

7. 臨床薬物相互作用試験による評価

臨床試験は倫理的かつ科学的に行わなければならない。ヒトの組織由来試料及び発現系を用いた *in vitro* 試験であらかじめ十分な情報を得て、被験者の安全を確保したうえで臨床薬物相互作用試験を効率的に実施することが重要である。 *In vitro* 試験結果などに基づきヒトにおける薬物相互作用を予測する際には、モデリングやシミュレーションの手法、また同種同効薬や薬物相互作用の機序が同一の他薬のデータを参考にする。臨床薬物相互作用試験については、その薬物相互作用に起因する副作用を念頭におき、被験者の安全に最大限に配慮した試験計画の策定が必要である。

7.1 臨床薬物相互作用試験の必要性及び実施のタイミング

ヒトにおいて薬物相互作用を生じる可能性が示唆された被験薬については、通常、健康志願者などを対象に、臨床における薬物相互作用試験を、原則、第Ⅲ相試験開始前に実施することが望ましい。臨床用量の被験薬、指標薬、阻害薬、誘導薬を用いて薬物相互作用試験の実施を検討する。この結果、被験薬と指標薬との間などにおいて薬物相互作用が示された場合においては、臨床での使用の可能性が高い併用薬についても、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行う。なお、医療用配合剤や併用療法など、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は、基本的には当該両薬物の併用による薬物相互作用試験を実施する。

臨床薬物相互作用試験の結果は、その後の臨床試験の治験実施計画書の作成時において、相互作用に基づく併用規定を検討する際に利用される。また、PBPKモデル解析とシミュレーションから得られる情報が有用な場合もある。 *In vitro* 薬物相互作用試験の結果、相互作用が現れる可能性が示された薬物は、臨床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、臨床試験では併用禁止とすべきである。第Ⅱ相又はⅢ相試験で薬物相互作用の影響を検討する場合、母集団薬物動態解析法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薬物動態を予測し、被験薬の薬物動態と有効性及び安全性を検討する上で有用な場合もある。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は、製造販売後に臨床薬物相互作用試験による検討を考慮すべき場合もある。

7.2 検討すべき薬物相互作用の指標と結果の判定

薬物相互作用の定量的評価を行うために、被験薬又は併用薬のAUCを評価する。また、併用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指標となる場合がある。

臨床試験の結果に基づく薬物相互作用の有無の判定は、相互作用薬の併用時及び非併用時で得られた薬物動態パラメータの幾何平均比の90%信頼区間に基づき行う。幾何平均比の90%信頼区間が0.8—1.25の範囲にあるとき、一般的には当該薬物間の薬物動態学的な相互作用は無いと判断する。なお、上述の範囲内外にかかわらず、当該医薬品の臨床試験で確認された安全性も踏まえた上で薬物相互作用が臨床的に問題となるかを判断すべきである。また必要に応じて相互作用による C_{max} 、トラフ濃度、 C_{max} 到達時間 (t_{max})、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への影響についても評価する。

臨床的に問題となる薬物相互作用が起こる可能性がある場合、血漿中薬物濃度-反応関係に基づき、被験薬又は併用薬の安全域・有効域を考慮して、薬物相互作用の情報提供と注意喚起の内容を判断することが適切である。

7.3 試験デザイン

臨床薬物相互作用試験は、無作為化クロスオーバー試験、上乗せ試験などの試験デザインで実施する。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、並行群間比較試験も許容可能であるが、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。異なる試験の結果を対照とする比較（外部対照との比較）は原則行わない。

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、一般的には非盲検で実施する。

登録前に医療用又は一般用医薬品、サプリメント、健康食品、タバコ又はアルコールを摂取した被験者は、代謝酵素及びトランスポーターの活性が影響を受けている可能性があることから、臨床薬物相互作用試験の対象から除外することを考慮すべきである。

被験薬の消失が、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, UGT1A1, 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（7.9.5.1項参照）。

7.4 投与量と投与経路

試験で使用する阻害薬又は誘導薬の用量は、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り、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用いる。一方、基質薬は線形の範囲内であれば、いずれの用量を投与してもよい。また、基質薬の薬物動態が非線形性を示す場合は、臨床用量を考慮して定める。安全性上の懸念がある場合は、基質薬の用量を臨床用量よりも低用量に設定し、分析法の検出感度の観点など、用法・用量の変更が薬物相互作用の評価に与える影響を考察して、治験実施計画書及び治験総括報告書に記載する。

代謝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、一般的に臨床使用を予定している投与経路とする。複数の投与経路の用法を開発する場合、予測される薬物相互作用の機序と被験薬及び代謝物のAUC値の変化の程度によって、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を判断する。経口製剤のみを市販する場合は、通常、静脈内投与製剤を用いる臨床薬物相互作用試験を実施する必要はない。

7.5 投与期間と投与のタイミング

臨床薬物相互作用試験において、被験薬が代謝酵素の相互作用薬の場合には、被験薬の反復投与による

定常状態での相互作用を検討することが望ましい。特に *in vitro* 試験において TDI が認められた被験薬及び酵素誘導を起こす可能性のある被験薬は、少なくとも数日間の前投与が必要である。この時に、安全性に配慮した上で投与量又は投与間隔を調整し、目標となる定常状態の薬物濃度に短期間で到達させることを考慮する。一方、TDI 及び酵素誘導などの可能性のない相互作用薬、又は臨床上也単回投与で用いられる薬物の場合には、単回投与による検討も可能である。一般に、被相互作用薬（基質薬）は単回投与により薬物相互作用試験を実施できる。なお、TDI 又は誘導などで代謝酵素の活性が長期的に変動する可能性のある相互作用の場合には、併用投与期の後に被相互作用薬の単独投与期を含むクロスオーバーデザインによって、相互作用薬休薬後の回復性を評価することが推奨される。相互作用薬の消化管吸収が胃内 pH による影響を受けることが予想される場合には、吸収過程での相互作用を分離して代謝過程への影響を正確に評価するため、例えば相互作用薬と胃酸分泌抑制剤による相互作用情報等から、予め影響の程度についても把握することが有用である。

被相互作用薬と相互作用薬の投与のタイミングが両薬物間の相互作用に及ぼす影響についても留意する。臨床薬物相互作用試験では、薬物相互作用の可能性を最大化するタイミングで投与することが望ましいが、被験者の安全性に最大限に配慮する必要がある。薬物相互作用の大部分が初回通過中に生じる場合には、両薬物の投与の間隔を空けることにより、薬物相互作用の程度は低下する可能性があるが、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場合もある*留意事項⁽¹⁵⁾。

7. 6 薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬の選択

7. 6. 1 P450 の阻害薬を用いた薬物相互作用試験

被験薬の P450 による代謝が阻害される可能性について評価する場合は、*in vitro* 試験又は臨床薬物動態試験の結果に基づいて、被験薬の代謝経路に関与する酵素の阻害薬を選択して臨床薬物相互作用試験を実施する。その際、阻害の程度を考慮する。阻害の程度は臨床薬物相互作用試験により、相互作用薬及び相互作用を受けやすい基質薬が経口投与の場合に、AUC に及ぼす影響の程度を目安として設定している。AUC を 5 倍以上に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少) させると考えられる阻害薬を「強い阻害薬」、同 2 倍以上 5 倍未満に上昇 (CL/F が 1/2 未満 1/5 以上に減少) させると考えられる阻害薬を「中程度の阻害薬」、及び同 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇 (CL/F が 1/1.25 未満 1/2 以上に減少) させると考えられる阻害薬を「弱い阻害薬」とする (表 7-1 参照)。臨床薬物相互作用試験で用いる阻害薬の選択にあたっては、被験薬の消失に関与する酵素の強い阻害薬の使用が望ましいが、被験者の安全性に最大限に配慮する必要がある

(4. 2. 1. 2 項, 表 7-1 参照)。安全性の観点から強い阻害薬との臨床相互作用試験の実施が困難な場合は、被験者の安全性に留意しながら中程度以下の強さの阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験を実施し、その影響を検討する。強い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性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、同じ代謝酵素に対する他の阻害薬の作用についても臨床試験で検討すべきである。臨床相互作用試験で検討した阻害薬以外の阻害薬については、必要に応じて第 II 相又は第 III 相臨床試験又はモデル解析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 7-1 に記載されていない場合、治療域を超える血中濃度での安全性及び被験薬の消失全体に対する当該代謝経路の寄与の程度を考慮し、併用投与されることの多い薬物を用いて、当該酵素に及ぼす阻害作用を検討する。

7.6.2 P450 以外の薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬を用いた薬物相互作用試験

被験薬がP450以外の酵素により代謝あるいはトランスポーターで輸送され、臨床においてそれらの阻害による薬物相互作用を生じる懸念がある場合、当該酵素あるいはトランスポーターに対する既知の阻害薬の有無などを考慮したうえで、臨床薬物相互作用試験の実施可能性を検討することが推奨される。臨床薬物相互作用試験を実施する場合、P450により代謝される薬物の場合と同様の手順に沿って評価する。

7.7 薬物代謝酵素の誘導薬の選択

被験薬の P450 による代謝が誘導される可能性について評価する場合は、*in vitro* 試験又は臨床薬物動態試験の結果に基づいて、被験薬の代謝経路に関与する P450 を選択して臨床薬物相互作用試験を実施する。その際、誘導の程度を考慮する。誘導の程度は臨床薬物相互作用試験により、相互作用薬及び相互作用を受けやすい基質薬が経口投与の場合に、AUC に及ぼす影響の程度を目安として設定している。AUC を 1/5 以下に減少 (CL/F が 5 倍より大きく上昇) させると考えられる誘導薬を「強い誘導薬」、同 1/2 以下 1/5 以上より大きく減少 (CL/F が 2 倍以上 5 倍未満に上昇) させると考えられる誘導薬を「中程度の誘導薬」、及び同 1/1.25 以下 1/2 より大きく減少 (CL/F が 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇) させると考えられる誘導薬を「弱い誘導薬」とする (表 7-2 参照)。臨床薬物相互作用試験で用いる誘導薬の選択にあたって、相互作用の最大効果を評価するために作用の強い誘導薬の使用が望ましいが、被験者の安全性に最大限に配慮する必要がある (4.2.1.2 項, 表 7-2 参照)。臨床相互作用試験で検討した誘導薬以外の誘導薬については、必要に応じて第 II 相又は第 III 相臨床試験又はモデル解析により評価することも可能である。適応疾患及び用法の観点から、特定の酵素誘導薬との併用投与が必要となる被験薬の場合には、被験者の安全性に最大限配慮したうえで、適切な治療法を確立するために当該誘導薬との臨床薬物相互作用試験の実施が推奨される (4.2.1.2 項参照)。

7.8 薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質薬の選択

被験薬がP450による代謝を阻害又は誘導する可能性について評価する場合は、*in vitro*試験又は臨床薬物動態試験の結果に基づいて、被験薬が影響を与える基質薬を選択して臨床薬物相互作用試験を実施する。基質薬を選択する際、基質薬が作用を受ける程度を考慮する。作用を受ける程度は臨床薬物相互作用試験により、相互作用薬及び基質薬が経口投与の場合に、特定の分子種のP450の「強い阻害薬」の併用によりAUCの影響の程度を目安として設定している。AUCが5倍以上に上昇 (CL/Fが1/5未満に減少) する基質薬は、消失における当該P450の寄与率がおおむね80%以上と考えられ、「相互作用を受けやすい基質薬」とする (表7-3参照)。また同AUCが2倍以上5倍未満に上昇 (CL/Fが1/5以上1/2未満に減少) する基質は、消失にお

ける当該代謝酵素の寄与率がおおむね50%以上80%未満と考えられ、「相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」とする(表7-3参照)。被験薬が薬物代謝酵素(又はトランスポーター)を阻害又は誘導するか否かを臨床試験で調べるためには、消失全体に対する代謝酵素(又はトランスポーター)の寄与が大きく(薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬)、当該経路に選択性の優れていることが確立している指標薬(又は典型基質薬、表6-4)との薬物相互作用試験を実施する。代謝酵素の*in vivo*の指標薬の例として、(1) CYP1A2基質のテオフィリン、(2) CYP2B6基質のプロピオン、エファビレンツ、(3) CYP2C8基質のレパグリニド、(4) CYP2C9基質のS-ワルファリン、トルブタミド、(5) CYP2C19基質のオメプラゾール、(6) CYP2D6基質のメトプロロール、及び(7) CYP3A基質のミダゾラムがある(表7-3)。臨床薬物相互作用試験において、被験薬が指標薬又は薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬の代謝を阻害又は誘導することが確認された場合、製造販売後に併用される可能性が高い当該酵素の基質薬を用いて、臨床薬物相互作用試験を追加することを考慮する(図4-2、図4-3、4.2.1.4項及び4.2.1.6項参照) *留意事項(16)。

7.9 臨床薬物相互作用試験による評価におけるその他の注意事項

7.9.1 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。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被験薬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、適切にデザインされた薬物相互作用試験結果の解析と合わせて、モデリング及びシミュレーションによる検討が有用と考えられる³⁶⁾。

7.9.2 薬物代謝酵素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ことが原因で、薬物相互作用に複数の機序が関与する場合(Complex drug-drug interaction)がある³⁷⁾。代表例としては、CYP3AとP-gpの基質特異性の重複が挙げられる。薬物相互作用の検討方法としては、P-gp及びCYP3Aの双方に強い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るが、薬物相互作用があることが明らかとなった場合でも、AUCを変化させる原因がいずれの分子であるかを特定することはできず、試験結果の解釈には注意が必要である。

また、被験薬が相互作用薬となり、複数の酵素及びトランスポーターを阻害又は誘導する場合や、特定の酵素及びトランスポーターを阻害すると同時に、別の酵素及びトランスポーターを誘導する場合も想定される。さらには、複数の薬物を同時併用することで、代謝酵素とトランスポーターの両者が阻害される場合には、より複雑かつ重大な影響が現れる可能性がある *留意事項(17)。

7.9.3 カクテル基質試験

数種類の酵素及びトランスポーターに対する被験薬の作用を、1回の臨床薬物相互作用試験で検討するためにカクテル基質試験を利用することができる³⁸⁾。カクテル基質試験を適切にデザインすれば、阻害作用（可逆的又はTDI）及び誘導作用の双方を検討することが可能である。カクテル基質試験で使用する基質は、評価対象の各酵素（及びトランスポーター）の指標薬又は相互作用を受けやすい基質から構成されている必要がある*留意事項⁽¹⁸⁾。用いた指標薬又は基質毎にCL/F又はAUC値に対する被験薬の影響を算出する。適切に実施されたカクテル基質試験の結果、薬物相互作用がないと判断された場合（7.2項参照）は、該当する酵素やトランスポーターについて更に評価を行う必要はないが、臨床的に問題となる可能性がある薬物相互作用があると判断された場合には、当該経路の阻害又は誘導による薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬、典型基質薬（表7-3、表6-4参照）単剤を用いて、確認のために薬物相互作用試験を再度実施する。

7.9.4 母集団薬物動態試験法による薬物相互作用の検討

第Ⅱ・Ⅲ相試験において併用薬の情報を収集し、母集団薬物動態解析を利用して薬物相互作用の検討を行えるように試験を計画することにより、独立した薬物相互作用試験で検討されなかった薬物相互作用を検討できる場合がある。そのためには、第Ⅱ・Ⅲ相試験において他の薬物に対する被験薬の作用を評価するために、測定試料及び採取のタイミングなどは適切に設定することが重要である。

7.9.5 特別な集団についての考慮

7.9.5.1 遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討

被験者の遺伝子型により、特定の酵素又はトランスポーターにおける薬物相互作用の程度（阻害又は誘導）が異なることがある。主要な消失経路（酵素又はトランスポーター）の活性が欠損又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、代替経路の代謝又は排泄を阻害する薬剤と併用された場合には、更に血中濃度は高くなり、安全性上の問題を生じる可能性がある。

遺伝子多型が薬物動態に大きな影響を与える代謝酵素とトランスポーターの分子種としては、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、UGT1A1、OATP1B1がある³²⁾。これら代謝酵素やトランスポーターが主要消失経路である被験薬は、臨床薬物相互作用試験を行う場合は、事前に遺伝子多型解析を実施することが有用である。

遺伝子多型の種類及び頻度も考慮する必要がある。特に東アジア人で活性欠損者の頻度が高いCYP2C19及び活性が大きく低下する遺伝子多型が知られているCYP2D6が主要消失経路である被験薬については、これらCYP分子種の特性を念頭に臨床試験を行う必要がある*留意事項⁽¹⁹⁾。

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

被験薬が幼小児や高齢者などの集団、又は腎機能や肝機能が低下した患者集団に投与されることが十分想定される場合、薬物相互作用の検討方法として、母集団薬物動態試験法やPBPKモデルなどによる評価も

可能である。臨床での薬物相互作用の予測を行うためには、被験薬の消失に占める代謝酵素の相対的寄与率の適切な予測が重要である。また、モデルを用いた検討の際には最大限に影響があるケースを想定するなど、これら集団において臨床上問題となる薬物相互作用を見逃さないよう注意する。

7.9.5.3 健康志願者を試験対象集団としない場合

臨床薬物相互作用試験は、通常、健康志願者を対象として実施され、その結果を踏まえて患者集団における薬物相互作用の考察を行うことが多い。健康者での実施が困難な場合、適応患者集団を対象に薬物相互作用試験が実施される場合がある。その際には、試験期間、用量、採血スケジュールなどの試験デザイン上の制約が多くなるため、これら集団における薬物相互作用の検討にあたっては、患者集団の個体間差を十分に考慮するとともにモデリングやシミュレーションを適用し適宜情報を補うことも有用である。

表 7-1 P450 酵素の *in vivo* 阻害薬の例

CYP 分子種	強い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 5 倍以上 に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少)	中程度の阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 2 倍以上 5 倍未満に上昇 (CL/F が 1/2 未満 1/5 以上に減 少)	弱い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇 (CL/F が 1/1.25 未満 1/2 以上に減少)
CYP1A2	ciprofloxacin, enoxacin, fluvoxamine, zafirlukast (rofecoxib)	methoxsalen, mexiletine ,oral contraceptives, (clinafloxacin), (idrocilamide)	acyclovir, allopurinol, cimetidine, peginterferon alpha-2a (sc) (grepafloxacin), (piperine), (pefloxacin), (pipemidic acid), (zileuton) (antofloxacin), (daidzein), (viloxazine)
CYP2B6	-	-	clopidogrel, tenofovir, ticlopidine
CYP2C8	(gemfibrozil)	cyclosporine, deferasirox (teriflunomide)	trimethoprim itraconazole (telithromycin)
CYP2C9	fluorouracil derivatives, (carmofur), (sulfaphenazole)	amiodarone, bucorome , cyclosporine, fluconazole, miconazole,	cimetidine, disulfiram,fluvastatin, fluvoxamine, voriconazole (diosmin)
CYP2C19	fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine, voriconazole	tienilic acid (fluoxetine) , (moclobemide)	allicin, clopidogrel, etravirine, grapefruit juice ^{b)} , omeprazole, oral contraceptives, ritonavir roxithromycin (ketoconazole), (troleandomycin) (armodafinil)
CYP2D6	cinacalcet, fluoxetine, quinidine paroxetine, terbinafine (bupropion), (dacomitinib)	celecoxib, duloxetine, escitalopram mirabegron, (moclobemide)	amiodarone ,cimetidine, clobazam, cobcicistat, labetalol, ritonavir, sertraline, (abiraterone), (deramciclane), (desvenlafaxine), (lorcaserin) (vemurafenib)

CYP3A	cobicistat, indinavir, itraconazole, ritonavir, telaprevir, voriconazole (conivaptan), (ketoconazole), (posaconazole), (troleandomycin)	amprenavir ^{a)} , aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, imatinib, istradefylline, miconazole, tofisopam, verapamil, (casopitant), (dronedarone),	chlorzoxazone, cilostazol, cimetidine, fluvoxamine, fosaprepitant, ranitidine, tacrolimus (clotrimazole), (ivacaftor), (lomitapide), (ranolazine), (tabimorelin), (ticagrelor)
	clarithromycin, grapefruit juice ^{b)} , nelfinavir, saquinavir (boceprevir), (nefazodone)		

① CYP3A の強い阻害薬の表中、点線より上の薬物は相互作用を受けやすい基質薬の AUC を 10 倍以上に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少) させることが報告されている。弱い阻害薬については、その相互作用に対してとるべき臨床的対処等を踏まえ、相互作用を受けやすい基質薬の AUC を 1.5 倍以上に上昇する薬物のみを提示している。

② 括弧内の薬物は本邦未承認

③ 表中の薬物は、ワシントン大学の相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) 及びその根拠となった論文における指標薬との臨床相互作用試験データに基づき、また当該薬物の添付文書等も確認のうえ分類を行い、(アルファベット順に) 例示するものである。なお、外用薬及び医療用配合剤は記載していない (表は WEB 等で提示し、最新の情報に基づき定期的に更新する予定である)。

^{a)} 表 7-3 及び 7.8 項参照

CL/F を 1/5 未満, 同 1/2 未満 1/5 以上及び同 1/1.25 未満 1/2 以上に減少: それぞれ CL/F を 80%以上, 同 50-80%及び 20-50%減少と同義

^{b)} グレープフルーツジュースによる作用は製品により大きなばらつきがあり、濃度、用量及び製品に左右される

^{c)} CYP3A4 の中程度の阻害薬である amprenavir は、プロドラッグが fosamprenavir (calcium hydrate) として承認されている。

表 7-2 P450 酵素の *in vivo* 誘導薬の例

CYP 分子種	強い誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 1/5 以下に減少 (CL/F が 5 倍 より大きく上昇)	中程度の誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 1/2 以下 1/5 より大きく減少 (CL/F が 2 倍以上 5 倍未満に上昇)	弱い誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬 ^{a)} の AUC が 1/1.25 以下 1/2 より大きく減少 (CL/F が 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇)
CYP1A2	-	phenytoin, smoking	montelukast (moricizine)
CYP2B6	-	efavirenz	nevirapine, rifampicin
CYP2C8	-	rifampicin	-
CYP2C9	-	aprepitant, carbamazepine, phenobarbital, rifampicin	-
CYP2C19	rifampicin, ritonavir	rifampicin	-
CYP3A	carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifabutin, rifampicin St. John's wort ^{b)}	bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil,	rufinamide, (armodafinil)

① 括弧内の薬物は本邦未承認

② 表中の薬物は、ワシントン大学の相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) 及びその根拠となった論文における指標薬との臨床相互作用試験データに基づき、また当該薬物の添付文書等も確認のうえ分類を行い、(アルファベット順に) 例示するものである。なお、外用薬及び医療用配合剤は記載していない (表は WEB 等で提示し、最新の情報に基づき定期的に更新する予定である)。

^{a)} 表 7-3 及び 7.8 項参照

AUC の減少が 1/5 以下, 同 1/2 以下 1/5 より大きい及び同 1/1.25 以下 1/2 より大きい: それぞれ AUC の減少が 80%以下, 同 50-80%及び 20-50%と同義

^{b)} St. John's wort による作用は製品により大きなばらつきがあり, 濃度, 用量及び製品に左右される。

表 7-3 P450 酵素の阻害又は誘導による相互作用を受けやすい基質薬の例

CYP 分子種	阻害あるいは誘導による薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬 強い阻害薬 ^{a)} との併用により AUC が 5 倍以上に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少) あるいは強い誘導薬 ^{a)} との併用により AUC が 1/5 以下に減少 (CL/F が 5 倍より大きく上昇)	阻害あるいは誘導による薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬 強い阻害薬 ^{a)} との併用により AUC が 2 倍以上 5 倍未満に上昇 (CL/F が 1/5 以上 1/2 未満に減少) あるいは強い誘導薬 ^{a)} との併用により AUC が 1/2 以下 1/5 より大きく減少 (CL/F が 2 倍以上 5 倍未満に上昇)
CYP1A2	caffeine, duloxetine, pirfenidone, ramelteon, tizanidine (aloseptron), (melatonin), (tacrine)	clozapine, olanzapine, ramosetron, ropinirole, theophylline
CYP2B6	efavirenz (bupropion)	
CYP2C8	montelukast, repaglinide ^{b)}	pioglitazone
CYP2C9	celecoxib, diclofenac, glimepiride, tolbutamide, warfarin	fluvastatin, glibenclamide, ibuprofen, nateglinide, phenytoin
CYP2C19	clobazam, lansoprazole, S-mephenytoin, omeprazole ^{b)} , voriconazole	clopidogrel, diazepam, escitalopram, esomeprazole, etizolam, rabeprazole, sertraline,
CYP2D6	atomoxetine, desipramine, dextromethorphan, maprotiline, metoprolol, nortriptyline, perphenazine, propafenone, tamoxifen, tolterodine, tramadol, trimipramine, tropisetron, venlafaxine (doxepin), (encainide), (nebivolol)	amitriptyline, clomipramine, flecainide, imipramine, timolol, propranolol
CYP3A	alprazolam, aprepitant, azelnidipine, blonanserin, budesonide, buspirone, colchicine, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, eletriptan, eplerenone, evelolimus, felodipine, fluticasone, indinavir, lopinavir, lovastatin, maraviroc, midazolam, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus ^{c)} , tadalafil, tolvaptan, triazolam, vardenafil (alfentanil), (dronedarone), (lurasidone), ticagrelor, tipranavir	atorvastatin, pimoziide, rilpivirine, rivaroxaban, tacrolimus

① 括弧内の薬物は本邦未承認

② この表は、代謝における P450 酵素の寄与が大きい薬物を例示する目的で作成されたものであり、網羅的調査に基づくものではない。表中の薬物は、ワシントン大学の相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) 及びその根拠となった論文における指標薬との臨床相互作用

試験データに基づき、また当該薬物の添付文書等も確認のうえ分類を行い、(アルファベット順に) 例示するものである。なお、外用薬及び医療用配合剤は記載していない(表はWEB等で提示し、最新の情報に基づき定期的に更新する予定である)。

③薬物動態学的相互作用の大きさと、その相互作用に対してとるべき臨床的対処の程度は一致しないことが多いので注意すること。

a) 臨床薬物相互作用試験に用いるために推奨される指標薬は7.8項参照。

b) 留意事項(16)参照

c) CYP3Aの阻害あるいは誘導による薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬である sirolimus は、プロドラッグが temsirolimus として承認されている。

8. 薬物相互作用に関する情報提供と注意喚起について基本となる考え方

医薬品開発の過程で得られた被験薬の薬物動態情報及び薬物相互作用試験の情報は、添付文書やその他の手段を通じて医療現場に提供されることにより、医薬品の適正使用のために有用な情報となる。薬物動態学的な相互作用に関する情報を添付文書に反映させる際の基本となる考え方は以下の通りである。情報提供や注意喚起の内容を判断する際には、薬物動態の変動が治療効果や副作用発現に影響するか否かという観点から検討する。

8.1 使用上の注意への記載

他の医薬品を併用することにより、被験薬又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、既知の副作用の増強、新しい副作用の出現又は原疾患の増悪などが生じるおそれがあり、臨床使用上の注意を要する場合には、活性本体の用量反応や曝露-応答関係などを踏まえ、有効性の減弱や効果の増強による副作用の発現並びにその種類とその程度及び薬物動態（AUC及び C_{max} ）の変動の程度に基づき、措置分類として、「併用禁忌（併用しないこと）」又は「併用注意（併用に注意すること）」を判断する。薬物動態の変動の程度に関わらず、重篤な副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。当該薬による治療効果の臨床的重要性は認められるが、薬物動態の変動が承認用法・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、その程度に応じて「併用禁忌」又は「併用注意」とする。

「相互作用」の項には、冒頭において、原則、臨床薬物動態情報に基づき、被験薬の代謝に関わる酵素分子種とその寄与割合の目安、阻害及び誘導作用、吸収、分布及び排泄における薬物輸送機序など、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。被験薬がP450を介して薬物動態学的相互作用を与える場合（阻害薬、誘導薬：相互作用薬）、相互作用の強度（7.6項、7.7項及び表7-1、表7-2参照）も明記する。併用薬に関する注意喚起は、可能な限り表などのわかりやすい形式とし、相互作用の種類（機序など）に基づき項を分けて、薬剤名等と相互作用の内容（臨床症状、措置方法、機序、危険因子など）を記載する。薬力学的な相互作用の場合には薬剤名の記載欄に薬効群と一般名を記載する。「併用禁忌」では、併用禁忌とするすべての薬剤名を一般名と代表的な販売名を併記して記載する。併用禁忌とする薬剤は「禁忌」の項にも簡潔に記載する。

薬物相互作用による影響を回避するための注意事項があれば、「臨床症状・措置方法」に記載し、薬物相互作用を生じる機序や併用により安全性上の懸念が生じる可能性のある危険因子などは「機序・危険因子」に記載する。相互作用の機序が不明な場合には、機序が不明である旨を記載する。

相互作用により、当該被験薬の用法・用量の調節が必要な場合には、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、実施した臨床相互作用試験などにおける定量的な情報に基づき用法・用量の調節方法を具体的に記載する。また、リスク管理の観点から特に注意を喚起すべき事項は「重要な基本的注意」の項に記載する。

器質障害又は機能障害に結びつかない見かけ上の臨床検査値の変動などの診断（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。生物薬品や飲食物など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。

類薬において、薬物動態学的相互作用により临床上注意を要する明白な副作用が生じており、当該被験薬について、臨床相互作用試験は実施していないものの同一の薬物動態の機序に起因して、併用薬との間に薬物動態変化が生ずる蓋然性が適切なモデル解析やシミュレーションなどにより示された場合には、臨床での併用の可能性なども考慮した上で、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指標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、あくまで有効性・安全性、対処法などの臨床的要因を考慮して決定する。また、注意喚起にあたってはモデリングやシミュレーションを活用したことが明確になるよう留意する。

8.2 相互作用薬と被相互作用薬についての記載

「併用禁忌」の注意喚起は、相互作用薬及び被相互作用薬とも、併用禁忌とするすべての薬剤名を、一般名と代表的な販売名を併記して注意喚起を行う。一方、「併用注意」の注意喚起は、併用薬剤名の一般名を明記して注意喚起を行う。ただし、CYP3Aが関わる薬物相互作用は、注意喚起が必要な併用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併用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、併用薬の全ての組合せについて添付文書に記載することは不可能である。CYP3Aが関わる薬物相互作用については、阻害又は誘導の強度分類の明記とともに併用薬の添付文書を参照する旨、基質薬に関してはCYP3Aで主に代謝される旨の記載を「相互作用」の冒頭に記載することで、「相互作用」の併用注意欄における個々の薬剤名の記載を省略することができる。しかしながら、その場合でも臨床での併用の可能性なども考慮した上で代表的な併用薬剤名を三剤程度列挙する。なお、CYP3A以外のCYP分子種による薬物相互作用については、併用薬剤名を明記して注意喚起を行うとともに、必要に応じて強度分類も記載する。CYP以外の代謝酵素及びトランスポーターなどによる相互作用の注意喚起においては、併用薬剤名を明記して注意喚起を行う。

8.3 薬物動態欄への記載

「薬物動態」には、ヒトにおける被験薬の薬物動態学的特徴が把握できるよう基本的な薬物動態パラメータと相互作用の機序に関連する事項とその根拠となる *in vivo* や *in vitro* 試験成績を記載する。薬物動態学的特徴を把握するためには、全身クリアランス、分布容積、絶対バイオアベイラビリティ、尿中排泄率等の薬物動態パラメータが重要であり、経口投与を目的とした開発においても、必要に応じて静脈内投与によりデータを得て吸収や排泄等の該当する項目に記載する。また、相互作用の機序に関連する事項として、主要消失経路とそれに関わる酵素などとその寄与の程度に関する定量的な情報、代謝酵素の阻害及び誘導、並びに吸収、分布、排泄における薬物輸送機序などを代謝や排泄などの該当する項目に記載する。

データの情報提供を行う際には、*in vitro* 試験又は臨床薬物相互作用試験によるものか、また実測データかシミュレーションなどで得られた推定値なのか明確に区別して記載する。実施した臨床薬物相互作用試験は、相互作用の有無に関わらず、臨床的に有用と考えられる情報を「薬物動態」の項目において適切に情報提供する。薬物動態に変動が認められ治療効果や副作用発現に影響する懸念がある場合は、試験で用いた用法・用量などの情報とともに薬物動態の変化を情報提供する。試験成績の表示は、記述、表又は図（フォレストプロットなど）を利用し AUC 又は C_{max} などの変化を定量的かつ簡潔に記載する。試験デザインや詳細なデータは添付文書以外の資料を活用して情報提供する。いずれの情報提供についても、添付文書中で文献を引用するなどして根拠を明確にする。

8.3.1 薬物動態学的な相互作用を受ける薬（基質：被相互作用薬）の場合

薬物動態学的な相互作用を受ける被験薬は、相互作用を生じる薬物動態上の機序及び受ける影響の大きさを、定量的に特定して記載する。この情報は、一般に当該経路に対する選択的で強い相互作用薬との臨床薬物相互作用試験により検討される（阻害薬、誘導薬の7.6項、7.7項及び表7-1、表7-2参照）。なお、特定の代謝酵素（及びトランスポーター）経路がその被験薬にとって主要な消失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。

8.3.2 薬物動態学的な相互作用を与える薬（阻害薬、誘導薬：相互作用薬）の場合

薬物動態学的な相互作用を与える被験薬は、相互作用を生じる薬物動態上の機序及び与える影響の定量的な大きさに基づき、阻害又は誘導作用の強度（7.6項、7.7項及び表7-1、表7-2参照）も記載する。ただし、トランスポーターを介した薬物相互作用の場合には、現時点ではこれらの基準を明確化することができないことから、典型基質薬（表6-4参照）に及ぼす阻害又は誘導作用の程度を定量的に記載する。

9. 関連する指針及びガイドライン

本ガイドラインは、薬物相互作用の検討及び注意喚起に関する一般的原則を示したものである。既に公表されているガイドラインや指針など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、本ガイドライン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及び考え方を組み込んだものである。

ICHガイドライン

- 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 (ICH M3 (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

国内の指針等（薬物動態関連）

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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について
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 平成26年1月10日付 事務連絡 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)
- 8) 平成25年2月8日付 文部科学省，厚生労働省，経済産業省 ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
- 9) 「母集団薬物動態試験法」解説

国内の指針（添付文書関連）

- 1) 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
- 2) 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

海外のガイダンス等

- 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 medicinal products (2012, 8)
- 5) FDA: Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (2002, 12)

10. 留意事項、解析方法及び事例

(1) 血液脳関門におけるP-gp阻害を介した薬物相互作用の事例

血液脳関門においては、血液側にP-gp、BCRPなど複数の排出トランスポーターが発現しており、薬物の脳内への移行を制限している。したがって、これらトランスポーターが阻害された場合、被相互作用薬の脳内移行が上昇する可能性が考えられる。これまでに、このような相互作用がヒトで実証された例は、手法の困難さのため限られるが、例えば、P-gpの基質薬であるベラパミルの脳移行が、阻害薬であるシクロスポリンとの併用により上昇したことが、PET試験により示された報告³⁹⁾などがある。

(2) 寄与率 (Contribution ratio; CR) の算出

一般に、ヒト肝ミクロソームにおけるfm (fraction metabolized)によるCRの評価が直接適用可能な場合は、経口薬で小腸における代謝が小さく、胆汁中排泄や尿中排泄などの排泄クリアランスや肝臓におけるP450以外の代謝クリアランスが無視できる場合である。また、厳密には一次代謝反応から薬物相互作用の程度が単純に計算できる場合に限られ、肝取り込みなどのトランスポーターの活性も変動する場合は、PBPKモデルなどの方法の適用が望ましい。なお、静脈内投与（注射薬）の場合は、CL/Fではなく全身クリアランス (CL_{tot}) に対するCRを評価する必要がある。

被験薬が遺伝子多型を有する酵素 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19など) によって代謝される場合、遺伝的に活性を欠損する被験者 (Poor metabolizer, PM) の *in vitro* 又は *in vivo* のクリアランスの変化は、その酵素をほぼ完全に阻害する阻害薬を併用した場合と同程度と考えられ、対応するCLを野生型の被験者 (Extensive metabolizer, EM) と比較することにより、被験薬の消失全体における当該酵素の寄与率を推定可能である。また、薬物の消失経路における特定のトランスポーターの重要性についても、その遺伝子型が異なる被験者 (例: OATP1B1 (*SLCO1B1*) c. 521T>C) の間で被験薬の薬物動態を比較することにより評価できる。

(3) *In vitro* 代謝試験による代謝酵素の同定に関する留意事項

代謝の寄与の大きい酵素分子種を同定する目的で、複数の個体から調製した肝ミクロソームなどを用いて特定の酵素活性 (指標基質の代謝) と被験薬の代謝を比較する相関試験を利用する際には、各種酵素の活性強度がそれぞれの個体で互いに相関する場合があることに留意すべきである。選択性の高い酵素阻害薬が存在しないなどの場合において、やむを得ず相関試験を実施する際には、他の手法と組み合わせる必要がある。また、各種 P450 分子種の発現系細胞から調製したミクロソームによる代謝活性を、肝臓中の各種 P450 分子種の含量で補正して寄与率を評価する方法 (Relative activity factor, RAF) も用いられるが、一般に RAF 法の妥当性確認には十分な検証が必要であり、同様に他の手法と組み合わせる必要がある。

基質として代謝される分子種と阻害する分子種は必ずしも一致しないことにも留意すべきである。例えば、キニジンは、主としてCYP3Aで代謝されるが、CYP2D6を強く阻害する^{40, 41)}。また、*in vitro* では代謝が全く認められない、又はほとんど認められない場合でも *in vivo* で代謝物が認められる場合は、化学構造及び既報のデータを利用して、関与する酵素を特定できるような *in vitro* 試験系を見出すよう試みるべきである。

(4) 肝細胞を用いた酵素誘導試験の妥当性の確認

培養ヒト肝細胞は個体間変動やロット差が大きいいため、3名以上のドナー由来の肝細胞を使用することが望ましく、さらに培養開始時の細胞生存率が80%を明らかに下回る場合、又は培養終了時の細胞生存率が顕著に低下している場合は、新たなドナー由来の肝細胞で実施すべきである。当該試験においては、通常、薬物を含む培地を一日一回交換することにより、被験薬を連続的に曝露させる。曝露期間は一般的に2~3日であるが、文献報告などを参考に適切な期間を設定する。通常は、誘導作用が最も顕著であった肝細胞での結果を臨床試験の必要性判断に用いる。なお、培養前及び培養期間終了時に、細胞形態や細胞生存率を適切に評価することにより、細胞毒性が誘導反応に影響を及ぼしていないことを確認する必要がある。毒性あるいは生存率の低下が観察された場合には、試験結果に対する影響を注意深く考察する。また、培養条件下での被験薬の代謝や分解又は培地中での蛋白結合などによる顕著な薬物濃度の低下が予想される場合には、培地中の被験薬濃度や蛋白結合率を測定することにより実際の薬物濃度を把握し、必要に応じて培地交換の頻度を増やすなどの措置を講ずることが推奨される。

(5) P450 の遺伝子多型についての留意事項

遺伝子多型により活性を欠損する分子種 (CYP2C19 及び CYP2D6 など) が代謝経路に大きく関与する場合は、活性欠損者などの特定の集団において寄与率が大きく異なることを考慮し、重要な消失経路を判断すべきである。留意事項 (2) 及び (19) も参照のこと。

(6) 時間依存的阻害 (TDI) の事例と評価

代表的な例として、HIV プロテアーゼ阻害薬のリトナビル及びサキナビル、マクロライド系抗生物質のエリスロマイシン及びクラリスロマイシン、並びにカルシウムチャネル遮断薬のベラパミル及びジルチアゼムなどによる CYP3A の TDI がある。ジルチアゼムの場合、未変化体のジルチアゼム及びその主要代謝物である *N*-脱メチルジルチアゼムの両者が、CYP3A を時間依存的に阻害する⁴²⁾。CYP2D6 の TDI の例としては、パロキセチンがある⁴³⁾。TDI の作用が最大になるのは、誘導薬の場合と同様に、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。これは、酵素の分解速度定数 (k_{deg})、及び不活性化速度定数 (k_{inact}) に依存するが、阻害薬の反復投与により阻害が経時的に強まり、阻害薬の投与中止後も長期間持続することが多い。例えば、エリスロマイシン 1 日あたり 800mg を反復投与したときのヒトにおける CYP3A 活性の阻害は、投与 4 日後に最大に達した (CYP3A の指標基質であるミダゾラムの経口投与後 2 日目、4 日目及び 7 日目の AUC 値はそれぞれ 2.3 倍、3.4 倍及び 3.4 倍増加した)⁴⁴⁾。それぞれの P450 の分解速度定数としては、*in vitro* 及び *in vivo* のデータに基づいた科学論文の値を参照することができる⁴⁵⁾。また、CYP3A のように腸管と肝臓の双方に存在する酵素は、各組織によって分解速度定数が異なることに注意する⁴⁶⁾。ただし、それらの値には幅があることから、感度分析を実施して、 k_{deg} の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。

(7) 代謝酵素のダウンレギュレーションの評価

酵素誘導に関しては、*in vitro* データを用いた酵素誘導評価のアルゴリズムや定量化のための複数のアプローチが提案されているが^{19, 47-50)}、ダウンレギュレーションに関する検証はなされていない。薬物により生じるダウンレギュレーションの例として、フツ化ピリミジン系の薬物が CYP2C9 の活性を低下させることにより、フェニトインやワルファリンのクリアランスが減少したと考えられる報告があるが、詳細なメカニズムは現在不明である⁵¹⁾。このように、現状では薬物により生じるダウンレギュレーションと発現メカニズムの報告は非常に限定的であるため、*in vitro* で濃度依存的なダウンレギュレーションが観察された場合は臨床薬物相互作用試験で検討することが推奨される。

(8) 酵素誘導試験のカットオフ基準による判定

酵素誘導評価のための臨床試験の必要性を判断するために独自のカットオフの基準値を決定することも可能であるが、その際は、十分な数の臨床的エビデンスのある誘導薬及び非誘導薬を使用した結果に基づき判断する必要がある⁵⁰⁾。1 名以上のドナー由来の肝細胞を用いて評価した結果が事前に定義した基準値を超えた場合は、当該薬物は誘導薬と考えられるため、追加評価が必要となる。当該評価試験において、被験薬の溶解性や細胞毒性などの原因により、*in vitro* 試験の被験薬濃度を高濃度に設定できず、 EC_{50} や E_{max} の算出が困難な場合など、結論を導けないと判断された場合は、臨床薬物相互作用試験により酵素誘導の有無を検討しなければならない。

(9) P450 以外の薬物代謝酵素を介した薬物相互作用試験の必要性

P450 以外の酵素に対する阻害や誘導に基づく薬物相互作用の事例は少なく、通常は、これらを事前に予測することは困難である。P450 に次いで主要な薬物代謝酵素である UGT に関しても、臨床上の懸念が大きい薬物相互作用の報告は少ない。最も顕著な例は、カルバペネム併用によるバルプロ酸のグルクロン酸抱合における代謝クリアランスの増大であるが、その機序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阻害である⁵²⁾。

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、当該酵素に対する強い又は中程度の阻害薬に関する情報はほとんどない。そのような場合には、必要に応じて当該酵素に対する被験薬自身の阻害強度を評価することに加えて、併用頻度の高い薬物に対しても当該酵素に対する阻害作用の有無の調査あるいは *in vitro* での阻害試験を検討すべきである。これら試験の必要性は、治療域を超える C_{max} や AUC での被験薬の安全性及びその触媒経路が薬物消失に関与する程度に

より異なる。

(10) モデルによる評価における留意事項

モデルによる評価を行った場合、申請資料には、モデルの構造の説明、生体に基づくパラメータ（生理学的パラメータ）及び薬物に特有なパラメータの設定根拠、誤差モデルの種類、解析のアウトプット、感度分析の結果などを添付する。実施したモデリングとシミュレーションは客観的に再現できる必要がある。最終モデル式と使用したデータ及びパラメータの開示、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。使用したソフトウェアのバージョンを記録し、ソフトウェアで既定のモデル（構造モデル及び必要な場合は誤差モデルを含む）を使用する場合はそれを特定し、モデルや解析の設定に変更点がある場合はその内容を明記する。

(11) メカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）モデルを適用する場合の留意事項

①MSPK モデルを適用する場合の留意点

MSPKモデルでは、被相互作用薬の薬物動態特性によって予測結果が大きく異なるため、式4(4.3.2項)において、被験薬が相互作用薬の場合に特定の代謝酵素に対する最大の相互作用を推定する場合は、 f_m を1に設定する。また、被相互作用薬に尿中排泄などの肝外クリアランスがある場合は、これを考慮してAUCRを算出すべきであるが、式4では最大の相互作用を推定するために、その寄与はないと仮定している。一方で、特定の医薬品に対する影響を推定する場合、薬物に特有なパラメータは科学論文による裏付けが必要である。式中、誘導部分(B_h と B_g)は、用いた肝細胞ロットの適格性の評価後に使用可能である。適格性の評価において、*in vitro*試験系として用いる特定のロットの肝細胞について、異なる誘導能を示す複数の対照誘導薬の*in vitro*誘導パラメータ(EC_{50} 及び E_{max})を測定し、指標薬（ミダゾラムなど）に対する対照誘導薬の*in vivo*誘導作用を予測する。予測した誘導作用と指標薬が臨床において受ける誘導作用を比較しd値を算出する。d値、被験薬の EC_{50} と E_{max} の測定値に基づきAUCRを算出する。この際、入力するパラメータは保守的に選択することが推奨される。また小腸の不可逆的阻害及び誘導については、MSPKモデルによる解析の経験は限られていることに注意が必要である。

②細胞中及び消化管上皮細胞中の被験薬濃度

MSPKモデルなどの薬物速度論モデルにおける被験薬濃度は、阻害又は誘導される酵素が主に存在する部位（肝細胞や消化管上皮細胞内）の濃度として、非結合形の門脈血中濃度と消化管上皮細胞近傍の最高濃度を用いる。 $[I]_h$ は非結合形阻害薬又は誘導薬の門脈血中最高濃度($[I]_{u, inlet, max}$)であり、 $[I]_h = f_{u, b} \times ([I]_{max, b} + F_a \times F_g \times ka \times Dose/Q_H)$ で保守的に推定できる⁵³⁾。ここで、 F_a は消化管吸収率で正確には消化管内腔から消化管上皮細胞内に到達する薬物の割合、 F_g は消化管壁細胞に吸収後、門脈血に到達する薬物の割合、 ka は吸収速度定数、 Q_H は総肝血流量(97 L/hr)⁵⁴⁾、 $f_{u, b}$ は血中非結合率、 $[I]_{max, b}$ は定常状態における阻害薬の最高血中総濃度(非結合形+結合形)である。血中蛋白結合率が高く(99%以上)、測定値の信頼性が低い場合は $f_{u, b} = 0.01$ とする。また、 $[I]_g$ は消化管上皮細胞への仮想的な血流量(Q_{en} , 18L/hr)⁵⁵⁾を用いて、 $[I]_g = F_a \times ka \times Dose/Q_{en}$ により推定する⁵⁶⁾。 ka は実測することが望ましいが、最大推定値として0.1/分に設定してもよい。用いた ka 及び F_g の推定方法については、その妥当性を示す必要があり、不確実性が存在する場合は、感度分析を実施する。

(12) 生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを適用する場合の留意事項

臨床での薬物相互作用のリスク評価において、適切な注意を払わなければ複雑なPBPKモデルを適用しても、MSPKモデルを適用した場合に比べて予測は明確には改善されない場合もあることに注意が必要である。特に代謝酵素の阻害による薬物相互作用の場合は、PBPKモデルであってもMSPKモデルと同様に固有クリアランスの変化を*in vitro*の情報から正しく予測することが重要である。その他の例えば蛋白結合や血流量の変化などの要因は、薬物相互作用の程度に大きくは影響しないことが多い。PBPKモデルにより特定の被験者集団のPKの変動を予測することは理論的には可能であるが、*in vitro*実験データの変動は個体間差に加えて試料採取法など多くの要因で生じており、そのまま*in vivo*への外挿が可能かは慎重に検討すべきである。留意事項(10)も参照のこと。

(13) 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品、生物起源由来医薬品）との相互作用の事例