

事務連絡

平成30年7月23日

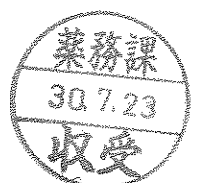
各
都道府県
保健所設置市
特別区
衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

「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」に関する質疑応答集（Q&A）について

医薬品の薬物相互作用の検討方法については、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成30年7月23日付け薬食審査発0723第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）により示したところです。

今般、当該通知に関する質疑応答集を別添のとおり取りまとめましたので、ご承知の上、貴管下関係業者等に御周知方願います。



(別添)

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に関する質疑応答集 (Q&A)

<全体>

Q1. 薬力学的相互作用の評価は、具体的にどのようにすべきか。

A1. 薬力学的な相互作用は、薬物濃度のように普遍的に使用できるマーカーがないために、評価のための一般的な留意点や判断すべき内容を具体的に記載することは難しい。基本的には、本ガイドラインの「1.3 薬物相互作用試験の実施における原則」の項に記載している考え方を参考にして、薬理学的な作用機序、予想される投与方法、臨床適応及び併用薬等に応じて、評価すべき内容を吟味し、薬力学的な相互作用試験の必要性と実施方法を検討すべきである。

<代謝>

Q2. 寄与率 (Contribution ratio; CR) の算出の際、留意すべき点は何か。

A2. *In vitro*代謝試験からP450分子種の寄与率の推定を行う際には、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し、その試験系の妥当性については、通常、反応時間依存性及びミクロソーム蛋白量依存性等について、代謝物の生成速度を指標として評価することで確認する。ヒト肝ミクロソーム等を用いた *in vitro*代謝試験により、当該酵素で代謝される割合であるfm (fraction metabolized) によるCRの評価を直接適用することが可能であるのは、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等の排泄クリアランスや肝臓におけるP450以外の代謝クリアランスが無視できる場合である。また、厳密なCRの評価は、一次代謝反応から薬物相互作用の程度が単純に計算できる場合に限られる。肝臓での膜輸送や肝外消失の寄与が大きい場合には、fmはCRを過大評価する可能性があるため、CRの評価を慎重に判断する必要がある。*In vitro*代謝試験系において用いる被験薬濃度等の試験条件によりP450分子種の寄与率が異なる場合には、*in vivo*の条件を考慮して評価する必要がある。なお、静脈内投与 (注射薬) の場合は、CL/Fではなく全身クリアランス (CL_{tot}) に対するCRを評価する必要がある。

Q3. *In vitro*代謝試験による薬物代謝酵素の同定の際に、留意すべき点は何か。

A3. *In vitro*代謝試験を実施する際には、*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、ヒト肝及び小腸ミクロソーム、S9画分、ヒト肝細胞、ヒト酵素の発現系ミクロソーム等を選択する。P450及びUGTは、発現系を除き、上述のすべての系に存在する (通常、発現系細胞には1種類の酵素のみが高発現している)。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等の可溶性画分に存在する酵素は、S9画分及び肝細胞に含まれる。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。

*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施する。多酵素系では、各酵素の選択的阻害薬 (本ガイドラインの11.3項の表1-2参照) を添加して、被験薬の代謝に対する各酵素の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あれば、阻害薬の代用として使用可能である。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*試験系で評価を行い、結果を比較することが推奨される。その際、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等を用いて特定の酵素活性 (指標基質の代謝) と被験薬の代謝を比較する相関試験を利用する場合には、各種酵素の活性強度がそれぞれの個体で互いに相関することがある。選択性の高い酵素阻害薬が存在しない等の場合において、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評価する必要がある。また、各P450分子種の発現系細胞から調製したミクロソームによる代謝活性を、肝臓中の各P450分子種の含量で補正して寄与率を評価するRAF (Relative activity factor) 法も用いられるが、一般にRAF法の妥当性を十分に確認する必要があることから、この場合も同様に他の手法と組み合わせて評価する必要がある。

なお、*in vitro*代謝試験では、被験薬の消失速度又は代謝物の生成速度を評価するが、特定の代謝経路を触媒する酵素活性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速度を指標として、反応時間依存性及びミクロソーム蛋白量依存性等を検討することが推奨される。一方で、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、当該被験薬の消失速度を指標として評価するこ

とが重要である。

Q4. 時間依存的阻害 (TDI) の試験方法 (希釈法、IC₅₀ シフト法 等) や事例について示してほしい。

A4. TDIの試験方法としては、IC₅₀シフト法及び希釈法がよく用いられる。いずれも酵素源としてヒト肝ミクロソームが汎用される。IC₅₀シフト法は、一般に、NADPH存在下で被験薬と30分程度プレインキュベーションすることによるIC₅₀の変化の有無を検討する手法である。プレインキュベーションによりIC₅₀の低下が認められた場合、被験薬はTDIを示す可能性があると判断される。一方、希釈法はNADPH存在下における被験薬とのプレインキュベーション後に反応液を10倍以上希釈して、可逆的阻害の影響を極力抑えた条件下での阻害作用を検討することによりTDIを評価する手法である。いずれの手法においても、被験薬又は代謝物が強い可逆的阻害を示す場合でもTDIを検出し易くするために、基質の代謝が飽和する濃度 (K_mの4倍以上) を使用することが多い。希釈法においては、複数のプレインキュベーション時間及び被験薬濃度条件を用いることにより、薬物相互作用の予測に使用するTDIパラメータである最大不活性化速度定数 (k_{inact}) 及び最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度 (K_i) の算出が可能である (プレインキュベーション時間に対する残存代謝活性の自然対数プロットの負の傾きから線形回帰により見かけの不活性化速度定数 (k_{obs}) が得られ、各被験薬濃度に対するk_{obs}のプロットから非線形回帰によりk_{inact}及びK_iが求められる)。酵素の分解速度定数 (k_{deg}) として、各P450分子種の分解速度に関する文献報告もあるが¹⁾、分解速度に関する報告値を参照する場合には、報告値に幅があることに留意して感度分析を実施し、k_{deg}の変動性が推定結果に及ぼす影響を明らかにすることが推奨される。また、CYP3Aのように腸管と肝臓の双方に存在する酵素は、各組織によってk_{deg}が異なることに注意する²⁾。TDIの代表的な例として、HIVプロテアーゼ阻害薬 (リトナビル、サキナビル)、マクロライド系抗生物質 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン)、カルシウムチャネル遮断薬 (ベラパミル、ジルチアゼム) 等によるCYP3AのTDI³⁾や、パロキセチンによるCYP2D6のTDI⁴⁾が知られている⁴⁾。TDIの作用が最大になるのは、誘導薬の場合と同様に、作用を受ける酵素が新たな定常状態に達した時点である。これは、酵素のk_{deg}及びk_{inact}に依存するが、阻害薬の反復投与により阻害が経時的に強まり、阻害薬の投与中止後も長期間持続することが多い。例えば、エリスロマイシン1日800mgを反復投与したときのヒトにおけるCYP3A活性の阻害は、投与4日目以降に最大に達したとの報告がある⁵⁾。

- 1) Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A.: Cytochrome P450 turnover: regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction of drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9:384-93.
- 2) Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K.: Mechanism-based inactivation of human cytochrome p450 enzymes and the prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:246-55.
- 3) Zhao P, Lee CA, Kunze KL.: Sequential metabolism is responsible for diltiazem-induced time-dependent loss of CYP3A. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:704-12.
- 4) Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ.: Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:289-93.
- 5) Okudaira T, Kotegawa T, Imai H, Tsutsumi K, Nakano S, Ohashi K.: Effect of the treatment period with erythromycin on cytochrome P450 3A activity in humans. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:871-76.

Q5. 肝細胞を用いた酵素誘導試験について、留意すべき点は何か。

A5. 培養ヒト肝細胞は個体間変動やロット差が大きいため、3名以上のドナー由来の肝細胞を使用することが望ましい。さらに培養開始時の細胞生存率が80%を明らかに下回る場合、又は培養終了時の細胞生存率が顕著に低下している場合は、新たなドナー由来の肝細胞を使用して実施すべきである。通常、酵素誘導試験においては、薬物を含む培地を一日一回交換することにより、被験薬を連続的に曝露させる。また、誘導作用が最も顕著であった肝細胞での結果に基づき、臨床試験の必要性を判断する。なお、培養前及び培養期間終了時に、細胞形態や細胞生存率を適切に評価することにより、細胞毒性が誘導反応に影響を及ぼしていないことを確認する。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考察する。培養条件下での被験薬の代謝や分解又は培地中での蛋白結合等による顕著な薬物濃度の低下が予想される場合には、培地中の被験薬濃度や蛋白結合率を測定することにより実際の薬物濃度を把握し、必要に応じて培地交換の頻度を増やす等の措置を講ずることが推奨される。

Q6. 酵素誘導試験のカットオフ基準による判定の際に、留意すべき点は何か。

A6. 酵素誘導評価のための臨床試験の必要性を判断するために独自のカットオフの基準値を決定することも可能であるが、その際は、十分な数の臨床的エビデンスのある誘導薬（陽性対照）及び非誘導薬（陰性対照）を使用した結果に基づき判断する⁹⁾。少なくとも1名のドナー由来の肝細胞の結果が、事前に定義した基準値を超えた場合は、当該薬物は誘導薬と考え、追加評価を行う。酵素誘導試験において、被験薬の溶解性や細胞毒性等の原因により、*in vitro*試験の被験薬濃度を高濃度に設定できず、EC₅₀やE_{max}の算出が困難な場合等、結論を導けないと判断された場合は、必要に応じて臨床薬物相互作用試験により酵素誘導の有無を検討する。

6) Fahmi OA, Kish M, Boldt S, Obach RS.: Cytochrome P450 3A4 mRNA is a more reliable marker than CYP3A4 activity for detecting pregnane X receptor-activated induction of drug metabolizing enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1605-11.

Q7. 薬物代謝酵素のダウンレギュレーションの判定基準を示してほしい。

A7. *In vitro*酵素誘導試験において、通常、mRNAが濃度依存的に対照群に対して50%以上減少し、それが細胞毒性に起因するものではないと考えられる場合、該当する酵素の発現量のダウンレギュレーションが示唆される。薬物による薬物代謝酵素のダウンレギュレーションの例として、フッ化ピリミジン系の薬物がCYP2C9の活性を低下させることにより、フェニトインやワルファリンのクリアランスが減少したと考えられる報告があるが、詳細なメカニズムは現時点で不明である⁷⁾。現状では薬物により生じるダウンレギュレーションと発現メカニズムに関する知見は限定的であるため、*in vitro*で濃度依存的なダウンレギュレーションが観察された場合は臨床薬物相互作用試験で検討することが推奨される。

7) Gilbar PJ, Brodribb TR.: Phenytoin and fluorouracil interaction. *Ann Pharmacother.* 2001;35:1367-70.

Q8. 評価対象とすべき代謝物の判断基準において、「薬物関連物質の総 AUC の 10%以上を占める代謝物」とあるが、薬物関連物質の総 AUC と、その 10%以上を占める代謝物ほどどのように算出するのか。

A8. 「薬物関連物質の総AUC」は、未変化体及びすべての代謝物のAUCの総和を意味する。薬物関連物質の総AUCは、放射性標識体を用いたヒトにおけるマスバランス試験から得られた総放射能の血中濃度推移から算出することが可能である。また、非標識体を用いて、未変化体及び測定可能な代謝物のAUCの総和を薬物関連物質の総AUCの代替とすることができる。この際、特定の代謝物のAUCが未変化体及びその他の測定可能な代謝物のAUCの総和の10%未満であるならば、その代謝物が薬物関連物質の総AUCの10%を超えることはないと考えられる。ただし、非標識体を用いた方法では、特に多くの代謝物を有する薬物について、すべての代謝物のAUCを求めることは困難である。

Q9. 主要な P450 分子種の寄与が小さい場合には、他の P450 分子種（例：CYP2A6、2E1、2J2、4F2）についても検討するとされているが、*in vitro* 試験を実施する際の基質マーカー反応及び阻害薬を例示してほしい。

A9. CYP2A6及び2E1については、*in vitro*試験での基質マーカー反応及び阻害薬として、下表に示す例が知られている⁸⁻¹³⁾。一方、その他の分子種については事例が少ないことから、最新の公表文献等を参照されたい。

酵素	マーカー反応	阻害薬
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	Methoxsalen (8-Methoxypsoralen) 、Tranilcypromine
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	Diethyldithiocarbamate、Disulfiram、Tranilcypromine、Clomethiazole

8) Yuan R, Madani S, Wei X, Reynolds K, Huang S-M.: Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study *in vitro* drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1311-9.

9) Walsky RL, Obach RS.: Validated assays for human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:647-60.

10) Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim H-K, Ling KJ, Lu C, Nomeir AA, Seibert E, Skordos KW, Tonn GR,

Van Horn R, Wang RW, Wong YN, Yang TJ, Obach RS.: The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1355-70.

- 11) Fontana E, Dansette PM, Poli SM.: Cytochrome P450 enzymes mechanism based inhibitors: Common sub-structures and reactivity. *Curr Drug Metab.* 2005;6:413-54.
- 12) Guengerich FP., Kim DH., Iwasaki M.: Role of human cytochrome P-450 IIE1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem. Res. Toxicol.* 1991;4:168-79
- 13) Bjornsson TD, Callaghan JT, Einolf HJ, Fischer V, Gan L, Grimm S, Kao J, King SP, Miwa G, Ni L, Kumar G, McLeod J, Obach RS, Roberts S, Roe A, Shah A, Snikeris F, Sullivan JT, Tweedie D, Vega JM, Walsh J, Wrighton SA.: The conduct of in vitro and in vivo drug-drug interaction studies, A PhRMA perspective. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:443-469.

Q10. UGT 分子種の寄与率推定の際に留意すべき点は何か。また、具体的な *in vitro* 試験系や特異的基質を例示してほしい。

A10. UGT分子種の寄与率推定のための標準的な検討方法は確立されておらず、寄与率の推定が困難な場合があるため、最新の公表文献等を参考にしながら多面的な解析を行うことが重要である。UGTの活性が実験条件による影響を受けやすいこと及び肝臓以外のUGT活性が比較的高いことの両方を考慮する。また、UGT分子種の寄与率を推定する一般的な手法としては、P450分子種の推定方法が参考となるが、UGTは分子種間の基質特異性が低いことに留意する。検討方法の例としては、主要なUGT分子種（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15等）の発現系を用いて、被験薬の抱合活性を有する分子種を特定し、次いで、使用可能な阻害薬（多くは当該分子種に対する選択性や親和性の高い基質）を用いたヒト肝ミクロソームでの阻害試験や、複数の個体から得られた肝ミクロソームでの抱合活性を分子種特異的な基質の抱合活性と比較する相関解析等を組み合わせて考察するといった手法が考えられる。また、肝ミクロソームとUGT発現系の両方で酵素速度論的パラメータや阻害定数の類似性を検討することが有用な場合もある。ヒトにおける各分子種特異的な基質としては、UGT1A1ではビリルビン又はβ-エストラジオール、UGT1A4ではトリフルオペラジン、UGT1A9ではプロポフォル、UGT2B7ではモルフィン又はジドブジン等が知られている¹⁴⁾。

- 14) Miners JO, Mackenzie PI, Knights KM.: The prediction of drug-glucuronidation parameters in humans: UDP-glucuronosyltransferase enzymes selective substrate and inhibitor probes for reaction phenotyping and *in vitro-in vivo* extrapolation of drug clearance and drug-drug interaction potential. *Drug Metab Rev.* 2010;42:196-208.

Q11. 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）との相互作用の具体的な事例を示してほしい。

A11. 生物薬品と薬物の相互作用として、IFN α -2b等のサイトカインが一部のP450分子種の酵素活性の低下を引き起こすことにより、該当するP450分子種の基質の血中濃度を増加させたと考えられる例や¹⁵⁾、メトトレキサートの免疫抑制作用により、併用された生物薬品に対して形成される抗体量が減少することに伴ってメトトレキサートのクリアランスが低下したと考えられる例が知られている¹⁶⁾。

- 15) Islam M, Frye RF, Richards TJ, Sbeitan I, Donnelly SS, Glue P, Agarwala SS, Kirkwood JM.: Differential effect of IFN α -2b on the cytochrome P450 enzyme system: a potential basis of IFN toxicity and its modulation by other drugs. *Clin Cancer Res.* 2002;8:2480-7.
- 16) Seitz K, Zhou H.: Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal antibodies: reality check. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:1104-18.

<トランスポーター>

Q12. トランスポーターを介した薬物相互作用の評価について

- ① 膜小胞を用いた輸送試験の際に留意すべき点は何か。
- ② 代謝物によるトランスポーター阻害も検討すべきであるか。

A12.

- ① 膜小胞を用いた輸送試験においては、特に脂溶性の高い薬物では、被験薬の膜への非特異的な吸着・分配が高くなる傾向があり、トランスポーターを介した輸送が明確に観察されない場合がある。一方

で、水溶性の高い薬物が排出トランスポーターの基質になる場合等では有用な可能性もあるため、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あれば、その発現膜小胞を用いた輸送試験を評価に用いることは可能である。なお、ABC (ATP binding cassette) トランスポーターの輸送を評価する方法として、ATPaseの活性を輸送の代替指標とする方法 (ATPase assay) が知られているが、当該評価手法では、実際のトランスポーターの輸送活性と異なる結果が得られる場合があることから、原則として用いるべきではない。また、被験薬がP-gp及びBCRPの阻害薬となる可能性を検討する際の評価手順を示した決定樹 (本ガイドラインの11.2項の図2-3参照) に用いられているIC50値は、Caco-2細胞におけるmedium中阻害薬濃度を基準として定義された値であり、膜小胞を用いた阻害実験から求められる細胞内側の阻害薬の非結合形濃度を基準として定義されるKi値とは原理的に異なるものである¹⁸⁾。従って、被験薬がP-gp及びBCRPの阻害薬となる可能性を検討する際には、カットオフ設定の根拠を鑑み、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た双方向の経細胞輸送試験系を用いることが望ましい。

17) Adachi Y, Suzuki H, Sugiyama Y.: Comparative studies on in vitro methods for evaluating in vivo function of MDR1 P-glycoprotein. *Pharm Res.* 2001;18:1660-8.

18) Tachibana T, Kitamura S, Kato M, Mitsui T, Shirasaka Y, Yamashita S, Sugiyama Y.: Model analysis of the concentration-dependent permeability of P-gp substrates. *Pharm Res.* 2010;27:442-6.

- ② 代謝物が臨床上有意味のあるトランスポーター阻害を引き起こした知見は限られており^{19) 20)}、トランスポーター阻害能を評価すべき代謝物の選定方法を標準化することは困難であるが、臨床使用時において代謝物が血中に高濃度で存在する場合や、代謝物が臨床的に意味のある薬理活性を有する場合又は有害な作用を引き起こす可能性がある場合においては、代謝物についても必要に応じて、トランスポーターを介した薬物相互作用を検討することを考慮する必要がある。

19) Gertz M, Cartwright CM, Hobbs MJ, Kenworthy KE, Rowland M, Houston JB, Galetin A.: Cyclosporine inhibition of hepatic and intestinal CYP3A4, uptake and efflux transporters: application of PBPK modeling in the assessment of drug-drug interaction potential. *Pharm Res.* 2013;30:761-80.

20) Shitara Y, Hirano M, Sato H, Sugiyama Y.: Gemfibrozil and its glucuronide inhibit the organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/OATP1B1:SLC21A6)-mediated hepatic uptake and CYP2C8-mediated metabolism of cerivastatin: analysis of the mechanism of the clinically relevant drug-drug interaction between cerivastatin and gemfibrozil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311:228-36.

Q13. 尿細管管腔側に発現する MATE1 及び MATE2-K の阻害は血中濃度に反映されにくいと考えられるが、MATE1 及び MATE2-K を検討する臨床薬物相互作用試験を実施する際の留意点は何か。

A13. MATE1及びMATE2-Kは腎排泄に関わるトランスポーターであるため、臨床薬物相互作用試験においては、血中濃度に加えて尿中累積未変化体排泄量も測定することにより腎クリアランスもあわせて評価することが望ましい。また、MATE1及びMATE2-Kの阻害により、血中濃度や腎クリアランスが変化しない場合でも、腎臓中濃度が上昇する場合があるため、臨床薬物相互作用試験の成績に加え、腎機能に関連する検査値 (BUN、cystatin C、クレアチニン等) の変動や安全性に関する所見も相互作用を考察する上で参考になる。

<臨床薬物相互作用試験>

Q14. 臨床薬物相互作用試験の必要性を判断する際にモデリング&シミュレーションによる評価を行った場合に、評価の適切性を説明するために提示すべき資料は何か。

A14. 実施したモデリング&シミュレーションは客観的に再現できる必要があり、モデルの構造の適切性の説明、生体に基づくパラメータ (生理学的パラメータ) 及び薬物に特有なパラメータの設定根拠とその精度、解析のアウトプット、得られたパラメータの信頼性の情報、感度分析の結果等を提示する。最終のモデル式と使用したデータ及びパラメータの開示、あるいは承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項等を示した関連指針に基づいてその電子媒体での提供が考慮されるべきである。使用したソフトウェアの情報、また既定のモデルを使用する場合はそれを特定し、モデルや解析の設定に変更点がある場合はその内容を明記する。

Q15. 静的薬物速度論 (MSPK) モデルを適用する際に、留意すべき点は何か。

A15. 医薬品開発の初期において被験薬の臨床情報が乏しい場合には、一般に相互薬の濃度を保守的に設定して検討することにより、MSPK モデルを用いたモデリング&シミュレーションでは、推定した相互作用の影響を過大評価する傾向がある。また、被験薬が相互作用薬の場合に特定の薬物代謝酵素に対する最大の相互作用を推定するときには、本ガイドラインの 11.2 項の図 1-2 脚注 g) の式 3 において f_m を 1 に設定する。なお、被相互作用薬に尿中排泄等の肝外クリアランスがある場合は、これを考慮して AUCR を算出すべきであるが、式 3 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。

MSPKモデル等の薬物速度論モデルにおける被験薬濃度は、阻害又は誘導される酵素が主に存在する部位（肝細胞や消化管上皮細胞内）の濃度として、リスクを考慮して非結合形の門脈血中濃度と消化管上皮細胞近傍の最高濃度を用いることが多い。 $[I]_h$ は非結合形阻害薬又は誘導薬の（肝入り口）血中最高濃度（ $[I]_{u,inlet,max}$ ）であり、 $[I]_h = f_{u,b} \times ([I]_{max,b} + F_a \times F_g \times k_a \times Dose/Q_H)$ で保守的に推定できる²¹⁾。ここで、 F_a は消化管吸収率で正確には消化管内腔から消化管上皮細胞内に到達する薬物の割合、 F_g は消化管壁細胞に吸収後、門脈血に到達する薬物の割合、 k_a は吸収速度定数、 Q_H は総肝血流量（97 L/hr/70 kg等）²²⁾、 $f_{u,b}$ は血中非結合率、 $[I]_{max,b}$ は定常状態における阻害薬の最高血中総濃度（非結合形+結合形）である。血中蛋白結合率が高く（99%以上）、その測定値の信頼性が低い場合は $f_{u,b} = 0.01$ とすることが一般的である。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/70 kg）²³⁾を用いて、 $[I]_g = F_a \times k_a \times Dose/Q_{en}$ により推定する方法が報告されている²⁴⁾。 k_a は実測することが望ましいが、最大推定値として 0.1/分に設定してもよい。用いた k_a 及び F_g の推定方法については、その妥当性を示す必要があり、必要に応じて、感度分析を実施する。

式中の誘導部分（ B_h と B_g ）は、用いた肝細胞ロットの適格性の評価後に使用可能である。適格性の評価において、*in vitro*試験系として用いる特定のロットの肝細胞について、異なる誘導能を示す複数の対照誘導薬の*in vitro*誘導パラメータ（ EC_{50} 及び E_{max} ）を測定し、指標薬（ミダゾラム等）に対する対照誘導薬の*in vivo*誘導作用を予測する。予測した誘導作用と指標薬が臨床において受ける誘導作用を比較しd値を算出する。d値、被験薬の EC_{50} と E_{max} の測定値に基づきAUCRを算出する。この際、入力するパラメータは保守的に選択することが推奨される。

- 21) Ito K, Chiba K, Horikawa M, Ishigami M, Mizuno N, Aoki J, Gotoh Y, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Kato M, Kawahara I, Niinuma K, Nishino A, Sato N, Tsukamoto Y, Ueda K, Itoh T, Sugiyama Y.: Which concentration of the inhibitor should be used to predict in vivo drug interactions from in vitro data? AAPS PharmSci. 2002;4:53-60.
- 22) Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT.: Misuse of the well-stirred model of hepatic drug clearance. Drug Metab Dispos. 2007;35:501-2.
- 23) Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A: Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. Curr Drug Metab. 2007;8:676-84.
- 24) Rostami-Hodjegan A, Tucker GT.: 'In silico' simulations to assess the 'in vivo' consequences of 'in vitro' metabolic drug-drug interactions. Drug Discov Today: Technol. 2004;1:441-8.

Q16. 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを適用する際に、留意すべき点は何か。

A16. PBPKモデルは被験薬の薬物濃度の時間変化が判明している場合に適用することが有用であるため、一般に開発の初期ではその適用に限界があることが多いことに留意すべきである。臨床薬物相互作用試験が実施された後に、他の併用薬との臨床薬物相互作用試験を実施する必要性を検討する場合や、添付文書の注意喚起をPBPKモデルの解析に基づいて行う場合等には、臨床データによるモデルの妥当性の検証は必要である。その際には、クリアランス経路がモデルで定量的に正しく記述されていることが重要であり、強い阻害薬や相互作用を受けやすい基質との相互作用、あるいは薬物代謝酵素の遺伝子多型による薬物動態の変化等について、モデルが臨床的に許容できる程度の正確さで予測可能なことを確認することで検証できる。

Q17. 誘導薬との臨床薬物相互作用試験実施について、以下の点を説明してほしい。

- ① 臨床薬物相互作用試験実施の判断を、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等により判断するとされているが、具体的にはどのような評価を考えればよいか。
- ② 臨床薬物相互作用試験で用いる誘導薬の選択にあたって、強い誘導薬の使用が望ましいが、被験者の安全性に最大限に配慮する必要がある旨が記載されている。強い誘導薬を用いた場合は被相互作用

薬の曝露は低下するため、阻害薬の場合と異なり、安全性への懸念は高まらない。なぜ中程度以下の誘導薬を用いる必要性があるのか。

A17.

- ① 阻害薬との臨床薬物相互作用試験の結果を含む既存の知見を基に構築したPBPKモデルを用いて誘導薬が典型的あるいは相互作用を受けやすい基質の薬物動態に与える影響を良好に説明することができれば、当該モデルを被験薬に適用することにより、誘導薬を併用したときの薬物相互作用の程度を考察することが可能な場合がある。
- ② 代謝物の増加による安全性も考慮すべき場合等があることから、臨床試験での被験者の安全性確保の観点から記載したものである。

Q18. 臨床薬物相互作用試験の実施時期及び食事条件について

- ① 臨床で推奨される用法・用量（製剤処方を含め）が決定するまでは臨床薬物相互作用試験の実施は推奨されないのか。また、用法・用量が決定する前に同試験を実施した場合、異なる用法・用量で得られた試験結果を承認申請時に利用することは可能か。
- ② 臨床薬物相互作用試験の実施に際し、食事条件について、考慮すべき点は何か。

A18.

- ① 臨床薬物相互作用試験を実施した後に、臨床で推奨される用法・用量に変更が生じた場合（徐放性製剤等への変更も含む）、変更後の用法・用量による薬物相互作用試験を実施する必要は必ずしもないが、あらかじめ実施した臨床薬物相互作用試験成績等を基に構築したPBPKモデルを用いて薬物相互作用の影響を検討する等により、変更後の用法・用量における薬物相互作用の程度を説明すること。
- ② 薬物間相互作用を検討する臨床薬物相互作用試験において、絶食又は食後投与のいずれの食事条件とすることも可能であるが、被験薬と併用薬で最適な吸収が得られる食事の条件が異なる場合等には、臨床薬物相互作用試験で得られる結果の解釈が困難とならないよう、難溶性等の各々の薬物の特性も考慮して食事条件を選択すること。

Q19. 臨床薬物相互作用試験における薬物の投与期間及び投与タイミングについて、留意すべき点は何か。

A19. CYP3Aの阻害薬であると同時にCYP2C9等の誘導薬でもあるリトナビルに代表されるように、薬物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観察される相互作用が異なる可能性がある²⁵⁻²⁶⁾。このような場合には、薬物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、その影響を考察することが推奨される。

また、リファンピシンは、CYP3Aをはじめとした薬物代謝酵素の強い誘導薬として知られているが、同時にOATP1B1等のトランスポーターの阻害薬でもある²⁷⁻²⁸⁾。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示す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濃度測定を行うのが適切である。

25) Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA.: Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. *Ann Pharmacother.* 2008;42:1048-59.

26) Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED, Dixit V, Desai P, Whittington D, Thummel KE, Unadkat JD.: Complex drug interactions of HIV protease inhibitors 2: in vivo induction and in vitro to in vivo correlation of induction of cytochrome P450 1A2, 2B6, and 2C9 by ritonavir or nelfinavir. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:2329-37.

27) van Giersbergen PL, Treiber A, Schneiter R, Dietrich H, Dingemans J.: Inhibitory and inductive effects of rifampin on the pharmacokinetics of bosentan in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:414-9.

28) Reitman ML, Chu X, Cai X, Yabut J, Venkatasubramanian R, Zajic S, Stone JA, Ding Y, Witter R, Gibson C, Roupe K, Evers R, Wagner JA, Stoch A.: Rifampin's acute inhibitory and chronic inductive drug interactions: experimental and model-based approaches to drug-drug interaction trial design. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89:234-42.

Q20. 薬物代謝酵素の基質を選択する際に、留意すべき点は何か。

A20. 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、P450阻害薬との併用によって C_{max} やAUCの増加が大きくなって、重大な安全性の懸念が生じるおそれがある。治療域の狭い基質の典型例としては、ワルファリン、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、アミノグリコシド系抗生物質等が挙げられる。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、並びに試験実施の際の基質の投与量や投与期間を検討するべきである。

臨床薬物相互作用試験に使用される指標薬のいくつかは、2種類以上のP450又はトランスポーターの基質である場合があるため、特異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、CYP3A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²⁹⁾。また、レバグリニドは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。

29) Michaud V, Ogburn E, Thong N, Aregbe AO, Quigg TC, Flockhart DA, Desta Z.: Induction of CYP2C19 and CYP3A activity following repeated administration of efavirenz in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2012;91:475-82.

Q21. カクテル基質臨床試験において使用する基質に関して、留意すべき点は何か。

A21. 通常、カクテル基質臨床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、薬物代謝酵素（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行ってもよい。試験において使用する基質は、特定の薬物代謝酵素（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、薬理遺伝学的試験等において、その特異性が臨床で証明されている必要がある。カクテル基質臨床試験における使用量の妥当性は、お互いに相互作用を及ぼさないことが臨床において示されていることが望ましいが、循環血中の C_{max} や消化管における推定濃度が評価対象の薬物代謝酵素（及びトランスポーター）に対する K_m 値と比較して、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。

カクテル基質臨床試験において薬物相互作用が見出された場合は、多数の基質の併用による影響、線形性の担保等を定量的に確認するため、通常臨床薬物相互作用試験による確認が必要である。

Q22. 遺伝子多型を考慮した臨床薬物相互作用試験の実施に際し、留意すべき点は何か。

A22. 遺伝子多型により活性が欠損又は低下する分子種（CYP2C19及びCYP2D6等）が代謝経路に大きく関与する場合は、活性欠損者等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する。遺伝子多型による薬物相互作用への影響の程度が大きいと予想され、臨床的に問題となる可能性がある場合には遺伝子多型を考慮した臨床薬物相互作用試験を追加することが有用である。遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討手法については、特定の要件を求めるものではないが、遺伝子型を特定した上で被験者を組み入れて層別化した試験デザインでは、遺伝子型が被験薬の薬物動態に及ぼす影響を解析し易い。最新の公表文献等を参考として、適切な検討手法を選択する。遺伝子多型を考慮した臨床薬物相互作用試験の実施に際しては、活性欠損者の血中濃度は高値となることが予想され、被験者の安全性に最大限配慮する。また、薬物相互作用に影響を及ぼす可能性を、モデリング&シミュレーションにより検討することも有用である。

<情報提供・注意喚起>

Q23. 添付文書において CYP3A を介した薬物動態学的相互作用を注意喚起する場合の「相互作用」の項の記載方法について、事例を示してほしい。

A23. 併用注意の場合の「薬剤名等」の欄への記載については、「強いCYP3A阻害薬」、「CYP3Aにより代謝される薬剤」等、併用注意となる対象をカテゴライズする表現を記載した上で当該カテゴリー内の代表的な一般的名称を例示として併記する。記載している薬剤の一般的名称は代表例に過ぎず、他にも併用注意の対象となる薬剤があることを医療現場に情報提供するために適切にカテゴライズする。なお、カテゴライズの方法について、臨床症状・措置方法が同一の場合には、複数の強度分類をまとめて記載

することでも差し支えない。

併用禁忌の場合の「薬剤名等」の欄への記載については、上述のカテゴリーの記載はせず、併用禁忌となる対象薬剤の一般的名称及び代表的な販売名を記載する。

<事例 1 (CYP3A を阻害する薬剤) >

禁忌

次の薬剤を投与中の患者：○○○、△△△

相互作用

本剤は、CYP3A の強い阻害薬である。

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
○○○ (○○○の代表的販売名) △△△ (△△△の代表的販売名)	(略)	本剤の CYP3A に対する強い阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A により代謝される薬剤 ●●● □□□ XXXX 等	(略)	本剤の CYP3A に対する強い阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

<事例 2-1 (CYP3A により代謝される薬剤) >

禁忌

○○○を投与中の患者

相互作用

本剤は主として CYP3A で代謝される。

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
○○○ (○○○の代表的な販売名)	(略)	○○○の CYP3A に対する強い阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害薬 ●●● □□□ XXXX 等	(略)	これらの薬剤の CYP3A に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
中程度の CYP3A 阻害薬 △△△ ■ ■ ■ ☆☆☆ 等	(略)	これらの薬剤の CYP3A に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

強い CYP3A 誘導薬 ▲▲▲ ◇◇◇ ★★★ 等	(略)	これらの薬剤の CYP3A に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
--	-----	--

<事例 2-2 (主に CYP3A により代謝され、一部は CYP2D6 により代謝される薬剤)>

禁忌

〇〇〇を投与中の患者

相互作用

本剤は主に CYP3A で代謝され、一部は CYP2D6 により代謝される。

併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
〇〇〇 (〇〇〇の代表的な販売名)	(略)	〇〇〇の CYP3A に対する強い阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い又は中程度の CYP3A 阻害薬 ●●● □□□ XXXX 等	(略)	これらの薬剤の CYP3A に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP2D6 阻害薬 ■ ■ ■ 等	(略)	これらの薬剤の CYP2D6 に対する強い阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
強い CYP3A 誘導薬 ▲▲▲ ◇◇◇ ★★★ 等	(略)	これらの薬剤の CYP3A に対する誘導作用により、本剤の代謝が促進される。

Q24. 添付文書において CYP3A 以外を介する薬物動態学的相互作用を注意喚起する場合の「相互作用」の項の記載方法について、事例を示してほしい。

A24. 併用注意の場合の「薬剤名等」の欄への記載については、「CYP2D6 阻害薬」、「CYP1A2 により代謝される薬剤」等、併用注意となる対象をカテゴリーで表現する必要があるが、適切にカテゴライズ可能な表現があればそれを記載した上で当該カテゴリー内の代表的な一般的名称を例示として併記する。阻害又は誘導の強度分類については特に記載が必要な場合のみ「機序・危険因子」の欄に記載する。併用禁忌の場合の「薬剤名等」の欄への記載については CYP3A を介した薬物動態学的相互作用同様、カテゴリーの記載はせず、併用禁忌となる対象の一般的名称及び代表的な販売名を記載する。

<事例 3 (CYP2D6 で代謝され、CYP1A2 を阻害する薬剤)>

相互作用

本剤は主に CYP2D6 で代謝される。また、CYP1A2 を阻害する。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
------	-----------	---------

CYP2D6 阻害薬 ●●● □□□ 等	(略)	これらの薬剤の CYP2D6 に対する強い阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
CYP1A2 により代謝される薬剤 ■ ■ ■ 等	(略)	本剤の CYP1A2 に対する阻害作用により、CYP1A2 により代謝される薬剤の代謝が阻害される。

<事例4 (CYP2B6 及び CYP2C8 で代謝される薬剤) >

相互作用

本剤は CYP2B6 及び CYP2C8 で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
☆☆☆	(略)	☆☆☆の CYP2B6 及び CYP2C8 に対する阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。

<事例5 (P-gp を阻害し、UGT1A1 により代謝される薬剤) >

相互作用

本剤は UGT1A1 により代謝される。また、P-gp の阻害作用を有する。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp により排泄される薬剤 ★★★ 等	(略)	本剤が P-gp を阻害するため。
□□□	(略)	□□□の UGT1A1 阻害作用により、本剤の代謝が阻害されるため。

Q25. 添付文書において、「相互作用」の項の冒頭部分に寄与割合の目安を記載する場合、どのように記載すればよいのか。

A25. 薬物相互作用を生じる経路の *in vivo* での寄与率 (たとえば Contribution Ratio (CR) 等を参考に算出する) 等を踏まえ、「主に CYP〇〇で代謝され、一部は CYP▲▲で代謝される」のように記載する。なお、具体的な寄与率等に関する情報は薬物動態の項等であわせて情報提供することが望ましい。