

31E14-am05S

ヒト肝ミクロソームを用いたCYP3A4代謝阻害による fentanyl の薬物間相互作用の予測

○高橋 リエ¹, 原 祐輔¹, 澤本 一樹¹, 崔 吉道¹, 宮本 謙一¹ (¹金沢大病院薬)

[目的] Fentanyl は疼痛管理に頻用される合成麻薬であり, 非麻薬性鎮痛薬, 鎮痛補助薬や抗精神病薬等の様々な薬剤との併用が非常に多い. Fentanyl は肝 CYP3A4 によって代謝されるが, その治療域は非常に狭いため, fentanyl の薬物動態に影響を及ぼす薬剤を選出することは非常に重要である. 本研究では, *in vivo* における fentanyl との薬物間相互作用を予測するために, 併用の可能性の高い薬物について, fentanyl 代謝反応に対する阻害効果を定量的に求め, 薬物間相互作用の可能性を予測することを目的とした. [方法] ヒト肝ミクロソームを用い, 代謝物 norfentanyl 生成反応に対して阻害を示す薬剤のスクリーニングを行った. 阻害を示した薬剤は, Dixon-plot により阻害様式と阻害定数 K_i を求めた. 測定は HPLC により行った. また, $R = AUC (-inhibitor) / AUC (+inhibitor) = 1 / (1 + I / K_i)$, $I = f_p \cdot I_{max} \cdot C_{liver} / C_{plasma}$ により, *in vivo* における fentanyl クリアランスの減少率を予測した.

(f_p : 血漿タンパク非結合形分率, I_{max} : 阻害薬最高血中濃度) [結果・考察] Phenytoin, carbamazepine, valproic acid, diazepam, cyclosporineA, clomipramine, fluvoxamine, paroxetine, olanzapine, haloperidol, quetiapine, risperidone, acetaminophen, diclofenac, fluconazole, itraconazole の 16 種の薬剤のうち, carbamazepine (非競合阻害, $K_i = 199 \mu M$), quetiapine (混合型阻害, $K_i = 13.7 \mu M$), acetaminophen (非競合型阻害, $K_i = 3,590 \mu M$), fluconazole (非競合型阻害, $K_i = 30.4 \mu M$), itraconazole (非競合型阻害, $K_i = 0.165 \mu M$) が阻害作用を示した. また R 値は, itraconazole 0.34, fluconazole 0.36, quetiapine 0.76 となり, *in vivo* において fentanyl の AUC を増加させる可能性が示唆された.