

論文内容の要旨

論文題目 チトクローム P450 の関与する薬物間相互作用の
網羅的な予測と情報提供に関する研究

氏名 大野 能之

【序論】

薬物間相互作用は併用薬の臨床効果の増強又は減弱、副作用などを生じさせ、時に重大な臨床的帰結を引き起こすことがある。薬物間相互作用の約 40%が代謝部位での薬物動態学的相互作用であることが報告されており、その相互作用の 90%以上がチトクローム P450 (CYP)を介した機序である。その中でも CYP3A4 は最も主要な薬物代謝酵素であり、多くの重篤な相互作用の臨床報告がある。相互作用の最も信頼すべき情報源としては医薬品添付文書があり、併用禁忌等の注意喚起が図られている。しかし、相互作用情報の程度の記載が不明確であることや可能性のある全ての組み合わせが網羅されていないなど、臨床における適正使用の実現には不十分な記述にとどまっている。

これまでに、*in vitro* 実験により得られるデータを用いて *in vivo* 薬物間相互作用を定量的に予測する方法論に関しては、既に多大な取り組みが費やされてきている。これらの予測は基本的に相互作用部位における薬物濃度と *in vitro*における酵素阻害/誘導強度のパラメータを適用しており、薬物の開発時においても検討されている。しかし、*in vitro*データから *in vivo*での相互作用の程度を正確に予測することは容易でなく、この主な理由として、1) 肝臓中での遊離薬物濃度の推定、2) 代謝物の関与、3) Mechanism-based inhibition の機序などの *in vivo* 環境の複雑さが挙げられる。従って、用量調節、回避・代替手段の提供など、医療現場における薬の適正使用、個別化医療を直接支援できる精度を持つとは言い難い。これまでに、そのような目的を考慮した薬物間相互作用の網羅的で精度の高い予測法は報告されていない。

そこで本研究では、まず最も重要な薬物代謝酵素である CYP3A4 の阻害を介する経口薬の薬物間相互作用について、簡便でありながら多くの薬剤の組合せを網羅的に血中濃度の変化を予測することを目的とし、これを実現した。この方法は典型的な基質薬あるいは阻害薬を併用した臨床試験の血中濃度の変化から、基本的パラメータを算出して予測を行うものであり、*in vitro* の実験を行う必要は必ずしもない。本予測方法は CYP2D6, CYP2C9 などの多くの代謝酵素にも適用可能であり、さらに CYP3A4 の誘導による相互作用に関しても、基質薬の血中濃度の減少が予測可能であった。また、さらにこの方法に基づき、CYP の基質薬と阻害/誘導薬の情報をデータベースに組み込み、薬物間相互作用の血中濃度変化を網羅的に予測するソフトウェアを開発した。本システムは Web 上で動作可能であり、医療現場で実際に活用が可能である。最後に、本予測方法をより積極的に添付文書の記載に利用することを考慮し、予測に用いるパラメータで薬剤を層別化して、AUC 変化の大きい可能性のある相互作用の組合せは、将来発売されるものも含めて網羅して注意喚起する方法を提案した。

【本論】

1. CYP3A4 の酵素阻害による相互作用の網羅的予測

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(R)を Eq. 1 で表した。

$$R = 1 / (1 - CR_{CYP3A4} \cdot IR_{CYP3A4}) \quad \text{Eq. 1}$$

ここで、 CR_{CYP3A4} は *in vivo* における CYP3A4 の基質薬の経口クリアランスへの寄与率、 IR_{CYP3A4} は阻害薬の CYP3A4 の阻害率を表す。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 の上昇率から 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、他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 Eq.1 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。

2. CYP3A4 の酵素誘導による相互作用の予測

CYP3A4 は酵素誘導による相互作用も良く知られており、相互作用に注意が必要な薬物も多いが、相互作用試験の報告は乏しいのが現状であり、その予測が阻害と同様に重要である。そこで、

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(R)を Eq. 2 で示した。

$$R = 1 / (1 + CR_{CYP3A4} \cdot IC_{CYP3A4}) \quad \text{Eq. 2}$$

ここで、 IC_{CYP3A4} は誘導薬による CYP3A4 のクリアランスの増加を表す。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、他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。

3. 種々の CYP の関与する薬物間相互作用の網羅的予測と情報提供ツールの開発

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。本予測方法は CYP2D6 や CYP2C9 などの他の 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、相互作用の臨床試験 400 試験以上の報告を収集して 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。この情報は、東大病院の医師を対象とする薬物間相互作用の情報提供にすでに活用されている。

4. 添付文書の薬物間相互作用の記載方法の試案と新薬開発への応用

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)を試案として構築した。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。その結果、構築した注意喚起の分類方法を用いることにより、臨床試験が行われていない相互作用も含めて、より適切に注意喚起できる可能性が示された。

CYP3A4 を介する相互作用をモデルとして、日本、米国、英国の添付文書情報の現在の記載と PISCS の関係を調査した。ニソルジピンやポリコナゾールのように相互作用の臨床試験が少ない場合は、添付文書の注意喚起が不十分である傾向が 3 カ国共通に認められた。一方で、3 カ国間で

注意喚起の記載区分が異なる相互作用の組み合わせが半数程度認められた。PISCS は医薬品開発が国際化する中で、将来は薬物間相互作用についても注意喚起の基準を明確にし、また将来発売されるものも含めて網羅して注意喚起するための今後の相互作用の情報提供の在り方の 1 つのモデルになると考えられた。

新薬開発においては、薬物間相互作用を *in vitro* から予測することが必要な局面がある。本予測方法を論文で報告されている *in vitro* の情報と比較解析した結果、特に CR については *in vitro* の実験結果を応用することが有用と考えられた。一方で、新薬開発時の薬物間相互作用の臨床試験に関しては、現在は実施の優先順位づけが不明確であるため、試験数が多いにも関わらず、臨床上必要な多くの薬物間相互作用を網羅的に予測できるものとはなっていない。本予測方法を応用し、活性変動が関与する CYP 分子種の典型的な基質薬あるいは誘導・阻害薬との相互作用試験を優先することで、合理的開発戦略が構築できると考えられた。

【総括】

CYP の関与する薬物間相互作用に関して、各 CYP 分子種の典型的な阻害薬あるいは誘導薬と基質薬を併用した一部の臨床試験のクリアランス変化から、各 CYP 分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率 (CR)、阻害薬のみかけの代謝阻害率 (IR) あるいは誘導薬による見かけの酵素増加 (IC) を算出することによって、多数の薬物間相互作用による基質薬の AUC 変化率を網羅的に予測することが可能となった。また、CR や IR などの強度で分類した薬物間相互作用の強さのフレームワークを利用することにより、臨床試験が行われていない相互作用も含めて、理論的かつ網羅的に薬物間相互作用の注意喚起ができる可能性が示された。将来的には、本研究において開発した薬物間相互作用の網羅的な予測と情報提供のシステムに、更に SNPs の変化による動態変化などの情報も整備することで、患者個別の有効かつ安全な薬物療法の実践のための強力なツールとなると考えられる。また、本方法論は医薬品開発や承認審査、添付文書の作成の過程においても、薬物間相互作用の確実な評価と注意喚起を支援できる有用な手段であると考えられる。