1. 薬物代謝酵素を介した相互作用

山 崎 浩 史*

1. はじめに

薬物は併用されることが多く、薬物相互作用は薬物療法時に多かれ少なかれ起きている現象である。その薬物相互作用が重篤な有害作用である場合には、薬物療法上大きな問題となる。米国 FDA ホームページでは 3 つのカテゴリーに分けて薬物相互作用を紹介している。1) 薬同士 (併用による眠気, アレルギー) drug-drug interactions, 2) 薬と飲食物 (アルコールによる倦怠感, 動作緩慢) drug-food/beverage interactions, および 3) 病態と薬 (高血圧と鼻づまり薬) など drug-condition interactions である。米国での 57 歳以上の地域住民 3,005 名の医療用および一般用医薬品ならびにサプリメントの使用調査が行われた¹⁾。集団の 80% は、何らかの医療用および一般用医薬品ならびにサプリメントを複数使用し、50% は少なくとも 5 種の製品を、30% は 5 種の医療用医薬品を使用していた。本調査は医薬品などの複数使用により集団の 4% が有害事象を経験したことに警鐘を鳴らしている¹⁾。

このように、複数の医薬品や健康食品が利用されている現状に対して、製薬企業では、開発候補品について、臨床上問題となる有害な薬物相互作用を避けるべく、創薬初期の段階で、試験管内反応 (*in vitro*) で阻害の強さを測り、薬物相互作用を予測する。しかしながら、試験管内反応での薬物相互作用予測では問題なかったケースで、ヒト臨床上での薬物相互作用で重篤な副作用が発生するケースが問題となっている。医薬品添付文書には、以下の表現がよく用いられているのが現状である: 「他の薬剤との相互作用はすべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤による治療中に新たに本剤を併用したり、本剤による治療中に新たに他の薬剤を併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。また、本剤投与終了後の血漿中薬物濃度は、本剤の投

与量および投与期間に応じて徐々に低下するため、本剤によって代謝が影響される薬剤の投与開始に際しては患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること」。

2. 代謝と P450

MEDLINE を検索すると、相互作用をキーワードとする論文は 1960 年代からヒットし、70 年代から現在に至るまで、代謝に関するものが全体の半数を占める。ヒト P450 の単離研究が始まった 80 年代半ばから、薬物相互作用に関する論文のキーワードに P450 が登場した。わが国で 1992 年に発行された「医薬品相互作用ハンドブック」には 242 組の解析があり、分類すると代謝に関するものが全体の 37% であり、その 96% に P450 が関与し、メカニズムは酵素阻害がその 70% を占めた。1993 年、日本ではソリブジン、米国ではテルフェナジンに関わる相互作用で、死者を出す問題が起こった。1995 年 3 月時点で相互作用に関する一定の検索キーワードを設定し、2007 年 9 月に再度調査したところ、相互作用に関する文献数は約 10 倍となった²⁾。本年 4 月には、これらの文献数はさらに増大し、Table 1 に示すようにトランスポータをキーワードにもつ文献数が急増している。

このように、相互作用に関して、非常に多くの情報が溢れている。この相互作用の検討方法に関する日米欧のガイダンスあるいはガイドラインが発出されている。米国 Food and Drug Administration (FDA) からは、最新のガイダンス改正案が 2012 年 2 月に発表されている。ここには、どのタイプの薬物相互作用研究が必要かを示す多くの decision trees が含まれ、新たに多くの *in vivo* 薬物相互作用研究の例が追加された。欧州 The European Medicines Agency (EMA) の動きも同様であり、2013 年 1 月からガイドライン最新版を発効させた。わが国では、平成 13 年通知である「薬

Key words: drug interaction, cytochrome P450, cooperativity, drug-food interaction, drug-condition interaction

* 昭和薬科大学薬物動態学研究室 〒194-8543 東京都町田市東玉川学園 3-3165 E-mail: hyamazak@ac.shoyaku.ac.jp

Table 1 PubMed (あるいは MEDLINE) に見られる
薬物相互作用に関する論文数

	03/17/ 1995	06/17/ 2007	09/17/ 2010	04/17/ 2013
Drug interactions*	5,690	53,849	87,287	101,369
+ metabolism	2,570	30,438	52,812	62,418
+ P450 or CYP	185	2,868	3,082	3,780
+ transporter	—	1,611	4,107	5,705

*Drug interactions and (pharmacology or pharmacokinetics or toxicology or toxicokinetics) and (human or adult) were used for keyword search. Metabolic drug interactions are still relevant in the 21st century although papers dealing with “transport” related research are now on the increase. Taken from Yamazaki⁽²⁾ and updated.

物相互作用の検討方法について」を現在改定中である。

医療現場で汎用される高脂血症治療薬スタチン類の脂溶性とクリアランスを考えてみたい。Fig. には、脂溶性でかさ高い構造をしたスタチンから、水溶性のスタチンまで、すなわち P450 による肝代謝型のものから、腎排泄型までのスタチン類を列挙した。脂溶性物質は、肝代謝を受けて、尿に溶けやすくなる一方、水溶性物質はほとんど代謝されず、腎臓から速やかに尿中に排泄される。肝代謝型のスタチンの多くは、P450 3A4 によって代謝される。2012 年 3 月に実施された第 97 回薬剤師国家試験には、「プラバスタチンおよびロスバスタチンは、P450 による代謝を受けないことから、薬物相互作用が少ないとされている」という選択肢が出題された。しかし採点時には、この断定的な表現をもつ選択肢は不適切な正文とされた。その理由は、ロスバスタチンの P450 による代謝については、代謝速度は非常に緩徐であり、临床上は薬物相互作用には大きな影響をもたらさない程度と考えられるが、同薬剤インタビューフォームには P450 の一部の分子種により代謝されうること示唆する記載があり、代謝を受けないとすることは誤解を招きかねないと説明された。この事例のように、临床上汎用される医薬品については、ヒト P450 による代謝の速度情報と、P450 を介する相互作用の程度を理解することが医療従事者に求められる時代となってきた。

P450 の阻害については、医薬品同士の競合阻害に加え、シメチジン、アゾール系抗真菌薬等による P450 のヘム鉄への配位や、リトナビル、パロキセチン、マクロライド系抗生物質等による P450 代謝中間体が P450 の活性中心に結合する mechanism-based inhibition と呼ばれる不可逆的阻害がある。ヘム鉄への配位や代謝中間体による阻害は、P450 分子種のなかでも、

Lipophilic and bulky statins

Fig. スタチン類の脂溶性とクリアランスに関わる因子

基質ポケットの比較的大きい P450 3A 分子種において、临床上意義深い。抗がん薬ソラフェニブとスニチニブは、共にヒトにおいて発現効率に遺伝的多型性のある P450 3A5 よりも、P450 3A4 によってより効率良く酸化的代謝を受ける。この反応系にヒト P450 3A 研究に用いる典型的なプローブ薬ミダゾラムを添加すると、P450 3A4 が触媒するミダゾラム水酸化反応に対し、ソラフェニブとスニチニブは共に阻害剤として作用した³⁾。一方、P450 3A5 を酵素源に用いると、ミダゾラム水酸化反応速度をソラフェニブとスニチニブは共に亢進させた³⁾。すなわち、P450 3A5 に対しては、抗がん薬存在下に他の医薬品酸化が促進される協同性と呼ばれる現象が確認された。適応する医薬品の代謝にどの P450 分子種が関与するかを把握することは、処方薬の多数の組み合わせによる薬物相互作用を予測するうえで必要な情報であるが、P450 3A 酵素の協同性についても今後は理解を深めていくことが重要である。

酵素活性の促進作用となる協同性については、*in vitro* 研究の情報が多いが、最近、著者はヒト肝細胞を移植したマウスを用いて、経口投与したサリドマイドが、静脈投与したミダゾラムのクリアランスを促進することを、有意に変化したミダゾラム血中濃度時間曲線下面積を示して報告した⁴⁾。多様な臨床現場にて、酵素活性の促進が併用薬物によってもたらされるか否か、注視していくことが重要と推察される。

他の相互作用の例として、精神科領域で、併用している抗てんかん薬に合わせて処方量を変動させるラモトリギン（ラミクタール錠®）も登場した。本薬はグルクロン酸転移酵素の酵素誘導や酵素阻害を考慮にいれて、3 段階に異なる推奨量を 4 週間かけて、満量処方までに投与量を増加させていく適応となっている。

Table 2 高分子医薬品の P450 分子種に及ぼす影響
(ほとんどが抑制)

P450	Cytokines/cytokine modulators
1A2	IFN- α , IFN α -2b, IFN- β , IL-2, IL-6, hGH ^a
2C8	IL-1
2C9	IL-2, IL-10
2C19	Tocilizumab ^b , IFN α -2b, IFN- β , IL-2, TNF- α , IL-6, hGH
2D6	IFN α -2b
2E1	IL-2, IFN α -2b
3A	Basiliximab, muromonab-CD3, tocilizumab ^b , IL-1, IL-2, IL-6, IL-10

hGH, human growth hormone ; IFN, interferon ; IL, interleukin.
All activities are decreased unless noted^(ab). Taken from Huang, et al. (2010)⁶⁾.

3. 医薬品と健康食品の相互作用

医薬品と健康食品の相互作用に対する注意喚起等については、平成 25 年 1 月 29 日付けで消費者委員会において「健康食品」の表示等の在り方に関する建議」が取りまとめられた。医療機関における診療の機会に、患者から健康食品の摂取状況を聴取し、過剰摂取や医薬品との相互作用等について、患者に対し適切な注意喚起を行うことの重要性が指摘された。その際、独立行政法人国立健康・栄養研究所が作成した「健康食品」の安全性・有効性情報」のホームページおよび厚生労働省医薬食品局食品安全部より適宜発出される健康食品に関する通知等の内容を踏まえて、必要に応じて患者へ情報提供と注意喚起を行うこととされた。近年の健康食品による健康被害の未然防止と拡大防止に向けての取り組みの活発化も、最近の相互作用に関するトピックスと言えよう。

4. 病態あるいは高分子医薬品による P450 の抑制

冒頭に述べた drug-condition interactions に関して、リュウマチ患者におけるインターロイキン 6 の上昇に伴う P450 発現量の抑制について理解することの重要性が指摘されている⁵⁾。Table 2 にサイトカイン類の P450 分子種抑制について整理した⁶⁾。病態に伴う P450 抑制状態が、治療薬によって改善された場合、次に適応される低分子医薬品のクリアランスに影響を及ぼす例が示されている⁵⁾。

2013 年 8 月には、P450 と高分子治療薬との相互作用の検討に対する白書も、米国の製薬企業からなるコンソーシアムの活動として論文発表された⁷⁾。先に述べたサイトカインの P450 発現抑制を考慮にいれることが求められている。このような高分子医薬品と P450 の相互作用予測を臨床の治療効果に結びつける

試みも、最近のトピックスである。

5. おわりに

薬物代謝酵素、とくにヒト P450 を介した薬物相互作用は、この領域の基礎研究や対処方法の歴史的なきっかけとなった事例である。一部に動物とヒト P450 との種差があるため、ヒトの肝試料や組換え体を用いて検討することが、各種ガイダンスなどで推奨されている。考慮せねばならないことは、ヒト組織由来試料および／またはヒト酵素発現系における阻害の強さ、臨床において予想される投与量と血漿・組織内濃度（非結合形）、および薬物相互作用の臨床上的重大性などである。その P450 の酵素誘導あるいは疾病による合成あるいは分解速度の変化に伴う量的変動と、併用薬による酵素活性阻害あるいは協同性による促進効果などの質的変動のバランスの上に、薬物相互作用が観察されている。複雑な生体内をシステムバイオロジーの手法により、理解を深める研究も進められている。幅広い展開を見せる薬物代謝酵素を介した相互作用についての情報を、今後も継続して収集し、医薬品の開発や臨床適応に生かしていくことが求められる。

文 献

- 1) Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008; **300**(24): 2867-78.
- 2) Yamazaki H. Drug interaction studies in the 21st century: research into cytochrome P450s, transporters, and simulations informing their role in drug-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007; **22**(4): 223-4.
- 3) Sugiyama M, Fujita K, Murayama N, Akiyama Y, Yamazaki H, Sasaki Y. Sorafenib and sunitinib, two anti-cancer drugs, inhibit CYP3A4-mediated and activate CYP3A5-mediated midazolam 1'-hydroxylation. *Drug Metab Dispos*. 2011; **39**(5): 757-62.
- 4) Yamazaki H, Suemizu H, Murayama N, Utoh M, Shibata N, Nakamura M, et al. *In vivo* drug interactions of the teratogen thalidomide with midazolam: heterotropic cooperativity of human cytochrome P450 in humanized TK-NOG mice. *Chem Res Toxicol*. 2013; **26**(3): 486-9.
- 5) Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; **89**(5): 735-40.
- 6) Huang SM, Zhao H, Lee JI, Reynolds K, Zhang L, Temple R, et al. Therapeutic protein-drug interactions and implications for drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2010; **87**(4): 497-503.
- 7) Evers R, Dallas S, Dickmann LJ, Fahmi OA, Kenny JR, Kraynov E, et al. Critical review of preclinical approaches to investigate cytochrome P450-mediated therapeutic protein drug-drug interactions and recommendations for best practices: a white paper. *Drug Metab Dispos*. 2013; **41**(9): 1598-609.