

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
(H25-医薬-指定-011)

平成 25 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 |
| 乾 賢一 | 京都薬科大学 |
| 渡邊裕司 | 浜松医科大学 臨床薬理学講座 |
| 久米俊行 | 田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 |
| 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 |
| 伊藤清美 | 武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室 |
| 加藤将夫 | 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
分子薬物治療学研究室 |
| 小澤正吾 | 岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座 |
| 前田和哉 | 東京大学大学院薬学系研究科
分子薬物動態学教室 |
| 三浦慎一 | 第一三共株式会社 渉外統括部、日本製薬工業
協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 |
| 永井尚美 | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 佐藤正延 | 医薬品医療機器総合機構 規格基準部 |
| 前川京子 | 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 |
| 斎藤嘉朗 | 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 |

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に関する新ガイダンス の運用と普及に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・	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 最終案・・・・・・・・・・・・・・・・	49

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・・・・・・・・	130
------------------------	-----

I. 総括研究報告書

平成 25 年度 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)
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に関する新ガイドランスの運用と普及に関する研究

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
乾 賢一 京都薬科大学
渡邊裕司 浜松医科大学 臨床薬理学講座
久米俊行 田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所 第一部
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
伊藤清美 武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室
加藤将夫 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 分子薬物治療学研究室
小澤正吾 岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座
前田和哉 東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室
三浦慎一 第一三共株式会社 渉外統括部・日本製薬工業協会 医薬品評価委員
会 基礎研究部会
永井尚美 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
佐藤正延 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 規格基準部
前川京子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部
斎藤嘉朗 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、薬物相互作用により副作用の発現や、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指針は、既に通知以来 10 年以上が経過し、新たな科学的知見が多く蓄積した現在、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不十分となってきた。さらに欧米では相互作用研究の進展を踏まえた新たなガイドラインあるいはガイドランス案が相次いで発出され、日本の指針との記載内容に大きな齟齬を生じている。本研究は、前研究（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ランス作成のための研究」）で作成した新規ガイドラインの素案をさらに検討し、留意事項を含め、ガイドラインの最終案を作成すること、及びその普及を行うこと等を目的とした。

本研究の経緯と成果の概要は以下の通りである。

- ・ガイドライン素案の再検討によりパブリックコメント用案を作成し、パブリックコメント募集を実施した。
- ・ガイドラインのパブリックコメント用案の英語版を作成し、米国 FDA、欧州 EMA 及び製薬協に送付した。
- ・約 850 件のパブリックコメントを検討し、必要な修正を行い、ガイドライン案本文（留意事項を含む）を最終化した。
- ・FDA や EMA 等の規制当局との協議に基づく、方針の相互理解と記載内容のすりあわせ、並びに国際学会・国内学会での発表や総説執筆によるガイドライン案の方針や内容の紹介を行い、理解の促進を計った。

ガイドラインの最終案の章立ては以下の通りである。

1. はじめに、2. 吸収における薬物相互作用、3. 組織移行及び体内分布における薬物相互作用、4. 薬物代謝における薬物相互作用、5. 排泄における薬物相互作用、6. トランスポーターを介した薬物相互作用に関する検討方法、7. 臨床薬物相互作用試験による評価、8. 薬物相互作用に関する情報提供と注意喚起について基本となる考え方、9. 関連する指針及びガイドライン、10. 留意事項、解析方法及び事例、11. 用語一覧、12. 引用文献。

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、薬物動態学的な相互作用により血中等の濃度が上昇し副作用発現に至る場合や、逆にその濃度低下により薬効の低下に至る場合がある。また、薬力学的な相互作用により薬効や副作用に影響が現れることもある。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、新たな科学的知見が多く蓄積したことにより、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不十分となってきた。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ダンス案を平成 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、薬物動態を制御するトランスポーターに関する試験、薬物動態モデルに基づくシミュレーションによる予測、定量的指標に基づく決定樹による必要な試験内容の判断、生物薬品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指針の策定のための検討を行う必要があると考えられた。また、米国の新しいガイダンス案では、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。

そこで、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)「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」にて、新規ガイダンスの素案を作成した。しかし記載内容や表現に関し、検討事項が残されていた。さらにパブリックコメント意見等に基づき、再検討する必要がある。

本研究は、当該ガイダンス素案を基に、産学官が協力して、ガイダンス素案の修正、文献や審査事例に基づく記載内容の検討、パブリックコメントの募集及びコメント意見に基づく案の最終化を行うと共に、その内容に関する普及を行うことを目的とした。

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「薬物相互作用ガイドライン作成 幹事会」を組織した。さらに、ガイドラインの内容は大きく 3 つの分野に分類できるため、幹事会の下に産学官の研究分担者及び研究協力者で組織する以下の 3 つのワーキンググループを設置し、詳細な検討を行った (表)。

- 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、研究分担者および研究協力者は日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本薬剤学会、医薬品医療機器総合機構及び研究代表者により推薦を受けた者により構成した。また、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。

1) ガイドライン素案の見直し

幹事会やワーキンググループでの議論、並びに専門家や関係団体等の意見を基に、本文の章立て、項立て、記載内容に関する精査、用語の統一化や必須・推奨・参考という 3 段階への記載内容の分類化、引用文献の整備、等を行った。

また、薬物相互作用に関する米国 FDA のガイダンス案や欧州 EMA のガイドラインとの相違点を中心に、これらの担当官と電話会議、国際学会の場及び FDA において協議を行った。これによりガイドラインに関する日米欧 3 極間での方針の相互理解を計るとともに、一部の内容に関しては、記載内容のすり合わせを行った。

さらに、最近の承認品目を対象にした調査を行い、新しく記載したトランスポーター試験、マスバランス試験等の記載内容の妥当性に関する確認を行った。また、主にこれまでに収集した文献データ等を用いて、代謝及びトランスポーターに関する相互作用判定のための decision tree の内容 (基準値設定の妥当性) を検証した。また、小腸での基準に基づく評価の有用性を確認した。

添付文書における薬物相互作用に関する記載方法については、添付文書記載要領の変更を検討している厚生労働科学研究費補助金「医療用医薬品の使用上の注意の在り方に関する研究」班との継続的な協議を行った。

以上の検討に基づき、ガイドラインのパブリックコメント募集用案を作成した。

2) パブリックコメントの募集とその意見を考慮した修正

平成 25 年 12 月 17 日より平成 26 年 2 月 17 日まで、パブリックコメントを募集した。合計で約 850 件のコメントを頂いた。またその内容に基づき、コメントの集約化及びこれに対する対応方針分類（ガイドライン本文の修正、Q&A 対応、パブリックコメントへの回答の、主として 3 種）を行った。さらに、ガイドライン本文の修正を行い、最終案化した。また、パブリックコメントへの回答案や Q&A 案の作成を開始した。

3) 学会発表や英語版作成を通じたガイドライン案方針の理解促進

国際学会及び国内学会発表を通じて、ガイドライン案の目的及び方針理解の促進と意見聴取を行った。さらに総説等の執筆を通じて、改定方針や内容の紹介を行った。

またガイドラインのパブリックコメント案につき、英語版を作成し、FDA や EMA に送付して意見を頂くと共に、関連団体に送付し、諸外国行政機関及び企業からのパブリックコメント聴取の便を計った。

以上により、ガイドライン案内容の充実と適正化並びに普及に努めた。

(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及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：

幹事会は合計 8 回、ワーキンググループはメールでのやりとりを基本に、必要に応じて各 2 回程度、会議を開催した。幹事会の議事概要及びガイドラインの最終案を参考資料として添付した。

幹事会やワーキンググループでの議論に加え、専門家や関連団体、及びパブリックコメント意見に基づき、以下の修正を行い、ガイドラインを最終案化した。なお本内容は、あくまでも案であり、今後、ガイドラインの発出に向けて、一部変更される可能性がある。

1) ガイドライン素案の見直し

1-a) 本指針の名称

本指針は「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」とすることで合意した。

1-b) 代謝酵素関係記載の見直し

主にこれまでに収集した文献データ等を用いて、代謝及びトランスポーターに関する相互作用判定のための decision tree の内容を検討し、基準値設定の妥当性を確認した。また、被験薬が相互作用を受ける可能性の検討において、誘導薬との臨床薬物相互作用試験は、強い阻害薬との臨床薬物相互作用試験の結果から、シミュレーションなどにより臨床的に問題となる薬物相互作用が生じるリスクがあると判断された場合に、原則として強い誘導薬を用いて試験を行うこととした。また被験薬の代謝阻害薬及び誘導薬としての評価においては、静的薬物速度論モデルと生理学的薬物速度論モデルによる予測の精度が十分でないと考えられる場合には、直接、臨床薬物相互作用試験による評価に進んでも良いこととした。

肝細胞を用いた $C_{\max, \text{total}}$ 基準の評価で偽陰性が避けられることから、小腸における酵素誘導試験に関する記載は削除した。

さらに生物薬品と化学医薬品との相互作用に関して、被験薬がサイトカイン及びサイトカイン修飾因子の場合、*in vitro* 試験から *in vivo* への外挿性については確立されていないことから、*in vitro* 試験の記載は削除した。

1-c) トランスポーター関係記載の見直し

In vitro 試験による評価に関し、既知の阻害薬により阻害される程度及び阻害薬濃度に関する具体的な記載は、代謝部分との整合性等の理由から削除することとした。

また P-gp に関する臨床薬物相互作用試験の基質に関しては、特に推奨せず、柔軟に対応することとした。さらに P-gp 等の排出トランスポーターにおいて、細胞系を用いた試験の場合には、培地中濃度を基準とした見かけの IC_{50} 値により評価することとした。

トランスポーターの典型基質（薬）、典型阻害薬、及びこれまでの臨床薬物相互作用報告例に関する表の形式を、代謝酵素の表と統一した。またトランスポーターを介した臨床薬物相互作用が認められた基質薬の例に関する表は、ヒトにおける直接的なデータが存在する例に限定した（但し、MATE に関しては、動物実験の結果も示した）。

1-d) モデリング及び添付文書記載に関する見直し

最終案では、生理学的薬物速度論モデルの有用性に加え、被験薬の薬物動態情報が得られる臨床試験前において当該モデルを用いることの限界についても記載した。

また素案では、「併用禁忌」と「併用注意」の両者に関し、主要な 5 種のシトクロム P450 分子種の阻害あるいは誘導作用を有する薬剤の添付文書記載においては、その強度分類の記載のみで良いとしていた。しかしながら、情報の臨床的重要性を考慮し、「併用禁忌」の場合は、相互作用薬と被相互作用薬の全ての薬剤名を記載すること、また「併用注意」に関しては、臨床で問題となりやすい CYP3A のみ、強度分類とともに代表的な 3 剤程度の例を記載し、それ以外の P450 分子種については、併用に注意が必要な相互作用薬と被相互作用薬の組み合わせとともに、必要に応じて強度分類を記載することとした。CYP 以外の代謝酵素及びトランスポーターについては、併用薬剤名を明記して注意喚起を行う。

また添付文書中の相互作用に関する記載では、そのデータが *in vitro* 試験又は臨床薬物相互作用試験によるものか、また実測データかシミュレーションなどで得られた推定値なのか、を明確に区別して記載することとした。

1-e) 章立てと項立ての変更

理解しやすくするため、トランスポーターを介した相互作用の一般的記述とその検討方法を別の章立てとした。また必須事項、推奨事項、参考事項の明確な分類化のため、主として参考事項は、「留意事項、解析方法及び事例」として独立の章とした。

またモデル解析に関して、阻害、誘導の項に分かれていた記載をまとめて項立てし、簡潔に記載した。

1-f) 基質薬、阻害薬、誘導薬に関する表の記載内容の精査

シトクロム P450 を介した薬物相互作用に関し、相互作用を受けやすい基質薬、及び相互作用を与える阻害薬・誘導薬について、個別にデータベース等に基づく精査を行うと共に、本邦での承認の有無や FDA のガイダンス案における掲載の有無を調査した。相互作用を受けやすい基質薬については、議論により中等度と強く受けるという 2 段階分類とした。また強い、中等度、弱いと 3 段階に分類した阻害薬と誘導薬について、特に臨床で問題となりやすい CYP3A では、エビデンスレベルも勘案し、相互作用を受けやすい基質薬の AUC が 10 倍以上上昇する強い阻害薬を分類表記することとした。

その他、図表はまとめて章末に掲載することとした。また、可能な限り、「曝露」等のあいまいな用語は用いずに AUC 等の客観的な指標を

用いるとともに、用語の統一化を行った。また、科学的な根拠を示すための引用文献の整備、等を図った。

2) 学会発表や英語版作成を通じたガイドライン案方針の理解促進

国際薬物動態学会、韓国応用薬理学会等の国際学会での発表を始め、日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本薬理学会、理研シンポジウム等の国内学会発表を通じて、素案の段階からガイドライン案の目的及び内容理解の促進と意見聴取を行った。さらに GCP ハンドブック等の執筆を通じて、改訂方針や内容を紹介した。

また、ガイドラインのパブリックコメント案につき、英語版を作成し、FDA や EMA に送付して意見を頂くと共に、関連団体に送付し、諸外国行政機関及び企業からのパブリックコメント聴取の便を計った。

以上により、ガイドライン案内容の充実と適正化並びに普及に努めた。

D. 考察：

産学官の専門家から成るグループ（幹事会、及び代謝、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）を中心に、専門家、関連団体、及びパブリックコメントで寄せられた意見を検討し、ガイドラインを最終案化した。国際的なハーモナイゼーションに配慮した本案の発出により、医薬品開発の早期段階から薬物相互作用の的確な予測に基づく開発が可能となる。また安全性・有効性評価法の一部として、日本発の医薬品開発を目指す日本再興戦略（平成 25 年 6 月 14 日、閣議決定）の一助となると期待される。

薬物相互作用を生ずる可能性のある医薬品の組み合わせは非常に多く、これまでの個別毎の解析や注意喚起では、漏れを生じる可能性が指摘されていた。ガイドライン案では、特に問題となる主要なシトクロム P450 分子種を介して相互作用を起こす薬物について、相互作用を誘発（代謝阻害又は代謝促進）あるいはそれらにより影響を受ける強さ（血中 AUC の増減の程度）を薬物動態学的に整理・分類し、分類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。この様な概念が導入され、添付文書に適切に反映されることにより、薬物相互作用を示す情報が的確かつ効果的に臨床現場に提供・周知されると期待され、より安全な薬物併用治療を患者に提供することが可能となり、結果として、医薬品の適正使用の推進につながると期待される。

さらに、ガイドラインの留意事項、解析方法及び事例を本文に記載すると共に、今後、作成を予定している Q&A 等を通じて、ガイドラインの効果的運用が円滑にはかれると期待される。平成 26 年度も、Q&A 案の作成、パブリックコメント回答案の作成、欧米のガイダンス等との相違を整理すると共に、学会発表や解説記事の執筆等を通じて、本ガイドラインの目的及び方針に関する理解の促進と普及を図っていく予定である。これらに関して、平成 26 年度は、厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等規制調和・評価研究事業「医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の国際調和の推進に係わる研究（研究代表者：西川秋佳）」の一部として、更に検討を行う予定である。

E. 結論

産学官の専門家から成る検討会議（幹事会及び 3 つのワーキンググループ）により、昨年度作成した新規ガイドラインの素案をさらに検討し、1) ガイドラインのパブリックコメント用案の作成とパブリックコメント募集の実施、2) ガイドラインのパブリックコメント用案の英語版作成、3) パブリックコメントに基づくガイドライン案本文（留意事項を含む）の最終化、4) 米国 FDA や欧州 EMA 等の規制当局との協議に基づく、方針の相互理解と記載内容の一部すりあわせ、5) 国際学会・国内学会でのガイドラインの方針や内容の紹介による理解促進、を行い、本研究の目的である、ガイドラインの最終案化、留意事項の検討、及びその普及という目的を達成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表：

1. 論文発表

（総説）

- 1) 大野泰雄、薬物相互作用ガイドライン改訂の背景と検討方針、ファルマシア、in press.
- 2) 永井尚美、薬物相互作用に関する指針の改定について、ファルマシア、in press.

（単行本）

- 1) Maeda K, Sugiyama Y. : Prediction of Hepatic Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction from In vitro Data. In: "Transporters in Drug Development" (ed. by Sugiyama Y and Steffansen B), Springer, New York, pp.

121-153 (2013)

- 2) 伊藤清美、大野泰雄、久米俊行、斎藤嘉朗、鈴木洋史、永井尚美、樋坂章博、前田和哉「薬物相互作用ガイドラインの作成」、GCP ハンドブック、渡邊裕司編、じほう（東京）、pp. 28-41 (2014)

2. 学会発表

- 1) Ito K, Sugiyama Y. : Prediction of simultaneous inhibition of transporters and enzymes: Interaction between repaglinide and gemfibrozil/itraconazole. 16th International Conference on Drug-Drug Interactions (2013.6, Seattle, USA) .
- 2) Maeda K, Sugiyama Y. : Prediction of Transporter-mediated DDIs Involving Hepatic Transporters : The 16th International Conference on Drug-Drug Interactions (DDI-2013) (2013.6. Seattle, USA).
- 3) Ohno Y. Kicking around Draft Guidance of Drug-drug Interaction guidance (introduction). RIKEN The First International Conference of Sugiyama Laboratory. Drug discovery, development and optimization of ADME properties. (2013.9. Tokyo).
- 4) Ito K. : Evaluation of drug interactions involving drug metabolism. RIKEN The First International Conference of Sugiyama Laboratory. Drug discovery, development and optimization of ADME properties. (2013.9. Tokyo).
- 5) Maeda K. : Basic Concepts and Key Points of the Evaluation of Transporter-mediated Drug Interactions : RIKEN The 1st International Conference of Sugiyama Laboratory: Drug Discovery, Development and Optimization of ADME properties (2013.9. 東京) .
- 6) Sato M, Ishiguro A, Iwata D, Kishi T, Sato R, Hirano M, Hoshino M, Nagai N. : Drug interaction studies during drug development: Current status and regulatory perspective in Japan. 10th International ISSX Meeting (2013.10. Toronto, Canada).
- 7) Nagai M, Hisaka A, Suzuki H, Kume T, Maeda K, Ito K, Inui K, Kato Y, Ozawa S, Watanabe H, Miura S, Kishi T, Sato M, Ishiguro A, Mitsuoka T, Maekawa K, Saito Y, Ohno Y. : New Japanese draft guidance on drug interaction

- studies and labeling recommendations. 10th International ISSX Meeting (2013. 10. Toronto, Canada).
- 8) Ohno Y. Japanese regulation on pharmacokinetic studies of pharmaceuticals and draft guideline on drug interaction. The Korean Society of Applied Pharmacology, “Drug Development and Drug Metabolic Network” (2013. 10, Seoul, Korea).
- 9) Hisaka A. Expectations for Japanese New Guideline of Drug Interaction: Roles of Modeling and Impact on Labelling (シンポジウム). 第 28 回日本薬物動態学会年会 (2013. 10、東京).
- 10) Kudo T, Shitara Y, Sugiyama Y, Ito K. : Analysis of the glibenclamide concentration increase by clarithromycin using a physiologically based pharmacokinetic model: 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013. 10, 東京) .
- 11) Maeda K. : Key Points for the Evaluation of Transporter-mediated Drug-drug Interactions (TP-DDIs) in a Novel Japanese DDI Draft Guidance : 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013. 10. 東京) .
- 12) Sato M. : Transporter mediated drug interactions: Points to consider in the revised draft document of “Methods of drug interaction studies”. 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013. 10. 東京) .
- 13) Nagai N. : PBPk and Model-based Drug Development (MBDD) : Current Status and Regulatory Perspectives in Japan. 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013. 10. 東京)
- 14) Kume T. : Metabolism-based Drug-drug Interactions -Scientific and Regulatory Aspects- : 日本薬物動態学会第 28 回年会 (2013. 10. 東京) .
- 15) Ohno Y. Guidance for process of evaluation of the results of nonclinical studies before the approval of early phase clinical trials. International Workshop of Nonclinical Safety Studies for Human Clinical Trials (2013. 11. Seoul, Korea).
- 16) 伊藤清美 : 薬物相互作用のリスクを予測する : 第 2 回日本くすりと糖尿病学会学術集会 (2013. 11, 東京) .
- 17) 前田和哉 : 薬物とトランスポーターの相互作用による薬効・副作用発現の変動とその予測に向けて. 第 35 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2013. 11. 東京) .
- 18) 樋坂章博. モデリング&シミュレーション : 薬物相互作用ガイドラインの中での役割(シンポジウム). 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013. 12. 東京) .
- 19) 伊藤清美 : M&S の基礎と解析事例 : 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013. 12, 東京) .
- 20) 前田和哉 : 日本版新薬物間相互作用ドラフトガイダンスの策定—米欧との比較. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013. 12. 東京) .
- 21) 永井尚美 : 医薬品開発におけるモデリング&シミュレーションの意義—薬物相互作用の指針改訂での議論を踏まえて—審査の立場から. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会 (2013. 12. 東京) .
- 22) 樋坂章博. レギュラトリーサイエンスにおけるモデリング&シミュレーションの役割(シンポジウム). 第 87 回日本薬理学会年会 (2014. 3, 仙台) .
- 23) Ohno Y. Revision of Japanese guidance on drug interaction studies and its basic principle. 5th Assia Pacific ISSX meeting (2014. 5. Tianjin, China).

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 薬剤部	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	研究分担者
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	研究分担者
渡邊裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座	研究分担者
乾賢一	京都薬科大学	研究分担者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究分担者
加藤将夫	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 分子薬物治療学研究室	研究分担者
小澤正吾	岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座	研究分担者
前田和哉	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室	研究分担者
三浦慎一	第一三共株式会社 渉外統括部 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	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
佐藤玲子	医薬品医療機器総合機構 安全第二部	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
佐藤正延	医薬品医療機器総合機構 規格基準部	研究分担者
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（事務局兼任）	研究分担者
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 渉外統括部 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	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	研究分担者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究分担者
松本直樹	聖マリアンナ医科大学 薬理学教室	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
池永有香	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所第二部 (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)	研究分担者

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 附属病院	研究分担者
佐藤正延 (WG 長代理)	医薬品医療機器総合機構 規格基準部	研究分担者
前田和哉	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室	研究分担者
泉高司	第一三共株式会社 薬物動態研究所	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	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)	研究分担者

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)	東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座	研究分担者
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	横浜薬科大学薬学部 臨床薬学科 臨床薬理学研究室	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
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 25 年度第 1 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 4 月 30 日（月） 13:00-16:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 2 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 名誉所長
乾 賢一 京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
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
三浦 慎一 第一三共株式会社 渉外統括部 主査
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 副部会長
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
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

（一次案最終化 WG 委員）

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
伊藤 清美 武蔵野大学薬学部 教授
平野 舞 医薬品医療機器総合機構 安全第二部
前田 和哉 東京大学大学院薬学系研究科 講師

（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

開会挨拶

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があり、下記の事項についてご報告、及びご協力のお願いがあった。

- 本研究班の24年度の総括報告書の締め切りが5月末であり、本研究に関連する研究発表等の業績があれば、連絡をいただきたいこと。

1. 乾先生ご挨拶

- ✓ 今年度より本研究班に参加する京都薬科大学の乾 先生より、ご挨拶があった。

2. 配付資料確認（事務局）

- ✓ 事務局より、配布資料の確認があった。

3. FDA 臨床薬理訪問（4/22/13）の報告

- ✓ FDA 臨床薬理部門訪問（4/22/13）の経緯について以下説明があった。
 - 昨年8月にFDAのドラフトガイダンスが発出された際にFDAを訪問し、相互作用研究の臨床への応用の観点から議論を交わしたこと。
 - 本研究班が立ちあがって以降は、2月にFDAで議論を交わしたこと。
 - 4月22日にFDAを訪問し、本研究班の進捗状況（方向性）を確認したこと。
 - 今後、FDA・EMAとの調整が必要な場合は、本研究班からauthorizedされた委員を窓口とし、電話会議等を行っていくことが好ましいこと。

- ✓ 4月22日のFDA訪問について、下記の点につき、報告があった。
 - FDAドラフトガイダンスは、IQC(31社の共同)等より、まだ多くのコメントを受けていること。
 - FDAは、これらのコメントをうけて、practicalな検討を行い、論文を作成中であること。
 - FDAから、ガイダンスの調整のために、今後はEMAを含めた電話会議について提案があったこと。
 - FDAの方向性が定まらないと日本のパブコメを有意義に集めるのが難しいとの印象をうけたこと。

4. 一次案最終化WG設置の背景と作業内容の報告

- ✓ 本ガイダンス改訂にあたり、WG横断的なコメントに対応するため、4月15日に一次案最終化WGを開催し、WG合同で少人数で議論した旨が報告された。

5-1. 同WGでの了承事項

- ✓ 一次案最終化WGにおいて了承された、下記の事項につき、本幹事会で審議し、了承された。
 - Basicモデル、Mechanistic 静的モデル、及びPBPKモデルは、それぞれカットオフ基準、MSPKモデル、及びPBPKモデルと記載すること。
 - 基本的には、非結合濃度を尊重するが、cut off値を考える時は、total（非結合形＋結合形）濃度を考慮する。

5-2. 同WGでの継続検討事項

- ✓ 一次案最終化 WG において、継続検討事項となった下記の3つの事項につき、議論し、下記の通り確認された。
 - *In vivo*相互作用試験の結果に基づき、2回目の臨床試験を実施する判断基準（20130502－改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P16, P25, P42）に関して、数値基準として提案された“50%以上全身曝露量が変化し”もしくは“有意に全身曝露量が増加し”の文言は、除くことが了承された。数値基準は、個々の事例により異なると予想され、数値の根拠を示すことが難しいこと、“有意”という文言が“統計的有意”と誤判断される可能性があること等が議論された。数値基準は目安として、Q&A に記載するのが適応であるというコメントがなされた。
 - 4. 薬物代謝における薬物相互作用（20130502－改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P11）で、“本項においては、主としてCYPの関与する薬物相互作用の可能性の検討について述べる”とし、UGTは対象から除くことで了承された。6.7.2 非CYPの阻害薬を用いた相互作用試験の項（0130502－改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P39）は残すことで了承された。UGTの臨床試験の実施について、臨床で使用可能な阻害剤がないことから、*in vitro*試験で相互作用が示唆された場合は、情報提供にとどめるのがよいとのコメントがなされた。
 - 4.2.1.3 被験薬が代謝酵素を阻害する可能性の検討（0130502－改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P17）及び阻害のDecision treeにおいて、cut off基準としてC_{max}を使うのが適切かどうかは、（初回通過効果の強い薬物では門脈の濃度がC_{max}より高いことが多々あるため）継続審議となった。阻害及び誘導のDecision treeにおいて、mechanistic static model と dynamic model を並列で並べるかは、継続審議となった。

5-3. 一次案最終化 WG 後の各コメント

- ✓ 一次案最終化 WG 後にいただいた各コメントにつき、議論し、下記の通り確認された。
 - 全体を通して、“曝露量”という表現は誤解を招きやすく、AUC (24 h か∞かも含めて)、C_{max}等の用語に統一することとなった。
 - “臨床試験”を想定する“*in vivo*試験”は“ヒト試験”もしくは“臨床試験”に統一することとした。
 - 全体を通しての用語の統一は、PMDAの先生方をお願いすることになった。
 - 3.1 血漿蛋白結合（0130502－改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P9）蛋白結合において血漿・血清の区別をしなくてよいことを記載しておいたほうがよいとのコメントが出された。
 - 5.2. 胆汁中排泄における薬物相互作用（0130502－改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P30）において、“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に影響を与える可能性がある。（旧指針由来の文章）”は、事例があるかどうかを確認することになった。
 - 「薬物相互作用がある」とした場合の定義について（0130502－改訂・薬物相互作用ガイダンス一次案、P36）、「臨床的に意味のある薬物相互作用がある」とするか、「臨床的に意味はなくても、検出される薬物度相互作用がある」とするか、全体を通して見直すことになった（大野座長）。

6. 今後の作業に関する主担当、時期等の決定

- ✓ 用語の統一、用語集の作成は、～5月中となった。
- ✓ 事例紹介・およびそのための引用文献（各WG）は6月末までに行うことになった。なお、記載基準として、新規の内容など根拠を示した方がよい場合、具体的な事例が記載されて

いる場合、等で行う。添付のガイダンス一次案の該当箇所に、当該形式で（黒字、黄色のマーカ）追記頂き、各 WG 長および WG 長代理の先生で調整いただく。引用文献のスタイルは下記の通りとする。

- Ito K, Iwatsubo T, Kanamitsu S, Ueda K, Suzuki H, Sugiyama Y.: Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver. *Pharmacol Rev.* 1998;50:387-412.
- Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, Suzuki H.: Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther.* 2010;125:230-48.

- ✓ *in vitro* 試験のための基質薬、阻害薬、誘導薬（表 4.1～表 4.4。表 4.1 のイトラコナゾール、ケトコナゾールが CYP3A4 選択的となる濃度設定も）（代謝 WG）に関する引用文献について、どの程度詳細に記載（実験条件や K_i 値の具体的な数値の記載）された論文を引用するかを検討することになった。代謝 WG による表の完成は、6 月末とすることになった。
- ✓ *in vivo* 試験のための基質薬、阻害薬等の表の改訂（Table 3～5。ML-WG と代謝 WG の選抜メンバーで）は 7 月末とすることになった。
- ✓ 継続審議分は 6 月末とする。
- ✓ ガイダンス案の表題は、大野座長を中心に検討する。

7. 「ガイダンス 7 章 添付文書の反映についての基本となる考え方」の修正・記載例の作成方針

- ✓ ガイダンス本文の記載方針について、記載例（新医薬品 X）を挙げて説明があった。
- ✓ 最新エビデンスに基づく阻害剤、誘導剤、基質のリストを公開していく方向性が示された。
- ✓ 添付文書の反映に関しては、5 月末までに PMDA 内部での意見を集約していくことが報告された。

8. その他

- ✓ ガイダンス文章の言い回しの改訂は、事務局と PMDA で行うことが確認された。
- ✓ 今後の FDA や EMA との電話会議（6 月初旬に実施予定、1 回目はトランスポーター、2 回目は PBPK, Metabolite, CYP について協議）の責任者は、大野座長が指名することになった。

今後の会議日程

幹事会

6 月 3 日（月） 13:00-16:00 PMDA 6F 会議室 3
7 月 11 日（木） 13:00-16:00 PMDA 6F 会議室 15
7 月 31 日（水） 12:00-15:00 PMDA 6F 同会議室 1

代謝 WG

6 月 25 日（火） 13:00～15:00 PMDA 会議室 01

トランスポーターWG

未定

Modeling & Labeling (ML)WG
未定

平成 25 年度第 2 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 6 月 3 日（月） 13:00-15:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 7 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 名誉所長
小澤 正吾 岩手医科大学薬学部 教授
加藤 将夫 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
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
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（事務局兼任）
前田 和哉 東京大学大学院薬学系研究科 講師
三浦 慎一 第一三共株式会社 渉外統括部 主査
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 副部会長
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

欠席者：

石黒 昭博 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 審査専門員
乾 賢一 京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
伊藤 清美 武蔵野大学薬学部 教授
岸 達生 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
坂西 義史 厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
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