

## PISCSの使い方



昨年末、ある薬局の薬の読み合わせ会でPISCSが目にとまり、そこに出てくるパラメーターはどうすれば分かるのかという疑問がでたそうです。そして、それが私の正月休みの宿題になりました。

### 1) PISCSの直訳的な意味

通称ピスクスと呼ばれ **P**harmacokinetic **I**nteraction **S**ignificance **C**lassification **S**ystem の略になります。直訳的に意識すると「薬物動態学の立場からみた薬物相互作用の有意義な分類方法」といったところでしょうか。東京大学薬剤部の鈴木洋次監修「これからの薬物相互作用マネジメント」(以下、「資料」)からの引用ですが添付文書の相互作用では併用禁忌や併用注意は分かるが、AUCをどれだけ上昇させるかの具体的な数値に乏しく、体内では様々な要因が関与するため試験管内実験結果をそのまま当てはめる訳にもいかないので、実際に人に併用投与した際のAUCの変動率を予測する方法がPISCSになります。また主にCYPが関与する相互作用に特化した考え方のようです。

### 2) PISCSを構成する2つの式(CYP阻害薬やCYP誘導薬との併用)

2つの式は以下で表現されますが、以降のCYPは**3A4**として考えていきます。

#### 式1: 阻害薬併用時のAUCの変動率 $R_{inh}$

$$R_{inh} = \frac{AUC_{inh}}{AUC_c} = \frac{1}{1 - CR \times IR}$$

#### 式2: 誘導薬併用時のAUCの変動率 $R_{ind}$

$$R_{ind} = \frac{AUC_{ind}}{AUC_c} = \frac{1}{1 + CR \times IC}$$

$AUC_{inh}$ : 阻害薬併用時の基質AUC、 $AUC_c$ : 基質単独AUC、 $CR$ : CYPの基質への寄与率、

$IR$ : 阻害薬のCYPへの阻害率、 $AUC_{ind}$ : 誘導薬併用時の基質AUC、 $IC$ : 誘導薬のCYP増加率

#### 例1: 基質トリアゾラム( $CR=0.93$ )と阻害薬イトラコナゾール( $IR=0.95$ )を併用した時

式1から $R_{inh}=8.6$ となりイトラコナゾールとの併用でトリアゾラムのAUCは約9倍に跳ね上がります。添付文書ではこの2剤の組み合わせは「併用禁忌」となっています。禁忌になる根拠がPISCSで算出されたAUCの具体的に数値化された増加率を見れば分かります。

#### 例2: 基質シンバスタチン( $CR=1$ )と誘導薬リファンピシン( $IC=7.7$ )を併用した時

式2から $R_{ind}=0.11$ となりリファンピシンの存在でシンバスタチンのAUCが11%まで低下します。リファンピシンの添付文書ではこの組み合わせは「併用注意」となっていますが、シンバスタチンの相互作用欄には、この組み合わせはありません。一方の添付文書に記載のない組み合わせでもシンバスタチンの薬効低下が十分に考えられるAUCの変化だというのがPISCSから予測できます。

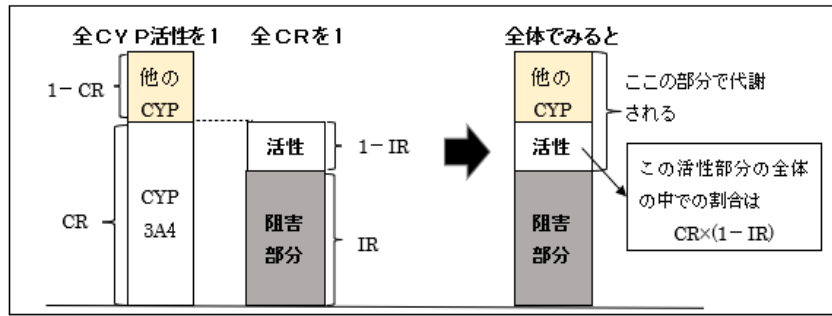
以上のようなAUCの変動率は予め $CR$ 、 $IR$ 、 $IC$ などのパラメーター値が分かっているから算出できるわけですが、これらの値は添付文書やインタビューフォームに記載はなく、「資料」に代表例が記載されているだけです。しかし、式1や式2は3つの変数から成り立ちますから、2つの変数が分かれば残りの1つも分かります。「新記載要領」の添付文書の薬物動態では $IR$ 既知の典型的な阻害薬とのAUC変動率( $R_{inh}$ )が書かれている場合も多そうなので、それらを利用すると $CR$ が分かれますから、そのあたりに今回の宿題の答えがありそうです。

ここでは、まず先の2つの式そのものの意味について考えてみたいと思います。

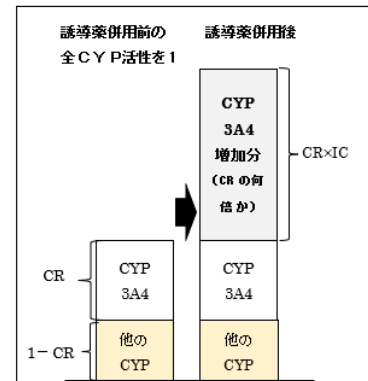
### 3) PISCESで算出するAUCの変動率は、何故あの2つの式になるのか

数式より図を使って説明するほうが遙かに理解しやすいかと思ひ次の図を作ってみました。

右上図が阻害薬併用の全体の模式図でその左図は、基質に対する全CYP活性を1とした時の3A4に依存する率がCR部分になります。中図は基質に阻害薬を加えた時、全CRが1の場合に3A4が阻害される割合のIRを示しています。右図は阻害薬を併用した時の全体のCYP活性をみると他のCYPは阻害されないと考えた時の「1-CR」と3A4が阻害されなかった率「CR×(1-IR)」を合計したCYPで代謝される割合を示します(合計すると1-CR+CR-CR×IR=1-CR×IR)。スペースの関係で詳細は省きますが、単位時間あたりの薬物消失量が減った分(クリアランスの低下分)だけ、薬物が体内に残るのでAUCは増加します。よってAUCc:AUCinh=(1-CR×IR):1の比が成立することになり、これを整理すると式1となります。



同様に誘導薬を併用した図が右下図になります。ICは3A4の増加分に相当しCRの何倍かの倍率を示します。全体のCYP活性は基質単独時が1だったので誘導薬併用でCYP活性は合計で(1+CR×IC)になります。酵素活性が増えた分だけクリアランスも増加し、それに反比例してAUCが減少しますからAUCc:AUCind=(1+CR×IC):1の比が成立し、これを整理すると式2となります。



### 4) CRやIRが不明な場合のPISCESの利用法とは

2) 項の例1と例2はいずれも「資料」に載っているCR、IR、ICが既知の例でしたが、ここでは「資料」に掲載されていない基質薬とIRが既知の阻害薬の併用を考えてみます。

#### 例3: 基質リバーロキサバン(CR不明)と阻害薬イトラコナゾール(IR=0.95)を併用した時

イグザレルト®(リバーロキサバン)の添付文書ではこの組み合わせは併用禁忌になっていますが、CRが不明なのでどれだけのAUC変動率があるか分かりません。しかし薬物相互作用の項目の中にケトコナゾールと併用した場合にリバーロキサバンのAUCが2.6倍(外国人)上昇したとあります。つまりAUCの変動率がゲットできたわけです。ケトコナゾールのIRは1.0と既知でありイトラコナゾールと同レベルのCYP3A4阻害薬です。ここで式1を変形するとリバーロキサバンのCRが求められそうです。

式1より $CR = (1 - 1/R_{inh}) / IR = (1 - 1/2.6) / 1 = 0.62$ となります。この数値はCYP3A4の基質の中では中等レベル(0.5~0.65)の寄与率になります(資料の第2版では $CR \approx 0.6$ と紹介)。

#### 例4: 基質ロミタピド(CR不明)と阻害薬イトラコナゾール(IR=0.95)を併用した時

ジャクスタピッド®(ロミタピド)の添付文書ではこの組み合わせは併用禁忌です。ロミタピドのCRはやはり不明ですが、添付文書の薬物相互作用の項目を見ますとケトコナゾールと併用した時にAUCが27.25倍(外国人)になったとあります。例3と同様に計算すると $CR = 0.96$ となります。ロミタピドのCYP3A4への代謝依存度はかなり大きいことが分かります。

以上のように例3や例4ではCRが不明の基質でしたが、外国人データですが「新記載要領」の添付文書の典型的な阻害薬と併用した時のAUC変動率から不明の基質のCRが分かりました。この基質とさらに別のIR未知の阻害薬と併用した時のAUC変動率が分かれば、逆に阻害薬のIRが算出できます。このような連鎖的な利用もPISCES利用法の一つになるかと思ひます。(終わり)