

～薬剤併用の相乗効果評価～

Dose-based 相乗効果と Effect-based 相乗効果を同時評価する重要性

薬剤併用効果を In vitro で評価する最良の方法を求めてこれまで多くの研究が費やされ、そこから導き出され現在広く活用されている手法が、curve shift analysis と Bliss スコアを利用した combination matrix experiment の 2 つです。図 1 のデータではそれぞれ矢印の方向がより高い効果を示しており、単剤（緑・青）に対しての薬剤併用（黄・赤・橙）による相乗効果の高さを比較しています。

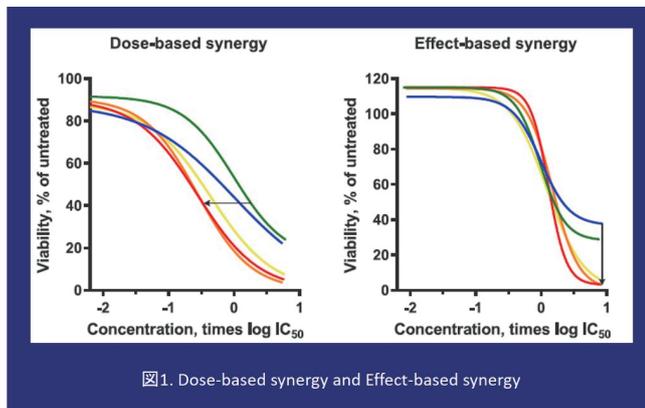


図1. Dose-based synergy and Effect-based synergy

Curve shift analysis では、相乗効果を「**単剤と同一の効果を示す組合せ薬剤の各用量の減少**」にて評価し (Dose-based)、combination index (CI) 値を以て定量化します¹⁾。

$$CI = \frac{(D)_1}{(Dx)_1} + \frac{(D)_2}{(Dx)_2}$$

50% 増殖阻害効果を指標とした薬剤併用効果を算出する場合、(D)₁ 及び (D)₂ は併用薬剤が 50% 増殖阻害効果をもたらす薬剤 1 及び薬剤 2 それぞれの組み合わせ用量を示し、(Dx)₁ 及び (Dx)₂ は単剤で同じ 50% 増殖阻害効果をもたらす薬剤 1 並びに薬剤 2 それぞれの用量を示しています。CI=1 なら相加効果、CI>1 なら拮抗効果、CI<1 なら相乗効果となります。Isobologram (図 2) 上では CI=1 は直線状にプロットされ相加効果を示し、CI>1 は三角形の外側にプロットされ拮抗

効果を示し、CI<1 は三角形の内側にプロットされ相乗効果を示します。

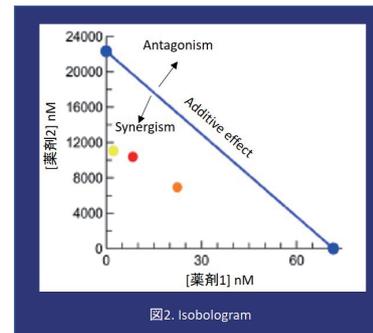
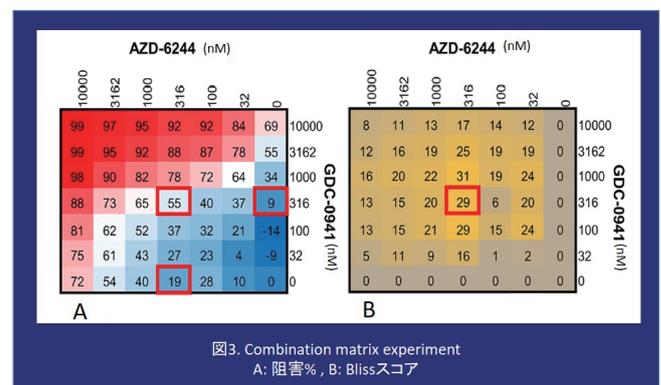


図2. Isobologram

一方、combination matrix experiment では、図 3 のように行列図をイメージして、薬剤 A 単剤、薬剤 B 単剤の用量及び薬剤 A 並び薬剤 B の組み合わせ用量の条件を複数設定し、相乗効果を「**同一用量に於いての効果の増大**」にて評価し (Effect-based)、Bliss スコア (Bliss スコア = E_{A+B} - (E_A + E_B - E_A × E_B)) を以て定量化します²⁾。E_{A+B} は併用薬剤の効果を示し、E_A + E_B - E_A × E_B は単剤の結果から算出した相加効果を示します。E_{A+B} > E_A + E_B - E_A × E_B の場合、Bliss スコア > 0 となり、単剤に対して薬剤併用に相乗効果があると判断します。


 図3. Combination matrix experiment
 A: 阻害%, B: Blissスコア

薬剤組み合わせの相乗メカニズムはどちらか一方、または両方の効果を引き起こす場合があります。弊社協業先である Oncolines 社 (旧 NTRC 社) の手法では、CI 値に加え Bliss スコアも算出

し相乗効果に関する包括的な見解を導き出すことが可能です。

Oncolines 社のアプローチが優れている点は、評価に完全な用量反応曲線 (full-dose response curves) を用いている点です。これにより、図 4 に示されている通り薬物用量と効果の関係がシグモイド型の性質を持ち指数関数的に変化する³⁾、という要素を相乗効果の評価に取り入れられるのです。Combination matrix experiment によるデータポイント測定値だけでは各条件のデータを独立して求めるに留まり、用量反応性が考慮されません。そのため Dose-matrix によるアプローチでは指数関数的な変化が見落とされ、併用効果の解釈に誤解をもたらす可能性があります。

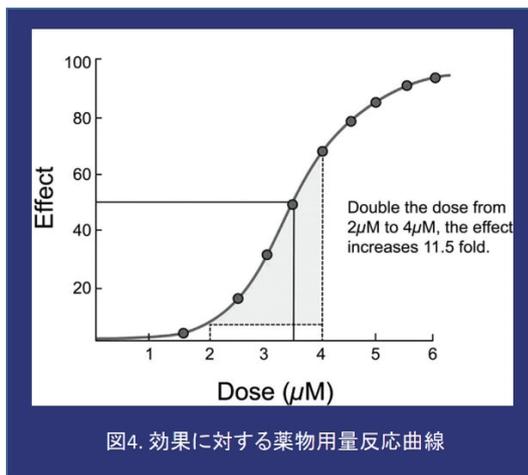


図4. 効果に対する薬物用量反応曲線

MEK 阻害剤である trametinib と BRAF 阻害剤である dabrafenib の薬剤併用は、BRAF 変異陽性悪性黒色腫の治療に用いられ、臨床にて良好な結果が得られております。Oncolines 社の手法を用いてヒト悪性黒色腫由来細胞に対する trametinib と dabrafenib の薬剤併用効果を評価したところ、BRAF 変異陽性黒色腫細胞において、50% 増殖阻害効果を指標とした $Cl_{0.5}$ 値が 0.72 となり、相乗効果が確認できました。また BRAF 野生型黒色腫細胞に対しては $Cl_{0.5}$ 値が 1.09 となり、この 2 剤の併用効果が BRAF 変異陽性シグナル伝達系に選択的であることを示唆しました (図 5)²⁾。

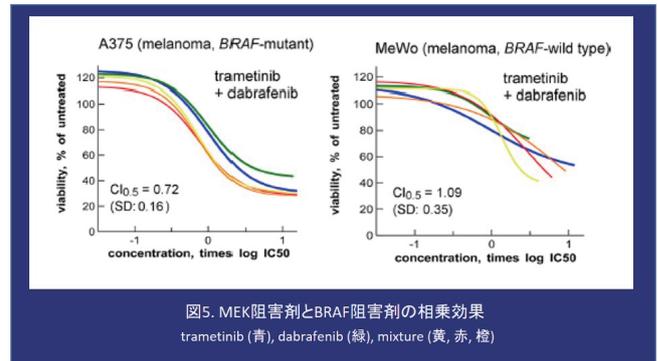


図5. MEK阻害剤とBRAF阻害剤の相乗効果
 trametinib (青), dabrafenib (緑), mixture (黄, 赤, 橙)

Oncolines 社からは薬剤併用効果評価をご希望される研究者の方に向け、薬剤併用効果解析サービス SynergyFinder™と薬剤併用スクリーニングサービス SynergyScreen™を提供しております。これらのサービスで用いられている手法は再現性が非常に高く²⁾⁴⁾、SynergyFinder™では相乗効果が見つかった場合には同試験計画内で再試験を行い信頼性の高い結果をお届けしております。また、お客様の化合物と既存の抗がん剤ライブラリーとの薬剤併用効果を網羅的に評価されたいというご希望の方には SynergyScreen™のご利用をおすすめしております。ご興味のある方は、弊社までお気軽にお問合せ下さい。(注: Bliss スコアの算出はオプションとなります)

引用:

- 1) Cancer Res. 2010; 70(2):440-6. Chou TC.
- 2) PLoS One. 2015; 10(5):e0125021. Uitdehaag JC.
- 3) Pharmacol Rev. 2006; 58(3):621-81. Chou TC.
- 4) Mol Cancer Ther. 2016; 15(12):3097-3109. Uitdehaag JC.