部の強力なP-gp阻害薬(ジゴキシンまたはフェキソフェナジンのAUCが1.5倍以上変化)は、弱いCYP3A阻害薬である。CYP3Aの基質、P-gpの基質、またはCYP3AとP-gpの両者の基質である被験薬との薬物相互作用試験のために阻害薬を選択する際は、CYP3AおよびP-gpに対する阻害作用の違いを考慮に入れるべきである(Zhang et al. 2009)。CYP3AおよびP-gpの二重基質を評価するために、阻害はP-gpおよびCYP3Aの双方に強力な阻害作用を示すイトラコナゾールなどの阻害薬を用いて試験を実施すべきである。しかし、この条件下で試験結果が陽性となった場合でも、P-gpまたはCYP3AのAUCを変化させる原因を特定することはできない。

ある薬物が複数の酵素/トランスポーターの阻害薬または誘導薬である可能性に加えて、ある薬物がひとつの酵素/トランスポーターの阻害薬であると同時に、別の酵素/トランスポーターの誘導薬でもあるという可能性もある。例えば、リトナビルはCYP3Aの阻害薬であると同時にUGTの誘導薬でもある。チプラナビルはCYP3Aの阻害薬でありP-gpの誘導薬でもある。複数のCYP酵素およびトランスポーターの誘導薬であることが立証されているリファンピシンは、取り込みトランスポーターOATP1B1の阻害薬でもあり、OATP1B1の基質である被験薬の取り込みを阻害する可能性があることが最近明らかになった。したがって、ある薬物がCYP酵素の基質でありOATP1B1の基質でもある場合は、リファンピシンによる酵素誘導試験を適切にデザインし、その試験結果を慎重に解釈すべきである。定常状態での正味の相互作用は、トランスポーターおよび酵素活性に対する個々の作用の相対的な大きさによって異なることがある。酵素およびトランスポーターの両者が影響を受ける可能性がある状況では、投与のタイミングが極めて重要である。このような選択性の重複が複雑な薬物相互作用の一因となっており、*in vitro*評価に基づいて*in vivo*を予測することを困難または不可能にしている(Zhang et al. 2009)。

主要なCYPの阻害と同時に、薬物の取り込みまたは排出トランスポーターが阻害される場合、複数のCYP酵素が阻害されるのと同様に重大な影響が現れる可能性がある。例えば、イトラコナゾールおよびゲムフィブロジルの同時投与によりレパグリニドの全身曝露量(AUC)が大きく変化するのは、酵素(CYP3A4)に対するイトラコナゾールの阻害作用、およびトランスポーター(OATP1B1)および酵素(CYP2C8)に対する、それぞれゲムフィブロジルとその代謝物による阻害作用の総合的な作用と考えられる(Kudo et al. 2013)。

6. 11. カクテル基質試験

数種類の酵素およびトランスポーターに対する被験薬の作用を、1回の*in vivo*試験で検討するために、いわゆる「カクテル基質試験」を利用することができる。カクテル基質試験を適切にデザインすれば、阻害作用(競合的阻害と時間依存的阻害)および誘導作用の双方を検討することができる。適切に実施されたカクテル基質試験の結果が陰性の場合は、該当するCYPについてさらに評価を行う必要はない。しかし、結果が陽性の場合は、さらなる評価を行うべきである。初期の評価で尿中の未変化体と代謝物の比の変化しか評価していなかった場合は、曝露量の定量的な変化(AUC、C_{max}など)を評価する必要性がある。通常、これらの試験は*in vitro*で示された作用を評価するために行われる。しかし*in vivo*カクテル基質試験は、酵素(およびトランスポーター)に対する未変化体(および代謝物)の阻害能および誘導能を評価する*in vitro*試験の代わりに行ってもよい。カク

テル基質試験を適切な方法で実施すれば、その結果を他の薬物に外挿することも可能であり、添付文書上の記載の裏付けとして使用できる。

「カクテル基質試験」で使用する基質は、評価対象の各酵素に対して作用を受けやすい基質から構成されなければならない。使用する基質については、特定の酵素に対する選択的阻害薬を用いた薬物相互作用試験あるいは薬理遺伝学的試験において、その特異性が証明されており、互いに相互作用を及ぼさないことが *in vivo* で示されているものを選択する。その際に使用する用量は、このバリデーションで用いた用量であることが望ましい。これ規定から逸脱する場合は、その妥当性を示す必要がある。プローブ薬の血漿中濃度−時間推移を示し、その(経口)クリアランスまたは AUC に対する薬物相互作用の程度を推定することが推奨される。

6.12.　母集団薬物動態試験による薬物相互作用評価

第Ⅱ・Ⅲ相試験において母集団薬物動態解析に併用薬の情報を取り込み薬物相互作用の検討をすることにより、第Ⅱ・Ⅲ相試験前に予測できなかった薬物相互作用を検出できることがある。また、PBPKモデルを用いた薬物相互作用の予測結果を裏付けるエビデンスが得られる可能性もある。一方、母集団薬物動態試験では、一般的に併用薬の曝露量をモニタリングしないため、他の薬物に対する被験薬の作用を評価できない可能性がある。薬物相互作用評価するための測定試料および採取のタイミング等は適切に設定する（「母集団薬物動態試験法」解説参照）。この際、PBPKモデルも有用な情報を提供する。

6.13. 特別な集団についての考慮

6.13.1 遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討

薬物相互作用の程度(阻害または誘導)は、評価を行う特定の酵素またはトランスポーターに対する被験者の遺伝子型によって異なることがある。遺伝子多型により、主要な消失経路が欠如または低下している被験者では、一般に薬物の血中濃度は高くなる。これらの被験者が阻害薬の併用により代替経路の代謝または排泄が阻害されると、さらに血中濃度は高くなり、副作用を発現する可能性が考えられる。例えば、CYP2C19で主に代謝されるボリコナゾールは、CYP2C19の活性欠損者では代替経路であるCYP3Aの阻害薬の併用で顕著に全身曝露が増大することが知られている（Shi et al., Eur J Clin Pharmacol 66: 1131-1136, 2010）。また、CYP2D6で主に代謝されるトルテロジンについても、CYP2D6の活性欠損者では代替経路であるCYP3Aの阻害薬の併用で全身曝露が顕著に増大する(Brynne et al., Br J Clin Pharmacol, 48, 564-572, 1999)。一方、阻害される経路が遺伝子多型のある経路が同一である場合、また代謝経路が薬効あるいは毒性の消失ではなく活性化の方向である場合、遺伝子多型により代謝活性が亢進してクリアランスがむしろ増大する場合、さらに薬物相互作用が酵素誘導による場合など、様々な状況があり、遺伝子多型が影響する薬物相互作用を画一的に論じることは困難である。したがって、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各遺伝子多型の影響を十分検討することが必要である。

遺伝子多型が薬物動態に大きな影響を与えると考えられている代謝酵素とトランスポーターの分子種

としては、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、OATP1B1(SLCO1B1)があげられる。これらがクリアランスの主要経路である薬剤は、薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験を行う場合に遺伝子多型解析の実施を検討し、その影響を検討要因に含めることが有用である。なお、事前に薬物相互作用に影響を及ぼす可能性を、モデリングとシミュレーションにより検討することも有用である。

遺伝子多型の種類および頻度には、人種差や民族差が存在するのでこの点への配慮も必要である。例えば、CYP2C19は東アジア人で活性欠損者の頻度が高いこと、また、CYP2D6は東アジア人で活性欠損者は少ないが、活性が大きく減衰する遺伝子多型である*CYP2D6*10*の頻度が高いことが知られている。したがって、これらの分子種がクリアランスの主要経路である薬剤については、東アジア人を対象とした試験と東アジア人以外を対象とした試験の結果を比較考察する場合に注意が必要である。特に、CYP2C19の活性欠損者において薬物相互作用の程度が大きいと予想され、臨床的に問題となる可能性がある場合には、安全性に十分配慮した上で、遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討を目的とした臨床試験を追加することが有用である。その他にも、CYP3A5、UGT1A1、P-gp、BCRPなどの分子種では、遺伝子多型によりクリアランスが変化することが知られている。CYP3A5で頻度の高い遺伝子多型として、酵素発現の消失をもたらす*CYP3A5*3*が知られている。CYP3A5は、一般にCYP3A4と基質認識性が類似しているが、一部の阻害薬ではCYP3A4とCYP3A5の阻害定数が異なることが報告されている。したがって、CYP3Aで代謝される被験薬の種類により、*CYP3A5*3*がクリアランスに及ぼす影響が異なることに留意する必要がある。

6.13.2 被験薬が主として特別な集団、または特定疾患の患者集団に適用される場合

遺伝子多型とは別に被験薬が主として特別な集団、または特殊定疾患の患者集団に適用される場合には、薬物相互作用について特別な配慮が必要である。このような集団には、腎機能や肝機能障害患者、小児および幼児(2歳未満)患者などがある。このような集団を対象とした薬物相互作用を探索する臨床試験を実施することが望ましいが、倫理面などから臨床試験が実施できない場合は、活性物質の曝露量に対する影響を最悪のシナリオを想定して、PBPKモデルなどを用いることで推定することも可能である。このときには、*in vivo*でのクリアランスに占める酵素の相対的寄与率の適切な予測が重要である。それにより、各酵素の強力な阻害または誘導がもたらす*in vivo*の結果の予測が可能となる。但し、特に幼児の薬物動態の予測については、PBPKモデルによる予測の精度が十分に検証されていないことには注意が必要である。このような予測を確認するためには、適切にデザインされた少数回の試料採取による母集団薬物動態のアプローチも有用である。

6.13.3 健康志願者を試験対象集団としない場合

通常、臨床薬物相互作用試験は健康志願者を対象として実施され、その所見から当該薬物の使用を予定する患者集団での所見を予測する場合が多い。しかし、抗がん剤のように一部の薬物では安全性への配慮から、健康被験者を対象に試験が実施できない場合がある。このような場合には試験期間、投与の

タイミング、用量、採血ポイントなどについて、制限が多くなると考えられることから、モデリングやシミュレーションを適用することで、適宜情報を補うことが有用である。また患者集団の個人間差を十分に考慮する必要がある。なお、分子標的薬などでは、薬効発現の機構や予想される安全性の問題を十分に考慮した上で、健康志願者において臨床薬物相互作用試験を実施する可能性を考慮すべきである。

7. 添付文書への反映について基本となる考え方

本ガイドラインに関連して得られた薬物相互作用の情報は、重要度に応じて添付文書に記載されることで、初めて医薬品の適正使用のために有用な情報となる。他の医薬品を併用することにより、当該開発医薬品又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の憎悪等が生じる場合で、臨床上注意を要する場合には、薬物相互作用による薬物動態パラメータ(AUC及びCmax)の変動の程度、及びそれにより引き起こされる有害作用(又は副作用)の性質やその程度により、「併用禁忌」(併用しないこと)あるいは「併用注意」(併用に注意すること)とするかについて判断する。飲食物等との相互作用についても重要なものについては同様な考え方で判断する。薬物動態の変動の程度に関わらず、重篤な有害作用が発現する可能性が高く、それが当該薬に期待される治療効果の臨床的重要性を上回る場合には、原則として「併用禁忌」とする。薬物相互作用により、致死的又は極めて重篤且つ非可逆的な有害作用が発現するなど、特に注意を喚起する必要がある場合には、「併用禁忌」のみならず「警告」の項にも記載する。併用禁忌は「禁忌」にも簡潔に記載し『「相互作用」の項参照』と記載すること。なお、当該薬による治療の重要性は認められるが、変動が臨床用法・用量の範囲で想定される曝露の範囲を逸脱する可能性があり、患者を危機にさらし重篤な結果に至らぬように処置を必要とするような場合は、「併用注意」に記載する。薬物相互作用の内容が用法・用量の調節が必要な場合等、用法及び用量に関連する場合には、関連情報として「用法・用量に関連する使用上の注意」において、承認内容と明確に区別して薬物相互作用の概要を記載する。薬物相互作用を回避するための注意事項があれば、「重要な基本的注意」に記載する。生体に悪影響を及ぼさないが、臨床上注意を要する診断(検査)薬との相互作用は「臨床検査結果に及ぼす影響」、薬剤学的配合変化に関する注意は、「適用上の注意」又は「取り扱い上の注意」に記載する。変動が臨床用法・用量の範囲で想定される曝露の範囲内であり、かつ臨床薬物相互作用試験において有害作用が認められなかった場合は、原則として当該試験結果を使用上の注意ではなく「薬物動態」の項に記載する。「薬物動態」の項においては、血中濃度の変化などの情報を定量的に記載する。

これらの注意喚起の分類は、活性本体の用量反応曲線及び曝露-応答(PK-PD)関係等の特性を踏まえ、薬物動態の変動が治療効果や有害作用発現等の臨床的変化に結びつくか否かという観点から判断することが重要である. このときに有害作用を生ずる機構が同一と考えられる類薬において、その薬物動態の変化が原因で臨床上注意を要する明白な有害作用が生じており、当該薬において同程度の薬物動態変化が薬物相互作用により生ずる蓋然性が高い場合には、臨床での併用の可能性等も考慮した上で、臨床試験を実施してその結果に基づき注意喚起を行う他、生理学的薬物動態(PBPK)等のモデリングとシミュレーションを用いた検討も有用であり、検討結果の妥当性等を十分確認したうえで、同程度の注意喚起の記載を検討する。この考え

方は薬物動態の変化を注意喚起のマーカーとして用いるものではあるが、注意喚起の程度及び内容の判断は、あくまで臨床的な有効性・安全性、対処法等のその他の要因も考慮して決定し、注意喚起にあたってはモデリングやシミュレーション解析を活用したことが明確になるよう留意する。

「相互作用」の記載にあたっては、冒頭に最新の科学的知見に基づき、代謝酵素等の分子種、寄与割合の目安、阻害及び誘導作用、代謝酵素以外に吸収、分布及び排泄における薬物輸送機序等、（平成12年12月25日事務連絡）相互作用に関連する薬物動態特性の概要を簡潔に記載する。具体的な他の薬物との併用に関する注意喚起は、可能な限り表等のわかりやすい形式とし、相互作用の種類（機序等）に基づき項を分けて記載する。相互作用を生じる薬剤の組み合わせに関する記載については、薬物動態上の相互作用の場合には、薬効分類に基づく記載は行わず、薬物動態上の機序に基づく薬剤群（強力なCYP3A阻害薬等）を挙げ、薬理学的な相互作用の場合には薬効群名を挙げる。次いで相互作用の内容（臨床症状、措置方法、機序、危険因子等を記載する。機序・危険因子欄において、相互作用の機序及び根拠となるプローブ基質を用いた臨床相互作用試験におけるAUC及びCmax等の変動を記載する。

「薬物動態」の記載にあたっては、相互作用の機序に関連する事項（主要消失経路とその寄与に関する定量的な情報、根拠となる*in vivo*や*in vitro*試験成績）を代謝や排泄等の該当する項目に記載する。実施した臨床薬物相互作用試験は、臨床的な影響の有無に関わらず「薬物動態」の項目において、記述又は図表を利用しAUCあるいはCmax等の変化を定量的に明示する。シミュレーションの結果を図表に含める場合は、実測定値と明確に区別して記載することが必要である。薬物に加えて、食物との相互作用試験の結果、食事と関連付けた特別な投与方法の推奨事項を提示する必要性が明らかになった場合には、これについての明確な情報を添付文書に記載する必要がある。

7.1. 薬物動態学的な相互作用を受ける薬（基質）の場合

薬物動態学的な相互作用を受ける薬物の場合には、阻害薬あるいは誘導薬を併用した場合、併用による当該医薬品の薬理作用の増強又は減弱、副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の憎悪等が生じる等、臨床上注意を要する内容により、「禁忌（併用しないこと）」と「併用注意（併用に注意すること）」に分類した上で臨床的に重要と考えられる順番に記載する。薬物動態上の機序により相互作用が生じる場合は薬効分類に基づく記載は行わない。

薬物動態学的な相互作用の受けやすさは、薬効成分の主要消失経路とその寄与率に強く依存することから、*in vitro* および *in vivo* の情報から、可能な限りクリアランス経路を特定し、寄与率の定量的な情報及び根拠となる*in vivo*試験の情報を「薬物動態」に記載する。これらの情報は、マスバランス試験などによる代謝経路の推定や代謝物の定量的評価、当該経路に対する選択的で強い阻害薬を併用する薬物相互作用試験、あるいはその経路の活性を遺伝的な原因で欠失する被験者におけるクリアランスの変化を評価することにより可能である（詳細は4.1項参照）。またこの評価にあたっては、薬効成分の尿中排泄率およびバイオアベイラビリティを検討しておくことも重要である。一方で、特定のクリアランス経路がその薬にとって主要な経路でない場合には、その根拠となる*in vitro*試験の情報を記載す

ることで差し支えない。

7.2. 薬物動態学的な相互作用を与える薬（阻害薬、誘導薬）の場合

薬物動態学的な相互作用を与える薬物は、相互作用を生じる動態上の機序及び与える影響の大きさを定量的に特定して添付文書に記載する。これは一般には「感度の高い基質薬」との相互作用試験により評価される。クリアランス経路が代謝酵素の場合には、「感度の高い基質薬」のクリアランス（CL/F）変化が1/5以下となるものを「強い阻害薬」、1/2以下を「中程度の阻害薬」、および 1/1.25以下を「弱い阻害薬」と呼ぶ。また、5倍以上となる薬剤を「強い誘導薬」、2倍以上のものを「中程度の誘導薬」、および 1.25倍以上を「弱い誘導薬」と呼ぶ。現在、臨床で用いられているこれらの阻害薬および誘導薬のリストは、本ガイドラインに添付される。これらの分類は基質薬の添付文書において、注意喚起が必要な阻害薬、あるいは誘導薬を特定するために記載する。トランスポーターの場合には、現在のところこれらの基準を明確化することができないことから、比較的選択的な基質薬との相互作用の程度を定量的に記載する（表5-4参照）。

主要なCYPの中でも、CYP3A、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19およびCYP1A2の阻害薬あるいは誘導薬などの活性の変動により生ずる薬物相互作用は、注意喚起が必要な基質薬が多数となることに加えて、それぞれに必要な注意喚起の程度は基質薬の薬効だけではなく薬物動態特性によっても異なることから、全ての組合せについて阻害薬又は誘導薬の添付文書に記載することは不可能である。したがって、この場合には、阻害薬又は誘導薬の分類を明記するとともに注意喚起については、必ず基質薬の添付文書を参照する旨の記載を「重要な基本的注意」および「相互作用」の冒頭に記載することで、個々の組合せの記載を省略することができる。なお、弱い阻害薬および弱い誘導薬の場合は、この記載は「相互作用」の項目にのみ行うことで良い。

また、その他の分子種のCYP、代謝酵素およびトランスポーターの阻害および誘導等による相互作用については、必要な全ての注意喚起を、相互作用を与える薬と基質薬の両方の添付文書において行う。

8. 関連する指針およびガイドライン

本ガイダンスは、薬物相互作用の検討および注意喚起に関する一般的原則を示す。既に公表されているガイドラインや指針等にも薬物相互作用の検討に関する記述が含まれているが、本ガイダンスはそれらの内容を統合して整理するとともに、現時点での最新の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、関連する他のガイドラインや指針の記載も参考にすることが望ましい。

1) 平成7年3月20日付　薬審第227号　治験中に得られる安全性情報の取り扱い（ICHE2Aガイドライン）
2) 平成17年3月28日付　薬食安発0328007号　承認後の安全性情報の取り扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準（ICHE2Dガイドライン）

3) 平成17年9月16日付　薬食審査発第0916001号、薬食安発第0916001号　医薬品安全性監視の計画（ICHE2Eガイドライン）
4) 平成8年5月1日付　薬審第335号　治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICHE3ガイドライン）、平成24年10月18日付　事務連絡　同質疑応答集
5) 平成6年7月25日付　薬審第494号　新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討（ICHE4ガイドライン）
6) 平成10年8月11日付　医薬発第739号　外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱い、同付　医薬審第672号　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（ICHE5ガイドライン）、平成16年2月25日及び平成18年10月5日付　事務連絡　同質疑応答集及び同質疑応答集（その2）
7) 平成9年3月27日付　医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同付　薬発第430号　医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行（ICHE6ガイドライン）
8) 平成5年12月2日付　薬新薬第104号　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（ICHE7ガイドライン）、平成22年9月17日付　事務連絡　同質疑応答集
9) 平成10年4月21日付　医薬審第380号　臨床試験の一般指針（ICHE8ガイドライン）
10) 平成12年12月15日付　医薬審第1334号　小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス（ICHE11ガイドライン）、平成13年6月22日付　事務連絡　同質疑応答集
11) 平成20年1月9日付　薬食審査発第0109013号、薬食安発第0109002号　ゲノム薬理学における用語集（ICHE15ガイドライン）
12) 平成23年1月20日付　薬食審査発第0120第1号、薬食安発第0120第1号　医薬品またはバイオテクノロジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、資料の構成及び様式（ICHE16ガイドライン）
13) 平成22年2月19日付　薬食審査発0219第4号　医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（ICHM3(R2)ガイドライン）、平成24年8月16日付　事務連絡　同質疑応答集
14) 昭和63年3月11日付　薬審1第5号　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
15) 平成10年6月26日付　医薬審第496号　非臨床薬物動態試験ガイドライン
16) 平成13年6月1日付　医薬審発第796号　医薬品の臨床薬物動態試験
17) 平成24年2月29日付　薬食審査発0229第10号　後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について、同付　事務連絡　同質疑応答集
18) 平成20年6月3日付　薬食審査発第0603001号　マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス
19) 平成20年9月30日付　薬食審査発第093007号　ゲノム薬理学を利用した治験について

20) 平成25年2月1日付　ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクション・ペーパー（案）
21) 平成25年2月8日付　24文科振第593号、科発0208第1号、20130206製局第1号　ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の見直し等について
http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002uz1d.html
22) 平成9年4月25日付　薬発第606号、薬安第59号　医療用医薬品添付文書の記載要領について
23) 平成9年4月25日付　薬発第607号　医療用医薬品の使用上の注意記載要領について、同付　事務連絡　同質疑応答集、平成12年12月25日付　事務連絡　医療用医薬品の使用上の注意の記載について

また、以下の海外のガイダンス等の記載も必要に応じて参考にして差し支えない。

1) FDA:Guidance for Industry　Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations DRAFT GUIDANCE (2012,2)
2) EMA:Guideline on the investigation of drug interactions (2013,1)
3) FDA : Guidance for Industry　Clinical Pharmacogenomics:Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling (2013,1)
4) EMA:Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinap products (2012,8)

図4-1　被験薬が薬物相互作用を受ける可能性の検討－フローチャート(Decision Tree)

In vitro代謝試験[1)]およびヒトPK試験の結果から、特定の代謝酵素が被験薬[2)]の消失全体の25%以上に寄与すると推定されるか？

- No → 必要に応じて、添付文書にその旨を記載（※表現 要検討）
- Yes or 不確定 ↓

臨床試験において、当該酵素の強力な阻害薬/誘導薬の併用により、用量調整の必要性を考慮すべきと考えられる薬物相互作用が認められるか？あるいは当該酵素の遺伝的欠損者においてPKの有意な相違が認められるか？

- No → 添付文書にその旨を記載
- Yes ↓

当該酵素の他の阻害薬/誘導薬（被験薬との併用可能性を考慮して選択）との併用試験の実施を検討[3)]

註

1) 対象とする酵素：CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A;
UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, 2B15 等

2) 被験薬の主要な活性代謝物についても同様に検討する。
＊活性代謝物：被験薬がプロドラッグの場合、あるいは
in vivoにおける薬理学的作用が全体の50%以上を占めるもの

3) PBPKモデルの妥当性と信頼性が検証された場合は代用も可能

図4-2　被験薬が代謝酵素を阻害する可能性の検討－フローチャート(Decision Tree)

In vitro代謝試験[1)]において、被験薬（およびAUCが親薬物の25%以上かつ総暴露量の10%以上を占める代謝物）が代謝酵素を50%以上、阻害するか？

↓

阻害パラメータ（可逆阻害: K_i、TDI: K_I, k_{inact}）を算出し、得られたR値[2)]が、R>1.1（小腸での代謝阻害がある場合はR>11）か？

- No → 添付文書にその旨を記載
- Yes ↓

Mechanistic model（mechanistic static model[3)]あるいはdynamic model）において、AUCR>1.25か？

- No → 添付文書にその旨を記載
- Yes ↓

臨床試験において、当該酵素のプローブ薬のPKに、明らかな影響を及ぼすか？

- No → 添付文書にその旨を記載
- Yes ↓

当該酵素の他の基質（治療域および被験薬との併用可能性を考慮して選択）との併用試験の実施を検討[4)]

註

1) 対象とする酵素：CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A;
UGT1A1, 2B7 等
（UGTは被験薬の主要消失経路に関与する場合に対象）
Cmax（非結合形＋結合形）の10倍以上を含む濃度設定とする

2) 可逆阻害: $R=1+[I]/K_i$
TDI: $R=(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$, $k_{obs}=k_{inact}\times[I]/(K_I+[I])$

3)
$$AUCR=\left(\frac{1}{[A_h\times B_h\times C_h]\times f_m+(1-f_m)}\right)\times\left(\frac{1}{[A_g\times B_g\times C_g]\times(1-F_g)+F_g}\right)$$

TDI　$A_h=\dfrac{k_{deg,h}}{k_{deg,h}+\dfrac{[I]_h\times k_{inact}}{[I]_h+K_I}}$　　$A_g=\dfrac{k_{deg,g}}{k_{deg,g}+\dfrac{[I]_g\times k_{inact}}{[I]_g+K_I}}$

誘導　$B_h=1+\dfrac{d\bullet E_{max}\bullet[I]_h}{[I]_h+EC_{50}}$　　$B_g=1+\dfrac{d\bullet E_{max}\bullet[I]_g}{[I]_g+EC_{50}}$

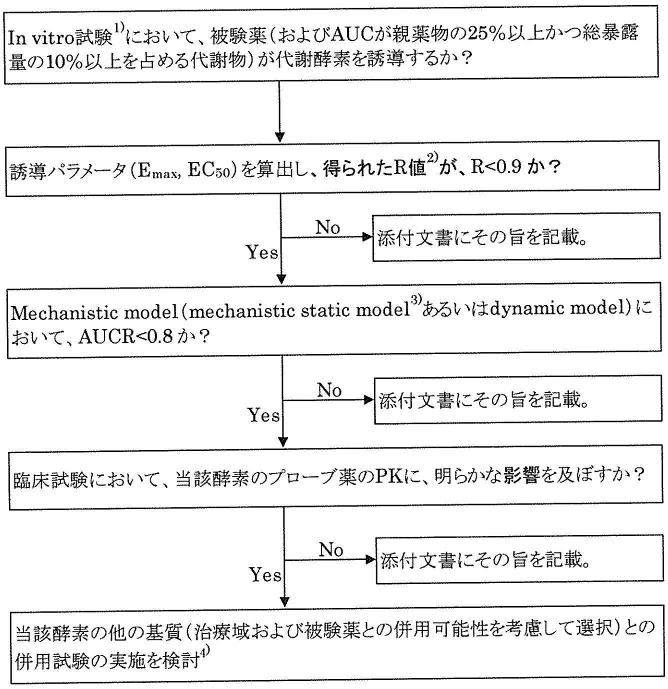
可逆阻害　$C_h=\dfrac{1}{1+\dfrac{[I]_h}{K_i}}$　　$C_g=\dfrac{1}{1+\dfrac{[I]_g}{K_i}}$

$[I]_h=[I]_{u,inlet,max}=fu\times([I]_{max}+F_a\times F_g\times k_a\times Dose/Q_h)$

$[I]_g=F_a\times k_a\times Dose/Q_{en}$

4) PBPKモデルの妥当性と信頼性が検証された場合は代用も可能

図4-3　被験薬が代謝酵素を誘導/ダウンレギュレーションする可能性の検討－フローチャート(Decision Tree)



註

1) 対象とする酵素：CYP1A2, 2B6, 3A4 等

2) $R=1/(1+d\cdot E_{max}\cdot[I]/(EC_{50}+[I]))$

3)

$$AUCR=\left(\frac{1}{[A_h\times B_h\times C_h]\times f_m+(1-f_m)}\right)\times\left(\frac{1}{[A_g\times B_g\times C_g]\times(1-F_g)+F_g}\right)$$

TDI　$A_h=\dfrac{k_{deg,h}}{k_{deg,h}+\dfrac{[I]_h\times k_{inact}}{[I]_h+K_I}}$　$A_g=\dfrac{k_{deg,g}}{k_{deg,g}+\dfrac{[I]_g\times k_{inact}}{[I]_g+K_I}}$

誘導　$B_h=1+\dfrac{d\bullet E_{max}\bullet[I]_h}{[I]_h+EC_{50}}$　$B_g=1+\dfrac{d\bullet E_{max}\bullet[I]_g}{[I]_g+EC_{50}}$

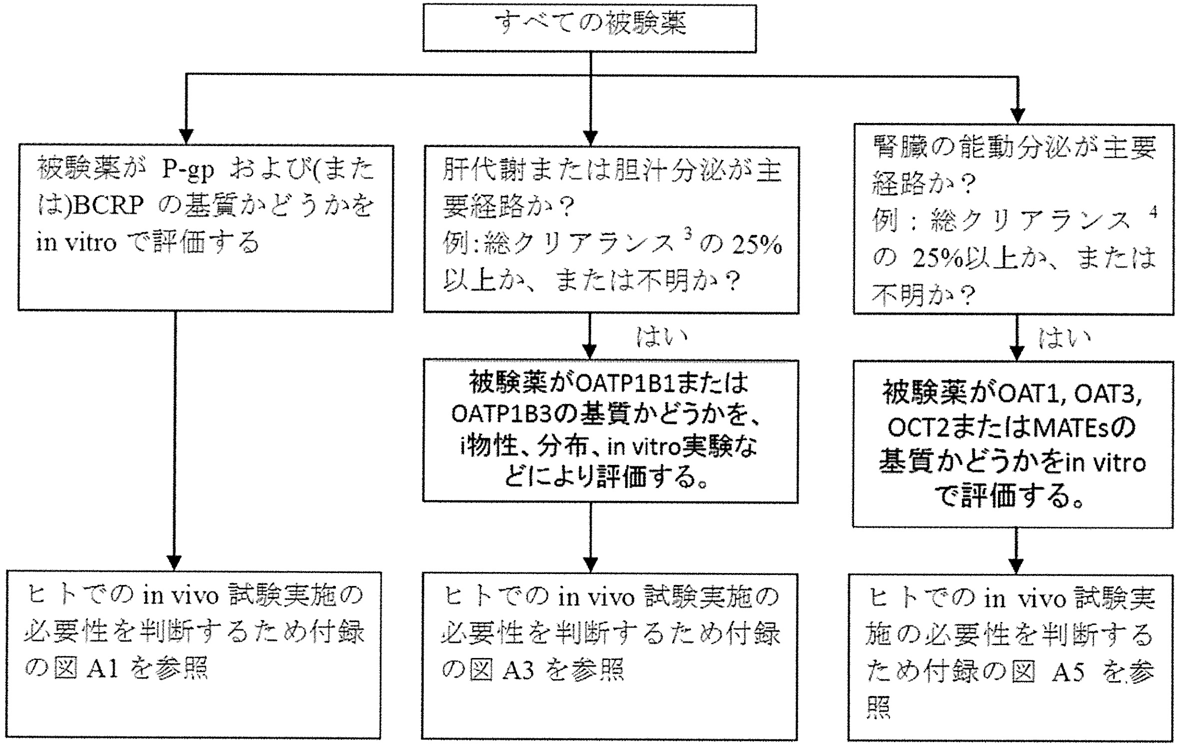
可逆阻害　$C_h=\dfrac{1}{1+\dfrac{[I]_h}{K_i}}$　$C_g=\dfrac{1}{1+\dfrac{[I]_g}{K_i}}$

$[I]_h=[I]_{u,inlet,max}=fu\times([I]_{max}+F_a\times F_g\times k_a\times Dose/Q_h)$

$[I]_g=F_a\times k_a\times Dose/Q_{en}$

4) PBPKモデルの妥当性と信頼性が検証された場合は代用も可能

図5-1： P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 および OCT2 トランスポーターの基質としての被験薬の評価

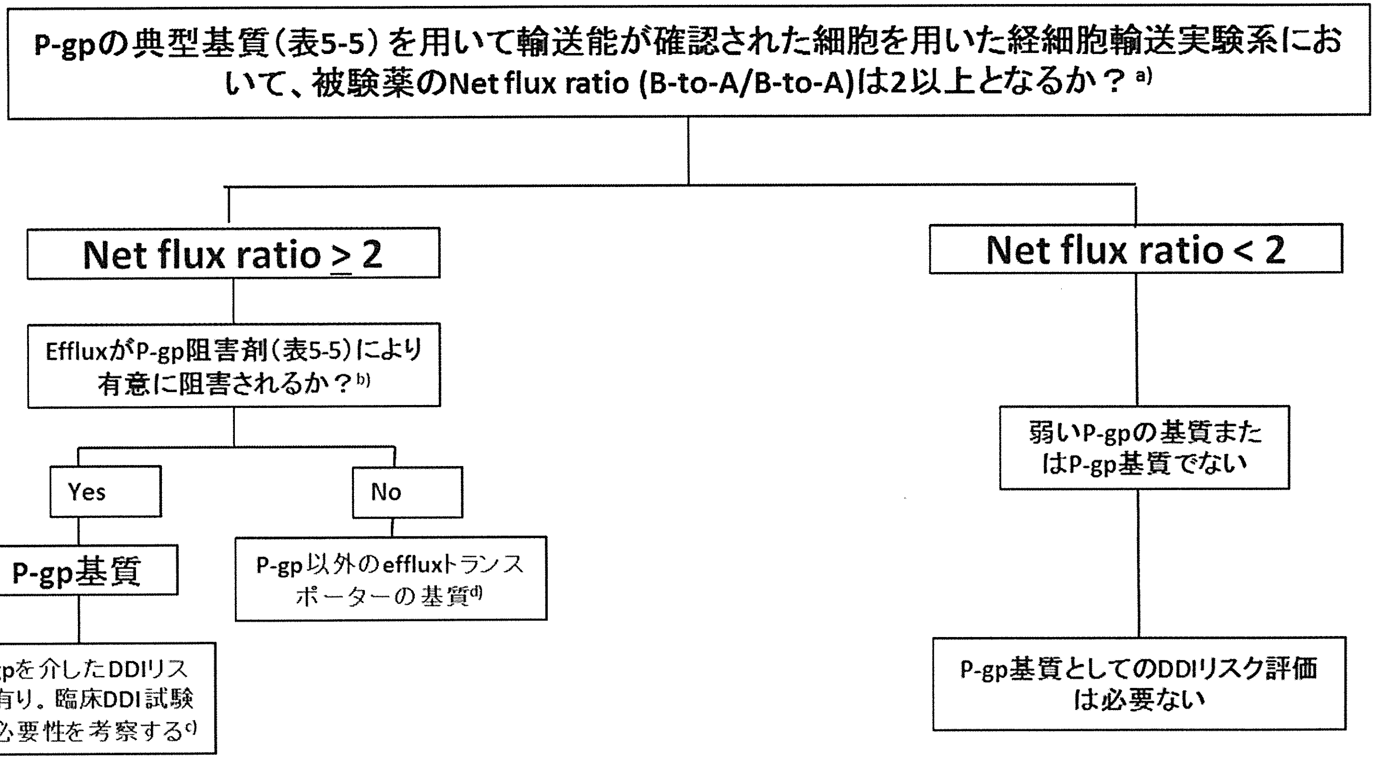


透過性および溶解性が高い薬物では、腸管吸収は律速段階とならない。このような薬物で腎で能動分泌を受けない薬物はP-gpまたはBCRP阻害薬を用いるin vivo評価から除外するのが適切である。

肝経路が重要となる被験薬(例：肝臓または胆汁分泌を介したクリアランスが総クリアランスの25%以上)については、肝取り込みトランスポーターのOATP1B1/OATP1B3の基質かどうかを評価するべきである。同様に、腎尿細管分泌が重要となる被験薬（分泌クリアランスが総クリアランスの25%以上)については、OAT1/3およびOCT2の基質かどうかをin vitroで評価するべきである。分泌クリアランスの割合(%)は$(CL_r\text{-}fu*GFR)/CL_{Total}$から推定する。fuは血漿中非結合率である。

胆汁分泌は、前臨床データ(in vitro肝細胞取り込みデータまたは放射性標識体によるADMEデータ)および腎外クリアランスのデータから推定できる。

図5-2：被験薬がP-gpの基質であるか、および*in vivo*臨床試験実施の必要性を判断するためのフローチャート。BCRPにも同様のモデルが適用できる。



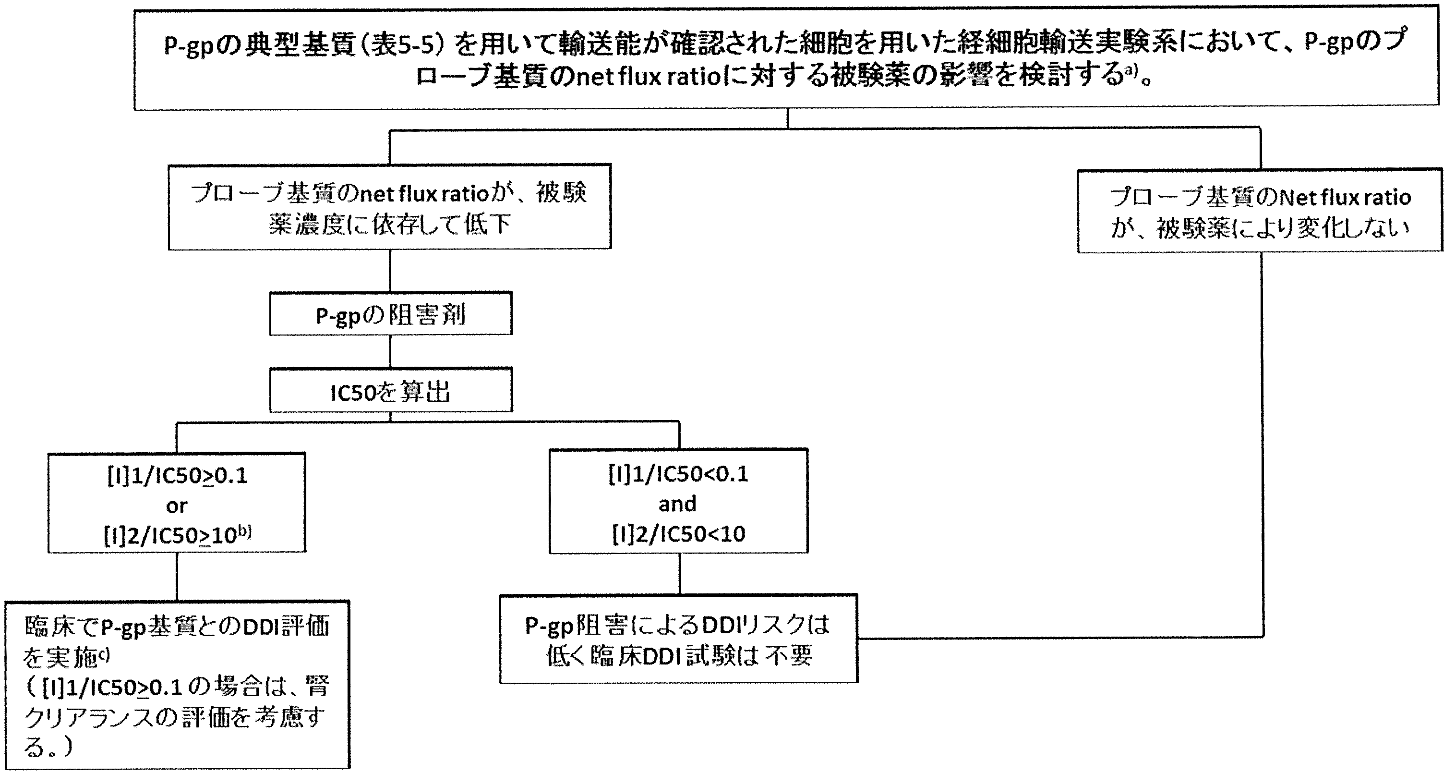
a)Caco-2細胞、MDR1-発現系細胞などを用い、典型基質（表5-5）のnet flux ratioを指標に輸送能を確認する。（表中に目安となる値を示す？示さないのであれば、以下の文を入れる）
Net flux ratioの閾値は文献等を参考に決定する。例えばdigoxinを用いる場合は、4以上が目安とする。
使用する細胞系でのこれまでの経験からnet flux ratioの2という値では結果を識別できないと考えられる場合は、2よりも高いnet flux ratioの「カットオフ値」か、または陽性対照との相対比を使用してもよい。

b)flux ratioが有意に低下(50%超)するか、または1倍に近づく。

c) P-gpは消化管吸収や尿細管分泌、中枢移行性に関与することから、FaFg、尿細管分泌の有無、中枢毒性の懸念などを考慮し、DDI試験の必要性を判断する。FaFg ≥80%であれば、消化管のP-gp阻害により1.25倍以上の曝露上昇は起こらないと考えられる。

d)その化合物が属する薬効分類での既存の知見に基づいて、どの排出トランスポーターが関与しているかを判断するために、さらに試験を行う必要がある。BCRP基質の場合は、臨床試験で確認する必要はないが、変異が報告され薬物動態の個人差の原因となり得ることから、本決定モデルを用いてin vitroで基質となるか否かを検討しておくことが推奨される。実験方法はP-gp基質試験に準じる。典型基質、阻害剤を**表5-5**に示す。

図5-3： 被験薬がP-gpの阻害薬であるかどうか、および、*in vivo*臨床試験実施の必要性を判断するためのフローチャート。BCRP阻害薬にも同様のモデルを適用できる)

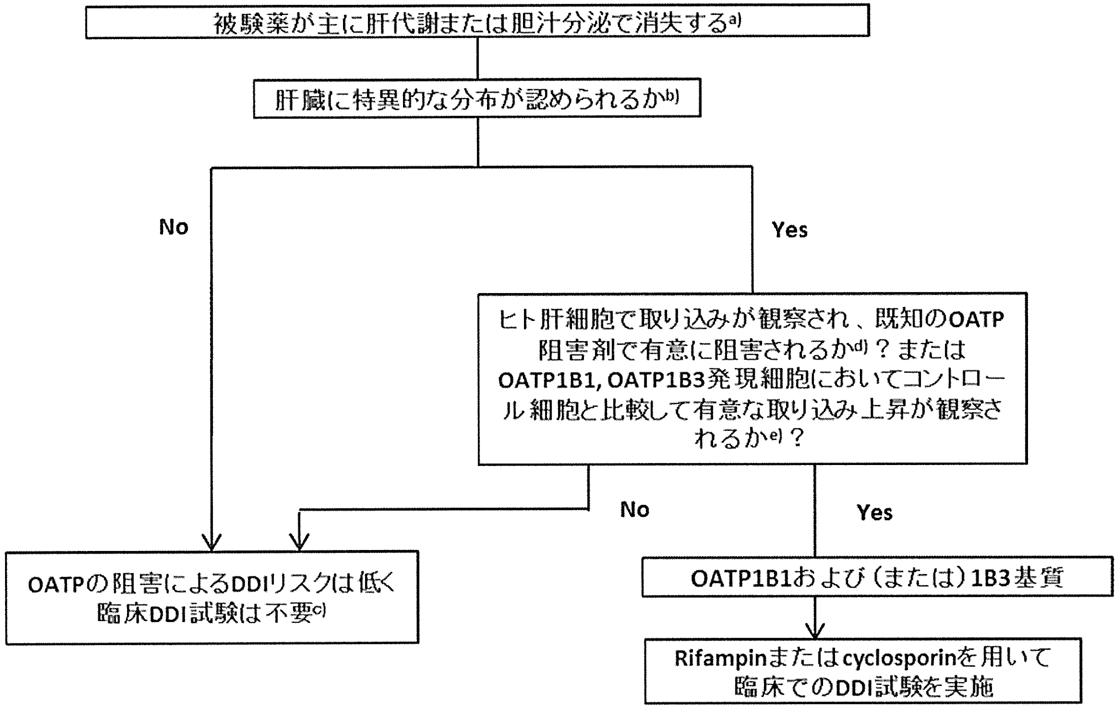


a)Caco-2細胞、MDR1-発現系細胞などを用い、プローブ基質（表5-5）のnet flux ratioを指標に輸送能を確認する。（表中に目安となる値を示す？示さないのであれば、以下の文を入れる）Net flux ratioの閾値は文献等を参考に決定する。例えばdigoxinを用いる場合は、4以上が目安とする。また、既知のP-gp(BCRP)阻害剤(表5-5)によるnet flux ratio低下を確認しておくべきである。
被験薬濃度は、P-gp発現部位における被験薬濃度を考慮して設定すること。EMAの記載を確認（本文を参照）

b) $[I]_1$は予定している臨床最大用量を投与後の定常状態での総C_{max}(遊離型薬物と結合型薬物濃度の総和)の平均値を示す。$[I]_2$= 阻害薬の投与量(モル)/250mL(IC_{50}がモル単位の場合)。
プローブ基質の濃度は、Kmに比べて十分低く設定すること(表5-5)。

c)プローブ基質は表5-4を参考に選択する。安全性の観点から日本で臨床試験を実施する場合には、fexofenadineを推奨。

図5-4： 被験薬がOATP1B1またはOATP1B3の基質であるかどうか、および*in vivo*臨床試験実施の必要性を判断するためのフローチャート ー (Giancomini et al. 2010の図を改変)



a)図5-1を参照

b)動物における組織分布試験の結果（ARGなど）より判断する。生理的条件下でマイナス電荷を持つ化合物、膜透過性が低い化合物は、OATPとなるものが多いことに留意すること。 代謝されやすい化合物でも、取り込みにトランスポーターが関与する場合もある。

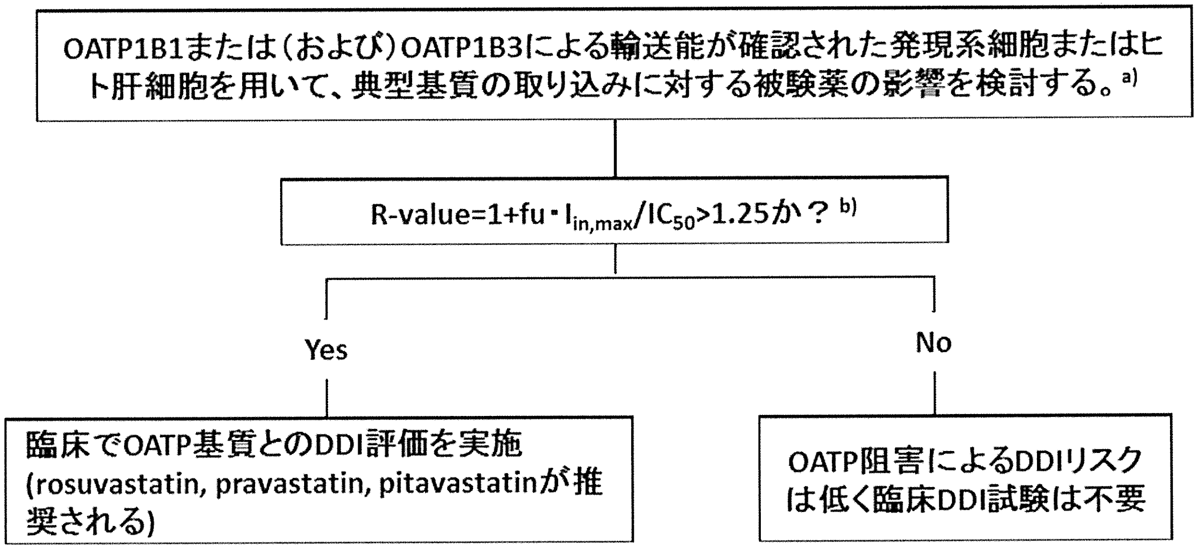
c) 受動拡散の寄与が大きくOATPによる輸送がマスクされる場合を含む。

d)ヒト肝細胞はOATP1B1および（または）OATP1B3による輸送能を確認したものを用いる。典型基質（表5-5）の取り込みが認められ、既知の阻害剤 (表5-5）をKi値の10倍以上の濃度で添加したときに、取り込みが有意に低下することを確認する。（例: 推奨する基質—阻害剤（リファンピシン○○μM)を載せる？）

e) OATP1B1またはOATP1B3発現系細胞を用いる場合は、典型基質（表5-5）の発現系細胞への取り込みが、コントロール細胞の2倍以上で、Ki値の10倍以上の濃度の既知の阻害薬で取り込みが低下する（例: 50%超低下して1倍に近づく）することを確認する使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比(トランスポータートランスフェクト細胞と空ベクタートランスフェクト細胞の比)が2という値では結果を識別できないと考えられる場合は、2以外の取り込み比を使用してもよい。脂溶性が高い化合物では、発現系細胞では取り込みが検出し難い場合があることに注意する。

*DDIリスク有りと判断する条件　 R>1.5? 被験薬の安全域が広い場合は、一般論として本文に記載

図5-5: 被験薬がOATP1B1またはOATP1B3の阻害薬であるかどうか、および*in vivo*臨床試験実施の必要性を判断するためのフローチャート

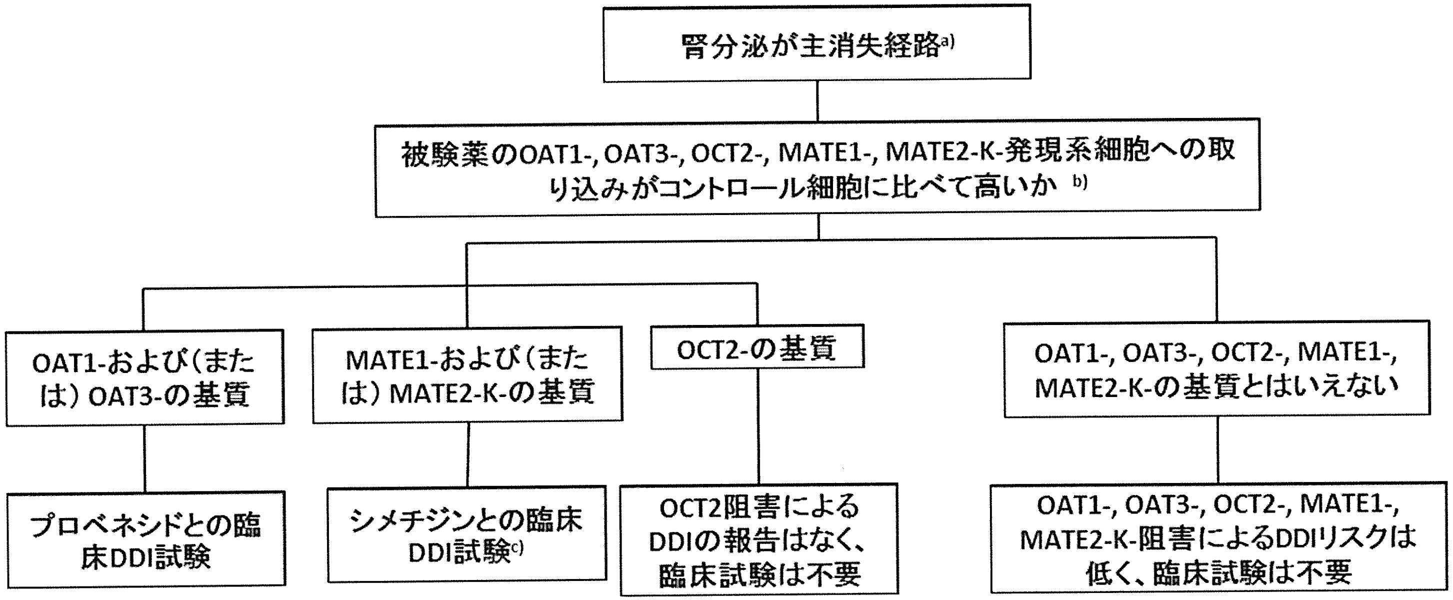


a)肝細胞を用いる場合は、典型基質(表5-5)の取り込みが認められ、既知の阻害剤(表5-5)をKi値の10倍以上の濃度で添加したときに、取り込みが有意に低下することにより輸送能を確認する。(例: 推奨する基質―阻害剤(リファンピシン〇〇μM)を載せる?)。OATP1B1またはOATP1B3発現系細胞を用いる場合は、典型基質(表5-5)の発現系細胞への取り込みが、コントロール細胞の2倍以上で、Ki値の10倍以上の濃度の既知の阻害薬で取り込みが低下する(例: 50%超低下して1倍に近づく)ことを確認する。IC50値を求める際のプローブ基質および推奨濃度は(表5-5)を参照のこと。被験薬濃度は、OATPsに曝露される被験薬濃度(門脈中濃度)を考慮して設定すること。

b)R値 = 1+ (fu × $I_{in,\,max}$/IC_{50})。式中、$I_{in,max}$は肝門脈での推定最大阻害濃度であり、C_{max} + (k_a × 用量 × F_a F_g/Qh)と等しい。C_{max}は阻害薬の最高全身血漿中濃度、用量は阻害薬の投与量、F_aF_gは投与した阻害薬の吸収率、k_aは阻害薬の吸収速度定数、Qhは推定肝血流である(例: 1500mL/min)。F_aF_g値およびk_a値が不明の場合は、理論的に最高値を使用することで偽陰性の予測が避けられるため、F_aF_gおよびk_aにそれぞれ1および$0.1 min^{-1}$を使用する(Ito et al. 1998)。fu値が0.01未満か、または蛋白結合率が高いためfu値が正確に測定できない薬物については、過剰に保守的となり偽陰性の予測に至るのを避けるため、fu = 0.01と仮定する。

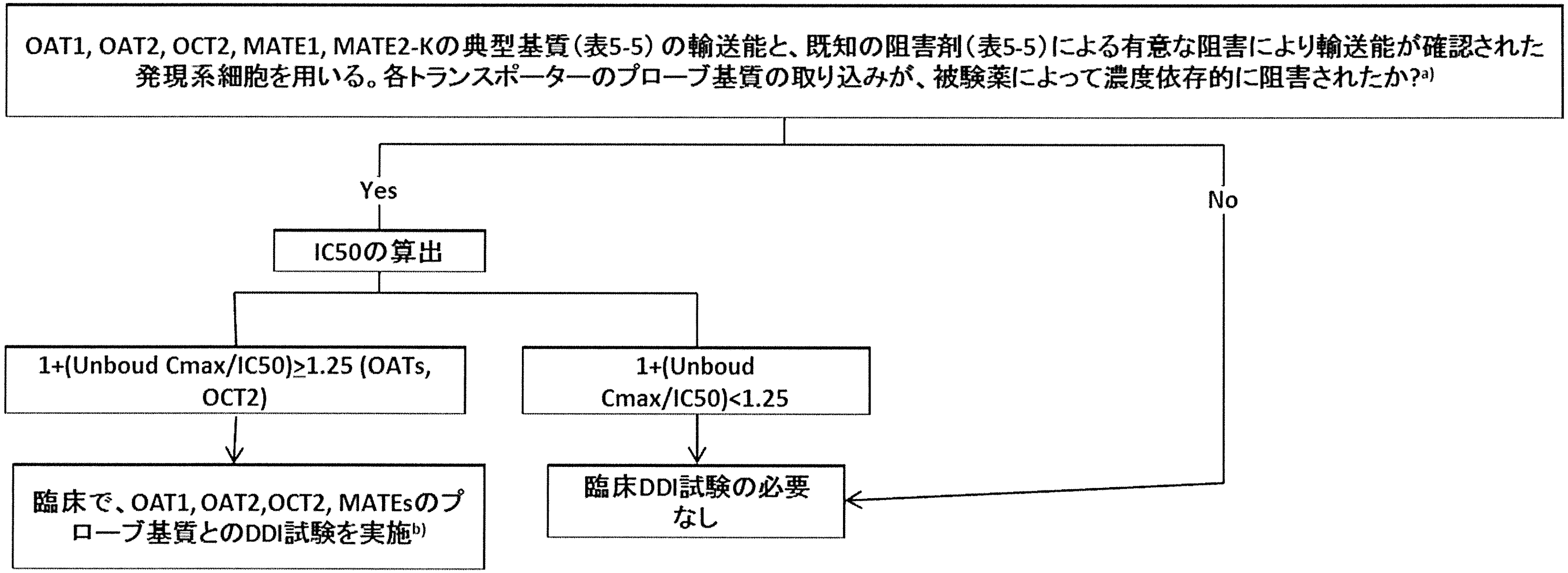
*これらは同等性の範囲の上限に基づき提案する値であるため、治験依頼者の解釈による議論の余地がある。--要検討

図5-6: 被験薬がOCT2、OAT1またはOAT3の基質であるかどうか、および、in vivo臨床試験実施の必要性を判断するためのフローチャートー (Giancomini et al. 2010の図を改変)



a)図5-1を参照
b)典型(表5-5)の発現細胞とコントロール細胞における取り込み量の比(uptake ratio)が2倍以上であることが確認された細胞を用いて、被験薬の取り込みを検討する。コントロール細胞と比較したトランスポーター発現細胞内への被験薬の取り込み比が2を超えたときに基質であると判断される。トランスフェクト細胞内への取り込みは、コントロール細胞へのバックグランドの取り込み量よりも有意に大きく、そのトランスポーターの既知の阻害薬に阻害されることが重要である。使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比(トランスポータートランスフェクト細胞と空ベクタートランスフェクト細胞の比)が2という値では結果を識別できないと考えられる場合は、2以外の取り込み比を使用してもよい。(MATEの実験系について追記が必要)
c)血中濃度は変化しないが、腎臓中濃度が上昇する場合があることに留意する。

図5-7: 被験薬がOCT2、OAT1またはOAT3の阻害薬であるかどうか、および、in vivo臨床試験実施の必要性を判断するためのフローチャート



a)典型基質（表5-5）の発現系細胞への取り込みが、コントロール細胞の2倍以上で、Ki値の10倍以上の濃度の既知の阻害薬で取り込みが低下する（例: 50%超低下して1倍に近づく）ことを確認する。IC50値を求める際のプローブ基質および推奨濃度は（表5-5）を参照のこと。
被験薬濃度は、トランスポーターに曝露される被験薬濃度（血漿中非結合型濃度）を考慮して設定すること。EMAの記載を確認（本文を参照）
b)各トランスポーターのプローブ基質は表5-4を参照のこと
MATEsの阻害は、血中濃度には変化を及ぼさず、腎臓中濃度を上昇させる場合がある。

表5-1　　　トランスポーターの*in vivo*阻害剤の例

Transporter	Gene	Inhibitor	Dose regimen	AUC ratio	Substrate	Reference
P-gp	*ABCB1*	Lapatinib	(not specified)	2.8	Digoxin	TYKERB, package insert
		Dronedarone[b]	(not specified)	2.5	Digoxin	Ajay V et al., Am J Ther, in press (2012)
		Cyclosporine	(not specified)	2.2	Digoxin	Dorian P et al., Clin Invest Med, 11, 108-12 (1988)
		Lopinavir/Ritonavir	400mg lopinavir/100mg ritonavir b.i.d. for 2 weeks	1.8	Digoxin	Wyen C et al., Clin Pharmacol Ther, 84, 75-82 (2008)
		Quinidine	(not specified)	1.8	Digoxin	Pedersen KE et al., Eur J Clin Pharmacol, 24, 41-47 (1983)
		Amiodarone	(not specified)	1.7	Digoxin	Robinson K et al., Cardiovasc Drugs Ther, 3, 25-8 (1989)
		Azithromycin	500mg and 250mg/day for 4 days	1.7	Fexofenadine	Gupta S et al., Clin Ther, 23, 451-66 (2001)
		Itraconazole	200mg/day for 5 days (day 3にdigoxin投与)	1.7	Digoxin	Jalava KM et al., Ther Drug Monit, 19, 609-613 (1997)
		Carvedilol	6.25 mg, b.i.d. for 7 days	1.6	Digoxin	Baris N et al., Eur J Clin Pharmacol, 62, 535-538 (2006)
		Clarithromycin	250mg, b.i.d. for 3 days	1.6	Digoxin	Rengelshausen J et al., Br J Clin Pharmacol, 56, 32-8 (2003)
		Quercetin[c]	500mg t.i.d. for 7 days	1.6	Fexofenadine	Kim KA et al., Eur J Clin Pharmacol, 65, 609-14 (2009)
		Ranolazine[b]	1000mg, b.i.d.	1.5	Digoxin	RANEXA, package insert
		Verapamil	80mg, t.i.d. for 2 weels	1.5	Digoxin	Rodin SM et al., Clin Pharmacol Ther, 43, 668-72 (1988)
		Diltiazem	180mg/day for 10 days	1.5	Digoxin	Mahgoub AA et al., Saudi Med J, 23, 725-31 (2002)
		Darunavir/Ritonavir	600mg darunavir/100mg ritonavir, b.i.d.	1.4	Digoxin	Sekar V et al., 2007 Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, Poster
BCRP	*ABCG2*	Curcumin[c]	2g	3.2	Sulfasalazine	Kusuhara H et al., Br J Pharmacol, 166, 1793-803 (2012)
		Elacridar (GF120918)[a, b]	1g	2.4	Topotecan (p.o.)	Kruijtzer CMF et al., J Clin Oncol, 20, 2943-50 (2002)
		Elrombopag	75mg/day for 5 days	1.6	Rosuvastatin	Allred AJ et al., Br J Clin Pharmacol. 72, 321-9 (2011)
OATP1B1, OATP1B3	*SLCO1B1, SLCO1B3*	Cyclosporin	(not specified)	12	Pravastatin	Park JW et al., Int J Clin Pharmacol Ther. 40, 439-50 (2002)
		Rifampicin[e]	600mg	4.6	Pravastatin	Maeda K et al., Clin Pharmacol Ther, 90, 575-81 (2011)
		Atazanavir/Ritonavir	300mg atazanavir/100mg ritonavir for 6 days	3.1	Rosuvastatin	Busti AJ et al., J Cardiovasc Pharmacol. 51, 605-10 (2008)
		Lopinavir/Ritonavir	400mg lopinavir/100mg ritonavir, b.i.d. for 10 days	2.1	Rosuvastatin	Kiser JJ et al., J Acquir Immune Defic Syndr. 47, 570-8 (2008)
		Clarithromycin	500mg, b.i.d.	2.1	Pravastatin	Jacobson TA et al., Am J Cardiol. 94, 1140-6 (2004)
		Gemfibrozil[b]	600mg, b.i.d, for 3 days	2	Pravastatin	Kyrklund C et al, Clin Pharmacol Ther. 73, 538-44 (2003)
		Darunavir/Ritonavir	600mg darunavir/100mg ritonavir, b.i.d. for 7 days	1.8	Pravastatin	Sekar V et al.,Program and abstracts of the 8th International Workshop on Pharmacology of HIV Therapy. April 16-8, 2007; Budapest. Abstract 55. (2007)
OCT2	*SLC22A2*	no examples				
OAT1	*SLC22A6*	Probenecid	750 mg	1.9	Adefovir	Tian Y et al., in preparation
OAT3	*SLC22A8*	Probenecid	1g x 2	3.1	Furosemide[d]	Smith DE et al., J Pharm Sci, 69, 571-5 (1980)
		Probenecid	750 mg	1.8	Benzylpenicillin	Tian Y et al., in preparation
MATE1, MATE-2K	*SLC47A1, SLC47A2*	Cimetidine	200mg b.i.d., for 5 days	1.5	Metformin	Somogyi A et al., Br J Clin Pharmacol, 23, 545-551 (1987)
		Pyrimethamine[b]	50mg	1.4	Metformin	Kusuhara H et al., Clin Pharmacol Ther, 89, 837-844 (2011)

[a] P-gp, BCRPのdual inhibitor

[b] 日本未承認

[c] サプリメント

[d] OAT1の阻害効果もあると考えられる。

[e] 連続投与すると、逆に誘導の効果が強く出るので、結果が異なってくることに注意が必要である。

表5-2　トランスポーターの*in vivo*誘導剤の例

Transporter	Gene	Inducer	Dose regimen	AUC ratio	Substrate	Reference
P-gp	*ABCB1*	Carbamazepine	100mg, t.i.d. for 7 days	0.57	Fexofenadine	Yamada S et al., Ther Drug Monit, 31, 764-768 (2009)
		Phenytoin	0.2g, b.i.d. for 7 days	0.77	Digoxin	Rameis H et al., Eur J Clin Pharmacol, 29, 49-53 (1985)
		Rifampicin	600mg/day for 10 days	0.7	Digoxin	Greiner B et al., J Clin Invest, 104, 147-153 (1999)
		St. John's Wort[a]	900mg (LI160)/day for 10 days	0.75	Digoxin	Johne A et al., Clin Pharmacol Ther, 66, 338-345 (1999)
		Tipranavir/Ritonavir[b,c]	500mg tipranavir/200mg ritonavir, b.i.d., for 10 days	0.9	Digoxin	Levin J et al., 14th CROI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Los Angeles, California, abstract
OATP1B1, OATP1B3	*SLCO1B1, SLCO1B3*	Efavirenz	600mg/day for 15 days	0.6	Pravastatin	Gerber JG et al., J Acquir Immune Defic Syndr. 39, 307-12 (2005)
		rifampicin	600mg/day for 5 days	0.69	Pravastatin	Kyrkrund C et al., Br J Clin Pharmacol, 57, 181-7 (2004)

[a] サプリメント

[b] 日本未承認

[c] *in vitro*実験の結果に基づくと、ritonavirは、P-gpの阻害能をもつ一方で、tipranavirは、P-gpの阻害能は弱い一方で、誘導能は強く、それらの効果が混合されたものとして見えていることに注意を要する

表5-3　　　トランスポーターの*in vivo*基質の例

Transporter	Gene	Substrates
P-gp	*ABCB1*	Aliskiren, Ambrisentan, Colchicine, Dabigatran etexilate, Digoxin, Everolimus, Fexofenadine, Imatinib, Lapatinib, Maraviroc, Nilotinib, Posaconazole, Ranolazine, Saxagliptin, Sirolimus, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan, Topotecan
BCRP	*ABCG2*	Methotrexate, Mitoxantrone, Imatinib[4], Irinotecan, Lapatinib, Rosuvastatin[4], Sulfasalazine[4], Topotecan[4], Diflomotecan[4]
OATP1B1, OATP1B3	*SLCO1B1*, *SLCO1B3*	Atrasentan[3], Atorvastatin[3], Bosentan, Docetaxel[1], Ezetimibe[3], Fluvastatin[3], Fexofenadine[3], Glibenclamide, Nateglinide[3], Paclitaxel[1], SN-38 (active metabolite of irinotecan)[3], Rosuvastatin[2,3], Simvastatin acid[3], Pitavastatin[2,3], Pravastatin[3], Repaglinide[3], Rifampicin, Telmisartan[1], Torasemide[3], Valsartan, Olmesartan
OCT2	*SLC22A2*	Amantadine, Amiloride, Cimetidine, Dopamine, Famotidine, Memantine, Metformin, Pindolol, Procainamide, Ranitidine, Varenicline, Oxaliplatin
MATE1, MATE-2K	*SLC47A1*, *SLC47A2*	Acyclovir, Cimetidine, Ganciclovir, Metformin, Procainamide, Thiamine, Topotecan
OAT1, OAT3	*SLC22A6*, *SLC22A8*	Adefovir[5], Bumetanide[6], Cidofovir[5], Ciprofloxacin[6], Famotidine[7], Furosemide, Ganciclovir[5], Lamivudine, Methotrexate[6], Penicillin G[6], Pravastatin[6], Rosuvastatin[6], Sitagliptin[6], Tenofovir[5], Zalcitabine, Zidovudine

[1] OATP1B3選択的基質 (vs. OATP1B1)

[2] *in vitro*試験で、肝取り込みにOATP1B1の寄与率が高いことが報告されている。

[3] *SLCO1B1* 521T>C変異により薬物動態の変動が報告されている。

[4] *ABCG2* 421C>A変異により薬物動態の変動が報告されている。

[5] OAT1選択的基質 (vs OAT3)

[6] OAT3選択的基質 (vs OAT1)

[7] OCT2基質でもある。

★本Tableは、他の表と同じ形式に改訂作業中につき、最終版ではない。