

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

ヒト胎盤幹細胞を用いた新規発生毒性評価法の開発に関する研究

研究分担者 池田 賢二 大阪大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

医療薬学分野では、メトホルミン、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドを対象に妊婦-胎盤-胎児を結ぶ生理学的薬物動態(PBPK)モデルの構築を行った。JEG3、CT27、CT29細胞を用いたin vitroヒト胎盤透過モデル系で得られた透過性係数(Papp)を同モデルに組み込み、既報の臍帯血/母体血血中濃度比(F/M比)との比較検証を進めた。さらに、化学物質の多様な化学的性質を反映し得るin vitroヒト胎盤透過モデル系の妥当性評価を目指し、BCS分類に着目した次段階の対象薬物の選定も行った。これらの取り組みは、最終年度に予定しているin vitro-in vivo外挿の検証を前倒しで進めるものであり、今後の研究を円滑に進展させる基盤となると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は、Trophoblast Stem Cell(TS)細胞を用いたin vitroヒト胎盤透過モデル系を開発し、新規の発生毒性評価系としての有用性を検証することである。本モデル系を構築することで、TS細胞由来栄養膜合包帯(Syncytiotrophoblast(ST))細胞の単層膜培養系を利用した薬物透過能の算出が可能となる。算出した透過能は、生理学的薬物動態モデル(PBPK)解析ソフトウェアであるSimcyp™ Simulator (Certara社)へ組み込むことで、化学物質の胎児への曝露量や胎児体内動態推定に応用できる。しかし、TS細胞を用いたin vitroヒト胎盤透過モデル系で得られる透過能が、実際のヒト胎盤における透過性をどの程度反映しているかは明らかではない。そこで本研究では、透過能の評価指標として既報のF/M比を用い、モデル系の透過能と比較し、評価系が実胎盤の特性に関する適切な再現について、比較・検証することを目的とする。

B. 研究方法

まず、メトホルミン、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドについては、既報のPBPKモデルを基に再構築を行った。構築した薬物モデルは、健康成人を対象とした臨床試験データを比較対象とし、各臨床試験と同一条件でシミュレーションを実施した。得られたPKパラメータ(AUC, Cmax, Tmax)を既報値と比較することで、薬物モデルの適合性を検証した。次に、JEG3、CT27、CT29細胞を用いたin vitroヒト胎盤透過モデル系で得られた透過性係数(Papp)について、胎盤表面積を乗ずることで胎盤透過性クリアランスへ変換し、Simcyp™ Simulator (Certara社)に導入した。また、比較対象として、ex vivoヒト胎盤灌流試験およびCaco-2細胞透過性試験から得られたPappについても同様にパラメータ変換を行い、参照データとして使用した。各薬物について、JEG3、CT27、CT29由来のパラメータ、並びに参照データを用いて推測されたF/M比を比較した。なお、PBPK解析ソフトには、Simcyp™ Simulator Ver.24(Certara社)を使用した。

(倫理面への配慮)

培養細胞による検討とシミュレーションのみであるため、倫理的問題は無い。

C. 研究結果

メトホルミン、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドについて、JEG3、CT27、CT29由来のパラメータ、並びに参照データを用いて推測されたF/M比を比較した結果をTable 1に示す。Table 1に示すように、培養細胞の透過性試験から算出された胎盤透過性クリアランス (CLPDF/PDM) は、フレカイニドを除いて、参照データと比較して高値を示しており、透過性が高いことが示唆された。この結果を反映して、F/M比も参照データと比較して高値となる傾向が示された。

D. 考察

メトホルミン、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドを対象とした透過性試験およびPBPKシミュレーションの結果から、in vitroとin vivoにおけるパラメータ間には定量的な乖離が存在することが明らかとなった。特に、培養細胞を用いた透過性試験から得られたパラメータをそのままPBPKモデルへ適用した場合、胎盤透過性やF/M比が参照データと比較して過大評価される傾向が認められた。

これらの結果は、in vitro系とin vivo環境との間に存在する生理学的条件や発現輸送体の違いが、パラメータの乖離に影響している可能性を示唆している。したがって、in vitroデータとin vivoパラメータとの相関関係を系統的に検討し、培養細胞由来の透過性指標を生体条件へ適切に反映させるための補正手法、すなわち IVIVE に基づく変換式を構築することが重要であると考えられる。

E. 結論

本研究では、メトホルミン、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドを対象に、培養細胞を用いた透過性試験およびPBPKシミュレーションを組み合わせ、胎盤移行性の評価を行った。その結果、in vitro試験から得られた透過性パラメータを直接PBPKモデルへ適用

した場合、in vivo参照データとの間に定量的な乖離が生じることが明らかとなった。

これらの知見から、培養細胞由来の透過性指標を用いて胎盤移行性を定量的に予測するためには、in vitroとin vivoの関係性を考慮したIVIVEに基づく変換式の構築が不可欠であると結論づけられた。これをもって、次年度に向けては、対象化合物を拡充し、培養細胞を用いた透過性試験データを生体条件へ定量的に外挿するIVIVE手法の確立を目指す。これにより、PBPK モデルを活用した胎盤移行性評価の実用化に貢献することを目指す。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagase T.; Shima, O.; Maruhana, N.; Miyazawa, Y.; Yoshino, S.; Sato, J.; Yamada, H.; Shinozaki, K.; **Ikeda, K.** Analysis and evaluation of factors contributing to the occurrence of immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors. *Pharmazie* 79, 163-168 (2024)
2. Yoshikai, S.; Ueda, M.; **Ikeda, K.** Effect of morphine used to relieve dyspnea due to heart failure on delirium. *J Palliat Med*, 27, 1184–1190 (2024).
3. Masuda, K.; **Ikeda, K.**; Endo A.; Ishikawa, T.; Matsumoto, T. Building vancomycin population pharmacokinetic model for Japanese low birth weight infants in comparing it with previously reported pediatric population pharmacokinetic models. *J Infect Chemother*, 31, 102580 (2025)
4. Yahara-Hotta, M.; Ogino, T.; Higa, K.; Yamakawa, M.; Shikata, T.; Kanata, Y.; **Ikeda, K.**; Kinoshita, A. Identifying characteristics of patients requiring proactive pharmaceutical interventions in the recovery period and assessing the effect of rehabilitation and drugs: A retrospective study. *J Pharm Health Care Sci*, 11, 29 (2025).
5. Urakawa, R.; Noi, A.; Kageyama, H.; Ueda, M.; Hashii, Y.; **Ikeda, K.** Association between treatment of childhood cancer and its late effects on gonadal or growth function in childhood cancer survivors: A retrospective observational study. *Cancer Med*, 14, e70805 (2025).
6. Yahara, M.; Sakamoto, T.; Maeda, K.;

- Kinoshita, A.; **Ikeda, K.** Evaluation of the efficacy of aromatherapy and complementary yoga on indicators of medication regimen complexity. *BMC Complement Med Ther*, 25, 310 (2025)
7. Tian, Y.; Mao, X.; Zhou, Y.; Fukuzawa, K.; **Ikeda, K.**; Hatabu, A. Status and influencing factors of OTC medicine use for self-medication in cold and cough: a cross-sectional survey in Japan. *BMC Public Health* 25, 1918 (2025)

2. 学会発表

1. Pharmacodynamics (PD) シミュレーションを用いた腎機能障害患者におけるフェキソフェナジンの適正投与評価、奥羽華乃子、**池田賢二**、第41回日本TDM学会・学術大会、大阪、令和7年7月26日
3. Development and Visualization of a Generalizable Pharmacokinetics Model, Kanoko Okuba, **Kenji Ikeda**, 23rd IATDMCT, Singapore, 令和7年9月24日

Table 1 Comparison of Observed and Simulated Fetal-to-Maternal Ratios

	Dose		CL _{P_{DF}/P_{DM}}	Obs	Pred	Pred/Obs
Metformin Liao et al., 2020	500mg PO BID	ex vivo	0.0006	1.4 ± 0.5	0.85 ± 0.04	0.61
		JEG3	0.00268		0.99 ± 0.00	0.71
		CT27	0.00212		0.98 ± 0.00	0.70
		CT29	0.00235		0.99 ± 0.00	0.71
Digoxin Miyoshi et al., 2019	0.5mg IV, 0.25mg IV, 0.25mg IV, 0.25mg PO	ex vivo	0.00102	0.53 (0-1.0)	0.72 (0.56-0.90)	1.36
		JEG3	0.0222		0.96 (0.93-1.01)	1.81
		CT27	0.00665		0.92 (0.87-1.00)	1.74
		CT29	0.0085		0.93 (0.89-1.00)	1.75
Sotalol Oudijk et al., 2003	160mg PO BID	Caco-2	0.0958	1.11 ± 0.63	1.00 ± 0.00	0.90
		JEG3	0.00157		1.00 ± 0.00	0.90
		CT27	0.00211		1.00 ± 0.00	0.90
		CT29	0.00586		1.00 ± 0.00	0.90
Flecainide Takatsuka et al., 2021	100mg PO BID	Caco-2	0.243	0.695	0.97 ± 0.07	1.40
		JEG3	0.0165		0.96 ± 0.07	1.38
		CT27	0.0445		0.97 ± 0.07	1.40
		CT29	0.0795		0.97 ± 0.07	1.40

Data are presented as mean ± standard deviation or mean (range)

BID twice daily, PO oral administration, Obs observed, Pred predicted, IV intravenous,

CL_{P_{DF}/P_{DM}} clearances on both the maternal-faced (CL_{P_{DM}}) and fetal-faced (CL_{P_{DF}}) sides of the placenta