



無断転載禁止



我が国における新薬物相互作用 ガイドラインの作成について

斎藤嘉朗

MHLW DI-WG

国立衛研・医薬安全科学部

本発表内容は、現時点でのガイドライン案の内容に基づき、個人的な見解を示すものであり、厚生労働省及び国立医薬品食品衛生研究所の見解を示すものではありません。

ガイドライン改定の背景

2001: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)



薬物相互作用に関する研究知見の蓄積
(例:トランスポーター、PKモデリング、生物薬品)



2012: FDA: ガイダンス案を改定

EMA: ガイドライン発表(2013年施行)

日本薬物動態学会より指針改定の要望書提出



2012.12: 日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、製薬協、
PMDA、国立衛研の協力の下、改定のための「幹事会」が
発足



2013. 1: 厚労科研研究班として発足(研究代表者:大野泰雄)

幹事会メンバー(MHLW DI-WG)

氏名	所属機関	出身団体
大野 泰雄	国立衛研	研究代表者
鈴木 洋史	東京大学	薬物動態学会
久米 俊行	田辺三菱製薬	薬物動態学会
樋坂 章博	東京大学→千葉大学	薬物動態学会
乾 賢一*	京都薬科大学	薬物動態学会
伊藤 清美*	武蔵野大学	薬物動態学会
加藤 将夫*	金沢大学	薬物動態学会
小澤 正吾*	岩手医科大学	薬物動態学会
前田 和哉*	東京大学	薬物動態学会
渡邊 裕司	浜松医大	臨床薬理学会
三浦 慎一	第一三共	製薬協
永井 尚美	PMDA	
佐藤 正延	PMDA	
岸 達生	PMDA	
佐藤 玲子*	PMDA	
石黒 昭博*	PMDA	
光岡 俊成	厚生労働省	
斎藤 嘉朗	国立衛研	事務局
前川 京子	国立衛研	事務局

*: 2013年度からの
メンバー

薬物代謝酵素関係のワーキンググループ

氏名	所属機関	出身団体
三浦 慎一 [#] (WG長)	第一三共	製薬協
久米 俊行 [#] (WG長代理)	田辺三菱製薬	薬物動態学会
伊藤 清美 [#]	武蔵野大学	薬物動態学会
松本 直樹	聖マリアンナ医科大学	臨床薬理学会
岩坪 隆史	アステラス製薬	製薬協
石田 有紀	ブリistol・マイヤーズ	製薬協
星野 心広	PMDA	PMDA
石黒 昭博	PMDA	PMDA
森 和美	田辺三菱製薬	オブザーバー
池永 有香	田辺三菱製薬	オブザーバー
斎藤 嘉朗 [#]	国立衛研	事務局
前川 京子 [#]	国立衛研	事務局

[#] 幹事会メンバー

トランスポーター関係のワーキンググループ

氏名	所属機関	出身団体
鈴木 洋史(WG長)#	東京大学	薬物動態学会
佐藤 正延(WG長代理)#	PMDA	PMDA
前田 和哉#	東京大学	薬物動態学会
泉 高司	第一三共	薬物動態学会
蓮沼 智子	東邦大学	臨床薬理学会
神野 敬将	旭化成ファーマ	製薬協
阿知良 周	ヤンセンファーマ	製薬協
岩田 大祐	PMDA	PMDA
奥平 典子	第一三共	薬物動態学会
斎藤 嘉朗#	国立衛研	事務局
前川 京子#	国立衛研	事務局

幹事会メンバー

モデリングとシミュレーション関係のワーキンググループ

氏名	所属機関	出身団体
樋坂 章博(WG長)#	東京大学→千葉大学	薬物動態学会
永井 尚美(WG長代理)#	PMDA	PMDA
千葉 康司	慶応大学→ 横浜薬科大学	日本薬剤学会
森豊 隆志	東京大学	臨床薬理学会
倉橋 良一	日本たばこ	製薬協
金 盛烈	大塚製薬	製薬協
平野 舞	PMDA	PMDA
斎藤 嘉朗#	国立衛研	事務局
前川 京子#	国立衛研	事務局

幹事会メンバー

ガイドライン改定に関する幹事会の当初基本方針

- 現行の指針を、**近年の科学の進歩**に合わせて改定
- 蓄積された**臨床薬物相互作用データ**を利用
- **偽陰性を避ける**方法論を採用
- 国際的な**ハーモナイゼーション**を重視
- 企業・規制当局にとり**実用的なもの**
- **添付文書への薬物相互作用試験情報の適切な反映**を含める。結果として、臨床現場で有用な情報を提供

厚労省は早期の取りまとめを希望

ガイドラインの改定方針

● 臨床的に重要な薬物相互作用を網羅

- 従来のシトクロムP450とP-gp以外に、グルクロン酸転移酵素等の他の代謝酵素や他のトランスポーターも対象。生物薬品や食品との相互作用を含む。臨床薬物相互作用試験に関する記載を充実。

● 科学的知見に基づく記載

- ハーモナイゼーションは重視するが、科学的知見に基づき記載内容を判断。
- さらなる検討が可能となるよう、事例や引用文献を充実。
- 試験系の妥当性確認方法や留意事項を記載。

● 添付文書における相互作用情報の記載方法の検討

- 厚労科研「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」佐藤班と連携。
- 非常に相互作用情報が多いCYP3A等の主なCYP分子種に関する記載方法を検討。
- 情報のアップデート方法や提供を検討。

ガイドラインの改定のこれまでの経緯

- 幹事会、研究班の発足(2012年12月～2013年1月)
 - ↓ 現行の指針をベースに欧米のガイドライン等、文献情報等を基に改定
 - ↓ 基質薬、阻害薬、誘導薬に関するリスト案の作成
- ガイドライン一次案の完成(2013年5月)
 - ↓ 研究班内および専門家コメントに基づく一次案修正(二次案)
 - ↓ FDAやEMAとの電話会議
 - ↓ 厚労科研・佐藤班との意見交換(以上により、三次案作成、2013年8月)
 - ↓ 三次案に対する幹事会委員出身団体や専門家からの意見に基づく修正
- 厚生労働省にパブリックコメント版を提出し、2013年12月17日～2014年2月17日にコメント募集。約850件を受領
 - ↓ コメントを精査
 - ↓ ガイドライン本文の修正

ガイドライン案の最終版を厚生労働省に提出(2014年5月)

- ↓ Q&A作成
 - ↓ パブリックコメントに対する回答案作成
 - ↓ 英訳版作成
- } 現在、作業中

FDAやEMAとの連携

- 訪問・学会での会合
(2013年4月、9月、10月、2014年1月)
- 電話会議(2013年6月、2回)
- 電子メール等による情報交換
- 英訳ガイドライン案(パブリックコメント版)の送付と意見聴取

ガイドライン最終案の目次

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

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

79 ページ(約90,900字)
現行指針は約18,500字

ガイドラインの概要

【目的】

薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性を判断するための非臨床試験、及びヒトにおける薬物相互作用の発現の有無とその程度を確認するための臨床試験について、具体的な方法や判断の基準、並びに試験結果の解釈や情報提供に関する一般的な指針を提示すること

【適用範囲】

- ✓ 医薬品開発における薬物相互作用の検討及びその結果を適正に情報提供するための原則及び方法を示したもの
- ✓ ヒト組織、及びヒト薬物代謝酵素やトランスポーターの発現系を用いた*in vitro*試験、必要に応じて行う臨床薬物相互作用試験、また製造販売後に薬物相互作用の検討が必要とされる場合、さらにそれらの結果を添付文書などで情報提供する場合に適用

【内容】

- ✓ 薬物相互作用：薬物の効果・副作用あるいは薬物動態に影響を及ぼす併用薬物間（生物薬品を含む）及び薬物と飲食物、嗜好品など（例えば、喫煙、飲酒、サプリメント）との間に生じる現象
- ✓ 主として経口投与について記載（他の経路では、本指針の考えを参照して検討）
- ✓ 主として薬物動態学的相互作用について記載（薬力学的相互作用は適宜判断）

薬物トランスポーターに関する検討

トランスポーターを介した臨床薬物相互作用事例と典型的な基質薬・阻害薬

主な検討対象は、P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K

東大薬・前田先生を中心とする調査の結果

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**

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** (P-gp, OATP1Bs)

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**

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 (OCT2は阻害薬例なし)

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 vivo 典型基質薬

In vivo 典型阻害薬

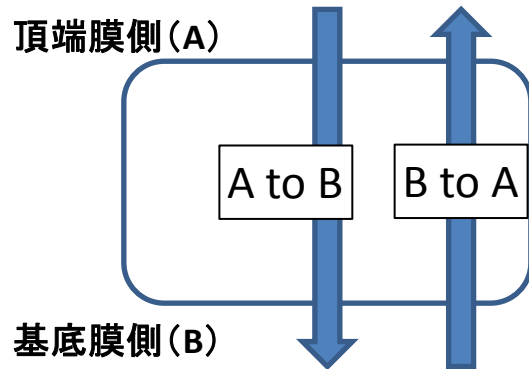
Trans- porter	Substrates
P-gp	Dabigatran etexilate, Digoxin, Fexofenadine
BCRP	Rosuvastatin, Sulfasalazine
OATP1B1	Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin
OATP1B3	Telmisartan
MATE1, MATE2-K, OCT2	Metformin, N-methylnicotinamide (NMN)
OAT1	Acyclovir, Adefovir, Cidofovir, Ganciclovir
OAT3	Benzylpenicillin, Ciprofloxacin, Pravastatin, Rosuvastatin, Sitagliptin

Trans- porter	Inhibitor
P-gp	Amiodarone, Clarithromycin, Cyclosporine, Itraconazole, Quinidine, Ranolazine, Verapamil
BCRP	Curcumin, Elrombopag
OATP1B1, OATP1B3	Cyclosporine, Rifampicin
OAT1, OAT3	Probenecid
MATE1, MATE 2-K	Cimetidine, Pyrimethamine

シトクロムP450酵素の場合と異なり、比較的各分子種に選択性・感度が高いものの、完全に選択的ではない。

トランスポーターの*in vitro*試験における試験系の妥当性確認

P-gp、BCRP



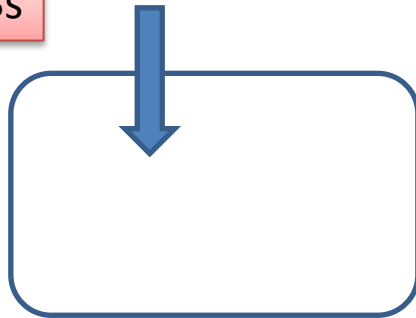
Flux 比 = B to A/A to B ratio (Caco-2細胞の場合)

Net flux 比 = 発現細胞のFlux 比 / 非発現細胞のFlux 比
(発現細胞の場合)

試験系妥当性の確認

- 1) Net flux 比等 ≥ 2
- 2) 典型阻害薬併用で、Net flux 比等が1付近に
又は明らかに低下

OATP1Bs



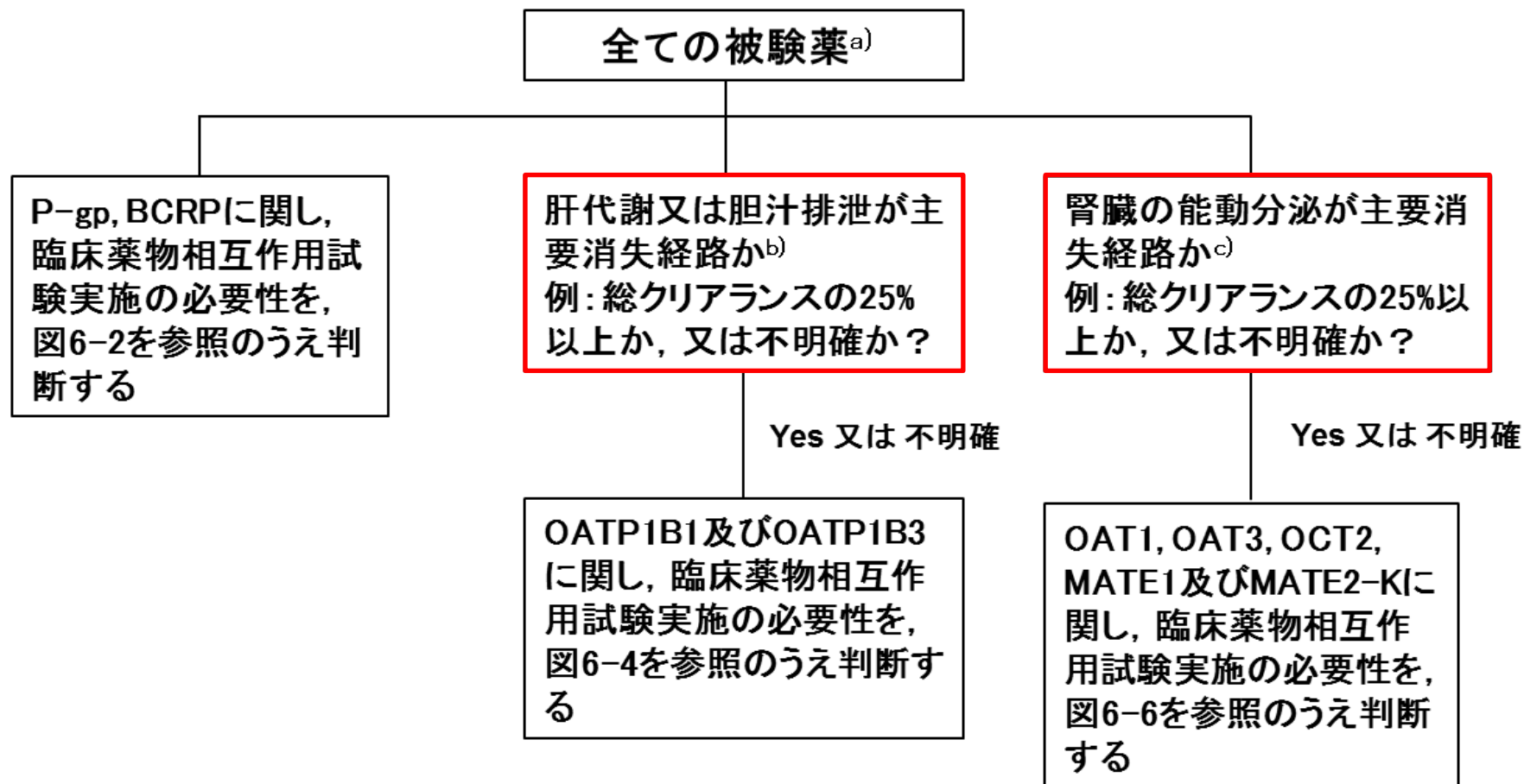
試験系妥当性の確認

- 1) 取り込み比 ≥ 2
発現系細胞: 発現細胞/非発現細胞
ヒト肝細胞: トランスポーターを介する取り込み
/単純拡散
- 2) 典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より
理論的に見積もられる程度に減少

基質となる可能性の検討: 被験薬濃度は、 K_m 値より十分低い2点以上で検討

阻害薬となる可能性の検討: K_i 値を算出し、基質濃度は K_m 値より十分低い2点以上

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

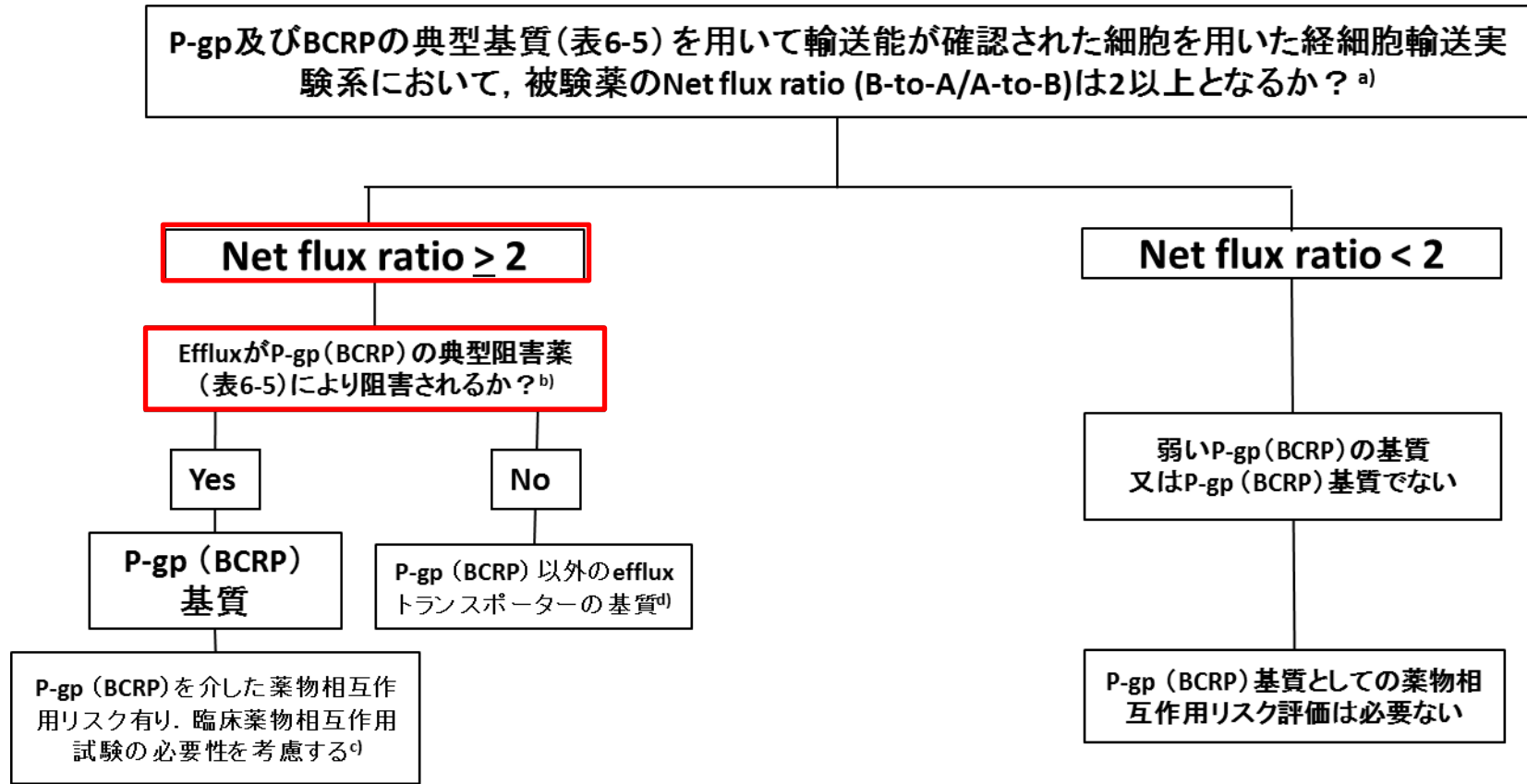


a) 代謝物の相互作用についても検討を考慮

b) 胆汁分泌は、非臨床データ及び腎外クリアランスのデータから推定できる。

c) 腎尿細管分泌クリアランスの割合(%)は、 $(CL_r - f_u * GFR) / CL_{total}$ から推定する。(CL_r: 腎クリアランス、f_u: 血中蛋白非結合形薬物分率、GFR: 糸球体ろ過速度、CL_{total}: 全身クリアランス)

図6-2: 被験薬がP-gp及びBCRPの基質となる可能性の検討



- a) Caco-2細胞、各発現細胞株等を用い、典型基質のnet flux比(Caco-2では、flux比)を指標に輸送能を確認。
- b) **Net flux ratioが1付近になる、又は明らかに低下する。**
- c) P-gpは消化管吸収や尿細管分泌、中枢移行性に関与することから、消化管アベイラビリティ、尿細管分泌の有無、中枢毒性の懸念などを考慮し、臨床薬物相互作用試験の必要性を判断する。**BCRP基質の場合は、日本人で比較的高い機能低下多型が報告されているため、本決定樹を用いてin vitro試験で基質となるか検討を推奨。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) 消化管における吸収や排出に、他のトランスポーターの大きな影響が示唆された場合には、in vitroで、寄与するトランスポーターの特定やその程度を検討し、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮。

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

P-gp及びBCRPの典型基質(表6-5)を用いて輸送能が確認された細胞を用いた経細胞輸送実験系において、P-gp及びBCRPの典型基質のnet flux ratioに対する被験薬の影響を検討する^{a)}

典型基質のnet flux ratioが、被験薬濃度に依存して低下

典型基質のnet flux ratioが、被験薬により変化しない

P-gp (BCRP) の阻害薬

IC₅₀を算出

$[I_1]/IC_{50} \geq 0.1$
or
 $[I_2]/IC_{50} \geq 10^b)$

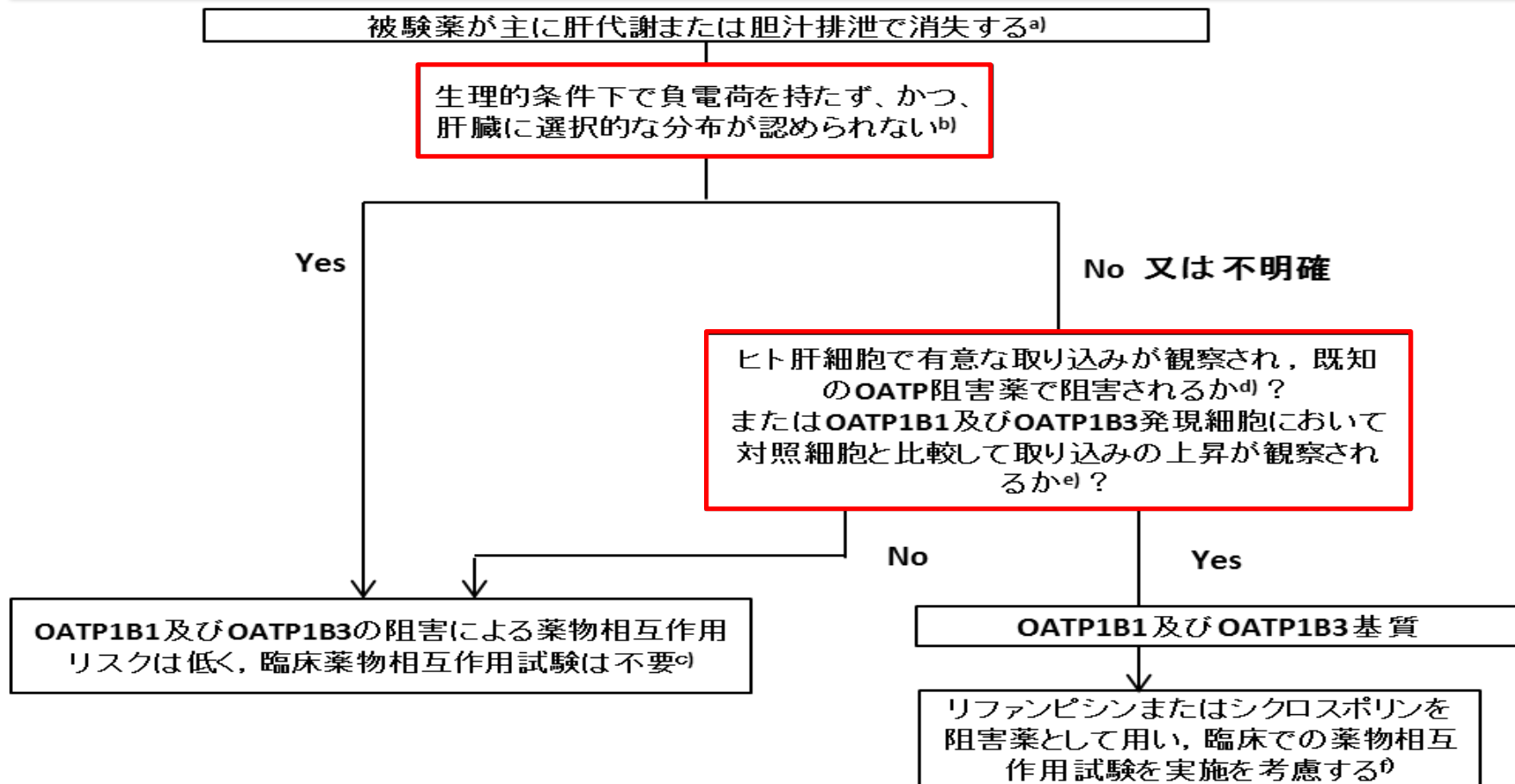
$[I_1]/IC_{50} < 0.1$
and
 $[I_2]/IC_{50} < 10$

臨床でP-gp (BCRP) 基質薬との薬物相互作用試験を実施を考慮する^{c)} ($[I_1]/IC_{50} \geq 0.1$ の場合は、腎クリアランスの評価を考慮する)

P-gp (BCRP) 阻害による薬物相互作用リスクは低く、臨床薬物相互作用試験は不要

- 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。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。

c) 受動拡散の寄与が大きく、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1B3を介した輸送能が十分にあることを確認。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 値より見積もられる程度に阻害されること。

e) 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。

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

OATP1B1及びOATP1B3の典型基質(表6-5)を用いて輸送能が確認されたOATP1B1及びOATP1B3発現細胞又はヒト肝細胞を用いて、典型基質(表6-5)の取り込みに対する被験薬の影響を検討する^{a)}

$$R\text{-value} = 1 + f_u \cdot I_{\text{inlet,max}} / K_i \geq 1.25 \text{か?}^{\text{b)}$$

Yes

臨床でOATP1B1及びOATP1B3の*in vivo*典型基質薬(表6-4)との薬物相互作用試験を実施を考慮する

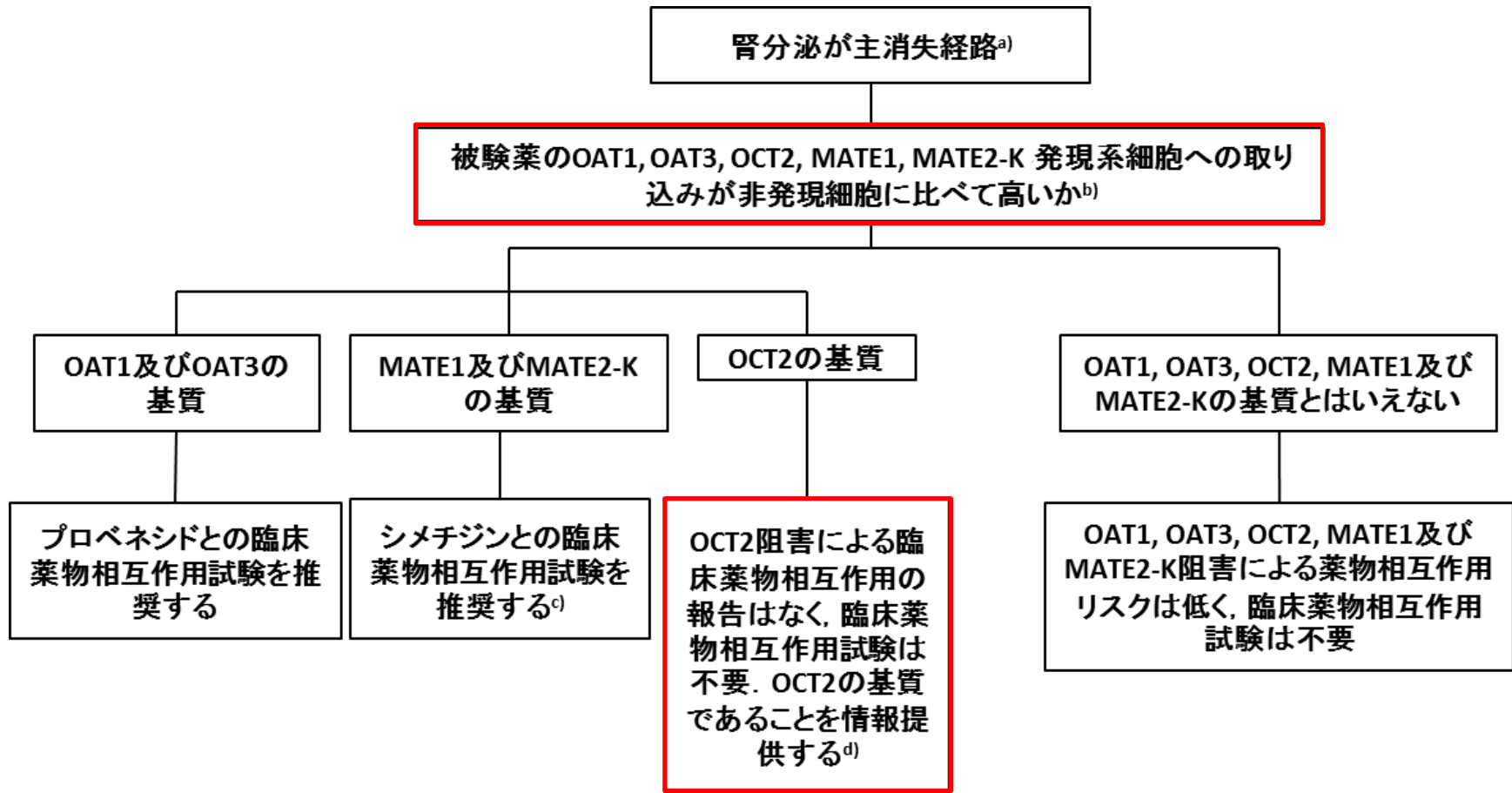
No

OATP1B1及びOATP1B3阻害による薬物相互作用リスクは低く、臨床薬物相互作用試験は不要

a) 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) 式中、 $I_{\text{inlet,max}}$ は門脈血液中での推定最大阻害薬濃度であり、 $C_{\text{max}} + (k_a \times \text{用量} \times F_a F_g / Q_h)$ 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 0.1min^{-1} を使用する。 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。

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

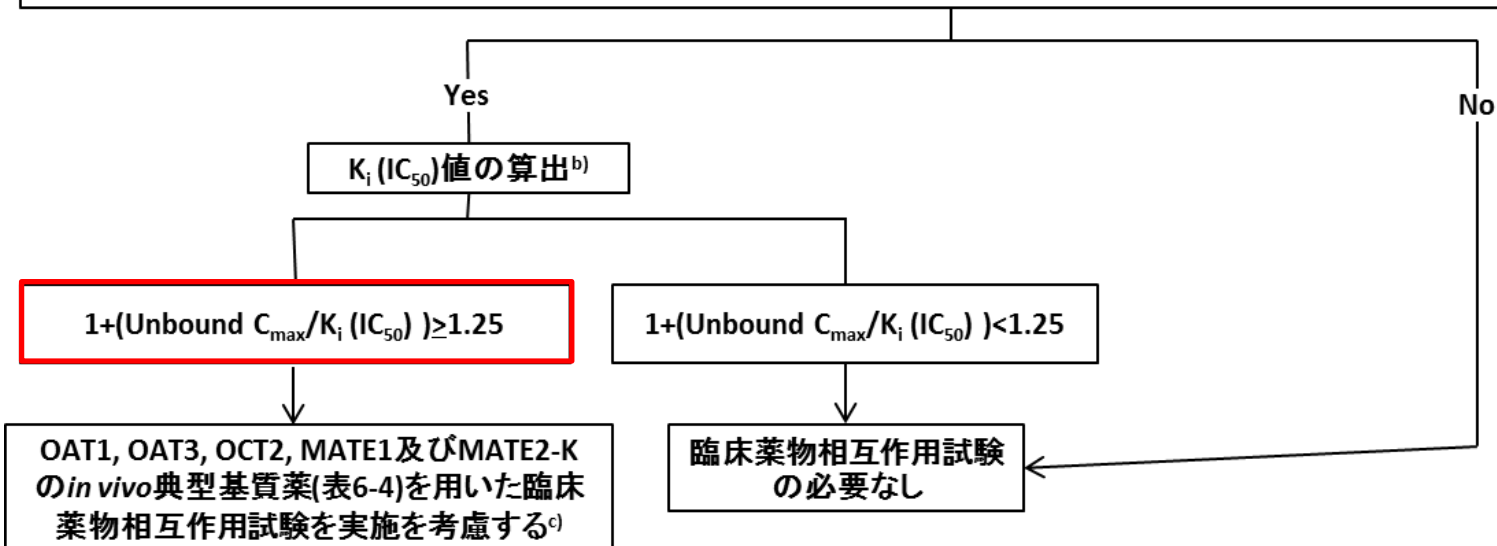
b) 被験薬の取り込みについて、使用する細胞系での取り込み比(トランスポーター発現細胞とトランスポーター非発現細胞の比)が2という値では結果を識別できないと考えられる場合は、2以外の取り込み比を使用してもよい。脂溶性が高い化合物では、発現系細胞では取り込みが検出し難い場合があることに注意する。

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可能性があることに留意。

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

OAT1, OAT3, OCT2, MATE1及びMATE2-Kの典型基質(表6-5)の輸送能と、既知の典型阻害薬(表6-5)による有意な阻害により輸送能が確認された発現系細胞を用いた時、各トランスポーターの典型基質の取り込みが、被験薬によって阻害されたか?^{a)}



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、培地中濃度基準の 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。

記載は、基本的にFDAガイダンス案と同様。しかし例外あり

項目	日本813号指針	日本の新ガイドライン案	EMAガイドライン	FDAガイダンス案
臨床薬物相互作用試験実施判断のための決定樹	記載なし	基質, 阻害(各々P-gp/BCRP, 肝トランスポーター、腎トランスポーター)	基質(腸管, 消失(肝, 腎))、 阻害(具体名記載なし)	基質, 阻害(各々P-gp/BCRP、肝トランスポーター、腎トランスポーター)
P-gp・BCRP阻害のカットオフ値	記載なし	総濃度 $C_{max} / IC_{50} \geq 0.1$ または (投与量 / 250 mL) / $IC_{50} \geq 10$	非結合体 $C_{max} / K_i \geq 0.02$ または (投与量 / 250 mL) / $K_i \geq 10$	総濃度 $C_{max} / IC_{50} \geq 0.1$ または (投与量 / 250 mL) / $IC_{50} \geq 10$
OATP1Bs基質としての検討 (<i>in vitro</i> の最初のstep)	記載なし	生理的pHでアニオンでなく、肝臓に選択的分布が認められない場合、 <i>in vitro</i> での基質としての検討不要。 発現細胞か 肝細胞 で検討。	特に記載なし(<i>in vitro</i>での基質としての検討) 発現細胞で検討。	肝への能動的取込の重要性(受動的膜透過性低い、肝組織濃度高い、生理的pHでアニオン等)。 発現細胞で検討。
OATP1Bs阻害のカットオフ値	記載なし	R値($f_u \times I_{inlet/max} / K_i \geq 0.25$)を用いた1 step	R値 ($f_u \times I_{inlet/max} / K_i \geq 0.04$)を用いた1 step	総$C_{max} / IC_{50} \geq 0.1$とR値 ($(f_u \times I_{inlet/max} / IC_{50} \geq 0.25)$ との 2 step)
腎トランスポーター阻害のカットオフ値	記載なし	非結合形 $C_{max} / K_i \geq 0.25$	非結合形 $C_{max} / K_i \geq 0.02$	非結合形 $C_{max} / IC_{50} \geq 0.1$
BCRP又はOCT2基質	記載なし	臨床薬物相互作用試験は不要	同必要	同必要
トランスポーターの基質, 阻害薬, 誘導薬の例示(表)	記載なし	臨床薬物相互作用が報告された基質薬、阻害薬、誘導薬、<i>In vivo</i>の典型基質薬、典型阻害薬 <i>In vitro</i>の典型基質, 典型阻害薬	記載なし	<i>In vivo</i> の基質, 阻害薬, 誘導薬, CYP3AとP-gpの複合阻害薬

$f_u \times I_{inlet/max}$: 非結合形阻害薬の門脈血液中の推定最大阻害薬濃度

臨床薬物相互作用試験による評価

臨床薬物相互作用試験による評価(1)

【相互作用判定の指標】

- 定量的評価を行うために、被験薬又は併用薬のAUCを評価
必要に応じて、 C_{max} 、トラフ濃度、 t_{max} 、クリアランス、分布容積、半減期なども評価
- 相互作用薬との「併用時のAUC / 非併用時のAUC = 0.8~1.25」の際、薬物動態学的な相互作用は無いと判断

【試験デザイン】

- 無作為化クロスオーバー試験、上乗せ試験等で(不可能な場合は、並行群間比較試験)
- 一般的には非盲検で実施(血圧等のバイアスを受けやすい薬力学指標の評価が重要な場合を除き)
- 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、臨床薬物相互作用試験の対象から除外することを考慮
- 遺伝子多型影響を強く受けると考えられる場合は、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

【投与量と投与経路】

- 阻害薬又は誘導薬：薬物相互作用を示す可能性を最大化する用量とすべき
- 基質薬：線形の範囲内の用量(非線形性の場合は、臨床用量を考慮して定める)
- 一般的に臨床使用を予定している投与経路とする

臨床薬物相互作用試験による評価(2)

【投与期間と投与のタイミング】

➤ 被験薬が相互作用薬

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*試験でTDIが認められた被験薬は、少なくとも数日間の前投与が必要)

➤ 被験薬が被相互作用薬

一般に、**単回投与**により薬物相互作用試験を実施

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

【カクテル基質試験】

数種類の酵素・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

➤ 適切にデザインすれば、阻害作用及び誘導作用の双方を検討することが可能

➤ 各酵素(及びトランスポーター)の**指標薬又は相互作用を受けやすい基質から構成**

➤ **薬物相互作用があると判断**された場合には、薬物動態学的相互作用を受けやすい(代謝)又は典型(トランスポーター)基質薬の**単剤を用いた臨床薬物相互作用試験を実施**

【遺伝子多型の考慮】

主要な消失経路の活性が欠損又は低下している被験者では、一般に薬物の血中濃度は高く、**代替経路の代謝又は排泄を阻害する薬剤との併用により、更に血中濃度は高くなり、安全性上の問題を**生じる可能性がある。

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, OATP1B1が主要代謝経路の場合、試験前に遺伝子多型解析を実施することが有用

添付文書への反映

添付文書での相互作用情報の記載方法

【使用上の注意】

活性本体の用量反応や曝露-応答関係などを踏まえ、有効性の減弱や副作用の発現並びにその種類と程度、及び薬物動態の変動の程度に基づき、注意喚起の要否を検討

「併用禁忌」 相互作用薬及び被相互作用薬とも、併用禁忌とする全ての薬剤名を記載

「併用注意」

CYP3A: 阻害薬・誘導薬: 強度分類＋併用薬の添付文書を参照する旨

基質薬: CYP3Aで主に代謝される旨を「相互作用」欄の冒頭に記載

することで、個々の薬剤名の記載を省略

但し、臨床での併用可能性も考慮した上で代表的な併用薬剤名を三剤程度列挙

他のP450分子種: 併用薬剤名を明記、必要に応じて強度分類も記載

CYP以外の代謝酵素及びトランスポーター: 併用薬剤名を明記して注意喚起

「相互作用」 被験薬の代謝に関わる酵素分子種とその寄与割合の目安、阻害及び誘導作用、薬物輸送機序など、相互作用に関連する薬物動態特性の概要を、原則、臨床薬物動態情報に基づき、簡潔に記載

【薬物動態欄】

- ✓ 薬物動態パラメータ、相互作用の機序、根拠となる非臨床・臨床試験成績、を記載
- ✓ データの情報提供: *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
- ✓ 相互作用を生じる薬物動態上の機序及び影響の大きさを、定量的に記載(相互作用薬の場合は、阻害又は誘導作用の強度も)

**ご静聴、
有り難う
ございました**