

医 薬 薬 審 発 1127 第 2 号
令 和 6 年 11 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

薬物相互作用試験に関するガイドラインについて

近年、優れた新医薬品の研究開発を世界規模で促進し、患者へ迅速に提供するため、承認審査資料の国際的な調和の推進を図ることの必要性が指摘されています。このような要請に応えるため、医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、承認審査資料の国際的な調和の推進を図るための活動が行われているところです。

医薬品の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 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）（以下「国内ガイドライン」という。）において示してきたところです。今般、ICH における合意に基づき、別添のとおり「薬物相互作用試験」に関するガイドライン（以下「ICH ガイドライン」という。）が取りまとめられましたのでお知らせします。つきましては、貴管下関係業者等に対して周知方御配慮願います。

ICH ガイドラインは、医薬品開発における被験薬の薬物相互作用の可能性を評価するための一般的な推奨事項について、国際的に調和された原則を示すことを目的とします。国内ガイドラインと重複する内容については ICH ガイドラインを参照してください。ICH ガイドラインの適用範囲は薬物代謝及びトランスポーターを介した薬物の代謝・排泄における相互作用であり、薬物の吸収・分布における相互作用や、薬物相互作用試験の情報に関する添付文書等における情報提供に関する基本となる考え方は、ICH ガイドラインの適用範囲外であることから、国内ガイドライン（「2. 吸収における薬物相互作用」、「3. 組織移行及び体

内分布における薬物相互作用」及び「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」項）の記載を引き続き参照してください。

なお、本通知の写しについて、別記の団体等宛てに事務連絡しますので、念のため申し添えます。

(別記)

日 本 製 薬 団 体 連 合 会
日 本 製 薬 工 業 協 会
米国研究製薬工業協会在日執行委員会
一般社団法人欧州製薬団体連合会
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

ICH ガイドライン

薬物相互作用試験

M12

ICH M12
薬物相互作用試験

目次

1. 緒言	6
1.1 目的	6
1.2 背景	6
1.3 適用範囲	6
1.4 一般原則	7
2. In vitro 評価	9
2.1 薬物代謝が関与する相互作用の評価	9
2.1.1 代謝酵素の基質としての被験薬	9
2.1.2 CYP の阻害薬としての被験薬	10
2.1.2.1 可逆的阻害	10
2.1.2.2 時間依存的阻害	12
2.1.3 UGT の阻害薬としての被験薬	12
2.1.4 CYP の誘導薬としての被験薬	13
2.1.4.1 Basic 法（mRNA レベルの変動倍率）	14
2.1.4.2 Correlation 法	14
2.1.4.3 基本的な速度論モデル	15
2.1.4.4 誘導に関連する他の留意事項	16
2.2 トランスポーターが関与する相互作用の評価	16
2.2.1 トランスポーターの基質としての被験薬	16
2.2.1.1 データ解析及び解釈	17
2.2.2 トランスポーターの阻害薬としての被験薬	18
2.2.3 トランスポーターの誘導薬としての被験薬	19
2.3 代謝物の DDI の可能性	19
2.3.1 基質としての代謝物	19
2.3.2 阻害薬としての代謝物	20
2.3.3 誘導薬としての代謝物	21

3. 臨床評価.....	21
3.1 臨床 DDI 試験の種類（用語）	21
3.1.1 スタンドアローン試験及びネステッド DDI 試験	21
3.1.2 指標薬（相互作用薬及び被相互作用薬）を用いた臨床 DDI 試験	22
3.1.3 併用が見込まれる薬剤を用いた臨床 DDI 試験	22
3.1.4 カクテルアプローチ	23
3.1.5 バイオマーカーアプローチ	23
3.2 臨床 DDI 試験の試験計画及び留意事項	23
3.2.1 試験デザイン	23
3.2.1.1 対象被験者及び被験者数	23
3.2.1.2 用量	24
3.2.1.3 単回又は反復投与	24
3.2.1.4 投与経路及び剤型	25
3.2.1.5 並行比較対クロスオーバー試験	25
3.2.1.6 投与タイミング	26
3.2.1.7 DDI に影響を及ぼす併用と他の外的要因	26
3.2.1.8 試料採取及びデータ収集	27
3.2.2 ネステッド DDI 試験に関する留意事項	27
3.2.3 CYP を介した相互作用評価に関する留意事項	29
3.2.3.1 CYP の基質としての被験薬	29
3.2.3.2 CYP の阻害薬又は誘導薬としての被験薬	30
3.2.4 UGT を介した相互作用評価に関する留意事項	30
3.2.4.1 UGT の基質としての被験薬	30
3.2.4.2 UGT の阻害薬としての被験薬	31
3.2.4.3 UGT の誘導薬としての被験薬	31
3.2.5 トランスポーターを介した相互作用評価に関する留意事項	32
3.2.5.1 トランスポーターの基質としての被験薬	32
3.2.5.2 トランスポーターの阻害薬としての被験薬	34
3.2.5.3 トランスポーターの誘導薬としての被験薬	35
3.2.6 CYP 又はトランスポーターのカクテル試験に関する留意事項	35
3.2.7 バイオマーカーアプローチの留意事項	35
3.2.7.1 肝 OATP1B の阻害薬としての被験薬	36

4. その他のトピック	36
4.1 薬理遺伝学.....	36
4.2 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）の DDI.....	38
4.2.1 炎症性サイトカインの関連する機序.....	38
4.2.2 抗体薬物複合体.....	39
5. 臨床 DDI 試験の結果報告と解釈.....	39
5.1 薬物動態データ解析.....	40
5.1.1 ノンコンパートメント解析（NCA）	40
5.1.2 母集団薬物動態解析	40
5.2 臨床 DDI 試験の結果報告.....	40
5.3. 臨床 DDI 試験の結果解釈.....	41
5.3.1 No-effect Boundaries の決定	41
5.3.2 DDI の相互作用薬としての被験薬：分類方法	41
5.3.3 試験結果の外挿.....	42
5.3.3.1 複雑なシナリオの外挿.....	43
6. リスク評価とマネジメント.....	44
7. 付録.....	45
7.1 用語集.....	45
7.2 タンパク結合.....	47
7.3 代謝酵素が関与する DDI の <i>in vitro</i> 評価	48
7.3.1 In Vitro 評価系	48
7.3.2 代謝酵素の基質としての被験薬（反応同定）	49
7.3.2.1 代謝経路の同定.....	50
7.3.2.2 代謝酵素の同定.....	50
7.3.3 代謝酵素の阻害薬としての被験薬.....	51
7.3.4 代謝酵素の誘導薬としての被験薬.....	52
7.4 トランスポーターが関与する DDI の <i>in Vitro</i> 評価.....	54
7.4.1 In vitro 評価系	54
7.4.2 トランスポーターの基質としての被験薬.....	57
7.4.3 トランスポーターの阻害薬としての被験薬.....	58
7.5 予測モデリング.....	58
7.5.1 DDI 予測のための静的薬物速度論モデルの利用	59

7.5.1.1.	CYP を介した DDI の相互作用薬としての被験薬の評価	59
7.5.1.2.	CYP を介した DDI の被相互作用薬としての被験薬の評価	59
7.5.1.3.	トランスポーターを介した DDI の可能性の評価	61
7.5.2	代謝酵素又はトランスポーターを介した DDI を予測するための PBPK モデルの利用	61
7.5.2.1	CYP を介した DDI 評価における PBPK の利用可能性	62
7.5.2.1.1	モデリングに関する留意事項－CYP を介した相互作用における基質としての被験薬の PBPK 評価	62
7.5.2.1.2	モデリングに関する留意事項－CYP を介した相互作用における相互作用薬としての被験薬の PBPK 評価	63
7.5.2.2	トランスポーターを介した DDI 評価のための PBPK モデルの適用の可能性	64
7.5.2.2.1	モデリングに関する留意事項－被験薬がトランスポーターの基質となる場合 ...	64
7.5.2.2.2	モデリングに関する留意事項－被験薬がトランスポーターの阻害薬となる場合	64
7.6	In Vitro 試験における使用可能な薬剤リスト	64
7.6.1	CYP	64
7.6.1.1	In Vitro 試験での CYP 基質	64
7.6.1.2	In Vitro 試験での CYP の阻害薬/誘導薬	65
7.6.2	UGT	66
7.6.2.1	In Vitro 試験での UGT 基質	66
7.6.2.2	In Vitro 試験での UGT 阻害薬	67
7.6.3	トランスポーター	67
7.7	臨床 DDI 試験における使用可能な薬剤リスト	68
7.7.1	CYP	68
7.7.1.1	臨床 DDI 試験における CYP 基質	68
7.7.1.2	臨床 DDI 試験における用いる CYP の阻害薬	69
7.7.1.3	臨床 DDI 試験における CYP の誘導薬	70
7.7.2	UGT	71
7.7.3	トランスポーター	72
7.7.3.1	臨床 DDI 試験におけるトランスポーターの基質	72
7.7.3.2.	臨床 DDI 試験におけるトランスポーターの阻害薬	74
8.	参考文献	77

1. 緒言

1.1 目的

本ガイドラインは、治療薬の開発における代謝酵素又はトランスポーターを介した *in vitro* 及び臨床 DDI 試験の計画、実施、並びに結果解釈において、一貫したアプローチを促進するための推奨事項を示している。一貫性のあるアプローチは、製薬企業が複数の規制当局の要求を満たすための不確実性を低減し、リソースのより効率的な活用につながるであろう。さらに、このアプローチは、複数の薬剤を併用している患者への有効かつ安全な治療につながるであろう。

1.2 背景

臨床現場では、患者が複数の薬剤を処方されることが多く、そのことが要因となって DDI が生じることがある。特に脆弱な高齢患者や、深刻な又は複数の健康上の問題を抱えている患者は、多くの異なる薬剤を処方される可能性がある（即ち、ポリファーマシー）。DDI の発現は共通の臨床上の問題であり、有害事象のリスクを高め、時には入院に至ることもある。また、一部の DDI は治療効果を低下又は増強させる可能性もある。したがって、被験薬が他の薬剤と相互作用を起こす可能性を考慮することが重要である。

DDI の検討のための各地域のガイドラインは数十年前から存在しており、科学的進歩に応じて更新されてきた。一般に、被験薬の相互作用の可能性を評価するためのアプローチは地域間で類似しているが、調和を図るための取り組みが実施されてはいるものの、いくつかの差異が残されている。本ガイドラインは、*in vitro* 及び臨床における DDI 評価の推奨事項を調和させることを目的としている。

本ガイドラインは、被験薬の DDI の可能性を評価するための一般的な推奨事項を示している。一般に DDI の評価では、特定の薬物、対象となる患者集団、治療の状況に応じて調整が必要があると考えられる。また、適切に正当化できるのであれば、代替のアプローチも受け入れられるであろう。本ガイドラインは新薬の開発過程に焦点を当てているが、当該薬剤の承認後に DDI の可能性に関する新たな科学的知見が得られた場合には、追加の評価を検討すべきである。

1.3 適用範囲

本ガイドラインの適用範囲は、代謝酵素及びトランスポーターを介した相互作用に焦点を当てた薬物動態学的相互作用に限定されている。一般に、これらの側面は、低分子化合物の開発に適用される。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）の DDI の評

価については、モノクローナル抗体及び ADC に焦点を当てて簡潔に取り扱う。*In vitro* 及び *in vivo*（本ガイドラインでは“臨床”と“*in vivo*”を互換的に用いている）の両方において、酵素やトランスポーターの阻害又は誘導を介した相互作用をどのように検討するか、また、その結果を適切な治療法の提案にどのように結びつけるかについての考え方に関する推奨事項を提供する。本ガイドラインには、代謝物を介した相互作用への対処方法についての推奨事項も含まれる。また、モデルに基づいたデータ評価と DDI 予測の利用についても取り扱っている。

オリゴヌクレオチド、small interfering ribose nucleic acids (si-RNA)、ペプチドのような、他のモダリティの開発及び出現が知られている。しかしながら、これらのモダリティは本ガイドラインの適用範囲外である。該当する場合には、各地域の規制当局のガイドラインを考慮すべきである。

吸収への影響（胃内 pH の変化、胃運動の変化、キレート又は複合体の形成）、食事の影響、タンパク結合の置換等、その他の種類の薬物動態学的相互作用は、本ガイドラインの適用範囲外であり、それらは各地域のガイドラインに言及されている可能性がある。同様に、薬力学的相互作用の結果として生じる DDI も本ガイドラインの適用範囲外である。

1.4 一般原則

被験薬が DDI を引き起こす可能性は、医薬品開発の過程で段階的に検討すべきである。被験薬が薬物動態学的相互作用を引き起こす可能性は、被相互作用薬として（他の薬物が被験薬に及ぼす影響）、及び相互作用薬として（被験薬が併用薬に及ぼす影響）の両方の側面で評価すべきである。すべての側面に関しての内容は本ガイドラインにおいて後述する。なお、被相互作用薬として“object”の代わりに“victim”、相互作用薬として“precipitant”の代わりに“perpetrator”の用語が歴史的に用いられていたことに留意されたい。DDI の被相互作用薬は代謝酵素やトランスポーターの基質であるため、本ガイドラインでは“基質”という用語は DDI の被相互作用薬となる可能性のある薬物のことを指す。

被相互作用薬としての被験薬の代謝酵素又はトランスポーターを介した DDI の可能性を評価するには、その薬物の主要な消失経路を明らかにする必要がある。主な消失経路が未変化体として尿中排泄ではない薬物や、非特異的な異化作用によって消失する生物薬品でない薬物の場合、主要な消失経路を特定するためには、臨床マスバランス試験が適切に実施されることが重要である。場合によっては（例、投与量の大部分が糞便中から未変化体として検出される）、絶対的バイオアベイラビリティ試験もまた、主要な消失経路を理解する上で有用となり得る。マスバランス試験のデータを用いて、特定の経路に一次代謝物及び二次代謝物として排泄され

る投与量に対する割合に基づいて、異なる消失経路の定量的な寄与を推定すべきである。定量的に重要な消失経路については、*in vitro* 及び臨床試験により、これらの経路に関与する主要な酵素及び/又はトランスポーターを同定すべきである。被験薬に影響を及ぼす相互作用を予測できるか否かは、これらの酵素又はトランスポーターを同定できるか否かに依存する。

相互作用薬としての被験薬の DDI の可能性を評価するために、酵素及びトランスポーターに対するその薬物の影響を明らかにする必要がある。この評価は多くの場合、潜在的な DDI メカニズムを解明するための *in vitro* 試験から開始される。その後、DDI リスクの特定に続いて、メカニズム上の知見に基づいた臨床 DDI 試験を実施し、その結果に基づき、相互作用薬としての被験薬の臨床における管理方法について適切な注意喚起をすべきである。

DDI の評価結果は、患者を対象とした臨床試験の試験実施計画書において併用薬の使用方法を特徴付ける。臨床試験において、安全性を確保し、併用薬の不必要な制限及び/又は併用薬を必要とする患者の組入れ除外を避けるためには、相互作用の可能性に関する情報を医薬品開発の早期の段階で可能な限り速やかに得るべきである。種々の非臨床試験及び臨床試験の実施タイミングは被験薬の状況や種類によって異なるが、一般的な推奨事項を以下にいくつか示す。予測モデリング（7.5 項参照）も DDI の可能性を評価する上で有用である。

- 代謝酵素の基質となる被験薬に関する *in vitro* データは、一般に、患者での臨床試験を開始する前に取得して、代謝の安定性を評価し、被験薬の潜在的な主要代謝経路及び代謝酵素を同定することが推奨される（反応同定試験）。*In vitro* 試験において、代謝酵素の阻害薬又は誘導薬と臨床的に重要な相互作用の可能性が示唆された場合には、患者対象の臨床試験に先立って、追加的な対応（例、臨床 DDI 試験）が必要となる場合がある。適切な追加対応が行われるまでは、特定の阻害薬及び/又は誘導薬を併用する患者を試験の組入れから除外する等、保守的な管理が必要となる場合がある。
- トランスポーターの基質となる被験薬に関する *in vitro* データを取得すべきか否かは、その ADME（吸収、分布、代謝、排泄）特性に依存する。被験薬の吸収が限定的である場合、又は被験薬が未変化体として顕著に、能動的な肝取り込み、胆汁排泄若しくは能動的な腎排泄を受ける薬物である場合、試験実施計画書における併用薬の制限を避けるために、患者対象の臨床試験の開始前に、関与するトランスポーターを *in vitro* 試験で特定すべきである。

- 相互作用薬としての被験薬の主要なシトクロム P450 (CYP) 酵素及びトランスポーターに及ぼす影響に関する *in vitro* データは、一般に、患者対象の大規模な試験を開始する前に取得することが推奨される。
- マスバランス試験の結果は、一般に、第Ⅲ相試験の開始前に取得することが推奨される。マスバランス試験及び *in vitro* 試験の結果に基づき、主要な代謝経路を確認・定量化し、臨床的に重要な DDI のリスクを検討するために、指標薬（強い代謝酵素阻害薬及び誘導薬）を用いた臨床 DDI 試験を検討すべきである。
- 顕著な血漿中曝露又は薬理活性を有する代謝物（2.3 項参照）の薬物動態学的相互作用の可能性については、未変化体の場合と同様に考慮することが推奨されるが、通常、これらの検討は、代謝物の曝露及び活性に関するより多くの情報が得られる開発後期で完了することができる。

2. *In vitro* 評価

2.1 薬物代謝が関与する相互作用の評価

In vitro 試験は、薬物代謝酵素の阻害又は誘導を介して、被験薬が DDI の被相互作用薬又は相互作用薬となるリスクを特定するための重要な最初のステップである。

2.1.1 代謝酵素の基質としての被験薬

通常、被験薬の代謝を担う主要な代謝酵素を同定するための *in vitro* スクリーニングは、医薬品開発の早期に実施する。酸化的代謝が重要な場合、関与する代謝酵素の同定にあたっては、通常、被験薬が薬物代謝において最も一般的な CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A（CYP3A4 及び CYP3A5））の *in vitro* 基質となるか否かを、*in vitro* 同定試験により判定することから開始する。これらの主要な CYP 分子種によって被験薬が代謝されないことが明らかとなった場合は、他の代謝酵素を検討し得る。これらの他の代謝酵素には以下のものが含まれるが、これらに限定されるものではない。

- CYP2A6、CYP2E1、CYP2J2 及び CYP4F2 を含む他の CYP 分子種、並びにアルコール/アルデヒド脱水素酵素（ADH/ALDH）、アルデヒドオキシダーゼ（AO）、カルボキシルエステラーゼ（CES）、フラビンモノオキシゲナーゼ（FMO）、モノアミンオキシダーゼ（MAO）及びキサンチンオキシダーゼ（XO）を含む他の第 I 相代謝酵素

- 第Ⅱ相代謝酵素：最も頻繁に評価されるのは UGT であり、薬物や代謝物のグルクロン酸抱合に関与する。次の UGT 分子種は、潜在的に *in vitro* で検討すべき分子種：UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17
- グルタチオン S-転移酵素（GST）、N-アセチル転移酵素（NAT）及び硫酸転移酵素（SULT）を含む他の第Ⅱ相代謝酵素

主要な消失経路に関与する代謝酵素を同定するための *in vitro* 試験の試験条件の詳細については、7.3.1 項及び 7.3.2 項に示す。

In vitro 同定試験、代謝プロファイリング及びマスバランス試験は、一般に、薬物の様々な消失経路を同定かつ定量するために用いられる。全体の消失の 25%以上に寄与すると推定される酵素は、一般に、被験薬が基質として相互作用を受けるリスクを定量化するために、臨床での更なる評価が必要である。臨床での評価は、通常、その酵素の指標薬（強い阻害薬）を用いた臨床 DDI 試験を実施する（3.2.3.1 項参照）。一部の酵素については、指標薬（強い阻害薬）を用いた臨床 DDI 試験の代替として、薬理遺伝学的試験を行うことも可能である（4.1 項参照）。また、誘導薬は複数の酵素及び一部のトランスポーターの発現をアップレギュレートすることから（一般的に薬物により誘導されないと考えられている CYP2D6 を除く）、DDI のリスクを十分に特徴付けるために、強い誘導薬を用いた臨床 DDI 試験も一般的には必要である（3.2.3.1 項参照）。

2.1.2 CYP の阻害薬としての被験薬

被験薬が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に阻害及び時間依存的に阻害（TDI）する可能性を評価すべきである。

2.1.2.1 可逆的阻害

可逆的阻害を検討する試験では、通常、 K_i （阻害定数）は、非結合形濃度を用いて、実験的に決定するか又は IC_{50} に基づいて推定する（7.3.3 項参照）。十分に高い濃度の被験薬を用いて実施した初期の試験において、 K_{iu} 値が以下に示すカットオフ値よりも顕著に高くなることが示唆される場合は、通常、更なるデータを得ることなく臨床における阻害リスクを否定できる。

以下を満たす場合、可逆的な酵素阻害のリスクは *in vitro* データに基づいて否定することができる（Basic 法）。

$$K_{i,u} > 50 \times C_{\max,u} \quad (\text{即ち、} \frac{C_{\max,u}}{K_{i,u}} < 0.02)$$

$K_{i,u}$ は非結合形阻害定数

$C_{\max,u}$ は、最高推奨用量での定常状態における非結合形 $C_{\max}$

非結合形濃度を算出するために、タンパク結合性の高い薬物（即ち、タンパク結合率が 99% 超）を含むすべての薬物において、タンパク結合率の測定系の真度及び精度が実証されていれば、実測の $f_{u,p}$ 値を利用できる。この実証には、生体試料中薬物濃度分析法及び適切な陽性対照（即ち、関連する血漿タンパクに高い結合性を示す薬物）を含むタンパク結合試験法のバリデーションデータを含めるべきである。1%未満の $f_{u,p}$ 値の測定結果の信頼性を示すことが困難な場合は、血漿中の非結合形分率として 1%を初期値として用いるべきである（詳細は 7.2 項参照）。この $f_{u,p}$ 値に関する留意点は、代謝酵素及びトランスポーターの *in vitro* 阻害/誘導試験の結果解釈のために、Basic 法、静的薬物速度論モデル及び動的モデル（しばしば PBPK モデルと称される）が用いられる状況で適用される。

CYP3A を阻害する経口投与薬については、以下の場合、消化管における CYP3A 阻害のリスクを否定できる。

$$K_{i,u} > 0.1 \times \frac{\text{最大臨床投与量}}{250 \text{ mL}} \quad (\text{即ち、} \frac{\text{投与量}}{K_{i,u}} \bigg/ 250 \text{ mL} < 10)$$

この Basic 法により、臨床における阻害リスクを否定できない場合には、*in vitro* 試験の結果を解釈するために、静的薬物速度論モデルや PBPK モデルが利用できる（7.5 項参照）。*In vitro* データとモデリングによって臨床における阻害リスクを否定できない場合には、指標薬（感度の高い基質）を用いた臨床 DDI 試験を実施すべきである。

被験薬が、*in vitro* において低い $K_{i,u}$ 値で阻害した代謝酵素の基質を用いた臨床試験で阻害を示さない場合、より大きな $K_{i,u}$ 値を示す他の代謝酵素については、臨床における阻害リスクを否定できる。このような推論は、代謝酵素が同じ部位で発現し、同じ HLM/肝細胞バッチで阻害の程度が決定されている酵素にのみ行うべきである（rank order approach）（1）。なお、経口投与薬は、肝臓の代謝酵素に加えて消化管の代謝酵素（例、CYP3A）を阻害する可能性がある。そのような場合、他の CYP 分子種に関する臨床試験の陰性の結果に基づいて、rank order approach により全身的な CYP3A 阻害が否定できたとしても、消化管における CYP3A 阻害のリスクを考慮すべきである。また、被験薬の代謝物に阻害作用がある場合、臨床試験を実施する必要があるか否かを判断するために rank order approach を用いる際には、その寄与も考慮すべきである。

2.1.2.2 時間依存的阻害

In vitro 試験（7.3.3 項参照）において、被験薬のプレインキュベーションにより酵素阻害の程度が増加することが示された場合、阻害パラメータ（ K_I 及び k_{inact} ）を求め、以下の式を TDI のリスク評価の Basic 法として用いる（2）。以下の場合に *in vitro* のデータに基づいて臨床における阻害リスクを否定できる。

$$\frac{(k_{obs}+k_{deg})}{k_{deg}} < 1.25$$
$$k_{obs} = \frac{(k_{inact} \times 5 \times C_{max,u})}{(K_{I,u} + 5 \times C_{max,u})}$$

k_{obs} は、影響を受ける代謝酵素の（見かけの一次）不活性化速度定数

k_{deg} は、影響を受ける代謝酵素の見かけの一次分解速度定数（表 6 参照）

$K_{I,u}$ は、最大不活性化の 50% の速度をもたらす非結合形の阻害薬濃度

k_{inact} は、最大不活性化速度定数

$C_{max,u}$ は、定常状態における阻害薬の非結合形 C_{max} 。 $f_{u,p}$ は、1%未満の実測値に信頼性が示せない場合は 1% に設定する（2.1.2.1 項参照）

注： $C_{max,u}$ と $K_{I,u}$ は同じ単位で表す必要がある（例、モル濃度としての単位）

上記で算出された比が 1.25 以上の場合、*in vitro* 試験の結果を解釈するために、静的薬物速度論モデルや PBPK モデルが利用できる（7.5 項参照）。*In vitro* データ及びモデリングで臨床における阻害リスクが否定できない場合は、指標薬（感度の高い基質）を用いた臨床 DDI 試験を実施すべきである。なお、可逆的な阻害薬について前述した rank order approach は、TDI には適用されない。

2.1.3 UGT の阻害薬としての被験薬

代謝酵素の基質とならない薬物であっても、代謝酵素に対する阻害薬となり得ることが知られている。しかしながら、一般的に UGT の阻害を介した DDI の大きさが限定的であること（3）を考慮すると、被験薬の UGT 阻害に関する評価はルーチンで必要ない可能性がある。被験薬の主要な消失経路が直接的なグルクロン酸抱合である場合に、その被験薬が *in vitro* で UGT を阻害するかどうかを検討することが推奨される。検討すべき潜在的な UGT 分子種には、UGT1A1、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 がある。評価は、通常、組換え UGT 分子種発現系又は HLM と、比較的選択性のある基質を用いて行う（基質の例示一覧は、表 8 及び 7.6.2.1 項を参照）（4）。被験薬が、主に直接的なグルクロン酸抱合によって代謝される薬物と併用され

る場合には、その併用薬の消失に関与する UGT 分子種に対する被験薬の *in vitro* での潜在的な阻害作用を検討することが推奨される。

UGT 分子種の阻害を評価した臨床 DDI 試験のデータが限られているため、CYP のような Basic 法を用いて DDI リスクを決定するカットオフ値は確立されていない。これは研究が進行中の分野であり、暫定的に、CYP に適用されるものと同じ基準（即ち、 $C_{\max,u}/K_{i,u} < 0.02$ ）を考慮するか、正当化された代替案を提案することができる。

2.1.4 CYP の誘導薬としての被験薬

被験薬が核内受容体である PXR、CAR 及び AhR、並びに関連する他の薬物制御経路の活性化を介して代謝酵素を誘導する可能性を評価すべきである。試験に関する技術的な方法については 7.3.4 項を参照すること。

被験薬が誘導薬として DDI を引き起こす可能性を評価するためには、少なくとも 3 例の個別のドナー由来ヒト肝細胞を用いて試験を実施し、酵素誘導の程度を mRNA レベルで測定すべきである。PXR/CAR (CYP3A4、CYP2B6) 及び AhR (CYP1A2) を介した誘導のマーカーとして、CYP3A4、CYP2B6 及び CYP1A2 を必ず含めるべきである。CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 は、PXR の活性化を介して誘導される。CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 は、一般に、CYP3A4 と比べて誘導性が低い。したがって、被験薬が CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導する可能性については、臨床試験において CYP3A4 を誘導することが示された場合に *in vitro* 及び/又は *in vivo* で評価する必要がある。感度の高い CYP3A4 基質を用いた臨床試験の誘導の結果が陰性であった場合、被験薬とその主要代謝物による CYP3A 阻害の可能性を否定することができれば、被験薬による CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導の可能性を否定することができる。*In vitro* 試験において CYP2C19 の誘導を評価する場合、誘導薬に対する mRNA の反応は限定的であることが多いため、被験薬の CYP2C19 に対する誘導作用を評価するには、プローブ基質を用いて活性を測定すべきである（7.3.4 項参照）。

In vitro 誘導試験で得られた mRNA レベルのデータを解釈し、臨床での被験薬の酵素誘導の可能性を評価するために、以下に記載するいくつかの方法を用いることができる。まず、Basic 法（mRNA レベルの変動倍率）を用いることが推奨される。その Basic 法で誘導の可能性が示唆された場合、広範囲の被験薬濃度を用いて誘導パラメータ（例、 $E_{\max}$ 及び EC_{50} ）が決定できるならば、より定量的なアプローチ（例、correlation 法）を用いて評価を継続する。より定量的なアプローチでは、適格な 1 つの肝細胞バッチを用いることで十分である。Basic 法では、被験薬

の *in vitro* データのみを用いるが、correlation 法では、被験薬の誘導作用を、対象となる CYP 分子種について複数の確立された臨床の誘導薬の誘導作用と比較する。

さらに、静的薬物速度論モデル又は PBPK モデルを用いることができる可能性がある（7.5 項参照）。*In vitro* データ及びモデリングに基づいて誘導のリスクを否定できない場合、対象となる CYP 分子種の感度の高い基質を用いた臨床試験を実施すべきである。

2.1.4.1 Basic 法 (mRNA レベルの変動倍率)

誘導作用の評価は、ドナーごと別々に実施すべきである。mRNA 発現レベルを対照（溶媒添加）と比較し、溶媒対照に対する変動倍率を算出する。少なくとも 1 例のドナー由来肝細胞において、被験薬が以下の両方の基準を満たす場合、*in vivo* における誘導作用の可能性を否定できず、誘導作用の可能性について更なる評価を実施すべきである。

- CYP 分子種の mRNA 発現が濃度依存的に増加
- CYP 分子種の mRNA 発現の変動倍率が、 $C_{\max,u}$ の 50 倍未満の濃度 ($< 50 \times C_{\max,u}$) において 2 倍以上

陽性対照の mRNA 発現の増加が 6 倍未満の場合において、被験薬による CYP 分子種の mRNA の増加が溶媒対照の 2 倍未満であるが、陽性対照における反応の 20%を超える場合、誘導作用の可能性を否定できない。結論付けられない結果が得られた場合は、更なる評価が推奨される（7.3.4 項及び Q&A 参照）。

陽性対照の反応に対する割合を算出するには、以下の式を用いる：

$$\text{陽性対照に対する割合 (\%)} = \frac{(\text{被験薬処理細胞の mRNA の変動倍率} - 1)}{(\text{陽性対照の mRNA の変動倍率} - 1)} \times 100$$

2.1.4.2 Correlation 法

Correlation 法では、被験薬の誘導作用を、対象となる CYP 分子種について確立された *in vivo* の誘導薬の誘導作用と比較する（5）。被験薬の *in vivo* における誘導作用の大きさ（例、誘導薬存在下と非存在下における感度の高い基質の AUC 比）は、同じ CYP 分子種の既知の誘導薬群について、*in vivo* における誘導作用に対して、relative induction score (RIS、下式参照) 又は

$C_{max,u}/EC_{50,u}$ をプロットした検量線に基づいて予測される (7.3.4 項参照)。予測された AUC 比が 0.8 より大きい場合、この解析は *in vivo* における誘導リスクを否定できる。

$$RIS = \frac{E_{max} \times C_{max,u}}{EC_{50} + C_{max,u}}$$

$EC_{50,u}$ は最大効果の 50% の効果をもたらす非結合形濃度

E_{max} は最大誘導作用

$C_{max,u}$ は定常状態における被験薬の非結合形 C_{max} 。 $f_{u,p}$ は、1%未満の実測値に信頼性が示せない場合は 1% に設定する (2.1.2.1 項参照)。

E_{max} 又は EC_{50} は、*in vitro* での誘導プロファイルが不完全であること (例、被験薬の溶解性又は細胞毒性によって制限される場合) により、ときに推定が困難なことがある。バリデートされた方法であれば、代替の correlation アプローチを用いることができる (6)。

2.1.4.3 基本的な速度論モデル

全身及び消化管における相互作用について、異なる相互作用の過程 (可逆的阻害、TDI、誘導) を併せて予測するメカニスティックモデルが提唱されている。このアプローチについては 7.5 項でさらに言及する。

このアプローチの誘導作用に限定したものを以下に示す。R 値が 0.8 を超える場合、この解析は *in vivo* における誘導リスクを否定できる。

$$R = \frac{1}{1 + d \times \frac{(E_{max} \times 10 \times C_{max,u})}{(EC_{50} + 10 \times C_{max,u})}}$$

R は誘導薬の存在下と非存在下における CYP 分子種の感度の高い基質の推定 AUC 比

$C_{max,u}$ は被験薬の非結合形 C_{max} 。 $f_{u,p}$ は、1%未満の実測値に信頼性が示せない場合は 1% に設定する (2.1.2.1 項参照)。

d は換算係数 (7)。キャリブレートされた肝細胞バッチで換算係数が決定していない場合 (7.1.4 項参照)、値として 1 を用いる。

上記の方法により被験薬が代謝酵素を誘導する可能性が示唆された場合 (上述したカットオフ値、又は各方法について各実験施設で開発したカットオフ値を用いる)、被験薬の酵素誘導の可能性について、指標薬 (感度の高い基質) を用いた臨床 DDI 試験を実施するか又はメカニスティックモデルを用いて、更に検討すべきである (7.5 項参照)。

2.1.4.4 誘導に関連する他の留意事項

現在、UGTの誘導を評価する *in vitro* 試験法は十分に確立されていない。被験薬が PXR、CAR 等の核内受容体の活性化を介して CYP 酵素を誘導することが示された場合、これらの核内受容体を介して調節される UGT が誘導される可能性が高い。さらに考慮すべき点については、UGT の誘導を介した臨床 DDI 試験の実施について言及している 3.2.4.3 項を参照すること。

In vitro 誘導試験では、代謝酵素のダウンレギュレーションが認められることもある。しかしながら、この分野の知見は現在のところ非常に限られており、これらの影響のメカニズムは不明である。*In vitro* で濃度依存的なダウンレギュレーションが認められ（mRNA 発現が対照の 50%未満）、それが細胞毒性に起因するものではない場合、潜在的な臨床上的影響を判断するために、更なる *in vitro* 又は臨床試験が考慮される。

2.2 トランスポーターが関与する相互作用の評価

2.2.1 トランスポーターの基質としての被験薬

P-gp と BCRP は、消化管に発現する排出トランスポーターであり、薬物の経口バイオアベイラビリティに影響を与える可能性がある。したがって、経口投与される被験薬については、P-gp や BCRP の基質となる可能性を *in vitro* で評価することが多い。P-gp や BCRP は肝臓（P-gp 及び BCRP）や腎臓（P-gp）においても発現しているため、胆汁中排泄や腎での能動的な分泌が主な消失経路である被験薬の場合、*in vitro* 試験の実施を検討すべきである。さらに、P-gp 及び BCRP を介した輸送を評価することは、被験薬の脳内移行性の評価に有用であると考えられる。

OATP1B1 及び OATP1B3 は、重要な肝取り込みトランスポーターである。肝代謝又は胆汁中排泄が被験薬の消失の 25%以上に寄与する場合、又は被験薬の薬理学的な標的が肝臓にある場合、被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の基質となる可能性を検討すべきである。

腎取り込みトランスポーター（OAT1、OAT3、及び OCT2）及び腎排出トランスポーター（MATE1 及び MATE2-K）は、薬物の腎臓における能動的な分泌にしばしば関与している。腎臓における能動的な分泌による被験薬のクリアランスが全身クリアランスの 25%以上である場合、被験薬がこれらのトランスポーターの基質となる可能性を *in vitro* 試験で検討すべきである。再吸収がない（例、受動的再吸収と受動的分泌の程度が等しく、能動的再吸収がない）と仮定したとき、能動的分泌クリアランスは $(CL_r - (f_{u,p} \times GFR))$ として計算される。GFR は糸球体ろ過速度、CL_r は腎クリアランスである。静脈内投与による薬物動態データが得られない場

合は、見かけの全身クリアランスに推定バイオアベイラビリティを乗じて全身クリアランスを算出することができるかもしれない。

上記のトランスポーターに加え、新たな知見が得られ理解度が深くなるにつれ、ケースバイケースで、被験薬が上記以外のトランスポーターの基質となる可能性を検討する *in vitro* 試験の実施を考慮する場合があるかもしれない。例えば、MRP2 は P-gp や BCRP と同様の部位に存在する排出トランスポーターである。OATP2B1 は肝臓及び腸内に存在し、薬物の吸収に関与する取り込みトランスポーターである。OCT1 は薬物の肝臓への取り込みを担う肝トランスポーターである。追加のトランスポーターを評価するか否かの決定には、被験薬の作用部位、受動拡散、吸収や消失経路に関する知見等を考慮する。

2.2.1.1 データ解析及び解釈

被験薬がトランスポーターの基質となる可能性を検討する場合、プローブ基質や阻害薬を使用してトランスポーターの活性が確認されている実験系を用いて *in vitro* 試験を実施すべきである（表 10 及び表 11、並びに 7.6.3 項を参照）。*In vitro* 試験を実施する際に考慮すべき点の詳細は、7.4.1 項及び 7.4.2 項に記載されている。

取り込み試験については、トランスポーター発現細胞における被験薬の取り込みが、非発現細胞における取り込みと比較して顕著であり（例、非発現細胞の 2 倍以上）、かつトランスポーターの既知の阻害薬によって 50%を超えて阻害される場合、被験薬は検討したトランスポーターの基質とみなせる。

双方向性の輸送試験については、トランスポーター発現細胞において、非発現細胞又は親細胞と比較して、被験薬の顕著な方向性輸送が認められる（例、net efflux ratio (net ER) が 2 倍以上）、又は Caco-2 細胞において被験薬の顕著な方向性輸送が認められ（例、efflux ratio (ER) が 2 倍以上）、かつその ER がトランスポーターの既知の阻害薬によって 50%を超えて阻害される場合、被験薬は検討したトランスポーターの基質とみなせる。

使用した細胞系に関する過去の知見から正当性を示すことができる場合には、2 以外のカットオフ値又は陽性対照に対する特定の相対比を代替として用いることができる。また、過去の知見や内部データに基づき、膜小胞系における基準についても提案することができる。

In vitro 試験で被験薬がトランスポーターの基質となることが示された場合、臨床試験の実施を検討すべきである。詳細は 3.2.5.1 項を参照すること。

2.2.2 トランスポーターの阻害薬としての被験薬

被験薬が P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害薬となる可能性を検討する試験を実施すべきである。必要に応じて、他のトランスポーターに対する被験薬の阻害の可能性の評価を検討する。追加のトランスポーターを評価するかを決定する際には、一般に併用される薬物がこれらのトランスポーターの基質となるかを考慮する。*In vitro* 試験は、プローブ基質や阻害薬を用いてトランスポーターの活性が確認されている実験系を用いるべきである（詳細は 7.6.3 項参照）。*In vitro* 試験を実施する際に考慮すべき点については、7.4.1 項及び 7.4.3 項に記載されている。

ヒトにおける被験薬のトランスポーター阻害のリスクは、以下の表 1 に示す Basic 法の基準を用いた *in vitro* データに基づいて否定できる。また、トランスポーター阻害に対する代謝物の寄与も考慮すべきである（2.3.2 項参照）。

表 1: トランスポーターの阻害薬としての推奨比及びカットオフ値

P-gp 又は BCRP	$IC_{50,u}^* > 0.1 \times (\text{投与量}/250 \text{ mL})$ (即ち、 $(\text{投与量}/250 \text{ mL})/IC_{50,u} < 10$) 経口投与薬の場合
OATP1B1 又は OATP1B3	$IC_{50,u} > 10 \times C_{\max, \text{inlet}, u}^{\#}$ (即ち、 $C_{\max, \text{inlet}, u}/IC_{50,u} < 0.1$)
OAT1、OAT3、OCT2	$IC_{50,u} > 10 \times C_{\max, u}$ (即ち、 $C_{\max, u}/IC_{50,u} < 0.1$)
MATE1/MATE2-K	$IC_{50,u} > 50 \times C_{\max, u}$ (即ち、 $C_{\max, u}/IC_{50,u} < 0.02$)

$C_{\max, u}$ は治療用量の定常状態における阻害薬の非結合形 $C_{\max}$ 。

* $K_{i,u}$ は、基質濃度が競合阻害を仮定すると K_m よりもはるかに低い場合には $IC_{50,u}$ に近づく (8)。

[#] $C_{\max, \text{inlet}, u}$ は、肝臓入り口での阻害薬の推定非結合形 $C_{\max}$ 。 $C_{\max, \text{inlet}, u} = f_{u,p} \times (C_{\max} + (Fa \times Fg \times ka \times \text{投与量})/Qh/R_B)$ (36)。不明であれば、 $Fa=1$ 、 $Fg=1$ 、 $ka=0.1/\text{min}$ をワーストケースの推定値として用いることができる。 $f_{u,p}$ が 1%未満の実測値に信頼性が示せない場合は、 $f_{u,p}$ を 1%に設定する (2.1.2.1 項参照)。

P-gp 又は BCRP の推奨比及びカットオフ値は、経口投与薬に適用される。被験薬が非経口的に投与される場合や、吸収後に生成される代謝物が P-gp 又は BCRP を阻害する場合、 $IC_{50,u} > 50 \times C_{\max, u}$ (即ち、 $C_{\max, u}/IC_{50,u} < 0.02$) を用いることができる。

表 1 のカットオフ値は、主に IC_{50} を用いた *in vitro* から *in vivo* への外挿分析に基づいて決定され、限られた文献データに基づくものである。*In vitro* から *in vivo* への外挿、及びこれらのトランスポーターの既知の阻害薬及び非阻害薬を用いた特定の *in vitro* 評価系のキャリブレーションに基づいて適切性が説明できる場合、他のカットオフ値を提案することが可能である。

上記の検討により、被験薬がトランスポーターを阻害することが示された場合、被験薬が適応となる患者集団で使用される可能性の高い併用薬が、被験薬により阻害されるトランスポーターの既知の基質であるかどうか、また、それらの基質の安全性プロファイルに基づいて、臨床試験の実施を検討すべきである。別の方法として、被験薬の阻害作用は、静的薬物速度論モデル、PBPK モデル又は内因性バイオマーカーを用いて評価することができる。これらのアプローチは、それらの方法の適切性を裏付ける根拠を提出することにより担保されるべきである。

2.2.3 トランスポーターの誘導薬としての被験薬

現在、トランスポーターの誘導を評価する *in vitro* 試験法は十分に確立されていない。PXR、CAR 等の核内受容体の活性化を介して、被験薬が CYP 分子種を誘導することが確認されている場合、これらの受容体を介して制御されているトランスポーター（P-gp 等）が誘導される可能性がある。トランスポーターを介した臨床 DDI 試験を実施する際に考慮すべき点については、3.2.5 項を参照すること。

2.3 代謝物の DDI の可能性

被験薬の代謝物が DDI を引き起こす可能性の評価は、多くの場合、*in vitro* 試験から開始され、一般的には未変化体の場合と同じ方策を用いる。代謝物による DDI の可能性の評価の必要性は、以下に記述するように、薬理学的活性や血漿中曝露量に基づき検討する。

2.3.1 基質としての代謝物

代謝物の曝露量の変化が、被験薬の有効性又は安全性に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性を示す非臨床又は臨床データが得られている場合（ターゲットへの効果のみならず、オフターゲットへの効果）、代謝物の生成又は消失の変化による DDI のリスクを検討すべきである。*In vivo* での標的への効果に対して、代謝物が未変化体と同等以上に寄与する場合、代謝物の生成及び消失に関与する酵素を *in vitro* で同定すべきである。代謝物の有効性への寄与は、ヒトにおける代謝物及び未変化体の非結合形曝露量（例、モル単位での AUC）、薬理学的作用（例、受容体結合親和性、酵素阻害作用）、また可能であれば標的組織への分布に関するデータも考慮して、推定すべきである。活性代謝物の生成及び消失に関与する酵素は、未変化体の消失に関与する酵素の同定と同様に検討すべきである。もし、代謝物の血漿タンパク結合率が高い場合には、タンパク結合測定の実測値と精度が確認されていれば、 f_{up} の実測値を用いることができる（7.2 項参照）。同様に、利用可能な非臨床又は臨床データに基づいて、代謝物が実質的な有

害事象を引き起こすことが疑われる場合には、その代謝物の生成及び消失に関与する酵素を同定すべきである。未変化体の代謝に関与する代謝酵素の同定と同様に、代謝物の生成及び代謝に関与する酵素の特性解析も主要な CYP 分子種から開始し、必要に応じて他の酵素を検討する。

上述の一般原則は、代謝物の薬物動態におけるトランスポーターを介した分布又は消失の関連性を考慮した上で、代謝物が主要なトランスポーターの基質となる可能性の検討にも適用される。

代謝酵素又はトランスポーターの阻害薬又は誘導薬を用いた臨床 DDI 試験の実施の必要性は、代謝物の生成又は消失における代謝酵素又はトランスポーターの推定寄与率、代謝物の臨床効果に対する寄与、既知であれば代謝物の曝露－反応関係、及び併用の可能性が高い代謝酵素又はトランスポーターに影響を及ぼす薬剤に依存する。

2.3.2 阻害薬としての代謝物

In vitro 評価により、未変化体単独では主要な CYP 分子種/トランスポーターを阻害しない、又は臨床において CYP 分子種/トランスポーターを阻害することが予想されない場合においても、代謝物が阻害薬として DDI を引き起こす可能性がある。実用的な基準として、代謝物の総 AUC (AUC_{metabolite}) が未変化体の総 AUC (AUC_{parent}) の 25%以上で、全身循環中の薬物関連物質の少なくとも 10%を占める（即ち、多くの場合放射能データに基づいて、主要な代謝物とみなされる）場合に、代謝物の CYP 分子種及びトランスポーターに対する阻害作用を検討することが推奨される。

In vitro 評価で未変化体が主要な CYP 分子種やトランスポーターを阻害することが示唆され、臨床 DDI 試験が計画されている場合には、臨床的に意味のある代謝物の曝露が臨床 DDI 試験で適切に得られない（即ち、試験期間において代謝物が蓄積しない）場合を除き、代謝物の阻害作用は未変化体と共に臨床 DDI 試験において反映されるため、代謝物の代謝酵素又はトランスポーターの阻害薬となる可能性を検討する *in vitro* 評価は不要となる可能性がある。なお、代謝物の *in vitro* 評価が、DDI 試験の結果を解釈する上で有用となり得ることに留意する。

代謝物の *in vitro* DDI 評価の結果に基づいて、臨床 DDI 試験の実施をするか否かは未変化体と同じアプローチに従って決定する。通常、代謝物が実質的に消化管又は腸管細胞内で形成される場合を除き、消化管の CYP 又はトランスポーターの阻害を評価することの重要性は低い。Basic 法により、代謝物の臨床における DDI の可能性が示唆され、被験薬の DDI リスクを評価するために静的薬物速度論モデル又は PBPK モデルが用いられる場合、代謝物についてもそれらのモデルに組み込むべきである。

2.3.3 誘導薬としての代謝物

代謝物はCYP分子種を誘導する可能性があるが、未変化体を肝細胞とインキュベーションする際に代謝物が生成され得るため、未変化体の誘導作用を検討する*in vitro*評価は代謝物による誘導も反映している可能性がある。しかしながら、被験薬がプロドラッグである場合や代謝物が主に肝外で生成される場合には、その代謝物が主要な代謝物であり、代謝物の総AUCが未変化体の総AUCの25%以上 ($AUC_{\text{metabolite}}/AUC_{\text{parent}} \geq 25\%$) で、かつ循環血中の薬物関連物質の少なくとも10%を占める場合に、代謝物のCYP分子種に対する誘導作用を*in vitro*で評価することが推奨される。代謝物の*in vitro*評価の結果に基づき、未変化体と同じアプローチに従い、臨床DDI試験の実施要否を決定する。

3. 臨床評価

3.1 臨床 DDI 試験の種類（用語）

臨床における DDI の有無や、DDI が認められた場合の大きさを判断するために実施可能な試験には、複数の種類がある。本項で説明する試験の種類は相互に排他的なものではない。実施する試験の種類を決定する際には、試験の明確な目的を考慮すべきである。

規制当局の意思決定は、通常、DDI の可能性を評価するために特別にデザインされたプロスペクティブな試験を根拠とする。DDI を評価するように計画されていない試験から得られた薬物濃度のレトロスペクティブな評価には、適切な評価を行うのに十分な正確さや精度を有していることはほとんどない。レトロスペクティブな解析を用いて同定又は除外された DDI は、プロスペクティブな評価を用いて確認する必要があるかもしれない。

臨床 DDI 試験を実施することなく、*in vitro* 試験での結果を *in vivo* に当てはめるために、モデリングによる予測手法（静的薬物速度論又は PBPK）を用いることができる場合がある。モデリングアプローチのシナリオ及び最適な検討事項は 7.5 項に記載されている。

3.1.1 スタンドアローン試験及びネステッド DDI 試験

スタンドアローン DDI 試験とは、臨床における DDI の有無及び DDI の大きさを決定することを主目的とした臨床試験である。また、ネステッド DDI 試験は、DDI の評価が主目的ではない患者を対象とした大規模試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験等）の一部において DDI を評価するものである。ネステッド DDI 試験はプロスペクティブに計画され、適切にデザインされているものである（詳細は 3.2.2 項を参照）。

3.1.2 指標薬（相互作用薬及び被相互作用薬）を用いた臨床 DDI 試験

阻害又は誘導の程度、代謝経路等について薬物動態や DDI の特性がよく理解され予測可能な相互作用薬（阻害薬又は誘導薬）及び被相互作用薬（基質）は、「指標薬」として知られている。これらの薬物を用いて行われる試験の一般的な主目的は、検討対象となる経路における DDI の最大の大きさを推定することである。DDI の被相互作用薬として評価される被験薬については、一般に、その被験薬の代謝経路の指標薬（強い阻害薬又は誘導薬）を併用した場合に、最も大きな DDI が生じる。DDI の相互作用薬として評価される被験薬については、一般に、指標薬（感度の高い基質）と併用した場合に最も大きな DDI が生じる。

指標薬を用いた臨床 DDI 試験の特徴は、通常、その結果を他の薬物との併用において外挿できることである。したがって、指標薬（阻害薬）を用いた試験を実施した後は、その代謝経路に対して同程度の強さの他の阻害薬による DDI は、一般には、指標薬（阻害薬）と同程度になると考えられる。さらに、指標薬（強い阻害薬）を併用した場合の薬物曝露量の変化が臨床的に重要でないものと結論付けられた場合、追加の検討は行わずに、その特定の代謝経路に対する他のすべての阻害薬についても同様の結論付けができる。指標薬（相互作用薬又は基質）を用いた臨床 DDI 試験の結果は、被験薬の対象となる集団で一般的に使用される併用薬を用いた臨床 DDI 試験のデザインにも役立てられる。

指標薬の一覧（CYP に対する各基質、阻害薬又は誘導薬）を 7.7.1 項に示す。

トランスポーター及びいくつかの代謝経路（例、CYP2B6、UGT）では、指標薬（基質又は相互作用薬）は特定されていない。指標薬（基質又は相互作用薬）が存在しないのは、主に選択性の問題による。しかしながら、指標薬（相互作用薬又は基質）を用いた研究から得られるものと同程度の情報（即ち、特定の経路に起因する DDI の可能性）は重要であることが多い。指標薬（基質及び相互作用薬）は特定されていないが、7.7.2 項及び 7.7.3 項では、臨床 DDI 試験に有用な薬剤を例示しており、これらの薬剤を用いた臨床 DDI 試験を実施することにより有益な結果が得られ、それらの薬剤の使用制限を説明できると考えられる。しかしながら、これらの試験結果の外挿は、指標薬を用いた試験結果からの外挿よりもさらに困難で複雑であろう。

3.1.3 併用が見込まれる薬剤を用いた臨床 DDI 試験

上述の指標薬を用いた DDI 試験に加え、被験薬と、被験薬の投与対象患者に投与される可能性の高い薬剤との間での DDI を検討する試験を実施することが有益である。また、被験薬を他の治療法に上乗せして投与する場合や、固定用量の併用療法の一部として使用する場合にも、これらの試験を考慮する。これらの試験で評価する薬剤を選択する場合には、DDI が起きる可

能性の機序を理解（*in vitro* 試験及び指標薬を用いた臨床試験に基づく）し、相対的な併用頻度を考慮すべきである。併用投与される可能性に基づいて DDI 評価を考慮すべき他の状況としては、指標薬（基質又は相互作用薬）が一般的に欠如しているトランスポーターやいくつかの代謝酵素（UGT、CYP2B6）を介した経路の DDI 評価がある。

併用薬を用いた DDI 試験は、被験薬及び/又は併用薬の具体的な用量調節に関する情報を提供したり、有害事象又は効果減弱のモニタリングの必要性を知らせたりすることができる。しかしながら、これらの試験は、多くの場合患者や医療関係者にとって有益にはなるが、その結果を他の薬剤に外挿することは困難な場合がある。

3.1.4 カクテルアプローチ

カクテル試験とは、複数の代謝酵素及び/又はトランスポーターの基質を被験者に同時投与する試験である。カクテル試験は、適切に計画及び実施されれば、複数の代謝酵素及びトランスポーターに対する被験薬の阻害作用又は誘導作用を同時に評価することができる（詳細は 3.2.6 項を参照）。

3.1.5 バイオマーカーアプローチ

DDI のリスク評価における新たなアプローチとして、薬物代謝及びトランスポーターの基質となる内因性バイオマーカーの導入がある。このアプローチは、被験薬投与前後の血漿及び/又は尿中の内因性バイオマーカーの測定により可能となる。バイオマーカーに基づくアプローチは、臨床試験において内因性バイオマーカーをモニタリングすることにより、特定の経路を介した相互作用薬としての DDI の可能性を早期に示すことができるかもしれない（詳細は、3.2.7 項を参照）。

3.2 臨床 DDI 試験の試験計画及び留意事項

多くの臨床 DDI 試験の目的は、相互作用薬の存在下及び非存在下における基質の曝露量比（例、AUC 比）を決定することである。この比率を明確に決定するためのプロスペクティブな臨床 DDI 試験を計画する際には、以下の点に留意することが重要である。

3.2.1 試験デザイン

3.2.1.1 対象被験者及び被験者数

多くの臨床 DDI 試験は、健康な被験者を対象として実施することができ、当該被験者で得られた結果は、被験薬の投与対象となる患者集団で得られる結果の解釈に繋がると考えられている。しかしながら、安全性の観点から、特定の薬物の試験では健康な被験者を対象とはできない場合がある。被験薬によっては、意図した患者集団を臨床 DDI 試験の対象とすることで、薬物動態学的エンドポイントに加えて、健康な被験者では検討できない薬力学的エンドポイントを評価できる場合がある。

臨床 DDI 試験の被験者数は、DDI の大きさとばらつきに関する信頼できる推定値を得るために十分な人数とすべきである（Q&A 参照）。

3.2.1.2 用量

最大の DDI を明らかにすることを目的とした臨床 DDI 試験で用いられる相互作用薬の用量は、DDI を識別する可能性を最大限に高めるように設定する。したがって、一般的には、推奨される臨床使用条件下での相互作用薬の最大用量と最短投与間隔で評価すべきである。

基質が用量比例性のある薬物動態を示す場合には、その用量比例の範囲内のいずれの用量でも試験に使用できる。基質が非線形性の薬物動態を示す場合には、最大の DDI を示す可能性が最も高い治療用量を用いるべきである。安全性が懸念される場合には、治療用量よりも低用量を含め、基質をより低用量で使用できる。

先行する *in vitro* 又は臨床 DDI データに基づき臨床的に重要な DDI が予想される場合、併用投与が予想される薬剤を用いた試験では、基質の薬剤の用量調節を組み込むことで、実臨床で併用投与が可能な用量を特定できる情報が得られる。このような場合は、臨床的に適切な用量の相互作用薬を使用すべきである。

3.2.1.3 単回又は反復投与

臨床 DDI 試験では、相互作用薬を反復投与することが多い。しかしながら、DDI の可能性が吸収過程にのみ限定される場合（例、消化管 P-gp 又は BCRP の阻害）、相互作用薬の単回投与により評価することができる。

さらに、単回投与後の相互作用薬の曝露が定常状態での曝露を表す場合で、相互作用薬が潜在的な誘導作用や時間依存的な阻害作用を有しない場合には、臨床 DDI 試験は相互作用薬の単回投与で評価することができる。単回投与は、蓄積に応じて、治療用量又はより高用量とすることができる。試験を実施する前に、高用量の安全性を十分に理解しておく必要がある。消失半減期の長い基質を用いた試験では、基質の曝露の全時間推移をカバーするために相互作用薬

を反復投与する必要があるかもしれない。相互作用薬の投与期間は、阻害薬存在下でその消失半減期が延長する可能性があることを考慮すると、基質の AUC の少なくとも 90% をカバーできるよう十分に長く設定すべきである。しかしながら、もし基質の消失半減期が非常に長く、すべての AUC をカバーできるように相互作用薬を投与することできない場合には、母集団薬物動態解析又は PBPK 解析を用いることによって、臨床 DDI 試験の結果を基質の曝露に対する最大効果に橋渡しすることができる。

相互作用薬の代謝物が長い消失半減期を有する、又は臨床 DDI 試験で評価される代謝酵素に対して時間依存的な阻害を示す場合には、未変化体の投与期間は、未変化体及び代謝物による酵素阻害が定常状態に達するための十分な期間とすべきである。

誘導薬は、特定の経路を最大限に誘導するために反復投与すべきである。投与期間は、誘導薬の定常状態に達するまでの時間、代謝酵素又はトランスポーターのターンオーバーの時間、及び基質の消失半減期を考慮すべきである。典型的な前投与期間は 7～14 日間である。

特定の相互作用薬について複数の相互作用の機序が存在する場合、特定の状況（例、OATP1B1 の阻害薬としての rifampin の評価）では単回投与が適切であり、一方で、別の状況（例、CYP3A 誘導薬としての rifampin の評価）では反復投与が適切である。

基質が時間依存性の薬物動態（経時的なクリアランスの変化）を示す場合、基質及び相互作用薬は反復投与して評価すべきである。基質が時間依存性の薬物動態を示さない場合には、基質を単回投与することができ、測定された曝露量の上昇は、定常状態時に外挿できる。

3.2.1.4 投与経路及び剤型

臨床 DDI 試験で評価される被験薬の投与経路は、通常、臨床使用が予定されている経路とする。臨床使用のために複数の投与経路が開発されている場合には、予想される DDI の機序と、異なる投与経路での投与後の未変化体及び代謝物の濃度時間プロファイルの類似性に基づいて、臨床 DDI 試験における投与経路を選択すべきである。

また、DDI には製剤による差異が生じることが報告されている（9、10）。DDI の結果を製剤間で外挿する際には、製剤によって潜在的な DDI が異なる可能性を考慮すべきである。一般に、吸収の速度や程度の比較によって DDI の可能性を製剤間で外挿することができる。

3.2.1.5 並行比較対クロスオーバー試験

クロスオーバー試験（一系列又は無作為化）は、ばらつきを抑えるために並行群間比較試験よりも望ましい。休薬期間は、基質及び相互作用薬の薬物動態、基質の消失半減期への予想さ

れる影響、酵素活性がベースラインに戻るまでの期間、又は潜在的な薬力学的作用が投与前の状態に戻るまでの期間（薬力学的作用も評価する場合）に基づいて決定すべきである。状況によっては、追加の期間が有益な場合もある。その状況としては、誘導薬や時間依存的な阻害薬を除去した後に酵素活性が正常に戻るまでの時間を評価する場合、互いに影響し合う可能性のある2つの薬物（各薬物の単独投与及び併用投与）を評価する場合、ある薬物の単回投与及び反復投与の影響を評価する場合が含まれる。

一方の薬物（又は、利用可能であれば主の活性代謝物）の消失半減期が長い場合等、クロスオーバー試験が適用できない場合には、並行群間比較試験が適している。一般に、並行群間比較試験では、クロスオーバー試験よりも多くの被験者数が必要となり、薬物動態に影響を与える可能性の高い内因性要因を考慮して被験者マッチングを行うべきである。

3.2.1.6 投与タイミング

多くの臨床 DDI 試験では、相互作用薬と基質を同時に投与することができる。しかしながら、相互作用薬が阻害薬と誘導薬の両方になる場合、相互作用薬を投与するタイミングが重要となる。このような場合、相互作用薬の投与タイミング及び薬物動態の試料採取時期は DDI 試験の目的を考慮すべきである。指標薬を用いる臨床 DDI 試験では、最大の誘導効果を確実に同定することができるよう、阻害作用が誘導作用をかき消すことを防ぐため、相互作用薬と基質を時間差で投与することが推奨される。試験の目的が併用投与の評価を行うことであれば、予期される臨床シナリオを用いるべきである。

DDI の大部分が吸収過程又は初回通過時に生じる場合は、（臨床試験又は PBPK において）投与スケジュールをずらして検討することが DDI を緩和させる方策となり得るかどうかを把握することができる。

最適な吸収のために異なる食事条件を必要とする薬物間の DDI を評価する場合、DDI の検出能を最大限に高める（即ち、指標薬を用いる臨床 DDI 試験として実施する）ため、及び/又は臨床的に重要な関連する条件を反映させる（即ち、併用される可能性がある薬剤を用いた DDI 試験）ために、薬物投与のタイミングを調整すべきである。

3.2.1.7 DDI に影響を及ぼす併用と他の外的要因

DDI の大きさのばらつきを抑えるために、臨床 DDI 試験の中では次の使用を可能な限り避けるべきである。代謝酵素やトランスポーターの発現や機能に影響を与える可能性のある、他の

医薬品、食事/栄養補助食品、ハーブサプリメント、タバコ、喫煙、アルコール、食品、果汁等。これらの使用制限は、被験者が試験に参加する十分に前から開始し、試験期間中は継続すべきである。

3.2.1.8 試料採取及びデータ収集

薬物動態評価のための試料採取時期は、基質を単独で投与した場合と相互作用が予想される条件下での AUC_{0-inf} （単回投与試験の場合）、 AUC_{0-tau} （反復投与試験の場合）、及び C_{max} を特徴付けるのに十分な時間が必要である。申請される効能・効果に対する薬物動態学的又は薬理学的な関連性に基づき、追加の薬物動態パラメータのデータを収集すべきである（例、 C_{min} 、partial AUC）。単回投与試験における試料採取時期は、DDI による消失半減期の延長の可能性を考慮し、 AUC_{0-t} と AUC_{0-inf} の差の平均値が 20%未満になるように計画すべきである。採取した試料には、試験結果を解釈するために必要な部分が含まれていなければならない、ほとんどの場合、それは未変化体である。代謝物の濃度は、安全性又は有効性に対する DDI の影響に関する情報が得られる場合や、DDI の機序に関する情報が得られる場合に測定されるべきである。例えば、臨床 DDI 試験で複数の経路を介して相互作用を起こす可能性のある薬物を評価する場合、代謝物の測定は、相互作用に関与する代謝酵素及び/又はトランスポーターの決定に役立つ可能性がある。被相互作用薬の薬物動態評価のための試料採取に加えて、阻害薬又は誘導薬のための少数の試料をスパースで採取することにより、阻害薬又は誘導薬の血漿中濃度が予想される範囲内であることを確認することができる。加えて、腎トランスポーターが関与する DDI を理解するために、尿試料を採取することができる。

In vitro 試験の結果より、全身の薬物曝露では評価できない、もっともらしい DDI の機序が導かれた際には、薬力学的なデータの収集と解析が有益な場合がある。このことが起こり得る一つの可能性としては、トランスポーターの阻害により、特定の臓器や組織への薬物輸送が変化する場合である。このような場合、基質となる薬物の組織分布が変化することによる有効性の変化又は毒性の増加等の臨床的な影響を薬力学的エンドポイントとして測定することができ、DDI の可能性を示す *in vitro* の根拠が結果解釈の裏付けとなり得る。

3.2.2 ネステッド DDI 試験に関する留意事項

ネステッド DDI 試験とは、DDI 評価が主目的ではない他の臨床試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験等）の一部として行われる臨床的な DDI の検討である。しかしながらこの試験は、探索的又は副次的な

目的として DDI を検討するためにプロスペクティブに計画されている。ネステッド DDI 試験は、通常、被験薬が被相互作用薬となる可能性を評価するために用いられるが、被験薬が相互作用薬となる可能性を評価するためにも用いられる場合がある。DDI による薬物曝露の顕著な変化を検出するために臨床試験が適切に計画されていれば、このような分析結果が有益となることがあり、場合によっては結論を導くものとなる。ネステッド DDI 試験の利点は、患者集団を対象に実施されるため、想定される臨床環境をより忠実に再現できることである。しかしながら、ネステッド DDI 試験の課題としては、試験デザインとデータ収集に細心の注意を払う必要があることが挙げられる。場合によっては、PBPK モデリングがネステッド DDI 試験の計画の一助になる（7.5.2 項参照）。

ネステッド DDI 試験では、臨床試験の全期間にわたって使用される併用薬や試験期間中に患者の状態に応じて追加される併用薬の影響を評価することができる。評価対象となる併用薬を事前に規定すべきである。通常、相互作用が予想される機序的な根拠に基づき併用薬が選択される。また、患者集団における関連性も考慮される。試験デザインでは、機序に基づいて、個々の薬剤を指定することも、グループ分けすることもできる（例、強い CYP3A 阻害薬）。しかしながら、グループ分けで評価する場合は、グループ内の異なる薬剤の効果に差異が生じる可能性と、その潜在的なばらつきがデータ解析や結果解釈に及ぼす影響を考慮することが重要である（11）。

シミュレーションは、適切な薬物動態サンプル数を決定し、採取時間の選択を補助するために使用できる。また、検出力分析を行うことで、併用薬が投与されている患者数に応じて、許容可能な精度で検出できる最小の効果の大きさを推定することができる。

解釈可能な結果を得るためには、次のデータを収集することが重要である。薬剤投与のタイミング（被験薬と併用薬）、薬剤の投与量、食事とのタイミング（関連性がある場合）、他の併用薬、及び薬物動態サンプル採取の日時（予定ではなく実際のもの）。また、特に併用薬が誘導作用や時間依存的な阻害作用を有する場合には、相互作用が観察される時期に合わせて併用薬の投与開始日及び中止日を記録することも重要である。

ネステッド DDI 試験は、一般的に母集団薬物動態解析を用いて評価されるが、この解析は、頑健で目的に適合するモデルを用いて、十分に確立された科学的方法に従って実施されるべきである。DDI 評価における母集団薬物動態解析のためのサンプル採取計画は、試験の実施前に立てておく必要がある。一般に、標準的な解析方法は、併用薬をカテゴリ共変量として含む二

値分析である。解析方法を選択する際には、DDI 評価に望ましい水準の精度が得られるかを考慮する必要がある。解析方法にかかわらず、すべての仮定条件を記載すべきである。

場合によっては、患者集団における安全性又は有効性の問題等の臨床試験結果を説明するため、又は試験計画時に予想されなかった潜在的な DDI をスクリーニングするために、第Ⅱ/Ⅲ相試験における DDI について事前計画のない解析を実施する。事前に DDI 評価が計画されていることを除き、収集されたデータが本項に記載された基準を満たすものであれば、DDI の有無について結論付けることができる。そのデータから DDI の的確な評価ができない状況では、DDI の可能性についてさらに評価すべきである。

3.2.3 CYP を介した相互作用評価に関する留意事項

3.2.3.1 CYP の基質としての被験薬

被験薬を基質として評価する場合、最初の臨床 DDI 試験では、一般に、指標薬（強い阻害薬及び誘導薬）の被験薬に対する影響を判定する必要がある。特定の代謝酵素に対して強い阻害薬及び誘導薬の指標薬が利用できない場合は、中程度の指標薬を使用できる。これらの阻害薬及び誘導薬の中には、他の代謝及び/又はトランスポーターにも影響を及ぼすものがあるため、プロスペクティブな臨床 DDI 試験の阻害薬及び誘導薬の指標薬を選択する際には、被験薬に関わるすべての代謝酵素及びトランスポーターを考慮すべきである。また、7.7.1 項に記載した基準を踏まえ、CYP の他の強い阻害薬及び誘導薬を用いた試験も適切であると考えられる。被験薬が複数の代謝酵素及び/又はトランスポーターの基質となる場合、代謝物の測定が、試験の結果解釈や DDI の機序解明に有益な場合もある。

強い阻害薬又は誘導薬の指標薬を用いた臨床 DDI 試験において DDI が生じないことが示された場合、同じ代謝酵素の他の阻害薬又は誘導薬を用いた追加の臨床 DDI 試験を実施する必要はない。しかしながら、臨床 DDI 試験結果が陰性であった場合、*in vitro* データに基づき主要な代謝酵素と考えられた代謝酵素が、被験薬の消失に寄与していないことが明らかになる可能性があるため、代替の経路に関する更なる検討を考慮すべきである。

強い阻害薬又は誘導薬の指標薬を用いた DDI 試験で、臨床的に重要な相互作用が認められた場合、中程度の阻害薬又は誘導薬の影響を評価することは、被験薬の DDI の可能性を十分に理解するために有用である。評価された中程度の阻害薬及び誘導薬は、想定される患者集団において使用が想定される併用薬となる可能性がある。追加の阻害薬及び誘導薬の影響は臨床 DDI 試験で評価することが可能で、場合によってはモデリングアプローチにより追加情報を得るこ

とができる（7.5 項参照）。強い誘導薬又は阻害薬との併用を避けるべきと予想される場合には、中程度の誘導薬又は阻害薬を用いた臨床 DDI 試験を最初の試験として実施することが望ましい。

被験薬が、酵素活性が欠損している poor metabolizer (PM) が存在する遺伝子多型の酵素によって顕著に代謝を受ける場合、PM と正常な代謝能を有する被験者との間での被験薬の薬物動態パラメータの比較は、その特定の経路に関する臨床 DDI 試験の代替となり得る（4.1 項参照）。

3.2.3.2 CYP の阻害薬又は誘導薬としての被験薬

被験薬が CYP の阻害薬又は誘導薬となる可能性を検討する場合、最初の臨床 DDI 試験で選択される指標薬（感度の高い基質）は、評価対象となる CYP の活性又は量の変化に高感度に反応するものでなければならない（7.7.1 項参照）。基質の中には一つの CYP に特異的でなく、ときにトランスポーターの基質となるものがあるため、利用可能な *in vitro* 及び臨床データに基づき、被験薬の阻害薬/誘導薬の特性を考慮して、最も適切な基質を選択すべきである。また、他の CYP の基質が適切な場合もある。基質となる薬物が複数の代謝酵素で代謝される場合、代謝物を測定することで試験の結果解釈に有用となることがある。

指標薬（感度の高い基質）を用いた最初の臨床 DDI 試験が陰性であれば、その酵素のより感度の低い基質を用いた試験は不要である。最初の試験で、被験薬が指標薬（感度の高い基質）の代謝を阻害又は誘導すると判断された場合、他の基質（例、関連する併用薬）を用いた更なる評価が有用となり得る。指標薬（感度の高い基質）に対する被験薬の影響の大きさと、同じ代謝酵素の基質である他の薬物との併用の可能性を考慮する必要がある。

被験薬が代謝酵素に対する誘導薬及び阻害薬の両方の役割を担う場合、代謝酵素の機能に対する被験薬の正味の効果は時間依存的になる可能性がある。薬物動態学的エンドポイントの測定タイミングは、経時的な効果の変化と関連性がある場合には、その変化が理解できるように設定すべきである。この理解を達成するには、被験薬の投与期間の中の早い時点と遅い時点で基質の薬物動態を評価すべきである。観察された可逆的な阻害の影響は投与開始時により顕著であり、誘導の影響は投与終了後に最も顕著となる可能性がある。

3.2.4 UGT を介した相互作用評価に関する留意事項

3.2.4.1 UGT の基質としての被験薬

限られた文献上の情報によると、UGT の阻害を介した DDI の大きさ（阻害薬存在下の非存在下に対する基質の AUC 比）は、典型的には CYP の阻害を介したものよりも小さい（3）。主にグルクロン酸抱合によって消失する被験薬の場合、UGT 阻害薬を用いた臨床 DDI 試験は、被験薬の安全性プロファイルと、その UGT 分子種の阻害薬との併用の可能性を考慮して、ケースバイケースで実施すべきである（UGT 阻害薬の例については 7.7.2 項、表 16 を参照）。UGT 基質の中には、他の代謝酵素やトランスポーターの基質となるものがあり、UGT 阻害薬がそれらの代謝酵素やトランスポーターに対しても影響を与える場合には、UGT 阻害薬との DDI には他の機序が関与する可能性がある。したがって、UGT 基質そのものに加えて、グルクロン酸抱合体の濃度も測定することが有益かもしれない。未変化体に対するグルクロン酸抱合体の相対的な変化から、DDI の根本的な機序を理解することが可能かもしれない。さらに、グルクロン酸抱合体の中には、活性や反応性を有するものがあり、薬物の有効性又は安全性に大きく寄与する場合がある。このような場合には、未変化体の濃度に加えて、グルクロン酸抱合体の濃度も測定すべきである。

特定の UGT 分子種（例、UGT1A1、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15 及び UGT2B17）の遺伝的変異は、UGT によって代謝される薬物の薬物動態に影響を及ぼすことが報告されている。場合によっては、様々な UGT 遺伝子型を持つ被験者の薬物動態データを比較することで、薬物消失における UGT 代謝の重要性を特定し、UGT 阻害薬との間の DDI の程度を推定することが可能である。

さらに UGT は、例えば、PXR アゴニスト（例、中程度又は強い CYP3A 誘導薬）によって誘導される可能性がある。主に UGT で代謝される被験薬に対する誘導薬の影響についても、UGT 誘導薬との併用の可能性や、被験薬の用量/曝露－反応関係に応じて検討・評価すべきである。

3.2.4.2 UGT の阻害薬としての被験薬

2.1.3 項に示したように、一般に、UGT 阻害を介した DDI の大きさが限定的であることを考慮すると、被験薬による UGT 阻害のルーチンの評価は必要ない可能性がある。2.1.3 項に示す *in vitro* 評価に従い、UGT 阻害薬としての被験薬の作用を評価するために臨床 DDI 試験を実施するか否かを決定する際には、その薬物が UGT 分子種の既知の基質（例として、7.7.2 項、表 15 参照）と併用される可能性や、それらの基質の安全性プロファイルも考慮すべきである。

3.2.4.3 UGT の誘導薬としての被験薬

UGT の遺伝子発現についての知見は限定的である。しかしながら、限られた臨床 DDI 試験の情報によると、一部の UGT は CYP3A4 の発現も制御する PXR 及び/又は CAR のアゴニストによって誘導される可能性がある。UGT は CYP3A4 よりも誘導されにくい。したがって、被験薬が *in vitro* 試験で CYP3A4 を誘導することが明らかとなつて、臨床 DDI 試験で評価されている場合については、CYP3A4 基質に対する被験薬の影響が、UGT に対する潜在的な誘導作用を示す可能性がある。そのような状況において、被験薬が感度の高い CYP3A 基質の AUC を 50%以上減少させる場合、CYP3A 基質の曝露量の変化の大きさ、被験薬と UGT 基質との併用の可能性、PXR/CAR アゴニストによって調節され得る他の代謝酵素/トランスポーターが UGT 基質の薬物動態に関与するか否か、及びそれらの UGT 基質の用量又は曝露一反応（有効性）関係等を考慮して、臨床 DDI 試験の実施を考慮すべきである。CYP3A4 誘導薬の中には、その誘導作用が CYP3A に対する阻害作用によって無効化されるものがあることに注意すべきである。すなわち、そのような薬物は、臨床試験において CYP3A4 を阻害する一方で、UGT に対する誘導作用を示す可能性がある。

3.2.5 トランスポーターを介した相互作用評価に関する留意事項

3.2.5.1 トランスポーターの基質としての被験薬

In vitro 試験で被験薬がトランスポーターの基質であることが示された場合、被験薬の受動的透過性、投与経路、吸収及び消失、想定作用部位、安全性プロファイル、用量/曝露一反応（有効性及び安全性）関係、当該トランスポーターの阻害薬又は誘導薬として知られている薬物との併用の可能性等に基づいて、臨床 DDI 試験を実施するかどうか判断すべきである。表 2 に示す情報は、*in vitro* でトランスポーターの基質となる被験薬について、臨床 DDI 試験の実施を考慮すべき場合の指針になる。

表 2: 被験薬がトランスポーターの基質となる場合の臨床評価の留意事項

トランスポーター	臨床 DDI 試験の実施を考慮すべき場合
P-gp 及び BCRP	消化管吸収が制限されている場合、又は胆汁排泄/能動的な腎排泄が主要な消失経路である場合
OATP1B1 及び OATP1B3	肝（代謝/胆汁）消失が被験薬の主要クリアランス経路（25%以上）である場合、被験薬の作用部位が肝臓にある場合、又は被験薬の特性から肝臓への能動的な取り込みが重要であると考えられる場合
OAT1 及び OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K	被験薬の能動的な腎排泄が顕著な場合（即ち、全身クリアランスの 25%以上を占める場合）

トランスポーターを介した DDI の基質として被験薬を評価する場合、選択された相互作用薬は、検討対象のトランスポーターに対する既知の阻害薬であるべきである。トランスポーターを介した各輸送経路の選択的な指標薬（相互作用薬）は一般的に不足しているため、トランスポーターの相互作用薬の選択は、通常、併用の可能性に基づいて行われる（例、臨床的に意味のある DDI 情報を得て、DDI の管理に関する添付文書への注意喚起に反映させるため）。いくつかの例を 7.7.3.2 項の表 19 に提示する。

トランスポーターの阻害薬を用いた DDI 試験は、DDI の根本的な機序を理解するため、又は予想される最大規模の DDI を決定するために利用できる。*In vitro* 試験で、被験薬が複数のトランスポーターの基質となることが示された場合、複数のトランスポーターを幅広く阻害する薬物を用いて臨床 DDI 試験を行い、予想される最大規模の DDI を決定することが可能である。例えば、消化管の P-gp 及び BCRP、並びに肝臓の OATP を阻害する cyclosporine は、当該臨床 DDI 試験の阻害薬として使用することができる。このような臨床 DDI 試験で陰性の結果が得られた場合、阻害の対象となるそれぞれのトランスポーター分子種の基質として、その被験薬を更に別の臨床試験により評価する必要性を排除できる可能性がある。一方で、試験結果が陽性であれば、特定のトランスポーターに対するより選択的な阻害薬を用いた追加の臨床 DDI 試験を実施し、各トランスポーターの阻害が基質の薬物動態に与える影響を評価することができる。同様の考え方は、トランスポーターと代謝酵素（例、CYP3A 及び P-gp）両方の基質となる被験薬にも適用できる。

試験の目的が、基質となる薬物の薬物動態における特定の経路の役割と、その経路に起因する DDI を明らかにすることであれば、より選択性の高い阻害薬を使用すべきである。このような阻害薬を臨床 DDI 試験に使用することで、トランスポーターを介した DDI の機序を理解する

ことができる。OATP1B1 及び BCRP を含む一部のトランスポーターでは、その機能が低下することが知られている遺伝子多型となる遺伝子配列（それぞれ SLCO1B1 と ABCG2）が存在する。遺伝子多型の存在する CYP の基質と同様に、もし機能しない表現型が存在するならば、トランスポーターの遺伝子多型が異なる被験者において、被験薬の薬物動態に対する特定のトランスポーターの相対的な寄与を評価することができる（4.1 項参照）。

トランスポーター阻害薬の例示は 7.7.3.2 項に記載されている。これらの多くは、特定のトランスポーターを阻害するだけでなく、他のトランスポーター及び/又は CYP も阻害する。したがって、ある薬物のトランスポーター阻害試験の結果を他の薬物に外挿することは困難である。試験の結果解釈にあたっては、被験薬の輸送及び代謝経路に関する知見を考慮すべきである。

3.2.5.2 トランスポーターの阻害薬としての被験薬

In vitro 試験において被験薬がトランスポーターの阻害薬であることが示された場合、臨床 DDI 試験を実施すべきかどうかは、併用される可能性の高い薬物とのその安全性を考慮して判断すべきである。被験薬がトランスポーターの阻害薬として作用する可能性を検討する場合には、そのトランスポーターの既知の阻害薬を併用することで薬物動態プロファイルが著しく変化し、かつ併用される可能性の高い基質を用いることが望ましい。臨床 DDI 試験に使用可能なトランスポーターの基質の例を 7.7.3.1 項に示す。多くの薬物は複数のトランスポーター及び/又は代謝酵素の基質となるため、被験薬がこれらの経路の阻害薬又は誘導薬でもある場合には、観察された臨床的な相互作用は複数の経路の変動の結果である可能性がある。したがって、これらの試験結果を他の薬物に外挿することは困難である。選択する基質は、被験薬の治療領域とトランスポーターの既知の基質である可能性の高い併用薬によって決定することができる。

場合によっては、薬物輸送の変化が未変化体の血漿中濃度の変化だけでは十分に反映されないこともある。したがって、トランスポーターを発現する臓器への分布の変化を反映した代謝物又は薬力学的マーカーの測定は、相互作用の可能性の解釈に有用と考えられる。

最近の文献では、一部の薬物トランスポーターに対する内因性基質の潜在的な有用性が示されている（3.2.7.1 項参照）。被験薬を投与した際の内因性基質の曝露量の変化を評価することにより、その被験薬のトランスポーター阻害薬としての阻害強度に関する情報が得られる可能性がある。

3.2.5.3 トランスポーターの誘導薬としての被験薬

P-gp は、PXR 及び/又は CAR のアゴニスト等によって CYP3A とともに制御されるが、CYP3A よりも誘導性が低いため (12、13)、被験薬が CYP3A の相互作用を受けやすい基質の AUC を 50%以上低下させる場合 (即ち、中程度又は強い誘導薬である場合) には、P-gp 基質に対する潜在的な誘導作用を評価するために、更なる臨床 DDI 試験を考慮すべきである。これはケースバイケースの留意点として、被験薬による CYP3A 基質の AUC 変化の大きさ、P-gp 基質との併用の可能性、PXR 及び/又は CAR アゴニストによって調節される他の代謝酵素/トランスポーターが P-gp 基質の薬物動態に関与するか否か、P-gp 基質の用量又は曝露一反応 (有効性) 関係等の要因を考慮すべきである。なお、CYP3A4 誘導薬の中には、その誘導作用が CYP3A に対する阻害作用によって相殺されるものがある。したがって、それらの薬物は、臨床試験では CYP3A4 を阻害するものの、P-gp に対しては誘導作用を示す可能性がある。また、CYP3A と同じ経路で制御されている他のトランスポーターに対する被験薬の潜在的な影響を評価するために、臨床 DDI 試験を実施すべきかどうかを考慮すべきである。

3.2.6 CYP 又はトランスポーターのカクテル試験に関する留意事項

カクテル試験は、適切に計画された試験であれば、複数の CYP 分子種及びトランスポーターに対する薬物の阻害又は誘導作用を同時に評価することができる。プロスペクティブな DDI 試験のすべての要素を含む適切に実施されたカクテル試験の結果は、他の適切に実施された DDI 試験結果と同様に解釈することができる (3.2.1.1~3.2.1.8 項参照)。カクテル薬物の選択基準は、(a) 基質が個々の CYP 分子種やトランスポーターに特異的であること、(b) 基質間の相互作用がないことである。これらの基準が満たされていない場合には、特異性の欠如や基質間の DDI を考慮して、得られた試験の結果解釈を行うべきである。なお、基質のマイクロドーズ投与により得られた知見からは、必ずしも治療用量における基質の挙動を外挿できるとは限らないことに留意すべきである。

3.2.7 バイオマーカーアプローチの留意事項

被験薬の相互作用薬としての可能性を評価する代替的な方法は、十分に特徴付けられた内因性基質の曝露量の変化を評価することである。信頼性のある結果解釈となるように、適切なレベルの品質と一貫性を保証するために、十分な分析バリデーションが実施されるべきである。バイオマーカーの報告事例としては、血漿中コプロポルフィリン I (肝 OATP1B1/3)、血漿及び尿中 N¹-メチルニコチンアミド及び N¹-メチルアデノシン (腎 OCT2、MATE1、MATE2K)、

血漿中ピリドキシン酸（腎 OAT1/3）、血漿中 4β -ヒドロキシコレステロール/コレステロール比及び尿中 6β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比（CYP3A4）が挙げられるが（14、15、16、17）、これらに限定されるものではない。なお、すべての内因性バイオマーカーが、感度、選択性、特異性、ダイナミックレンジ、プローブ薬の薬物動態パラメータとの相関性、変動性（食事、年齢、運動、日内変動、病態等の要因による）等の観点からバリデートが実施され、特性が評価されているわけではないことに留意する必要がある（18、19）。そのようなデータが利用可能であれば、内因性バイオマーカーに基づく DDI 評価の優先順位付け、必要性、デザインに関して、製薬企業と規制当局との協議が可能となる。

3.2.7.1 肝 OATP1B の阻害薬としての被験薬

一例として、最近の文献報告では、肝 OATP1B 阻害作用の評価のための血漿中コプロポルフイリン I（CPI）の有用性が支持されている。血漿中 CPI のモニタリングは、第 I 相単回又は反復投与試験のような、健康被験者を対象とした初期の薬物動態試験に組み込むことができる。被験薬投与前（pre-dose）に測定された血漿中 CPI は、ベースライン時の濃度及びベースライン時の AUC_{0-t} （ベースライン AUC_{0-t} = ベースライン CPI $\times$ t）を表す。被験薬投与後の CPI のための連続的な試料採取により、CPI の C_{max} 及び AUC を特徴付けることができる。対象となるメトリックスは、被験薬投与後の CPI の C_{max} 及び AUC_{0-t} のベースラインに対する比である。これらの比が 1.25 未満であれば、OATP1B 阻害を介した臨床における DDI の可能性は低いことが示唆される（20）。

4. その他のトピック

4.1 薬理遺伝学

薬物代謝酵素又はトランスポーターをコードする遺伝子の薬理遺伝学的な変異は、薬物の薬物動態に影響を与え、薬物曝露の個体間変動を増大させ、安全性又は有効性に影響を与え、DDI の大きさを変化させる可能性がある。薬効に関連する重要な遺伝子としては、第 I 相代謝酵素（CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 等）及び第 II 相代謝酵素（NAT2、UGT1A1 等）をコードする遺伝子や、トランスポーター（BCRP、OATP1B1 等）をコードする遺伝子が含まれる。薬物代謝酵素の遺伝子多型は、酵素活性の増加、正常、減少又は欠損をもたらし、それぞれ ultra-rapid（UM）、normal 又は extensive（NM 又は EM（以下、「NM」））、intermediate（IM）、PM とされる。トランスポーターの多型は、膜を通過する薬物の輸送を増減させ得る。これら

の薬物代謝酵素及びトランスポーターの遺伝子多型は、被験薬及び/又はその代謝物の全身又は組織内の濃度に影響を及ぼす可能性がある。

本項の適用範囲は、薬理遺伝学が DDI 及び DDI の評価に与える影響に限定している。以下の内容は薬物代謝酵素を例として挙げているが、多型のあるトランスポーターにもこの考え方は適用できる。

被験薬が遺伝子多型を有する代謝酵素の基質/阻害薬であり、薬物動態の変化を評価するために指標薬（阻害薬/基質）を用いた臨床 DDI 試験を実施する場合には、被験者の遺伝子型を事前に把握することが推奨される。最大の DDI を評価するためには、PM を除外することが推奨される。PM を除外しない場合は、表現型の異なる被験者（PM、IM、NM 等）を対象に、必要に応じて DDI の影響を別々に評価すべきである。

被験薬が、PM の表現型が明確に定義された酵素（例、CYP2D6、CYP2C19）による代謝を受ける場合、PM における曝露はその経路の強い阻害薬による作用を受けた場合と同様であると予想される。PM の表現型を有する被験者と NM の表現型を有する被験者との薬物動態パラメータを比較することで、その経路の強い阻害薬を用いた臨床 DDI 試験の代替とすることができる。同様に、PM の表現型を有する被験者における曝露量は、強い阻害薬を用いた臨床 DDI 試験の結果を用いて推定することができる。PM と NM の表現型を有する被験者との間で曝露量に顕著な差がある場合は、特定の酵素の中程度の阻害薬又は誘導薬との DDI の可能性を評価するために、更なる試験を検討すべきである。

多型遺伝子にコードされる代謝酵素が被験薬の 2 つの主要な消失経路のうちの 1 つである場合、もう一方の代謝酵素を阻害することによる相互作用の影響は、多型代謝酵素の表現型によって異なることが予想される。もう一方の代謝酵素を阻害することによる影響を評価する臨床 DDI 試験では事前に遺伝子型を特定し、NM の被験者以外に多型遺伝子の機能が欠如又は低下している被験者を増やすことで、様々な表現型における相互作用の影響を評価することができる。並行経路の阻害薬を併用すると多型代謝酵素の PM 又は IM では DDI の大きさが増大する可能性があるため、薬物の安全性プロファイルに応じて、それらの被験者に異なる用量を投与することを考慮すべきである。PBPK モデリングは、このような検討を補完したり、異なる遺伝子型における相互作用の影響を外挿したりするために有用である（7.5.2 項参照）。

レトロスペクティブな薬理遺伝学的解析は、臨床 DDI 試験における大きなばらつきの理由を解明するのに有用である。多型を有する代謝酵素やトランスポーターの遺伝子型に基づいて試験組入れが行われていない場合には、対象となる代謝酵素やトランスポーターのレトロスペク

ティブな解析を行うことで、遺伝子型集団間の DDI の大きさの差を特徴付けることができ、一部の被験者で薬物濃度の予期せぬ上昇又は低下が生じた要因を説明することができる。

プロスペクティブ及びレトロスペクティブな薬理遺伝学的解析のための DNA 試料の採取に関するガイダンスは、他の文書に記載されている。特定の薬理遺伝学的変異の頻度は集団によって異なる可能性がある。したがって、薬理遺伝学的解析を実施する際には、被験者の人種/民族性を考慮すべきである。さらに、ヒト由来試料のサンプリング及び分析に関する各地域の規制に従う必要がある。

4.2 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）の DDI

一般に、薬物動態学的な DDI のリスクは低分子化合物と比べて生物薬品の方が低い。低分子化合物に適用可能な *in vitro* 試験法は、一般的に生物薬品には適用できない。

生物薬品及び低分子化合物又は複数の生物薬品間の DDI の可能性を評価する際には、生物薬品の薬理作用及びクリアランス、更には患者集団における併用薬を考慮して、DDI の可能性の機序を検討すべきである。

オリゴヌクレオチド、si-RNA、修飾リボース核酸及びペプチド等の、新たなモダリティの DDI リスクは、本ガイドラインの適用範囲外である。

4.2.1 炎症性サイトカインの関連する機序

一部の生物薬品は、CYP の発現に間接的な影響を及ぼすことで、低分子化合物の薬物動態に影響を与える可能性がある。炎症性サイトカイン（例、peginterferon）やサイトカインレベルを上昇させる生物薬品は、CYP の発現をダウンレギュレーションすることで CYP の基質の代謝を低下させ、その曝露量を上昇させることがある。薬物治療による結果として生じるサイトカインレベルの上昇は、一過性の場合もあれば持続的な場合もあり、臨床 DDI 試験の実施の要否及びその試験デザインを決定する場合には、その上昇を考慮すべきである。

一方で、上昇したサイトカインレベルを低下させる生物薬品（例、tumor necrosis factor (TNF) 阻害薬）は、炎症環境（例、関節リウマチ）から CYP のダウンレギュレーションを緩和し、それによって CYP の発現量及び活性を増加させ、CYP の基質の曝露量を低下させることがある。

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、被験薬が CYP に高い感度を有する基質に及ぼす影響を評価するために、臨床 DDI 試験の実施要否を検討すべきである。臨床 DDI 試験の実施要否を判断する際には、炎症負荷が同程度以上の病態における代謝に対する既知の薬物の影響、健康被験者と適応患者における高い感度を有する CYP 基質の曝露量の差異、

サイトカインレベルに対する薬物の影響の大きさを考慮すべきである。場合によっては、被験薬の使用方法を更に詳しく説明するために、該当する適応集団を対象とした臨床 DDI 試験を実施すべきである。試験デザイン上の重要な点として、対象患者の疾患の種類と重症度、相互作用薬の用量、投与期間等が挙げられる。

4.2.2 抗体薬物複合体

ADC の場合、抗体部分に結合した低分子化合物部分が遊離した形で放出される可能性がある。そのため、抗体と低分子化合物の両方の DDI の可能性を考慮する必要がある。一般に、低分子化合物部分は、代謝酵素やトランスポーターの阻害作用又は誘導作用の可能性について、本ガイドラインの低分子化合物に関して記載している内容と同様の方法で検討すべきである。しかしながら多くの場合、その低分子化合物部分の全身循環血中濃度は、臨床的な相互作用薬として作用するには非常に低濃度である可能性がある。

低分子化合物の生成、分布及び消失の動態を理解し、ADC の低分子化合物部分の全身への曝露を評価することが重要である。特に、低分子化合物部分の薬物濃度の上昇により安全性が懸念される場合には、低分子化合物部分（ADC として投与）を基質として評価する必要があるかもしれない。ADC のこうした構成要素の曝露—反応関係を理解することは、臨床 DDI 試験の実施要否及びその意義を判断する上で重要である。

5. 臨床 DDI 試験の結果報告と解釈

臨床 DDI 試験の報告書には、DDI の機序、相互作用薬及び基質の薬物動態学的特性の既知の情報に基づき、試験デザイン及びデータ解析方法、並びにし、その適切性を記載すべきである。薬物動態パラメータ（及び関連する場合には薬力学パラメータ）のデータ解析には、評価可能な薬物動態（及び/又は薬力学的）データを有する、試験に組入れられたすべての被験者を含める。被験者が試験から脱落した場合や、投与期間中の血漿中濃度のサンプル採取が不完全であった場合には、その結果が相互作用によるものである可能性を考慮すべきである。必要に応じて、除外した被験者を含めた場合と含めない場合の結果及び脱落例の概要を提示すべきである。

5.1 薬物動態データ解析

5.1.1 ノンコンパートメント解析 (NCA)

被験者ごとに、 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-t} から AUC_{0-inf} への外挿率、 C_{max} 、 C_{max} までの到達時間 (T_{max}) の各薬物動態パラメータを算出する。反復投与試験の場合は、定常状態での C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-tau} も報告する。また、その他に薬物動態の結果解釈に有用なパラメータとして、クリアランス (CL 又は経口クリアランス (CL/F))、消失半減期及び分布容積がある。また、代謝物が測定された場合には、そのパラメータも提示すべきである。NCA は、被験薬が被相互作用薬又は相互作用薬となる可能性の検討を行ったスタンドアローン臨床 DDI 試験を評価するために利用する。

5.1.2 母集団薬物動態解析

ネステッド DDI 試験で収集された薬物動態データは、通常、母集団薬物動態解析により評価する。DDI は、薬物動態モデルにおいて適当であると考えられるすべての構造モデルを構成する要素 (クリアランス (CL 又は CL/F)、相対的バイオアベイラビリティ、吸収速度等) を用いて評価すべきである。母集団薬物動態解析では、試験デザインと薬物の薬物動態特性に適した AUC 、 C_{max} 等の薬物動態パラメータを算出する。反復投与試験の場合は、定常状態での C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-tau} を報告する。

5.2 臨床 DDI 試験の結果報告

臨床 DDI 試験の代表的な薬物動態学的エンドポイントには、 AUC や C_{max} 、また適用できるなら C_{min} のような基質の曝露量変化のパラメータを含めるべきである (5.1.1 項参照)。臨床 DDI 試験における薬物動態の結果は、相互作用薬の存在下及び非存在下におけるそれぞれの薬物動態学的な曝露指標の幾何平均値の比とその 90%信頼区間を算出して報告する。クロスオーバー試験における個々の被験者の AUC 又は C_{max} 比の範囲等、観察された相互作用のばらつきの指標を報告する。

データの表示方法には複数の方法があり、データと状況に基づいて最も適切な方法を選択することが推奨される。例えば、フォレストプロット等のグラフを用いて表示できる。また、個々の被験者の薬物動態パラメータを併用薬の存在下及び非存在下で比較する際にも、グラフで示すことができる (例、スパゲッティ・プロット又は個々の比率プロット)。No-effect boundary (5.3.1 項参照) を超えて曝露量が上昇した被験者の割合も示すことができる。

臨床 DDI 試験で薬力学的エンドポイントも評価した場合は、その結果を報告して要約すべきである。

5.3. 臨床 DDI 試験の結果解釈

5.3.1 *No-effect Boundaries* の決定

臨床 DDI 試験の結果は、基質の臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲 (no-effect boundaries) に基づいて解釈されるべきである。No-effect boundaries とは、全身曝露量の変化が、臨床的な措置 (例、併用投与の回避、用量又は投与スケジュールの調整、追加の治療モニタリング) を必要とするほど重要ではない、と判断できる範囲を意味する。

No-effect boundaries は、臨床試験の結果から得られた曝露－反応関係と、基質に関する情報 (例、安全性データ、最大耐用量) に基づいて設定されることが望ましい。薬物の期待される反応及び好ましくない反応の曝露－反応関係をよく理解し、対象集団における曝露の変動性に対する知見を得ることで、結果解釈が促進される。明確な曝露－反応関係が認められない場合、DDI の臨床における影響を決定する際には、全体的なエビデンスを考慮すべきである。ときには、80～125%の範囲に 90%信頼区間が含まれることが no-effect boundary の初期設定として提案される。一般に、これは受入れ可能なアプローチであるが、曝露量のわずかな変化が臨床的な影響を及ぼす可能性は低く、多くの薬剤では過度に保守的なアプローチと考えられる。

一般に、相互作用薬の存在/非存在下の間での基質の曝露量の比の点推定値を用いて、相互作用の大きさを表し、用量調節等の介入の必要性を決定できる。相互作用のばらつきについても考慮すべきである。試験に組み入れる被験者数は、相互作用の大きさとばらつきに関する信頼性のある推定値が得られるように十分な数とすべきである (Q&A 参照)。

5.3.2 *DDI* の相互作用薬としての被験薬：分類方法

この分類方法は、臨床 DDI 試験で評価されていない薬物に対して、DDI 試験結果を外挿する際に有用である。

被験薬が CYP の阻害薬である場合、指標薬 (感度の高い CYP 基質) への影響に基づいて、強い、中程度又は弱い阻害薬にそれぞれ分類される。一般的に、CYP の阻害は以下のように分類される。

- 強い阻害薬は、指標薬 (感度の高い CYP 基質) の AUC を 5 倍以上に上昇させる。

- 中程度の阻害薬は、指標薬（感度の高い CYP 基質）の AUC を 2 倍以上 5 倍未満に上昇させる。
- 弱い阻害薬は、指標薬（感度の高い CYP 基質）の AUC を 1.25 倍以上 2 倍未満に上昇させる。

被験薬が CYP の誘導薬である場合、指標薬（感度の高い CYP 基質）への影響に基づいて、強い、中程度又は弱い誘導薬にそれぞれ分類される。一般的に、CYP の誘導は以下のように分類される。

- 強い誘導薬は、指標薬（感度の高い CYP 基質）の AUC を 80%以上減少させる。
- 中程度の誘導薬は、指標薬（感度の高い CYP 基質）の AUC を 50%以上 80%未満減少させる。
- 弱い誘導薬は、指標薬（感度の高い CYP 基質）の AUC を 20%以上 50%未満減少させる。

これらの分類は、一般に、被験薬を治療用量範囲/投与方法の中で最高臨床用量と最短の投与間隔で投与された場合の影響を表している。一部の阻害薬や誘導薬の作用は用量依存的であることに留意する。

CYP の阻害薬及び誘導薬の分類は、通常、指標薬（感度の高い基質）を用いた臨床 DDI 試験に基づいて行われるが、指標薬とは異なる感度の高い基質の代謝特性が十分に把握されている場合には、その代替の基質を用いた試験に基づいて被験薬を分類することが可能な場合がある。

現時点で、トランスポーター又は非 CYP 酵素に関する分類方法は存在しない。DDI の機序には他のトランスポーター及び/又は代謝酵素が関与している可能性があり、CYP と同様の基準で阻害薬を分類することは困難である。さらに、トランスポーター又は非 CYP 酵素（例、UGTs）を介する DDI の大きさの範囲は CYP よりも限定的である。

5.3.3 試験結果の外挿

併用される可能性のあるすべての組み合わせを臨床評価することは困難である。可能であれば、臨床 DDI 試験の結果を他の薬物や臨床状況に外挿すべきである。指標薬を用いた臨床 DDI 試験の結果は、一般に、特定の機序による最大の相互作用を示すものであり、同様の機序による他の相互作用の大きさを予測するのに用いることができる。CYP の阻害薬及び誘導薬の分類方法は、外挿する上での補助となる。例えば、指標薬（強い CYP3A 阻害薬）との併用で被験薬の曝露量に影響が認められない場合には、一般に、他の強い、中程度及び弱い CYP3A4 阻害薬

と被験薬を併用投与しても影響がないと考えることができる。指標薬（強い CYP2D6 阻害薬）との投与により被験薬の曝露量が有意に上昇した場合、その結果は他の強い CYP2D6 阻害薬に直接外挿することができる。場合によっては、メカニスティックモデル（7.5 項参照）を用いて、陽性結果を中程度及び弱い阻害薬に対して外挿できる（7.5 項参照）。

トランスポーターに特異的な基質及び阻害薬はなく、代謝酵素との相互の影響の可能性あることから、トランスポーターを介した DDI やトランスポーターと代謝酵素の相互作用を評価した臨床 DDI 試験の結果を、ある薬物から他の薬物へ外挿することは一般的には困難である。ただし、被験薬と潜在的な併用薬の ADME 特性が十分に把握されている場合には、トランスポーターを介した他の併用薬との DDI に外挿できる可能性がある。

5.3.3.1 複雑なシナリオの外挿

多くの臨床 DDI 試験は、2 つの薬物間の相互作用を評価し、単一のトランスポーター又は代謝酵素への影響を検討するものである。しかしながら、特定の薬物に対する DDI は、複数の機序が組み合わせから生じる可能性があり、患者に対して相互作用の可能性のある薬物が 2 つを超えて併用投与される可能性、また、相互作用の大きさが患者集団によって異なる可能性がある。その結果生じる“複雑な DDI シナリオ”の例を以下に示す。

- 1 つの薬物又は複数の薬物による代謝酵素とトランスポーターの同時阻害
- 1 つの薬物又は複数の薬物による複数のトランスポーターの同時阻害
- 1 つ以上の代謝酵素が関与する薬物の代謝経路の同時阻害及び誘導
- 薬物を代謝する複数の代謝酵素の阻害薬を使用することによる薬物消失の阻害の増大
- 遺伝子多型を有する酵素とそれ以外の酵素の両方で代謝される基質が PM に投与されたときの、それ以外の酵素の阻害
- 薬物の消失臓器（例、肝臓、腎臓）の障害の程度が異なる被験者における代謝酵素/トランスポーター阻害薬の影響
- 2 つの薬物が互いの薬物動態に影響を与える（両者が相互作用薬及び被相互作用薬として作用する）

被験薬の吸収や薬物動態に影響を及ぼす要因が複数あり、更に複数の機序の DDI が存在する場合には、リスク評価や推奨事項の提供のために、機序の組み合わせ及び/又は個々の要因が薬物曝露に及ぼす影響を評価することを考慮すべきである。複雑な DDI シナリオは、関連する *in vitro* 及び臨床試験から得られた知見並びに内因性バイオマーカー情報を統合して評価すること

ができる。予測モデリングは、臨床試験の実施が有益かどうかを判断する、又は臨床試験のデザイン設計に関する情報を得るために用いられることがある。

6. リスク評価とマネジメント

リスク評価により、DDI のマネジメント戦略が示されるべきである（即ち、DDI 予防及びリスク最小化戦略）。安全性、有効性又は忍容性に関して、薬物を併用することにより薬物を単独で投与した場合よりも大きな懸念が生じる場合に、DDI は臨床的に問題となる。

一般に、DDI のリスクマネジメント戦略は、結果として基質の薬物濃度が no-effect boundary に収まるようにすべきである。リスク評価とリスク最小化戦略の策定では、以下の内容を考慮する。

- 安全性及び有効性に関する曝露－反応関係
- 観察された DDI データのばらつき（利用可能な場合）
- 併用薬の予想される併用期間（例、一方又は両方の薬物の急性、短期又は長期使用）
- 併用薬の予想される投与開始タイミング
- DDI の機序（例、可逆的又は時間依存的な阻害、誘導、阻害と誘導の両方）
- モニタリングパラメータの有無（例、血中薬物濃度モニタリング、臨床検査）
- 被験薬又は併用する相互作用薬の投与中断の判断、いずれかの薬物に対する他の治療選択肢の適用
- 薬剤の臨床上のベネフィットに対する有害な転帰の臨床的な重要性

上述の内容を考慮した後、DDI マネジメント戦略に以下のようなものが含まれる（注意喚起の表現方法には、各地域の規制上の差異がある可能性に留意すること）。

- 併用禁忌又は併用回避
- 相互作用を起こす薬剤の一時的な投与中断
- 一方の薬剤の投与レジメンの変更
- 薬剤の投与時期の調整（例、被験薬を併用薬と異なる時期に投与する）
- 特定のモニタリング管理の実施（例、血中薬物濃度モニタリング、臨床検査）
- 相互作用を起こす薬剤を、相互作用がないと考えられる薬剤へ置き換え

7. 付録

7.1 用語集

ADC：抗体薬物複合体

ADME：吸収、分布、代謝、排泄

AUC：濃度-時間曲線下面積

$AUC_{0-\infty}$ ：無限時間まで外挿した AUC

AUC_{0-t} ：0 時間から最終定量可能時間までの AUC

$AUC_{0-\tau}$ ：定常状態における投与間隔ごとの AUC

AUCR：相互作用薬の存在下及び非存在下における基質（被相互作用薬）の AUC 比

BCRP：乳癌耐性タンパク

CAR：構成的アンドロスタン受容体

C_{max} ：投与後の最高濃度

$C_{max,u}$ ：非結合形の C_{max}

$C_{max,inlet,u}$ ：肝臓入り口の推定最大非結合形阻害薬濃度

C_{min} ：定常状態における投与間隔ごとの最低濃度

CYP：チトクローム P450

DDI：薬物相互作用

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

f_m ：CYP 酵素により代謝される基質の全身クリアランスのうち、阻害/誘導を受ける割合

$f_{u,p}$ ：血漿中非結合形分率

HLM：ヒト肝ミクロソーム

IC_{50} ：50%阻害濃度

$IC_{50,u}$ ：非結合形 IC_{50}

指標薬（相互作用薬）：ある消失経路の高感度で特異的な基質とともに投与された場合、その経路に一定程度の阻害又は誘導を引き起こし、強力かつ選択的なプロファイルが十分に確立されていることから、スタンドアローン DDI 試験での使用が推奨される薬物

指標薬（基質）：薬物の消失経路に対する強い阻害薬又は誘導薬を投与した場合に、曝露量の一定の変化を示し、高感度で特異的なプロファイルが十分に確立されていることから、スタン

ドアローン DDI 試験において基質として使用することが推奨されている薬物

被験薬：影響を与える薬物又は影響を受ける薬物として作用する可能性を検討する医薬品又は
開発薬

k_{deg} ：影響を受ける代謝酵素の見かけの一次分解速度定数

K_I ：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害定数

$K_{I,u}$ ：非結合形の K_I

k_{inact} ：最大不活性化速度定数

K_m ：ミカエリス定数

K_{obs} ：見かけの一次不活性化速度定数

MATE：多剤排出輸送体

MRP：多剤耐性関連タンパク

NADPH：還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸

ネステッド DDI 試験：DDI 評価が主目的ではない臨床試験（例、第 2 又は 3 相試験）の一部として実施される DDI 検討

No-effect boundaries：全身曝露量の変化が、臨床的な措置（例、用量又はスケジュールの調整、追加の臨床モニタリング、使用回避）を必要とするほど重要でないと考えられる範囲

OAT：有機アニオントランスポーター

OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド

被相互作用薬：酵素又はトランスポーターの基質

OCT：有機カチオントランスポーター

pAUC（partial AUC）：特定の 2 時点間の AUC

PBPK：生理学的薬物速度論

P-gp：P-糖タンパク質

相互作用薬：酵素又はトランスポーターを誘導又は阻害する薬物

プローブ基質：被験薬の個々の酵素阻害作用又は誘導作用を測定する *in vitro* 試験で使用する薬物。プローブ基質又は特定の代謝物の生成は、評価する酵素に対して選択的であるべきである。

PXR：プレグナン X 受容体

スタンダードアローン DDI 試験：臨床における DDI の有無とその大きさを決定することを主目的とした臨床 DDI 試験

指標薬（相互作用薬及び基質）を用いた DDI 試験：指標薬（相互作用薬又は基質）を用いて実施される臨床 DDI 試験で、検討した経路における被験薬との相互作用の最大の影響を検討することを目的とし、通常、その結果を他の薬剤の併用に外挿できる。

TDI：時間依存的阻害

$T_{\max}$ ： $C_{\max}$ の到達時間

$t_{1/2}$ ：消失半減期

UGT：ウリジン二リン酸（UDP）グルクロン酸転移酵素

7.2 タンパク結合

被験薬の相互作用薬としての DDI リスクを予測する上で重要なパラメータは、血漿タンパク結合である。歴史的に、タンパク結合性の高い薬物のタンパク結合率の測定値の不確実さを考慮して、規制当局は $f_{u,p}$ （血漿中非結合形分率）を 0.01（即ち、1%）に設定することを推奨してきた。この保守的なアプローチは、DDI 予測が偽陰性となることを防ぐために適用されたものである。近年の科学的進歩により、タンパク結合性の高い薬物に関するタンパク結合率の正確かつ精度ある分析法が開発された。タンパク結合試験法を選択する際には、被験薬に対する試験法の適合性を確認することが重要である。次のステップは、タンパク結合試験法の真度及び精度を実証することである。そのような実証には、適切な陽性対照（即ち、関連する血漿タンパク結合に対して高い結合性を示す一連の化合物）で適格性を評価したタンパク結合試験のバリデーションデータを含めるべきである。これらの検討に用いる生体試料分析法は、必要な感度範囲で、適切な真度及び精度（即ち、検量線用標準試料及び Quality Control 試料が 15%、定量下限が 20%）を有するべきである。これらの特徴を有するタンパク結合試験法を用いて、被験薬のタンパク結合率を測定することができる（21）。新たなタンパク結合試験法を確立する場合、高いタンパク結合性を示す一連の化合物について、これまでに確立され、受け入れられている測定原理の異なる別の試験法に照らして、当該試験方法の適格性を確認すべきである（22）。

なお、被験薬のタンパク結合試験には、試験内での性能を保証するために、予め適格性が確認されている陽性対照を必ず含めるべきである。陽性対照の $f_{u,p}$ 値については、タンパク結合試験法の適格性確認で以前に報告された $f_{u,p}$ 値の平均値の 3 倍以内であることを実証しなければならない。

7.3 代謝酵素が関与する DDI の *in vitro* 評価

7.3.1 *In Vitro* 評価系

被験薬の代謝酵素を介した DDI のリスクを評価するために、以下を含む、様々な肝組織の *in vitro* 評価系が使用できる。

- ミクロソーム系（HLM：CYP 及び UGT を含む）、肝ホモジネートを 9000g で遠心分離した後の上清（S9：硫酸転移酵素、グルタチオン転移酵素、アルデヒドデヒドロゲナーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、アルコールデヒドロゲナーゼ等の細胞質酵素及びミクロソームを含む）、及びサイトゾル（必要に応じて補酵素を添加）。HLM の場合、少なくとも 10 例のドナーからのプールが推奨される。
- ヒト CYP 分子種及び UGT 分子種の組換え発現系。これらの系は、通常、単一の酵素分子種のみが発現する。
- ヒト肝組織（酵素体系を保持し、第 I 相及び第 II 相薬物代謝酵素をすべて含む新鮮又は凍結保存肝細胞を含む）。代謝酵素同定試験及び阻害試験には、少なくとも 5～10 例のドナーから採取してプールした肝細胞を使用することが推奨され、誘導試験には通常、少なくとも 3 例のドナーから採取した個別の肝細胞を用いるべきである。

使用する *in vitro* 評価系は、頑健で再現性のあるものでなければならない。

ミクロソームタンパクの濃度は最小限に抑え、標準化された試験条件（緩衝液の強度、pH 等）を使用すべきである。（代謝物生成の初速度において）代謝物が線形的に生成されるインキュベーション時間及び酵素量が推奨される。

代謝酵素同定試験では、各代謝酵素の活性を確認するために、*in vitro* のプローブ基質を用いて試験系を特徴付けるべきである。一般に、プローブ基質は選択的であること（例、単一の代謝酵素によって主に代謝される）、又はプローブ基質の特定の代謝物が主に単一の代謝酵素から生成されるべきである。プローブ基質の例とそのマーカー反応の一覧を 7.6.1.1 項の表 4 に示す。時間依存的阻害又は誘導の試験においては、適切な阻害薬又は誘導薬を陽性対照として含めるべきである（詳細は、7.6.1 項を参照）。

代謝酵素の阻害試験では、被験薬がインキュベーション溶液中に存在する代謝酵素によって代謝される場合、阻害パラメータの推定に及ぼす被験薬の代謝（被験薬濃度の低下）の影響を最小限にするために、可能であれば、被験薬よりも顕著に速い代謝速度を持つプローブ基質を用いるべきである。

阻害及び誘導試験（酵素活性を測定する場合）におけるプローブ基質及び/又はその関連代謝物と同様に、代謝酵素同定試験において被験薬とその関連代謝物を定量するためには、頑健な分析法を用いるべきである。医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）下での実施は要求されないが、用いた分析方法の詳細を提示すべきである。

代謝酵素の阻害又は誘導に関する *in vitro* 試験では、水への低い溶解性、細胞毒性等の理由で、高濃度の薬物を用いることが困難な場合がある。溶解性に限度がある場合は、可能な限り高い濃度に到達できるように共溶媒を使用できる。有機溶媒の中には、代謝酵素を阻害又は活性化するものがあるため、どのような有機溶媒も低濃度（1%未満 (volume/volume)、望ましくは 0.5%未満 (v/v)）で使用すべきである。試験には、溶媒対照を含めるべきであり、必要に応じて（例、一般的でない溶媒を使用する場合）、酵素反応に対する溶媒の影響を評価するために無溶媒対照も含めるべきである。十分な高濃度を用いた試験が実施できない場合に *in vitro* での阻害及び誘導のデータの解釈をどのように行うかについては、現時点では不確実性が多い。臨床における DDI の可能性がないことは、阻害及び誘導パラメータを計算する他の方法（6）を用いたり、溶解度の限界、用量・時間依存性等、被験薬の薬物動態学的特性を考慮したりすることにより、さらに正当化することができる。そうでなければ、これらの被験薬の DDI の可能性を検討するために臨床試験が推奨される。

また、代謝酵素の阻害又は誘導に関する *in vitro* 試験では、被験薬の低い安定性やインキュベーション溶液における（実験装置、ミクロソーム、肝細胞等に対する）非特異的な結合が試験上の問題となる場合がある。一般に、*in vitro* 試験の結果を臨床に外挿する際には、*in vitro* 試験系（例、インキュベーション培地）における実際の非結合形薬物濃度を用いるべきである。非特異的結合は、実験的に測定すること（例、平衡透析法の使用）、又は *in silico* 法を用いて予測できる。脂溶性の高い被験薬については、非特異的結合を実験的に測定することが望ましい（23）。

誘導試験については、肝細胞とのインキュベーションの最終日に培地中の未変化体濃度を測定することが推奨され、非特異的結合についても考慮すべきである。代謝/トランスポーターと関係のない交絡因子により、培地中の測定薬物濃度が 80%未満である場合、その乖離がデータの解釈に及ぼす潜在的な影響を規制当局と協議すべきである（24、25）。

7.3.2 代謝酵素の基質としての被験薬（反応同定）

被験薬が代謝酵素の基質となる可能性を検討する試験は、反応同定試験と呼ばれ、被験薬の主要な消失経路に寄与する代謝酵素を同定するものである。*In vitro* 試験のデータは、他の情報

（臨床薬物動態試験、マスバランス試験、薬理遺伝学的データ、利用可能な DDI データ等）と共に、被験薬の消失経路を特定し、定量化するためにしばしば用いられる。

本ガイドラインでは主に肝臓の CYP が関与する代謝に重点を置くが、個々の被験薬の代謝経路を特定するために、薬物によっては、非 CYP 酵素による代謝や肝外組織で起こる代謝を考慮すべきである。

7.3.2.1 代謝経路の同定

薬剤開発の初期に、代謝経路の同定試験を実施し、薬物が代謝される際に生成される代謝物の数や構造を特定し、代謝経路が並列的か逐次的かを検討すべきである。これらの試験には、HLM、ヒト肝臓組織（肝細胞等）又は組換え酵素発現系を用いる。代謝経路の同定試験で得られたデータは、反応同定試験の実施要否や方法を決定するのに有用である。

7.3.2.2 代謝酵素の同定

反応同定は、HLM 又は肝細胞において、選択的な酵素阻害薬及び/又はヒト組換え酵素発現系を用いて実施する。個々のヒト組換え酵素発現系を用いる場合、CYP 分子種発現系とヒト肝臓での CYP 分子種の発現量及び酵素活性の差異を考慮すべきである。可能な限り、すべての試験は、臨床使用に関連した薬物濃度及び初期速度の条件下（例、時間及び酵素濃度に対して代謝物生成速度が線形）で実施すべきである。

被験薬の代謝全体に対する個々の酵素の寄与率は、未変化体の減少又は代謝物の生成を測定することにより検討できる。後者の方法では、代謝物の生成を検討する試験において、すべての主要代謝物が同定され、定量されているべきである。放射性同位元素で標識された被験薬の使用は、放射能検出器と質量分析計を備えた液体クロマトグラフィーを用いて試料を分析し、被験薬の関連物質を同定及び定量することができるため有用である。ラセミ体医薬品の個々の異性体の評価は、各異性体の薬物動態の差異を理解することが重要な場合（例、二つの異性体が異なる薬理学的活性を有する場合）に推奨される。

化学的な阻害薬には、各 CYP 分子種に選択的でないものがある。阻害薬の選択性及び強さは、各 CYP 分子種のプローブ基質を用いて同じ実験条件で検証すべきである（詳細は、7.6.1.1 項参照）。阻害薬の代わりに選択的な抗体を使用する場合、十分に低濃度及び高濃度の抗体を用いて力価曲線を確認し、対象となる代謝経路の阻害を最大（理想的には 80%超の阻害）にすべきである。抗体の作用は、各 CYP 分子種のプローブ基質を用いて同じ実験条件下で検証すべきである。

UGT の場合、HLM 又は UGT 分子種発現系を用いた *in vitro* 試験が一般的に実施される。HLM を使用する場合、HLM の活性化のために alamethicin の添加又は超音波処理が必要となり、また、長鎖脂肪酸による阻害の防止するためにウシ胎児血清 (BSA) を添加する。特異的な阻害薬の欠如、実験条件による結果のばらつき、マスバランス試験における生体試料中のグルクロン酸抱合代謝物の不安定性により、消失全体に対する各 UGT 分子種の寄与を決定することが困難な場合がある。

7.3.3 代謝酵素の阻害薬としての被験薬

被験薬が CYP 分子種を阻害する可能性の検討には、通常、選択的なプローブ基質を用いて検討し、阻害の種類 (例、可逆的阻害又は TDI 等)、阻害強度 (例、可逆的阻害の場合は $K_{i,u}$ 、TDI の場合は $K_{i,u}$ 及び k_{inact}) を決定する。これらの試験に用いる *in vitro* 評価系としては、プールした HLM、組換え CYP 分子種発現系のミクロソーム又はプールしたヒト肝細胞が含まれる。

可逆的阻害の場合、最初に、高濃度の被験薬 (例、 $50 \times C_{max,u}$ 又は $0.1 \times$ 投与量/250 mL、2.1.2.1 項参照) を用いて試験を実施し、各酵素に対する阻害作用を検討する。高濃度において臨床における相互作用が否定できない場合、被験薬の $IC_{50,u}$ 又は $K_{i,u}$ 値を推定するためにより低濃度の被験薬を用いて試験を実施すべきであり、少なくとも 4 濃度を用いて検討することが推奨される。阻害の $K_{i,u}$ を測定するために、阻害薬と基質の両方の濃度を変化させて、基質については K_m 値を上回る濃度と下回る濃度を用いて試験を実施する。競合阻害又は不競合阻害の場合、インキュベーション溶液における基質濃度がその K_m 値と等しいとき、 $IC_{50,u}/2$ を $K_{i,u}$ の推定値として用いることができる (26)。競合阻害の場合、基質濃度が K_m 値より十分に低いとき、 $IC_{50,u}$ 値は $K_{i,u}$ 値に近似できる。 $K_{i,u}$ 値をより正確に推定するには、Cheng-Prusoff 式を用いて $IC_{50,u}$ 値から算出することができる (8)。非競合阻害の場合、使用する基質濃度にかかわらず、 $K_{i,u}$ 値は $IC_{50,u}$ と等しくなる (27)。したがって、 $IC_{50,u}/2$ は保守的な推定値として使用できる。

In vitro における被験薬の TDI の可能性の評価は二段階からなる。第一段階は、CYP 酵素の TDI の可能性を同定するためのスクリーニング段階であり、第二段階は阻害作用を測定する。CYP 分子種の TDI を評価するための様々な試験法がある。例えば、NADPH とのプレインキュベーションの有無による IC_{50} 曲線の差異 (IC_{50} シフト)、酵素活性の低下 (不活性化における k_{obs} の測定)、不活化薬存在下での経時的な活性低下率等を評価することにより TDI を検出することができる。 IC_{50} シフト試験では、通常、プールしたヒト肝ミクロソームを NADPH 存在下又は非存在下で被験薬と 30 分間プレインキュベートする。NADPH 存在下でプレインキュベートした試料において、NADPH 非存在下でプレインキュベートした試料と比較して、 IC_{50} 曲線が左

にシフト（例、1.5 倍又は 2 倍以上）した場合、被験薬による酵素の不活性化の可能性が示唆される。既知の TDI を示す化合物を陽性対照として含める。陽性対照は、試験系の感度を実証するために設定された背景値の範囲内の反応を示さなければならず、そうでない場合には、再度試験を実施すべきである。IC₅₀ シフト試験には、希釈法と非希釈法が用いられる。希釈法は、より高濃度の被験薬で酵素の不活性化が生じるため、スクリーニング目的としてはより感度が高くなる一方、非希釈法は、薬物の溶解性が低い又は代謝的に不安定な化合物の場合には有用であろう。

TDI の可能性を否定するために、経時的な CYP 分子種の活性の低下を単一濃度の被験薬で評価することもできる（例、 k_{obs} 又は活性低下率）。CYP の酵素活性の低下が、事前に設定した閾値よりを上回る場合（例、活性が 20% を超えて低下した場合、又は k_{obs} 値が 0.01 min^{-1} を超えた場合）、陽性と判定することができる。

上記のような初期評価で被験薬が TDI と判断された場合、DDI の予測に必要な TDI パラメータ（即ち、 k_{inact} 及び K_I ）を得るために、プールした HLM を用いて確定的な *in vitro* 試験を実施すべきである。また、TDI 評価には、ヒト肝細胞及びヒト組換え CYP 分子種発現系の使用も考慮できる。

7.3.4 代謝酵素の誘導薬としての被験薬

被験薬が CYP 分子種の誘導薬となる可能性は、通常、接着型の、凍結又は新鮮単離されたヒト肝細胞を用いて検討する。不死化肝細胞株及び細胞受容体アッセイ等の代替となる *in vitro* 評価系を用いることもできるが、これらの試験結果は一般に確定的なものではなく補助的なものと考えられる。代替となる *in vitro* 評価系を主要な評価方法として用いる場合は、その *in vitro* 評価系及びデータの解釈の適切性を示すべきである。

酵素誘導の程度を mRNA レベルで測定することが推奨される。酵素活性を測定することも可能であるが、被験薬が阻害薬となる場合に誘導作用がかき消される可能性があるため、通常は酵素活性のみの測定は推奨されない。しかしながら、*in vitro* において CYP2C19 の誘導を評価する場合は、陽性対照に対する反応でさえも mRNA レベルの変化が限定的であるため、酵素活性を測定すべきである（28）。

いずれの *in vitro* 評価系及びエンドポイントを選択するかに関わらず、その評価系においてすべての主要な CYP 分子種が機能しており、陽性対照によって誘導されることを確認すべきである。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 については、通常、陽性対照の反応（mRNA レベルの変動倍率として測定される）として、少なくとも 6 倍増加することが肝細胞ロットの感度が十分で

あることを示すと考えられる（2.1.4.1 項参照）（29）。*In vitro*における CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の誘導も測定可能であるが、陽性対照（例、rifampicin）に対する反応でさえも、これらの酵素の mRNA の変化は限定的であることが多い。したがって、これらの酵素については、陽性対照に対する反応としての 6 倍増加は感度の保証として必須となるわけではない。陽性対照に対するこれらの酵素の mRNA の増加倍率が限定的であるため、結果解釈は困難であることが多い。

被験薬のインキュベーション時間は、完全な誘導をもたらすために通常 48～72 時間行う。適切な理由があれば、より短時間のインキュベーション時間とすることも可能である（28）。インキュベーションは、通常、被験薬を連日添加し、被験薬を含む培地を定期的に交換する。被験薬の安定性が低い場合には、より頻回に被験薬を添加することも考慮する。最適なインキュベーション時間は、細胞毒性を引き起こすことなく酵素誘導作用を検出できる時間である。細胞毒性が生じた場合には、評価系の感度が十分であれば、インキュベーション時間を短縮することができる。

培養肝細胞の品質及び生存率は、細胞形態学的及び生化学的検査によって確認し、記録すべきである。細胞毒性が誘導反応に影響していないことを説明するために、通常、インキュベーション期間の前後に適切な生存率の評価を実施する。毒性や生存率の低下が観察された場合には、試験報告書において試験結果への影響を考察すべきであり、臨床試験の実施が考慮される可能性がある。

あるドナー由来の肝細胞が、（a）陽性対照に十分な反応性を示さない場合、（b）被験薬添加前に生存率が 80%未満である場合、又は（c）溶媒対照と比較してインキュベーション終了時の生存率が 70%未満である場合、新たなドナー由来の肝細胞に交換すべきである。

被験薬が *in vitro* における誘導薬であることを否定するために、3 例のドナー由来の肝細胞を用いた誘導試験を、 $C_{\max,u}$ の 50 倍の濃度（ $50 \times C_{\max,u}$ ）を含む、異なる 3～5 濃度の被験薬を用いて少なくともトリPLICATEで実施すべきである。Basic 法（mRNA レベルの変動倍率）は、前述の基準（2.1.4.1 項参照）に基づいて、臨床における誘導作用の可能性を評価するために用いることができる。

誘導作用のシグナルが認められた場合、正確な $E_{\max}$ 及び $EC_{50,u}$ を求めるために、5～8 濃度を用いて評価することが推奨される。さらに correlation 法や静的薬物速度論モデルを用いて、被験薬の臨床における誘導作用の大きさを予測することができる。これらの方法では、被験薬の $E_{\max}$ 及び $EC_{50,u}$ を推定するために、誘導に関する完全な濃度反応曲線を使用する。さらに、これ

らの方法を用いるためには、肝細胞のバッチを“キャリブレート”すべきである（5）。Correlation 法では、臨床における誘導作用範囲を完全に包含し、少なくとも2種類の弱い誘導薬を含む多数の誘導薬のセット（ $n \geq 8$ ）によりキャリブレートすることが推奨される。すべての誘導薬について $E_{\max}$ 及び $EC_{50,u}$ を決定し、各誘導薬の特定の数式（誘導薬の $E_{\max}$ 及び/又は $EC_{50,u}$ 及び臨床濃度を含む）から算出した値と、検討する CYP 分子種の感度の高い基質（例、CYP3A に対する midazolam）の臨床における AUC の変動との間に相関関係を確立させる。メカニスティックモデルでは、誘導作用の *in vitro* から *in vivo* へのスケーリングを可能にする経験的な換算係数（d 値）を、1 つの肝細胞バッチについて決定する。d 値は、一連の既知の誘導薬セットについて、誘導作用（即ち、検討する CYP 分子種の感度の高い基質の AUC 比）の予測値と観測値の相関を検討し、線形回帰により、予測誤差を最小化できる値を特定することによって推定できる（7）。d 値を推定しない場合は、初期値として 1 に設定すべきである。

Correlation 法や静的薬物速度論モデルでは、1 例のドナー由来肝細胞を用いることでよい。キャリブレーションは、被験薬を用いた試験ごとに複数回確立する必要はなく、その肝細胞のバッチに対して一度確立させるだけでよい。被験薬の誘導作用を検討する *in vitro* 試験を実施する際には、試験系のばらつきに対する許容基準を設定すべきである。試験系の性能及び感度を確認するために、キャリブレーションセットのうち、少なくとも 2 つの誘導薬（弱い及び強い）を対照として含めるべきである。対照の反応は、その肝細胞バッチのキャリブレーションセットを用いるために、定められた測定値のばらつきの範囲内に収まるものとする。この方法を用いる場合は、キャリブレーションデータセット/キャリブレーション報告書と被験薬のデータの両方を提出すべきである。

7.4 トランスポーターが関与する DDI の *in Vitro* 評価

7.4.1 *In vitro* 評価系

被験薬のトランスポーターを介した DDI のリスクを評価するために、様々な *in vitro* のトランスポーター試験系を使用できる。*In vitro* 評価系の選択は、試験の目的及び検討する課題に依存する。利用可能な *in vitro* 評価系には以下のものがある。

- 膜小胞

P-gp 又は BCRP 等の排出トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性を評価するために、トランスポーター遺伝子を導入した細胞から得られる反転膜小胞を用いた *in vitro*

評価系を用いることができるが、膜透過性の高い薬物又は非特異的な結合の強い薬物を基質として同定できない場合がある。

膜小胞を用いた P-gp 及び BCRP の試験では、アデノシン三リン酸（ATP）依存的なトランスポーターを介した薬物の取り込みを直接測定する。トランスポーターの基質としての評価を行う試験では、例えば、アデノシン一リン酸（AMP）処理又はトランスポーター遺伝子非導入膜小胞等の比較対照を含める。

- 細胞評価系における双方向性輸送の試験

双方向性輸送の試験は、被験薬が P-gp 又は BCRP 等の排出トランスポーターの基質又は阻害薬となるかを評価するために使用できる。

基質の透過性の双方向での輸送について検討し、輸送速度が線形条件下で評価する。

AP→BL 方向（吸収：頂端膜（apical (AP)）側から基底膜（basolateral (BL)）側方向）及び BL→AP 方向（排出：基底膜（basolateral）側から頂端膜（apical）側方向）の両方向における薬物の見かけの透過係数（ P_{app} ）を算出するとともに、AP→BL 方向の P_{app} に対する BL→AP 方向の P_{app} の比（ER）を算出する。

$$ER = \frac{P_{app,BL-AP}}{P_{app,AP-BL}}$$

トランスポーター遺伝子を導入した発現細胞株を用いる場合、内因性のトランスポーター活性及び非特異的な結合を考慮して、発現細胞株の ER を適切な対照条件と比較する。一つのアプローチとして、発現細胞株における ER を、親細胞株又は空のベクターを導入した非発現細胞株の値と比較する方法がある。

$$Net\ ER = \frac{ER_{transfected}}{ER_{parental}}$$

試験の前後に、経上皮/経内皮電気抵抗（TEER）値又は傍細胞輸送マーカーの透過性が事前に規定した許容範囲内に収まるかを検討することにより、単層膜のバリア機能の完全性を評価すべきである。

- 細胞評価系における取り込み試験

取り込み試験は、被験薬が OCT、OAT、OATP、MATE 等の solute carrier (SLC) トランスポーターの基質又は阻害薬となる可能性の検討に使用できるが、排出トランスポーターの検討にも使用できる。

トランスポーター遺伝子を導入した発現細胞株を用いて、被験薬がトランスポーターの基質となる可能性を検討する場合、発現細胞株における薬物の取り込みを、親細胞株又は空のベクターを導入した非発現細胞株と比較するか、トランスポーターの阻害薬の存在下と非存在下で比較すべきである。被験薬がトランスポーターの阻害薬となる可能性を検討する場合は、トランスポーター発現細胞株のみを用いて、既知のプローブ基質の取り込みを評価することによい。トランスポーター遺伝子を導入した発現細胞株の他に、懸濁又は接着培養したヒト肝細胞又は肝細胞株を使用できる。

培養条件や輸送試験の条件等、モデル評価系及び試験条件をバリデートすべきである。輸送試験は、輸送速度が線形条件下で実施すべきである（通常、プローブ基質濃度はそのトランスポーターに対する K_m 値より低い濃度を使用する）。試験結果の妥当性を確認するために、適切な陽性対照を試験に含めるべきである。一貫したトランスポーターの機能（例、取り込み、排出）を確保するために、対照試験（例、基質/阻害薬の陽性及び陰性対照（例については 7.6.3 項、表 10 及び表 11 参照）や、非発現細胞を用いた試験）を用いて、試験系を最適化すべきである。膜小胞又は細胞の供給源、細胞培養条件（例、細胞の継代数、播種密度、単層細胞の培養日数）、プローブ基質/阻害薬の濃度、インキュベーション時間、緩衝液/pH 条件、試料採取間隔、 IC_{50} 、 K_i 、 K_m 等のパラメータの推定方法等について、必要に応じて考慮すべきである。また、血清又は血漿タンパクを培地に添加することも輸送活性に影響を与える可能性がある。

試験施設において、試験結果の許容基準を確立すべきである（例、単層膜のバリア機能の完全性、受動透過性、プローブ基質の排出又は取り込み、プローブ基質の K_m 値、プローブ阻害薬の IC_{50} 値）。プローブ基質の K_m 値又はプローブ阻害薬の IC_{50} 値は、文献で報告された値と同程度であるべきである。

基質は、試験系のマトリックスの干渉を受けることなく容易に測定されるべきである。

有機溶媒の中には、細胞のバリア機能の完全性又はトランスポーターの機能に影響を及ぼすものがあるため、どのような有機溶媒も低濃度（1%未満 (v/v)、望ましくは 0.5%未満）で用いるべきである。試験には溶媒対照を含め、必要に応じて（例、一般的でない溶媒を用いる）に

は、トランスポーターの活性に対する溶媒の潜在的な影響を評価するために、無溶媒対照も含めるべきである。

In vitro 試験系における実際の薬物濃度が名目上の濃度から乖離する要因として、水への溶解性の低さ、非特異的な結合、不安定性等の要因が考えられる。培地中の薬物濃度を測定することが推奨される。結果解釈にあたっては、結合性、安定性及び溶解性に関する補正を考慮すべきである。

7.4.2 トランスポーターの基質としての被験薬

被験薬の濃度範囲は、トランスポーターの発現部位に関連する濃度であるべきであり、予想される臨床での濃度範囲に基づくべきである。複数の臓器に発現しているトランスポーター（例、P-gp、BCRP）については、そのトランスポーターが被験薬の薬物動態に関与している可能性が高い部位を考慮して、濃度選択の妥当性を示すべきである。薬物の濃度が関連する範囲である場合、低濃度では輸送活性が認められるトランスポーターが、高濃度では輸送活性が飽和する可能性があるため、確実に低濃度条件での検討を含めることが重要である。

In vitro 評価系に複数のトランスポーターが発現している場合（例、Caco-2 細胞、肝細胞）、個々のトランスポーターに比較的特異性のある阻害薬を含む 2 種類以上の既知の強い阻害薬を用いて影響を確認する追加試験を実施すべきである。

能動的な輸送が結論付けられた場合、トランスポーター非存在下での受動的な透過性は、トランスポーターの臨床における重要性を推定するために考慮すべき要素の一つである。消化管のトランスポーターの場合、トランスポーター非存在下での透過性が高ければ（透過性の高い対照薬の透過係数以上）、これらのトランスポーターの役割は限定的である可能性がある。この場合、薬物の能動的な輸送の影響は、薬物の濃度勾配に基づく受動的な吸収と比較すると、無視できる可能性がある。トランスポーター非存在下での薬物の透過性を推定するために、双方向性輸送の試験（例、Caco-2 細胞）では、例えばトランスポーターが完全に飽和する程度の高濃度で透過性係数を決定することができる（その場合、ER は 0.5~2 となる）。この方法を用いる場合は、細胞の単層膜が影響を受けないことを確認すべきである。代替の方法として、広範なトランスポーターの阻害薬存在下で薬物の透過性を測定することもできる。この検討には、十分に検証された、高透過性及び低透過性の参照化合物（例、metoprolol や mannitol。詳細は、ICH M9 ガイドライン参照）を含めるべきである。

7.4.3 トランスポーターの阻害薬としての被験薬

通常、トランスポーターの阻害試験は、高濃度の被験薬を用いて検討を開始する。例えば、OAT1/3 及び OCT2 の場合は $10 \times C_{\max,u}$ 、MATE の場合は $50 \times C_{\max,u}$ 、OATP1B1/3 の場合は $10 \times C_{\max,inlet,u}$ 、経口投与される P-gp 又は BCRP 阻害薬の場合は $0.1 \times$ 最大臨床投与量/250 mL とする。ただし、薬物濃度は、薬物の溶解度の上限を超えたり、細胞への有害作用（例、細胞毒性）を引き起こさないようにすべきである。現時点では、十分に高い濃度が使用できない場合、*in vitro* の結果を *in vivo* に外挿する方法については多くの不確実性がある。したがって、一般的には、*in vitro* 試験の結果の妥当性が十分に示されない限り、*in vivo* においてこのような被験薬の DDI の可能性を試験することが推奨される。

被験薬が推奨されるカットオフ濃度で阻害作用を示した場合、 IC_{50} 値又は K_i 値を推定するために追加の濃度を用いて検討を行うべきである。プローブ基質を用いて少なくとも 4 濃度の被験薬で評価すべきである。その後、 IC_{50} 値又は K_i 値を臨床における血漿中濃度又は推定消化管内濃度と比較して、DDI の可能性を予測する。

一部のトランスポーター（例、OATP1B1、OATP1B3）や実験系では、プレインキュベーション後により強い阻害作用を示す阻害薬があるため、被験薬とのプレインキュベーション後に IC_{50} 値又は K_i 値を決定することが適切な場合がある（30、31、32）。これは新たな情報が継続して報告されている状況であり、関心のあるトランスポーター及び関連する試験方法に関する最新の文献を参照することが推奨される。

7.5 予測モデリング

本項では、メカニスティックモデリングアプローチが次の目的に対してどのように使用できるかを記載する。（1）DDI の可能性を特徴付ける、（2）臨床 DDI 試験を実施すべきか否かを示す、（3）臨床 DDI 試験を実施しない場合の臨床における注意喚起をサポートする。モデリングアプローチについては、静的薬物速度論モデル及び動的薬物速度論モデル（PBPK モデルとしても知られる）を取り上げる。

様々な数理的及びメカニスティックモデリングアプローチは、*in vitro* 及び早期の臨床試験から得られた知見と合わせて、*in vitro* 試験の結果から臨床における潜在的な DDI の予測を行うことに有用である。

本ガイドラインの 2 項では、CYP 又はトランスポーターを介した相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬としての被験薬の更なる評価を実施すべきか否かを判断するために、*in vitro* 代謝試験及びトランスポーター試験の評価方法について言及している。これらの情報から更なる評

価が必要とされた場合、7.5.1 項及び 7.5.2 項に記載されているように静的薬物速度論モデル又は PBPK モデルを用いて検討できる場合がある。各々の医薬品開発プログラムの状況次第で、DDI リスクを評価するための複数のアプローチを取り得る。

静的薬物速度論モデリング又は PBPK モデリングの結果によっては、臨床 DDI 試験による確認が必要となる場合がある。

定量的な予測を行うために用いられるいずれのモデルにおいても、適切な *in vitro* の試験条件を用いることが極めて重要となる。

7.5.1 DDI 予測のための静的薬物速度論モデルの利用

静的薬物速度論モデルには、DDI の相互作用薬と基質薬の両者について詳細な薬物動態及び DDI の機序に関する情報が組み込まれている (2、33、34)。このモデルには、可逆的及び時間依存的な酵素阻害や酵素誘導の効果が含まれる。したがって、このモデルは複数の相互作用プロセスの影響を推定することができる。基質に対する相互作用薬の全体的な影響は、AUCR (相互作用薬の存在下及び非存在下における基質の AUC 比) として、以下の式で表される。入力するパラメータは、データ及び/又は科学的文献による十分な裏付けが必要である。

7.5.1.1. CYP を介した DDI の相互作用薬としての被験薬の評価

代謝酵素の阻害薬及び誘導薬の両方となる被験薬については、阻害と誘導の組み合わせに加え、被験薬の阻害作用のみ (以下の式において A 及び B のみを考慮し、C は 1 と仮定)、誘導作用のみ (以下の式において C のみを考慮し、A 及び B は 1 と仮定) を評価すべきである。同時予測では、阻害作用が過大に予測されて誘導作用がかき消されてしまうと、偽陰性の予測に繋がる可能性がある (35)。例として、誘導作用が過大に予測されると阻害作用がかき消されてしまう。

7.5.1.2. CYP を介した DDI の被相互作用薬としての被験薬の評価

原則として、静的薬物速度論モデルを用いて、指標薬 (相互作用薬) でモデルを確立した後に、より強度の低い相互作用薬における DDI の影響を予測することができる。

基質の AUCR の計算式 (相互作用薬存在下の AUC/相互作用薬非存在下の AUC)

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

この式は、薬物の肝外クリアランスが無視できると仮定している。

A は可逆的阻害の効果

B は TDI の効果

C は誘導の効果

F_g は消化管内代謝を免れた薬物の割合

f_m は CYP 酵素により代謝される基質の肝クリアランスのうち、阻害/誘導を受ける割合

下付きの ' h ' は肝臓を示す。

下付きの ' g ' は消化管を示す。

表 3: 可逆的阻害及び時間依存的阻害に関する検討のための基質の AUCR の算出式

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

それぞれの値は以下の式により推定できる。

$$[I]_h = f_{u,p} \times (C_{max} + (Fa \times Fg \times ka \times \text{投与量}) / Qh / R_B) \quad (36)$$

$$[I]_g = Fa \times ka \times \text{投与量} / Q_{en} \quad (35)$$

$f_{u,p}$ は血漿中の非結合形分率。 $f_{u,p}$ の測定値が 1% 未満であることの信頼性を示せない場合、 $f_{u,p}$ は 1% に設定すること (2.1.2.1 項参照)。DDI の予測における $f_{u,p}$ の潜在的な影響は大きいとため、タンパク結合率が高い薬物においては $f_{u,p}$ の感度分析を行うべきである。

C_{max} は、定常状態における血漿中の最大阻害薬総濃度 (非結合形及び結合形の総計)

Fa は経口投与後の吸収率であり、データがない場合は 1 を用いる。

Fg は消化管内代謝後の利用可能分画であり、データがない場合は 1 を用いる。

ka は生体内での一次吸収速度定数であり、データがない場合は 0.1 min^{-1} (36) が利用できる。

Q_{en} は腸管血流速度 (例、18 L/hr/70 kg (37))

Q_h は肝血流速度 (例、97 L/hr/70 kg (38))

R_B は血液－血漿中薬物濃度比

d は、陽性対照の誘導薬に基づいてキャリブレートされた肝細胞バッチで決定された換算係数 (7, 33)。決定されていない場合は 1 とする。使用する評価系の過去の経験により裏付けられれば、異なる値を使用することができる。

モデル解析の実施及び結果の報告では、データ及び/又は科学的文献に基づく入力パラメータの裏付けが必要である。

モデルにより推定された AUCR が 0.80～1.25 の範囲内である場合、臨床上的 DDI リスクは低く、検討対象の代謝酵素に対する相互作用薬としての被験薬の追加的な検討は不要である。もし、AUCR が 0.80～1.25 の範囲外である場合は、その影響の定量化のために更なる評価を実施

すべきである。あるいは、更なる評価を計画しない場合にはその適切性を十分に説明すべきである。

静的薬物速度論モデルは、現在、DDI の可能性を除外できるか否かを決定するために用いられている。消化管及び肝臓における薬物濃度に用いられている現行の計算式（上記）に則った使用は、過度に保守的であり偽陽性の結果をもたらす可能性がある。しかしながら、消化管及び肝臓における濃度をより代表する薬物濃度を考慮できれば、静的薬物速度論モデルによって DDI の定量的な推定を行うことが可能である（2、34）。

相互作用を定量的に推定するために、結果の報告書には、生体側及び薬物依存的パラメータの両方の正当性と、該当する場合はモデルパラメータの不確実性を考慮した感度分析を含めるべきである。

7.5.1.3. トランスポーターを介した DDI の可能性の評価

事例はほとんどないが、目的とするトランスポーターに関連する組織で輸送される基質の割合 (f_T) が臨床試験データから導かれる場合には、トランスポーターを介した DDI を評価に静的薬物速度論モデルを利用することができる。被験薬の阻害薬としての評価を行うためには、他の阻害薬を用いた臨床 DDI 試験により基質の f_T を確認すべきである。トランスポーターを介した PBPK モデリング（7.5.2.2 参照）について提示した利用可能性及び留意点は、一般に静的薬物速度論モデリングにも関連する事項である。

7.5.2 代謝酵素又はトランスポーターを介した DDI を予測するための PBPK モデルの利用

PBPK モデルは、代謝酵素やトランスポーターを介した相互作用の被相互作用薬又は相互作用薬としての被験薬及び/又は代謝物の DDI の可能性の評価に有用である。PBPK モデルを医薬品開発や規制当局の意思決定を支持するために用いる場合、モデルの仮定、モデルの生理学的・生化学的妥当性、ばらつき、不確実性の程度が適切である根拠を示すことが重要である。PBPK 解析報告書には、モデルの利用目的、モデルの構造と開発計画、生体側や薬物依存的パラメータの両方に関する情報源と妥当性、適切な感度分析計画を含めるべきである。予め定義されたモデル（構造モデルと誤差モデル）を使用する場合は、ソフトウェアのバージョン及びその定義済みモデルからの変更点を記載する。

原則として、PBPK モデルの検証、妥当性確認及び結果の報告について広く推奨される検討事項は、本ガイドラインの適用範囲外である（利用可能な場合、各地域の規制当局のガイドライン参照）。本ガイドラインでは、PBPK モデルがその利用目的に合致することが示されてい

ることを前提として、DDI 評価における PBPK モデルの有用性について記載する。DDI の評価に PBPK モデルを使用する際の具体的なベストプラクティスの考え方についても以下に記載する。

7.5.2.1 CYP を介した DDI 評価における PBPK の利用可能性

CYP を介した DDI 評価に関連して、PBPK モデルは開発プログラムにおける重要な臨床 DDI 試験の選択や、臨床 DDI 試験の試験デザインの検討に有用となる。また、例えば、遺伝子多型に起因する薬物動態の測定値の差異が観察された等、薬物動態の測定結果を説明するためにも使用できる。

被験薬が CYP を介した DDI の被相互作用薬となる可能性を評価する場合、PBPK モデルは、指標薬（相互作用薬）との相互作用についてモデルが確立された後、より強度の低い相互作用薬との DDI の程度を予測することができる。また、PBPK モデルは、基質の単回投与のみを臨床 DDI 試験で評価する場合の反復投与時の影響など、臨床的に重要な DDI シナリオを予測することができる。

被験薬が CYP を介した DDI の相互作用薬となる可能性を評価する場合、PBPK モデルが指標薬（感度の高い基質）を用いて確立された後、臨床的に重要な DDI の可能性がないことを裏付けたり、また、異なる投与レジメンでの DDI の影響を予測することができる。

7.5.2.1.1 モデリングに関する留意事項—CYP を介した相互作用における基質としての被験薬の PBPK 評価

被験薬（臨床的に重要な代謝物を含む）の CYP の基質としての DDI の可能性を予測するために PBPK モデリングを用いる場合、以下を考慮すべきである。

- 被験薬の PBPK の基本モデルは、異なる投与レジメン（例、用量比例試験、反復投与）及び投与経路（例、静脈内又は経口投与）での利用可能な臨床薬物動態データを記述できること。
- 利用可能な *in vitro* 及び臨床データに基づき、被験薬のモデルにおいて主要な代謝経路及びその他の消失経路を定量的に割り当てること。
- PBPK モデルのパラメータの不確実性は、感度分析を用いて評価すること。
- 指標薬（相互作用薬）のモデルには、異なる投与レジメン（例、用量比例試験）や、必要に応じて異なる投与経路（例、静脈内又は経口投与）を用いた利用可能な臨床薬物動態データを記述すること。

- 指標薬（相互作用薬）のモデルの許容性は、ヒトにおいて感度の高い酵素基質の薬物動態に及ぼす影響について、独立して確認すること。
- 複雑な代謝・輸送機構が予想される場合、基質及び相互作用薬のモデルには関連する薬物動態及び相互作用の機序が含まれ、識別可能であり、かつ目的に適合すること。

7.5.2.1.2 モデリングに関する留意事項—CYP を介した相互作用における相互作用薬としての被験薬の PBPK 評価

被験薬（臨床的に重要な代謝物を含む）の CYP の相互作用薬としての DDI の可能性を予測するために PBPK モデルを用いる場合、以下を考慮すべきである。

- 被験薬（及び、関連する場合にはその代謝物）の相互作用薬としての PBPK の基本モデルは、異なる投与レジメン（例、用量比例試験、反復投与）及び必要に応じて投与経路（例、静脈内又は経口投与）での利用可能な臨床薬物動態データを記述すること。
- DDI パラメータは、利用可能な *in vitro* データ及び臨床 DDI 試験等の臨床データに基づいて相互作用薬のモデルに割り当てること。
- 阻害及び誘導の両方を示す相互作用薬については、*in vivo* での酵素阻害又は誘導を保守的に予測するために、阻害と誘導の組み合わせに加え、阻害と誘導の機序を個別に検討する必要があること。ほとんどの場合、臨床的に重要な影響はこれらの複合的な効果である。
- 指標薬（感度の高い基質）のモデルは、異なる投与レジメン（例、用量比例試験）及び必要に応じて異なる投与経路（例、静脈内又は経口投与）での利用可能な臨床薬物動態データを記述すること。
- 指標薬（感度の高い基質）のモデルは、指標薬（強い相互作用薬）を介した酵素活性の変化が、ヒトにおけるその薬物動態に及ぼす影響に関して独立して確認されるべきであること。
- シミュレーションには、相互作用薬の最大臨床用量及び最短投与間隔を含めること。シミュレーションに用いる前に、最大臨床用量における薬物動態及び相互作用に与える影響を確認すること。
- 不確実性の高いパラメータについては、感度分析を行うこと。例えば、 $f_{u,p}$ が DDI の予測に及ぼす潜在的な影響は大きいため、タンパク結合性の高い被験薬については $f_{u,p}$ の感度分析を行うことが望ましい。

7.5.2.2 トランスポーターを介した DDI 評価のための PBPK モデルの適用の可能性

トランスポーターを介した DDI の評価に関連して、PBPK モデルは DDI を引き起こす可能性が特定されたときに、臨床 DDI 試験の最初の試験デザインを支援するために使用できる。

被験薬がトランスポーターを介した DDI の被相互作用薬となる可能性を評価する場合、PBPK モデルは、遺伝子多型に起因する薬物動態の差異（例、OATP1B1）等の薬物動態の測定結果を説明するために使用できる。また、PBPK モデルは、特定のトランスポーターが薬物の ADME や DDI を引き起こす可能性への関与を探索するためにも使用できる。

被験薬がトランスポーターを介した DDI の阻害薬となる可能性を評価する際に、PBPK モデルは、被験薬が基底側の取り込みトランスポーター（例、OAT1/3）の *in vitro* 阻害薬である場合には、DDI の否定的な予測を補助することができるかもしれない。また、PBPK モデルは、その経路がよく特徴付けられたトランスポーターの基質の薬物動態に対する被験薬の影響を評価するためにも使用できる。

7.5.2.2.1 モデリングに関する留意事項－被験薬がトランスポーターの基質となる場合

一般に、特定のトランスポーターが特定の発現臓器で関与していることをモデルで定量的に確認することは困難である。モデルの定量性の確認を行うためには、包括的なモデル探索及び/又は臨床試験を実施すべきである。

7.5.2.2.2 モデリングに関する留意事項－被験薬がトランスポーターの阻害薬となる場合

一般に、被験薬によるトランスポーターの阻害作用を評価するために PBPK モデルを用いる場合、関連するトランスポーターについて基質のモデルを確認すべきである。さらに、解析報告書には、相互作用薬の阻害定数及び DDI に関連する濃度に関する不確実性を考慮した感度分析を含めるべきである。

7.6 In Vitro 試験における使用可能な薬剤リスト

7.6.1 CYP

7.6.1.1 In Vitro 試験での CYP 基質

プローブ基質は、個々の CYP 分子種に対して被験薬が阻害薬/誘導薬となる可能性を検討するために用いられる（基質の例は表 4 を参照すること。当該表は網羅的ではなく、適切な理由

があれば、他の基質/代謝物を用いることが可能である。) 。基質又は特定の代謝物の生成は、CYPに対して選択的である必要がある。基質の濃度はその代謝反応の K_m 以下とすべきである。

表 4: CYP のプローブ基質の例 (*in vitro* 試験)

CYP 分子種	プローブ基質	マーカー反応
CYP1A2	Phenacetin 7-Ethoxyresorufin	Phenacetin O-deethylation 7-Ethoxyresorufin-O-deethylation
CYP2B6	Bupropion Efavirenz	Bupropion hydroxylation Efavirenz hydroxylation
CYP2C8	Paclitaxel Amodiaquine	Paclitaxel 6 α -hydroxylation Amodiaquine N-deethylation
CYP2C9	S-warfarin Diclofenac	S-warfarin 7-hydroxylation Diclofenac 4'-hydroxylation
CYP2C19	S-Mephenytoin	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation
CYP2D6	Bufuralol Dextromethorphan	Bufuralol 1'-hydroxylation Dextromethorphan O-demethylation
CYP3A (構造的に異なる 2 つ の基質を用いること が推奨される)	Midazolam Testosterone	Midazolam 1'-hydroxylation Testosterone 6 β -hydroxylation

7.6.1.2 *In Vitro* 試験での CYP の阻害薬/誘導薬

代謝酵素の阻害薬及び誘導薬は、被験薬の代謝に関与する CYP 分子種を *in vitro* 試験で明らかにするために用いられる。一般に、阻害薬/誘導薬は使用する濃度において選択的であるべきである。以下の表 (表 5~7) は、*in vitro* 試験を計画し、相互作用の可能性を評価する際に有用である。これらの表は網羅的なものではなく、適切な理由があれば、他の阻害薬/誘導薬を使用することもできる。

表 5: CYP の阻害薬の例 (*in vitro* 試験)

CYP 分子種	阻害薬
CYP1A2	α -Naphthoflavone、Furafylline*
CYP2B6	Clopidogrel*、Ticlopidine*、Thiotepa*
CYP2C8	Gemfibrozil glucuronide*、Montelukast、Phenelzine*
CYP2C9	Sulfaphenazole、Tienilic acid*
CYP2C19	Loratadine、Ticlopidine*
CYP2D6	Paroxetine*、Quinidine
CYP3A	Azamulin*、Itraconazole、Ketoconazole、Troleandomycin*

* 時間依存的阻害作用を有する。使用する場合は、それらの阻害薬を用いる実験系においてプレインキュベーションする。

表 6: 時間依存的阻害の評価に有用な主要な CYP の分解速度定数 (K_{deg}) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$) の代表値

CYP 分子種 (肝臓)	$t_{1/2}$ (時間)	K_{deg} (/分)
CYP1A2	38	0.00030
CYP2B6	32	0.00036
CYP2C8	22	0.00053
CYP2C9	104	0.00011
CYP2C19	26	0.00044
CYP2D6	51	0.00023
CYP3A4	36	0.00032
CYP3A4 (消化管)	24	0.00048

表 7: CYP の誘導薬の例 (*in vitro* 試験)

CYP 分子種	誘導薬
CYP1A2	Omeprazole
CYP2B6	Phenobarbital
CYP2C8	Rifampicin
CYP2C9	Rifampicin
CYP2C19	Rifampicin
CYP3A4	Rifampicin

7.6.2 UGT

7.6.2.1 *In Vitro* 試験での UGT 基質

表 8 に示した一覧は網羅的なものではなく、適切な理由があれば、他の基質を使用することもできる。

表 8: UGT の基質の例 (*in vitro* 試験)

UGT 分子種	基質
UGT1A1	β -Estradiol、PF-06409577
UGT1A3	Telmisartan
UGT1A4	Trifluoperazine、1'-Hydroxymidazolam
UGT1A6	Deferiprone、5-Hydroxytryptophol、Serotonin
UGT1A9	Mycophenolic acid、Propofol
UGT2B7	Morphine、Zidovudine
UGT2B10	Cotinine、RO5263397
UGT2B15	S-Oxazepam
UGT2B17	Testosterone

7.6.2.2 In Vitro 試験での UGT 阻害薬

UGT1A3、UGT1A6、UGT2B7 及び UGT2B15 に対して比較的選択性の高い阻害薬はない。選択的阻害薬がない場合には、組換え UGT 分子種発現系、UGT 分子種の多型変異体を発現する HLM（適切な場合）、relative activity factor (RAF) 法、relative expression factor (REF) 法、活性相関法等を含む、複数の手法を組み合わせて使用できる。また、複数の阻害薬を用いた比較試験は、特定の分子種の関与を評価するのに有用となる可能性がある。個々の組換え UGT 分子種発現系を用いる場合には、当該発現系とヒト肝臓との間での UGT の発現量及び酵素活性の差異を考慮すべきである。

表 9 に示した一覧は網羅的なものではなく、適切な理由があれば、他の阻害薬を使用することもできる。

表 9: UGT の阻害薬の例 (*in vitro* 試験)

UGT 分子種	阻害薬
UGT1A1	Nilotinib、Regorafenib
UGT1A3	—
UGT1A4	Hecogenin
UGT1A6	—
UGT1A9	Magnolol、Niflumic acid
UGT2B7	16 α - and 16 β -Phenyllogifolol*、fluconazole**
UGT2B10	Desloratadine
UGT2B15	—
UGT2B17	Imatinib

* 16 α -及び 16 β -Phenyllogifolol は UGT2B4 も阻害する。UGT2B10 に対する影響は不明である。

** fluconazole は UGT2B10 及び UGT2B17 も阻害する。

7.6.3 トランスポーター

基質の中には、個々のトランスポーターに特異的でないものがある。複数のトランスポーターが発現している実験系を用いる場合は、より特異性の高い基質が望ましい。以下の表に、*in vitro* 試験に用いるトランスポーターの基質及び阻害薬の例を示す（表 10 及び表 11）。

表 10: トランスポーターの基質の例 (*in vitro* 試験)

トランスポーター	基質
P-gp	Digoxin、N-methyl-quinidine (NMQ)、Quinidine、Vinblastine
BCRP	Estrone-3-sulfate、2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)、Prazosin、Rosuvastatin、Sulfasalazine
OATP1B1、OATP1B3	Cholecystokinin octapeptide (CCK-8、OATP1B3 に選択的)、Estradiol-17 β -glucuronide、Pitavastatin、Pravastatin、Rosuvastatin

OAT1	Adefovir、Cidofovir、 <i>p</i> -aminohippurate (PAH)、Tenofovir
OAT3	Benzylpenicillin、Estrone-3-sulfate、Methotrexate
MATE1, MATE2-K	Creatinine、Metformin、1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)、Tetraethylammonium (TEA)
OCT2	Creatinine、Metformin、TEA

表 11: トランスポーターの阻害薬の例 (*in vitro* 試験)

トランスポーター	阻害薬
P-gp	GF120918 (P-gp と BCRP の両方を阻害)、Verapamil、Valspodar (PSC833)、Zosuquidar (LY335979)
BCRP	Fumitremorgin C、GF120918 (P-gp と BCRP の両方を阻害)、Ko143、Novobiocin
OATP1B1、OATP1B3	Bromosulfophthalein (BSP)、Cyclosporine、Rifampin、Rifamycin SV
OAT1、OAT3	Benzylpenicillin*、Probenecid
MATE1、MATE2-K	Cimetidine、Pyrimethamine、Quinidine
OCT2	Cimetidine、Clonidine、Pyrimethamine、Verapamil

* OAT3 に比較的选择性のある阻害薬

7.7 臨床 DDI 試験における使用可能な薬剤リスト

7.7.1 CYP

7.7.1.1 臨床 DDI 試験における CYP 基質

理想的には、基質の薬剤選択にあたって、感度、特異性、安全性プロファイル、阻害薬を用いた臨床 DDI 試験の結果があることに加えて、下記に記載する基準から外れる試験結果がないことに基づいて選択すべきである。

- 指標薬（基質）は、特定の代謝経路の阻害による曝露量の上昇を予測可能であり、プロスペクティブな臨床 DDI 試験の結果があることにより利用可能である。潜在的な阻害薬との併用が安全であり、場合によっては用量を減量して投与することも可能である。
- 指標薬（感度の高い基質）とは、臨床 DDI 試験において、特定の代謝経路の指標薬（強い阻害薬）との併用により、AUC が 5 倍以上に上昇する。
- 中程度の感度の基質とは、臨床 DDI 試験において、特定の代謝経路の指標薬（強い阻害薬）との併用により、AUC が 2 倍以上 5 倍未満に上昇する。

臨床 DDI 試験を計画する際にはそれぞれの薬物の特徴を考慮することが推奨される。例えば、ある薬物が複数の CYP 分子種の基質となる場合、又は CYP に加えてトランスポーターの基質となる場合がある。このような場合、試験で用いる指標薬の選択にあたっては、潜在的な相互作用薬（阻害する可能性のある代謝酵素及び/又はトランスポーター）に関する知見を考慮すべきである。

以下の表 12 に示す薬剤は、臨床 DDI 試験のための適切な指標薬（基質）として確立されている。なお、上記の基準を考慮して、他の薬剤を提案することもできる。

表 12: CYP の指標薬（基質）の例（臨床試験）

CYP 分子種	指標薬（感度の高い基質） （特記ない限り）	補足
CYP1A2	Caffeine	
CYP2B6	Bupropion	Bupropion は CYP2B6 及び非 CYP 代謝酵素により代謝される。したがって、Bupropion 自体は感度の高い基質ではない。Hydroxybupropion は主に CYP2B6 を介して生成されるため、測定対象にすべきである。Hydroxybupropion は主要な活性体であるため、臨床的な意義を判断する際には濃度変化に留意すべきである。
CYP2C8	Repaglinide	やや CYP3A でも代謝される。OATP1B1 の基質でもある。
CYP2C9	S-warfarin、 Flurbiprofen、 Tolbutamide	中程度の感度の基質である。
CYP2C19	Omeprazole	やや CYP3A でも代謝される。複数の機序により DDI が生じている場合には、代謝物の濃度測定を考慮すべきである。
CYP2D6	Desipramine、 Dextromethorphan、 Nebivolol	Dextromethorphan は、やや CYP3A でも代謝される。
CYP3A	Midazolam、 Triazolam	

7.7.1.2 臨床 DDI 試験における用いる CYP の阻害薬

指標薬（阻害薬）は、特定の経路で代謝を阻害することが予測され、プロスペクティブな臨床 DDI 試験の結果があることにより利用可能である。強い阻害薬及び中程度の阻害薬は、特定の代謝経路の指標薬（感度の高い基質）の AUC を、それぞれ 5 倍以上、及び 2 倍以上 5 倍未満に上昇させる薬剤である。

理想的には、指標薬（阻害薬）の選択にあたって、阻害の程度と選択性、安全性プロファイル、異なる臨床の基質を用いた臨床 DDI 試験の結果があることに加えて、上述の基準から外れる試験結果がないことに基づいて選択すべきである。

臨床 DDI 試験を計画する際には、それぞれの薬物の特徴を考慮することが推奨される。例えば、ある薬物が複数の CYP 分子種を阻害する場合、又は CYP に加えてトランスポーターを阻害する場合がある。基質の体内動態に関与する潜在的な CYP 及びトランスポーターに関する知見に基づいて、臨床試験における指標薬（阻害薬）を選択すべきである。

以下の表 13 に示す薬剤は、臨床 DDI 試験に適切な指標薬（阻害薬）として確立されている。なお、上記の基準を考慮して、他の薬剤を提案することもできる。

表 13: CYP の指標薬（阻害薬）の例（臨床試験）

CYP 分子種	指標薬（強い阻害薬）	コメント
CYP1A2	Fluvoxamine	CYP2C19 の強い阻害薬、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A の弱い阻害薬でもある。
CYP2B6	CYP2B6 の指標薬（強い阻害薬）はない。	Ticlopidine は CYP2B6 阻害薬として使用できる。Hydroxybupropion の生成量を 80%以上低下させる。Ticlopidine は CYP2C19 の強い阻害薬でもある。
CYP2C8	Gemfibrozil	OATP1B1 及び OAT3 も阻害する。
CYP2C9	Fluconazole（中程度の阻害薬）	CYP2C19 の強い阻害薬、CYP3A の中程度の阻害薬でもある。
CYP2C19	Fluvoxamine Fluconazole	Fluvoxamine：CYP1A2 の強い阻害薬、CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A の弱い阻害薬でもある。 Fluconazole：CYP2C9 及び CYP3A の中程度の阻害薬でもある。
CYP2D6	Fluoxetine Paroxetine	Fluoxetine：CYP2C19 の強い阻害薬でもある。
CYP3A	Clarithromycin Itraconazole	Clarithromycin 及び itraconazole はいずれも P-gp も阻害する。Itraconazole は BCRP も阻害する。

7.7.1.3 臨床 DDI 試験における CYP の誘導薬

表 14 に示す誘導薬は、誘導作用、安全性プロファイル、及び異なる臨床の基質を用いた臨床 DDI 試験の結果があることを考慮して選択されている。誘導の機序を踏まえると、通常、誘導薬は複数の代謝酵素及びトランスポーターの発現を調節する。

強い誘導薬及び中程度の誘導薬は、特定の代謝経路で指標薬（感度の高い基質）の AUC を、それぞれ 80%以上、及び 50%以上 80%未満減少させる。

表 14: CYP 分子種の誘導薬の例（臨床試験）－この一覧表は網羅的でなく他の誘導薬を使用することができる

CYP 分子種	強い誘導薬	中程度の誘導薬
CYP1A2*		Phenytoin、Rifampin、喫煙
CYP2B6	Carbamazepine	Rifampin、Efavirenz
CYP2C8		Rifampin
CYP2C9		Rifampin
CYP2C19	Rifampin	
CYP3A	Carbamazepine、Phenytoin、Rifampin	Efavirenz

* CYP1A2: Phenytoin、rifampin 及び喫煙は、caffeine、tizanidine 及び theophylline を用いて実施された限られた数の臨床 DDI 試験に基づくと、弱い誘導薬から中程度の誘導薬である。

7.7.2 UGT

臨床 DDI 試験に有用な UGT の基質及び阻害薬/誘導薬を以下に示す（表 15～17）。UGT の基質、阻害薬及び誘導薬は十分に確立されていない（3.2.4 参照）。適切な理由があれば、他の基質及び阻害薬/誘導薬を用いることができる。

表 15: UGT の基質の例（臨床試験）

UGT 分子種	基質	補足
UGT1A1	Bictegravir Cabotegravir Dolutegravir SN-38	Bictegravir : CYP3A によっても代謝される。 Cabotegravir : UGT1A9 によってもグルクロン酸抱合される。 Dolutegravir : CYP3A により代謝され、UGT1A3 及び UGT1A9 によりグルクロン酸抱合される。 SN-38 : イリノテカンの活性代謝物であり、UGT1A9 によってもグルクロン酸抱合される。
UGT1A4	Lamotrigine Pexidartinib	Lamotrigine : UGT2B7 によってもグルクロン酸抱合される。 Pexidartinib : CYP3A によっても代謝される。
UGT1A9	Dapagliflozin Ertugliflozin Sotagliflozin	Dapagliflozin : CYPs によっても代謝される。 Ertugliflozin : UGT2B4 及び UGT2B7 によってもグルクロン酸抱合される。 Sotagliflozin : CYP3A によっても代謝される。
UGT2B7	Indomethacin 及び S-Naproxen Zidovudine	Indmethacin 及び Naproxen は不安定なアシルグルクロナイドを形成する。アシルグルクロナイドが OAT1/3 により

		輸送される可能性があるため、OAT1/3 阻害薬と併用する場合は、他の選択肢を考慮しうる。 Zidovudine : UGT2B4 によってもグルクロン酸抱合される。
UGT2B15	Lorazepam 及び Oxazepam	S-lorazepam 及び S-oxazepam は UGT2B15 によりグルクロン酸抱合される。R-エナンチオマーは他の UGT2B 分子種及び UGT1A9 によってもグルクロン酸抱合される。

表 16: UGT の阻害薬の例（臨床試験）

UGT 分子種	阻害薬	補足
UGT1A1	Atazanavir	CYP3A の阻害薬でもある。
UGT1A4	Probenecid	OAT1 及び OAT3 の阻害薬でもある。
UGT1A9	Mefenamic Acid	UGT2B7 の阻害薬でもある。
UGT2B7	Probenecid	OAT1 及び OAT3 の阻害薬でもある。
UGT2B15	Probenecid	OAT1 及び OAT3 の阻害薬でもある。

表 17: UGT の誘導薬の例（臨床試験）

UGT 分子種	誘導薬
UGT1A1	Carbamazepine、Efavirenz、Phenobarbital、Rifampin、St. John's wort、Tipranavir combined with ritonavir
UGT1A4	Carbamazepine、Lopinavir combined with ritonavir、Phenobarbital、Phenytoin、Rifampin
UGT1A9	Rifampin
UGT2B7	Rifampin
UGT2B15	Rifampin、Phenytoin

7.7.3 トランスポーター

7.7.3.1 臨床 DDI 試験におけるトランスポーターの基質

臨床 DDI 試験に有用なトランスポーターの基質を以下の表 18 に示す。これらの多くは、複数のトランスポーター及び/又は代謝酵素の基質である。したがって、先述したように（3.2.5 参照）、これらの試験結果を他の薬剤に外挿することは困難であり、また、トランスポーターには指標薬（基質）が存在しない。試験の結果解釈にあたっては、被験薬の代謝酵素への影響のみならず、トランスポーター阻害特性に関する知見を考慮すべきである。被験薬の対象となる患者集団に投与される可能性のあるトランスポーター基質を選択することが最も有用である。

表中に記載された基質は、既知のトランスポーター阻害薬との併用により、以下の判断基準を満たす顕著な薬物動態プロファイルの変化を示すものである。また、一般に、これらの基質は臨床 DDI 試験に用いても安全なものである。

判断基準

被験薬のトランスポーター阻害特性を明らかにするために臨床 DDI 試験で推奨されるトランスポーター基質を選定するための判断基準を以下に示す。表中の薬剤の選択には、臨床的に適切な用量で実施された試験結果が考慮された。可能な限り、グローバルな医薬品開発プログラムに最も関連性の高い薬剤が選択された。

- P-gp：（1）itraconazole、quinidine 又は verapamil との併用により AUC が 2 倍以上上昇すること、（2）P-gp 発現系による *in vitro* の輸送が認められること、及び（3）*in vivo* では広範に代謝されないこと。
- BCRP：（1）ABCG2（421C>A）の薬理遺伝学的変異による AUC が 2 倍以上上昇すること、及び（2）BCRP 発現系による *in vitro* の輸送が認められること。
- OATP1B1/OATP1B3：（1）rifampin（単回投与）若しくは cyclosporine との併用又は SLCO1B1（521T>C）の薬理遺伝学的変異により AUC が 2 倍以上上昇すること、及び（2）OATP1B1 又は OATP1B3 発現系による *in vitro* の輸送が認められること。
- OAT1/OAT3：（1）probenecid との併用により AUC が 2 倍以上上昇すること、（2）未変化体として尿中排泄率が 50%以上であること、及び（3）OAT1 及び/又は OAT3 発現系による *in vitro* の輸送が認められること。
- OCT2/MATEs：dolutegravir 又は pyrimethamine との併用により AUC が 2 倍以上上昇すること、（2）未変化体として尿中排泄率が 50%以上であること、（3）OCT2 及び/又は MATEs 発現系による *in vitro* の輸送が認められること。

注：この表は網羅的なものではなく、薬剤の輸送特性がよく理解され、上記の判断基準に類似している場合は、表に記載のない基質を使用できる。

表 18: トランスポーターの基質の例（臨床試験）

トランスポーター	基質	補足*
P-gp	Dabigatran etexilate Digoxin*** Fexofenadine	Dabigatran etexilate** – 消化管の P-gp のみに影響を受ける。 Fexofenadine – OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の基質でもある。

BCRP	Rosuvastatin Sulfasalazine	Rosuvastatin – OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1 及び OAT3 の基質でもある。 Sulfasalazine – 消化管の BCRP のみに影響を受ける。
OATP1B1、 OATP1B3	Atorvastatin Bosentan Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin acid	Atorvastatin – BCRP、P-gp 及び CYP3A の基質でもある。 Pravastatin – MRP2 及び OAT3 の基質でもある。 Rosuvastatin – BCRP、OAT3 及び OATP2B1 の基質でもある。 Simvastatin – CYP3A の基質でもある。
OAT1 OAT3	Adefovir Baricitinib Cefaclor Furosemide Oseltamivir carboxylate Penicillin G	Adefovir**** – OAT3 よりも OAT1 の寄与が高い。 Baricitinib、Cefaclor 及び Penicillin G – OAT1 よりも OAT3 の寄与が高い。 Furosemide – OAT1/OAT3 の両方の基質となり、また、BCRP、OATP2B1 及び UGT の基質でもある。
MATE1、MATE2-K、OCT2	Metformin	

*研究の進展により、表に記載されている薬剤の中には、ここに記載されていない他のトランスポーターの基質となり得る。

***Dabigatran etexilate* はプロドラッグであり、CES により測定対象である *dabigatran* に変換される (*dabigatran* は P-gp の基質ではない)。したがって、臨床 DDI 試験の結果を正しく解釈するためには、CES 活性に対する被験薬の阻害作用を事前に評価すべきである。

***P-gp については、*digoxin* の腎クリアランスを用いて腎阻害を測定することができる。

*****Adefovir dipivoxil* はプロドラッグであり、CES により OAT1 及び OAT3 の基質である *Adefovir* に代謝される。*Adefovir* が DDI 試験における測定対象である。したがって、臨床 DDI の結果を正確に解釈するためには、CES 活性に対する被験薬の阻害作用を事前に評価すべきである。*Adefovir dipivoxil* は P-gp の基質である。

7.7.3.2. 臨床 DDI 試験におけるトランスポーターの阻害薬

臨床 DDI 試験に有用なトランスポーターの阻害薬を以下の表 19 に示す。これらの多くは、特定のトランスポーターを阻害するだけでなく、他のトランスポーターや CYP も阻害する。したがって、先述したように (3.2.5 参照)、これらの試験結果は他の薬剤に外挿することは困難であり、また、トランスポーターには指標薬 (阻害薬) は存在しない。試験の結果解釈にあたっては、被験薬の輸送及び代謝・排泄経路に関する知見を考慮すべきである。被験薬の対象となる患者集団で投与される可能性のあるトランスポーター阻害薬を選択することが最も有用である。

表中に記載された阻害薬は、併用投与によりトランスポーターの既知の基質の薬物動態プロファイルを著しく変化させ、以下の判断基準を満たす。また、一般に、これらの阻害薬は臨床DDI試験に用いても安全なものである。

判断基準

被験薬のトランスポーターの基質としての特性を明らかにするために、臨床DDI試験で推奨されるトランスポーター阻害薬を選択するための判断基準を以下に示す。薬剤の選択には、臨床的に適切な用量で実施された試験結果が考慮された。可能な限り、グローバルな医薬品開発プログラムに最も関連性の高い薬剤が選択された。

- P-gp：（1）digoxin、dabigatran 又は fexofenadine との併用により AUC が 2 倍以上上昇、及び（2）*in vitro* 阻害薬
- BCRP：（1）rosuvastatin との併用により AUC が 2 倍以上又は 2 倍に近く上昇、及び（2）*in vitro* の阻害薬
- OATP1B1/OATP1B3：（1）少なくとも 1 つの臨床における基質との併用により AUC が 2 倍以上上昇、及び（2）*in vitro* 阻害薬
- OAT1/OAT3：（1）少なくとも 1 つの臨床における基質との併用により AUC が 2 倍以上上昇、及び（2）*in vitro* 阻害薬
- OCT2/MATE：（1）metformin との併用により AUC が 2 倍以上上昇、及び（2）*in vitro* 阻害薬

注：この表は網羅的なものではなく、薬剤のトランスポーター阻害特性がよく理解されていて、上記の判断基準に類似している場合は、表に記載のない阻害薬を使用できる。

表 19: トランスポーターの阻害薬の例（臨床試験）

トランスポーター	阻害薬	補足
P-gp	Itraconazole Quinidine Verapamil	Itraconazole – BCRP 及び CYP3A も阻害する。 Verapamil – CYP3A も阻害する。
BCRP	Cyclosporine Darolutamide Fostamatinib	Cyclosporine – CYP3A、MRP2、OATP1B1、OATP1B3 及び P-gp も阻害する。 Fostamatinib – P-gp も阻害する。
OATP1B1、OATP1B3	Rifampin（単回投与） Cyclosporine	Rifampin – P-gp も阻害する。

		Cyclosporine – CYP3A、MRP2、P-gp 及び BCRP も阻害する。
OAT1、OAT3	Probenecid	Probenecid – OATP1B1 も阻害する。
MATE1、MATE2-K、OCT2	Dolutegravir Pyrimethamine	Dolutegravir – 一般に、MATEs よりも OCT2 に対してより選択性のある阻害薬。 Pyrimethamine – MATEs に対して相対的に選択性のある阻害薬。

8. 参考文献

1. Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies using *in vitro* cytochrome CYP data: proposed refinement and expansion of the "rank order" approach. *Drug Metab Lett.* 2007;1(1):31-5.
2. Tseng E, Eng H, Lin J, Cerny MA, Tess DA, Goosen TC, et al. Static and dynamic projections of drug-drug interactions caused by cytochrome CYP 3A time-dependent inhibitors measured in human liver microsomes and hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2021;49(10):947-60.
3. Miners JO, Polasek TM, Hulin JA, Rowland A, Meech R. Drug-drug interactions that alter the exposure of glucuronidated drugs: Scope, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) enzyme selectivity, mechanisms (inhibition and induction), and clinical significance. *Pharmacol Ther.* 2023;248:108459.
4. Miners JO, Rowland A, Novak JJ, Lapham K, Goosen TC. Evidence-based strategies for the characterization of human drug and chemical glucuronidation *in vitro* and UDP-glucuronosyltransferase reaction phenotyping. *Pharmacol Ther.* 2021;218:107689.
5. Fahmi OA, Ripp SL. Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(11):1399-416.
6. Zhang JG, Ho T, Callendrello AL, Clark RJ, Santone EA, Kinsman S, et al. Evaluation of calibration curve-based approaches to predict clinical inducers and noninducers of CYP3A4 with plated human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(9):1379-91.
7. Vermet H, Raoust N, Ngo R, Esserméant L, Klieber S, Fabre G, et al. Evaluation of normalization methods to predict CYP3A4 induction in six fully characterized cryopreserved human hepatocyte preparations and HepaRG cells. *Drug Metab Dispos.* 2016;44(1):50-60.
8. Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol.* 1973;22(23):3099-108.
9. Durk MR, Jones NS, Liu J, Nagapudi K, Mao C, Plise EG, et al. Understanding the effect of hydroxypropyl- β -cyclodextrin on fenebrutinib absorption in an itraconazole-fenebrutinib drug-drug interaction study. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(6):1224-32.
10. Huppertz A, Ott C, Bruckner T, Foerster KI, Burhenne J, Weiss J, et al. Prolonged-release tacrolimus is less susceptible to interaction with the strong CYP3A inhibitor voriconazole in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(6):1290-8.
11. Bonate PL, Ahamadi M, Budha N, de la Peña A, Earp JC, Hong Y, et al. Methods and strategies for assessing uncontrolled drug-drug interactions in population pharmacokinetic analyses: results

from the International Society of Pharmacometrics (ISOP) Working Group. *J Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2016;43(2):123-35.

12. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) inducers on exposure of P-gp substrates: Review of clinical drug-drug interaction studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(6):699-714.

13. Zamek-Gliszczyński MJ, Patel M, Yang X, Lutz JD, Chu X, Brouwer KLR, et al. Intestinal P-gp and putative hepatic OATP1B induction: International Transporter Consortium perspective on drug development implications. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):55-64.

14. Chu X, Liao M, Shen H, Yoshida K, Zur AA, Arya V, et al. Clinical probes and endogenous biomarkers as substrates for transporter drug-drug interaction evaluation: Perspectives from the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(5):836-64.

15. Willemin ME, Van Der Made TK, Pijpers I, Dillen L, Kunze A, Jonkers S, et al. Clinical Investigation on Endogenous Biomarkers to Predict Strong OAT-Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(9):1187-1199.

16. Mao, J., Martin, I., McLeod, J., Nolan, G., van Horn, R., Vourvahis, M., et al. Perspective: 4 β -hydroxycholesterol as an emerging endogenous biomarker of hepatic CYP3A. *Drug Metab Rev*, 2017;49(1):18–34

17. Galteau, MM, and Shamsa F. Urinary 6 β -hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(10): 713-33.

18. Gass RJ, Gal J, Fogle PW, Detmar-Hanna D, Gerber JG. Neither dapsone hydroxylation nor cortisol 6 β -hydroxylation detects the inhibition of CYP3A4 by HIV-1 protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54: 741-747.

19. Rodrigues AD, Taskar KS, Kusuhara H, Sugiyama Y. Endogenous probes for drug transporters: balancing vision with reality. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(3), 434–448.

20. Kikuchi R, Chothe PP, Chu X, Huth F, Ishida K, Ishiguro N, et al. Utilization of OATP1B biomarker coproporphyrin-I to guide drug–drug interaction risk assessment: Evaluation by the pharmaceutical industry. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(6):1170-1183.

21. Di, L., Breen, C., Chambers, R., Eckley, ST., Fricke, R., Ghosh, A., et al. Industry perspective on contemporary protein-binding methodologies: considerations for regulatory drug-drug interaction and related guidelines on highly bound drugs. *J Pharm Sci.* 2017;106(12):3442–3452.

22. Ryu, S., Riccardi, K., Patel, R., Zueva, L., Burchett, W., Di, L.. Applying two orthogonal methods to assess accuracy of plasma protein binding measurements for highly bound compounds. *J Pharm Sci.* 2019;108(11):3745–3749.

23. Winiwarter S, Chang G, Desai P, Menzel K, Faller B, Arimoto R, et al. Prediction of fraction unbound in microsomal and hepatocyte incubations: A comparison of methods across industry datasets. *Mol Pharm*. 2019;16(9):4077-85.
24. Sun Y, Chothe PP, Sager JE, Tsao H, Moore A, Laitinen L, et al. Quantitative prediction of CYP3A4 induction: Impact of measured, free, and intracellular perpetrator concentrations from human hepatocyte induction studies on drug-drug interaction predictions. *Drug Metab Dispos*. 2017;45(6):692-705.
25. Chang C, Yang X, Fahmi OA, Riccardi KA, Di L, Obach RS. An exposure-response analysis based on rifampin suggests CYP3A4 induction is driven by AUC: an *in vitro* investigation. *Xenobiotica*. 2017;47(8):673-81.
26. Haupt LJ, Kazmi F, Ogilvie BW, Buckley DB, Smith BD, Leatherman S, et al. The reliability of estimating K_i values for direct, reversible inhibition of cytochrome CYP enzymes from corresponding IC_{50} values: A Retrospective Analysis of 343 Experiments. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(11):1744-50.
27. Cer RZ, Mudunuri U, Stephens R, Lebeda FJ. IC_{50} -to- K_i : a web-based tool for converting IC_{50} to K_i values for inhibitors of enzyme activity and ligand binding. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(Web Server issue):W441-5.
28. Wong SG, Ramsden D, Dallas S, Fung C, Einolf HJ, Palamanda J, et al. Considerations from the Innovation and Quality Induction Working Group in response to drug-drug interaction guidance from regulatory agencies: guidelines on model fitting and recommendations on time course for *in vitro* cytochrome CYP induction studies including impact on drug interaction risk assessment. *Drug Metab Dispos*. 2021;49(1):94-110.
29. Chu V, Einolf HJ, Evers R, Kumar G, Moore D, Ripp S, et al. *In vitro* and *in vivo* induction of cytochrome CYP: A survey of the current practices and recommendations: A Pharmaceutical Research and Manufacturers of America perspective. *Drug Metab Dispos*. 2009;37(7):1339-54.
30. Tátrai P, Schweigler P, Poller B, Domange N, de Wilde R, Hanna I, et al. A systematic *in vitro* investigation of the inhibitor preincubation effect on multiple classes of clinically relevant transporters. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(7):768-78.
31. Farasyn T, Pahwa S, Xu C, Yue W. Pre-incubation with OATP1B1 and OATP1B3 inhibitors potentiates inhibitory effects in physiologically relevant sandwich-cultured primary human hepatocytes. *Eur J Pharm Sci*. 2021;165:105951.
32. Gertz M, Cartwright CM, Hobbs MJ, Kenworthy KE, Rowland M, Houston JB, et al. 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(3):761-80.

33. Fahmi OA, Maurer TS, Kish M, Cardenas E, Boldt S, Nettleton D. A combined model for predicting CYP3A4 clinical net drug-drug interaction based on CYP3A4 inhibition, inactivation, and induction determined *in vitro*. Drug Metab Dispos. 2008;36(8):1698-708.
34. Ramsden D, Perloff ES, Whitcher-Johnstone A, Ho T, Patel R, Kozminski KD, et al. Predictive *in vitro-in vivo* extrapolation for time dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 using pooled human hepatocytes, human liver microsomes, and a simple mechanistic static model. Drug Metab Dispos. 2022;50(2):114-127.
35. Einolf HJ, Chen L, Fahmi OA, Gibson CR, Obach RS, Shebley M, et al. Evaluation of various static and dynamic modeling methods to predict clinical CYP3A induction using *in vitro* CYP3A4 mRNA induction data. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(2):179-88.
36. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y. Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. Pharmacol Rev. 1998;50(3):387-412.
37. Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. Curr Drug Metab. 2007;8(7):676-84.
38. 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(3):501-2.