

# 23PO-am340

## 新規 CYP3A4 誘導のクライテリア設定

○加藤 基浩<sup>1</sup>, 筒井 遥香<sup>1</sup>, 石谷 雅樹<sup>1</sup> (<sup>1</sup>中外製薬)

〔目的〕薬物間相互作用ガイドラインが公布され、その中で代謝酵素誘導のリスク評価法が示されている。ヒト肝細胞を用いた誘導剤曝露による CYP3A4 等の mRNA の増加により、臨床における酵素誘導リスク評価を行う。ガイドラインの評価法は、4つの手順で行われ、最初の評価は、100%以下の誘導で、陽性対照の20%以下の場合、臨床リスクがないと判定するものである。この fold-change 法では、多くの偽陰性を示し、臨床で酵素誘導を引き起こすリスクがあるものがないと判断され、患者に不利益を与える可能性がある。本試験では、文献情報から複数の donor における誘導データを収集し、偽陰性が少ない fold-change 法での妥当なクライテリアを提案する。

〔方法〕臨床において誘導が認められた誘導剤および認められなかった誘導剤のヒト肝細胞および肝由来細胞における誘導パラメータ ( $E_{max}$ ,  $EC_{50}$ ) を文献情報から収集した。誘導倍率をロット毎に、臨床の最大非結合型濃度 ( $C_{max,u}$ ) の 1 倍、4 倍、10 倍の濃度で計算した。

〔結果・結論〕臨床で 1.5 倍以上の酵素誘導がみられた誘導剤で、 $C_{max,u}$  の曝露では、50%以上の偽陰性が認められ、現行のクライテリアでは臨床リスクを十分に回避できていないことが示唆された。 $C_{max,u}$  の 4 倍の曝露では、偽陰性は 10% 以下となり、ヒト肝細胞を用いた誘導試験で、偽陰性を避けるためには、少なくとも  $C_{max,u}$  の 4 倍の曝露が必要であることが示された。 $C_{max,u}$  の 4 倍の曝露で、誘導倍率 2 倍未満、陽性対照の 5% 未満の場合に低リスクと判定できることが示された。新たなクライテリアとして提案する。