クリアランス理論に基づいた医薬品情報の評価と提供に関する研究

大野能之*

東京大学医学部附属病院薬剤部

Application of Clearance Theory to the Evaluation and Provision of Drug Information on Renal Dysfunction and Drug-drug Interactions

Yoshiyuki Ohno*

Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

[Received December 5, 2012]
[Accepted January 28, 2013]

Renal dysfunction and drug-drug interactions (DDIs) can affect the clearance of various drugs from the body; however, these effects are difficult to sufficiently evaluate in clinical studies. This article outlines our recent approaches to improve the method of evaluating and providing the drug information on the effects of renal dysfunction and DDIs. These approaches aim to optimize the drug regimens of patients with renal dysfunction and to improve the management of DDIs. The renal excretion ratio (RR) is required to predict alterations in drug clearance in patients with renal dysfunction. However, the estimation of RR requires pharmacokinetic information that is not always provided in the Japanese drug package inserts or interview forms.

A systematic approach to predict changes in drug clearance due to DDIs of the cytochrome p450 (CYP) is described. Uniquely, this method uses a small number of parameters, which are only obtained by *in vivo* DDI studies, i.e., the contribution ratio of CYPs to oral clearance of substrates (CR), the inhibition ratio of inhibitors (IR) or the increase in clearance by induction (IC). Changes in oral clearance for any combination of drugs can be predicted once these parameters have been calculated for each drug. These predictions were used to construct a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) to evaluate the clinical risk of DDIs in daily therapy.

Key words — drug information, clearance theory, renal dysfunction, drug interaction, prediction, CYP

はじめに

薬物クリアランスの変動は、時に重大な臨床的帰結を引き起こす。腎障害や薬物相互作用は薬物クリアランスの変動要因として特に重要である。

腎機能が低下した患者への薬物投与設計は薬剤師が特に責任を持って情報提供しなくてはならない分野の1つであろう。薬剤の添付文書の使用上の注意において、腎障害患者に対しての何らかの注意喚起がなされている場合も多いが、その根拠や対処方法の記載が明確でない場合が少なくない。そのような場合でも、具体的にどのように対

応するかを適切に評価・判断できることが重要である。一般に薬物の消失経路は肝臓での代謝のほか、腎臓から直接排泄される寄与が大きい。従って、腎機能低下患者への薬物投与を考える際には、その薬物（あるいは薬理活性のある代謝物）の生体内からの消失における腎排泄の寄与率（RR）を評価することが重要である。このRRの寄与が大きい薬物ほど、腎機能低下時には消失され難くなり、体内への蓄積傾向が生じて一般に副作用のリスクが高くなるため、腎機能に応じた適正な投与設計を考慮しなくてはならない。

薬物相互作用は併用薬の臨床効果の増強又は減

* 東京都文京区本郷7-3-1

弱、副作用の増強、新しい副作用の出現などを生じさせ、実際に多くの患者がその被害に遭っている。¹⁾ また、医薬品の中には、このような CYP に関連した重篤な相互作用が原因で販売中止となった薬剤が少なくない。²⁾ 一方で、相互作用を引き起こすことが知られていても、治療上の有用性が高く処方機会の多い薬剤も存在する。例えば、アゾール系抗真菌薬は主要な薬物代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するが、有用な薬剤として広く認識されている。このような薬剤では、一定の薬物相互作用は不可避であり、併用薬が必要な場合にはコントロールしやすい薬剤を選択し、またその用量を調節する必要がある。そのためには、医療従事者には相互作用に関する多数の薬剤の網羅的かつ定量的な情報が提供されなくてはならない。薬物相互作用の約 40% が代謝部位での相互作用であり、その 90% 以上が CYP を介した機序と言われることから、特に CYP を介した相互作用の程度には十分な注意が必要とされる。³⁾ しかしながら、極めて多くの薬物が CYP により代謝されるため、その組み合わせで生じる薬物相互作用の組み合わせの数は莫大なものとなり、添付文書上で全ての組み合わせを網羅して記載することは事実上不可能である。従って記載が不十分な点は補って推測しなくてはならないことも多い。そのために、多数の相互作用の専門書籍などが相互作用情報の確認や評価を行うために臨床現場で活用されており、大変有用ではあるが、それらの情報でさえ、臨床試験で検証されていない組み合わせの相互作用の収載は乏しいのが現状である。⁴⁾ 従って、多くの薬物間相互作用の程度を予測し、その重要度を評価して情報提供することは決して容易ではないが、医薬品の適正使用の観点から薬剤師の果たすべき重要な役割であると言える。

以上のことから、本総説では、腎障害時の薬物投与設計や薬物相互作用のマネジメントのために必要な医薬品情報の評価と提供の在りかたを提言すべく筆者らが行った研究成果について紹介する。

腎障害時のクリアランス変動を評価するための情報に関する研究

腎機能低下患者で薬物の用量用法を調整するためには、薬物の腎排泄寄与率 (RR) を知る必要がある。RR は薬物の生体内からの消失における腎臓の寄与率と定義され、式 (1) で求められる。

$$RR = \frac{CL_r}{CL_{tot}} \quad (1)$$

ここで、 CL_r は腎クリアランス、 CL_{tot} は全身クリアランスを表す。

一般に、腎臓から消失する薬物は尿中に排泄される。従って、RR は投与した薬物の全身循環からの尿中への排泄率に等しく、式 (2) でも求めることができる。ただし、腎で分解され消失する薬物は当てはまらない。

$$RR = \frac{f_e}{F} \quad (2)$$

ここで、 f_e は投与量に対する薬物の未変化体 (あるいは薬理活性体) としての尿中排泄率、 F は薬物のバイオアベイラビリティである。この式により腎排泄寄与率を求める際には表 1 に示す注意が必要である。

尿中排泄率のデータを調べる際に、添付文書や IF に記載されている「尿中 (総) 排泄率」「尿中 (総) 回収率」「腎排泄率」などの値が、上式 (2) の f_e に相当するかどうか注意が必要である。例えば、放射活性による測定である場合、その排泄率 (あるいは回収率) は未変化体以外 (すなわち肝代謝による代謝物など) も含まれている。従って、薬物がほとんど代謝を受けないことがわかっている場合を除き、放射活性による測定である場合は、

表 1 腎排泄寄与率を評価する際の注意点

- ・代謝物を含む放射活性による値ではなく、未変化体の尿中排泄率を評価する
- ・腎臓から排泄される代謝物にも薬効や毒性がある場合は別途考慮する
- ・生体内からの排泄を終了するまでの十分な時間をとっている排泄率のデータを使う
- ・経口薬の場合はバイオアベイラビリティのデータを確認する

尿中の薬効あるいは副作用の原因物質を分離定量した排泄率を評価対象とする必要がある。例えば、トリアゾラム錠の添付文書の薬物動態の項には「排泄パターンは尿中排泄型であり、総排泄率は尿中 82%, 糞便中 8%である。」と記載されているが、この尿中の排泄率は ^{14}C ラベル体の放射活性としての値である。トリアゾラムは主薬理活性体である未変化体としてはほとんど尿中に排泄されないため、 f_e はほぼ 0 であり、RR もほぼ 0 となる。

また、記載されている「尿中排泄率」などが、生体内からの排泄を終了するまでの十分な時間をとって観察された値かどうか重要である。例えば、ACE 阻害剤であるペリンドプリルエルブミン錠の添付文書の薬物動態の排泄の項には、投与後 24 時間までに尿中に排泄されるペリンドプリラート（活性代謝物）は 3~10% と記載されている。この値とペリンドプリラートの F（22%）から算出される RR は 14~45% となる。しかし、ペリンドプリラートの血漿中濃度半減期は 50~100 時間以上もあり、投与後 24 時間では完全に排泄されている状態とは考え難い。すなわち、この場合は尿中排泄率を過小に見積もっている可能性が高い。実際、重篤な腎障害患者に投与した場合のペリンドプリラートの血中濃度 AUC は正常腎機能患者の 10 倍以上にも上昇し、従ってペリンドプリラートの実際の腎排泄寄与率はかなり高く、90% 程度に及ぶと推測される。

さらに、上式（2）の示すように経口薬の場合には、F の情報は腎排泄寄与率の評価のために必要不可欠である。例えば、アテノロールの添付文書の薬物動態の項の「排泄」のところには、「尿中、糞中から投与量のそれぞれ約 50% が回収されたが、その約 90% は未変化体であった。」と記載がある。F が 100% であれば、RR は $50\% \times 90\%$ で 45% となるが、「吸収」のところを見ると「約 50% が消化管から吸収された。肝臓で初回通過効果を受けずに体循環に入る。」と記載されていることから、アテノロールの F は約 50% であり、上式（2）より RR は $50\% \times 90\% \div 50\%$ で 90% となる。

筆者らは、約 500 剤の経口薬の添付文書と IF について、尿中排泄率やバイオアベイラビリティの記載状況について調査しており、その結果を表

表 2 添付文書とインタビューフォームの尿中排泄率、バイオアベイラビリティ、代謝物の薬理活性の記載⁶⁾

n	添付文書 504	インタビューフォーム 497
尿中排泄率		
定量的記載 [†]	146 (29.0%)	243 (48.9%)
定性的記載 [‡]	74 (14.7%)	86 (17.3%)
不明確	133 (26.4%)	91 (18.3%)
未記載	151 (29.9%)	77 (15.5%)
バイオアベイラビリティ		
記載あり	29 (5.8%)	152 (30.6%)
記載なし	475 (94.2%)	345 (69.4%)
代謝物の薬理活性		
記載あり	100 (19.8%)	272 (54.3%)
記載なし	404 (81.2%)	225 (45.7%)

* 記載薬物数と全体に対する記載率を示した。

[†] 定量的記載例：未変化体として、投与量の約 78% が 24 時間以内に尿中に排泄された。

[‡] 定性的記載例：ほとんどが尿中に排泄された；尿中にはほとんど排泄されなかった。

2 に示した。⁶⁾ 添付文書および IF における尿中排泄率に関する記載率はそれぞれ 70.0%, 84.5% と高かったが、未変化体か代謝物かなどのその定量内容が明確に記載されているものは、それぞれ 43.7%, 66.2% であり、さらにそれらの排泄率を具体的な数値で定量的に記載しているものは、それぞれ 29.0%, 48.9% にすぎなかった。また、代謝物の活性に関する記載率はそれぞれ 19.8%, 54.3% と低く、バイオアベイラビリティに関する記載率はそれぞれ 5.7%, 30.6% と極めて低かった。さらに、添付文書および IF のいずれにも尿中排泄率の内訳に関する記載がない薬剤は 33% あったが、そのうち 38.7% の薬剤は Physicians' Desk Reference（米国添付文書集）か Martindale（海外の医薬品集）には記載があった。現在の添付文書および IF における体内動態情報は腎排泄寄与率評価のためには決して十分ではなく、改善が必要と考えられる。そのために、現状では添付文書および IF だけではなく、成書や文献情報も参照する必要がある。なお、2008 年 6 月以降に承認された薬剤の IF に関しては、新しい記載要領（医薬品インタビューフォーム記載要領 2008）に準じて医薬品医療機器情報提供ホームページからも確認することが可能となった。本報告が参考にさ

れたこともあり、薬物動態の項目も充実化され、本項で述べた腎排泄の寄与を評価するための有用な情報源となることが期待される。

CYP3A4 の阻害による 薬物間相互作用の網羅的予測

これまでに、薬物動態の変化を伴う薬物相互作用については、個別の薬剤の組み合わせについて *in vitro* の代謝活性変化に基づいて *in vivo* のクリアランスの変化を予測する研究が盛んに行われてきた。⁷⁻⁹⁾ このような研究は、開発中の新薬のリスクを評価するとの観点から多くの実績を挙げてきたが、一方で、現在市場において使われる薬は数百種類に及ぶことを考慮すると、この方法論では膨大な数の *in vitro* 実験が必要となり現実的ではない。たとえこれをロボット化等の技術で実施したとしても、*in vitro* からの予測は大きく外れる場合があるので、その成果の臨床における利用には危険が伴う。そこで筆者らは、比較的入手しやすい臨床の相互作用試験における薬物動態変化の少数の情報から、代謝阻害剤の阻害の強さと基質薬の阻害の受けやすさを解析し、その情報を基に非常に多くの組み合わせについて薬物間相互作用を網羅的に予測する方法論を提案した。^{10, 11)}

ヒトの薬物代謝酵素のなかで CYP は大半の薬物の代謝に関与するが、そのなかでも最も重要な働きを行っているのは、肝臓および小腸の両方に発現する CYP3A4 である。CYP3A4 は約 50% の薬物の代謝に関与するとされ、²⁾ 従って CYP3A4 を介する相互作用を十分に予測しておくことは、臨床的に極めて重要である。具体的には、アゾール系抗真菌薬、¹²⁾ マクロライド系抗菌薬、¹³⁾ 抗 HIV 薬¹⁴⁾ などは強く CYP3A4 を阻害する薬剤が知られており、臨床的にも明らかな相互作用が認められている。筆者らは CYP3A4 の阻害による基質薬の血中濃度 AUC の上昇について網羅的に精度良く予測するために、*in vivo* における基質薬の CYP3A4 のクリアランスの寄与率 (CR_{CYP3A4}) と阻害薬の CYP3A4 の阻害率 (IR_{CYP3A4}) の 2 つのパラメータを定義し、その値を *in vitro* 実験からではなく、*in vivo* の臨床試験から求めた。¹⁰⁾

CYP3A4 の阻害による相互作用について、競合阻害や不可逆阻害など、多くの機構を内包する薬物間相互作用の程度を単純化して示す方法を考察し、阻害薬の併用による経口投与時の基質薬の血中濃度曲線下面積 (AUC) の変化率 (AUCR) を式 (3) で表した。

$$AUCR = 1 / (1 - CR_{CYP3A4} \cdot IR_{CYP3A4}) \quad (3)$$

この式から、CR および IR の値が定まれば、どのような組合せの相互作用も AUC の上昇率が推定できる。また、同じ式によって、AUC の変化率から CR あるいは IR を算出することも可能である。イトラコナゾールなどの CYP3A4 の典型的な阻害薬との相互作用による各基質薬の AUC の変化率をこの式に当てはめ、各基質薬の CR_{CYP3A4} を算出した。同様にミダゾラムなどの CYP3A4 の典型的な基質薬との相互作用試験の結果から IR_{CYP3A4} を算出した。算出した CR_{CYP3A4} と IR_{CYP3A4} を用いて、ほかの多くの併用による基質薬の血中濃度の変化の程度を網羅的に予測した。

収集した 78 文献から 113 の相互作用試験の報告を抽出し、そのうち 53 の相互作用試験から式 (3) を利用して基質薬 14 剤の CR_{CYP3A4} と阻害薬 18 剤の IR_{CYP3A4} を算出した。これらのパラメータを用いて、251 種類の組み合わせの相互作用の予測が可能であり、そのうち 60 の相互作用について予測値と実際の AUC 変化率との関係を検証したところ、57 試験 (95%) で報告値の 50~200% の範囲で一致した (図 1)。こうして得られた CR および IR の値から、網羅的に相互作用による AUC 増加の予測が可能であった (図 2)。

本研究において、CYP3A4 の阻害による薬物間相互作用の AUC 増加率を網羅的に予測する方法を構築でき、その精度は良好であった。そして、本手法は情報の乏しい組み合わせの薬物間相互作用について臨床的重要度を推定するために有用であると考えられる。

なお、小腸の寄与を考慮したモデルを用いて小腸抽出率 (E_g) を無作為に変動させて算出した AUC 上昇率に比べ、その寄与を考慮しないモデルでは AUC 上昇率を過大評価する傾向が認められた。しかし、 E_g を 0.6 以下に制限する、あるい

図1 CYP3A4の阻害の相互作用によるAUC変化比の計算値と報告値の関係¹⁰⁾
丸印とひげ棒は平均値とSDを示す。破線は値の範囲を示す。SDあるいは範囲の情報がない場合の平均値は四角印で示した。点線および実線はそれぞれ計算値の50~200%と67~150%の範囲を示す。

図2 CYP3A4の阻害による薬物間相互作用の網羅的予測¹⁰⁾

▽: CR_{CYP3A4}あるいはIR_{CYP3A4}の算出に用いた相互作用
▼: 予測精度の検証に用いた相互作用

は肝臓と小腸の阻害率に中程度の相関 ($r = 0.6$) を持たせることにより、過大評価はほとんどなくなった。以上より、小腸の代謝の寄与がある場合も、阻害は肝で起こると仮定したモデルで実用的には予測精度に大きな問題はないと考えられた。¹⁵⁾

また、競合阻害あるいは非競合阻害に基づく場

合、肝クリアランスに対する阻害薬の時間平均の見かけの阻害率 (IR) と *in vitro* K_i との関係は式 (4) で表すことができる。

$$IR = \frac{[I_{app}]}{[I_{app}] + K_i} \quad (4)$$

$[I_{app}]$ は肝臓内の時間平均の遊離阻害薬濃度を

表す。従って、 $[I_{app}] / K_i$ と IR の関係は式 (5) で表すことができる。

$$\frac{[I_{app}]}{K_i} = \frac{IR}{1 - IR} \quad (5)$$

従って、*in vitro* K_i からの相互作用の予測と *in vivo* の報告値の関係を検証するために、CYP3A4 の阻害薬の $[I_{app}] / K_i$ と $IR/(1-IR)$ の関係を検討した。 K_i は文献報告から収集し、 $[I_{app}]$ は Ito らの報告⁸⁾ より引用した A) 時間平均の血中非結合型薬物濃度 ($I_{sys, u}$), B) 時間平均の血中総薬物濃度 (I_{sys}), C) 最大総血中薬物濃度 ($I_{sys, max}$), D) 最大門脈中非結合型薬物濃度 ($I_{pv, u}$), E) 最大門脈中総薬物濃度 (I_{pv}) の 5 種類の濃度について検討した。¹⁶⁾ さらに、薬物動態学的情報を用いない場合の *in vitro-in vivo* の関係を検討するために、 $dose/K_i$ と $IR/(1 - IR)$ との関係も検討した。¹⁶⁾

ここで薬物濃度 I_{app} をどのように推定するか、との点が重要な問題となるが、理論的には CYP の代謝阻害による相互作用の場合、肝臓実質細胞中の平均遊離薬物濃度を用いるべきである。しかし、

血中濃度の情報はあっても、ヒトの肝臓中濃度の実測データはないのが普通である。そのために、通常は肝臓中への受動輸送を仮定して血中遊離薬物濃度が良く用いられる。しかし、Ito らの研究⁸⁾ を始め、幾つかの研究では、血中遊離薬物濃度を用いると相互作用を過小予測すると報告されている。実際に今回の検討でも、Ito らの報告で比較的良好な相関が認められている最大門脈中総薬物濃度 (I_{pv}) を用いた場合に良好な相関が認められた (図 3)。その誤差の大きさは概ね 5 倍程度であった。一方、ほかの薬物濃度が代用された場合には、*in vivo* の相互作用の程度を過小評価してしまい、その誤差の大きさは数倍から数百倍であった。 I_{pv} は循環血中薬物濃度に消化管からの吸収分を加えた濃度のピーク値であり、かつ蛋白結合を無視したものである。従って理論的には明らかな過剰評価である。

I_{pv} は薬物の吸収速度に強く依存し、そのために用量に強く支配されることを考慮して、 $dose/K_i$ を I_m/K_i の代わりに用いて解析を行ったところ、 I_{pv} の場合と同様に良好な相関が得られた (図 3)。

図 3 CYP3A4 の代謝阻害率 (IR) と *in vitro* 代謝実験で得られる代謝阻害定数 (K_i) との関係¹⁶⁾

$I_{sys, u}$: 時間平均の血中非結合型薬物濃度, I_{sys} : 時間平均の血中総薬物濃度, $I_{sys, max}$: 最大総血中薬物濃度, $I_{pv, u}$: 最大門脈中非結合型薬物濃度, I_{pv} : 最大門脈中総薬物濃度, Dose : 投与量

今回、遊離薬物濃度ではなく Ipv で比較的良好な相関が認められ、さらに血中濃度を無視して dose/Ki によってもこれに匹敵する結果となった原因としては、薬物の肝細胞内への蓄積、代謝物の阻害への寄与、不可逆阻害など多くの要因が考えられる。しかし、情報が不足するためにそれを特定することは困難であった。dose/Ki の単位は容積であるので、基質薬の血中濃度を 2 倍上昇させるみかけの分布容積の中央値は約 20 L であると計算される。すなわち、阻害薬の 1 日用量を 20 L (2 ~ 200 L 位の範囲の誤差は考えられる) で溶解した場合の濃度が *in vitro* Ki 値より高い場合に、対応する CYP 分子種の阻害による有意な相互作用を起こす可能性があると考えられた。

CYP3A4 の誘導による 薬物間相互作用の網羅的予測

薬物代謝酵素の誘導による相互作用については、例えばリファンピシンは核内受容体 pregnane X receptor (PXR) / retinoid X receptor (RXR) による情報伝達を介して CYP3A4 を強く誘導し、¹⁷⁾ ベラパミルやシンバスタチンの血中濃度を 1/10 未満まで減少させる。¹⁸⁾ フェニトインやカルバマゼピンのような抗てんかん薬、および HIV 感染症の治療薬として使われている逆転写酵素阻害薬であるエ

ファビレンツも CYP3A4 の誘導薬である。¹⁹⁾ 我々は阻害による薬物間相互作用の予測の原理を応用し、*in vivo* 相互作用試験の結果から、新たに算出される誘導薬による CYP3A4 の誘導によるクリアランスの増加を表すパラメータ (IC_{CYP3A4}) を定義することで、CYP3A4 の誘導による基質薬の動態の変化の網羅的予測にも成功した。¹¹⁾

阻害による相互作用の場合と同様の考察に基づき、CYP3A4 の誘導に基づく相互作用による経口投与時の基質薬の AUC の変化率 (AUCR) を式 (6) で示した。

$$AUCR = 1 / (1 + CR_{CYP3A4} \cdot IC_{CYP3A4}) \quad (6)$$

CYP3A4 の典型的な基質薬との相互作用試験の結果から IC_{CYP3A4} を算出することにより、ほかの多くの併用による基質薬の血中濃度の変化の程度を網羅的に予測した。

収集した 37 文献から 42 の相互作用試験の報告を抽出し、そのうち 10 の相互作用試験から誘導薬 7 剤の IC_{CYP3A4} が算出された。これらの IC_{CYP3A4} と基質薬 22 剤の CR_{CYP3A4} を用いて、154 種類の組み合わせの相互作用の予測が可能であり、そのうち 32 の相互作用試験における予測値と実際の報告値を比較したところ、すべての試験 (100%) で予測値は誘導前の AUC の 20% 以内の誤差範囲で正確であった (図 4)。リファンピシンは最も

図 4 CYP3A4 の誘導の相互作用による AUC 変化比の計算値と報告値の関係¹¹⁾

丸印とひげ棒は平均値と SD を示す。破線の棒は値の範囲を示す。SD あるいは範囲の情報が無い場合の平均値は四角印で示した。点線および実線はそれぞれ計算値 $\pm$ 20% の範囲を示す。

強力な CYP3A の誘導薬であり、基質薬の AUC を 1/10 以下にすることもあった。リファンピシンの IC_{CYP3A4} は 7.7 と算出され、次いで、フェニトインおよびカルバマゼピンがそれぞれ 4.7 と 3.0 であった。式 (6) に従うと、リファンピシンの CR_{CYP3A4} が 0.13 以上の基質と併用した場合、その AUC を半分以下に減少させることが予測された。フェニトインとカルバマゼピンは、 CR_{CYP3A4} がそれぞれ 0.21 および 0.33 以上の基質と併用した場合、その AUC を半分以下に減少させると予測された (図 5)。

本研究では、CYP3A4 の誘導に基づく相互作用に関して、基質薬の CR_{CYP3A4} と誘導薬の IC_{CYP3A4} を評価することによって、その AUC の減少を予測する方法を構築することが可能となった。

IC_{CYP3A4} は *in vivo* における実際の CYP3A4 および MDR1 の誘導の程度と比較されるべきである。バイオプシーによりヒト肝臓の CYP3A4 の含量を測定した報告では、リファンピシンの投与によって約 3～5 倍の増加がみられている。^{20, 21)} 同様の方法で、リファンピシンの投与により、小腸における CYP3A4 および MDR1 をそれぞれ約 3.3～4.4 倍、^{22, 23)} 3.5～4.2 倍^{22, 24)} に増加させることが報告されている。小腸と肝臓における CYP3A4 と MDR1 の両方の誘導による相乗効果が、本研究で算出されたリファンピシンの IC_{CYP3A4} の 7.7

を反映しているのかもしれない。なお、リファンピシンは代表的な CYP3A4 の誘導薬であるが、アトルバスタチンやフェキシフェナジンなどの様々な有機アニオンの取り込みトランスポーターである OATP を阻害することが知られている。²⁵⁾ 従って、リファンピシンとの相互作用に対しては、OATP の阻害の可能性も注意して考慮する必要がある。将来的には、基質薬の代謝酵素とトランスポーターの寄与、誘導薬によるクリアランスの変化の経路の寄与を分けて評価することが必要になるであろう。

CYP の関与する薬物間相互作用の網羅的予測データベースの開発

筆者らはさらに、CYP3A4 で構築した薬物間相互作用の予測方法を、それ以外の分子種へ拡張し、さらにすべての情報を統合してデータベース化し、薬物間相互作用による血中濃度の変化の程度を Web 上で検索・予測するシステム (PKDIC: Pharmacokinetic Drug Interaction Checker) を開発した。²⁶⁾ 本予測方法は CYP2D6 や CYP2C9 などのほかの CYP 酵素の阻害を介した相互作用でも適応可能であり、CYP3A4 と同様の予測精度が得られた。そして、これらすべてを統合し、相互作用

図 5 CYP3A4 の誘導による薬物間相互作用の網羅的予測¹¹⁾

▽: IC_{CYP3A4} の算出に用いた相互作用

▼: 予測精度の検証に用いた相互作用

の臨床試験 400 試験以上の CYP の阻害と誘導による相互作用の報告を収集して 100 剤以上の薬剤を登録した薬物間相互作用予測システムを、WEB アプリケーションとして作成した。これにより、登録された薬剤の組み合わせで起こりうる 5000 通り以上の相互作用について、その血中濃度の変化の程度を Web 上の操作で容易に予測することが可能となった。375 試験の CYP の阻害による相互作用試験の AUC 変化率に関して、算出された IR および CR から計算される予測値と観測値の関係を検討した結果、375 試験中 369 試験 (98.4%) において、観測値の 50~200% の範囲内で AUC の増加を計算でき、いずれの CYP 分子種においても良好な精度で予測可能であることが示された。

本検討の結果、CYP3A4 以外の CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 に関しても、それらの典型的な相互作用試験による AUC 変化率から各 CYP 分子種の IR あるいは CR を算出して明らかにすることにより、良好に予測できることが確認された。このうち、CYP2D6 と CYP2C19 に関しては、PM の動態変化のデータも CR の算出に有用であることが示された。将来的にはさらに多くの薬剤につ

いて検討を行い、その予測精度についての検証を行う必要があるだろう。またこのモデルは、例えばある代謝酵素の PM 患者において、代替経路となっている代謝酵素を介した相互作用の影響の予測にも応用可能であると考えられる。

医薬品添付文書等での薬物間相互作用の注意喚起方法論の提言

本研究の予測方法を基に、薬物間相互作用の臨床的な注意喚起レベルを設定する実用的なフレームワーク (PISCS: Pharmacokinetic Drug Interaction Significance Classification System) を構築した。²⁷⁾ モデル薬剤として、スタチン系薬、カルシウム拮抗薬、およびベンゾジアゼピン系薬に関して、現状の添付文書の記載と AUC 上昇率の報告値の関係を参考に、併用禁忌あるいは併用注意の記載の境界線となる AUC 上昇率を設定した。また、CR_{CYP3A4} および IR_{CYP3A4} の強度をそれぞれ 6 段階に分類した 6 × 6 の表を作成することにより、予測される AUC 上昇率から注意喚起の合理的な重要度の区分を試みた (図 6)。スタチン、Ca 拮抗薬、

		基質薬の寄与率 CR					
		0.9< very selective	0.8~0.89 selective	0.7~0.79 slightly selective	0.5~0.69 moderate	0.3~0.49 weak	0.1~0.29 very weak*
阻害薬の阻害率 IR	0.9< very strong	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2
	0.8~0.89 strong	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2
	0.7~0.79 slightly strong	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2
	0.5~0.69 moderate	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1
	0.3~0.49 weak	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1
	0.1~0.29 very weak*	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0

領域	AUC 上昇比 (倍)	注意喚起区分	
		スタチン Ca拮抗薬	ベンゾジ アゼピン 系薬
I	>7	禁忌	禁忌
II	4~7	注意	注意
III	3~4		
IV	2.2~3		
V	1.7~2.2	なし	なし
VI	1.5~1.7		
VII	1.3~1.4		
VIII*	☒.2	なし	なし
IX*	☒.1		

図 6 血中濃度 AUC 変化の予測の区分に基づく相互作用の注意喚起の提案 (PISCS : Pharmacokinetic Drug Interaction Significance Classification System)²⁷⁾

表中の数値は、各分画内の AUC 上昇比の予測平均値*を示す。

$$* \int_a^b \int_c^d \frac{1}{1 - CR \cdot IR} dCR \cdot dIR / S$$

変数 a, b は CR の境界の値、c, d は IR の境界の値、S は a, b, c, d による分画の面積。

予測される AUC 変化比に基づいて 9 段階の領域 (I から IV) に区分した。それぞれの領域の予測される AUC 変化率の平均値が算出された。

* “Very weak” のクラスと領域 VIII と IX は AUC の有意な増加を示さないが、補足的な機能を考慮して定義してある。

ベンゾジアゼピン系薬に対する PISCS による注意喚起区分と日本、米国、英国における現状の添付文書の注意喚起の区分の AUC 上昇率との関係を比較した。その結果、PISCS による注意喚起は予測値と報告値のいずれにおいても、AUC 上昇率に基づいて、より合理的に注意喚起の区分が可能であった（図 7）。PISCS による注意喚起と現状の添付文書では、約 50% で区分の相違が認められた。例えば、英国ではシンバスタチンとエリスロマイシンの相互作用はシンバスタチンの

AUC が 6.2 倍に上昇する報告があることから併用禁忌とされている。一方、米国ではシンバスタチンとテリスロマイシンの相互作用はシンバスタチンの AUC が 11 倍に上昇する報告があることから警告とされている。これらは、PISCS を用いれば、逆にエリスロマイシンは“警告または注意”、テリスロマイシンは“禁忌”と区分される。

PISCS は、ポリコナゾールのように新規薬物で薬物間相互作用の臨床報告が限られているような薬剤の適正使用に貢献できる方法であると考えら

図 7 スタチン、Ca 拮抗薬、ベンゾジアゼピン系薬の AUC 上昇率の報告値および予測値と添付文書の注意喚起区分の現状（Panel A）と PISCS による区分（Panel B）²⁷⁾

スタチン（シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン）

Ca 拮抗薬（ニソルジピン、フェロジピン、ニフェジピン）

ベンゾジアゼピン（トリアゾラム、ミダゾラム、アルプラゾラム、ゾルピデム）

箱ひげは AUC 上昇比の予測値を示す。黒丸は相互作用試験が行われている場合の報告値を示す。PISCS による分類は、スタチンと Ca 拮抗薬は領域Ⅰが“禁忌”、領域Ⅱ～Ⅴが“警告または注意”に相当し、ベンゾジアゼピン系薬は領域Ⅰ～Ⅱが“禁忌”、領域Ⅲ～Ⅵが“警告または注意”に相当する。括弧内の数値は 3 カ国（日本、米国、英国）での重複も含めて相互作用の組み合わせの数を示している。

れる.^{28, 29)} ポリコナゾールの *in vitro* での CYP3A4 の阻害実験の結果では、 IC_{50} が 10 μ M と強くないことが報告されているにもかかわらず,³⁰⁾ *in vivo* においてはミダゾラムやシロリムスの AUC を約 10 倍にも上昇させる強力な CYP3A4 の阻害薬であることが報告されている。^{31, 32)}

さらに、筆者らはこのような相互作用のマネジメント情報も整理して、調剤室、薬品情報室、病棟、カンファレンスなどでの処方チェックや情報提供の際にすぐに確認可能な支援システムの構築を行っている。現在、特に CYP の関与する相互作用のなかでも、処方チェックとマネジメント情報の提供が特に重要で実際に情報提供の機会が多い、スタチン、睡眠導入薬、免疫抑制剤についてはポケットブック版の情報媒体を作成している(図 8)。本ポケットガイドは、薬効分野毎に、相互作用の概要、基本事項一覧、相互作用の添付文書の記載一覧、CYP 阻害薬との相互作用一覧、代替薬を選択する際の注意点の内容でまとめられている。基本事項一覧には適応症、用法用量、使

用上の注意に関する情報、臨床効果など、同種同効薬の薬剤間での基本的な相違内容を確認できる。CYP 阻害薬との相互作用一覧は、阻害薬の薬効分野毎に作成している。この一覧表では、添付文書の注意喚起区分と併用による AUC 上昇比(報告がない場合には参考として予測値)を記載し、また一覧表のすべての組み合わせについて、PISCS による注意喚起区分を色分けして示している。これにより、添付文書の記載区分だけでなく、具体的な AUC 上昇の程度を情報提供可能であり、添付文書で注意喚起されていない組み合わせについても、注意喚起の程度を把握可能となる。また、スタチンの種類の変更について検討する際には、基本事項一覧なども確認することによって、対象となる患者の病態やほかの併用薬なども考慮したうえで、代替薬として適切なスタチンを情報提供することが可能である。

2006 年に FDA のドラフトガイダンス “Drug interaction studies – study design, data analysis, and implications for dosing and labeling” が公表され、

図 8 薬物間相互作用マネジメントポケットガイド

薬効分野毎に、相互作用の概要、基本事項一覧、相互作用の添付文書の記載一覧、CYP 阻害薬との相互作用一覧、代替薬を選択する際の注意点の内容でまとめられている。CYP 阻害薬との相互作用一覧は、阻害薬の薬効分野毎に作成している。この一覧表では、添付文書の注意喚起区分と併用による AUC 上昇比(報告がない場合には参考として予測値)を記載し、また一覧表のすべての組み合わせについて、PISCS による注意喚起区分を色分けして示している。

2012年2月にアップデートされた (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf>). これにおいてCYP3A4の阻害薬は、ミダゾラムのような選択的な基質薬のAUCを5倍以上上昇させる阻害薬を“strong”, 2~5倍上昇させる阻害薬を“moderate”, 1.25~2倍上昇させる阻害薬を“weak”と定義している. PISCSの基本的なコンセプトは、選択的な基質薬のAUC上昇率に基づいて分類するFDAのガイダンスと同様である. ここで、ミダゾラムのAUC上昇率で1.25-, 2-, 5-倍はそれぞれIRで0.22, 0.54, 0.87に相当する.

CYP3Aの基質薬に関しては、FDAのドラフトガイダンスでは阻害薬との併用によりAUCが5倍以上に上昇する基質薬を“sensitive substrate”と定義している. これはPISCSではCRが0.8以上に相当する. さらに、ドラフトガイダンスではTorsades de Pointesのような重篤な副作用を引き起こす可能性がある薬剤を“substrates with narrow therapeutic range”と定義している. これは相互作用の臨床的重要度を考慮するための因子として重要であるが、注意喚起の区分にこの“therapeutic range”をどのように取り込むかの薬剤個別の具体的な方法は述べられていない. PISCSの利点は個々の相互作用のAUC上昇の程度を定量的に評価できる点と薬剤個別に安全域等も考慮した体系的な対応が可能である点である. 従って、阻害薬あるいは基質薬のクラス分類に基づいているため、漏れなく注意喚起が可能である.

PISCSではIRとCRの値を直接用いずに6段階のクラスで層別化した(図6). これにより、このシステムでは「この薬剤はCYP3A4の選択的な基質薬(S)であり、CYP2D6の中程度の阻害薬(M)である」、または「この薬剤はCYP3A4の非常に強い阻害薬(VS)とは併用禁忌である」といったより具体的で網羅的な注意喚起の記載が可能となる. これは、医薬品添付文書に該当する薬剤名あるいは薬効群をすべて記載することが現実的には不可能であることから、有用な方法であると考えられる. さらに、現状の医薬品添付文書ではアップデートが遅く、実際に相互作用の報告が得られてから記載される場合も少

なくないが、³³⁾ PISCSは将来発売されてくる薬剤に対しても対応している.

本検討ではCYP3A4の阻害に基づく相互作用に関してのみのPISCSを構築して、その有用性の検証を行ったが、酵素誘導と酵素阻害を併せてもつ場合、ほかの酵素が関与する場合、トランスポーターの影響による相互作用の場合は、予測に過誤が生じることになる. 将来的にはそのような相互作用についても検討する必要があるが、複数の酵素の阻害による相互作用や酵素誘導による相互作用に関しては、理論的にはPISCSで対応可能であると考えられる.²⁷⁾

おわりに

筆者は添付文書やガイドラインなどの医薬品情報は信号機のようなものだと考えている. 信号機は交通事故の防止とスムーズな走行を確保するために重要であり、適切に設置され、適切に作動する必要がある. また、信号機の指示を遵守することが基本的には必要である. 一方で、信号機がすべてではなく、信号機のない道は運転手の判断が必要とされる. あるいは、青信号でも子供が飛び出してくる、信号が見えていなさそうな高齢者がいる、という状況では注意をして、必要があれば徐行や停止をしなければならない. 赤信号でも人が倒れていれば、助けに行くこともある. すなわち、最終的には状況に応じた妥当な判断が必要である. 医薬品の適正使用に置き換えるならば、たとえ腎障害時の用量が添付文書などに記載されていなくても、腎障害患者への投与であればその用量の妥当性を考えることが必要である. あるいは、たとえ注意喚起がされていない併用でも、相互作用の可能性があれば、臨床的重要性を評価する必要がある. そして、信号機の適切な設置と適切な作動のためには、俯瞰的な視点と利用者の視点の両方が重要だと考える. すなわち、より適切な情報が望ましいのであれば、医療現場から検討して提言することも必要ではないだろうか.

腎障害や薬物相互作用は薬物クリアランスの変動要因として特に重要であり、それらの影響を臨床試験の結果から適切に評価する必要がある. ま

た、添付文書などの重要な情報源においても、これらの情報は十分ではないのが現状である。筆者らは、腎障害時のクリアランス変動を予測するうえで、腎排泄寄与率（RR）を評価することが重要であるが、添付文書やIFにおいて、その情報も十分でないことを示した。また、CYPを介した相互作用については、対象となるCYP分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率（CR）と、阻害薬の阻害率（IR）あるいは誘導薬によるクリアランスの増加（IC）の情報が有用となることを明らかにした。

薬剤師は医療のなかで特に薬物療法に関する問題点について、薬学的に考え、さらに薬学的なこと以外も考慮して、主体的にかかわることで、良い医療に貢献することが重要だと考えている。引き続き、本研究成果に基づく情報の重要性を提言すべく、種々の活動を継続して行っていきたい。

謝辞

本研究の遂行にあたりご指導賜りました、東京大学医学部附属病院薬剤部 鈴木洋史教授・薬剤部長、東京大学医学部附属病院薬理動態学講座 樋坂章博特任准教授に心より深謝致します。また、多大なご協力を賜りました共同研究者の先生方に感謝を申し上げます。最後にいつも私を支えてくれている家族に感謝します。

本論文は、日本医療薬学会第22年会（2012年10月、新潟）において行われた平成24年度奨励賞受賞講演の内容に基づいて記述したものである。

引用文献

- 1) Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM, Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ*, 2004, **329**, 15-19.
- 2) Wienkers LC, Heath TG, Predicting *in vivo* drug interactions from *in vitro* drug discovery data, *Nat Rev Drug Discov*, 2005, **4**, 825-833.
- 3) 千葉 寛, チトクロームP450を介した薬物間相互作用, *ファルマシア*, 1995, **31**, 992-996.

- 4) 大野能之, 樋坂章博, 三角由香里, 鈴木洋史, 薬物間相互作用情報の重要度評価, *Grobal Pharmacists*, 2010, **6**, 8-9.
- 5) Eberts FS, Jr., Philopoulos Y, Reineke LM, Vliet RW, Triazolam disposition, *Clin Pharmacol Ther*, 1981, **29**, 81-93.
- 6) Ohno Y, Kusama M, Hisaka A, Yanagihara Y, Suzuki H, Analysis of pharmacokinetic data provided in Japanese package inserts and interview forms focusing on urinary excretion of pharmacologically active species, *Yakugaku Zasshi*, 2006, **126**, 489-494.
- 7) Kanamitsu S, Ito K, Sugiyama Y, Quantitative prediction of *in vivo* drug-drug interactions from *in vitro* data based on physiological pharmacokinetics: use of maximum unbound concentration of inhibitor at the inlet to the liver, *Pharm Res*, 2000, **17**, 336-343.
- 8) Ito K, Brown HS, Houston JB, Database analyses for the prediction of *in vivo* drug-drug interactions from *in vitro* data, *Br J Clin Pharmacol*, 2004, **57**, 473-486.
- 9) Galetin A, Ito K, Hallifax D, Houston JB, CYP3A4 substrate selection and substitution in the prediction of potential drug-drug interactions, *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **314**, 180-190.
- 10) Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H, General Framework for the Quantitative Prediction of CYP3A4-Mediated Oral Drug Interactions Based on the AUC Increase by Coadministration of Standard Drugs, *Clin Pharmacokinet*, 2007, **46**, 681-696.
- 11) Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H, General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from *in vivo* information, *Clin Pharmacokinet*, 2008, **47**, 669-680.
- 12) Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen P, Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole, *Clin Pharmacol Ther*, 1994, **55**, 481-485.
- 13) Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg JJ, Neuvonen PJ, A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam, *Clin Pharmacol Ther*, 1993, **53**, 298-305.
- 14) Palkama VJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Effect of saquinavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and intravenous midazolam, *Clin Pharmacol Ther*, 1999, **66**, 33-39.

- 15) Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H, Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using *in vivo* information, *Pharmacol Ther*, 2010, **125**, 230-248.
- 16) Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H, Theoretical considerations on quantitative prediction of drug-drug Interactions, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2010, **25**, 48-61.
- 17) Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Klier SA, The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions, *J Clin Invest*, 1998, **102**, 1016-1023.
- 18) Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT, Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance, *Clin Pharmacokinet*, 2003, **42**, 819-850.
- 19) Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL, Brobst SW, Segal Y, Aberg JA, Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, **39**, 307-312.
- 20) Combalbert J, Fabre I, Fabre G, Dalet I, Derancourt J, Cano JP, Maurel P, Metabolism of cyclosporin A. IV. Purification and identification of the rifampicin-inducible human liver cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) as a product of P450III_A gene subfamily, *Drug Metab Dispos*, 1989, **17**, 197-207.
- 21) Ged C, Rouillon JM, Pichard L, Combalbert J, Bressot N, Bories P, Michel H, Beaune P, Maurel P, The increase in urinary excretion of 6 beta-hydroxy-cortisol as a marker of human hepatic cytochrome P450III_A induction, *Br J Clin Pharmacol*, 1989, **28**, 373-387.
- 22) Glaeser H, Drescher S, Eichelbaum M, Fromm MF, Influence of rifampicin on the expression and function of human intestinal cytochrome P450 enzymes, *Br J Clin Pharmacol*, 2005, **59**, 199-206.
- 23) Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, Kreichgauer HP, von Richter O, Zundler J, Kroemer HK, The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin, *J Clin Invest*, 1999, **104**, 147-153.
- 24) Westphal K, Weinbrenner A, Zschiesche M, Franke G, Knoke M, Oertel R, Fritz P, von Richter O, Warzok R, Hachenberg T, Kauffmann HM, Schrenk D, Terhaag B, Kroemer HK, Siegmund W, Induction of P-glycoprotein by rifampin increases intestinal secretion of talinolol in human beings: a new type of drug/drug interaction, *Clin Pharmacol Ther*, 2000, **68**, 345-355.
- 25) Lau YY, Huang Y, Frassetto L, Benet LZ, effect of OATP1B transporter inhibition on the pharmacokinetics of atorvastatin in healthy volunteers, *Clin Pharmacol Ther*, 2007, **81**, 194-204.
- 26) 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史, 薬剤師による処方支援 薬物間相互作用による薬物動態変化の情報提供システム (PKDIC) の構築, 医薬ジャーナル, 2008, **44**, 2416-2425.
- 27) Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, Sugiyama Y, Suzuki H, A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labeling, *Clin Pharmacokinet*, 2009, **48**, 653-666.
- 28) Herbrecht R, Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, **2**, 485-497.
- 29) Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H, Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole, *Clin Pharmacokinet*, 2006, **45**, 649-663.
- 30) Niwa T, Shiraga T, Takagi A, Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes, *Biol Pharm Bull*, 2005, **28**, 1805-1808.
- 31) Saari TI, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT, Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam, *Clin Pharmacol Ther*, 2006, **79**, 362-370.
- 32) Marty FM, Lowry CM, Cutler CS, Campbell BJ, Fiumara K, Baden LR, Antin JH, Voriconazole and sirolimus coadministration after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, **12**, 552-559.
- 33) Yoshida N, Yamada A, Mimura Y, Kawakami J, Adachi I, Trends in new drug interactions for pharmaceutical products in Japan, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006, **15**, 421-427.