

6. 章立て

- 日本版の ADME に沿ったガイダンスは、教科書的で理解されやすいこと、相互作用の機序に基づく構成は理解しやすいことから、章立ては日本の現行ガイダンスを基本とし、これに FDA や EMA の日本語訳を基に検討した文書を入れ込む作業を行うこと、一体化後に必要に応じて章立てを見直すこととなった。

7. 決定樹

- 特に代謝 WG の決定樹について、Basic model と Mechanistic model の位置付け等を今後の WG で再確認することが示された。
- “用量調整の必要性を判断”等の用法・用量に関連した言及は本邦の決定樹からは除くことが決定された。

8. その他

- ガイダンス 2 章（吸収）に CYP3A による吸収の低下の項目を新たに組み込んでもよいのではないかという提案がなされた。

9. 実際の作業と今後の予定

下記の事項が議論され、決定された。

- 実際の作業は、日本の現行ガイダンスに、欧米のガイダンスの翻訳を改訂しつつ入れ込んでいく。
- 3月1日までに各WGでの議論に基づきガイダンス案の文書を作成し、相互に送付して、次回3月4日の幹事会で議論すること。
- その後、事務局での統合作業を経て、3月18日の幹事会で最終的なたたき台案を作成すること。
- その他、細かな文言の修正を行うこと。
- 本研究班の報告書作成に関して、これまでの幹事会・各WGで用いた資料のうち重要なものを、3月10日までに事務局に送付し、製本して資料集を作成すること。
- 来年度の予定としては、ドラフトができた時点で、杉山先生、千葉先生にご校閲いただくこと。パブコメは2013年7-9月までの3か月とすること。パブコメ後6か月かけて、見直しを行うこと。パブコメ前に改訂ガイダンス案の英訳を行うこと。
- 本日（2月19日）に、日本の現行ガイダンスとFDA・EMAのガイダンスの和訳を、全幹事会・WGメンバー宛、事務局より送付すること。

以上

平成 24 年度第三回「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 3 月 4 日（月） 13:00～16:30

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
岸 達生 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
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
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

（代謝 WG 委員）

伊藤 清美 武蔵野大学薬学部 教授
岩坪 隆史 アステラス製薬株式会社 代謝研究所 主席研究員

（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
（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：

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
坂西 義史 厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官（担当課）

議事概要

1. 大野座長の挨拶・配布資料の確認

本幹事会の議事次第について説明があった。また、大野座長が、来年度の研究申請の研究代表者を務めることについて、全員の了解が得られた。配布資料について説明があった。

2. 各団体における情報の共有について

- 下記の事項に関し、幹事会委員の了解が得られ、1)及び2)に関しては、事務局から、各WG委員に対し、メールで連絡することになった。
- 1) 本幹事会・WGの各委員は、薬物動態学会・臨床薬理学会・製薬協の各団体からの推薦により参加しているが、厚労科研費で遂行している関係上、サイエンティストとしての立場で参加・発言いただくこと。
- 2) 各委員は、本幹事会・WGの議事内容の概要に関し、各団体で説明いただくことは構わないが、配付資料や議事録の回覧は禁止とすること。
- 3) 添付文書の改訂に関しては、他の研究班とのすり合わせが必要になることから、担当の先生にはMLのWGに、オブザーバーとして参加していただくこと。

3. 代謝WG担当分の改訂ガイダンス案、Decision Tree案の概要説明

- 代謝WG改訂ガイダンス案、Decision Tree案の説明があった。特に、血漿蛋白結合（3.1章、統合版12P）の事例における結合率の閾値は、これまでの日本のガイダンスを踏襲して、90%とすることとし、特殊な組織分布（3.2章、統合版13P）の記載に関しては、幹事会委員のコメントをいただきたい旨の説明があった
- ダウンレギュレーション（統合版15P）を今回のガイダンスに組み込みたいが、どの項に組み込むかによっては、Decision Treeの対象になることもあるため、注意を要するとのコメントがあった。なお、臨床におけるダウンレギュレーションの例として、治療用タンパクではIL-2によるCYP1A2のダウンレギュレーションが報告されている（ガイダンス案には文献を引用する）。また低分子医薬品では、5-FUによるCYP2C9のダウンレギュレーションが報告されている旨の紹介があった。
- Complex DDI（統合版19P）及び*in vitro*及び*in vivo*試験が一致しなかった場合の取扱い（統合版20P）等は、代謝WGでは冒頭で触れることになっていたが、実際は困難であったため、元の場所に記載を残している旨の説明があった。これに関しては、統合版で冒頭に記載しており（統合版5P）、調整することとなった。
- UGTは、評価対象の酵素になっているが（統合版20P）、*in vitro*のデータから臨床試験の必要性を判断することは實際上、難しいので、議論が必要とのコメントがあった。
- 現在の案では、代謝酵素は一括としてまとめた章立てとなっているが、一括して記載するか、酵素ごと（特にCYPとnon-CYP）に記載を区別するか、についての議論が必要との

コメントがあった。特に、現行の案では、対象とする酵素が不明な記載があることが指摘され、冒頭部分との整合性も含めて、継続して議論することとなった。旧指針では P450 と P450 以外という分け方であるが、現行の案は、両者がまとめて記載されていること、さらに、現行の「薬物代謝における薬物相互作用」の章立てを採用するとトランスポーターを別の章にする必要があること、代謝は基質、阻害、誘導という項立てだがトランスポーターでは臓器毎の記載となること、等が議論された。また UGT に関し、これを介する相互作用事例は少なく、また *in vitro* 試験結果からの *in vivo* 影響の予測についてエビデンスが少ないのではとの意見があった。

- ▶ Decision Tree 案で、“被験薬との併用可能性を考慮して”の記載のみだと、併用される可能性のある薬が多数の場合、意義の薄い臨床試験を義務づけることになるので、記載を慎重にする必要がある、とのコメントがあった。
- ▶ Decision Tree 案のうち、“添付文書への記載”及び“*in vitro* 試験の濃度設定”については、トランスポーターとのすり合わせが必要となった。
- ▶ トランスポーターでは、*in vitro* 試験の品質コントロール(QC)を詳しく規定しているが、代謝は成熟している分野なので、詳しい記載は必要ないものの、ミクロソームと肝細胞の違いは述べておくべきとの意見が出された。

4. トランスポーターWG 担当分の改訂ガイダンス案、Decision Tree 案

- ▶ 担当分の改訂ガイダンス案、Decision Tree 案 Table 案について説明があった。トランスポーターは代謝に比して未成熟な部分が多いため、具体的な推奨を記載すべきと言う方針で改訂したとの説明があった。
- ▶ FDA の図 A6 $C_{max}/IC_{50} > 0.1$ について、他の部分と記述の不整合が残されているのは、筆者が異なるためと思われるとの情報提供された。
- ▶ 本文の記載と Decision Tree 案の間で記載がアンバランスである (Tree の註にのみ詳しい記載がある部分がある)。例えば、本文中では、P-gp の基質の場合、臨床試験の実施は、条件 (Net flux ratio が 2 以上で P-gp 基質となること) を満たしたのものすべてが該当するが、Decision Tree の註には「FaFg >80%であれば、・・・」などの文章がある。本文中にも、そのような具体的な記述をしてほしいとの要望があった。
- ▶ トランスポーターには、遺伝子特許 (OATP1B1, 1B3 等) があり、ガイダンスで規定されても企業内で実験できない場合があることから、FDA の対応も含め、今後、日本でどういう対応ができるのかを確認してほしいとのコメントがあった。
- ▶ トランスポーターの臨床試験は、FDA および EMA の新ガイダンスの目玉であり、本改訂でも必要な試験は記載する必要があること、一方で、企業では今まであまり実施されておらず、これらの実施に関する記載がある新ガイダンスは影響が大きいことが懸念されること、

文章は brush up して、誤解を生むような表現はさけること、が提案された。

- 図 T-1 での胆汁分泌等の評価は、最初の段階で動物実験のデータしかない可能性があり、どこまで動物実験のデータを受け入れるかを記載したほうがよいとのコメントがあった。
- FDA の考えとして、mechanistic statistic model と比較して、basic model では、保守的であり、basic model で否定されると阻害剤でないことが添付文書に明確に記載できるため、Decision Tree では basic model が先にあることが紹介された。
- FDA の考えとして、P-gp の基質に、ジゴキシンを選んでいる理由は、情報量が多いからである、という情報提供がなされた。
- MATE が阻害された場合、臓器内の濃度は上昇するが、血漿中の濃度が上がらない場合が多く、臨床試験の意義について疑問が残る。パブコメで意見を求めるのがよいのではないかと意見が出された。

5. モデリング&ラベリング (ML) -WG 担当分の改訂ガイダンス案

- ML-WG 担当分の改訂ガイダンス案が説明された。
- 作成した統合版について、3つのWG分を入れ込んだ際に、取りこぼした部分がないか、各WGでチェックしていただきたいとの旨のコメントがあった。
- 4.6. モデリングの解析において検討すべきことの章(統合版 40P)は、入れ込む場所を代謝グループと調整をすること、7.1 投与経路(統合版 49P)は、冒頭(適用範囲)における記載(経口投与のみ記載)と調整をすること、臨床試験部分(7章)は特に代謝WGとML-WGの担当者間で調整が必要なこと、等が示された。

6. 食品および治療用蛋白質との相互作用(添付文書への記載の議論含む)

- 食品及び治療用蛋白質との相互作用(添付文書への記載)の改定案について説明があった。特に下記の2点について、コメントを頂きたいとの発言があったが、現行の記載方針について特に問題とする意見はなかった。
 - ・ 2.4. 食事への影響の検討方法(統合版 11P)について記載すべきか。
 - ・ 被験薬(治療用蛋白質)がサイトカイン・サイトカイン修飾因子である場合の評価において(統合版 38P)、*in vivo*試験の実施に関し、「有効性・安全性確保のために特に必要と考えられる場合に」と記載したこと。

7. Decision Tree 案に関する総合的な議論

- 代謝WGのDecision treeでは、特定の代謝酵素が被験薬の全身クリアランスの25%以上に寄与しなかった場合、添付文書に記載するかどうか、検討事項として残っていること、また、トランスポーターとの整合性が必要であることが示された。
- 代謝酵素の阻害及び誘導を評価するDecision Treeにおいて、*in vitro*試験の推奨濃度

設定が検討事項として残っていることが示された。

- Mechanistic statistic model で、計算式に入っている Fg 値は基質薬の種類に依存するが、典型的な基質薬の Fg 値を使用することを想定しているかについて質問があった。
 - 代謝酵素の小腸での誘導については、臨床での事例がある場合は、記載したほうがよい旨が示された。
 - 添付文書への反映等を含め、代謝とトランスポーターの Decision Tree の表示・表現の統一は、次年度に行うことで了承された。
8. プローブ阻害剤、基質に関する表、典型的な相互作用事例の表に関する整合性
- プローブ阻害剤、基質に関する表、典型的な相互作用事例の表については、代謝は成熟している分野なので、現状のものをさらに詳しい記載に改訂する必要はないことで了承された。
9. クリアランス経路と代謝物についてカットオフ値（25%や10%等）に関する意見調整
- 特定の代謝酵素が被験薬の全身クリアランスの 25%以上を占めるかどうかの判定にあたり、マスバランス試験（統合版 18P）を記載したことが示された。
 - 代謝酵素阻害を検討する Decision Tree において、“*in vitro* 試験の対象となる代謝物は、親化合物の 25%以上” の記載は FDA 及び EMA で共通であり、“総曝露量の 10%以上” の記載は EMA だけであるが、後者も加えることとなった。
10. 評価系の品質コントロール（QC、実験系の保証にかかる陽性対照の扱いの明示、実験系の取り扱いに関する一般的な注意に関する明示のレベルなど）に関する意見調整
- 代謝酵素に関しては、成熟した分野であり、既に多くの企業で試験が行われているため、QC の詳細な記載は不要だが、マイクロソームと肝細胞の区別は行っておく方がよいとのコメントが出された。
 - 4.2.1 の *in vitro* 酵素阻害試験（統合版 20P）は、実験系についてもう少し細かく記載した方がよいとの意見が出された。
11. P-gp と CYP3A4 の両方が関与する場合の臨床試験のデザイン
- 吸収の項にトランスポーターの記載があるが、CYP の記載がないので、吸収時に腸管で代謝されて、bioavailability が下がることに関して、記載してもよいのではないかとコメントが出された。
12. 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）
- 代謝についてはある程度プローブ薬が決まっているが、トランスポーターについてはまだ未成熟である。カクテルアプローチの記載は概念的なものとし、科学的に妥当なら受け入

れる旨の記載を行うこととなった。一方で、推奨する方向は Q&A や事例紹介で組み込んで
もよいのでは、とのコメントが出された。

13. 臨床試験（7 章）の小項目等に関する意見調整

- 他の WG の担当者と調整をとりながら、記載の調整を行うこととなった。

14. モデリング&シミュレーションの記載に関する意見調整

- 他の WG の担当者と調整をとりながら、記載の調整を行うこととなった。

15. 対応方針の明記やコメント、海外ガイダンスの参照箇所に関する議論

- 対応方針の明記やコメント、海外ガイダンスは、巻末に参照を置くことにした。

16. 補足的な記載を入れる場合の位置に関する議論

- Decision Tree や、表を、巻末に入れるか、本文の関連する箇所の直後に入れるかは、今
後、作業をしながら検討することとなった。

17. 表の update について（Web page 活用の可能性）

- 基質薬、阻害薬、誘導薬に関する表は、タイムリーに改訂できる Web 上での update が必
要であるとの意見が出された。

18. 代謝とトランスポーターの評価法を並立させるような場合のガイダンス内の位置調整

- 代謝 WG の改訂案は、CYP と non-CYP を区別せずに、基質・阻害・誘導に関し、相互作用を
受ける・与えるという順であり、トランスポーターWG の改訂案は、発現部位の違いによる
分子種ごとの記載になっているため、整合性がとれていない点が指摘されたが、現行の記
載案がわかりやすいのではとの意見もあった。次回の代謝 WG で、CYP と non-CYP を区別す
るかについて議論を行い、全体の章立てを検討することとなった。

19. 今後の予定

下記の事項が、確認され、了承された。

- 各委員に対し、本ガイダンス案を作成するにあたって、作成・参照した資料を、資料集と
して公開してもよいかを確認する。また、各委員は、資料集に掲載してよい資料がある場
合には、事務局に送付する。資料集の製本を 3 月 13 日に発注するため、各団体で、何部、
資料集が必要かを 3 月 10 日（日）までに連絡する。
- 各 WG 委員の先生にご意見をいただきながら、統合版のたたき台を作成し、3 月 18 日（月）
の幹事会で調整する。
- 4 月 5 日（金）の一次案完成後、ご講演頂いた先生にお送りしてご意見を伺うこと。また

PMDA の関係者（審査部、安全部）にガイダンス案のコンセプトや内容を説明し、約一カ月かけて調整を行う。製薬協のキーパーソンにも、この時点で内容を説明する。

- 分担報告書の締め切りは5月10日（金）を予定しており、研究報告書の最終締め切りは、5月30日（木）である。本研究班の研究報告書は、厚労省の図書館で閲覧可能となるとともに、web 上でも公開される。
- 4月22-23日にFDAを訪問予定のため、確認したいことがあれば、メール等で連絡すること。
- 米国薬学会との合同シンポジウム（3月28日午前9時から11時）において、「薬物トランスポーターを介する薬物間相互作用：予測、臨床的意義、規制ガイダンス（Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies: Predictions, Clinical Relevance and Regulatory Guidance）」というテーマで講演があるので、是非、多くの人に声をかけてほしい。
- Q&A はパブコメ後、その内容を含めて作成する。

以上

平成 24 年度第四回「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 3 月 18 日（月） 13:00-16:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 14 階 第 28 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

岸 達生 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役

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

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
（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
（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

坂西 義史 厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官（担当課）

1. 開会挨拶（大野座長）

大野座長より開会の挨拶があり、ガイダンス素案の作成に関して、委員の先生方のご尽力に対するお礼があった。

2. 配付資料確認（事務局）

配布資料の確認があった。

3. 第二次統合版の概要説明

ガイダンス素案（20130318 第二次統合版）検討事項の説明があり、代謝部分は CYP とそれ以外の代謝酵素を別の項目立てとしたこと（理由としては、薬物相互作用上の重要性、トランスポーターとの整合性を図る、decision tree の適応範囲を明確にする、等）、臨床試験については 6 章にまとめた旨が報告された。

4. 各コメントについて順に議論（各委員）

下記の事項につき、議論があり、決定された

- ガイダンス素案の表題“薬物相互作用の検討と注意喚起についてのガイダンス”は仮題とし、今後、薬事申請に使うこと、及び添付文書の記載について言及していること、がわかるような題名になるよう、厚労省で議論することになった。
- 用語は、過去のガイダンスにあるなど、日本語として確立しているもの以外は、本文中の最初に出てきた箇所に、訳語と英語をセットで記載し、さらに用語一覧にまとめて記載することになった。また、“薬物間相互作用”ではなく、“薬物相互作用”で統一することになった。同様に、“被検薬”ではなく“被験薬”で統一することとした。同様に、旧指針では“遺伝多型”となっているが、“遺伝子多型”に変更するかどうかは、他の指針等も参照し、今後、検討していくことになった。
- 参考文献は、全体の数を勘案しながら提案する。記載方法は、本文中には、(xxx et al.) としアルファベット順及び五十音順のリストを章末、もしくは巻末に入れることとなった。
- 代謝部分の構成に関して、CYP とそれ以外の代謝酵素を別の項目立てとした結果、CYP に関する *in vitro* の検討法（4.3.1 章、第二次統合版 17P）の本文が短くなったことから、本文を追加する、もしくは *microsome* と *hepatocyte* の違いの問題等を記載してはどうかとの提案があり、4 月以降、検討することになった。
- 6.13.2 章 遺伝子多型による代謝活性の低下を利用した薬物相互作用の評価（第二次統合版 54P）は、4.1.2 章 マスバランス試験（14P）と並行して記載し、4.1.2 章の章題を“*in vivo* 試験による主要消失経路の特定および定量的評価”とすることが代謝 WG において、議論されていたことが紹介された。
- 強力な阻害剤を用いた臨床試験で相互作用が認められた場合に、更に評価する阻害剤の個数と、その程度（強い阻害剤を用いるか、中程度の阻害剤を用いる等）については、今後、議論することになった。

- 6.14章 健康志願者を試験対象集団としない場合（第二次統合版 56P）の内容は、抗がん剤の記載を含めて、今後、ML-WG 内で改訂することになった。
- 過去に、ソリブジンが 5-FU の代謝酵素である DPYD を強く阻害したことを考慮し、本ガイダンスの適応範囲は、“一般的な薬物代謝酵素”に加え、“それら以外の代謝酵素”も含まれることを、1.2章 適用範囲（第二次統合版 5P）に記載することで了承された。
- 1.3章 薬物相互作用試験の実施における原則（第二次統合版 6P）に、“薬物を用いた *in vivo* 相互作用試験のデータは、臨床試験実施時の治験薬概要書に記述するなどの方法で、治験の実施者に適切に提供される必要がある。”という文言を入れることで了承された。
- 2.5章 食事の影響の検討（第二次統合版 6P）において、標準的高脂肪食の内容の記載は、非常に詳細な内容であることから、いったんガイダンス本文から削除し、今後、代謝やトランスポーターに関する試験実施方法と共に、記載方法を検討することになった。
- 4.1章 被験薬の主消失経路の特定と酵素阻害試験（第二次統合版 13P）では、カクテル試験が適切に行われ、その結果、薬物相互作用が認められない場合、分子種ごとの *in vitro* 試験の検討は必要ないことを記載した旨が報告され、了承された。また、カクテル試験の詳細は、6.11章 カクテル基質試験（第二次統合版 53P）にトランスポーターも含めて記載されていること、2C8、2B6 は、適切なカクテル試験の基質がないため、カクテル試験は検討した基質に対してのみ有効であることが追記された旨が報告された。
- 4.3.4章 臨床試験を実施する必要性の評価 1-1) 可逆的阻害（第二次統合版 20P）で、小腸での代替 R 値は、1.1 ではなく 11 であるとの訂正があった。
- 4.3.4章 臨床試験を実施する必要性の評価 3) PBPK モデル（第二次統合版 23P）の PBPK モデルの説明に関して、モデルの有効性に関して過大評価とならないように一部、文章を削除した旨が報告された。25P の PBPK モデルの概念図（FDA から引用）を記載するかどうかは、代謝 WG での検討事項となった。
- トランスポーターでの「本文の補足的な部分に挿入を検討」（第二次統合版 38P）は、“その他の注意事項”として残すこととした。
- 4.3章 シトクロム P450 を介した相互作用に関する検討法（第二次統合版 16P）で CYP3A4 と 3A5 を区別せずに、CYP3A として両者を同等に扱っているが、旧指針では、3A4 のみについて言及していることから、3A4 と 3A5 の扱い方について、今後、議論することになった。
- 6.10.1章 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物の違い（第二次統合版 51P）で、“被験薬が複数の代謝酵素の基質であり、それらの代謝酵素の寄与率の合計が 25%以上の場合”に関する記載は除くこととした。さらに、6.10.2章 複数の CYP 阻害薬（第二次統合版 51P）は除くこととした。
- 6.4章 臨床試験のデザインで、遺伝子多型の記載については、遺伝子として何を列挙するか（第二次統合版 40P）は、今後の検討課題とし、記載は慎重にすること（パネルという言葉は

使わない方向がよい)、また、相互作用の事例を挙げることになった。

- 4.1章 被験薬の主消失経路の特定と酵素阻害試験 (第二次統合版 12P) で、代謝物の相互作用の可能性については、“第一相代謝物のうち”という記載は残し、“その他の代謝物は必要な場合に検討する”と記載し、事例紹介も含めることとした。また、非結合型薬物の割合を調べるのが困難である場合は、非結合型と結合型の総濃度とすることとした。
- CYPの阻害薬・誘導薬の表では、今後、注意喚起のあり方との関係で、網羅的に選ぶ必要がある。代謝WGとトランスポーターWGで、実験法・事例の記載・表・decision treeの各項目の作業グループを決めて、整合性をとる作業を4月に行う。
- 4.1.3章 in vitro 酵素阻害試験 (15P) は、“in vitro 阻害試験は、ヒト肝ミクロソーム、ヒト肝細胞、評価対象の酵素を発現する組換え細胞等を用いて実施することができる。”とし、S9等を使えるような記載にする。

5. 今後の予定について： 特に平成24年度厚生労働科学特別研究事業の分担研究報告書と内容について(事務局)：

1) 今後の予定は、下記の通り、決定した。

- 3月21日までに、本幹事会の決定事項を素案に盛り込んで改訂した後、事務局が、各WGのメンバーに素案をメールで送付する。
- 3月28日までに、各WGのメンバーで素案を確認する。
- 3月30日に、各WG長が、メンバーからの意見を集約し、幹事会委員に送付する。
- ML-WGは、3月中に添付文書改訂班のDDIを担当の先生に、一次案を送り、MLWGのobserverとしてのご意見をいただく。
- その後、メールベースでの具体的な最終変更を行い、終了次第、改訂ガイダンスの一次案を確定する。
- 一次案を、ご講演いただいた先生及びPMDAの関係者(審査部、安全部)にお送りして、ご意見をいただく。
- PMDAの関係者の意見は1ヶ月を目途に集約して、コメントとして記載し、過去の関連するガイダンスを追記すると共に、用語等についても過去の通知等を参考に書き込みする。
- 4月12日までにFDAとEMAとの比較表(majorな箇所10か所程度)を各WG長の責任で作成する。これらは、一部、4月22日にFDAに訪問し、説明する際の資料とする。Decision treeの体裁、表の体裁と記載位置、実験法の記載の程度、事例の記載の程度はWGから代表者を出し、4月中に調整することになった。

6. その他

- 資料集は製本が終了次第、順次郵送することが報告された。

以上

2) 新ガイドンス 素案

今後の検討課題

- 用語の統一、引用文献等の追加
- 各表の記載内容の精査・修正
- ガイダンス案の表題
- その他

薬物相互作用の検討と注意喚起についてのガイダンス (仮題) 素案 (平成24年3月)

1. はじめに
 - 1.1 背景と目的
 - 1.2 適用範囲
 - 1.3 薬物相互作用試験の実施における原則
2. 吸収過程における薬物相互作用
 - 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
 - 2.1.1 被験薬が被相互作用薬となる場合
 - 2.1.2 被験薬が相互作用薬となる場合
 - 2.2 消化管運動におよぼす影響
 - 2.2.1 被験薬が被相互作用薬となる場合
 - 2.2.2 被験薬が相互作用薬となる場合
 - 2.3 トランスポーターにより吸収あるいは再排出される薬物
 - 2.4 消化管における薬物代謝酵素を介した薬物相互作用
 - 2.5 食事の影響の検討
3. 組織移行および体内分布における薬物相互作用
 - 3.1 血漿蛋白結合
 - 3.2 特殊な組織分布
 - 3.2.1 組織の特殊な成分との結合
 - 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
4. 薬物代謝における薬物相互作用
 - 4.1 被験薬の主要消失経路の特定と酵素阻害試験
 - 4.1.1 *In vitro*代謝試験による主要消失経路に関与する酵素の特定
 - 4.1.2 *In vivo*試験による *in vivo*主要消失経路の特定および定量的評価

- 4.1.2.1 マスバランス試験
- 4.1.2.2 遺伝子多型による代謝活性低下の活用
- 4.1.3 *In vitro*酵素阻害試験
- 4.2 *In vitro*酵素阻害および誘導/ダウンレギュレーション試験
 - 4.2.1 シトクロムP450 (CYP) を介した薬物相互作用に関する検討法
 - 4.2.1.1 被験薬が薬物相互作用を受ける可能性の検討
 - 4.2.1.2 臨床試験を実施する必要性の評価（被験薬が被相互作用薬となる場合）
 - 4.2.1.3 被験薬が代謝酵素を阻害する可能性の検討
 - 4.2.1.4 臨床試験を実施する必要性の評価（被験薬が相互作用薬となる場合：酵素阻害）
 - 4.2.1.5 被験薬が代謝酵素を誘導/ダウンレギュレーションする可能性の検討
 - 4.2.1.6 臨床試験を実施する必要性の評価（被験薬が相互作用薬となる場合：酵素誘導）
 - 4.2.1.7 薬物相互作用のモデリング解析において一般的に考慮すべき事項
 - 4.2.2 その他の薬物代謝酵素を介した相互作用に関する検討法
- 4.3 治療用蛋白質との相互作用
- 5. 輸送および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
 - 5.2 胆汁中排泄における薬物相互作用
 - 5.3 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
 - 5.3.1 *In vitro*評価において一般的に考慮すべき事項
 - 5.3.2 吸収に関わるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro*評価
 - 5.3.3 肝臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro*評価
 - 5.3.4 腎臓におけるトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro*評価
 - 5.3.5 その他の注意事項
- 6. 臨床試験による評価
 - 6.1 臨床試験の必要性
 - 6.2 実施のタイミング
 - 6.3 検討すべき薬物相互作用の指標と結果の判定
 - 6.4 臨床試験のデザイン
 - 6.5 投与量と投与経路
 - 6.6 期間と投与のタイミング
 - 6.7 代謝酵素の阻害薬の選択
 - 6.7.1 CYPの阻害薬を用いた薬物相互作用試験
 - 6.7.2 非CYP酵素の阻害薬を用いた薬物相互作用試験
 - 6.8 代謝酵素の誘導薬の選択

- 6.9 代謝酵素の基質薬の選択
- 6.10 複雑な薬物相互作用
 - 6.10.1 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物
 - 6.10.2 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
- 6.11 カクテル基質試験
- 6.12. 母集団薬物動態試験による薬物相互作用評価
- 6.13. 特別な集団についての考慮
 - 6.13.1 遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討
 - 6.13.2 被験薬が主として特別殊な集団、または特定殊疾患の患者集団に適用される場合
 - 6.10.3 健康志願者を試験対象集団としない場合
- 7. 添付文書への反映について基本となる考え方
 - 7.1. 薬物動態学的な薬物相互作用を受ける薬（基質薬）の場合
 - 7.2. 薬物動態学的な薬物相互作用を与える薬（阻害薬、誘導薬）の場合
- 8. 関連する指針およびガイドライン
- 9. 用語一覧
- 10. 註
- 11. 質疑応答集(Q&A) 薬物相互作用の検討手法について

1. はじめに

1.1. 背景と目的

臨床において薬物は治療目的を果たすために併用されることが多く、薬物相互作用は必ず起きている現象である。臨床上問題となる薬物相互作用はそのごく一部に過ぎないが、ときに重大な有害作用の原因となることもある。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、それが重大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。したがって、薬物の評価や臨床適応においては、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、患者の不利益とならないように対処しなくてはならない。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、通常健康人を対象に検討される臨床薬理試験の成績に比べて、患者では薬物相互作用による薬物濃度の変動が臨床上の問題となることが多い点に留意する必要がある。

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。本ガイダンスの目的は、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の基準、並びに試験結果の解釈や添付文書への反映に関する一般的な指針を提示することにある。本ガイダンスに基づき、臨床において有害な薬物相互作用が発現する可能性を早期に判断することで、医薬品開発の効率化に資するとともに、開発時に得られた情報を適切に臨床現場に提供することにより、有害な薬物相互作用の発現や有効性の低下が回避され、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを最適化し、適正使用が促進されることが期待される。

本ガイダンスでは、現時点における科学的に妥当な一般的方法を提示している。しかし、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、薬物相互作用の可能性を評価する方法も、開発する医薬品ごとに異なる。薬物相互作用試験の実施に当たっては、本ガイダンス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べきである。また、必要に応じて学問や科学技術の進歩に基づく新しい検討手法も積極的に評価し、採用することが望ましい。このような場合については、事前に規制当局と相談することで医薬品開発の効率化が期待される。

1.2. 適用範囲

本ガイダンス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、新医薬品の開発早期にヒトにおける薬物相互作用の発現を予測し、臨床試験実施の必要性について判断するために実施されるヒト組織および発現系を用いた *in vitro* 試験、必要に応じて行う臨床における薬物相互作用試験、また製造販売後に薬物相互作用の検討が必要とされる場合に適用するものとする。

生体内における薬物相互作用はあらゆる投与経路において起こりうる。本ガイダンスでは経口投与時を想定した薬物相互作用を中心に記述するが、必要な箇所では他の投与経路についても述べる。経口投

与経路以外の投与経路において起こる薬物相互作用に関しては、経口投与の場合を参照して適宜検討されたい。この場合、投与経路が変わることで、薬物相互作用の程度も変化することがあるので注意が必要である。

本ガイダンスで定義する薬物相互作用は、薬物動態および薬物の効果・副作用に影響を及ぼす併用薬物（低分子医薬品、治療用蛋白質などの高分子医薬品）、飲食物、嗜好品あるいは生活習慣（例えば、喫煙、飲酒、サプリメント等）などとの間に起こる現象である。薬物相互作用はその発現機序により薬物動態学的相互作用(pharmacokinetic drug interaction)と薬力学的相互作用(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薬物相互作用の結果、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。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。

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、本ガイダンスで示すことは難しい。したがって、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。また、本ガイダンスでは一般的な薬物代謝酵素、あるいはトランスポーターを介する薬物相互作用を中心に述べるが、ソリブジンと5-FUの併用における副作用発現事例のように、薬物によってはそれ以外の酵素を強く阻害し、その結果として当該酵素により代謝される併用薬の体内動態に影響を与えることにより薬物動態学的相互作用を生ずることがあることにも注意が必要である。なお、製剤学的相互作用や生化学的臨床検査値に対する薬物の影響、およびエビデンスレベルが現状では十分でないと考えられ薬物相互作用に関する検討を必ずしも要しない内容については、本ガイダンスでは事例紹介に留めることとする。

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、開発中の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、ヒトでの薬物相互作用試験の実施に先立ち、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について十分に検討する必要がある。一般に、薬物動態学的薬物相互作用の可能性は、ヒト由来の生体試料を用いた*in vitro*試験で検討し、必要に応じてヒトを対象とした*in vivo*試験を行い、薬物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べきである。この際、薬物相互作用の認められた経路が薬物の主要消失経路に関与する程度を、定量的に把握しておくことが薬物相互作用の臨床的影響を予測・評価するために必要である。

薬物相互作用試験は、薬物相互作用の発現機序に基づき実施する。薬物代謝酵素やトランスポーターに対する強力な阻害薬等を用いた*in vitro*試験および臨床薬物相互作用試験の結果は、他の薬物併用時の薬物相互作用を予測するのに有用である。未変化体の血中濃度が低く、多くが代謝物として存在するような場合においては、相対的に血中濃度の高い代謝物についても必要に応じて薬物相互作用を起こす

可能性を検討する。また、被験薬が他の薬物との併用投与を目的として開発されている場合には（医療用配合剤、併用効能に係る開発）、該当する薬物の併用により薬物相互作用が生じて薬物動態が変化する可能性について検討する。

被験薬の薬物動態に対する他の医薬品の作用（被験薬が被相互作用薬となる）、および被験薬が他の医薬品の薬物動態に及ぼす作用（被験薬が相互作用薬となる）を評価する *in vitro* データについては、多数の被験者あるいは長期間の投与を行う前（通常、第Ⅲ相試験開始前）までに必要とされる。また、特に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、第Ⅱ相試験または第Ⅲ相試験の実施前に、臨床薬物相互作用試験を実施することが推奨される。臨床試験の実施にあたっては、以上の検討結果は、治験薬概要書に記述するなどの方法で適切に提供される必要がある。

医薬品開発の各段階において、薬物相互作用の可能性を予測し、臨床試験の実施とそのデザインを決定するための情報を得るために、生理学的薬物速度論（PBPK）などのモデリングとシミュレーションを用いた検討が有用である。臨床試験の結果を矛盾なく説明できるモデルが得られた場合は、臨床試験を実施していない薬物との組合せによる薬物相互作用の可能性についても、臨床上の注意喚起のための有用な考察を行うことができる場合がある。そのような場合には、検討結果の信頼性に十分な注意を払った上で、添付文書における注意喚起の参考情報として活用できる。モデリングとシミュレーションによる検討においては、検討を行う目的に応じて、使用するモデルや実施するシミュレーションの性質を十分理解するとともに得られた結果の信頼性の検証が必要である。承認申請時には、モデルの設定に関する仮定と構築の過程の情報を提供し、統計学的側面からの検討とともに生理学的および医学・薬学の観点からの妥当性を示す必要がある。

また、*in vivo* 試験において被験薬と併用薬の間で顕著な薬物相互作用が観察され、そのメカニズムが明らかではない場合には、更なる *in vitro* および *in vivo* 試験を実施して、薬物相互作用のメカニズムを解明することが推奨される。

なお、薬物相互作用を検討する臨床試験の実施にあたっては、GCPを遵守して行い、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。

2. 吸収過程における薬物相互作用

本項においては、消化管からの吸収過程における薬物相互作用について述べる。消化管からの吸収過程での薬物相互作用は、主に経口投与される被験薬で問題となるが、経口吸収される可能性のある吸入薬、経鼻薬、口腔粘膜吸収薬等についても、同様の薬物相互作用を考慮すべきである。

また、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および製剤の物理的・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。したがって、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、バイオアベイラビリティなどに予期せぬ変化を認めた場合には、後述の代謝あるいは輸送の阻害等を含めて必要に応じその原因を検討する。

吸収過程に及ぼす食事の影響については剤形により影響が異なるため、最終製剤について検討することが必要である。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。また、被験薬の吸収率および吸収量に対する食事の影響を評価して、食事の影響が大きい場合には、用量および投与のタイミングを最適化し、第Ⅲ相臨床試験および医薬品の添付文書において食事に関する最適な推奨条件を提示することが必要である。

2.1. 消化管内におけるpHの変化、複合体、キレートの形成および溶解性への影響

溶解性のpH依存性が強い薬物においては、胃内pHを変化させる薬物の併用により、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で複合体、キレートまたはミセル等を形成することで、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。

2.1.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

薬物または製剤の溶解性が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（プロトンポンプ阻害薬、H₂受容体拮抗薬、および制酸薬等）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ため、薬物相互作用を *in vivo*試験において評価する必要性を検討すべきである。

また、併用薬および飲食物成分（カルシウム等）との間で複合体、キレートまたはミセル等が形成されることで、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ので、薬物の物理的・化学的特性を踏まえ、複合体形成の可能性について *in vitro*で評価することが有用なことがある。また物理的・化学的特性および *in vitro*データから、*in vivo*で複合体の形成が問題となる可能性が示されている場合には、飲食物等との相互作用試験の必要性を検討すべきである。小児に適応される医薬品では、新生児におけるミルクの摂取等、食事内容の特徴も考慮すべきである。

一方、脂溶性が高く消化管内での溶解性が極めて低い薬物の中には、高脂肪食の摂取により胆汁の分泌が増加する等により溶解性が高まり、吸収が良くなる場合もある。必要に応じて、高脂肪食が被験薬の吸収に及ぼす作用について評価すべきである。

2.1.2 被験薬が相互作用薬となる場合

被験薬が胃内pHを上昇させる場合、pHに感受性を示す他の薬物に対する作用を予測し、*in vivo*試験において評価する必要性を検討すべきである。また、複合体の形成等、吸収過程において薬物の吸収阻害に関わる他のメカニズムについても検討する。他の薬物の吸収に対する被験薬の作用を評価する *in vivo*試験は、予想される薬物相互作用が臨床試験を実施する上で特に重大な結果をもたらさないとみなせる場合は、第Ⅲ相試験と並行して実施することができる。

2.2. 消化管運動におよぼす影響

2.2.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

特に胃運動に影響する薬物（プロパンテリン、メトクロプラミド等）との併用は、製剤の崩壊性や小