

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）

2

3

4 目次

5 1. はじめに

6 1.1 背景と目的

7 1.2 適用範囲

8 1.3 薬物相互作用試験の実施における原則

9 2. 吸収過程における薬物相互作用

10 2.1 消化管内におけるpHの変化、複合体・キレート形成及び溶解性への影響

11 2.1.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

12 2.1.2 被験薬が相互作用薬となる場合

13 2.2 消化管運動に及ぼす影響

14 2.2.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

15 2.2.2 被験薬が相互作用薬となる場合

16 2.3 吸収過程におけるトランスポーターの関与

17 2.4 消化管における薬物代謝酵素を介した薬物相互作用

18 3. 組織移行及び体内分布における薬物相互作用

19 3.1 血漿蛋白結合

20 3.2 組織移行及び体内分布

21 3.2.1 特定の組織成分との結合

22 3.2.2 組織への取り込み及び排出過程におけるトランスポーターの関与

23 4. 薬物代謝における薬物相互作用

24 4.1 被験薬の主要消失経路と *in vivo* 寄与率の評価

25 4.1.1 *In vitro* 代謝試験による主要消失経路に関与する酵素の同定

26 4.1.2 マスバランス試験による主要消失経路の同定及び定量的評価

27 4.2 *In vitro* 試験による臨床試験を実施する必要性の評価

28 4.2.1 シトクロムP450 (P450) を介した薬物相互作用に関する検討方法

29 4.2.1.1 被相互作用薬となる可能性を検討する *in vitro* 試験系

30 4.2.1.2 被相互作用薬となる可能性を検討する臨床試験の必要性

31 4.2.1.3 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する *in vitro* 試験系

32 4.2.1.4 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する臨床試験の必要性

33 4.2.1.5 相互作用薬 (P450 誘導及びダウンレギュレーション) となる可能性を検討する *in vitro* 34 試験系

35	4. 2. 1. 6 相互作用薬 (P450 誘導及びダウンレギュレーション) となる可能性を検討する臨床試験
36	の必要性
37	4. 2. 2 その他の薬物代謝酵素を介した薬物相互作用に関する検討方法
38	4. 3 薬物代謝の関与する相互作用のカットオフ基準とモデルによる評価
39	4. 3. 1 カットオフ基準に基づく評価
40	4. 3. 2 メカニズムに基づく静的薬物速度論 (MSPK) モデル
41	4. 3. 3 動的な生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル
42	4. 4 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品, 生物起源由来医薬品) との相互作用
43	5. 輸送及び排泄過程における薬物相互作用
44	5. 1 尿中排泄における薬物相互作用
45	5. 2 胆汁中排泄における薬物相互作用
46	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
47	6. 1 <i>In vitro</i> 試験において考慮すべき一般事項
48	6. 2 吸収に関わるトランスポーターを介した薬物相互作用の <i>in vitro</i> 試験系
49	6. 3 肝臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の <i>in vitro</i> 試験系
50	6. 4 腎臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の <i>in vitro</i> 試験系
51	7. 臨床試験による評価
52	7. 1 臨床試験の必要性
53	7. 2 実施のタイミング
54	7. 3 検討すべき薬物相互作用の指標と結果の判定
55	7. 4 臨床試験のデザイン
56	7. 5 投与量と投与経路
57	7. 6 投与期間と投与のタイミング
58	7. 7 代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬の選択
59	7. 7. 1 P450の阻害薬を用いた薬物相互作用試験
60	7. 7. 2 P450以外の代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬を用いた薬物相互作用試験
61	7. 8 代謝酵素の誘導薬の選択
62	7. 9 代謝酵素及びトランスポーターの基質薬の選択
63	7. 10 臨床試験による評価におけるその他の注意事項
64	7. 10. 1 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物
65	7. 10. 2 代謝酵素とトランスポーターの両方が関与する薬物相互作用
66	7. 10. 3 カクテル基質試験
67	7. 10. 4 母集団薬物動態試験法による薬物相互作用の評価
68	7. 10. 5 特別な集団についての考慮

69	7. 10. 5. 1 遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討
70	7. 10. 5. 2 被験薬が主として特別な集団, 又は特定疾患の患者集団に適用される場合
71	7. 10. 5. 3 健康志願者を試験対象集団としない場合
72	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
73	8. 1. 使用上の注意への記載
74	8. 2. 薬物動態欄への記載
75	8. 2. 1. 薬物動態学的な相互作用を受ける薬 (基質: 被相互作用薬) の場合
76	8. 2. 2. 薬物動態学的な相互作用を与える薬 (阻害薬, 誘導薬: 相互作用薬) の場合
77	8. 3. 相互作用薬と被相互作用薬についての記載
78	9. 関連する指針及びガイドライン
79	10. 留意事項, 解析方法及び事例
80	11. 用語一覧
81	12. 参考文献
82	

83 1. はじめに

84 1.1. 背景と目的

85 臨床現場では、治療目的を果たすために複数の薬物が投与される場合が多く、併用薬物間の相互作用に
86 注意が必要である。臨床上問題となる薬物相互作用はまれであるが、ときに臨床症状が強く現われること
87 があり、それが重篤な副作用である場合には、薬物療法上大きな問題となる。したがって、薬物の評価や
88 臨床適応においては、生じる可能性のある薬物相互作用の性質とその程度を適切に予測し、患者の不利益
89 とならないように対処する必要がある。

90 医薬品開発における薬物相互作用の評価には、基本的な検討の段階的な積み重ねと状況に応じた的確な
91 判断が必要であり、計画的、系統的な検討が大切である。本ガイドラインの目的は、薬物相互作用の発現
92 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
93 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
94 や情報提供に関する一般的な指針を提示することにある。本ガイドラインに基づき、臨床上問題となる薬
95 物相互作用が発現する可能性を早期に判断することで、医薬品開発の効率化に資するとともに、開発時に
96 得られた情報を適切に臨床現場に提供することにより、有害な薬物相互作用の発現や有効性の低下が回避
97 され、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを最適化し、適正使用が促進されることが期待される。

98 本ガイドラインでは、現時点における科学的に妥当な一般的な方法を提示する。しかし、個々の薬物に
99 よりその物理的・化学的性質、薬理作用、体内動態、臨床における使用方法などが異なるので、薬物相互
100 作用の可能性を検討する方法も、開発する医薬品ごとに異なる。薬物相互作用試験の実施に当たっては、
101 本ガイドラインで述べる原則に基づいて、薬物の性質に応じた適切な検討方法を取捨選択すべきである。
102 また、必要に応じて学問や科学技術の進歩に基づく新しい検討方法及び情報提供の手段も積極的に評価し、
103 採用すべきである。

104

105 1.2. 適用範囲

106 本ガイドラインは医薬品開発における薬物相互作用検討及びその結果を適正に情報提供するための原則
107 及び方法を示したものである。ヒトにおける薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性につい
108 て判断するために開発早期に実施されるヒト組織や発現系を用いた *in vitro* 試験、必要に応じて行う臨床
109 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、さらにその結果を添付文
110 書などで情報提供する場合に適用する。

111 薬物相互作用はあらゆる投与経路において生じる可能性がある。本ガイドラインでは経口投与時に生じ
112 る薬物相互作用を中心に記述するが、必要な箇所では他の投与経路についても述べる。経口以外の投与経
113 路において生じる薬物相互作用に関しては、投与経路が変わることで、薬物相互作用の程度も変化するこ
114 とに注意し、適宜、本ガイドラインで示した考えを参照して検討する。

115 本ガイドラインで定義する薬物相互作用は、薬物の効果・副作用あるいは薬物動態に影響を及ぼす併用
116 薬物間（バイオテクノロジー応用医薬品や生物起源由来医薬品などの生物薬品を含む）及び薬物と飲食物、

117 嗜好品など(例えば、喫煙、飲酒、サプリメント)との間に生じる現象である。

118 薬物相互作用は、発現機序により薬物動態学的相互作用(pharmacokinetic drug interaction)と薬力学
119 的相互作用(pharmacodynamic drug interaction)に大別される。前者は薬物の吸収、分布、代謝及び排泄
120 の過程に対する相互作用の結果、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
121 より引き起こされるものである。後者は薬理作用が重なり合ったり、また、うち消しあったりすることに
122 より、あるいは併用薬物が薬物感受性を変化させることにより生じる現象である。薬力学的相互作用につ
123 いて、一般的な検討方法として本ガイドラインで示すことは困難であり、薬力学的相互作用を検討するた
124 めの試験の実施については、薬物の薬理作用や予想される臨床適応に応じて、適宜判断することが必要で
125 ある。また、本ガイドラインでは一般的な薬物代謝酵素、又はトランスポーターを介する薬物動態学的相
126 互作用を中心に述べるが、ソリブジンと5-フルオロウラシルの併用における有害作用発現事例のように、
127 薬物によっては本ガイドラインで示す一般的な代謝酵素以外の酵素を強く阻害し、その結果として当該酵
128 素により代謝される併用薬物の体内動態に影響を与えることにより薬物動態学的相互作用を生ずる場合が
129 あることにも注意が必要である。なお、製剤学的相互作用、生化学的臨床検査値に対する薬物の影響、及
130 び現状では十分な知見がなく医薬品開発における薬物相互作用に関する検討の必要性を判断できない事例
131 については、本ガイドラインでは可能性の紹介に留めた。

132

133 1.3. 薬物相互作用試験の実施における原則

134 薬物相互作用は、開発中の薬物(被験薬)及び併用される可能性のある既承認薬について、相互作用を
135 受ける可能性と相互作用を与える可能性の両面から検討する必要がある。臨床薬物相互作用試験の実施に
136 先立ち、非臨床試験において薬物相互作用の要因となりうる基本項目について十分に検討する。一般に、
137 薬物相互作用の臨床的影響を予測・評価するために、薬物相互作用の認められた経路が薬物の主要消失経
138 路に關与する程度を定量的に把握しておくことが必要である。この目的のために、ヒト組織及び発現系を
139 用いた*in vitro*試験などをまず実施し、臨床で相互作用が発現する可能性を探索し、実施すべき臨床試験
140 を計画する。次に臨床薬物相互作用試験を実施して相互作用の程度を確認し、最終的にその成績に基づき、
141 広範な薬物との組合せの中から、薬物治療において回避すべき、あるいは注意喚起すべき相互作用を、
142 薬物治療への影響を考慮した上で選択することが重要である。また、その情報は医療従事者に分かりやす
143 く簡潔に提供されなければならない。

144 薬物相互作用試験は、事前に得られた被験薬の物理的・化学的特性、薬理学的・薬物動態学的特性に基
145 づいて予想される薬物相互作用の発現機序に基づき計画・実施する。薬物代謝酵素やトランスポーターに
146 対する強い阻害薬などを用いた*in vitro*試験及び臨床薬物相互作用試験の結果は、他の薬物併用時の薬物
147 相互作用の予測に有用である。臨床において、血中に代謝物が多く存在するような場合又は有害な作用を
148 引き起こす可能性がある代謝物が生成する場合においては、当該代謝物についても必要に応じて薬物相互
149 作用を生じる可能性を検討する。また、医療用配合剤や併用効能に係る開発など、被験薬が他の薬物との
150 併用投与を目的として開発されている場合は、基本的には当該両薬物の併用による薬物相互作用試験を実

151 施する。

152 医薬品開発における薬物相互作用試験は、開発の相を踏まえて段階的に実施する。被験薬の薬物動態に
153 対する他の薬物の作用（被験薬が被相互作用薬となる場合）及び被験薬が他の薬物の薬物動態に及ぼす作
154 用（被験薬が相互作用薬となる場合）を評価する *in vitro*試験は、多数の被験者あるいは長期間の投与を
155 行う前（通常、第Ⅲ相試験開始前）までに実施しておくべきである。通常、第Ⅰ相試験を開始する前に、*in*
156 *vitro*試験に基づき被験薬の血漿蛋白結合率及び主な代謝物を明らかにする。また、臨床における薬物相互
157 作用試験及びヒトにおけるマスバランス試験は、原則、第Ⅲ相試験開始前に実施することが望ましい。以
158 上の開発方針に従い段階的に収集された *in vitro*又は臨床薬物相互作用試験に基づく情報は、治験薬概要
159 書に記述するなどの方法で、より後期の臨床試験の実施の際に適切に提供される必要がある。

160 医薬品開発の各段階において、薬物相互作用の可能性を予測し、臨床試験の実施と試験デザインに関す
161 る情報を得るために、生理学的薬物速度論（PBPK）などのモデルとシミュレーションを用いた検討が有用
162 である。モデルリングとシミュレーションによる検討においては、検討目的に応じて、使用するモデルや
163 実施するシミュレーションの性質を十分理解するとともに得られた結果の信頼性の確認が必要である。承
164 認申請時には、モデルの設定に関する仮定とモデル構築の過程の情報を提供し、統計学的側面からの検討
165 とともに生理学的及び医学・薬学の観点から、構築されたモデルと実施したシミュレーション結果の妥当
166 性を示す必要がある。

167 臨床において被験薬と併用薬の間で顕著な薬物相互作用が観察されたものの相互作用の機序が明らかで
168 はない場合には、追加試験の実施により、薬物相互作用が生じる機序を解明することが推奨される。

169 なお、薬物相互作用を検討する臨床試験の実施に当たっては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する
170 省令（GCP）を遵守して行い、薬物動態の評価は「医薬品の臨床薬物動態試験について（2001）」に準拠し
171 て行う。

172

173 2. 吸収過程における薬物相互作用

174 消化管からの吸収過程における薬物相互作用は、主に経口投与される被験薬で問題となるが、薬物投与
175 後に消化管吸収される可能性のある吸入薬、経鼻薬、口腔粘膜吸収薬などについても、同様の薬物相互作
176 用を考慮すべきである。

177 また、薬物の吸収過程には、併用薬だけでなく飲食物中の成分も大きな影響を及ぼすことがある。これ
178 らの影響の多くは薬物及び製剤の物理的・化学的特性及びその薬理作用の十分な理解により定性的な予測
179 が可能である。したがって、以下2.1～2.2の項目に該当する可能性について考察するとともに、それらか
180 ら予想できないような薬物動態の変化が認められた場合には、必要に応じて、後述の代謝酵素あるいはト
181 ランスポーターを介した相互作用の可能性も含めて、その原因を検討する。

182 吸収過程に及ぼす食事の影響については製剤により影響が異なるため、最終製剤について検討する。最
183 終製剤の定義については「医薬品の臨床薬物動態試験について（2001）」を参照する。

184

185 2.1. 消化管内におけるpHの変化、複合体・キレート形成及び溶解性への影響

186 2.1.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

187 薬物又は製剤の溶解性にpH依存性が認められる薬物においては、胃内pHを変化させる薬物（プロトンポ
188 ンプ阻害薬、H₂受容体拮抗薬、及び制酸薬など）との併用による消化管吸収への影響を臨床薬物相互作用
189 試験において評価する必要性を検討すべきである。

190 また、併用薬及び飲食物成分（カルシウムなど）との間で複合体、キレート又はミセルなどが形成され
191 ることで、被験薬の消化管吸収を低下又は増加させる場合があるので、薬物の物理的・化学的特性を踏ま
192 え、必要に応じ複合体等が形成する可能性について *in vitro* で評価する。また物理的・化学的特性及び *in*
193 *vitro* データから、臨床において複合体等の形成が問題となる可能性が示された場合には、飲食物などとの
194 臨床相互作用試験の必要性を検討すべきである。小児に適応される医薬品では、新生児におけるミルクの
195 摂取など、食事内容の特徴も考慮する。

196 食事の影響の検討は、食事の影響を最も受けやすい条件で実施することが望ましい。脂溶性が高く消化
197 管内での溶解性が低い薬物の中には、高脂肪食の摂取に起因する胆汁の分泌増加などにより溶解性が高ま
198 り、薬物の消化管吸収が増加する場合もある。

199

200 2.1.2 被験薬が相互作用薬となる場合

201 被験薬が胃内pHを変化させる場合、pH依存性を示す他の薬物の消化管吸収への影響を予測し、臨床薬物
202 相互作用試験において評価する必要性を検討すべきである。また、被験薬の化学構造によっては、複合体
203 の形成を介して薬物の吸収阻害を生じるなど、他のメカニズムの可能性についても検討する。

204

205 2.2. 消化管運動に及ぼす影響

206 2.2.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

207 消化管運動に影響する薬物（プロパンテリン、メトクロプラミドなど）との併用は、製剤の崩壊性や小
208 腸移行速度を変化させ消化管からの薬物の吸収速度を変動させる。また、摂食により胃内容物の排出速度
209 が遅くなり、小腸からの吸収遅延が認められる場合が多い。これらのうち、特に血中濃度-時間曲線下面積
210 (AUC)の変化を伴う体内動態の変動が認められた場合には、併用薬による被験薬の代謝や吸収過程への影響
211 にも注意する必要がある。

212

213 2.2.2 被験薬が相互作用薬となる場合

214 被験薬が胃排出又は腸管運動に対して影響を及ぼすことが明らかな場合、他の薬物の薬物動態に影響を
215 与える可能性がある。その場合には、臨床的に問題となる薬物相互作用の生じる可能性について検討し、
216 必要に応じて適切な指標薬（胃排出に対する作用の指標薬としてアセトアミノフェンなど）に対する作用
217 を評価すべきである。このような胃排出又は腸管運動に対する影響は、多くの場合、非経口投与される薬
218 物によっても生じる可能性のある全身性の作用であることに留意する。

219 なお、薬物の吸収は、腸管のトランスポーター活性の変動により影響を受けることもある。被験薬が他

220 の薬物の能動輸送に及ぼす作用（あるいは受ける作用）の評価については、2.3項及び6.2項を参照する。

221

222 2.3. 吸収過程におけるトランスポーターの関与

223 消化管上皮細胞の管腔側の細胞膜上に発現しているトランスポーターにより吸収される一部の薬物では、
224 同じトランスポーターにより吸収される薬物又は飲食物成分との間に相互作用が生じ、薬物の吸収が低下
225 することがある。また、小腸管腔側の細胞膜上には排出トランスポーターが発現していて、一部の薬物に
226 ついては、上皮細胞中に管腔側から取り込まれた後、基底膜側（門脈側）に移行する前に、排出トランスポ
227 ーターによって小腸管腔側へ排出される。排出過程の阻害により吸収が増大する薬物相互作用も報告され
228 ている^{1,2)}（表6-1参照）。また、消化管における排出トランスポーター（P-糖蛋白質、P-glycoprotein (P-gp)）
229 の発現誘導を引き起こし、吸収を低下させる薬物相互作用も報告されている^{3,4)}（表6-2参照）。

230 消化管上皮細胞の管腔側に発現するP-gp及びbreast cancer resistance protein (BCRP) は、いずれも
231 排出トランスポーターとして、基質となる薬物の消化管吸収を低下させる役割が示されている（表6-1参照）
232 ことから、被験薬の消化管吸収におけるP-gp又はBCRPの寄与を*in vitro*試験により評価すべきである。*in*
233 *vitro*試験法としては、Caco-2細胞又はトランスポーター発現細胞株を用いた双方向の経細胞輸送実験が推
234 奨される。この試験結果に基づき、臨床薬物相互作用試験の必要性を検討すべきである（検討手順は6.2
235 項及び図6-2を参照）。また、消化管における吸収や排出過程にP-gp又はBCRP以外のトランスポーターが大
236 きな影響を及ぼすことが示唆された場合には、Caco-2細胞又はトランスポーター発現細胞株などを用いて、
237 寄与するトランスポーターの特定やその寄与の程度を検討し、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実
238 施も考慮する。

239 薬物がP-gp及びBCRPを阻害する場合、これらトランスポーターの基質となる薬物との併用により、基質
240 薬物の吸収を増大させる可能性があることから、被験薬のP-gp及びBCRPに対する阻害作用についても*in*
241 *vitro*試験により評価すべきである。この試験結果に基づき、臨床薬物相互作用試験の実施の必要性を検討
242 する（検討手順は、6.2項及び図6-3を参照）。また、P-gp又はBCRP以外のトランスポーターに対する阻害
243 作用が併用薬の吸収に影響を及ぼすことが示唆された場合は、*in vitro*試験によりその程度を検討し、必
244 要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

245 飲食物成分やサプリメントに関しては、セントジョーンズワートによるP-gpの誘導の他、グレープフル
246 ーツジュース、オレンジジュース、リンゴジュースなどによる取り込みトランスポーターの阻害による相
247 互作用も報告されている^{5,6)}。

248

249 2.4 消化管における薬物代謝酵素を介した薬物相互作用

250 消化管、特に小腸粘膜では、CYP3Aが多く発現している。小腸においてCYP3Aによる初回通過代謝を受け、
251 バイオアベイラビリティが大きく低下するような被験薬では、CYP3Aを阻害する薬物の併用によりバイオ
252 アベイラビリティが増大し、予期しない有害事象につながる可能性がある。一方、CYP3Aを誘導する薬物の併
253 用により肝臓と同様に小腸においてもCYP3Aが誘導されると、被験薬の血中濃度が低下することで治療域に
254 到達せず、期待する効果が得られなくなる可能性がある。したがって、被験薬の初回通過代謝に起因する

255 バイオアベイラビリティの低下の程度などを考慮し、必要に応じて小腸における薬物相互作用について検
256 討することが望ましい。一方で、被験薬がCYP3Aを阻害する場合においては、小腸における代謝阻害の観点
257 から *in vitro*試験を行い、臨床薬物相互作用試験の実施の必要性を検討する（検討手順については4.1
258 ～2項及び図4-1～2を参照）。

259 また、CYP3A阻害を示す飲食物中の成分の影響も考慮する必要がある。例えば、グレープフルーツジュ
260 ス中にはCYP3Aを強く阻害する物質が存在し、CYP3Aにより主として代謝される経口薬をグレープフルーツ
261 ジュースと一緒に服用した場合には、バイオアベイラビリティ上昇の報告がある⁷⁾。

262 CYP3Aの基質薬はP-gpの基質薬であることが多く、薬物相互作用へのCYP3A及びP-gpの寄与を分離して評
263 価することは現状では容易ではなく、その両方が阻害あるいは誘導された場合の薬物相互作用のリスクを
264 念頭に置いて評価すべきである。

265
266

267 3. 組織移行及び体内分布における薬物相互作用

268 薬物の多くは血漿中で血漿蛋白質と結合して存在し、また、組織内では蛋白質やある種の組織成分と結
269 合している。血漿と組織の間の薬物の移行は非結合形（型）によることから、蛋白結合の置換による非結
270 合率の変動が薬物相互作用の原因となることがある。また、薬物によってはその組織分布にトランスポー
271 ターが関与する。

272

273 3.1. 血漿蛋白結合

274 薬物が血漿中において結合する蛋白質は主にアルブミンであるが、一部の薬物は α_1 -酸性糖蛋白質、リ
275 ポ蛋白質、あるいはその他の蛋白質に結合する。*in vitro*で血漿蛋白質との結合率が高い被験薬について
276 は、結合蛋白質の種類と結合の程度を明らかにしておくことが薬物相互作用の検討に必要である。

277 薬物相互作用により分布が変化する最も一般的な原因は、血漿蛋白質と結合した薬物の置換によるもの
278 である。血漿蛋白質と強く結合する併用薬により、被験薬が結合蛋白質から遊離し、血漿中非結合形濃度
279 が上昇する。薬物の置換が臨床上的重要な変化をもたらすことはほとんどないが、被験薬の血漿蛋白結合
280 率が約90%以上で、治療域が狭く、かつ、以下の条件のいずれかを満たす場合には、血漿蛋白質と強く結合
281 することが知られる薬物との併用により重要な相互作用を受ける可能性があることを考慮する必要がある。

282 1) 分布容積が小さい薬物。この場合は薬物のクリアランスの大きさ及び被験薬の投与経路の違いは問わな
283 い。

284 2) 主に肝における除去により体内から消失し、しかもその肝クリアランスが大きい被験薬を静脈内に投与
285 する場合。

286 3) 主に腎からの除去により体内から消失し、しかもその腎クリアランスが大きい被験薬の場合。この場合
287 は投与経路を問わない。

288 一方で、血漿蛋白結合の置換を介して併用薬の体内動態に影響を及ぼす薬物は、結合対象の蛋白質濃度
289 と少なくとも同程度の血漿中濃度を示す薬物に限られることにも注意が必要である。なお、临床上問題と

290 なる副作用の発現や薬効の変化は非結合形の濃度に依存するので、血漿蛋白結合率の変動が予想される臨
291 床薬物相互作用試験では、非結合形濃度の測定も考慮すべきである。実際にヒトでの分布容積が大きく、
292 かつ肝クリアランスが小さい被験薬においては、血漿蛋白結合の置換は血漿中の薬物総濃度を低下させる
293 が、非結合形濃度にはほとんど影響を与えないので、临床上の重要な結果をもたらさない。この事例とし
294 て、定常状態にあるフェニトインは、バルプロ酸を併用投与したとき血漿中総濃度は低下するが、非結合
295 形濃度には変化が認められないことが報告されている⁸⁾。

296

297 3.2. 組織移行及び体内分布

298 組織中の特定の成分との結合の変動による薬物相互作用に加えて、各組織に発現する取り込み・排出ト
299 ランスポーターの機能変動が生じることにより被験薬の組織分布が変化する可能性にも留意すべきである。

300

301 3.2.1. 特定の組織成分との結合

302 薬物によっては、組織の受容体、蛋白質、脂質などと特異的に結合し、結合における競合により組織内
303 の非結合形の薬物濃度が変化し薬物相互作用が生じることがある。

304

305 3.2.2. 組織への取り込み及び排出過程におけるトランスポーターの関与

306 肝臓、腎臓、脳、胎盤や網膜などに存在する血液と組織を隔てる関門組織にはトランスポーターが発現
307 しており、各組織への薬物の分布（取り込み及び排出）に関与する。トランスポーターを介した能動輸送
308 過程において薬物相互作用が生じる場合には、当該組織中の非結合形薬物濃度に影響を与え（取り込みの
309 阻害により減少、排出の阻害により増加する）、その組織での作用や副作用発現に影響を与える可能性が
310 ある^{留意事項⁽¹⁾}。

311 組織分布における薬物相互作用は、必ずしも血漿中の薬物濃度の変化に反映されとは限らない。特に、
312 全身の分布容積に比して分布容積が小さい組織のみにおいて能動輸送過程に相互作用が生じる場合は、当
313 該組織中の薬物濃度が変動しても、血漿中の薬物濃度の変動に反映されないため注意が必要である。一方
314 で、肝臓、腎臓などの主要な分布、排泄臓器において薬物相互作用の生じる場合には、薬物の分布容積、
315 全身クリアランスにも影響し、血漿中の薬物濃度が変動することもある（5.1項、5.2項参照）。

316

317

318 4. 薬物代謝における薬物相互作用

319 薬物代謝が関連する相互作用試験では、相互作用が生じる代謝経路を特定し、被験薬が被相互作用薬で
320 ある（薬物相互作用を受ける）場合は全体の消失経路の中でその経路が占める重要性を定量的に把握し、
321 また相互作用薬である（薬物相互作用を与える）場合は、阻害、誘導などの機序によりその経路の活性に
322 与える影響を評価することが重要である。薬物代謝においては1つの酵素が多数の薬物の消失に関与するこ
323 とが一般的であり、中でも最も重要な酵素であるCYP3Aは基質特異性が低く薬物相互作用に関係する薬物の
324 数が非常に多い。そのために網羅的な臨床試験の実施は難しく、比較的少数の臨床薬物相互作用試験の結

325 果から、モデリングとシミュレーションを利用することが有用な場合も考えられる。

326 薬物代謝が関与する薬物相互作用の多くは、酸化代謝、特にシトクロムP450 (P450) が関連する。また、
327 UDPグルクロン酸転移酵素 (UGT) などの非P450酵素が薬物相互作用に関与することも知られている⁹⁾。本項で
328 は、主としてP450の関与する薬物相互作用の可能性の検討について述べる。4.1項で主要消失経路の特定と
329 薬物相互作用の寄与の程度の評価について、4.2項においてP450とその他の代謝酵素の場合に分けて、薬物
330 相互作用の可能性を検討する具体的な方法について述べる (図4-1~3)。また、*in vitro*における代表的
331 なP450酵素反応、P450阻害薬及び誘導薬の例、*in vivo*における代表的なP450の阻害薬、誘導薬及び基質薬
332 の例を示した (表4-1~3, 表7-1~3)。

333

334 4.1 被験薬の主要消失経路と *in vivo* 寄与率の評価

335 被験薬が被相互作用薬となる可能性を検討し、薬物相互作用の寄与の程度を定量的に評価するためには、
336 経口薬の場合、被験薬の経口投与時のクリアランス (CL/F) に対する、薬物相互作用を生じる経路の *in vivo*
337 における寄与率 (Contribution Ratio, CR) が重要である¹⁰⁾。被験薬の主要消失経路が代謝である場合は、
338 4.1.1 及び 4.1.2 に示す検討手順に従って寄与率の大きい酵素分子種を特定し、その寄与の程度を可能な
339 限り明らかにする必要がある (図 4-1 参照)。一般に、*in vitro* 代謝試験から CR を推定する場合には、
340 ヒト肝ミクロソームなどにおいて当該代謝酵素で代謝される割合 fm (fraction metabolized) を代用する*^留
341 意事項⁽²⁾。 *In vitro* 代謝試験及び臨床薬物動態試験の結果から、特定の代謝酵素による消失が被験薬の消失
342 全体の 25%以上に寄与すると推定される場合は、当該酵素の相互作用薬 (阻害薬、誘導薬：表 7-1, 表
343 7-2 参照) を用いて臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する。また、被験薬の臨床適応上の投与経路が経
344 口投与であっても、必要に応じて静脈内投与試験を実施することは、被験薬の全身クリアランスにおける
345 腎排泄の寄与を明らかにするために有用である。

346 被験薬がプロドラッグで作用の本体が活性代謝物である場合、あるいは薬理学的活性を有する代謝物を生
347 成し、その *in vitro* 活性と非結合形薬物のAUCに基づいて推定された *in vivo* における薬理学的作用が全体
348 の50%以上を占める場合、更に有害な作用を引き起こすと疑われる場合は、当該代謝物の主要生成経路及び
349 消失経路に寄与する代謝酵素を特定し、同様に検討する。

350

351 4.1.1 *In vitro* 代謝試験による主要消失経路に関与する酵素の同定

352 *In vitro* 試験の実施においては、*in vivo* における代謝プロファイルを反映する実験方法、試験系、適
353 切な基質及び相互作用薬並びにその検討濃度を選択する。通常、酵素の種類に応じて、ヒト肝及び小腸ミ
354 クロソーム並びに S9 分画、ヒト肝細胞、ヒト酵素の発現系ミクロソーム分画などを選択する。P450 及び
355 UGT は、上述の全ての系に存在する (通常、組換え細胞は 1 種類の酵素しか高レベルに発現していない)。
356 硫酸転移酵素、グルタチオン転移酵素、アルデヒド脱水素酵素、アルコール脱水素酵素などの可溶性分画
357 に存在する酵素は、S9 分画及び肝細胞標本に含まれる。肝細胞にはトランスポーターも発現している。試
358 験結果を解釈する際には、使用した *in vitro* 試験系の特徴を十分に考慮すべきである。

359 *In vitro*代謝試験は、通常、治療上意味のある被験薬濃度を用いて、可能ならば線形条件下において実
360 施する。多酵素系では、各酵素の選択的阻害薬(表 4-2 参照)を添加して、被験薬の代謝に対する各酵素の
361 寄与を評価することが可能である。阻害薬の特異性が十分に高くない場合は、特定の代謝酵素分子種以外
362 が発現していない *in vitro*試験系を利用することが推奨される。特異性が十分に裏付けられている抗体が
363 あれば、阻害薬の代用として使用可能である。また、試験では酵素活性のマーカーとなる反応(表 4-1 参照)
364 を用いることが推奨される。代謝に関与する主要な酵素を *in vitro*で特定するためには、複数の *in vitro*
365 試験系で評価を行い、結果を比較検証することが推奨される*留意事項⁽³⁾。

366 代謝は、被験薬の消失速度又は代謝物の生成速度として評価する。特定の代謝経路を触媒する酵素活性
367 を評価する場合には、被験薬又は指標薬の減少よりも代謝物の生成を検討することが推奨される。一方で、
368 被験薬の消失全体における当該代謝経路の寄与を把握する目的では、当該被験薬の減少を評価することが
369 重要である。

370

371 4.1.2 マスバランス試験による主要消失経路の同定及び定量的評価

372 ヒトにおけるマスバランス試験は体内における薬物の物質収支を把握する試験であり、未変化体に加え
373 て代謝物の薬物動態に関する情報、及び主要消失経路の推定に有用な情報が得られる。マスバランス試験
374 で得られた情報を *in vitro*試験結果と統合することにより、被験薬の *in vivo*での主要な消失経路及びその
375 経路に関与する酵素の寄与率を推定することが可能である。ただし、マスバランス試験が主要消失経路の
376 同定に特に有用なのは、比較的代謝が遅くその経路が単純な場合であり、多段階の代謝が活発に起きる場
377 合には、その解釈に注意が必要である。なお、未変化体及び既知の代謝物の回収率が高く、未知の代謝物
378 が少ない被験薬の場合には、必ずしもマスバランス試験を放射性標識体で実施する必要はない。

379 マスバランス試験では、通常代謝的に安定な位置に放射標識した被験薬を投与し、放射活性物質の総 AUC
380 と、未変化体及び代謝物の AUC、並びに尿中及び糞便中排泄量を測定する。薬物関連物質はできるだけ多
381 く特定することが望ましい。一般的に、薬物関連物質の AUC の合計に対する寄与率が 10%を超える代謝物
382 については、その構造の特徴を明らかにすることが推奨される。

383 マスバランス試験で得られた情報と *in vitro*試験結果に基づき、*in vivo*での被験薬の主要な消失経路
384 及びその経路に関与する酵素の寄与率の推定の際には以下の手順で行う。被験薬の化学構造から予想され
385 る代謝反応及びマスバランス試験などで測定された代謝物に基づき、代謝経路を推定し、次に、特定の経
386 路において一次代謝物及び二次代謝物として排泄される薬物関連物質質量に基づき、各代謝経路による消失
387 の定量的な寄与率を推定する。被験薬の総消失量(初回通過分を含む)に対する主要経路の推定寄与率は、1
388 つの主要経路に由来する全代謝物の排泄物中の総量を、投与量又は排泄物中に認められた薬物関連物質の
389 総量で除した値である。相当量の未変化体が糞便中に認められ、これが胆汁(又は消化管壁)分泌に由来す
390 ることを確認できない場合、排泄物中で認められた薬物関連物質の量から糞便中で認められた未変化体の
391 量を減じた値を計算式の分母とする。以上より、各(主要)消失経路の *in vivo*寄与率(最大の推定値)を
392 算出する。

393

394 4.2 *In vitro*試験による臨床試験を実施する必要性の評価

395 *In vitro*酵素阻害試験は、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞、評価対象の酵素の発現系ミクロソームな
396 どを用いて実施する。反応液中で被験薬が活発に代謝される場合には、被験薬の濃度低下を最小限に抑え
397 るため、代謝速度の十分に速い指標薬を使用して K_i (阻害定数：酵素－阻害薬複合体からの阻害薬の解離定
398 数)の評価を行う。選択的阻害薬(表4-2参照)を使用して陽性対照実験を行い、同様の方法で評価された
399 K_i の文献値と比較する。

400 *In vitro*酵素誘導及びダウンレギュレーション試験では、初代培養肝細胞(新鮮又は凍結保存)を使用す
401 ることが望ましい。現時点では、ヒト肝腫瘍由来細胞株(HepaRGなど)、核内受容体結合アッセイ、リポ
402 ター遺伝子アッセイなど、他の*in vitro*試験系から得られたデータは、初代培養肝細胞系から得られたデ
403 ータの補足データとして位置づけられる。一般に、初代培養肝細胞を用いて得られる結果は個体間変動や
404 ロット差が大きいいため、3名以上のドナー由来の肝細胞を用いて、適切な溶媒対照及び陽性対照を評価に含
405 め、試験系の妥当性を担保する*留意事項⁽⁴⁾(表4-3参照)。評価項目としては、被験薬の酵素阻害により酵素誘
406 導作用を見落とすことを避けるため、標的遺伝子のmRNA発現量の変化を用いることが推奨される。ただし、
407 被験薬が酵素阻害(特に時間依存的阻害、4.2.1.3項参照)を有していないことが明らかな場合には、酵素
408 活性を評価項目とすることも可能である。この際、濃度依存的な酵素活性の変動(誘導)が認められた場
409 合には、mRNAを評価項目とする場合と同様の基準で臨床薬物相互作用の必要性を判断する(4.2.1.6項参照)。
410

411 4.2.1 シトクロムP450(P450)を介した薬物相互作用に関する検討方法

412 P450には多くの分子種が知られているが、主要な分子種はCYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6及び
413 3A(CYP3A4 及び CYP3A5)である。被験薬がこれらの分子種による代謝を受ける場合は、*in vitro*代謝試験
414 及び臨床薬物動態試験からその消失への寄与を推定し、*in vitro*試験から阻害や誘導の可能性が考えられ
415 る場合には、臨床薬物相互作用試験を実施する(図4-1~3参照)。被験薬の代謝に主要なP450分子種が関
416 与しない場合には、他のP450(例:CYP2A6, 2E1, 2J2, 4F2)あるいはP450以外の第I相酵素や第II相酵素の基
417 質となる可能性を検討する。
418

419 4.2.1.1 被相互作用薬となる可能性を検討する*in vitro*試験系

420 P450分子種の寄与率の推定は、一般的にヒト肝ミクロソームを用いた試験系により検討する。試験系の
421 妥当性は、通常、反応時間依存性及びミクロソーム蛋白量依存性などを、代謝物の生成速度を指標として
422 評価することで確認する。用いる被験薬濃度などの試験条件によりP450分子種の寄与率が異なる場合があ
423 るため、*in vivo*の生理的条件を反映している試験系により評価する必要がある¹¹⁻¹³⁾。
424

425 4.2.1.2 被相互作用薬となる可能性を検討する臨床試験の必要性

426 *In vitro*代謝試験及びマスバランス試験などの結果から、特定のP450分子種による代謝が被験薬の消失

427 全体の25%以上に寄与する場合には*留意事項⁽⁵⁾，被験薬がそのP450分子種の関与する薬物相互作用の被相互作用
428 用薬になる可能性があることから，適切な代謝酵素阻害薬及び誘導薬（表7-1，表7-2参照）を用いての臨
429 床薬物相互作用試験の実施を考慮する（図4-1参照）．当該試験においては，可能な限り最初に強い阻害薬
430 （7.7項，表7-1参照）を用い，被験薬の薬物動態の変化の程度を評価する．試験結果により薬物相互作用がな
431 いと判断された場合（7.3項，図4-1参照），あるいは相互作用が軽微である場合には，被験薬の消失全体
432 における当該酵素の寄与は小さいことが多く，臨床薬物相互作用試験を追加して実施する必要性は低い．
433 一方，強い阻害薬を用いた相互作用試験の結果から，用量調整の必要性を考慮すべき薬物相互作用を受け
434 ることが示唆された場合は，臨床的に併用される可能性を考慮して，同じ経路の他の阻害薬の影響を臨床
435 薬物相互作用試験で必要に応じて評価する．それ以外の阻害薬との相互作用の評価は，通常の臨床試験の
436 中での併用事例データに基づき，又は適切なPBPKモデルにより検討することも可能である．誘導薬との臨
437 床薬物相互作用試験は，阻害薬との臨床薬物相互作用試験の結果から，シミュレーションなどにより臨床
438 的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクがあると判断された場合には必要となる．なお，サプリメント
439 であるセントジョーンズワート中には，CYP3Aを強く誘導する物質が存在するので，CYP3Aにより主とし
440 て代謝される被験薬との併用については注意が必要である．

441 442 4.2.1.3 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する *in vitro*試験系

443 被験薬がP450に対して阻害作用を及ぼすか否かについて，*in vitro*試験系により評価する（図4-2参照）．
444 通常，主要な分子種であるCYP1A2，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6及び3A1に対する阻害作用を検討する．表4-1
445 に，*in vitro*におけるP450のマーカー反応を示す．*In vitro*試験で使用する基質の濃度は文献を参照する．
446 CYP3Aの阻害作用は，ミダゾラムとテストステロンなどの基質結合部位の異なる複数の基質を用いて評価す
447 る¹⁴⁾．

448 一定範囲の濃度で被験薬の阻害作用を評価し，当該P450のマーカー反応に対する K_i 値を算出する．被験
449 薬の濃度範囲は，臨床で起こりうる阻害が適切に評価可能となるよう十分に高濃度まで設定する．設定す
450 る被験薬の濃度範囲は，予想される酵素阻害部位（肝臓，小腸），投与方法，剤形，薬物動態パラメータ
451 (C_{max} 又はAUC)に応じて変わるが，通常は， C_{max} （結合形＋非結合形）の10倍以上を含む濃度設定とし，濃度
452 依存的な阻害が認められた場合には K_i 値を算出する．*In vitro*試験系における K_i 値の算出の際には，反応系
453 における被験薬の非結合形濃度が総濃度よりも顕著に低いと予想される場合，反応液中の非結合形濃度の
454 推定値又は実測値を使用する¹⁵⁾．これは，被験薬が試験管壁に著しく吸着する可能性がある場合などにも
455 当てはまる．

456 未変化体に加えて，主要な代謝物による酵素阻害作用についても検討することが望ましい．評価対象と
457 すべき判断基準としては，第I相代謝物のうち，AUCが未変化体の25%以上かつ薬物関連物質の総AUCの10%
458 以上を占める代謝物とする．その他の代謝物においても，強い酵素阻害が疑われる何らかの理由のある場
459 合には阻害作用を検討する．*In vivo*で観察された薬物相互作用が特定の代謝物に起因することが示されて
460 いる場合，*in vitro*での代謝物による酵素阻害試験の実施は，臨床薬物相互作用試験のデザイン及び試験

461 結果の解釈に有用である。また臨床薬物相互作用試験では、薬物相互作用に関連する可能性のある代謝物
462 の血中濃度を測定することが推奨される。

463 代謝物の阻害作用を検討する際においても、未変化体と同様、代謝物の C_{max} (結合形+非結合形)の10倍以
464 上を含む濃度設定とし、 K_i 値の算出が必要な場合には、ミクロソーム中などにおける結合率を推定あるい
465 は実測して非結合形濃度に補正する。

466 *In vitro*試験において、プレインキュベーションにより阻害作用が増強する場合は、時間依存的阻害
467 (time-dependent inhibition, TDI)があると判断する。TDIが認められた場合は、 k_{inact} 値 (最大不活性化
468 速度定数) 及び K_i 値 (最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度) を推定する¹⁶⁾。 *In vitro*試
469 験の条件 (例えば、蛋白質の濃度が高く非結合形の濃度が顕著に低いことが想定される場合には、ミクロ
470 ソーム蛋白への非特異的な結合を評価する必要があるなど) が結果に影響を及ぼす場合があることを十分
471 に考慮してTDIを評価する必要がある。

472 473 4.2.1.4 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する臨床試験の必要性

474 被験薬が阻害薬となる可能性を評価するための臨床薬物相互作用試験を実施するか否かは、*in vitro* デ
475 ータなどに基づく、以下に述べるカットオフ基準による評価を行う (図 4-2 参照)。カットオフ基準に加えて、
476 メカニズムに基づく静的薬物速度論 (MSPK) モデル、動的な生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルなどを用
477 いた検討が可能である (4.3 項参照)。カットオフ基準は、以下で述べる式に従い、特定の酵素反応に対す
478 る被験薬の存在下と非存在下における基質の固有クリアランス値の比 (R 値) を算出する。算出した R 値
479 に基づき、臨床薬物相互作用試験を実施する必要性の有無を判断する。被験薬に関する評価においてこの
480 基準を超える場合には、薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬 (7.9 項及び表 7-3 参照) を用いて、
481 そのリスクを臨床試験で検討する。

482 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) の 90%信頼区間が 0.8
483 ~1.25 を、初期の基準として使用できる。すなわちモデルにより推定される AUCR が 0.8~1.25 の範囲外
484 であった場合には、臨床薬物相互作用試験が必要になる。なお、阻害 (可逆的又は TDI) 及び誘導の双方向
485 の作用によって生じる薬物相互作用の定量的評価にモデルを適用した経験は限られていることから、臨床
486 薬物相互作用試験を実施する必要性の有無を判断する際には、現状では阻害と誘導は別個に評価した上で
487 保守的な判断をすべきである¹⁷⁾。

488 489 1-1) 可逆的阻害

490 R 値は、*in vitro* 阻害定数 (K_i) 及び最大用量を投与したときに *in vivo* で達成される阻害薬 (被験薬又
491 は代謝物) の最高濃度 [I] により以下の式に従って決定される。

492
493 式 1

$$494 R=1+[I]/K_i$$

495 [I] : C_{max} (結合形濃度+非結合形濃度), あるいは, $[I]_g$: 投与量/250 mL

496 K_i : *in vitro* 試験で測定した阻害定数

497 K_i 値の代わりに 50%阻害濃度 (IC_{50}) を用いる場合もある。ただし, IC_{50} 値を使用する場合は, 基質濃度が
498 K_m 付近の場合は競合阻害を仮定して $K_i = IC_{50}/2$, あるいは基質濃度が K_m より明らかに小さい線形条件下で
499 は $K_i = IC_{50}$ とするなど, 科学的な根拠を示す必要がある。

500 通常は, 保守的な [I] として, 阻害薬の全身血中 C_{max} の総濃度 (結合形濃度+非結合形濃度) を用い, R
501 値のカットオフ基準は, 1.1 を使用する^{17, 18)}。経口投与薬の場合は, 消化管で高発現する P450 (例: CYP3A)
502 を阻害する可能性に留意すべきであり, 消化管内の最高濃度 $[I]_g$ として投与量/250mL を用いる方が全身血
503 中濃度よりも阻害薬の最高濃度を適切に反映する可能性がある。 $[I]_g$ を用いる場合, 代替 R 値 ($R = 1 + [I]_g / K_i$)
504 のカットオフ基準は 11 を使用する。R 値が 1.1 又は 11 (代替 R 値) を下回る場合は, 臨床薬物相互作用試
505 験の実施は不要である。この基準を上回る場合は, 4.3 項に示すモデルを用いた検討結果も考慮した上で,
506 最も R 値が大きい P450 を対象に, 薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬 (7.9 項, 表 7-3) を用いる
507 臨床薬物相互作用試験を実施する。当該臨床薬物相互作用試験において薬物相互作用がないと判断された
508 場合 (7.3 項, 図 4-2 参照) には, 他の P450 に関する臨床薬物相互作用試験の実施は不要である。

509

510 1-2) 時間依存的阻害 (TDI) *留意事項 (6)

511 P450 を阻害する薬物相互作用の多くは可逆的であるが, 阻害作用が経時的に増加し, 必ずしも完全には
512 可逆的でない場合, TDI がみられることがある。TDI は, 主として化学反応性の高い代謝中間体の形成を触
513 媒する酵素に, 生成した中間体が不可逆的に共有結合又は準不可逆的かつ強力に非共有結合することに起
514 因すると考えられる。

515 *In vitro* での標準的な TDI 評価方法では, 基質を添加する前に被験薬を試験系でプレインキュベートする。
516 基質の代謝物の生成率が時間依存的に低下する場合は, TDI が示唆され, *in vitro* 試験で TDI のパラメータ
517 (k_{inact} 及び K_I) を算出する¹⁶⁾。一般に, 阻害を受ける酵素の濃度が阻害薬の存在下で新たな定常状態に達し
518 ており, 阻害薬が酵素の新規合成に影響を与えないという前提で評価する。可逆的阻害とは異なり, TDI
519 の R 値は, 阻害薬の濃度及び TDI のパラメータ (k_{inact} 及び K_I) に加えて, 酵素分解の速度定数 (k_{deg}) にも左右さ
520 れる (式2)。

521

522 式2

523 $R = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}$, ただし, $K_{obs} = k_{inact} \times [I] / (K_I + [I])$

524 [I] : C_{max} (結合形濃度+非結合形濃度), あるいは, $[I]_g$: 投与量/250 mL

525 K_I : 最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度

526 k_{deg} : 酵素の分解速度定数, k_{inact} : 最大不活性化速度定数

527 *In vitro* 試験の結果から TDI が生じる可能性が示唆される場合は (例: 肝で $R > 1.1$ あるいは小腸で $R > 11$),

528 可逆的阻害の場合と同様に, 4.3 項に示すモデルを用いた検討結果も考慮した上で, 薬物動態学的相互作用

529 を受けやすい基質薬（表7-3）を用いる臨床薬物相互作用試験を実施する。

530

531 4.2.1.5 相互作用薬（P450 誘導及びダウンレギュレーション）となる可能性を検討する *in vitro* 試験系

532 被験薬により、核内受容体又はその他のP450の発現制御経路への影響を介した代謝酵素の誘導又はダウ
533 ンレギュレーション*留意事項⁽⁷⁾が起こり、薬物相互作用が生じる可能性を検討する（図4-3参照）。一般に、
534 *in vitro*での検討に基づき、臨床薬物相互作用試験の必要性を検討するが、直接 *in vivo*で誘導を評価する
535 場合もある。

536 通常、*in vitro* 試験で CYP1A2, 2B6 及び 3A について酵素誘導作用を検討する。核内受容体であるプレ
537 グナン X 受容体(PXR)の活性化により、CYP3A 及び CYP2C が共誘導されることから、CYP3A の誘導を評価す
538 る *in vitro* 試験の結果により誘導作用がないと判断された場合は、CYP3A の臨床薬物相互作用試験及び
539 CYP2C の *in vitro* 又は臨床における誘導試験を更に行う必要はない。CYP3A 誘導試験の結果により誘導作
540 用があると判断された場合は、CYP2C の誘導を *in vitro* 又は臨床試験のいずれかで検討する。CYP1A2 及び
541 CYP2B6 は PXR とは異なる核内受容体 (AhR 及び CAR) により誘導されるため、被験薬が CYP1A2 及び CYP2B6
542 を誘導する可能性は、CYP3A の試験結果に関わらず検討する。

543 検討対象の濃度範囲は、被験薬の薬物動態により異なり、*in vivo* の肝細胞で予測される最高濃度を含
544 む 3 濃度以上で評価し誘導パラメータ (EC_{50} 及び E_{max}) を算出する。一般に、肝酵素に影響を及ぼす薬物に
545 関しては、最大治療用量を投与したときの定常状態で得られる C_{max} (結合形+非結合形) の 10 倍以上を含む
546 濃度設定とする。通常は、mRNA レベルを対照 (溶媒添加) と比較し、上述した濃度の被験薬処理によりそ
547 の増加が濃度依存的であり、増加率が 100%を超える場合には、*in vitro* 試験での酵素誘導作用があるとみ
548 なす。観察された濃度依存的な mRNA 増加が 100%未満の場合は、その mRNA の増加が陽性対照による反応の
549 20%未満である場合に限り、*in vitro* 試験での酵素誘導作用がないとみなすことができる。

550

551 4.2.1.6 相互作用薬（P450 誘導及びダウンレギュレーション）となる可能性を検討する臨床試験の必要性

552 *In vitro* 試験より得られた EC_{50} 及び E_{max} を用いて、以下の式 3 に基づきカットオフ基準として R 値を算
553 出する*留意事項⁽⁸⁾。カットオフ基準に加えて、MSPK モデル、PBPK モデルなどを用いて検討することができる
554 (4.3 項参照)。

555

556 式 3

557
$$R=1/(1+d \times E_{max} \times [I]/(EC_{50}+[I]))$$

558 [I] : C_{max} (結合形濃度+非結合形濃度)

559 EC_{50} : 最大効果の 50%の効果をもたらす濃度, E_{max} : 最大誘導作用, d : 換算係数

560 カットオフ基準に基づく評価では d=1 を用いる。R<0.9 の場合は、当該被験薬を酵素誘導薬と判断する。

561

562 4.2.2 その他の薬物代謝酵素を介した薬物相互作用に関する検討方法*留意事項⁽⁹⁾

563 薬物の代謝に関与しているP450以外の第I相酵素(酸化, 還元, 加水分解, 閉環及び開環反応)に関与して

564 いる酵素)として、モノアミン酸化酵素、フラビンモノオキシゲナーゼ、キサンチンオキシダーゼ、アルデ
565 ヒドオキシダーゼ及びアルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素などがある。これらP450以外の第I
566 相酵素の基質である場合についても、被験薬の消失への寄与が大きい場合は、関与する分子種の同定及び
567 寄与の程度を検討することが推奨される。被験薬がこれらの酵素の基質となる可能性については、同種同
568 効薬での既知の知見を踏まえて評価可能な場合もある。

569 第II相酵素のうち、被験薬がUGTの基質である場合には、その消失におけるUGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9,
570 2B7及び2B15などの寄与の程度について検討する。この場合には、主要な代謝酵素であった分子種に加えて、
571 比較的多くの医薬品の代謝に関与することが知られているUGT (UGT1A1, UGT2B7など)に対する阻害作用を
572 検討することが推奨される。

573 被験薬あるいは併用薬が上記以外の酵素により主に代謝される場合においても、その酵素に対する阻害
574 作用を評価することが望ましい。すなわち、ソリブジンと5-フルオロウラシルの併用における有害作用発
575 現事例のように、被験薬との併用が想定される薬物の主要な代謝経路に、P450やUGT以外の酵素の寄与が大
576 きい場合には、被験薬及びその代謝物の当該酵素に対する阻害作用を検討すべきである。これらの試験で
577 得られた結果を基に、臨床試験を実施する必要性を評価する際の考え方は、P450の場合に準ずる。

578 579 4.3 薬物代謝の関与する相互作用のカットオフ基準とモデルによる評価

580 臨床薬物相互作用試験の必要性を判断する目的には、基本的にカットオフ基準を用いる。しかし、カッ
581 トオフ基準では併用薬の性質は考慮されないため、臨床試験を計画する場合には、モデルを用いた検討が
582 有用な場合がある*留意事項⁽¹⁰⁾ (図4-2, 図4-3参照)。これらの検討の目的には、MSPKモデル、又はPBPK
583 モデルなどが使用できる。

584 585 4.3.1 カットオフ基準に基づく評価

586 カットオフ基準は、被験薬の臨床における薬物相互作用のリスクを判断するための、*in vitro*データな
587 どの閾値である。偽陰性(false-negative)の判断を避け、臨床において薬物相互作用が生じる可能性
588 を見落とすことがないように、カットオフ基準は保守的な設定を用いる。カットオフ基準は、併用される
589 基質薬には依存せず、阻害薬あるいは誘導薬の一般的な相互作用のリスクを表す。

590 591 4.3.2 メカニズムに基づく静的薬物速度論(MSPK)モデル*留意事項⁽¹¹⁾

592 MSPKモデルは、代謝経路の寄与率を考慮し、相互作用が生ずる部位を小腸と肝臓に区別するなどの点で、
593 相互作用の機序を組み込んでいる(式4)。また、薬物濃度の時間による変化を考慮しないなどの単純化を
594 行うことで、PBPKモデルと比較した場合に解析が容易であることは1つの利点と考えられる。誘導につい
595 ても、MSPKモデルを使用した相互作用の解析例が報告されている¹⁹⁾。

596 一方でMSPKモデルを用いた解析では、濃度の時間変化を考慮しないことから、通常、その影響を過大評
597 価する傾向がある。また、可逆的酵素阻害とTDI、並びに酵素誘導の作用が組み込まれており、双方向の

598 作用を有する被験薬に関して臨床薬物相互作用試験を実施する必要性の有無を判断する際には、その使用
 599 に注意が必要である（4.2.1.4項参照）。

600

601 式 4

$$AUCR = \left(\frac{1}{[A_h \times B_h \times C_h] \times f_m + (1 - f_m)} \right) \times \left(\frac{1}{[A_g \times B_g \times C_g] \times (1 - F_g) + F_g} \right)$$

602

603
 604 式中の A, B, C は、それぞれ TDI, 誘導, 可逆的阻害を指し、下記の補足表に記載のとおりである。F_g
 605 は薬物が消化管上皮細胞に吸収後、門脈血に到達する割合で、消化管上皮細胞内で代謝を受ける場合に小
 606 さくなる。f_m は阻害（誘導）を受ける P450 を介した基質の代謝固有クリアランスの、肝臓全ての代謝固
 607 有クリアランスに対する割合である。

608

609 式 4（補足表）

時間依存的阻害	$A_h = \frac{k_{deg,h}}{k_{deg,h} + \frac{[I]_h \times k_{inact}}{[I]_h + K_i}}$	$A_g = \frac{k_{deg,g}}{k_{deg,g} + \frac{[I]_g \times k_{inact}}{[I]_g + K_i}}$
誘導	$B_h = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_h}{[I]_h + EC_{50}}$	$B_g = 1 + \frac{d \cdot E_{max} \cdot [I]_g}{[I]_g + EC_{50}}$
可逆的阻害	$C_h = \frac{1}{1 + \frac{[I]_h}{K_i}}$	$C_g = \frac{1}{1 + \frac{[I]_g}{K_i}}$

610 下付き文字の「h」及び「g」はそれぞれ肝臓及び消化管を指し、[I]_h 及び [I]_g はそれぞれ肝細胞中及び消
 611 化管上皮細胞中の被験薬濃度を示す。d は、対照データセットの線形回帰で同定した換算係数である。

612

613 4.3.3 動的な生理学的薬物速度論（PBPK）モデル*留意事項⁽¹²⁾

614 PBPK モデルでは、時間推移を考慮した薬物濃度の変化が記述でき、相互作用薬が被相互作用薬の薬物動
 615 態プロファイル全体に及ぼす作用の評価に加え、トランスポーターや代謝物の寄与など、複雑な相互作用
 616 の評価が理論的に可能とされる（図 4-2, 図 4-3 参照）。PBPK モデルにはヒトの生理機能に基づくパラメー
 617 タと薬物毎に特有なパラメータを組み込む。

618 PBPK モデルを相互作用の予測に用いる際には、被験薬（特に相互作用薬として）の血中濃度推移がモデ
 619 ルのパラメータに基づき適切に記述されることが必要である。一般に、*in vitro* の情報のみから血中濃度
 620 推移を精度よく予測することは困難であり、したがって PBPK モデルによる相互作用の解析は、被験薬の薬
 621 物動態の情報が臨床試験において得られる前に行っても、十分な精度が得られないことに注意すべきであ
 622 る。

623 PBPK モデルに基づいた予測は、臨床薬物相互作用試験の実施後にその精度を確認すべきである。予測と
 624 試験の結果が著しく異なった場合は、それまでの情報を精査した上で、必要に応じて、以降に実施する *in*
 625 *vitro* 及び臨床薬物相互作用試験の計画に反映させる。PBPK モデルの妥当性が確認され、臨床試験の結果

626 を矛盾なく説明できる場合は、同一の機序が関与する他薬物との相互作用についても、臨床上の注意喚起
627 のためにモデルリングとシミュレーションによる検討を活用できる場合もある。

628
629

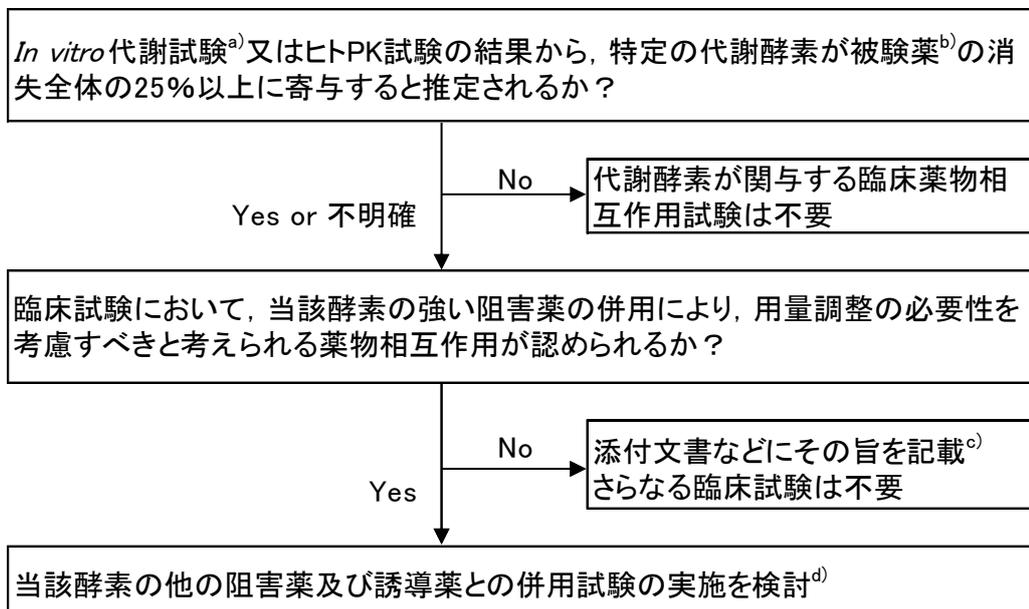
630 4.4 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品、生物起源由来医薬品）との相互作用

631 一般に、生物薬品は細胞表面の受容体との特異的な相互作用に続く標的細胞内への内在化とリソソーム
632 による分解を介して消失する。生物薬品はP450などによる代謝又は薬物トランスポーターによる輸送を受
633 けないため、生物薬品と併用薬との薬物動態学的相互作用の可能性は限定的と考えられる。同種同効薬で
634 臨床薬物相互作用が報告されている場合や、*in vitro*試験又は他の臨床試験において相互作用の可能性が
635 考えられる場合には、生物薬品と併用薬との臨床薬物相互作用試験の実施を検討すべきである。

636 被験薬がサイトカイン又はサイトカイン修飾因子である場合、被験薬及び併用薬の有効性及び安全性の
637 観点から、必要に応じてP450又はトランスポーターに対する被験薬の影響を評価するための*in vitro*又
638 は臨床薬物相互作用試験を実施することを検討すべきである*留意事項⁽¹³⁾。また、同種同効薬で薬物動態学的
639 相互作用又は薬力学的相互作用の機序が判明しており、これに基づく臨床薬物相互作用の報告がある場合、
640 当該薬物相互作用が生じる可能性を検討するための*in vitro*試験又は臨床薬物相互作用試験を実施すべき
641 である。さらに用法・用量などで規定される併用療法として、他の薬物（低分子医薬品又は生物薬品）と併
642 用投与される予定の生物薬品については、必要に応じて、併用される薬物同士の相互作用の可能性を臨床
643 試験で評価すべきであり、薬物動態に対する作用に加えて、必要に応じて薬力学的作用も評価すべきであ
644 る。

645

646 図 4-1
 647 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）
 648



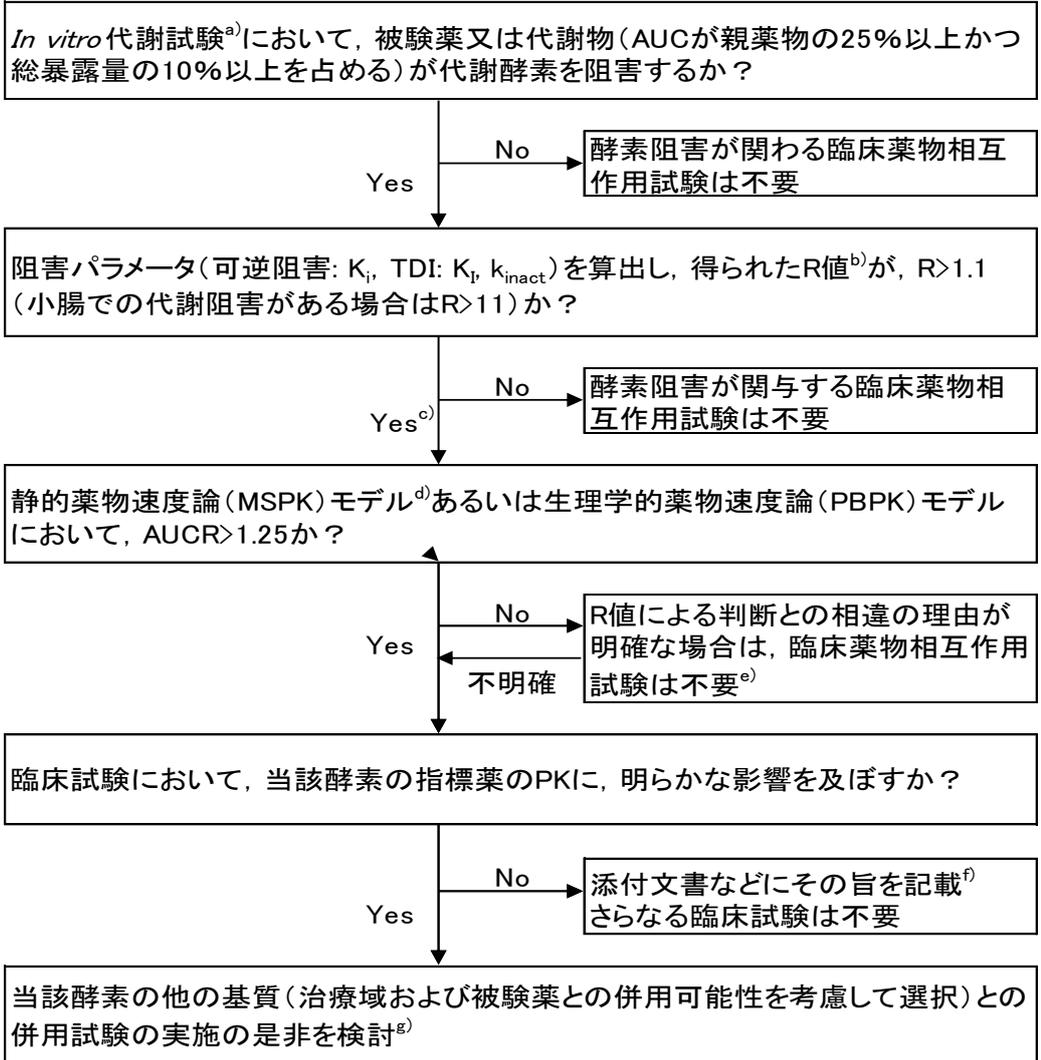
649

- a) 対象とする酵素: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A; UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7, 2B15; その他
 *P450 以外の代謝酵素が主に寄与する場合には、既知の阻害薬及び誘導薬の有無から臨床薬物相互作用試験の実施可能性を判断する。
- b) 被験薬の主要な活性代謝物についても同様に検討する。
 *活性代謝物: 被験薬がプロドラッグの場合、あるいは *in vivo* における薬理学的作用が全体の 50%以上を占めるもの。
- c) 実施した臨床薬物相互作用試験は、相互作用の有無に関わらず臨床的に有用と考えられる情報を添付文書などに適切に記載する。
- d) 被験薬との併用可能性を考慮して選択する。PBPK モデルの妥当性が確認され臨床試験の結果を矛盾なく説明できる場合はモデルによる評価も可能である。誘導薬との臨床薬物相互作用試験は、阻害薬との臨床薬物相互作用試験の結果から、シミュレーションなどにより臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクがあると判断された場合には必要となる。その場合は、原則として強い誘導薬を用いて試験を行う。

650

651 図 4-2

652 被験薬が代謝酵素を阻害する可能性の検討



653

a) 対象とする酵素: CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 3A; UGT1A1, 2B7; その他

- *P450 以外は被験薬の主要消失経路に関与する場合に対象
- * C_{max} (結合形+非結合形)の10倍以上を含む濃度設定とする
- *プレインキュベーションの有無についても検討する

b) 可逆的阻害: $R = 1 + [I]/K_i$

$$TDI: R = (k_{obs} + k_{deg}) / k_{deg}, k_{obs} = k_{inact} \times [I] / (K_i + [I])$$

[I]: C_{max} (結合形+非結合形), 小腸の場合: 投与量/250 mL

c) PKモデルによる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よい

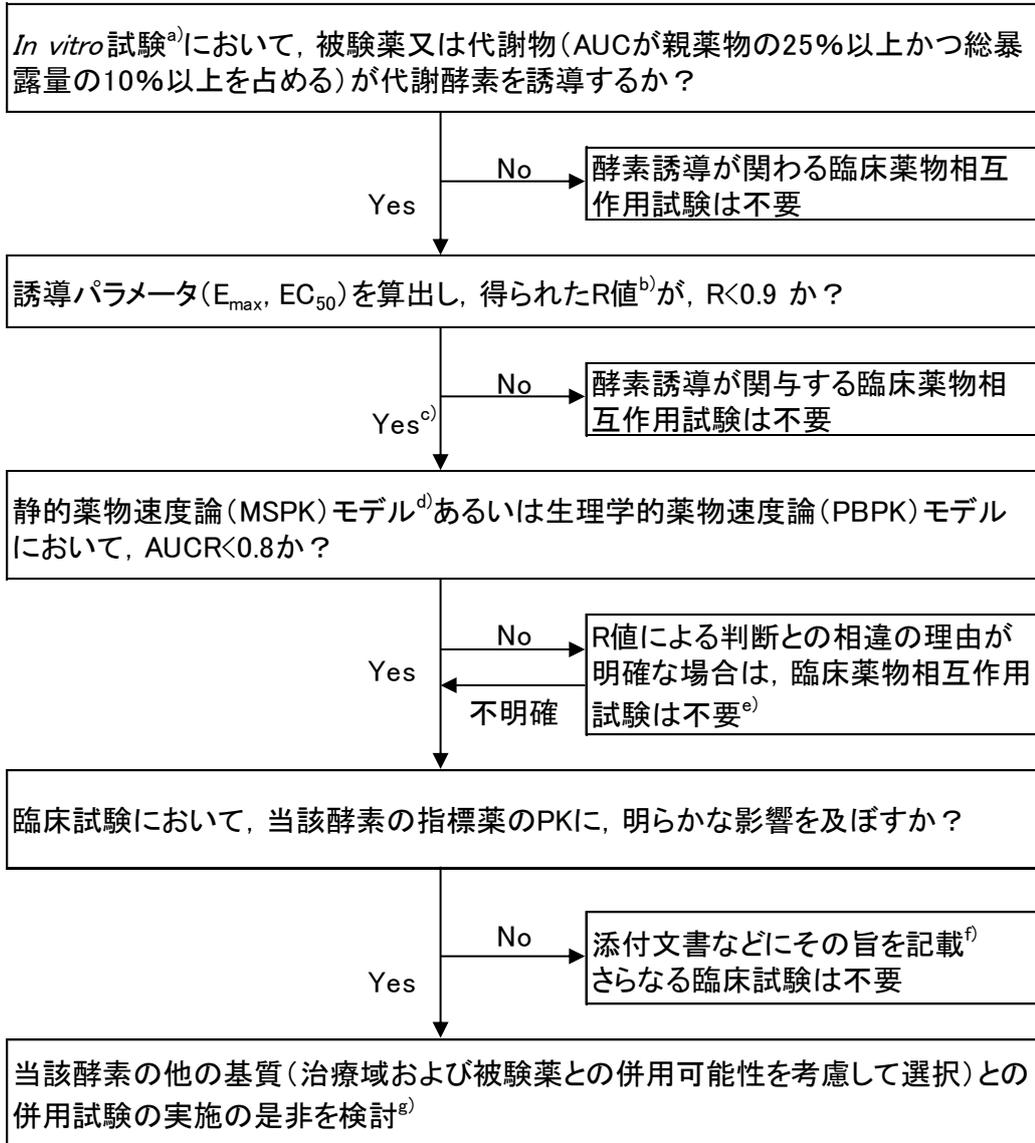
d) 式4を参照(4.3.2項)

e) 阻害と誘導の双方向の作用がある場合には臨床試験での検証が必要

f) 実施した臨床薬物相互作用試験は、相互作用の有無に関わらず臨床的に有用と考えられる情報を添付文書などに適切に記載する

g) PBPKモデルの妥当性が確認され臨床試験の結果を矛盾なく説明できる場合はモデルによる評価も可能

654



a) 対象とする酵素: CYP1A2, 2B6, 3A4

*必要に応じて, CYP2C9 分子種などを追加

* C_{max} (結合形+非結合形)の10倍以上を含む濃度で mRNA が100%以上増加あるいは陽性対照の20%以上増加

b) $R = 1 / (1 + d \times E_{max} \times [I] / (EC_{50} + [I]))$, $d = 1$ と仮定

[I]: C_{max} (結合形+非結合形)

c) PKモデルによる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よい

d) 式4を参照(4.3.2項)

e) 阻害と誘導の双方向の作用がある場合には臨床試験での検証が必要

f) 実施した臨床薬物相互作用試験は、相互作用の有無に関わらず臨床的に有用と考えられる成績を添付文書などに適切に記載する

g) PBPKモデルの妥当性が確認され臨床試験の結果を矛盾なく説明できる場合はモデルによる評価も可能

659 表 4-1 P450 の *in vitro* 酵素反応の代表例 ^{14, 20-22)}

酵素	マーカー反応
CYP1A2	Phenacetin O-deethylation, 7-Ethoxyresorufin-O-deethylation
CYP2B6	Efavirenz hydroxylation, Bupropion hydroxylation
CYP2C8	Paclitaxel 6 α -hydroxylation, Amodiaquine N-deethylation
CYP2C9	S-Warfarin 7-hydroxylation, Diclofenac 4'-hydroxylation
CYP2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation
CYP2D6	Bufuralol 1'-hydroxylation, Dextromethorphan O-demethylation
CYP3A4*	Midazolam 1'-hydroxylation, Testosterone 6 β -hydroxylation

660 *CYP3A4 阻害については、両方のマーカー反応を用いて評価すべきである。

661

662

663 表 4-2 P450 の *in vitro* 阻害薬の代表例 ^{16, 20, 21, 23-25)}

酵素	阻害薬
CYP1A2	Furafylline, α -Naphthoflavone
CYP2B6*	Ticlopidine, Thiotepa, Sertraline, Phencyclidine
CYP2C8	Montelukast, Quercetin, Phenelzine
CYP2C9	Sulfaphenazole, Tienilic acid
CYP2C19*	S-(+)-N-3-benzyl-nirvanol, Nootkatone, Ticlopidine
CYP2D6	Quinidine, Paroxetine
CYP3A4	Ketoconazole, Itraconazole, Troleandomycin, Verapamil, Azamulin

664 *現在のところ、*in vitro* で使用できる既知の選択的阻害薬はない。ここに挙げた阻害薬は選択的ではない
665 が、他の情報と共に使用するか、単一酵素系で使用可能である。

666

667

668 表 4-3 P450 の *in vitro* の誘導薬の代表例 ²⁶⁻²⁹⁾

酵素	誘導薬*
CYP1A2	Omeprazole, Lansoprazole
CYP2B6	Phenobarbital
CYP2C8	Rifampicin
CYP2C9	Rifampicin
CYP2C19	Rifampicin
CYP3A4	Rifampicin

669 *この表は例示であり、網羅的なリストでない。

670 5. 輸送及び排泄過程における薬物相互作用

671 5.1. 尿中排泄における薬物相互作用

672 薬物の多くは腎糸球体で濾過され、尿細管で受動的に再吸収されるが、極性の高い薬物は一般に再吸収
673 されずに尿中へ排泄される傾向がみられる。再吸収率の高い薬物(弱酸性、弱塩基性薬物)は、尿のpHを変
674 化させる薬物を併用すると尿中排泄の変動による薬物相互作用が生じることがある。極性の高い薬物には
675 トランスポーターを介して尿細管中に能動的に分泌されるものが多く、また、尿細管から能動的に再吸収
676 されるものもあり、その過程で薬物相互作用を起こすことがあるので十分な注意が必要である。腎疾患や
677 加齢により薬物の尿中排泄機能が低下している患者では、腎クリアランス依存型の薬物が高い血中濃度を
678 示すことが多いので、特に尿中排泄における相互作用によるさらなる血中濃度の上昇に伴う、薬効の増強
679 及び副作用の発現に注意が必要である。

680 近位尿細管上皮細胞の血管側に発現し、薬物を血中から近位尿細管上皮細胞へ取り込むトランスポータ
681 ーであるorganic anion transporter (OAT) 1及びOAT3や、近位尿細管上皮細胞の尿管側に発現し、近位尿
682 細管上皮細胞から尿中へ排出するトランスポーターであるP-gp, multidrug and toxin extrusion (MATE)
683 1, MATE2-K及びBCRPが阻害されると併用薬の血中濃度が上昇することが知られている(表6-1参照)。また、
684 P-gp, MATE類及びBCRPが阻害されると近位尿細管上皮細胞中の薬物濃度が増加する可能性がある。血中か
685 ら近位尿細管上皮細胞へ薬物を取り込むOCT2が阻害された場合、併用薬の血中濃度が増加する可能性があ
686 る。被験薬がこれらのトランスポーターの基質あるいは阻害薬となるかを検討し、臨床薬物相互作用試験
687 を実施すべきかを判断する(図6-6, 図6-7参照)。薬物を輸送することが知られているトランスポーター
688 としては、他にも、近位尿細管上皮細胞の尿管側に発現し、近位尿細管上皮細胞から尿中へ薬物を排出す
689 るmultidrug resistance-associated protein(MRP)2やMRP4などがある。さらに、MATE類のように内因性物
690 質の尿中排泄に関わるトランスポーターの場合、薬物による阻害により、クレアチニンなどの内因性物質
691 の血中・組織中濃度の上昇が生じる可能性がある*留意事項⁽¹⁴⁾。このような尿中排泄に寄与しうるトランスポ
692 ーターに関わる薬物相互作用の評価にあたっては、被験薬と類似した構造を有する薬物から得られた知見
693 が役立つ場合がある。代謝物の中にも併用薬との間で薬物相互作用を起こす場合があるため、4.1項の記載
694 を参照のうえ、主要な代謝物についてもこれらのトランスポーターとの薬物相互作用を検討することを考
695 慮する。

696

697 5.2. 胆汁中排泄における薬物相互作用

698 多くの薬物は抱合体として、また、一部の薬物は未変化体のまま胆汁中へ排泄される。胆汁中への排泄
699 はトランスポーターによることが多いので、薬物の併用により薬物相互作用が生じる可能性がある。肝細
700 胞の血管側に発現し、血中から肝細胞中へ薬物を取り込むトランスポーターであるorganic anion
701 transporting polypeptide (OATP) 1B1及びOATP1B3が阻害されると、血中濃度が上昇することが知られてい
702 る(表6-1参照)。被験薬がこれらのトランスポーターの基質又は阻害薬となるかを検討し、臨床薬物相互
703 作用試験を実施すべきかを判断する。(図6-4, 図6-5参照)。薬物を輸送することが知られているトラン

704 スポーターとしては、他にも、肝細胞の血管側に発現し、血中から肝細胞中へ薬物を取り込むトランスポ
705 ーターであるorganic cation transporter (OCT)1, 肝細胞の胆管側に発現し、肝細胞から胆汁中へ薬物を
706 排出するMRP2などがある。さらに、OATP類, MRP2やbile salt export pump (BSEP)のように胆汁酸やビリル
707 ビンなどの内因性物質の胆汁中排泄に関わるトランスポーターの場合、薬物による阻害により、内因性物
708 質の血中・組織中濃度の上昇が生じる可能性がある*留意事項⁽¹⁴⁾。このような肝取り込み及び胆汁中排泄に働
709 くトランスポーターが関わる薬物相互作用の評価にあたっては、被験薬と類似した構造を有する他の薬物
710 から得られた知見が役立つ場合がある。グルクロン酸抱合体などの抱合体は胆汁中に排泄され消化管内で
711 腸内細菌により脱抱合され、再吸収されることが多い(腸肝循環)。抱合体の胆汁中排泄における薬物相互
712 作用が生じると血漿中での未変化体の滞留時間やAUCに影響を与える可能性がある。

713

714

715 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

716 6.1. *In vitro* 評価において考慮すべき一般事項

717 トランスポーターの *in vitro* 試験系を用いた輸送評価を行う場合には、典型基質、典型阻害薬 (表 6-5)
718 を用いた検討もあわせて実施し、対象とするトランスポーターの機能が十分に観察できる試験系で、被験
719 薬の試験を実施する必要がある。

720 被験薬が特定のトランスポーターの基質となる可能性を検討する試験の場合、被験薬の濃度は想定され
721 る K_m 値と比較して十分に低い濃度を用い、トランスポーターが飽和していない条件で試験を実施する必要
722 がある。 K_m 値が正確にわからない場合などにおいては、 K_m 値よりも十分に低いことが想定される濃度 2 点
723 以上を用いて、被験薬の濃度と輸送速度との間に比例関係が確認できれば、その試験濃度範囲でのトラン
724 スポーターの飽和は否定できる。

725 一方、被験薬が特定のトランスポーターの阻害薬となる可能性を検討する試験の場合、異なる濃度の被
726 験薬が典型基質の輸送に対して及ぼす作用を評価し、原則として K_i 値を算出する。基質として K_m 値が既知
727 の薬物を用いる場合、 K_m 値より十分に低い基質濃度を用いれば $IC_{50}=K_i$ とすることができる。 K_m 値が明らか
728 でない薬物を基質として使用せざるを得ない場合には、十分に低い基質濃度 2 点以上を用いて、基質濃度
729 と輸送速度との間に比例関係が確認できたとき、その基質濃度を用いた場合には $IC_{50}=K_i$ とすることができ
730 る。P-gp, BCRP, MATE1 及び MATE2-K のような排出トランスポーターにおいて、細胞系を用いた試験の場
731 合には、medium 中濃度を基準とした見かけの IC_{50} 値による評価も可能である。この場合においても、基
732 質濃度が K_m 値と比較して十分に低い濃度を用いる必要がある。

733

734 6.2. 吸収に関わるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価

735 P-gp 及び BCRP はいずれも消化管に発現し、経口バイオアベイラビリティの変動に影響を及ぼしうる重
736 要なトランスポーターである。また、肝臓、腎臓及び脳にも発現しているため、薬物の消失及び中枢移行
737 性にも影響を及ぼしうる。このため、全ての被験薬について P-gp 又は BCRP の基質となる可能性を *in vitro*

738 試験で検討する(図 6-1, 図 6-2 参照).

739 *In vitro* 評価法としては, Caco-2 細胞又は特定のトランスポーターの過剰発現細胞株を用いる双方向性
740 の経細胞輸送試験が望ましい. Caco-2 細胞には P-gp, BCRP, MRP2 などの数種類のトランスポーターが発現
741 しているが, 個々のトランスポーターに対する選択的阻害薬を用いることができれば, それぞれのトラン
742 スポーターの関与を検討することができる. 選択的阻害薬を用いることができない場合は特定のトランス
743 ポーター遺伝子を過剰発現する細胞株を用いた試験が有用である.

744 P-gp や BCRP のような排出トランスポーターの関与について検討する際は, 薬物の頂端膜側(A)から基底
745 膜側(B)への透過性を, 反対方向(BからA)の透過性と比較する. Caco-2 細胞を用いる場合, BからAへの
746 透過性とAからBへの透過性の比から Flux ratio (=B to A/A to B ratio) を算出する. 発現細胞株を
747 用いる場合は非発現細胞の Flux ratio を用いて補正し, Net flux ratio (= (発現細胞の Flux ratio)/
748 (非発現細胞の Flux ratio)) を算出する. Net flux ratio (以後, Caco-2 細胞の場合は, Flux ratio と
749 読み替える)が2を超える場合, あわせて対象となる排出トランスポーターの典型阻害薬を併用し, Net flux
750 ratio が有意に低下することを確認する.

751 また, 被験薬の P-gp 及び BCRP に対する阻害を評価する場合, 被験薬の消化管上皮細胞の頂端膜側にお
752 ける管腔内での予測最高濃度(1回に投与される最大用量/250mL)が想定した IC_{50} 値の10倍以上であること,
753 又は溶解度が低い場合は, 消化管の pH 範囲内で達成可能な最高濃度を基に, 検討濃度の設定を行う. IC_{50}
754 値が $0.1 \times \text{用量}/250\text{mL}$ よりも大きい場合, すなわち $\text{用量}/250\text{mL}/IC_{50} < 10$ となる場合, 消化管におけるトラ
755 ンスポーターの *in vivo* での阻害を否定できる(図 6-3). なお, IC_{50} 値の算出においては Net flux ratio
756 を指標にする.

757 被験薬が P-gp 及び BCRP の基質になる可能性を検討する場合, 濃度が高すぎると, 高親和性のトランス
758 ポーターを飽和させてしまう可能性があるため, 用いる濃度の設定が重要である. 従って, 被験薬の濃度
759 は, K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を用いる. ただし, 被験薬の K_m 値が不明確である場合, 少
760 なくとも対象とするトランスポーターの発現部位を考慮し, その部位における薬物濃度も考慮した上で設
761 定すべきである. P-gp のように腸管及び腎臓, 肝臓, 血液脳関門での排出輸送に関与する場合, それぞれ
762 の臓器で生理学的に意味のある濃度範囲で検討することを考慮する.

763 双方向性の経細胞輸送試験を実施する際には, アクセプター側とドナー側の両方の溶液の pH を 7.4 とす
764 ることが推奨される. また, アクセプター側及びドナー側における添加薬物の回収率を求めておくことが
765 望ましい.

766 このような双方向性の経細胞輸送試験により, P-gp 及び BCRP の評価を行う場合には, 典型基質(表 6-5
767 参照)を用いて, P-gp 及び BCRP の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する必要がある. 典
768 型基質については, Net flux ratio が2を超え, かつ典型阻害薬の添加により, Net flux ratio が, 典型
769 阻害薬の添加濃度と IC_{50} 値より理論的に見積もられる程度, 有意に低下することを確認する. 典型阻害薬
770 については, 用いた阻害薬の濃度と阻害薬の IC_{50} 値より理論的に見積もられる程度, Net flux ratio が低
771 下することを確認する.

772

773 6.3. 肝臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価

774 肝代謝又は胆汁中排泄が主要消失経路（肝代謝又は胆汁中排泄クリアランスが全身クリアランスの 25%
775 以上を占める）の被験薬については、肝取り込みトランスポーター OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可
776 能性を検討する（図 6-1）。ただし、動物における組織分布実験の結果などによる肝臓への分布を検討し、
777 *in vitro* 試験実施の必要性を判断できる場合がある（図 6-4）。

778 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質若しくは阻害薬となる可能性を検討する場合、OATP1B1 及び
779 OATP1B3 発現細胞株又はヒト肝細胞を用いた試験系を用いることができる。OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞
780 株又はヒト肝細胞を用いて試験を行う場合、典型基質（表 6-5 参照）を用いた検討もあわせて実施し、
781 OATP1B1 及び OATP1B3 の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する必要がある。許容可能な
782 OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株は、典型基質の細胞内への取り込み比（トランスポーター発現細胞と非発
783 現細胞における取り込みの比）が通常 2 以上となる。また、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値よ
784 り理論的に見積もられる程度、有意に減少することを確認する。ヒト肝細胞を用いて試験を行う場合、典
785 型基質の取り込みが発現系での基準と同等に認められ、かつ典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値
786 より理論的に見積もられる程度、有意に減少することを確認する。

787 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質になる可能性を検討する場合、OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株
788 を用いた試験系において、被験薬の発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みよりも 2 倍を
789 超えて高く、既知の対象とするトランスポーターの典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論
790 的に見積もられる程度、有意に阻害される場合、被験薬を OATP1B1 及び OATP1B3 基質と判断する（図 6-4 参
791 照）。ただし、被験薬の吸着などにより、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みと比較し
792 て有意差はあるものの 2 以上の差が認められない場合は、別途、基準となる取り込み比を定め、典型阻害
793 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、有意に減少することをもって、基質
794 と判断することができる。また、あらかじめ OATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質を用いて、トランスポー
795 ター機能の十分な維持が確認されているヒト肝細胞を用いた取り込み試験においても、OATP1B1 又は OATP1B3
796 の関与を検討可能である。被験薬のヒト肝細胞への取り込みが認められた場合、典型阻害薬により、阻害
797 薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度、有意に阻害される場合、被験薬を OATP1B1 又は
798 OATP1B3 基質と判断する。

799 被験薬の OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害を検討する場合、検討時に用いる OATP1B1 及び OATP1B3 の
800 基質は、臨床で併用される薬物を考慮して選択することを推奨するが、選択が困難な場合は OATP1B1 及び
801 OATP1B3 の典型基質（表 6-5）の利用も可能である。この際、 K_m 値より十分に低いと考えられる基質濃度を
802 用いて検討する。あわせて、典型基質（表 6-5）を用いた検討を実施すると共に、典型阻害薬（表 6-5）を
803 使用し、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、典型基質の取り込みが有意に減少する
804 ことを確認し、OATP1B1 及び OATP1B3 の機能が十分に観察できる試験系であることを確認する必要がある。
805 阻害試験を実施する場合の濃度設定は、被験薬の K_i 値が、臨床推定用量における非結合形薬物の門脈血中

806 最高濃度 ($[I]_{u, \text{inlet, max}}$) の 4 倍以上であるか否かを判断可能な濃度範囲をカバーするよう考慮する。 K_i
807 値が $4 \times ([I]_{u, \text{inlet, max}})$ よりも大きい場合 ($[I]_{u, \text{inlet, max}}/K_i < 0.25$) は、肝臓におけるトランスポーターの
808 *in vivo*での阻害を否定できる(図 6-5)。なお、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害実験における追加の留意事項
809 について別途記載した*留意事項⁽¹⁴⁾。

810 811 6.4 腎臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価

812 腎臓の能動分泌が主要消失(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)被験薬につ
813 いては、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質となる可能性を *in vitro*で検討する(図 6-1)。

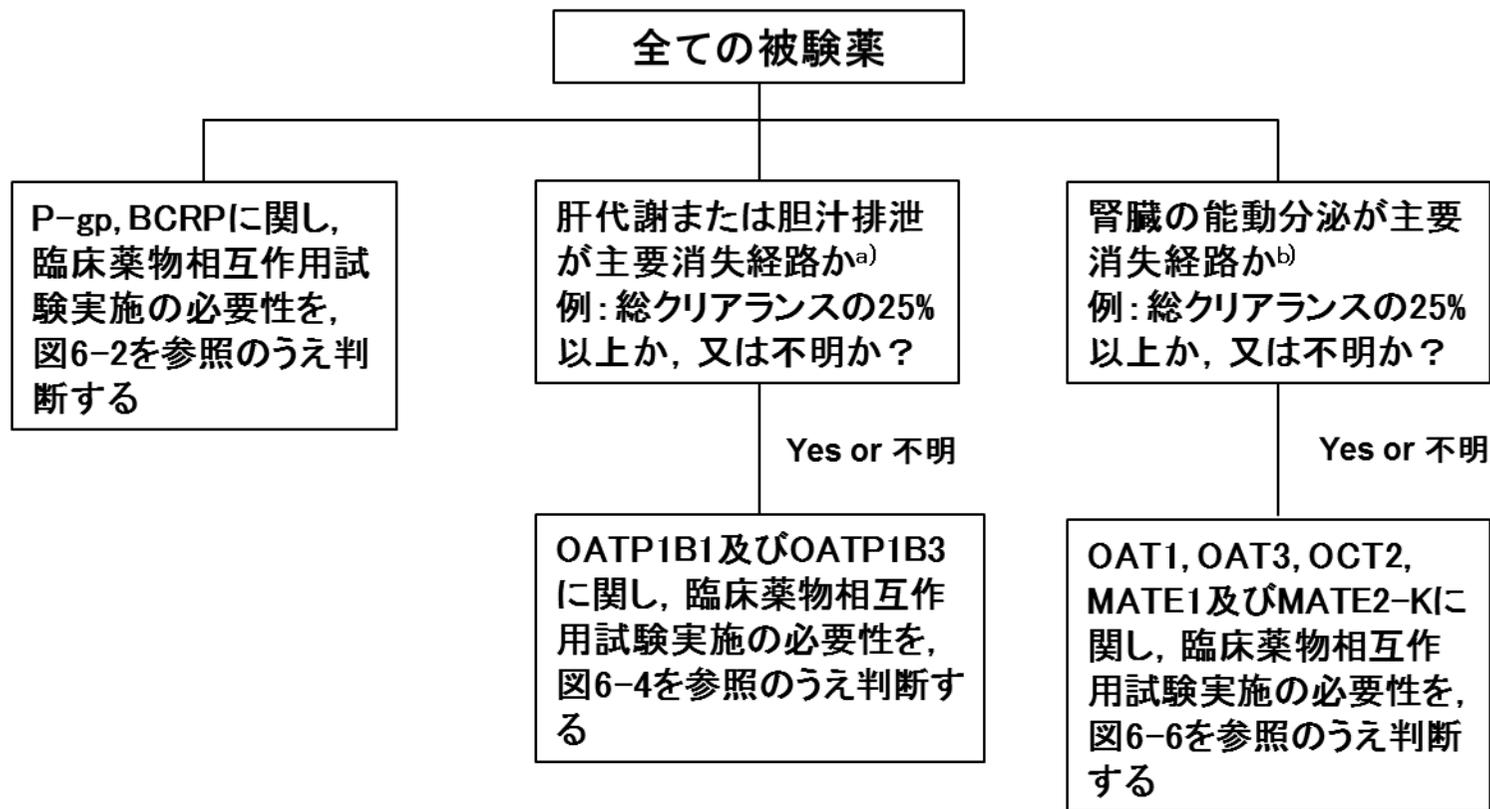
814 OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株を用いて試験を行う場合、典型基質(表 5-5 参照)
815 を用いた検討をあわせて実施し、これらのトランスポーターの機能が十分に観察できる試験系であること
816 を確認する必要がある。OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K 発現細胞株による典型基質の細胞内への
817 取り込み比(トランスポーター発現細胞と非発現細胞における取り込みの比)は通常 2 以上となる。また、
818 典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値(以後、MATE1, MATE2-K の場合のみ K_i 値ではなく IC_{50} 値を用
819 いる)より理論的に見積もられる程度、有意に減少することを確認する。なお、MATE1, MATE2-K について
820 は、駆動力が逆向きの H^+ 勾配であることから、細胞内を酸性化(MATE 発現細胞を塩化アンモニウムとプレ
821 インキュベーションする、又は取り込み実験時の細胞外 pH を 8.4 程度のアルカリ性にするなど)すること
822 により、輸送活性を細胞内への取り込みとして測定できる³⁰⁾。また、MATE1, MATE2-K 発現細胞株の代わり
823 にこれらの細胞から調製した膜小胞を用いることも可能である³¹⁾。この場合も同様に、輸送駆動力を得る
824 ために膜小胞内を酸性化する必要がある。

825 被験薬が対象となるトランスポーターの基質になる可能性を検討する場合、被験薬の発現細胞内への取
826 り込みが、非発現細胞内への取り込みよりも 2 倍を超えて高く、既知の対象とするトランスポーターの典
827 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、有意に阻害される場合、被験
828 薬を対象となるトランスポーターの基質と判断する(図 6-6 参照)。ただし、被験薬の吸着などにより、発
829 現細胞内への取り込みが、非発現細胞内への取り込みと比較して有意差はあるものの 2 以上の差が認めら
830 れない場合は、別途、基準となる取り込み比を定め、典型阻害薬により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理
831 論的に見積もられる程度、有意に減少することを確認し、基質と判断することができる。

832 被験薬の OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害を検討する場合、検討時に用いるラン
833 スポーターの基質は、臨床で併用される薬物を考慮して選択することを推奨するが、選択が困難な場合は
834 各トランスポーターの典型基質(表 6-5)の利用も可能である。この際、 K_m 値より十分に低いと考えられる
835 基質濃度を用いて検討する。あわせて、典型基質(表 6-5)を用いた検討を実施すると共に、典型阻害薬
836 (表 6-5)を使用し、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、典型基質の取り込みが有
837 意に減少することを確認し、検討するトランスポーターの機能が十分に観察できる試験系であることを確
838 認する必要がある。OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K に対する阻害試験を実施する場合の検討濃度
839 設定は、被験薬の K_i 値が、臨床推定用量における非結合形 C_{max} の 4 倍以上であるか否かを判断可能な濃度

- 840 範囲をカバーするよう考慮する。 K_i 値が $4 \times$ 非結合形 C_{max} よりも大きい場合（非結合形 $C_{max}/K_i < 0.25$ ）は、
- 841 腎臓におけるトランスポーターの *in vivo*での阻害を否定できる(図 6-7)。

842 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
 843 の検討
 844

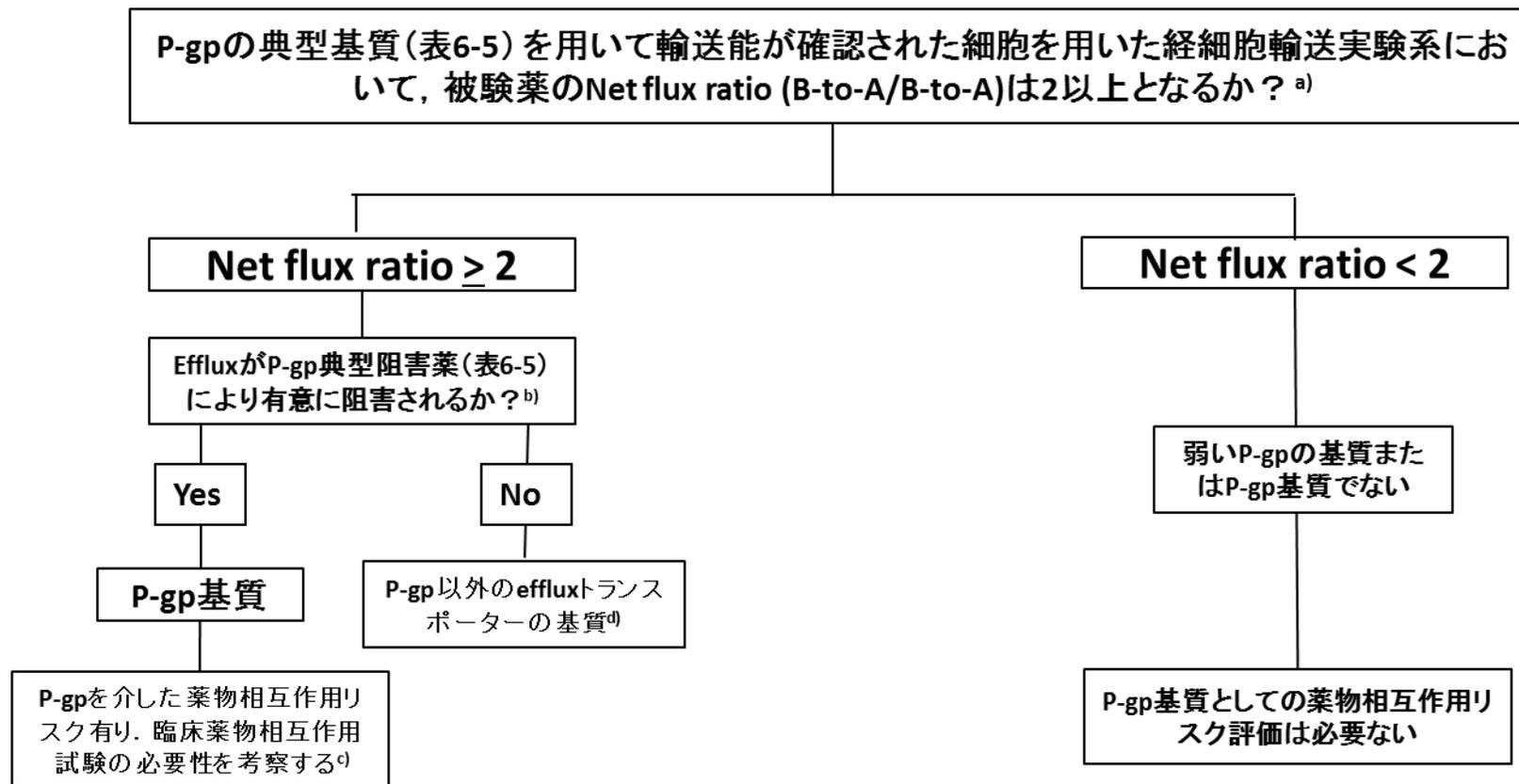


845
 846
 847
 848
 849
 850
 851
 852
 853

- a) 肝経路が重要となる被験薬 (例：肝代謝または胆汁分泌クリアランスが、総クリアランスの 25%以上) については、肝取り込みトランスポーターの OATP1B1 及び OATP1B3 の基質かどうか検討すべきである。胆汁分泌は、非臨床データ (*in vitro* 肝細胞実験または放射標識体による *in vivo* ADME 試験) および腎外クリアランスのデータから推定できる。
- b) 腎尿細管分泌が重要となる被験薬 (腎分泌クリアランスが、総クリアランスの 25%以上) については、OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 及び MATE2-K の基質かどうかを *in vitro* 実験で検討すべきである。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)

854 図 6-2 : 被験薬が P-gp 及び BCRP の *in vivo* 基質となる可能性の検討

855



856

857

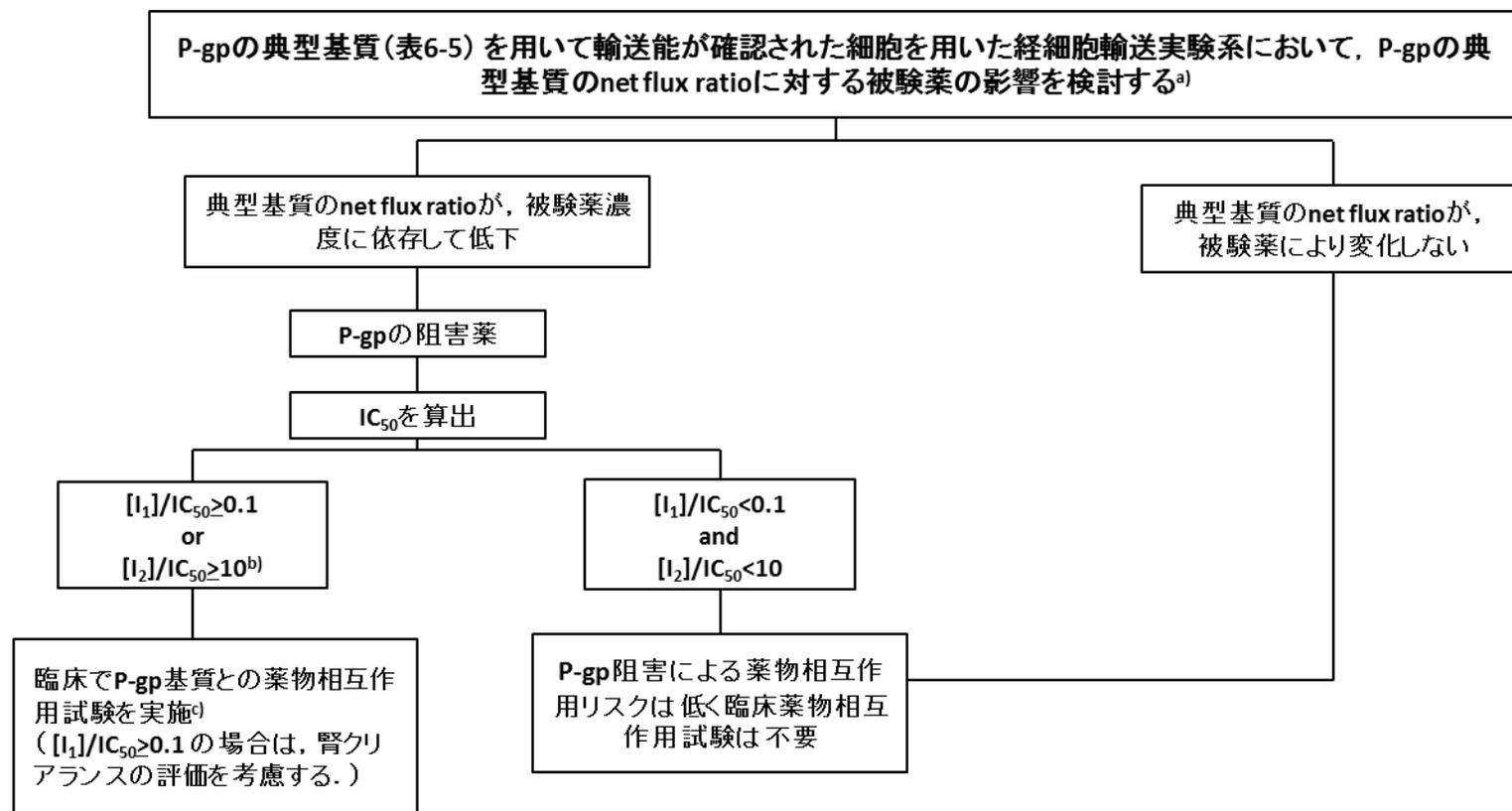
858 a) Caco-2 細胞, P-gp 発現細胞株などを用い, 典型基質 (表 6-5) の net flux ratio (Caco-2 細胞の場合は, flux ratio) を指標に輸送能を確認する. 使
 859 用する細胞系でのこれまでの経験から net flux ratio の 2 という値では結果を判断できないと考えられる場合は, 2 よりも高い net flux ratio のカットオ
 860 フ値か, 又は陽性対照との相対比を使用してもよい.

861 b) Net flux ratio が有意に低下するか, または 1 倍に近づく.

862 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 ($F_a F_g$), 尿細管分泌の有無, 中枢毒性の懸念などを考慮し, 薬
 863 物相互作用試験の必要性を判断する. 例えば, $F_a F_g > 80\%$ であれば, 消化管の P-gp 阻害のみによっては, 1.25 倍以上の AUC 上昇は起こらないと考えられる.
 864 なお, BCRP 基質の場合は, *in vivo* での機能低下を示唆する, 日本人で比較的頻度の高い変異が報告されており, 基質薬の薬物動態の個人差の原因となり

865 得ることから、本決定樹を用いて *in vitro* 試験で基質となるか否かを検討しておくことが推奨される。試験方法は P-gp 基質試験に準じる。典型基質、阻害
866 薬を表 6-5 に示す。但し、BCRP 基質の場合、*in vivo* で使用可能な典型阻害薬(表 6-4)を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難である
867 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。
868 d) その化合物が属する薬効分類での既存の知見に基づいて、消化管における吸収や排出過程に P-gp 及び BCRP 以外のトランスポーターが大きな影響を及ぼす
869 ことが示唆された場合には、Caco-2 細胞又はトランスポーター発現細胞株などを用いて、寄与するトランスポーターの特定やその寄与の程度を検討し、必
870 要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。
871

872 図 6-3 : 被験薬が P-gp 及び BCRP の *in vivo* 阻害薬となる可能性の検討
873

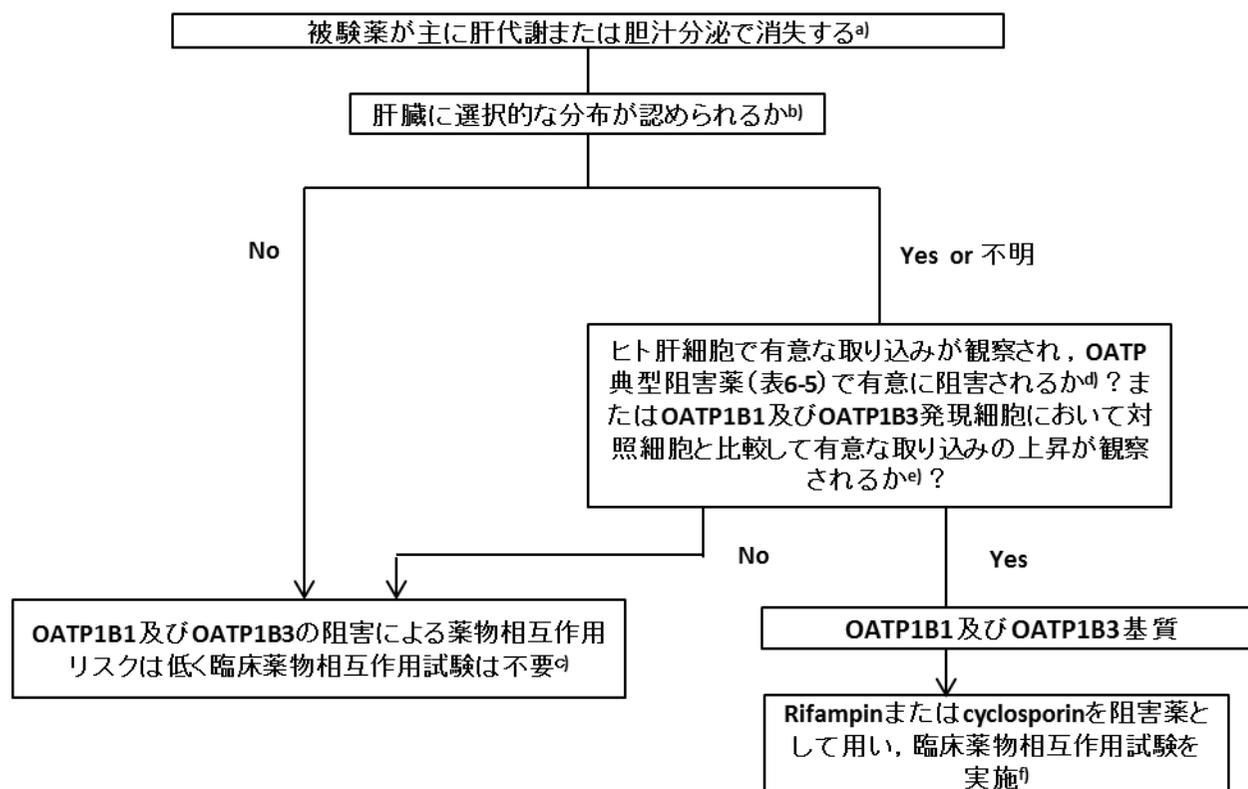


874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884

- 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, 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, 有意に低下することを確認する. 被験薬の濃度は, K_m に比べて十分低く設定すること. それが困難であっても, P-gp 発現部位における被験薬濃度を考慮して, 過度に高くないように設定すること (本文 6.2 項を参照).
- 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こと (表 6-5).
- c) *In vivo* での典型基質は, 表 6-4 を参考に選択する.

885 図 6-4 : 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の *in vivo* 基質となる可能性の検討

886



887

888

889

890

891

892

893

894

895

896

897

a) 図 6-1 を参照

b) 動物における組織分布試験の結果（オートラジオグラフィーなど）より判断する。なお、本条件に加えて、例外が存在するものの、生理的条件下で負電荷を持つ化合物や膜透過性が比較的低い化合物は、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となるものが多いことにもあわせて留意すること。また、代謝により肝消失するような薬物でも、肝取り込み過程にはトランスポーターが関与している場合もあるので、注意が必要である。

c) 受動拡散の寄与が大きく、OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送がマスクされる場合を含める。

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

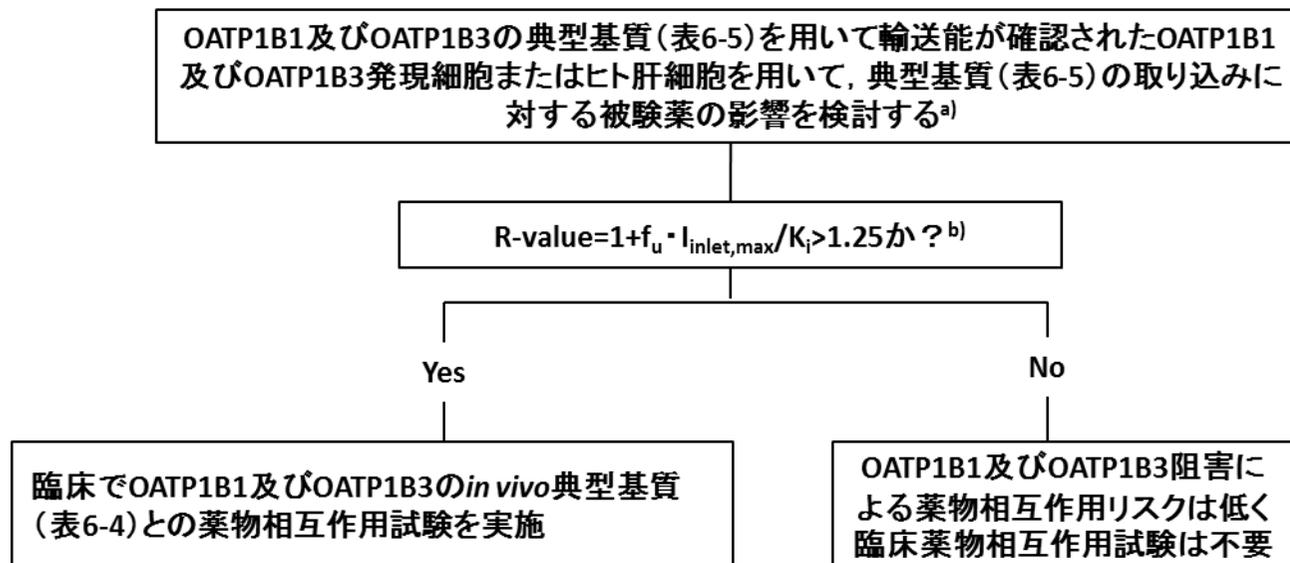
e) OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株を用いる場合は、典型基質（表 6-5）の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、かつ典型阻害薬（表 6-5）により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度、有意に阻害されることを確認する。被験薬の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2

898 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、有意に阻害された場合、OATP1B1 及び OATP1B3 の基
899 質であると判断する。ただし、被験薬の取り込みについて、使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比（トランスポーター発現細胞とトランスポ
900 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
901 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。

902 f) Rifampin については、繰り返し投与により、誘導能を発揮するため、単回投与で行うこと。

903

904 図 6-5 : 被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の *in vivo* 阻害薬となる可能性の検討
 905

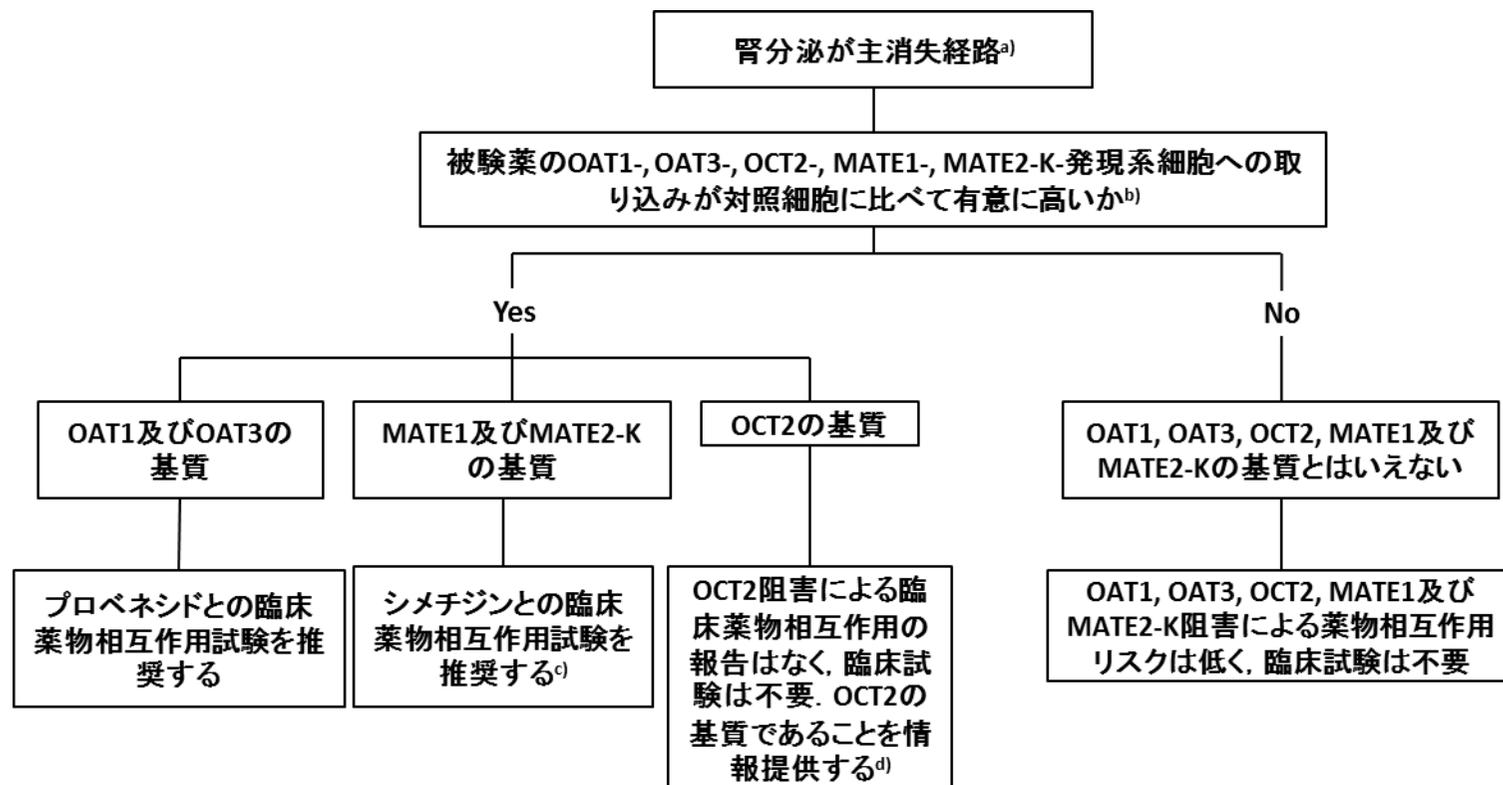


906
 907
 908
 909
 910
 911
 912
 913
 914
 915
 916
 917
 918
 919

a) ヒト肝細胞を用いる場合は, 典型基質 (表 6-5) の有意な取り込みが認められ, かつ典型阻害薬 (表 6-5) により, 阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度, 有意に阻害されることを確認する. OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞株を用いる場合は, 典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが, コントロール細胞の 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, 有意に阻害されることを確認する. IC_{50} 値を求める際の典型基質および推奨濃度は, 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こと. 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こと.

b) R 値 = $1 + (f_u \times I_{inlet,max} / K_i)$. 式中, $I_{inlet,max}$ は門脈血液中での推定最大阻害薬濃度であり, $C_{max} + (k_a \times \text{用量} \times F_a F_g / Q_h)$ として計算される. C_{max} は阻害薬の最高血中濃度, 用量は阻害薬の投与量, $F_a F_g$ は投与した阻害薬の消化管アベイラビリティ, k_a は阻害薬の吸収速度定数, Q_h は肝血流速度である (例: 97 L/hr). $F_a F_g$ 値および 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, $F_a F_g$ および k_a にそれぞれ 1 および 0.1 min^{-1} を使用する³²⁾. f_u 値が 0.01 未満か, または蛋白結合率が高いため f_u 値が正確に測定できない薬物については, 偽陰性な予測を避けるため, $f_u = 0.01$ と仮定して計算する.

920 図 6-6: 被験薬が OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K の *in vivo* 基質となる可能性の評価
 921



922
 923
 924
 925
 926
 927
 928
 929
 930
 931
 932
 933
 934
 935

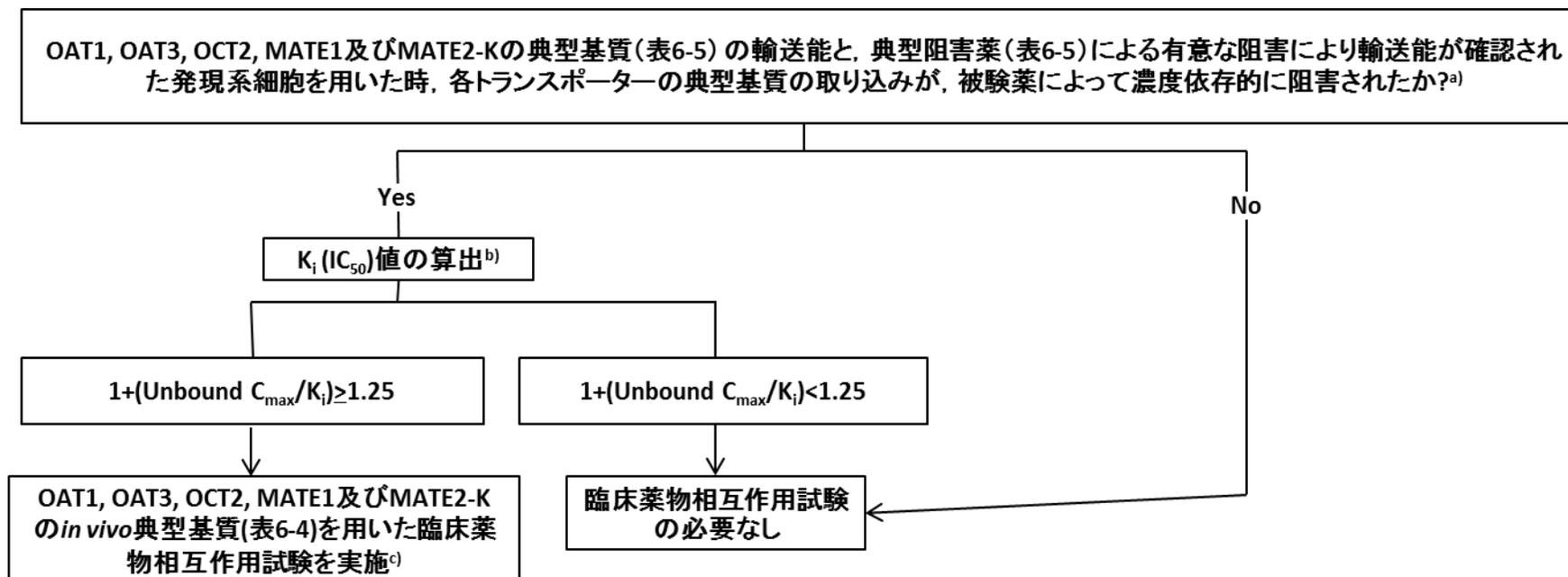
a) 図 6-1 を参照

b) 典型基質 (表 6-5) の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、典型阻害薬 (表 6-5) により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度、有意に阻害されることを確認する。被験薬の発現系細胞への取り込みが、非発現細胞の 2 倍以上で、かつ典型阻害薬 (表 6-5) により、阻害薬の添加濃度と K_i 値より理論的に見積もられる程度、有意に阻害された場合、対象とするトランスポーターの基質であると判断する。ただし、被験薬の取り込みについて、使用する細胞系でのこれまでの経験から、取り込み比 (トランスポーター発現細胞とトランスポーター非発現細胞の比) が 2 という値では結果を識別できないと考えられる場合は、2 以外の取り込み比を使用してもよい。脂溶性が高い化合物では、発現系細胞では取り込みが検出し難い場合があることに注意する。

c) MATE1 及び MATE2-K は、腎臓からの排出を担っているトランスポーターであることから、被験薬の血中濃度は、阻害薬の共存により変化しないが、腎臓中濃度が上昇する可能性があることに留意する。

d) OCT2 基質の場合、*in vivo* で使用可能な典型阻害薬 (表 6-4) を用いた臨床薬物相互作用試験を計画することは現時点で困難であることから、当面は、OCT2 の基質であることを情報提供するのみにとどめる。

936 図 6-7: 被験薬が OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 及び MATE2-K の *in vivo* 阻害薬となる可能性の評価
 937



938
 939
 940
 941
 942
 943
 944
 945
 946
 947
 948
 949
 950

- 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, 有意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および推奨濃度は, 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こと. 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こと.
- b) MATE1 及び MATE2-K について細胞系を用いた阻害試験を行った場合は, K_i 値に代わり, medium 中濃度基準の IC_{50} 値を用いてよい.
- c) 排出トランスポーターである MATE1 及び MATE2-K の阻害は, 血中濃度には変化を及ぼさず, 腎臓中濃度のみを上昇させる場合があるため, 留意が必要である.

表 6-1 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた阻害薬の例

トランスポーター	遺伝子	阻害薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Lapatinib Dronedarone ^{a)} Cyclosporine Lopinavir/Ritonavir Quinidine Amiodarone Azithromycin Itraconazole Carvedilol Clarithromycin Quercetin ^{b)} Ranolazine ^{a)} Verapamil Diltiazem Darunavir/Ritonavir
BCRP	<i>ABCG2</i>	Curcumin ^{b)} Elacridar (GF120918) ^{a), c)} Eltrombopag
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Cyclosporin Rifampicin ^{d)} Atazanavir/Ritonavir Lopinavir/Ritonavir Clarithromycin Gemfibrozil ^{a)} Darunavir/Ritonavir
OAT1	<i>SLC22A6</i>	Probenecid
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Probenecid
MATE1, MATE-2K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Cimetidine Pyrimethamine ^{a)}

a) 日本未承認

b) サプリメント

c) P-gp, BCRP の dual inhibitor

d) 反復投与すると、逆に誘導の効果が強く出るので、結果が異なってくることに注意が必要である。

表 6-2 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた誘導薬の例

トランスポーター	遺伝子	誘導薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Carbamazepine Phenytoin Rifampicin St. John's Wort ^{a)} Tipranavir/Ritonavir ^{b, c)}
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Efavirenz Rifampicin

a) サプリメント

b) 日本未承認

c) *in vitro* 実験の結果に基づくと、ritonavir は、P-gp の阻害能を有し、tipranavir は、P-gp の阻害能は弱い一方で、誘導能は強く、それらの効果が混合されたものとして見えていることに注意を要する。

表 6-3 トランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた基質薬の例

トランスポーター	遺伝子	基質薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Aliskiren Ambrisentan ^{a)} Colchicine Dabigatran etexilate Digoxin Everolimus ^{a)} Fexofenadine Imatinib ^{a)} Lapatinib ^{a)} Maraviroc ^{a)} Nilotinib Ranolazine ^{a, b)} Saxagliptin ^{a)} Sirolimus ^{a)} Sitagliptin ^{a)} Talinolol ^{b)} Tolvaptan ^{a)} Topotecan ^{c)}
BCRP	<i>ABCG2</i>	Imatinib Rosuvastatin Sulfasalazine Diflomotecan ^{b)}
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1,</i> <i>SLC01B3</i>	Atrasentan ^{b)} Atorvastatin Bosentan Ezetimibe Fluvastatin Fexofenadine Glibenclamide Nateglinide SN-38 (active metabolite of irinotecan) Rosuvastatin ^{d)} Simvastatin acid Pitavastatin ^{d)} Pravastatin Repaglinide Telmisartan ^{e)} Torsemide Valsartan Olmesartan
OCT2	<i>SLC22A2</i>	Metformin
MATE1, MATE2-K	<i>SLC47A1,</i> <i>SLC47A2</i>	Metformin Cisplatin Cephalexin

OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	Adefovir ^{f)} Bumetanide ^{g)} Cefaclor Cidofovir ^{b, f)} Ciprofloxacin ^{g)} Famotidine ^{h)} Fexofenadine Furosemide Ganciclovir ^{f)} Methotrexate ^{g)} Penicillin G ^{g)} Zalcitabine ^{b)} Zidovudine
------------	------------------------------------	---

- a) CYP3A4 基質でもあることから, P-gp の阻害とともに, CYP3A4 の阻害の影響を同時に見ている可能性があることに注意が必要である.
- b) 日本未承認
- c) BCRP 基質でもあることから P-gp の阻害とともに, BCRP の阻害の影響を同時に見ている可能性があることに注意が必要である.
- d) *in vitro* 試験の結果, 肝取り込みに OATP1B1 の寄与率が高いことが報告されている.
- e) *in vitro* 試験の結果, OATP1B3 選択的基質 (vs. OATP1B1) であることが示唆されている.
- f) *in vitro* 試験の結果, OAT1 選択的基質 (vs. OAT3) であることが示唆されている.
- g) *in vitro* 試験の結果, OAT3 選択的基質 (vs. OAT1) であることが示唆されている.
- h) OCT2 基質でもある.

958 *in vivo* 典型基質

トランスポーター	遺伝子	典型基質
P-gp	<i>ABCB1</i>	Digoxin Fexofenadine ^{a)} Dabigatran etexilate
BCRP	<i>ABCG2</i>	Sulfasalazine Rosuvastatin ^{b)}
OATP1B1	<i>SLC01B1</i>	Pitavastatin ^{c)} Pravastatin ^{d)} Rosuvastatin ^{b)}
OATP1B3	<i>SLC01B3</i>	Telmisartan ^{e)}
OAT1	<i>SLC22A6</i>	Acyclovir Adefovir Ganciclovir Cidofovir ^{f)}
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Benzylpenicillin Sitagliptin Ciprofloxacin Pravastatin ^{g)} Rosuvastatin ^{g)}
MATE1, MATE-2K, OCT2	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i> , <i>SLC22A2</i>	Metformin N-methylnicotinamide (NMN) ^{f, h)}

- a) 肝消失過程に OATP1B1, OATP1B3, MRP2, MRP3 並びに腎排泄過程には, OAT3, MATE1, MATE2-K の関与が報告されていることに注意が必要.
- b) 消化管吸収過程に BCRP, 肝取り込みに OATP1B1, OATP1B3, NTCP 並びに腎排泄過程には OAT3 の関与が報告されていることに注意が必要. また, *in vitro* 実験では P-gp, MRP2 の基質薬物でもある.
- c) *in vitro* 実験では P-gp, MRP2, BCRP の基質薬物でもある.
- d) 胆汁排泄過程に MRP2, 腎排泄過程に OAT3 の関与が報告されていることに注意が必要.
- e) 消化管・肝臓の UGTs による抱合代謝を受けることが知られている.
- f) 日本未承認
- g) 腎クリアランスを分離評価することにより, OAT3 の機能を推定することが可能である.
- h) 内因性基質. 食事やサンプリング時間の影響を受けるため, 腎クリアランスとして評価する必要あり.

in vivo 典型阻害薬

960

トランスポーター	遺伝子	典型阻害薬
P-gp	<i>ABCB1</i>	Quinidine Cyclosporin ^{a)} Ranolazine ^{b)} Amiodarone Itraconazole Clarithromycin ^{a)} Verapamil
BCRP	<i>ABCG2</i>	Curcumin ^{b)} Eltrombopag
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Cyclosporin A ^{c)} Rifampicin ^{d)}
OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	Probenecid
MATE1, MATE2-K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Cimetidine Pyrimethamine ^{b, e)}

- a) 臨床血中濃度で OATP1B1 及び OATP1B3 も阻害することが報告されていることに注意が必要.
- b) 日本未承認
- c) 臨床血中濃度で消化管の P-gp も阻害することが報告されていることに注意が必要.
- d) 反復投与すると, 誘導効果が出てくるので, 単回投与での適用.
- e) 日本では, 単剤の承認薬がない (スルファドキシンの合剤のみ承認) .

表 6-5 トランスポーターの *in vitro* 典型基質, 典型阻害薬の例*in vitro* 典型基質

トランスポーター	遺伝子	典型基質	K _m 値*
P-gp	<i>ABCB1</i>	Digoxin ^{a)}	73-177 μM
		Loperamide	(1.8-5.5 μM)
		Quinidine	1.69 μM
		Vinblastine ^{b)}	19-253 μM
		Talinolol ^{b)}	(72 μM)
Fexofenadine ^{c)}	150 μM		
BCRP	<i>ABCG2</i>	Estrone-3-sulfate ^{d)}	2.3-13 μM
		Dantrolene	
		Daidzein	
		Genistein	
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Estradiol-17β-glucuronide ^{e)}	2.5-8.3 μM (1B1), 15.8-24.6 μM (1B3)
		Estrone-3-sulfate ^{f)}	0.23-12.5 μM (1B1)
		Cholecystokinin octapeptide (CCK-8) ^{g)}	3.8-16.5 μM (1B3)
		Telmisartan ^{h)}	0.81 μM (1B3)
OAT1	<i>SLC22A6</i>	<i>p</i> -aminohippurate	4-20 μM
		Adefovir	23.8-30 μM
		Cidofovir	30-58 μM
OAT3	<i>SLC22A8</i>	Benzylpenicillin ⁱ⁾	52 μM
		Estrone-3-sulfate ^{j)}	2.2-75 μM
		Pravastatin ⁱ⁾	27.2 μM
MATE1, MATE-2K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Tetraethylammonium (TEA) ^{k)}	220-380 μM (MATE1), 760-830 μM (MATE-2K)
		Metformin ^{k)}	202-780 μM (MATE1), 1050-1980 μM (MATE-2K)
		1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) ^{k)}	100 μM (MATE1), 110 μM (MATE-2K)
OCT2	<i>SLC22A2</i>	Tetraethylammonium (TEA) ^{k)}	33.8-76 μM
		Metformin ^{k)}	680-3356 μM
		1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) ^{k)}	1.2-22.2 μM

* () 内に示された数字は, K_i or IC₅₀ 値

a) OATP1B3 基質

b) MRP2 基質

c) OATPs, MRP2, MRP3 基質

d) OATPs, NTCP 基質

e) 阻害実験の際に, K_i 値が小さく見積もられ, プローブ薬として適切な性質を有する.

f) OATP1B1 選択的基質 (vs. OATP1B3). 阻害実験の際に, 全体的に K_i 値が大きく見

積もられる傾向があるとする報告があり注意が必要.

g) OATP1B3 選択的基質 (vs. OATP1B1).

h) OATP1B3 選択的基質 (vs. OATP1B1). 非特異的な吸着が大きく, 実験系に albumin の共存を考慮.

i) OATPs, MRP2 基質

j) OATP1B1, BCRP 基質

k) OCTs, MATEs 基質

963

in vitro 典型阻害薬

トランスポーター	遺伝子	典型阻害薬	K _i or IC ₅₀ 値*
P-gp	<i>ABCB1</i>	Cyclosporin A ^{a)}	0.5–2.2 μM
		Ketoconazole ^{b)}	1.2–6.3 μM
		Zosuquidar (LY335979)	0.024–0.07 μM
		Quinidine ^{c)}	3.2–51.7 μM
		Ritonavir ^{d)}	3.8–28 μM
		Tacrolimus ^{d)}	0.74 μM
		Valspodar (PSC833) ^{e)}	0.11 μM
		Verapamil ^{c)}	2.1–33.5 μM
		Elacridar (GF120918) ^{f)}	0.027–0.44 μM
		Reserpine ^{e)}	1.4–11.5 μM
BCRP	<i>ABCG2</i>	Sulfasalazine	0.73 μM
		Elacridar (GF120918) ^{g)}	0.31 μM
		Fumitremorgin C	0.25–0.55 μM
		Ko143	0.01 μM
		Ko134	0.07 μM
		noboviocin	0.063 – 0.095 μM
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLC01B1</i> , <i>SLC01B3</i>	Estradiol-17β-glucuronide ^{e, f)}	2.5–8.3 μM (1B1), 15.8–24.6 μM (1B3)
		Estrone-3-sulfate ^{b, f)}	0.2–0.79 μM (1B1), 97.1 μM (1B3)
		Rifampicin	0.48–17 μM (1B1), 0.8–5 μM (1B3)
		Rifamycin SV	0.17–2 μM (1B1), 3 μM (1B3)
		Cyclosporin A ^{b, e, g)}	0.24–3.5 μM (1B1), 0.06–0.8 μM (1B3)
OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	Probenecid ^{d)}	3.9–26 μM (OAT1), 1.3–9 μM (OAT3)
		Benzylpenicillin	1700 μM (OAT1), 52 μM (OAT3)
MATE1, MATE-2K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	Pyrimethamine	77 nM (MATE1), 46 nM (MATE-2K)
		Cimetidine ^{c)}	1.1–3.8 μM (MATE1), 2.1–7.3 μM (MATE-2K)
OCT2	<i>SLC22A2</i>	Tetraethylammonium (TEA) ^{h)}	144 μM
		1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) ^{h)}	(1.2–22.2 μM)

*()内に示された数字は, K_m 値

- a) MRP2, BCRP, NTCP, OATPs 阻害薬
- b) NTCP 阻害薬
- c) OCTs, MATEs 阻害薬
- d) OATPs 阻害薬
- e) MRP2 阻害薬
- f) BCRP 阻害薬
- g) P-gp 阻害薬
- h) MATEs 基質

なお, 以上の表は, 主に文献³³⁾並びにデータベースの値を参考にして作成された.

TP-search (<http://www.TP-Search.jp/>)

UCSF-FDA Transportal (<http://bts.ucsf.edu/fdatransportal/>)

965 7. 臨床試験による評価

966 7.1 臨床試験の必要性

967 臨床試験は倫理的かつ科学的に行わなければならない。ヒト組織由来試料及び発現系を用いた *in vitro*
968 試験であらかじめ十分な情報を得て、被験者の安全を確保したうえで臨床薬物相互作用試験を効率的に実
969 施することが重要である。 *In vitro*試験結果などに基づきヒトにおける薬物相互作用を予測する際には、
970 モデル解析やシミュレーションの手法、また同種同効薬や薬物相互作用の機序が同一の他薬のデータを参
971 考にする。臨床薬物相互作用試験については、その薬物相互作用に起因する副作用を念頭におき、被験者
972 の安全に最大限に配慮した試験計画の策定が必要である。

973

974 7.2. 実施のタイミング

975 ヒトにおいて薬物相互作用を生じる可能性が示唆された被験薬については、通常、健康志願者などを対
976 象に、臨床における薬物相互作用試験を、原則、第Ⅲ相試験開始前に実施することが望ましい。臨床用量
977 の被験薬、指標薬、阻害薬、誘導薬を用いて薬物相互作用試験の実施を検討する。この結果、被験薬と指
978 標薬との間などにおいて薬物相互作用が示された場合においては、臨床での使用の可能性が高い他の併用
979 薬についても、その特性、薬物相互作用発現の可能性などを考慮し、必要に応じて薬物相互作用の検討を
980 行う。また、医療用配合剤や併用療法など、被験薬が他の薬物との併用投与を目的として開発されている
981 場合は、基本的には当該両薬物の併用による薬物相互作用試験を実施する。

982 臨床薬物相互作用試験の結果は、その後の臨床試験の治験実施計画書の作成時において、相互作用に基
983 づく併用規定を検討する際に利用される。また、PBPKモデル解析とシミュレーションから得られる情報が
984 有用な場合もある。 *In vitro*薬物相互作用試験の結果、安全性の懸念がある相互作用が現れる可能性が示
985 された薬物は、臨床薬物相互作用試験などで安全性が示されるまでは、原則として、臨床試験では併用禁
986 止とすべきである。第Ⅱ相又はⅢ相試験で薬物相互作用の影響を検討する場合、母集団薬物動態解析法に
987 より併用薬物との薬物相互作用に関する情報を得ることは、個体間変動を考慮した薬物動態を予測し、被
988 験薬の薬物動態と有効性及び安全性を検討する上で有用な場合もある。なお、承認後に新たな薬物相互作
989 用の発現が報告された場合は、製造販売後に臨床相互作用試験による検討を考慮すべき場合もある。

990

991 7.3. 検討すべき薬物相互作用の指標と結果の判定

992 薬物相互作用の発現機序を考慮し、その定量的評価を行うために、薬物相互作用の指標として適切な薬
993 物動態パラメータを選択する。被験薬又は併用薬のAUC, C_{max} , トラフ濃度, C_{max} 到達時間(t_{max}), クリアラン
994 ス, 分布容積, 半減期などの薬物動態パラメータにより評価する。また、併用薬物との組み合わせなど
995 によっては、薬効や副作用の評価も薬物相互作用の指標となる場合がある。

996 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
997 動態パラメータの幾何平均比の90%信頼区間に基づき行う。信頼区間を用いることで併用時と非併用時の
998 薬物動態パラメータの比の分布が推定でき、相互作用の影響の大きさが判断できる。幾何平均比の信頼区

999 間が80—125%の範囲にあるとき、一般的には当該薬物間の薬物動態学的な相互作用は無いと判断する。範
1000 囲外の場合でも臨床的に問題となる薬物相互作用が無い場合、反対に範囲内であっても臨床的に問題とな
1001 る薬物相互作用が認められる場合がある点に留意する。一方、検定のみによる判定は、統計学的有意性 (p
1002 < 0.05) が認められたとしても、臨床的には重要でない可能性があるため、必ずしも適切ではない。

1003 臨床的に問題となる薬物相互作用が存在する可能性がある場合、血漿中薬物濃度-反応関係に基づき、被
1004 験薬又は併用薬の安全域・有効域を考慮して、薬物相互作用の情報提供と注意喚起の内容を判断すること
1005 が適切である。

1006 1007 7.4 臨床試験のデザイン

1008 臨床薬物相互作用試験は、無作為化クロスオーバー試験、上乗せ試験、並行群間比較試験などの試験デ
1009 ザインで実施する。クロスオーバー試験や上乗せ試験の実施が不可能な場合は、並行群間比較試験も許容
1010 可能であるが、個体間変動が交絡因子となるため一般的には推奨されない。異なる試験の結果を対照とす
1011 る比較（外部対照との比較）は原則行わない。

1012 薬物相互作用試験は、血圧や症状観察による評価などバイアスを受けやすい有害事象を含む薬力学的マー
1013 カーの評価が重要な場合を除き、一般的には非盲検で実施する。

1014 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、
1015 代謝酵素及びトランスポーターの活性が影響されている可能性があることから、臨床薬物相互作用試験の
1016 対象から除外することを考慮すべきである。

1017 被験薬の消失が、遺伝子多型により活性の変化する代謝酵素あるいはトランスポーターの影響を強く受け
1018 ると考えられる場合は(CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, OATP1B1など)、遺伝子多型によって薬物相互作用の程度
1019 が相違する可能性があり、遺伝子型により層別化した試験デザインが有用な場合がある(7.10.5.1項参照)。
1020

1021 7.5 投与量と投与経路

1022 試験で使用する阻害薬又は誘導薬の用量は、薬物相互作用を示す可能性を最大化する用量とすべきであり、
1023 予定あるいは承認されている最大用量と最短投与間隔を用いる。一方、基質薬は線形の範囲内であれば、いず
1024 れの用量を投与してもよい。また、基質薬の薬物動態が非線形性を示す場合は、臨床用量を考慮して定める。安
1025 全性上の懸念がある場合は、基質薬の用量を臨床用量よりも低用量に設定し、分析法の検出感度の観点など、
1026 用法・用量の変更が薬物相互作用の評価に与える影響を考察して、治験実施計画書及び治験総括報告書に記
1027 載する。

1028 代謝過程における薬物相互作用試験では、投与経路の選択が重要である。被験薬の投与経路は、一般的に
1029 臨床使用を予定している投与経路とする。複数の投与経路の用法を開発する場合、予測される薬物相互作用の
1030 機序と被験薬及び代謝物のAUC値の変化の程度によって、薬物相互作用試験をそれぞれの投与経路別に実施
1031 する必要性を判断する。経口製剤のみを市販する場合は、通常、静脈内投与製剤を用いる臨床薬物相互作用試
1032 験を実施する必要はない。

1033

1034 7.6 投与期間と投与のタイミング

1035 代謝における臨床薬物相互作用試験においては、被験薬が相互作用薬の場合には、未知の代謝物による
1036 相互作用の可能性なども考慮し、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
1037 い。特に *in vitro* 試験においてTDIが認められた薬物及び酵素誘導を起こす可能性のある薬物は、少なくと
1038 も数日間の前投与が必要である。この時に、安全性に配慮した上で投与量又は投与間隔を調整し、目標と
1039 なる定常状態の薬物濃度に短期間で到達させることを考慮する。また、被験薬の投与終了翌日以降にも被
1040 相互作用薬を投与するなどして、当該酵素活性の回復性を評価することが推奨される。一方、TDI及び酵素
1041 誘導などの可能性のない相互作用薬、又は臨床上も単回投与で用いられる薬物の場合には、単回投与によ
1042 る検討も可能である。一般に、被相互作用薬(基質薬)は単回投与により薬物相互作用試験を実施できる。
1043 なお、TDI又は誘導などで代謝酵素の活性が長期的に変動する可能性のある相互作用の場合には、酵素活性
1044 の回復を評価するために、被相互作用薬のみの投与による第3のクロスオーバー期間を設けることが推奨さ
1045 れる。相互作用薬の吸収が他の因子(例：胃内pH)による影響を受ける場合には、例えば胃酸分泌を制御し
1046 た場合の相互作用を確認するなどの方法で、相互作用の原因を特定することが有用である。

1047 被相互作用薬と相互作用薬の投与のタイミングが両薬物間の相互作用に及ぼす影響についても留意する。臨
1048 床薬物相互作用試験では、両薬物の投与間隔を規定しておくべきであり、通常は、両薬物を同時に投与する。薬
1049 物相互作用の大部分が初回通過中に生じる場合には、両薬物の投与の間隔を空けることにより、薬物相互作用
1050 の程度は低下する可能性があるが、異なる時点で投与した場合に最も顕著な薬物相互作用が生じる場合もある*
1051 留意事項(15)。

1052

1053 7.7 代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬の選択

1054 7.7.1 P450 の阻害薬を用いた薬物相互作用試験

1055 被験薬の P450 による代謝が阻害される可能性について評価する場合は、*in vitro* 試験又は臨床薬物動態試験
1056 の結果に基づいて、被験薬の代謝経路に関与する酵素の阻害薬を選択して臨床薬物相互作用試験を実施する。
1057 臨床薬物相互作用試験により、一般に相互作用薬および被相互作用薬が経口投与の場合に相互作用を受けや
1058 すい基質薬の AUC に及ぼす影響の程度の目安として、5 倍以上に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少) させる被
1059 験薬は「強い阻害薬」、同 2 倍以上 5 倍未満に上昇 (CL/F が 1/2 未満 1/5 以上に減少) させる被験薬は「中
1060 程度の阻害薬」、及び 同 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇 (CL/F が 1/1.25 未満 1/2 以上に減少) させる被験薬
1061 は「弱い阻害薬」とする(表 7-1 参照)。臨床薬物相互作用試験で用いる阻害薬の選択にあたっては、被験薬
1062 の消失に関与する酵素の強い阻害薬の使用が望ましいが、被験者の安全性に最大限に配慮する必要がある
1063 (4.2.1.2 項, 表 7-1 参照)。安全性の観点から強い阻害薬との臨床相互作用試験の実施が困難な場合は、臨床使
1064 用において併用禁忌となることが想定されるため、被験者の安全性に留意しながら中程度以下の強さの阻害薬を
1065 用いた臨床薬物相互作用試験を実施し、その影響を検討する。強い阻害薬を用いた相互作用試験の結果から、
1066 用量調整を考慮する必要性が示唆された場合は、臨床的に併用される可能性を考慮して、同じ代謝酵素に対する

1067 他の阻害薬の作用についても臨床試験で検討すべきである。臨床相互作用試験で検討した阻害薬以外の阻害薬
1068 については、必要に応じて第Ⅱ相又は第Ⅲ相臨床試験又はモデル解析により評価することも可能である。

1069 被験薬の主要な代謝酵素が表 7-1 に記載されていない場合、治療域を超える血中濃度での安全性及び被験薬
1070 の消失全体に対する当該代謝経路の寄与の程度を考慮し、併用投与されることの多い薬物を用いて、当該酵素
1071 に及ぼす阻害作用を検討する。

1072

1073 7.7.2 P450 以外の代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬を用いた薬物相互作用試験

1074 被験薬がP450以外の酵素により代謝あるいはトランスポーターで輸送され、臨床においてそれらの阻害による
1075 薬物相互作用を生じる懸念がある場合、当該酵素あるいはトランスポーターに対する既知の阻害薬の有無などを
1076 考慮したうえで、臨床薬物相互作用試験の実施可能性を検討することが推奨される。臨床薬物相互作用試験を実
1077 施する場合、P450により代謝される薬物の場合と同様の手順に沿って評価する。

1078

1079 7.8 代謝酵素の誘導薬の選択

1080 被験薬の薬物動態に及ぼす P450 誘導薬の影響について検討する場合は、被験薬の代謝経路に関与する
1081 P450 の誘導薬を選択する。臨床薬物相互作用試験により、一般に相互作用薬および被相互作用薬が経口投与
1082 の場合に相互作用を受けやすい基質薬の AUC に及ぼす影響の程度の目安として、1/5 以下に減少 (CL/F が 5
1083 倍より大きく上昇) させる被験薬を「強い誘導薬」、同 1/2 以下 1/5 以上より大きく減少 (CL/F が 2 倍以
1084 上 5 倍未満に上昇) させる被験薬を「中程度の誘導薬」、及び同 1/1.25 以下 1/2 より大きく減少 (CL/F が
1085 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇) させる被験薬を「弱い誘導薬」とする(表 7-2 参照)。臨床薬物相互作用試験で
1086 用いる誘導薬の選択にあたっては、被験薬の消失に関与する P450 の強い誘導薬の使用が望ましいが、被験者の
1087 安全性に最大限に配慮する必要がある(4.2.1.2 項、表 7-2 参照)。主として CYP3A による代謝を介して消失する被
1088 験薬の場合には、リファンピシンなどの強い誘導薬による薬物相互作用の程度が著しいことが予想され、当該薬
1089 物との併用が禁忌となることが想定されるため、中程度以下の誘導薬を用いた臨床薬物相互作用試験を実施し、
1090 その影響を検討する。適応疾患及び用法の観点から、特定の酵素誘導薬との併用投与が必要となる被験薬の場
1091 合には、被験者の安全性に最大限配慮したうえで、適切な治療法を確立するために当該誘導薬との臨床薬物相
1092 互作用試験の実施が推奨される(4.2.1.2 項参照)。

1093

1094 7.9 代謝酵素及びトランスポーターの基質薬の選択

1095 一般に、相互作用薬及び被相互作用薬が経口投与の場合に、特定の分子種のP450の「強い阻害薬」の併
1096 用によりAUCが5倍以上に上昇 (CL/Fが1/5未満に減少) する被験薬は、消失における当該P450の寄与率がお
1097 おむね80%以上と考えられ、「相互作用を受けやすい基質薬」とする(表7-3参照)、また同AUCが2倍以上5倍
1098 未満に上昇 (CL/Fが1/5以上1/2未満に減少) する被験薬は、消失における当該代謝酵素の寄与率がおおむ
1099 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」とする(表7-3参照)。被験薬
1100 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調べるためには、消失全体に

1101 対する代謝酵素(又はトランスポーター)の寄与が大きく(薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬), 当該経
1102 路に選択性の優れていることが確立している指標薬(又は典型基質薬, 表6-4)との薬物相互作用試験を実施する。
1103 代謝酵素の*in vivo*の指標薬の例として, (1) CYP3A基質のミダゾラム, (2) CYP1A2基質のテオフィリン, (3) CYP2B6
1104 基質のブプロピオン, エファビレンツ, (4) CYP2C8基質のレパグリニド, (5) CYP2C9基質のS-ワルファリン, トルブタ
1105 ミド, (6) CYP2C19基質のオメプラゾール, 及び(7) CYP2D6基質のメプロロールがある(表7-3)。臨床薬物相互作用
1106 試験において, 被験薬が指標薬又は薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬の代謝を阻害又は誘導する
1107 ことが確認された場合, 製造販売後に併用される可能性が高い当該酵素の基質薬を用いて, 臨床薬物相互作用
1108 試験を追加することを考慮する(図4-2, 図4-3, 4.2.1.4項及び4.2.1.6項参照)*留意事項⁽¹⁶⁾。

1109

1110 7.10 臨床試験による評価におけるその他の注意事項

1111 7.10.1 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物

1112 1つの酵素によってのみ代謝される薬物(単代謝酵素薬物)においては, 関与する酵素が阻害されると,
1113 薬物の生体内濃度が著しく高くなる。一方, 複数の代謝酵素により代謝される薬物(多代謝酵素薬物)では,
1114 主たる代謝酵素が阻害されても, 他酵素(代替酵素)による代謝により薬物の生体内濃度の上昇の程度が少
1115 ない。酵素誘導の場合も, 誘導を受けた酵素によってのみ代謝される被験薬の場合には生体内濃度は著し
1116 く低くなるが, 他に被験薬の代謝に関与している酵素がある場合には血中濃度の減少は相対的に軽度とな
1117 る。これらの相互作用の程度を予測するためには, 適切にデザインされた薬物相互作用試験結果の解析と
1118 合わせて, モデル解析及びシミュレーションによる検討が有用と考えられる。

1119

1120 7.10.2 代謝酵素とトランスポーターの両方が関与する薬物相互作用

1121 酵素とトランスポーターの基質特異性が重複していることが原因で, 薬物相互作用に複数の機序が関与する場
1122 合(Complex drug-drug interaction)がある³⁴⁾。代表例としては, CYP3AとP-gpの基質特異性の重複が挙げられる。
1123 薬物相互作用の検討方法としては, P-gp及びCYP3Aの双方に強い阻害作用を示すイトラコナゾールなどの阻害
1124 薬を用いて試験を実施するが, 薬物相互作用があることが明らかとなった場合でも, AUCを変化させる原因がい
1125 ずれの分子であるかを特定することはできず, 試験結果の解釈には注意が必要である。

1126 また, 被験薬が相互作用薬となり, 複数の酵素及びトランスポーターを阻害又は誘導する場合や, 特定の酵素
1127 及びトランスポーターを阻害すると同時に, 別の酵素及びトランスポーターを誘導する場合も想定される。さらには,
1128 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る場合には, より複雑かつ重大
1129 な影響が現れる可能性がある*留意事項⁽¹⁷⁾。

1130

1131 7.10.3 カクテル基質試験

1132 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するために
1133 カクテル基質試験を利用することができる³⁵⁾。カクテル基質試験を適切にデザインすれば, 阻害作用(可逆的又は
1134 TDI)及び誘導作用の双方を検討することが可能である。適切に実施されたカクテル基質試験の結果, 薬物相互作

1135 用がないと判断された場合(7.3 項参照)は、該当する酵素やトランスポーターについて更に評価を行う必要はない
1136 が、薬物相互作用があると判断された場合には、当該経路の阻害又は誘導による薬物動態学的相互作用を受け
1137 やすい基質薬、典型基質(表 7-3, 表 6-4 参照)との薬物相互作用試験を実施する。カクテル基質試験で使用する
1138 基質は、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て
1139 いる必要がある*留意事項⁽¹⁸⁾。用いた指標薬又は基質薬毎に CL/F 又は AUC 値に対する被験薬の影響を算出する。

1140

1141 7.10.4 母集団薬物動態試験法による薬物相互作用の検討

1142 第Ⅱ・Ⅲ相試験において併用薬の情報を収集し、母集団薬物動態解析を利用して薬物相互作用の検討を行
1143 えるように試験を計画することにより、独立した薬物相互作用試験で検討されなかった薬物相互作用を検
1144 討できる場合がある。しかしながら、第Ⅱ・Ⅲ相試験では、一般的に併用薬の血中濃度を測定しないため、
1145 他の薬物に対する被験薬の作用を評価することはできない。薬物相互作用を評価するための測定試料及び
1146 採取のタイミングなどは適切に設定する。

1147

1148 7.10.5 特別な集団についての考慮

1149 7.10.5.1 遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討

1150 被験者の遺伝子型により、特定の酵素又はトランスポーターにおける薬物相互作用の程度(阻害又は誘
1151 導)が異なることがある。主要な消失経路(酵素又はトランスポーター)の活性が欠損又は低下している被
1152 験者では、一般に薬物の血中濃度は高く、阻害薬の併用により代替経路の代謝又は排泄が阻害された場合
1153 には、更に血中濃度は高くなり、安全性上の問題が生じる可能性がある。

1154 遺伝子多型が薬物動態に大きな影響を与える代謝酵素とトランスポーターの分子種としては、CYP2D6、
1155 CYP2C9、CYP2C19、OATP1B1 (*SLCO1B1*)がある³⁶⁾。これら代謝酵素やトランスポーターが主要消失経路であ
1156 る被験薬は、臨床薬物相互作用試験を行う場合に遺伝子多型解析を実施することが有用な場合がある。

1157 遺伝子多型の種類及び頻度における人種差や民族差の考慮も必要である。特に東アジア人で活性欠損者
1158 の頻度が高いCYP2C19及び活性が大きく低下する遺伝子多型が知られているCYP2D6が主要消失経路である
1159 被験薬については、民族差を念頭に臨床試験を行う必要がある*留意事項⁽¹⁹⁾。

1160

1161 7.10.5.2 被験薬が主として特別な集団、又は特定疾患の患者集団に適用される場合

1162 被験薬が主として幼小児や高齢者などの集団、又は腎機能や肝機能が低下した患者集団に投与される場
1163 合、薬物相互作用の検討方法として、母集団薬物動態試験法やPBPKモデルなどによる評価も可能である。
1164 臨床での薬物相互作用の予測を行うためには、被験薬の消失に占める代謝酵素の相対的寄与率の適切な予
1165 測が重要である。また、モデルを用いた検討の際には最悪のケースを想定するなど、これら集団において臨
1166 床上問題となる薬物相互作用を見逃さないよう注意する。

1167

1168 7.10.5.3 健康志願者を試験対象集団としない場合

1169 臨床薬物相互作用試験は、通常、健康志願者を対象として実施され、その結果を踏まえて患者集団にお
1170 ける薬物相互作用の考察を行う場合が多い。抗がん剤のような一部の薬物では、安全性の観点から、適応
1171 患者集団を対象に薬物相互作用試験が実施される場合は、試験期間、用量、採血スケジュールなどの試験デザ
1172 イン上の制約が多くなる。これら集団における薬物相互作用の検討にあたっては、患者集団の個人間差を
1173 十分に考慮するとともにモデルリングやシミュレーションを適用し適宜情報を補うことも有用である。

表 7-1 P450 酵素の *in vivo* 阻害薬の例

CYP 分子種	強い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬*の AUC が 5 倍以上に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少)	中程度の阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬* の AUC が 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)	弱い阻害薬 相互作用を受けやすい基質薬*の AUC が 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)
CYP3A	5~10 倍 (1/10 未満): itraconazole, voriconazole, ritonavir, telaprevir, indinavir, cobicistat 10 倍以上 (1/10 以上): clarithromycin, grapefruit juice, erythromycin, neflavinir, saquinavir 未承認, 5~10 倍 (1/10 未満): ketoconazole, posaconazole, troleandomycin, conivaptan 未承認, 10 倍以上 (1/10 以上): boceprevir, nefazodone	diltiazem, verapamil, fluconazole, miconazole, aprepitant, imatinib, crizotinib, ciprofloxacin, tofisopam, atazanavir, fosamprenavir, cyclosporine, istradefylline, amprenavir 未承認: casopitant, almorexant, dronedarone, schisandra sphenanthera extract	1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): fluvoxamine, cimetidine, ranitidine, chlorzoxazone, cilostazol, tacrolimus, fosaprepitant, goldenseal (hydrastis canadensis) 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): bicalutamide, nilotinib, pazopanib, azithromycin, berberine, cranberry juice, everolimus, propiverine, roxithromycin, amlodipine, gemfibrozil, linagliptin, valsartan, oral contraceptives, isoniazid, tolvaptan, alprazolam, amiodarone, ginkgo (herbal product), lapatinib, atorvastatin 未承認, 1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): clotrimazole, ivacaftor, tabimorelin, almorexant, lomitapide, ranolazine, ticagrelor 未承認, 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): lurasidone, fluoxetine, zileuton, lacidipine
CYP2D6	5~10 倍 (1/10 未満): quinidine, cinacalcet 10 倍以上 (1/10 以上): paroxetine, terbinafine 未承認, 5~10 倍 (1/10 未満): bupropion, fluoxetine 未承認, 10 倍以上 (1/10 以上): dacomitinib	duloxetine, mirabegron, celecoxib, escitalopram 未承認: moclobemide	1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): cimetidine, sertraline, clobazam, ritonavir, labetalol, amiodarone 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): echinacea (herb) 未承認, 1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): desvenlafaxine, cobicistat, deramciclane, abiraterone, lorcaserin 未承認, 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): vemurafenib
CYP2C9	fluorouracil derivatives (TS-1, UFT, tegafur, fluorouracil, doxifluridine, capecitabine), miconazole 未承認: sulfaphenazole, carmofur	amiodarone, fluconazole, miconazole, cyclosporine, bucorome 未承認: tienilic acid	1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): voriconazole 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): fluvastatin, fluvoxamine, cimetidine, disulfiram 未承認, 1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): diosmin
CYP2C19	10 倍以上 (1/10 以上): fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine, voriconazole	clarithromycin 未承認: fluoxetine, moclobemide, ketoconazole	1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): allicin, etravirine, ticlopidine, clarithromycin, omeprazole, ritonavir 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): oral contraceptives, clopidogrel, roxithromycin, 未承認, 1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): ketoconazole, troleandomycin 未承認, 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): armodafinil, grapefruit juice
CYP2C8	未承認: 10 倍以上 (1/10 以上): gemfibrozil	cyclosporine, deferasirox 未承認: gemfibrozil, teriflunomide	1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): trimethoprim 1.5~2 倍 (1/1.5 以上): clarithromycin, itraconazole 未承認: 1.25~1.5 倍 (1/1.5 未満): gemfibrozil, telithromycin

CYP1A2	10倍以上 (1/10以上) : ciprofloxacin, fluvoxamine, zafirlukast	methoxsalen, oral contraceptives, mexiletine 未承認: enoxacin, clinafloxacin, etintidine, idrocilamide	1.25~1.5倍 (1/1.5未満) : cimetidine, ciprofloxacin, mexiletine 1175
	未承認: 10倍以上 (1/10以上) : rofecoxib		1.5~2倍 (1/1.5以上) : acyclovir, allopurinol, fluvoxamine, 1176 peginterferon alpha-2a (sc) 未承認: 1.25~1.5倍 (1/1.5未満) : zileuton, enoxacin, grepafloxacin 1177 piperine, pefloxacin, rofecoxib, pipemidic acid 1178 未承認: 1.5~2倍 (1/1.5以上) : antofloxacin, viloxazine, daidzein
CYP2B6	-	-	1.25~1.5倍 (1/1.5未満) : ticlopidine, tenofovir 1179 1.5~2倍 (1/1.5以上) : clopidogrel, voriconazole

*表 7-3 及び本文 7.9 代謝酵素の基質薬の選択を参照

CL/F を 1/5 未満, 同 1/2 未満 1/5 以上及び同 1/1.25 未満 1/2 以上に減少: それぞれ CL/F を 80%以上, 同 50-80%及び 20-50%減少と同義

1180

1181 表中の薬物の選択は添付文書, 公表文献, 及びワシントン大学の相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) などの情報に基づいて作成しており, 最新の

1182 情報に基づき更新される点に留意すること.

1183 外用薬及び医療用配合剤は記載していない.

1184 CYP3A4 の中程度の阻害薬である amprenavir は, プロドラッグが fosamprenavir (calcium hydrate) として承認されている.

1185

1186

表 7-2 P450 酵素の *in vivo* 誘導薬の例

CYP 分子種	強い誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬*の AUC が 1/5 以下に減少 (CL/F が 5 倍より大きく上 昇)	中程度の誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬*の AUC が 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)	弱い誘導薬 相互作用を受けやすい基質薬*の AUC が 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)
CYP3A	rifampicin, rifabutin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine	etravirine, efavirenz, St. John's wort, modafinil, bosentan	rufinamide, <u>未承認</u> : armodafinil
CYP2C9	-	rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, aprepitant	-
CYP2C19	rifampicin, ritonavir	rifabutin	-
CYP2C8	-	rifampicin	-
CYP1A2	-	phenytoin, smoking	Montelukast <u>未承認</u> : moricizine
CYP2B6	-	efavirenz	rifampicin, nevirapine

1187

* 表 7-3 及び本文 7.9 代謝酵素の基質薬の選択を参照

AUC の減少が 1/5 以下, 同 1/2 以下 1/5 より大きい及び同 1/1.25 以下 1/2 より大きい: それぞれ AUC の減少が 80%以下, 同 50-80%及び 20-50%と同義

1188

表中の薬物の選択は添付文書, 公表文献, 及びワシントン大学の相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) などの情報に基づいて作成しており, 最新の

1189

情報に基づき更新される点に留意すること。

1190

1191 表 7-3 P450 酵素の阻害又は誘導による相互作用を受けやすい基質薬の例

CYP 分子種	阻害あるいは誘導による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 5 倍以上に上昇 (CL/F が 1/5 未満に減少)	阻害あるいは誘導による薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬 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)
CYP3A	alprazolam, aprepitant, azelnidipine, blonanserin, budesonide, buspirone, elepriptan, eplerenone, colchicine, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, evelolimus, felodipine, fluticasone, indinavir, lopinavir, lovastatin, maraviroc, midazolam, nisoldipine, quetiapine, rosuvastatin, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tadalafil, tolvaptan, triazolam, vardenafil 未承認: alfentanil, dronedarone, lurasidone, tipranavir, ticagrelor	atorvastatin, pimozide, rilpivirine, rivaroxaban, tacrolimus
CYP2D6	atomoxetine, desipramine, dextromethorphan, nortriptyline, maprotiline, metoprolol, paroxetine, perphenazine, propafenone, tamoxifen, tolterodine, tramadol, trimipramine, tropisetron, venlafaxine 未承認: doxepin, encainide, nebivolol,	amitriptyline, clomipramine, flecainide, imipramine, timolol, propranolol
CYP2C9	celecoxib, diclofenac, glimepiride, tolbutamide, warfarin	glibenclamide, nateglinide, phenytoin, ibuprofen, fluvastatin
CYP2C19	clobazam, omeprazole*, lansoprazole, S-mephenytoin, voriconazole	clopidogrel, diazepam, escitalopram, esomeprazole, etizolam, rabeprazole, sertraline,
CYP2C8	montelukast, repaglinide*	pioglitazone
CYP1A2	caffeine, duloxetine, pirfenidone, ramelteon, tizanidine 未承認: alosetron, melatonin, tacrine	clozapine, olanzapine, ropinirole, ramosetron, theophylline
CYP2B6	efavirenz 未承認: bupropion	

1192 臨床薬物相互作用試験に用いるために推奨される指標薬は本文 7.9 参照.

1193 表中の薬物の選択は添付文書、文献などの公表文献、及びワシントン大学の相互作用データベース (<http://www.druginteractioninfo.org/>) などの情報に基づいて作成して
1194 り、最新の情報に基づき更新されることに留意すること.

1195 この表は、代謝における P450 酵素の寄与が大きい薬物を例示する目的で作成されたものであり、網羅的調査に基づくものではない.

1196 薬物動態学的相互作用の大きさと、その相互作用に対してとるべき臨床的対処の程度は一致しないことが多いので注意すること.

1197 *留意事項 (16) 参照

1198

1199 **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**

1200 医薬品開発の過程で得られた薬物相互作用試験の情報は、添付文書やその他の手段を通じて医療現場に
1201 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。

1202 薬物動態学的な相互作用に関する情報を添付文書に反映させる際の基本となる考え方は以下の通りである。

1203 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
1204 という観点から検討する。

1205

1206 **8.1. 使用上の注意への記載**

1207 他の医薬品を併用することにより、被験薬又は併用薬の薬理作用の増強又は減弱、既知の副作用の増強、
1208 新しい副作用の出現又は原疾患の増悪などが生じるおそれがあり、臨床使用上の注意を要する場合には、
1209 活性本体の用量反応や曝露-応答関係などを踏まえ、有効性の減弱や効果の増強による副作用の発現並びにそ
1210 の種類とその程度及び薬物動態(AUC及び C_{max})の変動の程度に基づき、措置分類として、「併用禁忌(併用しない
1211 こと)」又は「併用注意(併用に注意すること)」を判断する。薬物動態の変動の程度に関わらず、重篤な副作用が
1212 発現する可能性が高く、それが当該薬に期待される治療効果の臨床的重要性を上回る場合には、原則として「併
1213 用禁忌」とする。当該薬による治療効果の臨床的重要性は認められるが、薬物動態の変動が承認用法・用量の範
1214 囲で想定される曝露の範囲を逸脱する可能性があり、患者を危機にさらし重篤な結果に至らぬように処置を必要
1215 とするような場合は、その程度に応じて「併用禁忌」又は「併用注意」とする。

1216 「相互作用」の項の記載にあたっては、冒頭において、原則、臨床薬物動態情報に基づき、被験薬の代謝に関
1217 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、吸収、分布及び排泄における薬物輸送機序など、
1218 相互作用に関連する薬物動態特性の概要を簡潔に記載する。被験薬がP450を介して薬物動態学的相互作用を
1219 与える場合(阻害薬、誘導薬、相互作用薬)、相互作用の強度(7.7項、7.8項及び表7-1、表7-2参照)も明記する。併
1220 用薬に関する注意喚起は、可能な限り表などのわかりやすい形式とし、相互作用の種類(機序など)に基
1221 づき項を分けて、薬剤名等と相互作用の内容(臨床症状、措置方法、機序、危険因子など)を記載する。
1222 薬力学的な相互作用の場合には薬剤名の記載欄に薬効群と薬剤名を記載する。「併用禁忌」では、併用禁忌と
1223 する薬剤名全てを一般名と代表的な販売名併記にて記載する。併用禁忌薬剤は「禁忌」の項にも簡潔に記載す
1224 る。

1225 薬物相互作用による影響を回避するための注意事項があれば、「臨床症状・措置方法」に記載し、薬物相互作
1226 用を生じる機序や併用により安全性上の懸念が生じる可能性のある危険因子などは「機序・危険因子」に記載す
1227 る。相互作用の機序が不明な場合には、機序が不明である旨を記載する。

1228 相互作用により、当該被験薬の用法・用量の調節が必要な場合には、「用法・用量に関連する使用上の注意」
1229 の項において、実施した臨床相互作用試験などにおける定量的な情報に基づき用法・用量の調節方法を具体的
1230 に記載する。また、リスク管理の観点から特に注意を喚起すべき事項は「重要な基本的注意」の項に記載する。

1231 器質障害又は機能障害に結びつかない見かけ上の臨床検査値の変動などの診断(検査)薬との相互作用は
1232 「臨床検査結果に及ぼす影響」、薬剤学的配合変化に関する注意は、「適用上の注意」又は「取り扱い上の注意」

1233 に記載する。生物薬品や飲食物などとの相互作用についても重要なものについては同様な考え方で判断する。
1234 類薬において、薬物動態学的相互作用により临床上注意を要する明白な副作用が生じており、当該被験薬に
1235 ついて、臨床相互作用試験は実施していないものの同一の薬物動態の機序に起因して、併用薬との間に薬物動
1236 態変化が生ずる蓋然性が適切なモデル解析やシミュレーションなどにより示された場合には、臨床での併用の可
1237 能性なども考慮した上で、注意喚起の記載を検討する。この考え方は薬物動態の変化を注意喚起の指標として用
1238 いるものではあるが、注意喚起の程度及び内容の判断は、あくまで有効性・安全性、対処法などの臨床的要因を
1239 考慮して決定する。また、注意喚起にあたってはモデル解析やシミュレーションを活用したことが明確になるよう留
1240 意する。

1241 1242 8.2. 薬物動態欄への記載

1243 「薬物動態」の記載にあたっては、相互作用の機序に関連する事項（主要消失経路とそれに関わる酵素な
1244 どとその寄与の程度に関する定量的な情報、代謝酵素の阻害及び誘導、並びに吸収、分布、排泄における薬物
1245 輸送機序などについての記述とその根拠となる *in vivo* や *in vitro* 試験成績）を代謝や排泄などの該当する
1246 項目に記載する。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、
1247 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。実施した臨床
1248 薬物相互作用試験は、相互作用の有無に関わらず、臨床的に有用と考えられる情報を「薬物動態」の項目
1249 において適切に情報提供する。薬物動態に変動が認められ治療効果や副作用発現に影響する懸念がある場
1250 合は、試験で用いた用法・用量などの情報とともに薬物動態の変化を情報提供する。試験成績の表示は、
1251 記述、表又は図（フォレストプロットなど）を利用し AUC 又は C_{max} などの変化を定量的かつ簡潔に記載する。
1252 試験デザインや詳細なデータは添付文書以外の資料を活用して情報提供する。いずれの情報提供について
1253 も、添付文書中で文献を引用するなどして根拠を明確にする。

1254 1255 8.2.1. 薬物動態学的な相互作用を受ける薬（基質：被相互作用薬）の場合

1256 薬物動態学的な相互作用を受ける被験薬は、相互作用を生じる薬物動態上の機序及び受ける影響の大き
1257 さを、定量的に特定して記載する。この情報は、一般に当該経路に対する選択的で強い相互作用薬との臨
1258 床薬物相互作用試験により検討される（阻害薬、誘導薬の7.7項、7.8項及び表7-1、表7-2参照）。なお、
1259 特定の代謝酵素（及びトランスポーター）経路がその被験薬にとって主要な消失経路でない場合には、そ
1260 の根拠となる *in vitro* 試験の情報を記載することで差し支えない。

1261 1262 8.2.2. 薬物動態学的な相互作用を与える薬（阻害薬、誘導薬：相互作用薬）の場合

1263 薬物動態学的な相互作用を与える被験薬は、相互作用を生じる薬物動態上の機序及び与える影響の大き
1264 さを定量的に特定して記載する。この情報は、一般に当該経路に関する薬物動態学的相互作用を受けやす
1265 い基質薬との臨床薬物相互作用試験により検討される（7.9項及び表7-3参照）。被験薬が相互作用を与え
1266 る基質薬の主な消失経路が代謝酵素経路の場合には、注意喚起が必要な阻害薬、又は誘導薬について、そ

1267 の阻害又は誘導作用の強度(7.7項、7.8項及び表7-1, 表7-2参照)も記載する。トランスポーターの場合には、
1268 現時点ではこれらの基準を明確化することができないことから、典型基質薬(表6-4参照)に及ぼす阻害又
1269 は誘導作用の程度を定量的に記載する。

1270

1271 8.3. 相互作用薬と被相互作用薬についての記載

1272 「併用禁忌」の注意喚起は、相互作用薬及び被相互作用薬とも、併用禁忌とする薬剤名を全ての一般名と代表
1273 的な販売名を併記して注意喚起を行う。

1274 一方、「併用注意」の注意喚起は、併用薬名の一般名を明記して注意喚起を行う。ただし、CYP3Aが関わる
1275 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
1276 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
1277 付文書に記載することは不可能である。

1278 CYP3Aが関わる薬物相互作用については、有効性や安全性に及ぼす影響が大きい相互作用を引き起こす可
1279 能性が高い「強い」又は「中程度」のCYP3A阻害薬又は誘導薬との「併用注意」の注意喚起として、CYP3A
1280 阻害薬又は誘導薬については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、CYP3A基質薬につい
1281 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
1282 におけるCYP3A基質薬、阻害薬又は誘導薬の個々の薬剤名の記載を省略することができる。しかしながら、
1283 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。

1284 なお、CYP3A以外のCYP分子種、CYP以外の代謝酵素及びトランスポーターなどによる相互作用の注意喚起
1285 においては、前述のとおり併用薬剤名を明記して注意喚起を行う。

1286

1287

1288

1289

1290

1291

- 1292 9. 関連する指針及びガイドライン
1293 本ガイドラインは、薬物相互作用の検討及び注意喚起に関する一般的原則を示したものである。既に公
1294 表されているガイドラインや指針などにも薬物相互作用の検討に関する記述が含まれているが、本ガイド
1295 ラインはそれらの内容を統合して整理するとともに、現時点での最新の知見及び考え方を組み込んだもの
1296 である。個々の被験薬の検討に際しては、関連する他のガイドラインや指針の記載も参考にすることが望
1297 ましい。
- 1298 1) 平成7年3月20日付 薬審第227号 治験中に得られる安全性情報の取り扱い（ICHE2Aガイドライン）
 - 1299 2) 平成17年3月28日付 薬食安発0328007号 承認後の安全性情報の取り扱い：緊急報告のための用語の
1300 定義と報告の基準（ICHE2Dガイドライン）
 - 1301 3) 平成17年9月16日付 薬食審査発第0916001号、薬食安発第0916001号 医薬品安全性監視の計画
1302 （ICHE2Eガイドライン）
 - 1303 4) 平成8年5月1日付 薬審第335号 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICHE3ガイ
1304 ドライン）、平成24年10月18日付 事務連絡 同質疑応答集
 - 1305 5) 平成6年7月25日付 薬審第494号 新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討（ICHE4ガイドライ
1306 ン）
 - 1307 6) 平成10年8月11日付 医薬発第739号 外国で実施された医薬品の臨床試験データの取り扱い、同付
1308 医薬審第672号 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針（ICHE5ガイ
1309 ドライン）、平成16年2月25日及び平成18年10月5日付 事務連絡 同質疑応答集及び同質疑応答集（そ
1310 の2）
 - 1311 7) 平成9年3月27日付 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、同付 薬発第430号 医薬品の臨
1312 床試験の実施の基準に関する省令の施行（ICHE6ガイドライン）
 - 1313 8) 平成5年12月2日付 薬新薬第104号 高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン
1314 （ICHE7ガイドライン）、平成22年9月17日付 事務連絡 同質疑応答集
 - 1315 9) 平成10年4月21日付 医薬審第380号 臨床試験の一般指針（ICHE8ガイドライン）
 - 1316 10) 平成12年12月15日付 医薬審第1334号 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス
1317 （ICHE11ガイドライン）、平成13年6月22日付 事務連絡 同質疑応答集
 - 1318 11) 平成20年1月9日付 薬食審査発第0109013号、薬食安発第0109002号 ゲノム薬理学における用語集
1319 （ICHE15ガイドライン）
 - 1320 12) 平成23年1月20日付 薬食審査発第0120第1号、薬食安発第0120第1号 医薬品またはバイオテクノロジー
1321 ジー応用医薬品の開発におけるバイオマーカー：適格性確認のための資料における用法の記載要領、
1322 資料の構成及び様式（ICHE16ガイドライン）
 - 1323 13) 平成22年2月19日付 薬食審査発0219第4号 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨
1324 床安全性試験の実施についてのガイダンス（ICH M3(R2)ガイドライン）、平成24年8月16日付 事務
1325 連絡 同質疑応答集
 - 1326 14) 昭和63年3月11日付 薬審1第5号 徐放性製剤（経口投与製剤）の設計及び評価に関するガイドライン

- 1327 15) 平成10年6月26日付 医薬審第496号 非臨床薬物動態試験ガイドライン
- 1328 16) 平成13年6月1日付 医薬審発第796号 医薬品の臨床薬物動態試験について
- 1329 17) 平成24年2月29日付 薬食審査発0229第10号 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について, 同付 事務連絡 同質疑応答集
- 1330
- 1331 18) 平成20年6月3日付 薬食審査発第0603001号 マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス
- 1332 19) 平成20年9月30日付 薬食審査発第093007号 ゲノム薬理学を利用した治験について
- 1333 20) 平成25年2月1日付 ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同
- 1334 リフレクション・ペーパー (案)
- 1335 21) 平成25年2月8日付 24文科振第593号, 科発0208第1号, 20130206製局第1号 ヒトゲノム・遺伝子解
- 1336 析研究に関する倫理指針の見直し等について
- 1337 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002uz1d.html>
- 1338 22) 平成9年4月25日付 薬発第606号, 薬安第59号 医療用医薬品添付文書の記載要領について
- 1339 23) 平成9年4月25日付 薬発第607号 医療用医薬品の使用上の注意記載要領について, 同付 事務連絡
- 1340 同質疑応答集, 平成12年12月25日付 事務連絡 医療用医薬品の使用上の注意の記載について
- 1341

1342 また, 以下の海外のガイダンス及び国内の解説書などの記載も必要に応じて参考にして差し支えない。

- 1343 1) FDA:Guidance for Industry Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis,
- 1344 Implications for Dosing, and Labeling Recommendations DRAFT GUIDANCE (2012, 2)
- 1345 2) EMA:Guideline on the investigation of drug interactions (2013, 1)
- 1346 3) FDA : Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics:Premarket Evaluation in Early-Phase
- 1347 Clinical Studies and Recommendations for Labeling (2013, 1)
- 1348 4) EMA: Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation
- 1349 of medicinal products (2012, 8)
- 1350 5) FDA: Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies, 2001
- 1351 6) 「母集団薬物動態試験法」解説
- 1352
- 1353
- 1354

1355 10. 留意事項、解析方法及び事例

1356 (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

1357 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
1358 脳内への移行を制限している。したがって、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
1359 脳内移行が上昇する可能性が考えられる。これまでに、このような相互作用がヒトで実証された例は、手
1360 法の困難さのため限られるが、例えば、P-gpの基質であるベラパミルの脳移行が、阻害薬であるシクロス
1361 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³⁷⁾などがある。

1362 (2) 寄与率(Contribution ratio; CR)の算出

1363 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
1364 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
1365 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
1366 程度が単純に計算できる場合に限られ、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
1367 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
1368 ンス(CL_{tot})に対するCRを評価する必要がある。

1370 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
1371 性を欠損する被験者(Poor metabolizer, PM)の*in vitro*又は*in vivo*のCLの変化は、その酵素をほぼ完全
1372 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
1373 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又は検証可
1374 可能な場合がある。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
1375 子型が異なる被験者(例:OATP1B1(*SLCO1B1*) c. 521T>C)の間で被験薬のPKを比較することにより評価できる。

1376 (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

1377 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
1378 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
1379 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
1380 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
1381 する必要がある。また、各種 P450 分子種の組換え細胞から調製したミクロソーム画分による代謝活性を、
1382 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
1383 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
1384 判断する必要がある。

1386 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
1387 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^{38, 39)}。また、*in vitro*では代謝が
1388 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
1389 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
1390 ある。

1391 (4) 肝細胞を用いた酵素誘導試験の妥当性の確認

1392 培養ヒト肝細胞は個体間変動やロット差が大きい場合、3名以上のドナー由来の肝細胞を使用することが
1393 望ましく、さらに培養開始時の細胞生存率が80%未満である場合、又は培養終了時の細胞生存率が顕著に低
1394 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
1395 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
1396 るが、文献報告などを参考に適切な期間を設定する。培養前及び培養期間終了時に、細胞形態や細胞生存
1397 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。
1398 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
1399 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
1400 場合には、培養最終日を含む複数時点で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
1401 物濃度を把握することが推奨される。

1402 (5) P450の遺伝子多型についての留意事項

1403 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

1406 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
1407 べきである。留意事項（2）および（19）も参照のこと。

1408 （6）時間依存的阻害(TDI)の事例と評価

1410 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
1411 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
1412 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
1413 ある N-脱メチルジルチアゼムの両者が、CYP3A を時間依存的に阻害する⁴⁰⁾。CYP2D6 の TDI の例としては、
1414 パロキセチンがある⁴¹⁾。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
1415 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})
1416 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
1417 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
1418 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
1419 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)⁴²⁾。それぞれの P450 の分解速度定数として
1420 は、*in vitro* 及び *in vivo* のデータに基づいた科学論文の値を参照することができる⁴³⁾。また、CYP3A の
1421 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⁴⁴⁾。た
1422 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
1423 らかにすることも推奨される。

1424 （7）代謝酵素のダウンレギュレーションの評価

1426 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
1427 プローチが提案されているが^{19, 45-48)}、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
1428 り生じるダウンレギュレーションの例として、フツ化ピリミジン系の薬物が CYP2C9 の活性を低下させるこ
1429 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
1430 カニズムは現在不明である⁴⁹⁾。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
1431 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
1432 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。

1433 （8）酵素誘導試験のカットオフ基準による判定

1435 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
1436 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
1437 き判断する必要がある⁴⁸⁾。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
1438 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、
1439 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
1440 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
1441 の有無を検討しなければならない。

1442 （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

1444 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
1445 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 に関しても、臨床上の懸念が大き
1446 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
1447 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
1448 触媒する酵素の阻害である⁵⁰⁾。

1449 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
1450 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
1451 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
1452 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
1453 療域を超える曝露量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。

1454 （10）モデルによる評価における留意事項

1455 モデルによる評価を行った場合、申請資料には、モデルの構造の説明、生体に基づくパラメータ（生理
1456

1457 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
1458 度分析の結果などを添付する. 実施したモデル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
1459 る. 最終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
1460 べきである. 市販のソフトウェアで既定されているモデル(構造モデル及び誤差モデル)を使用する場合は,
1461 ソフトウェアのバージョン及び既定モデルから被験薬の解析において実施した変更点を明記する.

1462 (11) メカニズムに基づく静的薬物速度論(MSPK)モデルを適用する場合の留意事項

1463 ①MSPKモデルを適用する場合の留意点

1464 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)
1465 において, 被験薬が相互作用薬の場合に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
1466 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
1467 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
1468 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科学論文による裏付けが必要
1469 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
1470 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
1471 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
1472 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
1473 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
1474 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
1475 析の経験は限られていることに注意が必要である.

1476 ②肝細胞中及び消化管上皮細胞中の被験薬濃度

1477 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
1478 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
1479 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, $[I]_h = f_{u, b} \times$
1480 ($[I]_{max, b} + F_a \times F_g \times ka \times Dose/Q_H$)で保守的に推定できる⁵¹⁾. ここで, F_a は消化管吸収率で正確には消化
1481 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
1482 割合, ka は吸収速度定数, Q_H は総肝血流量(97 L/hr)⁵²⁾, $f_{u, b}$ は血中非結合率, $[I]_{max, b}$ は定常状態における
1483 阻害薬の最高血中総濃度(非結合形+結合形)である. 血中蛋白結合率がよく(99%以上), 測定値の信頼
1484 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)⁵³⁾を
1485 用いて, $[I]_g = F_a \times ka \times Dose/Q_{en}$ により推定する⁵⁴⁾. ka は実測することが望ましいが, 最大推定値とし
1486 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, 不確実
1487 性が存在する場合は, 感度分析を実施する.

1488 (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

1489 臨床での薬物相互作用のリスク評価において, 現状ではMSPKモデルに対するPBPKモデルを適用した場
1490 合に予測の改善の程度は明確でない場合もあることに注意が必要である. PBPKモデルは複雑であり, 特
1491 に代謝酵素の阻害による薬物相互作用の場合は, 固有クリアランスの変化を*in vitro*の情報から正しく予測
1492 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影響
1493 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
1494 るが, *in vitro*実験データの変動は多くの要因で生じており, そのまま*in vivo*への外挿が可能かは慎重
1495 に検討すべきである. 留意事項(10)も参照のこと.

1496 (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

1497 生物薬品と薬物の相互作用として以下の報告例がある.

1498 ・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: IL-6やIFN α -2bなどのサイ
1499 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
1500 分子種の基質薬物の血中濃度を増加させる⁵⁵⁾.

1501 ・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
1502 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⁵⁶⁾.

1508 ・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（治療用蛋白質）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^{57,58)}。

1511 （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

1512 ①OATP に対する阻害における特殊な事例

1513 OATP では、時間依存的な阻害が現れる場合があり、このような場合には、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 preincubation 後に阻害実験を実施することにより、見かけの K_i 値が、preincubation 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^{59,60)}。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 値が異なるケースも報告されている⁶¹⁾ため、阻害実験の際に、基質薬物としては、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ケースも報告されており、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⁶²⁾。

1522 ②トランスポーターを介した内因性物質の変動

1523 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。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。一方で、最近の報告では、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ものもあり、注意が必要である⁶³⁾。

1532 （15）投与期間と投与タイミングの重要性

1533 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^{64,65)}。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。

1538 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^{66,67)}。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。

1546 （16）代謝酵素の基質薬の選択

1547 被験薬と併用される薬物の中に、治療域の狭い基質が含まれる場合には特に注意が必要である。治療域の狭い基質は、P450阻害薬との併用によって曝露量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。

1554 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⁶⁸⁾。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³⁴⁾。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(CYP3A4)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⁶⁹⁾。

(18) カクテル基質試験による評価

通常、カクテル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もよい。

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³⁶⁾。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薬物相互作用の検討を目的とした臨床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、モデル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⁷⁰⁾。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⁷¹⁾。

CYP3A5、UGT1A1、P-gp、BCRP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^{36, 72, 73)}。日本人では、酵素活性の低下を示す *UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*、また、輸送機能の低下が示唆されるBCRP (*ABCG2*) c. 421C>Aの頻度が高いため注意を要する。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の阻害が強くとCYP3A5の阻害が弱い場合では、*CYP3A5*3*を有する被験者はCYP3A基質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。

- 1607 11. 用語一覧
1608 1) 基質：本ガイドラインでは、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。
1609
1610 2) 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
1611 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。
1612 3) 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
1613 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などがある。
1614 4) 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、その体内動態が影響を受ける薬
1615 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
1616 謝が亢進するものなどがある。
1617 5) 被験薬：本ガイドラインでは、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
1618 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。
1619 6) 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
1620 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
1621 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。
1622 7) 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
1623 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。
1624 8) 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
1625 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。
1626 9) 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。
1627 10) 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
1628 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。
1629 11) 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
1630 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
1631 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。
1632 12) 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
1633 昇（CL/Fが1/5未満に減少）させる医薬品などを「強い阻害薬」、2倍以上5倍未満に上昇（CL/Fが1/2
1634 未満1/5以上に減少）させる医薬品などを「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
1635 未満1/2以上に減少）させる医薬品などを「弱い阻害薬」とする（7.7項の記載を参照）。
1636 13) 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
1637 （CL/Fが5倍より大きく上昇）させる医薬品などを「強い誘導薬」、1/2以下1/5より大きく減少（CL/F
1638 が2倍以上5倍未満に上昇）させる医薬品などを「中程度の誘導薬」、1/1.25以下1/2より大きく減少（CL/F
1639 が1.25倍以上2倍未満に上昇）させる医薬品などを「弱い誘導薬」とする（7.8項の記載を参照）。
1640 14) 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
1641 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「相互作用を受けやすい基質薬」、
1642 「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
1643 「相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」とする（7.9項の記載を参照）。
1644

- 1645 12. 引用文献
1646 1) Murakami T, Takano M.: Intestinal efflux transporters and drug absorption. *Expert Opin Drug*
1647 *Metab Toxicol.* 2008;4:923-39.
1648 2) Glaeser H.: *Handb Exp Pharmacol.* 2011;201:285-97.
1649 3) Hilgeroth A, Hemmer M, Coburger C.: The impact of the induction of multidrug resistance
1650 transporters in therapies by used drugs: recent studies. *Mini Rev Med Chem.* 2012;12:1127-34.
1651 4) Chen X-W, Sneed KB, Pan S-Y, Cao C, Kanwar JR, Chew H, Zhou S-F.: Herb-drug interactions
1652 and mechanistic and clinical considerations. *Curr Drug Metab.* 2012;13:640-51.
1653 5) Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ.: Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the
1654 role of organic anion-transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92:622-30.
1655 6) Shirasaka Y, Shichiri M, Murata Y, Mori T, Nakanishi T, Tamai I.: Long-lasting inhibitory
1656 effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug
1657 absorption. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:615-21.
1658 7) Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ.: The effect of grapefruit juice on drug
1659 disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:267-86.
1660 8) Mattson RH, Cramer JA, Williamson PD, Novelly RA.: Valproic acid in epilepsy: clinical and
1661 pharmacological effects. *Ann Neurol.* 1978;3:20-5.
1662 9) Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, Peterkin V, Koup JR, and
1663 Ball SE.: Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a
1664 pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCi/AUC) ratios. *Drug*
1665 *Metab Dispos.* 2004;32:1201-8.
1666 10) Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H.: Theoretical considerations on quantitative
1667 prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25:48-61.
1668 11) Yasumori T, Nagata K, Yang SK, Chen LS, Murayama N, Yamazoe Y, Kato R.: Cytochrome
1669 P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in
1670 N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *Pharmacogenetics.*
1671 1993;3:291-301.
1672 12) Kato R, Yamazoe Y.: The importance of substrate concentration in determining cytochromes
1673 P450 therapeutically relevant in vivo. *Pharmacogenetics.* 1994;4: 359-62.
1674 13) Iwatsubo T, Hirota N, Ooie T, Suzuki H, Shimada N, Chiba K, Ishizaki T, Green CE, Tyson CA,
1675 Sugiyama Y.: Prediction of in vivo drug metabolism in the human liver from in vitro metabolism
1676 data. *Pharmacol Ther.* 1997;73:147-71.
1677 14) Yuan R, Madani S, Wei X, Reynolds K, Huang S-M.: Evaluation of cytochrome P450 probe
1678 substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions.
1679 *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1311-9.
1680 15) Austin RP, Barton P, Cockroft SL, Wenlock MC, Riley RJ.: The influence of nonspecific
1681 microsomal binding on apparent intrinsic clearance, and its prediction from physicochemical

- 1682 properties. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1497-503.
- 1683 16) Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim H-K, Ling KJ, Lu C, Nomeir AA, Seibert E, Skordos
1684 KW, Tonn GR, Van Horn R, Wang RW, Wong YN, Yang TJ, Obach RS.: The conduct of in vitro
1685 studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the
1686 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1355-70.
- 1687 17) Vieira M, Kirby B, Ragueneau-Majlessi I, Galetin A, Chien J, Einolf HJ, Fahmi OA, Fischer V,
1688 Fretland A, Grime K, Hall SD, Higgs R, Plowchalk D, Riley R, Seibert E, Skordos K, Snoeys J,
1689 Venkatakrisnan K, Waterhouse T, Obach RS, Berglund EG, Zhang L, Zhao P, Reynolds K,
1690 Huang S-M.: Evaluation of various static in vitro-in vivo extrapolation models for risk
1691 assessment of CYP3A inhibition potential of an investigational drug. *Clin Pharmacol Ther.*
1692 2013 Sep 18. doi: 10.1038/clpt.2013.187.
- 1693 18) Huang S-M, Temple R, Throckmorton DD, Lesko LJ: Drug interaction studies: study design,
1694 data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:298–304.
- 1695 19) Fahmi OA, Ripp SL.: Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to
1696 induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6:1399-416.
- 1697 20) Tucker GT, Houston JB, Huang S-M.: Optimizing drug development: strategies to assess drug
1698 metabolism/transporter interaction potential—toward a consensus. *Pharm Res.*
1699 2001;18:1071-80.
- 1700 21) Walsky RL, Obach RS.: Validated assays for human cytochrome P450 activities. *Drug Metab*
1701 *Dispos.* 2004;32:647-60.
- 1702 22) Ward BA, Gorski JC, Jones DR, Hall SD, Flockhart DA, Desta Z.: The cytochrome P450 2B6
1703 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for
1704 HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J*
1705 *Pharmacol Exp Ther.* 2003;306:287-300.
- 1706 23) Fontana E, Dansette PM, Poli SM.: Cytochrome P450 enzymes mechanism based inhibitors:
1707 Common sub-structures and reactivity. *Curr Drug Metab.* 2005;6:413-54.
- 1708 24) Walsky RL, Obach RS, Gaman EA, Gleeson J-PR, Proctor WR.: Selective inhibition of human
1709 cytochrome P4502C8 by montelukast. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:413-8.
- 1710 25) Ishigami M, Uchiyama M, Kondo T, Iwabuchi H, Inoue S, Takasaki W, Ikeda T, Komai T, Ito K,
1711 Sugiyama Y.: Inhibition of in vitro metabolism of simvastatin by itraconazole in humans and
1712 prediction of in vivo drug-drug interactions. *Pharm Res.* 2001;18:622-31.
- 1713 26) Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, Kao J, King SP, Miwa G,
1714 Ni L, Kumar G, McLeod J, Obach RS, Roberts S, Roe A, Shah A, Snikeris F, Sullivan JT,
1715 Tweedie D, Vega JM, Walsh J, Wrighton SA.: The conduct of in vitro and in vivo drug-drug
1716 interaction studies, A PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:443-469.
- 1717 27) Roymans D, Looveren CV, Leone A, Parker JB, McMillian M, Johnson MD, Koganti A, Gilissen
1718 R, Silber P, Mannens G, Meuldermans W.: Determination of cytochrome P450 1A2 and

- 1719 cytochrome P450 3A4 induction in cryopreserved human hepatocytes. *Biochem Pharmacol.*
1720 2004;67:427-37.
- 1721 28) Madan A, Graham RA, Carroll KM, Mudra DR, Burton LA, Krueger LA, Downey AD,
1722 Czerwinski M, Forster J, Ribadeneira MD, Gan L-S, Lecluyse EL, Zech K, Robertson P Jr, Koch
1723 P, Antonian L, Wagner G, Yu L, Parkinson A.: Effects of Prototypical microsomal enzyme
1724 inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.*
1725 2003;31:421-31.
- 1726 29) Raucy JL, Mueller L, Duan K, Allen SW, Strom S, Lasker JM.: Expression and induction of
1727 CYP2C P450 enzymes in primary cultures of human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther.*
1728 2002;302:475-82.
- 1729 30) Tanihara Y, Masuda S, Sato T, Katsura T, Ogawa O, Inui K.: Substrate specificity of MATE1
1730 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters.
1731 *Biochem Pharmacol.* 2007;74:359-71.
- 1732 31) Tsuda M, Terada T, Asaka J, Ueba M, Katsura T, Inui K.: Oppositely directed H⁺ gradient
1733 functions as a driving force of rat H⁺/organic cation antiporter MATE1. *Am J Physiol Renal*
1734 *Physiol.* 2007;292:F593-8.
- 1735 32) Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y.: Prediction of
1736 pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the
1737 liver. *Pharmacol Rev.* 1998;50:387-412.
- 1738 33) Yoshida K, Maeda K and Sugiyama Y: Transporter-mediated drug--drug interactions involving
1739 OATP substrates: predictions based on in vitro inhibition studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;
1740 91: 1053-64.
- 1741 34) Zhang L, Zhang Y, Huang S-M.: Scientific and regulatory perspectives on metabolizing
1742 enzyme-transporter interplay and its role in drug interactions - challenges in predicting drug
1743 interaction. *Mol Pharmaceut.* 2009;6:1766-74.
- 1744 35) Inui N, Akamatsu T, Uchida S, Tanaka S, Namiki N, Karayama M, Chida K, Watanabe H.:
1745 Chronological effects of rifampicin Discontinuation on cytochrome P450 activity in healthy
1746 Japanese volunteers, using the cocktail method. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94:702-708.
- 1747 36) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y.: Population differences in major functional polymorphisms of
1748 pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans:
1749 implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.*
1750 2012;27:9-54.
- 1751 37) Muzi M, Mankoff DA, Link JM, Shoner S, Collier AC, Sasongko L, Unadkat JD.: Imaging of
1752 cyclosporine inhibition of P-glycoprotein activity using ¹¹C-verapamil in the brain: studies of
1753 healthy humans. *J Nucl Med.* 2009;50:1267-75.
- 1754 38) Nielsen TL, Rasmussen BB, Flinois JP, Beaune P, Brosen K.: In vitro metabolism of quinidine:
1755 the (3S)-3-hydroxylation of quinidine is a specific marker reaction for cytochrome P-4503A4

- 1756 activity in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:31-7.
- 1757 39) von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI.: Inhibition of
1758 desipramine hydroxylation (cytochrome P450-2D6) in vitro by quinidine and by viral protease
1759 inhibitors: relation to drug interactions in vivo. *J Pharm Sci.* 1998;87:1184-9.
- 1760 40) Zhao P, Lee CA, Kunze KL.: Sequential metabolism is responsible for diltiazem-induced
1761 time-dependent loss of CYP3A. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:704-12.
- 1762 41) Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ.: Apparent
1763 mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with
1764 fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:289-93.
- 1765 42) Okudaira T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Nakano S, Ohashi K.: Effect of the treatment
1766 period with erythromycin on cytochrome P450 3A activity in humans. *J Clin Pharmacol.*
1767 2007;47:871-76.
- 1768 43) Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.: Cytochrome
1769 P450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and
1770 implications for the prediction of drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9:384-93.
- 1771 44) Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K.: Mechanism-based inactivation of human
1772 cytochrome p450 enzymes and the prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.*
1773 2007;35:246-55.
- 1774 45) Shou M, Hayashi M, Pan Y, Xu Y, Morrissey K, Xu L, Skiles GL. Modeling, prediction, and in
1775 vitro in vivo correlation of CYP3A4 induction. *Drug Metab Dispos.* 2008;36:2355-70.
- 1776 46) Almond LM, Yang J, Jamei M, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.: Towards a quantitative
1777 framework for the prediction of DDIs arising from cytochrome P450 induction. *Curr Drug*
1778 *Metab.* 2009;10:420-32.
- 1779 47) Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, Dickins M, Phipps A, Darekar A,
1780 Hyland R, Obach RS.: Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug
1781 interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as
1782 precipitants of interaction. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1658-66.
- 1783 48) Fahmi OA, Kish M, Boldt S, Obach RS.: Cytochrome P450 3A4 mRNA is a more reliable
1784 marker than CYP3A4 activity for detecting pregnane X receptor-activated induction of drug
1785 metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1605-11.
- 1786 49) Gilbar PJ, Brodribb TR.: Phenytoin and fluorouracil interaction. *Ann Pharmacother.*
1787 2001;35:1367-70.
- 1788 50) Suzuki E, Nakai D, Yamamura N, Kobayashi N, Okazaki O, Izumi T.: Inhibition mechanism of
1789 carbapenem antibiotics on acylpeptide hydrolase, a key enzyme in the interaction with valproic
1790 acid. *Xenobiotica* 2011;41:958-63.
- 1791 51) Ito K, Chiba K, Horikawa M, Ishigami M, Mizuno N, Aoki J, Gotoh Y, Iwatsubo T, Kanamitsu
1792 S, Kato M, Kawahara I, Niinuma K, Nishino A, Sato N, Tsukamoto Y, Ueda K, Itoh T,

- 1793 Sugiyama Y.: Which concentration of the inhibitor should be used to predict in vivo drug
1794 interactions from in vitro data? *AAPS PharmSci.* 2002;4:53-60.
- 1795 52) Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT.: Misuse of the well-stirred model
1796 of hepatic drug clearance. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:501-2.
- 1797 53) Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A: Prediction of intestinal first-pass
1798 drug metabolism. *Curr Drug Metab.* 2007;8:676-84.
- 1799 54) Rostami-Hodjegan A, Tucker GT.: 'In silico' simulations to assess the 'in vivo' consequences of
1800 'in vitro' metabolic drug-drug interactions. *Drug Discov Today: Technol.* 2004;1:441-8.
- 1801 55) Islam M, Frye RF, Richards TJ, Sbeitan I, Donnelly SS, Glue P, Agarwala SS, Kirkwood JM.:
1802 Differential effect of IFN α -2b on the cytochrome P450 enzyme system: a potential basis of IFN
1803 toxicity and its modulation by other drugs. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2480-7.
- 1804 56) Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, Kivitz AJ, Grange S.: Disease-drug-drug interaction involving
1805 tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.*
1806 2011;89:735-40.
- 1807 57) Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B,
1808 Elliott MJ, Woody JN, Schaible TF, Feldmann M.: Therapeutic efficacy of multiple intravenous
1809 infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose
1810 weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1552-63.
- 1811 58) Seitz K, Zhou H.: Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal
1812 antibodies: reality check. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1104-18.
- 1813 59) Suzuki K, Shitara Y, Fukuda K, Horie T.: Long-lasting inhibition of the intestinal absorption
1814 of fexofenadine by cyclosporin A in rats. *J Pharm Sci.* 2012;101:2606-15.
- 1815 60) Amundsen R, Christensen H, Zabihiyan B, Asberg A.: Cyclosporine A, but not tacrolimus,
1816 shows relevant inhibition of organic anion-transporting protein 1B1-mediated transport of
1817 atorvastatin. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1499-504.
- 1818 61) Izumi S, Nozaki Y, Komori T, Maeda K, Takenaka O, Kusano K, Yoshimura T, Kusuhara H,
1819 Sugiyama Y.: Substrate-dependent inhibition of organic anion transporting polypeptide 1B1:
1820 comparative analysis with prototypical probe substrates estradiol-17 β -glucuronide,
1821 estrone-3-Sulfate, and sulfobromophthalein. *Drug Metab Dispos.* 2013;41:1859-66.
- 1822 62) Zhu Q, Liao M, Chuang BC, Balani SK, Xia C.: Effects of Protein Binding on Transporter
1823 Inhibitions", Abstract for 17th North American Regional ISSX Meeting (Oct 16-20, 2011), P324.
- 1824 63) Dawson S, Stahl S, Paul N, Barber J, Kenna JG.: In vitro inhibition of the bile salt export
1825 pump correlates with risk of cholestatic drug-induced liver injury in humans. *Drug Metab*
1826 *Dispos.* 2012;40:130-8.
- 1827 64) Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA.: Induction effects of ritonavir: implications for drug
1828 interactions. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1048-59.
- 1829 65) Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED, Dixit V, Desai P, Whittington D, Thummel KE, Unadkat

- 1830 JD.: Complex drug interactions of HIV protease inhibitors 2: in vivo induction and in vitro to in
1831 vivo correlation of induction of cytochrome P450 1A2, 2B6, and 2C9 by ritonavir or nelfinavir.
1832 Drug Metab Dispos. 2011;39:2329-37.
- 1833 66) van Giersbergen PL, Treiber A, Schneiter R, Dietrich H, Dingemans J.: Inhibitory and
1834 inductive effects of rifampin on the pharmacokinetics of bosentan in healthy subjects. Clin
1835 Pharmacol Ther. 2007;81:414-9.
- 1836 67) Reitman ML, Chu X, Cai X, Yabut J, Venkatasubramanian R, Zajic S, Stone JA, Ding Y, Witter
1837 R, Gibson C, Roupe K, Evers R, Wagner JA, Stoch A.: Rifampin's acute inhibitory and chronic
1838 inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction
1839 trial design. Clin Pharmacol Ther. 2011;89:234-42.
- 1840 68) Michaud V, Ogburn E, Thong N, Aregbe AO, Quigg TC, Flockhart DA, Desta Z.: Induction of
1841 CYP2C19 and CYP3A activity following repeated administration of efavirenz in healthy
1842 volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:475-82.
- 1843 69) Kudo T, Hisaka A, Sugiyama Y, Ito K.: Analysis of the repaglinide concentration increase
1844 produced by gemfibrozil and itraconazole based on the inhibition of the hepatic uptake
1845 transporter and metabolic enzymes. Drug Metab Dispos. 2013;41:362-71.
- 1846 70) Shi HY, Yan J, Zhu WH, Yang GP, Tan ZR, Wu WH, Zhou G, Chen XP, Ouyang DS.: Effects of
1847 erythromycin on voriconazole pharmacokinetics and association with CYP2C19 polymorphism.
1848 Eur J Clin Pharmacol. 2010;66:1131-6.
- 1849 71) Brynne N, Forslund C, Hallén B, Gustafsson LL, Bertilsson L.: Ketoconazole inhibits the
1850 metabolism of tolterodine in subjects with deficient CYP2D6 activity. Br J Clin Pharmacol.
1851 1999;48:564-72.
- 1852 72) Ieiri I.: Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1)
1853 and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2). Drug Metab Pharmacokinet.
1854 2012;27:85-105.
- 1855 73) Shirasaka Y, Chang SY, Grubb MF, Peng CC, Thummel KE, Isoherranen N, Rodrigues AD.:
1856 Effect of CYP3A5 expression on the inhibition of CYP3A-catalyzed drug metabolism: impact on
1857 CYP3A-mediated drug-drug interactions. Drug Metab Dispos. 2013;41:1566-74.