薬物代謝酵素の誘導により引き起こされる薬物相互作用を考える

木村 真春, 大森 栄
Maharu KIMURA, Shigeru OHMORI

薬物代謝酵素誘導作用は、薬物の体内動態を変動させる大きな要因の一つであると同時に、毒性学的にみた活性代謝物の生成を促進することによる毒性の発現の可能性の増大を引き起こす要因とも考えられている。医薬品開発時における薬物代謝酵素、特にチトクローム P450 (以下 P450) の誘導作用の有無については、その安全性の観点から開発の早い時期に検討されるようになってきている。したがって現在は誘導作用の強い薬物が開発される可能性がきわめて低くなってきている。一方、近年では薬物相互作用が社会的にも問題となり、臨床的には相互作用の予測と回避を考慮しつつ薬物を併用していかなければならない。P450 の薬物相互作用の発現機序は代謝の阻害と誘導の2つに分けられる。ここで重要なことは、代謝阻害による相互作用は阻害作用を示す薬物/化合物が体内で共存することにより起こることである。したがってその薬物が、体内から消失またはほぼ消失した時点で相互作用も消失する。ところが、代謝酵素誘導による相互作用は薬物が体内から消失し、誘導作用を示さなくなった後に P450 の量が通常のレベルに戻るまでの間認められる。以上のことから、P450 の誘導による薬物相互作用は阻害による薬物相互作用よりも薬物が体内から消失した後の持続時間は長いと考えるべきである。

薬物代謝に重要な P450 分子種は CYP1A2, CYP2C (2C9, 2C18, 2C19), CYP2D6, CYP2E1, そして CYP3A (3A4, 3A5) である。この中で誘導についてみると、オメプラゾール、喫煙により誘導される CYP1A2 (オメプラゾールは CYP2C19 で代謝される), エタノール, イソニアジドにより誘導される CYP2E1, そしてフェノバルビタール, フェニトイン, リファンピシン, カルバマゼピン, フェニルブタゾンなどにより誘導される CYP3A がある¹⁾。CYP3A 酵素は多くの薬物を代謝する P450 分子種であり、本酵素の誘導によって引き起こされる相互作用は臨床で問題となる。TDM の対象となっているカルバマゼピンの場合には、代謝の自己誘導のために血中濃度が定常状態に達するまでに 2-3 週間かかる。特に誘導作用が強いものとしてリファンピシンがある。リファンピシンを服用することにより、

トリアゾラムの薬効は消失し²⁾, ジギタリス製剤の血中濃度が低下し半減期が減少することが知られている³⁾。また、臓器移植に際してシクロスポリンの効果が期待するより低く現われる可能性がある⁴⁾。これら P450 の誘導に起因すると考えられる薬物相互作用が発現した場合には、(1) 誘導作用が消失するまでの間、相互作用の危険にさらされる可能性があり、(2) 誘導作用を有する薬物の用量を変更することによる誘導作用の変化を予測できず、(3) 用量と誘導効果の関係がまったくわからないといっても過言ではない。それゆえ、誘導作用と作用/副作用発現を適切に予測し用量、用法を決定することを困難にしていることになる。以上のことから、P450 の誘導作用については古くから明らかであったが、薬物相互作用が社会的問題となってきた現在、医療薬学の観点から古くて新しい話題ともいえる。P450 を誘導する薬物は限られているものの、それらは薬物治療になくてはならないものがほとんどである。それゆえに、上述した3つの点については各々の薬物の適切な用量、用法の設定に関して、明確な情報を生み出して P450 の誘導作用を有する薬物の適正な使用法を示していかなければならない。

文 献

- 1) 千葉 寛: 最前線, チトクローム P450 を介した薬物相互作用. ファルマシア, **31**: 993-996, 1995
- 2) Villikka K. et al.: Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. *Clin. Pharm. Ther.*, **61**: 8-14, 1997
- 3) Gault H. et al.: Digoxin-rifampin interaction. *Clin. Pharm. Ther.*, **35**: 750-754, 1984
- 4) Harbert M. F. et al.: Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin. Pharm. Ther.*, **52**: 453-457, 1992

(千葉大学医学部附属病院薬剤部)