

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 大野 能之

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。特に CYP3A4 は約 50%の薬物の代謝に関与している最も主要な酵素であり、CYP3A4 の阻害による相互作用には多くの重篤な臨床報告があり、また医薬品添付文書において頻繁に注意喚起されている。ただし、医薬品添付文書は医療訴訟等で「医療水準の推定根拠」としても用いられる最も重要な公的な薬品情報ではあるが、薬物間相互作用に関する情報はその程度の記載が少ないことや可能性のある多くの組み合わせが記載されていないなど、不十分な点が多い。

一方で、薬物間相互作用を定量的に予測する方法論に関しては、既に多大な研究が実施されてきており、一般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/誘導強度の情報から *in vivo* の相互作用の程度の予測が報告されている。しかし、この方法で相互作用の程度を正確に予測することは、可能ではあるが以下の理由で決して容易ではない。1) 肝臓中での遊離薬物濃度の推定の困難さ、2) 代謝物の関与、3) Mechanism-based inhibition などの機序の特定に関する複雑さ。そのため、定型的に多くの薬に適用するのは難しく、したがって、薬物の開発時に薬物間相互作用を引き起こす可能性のある新薬を検出する点では成功しているが、医療現場で使用される膨大な数の医薬品のそれぞれについて、相互作用を予測できるものではない。本研究は後者を目的とし、特に CYP の活性変動により動態が変化する薬物間相互作用の予測について、新しい方法論を確立し、非常に多くの薬物間の相互作用の予測に成功したものである。

第 1 章においては、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方法について述べている。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)を式 1 で表した。

$$R = 1/(1 - CR_{CYP3A4} \cdot IR_{CYP3A4})$$

式 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。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 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を予測し、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、良好な予測方法であることが示された。この予測方法は、小腸の代謝の寄与について理論的な簡略化を行っているが、詳細なシミュレーション解析により、小腸抽出率 (Eg) を 0.6 以下とする、あるいは肝臓と小腸の阻害率に中程度の相関 ($r=0.6$) があるとの一般的条件では、予測の誤差はほとんど無視できることが理論的にも示された。

第 2 章では、この方法を改良して CYP3A4 の誘導による基質薬の血中濃度の減少に関しても検討している。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 の変化を定式化し、誘導薬による CYP3A4 のクリアランスの増加、 IC_{CYP3A4} を算出することにより、多くの誘導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} を算出した。この情報を基質薬 22 剤の CR_{CYP3A4} と組み合わせることにより、154 種類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を実測値と比較したところ、全ての例で誘導前の AUC の 20% 以内の誤差範囲で正確であった。

さらに第 3 章では、本予測方法を CYP2D6、CYP2C9 などの他の多くの代謝酵素への拡張を行い、この方法に基づき、CYP の基質薬と阻害薬/誘導薬の情報をデータベースに組込み、薬物間相互作用の血中濃度変化を網羅的に予測する Web 上で動作可能なソフトウェアを開発した結果を述べている。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、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。

最後に、第4章では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、PISCS (Pharmacokinetic Drug Interaction Significance Classification System)を提案している。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、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、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システムが構築された。

PISCS の注意喚起と現在の日本、米国、英国の添付文書情報を調査した結果、特にニソルジピンやポリコナゾールのように臨床試験が少ない薬剤では、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るなど、多くの矛盾が明らかとなった。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情報提供の在り方の1つのモデルになると考えられた。

以上、申請者の研究は動的な薬物間相互作用の予測をこれまでにない網羅的なレベルで可能としたに留まらず、その情報を実際の診療において利用可能な形態で提供し、ベッドサイドで既の実績をあげている。また、医薬品添付文書による相互作用の情報提供を国際的視点から評価・解析し、矛盾点を指摘してその改善案を具体的に提示するものでもある。さらに、新薬開発時に優先して収集すべき薬物間相互作用の情報の提案も含まれており、創薬をも含めた、医薬品のライフスパンにわたる薬物間相互作用の高品質のマネージメントを提唱するものである。したがって、申請者の業績は博士(薬学)の学位授与にふさわしいものと判断した。