

薬物代謝における薬物間相互作用の定量的予測

武蔵野大学薬学部

伊藤清美



複数の薬物を併用した場合に生じ得る薬物間相互作用の中で、薬物代謝における相互作用は、臨床において最も例数が多く、問題となりやすいことが知られている。主に肝臓での代謝により体内から消失する薬物は、その代謝酵素の活性を阻害する薬物と併用した

場合、体内からの消失が遅れ血中濃度が上昇する結果、薬理作用が増強したり副作用が発現する可能性がある。この血中濃度上昇の程度を予測することは、医薬品開発過程において相互作用に関する臨床試験の必要性を判断する鍵となる。本年になって相次いで発表された米国および欧州の規制当局の指針^{1,2)}においても、最新の知見に基づいた予測方法および判断基準が示されている。本稿では、それらの指針のベースとなる予測方法として、阻害薬の濃度を一定として被相互作用薬（酵素の基質となる薬物）の血中濃度-時間曲線下面積 (area under the curve; AUC) の上昇率のみを予測する方法 (static model) と、生理学的薬物速度論 (physiologically based pharmacokinetic; PBPK) モデルを利用して被相互作用薬の濃度推移を予測する方法 (dynamic model) について紹介する。

1. 被相互作用薬の AUC 上昇率の予測 (static model)

代謝酵素が競合阻害あるいは非競合阻害により可逆的に阻害される場合、阻害の程度 (代謝クリアランスの低下率) は阻害薬濃度 ([I]) と阻害定数 (K_i) の比に依存する。代謝が線形であり、肝臓内挙動は well-stirred model に従うこと、また、阻害薬の濃度は一定で、代謝過程以外には影響を及ぼさないことを仮定すると、阻害される代謝経路のみによって体内から消失する薬物を経口投与したときの AUC の上昇率は、 $R = 1 + [I]/K_i$ という簡単な式で表される。この式に基づく AUC 上昇率の予測において、K_i 値は、ヒト肝ミクロソーム等を用いた *in vitro* 代謝阻害試験により見積もることが可能である。一方、[I] は理論上、阻害に関わる酵素近傍の非結合形阻害薬濃度であるが、ヒトにおいて実測は困難であり、どの時点でのどの部位での阻害薬濃度を使用するかによって、当然ながら R の値は大きく異なってくる。

相互作用を過小評価しないこと、すなわち false negative な予測を避けることを目的とする場合、阻害薬濃度と

して考え得る最大の値を使用する必要がある。阻害薬を経口投与する場合、簡便には最大血中非結合形濃度の使用が考えられるが、肝臓での阻害薬自身の初回通過代謝を考慮すると、特に投与後初期において、肝臓入口の濃度がさらに高い可能性がある。上記の AUC 上昇率の予測において、阻害薬の消化管からの吸収速度を考慮して見積もった肝臓入口における最大非結合形濃度を使用することにより、false negative な予測を避けられることが明らかとなっている^{3,4)}。

被相互作用薬の多くは複数の酵素 (経路) により代謝され、阻害薬はそのうち特定のもののみを阻害するか、あるいは阻害の程度が酵素によって異なることが多い。そのようなケースでは、より定量的な予測のために、被相互作用薬が阻害される代謝経路によって代謝される割合 (f_m) を考慮することが重要である。被相互作用薬の全代謝経路のうち f_m の割合だけが阻害される場合、上記の AUC 上昇率の予測式は、以下のように表すことができる⁵⁾。

$$\frac{\text{AUC (+inhibitor)}}{\text{AUC (control)}} = \frac{1}{\frac{f_m}{1 + [I]/K_i} + (1 - f_m)}$$

一方、阻害薬の代謝物が酵素と複合体を形成することにより酵素を不活性化する mechanism-based inhibition (MBI) に代表されるように、酵素阻害に時間依存性が見られる場合 (time-dependent inhibition; TDI) においては、*in vitro* 試験で得られる TDI のパラメータ (k_{inact}, K_I) および酵素の分解速度定数 (k_{deg}) を用いて、以下の式により AUC 上昇率を予測することが可能である^{6,7)}。

$$\frac{\text{AUC (+inhibitor)}}{\text{AUC (control)}} = \frac{1}{1 + \frac{k_{inact} \cdot [I]}{K_I \cdot k_{deg}} + (1 - f_m)}$$

この式に基づく種々の薬物間相互作用の予測において、阻害薬濃度として上述の肝臓入口における最大非結合形濃度を使用した場合等と比較して、循環血中最大非結合形濃度を使用した場合に高い予測性が得られたことが報告されている⁷⁾。

2. 被相互作用薬の血中濃度推移の予測 (dynamic model)

Static model による被相互作用薬の AUC 上昇率の予測については、その名称は比較的新しいものの、厚生労働省や米国 FDA の相互作用ガイダンスにも以前から記載されている方法であり、使用するパラメータ数が少なく簡便であるというメリットがある。しかし、上述のように、阻害薬の濃度が常に一定という非現実的な仮定に基づいてお

り、予測結果が使用する阻害薬濃度に依存すること、また、予測されるのは被相互作用薬の AUC 上昇率のみであり、濃度推移は予測できないことが問題点として挙げられる。実際には、体内の阻害薬濃度は投与後、経時的に変化するものであり、その推移を考慮したより精度の高い予測のためには、PBPK モデルを用いた解析が必要となる。

薬物の経口投与後の体内動態について、消化管、肝臓入口、肝臓、および循環血の各コンパートメントから成る簡単な PBPK モデルに基づき、各コンパートメント中の薬物量に関する物質収支式(微分方程式)を立て、コンピュータプログラムを用いてそれらを数値的に解くことにより、薬物濃度推移をシミュレーションすることが可能である。

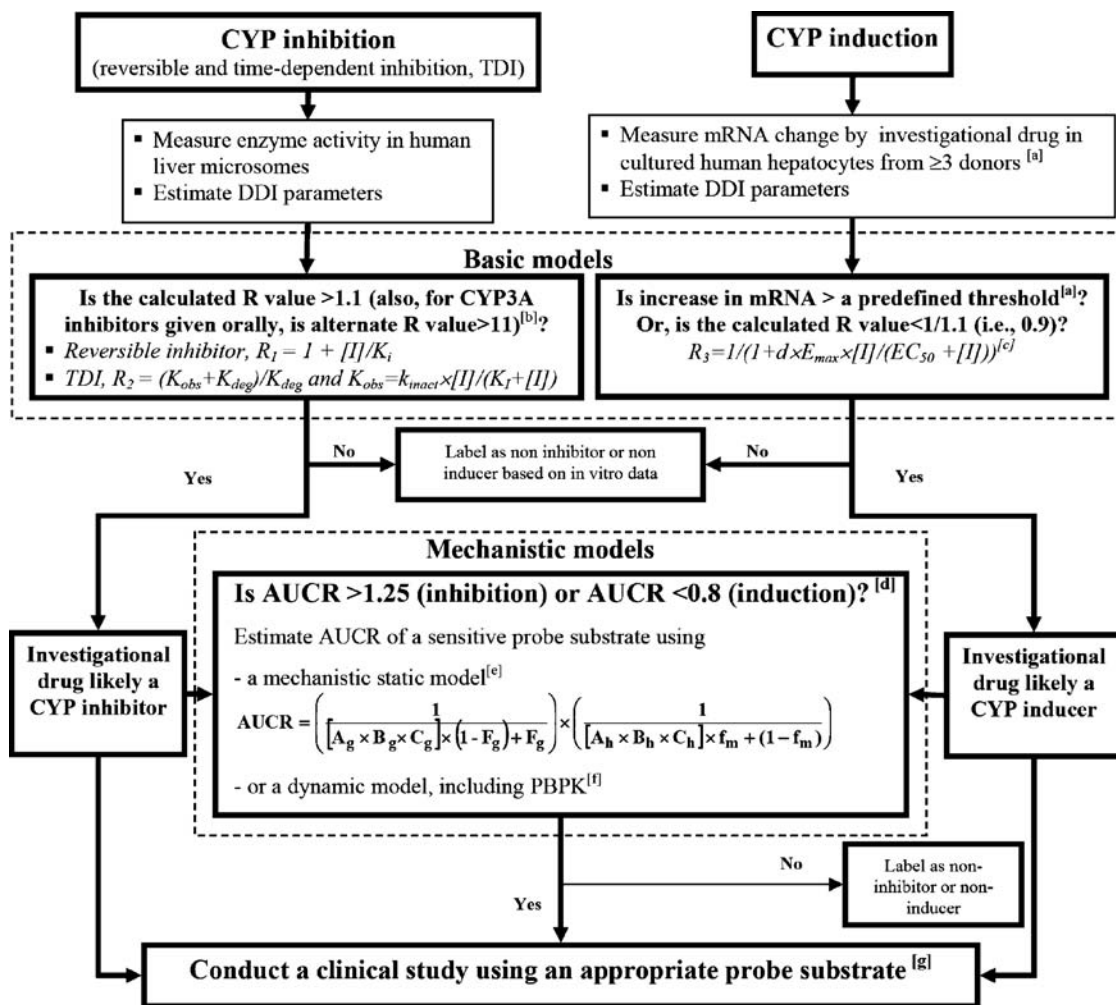


図1 FDA ドラフトガイダンスにおける相互作用予測スキーム (Fig. 4 より抜粋)¹⁾

[e]

	Gut	Liver
Reversible inhibition	$A_g = \frac{1}{1 + \frac{[I]_g}{K_i}}$	$A_h = \frac{1}{1 + \frac{[I]_h}{K_i}}$
Time-dependent inhibition	$B_g = \frac{k_{deg,g}}{k_{deg,g} + \frac{[I]_g \times k_{inact}}{[I]_g + K_i}}$	$B_h = \frac{k_{deg,h}}{k_{deg,h} + \frac{[I]_h \times k_{inact}}{[I]_h + K_i}}$
Induction	$C_g = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_g}{[I]_g + EC_{50}}$	$C_h = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_h}{[I]_h + EC_{50}}$

このようなモデルにおいて、阻害薬の肝臓中濃度に応じた代謝酵素阻害を設定し、被相互作用薬と阻害薬の濃度推移を同時にシミュレーションすることにより、両者を併用した時の薬物間相互作用の程度、すなわち被相互作用薬の単独投与時と比較した血中濃度上昇の程度を予測することができる⁸⁻¹⁰⁾。さらに、上述の MBI と呼ばれる阻害メカニズムの場合には、上記の各コンパートメント中薬物量に加えて活性型酵素量についても物質収支を立て、阻害薬濃度に依存した酵素の不活性化を組み入れることで、相互作用の程度を定量的に予測できることが示されている¹¹⁾。

PBPK モデル (dynamic model) による予測は、static model と比べて多くの薬物動態パラメータおよび生理学的パラメータを必要とするが、適切なモデルを構築することで、代謝阻害だけでなくトランスポーターによる輸送やタンパク結合における相互作用、代謝物による相互作用なども組み入れることが可能であること、また、被相互作用薬の AUC だけでなく濃度推移を精度よく予測できることが利点として挙げられる。

3. 日米欧のガイダンスにおける相互作用予測

日本における相互作用のガイダンスとしては、2001年に厚生労働省から「薬物相互作用の検討方法について」が発表され、その後、改訂されていない。このガイダンスでは、薬物代謝阻害による血中濃度変動の予測に際して、「*In vitro* 試験からの誤った陰性予測を避ける」観点から、上述の肝臓入口における最大非結合形阻害薬濃度を見積もる計算式が紹介されている¹²⁾。

本年2月に発表された FDA のドラフトガイダンス¹⁾では、まず basic model として、最大血漿中阻害薬濃度 (結合形 + 非結合形) を使用して算出した上記 R 値が 1.1 より大きい場合 (小腸での CYP3A4 阻害に関しては阻害薬濃度を molar dose/250 mL としたときの R 値が 11 より大きい場合)、mechanistic static model あるいは dynamic model により AUC の変動を予測し、AUC 比が 1.25 を超える (あるいは誘導の場合、0.8 未満) と予測された場合に *in vivo* の相互作用試験を実施することが推奨されている (図 1)。Mechanistic static model とは、酵素の競合阻害、TDI および誘導を全て考慮した AUC 変化の予測式 (図 1 の説明参照) であり、この式に基づいて midazolam の AUC に対する種々の薬物の影響を予測した結果、dynamic model を使用した場合とほぼ同等の予測性が得られたという Fahmi らの報告¹³⁾ が引用されている。また、上記の判断基準で阻害薬となる可能性が否定された薬物については、その旨を添付文書に記載することとされている。

本年6月に発表された欧州 EMA のガイドライン²⁾においても、basic model で相互作用の可能性が否定できない場合に、mechanistic static model あるいは dynamic

model を使用することもできるとされ、FDA と同様に Fahmi らの報告¹³⁾ が引用されている。Basic model では、FDA の基準とは異なり、阻害薬の臨床最大用量での最大血中非結合形濃度と K_i との比が 0.02 以上の場合 (小腸での CYP3A4 阻害に関しては FDA と同様に molar dose/250 mL と K_i との比が 10 以上の場合) に *in vivo* での酵素阻害が否定できないとされ、臨床試験の実施が推奨されている。

近年、薬物代謝酵素だけでなく、薬物トランスポーターを介する薬物間相互作用が次々と明らかとなっており、これまで代謝酵素阻害が原因と考えられていた相互作用において、トランスポーターの関与が示唆されるケースも多く認められている^{14,15)}。PBPK モデルを利用することで、薬物トランスポーターと代謝酵素の両者が関与する相互作用の定量的解析も可能であり¹⁶⁾、今後、医薬品開発過程での薬物間相互作用の評価において、PBPK モデルの利用が高まるものと考えられる。適切なモデル設定の検討に加え、解析に必要な種々の体内動態パラメータを精度良く見積もる方法の確立が課題であるが、臨床における相互作用をより精度よく定量的に予測することにより、医薬品開発の効率化や臨床での危険な相互作用の回避につながるものと期待される。

参考文献

- 1) FDA draft guidance for industry: Drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations (2012).
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>
- 2) EMA guideline on the investigation of drug interactions (2012).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
- 3) Ito, K., Iwatsubo, T., Kanamitsu, S., Ueda, K., Suzuki, H. and Sugiyama, Y.: Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharmacol. Rev.*, **50**: 387–412 (1998).
- 4) Obach, R. S., Walsky, R. L., Venkatakrishnan, K., Gaman, E. A., Houston, J. B. and Tremaine, L. M.: The utility of *in vitro* cytochrome P450 inhibition data in the prediction of drug-drug interactions. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **316**: 336–348 (2006).
- 5) Brown, H. S., Ito, K., Galetin, A. and Houston, J. B.: Prediction of *in vivo* drug-drug interactions from *in vitro* data: impact of incorporating parallel pathways of drug elimination and inhibitor absorption rate constant. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **60**: 508–518 (2005).
- 6) Mayhew, B. S., Jones, D. R. and Hall, S. D.: An *in vitro* model for predicting *in vivo* inhibition of cytochrome P450

- 3A4 by metabolic intermediate complex formation. *Drug Metab. Dispos.*, **28**: 1031–1037 (2000).
- 7) Obach, R. S., Walsky, R. L. and Venkatakrishnan, K.: Mechanism-based inactivation of human cytochrome p450 enzymes and the prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab. Dispos.*, **35**: 246–255 (2007).
 - 8) Kanamitsu, S., Ito, K. and Sugiyama, Y.: Quantitative prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data based on physiological pharmacokinetics: use of maximum unbound concentration of inhibitor at the inlet to the liver. *Pharm. Res.*, **17**: 336–343 (2000).
 - 9) Kato, M., Shitara, Y., Sato, H., Yoshisue, K., Hirano, M., Ikeda, T. and Sugiyama, Y.: The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Pharm. Res.*, **25**: 1891–1901 (2008).
 - 10) Rowland Yeo, K., Jamei, M., Yang, J., Tucker, G. T. and Rostami-Hodjegan, A.: Physiologically based mechanistic modelling to predict complex drug-drug interactions involving simultaneous competitive and time-dependent enzyme inhibition by parent compound and its metabolite in both liver and gut—the effect of diltiazem on the time-course of exposure to triazolam. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **39**: 298–309 (2010).
 - 11) Kanamitsu, S., Ito, K., Green, C. E., Tyson, C. A., Shimada, N. and Sugiyama, Y.: Prediction of in vivo interaction between triazolam and erythromycin based on in vitro studies using human liver microsomes and recombinant human CYP3A4. *Pharm. Res.*, **17**: 419–426 (2000).
 - 12) 「薬物相互作用の検討方法について」厚生労働省 医薬審発第813号(2001年6月).
 - 13) Fahmi, O. A., Hurst, S., Plowchalk, D., Cook, J., Guo, F., Youdim, K., Dickins, M., Phipps, A., Darekar, A., Hyland, R. and Obach, R. S.: Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: Predictions of compounds as precipitants of interaction. *Drug Metab. Dispos.*, **37**: 1658–1666 (2009).
 - 14) Shitara, Y. and Sugiyama, Y.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol. Ther.*, **112**: 71–105 (2006).
 - 15) Maeda, K., Ikeda, Y., Fujita, T., Yoshida, K., Azuma, Y., Haruyama, Y., Yamane, N., Kumagai, Y. and Sugiyama, Y.: Identification of the rate-determining process in the hepatic clearance of atorvastatin in a clinical cassette microdosing study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **90**: 575–581 (2011).
 - 16) Kusuhara, H. and Sugiyama, Y.: In vitro-in vivo extrapolation of transporter-mediated clearance in the liver and kidney. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **24**: 37–52 (2009).