

FDA ガイダンス案にも今後追記される可能性が考えられる。

一方、薬物による内因性基質の輸送阻害を介した相互作用として、実際にピリルビングルクロン酸抱合体を輸送する multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2)、胆汁酸を輸送する bile salt export pump (BSEP) の阻害が、薬剤誘導性の高ピリルビン血症や肝内胆汁うっ滞につながりうるケースが報告されている。しかしながら、現時点でこれらの阻害が肝毒性に直結するエビデンスが未だ乏しいことから、新ガイドライン案では、これらは留意事項として注意を促すものの、検討が必須であるとの記載は見送った。

4.2 P-gp, BCRP が関わる相互作用

基質・阻害薬の評価共に、基本的には FDA 案の決定樹に準拠した。基質の判定については、Caco-2 やトランスポーター遺伝子発現細胞での経細胞輸送の flux ratio (= basal-to-apical flux/apical-to-basal flux, Caco-2 の場合) や net flux ratio (= 発現細胞での flux ratio/対照細胞での flux ratio, 発現細胞の場合) が 2 以上で基質と判定する。阻害薬の判定については、循環血からの阻害を考慮した $[I_1]/IC_{50} > 0.1$ ($[I_1]$ = 阻害剤の循環血中最大総濃度) もしくは、消化管内からの阻害を考慮した $[I_2]/IC_{50} > 10$ ($[I_2]$ = 投与量/250 mL) のいずれかを満たすとき、必要に応じて臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する。但し、新薬が BCRP 基質となった場合、現状で、臨床で使用可能な適切な BCRP 阻害薬がないことから、臨床試験による実証は求めないが、一方で、日本人に比較的頻度が高い機能低下を引き起こす遺伝子多型 (c. 421C>A) が既知であることから、BCRP 基質であることの情報提供は求めることとした。

4.3 OATP1B1, OATP1B3 が関わる相互作用

基質の判定については、FDA 案の決定樹とは 2 か所異なっている。1 つは、OATP1B1/1B3 の基質となるかを *in vitro* 実験で調べる試験の必要性を判定する点で、基質の膜透過性の低さや中性域での電荷が陰性であることについては、OATP1B1/1B3 の既知の基質中に例外が認められることから、決定樹の記載からは削除した。もう 1 つは、基質の判定において、遺伝子発現細胞以外にヒト肝細胞の利用も容認した。OATP1B1/1B3 の関与を分離できない弱点

はあるが、現段階で臨床において相互作用を引き起こす阻害薬が 1B1/1B3 選択性に乏しいことから、相互作用の評価に限れば、実用上は当面問題ないと考えている。

一方、阻害薬の判定については、FDA 案では、 $C_{max}/IC_{50} > 0.1$ (C_{max} : 最大循環血中薬物総濃度 (非結合形 + 結合形))、かつ $1 + I_{u,inlet,max}/IC_{50} > 1.25$ ($I_{u,inlet,max}$: 肝臓入り口の最大非結合形血中薬物濃度) の基準を満たした場合に阻害薬とみなし、臨床相互作用試験を推奨しているが、本邦案では、1 段目を削除して、2 段目のみの判定としている。その根拠として、実際に相互作用が報告されている一部の OATP 阻害薬 (クラリスロマイシンなど) において、1 段目では陰性と判定されるものの 2 段目では陽性と判定され、FDA 案では、偽陰性の判定につながる可能性がある と判断したためである。一方、阻害薬の評価濃度の選択に当たっては、既知の OATPs を介すると想定される臨床相互作用事例について網羅的な調査を行った結果、 $I_{u,inlet,max}$ を用いた予測が最も偽陰性の判定を避けることができたことから、妥当であると考えている。一方、EMA では、 $1 + I_{u,inlet,max}/IC_{50} > 1.04$ が基準であり、かなり厳しく設定されている。

4.4 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K が関わる相互作用の検討

基質の判定については、FDA 案の決定樹に MATE 類を新たに追記したものとなっている。基質となった場合、前述の通り MATE 類については、シメチジンを阻害薬とした臨床相互作用試験を推奨する一方、OCT2 基質となった場合は、BCRP の時と同様に臨床で用いうる阻害薬が存在しないことから、臨床試験は要求せず、基質であることの情報提供にとどめると明記した。一方、阻害薬の判定については、FDA 案では、 $1 + I_{u,max}/IC_{50} > 1.1$ ($I_{u,max}$: 最大非結合形循環血中薬物濃度)、EMA では、 > 1.02 をカットオフ値として用いているが、本邦案においては、AUC の 1.25 倍以上の上昇を判定することから、現時点で特段の配慮すべき臨床事例がないことも考慮して、 $1 + I_{u,max}/IC_{50} > 1.25$ をカットオフ値と設定した。

4.5 その他

本ガイドラインではさらに、一定の科学的エビデンスに基づいて選択された *in vivo*, *in vitro* 試験で

推奨される各トランスポーターに対する典型的な基質（薬）や阻害薬の表を新たに作成した。トランスポーターを介した薬物相互作用は、いまだ事例が代謝酵素に比して少なく、エビデンスの蓄積と、その知見に基づく評価法の改良が必要である。

5. 臨床薬物相互作用試験による評価

新ガイドライン案では、現指針の内容に加えて内容の充実化を図った。

5.1 基質薬、阻害薬、誘導薬の分類と被験薬の評価

主として薬物代謝酵素の阻害薬、誘導薬及び基質薬については、相互作用データベースや本邦の添付文書の情報等に基づき、その与える又は受ける影響の程度により、分類した。阻害薬に関しては、「相互作用を受けやすい基質薬（後述）」との併用により、そのAUC値を5倍以上に上昇させる（又は経口クリアランス値を1/5未満に減少させる、以下略）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倍未満に上昇させると考えられる阻害薬を「弱い阻害薬」とした。誘導薬の場合は、その逆数とした。一方、基質薬として、特定のP450分子種の「強い阻害薬」との併用により、AUC値が5倍以上に上昇する基質薬は、消失における当該P450の寄与率がおおむね80%以上と考えられるため「相互作用を受けやすい基質薬」、同様にAUC値が2倍以上5倍未満に上昇する基質は、消失における当該代謝酵素の寄与率がおおむね50%以上80%未満と考えられるため「相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」と分類した。主なP450分子種に関しては、これらの例を表として掲載した。さらに被験薬の相互作用薬としての評価のため、臨床薬物相互作用試験を行う際には、当該代謝酵素の寄与が大きく、選択性の優れている指標薬を用いて実施することとし、その例として、テオフィリン（CYP1A2）、プブプロピオン、エファビレンツ（CYP2B6）、レバグリニド（CYP2C8）、S-ワルファリン、トルプタミド（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、メトプロロール（CYP2D6）、及びミダゾラム（CYP3A4）を挙げた。トランスポーターについては、前述の通り、典型基質薬を表形式で掲載した。

5.2 その他

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い、幾何平均比の90%信頼区間が0.8～1.25の範囲にある場合、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とした。

また、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薬から構成され、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しうるカクテル基質試験に基づく評価についても記載した。

6. 薬物相互作用に関する情報提供と

注意喚起：添付文書への反映

薬物相互作用のリスク管理が適正に行われるためには、医薬品の開発過程で必要な試験を実施し、医療現場が有効に活用できる形式にて、得られた成績と注意喚起を提供する必要がある。このため、新ガイドライン案では、新たに情報提供と注意喚起に関して記載した。

薬事法第52条では、医薬品に添付する文書等に用法、用量その他使用及び取扱い上の必要な注意を記載することを定めている。添付文書は、医薬品の適正使用のための基本的な要約情報であり、記載すべき事項と記載要領は、関連通知等^{6,7)}により示されているが、医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究班において記載要領の改定案の検討が行われていたため、意見交換しながら記載内容を検討した。

新ガイドライン案では、被験薬の薬物動態情報や薬物相互作用試験の情報は、添付文書等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こと、薬物動態学的な相互作用に関す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の観点から検討することの重要性が強調されている。

6.1 相互作用の強度に基づく注意喚起

現行からの最も大きな変更点は、臨床での薬物動態学的な相互作用の影響の強度に基づき、相互作用薬と被相互作用薬の分類毎に注意喚起を行う考え方

を新たに取り入れたことである。現時点の適用は、主要 P450 分子種に限られるが、医薬品併用時のリスクの高低を推定可能な情報も含めることで注意喚起の度合いが理解しやすくなり、医療現場での適正使用の推進に役立つことが期待される。また、前述の主要 P450 分子種の阻害薬、誘導薬及び基質薬を分類した表は、添付文書における注意喚起を検討する際にも活用できると考えるが、「併用禁忌」では、従来どおり相互作用薬と被相互作用薬の全ての薬剤名を提供することが原則である。「併用注意」では、現時点までの科学的知見の集積を踏まえて、注意喚起の方針として以下を提案している。多様な薬物の消失に関与し臨床的に問題となる報告も多い CYP3A では、強い又は中等度の強度分類を付記するとともに、臨床薬物相互作用試験の併用薬や国内臨床現場での併用状況等も考慮し、代表的な 3 剤程度の薬剤名を例示する。それ以外の P450 分子種では、併用に注意が必要な薬剤名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。一方、CYP 以外の代謝酵素やトランスポーターは従来どおり実施した相互作用試験等の情報に基づき個々の併用薬剤名を明記して注意喚起を行う。

6.2 その他の主な変更点

また、新ガイドライン案では、エビデンスレベルに基づいた記載、すなわち実施した臨床薬物相互作用試験の情報か、シミュレーションや報告等に基づく情報かを明確に区別して提供することを明記している。

7. 終わりに

新ガイドライン案では、この他、留意事項、解析方法及び事例の章を設け、代謝酵素の同定に関する留意事項や肝細胞を用いた酵素誘導試験の妥当性の確認等、19 の項目に関し、より詳しく述べると共に、77 報の文献を引用するなど、科学的な根拠に基づく内容記載に努めた。2014 年 11 月 25 日より施行される改正薬事法では、医薬品等の製造販売業者に対して最新の知見に基づき添付文書を作成して厚生労働大臣に届け出ることを義務付ける規定の新設等、添付文書の位置付けの見直しが行われ、国の責任が従来よりも明確になった。今後は新しい薬物相互作用ガイドラインと添付文書の記載要領により、最新の知見に裏付けられ且つ医療現場にとって理解

しやすい添付文書が作成されることが期待され、医薬品の適正使用の推進に役立つものと考えられる。新ガイドライン、使用上の注意の記載要領の改定及び改正薬事法が施行され、本邦における薬物相互作用試験やその情報提供が円滑に遂行されることを期待する。

なお、本稿は、厚生労働科学研究費補助金「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 (H24-特別-指定-034)」, 「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 (H25-医薬-指定-011)」及び「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 (H24-医薬-指定-026)」の成果に基づいて記載した。

引用文献

- 1) 「薬物相互作用の検討方法について」平成 13 年 6 月 4 日, 医薬審発第 813 号, 厚生労働省医薬局審査管理課長通知. http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%96%f2%95%a8%91%8a%8c%dd%8d%ec%97%70%82%cc%8c%9f%93%a2%95%fb%96%40%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=4455&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3
- 2) Guidance for Industry Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations DRAFT GUIDANCE. FDA (2012, 2). <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf>
- 3) Guideline on the investigation of drug interactions. EMA (2013, 1). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
- 4) 「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)の公表について」, 平成 26 年 7 月 8 日, 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡. <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T140710I0120.pdf>
- 5) Y. Ohno, A. Hisaka, H. Suzuki, General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs, *Clin. Pharmacokinet.*, **46**, 681–696 (2007).
- 6) 「医療用医薬品添付文書の記載要領について」, 平成 9 年 4 月 25 日, 薬発第 606 号, 厚生省薬務局長通知. 平成 9 年 4 月 25 日, 薬安第 59 号, 厚生省薬務局安全課長通知. http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%88%e3%97%c3%97%70%88%e3%96%f2%95%69%82%cc%8e

%67%97%70%8f%e3%82%cc%92%8d%88%d3%8b%4c%8d%da%97%76%97%cc%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=4108&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=3
http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%88%e3%97%c3%97%70%88%e3%96%f2%95%69%93%59%95%74%95%b6%8f%91%82%cc%8b%4c%8d%da%97%76%97%cc%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=4110&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=1

7) 「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」, 平成9年4月25日, 薬発第607号, 厚生省薬務局長通知. 平成12年12月25日, 厚生省医薬安全局安全対策課事務連絡. http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%88%e3%97%c3%97%70%88%e3%96%f2%95%69%82%cc%8e%67%97%70%8f%e3%82%cc%92%8d%88%d3%8b%4c%8d%da%97%76%97%cc%82%c9%82%c2%82%a2%82%c4&EFSNO=4109&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=4

薬物相互作用に関する新ガイドライン案

Novel Draft Guideline for Drug Interaction Studies in the Drug Development and Labeling Recommendations

斎藤 嘉朗, 前川 京子, 大野 泰雄

Yoshiro SAITO, Keiko MAEKAWA and Yasuo OHNO

レギュラトリーサイエンス学会誌, Vol. 4, No. 3, 2014

シリーズ（医薬品・医療機器評価をめぐる最近の話題）

薬物相互作用に関する新ガイドライン案

Novel Draft Guideline for Drug Interaction Studies in the Drug Development and Labeling Recommendations

斎藤 嘉朗^{1,*}, 前川 京子¹, 大野 泰雄²

Yoshiro SAITO, Keiko MAEKAWA and Yasuo OHNO

Abstract

Evaluation of drug interactions (DIs) in the drug development is important for reduced incidence of adverse reactions in clinical trials and proper use of drugs in the post-marketing. The current Japanese guidance on DI was issued more than 10 years ago and during which period there were a lot of progress in the research related to DI and the clinical information is accumulated. Novel guideline and draft guidance was also publicized recently from EMA and FDA, respectively. Based on this situation, we started investigation to draft new Japanese guideline from Dec. 2012, constructing a team consisting of experts from industries, academia, and regulatory agencies. Preliminary draft was notified in Dec. 2013 for public comments. After examining comments obtained, the draft guideline was finalized in May 2014, and submitted to and publicized by Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. In addition to the overall update of existing guidance, the final draft supplemented detailed explanation in every area. Followings are major part of revision. 1) transporter studies on absorption in small intestine, urinally excretion from kidney, and biliary excretion from liver; 2) step-wise examination via metabolizing enzymes and transporters using decision trees; 3) evaluation by modeling and simulation using *in vitro* and *in vivo* data; 4) lists of known inhibitors and inducers on major cytochrome P450 isoforms classified in strong-, intermediate- and weak-affecting groups based on the changes of AUC or CL/F, and a table of “drugs susceptible to DIs” and “drugs moderately susceptible to DIs”; 5) Interactions with therapeutic proteins; and 6) labeling recommendations. In this review, we introduce the novel draft guideline focusing on the above important points.

抄 録

医薬品開発における薬物相互作用の評価は、臨床試験における副作用の低減と市販後の適正使用確保のために重要である。本邦の現指針は、発出後、既に10年以上が経過し、薬物相互作用に関する多くの科学的知見や臨床経験が蓄積した。また欧米も新しいガイドライン又はガイダンス案を発表している。そこで本邦でも平成24年12月より、産学官の専門家で構成される研究班により、新ガイドライン案の検討が開始され、パブリックコメントを経て、平成26年5月に最終案をまとめ、厚生労働省に報告し公表された。新指針案では、最新の情報に基づき、また欧米の指針との調和についても配慮しつつ、全面的に改定し、詳細な記述を加えた。以下は新たな内容であり、特記される。1) トランスポーターに関する

¹ 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部
〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1

² 木原記念横浜生命科学振興財団

* 連絡先著者

る記載追加, 2) 決定樹による必要試験の明確化, 3) 薬物動態モデルとシミュレーションによる評価に関する記載追加, 4) シトクロム P450の主要分子種における阻害薬・誘導薬の強度分類と相互作用を受けやすい基質薬に関する記載, 5) 生物薬品との相互作用に関する記述の追記, 7) 添付文書への反映に関する方法の記載. 本稿では, 上記の内容を中心に, 新指針案について概説する.

Key words: drug interaction, draft guideline, labeling recommendation

1. はじめに

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ケースが多いが, 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, 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. 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¹⁾. 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な場合がある. また, 米国食品医薬品庁 (FDA) の新ガイダンス案 (平成24年2月公開)²⁾ や欧州医薬品庁 (EMA) の新ガイドライン (平成25年1月施行)³⁾ は, 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内容となっている. これらの状況に鑑み, 本邦でも早急に新しい指針策定のための検討を行う必要があると考えられた. そこで, 平成24年度より厚生労働科学研究費の研究班 (研究代表者: 大野泰雄) が発足し, 産官学のメンバーによる1年半の検討の末, 平成26年5月末に最終案がまとめられ, 厚生労働省に提出した. 新指針案は「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 (最終案)」として公表された⁴⁾. 本稿では, 現指針にない新たな内容を中心に紹介するが, 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ことに, ご留意いただきたい.

2. 適用範囲

本指針案は薬物動態学的相互作用を対象とし, 主として経口投与時について記載されている. なお化学医薬品同士のみでなく, 生物薬品や飲食物や嗜好品との相互作用も含んでいる.

3. 吸収及び分布における薬物相互作用

現指針内容から大きな変更はないが, 追加としてトランスポーターの検討および消化管におけるCYP3A4を介した相互作用に関し追記した. トランスポーターに関しては, 後述のように, P-糖蛋白質 (P-gp) と brest cancer resistance protein (BCRP) に関して, その基質又は阻害剤となるかを決定樹に基づき *in vitro* で検討し, さらに基準に該当する場合は必要に応じて臨床薬物相互作用試験の実施を考慮することとし, さらにその検討方法の概略を記載した. また必要に応じて, CYP3A4を介する小腸での薬物相互作用を検討することが望ましいとした.

4. 薬物代謝における薬物相互作用

現指針では, ヒト組織由来試料及びヒト P450発現系を用いた *in vitro* での検討に加え, 動物実験による検討も含め, シトクロム P450 (P450) の阻害及び誘導について記載されているが, 新指

針案では動物実験の利用は最小限とし、ヒト代謝酵素が発現する *in vitro* 系による評価を中心に、被験薬が被相互作用薬となる（薬物相互作用を受ける、基質薬となる）場合と相互作用薬となる（薬物相互作用を与える、阻害薬又は誘導薬となる）場合に系統的に分類して記載した。また必要な試験及びその順番について、EMA のガイドラインや FDA のガイダンス案と同様に、決定樹方式で示した（下記、4.2, 4.3項）。さらに薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる予測の重要性についても記載した。

4.1 対象となる薬物代謝酵素

P450の主な分子種（CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A）について記したが、他の第一相酵素やグルクロン酸転移酵素（UGT）分子種についても記載した。

4.2 被験薬が相互作用を受ける可能性の検討

まず、主要消失経路の同定と各代謝経路における消失の定量的な寄与率の評価が重要である。新指針案には、ヒト肝及び小腸ミクロソーム、S9画分、ヒト代謝酵素の発現系等を用いた *in vitro* 代謝試験により主要消失経路に関与する酵素を同

定する検討方法を記載した。一方、*in vivo* 寄与率の評価には、ヒトにおけるマスバランス試験が有効であり、新たに項立てして検討法を記載した。これらの試験結果から、特定の P450分子種による代謝が被験薬の消失全体の25%以上に寄与すると推定される場合には、原則として強い阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験を実施し、用量調整の必要性を考慮すべき相互作用が認められるかを検討する（図1）。認められた場合には、必要に応じて、臨床的な併用可能性を考慮し、他の阻害薬の影響を評価する。さらにシミュレーション等の結果、臨床的に問題となる相互作用が生じるリスクがあると判断された場合には、原則として強い誘導薬を用いた試験を行うとした。

4.3 被験薬が代謝酵素を阻害または誘導する可能性の検討

P450に対する被験薬（及び一定レベル以上の代謝物）の阻害または誘導作用は、まず *in vitro* 試験系により評価する。可逆的阻害の場合は当該 P450のマーカー反応に対する K_i 値等を基に、時間依存的阻害（time-dependent inhibition, TDI）の場合は、 k_{inact} （最大不活性化速度定数）値等を基に、被験薬の存在下と非存在下における基質の

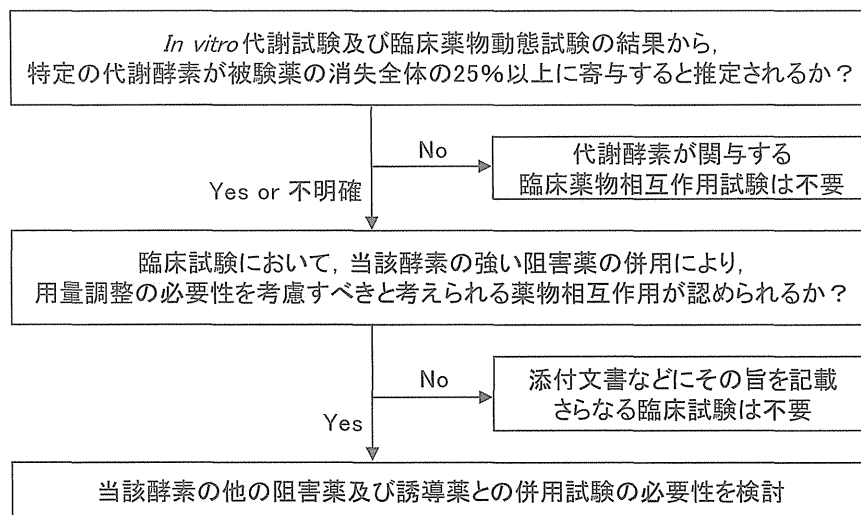


図1 被験薬が相互作用を受ける可能性の検討（被験薬の代謝に関与する酵素の同定）
新指針案より一部改訂して転載。

固有クリアランス値の比 (R 値) を算出する。R 値がカットオフ基準を超えた場合、さらに静的薬物速度論 (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を行う (但し、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)。モデルを用いた検討においては、生物学的同等性の評価に使用する AUC 比 (AUCR) を判断基準として使用し、基準値 (1.25) を超える場合には、後述する「相互作用を受けやすい基質薬」を用いた臨床薬物相互作用試験が必要になる。

被験薬 (及び一定レベル以上の代謝物) が代謝酵素を誘導する可能性の検討においては、3名以上のドナー由来の初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 試験により、主として標的遺伝子の mRNA 発現量の変化を指標に、誘導パラメータ (EC_{50} 及び E_{max}) を用いて、R 値を算出し、カットオフ基準値より小さい値となった場合には、さらに、MSPK モデル、PBPK モデルなどを用いて AUCR を算出する。その値が基準値 (0.8) より小さかった場合には、原則として臨床薬物相互作用試験が必要になる。なお、小腸における酵素誘導に関しては、肝細胞を用いた評価で偽陰性が避けられることから、試験の記載は省略した。また例は少ないが、代謝酵素のダウンレギュレーションの評価についても記載した。

4.4 モデリングとシミュレーションの活用

上記のように、まず①薬物相互作用を起こす被験薬の見落としがないよう、保守的な設定による「カットオフ基準」により評価し、さらに②可逆的阻害又は TDI、酵素誘導が組み込まれる MSPK モデル、③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み、(MSPK モデルにはない) 時間推移を考慮した薬物濃度の変化を考慮できる PBPK モデルでの評価を、決定樹に組み込んだ。一方で、MSPK モデルにおいて阻害と誘導の双方向の作用を有する被験薬を

評価する際の注意や、PBPK モデルに基づく予測における臨床薬物相互作用試験の実施後の正確さ確認など、留意点についても記載した。

4.5 生物薬品との相互作用

生物薬品と併用薬との薬物動態学的な相互作用の可能性は限定的であると考えたが、被験薬がサイトカインやその修飾因子である場合や同種同効薬で薬物相互作用が報告されている場合、また併用療法として規定されている場合では、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施を検討すべきとした。

5. 排泄における薬物相互作用並びにトランスポーター試験

前指針と比較して最も記載が充実した項目はトランスポーター関連である。前述の P-gp 及び BCRP の他、肝取り込みを担う organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1及び1B3、及び尿中排泄に関与する organic anion transporter (OAT) 1及びOAT3、organic cation transporter (OCT) 2、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1及びMATE-2K について、臨床薬物相互作用試験の実施考慮に至る決定樹を作成した (図 2)。さらに、*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験に用いるべき典型基質 (薬) 及び典型阻害薬のリスト (基質の場合は K_m 値、阻害薬の場合は K_i 値又は IC_{50} 値を含む) を、これまでの文献情報を基にまとめた。

5.1 吸収に関わるトランスポーターを介した相互作用の検討方法

P-gp 又は BCRP の *in vitro* 評価は、Caco-2細胞又は個別トランスポーター過剰発現細胞を用い、典型基質を用いて輸送能が確認された Caco-2細胞における flux 比 (B-to-A/A-to-B、経細胞輸送実験系の場合は net flux 比、以下同様) が 2 以上となり、さらに典型阻害薬により明らかに阻害された場合にこれらトランスポーターの基質と

し、臨床薬物相互作用試験の実施を考察するとした。但し、BCRP 基質の場合は、*in vivo* 典型阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験が困難なため、当面は基質であることの情報提供にとどめるとした。一方、阻害薬としての検討では、同様の実験系を用いて、典型基質の net flux 比が被験薬濃度に依存して低下した場合を阻害薬と判断し、さらに IC_{50} 値が被験薬の腸管内予測最高濃度 $\times 0.1$ の値よりも小さい場合、又は臨床最大用量を投与後の定常状態での総 C_{max} 値 $\times 10$ の値が IC_{50} 値よりも大きい場合、臨床薬物相互作用試験の実施を考慮するとした。

5.2 肝臓におけるトランスポーターを介した相互作用の検討方法

被験薬の肝代謝又は胆汁中排泄のクリアランスが全身クリアランスの25%以上を占める等の場合、OATP1B1又は1B3の基質となるか、*in vitro* で検討する。1) 生理的条件下で負電荷を持たず、かつ2) (動物実験等において) 肝臓に選択的分布が認められない場合を除き、機能確認がなされたヒト肝細胞又は個別トランスポーター発現細胞を

用いた取り込みを確認すると共に、典型阻害薬により理論的に見積もられる程度に取り込み減少が認められた場合に、OATP1B1又は1B3の基質とし、臨床薬物相互作用試験の実施を考慮するとした。一方、被験薬の阻害薬としての作用を検討する場合は、同様に輸送能が確認された発現細胞又はヒト肝細胞を用いて、典型基質等の取り込みに対する被験薬の影響を検討する。 K_i 値が $4 \times fu$ (非結合形分率) $\times [I]_{inlet,max}$ (被験薬の肝臓入口での血中最高濃度) よりも小さい場合には、阻害薬として臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する。

5.3 腎臓におけるトランスポーターを介した相互作用の検討方法

被験薬の腎分泌クリアランスが全身クリアランスの25%以上を占める等の場合、OAT1, OAT3, OCT2, MATE-1及びMATE2-Kの基質となるか、*in vitro* で検討する。機能確認がなされた個別トランスポーター発現細胞を用いて、原則として非発現細胞の2倍以上の取り込みを確認すると共に、典型阻害薬により理論的に見積もられる程度に取り込み減少が認められた場合に、それぞれの

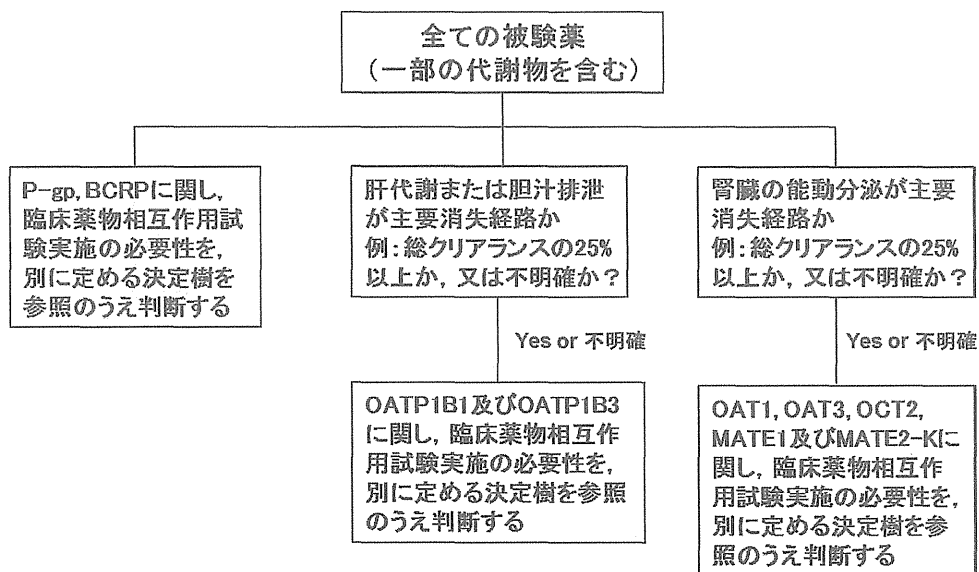


図2 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1及びMATE2-K トランスポーターの基質となる可能性の検討 (最初の決定樹)
新指針案より一部改訂して転載。

基質とし、臨床薬物相互作用試験の実施を考慮するとした。但し OCT2 基質の場合は、適切な *in vivo* 典型阻害薬がないため、当面は OCT2 基質であることの情報提供にとどめるとした。一方、被験薬の阻害薬としての作用を検討する場合は、同様に輸送能等が確認された発現細胞を用いて、典型基質等の取り込みに対する被験薬の影響を検討する。K_i 値又は IC₅₀ 値（排泄トランスポーターである MATEs の場合）が、臨床推定用量における非結合形 C_{max} 値×4 の値よりも小さい場合には、阻害薬として *in vivo* 典型基質薬を用いた臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する。

6. 臨床薬物相互作用試験による評価

新指針案では、現指針の内容に加えて、大幅に内容の充実化を図った。最も大きな追加は、薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬及び基質薬、並びに薬物代謝酵素の誘導薬の選択に関する項目である。即ち、併用による AUC 値の上昇（もしくは経口クリアランス値の減少）度合いにより、AUC 値を 5 倍以上に上昇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 倍未満に上昇させると考えられる阻害薬を「弱い阻害薬」とし（誘導薬の場合は、逆数の倍率で AUC 値を減少）、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とした。また、基質薬を選択する際の指標として、特定の P450 分子種の「強い阻害薬」の併用により、AUC 値が 5 倍以上に上昇する基質薬は、消失における当該 P450 の寄与率がおおむね 80% 以上と考えられ、「相互作用を受けやすい基質薬」とし、同様に AUC 値が 2 倍以上 5 倍未満に上昇する基質は、消失における当該代謝酵素の寄与率がおおむね 50% 以上 80% 未満と考えられ、「相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」と分類した。主な P450 分子種（CYP1A2,

2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A）に関しては、これらのリストを作成した。

さらに、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評価するためには、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、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（トランスポーターでは典型基質薬）を用いて薬物相互作用試験を実施するとし、代謝酵素の *in vivo* の指標薬の例として、テオフィリン（CYP1A2）、プロピオン、エファビレンツ（CYP2B6）、レパグリニド（CYP2C8）、S-ワルファリン、トルブタミド（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、メトプロロール（CYP2D6）、及びミダゾラム（CYP3A4）を挙げた。

この他、投与量については、基質薬は線形の範囲内（非線形を示す場合は臨床用量を考慮）とすること、阻害薬や誘導薬は薬物相互作用を示す可能性を最大化する用量とした。また投与経路は一般に臨床使用を予定している経路とした。また投与期間については、被相互作用薬については単回投与、相互作用薬の場合は反復投与を原則とし、TDI が見られる場合の推奨を含めて記載した。また数種類の代謝酵素及びトランスポーターに対する被験薬の作用を、指標薬や相互作用を受けやすい基質から構成されるカクテルで一度に検討するカクテル基質試験についても記載した。また、特別な集団についての考慮として、遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討に関する記載を充実させ、東アジア人に多く見られる機能消失・低下をもたらす多型の具体的例も掲載した。

7. 添付文書への反映に関する基本的な考え方

新指針案では、医薬品の開発過程で得られた被験薬の薬物相互作用試験に関する情報を添付文書へ反映させるための基本的な考え方を述べている。薬物相互作用に基づき、「併用禁忌」の注意喚起をする場合は、これまで通り、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。一方で、「併用注意」に関し、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ため、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とした。しかし、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。また、CYP3A以外のP450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とした。この他、薬物動態欄で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こととした。

8. おわりに

新指針案では、留意事項、解析方法及び事例の章を設け、寄与率の算出やTDIの事例と評価等、19の項目に関し、より詳しく述べると共に、77報

の文献を引用するなど、科学的な根拠に基づく内容記載に努めた。本新指針案が施行され、本邦における薬物相互作用試験が円滑に遂行されることを期待するものである。

なお、本稿は、厚生労働科学研究費補助金「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（H24-特別-指定-034）」、「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（H25-医薬-指定-011）」及び「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（H24-医薬-指定-026）」の成果に基づいて記載した。

文 献

- 1) 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）」平成13年6月4日。
- 2) FDA: Guidance for Industry Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations DRAFT GUIDANCE, 2012.2.
- 3) EMA: Guideline on the investigation of drug interactions, 2013.1.
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「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）」の公表について（平成26年7月8日）<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T140710I0120.pdf>

薬物相互作用に関する指針の改定について

永井尚美 Naomi NAGAI (独)医薬品医療機器総合機構スペシャリスト

はじめに

薬物相互作用は、薬物の効果や副作用あるいは薬物動態に影響を及ぼす併用薬物間および薬物と飲食物、嗜好品等との間に起こる現象である。

新医薬品の開発や承認審査における薬物相互作用の検討は、2001年6月の課長通知を参考にされてきた。現在、科学的知見の集積、関連する学問や技術の進歩および海外のガイドライン等の動向を踏まえた改定が行われている。

本稿では、改定の主なポイントを中心に新しい薬物相互作用ガイドライン案について紹介する。

医薬品開発において薬物相互作用を検討する意義と検討にあたっての基本的考え方

医療現場では、複数の医薬品の併用による薬物治療がしばしば行われる。このような多剤併用による薬物治療は、薬理作用の相加または相乗効果あるいは副作用軽減を目的として行われるが、これらベネフィットを大きく上回るリスクが発現する場合がある。薬物の併用により生じたリスクがベネフィットを上回り社会的な問題となった例として、ソリブジンとフルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬の併用による死亡例、テルフェナジンと抗真菌薬の併用による重篤な心毒性の報告例等がある。これらの経験を踏まえ、リスクの高い薬物相互作用が発現する可能性の有無を医薬品開発時に検討しておくことの意義が改めて認識され、薬物相互作用の指針が日米欧において公表された。

我が国の指針「薬物相互作用の検討方法について」(2001年6月4日、医薬審発第813号)¹⁾は、臨床上問題となる薬物相互作用を評価するための基本的考え方と標準的な検討方法を示すことを目的に作成された。指針では、医薬品開発において薬物相互作用を検討する際の基本的考え方について、以下のとおり述べている。薬物の物理的・化学的特性、薬理作用、体内動態、臨床での使用方法に基づき、開発薬物だけでなく代謝物も考慮のうえ、必要な試験を取捨選択して段階的に実施し、試験成績を踏まえて開発の可否や次なる検討内容を決定すること、すなわちケースバイケースの判断と適切な意思決定が重要である。また相互作用の発現機序により、薬物動態学的相互作用(薬物の吸収、分布、代謝および排泄の過程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または組織分布が変化することにより引き起こされる相互作用)と薬力学的相互作用(薬理作用の増強や減弱による相互作用)に大別されることを理解し、開発薬物と既承認薬等との間に発現し得る相互作用の機序について、ヒト由来試料を用いた非臨床(*in vitro*)試験の実施により薬物動態の観点から十分に検討する。そのうえで、開発の相、予定する臨床用法・用量や効能・効果、想定される併用薬、治療域や安全域などを考慮して臨床相互作用試験の必要性、実施時期と内容を決定する。検討にあたっては、相互作用を引き起こす薬物(相互作用薬)と受ける薬物(被相互作用薬)の両面から評価する。さらに、新しい知見の集積や科学技術の進歩に応じて新しい手法の採用も考慮することや医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の遵守、また被験者の負担やリソースを考慮して、安全かつ効率的に試験を実施することが重要である等、倫理面や規制面の対応についても示されている。

薬物相互作用に関する指針の改定について

「薬物相互作用の検討方法について」は、医薬品開発において薬物相互作用を検討する際に用いる参考とすべき資料として、同時期に公表された医薬品の臨床薬物動態試験に関する指針や2003年に発刊された解説書^{2,3)}とともに、今日まで医薬品開発および承認審査における薬物相互作用の検討時に活用されてきた。指針では、相互作用の機序としての薬物トランスポーターの意義、評価方法として生理学的薬物速度論モデルの提示等、公表当時には先進的な内容が盛り込まれていた。また解説書の序および終章では、今後の展望として、*in vitro* データに基づく臨床での事象の予測や薬物トランスポーターに関連する学問・研究・技術の発展への期待、および日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) での検討、すなわち指針の国際調和についての期待も述べられている。

指針公表から約10年が経過した。この間、ICH E5 ガイドラインによる外国臨床試験データの相互利用や科学的知見の集積および技術の進歩を背景として、国内外で実施された多くの薬物相互作用試験が我が国の承認申請資料に添付される医薬品が増えている。2003年8月に重篤な筋障害(横紋筋融解症)の副作用報告により、臨床現場からセリバスタチン製剤の自主的な販売中止と回収が決定され、その後の様々な研究から、本副作用報告の背景としてトランスポーターを介する薬物相互作用の関与が報告された。^{4,5)} 代謝をほとんど受けない薬物、また代謝により主に消失する薬物であっても、主要消失臓器への取り込みにトランスポーターが関与し、併用薬がこの過程を阻害することで临床上問題となる薬物相互作用が生じる可能性があり、トランスポーターを介した薬物相互作用の意義と検討方法についても活発に議論されるようになってきた。^{6,7)} 2004年に米国FDAから公表された白書では、定量的・統計的な評価手法を取り入れた医薬品開発の新たなアプローチの必要性が提言された。⁸⁾ この頃から、米国ではコンセプトペーパーが作成され、2006年および2012年2月にはドラフトガイダンスが発表された。⁹⁾ 欧州では、2008年にコンセプトペーパーが作成され、2013年1月から新ガイドラインに基づく医薬品評価が行われている(図1)。¹⁰⁾

「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)」¹¹⁾について

我が国では、2012年および2013年度の厚生労働科学研究費補助金事業(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)において、「薬物相互作用の検討方法について」の改定のための研究が進められている。アカデミアからは日本薬物動態学会を中心に臨床薬理学会や薬剤学会、また製薬企業の基礎研究および臨床開発担当者、さらに審査・相談や製造販売後安全性評価の行政担当者から成る研究班と3つのワーキンググループにより検討を行ってきた。現在、国内外から寄せられたパブリックコメントを反映させてガイドライン案を最終化する段階である。

改定ガイドライン案の目次は「資料(当号652~653頁)」を参照いただきたい。薬物相互作用の検討にあたっての基本的考え方は「薬物相互作用の検討方法について」と同じであり、ガイドライン案の構成も同様である。加えて、最近の医薬品開発状況を踏まえ、治療用タンパク質等の生物薬品も適用範囲とされ、科学的知見の集積や臨床現場での相互作用報告例等に基づき、トランスポーターを介する相互作用の検討手順が新たな章として追加されている。医療用配合剤や併用療法の開発等のように、併用投与を目的として開発される場合および内因性物質がかかわる相互作用についても言及している。

改定ガイドライン案では、現時点で標準的な*in vitro* 実験方法や臨床試験デザイン、意思決定時の判断基準等について、可能な限り具体的に示している。また、添付文書における注意喚起と情報

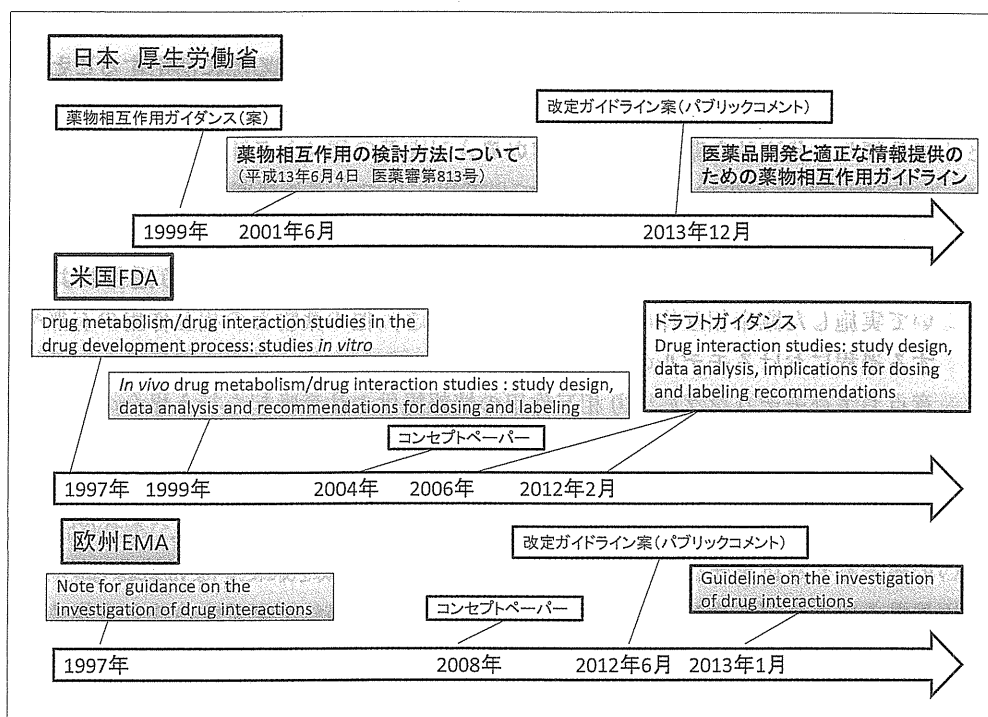


図1 日米欧3極の薬物相互作用に関する行政指針

提供に関する基本的考え方についても指針の中で言及している。以上の検討経緯および内容を踏まえ、改定指針はガイドラインとして厚生労働省から通知される予定である。本ガイドライン案における改定の主なポイントは、①研究や技術の進歩が著しい領域(薬物代謝酵素、薬物トランスポーターおよび相互作用の評価へのモデルの活用)のアップデート、②添付文書における注意喚起と情報提供の基本的考え方の追加、③海外指針との調和である(表1)。以下、それぞれについて概説する。

1. 薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、モデリング

改定ガイドライン案では、主要な薬物代謝酵素および薬物動態を制御している主要なトランスポーターについて、相互作用の検討手順を示す決定樹(デシジョンツリー)を作成し、意思決定にかかわる判断基準を明記している。また、最新の文献情報やデータベースに基づき、臨床試験の必要性の判定に用いられる *in vitro* 試験の実験条件や推奨される指標薬を具体的に示して標準化を図っている。さらに、臨床薬物相互作用試験実施のタイミングと治験薬の投与条件(投与量、投与経路、投与期間、投与のタイミング)、代謝酵素やトランスポーターの *in vivo* 指標薬(基質、阻害

表1 「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)」: 改定の主なポイント

(1) 薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、モデリング	①決定樹(デシジョンツリー)を用いて具体的な検討手順と意思決定の判断基準を明記←文献等による裏付け
	②相互作用の予測へのモデルの活用
(2) 添付文書における相互作用の注意喚起と情報提供	①改定ガイドライン: 基本的考え方 添付文書/使用上の注意の通知: 記載要領
	②添付文書の在り方に関する研究班と意見交換
	③Web等の活用による情報提供についても議論
(3) 海外指針との調和	FDA ドラフトガイダンス, EMA ガイドライン

薬、誘導薬)の例示等、臨床での検討内容に関連した留意事項を充実させた。また臨床相互作用試験を計画する際および試験成績に基づく注意喚起を検討する際に活用することを意図して、シトクロム P 450 の各分子種の阻害薬、誘導薬および基質薬を薬物動態学的に影響を受ける強度に基づいて分類し、代表的な薬物を例示している。

「薬物相互作用の検討方法について」の注として、より精度の高い薬物動態モデル、例えば生理学的薬物速度論モデル等に基づいた予測計算が有用となる旨が述べられている。改定ガイドライン案では、*in vitro* データから臨床相互作用試験の必要性の判断を行う過程および適切な指標薬を用いて実施した臨床相互作用試験の成績に基づき、他の薬物との相互作用の有無や影響の程度を検討する過程におけるモデルの活用についてもディシジョンツリー中で言及し、その場合の解析上の注意点およびモデリングにより相互作用の情報提供や注意喚起を行う場合の留意事項を示している。

2. 添付文書における相互作用の注意喚起と情報提供

医療用医薬品添付文書は、医薬品の適正使用のための基本的な要約情報であり、常に最新の知見に基づいて作成されるべきである。薬事法第 52 条では「医薬品は、これに添付する文書またはその容器もしくは被包に、次の各号に掲げる事項が記載されていなければならない」として、用法、用量その他使用および取り扱い上の必要な注意を文書にて記載することを定めている。添付文書に記載すべき具体的な事項と記載要領に関しては、現在、1997 年の局長通知および関連する一連の通知ならびに事務連絡により示されている。¹²⁾ 相互作用は、併用禁忌(併用しないこと)と併用注意(併用に注意すること)の措置分類に大別され、相互作用欄において表形式を基本として注意喚起を行うこととされている。しかしながら、薬物相互作用を生じる可能性がある医薬品の組み合わせは非常に多く、従来の個別薬物ごとの評価に基づく対応では、添付文書間での注意喚起や情報提供に不整合が生じる可能性がある等の指摘がなされるようになってきた。

2013 年 11 月に可決・成立した薬事法等の一部改正において、薬事法の名称が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」と改められた。添付文書の位置付け等の見直しは、改正薬事法の大きな柱の 1 つであり、最新の知見に基づき添付文書を作成して厚生労働大臣に届け出ることを医薬品等の製造販売業者に義務付ける規定が新設され、添付文書の内容に対する国の責任が従来よりも明確になった。¹³⁾ また、「薬事法等制度改正についての取りまとめ」において、添付文書の記載内容の更なる充実を含めた医療現場での有益な情報提供の在り方、情報提供の手段としての電子化に対応した制度についても検討すべきとの提言がなされた。¹⁴⁾

改定ガイドラインでは、相互作用に関する添付文書での注意喚起と情報提供のための基本的考え方を示すことを予定しており、医療用医薬品の添付文書の在り方に関する研究班と意見交換を行いながら検討を行っている。改定ガイドラインと添付文書の記載要領により、最新の知見に基づきかつ医療現場にとって理解しやすい添付文書が作成され、医薬品の適用を受ける患者の有効性及び安全性の確保に役立つことを期待している。

3. 海外指針との調和

今回の薬物相互作用の指針改定は、日米欧の各極で進められ ICH での検討には至らなかったが、先行する欧米の指針案と「薬物相互作用の検討方法について」を比較検討し、日本の指針では記載がない、または必ずしも十分ではない事項をすべて盛り込み、内容的に漏れがないように改定素案を作成した後に内容の検討に着手した(図 1)。

欧米の最新のガイドラインまたはガイダンス案と改定ガイドライン案を比較すると、相互作用の検討にあたっての基本原則や検討手順の大枠は共通であるが、適用範囲や判断基準に一部相違があ

る。例えば、FDA ガイダンス案では代謝とトランスポーターにかかわる事項が中心であるが、改定ガイドライン案は、欧州ガイドライン同様に薬物動態の各過程を網羅した構成となっている。デシジョンツリーは、代謝は欧州ガイドライン、トランスポーターはFDA ガイダンス案を参考に作成されている。ガイドライン案の英訳にも早めに着手し、国内のパブリックコメントとほぼ同時期に欧米の規制当局や製薬企業のコメントを得ることができた。国際学会での発表¹⁵⁾ および欧米規制当局の薬物相互作用検討グループと協議する機会を設定し、根拠とするデータや背景情報を双方で提示して主要な相違点について議論を重ねてきた。ガイドライン公表の際には、開発や審査の観点から、可能な限り海外指針との調和が図られるよう、パブリックコメント等を踏まえて引き続き検討していく予定である。

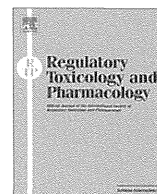


おわりに

医療現場では、異なる診療科を受診して複数の治療薬が処方される場合、同一疾病の治療においても作用機序の異なる治療薬が併用される場合等、処方薬間の相互作用に注意を要する状況にしばしば遭遇する。また、併用薬物のみならず、飲食物、喫煙や嗜好品等による薬物治療への影響に注意が必要な場合、さらには小児や高齢者、腎障害や肝障害等、患者が有する多様な背景因子との組み合わせにより併用薬物間の関係に影響を及ぼすような複雑な相互作用が起こる場合もある。医療現場でのこれらの相互作用を適切にマネジメントして、医薬品が適用された患者における有効性および安全性を確保するための最も基本的な情報は、医薬品開発の各段階で収集された薬物相互作用に関するデータとそれらデータに基づく適正な注意喚起であると考えられる。改定ガイドラインが医療現場での相互作用のリスク管理に資することを期待したい。

引用文献・参考資料

- 1) 薬物相互作用の検討方法について、平成 13 年 6 月 4 日、医薬審発第 813 号。
- 2) 医薬品の臨床薬物動態試験について、平成 13 年 6 月 1 日、医薬審発第 796 号。
- 3) 医薬品の臨床薬物動態試験 通知解説、平成 15 年 1 月、じほう。
- 4) 「セリバスタチンナトリウム製剤バイコール®錠、セルタ®錠の自主的な販売中止および回収に関するお知らせ」
http://www.bayer-hv.jp/hv/tenpu_kaitei/0108_2_baycol.pdf,
http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/670227_2189017F1022_2_10.pdf
- 5) Shitara Y. *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 32, 1468–1475 (2004).
- 6) Zhang L. K. *et al.*, *Mol. Pharm.*, 3, 62–69 (2006).
- 7) Membrane transporters in drug development
<http://www.nature.com/nrd/journal/v9/n3/full/nrd3028.html>
http://www.aaps.org/uploadedFiles/Content/Sections_and_Groups/Consortiums/DTFG_ITCWebpage.pdf
- 8) Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, U. S. FDA, 2004.
- 9) Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations (Draft guidance), U. S. FDA, Feb., 2012.
- 10) Guideline on the Investigation of Drug Interactions. EMA, Jan., 2013.
- 11) 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) <http://www.nihs.go.jp/mhlw/20131488.pdf>
- 12) 医療用医薬品添付文書の記載要領について、同使用上の注意の記載要領について 平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 606 号、薬発第 607 号、薬安第 59 号、平成 12 年 12 月 25 日 安全対策課事務連絡。
- 13) 薬事法等の一部を改正する法律案の概要
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/soumu/houritu/dl/183-52.pdf>
- 14) 厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会：薬事法等制度改正についてのとりまとめ、2012 年 1 月 24 日
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000020uxm-att/2r98520000020uz3.pdf>
- 15) The 10th International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) Meeting, P 166[†] DRUG INTERACTION STUDIES DURING DRUG DEVELOPMENT: CURRENT STATUS AND REGULATORY PERSPECTIVES IN JAPAN[†] and P 167[†] NEW JAPANESE DRAFT GUIDANCE ON DRUG INTERACTION STUDIES AND LABELING RECOMMENDATION[†] Toronto, Canada, Oct., 2013.



Considerations for non-clinical safety studies of therapeutic peptide vaccines [☆]



Mineo Matsumoto ^{a,*}, Shinichi Komatsu ^b, Mayumi Tsuchimoto ^c, Hajime Matsui ^d, Kazuto Watanabe ^e, Kazuichi Nakamura ^f, Kohei Amakasu ^a, Kanako Ito ^a, Osamu Fueki ^a, Jun-ichi Sawada ^a, Kazushige Maki ^a, Hiroshi Onodera ^a

^a Review Division, Pharmaceuticals & Medical Devices Agency (PMDA), Kasumigasaki 3-3-2, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

^b Pre-Clinical Development, GlaxoSmithKline K.K., Sendagaya 4-6-15, Shibuya-ku, Tokyo 151-8566, Japan

^c Research & Development, Sanofi K.K., Nishi Shinjuku 3-20-2, Shinjuku-ku, Tokyo 163-1488, Japan

^d Pathology Department, The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Kyokushi Kawabe 1314-1, Kikuchi-shi, Kumamoto 869-1298, Japan

^e Research Division, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Komakado, 1-135, Gotemba, Shizuoka 412-8513, Japan

^f Global Regulatory Affairs Department, Shionogi Co. Ltd., Shibuya 2-17-5, Shibuya-ku, Tokyo 150-8673, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 January 2014

Available online 17 July 2014

Keywords:

Guidelines

Non-clinical safety study

Prophylactic vaccines against infectious diseases

Therapeutic peptide vaccines

Cellular immunity

Cytotoxic T-cells (CTLs)

Human leukocyte antigen (HLA)

On-target toxicity

Off-target toxicity

ABSTRACT

Guidelines for non-clinical studies of prophylactic vaccines against infectious diseases have been published widely, but similar guidelines for therapeutic vaccines, and especially therapeutic peptide vaccines, have yet to be established. The approach to non-clinical safety studies required for therapeutic vaccines differs from that for prophylactic vaccines due to differences in the risk–benefit balance and the mechanisms of action. We propose the following guidelines for non-clinical safety studies for therapeutic peptide vaccines. (i) Since the main safety concern is related to the immune response that might occur at normal sites that express a target antigen, identification of these possible target sites using *in silico* human expression data is important. (ii) Due to the strong dependence on HLA, it is not feasible to replicate immune responses in animals. Thus, the required non-clinical safety studies are characterized as those detecting off-target toxicity rather than on-target toxicity.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction – what are therapeutic peptide vaccines?

Therapeutic peptide vaccines designated herein indicate an ‘antigen–peptide product’ for the cure of diseases, with a pharmacological function of inducing a cellular immune response specific to the peptide. They do not include vaccines such as dendritic cell (DC) vaccines based on collection of DCs from a patient and subsequent administration after *ex vivo* culture to increase antigen presentation. Administered peptide antigens are associated with class I–human leukocyte antigen (HLA) on antigen-presenting cells (APCs) such as DCs and are then presented to CD8⁺ T-cells. This leads to proliferation and activation of cytotoxic T-cells (CTLs) that have T-cell receptors (TCRs) specific for the peptides. The induced

CTLs assemble around disease sites and attack and disrupt abnormal cells (e.g., cancer cells) that express these particular peptides in association with HLA class I. This is the basis of the pharmacological action (e.g., anticancer activity). The immune response can also be promoted by induction of CD4⁺ helper T cells that express TCRs specific for peptides presented in association with HLA class II (Fig. 1). A therapeutic peptide vaccine can be a single peptide or a combination of peptides and often includes an immunopotentiator (an adjuvant) to accelerate the immune response. The most frequently used peptides have 8–10 amino acids. The vaccine may also include a fusion of multiple peptides or a combination of peptides and highly antigenic proteins.

Peptides are not necessarily covered by guidelines of nonclinical studies for biopharmaceuticals (ICH-S6 (R1) guideline, ICH, 2011) and are outside the scope of nonclinical guidelines for prophylactic vaccines against infectious diseases (Guidelines for nonclinical studies of prophylactic vaccines for infectious diseases, 2010). Immune responses to vaccinated peptides differ between humans and animals in some aspects. One important difference is the

[☆] The views expressed in this article are those of the authors and do not necessarily reflect the official views of Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.

* Corresponding author. Fax: +81 3 3506 9467.

E-mail address: matsumoto-mineo@pmda.go.jp (M. Matsumoto).

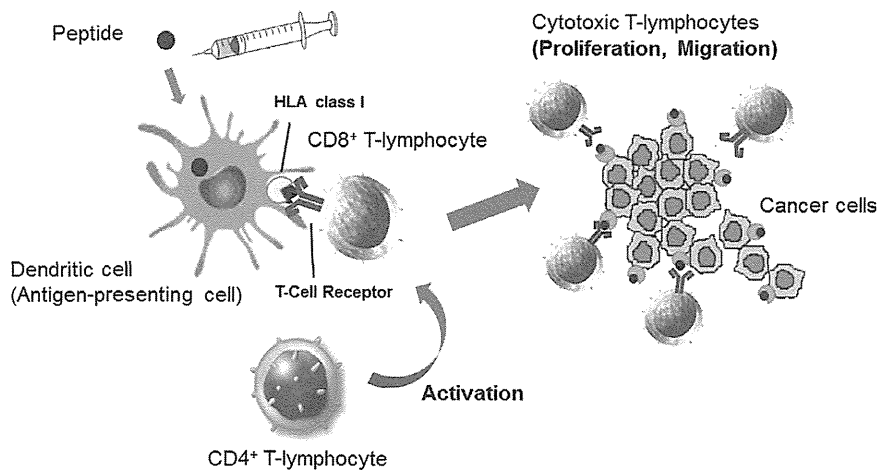


Fig. 1. Mechanisms underlying the therapy of therapeutic peptide vaccines.

process of antigen presentation, which is based on the discrepancy of the structure of major histocompatibility complex (MHC). Humans have the particular structure of MHC; human leukocyte antigen (HLA) (see Section 2.2). Taking those differences into account will be essential in establishing the standards for conduct of nonclinical studies for safety evaluation of therapeutic peptide vaccines.

2. General considerations on nonclinical safety evaluation and selection of relevant animal species for therapeutic peptide vaccines

2.1. Safety concerns

Toxicity of pharmaceutical applications can be divided into two general categories of systemic and local toxicity. Systemic toxicity is further classified into ‘on-target toxicity’ which is related to the originally intended pharmacology of the drug; and ‘off-target toxicity’, which is unrelated to the pharmacology (Fig. 2①–③). On-target toxicity for vaccines is related to the

immune response against vaccine antigens. Cellular immunity is the main action of the immune response for therapeutic peptide vaccines, whereas humoral immunity is more important for prophylactic vaccines against infectious diseases (prophylactic vaccines).

Peptides used as active ingredients of therapeutic peptide vaccines are designed based on the antigenic determinant (T-cell epitope) of endogenous peptides produced exclusively or in relatively large amounts by target cells. High binding specificity of TCRs to the peptide–HLA complex is also required for the vaccine function. These peptides (molecular weight ~1100 for 10 amino acids) are considerably smaller than general biopharmaceuticals (molecular weight of tens of thousands), but unintended effects on tissues and cells (off-target toxicity) do not generally need to be considered because peptides are easily digested and inactivated by peptidases, unless they have particular modifications or are administered with carriers. Thus, as is the case with biopharmaceuticals, the safety concerns for therapeutic peptide vaccines is almost exclusively limited to on-target toxicity (Fig. 2③, note the difference in the colors). In this paper, ‘on-target toxicity’ is defined as the toxicity that is attributed to the immune response of a

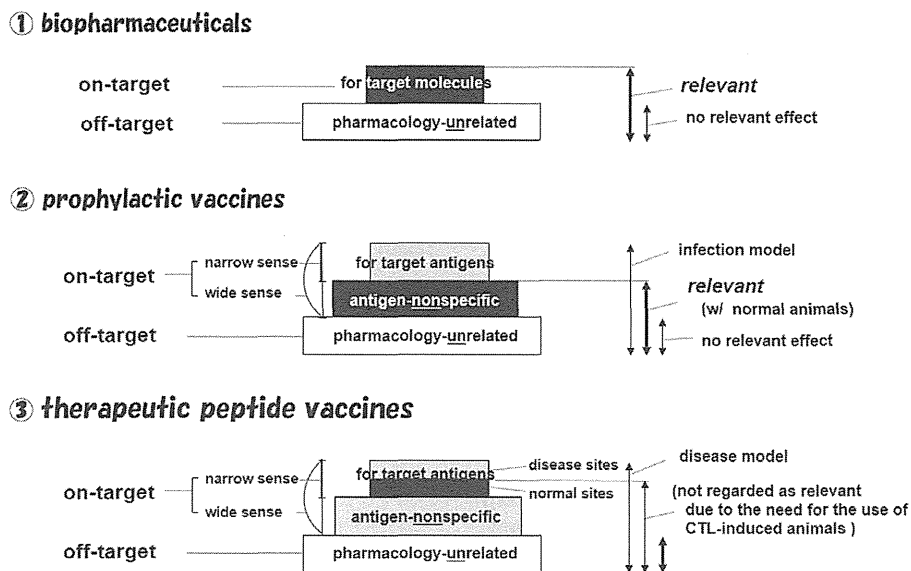


Fig. 2. On-target vs. off-target toxicities of biopharmaceuticals, prophylactic vaccines and therapeutic peptide vaccines (see Note 1).

vaccine, whereas ‘off-target toxicity’ is defined as the one that has nothing to do with the vaccine immune response (see below as to the detailed explanations).

Distinctive toxicity areas are colored with black > gray > white based on the order of the assumed degree of safety concerns for each pharmaceutical type. In Fig. 2, the safety concerns for prophylactic vaccines or therapeutic peptide vaccines are due to the active ingredients, rather than adjuvants. The thick arrows indicate the standard nonclinical safety study suggested for each pharmaceutical type.

The general perspective on the on-target toxicity for vaccines is that this includes narrow-sense on-target toxicity caused by the action of the vaccine immune response to the target antigen itself, and on-target toxicity derived from the antigen-nonspecific immune response at sites other than the target antigen. The conjunction of these two toxicities can then be defined as the wide-sense on-target toxicity (Fig. 2② and ③).

The examples of narrow-sense- as well as wide-sense on-target toxicity for prophylactic vaccines are explained as follows. Suppose a case in which a person who has been administered with a vaccine against a certain external pathogen (e.g., virus). First, when this person gets infected with this particular pathogen, which leads him or her to exhibit a certain symptom that is also attributable to the immune response to the previously administered vaccine, this symptom belongs to “narrow-sense on-target toxicity”. Next, if this person demonstrates a safety concern that is related to the vaccine immune response but is not attributed to the presence of the target antigen, (e.g., before or long after the pathogen infected), this symptom is understood as “antigen-nonspecific on-target toxicity”. As aforementioned, the conjunction of the above two is categorized as “wide-sense on-target toxicity”, in a sense that they are equally related to the vaccine immune response. On the other hand, if this person demonstrates some safety concern that is not at all attributed to the immune response to the vaccine, this belongs to “off-target toxicity”, which is the case regardless of the presence of the target antigen.

In contrast to prophylactic vaccines, where the targets are exogenous antigens such as viruses or bacteria, the targets of therapeutic peptide vaccines are endogenous antigens related to diseases such as cancer. However, these endogenous antigens can also be expressed on the surface of normal cells and the adverse effects of targeting normal cells are likely to be more serious compared to destruction of diseased cells. Hence, unlike prophylactic vaccines, the narrow-sense on-target toxicity of therapeutic peptide vaccines must account for toxicity caused by an immune response to target antigens on normal cells (Fig. 2③ narrow sense on target toxicity (normal sites)), in addition to toxicity due to an excessive intended immune response to abnormal tissue (Fig. 2③, narrow-sense on-target toxicity at disease sites).

The examples of those potential target antigen of therapeutic peptide vaccines are as follows. (1) Cancer-testis antigens are literally expressed not only in tumor cells, but also in testis (Mistry et al., 2013). (2) Some forms of tumor-associated antigens, i.e., carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecules (CEAC-AMs) are expressed also in normal blood cells (Singer et al., 2002). These characteristics of the ‘tumor antigens’ that are not necessarily limited to tumor cells are similarly seen in both humans and animals (Mistry et al., 2013; Singer et al., 2002).

2.2. Selection of relevant animal species

Unlike biopharmaceuticals or prophylactic vaccines, it is often difficult to select a ‘relevant animal species’ for nonclinical evaluation of therapeutic peptide vaccines. This is because the selection of an animal species that can mimic the action of a therapeutic peptide vaccine in humans is very limited. That is, there is no

guarantee that administration of peptides in animals will elicit an immune response, due mainly to HLA restriction (Yoshimura et al., 2014). Still, it is possible to induce CTLs against therapeutic peptide vaccines in animals in which HLA restriction has been overcome (e.g., immunodeficient mice with a functional human immune system, or HLA transgenic mice). However, even with model animals that have acquired the intended immune response, evaluation may be difficult due to limited data accumulation and the number of animals needed for the evaluation. It is thus unreasonable to regard these model animals as relevant species. It might also be possible to generate homologous peptides that could elicit immune responses in animals similar to those in humans. However, these peptides can only be viewed as a model experimental system that makes use of analogs differing from active ingredients in the pharmaceutical preparation, which makes it difficult to use this approach for safety evaluation (Fig. 4, grey area). Based on these facts, the on-target toxicity of therapeutic peptide vaccines is currently difficult to evaluate in animal studies.

In silico data on the target antigen distribution in human normal tissues and tissue cross reactivity (TCR) data (see Note 2) in human tissues (Fig. 3①) is useful in nonclinical evaluation of on-target toxicity of therapeutic peptide vaccines. In particular, information should be obtained on expression of target antigens in normal human tissues during the embryonic and neonate stages.

In animal studies, CTL-induced animals may be considered for evaluating on-target toxicity (Fig. 3②-1). However, as indicated below, the prerequisite for a safety evaluation using HLA-transgenic mice or homologous peptides is that there needs to be sufficient similarity between the immune responses of the animals and humans, including antigen presentation, induction of CTLs, activation of T-cells, and T-cell migration toward target APCs (see Note 3). There has been no report of animals that satisfy this condition to date, and thus it is difficult to perform an animal study of the on-target toxicity of therapeutic peptide vaccines. Consequently, animal studies of these vaccines should focus on off-target toxicity (Fig. 3②-2).

Regarding nonclinical evaluations other than those in Fig. 3, an *in vitro* study in cultured human cells is initially suggested. This study should be considered when it is suspected that a vaccine may induce an unexpected immune response, including a cytokine storm. The safety concern to be evaluated in this study corresponds to antigen nonspecific on-target toxicity in Fig. 2③. Next, an *in vitro* study of the peptide bioactivity or of peptide action on an unintended receptor that may competitively inhibit its function may be performed. These studies should particularly be considered if the corresponding concern arises in an animal study in Fig. 3②. The safety concern to be examined in these studies is related to an unintended bioactivity of the administered peptide and corresponds to off-target toxicity in Fig. 2③.

As stated above, the significance of safety studies in animals is limited for therapeutic peptide vaccines, unlike for ordinary pharmaceuticals. As a result, sufficient risk control measures must be taken in clinical use. In particular, more discrete measures are

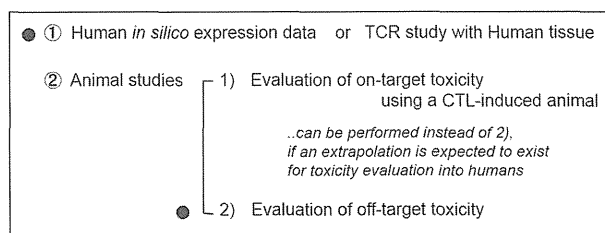


Fig. 3. Nonclinical evaluations required for therapeutic peptide vaccines. Bullets indicate required items (see Note 2).