

## 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<sup>39)</sup>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<sub>tot</sub>) 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て判断する必要がある。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て判断する必要がある。

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<sup>40, 41)</sup>。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<sup>42)</sup>。CYP2D6 の TDI の例としては、パロキセチンがある<sup>43)</sup>。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)<sup>44)</sup>。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<sup>45)</sup>。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<sup>46)</sup>。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<sup>19, 47-50)</sup>、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<sup>51)</sup>。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<sup>50)</sup>。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、臨床上的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<sup>52)</sup>。

一般的に薬物の酵素阻害スクリーニングには含まれない酵素が主要代謝酵素である場合、当該酵素に対する強い又は中程度の阻害薬に関する情報はほとんどない。そのような場合には、必要に応じて当該酵素に対する被験薬自身の阻害強度を評価することに加えて、併用頻度の高い薬物に対しても当該酵素に対する阻害作用の有無の調査あるいは *in vitro* での阻害試験を検討すべきである。これら試験の必要性は、治療域を超える  $C_{max}$  や AUC での被験薬の安全性及びその触媒経路が薬物消失に関与する程度により異なる。

#### (10) モデルによる評価における留意事項

モデルによる評価を行った場合、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。使用したソフトウェアの情報、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

##### ①MSPK モデルを適用する場合の留意点

MSPKモデルでは、被相互作用薬の薬物動態特性によって予測結果が大きく異なるため、式4 (4.3.2項)において、被験薬が相互作用薬の場合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。

##### ②細胞中及び消化管上皮細胞中の被験薬濃度

MSPKモデルなどの薬物速度論モデルにおける被験薬濃度は、阻害又は誘導される酵素が主に存在する部位 (肝細胞や消化管上皮細胞内) の濃度として、非結合形の門脈血中濃度と消化管上皮細胞近傍の最高濃度を用いる。 $[I]_h$ は非結合形阻害薬又は誘導薬の門脈血中最高濃度 ( $[I]_{u, inlet, max}$ ) であり、 $[I]_h = f_{u, b} \times ([I]_{max, b} + F_a \times F_g \times ka \times Dose/Q_H)$  で保守的に推定できる<sup>53)</sup>。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)<sup>54)</sup>、 $f_{u, b}$ 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)<sup>55)</sup>を用いて、 $[I]_g = F_a \times ka \times Dose/Q_{en}$ により推定する<sup>56)</sup>。 $ka$ 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*への外挿が可能な場合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 $\alpha$ -2b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<sup>57)</sup>。

・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<sup>58)</sup>。

・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（生物薬品）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<sup>59, 60)</sup>。

#### （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

##### ①OATP 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<sup>61, 62)</sup>。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<sup>63)</sup>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<sup>64)</sup>。

##### ②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<sup>65-67)</sup>。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<sup>68)</sup>。

#### （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<sup>69, 70)</sup>。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<sup>71, 72)</sup>。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、CYP3A1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<sup>73)</sup>。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<sup>37)</sup>。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<sup>74)</sup>。

#### （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<sup>32)</sup>。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で主に代謝されるポリコナゾールは、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<sup>75)</sup>。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<sup>76)</sup>。

CYP3A5、UGT1A1、OATP1B1（SLCO1B1）、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<sup>32, 33, 77)</sup>。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. 421G>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、その体内動態に影響を受ける薬物。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、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るため、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<sub>i</sub>/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<sup>+</sup> gradient functions as a driving force of rat H<sup>+</sup>/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 <sup>11</sup>C-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, Venkatakrishnan 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, Venkatakrishnan 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 $\alpha$ –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, Zabihyan 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 $\beta$ -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.

## 厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）

### 平成24～平成26年度分担研究報告書

# － 遺伝毒性不純物に関する研究 －

研究分担者：本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）  
阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所・薬品部）  
研究協力者：澤田 繁樹（エーザイ(株)・安全性研究所）  
橋爪 恒夫（武田薬品工業株式会社・薬物機能第二研究所）  
井越 伸和（ヤンセンサプライチェーン）  
紺世 智徳（第一三共株式会社・分析評価研究所）  
福津 直人（第一三共株式会社・分析評価研究所）  
小松 一聖（塩野義製薬株式会社・CMC技術研究所）  
柊 寿珠（(独)医薬品医療機器総合機構）  
福地 準一（(独)医薬品医療機器総合機構）

#### 研究要旨

医薬品中の遺伝毒性不純物に関する国際的ガイドライン（ICH-M7）策定のための専門家会議（EWG）は2010年11月の福岡会議から開始され、2012年11月のサンディエゴ会議においてStep2に至った。その後、2013年11月の大阪会議においてパブリックコメントを反映させ、2014年6月のミネアポリス会議で最終化に至った（Step4）。本ガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる変異原性不純物のリスク評価と管理のための最新の手法が取り入れられている。

キーワード：ICHガイドライン、遺伝毒性不純物、変異原性、リスク管理

#### A. 研究目的

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICHのQ3ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するための試験を求めている。しかしながら、それら不純物に遺伝毒性が疑われた場合はやっかいである。一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による突然変異や染色体異常等の影響は否定でき

ない。従って、ICH-Q3ガイドラインでの不純物の規格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを発表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した。これを受けて2010年から日本、欧州、米国による国際ガイドライン（ICH-M7）の策定が開始された。2012年11月のサンディエゴ会議においてドラフト化完成し（Step2）、その後、2013年11月の大阪会議においてパブリックコメントを反映させ、2014年

6月のミネアポリス会議で最終化に至った(Step4)。

## B. 研究方法

本研究は規制側として国立衛研の本間、阿曾、PMDAの柘、福地が、企業側からはJPMAの澤田、橋爪、小松、紺世、福津、井越がICH-M7の専門家会議(EWG)に参画するとともに、国内での調査研究を行い、ガイドラインの策定に携わった。また、EMAとFDAのガイドラインの特徴を検討した。

## C. 研究結果

2012年6月の福岡会議後には、

- ① M7ガイドラインの策定に伴う既存のQ3A/Bガイドラインの適用
- ② 添加剤の適用範囲
- ③ 既存市販製品への本ガイドラインの適用条件
- ④ (Q) SARの予測手法
- ⑤ 臨床開発初期のリスク評価法
- ⑥ 複数の不純物の許容レベル
- ⑦ 不純物の管理におけるスキップ試験の適応条件について各局で調査研究を行い、11月にサンディエゴ会議で議論を行い、各局合意のもとドラフトガイドライン(Step2)を完成させた。

その後、Step2文書に対するパブリックコメントを募集するために、Step2文書の翻訳をし、2013年3月6日から4月30日までパブリックコメントを募集した結果、国内では100を超えるコメントが寄せられた。国内のコメントについて内容を確認し、対応について検討を行った。各極に集まったコメントのうち、重要なポイントについては、2013年8月28日と10月22日に行われたWeb会議と、2013年11月11~14日の大阪会議の対面会議において対応が議論された。主な内容は、

- ① 既存市販製品に対するM7ガイドラインの適用
- ② コンピュータによる毒性評価手法
- ③ 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量
- ④ 製造工程由来不純物の管理方法
- ⑤ Q3A/Bガイドラインとの整合性
- ⑥ 一生涯よりも短い期間(LTL)曝露における対象患者の範囲

⑦ 個別不純物許容摂取量に関する補遺の作成である。

その後、各局国内で変更点の合意を確認し、2014年6月2~5日のミネアポリス会議に至った。ここでは、ガイドライン最終化のために主に以下の問題について最終確認と文言の調整を行った。

- ① ハザード評価の手法
- ② リスクの特性解析
  - ・ TTCに基づく許容摂取量
  - ・ 化合物特異的な許容摂取量
  - ・ 一生涯よりも短い期間(LTL)の曝露に関する許容摂取量
- ③ Q3A/Bガイドラインとの整合性
- ④ 市販製品に関するその他の検討事項
- ⑤ 製造工程と製剤中の不純物に関する評価
- ⑥ 製造工程由来不純物の管理
- ⑦ 分解物の管理

また、本ガイドラインは複雑であり、現在進行中の臨床試験への影響も大きいため、現在開発中の医薬品に関しては、18ヶ月は適用されないなどの猶予期間を設けることが合意された。

最終ガイドラインは3局によるサインオフがなされ、7月14日にICHホームページにStep4文書が公開された。その後、ガイドラインは国内発布(Step5)に向けて日本側EWGメンバーにより翻訳された(資料2)。

## D. 考察

2010年から策定が開始されたICH-M7ガイドラインは、2014年6月のミネアポリス会議で無事最終化することができた。現在、国内実施に向けたStep5文書の作成、医薬品不純物として頻発する不純物の許容摂取量に関するAddendumの作成作業が進行中である。本ガイドラインにはハザード評価として(Q)SARの利用、リスク管理としてTTC、さらには一生涯よりも短い期間の曝露に関してはLTL-TTCといった最新の技術、手法が取り入れられている。

## E. 結論

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副



産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全性にも注意を向ける必要がある。特にそれら不純物に遺伝毒性が疑われた場合は、たとえその不純物が微量であったとしても、適切なリスク評価と管理が必要である。医薬品中の遺伝毒性不純物に関する国際的ガイドライン (ICH-M7) 策定のための専門家会議 (EWG) は2010年11月の福岡会議から開始され、2014年6月のミネアポリス会議で無事最終化することができた。本ガイドラインには臨床開発中および承認後の医薬品に含まれる変異原性不純物のリスク評価と管理のための様々な手法が取り入れられている。

## F. 健康危機情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Mekenyan OG, Petkov P, Kotov S, Stoeva S, Kamenska VB, Dimitrov S, Honma M, Hayashi M, Benigni R, Donner M, Patlewicz GY. Investigating the relationship between *in vitro* - *in vivo* genotoxicity: Derivation of mechanistic QSAR models for *in vivo* liver genotoxicity and *in vivo* bone marrow micronucleus formation which encompass metabolism. *Chem Res Toxicol.* 25, 277-296 (2012)

本間正充, 安全性に関するトピックの動向 M7: 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス44, 1010-1015 (2013)

本間正充: 第II編 薬物評価における*in silico*手法の活用、第4章 変異原性の予測—医薬品中に存在する不純物の評価—「*In vitro*毒性・動態評価の最前線」シーエムシー出版 (小島肇夫監修) 2013年

阿曾幸男, 医薬品の発がん性不純物の評価と管理に関するガイダンス. *公衆衛生*, 78, 125-129, 2014.

### 2. 学会発表

本間正充; RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF GENOTOXIC IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS; 第3回アジア環境変異原学会 (中国・杭州 2012.10)

本間正充: ICHガイドライン状況—遺伝毒性不純物 (M7)、日本環境変異原学会MMS研究会第62回定例会 2013年5月長野県諏訪市

本間正充: 医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の安全性評価、日本環境変異原学会 微生物変異原性試験研究会第49回定例会 2013年6月 東京

本間正充: 医薬品開発における遺伝毒性予測とリスク評価、CBI学術講演会 2013年 東京

本間正充: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals (医薬品中の遺伝毒性不純物のリスク評価と管理)、第3回中国薬物毒理学会医薬品非臨床安全性評価研究フォーラム) 2013年7月 中国蘇州

本間正充: 遺伝毒性の予測とリスク評価、平成25年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム 2013年7月 東京

阿曾幸男: ICH M7ガイドライン (ステップ2文書) の概要、第10回DIA日本年会、2013.11

本間正充: 医薬品中に存在する遺伝毒性不純物の評価と管理、第350回CBI学会研究講演会 2014年5月 東京

M. Honma: Use of QSAR Tools for Hazard Identification of Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals, 9th World Congress on Alternative and Animal Use Sciences (WC9), 2014年8月 プラハ・チェコ

本間正充: インシリコによる医薬品中不純物の安全性評価と、その向上に向けた国際共同研究、CBI学

会2014年大会プレミーティングセッション 2014年  
10月 東京

M. Honma: Trend and Progress of OECD Genotoxicity  
Testing Guidelines , 2014 National Workshop on  
Non-clinical Safety Evaluation and Quality Management  
2014年11月 上海・中国

本間正充：QSARを利用した医薬品中の遺伝毒性不  
純物の評価と管理、日本動物実験代替法学会第27回  
大会 2014年12月 横浜

#### H. 知的所有権の取得状況

なし

ICH 調和 3 極ガイドライン

**M7**

**「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性  
(変異原性) 不純物の評価及び管理」ガイドライン**

Step 4 (最新版)

2014年6月23日

本ガイドラインは適切な ICH 専門家作業部会が策定しており、ICH 工程に従い、規制関係者との協議が行われている。工程の Step 4 の時点で、最終案は日米 EU の規制機関に採択されることが推奨されている。

M7  
文書履歴

**Step 4 (最新版)**

コード	履歴	日付
M7	Step 2 の下で運営委員会により承認され、公聴のため公開。	2013 年 2 月 6 日
M7	Step 4 の下で運営委員会により承認され、3 つの ICH 規制機関が採択することを推奨。	2014 年 6 月 5 日

Step 4

M7	誤記の訂正。標準的な Step 2 用語を Step 4 用語に置換し、「分解物 (degradants)」を「分解生成物 (degradation products)」に置換。	2014 年 6 月 23 日
----	---	--------------------

**法定通知：**本文書は著作権で保護されており、ICH の著作物であることが常に明らかにされている場合に限り、公的使用許諾書の下での使用、複製、他の著作物への転載、改編、修正、翻訳又は配布が許可される。本文書を改編、修正又は翻訳する場合は、元の文書を変更した旨又は元の文書に基づいて変更した旨を明記、明瞭化あるいは明らかにするための合理的な手順を取らなければならない。元の文書の改編、修正又は翻訳を ICH が推奨又は後援しているかの印象を与えることは避けなければならない。

本文書は現状のまま提供され、いかなる種類の保証も伴わない。ICH 又は元の文書の著者らは、いかなる場合も、本文書の使用に起因する申し立て、損害又はその他の不利益に対して責めを負わない。

上記の許可は第三者が提供する内容には適用されない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書については、この著作権所有者から複製の許可を得ること。