



バイオマーカーアプローチの 薬物相互作用評価への活用

第3回 臨床薬理ラウンドテーブル会議

2024年1月31日

【ディスカッションテーマ1】 事前学習資料より
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？

テーマ1-a

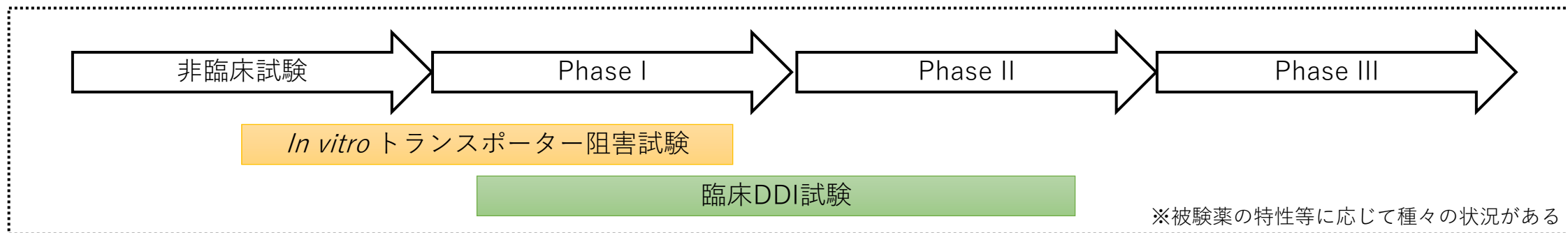
薬剤開発において、CP-Iのデータ取得を行うことでより効率的かつ効果的な開発戦略を立案するために、最適な実施タイミング及び試験デザインは、どのようなものが考えられるか？

テーマ1-b

臨床試験においてCP-Iデータを取得した後、被験薬が臨床的に意義のあるOATP1B阻害作用を有するか否かの判断をするために、どのようなパラメータを用いて、どのような基準を設定することが考えられるか？また、臨床DDI試験の実施に至るまでの検討プロセスにどのようなアプローチが取り得るか？

テーマ1-aの主な議論ポイント

- トランスポーター阻害評価に関して、従来の薬剤開発プロセス（以下、典型例）での非効率な部分、制限のある部分はどのようなところか？



- CP-Iの情報を、どのタイミング（どの臨床試験）で取得するか？それにより、従来の薬剤開発プロセスと比べて、どのような点のメリットが期待できるか？
- CP-Iのデータを取得するにあたって、フィージビリティも考慮の上、どのような試験デザイン（被験者組入れ基準、サンプリングポイント等）が推奨できるか？（CP-Iの影響因子、pre値の必要性、日内変動の考慮等）

テーマ1-bの主な議論ポイント

- 臨床試験において取得したCP-Iの血中濃度データを用いて、どのようなパラメータで、DDI予測の検討を行うか？（ C_{max} and/or AUC_t ？）
- DDIリスク評価に用いるパラメータについて、どのような結果でDDIリスクの有無を判断するか？DDIリスクを否定するためにカットオフ基準が具体的に設定可能であるか？また、DDIリスクが否定できない場合の次のアプローチをどのように考えるか？
- PBPKモデリングアプローチは、臨床試験のCP-Iデータに基づくDDIリスクを予測する上で、有用なツールになり得るか？利点と限界点は？

テーマ1-a

- 対象：健康成人を対象とする。一塩基多型（SNP）評価は可能なようにしておく
- 用量：最大用量だけで十分かもしれないが、用量反応性も評価できるように低用量から開始する。用量反応性や例数の増加は判断のためのエビデンスを高めるために有用である
- 単回投与か反復投与か：曝露量がカバーできるのであれば単回投与で十分である
- 測定ポイント：PKサンプリングにあわせて採取する。AUCが評価できるようintensiveに取る

テーマ1-a

トランスポーター阻害評価に関して、従来の薬剤開発プロセスでの非効率な部分、制限のある部分はどのようなところか？

- 特に非効率な部分があるわけではないが、しいて言えばDDI試験の実施タイミングが遅くなっている（Phase II と並行のケースもあり）

CP-Iの情報を、どのタイミング（どの臨床試験）で取得するか？それにより、従来の薬剤開発プロセスと比べて、どのような点のメリットが期待できるか？

- Phase I のSAD、MADで実施（低い用量では意味がないかもしれない。臨床用量付近での実施が望ましい）
- 低い用量のPKを見つつ、想定臨床用量あたりでのCP-Iデータの取得
- 早期段階でOATP1B1阻害の可能性（negativeな結果）を知ることができる（Phase II での併用制限緩和に利用できる）
- 実際にCP-Iの評価が適切に実施/評価できていれば臨床DDIのwaiverの可能性あり
- 留意点（デメリット）
 - 臨床DDI試験、PBPK解析を実施する場合には負担やモデル解析の手間もかかる

テーマ1-a

CP-Iのデータを取得するにあたって、フィージビリティも考慮の上、どのような試験デザイン（被験者組入れ基準、サンプリングポイント等）が推奨できるか？

被験者組入れ基準（CP-Iの影響因子等）

- 健康成人の基準、がん患者でも可能であれば測定はしたい

サンプリングポイント（pre値の必要性、日内変動の考慮等）

- 治験薬とCP-Iの t_{max} は異なるためCP-Iの t_{max} がとらえられるサンプリングポイントの設定が必要
- SADの時点では一般に治験薬及びCP-Iのプロファイルが分からないため、治験薬のためのPKサンプリングと同じタイミングとするよりない
- CP-Iの日内変動が20%程度はあるため、preで数点取った方がベターではあるが、被験者負担が大きくなる。Nice to have

テーマ1-b

臨床試験において取得したCP-Iの血中濃度データを用いて、どのようなパラメータで、DDI予測の検討を行うか？（ C_{max} and/or AUC_t ？）

- DDI有無の評価なら C_{max} が良さそうだが、定量的な議論という観点ではAUCのほうが良い
- CP-Iの濃度推移にも依る。FIH試験では推移がわからない。PBPK解析であたりを付けるか
- AUCは、lastとtのどちらを選択すべきか。ベースラインに戻るまでという観点から、CP-Iのlastのほうが良いのではないか
- C_{max} and/or AUCでも良いのではないか
- 臨床試験のwaiverが目的のため、保守的に両方（ C_{max} and AUC）が良い【結論】

テーマ1-b

DDIリスク評価に用いるパラメータについて、どのような結果でDDIリスクの有無を判断するか？ DDIリスクを否定するためにカットオフ基準が具体的に設定可能であるか？ また、DDIリスクが否定できない場合の次のアプローチをどのように考えるか？

- カットオフ 1.25（点推定値）
 - ※「点推定値」の根拠：カットポイントの設定に使用した論文の報告値が点推定値と思われる
- False-negativeを避けるという観点から設定する必要がある
- 用量反応関係を確認することができる投与量まで測定する。Phase I では最高用量まで測定することが推奨（上限を把握するため）。または検証的試験の用量については測定する

テーマ1-b

PBPKモデリングアプローチは、臨床試験のCP-Iデータに基づくDDIリスクを予測する上で、有用なツールになり得るか？利点と限界点は？

利点と限界点

- メカニズムの分離評価ができる（利点・一部課題）。
 - 例えば、BCRPとOATP1Bをダブルで阻害する化合物の場合はPBPK解析の出番。ただし、OATP1BはCP-Iで K_i 値を算出とするとしてBCRPの K_i 値はどのように算出するか？
- ある程度バリデートされたCP-IのPBPKモデルがある（利点）。
 - CP-IのPBPKモデルについては、他の阻害剤のDDI試験成績からバリデートすることができ、*in vivo* CP-Iデータを用いればある程度正確に求められる。治験薬のPBPKモデルについては、*in vitro*でスタチンと投与化合物の阻害実験を行い、 K_i 値が変わらないことにより基質依存性がないことを示すことでバリデートできる（CP-Iは化合物依存性が比較的少ない）。すなわち治験薬の K_i 値さえ計算すれば良いのではないか。
- 感度分析でカットポイントを超えたらどう判断するか？（課題）
- Phase III試験成績から併用薬の有無で層別解析し、有効性・安全性に差があるか確認するアプローチもある

テーマ1-b

臨床試験において取得したCP-Iの血中濃度データを用いて、どのようなパラメータで、DDI予測の検討を行うか？（ C_{max} and/or AUC_t ？）

- FIH試験か臨床開発後期かで分けて整理。FIH試験では C_{max} （AUCはまだ読み切れないのでoptional）、PKプロファイルが分かってくるとAUCも含めて必要な採血時点も決めやすくなる。CP-IのPKプロファイルが分かりにくいのでAUC側を必須にするのは難しい
 - 採血時点の妥当性判断が難しい。治験薬の t_{max} とCP-Iの t_{max} のズレの考慮が必要（付近・直後ではある）
 - シングルポイントではなく、AUCでトータルでの評価をするとの観点
- 両方取ったうえで、そのパラメータが妥当か（CP-Iの体内動態をきちんと評価できているか）を検討する必要がある
- 最終的にDDIを評価するときどちらが優先されるべきか？ Full PKを取っていれば C_{max} もAUCも評価できる
- まだ事例が少ないので蓄積が必要
- 相互作用薬のプロファイル（半減期、非線形等）も考慮する必要がある
- CP-Iではなく被相互作用薬の性質の考慮も必要。 C_{max} ↑とAUC↑のどちらが問題なのか
 - 被相互作用薬のAUCとCP-Iの C_{max} は相関する（IQ white paper：半減期が長いケースは考慮されていないのでは）
 - 被相互作用薬の C_{max} と相関が良いCP-Iの曝露量指標は何か？まだ情報不足
- 半減期が長いケースの場合は C_{max} が重要（AUCは後ろの時点までカバーしきってしまうとAUCRが $C_{max}R$ より低くなり、 C_{max} の上昇とAUCの上昇の程度が異なってしまう。その場合にFalse Negativeを避けるために高い方を参照するべきか）。 C_{max} の方が感受性がよいと思われる
- 決定樹に落とし込んだ時のFalse Positive/False Negativeとも関連する

テーマ1-b

DDIリスク評価に用いるパラメータについて、どのような結果でDDIリスクの有無を判断するか？DDIリスクを否定するためにカットオフ基準が具体的に設定可能であるか？また、DDIリスクが否定できない場合の次のアプローチをどのように考えるか？

- IQ white paperでは $C_{max}R = 1.25$ を提案。1.25は閾値としては結構低い。CP-Iの測定誤差は $R < 1.25$ を判別可能なのか。ベースラインの扱い
- 1.25でも他の値でも、被相互作用薬の $C_{max}R > 1.25$, $AUCR > 1.25$ と相関していることが必要
- CP-IでOATP1B1ならば、FP/FNも考慮して、1.25で大丈夫だった。他のマーカーとTPの組み合わせでは異なり得る
- 個人差、日内変動、日間変動。CP-Iの日内変動は他のバイオマーカーに比べれば低い
- 検出力を考慮しない試験で信頼区間ベースで判断するのは難しい。スクリーニングレベル・次のdecisionのための参考の目的ならば点推定値ベースでもよい、判断手法のlimitationの一つと考えることができる
- その薬の特性（線形性など）も踏まえた判断が必要、閾値を超えたか否かの二分法だけではダメ。最終的なゴールは決定樹の二分法に落とし込めるのが理想か、現時点ではまだ情報が足りない
- 確実に満たすべき基準は、FNを生じさせないこと。一方、閾値を下げすぎると「変化がない場合以外ダメ」になってしまう

1.25に決め打ちする場合の問題・課題

- ばらつきの評価が重要。変動全般：個体間差・個体内差、日内変動・日間変動、測定誤差
 - これを解決するために、CP-I以外のバイオマーカーを併用する選択肢があるかもしれない。CP-I以外のバイオマーカーで、より感受性（阻害したときの変化の大きさ）が高い・ダイナミックレンジが広いものも併用するのはどうか。evidenceのtotalityを高める、マーカーの弱点を補いあう、ようなことができないか
- 臨床的意義の考察が追加が必要（被相互作用薬の毒性が C_{max} -driven or AUC-drivenを含む）

テーマ1-b

PBPKモデリングアプローチは、臨床試験のCP-Iデータに基づくDDIリスクを予測する上で、有用なツールになり得るか？利点と限界点は？

- 提案されている決定樹ではstatic model。臨床DDI試験との間にバイオマーカー評価とPBPKが入る

利点

- 一般的に、PBPKは定量的な予測を可能にするためのツール。CP-Iからプローブ薬への外挿、他の薬剤への外挿、などへの利用可能性はあるはず
- 臨床DDI試験は必要としても、そのデザインを最適化するためのシミュレーションに用いることも可能なはず
- 最終的に注意喚起に用いることができるレベルにエビデンスが積みあがると良い。モデルのvalidation/verification含めて

限界点・留意点

- In vitro K_i とin vivo K_i の齟齬、CP-Iに対する K_i と被相互作用薬に対する K_i の齟齬、それらの個人差、他のCP-I関連パラメータ（生合成速度等）の個人差。数倍～数十倍と異なるケースもある。ここでworst case scenarioを取ってしまうと結局臨床DDI試験が必要になると思われる
- トランスポーターの影響を評価できるレベルのPBPKモデルのvalidation/verificationは難しい部類に入るし、それができているなら十分な臨床データが存在してしまっているのでは？（臨床DDI試験を実施した後のように）
- CP-Iの体内動態・挙動は、PBPKモデルをbottom upで組み上げられるほど、完全に理解できているのか？ 生合成（経路・速度）、臓器、effluxトランスポーターの寄与、等々
→コメント：既存のモデルは日内変動を考慮していなかったり、様々なパラメータをフィットさせていたり、限界はある。 K_i や固有クリアランス等は収束しやすい

【ディスカッションテーマ2】 事前学習資料より

- 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？

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？
- がん患者を対象としたfirst in human (FIH) 試験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？（がん患者 vs 健康成人）
- 健康成人と患者との間での薬物動態プロファイルが異なる場合のDDI評価における留意点は何か？（被験薬 vs CP-I）

テーマ2-b

- 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？ (vs CP-I)
- 1試験内で複数のトランスポーターの内因性バイオマーカーを同時評価する場合や、あるトランスポーターに対して複数の内因性バイオマーカーを同時評価する場合における工夫点や留意点は何か？

テーマ2-aの主な議論ポイント

- 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？
 - ✓ がん患者、関節リウマチ患者、肝腎障害患者等において、血漿中CP-Iベースライン濃度の上昇が認められている。それらの原因や、CP-I評価に対する影響度は？
- がん患者を対象としたfirst in human (FIH) 試験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？（がん患者 vs 健康成人）
 - ✓ がん患者FIH試験の患者背景や試験デザインを考慮した際の留意点はあるか？
 - ✓ 評価におけるカットオフ値、要否判断の決定樹等は、健康成人と同じでよいか？
- 健康成人と患者との間での薬物動態プロファイルが異なる場合のDDI評価における留意点は何か？（被験薬 vs CP-I）
 - ✓ 臨床DDIは健康成人対象である一方、実臨床で懸念すべきは患者でのDDIリスクである。被験薬やCP-Iの動態が健康成人と患者で異なった場合、結果をどう解釈するか？

テーマ2-bの主な議論ポイント

- 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？ (vs CP-I)
 - ✓ CP-I以外の内因性バイオマーカーが抱える課題とは？
 - ✓ 今後どのようなデータが得られると課題解決に繋がるか？
 - ✓ 必要なデータが得られた場合の、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、等は何か？CP-Iとの違いは？
- 1試験内で複数のトランスポーターの内因性バイオマーカーを同時評価する場合や、あるトランスポーターに対して複数の内因性バイオマーカーを同時評価する場合における工夫点や留意点は何か？
 - ✓ 複数のトランスポーターの内因性バイオマーカーを同時評価する工夫点や留意点は？
 - ✓ 複数の内因性バイオマーカーを同時評価する場合のメリット、デメリットは？

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？

- CP-Iデータ単独で評価を結論付けることは現状難しいが、総合的に判断する材料にはなりうる
- PBPKなど合わせ技で議論していく
- 患者でDDI試験をやる必要があるのか、健康成人で抗がん剤のDDI試験をやる必要があるのか（倫理的な観点も含めて）
- データがないと議論できないから、可能であれば取るべき
- 健康成人のDDIの程度とがん患者のDDIの程度を比較できるデータがあるとよい
- 患者でベースラインが異なる場合のその機序を考慮すべき
- CP-IのPBPKモデルは健康成人のデータから構築されており、患者の情報がどの程度反映されているかがポイント

FIH試験などを実施する際におけるCP-I評価の実施可能性

- 患者試験の場合、どの程度pre doseのサンプルが取れるか。（拘束時間、採血量なども考慮すべき）
- OATP1Bの遺伝子多型も試験前に評価しておくに越したことはない
- 陽性だった場合にはDDIリスクはpositiveの確度が高い？陽性だったとして、DDIの程度の議論は難しい？
- 陰性（1.25未満）だった場合にDDIリスクはnegativeといえるか？閾値を変える？
- 肝機能障害がある場合、OATPの寄与は小さくなる可能性があるので、健康成人で想定されるDDIよりも程度は小さい？
- 仮にIn vitroで陽性、FIH試験でCP-Iで陰性だった場合、Phase IIやPhase IIIでOATP基質を投与した際の安全性を確認して、懸念なければDDIのリスクはないと結論づけてもよいのでは（臨床DDI試験は実施しない）

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？

- CP-Iベースライン上昇の原因
 - がん患者では、原因不明、がん種による（上昇しなかった経験もあり）
 - 関節リウマチ患者では、尿毒素が原因？
 - 腎障害では影響が少ない
- 患者でCP-Iベースライン上昇している場合（それなりに一定に上昇）、ベースライン上昇の原因ごとに考える必要あり
 - ① CP-Iの「OATP1Bの f_t （寄与率）」が低下（ダイナミックレンジ低下）している場合
健康成人と同じカットオフ値を使うと、False Negativeの可能性がある。
 - CP-Iを検討した同じ患者集団にしか投与しないのであれば、CP-Iを用いた「Index substrateのAUCRの予測」はできるのでは
 - 一方で、その予測を他の患者集団や健康成人にあてはめることはできない
 - ② CP-I生合成が亢進している場合
 - ダイナミックレンジは変わらないのであれば、False Negativeとなる可能性は増えないのではないか
 - カットオフは使えるのではないか
- 患者の場合はベースライン変化がない場合でもキャンセルアウトされて変化がない可能性があるので注意！

テーマ2-a

がん患者を対象としたfirst in human (FIH) 試験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？（がん患者 vs 健康成人）

- CP-Iベースライン上昇した場合の懸念（それなりに一定）
 - 前のページ参照
- ベースラインの日内変動が大きい場合
 - 評価は難しくなる…

健康成人と患者との間での薬物動態プロファイルが異なる場合のDDI評価における留意点は何か？（被験薬 vs CP-I）

- 曝露が確保できていればOK

テーマ2-b

CP-Iの情報は揃いすぎている。日内変動、尿中濃度測定がハードルでは？

- 日内変動（胆汁酸など）の影響をどう取り除いてSensitivityを評価するか
- モデリングアプローチの検討。QT試験のようにノーマライズをできないか？

NMNは CL_{renal} で変動が見られる。生合成が影響を受けている可能性がある

- バイオマーカーのADME情報が必要
- ADME試験の費用がかかるなら、大きな枠組み（産官学?）で取り組む必要がある（例えば、AMEDによるFunding）
- ADME試験の方法として、Label体を用いた臨床試験が一案。サルを用いた動物試験での評価は種差がなければ可能性あり
- *In vivo*のデータは欲しい。サルは組織評価が可能（費用もヒト臨床試験より安い）

テーマ2-b

どういう臨床データがあれば活用できるのか？バイオマーカーのADME？

- MATE等の”選択的な”阻害剤が少ない。各社がDiscloseしていくと研究が進むかも
- 各社が*in vitro*でポテンシャル評価し、ポテンシャルがあったら臨床試験でも積極的にBMのデータをとっていくのが理想
 - オペレーションの面では採尿がハードル高い

PDAは血中で評価できそうだが、CP-Iレベルに到達していない理由は？

- OAT1/3の区別ができていない？→CP-Iも同じ
- 選択的阻害剤がない（少ない）ことが課題と思われる
- CP-Iに比べ日間変動が大きい。どこまでが許容範囲内かを考える必要がある
- 個体間変動の要因はOAT側またはバイオマーカーの合成側のいずれか？Cut offの設定変更が必要かは、寄与率次第（100%なら一定でも可能）

テーマ2-b

1種のトランスポーターに対して複数のバイオマーカー評価する場合のPros/Cons

- Coreとなる（判断のベースとなる）バイオマーカーが一つは必要
- Cons: 上記においてCore以外を測ったときに他のバイオマーカーがpositiveな場合の解釈が困難となるか
- Pros: 探索的バイオマーカーではOATP1B1や1B3等を分けて検討するのに価値があるかもしれない

複数のトランスポーターの、複数のバイオマーカーを同時評価する場合のPros/Cons

- Pros: 1薬物が複数のトランスポーターを阻害する場合（たくさん阻害しても問題はない）
- Cons: 採血ポイント・量が増える可能性がある（バイオマーカー用の採血時点として、仮に阻害があると仮定した場合は C_{max} か。薬物とバイオマーカーの t_{max} が異なるかもしれないため消失次第で検討する。しかしながら開発初期にプロファイルを考慮することは難しい）
- Cons: *In vitro*の裏付けがないなかで、パッケージで行うことは危険。正確な解釈できない（*In vitro*結果の事前入手が必須）

テーマ2-b

- バイオマーカーネガティブ ≠ No potential。 →これができる背景情報が必要

トランスポーター阻害することでバイオマーカーの生合成にNegative Feedbackがかかったりするの？そのタイムスパンは？

- Toxic effectなら可能性があるかも。現状報告はなさそう
- 単回投与なら影響は少なそう。反復投与は可能性はなくはないかも。CP-Iでも評価されていないそう
- 阻害評価という観点からは、まずは単回投与で評価になる

テーマ2-b

テーマ1を元に、相互作用がある場合とない場合について予備的に議論

- 相互作用がない場合、早期にリスクの有無を見たいときにはPhase I (FIH) 試験が効率的。正確な評価を行いたい場合は、それに限らない
- 内因性マーカーだけでDDIリスクを確実に否定できそうな場合に内因性マーカーを測定するのが効果的 (DDI試験をしなくてよい。Phase II前に把握でき、リクルートも幅広くできる)
- 内因性マーカーで否定できそうにない場合には、DDI試験を実施することになる (添付文書に載せる際に確実性が伴うため。サイエンス、レギュレーションの整備・発展により解消できる)
- ICH M12ガイドラインが出た後、すぐにレギュレーション・判断が整うとは限らない (実績が積みあがるのに時間がかかるのでは?)
- 今、進んでいるCP-Iでもこの段階

テーマ2-b

- 内因性マーカーは、*in vitro*とDDI間の評価の位置付け
- 併用禁止を内因性マーカーで外せるかどうかは普及のカギ
- 内因性マーカーは定性評価の性質が強い。定量的評価の面が弱い。これが改善されると普及しそう
- メカニズム解析に使えるか。それはどういう場合か？それを解明しないと有害事象の説明ができない場合に実施する。現状グレーな併用禁忌を外せる場合（DDI試験の中で測定してロスバスタチンは動くがCP-Iが動かないことを測定）
- がん患者等、内因性マーカーを測定してベースラインを把握することで、薬剤の併用可能性を広げられないか
- 患者さんでCP-Iを測ることで、遺伝的背景を含めて、患者さんの特性を把握する等で使えないか？モデル構築等で、トランスポーターの本来の能力を明確にすることができないか

テーマ2-b

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？ (vs CP-I)

- CP-Iは日内・日間、個体内変動が安定していることを踏まえると、その他のバイオマーカーで安定していないものは課題。その程度の理解を深める必要がある
- 最終的にはプローブ基質との相関が示せるかどうか。CP-Iはスタチンがあったのが大きい
- トランスポーターは基質の動きを見ているだけなので、代謝評価（代謝物も見られる）と比較して難しい
- 血中and/or尿、AUC or C_{max}で開発戦略は変わる。尿の場合、畜尿時間をどこまでで区切るかで評価が変わる。特性を把握し、サンプル採取タイミングを調整する
- これら以外の新しいバイオマーカーを、どうやったら見つけれられるのか？
→メタボロミクスで網羅解析。相関してきたものをピックアップ。CP-Iはこれで見つかった。今後は分析手法の革新も要する。阻害剤があるかどうか。OCTの阻害剤はあるのか？等がカギ。事例集積のスピードも重要（論文化できるものは早い）

テーマ2-b

1試験内で複数のトランスポーターの内因性バイオマーカーを同時評価する場合や、あるトランスポーターに対して複数の内因性バイオマーカーを同時評価する場合における工夫点や留意点は何か？

(各マーカーは確立した前提)

- 測定バリデーションが重要
- 同時測定することにより、マトリクス量も抑えられる
- カクテル試験とも関連するが、試験精度に影響するような相互作用がないように選択する必要がある。測定系は作れたとしても、相互作用でダメということがないように。内因性物質に変化が起き、その先に影響を及ぼしたような二次的な影響も考慮すべきでは？
- 内因性マーカーの変動するタイミングの違いによる影響を考慮する必要がある（血中濃度に即時反応するもの、遅れてくるもの等）。特性を把握し、サンプル採取タイミングを調整する（単体か同時測定かを問わず）
- 特定のターゲットに対して、あるマーカーは上がって別のマーカーが動かない場合等はどう評価するか？