

事 務 連 絡
令 和 6 年 11 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」に関するQ&Aについて

医薬品の相互作用の検討方法については、令和6年11月27日付け医薬薬審
発1127第2号医薬局医薬品審査管理課長通知「薬物相互作用試験に関するガイ
ドラインについて」により通知したところです。

あわせて、標記Q&Aにつきましても、医薬品規制調和国際会議において別添
のとおり合意されましたので、貴管下関係業者等に対して周知方御配慮願いま
す。

なお、本事務連絡の写しについて、別記の団体等宛てに事務連絡するので、念
のため申し添えます。

(別記)

日 本 製 薬 団 体 連 合 会
日 本 製 薬 工 業 協 会
米国研究製薬工業協会在日執行委員会
一般社団法人欧州製薬団体連合会
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

QAs

項 / 付録

1. 緒言

#	承認年月日	質問	回答
1.1	2024 年 5 月	マスバランス試験の結果は一般に、第Ⅲ相試験の開始前に取得することが推奨される旨の記載に関して、DDI 評価のためにマスバランス試験を実施すべき時期について、より具体的な推奨事項があるか。	マスバランス試験は、被験薬の主要な消失経路を確認するのに有用である。本ガイドラインでは、マスバランス試験及び <i>in vitro</i> 試験で得られた被験薬の薬物動態プロファイルに基づき、更なる DDI 評価のための戦略を検討する一般的なシナリオを提示している。マスバランス試験から追加の情報を得る前に、 <i>in vitro</i> 試験により得られた情報に基づいて、臨床 DDI 試験が実施可能である。本文中で言及したように、本ガイドラインは、DDI 評価のためにマスバランス試験の実施時期を限定するものではなく、被験薬の特性に応じて、柔軟な対応を推奨するものである。

2. In vitro 評価

#	承認年月日	質問	回答
2.1	2024 年 5 月	<i>In vitro</i> 代謝試験（基質及び阻害の評価）のために、複数のドナー由来のミクロソーム及び肝細胞をプールすることが推奨されている。単一のドナー由来のデータはどのような目的で受け入れられるか。	一般に、<i>in vitro</i> 代謝試験（基質及び阻害の評価）においては、全集団について代謝酵素の発現をより良く表現するために複数のドナー由来のミクロソーム及び肝細胞をプールすることが推奨される。 メカニスティックな研究（例、<i>in vitro</i> 代謝に及ぼす多型の影響を評価する）には、単一のドナー由来バッチを使用してもよい。この単一のドナー由来バッチの肝細胞又はミクロソームの代謝酵素の活性は、プローブ基質を用いることにより十分に特徴付けられるべきである。
2.2	2024 年 5 月	被験薬の <i>in vitro</i> における誘導作用が 2 倍未満の場合、 <i>in vivo</i> での誘導の可能性は常に否定可能か。	陽性対照における mRNA の増加が 6 倍以上の場合、カットオフ濃度以上の被験薬とのインキュベーションにより、mRNA の発現増加が認められないか、又は 2 倍未満の増加であるとき、<i>in vitro</i> 誘導試験の結果解釈として酵素誘導は陰性と判断できる。 しかしながら、一部の代謝酵素（例、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19（ときに CYP2B6））は誘導性が低く、陽性対照による mRNA の発現増加は通常 6 倍未満である。このような場合、CYP 分子種の mRNA 発現の増加が溶媒対照の 2 倍未満であるが、陽性対照の反応の 20%を超え、濃度依存的な関係性を示す被験薬については、誘導の可能性が否定できない。

			<u>誘導作用が否定できない事例 1 :</u> 被験薬が mRNA の発現を濃度依存的に増加させるが最大 1.8 倍の増加であり、陽性対照が 3 倍の増加を示した、という状況の場合、被験薬の誘導作用は陽性対照の 40% ($= (\text{mRNA 1.8 倍増加} - 1) / (\text{mRNA 3 倍増加陽性対照} - 1) \times 100\%$) である。被験薬の誘導作用が 2 倍未満であっても、陽性対照の 20% 超であることから、更なる評価が推奨される。 <u>誘導の可能性が低いと考えられる事例 2 :</u> 被験薬が、mRNA の発現を濃度依存的に増加させるが最大 1.8 倍の増加であり、かつ、陽性対照が 5.1 倍の増加を示した、という状況の場合、被験薬の誘導作用は陽性対照の 19.5% ($= (\text{mRNA 1.8 倍増加} - 1) / (\text{mRNA 5.1 倍増加陽性対照} - 1) \times 100\%$) である。この場合、被験薬の誘導作用が 2 倍未満、かつ、陽性対照の 20% 未満であることから、更なる評価は不要である。したがって、<i>in vivo</i> における誘導作用の可能性は低い。
2.3	2024 年 5 月	代謝物が DDI の相互作用薬となる可能性の検討において、未変化体と代謝物との間での極性比較が選択基準ではないのはなぜか。	代謝物は未変化体よりも極性が高いことが多い。しかしながら、最近の文献報告においては、一部の代謝物の未変化体に対する極性と阻害作用との間に明確な関連はないことが示唆されている (Steinbronn et al., 2021 Clin Pharma Ther, 110:452-463)。したがって、極性は代謝物が DDI の相互作用薬となる可能性の検討における選択基準に含めていない。
2.4	2024 年 5 月	被験薬が、表 1 に記載のないトランスポーターの相互作用薬となる可能性を検討する際のカットオフ値は何か。	表 1 に記載したトランスポーターについては、 <i>in vitro</i> から <i>in vivo</i> への外挿 (IVIVE) 分析に基づいてカットオフ値が提案されているが、他のトランスポーター (OCT1、MRP2 等) については IVIVE の基準が確立されていない。トランスポーターの組織及び細胞における局在は、トランスポーターの発現部位における阻害薬濃度の関連性を理解するための重要な要素である。したがって、表 1 に記載のないトランスポーターのカットオフ値については、トランスポーターの組織及び細胞における局在の類似性を考慮した場合、表 1 に記載のあるトランスポーターのカットオフ値から推測できる可能性がある。

3. 臨床評価

#	承認年月日	質問	回答
3.1	2024 年 5 月	被験薬が避妊ステロイドに及ぼす影響を検討するための DDI 評価に関する特別な留意点は何か。	本ガイドラインに記載する科学的原則は、一般に、被験薬が避妊ステロイドに及ぼす影響の DDI 評価に適用可能である。しかしながら、催奇形性の可能性を有する被験薬を、妊娠可能な女性に投与することを意図している場合には、被験薬と避妊ステロイドとの DDI リスクを考慮すべきである。詳細は、各地域の利用可能なガイダンスを参照するか、又は関連規制当局に相談すること。

4. 臨床 DDI 試験の結果報告及び解釈

#	承認年月日	質問	回答
4.1	2024 年 5 月	臨床 DDI 試験の被験者数はどのように決めればよいか。	本ガイドラインに記載のあるように、臨床 DDI 試験に組み入れる被験者数は、相互作用の潜在的な大きさとばらつきを考慮して、信頼性のある推定値を得るのに十分な数とすべきである。被験者数を決定する際に考慮すべき要素として、予想されるばらつき、予想される相互作用の大きさ、データの利用方法（例、相互作用を除外する目的、相互作用を定量化する目的、用量調節を補助する目的）がある。通常、臨床 DDI 試験には 12～20 例程度の被験者が組み入れられるが、例えば、ばらつきが大きい場合又は試験の特定の目的に基づいて、より多くの被験者数が必要となる場合がある。

5. 付録

7.3 代謝酵素が関与するDDIの*in vitro*評価

#	承認年月日	質問	回答
7.1	2024 年 5 月	<i>In vitro</i> 誘導試験において、肝細胞とのインキュベーションの最終日に培地中の未変化体濃度を測定することが推奨されているのはなぜか。	インキュベーション培地中の被験薬濃度が名目上の濃度よりも低い場合には、誘導作用が過小評価される可能性がある。濃度低下が起こる潜在的な要因について考察すべきである。 広範に代謝又は輸送される薬物については、薬物が肝細胞に取り込まれる、及び/又は代謝されるため、培地中の濃度が低くなることが予想される。このような場合には、薬物濃度の経時的な低下が予想される。これは <i>in vivo</i> の状況を反映しているので、低下した培地中濃度に対する補正は必要ない。低濃度になるのは、培地中の薬物の不安定性による可能性もある。このような場合、肝細胞を含まない培地でも濃度の低下が起こることが予想される。不安定性に対する補正又はより頻回の培地交換を考慮すべきである。他の <i>in vitro</i> 試験と同様に、資材又は細胞への薬物の非特異的結合又は沈殿も、名目上の濃度よりも培地中の薬物の非結合形濃度が低くなる要因となりうる。特に、タンパク結合性の高い薬物については、このシナリオが問題となりうる。この乖離が結果解釈に及ぼす潜在的な影響について考察し、これらの代謝/トランスポーターと関係のない交絡因子を補正すべきである。
7.2	2024 年 5 月	<i>In vitro</i> 試験において、薬物の回収率の特性評価はなぜ重要であるのか。	<i>In vitro</i> 試験の実施にあたって、試験系における被験薬の回収率を評価し、インキュベーション溶液中の被験薬の非結合形濃度を測定又は算出することが良好な手法である。$K_{i,u}$ 又は $IC_{50,u}$ を決定するような定量的な目的の場合は、高い回収率が望ましい。一方、定性的な目的（例、基質となるか否か）の場合は、回収率が低くても、最終的な解釈を妨げるものではない。 回収率の低下につながる影響の性質及び程度を検討すべきである。 以下の要素を考慮すべきである：

			－試験期間中の薬物の（代謝的な）安定性； －薬物の細胞/装置への非特異的結合の影響； －薬物の溶解度 乖離が結果解釈に及ぼす潜在的な影響について考察すべきである。
--	--	--	--