

平成 25 年度第 7 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

日時： 平成 26 年 2 月 26 日（金） 14:00-18:00

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

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
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 規格基準部
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・前会長
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
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・元会長

欠席者：

乾 賢一	京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・元会長
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

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。今回の幹事会はパブコメに関する全体の方針を決めることを優先していただきたい旨の意向が示された。

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（10月25日）以降の進捗状況につき、下記の通り報告があった。

12月3日（火）パブリックコメント前会議

12月17日（火）パブリックコメント募集開始

1月24日（金）ガイドライン案の英訳（研究班版）を、FDAとEMAに送付

1月31日（金）ガイドライン案の英訳（研究班版）を、製薬協・加盟各社に配付

2月17日（月）パブリックコメント募集終了

2月20日（木）EMAより意見受領（major commentを受領、minor comment追加予定）

4. 今後の方針について（事務局）

- ✓ 事務局よりパブリックコメントに関する報告がなされ、今後の方針について下記の通り提案され、承認された。
 - パブリックコメントは最終的に約800件程度、受領した。製薬協を通じて来たコメントは当初650件程度であったが、製薬協の3部会（基礎・臨床・PMS部会）によりすでに550件程度にまとめられている。これ以外にも、製薬協を通さずにきたコメントが200件程度ある。
 - 今後これらのコメントを200-300件に集約し、3種類の方針（本文修正、Q&Aにまわす、対応しない）に分類する。類似コメントは、出来るだけまとめ、模範解答を作り、類似意見〇件とまとめる。
 - ガイドライン本文の最終化は、11月末の薬事法改正の6カ月前である、遅くとも6月上旬までに行う。
 - 6月以降にQ&A案を作成する。

5. パブリックコメント意見に関する重要問題の方針議論（全員）

- ✓ 主に製薬協を介さずにきたコメントに関して、対応法を議論した。
 - （タイトル）本通達はガイドラインであり、課長通知となる予定である。
 - （124行）薬力学的相互作用に関して、現状のまま、原則を記載するのみとし、適宜Q&Aで対応する。
 - （152行）薬物相互作用試験の実施時期に関して、すべて“原則”として記載されており、現状のまま問題ない。
 - （230-238行）P-gp, BCRPのin vitro阻害作用、基質評価試験における、inside-out membrane vesicleの使用に関しては、注意点も含めてQ&Aに記載する。

- (279-281 行) 被験薬の血漿蛋白結合率約 90%以上の判断基準に関して、EMA のクライテリア (血漿蛋白結合率 99%以上) とは異なるが、現状のまま 813 号通知を踏襲する。
- (343 行) “シトクロム P450” または “P450” で用語を統一する。
- (389 行) マスバランス試験は主要消失経路の同定及び定量的評価のための一つの手段であり、マスバランス試験を必要条件としているのではないことを Q&A に記載する。
- (569-572 行) UGT に関しては、1A1, 2B7 は特異的基質と典型的阻害剤の例示は可能なので、FDA ガイダンスに記載されている程度の内容を Q&A で対応する。
- (653 行) 「阻害と誘導の双方向の作用がある場合には臨床試験での検証が必要」とあるが、「ただし、モデルを用いて阻害と誘導を別個に評価していずれも陰性となった場合は、臨床試験での検証は不要」という記載を整備する。
- (657 行) mRNA が 100%以上増加あるいは陽性対照の 20%以上増加した場合で、 EC_{50} や E_{max} が算出できない時には、個別に対応してほしい旨をパブコメの回答に記載する。
- (983-984 行) 「PBPK モデル解析とシミュレーションから得られる情報が有用」という記載は残すが、どのようなケースで M&S が有用であり、実施すべきかということについて言及は避ける。
- (1040-1042 行) 臨床試験のデザイン、指示薬、表 7-1~7-3 は記載整備を行う。
- (1278-1283 行) 添付文書への記載に関して、ガイドラインに記載例を記載するか、強度分類をどこまで行うか等、調整する。
- (全体) クライテリア (非結合体・結合体、阻害の判断の閾値) 等は幹事会で最終確認する。
- (720 行) 被験薬がトランスポーターの基質であるかどうかの *in vitro* 試験はできる限り低濃度で行う。Q&A レベルで十分低い濃度の目安を提示する。
- (840-841 行) トランスポーターの阻害定数と基準値との関係を文章化した部分がわかりにくいというコメントがあり、decision tree で判断できる場合は、文章化しないことも検討する。
- (792 行) 取り込みトランスポーター (OATP) の取り込み比が 2 という値に関し、結果が識別できない場合は 2 以外の取り込み比を使用してもよいという記載は混乱を招くので削除を検討する。
- (776-777 行) OATP の基質となるかの前段階としての動物試験の利用可能性についてはトランスポーターWG で検討することになった。
- EMA からコメントをいただいた肝 efflux transporter (BSEP 等) は留意事項に記載する。

6. 学会シンポジウムでの発表や総説執筆について

- ✓ 第 4 回レギュラトリーサイエンス学会 (9 月 3、4 日) で、薬物相互作用が採託された。本セッションにおいて “special population における M&S の利用” に関して他のグループと相談予定である。
- ✓ 薬物相互作用の国際学会 (5 月 26 日～、於マーバッハ) に参加予定である旨、報告された。また、CBI 学会 (6 月 19 日) では、ガイドラインの解析をするのではなく、ガイドラインの利用に関する今後のスタンスを議論する予定である。さらに、臨床薬理研究会で薬物相互作用をテーマとしたセッションが予定されている。

- ✓ 6月30日～7月2日にDDI2014（於シアトル）が予定されている旨の報告があった。
- ✓ ISSX&JSSXのショートコースでtransporter-mediated DDIに関して演者を依頼されている旨の報告があった。
- ✓ 相互作用の特集号を7月刊行のファルマシアで予定されており、本幹事会の委員の多くに原稿を依頼している旨の報告があった。
- ✓ レギュラトリーサイエンス学会誌に執筆を依頼されている旨の報告があった。

7. その他

- ✓ 特になし

8. 今後の予定

次回第12回幹事会

3月25日（火）13時～17時 医薬品医療機器総合機構 6階 第1会議室

平成 25 年度第 8 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

日時： 平成 26 年 3 月 25 日（火） 13:00-18:00

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

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
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 規格基準部 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・前会長
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：

小澤 正吾	岩手医科大学薬学部 教授
乾 賢一	京都薬科大学 学長、日本薬物動態学会・元会長
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・元会長

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。大野班の25年度の報告書(5月提出)において、本ガイドライン本文の最終版を示すことが前回の幹事会で決定したため、今回の幹事会では、パブリックコメントで指摘された箇所を本文に反映するかどうかについて議論してほしい旨が示された。
- ✓ 出席予定の韓国薬物動態学会（5月初旬）において、昨年10月に韓国応用薬理学会での発表の際に使用したスライドを使いたい意向が示され、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）

- ✓ 事務局より第11回幹事会（平成26年2月26日）以降の進捗状況につき、下記の通り報告があった。
 - 3月10日（月）パブリックコメント意見集約作業
 - 3月25日（火）パブリックコメント意見対応方針（各WG、事務局）

4. パブリックコメント意見に関する対処方針の決定と本文修正+パブリックコメント意見への回答案作成の担当決定（全員）

- ✓ パブリックコメント意見に関して、すでに下記の作業を行って本幹事会の配布資料を作製しており、本幹事会では、配布資料に基づき対処方針の決定と本文修正、及びパブリックコメント意見への回答案作成の担当を決定いただきたい旨が示された。
 - 製薬協からいただいたコメント(565件)と、直接サイトにきたパブリックコメント(197件)をまとめた資料を作製したこと（本幹事会の配布資料）。
 - 幹事会の一部委員によりコメントを集約したこと。
 - 各WGの委員に、集約したコメントの対応方針を3種（①本文修正、②Q&A等に対応、③本文及びQ&A等では対応せず、パブコメに対する回答のみ行う）に分類していただいたこと。
 - 一部の集約したコメントに対しては、具体的な対応案を各WGの委員に記載していただいていること。
- ✓ パブリックコメントに関する回答を公表する時期は、通知発出（本ガイドラインの発出は薬事法の改正と併せて行う見込み）とあわせて行うことになるであろう旨が示された。
- ✓ 代謝WGより、本幹事会で議論を必要とするパブリックコメントの項目が提案され、これに関して、全委員で協議した。
 - 「食事の影響の検討」（2章本文196行、パブコメ連番、38、外-24、外-25、外-26）に関しては、被験薬により検討手法は異なるので、一般論として記載できない事項であることをパブコメの回答（対応③）として記載する。
 - 「分布容積が小さい薬物（重要な相互作用を受ける可能性）」（3章本文282行、パブコメ連番、63-65）に関しては、論文が引用できるのであれば引用し、813号通知(旧指針)を参照して、再考する。
 - 「*in vitro* 酵素誘導及びダウンレギュレーション試験」（4章本文408行、パブコメ連番、外-60、123-126、外-81、198）に関しては、評価項目として酵素活性

の測定を可能としており、FDA とは異なる記載ではあるものの、現在のところパブコメの回答（対応③）のみを予定していること、再度、代謝 WG 内で議論する旨が示された。

- 「被験薬が UGT の基質」 (4 章 569 行、パブコメ連番 138, 210, 外-85, 211, 215, 241, 245, 256, 528) に関して、Q&A で UGT1A1 と UGT2B7 の *in vitro* モデル基質と阻害剤を例示することを予定している (対応②)。
 - 「他の P450 が基質となる可能性」 (4 章 416 行、130, 138) に関して、パブコメの回答 (対応③) を考えている旨が示された。
 - 本文で示している基質・阻害剤 (*in vitro*, *in vivo*, 代謝・トランスポーター全てに関して) の例示のとらえ方のスタンスを Q&A で示した方がよいのではないかという意見が示された。
 - 「時間依存的阻害 (TDI)」 (4 章 510 行、パブコメ連番 170, 171, 269) に関して、希釈報やシフト法等の方法論を Q&A で示すのはどうか (対応②) との提案がなされた。
 - 「酵素誘導作用の濃度設定」 (4 章 543 行、パブコメ連番 184, 202) に関して、消化管での高濃度における長期培養実験は不可能であり、現状の試験で false negative も考えにくいことから、その旨をパブコメの回答 (対応③) で行いたい旨が示された。
 - 「CYP3A の阻害作用」 (4 章 446 行、パブコメ連番 140) に関して、基質結合部位の異なる 2 つの基質 (ミダゾラム、テストステロン) のうち、一方 (特にテストステロン) で阻害が認められた場合の対策としては、テストステロンと類似した阻害作用を示す基質を選んで臨床試験を行うことは実施困難なケースが多いことが予想されるため、7 章に従い、一般的な基質を選んで臨床試験を行うことをパブコメの回答 (対応③) とする。
 - 「比較的少数の臨床薬物相互作用試験の結果から、モデリングとシミュレーションを利用」 (4 章 325 行、パブコメ連番 73, 74) は、主排泄経路の阻害剤により、被験薬の相互作用が *vivo* で認められる場合は、網羅的な臨床試験の代替としてモデリングとシミュレーションが有用である旨を Q&A、もしくは留意事項に記載したほうがよいのではないかとの意見が出された。
 - 臨床試験は、“薬物相互作用の可能性を最大限化しつつ、被験者の安全性に最大限に考慮するデザインで行う” が原則であるが、「投与量と投与経路」「投与期間と投与タイミング」(7.5 章、7.6 章) の本文の記述が断言的な箇所があり、多くのパブコメが寄せられていることから、代謝 WG 内で見直す旨が示された。
 - 「半減期が長い被験薬の臨床試験での対応」(7 章 1042 行、パブコメ連番、外-144, 439) に関しては、事例となる論文があるかを調査することになった。
 - 「臨床薬物相互作用試験で用いる誘導薬の選択」 (7 章 1085 行、パブコメ連番、451, 外-151) に関して、併用禁忌となる可能性のある強い誘導剤を避け、中程度以下の誘導剤を用いる意図が理解できるように、かつ、多様なケースに対応可能なように、本文を修正してもよいのではないかという意見が出された。
- ✓ トランスポーターWG より、第 4 回トランスポーターWG 会議 (平成 26 年 3 月 13 日) が開催され、パブリックコメントの対応に関して協議したことが報告され、該当部分を、全委員で協議し、下記の事項について幹事会での承認を得た。
- 「ABC トランスポーター *in vitro* 試験法におけるベシクルの利用」 (2 章 232 行、パブコメ連番、外-32) に関しては、セルバースのアッセイと比較してベシクルの

利用は留意点があるので、それも含めて Q&A (対応②) とする。

- 「P-gp 又は BCRP 以外のトランスポーターの寄与の程度」 (2 章 235 行、パブコメ連番、54) に関しては、一般論を記載できないため、パブコメの回答 (対応③) とする。
- 「MATE の阻害による併用薬の血中濃度の上昇」 (5 章 683 行、パブコメ連番、274, 277, 366, 367, 374, 376) に関しては、本文および MATE の decision tree の注釈に、必要に応じて、腎クリアランスを観察する必要があることを追記する。Q&A も作製する (対応①②)
- 「MATE の阻害によるクレアチニンクリアランス (CLcr) の上昇」 (5 章 689 行、パブコメ連番、278) に関しては、Ph1 で CLcr が上昇しないからといって MATE を絶対に阻害していないとは言えない。よって、CLcr の変動 (低下) が観察されないことのみで「薬物相互作用試験の必要なし」とは言えない旨、パブコメの回答 (対応③) とする。
- 「トランスポーターを介した被験薬の代謝物と併用薬との間の薬物相互作用」 (5 章 693 行、パブコメ連番、280) に関しては、検討する代謝物評価の基準等を本文に記載するか否かを WG 内で検討する。
- 「被験薬が特定のトランスポーター基質となる可能性を検討する試験の被験薬濃度設定の目安」 (6 章 720 行、パブコメ連番、286) に関しては、トランスポーターの飽和を否定できる条件は記載済みであり、また検討濃度を一律に決定することはできないため、パブコメの回答 (対応③) とする。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法としての陰性対照」 (6 章 744 行、パブコメ連番、外-106) に関しては、非発現細胞の利用 (ベクター対照) を採用する予定であり、阻害薬によるコントロール (阻害による対照) のみは認めない方針であるので、パブコメの回答 (対応③) とする。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法としての被験薬の溶解度の考慮」 (6 章 751 行、パブコメ連番、292) に関しては、低溶解性化合物を考慮し、予測最高濃度で評価することが明確になるように本文を修正 (対応①) する。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法において被験薬の Km が不明瞭な場合」 (6 章 761 行、パブコメ連番、298) に関しては、トランスポーターの機能を評価できる低い濃度で評価する旨、本文を修正 (対応①) する。
- 「双方向性の経細胞輸送試験における添加薬物の回収率」 (6 章 763 行、パブコメ連番、299) に関しては、吸着の有無にかかわらず、添加薬物の回収率を求めておくことが望ましいため、パブコメの回答 (対応③) とする。
- 「被験薬が OATP1B1 及び OATP1B3 の *in vivo* 基質となる可能性の検討」 (6 章図 6-4、パブコメ連番、302、303、外-123、347、349、352、353) に関しては、オートラジオグラフィーにより判断するといった記載を図の脚注から削除する。同時に、Q&A において、肝臓選択的な分布を評価するための手法に関する解説を追記する (対応①②)。
- 「トランスポーターの *in vitro* 評価法における取り込み比」 (6 章 830 行、パブコメ連番、304、306、307、309、310、320) に関しては、発現細胞内への取り込みが、非発現細胞内の取り込みと比較して 2 以上の差が認められない場合においても、典型阻害剤による阻害試験を実施することになっており、別途、基準となる取り込み比を定める必要はないため、本文を修正 (対応①) する。
- 「非結合型の C_{max} 見積もりにおける f_u 値」 (6 章 839 行、1485 行、図 6-5、図 6-7 パブコメ連番、322) に関しては、蛋白結合率が高く、 $f_u=0.01$ 未満の化合物の評

価をする場合、結合率の測定結果に信頼性が高い場合には、実際の f_u 値を用いて非結合型の C_{max} を見積もることも可能となるよう、本文を修正（対応①）する。

- 「消化管吸収・排出における P-gp および BCRP 以外のトランスポーター」（6章 868 行、328）に関しては、他のトランスポーターが大きな影響を及ぼしていることが想定できるのであれば情報収集してほしいという意図をパブコメの回答（対応③）とする。
 - 「ヒト OATP1B1 及び OATP1B3 のノックインマウスの有用性」（6章 885 行、パブコメ連番、348）に関しては、エビデンスが集積しておらず、これを用いて臨床薬物相互作用試験の必要性について判断することは不可能であるため、パブコメの回答（対応③）とする。
 - 「肝血流速度」（6章 916 行、1484 行、パブコメ連番、外-126）に関しては、本文では 97 L/hr を記載し、幅を持たしたもよいことをパブコメの回答（対応③）とする。
- ✓ ASCPT 2014 Annual meeting に出席した旨が報告され、ガイドラインに係る演題について紹介があった。
- ✓ M&L に関するパブリックコメントのうち議論を必要とする項目が提案され、これに関して、全委員で協議した。
- 「PBPK モデルに基づいた予測と試験の結果が著しく異なった場合」（4章 623 行、パブコメ連番、225, 227, 228, 229, 230, 250）に関しては、主代謝経路・主クリアランス経路を誤っていた可能性があり、何らかの対処が必要な旨、パブコメの回答（対応③）とする。
 - 「臨床用量の被験薬を用いた薬物相互作用試験の実施」（7章 978 行、パブコメ連番、400）に関しては、用量設定後に薬物相互作用試験を実施することが原則である。一方、薬物相互作用試験を実施した後に用量設定を大きく変更しなければならない場合の対応（線形性を考慮して）を Q&A に記載（対応②）する。
 - 「母集団薬物動態解析法（PPK）」（7章 986 行、パブコメ連番、407）に関しては、PPK 試験で陽性であった場合は、相互作用の重要度によっては（必要に応じて）、臨床薬物相互作用試験を行う旨を本文に記載（対応①）する。
 - 「薬物相互作用の指標として適切な薬物動態パラメータ」（7章 992 行、パブコメ連番、409）に関しては、AUC の重要性を本文に記載（対応①）する。
 - 「幾何平均比の信頼区間が 80~125% の範囲」（7章 998-999 行、パブコメ連番、413）に関しては、信頼区間の範囲内にあれば、一般的に相互作用はないと判断するが、他のパラメーターの動きにも留意する必要がある旨を本文に記載（対応①）する。
 - 「臨床試験のデザインにおける食事条件の記載」（7章 1014 行、パブコメ連番、423, 433）に関しては、現状、記載がないが、一般論としてしか記載できないため、本文中には追記せず、パブコメの回答（対応③）とする。
 - 「遺伝子型により層別化した試験デザイン」（7章 1019 行、パブコメ連番、428）に関しては、遺伝子多型の頻度が高い場合は、試験デザインとして、パネルを用いて層別化を組み込むことが推奨される旨を記載する。一方、遺伝子多型の頻度が低い場合は、臨床試験後に、遺伝子型に着目して結果を考察する等が必要になる旨を Q&A に記載（対応②）する。

- 表 7-1, -2, -3 については、ML&代謝サブ WG で再度検討する。トランスポーターの表 (表 6-1~6-5) も含めて、これらの薬物は全て例示として本研究班でオーサライズしたものであり、根拠文献等が示せるようにしておく。
 - 「添付文書の相互作用欄における相互作用の強度」(8 章 1218 行、パブコメ連番、501) に関しては、現行の強度分類を行う方針とし、2 剤以上併用時の対応等について Q&A 等にて解説する (対応②)。
 - 「併用禁忌とする薬剤名の記載」(8 章 1222 行、パブコメ連番、501-4、513、外 172) に関しては、現在の添付文書 (使用上の注意) の記載要領 (平成 9 年 4 月 25 日付 薬発第 607 号) に従う旨 (一般名と代表的な販売名併記) をパブコメの回答 (対応③) とする。薬力学的な相互作用の場合も薬効群と薬剤名を記載する。禁忌は、解釈の余地を残さないよう、できるだけ明確に記載することが目的。
 - 「モデル解析やシミュレーションに基づく注意喚起」(8 章 1237 行、パブコメ連番、506、7 章・外 138) に関しては、モデル解析やシミュレーションなどにより得た類薬の副作用情報を添付文書に記載することもありうることをパブコメの回答 (対応③) とする。
 - 「被験薬が相互作用を与える基質薬の主な消失経路が代謝酵素経路の場合」(8 章 1265 行、パブコメ連番、510、外 174-5) に関しては、阻害薬のポテンシャルを知るためには、指標薬としての基質薬の情報が必要になるため、基質薬を記載する。
 - 「CYP3A で主に代謝されることを【相互作用】の冒頭に記載」(8 章 1281 行、パブコメ連番、515-520、外 178-181) に関しては、この措置により、「相互作用」の併用注意欄に、CYP3A 基質薬、阻害薬又は誘導薬のすべての薬剤名を列挙することが不要になるが、3 剤程度記載する旨が明確になるよう本文を修正 (対応①) とする。
 - 「CYP3A 阻害薬又は誘導薬についての強度分類」(8 章 1283 行、パブコメ連番、515-520、外 178-181) に関しては、今後、開発申請される CYP3A をまず対象とする現状のスタンス (今後、CYP3A 以外も同様に強度分類するか) につき、さらに議論を続ける。
 - 「誘導試験における肝細胞のロット差」(10 章 1471 行、パブコメ連番、546、221、222) に関して、代謝 WG で、d 値の記載方針を検討する。
 - 「誤差モデル」(10 章 1457 行、パブコメ連番、544、545) に関して、本文の記載は現状のままとし、パブコメの回答 (対応③) とする。
- ✓ 事務局で対応したパブリックコメントのうち議論を必要とする項目が提案され、これに関して、全委員で協議した。
- 「強い/中程度/弱い阻害剤・誘導剤、相互作用を受けやすい基質薬/相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」(11 章 1632-1644 行、パブコメ連番、564) に関して、既存の添付文書も必要に応じて改訂する旨、パブコメの回答 (対応③) とする。
 - 「関連する指針及びガイドラインの記載順」(9 章 1298-1351 行、パブコメ連番、522) に関して、サブタイトルを追記する。ICH のガイドラインを番号順にまず記載し、国内のガイドライン (年代順)、続いて添付文書の記載要領という順を踏襲する。
 - 「海外のガイダンス参照」(9 章 1342 行、パブコメ連番、523) に関して、本ガイドラインに沿って開発することをパブコメの回答 (対応③) とする。海外のガ

イダンス・ガイドライン、及び「母集団薬物動態試験法」解析は、参考文献に移動する（本文修正、対応①）。

- 「被験薬がサイトカイン又はサイトカイン修飾因子」（4章 637行、パブコメ連番、233, 234, 外-89）に関して、*in vitro* 試験は必須とせず、本文から削除する（本文修正、対応①）。
- 「Antibody-Drug-Conjugate (ADC)」（4章 630行、パブコメ連番、232）に関しては、基本的には、抗体と低分子部分は別々に評価することを Q&A に記載（対応②）する。
- 「PBPKによる M&Sにおける構築されたモデルと実施したシミュレーション結果の妥当性」（1章 163行、パブコメ連番、29）に関しては、引用文献を用意する。
- 「相互作用の機序が明らかでない場合の追加試験」（1章 167行、パブコメ連番、31-32）に関しては、*vivo*でも *vitro*でもよい意図がわかるよう、本文を「追加の検討を実施することにより」に変更する（本文修正、対応①）。
- 「有意」（全般、パブコメ連番、外-194）に関して、トランスポーターの部分に多くの表記が認められるが、必ずしも統計的に有意という意味でない場合があるので、「明らかに」に修正するか否か、トランスポーターWGで議論する。

5. その他

特になし。

6. 今後の予定

- 5月16日（金）14:00~18:00 第13回幹事会 PMDA 6階会議室 6
本日の議論をもとに、各WGで本文の修正を行い、5月14日（水）13時から PMDA 6階会議室 5にて、行政当局の幹事会メンバーで全体の統一に関して検討した後、5月16日の幹事会でガイドライン本文の承認を主に行う。
- 本ガイドラインのサマリーは通知の際の冒頭の文章として準備する。
- ガイドライン本文の最終化は、遅くとも6月上旬までに行う。
- 6月以後に、Q&A案を作成

2) ガイドライン最終案

(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)

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

(案, 平成26年3月)

目次

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. 吸収における薬物相互作用
 - 2.1 消化管内におけるpHの変化, 複合体・キレート形成及び溶解性への影響
 - 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 消化管運動に及ぼす影響
 - 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 吸収におけるトランスポーターの関与
 - 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
3. 組織移行及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 組織移行及び体内分布
 - 3.2.1 特定の組織成分との結合
 - 3.2.2 組織への取り込み及び排出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と *in vivo* 寄与率の評価
 - 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同定
 - 4.1.2 マスバランス試験による主要消失経路の同定及び定量的評価
 - 4.2 *In vitro* 試験による臨床試験を実施する必要性の評価
 - 4.2.1 シトクロムP450 (P450) を介した薬物相互作用に関する検討方法
 - 4.2.1.1 被相互作用薬となる可能性を検討する *in vitro* 試験系
 - 4.2.1.2 被相互作用薬となる可能性を検討する臨床試験の必要性
 - 4.2.1.3 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する *in vitro* 試験系
 - 4.2.1.4 相互作用薬 (P450阻害) となる可能性を検討する臨床試験の必要性

- 4.2.1.5 相互作用薬 (P450 誘導及びダウンレギュレーション) となる可能性を検討する *in vitro* 試験系
- 4.2.1.6 相互作用薬 (P450 誘導及びダウンレギュレーション) となる可能性を検討する臨床試験の必要性
- 4.2.2 その他の薬物代謝酵素を介した薬物相互作用に関する検討方法
- 4.3 薬物代謝の関与する相互作用のカットオフ基準とモデルによる評価
 - 4.3.1 カットオフ基準に基づく評価
 - 4.3.2 静的薬物速度論 (MSPK) モデル
 - 4.3.3 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル
- 4.4 生物薬品 (バイオテクノロジー応用医薬品, 生物起源由来医薬品) との相互作用
- 5. 排泄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
- 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
 - 6.1 *In vitro*試験において考慮すべき一般事項
 - 6.2 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*試験系
 - 6.3 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*試験系
 - 6.4 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*試験系
- 7. 臨床薬物相互作用試験による評価
 - 7.1 臨床薬物相互作用試験の必要性及び実施のタイミング
 - 7.2 検討すべき薬物相互作用の指標と結果の判定
 - 7.3 試験デザイン
 - 7.4 投与量と投与経路
 - 7.5 投与期間と投与のタイミング
 - 7.6 薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬の選択
 - 7.6.1 P450の阻害薬を用いた薬物相互作用試験
 - 7.6.2 P450以外の薬物代謝酵素及びトランスポーターの阻害薬を用いた薬物相互作用試験
 - 7.7 薬物代謝酵素の誘導薬の選択
 - 7.8 薬物代謝酵素及びトランスポーターの基質薬の選択
 - 7.9 臨床薬物相互作用試験による評価におけるその他の注意事項
 - 7.9.1 単代謝酵素薬物と多代謝酵素薬物
 - 7.9.2 薬物代謝酵素とトランスポーターの両方が関与する薬物相互作用
 - 7.9.3 カクテル基質試験
 - 7.9.4 母集団薬物動態試験法による薬物相互作用の検討

7.9.5 特別な集団についての考慮

7.9.5.1 遺伝子多型を考慮した薬物相互作用の検討

7.9.5.2 被験薬が主として特別な集団，又は特定疾患の患者集団に適用される場合

7.9.5.3 健康志願者を試験対象集団としない場合

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

8.1 使用上の注意への記載

8.2 相互作用薬と被相互作用薬についての記載

8.3 薬物動態欄への記載

8.3.1 薬物動態学的な相互作用を受ける薬（基質：被相互作用薬）の場合

8.3.2 薬物動態学的な相互作用を与える薬（阻害薬，誘導薬：相互作用薬）の場合

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

1. はじめに

1.1 背景と目的

臨床現場では治療目的を果たすために複数の薬物を処方する場合が多く、併用薬物間の相互作用に注意が必要である。薬物相互作用により重篤な副作用が現れたり治療効果が減弱する場合があることから、新薬の開発の過程で生じ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評価し、臨床適応において患者の不利益とならないように対処する必要がある。

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。本ガイドラインの目的は、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、及び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情報提供に関する一般的な指針を提示することにある。本ガイドラインに基づき、临床上問題となる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、薬物相互作用に基づく副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。

本ガイドラインでは、現時点における科学的に妥当な一般的な方法を提示する。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検討する方法も、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あたっては、本ガイドラインで述べる原則に基づいて、薬物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方法及び情報提供の手段も積極的に評価し、採用すべきである。

1.2 適用範囲

本ガイドラインは医薬品開発における薬物相互作用検討及びその結果を適正に情報提供するための原則及び方法を示したものである。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開発早期に実施されるヒト組織、及びヒト薬物代謝酵素やトランスポーターの発現系を用いた *in vitro* 試験、必要に応じて行う臨床薬物相互作用試験、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、さらにそれらの結果を添付文書などで情報提供する場合に適用する。

薬物相互作用はあらゆる投与経路において生じる可能性がある。本ガイドラインでは経口投与時に生じる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。経口以外の投与経路において生じる薬物相互作用に関しては、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に注意し、適宜、本ガイドラインで示した考えを参照して検討する。

本ガイドラインで定義する薬物相互作用は、薬物の効果・副作用あるいは薬物動態に影響を及ぼす併用薬物間（バイオテクノロジー応用医薬品や生物起源由来医薬品などの生物薬品を含む）及び薬物と飲食物、

嗜好品など（例えば、喫煙、飲酒、サプリメント）との間に生じる現象である。

薬物相互作用は、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、代謝及び排泄における相互作用の結果、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、あるいは併用薬物が薬物感受性を変化させることにより生じる現象である。薬力学的相互作用について、一般的な検討方法として本ガイドラインで示すことは困難であり、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、本ガイドラインでは一般的な薬物代謝酵素、又はトランスポーターを介する薬物動態学的相互作用を中心に述べるが、ソリブジンと5-フルオロウラシルの併用における有害作用発現事例のように、薬物によっては本ガイドラインで示す一般的な代謝酵素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物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場合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、生化学的臨床検査値に対する薬物の影響、及び現状では十分な知見がなく医薬品開発における薬物相互作用に関する検討の必要性を判断できない事例については、本ガイドラインでは可能性の紹介に留めた。

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（被験薬）及び併用される可能性のある既承認薬などについて、相互作用を受ける可能性と相互作用を与える可能性の両面から検討する必要がある。臨床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。一般に、薬物相互作用の臨床的影響を予測・評価するために、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必要である。この目的のために、ヒト組織、及びヒト酵素やトランスポーターの発現系を用いた *in vitro* 試験などをまず実施し、臨床で相互作用が発現する可能性を探索する。その可能性が認められた場合には、実施すべき臨床薬物相互作用試験を計画する。次に臨床薬物相互作用試験を実施して相互作用の程度を確認し、最終的にその成績に基づき、広範な薬物との組合せの中から、薬物治療において回避すべき、あるいは注意喚起すべき相互作用を、薬物治療への影響を考慮した上で選択することが重要である。また、その情報は医療従事者に分かりやすく簡潔に提供されなければならない。

薬物相互作用試験は、事前に得られた被験薬の物理的・化学的特性、薬理的・薬物動態学的特性に基づいて予想される薬物相互作用の発現機序に基づき計画・実施する。薬物代謝酵素やトランスポーターに対する強い阻害薬などを用いた *in vitro* 試験及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の予測に有用である。臨床において、血中に代謝物が多く存在するような場合又は有害な作用を引き起こす可能性がある代謝物、又は臨床的に意味のある薬理活性を有する代謝物が生成する場合においては、当該代謝物についても必要に応じて薬物相互作用を生じる可能性を検討する。また、医療用配合剤

や併用効能の開発など、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は、基本的には当該両薬物の併用による薬物相互作用試験を実施する。

医薬品開発における薬物相互作用試験は、開発の相を踏まえて段階的に実施する。被験薬の薬物動態に対する他の薬物の作用（被験薬が被相互作用薬となる場合）及び被験薬が他の薬物の薬物動態に及ぼす作用（被験薬が相互作用薬となる場合）を評価する *in vitro* 試験は、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）までに実施しておくべきである。通常、第Ⅰ相試験を開始する前に、*in vitro* 試験に基づき被験薬の血漿蛋白結合率及び主な代謝物を明らかにする。また、臨床における薬物相互作用試験及びヒトにおけるマスバランス試験は、原則、第Ⅲ相試験開始前に実施することが望ましい。以上の検討方針に従い段階的に収集された *in vitro* 又は臨床薬物相互作用試験に基づく情報は、治験薬概要書に記述するなどの方法で、より後期の臨床試験の実施の際に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、臨床試験の実施と試験デザインに関する情報を得るために、生理学的薬物速度論（Physiologically based pharmacokinetics (PBPK)）などを活用したモデルとシミュレーションが有用である。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確認が必要である。承認申請時にシミュレーション結果を利用する場合には、モデルの設定に関する仮定とモデル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及び医学・薬学の観点から、構築されたモデルと実施したシミュレーション結果の妥当性を示す必要がある。

臨床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たものの相互作用の機序が明らかではない場合には、追加の検討を行うことにより、薬物相互作用が生じる機序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当たっては、医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）を遵守して行い、薬物動態の評価は「医薬品の臨床薬物動態試験について」に準拠して行う。

2. 吸収における薬物相互作用

消化管からの吸収過程における薬物相互作用は、主に経口投与される被験薬で問題となるが、薬物投与後に消化管吸収される可能性のある吸入薬、経鼻薬、口腔粘膜吸収薬などについても、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及び製剤の物理的・化学的特性及びその薬理作用の十分な理解により定性的な予測が可能である。したがって、以下2.1～2.2の項目に該当する可能性について考察するとともに、それらから予想できないような薬物動態の変化が認められた場合には、必要に応じて、後述の代謝酵素あるいはトランスポーターを介した相互作用の可能性も含めて、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製剤により影響が異なるため、最終製剤について検討する。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」を参照する。

2.1 消化管内におけるpHの変化、複合体・キレート形成及び溶解性への影響

2.1.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

薬物又は製剤の溶解性にpH依存性が認められる薬物においては、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、及び制酸薬など）との併用による消化管吸収への影響を臨床薬物相互作用試験において評価する必要性を検討すべきである。

また、併用薬及び飲食物成分（カルシウムなど）との間で複合体、キレート又はミセルなどが形成されることで、被験薬の消化管吸収を低下又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、必要に応じ複合体等が形成する可能性について *in vitro* で評価する。さらに物理的・化学的特性及び *in vitro* データから、臨床において複合体等の形成が問題となる可能性が示された場合には、飲食物などとの臨床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、新生児及び乳児におけるミルクの摂取など、食事内容の特徴も考慮する。

食事の影響の検討は、食事の影響を最も受けやすい条件で実施することが望ましい。脂溶性が高く消化管内での溶解性が低い薬物の中には、高脂肪食の摂取に起因する胆汁の分泌増加などにより溶解性が高まり、薬物の消化管吸収が増加する場合もある。

2.1.2 被験薬が相互作用薬となる場合

被験薬が胃内pHを変化させる場合、pH依存性を示す他の薬物の消化管吸収への影響を予測し、臨床薬物相互作用試験において評価する必要性を検討すべきである。また、被験薬の化学構造によっては、複合体の形成を介して薬物の吸収阻害を生じるなど、他の機序の可能性についても検討する。

2.2 消化管運動に及ぼす影響

2.2.1 被験薬が被相互作用薬となる場合

消化管運動に影響する薬物（プロパンテリン、メトクロプラミドなど）との併用は、製剤の崩壊性や小腸移行速度を変化させ消化管からの薬物の吸収速度を変動させうる。また、摂食により胃内容物の排出速度が遅くなり、小腸からの吸収遅延が認められることがある。これらのうち、特に血中濃度-時間曲線下面積（AUC）の変化を伴う体内動態の変動が認められた場合には、被験薬の代謝への影響にも注意する必要がある。

2.2.2 被験薬が相互作用薬となる場合

被験薬が胃排出又は腸管運動に対して影響を及ぼすことが明らかな場合、他の薬物の薬物動態に影響を与える可能性がある。その場合には、臨床的に問題となる薬物相互作用の生じる可能性について検討し、必要に応じて適切な指標薬（胃排出に対する作用の指標薬としてアセトアミノフェンなど）に対する作用を評価すべきである。このような胃排出又は腸管運動に対する影響は、被験薬が非経口投与される場合であっても生じる可能性があることに留意する。

2.3 吸収におけるトランスポーターの関与

消化管上皮細胞の管腔側の細胞膜上に発現しているトランスポーターにより吸収される薬物では、同じトランスポーターにより吸収される薬物又は飲食物成分との間に相互作用が生じ、薬物の吸収が低下することがある。また、小腸管腔側の細胞膜上には排出トランスポーターが発現していて、一部の薬物については、上皮細胞中に管腔側から取り込まれた後、基底膜側（門脈側）に移行する前に、排出トランスポーターによって小腸管腔側へ排出される。排出トランスポーターの阻害により薬物の吸収が増大する薬物相互作用も報告されている^{1,2)}（表6-1参照）。また、消化管における排出トランスポーター（P-糖蛋白質、P-glycoprotein (P-gp))の発現誘導により、薬物の吸収が低下する薬物相互作用も報告されている^{3,4)}（表6-2参照）。

消化管上皮細胞の管腔側に発現するP-gp及びbreast cancer resistance protein (BCRP)は、いずれも排出トランスポーターとして、基質となる薬物の消化管吸収を低下させる（表6-1参照）ことから、被験薬がP-gp又はBCRPの基質となる可能性について*in vitro*試験により評価する。*In vitro*試験法としては、Caco-2細胞又はトランスポーター発現細胞株を用いた双方向の経細胞輸送実験が推奨される。この試験結果に基づき、臨床薬物相互作用試験の必要性を検討すべきである（検討手順は6.2項及び図6-2を参照）。また、消化管における吸収や排出にP-gp又はBCRP以外のトランスポーターが大きな影響を及ぼすことが示唆された場合には、Caco-2細胞又はトランスポーター発現細胞株などを用いて、寄与するトランスポーターの特定やその寄与の程度を検討し、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

P-gp又はBCRPの基質と阻害薬の併用により、基質の吸収が増大する可能性があることから、被験薬のP-gp及びBCRPに対する阻害作用についても*in vitro*試験により評価する。この試験結果に基づき、臨床薬物相互作用試験の実施の必要性を検討する（検討手順は、6.2項及び図6-3を参照）。また、P-gp又はBCRP以外のトランスポーターに対する阻害作用が併用薬の吸収に影響を及ぼすことが示唆された場合は、*in vitro*試験によりその程度を検討し、必要に応じて、臨床薬物相互作用試験の実施も考慮する。

飲食物成分やサプリメントに関しては、セントジョーンズワートによるP-gpの誘導の他、グレープフルーツジュース、オレンジジュース、リンゴジュースなどによる取り込みトランスポーター organic anion transporting polypeptides (OATPs)の阻害による相互作用も報告されている^{5,6)}。

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

消化管、特に小腸粘膜では、CYP3Aが多く発現している。小腸においてCYP3Aによる初回通過代謝を大きく受けるような被験薬では、CYP3Aを阻害する薬物の併用によりバイオアベイラビリティが増大し、予期しない副作用につながる可能性がある。一方、CYP3Aを誘導する薬物の併用により肝臓と同様に小腸においてもCYP3Aが誘導されると、被験薬の血中濃度が低下することで治療域に到達せず、期待する効果が得られなくなる可能性がある。したがって、被験薬の初回通過代謝の程度などを考察し、必要に応じて小腸における薬物相互作用について検討することが望ましい。一方で、被験薬がCYP3Aを阻害する場合においては、小腸における代謝阻害の観点からも*in vitro*試験を行い、臨床薬物相互作用試験の実施の必要性を検討する