

69. Foradori A, Mezzano S, Videla C, et al. Modification of the pharmacokinetics of cyclosporine A and metabolites by the concomitant use of Neoral and diltiazem or ketoconazol in stable adult kidney transplants. *Transplant Proc* 1998 Aug;30 (5): 1685-7.
70. Butman SM, Wild JC, Nolan PE, et al. Prospective study of the safety and financial benefit of ketoconazole as adjunctive therapy to cyclosporine after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991 May-Jun;10 (3): 351-8.
71. Gomez DY, Wachter VJ, Tomlanovich SJ, et al. The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther* 1995 Jul;58 (1): 15-9.
72. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivisto KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Mar;63 (3): 332-41.
73. Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T. Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996 Sep;34 (9): 400-5.
74. Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, et al. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1998 Aug;64 (2): 133-43.
75. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, et al. Influence of the antibiotics erythromycin and azithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. *Arzneimittelforschung* 1996 Feb;46 (2): 213-7.
76. Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1993 Mar;53 (3): 298-305.
77. Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, et al. Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. *British journal of clinical pharmacology* 1994 Mar;37 (3): 221-5.
78. Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. The effects of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Anesth Analg* 1996 Mar;82 (3): 511-6.
79. Elliott P, Dundee JW, Elwood RJ, et al. The influence of H2 receptor antagonists on the plasma concentrations of midazolam and temazepam. *Eur J Anaesthesiol* 1984 Sep;1 (3): 245-51.
80. Fee JP, Collier PS, Howard PJ, et al. Cimetidine and ranitidine increase midazolam bioavailability. *Clin Pharmacol Ther* 1987 Jan;41 (1): 80-4.
81. Elwood RJ, Hildebrand PJ, Dundee JW, et al. Ranitidine influences the uptake of oral midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1983 Jun;15 (6): 743-5.
82. Backman JT, Aranko K, Himberg JJ, et al. A pharmacokinetic interaction between roxithromycin and midazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46 (6): 551-5.
83. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Azithromycin does not increase plasma concentrations of oral midazolam. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995 Jun;33 (6): 356-9.
84. Grasela DM, LaCreta FP, Kollia GD, et al. Open-label, nonrandomized study of the effects of gatifloxacin on the pharmacokinetics of midazolam in healthy male volunteers. *Pharmacotherapy* 2000 Mar;20 (3): 330-5.
85. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, et al. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2000 Mar;67 (3): 267-74.

**Table 1. Contribution ratio of CYP3A4 to oral clearance ( $CR_{CYP3A4}$ ) for substrates used in the analysis.**

substrate	$CR_{CYP3A4}$	category	standard inhibitor	ref.
<b>Statins</b>				
lovastatin	1.00	VS	itraconazole	[54, 55]
simvastatin	1.00	VS	-	-
atorvastatin	0.68	M	itraconazole	[56, 57]
<b>Ca blockers</b>				
nisoldipine	0.96	VS	ketoconazole	[40]
felodipine	0.89	S	itraconazole	[58]
nifedipine	0.78	SS	diltiazem	[59]
<b>BZPs</b>				
triazolam	0.93	VS	ketoconazole	[39, 60, 61]
midazolam	0.92	VS	ketoconazole	[62-65]
alprazolam	0.75	SS	ketoconazole	[60]
zolpidem*	0.40	W	ketoconazole	[66]
<b>Others</b>				
bupirone	0.99	VS	itraconazole	[67, 68]
cyclosporine	0.80	S	ketoconazole	[69-71]
telithromycin	0.49	W	ketoconazole	[34]

\*: Although zolpidem is not a BZP, it was included in the analysis of BZPs because of its therapeutic similarity.

$CR_{CYP3A4}$  values were calculated using Eq. 1 from the increased drug exposure observed in the referenced manuscript when coadministered with a standard inhibitor<sup>[11]</sup>. Substrates were categorized into six groups according to their values. VS, very selective; S, selective; SS, slightly selective; M, moderate; W, weak; VW, very weak. For details, see Methods and the legend to Fig. 1.

**Table 2. Inhibition ratio of CYP3A4 ( $IR_{CYP3A4}$ ) for inhibitors used in the analysis.**

inhibitor	daily dose (mg)	$IR_{CYP3A4}$	category	standard substrate	ref.
ketoconazole	200~400	1.00	VS	midazolam	[62-65]
voriconazole	400	0.98	VS	midazolam	[45]
itraconazole	100~200	0.95	VS	simvastatin	[72]
telithromycin	800	0.91	VS	midazolam	[34]
clarithromycin	500~1000	0.88	S	midazolam	[73, 74]
nefazodone	400	0.85	S	midazolam	[62]
erythromycin	1000~2000	0.82	S	midazolam	[75, 76]
diltiazem	90~270	0.80	S	midazolam	[77]
fluconazole	200	0.79	SS	midazolam	[78]
verapamil	240~480	0.71	SS	midazolam	[77]
cimetidine	800~1200	0.44	W	midazolam	[79, 80]
ranitidine	300~600	0.37	W	midazolam	[79-81]
roxithromycin	300	0.35	W	midazolam	[82]
fluvoxamine	100~200	0.30	W	midazolam	[62]
azithromycin	250~500	0.11	VW	midazolam	[73, 75, 83]
gatifloxacin	400	0.08	-	midazolam	[84]
fluoxetine	20~60	0.00	-	midazolam	[62]

$IR_{CYP3A4}$  values were calculated using Eq. 1 from the increased total exposure of a standard substrate observed in the referenced manuscript when coadministered with a corresponding inhibitor<sup>[11]</sup>. Inhibitors were categorized into six groups according to their values. VS, very strong; S, strong; SS, slightly strong; M, moderate; W, weak; VW, very weak. For details, see Methods and the legend to Fig. 1.

**Table 3. List of oral drug combinations with a predicted total exposure increase of more than three-fold but nonalerted in the product labeling for at least one country**

substrate	inhibitor	PISCS zone	AUC increase (fold)		alert status in labeling		
			predicted	observed	Japan	US	UK
bupirone	voriconazole	I	>25	NA	-	N	N
nisoldipine	ketoconazole	I	24.4	24.4 <sup>[40]</sup>	-	N	C
nisoldipine	voriconazole	I	17.0	NA	N	U	N
bupirone	telithromycin	I	10.0	NA	-	N	N
nisoldipine	telithromycin	I	7.8	NA	N	N	N
bupirone	clarithromycin	II	7.9	NA	-	N	N
felodipine	voriconazole	II	7.7	NA	N	U	N
nisoldipine	clarithromycin	II	6.5	NA	U	N	N
nisoldipine	nefazodone	II	5.4	NA	-	N	-
felodipine	telithromycin	II	5.2	NA	N	N	U
simvastatin	diltiazem	II	4.9	4.82 <sup>[85]</sup>	N	N	U
nisoldipine	erythromycin	II	4.7	NA	N	N	N
midazolam	nefazodone	II	4.6	4.56 <sup>[62]</sup>	-	N	-
nisoldipine	diltiazem	II	4.3	NA	U	N	N
simvastatin	fluconazole	III	4.7	NA	N	N	N
lovastatin	fluconazole	III	4.7	NA	-	N	-
felodipine	clarithromycin	III	4.6	NA	U	N	U
felodipine	nefazodone	III	4.0	NA	-	N	-
simvastatin	verapamil	III	3.5	4.60 <sup>[77]</sup>	N	N	U
nifedipine	telithromycin	III	3.4	NA	N	N	N
felodipine	diltiazem	III	3.4	NA	U	N	N
nisoldipine	verapamil	III	3.2	NA	N	N	N
alprazolam	telithromycin	III	3.1	NA	N	N	U
cyclosporin	nefazodone	III	3.1	NA	-	N	-
triazolam	verapamil	III	3.0	NA	N	U	-
felodipine	fluconazole	IV	3.3	NA	N	N	N
nifedipine	clarithromycin	IV	3.2	NA	U	N	N

NA, not available; C, contraindication; U, caution; N, nonalerted; -, not approved.

**Table 4. Percentage of package insert alerts for DDIs mediated by inhibition of CYP3A4 with predicted AUCs greater than two-fold.**

country	AUC reported		AUC unreported		total	
	n	alerted*	n	alerted*	n	alerted*
Japan	23	87.0%	40	52.5%	63	65.1%
UK	34	100.0%	46	56.5%	80	75.0%
USA	44	93.2%	65	58.5%	109	72.5%
Total	101	94.1%	151	56.3%	252	71.4%

\*: Contraindication, warning or caution is documented in the product labeling.

**Table 5. Comparison of the alert classification of DDIs of azole antifungal agents with various CYP3A4 substrates orally administered in three countries.**

substrates		inhibitors (azole antifungals)								
name	CR	ketoconazole			itraconazole			voriconazole		
		JPN	USA	UK	JPN	USA	UK	JPN	USA	UK
lovastatin	1.00	-	<u>We</u>	-	-	Cc	-	-	<u>Uc</u>	-
simvastatin	1.00	-	<u>We</u>	Cc	Cc	Cc	Cc	<u>Uc</u>	<u>Uc</u>	<u>Uc</u>
nisoldipine	0.99	-	<u>Ne</u>	Cc	Cc	<u>Uc</u>	Cc	<u>Ne</u>	<u>Uc</u>	<u>Ne</u>
triazolam	0.96	-	Cc	-	Cc	Cc	-	Cc	<u>We</u>	-
midazolam	0.92	-	<u>We</u>	Cc	-	Cc	Cc	-	<u>Uc</u>	<u>Uc</u>
felodipine	0.89	-	Uw	Uw	Uw	Uw	Uw	<u>Nw</u>	Uw	<u>Nw</u>
nifedipine	0.78	-	Uw	Uw	Uw	Uw	Uw	Uw	Uw	<u>Nw</u>
alprazolam	0.75	-	<u>Cw</u>	Uw	Uw	<u>Cw</u>	Uw	Uw	Ww	Uw
atorvastatin	0.68	-	Ww	Uw	Uw	Ww	Uw	Uw	Ww	Uw
zolpidem	0.40	-	Uw	<u>Nw</u>	<u>Nw</u>	Uw	Uw	Uw	<u>Nw</u>	<u>Nw</u>

Upper case and lower case letters indicate current and proposed classification, respectively. Underlined letters indicate modification proposals by PISCS. Red and green letters indicate more severe and milder modifications, respectively. C, contraindication; W, warning; U, caution; N, nonalerted; -, not approved.

IR	CR					
	0.9< very selective	0.8-0.69 selective	0.7-0.79 slightly selective	0.5-0.69 moderate	0.3-0.49 weak	0.1-0.29 very weak*
0.9< very strong	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2
0.8-0.69 strong	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2
0.7-0.79 slightly strong	3.5	2.8	2.3	1.8	1.4	1.2
0.5-0.69 moderate	2.4	2.1	1.8	1.6	1.3	1.1
0.3-0.49 weak	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1
0.1-0.29 very weak*	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0

Zone	exposure increase	alert classification	
		statin Ca blocker	BZP
I	>7	C	C
II	4-7	W	C
III	3-4		W
IV	2.2-3		
V	1.7-2.2		
VI	1.5-1.7	N	W
VII	1.3-1.4		
VIII*	=1.2		N
IX*	=1.1		

Fig. 1. Pharmacokinetic interaction significance classification (PISCS) table for inhibitory oral interactions showing categories of CRs, IRs, and zones according to predicted drug exposure increases. Nine zones were placed in the table by grouping the cells with similar estimated increases. Numbers in the cells are the average exposure changes calculated by Eq. 7. \*: 'Very weak' classifications and Zones VIII and IX are not associated with significant exposure changes. See text for details. C, contraindication; W, warning/caution; N, nonalerted.

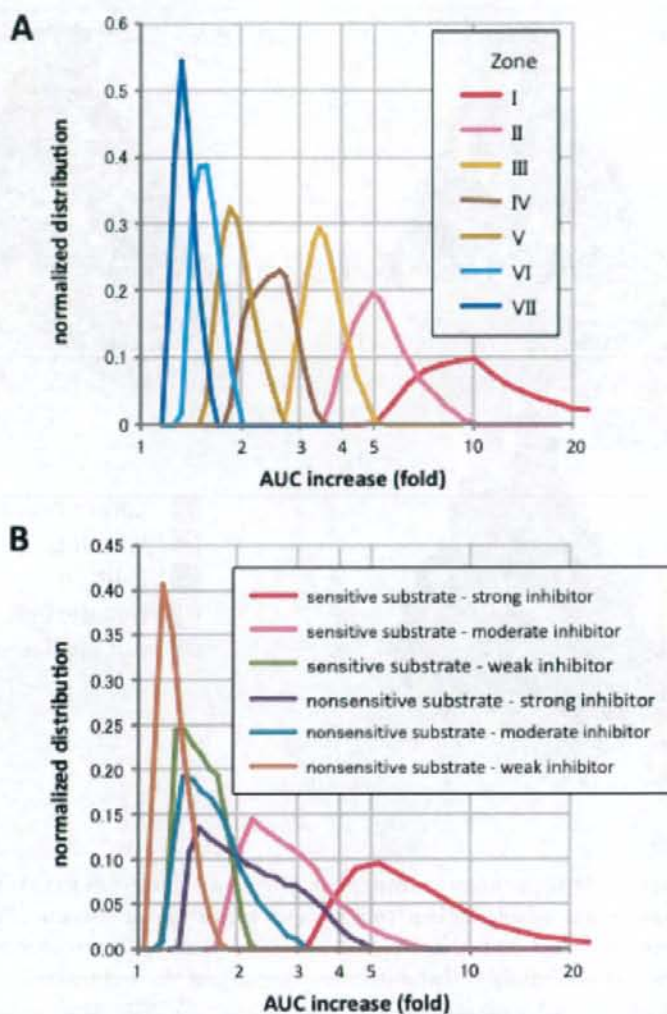
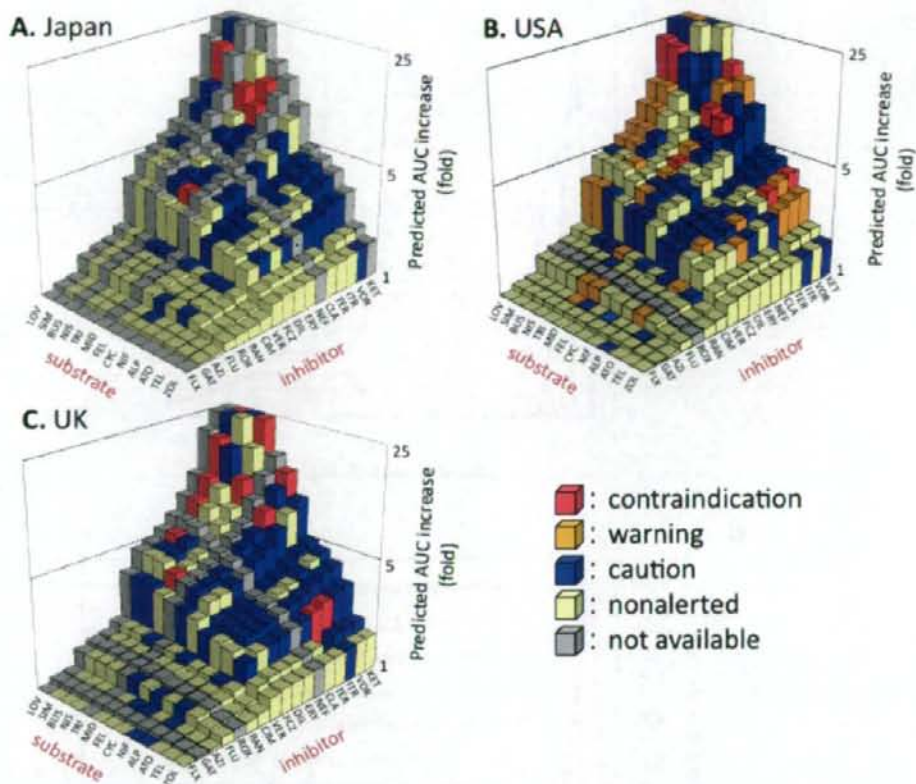


Fig. 2. Distributions of predicted drug exposure increase from classified inhibitors and substrates. Panel A was prepared according to zones in the PISCS table. Panel B was prepared according to the classification proposed by the FDA draft guidance announced in 2006<sup>[28]</sup>. Distributions of exposure change were calculated using the arithmetical series of CR and IR values. In panel B, it was assumed that the sensitive and nonsensitive substrates correspond to CR ranges of 0.8~1.0 and 0.3~0.8, respectively. Likewise, the strong, moderate and weak inhibitors correspond to IR ranges of 0.87~1.0, 0.55~0.87 and 0.22~0.55, respectively.





**Fig. 3. Predicted drug exposure increase for oral drug-drug interactions and alert classification according to product labeling in Japan (Panel A), the USA (Panel B), and the UK (Panel C).** Total drug exposure increases were obtained from a previous study<sup>[11]</sup>. Inhibitors are plotted on the right axis in the order of inhibitory potency: ketoconazole (KET), voriconazole (VOR), itraconazole (ITR), telithromycin (TER), clarithromycin (CLA), nefazodone (NEF), erythromycin (ERY), diltiazem (DIL), fluconazole (FCZ), verapamil (VER), cimetidine (CIM), ranitidine (RAN), roxithromycin (ROX), fluvoxamine (FLU), azithromycin (AZI), gatifloxacin (GAT), and fluoxetine (FLX). Doses of inhibitors are listed in Table 2. Substrates are plotted on the left axis in the order of susceptibility to inhibitors: lovastatin (LOV), simvastatin (SIM), buspirone (BUS), nisoldipine (NIS), triazolam (TRI), midazolam (MID), felodipine (FEL), cyclosporine (CYC), nifedipine (NIF), alprazolam (ALP), atorvastatin (ATO), telithromycin (TEL), and zolpidem (ZOL).

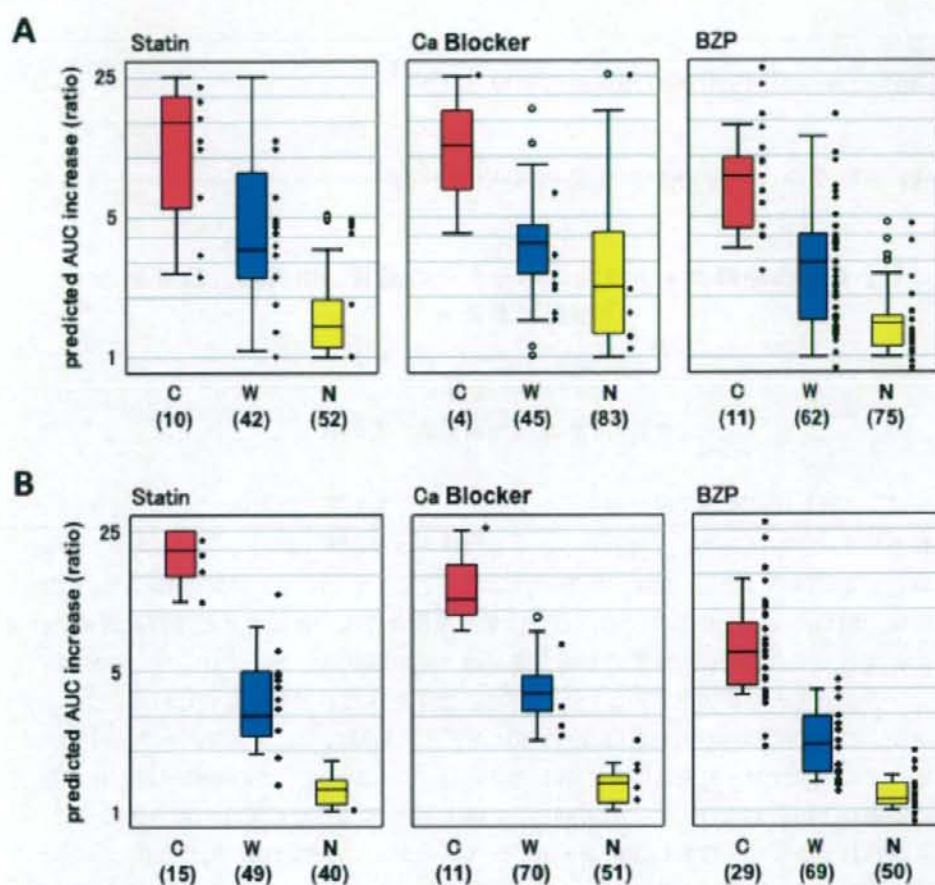


Fig. 4. Comparison of predicted AUC increases between current alert classification of oral DDI combinations (Panel A) and proposed classification by PISCS (Panel B) for statins, Ca blockers and BZPs. Predicted AUC increases are presented with box and whisker plots for all possible drug combinations analyzed in this study, and the observed AUC increases are presented with closed circles for combinations in which a clinical study has been performed. In the box and whisker plot, the top, the mid-line and the bottom of a box represent the upper quartile, the median, and the lower quartile, respectively. The bars represent the range of the values within 1.5-fold height of the box from the edge of the box. The values beyond this range are plotted individually. SPSS (15.0J for windows) was used to draw box and whisker plots. Numerals in parentheses indicate the total number of DDIs in Japan, UK and USA allowing reiteration of the same combination in different countries. C, contraindication; W, warning/caution; N, nonalerted.

特集 しくみから理解する薬物間相互作用

**【1】薬物代謝酵素・トランスポーターの基質、阻害剤、誘導剤の  
選択にあたって**

鈴木 洋史

東京大学医学部附属病院 薬剤部

今回、われわれが薬物代謝酵素・トランスポーターの基質、阻害剤、および誘導剤の一覧表を作成するにあたっては、中心となる利用者は薬剤師であることを考えて、学術知識としてだけでなく、現場の医療で役に立つことを目的とした。具体的には、実際に医療で使われ、またヒトで代謝あるいは薬物間相互作用が確認された薬剤を優先し、逆に試薬として *in vitro* 実験でのみ使う薬剤は可能な限り除いた。また、多くの酵素・トランスポーターを羅列するのはむしろ避け、臨床上注意が必要なものに絞った。

現在、日本で使われる治療薬は3000種に近い。代謝酵素・トランスポーターはそのほとんどの薬の代謝・消失に関与すると考えられ、したがって、この表に記載された数十の阻害剤との併用だけでも、数万通りもの併用の組み合わせが考えられる。加えて、広く知られるように一部の代謝酵素・トランスポーターの活性は遺伝的に変化し、そのために薬物動態は顕著に変化する。この場合には、危険な薬物間相互作用を起こす組み合わせもまた大きく変化する。薬物動態・薬物間相互作用のこのような膨大さ、複雑さに対して、個別の組み合わせを記憶して全ての注意喚起を図るのは不可能である。したがって今後の薬剤師には、薬物間相互作用が生ずる機構を理解した上で、薬剤を代謝消失経路ごとにグループ分けし、グループとグループの組み合わせでリスクを判断する考え方が必要であろう。この表は、そのような考え方を支援するものである。

一方で、薬物動態と薬効・副作用の関係が、決して単純でないことは強調しておく必要がある。動態変化の予測は、1つの有意義な指標ではあっても、それが直ちに臨床的な重大性を示すものではない。加えて、表にも記載したように、薬物動態的ではない薬物間相互作用も非常に多いので、この表だけで薬物間相互作用を論ずるのはむしろ危険である。なお、この表には現在のところ当該代謝酵素・トランスポーターとの関連についての十分な科学的証拠には乏しいが、臨床上のリスクとして無視できないので含めている薬剤が少数ながら存在する。また、本来含まれるべきだが、我々の調査が至らな

った薬剤もあると思われる。そのような不完全さについては、ご批判を頂いた上で将来はさらに優れた資料へ発展させたいと願っている。

ある薬物について、何らかの薬物との間で臨床的に問題となる相互作用が起こるのであれば、たとえこれまでに臨床報告が無く、添付文書に明確な記載がない場合であっても、同じ経路の代謝酵素・トランスポーターを同程度に阻害/誘導する他剤とは、同程度の相互作用を起こす可能性が考えられる。そのような考察に、今回作成した表が正しい示唆を与えることができれば幸いである。また、この表を詳しく観察するなら、情報が不十分で今後検証されるべき組み合わせが見いだされることであろう。そのような研究が一層促進されることを希望する。一方で、医療の現場で実際に相互作用の回避を図る際には、この表を含む薬物動態の知識に加えて、他のメカニズムによる相互作用の可能性、同種同効薬の適応症や臨床効果、副作用等の他の適正使用上の情報にも十分に留意し、短い時間で決断する必要がある。これからの薬剤師には、そのような決断を積極的に支援し、有効かつ安全な薬物治療の実践の核となって活躍されることを大いに期待している。

## 【2】薬物代謝酵素と相互作用

樋坂 章博<sup>1</sup>、大野 能之<sup>2</sup>、鈴木 洋史<sup>2</sup>

1. 東京大学医学部附属病院 薬理動態学講座
2. 東京大学医学部附属病院 薬剤部

### 1. 薬物代謝の意義

経口投与された薬剤は、小腸内腔から小腸粘膜を経て血液中に吸収され、門脈を通じて肝臓へと運ばれ、肝静脈を経て全身循環に入る(図1)。全身循環に入る前に小腸や肝臓で代謝を受けることを初回通過効果 (first pass effect) と呼び、薬剤によってはそのために生物学的利用率 (bioavailability) が大幅に低下する。初回通過効果が大きい薬剤は、経口投与時と注射時では薬物間相互作用の受けやすさも大きく異なり、その違いは数倍に及ぶ。なお、本稿では基本的に経口投与について考察している。

薬物が生体から除去される方法には、代謝と排泄の2つの経路がある。肝臓では代謝と胆汁排泄により、腎臓では主として排泄により薬物が除去される。また小腸では吸収だけではなく、薬物によっては肝臓に量的にも匹敵する代謝が起きている。なお、肝臓、腎臓、小腸における薬物の輸送については、別項を参照されたい。薬物の代謝と排泄の変化は、薬物動態に大きな影響を与える。そのために、併用薬によるこれらの阻害、あるいは誘導は、薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用を引き起こす。

## 2. 薬物代謝の種類

薬物の代謝は2相に大別される。良く知られるように第 I 相は水酸基が付加するなどの酸化反応、第 II 相は水酸基やアミノ基などに水溶性の高い低分子が結合する抱合反応である。第 I 相反応の多くは、チトクローム P450(CYP)と呼ばれる酸化還元酵素群によって触媒される。その他の酸化を伴う代謝としては、FMO、MAO による代謝などがある。また酸化ではないが、特にプロドラッグの代謝としてはカルボキシルエステラーゼの働きが重要である。第 II 相反応にはグルクロン酸、硫酸、グルタチオンなどの種々の抱合酵素が関係する。一般に第 I 相代謝に引き続いて第 II 相代謝を受け、尿中や胆汁中に排泄される薬物が数多く知られるが、薬物によっては、第 I 相、第 II 相の片側だけを受けるもの、全く代謝を受けないものがあり、さらに実際には1つの薬物でも複数の代謝排泄経路を辿るのがむしろ普通である。

このような複雑さがあっても、どの代謝排泄のステップがその薬にとって鍵となるかを理解しておくことが重要である。例えば、肝臓で第 I 相、第 II 相代謝を受け、腎臓から排泄される薬は、尿中が主排泄経路ではあっても、腎機能の増悪時に血中濃度が上昇するのは、一般に不活性の抱合体だけで未変化体は変化しないことが多い。すなわち、代謝は一般に不可逆反応なので、薬効成分（あるいは副作用の原因成分）を直接減少させる、この場合は第 I 相代謝に注目する必要がある。なお、肝臓にトランスポーターで取り込まれてから細胞内で代謝を受ける薬では、肝臓への取り込みが可逆であれば輸送と代謝のどちらのステップも重要である。どちらが止まっても血中濃度は一般に顕著に増大する。経路が直列の複合的な反応では、反応の可逆性でどちらが重要かが決まる。

第 I 相反応の主力を担う CYP 分子種の薬物代謝に関与する割合と肝臓中の存在比を図 2 に示すが[1, 2]、薬物代謝への寄与は CYP3A4、CYP2D6、CYP2C、CYP1A2 の分子種で 90%以上を占めている。特に CYP3A4 はヒト小腸および肝臓における最も主要な CYP であり、CYP により代謝される薬物のうち約 50%に関係する。そのため、CYP3A4 の阻害による相互作用は臨床問題となることが多く、実際に重篤な相互作用のために過去に販売中止となった薬剤も少なくない。なお、CYP3A4 の基質はトランスポーター P-gp (MDR1)の基質でもあることが多い。なお、第 II 相反応を担う抱合酵素のそれぞれにも、CYP と同様に複数の分子種が確認されているが、今回は紙面の都合で記載を省略する。

## 3. 薬物代謝の個体差と遺伝子変異

薬物の代謝には大きな個体差がある。例えば、カルシウム拮抗薬のニフェジピンは CYP3A4 によって代謝されるが、人によりその血中濃度が 10 倍近く異なる。CYP3A4 には遺伝的変異による活性の欠損や低下はほとんど存在せず、したがって、ニフェジピ

ンの動態の個人差は、CYP3A4 酵素のタンパク量の個人差によると考えられている。一方で、薬物代謝酵素によっては遺伝子変異のために酵素活性が大きく変動する。なお、活性を欠損させる遺伝子変異をホモで持つために、代謝活性を全く持たない人は PM (poor metabolizer; 代謝の遅い人)、野生型活性を持つ遺伝子変異をホモで持つ人は EM (extensive metabolizer; 代謝の速い人) と呼ばれる。その中間として、活性を欠損させる遺伝子を片側だけ持つ人や、活性の減弱する遺伝子変異を持つ人は IM (intermediate metabolizer; 代謝速度が中程度の人) と呼ばれることがある。

遺伝子変異を調べる検査技術の進歩に伴い、薬物代謝酵素の遺伝子変異を調べて用量等を調節するファーマコゲノミクスの提案が盛んである。そのような現状を考慮し、今回の一覧表には代謝酵素の遺伝子変異の情報を加えた。以下でその変異について解説するが、その前に強調しておかなければならないのは、代謝酵素の遺伝子情報に基づく用量調節のメリットが明確に証明されたものは、現状ではまだ非常に少ないと言うことである。したがって、今後、大いに広がる可能性とともに、表に記載された多くの薬で遺伝子情報に基づく用量調節には臨床的な意味がない可能性も少なくない。今後これを証明するには、一般に長期間のプロスペクティブな臨床試験が必要である。もう一つ、遺伝子変異と治療の関係を考えるときには、遺伝子変異には人種差が大きいことに注意すべきである。したがって、日本人、少なくとも東アジア人の臨床試験の情報が重要である。

CYP の多くの分子種の中で、CYP2D6、2C9、2C19 が酵素活性の低下する遺伝子多型の頻度が比較的高い。今回作成した一覧表では、日本人における遺伝子変異頻度を調査した研究から、活性が欠損あるいは減弱する変異型の頻度を合計することで、各 CYP 分子種の活性変動頻度を予測して掲載した[3-8]。日本人においては、CYP2C19 の PM が約 16% と特に多く、臨床的に重要である[6]。例えば、プロトンポンプ阻害薬のオメプラゾールは EM に比べて IM あるいは PM で逆流性食道炎やピロリ除菌に対する臨床効果が高いとされる[9]。また、抗真菌薬であるポリコナゾールの代謝にも CYP2C19 の寄与は大きく、CYP2C19 の PM では EM の 5.4 倍も血中濃度が高い[10]。しかし、CYP2C19 遺伝子多型だけでは、副作用を予測できないとの意見もあり、現状では血中濃度のモニター (TDM) が重要な薬剤である。さらに、遺伝子多型と臨床効果の関係が注目されている薬剤として、抗血小板薬クロピドグレルがある。クロピドグレルは未変化体ではなく CYP により生成する代謝物が薬理活性を有する。クロピドグレルの治療効果は、CYP2C19 の PM あるいは IM で減弱するとの報告が相次いでおり、実際に急性心筋梗塞後の治療において、CYP2C19\*2 アレル変異の存在と血栓性冠動脈イベント再発に関連が認められる[11]。日本人で早急な検証が必要な薬剤と言えよう。

一般に、CYP2D6 の日本人の PM は少なく、CYP2D6 の遺伝子多型は問題にならないと言われることが多い。しかし、日本人では、活性を減弱する\*10 変異がホモで有す

る人が約 14%と高頻度で存在する[7]。制吐剤のトロピセトロンでは、野生型と \*10 変異ホモ保持者との間では 7 倍もの血中濃度曲線下面積(AUC)の変化が観察されており、この違いの大きさは、欧米人の PM と何ら変わるところがない[12]。CYP2D6 が代謝に強く関与する薬には、β-ブロッカーなどの血圧降下薬、抗不整脈薬、あるいは抗うつ薬を始めとする中枢神経作用薬が多く含まれる。また、乳がんの治療で用いられる抗エストロゲン薬のタモキシフェンでは活性代謝物エンドキシフェンへの生成に CYP2D6 が関与しており、CYP2D6 の遺伝子多型により再発までの期間に差が生じるとされる[13, 14]。

#### 4. 薬物間相互作用とその予測

薬物の吸収、分布、代謝、排泄の各過程で起こる薬物動態学的な相互作用のうち、約 70%が代謝部位での相互作用、その 70~90%以上が CYP を介した機序、さらにそのうち約 70%が CYP の阻害に基づく相互作用とされる[15] (図 3)。CYP の阻害剤の併用により、一般に基質薬の代謝が抑制されて血中濃度が上昇し、副作用の発現のリスクが高まる。一方、CYP を誘導する薬物の併用では、基質薬の血中濃度の低下により薬理効果が減弱する。ただし、代謝物に薬効がある場合はこれらの限りではない。

CYP の阻害は、まず不可逆阻害と可逆阻害に大別される。CYP は細胞内の小胞体膜に局在するが、不可逆阻害は基質が酵素に強固に結合して起こり、一般にこのような阻害剤は *mechanism-based inhibitor*(MBI)と呼ばれる。CYP3A4 の阻害剤の中では、リトナビル、マクロライド系抗生物質、およびベラパミル等は MBI である。グレープフルーツジュースの阻害は不可逆であるが少し特殊であり、小腸の CYP3A4 が阻害され、肝臓での阻害は比較的弱い。たとえば、カルシウム拮抗薬であるフェロジピンをグレープフルーツジュースと併用すると、経口投与時には血中濃度は上昇するが、静脈内投与時では影響がない[16]。一般に MBI の阻害は強力であることが多く、また阻害が最大効果に達するまで、あるいは消失するまでに、それぞれ数日を要する。

一方で可逆阻害には速度論的に競合阻害、非競合阻害とその混合型に分類される。基質認識部位を共有する基質間では一般に競合阻害を引き起こす。例えば、共に CYP2D6 の基質であるプロパフェノンとメトプロロールを併用すると、メトプロロールの血中濃度が約 2 倍に上昇する[17]。競合阻害は、基質とならない薬が起こすこともある。例えば、キニジンは CYP3A4 で代謝され CYP2D6 では代謝されないが、CYP2D6 の基質結合部位に対する親和性が高く、その活性を強く阻害する。シメチジンやアゾール系抗真菌薬のように、イミダゾール環やトリアゾール環など含窒素複素環を有する薬物は、CYP 中のヘム鉄に配位することで可逆阻害を起こすことが多い。

これに対して CYP の誘導は、酵素の発現量が核内レセプターの働きで増大して生ずる。代表的な薬物として、リファンピシン、リファブチンといった抗結核薬、フェノバ

ルピタール、カルバマゼピン、フェニトインなどの抗てんかん薬、ハーブのセントジョーンズワートなど知られている。代表的な核内レセプターである PXR/RXR は CYP3A4 だけでなく、CYP2C や CYP2B、さらにはグルクロン酸抱合酵素や MDR1 を含むトランスポーターをも誘導する。この例のように誘導は多くの酵素群が同時に変化する点の特徴である。

以上のように、阻害あるいは誘導による薬物間相互作用の発現機構は多様で複雑である。しかし、最終的には CYP の活性変動により基質薬の消失速度が変化していることから、基質薬の消失に該当の CYP がどの程度寄与しているかと、阻害剤あるいは誘導剤が該当の CYP の活性をどの程度変化させるかの2つの要因が分かればその程度は予測できる。前者を寄与率(CR, contribution ratio)、後者を阻害剤の場合に阻害率(IR, inhibition ratio)と呼ぶと、平衡状態の AUC の上昇率(R)は以下の式で予測できる。

$$R = \frac{AUC_{\text{-inhibitor}}}{AUC_{\text{control}}} = \frac{1}{1 - CR \cdot IR} \quad \dots \text{式 1}$$

なお、IR は理論的には阻害剤の代謝酵素近傍の遊離濃度および阻害定数などの情報によって定まる。この相互作用の予測に関する研究の詳細は我々の論文[18]を参照していただきたいが、今回の一覧表に掲載した薬剤はそのほとんどが CR あるいは IR の値が 0.5 以上と推定される。中には 0.8 あるいは 0.9 を上回るものが少なくない。CR と IR が 0.8 の場合に AUC は約 3 倍、0.9 の場合には約 5 倍にも上昇する計算となる。誘導についても類似の関係式を導くことが可能であり、今回掲載した薬剤は該当の CYP の活性を 2~9 倍程度強めると推定される[19]。図 4 には、それぞれ CYP3A4 のアゾール系抗真菌薬の阻害[20]とリファンピシンの誘導[21]により非常に顕著に AUC が変化した例を示すが、CYP の活性変動に伴う薬物間相互作用の場合には、このように 10 倍を超える極端な変化の事例が文献上に散見される。

代謝酵素に遺伝子変異を持つ人の薬物間相互作用は良く考える必要がある。例えば、CYP2C19 の PM では CYP2C19 の阻害剤を併用しても、この酵素の活性自体が存在しないので、相互作用は認められないことになる。ただし、相互作用する前から PM では血中濃度が高くなっていることに注意しなくてはならない。また、CYP2C19 と CYP3A4 の両方で代謝される薬剤の場合には、普通の人、つまり EM では CYP3A4 の阻害剤による相互作用が弱いケースでも、CYP2C19 の PM では両方の経路が障害されることとなるので、相互作用が非常に強く出現する可能性がある。現状ではこのような可能性についての臨床的な検証は十分ではなく、医療の現場としては予想外の組み合わせで相互作用が出現する可能性がある、と考えていただくしかないかもしれない。今後



の研究課題であろう。

最後に今回の一覧表の作成にあたり、参考とさせていただいたこれまでの膨大な研究の関係者に深く感謝するとともに、その多くを紙面の関係で引用できなかったことをお詫びいたします。また、京都大学医学部附属病院薬剤部の寺田智祐先生を始めとし、関係の諸先生からは表について貴重なご意見をいただきました。ここに改めて厚く御礼申し上げます。

## 文献

1. Rodrigues, A.D., *Integrated cytochrome P450 reaction phenotyping: attempting to bridge the gap between cDNA-expressed cytochromes P450 and native human liver microsomes*. *Biochem Pharmacol*, 1999. **57**(5): p. 465-80.
2. Clarke, S. and B. Jones, *Human cytochromes P450 and their role in metabolism-based drug-drug interactions*. *Drug-drug interactions*, ed. R. AD. 2002, USA: Marcel Dekker Inc.
3. Soyama, A., et al., *Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population*. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005. **20**(1): p. 24-33.
4. Nakajima, M., et al., *Genetic polymorphisms of CYP2C8 in Japanese population*. *Drug Metab Dispos*, 2003. **31**(6): p. 687-90.
5. Maekawa, K., et al., *Four novel defective alleles and comprehensive haplotype analysis of CYP2C9 in Japanese*. *Pharmacogenet Genomics*, 2006. **16**(7): p. 497-514.
6. Fukushima-Uesaka, H., et al., *Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population*. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005. **20**(4): p. 300-7.
7. Ishiguro, A., et al., *Common mutant alleles of CYP2D6 causing the defect of CYP2D6 enzyme activity in a Japanese population*. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. **55**(4): p. 414-5.
8. Fukushima-Uesaka, H., et al., *Haplotypes of CYP3A4 and their close linkage with CYP3A5 haplotypes in a Japanese population*. *Hum Mutat*, 2004. **23**(1): p. 100.
9. Furuta, T., et al., *Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies*. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005. **20**(3): p. 153-67.
10. PFIZER. *voriconazole(VFEND)*. [cited 2008 MAY 8]; Available from:

<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021266s023.021267s024.021630s013bl.pdf>.

11. Collet, J.P., et al., *Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study*. *Lancet*, 2009. **373**(9660): p. 309-17.
12. Kim, M.K., et al., *Effect of the CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of tropisetron in healthy Korean subjects*. *Eur J Clin Pharmacol*, 2003. **59**(2): p. 111-6.
13. Jin, Y., et al., *CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(1): p. 30-9.
14. Goetz, M.P., et al., *Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(36): p. 9312-8.
15. 千葉寛, チトクローム P450 を介した薬物間相互作用. *ファルマシア*, 1995. **31**(992-6).
16. Lundahl, J., et al., *Effects of grapefruit juice ingestion--pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997. **52**(2): p. 139-45.
17. Wagner, F., et al., *Drug interaction between propafenone and metoprolol*. *Br J Clin Pharmacol*, 1987. **24**(2): p. 213-20.
18. Ohno, Y., A. Hisaka, and H. Suzuki, *General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs*. *Clin Pharmacokinet*, 2007. **46**(8): p. 681-96.
19. Ohno, Y., et al., *General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information*. *Clin Pharmacokinet*, 2008. **47**(10): p. 669-80.
20. Neuvonen, P.J., T. Kantola, and K.T. Kivisto, *Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole*. *Clin Pharmacol Ther*, 1998. **63**(3): p. 332-41.
21. Villikka, K., et al., *Triazolam is ineffective in patients taking rifampin*. *Clin Pharmacol Ther*, 1997. **61**(1): p. 8-14.

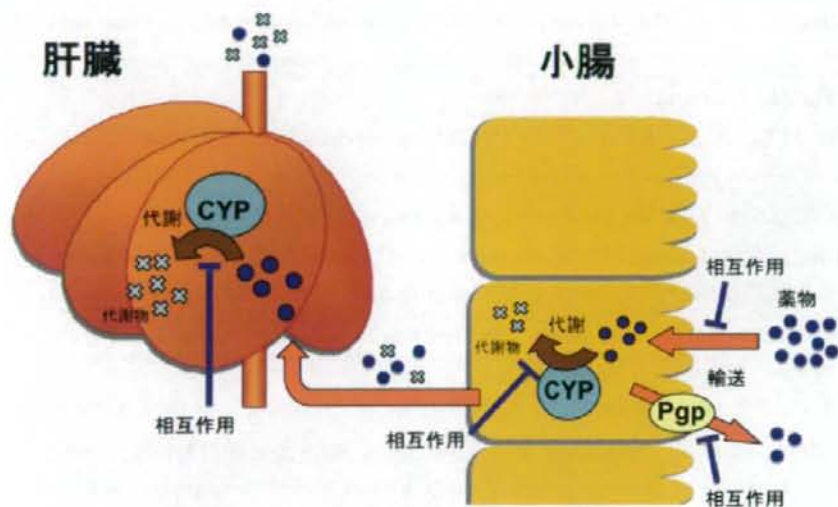


図1. 小腸と肝臓における初回通過効果と相互作用

CYP以外の代謝酵素や肝臓における輸送でも相互作用が考えられるが図では省略した。

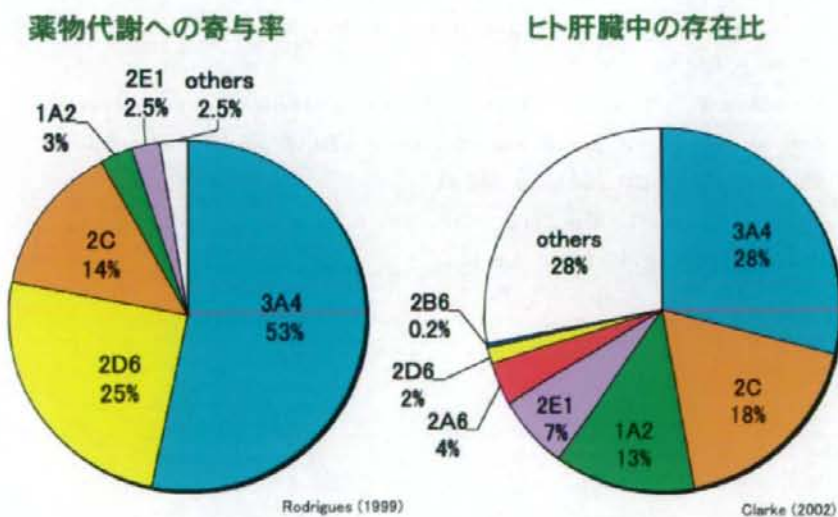


図2. CYP酵素の薬物代謝への寄与率と肝臓中の存在比

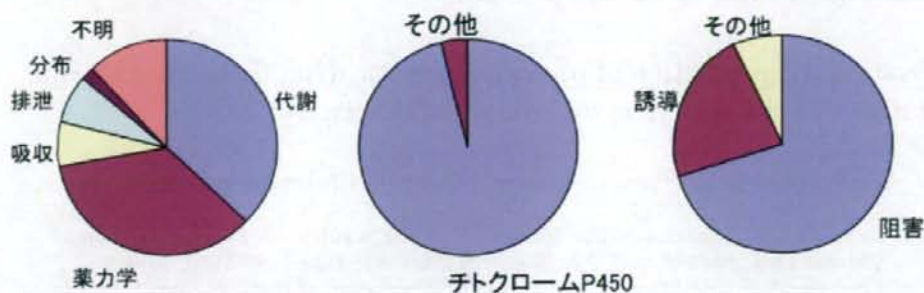


図3. 薬物間相互作用の実態の分類

(A)相互作用(n=256)を機構別に分類した結果.

(B)代謝部位における相互作用(n=100)を代謝酵素別に分類した結果.

(C)チトクロームP450を介した相互作用(n=96)を機構別に分類した結果.

千葉寛(1995)

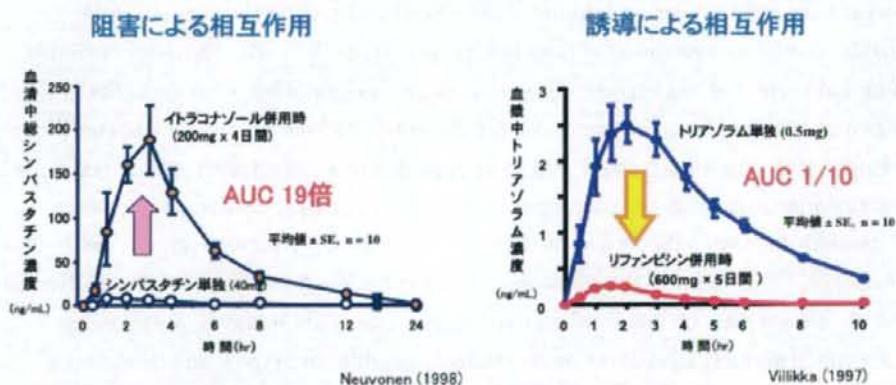


図4. CYP3A4を介する薬物間相互作用の例

シンバスタチンの濃度はシンバスタチンと活性代謝物のシンバスタチン酸の合計を示す。