

事務連絡

令和7年2月14日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

「内因性バイオマーカーを利用した薬物相互作用の臨床評価」に関する考え方について
(Early Consideration)

日頃より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の審査等業務に対し、ご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

医薬品開発における被験薬の薬物相互作用の可能性を評価するための一般的な推奨事項について、国際的に調和された原則を示した「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」(令和6年11月27日付け医薬薬審発1127第2号、以下、「ICH-M12 ガイドライン」)が通知されたところです。

今般、ICH-M12 ガイドラインにおいて新たなアプローチとして提示されている、内因性バイオマーカーを用いた薬物相互作用の臨床評価について、現時点の考え方を別添のとおり、整理しました。

なお、Early consideration とは、科学的知見や情報等が必ずしも十分に集積されていない段階ではあるものの、新たな技術等のイノベーションの実用化と革新的な医薬品等の開発を促進するための参考情報として、その時点における考え方を示したものであり、今後、新たに得られる知見や科学の進歩等により、変わり得るものであることにご留意ください。

(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

「内因性バイオマーカーを利用した薬物相互作用の臨床評価」に関する考え方
(Early consideration)

令和 7 年 2 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
審査センター

1. はじめに

医薬品の相互作用の検討方法については、「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」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）において示されている。また、医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」）での議論を経て、医薬品開発における被験薬の薬物相互作用の可能性を評価するための一般的な推奨事項について、国際的に調和された原則を示した「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」（令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号、以下、「ICH-M12 ガイドライン」）が通知されたところである。

ICH-M12 ガイドラインでは、薬物相互作用の臨床評価の新たなアプローチに関して、薬物代謝及びトランスポーターの基質となる内因性バイオマーカーの利用可能性がバイオマーカーアプローチとして提示されている。バイオマーカーアプローチは、近年、盛んに研究されており、ICH-M12 ガイドラインの通知に先立ち、令和 6 年 1 月に実施された第 3 回臨床薬理ラウンドテーブル会議で、産官学の臨床薬理の専門家により、医薬品開発や規制当局の意思決定においてバイオマーカーアプローチを利用するにあたっての利点と限界について議論が行われた。本会議の議論内容については、*Clinical Pharmacology & Therapeutics* 誌においても報告されている（doi:10.1002/cpt.3436）。

本文書の目的は、上記会議の文献報告の内容も踏まえ、医薬品開発や規制当局の意思決定におけるバイオマーカーアプローチの現時点での利点と限界を周知することにより、本邦におけるバイオマーカーアプローチに基づく薬物相互作用に関する評価手法の円滑な実装を促すことである。なお、本文書に示す考え方は、これまでに得られている知見に基づいて検討したものであり、今後得られる新たな知見等により変わり得ることに留意されたい。

2. バイオマーカーアプローチに関する考え方

2.1. 血漿中コプロポルフィリン-I について

ICH-M12 ガイドラインにおいて、一定の知見が蓄積し、利用可能性が示唆されている内因性バイオマーカーの一例として、有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1/1B3 の基質となる血漿中コプロポルフィリン I（以下、「CP-I」）が示されている。CP-I を用いた

肝 OATP1B1/1B3 阻害の臨床評価に関して、以下の点について、ICH-M12 ガイドラインとあわせて留意する必要がある。

- CP-I を用いて肝 OATP1B1/1B3 阻害効果を評価する際のカットオフ値は、CP-I の経時変化に基づく $C_{max}R$ 及び AUCR（被験薬非併用時の CP-I の最高濃度 (C_{max}) 及び濃度-時間曲線下面積 (AUC) に対する被験薬併用時の CP-I の C_{max} 及び AUC の比) とともに 1.25 と報告されている。理論的には、内因性バイオマーカーの AUCR は、 C_{max} の到達時間 (T_{max}) を正確に捕捉する場合、その $C_{max}R$ を超えることはないと考えられる。これにより、適切に測定及び算出された $C_{max}R$ による評価はより保守的になる。
- 現時点では、被験薬の投与による臨床薬物相互作用と CP-I の変化との関係をさらに評価するために、CP-I の経時変化に基づく $C_{max}R$ と AUCR の両方を収集することが適切であろう。
- $C_{max}R$ 及び/又は AUCR がカットオフ値を超えている場合、適切な相互作用薬及び CP-I の生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルから、評価対象の被験薬の OATP1B1/1B3 に対する *in vivo* 阻害定数 (K_i) を推定できる可能性がある。これにより、被験薬による OATP1B1/1B3 の阻害の程度を予測し、その後に行う臨床薬物相互作用試験の計画等に役立てることができる。

2.2. その他の内因性バイオマーカーについて

ICH-M12 ガイドライン (3.2.7 項) では、CP-I 以外にも薬物相互作用評価に適用可能な内因性バイオマーカーの報告事例が示されている。被験薬が相互作用薬となる可能性の評価を行うにあたり、内因性基質を用いたバイオマーカーアプローチを利用する際には、信頼性のある解釈結果が得られるよう、分析法のバリデーションに加え、個々の内因性バイオマーカーの特性をあらかじめ十分に理解することが重要となることに留意する必要がある。

3. 参考文献

- 1) 「薬物相互作用試験に関するガイドラインについて」(令和 6 年 11 月 27 日付け医薬薬審発 1127 第 2 号)
- 2) 「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」(平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号)
- 3) Utility of biomarker-informed drug interaction evaluation in drug development and regulatory decision making. Clin Pharmacol Ther 2024, doi:10.1002/cpt.3436
- 4) 第 3 回臨床薬理ラウンドテーブル会議, <https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0156.html>