

最新の ICH ガイドラインに準拠した DDI 評価の承認申請パッケージの準備はできていますか？

Is your Drug-Drug Interactions package up to date with ICH guidelines?

著者：Karen Rowland Yeo, PhD, Nathalie Rioux, Eva Gil Berglund, PhD, Certara

※本稿はサターラホームページに掲載されたブログの翻訳版です。更新内容等は原文が優先される点ご了承ください。

昨年 6 月に医薬品規制調和国際会議（ICH）は薬物相互作用（DDI）に関するガイドライン（ICH M12）の案を公開しました。本案では新薬開発における in vitro および in vivo DDI 試験に関する推奨事項が整理されています。

（DDI の基礎は[こちらのブログ記事](#)（英語）もご覧ください。）なお、2023 年 7 月時点でも案の状態であり、2022 年 11 月までの意見募集を経て、現案の記載が修正される可能性はあります。ガイドラインでは基本的に低分子化合物を対象としておりますが、高分子化合物や抗体薬物複合体（ADC）を対象とした記載も含まれます。本文書は各地域のガイドラインに比べて包括的ではありません。例えば、EU のガイドラインでは食事の効果や生薬との DDI、pH の変化に対する吸収の DDI についても言及されています。そのため、各地域の DDI ガイドラインは引き続き有効であり、前述のような項目に関して考慮される必要があります。

本ガイドライン案に記載される内容は最新の規制当局の方針を反映しているものの、2024 年以降に計画される最終合意と各国の規制当局による正式な実施まで適用されません。しかし、今後の記載内容の修正は最小限となる可能性も高いため、現時点でも in vitro および in vivo DDI 試験に対するデータの要件を理解するリファレンスとして活用できると考えられます。

DDI 評価に関する自社の承認申請パッケージの対応状況を確認しましょう！

もし in vitro（や in vivo）の DDI データをいま収集している場合、以下のような新しい視点で全てのデータを見直してみることをお勧めします。

- 自社の in vitro 試験は ICH M12 ガイドラインの要件を満たしているだろうか？
- ICH M12 ガイドラインの正式な実施後でも陰性と判断された DDI リスクの結論に変化はないだろうか？陽性、もしくは結論付けられなくなる可能性は無いだろうか？もしくは in vitro 試験に基づく陽性の判断が陰性に覆り、in vivo DDI 試験が不要となる可能性は無いだろうか？
- ICH M12 ガイドラインは自社の開発計画にすでに考慮されているか？もしくは開発計画の見直し求められるような in vitro データの不足はあるだろうか？

現状のガイドライン案では in vitro のシグナルを in vivo でも同様と判断する基準（カットオフや R 値）が緩和される事例も想定されます。例えば、ある時間依存性阻害に関して in vitro のシグナルから過去の基準に沿って陽性と判断された事例であっても in vivo での陽性が検出されない可能性があります。一方で、in vitro 試験の要件は試験の信頼性を反映する回収率の担保など、厳格化される可能性があります。従って、ICH M12 ガイドライン案を十分に理解し、自社の in vitro データや計画される試験が求められる品質に達しているのか早急に確認する必要があります。

ICH M12 ガイドライン案における主要な変更点

ガイドライン案は詳細な内容にまで及びます。そのため、本ブログでは以下の主要な変更点と表に示す概要のみ示します。

タイミング：開発計画において DDI のリスク判断に必要なデータの収集タイミングは非常に重要です。薬物代謝酵素の同定を含めた in vitro 代謝データの取得や相互作用薬としての影響評価、マスバランス試験の実施は以前と同様に重要ですが、加えて本案では開発計画における代謝物を介した DDI の評価も要求されています。

リスク評価：ガイドライン案の in vitro 評価のセクションでは、相互作用薬として陽性であると判断する基準値が緩和される可能性が示唆されています。実際にカットオフの基準値は測定データと最新の知見に基づいてある程度緩和されています。ICH としては高品質な in vitro データに基づいてこうした判断を下すことを期待しています。そのため、ガイドライン案では in vitro 試験のデザインやデータの解釈について詳細にわたって議論されています。

表：ICH M12 ガイドラインにおける主要な変更点

in vitro 評価	
トピック	ガイドライン案における変更点
一般原則（タイミング）	<ul style="list-style-type: none"> 以前と同様に臨床第 I 相の開始前に in vitro における薬物代謝酵素の同定を実施 患者への被験薬投与前に CYP やトランスポーターに対する in vitro における相互作用薬としての影響評価を実施 開発がある程度進んだ段階で主要もしくは活性代謝物の in vitro における DDI 評価を実施
代謝酵素の基質	<ul style="list-style-type: none"> 主要な消失経路がグルクロン酸抱合である被験薬の評価のため UGT 分子種 11 種を提示 その他の第 II 相代謝酵素として N-アセチル転移酵素（NAT）とグルタチオン S-転移酵素（GST）を追加
CYP の可逆的阻害	<ul style="list-style-type: none"> 高いタンパク結合率（$\geq 99.9\%$）を示す薬物では血漿中非結合型薬物濃度の測定値を用いた「基本的な方法」によってリスクを予測

CYP の時間依存的阻害	<ul style="list-style-type: none"> 基準が緩和された静的な数式を用いたリスク評価 主要な CYP の分解速度定数 (K_{deg}) を提示
UGT の阻害	<ul style="list-style-type: none"> 被験薬の主要な消失経路がグルクロン酸抱合である場合、もしくはグルクロン酸抱合によって消失する薬剤と併用される場合に検討
CYP の誘導	<ul style="list-style-type: none"> CYP2C19 は mRNA レベルではなく酵素活性を測定 リスク評価に用いる変動倍率の基準値が緩和。実際の非結合型薬物濃度の使用を推奨 陽性対照の反応では mRNA レベルが少なくとも 6 倍増加することを確認 RIS (Relative Induction Score) に基づく Correlation 法はキャリブレートされた 1 例の肝細胞バッチのみを用いて実施可能
トランスポーターの基質	<ul style="list-style-type: none"> 追加のトランスポーター (MRP2, OATP2B1, OCT1) の検討必要性はケースバイケースで判断 薬理的標的が肝臓中にある場合は被験薬が OATP1B1 および OATP1B3 の基質となるか検討 腎毒性を示す場合は被験薬が腎臓のトランスポーター基質となるか検討
トランスポーターの阻害	<ul style="list-style-type: none"> 追加のトランスポーター (BSEP, MRP2, OATP2B1, OCT1) の検討必要性はケースバイケースで判断 米国 FDA と EU 間のカットオフ値の調和 非経口的に投与される P-gp や BCRP を阻害する被験薬に対する数式
代謝物の DDI	<ul style="list-style-type: none"> in vivo のターゲットを介した効果に対して代謝物が未変化体と同等以上の寄与を示す場合は代謝物を基質として評価 代謝物の AUC が未変化体の 25%以上で全身循環中の薬物関連物質の少なくとも 10%を示す場合は代謝物の CYP やトランスポーターに対する阻害作用を検討 被験薬がプロドラッグである場合、もしくは代謝物が主に肝外で生成される場合は代謝物の誘導作用を in vitro で評価
アッセイ条件	<ul style="list-style-type: none"> 薬物の溶解度や細胞毒性、回収率や安定性に対する詳細なガイダンス
臨床評価	
一般原則 (タイミング)	<ul style="list-style-type: none"> 臨床第Ⅲ相の開始前にマスバランス試験 (hAME) 結果が取得されていること (hAME の詳細はこちらのブログ記事 (英語) を参照) マスバランス試験の結果に基づいて、臨床薬物相互作用試験を計画。また、必要に応じて酵素やトランスポーターに対する影響を検討する in vitro 試験を追加実施
臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> DDI の効果が時間変化する場合 (相互作用薬が阻害薬と誘導薬の両方になる場合)、併用期間の早期と後期で DDI を評価 試験デザインに関する新しい要件は無いものの、DDI 試験における指標となる薬物の選択などより多くの情報を要求

本ブログのまとめとして、ICH M12 ガイドラインは現時点で案の状態ですが、今からガイドラインの実施に備えることが強く推奨されます。特に高分子化合物の DDI 評価に関する規制当局の要件やモデリング&シミュレーション手法の活用についてご興味ある場合には[こちらのホワイトペーパー](#)（英語）も併せてご覧ください。

また、当社の Simcyp Discovery は製薬企業や CRO の創薬・前臨床研究者のために開発された PBPK 解析専用の最新ソフトウェアです。Simcyp Discovery には本 ICH M12 ガイドラインや厚生労働省の「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」に準拠したカットオフ基準やメカニズムに基づく静的薬物速度論（MSPK）モデルによる DDI 評価を支援するツールが搭載されています。

本ブログの原文（英語）はこちら：

<https://www.certara.com/blog/is-your-drug-drug-interactions-package-up-to-date-with-ich-guidelines/>

2023 年 7 月翻訳