

## 審査の結果の要旨

氏名 石 神 未 知

近年、併用療法の増加に伴い、薬物相互作用が多数報告されている。医薬品の開発段階において薬物相互作用の有無を知ることは非常に重要な課題であり、既存薬についても臨床上適応する際には薬物相互作用を起こさないよう注意することが求められている。抗真菌剤のイトラコナゾールと HMG-CoA 還元酵素阻害剤のシンバスタチンおよびロバスタチンを併用すると血漿中濃度が著しく上昇する薬物相互作用が報告されているが、プラバスタチンはイトラコナゾールとの併用で薬物相互作用は生じていない。本研究はプラバスタチンと他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用に関する差異を明らかにすることを目的として行われた。シンバスタチンの代謝に対するイトラコナゾールのヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害試験の結果から薬物速度論的解析を行い、*in vivo* 薬物相互作用を予測した。一方、*in vitro* から *in vivo* の予測を行う際には、臓器中濃度等、ヒトでは測定不可能な部分を動物の *in vivo* 実験で補うが、チトクローム P450(P450)の分子種には種差や性差が存在するために、実験動物の結果がヒトにおける薬物相互作用を反映しない可能性もある。本研究では、P450 代謝阻害を介する薬物相互作用の種差と性差に注目し、実験動物のなかでも体内動態試験に最も一般的に用いられているラットにおける P450 代謝を介する薬物相互作用の性差について検討された。

### 1. ヒトにおけるシンバスタチンとイトラコナゾールの薬物相互作用

シンバスタチンはヒト肝ミクロソーム中で代謝物を生成したが、プラバスタチンは代謝物を生成しなかった。シンバスタチンのヒト肝ミクロソームによる代謝は抗体を用いた検討より CYP3A4 が関与していることが示された。ヒト肝ミクロソームによるシンバスタチン代謝はイトラコナゾールによって阻害され、その  $K_i$  値は nM のオーダーであった。イトラコナゾールの反応液中ミクロソーム非結合濃度に基づいて算出したシンバスタチン代謝に対する  $K_i$  値と、イトラコナゾールの体内動態パラメータから、*in vivo* における薬物相互作用の最大値を算出した結果、AUC はイトラコナゾール非併用時の約 84 倍と予測された。シンバスタチンとプラバスタチンのイトラコナゾール併用による相互作用有無の差異は CYP3A4 による代謝の有無によることが示唆された。

### 2. ラットにおけるシンバスタチンとイトラコナゾールの薬物相互作用の性差

雌雄ラットにおけるシンバスタチン体内動態に対するイトラコナゾール併用の影響を *in vivo* の系で検討した結果、雌の場合シンバスタチンの AUC は併用により約 1.6 倍上昇したが、雄では AUC の変化は認められず性差が示された。雌雄ラット肝ミクロソームによるシンバスタチン代謝に関与する P450 分子種は、雌では主に CYP3A サブファミリー、雄では主に CYP2C11 が関与していることが示された。雌ラット肝ミクロソームのシンバスタチン代謝はイトラコナゾールによって阻害されたが、雄では阻害されなかった。ラットで観察されたシンバスタチンとイトラコナゾールの薬物相互作用における性差は、シンバスタチンの代謝に関与する P450 分子種が雌雄で異なる事、またイトラコナゾー

ルの CYP3A と CYP2C11 に対する阻害能力が異なる事が原因であることが示された。

3. ヒト肝ミクロソームにおけるメキサゾラム代謝に対する各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響  
CYP3A4 の基質である抗不安薬メキサゾラムのヒト肝ミクロソーム代謝に対する各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の  $K_i$  値を比較すると、すべての HMG-CoA 還元酵素阻害剤でラクトン型のほうがアシッド型より強い阻害を示した。アシッド型であり、かつ  $\log P$  値が負を示すプラバスタチンは CYP3A4 によるメキサゾラムの代謝を阻害しなかった。各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の  $\log P$  値に対する CYP3A4 阻害の  $K_i$  値をプロットしたところ、脂溶性が高いものほど強い CYP3A4 阻害を示す相関が認められた。

4. ラットにおけるメキサゾラム代謝に対する各種 HMG-CoA 還元酵素阻害剤による阻害の性差  
雌雄ラット肝ミクロソームによるメキサゾラムの代謝には、雌では主に CYP3A サブファミリー、雄では主に CYP2C11 が関与していることが示された。一方、デキサメサゾン投与により CYP3A サブファミリーを誘導した雌雄ラット肝ミクロソームにおいては、メキサゾラム代謝には主に CYP3A サブファミリーが関与し、性差は認められなかった。雌ラット肝ミクロソームによるメキサゾラム代謝は、シンバスタチンアシッドによって阻害されたが、雄ラットでは阻害されず、阻害に性差が認められた。さらに、デキサメサゾン投与雄ラット肝ミクロソームによるメキサゾラム代謝に対しては、シンバスタチンアシッドは阻害を示した。メキサゾラム代謝阻害に関しては、雄ラットよりも雌ラットの方がヒトを反映していた。さらに雄ラットにおいてもデキサメサゾンによって CYP3A サブファミリーを誘導することによってヒト型の阻害を示すことが明らかとなった。

ラットによるメキサゾラムの代謝および HMG-CoA 還元酵素阻害剤の阻害には性差があり、雌ラットの方がヒトを反映していることを明らかとした。さらに、ラットによるシンバスタチンの代謝、およびイトラコナゾールの阻害にもメキサゾラムと同様の性差があり、雌ラットがヒトに類似した相互作用を示すことを明らかとした。この薬物相互作用の性差には、雄ラットに特異的に発現している CYP2C11 に対する親和性が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。代謝が関与する薬物相互作用の試験の目的で、ラットをヒトのモデル動物として用いる場合は、代謝に関与する分子種の種差や性差を考慮に入れる必要性が示された。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤の脂溶性と CYP3A 阻害能力には相関が有り、脂溶性が高い薬物ほど CYP3A の阻害活性が高い傾向が示された。この結果は、P450 が脂溶性薬物を水溶性に変換し、体外に排出する役割を果たしていることから考えると、脂溶性が高い薬物ほど P450 に対する親和性が高く、その延長として P450 阻害が生じることを合理的に説明できる。こうした観点から、P450 による代謝をほとんど受けない水溶性の高いアシッド型として投与されるプラバスタチンは、薬物相互作用の回避という特徴を有することが示された。

本研究は、*in vitro* 実験あるいは動物実験からヒトの P450 を介する薬物相互作用を予測する上で有用な情報を与えるものであり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと考えられた。