

Guidance for industry, In vivo drug metabolism/drug interaction studies – Study design, data analysis, and recommendations for dosing and labeling (1999)

Statistical procedures for bioequivalence studies using standard two treatment crossover design (Issued 1992, Posted 1998)

Bioanalytical methods validation for human studies. Draft guidance (1999)

BA and BE studies for orally administered drug products. General consideration. Draft guidance (Issued 1999, Posted 1999)

Average, population, and individual approaches to establishing bioequivalence. (2000)

Guidance for industry, Population pharmacokinetics (1999)

11.3.2. EUのガイダンス

Note for guidance on the investigation of drug interactions (1997)

Pharmacokinetic studies in man (1987)

12. 註

註1: 被験薬に関する吸収、分布、代謝及び排泄の結果として観測される血中薬物濃度(血漿中濃度、血清中濃度、全血中濃度)は、薬物動態を明らかにする上で重要なデータである。このデータから求められる血中濃度-時間曲線下面積(AUC)、分布容積(Vd, Vd/F)、クリアランス(CL, CL/F)、消失半減期($t_{1/2}$)、平均滞留時間(MRT)、最高血中濃度到達時間(t_{max})、平均血中濃度(C_{av})、最高血中濃度(C_{max})もしくはピーク濃度(C_{peak})および最低血中濃度(C_{min})もしくはトラフ濃度(C_{trough})などは薬物動態を表現するために有用なパラメータとなる。AUC, C_{av} , C_{max} , および C_{min} などが投与量に比例する場合には、被験薬の体内動態は線形であると言える。体内動態が線形である場合には、投与量を変化させた場合の血中濃度、ひいては体内動態の予測は容易であるので、臨床投与量付近で薬物動態が線形であるか否かを知ることは薬物療法上有用である。多くの場合、被験薬の投与量を変化させた単回投与データから線形性の検討が行なわれる。一方、単回投与試験では、終末相の半減期を正確に評価できないことから蓄積性の予測が不十分となることがある。このような場合には反復投与試験を活用する。

註2: 投与間隔に比し半減期の長い薬物を反復投与した場合には体内の薬物は累積して、単回投与時に比べてその血中濃度は上昇し、やがて、さらに投与を継続しても同じような血中濃度推移を示すようになる。この時、血中濃度は定常状態に達したといわれる。定常状態および単回投与時におけるAUC, C_{max} , C_{min} および C_{av} のそれぞれについて比(累積係数と呼び、単回投与時の薬物動態パラメータから計算された累積係数をR, 実際に薬物を反復投与した結果として得られた累積係数をRobsで示す)を求め、それらが単回投与試験結果からの予測値と異なる場合には、次のことが示唆される。なお、予測値はコンパートメントモデルに基づく数式、もしくは重ね合わせ法により求めることができる。

Robs > R の場合: 定常状態付近での薬物動態の非線形性、被験薬もしくはその代謝物による酵素やトランスポーターの阻害やダウンレギュレーション、被験薬による肝、腎などへの障害などが考えられる。このような場合、蓄積性があると言う。

Robts < R の場合: 定常状態付近での薬物動態の非線形性、被験薬もしくはその代謝物による酵素やトランスポーターの誘導、被験薬の投与部位での溶解性の不足などが考えられる。

投与を繰り返しても単回投与での結果から予想される定常状態のレベルまで達したと認められないときには代謝酵素の誘導が、また、予想以上の蓄積が認められた場合には代謝酵素の阻害やクリアランス臓器への毒性が考えられるので、このような場合には十分原因を明らかにすることが必要となる。

なお単回投与において被験薬の動態が線形性とは認め得ないときの反復投与データの解釈はその原因を念頭において解釈する必要がある。

註3: 薬物動態における線形性が成立しない場合には、未変化体に対する代謝物の比率も変化し、時には新たな代謝物が無視できなくなる場合もある。それ故、線形性の成立しない可能性が示唆された場合には第 I 相試験において、投与量を臨床予想最高投与量よりも上げること、また、反復投与して検討することも有用である。

註4: 母集団薬物動態試験法における検討要因の記述・モデル組み込みへの妥当性を判断するためには、以下の考慮が必要である。

1. 対象集団、標本サイズは被験薬が将来使用されると予想される対象についての十分な情報を得るために、適切であるか。
2. 被験薬の体内動態に及ぼす薬物併用療法や他の疾患の存在などの因子の影響を検討する場合には、それらの因子のそれぞれについて、陽性患者および陰性患者の数が、解析に十分か。
3. 各被験者から少数のデータで十分な情報を得るようにサンプリングの枠組みが注意深く設定されているか。
4. 既に得られている試験における薬物動態の知見からみて、サンプリング計画が妥当であるか。

医薬品の臨床薬物動態試験について (Q&A)

Q1. 局所適用薬剤、バイオテクノロジー応用医薬品等についても適用対象となるのか。

本文書は臨床における薬物動態評価に際して参考とすべき考え方を示したものであるが、全ての薬物に一律に適用すべきものではない。特殊性を有する薬物については本文書の基本的な考えを理解した上で検討すべき項目や方法を選択する。なお、関係するガイドラインがあるものでは、それも参考にする。なお、取捨選択した場合はその科学的妥当性を示す。

Q2. 薬物の定量分析に関し、本文書ではGLP基準に準じて行うことが望ましいとしているが、定量法の設定から濃度測定に至るすべての過程において、GLP精神に準じて、十分な信頼性確保に努めるべきであるとの理解でよいか。

臨床薬物動態試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)に従って実施されるが、この省令には試験施設、測定機器、測定者等に関する規定はない。この部分に関しては「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準」(GLP)に従って行うことが望ましいとしている。

「GLP精神に準じて、十分な信頼性確保に努めるべきである」との表現は具体性に欠け、解釈に齟齬を来すと考えられるので、好ましくない。

質問の薬物の定量分析に関しては、現在すでに、GLPに従って実施している施設もあり、その範囲および内容に関する判断は実施者により適切に行われていると思われる。GLPは臨床薬物動態試験に適用されないが、試料中の被験薬及び代謝物を定量する場合、留意すべき基準の例としてGLPを引用して示すとすれば、基本的なものとしては、第5条(職員)、第9条(試験施設)、第10条(機器)、第11条(標準操作手順書)の4項および5項、第14条(試薬および溶液)、第15条(試験計画書)の第一項第7号及び8号、第16条(試験の実施)が考えられる。

なお、行われた試験は原則として承認申請時に添付資料として提出され、医薬品機構のGCP基準及び信頼性基準の調査対象となるので、試験の計画、実施、解析、報告、内部調査、保存等に関して十分な配慮が必要である。

Q3. クロスバリデーションについて、必要とされる状況、具体的な方法並びに把握しておくべき情報を提示されたい。

臨床薬物動態試験における定量分析法はバリデーションにより真度、精度、特異性、定量限界などの特性が明らかにされ、目的とする分析に適切であると判定されたものでなくてはならない。従って、通常は同一の試料を異なる方法で測定するとしても、それらの間の特性を比較するためのクロスバリデーションは必要としない。但し、上記特性が不十分であり、両者の間で実質的に異なる値が得られる可能性がある場合にはクロスバリデーションを行う。個々の事例において、データの一貫性が確保されるよう、また、得られたデータが使用目的に充分適用しうるようケースバイケースの対応をされたい。なお、原理が異なる分析法間(HPLC分析とRIA分析等)では、通常、分析法間の一致性を確認するためのクロスバリデーションが必要である。

Q4. 最終製剤の定義を明確にされたい。

最終製剤とは市販製剤と同一処方で実生産ロットの1/10以上のスケールで同一の方法で製造された製剤とする。なお、軽微な処方変更で薬物動態学的な変動を起こさないと考えられる場合については、薬物動態試験を新たに行う必要はないと考えても差し支えない。徐放製剤については、「徐放性製剤（経口投与製剤）の設計および評価に関するガイドライン(1988)」に示された点にも留意する。

Q5. 食事の影響について最終製剤を用いた検討が必要という記載は、承認申請される投与方法を踏まえた薬物動態データを得ておくべきであるという解釈でよいか。

原則として、臨床での用法に関わらず経口投与薬剤の場合は最終製剤で食事の影響を検討する。

Q6. 臨床投与経路が静脈内投与以外の薬物について、どのような場合に静脈内投与を実施して薬物動態パラメータを得るべきなのか具体的に示して頂きたい。また、静脈内投与するにあたって必要とされる非臨床試験（安全性試験等）の方法と範囲を明らかにされたい。

静脈内投与は薬物動態に関する基本的なパラメータ、すなわちクリアランスと分布容積を把握し、生物学的利用性さらに初回通過における肝と小腸の役割を明らかにする上で有用である。従って、治療域の狭い被験薬や临床上問題となる副作用の多い薬物、生物学的利用性が低い薬物、また、全身的曝露の個人差や変動が問題となる非静脈内投与薬物では原則として実施する。しかし、このような場合であっても、適切な溶解補助剤が無い不溶性物質の場合や静脈内投与の安全性に問題がある場合においては実施すべきではない。また、尿中回収率が90%以上である場合には静脈内投与試験を実施する意義が小さい。個々の薬物に応じて判断すべきであるが、実施しない場合にはその理由を示す。

静脈内投与での臨床試験は意図する臨床適用経路での臨床試験結果に基づいて安全性の確認された血中濃度を越えないように計画されなくてはならない。ヒトで静脈内投与を行う前にそれと同じ薬剤を用いて単回或いは点滴による静脈内投与毒性試験を行う。その際、投与局所の血管収縮などの薬理作用や血管壁への刺激性、また、溶血性なども検討しておく必要がある。また、投与した薬剤や析出物が腎や肺、また、肝臓などの毛細血管に捕捉されることがないかについても検討しておく。

静脈内投与は臨床適用方法でヒトでの安全性の確認された血中濃度や総体内曝露量を越えないように留意しながら、点滴投与する方法が考えられる。

Q7. 遺伝多型を考慮した薬物動態試験を行うに際して、プライバシー保護などの課題についての対処方法をどのように考えるか。

開発初期段階、特に健康な志願者には既に遺伝多型の情報が分かっているものも多い。被験者に新たに遺伝子検査を実施する場合には、関連する最新の指針あるいは報告書、現時点では文部科学省、厚生労働省及び経済産業省が作成した「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成13年3月29日）及び厚生科学審議会先端医療技術評価部会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」（平成12年4月28日付）及び科学技術会議生命倫理委員会の「ヒトゲノム

研究に関する基本原則について」(平成12年6月14日付)を参考に、被験者の倫理的側面に配慮し、十分な説明を行って慎重に同意を得る。

なお、遺伝多型の検討については genotype/phenotype のいずれでもよいが、前者の場合においては代謝能との関係が明瞭な genotype で識別する。

Q8. 日本人での poor metabolizer (PM) の頻度が極めて低い酵素があることから、遺伝多型によりどの程度薬物動態が影響を受けるのかを示す臨床試験成績として、外国人での成績を用いてもよいか。

ヒト肝ミクロゾーム等を用いた invitro での検討により、遺伝子欠損による薬物動態への影響が大きいと想定された薬物においては、ヒトにおける遺伝多型の影響をあきらかにするための臨床試験の実施を検討する。この場合、日本において欠損者の割合が非常に少ない遺伝多型の場合においては、海外での臨床試験成績が有益な情報になると考えられる。但し、十分に信頼しうる文献等を示して、日本における試験が不可能な状況を科学的に説明する。

Q9. 初期段階における試験に女性を組み込む時期については、治験薬ごとに判断するという解釈でよいか。

女性に多い症状又は女性特有の疾患に対する医薬品については初期段階から女性集団で臨床試験がなされる場合が考えられる。その他については治験薬毎に判断することとなるが、女性を試験に組み込む場合は、「医薬品の臨床試験のための非臨床試験安全性試験の実施時期についてのガイドライン」で指摘された安全性試験の成績を検討しておかなくてはならない。

Q10. 糞便中代謝物の検索を行い、糞便中の被験薬や代謝物の測定を行うことが有用な場合とはどのような状況か。

非臨床試験結果から尿中回収率が高い化合物であると考えられるにも関わらず、ヒトでは尿中回収率が低い場合、すなわち胆汁中への排泄量が高いと推定され、尿中回収率が極めて低く、かつ非臨床試験成績がヒトでの物質収支予測に利用できない場合には、糞便中の被験薬や代謝物濃度の測定がヒトでの薬物動態を把握する上で有用であろう。逆に、尿中回収率が低くとも非臨床試験成績と整合し、非臨床試験成績からヒトへの予測が可能と判断される場合の測定意義は相対的に低くなることも考えられる。化合物の薬物動態特性に応じて個々に必要性を判断されたい。

Q11. 用語一覧によれば線形性について、例えば、投与量対AUCの関係をグラフで示すと原点を通る直線になるとの記載があるが、現実的な評価に際して使用すべき方法と判定基準も示すべきではないか。

「線形性を示す」と言う表現を用いる場合は、用語一覧で示す条件を満たす必要がある。用量依存性の薬物動態パラメータについて用量との間に、線形性が示されるならば、用量に比例した変化が起こり、薬物動態の解析や臨床における予測を容易に行うことが出来る。従って、実際問題として線形性の有無に関心が集まり、より広範囲な解釈が行われている場合が見受けられるが、定義の決まった言葉を用いる場合はそれを裏付ける十分な根拠が必要と考える。

一方、被験薬の薬物動態に関して、臨床の場における必要性を考えると(予想)臨

床用量を含む臨床的に意味のある範囲で C_{max} 及び AUC 等の薬物動態パラメータが用量に比例するか否かを明らかにすることがまず重要である。そこでは、試験結果を用量との関係でプロットしてその状態を十分観察することからはじめて、回帰直線設定の妥当性、更には線形性の検討へと進めるべきである。用量との間に線形性が認められれば、それによって種々の薬物動態学的解析が容易に行い得るであろう。例えば、AUC が用量に対して（予想）臨床用量を含む試験範囲内で比例することを調べる方法として幾つか異なるものが試みられているが、被験薬の薬物動態の違い、試験の規模、精度の相違、更には適応等から見ても原点への外挿を含めて線形性を示す方法論についての普遍的なコンセンサスは得られていないのが現状であろう。従って、まずは被験薬毎にもっとも適切な方法を選択し、妥当な基準を設定して行うべきである。その結果、その薬物動態パラメータが用量に対して実際的に線形性を示すとみなし得れば、それ以降の線形性を前提とした解析に進み得ると考える。なお、線形性とみなし得ない場合に重要なことは、臨床で用いられる用量の範囲においてどの程度の非線形性がみられるかであり、この臨床的意味について検討する必要があると考える。更に、用量の変化に伴った薬物動態パラメータの変化を十分に推定できれば、臨床における薬物動態を考える上で有益な情報となるであろう。



医薬審発第 813号
平成13年6月 4日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

薬物相互作用の検討方法について

厚生労働省医薬局審査管理課長

医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料や試験方法については、「臨床試験の一般指針」（平成10年4月21日医薬審第380号）、「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（平成10年6月26日医薬審第496号）等により示しているところであるが、今般、別添のとおり薬物相互作用の検討を行う際の参考とすべき資料として「薬物相互作用の検討方法について」をとりまとめたので、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対し、周知方御配慮願いたい。

薬物相互作用の検討手法について

2001年6月

目次

1. はじめに	1
1.1. 背景と目的	1
1.2. 適用範囲	2
1.3. 薬物相互作用試験の実施における原則	3
1.4. 関連する指針およびガイドライン	4
2. 吸収過程における薬物相互作用	5
2.1. 消化管内における複合体・キレート形成および溶解性への影響	6
2.2. 消化管運動におよぼす影響	6
2.3. トランスポーターにより吸収されたり、再排出される薬物	6
3. 組織移行および体内分布における薬物相互作用	6
3.1. 血漿蛋白結合	7
3.2. 特殊な組織分布	8
3.2.1. 組織の特殊な成分との結合	8
3.2.2. 組織への取り込みおよび排出過程におけるトランスポーターの関与	8
4. 薬物代謝における薬物相互作用	8
4.1. チトクロム P450 の阻害	9
4.2. チトクロム P450 の誘導	10
4.3. チトクロム P450 以外の酵素系についての阻害と誘導	11
4.4. 代謝における薬物相互作用の検討において考慮すべきこと	12
4.4.1. 薬物濃度および投与量	12
4.4.2. 代謝物による阻害や誘導	12
4.4.3. 阻害に関する特殊例	12
4.4.4. 代謝において血流量依存型のクリアランスを示す薬物の相互作用	13
4.4.5. 遺伝多型と薬物相互作用	13
4.4.6. 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物の違い	14
5. 排泄過程における薬物相互作用	14
5.1. 尿中排泄における薬物相互作用	14
5.2. 胆汁中排泄における薬物相互作用	15
6. 臨床試験が必要な場合	15
7. 臨床試験デザイン	16
7.1. 実施のタイミング	17
7.2. 検討すべき薬物相互作用の指標	18
7.3. 臨床試験の結果による薬物相互作用の有無の判定	18

7.4	特殊な集団についての考慮	19
8.	用語一覧	19
9.	註	20
10.	表1	23
11.	質疑応答集 (Q&A)	24

薬物相互作用の検討方法について

1. はじめに

1.1. 背景と目的

臨床において薬物は併用されることが多く、薬物相互作用は薬物の併用投与時に多かれ少なかれ起きている現象である。临床上問題となるのはそのごく一部に過ぎないが、時に重篤な有害作用の原因となることもある。例えば、特に治療域の狭い薬物について、薬物相互作用に起因する臨床症候が強く現われ、それが重篤な有害作用である場合には、薬物療法上大きな問題となる。従って、薬物の評価や臨床適用においては、起こる可能性のある薬物相互作用の性質とその程度を適切に予測し、患者の不利益にならないように努めなくてはならない。また、ヒトは遺伝的に多様であり、かつ疾患の多様性などにより、薬物動態パラメータが標準的集団の値から著しく離れている患者では薬物相互作用による血中濃度（全血中濃度、血漿中濃度、血清中濃度）の変動が临床上問題となることが多い点に留意する必要がある。

本文書の目的は、薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性を判断するための非臨床試験について基本的な考え方を示すとともに、ヒトにおける薬物相互作用の発現の有無とその程度を確認するための臨床試験について具体的な方法や判断基準、並びに結果の解釈に関する留意事項を提示することにある。また、医薬品開発における薬物相互作用の評価には基本的な検討の段階的な積み重ねと、状況に応じた的確な判断が必要であり、計画的、系統的な検討が大切である。本文書はそれらの試験の実施についての判断材料を提供するものである。結果として、臨床における有害な薬物相互作用が発現する可能性の大きい医薬品の開発をできる限り避け、医薬品開発の効率化に資するとともに、適切な情報を臨床現場に提供することにより、有害な薬物相互作用発現の減少と、医薬品の適正使用の促進が期待される。

本文書で定義する薬物相互作用とは薬物動態プロフィールおよび／あるいは

薬物の効果・副作用に影響を及ぼす併用薬、食事要因あるいは生活習慣（たとえば、喫煙・飲酒）などとの間に起こる現象である。

薬物動態に関するデータは薬物相互作用発現の予測、機序の解明および回避に役立つもので本文書の中心をなすものである。

1.2. 適用範囲

本文書は薬物相互作用検討のために必要な方法を示したものであり、新医薬品の開発に際しては開発の早い段階で適切な方法を用いて実施する事が、開発の効率化のために重要である。また、市販後に薬物相互作用の検討が必要とされる場合にも、本文書に準じて行う。

本文書の目的は、ヒトにおける薬物相互作用の発現を予測し、臨床上問題となる薬物相互作用の発現の有無について判断するための考え方を提供することにある。従って、代謝酵素やトランスポーターなどを含むヒト組織由来試料およびそれらの発現系を用いた *in vitro* 試験と必要に応じて行う臨床における薬物相互作用試験が重要である。但し、医薬品開発の過程におけるヒトでの相互作用予測、さらには相互作用メカニズムの解明のために、実験動物を用い *in vitro* や *in vivo* で薬物相互作用試験を行うことが有用な場合もある。

生体内における薬物相互作用は投与経路を問わず、あらゆる投与経路において起こりうるものであり、全てが本文書の適用範囲に入るが、本文書では主として経口投与時に起こりうる薬物相互作用を中心に記述する。それゆえ、他の投与経路において起こりうる薬物相互作用に関しては必要に応じて本文書を参照して適宜検討されたい。

また、薬物相互作用はその発現機序より薬物動態学的相互作用 (pharmacokinetic drug interaction) と薬理作用上の相互作用 (薬力学的相互作用 pharmacodynamic drug interaction) に大別される。前者は薬物の吸収、分布、代謝および排泄の過程における相互作用の結果薬物あるいは活性代謝物の血中濃度あるいは組織分布が変化することにより引き起こされるものである。この場合は相互作用の認められた経路がどの程度薬物の体内動態に関与するも

のであるか否かを把握しておくことが相互作用の臨床影響を予測・評価するために必要である。後者は被験薬と併用薬との間で薬理作用が重なり合ったり、また、うち消しあったりすることにより、あるいは併用薬が薬物感受性変化を引き起こすことにより起こる現象である。臨床ではこのような相互作用を利用して、併用療法による効果を上げる場合もある。その予測には薬効に結びつく主薬理作用と副作用につながる可能性のある副次的な薬理作用および毒性について十分に把握しておくことが必要である。

临床上併用される可能性があり、しかも、临床上問題となるような薬力学的相互作用が起きる可能性のある場合については、実験動物のレベルで検討しておくことも考慮する。また、併用の組み合わせによっては薬物動態学的相互作用の上に薬力学的な作用機序による相互作用が加わることもある。なお、薬理作用レベルで起こる薬物相互作用はきわめて多彩であり、一般的な手法として、本文書で示すことは難しい。従って、薬力学的相互作用を検討するための試験の実施については、薬物の薬理作用や予想される臨床適応に応じて、適宜判断することが必要である。

1.3. 薬物相互作用試験の実施における原則

薬物相互作用は、開発中薬物および併用される可能性のある既承認薬のそれぞれについて、相互作用薬と被相互作用薬の両面から考える必要がある。

臨床的に併用投与される薬物やその可能性の高い薬物については非臨床薬物動態試験や毒性試験、薬理試験の結果に基づいて、相互作用の起こる可能性と薬物の临床上の有効性や安全性に及ぼす影響について十分に考察しておかなくてはならない。必要な場合においては相互作用の検討のための非臨床試験あるいは臨床試験を行い、相互作用によってもたらされる薬物治療への影響を予測するべきである。重篤な有害作用をもたらす可能性のある薬物については、特に相互作用に留意しなくてはならない。

未変化体の血漿中濃度が低く、多くが代謝物として存在するような場合においては、相対的に血漿中濃度の高い代謝物についても必要に応じて相互作用を

起こす可能性を検討する必要がある。

個々の薬物によりその物理的・化学的性質、薬理作用、体内動態、臨床における使用方法などが異なるので、薬物相互作用試験の実施に当たっては、本文書で述べる原則に基づいて、被験薬の性質に応じた適切な検討方法を取捨選択する。また、本文書は現時点における考えを示したものであり、科学技術の進歩に応じて新しい手法も積極的に評価し、採用することが望ましい。

ヒトでの薬物相互作用試験実施に先立ち、非臨床試験において、薬物相互作用の要因となりうる基本項目を、特に薬物動態面から十分に検討する必要がある。また、他の医薬品と併用されることによりその被験薬が引き起こす可能性のある有害作用の性質を調べる。更に、治験の進行状況、予想される臨床適応、治療域および安全域の広さ、他の医薬品との併用頻度、および両者の臨床での用法・用量などを考慮し、かつ被験者の安全性確保に充分留意して臨床での薬物相互作用試験の実施の必要性とその時期及び内容を決定する。

なお、臨床における本試験の実施に当たっては GCP を遵守して行う。薬物動態学的相互作用の検討は「医薬品の臨床薬物動態試験について（2001）」に準拠して行う。

1.4. 関連する指針およびガイドライン

薬物相互作用の検討に関する事項は以下の指針、ガイドラインおよびガイダンスにも記載されている。また、抗高脂血症薬や抗不安薬、睡眠薬、抗菌薬、血液製剤、抗不整脈薬、および消炎鎮痛薬などの疾患別の臨床評価方法に関するガイドラインにも触れられている。本文書はそれらの内容を統合・整理するとともに、現時点での新しい知見および考え方を組み込んだものである。個々の被験薬の検討に際しては、上記ガイドラインの記載も参考にすることが望ましい。なお、薬物動態パラメータを指標として薬物相互作用を「無し」と判定する場合には「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（1997）」も参考になる。

1)	高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン (薬新薬第 104, 1993, 12, 2)
2)	徐放性製剤 (経口投与製剤) の設計及び評価に関するガイドライン (薬審 1 第 5, 1988, 3, 11)
3)	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (医薬審第 335 号, 1996, 5, 1)
4)	非臨床薬物動態試験ガイドライン (医薬審第 496, 1998, 6, 26)
5)	医薬品の臨床薬物動態試験について (2001)
6)	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (医薬審第 487 号, 1997, 12, 22)
7)	臨床試験の一般指針 (医薬審第 380 号, 1998, 4, 21)
8)	外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (医薬審第 672 号, 1998, 8, 11)
9)	外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて (医薬発第 739 号, 1998, 8, 11)

2. 吸収過程における薬物相互作用

本項においては消化管吸収における薬物相互作用に焦点をしぼる。

薬物の吸収過程には併用薬だけでなく、飲食物中の成分も大きな影響を及ぼすことがある。これらの影響の多くは薬物及び製剤の物理的・化学的性質およびその薬理作用を十分に知ることにより定性的な予測が可能である。従って、以下の項目につき、その可能性について考察するとともに、生物学的利用性 (bioavailability) などに予期せぬ結果を認めた場合などでは後述の代謝等を含めて必要に応じその原因について検討する。

吸収過程に及ぼす食事の影響については最終製剤について行うことが必要である。最終製剤の定義については「医薬品の臨床薬物動態試験について(2001)」を参照されたい。

2. 1. 消化管内における複合体・キレートの形成および溶解性への影響

溶解性が pH 依存性の強い薬物においては、胃内 pH を変化させる薬物との併用により、その消化管吸収が影響されることがある。また、併用薬および飲食物成分との間に複合体・キレートまたはミセルを形成し、被験薬の消化管吸収を低下または増加させる場合がある。一方、脂溶性の高い薬物の中には、高脂肪食摂取により胆汁の分泌が増加する事により溶解性が高まり、吸収が良くなるものもある。

2. 2. 消化管運動におよぼす影響

特に胃内容排出速度に影響する薬物との併用は、錠剤の崩壊性や小腸移行速度を変化させることにより消化管からの薬物の吸収速度を変動させる。また、摂食により胃内容排出速度が遅くなり、小腸からの吸収が遅くなることが多い。

2. 3. トランスポーターにより吸収されたり、再排出される薬物

一部の薬物は消化管上皮細胞の細胞膜に発現しているトランスポーターにより吸収されるので、同じトランスポーターにより吸収される薬物間または飲食物成分との間に吸収の競合的な阻害が起こることがある。また、小腸壁には P-糖蛋白質などの排出トランスポーターが発現していて、一部の薬物については、上皮細胞中に取り込まれた後、基底膜側(門脈側)に移行する前に、汲み出しによって小腸管腔側へ排出されることが知られている。それ故、薬物相互作用によるその排出過程の阻害が吸収量の増加につながることもある。

消化管における吸収や排出過程に能動輸送が大きな影響を及ぼしていることが疑われた場合にはトランスポーターが発現している細胞などを用いてその関与の程度を検討することも有用である。

3. 組織移行および体内分布における薬物相互作用

薬物の多くは血漿中で血漿蛋白質と結合して存在し、また、組織内では蛋白

質やある種の組織成分と結合している。血漿と組織の間の薬物の移行は非結合形（型）によってのみ行われるので、蛋白結合の置換による非結合率の変動が薬物相互作用の原因となることがある。また、一部の薬物についてはその組織分布にトランスポーターの関与が報告されている。

3. 1. 血漿蛋白結合

薬物が血漿中において結合する蛋白質は主にアルブミンであるが、一部の薬物は α_1 -酸性糖蛋白質、リポ蛋白質、あるいはその他の蛋白質に結合する。

*In vitro*で血漿蛋白質との結合率が高い薬物についてはその蛋白質の種類と結合の程度を明らかにしておくことが薬物相互作用の検討に必要である。

薬物相互作用により分布が変化する最も一般的な原因は血漿蛋白質と結合した薬物の置換によるものである。血漿蛋白質と強く結合する薬物により、蛋白と結合している被験薬の遊離が起き、その血漿中非結合形濃度が上昇する。しかし、ほとんどの場合、置換は臨床上的重要な変化をもたらさない。但し、血漿蛋白質と強く結合する薬物との併用により重要な結果をもたらす可能性がある被験薬の事例は血漿蛋白結合率が約90%以上で、治療域が狭く、かつ、以下の条件のいずれかを満たす場合である。

- 1) 分布容積が小さい薬物（註1）。この場合は薬物のクリアランスの大きさおよび被験薬の投与経路の違いは問わない。
- 2) 主に肝における除去により体内から消失し、しかもその肝クリアランスが大きい被験薬を静脈内に投与する場合。
- 3) 主に腎からの除去により体内から消失し、しかもその腎クリアランスが大きい被験薬の場合。この場合は投与経路を問わない。

また、ヒトでの分布容積が大きく（註1）、かつ肝クリアランスが小さい被験薬においては、血漿蛋白結合の置換が血漿中の薬物総濃度を低下させるが、非結合形濃度にはほとんど影響を与えないので、臨床上的重要な結果をもたらさない。

以上の条件に当てはまる薬物の併用については、血漿蛋白質との結合におけ

る相互作用を *in vitro* を中心に検討し、蛋白結合の著しい置換が認められた場合にはヒトにおける薬物相互作用を血漿蛋白結合または/および薬理効果の観点から *in vivo* で検討することが必要とされよう。

代謝物が大量に生成され、かつその代謝物が上記の条件に当てはまる場合にも、同様に血漿蛋白結合における代謝物との相互作用を検討すべきである。

3. 2. 特殊な組織分布

組織分布における以下の事例についてヒトへの予測を可能とする確立された検討方法を個別に提示することはできない。しかしながら、組織中の特殊な成分との結合やトランスポーターが介在する薬物相互作用に関する知見は、臨床試験で認められた予期せぬ結果についての解釈の一助となるであろう。

3. 2. 1. 組織の特殊な成分との結合

薬物によっては組織の受容体、蛋白質、脂質などと特異的に結合し、結合における競合により組織内の非結合形の薬物濃度が変化し薬物相互作用が起こることがある。

3. 2. 2. 組織への取り込みおよび排出過程におけるトランスポーターの関与

一部の薬物については肝、腎、脳などへの分布（取り込み/排出）に関してトランスポーターの関与が報告されている。特に能動輸送過程に相互作用の生じる場合には、当該組織中の非結合形薬物濃度に影響を与え、その組織での作用や副作用発現に影響を与える可能性がある。また、肝臓、腎臓などの主要な分布、排泄臓器において本相互作用の生じる場合には、薬物の分布容積、全身クリアランスにも影響を与えることもある。

4. 薬物代謝における薬物相互作用

現在まで知られている薬物相互作用は、ソリブジンとフルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬との事例などを除くと、多くは薬物の酸化的代謝、特にチトクロム

P450 (P450) が関与する反応において現れることから、本項では P450 を中心に述べる。ヒトの代表的な P450 分子種とその代表的基質、阻害薬、誘導薬および指標薬を表 1 に示す。なお、被験薬の代謝阻害や誘導による相互作用の臨床における意義を推定する際には、その代謝経路が全身クリアランスにどの程度関与しているかについての情報が必要である。

4. 1. チトクロム P450 の阻害

表 1 に示すように、P450 には CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, および CYP3A4 などの多くの分子種が知られている。これらは基質特異性が低いことから、同一の分子種が多くの薬物の代謝に関与し、それらの薬物の間で程度の差はあるが競合的阻害が起こる。しかし、代謝される分子種と阻害する分子種は必ずしも一致せず、当該薬物を代謝しない P450 を阻害することもある。例えば、キニジンは、主として CYP3A4 で代謝されるが、CYP2D6 を強く阻害する。一方、CYP3A4 に代表されるように、P450 は肝臓のみならず小腸においても発現しており、当該分子種が初回通過効果に関与している場合には、経口投与された阻害薬、あるいは飲食物中の阻害成分との間でしばしば薬物相互作用を引き起こすことが知られている。

P450 の阻害に関する薬物相互作用の発現を予測するためには、*in vitro* 系で代表的な指標薬/基質に対する阻害について検討する。但し、P450 による薬物代謝には著しい動物種差があるので、開発の初期から入手可能なヒト組織由来試料及び P450 発現系を用いることが重要である。*In vitro* 系で代表的な指標薬/基質に対して阻害、またそれらによる阻害が認められない場合にはそれ以上の検討を必要としない。もし、かなりの阻害作用が認められた場合には、その K_i 値 (阻害定数) 等を求め、薬物使用時の影響を予測する必要がある。また、酵素失活を伴う不可逆的阻害は血中薬物濃度の急激な変化を起こすことがあるので、阻害機構が拮抗的か非拮抗的か、あるいは可逆的か、不可逆的かを明らかにしておくことも必要である (註 2)。これらの K_i 値からヒトにおける阻害作用の強さを推定するには予想臨床用量を投与した時の主たる代謝臓器における

非結合形薬物の推定最高濃度との比を求めておくことが必要である（註3、註4）。もしこの比が大きく、かつ被相互作用薬の全身クリアランスに占める当該代謝酵素の寄与が大きく、臨床的に意味のある血中濃度変動が予想される時には、その薬物の予想臨床用量を健康志願者に投与して薬物相互作用の実態を評価しておくことが重要である（註4）。なお、阻害機構が不可逆的であった場合、通常の K_i 値等のみに基づく *in vitro* から *in vivo* への予測は困難である。

一方、被験薬の実験動物とヒトのP450による代謝阻害が、関与する分子種や阻害形式、阻害の強さなどの観点から類似している場合には、実験動物に薬効量を投与して *in vitro* と *in vivo* における薬物相互作用の強さの程度の関連性を検討することが、ヒトにおける *in vitro* から *in vivo* の相互作用の予測に有用な場合もある。

ヒト小腸粘膜ではCYP3A4の含量が高いため、経口投与薬においては飲食物中に存在するCYP3A4阻害を示す化合物の影響も考慮する必要がある。例えば、グレープフルーツジュース中にはCYP3A4を強く阻害する物質が存在するので、CYP3A4により主として代謝される経口薬との併用については注意が必要である。

4.2. チトクロム P450 の誘導

表1に示すようにP450は多くの薬物や環境物質などにより誘導される。例えば、喫煙はCYP1A2をかなり強く誘導する。P450の誘導による薬物相互作用の発現例では代謝の亢進により、通常薬効の減弱が起きることが多い。例えば、リファンピシンが投与されることにより、女性ホルモン(薬)の代謝が亢進し、避妊薬の効果が減弱することがある。一方、プロドラッグのように代謝的活性化を必要とする薬物については活性代謝物による薬効の増強が起こることもある。さらに、併用を急に中止することにより誘導が消失し、血漿中薬物濃度の上昇に伴う有害作用が発現することもある。

現段階ではP450の誘導に関しては、被験薬をラットなどの実験動物に反復投