

29【P2】Ⅱ-275

スタチン系薬剤と他剤との臨床薬物動態相互作用の非臨床データからの予測性について

○長谷川 隆一¹, 平田 睦子¹, 齋藤 充生¹, 浦野 勉¹(¹国立衛研)

【目的】臨床における薬物動態相互作用を推定する上で、非臨床データは有用であるが、その予測性については必ずしも明らかではない。そこで、スタチン系薬剤と他剤との臨床相互作用について、非臨床データからの予測性を検討した。

【方法】6種のスタチン系薬剤 (atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, cerivastatin [すでに市場撤退]) と itraconazole, erythromycin, HIV protease inhibitors, digoxin, cyclosporine などの他剤、及びグレープフルーツジュースのような食品との薬物動態相互作用に関する臨床情報を文献検索により収集し、要約・整理した。一方、ヒトの肝チトクローム P450 による代謝、及び MDR1 と OATP2 のような薬物トランスポーターに関する非臨床相互作用の文献情報を整理し、それに基づいて臨床薬物相互作用の予測を行い、臨床データとの比較を行った。

【結果および考察】Atorvastatin, simvastatin, lovastatin 又は fluvastatin はそれぞれ CYP3A4 又は 2C9 で代謝され、その特異的拮抗剤により AUC の増加が認められた。Pravastatin は CYP で代謝されず、また cerivastatin は CYP3A4 及び 2C8 で代謝されるが、CYP 阻害剤による AUC の変化は認められなかった。一部のスタチン (CYP3A4 の基質) は MDR1 の機能を阻害すると考えられるが、その臨床影響は軽微であった。Cyclosporine は OATP2 の機能を阻害する。Cyclosporine との併用によりすべてのスタチンの AUC が増加した。以上の情報解析の結果より、臨床薬物相互作用は非臨床相互作用情報から定性的には予測が可能であるが、定量的には難しいと考えられた。さらに、スタチンは血漿蛋白結合率、初回通過効果、疎水性/親水性、acid と lactone の変換などの複雑な要素があることから、非臨床データから相互作用が予測される場合は、臨床研究で確認することが必要と考えられた。