

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2012

課題番号：24659256

研究課題名（和文）副作用防止を目的とした PK-PD-PG の究極的実用化に関する研究

研究課題名（英文）Development of a system with expanded PK-PD-PG theoretical model to prevent of adverse effects

研究代表者

幸田 幸直 (KOHDA YUKINAO)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：40143482

研究成果の概要（和文）：

チザニジンが処方されている患者では、約 45% で CYP1A2 阻害薬が併用されていることを明らかにした。さらにこのうち約 23% においてチザニジンの血中濃度上昇に伴う副作用症状が認められることを見出した。また健常被験者 6 名を対象としたチザニジンとシメチジンの併用投与試験の結果は、シメチジン併用患者におけるチザニジンの副作用症状の予測に有用となり得る可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

In the patients treated with tizanidine, approximately 45 % of the patients were co-administered with CYP1A2 inhibitors. Adverse effects induced co-administration of CYP1A2 inhibitors were observed in 23% of these patients. Tizanidine and cimetidine co-administration study was conducted in 6 healthy subjects. The prediction of adverse effects induced by tizanidine in the patients treated with tizanidine and cimetidine were applicable by using these data.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：臨床薬剤学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：応用薬理学

## 1. 研究開始当初の背景

Pharmacokinetics (PK)、Pharmacodynamics (PD)、Pharmacogenetics (PG) 研究は、それぞれ抗菌薬や免疫抑制薬の適正使用に有効であることが明らかにされてきたが、これらを薬物相互作用に適用することは困難であった。申請者らは薬物代謝酵素である Cytochrome P450 (CYP) 1A2 の基質薬剤である  $\alpha_2$  作動薬のチザニジン（筋緊張緩和薬）についてフルボキサミンやシプロフロキサシンとの併用により重篤な副作用症状を呈した症例を見出した<sup>1,2)</sup>。申請者らが報告した時点で、この薬物相互作用は健常被験者を

対象とした併用試験で明らかにされていたが、患者に発症したチザニジンの副作用は健常被験者と比較してはるかに重症であった。これは健常被験者と患者のチザニジンの血中濃度上昇率に大きな乖離があり、患者の肝・腎機能、他の併用薬剤や遺伝子多型が関与していた可能性が考えられた。そこで申請者は、健常被験者における薬物相互作用の予測を行う従来の方法論に、患者個々のデータを加味した PK-PD-PG 理論を適用し、薬物動態の変動に伴う副作用の完全防止を目的とした本申請研究を着想した。

## 2. 研究の目的

本研究では、主要な代謝経路が CYP1A2 と報告されているチザニジンモデル薬剤として PK-PD-PG 理論を展開し、その実用化を目指す。具体的には、

- 1) 実際の患者においてチザニジンと CYP1A2 阻害薬の併用実態を明らかにする。
- 2) 1) より、併用実態の多い CYP1A2 阻害薬を用い、健常被験者を対象とした併用投与試験を実施する。この結果が、実際に両剤の併用投与を受けていた患者の副作用症状をどこまで正確に予測できるか明らかにする。

これら 2 点を実施し、副作用や薬物相互作用を未然に防止する予測法を構築することを目的とする。

## 3. 研究の方法

- 1) 患者を対象としたチザニジンの処方実態と副作用発症実態の調査

筑波大学附属病院でチザニジンが処方された患者 1,563 名 (男/女: 704/859 名、年齢 51.8±17.9 歳、体重 59.3±12.9 kg) におけるチザニジンの処方 296,932 件を対象として CYP1A2 阻害薬の併用実態および併用後のチザニジンの副作用発症実態を調査した。

- 2) 健常被験者を対象としたチザニジンとシメチジンの併用投与試験

健常被験者 6 名 (30±2 歳、75.5±19.4 kg、CYP1A2 の活性低下が報告されている部位に遺伝子変異を有する被験者および喫煙者は除外) を対象とし、シメチジンとチザニジンの併用投与試験を行った。チザニジンの薬物速度論パラメーターとチザニジン投与後の血圧の推移はチザニジン単独投与時とシメチジン併用時で比較した。

## 4. 研究成果

- 1) 患者を対象としたチザニジンの処方実態と副作用発症実態の調査

In vitro で CYP1A2 阻害作用が報告されている薬剤 (45 種類) とチザニジンの併用実態を調査したところ、このうち 37 種類の CYP1A2 阻害薬においてチザニジンと併用されていることが明らかとなった。

次にチザニジンが処方されていた患者 1,563 名の背景を CYP1A2 阻害薬併用群 (713 名) と非併用群 (850 名) に分けたところ、CYP1A2 阻害薬併用群では非併用群と比較して年齢が高く (54.9±17.9 vs. 49.1±17.5 歳、 $p<0.01$ )、チザニジンを 1 ヶ月以上継続している患者の割合が有意に高かった (70% vs. 40%、 $p<0.01$ )。また消化器、循環器、代謝内分泌、悪性新生物、神経系疾患を重複して罹患している割合も CYP1A2 阻害薬併用

群において有意に高かった (58% vs. 40%、 $p<0.01$ )。CYP1A2 阻害薬併用群におけるチザニジンの処方 1 件あたりの CYP1A2 阻害薬の併用数は 1 (1-7) 剤であり、このうち 21% の処方では 2 剤以上の併用であった。

### Patient Characteristics.

	With CYP1A2 inhibitor(s)	Without CYP1A2 inhibitors
No. of patients (male/female)	713 (330 / 383)	850 (374 / 476)
Age, y	54.9±17.9*	49.1±17.5
Body weight, kg	59.2±13.4	59.4±12.3
Tizanidine dose, mg/day	2.75±1.08	2.69±0.99
Administration period (≤30 / >30 days)	217/496*	509/341
No. of coadministered CYP1A2 inhibitors	1 (1-7)	-
Laboratory data		
AST, IU/L	24.6±37.4	23.6±18.7
ALT, IU/L	24.9±30.7	24.6±25.7
BUN, mg/dL	17.2±10.7	15.2±6.3
Cre, mg/dL	0.87±1.12	0.80±1.04
Disease		
No. of patients with multiple diseases	414 (58%)*	338 (40%)
Gastrointestinal	413	381
Cardiovascular	326	263
Endocrine	274	209
Malignancy	167	157
Neurological	173	141

\*: Significant difference between the 2 groups was observed at  $P<0.01$ .

Data are represented as the mean ± standard deviation or median (range).

In vivo で CYP1A2 を介した薬物相互作用が報告されている阻害薬 8 種類とチザニジンを併用した患者 100 名について副作用の実態調査を行った。その結果、副作用の発症頻度が高かった薬剤は、すでに併用投与が禁忌とされているフルボキサミン (34.6%) とシプロフロキサシン (33.3%) でありいずれも 30% を越えていた。チザニジンとの併用が注意とされているメキシレチン、シメチジン、チクロピジンにおいても約 20% で副作用症状が認められた。副作用発症群で確認された副作用は 51 件であり、その内訳は、ねむけ (10

Details of Tizanidine-Induced Adverse Effects in Patients Treated with Coadministration of Tizanidine and CYP1A2 Inhibitors.

CYP1A2 inhibitors (n)	No. of patients with adverse effects	Frequency (%)	Symptoms (n)
Fluvoxamine (n=26)	9	34.6	Dizziness (5), Dry mouth (1), Drowsiness (5), Low blood pressure (2), Low body temperature (3), Low heart rate (6), Other (7)
Ciprofloxacin (n=12)	4	33.3	Drowsiness (2), Low blood pressure (3), Low body temperature (1), Low heart rate (2), Other (1)
Mexiletine (n=15)	4	26.7	Drowsiness (3), Dizziness (1), Dry mouth (1)
Cimetidine (n=13)	3	23.1	Drowsiness (1), Dizziness (1), Low blood pressure (2), Low heart rate (1)
Ticlopidine (n=31)	6	19.4	Dizziness (2), Dry mouth (1), Low blood pressure (3), Low body temperature (1), Low heart rate (2), Other (2)
Erythromycin (n=7)	0	0.0	-
Norfloracin (n=2)	0	0.0	-
Propafenone (n=1)	0	0.0	-
All (n=100 <sup>†</sup> )	23 <sup>†</sup>	23.0	51 <sup>†</sup>
Interview-form of Terenerin® (n=12958)	442	3.4	575

<sup>†</sup>: Duplicates being omitted from the calculation.

件)、血圧低下 (9 件)、脈拍低下 (9 件)、めまい・ふらつき (8 件)、体温低下 (4 件)、口渇 (2 件)、その他 (9 件) であった。副作用発症までの併用日数は  $8 \pm 10$  日であった。

次に、健常被験者を対象とした併用投与試験の結果が、薬物相互作用を発症した患者の副作用症状をどこまで正確に予測できるか検討するために、1) の結果に基づき、モデルとなる薬物相互作用の組み合わせを選択した。すなわち、①チザニジンと併用実態の多いもの、②チザニジンとの併用投与試験が実施されていないもの、③今後も臨床でチザニジンと併用投与される可能性の高いものとし、具体には副作用予測精度の確認に用いる CYP1A2 阻害薬としてシメチジンを選択し、2) の検討を行った。

## 2) 健常被験者を対象としたチザニジンとシメチジンの併用投与試験

健常被験者 6 名を対象にチザニジンの単回投与時とシメチジン併用投与時のチザニジンの薬物速度論パラメーターを比較した。その結果、チザニジンの AUC と C<sub>max</sub> は、チザニジン単独時と比較してシメチジン併用時に有意に上昇した (AUC :  $4.3 \pm 1.7$  vs.  $7.6 \pm 2.4$  ng·h/mL,  $p < 0.01$ , C<sub>max</sub> :  $1.7 \pm 0.8$  vs.  $2.9 \pm 0.9$  ng/mL,  $p < 0.01$ )。チザニジンの半減期は両群間に差が認められなかったものの、CL/F はシメチジン併用により、有意に低下した ( $7.4 \pm 3.6$  vs.  $4.1 \pm 1.8$  L/h/kg,  $p < 0.01$ )。また、チザニジン単独投与時には血圧の低下は認められなかったものの、シメチジン併用時には、チザニジンの血中濃度上昇に伴う血圧低下が認められた (収縮期/拡張期血圧 :  $-9.2/-5.0$  mmHg)。

Pharmacokinetic Parameters of Tizanidine in Healthy Volunteers after Administration of Tizanidine (2 mg) Alone and Coadministration of Tizanidine (2 mg) and Cimetidine.

Variable	Tizanidine	Tizanidine + Cimetidine	Times of control (95% CI)	P value
C <sub>max</sub> (ng/mL)	$1.7 \pm 0.8$	$2.9 \pm 0.9$	1.8 (1.3, 2.3)	<0.001
t <sub>max</sub> (h)	1.5 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 2.0)	-	-
AUC <sub>0-5</sub> (ng h/mL)	$4.3 \pm 1.7$	$7.6 \pm 2.4$	1.8 (1.5, 2.1)	<0.001
t <sub>1/2</sub> (h)	$1.6 \pm 0.3$	$1.7 \pm 0.2$	1.1 (0.9, 1.3)	NS
CL/F (L/h/kg)	$7.4 \pm 3.6$	$4.1 \pm 1.8$	0.56 (0.49, 0.64)	<0.01

Data are represented as mean  $\pm$  SD or median (range). CI, confidence interval; C<sub>max</sub>, peak concentration; t<sub>max</sub>, time for C<sub>max</sub>; AUC<sub>0-5</sub>, area under the plasma concentration versus time curve from 0 to 5 hours after administration; t<sub>1/2</sub>, half-life; CL/F, apparent oral clearance.

チザニジンとシメチジンの併用投与試験により得られたシメチジン併用後の副作用症状 (血圧低下) を、実際に両剤の併用投与を受けていた患者の血圧低下 (収縮期/拡張期血圧 :  $-12.5/-3.5$  mmHg,  $n=4$ ) と比べたところ、ほぼ同程度であった。

CYP1A2 の活性変動には遺伝的および環境的因子 (喫煙、コーヒー摂取、加齢等) が影響する<sup>3)</sup>。本研究では、健常被験者の遺伝的および環境的背景を揃えて投与試験を行った。チザニジンとシメチジンの薬物相互作用では、これらの健常被験者を対象として得られた結果が、両剤の併用投与を受けていた患者 (個々で背景因子が異なる) の血圧低下量を予測し得る可能性を示した。

申請者らは過去に、健常被験者と患者との間で薬物相互作用に起因した副作用の重篤度が違うこと (患者で重篤) を経験している。これは CYP1A2 阻害活性が極めて強いフルボキサミンやシプロフロキサシン (チザニジンの血中濃度上昇はそれぞれ 33 倍と 10 倍) とチザニジンの薬物相互作用であり、本研究で併用したシメチジンはこれらに比べて併用による影響は小さい (1.8 倍)。現在、フルボキサミンやシプロフロキサシンはチザニジンと併用禁忌とされているため、併用投与されることはほとんどない。一方で、併用注意に分類されているチザニジンとシメチジンの組み合わせは今後も臨床でみられると予測され、薬物相互作用に起因するチザニジンの副作用の未然防止には本研究の結果が応用できる可能性が考えられる。

一方、健常被験者や患者におけるチザニジン投与後の血圧低下量には、個人差が大きいことも明らかとなった。最近、チザニジンの作用部位であるアドレナリン  $\alpha_2$  受容体に変異を有する被験者 (日本人で約 35%) ではアドレナリン  $\alpha_2$  作動薬投与後の血圧低下が小さい事が報告された<sup>4)</sup>。チザニジン投与後の血中濃度推移以外にも、受容体の活性の個人差も考慮することでさらに精度の高い副作用の予測が可能と考えられた。

## 参考文献

- 1) Momo K, Doki K, Hosono H, Homma M, Kohda Y. Drug interaction of tizanidine and fluvoxamine. Clin Pharmacol Ther. 2004; 76:509-10.
- 2) Momo K, Homma M, Kohda Y, Ohkoshi N, Yoshizawa T, Tamaoka A. Drug interaction of tizanidine and ciprofloxacin: case report. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80:717-9.
- 3) Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005; 97: 125-134.
- 4) Muszkat M, Kurnik D, Sofowora GG, Solus J, Xie HG, Harris PA, Williams SM, Wood AJ, Stein CM. Desensitization of vascular response in vivo: contribution of genetic variation in the [alpha]2B-adrenergic receptor subtype. J Hypertens. 2010; 28:

278-84.

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1件)

(1) Momo K, Homma M, Matsumoto S, Sasaki T, Kohda Y. Clinical survey of tizanidine-induced adverse effects—Impact of concomitant drugs providing cytochrome P450 1A2 modification—. YAKUGAKU ZASSHI. 2013; 133: 275-81. 査読あり

〔学会発表〕(計1件)

(1) 百賢二、本間真人、大坂佳子、猪股伸一、田中誠、幸田幸直、チザニジンの血中濃度に及ぼすシメチジン併用の影響、第33回日本臨床薬理学会年会、2012.11.29-12.1、沖縄

6. 研究組織

(1)研究代表者

幸田 幸直 (KOHDA YUKINAO)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号：40143482

(2)研究分担者

(3)連携研究者

百賢二 (MOMO KENJI)  
筑波大学・附属病院・病院講師  
研究者番号：30645552