くの薬物において患者ごとに腎機能の程度に応じて投与量または投与期間が調節され、腎機能障害者に対してより安全で効率的な治療が行なわれることが期待される。

文 献

- 1) Lam YWF, Banerji S, Hatfield C, and Talbert L: Principals of drug administration in renal insufficiency. *Clin. Pharmacokinet.*, **32**: 30-57 (1997).
- 2) Gloff CA and Benet LZ: Differential effects of the degree of renal damage on p-aminohippuric acid and inulin clearances in rats. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **17**: 169-177 (1989).
- 3) St Peter WL, Redic-Kill KA, and Halstenson CE: Clinical pharmacokinetics of antibiotics in patients with impaired renal function. *Clin. Pharmacokinet.*, **22**: 169-210 (1992).
- 4) Talbert RL: Drug dosing in renal insufficiency. *J. Clin. Pharmacol.*, **34**: 99-110 (1994).
- 5) Karol MD, Machinist JM, and Cavanaugh JM: Lansoprazole pharmacokinetics in subjects with various degrees of kidney function. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**: 450-458 (1997).
- 6) Bazunga M, Tran HT, Kertland H, Chow MSS, and Masarella J: The effects of renal impairment on the pharmacokinetics of Zalcitabine. *J. Clin. Pharmacol.*, **38**: 28-33 (1998).

(ファルマシア・アップジョン株式会社 主任研究員)

蛋白結合を介した薬物相互作用を考える

田 端 滋
Shigeru TABATA

近年、薬物相互作用の重要性がよく認識されるようになり、臨床における薬剤併用時の安全性を確保するために、新薬開発時には薬物代謝酵素、血漿蛋白結合等における薬物相互作用の可能性に関する検討が必須になっている。ところで、臨床的に問題となる相互作用は薬物動態学的機序によるもののほとんどが薬物代謝酵素に関連しており、蛋白結合の置換が臨床の場で重篤な問題を引き起こす例は比較的少ないといわれている。たとえば、医薬品相互作用ハンドブック（平成7年度版）¹⁾に記載された臨床における薬物相互作用242件（含、機序不明）のうち薬物代謝酵素関連106件、蛋白結合関連は13件となっている。しかも蛋白結合における相互作用を単独の機序としているものはたった1件のみであ

り、その他の12件では相互作用の一因となっている可能性を示しているにすぎない。

蛋白結合置換に基づく薬物相互作用の臨床的影響については以前より見直しの議論がなされ、*in vitro*で置換現象が認められる薬物でも*in vivo*では必ずしも患者の薬物治療に重篤な影響を与えないと考えられるようになった²⁻⁵⁾。定常状態における非結合型血漿中濃度が蛋白結合率変動の影響を受けるのは高クリアランス薬物の場合であり、非結合型薬物のみが薬物作用に関与するとしたとき、低クリアランス薬物の場合には蛋白結合置換に基づく相互作用の臨床的影響が少ないとされている。ただし、この考えは定常状態にのみあてはまるものであり、一過性の変化を予測するものではなく注意が必要である⁶⁾。

以下に、高い蛋白結合性を有する薬物を併用時の薬物相互作用の機序を検討した最近の例を紹介する。

井上ら⁷⁾は、従来より蛋白結合の置換がその主要因とされてきたワーファリンとインドメタシンとの薬物相互作用の機序を見直し、臨床治療域の濃度範囲で生じるこれら2薬剤間の相互作用は蛋白結合の置換よりもむしろ薬物代謝酵素の競合による可能性を示した。すなわち、*in vitro*で高濃度のインドメタシンはワーファリンのアルブミンとの結合を置換するが臨床治療濃度域では影響せず、一方、ワーファリン7位水酸化酵素活性を競合的に阻害した。

また、Gumbhir-Shah ら⁸⁾は、プロモフェナック（50 mg×3回/日）およびフェニトイン（300 mg/日）を健康人に反復投与したときのそれぞれの薬物動態に対する相互作用を検討した。このときのフェニトインの薬物動態変化はわずかであった。一方、プロモフェナックの C_{max} 、AUC（ともに約40%の減少）、 $t_{1/2}$ （20%の減少）、 Cl_{po} （2倍に増加）および V_{dZ}/F （77%の増加）には明らかな影響が見られたが、非結合型分率（0.09-0.10%）の変動は認められず、この相互作用の機序としてフェニトインによるプロモフェナック代謝酵素誘導および組織結合特性変化に基づく V_{dZ}/F 増加の可能性が推定された。しかし、残念ながらその根拠は明確にされていない。

臨床における薬物相互作用をより正しく理解し予測するためには、併用される両薬物の薬物動態学的特徴をふまえて蛋白結合置換や代謝酵素阻害など個々の薬物動態学的要素における相互作用を臨床治療条件を考慮して検討し、薬理学的相互作用等の寄与も含めて総合的に評価しなければならない。

最後に、Loddick ら⁹⁾の報告を紹介したい。彼らは、脳障害時に内因性の IGF とその結合蛋白レベルがともに増加する事実に着目した。増大した結合型（不活性）IGF プールから蛋白結合置換を利用して非結合型 IGF を遊離させ、神経保護作用を発現させる試みをラットを用いて行った。置換に用いたのは、IGF 結合蛋白に高い親和性を有する ($K_i=0.3-3.9$ nM) が生物活性を持たない (IGF レセプターに対する $K_i>10,000$ nM) ヒト IGF-I のアナログ [(Leu^{24,59,60}, Ala³¹)hIGF-I] である。このアナログを脳虚血処置ラットの脳室内に投与したところ、同用量の hIGF-I 投与に匹敵する効果が得られた。さらに、血液脳関門を透過しうる低分子の IGF 結合蛋白に対する置換剤を見出すことができれば新しい治療法に結びつく可能性があり、内因性結合型 IGF プールの多い標的部位に特異的な作用発現が期待できる。本アプローチの興味深い点は、病態時におけるおそらく生体防御反応としての不活性型 IGF 増加と蛋白結合置換を結び付けたところにある。一方、臨床における蛋白結合置換に基づく薬物相互作用を考える際にも、病態時における生体の種々の変化を考慮に入れることが重要であろう。

文 献

1) 厚生省薬務局企画課（監修），医薬品相互作用ハンドブック

（平成7年度版），薬業時報社。

- 2) Sellers, E. M.: Plasma protein displacement interactions are rarely of clinical significance. *Pharmacology*, 18: 225-227 (1979).
- 3) McElnay, J. C. and D'Arcy, P. F.: Protein binding displacement interactions and their clinical importance. *Drugs*, 25: 495-513 (1983).
- 4) Svensson, C. K., Woodruff, M. N. and Lalka, D.: Influence of protein binding and use of unbound (free) drug concentrations. in Evance, W. E. *et al.* (ed.); "Applied Pharmacokinetics", Spokane, Applied Therapeutics, Inc., pp. 187-219 (1986).
- 5) Rolan, P. E.: Plasma protein binding displacement interactions — why are they still regarded as clinically important? *Br. J. Pharmacol.*, 37: 125-128 (1994).
- 6) 小田切優樹，末永綾香：薬物の血清タンパク結合に関する相互作用の基礎知識。月刊薬事，38: 519-526 (1996)。
- 7) 井上，他：ワーファリンとインドメタシンの薬物相互作用のメカニズム。日本薬学会第118年会講演要旨集4，1998，pp. 197。
- 8) Gumbhir-Shah, K., Cevallos, W. H., DeCleene, S. A. and Korth-Bradley, J. M.: Evaluation of Pharmacokinetic Interaction between bromfenac and phenytoin in healthy males. *J. Clin. Pharmacol.*, 37: 160-168 (1997).
- 9) Loddick, S. A., Liu, X. J., Lu, Z. X., Liu, C., Behan, D. P., Charmers, D. C., Foster, A. C., Vale, W. W., Ling, N., and De Souza, E. B.: Displacement of insulin-like growth factors from their binding proteins as a potential treatment for stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 95: 1894-1898 (1998).

（ヘキスト・マリオン・ルセル(株) 開発研究所）