

今年度は、当該ガイドライン案を修正して最終案としての発出に貢献した。また関連団体から寄せられたコメントを集約して内容を検討すると共に、意見に基づいたQ&A案の作成を行うことを目的とした。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

近年の機器分析等の性能向上により、これまでよりも少量の採取（マイクロサンプリング）を行った血液等を用いて、薬物動態を評価する手法が発展している。非臨床試験におけるトキシコキネティクス試験用のサテライト動物数を減らして動物愛護に貢献すると共に、非臨床安全性試験に用いた個体単位での毒性と薬物動態評価が可能となることから、その医薬品開発、特にトキシコキネティクス試験への適用が期待されている。この度、ICH S3Aガイダンス、すなわち「トキシコキネティクス（毒性試験における全身の暴露の評価）に関するガイダンス（国内では、厚生省薬務局審査課長通知 平成8年7月2日薬審第443号）」におけるマイクロサンプリングに関するQ&A作成のトピック化に伴い、国内implementation working group (IWG) メンバーを中心として一次案の作成を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定

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案作成 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）。

- a) 代謝—決定樹—臨床試験ワーキンググループ（代謝WG）
- b) 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）
- c) モデリングとラベリングワーキンググループ（ML-WG）

なお、委員である研究協力者は、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、日本製薬工業協会及び委員より推薦を受けた研究者により構成した。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。

1-1) ガイドライン案の見直し

昨年度、作成した案に関し、幹事会メンバーや審査管理課の意見等を基に更に修正を行った。

1-2) コメントの検討とQ&A一次案の作成

関連団体等から寄せられたコメントを集約して内容を検討すると共に、抽出した意見に基づいたQ&A一次案の作成を行った。

1-3) 海外規制当局との意見交換

平成24年2月以降、ガイダンス案の最終化作業を継続している米国FDA臨床薬理部門において、ガイダンス作成の主たる担当者であるLei Zhang博士を平成26年9月4日～8日間に渡り招聘し、PMDAや東大病院の会議室において、3日間、日米の案について意見交換を行った。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

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「トキシコキネティクスにおけるマイクロサンプリングに関する研究」班を組織した。メンバーは国立衛研、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、安全性試験受託研究機関協議会、バイオアナリスフォーラムから推薦を受けた専門家、ICH S3AのQ&A作成に係るIWGメンバーを中心とした（表2）。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。

2-1) Q&A一次案の作成

Steering committeeによって承認されたコンセプトペーパーに記載の「Points to be addressed」及び文献情報等を参考に、Q&A案に入れるべき項目を選定し、さらに研究協力者である古田委員を中心に一次案の

作成を行った。今後、英訳を行い、欧米等の他のIWGメンバーに送付する予定である。

(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基礎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

1) 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定

幹事会の会合は合計4回開催し、それらの会合に先立ち、各ワーキンググループはより頻回に、下記の検討を行った。

1-1) ガイドライン案の見直し

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、昨年度まとめたガイドライン案について詳細に検討を行った。具体的には、「基質薬」や「有意」等の使用する文言の統一化、項立て、MSPKモデル等の日本語表記(MSPKモデルは静的薬物速度論モデル)への変更、表7-1のP450酵素の*in vivo*阻害例に関するCYP3A部分の表記形式の変更等、約20項目の微修正を行った。さらに審査管理課と協議の上、形式についての微修正を行い、79ページからなるガイドライン最終案をまとめた。最終案は平成26年7月8日に、厚生労働省医薬食品局審査管理課より事務連絡として発出された(参考資料#1)。

1-2) コメントの検討とQ&A一次案の作成

昨年度いただいたガイドライン案に対するコメントを基に、Q&Aとして作成すべき項目(質問)の抽出を行った。作成した一次案における質問の項目案は下記の通りであるが、最終的に変更される可能性がある。

Q1. 薬力学的相互作用に関して、具体的に評価はどのようにすべきか?

Q2. トランスポーターを介した薬物相互作用の*in vitro*評価法として、主にCaco-2細胞や遺伝子発現細胞株、肝細胞を用いた経細胞輸送試験方法が記載されているが、被験薬の特徴に合わせて、トランスポーター発現膜小胞を用いた輸送試験の結果も受け入れられるのか?

Q3. 「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」とあるが、「薬物関連物質の総AUC」の定義及び算出方法を示してほしい。

Q4. 薬物代謝酵素のダウンレギュレーション試験の結果の判定基準を示してほしい。

Q5. マイナーなP450分子種(例:CYP2A6、2E1、2J2、4F2)に関する*in vitro*試験を実施する際の基質マーカー反応及び阻害薬を例示してほしい。

Q6. UGT分子種の寄与率推定のための、具体的な*in vitro*試験系や特異的基質を例示してほしい。

Q7. TDIの試験方法(希釈法、IC₅₀シフト法など)について具体的に示してほしい。

Q8. 誘導薬との臨床薬物相互作用試験実施について、以下の点を説明してほしい。

①臨床薬物相互作用試験実施の判断を、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判断するとされているが、具体的にはどのような評価を考えればよいか?

②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、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旨が記載されている。強い誘導薬を用いた場合は被相互作用薬の曝露は低下するため、阻害薬の場合と異なり、安全性への懸念は高まらない。なぜ中程度以下の誘導薬を用いる必要があるのか?

③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上で、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旨が記載されているが、臨床薬物相互作用試験を患者対象で実施

する場合を想定しているのか？

- Q9. PBPKモデルの妥当性は考慮しなくてよいか？ PBPKモデルの妥当性は臨床（相互作用）試験を経ないと分からず、フローと矛盾するのではないか？
- Q10. 尿細管管腔側に発現するMATE1及びMATE2-Kの阻害は血中濃度に反映されにくいと考えられるが、MATE1及びMATE2-Kを検討する臨床薬物相互作用試験の留意点を示してほしい。
- Q11. 肝臓への選択的分布の有無を判断する基準はあるか？
- Q12. 臨床で推奨される用法・用量（製剤処方を含め）が決定するまでは臨床薬物相互作用試験の実施は推奨されないとの理解で良いか。また、用法・用量が決定する前に同試験を実施した場合、異なる用法・用量で得られた試験結果を承認申請時に利用することは可能か。また、食事条件について、考慮すべき点は何か？
- Q13. 遺伝子多型が考えられる場合、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との記載があるが、それは予め遺伝子型を特定した上で被験者を組み入れるということか、又は組み入れ後の遺伝子多型検査の結果による層別解析でも問題ないのか？
- Q14. ケトコナゾールは、強いCYP3A阻害薬として表7-1に記載されているが、*in vivo*試験の阻害薬としては選択しないことでよいか？
- Q15. 強い阻害薬はAUCへの影響の程度に応じて10倍以上、5～10倍と分類されているが、臨床薬物相互作用試験の実施にあたっては10倍以上の阻害薬を用いるべきか？
- Q16. *In vitro*試験の結果などから「臨床相互作用試験」は不要と判断された場合に、添付文書に「臨床薬物相互作用はない（又は、少ない）」と記載してもよいか？

また、昨年度寄せられたパブリックコメントについては、重複コメントの集約化を行った。集約した

コメント数は、全体14件、第1章23件、第2章27件、第3章13件、第4章137件、第5章9件、第6章90件、第7章75件、第8章18件、第9章2件、第10章27件、第11章2件であった。

1-3) 海外規制当局との意見交換

欧州EMAの新ガイドラインは最終化され、既に施行されている。一方、米国FDAのガイダンスは、2006年と2012年に案が公開されたものの最終化作業を継続している。日本の最終案公表後のタイミングで、Zhang博士を招聘し、日本の最終案と米国の2012年案の間で相違がある部分を中心に意見交換を行った。具体的には、UGT阻害薬の扱い、代謝における阻害薬と誘導薬を用いた臨床薬物相互作用試験の順序、P450の*in vivo*阻害薬、誘導薬、基質薬の表の構成医薬品リスト、検討対象となる代謝物の基準、静的薬物速度論モデルを用いた阻害と誘導の評価、トランスポーターの*in vitro*評価における基準値等について、議論を行い、一部については調和を図るべく、共同または双方でさらに検討を行うこととなった。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

「ICH S3A: Q&As on Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure: Focus on Microsampling」は、2014年5月21日にコンセプトペーパーとビジネスプランが作成され、これらの文書がICHのSteering Committeeで2014年10月23日に了承された。さらに2014年12月16日にIWGメンバーのノミネーションが完了した。日本側の委員としては、研究分担者の斎藤がラポーター、行政側のトピックリーダーを務めることとなった（表2）。

また、平成27年1月末の時点までに、平成26年12月9日と平成27年1月23日の合計2回の班会議を開催した。第一回では、本Q&A作成の意図やタイムライン等の情報共有と今後の方向性の決定を行った。その後、下記のQ&A一次案作成に向けてたたき台の作成と加筆・修正等をメールベースで行った後、第二回班会議にてさらに論点整理と回答案の全体構成及び文言の修正について議論を行った。

2-1) Q&A一次案の作成

マイクロサンプリングの定義、方法と適用、安全性評価への影響、Dried blood spotやIncurred sample reanalysis等の測定の課題点に関し、合計10項目程度のQ&A一次案を作成した。英訳後、IWGメンバー（欧州、米国、台湾、シンガポール）に送付し、追加、修正等を3月2日頃を目途として依頼する予定である。

D. 考察

1) 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定

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。ガイドライン最終案では、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。この様な概念が導入され、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、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、留意事項、解析方法及び事例をガイドライン本文に記載した。

今年度はQ&A案の作成を主として行った。多くのコメントが国内外から寄せられ、集約後の内容に関する検討は非常に大変な作業であったが、幹事会及びワーキンググループメンバーの献身的な作業により一次案作成を行うことができた。今後、さらなる検討が必要であるが、ガイドライン本文の発出と時期を合わせて、発出・公開される予定である。

国際的なハーモナイゼーションに配慮したガイドライン最終案に基づく最終的なガイドラインの発出により、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と期待される。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

マイクロサンプリングは、分析機器の感度上昇により実現した技術であり、平成8年に発出されたICH S3Aガイダンスには記載されていない。一方で、使用動物数の削減や、同一個体で毒性と薬物動態との関連を直接比較・評価することが可能となることから、非臨床試験、特にげっ歯類等の小動物への適用に期待が高まっている。今年度は12月に国内班会議を立ち上げ、Q&Aの一次案作成を行った。今後、欧米を始めとする他国のIWGメンバーとの議論を経て追加・改変し、さらに意見の相違がある部分については電話会議等により合意を経て、早期のstep 2到達を目指す予定である。

E. 結論

薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定に関し、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案をさらに微修正し、ガイドライン最終案としてまとめ、審査管理課からの事務連絡としての発出に貢献した。またコメント意見を基に、Q&A一次案を作成した。

ICH S3AのQ&Aに関しては、産官のメンバーからなる研究班を立ち上げると共に、Q&Aの一次案を作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 前田和哉、樋坂章博、斎藤嘉朗、永井尚美、久米俊行、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(最終案)について、*薬剤学*, 74: 406-413 (2014)
- 2) 斎藤嘉朗、前川京子、大野泰雄、薬物相互作用に関する新ガイドライン案、*レギュラトリーサイエンス学会誌*, 4: 249-255 (2014)
- 3) 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*、50: 647-651 (2014)

2. 学会発表

- 1) Saito Y, Hisaka A, Kume T, Maeda K, Suzuki H, Ito K, Inui K, Kato Y, Ozawa S, Watanabe H, Miura S, Mitsuoka T, Maekawa K, Sato M, Ishiguro A, Sato R, Nagai N, Ohno Y. Drug interaction guideline for drug development and labeling recommendations: Final draft of Japanese new guideline. 19th North American ISSX(International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting and 29th JSSX Annual Meeting (2014.10, San Francisco, CA, USA)
- 2) Ishiguro A, Hirano M, Honma N, Hoshino M, Iwata D, Kijima S, Okudaira S, Sato M, Sato R, Takeuchi K, Watanabe S, Nagai N. Drug Interaction Studies during Drug Development and New Drug Applications (1): Current Status and PMDA Perspectives on Drug Interactions Involving Metabolizing Enzymes. 19th North American ISSX(International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting and 29th JSSX Annual Meeting (2014.10, San Francisco, CA, USA)
- 3) Iwata D, Hirano M, Honma N, Hoshino M, Ishiguro A, Kijima S, Okudaira S, Sato M, Sato R, Takeuchi K, Watanabe S, Nagai N. Drug Interaction Studies during Drug Development and New Drug Applications (2): Current Status and PMDA Perspectives on Drug Interactions

Involving Transporters. 19th North American ISSX(International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting and 29th JSSX Annual Meeting (2014.10, San Francisco, CA, USA)

- 4) 石黒昭博「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)について」第4回レギュラトリーサイエンス学会学術大会(2014.9, 東京)
- 5) 前川京子、樋坂章博、久米俊行、前田和哉、鈴木洋史、三浦慎一、佐藤正延、佐藤玲子、永井尚美、斎藤嘉朗、渡邊裕司、大野泰雄、「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」の最終案について、第35回日本臨床薬理学会総会(2014.12, 松山)

3. ガイドライン等

「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(最終案)」厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡、平成26年7月8日。

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1 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定に係る
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)	木原記念横浜生命科学振興財団	研究協力者
鈴木洋史	東京大学医学部附属病院 薬剤部	研究協力者
久米俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所	研究協力者
樋坂章博	千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室	研究協力者
渡邊裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座	研究協力者
乾 賢一	京都薬科大学	研究協力者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究協力者
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	研究協力者
小澤正吾	岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座	研究協力者
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	研究協力者
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	研究協力者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト	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 (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)	研究協力者
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	研究協力者
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	研究協力者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究協力者
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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会	研究協力者
星野心広	医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部	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

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

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	研究協力者
佐藤正延 (WG長代理)	医薬品医療機器総合機構 規格基準部	研究協力者
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	研究協力者
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
神野敬将	旭化成ファーマ株式会社 安全性・動態研究部 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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会	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)	研究協力者

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)	千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室	研究協力者
永井尚美 (WG長代理)	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト	研究協力者
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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会	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

表2 トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関する
ICH S3A Q&A作成研究班のメンバー

幹事会

名 前	所属機関	S3A IWG	備 考
斎藤嘉朗 (座長)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部	Rapporteur Regulatory Chair Topic Leader	研究分担者
西川秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 センター長		研究代表者
香取典子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	Deputy Topic Leader	研究協力者
三浦慎一	日本製薬工業協会 第一三共(株) 渉外統括部	Topic Leader	研究協力者
古田 盛	日本製薬工業協会 ゼリア新薬工業(株)	Deputy Topic Leader	研究協力者
渡部一人	日本製薬工業協会 中外製薬(株) 研究本部	ICH Safety Coordinator	研究協力者
谷山和弘	日本製薬工業協会 トーアエイヨー(株) 研究開発部		研究協力者
関澤信一	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部	Expert	研究協力者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト		研究協力者
奥平真一	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部		研究協力者
篠田和俊	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト		研究協力者
野村成章	安全性試験受託研究機関協議会 (株)住化分析センター医薬事業本部		研究協力者
中井恵子	バイオアナリシスフォーラム (株)LSIメディエンス メディカルソリューション本部		研究協力者

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（最終案）

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与する酵素の同定
 - 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滅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おいては、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Ⅲ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Ⅲ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)）などを利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 α_1 -酸性糖蛋白質、リポ蛋白質、あるいはその他の蛋白質に結合する。*In vitro*で血漿蛋白質との結合率が高い被験薬については、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るとは限らない。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。そのために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 fm (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。