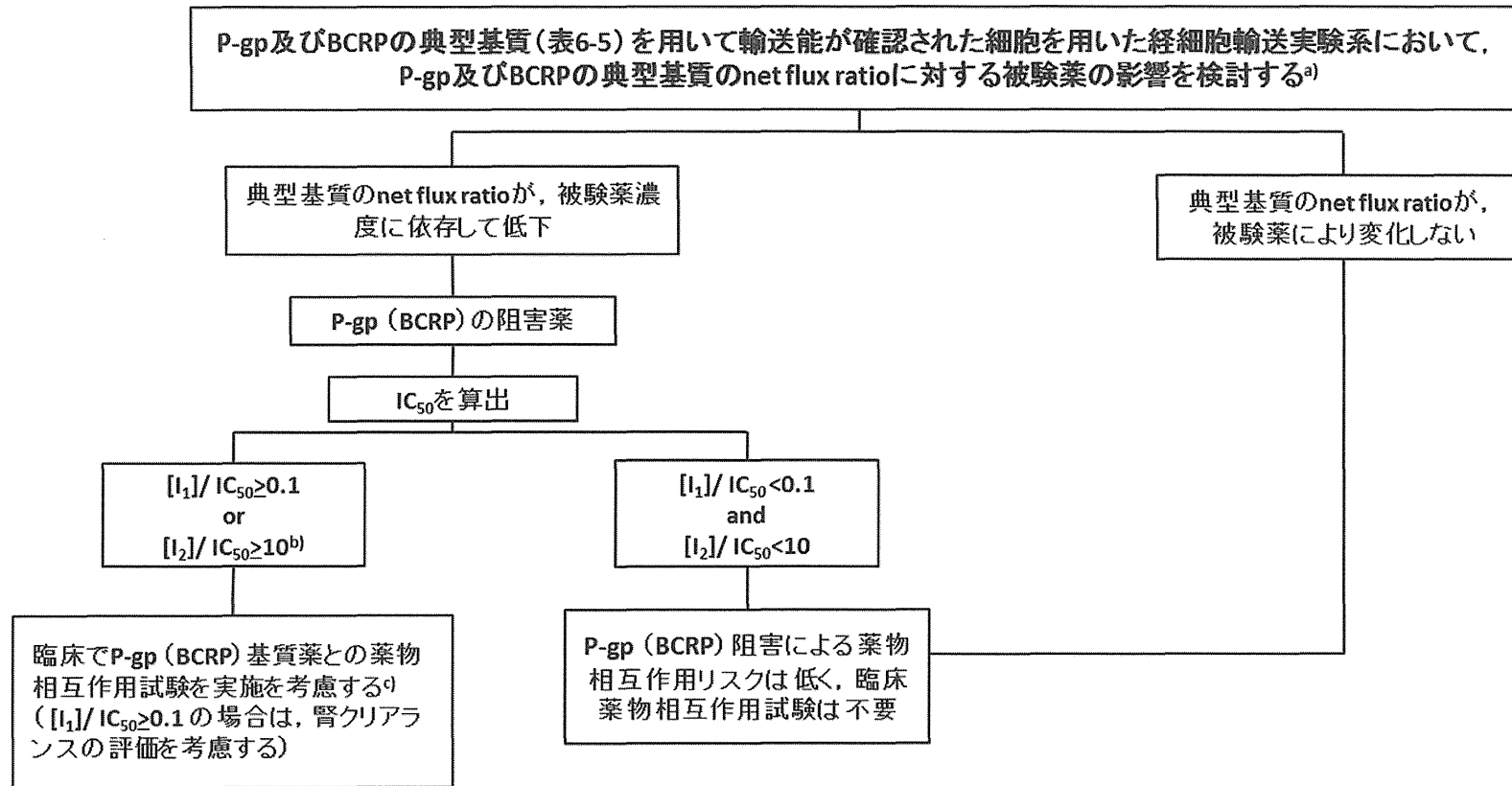


基質，典型阻害薬を表 6-5 に示す。但し，BCRP 基質の場合，*in vivo* で使用可能な典型阻害薬（表 6-4）を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難であることから，当面は，BCRP の基質であることを情報提供するのみにとどめる。

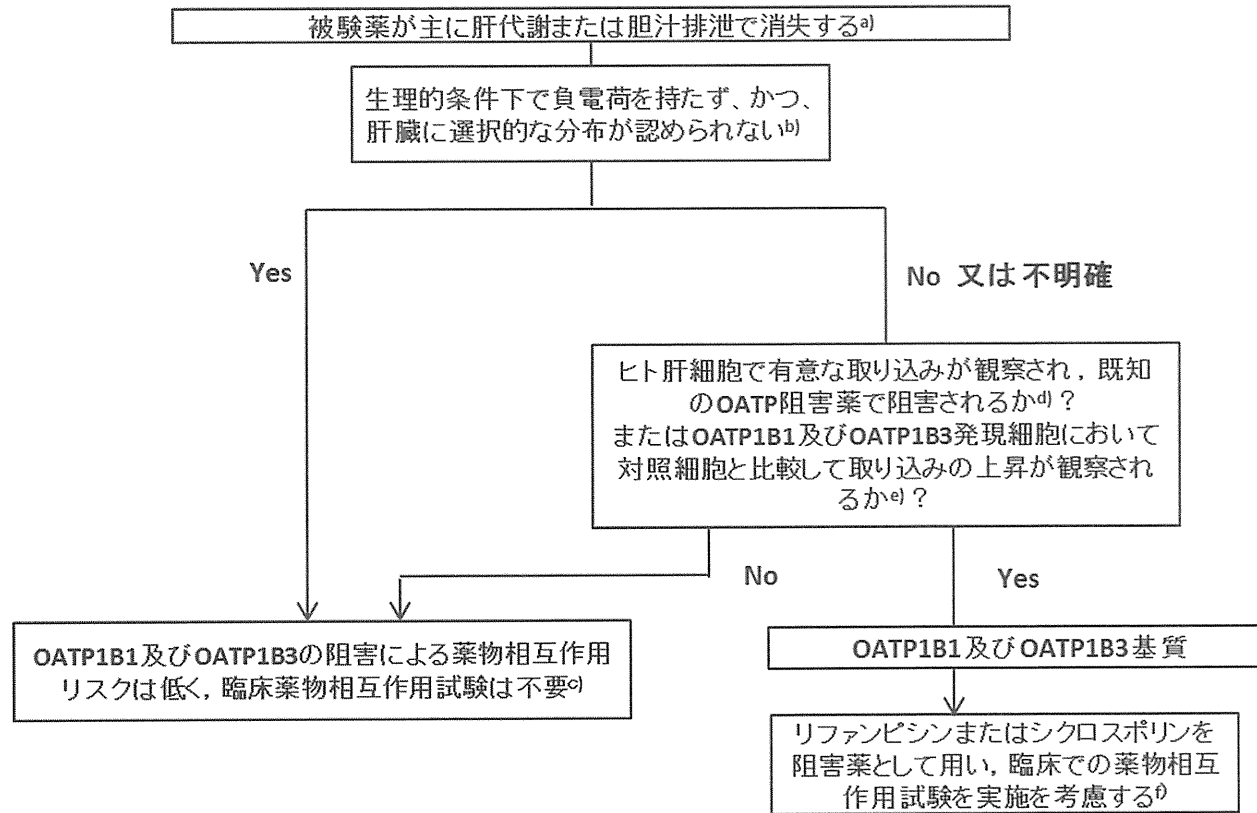
- d) その被験薬が属する薬効分類での既存の知見に基づいて，消化管における吸収や排出過程に P-gp 及び BCRP 以外のトランスポーターが大きな影響を及ぼすことが示唆された場合には，Caco-2 細胞又はトランスポーター発現細胞株などを用いて，寄与するトランスポーターの特定やその寄与の程度を検討し，必要に応じて，臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

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。

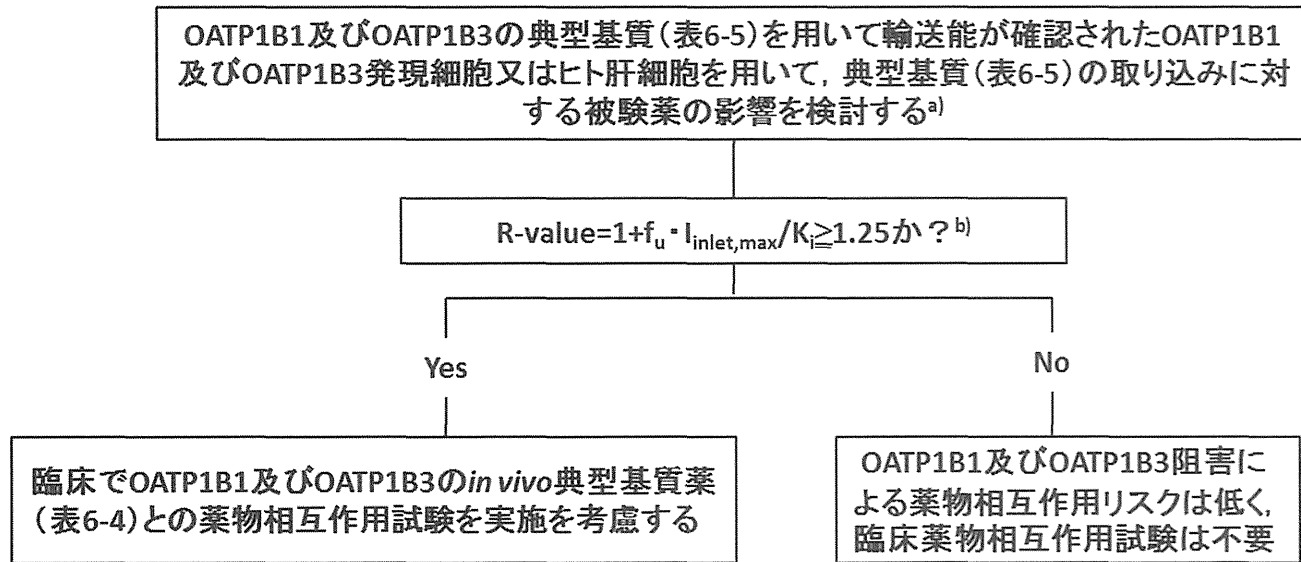
d) ヒト肝細胞は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送能が十分にあることをあらかじめ確認したものを用いる。典型基質（表 6-5）の取り込みが認められ、かつ典型阻害薬（表 6-5）により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度に阻害されることを確認する。

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。

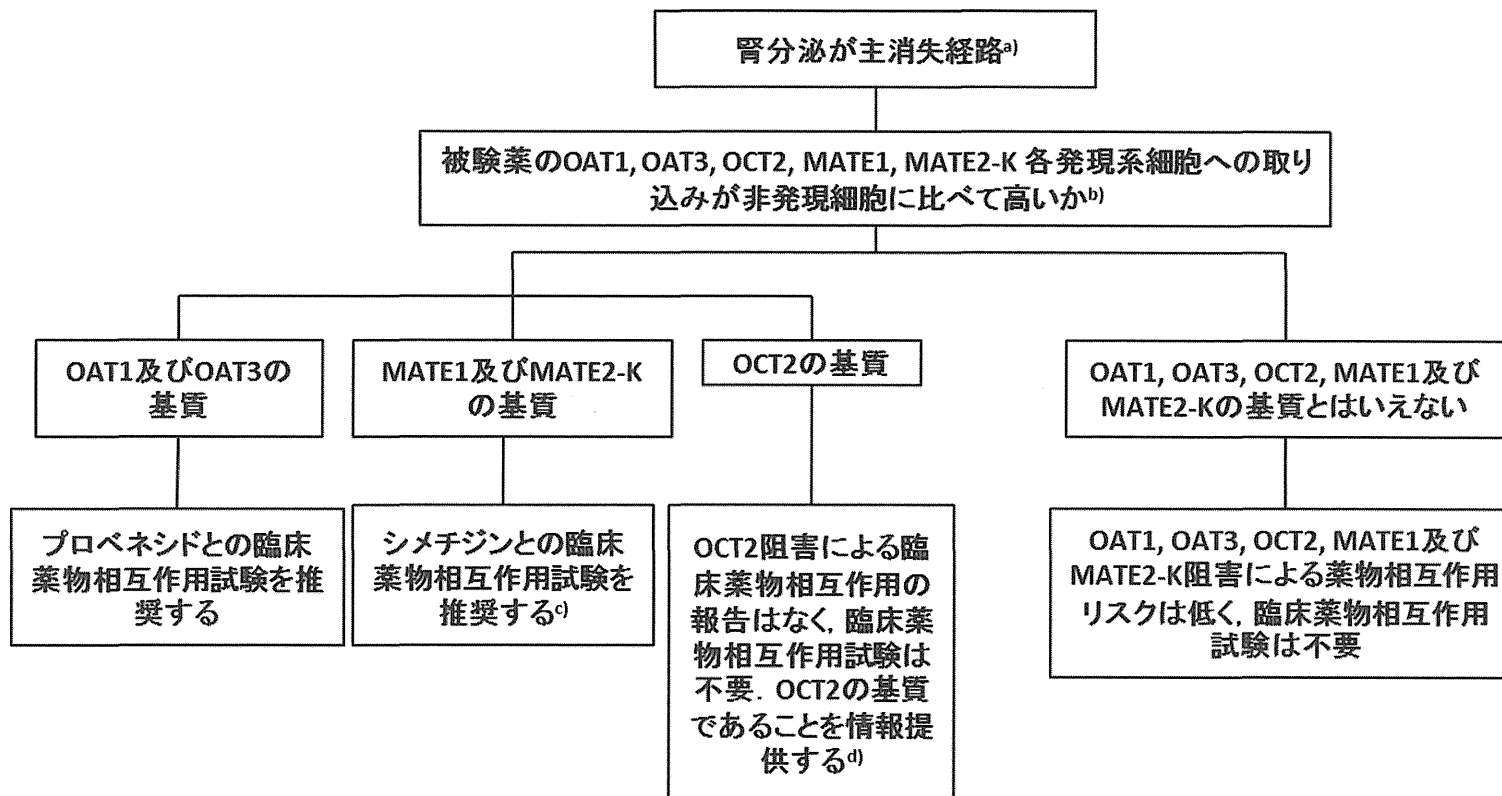
図 6-5： 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬となる可能性の検討



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. K_i 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



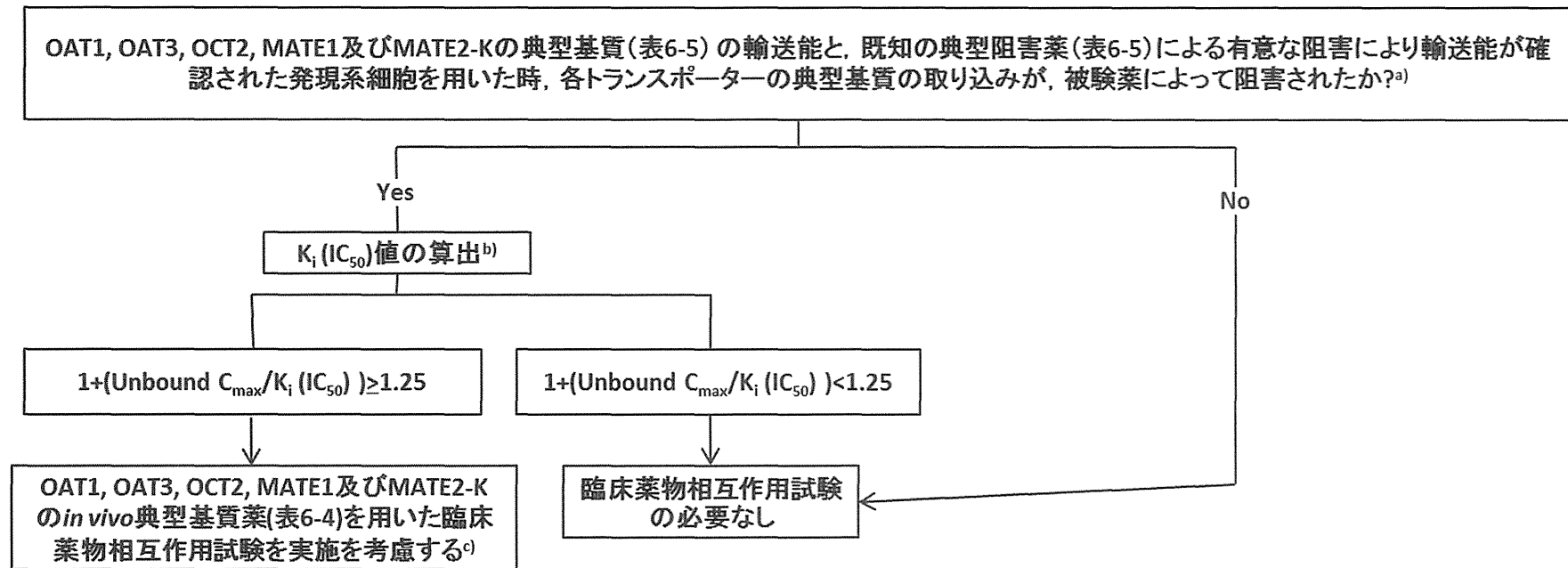
a) 図 6-1 を参照

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も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	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	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-17β-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, j, k)}	0.802-15.3 μM (1B1), 9.8-14.2 μM (1B3)
OAT1	SLC22A6	Adefovir	23.8-30 μM
		p-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, プロー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 値が大きく見積も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>	Benzylpenicillin	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) ①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Ⅲ相試験開始前に実施することが望ましい。臨床用量の被験薬、指標薬、阻害薬、誘導薬を用いて薬物相互作用試験を実施する。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Ⅱ相及び/又はⅢ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時間で到達させることを考慮する。一方、TDI及び酵素誘導などの可能性のない相互作用薬、又は臨床上也単回投与で用いられる薬物の場合には、単回投与による検討も可能である。一般に、被相互作用薬（基質薬）は単回投与により薬物相互作用試験を実施できる。なお、TDI又は誘導などで代謝酵素の活性が長期的に変動する可能性のある相互作用の場合には、併用投与期の後に被相互作用薬の単独投与期を含むクロスオーバーデザインによって、相互作用薬休薬後の回復性を評価することが推奨される。相互作用薬の消化管吸収が胃内pHによる影響を受けることが予想される場合には、吸収過程での相互作用を分離して代謝過程への影響を正確に評価するため、例えば相互作用薬と胃酸分泌抑制剤による相互作用情報等から、予め影響の程度についても把握することが有用である。

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

7. 6 薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬の選択

7. 6. 1 P450 の阻害薬を用いた薬物相互作用試験

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

(4. 2. 1. 2 項, 表 7-1 参照)。安全性の観点から強い阻害薬との臨床相互作用試験の実施が困難な場合は、被験者の安全性に留意しながら中程度以下の強さの阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験を実施し、その影響を検討する。強い阻害薬を用いた相互作用試験の結果から、用量調整を考慮する必要性が示唆された場合は、臨床的に併用される可能性を考慮して、同じ代謝酵素に対する他の阻害薬の作用についても臨床試験で検討すべきである。臨床相互作用試験で検討した阻害薬以外の阻害薬については、必要に応じて第 II 相又は第 III 相臨床試験又はモデル解析により評価することも可能である。

被験薬の主要な代謝酵素が表 7-1 に記載されていない場合、治療域を超える血中濃度での安全性及び被

験薬の消失全体に対する当該代謝経路の寄与の程度を考慮し、併用投与されることの多い薬物を用いて、当該酵素に及ぼす阻害作用を検討する。

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

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

7.7 薬物代謝酵素の誘導薬の選択

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

7.8 薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質薬の選択

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