

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
総括研究報告書

医薬品開発における薬物相互作用の検討方法に関する新ガイダンスの運用と普及に関する研究

研究代表者：大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者：鈴木洋史 東京大学医学部附属病院薬剤部
乾 賢一 京都薬科大学
渡邊裕司 浜松医科大学 臨床薬理学講座
久米俊行 田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部
樋坂章博 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 薬理動態学講座
伊藤清美 武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室
加藤将夫 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 分子薬物治療学研究室
小澤正吾 岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座
前田和哉 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室
三浦慎一 第一三共株式会社 渉外統括部・日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
永井尚美 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
佐藤正延 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 規格基準部
前川京子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

研究要旨：

医薬品が併用された場合、薬物相互作用により副作用の発現や、薬効の低下に至る場合がある。このような薬物相互作用に関する本邦の現行指針は、既に通知以来 10 年以上が経過し、新たな科学的知見が多く蓄積した現在、効率的な医薬品開発や、薬物相互作用を踏まえた臨床での医薬品の適正使用を推進する上で不十分となってきた。さらに欧米では相互作用研究の進展を踏まえた新たなガイドラインあるいはガイダンス案が相次いで発出され、日本の指針との記載内容に大きな齟齬を生じている。本研究は、前研究（厚生労働科学特別研究事業、「医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイダンス作成のための研究」）で作成した新規ガイドラインの素案をさらに検討し、留意事項を含め、ガイドラインの最終案を作成すること、及びその普及を行うこと等を目的とした。

本研究の経緯と成果の概要は以下の通りである。

- ・ガイドライン素案の再検討によりパブリックコメント用案を作成し、パブリックコメント募集を実施した。
- ・ガイドラインのパブリックコメント用案の英語版を作成し、米国 FDA、欧州 EMA 及び製薬協に送付した。
- ・約 850 件のパブリックコメントを検討し、必要な修正を行い、ガイドライン案本文（留意事項を含む）を最終化した。
- ・FDA や EMA 等の規制当局との協議に基づく、方針の相互理解と記載内容のすりあわせ、並びに国際学会・国内学会での発表や総説執筆によるガイドライン案の方針や内容の紹介を行い、理解の促進を計った。

ガイドラインの最終案の章立ては以下の通りである。

1. はじめに、2. 吸収における薬物相互作用、3. 組織移行及び体内分布における薬物相互作用、4. 薬物代謝における薬物相互作用、5. 排泄における薬物相互作用、6. トランスポーターを介した薬物相互作用に関する検討方法、7. 臨床薬物相互作用試験による評価、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、9. 関連する指針及びガイドライン、10. 留意事項、解析方法及び事例、11. 用語一覧、12. 引用文献。

研究協力者：

表にリストとして掲載した。

A. 研究目的：

医薬品が併用された場合、薬物動態学的な相互作用により血中等の濃度が上昇し副作用発現に至る場合や、逆にその濃度低下により薬効の低下に至る場合がある。また、薬力学的な相互作用により薬効や副作用に影響が現れることもある。このような薬物相互作用に関し、医薬品開発時の検討方針を定めた行政指針が、平成 13 年 6 月 4 日に、厚生労働省医薬局審査管理課長通知「薬物相互作用の検討方法について(医薬審発第 813 号)」として発出された。策定当時としては、最新の知見を取り入れた国際的にも先進的な指針であったが、既に 10 年以上が経過し、新たな科学的知見が多く蓄積したことにより、効率的な医薬品開発や薬物相互作用を踏まえた適正使用を推進する上で不十分となってきた。一方、米国食品医薬品庁 (FDA) では薬物相互作用に関する新しいガイダンス案を平成 18 年に発表しており、さらにその詳細な改正案を平成 24 年 2 月に発表した。また欧州医薬品庁 (EMA) でも平成 24 年 6 月に薬物相互作用に関する新ガイドラインを発表し、平成 25 年 1 月から適用が開始された。これらは、薬物動態を制御するトランスポーターに関する試験、薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる予測、定量的指標に基づく決定樹による必要な試験内容の判断、生物薬品と化学医薬品との相互作用など、最新の知見を反映した詳しいものとなっている。これらの状況に鑑み、本邦でも早急に新しい指針の策定のための検討を行う必要があると考えられた。また、米国の新しいガイダンス案では、相互作用を生ずる機構で薬物動態学的に関係する医薬品を適切に分類し、グループごとに注意喚起する方法論が取り入れられているが、より安全な薬物治療を患者に提供するための情報の示し方も検討する必要がある。

そこで、平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金 (厚生労働科学特別研究事業)「医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイダンス作成のための研究」にて、新規ガイダンスの素案を作成した。しかし記載内容や表現に関し、検討事項が残されていた。さらにパブリックコメント意見等に基づき、再検討する必要があった。

本研究は、当該ガイダンス素案を基に、産学官が協力して、ガイダンス素案の修正、文献や審査事例に基づく記載内容の検討、パブリックコメントの募集及びコメント意見に基づく案の最終化を行うと共に、その内容に関する普及を行うことを目的とした。

B. 研究方法：

本研究班の研究代表者・研究分担者・研究協力者をメンバーとする「薬物相互作用ガイドライン作成 幹事会」を組織した。さらに、ガイドラインの内容は大きく 3 つの分野に分類できるため、幹事会の下に産学官の研究分担者及び研究協力者で組織する以下の 3 つのワーキンググループを設置し、詳細な検討を行った (表)。

- 1) 代謝 決定樹 臨床試験ワーキンググループ (代謝 WG)
- 2) トランスポーター 決定樹 臨床試験ワーキンググループ (TP-WG)
- 3) モデリングとラベリングワーキンググループ (ML-WG)

なお、研究分担者および研究協力者は日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本薬剤学会、医薬品医療機器総合機構及び研究代表者により推薦を受けた者により構成した。また、国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部を事務局と設定した。

1) ガイドライン素案の見直し

幹事会やワーキンググループでの議論、並びに専門家や関係団体等の意見を基に、本文の章立て、項立て、記載内容に関する精査、用語の統一化や必須・推奨・参考という 3 段階への記載内容の分類化、引用文献の整備、等を行った。

また、薬物相互作用に関する米国 FDA のガイダンス案や欧州 EMA のガイドラインとの相違点を中心に、これらの担当官と電話会議、国際学会の場及び FDA において協議を行った。これによりガイドラインに関する日米欧 3 極間での方針の相互理解を計るとともに、一部の内容に関しては、記載内容のすり合わせを行った。

さらに、最近の承認品目を対象にした調査を行い、新しく記載したトランスポーター試験、マスバランス試験等の記載内容の妥当性に関する確認を行った。また、主にこれまでに収集した文献データ等を用いて、代謝及びトランスポーターに関する相互作用判定のための decision tree の内容 (基準値設定の妥当性) を検証した。また、小腸での基準に基づく評価の有用性を確認した。

添付文書における薬物相互作用に関する記載方法については、添付文書記載要領の変更を検討している厚生労働科学研究費補助金「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」班との継続的な協議を行った。

以上の検討に基づき、ガイドラインのパブリックコメント募集用案を作成した。

2) パブリックコメントの募集とその意見を考慮した修正

平成 25 年 12 月 17 日より平成 26 年 2 月 17 日まで、パブリックコメントを募集した。合計で約 850 件のコメントを頂いた。またその内容に基づき、コメントの集約化及びこれに対する対応方針分類（ガイドライン本文の修正、Q&A 対応、パブリックコメントへの回答の、主として 3 種）を行った。さらに、ガイドライン本文の修正を行い、最終案化した。また、パブリックコメントへの回答案や Q&A 案の作成を開始した。

3) 学会発表や英語版作成を通じたガイドライン案方針の理解促進

国際学会及び国内学会発表を通じて、ガイドライン案の目的及び方針理解の促進と意見聴取を行った。さらに総説等の執筆を通じて、改定方針や内容の紹介を行った。

またガイドラインのパブリックコメント案につき、英語版を作成し、FDA や EMA に送付して意見を頂くと共に、関連団体に送付し、諸外国行政機関及び企業からのパブリックコメント聴取の便を計った。

以上により、ガイドライン案内容の充実と適正化並びに普及に努めた。

(倫理面での配慮)

本研究は、本邦を含む各国の関連ガイダンス及び文献等の公開資料のみを対象に検討した研究であり、個人情報、ヒト臨床試料、動物等は対象でないため、該当しない。

C. **研究結果：**

幹事会は合計 8 回、ワーキンググループはメールでのやりとりを基本に、必要に応じて各 2 回程度、会議を開催した。幹事会の議事概要及びガイドラインの最終案を参考資料として添付した。

幹事会やワーキンググループでの議論に加え、専門家や関連団体、及びパブリックコメント意見に基づき、以下の修正を行い、ガイドラインを最終案化した。なお本内容は、あくまでも案であり、今後、ガイドラインの発出に向けて、一部変更される可能性がある。

1) ガイドライン素案の見直し

1-a) 本指針の名称

本指針は「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」とすることで合意した。

1-b) 代謝酵素関係記載の見直し

主にこれまでに収集した文献データ等を用いて、代謝及びトランスポーターに関する相互作用判定のための decision tree の内容を検討し、基準値設定の妥当性を確認した。また、被験薬が相互作用を受ける可能性の検討において、誘導薬との臨床薬物相互作用試験は、強い阻害薬との臨床薬物相互作用試験の結果から、シミュレーションなどにより臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクがあると判断された場合に、原則として強い誘導薬を用いて試験を行うこととした。また被験薬の代謝阻害薬及び誘導薬としての評価においては、静的薬物速度論モデルと生理学的薬物速度論モデルによる予測の精度が十分でないと考えられる場合には、直接、臨床薬物相互作用試験による評価に進んでも良いこととした。

肝細胞を用いた $C_{max, total}$ 基準の評価で偽陰性が避けられることから、小腸における酵素誘導試験に関する記載は削除した。

さらに生物薬品と化学医薬品との相互作用に関して、被験薬がサイトカイン及びサイトカイン修飾因子の場合、*in vitro* 試験から *in vivo* への外挿性については確立されていないことから、*in vitro* 試験の記載は削除した。

1-c) トランスポーター関係記載の見直し

In vitro 試験による評価に関し、既知の阻害薬により阻害される程度及び阻害薬濃度に関する具体的な記載は、代謝部分との整合性等の理由から削除することとした。

また P-gp に関する臨床薬物相互作用試験の基質に関しては、特に推奨せず、柔軟に対応することとした。さらに P-gp 等の排出トランスポーターにおいて、細胞系を用いた試験の場合には、培地中濃度を基準とした見かけの IC_{50} 値により評価することとした。

トランスポーターの典型基質（薬）、典型阻害薬、及びこれまでの臨床薬物相互作用報告例に関する表の形式を、代謝酵素の表と統一した。またトランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた基質薬の例に関する表は、ヒトにおける直接的なデータが存在する例に限定した（但し、MATE に関しては、動物実験の結果も示した）。

1-d) モデリング及び添付文書記載に関する見直し

最終案では、生理学的薬物速度論モデルの有用性に加え、被験薬の薬物動態情報が得られる臨床試験前において当該モデルを用いることの限界についても記載した。

また素案では、「併用禁忌」と「併用注意」の両者に関し、主要な 5 種のシトクロム P450 分子種の阻害あるいは誘導作用を有する薬剤の添付文書記載においては、その強度分類の記載のみで良いとしていた。しかしながら、情報の臨床的重要性を考慮し、「併用禁忌」の場合は、相互作用薬と被相互作用薬の全ての薬剤名を記載すること、また「併用注意」に関しては、臨床で問題となりやすい CYP3A のみ、強度分類とともに代表的な 3 剤程度の例を記載し、それ以外の P450 分子種については、併用に注意が必要な相互作用薬と被相互作用薬の組み合わせとともに、必要に応じて強度分類を記載することとした。CYP 以外の代謝酵素及びトランスポーターについては、併用薬剤名を明記して注意喚起を行う。

また添付文書中の相互作用に関する記載では、そのデータが *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、を明確に区別して記載することとした。

1-e) 章立てと項立ての変更

理解しやすくするため、トランスポーターを介した相互作用の一般的記述とその検討方法を別の章立てとした。また必須事項、推奨事項、参考事項の明確な分類化のため、主として参考事項は、「留意事項、解析方法及び事例」として独立の章とした。

またモデル解析に関して、阻害、誘導の項に分かれていた記載をまとめて項立てし、簡潔に記載した。

1-f) 基質薬、阻害薬、誘導薬に関する表の記載内容の精査

シトクロム P450 を介した薬物相互作用に関し、相互作用を受けやすい基質薬、及び相互作用を与える阻害薬・誘導薬について、個別にデータベース等に基づく精査を行うと共に、本邦での承認の有無や FDA のガイダンス案における掲載の有無を調査した。相互作用を受けやすい基質薬については、議論により中等度と強く受けるという 2 段階分類とした。また強い、中等度、弱いと 3 段階に分類した阻害薬と誘導薬について、特に臨床で問題となりやすい CYP3A では、エビデンスレベルも勘案し、相互作用を受けやすい基質薬の AUC が 10 倍以上上昇する強い阻害薬を分類表記することとした。

その他、図表はまとめて章末に掲載することとした。また、可能な限り、「曝露」等のあいまいな用語は用いずに AUC 等の客観的な指標を

用いるとともに、用語の統一化を行った。また、科学的な根拠を示すための引用文献の整備、等を図った。

2) 学会発表や英語版作成を通じたガイドライン案方針の理解促進

国際薬物動態学会、韓国応用薬理学会等の国際学会での発表を始め、日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本薬理学会、理研シンポジウム等の国内学会発表を通じて、素案の段階からガイドライン案の目的及び内容理解の促進と意見聴取を行った。さらに GCP ハンドブック等の執筆を通じて、改訂方針や内容を紹介した。

また、ガイドラインのパブリックコメント案につき、英語版を作成し、FDA や EMA に送付して意見を頂くと共に、関連団体に送付し、諸外国行政機関及び企業からのパブリックコメント聴取の便を計った。

以上により、ガイドライン案内容の充実と適正化並びに普及に努めた。

D. 考察：

産学官の専門家から成るグループ（幹事会、及び代謝、トランスポーター、モデリングとラベリングの 3 つのワーキンググループ）を中心に、専門家、関連団体、及びパブリックコメントで寄せられた意見を検討し、ガイドラインを最終案化した。国際的なハーモナイゼーションに配慮した本案の発出により、医薬品開発の早期段階から薬物相互作用の的確な予測に基づく開発が可能となる。また安全性・有効性評価法の一部として、日本発の医薬品開発を目指す日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日、閣議決定）の一助となると期待される。

薬物相互作用を生ずる可能性のある医薬品の組み合わせは非常に多く、これまでの個別毎の解析や注意喚起では、漏れを生じる可能性が指摘されていた。ガイドライン案では、特に問題となる主要なシトクロム P450 分子種を介して相互作用を起こす薬物について、相互作用を誘発（代謝阻害又は代謝促進）あるいはそれらにより影響を受ける強さ（血中 AUC の増減の程度）を薬物動態学的に整理・分類し、分類グループごとに注意喚起する方法論が取り入れられている。このような概念が導入され、添付文書に適切に反映されることにより、薬物相互作用を示す情報が的確かつ効果的に臨床現場に提供・周知されると期待され、より安全な薬物併用治療を患者に提供することが可能となり、結果として、医薬品の適正使用の推進につながると期待される。

さらに、ガイドラインの留意事項、解析方法及び事例を本文に記載すると共に、今後、作成を予定している Q&A 等を通じて、ガイドラインの効果的運用が円滑にはかれると期待される。平成 26 年度も、Q&A 案の作成、パブリックコメント回答案の作成、欧米のガイダンス等との相違を整理すると共に、学会発表や解説記事の執筆等を通じて、本ガイドラインの目的及び方針に関する理解の促進と普及を図っていく予定である。これらに関して、平成 26 年度は、厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等規制調和・評価研究事業「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究（研究代表者：西川秋佳）」の一部として、更に検討を行う予定である。

E. 結論

産学官の専門家から成る検討会議（幹事会及び 3 つのワーキンググループ）により、昨年度作成した新規ガイドラインの素案をさらに検討し、1) ガイドラインのパブリックコメント用案の作成とパブリックコメント募集の実施、2) ガイドラインのパブリックコメント用案の英語版作成、3) パブリックコメントに基づくガイドライン案本文（留意事項を含む）の最終化、4) 米国 FDA や欧州 EMA 等の規制当局との協議に基づく、方針の相互理解と記載内容の一部すりあわせ、5) 国際学会・国内学会でのガイドラインの方針や内容の紹介による理解促進、を行い、本研究の目的である、ガイドラインの最終案化、留意事項の検討、及びその普及という目的を達成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表：

1. 論文発表

（総説）

- 1) 大野泰雄、薬物相互作用ガイドライン改訂の背景と検討方針、ファルマシア、in press.
- 2) 永井尚美、薬物相互作用に関する指針の改定について、ファルマシア、in press.

（単行本）

- 1) Maeda K, Sugiyama Y.: Prediction of Hepatic Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction from In vitro Data. In: "Transporters in Drug Development" (ed. by Sugiyama Y and Steffansen B), Springer, New York, pp.

121-153 (2013)

- 2) 伊藤清美、大野泰雄、久米俊行、斎藤嘉朗、鈴木洋史、永井尚美、樋坂章博、前田和哉「薬物相互作用ガイドラインの作成」、GCP ハンドブック、渡邊裕司編、じほう(東京), pp.28-41 (2014)

2. 学会発表

- 1) Ito K, Sugiyama Y.: Prediction of simultaneous inhibition of transporters and enzymes: Interaction between repaglinide and gemfibrozil/itraconazole. 16th International Conference on Drug-Drug Interactions (2013.6, Seattle, USA).
- 2) Maeda K, Sugiyama Y.: Prediction of Transporter-mediated DDIs Involving Hepatic Transporters: The 16th International Conference on Drug-Drug Interactions (DDI-2013) (2013.6. Seattle, USA).
- 3) Ohno Y. Kicking around Draft Guidance of Drug-drug Interaction guidance (introduction). RIKEN The First International Conference of Sugiyama Laboratory. Drug discovery, development and optimization of ADME properties. (2013.9. Tokyo).
- 4) Ito K.: Evaluation of drug interactions involving drug metabolism. RIKEN The First International Conference of Sugiyama Laboratory. Drug discovery, development and optimization of ADME properties. (2013.9. Tokyo).
- 5) Maeda K.: Basic Concepts and Key Points of the Evaluation of Transporter-mediated Drug Interactions: RIKEN The 1st International Conference of Sugiyama Laboratory: Drug Discovery, Development and Optimization of ADME properties (2013.9. 東京).
- 6) Sato M, Ishiguro A, Iwata D, Kishi T, Sato R, Hirano M, Hoshino M, Nagai N.: Drug interaction studies during drug development: Current status and regulatory perspective in Japan. 10th International ISSX Meeting (2013.10. Toronto, Canada).
- 7) Nagai M, Hisaka A, Suzuki H, Kume T, Maeda K, Ito K, Inui K, Kato Y, Ozawa S, Watanabe H, Miura S, Kishi T, Sato M, Ishiguro A, Mitsuoka T, Maekawa K, Saito Y, Ohno Y.: New Japanese draft guidance on drug interaction

- studies and labeling recommendations. 10th International ISSX Meeting (2013.10. Toronto, Canada).
- 8) Ohno Y. Japanese regulation on pharmacokinetic studies of pharmaceuticals and draft guideline on drug interaction. The Korean Society of Applied Pharmacology, "Drug Development and Drug Metabolic Network" (2013.10, Seoul, Korea).
 - 9) Hisaka A. Expectations for Japanese New Guideline of Drug Interaction: Roles of Modeling and Impact on Labelling (シンポジウム). 第 28 回日本薬物動態学会年会 (2013.10、東京).
 - 10) Kudo T, Shitara Y, Sugiyama Y, Ito K. : Analysis of the glibenclamide concentration increase by clarithromycin using a physiologically based pharmacokinetic model: 日本薬物動態学会第 28 回年会(2013.10 , 東京).
 - 11) Maeda K. : Key Points for the Evaluation of Transporter-mediated Drug-drug Interactions (TP-DDIs) in a Novel Japanese DDI Draft Guidance : 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013.10. 東京).
 - 12) Sato M.: Transporter mediated drug interactions: Points to consider in the revised draft document of "Methods of drug interaction studies". 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013.10. 東京).
 - 13) Nagai N.: PBPK and Model-based Drug Development (MBDD) : Current Status and Regulatory Perspectives in Japan. 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013.10. 東京)
 - 14) Kume T. : Metabolism-based Drug-drug Interactions -Scientific and Regulatory Aspects- : 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013.10. 東京).
 - 15) Ohno Y. Guidance for process of evaluation of the results of nonclinical studies before the approval of early phase clinical trials. International Workshop of Nonclinical Safety Studies for Human Clinical Trials (2013.11. Seoul, Korea).
 - 16) 伊藤清美 : 薬物相互作用のリスクを予測する : 第 2 回日本くすりと糖尿病学会学術集会 (2013.11 , 東京).
 - 17) 前田和哉 : 薬物とトランスポーターの相互作用による薬効・副作用発現の変動とその予測に向けて. 第 35 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2013.11. 東京).
 - 18) 樋坂章博. モデリング&シミュレーション : 薬物相互作用ガイドラインの中での役割(シンポジウム). 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013.12. 東京).
 - 19) 伊藤清美 : M&S の基礎と解析事例 : 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013.12, 東京).
 - 20) 前田和哉 : 日本版新薬物間相互作用ドラフトガイダンスの策定 米欧との比較. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013.12. 東京).
 - 21) 永井尚美 : 医薬品開発におけるモデリング&シミュレーションの意義 薬物相互作用の指針改訂での議論を踏まえて一審査の立場から. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013.12. 東京).
 - 22) 樋坂章博. レギュラトリーサイエンスにおけるモデリング&シミュレーションの役割(シンポジウム). 第 87 回日本薬理学会年会 (2014.3, 仙台).
 - 23) Ohno Y. Revision of Japanese guidance on drug interaction studies and its basic principle. 5th Assia Pacific ISSX meeting (2014.5. Tianjin, China).
- H. 知的財産権の出願・登録状況 :**
- 1 . 特許出願
なし
 - 2 . 実用新案登録
なし
 - 3 . その他
なし

表 幹事会および各ワーキンググループのメンバー

幹事会

名前	所属機関	備考
大野泰雄（座長）	国立医薬品食品衛生研究所	研究代表者
鈴木洋史	東京大学医学部附属病院 薬剤部	研究分担者
久米俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部	研究分担者
樋坂章博	東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 薬理動態学講座	研究分担者
渡邊裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座	研究分担者
乾賢一	京都薬科大学	研究分担者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究分担者
加藤将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 分子薬物治療学研究室	研究分担者
小澤正吾	岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座	研究分担者
前田和哉	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室	研究分担者
三浦慎一	第一三共株式会社 渉外統括部 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	研究分担者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構	研究分担者
岸達生	医薬品医療機器総合機構 安全第二部	研究協力者
佐藤玲子	医薬品医療機器総合機構 安全第二部	研究協力者
石黒昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部	研究協力者
佐藤正延	医薬品医療機器総合機構 規格基準部	研究分担者
光岡俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課	担当課
坂西義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課	担当課
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部（事務局兼任）	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部（事務局兼任）	研究分担者
齊藤公亮	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部（事務局担当）	研究協力者

代謝 WG

名前	所属機関	備考
三浦慎一 (WG 長)	第一三共株式会社 渉外統括部 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	研究分担者
久米俊行 (WG 長代理)	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部	研究分担者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究分担者
松本直樹	聖マリアンナ医科大学 薬理学教室	研究協力者
岩坪隆史	アステラス製薬株式会社 代謝研究所	研究協力者
石田有紀	ブリストル・マイヤーズ株式会社 クリニカルリサーチ統括部	研究協力者
星野心広	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部	研究協力者
石黒昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部	研究協力者
森和美	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所第一部 (オブザーバー)	研究協力者
池永有香	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所第二部 (オブザーバー)	研究協力者
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者

トランスポーター (TP)-WG

名前	所属機関	備考
鈴木洋史 (WG 長)	東京大学医学部 附属病院	研究分担者
佐藤正延 (WG 長代理)	医薬品医療機器総合機構 規格基準部	研究分担者
前田和哉	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室	研究分担者
泉高司	第一三共株式会社 薬物動態研究所	研究協力者
蓮沼智子	東邦大学大森病院 膠原病・リウマチ科	研究協力者
神野敬將	旭化成ファーマ株式会社 安全性・動態研究部	研究協力者
阿知良周	ヤンセンファーマ株式会社 クリニカルファーマコロジー部	研究協力者
岩田大祐	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部	研究協力者
奥平典子	第一三共株式会社 薬物動態研究所	研究協力者
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者

モデリングとラベリング (ML-WG)

名前	所属機関	備考
樋坂章博 (WG 長)	東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 薬理動態学講座	研究分担者
永井尚美 (WG 長代理)	医薬品医療機器総合機構	研究分担者
千葉康司	横浜薬科大学薬学部 臨床薬学科 臨床薬理学研究室	研究協力者
森豊隆志	東京大学臨床研究支援センター	研究協力者
倉橋良一	日本たばこ産業株式会社 薬物動態研究所	研究協力者
金盛烈	大塚製薬 新薬開発本部 開発部 臨床薬理室	研究協力者
平野舞	医薬品医療機器総合機構 安全第二部	研究協力者
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究協力者

II. 參考資料

1) 幹事会 議事録

平成 25 年度第 1 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要（確定版）

日時： 平成 25 年 4 月 30 日（月）13:00-16:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 2 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 名誉所長
乾 賢一 京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
岸 達生 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
久米 俊行 田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部長
斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長（事務局兼任）
佐藤 正延 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 審査専門員
鈴木 洋史 東京大学医学部 附属病院 教授・薬剤部長、日本薬物動態学会・会長
永井 尚美 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（薬物動態）
樋坂 章博 東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授
三浦 慎一 第一三共株式会社 渉外統括部 主査
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 副部会長
光岡 俊成 厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官
渡邊 裕司 浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授、日本臨床薬理学会・前会長

（一次案最終化 WG 委員）

石田 有紀 ブリストル・マイヤーズ株式会社 クリニカルリサーチ統括部
伊藤 清美 武蔵野大学薬学部 教授
平野 舞 医薬品医療機器総合機構 安全第二部
前田 和哉 東京大学大学院薬学系研究科 講師

（事務局）

前川 京子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

欠席者：

坂西 義史 厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官

開会挨拶

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があり、下記の事項についてご報告、及びご協力をお願いがあった。
 - 本研究班の24年度の総括報告書の締め切りが5月末であり、本研究に関連する研究発表等の業績があれば、連絡をいただきたいこと。

1. 乾先生ご挨拶

- ✓ 今年度より本研究班に参加する京都薬科大学の乾 先生より、ご挨拶があった。

2. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より、配布資料の確認があった。

3. FDA 臨床薬理訪問（4/22/13）の報告

- ✓ FDA 臨床薬理部門訪問（4/22/13）の経緯について以下説明があった。
 - 昨年8月にFDAのドラフトガイダンスが発出された際にFDAを訪問し、相互作用研究の臨床への応用の観点から議論を交わしたこと。
 - 本研究班が立ちあがって以降は、2月にFDAで議論を交わしたこと。
 - 4月22日にFDAを訪問し、本研究班の進捗状況（方向性）を確認したこと。
 - 今後、FDA・EMAとの調整が必要な場合は、本研究班からauthorizedされた委員を窓口とし、電話会議等を行っていくことが好ましいこと。
- ✓ 4月22日のFDA訪問について、下記の点につき、報告があった。
 - FDAドラフトガイダンスは、IQC(31社の共同)等より、まだ多くのコメントを受けていること。
 - FDAは、これらのコメントをうけて、practicalな検討を行い、論文を作成中であること。
 - FDAから、ガイダンスの調整のために、今後はEMAを含めた電話会議について提案があったこと。
 - FDAの方向性が定まらないと日本のパブコメを有意義に集めるのが難しいとの印象をうけたこと。

4. 一次案最終化 WG 設置の背景と作業内容の報告

- ✓ 本ガイダンス改訂にあたり、WG横断的なコメントに対応するため、4月15日に一次案最終化WGを開催し、WG合同で少人数で議論した旨が報告された。

5-1. 同WGでの了承事項

- ✓ 一次案最終化WGにおいて了承された、下記の事項につき、本幹事会で審議し、了承された。
 - Basicモデル、Mechanistic 静的モデル、及びPBPKモデルは、それぞれカットオフ基準、MSPKモデル、及びPBPKモデルと記載すること。
 - 基本的には、非結合濃度を尊重するが、cut off値を考える時は、total（非結合形＋結合形）濃度を考慮する。

5-2. 同WGでの継続検討事項

- ✓ 一次案最終化 WG において、継続検討事項となった下記の3つの事項につき、議論し、下記の通り確認された。
 - *In vivo* 相互作用試験の結果に基づき、2回目の臨床試験を実施する判断基準（20130502 - 改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P16, P25, P42）に関して、数値基準として提案された“50%以上全身曝露量が変化し”もしくは“有意に全身曝露量が増加し”の文言は、除くことが了承された。数値基準は、個々の事例により異なると予想され、数値の根拠を示すことが難しいこと、“有意”という文言が“統計的有意”と誤判断される可能性があること等が議論された。数値基準は目安として、Q&Aに記載するのが適応であるというコメントがなされた。
 - 4. 薬物代謝における薬物相互作用(20130502 - 改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P11)で、“本項においては、主としてCYPの関与する薬物相互作用の可能性の検討について述べる”とし、UGTは対象から除くことで了承された。6.7.2 非CYPの阻害薬を用いた相互作用試験の項(0130502 - 改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P39)は残すことで了承された。UGTの臨床試験の実施について、臨床で使用可能な阻害剤がないことから、*in vitro* 試験で相互作用が示唆された場合は、情報提供にとどめるのがよいとのコメントがなされた。
 - 4.2.1.3 被験薬が代謝酵素を阻害する可能性の検討(0130502 - 改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P17)及び阻害のDecision treeにおいて、cut off 基準としてC_{max}を使うのが適切かどうかは、(初回通過効果の強い薬物では門脈の濃度がC_{max}より高いことが多々あるため)継続審議となった。阻害及び誘導のDecision treeにおいて、mechanistic static model と dynamic model を並列で並べるかは、継続審議となった。

5-3. 一次案最終化 WG 後の各コメント

- ✓ 一次案最終化 WG 後にいただいた各コメントにつき、議論し、下記の通り確認された。
 - 全体を通して、“曝露量”という表現は誤解を招きやすく、AUC(24hか かも含めて)、C_{max}等の用語に統一することとなった。
 - “臨床試験”を想定する“*in vivo* 試験”は“ヒト試験”もしくは“臨床試験”に統一することとした。
 - 全体を通しての用語の統一は、PMDAの先生方をお願いすることになった。
 - 3.1 血漿蛋白結合(0130502 - 改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P9)蛋白結合において血漿・血清の区別をしなくてよいことを記載しておいたほうがよいとのコメントが出された。
 - 5.2. 胆汁中排泄における薬物相互作用(0130502 - 改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P30)において、“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。(旧指針由来の文章)”は、事例があるかどうかを確認することになった。
 - 「薬物相互作用がある」とした場合の定義について(0130502 - 改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P36)「臨床的に意味のある薬物相互作用がある」とするか、「臨床的に意味はなくても、検出される薬物度相互作用がある」とするか、全体を通して見直すことになった(大野座長)。

6. 今後の作業に関する主担当、時期等の決定

- ✓ 用語の統一、用語集の作成は、~5月中となった。
- ✓ 事例紹介・およびそのための引用文献(各WG)は6月末までに行うことになった。なお、記載基準として、新規の内容など根拠を示した方がよい場合、具体的な事例が記載されて

いる場合、等で行う。添付のガイダンス一次案の該当箇所に、当該形式で（黒字、黄色のマーカー）追記頂き、各 WG 長および WG 長代理の先生で調整いただく。引用文献のスタイルは下記の通りとする。

- Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y.: Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. Pharmacol Rev. 1998;50:387-412.
- Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H.: Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. Pharmacol Ther. 2010;125:230-48.

- ✓ *in vitro* 試験のための基質薬、阻害薬、誘導薬（表 4.1～表 4.4。表 4.1 のイトラコナゾール、ケトコナゾールが CYP3A4 選択的となる濃度設定も）（代謝 WG）に関する引用文献について、どの程度詳細に記載（実験条件や Ki 値の具体的の数値の記載）された論文を引用するかを検討することになった。代謝 WG による表の完成は、6 月末とすることになった。
- ✓ *in vivo* 試験のための基質薬、阻害薬等の表の改訂（Table 3～5。ML-WG と代謝 WG の選抜メンバーで）は 7 月末とすることになった。
- ✓ 継続審議分は 6 月末とする。
- ✓ ガイダンス案の表題は、大野座長を中心に検討する。

7. 「ガイダンス 7 章 添付文書の反映についての基本となる考え方」の修正・記載例の作成方針

- ✓ ガイダンス本文の記載方針について、記載例（新医薬品 X）を挙げて説明があった。
- ✓ 最新エビデンスに基づく阻害剤、誘導剤、基質のリストを公開していく方向性が示された。
- ✓ 添付文書の反映に関しては、5 月末までに PMDA 内部での意見を集約していくことが報告された。

8. その他

- ✓ ガイダンス文章の言い回しの改訂は、事務局と PMDA で行うことが確認された。
- ✓ 今後の FDA や EMA との電話会議（6 月初旬に実施予定、1 回目はトランスポーター、2 回目は PBPK, Metabolite, CYP について協議）の責任者は、大野座長が指名することになった。

今後の会議日程

幹事会

6 月 3 日（月）	13:00-16:00	PMDA	6F 会議室 3
7 月 11 日（木）	13:00-16:00	PMDA	6F 会議室 15
7 月 31 日（水）	12:00-15:00	PMDA	6F 同会議室 1

代謝 WG

6 月 25 日（火）13:00～15:00 PMDA 会議室 01

トランスポーターWG

未定

Modeling & Labeling (ML)WG
未定

平成 25 年度第 2 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要（確定版）

日時： 平成 25 年 6 月 3 日（月）13:00-15:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 7 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所 名誉所長
小澤 正吾	岩手医科大学薬学部 教授
加藤 将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部長
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長（事務局兼任）
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 審査専門員
鈴木 洋史	東京大学医学部附属病院 教授・薬剤部長、日本薬物動態学会・会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（薬物動態）
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長（事務局兼任）
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科 講師
三浦 慎一	第一三共株式会社 渉外統括部 主査 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 副部会長
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官

欠席者：

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 審査専門員
乾 賢一	京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部 教授
岸 達生	医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
渡邊 裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授、日本臨床薬理学会・前会長

1. 開会挨拶と新幹事会メンバーの紹介（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があり、昨年度の本研究班の成果として薬物相互作用ガイドス第一次案が完成したことに、委員の先生方のご尽力に対するお礼があった。また、下記の事項についてご報告があった。
 - 今年度から、新しく、金沢大学 加藤 将夫先生、及び岩手医科大学 小澤 正吾先生が本研究班の幹事会メンバーに参加すること。
 - トランスポーターWGの委員である東京大学 前田 和哉先生、及び代謝WGの委員である武蔵野大学 伊藤 清美先生及びPMDAの石黒昭博先生が、今年度から幹事会メンバーに参加すること。

2. 小澤委員、加藤委員 挨拶（各委員）

- ✓ 加藤 将夫委員より挨拶があった。
- ✓ 小澤 正吾委員より挨拶があった。

3. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より配布資料の確認があった。
- ✓ 今年度、旅費をお受け取りできる委員には、後日、改めて申請のための書類をお送りすることが連絡された。

4. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より、前回幹事会（4月30日）以降の本研究班の進捗状況として下記の事項が報告された。
 - 5月5日（日）に、厚生労働科学特別研究（H24年度大野班）総括報告書を幹事会・WG全委員に送付し、ご校閲を依頼したこと。
 - 5月7日（火）に、薬物相互作用ガイドス第一次案を杉山先生、千葉先生に送付し、ご意見を依頼したこと。同時にPMDA内部での検討を開始したこと。
 - 5月15日（水）に、第4回代謝WGを開催したこと。
 - 5月29日（水）に、厚生労働科学特別研究（H24年度大野班）報告書製本し、厚労省に送付したこと。
 - 5月30日（木）に、平成25年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）研究課題名：医薬品開発における薬物相互作用の検討方法に関する新ガイドスの運用と普及に関する研究（研究代表者：大野泰雄）の交付申請書を厚労省に送付したこと。
 - 交付申請書の最終版は、事務局より、後日、各委員にメールで配布すること。

5. 第4回代謝WGの報告

- ✓ 5月15日に開催された第4回代謝WG会合について、下記の事項が報告された。
 - 製薬協で、PMDAの公開データ（2006年以降）をもとに、Basic model、Mechanistic statistic modelの妥当性を検討していること。本検討では、EMAの基準に比して、FDAの基準がFalse negativeを避けるために適しているという結果を得ており、薬物動態談話会セミナー（8月23日、東レ研修センター、三島）で、製薬協の成果として発表する予定であること。
 - 当該製薬協の委員に、7月11日（木）の幹事会に出席していただき、上記の検討内容とその結果を幹事会委員に紹介していただきたいとの要望があった。
 - 6月25日に次回の代謝WG会議を予定しており、その時点までに各担当者が引用文献、

事例紹介の追加を行う。

- 表 4-1, 4-2, 4-4 の内容再確認と引用文献の追加を行う。
- 表 6-2, 6-3, 6-4 の内容再確認と引用文献の追加は、ML-WG メンバーとともに 7 月末を目途に行う。
- 平成 24 年度厚労科研・特別研究の総括報告書に薬物相互作用ガイダンス第一次案が記載されることを、製薬協側に報告した。製薬協側としては、将来実施されるパブコム募集に最大限協力予定である。なお、当該総括報告書は公開されていることから、報告書はコピーして配布しても問題ないとの見解がなされた。
- PMDA 内でも、最近 2 年程度の承認品目（新有効成分含有医薬品）の資料を横断的に調査する等して、本研究班で議論された点について、実際的な裏付けに関する検討を行う予定であることが紹介された。

6. PMDA での検討内容について

- ✓ ガイダンス第一次案の PMDA の内部調整結果につき、下記のコメント・要望が出されたことが報告された。
 - 開発・審査の実態との乖離や実施可能性の面で懸念される事項があること。
 - 行政指針として、試験や解析報告書の品質要件の観点にたった内容の整理が必要であること、特に、decision tree において臨床薬物相互作用試験を行うか否かを左右する *in vitro* 試験は非 GLP 試験であること、マスバランス試験やカクテル基質試験は海外のデータが多く、申請データパッケージでは参考資料としての位置づけである点から、試験の意味の大きさを考えると懸念があること。（すべてのデータが信頼性評価基準を満たしていることは理解している。）
 - モデル解析の報告書の位置づけが明確ではないこと。
 - 添付文書における注意喚起のあり方が不透明であること。特に、阻害薬に関して、相互作用をおこす相手薬が特定できず、クラス分類だけの記載は（特に併用禁忌に関して）不安がある。
 - 阻害の強度をもとに分類する代謝酵素の範囲が明確でないこと。強度分類は CYP3A4 だけか、それとも他の CYP 等も同じ分類を適用するか、またその範囲はなどの議論を行ってほしい。
 - 他の指針との記述、スタイルの整合性をとってほしい。
 - 試験の実施に関する記載（ex. 試験の時期等）が、特定の項目だけ記述されている場合と、基本原則にまとめて記述がある場合があり、一貫性がないので、統一してほしい。添付文書への記載方法についても、7 章にまとめて記載してほしい。
 - 用語確認を行ったところ、治療用蛋白質は生物薬品もしくはタンパク製剤に統一してほしい。
 - 海外でのみ市販されている医薬品が、表に、区別なく記載されている点を改訂してほしい。
- ✓ 上記の懸念事項を踏まえ、今後の作業の提案として、次回の幹事会（7 月 11 日）までに、国内のみの承認品目の臨床相互作用検討の内容、マスバランス試験、最近の治験相談事例、トランスポーターや CYP 以外の酵素の *in vitro* 検討、カクテル基質試験等について PMDA 内で新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity）の申請資料の実態を調査すること。その上で、一次案の記載内容について、必須として求めること、推奨すること、事例や試験方法の紹介という要求度に応じた 3 分類を行い、これらをガイダンス本文、appendix、Q&A に整理し、指針としてのスタイルを整備するという方針が提案され、議論の結果、了承された。

- ✓ 必須として求めること、推奨すること、事例や試験方法の紹介という要求度に応じた3分類を行うことは賛成であること、また appendix と Q&A をうまく利用し、本文はストーリーがはっきり見える体裁がよいのではないかとの意見が出された。
- ✓ decision tree は本ガイダンス案の重要点であるため、本文に記してはどうかとの意見が出された。
- ✓ 用語の確認について、下記の事項が了承された。
 - “相互作用を与える薬物・相互作用を受ける薬物” にすべて統一するか、もしくはこれらを定義した後“相互作用薬・被相互作用薬”という言葉を用いるかは、基本的に前者を用いるが、後者の方法も実際の作業の中において検討することになった。
 - “*in vivo* 試験” は、“臨床薬物相互作用試験” に統一する。動物実験を意図する箇所があれば、“動物を用いた *in vivo* 試験” とする。
 - Decision に関わる箇所には、“曝露量” という用語は使わず、“AUC” と “Cmax” 等、decision に使うパラメーターを具体的に記載する。
 - “モデリング” は“モデル解析” に、“機序・機構” は、“メカニズム” にする。
 - “指標薬” という用語を使いつつ、文脈で違和感がある箇所は適宜変更する。
- ✓ モデル解析の報告書の位置づけは、Q&A に記載してはどうかという意見がだされた。

7. FDA と EMA との電話会議について

- ✓ 電話会議の場所は、PMDA の空き状況を確認し連絡することになった。その後の検討で、7日（金）に関しては、東大で行うこととなった。
 - 6月7日（金） 20時-22時 トピックス：トランスポーター
 - 6月13日（木） 20時-22時 トピックス：PBPK, CYP, Metabolite DDI

8. 各検討事項の進捗状況について

- ✓ 表 5-3 (旧 Table X3) の進捗状況の報告があり、一週間程度で仕上がる予定であることが報告された。日本で承認されていない医薬品は、*注釈を入れることで合意した。
- ✓ 表 4-1, 4-2, 4-4 (代謝 WG) の進捗が報告された。(前述の第4回代謝 WG の報告を参照)
- ✓ 引用文献は、日本人が著者の論文を優先する方がよいとのコメントが出された。一次案に記載した文献情報のリストは、事務局で作成し、送付することとなった。

9. その他

- ✓ じほう社刊の GCP ガイドブックの作製にあたり、パブコメの段階の薬物相互作用ガイダンスについて記載してほしい、という依頼を受けていることが報告された。FDA、EMA のガイダンスの特徴を記載し、日本のガイダンス案に関する科学的な部分を中心に執筆することでも了承された。
- ✓ 厚生労働科学特別研究 (H24 年度大野班) 報告書は製本が終わり次第、各 WG の先生にも送付することが報告された。

10. 今後の予定・進捗状況

- ✓ 千葉先生、杉山先生からのコメントは、事務局で取りまとめ各委員に送付し、コメントの内容に応じて幹事会で検討すべき項目はメールベースで議論を行う。
- ✓ 7月5日（金）までに： 引用文献（各 WG）、PMDA 内部での再検討、表 4-1, 4-2, 4-4 の検討（代謝 WG）
- ✓ 7月30日（金）までに： 表 6-2, 6-3, 6-4 の検討（ML-WG+代謝 WG）、表題（大野座長、他）

今後の会議日程

幹事会

7月11日(木) 13:00-16:00 PMDA 6F 会議室 15

7月31日(水) 12:00-15:00 PMDA 6F 会議室 1

代謝WG

6月25日(火) 13:00-15:00 PMDA 6階 会議室 1

トランスポーターWG

未定

Modeling & Labeling (ML)WG

未定

平成 25 年度第 3 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要（確定版）

日時： 平成 25 年 7 月 11 日（木）13:00-16:30

場所： 医薬品医療機器総合機構 14 階 第 25 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第五部	主任専門員
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部	教授	
乾 賢一	京都薬科大学	学長、日本薬物動態学会・前会長	
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所	名誉所長	
加藤 将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科	教授	
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社	薬物動態研究所 第一部長	
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部 部長（事務局兼任）	
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第二部	審査専門員
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院	教授・薬剤部長、日本薬物動態学会・会長	
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構	スペシャリスト（薬物動態）	
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院	22 世紀医療センター 薬理動態学講座	特任准教授
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部	室長（事務局兼任）
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科	講師	
三浦 慎一	第一三共株式会社	渉外統括部 渉外統括・管理グループ	主幹
	日本製薬工業協会	医薬品評価委員会 基礎研究部会	
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課	国際医薬審査情報分析官	

（代謝 WG 委員）

岩坪 隆史	アステラス製薬株式会社	代謝研究所	
森 和美	田辺三菱製薬株式会社	薬物動態研究所	

（トランスポーターWG 委員）

岩田 大祐	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第四部	審査専門員
-------	-------------	---------	-------

欠席者（幹事会委員）：

小澤 正吾	岩手医科大学薬学部	教授	
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課	審査調整官	
佐藤 玲子	医薬品医療機器総合機構	安全第二部 調査役	
渡邊 裕司	浜松医科大学	臨床薬理学講座 教授、日本臨床薬理学会・前会長	

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があり、下記の事項についてご報告があった。
 - 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 岸 達生委員が異動になり、後任として医薬品医療機器総合機構 安全第二部 佐藤 玲子委員（本日は欠席）が幹事会委員にメンバーに参加すること。

2. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より配布資料の確認があった。

3. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より前回幹事会以降の進捗状況につき、下記の通り確認があった。
 - 6月3日（月）：千葉先生より一次案に対するコメント受領
 - 6月7日（金）： FDA, EMA との電話会議（於、東京大学）議題：トランスポーター
 - 6月10日（月）：杉山先生より一次案に対するコメント受領
 - 6月11日（火）：阻害薬等の一覧表作成グループ会議（ML + 代謝 WG）
 - 6月13日（木）： FDA, EMA との電話会議（於、PMDA）議題：PBPK, CYP, Metabolite DDI
 - 6月25日（火）： 第5回代謝 WG
 - 7月2日（火）：阻害薬等の一覧表作成グループ会議（ML + 代謝 WG）

4. FDA との電話会議の概要

- ✓ PBPK, CYP, Metabolite DDI に関する FDA との電話会議（6月13日）において、主に下記の点について FDA と意見交換を行ったことが報告された。また、ガイダンス一次案に関して、下記の検討事項があるとの指摘があった。
 - FDA が作成中の論文では、 $[I]_{max}$ 、 $[I]_{max, u}$ 、 $[I]_{gut}$ のいずれを用いるモデルにおいても CYP3A4 阻害の予測の結果が変わらないことから、ガイダンス一次案において MSPK model で小腸と肝臓の寄与を分ける意義については、更に検討が必要であること。
 - ガイダンス一次案では、CYP3A4 の基質となった場合、阻害と誘導を同時に臨床試験で検討しないといけませんが、阻害の相互作用試験結果から誘導の相互作用が予測される場合のみ、誘導に関して試験を行うというケースも考えられること。
- ✓ トランスポーター電話会議（6月7日）では、主に日本のガイダンス一次案の進捗（特に FDA, EMA と異なる点）について、我々のスタンスを説明したことが報告された。また、ガイダンス一次案に関して、下記の検討事項があるとの指摘があった。
 - ガイダンス一次案ではトランスポーターの基質・阻害剤の table の整理と *in vitro* のエビデンスしかないものの取扱い。
 - *in vitro* 試験における positive control の結果取得について。
 - 選択的阻害剤がない BCRP についての情報提供と臨床試験実施について。
 - OATP1B 群の基質になるかどうかの decision tree に関して、“動物実験において肝臓に特異的な分布が認められるか”という項目を加えている件に関して、現行の OATP1B 群の基質に関してヒトと動物との相関も含めて検証する必要性について。
 - 今後は、decision tree において FDA, EMA と異なる点については、根拠となるデータを交換しながら、どちらがよいかの検証を進めていくということで合意したこと。

5. 第5回代謝WGの報告

- ✓ 6月25日に開催された第5回代謝WGで、下記の点が議論されたことが報告された。
 - ✓ 被験薬が酵素をダウンレギュレーションする可能性を、誘導と同じレベルで記載してよいかについて、次回幹事会で議論すること。

6. 講演

- ✓ 現在、製薬協で検討している、FDA、EMA、日本のガイダンス（医薬審発第813号）等に記載の基準による Basic model、Mechanistic statistic model の妥当性検討に関して講演があった。

7. PMDAでのガイダンス様式変更に関する検討結果

2011-2012年度の承認品目調査の報告

- ✓ 2011-2012年に承認された83品目の新有効成分含有医薬品に関して、製造販売承認申請資料における薬物代謝酵素の関与する薬物相互作用の検討状況について報告があった。
- ✓ 同申請資料におけるトランスポーターの関与する検討状況について報告があった。
- ✓ 1) 国内だけの申請パッケージでの記載は2品目のみで特殊な例であり、基本的にグローバルな申請での検討であること、2) 動物を用いた *in vivo* 試験は、薬力学的な試験として少数例行われているのみであるから、ガイダンス案に記載する必要はないこと、3) ほとんどの経口剤でマスバランス試験は、実施されていること等、追加コメントがあった。
- ✓ 上記の検討は、ISSX学会において、PMDAとしてポスター発表する予定であることが報告された。
- ✓ 現ガイダンス一次案に関して、トランスポーターの阻害剤となるかの検討において、プローブ基質の輸送に対するプローブ阻害剤の k_i 値を算出するという要求は、厳しすぎるので、今後、検討が必要とのコメントがあった。

ガイダンス様式変更案の説明

- ✓ PMDAでガイダンス一次案を検討した結果、ガイダンス様式変更案が、下記の通り提案された。
 - 必須事項と参考事項が混在し、理解しにくいという意見に基づき、事例、解析方法、留意事項は別の章（10章）として分離させたこと。また、図表、解析のモデル式の詳細も、同様にまとめて10章に記載したこと。
 - 4章・6章に関しては、decision treeの流れに沿って必ず行う試験を、本文に整理して記載すること。
 - 用語の統一（すべきである・必要である・推奨される等、相互作用薬・非相互作用薬等）を行ったこと。
 - ✓ 上記の提案を受け、議論した結果、下記の一部修正の上、基本的なガイドライン様式として、PMDA案に合意した。
 - 図表は各章末に組み込む。
 - トランスポーターの表は、代謝酵素の形式と統一し、基質・阻害剤まで記載し、臨床事象の例や dose regimen、reference等は除く。
 - 9章を事例、解析方法及び留意事項とする。
 - 10章は用語一覧とする。
- この改訂ファイルを2次案として、共通サーバー「Skydrive」にアップロードし、当該フ

ファイルに対するコメント、各章と9章との関連付けの方法等に関して、【7月24日(水)までに】、「意見を当該ファイルにコメントする形で」事務局宛に送付する。

8. ガイダンスの名称について

- ✓ ガイダンスの名称は、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」とすることとなった。以降、「ガイドライン」を用いることとした。

9. 各検討事項の進捗状況について

表5-3(旧Table X3)の進捗状況

- ✓ 表5-3のうち、MATEに関しては、動物実験の例を示すが、その他のトランスポーターに関しては、ヒト臨床における直接的なevidenceがある例に限定することとした。
- ✓ トランスポーターの表は、代謝酵素の形式と統一し、トランスポーターの詳細な表に関しては、論文としてpublishする。

表4-1, 4-2, 4-4(代謝WG)

- ✓ 表4-1は、CROで使われている阻害剤を中心に記載し、表4-1, 4-2, 4-4に関し、根拠となる文献を挙げたことが報告された。

表6-2, 6-3, 6-4の検討(ML-WG+代謝WG)

- ✓ 表6-2, 6-3, 6-4の進捗状況が下記の通り、報告された。
 - 阻害剤には、強い(5倍以上)、中程度(2-5倍)、弱い(1.25-2倍)の3段階とし、未承認薬も記載すること
 - 基質薬に関しては、区分を2段階とし(5倍以上、2倍以上)、添付文書上で強い阻害剤と組み合わせても注意喚起されていない薬物は、載せないこと。

引用文献と杉山先生・千葉先生コメント対応(事務局+各WG)

- ✓ 現在70報の論文が挙げられており、その他、引用すべき論文があれば、連絡してほしい旨が報告された。
- ✓ 杉山先生・千葉先生コメントに対する対応に関しては、すでに反映しており、さらに検討してほしい旨が報告された。

9. その他

- ✓ 添付文書の改訂に関して、新薬に関する添付文書の改訂は問題ないが、既存薬に関して添付文書の表現をどのように整合させるかが課題であること、漢方薬の添付文書にはどのように反映するかが課題であることが、挙げられた。

今後の予定

7月24日(水)までに： 2次案(PMDA改定案+今回の幹事会の議論を反映した案)に関する意見
表6-2, 6-3, 6-4の検討(ML-WG+代謝WG)

今後の会議日程

幹事会

7月31日(水) 12:00-15:00 PMDA 14F 会議室23(変更となった)

代謝 WG

未定

トランスポーターWG

未定

Modeling & Labeling (ML)WG

未定

平成 25 年度第 4 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要（確定版）

日時： 平成 25 年 7 月 31 日（水）12:00-15:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 14 階 第 23 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第五部	主任専門員
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部		教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所		名誉所長
小澤 正吾	岩手医科大学薬学部		教授
加藤 将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科		教授
佐藤 玲子	医薬品医療機器総合機構	安全第二部	調査役
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社	薬物動態研究所	第一部長
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部	部長（事務局兼任）
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第二部	審査専門員
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院	教授・薬剤部長、日本薬物動態学会	・会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構		スペシャリスト（薬物動態）
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院	22 世紀医療センター 薬理動態学講座	特任准教授
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全科学部	室長（事務局兼任）
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科		講師
三浦 慎一	第一三共株式会社	渉外統括部 渉外統括・管理グループ	主幹
	日本製薬工業協会	医薬品評価委員会	基礎研究部会
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課		国際医薬審査情報分析官

（代謝 WG 委員）

森 和美 田辺三菱製薬(株) 薬物動態研究所 第一部 創薬動態 A グループ

欠席者：

乾 賢一	京都薬科大学	学長、日本薬物動態学会	・前会長
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課		審査調整官
渡邊 裕司	浜松医科大学	臨床薬理学講座	教授、日本臨床薬理学会・前会長

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。

2. 佐藤（玲）委員ご挨拶

- ✓ 岸達生委員の後任として新たに幹事会メンバーに加わった佐藤玲子委員より挨拶があった。

3. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より配布資料の確認があった。

4. 代謝 decision tree における濃度基準の根拠の追加解析

- ✓ 本ガイドラインで代謝 WG が作成した阻害 decision tree の妥当性の検証について下記の通り説明があった。
 - Midazolam が基質である場合の判定において、カットオフ基準で小腸での代謝に関する薬物相互作用を評価した場合、偽陰性になるものはなかった。
 - Simvastatin が基質である場合、valsartan が decision tree により偽陰性の判定となったが、valsartan は CYP3A4 を阻害しない ($k_i > 1000 \mu\text{M}$) ため、他の要因に基づく相互作用であり、本判定はやむを得ないと考えられた。
 - 以上の検証より、偽陰性を減らすためには、小腸での基準に基づく評価が有用と考えられた。MSPK モデルはカットオフ基準より、精度が上がると期待されるが、カットオフ基準で陽性判定となった被疑薬が、MSPK モデルで陰性になるケースは、まれであると考えられた。

5. 各検討事項の進捗状況について

- ✓ ML-WG+代謝 WG で検討している表 6-2, 6-3, 6-4 の update については、言及すべき進捗はないことが報告された。

6. 二次案の修正について

・章立てについて（修正案）

- ✓ モデルに関する章の独立など、章立てに関して、改定案が示された。ガイドラインは、ADME のプロセスごとに、検討・考慮すべき内容が記載されていることが、構成として重要であることから、議論の結果、章立ては現行のままとすることになった。一方で、新たに記載された箇所のうち、必要な考え方は、二次案の適切な箇所に組み込むことで合意した。

(3) 9 章（事例、解析方法および留意事項）との振り分け：特にモデル式（カットオフ基準/MSPK, PBPK モデル）、事例の 9 章と脚注への振り分け、について

- ✓ MSPK モデル式を含め、MSPK モデルおよび PBPK モデルに関する詳細な記述は留意事項に移すことで合意した。事例は 9 章に記載することで合意した。

(4) その他、重要な内容について

- ✓ 代謝関係のコメントに関する意見が示され、下記通り議論された。
 - 肝細胞を用いた C_{max} , total 基準の評価で偽陰性が避けられることから、小腸における酵素誘導試験（コメント 14）に関する記載は削除した旨が報告され了承された。

同様に、腸管酵素の誘導に関する濃度設定の削除（コメント 52）に関しても了承された。

- 有害作用を引き起こす代謝物（コメント 19）に関して、本文中には記載したが、decision tree への記載は不要と判断した旨が報告され了承された。
 - 主要経路の推定寄与率（コメント 26）に関して、数式で表しにくく文章で記載した旨が報告され了承された。
 - 酵素誘導の fold change（コメント 53）は、重要な情報であるため、本文に記載し、decision tree にも記載した旨が報告され了承された。
 - 投与期間と投与のタイミングについて、被相互作用薬と相互作用薬に分けて記載（コメント 106）した方が、理解しやすいのではないかという意見が出され、修正することとなった。
 - 誘導に関して、臨床試験のエビデンスなくとも禁忌（コメント 110）とするかどうかに関して、問題提議があった。この記載では、誘導を禁忌と直結させた記載になっている点に違和感があり、文章を修正することとした。
 - 代謝酵素の遺伝的欠損者において、被検薬の PK の有意な相違が認められる場合、その知見は、相互作用を受ける可能性の判断に有効に利用すべきであるとのコメントが出された。
 - Decision tree で No になった場合に、その *in vitro* の情報は、必要に応じて、添付文書において情報提供することで合意した。
 - 留意事項（2）*in vitro* 代謝試験による代謝酵素の同定の項に、発現系ミクロソームに関する精度等の記載をいれてもよいのではないかとのコメントが出された。
- ✓ トランスポーター関係のコメントに関する意見が示され、下記の通り議論された。
- 既知の阻害剤により阻害される程度及びその濃度の記載として、50%以上の低下（コメント 86）、 K_i 値の 10 倍以上（コメント 91）等の具体的な記載は除くことが提案され、了承された。同様に、Caco-2 や発現細胞を用いた典型基質の評価に関しても具体的な数字は除くことで了承された。
 - OCT2 を削除するか（コメント 93）について EMA・FDA とのハーモナイゼーションの点から、残しておいてよいのではないかという意見が出され、了承された。
 - 典型基質の評価は、“同一試験内での評価（P29, line 7 など）” から、“併せて評価” と記載することで了承された。
 - 各トランスポーターの陽性対照（典型基質）の取り込み比の目安値を留意事項で示すことで了承された。

7. 関係団体への意見徴収依頼について

- ✓ パブコメ前の意見徴収について、研究班として、幹事会メンバーの出身団体に、ガイドライン三次案に対して、意見徴収を依頼することで合意した。出身団体へ意見徴収を依頼する幹事会メンバーに対しては、大野座長から依頼書を出すこととした。
- 依頼予定時期 平成 25 年 8 月中旬頃
 - 意見の締切日 平成 25 年 9 月 13 日（金）

8. 今後のスケジュール

- ✓ 今回の修正を反映させた三次案を作成し、小グループで確認（8 月 16 日実施）後、各団体に意見徴収する。（事務局追記：8 月 23 日（金）に各団体に依頼）
- ✓ FDA の諮問委員会（9 月 25 日）で、FDA の方針が決定する前に、FDA を訪問することとな

- った。(事務局追記： 9月4日(水)にFDA訪問)
- ✓ 今後の幹事会の予定が下記の通り、確定した。
- 9月27日(金)15時-18時 PMDA 6F会議室3
 - 10月25日(金)10時-13時 PMDA 6F会議室1

平成 25 年度第 5 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要（確定版）

日時： 平成 25 年 9 月 27 日（金）15:00-18:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 2 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 主任専門員
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部 教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所 名誉所長
小澤 正吾	岩手医科大学薬学部 教授
加藤 将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部長
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長（事務局兼任）
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 審査専門員
佐藤 玲子	医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院 教授・薬剤部長、日本薬物動態学会・会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（薬物動態）
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長（事務局兼任）
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科 講師
三浦 慎一	第一三共株式会社 渉外統括部 渉外統括・管理グループ 主幹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
渡邊 裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授、日本臨床薬理学会・前会長

欠席者：

乾 賢一	京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。大野座長が10月の韓国応用薬理学会で、本ガイドライン改訂の動向について講演予定であることが報告され、委員の先生に、1)パブコメ前に講演をすることに関しての了解、2)発表のための資料の提供をお願いしたい旨の連絡があった。

2. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より配布資料の確認があった。

3. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より前回幹事会（7月31日）以降の進捗状況につき、下記の通り確認があった。
 - 8月16日（金）三次案作成会議
 - 8月23日（金）杉山先生、千葉先生、日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本製薬工業協会、PMDAへ、意見依頼（9月13日まで）
 - 9月3日（火）～6日（金）FDA訪問

4. FDA訪問に関する報告

- ✓ 9月4日（水）にFDA訪問し、FDA及びEMA担当官と午前8時から12時までミーティングを行い、主に下記の事項について議論した旨が報告された。
 - カットオフ基準(basic model)、MSPK、PBPk（最初の臨床試験が終わっている必要がある）の3種の使い分けについて、FDAより質問を受けたこと。
 - Table 6については、今後、情報交換を行い、改訂等の作業は、一緒に進めていく方針が、矛盾がなく効率がよいとの提案をFDAよりいただいたこと。
 - Table 6-1で、Weak inhibitor (1.3- to 2-fold)を、リストアップして注意喚起する必要性について。
 - エチゾラム(CYP2C19とCYP3A4の寄与が大きい)とイトラコナゾールの併用による薬物相互作用の程度が、CYP2C19のPoor metabolizerとExtensive metabolizerで異なる事例を説明した。
- ✓ 主に下記の事項について議論した旨が報告された。
 - Table 4及びTable 5に関しては、今後、FDAと、引用文献まで含めて情報のすり合わせが出来たら望ましいという点で意見が一致したこと。
 - OATPの基質となるかどうかのdecision treeにおいて、肝臓に選択的集積するかどうかについて動物を用いたオートラジオグラフィーの結果を指標とすることとしているが、厳密な基準を引くことが難しいのではないか。
 - OATPの基質となるかどうかのdecision treeにおいて、発現系に加えて肝細胞の利用を追加した点については、用いる肝細胞にOATPが発現しているというQCが必要。
 - OATP阻害剤のdecision treeにおいて、FDAの1段階目で陰性となり、2段階目で陽性となる化合物が存在することから、日本のガイドライン案では、1段階目を除いたことを説明した。
 - BCRP、OCT2の基質となるかについては、臨床でのDDI試験が出来ないことより、必要としない旨を日本のガイドライン案で言及したことについては、賛同が得られた。
 - 日本のガイドライン案では、OAT1、OAT3、OCT2、MATEsの阻害剤について、R>1.25を採用した。

- ✓ 下記の報告があった。
 - 今後、日本とドラフト段階である FDA で、Table 等はできるだけハーモナイゼーションをとる方向で合意した。

5. 三次案に対する意見について

5-1: 経過報告（事務局）

- ✓ 製薬協・動態学会・臨床薬理学会・千葉先生から本ガイドラインに対するコメントが来ており、本日はこれらについて議論していただきたい旨が報告された。

5-2: 各先生、動態学会、臨床薬理学会、製薬協からの各コメントに対する対応

- ✓ 目次（章立て）に関して下記の点を議論した。
 - 5.3.章に“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”が、まとめて記載されている点について、新しい章として独立させるか、検討をお願いした。
 - 4.1.2章の“in vivo 試験による主要消失経路の同定および定量的評価”は“マスバランス試験（ヒト）による主要消失経路の同定および定量的評価”と改訂することになった。
- ✓ 代謝部分のコメントに関して改訂し、WG 委員全員でチェックした。下記の点に関し、主に議論を行った。
 - 1.3章“マスバランス試験の結果は第3相試験の開始前に得られていることが望ましい”は“薬物相互作用により临床上重大な副作用が予想される場合には”等の文章を追加した記載に修正することにした。
 - 表 6-1 は、クリアランス (CL/F) と AUC を併記し、誤解なく伝わる工夫をすることとした。
 - 小腸の CYP3A を阻害することが想定される場合、小腸における CYP3A の寄与の大きい基質薬物と相互作用試験を実施する必要性について、Q&A で言及することとした。
 - “被験薬との併用が想定される薬物の主要な代謝経路に P450 や UGT 以外の酵素の寄与が大きい場合”の例として、ソリブジン事件(5-FU)を明記することとした。
 - 臨床試験で相互作用が認められなかった場合に、添付文書で情報提供する記載方法について、簡潔でわかりやすいように工夫することとした。
 - 図 4-2, 図 4-3 等で出てくる数式 (AUCR 等) は、decision tree とは独立して本文に記載し、decision tree では引用する形式にすることとした。
- ✓ トランスポーター部分のコメントに関して改訂し、委員全員でチェックした。下記の点に関し、主に議論を行った。
 - Biopharmaceutical Classification System (BCS) クラス I 薬物であっても、吸収過程で P-gp の関与がないと断言できないので、本ガイドラインでは、BCS クラス I 薬物も P-gp 阻害薬を用いる in vivo 評価から除外すべきではないと判断した。また、BCS クラス分類は、PMDA では用いていないことが示された。
 - In vitro 評価において考慮すべきトランスポーターの種類は、本文中では定義せず、Q&A に記載することにした。
 - In vitro 評価において、排出トランスポーター (BCRP, P-gp, MATEs) は培地中の濃度測定となることから IC₅₀ 値での評価を、吸収トランスポーター (OATP1B1, /1B3, OAT1/3, OCT2) は Ki 値での評価を、それぞれ行うことに統一した。
 - 図 5-3 から、“安全性の観点から日本は P-gp の in vivo 基質として、fexofenadine を推奨している”という文章は除き、Q&A に digoxin や fexofenadine 等の選択に関し

て参考となる基質の特性を記載することとした。

- 図 5-4 (OATP の decision tree) で “ 肝臓に特異的な集積が認められるか ” に関し、オートラジオグラフィーでの判断の基準を示すことが難しいことから、“ YES ” とともに、“ unknown ” を記載することにした。

✓ PMDA からの修正意見に対して改訂し、委員全員でチェックした。下記の点に関し、主に議論を行った。

- 7.2.2 “ 薬物動態学的な相互作用を与える薬 (阻害剤、誘導薬 : 相互作用薬) の場合 ” で相互作用の定義は “ クリアランス ” でなく、“ AUC ” で記載することとした。

5-3 : その他

- ✓ 10 章の用語一覧に加えたほうがよい用語は、各委員に連絡する。
- ✓ 略称一覧、及び文献一覧は、事務局で作成する。

6 . 国際薬物動態学会 (ISSX) での発表について

- ✓ 国際薬物動態学会 (ISSX) での研究班としての発表内容に関して説明があった。

P-167

NEW JAPANESE DRAFT GUIDANCE ON DRUG INTERACTION STUDIES AND LABELING RECOMMENDATIONS

7 . 今後のスケジュール

- ✓ 10 月 4 日までに各担当からの修正案の提出、事務局にて引用文献挿入。その後、各委員に送付して、確認いただき、次回幹事会にて最終調整。

- 次回第 10 回幹事会 10 月 25 日 (金) 10 時 -13 時 PMDA 6F 会議室 1

平成 25 年度第 6 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要（確定版）

日時： 平成 25 年 10 月 25 日（金）10:00-13:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 1 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

伊藤 清美	武蔵野大学薬学部 教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所 名誉所長
小澤 正吾	岩手医科大学薬学部 教授
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部長
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長（事務局兼任）
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 審査専門員
佐藤 玲子	医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院 教授・薬剤部長、日本薬物動態学会・会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（薬物動態）
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長（事務局兼任）
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科 講師
三浦 慎一	第一三共株式会社 渉外統括部 渉外統括・管理グループ 主幹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官

欠席者：

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 主任専門員
乾 賢一	京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
加藤 将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
渡邊 裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授、日本臨床薬理学会・前会長

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。今回の幹事会がパブコメ前の最後であり、本幹事会において本ガイドライン最終化のための議論をしていただきたい旨の意向が示された。また、幹事会メンバーでの集合写真の撮影について提案され、了承された。

2. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より配布資料の確認があった。

3. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より前回幹事会（9月27日）以降の進捗状況につき、下記の通り報告があった。
 - 10月1日（火）ISSX（於トロント）での発表
 - 10月22日（火）旧表6-1～3に関する話し合い

4. ISSX での発表に関する報告

- ✓ ISSX でのポスター発表で得られたコメントに関して報告があった。FDA のドラフトガイダンス、EMA のガイドラインとの相違点の詳細が知りたいというコメントが最も多かったこと等が報告された。
- ✓ ISSX において、FDA の薬物相互作用ドラフトガイダンス担当官、および EMA の薬物相互作用ガイドライン担当官による発表が行われた Parallel Session 9 (Regulatory Perspectives in Drug-Drug Interactions and Metabolites in Safty Testing, Chair; Greg Slatter, Amgen, Inc. USA) を聴講した旨が報告された。FDA 及び EMA の発表スライドに PMDA が明記され、日本も加えた 3 極で意見交換を行っている旨が紹介されていたことが、報告された。

5. 臨床薬物相互作用試験時に使用する医薬品の表（旧表6-1～3）に関する打ち合わせ（10月22日）報告

- ✓ 10月22日に行われた臨床薬物相互作用試験時に使用する医薬品の表（旧表6-1～3）に関する打ち合わせに関して下記の報告があった。
 - 弱い阻害薬・誘導薬に関してもリストアップして、EMA, FDA と整合性をとる方向で進めていること。
 - 基質薬に関して、“薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬、及び”薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬“を例として挙げるが、中程度の基質薬は添付文書に記載されている医薬品にとどめること。
- ✓ 上記の打ち合わせに関して下記の報告があった。
 - 7章（臨床試験による評価）に、阻害薬・誘導薬・基質に関する定義をまとめたこと。
- ✓ 上記の打ち合わせを踏まえて、臨床薬物相互作用試験にて影響がでなかった場合の添付文書での取り扱いについて（8.2章）の修正案が提案された。

6. 修正三次案について

- ✓ 幹事会での検討事項に関して、委員で下記の通り検討した。
 - ガイドライン全体を通して、「試験が陽性/陰性」という記載は「影響が認められた/認められなかった」等に記載変更する。
 - 1.3章「薬物相互作用の実施に関する原則」には、薬物相互作用の実施に関する基本

- 的なスタンス（総論的な内容）を記載し、但し書き等の特例は記載しない。
- 2.1.1 章の食事の影響の検討における食事の影響を受けやすい条件は、Q&A に対応する。
 - 2.4 章で、被験薬が CYP3A を誘導する場合、小腸での想定濃度における *in vitro* 試験は要求しない。
 - 4.1 章「被験薬の主要消失経路と *in vivo* 寄与率の評価」におけるヒト特異的代謝物に関する言及は ICH-M3 ガイドラインに記載されているため、削除する。
 - 4.2.1.1 章及び図 4-1「被験薬が相互作用を受ける可能性の検討」において、まず強力な阻害薬との併用による試験を行い、阻害薬で薬物相互作用が認められた場合に、誘導薬との相互作用試験の実施を検討する。
 - 図 4-2、4-3 で MSPK または PBPK モデルが必ずしも必須ではないことを注釈する。
 - 6.2 章「吸収に関するトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価」で、被験薬が P-gp 又は BCRP の基質になる可能性を検討する場合の試験における被験薬濃度の目安は Q&A にまわす。
 - 7.4 章「臨床試験のデザイン」で、例数設定に関する記載は行わない。

7. 韓国応用薬理学会での報告と発表スライドの送付について

- ✓ 韓国応用薬理学会での発表報告があった。各発表スライドに日付等を追記した後、希望した聴講者に送付することが、本幹事会で了承された。

8. 英文翻訳版について(事務局)

- ✓ 現在、第三次案で英文翻訳版を発注している。11 月 19 日に納品後、各 WG 長に送付して、確認していただく。

9. International Marbach castle DDI Workshop 参加について

- ✓ 平成 25 年 5 月 27 日に International Marbach castle DDI Workshop が開催されることが情報提供された。

10. その他

- ✓ 添付文書における相互作用欄等の記載について本幹事会での検討事項をまとめた最終案が示された。

11. 今後のスケジュール

- 本日の議論に基づく修正版（四次案）の各委員への送付
- 大野座長、厚労省、PMDA、国立衛研の委員による最終化（五次案）
- パブリックコメント（平成 25 年 12 月 17 日開始、平成 26 年 2 月 17 日終了）
- 次回第 11 回幹事会 2 月 26 日（水）14-18 時 PMDA 6 階会議室 1
議題：パブコメ意見に関する議論
- 次々回 12 回幹事会 3 月 25 日（火）13-17 時 PMDA 6 階会議室 1
議題：パブコメ意見、FDA・EMA 意見の反映と Q&A 案について

平成 25 年度第 7 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要

日時： 平成 26 年 2 月 26 日（金）14:00-18:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 1 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 主任専門員
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部 教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所 名誉所長
小澤 正吾	岩手医科大学薬学部 教授
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部長
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長（事務局兼任）
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構 規格基準部
佐藤 玲子	医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院 教授・薬剤部長、日本薬物動態学会・前会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（薬物動態）
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長（事務局兼任）
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科 講師
三浦 慎一	第一三共株式会社 渉外統括部 渉外統括・管理グループ 主幹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官
渡邊 裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授、日本臨床薬理学会・元会長

欠席者：

乾 賢一	京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・元会長
加藤 将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。今回の幹事会はパブコメに関する全体の方針を決めることを優先していただきたい旨の意向が示された。

2. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より配布資料の確認があった。

3. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より前回幹事会（10月25日）以降の進捗状況につき、下記の通り報告があった。

12月3日（火）パブリックコメント前会議

12月17日（火）パブリックコメント募集開始

1月24日（金）ガイドライン案の英訳（研究班版）を、FDAとEMAに送付

1月31日（金）ガイドライン案の英訳（研究班版）を、製薬協・加盟各社に配付

2月17日（月）パブリックコメント募集終了

2月20日（木）EMAより意見受領（major commentを受領、minor comment追加予定）

4. 今後の方針について（事務局）

- ✓ 事務局よりパブリックコメントに関する報告がなされ、今後の方針について下記の通り提案され、承認された。
 - パブリックコメントは最終的に約800件程度、受領した。製薬協を通じて来たコメントは当初650件程度であったが、製薬協の3部会（基礎・臨床・PMS部会）によりすでに550件程度にまとめられている。これ以外にも、製薬協を通さずにきたコメントが200件程度ある。
 - 今後これらのコメントを200-300件に集約し、3種類の方針（本文修正、Q&Aにまわす、対応しない）に分類する。類似コメントは、出来るだけまとめ、模範解答を作り、類似意見 件とまとめる。
 - ガイドライン本文の最終化は、11月末の薬事法改正の6カ月前である、遅くとも6月上旬までに行う。
 - 6月以降にQ&A案を作成する。

5. パブリックコメント意見に関する重要問題の方針議論（全員）

- ✓ 主に製薬協を介さずにきたコメントに関して、対応法を議論した。
 - （タイトル）本通達はガイドラインであり、課長通知となる予定である。
 - （124行）薬力学的相互作用に関して、現状のまま、原則を記載するのみとし、適宜Q&Aで対応する。
 - （152行）薬物相互作用試験の実施時期に関して、すべて“原則”として記載されており、現状のままで問題ない。
 - （230-238行）P-gp, BCRPの*in vitro*阻害作用、基質評価試験における、inside-out membrane vesicleの使用に関しては、注意点も含めてQ&Aに記載する。

- (279-281行)被験薬の血漿蛋白結合率約90%以上の判断基準に関して、EMAのクライテリア(血漿蛋白結合率99%以上)とは異なるが、現状のまま813号通知を踏襲する。
- (343行)“シトクロムP450”または“P450”で用語を統一する。
- (389行)マスバランス試験は主要消失経路の同定及び定量的評価のための一つの手段であり、マスバランス試験を必要条件としているのではないことをQ&Aに記載する。
- (569-572行)UGTに関しては、1A1, 2B7は特異的基質と典型的阻害剤の例示は可能なので、FDAガイダンスに記載されている程度の内容をQ&Aで対応する。
- (653行)「阻害と誘導の双方向の作用がある場合には臨床試験での検証が必要」とあるが、「ただし、モデルを用いて阻害と誘導を別個に評価していずれも陰性となった場合は、臨床試験での検証は不要」という記載を整備する。
- (657行)mRNAが100%以上増加あるいは陽性対照の20%以上増加した場合で、 EC_{50} や E_{max} が算出できない時には、個別に対応してほしい旨をパブコメの回答に記載する。
- (983-984行)「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」という記載は残すが、どのようなケースでM&Sが有用であり、実施すべきかということについて言及は避ける。
- (1040-1042行)臨床試験のデザイン、指示薬、表7-1~7-3は記載整備を行う。
- (1278-1283行)添付文書への記載に関して、ガイドラインに記載例を記載するか、強度分類をどこまで行うか等、調整する。
- (全体)クライテリア(非結合体・結合体、阻害の判断の閾値)等は幹事会で最終確認する。
- (720行)被験薬がトランスポーターの基質であるかどうかの*in vitro*試験はできる限り低濃度で行う。Q&Aレベルで十分低い濃度の目安を提示する。
- (840-841行)トランスポーターの阻害定数と基準値との関係を文章化した部分がわかりにくいというコメントがあり、decision treeで判断できる場合は、文章化しないことも検討する。
- (792行)取り込みトランスポーター(OATP)の取り込み比が2という値に関し、結果が識別できない場合は2以外の取り込み比を使用してもよいという記載は混乱を招くので削除を検討する。
- (776-777行)OATPの基質となるかの前段階としての動物試験の利用可能性についてはトランスポーターWGで検討することになった。
- EMAからコメントをいただいた肝efflux transporter(BSEP等)は留意事項に記載する。

6. 学会シンポジウムでの発表や総説執筆について

- ✓ 第4回レギュラトリーサイエンス学会(9月3、4日)で、薬物相互作用が採託された。本セッションにおいて“special populationにおけるM&Sの利用”に関して他のグループと相談予定である。
- ✓ 薬物相互作用の国際学会(5月26日~、於マーバッハ)に参加予定である旨、報告された。また、CBI学会(6月19日)では、ガイドラインの解析をするのではなく、ガイドラインの利用に関する今後のスタンスを議論する予定である。さらに、臨床薬理研究会で薬物相互作用をテーマとしたセッションが予定されている。

- ✓ 6月30日～7月2日にDDI2014(於シアトル)が予定されている旨の報告があった。
- ✓ ISSX&JSSXのショートコースでtransporter-mediated DDIに関して演者を依頼されている旨の報告があった。
- ✓ 相互作用の特集号を7月刊行のファルマシアで予定されており、本幹事会の委員の多くに原稿を依頼している旨の報告があった。
- ✓ レギュラトリーサイエンス学会誌に執筆を依頼されている旨の報告があった。

7. その他

- ✓ 特になし

8. 今後の予定

次回第12回幹事会

3月25日(火) 13時～17時 医薬品医療機器総合機構 6階 第1会議室

平成 25 年度第 8 回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要

日時： 平成 26 年 3 月 25 日（火）13:00-18:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 1 会議室

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 主任専門員
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部 教授
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所 名誉所長
加藤 将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部長
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長（事務局兼任）
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構 規格基準部 専門員
佐藤 玲子	医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院 教授・薬剤部長、日本薬物動態学会・前会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（薬物動態）
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長（事務局兼任）
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科 講師
三浦 慎一	第一三共株式会社 渉外統括部 渉外統括・管理グループ 主幹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官

欠席者：

小澤 正吾	岩手医科大学薬学部 教授
乾 賢一	京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・元会長
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
渡邊 裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授、日本臨床薬理学会・元会長

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。大野班の25年度の報告書(5月提出)において、本ガイドライン本文の最終版を示すことが前回の幹事会で決定したため、今回の幹事会では、パブリックコメントで指摘された箇所を本文に反映するかどうかについて議論してほしい旨が示された。
- ✓ 出席予定の韓国薬物動態学会(5月初旬)において、昨年10月に韓国応用薬理学会での発表の際に使用したスライドを使いたい意向が示され、了承された。

2. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より配布資料の確認があった。

3. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より第11回幹事会(平成26年2月26日)以降の進捗状況につき、下記の通り報告があった。
 - 3月10日(月)パブリックコメント意見集約作業
 - 3月25日(火)パブリックコメント意見対応方針(各WG、事務局)

4. パブリックコメント意見に関する対応方針の決定と本文修正+パブリックコメント意見への回答案作成の担当決定（全員）

- ✓ パブリックコメント意見に関して、すでに下記の作業を行って本幹事会の配布資料を作製しており、本幹事会では、配布資料に基づき対応方針の決定と本文修正、及びパブリックコメント意見への回答案作成の担当を決定いただきたい旨が示された。
 - 製薬協からいただいたコメント(565件)と、直接サイトにきたパブリックコメント(197件)をまとめた資料を作製したこと(本幹事会の配布資料)。
 - 幹事会の一部委員によりコメントを集約したこと。
 - 各WGの委員に、集約したコメントの対応方針を3種(本文修正、Q&A等で対応、本文及びQ&A等では対応せず、パブコメに対する回答のみ行う)に分類していただいたこと。
 - 一部の集約したコメントに対しては、具体的な対応案を各WGの委員に記載していただいていること。
- ✓ パブリックコメントに関する回答を公表する時期は、通知発出(本ガイドラインの発出は薬事法の改正と併せて行う見込み)とあわせて行うことになるであろう旨が示された。
- ✓ 代謝WGより、本幹事会で議論を必要とするパブリックコメントの項目が提案され、これに関して、全委員で協議した。
 - 「食事の影響の検討」(2章本文196行、パブコメ連番、38, 外-24, 外-25, 外-26)に関しては、被験薬により検討手法は異なるので、一般論として記載できない事項であることをパブコメの回答(対応)として記載する。
 - 「分布容積が小さい薬物(重要な相互作用を受ける可能性)」(3章本文282行、パブコメ連番、63-65)に関しては、論文が引用できるのであれば引用し、813号通知(旧指針)を参照して、再考する。
 - 「*in vitro*酵素誘導及びダウンレギュレーション試験」(4章本文408行、パブコメ連番、外-60, 123-126, 外-81, 198)に関しては、評価項目として酵素活性

の測定を可能としており、FDAとは異なる記載ではあるものの、現在のところパブコメの回答(対応)のみを予定していること、再度、代謝WG内で議論する旨が示された。

- 「被験薬がUGTの基質」(4章569行、パブコメ連番138, 210, 外-85, 211, 215, 241, 245, 256, 528)に関して、Q&AでUGT1A1とUGT2B7の*in vitro*モデル基質と阻害剤を例示することを予定している(対応)。
 - 「他のP450が基質となる可能性」(4章416行、130, 138)に関して、パブコメの回答(対応)を考えている旨が示された。
 - 本文で示している基質・阻害剤(*in vitro*, *in vivo*, 代謝・トランスポーター全てに関して)の例示のとらえ方のスタンスをQ&Aで示した方がよいのではないかという意見が示された。
 - 「時間依存的阻害(TDI)」(4章510行、パブコメ連番170, 171, 269)に関して、希釈報やシフト法等の方法論をQ&Aで示すのはどうか(対応)との提案がなされた。
 - 「酵素誘導作用の濃度設定」(4章543行、パブコメ連番184, 202)に関して、消化管での高濃度における長期培養実験は不可能であり、現状の試験でfalse negativeも考えにくいことから、その旨をパブコメの回答(対応)で行いたい旨が示された。
 - 「CYP3Aの阻害作用」(4章446行、パブコメ連番140)に関して、基質結合部位の異なる2つの基質(ミダゾラム、テストステロン)のうち、一方(特にテストステロン)で阻害が認められた場合の対策としては、テストステロンと類似した阻害作用を示す基質を選んで臨床試験を行うことは実施困難なケースが多いことが予想されるため、7章に従い、一般的な基質を選んで臨床試験を行うことをパブコメの回答(対応)とする。
 - 「比較的少数の臨床薬物相互作用試験の結果から、モデリングとシミュレーションを利用」(4章325行、パブコメ連番73,74)は、主排泄経路の阻害剤により、被験薬の相互作用が*vivo*で認められる場合は、網羅的な臨床試験の代替としてモデリングとシミュレーションが有用である旨をQ&A、もしくは留意事項に記載したほうがよいのではないかとの意見が出された。
 - 臨床試験は、“薬物相互作用の可能性を最大限化しつつ、被験者の安全性に最大限に考慮するデザインで行う”が原則であるが、「投与量と投与経路」「投与期間と投与タイミング」(7.5章、7.6章)の本文の記述が断言的な箇所があり、多くのパブコメが寄せられていることから、代謝WG内で見直す旨が示された。
 - 「半減期が長い被験薬の臨床試験での対応」(7章1042行、パブコメ連番、外-144, 439)に関しては、事例となる論文があるかを調査することになった。
 - 「臨床薬物相互作用試験で用いる誘導薬の選択」(7章1085行、パブコメ連番、451, 外-151)に関して、併用禁忌となる可能性のある強い誘導剤を避け、中程度以下の誘導剤を用いる意図が理解できるように、かつ、多様なケースに対応可能なように、本文を修正してもよいのではないかという意見が出された。
- ✓ トランスポーターWGより、第4回トランスポーターWG会議(平成26年3月13日)が開催され、パブリックコメントの対応に関して協議したことが報告され、該当部分を、全委員で協議し、下記の事項について幹事会での承認を得た。
- 「ABCトランスポーター*in vitro*試験法におけるベシクルの利用」(2章232行、パブコメ連番、外-32)に関しては、セルバースのアクセイと比較してベシクルの

利用は留意点があるので、それも含めて Q&A (対応)とする。

- 「P-gp 又は BCRP 以外のトランスポーターの寄与の程度」(2 章 235 行、パブコメ連番、54) に関しては、一般論を記載できないため、パブコメの回答(対応)とする。
- 「MATE の阻害による併用薬の血中濃度の上昇」(5 章 683 行、パブコメ連番、274,277,366,367,374,376) に関しては、本文および MATE の decision tree の注釈に、必要に応じて、腎クリアランスを観察する必要があることを追記する。Q&A も作製する(対応)
- 「MATE の阻害によるクレアチニンクリアランス (CLcr) の上昇」(5 章 689 行、パブコメ連番、278) に関しては、Ph1 で CLcr が上昇しないからといって MATE を絶対に阻害していないとは言えない。よって、CLcr の変動(低下)が観察されないことのみで「薬物相互作用試験の必要なし」とは言えない旨、パブコメの回答(対応)とする。
- 「トランスポーターを介した被験薬の代謝物と併用薬との間の薬物相互作用」(5 章 693 行、パブコメ連番、280) に関しては、検討する代謝物評価の基準等を本文に記載するか否かを WG 内で検討する。
- 「被験薬が特定のトランスポーター基質となる可能性を検討する試験の被験薬濃度設定の目安」(6 章 720 行、パブコメ連番、286) に関しては、トランスポーターの飽和を否定できる条件は記載済みであり、また検討濃度を一律に決定することはできないため、パブコメの回答(対応)とする。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法としての陰性対照」(6 章 744 行、パブコメ連番、外-106) に関しては、非発現細胞の利用(ベクター対照)を採用する予定であり、阻害薬によるコントロール(阻害による対照)のみは認めない方針であるので、パブコメの回答(対応)とする。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法としての被験薬の溶解度の考慮」(6 章 751 行、パブコメ連番、292) に関しては、低溶解性化合物を考慮し、予測最高濃度で評価することが明確になるように本文を修正(対応)する。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法において被験薬の K_m が不明瞭な場合」(6 章 761 行、パブコメ連番、298) に関しては、トランスポーターの機能を評価できる低い濃度で評価する旨、本文を修正(対応)する。
- 「双方向性の経細胞輸送試験における添加薬物の回収率」(6 章 763 行、パブコメ連番、299) に関しては、吸着の有無にかかわらず、添加薬物の回収率を求めておくことが望ましいため、パブコメの回答(対応)とする。
- 「被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の *in vivo* 基質となる可能性の検討」(6 章図 6-4、パブコメ連番、302、303、外-123、347、349、352、353) に関しては、オートラジオグラフィーにより判断するといった記載を図の脚注から削除する。同時に、Q&A において、肝臓選択的な分布を評価するための手法に関する解説を追記する(対応)。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法における取り込み比」(6 章 830 行、パブコメ連番、304、306、307、309、310、320) に関しては、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内の取り込みと比較して 2 以上の差が認められない場合においても、典型阻害剤による阻害試験を実施することになっており、別途、基準となる取り込み比を定める必要はないため、本文を修正(対応)する。
- 「非結合型の C_{max} 見積もりにおける f_u 値」(6 章 839 行、1485 行、図 6-5、図 6-7 パブコメ連番、322) に関しては、蛋白結合率が高く、 $f_u=0.01$ 未満の化合物の評

価をする場合、結合率の測定結果に信頼性が高い場合には、実際の f_u 値を用いて非結合型の C_{max} を見積もることも可能となるよう、本文を修正（対応）する。

- 「消化管吸収・排出における P-gp および BCRP 以外のトランスポーター」（6章 868 行、328）に関しては、他のトランスポーターが大きな影響を及ぼしていることが想定できるのであれば情報収集してほしいという意図をパブコメの回答（対応）とする。
 - 「ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 のノックインマウスの有用性」（6章 885 行、パブコメ連番、348）に関しては、エビデンスが集積しておらず、これを用いて臨床薬物相互作用試験の必要性について判断することは不可能であるため、パブコメの回答（対応）とする。
 - 「肝血流速度」（6章 916 行、1484 行、パブコメ連番、外-126）に関しては、本文では 97 L/hr を記載し、幅を持たしたもよいことをパブコメの回答（対応）とする。
- ✓ ASCPT 2014 Annual meeting に出席した旨が報告され、ガイドラインに関係する演題について紹介があった。
- ✓ M&L に関するパブリックコメントのうち議論を必要とする項目が提案され、これに関して、全委員で協議した。
- 「PBPK モデルに基づいた予測と試験の結果が著しく異なった場合」（4章 623 行、パブコメ連番、225, 227, 228, 229, 230, 250）に関しては、主代謝経路・主クリアランス経路を誤っていた可能性があり、何らかの対処が必要な旨、パブコメの回答（対応）とする。
 - 「臨床用量の被験薬を用いた薬物相互作用試験の実施」（7章 978 行、パブコメ連番、400）に関しては、用量設定後に薬物相互作用試験を実施することが原則である。一方、薬物相互作用試験を実施した後に用量設定を大きく変更しなければならない場合の対応（線形性を考慮して）を Q&A に記載（対応）する。
 - 「母集団薬物動態解析法（PPK）」（7章 986 行、パブコメ連番、407）に関しては、PPK 試験で陽性であった場合は、相互作用の重要度によっては（必要に応じて）、臨床薬物相互作用試験を行う旨を本文に記載（対応）する。
 - 「薬物相互作用の指標として適切な薬物動態パラメータ」（7章 992 行、パブコメ連番、409）に関しては、AUC の重要性を本文に記載（対応）する。
 - 「幾何平均比の信頼区間が 80 ~ 125% の範囲」（7章 998-999 行、パブコメ連番、413）に関しては、信頼区間の範囲内にあれば、一般的に相互作用はないと判断するが、他のパラメータの動きにも留意する必要がある旨を本文に記載（対応）する。
 - 「臨床試験のデザインにおける食事条件の記載」（7章 1014 行、パブコメ連番、423, 433）に関しては、現状、記載がないが、一般論としてしか記載できないため、本文中には追記せず、パブコメの回答（対応）とする。
 - 「遺伝子型により層別化した試験デザイン」（7章 1019 行、パブコメ連番、428）に関しては、遺伝子多型の頻度が高い場合は、試験デザインとして、パネルを用いて層別化を組み込むことが推奨される旨を記載する。一方、遺伝子多型の頻度が低い場合は、臨床試験後に、遺伝子型に着目して結果を考察する等が必要になる旨を Q&A に記載（対応）する。

- 表 7-1, -2, -3 については、ML&代謝サブ WG で再度検討する。トランスポーターの表(表 6-1~6-5)も含めて、これらの薬物は全て例示として本研究班でオーサライズしたものであり、根拠文献等が示せるようにしておく。
 - 「添付文書の相互作用欄における相互作用の強度」(8 章 1218 行、パブコメ連番、501)に関しては、現行の強度分類を行う方針とし、2 剤以上併用時の対応等について Q&A 等にて解説する(対応)。
 - 「併用禁忌とする薬剤名の記載」(8 章 1222 行、パブコメ連番、501-4、513、外 172)に関しては、現在の添付文書(使用上の注意)の記載要領(平成 9 年 4 月 25 日付 薬発第 607 号)に従う旨(一般名と代表的な販売名併記)をパブコメの回答(対応)とする。薬力学的な相互作用の場合も薬効群と薬剤名を記載する。禁忌は、解釈の余地を残さないよう、できるだけ明確に記載することが目的。
 - 「モデル解析やシミュレーションに基づく注意喚起」(8 章 1237 行、パブコメ連番、506、7 章・外 138)に関しては、モデル解析やシミュレーションなどにより得た類薬の副作用情報を添付文書に記載することもありうることをパブコメの回答(対応)とする。
 - 「被験薬が相互作用を与える基質薬の主な消失経路が代謝酵素経路の場合」(8 章 1265 行、パブコメ連番、510、外 174-5)に関しては、阻害薬のポテンシャルを知るためには、指標薬としての基質薬の情報が必要になるため、基質薬を記載する。
 - 「CYP3A で主に代謝されることを【相互作用】の冒頭に記載」(8 章 1281 行、パブコメ連番、515-520、外 178-181)に関しては、この措置により、「相互作用」の併用注意欄に、CYP3A 基質薬、阻害薬又は誘導薬のすべての薬剤名を列挙することが不要になるが、3 剤程度記載する旨が明確になるよう本文を修正(対応)とする。
 - 「CYP3A 阻害薬又は誘導薬についての強度分類」(8 章 1283 行、パブコメ連番、515-520、外 178-181)に関しては、今後、開発申請される CYP3A をまず対象とする現状のスタンス(今後、CYP3A 以外も同様に強度分類するか)につき、さらに議論を続ける。
 - 「誘導試験における肝細胞のロット差」(10 章 1471 行、パブコメ連番、546、221、222)に関して、代謝 WG で、d 値の記載方針を検討する。
 - 「誤差モデル」(10 章 1457 行、パブコメ連番、544、545)に関して、本文の記載は現状のままとし、パブコメの回答(対応)とする。
- ✓ 事務局で対応したパブリックコメントのうち議論を必要とする項目が提案され、これに関して、全委員で協議した。
- 「強い/中程度/弱い阻害剤・誘導剤、相互作用を受けやすい基質薬/相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」(11 章 1632-1644 行、パブコメ連番、564)に関して、既存の添付文書も必要に応じて改訂する旨、パブコメの回答(対応)とする。
 - 「関連する指針及びガイドラインの記載順」(9 章 1298-1351 行、パブコメ連番、522)に関して、サブタイトルを追記する。ICH のガイドラインを番号順にまず記載し、国内のガイドライン(年代順)、続いて添付文書の記載要領という順を踏襲する。
 - 「海外のガイダンス参照」(9 章 1342 行、パブコメ連番、523)に関して、本ガイドラインに沿って開発することをパブコメの回答(対応)とする。海外のガ

イダンス・ガイドライン、及び「母集団薬物動態試験法」解析は、参考文献に移動する（本文修正、対応）。

- 「被験薬がサイトカイン又はサイトカイン修飾因子」（4章 637行、パブコメ連番、233, 234, 外-89）に関して、*in vitro*試験は必須とせず、本文から削除する（本文修正、対応）。
- 「Antibody-Drug-Conjugate（ADC）」（4章 630行、パブコメ連番、232）に関しては、基本的には、抗体と低分子部分は別々に評価することをQ&Aに記載（対応）する。
- 「PBPKによるM&Sにおける構築されたモデルと実施したシミュレーション結果の妥当性」（1章 163行、パブコメ連番、29）に関しては、引用文献を用意する。
- 「相互作用の機序が明らかでない場合の追加試験」（1章 167行、パブコメ連番、31-32）に関しては、*vivo*でも*vitro*でもよい意図がわかるよう、本文を「追加の検討を実施することにより」に変更する（本文修正、対応）。
- 「有意」（全般、パブコメ連番、外-194）に関して、トランスポーターの部分に多くの表記が認められるが、必ずしも統計的に有意という意味でない場合があるので、「明らかに」に修正するか否か、トランスポーターWGで議論する。

5. その他

特になし。

6. 今後の予定

- 5月16日（金）14:00~18:00 第13回幹事会 PMDA 6階会議室6
本日の議論をもとに、各WGで本文の修正を行い、5月14日（水）13時からPMDA 6階会議室5にて、行政当局の幹事会メンバーで全体の統一に関して検討した後、5月16日の幹事会でガイドライン本文の承認を主に行う。
- 本ガイドラインのサマリーは通知の際の冒頭の文章として準備する。
- ガイドライン本文の最終化は、遅くとも6月上旬までに行う。
- 6月以後に、Q&A案を作成

2) ガイドライン最終案

(本内容は、あくまでも案であり、今後、ガイドラインの発出に向けて、一部変更される可能性がある)

医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン

(案, 平成26年6月24日)

目次

1. はじめに
 - 1.1 背景と目的
 - 1.2 適用範囲
 - 1.3 薬物相互作用試験の実施における原則
2. 吸収における薬物相互作用
 - 2.1 消化管内におけるpHの変化, 複合体・キレート形成及び溶解性への影響
 - 2.1.1 被験薬が被相互作用薬となる場合
 - 2.1.2 被験薬が相互作用薬となる場合
 - 2.2 消化管運動に及ぼす影響
 - 2.2.1 被験薬が被相互作用薬となる場合
 - 2.2.2 被験薬が相互作用薬となる場合
 - 2.3 吸収におけるトランスポーターの関与
 - 2.4 消化管における薬物代謝酵素を介した薬物相互作用
3. 組織移行及び体内分布における薬物相互作用
 - 3.1 血漿蛋白結合
 - 3.2 組織移行及び体内分布
 - 3.2.1 特定の組織成分との結合
 - 3.2.2 組織への取り込み及び排出におけるトランスポーターの関与
4. 薬物代謝における薬物相互作用
 - 4.1 被験薬の主要消失経路と *in vivo* 寄与率の評価
 - 4.1.1 *In vitro* 代謝試験による主要消失経路に関する酵素の同定
 - 4.1.2 マスバランス試験による主要消失経路の同定及び定量的評価
 - 4.2 *In vitro* 試験による臨床試験を実施する必要性の評価
 - 4.2.1 シトクロムP450 (P450) を介した薬物相互作用に関する検討方法
 - 4.2.1.1 被相互作用薬となる可能性を検討する *in vitro* 試験系
 - 4.2.1.2 被相互作用薬となる可能性を検討する臨床試験の必要性
 - 4.2.1.3 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する *in vitro* 試験系
 - 4.2.1.4 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する臨床試験の必要性

- 4.2.1.5 相互作用薬(P450 誘導及びダウンレギュレーション)となる可能性を検討する *in vitro* 試験系
- 4.2.1.6 相互作用薬(P450 誘導及びダウンレギュレーション)となる可能性を検討する臨床試験の必要性
- 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方法
- 4.3 薬物代謝の関与する相互作用のカットオフ基準とモデルによる評価
 - 4.3.1 カットオフ基準に基づく評価
 - 4.3.2 静的薬物速度論 (MSPK) モデル
 - 4.3.3 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル
- 4.4 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
- 5. 排泄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
 - 5.2 胆汁中排泄における薬物相互作用
- 6. トランスポーターを介した薬物相互作用に関する検討方法
 - 6.1 *In vitro*試験において考慮すべき一般事項
 - 6.2 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*試験系
 - 6.3 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*試験系
 - 6.4 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*試験系
- 7. 臨床薬物相互作用試験による評価
 - 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
 - 7.2 検討すべき薬物相互作用の指標と結果の判定
 - 7.3 試験デザイン
 - 7.4 投与量と投与経路
 - 7.5 投与期間と投与のタイミング
 - 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
 - 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
 - 7.7 薬物代謝酵素の誘導薬の選択
 - 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
 - 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
 - 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
 - 7.9.3 カクテル基質試験
 - 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

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

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

7.9.5.3 健康志願者を試験対象集団としない場合

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

8.1 使用上の注意への記載

8.2 相互作用薬と被相互作用薬についての記載

8.3 薬物動態欄への記載

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

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

9. 関連する指針及びガイドライン

10. 留意事項，解析方法及び事例

11. 用語一覧

12. 引用文献

1. はじめに

1.1 背景と目的

臨床現場では治療目的を果たすために複数の薬物を処方する 경우가多く、併用薬物間の相互作用に注意が必要である。薬物相互作用により重篤な副作用が現れたり治療効果が減弱する場合があることから、新薬の開発においては、生じ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評価し、患者の不利益とならないように対処する必要がある。

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。本ガイドラインの目的は、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、及び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の基準、並びに試験結果の解釈や情報提供に関する一般的な指針を提示することにある。本ガイドラインに基づき、臨床上問題となる薬物相互作用が発現する可能性を早期に判断することで、医薬品開発の効率化に資するとともに、開発時に得られた情報を適切に臨床現場に提供することにより、薬物相互作用に基づく副作用の発現や有効性の低下が回避され、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを最適化し、適正使用が促進されることが期待される。

本ガイドラインでは、現時点における科学的に妥当な一般的な方法を提示する。しかし、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、薬物相互作用の可能性を検討する方法も、開発する医薬品ごとに異なる。薬物相互作用試験の実施にあたっては、本ガイドラインで述べる原則に基づいて、薬物の性質に応じた適切な検討方法を取捨選択すべきである。また、必要に応じて学問や科学技術の進歩に基づく新しい検討方法及び情報提供の手段も積極的に評価し、採用すべきである。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは医薬品開発における薬物相互作用の検討及びその結果を適正に情報提供するための原則及び方法を示したものである。ヒトにおける薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性について判断するために開発早期に実施されるヒト組織、及びヒト薬物代謝酵素やトランスポーターの発現系を用いた *in vitro* 試験、必要に応じて行う臨床薬物相互作用試験、また製造販売後に薬物相互作用の検討が必要とされる場合、さらにそれらの結果を添付文書などで情報提供する場合に適用する。

薬物相互作用はあらゆる投与経路において生じる可能性がある。本ガイドラインでは経口投与時に生じる薬物相互作用を中心に記述するが、必要な箇所では他の投与経路についても述べる。経口以外の投与経路において生じる薬物相互作用に関しては、投与経路が変わることで、薬物相互作用の程度も変化することに注意し、適宜、本ガイドラインで示した考えを参照して検討する。

本ガイドラインで定義する薬物相互作用は、薬物の効果・副作用あるいは薬物動態に影響を及ぼす併用薬物間(バイオテクノロジー応用医薬品や生物起源由来医薬品などの生物薬品を含む)及び薬物と飲食物、

嗜好品など（例えば、喫煙，飲酒，サプリメント）との間に生じる現象である。

薬物相互作用は，発現機序により薬物動態学的相互作用（pharmacokinetic drug interaction）と薬力学的相互作用（pharmacodynamic drug interaction）に大別される．前者は薬物の吸収，分布，代謝及び排泄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．後者は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，あるいは併用薬物が薬物感受性を変化させることにより生じる現象である．薬力学的相互作用について，一般的な検討方法として本ガイドラインで示すことは困難であり，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．また，本ガイドラインでは一般的な薬物代謝酵素，又はトランスポーターを介する薬物動態学的相互作用を中心に述べるが，ソリブジンと5-フルオロウラシルの併用における有害作用発現事例のように，薬物によっては本ガイドラインで示す一般的な代謝酵素以外の酵素を強く阻害し，その結果として当該酵素により代謝される併用薬物の体内動態に影響を与えることにより薬物動態学的相互作用を生ずる場合があることにも注意が必要である．なお，製剤学的相互作用，生化学的臨床検査値に対する薬物の影響，及び現状では十分な知見がなく医薬品開発における薬物相互作用に関する検討の必要性を判断できない事例については，本ガイドラインでは可能性の紹介に留めた．

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，開発中の薬物（被験薬）及び併用される可能性のある既承認薬などについて，相互作用を受ける可能性と相互作用を与える可能性の両面から検討する必要がある，臨床薬物相互作用試験の実施に先立ち，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について十分に検討する．一般に，薬物相互作用の臨床的影響を予測・評価するために，薬物相互作用の認められた経路が薬物の主要消失経路に関与する程度を定量的に把握しておくことが必要である．この目的のために，ヒト組織，及びヒト酵素やトランスポーターの発現系を用いた *in vitro* 試験などをまず実施し，臨床で相互作用が発現する可能性を探索する．その可能性が認められた場合には，実施すべき臨床薬物相互作用試験を計画する．次に臨床薬物相互作用試験を実施して相互作用の程度を確認し，最終的にその成績に基づき，広範な薬物との組合せの中から，薬物治療への影響を考慮した上で，回避すべき，あるいは注意喚起すべき相互作用を選択することが重要である．また，その情報は医療従事者に分かりやすく簡潔に提供されなければならない．

薬物相互作用試験は，事前に得られた被験薬の物理的・化学的特性，薬理学的・薬物動態学的特性に基づいて予想される薬物相互作用の発現機序に基づき計画・実施する．薬物代謝酵素やトランスポーターに対する強い阻害薬などを用いた *in vitro* 試験及び臨床薬物相互作用試験の結果は，他の薬物併用時の薬物相互作用の予測に有用である．臨床において，血中に代謝物が多く存在するような場合又は有害な作用を引き起こす可能性がある代謝物，又は臨床的に意味のある薬理活性を有する代謝物が生成する場合には，当該代謝物についても必要に応じて薬物相互作用を生じる可能性を検討する．また，医療用配合剤

や併用効能の開発など、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。

医薬品開発における薬物相互作用試験は、開発の相を踏まえて段階的に実施する。被験薬の薬物動態に対する他の薬物の作用（被験薬が被相互作用薬となる場合）及び被験薬が他の薬物の薬物動態に及ぼす作用（被験薬が相互作用薬となる場合）を評価する *in vitro* 試験は、多数の被験者あるいは長期間の投与を行う前（通常、第 Ⅰ相試験開始前）までに実施しておくべきである。通常、第Ⅰ相試験を開始する前に、*in vitro* 試験に基づき被験薬の血漿蛋白結合率及び主な代謝物を明らかにする。また、臨床における薬物相互作用試験及びヒトにおけるマスバランス試験は、原則、第 Ⅰ相試験開始前に実施することが望ましい。以上の検討方針に従い段階的に収集された *in vitro* 又は臨床薬物相互作用試験に基づく情報は、治験薬概要書に記述するなどの方法で、より後期の臨床試験の実施の際に適切に提供される必要がある。

医薬品開発の各段階において、薬物相互作用の可能性を予測し、臨床試験の実施と試験デザインに関する情報を得るために、生理学的薬物速度論（Physiologically based pharmacokinetics (PBPK)）などを活用したモデルとシミュレーションが有用である。モデリングとシミュレーションによる検討においては、検討目的に応じて、使用するモデルや実施するシミュレーションの性質を十分理解するとともに得られた結果の信頼性の確認が必要である。承認申請時にシミュレーション結果を利用する場合には、モデルの設定に関する仮定とモデル構築の過程の情報を提供し、統計学的側面からの検討とともに生理学的及び医学・薬学の観点から、構築されたモデルと実施したシミュレーション結果の妥当性を示す必要がある。

臨床において被験薬と併用薬の間で顕著な薬物相互作用が観察されたものの相互作用の機序が明らかではない場合には、追加の検討を行うことにより、薬物相互作用が生じる機序を解明することが推奨される。

なお、薬物相互作用を検討する臨床試験の実施に当たっては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守して行い、薬物動態の評価は「医薬品の臨床薬物動態試験について」に準拠して行う。

2. 吸収における薬物相互作用

消化管からの吸収過程における薬物相互作用は、主に経口投与される被験薬で問題となるが、薬物投与後に消化管吸収される可能性のある吸入薬、経鼻薬、口腔粘膜吸収薬などについても、同様の薬物相互作用を考慮すべきである。

また、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・化学的特性及びその薬理作用の十分な理解により定性的な予測が可能である。したがって、以下2.1～2.2の項目に該当する可能性について考察するとともに、それらから予想できないような薬物動態の変化が認められた場合には、必要に応じて、後述の代謝酵素あるいはトランスポーターを介した相互作用の可能性も含めて、その原因を検討する。

吸収過程に及ぼす食事の影響については製剤により影響が異なるため、最終製剤について検討する。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」を参照する。

2.1 消化管内におけるpHの変化，複合体・キレートの形成及び溶解性への影響

2.1.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

薬物又は製剤の溶解性にpH依存性が認められる薬物においては，胃内pHを変化させる薬物（プロトンポンプ阻害薬，H₂受容体拮抗薬，及び制酸薬など）との併用による消化管吸収への影響を臨床薬物相互作用試験において評価する必要性を検討すべきである。

また，併用薬及び飲食物成分（カルシウムなど）との間で複合体，キレート又はミセルなどが形成されることで，被験薬の消化管吸収を低下又は増加させる場合があるので，薬物の物理的・化学的特性を踏まえ，必要に応じ複合体等が形成する可能性について *in vitro* で評価する。さらに物理的・化学的特性及び *in vitro* データから，臨床において複合体等の形成が問題となる可能性が示された場合には，飲食物などとの臨床相互作用試験の必要性を検討すべきである。小児に適応される医薬品では，新生児及び乳児におけるミルクの摂取など，食事内容の特徴も考慮する。

食事の影響の検討は，食事の影響を最も受けやすい条件で実施することが望ましい。脂溶性が高く消化管内での溶解性が低い薬物の中には，高脂肪食の摂取に起因する胆汁の分泌増加などにより溶解性が高まり，薬物の消化管吸収が増加する場合もある。

2.1.2 被験薬が相互作用薬となる場合

被験薬が胃内pHを変化させる場合，pH依存性を示す他の薬物の消化管吸収への影響を予測し，臨床薬物相互作用試験において評価する必要性を検討すべきである。また，被験薬の化学構造によっては，複合体の形成を介して薬物の吸収阻害を生じるなど，他の機序の可能性についても検討する。

2.2 消化管運動に及ぼす影響

2.2.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

消化管運動に影響する薬物（プロパンテリン，メトクロプラミドなど）との併用は，製剤の崩壊性や小腸移行速度を変化させ消化管からの薬物の吸収速度を変動させうる。また，摂食により胃内容物の排出速度が遅くなり，小腸からの吸収遅延が認められることがある。これらのうち，特に血中濃度-時間曲線下面積（AUC）の変化を伴う体内動態の変動が認められた場合には，被験薬の代謝への影響にも注意する必要がある。

2.2.2 被験薬が相互作用薬となる場合

被験薬が胃排出又は腸管運動に対して影響を及ぼすことが明らかな場合，他の薬物の薬物動態に影響を与える可能性がある。その場合には，臨床的に問題となる薬物相互作用の生じる可能性について検討し，必要に応じて適切な指標薬（胃排出に対する作用の指標薬としてアセトアミノフェンなど）に対する作用を評価すべきである。このような胃排出又は腸管運動に対する影響は，被験薬が非経口投与される場合であっても生じる可能性があることに留意する。

2.3 吸収におけるトランスポーターの関与

消化管上皮細胞の管腔側の細胞膜上に発現しているトランスポーターにより吸収される薬物では、同じトランスポーターにより吸収される薬物又は飲食物成分との間に相互作用が生じ、薬物の吸収が低下することがある。また、小腸管腔側の細胞膜上には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、上皮細胞中に管腔側から取り込まれた後、基底膜側（門脈側）に移行する前に、排出トランスポーターによって小腸管腔側へ排出される。排出トランスポーターの阻害により薬物の吸収が増大する薬物相互作用も報告されている^{1,2)}（表6-1参照）。また、消化管における排出トランスポーター（P-糖蛋白質、P-glycoprotein (P-gp))の発現誘導により、薬物の吸収が低下する薬物相互作用も報告されている^{3,4)}（表6-2参照）。

消化管上皮細胞の管腔側に発現するP-gp及びbreast cancer resistance protein (BCRP)は、いずれも排出トランスポーターとして、基質となる薬物の消化管吸収を低下させる（表6-1参照）ことから、被験薬がP-gp又はBCRPの基質となる可能性について*in vitro*試験により評価する。*In vitro*試験法としては、Caco-2細胞又はトランスポーター発現細胞株を用いた双方向の経細胞輸送実験が推奨される。この試験結果に基づき、臨床薬物相互作用試験の必要性を検討すべきである（検討手順は6.2項及び図6-2を参照）。また、消化管における吸収や排出にP-gp又はBCRP以外のトランスポーターが大きな影響を及ぼすことが示唆された場合には、Caco-2細胞又はトランスポーター発現細胞株などを用いて、寄与するトランスポーターの特定やその寄与の程度を検討し、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

P-gp又はBCRPの基質と阻害薬の併用により、基質の吸収が増大する可能性があることから、被験薬のP-gp及びBCRPに対する阻害作用についても*in vitro*試験により評価する。この試験結果に基づき、臨床薬物相互作用試験の実施の必要性を検討する（検討手順は、6.2項及び図6-3を参照）。また、P-gp又はBCRP以外のトランスポーターに対する阻害作用が併用薬の吸収に影響を及ぼすことが示唆された場合は、*in vitro*試験によりその程度を検討し、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

飲食物成分やサプリメントに関しては、セントジョーンズワートによるP-gpの誘導の他、グレープフルーツジュース、オレンジジュース、リンゴジュースなどによる取り込みトランスポーター organic anion transporting polypeptides (OATPs)の阻害による相互作用も報告されている^{5,6)}。

2.4 消化管における薬物代謝酵素を介した薬物相互作用

消化管、特に小腸粘膜では、CYP3Aが多く発現している。小腸においてCYP3Aによる初回通過代謝を大きく受けるような被験薬では、CYP3Aを阻害する薬物の併用によりバイオアベイラビリティが増大し、予期しない副作用につながる可能性がある。一方、CYP3Aを誘導する薬物の併用により肝臓と同様に小腸においてもCYP3Aが誘導されると、被験薬の血中濃度が低下することで治療域に到達せず、期待する効果が得られなくなる可能性がある。したがって、被験薬の初回通過代謝の程度などを考察し、必要に応じて小腸における薬物相互作用について検討することが望ましい。一方で、被験薬がCYP3Aを阻害する場合においては、小腸における代謝阻害の観点からも *in vitro*試験を行い、臨床薬物相互作用試験の実施の必要性を検討する

(検討手順については4.1項, 4.2項及び図4-1, 図4-2を参照)。

また, CYP3A阻害を示す飲食物中の成分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CYP3Aを強く阻害する物質が存在するため, CYP3Aにより主として代謝される経口薬をグレープフルーツジュースと一緒に服用した場合にバイオアベイラビリティが上昇したとの報告がある⁷⁾。

CYP3Aの基質薬はP-gpの基質薬であることが多いが, 薬物相互作用へのCYP3A及びP-gpの寄与を分離して評価することは現状では容易ではなく, その両方が阻害あるいは誘導された場合の薬物相互作用のリスクを念頭に置いて評価する。

3. 組織移行及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)によることから, 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, 薬物によってはその組織分布にトランスポーターが関与する。

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 γ_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被験薬については, 結合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併用薬により, 被験薬が結合蛋白質から遊離し, 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, 被験薬の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には, 血漿蛋白質と強く結合することが知られる薬物との併用により重要な相互作用を受ける可能性があることを考慮する必要がある。

- 1) 分布容積が小さい薬物。この場合は薬物のクリアランスの大きさ及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。

一方で, 血漿蛋白結合の置換を介して併用薬の体内動態に影響を及ぼす薬物は, 結合対象の蛋白質濃度と少なくとも同程度の血漿中濃度を示す薬物に限られることにも注意が必要である。なお, 临床上問題となる副作用の発現や薬効の変化は非結合形の濃度に依存するので, 血漿蛋白結合率の変動が予想される臨床薬物相互作用試験では, 非結合形濃度の測定も考慮すべきである。実際にヒトでの分布容積が大きく,

かつ肝クリアランスが小さい被験薬においては、併用薬による血漿蛋白結合の置換は血漿中の被験薬の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、临床上の重要な結果をもたらさない。この事例として、定常状態にあるフェニトインは、バルプロ酸を併用投与したとき血漿中総濃度は低下するが、非結合形濃度には変化が認められないことが報告されている⁸⁾。

3.2 組織移行及び体内分布

組織中の特定の成分との結合の変動による薬物相互作用に加えて、各組織に発現する取り込み・排出トランスポーターの阻害や誘導が生じることにより被験薬の組織分布が変化する可能性にも留意すべきである。

3.2.1 特定の組織成分との結合

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生じることがある。

3.2.2 組織への取り込み及び排出におけるトランスポーターの関与

肝臓、腎臓、脳、胎盤や網膜などに存在する血液と組織を隔てる関門組織にはトランスポーターが発現しており、各組織への薬物の分布（取り込み及び排出）に関与する。トランスポーターを介した能動輸送過程において薬物相互作用が生じる場合には、当該組織中の非結合形薬物濃度に影響を与え（取り込みの阻害により減少、排出の阻害により増加する）、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^{留意事項（1）}。

組織分布における薬物相互作用は、必ずしも血漿中の薬物濃度の変化に反映されとは限らない。特に、全身の分布容積に比して分布容積が小さい組織のみにおいて能動輸送過程に相互作用が生じる場合は、当該組織中の薬物濃度が変動しても、血漿中の薬物濃度の変動に反映されないため注意が必要である。一方で、肝臓、腎臓などの主要な分布、排泄臓器において薬物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し、血漿中の薬物濃度が変動することもある（5.1項、5.2項参照）。

4. 薬物代謝における薬物相互作用

薬物代謝が関連する相互作用試験では、相互作用が生じる代謝経路を特定し、被験薬が被相互作用薬である（薬物相互作用を受ける）場合は全体の消失経路の中でその経路が占める重要性を定量的に把握し、また相互作用薬である（薬物相互作用を与える）場合は、阻害、誘導などの機序によりその経路の活性に与える影響を評価することが重要である。薬物代謝においては1つの酵素が多数の薬物の消失に関与することが一般的であり、中でも最も重要な酵素であるCYP3Aは基質特異性が低く薬物相互作用に関係する薬物の数が非常に多い。そのため網羅的な臨床試験の実施は難しく、比較的少数の臨床薬物相互作用試験の結果から、モデリングとシミュレーションを利用して評価することが有用な場合も考えられる（4.3.3項参照）。

薬物代謝が関与する薬物相互作用の多くは、酸化的代謝、特にシトクロムP450 (P450) が関連する。また、UDPグルクロン酸転移酵素 (UGT) などの非P450酵素が薬物相互作用に関与することも知られている⁹⁾。本項では、主としてP450の関与する薬物相互作用の可能性の検討について述べる。4.1項で主要消失経路の特定と薬物相互作用の寄与の程度の評価について、4.2項においてP450とその他の代謝酵素の場合に分けて、薬物相互作用の可能性を検討する具体的な方法について述べる (図4-1~3)。また、*in vitro*における代表的なP450酵素反応、P450阻害薬及び誘導薬の例、*in vivo*における代表的なP450の阻害薬、誘導薬及び基質薬の例を示した (表4-1~3, 表7-1~3)。

4.1 被験薬の主要消失経路と*in vivo*寄与率の評価

被験薬が被相互作用薬となる可能性を検討し、薬物相互作用の寄与の程度を定量的に評価するためには、経口薬の場合、被験薬の経口投与時のクリアランス (CL/F) に対する、薬物相互作用を生じる経路の *in vivo* における寄与率 (Contribution Ratio, CR) が重要である¹⁰⁾。被験薬の主要消失経路が代謝である場合は、4.1.1 及び 4.1.2 に示す検討手順に従って寄与率の大きい酵素分子種を特定し、その寄与の程度を可能な限り明らかにする必要がある (図 4-1 参照)。一般に、*in vitro* 代謝試験から CR を推定する場合には、ヒト肝ミクロソームなどにおいて当該酵素で代謝される割合 f_m (fraction metabolized) を代用する^{留意事項⁽²⁾}。 *In vitro* 代謝試験及び臨床薬物動態試験の結果から、特定の代謝酵素による消失が被験薬の消失全体の 25% 以上に寄与すると推定される場合は、当該酵素の相互作用薬 (阻害薬、誘導薬：表 7-1, 表 7-2 参照) を用いて臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する。なお、被験薬の臨床適応上の投与経路が経口投与であっても、必要に応じて静脈内投与試験を実施することで、被験薬の全身クリアランスにおける腎排泄の寄与を明らかにすることができる。

被験薬がプロドラッグで作用の本体が活性代謝物である場合、あるいは薬理活性を有する代謝物を生成し、その *in vitro* 活性と非結合形薬物の AUC に基づいて推定された *in vivo* における薬理作用が全体の作用の 50% 以上を占める場合、又は有害な作用を引き起こすと疑われる場合は、当該代謝物の主要生成経路及び消失経路に寄与する代謝酵素を特定し、未変化体と同様に相互作用を受ける可能性を検討する。

4.1.1 *In vitro* 代謝試験による主要消失経路に関与する酵素の同定

In vitro 試験の実施においては、*in vivo* における代謝プロファイルを反映する実験方法、試験系、適切な基質及び相互作用薬並びにその検討濃度を選択する。通常、酵素の種類に応じて、ヒト肝及び小腸ミクロソーム並びに S9 画分、ヒト肝細胞、ヒト酵素の発現系ミクロソームなどを選択する。P450 及び UGT は、発現系を除き、上述の全ての系に存在する (通常、発現系細胞は 1 種類の酵素しか高レベルに発現していない)。硫酸転移酵素、グルタチオン転移酵素、アルデヒド脱水素酵素、アルコール脱水素酵素などの可溶性画分に存在する酵素は、S9 画分及び肝細胞に含まれる。肝細胞にはトランスポーターも発現している。試験結果を解釈する際には、使用した *in vitro* 試験系の特徴を十分に考慮すべきである。

In vitro 代謝試験は、通常、治療上意味のある被験薬濃度を用いて、可能ならば線形条件下において実

施する。多酵素系では、各酵素の選択的阻害薬（表 4-2 参照）を添加して、被験薬の代謝に対する各酵素の寄与を評価することが可能である。阻害薬の特異性が十分に高くない場合は、特定の代謝酵素分子種以外が発現していない *in vitro* 試験系を利用することが推奨される。特異性が十分に裏付けられている抗体があれば、阻害薬の代用として使用可能である。代謝に関与する主要な酵素を *in vitro* で特定するためには、複数の *in vitro* 試験系で評価を行い、結果を比較することが推奨される*留意事項(3)。

代謝は、被験薬の消失速度又は代謝物の生成速度として評価する。特定の代謝経路を触媒する酵素活性を評価する場合には、被験薬又は指標薬の減少よりも代謝物の生成速度として検討することが推奨される。一方で、被験薬の消失全体における当該代謝経路の寄与を把握する目的では、当該被験薬の消失速度として評価することが重要である。

4.1.2 マスバランス試験による主要消失経路の同定及び定量的評価

ヒトにおけるマスバランス試験は体内における薬物の物質収支を把握する試験であり、未変化体に加えて代謝物の薬物動態に関する情報、及び主要消失経路の同定に有用な情報が得られる。マスバランス試験で得られた情報を *in vitro* 試験結果と統合することにより、被験薬の *in vivo* での主要な消失経路及びその経路に関与する酵素の寄与率を推定することが可能である。ただし、マスバランス試験が主要消失経路の同定に特に有用なのは、その経路が単純な場合であり、多段階の代謝が複雑に絡み合っている場合には、その解釈に注意が必要である。なお、未変化体及び既知の代謝物の回収率が高く、未知の代謝物が少ない被験薬の場合には、必ずしもマスバランス試験を放射性標識体で実施する必要はない。

マスバランス試験では、通常代謝的に安定な位置に放射標識した被験薬を投与し、総放射能の AUC と、未変化体及び代謝物の AUC、並びに尿中及び糞便中排泄量を測定する。薬物関連物質はできるだけ多く特定することが望ましい。一般的に、薬物関連物質の総 AUC（マスバランス試験の場合は総放射能の AUC）に対する割合が 10% を超える代謝物については、その化学構造を推定することが推奨される。この場合、通常は AUC の群平均値、例えば、0 時間から無限大までの AUC (AUC_{inf}) に基づいて代謝物の割合を算出する。

マスバランス試験で得られた情報と *in vitro* 試験結果に基づき、*in vivo* での被験薬の主要な消失経路及びその経路に関与する酵素の寄与率の推定の際には、通常、以下の手順で行う。被験薬の化学構造から予想される代謝反応及びマスバランス試験などで測定された代謝物に基づき、代謝経路を推定し、次に、特定の経路において一次代謝物及び二次代謝物として排泄される薬物関連物質質量に基づき、各代謝経路による消失の定量的な寄与率を推定する。被験薬の総消失量（初回通過分を含む）に対する主要経路の推定寄与率は、1 つの主要経路に由来する全代謝物の排泄物中の総量を、投与量又は排泄物中に認められた薬物関連物質の総量で除した値である。相当量の未変化体が糞便中に認められ、これが胆汁（又は消化管壁）分泌に由来することを確認できない場合、排泄物中で認められた薬物関連物質の量から糞便中で認められた未変化体の量を減じた値を計算式の分母とする。以上の手順などにより、各（主要）消失経路の *in vivo* 寄与率（最大の推定値）を算出する。

4.2 *In vitro*試験による臨床試験を実施する必要性の評価

*In vitro*酵素阻害試験は、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞、評価対象の酵素の発現系ミクロソームなどを用いて実施する。反応液中での被験薬の代謝が速い場合には、被験薬の濃度低下を最小限に抑えるため、被験薬と比較して十分に代謝が速い指標薬を使用して K_i （阻害定数：酵素 - 阻害薬複合体からの阻害薬の解離定数）の評価を行う。選択的阻害薬（表4-2参照）を使用して陽性対照実験を行い、同様の方法で評価された K_i 値などの文献値と比較し、試験系の妥当性を確認する。

*In vitro*酵素誘導及びダウンレギュレーション試験では、初代培養肝細胞（新鮮又は凍結保存）を使用することが望ましい。現時点では、ヒト肝腫瘍由来細胞株（HepaRGなど）、核内受容体結合アッセイ、リポーター遺伝子アッセイなど、他の*in vitro*試験系から得られたデータは、初代培養肝細胞系から得られたデータの補足データとして位置づけられる。一般に、初代培養肝細胞を用いて得られる結果は個体間変動やロット差が大きいため、3名以上のドナー由来の肝細胞を用いて、適切な溶媒対照及び陽性対照を評価に含め、試験系の妥当性を担保する^{留意事項(4)}（表4-3参照）。評価項目としては、被験薬の酵素阻害作用により酵素誘導を見落とすことを避けるため、標的遺伝子のmRNA発現量の変化を用いることが推奨される。ただし、被験薬が酵素阻害作用（特に時間依存的阻害、4.2.1.3項参照）を有していないことが明らかな場合には、酵素活性を評価項目とすることも可能である。この際、濃度依存的な酵素活性の変動（誘導）が認められた場合には、mRNAを評価項目とする場合と同様の基準で臨床薬物相互作用試験の必要性を判断する（4.2.1.6項参照）。

4.2.1 シトクロムP450（P450）を介した薬物相互作用に関する検討方法

P450には多くの分子種が知られているが、主要な分子種はCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A（CYP3A4及びCYP3A5）である。被験薬がこれらの分子種による代謝を受ける場合は、*in vitro*代謝試験及び臨床薬物動態試験からその消失への寄与を推定する。また、*in vitro*試験からP450に対する阻害や誘導の可能性が考えられる場合には、臨床薬物相互作用試験を実施する（図4-1～3参照）。被験薬の代謝における主要なP450分子種の寄与が小さい場合には、他のP450分子種（例：CYP2A6、2E1、2J2、4F2）あるいはP450以外の第I相酵素や第II相酵素の基質となる可能性を検討する。

4.2.1.1 被相互作用薬となる可能性を検討する*in vitro*試験系

P450分子種の寄与率の推定は、一般的にヒト肝ミクロソームを用いた試験系により検討する。試験系の妥当性は、通常、反応時間依存性及びミクロソーム蛋白量依存性などを、代謝物の生成速度を指標として評価することで確認する。用いる被験薬濃度などの試験条件によりP450分子種の寄与率が異なる場合には、*in vivo*の条件を考慮して評価する必要がある¹¹⁻¹³。

4.2.1.2 被相互作用薬となる可能性を検討する臨床試験の必要性

*In vitro*代謝試験及びマスバランス試験などの結果から、特定のP450分子種による代謝が被験薬の消失

全体の25%以上に寄与する場合には^{留意事項(5)}、被験薬がそのP450分子種の関与する薬物相互作用の被相互作用薬になる可能性があることから、適切な代謝酵素阻害薬及び誘導薬(7.6項, 7.7項, 表7-1, 表7-2参照)を用いての臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する(図4-1参照)。当該試験においては、可能な限り最初に強い阻害薬(7.6項, 表7-1参照)を用い、被験薬の薬物動態の変化の程度を評価する。試験結果により薬物相互作用がないと判断された場合(7.2項, 図4-1参照)、あるいは相互作用が軽微である場合には、被験薬の消失全体における当該酵素の寄与は小さいことが多く、臨床薬物相互作用試験を追加して実施する必要性は低い。一方、強い阻害薬を用いた相互作用試験の結果から、用量調整の必要性を考慮すべき薬物相互作用を受けることが示唆された場合は、必要に応じて、臨床的に併用される可能性を考慮のうえ、同じ経路の他の阻害薬の影響を臨床薬物相互作用試験で評価する。PBPKモデルの妥当性が確認され臨床試験の結果を矛盾なく説明できる場合は、モデルによる評価も可能である。それ以外の阻害薬との相互作用の評価は、通常の臨床試験の中での併用事例データに基づき検討することも可能である。誘導薬との臨床薬物相互作用試験は、阻害薬との臨床薬物相互作用試験の結果から、シミュレーションなどにより臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクがあると判断された場合には必要となる。なお、サプリメントであるセントジョーンズワート中には、CYP3Aを誘導する物質が存在するので、CYP3Aにより主として代謝される被験薬との併用については注意が必要である。

4.2.1.3 相互作用薬(P450阻害)となる可能性を検討する *in vitro*試験系

被験薬がP450に対して阻害作用を及ぼすか否かについて、*in vitro*試験系により評価する(図4-2参照)。通常、主要な分子種であるCYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6及び3Aに対する阻害作用を検討する。表4-1に、*in vitro*におけるP450のマーカー反応を示す。*In vitro*試験で使用する基質の濃度は文献を参照し、通常、 K_m 値付近かそれ以下とする。CYP3Aの阻害作用は、ミダゾラムとテストステロンなどの基質結合部位の異なる複数の基質を用いて評価する¹⁴⁾。

一定範囲の濃度で被験薬の阻害作用を評価し、当該P450のマーカー反応に対する K_i 値を算出する。被験薬の濃度範囲は、臨床で起こりうる阻害が適切に評価可能となるよう十分に高濃度まで設定する。設定する被験薬の濃度範囲は、予想される酵素阻害部位(肝臓, 小腸)、投与方法、剤形、薬物動態パラメータ(C_{max} 又はAUC)に応じて変わるが、通常は、 C_{max} (結合形+非結合形)の10倍以上を含む濃度設定とし、濃度依存的な阻害が認められた場合には K_i 値を算出する。*In vitro*試験系における K_i 値の算出の際には、反応系における被験薬の非結合形濃度が総濃度よりも顕著に低いと予想される場合、反応液中の非結合形濃度の推定値又は実測値を使用する¹⁵⁾。これは、被験薬が試験管壁に著しく吸着する可能性がある場合などにも当てはまる。

未変化体に加えて、主要な代謝物による酵素阻害作用についても検討することが望ましい。評価対象とすべき判断基準としては、第I相代謝物のうち、AUCが未変化体の25%以上かつ薬物関連物質の総AUCの10%以上を占める代謝物とする。その他の代謝物においても、強い酵素阻害が疑われる理由がある場合には阻害作用を検討する。*In vivo*で観察された薬物相互作用が特定の代謝物に起因することが示されている場合、

*in vitro*での代謝物による酵素阻害試験の実施は、臨床薬物相互作用試験のデザイン及び試験結果の解釈に有用である。また臨床薬物相互作用試験では、薬物相互作用に関連する可能性のある代謝物の血中濃度を測定することが推奨される。

代謝物の阻害作用を検討する際においても、未変化体と同様、代謝物の C_{max} （結合形 + 非結合形）の10倍以上を含む濃度設定とし、 K_i 値の算出を行う場合には、必要に応じて、ミクロソームなどへの結合率を推定あるいは実測するなどして非結合形濃度に補正する。

*In vitro*試験において、プレインキュベーションにより阻害作用が増強する場合は、時間依存的阻害（time-dependent inhibition, TDI）があると判断する。TDIが認められた場合は、 k_{inact} 値（最大不活性化速度定数）及び K_i 値（最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度）を推定する¹⁶⁾。*In vitro*試験の条件（例えば、蛋白質の濃度が高く非結合形の濃度が顕著に低いことが想定される場合には、ミクロソーム蛋白への非特異的な結合を評価する必要があるなど）が結果に影響を及ぼす場合があることを十分に考慮してTDIを評価する必要がある。

4.2.1.4 相互作用薬（P450阻害）となる可能性を検討する臨床試験の必要性

被験薬が阻害薬となる可能性を評価するための臨床薬物相互作用試験を実施するか否かは、*in vitro*データなどに基づく、以下に述べるカットオフ基準による評価を行う（図 4-2 参照）。カットオフ基準に加えて、静的薬物速度論（MSPK）モデル、生理学的薬物速度論（PBPK）モデルなどを用いた検討が可能である（4.3 項参照）。カットオフ基準は、以下で述べる式に従い、特定の酵素反応に対する被験薬の存在下と非存在下における基質の固有クリアランス値の比（R 値）を算出する。算出した R 値に基づき、臨床薬物相互作用試験を実施する必要性の有無を判断する。被験薬に関する評価においてこの基準を超える場合には、薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬（7.8 項及び表 7-3 参照）を用いて、そのリスクを臨床試験で検討する。

モデルを用いた検討における判断基準として、生物学的同等性の評価に使用する AUC 比（AUCR）の 90% 信頼区間が 0.8 ~ 1.25 を使用できる。モデルにより推定される AUCR が 0.8 ~ 1.25 の範囲外であった場合には、原則として臨床薬物相互作用試験が必要になる。なお、阻害（可逆的又は TDI）及び誘導の双方向の作用によって生じる薬物相互作用の定量的評価にモデルを適用した経験は限られていることから、臨床薬物相互作用試験を実施する必要性の有無を判断する際には、現状では阻害と誘導は別個に評価した上で保守的な判断をすべきである¹⁷⁾。

1-1) 可逆的阻害

R 値は、*in vitro* 阻害定数 (K_i) 及び臨床最大用量を投与したときに *in vivo* で達成される阻害薬（被験薬又は代謝物）の最高濃度 [I] により以下の式に従って決定される。

式 1

$$R=1+[I]/K_i$$

[I] : C_{max} (結合形濃度 + 非結合形濃度), あるいは, $[I]_g$: 投与量/250 mL

K_i : *in vitro* 試験で測定した阻害定数

K_i 値の代わりに 50%阻害濃度 (IC_{50}) を用いる場合もある。ただし, IC_{50} 値を使用する場合は, 基質濃度が K_m 値付近の場合は競合阻害を仮定して $K_i = IC_{50}/2$, あるいは基質濃度が K_m より明らかに小さい線形条件下では $K_i = IC_{50}$ とするなど, 科学的な根拠を示す必要がある。

通常は, 保守的な [I]として, 阻害薬の全身血中 C_{max} の総濃度 (結合形濃度 + 非結合形濃度) を用い, R 値のカットオフ基準は, 1.1 を使用する^{17,18)}。経口投与薬の場合は, 消化管で高発現する P450 (例: CYP3A) を阻害する可能性に留意すべきであり, 消化管内の最高濃度 $[I]_g$ として投与量/250mL を用いる方が全身血中濃度よりも阻害薬の最高濃度を適切に反映する可能性がある (但し, 低溶解性化合物には当てはまらない場合がある)。 $[I]_g$ を用いる場合, 代替 R 値 ($R=1+[I]_g / K_i$) のカットオフ基準は 11 を使用する。R 値が 1.1 又は 11 (代替 R 値) を下回る場合は, 臨床薬物相互作用試験の実施は不要である。この基準を上回る場合は, 4.3 項に示すモデルを用いた検討結果も考慮した上で, 最も R 値が大きい P450 を対象に, 薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬 (7.8 項, 表 7-3) を用いる臨床薬物相互作用試験を実施する。当該臨床薬物相互作用試験において薬物相互作用がないと判断された場合 (7.2 項, 図 4-2 参照) には, 他の P450 に関する臨床薬物相互作用試験の実施は不要である。

1-2) 時間依存的阻害 (TDI) *留意事項 (6)

P450 を阻害する薬物相互作用の多くは可逆的であるが, 阻害作用が経時的に増加し, 必ずしも完全には可逆的でない場合, TDI がみられることがある。TDI は, 主として化学反応性の高い代謝中間体の形成を触媒する酵素に, 生成した中間体が不可逆的に共有結合又は強力かつ準不可逆的に非共有結合することに起因すると考えられる。

*In vitro*での標準的なTDI評価方法では, 基質を添加する前に被験薬を試験系でプレインキュベートする。基質の代謝物の生成率が時間依存的に低下する場合は, TDI が示唆され, *in vitro*試験でTDIのパラメータ (k_{inact} 及び K_i) を算出する¹⁶⁾。一般に, 阻害を受ける酵素の濃度が阻害薬の存在下で新たな定常状態に達しており, 阻害薬が酵素の新規合成に影響を与えないという前提で評価する。可逆的阻害とは異なり, TDI のR値は, 阻害薬の濃度及びTDIのパラメータ (k_{inact} 及び K_i) に加えて, 酵素分解の速度定数 (k_{deg}) にも左右される (式2)。

式2

$$R = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}, \text{ただし, } k_{obs} = k_{inact} \times [I] / (K_i + [I])$$

[I] : C_{max} (結合形濃度 + 非結合形濃度), あるいは, $[I]_g$: 投与量/250 mL

K_i : 最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度

k_{deg} : 酵素の分解速度定数, k_{inact} : 最大不活性化速度定数, k_{obs} : 見かけの不活性化速度定数

*In vitro*試験の結果からTDIが生じる可能性が示唆される場合（肝で $R > 1.1$ あるいは小腸で $R > 11$ ）は、可逆的阻害の場合と同様に、4.3項に示すモデルを用いた検討結果も考慮した上で、薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬（7.8項，表7-3）を用いる臨床薬物相互作用試験を実施する。

4.2.1.5 相互作用薬（P450 誘導及びダウンレギュレーション）となる可能性を検討する *in vitro* 試験系
被験薬により、核内受容体又はその他のP450の発現制御経路への影響を介した代謝酵素の誘導又はダウンレギュレーション*留意事項(7) が起こりうるため、薬物相互作用が生じる可能性を検討する（図4-3参照）。一般に、*in vitro*での検討に基づき、臨床薬物相互作用試験の必要性を検討するが、直接、臨床薬物相互作用試験で誘導を評価する場合もある。

通常、*in vitro* 試験で CYP1A2、2B6 及び 3A（通常は CYP3A4）について酵素誘導作用を検討する。核内受容体である pregnane X receptor (PXR)の活性化により、CYP3A 及び CYP2C（CYP2C9 や CYP2C19 など）が共誘導されることから、CYP3A の誘導を評価する *in vitro* 試験の結果により誘導作用がないと判断された場合は、CYP3A の臨床薬物相互作用試験及び CYP2C の *in vitro* 又は臨床における誘導試験を更に行う必要はない。CYP3A 誘導試験の結果により誘導作用があると判断された場合は、CYP2C の誘導を *in vitro* 又は臨床試験のいずれかで検討する。CYP1A2 及び CYP2B6 は PXR とは異なる核内受容体（aryl hydrocarbon receptor (AhR) 及び constitutive androstane receptor (CAR)により誘導されるため、被験薬が CYP1A2 及び CYP2B6 を誘導する可能性は、CYP3A の試験結果に関わらず検討する。

検討対象の濃度範囲は、被験薬の薬物動態により異なり、*in vivo* の肝細胞で予測される最高濃度を含む 3 濃度以上で評価し誘導パラメータ (EC_{50} 及び E_{max}) を算出する。一般に、肝酵素に影響を及ぼす薬物に関しては、最大治療用量を投与したときの定常状態で得られる C_{max} （結合形 + 非結合形）の 10 倍以上を含む濃度設定とする。通常は、mRNA レベルを対照（溶媒添加）と比較し、上述した濃度の被験薬処理によりその増加が濃度依存的であり、増加率が 100%を超える場合には、*in vitro* 試験での酵素誘導作用があるとみなす。観察された濃度依存的な mRNA 増加が 100%未満の場合は、その mRNA の増加が陽性対照による反応の 20%未満である場合に限り、*in vitro* 試験での酵素誘導作用がないとみなすことができる。

4.2.1.6 相互作用薬（P450 誘導及びダウンレギュレーション）となる可能性を検討する臨床試験の必要性

In vitro 試験より得られた EC_{50} 及び E_{max} を用いて、以下の式 3 に基づきカットオフ基準として R 値を算出する*留意事項(8)。カットオフ基準に加えて、MSPK モデル、PBPK モデルなどを用いて検討することができる（4.3 項参照）。

式 3

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

[I] : C_{max} （結合形濃度 + 非結合形濃度）

EC_{50} : 最大効果の 50%の効果をもたらす濃度， E_{max} : 最大誘導作用，d : 換算係数

カットオフ基準に基づく評価では $d=1$ を用いる。 $R < 0.9$ の場合は、当該被験薬を酵素誘導薬と判断する。

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方法^{*留意事項(9)}

薬物の代謝に関与しているP450以外の第I相酵素（酸化，還元，加水分解，閉環及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，フラビンモノオキシゲナーゼ，キサンチンオキシダーゼ，アルデヒドオキシダーゼ及びアルコール脱水素酵素，アルデヒド脱水素酵素などがある．これらP450以外の第I相酵素の基質である場合についても，被験薬の消失への寄与が大きい場合は，関与する分子種の同定及び寄与の程度を検討することが推奨される．被験薬がこれらの酵素の基質となる可能性については，同種同効薬や構造類縁化合物などの知見を踏まえて評価可能な場合もある．

第 相酵素のうち，被験薬が主にUGTで代謝される場合には，その消失におけるUGT1A1，1A3，1A4，1A6，1A9，2B7及び2B15などの寄与の程度について検討する（図4-1参照）．この場合には，主要な代謝酵素であった分子種に加えて，比較的多くの医薬品の代謝に関与することが知られているUGT（UGT1A1，UGT2B7など）に対する阻害作用を検討することが推奨される（図4-2参照）．

被験薬あるいは併用薬が上記以外の酵素により主に代謝される場合においても，その酵素に対する阻害作用を評価することが望ましい．すなわち，ソリブジンと5-フルオロウラシルの併用における有害作用発現事例のように，被験薬との併用が想定される薬物の主要な代謝経路に，P450やUGT以外の酵素の寄与が大きい場合には，被験薬及びその代謝物の当該酵素に対する阻害作用を検討すべきである．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，P450の場合に準ずる．

4.3 薬物代謝の関与する相互作用のカットオフ基準とモデルによる評価

臨床薬物相互作用試験の必要性を判断する目的には，基本的にカットオフ基準を用いる．しかし，カットオフ基準では併用薬の性質は考慮されないため，臨床試験を計画する場合には，モデルを用いた検討が有用な場合がある^{*留意事項(10)}（図 4-2，図 4-3 参照）．これらの検討の目的には，MSPK モデル，又は PBPK モデルなどが使用できる．

4.3.1 カットオフ基準に基づく評価

カットオフ基準は，被験薬の臨床における薬物相互作用のリスクを判断するための，*in vitro* データなどの閾値である．偽陰性（false-negative）の判断を避け，臨床において薬物相互作用が生じる可能性を見落とすことがないように，カットオフ基準は保守的な設定を用いる．カットオフ基準は，併用される基質薬には依存せず，阻害薬あるいは誘導薬の一般的な相互作用のリスクを表す．

4.3.2 静的薬物速度論（MSPK）モデル^{*留意事項(11)}

MSPK モデルは，代謝経路の寄与率を考慮し，相互作用が生ずる部位を小腸と肝臓に区別するなどの点で，相互作用の機序を組み込んでいる（式 4）．また，薬物濃度の時間による変化を考慮しないなどの単純化を行うことで，PBPK モデルと比較した場合に解析が容易であることは1つの利点と考えられる．誘導につい

ても、MSPK モデルを使用した相互作用の解析例が報告されている¹⁹⁾。

一方で MSPK モデルを用いた解析では、濃度の時間変化を考慮しないことから、通常、その影響を過大評価する傾向がある。また、可逆的酵素阻害と TDI、並びに酵素誘導の作用が組み込まれており、双方向の作用を有する被験薬に関して臨床薬物相互作用試験を実施する必要性の有無を判断する際には、その使用に注意が必要である（4.2.1.4 項参照）。

式 4

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

式中の A, B, C は、それぞれ TDI, 誘導, 可逆的阻害を指し、下記の補足表に記載のとおりである。F_g は薬物が消化管上皮細胞に吸収後、門脈血に到達する割合で、消化管上皮細胞内で代謝を受ける場合に小さくなる。f_m は阻害（誘導）を受ける P450 を介した基質の代謝固有クリアランスの、肝臓全ての代謝固有クリアランスに対する割合である。

式 4（補足表）

時間依存的阻害	$A_h = \frac{k_{deg,h}}{k_{deg,h} + \frac{[I]_h \times k_{inact}}{[I]_h + K_i}}$	$A_g = \frac{k_{deg,g}}{k_{deg,g} + \frac{[I]_g \times k_{inact}}{[I]_g + K_i}}$
誘導	$B_h = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_h}{[I]_h + EC_{50}}$	$B_g = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_g}{[I]_g + EC_{50}}$
可逆的阻害	$C_h = \frac{1}{1 + \frac{[I]_h}{K_i}}$	$C_g = \frac{1}{1 + \frac{[I]_g}{K_i}}$

下付き文字の「h」及び「g」はそれぞれ肝臓及び消化管を指し、[I]_h 及び [I]_g はそれぞれ肝細胞中及び消化管上皮細胞中の被験薬濃度を示す。d は、対照データセットの線形回帰で同定した換算係数である。

4.3.3 生理学的薬物速度論（PBPK）モデル^{*留意事項（12）}

PBPK モデルでは、時間推移を考慮した薬物濃度の変化が記述でき、相互作用薬が被相互作用薬の薬物動態プロファイル全体に及ぼす作用の評価に加え、トランスポーターや代謝物の寄与など、複雑な相互作用の評価が理論的に可能とされる（図 4-2、図 4-3 参照）。PBPK モデルにはヒトの生理機能に基づくパラメータと薬物毎に特有なパラメータを組み込む。

PBPK モデルを相互作用の予測に用いる際には、被験薬（特に相互作用薬として）の血中濃度推移がモデルのパラメータに基づき適切に記述されることが必要である。一般に、*in vitro* の情報のみから血中濃度推移を正確に予測することは困難であり、被験薬の薬物動態の情報が臨床試験において得られる前に PBPK モデルによる相互作用の解析を行っても、正確な予測結果が得られないことに注意すべきである。

PBPK モデルに基づいた予測は、臨床薬物相互作用試験の実施後にその正確さを確認すべきである。予測

と試験の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、必要に応じて、以降に実施する *in vitro* 及び臨床薬物相互作用試験の計画に反映させる。PBPKモデルの妥当性が確認され、臨床試験の結果を矛盾なく説明できる場合は、同一の機序が関与する他薬物との相互作用についても、臨床上の注意喚起のためにモデリングとシミュレーションによる検討を活用できる場合もある。

4.4 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^{*留意事項（13）}

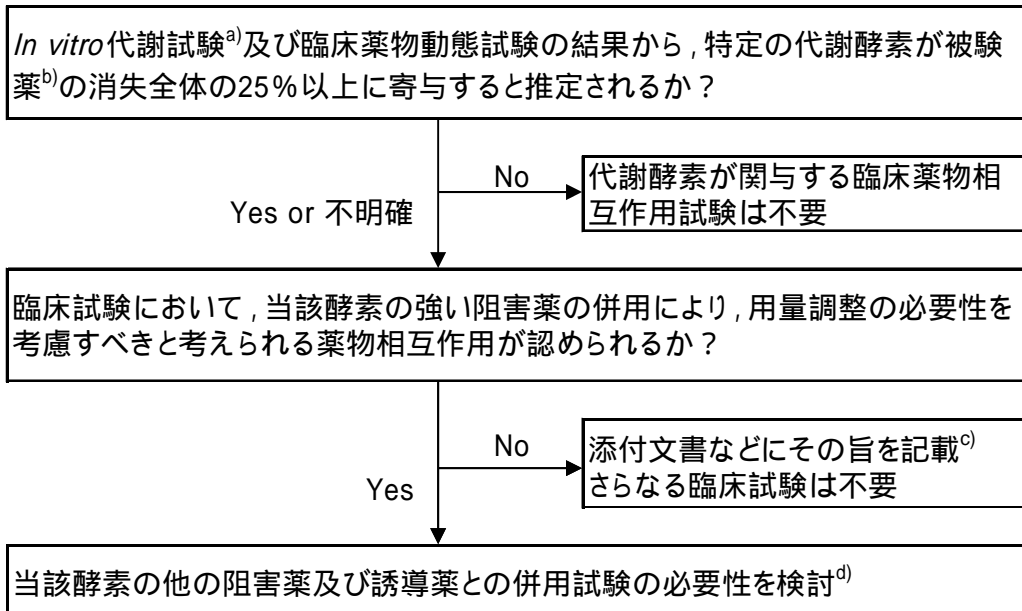
一般に、生物薬品は細胞表面の受容体との特異的な相互作用に続く標的細胞内への内在化とリソソームによる分解を介して消失する。P450などによる代謝又は薬物トランスポーターによる輸送を受けないため、生物薬品と併用薬との薬物動態学的相互作用の可能性は限定的と考えられる。

被験薬がサイトカイン又はサイトカイン修飾因子である場合、被験薬及び併用薬の有効性及び安全性の観点から、必要に応じてP450又はトランスポーターに対する被験薬の影響を評価するための臨床薬物相互作用試験を実施することを検討すべきである。

同種同効薬で薬物動態学的相互作用又は薬力学的相互作用の機序が判明しており、これに基づく臨床薬物相互作用の報告がある場合、当該薬物相互作用が生じる可能性を検討するための臨床薬物相互作用試験を実施すべきである。

さらに用法・用量などで規定される併用療法として、他の薬物（低分子医薬品又は生物薬品）と併用投与される予定の生物薬品については、必要に応じて、併用される薬物同士の相互作用の可能性を臨床試験で評価し、その際には薬物動態に対する作用に加えて薬力学的作用も評価することを検討すべきである。

図 4-1 被験薬が相互作用を受ける可能性の検討（被験薬の代謝に関与する酵素の同定）



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

*P450 以外の代謝酵素が主に寄与する場合には、既知の阻害薬及び誘導薬の有無から臨床薬物相互作用試験の実施可能性を判断する。

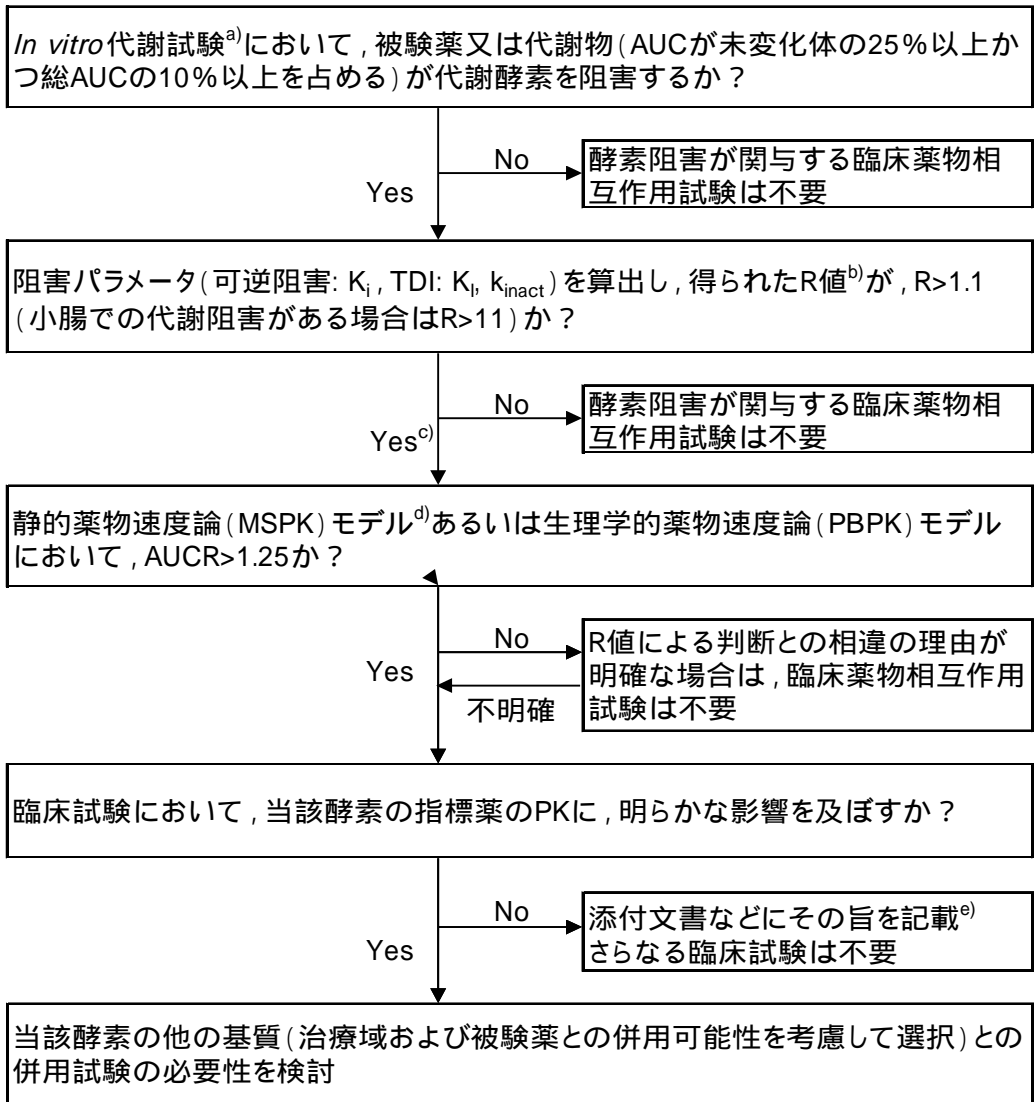
b) 被験薬の主要な活性代謝物についても同様に検討する。

*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%以上を占める場合、又は有害な作用を引き起こすと疑われる場合。

c) 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添付文書などに適切に記載する。

d) 被験薬との併用可能性を考慮して選択する。誘導薬との臨床薬物相互作用試験は、阻害薬との臨床薬物相互作用試験の結果から、シミュレーションなどにより臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクがあると判断された場合には必要となる。その場合は、原則として強い誘導薬を用いて試験を行う。

図 4-2 被験薬が代謝酵素を阻害する可能性の検討



a) 対象とする酵素：CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A;
UGT1A1, 2B7; その他

*P450 以外は被験薬及び主たる併用薬の主要消失経路に關与する酵素が対象。

* C_{max} (結合形 + 非結合形) の 10 倍以上を含む濃度設定とする。

*時間依存的阻害の有無についても検討する。

b) 可逆的阻害: $R=1+[I]/K_i$

TDI: $R=(k_{obs}+k_{deg})/k_{deg}$, $k_{obs}=k_{inact} \times [I]/(K_i+[I])$

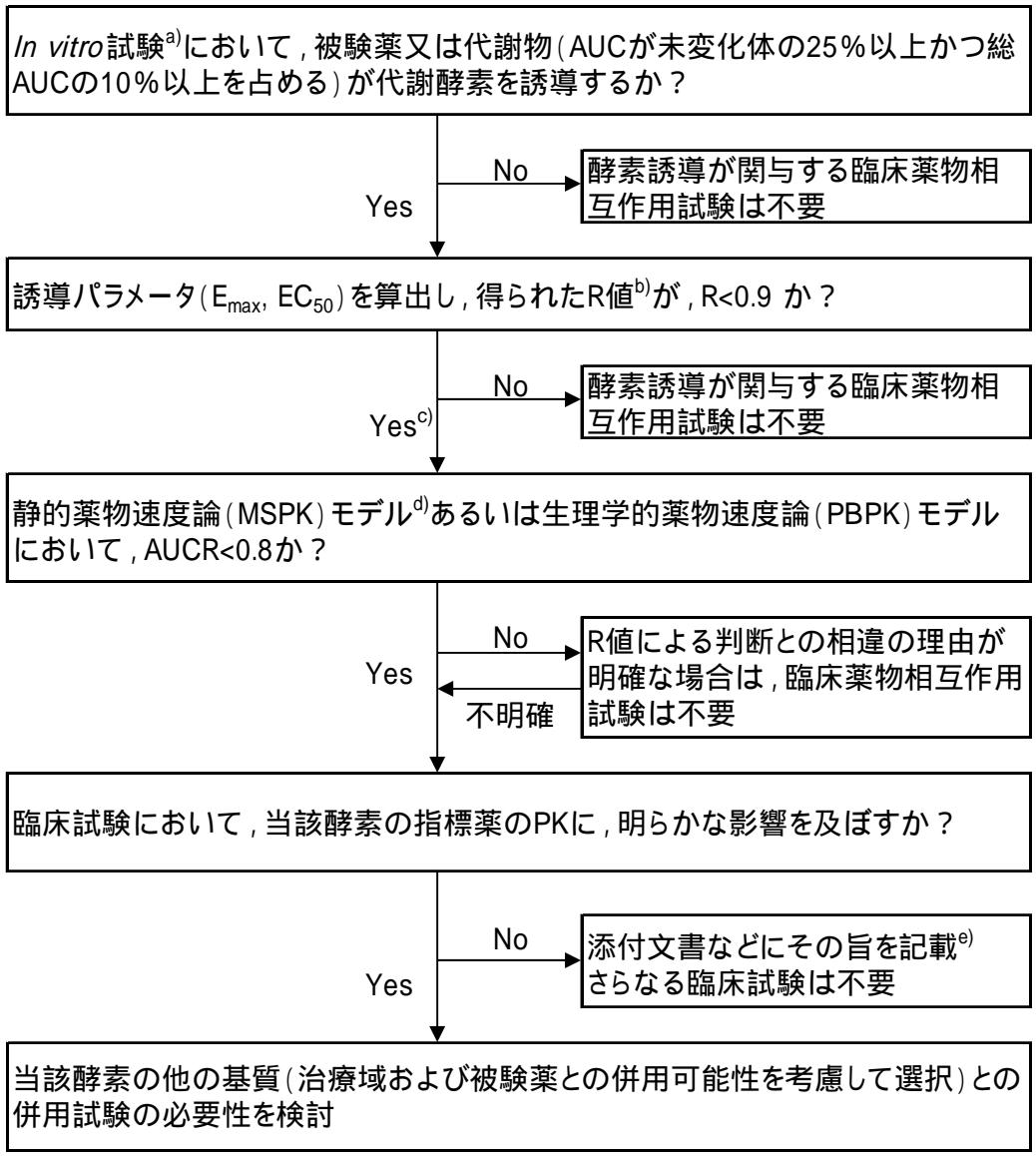
[I]: C_{max} (結合形 + 非結合形), 小腸の場合: 投与量/250 mL

c) PK モデルによる予測の精度が十分でないと考えられる場合には、直接、臨床薬物相互作用試験による評価に進んでもよい。

d) 式 4 を参照 (4.3.2 項)。阻害と誘導の双方向の作用がある場合には、阻害と誘導を別個に評価する。

e) 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添付文書などに適切に記載する。

図 4-3 被験薬が代謝酵素を誘導する可能性の検討



a) 対象とする酵素：CYP1A2, 2B6, 3A4

*必要に応じて、CYP2C9 分子種などを追加。

* C_{max} (結合形 + 非結合形) の 10 倍以上を含む濃度で mRNA が 100%以上増加あるいは陽性対照の 20%以上増加。

b) $R=1/(1+d \times E_{max} \times [I]/(EC_{50}+[I]))$, $d=1$ と仮定

[I] : C_{max} (結合形 + 非結合形)

c) PK モデルによる予測の正確さが十分でないと考えられる場合には、直接、臨床薬物相互作用試験による評価に進んでもよい。

d) 式 4 を参照 (4.3.2 項)。阻害と誘導の双方向の作用がある場合には、阻害と誘導を別個に評価する。

e) 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成績を添付文書などに適切に記載する。

表 4-1 P450 の *in vitro* 酵素反応の代表例^{14,20-22)}

酵素	マーカー反応
CYP1A2	Phenacetin O-deethylation, 7-Ethoxyresorufin-O-deethylation
CYP2B6	Efavirenz hydroxylation, Bupropion hydroxylation
CYP2C8	Paclitaxel 6'-hydroxylation, Amodiaquine N-deethylation
CYP2C9	S-Warfarin 7-hydroxylation, Diclofenac 4'-hydroxylation
CYP2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylation, Dextromethorphan O-demethylation
CYP3A*	Midazolam 1'-hydroxylation, Testosterone 6'-hydroxylation

*CYP3A 阻害については、両方のマーカー反応を用いて評価すべきである。

表 4-2 P450 の *in vitro* 阻害薬の代表例^{16, 20, 21, 23-25)}

酵素	阻害薬
CYP1A2	-Naphthoflavone, Furafylline*
CYP2B6**	Sertraline, Phencyclidine*, Thiotepa*, Ticlopidine*
CYP2C8	Montelukast, Quercetin, Phenelzine*
CYP2C9	Sulfaphenazole, Tienilic acid*
CYP2C19**	S-(+)-N-3-benzyl-nirvanol, Nootkatone, Ticlopidine*
CYP2D6	Quinidine, Paroxetine*
CYP3A	Itraconazole, Ketoconazole, Azamulin*, Troleandomycin*, Verapamil*

*時間依存的阻害作用を有する。

**現在のところ、*in vitro* で使用できる既知の選択的阻害薬はない。ここに挙げた阻害薬は選択的ではないが、他の情報と共に使用するか、単一酵素系で使用可能である。

表 4-3 P450 の *in vitro* の誘導薬の代表例²⁶⁻²⁹⁾

酵素	誘導薬*
CYP1A2	Omeprazole, Lansoprazole
CYP2B6	Phenobarbital
CYP2C8	Rifampicin
CYP2C9	Rifampicin
CYP2C19	Rifampicin
CYP3A	Rifampicin

*この表は例示であり、網羅的なリストでない。

5. 排泄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

薬物の多くは腎糸球体で濾過され、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傾向がみられる。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生じることがある。極性の高い薬物にはトランスポーターを介して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である。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り、さらなる血中濃度の上昇に伴う薬効の増強及び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及びOAT3や、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, MATE2-K及びBCRPが阻害されるとこれらの基質の血中濃度が上昇する可能性がある（表6-1参照）。また、P-gp, MATE類及びBCRPが阻害されると血中濃度には変化を及ぼさず近位尿細管上皮細胞中の薬物濃度が増加する場合もある。血中から近位尿細管上皮細胞へ薬物を取り込むorganic cation transporter (OCT)2が阻害された場合、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。被験薬がこれらのトランスポーターの基質薬あるいは阻害薬となるかを検討し、臨床薬物相互作用試験を実施すべきかを判断する（図6-6, 図6-7参照）。薬物を輸送することが知られているトランスポーターとしては、他にも、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などがある。さらに、MATE類のように内因性物質の尿中排泄に関わるトランスポーターの場合、薬物による阻害により、クレアチニンなどの内因性物質の血中・組織中濃度の上昇が生じる可能性がある^{*留意事項(14)}。このような尿中排泄に寄与するトランスポーターや、5.2項に示す肝取り込み及び胆汁中排泄に働くトランスポーターが関わる薬物相互作用の評価にあたっては、被験薬と類似した構造を有する薬物から得られた知見が役立つ場合がある。

代謝物の中にも併用薬との間で薬物相互作用を起こす場合があるため、4.1及び4.2項の記載を参照のうえ、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。

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。胆汁中への排泄はトランスポーターによることが多いので、薬物の併用により薬物相互作用が生じる可能性がある。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及び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6-1参照）。被験薬がこれらのトランスポーターの基質薬又は阻害薬となるかを検討し、臨床薬物相

相互作用試験を実施すべきかを判断する（図6-4，図6-5参照）。薬物を輸送することが知られているトランスポーターとしては，他にも，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OCT1，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などがある。さらに，OATP類，MRP2やbile salt export pump (BSEP)のように胆汁酸やビリルビンなどの内因性物質の胆汁中排泄に関わるトランスポーターの場合，薬物による阻害により，内因性物質の血中・組織中濃度の上昇が生じる可能性がある^{*留意事項(14)}。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。

6. トランスポーターを介した薬物相互作用に関する検討方法

6.1 *In vitro* 評価において考慮すべき一般事項

トランスポーターの *in vitro* 試験系を用いた輸送評価を行う場合には，典型基質，典型阻害薬（表 6-5）を用いた検討もあわせて実施し，対象とするトランスポーターの機能が十分に観察できることを確認した試験系で，被験薬の試験を実施する。

被験薬が特定のトランスポーターの基質となる可能性を検討する試験の場合，被験薬の濃度は想定される K_m 値と比較して十分に低い濃度を用い，トランスポーターが飽和していない条件で試験を実施する必要がある。 K_m 値が正確にわからない場合などにおいては， K_m 値よりも十分に低いことが想定される濃度 2 点以上を用いて，被験薬の濃度と輸送速度との間に比例関係が確認できれば，その試験濃度範囲でのトランスポーターの飽和は否定できる。

一方，被験薬が特定のトランスポーターの阻害薬となる可能性を検討する試験の場合，異なる濃度の被験薬が典型基質の輸送に対して及ぼす作用を評価し，原則として K_i 値を算出する。基質として K_m 値が既知の薬物を用いる場合， K_m 値より十分に低い基質濃度を用いれば $IC_{50}=K_i$ とすることができる。 K_m 値が明らかでない薬物を基質として使用せざるを得ない場合には，十分に低い基質濃度 2 点以上を用いて，基質濃度と輸送速度との間に比例関係が確認できたとき，その基質濃度を用いた場合には $IC_{50}=K_i$ とすることができる。P-gp, BCRP, MATE1 及び MATE2-K のような排出トランスポーターにおいて，細胞系を用いた試験の場合には，培地中濃度を基準とした見かけの IC_{50} 値により評価する。この場合においても，基質濃度が K_m 値と比較して十分に低い濃度を用いる必要がある。

6.2 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* 試験系

P-gp 及び 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。このため，全ての被験薬について P-gp 及び BCRP の基質となる可能性を *in vitro* 試験で検討する（図 6-1，図 6-2 参照）。なお，これらのトランスポーターは，肝臓，腎臓及び脳にも発現しているため，薬物の消失及び中枢移行性にも影響を及ぼしうることから，経口以外の投与経路の

場合も検討が必要な場合がある。

In vitro 評価法としては、Caco-2 細胞又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典型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検討することができる。典型阻害薬を用いることができない場合は特定のトランスポーター遺伝子を過剰発現する細胞株を用いた試験が有用である。

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検討する際は、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 への透過性の比から Flux ratio (= B to A/A to B ratio) を算出する。発現細胞株を用いる場合は原則として、非発現細胞の Flux ratio を用いて補正し、Net flux ratio (= (発現細胞の Flux ratio) / (非発現細胞の Flux ratio)) を算出する。Net flux ratio (以後、Caco-2 細胞の場合は、Flux ratio と読み替える) が 2 を超える場合、あわせて対象となる排出トランスポーターの典型阻害薬を併用し、Net flux ratio が 1 付近になる、又は明らかに低下することを確認する。

また、被験薬の P-gp 及び 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, または溶解度が低い場合は、達成可能な最高濃度) を基に、検討濃度の設定を行う。IC₅₀ 値が 0.1 × 予測最高濃度よりも大きい場合、すなわち予測最高濃度/IC₅₀ < 10 となる場合、消化管におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる。IC₅₀ 値が 10 × 臨床最大用量を投与後の定常状態での総 C_{max} (非結合形薬物と結合形薬物濃度の総和) よりも大きい場合、すなわち臨床最大用量を投与後の定常状態での総 C_{max} / IC₅₀ < 0.1 となる場合、腎臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる (図 6-3)。なお、IC₅₀ 値の算出においては Net flux ratio を指標にする。発現細胞を用いた評価において、内因性トランスポーターの影響等により、非発現細胞での補正が行えない場合には、発現細胞のみの flux ratio による算出が許容できる場合もある。

被験薬が P-gp 及び BCRP の基質になる可能性を検討する場合、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、用いる濃度の設定が重要である。被験薬の濃度は、K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を用いる。

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。また、アクセプター側及びドナー側における添加薬物の回収率を求めておくことが望ましい。

このような双方向性の経細胞輸送試験により、P-gp 及び BCRP の評価を行う場合には、典型基質 (表 6-5 参照) を用いて、P-gp 及び BCRP の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。典型基質については、Net flux ratio が 2 を超え、かつ典型阻害薬の添加により、Net flux ratio が、典型阻害薬の添加濃度と IC₅₀ 値より理論的に見積もられる程度に低下することを確認する。典型阻害薬については、用いた阻害薬の濃度と阻害薬の IC₅₀ 値より理論的に見積もられる程度、Net flux ratio が低下することを確認する。

6.3 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* 試験系

肝代謝又は胆汁中排泄が主要消失経路（肝代謝又は胆汁中排泄クリアランスが全身クリアランスの 25% 以上を占める）の被験薬については，肝取り込みトランスポーター OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性を検討する（図 6-1）。ただし，動物における組織分布実験の結果などによる肝臓への分布を検討し，*in vitro* 試験実施の必要性を判断できる場合がある（図 6-4）。

被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質若しくは阻害薬となる可能性を検討する場合，OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株又はヒト肝細胞を用いた試験系を用いることができる。OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株又はヒト肝細胞を用いて試験を行う場合，典型基質（表 6-5 参照）を用いた検討もあわせて実施し，OATP1B1 及び OATP1B3 の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。許容可能な OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株は，典型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における取り込みの比）が通常 2 以上となる。また，典型阻害薬により，阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に減少することを確認する。ヒト肝細胞を用いて試験を行う場合，典型基質の単純拡散に対するトランスポーターの取り込み比が発現系での基準と同程度に認められ，かつ典型阻害薬により，阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に減少することを確認する。

被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質になる可能性を検討する場合，OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株を用いた試験系において，被験薬の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，既知の対象とするトランスポーターの典型阻害薬により，阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害される場合，被験薬を OATP1B1 及び OATP1B3 基質と判断する（図 6-4 参照）。ただし，被験薬の吸着などにより，発現細胞内への取り込みが，非発現細胞内への取り込みと比較して 2 倍以上の差が認められない場合でも，典型阻害薬により，阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度，減少することをもって，基質と判断することができる。また，あらかじめ OATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質を用いて，トランスポーター機能の十分な維持が確認さ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 又は OATP1B3 の関与を検討可能である。被験薬のヒト肝細胞への取り込みが認められた場合，典型阻害薬により，阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害される場合，被験薬を OATP1B1 又は OATP1B3 基質と判断する。

被験薬の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害を検討する場合，検討時に用いる OATP1B1 及び OATP1B3 の基質は，臨床で併用される薬物を考慮して選択することを推奨するが，選択が困難な場合は OATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質（表 6-5）の利用も可能である。この際， K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を用いて検討する。あわせて，典型基質（表 6-5）を用いた検討を実施すると共に，典型阻害薬（表 6-5）を使用し，阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度，典型基質の取り込みが減少することを確認し，OATP1B1 及び OATP1B3 の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。阻害試験を実施する場合の濃度設定は，被験薬の K_i 値が，臨床推定用量における非結合形薬物の門脈血中最高濃度（ $[I]_{u, \text{inlet}, \text{max}}$ ）の 4 倍以上であるか否かを判断可能な濃度範囲をカバーするよう考慮する。 K_i 値が $4 \times ([I]_{u, \text{inlet}, \text{max}})$

$_{max}$)よりも大きい場合 ($[I]_{u, inlet, max}/K_i < 0.25$) は、肝臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる (図 6-5)。なお、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害実験における追加の留意事項について別途記載した^{*)留意事項(14)}。

6.4 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* 試験系

主に腎臓の能動分泌により消失 (腎分泌クリアランスが全身クリアランスの 25%以上を占める) される被験薬については、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を *in vitro* で検討する (図 6-1)。

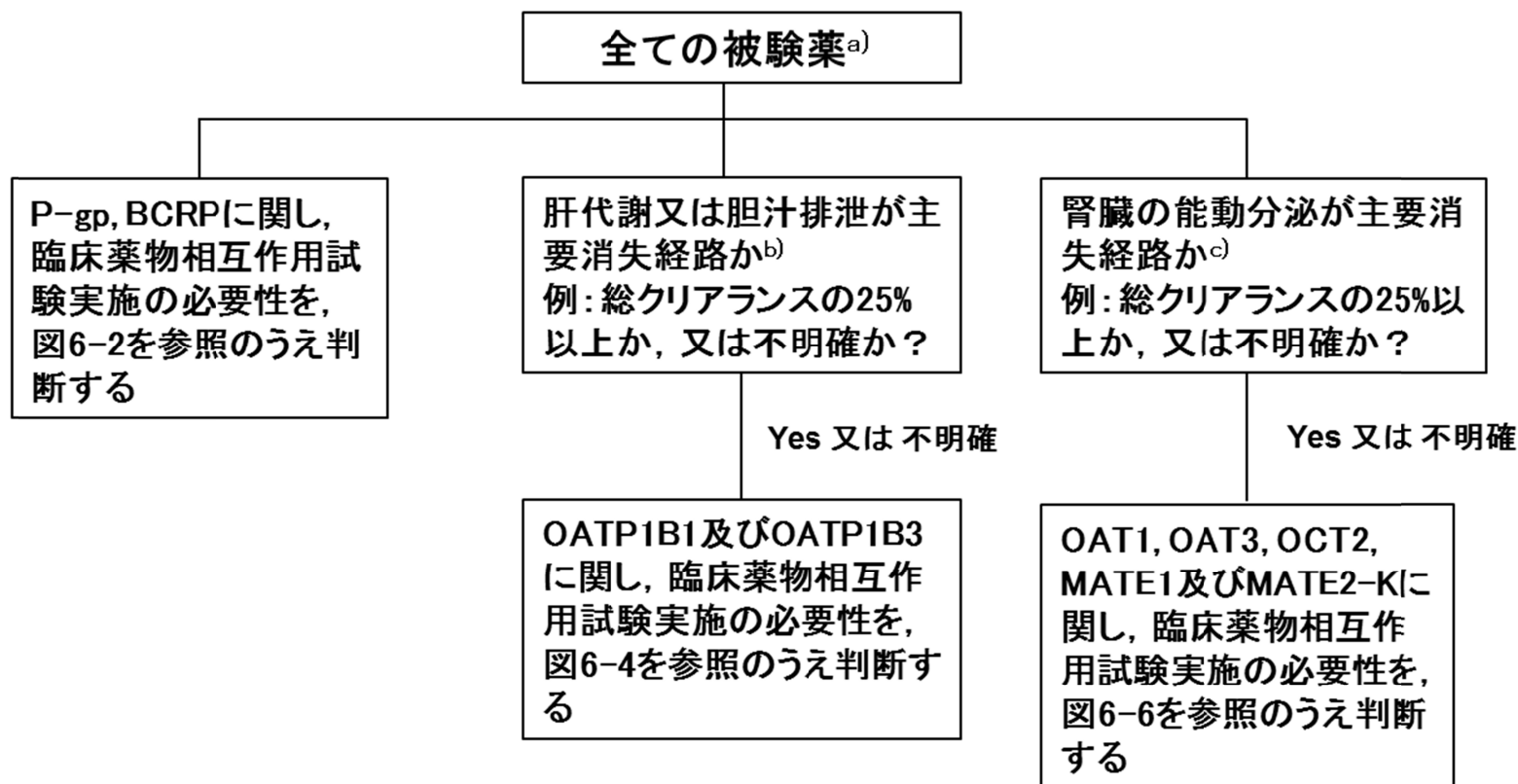
OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株を用いて試験を行う場合、典型基質 (表 6-5 参照) を用いた検討をあわせて実施し、これらのトランスポーターの機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株による典型基質の細胞内への取り込み比 (トランスポーター発現細胞と非発現細胞における取り込みの比) は通常 2 以上となる。また、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値 (以後、MATE1, MATE2-K の場合のみ K_i 値ではなく IC_{50} 値を用いる) より理論的に見積もられる程度に減少することを確認する。なお、MATE1, MATE2-K については、駆動力が逆方向きの 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ブレインキューベーションする、又は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) することにより、輸送活性を細胞内への取り込みとして測定できる³⁰⁾。また、MATE1, MATE2-K 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³¹⁾。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。

被験薬が対象となるトランスポーターの基質になる可能性を検討する場合、被験薬の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、対象とするトランスポーターの既知の典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害される場合、被験薬を対象となるトランスポーターの基質と判断する (図 6-6 参照)。ただし、被験薬の吸着などにより、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みと比較して 2 倍以上の差が認められない場合でも、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に減少することを確認し、基質と判断することができる。

被験薬の OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害を検討する場合、検討時に用いるトランスポーターの基質は、臨床で併用される薬物を考慮して選択することを推奨するが、選択が困難な場合は各トランスポーターの典型基質 (表 6-5) の利用も可能である。この際、 K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を用いて検討する。あわせて、典型基質 (表 6-5) を用いた検討を実施すると共に、典型阻害薬 (表 6-5) を使用し、阻害薬の添加濃度と K_i 値 (MATEs の場合、 IC_{50} 値) より理論的に見積もられる程度、典型基質の取り込みが減少することを確認し、検討するトランスポーターの機能が十分に観察できる試験系であることを確認する。OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害試験を実施する場合の検討濃度設定は、被験薬の K_i 値が、臨床推定用量における非結合形 C_{max} の 4 倍以上であるか否かを判断可能

な濃度範囲をカバーするよう考慮する K_i 値 (IC_{50} 値) が $4 \times$ 非結合形 C_{max} よりも大きい場合 (非結合形 C_{max}/K_i (IC_{50}) < 0.25) は、腎臓におけるトランスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる (図 6-7)。

図 6-1：被験薬が P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K トランスポーターの基質となる可能性の検討

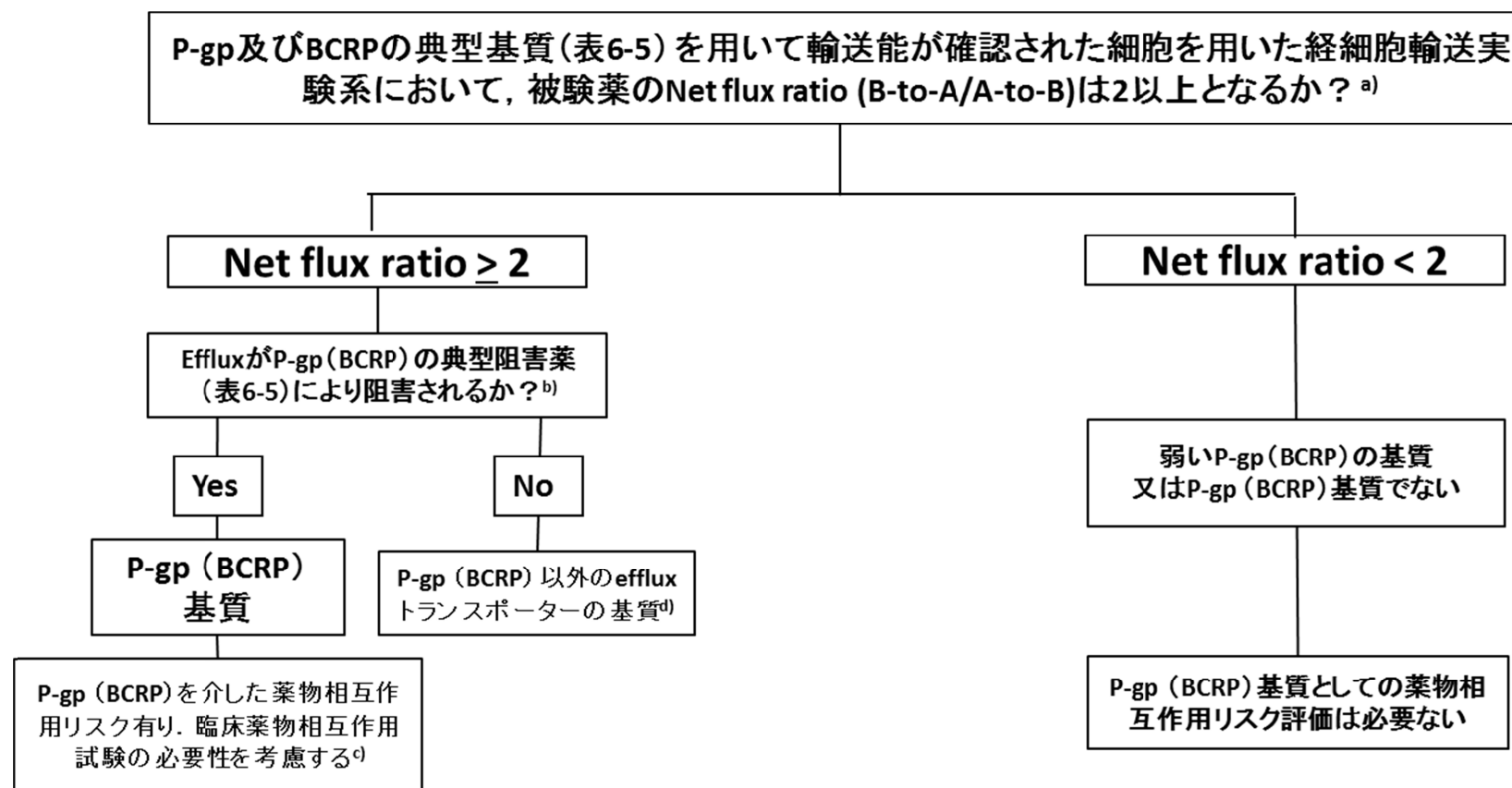


a) 4.1 及び 4.2 項の代謝物の検討を参考に、代謝物とトランスポーターの薬物相互作用についても検討することを考慮する。

b) 肝経路が重要となる被験薬（例：肝代謝又は胆汁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、肝取り込みトランスポーターの OATP1B1 及び OATP1B3 の基質かどうかを検討する。胆汁分泌は、非臨床データ（*in vitro* 肝細胞実験又は放射標識体による *in vivo* ADME 試験）及び腎外クリアランスのデータから推定できる。

c) 腎尿細管分泌が重要となる被験薬（腎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, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質かどうかを *in vitro* 実験で検討する。分泌クリアランスの割合 (%) は、 $(CL_r - f_u * GFR) / CL_{total}$ から推定する。（ CL_r ：腎クリアランス、 f_u ：血中蛋白非結合形薬物分率、GFR：糸球体ろ過速度、 CL_{total} ：全身クリアランス）

図 6-2：被験薬が P-gp 及び BCRP の基質となる可能性の検討



a) Caco-2 細胞, P-gp 発現細胞株などを用い, 典型基質 (表 6-5) の net flux ratio (Caco-2 細胞の場合は, flux ratio) を指標に輸送能を確認する. 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判断できないと考えられる場合は, 2 以外の net flux ratio のカットオフ値か, 又は陽性対照との相対比を使用してもよい. その場合は, 陽性対照 (表 6-5) の検討結果に基づき, 適切な値を設定する.

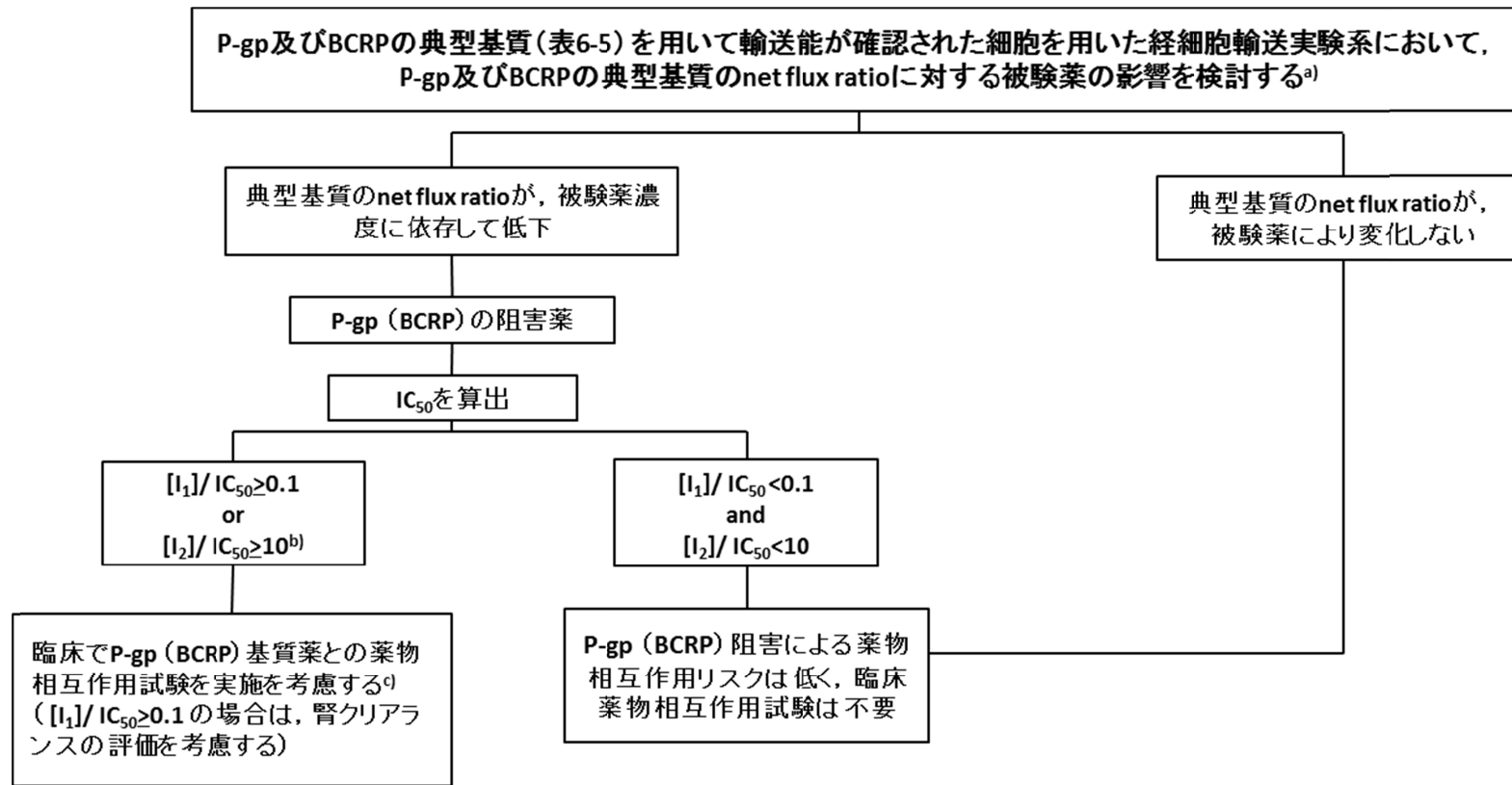
b) Net flux ratio が 1 付近になる, 又は明らかに低下する.

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, 消化管アベイラビリティ ($F_a F_g$), 尿細管分泌の有無, 中枢毒性の懸念などを考慮し, 臨床薬物相互作用試験の必要性を判断する. 例えば, $F_a F_g > 80\%$ であれば, 消化管の P-gp 阻害のみによっては, 1.25 倍以上の AUC 上昇は起こらないと考えられる. なお, BCRP 基質の場合は, *in vivo* での機能低下を示唆する, 日本人で比較的頻度の高い変異が報告されており^{32, 33)}, 基質薬の薬物動態の個人差の

原因となり得ることから、本決定樹を用いて *in vitro* 試験で基質となるか否かを検討しておくことが推奨される。試験方法は P-gp 基質試験に準じる。典型基質、典型阻害薬を表 6-5 に示す。但し、BCRP 基質の場合、*in vivo* で使用可能な典型阻害薬（表 6-4）を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難であることから、当面は、BCRP の基質であることを情報提供するのみにとどめる。

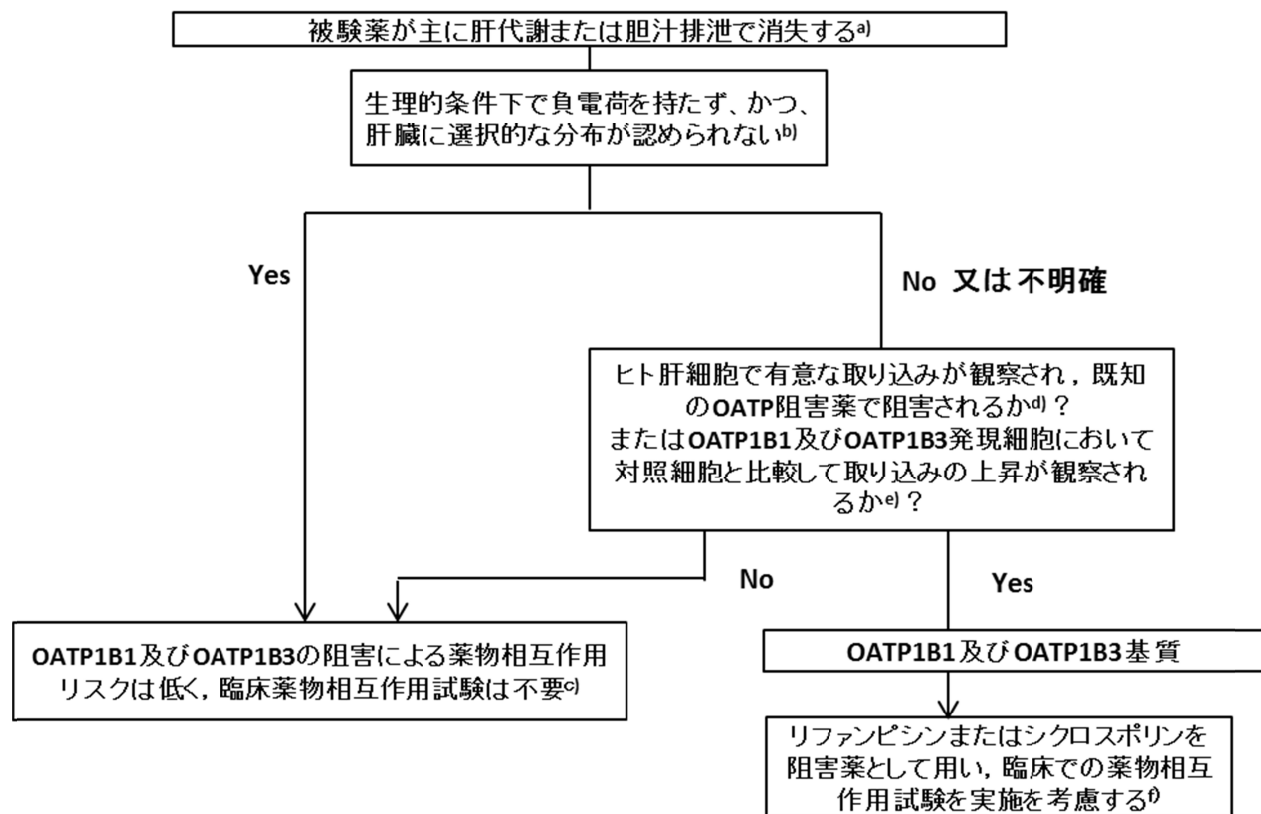
- d) その被験薬が属する薬効分類での既存の知見に基づいて、消化管における吸収や排出過程に P-gp 及び BCRP 以外のトランスポーターが大きな影響を及ぼすことが示唆された場合には、Caco-2 細胞又はトランスポーター発現細胞株などを用いて、寄与するトランスポーターの特定やその寄与の程度を検討し、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

図 6-3：被験薬が P-gp 及び BCRP の阻害薬となる可能性の検討



- a) Caco-2 細胞，P-gp 発現細胞株などを用い，典型基質（表 6-5）の net flux ratio（Caco-2 細胞の場合は，flux ratio）を指標に輸送能を確認する．また，典型阻害薬の添加により，net flux ratio が，阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に低下することを確認する．
- 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} （非結合形薬物と結合形薬物濃度の総和）の平均値を示す． $[I_2]$ = 阻害薬の投与量/250mL．この際，典型基質の濃度は， K_m に比べて十分低く設定する（表 6-5）．
- c) *In vivo* での典型基質は，表 6-4 を参考に選択する．

図 6-4： 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性の検討



a) 図 6-1 を参照

b) 動物における組織分布試験の結果などから、肝臓への選択的な分布の情報を得ることができる。なお、例外が存在するものの、生理的条件下で負電荷を持つ化合物で膜透過性が比較的低い化合物は、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となるものが多いことにも留意すること。また、代謝により肝消失するような薬物でも、肝取り込みにはトランスポーターが関与している場合もあるので、注意が必要である。

c) 受動拡散の寄与が大きく、OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送がマスクされる場合も含まれる。

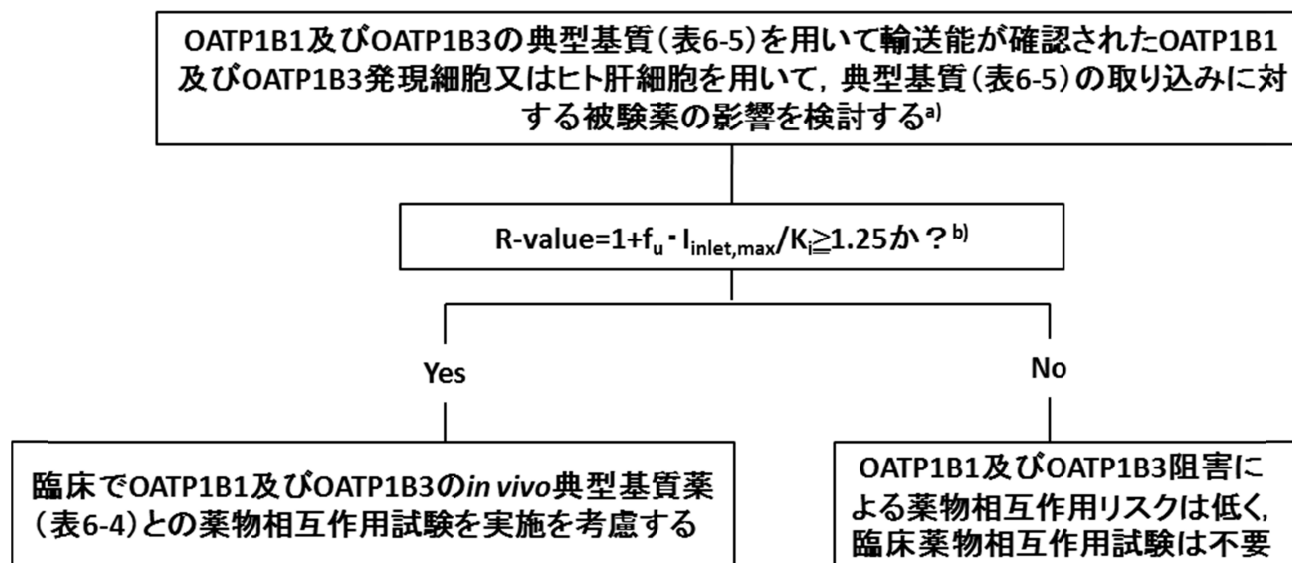
d) ヒト肝細胞は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送能が十分にあることをあらかじめ確認したものを用いる。典型基質（表 6-5）の取り込みが認められ、かつ典型阻害薬（表 6-5）により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。

e) OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株を用いる場合は、典型基質（表 6-5）の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、かつ典型阻害薬（表 6-5）により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。被験薬の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以

上で、かつ典型阻害薬（表 6-5）により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害された場合、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であると判断する。ただし、被験薬の取り込みについて、使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比（トランスポーター発現細胞とトランスポーター非発現細胞の比）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。

f) リファンピシンについては、繰り返し投与により、誘導能を発揮するため、単回投与で行う。

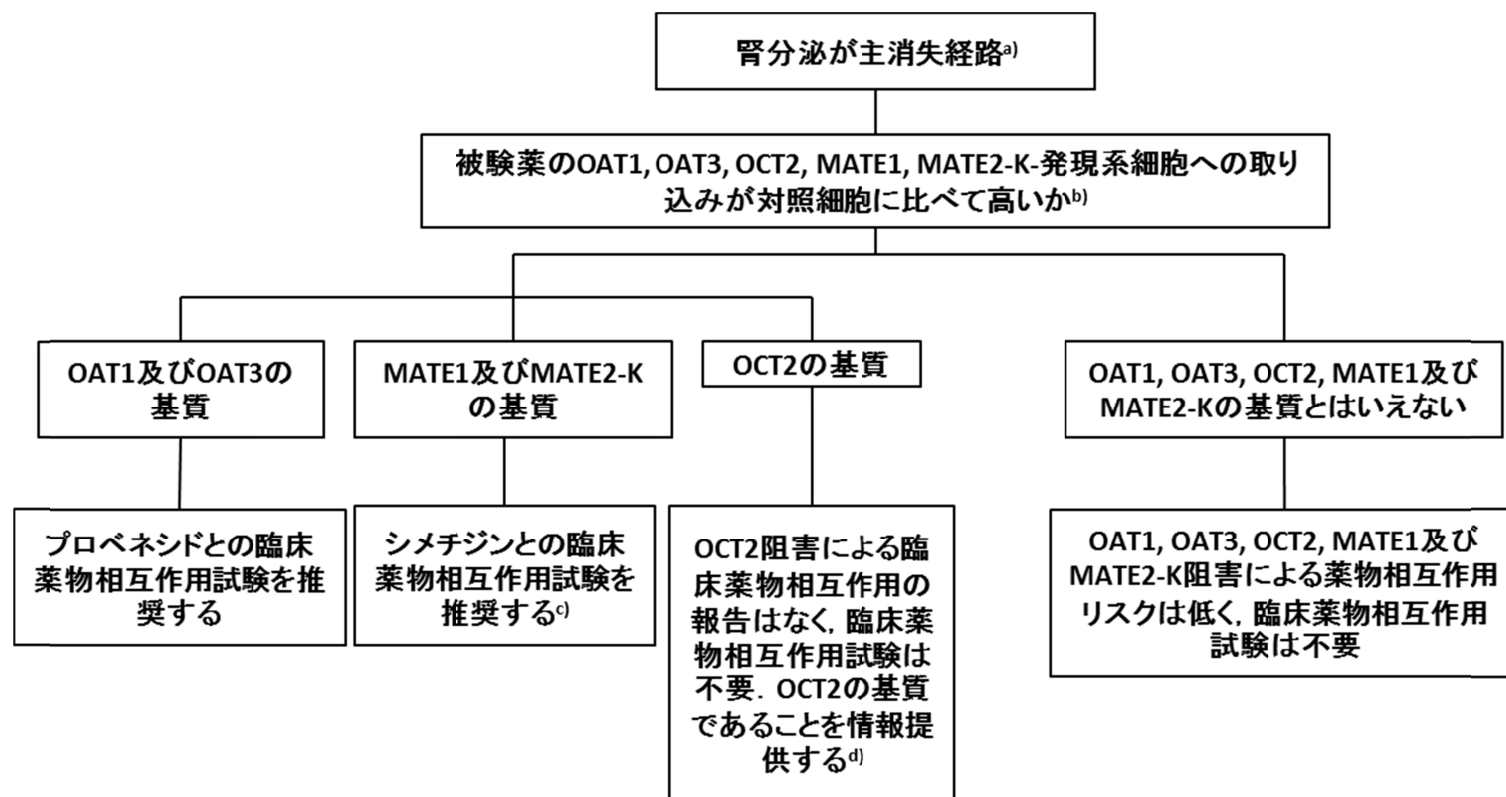
図 6-5： 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬となる可能性の検討



a) ヒト肝細胞を用いる場合は, 典型基質(表6-5)の明らかな取り込みが認められ, かつ典型阻害薬(表6-5)により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。OATP1B1及びOATP1B3発現細胞株を用いる場合は, 典型基質(表6-5)の発現系細胞への取り込みが, 非発現細胞の2倍以上で, 典型阻害薬(表6-5)により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。 IC_{50} 値を求める際の典型基質及び推奨濃度は表6-5を参照のうえ, 十分に K_m 値より低い濃度を用いる。阻害試験に用いる被験薬の濃度範囲の設定は, OATP1B1及びOATP1B3に曝露される被験薬の臨床濃度(門脈血液中濃度)を考慮して設定する。

b) R値 = $1 + (f_u \times I_{inlet,max} / K_i)$ 。式中, $I_{inlet,max}$ は門脈血液中での推定最大阻害薬濃度であり, $C_{max} + (k_a \times \text{用量} \times F_a F_g / Q_h)$ として計算される。 C_{max} は阻害薬の最高血中濃度, 用量は阻害薬の投与量, $F_a F_g$ は投与した阻害薬の消化管アベイラビリティ, k_a は阻害薬の吸収速度定数, Q_h は肝血流速度である(例: 97 L/hr)。 $F_a F_g$ 値及び k_a 値が不明の場合は, 理論的な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, $F_a F_g$ 及び k_a にそれぞれ1及び 0.1 min^{-1} を使用する³⁴⁾。 f_u 値が0.01未満か, 又は蛋白結合率が高く(f_u 値が0.01未満) f_u 値が正確に測定できない薬物については, 偽陰性な予測を避けるため, $f_u = 0.01$ と仮定して計算する。

図 6-6: 被験薬が OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性の評価



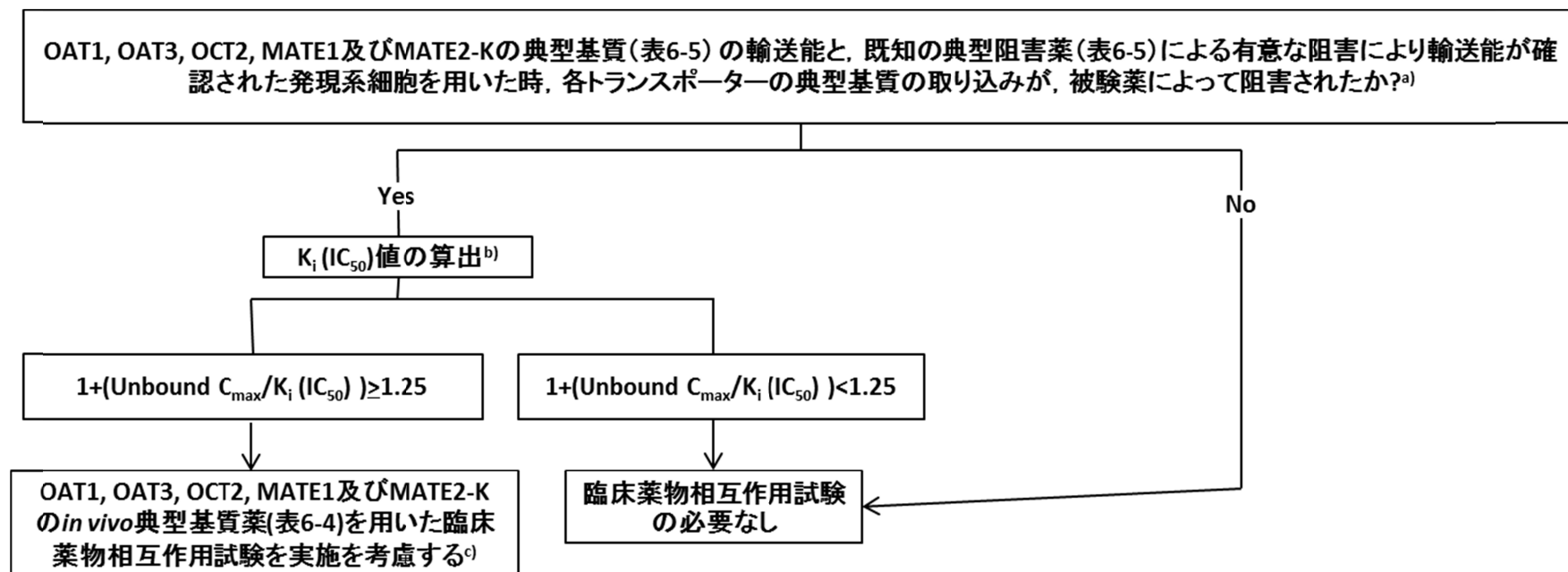
a) 図 6-1 を参照

b) 典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが, 非発現細胞の 2 倍以上で, 典型阻害薬 (表 6-5) により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する. 被験薬の発現系細胞への取り込みが, 非発現細胞の 2 倍以上で, かつ典型阻害薬 (表 6-5) により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害された場合, 対象とするトランスポーターの基質であると判断する. ただし, 被験薬の取り込みについて, 使用する細胞系でのこれまでの経験から, 取り込み比 (トランスポーター発現細胞とトランスポーター非発現細胞の比) 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.

c) MATE1 及び MATE2-K は, 腎臓からの排出を担っているトランスポーターであることから, 被験薬の血中濃度は, 阻害薬の共存により変化しないが, 腎臓中濃度が上昇する場合があることに留意する.

d) OCT2 基質の場合, *in vivo* で使用可能な典型阻害薬 (表 6-4) を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難であることから, 当面は, OCT2 の基質であることを情報提供するのみにとどめる.

図 6-7: 被験薬が OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K の阻害薬となる可能性の評価



a) 典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが, 非発現細胞の 2 倍以上で, 典型阻害薬 (表 6-5) により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積られる程度に阻害されることを確認する。 K_i (IC_{50}) 値を求める際の典型基質及び推奨濃度は, 表 6-5 を参照のうえ, 十分に K_m 値より低い濃度を用いる。阻害試験に用いる被験薬の濃度範囲の設定は, 対象トランスポーターに曝露される被験薬の臨床濃度 (血漿中非結合形濃度) を考慮して設定する。

b) MATE1 及び MATE2-K について細胞系を用いた阻害試験を行った場合は, K_i 値に代わり, medium 中濃度基準の IC_{50} 値を用いてよい。

c) 排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K の阻害は, 血中濃度には変化を及ぼさず, 腎臓中濃度のみを上昇させる場合があるため, 留意が必要である。

表 6-1 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた阻害薬の例

トランスポーター	遺伝子	阻害薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Amiodarone Azithromycin Carvedilol Clarithromycin Cyclosporine Darunavir/Ritonavir Diltiazem Dronedarone ^{a)} Itraconazole Lapatinib Lopinavir/Ritonavir Quercetin ^{b)} Quinidine Ranolazine ^{a)} Verapamil
BCRP	<i>ABCG2</i>	Curcumin ^{b)} Elacridar (GF120918) ^{a), c)} Eltrombopag
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Atazanavir/Ritonavir Clarithromycin Cyclosporine Darunavir/Ritonavir Gemfibrozil ^{a)} Lopinavir/Ritonavir Rifampicin ^{d)}
OAT1	<i>SLC22A6</i>	Probenecid
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Probenecid
MATE1, MATE-2K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Cimetidine Pyrimethamine ^{a)}

a) 日本未承認

b) サプリメント

c) P-gp, BCRP の dual inhibitor

d) 反復投与すると、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 6-2 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた誘導薬の例

トランスポーター	遺伝子	誘導薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Carbamazepine Phenytoin Rifampicin St. John's Wort ^{a)} Tipranavir/Ritonavir ^{b,c)}
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Rifampicin Efavirenz

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 の阻害能を有し、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 6-3 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた基質薬の例

トランスポーター	遺伝子	基質薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Aliskiren Ambrisentan ^{a)} Colchicine Dabigatran etexilate Digoxin Everolimus ^{a)} Fexofenadine Imatinib ^{a)} Lapatinib ^{a)} Maraviroc ^{a)} Nilotinib Ranolazine ^{a, b)} Saxagliptin ^{a)} Sirolimus ^{a)} Sitagliptin ^{a)} Talinolol ^{b)} Tolvaptan ^{a)} Topotecan ^{c)}
BCRP	<i>ABCG2</i>	Diflomotecan ^{b)} Imatinib Rosuvastatin Sulfasalazine
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1,</i> <i>SLC01B3</i>	Atorvastatin Atrasentan ^{b)} Bosentan Ezetimibe Fexofenadine Fluvastatin Glibenclamide Nateglinide Olmesartan Pitavastatin ^{d)} Pravastatin Repaglinide Rosuvastatin ^{d)} Simvastatin acid SN-38 (active metabolite of irinotecan) Telmisartan ^{e)} Torsemide Valsartan
OCT2	<i>SLC22A2</i>	Metformin
MATE1, MATE2-K	<i>SLC47A1,</i> <i>SLC47A2</i>	Cephalexin Cisplatin Metformin

OAT1, OAT3	SLC22A6, SLC22A8	Adefovir ^{f)} Bumetanide ^{g)} Cefaclor Cidofovir ^{b, f)} Ciprofloxacin ^{g)} Famotidine ^{h)} Fexofenadine Furosemide Ganciclovir ^{f)} Methotrexate ^{g)} Penicillin G ^{g)} Zalcitabine ^{b)} Zidovudine
------------	---------------------	---

- a) CYP3A 基質でもあることから，P-gp の阻害とともに，CYP3A の阻害の影響を同時に見ている可能性があることに注意が必要である．
- b) 日本未承認
- c) BCRP 基質でもあることから P-gp の阻害とともに，BCRP の阻害の影響を同時に見ている可能性があることに注意が必要である．
- d) *in vitro* 試験の結果，肝取り込みに OATP1B1 の寄与率が高いことが報告されている．
- e) *in vitro* 試験の結果，OATP1B3 選択的基質 (vs. OATP1B1) であることが示唆されている．
- f) *in vitro* 試験の結果，OAT1 選択的基質 (vs. OAT3) であることが示唆されている．
- g) *in vitro* 試験の結果，OAT3 選択的基質 (vs. OAT1) であることが示唆されている．
- h) OCT2 基質でもある．

表 6-4 トランスポーターの *in vivo* 典型基質薬，典型阻害薬の例

in vivo 典型基質薬

トランスポーター	遺伝子	典型基質薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Dabigatran etexilate Digoxin Fexofenadine ^{a)}
BCRP	<i>ABCG2</i>	Rosuvastatin ^{b)} Sulfasalazine
OATP1B1	<i>SLC01B1</i>	Pitavastatin ^{c)} Pravastatin ^{d)} Rosuvastatin ^{b)}
OATP1B3	<i>SLC01B3</i>	Telmisartan ^{e)}
OAT1	<i>SLC22A6</i>	Acyclovir Adefovir Cidofovir ^{f)} Ganciclovir
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Benzylpenicillin Ciprofloxacin Pravastatin ^{g)} Rosuvastatin ^{g)} Sitagliptin
MATE1, MATE-2K, OCT2	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i> , <i>SLC22A2</i>	Metformin N-methylnicotinamide (NMN) ^{f, h)}

- a) 肝消失に OATP1B1, OATP1B3, MRP2, MRP3 並びに腎排泄には, OAT3, MATE1, MATE2-K の関与が報告されていることに注意が必要.
- b) 消化管吸収に BCRP, 肝取り込みに OATP1B1, OATP1B3, NTCP 並びに腎排泄には OAT3 の関与が報告されていることに注意が必要. また, *in vitro* 実験では P-gp, MRP2 の基質薬でもある.
- c) *in vitro* 実験では P-gp, MRP2, BCRP の基質薬でもある.
- d) 胆汁排泄に MRP2, 腎排泄に OAT3 の関与が報告されていることに注意が必要.
- e) 消化管・肝臓の UGTs による抱合代謝を受けることが知られている.
- f) 日本未承認
- g) 腎クリアランスを分離評価することにより, OAT3 の機能を推定することが可能である.
- h) 内因性基質. 食事やサンプリング時間の影響を受けるため, 腎クリアランスとして評価する必要あり.

in vivo 典型阻害薬

トランスポーター	遺伝子	典型阻害薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Amiodarone Clarithromycin ^{a)} Cyclosporine ^{a)} Itraconazole Quinidine Ranolazine ^{b)} Verapamil
BCRP	<i>ABCG2</i>	Curcumin ^{b)} Eltrombopag
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Cyclosporine ^{c)} Rifampicin ^{d)}
OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	Probenecid
MATE1, MATE2-K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Cimetidine Pyrimethamine ^{b,e)}

- a) 臨床血中濃度で OATP1B1 及び OATP1B3 も阻害することが報告されていることに注意が必要。
- b) 日本未承認
- c) 臨床血中濃度で消化管の P-gp も阻害することが報告されていることに注意が必要。
- d) 反復投与すると、誘導効果が出てくるので、単回投与での適用。
- e) 日本では、単剤の承認薬がない（スルファドキシンの合剤のみ承認）。

表 6-5 トランスポーターの *in vitro* 典型基質，典型阻害薬の例

in vitro 典型基質

トランスポーター	遺伝子	典型基質	K _m 値*
P-gp	ABCB1	Digoxin ^{a)}	73-177 μM
		Fexofenadine ^{b,c,d)}	150 μM
		Loperamide	(1.8-5.5 μM)
		Quinidine	1.69 μM
		Talinolol ^{c)}	(72 μM)
		Vinblastine ^{c)}	19-253 μM
BCRP	ABCG2	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) ^{c,e)}	
		Coumestrol	
		Daidzein	
		Dantrolene	
		Estrone-3-sulfate ^{b,f)}	2.3-13 μM
		Genistein	
		Prazosin ^{e)}	
		Sulfasalazine	0.7 μM
OATP1B1, OATP1B3	SLC01B1, SLC01B3	Cholecystokinin octapeptide(CCK-8) ^{g)}	3.8-16.5 μM (1B3)
		Estradiol-17-β-glucuronide ^{h)}	2.5-8.3 μM (1B1), 15.8-24.6 μM (1B3)
		Estrone-3-sulfate ⁱ⁾	0.23-12.5 μM (1B1)
		Pitavastatin ^{c,e,f,j)}	1.3-6.7 μM (1B1), 3.25 μM (1B3)
		Pravastatin ^{c,f,k)}	11.5-85.7 μM (1B1)
		Telmisartan ^{l)}	0.81 μM (1B3)
		Rosuvastatin ^{c,f,i,j,k)}	0.802-15.3 μM (1B1), 9.8-14.2 μM (1B3)
OAT1	SLC22A6	Adefovir	23.8-30 μM
		<i>p</i> -aminohippurate	4-20 μM
		Cidofovir	30-58 μM
		Tenofovir	14.6 - 33.8 μM
OAT3	SLC22A8	Benzylpenicillin ^{b,c)}	52 μM
		Estrone-3-sulfate ^{j,m)}	2.2-75 μM
		Pravastatin ^{b,c)}	27.2 μM
MATE1, MATE-2K	SLC47A1, SLC47A2	Metformin ⁿ⁾	202-780 μM (MATE1), 1050-1980 μM (MATE-2K)
		1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) ⁿ⁾	100 μM (MATE1), 110 μM (MATE-2K)
		Tetraethylammonium (TEA) ⁿ⁾	220-380 μM (MATE1), 760-830 μM (MATE-2K)
OCT2	SLC22A2	Metformin ⁿ⁾	680-3356 μM
		1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) ⁿ⁾	1.2-22.2 μM

	Tetraethylammonium (TEA) ⁿ⁾	33.8-76 μM
--	--	-----------------------

* ()内に示された数字は, K_i or IC_{50} 値

a) OATP1B3 基質

b) OATPs 基質

c) MRP2 基質

d) MRP3 基質

e) P-gp 基質

f) NTCP 基質

g) OATP1B3 選択的基質 (vs. OATP1B1) .

h) 阻害実験の際に, K_i 値が小さく見積もられ, プロブ薬として適切な性質を有する .

i) OATP1B1 選択的基質 (vs. OATP1B3) . 阻害実験の際に, 全体的に K_i 値が大きく見積られる傾向があるとする報告があり注意が必要 .

j) BCRP 基質

k) OAT3 基質

l) OATP1B3 選択的基質 (vs. OATP1B1) . 非特異的な吸着が大きく, 実験系に albumin の共存を考慮 .

m) OATP1B1 基質

n) OCTs, MATEs 基質

in vitro 典型阻害薬

トランスポーター	遺伝子	典型阻害薬	K_i or IC_{50} 値*
P-gp	<i>ABCB1</i>	Cyclosporine ^{a)}	0.5-2.2 μM
		Elacridar (GF120918) ^{b)}	0.027-0.44 μM
		Ketoconazole ^{c)}	1.2-6.3 μM
		Quinidine ^{d)}	3.2-51.7 μM
		Reserpine ^{e)}	1.4-11.5 μM
		Ritonavir ^{f)}	3.8-28 μM
		Tacrolimus ^{f)}	0.74 μM
		Valspodar (PSC833) ^{e)}	0.11 μM
		Verapamil ^{d)}	2.1-33.5 μM
		Zosuquidar (LY335979)	0.024-0.07 μM
BCRP	<i>ABCG2</i>	Elacridar (GF120918) ^{g)}	0.31 μM
		Fumitremorgin C	0.25-0.55 μM
		Ko134	0.07 μM
		Ko143	0.01 μM
		Novobiocin	0.063 - 0.095 μM
		Sulfasalazine	0.73 μM
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Cyclosporine ^{c, e, g)}	0.24-3.5 μM (1B1) ⁱ⁾ , 0.06-0.8 μM (1B3)
		Estradiol-17 β -glucuronide ^{b, e)}	2.5-8.3 μM (1B1), 15.8-24.6 μM (1B3)
		Estrone-3-sulfate ^{b, c)}	0.2-0.79 μM (1B1), 97.1 μM (1B3)
		Rifampicin	0.48-17 μM (1B1), 0.8-5 μM (1B3)
		Rifamycin SV	0.17-2 μM (1B1), 3 μM (1B3)

OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	BenzyIpenicillin	1700 μ M (OAT1), 52 μ M (OAT3)
		Probenecid ^{f)}	3.9-26 μ M (OAT1), 1.3-9 μ M (OAT3)
MATE1, MATE-2K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Cimetidine ^{d)}	1.1-3.8 μ M (MATE1), 2.1-7.3 μ M (MATE-2K)
		Pyrimethamine	77 nM (MATE1), 46 nM (MATE-2K)
OCT2	<i>SLC22A2</i>	Cimetidine ^{h)}	95-1650 μ M
		1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) ^{h)}	(1.2-22.2 μ M)
		Tetraethylammonium (TEA) ^{h)}	144 μ M

* ()内に示された数字は、 K_m 値

a) MRP2, BCRP, NTCP, OATPs 阻害薬

b) BCRP 阻害薬

c) NTCP 阻害薬

d) OCTs 阻害薬

e) MRP2 阻害薬

f) OATPs 阻害薬

g) P-gp 阻害薬

h) MATEs 基質, 阻害薬

i) 阻害実験前に阻害薬を preincubation すると、 K_i 値が減少する報告あり (留意事項 (14) も参照のこと)

なお、以上の表は、主に文献³⁵⁾並びにデータベースの値を参考にして作成された。

TP-search (<http://www.TP-Search.jp/>)

UCSF-FDA Transportal (<http://bts.ucsf.edu/fdatransportal/>)

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、臨床薬物相互作用試験を、原則、第 Ⅰ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を実施する。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 Ⅰ相及び/又は Ⅱ相臨床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生じる可能性がある場合，8章を参照して，薬物相互作用の情報提供と注意喚起の内容を判断する．

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 相又は第 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 相又は第 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、「薬物動態学的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) する基質薬は、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、「薬物動態学的相互作用

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基質のレバグリニド、(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小さい。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）単剤を用いた臨床薬物相互作用試験を実施する。

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 及び/又は 相臨床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、他の薬物に対する被験薬の作用を評価するために、当該臨床試験における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薬物相互作用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, cobicistat, labetalol, ritonavir, sertraline, (abiraterone), (deramciclane), (desvenlafaxine), (lorcaserin) (vemurafenib)

CYP3A	cobicistat , indinavir, itraconazole, ritonavir, telaprevir, voriconazole (conivaptan), (ketoconazole), (posaconazole), (troleandomycin)	amprenavir ^{c)} , 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)		

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 1/10 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．

括弧内の薬物は本邦未承認．

表中の薬物は，薬物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，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．

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)

括弧内の薬物は本邦未承認。

表中の薬物は、薬物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、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。

^{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 (alosectron), (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, pimozide, rilpivirine, rivaroxaban, tacrolimus

括弧内の薬物は本邦未承認。

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、薬物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、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。

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、注意喚起の要否を検討する。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）」がある。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、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、原則、臨床薬物動態情報に基づき、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・薬効群名と相互作用の内容（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臨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．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り，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 (*SLC01B1*) 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薬物が、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文献報告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、フッ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関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、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り、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提示する。最終の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。使用したソフトウエアの情報、また既定のモデル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) 静的薬物速度論 (MSPK) モデルを適用する場合の留意事項

MSPK 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で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文献報告等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。

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、必要に応じて、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 PBPK モデルを適用した場合、適切な注意を払わなければ、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が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

生物薬品と薬物の相互作用として以下の報告例がある。

- ・P450の発現レベルに影響を及ぼすことによるP450基質の代謝を修飾する例：IFN- γ などのサイトカインは、様々なP450分子種の転写レベルを低下させ酵素活性の低下を引き起こすことにより、当該P450分子種の基質薬の血中濃度を増加させる⁵⁷⁾。
- ・サイトカインを介したP450分子種の酵素活性低下作用の抑制によるP450活性「正常化」の例：リウマチ患者に対するトシリズマブ投与によるシンバスタチンのAUC低下が挙げられる⁵⁸⁾。
- ・P450又はトランスポーターの調節以外のメカニズムに基づく例：メトトレキサートの免疫抑制作用による、併用薬（治療用蛋白質）に対して形成される抗体の減少に伴うクリアランスの低下が挙げられる^{59,60)}。

(14) トランスポーターを介した薬物相互作用の評価に関する留意事項

OATP に対する阻害における特殊な事例

OATP では、時間依存的な阻害が現れる場合があり、このような場合では、あらかじめトランスポーターを発現する細胞（発現系・ヒト肝細胞など）と阻害薬とを一定時間プレインキュベーション後に阻害実験を実施することにより、見かけの K_i 値が、プレインキュベーションなしでの通常の阻害実験から求められた K_i 値よりも低く見積もられることがある^{61,62)}。この見かけの K_i 値の方が、より *in vivo* での薬物相互作用の強度を反映する場合があることに留意が必要である。また、基質により阻害薬の K_i 値が異なる事例も報告されている⁶³⁾ため、阻害実験の際に、基質薬としては、臨床現場での併用が想定される薬物を用いた解析が有用である。さらに、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事例も報告されており、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⁶⁴⁾。

トランスポーターを介した内因性物質の変動

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、クレアチニンや N-methylnicotinamide の腎排泄に関わる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⁶⁵⁻⁶⁷⁾。これらトランスポーターの阻害により、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。内因性物質の臨床検査値に変動が見られた場合には、肝毒性及び腎毒性だけでなく、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。BSEP の阻害強度が強い医薬品において、臨床での肝毒性発現のリスクが高い傾向がみられるとする最近の報告もあり、注意が必要である⁶⁸⁾。

(15) 投与期間と投与タイミングの重要性

CYP3A の阻害薬であると同時に CYP2C9 などの誘導薬でもあるリトナビルに代表されるように、代謝酵素の阻害薬であり誘導薬でもある場合、併用する時期により正味の相互作用が異なる可能性がある^{69,70)}。このような場合には、代謝酵素の発現量が新たな定常状態となるための十分な投与期間を設けると共に、必要に応じて、被験薬と併用薬の投与タイミングを変化させた臨床薬物相互作用試験を実施し、その影響を慎重に考察することが推奨される。

また、リファンピシンは、CYP3A をはじめとした薬物代謝酵素の強い誘導薬として知られているが、同時に OATP1B1 などのトランスポーターの阻害薬でもある^{71,72)}。したがって、リファンピシンによるトランスポーター阻害作用を検討する目的で併用投与試験を行う場合、被相互作用薬としての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単回投与直後に行うのが最適である。一方、強い酵素誘導薬としてのリファンピシンによる影響を明確にして他の誘導薬の作用を推定することが目的である場合、リファンピシンの OATP1B1 阻害作用により酵素誘導作用が過小評価されることがあるため、リファンピシン最終投与の翌日に被験薬のサンプリングを行うのが最適である。

(16) 代謝酵素の基質薬の選択

被験薬と併用される薬物の中に、治療域の狭い基質薬が含まれる場合には特に注意が必要である。治療域の狭い基質薬は、P450阻害薬との併用によって C_{max} や AUC がわずかに増加するだけで、重篤な安全性の懸念が生じるおそれがある薬物である。治療域の狭い基質薬の典型例としては、ワルファリン（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）、torsade de pointesを引き起こすおそ

れがある薬物，ほとんどの細胞障害性抗腫瘍薬，及びアミノグリコシド系抗生物質などが挙げられる．これら治療域の狭い基質薬との併用が想定される場合には，安全性の観点に立って臨床薬物相互作用試験の必要性，並びに基質薬の投与量や投与期間を検討するべきである．

臨床薬物相互作用試験に使用される指標薬のいくつかは，2種類以上のP450又はトランスポーターの基質である場合があるため，選択的基質ではないことに注意する．例として，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．CYP2C19阻害（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，未変化体と共に代謝物（CYP2C19を介するヒドロキシオメプラゾール及びCYP3Aを介するオメプラゾールスルホン）を測定することが推奨される⁷³⁾．また，レパグリニドはCYP2C8の指標薬として用いられるが，OATP1B1の基質でもあるため，同トランスポーターを阻害する薬物との相互作用試験の結果の解釈には注意が必要である．

（17）代謝酵素とトランスポーターの両方が関わる薬物相互作用の事例

複数の酵素/トランスポーターを阻害又は誘導する場合の例としては，CYP3A及びP-gpを共に阻害するイトラコナゾールや共に誘導するリファンピシンがある．この際，CYP3A及びP-gpの両者に対して必ずしも同等の阻害能や誘導能を示すとは限らない．したがって，CYP3Aの基質，P-gpの基質，又は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及びP-gpに対する阻害作用の違いを考慮する³⁷⁾．なお，リファンピシンは複数のP450及びトランスポーターの誘導薬であることが立証されており，取り込みトランスポーターOATP1B1の阻害薬でもあることに留意する（留意事項（15）参照）．

また，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，より複雑な影響が現れた例としては，イトラコナゾール及びゲムフィブロジルの同時投与によるレパグリニドのAUCが大きく変化した場合がある．これは，酵素（CYP3A）に対するイトラコナゾールの阻害作用，及びトランスポーター（OATP1B1）及び酵素（CYP2C8）に対する，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⁷⁴⁾．

（18）カクテル基質試験による評価

通常，カクテル基質試験は一般的な臨床薬物相互作用試験と同様に，*in vitro*で示された作用を検討するために行われるが，酵素（及びトランスポーター）に対する多種多様な代謝物の阻害能及び誘導能を評価することを目的として，*in vitro*試験の代わりに行ってよい．

試験において使用する基質は，特定の酵素（及びトランスポーター）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などにおいて，その特異性が証明されている必要がある．カクテル基質試験における使用量の妥当性は，お互いに相互作用を及ぼさないことが臨床において示されていることが望ましいが，評価対象の酵素（及びトランスポーター）に対する K_m 値と循環血中の C_{max} や消化管における推定濃度を比較して，十分低い濃度であれば基質間の相互作用が無いとみなすことができる．

（19）遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の評価

CYP2C19は主としてCYP2C19*2及びCYP2C19*3多型により東アジア人で活性欠損者の頻度が高く，CYP2D6は東アジア人で活性欠損者は少ないが，活性が大きく減じる遺伝子多型であるCYP2D6*10の頻度が高い³²⁾．このため，これらの分子種がクリアランスの主要経路である被験薬については，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遺伝子多型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遺伝子多型を考慮した臨床薬物相互作用試験を追加することが有用である．遺伝子多型を考慮した臨床薬物相互作用試験の実施に際しては，活性欠損者の血中濃度は高値となることが予想され，被験者の安全性に最大限配慮する．また，薬物相互作用に影響を及ぼす可能性を，*in vitro*試験の成績等に基づき，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．

遺伝子多型を考慮すべき薬物相互作用の例として以下がある．

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⁷⁵⁾。CYP2D6 で主に代謝されるトルテロジンは、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⁷⁶⁾。

CYP3A5, UGT1A1, OATP1B1 (*SLC01B1*), BCRP (*ABCG2*)などの分子種でも、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^{32,33,77)}。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、CYP3A4の阻害が強くCYP3A5の阻害が弱い場合には、CYP3A5*3を有する被験者はCYP3A基質薬のクリアランスが大きく低下することに留意する必要がある。また、日本人では、酵素活性の低下を示すUGT1A1*6, UGT1A1*28, 及び輸送機能の低下が示唆される*SLC01B1* c.521T>C, *ABCG2* c.421C>Aの頻度が比較的高いため注意を要する。

11. 用語一覧

- 1) 基質：一般に代謝を受ける薬物あるいはトランスポーターにより輸送される薬物。
- 2) 分布容積：分布容積が小さいとは、ほぼ細胞外液量あるいはそれ以下の値（ヒトで約0.25 L/kg以下）、分布容積が大きいとはヒトで約0.8 L/kg以上とする。
- 3) 併用薬：複数の薬物を使用する場合、それぞれを広義の併用薬と呼ぶ。なお、狭義の意味では、基礎療法に用いられている薬物に更に追加して使用される薬物を併用薬と呼ぶ。
- 4) 相互作用薬：薬物動態学的相互作用においては、併用することにより、他の薬物の体内動態に影響を与える薬物。例えば代謝に関しては、代謝酵素を阻害するものと誘導するものがある。
- 5) 被相互作用薬：薬物動態学的相互作用においては、併用薬物により、その体内動態が影響を受ける薬物。例えば代謝に関しては、代謝酵素が阻害されその薬物の代謝が低下するものと酵素誘導により代謝が亢進するものがある。
- 6) 被験薬：併用薬に薬物相互作用を与えるか、又は併用薬から影響を受けるかについての可能性が検討される医薬品あるいは開発中の薬物。
- 7) 指標薬：薬物動態に関与する酵素、トランスポーター又は血漿蛋白質に対する特異性が高いことが複数の臨床試験で確認されており、薬物動態の変動を示す指標となる薬物。定量が可能な薬物で、臨床試験で使用される薬物の場合は安全性が高いことが必要である。
- 8) 単代謝酵素薬物：主として一つの代謝酵素により代謝される薬物。当該代謝酵素の活性変動による薬物相互作用を受けた場合に総代謝クリアランスの変動が大きく、その場合のリスクが高い。
- 9) 多代謝酵素薬物：複数の代謝酵素により代謝される薬物。一般に、薬物相互作用による代謝酵素活性変動を受けた場合に総代謝クリアランスの変動が小さく、よりリスクが低い。
- 10) トランスポーター：生体膜を横切り、薬物を細胞の内外へ輸送する担体。
- 11) 選択的阻害薬、選択的基質薬：ある代謝酵素又はトランスポーターに対してのみ、比較的強い阻害作用を有する薬物、又は比較的選択的に代謝又は輸送を受ける薬物。
- 12) 典型阻害薬、典型基質薬（表6-4, 6-5）：あるトランスポーターの阻害に良く用いられるが、複数の代謝酵素又はトランスポーターを阻害する場合があります、典型基質は複数の代謝酵素又はトランスポーターの基質となる場合がありますため、必ずしも選択的阻害薬又は選択的基質薬とはならない。
- 13) 強い阻害薬、中程度の阻害薬、弱い阻害薬：「相互作用を受けやすい基質薬」の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医薬品などを「強い阻害薬」、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医薬品などを「中程度の阻害薬」、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医薬品などを「弱い阻害薬」とする（7.6項の記載を参照）。
- 14) 強い誘導薬、中程度の誘導薬、弱い誘導薬：「相互作用を受けやすい基質薬」の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医薬品などを「強い誘導薬」、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）させると考えられる医薬品などを「中程度の誘導薬」、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医薬品などを「弱い誘導薬」とする（7.7項の記載を参照）。
- 15) 相互作用を受けやすい基質薬、相互作用の受けやすさが中程度の基質薬：「強い阻害薬」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）する基質薬を「薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬」、「強い阻害薬」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）する基質薬を「薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」とする（7.8項の記載を参照）。

12. 参考文献

- 1) Murakami T, Takano M.: Intestinal efflux transporters and drug absorption. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:923-39.
- 2) Glaeser H.: *Handb Exp Pharmacol.* 2011;201:285-97.
- 3) Hilgeroth A, Hemmer M, Coburger C.: The impact of the induction of multidrug resistance transporters in therapies by used drugs: recent studies. *Mini Rev Med Chem.* 2012;12:1127-34.
- 4) Chen X-W, Sneed KB, Pan S-Y, Cao C, Kanwar JR, Chew H, Zhou S-F.: Herb-drug interactions and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab.* 2012;13:640-51.
- 5) Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ.: Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:622-30.
- 6) Shirasaka Y, Shichiri M, Murata Y, Mori T, Nakanishi T, Tamai I.: Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:615-21.
- 7) Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ.: The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:267-86.
- 8) Mattson RH, Cramer JA, Williamson PD, Novelly RA.: Valproic acid in epilepsy: clinical and pharmacological effects. *Ann Neurol.* 1978;3:20-5.
- 9) Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, Peterkin V, Koup JR, and Ball SE.: Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:1201-8.
- 10) Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H.: Theoretical considerations on quantitative prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25:48-61.
- 11) Yasumori T, Nagata K, Yang SK, Chen LS, Murayama N, Yamazoe Y, Kato R.: Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *Pharmacogenetics.* 1993;3:291-301.
- 12) Kato R, Yamazoe Y.: The importance of substrate concentration in determining cytochromes P450 therapeutically relevant in vivo. *Pharmacogenetics.* 1994;4: 359-62.
- 13) Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, Ishizaki T, Green CE, Tyson CA, Sugiyama Y.: Prediction of in vivo drug metabolism in the human liver from in vitro metabolism data. *Pharmacol Ther.* 1997;73:147-71.
- 14) Yuan R, Madani S, Wei X, Reynolds K, Huang S-M.: Evaluation of cytochrome P450 probe

- substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1311-9.
- 15) Austin RP, Barton P, Cockroft SL, Wenlock MC, Riley RJ.: The influence of nonspecific microsomal binding on apparent intrinsic clearance, and its prediction from physicochemical properties. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1497-503.
 - 16) Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim H-K, Ling KJ, Lu C, Nomeir AA, Seibert E, Skordos KW, Tonn GR, Van Horn R, Wang RW, Wong YN, Yang TJ, Obach RS.: The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1355-70.
 - 17) Vieira M, Kirby B, Ragueneau-Majlessi I, Galetin A, Chien J, Einolf HJ, Fahmi OA, Fischer V, Fretland A, Grime K, Hall SD, Higgs R, Plowchalk D, Riley R, Seibert E, Skordos K, Snoeys J, Venkatakrishnan K, Waterhouse T, Obach RS, Berglund EG, Zhang L, Zhao P, Reynolds K, Huang S-M.: Evaluation of various static in vitro-in vivo extrapolation models for risk assessment of CYP3A inhibition potential of an investigational drug. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:189-98.
 - 18) Huang S-M, Temple R, Throckmorton DD, Lesko LJ: Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:298-304.
 - 19) Fahmi OA, Ripp SL.: Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:1399-416.
 - 20) Tucker GT, Houston JB, Huang S-M.: Optimizing drug development: strategies to assess drug metabolism/transporter interaction potential—toward a consensus. *Pharm Res.* 2001;18:1071-80.
 - 21) Walsky RL, Obach RS.: Validated assays for human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:647-60.
 - 22) Ward BA, Gorski JC, Jones DR, Hall SD, Flockhart DA, Desta Z.: The cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:287-300.
 - 23) Fontana E, Dansette PM, Poli SM.: Cytochrome P450 enzymes mechanism based inhibitors: Common sub-structures and reactivity. *Curr Drug Metab.* 2005;6:413-54.
 - 24) Walsky RL, Obach RS, Gaman EA, Gleeson J-PR, Proctor WR.: Selective inhibition of human cytochrome P4502C8 by montelukast. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:413-8.

- 25) Ishigami M, Uchiyama M, Kondo T, Iwabuchi H, Inoue S, Takasaki W, Ikeda T, Komai T, Ito K, Sugiyama Y.: Inhibition of in vitro metabolism of simvastatin by itraconazole in humans and prediction of in vivo drug-drug interactions. *Pharm Res.* 2001;18:622-31.
- 26) Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, Kao J, King SP, Miwa G, Ni L, Kumar G, McLeod J, Obach RS, Roberts S, Roe A, Shah A, Snikeris F, Sullivan JT, Tweedie D, Vega JM, Walsh J, Wrighton SA.: The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies, A PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:443-469.
- 27) Roymans D, Looveren CV, Leone A, Parker JB, McMillian M, Johnson MD, Koganti A, Gilissen R, Silber P, Mannens G, Meuldermans W.: Determination of cytochrome P450 1A2 and cytochrome P450 3A4 induction in cryopreserved human hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:427-37.
- 28) Madan A, Graham RA, Carroll KM, Mudra DR, Burton LA, Krueger LA, Downey AD, Czerwinski M, Forster J, Ribadeneira MD, Gan L-S, Lecluyse EL, Zech K, Robertson P Jr, Koch P, Antonian L, Wagner G, Yu L, Parkinson A.: Effects of Prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:421-31.
- 29) Raucy JL, Mueller L, Duan K, Allen SW, Strom S, Lasker JM.: Expression and induction of CYP2C P450 enzymes in primary cultures of human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:475-82.
- 30) Tanihara Y, Masuda S, Sato T, Katsura T, Ogawa O, Inui K.: Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters. *Biochem Pharmacol.* 2007;74:359-71.
- 31) Tsuda M, Terada T, Asaka J, Ueba M, Katsura T, Inui K.: Oppositely directed H⁺ gradient functions as a driving force of rat H⁺/organic cation antiporter MATE1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292:F593-8.
- 32) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y.: Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27:9-54.
- 33) Ieiri I.: Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2). *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27:85-105.
- 34) Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y.: Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharmacol Rev.* 1998;50:387-412.

- 35) Yoshida K, Maeda K and Sugiyama Y: Transporter-mediated drug--drug interactions involving OATP substrates: predictions based on in vitro inhibition studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 1053-64.
- 36) Brown HS, Ito K, Galetin A, Houston JB.: Prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data: impact of incorporating parallel pathways of drug elimination and inhibitor absorption rate constant. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60: 508-18.
- 37) Zhang L, Zhang Y, Huang S-M.: Scientific and regulatory perspectives on metabolizing enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions - challenges in predicting drug interaction. *Mol Pharmaceut.* 2009;6:1766-74.
- 38) Inui N, Akamatsu T, Uchida S, Tanaka S, Namiki N, Karayama M, Chida K, Watanabe H.: Chronological effects of rifampicin discontinuation on cytochrome P450 activity in healthy Japanese volunteers, using the cocktail method. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:702-708.
- 39) Muzi M, Mankoff DA, Link JM, Shoner S, Collier AC, Sasongko L, Unadkat JD.: Imaging of cyclosporine inhibition of P-glycoprotein activity using ¹¹C-verapamil in the brain: studies of healthy humans. *J Nucl Med.* 2009;50:1267-75.
- 40) Nielsen TL, Rasmussen BB, Flinois JP, Beaune P, Brosen K.: In vitro metabolism of quinidine: the (3S)-3-hydroxylation of quinidine is a specific marker reaction for cytochrome P-4503A4 activity in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:31-7.
- 41) von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI.: Inhibition of desipramine hydroxylation (cytochrome P450-2D6) in vitro by quinidine and by viral protease inhibitors: relation to drug interactions in vivo. *J Pharm Sci.* 1998;87:1184-9.
- 42) Zhao P, Lee CA, Kunze KL.: Sequential metabolism is responsible for diltiazem-induced time-dependent loss of CYP3A. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:704-12.
- 43) Bertelsen KM, Venkatakrisnan K, Von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ.: Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:289-93.
- 44) Okudaira T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Nakano S, Ohashi K.: Effect of the treatment period with erythromycin on cytochrome P450 3A activity in humans. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:871-76.
- 45) Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.: Cytochrome P450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9:384-93.
- 46) Obach RS, Walsky RL, Venkatakrisnan K.: Mechanism-based inactivation of human cytochrome

- p450 enzymes and the prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:246-55.
- 47) Shou M, Hayashi M, Pan Y, Xu Y, Morrissey K, Xu L, Skiles GL. Modeling, prediction, and in vitro in vivo correlation of CYP3A4 induction. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:2355-70.
- 48) Almond LM, Yang J, Jamei M, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.: Towards a quantitative framework for the prediction of DDIs arising from cytochrome P450 induction. *Curr Drug Metab.* 2009;10:420-32.
- 49) Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, Dickins M, Phipps A, Darekar A, Hyland R, Obach RS.: Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as precipitants of interaction. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1658-66.
- 50) Fahmi OA, Kish M, Boldt S, Obach RS.: Cytochrome P450 3A4 mRNA is a more reliable marker than CYP3A4 activity for detecting pregnane X receptor-activated induction of drug metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1605-11.
- 51) Gilbar PJ, Brodribb TR.: Phenytoin and fluorouracil interaction. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1367-70.
- 52) Suzuki E, Nakai D, Yamamura N, Kobayashi N, Okazaki O, Izumi T.: Inhibition mechanism of carbapenem antibiotics on acylpeptide hydrolase, a key enzyme in the interaction with valproic acid. *Xenobiotica* 2011;41:958-63.
- 53) Ito K, Chiba K, Horikawa M, Ishigami M, Mizuno N, Aoki J, Gotoh Y, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Kato M, Kawahara I, Niinuma K, Nishino A, Sato N, Tsukamoto Y, Ueda K, Itoh T, Sugiyama Y.: Which concentration of the inhibitor should be used to predict in vivo drug interactions from in vitro data? *AAPS PharmSci.* 2002;4:53-60.
- 54) Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT.: Misuse of the well-stirred model of hepatic drug clearance. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:501-2.
- 55) Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A: Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. *Curr Drug Metab.* 2007;8:676-84.
- 56) Rostami-Hodjegan A, Tucker GT.: 'In silico' simulations to assess the 'in vivo' consequences of 'in vitro' metabolic drug-drug interactions. *Drug Discov Today: Technol.* 2004;1:441-8.
- 57) Islam M, Frye RF, Richards TJ, Sbeitan I, Donnelly SS, Glue P, Agarwala SS, Kirkwood JM.: Differential effect of IFN α -2b on the cytochrome P450 enzyme system: a potential basis of IFN toxicity and its modulation by other drugs. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2480-7.
- 58) Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S.: Disease-drug-drug interaction involving

- tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:735-40.
- 59) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M.: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1552-63.
- 60) Seitz K, Zhou H.: Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal antibodies: reality check. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1104-18.
- 61) Suzuki K, Shitara Y, Fukuda K, Horie T.: Long-lasting inhibition of the intestinal absorption of fexofenadine by cyclosporin A in rats. *J Pharm Sci.* 2012;101:2606-15.
- 62) Amundsen R, Christensen H, Zabihsyan B, Asberg A.: Cyclosporine A, but not tacrolimus, shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1499-504.
- 63) Izumi S, Nozaki Y, Komori T, Maeda K, Takenaka O, Kusano K, Yoshimura T, Kusuhaara H, Sugiyama Y.: Substrate-dependent inhibition of organic anion transporting polypeptide 1B1: comparative analysis with prototypical probe substrates estradiol-17 β -glucuronide, estrone-3-Sulfate, and sulfobromophthalein. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:1859-66.
- 64) Zhu Q, Liao M, Chuang BC, Balani SK, Xia C.: Effects of protein binding on transporter inhibitions, Abstract for 17th North American Regional ISSX Meeting (Oct 16-20, 2011), P324.
- 65) Yang K, Kock K, Sedykh A, Tropsha A, Brouwer KLR.: An updated review on drug-induced cholestasis: mechanisms and investigation of physicochemical properties and pharmacokinetics parameters. *J Pharm Sci.* 2013; 102: 3037-57.
- 66) Keppler D.: The roles of MRP2, MRP3, OATP1B1, and OATP1B3 in conjugated hyperbilirubinemia. *Drug Metab Dispos.* 2014; 42: 561-5.
- 67) Ito S, Kusuhaara H, Kumagai Y, Moriyama Y, Inoue K, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Tanabe K, Yuasa H, Sugiyama Y.: N-methylnicotinamide is an endogenous probe for evaluation of drug-drug interactions involving multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K). *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:635-641.
- 68) Dawson S, Stahl S, Paul N, Barber J, Kenna JG.: In vitro inhibition of the bile salt export pump correlates with risk of cholestatic drug-induced liver injury in humans. *Drug Metab Dispos.* 2012;40:130-8.
- 69) Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA.: Induction effects of ritonavir: implications for

- drug interactions. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1048-59.
- 70) Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED, Dixit V, Desai P, Whittington D, Thummel KE, Unadkat JD.: Complex drug interactions of HIV protease inhibitors 2: in vivo induction and in vitro to in vivo correlation of induction of cytochrome P450 1A2, 2B6, and 2C9 by ritonavir or nelfinavir. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:2329-37.
- 71) van Giersbergen PL, Treiber A, Schneiter R, Dietrich H, Dingemans J.: Inhibitory and inductive effects of rifampin on the pharmacokinetics of bosentan in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:414-9.
- 72) Reitman ML, Chu X, Cai X, Yabut J, Venkatasubramanian R, Zajic S, Stone JA, Ding Y, Witter R, Gibson C, Roupe K, Evers R, Wagner JA, Stoch A.: Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:234-42.
- 73) Michaud V, Ogburn E, Thong N, Aregbe AO, Quigg TC, Flockhart DA, Desta Z.: Induction of CYP2C19 and CYP3A activity following repeated administration of efavirenz in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:475-82.
- 74) Kudo T, Hisaka A, Sugiyama Y, Ito K.: Analysis of the repaglinide concentration increase produced by gemfibrozil and itraconazole based on the inhibition of the hepatic uptake transporter and metabolic enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:362-71.
- 75) Shi HY, Yan J, Zhu WH, Yang GP, Tan ZR, Wu WH, Zhou G, Chen XP, Ouyang DS.: Effects of erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1131-6.
- 76) Brynne N, Forslund C, Hallén B, Gustafsson LL, Bertilsson L.: Ketoconazole inhibits the metabolism of tolterodine in subjects with deficient CYP2D6 activity. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:564-72.
- 77) Shirasaka Y, Chang SY, Grubb MF, Peng CC, Thummel KE, Isoherranen N, Rodrigues AD.: Effect of CYP3A5 expression on the inhibition of CYP3A-catalyzed drug metabolism: impact on CYP3A-mediated drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:1566-74.