

① ICH S5 (R2) ガイドライン改定に際して「解決すべき課題」として下記の4項目を特定した。

- ✧ 用量設定に関する、ヒト曝露量との適切な「安全係数」および他のエンドポイント
- ✧ ヒトに対するリスク評価を考慮した「動物種選択のクライテリア」の合意
- ✧ 規制当局に受け入れられる *in vivo*、*ex vivo*、非哺乳類 *in vivo* 試験のための「performance criteria」の設定
- ✧ 胚・胎児発生に関する試験と *in vivo*、*ex vivo*、非哺乳類 *in vivo* 試験を組み合わせる場合の「試験戦略」およびその試験戦略が「規制当局に受け入れられる条件」

② ICH R5 (R2) ガイドライン改定に際して「検討すべき事項」として下記の5項目について討議した。

- ✧ 他のICHガイドラインとの整合性
- ✧ ヒトでの曝露を考慮したリスク評価
- ✧ 試験の組み合わせやデザインのオプションの拡大
- ✧ 科学の進歩に基づいた評価法の検討
- ✧ 胚・胎児発生に関する試験の予備試験の活用および内容

討議の結果、改定すべき箇所が現行のガイドライン全体に及ぶこと等の理由により、改定するには全面改定をする必要があるとの見解で合意した。

上記の議論を踏まえ、SCに対してEWGの設立と現行ガイドラインの全面改定を提案した。しかし、FDAが全面改定については持ち帰り検討が必要と表明し、ICHリスボン会議でのEWGの設立は見送られた。

5. ICHリスボン会議後

分担研究班のメンバー間での情報共有のためにICHリスボン会議で討議された内容を報告するとともに、EWG化に向けた対応として、今後SCでガイドラインの全面改定が承認されない場合にはaddendumでの対応でも考慮することを確認した(第3回分担研究班会議)。また、ガイドライン改定の際に日本側の意見を反映させるべく、研究班において取り組むべき検討課題について議論した(第4回分

担研究班会議)。

D. 考察

当初本研究は、「従来の2種の動物を用いた発生毒性試験を見直して、*in vitro*、非哺乳類 *in vivo* 試験等の代替法を活用して動物種を減らすことはできないか」という議論から始まったが、代替法に関する現状調査、2回のICH会議(Informal Working Group)での議論を経て、現状では代替法により一律にウサギ試験を廃止することは困難であるとの結論に達し、S5ガイドラインの改定に関するConcept Paperの骨子が大きく変わった。すなわち、発生毒性試験の代替法の利用に限らず、他のICHガイドラインとの整合性や予備試験の活用など、現行ガイドラインの全面改定を前提とした改定が必要と考えられる項目について、以下のように整理された。

- 他のICHガイドライン(S6(R1)、M3(R2)、S9)との整合性
 - 胚・胎児発生に関する試験について、他のガイドラインにはそれぞれの観点から記載されているが、それらを統合した記載にすること
 - 他のガイドラインで推奨されるアプローチをICH S5ガイドラインにも適用すること
- ヒトでの曝露を考慮したリスク評価
 - ICH M3(R2)ガイドラインの反復投与試験で示されているのと同様に、ヒトの曝露量に対する安全係数や薬理作用などのエンドポイントによって最高用量を設定すること
 - ヒトのリスク評価を考慮した動物種を選択すること
- 試験の組み合わせやデザインのオプションの拡大
 - 各安全性試験の柔軟な組み合わせを検討すること
- 科学の進歩に基づいた評価法の検討
 - 妊娠動物における被験物質の曝露評価を導入すること

- ラット出生児での行動観察項目を見直すこと
- 胚・胎児発生に関する試験の予備試験の活用
 - 胚・胎児発生に関する最終的なリスク評価が可能な条件を明らかにすること
- 代替法の利用
 - *In vitro*、*ex vivo*、非哺乳類*in vivo*試験が規制当局に受け入れられるための条件等を提供すること

E. 結 論

発生毒性試験の代替法として開発された*in vitro*、*ex vivo*、非哺乳類*in vivo*試験などの日米EUにおける現状に基づいて議論した結果、これらの代替法は単独で哺乳類の発生毒性試験に置き換えることは難しいが、当該試験を組み合わせることや胚・胎児発生に関する予備試験の活用などにより、発生毒性のリスク評価を行える可能性が示唆された。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Makoto Ema, Katsumi Endoh, Ryou Fukushima, Sakiko Fujii, Hiroaki Hara, Mutsuko Hirata-Koizumi, Akihiko Hirose, Hitoshi Hojo, Masao Horimoto, Nobuhito

Hoshino, Yoshinori Hosokawa, Yukari Imai, Hiroshi Inada, Kunifumi Inawaka, Keiichi Itoh, Yoshihiro Katsumata, Hiroyuki Izumi, Hirohito Kato, Maki Maeda, Kiyoshi Matsumoto, Seiki Matsuo, Toshiki Matsuoka, Ikuo Matsuura, Hiroshi Mineshima, Yoji Miwa, Nao Nakano, Masato Naya, Hiroko Noyori, Takafumi Ohta, Harutaka Oku, Atsushi Ono, Tatsuya Shimizu, Kazuhiro Shimomura, Ikuro Takakura, Ryota Tanaka, Taishi Tateishi, Yuko Tominaga, Tohru Uesugi, Chizuru Urakawa, Kaoru Yabe, Akihito Yamashita, Toshiaki Yamaguchi, Ryohei Yokoi : Historical control data on developmental toxicity studies in rodents, *Congenital Anomalies*, 2014, 54: 150-161.

2. 学会発表

堀本政夫, 濱嶋藍里, 水橋美保, 土谷展子, 堀籠由希 : フルシトシンで誘発されるラット骨格異常について、2014年、第41回日本毒性学会

野崎裕美, 横谷 亮, 佐々木 啓, 伊藤浩太, 奥村佳奈子, 中山拓生, 石川典子, 古川正敏, 平田真理子, 堀本政夫, 松浦正男 : 新規食餌性肥満動物モデルとしての有用性に関する検討II、2014年、第41回日本毒性学会

H. 知的財産権所有権の出願・登録状況

該当なし

医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための規制の
国際調和の推進にかかわる研究

平成26年度班会議

平成 27 年 1 月 13 日(火)

@国立医薬品食品衛生研究所

1

発生毒性試験の代替法に関する研究

千葉科学大学 危機管理学部
動物危機管理学科

堀本 政夫

2

発生毒性試験の代替法に関する研究

研究分担者	代田眞理子(麻布大学) ~平成26年5月 堀本 政夫(千葉科学大学) 平成26年6月~
研究協力者	真木 一茂(医薬品医療機器総合機構) 関澤 信一(医薬品医療機器総合機構) 甘粕 晃平(医薬品医療機器総合機構) 藤原 道夫(製薬協、アステラス製薬) 三分一 厚司(製薬協、第一三共) 渡部 一人(製薬協、中外製薬) 代田眞理子(麻布大学) 平成26年6月~
オブザーバー	篠田 和俊(医薬品医療機器総合機構)

3

発生毒性試験の代替法に関する研究

研究目的

ICH生殖発生毒性試験法ガイドライン(S5(R2))が作成されて、15年以上が経過している。その間、科学技術の進歩等により、従来の生殖発生毒性試験法に代わる試験として、種々の代替法が考案され、その実施経験も蓄積されてきた。

本研究では①発生毒性試験の代替法に関する現状を調査し、代替法としての有用性と課題を明らかにすること、②ICH S5 (R2) ガイドラインの改訂の必要性和改訂に際して③検討すべき事項を明らかにすることである。

4

分担研究班の活動(H26年度)

- 第1回分担研究班会議(2014年5月29日)
 - ✓ 発生毒性評価の代替法とS5(R2)ガイドラインの改訂に関する意見交換
- Informal Working Group ミネアポリス対面会議(2014年6月2~5日)
 - ✓ 発生毒性評価における代替法の位置づけの議論
 - ✓ 代替法データの収集に時間を要するとしてEWGの設立は見送り
- 第2回分担研究班会議(2014年11月4日)
 - ✓ JPMAによる代替法の利用状況に関する現状調査結果に基づく議論
- Informal Working Group リスボン対面会議(2014年11月10~14日)
 - ✓ S5(R2)の改訂の必要性の議論と全改訂を前提としたEWG設立をSCへ提案
- 第3回分担研究班会議(2014年11月27日)
 - ✓ EWG化への対応と分担研究班で検討すべき課題に関する議論
- 第4回分担研究班会議(2015年2月26日 予定)
 - リスボン会議以降の進捗報告、EWG化後の課題に関する検討

5

ミネアポリス会議以後の活動 (第2回分担研究班会議前)

- 各パーティーに対して代替法に関する基礎情報の収集要請
 - ✓ 実施状況
 - ✓ 使用試験系(ゼブラ, EST, WEC, in silico 等)
 - ✓ 系の組み合わせ戦略
 - ✓ 陽性、陰性対照物質のデータ収集状況
 - ✓ 動物実験データに対する的中率
 - ✓ 曝露量設定方法 など
- 要請を受けてJPMA加盟企業に対してアンケートを実施(2014年9~10月)

6

第2回分担研究会議 (1/2) (2014年11月4日)

1. **Informal Working Group ミネアポリス対面会議での論点整理**
 - S5 (R2)GL改訂のためのコンセプトペーパー骨子の調整と修正
 - 試験法の Up-date
 - ウサギ胚・胎児発生に関する試験(発生毒性試験)の省略・簡略化
 - 胚・胎児発生毒性評価における代替法の位置づけに関する議論
 - Steering CommitteeによるEWG化は見送り
 - ゼブラフィッシュ・EST・WEC等の代替法に関する更なる情報収集・解析の必要性あり、FDAがEWG化への態度保留等の理由
2. **Informal Working Group リスボン対面会議に向けての討議**
 - EWG化への対応
 - 前回会議での論点が盛り込まれるのであれば、EWG化へ同意することを確認

7

第2回分担研究会議 (2/2) (2014年11月4日)

3. **JPMAアンケート結果報告**
 - JPMAによる代替法に関する基礎情報調査(現状調査)
 - 代替法(ゼブラ、EST、WEC)の実施経験あり(14/45社、31%)
 - 31/45社(69%)は実施経験なし
 - 実施しない理由として、試験の信頼性に対する問題、リソース不足等が挙げられる
 - 実施経験のある社によると、動物実験の結果との一致性は70~89%との回答で、文献情報等とは大きな隔たりはなかった
 - 上記のアンケート結果をリスボン会議で発表することを確認

8

ICH S5 Informal Working Group メンバー October 27, 2014

- **EU:** Sonja Beken, Jan Willem van der Laan
- **EFPIA:** Steven Spanhaak, Jane Stewart, Anthony DeLise
- **MHLW/PMDA:** Masao Horimoto, Kazushige Maki, Shin-ichi Sekizawa, (Takahiro Goto)
- **JPMA:** Michio Fujiwara, Atsushi Sanbuissho, Kazuto Watanabe
- **FDA:** Abigail Jacobs, Martin (Dave) Green
- **PhRMA:** Joseph DeGeorge, Mary Ellen McNerney, Paul Andrews

9

Informal Working Group リスボン対面会議(2014年11月10~14日)

Informal Working Group メンバーによる討議

- S5(R2)ガイドライン改訂に際して「解決すべき課題」の特定
- Draft Concept Paperの改訂(検討すべき事項の討議)
 1. 他のガイドラインとの整合性
 2. ヒトの曝露を考慮したリスク評価
 3. 試験の柔軟な組み合わせ
 4. 科学の進歩に基づいた推奨技術
 5. 胚・胎児発生に関する試験の予備試験の洗練
 6. 代替法の利用
- S5(R2)ガイドライン(GL)の全面改訂の必要性があるとの見解で合意
 - 改訂すべきポイントがGL全体に及ぶこと等の理由
- Steering Committeeに対してGL全改訂を提案
- SCによるEWG化は見送り
 - FDAがGL全面改訂には持ち帰って再検討が必要との理由

10

ICH S5(R2) ガイドライン改訂に向けてのコンセプトペーパー骨子の変遷

2014年1月 EU作成
(1)ウサギ試験の廃止
(2)代替法の採用

2014年6月 ミネアポリス会議
(1)EFD試験への代替法組込み
(2)それ以外の一般的事項

2014年11月 リスボン会議
(1)他のガイドラインとの整合性
(2)ヒトでの曝露を考慮したリスク評価
(3)試験の組み合わせの拡大
(4)科学の進歩に基づいた評価法
(5)EFD予備試験の活用
(6)代替法の利用

リスボン対面会議 (1/6)

S5(R2)ガイドライン改訂に際して「解決すべき課題」

- 用量設定に関して、ヒト曝露量との適切な「安全係数」および他のエンドポイントについての合意
- ヒトに対するリスク評価を考慮した「動物種選択のクライテリア」の合意
- 規制当局に受け入れられる in vitro, ex vivo, 非哺乳類の in vivo試験のための「performance criteria」の設定
- 胚・胎児発生に関する試験(EFD試験)と in vitro, ex vivo, 非哺乳類 in vivo試験を組み合わせる場合の「試験戦略」およびその試験戦略が「規制当局に受け入れられる条件」

12

ICH S5(R2)ガイドライン改訂に際して検討すべき事項 (1)

- (1) 他のICH ガイドラインとの整合性 — S6(R1), M3(R2), S9
- 他のガイドラインにはEFD試験についてそれぞれの観点から記載されているが、それらを統合した記載
 - 他のガイドラインで推奨されるアプローチをS5にも適用
 - S9では、催奇形性のある抗悪性腫瘍薬は単一動物種での評価が容認されるが、S5では他にもこの考えが適合する適応症あるいは原則を検討する
 - M3で限定された臨床試験のために容認されたEFD予備試験が記載されているが、S5にこれを試験法として詳述する 等

ICH S5(R2)ガイドライン改訂に際して検討すべき事項 (2)

- (2)ヒトでの曝露を考慮したリスク評価
- 生殖発生毒性試験の投与量設定にヒトの曝露データを利用
 - M3の反復投与試験で示されているのと同様にヒトの曝露量に対する安全係数や薬理作用などのエンドポイントによって最高用量を設定するガイダンス
 - ヒトのリスク評価を考慮した動物種選択

ICH S5(R2)ガイドライン改訂に際して検討すべき事項 (3)

- (3)試験の組み合わせやデザインのオプションの拡大
- ⇒ ⇒ ⇒動物数の削減
- 各安全性試験の柔軟な組み合わせの検討 (例示)
 - ✓ 雌ラットfertility試験とEFD試験の組み合わせ
 - ✓ 雌ラットのfertility試験, EFD試験, PPNND試験の組み合わせ
 - ✓ 雄ラットのfertility試験の反復投与試験への組み込み
 - ✓ ラットPPND試験のエンドポイントの追加 (例えば幼若動物を用いた安全性試験) 等

ICH S5(R2)ガイドライン改訂に際して検討すべき事項 (4)

- (4)科学の進歩に基づいた評価法の検討
- 妊娠動物における被験物質の曝露評価の導入
 - 研究結果の解釈にとって不可欠であることの記載
 - ラット出生児での行動観察項目の見直し
 - 現状の科学技術レベルに合わせた記載
- (5)胚・胎児発生に関する試験(EFD試験)の予備試験の活用
- 最終的な胚・胎児発生に関するリスク評価を決定することができる条件 (例示) EFD予備試験で明らかな胎児の異常や死亡について影響が認められた場合、本試験(definitive EFD study)でさらに評価する必要がないなどの条件の検討

ICH S5(R2)ガイドライン改訂に際して検討すべき事項 (5)

- (6)代替法の利用
- S5(R2)の注6(哺乳動物以外の試験系の利用)をレギュラトリー受け入れ試験にまでステージアップ
 - 現行ガイドラインの発効から15年以上の間, in vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験は、EFD試験のスクリーニングとして使用されてきている。
 - 改訂されるガイドラインでは、これらの試験が規制当局に受け入れられるにはどのような条件を考慮しなければならないかをガイダンスとして提供する
 - 哺乳類のEFD試験にin vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験等を併用することを推奨する
 - 特定のin vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験を推奨することはない
 - in vitro, ex vivo, 非哺乳類のin vivo試験の開発とレギュラトリー受け入れを助ける「performance criteria」を設定する

現行ガイドライン(R2)と改訂ガイドライン(R3)のコンテンツの比較

ICH S5(R2)	Proposed ICH S5(R3)	STATISTICS	Biostatistics/Nonclinical/Preclinical/Toxicology
INTRODUCTION	Introduction	DATA EVALUATION	DATA EVALUATION
Purpose of the guideline	Introduction	TERMINOLOGY	General recommendations on data handling
Acronyms	Acronyms	CLINICAL	Study design
Choice of studies	Study design	DATA ACQUISITION	Study design
INDICATOR CRITERIA	Indicator criteria	DATA ANALYSIS	Statistical analysis
Selection and number of studies	Principles of reproductive toxicity testing	INTERPRETATION	Interpretation of results
Other test systems	Other test systems	CONCLUSIONS	Conclusions
GENERAL RECOMMENDATIONS CONCERNING TREATMENT	General recommendations concerning treatment	REFERENCES	References
Study and frequency of administration	Study and frequency of administration		
Routes	Routes		
Control groups	Control groups		
PROPOSED STUDY DESIGN - COMPARISON TO THE MOST PROBABLE CASE	Proposed study design - comparison to the most probable case		
Study of reproductive toxic effects	Study of reproductive toxic effects		
Study of developmental toxic effects	Study of developmental toxic effects		
Study of systemic toxic effects	Study of systemic toxic effects		
Study of local toxic effects	Study of local toxic effects		
Study of immunotoxic effects	Study of immunotoxic effects		
Study of neurotoxic effects	Study of neurotoxic effects		
Study of genotoxic effects	Study of genotoxic effects		
Study of carcinogenic effects	Study of carcinogenic effects		
Study of other toxic effects	Study of other toxic effects		

緑のハイライト部分が新規に追加予定の項目 (多岐にわたるため、全面改訂を提案)

第3回分担研究会議 (2014年11月27日)

1. ICH リスボン会議の報告
 - Informal Working Group メンバーによる討議
 - S5(R2)ガイドライン(GL)の全面改訂の必要性があるとの見解で合意(改訂すべきポイントがGL全体に及ぶこと等の理由)
 - Draft Concept Paperの改訂
 - Steering CommitteeによるEWG化は見送り
 - FDA がGL全面改訂には持ち帰って再検討が必要との理由
2. 今後の分担研究会活動について
 - EWG化への対応
 - ICH S5(R2)GLの全面改訂が必要と考えるが、FDAが全面改訂に同意できないとする場合は addendumでの対応でも同意することを確認
 - 分担研究会で検討すべき課題について
 - EWG化が承認された場合に日本の意見を反映させるべく、研究会で検討しておくべき課題について討議(第4回会議で継続予定)

19

ICH S5(R2)ガイドライン改訂に向けた今後の予定

- FDAが持ち帰り、収集したデータのレビューを希望
- コンセプトペーパー承認は保留
- EWG設立の可否は次回のSC電話会議で判断(2015年3月予定)



ICH S5(R3) EWG Work Plan (EWGが設立された場合)

- ・ 電話会議等により作業開始 (2015年 第1四半期)
- ・ 対面会議 (2015年 6月)
- ・ Step 2 合意 (2017年 7月)
- ・ パブリックコメント
- ・ Step 4 合意 (EWG設立から4.5年) (2019年 7月)

20

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等規制調和・評価研究事業）
平成26年度分担研究報告書

一 薬物相互作用評価に関する研究一

研究分担者：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

昨年度までに作成した「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」を修正し、最終案としての事務連絡発出に貢献した。最終案をまとめるにあたり、関連団体から寄せられたコメントを集約して内容を検討すると共に、意見に基づいたQ&A一次案の作成を並行して行った。また国際的な調和が行われていない項目に関し、米国FDAの担当官との意見交換を行った。さらに、ICH S3A「トキシコキネティクスに関するガイダンス」におけるマイクロサンプリングに関するQ&A作成のトピック化に伴い、国内implementation working groupメンバーを中心として一次案の作成を行った。

キーワード：薬物相互作用、薬物代謝酵素、トランスポーター、マイクロサンプリング、ガイドライン

研究協力者：

表にリストとして掲載した。

A. 研究目的

1) 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定

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細なものとなっている。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ように、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、昨年度までに新規ガイダンスの素案を作成し、さらに記載内容や表現に関する検討を行って

パブリックコメント募集に供し、その意見に基づきガイドライン案の修正を行った。

今年度は、当該ガイドライン案を修正して最終案としての発出に貢献した。また関連団体から寄せられたコメントを集約して内容を検討すると共に、意見に基づいたQ&A案の作成を行うことを目的とした。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

近年の機器分析等の性能向上により、これまでよりも少量の採取（マイクロサンプリング）を行った血液等を用いて、薬物動態を評価する手法が発展している。非臨床試験におけるトキシコキネティクス試験用のサテライト動物数を減らして動物愛護に貢献すると共に、非臨床安全性試験に用いた個体単位での毒性と薬物動態評価が可能となることから、その医薬品開発、特にトキシコキネティクス試験への適用が期待されている。この度、ICH S3Aガイダンス、すなわち「トキシコキネティクス（毒性試験における全身的暴露の評価）に関するガイダンス（国内では、厚生省薬務局審査課長通知 平成8年7月2日薬審第443号）」におけるマイクロサンプリングに関するQ&A作成のトピック化に伴い、国内 implementation working group (IWG) メンバーを中心として一次案の作成を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1) 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定

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案作成 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）。

a) 代謝—決定樹—臨床試験ワーキンググループ（代謝WG）

b) 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）

c) モデリングとラベリングワーキンググループ（ML-WG）

なお、委員である研究協力者は、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、日本製薬工業協会及び委員より推薦を受けた研究者により構成した。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。

1-1) ガイドライン案の見直し

昨年度、作成した案に関し、幹事会メンバーや審査管理課の意見等を基に更に修正を行った。

1-2) コメントの検討とQ&A一次案の作成

関連団体等から寄せられたコメントを集約して内容を検討すると共に、抽出した意見に基づいたQ&A一次案の作成を行った。

1-3) 海外規制当局との意見交換

平成24年2月以降、ガイダンス案の最終化作業を継続している米国FDA臨床薬理部門において、ガイダンス作成の主たる担当者であるLei Zhang博士を平成26年9月4日～8日間に渡り招聘し、PMDAや東大病院の会議室において、3日間、日米の案について意見交換を行った。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

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「トキシコキネティクスにおけるマイクロサンプリングに関する研究」班を組織した。メンバーは国立衛研、医薬品医療機器総合機構、日本製薬工業協会、安全性試験受託研究機関協議会、バイオアナリシスフォーラムから推薦を受けた専門家、ICH S3AのQ&A作成に係るIWGメンバーを中心とした（表2）。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。

2-1) Q&A一次案の作成

Steering committeeによって承認されたコンセプト

ペーパーに記載の「Points to be addressed」及び文献情報等を参考に、Q&A案に入れるべき項目を選定し、さらに研究協力者である古田委員を中心に一次案の作成を行った。今後、英訳を行い、欧米等の他のIWGメンバーに送付する予定である。

(倫理面での配慮)

本研究は、本邦を含む各国の関連ガイドランス及び文献等の公開資料のみを基礎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

1) 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定

幹事会の会合は合計4回開催し、それらの会合に先立ち、各ワーキンググループはより頻回に、下記の検討を行った。

1-1) ガイドライン案の見直し

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、昨年度まとめたガイドライン案について詳細に検討を行った。具体的には、「基質薬」や「有意」等の使用する文言の統一化、項立て、MSPKモデル等の日本語表記（MSPKモデルは静的薬物速度論モデル）への変更、表7-1のP450酵素の*in vivo*阻害例に関するCYP3A部分の表記形式の変更等、約20項目の微修正を行った。さらに審査管理課と協議の上、形式についての微修正を行い、79ページからなるガイドライン最終案をまとめた。最終案は平成26年7月8日に、厚生労働省医薬食品局審査管理課より事務連絡として発出された（参考資料#1）。

1-2) コメントの検討とQ&A一次案の作成

昨年度いただいたガイドライン案に対するコメントを基に、Q&Aとして作成すべき項目（質問）の抽出を行った。作成した一次案における質問の項目案は下記の通りであるが、最終的に変更される可能性

がある。

Q 1. 薬力学的相互作用に関して、具体的に評価はどのようにすべきか？

Q 2. トランスポーターを介した薬物相互作用の*in vitro*評価法として、主にCaco-2細胞や遺伝子発現細胞株、肝細胞を用いた経細胞輸送試験方法が記載されているが、被験薬の特徴に合わせて、トランスポーター発現膜小胞を用いた輸送試験の結果も受け入れられるのか？

Q 3. 「評価対象とすべき判断基準としては、第I相代謝物のうち、AUCが未変化体の25%以上かつ薬物関連物質の総AUCの10%以上を占める代謝物」とあるが、「薬物関連物質の総AUC」の定義及び算出方法を示してほしい。

Q 4. 薬物代謝酵素のダウンレギュレーション試験の結果の判定基準を示してほしい。

Q 5. マイナーなP450分子種（例：CYP2A6、2E1、2J2、4F2）に関する*in vitro*試験を実施する際の基質マーカー反応及び阻害薬を例示してほしい。

Q 6. UGT分子種の寄与率推定のための、具体的な*in vitro*試験系や特異的基質を例示してほしい。

Q 7. TDIの試験方法（希釈法、IC₅₀シフト法など）について具体的に示してほしい。

Q 8. 誘導薬との臨床薬物相互作用試験実施について、以下の点を説明してほしい。

①臨床薬物相互作用試験実施の判断を、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判断するとされているが、具体的にはどのような評価を考えればよいのか？

②臨床薬物相互作用試験で用いる誘導薬の選択にあたって、強い誘導薬の使用が望ましいが、被験者の安全性に最大限に配慮する必要がある旨が記載されている。強い誘導薬を用いた場合は被相互作用薬の曝露は低下するため、阻害薬の場合と異なり、安全性への懸念は高まらない。なぜ中程度以下の誘導薬を用いる必要性があるのか？

③適応疾患及び用法の観点から、特定の酵素誘導薬との併用投与が必要となる被験薬の場合には、被験者の安全性に最大限配慮した上で、適切な治療

法を確立するために当該誘導薬との臨床薬物相互作用試験の実施が推奨される旨が記載されているが、臨床薬物相互作用試験を患者対象で実施する場合を想定しているのか？

- Q 9. PBPKモデルの妥当性は考慮しなくてよいのか？ PBPKモデルの妥当性は臨床(相互作用)試験を経ないと分からず、フローと矛盾するのではないのか？
- Q10. 尿細管管腔側に発現する MATE1 及び MATE2-K の阻害は血中濃度に反映されにくいと考えられるが、MATE1 及び MATE2-K を検討する臨床薬物相互作用試験の留意点を示してほしい。
- Q11. 肝臓への選択的分布の有無を判断する基準はあるか？
- Q12. 臨床で推奨される用法・用量（製剤処方を含め）が決定するまでは臨床薬物相互作用試験の実施は推奨されないと理解で良いか。また、用法・用量が決定する前に同試験を実施した場合、異なる用法・用量で得られた試験結果を承認申請時に利用することは可能か。また、食事条件について、考慮すべき点は何か？
- Q13. 遺伝子多型が考えられる場合、遺伝子型により層別化した試験デザインが有用な場合があるとの記載があるが、それは予め遺伝子型を特定した上で被験者を組み入れるということか、又は組み入れ後の遺伝子多型検査の結果による層別解析でも問題ないのか？
- Q14. ケトコナゾールは、強いCYP3A阻害薬として表7-1に記載されているが、*in vivo*試験の阻害薬としては選択しないことでよいのか？
- Q15. 強い阻害薬はAUCへの影響の程度に応じて10倍以上、5～10倍と分類されているが、臨床薬物相互作用試験の実施にあたっては10倍以上の阻害薬を用いるべきか？
- Q16. *In vitro*試験の結果などから「臨床相互作用試験」は不要と判断された場合に、添付文書に「臨床薬物相互作用はない（又は、少ない）」と記載してもよいのか？

また、昨年度寄せられたパブリックコメントについては、重複コメントの集約化を行った。集約したコメント数は、全体14件、第1章23件、第2章27件、第3章13件、第4章137件、第5章9件、第6章90件、第7章75件、第8章18件、第9章2件、第10章27件、第11章2件であった。

1-3) 海外規制当局との意見交換

欧州EMAの新ガイドラインは最終化され、既に施行されている。一方、米国FDAのガイダンスは、2006年と2012年に案が公開されたものの最終化作業を継続している。日本の最終案公表後のタイミングで、Zhang博士を招聘し、日本の最終案と米国の2012年案の間で相違がある部分を中心に意見交換を行った。具体的には、UGT阻害薬の扱い、代謝における阻害薬と誘導薬を用いた臨床薬物相互作用試験の順序、P450の*in vivo*阻害薬、誘導薬、基質薬の表の構成医薬品リスト、検討対象となる代謝物の基準、静的薬物速度論モデルを用いた阻害と誘導の評価、トランスポーターの*in vitro*評価における基準値等について、議論を行い、一部については調和を図るべく、共同または双方でさらに検討を行うこととなった。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

「ICH S3A : Q&As on Note for Guidance on Toxicokinetics : The Assessment of Systemic Exposure : Focus on Microsampling」は、2014年5月21日にコンセプトペーパーとビジネスプランが作成され、これらの文書がICHのSteering Committeeで2014年10月23日に了承された。さらに2014年12月16日にIWGメンバーのノミネーションが完了した。日本側の委員としては、研究分担者の斎藤がラポーター、行政側のトピックリーダーを務めることとなった(表2)。

また、平成27年1月末の時点までに、平成26年12月9日と平成27年1月23日の合計2回の班会議を開催した。第一回では、本Q&A作成の意図やタイムライン等の情報共有と今後の方向性の決定を行った。その後、下記のQ&A一次案作成に向けてたたき台の作成と加筆・修正等をメールベースで行った後、第

二回班会議にてさらに論点整理と回答案の全体構成及び文言の修正について議論を行った。

2-1) Q&A一次案の作成

マイクロサンプリングの定義、方法と適用、安全性評価への影響、Dried blood spotやIncurred sample reanalysis等の測定の課題点に関し、合計10項目程度のQ&A一次案を作成した。英訳後、IWGメンバー（欧州、米国、台湾、シンガポール）に送付し、追加、修正等を3月2日頃を目途として依頼する予定である。

D. 考 察

1) 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定

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。ガイドライン最終案では、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、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、留意事項、解析方法及び事例をガイドライン本文に記載した。

今年度はQ&A案の作成を主として行った。多くのコメントが国内外から寄せられ、集約後の内容に関する検討は非常に大変な作業であったが、幹事会及びワーキンググループメンバーの献身的な作業により一次案作成を行うことができた。今後、さらなる検討が必要であるが、ガイドライン本文の発出と時期を合わせて、発出・公開される予定である。

国際的なハーモナイゼーションに配慮したガイドライン最終案に基づく最終的なガイドラインの発出

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と期待される。

2) トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関するICH S3A Q&A作成

マイクロサンプリングは、分析機器の感度上昇により実現した技術であり、平成8年に発出されたICH S3Aガイダンスには記載されていない。一方で、使用動物数の削減や、同一個体で毒性と薬物動態との関連を直接比較・評価することが可能となることから、非臨床試験、特にげっ歯類等の小動物への適用に期待が高まっている。今年度は12月に国内班会議を立ち上げ、Q&Aの一次案作成を行った。今後、欧米を始めとする他国のIWGメンバーとの議論を経て追加・改変し、さらに意見の相違がある部分については電話会議等により合意を経て、早期のstep 2到達を目指す予定である。

E. 結 論

薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定に関し、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案をさらに微修正し、ガイドライン最終案としてまとめ、審査管理課からの事務連絡としての発出に貢献した。またコメント意見を基に、Q&A一次案を作成した。

ICH S3AのQ&Aに関しては、産官のメンバーからなる研究班を立ち上げると共に、Q&Aの一次案を作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 前田和哉、樋坂章博、斎藤嘉朗、永井尚美、久米俊行、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(最終案)について、*薬剂学*、74: 406-413 (2014)
- 2) 斎藤嘉朗、前川京子、大野泰雄、薬物相互作用

に関する新ガイドライン案、レギュラトリーサイエンス学会誌、4: 249-255 (2014)

- 3) 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、50: 647-651 (2014)

2. 学会発表

- 1) Saito Y, Hisaka A, Kume T, Maeda K, Suzuki H, Ito K, Inui K, Kato Y, Ozawa S, Watanabe H, Miura S, Mitsuoka T, Maekawa K, Sato M, Ishiguro A, Sato R, Nagai N, Ohno Y. Drug interaction guideline for drug development and labeling recommendations: Final draft of Japanese new guideline. 19th North American ISSX(International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting and 29th JSSX Annual Meeting (2014.10, San Francisco, CA, USA)
- 2) Ishiguro A, Hirano M, Honma N, Hoshino M, Iwata D, Kijima S, Okudaira S, Sato M, Sato R, Takeuchi K, Watanabe S, Nagai N. Drug Interaction Studies during Drug Development and New Drug Applications (1): Current Status and PMDA Perspectives on Drug Interactions Involving Metabolizing Enzymes. 19th North American ISSX(International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting and 29th JSSX Annual Meeting (2014.10, San Francisco, CA, USA)
- 3) Iwata D, Hirano M, Honma N, Hoshino M, Ishiguro A, Kijima S, Okudaira S, Sato M, Sato R, Takeuchi K, Watanabe S, Nagai N. Drug Interaction Studies during Drug Development and New Drug Applications (2): Current Status and PMDA

Perspectives on Drug Interactions Involving Transporters. 19th North American ISSX(International Society for the Study of Xenobiotics) Meeting and 29th JSSX Annual Meeting (2014.10, San Francisco, CA, USA)

- 4) 石黒昭博「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）について」第4回レギュラトリーサイエンス学会学術大会（2014.9, 東京）
- 5) 前川京子、樋坂章博、久米俊行、前田和哉、鈴木洋史、三浦慎一、佐藤正延、佐藤玲子、永井尚美、斎藤嘉朗、渡邊裕司、大野泰雄、「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」の最終案について、第35回日本臨床薬理学会総会（2014.12, 松山）

3. ガイドライン等

「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（最終案）」厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡、平成26年7月8日。

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1 薬物相互作用評価・添付文書反映に関する日本のガイドライン改定に係る
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)	木原記念横浜生命科学振興財団	研究協力者
鈴木洋史	東京大学医学部附属病院 薬剤部	研究協力者
久米俊行	田辺三菱製薬株式会社 薬物動態研究所	研究協力者
樋坂章博	千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室	研究協力者
渡邊裕司	浜松医科大学 臨床薬理学講座	研究協力者
乾 賢一	京都薬科大学	研究協力者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究協力者
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	研究協力者
小澤正吾	岩手医科大学薬学部 薬物代謝動態学講座	研究協力者
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	研究協力者
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	研究協力者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト	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 (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 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	研究協力者
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	研究協力者
伊藤清美	武蔵野大学薬学部 薬物動態学研究室	研究協力者
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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	研究協力者
石田有紀	ブリistol・マイヤーズ株式会社 クリニカルリサーチ統括部 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会	研究協力者
星野心広	医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部	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

名前	所属機関	備考
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 附属病院	研究協力者
佐藤正延 (WG長代理)	医薬品医療機器総合機構 規格基準部	研究協力者
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
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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会	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)	千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学研究室	研究協力者
永井尚美 (WG長代理)	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト	研究協力者
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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会	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 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会	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

表2 トキシコキネティクス評価におけるマイクロサンプリングに関する
ICH S3A Q&A 作成研究班のメンバー

幹事会

名前	所属機関	S3A IWG	備考
斎藤嘉朗 (座長)	国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部	Rapporteur Regulatory Chair Topic Leader	研究分担者
西川秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 センター長		研究代表者
香取典子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	Deputy Topic Leader	研究協力者
三浦慎一	日本製薬工業協会 第一三共(株) 渉外統括部	Topic Leader	研究協力者
古田 盛	日本製薬工業協会 ゼリア新薬工業(株)	Deputy Topic Leader	研究協力者
渡部一人	日本製薬工業協会 中外製薬(株) 研究本部	ICH Safety Coordinator	研究協力者
谷山和弘	日本製薬工業協会 トーアエイヨー(株) 研究開発部		研究協力者
関澤信一	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第四部	Expert	研究協力者
永井尚美	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト		研究協力者
奥平真一	医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部		研究協力者
篠田和俊	医薬品医療機器総合機構 上級スペシャリスト		研究協力者
野村成章	安全性試験受託研究機関協議会 (株)住化分析センター医薬事業本部		研究協力者
中井恵子	バイオアナリシスフォーラム (株)LSIメディエンス メディカルソリューション本部		研究協力者

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（最終案）

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 경우가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、新薬の開発においては、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、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、臨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の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、薬物治療への影響を考慮した上で、回避すべき、あるいは注意喚起すべき相互作用を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、薬理学的・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