

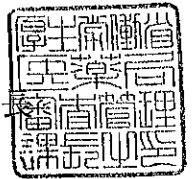


医薬審発第 813号
平成13年6月 4日

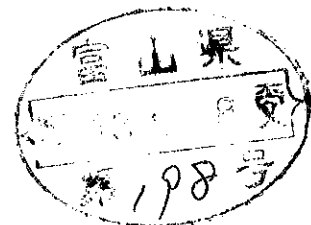
各都道府県衛生主管部（局）長 殿

薬物相互作用の検討方法について

厚生労働省医薬局審査管理課長



医薬品の製造（輸入）承認申請に際し添付すべき資料や試験方法については、「臨床試験の一般指針」（平成10年4月21日医薬審第380号）、「非臨床薬物動態試験ガイドライン」（平成10年6月26日医薬審第496号）等により示しているところであるが、今般、別添のとおり薬物相互作用の検討を行う際の参考とすべき資料として「薬物相互作用の検討方法について」をとりまとめたので、貴管下医薬品製造（輸入販売）業者に対し、周知方御配慮願いたい。



薬物相互作用の検討手法について

2001年6月

目次

1.	はじめに	1
1.1.	背景と目的	1
1.2.	適用範囲	2
1.3.	薬物相互作用試験の実施における原則	3
1.4.	関連する指針およびガイドライン	4
2.	吸収過程における薬物相互作用	5
2.1.	消化管内における複合体・キレート形成および溶解性への影響	6
2.2.	消化管運動におよぼす影響	6
2.3.	トランスポーターにより吸収されたり、再排出される薬物	6
3.	組織移行および体内分布における薬物相互作用	6
3.1.	血漿蛋白結合	7
3.2.	特殊な組織分布	8
3.2.1.	組織の特殊な成分との結合	8
3.2.2.	組織への取り込みおよび排出過程におけるトランスポーターの関与	8
4.	薬物代謝における薬物相互作用	8
4.1.	チトクロム P450 の阻害	9
4.2.	チトクロム P450 の誘導	10
4.3.	チトクロム P450 以外の酵素系についての阻害と誘導	11
4.4.	代謝における薬物相互作用の検討において考慮すべきこと	12
4.4.1.	薬物濃度および投与量	12
4.4.2.	代謝物による阻害や誘導	12
4.4.3.	阻害に関する特殊例	12
4.4.4.	代謝において血流量依存型のクリアランスを示す薬物の相互作用	13
4.4.5.	遺伝多型と薬物相互作用	13
4.4.6.	単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物の違い	14
5.	排泄過程における薬物相互作用	14
5.1.	尿中排泄における薬物相互作用	14
5.2.	胆汁中排泄における薬物相互作用	15
6.	臨床試験が必要な場合	15
7.	臨床試験デザイン	16
7.1.	実施のタイミング	17
7.2.	検討すべき薬物相互作用の指標	18
7.3.	臨床試験の結果による薬物相互作用の有無の判定	18

7.4. 特殊な集団についての考慮	19
8. 用語一覧.....	19
9. 註.....	20
10. 表1.....	23
11. 質疑応答集 (Q & A)	24

薬物相互作用の検討方法について

1. はじめに

1.1. 背景と目的

臨床において薬物は併用されることが多く、薬物相互作用は薬物の併用投与時に多かれ少なかれ起きている現象である。临床上問題となるのはそのごく一部に過ぎないが、時に重篤な有害作用の原因となることもある。例えば、特に治療域の狭い薬物について、薬物相互作用に起因する臨床症候が強く現われ、それが重篤な有害作用である場合には、薬物療法上大きな問題となる。従って、薬物の評価や臨床適用においては、起こる可能性のある薬物相互作用の性質とその程度を適切に予測し、患者の不利益にならないように努めなくてはならない。また、ヒトは遺伝的に多様であり、かつ疾患の多様性などにより、薬物動態パラメータが標準的集団の値から著しく離れている患者では薬物相互作用による血中濃度（全血中濃度、血漿中濃度、血清中濃度）の変動が临床上問題となることが多い点に留意する必要がある。

本文書の目的は、薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性を判断するための非臨床試験について基本的な考え方を示すとともに、ヒトにおける薬物相互作用の発現の有無とその程度を確認するための臨床試験について具体的な方法や判断基準、並びに結果の解釈に関する留意事項を提示することにある。また、医薬品開発における薬物相互作用の評価には基本的な検討の段階的な積み重ねと、状況に応じた的確な判断が必要であり、計画的、系統的な検討が大切である。本文書はそれらの試験の実施についての判断材料を提供するものである。結果として、臨床における有害な薬物相互作用が発現する可能性の大きい医薬品の開発をできる限り避け、医薬品開発の効率化に資するとともに、適切な情報を臨床現場に提供することにより、有害な薬物相互作用発現の減少と、医薬品の適正使用の促進が期待される。

本文書で定義する薬物相互作用とは薬物動態プロフィールおよび／あるいは

薬物の効果・副作用に影響を及ぼす併用薬、食事要因あるいは生活習慣（たとえば、喫煙・飲酒）などとの間に起こる現象である。

薬物動態に関するデータは薬物相互作用発現の予測、機序の解明および回避に役立つもので本文書の中心をなすものである。

1.2. 適用範囲

本文書は薬物相互作用検討のために必要な方法を示したものであり、新医薬品の開発に際しては開発の早い段階で適切な方法を用いて実施する事が、開発の効率化のために重要である。また、市販後に薬物相互作用の検討が必要とされる場合にも、本文書に準じて行う。

本文書の目的は、ヒトにおける薬物相互作用の発現を予測し、臨床上問題となる薬物相互作用の発現の有無について判断するための考え方を提供することにある。従って、代謝酵素やトランスポーターなどを含むヒト組織由来試料およびそれらの発現系を用いた *in vitro* 試験と必要に応じて行う臨床における薬物相互作用試験が重要である。但し、医薬品開発の過程におけるヒトでの相互作用予測、さらには相互作用メカニズムの解明のために、実験動物を用い *in vitro* や *in vivo* で薬物相互作用試験を行うことが有用な場合もある。

生体内における薬物相互作用は投与経路を問わず、あらゆる投与経路において起こりうるものであり、全てが本文書の適用範囲に入るが、本文書では主として経口投与時に起こりうる薬物相互作用を中心に記述する。それゆえ、他の投与経路において起こりうる薬物相互作用に関しては必要に応じて本文書を参照して適宜検討されたい。

また、薬物相互作用はその発現機序より薬物動態学的相互作用 (pharmacokinetic drug interaction) と薬理作用上の相互作用 (薬力学的相互作用 pharmacodynamic drug interaction) に大別される。前者は薬物の吸収、分布、代謝および排泄の過程における相互作用の結果薬物あるいは活性代謝物の血中濃度あるいは組織分布が変化することにより引き起こされるものである。この場合は相互作用の認められた経路がどの程度薬物の体内動態に関与するも

のであるか否かを把握しておくことが相互作用の臨床影響を予測・評価するために必要である。後者は被験薬と併用薬との間で薬理作用が重なり合ったり、また、うち消しあったりすることにより、あるいは併用薬が薬物感受性変化を引き起こすことにより起こる現象である。臨床ではこのような相互作用を利用して、併用療法による効果を上げる場合もある。その予測には薬効に結びつく主薬理作用と副作用につながる可能性のある副次的な薬理作用および毒性について十分に把握しておくことが必要である。

臨床上併用される可能性があり、しかも、臨床上問題となるような薬力学的相互作用が起きる可能性のある場合については、実験動物のレベルで検討しておくことも考慮する。また、併用の組み合わせによっては薬物動態学的相互作用の上に薬力学的な作用機序による相互作用が加わることもある。なお、薬理作用レベルで起こる薬物相互作用はきわめて多彩であり、一般的な手法として、本文書で示すことは難しい。従って、薬力学的相互作用を検討するための試験の実施については、薬物の薬理作用や予想される臨床適応に応じて、適宜判断することが必要である。

1. 3. 薬物相互作用試験の実施における原則

薬物相互作用は、開発中薬物および併用される可能性のある既承認薬のそれぞれについて、相互作用薬と被相互作用薬の両面から考える必要がある。

臨床的に併用投与される薬物やその可能性の高い薬物については非臨床薬物動態試験や毒性試験、薬理試験の結果に基づいて、相互作用の起こる可能性と薬物の臨床上の有効性や安全性に及ぼす影響について十分に考察しておかなくてはならない。必要な場合においては相互作用の検討のための非臨床試験あるいは臨床試験を行い、相互作用によってもたらされる薬物治療への影響を予測するべきである。重篤な有害作用をもたらす可能性のある薬物については、特に相互作用に留意しなくてはならない。

未変化体の血漿中濃度が低く、多くが代謝物として存在するような場合においては、相対的に血漿中濃度の高い代謝物についても必要に応じて相互作用を

起こす可能性を検討する必要がある。

個々の薬物によりその物理的・化学的性質、薬理作用、体内動態、臨床における使用方法などが異なるので、薬物相互作用試験の実施に当たっては、本文書で述べる原則に基づいて、被験薬の性質に応じた適切な検討方法を取捨選択する。また、本文書は現時点における考えを示したものであり、科学技術の進歩に応じて新しい手法も積極的に評価し、採用することが望ましい。

ヒトでの薬物相互作用試験実施に先立ち、非臨床試験において、薬物相互作用の要因となりうる基本項目を、特に薬物動態面から十分に検討する必要がある。また、他の医薬品と併用されることによりその被験薬が引き起こす可能性のある有害作用の性質を調べる。更に、治験の進行状況、予想される臨床適応、治療域および安全域の広さ、他の医薬品との併用頻度、および両者の臨床での用法・用量などを考慮し、かつ被験者の安全性確保に充分留意して臨床での薬物相互作用試験の実施の必要性とその時期及び内容を決定する。

なお、臨床における本試験の実施に当たってはGCPを遵守して行う。薬物動態学的相互作用の検討は「医薬品の臨床薬物動態試験について（2001）」に準拠して行う。

1.4. 関連する指針およびガイドライン

薬物相互作用の検討に関する事項は以下の指針、ガイドラインおよびガイダンスにも記載されている。また、抗高脂血症薬や抗不安薬、睡眠薬、抗菌薬、血液製剤、抗不整脈薬、および消炎鎮痛薬などの疾患別の臨床評価方法に関するガイドラインにも触れられている。本文書はそれらの内容を統合・整理するとともに、現時点での新しい知見および考え方を組み込んだものである。個々の被験薬の検討に際しては、上記ガイドラインの記載も参考にすることが望ましい。なお、薬物動態パラメータを指標として薬物相互作用を「無し」と判定する場合には「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(1997)」も参考になる。

1)	高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン (薬新薬第 104, 1993, 12, 2)
2)	徐放性製剤 (経口投与製剤) の設計及び評価に関するガイドライン (薬審 1 第 5, 1988, 3, 11)
3)	治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (医薬審第 335 号, 1996, 5, 1)
4)	非臨床薬物動態試験ガイドライン (医薬審第 496, 1998, 6, 26)
5)	医薬品の臨床薬物動態試験について (2001)
6)	後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン (医薬審第 487 号, 1997, 12, 22)
7)	臨床試験の一般指針 (医薬審第 380 号, 1998, 4, 21)
8)	外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針 (医薬審第 672 号, 1998, 8, 11)
9)	外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて (医薬発第 739 号, 1998, 8, 11)

2. 吸収過程における薬物相互作用

本項においては消化管吸収における薬物相互作用に焦点をしぼる。

薬物の吸収過程には併用薬だけでなく、飲食物中の成分も大きな影響を及ぼすことがある。これらの影響の多くは薬物及び製剤の物理的・化学的性質およびその薬理作用を十分に知ることにより定性的な予測が可能である。従って、以下の項目につき、その可能性について考察するとともに、生物学的利用性 (bioavailability) などに予期せぬ結果を認めた場合などでは後述の代謝等を含めて必要に応じその原因について検討する。

吸収過程に及ぼす食事の影響については最終製剤について行うことが必要である。最終製剤の定義については「医薬品の臨床薬物動態試験について(2001)」を参照されたい。

2. 1. 消化管内における複合体・キレート形成および溶解性への影響

溶解性が pH 依存性の強い薬物においては、胃内 pH を変化させる薬物との併用により、その消化管吸収が影響されることがある。また、併用薬および飲食物成分との間に複合体・キレートまたはミセルを形成し、被験薬の消化管吸収を低下または増加させる場合がある。一方、脂溶性の高い薬物の中には、高脂肪食摂取により胆汁の分泌が増加する事により溶解性が高まり、吸収が良くなるものもある。

2. 2. 消化管運動におよぼす影響

特に胃内容排出速度に影響する薬物との併用は、錠剤の崩壊性や小腸移行速度を変化させることにより消化管からの薬物の吸収速度を変動させる。また、摂食により胃内容排出速度が遅くなり、小腸からの吸収が遅くなることが多い。

2. 3. トランスポーターにより吸収されたり、再排出される薬物

一部の薬物は消化管上皮細胞の細胞膜に発現しているトランスポーターにより吸収されるので、同じトランスポーターにより吸収される薬物間または飲食物成分との間に吸収の競合的な阻害が起こることがある。また、小腸壁には P-糖蛋白質などの排出トランスポーターが発現していて、一部の薬物については、上皮細胞中に取り込まれた後、基底膜側（門脈側）に移行する前に、汲み出しによって小腸管腔側へ排出されることが知られている。それ故、薬物相互作用によるその排出過程の阻害が吸収量の増加につながることもある。

消化管における吸収や排出過程に能動輸送が大きな影響を及ぼしていることが疑われた場合にはトランスポーターが発現している細胞などを用いてその関与の程度を検討することも有用である。

3. 組織移行および体内分布における薬物相互作用

薬物の多くは血漿中で血漿蛋白質と結合して存在し、また、組織内では蛋白

質やある種の組織成分と結合している。血漿と組織の間の薬物の移行は非結合形（型）によってのみ行われるので、蛋白結合の置換による非結合率の変動が薬物相互作用の原因となることがある。また、一部の薬物についてはその組織分布にトランスポーターの関与が報告されている。

3.1. 血漿蛋白結合

薬物が血漿中において結合する蛋白質は主にアルブミンであるが、一部の薬物は α_1 -酸性糖蛋白質、リポ蛋白質、あるいはその他の蛋白質に結合する。

*In vitro*で血漿蛋白質との結合率が高い薬物についてはその蛋白質の種類と結合の程度を明らかにしておくことが薬物相互作用の検討に必要である。

薬物相互作用により分布が変化する最も一般的な原因は血漿蛋白質と結合した薬物の置換によるものである。血漿蛋白質と強く結合する薬物により、蛋白と結合している被験薬の遊離が起き、その血漿中非結合形濃度が上昇する。しかし、ほとんどの場合、置換は臨床上の重要な変化をもたらさない。但し、血漿蛋白質と強く結合する薬物との併用により重要な結果をもたらす可能性がある被験薬の事例は血漿蛋白結合率が約90%以上で、治療域が狭く、かつ、以下の条件のいずれかを満たす場合である。

- 1) 分布容積が小さい薬物（註1）。この場合は薬物のクリアランスの大きさおよび被験薬の投与経路の違いは問わない。
- 2) 主に肝における除去により体内から消失し、しかもその肝クリアランスが大きい被験薬を静脈内に投与する場合。
- 3) 主に腎からの除去により体内から消失し、しかもその腎クリアランスが大きい被験薬の場合。この場合は投与経路を問わない。

また、ヒトでの分布容積が大きく（註1）、かつ肝クリアランスが小さい被験薬においては、血漿蛋白結合の置換が血漿中の薬物総濃度を低下させるが、非結合形濃度にはほとんど影響を与えないので、臨床上の重要な結果をもたらさない。

以上の条件に当てはまる薬物の併用については、血漿蛋白質との結合におけ

る相互作用を *in vitro* を中心に検討し、蛋白結合の著しい置換が認められた場合にはヒトにおける薬物相互作用を血漿蛋白結合または/および薬理効果の観点から *in vivo* で検討することが必要とされよう。

代謝物が大量に生成され、かつその代謝物が上記の条件に当てはまる場合にも、同様に血漿蛋白結合における代謝物との相互作用を検討すべきである。

3. 2. 特殊な組織分布

組織分布における以下の事例についてヒトへの予測を可能とする確立された検討方法を個別に提示することはできない。しかしながら、組織中の特殊な成分との結合やトランスポーターが介在する薬物相互作用に関する知見は、臨床試験で認められた予期せぬ結果についての解釈の一助となるであろう。

3. 2. 1. 組織の特殊な成分との結合

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

3. 2. 2. 組織への取り込みおよび排出過程におけるトランスポーターの関与

一部の薬物については肝、腎、脳などへの分布（取り込み/排出）に関してトランスポーターの関与が報告されている。特に能動輸送過程に相互作用の生じる場合には、当該組織中の非結合形薬物濃度に影響を与え、その組織での作用や副作用発現に影響を与える可能性がある。また、肝臓、腎臓などの主要な分布、排泄臓器において本相互作用の生じる場合には、薬物の分布容積、全身クリアランスにも影響を与えることもある。

4. 薬物代謝における薬物相互作用

現在まで知られている薬物相互作用は、ソリブジンとフルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬との事例などを除くと、多くは薬物の酸化的代謝、特にチトクロム

P450 (P450) が関与する反応において現れることから、本項では P450 を中心に述べる。ヒトの代表的な P450 分子種とその代表的基質、阻害薬、誘導薬および指標薬を表 1 に示す。なお、被験薬の代謝阻害や誘導による相互作用の臨床における意義を推定する際には、その代謝経路が全身クリアランスにどの程度関与しているかについての情報が必要である。

4. 1. チトクロム P450 の阻害

表 1 に示すように、P450 には CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, および CYP3A4 などの多くの分子種が知られている。これらは基質特異性が低いことから、同一の分子種が多くの薬物の代謝に関与し、それらの薬物間で程度の差はあるが競合的阻害が起こる。しかし、代謝される分子種と阻害する分子種は必ずしも一致せず、当該薬物を代謝しない P450 を阻害することもある。例えば、キニジンは、主として CYP3A4 で代謝されるが、CYP2D6 を強く阻害する。一方、CYP3A4 に代表されるように、P450 は肝臓のみならず小腸においても発現しており、当該分子種が初回通過効果に関与している場合には、経口投与された阻害薬、あるいは飲食物中の阻害成分との間でしばしば薬物相互作用を引き起こすことが知られている。

P450 の阻害に関する薬物相互作用の発現を予測するためには、*in vitro* 系で代表的な指標薬/基質に対する阻害について検討する。但し、P450 による薬物代謝には著しい動物種差があるので、開発の初期から入手可能なヒト組織由来試料及び P450 発現系を用いることが重要である。*In vitro* 系で代表的な指標薬/基質に対して阻害、またそれらによる阻害が認められない場合にはそれ以上の検討を必要としない。もし、かなりの阻害作用が認められた場合には、その K_i 値 (阻害定数) 等を求め、薬物使用時の影響を予測する必要がある。また、酵素失活を伴う不可逆的阻害は血中薬物濃度の急激な変化を起こすことがあるので、阻害機構が拮抗的か非拮抗的か、あるいは可逆的か、不可逆的かを明らかにしておくことも必要である (註 2)。これらの K_i 値からヒトにおける阻害作用の強さを推定するには予想臨床用量を投与した時の主たる代謝臓器における

非結合形薬物の推定最高濃度との比を求めておくことが必要である（註3、註4）。もしこの比が大きく、かつ被相互作用薬の全身クリアランスに占める当該代謝酵素の寄与が大きく、臨床的に意味のある血中濃度変動が予想される時には、その薬物の予想臨床用量を健康志願者に投与して薬物相互作用の実態を評価しておくことが重要である（註4）。なお、阻害機構が不可逆的であった場合、通常の K_i 値等のみに基づく *in vitro* から *in vivo* への予測は困難である。

一方、被験薬の実験動物とヒトのP450による代謝阻害が、関与する分子種や阻害形式、阻害の強さなどの観点から類似している場合には、実験動物に薬効量を投与して *in vitro* と *in vivo* における薬物相互作用の強さの程度の関連性を検討することが、ヒトにおける *in vitro* から *in vivo* の相互作用の予測に有用な場合もある。

ヒト小腸粘膜ではCYP3A4の含量が高いため、経口投与薬においては飲食物中に存在するCYP3A4阻害を示す化合物の影響も考慮する必要がある。例えば、グレープフルーツジュース中にはCYP3A4を強く阻害する物質が存在するので、CYP3A4により主として代謝される経口薬との併用については注意が必要である。

4.2. チトクロム P450 の誘導

表1に示すようにP450は多くの薬物や環境物質などにより誘導される。例えば、喫煙はCYP1A2をかなり強く誘導する。P450の誘導による薬物相互作用の発現例では代謝の亢進により、通常薬効の減弱が起きることが多い。例えば、リファンピシンが投与されることにより、女性ホルモン(薬)の代謝が亢進し、避妊薬の効果が減弱することがある。一方、プロドラッグのように代謝的活性化を必要とする薬物については活性代謝物による薬効の増強が起こることもある。さらに、併用を急に中止することにより誘導が消失し、血漿中薬物濃度の上昇に伴う有害作用が発現することもある。

現段階ではP450の誘導に関しては、被験薬をラットなどの実験動物に反復投

与して各 P450 分子種のレベルおよび代表的基質への影響を測定する方法が開発の初期における開発候補品のスクリーニングにおいては有用な場合もあるが、動物データからヒトへの予測については注意が必要である（註5）。一方、適切な陽性対照を用いたヒト培養肝細胞による酵素誘導試験は定性的あるいは半定量的に酵素誘導能を検討する系として有用である。肝臓の P450 レベルあるいは代表的基質の代謝が有意に増加した場合には誘導された酵素の分子種を明らかにする。

一方、長期間投与における酵素誘導の有無とその程度に関する情報はトキシコキネティクスのデータから得られることもある。しかし、投与薬物が必ずしも自己を代謝する P450 分子種を誘導するとは限らないので、注意が必要である。

一般に、体重あたりに換算すると、臨床用量は実験動物での酵素誘導実験の場合にくらべて少ない等の理由により、ヒトでは実験動物のように強い酵素誘導が起きない場合が多いが、リファンピシンのようにヒトで強い誘導を起こす事もある。なお、ヒトにおける薬物相互作用をヒト培養肝細胞で検討する場合には、酵素誘導を起こす濃度・曝露時間、ヒトにおける投与量と血中濃度の関係等を考慮することが必要である。

ヒトにおける酵素誘導の有無はカフェイン負荷による尿中代謝物 (CYP1A2) や尿中 6 β -ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比 (CYP3A4) で判定できる場合もある。また、第 I 相臨床試験での反復投与時の血漿中薬物濃度の減少などから情報が得られることもある。従って、薬物相互作用の発現の可能性の高い薬物については、臨床で予想される併用の頻度および薬効/毒性への影響を考慮して、必要に応じて治験での併用が行なわれる前に予想臨床用量を反復投与して検討しておくことが望ましい。

4. 3. チトクロム P450 以外の酵素系についての阻害と誘導

P450 以外の酵素系についても阻害が起こることが予想されるが、有害相互作用はソリブジンによるジヒドロピリミジン脱水素酵素阻害によるフルオロウラ

シル系抗悪性腫瘍薬の毒性発現およびジスルフィラムおよびその類似構造体によるアルデヒド脱水素酵素の阻害を除いて報告例は少ない。但し、核酸やホルモンの代謝に関係する酵素では、時として、重篤な相互作用が起こる可能性がある。一方、酵素誘導に関してはグルタチオン抱合酵素およびグルクロン酸抱合酵素の誘導や補酵素の増加が報告されているが、相互作用上の問題となることは少ない。

4. 4. 代謝における薬物相互作用の検討において考慮すべきこと

4. 4. 1. 薬物濃度および投与量

代謝阻害や酵素誘導の程度は阻害薬および基質の濃度さらに投与量や投与間隔に強く依存している。動物実験では、一般的に投与量が高く、明らかな阻害や誘導が起こりやすいが、ヒトよりクリアランスが著しく大きい薬物では明らかな相互作用が起こらない場合がある。それゆえ、予想臨床用量投与時のヒト肝臓における非結合形薬物の濃度推移を常に考慮し、ヒトにおける薬物相互作用の発現の可能性および程度を予測することが重要である。なお、不必要な動物実験および臨床試験を行わないように留意すべきである。

4. 4. 2. 代謝物による阻害や誘導

代謝物の生成量または阻害の強さにより代謝物が薬物相互作用の原因となることがある。代表的な例としてはセファロスポリン系薬物の代謝物がアルデヒド脱水素酵素を阻害してアンタビュース症状を発現させることが知られている。酵素誘導に関しても脂溶性の代謝物が P450 の誘導を起こすことも知られている。

4. 4. 3. 阻害に関する特殊例

薬物によっては、いわゆる自殺基質として反応性中間体を形成し、自己を代謝する酵素を不可逆的に不活化することがある。その結果、反復投与時のこの酵素による投与薬物および他薬物の代謝が著しく阻害されることがあるので注

意が必要である。

この種の薬物については、通常、*in vitro*の代謝試験（註2）、トキシコキネティクスを組み込んだ毒性試験および第Ⅰ相臨床試験における反復投与時の異常な血漿中濃度の上昇から情報が得られることが多い。有名な例としてはCYP3A4で代謝されるマクロライド系抗生物質（トロレANDOMマイシン、エリスロマイシン、クラリスロマイシンなど）によるCYP3A4の失活やソリブジンによるフルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬を代謝するジヒドロピリミジン脱水素酵素失活による毒性増強が知られている。

4.4.4. 代謝において血流量依存型のクリアランスを示す薬物の相互作用

血流量依存型の肝クリアランスを示す薬物では、静脈内に投与される場合のみ肝血流量の変化が薬物の血漿中濃度の変化をもたらすので、肝血流量に著しい影響を与える他の薬物との相互作用を検討することが必要である。

4.4.5. 遺伝多型と薬物相互作用

薬物代謝に関与する遺伝子の変異によりその酵素の代謝活性が欠損または低いヒトが存在する（遺伝多型）。これらのヒトが常用量を服用した場合、薬物の血中濃度が通常の患者よりも高くなっていることが多いので、代謝阻害により副作用が発現する可能性が高い。例えば、被阻害薬の代謝に関与するP450活性の低いヒト（変異酵素遺伝子をヘテロで有する者または活性の低い変異酵素をもっているヒトなど）では他酵素の阻害、または低下している当該酵素活性の阻害によりさらに代謝活性の低下が起きた場合、薬物相互作用のリスクが高くなると考えられる。更に、誘導薬の代謝に関しても遺伝多型が見られる場合には、その薬物の血中濃度が欠損者では通常の患者より高くなることにより酵素誘導が強くなり、薬物相互作用のリスクが高くなると考えられる。一方、まれに遺伝子変異により代謝活性が高いヒトもいる。

このように、遺伝多型と薬物相互作用の関係は単純ではなく、画一的に論ずることはできないので、被験薬の代謝に遺伝多型を示す酵素が大きく介在して

いる場合には個々の被験者のフェノタイプおよび/またはジェノタイプに配慮した相互作用発現の可能性に対する考察が必要となる。

なお、遺伝多型の種類および頻度には人種差や民族差が存在するのでこの点への配慮も必要である。

4. 4. 6. 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物の違い

1つの酵素によってのみ代謝される薬物（単代謝酵素薬物）においては、関与する酵素が阻害されると、薬物の生体内濃度が著しく高くなり、薬物相互作用が起きやすい。一方、複数の代謝酵素により代謝される薬物（多代謝酵素薬物）では、主たる代謝酵素が阻害されても、他酵素（代替酵素）による代謝により薬物の生体内濃度の上昇の程度が少ない。但し、遺伝多型により特定の酵素が欠損している場合には、主代謝酵素が阻害された場合、代替酵素として働かないので薬物の生体内濃度が上昇しやすくなる。

酵素誘導の場合も、誘導を受けた酵素によってのみ代謝される薬物の場合には生体内濃度は著しく低くなるが、他に被験薬の代謝に関与している酵素がある場合には血中濃度の減少は相対的に軽度となる。

5. 排泄過程における薬物相互作用

5. 1. 尿中排泄における薬物相互作用

薬物の多くは腎糸球体で濾過され、尿細管で受動的に再吸収されるが、極性の高い薬物は一般に再吸収されずに尿中へ排泄される。再吸収率の高い薬物（弱酸性、弱塩基性薬物）は尿の pH を変化させる薬物を併用すると尿中排泄の変動による薬物相互作用が起こることがある。

一方、極性の高い薬物にはトランスポーターにより尿細管中に能動的に分泌されるものが多く、また、再吸収されるものもある。この際、酸性の薬物間でまたは塩基性の薬物間で阻害作用が起こり、薬物相互作用を起こすことがあるので、十分な注意が必要とされる。一般に、酸性の薬物については塩基性の薬物にくらべて薬物相互作用の報告例が多い。また、代謝物の中にも併用薬との

間で相互作用を起こすものもある。

尿細管で大量に分泌され、腎クリアランスの大きい薬物では尿中排泄での薬物相互作用についての考慮が必要である。

腎疾患や加齢により薬物の排泄機能が低下している患者では腎クリアランス依存型の薬物では高い血中濃度を示すことが多いので、特に尿中排泄における相互作用による副作用の発現に注意が必要である。

5. 2. 胆汁中排泄における薬物相互作用

多くの薬物は抱合体として、また、一部の薬物は未変化体のまま胆汁中へ排泄される。例えば、ヒトでは分子量が比較的大きく（約 450 以上）、かつ水溶性の未変化体または代謝物の多くは胆汁中へ高度に排泄される。これらの排泄はトランスポーターによることが多いので、併用により薬物相互作用が起こる可能性がある。また、グルクロン酸抱合体などの抱合体は胆汁中に排泄され消化管内で脱抱合され、再吸収されることが多い（腸肝循環）。抱合体の胆汁中排泄における薬物相互作用が生じると血漿中での未変化体の滞留時間や AUC に影響を与えることがある。

なお、尿中および胆汁中排泄における相互作用の発現の予測に、ヒト組織由来試料およびトランスポーターが発現している細胞や膜小胞（ベシクル）を用いる *in vitro* 阻害試験が有用なこともある。

6. 臨床試験が必要な場合

臨床試験は倫理的かつ科学的に行わねばならず、かつ臨床試験の実施はできる限り少なくすることが望ましい。それ故、ヒト組織由来試料および酵素発現系を用いた *in vitro* 試験での薬物相互作用を検討し、または必要に応じて行った実験動物を用いた *in vivo* 試験のデータを参考にし、ヒトで薬物相互作用検討の必要性のない安全な候補化合物を選択することが重要である。*In vitro* 試験結果から *in vivo* の予測や実験動物からヒトの予測においては、類薬や他薬のデータを参考にすることも有用である。

重大な有害作用につながる薬物相互作用の発現(代謝阻害などにより)が予想された場合には、開発を再検討すべきである。しかし、薬物相互作用によるリスクよりその薬物の臨床上のベネフィットが優る場合においては臨床開発を継続せねばならない場合もある。これらの場合、まず考慮せねばならないことは、ヒト組織由来試料および/またはヒト酵素発現系における阻害の強さ、臨床において予想される投与量と血漿・組織内濃度(非結合形)、および薬物相互作用の臨床上の重大性などである。この際、薬物が肝クリアランス型であるか、あるいは腎クリアランス型であるか、また、代謝が単代謝酵素型であるか多代謝酵素型であるかなどを考慮し、薬物相互作用が起こる経路あるいは酵素によるクリアランスが全身クリアランスにおいてどの程度の割合を占めているかにつき推測することが重要である。なお、*in vitro*と*in vivo*における相互作用の検討結果の対応が充分でないこともあるので、*in vitro*からの予測が誤った結果(特に誤った陰性)にならないように、注意することが必要である。

なお、非臨床試験で予想された薬物相互作用について有無を確認もしくは程度を推定するための臨床試験については、その相互作用に起因する副作用の発現を念頭においた注意深い試験計画の策定が必要である。

以上の点からヒトにおける薬物相互作用検討の必要性を決定する。

7. 臨床試験デザイン

薬物相互作用を定量的に評価する場合には、臨床における用法・用量を考慮したヒトでの併用投与試験が必要である。代謝における相互作用試験においては、通常、反復投与時の定常状態の薬物動態につき検討する。また、併用薬または被験薬の半減期が臨床における投与間隔よりかなり短く、蓄積を起こさない場合には、酵素誘導能を検討する場合を除き、薬物相互作用の発現の検討を単回投与で行っても良い。しかし、不可逆的な阻害(酵素失活)を起こす阻害薬については反復投与試験が必要とされる。酵素誘導を起こす可能性のある被験薬に関しては、通常、十分に酵素誘導が起こるまでに数日間の前投与が必要である。

重大な有害作用につながる薬物相互作用が予想されたにもかかわらず臨床開発を継続する場合の臨床試験においては、相互作用を起こしうる薬物との併用を禁止し、有害相互作用を起こさないように計画しなくてはならない。また、予想された相互作用を確認するためにはそれによる有害作用を念頭に入れた注意深い試験が必要である。

試験デザインとしては、無作為クロスオーバー試験(被験薬単剤投与時と併用薬剤投与時)、上乘せ試験(被験薬単剤投与時の検討後に併用投与時を検討する)、並行試験(別の被験者群で、被験薬単剤投与時と併用薬剤投与時を検討する)などが考えられる。被験薬と指標薬の投与のタイミングは相互作用が適切に検出できるように計画する。代謝阻害による薬物相互作用を起こす可能性のある場合の併用薬の選択については次のことを考慮して決定する。1) 非臨床試験で被験薬により影響を受けることが明らかにされた酵素で主に代謝され、その代謝阻害により著しくクリアランスが影響されるもので、かつ安全性の高い薬物。2) 併用頻度が高く、相互作用により重篤な有害作用を起こす可能性のある薬物。一方、被験薬の代謝が阻害あるいは誘導されることによる相互作用を検討する際には、被験薬の主代謝経路に影響する薬物で可能ならばその他の薬理作用が無いかあるいは少ない安全性の高い薬物を選択する。

これらの試験に際しては、被験者の安全性を考慮して安全性の高い併用薬を用い、かつ低い投与量から開始するなどの配慮が必要とされよう。

また、多数例の患者からのデータが収集可能な状況においては、対象となる疾患により母集団薬物動態試験法(population pharmacokinetic approach)の手法が有用である。

7.1. 実施のタイミング

ヒトにおける薬物相互作用の起こる可能性がある薬物についてはその開発過程において臨床試験の継続・中止の決定または代替開発候補品の選択および第Ⅲ相における治験実施計画書作成における併用禁止薬の設定のために、第Ⅱ相

において決定した臨床用量の被験薬、指標薬、あるいは予想される併用薬を用いて、健康志願者での薬物相互作用を検討しておくことが望ましい。しかし、薬物相互作用が臨床上重大な結果をもたらすことが予想される場合には、開発候補品の選択や臨床試験における併用禁止薬の設定のために、薬物相互作用の検討が第Ⅱ相試験の前に行われることもある。なお、薬物相互作用試験の結果、臨床上重大な有害作用をもたらす可能性が示された薬物は、安全性が示されるまで併用禁止薬とする。また、これらの試験で薬物相互作用が示された薬物については、臨床での使用の可能性が高い他の併用薬についてもその特性、薬物相互作用発現の可能性とその頻度および有害作用の臨床的重大性などを考慮し、必要ならば代表的な薬物を選択してさらなる薬物相互作用の検討を患者について申請前までに行うことが必要である。なお、承認後に新たな薬物相互作用の発現が報告された場合においても、臨床試験による検討が必要とされる場合もある。

7.2. 検討すべき薬物相互作用の指標

相互作用の発現機序を考慮し、その定量的評価が可能なように、適切な薬物動態パラメータを指標として選択する（「医薬品の臨床薬物動態試験について（2001）」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（1997）」参照）。併用する薬物との組み合わせなどによっては薬効や副作用の評価も薬物相互作用の貴重な指標となることがある。

7.3. 臨床試験の結果による薬物相互作用の有無の判定

臨床試験の結果によりヒトにおける薬物相互作用の有無の判定は、統計学的見地から行う。一般に、薬物動態パラメータ (C_{max} および AUC) の比の 90%信頼区間が 80 - 125%の区間に収まるなら、当該薬物間の薬物動態学的な相互作用が無いと判断できるが、薬物によってはこの範囲内であっても臨床症状上有害な相互作用を起こすこともあるので留意することが必要である。

7. 4. 特殊な集団についての考慮

被験薬が主として特殊な集団、または特殊疾患の患者集団に適用される場合には薬物相互作用について特別な配慮が必要である。

新生児・乳児および高齢者または重症な肝・腎機能障害者では薬物の全身クリアランスが低いことが多い。従って、これらの患者では軽度の代謝や排泄の阻害によっても副作用が出ることもある。一方、小児ではP450により代謝されるある種の薬物の全身クリアランスは成人よりも大きいこともある。これら個々の対象集団の特性および薬物の特性を考慮して薬物相互作用試験の必要性を検討することが望ましい。多数例の患者からのデータが収集可能な状況においては、患者の負担を減らすために母集団薬物動態試験法 (population pharmacokinetic approach) の手法は有用である。

8. 用語一覧

- 基質・・・代謝を受ける薬物あるいはトランスポーターにより輸送される薬物。通常 *in vitro* 実験において使用される用語。
- 併用薬・・・複数の薬物を使用する場合、それぞれを広義の併用薬と呼ぶ。なお、狭義の意味では、基礎療法に用いられている薬物に更に追加して使用される薬物を併用薬と呼ぶ。
- 相互作用薬・・・併用することにより、他の薬物の体内動態に影響を与える薬物。例えば代謝に関しては、代謝酵素を阻害するものと誘導するものがある。
- 被相互作用薬・・・併用された薬物により、その体内動態が影響を受ける薬物。例えば代謝に関しては、代謝酵素が阻害されその薬物の代謝が低下するものと酵素誘導により代謝が亢進するものがある。
- 被験薬・・・薬物相互作用を起こすか、または起こされるかについての可能性が検討される医薬品あるいは開発中の薬物。
- 指標薬・・・薬物動態に関与する酵素、トランスポーターあるいは血漿蛋白質

に対する特異性が高く、薬物動態の変動を示す指標となる薬物。
定量が容易な薬物で、臨床試験で使用される薬物の場合は安全性
が高いことが必要である。

単代謝酵素薬物・・・主として一つの代謝酵素により代謝される薬物。当該代
謝酵素の活性変動により総代謝クリアランスの変動が大きく薬物
相互作用が起こりやすい。

多代謝酵素薬物・・・複数の代謝酵素により代謝される薬物。薬物相互作用に
よる代謝酵素活性変動により総代謝クリアランスが影響を受けに
くい。

トランスポーター・・・生体膜を横切り、薬物を細胞の内外へ輸送する担体。
P-糖蛋白質を含む。

9. 註

註1：

分布容積が小さいとはほぼ細胞外液量あるいはそれ以下の値、ヒトで約
0.25L/kg 以下。分布容積が大きいとはヒトで約 0.8L/kg 以上。

註2：

不可逆的な阻害の生じる場合には、阻害が長時間におよび薬物相互作用が強
く現れる場合が多いので、酵素試料と阻害薬をプレインキュベートすることな
どにより、その可能性を調べておくことも重要である。また、脂溶性の高い阻
害薬では、その阻害形式によらず、ミクロソームなどへの吸着を考慮し非結合
形阻害薬濃度を測定し、 K_i 値を補正しておくことが重要である。

註3：

薬物代謝の主要臓器の肝臓における最高非結合形阻害薬濃度 ($C_{uH1 \max}$) は、ト
ランスポーターなどにより能動的に取り込まれる阻害薬や肝臓における代謝・
排泄の大きい阻害薬を除いては、肝毛細血管中の非結合形濃度にほぼ等しいと

仮定できる。*In vitro* 試験からの誤った陰性予測を避けるためには、 $C_{uHl\ max}$ を過小評価してはならない。この観点から、肝毛細血管中の非結合形濃度が肝臓に入る血液中の非結合形阻害薬濃度と同じと仮定する。経口薬においては循環血中のみならず、消化管からの吸収も考慮して推定することが重要であり、 $C_{uHl\ max}$ の近似値 ($C_{uHl\ max}\ (appr)$) を以下の式により推定することができる。

$$C_{uHl\ max}\ (appr) = fu\ (C_{p\ max} + (ka\ Dose\ Fa / Qh))$$

ここで、 fu は血中の非結合形分率、 $C_{p\ max}$ は循環血中最高濃度、 ka は吸収速度定数、 Fa は消化管吸収率、 Qh は肝血流速度を表す。 ka および Fa の値が明確でない場合も多く、その場合は、誤った陰性予測を避けるという観点から、それぞれ、最大値である、 $0.1\ min^{-1}$ および 1 の値を用いる。

阻害剤の肝臓への取り込みに能動輸送が予測される場合、上式で得られた $C_{uHl\ max}\ (appr)$ 値に推定される濃縮率を乗じることにより $C_{uHl\ max}$ を予測することが必要な場合もある。

註 4 :

阻害形式が、競合阻害、非競合阻害の場合でかつ、被阻害薬の非結合形濃度がそのミカエリスメンテン定数 K_m 値に比べて十分に低い場合には（臨床薬物治療の大部分においては、この条件が成立している）、阻害作用は阻害薬の代謝酵素への親和性とその濃度により決まるので、*in vivo* におけるこれらの関係は $C_{p*}/C_p = 1 + C_{ui\ max}/K_i$ で示される。ここで C_{p*}/C_p は阻害薬の存在下における血漿中被阻害薬濃度（AUC 或いは定常状態における（平均）血漿中被験薬濃度）の増加の割合であり、 $C_{ui\ max}$ は主要な代謝部位と考えられる組織における最大非結合形阻害薬濃度（肝臓の場合は $C_{uHl\ max}$ と表記される）、 K_i は阻害薬の阻害定数である。この式は、被阻害薬の全身クリアランスに占める当該酵素の寄与が 100% と仮定したものであり、寄与が大きい時に成立するものであり、寄与が小さい時には本式で予測されるよりも上昇度は小さくなる。また、実際には阻害剤の組織中濃度は時間とともに減少していくにもかかわらず、最大濃度である $C_{ui\ max}$ を用いる予測計算であることを考えると、相互作用の程度を過大評価して

いることを念頭に入れておくことが必要である。従って、この方法により相互作用が生じないと予測された場合には、この機構による相互作用の心配は少ないと考えても良いが、 Cp^*/Cp 値が大きい値になった場合でも、実際には相互作用の生じない場合もあり得る。従って、簡便な本方法論は相互作用が生じないとの予想の場合に有用であり、相互作用の可能性を示す後者の予測計算結果が得られた場合には、阻害剤の血中濃度推移の情報なども組み入れたより精度の高いファーマコキネティックモデル、例えば生理学的薬物速度論モデルなどに基づいた予測計算が有用となる。

また、経口投与された阻害薬の消化管上皮細胞中の非結合形濃度が、肝臓中よりも高い可能性を考えると、CYP3A4 などのように消化管における代謝に寄与すると考えられる酵素の関与する場合には、肝臓のみの阻害では説明できない強さの阻害も生じ得ることを念頭に入れておくことが必要である。

註5：

リファンピシンによる CYP3A の誘導のようにヒトでは誘導が認められるがラットでは明確ではない場合や、逆に、クロフィブラートのようにラットでは CYP4A を誘導するがヒトでは明らかに認められない場合があることに留意する必要がある。

実験動物を用いた誘導実験における投与量は原則として毒性を発現しない用量を用い、短期間反復投与する。なお、雄ラットでは肝薬物代謝酵素活性がアンドロゲンに大きく依存しており、様々な因子により影響されやすく、ヒトへの外挿のための利用には問題があり、雌ラットを用いるのが良い。

表1：薬物代謝に係る主たるCYP450とその基質、阻害薬、誘導薬、及び指標薬物

P450	基質	阻害薬 (in vitro)	阻害薬 (in vivo)	誘導薬	指標薬	指標薬物 (in vitro)
CYP1A2	Clopidogrel Flutamide Caffeine (Phenacetin) Theophylline	Furafylline alpha-Naphthoflavone Ellipticine Methoxsalen	Fluvoxamine Furafylline Ciprofloxacin Methoxsalen	肉焦げ 喫煙 芽キャベツ等の野菜 Omeprazole Griseofulvin	Caffeine	Phenacetin Ethoxyresorufin
CYP2A6	(Coumarin) Tegafur Nicotine SM-12502	R-(-)-Menthofuran Tranlycypromine Pilocarpine Ellipticine	Methoxsalen Ketoconazole		SM-12502 Nicotine	SM-12502 Coumarin
CYP2C8	Paclitaxel Diclofenac (5-OH) Rosiglitazone Fluvastatin	Paclitaxel Diclofenac Retinoic acid				Paclitaxel (6alpha-OH)
CYP2C9	NSAID drugs Phenytoin Tolbutamide S-Warfarin	Sulfaphenazole Dicoumarol	Sulfaphenazole Sulfapyrazone	Rifampicin Barbiturates	S-Warfarin Tolbutamide	S-Warfarin Tolbutamide Indomethacin Diclofenac 4'-OH
CYP2C19	(S-Mephenytoin) Diazepam Hexobarbital Imipramine Omeprazole Proguanil Propranolol	Omeprazole S-Mephenytoin Tranlycypromine Mephobarbital Papaverine	Omeprazole	Rifampicin Phenobarbital	(Mephenytoin) Omeprazole Proguanil Diazepam	Mephenytoin Omeprazole
CYP2D6	Antidepressants Neuroleptics beta-Blockers Antiarrhythmics Codeine Dextromethorphan Ethylmorphine Nicotine	Haloperidol Quinidine Ritonavir	Ajmaline Fluoxetine Paroxetine Quinidine Ritonavir		(Debrisoquine) Dextromethorphan Metoprolol	Debrisoquine Dextromethorphan Bufuralol
CYP2E1	(Chlorzoxazone) Alcohols Enflurane Dapsone	1, 1, 1-Trichloroethane	Diethyldithiocarbamate Dimethyl sulfoxide Disulfiram	Ethanol Isoniazid	(Chlorzoxazone)	p-Nitrophenol Chlorzoxazone
CYP3A4	Midazolam Erythromycin Cyclosporin Saquinavir Carbamazepine Felodipine Nifedipine Triazolam Simvastatin Terfenadine Dextromethorphan Verapamil Warfarin	Ketoconazole Metyrapone	Clotrimazole Ritonavir (Ketoconazole) Troleandomycin Clarithromycin Glibenclamide Itraconazole グレープフルーツジュース	Dexamethasone Phenytoin Rifampicin Troleandomycin Carbamazepine Phenobarbital [Cortisol-6OH excretion]	Felodipine Midazolam Simvastatin Dextromethorphan Triazolam	Felodipine Midazolam Simvastatin Dextromethorphan Testosterone Dapsone Diazepam Triazolam

In vitro試験系では基質および阻害に用いる濃度によって関与する酵素分子種が変化する。
阻害に基づく薬物相互作用には可逆(含む競合)と不可逆(含む付加体形成)の両様式があり、影響が異なる。
本表に記載されていない酵素分子種が主代謝酵素となることもある。

() 国内外での使用・適用に違いのある薬物 [] 内因性基質の代謝

SM-12502: (+)-cis-3, 5-dimethyl-2-(3-pyridyl) thiazolidin-4-one hydrochloride, 現在医薬品としての開発を行われていない

薬物相互作用の検討手法について (Q&A)

Q1. バイオテクノロジー応用医薬品や蛋白製剤などにも本文書が適用されるのか。また、吸入製剤や局所製剤など、全身暴露が極端に低く、血中薬物濃度が有効性の指標とならない製剤や、局所作用を目的とした製剤にも本文書が適用されるのか。

バイオテクノロジー応用医薬品等については、薬理活性発現に寄与する分子種や代謝物の同定・定量は(化成品に比べて)困難を伴うことが多く、また、これらの医薬品の薬物相互作用に関する知見も(化成品と比べた場合)十分集積されているとは言い難い。従って、本文書をバイオテクノロジー応用医薬品などへも一律に適用するのは難しい。本文書の趣旨を理解した上でケース・バイ・ケースの対応になると考える。一方、吸入製剤や局所製剤などについては基本的に適用可能と考える。なお、相互作用の可能性が低いと考えるのなら *in vitro* および臨床での血中濃度を基にその根拠を説明する必要がある。

Q2. ヒトでの相互作用の予測や作用メカニズムの解明のために動物での *in vitro* や *in vivo* 試験の有用性が強調されているが、具体的例を示されたい。

薬物相互作用のメカニズムによっては動物試験から有用な情報が得られる場合がある。例えば、①吸収過程でのキレート形成による吸収抑制、②腎尿細管分泌抑制による排泄阻害、③P-糖蛋白質を介した排出阻害による血漿および組織中濃度変化、④種差を考慮した上での胆汁排泄に関する阻害などがある。また、ヒトで検討すること自体が安全上問題になる場合も動物試験が利用できる。具体例としては、①ニューキノロン薬と非ステロイド系抗炎症薬の併用による痙攣誘発増強作用、②本文書に記載があるソリブジンとフルオロウラシル系抗がん薬の例のように阻害が非可逆的なことが予想された場合、などがある。

Q3. 消化管における吸収や排出過程に能動輸送が大きな影響を及ぼしていることが疑われた場合には、トランスポーターが発現している細胞などを用いてその関与の程度を検討することとあるが(2.3項)、疑われるとのことはどのような場合を指すか。

経口投与後の血漿中濃度-時間曲線が予測から著しくはずれた場合や、投与量に比例しないような場合(非線型性を示す場合)などを指す。

Q4. 3.1項に「肝クリアランスの大きい・・・」との表現があるが、クリアランスの大小の判定基準を明らかにされたい。

肝血流量を基準に考えればよい。血流量に対するクリアランスの比（抽出率）の目安として0.3以下では小さく、0.7以上であれば大きいと考えられる。

Q5. チトクロム P450 の阻害機構が非可逆的である場合、in vitro から in vivo への予測は困難とあるが、そのような場合には必ず臨床試験を行うべきであるということか。

酵素との接触時間や酵素蛋白の代謝回転の速度を考慮して解析を行うことにより阻害の大きさを予測する。In vitro での阻害濃度が低く、臨床的に有害な相互作用が危惧されるものであれば、原則として開発中止が望ましい。しかし、開発薬品の予想される有用性がそのリスクに優る場合には、動物実験での検討結果も踏まえ、被験者の安全性に十分配慮した上で臨床試験を行う。

Q6. In vitro で認められた代謝阻害による薬物相互作用の結果をもとに in vivo を予想する際に実験動物を用いる試験が有用な理由とはどのようなことか。

In vivo での薬物相互作用の発現には複雑な生体要因が関与する事も考慮する必要がある。例えば、薬物によっては組織や細胞内へ能動的に取り込まれ、蓄積する事がある。このような場合には酵素やミクロソームレベルでの相互作用試験の結果と血中濃度の情報からヒトにおける相互作用を予測することが困難である。このような場合、実験動物を用いて、阻害薬について血中非結合形濃度と細胞内非結合形濃度との関係を求めておくことは有効である。ただし、関与する代謝酵素の分子種や阻害形式、阻害の強さなどの観点から動物とヒトが類似していることが前提である。

Q7. 肝非結合形濃度の推定方法については妥当性が示されればどのような方法でもよいのか。註3以外の方法で可能性のある方法を提示して欲しい。

現在の科学水準からは註3以外の方法での推定は困難と思われる。今後学問の進歩によっては、新しい推定法や測定法が開発されるかもしれないが、そのときにはより精度の高い方法を積極的に使用していくべきである。

Q8. 単代謝酵素薬物だけでなく、多代謝酵素薬物の場合にも、それぞれの代謝酵素の寄与率等について考慮する必要があると考えられる点についてどう考えるか。

主に、in vitro 及び in vivo 試験において、代謝経路と関与する代謝酵素の寄与の程度を推定しておくことは、相互作用時における代謝活性の変動がその薬物の体内動態に及ぼす影響を理解する上で常に重要であろう。

Q9. 薬物相互作用の有無を判定する方法について具体的に説明されたい。

薬物動態学的相互作用の有無の判定は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にし、最高血中濃度 (C_{max}) と血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を主に評価パラメータとして用いる。例えば、これらの薬物動態パラメータが対数正規分布する場合には、幾何平均の比の 90% 信頼区間が 80-125% の区間に収まれば薬物動態学的な相互作用がないと判定する。相互作用がないと判断する場合には C_{max} 及び AUC の双方についてこの判定基準を満足することが必要である。また、最高血中濃度到達時間、クリアランス、分布容積、消失半減期等も結果を評価する上で重要であるので、算出して考察しておくことが望ましい。なお、効果や副作用の発現が特定の薬物動態パラメータに依存することが明らかとなっている薬物については、その根拠を明確にした上で適切な薬物動態パラメータを選定することが重要である。

以上の記載は、薬物動態パラメータを指標として薬物相互作用を無しとする判断基準であり、最終的には薬物の特性を十分考慮した上で試験結果の臨床的意義を考察する必要があることにご留意頂きたい。

Q10. 本文書中では全般を通じ非結合形薬物濃度で論じることの重要性が述べられているにもかかわらず、薬物相互作用の有無の判定基準は総薬物濃度による評価として記載されていると解釈できる。総薬物濃度に変化が認められなくても、非結合形薬物濃度に変化が生じている可能性もある。非結合形濃度と薬物相互作用の判定基準についての関係はどのように考えるべきか。

薬物相互作用を総薬物濃度推移で検討している場合には、まず総薬物濃度に関し判定基準を適用した結果を示す必要がある。その上で、蛋白結合率を示し、総薬物濃度は変動しているが非結合形濃度は影響を受けていないと考えられるといった考察をその根拠とともに記載することは可能である。また、薬物相互作用を非結合形濃度推移で検討している場合には、本判定基準は非結合形濃度に関して適用されたい。