

令和 5 年 9 月 15 日現在

機関番号：32519

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03392

研究課題名(和文)薬物組織移行・薬効・副作用の支配要因の変動を考慮したバーチャル臨床試験系の確立

研究課題名(英文) Establishment of a virtual clinical trial system considering variations in factors governing drug tissue distribution, efficacy, and side effects.

研究代表者

杉山 雄一 (Sugiyama, Yuichi)

城西国際大学・イノベーションベース・特別荣誉教授

研究者番号：80090471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,890,000円

研究成果の概要(和文)：3つの成果に分けて示す。1) Virtual clinical study (VCS) を用いたスタチン類の薬物相互作用(DDI)による体内動態・薬効・副作用の変動予測が可能になった。2) 血漿中アルブミンとの結合の強い化合物については、細胞表面とアルブミンとの結合を考慮することにより、肝取り込みクリアランスをin vitro(試験管の実験)から予測する方法およびリファンピシンにより誘導されることを提示した。3) クラスターガウスニュートン(CGNM)法を数理モデルに基づく計算に組み入れることにより、“DDIの精密予測のための内因性バイオマーカーの利用”が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

VCSのアウトプットは、ある患者集団における薬物の薬効・副作用の強度分布であり、体内動態のみに留まらず、薬効、副作用の予測も可能にする。薬物の臓器内濃度と薬効・副作用発現を関連付ける適切な数理モデルを構築し、それをVCSシステムに組み込むことにより薬効、副作用の程度を予測する精度があがる。製薬企業が各自の創薬化合物のデータを用いて汎用性の高いシステムであるVCSを運用できる環境を提供することで、広く創薬業界で標準化される予測パッケージとして利用されることを期待しており、創薬産業への波及効果は大であると考えている。

研究成果の概要(英文)：It is divided into three achievements:

1)The use of Virtual Clinical Study (VCS) enabled the prediction of changes in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and side effects caused by drug-drug interactions (DDIs) involving statins.2)For compounds with strong binding to plasma albumin, we presented a method to predict hepatic uptake clearance from in vitro experiments by considering the binding between the cell surface and albumin, as well as the induction by rifampicin.3)By incorporating the Cluster Gaussian Newton Method (CGNM) into computational calculations based on a mathematical model, we made it possible to utilize "endogenous biomarkers for precise prediction of DDIs."

研究分野：分子薬物動態学、システム薬理学

キーワード：生理学的薬物速度論(PBPKモデル) 薬物間相互作用(DDI) In vitroからin vivoへの予測

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬品の影響には個人差が存在し、場合によっては薬効を発揮せず、重篤な副作用を引き起こす恐れもある。創薬において、どのような患者において副作用発生のリスクが高まるかを臨床試験開始前に予できれば、より最適な医薬品を提供することが可能となる。近年、生体の分子レベルの機能を論理的に積み上げることでヒト体内の薬物動態（薬物の各組織における濃度変化）を予測することができる生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いた解析が進歩を見せている。

2. 研究の目的

PBPK モデルをさらに薬効・副作用予測モデルと連結させることで、個々の患者における臨床アウトカムを的確に予測するシステム構築を目指す。さらに、薬物動態・薬効制御因子個々の発現・機能の遺伝子多型や人種差、病態等による個人間変動の情報を組みこむことで、コンピュータ上に仮想患者を多数発生させることにより、ある患者集団における薬物の血中/組織内濃度推移、薬効/副作用強度分布を予測する Virtual Clinical Study (VCS) 手法の確立を複数の薬物について行うことを最終目標とする。

3. 研究の方法

今回提案した VCS の方法論は、in vitro/動物実験など前臨床データに基づいて、ある特性を有する患者集団における血中・組織中濃度推移、薬効・副作用の個人間変動を薬に関わらず統一した方法論により予測することが可能になる。臨床試験導入前の段階で、その化合物の開発を継続するか否かの early kill を行うための判断材料としての利用や、薬効・副作用発現を最適化するため患者層別化の必要性の検討、ごく稀に生じる薬効・副作用発現の例外値の確率などを事前にシミュレーションすることにより、成功確率を飛躍的に上昇させるツールとして活用することができる。さらに、臨床バイオマーカーのデータとも連結させることにより、新たな臨床相互作用試験を行うことなく、Phase I のサンプルを用いるだけで薬物動態パラメータの変動を定量的に予見する。

4 . 研究成果

- (1) VCS を用いたスタチン類の薬物相互作用による体内動態・薬効・副作用の変動予測:
既存のPBPKモデルに、各パラメータに個人間変動および遺伝子多型の影響を組み込むことで、臨床データを再現できるか検証を行うことで、VCSの妥当性を確認することができた。
- (2) 血漿中アルブミンとの結合の強いアニオン性化合物については、従来からのフリー体説では、肝臓への取り込みクリアランスの予測を行うことができないことが示された。そこで、細胞表面とアルブミンとの結合を考慮することにより、肝取り込みクリアランスを *in vitro* から予測する方法を提示した。肝臓における薬物の取り込みに関わるトランスポーター-OATP1Bが、PXRを介した誘導剤のリファンピシンの繰り返し投与により誘導されることを、これまで報告されている臨床試験のデータを基に生理学的薬物速度論(PBPK)モデルにより説明することに成功した。また、この効果を内因性のバイオマーカーの変動を基に記述することにも成功した。クラスターガウスニュートン(CGNM)法を数理モデルに基づく計算に組み入れることにより、“DDIの精密予測のための内因性バイオマーカーの利用”が可能となった。
- (3) 肝臓とならび薬物クリアランスに重要な役割を示す腎臓のトランスポーターを介した薬物間相互作用を *in vitro* 試験に基づいたパラメータ(K_i 値)をもとに予測することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件/うち国際共著 10件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yoshikado T, Yasunori Aoki, Y, Mochizuki T, Rodrigues D, Chiba K, Kusahara H, Sugiyama Y	4. 巻 11(10)
2. 論文標題 Cluster Gauss-Newton method analyses of PBPK model parameter combinations of coproporphyrin-I based on OATP1B-mediated rifampicin interaction Studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	6. 最初と最後の頁 1341-1357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12849	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshikado Takashi, Lee Woon, Toshimoto Kota, Morita Kiyoe, Kiriake Aya, Chu Xiaoyan, Lee Nora, Kimoto Emi, Varma Manthana V.S., Kikuchi Ryota, Scialis Renato J., Shen Hong, Ishiguro Naoki, Lotz Ralf, Li Albert P., Maeda Kazuya, Kusahara Hiroyuki, Sugiyama Yuichi	4. 巻 110
2. 論文標題 Evaluation of Hepatic Uptake of OATP1B Substrates by Short Term-Cultured Plated Human Hepatocytes: Comparison With Isolated Suspended Hepatocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 376 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2020.10.041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Lee Woon, Koyama Satoshi, Morita Kiyoe, Kiriake Aya, Kikuchi Ryota, Chu Xiaoyan, Lee Nora, Scialis Renato J., Shen Hong, Kimoto Emi, Tremaine Larry, Ishiguro Naoki, Lotz Ralf, Maeda Kazuya, Kusahara Hiroyuki, Sugiyama Yuichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Cell-to-Medium Concentration Ratio Overshoot in the Uptake of Statins by Human Hepatocytes in Suspension, but Not in Monolayer: Kinetic Analysis Suggesting a Partial Loss of Functional OATP1Bs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The AAPS Journal	6. 最初と最後の頁 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1208/s12248-020-00512-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Park Ji Eun, Shitara Yoshihisa, Lee Woojin, Morita Shigemichi, Sahi Jasminder, Toshimoto Kota, Sugiyama Yuichi	4. 巻 110
2. 論文標題 Improved Prediction of the Drug-Drug Interactions of Pemafibrate Caused by Cyclosporine A and Rifampicin via PBPK Modeling: Consideration of the Albumin-Mediated Hepatic Uptake of Pemafibrate and Inhibition Constants With Preincubation Against OATP1B	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 517 ~ 528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2020.10.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori Daiki, Kimoto Emi, Rago Brian, Kondo Yusuke, King Ahmad Amanda, Ramanathan Ragu, Wood Linda S., Johnson Jillian G., Le Vu H., Vourvahis Manoli, David Rodrigues A., Muto Chieko, Furihata Kenichi, Sugiyama Yuichi, Kusuhara Hiroyuki	4. 巻 107
2. 論文標題 Dose Dependent Inhibition of OATP1B by Rifampicin in Healthy Volunteers: Comprehensive Evaluation of Candidate Biomarkers and OATP1B Probe Drugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1004 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito Sumito, Lee Woojin, Park Ji Eun, Yasunaga Masa, Mori Ayano, Ohtsuki Sumio, Sugiyama Yuichi	4. 巻 110
2. 論文標題 Transient, Tunable Expression of Ntcp and Bsep in MDCKII Cells for Kinetic Delineation of the Rate-Determining Process and Inhibitory Effects of Rifampicin in Hepatobiliary Transport of Taurocholate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 365 ~ 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2020.10.064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwaki Y, Lee W, Sugiyama Y	4. 巻 15
2. 論文標題 Comparative and quantitative assessment on statin efficacy and safety: insights into inter-statin and inter-individual variability via dose- and exposure-response relationships	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Expert Opin Drug Metab Toxicol	6. 最初と最後の頁 897-911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17425255.2019.1681399	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kim SJ, Lee KR, Miyauchi S, Sugiyama Y	4. 巻 47
2. 論文標題 Extrapolation of In Vivo Hepatic Clearance From In Vitro Uptake Clearance by Suspended Human Hepatocytes for Anionic Drugs With High Binding to Human Albumin: Improvement of In Vitro-to-In Vivo Extrapolation by Considering the "Albumin-Mediated" Hepatic Uptake Mechanism on the Basis of the "Facilitated-Dissociation Model"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos	6. 最初と最後の頁 94-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.118.083733.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Asaumi R, Menzel K, Lee W, Nunoya KI, Imawaka H, Kusuvara H, Sugiyama Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Expanded Physiologically-Based Pharmacokinetic Model of Rifampicin for Predicting Interactions With Drugs and an Endogenous Biomarker via Complex Mechanisms Including Organic Anion Transporting Polypeptide 1B Induction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	6. 最初と最後の頁 845-857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12457	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishiyama K, Toshimoto K, Lee W, Ishiguro N, Bister B, Sugiyama Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling Analysis for Quantitative Prediction of Renal Transporter-Mediated Interactions Between Metformin and Cimetidine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	6. 最初と最後の頁 396-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12398	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Quantitative Prediction of the hepatic clearance using extended clearance concept with in vitro Transporter/enzyme Data
3. 学会等名 7th Asia Pacific ISSX Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Coordination of Influx (SLC) and Efflux (ABC) Transporters in Controlling Pharmacological and Toxic Effects.
3. 学会等名 GRC Connects: Multi-Drug Efflux Systems2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Quantitative integration of functional data for human ABC transporters: PET imaging, in vitro functional assays and proteomics.
3. 学会等名 ABC2020 - 8th FEBS Special Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Use of Extended Clearance Concept and PBPK Modeling in New Drug Discovery and Development: Predicting Target Tissue Exposure from In Vitro to In Vivo.
3. 学会等名 International Transporter Consortium (ITC) 4th Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Role of transporter sciences in new drug discovery and development.
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Prediction of the effects of transporter mediated drug-drug interaction and pharmacogenomics on pharmacokinetics (PK) / pharmacodynamics (PD) / toxicodynamics (TD).
3. 学会等名 Beijing International Symposium on Drug Metabolism and Pharmacokinetics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 PBPK analysis for the prediction of in vivo drug disposition involving enteric and hepatic drug metabolism, uptake and efflux.
3. 学会等名 The 12th International ISSX Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Quantitative Prediction of the Hepatic Clearance and Complex Drug Interactions Using Extended Clearance Concept and Physiologically Based Pharmacokinetic Models With In Vitro Transporter/Enzyme Data.
3. 学会等名 4th Annual Conference of the Society for the Study of Xenobiotics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Role of Transporters in pharmacokinetics (PK)/ pharmacodynamics (PD)/ toxicodynamics (TD).
3. 学会等名 The 4th Lingnan International DMPK Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Quantitative integration of functional data for human ABC transporters: PET imaging, in vitro functional assays and proteomics.
3. 学会等名 ABC2020 - 8th FEBS Special Meeting on ABC Proteins From Multidrug Resistance to Genetic Diseases (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉門 崇 (Yoshikado Takashi) (70535096)	横浜薬科大学・薬学部・准教授 (32723)	
研究分担者	速水 謙 (Hayami Ken) (20251358)	国立情報学研究所・情報学プリンシプル研究系・教授 (62615)	削除：2021年3月31日
研究分担者	小山 智志 (Koyama Satoshi) (60805761)	国立研究開発法人理化学研究所・科技ハブ産連本部・研究員 (82401)	
研究分担者	年本 広太 (Toshimoto Kota) (70740504)	国立研究開発法人理化学研究所・科技ハブ産連本部・特別研究員 (82401)	削除：2019年12月18日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------