

アドメノート

レギュラトリーサイエンスにおける 薬物動態研究の役割(第5回) 薬物間相互作用重篤度の予測分類システム

東京大学医学部附属病院
22世紀医療センター薬理動態学講座
樋坂章博



筆者らは *in vivo* の情報を有効に用いることで、*in vitro* 実験からの固有クリアランス予測に付随する不確かさを避け、多くの薬物の組合せの薬物間相互作用の程度を系統的に予測する方法論として CR-IR 法を提案し¹⁾、さらにその予測を利用して臨床の現場で

相互作用を適切に注意喚起する方法として、PISCS (Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System) を提唱している²⁾。本稿ではその概略を解説するとともに、複数の相互作用が同時に起きた場合について、これらの方法の拡張法について述べる。

はじめに

薬物の Pharmacokinetics (PK) は複数の要因の帰結として出現する動的状態であり、これが相互作用の場合には、作用薬と被作用薬について、それぞれの時間変化の差異をも含めて考慮する必要があるために一層複雑となる。最近アップデートされた FDA の薬物間相互作用のガイダンス案³⁾については、このシリーズの中で別に解説されているが、このような複雑な薬物間相互作用であっても、それぞれの要因を可能な限り正確に再現した複雑な生理学的モデルを用いるならば、精度の良い予測が可能になるとのスタンスをとっている。全ての要因を考慮したモデルを用いることは、もちろん悪いことではない。また生理学的モデルが理論的に優れることには筆者も全く異存はない。しかし一方で、生理学的モデルが万能であるかのように誤解される恐れをここで少しだけ感ずる。雑多な情報を区別せずに用いることには、事象の本質を見失う危険性も隣合わせに存在する。情報には必ず精度の問題があるので、肝心な情報の精度が高くないと、いくら情報の数だけがが増えても予測は不確かなままである。どの情報が予測の正確さあるいは不正確さに寄与しているかを知るべきではなかろうか。

具体的に述べるならば、主として肝臓で働く阻害や誘導を含む薬物代謝酵素の活性変動に起因する薬物間相互作用の場合には、遊離薬物濃度の AUC の変化を定めているの

は、経口投与の場合には代謝酵素の活性である固有クリアランスであり、他の要因、例えばタンパク結合、分布容積の変化、血流量の変化は基本的に関係しない。これは攪拌モデルの理論などから導きだされる結論であり、その誤差は一般的な薬剤の場合には無視できる程度である。腎臓や小腸のクリアランスの寄与がある場合には、少し誤差が大きくなるが、それでも臨床的には問題にならない程度であろう。もちろん、阻害などによるクリアランスの時間変化についてはもっと大きな影響も考えられるが、その場合でも大きな予測の誤差は、時間変化の評価が不十分であることよりも、そもそもの平均的なクリアランスを正確に予測することの難しさから生じがちである。*In vivo* のクリアランスを *in vitro* から予測することは、相互作用の機構の理解、実験の条件の忠実性、再現性などの要因があるためにそれほど容易ではなく、この点は生理学的モデルを使っても多くの場合はほとんど改善されない。

少し前置きが長くなったが、筆者らが提唱している CR-IR 法による薬物間相互作用の予測¹⁾は、時間変化を無視した静的方法 (static method) であり、また数学的には FDA の解説する生理学的モデルなどに比べるとあきれるほど単純なので、精度を犠牲にした簡易的な方法と誤解されることがある。しかし、CR-IR 法では固有クリアランスは言わば *in vivo* の実測値を使っているので、以上で述べた理由で実際には *in vitro* の情報に基づく生理学的モデルよりも精度が高いことが少なくない。一方で、当然ではあるが *in vivo* のデータが必要なことから、創薬のプロセスで非臨床データからヒトの相互作用を予測するためには直接は使えない。しかし創薬の部門の人にも、このような予測を可能にする情報を新薬の開発段階で収集し、承認時に臨床の現場に提供することの重要性について、本稿を通じてご理解いただくことは有用ではないかと考えている。

阻害による相互作用の予測

図 1 は CYP3A の基質薬と阻害薬の間の相互作用による基質薬血中濃度の AUC の上昇についての、文献調査のまとめである⁴⁾。ここで一見して明らかであるのは、阻害薬には阻害の強いものと弱いものがあり、また基質薬には AUC が上昇しやすいものとそうでないものがあることである。すなわち、この図はこれらの 2 つの要因を適切に数式化すれば、薬物間相互作用の程度は予測できることを暗示するものと言える。そこで筆者らは、経口投与時の全身クリアランスは固有クリアランスに比例することを意識して、阻害薬については代謝酵素の阻害率 (inhibition ratio, IR)、基質薬については経口クリアランスに対する寄与率 (contribution ratio, CR) とのパラメータを選択し、これらから相互作用による AUC の変化を推定する式 1 を考案した。

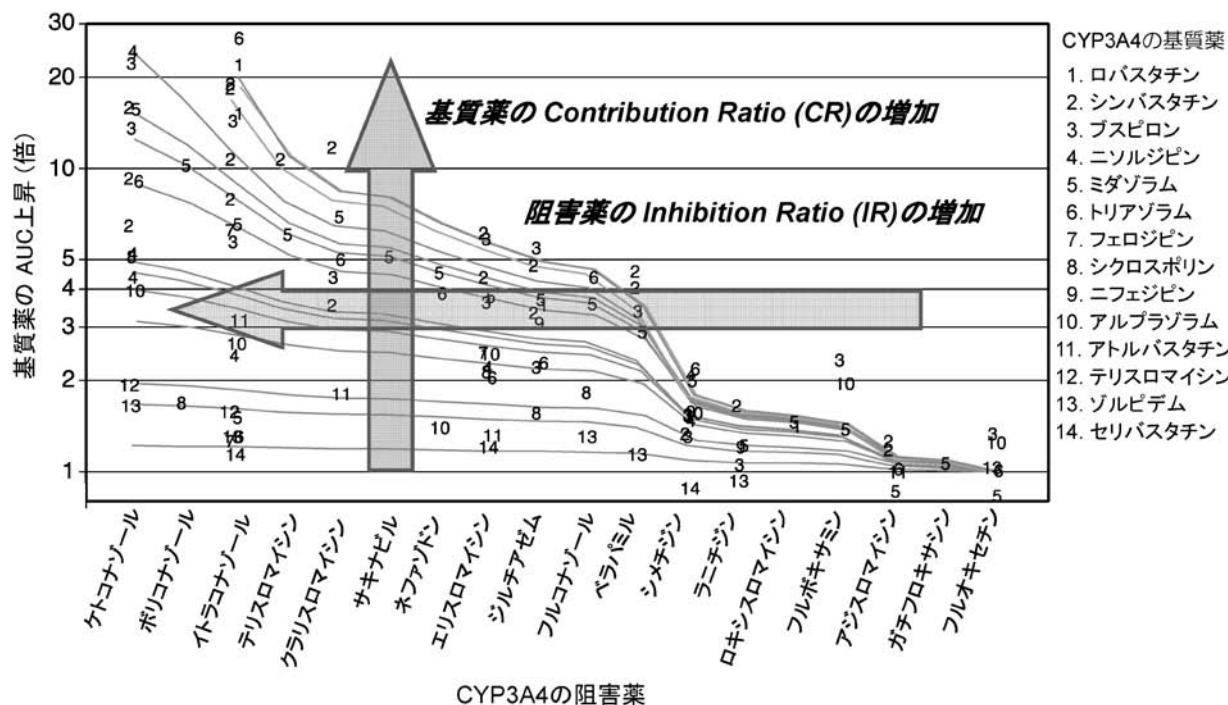


図1 CYP3A4を介する薬物間相互作用によるAUCの上昇比(78報の論文に記載された113試験の情報に基づく)⁴⁾

$$\text{AUC ratio} = \frac{1}{1 - \text{CR} \cdot \text{IR}} \quad (\text{式 1})$$

ここでCRは、様々な相互作用の予測の論文で使われている代謝率(fraction metabolized, f_m)とほぼ同一の概念である。 f_m は*in vitro*の代謝実験から求められることが多いのに対し、CRは*in vivo*に基本を置くパラメータなので、筆者らは誤解を避けるためにあえて異なる名称を使った。しかし最近では f_m を*in vivo*の事象に用いる研究も多いので、その境界は曖昧になってしまったのが現状ではある。

一方のIRは、概念は単純であるが、これまでパラメータとしては使われなかった。その理由は、値を*in vitro*から正確に求めるには阻害の機構と阻害薬の濃度の影響を考慮する必要があり、導出が単純でないためと言えよう。IRを使うことのメリットは、阻害の機構を考慮せずに*in vivo*の情報からは簡単に求められることにある。理論的にIRは阻害薬の投与量による影響を受けるはずであるが、実際に文献調査を行うと、ほとんどの阻害剤において、臨床用量の範囲でのIRの違いは明確ではなかった。これはそもそも同じ組合せの相互作用の場合でも、AUCの上昇は倍程度、報告値に差異があることは少なくないこと、また阻害薬も治療を目的として一定の効果が発現するように使われるので、用量が極端に変わることはないためと考えられた。したがって実際問題としては、臨床用量の範囲であれば阻害剤ごとにIRは一定と見なして良いと我々は判

断した。

CRおよびIRの値は、すべて式1に基づいて臨床試験におけるAUCの上昇の程度から求めている。ここでは*in vitro*の情報を一切用いていない。その詳細や予測の精度については、他にまとめた文章があることから⁴⁾、本稿では省略する。一般にはこの方法によるAUCの上昇率の予測の精度は高く、変化の程度が倍以上異なることは稀である。これはこの方法が大胆な単純化を受け入れる一方で、最も肝心な*in vivo*のクリアランスについては、予測に依存せずに実測値を用いていることによると考えられる。

誘導による相互作用の予測

CR-IR法の予測は、一定の代謝クリアランスの変化が*in vivo*で生ずる現象であれば、その機構にかかわらず適用できる。したがって、mechanism-based inhibition (MBI)はもちろんのこと、例えば核内受容体への結合やサイトカインの働きでCYPの発現量が変化した場合にも適用可能である。誘導の場合に式1をそのまま使うとパラメータの意味が分かりにくくなることから、クリアランスの増加としてIC (increase in clearance)とのパラメータを導入し、以下の式で相互作用を予測することを著者らは提案している⁵⁾。

$$\text{AUC ratio} = \frac{1}{1 + \text{CR} \cdot \text{IC}} \quad (\text{式 2})$$

阻害薬 IR		基質薬 CR					
		0.9< very selective (VS)	0.8-0.89 selective (S)	0.7-0.79 slightly selective (SS)	0.5-0.69 moderate (M)	0.3-0.49 weak (W)	0.1-0.29 very weak (VW)
0.9<	very strong (VS)	13.9	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2
0.8-0.89	strong (S)	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2
0.7-0.79	slightly strong (SS)	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2
0.5-0.69	moderate (M)	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1
0.3-0.49	weak (W)	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1
0.1-0.29	very weak (VW)	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0

区分	AUC 上昇	ベンゾジア ゼピン
I	大	禁忌
II		
III	↑	注意
IV		
V		
VI		
VII	↓	なし
VIII		
IX		

表中の数値は、各分画内のAUC上昇比の予測平均値を示す。

図2 PISCSに基づく薬物間相互作用の分類²⁾

なおここで、 $IC = a$ の場合には代謝クリアランスは $a+1$ 倍になっていることには注意されたい。

薬物間相互作用重篤度の予測分類システム —PISCS—

筆者らは病院に所属して実際の医療に関わる立場でもあるので、このようなCR、IRあるいはICによる薬物間相互作用の予測法は、臨床の現場に生かされてこそ意味があると考えられる。医療の現場からすれば、式1のような単純な式でもまだ複雑である。また、相互作用の程度は臨床症状の変化の程度で管理されるべきで、症状の変化が乏しい場合に薬物動態の変化を強調することは混乱を招く場合もある。そこで薬の安全域などを考慮して、臨床的に注意を払うべき相互作用を区別する方法として、Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System (PISCS)を提案した²⁾。これは図2に示すように2つの表から構成される。第1の表はPKの変化を予測するもので、CRとIRの値で6分割した表の各列の目の血中濃度の上昇の程度を数値で示す。これは式1の早見表と言えるもので、全ての薬剤の組合せの位置付けがPKの情報から自動的に定まる。第2の表はPK-PDあるいはPK-安全性の関係を示すもので、相互作用によるPKの変化と併用禁忌、あるいは注意等の具体的な臨床上の対処の関係を示している。第2の表は薬剤の安全域や臨床的な治療の必要性、あるいは代替薬の有無など、PK以外の特性により個別に設定する。PISCSは非常に単純な構造ではあるが、どのような基質薬と阻害薬の組合せでも、臨床の現場で即座に漏れなく適切な注意喚起が提案できる点に最大の特徴がある。

例えば、睡眠薬として頻りに処方されるベンゾジアゼピン(BZP)の場合を考えてみよう。BZPはCYP3Aの基質薬であることが多いが、その程度には薬剤による差があり、トリアゾラムはCYP3Aの非常に強い阻害剤を併用した場合に、AUCが10倍以上に上昇する高度に選択的な基質薬に分類されるが、例えばプロチゾラムのAUC上昇は5倍程度、ゾルピデムでは2倍未満にとどまる。これらの薬剤について、どの程度の上昇の併用を臨床的に許容するかは、これを科学的に決定しようとするれば大規模な用量依存性の薬効副作用の情報が必要となり、とても直ちに対応できる問題ではない。そこで筆者らは既知の典型的な相互作用に対して、これまでどのように注意喚起されているかを添付文書で確認することとした。

その結果、BZPについては5倍程度AUCが上昇するならば禁忌、それ以下の上昇の場合は注意と指定される例の多いことが分かった。実際には5倍程度で注意に分類されている例もあるが、この分野の薬剤は動態プロファイルの異なる代替薬もあることから、このような組合せを臨床的に積極的に使う必要性は乏しいと考えられた。そこで図2の区分でそれぞれ区分IIおよびVIまでをそれぞれ禁忌、注意に該当すると判断した。この区分を決定することで、トリアゾラムは、阻害の非常に強いアゾール系の抗真菌薬に加えてクラリスロマイシンやエリスロマイシン程度の次に阻害の強いグループのものとの組合せも禁忌に相当し、併用を避けるべきであるが、プロチゾラムは場合によっては後者のグループとの併用は可能であること、ゾルピデムの場合は、十分な注意は必要ではあるが、前者を含めこれらの薬物との併用が可能と判断できる。このようにPISCSは多くの薬剤について漏れなく合理的に注意喚起

が可能である点に大きな特徴がある。

複数の阻害剤の併用

現在の医療においては、10剤を超えるような多剤併用が結構な頻度で処方されている。したがって、薬物間相互作用は2剤間のものだけではなく、3剤以上の可能性をも考慮すべきとの意見も少なくない。筆者らは薬物間相互作用に関する研究を始めるときに、この可能性をどの程度重大と考えるか予備調査を行った結果、確かに多剤併用は一般的ではあるが、臨床上重大な影響を及ぼすような阻害剤を2種類以上併用する機会は非常に少なかった。そこでこれまでは、CR-IR法やPISCSの応用について2剤間の相互作用への対処を優先して解説し、多剤のものを含めて説明を複雑にすることを避けてきた。しかし、本来はこれらの方法は多剤間の相互作用への対処が可能であるので、この機会にご紹介する。

基本的に多剤あるいは複数のクリアランス経路を考慮した場合に式1は式3に拡張される。

$$\text{AUC ratio} = \frac{1}{1 - \sum_i \text{CR}_i \cdot \text{IR}_i} \quad (\text{式3})$$

ここで CR_i および IR_i は*i*番目のクリアランス経路のCRおよびIRを意味する。例えば、1番目がCYP3A4、2番目はCYP2D6、そして3番目はUGTによる代謝などのケースが薬剤により考えられる(近似的には CR_i および IR_i は腎排泄の経路であっても良く、その場合にはCR-IR法は古典的なGiusti-Hayton法による腎不全患者への用量調節法と一致する)。

図2では、相互作用をAUCの上昇率により区分IからIXまでに分類しているが、実は区分の数字を10から引いて1/10にすると、式1あるいは式3の $\text{CR} \cdot \text{IR}$ と一致するように工夫されている。例えば区分IVの場合は $\text{CR} \cdot \text{IR}$ は約0.6、区分VIIの場合はこれが約0.3となっている。この関係から、例えば区分IVの相互作用と区分VIIの相互作用が同時に起きた場合は、式3より $\sum \text{CR} \cdot \text{IR} = 0.6 + 0.3$ と計算され、これからAUCの上昇率は $1/(1 - 0.9) = 10$ 倍と計算できる。そしてこれは区分Iの相互作用に相当する。少し込み入った話で直感的には分かりにくいですが、以上から「複数の代謝酵素の異なる相互作用が関係する場合は、2番目以降の相互作用の区分番号を10から減じた分だけ区分がランクアップする」との一般則が成立する。例えば、区分VとVIIIの同時併用では区分IIIに、区分VI、VIIとIXの3つの同時併用では、区分IIに相当する相互作用が起きるとPISCS表から予測できるのである。

最後に

FDAから発表されたガイダンス案³⁾では、*in vitro*からの予測の方法論やトランスポーターを介する相互作用の部分に大きなスペースが割かれている。確かに薬物動態学的な興味としてそこに関心が集中するのはやむを得ないところではあるが、臨床の現場としては基質薬や誘導薬をクラス分けし、クラスとクラスの間で薬物間相互作用をマネジメントしようと提案されたポイントが、最も実効性があり重要であるように思われる。薬剤の数から考えて、相互作用を個別の組合せでマネジメントすることは不可能であり、今回のガイダンス案あるいはPISCSのようなグループにより対処する方法が、危険なものを確実に避けるためにははるかに有効である。薬物のクリアランス経路は一般に限定されたものである以上、薬物間相互作用をすべて避けることは困難である。また相互作用はとかく細かい議論に陥りがちであるが、薬は効果を追求して使用するものであり、相互作用はマネジメント可能な一つの問題に過ぎないことが改めて認識されるべきではなかろうか。したがって薬剤を使う臨床の側としては、相互作用はありませんとむやみに強調するのではなく、新薬開発の過程で適切な相互作用のマネジメントを可能にする信頼できる情報を収集して提供いただくことがはるかに望ましいことを強調したい。

参考文献

- 1) Ohno, Y., Hisaka, A. and 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.*, **46**: 681-696 (2007).
- 2) Hisaka, A., Kusama, M., Ohno, Y., Sugiyama, Y. and 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.*, **48**: 653-666 (2009).
- 3) Guidance for Industry, Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. Recommendations. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>
- 4) Hisaka, A., Ohno, Y., Yamamoto, T. and Suzuki, H.: Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using *in vivo* information. *Pharmacol. Ther.*, **125**: 230-248 (2010).
- 5) Ohno, Y., Hisaka, A., Ueno, M., and Suzuki, H.: General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from *in vivo* information. *Clin. Pharmacokinet.*, **47**: 669-680 (2008).