薬物相互作用ガイドンスについて —市販後の立場から—

徳間 洋二

Guidance on Drug Interaction Studies: From the View Point of the Post Marketing

Yoji TOKUMA

Scientific Advisory Staff Group, Product Strategy Department, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka

Summary: Appropriate information on drug interactions is essential for the medical practitioner when attempting to reduce the number of serious adverse events and to promote the proper use of drugs. Drug interactions should be considered from the perspective both of drugs which cause interactions (interacting drug) and drugs for which effects are affected by the interaction (interacted drug). For interacting drug, it is necessary to evaluate *in vivo* inhibition potential for each cytochrome P450 isozyme, such as fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor, produce an increase in AUC values of >150% for CYP1A2 substrate. For interacted drug, it is desirable to estimate the fraction of total plasma clearance for each cytochrome P450 isozyme. In the case of zolpidem, the incomplete dependence of its clearance on CYP3A4 activity has clinical implications for susceptibility to metabolic inhibition. These information for interacting and interacted drugs is useful for concrete management, such as changing the dose and timing of administration.

Key words: Guidance, Drug interaction, Fluvoxamine, Zolpidem

はじめに

今回の薬物相互作用ガイドンス(案; 医薬審 569 号, 平成 12 年 4 月 13 日)の目的には, 「臨床における有害な薬物相互作用の発現する可能性の大きい医薬品の開発をできる限り避け, 医薬品開発の効率化に資するとともに, 適切な情報を臨床現場に提供することにより, 有害な薬物相互作用の減少と, 医薬品の適正使用の促進が期待される。」と記されており, ガイドンスが新医薬品開発の効率化のみならず医薬品の適正使用に役立つことをめざしている。最近, 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の一つであるうつ病および強迫性障害治療剤フルボキサミンおよびイミダゾピリジン構造を有する不眠症治療剤ゾルピデムを当社が発売し, 市販後の薬物相互作用に関する情報を医療関係者に提供, 収集する機会を得たので, その経験に基づき今回のガイドンスに触れ, それらの情報提供の問題点についても述べる。

市販後情報提供に必要な薬物相互作用データ

1. 相互作用発現薬

まず最初に相互作用を引き起こす薬物すなわち相互作

用発現薬として必要なデータとして, フルボキサミンを例として述べる。フルボキサミンはベルギーのソルベ社が開発し, 欧州では 1985 年, 米国では 1994 年に抗うつ薬 and/or 強迫性障害治療薬として発売され, 多くの臨床経験があり, さらに SSRI の先行品であるフルオキセチン, パロキセチン等がチトクロム P450 (CYP) に強い阻害作用を持つことから, フルボキサミンにおいても *in vitro* はもとより *in vivo* においても多くの薬物相互作用に関する文献等が発表されている。それらの結果より **Table I** に示すように, CYP に対する *in vivo* 阻害強度のデータが Preskorn によりまとめられている¹⁾。フルボキサミンは *in vivo* において CYP1A2, 2C19 を強く阻害し, CYP3A4 を中程度に阻害することから, 添付文書の相互作用の項目にはそれらの CYP 分子種により代謝される薬物との併用禁忌および併用注意が記載されている。

たとえば, キサンチン系気管支拡張剤テオフィリンは主に CYP1A2 で代謝されることが知られており, 健常男性を対象にフルボキサミンがテオフィリンの薬物動態に与える影響について検討されている²⁾。その結果, フルボキサミンを併用した群では, 併用していない群に比

Table I *In vivo* inhibition potential for cytochrome P450 of selective serotonin reuptake inhibitors¹⁾

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Fluvoxamine	‡	?	‡	—	‡
Floxedine	Unlikely	?	‡	‡	+
Paroxetine	Unlikely	—	No data	‡	Unlikely
Sertraline	Unlikely	—	—	+	Unlikely

‡ : >×2.5 in AUC, † : ×1.5–2.0 in AUC, + : ×1.2–1.5 in AUC, — : <×1.2 in AUC
? : Contradictory *in vitro* or *in vivo* data available.
Unlikely: Based on *in vitro* studies, unlikely to have a clinically meaningful effect.

Table II Formation of zolpidem metabolites by expressed human cytochrome P450s contained in microsomes from cDNA-transfected lymphoblastoid cells⁷⁾

CYP	RA* ¹ (%)	V _{max} /K _m (nL min ⁻¹ (pmol CYP) ⁻¹)			Contribution* ² (%)
		M-III	M-IV	M-XI	
3A4	47.3	28.2	3.6	3.9	61
2C9	22.3	26.0	1.7	—	22
2D6	2.5	9.0	19.3	—	2.5
1A2	20.7	16.7	1.6	—	14
2C19	7.3	1.7	—	—	0.5

*¹: RA represents the immunologically determined relative abundance, normalized to 100%.
*²: Contribution to net intrinsic clearance.

べ、経口クリアランスは 80mL/min から 24mL/min へと 30%に減少した。これらの結果に基づき添付文書には、「テオフィリンのクリアランスを 1/3 に低下させることがあるので、テオフィリンの用量を 1/3 に減量するなど、注意して投与すること。」と用量調整の具体的数字を記載している。しかし、他の併用薬に関しては用量調整の具体的数字は記載されていない。たとえば、ベンゾジアゼピン系マイナートランキライザーであり、主に CYP3A4 で代謝されるアルプラゾラムに関しても、健常男性を対象にフルボキサミンがアルプラゾラムの薬物動態に与える影響について検討されている³⁾。その結果、フルボキサミンを併用した群では、併用してない群に比べ、経口クリアランスは 3.97 L/hr から 2.03L/hr へと約 50%減少し、半減期は 20 hr から 34 hr に延長した。また、血中濃度の増加に伴い、精神運動機能は有意に延長した。添付文書には「これらの薬剤の血中濃度を上昇させることがあるので、これらの薬剤の用量を減量するなど、注意して投与すること」とのみ記載されている。一方、欧米の医者が多くが繁用している Physicians' Desk Reference には発現機序、上記試験結果およびその結果に基づきフルボキサミンを併用する場合、アルプラゾラムの初期投与量を通常の半分とし、慎重に用量を調整すべきであると記載されている⁴⁾。このように、ガイドンスにも記載されているように、「併用注意」の記載においては併用される被相互作用薬の用量や投与時間の変更に関して具体的基準を示すことが望まれる。

2. 被相互作用薬

相互作用を受ける薬物すなわち被相互作用薬に必要なデータとしてゾルピデムとトリアゾラムを例として説明する。ゾルピデムは消失半減期が約 2 hr であり、トリアゾラムと同様に短時間型睡眠薬に分類されており、バイオアベイラビリティは約 70%である^{5,6)}。ヒトにおけるゾルピデムの主代謝経路は、フェニル基上のメチル基が水酸化されて M-III となり、さらに酸化されてカルボン酸の M-I への経路であり、その他には、イミダゾピリジン環上のメチル基が水酸化されて M-IV となり、さらに酸化されてカルボン酸の M-II への経路が考えられる (Fig. 1)⁶⁾。M-I は尿および糞中に 52%, M-II は 12%排泄され、未変化のゾルピデムは 1%以下である^{5,6)}。ゾルピデムの代謝に関与する酵素については、cDNA 発現ヒト CYP を用いて、各代謝物への各酵素の代謝活性とその存在比率から、ゾルピデムの肝固有クリアランスに対する各酵素の寄与率は CYP3A4 が 61%, CYP2C9 が 22%, CYP1A2 が 14%, CYP2D6 および CYP2C19 は 3%以下と推定された⁷⁾ (Table II)。すなわち、ゾルピデムは主に CYP3A4 で代謝され、その関与は約 60%であり、その他に複数の CYP 分子種が関与していることが判明した。

CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールがゾルピデムおよびトリアゾラムの薬物動態に及ぼす影響について健常成人を対象として検討されている^{8,9)}。両試験のケトコナゾール服薬条件はほぼ同じであるのに、ト

Fig. 1 Metabolic pathways of zolpidem

Fig. 2 Contrasting effects of ketoconazole coadministration on the single dose pharmacokinetics of oral zolpidem and oral triazolam in healthy subjects⁸⁾

Note that the magnitude of the interaction is much greater with triazolam, a pure cytochrome P450 (CYP) 3A4 substrate, in comparison to that with zolpidem, the biotransformation of which is mediated by multiple CYPs.

リアゾラムを服薬した試験においては、ケトコナゾールを併用した群では、併用していない群に比べ AUC は 6.8 ng.hr/mL から 62.3 ng.hr/mL へ 9.2 倍も上昇したのに、ゾルピデムを服薬した試験においては AUC は 254 ng.hr/mL か 424 ng.hr/mL へ 1.7 倍しか上昇しなかった (Fig. 2)。これらはケトコナゾール服薬条件がほぼ同

じ別試験の比較であったが、ケトコナゾールと同様に CYP3A4 の強力な阻害剤であるリトナビルがゾルピデムおよびトリアゾラムの薬物動態に及ぼす影響について、同一健康男性を対象として検討されている¹⁰⁾。トリアゾラム服薬群においては、ケトコナゾールを併用した群では併用していない群に比べ、AUC は 5.1 ng.hr/mL

Fig. 3 Fraction of total plasma clearance for each cytochrome P450 isozyme
 f_{metab} : fraction metabolized, f_{renal} : fraction renally cleared.

から 104 ng.hr/mL へ 20 倍も上昇したのに、ゾルピデム服薬群においては AUC は 174 ng.hr/mL から 222 ng.hr/mL へ 1.3 倍しか上昇しなかった。

以上の結果より、ヒトにおいて複数の CYP 分子種により代謝されるゾルピデムは、単一の分子種により代謝されるトリアゾラムのような薬物に比べて併用薬による相互作用を受けがたいことが判明した。このように被相互作用薬に必要なデータとしては、代謝に関与する酵素の分子種を決めるだけではなく、できるだけそれらの寄与率を推定しうるデータも必要である。ゾルピデムおよびトリアゾラムの場合には薬物の消失に代謝酵素のみが関与していたが、一般的には Fig. 3 に示すように、全身クリアランスに占める各 CYP 分子種の寄与率が推定できるように、代謝分率 (f_{metab}) および腎排泄分率 (f_{renal}) 等の基本的な薬物動態パラメータも必要である。さらに CYP3A4 で代謝される薬物においては、小腸での初回通過率も併用薬による相互作用の受け易さを推定するのに必要である。

薬物相互作用に関する情報提供の問題点

フルボキサミンの場合、上で述べたように薬物相互作用に関する情報は比較的豊富であり、フルボキサミンと相互作用を直接調べられていない薬物との併用に関して、Table I に示したデータと被相互作用薬に関与する薬物代謝酵素をはじめとする薬物動態データを利用することにより、フルボキサミンが被相互作用薬の薬物動態に与える影響についてもある程度予測し、適正使用に有用な情報を提供することができた。Bertz らは米国で広く処方されている 315 種類の薬物について、全身クリアランスに占める各 CYP 分子種の寄与率が推定できるように関与する薬物代謝酵素および薬物動態データ等をまとめており¹¹⁾、そのデータベースおよび最新のデータに関してはインターネット上の PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) を用いた MEDLINE

検索を利用することにより、フルボキサミンが被相互作用薬の薬物動態に与える影響の予測に役立った。しかし、日本でのみ発売されている被相互作用薬について、それらが関与する薬物代謝酵素に関する情報のみならず基本的な薬物動態データすらも不足しており、予測しえないことが多かった。

おわりに

フルボキサミンは既に欧米で発売され、多くの臨床経験があったために、我々は今回の発売時には経験しなかったが、日本で最初に発売される薬物においては、医療現場等から提供される副作用情報を注意深く読み、発売前には見い出すことのできなかった相互作用の可能性を積極的に検索し、もし、見つかったときには迅速な対応が必要と考える。

「薬物相互作用ガイドランス」および「臨床薬物動態試験ガイドランス」により、新たに発売される薬物の市販後情報提供に必要なデータは整備されると思われるが、上で述べたように日本でのみ発売されている既存薬に関与する薬物代謝酵素および基礎的薬物動態データに関する情報が不足しており、適正使用のための情報提供としては片手落ちであり、それらのデータの整備も必要だと思われる。

文 献

- 1) Preskorn S. H.: Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors—An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet.*, **32**[Suppl. 1]: 1–21 (1997).
- 2) Rasmussen B. B., Jeppesen U., Gaist D., Brosen K.: Griseofulvin and fluvoxamine interactions with the metabolism of theophylline. *Ther. Drug Monit.*, **19**: 56–62 (1997).
- 3) Fleishaker J. C., Hulst L. K.: A pharmacokinetic and phar-

- macodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **46**: 35–39 (1994).
- 4) PDR, XANAX™: In *Physicians' Desk Reference*, Ed. 54, Montvale, NJ, Medical Economic Company, Inc. (2000), pp2492–2496.
 - 5) Salviä P., Costa J.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. *Clin. Pharmacokinet.*, **29**: 142–153 (1995).
 - 6) Thénôt J. P., Hermann P., Durand A., Burke J. T., Allen J., Garrigou D., Vajta S., Albin H., Thébault J. J., Olive G., Warrington S. J.: Pharmacokinetics and metabolism of zolpidem in various animal species and in humans. in Sauvanet J. P. et al. (ed.): *Imidazopyridines in sleep disorders*. Raven Press, New York, NY, 1988, pp. 139–153.
 - 7) Von Moltke L. L., Greenblatt D. J., Granada B. W., Duan S. X., Grassi J. M., Venkatarishnan K., Harmatz J. S., Shader R. I.: Zolpidem metabolism *in vitro*—responsible cytochromes, chemical inhibitors, and *in vivo* correlations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **48**: 89–97 (1999).
 - 8) Greenblatt D. J., Von Moltke L. L., Harmatz J. S., Mertzainis P., Graf J. A., Durol A. L. B., Counihan M., Rothschechter B., Shader R. I.: Kinetic and dynamic interaction study of zolpidem with ketoconazole, itraconazole, and fluconazole. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**: 661–671 (1998).
 - 9) Von Moltke L. L., Greenblatt D. J., Harmatz J. S., Duan S. X., Harrel L. M., Cotreau-Bibbo M. M., Pritchard G. A., Wright C. E., Shader R. I.: Triazolam biotransformation by human liver microsomes *in vitro*—Effects of metabolic inhibitors and clinical confirmation of a predicted interaction with ketoconazole. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **276**: 370–379 (1996).
 - 10) Greenblatt D. J., Von Moltke L. L., Harmatz J. S., Durol A. L. B., Daily J. P., Graf J. A., Mertzains P., Hoffman J. L. and Shader R. I.: Differential Impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, **24**: 129–136 (2000).
 - 11) Bertz R. J. and Granneman G. R.: Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin. Pharmacokinet.*, **32**, 210–258 (1997).