

CR-IR法を利用した相互作用評価

日経ドラッグインフォメーション2026年7月号を見ていると**CR-IR法**を活用して一方のAUCが約1.1倍に上昇する計算結果を基に処方医に削除の提案をして認められたという記事が載っていました。このCR-IR法とは本ニュース404号(2022年)で紹介した**PISCS(ピスカス)**になります。

1) CR-IR法(PISCS)の復習

CR-IR法は代謝を主に**CYPに依存する薬物**が利用の対象となり薬物単独のAUC_cとCYP阻害薬と併用された時の薬物のAUC_{inh}のAUC比を求める式になり下記式で現せます。

$$\text{AUC比} = \frac{\text{AUC}_{\text{inh}}}{\text{AUC}_{\text{c}}} = \frac{1}{1 - \text{CR} \times \text{IR}}$$

CRは薬物(基質)のCYP代謝への寄与率、IRは阻害薬のCYPへの阻害率を現します。

☛なぜ上記の式で表現できるかはニュース404号で示しましたので割愛します。

【今回の事例】

複数診療科受診で10数種類の薬を併用している患者で、その処方の中にテルビナフィン錠(**T錠**)があった。今回、鼻汁・咳嗽症状でデキストロメトルフアン臭化水素酸塩錠(**D錠**)を含めた3種類が短期間の追加になった。T錠とD錠の併用は相互の添付文書では**併用注意**だったが共にCYP2D6で代謝されることが分かっていた。担当したS薬剤師は症状からD錠が本当に必要なのかと疑いをもち、さらにT錠がCYP2D6への強力な阻害剤であるためD錠の副作用が強く出る可能性も考えCR-IR法を用いた。「これからの薬物相互作用マネジメント臨床を変えるPISCSの基本と実践第2版2021年、じほう。以下、資料」から、デキストロメトルフアンのCRは0.99、テルビナフィンのIRは0.92とあるのでAUC比 = $1 / (1 - 0.99 \times 0.92) = 11.2$ となり、**デキストロメトルフアンはテルビナフィンとの併用でAUCが本来の11.2倍も上昇するという値が算出できた。**

資料によると計算結果の精度は算出した値が**67~150%の範囲に入る予測が83%**と幅があるので11.2倍と予測されると実際の値は7.5倍~16.8倍の範囲に入る可能性が83%あるとなり、いずれにしてもデキストロメトルフアンの副作用が出てきそうと考えたS薬剤師はD錠のこの患者への必要性も含めD錠の削除提案をしたわけです(**皆さんはCR-IR法をうまく使っていますか?**)

2) 資料に掲載されているCR値やIR値について

資料は多数の文献から算出したデータ集ですが代表的な基質薬のCR値と代表的な阻害薬のIR値しかないので実際の相互作用を考える上では資料だけでは足りないでしょう。またCYPを対象としたCR-IR法ですがCYPの分子種のCYP3A4、2D6、2C9なども区別して考えていかねばなりません。さらにP糖タンパク質や有機アニオントラスポーター(OATP)等が関与する薬剤の組み合わせもあるので頭が混乱しますが、**CYPが関係する薬**ではまずCR-IR法で評価するのが良いと思います。それでも解決できない場合は他の因子を考えていく手順でよいと思います。

①阻害薬の強度の定義

厚労省は2018年7月に「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」を发出しており、その中で基質薬のAUCを**5倍以上上昇させる阻害薬を強い阻害薬、2倍以上5倍未満に**

上昇させる阻害薬を**中程度の阻害薬**、**1.25倍以上2倍未満**に上昇させる阻害薬を**弱い阻害薬**と定義しています。それに従い強い阻害薬の組み合わせを併用禁忌、中程度の阻害薬の組み合わせを併用注意にしているかと言うと、必ずしもそうではなくAUCが高くなる要因や副作用の程度などによって薬剤ごとに併用禁忌、併用注意などが決められているようです。

②CYPが関与する「併用注意」について考える

併用禁忌の組み合わせは**当然疑義照会**ををするとして、**併用注意**となっている薬が追加された場合は患者さんのこれまでの副作用歴から考えて**疑義照会にするレベル**なのか**患者さんにだけ注意すべき副作用**として伝えておく**レベル**なのか**幅が広い対応**が必要になります。併用注意であっても疑義照会に値するようなレベルほどAUC比を確認するようにして疑義照会の根拠にすると良いと思います。

a. CYP3A4の強力な阻害薬と基質薬(本ニュースは参考書ではないので代表薬のみ記載します)

最も強力な阻害薬はIRが1のケトコナゾールで以下抗真菌剤のボリコナゾール(0.98)等と続きます。またクラリスロマイシン(0.88)、ジルチアゼム(0.8)、ベラパミル(0.71)等もあります。ジルチアゼムやベラパミルは普通に多剤併用薬の中に入ってくるのではないのでしょうか？一方の基質薬としてはシンバスタチンのCRが1、トリアゾラムが0.93、ニフェジピンが0.78等になります。ここで**ニフェジピン**を服用していた人が感染症で**クラリスロマイシン**を服用すると**ニフェジピンのAUCは $1/(1-0.78 \times 0.88) = 3.2$ 倍**になります。**クラリスロマイシンの添付文書には併用注意**として記載されているのですが**ニフェジピンの添付文書の併用注意には記載されていない**組み合わせです。個人差もあるので単純にニフェジピンが過量投与状態になっているとは言えませんが薬理作用による副作用(顔面紅潮、血圧低下、下肢浮腫、めまい等)のチェックが必要になります。なおクラリスロマイシンのCYPへの阻害は不可逆的な阻害作用になりますので新たなCYPが生合成されない限りその影響は継続されます(約1週間)。

b. CYP2D6の強力な阻害薬と基質薬

最も強力な阻害薬は抗不整脈薬のプロパフェノン、抗うつ薬のパロキセチン(20mg/日)でIRが0.99、続いてテルビナフィン(0.92)になります。基質薬は前述のデキストロメトर्फァンのCR0.99、コデイン(0.91)、リスペリドン(0.85)があります。ありそうな併用として**パロキセチン20mg/日とリスペリドン**を併用すると**リスペリドンのAUCが6.3倍**までになりますが**併用注意**レベルです。アカシジア(じっとしていられない等)は用量依存的に起こる副作用なので注意が必要です。

c. CYP2C9の強力な阻害薬と基質薬

最も強力な阻害薬はミコナゾールでIRが0.79、**バルプロ酸(0.61)**等があります。基質薬ではCRが**0.99**のS-ワルファリン、**グリメピリド**があります。この中で**バルプロ酸**と糖尿病用治療薬**グリメピリド**の併用はありうる組み合わせのような気がします。このAUC比は $1/(1-0.99 \times 0.61) = 2.5$ 倍とグリメピリドのAUCを2.5倍上げてしまいましたが、驚いたことに両薬剤の**添付文書の相互作用には記載されていません**。これはバルプロ酸のCYP2C9への阻害よりグルクロン酸抱合酵素に対する阻害が強いせいかもしれません。しかし併用後に低血糖症状を来した場合はグリメピリドの血中濃度が上昇する可能性があると言う認識は必要と思うのですが、添付文書の相互作用に記載がないと直ぐには思い付かないので困ります(どうすれば良いのでしょうか?)。

3) 大まかな作業手順→CRやIRが未知の薬の求め方のヒントは本ニュース404号で

併用注意でも患者さんの症状などにより**疑義照会レベル**になりそうな相互作用はCR-IR法でAUCの増加率を求めて疑義照会時の根拠としておけば良いと思います(但し全ての薬のCR値やIR値は分からないのが難点です)。また併用後に添付文書に相互作用の掲載の無い薬理作用型副作用が現われた場合はまずCR-IR法でチェックするのも良い方法だと思います。(終わり)