

ICH M12

Drug Interaction Studies

藥物相互作用試驗

M12 Regulatory Chair

研究支援・推進部 石黒 昭博



独立行政法人

医薬品医療機器総合機構

各地域での 薬物相互作用の検討方法に関する既存の指針

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)



2012年

Guidance for Industry
Drug Interaction Studies —
Study Design, Data Analysis, Implications
for Dosing, and Labeling
Recommendations
DRAFT GUIDANCE

2017年

**Clinical Drug Interaction
Studies —**
Study Design, Data Analysis,
Clinical Implications
and Transporter-
Mediated Drug-Drug
Interaction Studies
Guidance for Industry
DRAFT GUIDANCE

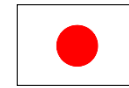


2012年

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH
21 June 2012
CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr. 2**
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)
Guideline on the investigation of drug interactions

2017年

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE · MEDICINES · HEALTH
23 March 2017
EMA/CHMP/694687/2016
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
Concept paper on a revision of the Guideline on the
investigation of drug interactions



旧通知、2001年

最終案、2014年

薬生薬審発 0723 第 4 号
平成 30 年 7 月 23 日
各 { 都 道 府 県
保健所設置市
特別区 } 衛生主管部 (局) 長 殿
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公印省略)
「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」
について

ICH M12 (Drug interaction Studies) における指針の国際調和へ

M12のこれまでの経緯

- 2018年11月 シャーロット会合
 - Informal Working Groupの設置が、Management Committeeにより了承

- 2019年6月
 - M12 Informal Working Groupが設置
 - Working Groupとしての活動を開始

- 2019年11月 シンガポール会合
 - Working Groupとして初の対面会合

M12 Working Groupの構成

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

- ANVISA, Brazil
- EC, Europe
- FDA, United States (Rapporteur)
- MFDS, Republic of Korea
- MHLW/PMDA, Japan (Regulatory Chair)
- NMPA, China
- Swissmedic, Switzerland
- TFDA, Chinese Taipei
- TGA, Australia
- CIOMS
- EFPIA
- IFPMA
- IGBA
- JPMA
- PhRMA

シンガポール会合での進捗

- Concept paper及びBusiness planの最終化
 - Concept paper及びBusiness planが、Management Committeeにより了承
 - M12 Expert Working Groupとしての活動を開始
- Step1文書の作成に向けて、今後の作業方針を具体化



Final Concept Paper
M12: Drug Interaction Studies
Dated 17 November 2019

Endorsed by the Management Committee on 18 November 2019



Final Business Plan
M12: Drug Interaction Studies
Dated 18 November 2019

Endorsed by the Management Committee on 18 November 2019

M12 Concept Paper

- 薬物相互作用の検討方法に関する初のICHガイドラン
 - 既存の指針間で相違点があり、規制当局間で、試験の要否や相互作用に関するデータの解釈等の差異につながる可能性
 - 指針の国際調和を図り、各地域で一貫した薬物相互作用の検討を実施することにより開発の不確実性は低減し、開発の効率化及び開発期間の短縮化へ
- 代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的薬物相互作用
 - *In vitro*試験
 - 臨床薬物相互作用(cDDI)試験
 - 生理学的薬物速度論アプローチの利用可能性

Step1文書の作成に向けた作業

- M12ガイドラインで調和を目指す主な内容の整理
- 予想される作業内容に応じた論点の整理
 - 既存の指針間で相違がない論点
 - 既存指針の修正等により容易に調和を図ることが可能である論点
 - 調和を図る必要はあるが、追加の調査などが必要である論点

M12ガイドラインで調和を目指す主な内容

- *In vitro*試験
 - 相互作用薬・被相互作用薬となる可能性を検討する際の対象分子種（CYP、UGT、トランスポーター）
 - 基質・阻害薬・誘導薬のリスト
 - cDDI試験の要否を検討するための式及びカットオフ値
 - 代謝物の評価の必要性
 - *In vitro*試験を実施する時期、方法

M12ガイドラインで調和を目指す主な内容

- 臨床薬物相互作用(cDDI)試験
 - cDDI試験を実施する時期
 - cDDI試験で用いる指標薬(基質・阻害薬・誘導薬)のリスト
 - cDDI試験のデザイン(遺伝子多型に関する検討を含む)
 - モデルベースアプローチの応用(母集団薬物動態解析、生理学的薬物速度論モデル解析)
 - 曝露-反応関係を考慮した相互作用データの臨床的意義の検討(例:無効域の決定方法)

M12ガイドラインで調和を目指す主な内容

- 適用範囲外とする内容
 - 消化管内pHの変化や血漿タンパク結合の置換を介した薬物相互作用
 - 飲食物等との相互作用
 - 薬力学的薬物相互作用
 - 添付文書 (labeling) での薬物相互作用に関するデータの記載、様式
 - 生理学的薬物速度論モデル解析を実施するための技術的要件、best practiceの作成

今後の予定

時期	作業内容
2020年5月 (バンクーバー会合)	<ul style="list-style-type: none">• <i>Step1</i>文書の目次案を作成• 可能な項目について、素案を作成
2021年Q4	<ul style="list-style-type: none">• <i>Step 2b</i> 到達
2022年Q4	<ul style="list-style-type: none">• パブリックコメント募集の完了
2023年Q2	<ul style="list-style-type: none">• <i>Step 4</i> 到達