

ICH M12 ガイドライン「薬物相互作用試験」の解説とトランスポーター薬物相互作用に関する評価手法の紹介

大阪ラボラトリー 只野 純・森 紅也・野崎 一茶

1 はじめに

当社ではトランスポーターを介した薬物相互作用 (DDI: Drug-Drug Interaction) 評価のための *in vitro* DDI 試験、臨床 DDI 試験に対応する分析法を取り揃えています。本稿では、トランスポーターを介した DDI の評価を中心に、事例も交えながら解説いたします。

2 薬物相互作用の重要性

DDI とは、複数の薬物を服用した際に、その組み合わせにより治療効果が減弱し治療効果が損なわれる、または効果が増強し副作用が起きてしまう現象です。1993 年に日本で起きたソリブジン事件では、抗ウイルス薬ソリブジンが抗がん剤フルオウラシル (5-FU) の代謝を阻害することで、5-FU が想定以上に体内に残ってしまい致命的な副作用を引き起こす事態となり、15 名の方が亡くなりました¹⁾。この痛ましい薬害事件を契機に DDI の重要性が広く認知され、DDI に関する研究が進展しました。

3 ICH M12 ガイドライン発出の背景

DDI に関連するガイドライン / ガイダンスは過去に日米欧の規制当局からそれぞれ発出されていましたが、各地域で試験の要否やデータの解釈に違いがありました。これを統一するため、医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) における合意に基づき、国際調和ガイドライン ICH M12 が 2024 年 5 月 21 日に採択されました。

4 ICH M12 ガイドラインについて

本ガイドラインは、医薬品開発における DDI の評価方法の統一的な指針を示しており、その適用範囲は、肝臓などで薬物を代謝する酵素および薬物の細胞内外への移行に関わるトランスポーターを介する薬物動態学的相互作用であり、主に低分子医薬品を評価対象としています。

トランスポーターは、細胞膜上に存在する膜タンパク質で、生体内の伝達物質や代謝物、イオンなど多くの内因性物質を選択的に輸送する機能を有しており、同時に生体にとっての異物を体内から排出する役割も担っています。多くの組織にトランスポーターが存在し、投与した薬物の吸収、分布および排泄にトランスポーターが関与することが知られています。主要なトランスポーターとして、P-gp (P-glycoprotein; 消化管吸収または排泄、中枢移行、胆汁・尿中排泄)、OATP1B1、OATP1B3 (Organic

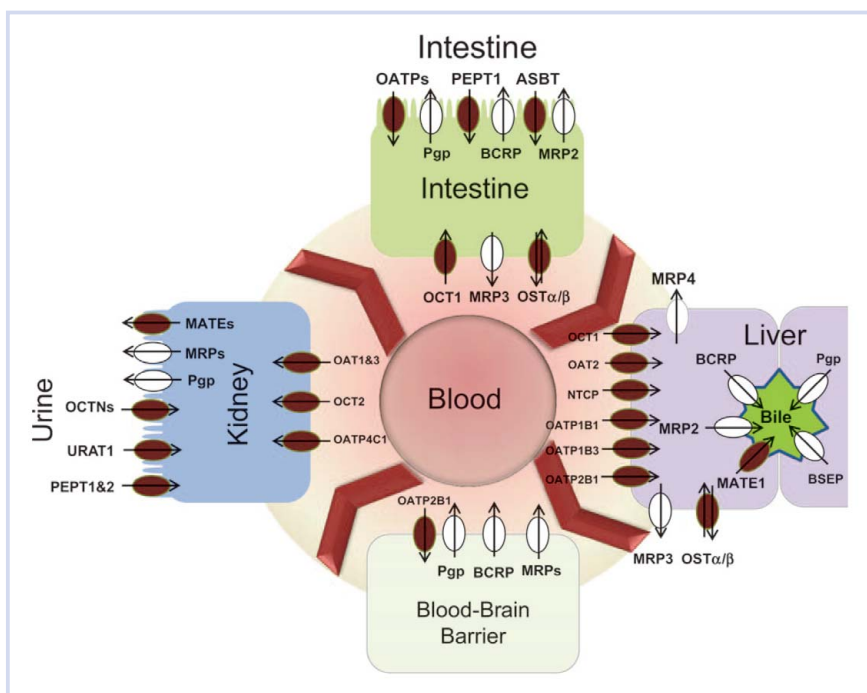


図1 生体内に発現するトランスポーター²⁾

Anion Transporting Polypeptide;肝取り込み)、BCRP (Breast Cancer Resistance Protein;消化管吸収または排泄、胆汁排泄、中枢移行)、OAT1、OAT2 (Organic Anion Transporter;腎取り込み)、OCT2 (Organic Cation Transporter;腎取り込み)、MATE1、MATE2K (Multidrug And Toxin Extrusion;腎排出) が挙げられ、本ガイドラインでは、薬の飲み合わせによりトランスポーターの機能が変化することで引き起こされる DDI の評価を推奨しています (図1 参照²⁾)。

開発化合物が DDI を引き起こす可能性は、被相互作用薬として (併用薬が開発化合物に及ぼす影響)、および相互作用薬として (開発化合物が併用薬に及ぼす影響) の両方の側面から評価する必要があります。一般にトランスポーター発現細胞を使用した *in vitro* 試験を行います。被相互作用薬となるリスクは、開発化合物がトランスポーターに基質として輸送されるかによって評価します。また、相互作用薬となるリスクは、既知のモデル基質のトランスポーターによる輸送に対する開発化合物の阻害能によって評価します。ICH M12 ではこれらの試験が成立するために必要な条件 (試験試料、併用薬、基質性・阻害能判定基準など) や、*in vitro* DDI 試験の結果に基づいて、さらに高次の評価となる臨床 DDI 試験の実施要否を判断するための手法を提示しています。また、臨床試験開始前に *in vitro* DDI 試験を実施することを推奨しています。これは、臨床試験の被験者の安全性を確保するために DDI の情報が有用であり、また、臨床試験計画時に、併用を禁止する薬物の

選定や臨床 DDI 試験実施のタイミングを判断する上で、*in vitro* DDI 試験で得られた結果が重要であるためです。

ICH M12 では、臨床 DDI 試験の試験デザインにも言及しています。そのなかで、内因性バイオマーカー（特定の酵素やトランスポーター活性の指標となる内因性物質）の DDI 評価への導入も明示されており、臨床試験で早期に DDI の可能性を判定するアプローチとして注目を集めています。しかしながら、製薬企業でこれらの評価を自ら実施するには評価系のバリデーションが必要となり、多大な工数と手間がかかります。当社ではバリデーション済みの DDI 評価系を取り揃えており、時間とコストの削減にお役立ていただいております。以下に当社事例の一部を紹介します。

5 事例①：Caco-2 細胞を用いたトランスポーター試験

当社では、Caco-2 細胞を用いたトランスポーター試験の受託サービスを提供しております。ヒト結腸癌由来細胞株である Caco-2 細胞は P-gp や BCRP など複数のトランスポーターを発現しており、消化管吸収モデルとして繁用されている細胞です。また、ICH M12 ではトランスポーターを介した DDI を評価する *in vitro* モデルとして Caco-2 細胞の使用を奨励しています。当社では ICH M12 に準拠した試験条件で Caco-2 細胞を用いたトランスポーター試験を実施し、開発化合物の P-gp および BCRP の基質性ならびに P-gp の阻害能を評価することができます。さらに、当社の Caco-2 細胞を用いたトランスポーター試験は、開発化合物の物性に合わせて試験条件をカスタマイズし、Triple Quad™7500 などの高感度の LC-MS/MS を用いて、経験豊富な技術者が開発化合物の分析法の確立から透過性評価までを一貫して行うため、迅速かつお客様のご要望に応じた評価が可能です。

6 事例②：内因性バイオマーカーを用いた OATP1B トランスポーター阻害評価

ICH M12 では、Coproporphyrin I (CP-I) を内因性バイオマーカーとした OATP1B トランスポーターの阻害評価が例示されています。血漿中 CP-I のモニタリングは、第 1 相単回または反復投与試験のような、健康被験者を対象とした初期の薬物動態試験に組み込むことが可能です。CP-I は主に OATP1B を介して

肝臓に取り込まれるため、OATP1B の機能が阻害されると、肝臓への CP-I 取り込みが低下し、血中濃度が上昇することから、DDI 評価のバイオマーカーとしての有用性が期待されています。血中に極微量しか存在しない CP-I 濃度を指標にするには、その変動を正確に把握できる高感度分析が必要です。また、血中には Coproporphyrin III (CP-III) など、CP-I の類縁物質が存在するため、これらとの分離分析が必須です。この問題を解決するために、当社は LC-MS/MS を用いた分析法を確立しました。微量のヒト血漿 0.05 mL を使用し、前処理により精製することで血漿中 CP-I を 0.05 ~ 10 ng/mL の範囲で正確に分析することを可能としました。類縁物質 CP-III との分離も良好です（図 2 参照）。なお、本分析法は、生体試料中の薬物濃度分析法の評価に関するガイドラインである ICH M10 に基づき、その妥当性を検証しています。この分析法により、製薬企業の研究開発において（バイオマーカーによる）早期の DDI 評価に貢献できると考えております。

7 さいごに

当社は、20 年以上の *in vitro* DDI 試験受託などの豊富な経験に基づき、お客様の開発化合物の薬物動態プロファイルを確認しながら、ICH M12 に準拠した形での適切な *in vitro* 試験手法の提案が可能です。また、内因性バイオマーカーや臨床 DDI 試験に使用する併用薬の分析法開発も積極的に取り組んでいます。お客様の医薬品開発の迅速化・効率化に寄与できる受託サービスを提供しておりますので、お気軽にご相談ください。

文 献

- 1) 山崎浩史: ファルマシア, **49** (11), 1106 (2013) .
- 2) J. Keogh, B. Hagenbuch, C. Rynn, B. Stieger, G. Nicholls: "Drug Transporters: Volume 1: Role and Importance in ADME and Drug Development", Chapter 1: Membrane Transporters: Fundamentals, Function and Their Role in ADME (2016), available from <<https://books.rsc.org/books/edited-volume/chapter-pdf/1524472/bk9781782620693-00001.pdf>>, (accessed 2025.5.14) .

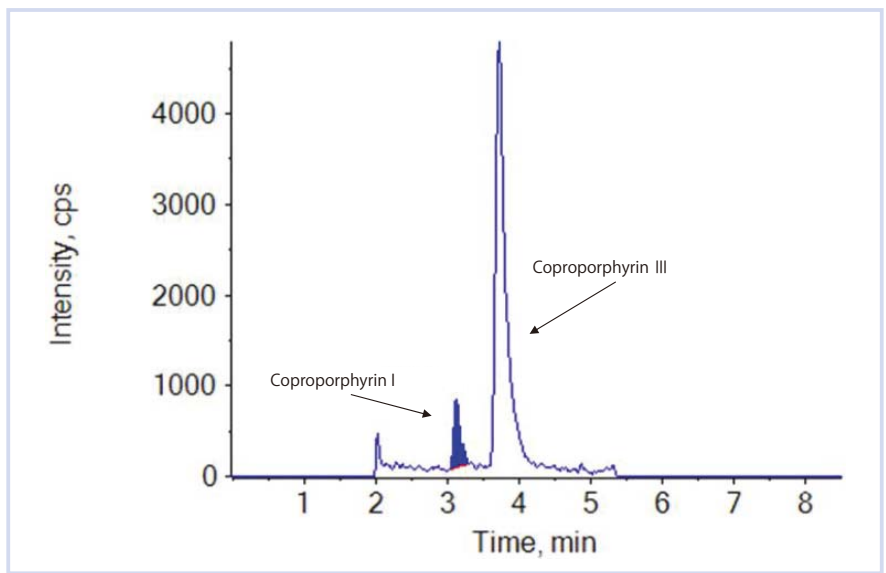


図2 Coproporphyrin IとⅢとの液体クロマトグラフィーによる分離例



只野 純
(ただの じゅん)
大阪ラボラトリー



森 紅也
(もり こうや)
大阪ラボラトリー



野崎 一茶
(のざき かずさ)
大阪ラボラトリー