

## 演習セミナーに関するアンケートの結果

### 【開催概要】

タイトル： 「独力で DDI ガイドラインを使いこなすために求められる基本的知識・技量とは？」  
日時： 2019 年 6 月 21 日(金) 10:00~17:45  
場所： 日本薬学会 長井記念ホール A-B  
主任講師： 前田 和哉先生(東京大学)  
チューター： 千葉 康司先生(横浜薬科大学)、小山 智志先生(理化学研究所)、工藤 敏之先生(武蔵野大学)  
主担当幹事： 奥平 典子 常任幹事(現功労会員)  
アンケート方法： 開催後メールで参加者にアンケートを送付し、参加者 46 名全員から回答を得た。

### 【まとめ】

- ・非常に満足度が高いことが伺えた。今回のテーマ内容と内容の濃い講義(資料)、先生方の親身な指導の陰と考える(運営側を代表して改めてお礼申し上げます)。
- ・ガイドライン中の数式や値の説明、それを演習で確認できたことについて評価が高かった。
- ・講義と演習の時間配分の改善、特に演習時間が足りないとの意見が多かった(昨年と同様)。
- ・グループ分けが生かせていないとの意見があった(昨年と同様)。
- ・事前課題にじっくり取り組めるようにしてほしいとの要望が多かった(今回: 6 月 15 日(土)、実質 6 月 17 日(月)の配付)。
- ・グループごとに席を配置しているため、場所によってスクリーンが見つらいとの意見があった。
- ・今後のテーマとして、PK/PD 解析、PBPK モデル構築、IVIVE の演習のほか、代謝物予測、構造解析、薬物動態スクリーニング結果からの化合物選択ケーススタディ等の要望があった。
- ・ソフトウェアを使う演習の要望は今回少なかった。

### 【改善点・反省点】

- ・グループ分けで経験者を入れているが、それを生かせていない。事前アンケートにより、経験有無と入社年数でグループ分けしたがそれが上手く機能していなかった。  
→事前アンケート内容の改善、経験者にディスカッションをリードしてほしい旨、事前に伝えておく。初回演習前にグループ内で自己紹介の時間を設ける。
- ・十分に演習が出来るよう、時間配分を検討する。  
→講義、演習内容(量、難易度)を考慮した時間配分(講義内容の確認を早める必要がある)。ランチセッション講義(各自昼食持ち込み。講師に課題)。演習時間の短縮のため、事前課題の配付を早める(週末が利用できるように開催 1 週間以上前)。
- ・講義時のスクリーン可視性。  
→講義時はスクリーン型、演習時は島型配置が理想だが、会場と時間の制約から困難である。

設問（１）今後の業務への活用を視野に、今回の演習の中で、印象に残ったこと、さらに深く知りたい事項があれば記載して下さい。

カットオフ基準に用いられている  $R = 1 + [I]/K$  の着目理由が演習を通じて理解できました。

設定にたどり着くまでのいきさつなども感慨深かった。

課題 1, 2 で式を導いたことは、ガイドラインの理解にも役立つものと思いました。また、物事のバックグラウンドを考える、理解することの重要性を再認識させられてとてもよかった（でも、とても難しかった）。

課題 3 では、化合物の特性（中性、アニオン、カチオン、遺伝多型の関与など）に応じてどういったことを考えればよいのかを、簡単にではあったが勉強になった。課題が「リスク判定をする」といった総合的なものだったので、決定樹だけでなく判断するためにいろいろ考えさせられるいい機会であった。

他社の薬物動態研究員の方とディスカッションさせて頂くという機会を設けて頂いたことは、入社 1 年目の私にとって貴重な、刺激的な良い体験になりました。また、若手でもついていけるように理解しやすい解説をして頂き、チューターの先生方も個別で指導して下さいという配慮がなされているので、滞りなく内容が頭に入りました。

✓  $1 + I/K_i$  という DDI を考える上で重要な因子を酵素反応速度論に準じて導出する過程が経験できて、勉強になった。

薬物のデータを用いてパラメーターを算出し、ガイドラインに沿ってリスク予測を行った演習が印象的だった。実際の業務にも繋がるガイドラインの使用方法を学ぶことが出来たと感じる。

CYP DDI 試験の資料の中で、リン酸 buffer や Tris HCl の濃度によって結果が変わること、BSA 添加で遊離脂肪酸の影響を小さくするなどの知識がためになりました。自分ではなかなか見つけられないトピックを上げて頂けると、そこから深く調べたいと思うようになります。

課題 3 実施時に、ガイドラインに従った考察だけでなく、化合物の薬物動態プロファイルに応じて更なる考察が必要ということが印象に残りました。一方で、今回の計算で使用したパラメータについて、化合物選択の段階では今回の課題のように十分なパラメータは得られていないかと感じました。各社でのパラメータ取得有無と時期についてアンケート等から情報を得られると良いのかなと思いました。

ガイドラインの基準の設定（なぜ 1.25 なのか。1.1 なのか。）の説明がとても興味深かったです。ガイドラインの値を使用することはできても、なぜその値を使用しているのかが分かっておらず、とても勉強になりました。ありがとうございました。今後は式の簡略化のための仮定方法（どう仮定すると、効率よく、活用できる式を見出せるか。）を知りたいです。

- ・ 相互作用部位近傍の薬物濃度の見積もりについて
- ・ ガイドライン Cut-off 閾値の設定方法について

阻害が起きた場合の酵素反応速度を表すミカエリスメンテン式の導出をする上で、前提としている条件を見直せたので、実験を元に算出する際に、前提条件の範囲で行う必要があることが印象に残っています。また導出過程についてご講義頂いて、その延長として PBPK モデルを構築するための立式の仕方もご教授頂けたので、非常に有意義でした。PBPK については初心者向けのもう少し踏み込んだ内容について深く知りたいと感じました。

また  $K_i$  算出時の vitro と vivo の乖離が起きることも印象に残っています。

MSPK モデルを用いた評価を行う際、 $f_m$  の算出方法の妥当性を示す必要が出てくるとは思いますが、実際の試験系の選択肢と各系でのメリット/デメリットについて深く知りたいと思いました。

ガイダンスのカットオフ設定の背景情報は非常に有益な情報でした。今後、トランスポーターの誘導についても、情報があれば追加して頂きたいと思います。

DDI に関するレギュラトリーの深い理解、また式の使い方の再確認になった。低分子医薬品は昔ながらの rule of five に従った化合物では無くなりつつあるので、実際に評価する際には個々のパラメータを吟味する必要がある。演習では模範的な化合物だけではなくこのようなやや評価が難しい化合物も取り入れて欲しかった。

設問（１）今後の業務への活用を視野に、今回の演習の中で、印象に残ったこと、さらに深く知りたい事項があれば記載して下さい。

ガイドラインの制定に当たって dynamic model よりも static model が重視されており、どの基準値も３国いずれのガイドラインを元にしても偽陰性の発生度に違いが無い点が非常に印象深く残りました。  
今回の演習セミナーでご紹介のあった PBPK モデル middle up アプローチについても詳細を知りたいと感じました。

現在業務で DDI に携わっていないが、DDI 予測の基本的な考え方から各予測法の特徴まで幅広く学習することができた。ガイドラインの数式の由来・閾値設定の根拠についても知ることができ、今後業務で DDI に携わる際、より深く理解した状態でガイドラインを使用することができると感じた。

ガイドラインの閾値設定について前田先生から背景をご紹介いただき大変勉強になりました。ガイドラインに基づき DDI 試験を検討することになるかと思いますが、このガイドラインの閾値等をもう少しゆるやかにするために企業ができることは具体的に何かありますでしょうか。

どのような試験を実施し、根拠を増やしていけばより良いガイドラインになる、などお考えがありましたらご教示いただけますと幸いです。

DDI の業務に関して初心者である私にもわかりやすい内容で、勉強になりました。また、DDI の予測には前提として置いている条件がいくつかあると思いますが、その条件から外れた場合の解析方法についても知りたいと思いました。

飛行機トラブルで午後からの参加でしたが、最後の課題３は実践的な内容で、これからの業務内容に大変有益なものになりました。また、課題３のイントロ部分で最近動態研究についてのご紹介についても大変勉強になりました。

各種阻害様式での、反応速度や MSPK モデルでの  $[I]_{inlet, max, u}$  を導出することで、各式で置かれている仮定への理解が深まった点が印象深かった。

PBPK モデルを今後構築していくにあたり、ミカエリス・メンテン式を題材に物質収支式の書き方、考え方を自分の手を動かして学ぶことが出来た点が非常に良かったです。

また、スクリーニング段階から前臨床まで担当している身として、課題３の取り組みで他社の方々と直接議論することが出来、前田先生のご意見（回答）も伺えたので、考えが深まりました。

DDI ガイドライン(PMDA 版)に記載されているクライテリアなどの成立背景を、策定者のお一人であられる前田先生からお聞きでき、大変勉強になりました。今後、業務の中で申請を見据えた試験を立案、遂行および結果の解釈をしていく中で、ガイドラインに従うのではなく、背景を知った上で活用する能力を養っていく土台ができたと感じております。

トランスポーターおよび代謝酵素が複雑に関与する化合物の DDI シミュレーションに関してより深く知りたいと感じました。

課題３の予習の時点では、 $K_i$  値の求め方や取り込み律速の判断の仕方がわかりませんでした。グループの人に教わり、考え方を学ばせていただきました。

代謝物の PK から投与した薬物の動態予測の精度をあげることや、トランスポーターによる取り込みを考慮した式が近年考えられていることが印象に残った。

DDI ガイドラインに記載されている基準値などの導出や考え方を知ることができ、最後の演習では実践のような形で DDI に関する議論を深められ大変有意義でした。 $K_i$  値の導出法では班内でも様々な意見が出たため、そこら辺をもう少し掘り下げていただけたらと思いました。

課題３は今後の業務を行う上で、かなり勉強になったと感じております。PBPK を用いた DDI 予測については講義を受けるのみでしたので、実際にモデルの構築から DDI 予測を行うことを行いたいと思いました。

最後に行った、各薬における DDI の可能性をグループで考える演習です。薬物動態の式関連については紙上で勉強できても、実践的な内容を複数人で考えるということは、このような機会でないといけないと感じたから

設問（１）今後の業務への活用を視野に、今回の演習の中で、印象に残ったこと、さらに深く知りたい事項があれば記載して下さい。

です。ただ、やはりまだ実践的に薬物動態の理論を使っていくには訓練や経験が足りないなと感じました。
基質依存的・実験条件依存的なパラメータや、in vitro-in vivo の $K_i$ 値の乖離など、発展的な内容を学ぶことができて良かったです。
実際の化合物の例でガイドラインに沿って各パラメーターを用いて評価できたことが印象に残っています。
ガイドラインを読んだことがあるのと実際に使って判断してみるのでは、まったく異なることを実感できたことが印象に残っています。
DDI ガイドラインで用いられる様々な式に、いくつもの前提条件があることが良くわかりました。これまでは記載された式のみに着目してしまっていました。課題１で式を導出したことにより、なぜその前提条件が必要なのかまで理解することができました。
・式の持つ意味を理解できたことが非常にためになった。
最後のセッションでの DDI に関するグループディスカッションが印象的でした。今はまだ普段の業務でディシジョンメイキングを求められることはほとんどないですが、今回の体験により、将来的には普段の業務でもこのようなことができるようにならなければならないことがわかりました。今回の体験は、自分が動態研究者として今後目指すべき像をつかむきっかけになったように思います。
トランスポーターの内在性基質に関する研究報告。イブルチニブの PBPK データの申請データ利用
・ガイドラインの基準値の設定根拠 ・式の導出 ・演習問題
>DDI に関しては業務で直接関わった経験がなく、本セミナーは大変勉強になりました。
・最後のセッションで実施頂きましたケーススタディーの解析をもう少し詳細に聞きたかったです。
これまでは、ガイドラインに記載されている数式がただの数式でしかなかったのですが、導出をしたことで式が持つ意味を理解することができました。
DDI 評価の $R$ 値について、これまで「算出してカットオフ値との大小を評価する」ことしかしていなかったのですが、その背景を知り、化合物の特性を見極めた上で判断する必要があることが良くわかりました。また、演習３で実際に化合物の DDI 予測を行い、どのような情報が必要なのか、どこまで想定することができるのか体験することができ、化合物評価の経験の少ない私にとって非常に有意義な演習でした。
IC50 の見積り方法が人によって（会社によって）異なることが印象的でした。 大学時代の経験から、IC50 値は濃度をふって実験し、式にフィッティングして算出するものだと思っていましたが、実際には限られた情報しかなく、1 ポイントの阻害率の情報から IC50 値を見積もっていることがわかり、印象に残りました。実際の業務で DDI ガイドラインに基づく評価が行われている方にはノウハウのようなものがあり、限られた情報しかない場合にどのようにして必要なパラメータを推定しているのか、深く知りたいと思いました。
課題３の前田先生の模範解答において、非常に深く議論されている点が印象に残りました。限られた kinetics のパラメーターでも、薬物動態の様々な要素を考察することができることがわかり、動態学の深さと可能性を学べました。
実際に非臨床試験の立案をしている立場としては、各評価に対する閾値が設定された経緯の紹介が特に印象に残った。非臨床試験で DDI ポテンシャルありとなったときの抜け道を知ることができないかと考えていたが、抜け道はないということを学ぶことができた。各試験における適切なデザインに関する知見や、評価系における化合物の残存率や吸着の程度の測定などについて深く知ることができればいいと思った。
ガイドライン記載の数式やカットオフ基準についての理解が深まったとともに、In vitro 試験から得られたパラメータを用いてヒトでの DDI を予測する方法を学ぶことができ、非常に有意義であった。In vitro 試験から

設問（１）今後の業務への活用を視野に、今回の演習の中で、印象に残ったこと、さらに深く知りたい事項があれば記載して下さい。

得られたパラメータを用いてヒトでの DDI を予測する方法を学ぶことができ、非常に有意義であった。
さらに深く知りたい事 DDI ガイドラインに従った結果、複数のメカニズム（TP と CYP など）についてリスクありと判定された場合、臨床試験の薬剤はどのように選択すれば良いか？ （２）今後、演習セミナーを企画するにあたって、どのような点を改善すれば良いと考えられましたか。何かアドバイスがあればご意見を記載してください。 講義スライドも事前にお送りいただけると、より事前課題に取り組みやすいです。
判定基準となる式の成り立ち及び背景やリン酸濃度による CYP 活性のばらつきが認められるなど評価に影響するポイントを教えて頂いてとても勉強になり、今後の試験に役立つことを学べました。 一方で、試験に影響する因子を考慮してどのような試験を行うことが望ましいかということを疑問に思いましたので、その辺を深く学べるセミナーには参加したいと思いました。
⇒日常業務において DDI ガイドラインを読むことはありますが、内容を深く理解することまではできていませんでした（数式など）。講義内容には正直なところ、早くてついていけない部分もありましたが、DDI ガイドラインを見直すいい機会になりました。
現在 DDI ガイドラインを実際に使用して業務を行うことは無いのですが、実際の業務に即して使い方を学ぶことができたので、有意義であったと感じております。
基本的な計算式やモデルの説明から聞くことができ、DDI ガイドラインで設定された式の理解がしやすかったと感じる。決定樹に沿って薬物を判断する演習は非常に勉強になった。
物質収支式の立て方を繰り返し検討することができたのが非常に勉強になりました。 微分方程式の解き方（ソフトの使用）やシンプルな PBPK モデルの構築なども検討できると幸いです。

#### Pickup

- ・ガイドライン中の数式や値の導出課程、意味について学ぶことができたことに対しての満足度が高い。
- ・特に最後の演習 3 の評判が良かった。
- ・模範回答の内容も大変勉強になった。

設問（２）今後、演習セミナーを企画するにあたって、どのような点を改善すれば良いと考えられましたか。何かアドバイスがあればご意見を記載してください。

今回のセミナーに不満はありません、大変良かったです。強いて言えば、座る場所にもよりますがスライドが見つらなかった（振り返らないと見れない）ので、テーブルの配置を少し変えてほしいです。 関西方面で開催することはないのでしょうか？
内容量と時間のバランス（30 分オーバー）改善をご検討ください。
✓ グループで DDI リスクを考察する最後のセッションはとても有意義だったので、より時間をかけて議論したいと思った。
演習の時間が足りなくなって Runge を用いた dynamic モデルによる予測が出来なかったのが残念であった。 演習の時間配分を改善していただけるとありがたいと感じた。
演習問題に時間を多く割いたこともあり、ガイドラインの説明が早かったので初心者にはついていけませんでした。
その他の薬物動態関連ガイドラインに関する講義や活用方法の演習
とても分かりやすかったです。チームでの発表は緊張しますが、今回は、周りの方にお尋ねしやすく、学びやすかったです。ありがとうございました。
・式の導入よりも、数値を当てはめて計算できるようにすればより実践的である。
短時間の間に非常に有益な情報をたくさん入手でき、大変満足です。強いて言えばトイレ休憩がもう少しあると助かるといったところでしょうか。
最初の方の式の誘導の所は各自予習で実施する事を前提に演習の時間を短くして、最後の演習の時間をもう少し取れればと思いました。考えが十分まとまる前に終わった感じだったので。（予習をしっかりするのが大事だと思いました）
もう少し、会場が狭くても良いかと思った。他のグループの声が聴きにくかったのとホワイトボードが見えにくかった。講師が巡回していたがあまり聞けなかった。
少し時間がタイトだったように感じます。想定薬物の薬物相互作用リスクについての decision making の時間をもう少しだけ頂きたかったと思います。
講義 3 の演習として、実際にグループ内で DDI リスク予測を行なった際、グループのメンバー間で理解度に差があるように感じた。時間の限られた中での作業であったため、理解が追いつかないまま議論が進んで行ってしまった。TA の方による補助・グループ編成などに改善の余地があると感じた。講義 1・2 の演習では、TAの方が非常に丁寧にサポートしてくださり、問題なく理解を深めることができた。
臨床系動態の参加者が少ないように思われたので、このように非臨床と臨床をまたがるテーマを扱う時にどちらからの参加者も多く集まってディスカッションできるといいのではないかと思います。
グループのリーダーを決めておいていただけると、グループワークの際に役割分担がしやすかったかもしれないと思いました。
自分の勉強不足なところだとは思いますが、もう少し基礎的な部分も詳細に教えていただければ助かります。ついていけない部分が多々ありました。
事前課題の連絡で課題 3 については、強く予習を推奨した方が良いと感じた。当日の時間の余裕があまりないので、予習が無い方は議論についてこられない印象を受けた。
お手数ではございますが、課題はもう少し早めにお送りいただけると、十分に予習することが出来たかと思います。（課題 3 の化合物のパラメータを、事前に計算しているメンバーがグループ内に多かったのですが、もし誰も事前に計算していなければ、議論の時間がかなり短くなっていたかと思います）
グループ内で事前課題への取り組み具合に差が見られ、あまり有意義なディスカッションができませんでした。今回の形式では化合物 3 つを会場に着いてからグループ毎に割り振られていましたが、事前に 1 化合物が割り

設問（２）今後、演習セミナーを企画するにあたって、どのような点を改善すれば良いと考えられましたか。何かアドバイスがあればご意見を記載してください。

振られていれば、事前課題への取り組み方が変わったのではと感じました。
予習は２週間前にはご送付いただけると助かります。今までDDIガイドラインをあまり読んでいなかったのやや大変でした。
グループに様々な経歴の方がいるのはよかったが、動態予測部門の経験が豊富な方を一人は組み入れるなどがあるとよかった。各班でディシジョンメイキングのレベルに差があり、気づきや議論が進行しにくいと感じた。
チューターの方も懇切丁寧に教えていただき、非常にわかりやすいものでした。しかし一年目の私にとっては少しスピードが速い印象でした。資料はいただけたので復習材料として非常に有意義でしたので、セミナー内でどのような点を今後より深く考察していけばよいのかなどご意見いただけたらさらに資料が活かされると感じました。
今回の課題３のように、実際に現場で想定されるような問題を解くまたはディスカッションする課題を増やしていただけると、現場でかなり役立つと思います。 課題１のような基礎的な部分の講義や課題も重要であり、わかりやすい講義をしていただいたと思いますが、もう少し課題の時間を減らす、または事前課題にするなどして、課題３等に割く時間を増やしていただければよかったと個人的には考えております。
最後に行った、各薬におけるDDIの可能性を考える演習をもう少し深くやっていけるような演習をもう少し強めに出した演習セミナーがあれば参加したいなと感じました。（中級編みたいなの…。）
内容が非常に多いため、１日で学ぶことは大変だと思います。基礎的な内容は予めスライドを送付し、宿題とすることで短縮できると考えました。
グループワークの時間をもう少し長めにとって欲しかったです。
非常に濃い時間だったと感じますが、演習時間をもう少し取れたら良かったと感じました。１日では少し消化不良を感じました。
1) 課題２の１-２（解析解を微分するところ）で詰まっている方が多かったように思います。１-２までは途中で答えを提示しても良かったのではと思いました。 2) ６人１グループであったため、ガイドラインに関する理解度が異なる受講者が集まっていました。私が参加したグループでは、理解度の高い方々だけでどんどん議論を進めた結果、あまりガイドラインを理解できていなかった半数が置いてけぼりになってしまいました。グループワークで考えを共有することは、理解度が低い私自身にとって得ることが多かったため、続けていただきたいと思います。一方、置いてけぼりにならないためには受講者それぞれの意識が必要だと思いますので、グループワーク開始前に何らかのアナウンスをしていただけると良かったのでは、と思いました。
・難しいと思うが、セミナー時間がもう少し長ければより良いと感じました。
背景知識が少ないと当日の講義だけで演習をこなすのは難しいと感じたので、講義資料も事前に見られるようにしていただけると、より当日の理解度が上がるのかなと思いました。
グループでの演習に取り組んだが、回答を導くだけで終わってしまった。 他社の動態研究者の方と、DDIについて意見交換する時間があると良かった。
DDI 業務経験者なのか、未経験者なのか、メンバー間で共有し、経験者がリードする仕組みがあるとよい。この際、最初に経験者がリードするよう呼び掛けてもよいと思う。特に女性の場合、分かっているのにリードするのを遠慮する傾向がある。また未経験者も、理解していないにもかかわらず、それを表に出せず、任せていた問題が全く解けていないという場面もあった。未経験者はリードしたくても難しいので、経験者がリードしやすい仕組みを作ってもらえるとありがたい。
・式の誘導をセミナー内で実施する必要は無いと感じました。ガイドラインの理解を深める上で式の誘導はあ

設問（２）今後、演習セミナーを企画するにあたって、どのような点を改善すれば良いと考えられましたか。何かアドバイスがあればご意見を記載してください。

った方が望ましいですが、それよりも、最後のセクションで実施して頂きましたケーススタディーを中心にセミナーを実施して頂いた方が、製薬会社の研究員にとってより意義のある内容になると思います。
演習時間を増やしていただけるとより有意義になるのではないかと思います。
今回、事前に問題を見ることができ、予習していけたことが良かったと思います。希望を言えば、週末に予習できるよう、もう少し早めに問題をいただけると助かります。
今回、前もって資料が配信されたのがとても良かったです。予習をしっかり行うことが大事だと思いました。
改善点は特にありません。大変勉強になりました。
先生方がお忙しいことは重々承知してはいるものの、可能であれば土日を含め事前に事前課題の配布がされれば、より演習に取り組みやすくなると感じた。
式を組み立てて計算するのに時間がかかったのもう少し時間とご相談するチューターの方を増やして頂きたいです。2 日に分けてもいいので、判定に関する演習はもっとじっくり取り組んだり、ディスカッションを行いたかったです。
ディスカッション用に設置されたテーブルですが、講演で中央モニターを見る際に横を向かなければならないので少しやりづかったです。途中からスピードが上がった事で内容についていくのが大変であったように感じる。
参加者側の準備不足ではございますが、演習の解説にもう少しお時間頂けますと幸いです。資料が大変わかりやすいので、見返すことで十分理解できるかと存じますが、質問などが出ることもございますので、宜しくお願い申し上げます。

#### Pickup

- ・ 演習時間（特に演習 3）が不足しており、ディスカッションの時間がとれなかった。演習にじっくり取り組めるプログラムを希望する。
- ・ 事前課題にしっかり取り組むことが演習時間の短縮にもつながるため、もう少し課題配布を早くしてほしい（週末に取り組めるように 1 週間以上はほしい）。
- ・ 初心者にとっては、演習の解説を増やしてほしい。
- ・ 式の誘導の説明も重要だが、演習 3 のようなケーススタディーに時間を割いた方が良い。
- ・ 経験者を配置し、議論をリードしていただけるグループ分けにすると良い。
- ・ チューター増員、レベル分け開催、複数日開催、関西開催の希望あり。
- ・ 席配置（講義時にスクリーンが見づらい）についての要望あり。



設問（３）また、動態予測に限らず、こんな演習セミナーがあればいいというご要望があれば記載してください。

動態予測の範疇ですが、数個に絞られた候補化合物の動態プロファイル（非臨床 in vitro, in vivo 試験結果）から、どれを選択するのが最善かを考えるようなもの（過去にやったかもしれませんが）。

創薬初期段階、開発初期段階、中期、後期など各ステージにおいて、薬物動態スクリーニングでのケーススタディ、次の一手は何を選択すべきかを考えさせるような演習。

吸収性変動の予測・経口投与以外の投与経路（点眼・皮膚・鼻腔・吸入等）におけるモデル構築について知りたい。

創薬段階のカットオフ基準について議論したいです。

医薬品開発において悩ましい問題（化合物選択、規制当局対応など）について、グループワークで取り組んでいく（今回の課題３のように）

・構造解析セミナー

特に、代謝物の構造解析のコツや構造解析の方法（MSn や NMR 等）

（今回のような動態予測も実施いただけますと幸いですが、代謝物の構造解析を効率よく実施できる方法等のセミナーがあればぜひ参加させていただければと思います。）

・クリアランス理論の概要

・試験系確率の背景

新規モダリティについて、動態関連のセミナーがあれば、聞いてみたいです。

タンパク結合評価や、様々な In vitro 実験系の条件（濃度や時間、Buffer 設定等）設定について、実際の化合物情報からどういう条件にすればいいかを演習する機会があればいいと思います。

PBPK モデルの実際的な演習セミナーがあったら良いと思う。各企業で PBPK モデルは構築していると思うが実践的にモデルを最初から構築できる人はまだ少ないと思う。また、何から手を付けて良いか分からない方もいるかと思う。

P450 やトランスポーターの基質・阻害の回避やタンパク結合率を下げるのための構造修飾についてのセミナーを開催していただけると嬉しいです。

動態予測に含まれるかもしれませんが、代謝物予測のセミナーがあれば参加してみたいです。

PK/PD の演習セミナーがあれば参加したい。

談話会の趣旨とはもしかすると外れるかもしれませんが、動物 PK 試験データの解釈について様々なパターンに関して議論する場があると、実際の現場にすぐに活きるので、大変興味があります。

PK/PD 解析に関する事例を踏まえた演習セミナー。

動態予測の失敗例などから、どのような点に過少・過大評価され、どのような誤解を生んだかなどを掘り下げ、動態予測に活かしていけるようなセミナーがあればと思います。

PBPK を行うためのモデルの構築の仕方について、簡単なモデルから複雑なモデルまで例題や課題を実践するセミナーがあると嬉しいです。化学構造と薬物代謝との関係を有機化学的、分子生物学的にまとまっているセミナーがあればいいなと考えています。

化学構造と薬物代謝との関係を有機化学的、分子生物学的にまとまっているセミナーがあればいいなと考えています。薬物動態における計算のセンスを磨くセミナーとかあったらいいと思います。

今回の課題３のように、様々な in vivo や in vitro データの考察を議論するセミナーがあれば面白いと思いました。

PBPK モデルの構築の仕方、モンテカルロシミュレーションによる仮想患者の作成方法

今回のように、何らかのガイドラインに即した演習セミナーがあると良いと思いました。

・PBPK の組み方

・PPK について

設問（３）また、動態予測に限らず、こんな演習セミナーがあればいいというご要望があれば記載してください。

PBPK モデルをしっかり学べる演習セミナー
<ul style="list-style-type: none"><li>・ BM 関連</li><li>・ PKPD 解析</li></ul>
・ 特異体質毒性の回避を目的とした反応性代謝物検出による化合物スクリーニング・選抜方法の解説・演習・臨床での初回投与量設定などの演習セミナーがあったらいいなと思います。
吸収や代謝の飽和など、予測が難しい事象に取り組むセミナーがあれば有益だと思う。
特殊集団を対象とした臨床薬理試験における投与量設計
今回の DDI セミナーと同様に母集団解析のガイドラインなどについて学べるセミナーや動態の様々な試験の考察の仕方、結果の見方を学べるセミナーは参加してみたいと思います。
⇒in vitro 実験データを用いて in vivo 薬物動態パラメータを予測するような演習セミナーがあればよいと感じました。
PK データの読み解き方や実際のデータから医薬品の特徴を抽出する方法についてご教示頂けると大変ありがたいです。

#### Pickup

- ・ PK/PD 解析、PBPK モデル構築、IVIVE の演習。
- ・ 代謝物予測、構造解析（MS、NMR）等の有機化学と薬物動態を網羅したセミナー。
- ・ 代謝予測の失敗例を掘り下げ動態予測に生かせるような実践的なセミナー。
- ・ 薬物動態スクリーニングデータからの化合物選択のケーススタディー。

設問（４）その他、お気づきの点、ご要望あれば記載してください。

演習セミナーを実施頂きまことにありがとうございます。大変勉強になりますので、引き続き宜しくお願い申し上げます。
難しい内容を１日という短時間で DDI ガイドラインを概ね網羅していただき、ケーススタディーもあり、実際に閾値に対する議論も出来て非常に有意義な内容でした。感謝いたします。
ランチョンセミナーはできませんか？（先生方は大変でしょうが・・・）
資料はバインダーではなく、冊子形式でも良いのかと思いました。
今回、とても分かりやすく、非常に勉強になりました。今後とも参加させていただければと思います。今後ともお世話になりますが、何卒よろしくお願い申し上げます。
非常に有意義なセミナーでした。演習問題をもう少し事前にしっかりと解いておく必要があると感じました。（特に最後の演習では）
若い方を対象としたセミナーという印象がありますが、中堅・ベテランの復習という意味でも有意義であるため、若手以外にも出席を促すようなアナウンスをされてもいいかもしれないと思いました。
難しいとこだとは思いますが、できるだけプログラムに沿った時間配分でのセミナーの進行をお願いできれば幸いです。同僚からも聞いた情報ですが、結構、時間的に押している印象があります。
大変勉強になりました。このような演習セミナーを設けていただきありがとうございました。来年以降も是非参加させていただきたく存じます。
前田先生の講義わかりやすかったです。講師の先生に質問した時に、丁寧に教えていただき有難うございました。
進むスピードも速い部分もあったので、もう一度確認したりできる手段があればより良いと思う。
前方のスライドを見るために、かなり首を回さなければいけなかったもので、講義を聴きやすい配置にしていたけると助かりました。
とても有意義な時間でした。ありがとうございました。まだ理論の使いこなせてはいないですが、談話会が開催して下さるセミナー等々を活かし、精進していきたいと思います。
課題３のグループワークは非常に時間が少なく、思うようにディスカッションができなかった印象を受けました。
有意義な会でした。自分の中に落とし込めるよう今後励みたいと思います。ありがとうございました。
チューターの先生方が頻繁に受講者の近くを通りかかってくださり、かつ丁寧に対応して下さったため、疑問点を質問しやすい環境でした。大変ありがたかったです。
今回はガイドラインのカットオフ基準に関する説明を聞くことができて非常に有意義でした。前田先生の説明も非常に分かりやすかったです。前田先生、講師の先生方と意見交換をする時間がもう少しあったらより良かったと思いました。
お忙しい中企画、運営下さり、ありがとうございました。
・演習の各セクションが約２時間と長いので、１時間程度でトイレ休憩を入れて下さい。
特にありません。非常に勉強になりました。貴重な機会をいただきありがとうございました。
要点を絞った解説と演習により、改めて基本を学ぶことができた。ありがとうございました。
会場のモニターの文字が見えにくかったので、モニター近くの照明を落として頂きたかったです。セミナー自体はとても学べるが多く、これからの業務に活用したいと思いました。開催頂き、ありがとうございました。

設問（４）その他、お気づきの点、ご要望あれば記載してください。

演習セミナーを実施頂きまことにありがとうございます。大変勉強になりますので、引き続き宜しくお願い申し上げます。

Pickup（質問１から３の回答以外）

- ・講師の説明もわかりやすく、チューターも丁寧に対応していただけたので大変勉強になった。
- ・各セッションが２時間と長い。１時間に１回くらい休憩を入れてほしい。
- ・ランチオンセミナーの希望。

2019 年 6 月演習セミナー 課題 3

以下に現在開発中の薬物 A, B, C の薬物動態プロファイルに関する情報で既知のものについて示す。与えられた情報を元に、薬物 A, B, C が非相互作用薬となる場合、相互作用薬となる場合の両面について、ガイドラインの記載も考慮しながら、リスク判定を行ってください。なお、以下に参考となる情報を提示しますので、必要に応じて利用してください。また、本問では事態を簡単にするために、理論的な in vitro-in vivo extrapolation (IVIVE) は、完全に成立するものとして計算してよいものとします。さらに well-stirred model の仮定を用いてよいものとします。また、薬物 A~C の血中濃度プロファイルについては、簡便化を図るため、一次速度による消化管吸収つきの 1-compartment model が成立するものとして考えてよいものとします。

- ・肝血流速度 QH = 20.0 mL/min/kgBW
- ・腎血流速度 QR = 16.0 mL/min/kgBW
- ・糸球体ろ過速度 GFR = 1.8 mL/min/kgBW
- ・52.5 mg MS protein/g liver, 24.3 g liver/kgBW

<中略>

薬物 A (投与量は 2-10 mg/60 kgBW を検討中)

- (1) 中性の分子量 450 の薬物である。
- (2) 肝ミクロソームを用いた代謝実験の結果、300  $\cdot$  L/min/mg MS protein の代謝クリアランスが見積もられ、さらに ketoconazole, quinidine の共存により、その代謝クリアランスはそれぞれ 40%, 60% にまで低下した。
- (3) 肝ミクロソームを用いた各種 CYP 分子種プローブ基質セットの代謝クリアランスを観察したところ、薬物 A (0.5  $\cdot$  M) の共存により、以下のものだけが変動した。  
7-ethoxyresorufin-O-deethylation: 50% of control に減少  
Dextromethorphan O-demethylation: 70% of control に減少  
Midazolam 1'-hydroxylation: 5 % of control に減少  
また、時間依存的な阻害はいずれの CYP でも観察されなかった。

<以下略>

以上