

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

医薬品規制調和国際会議

ICH ガイドライン

薬物相互作用試験

M12

ドラフト版

承認日：2022 年 5 月 24 日

意見募集のため公開中

ICH M12
薬物相互作用試験

目次

1.	緒言.....	5
1.1	ガイドラインの目的.....	5
1.2	背景	5
1.3	適用範囲.....	5
1.4	一般原則.....	6
2.	In Vitro 評価	8
2.1	薬物代謝が関与する相互作用の評価.....	8
2.1.1	被験薬が代謝酵素の基質となる可能性の検討.....	8
2.1.2	被験薬がP450の阻害薬となる可能性の検討.....	9
2.1.3	被験薬がUGTの阻害薬となる可能性の検討.....	11
2.1.4	被験薬がP450の誘導薬となる可能性の検討.....	12
2.2	トランスポーターが関与する相互作用の評価.....	15
2.2.1	被験薬がトランスポーターの基質となる可能性の検討.....	15
2.2.2	被験薬がトランスポーターの阻害薬となる可能性の検討.....	16
2.2.3	被験薬がトランスポーターの誘導薬となる可能性の検討.....	18
2.3	代謝物の薬物相互作用の可能性.....	18
2.3.1	代謝物が基質となる可能性の検討.....	18
2.3.2	代謝物が阻害薬となる可能性の検討.....	19
2.3.3	代謝物が誘導薬となる可能性の検討.....	20
3.	臨床評価.....	20
3.1	臨床薬物相互作用試験の種類（用語）	20
3.1.1	スタンドアローン及びネステッド薬物相互作用試験.....	20
3.1.2	相互作用薬及び被相互作用薬としての指標薬を用いた臨床薬物相互作用試験.....	21
3.1.3	併用が見込まれる薬物を用いた臨床薬物相互作用試験.....	22
3.1.4	カクテルアプローチ.....	22
3.2	臨床薬物相互作用試験の試験計画及び留意事項.....	22

51	3.2.1	試験デザイン.....	22
52	3.2.2	ネステッド薬物相互作用試験における特別な留意事項.....	26
53	3.2.3	P450 を介した薬物相互作用の検討における留意事項.....	28
54	3.2.4	UGT を介した薬物相互作用の検討における留意事項.....	29
55	3.2.5	トランスポーターを介した薬物相互作用の検討における留意事項.....	31
56	3.2.6	カクテル試験－P450 又はトランスポーターのカクテル試験における留意事項.....	34
57	4.	その他のトピック	34
58	4.1	薬理遺伝学.....	34
59	4.2	生物薬品の薬物相互作用.....	36
60	4.2.1	炎症性サイトカインの関連する機序.....	36
61	4.2.2	抗体薬物複合体 (ADC)	36
62	5.	臨床薬物相互作用試験の結果報告と解釈.....	37
63	5.1	薬物動態データ解析.....	37
64	5.1.1	ノンコンパートメント解析 (NCA)	37
65	5.1.2	母集団薬物動態解析.....	38
66	5.2	臨床薬物相互作用試験の結果報告.....	38
67	5.3.	臨床薬物相互作用試験の結果解釈.....	38
68	5.3.1	被験薬が被相互作用薬となる場合の評価 : No-effect Boundaries の決定.....	38
69	5.3.2	被験薬が相互作用薬となる場合の評価 : 分類方法.....	39
70	5.3.3	試験結果の外挿.....	40
71	6.	リスク評価とマネジメント.....	42
72	7.	付録.....	43
73	7.1	代謝が関与する薬物相互作用の in vitro 評価	43
74	7.1.1	In Vitro 評価系.....	43
75	7.1.2	被験薬が代謝酵素の基質となる可能性の検討 (薬物代謝酵素の同定)	45
76	7.1.3	被験薬が代謝酵素の阻害薬となる可能性の検討.....	46
77	7.1.4	被験薬が代謝酵素の誘導薬となる可能性の検討.....	47
78	7.2	トランスポーターが関わる薬物相互作用の in vitro 評価	50
79	7.2.1	In vitro 評価系.....	50
80	7.2.2	被験薬がトランスポーターの基質となる可能性の検討.....	52
81	7.2.3	被験薬がトランスポーターの阻害薬となる可能性の検討.....	53
82	7.3.	予測モデリング	53

83	7.3.1 薬物相互作用予測のための MSPK モデルの利用.....	54
84	7.3.2 代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用の予測に係る PBPK モデルの	
85	利用.....	56
86	7.4. In Vitro 試験において使用可能な薬物一覧	60
87	7.4.1 P450	60
88	7.4.2 UGT.....	62
89	7.4.3 トランスポーター.....	63
90	7.5 臨床薬物相互作用試験において使用可能な薬物一覧.....	64
91	7.5.1 P450	64
92	7.5.2 UGT.....	67
93	7.5.3 トランスポーター.....	67
94	8. 参考文献.....	72
95		
96		

97 1. 緒言

98 1.1 ガイドラインの目的

99 本ガイドラインは、治療薬の開発における酵素又はトランスポーターを介した *in vitro* 及び臨
100 床薬物相互作用試験の計画、実施、並びに結果の解釈において、一貫したアプローチを促進す
101 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、医薬品開発者が複数の規制当局
102 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。

103 1.2 背景

104 臨床現場では、患者が複数の医薬品を処方されることが多く、そのことが要因となって薬物
105 相互作用が発生することがある。一部の患者、特に脆弱な高齢の患者や、深刻な又は複数の健
106 康上の問題を抱えている患者は、多くの異なる医薬品を処方される可能性がある（即ち、ポリ
107 ファーマシー）。薬物相互作用の発現は共通の臨床的問題であり、有害事象のリスクを高め、
108 時には入院に至ることもある。また、一部の薬物相互作用は治療効果を低下させる可能性もあ
109 る。そのため、被験薬が他の薬物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。

110 薬物相互作用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
111 歩に応じて更新されてきた。一般的に、被験薬の相互作用の可能性を検討するためのアプロ
112 チは地域間で類似しているが、調和を図るための取組みが実施されてはいるものの、いくつか
113 の差異が残っている。本ガイドラインは、*in vitro* 及び臨床における薬物相互作用評価の推奨事
114 項を調和させることを目的としている。

115 本ガイドラインでは、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を
116 示している。一般的に薬物相互作用の評価は、特定の薬物、対象となる患者集団、治療の状況
117 に応じて調整する必要があると考えられる。また、適用される法令や規制の要件を十分に満た
118 すのであれば、別のアプローチを用いることも可能である。本ガイドラインは新薬の開発過程
119 に焦点を当てているが、当該薬物の承認後に薬物相互作用の可能性に関する新たな科学的知見
120 が得られた場合には、追加の評価を検討すべきである。

121 1.3 適用範囲

122 本ガイドラインの適用範囲は、酵素やトランスポーターを介した相互作用に焦点を当てた薬
123 物動態学的相互作用に限定されている。これらの側面は、一般的に低分子化合物の開発に適用
124 される。生物薬品の薬物相互作用評価については、モノクローナル抗体と抗体薬物複合体

(ADC)に焦点を当てて、簡潔に取り上げる。本ガイドラインには、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 *in vitro* 及び臨床でどのように検討するか、そして、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指針が示されている。本ガイドラインには、代謝物を介した相互作用にどのように対処するかについての推奨事項も含まれている。また、モデルに基づいたデータ評価と薬物相互作用予測への利用についても取り上げている。

その他の種類の薬物動態学的相互作用、例えば、吸収への影響（例えば、胃内 pH の変化、胃運動の変化、キレートや複合体の形成）、食物の影響、タンパク結合の置換に関するものは、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、薬力学的相互作用としての薬物相互作用も本ガイドラインの適用範囲外である。

1.4 一般原則

被験薬が薬物相互作用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。

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薬物相互作用の可能性を評価するには、その薬物の主要な消失経路を特定する必要がある。主に未変化として尿中に排泄されない薬物や、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、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時、絶対的バイオアベイラビリティ試験もまた解釈を補助する上で有用である。マスバランス試験のデータを用いて、投与量に対する特定の経路で一次代謝物及び二次代謝物として排泄される量（投与量に対する排泄率）に基づいて、異なる消失経路の定量的な寄与が推定されるべきである。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又はトランスポーターを特定すべきである。被験薬に影響を及ぼす相互作用を予測できるかどうかは、これらの酵素又はトランスポーターを特定できるかどうかに依存する。

相互作用薬としての被験薬の薬物相互作用の可能性を評価するためには、酵素やトランスポーターに対するその薬物の影響を特徴付ける必要がある。この評価は、多くの場合、潜在的な薬物相互作用メカニズムを解明するための *in vitro* 試験から開始される。そして、薬物相互作用

155 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薬物相互作用試験が実施され、そ
156 の結果に基づき、被相互作用薬又は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
157 て適切な注意喚起がなされるべきである。

158 薬物相互作用評価の結果は、併用薬の使用方法に関して、患者対象の臨床試験のプロトコル
159 に反映される。臨床試験（通常は第Ⅱ/Ⅲ相試験）において、安全性を確保し、併用薬の不必要
160 な制限や、併用薬を必要とする患者の組み入れ除外を避けるためには、相互作用の可能性に関
161 する情報を、現実的に可能な限り医薬品開発の早期の段階で得るべきである。各種非臨床試験
162 及び臨床試験の実施タイミングは、状況や被験薬の種類によって異なるが、一般的な推奨事項
163 を以下にいくつか示す。予測モデリング（7.3 項参照）も薬物相互作用の可能性を評価する上で
164 有用かもしれない。

- 165 • 一般的に、被験薬が代謝酵素の基質となる可能性を検討する *in vitro* データは、代謝安定
166 性を評価し、潜在的な主要代謝経路及び被験薬の代謝に関与する代謝酵素（いずれも複
167 数可）を特定する（関与する代謝酵素の同定試験）ために、第Ⅰ相試験（ヒト初回投与
168 試験）を開始する前に入手すべきである。また、*in vitro* 試験において、代謝酵素の阻害
169 薬や誘導薬との临床上意味のある相互作用の可能性が示唆された場合には、患者対象の
170 臨床試験に先立ち、臨床薬物相互作用試験を実施することが望ましい。臨床薬物相互作
171 用試験が実施されるまでは、特定の阻害薬や誘導薬を併用する患者を組み入れから除外
172 する等、保守的な管理が必要となる場合がある。
- 173 • マスバランス試験の結果は、通常、第Ⅲ相試験を開始する前に取得すべきである。マス
174 バランス試験及び *in vitro* 試験の結果に基づいて、主要な代謝経路を確認・定量化し、臨
175 床上意味のある薬物相互作用のリスクを検討するために、強い代謝酵素阻害薬及び誘導
176 薬の指標薬を用いた臨床薬物相互作用試験を検討すべきである。
- 177 • 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 *in vitro* データを取得すべきか
178 否かは、その ADME（吸収、分布、代謝、排泄）特性に依存する。もし被験薬が、吸収
179 が限定的である、能動的に肝臓に取り込まれる、又は、主に未変化体として胆汁排泄や
180 腎排泄される薬物である場合、プロトコルでの制限を避けるために、患者対象の臨床試
181 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。
- 182 • 通常は、被験薬を患者に投与する前に、被験薬が相互作用薬として主要なシトクロム
183 P450（P450）酵素及びトランスポーターに及ぼす影響についての *in vitro* データを取得す
184 べきである。

- 顕著な血漿中曝露量又は薬理活性を有する代謝物の薬物動態学的相互作用の可能性は、未変化体の場合と同様に考慮する必要があるが、これらの検討は一般的に、代謝物の曝露量及び活性に関するより多くの知見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により、被験薬が薬物相互作用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 被験薬が代謝酵素の基質となる可能性の検討

一般的に、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される。マスバランス試験の結果、被験薬の重要な消失経路として代謝が示唆された場合、通常、マスバランス試験の結果に基づき被験薬の消失全体の 25%以上に寄与すると推定される代謝経路に関与する酵素を同定する必要がある。これは P450 だけでなく、P450 以外の代謝酵素にも適用される。

酸化代謝が重要な場合、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 P450 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A）の in vitro 基質となるかどうかを判断することから検討を開始する。これらの主要な P450 分子種によって被験薬が顕著な代謝を受けないことが明らかとなった場合、他の代謝酵素を検討することが可能である。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 P450 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、ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UDP グルクロン酸転移酵素（UGT））であり、薬物や代謝物のグルクロン酸抱合に関与する。被験薬が主に直接グルクロン酸抱合によって消失する場合には、関与する UGT 分子種の同定試験が推奨される。次の UGT 分子種は、一部の薬物の代謝に関与している：UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17（1）

- 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、7.1.1 項及び 7.1.2 項に記載されている。

候補となる代謝酵素が in vitro 試験で同定された場合、主な代謝経路（消失全体の 25%以上を占める場合）については、被験薬が被相互作用薬として相互作用を受けるリスクを定量的に評価するために、一般的には、臨床での更なる評価が必要である。これは通常、その代謝酵素の強い阻害薬としての指標薬を用いて臨床薬物相互作用試験が実施される。いくつかの代謝酵素については、臨床薬物相互作用試験の代わりに、薬理遺伝学を利用した臨床試験を行うことも可能である（4.1 項参照）。誘導薬は複数の酵素やトランスポーターの発現をしばしばアップレギュレートするため（薬物によって通常は誘導されないと考えられている CYP2D6 を除く）、強い誘導薬を用いた臨床薬物相互作用試験もまた通常実施される。

2.1.2 被験薬が P450 の阻害薬となる可能性の検討

被験薬が CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A を可逆的に（可逆的阻害薬として）、また、時間依存的に（時間依存的阻害薬（TDI）として）阻害する可能性を評価すべきである。UGT 分子種を阻害する可能性の検討については、2.1.3 項で更に言及されている。これらの試験条件の詳細については、7.1.1 項及び 7.1.3 項を参照のこと。

2.1.2.1 可逆的阻害

可逆的阻害を検討する試験では、 K_i （阻害定数）は通常、実験的に決定されるか、最大阻害の 50%の阻害をもたらす濃度（ IC_{50} ）に基づいて推定される（7.1.3 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_i 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、更なるデータがなくとも臨床における阻害のリスクを否定することが可能である。

以下の場合、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可能である（“基本的な方法”）。

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

$K_{i,u}$ 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平均的な非結合形 $C_{\max}$

高いタンパク結合率を示す薬物、即ちタンパク結合率が 99%以上の場合、タンパク結合率の測定における不確実性を考慮し、血漿中非結合形分率 ($f_{u,p}$) として 0.01 (即ち 1%) を使用すべきである。高いタンパク結合率を示す薬物の $f_{u,p}$ の測定法については、進展が続いており研究が盛んな領域である。したがって、場合によっては、測定系の真度及び精度が実証された場合には、実測の $f_{u,p}$ を使用することが可能である。上記の実証には、適切な陽性対照 (即ち、同じ血漿タンパクに高い結合率を示す薬物) を用いた、生体試料中の薬物濃度分析法を含むタンパク結合評価系のフルバリデーションのデータを含めるべきである。異なる評価系 (例えば、限外ろ過法、平衡透析法、超遠心法) を用いた再現性の確認は、 $f_{u,p}$ の測定の信頼性を高めるため、実施が推奨される。この $f_{u,p}$ に関する考慮は、代謝酵素及びトランスポーターの *in vitro* 阻害/誘導試験の結果を解釈するために、基本的な方法、メカニズムに基づく静的薬物速度論 (MSPK) モデル及び動的モデル (しばしば生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルと称される) が用いられる局面において適用される。

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。

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

この基本的な方法で、臨床における阻害の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、MSPK モデルや PBPK モデルを使用することができる (7.3 項参照)。In vitro のデータとモデリングによって臨床における阻害のリスクを否定できない場合には、相互作用を受けやすい指標基質を用いた臨床薬物相互作用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 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、より大きい K_i 値を示す他の代謝酵素については、臨床における阻害のリスクを否定できる可能性がある。このようなアプローチは、代謝酵素が同じ部位で発現し、同じ試験で阻害の程度が決定されている場合にのみされるべきである (rank order approach) (2、3)。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 (例えば、CYP3A) を阻害する可能性がある。そのような場合、他の P450 分子種に関する陰性の臨床試験結果に基づいて、rank order approach により全身性の CYP3A 阻害作用が否定できる場合でも、消化管における CYP3A の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どうかを判断するために rank order approach を使用する際には、その寄与も考慮すべきである。

2.1.2.2 時間依存的阻害 (TDI)

In vitro 試験 (7.1.3 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、時間依存的阻害 (TDI) のリスクを評価するための基本的な方法として、以下の式を用いることができる (4~6)。以下の場合、in vitro のデータに基づいて臨床における阻害のリスクを否定することができる。

$$\frac{(k_{obs}+k_{deg})}{k_{deg}} < 1.25$$

$$\text{ここで } k_{obs} = \frac{(k_{inact} \times 5 \times C_{max,u})}{(K_{I,u} + 5 \times C_{max,u})}$$

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 5 参照) (7~10)
 $K_{I,u}$ 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最高血漿中濃度。 $f_{u,p}$ は、実験的に <1% と判断された場合は 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 (例えば、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、MSPK モデルや PBPK モデルを使用することができる (7.3 項参照)。In vitro のデータとモデリングで臨床における阻害のリスクが否定できない場合は、相互作用を受けやすい指標基質を用いた臨床薬物相互作用試験を実施すべきである。なお、可逆的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 被験薬が UGT の阻害薬となる可能性の検討

ある代謝酵素の基質ではない薬物が、その代謝酵素に対して阻害薬となり得ることが知られている。しかし、一般的に UGT の阻害を介した薬物相互作用の程度が限定的であることを踏まえると、被験薬の定型的な UGT 阻害の評価は必要ない場合がある。被験薬の主要な消失経路の一つが直接的なグルクロン酸抱合である場合、その被験薬が in vitro で UGT1A1 及び UGT2B7 を含む UGT 分子種を阻害する可能性を検討することが推奨される。評価は通常、組換え UGT 分子種発現系又はヒト肝ミクロソーム (HLM) と、比較的選択性のある基質を用いて行われる (基質の例示一覧については表 8 及び 7.4.2.1 項を参照)。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他の薬物と併用される場合には、併用される他の薬物の消失に関与する 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。

2.1.4 被験薬が P450 の誘導薬となる可能性の検討

被験薬が核内受容体である pregnane X receptor (PXR)、constitutive androstane receptor (CAR) 及び aryl hydrocarbon receptor (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る必要がある。試験に関する技術的方法については 7.1.4 項を参照のこと。

被験薬が誘導薬として薬物相互作用を引き起こす可能性を評価するためには、少なくとも 3 例の個別のドナーから採取したヒト肝細胞を用いて試験を行い、mRNA レベルで酵素誘導の程度を測定すべきである。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 を常に含まるべきである。これらの経路を介した他の酵素の誘導を *in vitro* で調べることも可能であるが、確定的な結果を得るために十分な感度を得ることが困難な場合もある。CYP2C19 の場合、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 (11、12)、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。

In vitro 試験の結果に基づいて、臨床における被験薬の CYP3A4 の誘導の可能性を否定できる場合、CYP3A4 及び CYP2C は共に PXR の活性化を介して誘導されること、さらに、一般的に CYP2C は CYP3A4 に比べて誘導性が低いことから、被験薬の CYP2C に対する誘導作用を評価する必要はない。

被験薬が *in vitro* で CYP3A4 を誘導し、その結果が臨床薬物相互作用試験を実施する必要性を示唆している場合、被験薬の CYP2C に対する誘導作用を *in vitro* 及び/又は臨床で評価すべきである。相互作用を受けやすい CYP3A 基質を用いた臨床薬物相互作用試験の結果が陰性で、*in vitro* 及び/又は臨床での評価により、被験薬及びその代謝物の CYP3A に対する阻害の可能性が否定できる場合には、被験薬の CYP2C に対する誘導の可能性を否定することができる。

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、基本的な定性法 (mRNA レベルの変動倍率) を使用することが推奨される。その基本的な方法で誘導の可能性が示唆された場合、誘導パラメータ (例えば、 E_{max} や EC_{50}) を決定するための広範囲の被験薬濃度を適用可能であれば、より定量的なアプローチ (例えば、correlation 法) を用いて評価を続けることができる。より定量的なアプローチでは、性能の良い適格な 1 つのバッチの

肝細胞を用いることで十分である。基本的な方法では、被験薬の *in vitro* データのみを使用するが、*correlation* 法では、被験薬の誘導作用を、対象となる P450 分子種について複数の確立された臨床誘導薬の誘導作用と比較する。

さらに、MSPK モデルや PBPK モデルを使用することも可能である（7.3 項参照）。*In vitro* のデータや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 P450 分子種の相互作用を受けやすい基質を用いた臨床試験を実施すべきである。

2.1.4.1 基本的な “mRNA レベルの変動倍率” の評価法

誘導作用の評価は、各ドナーを個別に実施すべきである。mRNA 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べきである。少なくとも 1 例のドナーの肝細胞において被験薬が以下の基準を満たす場合、臨床での誘導の可能性を否定することはできず、誘導の可能性について更なる評価を実施すべきである。

- P450 分子種の mRNA レベルが濃度依存的に増加する；かつ
- P450 分子種の mRNA レベルの変動倍率が、 $C_{\max,u}$ の 15 倍の濃度（ $15 \times C_{\max,u}$ ）において 2 倍以上（ $f_{u,p}$ が実験的に 1%未満と判断された場合、 $f_{u,p}=0.01$ とする、2.1.2.1 項参照）

また、被験薬による P450 分子種の mRNA レベル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（例えば、陽性対照による P450 分子種の mRNA レベルの増加が 6 倍以上であるもう一つ別のドナーの肝細胞を用いて *in vitro* 試験を実施する）。

陽性対照の作用に対する割合を算出するには、以下の式を用いる：

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

2.1.4.2 Correlation 法

Correlation 法では、被験薬の誘導作用を、対象となる P450 分子種について確立された臨床の誘導薬の誘導作用と比較する（13～15）。被験薬の臨床における誘導作用の大きさ（例えば、誘導薬存在下と非存在下における相互作用を受けやすい基質の血漿中濃度曲線下面積（AUC）比）は、同じ P450 分子種の既知の誘導薬群について、臨床における誘導作用に対して *relative induction score*（RIS、下式参照）、又は $C_{\max,u}/EC_{50}$ をプロットして作成した検量線に基づいて予

測される（7.1.4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 における誘導のリスクを否定することが可能である。

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

EC₅₀ は最大効果の 50% の効果をもたらす濃度

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最高血漿中濃度（f_{u,p} が実験的に 1% 未満と判断された場合、f_{u,p}=0.01 とする）

E_{max} や EC₅₀ は、不完全な in vitro 誘導プロファイル（例えば、被験薬の溶解性や細胞毒性によって制限される場合）により推定できないことがある。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（16）。

2.1.4.3 基本的な速度論モデル

全身性及び消化管における相互作用について、異なる相互作用のプロセス（可逆的阻害、TDI、誘導）を併せて予測する MSPK モデルが提唱されている（17）。このアプローチについては 7.3 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（18、19）。R が 0.8 より大きい場合、この解析は in vivo における誘導のリスクを否定することが可能である。

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

R は誘導薬の存在下と非存在下における P450 分子種の相互作用を受けやすい基質の推定 AUC 比

C_{max,u} は被験薬の非結合形最高血漿中濃度（f_{u,p} が実験的に 1% 未満と判断された場合、f_{u,p}=0.01 とする）

d は換算係数（20）。キャリブレーションとされた肝細胞バッチで換算係数を決定していない場合（7.1.4 項参照）、d=1 を使用すべきである。

上記の方法（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使用する）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、相互作用を受けやすい指標基質を用いた臨床薬物相互作用試験を実施するか、あるいは、mechanistic モデルを用いて被験薬の酵素誘導の可能性を更に検討すべきである（7.3 項参照）。

2.1.4.4 誘導に関連するその他の留意事項

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 (11)。In vitro で濃度依存性のダウンレギュレーションが認められ、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得る。

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 被験薬がトランスポーターの基質となる可能性の検討

P-糖タンパク質 (P-gp) と Breast cancer resistance protein (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 は肝臓や腎臓でも発現しているため、胆汁中排泄や腎における能動的な分泌が主な消失経路である可能性が高い薬物については、in vitro 試験の実施を考慮すべきである。また、被験薬の薬理学的な標的が脳内である場合、P-gp 及び BCRP の基質となる可能性を評価することは、被験薬が脳内に到達するかどうかの判断の一助となり得る (21)。

有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 は、重要な肝取り込みトランスポーターであり、多くの場合、全身循環血中の生理学的 pH 条件下で陰イオンとなる官能基をもつ化合物を輸送する。肝代謝又は胆汁中排泄が被験薬の消失全体の 25%以上に寄与する場合、あるいは被験薬の薬理学的な標的が肝臓中にある場合、被験薬が OATP1B1 及び 1B3 の基質となる可能性を検討すべきである。

有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2 は腎取り込みトランスポーターである。また、Multidrug and toxin extrusion protein (MATE) 1 と MATE2-K は腎排出トランスポーターである。これらのトランスポーターは、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。被験薬が腎毒性を有する場合や、腎臓における能動的な分泌による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検討する in vitro 試験の実施を考慮すべきである。再吸収がない (例えば、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、能動的分泌は $(CL_r - (f_{up} \times GFR))$ 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、見かけの総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。

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* 試験の重要性は、ケースバイケースで判断される。例えば、multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 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 は腸内に存在する薬物の吸収を担う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。トランスポーターを評価するかどうかの決定には、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ことができる。

2.2.1.1 データの解析と解釈

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用いて輸送活性が確認されている実験系において *in vitro* 試験を実施すべきである（表 10 及び表 11、並びに 7.4.3 項を参照）。*In vitro* 試験を実施する際に考慮すべき点の詳細については、7.2.1 項及び 7.2.2 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（例えば、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であると考えられる。

双方向性の排出試験については、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（例えば、net efflux ratio 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（例えば、efflux ratio が 2 倍以上）、かつその efflux ratio 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であると考えられる。

使用する細胞系に関する過去の知見から妥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使用することができる。また、過去の知見や社内データに基づき、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唆された場合、臨床試験の実施を考慮すべきである。詳細は 3.2.5.1 項を参照のこと。

2.2.2 被験薬がトランスポーターの阻害薬となる可能性の検討

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。BSEP (bile salt export pump、胆汁酸の排泄を担い、胆汁酸のホメオスタシスに関与する肝排出トランスポーター)、MRP2、OCT1、OATP2B1 等の他のトランスポーターに対する被験薬の阻害作用の検討についてはケースバイケースで考えることができる。In vitro 試験は、プローブ基質や阻害薬を用いて輸送活性が確認されている実験系を用いて実施すべきである (詳細は 7.4.3 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、7.2.1 項及び 7.2.3 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、以下の基本的な方法を用いて in vitro データに基づいて否定することができる (22~24)。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なる可能性の検討における推奨比及びカットオフ値

P-gp 又は BCRP	経口投与薬においては、 K_i or $IC_{50} > 0.1 \times (\text{投与量}/250 \text{ mL})$ (i.e., $(\text{投与量}/250 \text{ mL})/K_i$ or $IC_{50} < 10$)
OATP1B1 又は OATP1B3	K_i or $IC_{50} > 10 \times C_{\max, \text{inlet}, u}$ (i.e., $C_{\max, \text{inlet}, u}/K_i$ or $IC_{50} < 0.1$)
OAT1 又は OAT3	K_i or $IC_{50} > 10 \times C_{\max, u}$ (i.e., $C_{\max, u}/K_i$ or $IC_{50} < 0.1$)
OCT2	K_i or $IC_{50} > 10 \times C_{\max, u}$ (i.e., $C_{\max, u}/K_i$ or $IC_{50} < 0.1$)
MATE1/MATE2-K	K_i or $IC_{50} > 50 \times C_{\max, u}$ (i.e., $C_{\max, u}/K_i$ or $IC_{50} < 0.02$)

$C_{\max, u}$ は治療用量の定常状態における阻害薬の非結合形最高血漿中濃度、 $C_{\max, \text{inlet}, u}$ は肝臓入り口での阻害薬の推定非結合形最高血漿中濃度、 $f_{u,p}$ が実験的に 1%未満と判断された場合、 $f_{u,p}=0.01$ とする (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、 K_i 又は $IC_{50} > 50 \times C_{\max, u}$ (即ち、 $C_{\max, u}/K_i$ 又は $IC_{50} < 0.02$) を用いることができる。

表 1 のカットオフ値は、in vitro から in vivo への外挿分析に基づいて決定された。これらの分析における in vitro 阻害作用のデータの多くは IC_{50} 値に基づくものであったため、上記の基本的な方法を適用する場合、 IC_{50} 値と K_i 値の両方の値が許容されと考えられる。ただし、相互作用の可能性をモデリングにより更に検討する場合、 K_i 値を決定して使用すべきである。In vitro のトランスポーター阻害試験では、 K_m 値未満の基質濃度を用いることが推奨される。競合阻害を仮定すると、基質濃度が K_m 値より十分に低い場合、阻害薬の K_i 値は IC_{50} 値に近くなる。

上記のカットオフ値は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妥当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唆された場合、被験薬が適応となる患者集団において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、MSPK 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、それらの方法の妥当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 被験薬がトランスポーターの誘導薬となる可能性の検討

現在、トランスポーターの誘導を評価する in vitro の方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 P450 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薬物相互作用試験を実施する際に考慮すべき点については、3.2.5 項を参照のこと。

2.3 代謝物の薬物相互作用の可能性

被験薬の代謝物の薬物相互作用の可能性の評価は、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。後述するように、血漿中の曝露量や薬理活性が大きい代謝物は、薬物相互作用の可能性の評価を考慮すべきである。

2.3.1 代謝物が基質となる可能性の検討

代謝物の曝露量の変化が、被験薬の有効性や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データが得られている場合（オフターゲットな効果のみならず、ターゲットを介した効果）、代謝物の生成や消失の変化による薬物相互作用のリスクを検討すべきである。臨床のターゲットを介した効果に対して、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。有効性への寄与は、ヒトにおける代謝物と未変化体の非結合形曝露量（例えば、モル単位での AUC）、薬理学的作用（例えば、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。未変化体と代謝物の血漿タンパク結合率が高い場合、試験間のばらつきを抑えるために、同じ試験でそれらのタンパク結合率を測定することが望ましい。更に、入手可能な非臨床あるいは臨床情報に基づいて、代謝物が重大な副作用を引き起こすことが疑われる場合には、可能であれば、その代謝物の生成及び消失に関与する主要な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 P450 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や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薬物相互作用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、明らかになっている場合には代謝物の曝露－反応関係、並びに代謝酵素又はトランスポーターに影響を与える使用の可能性が高い併用薬に依存する。

2.3.2 代謝物が阻害薬となる可能性の検討

In vitro 評価で未変化体が主要な P450 分子種やトランスポーターを阻害することが示唆され、臨床薬物相互作用試験が計画されている場合、臨床的に意味のある代謝物の曝露が臨床薬物相互作用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薬物相互作用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、薬物相互作用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。

In vitro 評価により、未変化体単独では主要な P450 分子種/トランスポーターを阻害しない、あるいは臨床において P450 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薬物相互作用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 AUC が未変化体の AUC 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、代謝物の P450 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。

消化管の P450 分子種又はトランスポーターの阻害を評価することの重要性が低い一部の代謝物を除き、代謝物の in vitro 薬物相互作用評価の結果に基づいて、未変化体と同じアプローチに従い、臨床薬物相互作用試験の実施を決定する。基本的な方法により、代謝物の臨床における

薬物相互作用の可能性が示唆され、被験薬の薬物相互作用リスクを評価するために MSPK 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 代謝物が誘導薬となる可能性の検討

代謝物はP450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、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、かつ代謝物のAUCが未変化体のAUCの25%以上である場合に、代謝物のP450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評価の結果に基づいて、未変化体と同じアプローチに従い、臨床薬物相互作用試験の実施を決定する。

3. 臨床評価

3.1 臨床薬物相互作用試験の種類（用語）

臨床的な薬物相互作用の有無や、薬物相互作用の大きさを判断するために実施可能な試験には、異なる種類がある。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る必要がある。

規制当局の意思決定は、通常、薬物相互作用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。薬物相互作用を評価するように設計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及び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薬物相互作用は、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。

臨床薬物相互作用試験を実施することなく、in vitro 試験での結果を臨床に当てはめるために、モデリングによる予測手法（MSPK 又は PBPK、以下、モデリングアプローチと称す）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7.3項に記載されている。

3.1.1 スタンドアローン及びネステッド薬物相互作用試験

スタンドアローン薬物相互作用試験とは、臨床的な薬物相互作用の有無及び薬物相互作用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、薬物相互作用の評価が主目的で

はない患者を対象とした大規模試験（第Ⅱ/Ⅲ相試験等）においても、薬物相互作用の評価がプロスペクティブに計画され、適切にデザインされていれば、試験の一部として薬物相互作用を評価することができる。そのような場合には、薬物相互作用の評価は大規模試験の一部に組み入れられる（詳細は 3.2.2 項を参照）。

3.1.2 相互作用薬及び被相互作用薬としての指標薬を用いた臨床薬物相互作用試験

阻害又は誘導の程度、代謝経路等について薬物動態や薬物相互作用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）と基質（被相互作用薬）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薬物相互作用の最大の大きさを推定することである。薬物相互作用の被相互作用薬として評価される被験薬では、一般的にその薬物の代謝経路の指標となる強い阻害薬又は誘導薬を併用した場合に、最も大きな薬物相互作用が生じる。薬物相互作用の相互作用薬として評価される被験薬では、一般的に、相互作用を受けやすい指標となる基質と併用した場合に、最も大きな薬物相互作用が生じる。

指標薬を用いた臨床薬物相互作用試験の特徴は、通常、その結果を他の薬物との併用に外挿可能なことである。したがって、指標となる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じ強さの他の阻害薬による薬物相互作用は、一般的には指標となる阻害薬と同程度になると考えることができる。さらに、指標となる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意味のないものであると結論付けられた場合、追加の検討なしに、その特定の代謝経路に対する他の全ての阻害薬についても同様に結論付けることができる。指標となる相互作用薬や基質を用いた臨床薬物相互作用試験の結果は、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薬物相互作用試験のデザインにも役立てられる。

指標薬（基質、阻害薬又は誘導薬）の一覧を 7.5.1 項に示す。

トランスポーターやいくつかの代謝経路（例えば、CYP2B6、UGT）では、指標となる基質や相互作用薬が特定されていない。指標となる基質や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、指標となる相互作用薬や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薬物相互作用の可能性）は重要であることが多い。指標となる基質や相互作用薬は特定されていないが、7.5.2 及び 7.5.3 項には臨床薬物相互作用試験に有用な薬物を提示しており、これらの薬物を用いた臨床薬物相互作用試験を実施することにより有益な結果が得られ、その薬物の使用制限を説明できると考えられる。しかし、これらの試験結果からの外挿は、指標となる薬物を用いた試験結果からの外挿よりも難しいであ

589 ろう。

590 3.1.3 併用が見込まれる薬物を用いた臨床薬物相互作用試験

591 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物との間での薬物相互作用を
592 検討する試験を実施することが有益なことがある。また、被験薬を他の治療法に追加して投与
593 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し得る。
594 これらの試験で評価する薬物を選択する場合には、薬物相互作用が起きる可能性をその機序に
595 基づいて理解し、相対的な併用頻度を考慮する必要がある。指標薬を用いた試験の結果は、ど
596 のような追加試験を実施すべきか判断するのに役立てられる。

597 トランスポーターやいくつかの代謝酵素（UGT、CYP2B6）を介した経路では、指標となる
598 基質や相互作用薬が一般的に不足しているため、薬物相互作用評価のためのトランスポーター
599 の基質や相互作用薬の選択は、併用投与される可能性に基づいて行われることが多い。

600 これらの試験は、患者や医療関係者にとって参考になることが多いが、その結果を他の薬物
601 に外挿することは難しいであろう。

602 3.1.4 カクテルアプローチ

603 カクテル試験とは、複数の代謝酵素やトランスポーターの基質を被験者に同時に投与する試
604 験である。カクテル試験は、適切に計画及び実施されれば、複数の代謝酵素やトランスポー
605 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
606 照）。

607 3.2 臨床薬物相互作用試験の試験計画及び留意事項

608 多くの臨床薬物相互作用試験の目的は、相互作用薬の存在下及び非存在下における基質薬の
609 曝露量比（例えば、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
610 ペクティブな臨床薬物相互作用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。

611 3.2.1 試験デザイン

612 3.2.1.1 対象患者及び被験者数

613 多くの臨床薬物相互作用試験は、健康な被験者を対象として実施することができ、健康な被
614 験者で得られた知見は、投与対象となる患者集団で得られる知見に繋がると考えられている。
615 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できない場合
616 がある。薬物によっては、意図した患者集団を臨床薬物相互作用試験の対象とすることで、PK

の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なエンドポイントを評価できる場合がある。

臨床薬物相互作用試験の被験者数は、薬物相互作用の大きさとばらつきについて信頼できる推定値を得るために十分な人数を用いる。

3.2.1.2 投与量

最大の薬物相互作用を明らかにすることを目的とした臨床薬物相互作用試験で用いられる相互作用薬の用量は、薬物相互作用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、意図された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。

被相互作用薬が用量比例性のある薬物動態を示す場合には、その比例範囲内のどの用量でも試験に用いることができる。被相互作用薬が用量依存的な薬物動態を示す場合には、薬物相互作用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、被相互作用薬をより低用量で使用する事ができる。

臨床的に意味のある薬物相互作用が予想され、併用が見込まれる薬物を用いた試験では、実臨床で併用投与可能な用量が特定できるように、試験に被相互作用薬側の薬物の用量調整を組み込むことが有益なことがある。このようなシナリオでは、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

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

加えて、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ものであり、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、臨床薬物相互作用試験は相互作用薬の単回投与で評価することができる。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、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、もし被相互作用薬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が許容できない場合には、母集団薬物動態解析や PBPK 解析を用いることによって、被相互作用薬の曝露に対する最大の薬物相互作用の影響を

評価することができる。

相互作用薬の代謝物が臨床薬物相互作用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、相互作用薬の投与期間は代謝物が定常状態に達するために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されるべきである。特定の経路で最大限の誘導に到達するには約 2 週間の連日投与が必要となることがある。適切な理由があれば、相互作用薬の投与期間を短縮することは可能である。特定の相互作用薬が複数の相互作用の機序を有している場合、ある状況では単回投与が適切であり（例えば、OATP1B1 の阻害薬としての rifampin の評価）、他の状況では反復投与が適切である（例えば、CYP3A の誘導薬としての rifampin の評価）と考えられる。

基質が時間依存性の薬物動態を示さない場合、基質は単回投与することが可能で、単回投与後に観察された曝露量の増加の大きさを定常状態に外挿することができる。一方で、基質が時間依存性の薬物動態を示す場合には、基質と相互作用薬の反復投与を評価すべきである。

3.2.1.4 投与剤形及び投与経路

臨床薬物相互作用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べきである。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、予想される薬物相互作用の機序と、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、臨床薬物相互作用試験における投与経路を選択する必要がある。

製剤に起因する薬物相互作用の差異も生じ得るかもしれない。添加剤の違いによって薬物相互作用が変化した事例がいくつかある（25、26）。薬物相互作用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薬物相互作用が異なる可能性を考慮すべきである（27、28）。一般的には、吸収速度や程度の比較によって薬物相互作用の可能性を製剤間で外挿することができる。

3.2.1.5 並行群間比較試験とクロスオーバー試験

ばらつきを抑えるためには、並行群間比較試験デザインよりもクロスオーバー試験（一系列又は無作為化）が望ましい。休薬期間の長さは、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、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、追加のクロスオーバー期間が有益な場合もある（例えば、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）。

一方の薬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。一般的に、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固有の要因を考慮して被験者マッチングを行う必要がある。

3.2.1.6 投与タイミング

多くの臨床薬物相互作用試験では、相互作用薬と被相互作用薬を同時に投与することができるとは限らない。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。例えば、rifampinは複数の代謝酵素やトランスポーターの誘導薬であると同時に、トランスポーター（OATP1B、P-gp等）の阻害薬でもある。前投与期間後のrifampinにより誘導される酵素の基質であり、かつOATP1B1及び/又はP-gpの基質でもある被験薬を併用した場合、観察された被相互作用薬の曝露変化は複合した効果を反映し、OATP1B1及び/又はP-gpを阻害しない他の誘導薬の効果を過小評価している。誘導の影響を判断するためには、rifampin投与から間隔を空けて被相互作用薬を投与することが推奨される（例えば、24時間の間隔を空ける）。

薬物相互作用の多く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により、そのような方法が薬物相互作用を緩和させる方策となるかどうかを理解することができる。

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薬物相互作用を評価する場合、薬物相互作用の検出能を最大限に高める（即ち、指標薬を用いる臨床薬物相互作用試験として実施する）ため、及び/又は、臨床的に関連する条件を反映させる（即ち、併用試験として実施する）ために、薬物投与のタイミングを調整する必要がある。

3.2.1.7 薬物相互作用に影響を及ぼす併用薬と他の外的要因

薬物相互作用の大きさのばらつきを抑えるために、臨床薬物相互作用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、栄養補助食品、タバコ、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 サンプル及びデータ収集

薬物動態（PK）の採取時間は、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 $AUC_{0-\infty}$ （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。薬物動態パラメータのデータを追加する場合は、提案された効能・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いて収集されるべきである（例えば、最小濃度（ C_{min} ）、partial AUC）。単回投与試験における採取時間は、 AUC_{0-t} と $AUC_{0-\infty}$ の差の平均値が 20%未満になるように計画すべきである。採取したサンプルには、試験結果を解釈するために必要な部分構造が含まれていなければならない。ほとんどの場合、結果を解釈するために必要な部分構造は未変化体である。代謝物の濃度は、代謝物の濃度によって安全性や有効性に対する薬物相互作用の影響に関する情報が得られる場合や、薬物相互作用の機序に関する情報が得られる場合に決定されるべきである。

3.2.1.9 薬力学的エンドポイント

In vitro 試験の結果より、全身への薬物曝露では評価できないような薬物相互作用の機序が導かれた際には、薬力学的なデータの収集と分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の送達が変化する場合である。このようなシナリオでは、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や毒性の増加等の臨床的な影響を薬力学的なエンドポイントとして測定することができ、薬物相互作用の可能性を示す in vitro の根拠が結果解釈の補助となり得る。

3.2.2 ネステッド薬物相互作用試験における特別な留意事項

ネステッド薬物相互作用試験とは、薬物相互作用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、臨床的な薬物相互作用の検討である。しかし、これらの試験は、探索的又は副次的な目的として薬物相互作用を検討するためにプロスペクティブに計画されている。ネステッド薬物相互作用試験は、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。薬物相互作用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。ネステッド薬物相互作用試験の利点は、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、ネステッド薬物相互作用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。PBPK モデリングがネステッド薬物相互作用試験の計画の一助になる事例がいくつかある（7.3.2 項参照）。毒性の増加や有効性の低下等、臨床的に許容し難いリスクを被験者にもたらしような大きな相互作用が予想される場合には、薬物相互作用をより適切に評価するための他の方法がないか考慮すべきである（29）。

ネステッド薬物相互作用試験では、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。一般的には、相互作用が予想される機序的な根拠に基づき薬物が選択される。また、患者集団における妥当性も考慮される。試験デザインでは、機序に基づいて、個々の薬物を指定することも、グループ分けすることもできる（例えば、強い CYP3A 阻害薬）（30）。しかし、グループ分けで評価する場合は、グループ内の異なる薬物の効果に違いが生じる可能性と、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。

シミュレーションは、適切な PK 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、併用薬を使用し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。薬物投与のタイミング（被験薬と併用薬）、薬物の用量、食事とのタイミング（関連性がある場合）、他の併用薬、及び PK サンプリングの日時（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を記録することも重要である。

ネステッド薬物相互作用試験は通常、母集団薬物動態を用いて評価されるが、この解析は、その使用目的に応じて適格性が評価されたモデルを用いて、確立された科学的方法に従って実施されるべきである。薬物相互作用評価のための母集団薬物動態解析計画は、試験の実施前に作成しておく必要がある。一般に、標準的な解析方法は、併用薬を静的な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、薬物相互作用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、すべての前提条件を記載すべきである。

患者集団における安全性や有効性の問題等の臨床試験結果を説明するため、あるいは試験計画時に想定されていなかった潜在的な薬物相互作用をスクリーニングするために、第Ⅱ/Ⅲ相試験における薬物相互作用について事前計画のない解析を実施する場合がある。収集されたデー

タが上述の基準に合うものであれば、薬物相互作用の有無について結論を出すことができる。
そのデータから薬物相互作用の的確な評価ができない状況では、薬物相互作用の確認的な評価
を実施すべきである。

3.2.3 P450 を介した薬物相互作用の検討における留意事項

3.2.3.1 被験薬が P450 の基質となる可能性の検討

被験薬を基質として評価する場合、最初の臨床薬物相互作用試験では、一般的に、強い阻害
薬や誘導薬となる指標薬の被験薬に対する影響を判定する必要がある。特定の代謝酵素につい
て強い阻害薬や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し得る。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与えるものがある。
したがって、プロスペクティブな臨床薬物相互作用試験の阻害薬及び誘導薬の指標薬を選
択する際には、被験薬に関わる全ての代謝酵素及びトランスポーターを考慮する必要がある。
また、7.5.1 項に記載した基準を踏まえ、P450 の他の強い阻害薬及び誘導薬を用いた試験も適切
である場合がある。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
謝物を測定することによって、試験結果の解釈や薬物相互作用の機序の解明に有益な場合もある。

強い阻害薬や誘導薬の指標薬を用いた臨床薬物相互作用試験で薬物相互作用が生じないと示
された場合、同じ代謝酵素の他の阻害薬や誘導薬を用いた追加の臨床薬物相互作用試験は必要
ない。しかしながら、臨床薬物相互作用試験結果が陰性の場合、*in vitro* のデータから主要な代
謝酵素と考えられた酵素が薬物の消失に寄与していないことが明らかである場合、代替りの代
謝酵素の候補に対する強い阻害薬を用いた更なる臨床試験を実施すべきである。

強い阻害薬又は誘導薬の指標薬を用いた薬物相互作用試験で、臨床的に関連する相互作用が
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、被験薬の薬物相互作用
の可能性を十分に理解するために有用となる可能性がある。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である可能性がある。追加の阻害
薬及び誘導薬の影響は臨床薬物相互作用試験で評価することが可能で、また、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（7.3 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薬物
相互作用試験を最初の試験として実施することが望ましいかもしれない。

791 被験薬が、酵素活性が欠損している poor metabolizer が存在する遺伝子多型の酵素によって顕
792 著に代謝を受ける場合、poor metabolizer と正常な代謝能を有する被験者との間での被験薬の薬
793 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薬物相互作用試験の代替となり得る
794 (4.1 項参照)。

795 3.2.3.2 被験薬が P450 の阻害薬又は誘導薬となる可能性の検討

796 被験薬を P450 の阻害薬又は誘導薬として検討する場合、最初の臨床薬物相互作用試験で選択
797 される指標となる基質は、評価対象となる P450 の活性又は量の変化に高感度に反応するもので
798 なければならない (7.5.1 項参照)。基質の中には一つの P450 に特異的ではなく、ときにはトラ
799 ンスポーターの基質にも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
800 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る必要がある。また、他の
801 P450 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
802 を測定することで試験結果の解釈に有用となることがある。

803 最も感度の高い指標となる基質を用いた最初の臨床薬物相互作用試験が陰性であれば、その
804 酵素のより感度の低い基質を用いた試験は必要ない。最初の試験で、被験薬が感度の高い指標
805 となる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 (例えば、関連する併用薬)
806 を用いた更なる試験の実施が有用となることがある。指標となる基質に対する被験薬の影響の
807 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。

808 被験薬が代謝酵素に対する誘導薬と阻害薬の両方の役割を担う場合、代謝酵素の機能に対す
809 る被験薬の正味の効果は時間依存的な可能性がある。薬物動態学的エンドポイント測定のタイ
810 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
811 る必要がある (31)。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
812 で被相互作用薬の薬物動態を評価すべきである。可逆的な阻害の影響は投与開始時により顕著
813 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。

814 3.2.4 UGT を介した薬物相互作用の検討における留意事項

815 3.2.4.1 被験薬が UGT の基質となる可能性の検討

816 限られた文献上のエビデンスによると、UGT の阻害を介した薬物相互作用の大きさ (阻害薬
817 存在下の非存在下に対する基質の AUC 比) が 3 倍を超えることは稀であり、多くの場合約 2 倍
818 以下である (32)。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
819 た臨床薬物相互作用試験は、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 7.5.2 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 阻害薬との薬物相互作用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変化から、薬物相互作用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、薬物の有効性や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（例えば、UGT1A1、UGT2B7 及び UGT2B15）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 PK データを比較することで、体内での薬物消失における UGT 代謝の重要性を特定し、UGT 阻害薬との間の薬物相互作用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（例えば、中程度又は強い CYP3A 誘導薬）によって誘導される可能性もある。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 被験薬が UGT の阻害薬になる可能性の検討

UGT 分子種の阻害を評価する臨床薬物相互作用試験のデータは限られているため、P450 のような基本モデルを用いた薬物相互作用リスクを決定するためのカットオフ値は確立されていない。この領域は研究が継続中であることを踏まえ、P450 に適用するカットオフ値と同じ基準（例えば、 $C_{\max,u}/K_{i,u} < 0.02$ ）を考慮する、又は、適切であれば代替手法を提案することができる。UGT 阻害薬としての薬物の効果を評価するために臨床薬物相互作用試験を実施するかどうかを決定するには、その薬物が UGT 分子種の既知の基質（7.5.2.1 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 被験薬が UGT の誘導薬となる可能性の検討

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、限られた臨床薬物相互作用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、臨床薬物相互作用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。被験薬が薬物相互作用を受けやすい 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 UGT 基質の薬物動態に關与する他の代謝酵素/トランスポーターの有無、及びそれらの UGT 基質の用量又は曝露—反応関係に応じて、被験薬と UGT 基質を用いて更なる臨床薬物相互作用試験を実施することができる。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。つまり、そのような薬物は、臨床試験において CYP3A4 を阻害するものの、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薬物相互作用の検討における留意事項

3.2.5.1 被験薬がトランスポーターの基質となる可能性の検討

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、in vivo での吸収と消失、想定される作用部位、安全性プロファイル、用量/曝露—反応関係（有効性及び安全性）、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、臨床薬物相互作用試験を実施するかどうか判断すべきである。以下の表 2 に示す一般的なガイドラインは、in vitro でトランスポーターの基質となる被験薬について、通常どのような場合に臨床薬物相互作用試験を行うことが推奨されるかを判断することに有用である。

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	通常、臨床薬物相互作用試験の実施が推奨されるケース
P-gp、BCRP	消化管吸収が制限されている場合、又は、胆汁排泄又は能動的な腎排泄が主要な消失経路である場合
OATP1B1、OATP1B3	肝/胆汁排泄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 、 OAT3 、 OCT2 、 MATE1 、 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）、又は腎毒性が懸念される場合

被験薬がトランスポーターを介した薬物相互作用の被相互作用薬となる可能性を評価をする場合、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なければならない。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となる相互作用薬は一般的に存在しないため、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（例えば、臨床的に意味のある薬物相互作用情報を得て、薬物相互作用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に）。

トランスポーターの阻害薬は、薬物相互作用の根本的な機序を理解するため、あるいは予想される最大規模の薬物相互作用を決定するために使用される。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薬物相互作用試験を行い、予想される最大規模の薬物相互作用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、並びに肝の OATP を阻害する cyclosporine を、臨床薬物相互作用試験の阻害薬として使用することができる。このような臨床薬物相互作用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薬物相互作用試験を実施し、各トランスポーターの阻害が基質薬の薬物動態に与える影響を調べることができる。同様の考え方は、トランスポーターと代謝酵素（例えば、CYP3A と 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薬物相互作用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薬物相互作用試験に使用することで、トランスポーターを介した薬物相互作用の機序を理解することができる。OATP1B1、BCRP 等の一部のトランスポーターは、機能低下することが既知の遺伝子多型を有する遺伝子配列（それぞれ SLCO1B1 と ABCG2）が存在する。遺伝子多型の存在する P450 の基質薬と同様に、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 7.5.3.2 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や P450 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。試験結果を解釈するためには、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 被験薬がトランスポーターの阻害薬となる可能性の検討

In vitro 試験で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、臨床薬物相互作用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安全性を考慮して判断されるべきである。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。臨床薬物相互作用試験に使用可能なトランスポーターの基質の例を 7.5.3.1 項に示す。多くの薬物は複数のトランスポーターや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や誘導薬でもある場合、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。基質の選択は、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され得る。

場合によっては、薬物輸送の変化が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、相互作用の可能性を解釈するためには、トランスポーターを発現してい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を含めるべきである。

最近の文献では、いくつか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（33～37）。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で、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かもしれない。

3.2.5.3 被験薬がトランスポーターの誘導薬となる可能性の検討

P-gp は、PXR や CAR のアゴニストによって CYP3A と共同で制御されるが、CYP3A よりも誘導性は低い（38、39）、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（即ち、中程度又は強い誘導薬となる）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、次の点を考慮して、更なる臨床薬物相互作用試験を検討すべきである。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も制御される P-gp 基質の薬物動態に関する他の代謝酵素/トランスポーターの有無、P-gp 基質の用量又は曝露-反応関係。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無効化されるものがある。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、臨床薬物相互作用試験を実施すべきかどうかを考慮すべきである。

3.2.6 カクテル試験—P450 又はトランスポーターのカクテル試験における留意事項

カクテル試験は、適切に計画された試験であれば、複数の P450 分子種や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。カクテル試験の理想的な条件は、(1) 基質が個々の P450 分子種やトランスポーターに特異的であること、(2) 基質間の相互作用がないこと、(3) 十分な被験者数で試験が実施されること、である。(1) 及び (2) の条件が満たされていない場合には、特異性の欠如や基質間の薬物相互作用を考慮して、得られた試験結果の解釈を行うべきである。適切に実施されたカクテル試験で陰性の結果が得られた場合、特定の P450 分子種やトランスポーターについて更なる評価を行う必要はない。プロスペクティブな臨床薬物相互作用試験について、すべての条件を満たし、適切に実施されたカクテル試験の結果が陽性であれば、他の適切に実施された薬物相互作用試験の陽性の結果と同様に解釈することができる。なお、基質の微量投与により得られた知見から、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。

4. その他のトピック

4.1 薬理遺伝学

薬物代謝酵素やトランスポーターをコードする遺伝子の薬理遺伝学的変異は、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、安全性や有効性に影響を与え、薬物相互作用の大きさを変化させる可能性がある。薬理効果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 (UM)、normal 又は extensive (NM 又は EM (以下、「NM」))、intermediate (IM)、poor (PM) metabolizer 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加又は減少させ得る。これらの薬物代謝酵素や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与え得る。

本項の範囲は、薬理遺伝学が薬物相互作用及び薬物相互作用の評価に与える影響に限定している。以下では、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は、被験者の遺伝子に指標となる阻害薬/基質を用いた臨床薬物相互作用試験を実施する場合には、被験者の遺伝子

型をプロスペクティブに把握することが推奨される。最大の薬物相互作用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、必要に応じて薬物相互作用の影響を個別に評価すべきである。

被験薬が、PM 表現型が明確に定義された酵素（例えば、CYP2D6、CYP2C19）による顕著な代謝を受ける場合、PM における曝露は、その経路の強い阻害薬の効果と同様であると予想される。PM 表現型を有する被験者と NM 表現型を有する被験者における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薬物相互作用試験の代替とすることができる。同様に、PM 表現型を有する被験者の曝露量は、強い阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験の結果を用いて推定することができる。PM と NM の表現型を持つ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薬物相互作用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薬物相互作用試験では、プロスペクティブに遺伝子型を特定し、NM 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。多型代謝酵素の PM や IM では、並行経路の阻害薬との併用により、薬物相互作用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よっては、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。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は、PBPK モデリングが使用できる（7.3.2 項参照）。

レトロスペクティブな薬理遺伝学的解析は、臨床薬物相互作用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になり得る。多型の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登録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、遺伝子型集団間の薬物相互作用の大きさの違い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増加又は減少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 サンプル採取に関するガイダンスは、他のガイダンスに掲載されている（40、41）。特定の薬理遺伝学的変異の頻度は集団によって異なるため、薬理遺伝学的解析を行う際には、被験者の人種/民族性を考

990 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地域の規制に従う必
991 要がある。

992 4.2 生物薬品の薬物相互作用

993 一般的に、薬物動態学的な薬物相互作用のリスクは生物薬品の方が低いとされている。低分
994 子化合物に適用可能な *in vitro* 評価は、一般的に生物薬品には適用できない。

995 モノクローナル抗体と低分子化合物、又はモノクローナル抗体間の薬物相互作用の可能性を
996 評価する際には、モノクローナル抗体の薬理作用やクリアランス、更には患者集団における併
997 用薬を考慮して、薬物相互作用の可能性の機序を検討すべきである。

998 4.2.1 炎症性サイトカインの関連する機序

999 一部の生物薬品は、P450 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
1000 影響を与える可能性がある。炎症性サイトカイン（例えば、peginterferon）やサイトカインレベ
1001 ルを増加させる生物薬品は、P450 の発現をダウンレギュレーションすることで P450 の基質で
1002 ある薬物の代謝を低下させ、その曝露量を増加させることがある。薬物治療による結果として
1003 の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、臨床薬物相互作
1004 用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。

1005 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（例えば、tumor necrosis factor
1006 (TNF) 阻害薬）は、炎症環境（例えば、関節リウマチ）から P450 のダウンレギュレーション
1007 を緩和し、それによって P450 の発現量及び活性を増加させ、P450 の基質の曝露量を減少させ
1008 ることがある。

1009 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 P450 に高い感度を有
1010 する基質に及ぼす影響を評価するために、臨床薬物相互作用試験を実施すべきか否かを考慮す
1011 べきである。臨床薬物相互作用試験の実施の要否を判断する際には、炎症負荷が同程度かそれ
1012 以上の疾患状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
1013 感度を有する P450 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
1014 慮する必要がある。場合によっては、薬物の使用方法を更に詳しく説明するために、関連する
1015 適応集団を対象とした臨床薬物相互作用試験を実施すべきである。試験デザイン上の重要な点
1016 としては、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。

1017 4.2.2 抗体薬物複合体 (ADC)

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薬物相互作用の可能性を考慮する必要がある。一般的に、低分子化合物部分については、本ガイドラインの他の項で記載されているように、代謝酵素やトランスポーターの阻害能又は誘導能を考慮すべきである。しかしながら多くの場合、その遊離部分の全身循環血中濃度は、生体内で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、遊離部分が増加して安全性が懸念される場合には、低分子化合物部分（ADC として投与された）を被相互作用薬として評価する必要があるかもしれない。様々な部分構造の曝露－反応関係を理解することは、臨床薬物相互作用試験の実施の要否及びその意義を判断する上で重要である。

5. 臨床薬物相互作用試験の結果報告と解釈

臨床薬物相互作用試験の報告書では、薬物相互作用の機序、相互作用薬及び被相互作用薬の PK 特性に基づいて、試験デザイン及びデータ解析方法を記載し、その適切性を説明すべきである。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 PK 及び/又は薬力学的データを有する、試験に登録された全ての被験者を含めるべきである。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リング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)

各被験者について、次の PK パラメータを決定する必要がある。 AUC_{0-inf} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-t} から AUC_{0-inf} への外挿率、 C_{max} 、 C_{max} までの時間 (T_{max})。反復投与試験の場合は、定常状態での C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{TAU} も報告すべきである。また、その他の PK の結果解釈に有用なパラメータとして、クリアランス、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臨床薬物相互作用試験を評価するために利用可能である。

5.1.2 母集団薬物動態解析

ネステッド薬物相互作用試験で収集された PK データは、通常、母集団薬物動態解析により評価すべきである。薬物相互作用は、PK モデルの全ての妥当な構造要素（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、吸収率等）を使用して評価する必要がある。母集団薬物動態解析では、試験デザインと薬物の PK 特性に適した AUC、 $C_{\max}$ 等の PK パラメータを算出する必要がある。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} を報告すべきである。

5.2 臨床薬物相互作用試験の結果報告

臨床薬物相互作用試験の典型的な薬物動態学的エンドポイントは、AUC 及び $C_{\max}$ 、場合によっては $C_{\min}$ 等の被相互作用薬の曝露量変化を含めるべきである。臨床薬物相互作用試験の薬物動態学的な試験結果は、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 90%信頼区間を算出して報告されるべきである。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、相互作用の観察されたばらつきの指標を報告すべきである。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は、スパゲッティ・プロット等のグラフでも示すべきである。

臨床薬物相互作用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. 臨床薬物相互作用試験の結果解釈

5.3.1 被験薬が被相互作用薬となる場合の評価：No-effect Boundaries の決定

臨床薬物相互作用試験の結果は、被相互作用薬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。臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲とは、全身の曝露量の変化が、臨床的な措置（例えば、併用投与の回避、用量や投与スケジュールの調整、追加的な治療モニタリング）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。

臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲は、臨床試験から得られた曝露－反応関係と、被相互作用薬に関する情報（例えば、安全性情報、最大耐用量）に基づいて設定されることが望ましい。薬物の望ましい反応及び望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ばらつきに対する知見を得ることで、データの解釈が容易になる。

一般的には、相互作用薬の存在下及び非存在下での被相互作用薬の曝露量の比の点推定値を用いて、相互作用の大きさや用量調整等の介入を考慮すべきかどうかを評価することができる。また、薬物相互作用のばらつきも考慮すべきである。3.2.1.1 項で言及されているように、試験に組み入れる被験者数は、薬物相互作用の大きさとばらつきについて信頼できる推定値を得るために十分な人数とする。臨床薬物相互作用試験で得られた全身循環血中の曝露量の変化の90%信頼区間が、選択された臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲に完全に収まる場合、臨床的に影響のある薬物相互作用は無いと判断する。しかしながら、臨床薬物相互作用試験は、通常、90%信頼区間が臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲内に収まるような検出力を持たないため、臨床薬物相互作用試験の厳密な統計学的解釈は適用できない可能性がある。結果の解釈には、臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲を超える被験者の割合を確認する方法を用いることもできる。

臨床薬物相互作用試験において観察された曝露量の変化の90%信頼区間が80～125%に収まった場合、被相互作用薬の曝露量の僅かな変化によって安全性又は有効性が影響を受けない限り、その試験結果は陰性と解釈することができる。この範囲は一般的には保守的であるため、多くの場合は臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲として選択されることはない。曝露－反応関係が定義されていない場合、薬物相互作用の臨床的影響を判断する際には、全体のエビデンスを考慮すべきである。

5.3.2 被験薬が相互作用薬となる場合の評価：分類方法

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

被験薬が P450 の阻害薬である場合、指標となる P450 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。慣例として、P450 の阻害は以下のように分類される。

- 「強い阻害薬」は、感度の高い指標となる P450 基質の AUC を 5 倍以上に増加させる。
- 「中程度の阻害薬」は、感度の高い指標となる P450 基質の AUC を 2 倍以上 5 倍未満に増加させる。
- 「弱い阻害薬」は、感度の高い指標となる P450 基質の AUC を 1.25 倍以上 2 倍未満に増加させる。

被験薬が P450 の誘導薬である場合、指標となる P450 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。慣例として、P450 の誘導は以下のように分類される。

- 1103 • 「強い誘導薬」は、感度の高い指標となる P450 基質の AUC を 80%以上減少させる。
- 1104 • 「中程度の誘導薬」は、感度の高い指標となる P450 基質の AUC を 50%以上 80%未満減
- 1105 少させる。
- 1106 • 「弱い誘導薬」は、感度の高い指標となる P450 基質の AUC を 20%以上 50%未満減少さ
- 1107 せる。

1108

1109 これらの分類は、一般的に、被験薬を治療用量範囲/投与方法の中で最も高い臨床用量と最も短
1110 い投与間隔で投与された場合の影響を表している。なお、一部の阻害薬や誘導薬の効果は用量
1111 依存的であることに留意が必要である。

1112 P450 の阻害薬及び誘導薬の分類は、通常、指標となる基質を用いた臨床薬物相互作用試験に
1113 基づいて行われるが、相互作用を受けやすい基質の代謝特性が十分に把握されている場合には、
1114 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。

1115 現在、トランスポーターや非 P450 酵素に関する分類方法は存在しない。これは、トランスポ
1116 ーターや非 P450 酵素（UGT 等）を介する薬物相互作用の影響の大きさが比較的限定的である
1117 ためである。これらの経路を阻害することで AUC が約 3 倍以下の増加にとどまる場合が多いこ
1118 と、また、薬物相互作用の機序には他のトランスポーターや代謝酵素が関与している可能性が
1119 あるため、P450 と同様の基準で阻害薬を分類することは困難である。

1120 5.3.3 試験結果の外挿

1121 併用される可能性のある全ての組み合わせを臨床評価することは困難である。したがって、
1122 可能であれば、臨床薬物相互作用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
1123 となる薬物を用いた臨床薬物相互作用試験の結果は、一般的に特定の機序による最大規模の相
1124 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
1125 ができる。P450 の阻害薬と誘導薬の分類方法は、外挿する上での補助となる。例えば、強い
1126 CYP3A 阻害薬の指標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、一般的には、
1127 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
1128 ができる。強い CYP2D6 阻害薬の指標薬との投与により被験薬の曝露量が有意に増加した場合、
1129 その結果は他の強い CYP2D6 阻害薬に直接的に外挿することができる。場合によっては、当該
1130 陽性結果の外挿が、中程度や弱い阻害薬に対して mechanistic モデルを用いて可能な場合もある。

1131 トランスポーターの特異的な基質や阻害薬の欠如や代謝酵素との相互の影響の可能性がある
1132 ことから、トランスポーターを介した薬物相互作用やトランスポーターと代謝酵素の相互作用

1133 を評価した臨床薬物相互作用試験の結果を、1 つの薬物の結果から他の薬物に外挿することは
1134 一般的には困難である。しかしながら、被験薬と潜在的な併用薬の ADME 特性が十分に把握さ
1135 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薬物相互作用を推定することは
1136 可能である。

1137 5.3.3.1 複雑な薬物相互作用シナリオの外挿

1138 多くの臨床薬物相互作用試験は、2 つの薬物間の相互作用を評価し、単一のトランスポー
1139 ーや代謝酵素への影響を検討するものである。しかしながら、特定の薬物の薬物相互作用は、
1140 複数の機序が組み合わさって生じることがあり、患者は相互作用の可能性のある薬物が 2 つを
1141 超えて併用投与されることがある。その結果生じる「複雑な薬物相互作用シナリオ」の例を以
1142 下に示す。

- 1143 • 薬物による代謝酵素とトランスポーターの同時阻害
- 1144 • 1 つ又は複数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
- 1145 • 薬物を代謝する 2 つ以上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
1146 大
- 1147 • PM の遺伝子多型を有する代謝酵素、及び阻害されたそれ以外の代謝酵素、両方の代謝
1148 酵素で代謝される基質が投与されたとき
- 1149 • 薬物の消失臓器（例えば、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/
1150 トランスポーター阻害薬の影響
- 1151 • 2 つの薬物が互いの薬物動態に影響を与える（両者が相互作用薬と被相互作用薬として
1152 作用する）

1153
1154 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、更に複数の機序の薬物相互作用が
1155 存在する場合には、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
1156 ことを考慮すべきである。複雑な薬物相互作用シナリオは、関連する in vitro 及び臨床試験から
1157 得られた知見を統合して評価することができる。PBPK モデルは次のような場合に使用できる。

1158 （1）複数の試験から得られた情報を統合する、（2）臨床薬物動態試験の実施が有益かどうか
1159 を判断する、及び（3）臨床薬物相互作用試験のデザイン設計に関する情報提供をする。

1160 6. リスク評価とマネジメント

1161 リスク評価により、薬物相互作用のマネジメント戦略が示されるべきである。薬物相互作用
1162 は、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
1163 合よりも大きな懸念が生じる場合に臨床的に問題となる。

1164 一般的に、薬物相互作用の防止及びリスク最小化活動は、結果として被相互作用薬の薬物濃
1165 度が臨床反応へ影響を及ぼさない曝露範囲内に収まるようにすべきである。リスク評価とリス
1166 ク最小化活動の策定では、以下の要因を考慮する必要がある。

- 1167 • 安全性と有効性に関する曝露－反応関係
- 1168 • 観察された薬物相互作用データのばらつき（入手可能な場合）
- 1169 • 併用薬の予想される併用期間（例えば、一方又は両方の薬物の急性、短期又は長期使用）
- 1170 • 併用薬の予想される投与開始タイミング
- 1171 • 薬物相互作用の機序（例えば、可逆的又は時間依存的な阻害、誘導、阻害と誘導の両方）
- 1172 • モニタリングパラメータの有無（例えば、血中薬物濃度モニタリング、臨床検査）
- 1173 • 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
1174 択肢の適用
- 1175 • 薬物の付随する有害事象に対するベネフィットの臨床的な重要性

1176
1177 以上の点を考慮することに加え、薬物相互作用のリスクを最小化し、防止するための管理方
1178 法には以下のようなものがある。添付文書での注意事項の表現方法には、各地域の規制上の違
1179 いがある可能性があることに留意すること。

- 1180 • 併用の禁忌又は回避
- 1181 • 相互作用を起こす薬物の一時的な投与中止
- 1182 • 一方の薬物の投与量の変更
- 1183 • 薬物の投与時期の調整（例えば、被験薬を併用薬と異なる時期に投与する）
- 1184 • 特定のモニタリング管理の実施（例えば、血中薬物濃度モニタリング、臨床検査）
- 1185 • 相互作用を起こす薬物を、相互作用を起こさないと期待される薬物に置き換え

1186

1187 7. 付録

1188 7.1 代謝が関与する薬物相互作用の *in vitro* 評価

1189 7.1.1 *In Vitro* 評価系

1190 被験薬の代謝酵素を介した薬物相互作用のリスクを評価するために、以下のような様々な肝
1191 組織の *in vitro* 評価系が使用できる。

- 1192 • ミクロソーム系（ヒト肝ミクロソーム（HLM）：P450 及び UGT を含む）、肝ホモジネ
1193 ートを 9000g で遠心分離した後の上清（S9：ミクロソーム、並びに硫酸転移酵素、グル
1194 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
1195 デヒドロゲナーゼ等の細胞質酵素を含む）、サイトゾル等のヒト肝組織の細胞内画分
1196 （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
1197 が推奨される。
- 1198 • 組換えヒト P450 分子種発現系及び UGT 分子種発現系。これらの系は、通常、単一の酵
1199 素分子種のみが発現する。
- 1200 • 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
1201 凍結保存肝細胞を含む）。関与する代謝酵素の同定試験及び阻害試験には、少なくとも
1202 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
1203 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使用すべきである。

1204

1205 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。

1206 ミクロソームタンパクの濃度は最小限に抑え、標準化されたアッセイ条件（例えば、バッフ
1207 ーの強度、種類、pH）を使用すべきである。（代謝物生成の初速度において）代謝物の生成
1208 が線形となるインキュベーション時間と酵素量が推奨される。

1209 関与する代謝酵素の同定試験では、各代謝酵素の活性を確認するために、*in vitro* のプローブ
1210 基質を用いて評価系を特徴付けるべきである。一般的に、プローブ基質は選択的であること
1211 （例えば、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
1212 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及び文献
1213 報告されている K_m 値の一覧を 7.4.1.1 項の表 4 に示す。時間依存的阻害又は誘導の試験では、適
1214 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、7.4.1 項を参照）。

1215 代謝酵素阻害試験では、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
1216 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
1217 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使
1218 用すべきである。

1219 関与する代謝酵素の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、また、阻害
1220 及び誘導試験（酵素活性を測定する場合）においてプローブ基質やその関連代謝物を定量する
1221 ために、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
1222 （GLP）下での実施は要求されないが、分析パラメータのバリデーションを含め、用いた分析
1223 方法の詳細を提供すべきである（42）。

1224 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、あるいは細胞毒性等
1225 の理由で、高濃度の薬物を用いることができない場合がある。溶解性に制限がある場合は、可
1226 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
1227 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
1228 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
1229 に応じて、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。現
1230 時点では、十分な高濃度を用いた試験が実施できない場合、*in vitro* 阻害及び誘導データの解釈
1231 について多くの不確かさがあるため、*in vitro* 試験の妥当性が十分に説明されない限り、臨床薬
1232 物相互作用試験の実施が通常推奨される。

1233 また、代謝酵素の阻害又は誘導に関する *in vitro* 試験では、薬物の低い安定性やインキュベー
1234 ション溶液中での（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
1235 問題となる場合がある。一般に、*in vitro* の結果を臨床に外挿する際には、*in vitro* 評価系（例え
1236 ば、インキュベーション溶液）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
1237 的結合や代謝に対する低い安定性が認められる場合、試験条件を調整することや、データを解
1238 釈する際に非特異的結合や低い安定性を補正する（例えば、 K_i から $K_{i,u}$ を算出する）ことを考
1239 慮すべきである。非特異的結合は、実験的に測定すること（例えば、平衡透析法や限外ろ過法
1240 の使用）や、*in silico* 法を用いて予測することが可能である（43、44）。脂溶性の高い薬物につ
1241 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（45）。

1242 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
1243 定することが推奨され、また、タンパク結合についても考慮すべきである。測定した薬物濃度

1244 が添加濃度よりも大幅に低い場合、データの解釈において、その濃度低下の影響を検討すべき
1245 である（46、47）。

1246 7.1.2 被験薬が代謝酵素の基質となる可能性の検討（薬物代謝酵素の同定）

1247 被験薬が代謝酵素の基質となる可能性を検討する試験（薬物代謝酵素の同定試験）は、被験
1248 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 同定試験のデータは、
1249 他の情報（臨床の薬物動態試験、マスバランス試験、薬理遺伝学的データ、利用可能な薬物相
1250 互作用データ等）と共に、被験薬の消失経路を特定し、定量化するためによく用いられる。

1251 本ガイドラインでは主に肝臓の P450 が関与する代謝に重点を置くが、個々の被験薬の代謝経
1252 路を特定するために、薬物によっては、非 P450 酵素による代謝や肝外組織で起こる代謝を考慮
1253 すべきである。

1254 7.1.2.1 代謝経路の同定

1255 代謝経路の同定試験は、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
1256 経路が並列的か逐次的かを判断するために、医薬品開発の初期に実施すべきである。これらの
1257 試験には、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝臓組織（肝細胞等）又は組換え酵素発現系が使用され
1258 る。代謝経路の同定試験で得られたデータは、薬物代謝酵素の同定試験の実施の要否や方法を
1259 決定するのに有用である。

1260 7.1.2.2 薬物代謝酵素の同定

1261 薬物代謝酵素の同定試験は、選択的な酵素阻害薬（化学物質や抗体）を用いて HLM や肝細胞
1262 系で実施する場合と、ヒト組換え酵素発現系を用いて実施する場合がある。各ヒト組換え酵素
1263 発現系を用いる場合、P450 分子種発現系とヒト肝臓での P450 分子種の発現量や酵素活性の違
1264 い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で、初速
1265 度の条件下（例えば、時間及び酵素濃度に対して、代謝物生成速度が線形である）で実施すべ
1266 きである。

1267 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
1268 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
1269 の主要な代謝物が同定され、定量されていることが望ましい。放射性同位元素で標識された被
1270 験薬を用いる場合、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
1271 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相違を理解することが重要な場合（例えば、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 P450 分子種に特異的でないものがある。阻害薬の選択性及び強さは、各 P450 分子種のプローブ基質を用いて、同じ実験条件で検証する必要がある（詳細は、7.4.1.1 項を参照）。阻害薬の代わりに特異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%以上の阻害）にすべきである。抗体の作用は、各 P450 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。

UGT の場合、通常、HLM 又は UGT 分子種発現系を用いて in vitro 試験を実施する。HLM を使用する場合、alamethicin の添加又は超音波処理による HLM の活性化 (1) が必要となる。消失全体に対する各 UGT 分子種の寄与については、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糞中のグルクロン酸抱合代謝物の不安定性により、決定することが困難な場合がある (48)。

7.1.3 被験薬が代謝酵素の阻害薬となる可能性の検討

被験薬が P450 分子種を阻害する可能性の検討には、阻害の種類（例えば、可逆的阻害又は時間依存的阻害 (TDI)）及び阻害強度（例えば、可逆的阻害の場合は K_i 、TDI の場合は K_i 及び k_{inact} ）を決定するために、通常、選択的なプローブ基質を用いる。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 P450 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（例えば、 $50 \times C_{max,u}$ 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} 又は K_i 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 値を超える濃度と下回る濃度を用いて試験を実施し、阻害における K_i 値を決定する。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の基質濃度がその K_m 値と等しいとき、 $IC_{50}/2$ を K_i の推定値として用いることができる (49)。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} 値は K_i 値に近似できる。 K_i 値をより正確に推定するには、Cheng-Prusoff 式を用いて IC_{50} 値から算出することができる (50)。非競合阻害の場合、使用する基質濃度にかかわらず、 K_i 値は IC_{50} と等しくなる (51)。したがって、 $IC_{50}/2$ は保守的な推定値として使用することができる。

P450 分子種の TDI を評価するための様々な評価法がある。例えば、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリソ酸 (NADPH) とのプレインキュベーションの有無による IC₅₀ 曲線の違い (IC₅₀ シフト)、酵素活性の低下 (不活性化における見かけの一次速度定数 (k_{obs}) の測定)、不活化薬存在下での経時的な活性低下率 (標準希釈法とも呼ばれる) 等々を評価することにより TDI を検出することができる。IC₅₀ シフトの評価では、プールしたヒト肝ミクロソームを、通常、NADPH 存在下又は非存在下で、可逆的阻害試験における IC₅₀ 値の 10 倍 (希釈倍率によってはそれ以上) 付近の濃度の被験薬と 30 分間プレインキュベーションすべきである。その後、プレインキュベーションした試料を、プローブ基質 (反応ににおける K_m 付近の濃度) と NADPH を含むインキュベーション溶液に添加し希釈 (10 倍以上) すべきである。NADPH 存在下でプレインキュベーションした試料において、NADPH 非存在下でプレインキュベーションした試料と比較して、IC₅₀ 曲線が左にシフト (例えば、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。陽性と判定できるシフト倍率は、既知の TDI を示す化合物のうち、特にシフト倍率の低い化合物 (例えば、ritonavir) を少なくとも 1 化合物用いて検出した際に得られた実験系の感度に依存するであろう (52)。

TDI の可能性を否定するために、経時的な P450 分子種の活性の低下を被験薬の単一濃度で評価することもできる（例えば、 k_{obs} 又は活性低下率）。このような方法を用いる場合、被験薬を NADPH 存在下又は非存在下でプールしたヒト肝ミクロソームと通常 30 分間プレインキュベーションした後、反応液を適切に希釈する（被験薬を希釈するには 10 倍以上）。試験中に消失する可能性のある酵素活性を補正するために、溶媒対照を含めるべきである。残存した P450 分子種の活性は、選択的な P450 分子種のプローブ基質の代謝を測定することにより決定する（この場合、被験薬を希釈できるように、高濃度の基質を使用することができる）。事前に設定した閾値よりも P450 分子種の活性が低下した場合（例えば、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 と判定された場合、薬物相互作用の予測に必要な TDI パラメータ（即ち、 k_{inact} と K_I ）を得るために、プールしたヒト肝ミクロソームを用いて確定的な *in vitro* 試験を実施すべきである（4）。また、TDI 評価には、ヒト肝細胞や P450 分子種発現系の使用も考慮できる。

7.1.4 被験薬が代謝酵素の誘導薬となる可能性の検討

被験薬が P450 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により検討可能である。不死化肝細胞株や細胞受容体アッセイ等の代替の *in vitro* 評価

系が用いることもできるが、これらの試験結果は一般的に確定的なものではなく補助的なものと考えられる。代替の *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、酵素活性のみを測定することは、阻害作用が共存する場合、誘導作用がマスクされてしまう可能性があるため、通常は推奨されない。CYP2C19 については、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ことが多いため、酵素活性を測定すべきである (53)。

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、評価系において、すべての主要な P450 分子種が機能しており、陽性対照によって誘導され得ることを検証すべきである。陽性対照の反応 (mRNA レベルの変動倍率として測定) は、通常、CYP1A2、2B6 及び 3A4 で少なくとも 6 倍の増加が肝細胞ロットの感度が十分であることを示していると考えられる (2.1.4.1 項参照) (54)。より誘導されにくい他の P450 分子種 (例えば、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19) については、肝細胞の感度を十分に得ることはより困難となる (11、12)。陽性対照 (例えば、rifampin) に対するこれらの P450 分子種の mRNA レベルの変動倍率が限定的であることが、結果を結論付ける上での課題となっている。

被験薬のインキュベーションは、十分に誘導させるために、通常 48~72 時間実施される。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。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べきである。被験薬の安定性が低い場合には、より頻繁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。

培養系の品質は、細胞形態学的及び生化学的検査によって検証し、文書化すべきである。通常、細胞毒性が誘導反応に影響していないことを証明するために、インキュベーション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、試験報告書において、試験結果への影響を議論すべきであり、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) インキュベーション開始時の生存率が 80%未満である場合、又は (c) インキュベーション終了時の生存率が開始時の生存率と著しく乖離している場合、新たなドナー由来の肝細胞と交換可能である。

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 15 倍の濃度 ($15 \times C_{\max,u}$) を含む異なる 3~5 濃度の被験薬を用いて少なくとも 3 回繰り返して実施することができる。基本的な mRNA レベルの変動倍率の評価法は、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、更に correlation 法や MSPK 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 $E_{\max}$ と EC_{50} を推定するために、誘導における完全な濃度反応曲線を使用する。また、これらの方法を用いるためには、肝細胞のバッチを「キャリブレーション」すべきである (13)。
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ション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} を決定し、各誘導薬の特定の数式 ($E_{\max}$ 及び/又は EC_{50} と誘導薬の臨床濃度を組み込んだもの) から算出した値と、検討する P450 分子種の相互作用を受けやすい基質 (例えば、CYP3A については 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。MSPK 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、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 P450 分子種の相互作用を受けやすい基質の 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 (18)。d 値を推定しない場合は、デフォルトとして 1 を設定すべきである。

Correlation 法や MSPK モデルでは、1 例のドナー由来の肝細胞を用いることでよい。キャリブレーション曲線は、被験薬を用いた試験ごとに複数回確立する必要はなく、そのバッチの肝細胞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、評価系のばらつきに対する許容基準を確立すべきである。使用する肝細胞バッチのキャリブレーション曲線を利用するために、キャリブレーションセットのうち、規定した評価系のばらつきの許容基準内の反応を示す少なくとも 2 つの誘導薬 (弱い誘導薬と強い誘導薬) を対照として含めるべきである。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。

7.2 トランスポーターが関わる薬物相互作用の *in vitro* 評価

7.2.1 *In vitro* 評価系

被験薬のトランスポーターを介した薬物相互作用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評価系を使用できる。*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 や BCRP 等の排出トランスポーターの基質や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や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。膜小胞は MATE の評価にも使用できる。

膜小胞を用いた P-gp 及び BCRP の評価では、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、比較のための対照 (トランスポーター遺伝子非導入) 膜小胞における取り込みと一緒に、直接測定すべきである。

- 細胞評価系における双方向性輸送の評価

双方向性輸送の評価は、被験薬が P-gp や BCRP など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。

薬物の透過性は、可能な限りシンク条件 (レシーバー側濃度がドナー側濃度の 10%未満) で双方向の輸送について検討すべきであるが、シンク条件が成立しない場合には計算で補正する必要がある。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 (efflux ratio (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や非特異的な結合を考慮して、発現細胞株の efflux ratio を適切な対照条件と比較する。1つのアプローチとして、発現細胞株における efflux ratio 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あるかどうかを調べ、単層膜のバリア機能を評価すべきである。

- 細胞評価系における取り込みの評価

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、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で十分である。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用いることができる。

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（プローブ基質濃度は、通常、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（例えば、取り込みや排出）を確保するために、対照試験（例えば、基質または阻害薬の陽性及び陰性対照（例については 7.4.3 項、表 10 及び表 11 を参照）や、非発現細胞を用いた試験）を用いて、評価系を最適化すべきである。膜小胞や細胞の供給源、細胞の培養条件（例えば、細胞の継代数、播種密度、単層培養での経過時間）、プローブ基質や阻害薬の濃度、インキュベーション時間、緩衝液/pH 条件、サンプリング間隔、 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、血清や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（例えば、単層膜のバリア機能、受動拡散、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 値やプローブ阻害薬の IC_{50} 値は、文献報告値と同等であるべきである。

基質は、評価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、細胞のバリア機能やトランスポーターの機能に影響を与えるものがあるため、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）で使用すべきである。試験には溶媒対照を含め、必要に応じて無溶媒対照も含めるべきである。

基質及び阻害薬となる可能性を検討する両方の試験において、薬物の総回収率が十分高いことを担保すべきである（例えば、80%（55））。

7.2.2 被験薬がトランスポーターの基質となる可能性の検討

被験薬の濃度範囲は、トランスポーターの発現部位における濃度範囲であるべきであり、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（例えば、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、濃度の選択についての妥当性を示すべきである。薬物の濃度範囲が適切である場合、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（例えば、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（受動拡散）は、トランスポーターの臨床的な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、双方向性輸送の評価（例えば、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 ratio 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。別の方法として、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。試験には、

1478 十分にバリデートされた、高透過性及び低透過性の参照化合物（例えば、metoprolol と
1479 mannitol；詳細は（55）を参照）を含めるべきである。

1480 7.2.3 被験薬がトランスポーターの阻害薬となる可能性の検討

1481 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、
1482 OAT1/3 及び OCT2 の場合は $C_{\max,u}$ の 10 倍の濃度 ($10 \times C_{\max,u}$)、MATE の場合は $C_{\max,u}$ の 50 倍
1483 の濃度 ($50 \times C_{\max,u}$)、OATP1B1/3 の場合は肝臓入り口での非結合形最高血漿中濃度の 10 倍の
1484 濃度 ($10 \times C_{\max,inlet,u}$)、経口投与された P-gp 又は BCRP 阻害薬の場合は最高治療用量を 250 mL
1485 で除した値の 10 分の 1 の濃度 ($0.1 \times \text{最大臨床投与量}/250 \text{ mL}$) とする。ただし、薬物濃度は、
1486 薬物の溶解度の上限を超えたり、細胞への有害作用（例えば、細胞毒性）を引き起こさないよ
1487 うにすべきである。現時点では、十分に高い濃度を用いることができない場合、in vitro の結果
1488 を臨床に外挿する方法については多くの不確実性があるため、in vitro 試験の結果の妥当性が十
1489 分に示されない限り、一般にはそのような薬物の薬物相互作用の可能性を臨床試験において検
1490 討することが推奨される。

1491 In vitro 評価系における実際の薬物濃度が添加濃度から乖離する要因としては、水への低溶解
1492 性、非特異的な結合、不安定性等の要因が考えられる。データを解釈する際には、結合性、安
1493 定性及び溶解性に関する補正を実施すべきである。培地中の非結合形薬物濃度を測定すること
1494 が推奨される。

1495 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
1496 めに濃度を追加し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
1497 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
1498 内濃度と比較して、薬物相互作用の可能性を予測する。

1499 一部のトランスポーター（例えば、OATP1B1、OATP1B3）や実験系では、プレインキュベ
1500 ーション後により強い阻害を示す薬物があるため、被験薬とのプレインキュベーション後に
1501 IC_{50} 値又は K_i 値を決定することが適切な場合がある（56～60）。このことについては、新たな
1502 情報が継続して報告されているような状況であり、対象となるトランスポーターや関連する試
1503 験方法に関する最新の文献を参考にすることが推奨される。

1504 7.3. 予測モデリング

1505 本項では、モデリングアプローチが次の目的にどのように用いることができるかについて説
1506 明する。（1）薬物相互作用の可能性を特徴付ける、（2）臨床薬物相互作用試験を実施すべき

かどうかを示す、(3) 臨床薬物相互作用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、static mechanistic モデル (MSPK モデル) と dynamic mechanistic モデル (PBPK モデル) を取り上げる。

様々な数理的及び機構論に基づくモデリングアプローチは、in vitro 試験の結果から臨床における潜在的な薬物相互作用の予測を行うことに有用である。in vitro 試験や初期の臨床試験で得られた知見とモデルに基づく予測を組み合わせることで、P450 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の薬物相互作用の可能性について、最初の又は追加の臨床試験を実施すべきか否かを判断することが可能な場合がある。

本ガイドラインの 3 項では、P450 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 試験での代謝及びトランスポーター試験の評価方法について示している。それらの評価情報から更なる評価を実施すべきとされた場合、MSPK モデルや PBPK モデル（後述するように十分なデータが得られている場合）を用いた検討、又は臨床薬物相互作用試験によって追加の評価を実施することができる。各々の医薬品開発プログラムにおいて、薬物相互作用リスクを評価するための複数のアプローチが可能である。

MSPK モデリングや PBPK モデリングの結果によっては、臨床薬物相互作用試験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ど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必須となる。。

7.3.1 薬物相互作用予測のための MSPK モデルの利用

MSPK モデルには、薬物相互作用を引き起こす薬物と基質となる薬物の両方について詳細な薬物動態と薬物相互作用の機序の情報が組み込まれている (61、62)。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ている。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。基質薬に対する相互作用薬の包括的な影響は、AUCR (相互作用薬の存在下及び非存在下における基質薬の AUC の比) として表され、以下の式で与えられる。

7.3.1.1. 被験薬の相互作用薬としての評価

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て、薬物の阻害能のみ (以下の式において A と B のみを考慮、C は 1 と仮定)、誘導能のみ

（以下の式において C のみを考慮、A と B は 1 と仮定）を評価すべきである。同時予測では、
 阻害能が過剰に予測され、誘導能がマスクされてしまうと、偽陰性の予測になる可能性がある
 （63）。誘導能が過剰に予測されると、阻害能がマスクされてしまう。

7.3.1.2. 被験薬の P450 を介した被相互作用薬としての評価

原理上、MSPK モデルを用いて、指標となる相互作用薬でモデルを確立した後に、より強度
 の低い相互作用薬での薬物相互作用の影響を予測することができる。

7.3.1.3. 被験薬のトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性の評価

事例はほとんどないが、関与するトランスポーターや、様々な組織における膜透過性におけ
 るトランスポーターの寄与率 (ft) に関する十分なデータがあれば、以下と表 3 に示した MSPK
 モデルを、トランスポーターを介した薬物相互作用の評価に使用することができる（64～68）。
 下記の PBPK モデリングの項（7.3.2.2 項参照）に記載されている潜在的な適用と留意事項は、
 MSPK モデルにも同様に関連し得る。

基質薬の AUCR の計算式（被験薬存在下の AUC/被験薬非存在下の 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ほど小さいと仮定
 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 P450 を介した基質の肝クリアランスのうち、阻害/誘導を受ける P450 が担う割合
 下付き添え字の'h'は肝臓
 下付き添え字の'g'は消化管

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薬の AUCR の計算式

	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	$C_g = 1 + \frac{d \times E_{max} \times [I]_g}{[I]_g + EC_{50}}$	$C_h = 1 + \frac{d \times E_{max} \times [I]_h}{[I]_h + EC_{50}}$

1561

1562 それぞれの値は以下の計算式により推定することができる。

1563 $[I]_h = f_{u,p} \times (C_{max} + (Fa \times Fg \times ka \times \text{投与量}) / Qh / R_B)$ (69)

1564 $[I]_g = Fa \times ka \times \text{投与量} / Qen$ (70)

1565 $f_{u,p}$ は血漿中の非結合形の割合であり、実験的に 1%未満と判定された場合、 $f_{u,p}$ は 1%に設定する (2.1.2.1 項参照)。薬物相互作用の予測における $f_{u,p}$ の潜在的な影響は大きいいため、タンパク結合率が高い薬物においては $f_{u,p}$ の感度分析を行う必要がある。

1566 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)

1567 Fa は経口投与後の吸収率であり、データがない場合は 1 を用いるべきである。

1568 Fg は消化管内の代謝回避率であり、データがない場合は 1 を用いるべきである。

1569 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 0.1min^{-1} (69) を使用することができる。

1570 Qen は腸管血流量速度 (例えば、 18 L/hr/70 kg (71))

1571 Qh は肝血流量速度 (例えば、 97 L/hr/70kg (72))

1572 R_B は血液-血漿中薬物濃度比

1573 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 (20、61、63)。決定されていない場合は 1 とする (20、63)。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 (18)。

1574

1575 モデリングの実施及び結果の報告は、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を示すべきである。

1576

1577 モデルが推定する AUCR が 0.80~1.25 の範囲内であれば、臨床的に意味のある薬物相互作用

1578 のリスクは低く、検討対象の代謝酵素に対する相互作用薬としての薬物の追加検討は不要である。もし、AUCR が 0.80~1.25 の範囲外の場合は、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。更なる評価を計画しない場合は、代わりにその適切性を十分に説明すべきである。

1579

1580 薬物相互作用の可能性を排除できるかどうかを判断するために、現在 MSPK モデルが使用されている。消化管と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 MSPK モデルは、過度に保守的であり得るため、偽陽性の結果になり得る。現在、消化管と肝臓における最も適切な薬物濃度を決定するための検討が進められている (6、62)。これらの検討の結果、MSPK モデルの使用により、P450 やトランスポーターによる相互作用の定量的な推定が可能になるであろう。研究が進み、MSPK モデルがより定量的に使用可能となる場合、結果の報告には、システム依存及び薬物依存の両方のパラメータの適切性と、必要に応じて感度分析を含めるべきである。

1581

1582

1583

1584

1585

1586

1587

1588

1589

1590

1591

1592

1593

1594

1595 **7.3.2 代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用の予測に係る 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や代謝物の薬物相互作用の可能性の評価に有用である。MSPK モデルと比較して、PBPK モデルは経時的な濃度変化を考慮できるため、時間依存的な薬物相互作用に関する情報をより詳細に得ることができる。PBPK モデルを医薬品開発や規制当局の意思決定をサポートするために使用する場合、モデルの仮定、モデルの生理学的・生化学的妥当性、変動性、不確実性の度合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、システム依存及び薬物依存の両パラメータの根拠と妥当性、適切な感度分析計画の記述が必要である。市販されているソフトウェアの定義済みモデル（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と定義済みモデルからの変更点を記載する必要がある（73）。状況によっては、専用の臨床薬物相互作用試験の代わりに、頑健な PBPK モデルから得られたシミュレーションデータを使用して、被験薬の薬物相互作用の可能性を結論付けることができる場合がある。

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（これらの内容に関するガイダンスについては（74～78）参照）。本ガイドラインでは、PBPK モデルがその使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、薬物相互作用の評価における PBPK モデルの有用性について記載する。薬物相互作用の評価に 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。

7.3.2.1 P450 を介した薬物相互作用評価のための PBPK モデルの適用の可能性

P450 を介した薬物相互作用の評価に関連して、PBPK モデルは開発プログラムにおける重要な臨床薬物相互作用試験の選択や、臨床薬物相互作用試験の試験デザインの検討に有用となり得る。また、PK の観察結果を説明するためにも使用できる（例えば、遺伝子多型に起因する PK 観測値の違い）。

被験薬が P450 を介した薬物相互作用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、相互作用薬の指標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薬物相互作用の程度を予測するために使用することができる。また、PBPK モデルは、臨床的に重要な薬物相互作用シナリオを予測することができる。例えば、臨床薬物相互作用試験で基質の単回投与時のみが評価されている場合に、基質となる薬物を反復投与した場合の影響を予測することができる。

被験薬が P450 を介した薬物相互作用の相互作用薬となる可能性を評価する場合、PBPK モデルが指標基質を用いて確立された後、臨床的に意味のある薬物相互作用の可能性がないことを裏付けるために、また、異なる投与レジメンでの薬物相互作用の影響を予測するために、それぞれ使用することができる。

7.3.2.1.1 モデリングに関する留意事項—P450 を介した薬物相互作用の基質となる可能性の評価のための PBPK

PBPK モデリングを用いて、P450 の基質としての被験薬（臨床的に重要な代謝物を含む）の薬物相互作用の可能性を予測する場合に考慮すべき事項：

- 被験薬のベースとなる PBPK モデルは、異なる投与レジメン（例えば、用量比例試験、反復投与）や投与経路（例えば、静脈内投与、経口投与）での利用可能な臨床 PK データを記述することができるべきである。
- 利用可能な in vitro 及び臨床データに基づいて、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が定量的に割り当てられるべきである。
- 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べきである。例えば、 $f_{u,p}$ は薬物相互作用の予測に対する影響度が高いため、タンパク結合率が高い薬物においては、 $f_{u,p}$ に対する感度分析の実施が期待される。
- 指標となる相互作用薬モデルには、異なる投与レジメン（用量比例試験等）や、必要に応じて異なる投与経路（例えば、静脈内投与、経口投与）を用いた利用可能な臨床 PK データが記述されるべきである。
- 指標となる相互作用薬のモデルの許容性は、ヒトで高い感受性を示す酵素基質の PK に及ぼす影響について、独立して確認されるべきである。
- 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や相互作用の機序が含まれるべきであり、目的に適合していると判断されるべきである。

7.3.2.1.2 モデリングに関する留意事項—P450 を介した薬物相互作用の相互作用薬となる可能性の評価のための PBPK

PBPK モデリングを用いて、P450 の相互作用薬としての被験薬（臨床的に重要な代謝物を含む）の薬物相互作用の可能性を予測する場合に考慮すべき事項：

- 1653 • 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ベースとなる PBPK
1654 モデルは、異なる投与レジメン（例えば、用量比例試験、反復投与）及び必要に応じて
1655 投与経路（例えば、静脈内投与、経口投与）での利用可能な臨床 PK データを記述するこ
1656 とができるべきである。
- 1657 • 薬物相互作用パラメータは、利用可能な *in vitro* データ及び臨床薬物相互作用試験等の臨
1658 床データに基づいて相互作用薬のモデルに割り当てられるべきである。
- 1659 • 阻害と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
1660 に予測するために、阻害と誘導の組み合わせに加えて、阻害と誘導の機序を個別に検討
1661 する必要がある。多くの場合、臨床的に意味のある影響はこれらの複合的な効果である。
- 1662 • 指標となる基質のモデルは、異なる投与レジメン（例えば、用量比例試験）や、必要に
1663 応じて異なる投与経路（例えば、静脈内投与、経口投与）での利用可能な臨床 PK データ
1664 を記述することができるべきである。
- 1665 • 相互作用を受けやすい指標となる基質モデルは、強い指標となる相互作用薬を介した酵
1666 素活性の変化が、ヒトにおけるその PK に及ぼす影響に関して独立して確認されるべきで
1667 ある。
- 1668 • シミュレーションでは、相互作用薬の最高臨床用量と最短投与間隔を含めるべきである。
1669 シミュレーションに使用する前に、最高用量による PK 及び相互作用に与える影響を確認
1670 すべきである。
- 1671 • 不確実性の高いパラメータについては、感度分析を行うべきである。

1672 7.3.2.2 トランスポーターを介した薬物相互作用評価のための PBPK モデルの適用の可能性

1673 トランスポーターを介した薬物相互作用の評価に関連して、PBPK モデルは薬物相互作用の
1674 影響が特定されたときに、臨床薬物相互作用試験の最初の試験デザインをサポートするために
1675 使用することができる。

1676 被験薬がトランスポーターを介した薬物相互作用の被相互作用薬となる可能性を評価する場
1677 合、PBPK モデルは、遺伝子多型に起因する PK の違い（例えば、OATP1B1）等の PK の観察結
1678 果を説明するために使用できる。また、PBPK モデルは、薬物の ADME における特定のトラン
1679 スポーターの関与を探索するためにも使用できる。

1680 PBPK モデルは、被験薬がトランスポーターを介した薬物相互作用の阻害薬となる可能性を
1681 評価する際に、被験薬が基底側の取り込みトランスポーターの *in vitro* 阻害薬である場合には、
1682 薬物相互作用の否定的な予測をサポートすることができる。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基質の PK に対する被験薬の影響を評価するためにも使用できる。

7.3.2.2.1 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

一般的に、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、包括的なモデルの検討や臨床試験を実施すべきである。

7.3.2.2.2 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

一般的に、被験薬について PBPK モデルを用いてトランスポーター阻害作用を評価する際には、該当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。また、解析報告書には、阻害定数の感度分析を含めるべきである。

7.4. In Vitro 試験において使用可能な薬物一覧

7.4.1 P450

7.4.1.1 In Vitro 試験における P450 基質

プローブ基質は、被験薬が個々の P450 分子種に対して影響を及ぼす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）。基質の代謝、あるいは特定の代謝物の生成が P450 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: P450 のプローブ基質の例 (in vitro 試験)

P450 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を推奨)	Midazolam Testosterone	Midazolam 1'-hydroxylation Testosterone 6β-hydroxylation
----------------------------------	---------------------------	---

7.4.1.2 In Vitro 試験における P450 相互作用薬

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 P450 分子種を in vitro 試験で明らかにするために用いられる。一般的に、阻害薬/誘導薬は使用する濃度において選択的でなければならない。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なものである。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可能である。

表 5: P450 の阻害薬の例 (in vitro 試験)

P450 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ブレインキュベーションする必要がある。

表 6: 時間依存的阻害の評価に有用な主要な P450 の分解速度定数 (K_{deg}) 及び消失半減期 ($t_{1/2}$)

P450 分子種 (肝臓)	$t_{1/2}$ (時間)	K_{deg} (/分)
CYP1A2 (79)	38	0.00030
CYP2B (80)	32	0.00036
CYP2C8 (81)	22	0.00053
CYP2C9 (80)	104	0.00011
CYP2C19 (80)	26	0.00044
CYP2D6 (82、83)	51	0.00023
CYP3A4 (10)	36	0.00032
CYP3A4 (消化管) (84、85)	24	0.00048

表 7: P450 の誘導薬の例 (in vitro 試験)

P450 分子種	誘導薬
----------	-----

CYP1A2	Omeprazole
CYP2B6	Phenobarbital
CYP2C8	Rifampicin
CYP2C9	Rifampicin
CYP2C19	Rifampicin
CYP3A4	Rifampicin

1715 7.4.2 UGT

1716 7.4.2.1 In Vitro 試験における UGT 基質

1717 表 8 に示されている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
1718 ることも可能である。

1719

1720 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

1721 7.4.2.2 In Vitro 試験における UGT 阻害薬

1722 UGT1A3、UGT1A6、UGT2B7 及び UGT2B15 に対して比較的選択性の高い阻害薬は少ない。
1723 選択的阻害薬がない場合には、組換え UGT 分子種発現系や UGT 分子種の多型変異体を発現し
1724 ているヒト肝ミクロソーム（適切な場合）を用いたり、relative activity factor (RAF) 法、
1725 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し得る。
1726 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
1727 性がある。個々の組換え UGT 分子種発現系を使用する際には、当該発現系とヒトの肝臓との間
1728 での UGT の発現量や酵素活性の違いを考慮する必要がある。

1729 表 9 に示されている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
1730 することも可能である。

1731

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 に対するそれらの影響は不明である。

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

7.4.3 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使用する場合は、より特異性の高い基質が望ましい。以下に、in vitro 試験に用い得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、p-aminohippurate (PAH)、Tenofovir
OAT3	Benzylpenicillin、Estrone-3-sulfate、Methotrexate
MATE1、MATE2-K	Creatinine、Metformin、1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)、Tetraethylammonium (TEA)
OCT2	Creatinine、Metformin、Tetraethylammonium (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	Bromosulphophthalein (BSP)、Cyclosporine、Rifampin、Rifamycin SV

OAT1、OAT3	Benzylpenicillin*、Probenecid
MATE1、MATE2-K	Cimetidine、Pyrimethamine、Quinidine
OCT2	Cimetidine、Clonidine

* OAT3 に比較的選択性のある阻害薬

7.5 臨床薬物相互作用試験において使用可能な薬物一覧

7.5.1 P450

7.5.1.1 臨床薬物相互作用試験で用いる P450 の基質

理想的には、基質薬は、感度、特異性、安全性プロファイル及び阻害薬を用いた臨床薬物相互作用試験の結果があること、並びにその薬物がそれらの基準を満たさないことを示す試験結果がないことに基づいて選択されるべきである。

- 指標となる基質は、特定の代謝経路の阻害による曝露量の増加を予測可能であり、プロスペクティブな臨床薬物相互作用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。
- 相互作用を受けやすい指標となる基質とは、臨床薬物相互作用試験において、ある代謝経路の強い阻害薬の指標薬との併用により、AUC が 5 倍以上に増加することを示した薬物のことである。
- 中程度に相互作用を受けやすい基質とは、臨床薬物相互作用試験において、ある代謝経路の強い阻害薬の指標薬との併用により、AUC が 2 倍以上 5 倍未満に増加することを示した薬物のことである。

臨床薬物相互作用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 P450 分子種の基質となる場合や、P450 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、試験の指標薬は、潜在的な相互作用薬（阻害する可能性のある代謝酵素やトランスポーター）に関する知見を考慮して選択されるべきである。

以下の表 12 に記載されている薬物は、臨床薬物相互作用試験のための適切な指標となる基質として確立されている。なお、上記の基準を考慮して、他の薬物を提案することも可能である。

表 12: P450 の指標基質の例（臨床試験）

P450 分子種	選択的な指標基質 (特記ない限り)	コメント
CYP1A2	Caffeine	
CYP2B6	Bupropion	Bupropion は CYP2B6 及び P450 以外の代謝酵素により代謝されるため、相互作用を受けやすい基質ではない。Hydroxybupropion は主に CYP2B6 を介して生成されるため、Hydroxybupropion も測定する必要がある。Hydroxybupropion は主要な活性体であるため、臨床的意義を判断する際には濃度変化に留意する必要がある。
CYP2C8	Repaglinide	より少ない割合で CYP3A でも代謝される。OATP1B1 の基質でもある。
CYP2C9	S-warfarin、 Flurbiprofen	中程度に相互作用を受けやすい基質である。
CYP2C19	Omeprazole	より少ない割合で CYP3A でも代謝される。複数の機序により薬物相互作用が生じている場合には、代謝物の濃度測定を考慮する必要がある。
CYP2D6	Desipramine、 Dextromethorphan、 Nebivolol	
CYP3A	Midazolam、 Triazolam	

7.5.1.2 臨床薬物相互作用試験で用いる P450 の阻害薬

指標となる阻害薬は、特定の経路での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薬物相互作用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、特定の代謝経路の相互作用を受けやすい指標基質の AUC を、それぞれ 5 倍以上及び 2 倍以上 5 倍未満に増加させる薬物である。

理想的には、指標となる阻害薬は、阻害の程度と選択性、安全性プロファイル、異なる in vivo 基質を用いた臨床薬物相互作用試験の結果があること、並びにその薬物がそれらの基準を満たさないことを示す試験結果がないことに基づいて選択されるべきである。

臨床薬物相互作用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 P450 分子種を阻害する場合や、P450 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 P450 や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となる阻害薬を選択すべきである。

以下の表 13 に記載されている薬物は、臨床薬物相互作用試験に適切な指標となる阻害薬として認識されている。なお、上記の基準を考慮して、他の薬物を提案することも可能である。

1788 表 13: P450 の指標阻害薬の例（臨床試験）

P450 分子種	強い指標阻害薬	コメント
CYP1A2	Fluvoxamine	CYP2C19 の強い阻害薬、CYP3A の中程度の阻害薬、CYP2C9 及び CYP2D6 の弱い阻害薬でもある。
CYP2B6		Ticlopidine は CYP2B6 阻害薬として使用することができる。Hydroxybupropion の生成を 80% 以上減少させる。
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、CYP3A の中程度の阻害薬、CYP2C9 及び CYP2D6 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。

1789 7.5.1.3 臨床薬物相互作用試験で用いる P450 の誘導薬

1790 表 14 に示す誘導薬は、誘導能、安全性プロファイル、及び異なる基質を用いた臨床薬物相互
1791 作用試験の結果があること等を考慮して選択されている。誘導の機序を踏まえると、誘導薬は
1792 通常、複数の代謝酵素やトランスポーターの発現を調節する。

1793 強い誘導薬及び中程度の誘導薬は、特定の代謝経路で相互作用を受けやすい指標基質の AUC
1794 を、それぞれ 80%以上、及び 50%以上 80%未満減少させる。

1795
1796 表 14: P450 分子種の誘導薬の例（臨床試験）－この一覧は網羅的でなく他の誘導薬を使用する
1797 ことも可能である

P450 分子種	強い誘導薬	中程度の誘導薬
CYP1A2*		Phenytoin、Rifampin、Smoking
CYP2B6	Carbamazepine	Rifampin、Efavirenz
CYP2C8		Rifampin
CYP2C9		Rifampin
CYP2C19	Rifampin	
CYP3A	Carbamazepine、Phenytoin、 Rifampin	Efavirenz

1798 * CYP1A2: Phenytoin、rifampin 及び喫煙は、caffeine, tizanidine 及びtheophylline を用いた限られた
1799 数の臨床薬物相互作用試験によると、弱い誘導薬から中程度の誘導薬である。

1800 7.5.2 UGT

1801 臨床薬物相互作用試験に有用な UGT の基質及び相互作用薬を以下に示す（表 15～17）。これ
1802 らの一覧は網羅的なものではなく、他の基質/相互作用薬を適切な正当性をもって使用すること
1803 ができる。

1804

1805 表 15: UGT の基質の例（臨床試験）

UGT 分子種	基質
UGT1A1	Bictegravir、Cabotegravir、Dolutegravir、SN-38（irinotecan の活性代謝物）
UGT1A4	Lamotrigine（UGT2B7 も関与）、Pexidartinib
UGT1A9	Canagliflozin、Dapagliflozin、Ertugliflozin
UGT2B7	Bempeidoic acid、Indomethacin、Naproxen、Zidovudine
UGT2B15	Lorazepam、Oxazepam

1806

1807 表 16: UGT の阻害薬の例（臨床試験）

UGT 分子種	阻害薬
UGT1A1	Atazanavir*
UGT1A4	Probenecid**、Valproic acid（UGT2B7 も阻害）
UGT1A9	Mefenamic Acid
UGT2B7	Probenecid
UGT2B15	Probenecid

1808 * Atazanavir は CYP3A の阻害薬でもある。

1809 ** Probenecid は OAT1 及び OAT3 の阻害薬でもある。

1810

1811 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

1812 7.5.3 トランスポーター

1813 7.5.3.1 臨床薬物相互作用試験で用いるトランスポーターの基質

1814 臨床薬物相互作用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
1815 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。そのため、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り、また、本文で記載したように、トランスポーターには指標となる基質が存在しない。試験結果を解釈するためには、被験薬のトランスポーター阻害特性及び代謝酵素への影響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、以下の基準を満たす顕著な PK プロファイルの変化を示すものである。また、これらの基質は、臨床薬物相互作用試験に使用しても一般的に安全なものである。

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薬物相互作用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基準を以下に示す。表中の薬物の選定には、臨床的に適切な用量で実施された試験結果が考慮されている。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物が選択されている。

- P-gp：(1) itraconazole、quinidine 又は verapamil との併用で AUC が 2 倍以上増加、(2) P-gp 発現系による in vitro の輸送、(3) in vivo では広範に代謝されない。
- BCRP：(1) ABCG2 (421C>A) の薬理遺伝学的変化による AUC が 2 倍以上増加、(2) BCRP の発現系による in vitro の輸送。
- OATP1B1/OATP1B3：(1) rifampin (単回投与) 若しくは cyclosporine との併用、又は SLCO1B1 (521T>C) の薬理遺伝学的変化による AUC が 2 倍以上増加、(2) OATP1B1 又は OATP1B3 の発現系による in vitro の輸送。
- OAT1/OAT3：(1) probenecid との併用により AUC が 2 倍以上増加、(2) 未変化体として尿中に排泄される割合が 0.5 以上、(3) OAT1 及び/又は OAT3 発現系による in vitro の輸送。
- OCT2/MATEs：dolutegravir 又は pyrimethamine との併用で AUC が 2 倍以上増加、(2) 未変化体として尿中に排泄される割合が 0.5 以上、(3) OCT2 及び/又は MATEs の発現系による in vitro の輸送。

注：この表は網羅的なものではなく、薬物の輸送特性がよく理解され、上記の基準に類似している場合は、表に記載されていない基質を使用することができる。

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	コメント*
----------	----	-------

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 OATP3 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	Adefovir – OAT3 よりも OAT1 への寄与が高い。 Baricitinib、cefaclor 及び Penicillin G – OAT1 よりも OAT3 への寄与が高い。 Furosemide – OAT1/OAT3 の両方の基質となり、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物の中には、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っているものがあるかもしれない。

**Dabigatran etexilate はプロドラッグであり、カルボキシエステラーゼ (CES) により dabigatran に変換される (dabigatran は P-gp の基質ではない)。したがって、臨床薬物相互作用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効果を事前に評価すべきである。

***Adefovir は、P-gp の基質となるプロドラッグである adefovir dipivoxil の活性体である。

7.5.3.2. 臨床薬物相互作用試験で用いるトランスポーターの阻害薬

臨床薬物相互作用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 P450 を阻害する。そのため、ほとんどのトランスポーターの阻害試験の結果を他の薬物に外挿することは困難であり、また、本文で記載したように、トランスポーターについて指標となる阻害薬は存在しない。試験結果を解釈するためには、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 PK プロファイルを著しく変化させ、以下の基準を満たす。また、これらの阻害薬は、臨床薬物相互試験に使用しても一般的に安全なものである。

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、臨床薬物相互試験で推奨されるトランスポーター阻害薬を選定するための基準を以下に示す。薬物の選定には、臨床的に適切な用量で実施された試験結果が考慮されている。可能な限り、グローバルな医薬品開発プログラムに最もふさわしい薬物が選択されている。

- P-gp：（1）併用により digoxin、dabigatran 又は fexofenadine の AUC が 2 倍以上増加、（2）in vitro 阻害薬
- BCRP：（1）併用により rosuvastatin の AUC が 2 倍以上又は 2 倍に近い増加、（2）in vitro の阻害薬
- OATP1B1/OATP1B3：（1）併用により、臨床上の基質の少なくとも 1 つについて AUC が 2 倍以上増加、（2）in vitro 阻害薬
- OAT1/OAT3：（1）併用により、臨床上の基質の少なくとも 1 つについて AUC が 2 倍以上増加、（2）in vitro 阻害薬
- OCT2/MATE：（1）併用により metformin の AUC が 2 倍以上増加、（2）in vitro 阻害薬

注：この表は網羅的なものではなく、薬物のトランスポーター阻害特性がよく理解されていて、上記の基準と同様であれば、表に記載されていない阻害薬を使用することができる。

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	コメント
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 – OATP1B1、OATP1B3、MRP2 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 – 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 – OCT2 に対して相対的に特異性のある阻害薬。 Pyrimethamine – MATE に対して相対的に特異性のある阻害薬。
------------------------	-------------------------------	---

1884

1885

1886 8. 参考文献

- 1887 1. Miners JO, Rowland A, Novak JJ, Lapham K, Goosen TC. Evidence-based strategies for the
1888 characterisation of human drug and chemical glucuronidation in vitro and UDP-glucuronosyltransferase
1889 reaction phenotyping. *Pharmacol Ther.* 2021;218:107689.
- 1890 2. Obach RS, Walsky RL, Venkatakrishnan K, Houston JB, Tremaine LM. In vitro cytochrome P450
1891 inhibition data and the prediction of drug-drug interactions: qualitative relationships, quantitative
1892 predictions, and the rank-order approach. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(6):582-92.
- 1893 3. Rodrigues AD. Prioritization of clinical drug interaction studies using in vitro cytochrome P450
1894 data: proposed refinement and expansion of the "rank order" approach. *Drug Metab Lett.* 2007;1(1):31-5.
- 1895 4. Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim HK, Ling KH, et al. The conduct of in vitro studies to
1896 address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the pharmaceutical
1897 research and manufacturers of America. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(7):1355-70.
- 1898 5. Vieira ML, Kirby B, Ragueneau-Majlessi I, Galetin A, Chien JY, Einolf HJ, et al. Evaluation of
1899 various static in vitro-in vivo extrapolation models for risk assessment of the CYP3A inhibition potential
1900 of an investigational drug. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(2):189-98.
- 1901 6. Tseng E, Eng H, Lin J, Cerny MA, Tess DA, Goosen TC, et al. Static and Dynamic Projections of
1902 Drug-Drug Interactions Caused by Cytochrome P450 3A Time-Dependent Inhibitors Measured in Human
1903 Liver Microsomes and Hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2021;49(10):947-60.
- 1904 7. Yang J, Liao M, Shou M, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, et al. Cytochrome p450 turnover:
1905 regulation of synthesis and degradation, methods for determining rates, and implications for the prediction
1906 of drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9(5):384-94.
- 1907 8. Wang YH. Confidence assessment of the Simcyp time-based approach and a static mathematical
1908 model in predicting clinical drug-drug interactions for mechanism-based CYP3A inhibitors. *Drug Metab*
1909 *Dispos.* 2010;38(7):1094-104.
- 1910 9. Prueksaritanont T, Chu X, Gibson C, Cui D, Yee KL, Ballard J, et al. Drug-drug interaction studies:
1911 regulatory guidance and an industry perspective. *Aaps j.* 2013;15(3):629-45.
- 1912 10. Rowland Yeo K, Walsky RL, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Prediction of time-
1913 dependent CYP3A4 drug-drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modelling: impact
1914 of inactivation parameters and enzyme turnover. *Eur J Pharm Sci.* 2011;43(3):160-73.
- 1915 11. Hariparsad N, Ramsden D, Palamanda J, Dekeyser JG, Fahmi OA, Kenny JR, et al. Considerations
1916 from the IQ Induction Working Group in Response to Drug-Drug Interaction Guidance from Regulatory
1917 Agencies: Focus on Downregulation, CYP2C Induction, and CYP2B6 Positive Control. *Drug Metab*
1918 *Dispos.* 2017;45(10):1049-59.
- 1919 12. Yajima K, Uno Y, Murayama N, Uehara S, Shimizu M, Nakamura C, et al. Evaluation of 23 lots
1920 of commercially available cryopreserved hepatocytes for induction assays of human cytochromes P450.
1921 *Drug Metab Dispos.* 2014;42(5):867-71.
- 1922 13. Fahmi OA, Ripp SL. Evaluation of models for predicting drug-drug interactions due to induction.
1923 *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(11):1399-416.
- 1924 14. Fahmi OA, Boldt S, Kish M, Obach RS, Tremaine LM. Prediction of drug-drug interactions from
1925 in vitro induction data: application of the relative induction score approach using cryopreserved human
1926 hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(9):1971-4.
- 1927 15. Zuo R, Li F, Parikh S, Cao L, Cooper KL, Hong Y, et al. Evaluation of a Novel Renewable Hepatic
1928 Cell Model for Prediction of Clinical CYP3A4 Induction Using a Correlation-Based Relative Induction
1929 Score Approach. *Drug Metab Dispos.* 2017;45(2):198-207.
- 1930 16. Zhang JG, Ho T, Callendrello AL, Clark RJ, Santone EA, Kinsman S, et al. Evaluation of
1931 calibration curve-based approaches to predict clinical inducers and noninducers of CYP3A4 with plated
1932 human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(9):1379-91.

17. Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, et al. Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as precipitants of interaction. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(8):1658-66.
18. Kenny JR, Ramsden D, Buckley DB, Dallas S, Fung C, Mohutsky M, et al. Considerations from the Innovation and Quality Induction Working Group in Response to Drug-Drug Interaction Guidances from Regulatory Agencies: Focus on CYP3A4 mRNA In Vitro Response Thresholds, Variability, and Clinical Relevance. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(9):1285-303.
19. Ramsden D, Fullenwider CL. Characterization of Correction Factors to Enable Assessment of Clinical Risk from In Vitro CYP3A4 Induction Data and Basic Drug-Drug Interaction Models. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022.
20. 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.
21. Varma MV, El-Kattan AF, Feng B, Steyn SJ, Maurer TS, Scott DO, et al. Extended Clearance Classification System (ECCS) informed approach for evaluating investigational drugs as substrates of drug transporters. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):33-6.
22. Zhou T, Arya V, Zhang L. Comparing Various In Vitro Prediction Methods to Assess the Potential of a Drug to Inhibit P-glycoprotein (P-gp) Transporter In Vivo. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(8):1049-60.
23. Vaidyanathan J, Yoshida K, Arya V, Zhang L. Comparing Various In Vitro Prediction Criteria to Assess the Potential of a New Molecular Entity to Inhibit Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1. *J Clin Pharmacol.* 2016;56 Suppl 7:S59-72.
24. Lee SC, Arya V, Yang X, Volpe DA, Zhang L. Evaluation of transporters in drug development: Current status and contemporary issues. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;116:100-18.
25. 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.
26. Chen Y, Ma F, Jones NS, Yoshida K, Chiang PC, Durk MR, et al. Physiologically-Based Pharmacokinetic Model-Informed Drug Development for Fenebrutinib: Understanding Complex Drug-Drug Interactions. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2020;9(6):332-41.
27. Liu L, Bello A, Dresser MJ, Heald D, Komjathy SF, O'Mara E, et al. Best practices for the use of itraconazole as a replacement for ketoconazole in drug-drug interaction studies. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(2):143-51.
28. 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.
29. Rekić D, Reynolds KS, Zhao P, Zhang L, Yoshida K, Sachar M, et al. Clinical Drug-Drug Interaction Evaluations to Inform Drug Use and Enable Drug Access. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2214-8.
30. 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.
31. Ramsden D, Fung C, Hariparsad N, Kenny JR, Mohutsky M, Parrott NJ, et al. Perspectives from the Innovation and Quality Consortium Induction Working Group on Factors Impacting Clinical Drug-Drug Interactions Resulting from Induction: Focus on Cytochrome 3A Substrates. *Drug Metab Dispos.* 2019;47(10):1206-21.
32. Yang X, Fan J, Zhang L. How Science Is Driving Regulatory Guidances. *Methods Mol Biol.* 2021;2342:595-629.
33. 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.

1983 34. Yee SW, Giacomini MM, Shen H, Humphreys WG, Horng H, Brian W, et al. Organic Anion
1984 Transporter Polypeptide 1B1 Polymorphism Modulates the Extent of Drug-Drug Interaction and
1985 Associated Biomarker Levels in Healthy Volunteers. *Clin Transl Sci*. 2019;12(4):388-99.
1986 35. Mori D, Kimoto E, Rago B, Kondo Y, King-Ahmad A, Ramanathan R, et al. Dose-Dependent
1987 Inhibition of OATP1B by Rifampicin in Healthy Volunteers: Comprehensive Evaluation of Candidate
1988 Biomarkers and OATP1B Probe Drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(4):1004-13.
1989 36. Miyake T, Kimoto E, Luo L, Mathialagan S, Horlbogen LM, Ramanathan R, et al. Identification
1990 of Appropriate Endogenous Biomarker for Risk Assessment of Multidrug and Toxin Extrusion Protein-
1991 Mediated Drug-Drug Interactions in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):507-16.
1992 37. Willemain ME, Van Der Made TK, Pijpers I, Dillen L, Kunze A, Jonkers S, et al. Clinical
1993 Investigation on Endogenous Biomarkers to Predict Strong OAT-Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin*
1994 *Pharmacokinet*. 2021;60(9):1187-99.
1995 38. Elmeliegy M, Vourvahis M, Guo C, Wang DD. Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on
1996 Exposure of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug-Drug Interaction Studies. *Clin Pharmacokinet*.
1997 2020;59(6):699-714.
1998 39. Zamek-Gliszczynski MJ, Patel M, Yang X, Lutz JD, Chu X, Brouwer KLR, et al. Intestinal P-gp
1999 and Putative Hepatic OATP1B Induction: International Transporter Consortium Perspective on Drug
2000 Development Implications. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(1):55-64.
2001 40. E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data, and
2002 sample coding categories.(Guidance for Industry). Biotechnology law report. 2008;27(4):359.
2003 41. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for
2004 Human Use. *ICH E18 Genomic Sampling and Management of Genomic Data Guideline*. 3 August 2017.
2005 Available from: <https://ich.org/page/efficacy-guidelines>
2006 42. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for
2007 Human Use. *ICH M10 Bioanalytical Method Validation Draft Guideline*. 26 February 2019. Available at:
2008 <https://ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>
2009 43. Hallifax D, Houston JB. Binding of drugs to hepatic microsomes: comment and assessment of
2010 current prediction methodology with recommendation for improvement. *Drug Metab Dispos*.
2011 2006;34(4):724-6; author reply 7.
2012 44. Kilford PJ, Gertz M, Houston JB, Galetin A. Hepatocellular binding of drugs: correction for
2013 unbound fraction in hepatocyte incubations using microsomal binding or drug lipophilicity data. *Drug*
2014 *Metab Dispos*. 2008;36(7):1194-7.
2015 45. Winiwarter S, Chang G, Desai P, Menzel K, Faller B, Arimoto R, et al. Prediction of Fraction
2016 Unbound in Microsomal and Hepatocyte Incubations: A Comparison of Methods across Industry Datasets.
2017 *Mol Pharm*. 2019;16(9):4077-85.
2018 46. Sun Y, Chothe PP, Sager JE, Tsao H, Moore A, Laitinen L, et al. Quantitative Prediction of
2019 CYP3A4 Induction: Impact of Measured, Free, and Intracellular Perpetrator Concentrations from Human
2020 Hepatocyte Induction Studies on Drug-Drug Interaction Predictions. *Drug Metab Dispos*. 2017;45(6):692-
2021 705.
2022 47. Chang C, Yang X, Fahmi OA, Riccardi KA, Di L, Obach RS. An exposure-response analysis based
2023 on rifampin suggests CYP3A4 induction is driven by AUC: an in vitro investigation. *Xenobiotica*.
2024 2017;47(8):673-81.
2025 48. Zhou J, Argikar UA, Miners JO. Enzyme Kinetics of Uridine Diphosphate
2026 Glucuronosyltransferases (UGTs). *Methods Mol Biol*. 2021;2342:301-38.
2027 49. Haupt LJ, Kazmi F, Ogilvie BW, Buckley DB, Smith BD, Leatherman S, et al. The Reliability of
2028 Estimating Ki Values for Direct, Reversible Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes from Corresponding
2029 IC50 Values: A Retrospective Analysis of 343 Experiments. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(11):1744-50.
2030 50. Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (K1) and the concentration of
2031 inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol*.
2032 1973;22(23):3099-108.

51. Cer RZ, Mudunuri U, Stephens R, Lebeda FJ. IC50-to-Ki: a web-based tool for converting IC50 to Ki values for inhibitors of enzyme activity and ligand binding. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(Web Server issue):W441-5.

52. Berry LM, Zhao Z. An examination of IC50 and IC50-shift experiments in assessing time-dependent inhibition of CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C9 in human liver microsomes. *Drug Metab Lett.* 2008;2(1):51-9.

53. 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 P450 Induction Studies Including Impact on Drug Interaction Risk Assessment. *Drug Metab Dispos.* 2021;49(1):94-110.

54. Chu V, Einolf HJ, Evers R, Kumar G, Moore D, Ripp S, et al. In vitro and in vivo induction of cytochrome p450: a survey of the current practices and recommendations: a pharmaceutical research and manufacturers of america perspective. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(7):1339-54.

55. M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers; International Council for Harmonisation; Guidance for Industry; Availability. Washington: Federal Information & News Dispatch, LLC; 2021. p. 26054.

56. 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.

57. Zurth C, Koskinen M, Fricke R, Prien O, Korjamo T, Graudenz K, et al. Drug-Drug Interaction Potential of Darolutamide: In Vitro and Clinical Studies. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019;44(6):747-59.

58. Izumi S, Nozaki Y, Maeda K, Komori T, Takenaka O, Kusuhashi H, et al. Investigation of the impact of substrate selection on in vitro organic anion transporting polypeptide 1B1 inhibition profiles for the prediction of drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2015;43(2):235-47.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.* 2021.

63. 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.

64. Sane R, Cheung KWK, Kovács P, Farasyn T, Li R, Bui A, et al. Calibrating the In Vitro-In Vivo Correlation for OATP-Mediated Drug-Drug Interactions with Rosuvastatin Using Static and PBPK Models. *Drug Metab Dispos.* 2020;48(12):1264-70.

65. Varma MV, Bi YA, Kimoto E, Lin J. Quantitative prediction of transporter- and enzyme-mediated clinical drug-drug interactions of organic anion-transporting polypeptide 1B1 substrates using a mechanistic net-effect model. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;351(1):214-23.

66. Yoshida K, Maeda K, Sugiyama Y. Transporter-mediated drug-drug interactions involving OATP substrates: predictions based on in vitro inhibition studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(6):1053-64.

2083 67. Elsbey R, Hilgendorf C, Fenner K. Understanding the critical disposition pathways of statins to
2084 assess drug-drug interaction risk during drug development: it's not just about OATP1B1. *Clin Pharmacol*
2085 *Ther.* 2012;92(5):584-98.

2086 68. Feng B, Varma MV. Evaluation and Quantitative Prediction of Renal Transporter-Mediated Drug-
2087 Drug Interactions. *J Clin Pharmacol.* 2016;56 Suppl 7:S110-21.

2088 69. Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y. Prediction of pharmacokinetic
2089 alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharmacol Rev.*
2090 1998;50(3):387-412.

2091 70. Rostami-Hodjegan A, Tucker G. 'In silico' simulations to assess the 'in vivo' consequences of 'in
2092 vitro' metabolic drug-drug interactions. *Drug Discov Today Technol.* 2004;1(4):441-8.

2093 71. Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Misuse of the well-stirred model of
2094 hepatic drug clearance. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(3):501-2.

2095 72. Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of intestinal first-pass
2096 drug metabolism. *Curr Drug Metab.* 2007;8(7):676-84.

2097 73. Zhao P, Rowland M, Huang SM. Best practice in the use of physiologically based pharmacokinetic
2098 modeling and simulation to address clinical pharmacology regulatory questions. *Clin Pharmacol Ther.*
2099 2012;92(1):17-20.

2100 74. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses- Format and Content Guidance for industry In:
2101 US Department of Health and Human Services, FDA, United States. 2018.

2102 75. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses - Biopharmaceutics Applications for
2103 Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls. Guidance for Industry. In: US
2104 Department of Health and Human Services FDA, United States. 2020.

2105 76. Guidelines for Analysis Reports Involving Physiologically based Pharmacokinetic Models. In:
2106 PSEHB/PED MHLW, Japan. 2020.

2107 77. Reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation In: EC,
2108 Europe. 2018.

2109 78. OECD. Guidance document on the characterisation, validation and reporting of Physiologically
2110 Based Kinetic (PBK) models for regulatory purposes. 2021.

2111 79. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking.
2112 *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(2):178-84.

2113 80. Renwick AB, Watts PS, Edwards RJ, Barton PT, Guyonnet I, Price RJ, et al. Differential
2114 maintenance of cytochrome P450 enzymes in cultured precision-cut human liver slices. *Drug Metab Dispos.*
2115 2000;28(10):1202-9.

2116 81. Backman JT, Honkalammi J, Neuvonen M, Kurkinen KJ, Tornio A, Niemi M, et al. CYP2C8
2117 activity recovers within 96 hours after gemfibrozil dosing: estimation of CYP2C8 half-life using repaglinide
2118 as an in vivo probe. *Drug Metab Dispos.* 2009;37(12):2359-66.

2119 82. Liston HL, DeVane CL, Boulton DW, Risch SC, Markowitz JS, Goldman J. Differential time
2120 course of cytochrome P450 2D6 enzyme inhibition by fluoxetine, sertraline, and paroxetine in healthy
2121 volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(2):169-73.

2122 83. Venkatakrishnan K, Obach RS. In vitro-in vivo extrapolation of CYP2D6 inactivation by
2123 paroxetine: prediction of nonstationary pharmacokinetics and drug interaction magnitude. *Drug Metab*
2124 *Dispos.* 2005;33(6):845-52.

2125 84. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Chen G, Weemhoff JL, Jen C, et al. Time course of
2126 recovery of cytochrome p450 3A function after single doses of grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther.*
2127 2003;74(2):121-9.

2128 85. Darwich AS, Aslam U, Ashcroft DM, Rostami-Hodjegan A. Meta-analysis of the turnover of
2129 intestinal epithelia in preclinical animal species and humans. *Drug Metab Dispos.* 2014;42(12):2016-22.