

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790147

研究課題名（和文）薬物間相互作用及び遺伝子多型による動態変化と臨床的重要度の予測データベースの構築

研究課題名（英文）Development of a database to predict the pharmacokinetic changes and the clinical significance by drug-drug interactions and genetic polymorphism

研究代表者

大野 能之（OHNO YOSHIYUKI）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40553699

研究成果の概要（和文）：臨床的に重要な薬物間相互作用（DDI）に関わる CYP の基質薬、阻害薬、誘導薬を網羅的に調査し、その関与の程度を分類することで統合的な DDI のマネジメントを可能とするとともに、これを薬剤師むけの情報誌に特集として継続的に発表した。本研究では、臨床的に重要な相互作用に関わる基質薬、阻害薬、誘導薬の網羅的調査を継続する一方で、in vivo の DDI を in vitro から予測する効率的な方法を検討した。さらに、これまで CYP3A が関与する薬物間相互作用で程度が不明であった消化管の代謝の寄与について、その重要性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Systematic survey was conducted to list and classify drugs involved in significant pharmacokinetic drug-drug interactions (DDIs). The results were updated every year and were reported in PharmaTribune journal which is distributed to all pharmacies in Japan. In this study, we further investigated a method to predict in vivo DDIs from in vitro experiments, and clarified contributions of intestinal metabolism in DDIs caused by inhibition of CYP3A4.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総 計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医療薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療薬剤学

キーワード：医療薬剤学、薬物間相互作用

1. 研究開始当初の背景

薬物間相互作用や薬物代謝酵素の遺伝子多型の影響は時に重大な臨床的帰結を生むことから、その回避は適正な薬物治療を実現するために重要な課題である。現在、本邦で臨

床に使用されている薬は約 3000 成分であり、少なくとも 1000 成分がシトクロム P450 (CYP) による代謝を受ける経口薬と推定される。一方、CYP を阻害あるいは誘導する薬は 100 成分程度と推定され、その組み合わせから 10

万通りものの組み合わせが考えられる。また、代謝酵素の活性が低下あるいは欠損する多くの遺伝子多型の存在が知られている。例えば、CYP2C19 の活性欠損 (PM) あるいは活性低下 (IM) はそれぞれ日本人の 16% および 46% 存在する。CYP2D6 は日本人における PM は 3% 程度に過ぎないが、活性低下の程度が大きい *10 ホモ変異型の IM は 14% 存在する (杉山ら, *PharmaTribune*, 2009;1(3):8-13 and suppl. 1)。代謝酵素活性の遺伝的欠損は、薬物の代謝経路を変化させ、薬物間相互作用を大きく変化させる (Mikus G *et al*, *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:126)。阻害と誘導の両方の活性を有している薬剤との相互作用では、遺伝子多型の有無により逆の影響が出ることもある (Liu P *et al*, *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3617)。このような複数の酵素の活性変動による相互作用や、遺伝子多型が相互作用に及ぼす影響について、添付文書で注意喚起ができていた例は極めて限られている。

我々は以前に、主たる代謝酵素 CYP3A4 の阻害あるいは誘導による相互作用について、複数の組合せの血中濃度変化を簡便でありながら精度良く予測する方法を開発した。この方法は CYP3A4 以外の代謝酵素にも適用され (樋坂ら, 第 21 回薬物動態学会 (2006. 11) 等で発表)、現在、5,000 通り以上の相互作用を予測するシステムを構築している (大野ら, 第 17 回医療薬学会 (2007. 9) で発表)。さらに、この予測を実際の治療における注意喚起に適用するために、その薬効・安全性の変化等の情報を統合的に層別することで注意喚起するシステム PISCS (Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System) を提案した。スタチン、ベンゾジアゼピン、および免疫抑制剤について、実際に PISCS を適用し、参考とすべき情報とともに小冊子や WEB ページによる支援ツールを作成した (大野ら, 第 18 回医療薬学会 (2008. 9) で発表)。現在、このツールは東大病院において重大な相互作用の回避に利用されている。

2. 研究の目的

本研究は、我々が発表した相互作用による薬物血中濃度の変化の網羅的予測法と PISCS をさらに応用して、複数酵素の活性変動や遺伝子多型の影響も統合させた極めて網羅性の高い臨床的重要度を予測するデータベースを構築することを目的とする。なお、複数の酵素の阻害・誘導による予測の理論は既に構築しており、代謝酵素の遺伝子多型の影響

はその活性低下の程度を相互作用の予測の場合の酵素阻害率と同様のパラメータで扱うことによって応用可能となる。さらに、系統的予測を積極的に行うとともに、その重篤度を臨床的に判断して層別化して示す。本研究で構築するデータベースは実際の臨床において回避を検討する際に必要となる同種同効薬の適正使用情報も含む。また、本研究においては、対応する薬剤も拡充を図る。最終的には可能な限り多くの薬剤を網羅した薬物間相互作用及び遺伝子多型の影響をも統合させた臨床的重要度を予測する動態的薬物間相互作用に関する WEB 上で動作するデータベースを構築する。

これまでの我々の予測は、臨床試験の血中濃度変化からクリアランスへの当該代謝経路の寄与率や阻害率を評価することで行ってきた。しかし、入手可能な *in vivo* の定量的情報の数に限界があることから、利用するデータを *in vitro* の情報により拡大する。基質薬については、発現系酵素を用いた RAF 法により代謝寄与率の評価を検討する。特に、遺伝子多型を持つヒト肝ミクロソームを用いて、遺伝子多型の影響を正確に評価する。

また、阻害薬については、従来、阻害剤の肝臓中濃度の推測が困難なことが、予測精度の低さの重要な原因となっていた。これまでに文献上多くの研究がなされているが、理論的に正しいとされる門脈中の平均遊離濃度では相互作用を過小評価することが知られ、やむを得ず結合型の門脈中のピーク濃度などが用いられてきた (Ito K *et al*, *Br Clin Pharmacol* 2004;58:565)。実際に我々の調査によると、阻害の程度の予測は理論的に上記の矛盾を有することに加え、予測精度も悪く、一般に 10 倍程度の誤差が認められた。そこで本研究では、我々は薬物速度論的考察から、未変化体の尿中あるいは胆汁中排泄が少ない場合に、肝臓中の定常状態遊離薬物濃度は投与量を肝臓中での代謝速度で除することで得られるとの関係を見出したことから、この関係を予測に利用する。この方法は薬物血中濃度を使わず、また薬物の肝臓中への濃縮を全く評価せずに、肝臓中遊離薬物濃度を理論的に正しく推測できる点が特徴である。

薬物代謝酵素の活性変動を伴う薬物間相互作用の機序として、CYP3A が関与するものは最も頻度が高く、臨床的重要性も高い。これまでの我々の予測法も CYP3A について重点的に研究を行い、良好な予測性を確認することができた。しかし、一方で CYP3A は肝臓の他に腸管でも発現が認められ、経口薬の初回通過効果に重要な役割を果たすことが明確

となってきた。我々の予測法は単純化のために腸管の寄与を理論的には無視したものであるが、その重要性を定量的に把握することは今後の信頼性向上のために必要である。本研究ではこの目的で CYP3A が関与する薬物間相互作用について、腸管における代謝の寄与を明らかにすることも目的の 1 つとした。

3. 研究の方法

データベースの作成について、従来の検討を継続し、添付文書あるいは文献情報をもとに典型的な CYP の阻害剤あるいは誘導剤の併用による薬物動態変化から、相互作用の及ぼしやすさおよび受けやすさについて定量的分析を加えた。既に我々は、CYP3A4 の阻害および誘導による相互作用について、阻害薬の阻害率 (IR_{CYP3A4}) あるいは誘導薬の CYP3A4 のクリアランス活性の増加 (IC_{CYP3A4}) と、基質薬の CYP3A4 のクリアランスの寄与率 (CR_{CYP3A4}) から精度良く予測出来ることを報告している。さらにこの方法を他の CYP 分子種に拡張するとともに、市場にある薬剤および新薬の相互作用の報告から、動態学的に顕著な相互作用を網羅的に調査した。また、特に CYP2D6*10 を中心として遺伝子変異と相互作用の関係を定量的に示した。

代謝寄与率を *in vitro* で求める方法としては、市販の発現系ヒト P450 を利用した RAF 法に注目し、多くの分子種のマーカー基質 (1A2:phenacetin, 2A6:coumarin, 2B6:bupropion, 2C8:paclitaxel, 2C9:losartan, 2C19:omeprazole, 2D6:dextromethorphan, 2E1:chlorzoxazone, 3A4:testosterone) による活性定量法を確立し、CYP 基質 16 薬剤について LC-MS/MS にて未変化体の消失を定量することで代謝速度を一斉に解析する方法を構築した。代謝速度は、実験の再現性と効率性を高めるため、複数の薬物を低濃度で混合させた上で LC-MS/MS により反応後の基質未変化体の減少を高感度で一斉分析した。CYP2C19 および CYP3A4 の *in vitro* における代謝寄与率と *in vivo* の阻害率を用いて、voriconazole (VCZ) および fluconazole (FCZ) 併用時の AUC の上昇率を予測した。また、CYP2C19 は日本人に 16% 程度の遺伝的活性欠損者 (poor metabolizer, PM) が存在することから、野生型 (extensive metabolizer, EM) と PM の予測を別個に行った。

また、CYP3A を介する DDI について小腸の寄与を明らかにするとともに、DDI を *in vitro* から網羅的に精度良く予測する方法論を構築した。肝臓では薬物代謝に関与する多くの分子種の CYP が発現するが、小腸では CYP3A4 による代謝がほとんどを占めている。したがって CYP3A4 の強力な阻害剤を経口投与で併

用した場合には、肝臓での代謝の阻害は部分的に過ぎない場合でも、小腸では阻害剤の濃度が高く阻害はほぼ完全となり、 F_g は 1 になると推定される。また、小腸での代謝の変化は AUC を変化させるのに対し、肝臓での変化は AUC に加えて $t_{1/2}$ を変化させる。本研究ではこれらの関係を利用して F_g を算出する方法を理論的に考察し、その推定精度を

Monte-Carlo simulation により、 F_a 、 F_g 、 F_h を値の範囲を様々に設定しながら、それぞれの条件でランダムに 500 組発生させ比較した。また CYP の基質薬 62 剤について、この方法を用いて F_g を算出した。

4. 研究成果

薬物間相互作用の調査から、CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, UGT を介する相互作用の代表的な基質と阻害薬を選択し薬物動態学的に分類するとともに、添付文書の注意喚起などを参考として基質薬を臨床的なリスクに基づいた分類を行った。これらの情報を PISCS と組み合わせることで、統合的な薬物間相互作用のマネジメントを可能とするとともに、これを薬剤師むけの情報誌に特集として継続的に発表した。また、*in vitro* の評価系を構築して定量的な臨床報告のない薬剤の代謝寄与率を評価し、特にエルゴタミンなどの麦角アルカロイドの代謝が、極めて CYP3A4 選択的であることなどを明らかとした。

CYP2C19 および CYP3A4 の *in vitro* における代謝寄与率と *in vivo* の阻害率を用いて、VCZ および FCZ 併用時の AUC の上昇率を予測した。また、CYP2C19 は日本人に 16% 程度の遺伝的活性欠損者 (poor metabolizer, PM) が存在することから、野生型 (extensive metabolizer, EM) と PM の予測を別個に行った。その結果、CYP3A4 の代謝寄与が大きいフェロジピンやミダゾラムにおいて、VCZ では FCZ に比べて相互作用がさらに顕著であることに加え、シロスタゾールやランソプラゾールのように、EM では相互作用がそれほど強くない組み合わせでも、PM では唐突に血中濃度が上昇する可能性が示された。

DDI によるクリアランスの変化が肝臓で生ずる場合は $t_{1/2}$ が変化するのに対し、小腸でのクリアランス変化の場合には AUC のみの変化にとどまることを利用して、臨床の血中濃度の変化から CYP3A の関与する DDI の小腸と肝臓の寄与を識別する方法論を構築し、小腸における DDI の重要性を評価した。その結果、CYP3A の基質薬の約 1/3 では小腸の代謝の寄与が大きく、特にこれらの薬剤では経口投与の場合に DDI が顕著になっていることが明らかとなった。また、この方法論により DDI による AUC と $t_{1/2}$ の変化の両方が予測可能となった。臨床的に重要な DDI に関わる CYP の基質

薬、阻害薬、誘導薬を網羅的に調査し、その関与の程度を分類することで統合的なDDIのマネジメントを可能とするとともに、これを薬剤師むけの情報誌に特集として継続的に発表した。これにより、臨床的に重要な阻害薬、誘導薬を網羅して、in vivoで観察されるのと同程度のDDIをin vitroで再現することが技術的に可能となり、新薬のDDIの可能性をもれなく予測する方法論が構築された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

- ① 大野能之、樋坂章博、鈴木洋史、一步進んだ相互作用マネジメント：スタチンの相互作用、月刊薬事、査読無、54、2012、637-645
- ② 大野能之、樋坂章博、三角由香里、鈴木洋史、薬物間相互作用情報の重要度評価、Global Pharmacists、査読無、46、2010、7-9
- ③ 大野能之、樋坂章博、鈴木洋史、医薬品情報提供活動の新しい潮流：相互作用情報とマネジメント、月刊薬事、査読無、52、2010、1915-1921

〔学会発表〕(計10件)

- ① 大野能之、医療現場における薬物間相互作用の網羅的な予測と注意喚起の重要性、日本薬学会第132年会、2012年3月29日～31日、札幌
- ② 大野能之、医療現場における相互作用のリスク評価、第32回日本臨床薬理学会年会、2011年12月1日～3日、浜松
- ③ 山口諒、大野能之、樋坂章博ら、リスクの高い薬物間相互作用の注意喚起の問題点～添付文書の国際間比較～、第21回日本医療薬学会年会、2011年10月1日～2日、神戸
- ④ 大野能之、樋坂章博、山口諒ら、緩和医療において重要な薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用～網羅的な予測と注意喚起の重要性～、第5回日本緩和医療薬学会年会、2011年9月24日～25日、千葉
- ⑤ 大野能之、樋坂章博、山口諒ら、腎臓病患者において重要な薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用～網羅的な予測と注意喚起の重要性～、第5回日本腎と薬剤研究会学術大会、2011年9月17日～18日、北九州
- ⑥ 山口諒、大野能之、樋坂章博ら、薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用 2011～薬物のアップデート・クラス分類と消化管内での相互作用の拡充～、第19回クリニカルファーマシーシンポジウム、2011

年7月9日～10日、旭川

- ⑦ 山口諒、大野能之、樋坂章博ら、リスクの高い薬物間相互作用の注意喚起の問題点 -日本と米国の添付文書の比較、日本薬学会第131年会、2011年3月28日～31日、静岡
- ⑧ 樋坂章博、大野能之、鈴木洋史、相互作用の予測をどのように臨床に応用するか、第20回日本臨床精神神経薬理学会、2010年9月15日～17日、仙台
- ⑨ 山口諒、大野能之、樋坂章博ら、薬物動態学的相互作用を示すシトクロムP450の基質・阻害薬・誘導薬の選択2～相互作用の強さによるクラス分類と選択薬のアップデート～、第18回クリニカルファーマシーシンポジウム、2010年7月10日～11日、広島
- ⑩ Hisaka A, Ohno Y, Yamaguchi R, Ueno M, and Suzuki H., Prediction of Clearance Changes of Substrate Drugs of Major Cytochrome P450s Caused by Drug-Drug-Interaction: Relationships with Clearances in Poor and Intermediate Metabolizers., 18th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, May 16-20, 2010, Beijing, China

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://square.umin.ac.jp/todaiyak/gaiyoyu.htm>

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/yakuri.html#kenkyu>

<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/index.html#katsudo>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大野 能之 (OHNO YOSHIYUKI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40553699