

厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

医薬品開発における薬物相互作用の検討方法  
等に関する新ガイドンス作成のための研究  
(H24-特別-指定-034)

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者：大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者：鈴木 洋史	東京大学医学部附属病院薬剤部
渡邊 裕司	浜松医科大学・臨床薬理学
三浦 慎一	第一三共株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルメディシン部
永井 尚美	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所

# 目 次

## I. 総括研究報告書

医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイダンス作成のための研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

大野 泰雄 （国立医薬品食品衛生研究所）

## II. 参考資料

1) 幹事会議事録・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11

2) 新ガイダンス 素案・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表と別刷

研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 107

# I. 総括研究報告書

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
総括研究報告書

医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイドンス作成のための研究

研究代表者：大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所  
研究分担者：鈴木 洋史 東京大学医学部附属病院薬剤部  
渡邊 裕司 浜松医科大学・臨床薬理学  
三浦 慎一 第一三共株式会社 研究開発本部  
トランスレーショナルメディシン部  
永井 尚美 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

**研究要旨：**

医薬品が併用された場合、相互作用により血中濃度が上昇し副作用発現に至る場合や、逆に血中濃度の低下により薬効の低下に至る場合がある。このような薬物相互作用に関する本邦の現行ガイドンスは、既に 10 年以上が経過し、最新の科学的知見との食い違いにより、効率的な医薬品開発や、薬物相互作用を踏まえた臨床での医薬品の適正使用を推進する上で十分に活用されない可能性がある。さらに欧米では新たなガイドンスあるいはその案が相次いで発出され、記載内容に大きな齟齬を生じている。本研究は、産学官が協力して、最近の科学的知見に基づき、実効性の高い薬物相互作用に関する新たなガイドンス案を作成することを目的とした。本研究では、研究代表者・研究分担者・研究協力者をメンバーとする幹事会および 3 つのワーキンググループ（代謝、トランスporter、モデリングとラベリング）にて、日本の現行ガイドンスと欧米のガイドンスあるいはその案を比較検討すると共に、学術論文、関連指針を参考に、新たなガイドンス作成にむけての素案を策定した。特に新たな内容としては、1) 薬物代謝における相互作用薬と被相互作用薬への記載の分離、阻害薬・誘導薬の強度分類、2) トランスporterに関する記載の大幅な追加、3) 決定樹による必要試験の明確化、4) 薬物動態モデルによる評価の追加、5) 治療用タンパク質との相互作用に関する記述の追加、6) 臨床試験に関する項目の大幅な内容の追加、7) 添付文書への反映に関する記述の追加、である。本ガイドンスの素案は、今後、用語の科学的精査と統一、記載の科学的根拠を示すための学術論文の引用や追加事例の記載、等を行い、パブリックコメントを経てガイドンス案の最終化および発出に、大きく貢献するものである。

**研究協力者：**

表にリストとして掲載した。

**A. 研究目的：**

医薬品が併用された場合、相互作用により血中濃度が上昇し副作用発現に至る場合や、逆に血中濃度の低下により薬効の低下に至る場合がある。このような薬物相互作用に関し、医薬品開発時の検討方針を定めた行政指針が、平成 13 年 6 月 4 日に、厚生労働省医薬局審査管理課長通知「薬物相互作用の検討方法について（医薬審発第 813 号）」として発出された。策定当時としては、最新の知見を取り入れた国際的にも先進的な指針であったが、既に 10 年以上が経過し、最新の科学的知見との食い違いにより、効率的な医薬品開発や薬物相互作用を踏まえた適正使用を推進する上で十分に活用されない可能性がある。一方、米国食品医薬品庁（FDA）では薬物相互作用に関する新

しいガイドンス案を平成 18 年に発表しており、さらにその詳細な改正案を平成 24 年 2 月に発表した。また欧州医薬品庁（EMA）でも平成 24 年 6 月に薬物相互作用に関する新ガイドラインを発表し、平成 25 年 1 月から適用が開始された。これらは、薬物動態を制御しているトランスporterに関する試験、生理学的薬物動態モデル等による予測、定量的指標に基づく決定樹による必要試験内容、治療用タンパク質と化学医薬品との相互作用など、最新の知見を反映した詳しいものとなっている。これらの状況に鑑み、本邦でも早急に新しいガイドンスの策定のための検討を行う必要がある。また、米国の新しいガイドンス案では、相互作用を生ずる機構で薬物動態学的に関係する医薬品を適切に分類し、グループごとに注意喚起する方法論が取り入れられているが、より安全な薬物治療を患者に提供するための情報の示し方も検討する必要がある。なお、平成 24 年 10 月

に日本薬物動態学会からも新しいガイダンス策定に関する要請書が厚生労働省審査管理課長宛て提出されている。

本研究は、産学官が協力して、最近の科学的知見に基づき、実効性の高い薬物相互作用に関する新たなガイダンス案を作成することを目的とした。

## B. 研究方法：

本研究班の研究代表者・研究分担者・研究協力者をメンバーとする「薬物相互作用ガイダンス作成 幹事会」を組織した。さらに、大幅な改訂を要する項目は、大きく3つの分野に分類できるため、さらに産学官の研究分担者および協力者で組織する以下の3つのワーキンググループにて、まず検討を行った（表1）。

- 1) 代謝—決定樹—臨床試験ワーキンググループ（代謝WG）
- 2) トランスポーター—決定樹—臨床試験ワーキンググループ（TP-WG）
- 3) モデリングとラベリングワーキンググループ（ML-WG）

なお、国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部を事務局と設定した。

各WGの初回の会合時に、各分野において本邦を代表する3人の専門家に、改訂を要する内容と方向性等に関して講演をいただいた。また、内容の国際調和を図る必要があるため、公表されているFDAのガイダンス案（Guidance for Industry: Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, 2012年2月）およびEMAのガイドライン（Guideline on the Investigation of Drug Interactions, 2013年1月1日施行）を日本語訳し、その内容を、本邦の現行ガイダンスである「薬物相互作用の検討方法について」（医薬審発第813号、平成13年6月4日）、同Q&Aおよび同解説と比較検討した。

また薬物相互作用に関する過去10年程度の文献調査を行い有用な情報を検討すると共に、研究分担者・協力者（鈴木、樋坂、前田）による各薬物代謝酵素等を介した薬物相互作用に基づく医薬品曝露量（Area under concentration-time curve; AUC）変化の定量的予測に関する総合的知見を活用した。

また実際の運用に当たっては、関連するガイダンスとの整合性を確保することも重要であるため、関連ガイダンスの記載を精査し、記載内容の整合性を図った。特に、医薬品の臨床薬物動態試験について（平成13年6月1日、医薬審発第796

号）、医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンスICH-M3(R2)（平成22年2月19日、薬食審査発0219第4号）、医療用医薬品添付文書の記載要領について（平成9年4月25日、薬発第606号）、医療用医薬品の使用上の注意記載要領について（平成9年4月25日、薬発第607号）に関しては、綿密に精査した。

（倫理面での配慮）

本研究は、本邦を含む各国の関連ガイダンスおよび文献等の公開資料のみを対象に検討した研究であり、個人情報、ヒト臨床試料、動物等は対象でないため、該当しない。

## C. 研究結果：

幹事会は計4回、代謝WGは計4回、TP-WGは計4回、ML-WGは計3回、会合を行った。幹事会の議事概要および新たなガイダンス案を参考資料として添付した。

会合での議論の上、主として以下の項目を新たなガイダンス案に取り入れた。なお本内容は、あくまでも案であり、今後、ガイダンス案の最終化に向けて、関係者や他の専門家の意見を取り入れる中で、変更される可能性がある。

### 1) 薬物代謝における相互作用薬と被相互作用薬への記載の分離、阻害薬・誘導薬の強度分類

被験薬は、代謝酵素等の阻害・誘導等により他の併用薬の体内動態に影響を与える場合と、被験薬を代謝する酵素が他の併用薬により阻害や誘導等を受けることにより被験薬の体内動態が影響される場合とに分類される。現行ガイダンスでは、それらを区別せずに記載しているが、被験薬たる開発医薬品の評価に適用するという観点から、上記2つの状況を別項目として考察し、ガイダンスに記載することとした。

また阻害および誘導の程度を可能な限り定量的に評価・表示することが臨床的に有用であると判断し、被験薬とそれにより作用を受けやすい代表的な基質とを併用した際、基質のAUCを5倍以上増加させる被験薬を「強い阻害薬」、2倍以上のものを「中程度の阻害薬」、および1.25倍以上を「弱い阻害薬」とし、基質のAUCを80%以上減少させる被験薬を「強力な誘導薬」、50%以上80%未満に減少させるものを「中程度の誘導薬」、および減少が20%以上50%未満であるものを「弱い誘導薬」として分類することとした。

### 2) トランスポーターに関する記載の大幅な追加

平成 13 年に現行のガイダンスを策定してから現在までの 12 年間で、トランスポーターに関する知見は、非臨床および臨床の両分野で大きく増加した。以前より重要視されてきた P-糖タンパク質 (P-gp) に加えて、消化管排泄等に関する Brest cancer resistance protein (BCRP)、肝臓への有機アニオン物質の取り込みに関する Organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 や OATP1B3、腎排泄に関する organic anion transporter (OAT) 1、OAT3、organic cation transporter (OCT) 2、multidrug and toxin extrusion (MATE) 1、MATE2-K 等の薬物動態への関与が多く明らかにされ、これらを介する薬物相互作用も報告されている。FDA や EMA のガイダンスでも、薬物トランスポーターに関する記載の大幅な充実が図られている。

そこで、現行ガイダンスにおける組織移行、尿中排泄、胆汁中排泄の項目での概説的な記載を大幅に見直し、新たなガイダンス案では、「輸送および排泄過程における薬物相互作用」として、トランスポーターの関連する薬物相互作用を主な内容とする章を新設した。さらに項目として、「尿中排泄における薬物相互作用」、「胆汁中排泄における薬物相互作用」（消化管吸収および排出に関しては、第 2 章に記載）において具体的に考慮すべきトランスポーター分子種の明示と決定樹による非臨床・臨床試験での必要検討事項の明確化を行った。また「トランスポーターを介した薬物相互作用に関する検討法」の項目では、*in vitro* 評価において一般的に考慮すべき事項（被験薬濃度、陽性対照、およびこれを用いた場合の使用細胞等の輸送活性、等）を述べた後、消化管吸収 (P-gp と BCRP)、肝臓取り込み (OATP1B1 と OATP1B3)、腎排泄 (OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K) に関わる各トランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価について、具体的な方法や注意点を記載し、試験デザインやその実施に役立つ内容とした。さらに、表として、トランスポーターの *in vitro* および *in vivo* における基質、阻害薬、誘導薬 (*in vivo* のみ) に関する詳細な情報を掲示した。

### 3) 決定樹による必要試験の明確化

FDA のガイダンス (案) および EMA のガイドラインでは、薬物代謝酵素およびトランスポーターに関する必要試験について、決定樹方式を採用して明確化している。国際的なハーモナイゼーションの点も鑑み、本ガイダンス案でも採用することとした。薬物代謝酵素に関しては、EMA に習い、基質、阻害、誘導の 3 種とした。またトランスポーターに関しては、FDA ガイダンス案に習い、ト

ランスポーター全体に関する関与についての決定樹で評価した後、各トランスポーターの基質となるか、または阻害するか、に関し、P-gp/BCRP、OATP1B1/1B3、OAT1/OAT2/OCT2/MATEs のそれぞれに関して記載した。いずれについても、意志決定に関わる判断基準は、可能な限り具体的な数値を明記し、*in vitro* 試験の結果から、*in vivo* 試験が必要か否かを判断できるようになっている。なお、FDA ガイダンス案に記載のグルクロン酸転移酵素および治療用タンパク質に関する決定樹は、いまだ相互作用事例が少なく、エビデンスレベルが他のシトクロム P450 やトランスポーターに比して高くないことから、決定樹として記載しないこととした。

### 4) 薬物動態モデルによる評価の追加

近年の薬物動態モデルの発展により、*in vitro* データおよび臨床薬物動態データを基にした定量的解析の結果に基づいて、被験薬の阻害薬・誘導薬としての *in vivo* での影響を、数理モデルで評価することが可能となってきている。モデルとしては、①保守的な評価により薬物相互作用を起こす被験薬の見落としがないよう評価する「カットオフ基準」としたものの、②可逆的酵素阻害と時間依存的酵素阻害、ならびに酵素誘導の作用が組み込まれている「機構に基づく静的薬物速度論モデル (MSPK モデル)」、③ヒトの生理機能に基づくパラメータと薬物毎に特有なパラメータを組み込み、(MSPK モデルにはない) 時間推移を考慮した薬物濃度の変化を考慮できる生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル、等がある。これらのモデルによる検討の結果、酵素阻害が *in vivo* で生じる可能性を否定できない場合は、*in vivo* 薬物相互作用試験の実施が推奨されるとし、これらの内容を新たなガイダンス案本文および決定樹に含めた。

### 5) 治療用タンパク質との相互作用に関する記述追加

一般に治療用タンパク質は、細胞表面の受容体との特異的な相互作用に続き、標的細胞内での内在化と分解を介して消失する。したがって、その消失経路において、低分子医薬品のような代謝またはトランスポーターによる輸送を受けないため、低分子医薬品と治療用タンパク質との相互作用の可能性は限定的と考えられていた。しかし近年、①サイトカインまたはサイトカイン修飾因子 (受容体等) が治療用タンパク質である場合に、薬物代謝酵素やトランスポーターの発現レベルが変化し、低分子医薬品の薬物動態が影響を受けた事

例

②免疫抑制作用を有する低分子医薬品と治療用タンパク質との併用で、治療用タンパク質に対する抗体の生成が修飾され、治療用タンパク質の薬物動態が変化を受けた事例等が報告されている。このため、新たなガイダンス案では、これらの事例を記載すると共に、*in vitro* 試験、さらに他の臨床試験において相互作用の可能性が考えられる場合には、治療用タンパク質と薬物との相互作用解明を目的とした臨床試験を行うことを検討すべきとする記載を行った。また用法等で規定される併用療法として、治療用タンパク質と低分子医薬品等が用いられる場合は、それぞれの製剤が他方の製剤に与える作用を、*in vivo* 試験で評価すべきである、とした。

#### 6) 臨床試験に関する項目の大幅な内容追加

現行ガイダンスでは、3 ページの記載にとどまっていた臨床試験に関する内容を、この 12 年間の薬物相互作用試験及びその結果に関する経験や知見に基づき、臨床試験のデザインや留意事項等について内容の充実を図るとともに、具体的に記述した。即ち、投与期間とそのタイミング、代謝酵素阻害薬の選択と薬物相互作用試験、代謝酵素誘導薬の選択、代謝酵素に応じた基質薬の選択、複雑な薬物相互作用（代謝とトランスポーターの両方が関与する薬物相互作用など）、カクテル基質試験、母集団薬物動態試験による薬物相互作用評価等の項目を新設した。また、特別な集団についての考慮として、遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討に関する記載を充実させ、東アジア人に多く見られる機能消失・低下をもたらす多型の具体的事例も掲載した。さらに 4 章では、遺伝的に活性を欠損する被験者と野生型被験者との比較で、被験薬の消失全体における当該酵素の寄与率を推定することが可能であるとした。

#### 7) 添付文書への反映に関する記述の追加

現行ガイダンスでは、薬物相互作用に関する臨床試験結果の情報を添付文書へ反映する基本となる考え方は、本文中でなく解説で述べられている。新たなガイダンス案では、これら基本的な考え方を本文に盛り込み、添付文書や使用上の注意の記載要領の通知と従来以上に有機的に連動できるようにした。また、臨床的な重要度に基づき、リスクの高い注意喚起から注意喚起不要（臨床試験の情報提供のみ）までを段階的に整理して、相互作用の項（併用禁忌/併用注意）での注意喚起に加えて、必要に応じ、警告/用法用量に関連する使用上の注意/重要な基本的注意/薬物動態の各項での記載を行う等と明記した。さらに、上記

1) の記載方法変更に基づき、薬物相互作用を受ける薬物と与える薬物に分けて整理すると共に、薬物相互作用試験の結果は AUC 値等に基づき定量的に明示すること、モデリングとシミュレーション結果についても必要に応じて情報提供の根拠として考慮すること、臨床試験において併用による影響が認められなかった場合もその旨を情報提供すること、などの改訂を行った。

#### D. 考察：

産学官の専門家から成るグループ（幹事会および代謝、トランスポーター、モデリングとラベリングの 3 つのワーキンググループ）を結成し、約 3 ヶ月という極めて短期間に、計 15 回の会議を開催し、欧米のガイダンス（案）および関連文献等を参考に、国内の関連ガイダンスとの整合性を確保し、さらに科学的にも最先端の薬物相互作用ガイダンス案を作成した。しかし、当該ガイダンス案は、最終化前のものであり、主として以下の点について、さらに精査・改訂する必要がある。

- 1) ガイダンス案の表題
- 2) AUC と Cmax/曝露量、*in vivo*/臨床試験、メカニズム/機序、プローブ薬/指標薬、相互作用薬/被験薬などの用語の科学的精査と統一
- 3) 科学的な記載の根拠を示すための文献の引用、追加事例の記載
- 4) *In vitro* 試験における確立された酵素反応（各酵素の基質となるかの検討）、阻害薬、誘導薬に関する表（表 4-1, 表 4-2, 表 4-4）の精査と引用文献の追記
- 5) *In vivo*（臨床）試験における「CYP（薬物代謝酵素シトクロム P450）の *in vivo* 阻害薬の分類（表 6-2、旧 Table 3）」、「CYP（薬物代謝酵素シトクロム P450）の *in vivo* 誘導薬の分類（表 6-3、旧 Table 4）」、「代謝酵素の作用を受けやすい CYP 基質の例（表 6-4、旧 Table 5）」の精査と引用文献の追記

これらに関し、平成 25 年度は、厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬品開発における薬物相互作用の検討方法に関する新ガイダンスの運用と普及に関する研究（研究代表者：大野泰雄）」として、更に検討を行うべく、研究申請を行った。上記の項目の検討によるガイダンス案の最終化、および新ガイダンスの効果的運用に関する留意事項の検討と普及に関する活動を遂行する予定である。具体的には、平成 25 年 8 月に最終案を作成して、パブリックコメントを広く求めること、そのコメントをもとに、さらに検討を行い、かつ Q&A を作成して、ガイダンスの発出に貢

献する。また、パブリックコメント募集開始と併せて、ガイダンス案の英訳を行い、FDA および EMA にも意見を求めたい。

#### E. 結論

産学官の専門家から成る検討会議（幹事会および3つのワーキンググループ）を結成し、欧米のガイダンス（案）および関連文献等を参考に、国内の関連ガイダンスとの整合性も確保され、さらに科学的にも最先端の薬物相互作用ガイダンス案を、約3ヶ月という極めて短時間で作成した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表：

##### 1. 論文発表

- 1) Kudo T, Hisaka A, Sugiyama Y, Ito K :  
Analysis of the repaglinide concentration increase produced by gemfibrozil and itraconazole based on the inhibition of the hepatic uptake transporter and metabolic enzymes. *Drug Metab Dispos*, 41: 362-371, 2013.
- 2) Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, Tohkin M, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y :  
Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J Clin Pharm Ther*. 38: 230-235 (2013).
- 3) Maeda K, Sugiyama Y: Transporter biology in drug approval: regulatory aspects. *Mol Aspects Med*, 34: 711-718, 2013.

##### 2. 学会発表

- 1) Maeda K, Sugiyama Y: Application of In Vitro Assays and PBPK Modeling to Predict Intracellular Hepatic Drug Concentrations  
AAPS Workshop on Drug Transporters in ADME: From the Bench to the Bedside. (Mar 20, 2013, Bethesda, MD, USA)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：

1. 特許出願  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし



表 幹事会および各ワーキンググループのメンバー

幹事会

名前	所属機関	備考
大野泰雄 (座長)	国立医薬品食品衛生研究所	研究代表者
鈴木洋史	東京大学医学部 附属病院	研究分担者
久米俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部	研究協力者
樋坂章博	東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 薬理動態学講座	研究協力者
渡邊裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座	研究分担者
三浦慎一	第一三共株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルメディシン部	研究分担者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構	研究分担者
岸達生	医薬品医療機器総合機構 安全第二部	研究協力者
佐藤正延	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部	研究協力者
光岡俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課	担当課
坂西義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課	担当課
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (事務局兼任)	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (事務局担当)	研究協力者
齊藤公亮	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (事務局担当)	研究協力者

代謝 WG

名前	所属機関	備考
三浦慎一 (WG 長)	第一三共株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルメディシン部	研究分担者
久米俊行 (WG 長代理)	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部	研究協力者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部	研究協力者
松本直樹	聖マリアンナ医科大学 薬理学	研究協力者
岩坪隆史	アステラス製薬株式会社 代謝研究所	研究協力者
石田有紀	ブリストル・マイヤーズ株式会社 クリニカルリサーチ統括部	研究協力者
星野心広	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部	研究協力者
石黒昭博	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部	研究協力者
森和美	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所第一部 (オブザーバー)	研究協力者
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究協力者

トランスポーター (TP)-WG

名前	所属機関	備考
鈴木洋史 (WG 長)	東京大学医学部 付属病院	研究分担者
佐藤正延 (WG 長代理)	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部	研究協力者
泉高司	第一三共株式会社薬物動態研究所	研究協力者
前田和哉	東京大学大学院薬学系研究科	研究協力者
蓮沼智子	東邦大学大森病院 膠原病・リウマチ科	研究協力者
神野敬将	旭化成ファーマ株式会社 安全性・動態研究部	研究協力者
阿知良周	ヤンセンファーマ株式会社 クリニカルファーマコロジー部	研究協力者
岩田大祐	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部	研究協力者
奥平典子	第一三共株式会社薬物動態研究所 (オブザーバー)	研究協力者
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究協力者

モデリングとラベリング (ML-WG)

名前	所属機関	備考
樋坂章博 (WG 長)	東京大学医学部付属病院 22世紀医療センター 薬理動態学講座	研究協力者
永井尚美 (WG 長代理)	医薬品医療機器総合機構	研究分担者
千葉康司	慶應義塾大学薬学部	研究協力者
森豊隆志	東京大学臨床研究支援センター	研究協力者
倉橋良一	日本たばこ産業株式会社 薬物動態研究所	研究協力者
金盛烈	大塚製薬 新薬開発本部 開発部 臨床薬理室	研究協力者
平野舞	医薬品医療機器総合機構 安全第二部	研究協力者
大山邦男	東京薬科大学薬学部 (オブザーバー)	研究協力者
斎藤嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究分担者
前川京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 (オブザーバー)	研究協力者

## II. 參考資料

## 1) 幹事会 議事録

平成 24 年度第一回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要 (確定版)

日時： 日時： 平成 24 年 12 月 4 日 (火) 13:00～15:30

場所： 医薬品医療機器総合機構 6F 第 8-9 会議室

出席者：

(幹事会委員) アイウエオ順

大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所 所長
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部 部長 日本薬物動態学会・理事
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長 (事務局兼任)
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院 教授・薬剤部長 日本薬物動態学会・会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト (薬物動態)
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授 日本薬物動態学会・評議員
三浦 慎一	第一三共株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルメディスン部 企画グループ グループ長 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
渡邊 裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授 日本臨床薬理学会・前会長

(厚労省・PMDA)

光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 審査専門員

(事務局)

前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
-------	-------------------------

議事概要：

1. 座長選出及び委員紹介

- 大野委員が本幹事会の座長を務めることで了承を得た。日本薬物動態学会が改訂に関する要望書を審査管理課長宛に提出したことなど、医薬品開発における薬物相互作用の検討方法等に関する新ガイダンス案作成の検討を始める経緯について説明があった。また出席者全員が自己紹介を行った。

2. 審査管理課挨拶

担当課である厚生労働省医薬食品局審査管理課を代表して、光岡分析官より挨拶があった。

3. 厚生労働科学特別研究事業について

- 本研究班の立ち上げにあたり、厚生労働科学研究費補助金の特別研究として新規申請を行った旨の説明があった。特別研究の概要について、来年3月までの実施可能性を考慮し、欧米のガイドライン比較、文献調査、過去の臨床試験における試験項目・内容の経験（調査）、関連指針との整合性を検討事項とし、ガイダンス案作成を目標として研究計画書に記載した旨の説明があった。また、研究費内訳の計上に関して説明があった。

4. 改訂方針・対象範囲に関する議論

- 現在の本邦の指針（資料 3-1）、FDA のガイダンス案の概要（資料 3-2）、EMA のガイドラインの概要（資料 3-3）について説明があった。
- 当日配付資料に基づき、本邦の指針、FDA のガイダンス案及び EMA のガイドラインの特徴および相違について補足説明があった。現在の本邦の指針は、本文と Q&A 及び通知解説から構成されている旨の説明があった。
- タイムラインについて質問があった。今年度でたたき台を作成し、4・6 月で見直し、7 月にパブコメを募集し、来年度一杯で最終版の公表を目指すという提案がなされた。
- 抜本的改訂か、追加的改訂かについて問題提議がなされた。改訂方法としては、FDA のガイダンス案及び EMA のガイドラインのうち、本邦の指針にない箇所を、整合性を考えながら追加する形で改訂していくのが良いのではないかという提案がなされた。現行の本邦指針は、本文と、解説、Q&A 及び通知解説から構成されているが、通知解説中の必要な情報については本文に入れ込んで位置付けを明確にした方がよいという意見が出された。改訂方法について確認がなされ、まず現行の指針に FDA のガイダンス案及び EMA のガイドラインを機械的に入れ込んだ後、それを組み立てる作業を行うことで合意した。
- 本研究班では添付文書等への反映も含めて検討したい旨の発言があり、了承された。相互作用に関する情報提供については PMDA 内部でも審査や相談等で議論することもある。審査及び臨床現場の意見を取り入れたものにしていただきたいとの要望がなされた。
- 追記部分としては、トランスポーター、ラベリング、PBPK、定量的評価（クラス分け）、決定

樹、バイオ医薬品、薬食、PD の 8 項目が提案された。

- 定量的評価に関しては、ガイダンス改訂後も新たな知見の蓄積により、update していく必要がある旨の発言があった。FDA は現状、紙ベース（ドラフトガイダンス）と web の両方を使っていることが紹介され、新ガイダンス案作成後、何らかのシステムを用いて情報の update（メンテナンス）の方策が立てられれば良いとの見解が示された。ガイダンスの最後に update の必要性を示していくのが良いとの提案がなされ、了承された。
  - 決定樹に関しては、FDA のガイダンス案及び EMA のガイドラインに合わせて、基準値を入れることで良いのではないかという意見がなされた。現行の指針の策定当時の 2001 年は、カットオフ（基準）値を通知本文中で明記することに対する議論があり、最終的に註及び Q&A、又は通知解説として記載する方針となった。FDA 及び EMA の指針では基準値を明示しており、本邦でもそれら値の妥当性が議論・確認され、改訂版に基準値を明記する方針に産官学で合意できれば、今回は、本文に入れるので良いと考えるとの意見がなされた。議論の結果、科学的な議論を行ったうえでそれら意思決定の根拠とするための基準値等の妥当性に問題が示されない限りは、FDA や EMA 同様に基準値を明記することで了承された。
  - 改訂版はより具体的になることから、タイトルについても、現行の“薬物相互作用の検討方法について”から、はっきりと「ガイダンス」「ガイドライン」等の言葉を入れてほしいとの要望がなされ、議論の結果、「ガイダンス」とすることで了承された。
  - それぞれ PD 及び薬食の相互作用は、FDA のガイダンス案にはなく、EMA のガイドラインにはあるが、新ガイダンスには、他の通知文書と整合性を図った上で、入れるべきであろうとの意見が示され、了承された。
  - *in vitro* 試験の重要性を反映させて改訂するかについて問題提議がなされ、臨床試験で使われる実際の組み合わせは 100 種程度であり、*in vitro* のデータしかないもの（特にトランスポーター・抱合酵素）については、メカニズムの把握およびモデル構築のためのパラメータ値を取得するうえで、*in vitro* のデータは重要であるとの意見が出された。
  - FDA のガイダンス案及び EMA のガイドラインの翻訳、及びガイダンス改定案作成、の両方について委託すると予算的に厳しいが、翻訳のみの委託で良いかということについて確認があり、了承された。
  - 実際の作業方法として、現行の指針に FDA のガイダンス案及び EMA のガイドラインを機械的に入れ込む作業は、1 2 月末を目途に事務局で行い、まずは、英語版で（重複することも含めて）入れ込み、委託した和訳が納品されたら、和訳に差し変えるという方針の提案があり、了承された。
5. 改訂ガイドラインに関する全体構成（項目立て）とワーキンググループ分けに関する議論
- 全委員でワーキンググループ分けについての議論した結果、①代謝—決定樹—臨床試験、②ト

ランスポーター—決定樹—臨床試験、③モデリング&ラベリング、の3ワーキンググループとし、残りのバイオ医薬品、薬食、PDについては、ワーキンググループは設けず全体を通して改訂することで合意した。

- ワーキンググループ分けは専門性を考慮して行い、その構成員は改定案全体の中でその専門分野に関わる箇所を改訂し、本幹事会委員は、ワーキンググループより提出される改定案の全体を改訂・監修するという方向性について確認がなされた。

#### 6. ワーキンググループの構成員（幹事）の割り振り、協力者（専門家）選定等

- 各ワーキンググループは、4～5名で構成し、原則として企業（製薬協）より2名、臨床薬理学会より1名、PMDAより1名を推薦し、必要に応じて薬物動態学会よりさらに推薦することで合意した。推薦者の幹事会承認後、1月1日付けで各ワーキンググループでの活動を開始することです承された。
- 各ワーキンググループには幹事会の委員を含めないと全体方針を反映した改訂作業に支障を来すため、ワーキンググループ長として、①代謝—決定樹—臨床試験ワーキンググループに三浦委員（および代理として久米委員）が、②トランスポーター—決定樹—臨床試験ワーキンググループに鈴木委員（および代理として佐藤審査専門員）が、③モデリング&ラベリングワーキンググループに樋坂委員（および代理として永井委員）が入ることです承された。

#### 7. 今後の活動内容、運営方法と日程について

- 12月20日までにワーキンググループの構成員を推薦する。事務局は12月末までに、日本の現行指針にFDAガイダンス案およびEMAガイドラインの内容を項目毎に英文のまま挿入する作業を行う。
- ワーキンググループの構成員は、メールベースでの幹事会承認後、1月より活動を開始する。
- 1月にキックオフ会議を行う。
- 各ワーキンググループ内で各分野の専門家を招いて講演いただくことが提案され、講演者を全委員で議論した結果、①代謝—決定樹—臨床試験ワーキンググループは千葉寛先生、②トランスポーター—決定樹—臨床試験ワーキンググループは杉山雄一先生、③モデリング&ラベリングワーキンググループは樋坂章博先生に決定し、各先生方に打診することです承された。
- 年度末までのタイムラインとしては、1月より各ワーキンググループでの作業に入り、1月末までに概略案の作成（項目毎に整合性をとり、判断が3極で異なる点については併記する）、2月末までに日本語化と（ワーキンググループで対象とならない部分を含め）全体化を行い、3月に報告書のたたき台を作成し、4～5月に見直しを行うというスケジュールが了承された。

#### 8. その他

- メール題名には【DIG】を添付すること、メールリストの作成、および共通のストレージ



場所の確保の要望が出され、了承された。

- ガイダンス作成にあたり、PKPB モデリングソフトウェアについて内容は把握しておく必要があるとの意見が出された。

以上

平成 24 年度第二回「薬物相互作用ガイドンス改訂」に関する幹事会 議事概要（確定版）

日時： 平成 25 年 2 月 19 日（火） 9:00～13:00

場所： コンフェレンススクエア M+ ミドル 3 会議室  
東京都千代田区丸の内 2-5-2 三菱ビル 10F

出席者：

（幹事会委員）アイウエオ順

大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所 所長（座長）
岸 達生	医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
斎藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長（事務局兼任）
佐藤 正延	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 審査専門員
鈴木 洋史	東京大学医学部 附属病院 教授・薬剤部長 日本薬物動態学会・会長
永井 尚美	医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト（薬物動態）
樋坂 章博	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座 特任准教授 日本薬物動態学会・評議員
三浦 慎一	第一三共株式会社 研究開発本部 トランスレーショナルメディシン部 企画グループ グループ長 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
渡邊 裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座 教授 日本臨床薬理学会・前会長
（トランスポーターWG 委員）	
前田 和哉	東京大学大学院薬学系研究科 講師
（担当課）	
光岡 俊成	厚生労働省医薬食品局審査管理課 国際医薬審査情報分析官
坂西 義史	厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
（事務局）	
前川 京子	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
欠席者	
久米 俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部長

## 議事概要

### 1. 大野座長の挨拶

大野座長より、本幹事会の議事次第・配布資料について説明があった。

### 2. 代謝 WG の進捗状況

- 配付資料（過去 2 回の議事概要、コメント集、決定樹案）に基づき、代謝 WG の進捗状況の説明があった。各幹事会委員から下記のコメントがあった。
- JaCVAM で検討が行われている Hepa RG 細胞についても validation がなされたら in vitro 代謝試験に使用できたらよいとのコメントがあった。
- in vitro 代謝試験の精度に関してのコメントがあり、in vitro と in vivo 試験が一致しなかった場合には、整合性を確認するプロセスを決定樹に入れるべきである旨の提案がなされた。
- 代謝物による薬物相互作用を評価する際の基準として、未変化体の 25%以上かつ総暴露量の 10%以上とすべきかについて議論があり、ガイダンスに入れる必要があるが、表現は慎重にすることとなった。
- in vitro 代謝試験で用いる hepatocyte の質について、hepatocyte か microsome を使用する際の違いについて言及すべき、との意見が出された。
- 代謝酵素の寄与率の計算方法について、マスバランス試験が日本で実施できないからという理由でガイダンスから除くべきではなく、今後の本邦における実施可能性を含め、海外で得られたデータを用いて考察することが可能とする旨を盛り込むべきである、との提案がなされた。

### 3. トランスポーターWG の進捗状況

- 配付資料（過去 2 回の議事概要、コメント集、決定樹案）に基づき、トランスポーターWG の進捗状況の説明があった。
- 章立てについて、トランスポーターの記載は、各章では概論的に記載するが、代謝と排泄の部分にはトランスポーターの項目を設けて詳しい記載をするのが望ましい、とのコメントがあった。
- トランスポーターの阻害剤・誘導剤の表（FDA の table 6 に相当）に関しては、現時点での科学的根拠に基づいて AUC の上昇率も含めた表として、注意喚起を促すこと、さらに、HP 等でこれらが今後、更新されることが望ましい、とのコメントがあった。
- FDA の決定樹で採用されている R-value>1.25 の記載が、安全域の広い医薬品で必要かについて、WG 内で議論中であるとのコメントがあった。
- 国際整合化を図るといった観点からは、例えば P-糖タンパク質の基質として、臨床試験の安全性の面からはフェキソフェナジンが最も適切であるが、ガイダンスでは、欧米で使用

されている基質（米国：ジゴキシン、欧州：ダビガトラン等）も受け入れ可能である旨が理解できるような記載とすることが決定された。

- in vitro 試験の実験系の標準化と、quality control の明確化が必要であることが決定された。
- 以下の事項は、代謝 WG とのすり合わせが必要である
  - 代謝物による薬物相互作用
  - P-gp と CYP3A4 の両方が関与する場合の評価臨床試験のデザイン
  - カクテルアプローチ（代謝とトランスポーターの両方が評価できるもの）
- 相互作用試験に MATE は追加し、OCT2 は課さないこと（但し、情報としては保有）となった。
- FDA の decision tree の Figure A6 に関して、C<sub>max</sub>/IC<sub>50</sub> を 0.1 から 0.25 に変更する旨で検討中であること、FDA を訪問する際に C<sub>max</sub>/IC<sub>50</sub> < 0.1 の経緯を尋ねることが報告された。
- トランスポーターと内因性基質との相互作用（例：MATE とクレアチニン、MRP2 と胆汁酸）は、情報提供を行うことが決定された。

#### 4. モデリング&ラベリング WG の進捗状況

- 配付資料（過去 2 回の議事概要、コメント集、追加資料）に基づき説明があり、添付文書の記載として現行の「併用禁忌」と「併用注意」に加え、「重要な基本的注意」の活用も議論すべきであること、モデルは第三者が検証可能とすることが重要であること、ゲノム薬理学に関する欧米のガイダンスを考慮すべきであること、添付文書への反映に関しては近いうちに厚労科研・研究班と議論すること、等が WG 内での合意が得られている旨が報告された。
- 日本のガイダンス作成状況を FDA で紹介するためのスライドに関して、今後の予定に関しての確認がなされた。
- 用量調整を行う組み合わせについて慎重に議論して欲しいこと、モデルの開示については賛成である旨のコメントがあった。
- ゲノム薬理分野に関しては、EMA、PMDA 及び FDA の共著論文が Nature Reviews, Vol.12, 103-115, 2013 に掲載される等、3 極間での意見交換がなされている旨のコメントがあった。

#### 5. タンパクおよび食品との相互作用（事務局）の進捗状況

- 事務局より、検討項目である治療用タンパク質および食品との相互作用に関し、配付資料（3 極ガイダンスのまとめ、治療用タンパク質に関する講演資料、コメント集、決定樹案）に基づき、説明があった。オレンジジュースとアップルジュースとの相互作用については、概論的な記述にとどめること、今後、代謝 WG やトランスポーターWG で個別の議論を行うこととなった。