

1. 開会挨拶と新幹事会メンバーの紹介（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があり、昨年度の本研究班の成果として薬物相互作用ガイドンス第一次案が完成したことに関して、委員の先生方のご尽力に対するお礼があった。また、下記の事項についてご報告があった。
 - 今年度から、新しく、金沢大学 加藤 将夫先生、及び岩手医科大学 小澤 正吾先生が本研究班の幹事会メンバーに参加すること。
 - トランスポーターWGの委員である東京大学 前田 和哉先生、及び代謝WGの委員である武蔵野大学 伊藤 清美先生及びPMDAの石黒昭博先生が、今年度から幹事会メンバーに参加すること。

2. 小澤委員、加藤委員 挨拶（各委員）

- ✓ 加藤 将夫委員より挨拶があった。
- ✓ 小澤 正吾委員より挨拶があった。

3. 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。
- ✓ 今年度、旅費をお受け取りできる委員には、後日、改めて申請のための書類をお送りすることが連絡された。

4. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より、前回幹事会（4月30日）以降の本研究班の進捗状況として下記の事項が報告された。
 - 5月5日（日）に、厚生労働科学特別研究（H24年度大野班）総括報告書を幹事会・WG全委員に送付し、ご校閲を依頼したこと。
 - 5月7日（火）に、薬物相互作用ガイドンス第一次案を杉山先生、千葉先生に送付し、ご意見を依頼したこと。同時にPMDA内部での検討を開始したこと。
 - 5月15日（水）に、第4回代謝WGを開催したこと。
 - 5月29日（水）に、厚生労働科学特別研究（H24年度大野班）報告書製本し、厚労省に送付したこと。
 - 5月30日（木）に、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）研究課題名：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ンスの運用と普及に関する研究（研究代表者：大野泰雄）の交付申請書を厚労省に送付したこと。
 - 交付申請書の最終版は、事務局より、後日、各委員にメールで配布すること。

5. 第4回代謝WGの報告

- ✓ 5月15日に開催された第4回代謝WG会合について、下記の事項が報告された。
 - 製薬協で、PMDAの公開データ（2006年以降）をもとに、Basic model、Mechanistic statistic modelの妥当性を検討していること。本検討では、EMAの基準に比して、FDAの基準がFalse negativeを避けるために適しているという結果を得ており、薬物動態談話会セミナー（8月23日、東レ研修センター、三島）で、製薬協の成果として発表する予定であること。
 - 当該製薬協の委員に、7月11日（木）の幹事会に出席していただき、上記の検討内容とその結果を幹事会委員に紹介していただきたいとの要望があった。
 - 6月25日に次回の代謝WG会議を予定しており、その時点までに各担当者が引用文献、

事例紹介の追加を行う。

- 表 4-1, 4-2, 4-4 の内容再確認と引用文献の追加を行う。
- 表 6-2, 6-3, 6-4 の内容再確認と引用文献の追加は、ML-WG メンバーとともに 7 月末を目途に行う。
- 平成 24 年度厚労科研・特別研究の総括報告書に薬物相互作用ガイダンス第一次案が記載されることを、製薬協側に報告した。製薬協側としては、将来実施されるパブコメ募集に最大限協力予定である。なお、当該総括報告書は公開されていることから、報告書はコピーして配布しても問題ないとの見解がなされた。
- PMDA 内でも、最近 2 年程度の承認品目（新有効成分含有医薬品）の資料を横断的に調査する等して、本研究班で議論された点について、実際的な裏付けに関する検討を行う予定であることが紹介された。

6. PMDA での検討内容について

- ✓ ガイダンス第一次案の PMDA の内部調整結果につき、下記のコメント・要望が出されたことが報告された。
 - 開発・審査の実態との乖離や実施可能性の面で懸念される事項があること。
 - 行政指針として、試験や解析報告書の品質要件の観点にたった内容の整理が必要であること、特に、decision tree において臨床薬物相互作用試験を行うか否かを左右する *in vitro* 試験は非 GLP 試験であること、マスバランス試験やカクテル基質試験は海外のデータが多く、申請データパッケージでは参考資料としての位置づけである点から、試験の意味の大きさを考えると懸念があること。（すべてのデータが信頼性評価基準を満たしていることは理解している。）
 - モデル解析の報告書の位置づけが明確ではないこと。
 - 添付文書における注意喚起のあり方が不透明であること。特に、阻害薬に関して、相互作用をおこす相手薬が特定できず、クラス分類だけの記載は（特に併用禁忌に関して）不安がある。
 - 阻害の強度をもとに分類する代謝酵素の範囲が明確でないこと。強度分類は CYP3A4 だけか、それとも他の CYP 等も同じ分類を適用するか、またその範囲はなどの議論を行ってほしい。
 - 他の指針との記述、スタイルの整合性をとってほしい。
 - 試験の実施に関する記載（ex. 試験の時期等）が、特定の項目だけ記述されている場合と、基本原則にまとめて記述がある場合があり、一貫性がないので、統一してほしい。添付文書への記載方法についても、7 章にまとめて記載してほしい。
 - 用語確認を行ったところ、治療用蛋白質は生物薬品もしくはタンパク製剤に統一してほしい。
 - 海外でのみ市販されている医薬品が、表に、区別なく記載されている点を改訂してほしい。
- ✓ 上記の懸念事項を踏まえ、今後の作業の提案として、次回の幹事会（7 月 11 日）までに、①国内のみの承認品目の臨床相互作用検討の内容、②マスバランス試験、③最近の治験相談事例、④トランスポーターや CYP 以外の酵素の *in vitro* 検討、⑤カクテル基質試験、等について PMDA 内で新有効成分含有医薬品（New Molecular Entity）の申請資料の実態を調査すること。その上で、一次案の記載内容について、必須として求めること、推奨すること、事例や試験方法の紹介という要求度に応じた 3 分類を行い、これらをガイダンス本文、appendix、Q&A に整理し、指針としてのスタイルを整備するという方針が提案され、議論の結果、了承された。

- ✓ 必須として求めること、推奨すること、事例や試験方法の紹介という要求度に応じた3分類を行うことは賛成であること、また appendix と Q&A をうまく利用し、本文はストーリーがはっきり見える体裁がよいのではないかとの意見が出された。
- ✓ decision tree は本ガイダンス案の重要点であるため、本文に記してはどうかとの意見が出された。
- ✓ 用語の確認について、下記の事項が了承された。
 - “相互作用を与える薬物・相互作用を受ける薬物” にすべて統一するか、もしくはこれらを定義した後“相互作用薬・被相互作用薬”という言葉を用いるかは、基本的に前者を用いるが、後者の方法も実際の作業の中において検討することになった。
 - “*in vivo* 試験” は、“臨床薬物相互作用試験” に統一する。動物実験を意図する箇所があれば、“動物を用いた *in vivo* 試験” とする。
 - Decision に関わる箇所には、“曝露量” という用語は使わず、“AUC” と “Cmax” 等、decision に使うパラメーターを具体的に記載する。
 - “モデリング” は“モデル解析” に、“機序・機構” は、“メカニズム” にする。
 - “指標薬” という用語を使いつつ、文脈で違和感がある箇所は適宜変更する。
- ✓ モデル解析の報告書の位置づけは、Q&A に記載してはどうかという意見がだされた。

7. FDA と EMA との電話会議について

- ✓ 電話会議の場所は、PMDA の空き状況を確認し連絡することになった。その後の検討で、7日（金）に関しては、東大で行うこととなった。
 - 6月7日（金） 20時-22時 トピックス：トランスポーター
 - 6月13日（木） 20時-22時 トピックス：PBPk, CYP, Metabolite DDI

8. 各検討事項の進捗状況について

- ✓ 表 5-3 (旧 Table X3) の進捗状況の報告があり、一週間程度で仕上がる予定であることが報告された。日本で承認されていない医薬品は、*注釈を入れることで合意した。
- ✓ 表 4-1, 4-2, 4-4 (代謝 WG) の進捗が報告された。(前述の第4回代謝 WG の報告を参照)
- ✓ 引用文献は、日本人が著者の論文を優先する方がよいとのコメントが出された。一次案に記載した文献情報のリストは、事務局で作成し、送付することとなった。

9. その他

- ✓ じほう社刊の GCP ガイドブックの作製にあたり、パブコメの段階の薬物相互作用ガイダンスについて記載してほしい、という依頼を受けていることが報告された。FDA、EMA のガイダンスの特徴を記載し、日本のガイダンス案に関する科学的な部分を中心に執筆することです承された。
- ✓ 厚生労働科学特別研究 (H24 年度大野班) 報告書は製本が終わり次第、各 WG の先生にも送付することが報告された。

10. 今後の予定・進捗状況

- ✓ 千葉先生、杉山先生からのコメントは、事務局で取りまとめ各委員に送付し、コメントの内容に応じて幹事会で検討すべき項目はメールベースで議論を行う。
- ✓ 7月5日（金）までに： 引用文献（各 WG）、PMDA 内部での再検討、表 4-1, 4-2, 4-4 の検討（代謝 WG）
- ✓ 7月30日（金）までに： 表 6-2, 6-3, 6-4 の検討（ML-WG+代謝 WG）、表題（大野座長、他）

今後の会議日程

幹事会

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 会議室 1

代謝WG

6月25日(火) 13:00-15:00 PMDA 6階 会議室 1

トランスポーターWG

未定

Modeling & Labeling (ML)WG

未定

平成 25 年度第 3 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 7 月 11 日（木） 13:00-16:30

場所： 医薬品医療機器総合機構 14 階 第 25 会議室

出席者：

（幹事会委員） アイウエオ順

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第五部	主任専門員
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部	教授	
乾 賢一	京都薬科大学	学長、日本薬物動態学会・前会長	
大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所	名誉所長	
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 渉外統括・管理グループ	主幹
	日本製薬工業協会	医薬品評価委員会 基礎研究部会	
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	

（代謝 WG 委員）

岩坪 隆史	アステラス製薬株式会社	代謝研究所	
森 和美	田辺三菱製薬株式会社	薬物動態研究所	

（トランスポーターWG 委員）

岩田 大祐	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第四部	審査専門員
-------	-------------	---------	-------

欠席者（幹事会委員）：

小澤 正吾	岩手医科大学薬学部	教授	
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 玲子	医薬品医療機器総合機構	安全第二部	調査役
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

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 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があった。
 - 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第二部 岸 達生委員が異動になり、後任として医薬品医療機器総合機構 安全第二部 佐藤 玲子委員（本日は欠席）が幹事会委員にメンバーに参加すること。

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. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より前回幹事会以降の進捗状況につき、下記の通り確認があった。
 - 6月3日（月）：千葉先生より一次案に対するコメント受領
 - 6月7日（金）：FDA, EMA との電話会議（於、東京大学）議題：トランスポーター
 - 6月10日（月）：杉山先生より一次案に対するコメント受領
 - 6月11日（火）：阻害薬等の一覧表作成グループ会議（ML+代謝WG）
 - 6月13日（木）：FDA, EMA との電話会議（於、PMDA）議題：PBPK, CYP, Metabolite DDI
 - 6月25日（火）：第5回代謝WG
 - 7月2日（火）：阻害薬等の一覧表作成グループ会議（ML+代謝WG）

4. FDA との電話会議の概要

- ✓ PBPK, CYP, Metabolite DDI に関する FDA との電話会議（6月13日）において、主に下記の点について FDA と意見交換を行ったことが報告された。また、ガイダンス一次案に関して、下記の検討事項があるとの指摘があった。
 - FDA が作成中の論文では、 $[I]_{\max}$ 、 $[I]_{\max, u}$ 、 $[I]_{\text{gut}}$ のいずれを用いるモデルにおいても CYP3A4 阻害の予測の結果が変わらないことから、ガイダンス一次案において MSPK model で小腸と肝臓の寄与を分ける意義については、更に検討が必要であること。
 - ガイダンス一次案では、CYP3A4 の基質となった場合、阻害と誘導を同時に臨床試験で検討しないといけないが、阻害の相互作用試験結果から誘導の相互作用が予測される場合のみ、誘導に関して試験を行うというケースも考えられること。
- ✓ トランスポーター電話会議（6月7日）では、主に日本のガイダンス一次案の進捗（特に FDA, EMA と異なる点）について、我々のスタンスを説明したことが報告介された。また、ガイダンス一次案に関して、下記の検討事項があるとの指摘があった。
 - ガイダンス一次案ではトランスポーターの基質・阻害剤の table の整理と *in vitro* のエビデンスしかないものの取扱い。
 - *in vitro* 試験における positive control の結果取得について。
 - 選択的阻害剤がない BCRP についての情報提供と臨床試験実施について。
 - OATP1B 群の基質になるかどうかの decision tree に関して、“動物実験において肝臓に特異的な分布が認められるか”という項目を加えている件に関して、現行の OATP1B 群の基質に関してヒトと動物との相関も含めて検証する必要性について。
 - 今後は、decision tree において FDA, EMA と異なる点については、根拠となるデータを交換しながら、どちらがよいかの検証を進めていくということで合意したこと。

5. 第5回代謝WGの報告

- ✓ 6月25日に開催された第5回代謝WGで、下記の点が議論されたことが報告された。
 - ✓ 被験薬が酵素をダウンレギュレーションする可能性を、誘導と同じレベルで記載してよいかについて、次回幹事会で議論すること。

6. 講演

- ✓ 現在、製薬協で検討している、FDA、EMA、日本のガイダンス（医薬審発第813号）等に記載の基準による Basic model、Mechanistic statistic model の妥当性検討に関して講演があった。

7. PMDAでのガイダンス様式変更に関する検討結果

① 2011-2012年度の承認品目調査の報告

- ✓ 2011-2012年に承認された83品目の新有効成分含有医薬品に関して、製造販売承認申請資料における薬物代謝酵素の関与する薬物相互作用の検討状況について報告があった。
- ✓ 同申請資料におけるトランスポーターの関与する検討状況について報告があった。
- ✓ 1) 国内だけの申請パッケージでの記載は2品目のみで特殊な例であり、基本的にグローバルな申請での検討であること、2) 動物を用いた *in vivo* 試験は、薬力学的な試験として少数例行われているのみであるから、ガイダンス案に記載する必要はないこと、3) ほとんどの経口剤でマスバランス試験は、実施されていること等、追加コメントがあった。
- ✓ 上記の検討は、ISSX学会において、PMDAとしてポスター発表する予定であることが報告された。
- ✓ 現ガイダンス一次案に関して、トランスポーターの阻害剤となるかの検討において、プローブ基質の輸送に対するプローブ阻害剤の k_i 値を算出するという要求は、厳しすぎるので、今後、検討が必要とのコメントがあった。

② ガイダンス様式変更案の説明

- ✓ PMDAでガイダンス一次案を検討した結果、ガイダンス様式変更案が、下記の通り提案された。
 - 必須事項と参考事項が混在し、理解しにくいという意見に基づき、事例、解析方法、留意事項は別の章（10章）として分離させたこと。また、図表、解析のモデル式の詳細も、同様にまとめて10章に記載したこと。
 - 4章・6章に関しては、decision treeの流れに沿って必ず行う試験を、本文に整理して記載すること。
 - 用語の統一（すべきである・必要である・推奨される等、相互作用薬・非相互作用薬等）を行ったこと。
 - ✓ 上記の提案を受け、議論した結果、下記の一部修正の上、基本的なガイドライン様式として、PMDA案に合意した。
 - 図表は各章末に組み込む。
 - トランスポーターの表は、代謝酵素の形式と統一し、基質・阻害剤まで記載し、臨床事象の例や dose regimen、reference等は除く。
 - 9章を事例、解析方法及び留意事項とする。
 - 10章は用語一覧とする。
- この改訂ファイルを2次案として、共通サーバー「Skydrive」にアップロードし、当該フ

ファイルに対するコメント、各章と9章との関連付けの方法等に関して、【7月24日(水)までに】、「意見を当該ファイルにコメントする形で」事務局宛に送付する。

8. ガイダンスの名称について

- ✓ ガイダンスの名称は、「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」とすることとなった。以降、「ガイドライン」を用いることとした。

9. 各検討事項の進捗状況について

①表5-3(旧Table X3)の進捗状況

- ✓ 表5-3のうち、MATEに関しては、動物実験の例を示すが、その他のトランスポーターに関しては、ヒト臨床における直接的なevidenceがある例に限定することとした。
- ✓ トランスポーターの表は、代謝酵素の形式と統一し、トランスポーターの詳細な表に関しては、論文としてpublishする。

②表4-1, 4-2, 4-4(代謝WG)

- ✓ 表4-1は、CROで使われている阻害剤を中心に記載し、表4-1, 4-2, 4-4に関し、根拠となる文献を挙げたことが報告された。

③表6-2, 6-3, 6-4の検討(ML-WG+代謝WG)

- ✓ 表6-2, 6-3, 6-4の進捗状況が下記の通り、報告された。
 - 阻害剤には、強い(5倍以上)、中程度(2-5倍)、弱い(1.25-2倍)の3段階とし、未承認薬も記載すること
 - 基質薬に関しては、区分を2段階とし(5倍以上、2倍以上)、添付文書上で強い阻害剤と組み合わせても注意喚起されていない薬物は、載せないこと。

④引用文献と杉山先生・千葉先生コメント対応(事務局+各WG)

- ✓ 現在70報の論文が挙げられており、その他、引用すべき論文があれば、連絡してほしい旨が報告された。
- ✓ 杉山先生・千葉先生コメントに対する対応に関しては、すでに反映しており、さらに検討してほしい旨が報告された。

9. その他

- ✓ 添付文書の改訂に関して、新薬に関する添付文書の改訂は問題ないが、既存薬に関して添付文書の表現をどのように整合させるかが課題であること、漢方薬の添付文書にはどのように反映するかが課題であることが、挙げられた。

今後の予定

7月24日(水)までに： 2次案(PMDA改定案+今回の幹事会の議論を反映した案)に関する意見
表6-2, 6-3, 6-4の検討(ML-WG+代謝WG)、

今後の会議日程

幹事会

7月31日(水) 12:00-15:00 PMDA 14F 会議室23(変更となった)

代謝 WG

未定

トランスポーターWG

未定

Modeling & Labeling (ML)WG

未定

平成 25 年度第 4 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 7 月 31 日（水） 12:00-15:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 14 階 第 23 会議室

出席者：

（幹事会委員） アイウエオ順

石黒 昭博	医薬品医療機器総合機構	新薬審査第五部	主任専門員
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部		教授
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
佐藤 玲子	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
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	渉外統括・管理グループ 主幹
	日本製薬工業協会	医薬品評価委員会	基礎研究部会
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

（代謝 WG 委員）

森 和美	田辺三菱製薬(株)	薬物動態研究所	第一部 創薬動態 A グループ
------	-----------	---------	-----------------

欠席者：

乾 賢一	京都薬科大学		学長、日本薬物動態学会・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
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

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。

2. 佐藤（玲）委員ご挨拶

- ✓ 岸達生委員の後任として新たに幹事会メンバーに加わった佐藤玲子委員より挨拶があった。

3. 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。

4. 代謝 decision tree における濃度基準の根拠の追加解析

- ✓ 本ガイドラインで代謝 WG が作成した阻害 decision tree の妥当性の検証について下記の通り説明があった。
 - Midazolam が基質である場合の判定において、カットオフ基準で小腸での代謝に関する薬物相互作用を評価した場合、偽陰性になるものはなかった。
 - Simvastatin が基質である場合、valsartan が decision tree により偽陰性の判定となったが、valsartan は CYP3A4 を阻害しない ($k_i > 1000 \mu\text{M}$) ため、他の要因に基づく相互作用であり、本判定はやむを得ないと考えられた。
 - 以上の検証より、偽陰性を減らすためには、小腸での基準に基づく評価が有用と考えられた。MSPK モデルはカットオフ基準より、精度が上がると期待されるが、カットオフ基準で陽性判定となった被疑薬が、MSPK モデルで陰性になるケースは、まれであると考えられた。

5. 各検討事項の進捗状況について

- ✓ ML-WG+代謝 WG で検討している表 6-2, 6-3, 6-4 の update については、言及すべき進捗はないことが報告された。

6. 二次案の修正について

・章立てについて（修正案）

- ✓ モデルに関する章の独立など、章立てに関して、改定案が示された。ガイドラインは、ADME のプロセスごとに、検討・考慮すべき内容が記載されていることが、構成として重要であることから、議論の結果、章立ては現行のままとすることになった。一方で、新たに記載された箇所のうち、必要な考え方は、二次案の適切な箇所に組み込むことで合意した。

(3) 9 章（事例、解析方法および留意事項）との振り分け：特にモデル式（カットオフ基準/MSPK, PBPK モデル）、事例の 9 章と脚注への振り分け、について

- ✓ MSPK モデル式を含め、MSPK モデルおよび PBPK モデルに関する詳細な記述は留意事項に移すことで合意した。事例は 9 章に記載することで合意した。

(4) その他、重要な内容について

- ✓ 代謝関係のコメントに関する意見が示され、下記通り議論された。
 - 肝細胞を用いた C_{max} , 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（コメント 14）に関する記載は削除した旨が報告され了承された。

同様に、腸管酵素の誘導に関する濃度設定の削除（コメント 52）に関しても了承された。

- 有害作用を引き起こす代謝物（コメント 19）に関して、本文中には記載したが、decision tree への記載は不要と判断した旨が報告され了承された。
 - 主要経路の推定寄与率（コメント 26）に関して、数式で表しにくく文章で記載した旨が報告され了承された。
 - 酵素誘導の fold change（コメント 53）は、重要な情報であるため、本文に記載し、decision tree にも記載した旨が報告され了承された。
 - 投与期間と投与のタイミングについて、被相互作用薬と相互作用薬に分けて記載（コメント 106）した方が、理解しやすいのではないかという意見が出され、修正することとなった。
 - 誘導に関して、臨床試験のエビデンスなくても禁忌（コメント 110）とするかどうかに関して、問題提議があった。この記載では、誘導を禁忌と直結させた記載になっている点に違和感があり、文章を修正することとした。
 - 代謝酵素の遺伝的欠損者において、被検薬の PK の有意な相違が認められる場合、その知見は、相互作用を受ける可能性の判断に有効に利用すべきであるとのコメントが出された。
 - Decision tree で No になった場合に、その *in vitro* の情報は、必要に応じて、添付文書において情報提供することで合意した。
 - 留意事項（2）*in vitro* 代謝試験による代謝酵素の同定の項に、発現系マイクロソームに関する精度等の記載をいれてもよいのではないかとのコメントが出された。
- ✓ トランスポーター関係のコメントに関する意見が示され、下記の通り議論された。
- 既知の阻害剤により阻害される程度及びその濃度の記載として、50%以上の低下（コメント 86）、 K_i 値の 10 倍以上（コメント 91）等の具体的な記載は除くことが提案され、了承された。同様に、Caco-2 や発現細胞を用いた典型基質の評価についても具体的な数字は除くことで了承された。
 - OCT2 を削除するか（コメント 93）について EMA・FDA とのハーモナイゼーションの点から、残しておいてよいのではないかという意見が出され、了承された。
 - 典型基質の評価は、“同一試験内での評価（P29, line 7 など）” から、“併せて評価” と記載することで了承された。
 - 各トランスポーターの陽性対照（典型基質）の取り込み比の目安値を留意事項で示すことで了承された。

7. 関係団体への意見徴収依頼について

- ✓ パブコメ前の意見徴収について、研究班として、幹事会メンバーの出身団体に、ガイドライン三次案に対して、意見徴収を依頼することで合意した。出身団体へ意見徴収を依頼する幹事会メンバーに対しては、大野座長から依頼書を出すこととした。
- 依頼予定時期 平成 25 年 8 月中旬頃
 - 意見の締切日 平成 25 年 9 月 13 日（金）

8. 今後のスケジュール

- ✓ 今回の修正を反映させた三次案を作成し、小グループで確認（8 月 16 日実施）後、各団体に意見徴収する。（事務局追記： 8 月 23 日（金）に各団体に依頼）
- ✓ FDA の諮問委員会（9 月 25 日）で、FDA の方針が決定する前に、FDA を訪問することとな

った。(事務局追記： 9月4日(水)にFDA訪問)

✓ 今後の幹事会の予定が下記の通り、確定した。

- 9月27日(金) 15時-18時 PMDA 6F会議室3
- 10月25日(金) 10時-13時 PMDA 6F会議室1

平成 25 年度第 5 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 9 月 27 日（金） 15:00-18:00

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
石黒 昭博 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 主任専門員
伊藤 清美 武蔵野大学薬学部 教授
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
佐藤 玲子 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
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）
坂西 義史 厚生労働省医薬食品局審査管理課 審査調整官
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 渉外統括・管理グループ 主幹
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

欠席者：

乾 賢一 京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
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

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。大野座長が10月の韓国応用薬理学会で、本ガイドライン改訂の動向について講演予定であることが報告され、委員の先生に、1) パブコメ前に講演をすることに関しての了解、2) 発表のための資料の提供をお願いしたい旨の連絡があった。

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. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より前回幹事会（7月31日）以降の進捗状況につき、下記の通り確認があった。
 - 8月16日（金）三次案作成会議
 - 8月23日（金）杉山先生、千葉先生、日本薬物動態学会、日本臨床薬理学会、日本製薬工業協会、PMDAへ、意見依頼（9月13日まで）
 - 9月3日（火）～6日（金）FDA訪問

4. FDA訪問に関する報告

- ✓ 9月4日（水）にFDA訪問し、FDA及びEMA担当官と午前8時から12時までミーティングを行い、主に下記の事項について議論した旨が報告された。
 - カットオフ基準(basic model)、MSPK、PBPK（最初の臨床試験が終わっている必要がある）の3種の使い分けについて、FDAより質問を受けたこと。
 - Table 6については、今後、情報交換を行い、改訂等の作業は、一緒に進めていく方針が、矛盾がなく効率がよいとの提案をFDAよりいただいたこと。
 - Table 6-1で、Weak inhibitor (1.3- to 2-fold) を、リストアップして注意喚起する必要性について。
 - エチゾラム (CYP2C19 と CYP3A4 の寄与が大きい) とイトラコナゾールの併用による薬物相互作用の程度が、CYP2C19 の Poor metabolizer と Extensive metabolizer で異なる事例を説明した。
- ✓ 主に下記の事項について議論した旨が報告された。
 - Table 4 及び Table 5 に関しては、今後、FDA と、引用文献まで含めて情報のすり合わせが出来たら望ましいという点で意見が一致したこと。
 - OATP の基質となるかどうかの decision tree において、肝臓に選択的集積するかどうかについて動物を用いたオートラジオグラフィーの結果を指標とすることとしているが、厳密な基準を引くことが難しいのではないか。
 - OATP の基質となるかどうかの decision tree において、発現系に加えて肝細胞の利用を追加した点については、用いる肝細胞に OATP が発現しているという QC が必要。
 - OATP 阻害剤の decision tree において、FDA の 1 段階目で陰性となり、2 段階目で陽性となる化合物が存在することから、日本のガイドライン案では、1 段階目を除いたことを説明した。
 - BCRP、OCT2 の基質となるかについては、臨床での DDI 試験が出来ないことより、必要としない旨を日本のガイドライン案で言及したことについては、賛同が得られた。
 - 日本のガイドライン案では、OAT1, OAT3, OCT2, MATEs の阻害剤について、 $R > 1.25$ を採用した。

- ✓ 下記の報告があった。
 - 今後、日本とドラフト段階である FDA で、Table 等ではできるだけハーモナイゼーションをとる方向で合意した。

5. 三次案に対する意見について

5-1: 経過報告（事務局）

- ✓ 製薬協・動態学会・臨床薬理学会・千葉先生から本ガイドラインに対するコメントが来ており、本日はこれらについて議論していただきたい旨が報告された。

5-2: 各先生、動態学会、臨床薬理学会、製薬協からの各コメントに対する対応

- ✓ 目次（章立て）に関して下記の点を議論した。
 - 5.3. 章に“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”が、まとめて記載されている点について、新しい章として独立させるか、検討をお願いした。
 - 4.1.2 章の“in vivo 試験による主要消失経路の同定および定量的評価”は“マスバランス試験（ヒト）による主要消失経路の同定および定量的評価”と改訂することになった。
- ✓ 代謝部分のコメントに関して改訂し、WG 委員全員でチェックした。下記の点に関し、主に議論を行った。
 - 1.3 章“マスバランス試験の結果は第 3 相試験の開始前に得られていることが望ましい”は“薬物相互作用により临床上重大な副作用が予想される場合には”等の文章を追加した記載に修正することにした。
 - 表 6-1 は、クリアランス (CL/F) と AUC を併記し、誤解なく伝わる工夫をすることとした。
 - 小腸の CYP3A を阻害することが想定される場合、小腸における CYP3A の寄与の大きい基質薬物と相互作用試験を実施する必要性について、Q&A で言及することとした。
 - “被験薬との併用が想定される薬物の主要な代謝経路に P450 や UGT 以外の酵素の寄与が大きい場合”の例として、ソリブジン事件 (5-FU) を明記することとした。
 - 臨床試験で相互作用が認められなかった場合に、添付文書で情報提供する記載方法について、簡潔でわかりやすいように工夫することとした。
 - 図 4-2、図 4-3 等で出てくる数式 (AUCR 等) は、decision tree とは独立して本文に記載し、decision tree では引用する形式にすることとした。
- ✓ トランスポーター部分のコメントに関して改訂し、委員全員でチェックした。下記の点に関し、主に議論を行った。
 - Biopharmaceutical Classification System (BCS) クラス I 薬物であっても、吸収過程で P-gp の関与がないと断言できないので、本ガイドラインでは、BCS クラス I 薬物も P-gp 阻害薬を用いる in vivo 評価から除外すべきではないと判断した。また、BCS クラス分類は、PMDA では用いていないことが示された。
 - In vitro 評価において考慮すべきトランスポーターの種類は、本文中では定義せず、Q&A に記載することにした。
 - In vitro 評価において、排出トランスポーター (BCRP, P-gp, MATEs) は培地中の濃度測定となることから IC₅₀ 値での評価を、吸収トランスポーター (OATP1B1, /1B3, OAT1/3, OCT2) は Ki 値での評価を、それぞれ行うことに統一した。
 - 図 5-3 から、“安全性の観点から日本は P-gp の in vivo 基質として、fexofenadine を推奨している”という文章は除き、Q&A に digoxin や fexofenadine 等の選択に関し

て参考となる基質の特性を記載することとした。

- 図 5-4 (OATP の decision tree) で “肝臓に特異的な集積が認められるか” に関し、オートラジオグラフィーでの判断の基準を示すことが難しいことから、“YES” とともに、“unknown” を記載することにした。

✓ PMDA からの修正意見に対して改訂し、委員全員でチェックした。下記の点に関し、主に議論を行った。

- 7.2.2 “薬物動態学的な相互作用を与える薬（阻害剤、誘導薬：相互作用薬）の場合” で相互作用の定義は “クリアランス” でなく、“AUC” で記載することとした。

5-3：その他

- ✓ 10 章の用語一覧に加えたほうがよい用語は、各委員に連絡する。
- ✓ 略称一覧、及び文献一覧は、事務局で作成する。

6. 国際薬物動態学会（ISSX）での発表について

- ✓ 国際薬物動態学会（ISSX）での研究班としての発表内容に関して説明があった。

P-167

NEW JAPANESE DRAFT GUIDANCE ON DRUG INTERACTION STUDIES AND LABELING RECOMMENDATIONS

7. 今後のスケジュール

- ✓ 10 月 4 日までに各担当からの修正案の提出、事務局にて引用文献挿入。その後、各委員に送付して、確認いただき、次回幹事会にて最終調整。

- 次回第 10 回幹事会 10 月 25 日（金）10 時-13 時 PMDA 6F 会議室 1

平成 25 年度第 6 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 10 月 25 日（金） 10:00-13:00

場所： 医薬品医療機器総合機構 6 階 第 1 会議室

出席者：

（幹事会委員） アイウエオ順
伊藤 清美 武蔵野大学薬学部 教授
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
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
佐藤 玲子 医薬品医療機器総合機構 安全第二部 調査役
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 渉外統括・管理グループ 主幹
日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会
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 主任専門員
乾 賢一 京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・前会長
加藤 将夫 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授
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

議事次第

1. 開会挨拶（大野座長）

- ✓ 大野座長より開会の挨拶があった。今回の幹事会がパブコメ前の最後であり、本幹事会において本ガイドライン最終化のための議論をしていただきたい旨の意向が示された。また、幹事会メンバーでの集合写真の撮影について提案され、了承された。

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. 進捗状況報告（事務局）

- ✓ 事務局より前回幹事会（9月27日）以降の進捗状況につき、下記の通り報告があった。
 - 10月1日（火）ISSX（於トロント）での発表
 - 10月22日（火）旧表6-1～3に関する話し合い

4. ISSX での発表に関する報告

- ✓ ISSX でのポスター発表で得られたコメントに関して報告があった。FDA のドラフトガイダンス、EMA のガイドラインとの相違点の詳細が知りたいというコメントが最も多かったこと等が報告された。
- ✓ ISSX において、FDA の薬物相互作用ドラフトガイダンス担当官、および EMA の薬物相互作用ガイドライン担当官による発表が行われた Parallel Session 9 (Regulatory Perspectives in Drug-Drug Interactions and Metabolites in Safty Testing, Chair; Greg Slatter, Amgen, Inc. USA) を聴講した旨が報告された。FDA 及び EMA の発表スライドに PMDA が明記され、日本も加えた 3 極で意見交換を行っている旨が紹介されていたことが、報告された。

5. 臨床薬物相互作用試験時に使用する医薬品の表（旧表 6-1～3）に関する打ち合わせ（10月22日）報告

- ✓ 10月22日に行われた臨床薬物相互作用試験時に使用する医薬品の表（旧表 6-1～3）に関する打ち合わせに関して下記の報告があった。
 - 弱い阻害薬・誘導薬に関してもリストアップして、EMA, FDA と整合性をとる方向で進めていること。
 - 基質薬に関して、“薬物動態学的相互作用を受けやすい基質薬、及び” 薬物動態学的相互作用の受けやすさが中程度の基質薬 “を例として挙げるが、中程度の基質薬は添付文書に記載されている医薬品にとどめること。
- ✓ 上記の打ち合わせに関して下記の報告があった。
 - 7章（臨床試験による評価）に、阻害薬・誘導薬・基質に関する定義をまとめたこと。
- ✓ 上記の打ち合わせを踏まえて、臨床薬物相互作用試験にて影響がでなかった場合の添付文書での取り扱いについて（8.2章）の修正案が提案された。

6. 修正三次案について

- ✓ 幹事会での検討事項に関して、委員で下記の通り検討した。
 - ガイドライン全体を通して、「試験が陽性/陰性」という記載は「影響が認められた/認められなかった」等に記載変更する。
 - 1.3章「薬物相互作用の実施に関する原則」には、薬物相互作用の実施に関する基本

的なスタンス（総論的な内容）を記載し、但し書き等の特例は記載しない。

- 2.1.1 章の食事の影響の検討における食事の影響を受けやすい条件は、Q&A で対応する。
- 2.4 章で、被験薬が CYP3A を誘導する場合、小腸での想定濃度における *in vitro* 試験は要求しない。
- 4.1 章「被験薬の主要消失経路と *in vivo* 寄与率の評価」におけるヒト特異的代謝物に関する言及は ICH-M3 ガイドラインに記載されているため、削除する。
- 4.2.1.1 章及び図 4-1「被験薬が相互作用を受ける可能性の検討」において、まず強力な阻害薬との併用による試験を行い、阻害薬で薬物相互作用が認められた場合に、誘導薬との相互作用試験の実施を検討する。
- 図 4-2、4-3 で MSPK または PBPK モデルが必ずしも必須ではないことを注釈する。
- 6.2 章「吸収に関するトランスポーターを介した薬物相互作用の *in vitro* 評価」で、被験薬が P-gp 又は BCRP の基質になる可能性を検討する場合の試験における被験薬濃度の目安は Q&A にまわす。
- 7.4 章「臨床試験のデザイン」で、例数設定に関する記載は行わない。

7. 韓国応用薬理学会での報告と発表スライドの送付について

- ✓ 韓国応用薬理学会での発表報告があった。各発表スライドに日付等を追記した後、希望した聴講者に送付することが、本幹事会で了承された。

8. 英文翻訳版について(事務局)

- ✓ 現在、第三次案で英文翻訳版を発注している。11月19日に納品後、各WG長に送付して、確認していただく。

9. International Marbach castle DDI Workshop 参加について

- ✓ 平成25年5月27日に International Marbach castle DDI Workshop が開催されることが情報提供された。

10. その他

- ✓ 添付文書における相互作用欄等の記載について本幹事会での検討事項をまとめた最終案が示された。

11. 今後のスケジュール

- 本日の議論に基づく修正版（四次案）の各委員への送付
- 大野座長、厚労省、PMDA、国立衛研の委員による最終化（五次案）
- パブリックコメント（平成25年12月17日開始、平成26年2月17日終了）
- 次回第11回幹事会 2月26日（水）14-18時 PMDA 6階会議室1
議題：パブコメ意見に関する議論
- 次々回12回幹事会 3月25日（火）13-17時 PMDA 6階会議室1
議題：パブコメ意見、FDA・EMA 意見の反映と Q&A 案について