

薬物間相互作用の定量的予測を目的としたシミュレーター機能付きデータベースの構築
Database with a simulator function of the pharmacokinetic alterations caused by drug-drug
interactions for their quantitative prediction

○設楽 悦久¹(¹昭和大薬)

薬物間相互作用を未然に予測する方法として、阻害剤薬物の臨床での考えられる最大非結合型血中濃度と阻害定数(K_i)を比較することで、false negative な予測(実際に相互作用が起こりうるにもかかわらず、起こらないと予測する過誤)を避ける方法論が提唱されており、厚生労働省の通知にも記載されている。しかしながら、この方法論では、false negative な予測が回避される一方で、false positive な予測(実際には相互作用が起こらないにもかかわらず、起こると予測する過誤)の可能性が高くなる。このような予測を避けるためには、阻害剤併用時における実際の薬物体内動態のシミュレーションを行うことが有効である。こうしたことを可能にする目的で、阻害剤薬物及び被相互作用薬の体内動態パラメータおよび K_i 値を収載し、体内動態のシミュレーター機能を賦与したデータベースを構築した。より正確な予測を行うために、実際に臨床で生じた薬物間相互作用の報告例での血中濃度推移から算出した K_i 値(in vivo 基準の K_i 値)を用いた。この結果、これまでの方法論に従った予測法に比べて、相互作用の程度を正確に予測することが可能となった。また、得られた in vivo 基準の K_i 値と in vitro で得られた K_i 値を比較したところ、特に脂溶性の高い薬物において大きく外れることが示され、in vitro 実験でのマイクロソームへの吸着が原因となって、 K_i 値が過大評価されている可能性があることが示された。補正を行うことで in vitro K_i 値を用いた予測を行うことが可能であると考えられる。