

## 薬物相互作用データベース DIDB®

科学文献データを臨床知見へ変換

### サターラDIDBチームについて

当チームは、薬物代謝、輸送、薬物動態（PK）、薬物相互作用、臨床薬理の分野における延べ180年を超える経験と専門知識を有する、薬学者、薬剤師、臨床医から構成されております。

1990年代後半、in vitro - in vivo 予測の分野で見られた発展や薬物相互作用リスクに関する関心の高まりを受けて、ワシントン大学において発足した Metabolism & Transport Drug Interaction Database プログラム（現 Drug Interaction Solutions）は、2023年6月にサターラに買収されました。

2022年にサブスクリプション型サービスとして本データベースの提供を開始しました。ここ数年間で薬理遺伝学や食事の影響、臓器障害に加えて、吸収の相互作用のようなPKに関連する薬物相互作用のメカニズムが追加され、データベースのコンテンツは年々拡張されています。

Drug Interaction Database（薬物相互作用データベース；DIDB®）プラットフォームの全てのデータ収集や編集、さらにユーザーサポートは社内の専任チームが担当しています。

### DIDBチームメンバー

#### DRUG INTERACTION SOLUTIONS:

**Isabelle Ragueneau-Majlessi**, MD, MS, Co-Founder & Senior Director

**Jingjing Yu**, MD, PhD, Associate Director

**Sophie Argon**, PharmD, MS, Scientist

**Katie Owens**, BPharm, PhD, Scientist

**Ichiko Petrie**, PharmD, Scientist

**Jessica Tay-Sontheimer**, PhD, Scientist

**Yan Wang**, MS, Scientist

**Cheryl Wu**, PhD, Scientist

**Christy Watson**, PhD, Associate Scientist

**Marie C. Bodinier**, MS, Marketing & Customer Experience

**Chris Kinsella**, IT support

DIDBに関するお問い合わせ

連絡先: [japan.sales@certara.com](mailto:japan.sales@certara.com)

## 論文紹介 (一部抜粋)

### **SEEING WHAT IS BEHIND THE SMOKESCREEN: A SYSTEMATIC REVIEW OF METHODOLOGICAL ASPECTS OF SMOKING INTERACTION STUDIES OVER THE LAST THREE DECADES AND IMPLICATIONS FOR FUTURE CLINICAL TRIALS**

**Robert Hermann, Amin Rostami-Hodjegan, Ping Zhao, Isabelle Ragueneau-Majlessi**

Clin Transl Sci. 2023 May;16(5):742-758

### **STRONG PHARMACOKINETIC DRUG-DRUG INTERACTIONS WITH DRUGS APPROVED BY THE US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION IN 2021: MECHANISMS AND CLINICAL IMPLICATIONS**

**Jingjing Yu, Yan Wang, Isabelle Ragueneau-Majlessi**

Clin Ther. 2022 Oct6;S0149-2918(22)00323

### **EXPLORING THE RELATIONSHIP OF DRUG BCS CLASSIFICATION, FOOD EFFECT, AND GASTRIC PH-DEPENDENT DRUG INTERACTIONS**

**Katie H. Owens, Sophie M.A. Argon, Jingjing Yu, Xinning Yang, Fang Wu, Sue-Chih Lee, Wei-Jhe Sun, Anuradha Ramamoorthy, Lei Zhang, Isabelle Ragueneau-Majlessi**

AAPS J. 2021 Dec 27;24(1):16

### **EVALUATING THE FEASIBILITY OF PERFORMING PHARMACOGENETIC GUIDED-MEDICATION THERAPY MANAGEMENT IN A RETIREMENT COMMUNITY: A PROSPECTIVE, SINGLE ARM STUDY**

**Lena Chaitesipaseut, Jennifer Wilson Norton, Kristen Trivelli, Sophie M.A. Argon, Ichiko D. Petrie, Isabelle Ragueneau-Majlessi, Tamatha Mikes, Hao Nguyen, Beth Devine**

J Am Coll Clin Pharm. 2021;1-11

### **PHARMACOKINETIC DRUG-DRUG INTERACTIONS WITH DRUGS APPROVED BY THE U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION IN 2020: MECHANISTIC UNDERSTANDING AND CLINICAL RECOMMENDATIONS**

**Jingjing Yu, Yan Wang, Isabelle Ragueneau-Majlessi**

Drug Metab Dispos. 2021 Oct7; 47(2); 135-144

### **ANALYSIS OF DRUG-DRUG INTERACTION LABELING LANGUAGE AND CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR NEWLY APPROVED DRUGS EVALUATED WITH DIGOXIN, MIDAZOLAM, AND S-WARFARIN**

**Lindsay M. Henderson, Claire E. Steinbronn, Jingjing Yu, Catherine K. Yeung, Isabelle Ragueneau-Majlessi**

Clin Ther. 2021 Nov;43(11):2032-2039

## DIDBとは

Drug Interaction Solutions ([www.druginteractionsolutions.org](http://www.druginteractionsolutions.org))は、PKの薬物間相互作用（DDI）、遺伝子と薬物の相互作用および薬物安全性評価に関わる意思決定について研究者や当局に支援を提供することを目指しています。

→ チームは、主にDIDBの薬物相互作用コンテンツのメンテナンスに取り組んでいます。

→ また、特定の要件を満たしたカスタムの臨床PKデータセットも提供しています。

DIDBには様々な外因性因子や内因性因子に関する定性的/定量的なヒト in vitro 試験や臨床 (in vivo) 試験のデータが格納され、これは専門家の手で収集されたデータベースとして最大規模を誇ります。収集されるデータには、ヒト薬物曝露に影響し得る、相互作用する併用薬、添加物、食事、ハーブ、タバコ、臓器障害、遺伝子が含まれます。この操作性に優れたウェブポータルによって、ユーザーは、膨大な量の文献や規制文書の中から最も関連性の高い最新情報を効率的に抽出・参照することができます。

### DIDBに含まれる薬物動態データ：

- in vitroの薬物代謝、輸送、DDI（代謝酵素、トランスポーターやそれらのバリエーション）
- 臨床DDIや症例報告
- 臨床薬理遺伝学
- 薬物吸収に関する臨床の相互作用など、その他のDDIメカニズム（例：食事の影響、pH依存性など）
- 臨床肝腎障害

## クエリの例

**1**

**Over 70 queries**  
23,627 citations with 159,452 entries  
496 NDA/BLAs with 14,193 entries  
[All queries >>](#)

**Resource center**  
Watch our video "DIDB - Comprehensive Demonstration"  
Lists of substrates, inhibitors and inducers, tutorials, regulatory guidances, and more.  
[Resources >>](#)

**Citations recently published**  
PubMed 34402088 **6 entries** 2022 Feb  
PubMed 34806331 **4 entries** 2022 Feb  
PubMed 34656072 **2 entries** 2022 Feb  
PubMed 34674222 **1 entry** 2022 Feb  
PubMed 34689023 **3 entries** 2022 Jan  
More recently published citations →

**Monographs**  
Our detailed drug monographs contain summaries for DDI, QT, and PK as well as chemical structure depictions, links to external resources, and relationships to other compounds in DIDB.  
[Monographs >>](#)

**News**  
Data Curation and Entry in DIDB – January Summary 2/15/2022  
[New Name and Additional Data for the CYP/P-gp Substrates and Perpetrators Lists](#) 1/18/2022  
Data Curation and Entry in DIDB – December Summary 1/18/2022  
[Read more news →](#)

**NDA/BLAs recently entered**  
Trafalotinib 2/3/2022  
Inclisiran 2/3/2022  
Efgartigimod alfa 2/2/2022  
Maribavir 1/27/2022  
Tezepelumab 1/20/2022  
[View all NDA/BLAs entered →](#)

**2**

**Basic queries**  
Drug queries  
Search by drug name.  
Therapeutic class queries  
Search by single or multiple therapeutic classes.  
Enzyme queries  
Search by drug metabolizing enzyme, in vitro and/or in vivo.  
Transporter queries  
Search by transporter, in vitro or in vivo.  
In vitro induction queries  
Search by nuclear receptor.

**Advanced queries**  
In vitro parameter queries  
Search for values of  $K_m$ ,  $V_{max}$ ,  $K_i$ ,  $IC_{50}$ ,  $K_i$  &  $K_{inact}$ , and  $EC_{50}$  or % / fold increase.  
AUC-CL change queries  
Search for AUC and CL changes observed in DDI, impairment, and food-effect studies.  
FDA marker queries  
Search for in vitro and clinical data for inhibitors of CYP markers.

**Pharmacokinetics queries**  
Pharmacokinetic queries  
Search for pharmacokinetic measurements of objects and precipitants.  
Hepatic and renal impairment queries  
Search for pharmacokinetic parameters of objects in subjects with hepatic or renal impairment.  
Pharmacogenetics queries  
Search for changes in drug exposure due to genetic variants of enzymes and transporters.

被相互作用薬もしくは相互作用薬と  
考えられる薬物

**3**

Monograph Find all studies **Objects** Precipitants Object and Precipitant Pair

Find all citations with **Objects** choose one or more compounds (enter at least 2 characters)

Condition [In Vivo or In Vitro](#) [In Vivo](#) [In Vitro](#)

[Submit](#)

## DIDBチームの強み

当チームは近年の米国FDAのNDA/BLA審査報告書や医薬品添付文書だけでなく、最新の査読付き論文をレビューすることで、医薬品開発過程の様々な段階における薬物相互作用の評価に有用な関連性の高いコンテンツを選択しています。

薬物特性、PKプロファイル、DDIやQT間隔延長のサマリーといった主なメカニズムや定量的知見だけでなく、全体的なDDIリスクレベルや臨床使用に関する推奨事項に関する情報を包括した、詳細な薬物モノグラフも提供します。

DIDBのリソースセンターに含まれる最新情報：

- マーカー化合物を用いた臨床試験結果に基づいて構築された、既知の感度の強いもしくは中程度の基質薬と強い、中程度、弱い相互作用薬に関する情報を集約した DDI Marker Studies Knowledgebase (DDIマーカー試験ナレッジベース)
- データベースの内容や機能について解説し、関心ある情報を最も効率的に抽出する手順を示した、チュートリアル動画やユーザーガイド
- FDA、EMA、PMDA、カナダ保健局から発出された規制ガイダンス

当チームでは、データの選定だけでなくワークショップや学会に参加し、新しい論文やレビューの発表を通してチームの研究成果を発信しています。

本分野における緊急性の高い課題について、様々な大学、規制当局、製薬企業の共同研究者と緊密に連携して取り組んでいます。

固有の要件を満たす詳細なデータベース検索や出力機能によって、エンドユーザーによる複雑性が高いメカニズムを含む薬物相互作用の適切な理解と効率的な問題解決の実現を支援します。

ユーザーからのフィードバックに基づいて、データベースコンテンツを継続的な拡張し機能性を向上させています。

## 薬物モノグラフ

**maribavir**

- General information
- Characteristics
- Pharmacokinetic profile
- DDI summary
- Main routes of elimination
- Main enzymes and associated interactions
- Main transporters and associated interactions
- Inhibition profile
- Induction profile
- Other DDIs
- QT summary
- Relationship to other compounds
- External resources

**maribavir** PubChem Print / Save as PDF

How to save a webpage as a PDF

**NDA 215596** 43 entries 18 Studies Food-Effect Study approval date: 2021

**Therapeutic class** Anti-infective Agents → Antivirals

**Brand name** LIVTENCITY (tablets)

**Indications and usage** LIVTENCITY is a cytomegalovirus (CMV) pUL97 kinase inhibitor indicated for the treatment of adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 35 kg) with post-transplant CMV infection/disease that is refractory to treatment (with or without genotypic resistance) with ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, or foscarnet.

**Clinical recommended dosage** 400 mg orally twice daily

**Molecular weight** 376.24 g/mol

**Biopharmaceutics class** Class II: High permeability - Low solubility  
reference: NDA# 215596 Product Quality Review(s)

Q All studies containing maribavir >>

**DDI summary** last edited: 1/27/2022

DDI drug monograph DDI summaries are composed when the drugs are first approved by the FDA and are based on data collected mainly from NDA reviews and drug labels. To review all information on maribavir, including data published post-approval, use the all studies query.

**NDA 215596** 43 entries 18 Studies Food-Effect Study approval date: 2021

**risk level as object** Information

**risk level as precipitant** All (the or Low)

**Key Highlights**

Maribavir (LIVTENCITY, oral tablet) is a cytomegalovirus (CMV) pUL97 kinase inhibitor indicated for the treatment of adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 35 kg) with post-transplant CMV infection/disease that is refractory to treatment with or without genotypic resistance with ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, or foscarnet. The recommended dose is 400 mg orally twice daily with or without food (LIVTENCITY Product Label).

In vitro studies suggest that maribavir is primarily metabolized by CYP3A4. In vivo, concomitant administration with rifampicin, a strong CYP3A4 inhibitor, increased maribavir AUC 1.5-fold. Based on PK/PD modeling and simulations, co-administration with erythromycin, a moderate CYP3A4 inhibitor, was predicted to increase maribavir AUC 1.40-fold. However, these changes are not anticipated to be clinically significant.

**QT summary**

**Sources**

DrugFDA - Clinical Reviews DrugFDA - Product Labels Published literature

**Preclinical data**

In vitro, maribavir had no effect on hERG tail current at 1254 µg/mL.

**Clinical data**

**No QTc prolongation -- through QT (QT) study**

Measurement	Mean (SD)	Test	Positive control
Dose Regimen	100 mg and 1200 mg single dose	400 mg single dose	healthy volunteers
Population	healthy volunteers	healthy volunteers	healthy volunteers
Mean change in QTc (Fridericia)	100 mg: 1.24 (± 3.5), 1.83 (± 3.1); 1200 mg: 2.35 (± 5.1), 4.83 (± 3.1)	8.95 (± 4.0), 11.53 (± 3.1)	
Slopes linear regression	-0.0265 µg/mL increase; P < 0.001		

In a randomized, placebo- and positive-controlled, four-period crossover through QT study in healthy volunteers, maribavir (100 mg and 1200 mg) did not prolong the QT interval to any clinically relevant extent. The supratherapeutic dose of maribavir (1200 mg, three times higher than the recommended 400 mg dose) was investigated to represent the worst-case scenario of increased maribavir exposures due to concomitant use of a strong CYP3A4 inhibitor.

2

**Characteristics**

CYP2C19 weak inhibitor  
CYP3A4 weak inhibitor  
P-gp clinical inhibitor

In contrast to the DDI summary, which is mainly based on the NDA review at the time of the drug approval, Drug Characteristics are identified based on the most up-to-date information from the literature and/or drug labels, and may change when new information becomes available. Therefore, differences may exist between Drug Characteristics and the DDI summary. For more information on characteristics and to see our full list of characteristics for all drugs see [all our characteristics](#) ->

**Pharmacokinetic profile**

Molecular weight	376.24 g/mol
Clinical recommended dosage	400 mg orally twice daily
C <sub>max</sub>	45.72 µmol/L 17.2 (39.3%) µg/mL 400 mg orally twice daily in transplant patients with CMV
Plasma protein binding	96% (0.05-200 µg/mL)
B/P	1.37 ± 0.13 (0.005-10 µg/mL)
Dose proportionality	yes - C <sub>max</sub> and AUC increase approximately dose-proportionally at single doses of 50-1800 mg and at multiple doses up to 2400 mg/day
Accumulation ratio	1.37-1.47; steady state is reached within 2 days
F <sub>s</sub>	0.90
Clearance	2.85 L/h (transplant patients with CMV); 0.051 L/h (CL <sub>renal</sub> )
V <sub>d</sub>	27.3 L
t <sub>1/2</sub>	4.32 h (transplant patients with CMV)
T <sub>max</sub>	1.0-3.0 h
Elimination pathway	extensive metabolism
F <sub>u</sub>	< 0.02 (oral)
F <sub>u</sub> in vitro	0.684 (CYP3A4), 0.336 (CYP1A2) - based on recombinant CYPs
F <sub>u</sub> in vivo	0.85 (CYP3A4) - also a substrate of P-gp, this value back-calculated from the maximum AUCR with itraconazole may overestimate fr as itraconazole also inhibits P-gp
F <sub>u</sub> in vitro	0.12 (Bcr/1)
Biofarmaceutics class	Class II: High permeability - Low solubility
Permeability	5.6 x 10 <sup>-6</sup> cm/sec (Papp in Caco-2 cells)
Solubility (at different pH)	pH-dependent solubility: soluble at pH < 3.0, 0.57-1.49 mg/mL at pH > 3.9
t <sub>1/2</sub>	1.2 h
1/2 t <sub>1/2</sub>	9.46 h (Bcr/1)

## DIDBチームの役割



### 引用文献の選定

当チームはNDA/BLAパッケージの中から関連性の高い最新論文や規制文書を選択し、専門家の手でデータを抽出しています。



### データの抽出

データは取り込まれる前に、注意深くかつ批判的に評価されます。データが適切と判断された場合、また時に文献著者との議論の結果に従って、データにコメントが追加されます。各文献から得られた豊富なデータを集積することで非常に詳細なデータセットを生成します。データはすぐに利用可能な状態でフォーマット化されるため、複数のソースを用いたメタ解析にも対応します。



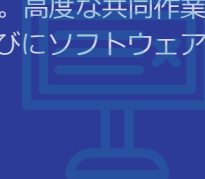
### データ入力およびバリエーション

データはデータベースに入力後、別の担当者によって検証されます。検証担当者は試験や引用文献を徹底的にレビューすることで、全ての関連情報が正確に抽出・表現されていることを確認します。このとき初めてデータがエンドユーザーからアクセス可能になります。



### データの公開

20年以上の歴史を経て専任チームの手でDIDBのデータ収集プロセスは確立されました。高度な共同作業によりデータベースには毎日最新情報が追加され、新しい科学的知見が発表されるたびにソフトウェアとして進化を続けます。



DIDBにおける引用文献の選択やリスト更新、データ入力、データバリデーションは、厳格な標準作業手順書に基づいて進められます。

数字で見るDIDB

(2023年8月時点)

プログラム構築

**1993** 年頃

引用の範囲

**1950** 年  
～現在

**450** 件の検索語候補を含む  
**70** 件超のクエリー

合計 **2万** 種の  
化合物

**900** 件  
のDDIサマリー

薬物間相互作用  
薬物動態データの情報ソース

**18万** 件のエントリーを含む  
**2万5千** 件の引用

**1万6千** 件のエントリーを含む  
**550** 件のNDA/BLA

## DIDBの主なユーザー

製薬企業	規制当局	学術機関	薬物情報の出版社
医薬品開発や 薬事部門に所属する 前臨床・臨床研究者	CRO	非営利団体	臨床意思決定支援 システムのプロバイダ

あらゆる規模の組織を含む、世界中に広がるユーザーベース

## DIDBを使用する利点

候補化合物の試験結果を 解釈するための コンテキストの提供	PBPKモデルおよび 静的予測の最適化および バリデーション	治験の優先順位付けや デザインに対する支援
DDIリスクや発生し得る 臨床アウトカムに対する 見識の向上	医薬品添付文書の推奨事項 や様々な患者集団に対する 安全な薬物療法のサポート	個別化投与をサポート するカスタムの 臨床データセットや 専門知識の提供

## DIDBが選ばれる理由

DIDBチームが選定したデータやその公開手法は、薬物相互作用の分野における当社の専門性を反映したユニークなものです。チームは小規模かつ完全に独立した運営体制のため、柔軟性が高く即座に対応が可能です。新しい科学的知見を継続的に取り入れ、データベースの内容と機能を日々改善しています。

DIDBは、高い信頼性とバイアスの無さ、高い透明性を担保した研究ツールとして国際的に認識されています。ユーザーは20年以上にわたりDIDBデータベースに信頼を寄せてきました。

## 今後の方向性

DIDBはメカニズムや定量的情報の豊富さやコンテンツの幅広さによって、様々なヘルスケアアプリケーションや複雑な臨床意思決定アルゴリズムを支援する標準ツールとなる可能性を秘めています。医療従事者を対象とした臨床ツールへのDIDBの統合はDrug Interaction Solutionsの発展における次のステップとなり、臨床における有害な薬物相互作用の管理において極めて重要なマイルストーンを構成することになると、当社は確信しております。それぞれの患者にとって最適な医薬品や用量を選択することが目的となる個別化医療において、DIDBのコンテンツは新たなアプローチの出現に役立つものと期待しています。

## DIDB関連受賞歴

DIDB およびその共同創設者である René Levy 博士と Isabelle Ragueneau-Majlessi 博士は、医薬品開発におけるイノベーションの部門で2022年のGary Neil賞を受賞しました。

「当人の業績や構築した素晴らしい薬物相互作用リソースは医薬品開発を促進する異例の功績」であると、ASCPT表彰委員会は述べました。

また 2015 年に Isabelle Ragueneau-Majlessi は、DIDB に関する自身の功績によってワシントン大学の CoMotion Presidential Innovation Fellow に任命されました。この名誉あるフェローシッププログラムは、ワシントン大学全体で起業家的思考を培うことを目的として2011年に開始されました。

## サターラについて

サターラはモデリング&シミュレーションソフトウェアとコンサルティングサービスを提供し、医薬品開発の最適化や患者治療の改善を支援しています。当社のお客様には2000以上の製薬企業、CRO、研究機関や、62カ国の規制当局が含まれます。

詳細は<https://jp.certara.com>を参照もしくは[japan.sales@certara.com](mailto:japan.sales@certara.com)までお問い合わせ下さい。