

*In vitro*の観察から*in vivo*で臨床試験を実施すべき併用薬を選択し、その試験デザインを行う目的でモデリングを用いる場合には、リスクを考慮して保守的な設定が必要であり、その設定は既知の類似薬の*in vitro*と*in vivo*の関係から可能な限り正当化されるべきである。この場合には精密なモデリングの使用が望ましいが、予測に対して十分なリスクマージンを確保するならば静的モデルの使用も可能である。

使用する*in vitro*データは適切な試験条件で実施されたものであり、またその結果の信頼区間が考察されるべきである。申請資料には、モデルの構造の説明、システムおよび薬物のそれぞれに依存的なパラメータの由来および根拠、誤差モデルの種類、モデルのアウトプット、データ分析および信頼区間を考慮した感度分析を添付する。このようなモデル解析は客観的に再現できる必要があり、そのために最終モデル式と使用したパラメータの開示、あるいはその電子媒体での提供が考慮されるべきである。市販のソフトウェアで既定されているモデル(構造モデルおよび誤差モデル)を使用する場合は、バージョンと既定モデルからの逸脱点を明記する。モデリングとシミュレーションについて妥当性の検討が必要な場合は、あらかじめ規制当局に解析の方針等について相談することが望ましい。また、解析結果を専門誌に投稿し、査読を受けることが有用な場合も考えられる。

薬物相互作用の臨床試験が実施された後には、その結果が事前のシミュレーションとどの程度一致したかを確認することで、被験薬の体内動態をその時点においてどこまで正確に理解できていたかが確認できる。予測と結果が著しく異なった場合は、それまでの情報を精査した上で、必要な場合はその後の*in vitro*および*in vivo*の試験の計画の修正が図られるべきである。臨床試験の結果を矛盾なく説明でき、信頼できるモデルが得られた場合は、臨床試験を実施していない薬物との組合せによる薬物相互作用の可能性について、臨床上の注意喚起のための有用な考察を行うことができる場合がある。

#### 4.2.2 その他の薬物代謝酵素を介した薬物相互作用に関する検討法

被験薬がUGTの基質である場合には、その消失経路におけるUGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7および2B15等の寄与の程度について検討することが推奨される。また、CYP以外の第I相酵素の基質である場合についても、その分子種の同定及び他の酵素分子種との寄与の程度を検討すべきである。

薬物の代謝に関与しているCYP以外の第I相酵素(酸化、還元、加水分解、閉環および開環反応に関与している酵素)として、モノアミン酸化酵素(MAO)、フラビンモノオキシゲナーゼ(FMO)、キサンチンオキシダーゼ(XO)およびアルコール/アルデヒドデヒドロゲナーゼ等が挙げられる。被験薬がこれらの酵素の基質である可能性については、各々の状況に応じて(例えば、その薬物の薬効分類での既知の知見に基づく等)評価可能な場合もある。

また、被験薬の主要消失経路の1つが直接グルクロン酸抱合である場合には、薬物相互作用に関与することが知られているUGT(UGT1A1、UGT2B7等)に対する阻害作用を検討することが推奨される。なお、グルクロン酸抱合に関連して最も顕著な薬物相互作用は、カルバペネムの併用によりバルプロ酸のグルクロン酸抱合の代謝クリアランスが増大するものであるが、その機構はグルクロン酸抱合体のバルプロ

酸への逆反応を触媒する酵素の不可逆的阻害であると報告されている(Suzuki E et al. Xenobiotica 2011;41:958)。被験薬が上記以外の酵素により主に代謝される場合、その酵素に対する阻害作用を評価することが望ましい。なお、これらの試験で得られた結果を基に、臨床試験を実施する必要性を評価する際の考え方は、CYPの場合に準ずる。

これまでの研究が比較的少なく、一般的に薬物の酵素阻害スクリーニングには含まれない酵素が主要代謝酵素である場合、このような特別な酵素に対する強力な阻害薬または中程度の阻害薬に関する情報はほとんどないと考えられる。この場合は、併用投与されることの多い薬物が当該酵素の阻害作用を持つか否かを明らかにするための調査あるいは試験の実施を検討すべきである。このような試験の必要性は、治療域を超える曝露量での安全性、および触媒経路が薬物消失に関与する程度により異なる。

#### 4.3 治療用蛋白質との相互作用

一般に治療用蛋白質は、細胞表面の受容体との特異的な相互作用に続き、標的細胞内での内在化とリソソームによる分解を介して消失する。したがって、その消失経路においてCYP等による代謝または薬物トランスポーターによる輸送を受けないため、薬物と治療用蛋白質との相互作用の可能性は限定的と考えられ、基本的に相互作用評価は治療用蛋白質や薬物の薬理学的特徴に応じて行うことが必要である。しかし、下記の通り、いくつかの事例で相互作用が報告されているため、これらに該当する場合や、*in vitro*試験または他の臨床試験において相互作用の可能性が考えられる場合には、治療用蛋白質と薬物との相互作用解明を目的とした臨床試験を行うことを検討すべきである。

・サイトカインまたはサイトカイン修飾因子である治療用蛋白質は、CYPの発現レベルに影響を及ぼすことで、CYPの基質である薬物の代謝を修飾することがある。例えば、IL-6などのサイトカインは、感染症または炎症のある患者において、様々なCYP分子種の転写レベルを低下させ酵素活性の低下を招くことにより、当該CYP分子種の基質薬物の血中濃度を増加させる可能性がある。一方、トシリズマブ(抗IL-6受容体抗体)などのサイトカイン修飾因子は、このようなサイトカインの作用を抑制し、その結果、CYP活性が「正常化」することがある。実際に、リウマチ患者に対するトシリズマブ投与により、シンバスタチンのAUCが低下した例が報告されている。(Zhang et al., Clin. Pharmacol. Ther. 2011)。

したがって、開発中の治療用蛋白質がサイトカインまたはサイトカイン調節因子である場合は、CYP酵素またはトランスポーターに対する治療用蛋白質の作用を評価する*in vitro*または*in vivo*試験を実施することを検討すべきである(Huang et al. 2010)。現在のところ、*in vitro*データの*in vivo*外挿性、および動物データのヒトへの外挿性に関する知見は乏しく、臨床薬物相互作用の定性的および定量的予測のための*in vitro*試験または動物実験の有用性価値は限定的と考えられる。このため、治療用蛋白質および薬物の有効性および安全性を確保するために特に必要と考えられる場合に、*in vivo*薬物相互作用試験の実施を検討すべきである。

・用法等で規定される併用療法として他の製剤(低分子医薬品または治療用蛋白質)と併用投与される予定の治療用蛋白質については、それぞれの製剤が他方の製剤に与える作用を、*in vivo*試験で評価すべきである。この試験では、薬物動態(PK)に対する作用に加えて、適切であれば、いずれかの薬物の薬学的作用(PD)も評価すべきである。この評価は、当該薬物を治療域の狭い薬物(例：化学療法剤)と併用する場合に特に重要である。

・特定の薬物動態学的相互作用または薬力学的相互作用のメカニズムが判明している場合、または過去にこのような薬物相互作用の知見がある場合は、薬物相互作用が生じる可能性について適切な *in vitro* 評価または *in vivo* 評価を実施すべきである。薬物と治療用蛋白質の相互作用は、CYP またはトランスポーターの調節以外のメカニズムに基づいている可能性もある。例えば、メトトレキサートの免疫抑制作用により、併用投与した治療用蛋白質に対して形成される抗体が減少し、クリアランスを低下させるという報告(Maini et al., Arthrit Rheum, 1998, Seitz et al., J Clin Pharmacol, 2007)がある。

## 5. 輸送および排泄過程における薬物相互作用

### 5.1. 尿中排泄における薬物相互作用

薬物の多くは腎系球体で濾過され、尿細管で受動的に再吸収されるが、極性の高い薬物は一般に再吸収されずに尿中へ排泄される。再吸収率の高い薬物(弱酸性、弱塩基性薬物)は尿のpHを変化させる薬物を併用すると尿中排泄の変動による薬物相互作用が起こることがある。極性の高い薬物にはトランスポーターにより尿細管中に能動的に分泌されるものが多く、また、尿細管から能動的に再吸収されるものもあり、その過程で薬物相互作用を起こすことがあるので、十分な注意が必要とされる。腎疾患や加齢により薬物の尿中排泄機能が低下している患者では腎クリアランス依存型の薬物が高い血中濃度を示すことが多いので、特に尿中排泄における相互作用による血中曝露の上昇に伴う、薬効の増強・副作用の発現に注意が必要である。

近位尿細管上皮細胞の血管側に発現し、薬物を血中から近位尿細管上皮細胞へ取り込むトランスポーターであるorganic anion transporter (OAT) 1およびOAT3や、近位尿細管上皮細胞の尿管側に発現し、近位尿細管上皮細胞から尿中へ排出するトランスポーターであるP-gp、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, MATE-2KおよびBCRPが阻害されると血中濃度が上昇することが知られている(表5-1参照)。また、P-gp、MATE類およびBCRPが阻害されると近位尿細管上皮細胞中濃度が増加する可能性が考えうる。血中から近位尿細管細胞へ薬物を取り込むOCT2が阻害された場合、血中濃度が増加する可能性がある。これらのトランスポーターの *in vitro* 試験を医薬品開発段階のどの時点で実施すべきか、薬物相互作用をいつ *in vivo* で評価すべきかを判断するための指針として使用できるフローチャートについては、旧図T-6, 7>図5-6, 7を参照のこと。また、近位尿細管上皮細胞の尿管側に発現し、近位尿細管上皮細胞から尿中へ薬物を排出するmultidrug resistance-associated protein(MRP)2やMRP4などその他の尿中排泄に寄与しうるトランスポーターは、被験薬と同じ薬効分類に属する類似した構造を有する薬物から

得られた知見が評価の一助になるときがある。また、将来の科学の進展に伴い、他のトランスポーターに関して問題が提起されることもありうる。また、代謝物の中にも併用薬との間で薬物相互作用を起こすものもあるため、主要な代謝物についてもこれらのトランスポーターとの薬物相互作用を検討することを考慮する（4.1の記載を参照）。

## 5.2. 胆汁中排泄における薬物相互作用

多くの薬物は抱合体として、また、一部の薬物は未変化体のまま胆汁中へ排泄される。これらの排泄はトランスポーターによることが多いので、併用により薬物相互作用が起こる可能性がある。肝細胞の血管側に発現し、血中から肝細胞中へ薬物を取り込むトランスポーターであるOrganic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1およびOATP1B3が阻害されると、血中濃度が上昇することが知られている（表5-1）。これらのトランスポーターの*in vitro*試験を医薬品開発段階のどの時点で実施すべきか、薬物相互作用をいつ*in vivo*で評価すべきかを判断するための指針として使用できるフローチャートについては、旧図T-4, 5>図5-4, 5を参照のこと。また、肝細胞の血管側に発現し、血中から肝細胞中へ薬物を取り込むトランスポーターであるorganic cation transporter (OCT) 1、肝細胞の胆管側に発現し、肝細胞から胆汁中へ薬物を排出するMRP2などの肝取り込み及び胆汁中排泄に働くトランスポーターは、被験薬と同じ薬効分類に属する類似した構造を有する他の薬物から得られた知見が評価の一助になるときがある。また、将来の科学の進展に伴い、他のトランスポーターに関して問題が提起されることもありうる。さらに、グルクロン酸抱合体などの抱合体は胆汁中に排泄され消化管内で腸内細菌により脱抱合され、再吸収されることが多い（腸肝循環）。抱合体の胆汁中排泄における薬物相互作用が生じると血漿中での未変化体の滞留時間やAUCに影響を与える可能性がある。

## 5.3. トランスポーターを介した薬物相互作用に関する検討法

### 5.3.1 *In vitro* 評価において考慮すべき一般事項

ヒト *in vivo* でのトランスポーターの輸送機能を再現しうる *in vitro* 試験系を使用することが推奨される。特定のトランスポーターに対する基質の輸送に関して、異なる濃度の被験薬が及ぼす作用を評価し、 $K_i$  を算出する。基質として  $K_m$  が既知の薬剤を用いる場合、 $K_m$  値より十分に低い基質濃度を用いれば  $IC_{50}=K_i$  として用いることができる。 $K_m$  が明らかでない薬剤を基質として用いる場合には、低い基質濃度 2 点以上で輸送に線形性が確認できれば、 $IC_{50}=K_i$  とすることが可能である。

なお、トランスポーター評価系を用いた輸送評価を行う場合には、陽性対照を用いた評価を同一試験内で実施し、試験が的確に成立していたことを保証する必要があることに留意すべきである。詳細な方法論については、各項目中で示した。

### 5.3.2 吸収に関わるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* での評価

P-gp および BCRP はいずれも消化管に発現し、経口バイオアベイラビリティの変動に影響を及ぼしう

る重要なトランスポーターである。また、肝臓、腎臓及び脳に発現しているため、薬物の消失及び中枢移行性にも影響を及ぼしうる。このため、被験薬が P-gp または BCRP の基質かどうかを判断するため、すべての被験薬を *in vitro* 試験で評価すべきである(旧図 T-1>図 5-1)。

*In vitro* 評価方法としては、Caco-2 細胞または特定のトランスポーターの過剰発現細胞株を用いる双方向性の経細胞輸送試験が望ましい。Caco-2 細胞を用いる場合、腸管透過性を定性的に評価することもできる。Caco-2 細胞には P-gp, BCRP, MRP2 などの数種類のトランスポーターが発現しているが、個々のトランスポーターに対する選択的阻害薬を用いることができれば、それぞれのトランスポーターの関与を評価することができる。選択的阻害薬を用いることができない場合は個々のトランスポーター遺伝子を過剰発現する細胞株の方が有用である場合もある。

P-gp や BCRP のような排出トランスポーターの関与について調べる際は、薬物の頂端膜側 (A) から基底膜側 (B) への透過性を、反対方向 (B から A) の透過性と比較する。B から A への透過性と A から B への透過性の比 (flux ratio) が 2 を超える場合、排出トランスポーターの関与が示唆される(旧図 T-2>図 5-2)。なお、発現細胞株を用いる場合は非発現細胞の flux ratio を用いて補正し、Net flux ratio (= flux ratio (発現細胞) / flux ratio (非発現細胞)) を算出する。Flux ratio が 2 を超える場合、排出トランスポーターの阻害薬を併用し、flux ratio が有意に低下 (50%超、または 1 に近づく) することを確認する。

トランスポーター非存在下での透過性を推定する場合、Caco-2 細胞ではトランスポーターを完全に飽和させるのに十分に高い濃度 (flux ratio が 0.5~2 となる濃度) において、透過定数を同定する。細胞毒性の存在や不十分な可溶性などによりこれが実施できない場合、トランスポーターに対する阻害薬を使用してもよい。トランスポーター発現細胞株を用いている場合は、非発現細胞を用いることにより、膜透過性を評価できる。

また、被験薬の P-gp および BCRP に対する阻害を評価する場合、被験薬の消化管上皮細胞の頂端膜側における管腔内での予測最高濃度 (1 回に投与される最大用量/250mL) が  $K_i$  の 10 倍以上であること、または可溶性が低い場合は、 $K_i$  が消化管の pH 範囲内で達成可能な最高濃度以下であるように配慮し、評価濃度設定を行う。 $K_i$  値が  $0.1 \times \text{用量}/250\text{mL}$  よりも大きい場合、すなわち  $\text{用量}/250\text{mL}/K_i < 10$  となる場合、消化管におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定することができる(旧図 T-3>図 5-3)。なお、 $K_i$  値の算出においては flux ratio を指標に解析を行うべきである。

被験薬が P-gp あるいは BCRP の基質になるか否かを評価する場合、阻害アッセイとは対照的に、濃度が高すぎると、高親和性のトランスポーターを飽和させてしまう可能性があるため、濃度を上げすぎないことが重要である。線形性が確認できる 2 濃度以上での評価が求められる。より詳細な評価を行う場合には、被験物質の濃度範囲は、輸送部位における濃度を考慮した上で設定すべきである。したがって、P-gp のように腸管および腎臓/肝臓/血液脳関門での排出輸送に関与する場合、それぞれの臓器で生理学的に意味のある濃度範囲で評価することを考慮する。例えば、腸管における排出輸送については、可溶性によって濃度範囲が制限される場合を除き、用量/250mL の 0.01~1 倍の範囲を試験で用いることが推

奨される。

なお、双方向性の経細胞輸送試験を実施する際には、アクセプター側とドナー側の両方の溶液の pH を 7.4 とすることが推奨される。*In vitro* データから吸収を正確に予測できる場合を除き、アクセプター側およびドナー側における添加薬物の回収率を同定することが推奨される。

このような双方向性の経細胞輸送試験により、P-gp および BCRP の評価を行う場合には、陽性対照を用いた評価を同一試験内で実施し、試験が成立していたことを保証する必要がある。陽性対照は表 5-5 を参照し選択する。陽性対照基質については、flux ratio が 2 を超え、かつ阻害薬の添加により、flux ratio が有意に低下 (50%超、または 1 倍に近づく) することを確認する。陽性対照の阻害薬については、典型的な基質に対する  $K_i$  値を算出し、表 5-5 に示す値と同等の値が得られることを確認する。

### 5.3.3 肝臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価

肝クリアランスが全身クリアランスの 25%以上を占める被験薬については、肝取り込みトランスポーター OATP1B1/1B3 の基質か否かを評価すべきである。

OATP1B1 または OATP1B3 発現細胞株を用いる場合、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みよりも 2 倍を超えて高く、その  $K_i$  値の 10 倍以上の濃度で既知の阻害薬により阻害される (50%超低下して 1 倍に近づく) 場合、被験薬を OATP1B1 または OATP1B3 基質と判定する (旧図 T-4 > 図 5-4)。また、トランスポーター機能の十分な維持が認められることがあらかじめ確かめられているヒト肝細胞を用いた取り込み試験においても、OATP1B1/1B3 の関与を検討することができる。被験薬のヒト肝細胞への取り込みが認められた場合、既知の阻害薬を  $K_i$  値の 10 倍以上の濃度で添加し、取り込みが有意に阻害されることを確認する。

OATP1B1/1B3 発現細胞株あるいはヒト肝細胞を用いて、取り込み試験を行う場合、陽性対照を用いた評価を同一試験内で実施し、適正な試験であることを保証する。陽性対照として用いる OATP1B1/1B3 基質は、表 5-5 を参照し選択する。なお、OATP1B1/1B3 発現細胞株については、許容可能な細胞系では、陽性対照基質の細胞内への取り込み比 (トランスポーター発現細胞と非発現細胞の比) が 2 以上になるべきである。なお、吸着などにより、被験薬を対象にした試験で、有意差はあるものの 2 以上の差が認められない場合は、別途、基準となる取り込み比を検討する。さらにその取り込みが阻害薬を  $K_i$  値の 10 倍以上の濃度で添加した時、取り込みが有意に減少する (50%超低下して 1 倍に近づく) ことを確認する。

ヒト肝細胞についても、陽性対照基質の取り込みが上記の細胞系での基準と同等レベル認められ、かつ阻害薬を  $K_i$  値の 10 倍以上の濃度で添加した時、取り込みが有意に減少することを確認する。

スタチン類 (OATP1B1/1B3 の基質) と併用される薬物は多いため、OATP1B1/1B3 の阻害能についても検討すべきである。評価の際用いる OATP1B1/1B3 の基質は臨床での併用を意識して選択することを推奨するが、選択が困難な場合は OATP1B1/1B3 の典型的基質 (表 5-5) の利用が可能である。OATP1B1/1B3 に対

する阻害を評価する場合、陽性対照を用いた評価を同一試験内で実施し、試験の成立を保証する必要がある。陽性対照として用いる阻害剤については、表 5-5 に示すものを使用し、典型的基質に対する  $K_i$  値が文献値あるいは「表に示した値」と同等であることを確認する。

阻害試験を実施する場合の評価濃度設定については、 $K_i$  値が経口投与後の理論的に考えうる最大の肝臓入口の血中非結合形濃度 ( $[I]_{u, \text{inlet, max}}$ ) の 4 倍の濃度以下であることを、すなわち  $[I]_{u, \text{inlet, max}}/K_i \geq 0.25$  であることを同定することを考慮する。 $K_i$  値が  $4 * ([I]_{u, \text{inlet, max}})$  よりも大きい場合、すなわち  $[I]_{u, \text{inlet, max}}/K_i < 0.25$  の場合は、肝臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定することができる(旧図 T-5>図 5-5)。

### 5.3.4 腎臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価

腎臓の能動分泌が全身クリアランスの 25%以上を占める被験薬については、OAT1/3、OCT2 および MATE1/2K の基質かどうかを *in vitro* で評価すべきである。

OAT1/3、OCT2 および MATE1/2K 発現細胞を用いる場合、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みよりも 2 倍を超えて高く、その  $K_i$  値よりも十分に高い濃度で既知の阻害薬により阻害される(50%超低下して 1 倍に近づく)場合、被験薬をこれらのトランスポーターの基質と判定する(旧図 T-6>図 5-6)。

なお、MATE1/2K については、駆動力が逆向きの  $H^+$  勾配であることから、細胞内を酸性化 (MATE 発現細胞を塩化アンモニウムと preincubation する、取り込み実験時の細胞外 pH を 8.4 程度のアルカリ性にするなど) することで取込みとして輸送活性を測定することができる。また、MATE1/2K 発現細胞株の代わりにこれらの細胞から調製した膜小胞を用いることも可能である。この場合も同様に、輸送駆動力を得るために膜小胞内を酸性化する必要があることに留意が必要である。

OAT1/3、OCT2 および MATE1/2K 発現細胞株を用いて、取り込み試験を行う場合、陽性対照を用いた評価を同一試験内で実施し、試験の成立を保証する必要がある。これらのトランスポーターに対して、陽性対照として用いる基質は、表 5-5 を参照し選択する。なお、許容可能な細胞系では、陽性対照基質の細胞内への取り込み比(トランスポーター発現細胞と非発現細胞の比)が 2 以上高くなるべきであるが、使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比が 2 という値では結果を識別できない、あるいは 2 に到達させるのが困難であると考えられる場合は、2 以外の取り込み比を基準としてもよい。さらにその取り込みが阻害薬を  $K_i$  値の 10 倍以上の濃度で添加した時、取り込みが有意に減少する (50%超低下して 1 倍に近づく) ことを確認する。

OAT1/3、OCT2 および MATE1/2K に対する阻害試験を実施する場合の評価濃度設定については、 $K_i$  値が非結合体  $C_{\text{max}}$  の 4 倍の濃度以下であることを同定することを考慮する。 $K_i$  値が  $4 * \text{非結合体 } C_{\text{max}}$  よりも大きい場合、すなわち  $\text{非結合体 } C_{\text{max}}/K_i < 0.25$  の場合は、腎臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定することができる(旧図 T-7>図 5-7)。MATE1/2K に関しては、臨床試験の必要性の判断

基準を現時点で示すことはできないため、血漿中濃度及び腎への分布の程度を考慮して総合的に判断し、臨床試験の実施を考慮する。

阻害試験を実施する場合にも、陽性対照を用いた評価を同一試験内で実施し、試験の成立を保証する必要がある。陽性対照として用いる OAT1/3、OCT2 および MATE1/2K 阻害薬については、表 5-5 に示すものを使用し、試験で得られた典型的基質に対する  $K_i$  値が文献値あるいは「表に示された値」と同等であることを確認する。

### 5.3.5 その他の注意事項

#### 1) OATP に対する阻害における特殊な事例

OATP 阻害については、時間依存的な阻害を示すことがある。このような場合では  $K_i$  値が低く見積もられることがある。しかし、この値がより *in vivo* での薬物相互作用を反映した値となる場合がある。また、基質により阻害薬の阻害定数が異なるケースも報告されているため、阻害実験の際に、基質薬物としては、臨床現場での併用が想定され薬物を用いた解析が有用である。また、蛋白結合形の薬物による阻害も考慮しないと阻害強度が説明できないケースも報告されており、そのような場合には蛋白結合形薬物濃度も含めた全薬物濃度に基づいた考察が必要になる場合もある。

#### 2) トランスポーターを介した薬物相互作用による内因性物質の変動

トランスポーターには、胆汁酸の肝輸送に寄与する Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) や BSEP、ビリルビンないしはそのグルクロン酸抱合体の肝輸送に寄与する OATP 類や MRP2、クレアチニン、N-methylnicotinamide の腎排泄のうち分泌に一部寄与する MATE 類などのように内因性物質の輸送に関わるトランスポーターがある。それらを阻害すると、内因性物質の血中濃度上昇や組織内蓄積が認められる場合がある。これら内因性物質の臨床検査値に変動が見られた場合には、肝毒性・腎毒性だけでなく、上記トランスポーターの阻害もその原因になり得ることがあることに留意する必要がある。

## 6. 臨床試験による評価

### 6.1 臨床試験の必要性

臨床試験は倫理的かつ科学的に行わなければならない。ヒト組織由来試料および発現系を用いた *in vitro* 試験であらかじめ十分な情報を得て、薬物相互作用に関する臨床試験を被験者の安全性を確保したうえで効率的に実施することが重要である。*In vitro* 試験結果から *in vivo* の予測また実験動物からヒトの予測においては、PBPKモデリングやシミュレーションの手法、また類薬や他薬のデータを参考にすることが有用である。薬物相互作用を検討する臨床試験については、その薬物相互作用に起因する副作用の発現を念頭においた注意深い試験計画の策定が必要である。



## 6.2. 実施のタイミング

ヒトにおいて薬物相互作用が起こる可能性のある薬物については、第Ⅲ相試験の前に健康志願者等で、臨床用量の被験薬、プローブ薬、あるいは予想される併用薬を用いて薬物相互作用を検討しておくことが望ましい。その結果などから、臨床開発を安全に継続するために、必要に応じて併用禁止薬を設定する。薬物相互作用が临床上重大な副作用をもたらすことが予想される場合には、薬物相互作用の検討を第Ⅱ相試験の前に行うことが必要な場合もある。第Ⅱ相または第Ⅲ相試験の治験実施計画書の作成時に有用となる情報は、PBPKシミュレーションから得られることがある。一方で、*in vitro*の薬物相互作用試験の結果、临床上重大な有害作用をもたらす可能性が示された薬物は、*in vivo*の薬物相互作用試験などで安全性が示されるまでは、原則として、臨床試験において併用禁止とすべきである。また、感度の高い基質薬等との間において*in vivo*で薬物相互作用が示された薬物については、臨床での使用の可能性が高い他の併用薬についても、その特性、薬物相互作用発現の可能性などを考慮し、必要に応じて薬物相互作用の検討を申請前までに行う。また、医療用配合剤や併用療法等、被験薬が他の薬物との併用投与を目的として開発されている場合で、併用による薬物相互作用を十分に予測することができない場合には、通常、第Ⅱ相またはⅢ相試験の前に当該薬物同士の薬物相互作用試験を実施する。

第Ⅱ・Ⅲ相試験では母集団薬物動態解析等を実施し、共変量解析等により併用薬物との薬物相互作用に関する情報を得ることは、個体間変動を考慮した曝露量を予測する上でも有用である。なお、承認後に新たな薬物相互作用の発現が報告された場合においても、臨床試験による検討が必要とされる場合がある。

## 6.3. 検討すべき薬物相互作用の指標と結果の判定

相互作用の発現機序を考慮し、その定量的評価が可能ないように、適切な薬物動態パラメータを薬物相互作用の指標として選択する（「医薬品の臨床薬物動態試験について（2001）」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（1997）」参照）。AUC、C<sub>max</sub>などの被験薬および併用薬の曝露量の指標およびC<sub>max</sub>到達時間（T<sub>max</sub>）、クリアランス、分布容積、半減期などの薬物動態パラメータを必要に応じて算出する。トラフ濃度は、薬物がほぼ定常状態にあることを示すために役立つ。また、併用する薬物との組み合わせなどによっては、薬効や副作用の評価も薬物相互作用の貴重な指標となる（「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針（1994）」参照）。

臨床試験の結果に基づくヒトにおける薬物相互作用の有無の判定は、統計学的見地から行うが、統計的に有意な差が認められたとしても、その差は臨床的に意義がない場合もある。薬物相互作用については安全域・有効域を考慮して判断することが適切であり、PK-PDモデル等を活用し濃度-反応関係から推定する。PK-PD情報が得られていない場合には、実施した臨床相互作用試験結果に基づき、薬物動態パラメータ（C<sub>max</sub>およびAUC）の幾何平均値の比の90%信頼区間等についても評価した上で、その比が80—125%の区間に収まる場合、一般的には当該薬物間の薬物動態学的な相互作用が無いと判断する。なお、

この範囲を外れる場合でも臨床的に問題となる薬物相互作用が無い場合、範囲内であっても臨床的に有害な薬物相互作用が認められる場合がある点に留意すべきである。

#### 6.4 臨床試験のデザイン

薬物相互作用を検討する試験デザインとしては、無作為クロスオーバー試験（被験薬単剤投与と併用薬剤との併用投与を同一被験者間で時間的にづらして実施する試験）、上乗せ試験（被験薬単剤投与の検討後に併用薬剤を被験薬に上乗せして投与する）、並行群間試験（別の被験者群で、被験薬単剤投与時と併用薬剤投与時を検討する）などが考えられる。並行群間試験は、個体間変動が交絡因子となるため、一般的には推奨されない。但し、クロスオーバー試験や上乗せ試験の実施が不可能な場合は、並行群間試験も許容される。過去の試験結果を対照とする比較は通常許容できない。

薬物相互作用試験は、血圧や症状観察による評価などバイアスを受けやすい有害事象を含む薬力学的マーカーの評価が重要な場合を除き、通常は非盲検で実施できる。なお、遺伝薬理学的に遺伝子型が異なる部分集団では薬物相互作用も異なる場合があるため、臨床上重要な影響があると考えられる薬物相互作用に関与する酵素およびトランスポーターの遺伝子型解析を実施すべきである。

登録前1週間以内に医療用または一般用医薬品、保健機能食品、いわゆる健康食品、タバコまたはアルコールを摂取した被験者は、代謝酵素およびトランスポーターの活性に影響が現れている可能性があることから、臨床試験から除外することを考慮すべきである。また、治験責任医師は、試験開始の1週間以上前から試験終了時まで、アルコール、グレープフルーツ等を摂取しないようにプロトコールで規定するとともに被験者に説明すべきである。

被験薬のクリアランスが、遺伝子多型により活性の変化する代謝酵素あるいはトランスポーターの影響を強く受けると考えられる場合は（CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, OATP1B1など）、遺伝子多型によって薬物相互作用の程度が相違する可能性があり、遺伝子型により層別化した試験デザインが有用な場合がある（6.13.1を参照）。

その他、試験デザインおよび各種の条件の選択は、誘導に加えて阻害も評価したいかどうか、相互作用薬の投与中止後の阻害作用または誘導作用の残存性を評価する必要があるかどうかなど、被験薬および相互作用薬に関する情報により決定される。

#### 6.5 投与量と投与経路

試験で使用する基質薬および相互作用薬（阻害薬）の用量は、薬物相互作用を示す可能性を最大化する用量とすべきである。このため、相互作用薬は（阻害薬または誘導薬として）、予定あるいは承認されている最大用量と最短投与間隔を使用すべきである。代表的な阻害薬または誘導薬の用法・用量を表に示す。安全性上の懸念がある場合は、基質の用量を臨床用量よりも低用量にすることが推奨される。このように低用量で実施する場合、治験依頼者は、分析法の検出感度が薬物相互作用を検出するに十分であったか否かについて、治験実施計画書および治験総括報告書で考察を加える。

代謝過程における薬物相互作用試験では、投与経路の選択が重要である。被験薬の投与経路は、一般的に臨床使用で予定している投与経路とすべきである。複数の投与経路を開発する場合、薬物相互作用試験をそれぞれの投与経路別に実施する必要性は、予測される薬物相互作用のメカニズムと、これに対応する未変化体および代謝物の血中濃度-時間プロファイルの変化の程度によって定める。経口投与と静脈内投与の双方を用いた薬物相互作用試験から得られる情報は、観察された相互作用における吸収、および全身系に入る前のクリアランスの変化の相対的寄与率を識別する目的では有用かもしれない。しかし、経口製剤のみを市販する場合は、静脈内投与と製剤を用いる試験は推奨されない。投与経路によっては、試験から得られる情報がほとんど役に立たない可能性もある。例えば、腸管内CYP3Aの活性によりバイオアベイラビリティが著しく変化する基質薬物の場合、基質薬物を静脈内投与しても相互作用を明らかにできない可能性がある。

表6-1 阻害薬または誘導薬の用法用量一覧(イメージ例)

薬剤	対象分子種	用量	用法	参照文献
阻害薬 ケトコナゾール	CYP3A	400 mg	1日1回	Zhao et al. 2009
リトナビル		200 mg	1日2回	
誘導薬 リファンピシン	CYP3A	600mg	1日1回	

## 6.6 期間と投与のタイミング

代謝における相互作用試験においては、通常、反復投与時の定常状態の薬物動態につき検討する。併用薬または被験薬の半減期が長い場合は、負荷投与により投与期間を短縮できる。なお、一般に、薬物相互作用を受ける側の薬剤の場合、臨床における定常状態の血中濃度レベルに到達するならば、用量を調整した上での単回投与により薬物相互作用試験を実施しても良い。また、併用薬または被験薬の半減期が臨床における投与間隔よりかなり短く、蓄積を起こさない場合には、TDIを起こす阻害薬と誘導薬の場合、および半減期の長い代謝物が薬物相互作用に寄与する可能性のある場合を除き、単回投与による検討でも許容される。*In vitro*試験において時間依存的阻害が認められた場合、および酵素誘導を起こす可能性のある被験薬に関しては、通常、十分な薬物相互作用が起こるまでに数日間の前投与が必要である。また相互作用薬の吸収が他の因子(例：胃pH)による影響を受ける場合は、それらの変動要因を制御するか、または相互作用薬の血中濃度の測定により十分な吸収が起きているかを確認すべきである。

定常状態に到達していることは、併用期間に先立つ数日間および併用期間にわたって、未変化体および代謝物の血中濃度等を測定することにより確認できる。特に薬物相互作用を与える本体が代謝物であり、その代謝物の半減期が未変化体よりも長い場合には、その血中濃度の測定は重要である。最後に、誘導またはTDIが関与している場合は、一般に、酵素活性が通常状態に戻るまでの時間を評価するために、被相互作用のみを投与し、薬物相互作用を起こす薬を投与しない第3のクロスオーバー期間を設け

ることが推奨される。

誘導あるいはTDIの場合に作用が最大になるのは、作用を受ける酵素が新たな定常状態レベルに達した時点であると予測される。これは、酵素の代謝回転率( $k_{deg}$ )、および誘導薬/阻害薬が定常状態に達するのに必要な時間に依存する。時間依存的阻害薬による阻害作用の経過は、不活性化速度定数( $k_{inact}$ )によっても異なる。酵素が新たな定常状態レベルに達するプロセスも同時に進行する。選択した投与期間については、シミュレーションなどにより、その妥当性を説明しなくてはならない。現在では、酵素半減期が文献で報告されている (Yang et al., *Current Drug Metabolism*, 2008, 9, 384–393)が、その値には幅があることから、可能なかぎり信頼性のある *in vivo*での推定値を使用することが望ましい。その際に感度分析を実施して、 $k_{deg}$ あるいは酵素半減期の報告値で見られる変動性が推定結果に及ぼす影響を明らかにすることも推奨される。

一方で、被相互作用薬(基質薬)と相互作用を及ぼす薬の投与のタイミングがもたらす作用についても、慎重に検討しなければならない。*in vivo*薬物相互作用試験ではすべて、2剤の投与間隔を規定しておくべきである。薬物相互作用の大部分が初回通過中に生じる場合、2剤の投与の間に時間を空けることで、薬物相互作用の程度は低下すると考えられる。したがって、通常は2剤同時に投与するが、異なる時点で投与した場合に最も顕著な薬物相互作用が生じることもある。例えば、OATPの基質である被験薬の動態に対する酵素誘導薬の影響をリファンピシンを酵素誘導薬として使用して検討する場合、リファンピシンのOATP阻害作用のために酵素誘導作用が過小評価されることがあるため、基質の投与をリファンピシンより遅らせることが推奨される。

## 6.7 代謝酵素の阻害薬の選択

### 6.7.1 CYPの阻害薬を用いた薬物相互作用試験

被験薬の代謝が阻害される可能性について評価する場合は、*in vitro*試験または *in vivo*試験の結果に基づいて、被験薬の判明している代謝経路に関与する酵素の強力な阻害薬を選択して薬物相互作用試験を実施すべきである。例えば、ある被験薬がCYP3Aによって代謝され、その消失全体に占めるCYP3Aの寄与の程度が25%以上あるいは不明の場合には、薬物相互作用試験で選択する強力な阻害薬としてイトラコナゾールなどが推奨される。この阻害薬は、可能であれば被験薬の消失に関連する酵素に特異的であり、他の酵素には影響を及ぼさないものがよい(表 6-2)。但し、被験薬、阻害薬およびその代謝物の安全性に十分に配慮する。また代謝物の曝露量が上昇した場合に、有効性または安全性に影響する可能性があれば、その代謝物の血中濃度を測定することが推奨される。強力な阻害薬を用いた相互作用試験の結果から、用量調整を考慮する必要がある相互作用を受けることが示唆された場合は、臨床的に併用される可能性を考慮して、同じ経路の他の阻害薬の作用についても臨床試験で評価すべきである。その他の弱い阻害薬を用いる評価は、必要に応じて臨床試験の中で実施する。あるいは代わりにPBPKモデルにより評価することも可能である。

被験薬の主要な代謝酵素が表5に記載されていない場合、併用投与されることの多い薬物を用いて、その酵素に及ぼす阻害作用を検討すべきである。このような試験の必要性は、治療域を超える曝露量での安全性、および触媒経路が薬物消失に関与する程度により異なる。

#### 6.7.2 非 CYP の阻害薬を用いた相互作用試験

被験薬が CYP 以外の酵素により代謝される場合、可能であれば、*in vivo* 試験を実施してどの酵素が代謝に寄与しているかを検証することが推奨される。その場合、強力な阻害薬を用いた相互作用試験または「poor metabolizer」の遺伝子型を有する被験者を対象とした試験が考えられる。薬物相互作用の可能性は、既報の文献に照らして検討する。可能な場合、CYP により代謝される薬物の場合と同様の手順に沿って相互作用の可能性について評価する。

表 6-2(旧Table 3). CYP酵素の*in vivo*阻害薬の分類<sup>(1)</sup>

CYP 酵素	強力な阻害薬 <sup>(2)</sup> AUC の増加が 5 倍以上 または CL の減少が 80%を超える	中等度の阻害薬 <sup>(3)</sup> AUC の増加が 2 倍以上かつ 5 倍未満 または CL の減少が 50~80%	弱い阻害薬 <sup>(4)</sup> AUC の増加が 1.25 倍以上かつ 2 倍未満 または CL の減少が 20~50%
CYP1A2	シプロフロキサシン、エノキサシン、フルボキサミン	メキシサレン、メキシレチン、経口避妊薬、フェニルプロパノールアミン、チアベンダゾール、ベムラフェニブ、ジロートン	アシクロビル、アロプリノール、カフェイン、シメチジン、ダイゼイン <sup>(5)</sup> 、ジスルフィラム、エキナセア <sup>(5)</sup> 、ファモチジン、ノルフロキサシン、プロパフェノン、プロプラノロール、テルビナフィン、チクロピジン、ベラパミル
CYP2B6			クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル
CYP2C8	ゲムフィブロジル <sup>(6)</sup>		フルボキサミン、ケトコナゾール、トリメプリム
CYP2C9		アミオダロン、フルコナゾール、ミコナゾール、オキサンドロロン	カペシタビン、コトリモキサゾール、エトラビルン、フルバスタチン、フルボキサミン、メロニダゾール、スルフィンピラゾン、チゲサイクリン、ポリコナゾール、ザフィルルカスト
CYP2C19	フルコナゾール <sup>(7)</sup> 、フルボキサミン <sup>(8)</sup> 、チクロピジン <sup>(9)</sup>	エソメプラゾール、フルオキセチン、モクロベミド、オメプラゾール、ポリコナゾール	アリシン(ニンニク誘導体)、アルモダフィニル、カルバマゼピン、シメチジン、エトラビルン、ヒト成長ホルモン(rhGH)、フェルバメート、ケトコナゾール、経口避妊薬 <sup>(10)</sup>
CYP3A	ボセプレビル、クラリスロマイシン、コニバブタン、グレープフルーツジュース <sup>(11)</sup> 、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル/リトナビル、ミベフラジル <sup>(12)</sup> 、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ポリコナゾール	アンプレナビル、アプレピタン、アタザナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、ダルナビル/リトナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、グレープフルーツジュース <sup>(11)</sup> 、イマチニブ、ベラパミル	アルプラゾラム、アミオダロン、アムロジピン、アトルバスタチン、ビカルタミド、シロスタゾール、シメチジン、シクロスポリン、フルオキセチン、フルボキサミン、イチョウ <sup>(5)</sup> 、ゴールデンシール <sup>(5)</sup> 、イソニアジド、ラパチニブ、ニロチニブ、経口避妊薬、パゾパニブ、ラニチジン、ラノラジン、チプラナビル/リトナビル、チカグレロール、ジロートン
CYP2D6	ブプロピオン、フルオキセチン、パロキセチン、キニジン	シナカルセット、デュロキセチン、テルビナフィン	アミオダロン、セレコキシブ、クロバザム、シメチジン、デスベンラファキシン、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、エキナセア <sup>(5)</sup> 、エシタロプラム、フェブキソスタット、ゲフィ

			チニブ、ヒドララジン、ヒドロキシクロロキン、イマチニブ、メサドン、経口避妊薬、パゾパニブ、プロパフェノン、ラニチジン、リトナビル、セルトラリン、テリスロマイシン、ベラパミル、ベムラフェニブ
--	--	--	--

これらの薬剤及び分類は完全ではないことに注意すること。

(1) 最新のリストについては、以下のリンク先を参照のこと。

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

- (2) ある特定の CYP の強力な阻害薬とは、その CYP の基質の AUC を 5 倍以上に増加させる阻害薬と定義する。
- (3) ある特定の CYP の中等度の阻害薬とは、その CYP に対して作用を受けやすい基質の AUC を 2 倍以上かつ 5 倍未満に増加させる阻害薬と定義する。
- (4) ある特定の CYP の弱い阻害薬とは、その CYP に対して作用を受けやすい基質の AUC を 1.25 倍以上かつ 2 倍未満に増加させる阻害薬と定義する。
- (5) サプリメント。
- (6) ゲムフィブロジルは OATP1B1 も阻害する。
- (7) フルコナゾールは、CYP3A によっても代謝されるオメプラゾールとの AUC 比に基づいて強力な CYP2C19 阻害薬として記載している。フルコナゾールは中等度の CYP3A 阻害薬である。
- (8) フルボキサミンは CYP1A2 および CYP2C19 を強力に阻害するが、CYP2C8/2C9 および CYP3A も阻害する。
- (9) チクロピジンは CYP2C19 を強力に阻害するが、CYP3A、CYP2B6 および CYP1A2 も阻害する。
- (10) エチニルエストラジオールが CYP2C19 を阻害することによる影響と考えられる。
- (11) グレープフルーツジュースによる作用は製品によって大きなばらつきがあり、濃度、用量および製剤に左右される。試験では、ある特定の製剤[例：高用量、DS 錠(2 倍量)]を使用する場合は「強力な CYP3A 阻害薬」に分類でき、別の製剤[例：低用量、SS 錠(通常量)]を使用する場合は「中等度の CYP3A 阻害薬」に分類できることが示されている。
- (12) 米国では販売中止されている。

## 6.8 代謝酵素の誘導薬の選択

酵素誘導薬が被験薬の薬物動態に及ぼす作用について検討する場合は、被験薬の既に判明している代謝経路に基づき、強力な誘導薬を選択すべきである。例えば CYP3A によって代謝される被験薬で、その消失全体に占める CYP3A の寄与が全クリアランス経路の 25%以上と大きい場合、あるいは不明の場合には、リファンピシンなどの強力な誘導薬の使用が推奨される(表 6-3 を参照)。但し、被験薬が主に CYP3A による代謝を介し

て消失する場合は、リファンピシンによる薬物相互作用の程度が著しいと予測され、その結果、禁忌に至る可能性が高い場合には薬物相互作用試験は必要ではない。一方で臨床的な必要性から特定の酵素誘導薬と併用投与されることが多い基質薬の場合には、適切な治療法を確立するために、その誘導薬との薬物相互作用を評価する臨床試験の実施が推奨される。

リファンピシンは肝取り込みトランスポーターOATP1B1も阻害するため、OATP1B1により被験薬が輸送される場合は、被験薬の血液検体の採取日を慎重に選択する。試験の目的によって、サンプリングの時期を検討する。リファンピシンによるトランスポーター阻害作用や酵素誘導作用そのものを検討する目的で、リファンピシンを併用して試験を行う場合、被験薬の濃度測定のためのサンプリングはリファンピシンの投与中に行う。一方、強力な酵素誘導薬の作用を明確にして、他の誘導作用を推定することが目的である場合、被験薬の濃度測定のためのサンプリングは、リファンピシン最終投与の翌日に行うのが最適である。

臨床試験の結果、薬物相互作用が見られなかった場合は、その代謝経路において臨床的に重要な誘導による薬物相互作用は生じないと考えられるが、用量調整の必要性を考慮すべきと考えられる明らかな薬物相互作用が見られた場合には、他のより弱い誘導薬を用いた臨床試験の実施、またはモデリングによって類似の薬物相互作用の可能性を評価することが有用である。これらの検討結果により用量調節の必要性が判明した場合には、調節された用量を用いた臨床試験の必要性を検討する。これは特に薬物相互作用が双方向の場合、あるいは誘導薬の用量が調節される場合には該当する。

表6-3(旧Table 4). CYP酵素の*in vivo*誘導薬の分類<sup>(1)</sup>

CYP 酵素	強力な誘導薬 AUC の減少が 80%以上	中等度の誘導薬 AUC の減少が 50~80%	弱い誘導薬 AUC の減少が 20~50%
CYP1A2		モンテルカスト、フェニトイン、喫煙者と非喫煙者の比較 <sup>(2)</sup>	モリシジン、オメプラゾール、フェノバルビタール
CYP2B6		エファビレンツ、リファンピシン	ネビラピン
CYP2C8		リファンピシン	
CYP2C9		カルバマゼピン、リファンピシン	アプレピタント、ボセンタン、フェノバルビタール、セントジョーンズワート <sup>(3,4)</sup>
CYP2C19		リファンピシン	アルテミシニン
CYP3A	アバシミブ <sup>(5)</sup> 、カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、セントジョーンズワート <sup>(3)</sup>	ボセンタン、エファビレンツ、エトラビルン、モダフィニル、ナフシリン	アンプレナビル、アプレピタント、アルモダフィニル、クロバザム、エキナセア <sup>(4)</sup> 、ピオグリタゾン、プレドニゾン、ルフィナマイド、ベムラフェニブ
CYP2D6	不明	不明	不明

これらの薬剤及び分類は完全ではないことに注意すること。

(1) 最新のリストについては、以下のリンク先を参照のこと。

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(2) CYP1A2 の基質薬物については、CYP1A2 の誘導作用を喫煙者と非喫煙者における PK の比較試験により評



価できる。

- (3) セントジョーンズワートの作用には大きなばらつきがあり、製剤によって異なる。
- (4) サプリメント。
- (5) 市販されていない。

## 6.9 代謝酵素の基質薬の選択

被験薬が *in vivo* で薬物代謝酵素(またはトランスポーター)を阻害または誘導するか否かを臨床試験で調べるためには、代謝酵素(またはトランスポーター)の作用を受けやすい基質(プローブ薬とも呼ばれる)との薬物相互作用試験を検討する。薬物相互作用試験に用いる作用を受けやすい基質は、*in vivo* での消失および酵素またはトランスポーターの寄与についてその特徴が十分明確なものを選択する。このような基質の例として、(1)CYP3A基質のミダゾラム、(2)CYP1A2基質のテオフィリン、(3)CYP2B6基質のブプロピオン、(4)CYP2C8基質のレパグリニド、(5)CYP2C9基質のワルファリン(S-ワルファリンの評価と併せて)、(6)CYP2C19基質のオメプラゾール、および(7)CYP2D6基質のデシプラミンがある。これらの基質以外にも、相互作用を受けやすいものであれば、相互作用試験の基質として使用できる。作用を受けやすい基質は、既知のCYP阻害薬と併用投与することで、血漿中AUC値が5倍以上増加する薬剤、またはpoor metabolizerとextensive metabolizerのAUC比が5倍を超える薬剤が該当する。はじめに実施した相互作用試験で、被験薬がこれら作用を受けやすい基質の代謝を阻害または誘導することが確認された場合は、製造販売後に併用される可能性が高い基質を用いて、*in vivo* 試験を追加することが有用である。一方、被験薬による阻害または誘導が確認されなかった場合は、プローブ薬と同一の経路での代謝される基質は被験薬の影響を受けないと推定できる。薬物相互作用試験に使用される基質のいくつかは、2種類以上のCYPの基質であるか、あるいはトランスポーターの基質でもある場合があるため、特異的な基質ではないことに注意しなければならない。ある1つの基質が単一の酵素によって代謝されない可能性があっても(例:デキストロメトルファンは主にCYP2D6を介して消失するが、他の酵素も関与している)、評価対象の阻害薬(被験薬)があるCYPに対して選択的であれば、薬物相互作用試験においてこのような基質を使用することができる。

被験薬が代謝酵素の阻害薬あるいは誘導薬である可能性があり、基質薬(被相互作用薬)の薬物動態に影響を及ぼすかを検討する場合は、基質薬の薬物動態が線形である場合、相互作用薬(被験薬)の併用下および非併用下で被相互作用薬を単回投与した後に、その薬物動態を調べるだけで十分である。線形の範囲内であれば、基質薬はいずれの用量を投与してもよい。一方、被相互作用薬(基質薬)の薬物動態が非線形性を示す場合、用いる用量は、最も顕著な薬物相互作用が予測される治療用量でなければならない。

ほとんどの場合、未変化体に対する代謝物の比を用いても、酵素活性に対する作用を正確に定量することはできない。また、この比は代謝物のクリアランスの影響を受ける。したがって、血漿中または尿中の未変化体濃度に対する代謝物濃度の比を使用することは、一般的には推奨されない。但し、濃度-時間曲線の推移を明確にすることができない場合は、酵素の阻害および誘導に関する半定量的なスクリーニングとして、この比を

用いてもよい。但し、この場合も、代謝物のクリアランスに対する被験薬の潜在的な作用は、無視できるほどわずかなものでなければならない。

双方向の薬物相互作用が予測される場合、両薬物を定常状態に達するまで投与し、それぞれの薬物を単独で投与した際の定常状態での薬物動態と比較する、あるいは両薬物とも用量および時間に非依存的な薬物動態を示す場合は、各薬物を単独で単回投与した際の薬物動態と比較することが推奨される。

被験薬と作用を受けやすい基質を併用した時の、基質のAUCおよび/またはクリアランスを評価し被験薬の阻害および誘導作用を評価する。基質のAUCを5倍以上増加させる被験薬を「強い阻害薬」、2倍以上のものを「中程度の阻害薬」、および1.25倍以上を「弱い阻害薬」とする。また、基質のクリアランスを80%以上減少させる被験薬を「強い阻害薬」、50%以上のものを「中程度の阻害薬」、および20%以上のものを「弱い阻害薬」とする。一方、基質のAUCを80%以上減少させる被験薬を「強力な誘導薬」、50%以上80%未満に減少させるものを「中程度の誘導薬」、および50%未満に減少させるものを「弱い誘導薬」とする。作用を受けやすい基質としてミダゾラムを使用した場合、被験薬の反復投与後にミダゾラムを経口で併用投与しても相互作用が生じない場合は、被験薬はCYP3Aの阻害薬ではないという結論に加えて、CYP3Aの誘導薬ではないと結論付けることができる。この解釈に対する注意として、被験薬がリトナビルなどのCYP3Aの誘導薬であり阻害薬でもある場合、時期により正味の相互作用(net effect)が異なる可能性がある。この場合は、CYP3Aに対するこの薬物の正味の相互作用は時間依存的となる。

表 6-4(旧 Table 5). 代謝酵素の作用を受けやすい CYP 基質の例<sup>(1)</sup>

CYP 酵素	作用を受けやすい基質
CYP1A2	アロセトロン、カフェイン、デュロキセチン、メラトニン、ラメルテオン、タクリン、チザニジン、テオフィリン
CYP2B6 <sup>(4)</sup>	ブプロピオン、エファビレンツ
CYP2C8	レバグリニド <sup>(3)</sup> 、アモジアキン(N-脱エチル化)
CYP2C9	セレコキシブ、トルブタミド、ワルファリン
CYP2C19	クロバザム、ランソプラゾール、オメプラゾール、S メフェニトイン
CYP3A <sup>(6)</sup>	アルフェンタニル、アプレピタント、ブデソニド、ブスピロン、コニバプタン、ダリフェナシン、ダルナビル、ダサチニブ、ドロネダロン、エレトリプタン、エプレレノン、エベロリムス、フェロジピン、インジナビル、フルチカゾン、ロピナビル、ロバスタチン、ルラシドン、マラビロク、ミダゾラム、ニソルジピン、クエチアピン、サキナビル、シルデナフィル、シンバスタチン、シロリムス、トルバプタン、チプラナビル、トリアゾラム、チカグレロル、バルデナフィル
CYP2D6	アトモキセチン、デシプラミン、デキストロメトルファン、メプロロール、ネビボロール、ペルフェナジン、トルテロジン、ベンラファキシン

(1) これは網羅的なリストではない点に注意すること。最新のリストについては、以下のリンク先を参照のこと。

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

(2)これらの基質の AUC は、CYP2B6 阻害薬と併用投与しても 5 倍以上増加したわけではないが、入手可能な阻害薬を用いて評価した結果、現在までのところ作用を受けやすい基質である。

(3)レバグリニドは OATP1B1 の基質でもあり、被験薬による OATP1B1 の阻害が否定されている場合にのみ CYP2C8 の基質として適切である。

(4)CYP3A 基質の多く(例:ダルナビル、マラビロク)は P-gp の基質でもあるため、観察された曝露量の増加は CYP3A および P-gp 双方の阻害が原因の可能性がある。

(5)米国では販売中止されている。

### ●治療域の狭い基質

被験薬と併用される薬剤の中に、治療域の狭い基質が含まれる場合には注意が必要である。治療域の狭い基質は、CYP 阻害薬との併用によって曝露量がわずかに増加するだけで、重篤な安全性の懸念(例:torsade de pointes)が生じるおそれがあることが示唆されている薬物である。治療用量と毒性用量の差、または有効血中濃度と毒性血中濃度の差が小さい薬物と定義する。問題となる毒性は通常は重篤な毒性であり、疾患や治療に伴って現れる可逆的な毒性ではない(治療域の狭い基質の多くは、治療用量または治療曝露量内でも様々な有害作用が発現することがある)。

治療域の狭い基質の典型例として以下が挙げられる。

- ワルファリン。漸増[国際標準比(INR)に基づく]により濃度が若干増加しただけで、重大出血を引き起こすおそれがある。
- 濃度依存的に QT に影響を及ぼす薬物(シサプリド、アステミゾール、ドフェチライド)。以前に忍容性が認められた用量でも、血中濃度の倍加により心毒性を現すおそれがある。

- ほとんどの細胞障害性抗腫瘍薬。
- アミノグリコシド系抗生物質

#### ● 基質選択の注意点

表 6-4(旧 Table 5)に記載している基質は、被験薬の誘導作用を評価する際に使用可能である。但し、オメプラゾールは CYP2C19 の基質であるが、CYP3A によっても代謝される。従って、CYP2C19 誘導を評価するためにオメプラゾールを基質として使用する場合は、試験結果の解釈のために、その代謝物(CYP2C19 を介するヒドロキシオメプラゾールおよび CYP3A を介するオメプラゾールスルホン)を測定するよう推奨する。なお、被験薬の CYP3A 誘導作用を検討するために *in vivo* 試験を行う場合、経口避妊薬を基質として使用する場合が多い。しかし、これは CYP 誘導による影響を受けやすい基質ではないため、試験の結果、相互作用がみられなくても、被験薬が CYP3A の誘導薬である可能性を除外できない。

副代謝経路についても、遺伝的因子や環境因子等のため、一部の特別な集団で特に重要になる場合がある。そのような場合、それらの経路に関与する酵素を特定する必要がある(6.13 項参照)。さらに、P-gp を介する腎排泄または胆汁排泄も阻害してしまう一部の CYP3A 阻害薬のように、被験薬の消失に関わる 2 種類の酵素を *in vivo* で阻害するものもある。

### 6. 10 複雑な薬物相互作用

#### 6. 10. 1 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物

1つの酵素によってのみ代謝される薬物(単代謝酵素薬物)においては、関与する酵素が阻害されると、薬物の生体内濃度が著しく高くなる。一方、複数の代謝酵素により代謝される薬物(多代謝酵素薬物)では、主たる代謝酵素が阻害されても、他酵素(代替酵素)による代謝により薬物の生体内濃度の上昇の程度が少ない。

また、酵素誘導の場合も、誘導を受けた酵素によってのみ代謝される薬物の場合には生体内濃度は著しく低くなるが、他に被験薬の代謝に関与している酵素がある場合には血中濃度の減少は相対的に軽度となる。これらの相互作用の程度を予測するためには、モデリングおよびシミュレーションによる検討が有用と考えられる。

#### 6. 10. 2 代謝とトランスポーターの両方が関与する薬物相互作用

酵素とトランスポーターの基質特異性が重複しているケースがある。例えば、CYP3A および P-gp の阻害薬と誘導薬はかなり重複している。イトラコナゾールは CYP3A および P-gp を阻害し、リファンピシンは CYP3A および P-gp を誘導する。しかし、CYP3A および P-gp の両者の阻害薬が、CYP3A および P-gp に対して必ずしも同等の阻害能を示すとは限らない。例えば、強力な CYP3A 阻害薬のポリコナゾールは、ジゴキシンまたはフェキシソフェナジンなどの P-gp 基質の曝露量をそれほど増加させない。さらに、アミオダロンおよびキニジンなどの一