

## 【グループディスカッションでのテーマ】

内因性バイオマーカーを用いたトランスポーター阻害評価の臨床評価への応用に際しての留意点と限界

### 【概要】

被験薬が薬物相互作用（DDI）を引き起こす可能性の評価は、一般に、指標となる基質との臨床 DDI 試験によって行われる。このような臨床 DDI 試験の実施要否は、通常 *in vitro* 試験から得られる阻害又は誘導の程度から判断される。すなわち、*in vitro* において阻害や誘導を示す濃度が、臨床曝露よりも顕著に高くなることが示唆される場合には、臨床における DDI のリスクを否定し、臨床 DDI 試験の実施が不要とみなすことができる。上記の判断は規制当局のガイドライン等で設定されたカットオフ値に基づいて行うが、通常、カットオフ値は **false negative** を避けるよう保守的に設定されているため、**false positive** が起こることがある。カットオフ値で臨床での DDI のリスクを否定できない場合にはより定量的なアプローチを利用できることがあるが、*in vitro* データを中心とした評価には限界があるため、一定割合の **false positive** を許容せざるを得ないのが現状である。臨床 DDI 試験の要否を判断する時の **false positive** を軽減し、不要な臨床試験の実施を避けることは、承認申請までの開発期間の短縮につながり、患者に必要な医薬品をより早期に届けることの一助となる。また製薬企業においても開発期間の短縮やコストの低減は、薬剤の開発を進めていく上で大きなメリットとなる。

近年、臨床 DDI 試験の削減につながる取組みのひとつとして、いくつかの薬物トランスポーターにおける内因性バイオマーカーの有用性を示す文献が多数報告されている。代表的な内因性バイオマーカーとしては、OAPT1B 基質の Coproporphyrin I (CP-I)、OCT2/MATEs の基質である N1-methylnicotiamide (NMN)、OAT1/3 の基質である pyridoxic acid (PDA)、OCT1 の基質である isobutyryl-L-carnitine (IBC) 等が挙げられる。医薬品規制調和国際会議（ICH）において調和ガイドラインの作成が進む [ICH ガイドライン 薬物相互作用試験 M12 ドラフト版（厚生労働省、2022）](#) においても、被験薬を投与した際の内因性バイオマーカー量の変化を評価することにより、その被験薬のトランスポーター阻害薬としての阻害強度に関する情報が得られる可能性に言及されており、内因性バイオマーカーの DDI 評価への活用が期待されている。

本ラウンドテーブル会議では、薬物トランスポーターの内因性バイオマーカーに着目し、最新の知見や認識を共有し共通理解とした上で、臨床での DDI 評価への実装に向けた課題、留意点や今後の展望について、下記の 2 つのディスカッションテーマに分けて深く掘り下げて議論したい。

厚生労働省. ICH ガイドライン 薬物相互作用試験 M12 ドラフト版. <https://public-comment.e-gov.go.jp/servlet/PcmFileDownload?seqNo=0000239541>. 2022.

## ディスカッションテーマ1

被験薬における OATP1B 基質との臨床 DDI 試験の要否判断に臨床薬理試験等で得られた CP-I のデータを用いる場合、最適な開発戦略（実施タイミング）や試験デザイン、評価におけるカットオフ値、要否判断の決定樹は何か？

### 【概要】

CP-I は、OATP1B 阻害薬投与時における用量依存的な血漿中濃度上昇 ([Mori et al., 2020, CPT](#)、[Mochizuki et al., 2022, CPT](#)) や、OATP1B1 遺伝子多型における血漿中濃度上昇 ([Neuvonen et al., 2021, CPT](#)) 等の多くの文献情報から、OATP1B に対する選択性が高い基質であると考えられている。また、CP-I は健康成人における血漿中ベースライン濃度の個体間変動、個体内変動や日内変動は小さいため、OATP1B 阻害評価のための内因性バイオマーカーとして注目されている。製薬企業等からも first in human (FIH) 試験や臨床 DDI 試験における評価事例が報告されており ([Jones et al., 2020, CPT](#)、[Tess et al., 2022, CPT](#))、特に臨床開発早期の試験で得られた CP-I のデータを活用し、OATP1B 阻害評価を目的とした臨床 DDI 試験の実施要否を判断するための決定樹が産官から提案されてきている ([Kimoto et al., 2022, CPT](#)、[Arya et al., 2022, JCP](#))。評価方法としては、血漿中ベースライン濃度に対する被験薬投与時の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 又は時間-濃度曲線下面積 (AUC) 比について、一定のカットオフ値を設定するものが想定される。また、CP-I の臨床データを用いた生理学的薬物速度論 (PBPK) モデリングアプローチ ([Mochizuki et al., 2022, Clin Trans Sci](#)、[Yoshikado et al., 2022, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.](#)) により OATP1B 阻害に対する *in vivo* 阻害定数 ( $K_i$ ) 値を推定し、当該臨床データの考察や、他の OATP1B 基質との DDI のシミュレーションに活用することができる。

ディスカッションテーマ1では、上記のとおり文献報告等が豊富で研究が進んでいる CP-I に焦点をあてて議論し、内因性バイオマーカーを用いたアプローチを実装する上での留意点や限界について理解を深めたい。

Arya V et al. Using Endogenous Biomarkers to Derisk Assessment of Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions: A Scientific Perspective. *J Clin Pharmacol.* 2022; 62: 1501-1506.

Jones NS et al. Complex DDI by Fenebrutinib and the Use of Transporter Endogenous Biomarkers to Elucidate the Mechanism of DDI. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 107: 269-277.

Kimoto E et al. Biomarker-Informed Model-Based Risk Assessment of Organic Anion Transporting Polypeptide 1B Mediated Drug-Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 111: 404-415.

\* OATP1B 阻害評価における CP-I 使用の臨床的有用性を包括的に評価した報告。CP-I を

用いた OATP1B 阻害の臨床評価アプローチを提案。

Mochizuki T et al. Effect of Cyclosporin A and Impact of Dose Staggering on OATP1B1/1B3 Endogenous Substrates and Drug Probes for Assessing Clinical Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 111: 1315-1323.

Mochizuki T et al. Physiologically-based pharmacokinetic model-based translation of OATP1B-mediated drug-drug interactions from coproporphyrin I to probe drugs. *Clin Transl Sci.* 2022; 15: 1519-1531.

Mori D et al. Dose-Dependent Inhibition of OATP1B by Rifampicin in Healthy Volunteers: Comprehensive Evaluation of Candidate Biomarkers and OATP1B Probe Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020; 107: 1004-1013.

Neuvonen M et al. Performance of Plasma Coproporphyrin I and III as OATP1B1 Biomarkers in Humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110: 1622-1632.

Tess DA et al. Effect of a Ketohexokinase Inhibitor (PF-06835919) on In Vivo OATP1B Activity: Integrative Risk Assessment Using Endogenous Biomarker and a Probe Drug. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 112: 605-614.

Yoshikado T et al. Cluster Gauss-Newton method analyses of PBPK model parameter combinations of coproporphyrin-I based on OATP1B-mediated rifampicin interaction studies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2022; 11: 1341-1357.

## ディスカッションテーマ2

- a) 非健康成人での DDI 評価に内因性バイオマーカーを適用可能か？例えば、抗がん剤開発等で非健康成人による FIH 試験等を実施する際における CP-I 評価の実施可能性や、実施時の留意点は何か？
- b) OCT2/MATEs の基質である NMN、OAT1/3 の基質である PDA、OCT1 の基質である IBC 等を各種トランスポーター阻害評価に利用するにあたり、留意点や今後の検討課題は何か？

### 【概要】

- a) CP-I の血漿中ベースライン濃度は、健康成人においては個体間変動や日内変動が小さい一方で、がん患者においては、健康成人と比較して血漿中ベースライン濃度の上昇が報告されている ([Tsuboya et al., 2021, Cancer Chemother Pharmacol](#), [Mori et al., 2020, DMD](#))。また関節リウマチ患者における CP-I の血漿中ベースライン濃度は、*in vitro* で OATP1B 阻害能を有する尿毒症物質である 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) の血漿中濃度と正の相関を示すことが報告されており、尿毒症物質が CP-I の血漿中ベースライン濃度上昇に影響している可能性が示唆されている ([Ono et al., 2021, CPT](#))。肝障害患者においては、肝障害の重症化に応じて CP-I の血漿中ベースライン濃度の上昇が認められており、PBPK モデル解析結果から、その原因として、肝取り込みクリアランスの低下及び血漿中非結合型分率の増加が挙げられている ([Lin et al., 2023, CPT](#))。同様に、腎障害患者においても CP-I の血漿中ベースライン濃度の上昇が認められているが、重度腎障害患者でのベースライン上昇は中等度よりも軽微であった。PBPK モデル解析結果から、肝取り込みクリアランスの低下及び血漿中非結合型分率の増加に加えて、重度腎障害患者においては CP-I の生合成の低下の関与が示唆されている ([Takita et al., 2022 CPT](#), [Tatosian et al., 2021 CPT](#))。以上のように、病態による CP-I 等の内因性バイオマーカーの体内動態への様々な影響が考えられるが、これらの体内動態変化が DDI 評価、特にカットオフ値に対してどの程度影響するかについては十分な議論がなされていない。すなわち、がん患者等の非健康成人を対象とした FIH 試験等において CP-I 評価を行う際には、健康成人と同様のカットオフ値を設定した場合、その解釈が適切ではない可能性があり、更なる議論が期待される。

また非健康成人での DDI 評価に関しては、CP-I の血漿中ベースライン濃度のみならず、被験薬の薬物動態プロファイルが健康成人と患者との間で異なることも想定される。通常、臨床での DDI 評価は健康成人を対象として行われる一方で、実臨床での影響を検討する上で懸念すべきは患者での DDI のリスクである。健康成人と患者との間での薬物動態プロファイルの違いは、DDI 評価全般の解釈に影響を及ぼす可能性があり、非健康成人での CP-I による DDI 評価の実施可能性や留意点に関する議題

と合わせて議論し、理解を深めたい内容である。

- b) CP-I 以外にも、OCT2/MATEs の基質である NMN、OAT1/3 の基質である PDA、OCT1 の基質である IBC 等、多くの内因性バイオマーカーが報告されている ([Chu et al., 2018, CPT](#))。OCT2/MATEs 阻害の臨床評価に関しては、CP-I と同様に、臨床 DDI 試験の実施要否を判断するための決定樹を提案する報告や ([Mathialagan et al., 2021, CPT](#))、PBPK モデルアプローチの利用に関する報告もある ([Türk et al., 2022, CPT](#))。

これらの内因性バイオマーカーについては、トランスポーター阻害の臨床評価への利用に向けて以下に示すような課題がある (ただし以下に限らない) :

- NMN はその生合成過程が多くの OCT2/MATEs 阻害薬によって阻害されることが示唆されている ([Miyake et al., 2021, CPT](#), [Müller et al., 2015, Eur J Clin Pharmacol](#))
- PDA は OAT1 及び OAT3 の両方の基質であり選択性が低い
- IBC は検出感度が低い
- 全般的に CP-I と比較すると報告例が少ない

また、多くの内因性バイオマーカーを同時評価する場合には、評価に利用する薬物動態パラメータ、サンプリング時点、定量法等で新たな工夫が必要になることも想定される。ディスカッションテーマ 2 のもう 1 つの論点として、CP-I 以外の内因性バイオマーカーの臨床評価への活用可能性について、個々の事例から同時評価まで広い視点で留意点や今後の検討課題について議論したい。加えて、上記の検討により得られる知見や考え方から、今後、更なる薬物代謝酵素やトランスポーターの内因性バイオマーカー候補を見出していく際の検討のポイントや留意点についても議論し、理解を深めたい。

Chu X et al. Clinical Probes and Endogenous Biomarkers as Substrates for Transporter Drug-Drug Interaction Evaluation: Perspectives From the International Transporter Consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 104: 836-864.

\* International Transporter Consortium が執筆したトランスポーターの DDI 評価で用いる臨床基質及び内因性バイオマーカーに関する総説。内因性バイオマーカーに関しては OATP1B1/3、OAT1/OAT3 及び OCT2/MATEs が記載。

Lin J et al. Effect of Hepatic Impairment on OATP1B Activity: Quantitative Pharmacokinetic Analysis of Endogenous Biomarker and Substrate Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2023; 113: 1058-1069.

Mathialagan S et al. Drug-Drug Interactions Involving Renal OCT2/MATE Transporters: Clinical Risk Assessment May Require Endogenous Biomarker-Informed

Approach. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110: 855-859.

Miyake T et al. Identification of Appropriate Endogenous Biomarker for Risk Assessment of Multidrug and Toxin Extrusion Protein-Mediated Drug-Drug Interactions in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109: 507-516.

Mori D et al. Alteration in the Plasma Concentrations of Endogenous Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B Biomarkers in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Paclitaxel. *Drug Metab Dispos.* 2020; 48: 387-394.

\* 非小細胞肺癌患者における OATP1B 内因性バイオマーカーの血漿中濃度変化を評価した報告。OATP1B1/3 阻害能を有するパクリタキセルの投与後、CP-I を含む多くの内因性バイオマーカーの血漿中濃度が上昇。

Müller F et al. N(1)-methylnicotinamide as an endogenous probe for drug interactions by renal cation transporters: studies on the metformin-trimethoprim interaction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71: 85-94.

Ono H et al. Factors Influencing Plasma Coproporphyrin-I Concentration as Biomarker of OATP1B Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110: 1096-1105.

Takita H et al. Coproporphyrin I as an Endogenous Biomarker to Detect Reduced OATP1B Activity and Shift in Elimination Route in Chronic Kidney Disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 112: 615-626.

Tatosian D et al. A Microdose Cocktail to Evaluate Drug Interactions in Patients with Renal Impairment. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109: 403-415.

Tsuboya A et al. Minimal contribution of the hepatic uptake transporter OATP1B1 to the inter-individual variability in SN-38 pharmacokinetics in cancer patients without severe renal failure. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021; 88: 543-553.

Türk D et al. Renal Transporter-Mediated Drug-Biomarker Interactions of the Endogenous Substrates Creatinine and N1 -Methylnicotinamide: A PBPK Modeling Approach. *Clin Pharmacol Ther.* 2022; 112: 687-698.