

GCP レター

今回のテーマ 【治験における併用禁止薬】

第 57 号 2019 年 11 月 29 日発行

発行者

アドバイザリーボード

弦間昭彦¹⁾、小林広幸²⁾

長谷川直樹³⁾、鈴木千恵子⁴⁾

1) 日本医科大学

2) 東海大学医学部

3) 慶應義塾大学医学部

4) 浜松医科大学医学部附属病院
臨床研究センター

2種類以上の薬を一緒に使うと、互いに影響しあい、それぞれの薬の効果が弱くなったり、逆に効果が強くなったりし、健康に悪影響を及ぼすことがあり、多くの治験において併用禁止薬が規定されています。

今回は、治験における併用禁止薬、特に相互作用について見てゆきましょう。

併用禁止薬とは？

併用禁止薬とは、治験薬と一緒に使うこと（併用）を禁止されている薬のことです。

では、なぜ併用してはいけないのでしょうか？ 主に、次のことが考えられます。

(1) 被験者の安全性確保

薬物相互作用^{*}などにより、薬の効果が減弱されたり、あるいは、薬の効果が増強して、副作用が強くなってしまふなどの健康被害を回避するため。

(2) 治験データ（有効性・安全性評価）への影響回避

併用薬が対象疾患に対して治療効果を持つ薬（治験薬と同種同効薬）である場合、治験薬の効果を正しく判断することが難しくなるなど、治験薬の評価に影響を及ぼすことを回避するため。



併用禁止薬は、治験ごとに設定が異なります。また、併用禁止薬の種類を把握することに加え、併用禁止期間なども確認して下さい。治験薬投与期間中だけでなく、治験薬投与前や経過観察期間も含めて、禁止している場合があります。

併用禁止薬を使用してしまった場合……

その被験者が

- ・ 治験に参加できなくなる
- ・ 治験に関するデータが使用できなくなる

など、治験に参加していただいた被験者の好意を無駄にしてしまう可能性があります。



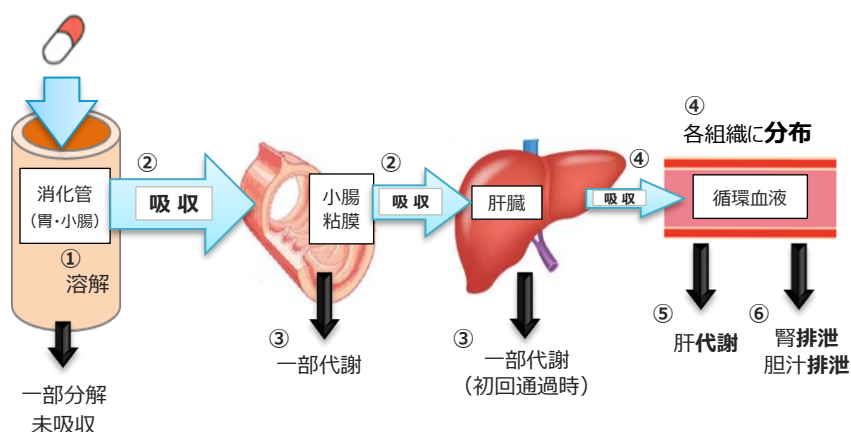
※ 薬物相互作用とは？

薬物相互作用とは、2種類以上の併用により、薬の作用が増強または減弱したり、副作用が生じることを言います。また、薬だけでなく、飲食物も薬の作用に影響を及ぼすことがあり、これも薬物相互作用の一種とされています。

薬物相互作用には、薬物動態学（PK: Pharmacokinetics）的相互作用と、薬力学（PD: Pharmacodynamics）的相互作用があります。

薬物動態学的相互作用とは？

薬は、体内に「吸収」され、「分布」し、「代謝」され、「排泄」されます。この過程を薬物動態（生体内での薬の動き）といいます。なお、内服した薬は、そのすべてが循環血液中に到達するとは限りません。（下図参照）



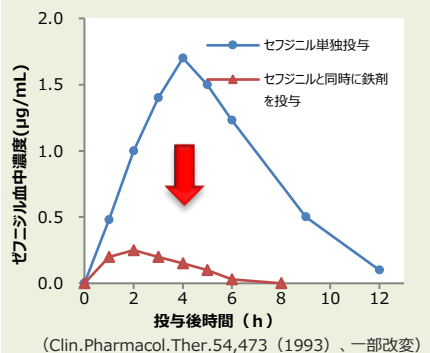
- ① 内服した薬は消化管で溶解されます。
溶解されない状態では、薬は吸収されません。
- ② 溶解された薬は、小腸粘膜を介して肝臓に運ばれます（吸収）。
- ③ 小腸粘膜から肝臓を初回通過する際に、一部代謝されます。これは、両部位に薬物代謝酵素が存在するためです。
- ④ 循環血液中に入り（吸収）、目的の臓器や部位に運ばれます（分布）。
- ⑤ 目的の臓器や部位に到達した薬物はそこで薬効を発揮します。そこで一定期間作用した後、肝臓へと送られ、薬物代謝酵素により、薬物を薬効のない分子へと化学的に変換され、排泄されやすいかたちに変えられます（代謝）。
- ⑥ 腎臓の動きにより尿中排泄され、また、胆汁により小腸に排泄されたものは、その後、大腸を通過し、便中に排出されます（排泄）。

薬あるいは活性代謝物の血中濃度や組織分布が変化することによりもたらされる相互作用を、薬物動態学的相互作用といいます。次頁では、薬物動態学的相互作用の例を紹介します。

《 薬物動態学的相互作用の例 》

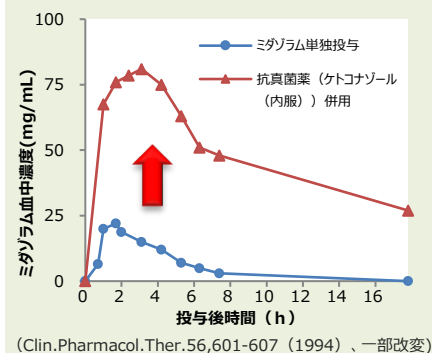
吸収が阻害されるケース

セフジニル（抗菌薬）を服用する際に、貧血の治療薬である鉄剤を併用すると、消化管での吸収が阻害されます。セフジニル単独投与の場合には、十分な血中濃度が得られますが、鉄剤を併用すると、セフジニルの血中濃度が非常に低くなり、薬効が消失します。



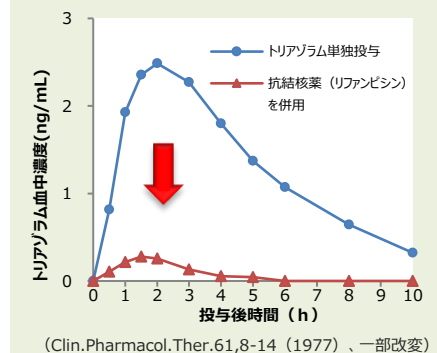
薬物代謝が阻害されるケース

ケトコナゾール（抗真菌薬）によって、薬物代謝酵素の働きが阻害されるため、ミタゾラム（麻酔薬）の代謝が低下し、血中濃度が上昇します。この場合、ミタゾラムの麻酔作用が増強され、有害な反応が起こります。場合によっては、呼吸抑制や心停止のおそれもあります。



薬物代謝が誘導されるケース

リファンピシン（結核治療薬）は、代謝酵素の誘導作用が強く、併用する薬の薬物代謝を亢進させ、薬効を減弱させます。例えば、トリアゾラム（睡眠導入薬）に、リファンピシンを併用すると、トリアゾラムの血中濃度が著しく低下し、睡眠作用を減弱させます。



《 グレープフルーツジュースでおこる薬物相互作用 》

グレープフルーツジュースは、様々な薬と相互作用を起こすことが知られています。特に有名なのは、血圧降下剤の作用を増強し、必要以上に血圧低下をさせることです。例として、血圧降下剤「カルブロック」の添付文書には、水ではなく、グレープフルーツジュースで摂取すると、血中濃度が上昇し、かつ、高い血中濃度が長時間維持されることがわかります。

5. グレープフルーツジュースとの相互作用⁶⁾

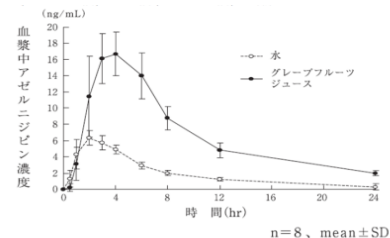
健康な成人男子8例(23~40歳)にカルブロック錠8mgをグレープフルーツジュースとともに単回経口投与したところ、水で服用した場合と比較してCmax及びAUCはそれぞれ2.5倍(1.6~3.2倍)、3.3倍(2.3~4.3倍)に増加した。



健康な成人男子にカルブロック錠8mgをグレープフルーツジュースで単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度

服用法	Cmax ^(B) (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^(B) (ng・hr/mL)
水	6.3 (5.6~7.0)	2.1 (1.8~2.4)	45.1 (39.0~52.0)
グレープフルーツジュース	15.7 ^(*) (12.8~19.2)	3.9 ^(*) (3.0~4.7)	147.9 ^(*) (120.6~181.4)

n=8、mean(95%信頼区間)、#1)p<0.01(分散分析)、注)幾何平均



薬学的相互作用とは？

薬学的相互作用とは、薬の血中濃度には関係がなく、同じあるいは逆の薬理作用をもつ薬を投与することにより、薬の作用が増強したり、減弱したりすることをいいます。例えば、ワルファリンとビタミンK製剤（ビタミンKを多く含む納豆や青汁、クロレラも同様）を併用することにより、ワルファリンの効果が減少し、血液が固まりやすくなる場合などが該当します。



併用禁止薬の確認

いままでの話で、併用禁止薬を誤って使用してしまうと、被験者の安全をおびやかしたり、治験のデータとして使用できなくなる可能性があることをご理解いただけたと思います。併用禁止薬の使用を防止するためには、以下の確認を徹底して下さい。

- 併用禁止薬を被験者が使用することがないように事前の措置を講じましょう
 - 処方前に併用禁止薬リストを確認
 - 治験参加カード使用などの啓発を通じて被験者に指導
 - 長期の治験の場合、被験者の常備薬（風邪薬や胃腸薬など）を確認

■ 被験者から併用薬剤情報を確実に入手しましょう

- 薬剤の種類と禁止期間を確認
- 他院・他科で処方される薬剤も同様に確認

→ 他院・他科の受診の際の主治医への連絡

- 被験者が他院・他科を受診する際には、治験参加中であることが他院・他科の主治医に伝わるようにしましょう
 - 受診当日：被験者自ら治験参加カードを提示
 - 受診を知ったら：他院・他科の主治医に治験参加を伝える文書及び診療情報提供を依頼する文書の作成
- 併用薬の情報収集の必要性について、被験者に十分な説明・指導を行うことが大切です
 - 治験参加時のみならず参加中の連絡も必要

(日本製薬工業協会の医療機関向けトレーニング資料「臨床研究コーディネーター業務に関するトレーニング」P19、20引用、一部改変)

アドバイザーボード運営事務局からのお知らせ

今回のGCPLetterはいかがでしたか。GCPLetterに対するご意見、ご指摘、ご感想などがございましたら、アドバイザーボード運営事務局までお寄せ願います。

アドバイザーボード運営事務局のメールアドレス：
ssi-advisory_board@j-smo.com



GCPLetterのバックナンバー：
<https://www.j-smo.com/advisoryboard/archive/>

【次回の発行予定】

日ごとに寒さが身にしみる頃となってまいりました。お身体にお気をつけください。

次回のGCPLetterは、新年号となり、2020年1月8日発行予定です。楽しみにして下さい。



医薬の進歩に、Human Valueを。

住所：東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング
TEL：03-6779-8160（代表）
URL：<https://www.j-smo.com/>

