

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07134

研究課題名(和文) うつ病と統合失調症の多様な治療反応性に適合する革新的な薬物投与量設定法の開発

研究課題名(英文) Development of innovative drug dosage regimens compatible with diverse treatment responsiveness in depression and schizophrenia

研究代表者

猿渡 淳二 (Saruwatari, Junji)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：30543409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、使用頻度の高い抗うつ薬パロキセチンを対象薬として、患者情報等による治療反応性の予測を試みた。その結果、血中パロキセチン濃度と、治療反応性の指標としてMADRSを用いて解析した結果、投与開始後1週目での薬物動態パラメータが、その後の8週目までのMADRS変化量を効果的に予測できる可能性を示した。一方、統合失調症患者の死亡率の増加に関係する抗精神病薬誘発性の代謝異常について、その関連因子を探索したところ女性患者では、抗精神病薬3剤以上服用者において過体重の頻度が高く、男女共にリスペリドン高用量服用者で、過体重の頻度が高いことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病は人口の3%以上が、統合失調症は約1%が罹患する極めて頻度の高い精神疾患である。その治療の中心は薬物療法であるが、寛解・再発を繰り返し、約30%の患者で治療抵抗性を示す。加えて、抗精神病薬の長期投与では、肥満や糖尿病等の生活習慣病関連病態をきたし、服薬アドヒアランスの低下の他、生活の質(QOL)の低下や心血管イベントの増加(死亡率の増加)にも関係することが臨床で問題となっている。本研究の結果から、臨床薬学的検討により、うつ病や統合失調症の個別化投与設計が実現できる可能性を示すことが出来た。

研究成果の概要(英文)：In this study, we attempted to predict treatment responsiveness based on patient information and other factors using the frequently used antidepressant paroxetine as the target drug. The results of the analysis using blood paroxetine concentration and MADRS as indices of treatment responsiveness showed that pharmacokinetic parameters in the first week after the start of treatment could effectively predict the amount of change in MADRS up to the 8th week thereafter. On the other hand, a search for factors associated with antipsychotic-induced metabolic abnormalities related to increased mortality in patients with schizophrenia revealed a higher frequency of overweight in female patients taking three or more antipsychotic medications and a higher frequency of overweight in both men and women taking high doses of risperidone.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：精密医療 精神神経薬理学 ファーマコメトリクス 薬理ゲノム学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

うつ病は人口の3%以上が、統合失調症は約1%が罹患する極めて頻度の高い精神疾患である。うつ病治療は、第一選択薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などを用いた薬物治療が中心である。しかしながら、その治療効果は発現までに約4週間の時間を要することや約3割の患者で治療抵抗性が現れることが問題となっており、現状では治療効果を早期に予測することは困難である。SSRI の一つであるパロキセチンは、うつ病、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、全般不安障害、外傷性ストレス後障害といった精神疾患に広く用いられており、その使用頻度は極めて高い。パロキセチンの治療濃度域に関する報告は諸説あり、日本人うつ病患者における富田らの研究では20-60 ng/mL と報告されている。しかしながら、これらの治療濃度域に関する報告は、横断的なある一時点におけるパロキセチンの血中濃度とその治療効果に関する検討のみであり、血中薬物濃度から早期にパロキセチンの治療効果を十分予測するには至っておらず、臨床においてパロキセチンは治療薬物モニタリング(TDM)の対象とはなっていない。

一方、統合失調症患者の平均余命は一般人口より約15年短く、その差は年々広がっていることが近年報告されている。その死亡原因のうち、多くを占めると考えられてきた自殺は全体の5%に満たず、心血管疾患が約30%を占めることが明らかとなった。心血管疾患の背景と考えられる肥満やメタボリックシンドロームは統合失調症患者で多く、これらの予防は臨床上、極めて重要である。統合失調症患者の肥満には、偏った食生活や運動不足に加えて、抗精神病薬の服用が関係する。中でも、オランザピンやクエチアピンといった一部の第二世代抗精神病薬は、特に体重増加リスクが高く、薬物ごとのリスクの違いも明らかとなっている。一方、近年、我が国の精神科医療では多剤大量処方問題視されているが、抗精神病薬による体重増加と投与量の関係は不明である。

現在、我が国では精神疾患に対する医療機能強化が推進されているが、抗うつ薬や抗精神病薬の体内動態 (PK) 並びに治療効果、副作用発現は、既知又は未知の個体の内的・外的要因が複雑に影響することで大きな個人差を生じ、前述の通り、多剤併用も社会的問題であることから、さらなる有効な治療支援システムの開発が急務である。

2. 研究の目的

本研究では、患者の内的・外的要因を同時に、かつ、定量的に評価し、うつ病の早期寛解並びに再発予防と、統合失調症治療でのアドヒアランスの向上並びに多剤併用の低減のために、独自の治療支援システムを構築することを目的として、臨床情報に基づく医療薬学研究を実施した。

3. 研究の方法

1) 使用頻度の高い抗うつ薬パロキセチンに着目して、施設倫理委員会承認のもと、研究参加に同意の得られたパロキセチン服用歴のあるうつ病患者86名(男性33名、女性53名、年齢46.3 ± 13.3歳)を対象として、パロキセチンの血中濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。過去の我々の母集団 PK 解析の結果 (Nishimura et al. Pharmacogenet Genomics 2016) を用いて、パロキセチンの血中濃度情報から各患者の PK パラメータを算出し、パロキセチンの投与開始時からの総曝露量の予測値を算出した。その後、ロジスティック回帰モデルを基にしたパロキセチンの総曝露量とうつ病寛解率に関する母集団 PK-薬力学 (PD) 解析を行った。共変量として、患者の年齢、性別、体重、パーソナリティ、うつ病の重症度、PAX の治療反応性との関係が示唆されている遺伝子 (5-HTTLPR、BDNF、DRD3、CYP2D6) の多型を検討した。パーソナリティの診断はクロニンジャーの気質性格検査 (TCI) を、うつ病の重症度評価はモンゴメリー・アスペルグうつ病評価尺度 (MADRS) を用いた。パロキセチン投与後に Total MADRS score が10点未満となった場合をうつ病の寛解と判断した。各遺伝子多型は polymerase chain reaction (PCR) 法または Taqman PCR 法により判定した。PK-PD モデルの構築並びに構築したモデルの予測性評価は、非線形混合効果モデルプログラム (NONMEM, GloboMax, Hanover, MD) を用いた。

2) 日本精神科病院協会加盟施設に外来通院する統合失調症患者3,262名(男/女1,823/1,439名、49.7 ± 13.7歳)を対象とし、抗精神病薬の剤数や投与量が body mass index (BMI) 及び過体重・肥満の有無に及ぼす影響を検討した。臨床情報として、性別、年齢、BMI、ウエスト、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C)、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C)、血糖値、HbA1c、入院・外来、喫煙の有無、抗精神病薬処方状況、高血圧治療薬の有無、脂質異常症治療薬の有無、糖尿病治療薬の有無を入手した。日本肥満学会の判定基準に基づき、BMI ≥ 25 kg/m² を肥満とし、米国糖尿病学会のアジア人における糖尿病罹患上昇の報告に基づき、BMI ≥ 23 kg/m² を過体重とした。抗精神病薬が過体重に及ぼす影響についてロジスティック回帰分析を用いてオッズ比 (OR)

[95%信頼区間(CI)]を算出し、BMI に及ぼす影響については重回帰分析を用いて非標準化偏回帰係数(B) [標準誤差(SE)] 標準化係数()を算出した。統計解析にはSPSS software package for Windows (IBM Japan Ltd, Tokyo, Japan)を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 研究成果

1)パロキセチン服用患者のうつ病寛解率に関する基本モデルの検討を行った結果、パロキセチン総曝露量の予測値とうつ病寛解率との関係にロジスティック回帰モデルが適合し、シグモイド E_{max} モデルが最適であった。パロキセチンのうつ病寛解率に影響を与える因子を、step wise 法によって検討したところ、うつ病寛解率に対してパロキセチン総曝露量に加え、切片に治療開始前の Total MADRS score が、 E_{max} に TCI の内、自己志向性のスコアが有意に影響することを認め、この2つの因子が最終モデルに組み込まれた。最終モデルに組み込まれた因子の「治療開始前の Total MADRS score」及び「TCI score (自己志向性)」の影響はそれぞれ図1及び図2となった。治療開始前の Total MADRS score は、うつ病の重症度が高いほど、軽症の患者と比べてパロキセチン総曝露量が増加しても治療効果が得られにくくなることが確認された。また、TCI score (自己志向性) は、自己志向性が高いほど、自己志向性の低い患者と比べてパロキセチン総曝露量の増加に伴い治療効果が得られやすくなることが確認された。本研究結果は、パロキセチンの投与初期に血中薬物濃度を測定することで、治療効果の早期予測と至適投与設計が可能になることを示唆しており、日本人の3%以上を占めるうつ病患者において、治療の最適化とQOLの向上に繋がると期待する。

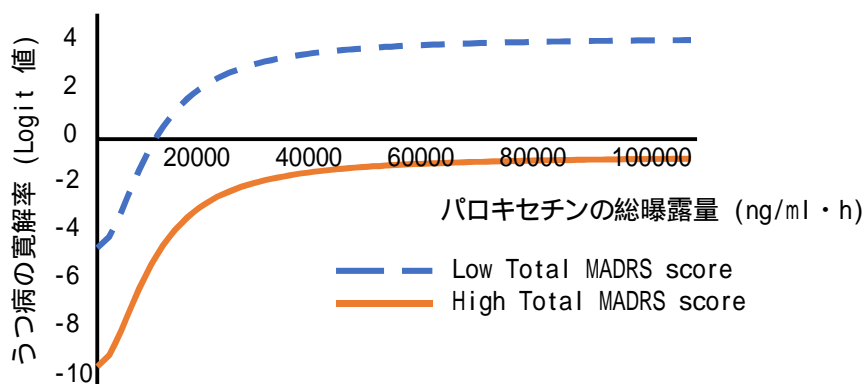


図1. 治療開始前のTotal MADRS score の影響

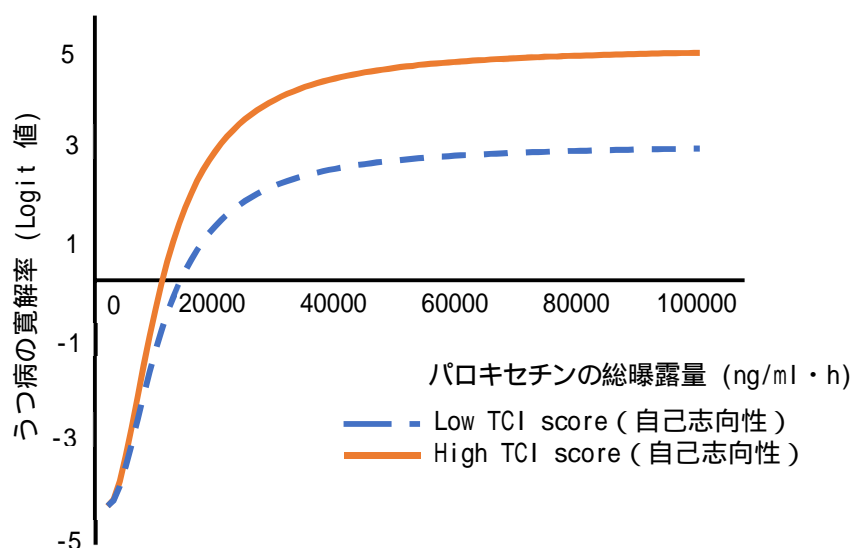


図2. TCI score (自己志向性) の影響

2)本研究の大規模疫学調査の解析結果により、統合失調症患者の肥満と抗精神病薬投与量との関連性を示し、特に、リスペリドンは用量依存的に統合失調症患者のBMIを増加させることを初めて明らかにした。また、女性患者では、抗精神病薬3剤以上服用者において過体重の頻度が高かった[OR(95%CI):1.80(1.05-3.08), P<0.05]。さらに、男女共にリスペリドン高用量服用者で、過体重の頻度が高く[OR(95%CI):1.61(1.08-2.41);1.95(1.15-3.32)]、その関連性は女性で強い傾向を示した。

我が国の抗精神病薬の処方量は、他国よりも多く、本研究の大規模疫学調査の結果では、外来患者の46.6%が抗精神病薬を2剤以上使用していた。抗精神病薬の副作用には、錐体外路障害や高プロラクチン血症、代謝障害、心血管障害などが挙げられ、そのうち、錐体外路症状や心臓突然死、静脈血栓塞栓症、心筋梗塞、認知機能障害は、抗精神病薬用量依存的にリスクが高まることが報告されている。本結果では、抗精神病薬投与量とBMIの関連が認められたことから、抗精神病薬による代謝異常についても用量依存的にリスクが増加する可能性が示された。抗精神病薬による体重増加は、第二世代抗精神病薬服用者で起こりやすく、薬物ごとのリスクの違いも明らかである一方、抗精神病薬投与量と体重増加リスクの関連性の報告は未だ少なく、一致した見解に至っていない。本結果では、男女共にリスペリドン高用量服用者の過体重頻度が高かったことから、リスペリドンは用量依存的にBMIを増加させることが考えられた。

本研究は横断研究であり、抗精神病薬投与量とBMI増加の因果関係は不明であるため、今後は縦断研究による、さらなる検討が必要である。しかしながら本研究結果は、統合失調症患者のリスペリドン用量依存的なBMI増加の関連性を示し、その機序の一端を解明したものであり、統合失調症患者の代謝異常に対する効果的な薬学的予防を行う上で、極めて重要な情報であると考えられる。

以上の臨床薬学的検討により、新たな治療戦略の開発が求められている、うつ病と統合失調症について、その薬物療法は個別化投与設計が実現できる可能性を示すことが出来た。本研究の手法を様々な向精神薬に展開することで、全ての精神疾患患者でのQOLの向上と健康寿命の延長の一助となることを期待する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 28件）

1. 著者名 Nagase Yuka, Satoh Takao, Shigetome Keiichi, Tokumaru Naoto, Matsumoto Erika, Yamada Kazunori D., Imafuku Tadashi, Watanabe Hiroshi, Maruyama Toru, Ogata Yasuhiro, Yoshida Minoru, Saruwatari Junji, Oniki Kentaro	4. 巻 15
2. 論文標題 Serum Fatty Acid Composition Balance by Fuzzy C-Means Method in Individuals with or without Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 809 ~ 809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15040809	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 -

1. 著者名 Nagasaki Taisei, Maeda Hitoshi, Taguchi Kazuaki, Yanagisawa Hiroki, Nishida Kento, Kobayashi Kazuki, Wada Naoki, Noguchi Isamu, Murata Ryota, Sakai Hiromi, Kitagishi Hiroaki, Saruwatari Junji, Watanabe Hiroshi, Otagiri Masaki, Maruyama Toru	4. 巻 54
2. 論文標題 A bioinspired carbon monoxide delivery system prevents acute kidney injury and the progression to chronic kidney disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102371 ~ 102371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102371	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 -

1. 著者名 Hashimoto Mai, Maeda Hitoshi, Oniki Kentaro, Yasui-Furukori Norio, Watanabe Hiroshi, Saruwatari Junji, Kadowaki Daisuke	4. 巻 45
2. 論文標題 New Insight Concerning Therapeutic Drug Monitoring?The Importance of the Concept of Psychonephrology?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 834 ~ 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00025	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 -

1. 著者名 Yan Yunyi, Kondo Nozomi, Oniki Kentaro, Watanabe Hiroshi, Imafuku Tadashi, Sakamoto Yuki, Shigaki Takuro, Maruyama Akari, Nakazawa Hitomi, Kaneko Tetsuya, Morita Ayami, Yoshida Akira, Maeda Hitoshi, Maruyama Toru, Jinnouchi Hideaki, Saruwatari Junji	4. 巻 2022
2. 論文標題 Predictive Ability of Visit-to-Visit Variability of HbA1c Measurements for the Development of Diabetic Kidney Disease: A Retrospective Longitudinal Observational Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/6934188	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 -

1. 著者名 Maeda Hitoshi, Ishima Yu, Saruwatari Junji, Mizuta Yuki, et al.	4. 巻 341
2. 論文標題 Nitric oxide facilitates the targeting Kupffer cells of a nano-antioxidant for the treatment of NASH	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Controlled Release	6. 最初と最後の頁 457 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2021.11.039	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 -

1. 著者名 Nishimura Fumihito, Ushijima Tomoko, Hamada Shinsuke, Kadowaki Daisuke, Miyamura Shigeyuki, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji	4. 巻 46
2. 論文標題 Evaluation of renal function using cystatin C-based estimated glomerular filtration rate in patients with urothelial carcinoma treated with gemcitabine and cisplatin chemotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1622 ~ 1628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13501	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 -

1. 著者名 Takahashi Eri, Saruwatari Junji, Fujimoto Tomokazu, Tanoue Yuki, Fukuda Takaichi, Inoue Toshihiro	4. 巻 11
2. 論文標題 The effects of exosomes derived from trabecular meshwork cells on Schlemm's canal endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01450-9	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 -

1. 著者名 Wakiya Taiichi, Ishido Keinosuke, Kimura Norihisa, Nagase Hayato, Yoshizawa Tadashi, Morohashi Satoko, Fujita Hiroaki, Kanda Taishu, Tataru Yota, Saruwatari Junji, Kijima Hiroshi, Hakamada Kenichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Eukaryotic initiation factor 2 signaling behind neural invasion linked with lymphatic and vascular invasion in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00727-3	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 -

1. 著者名 Imafuku Tadashi, Watanabe Hiroshi, Oniki Kentaro, Yoshida Akira, et al.	4. 巻 44
2. 論文標題 Cysteinylated Albumin as a Potential Biomarker for the Progression of Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 e115 ~ e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc20-3003	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 Takanori, Ishigami Masatoshi, Zou Biyao, Tanaka Taku, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hepatology International	6. 最初と最後の頁 366 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12072-021-10143-4	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 Nishimura Fumihito, Ushijima Tomoko, Nojima Masako, Hamada Shinsuke, Hara Kazumasa, Hamada Yasuyuki, Kadowaki Daisuke, Miyamura Shigeyuki, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji	4. 巻 44
2. 論文標題 Comparison between the Effects of Loxoprofen and Acetaminophen on Postoperative Pain Following Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matching Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1427 ~ 1432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00215	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 -

1. 著者名 Oniki K, Nohara H, Nakashima R, Obata Y, Muto N, Sakamoto Y, Ueno-Shuto K, Imafuku T, Ishima Y, Watanabe H, Maruyama T, Otake K, Ogata Y, Suico MA, Kai H, Shuto T, Saruwatari J.	4. 巻 10
2. 論文標題 The DsbA-L gene is associated with respiratory function of the elderly via its adiponectin multimeric or antioxidant properties.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 5973
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62872-5	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 -

1. 著者名 Fujikawa H, Sakamoto Y, Masuda N, Oniki K, Kamei S, Nohara H, Nakashima R, Maruta K, Kawakami T, Eto Y, Takahashi N, Takeo T, Nakagata N, Watanabe H, Otake K, Ogata Y, Tomioka NH, Hosoyamada M, Takada T, Ueno-Shuto K, Suico MA, Kai H, Saruwatari J, Shuto T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Higher Blood Uric Acid in Female Humans and Mice as a Protective Factor against Pathophysiological Decline of Lung Function.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel).	6. 最初と最後の頁 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9050387	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 -

1. 著者名 Fukushima A, Takahashi E, Saruwatari J, Tanihara H, Inoue T.	4. 巻 22
2. 論文標題 The angiogenic effects of exosomes secreted from retinal pigment epithelial cells on endothelial cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and biophysics reports	6. 最初と最後の頁 100760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100760	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 -

1. 著者名 Fukunaga M, Kadowaki D, Mori M, Hagiwara S, Narita Y, Saruwatari J, Tanaka R, Watanabe H, Yamasaki K, Taguchi K, Ito H, Maruyama T, Otagiri M, Hirata S.	4. 巻 15
2. 論文標題 In vivo evaluation of drug dialyzability in a rat model of hemodialysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0233925
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0233925	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 -

1. 著者名 Ichigi M, Nakatani S, Murakami M, Harada Y, Utsumi S, Ogata M, Maehara Y, Ikeda H, Shimada H, Fukunaga M, Narita Y, Saruwatari J, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Kadowaki D, Hirata S.	4. 巻 94
2. 論文標題 Investigation of methods for more accurate estimation of kidney function in people with high muscle mass.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical nephrology	6. 最初と最後の頁 86-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5414/CN110074	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 -

1. 著者名 Takata K, Oniki K, Tateyama Y, Yasuda H, Yokota M, Yamauchi S, Sugawara N, Yasui-Furukori N, Saruwatari J.	4. 巻 20
2. 論文標題 The associations of the number of medications and the use of anticholinergics with recovery from tubal feeding: a longitudinal hospital-based study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC geriatrics	6. 最初と最後の頁 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-020-01778-3	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 -

1. 著者名 Norikoshi Y, Ikeda T, Sasahara K, Hamada M, Torigoe E, Nagae M, Tashiro T, Horio F, Saruwatari J, Uchida Y, Anraku M.	4. 巻 43
2. 論文標題 A Comparison of the Frequency of Prescription and Pharmacy Revisits between Baloxavir Marboxil and Neuraminidase Inhibitors in Influenza-Infected Pediatric Patients during the 2019-2020 Influenza Season.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological & pharmaceutical bulletin	6. 最初と最後の頁 1960-1965
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00543	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 -

1. 著者名 Miike T, Toyoura M, Tonooka S, Konishi Y, Oniki K, Saruwatari J, Tajima S, Kinoshita J, Nakai A, Kikuchi K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Neonatal irritable sleep-wake rhythm as a predictor of autism spectrum disorders.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurobiology of sleep and circadian rhythms	6. 最初と最後の頁 100053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbscr.2020.100053	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 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 成瀬遥佳、金子哲也、倉本佳奈、釘本沙和、西村英里、豎道真菜、手束菜月、安東実咲、大井桃、大田雅子、村田司、浜田直優美、兼田桂一郎、古庄史郎、坂元正克、上田啓司、尾田一貴、鬼木健太郎、猿渡淳二、城野博史、古郡規雄
2. 発表標題 抑肝散が抗認知症薬ドネペジル塩酸塩及び抗精神病薬リスペリドンの体内動態に及ぼす影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 重留啓巻、鬼木健太郎、高田恵司、建山幸、安田広樹、横田美有、山内紗衣、古郡規雄、山田和範、猿渡淳二
2. 発表標題 機械学習による高齢者のポリファーマシー解消に向けた試み～嚥下機能に着目した減薬法の探索～
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 重留啓巻、鬼木健太郎、高田恵司、建山幸、安田広樹、横田美有、山内紗衣、古郡規雄、山田和範、猿渡淳二
2. 発表標題 機械学習による高齢患者の嚥下機能改善とポリファーマシー対策に向けた試み
3. 学会等名 BPCNP4学会合同年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井加音、鬼木健太郎、守田彩文、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 SGLT2阻害薬の血糖降下・体重減少効果に対するSLC5A2 rs9934336多型の影響
3. 学会等名 第62回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 猿渡淳二
2. 発表標題 遺伝情報と血中薬物濃度を活用した向精神薬の投与最適化への挑戦
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 猿渡淳二
2. 発表標題 漢方薬による薬物動態学的相互作用
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 重留啓巻、鬼木健太郎、高田恵司、建山幸、安田広樹、横田美有、山内紗衣、山田和範、猿渡淳二
2. 発表標題 機械学習によるポリファーマシーの改善に向けた試み～高齢患者の嚥下機能に着目した検討～
3. 学会等名 フォーラム2022 衛生薬学・環境トキコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 猿渡淳二
2. 発表標題 精神科において測定可能な薬物血中濃度と有効な利用方法
3. 学会等名 第8回臨床精神薬理教育Webセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 猿渡淳二
2. 発表標題 TDMと遺伝情報を活用した抗てんかん薬の個別化投与設計法の開発
3. 学会等名 第38回日本TDM学会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 酒井伽音、守田彩文、鬼木健太郎、坂本優季、近藤亜美、松尾萌花、丸山阿加里、吉田陽、西村博之、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、宮本文夫、杉山正悟、稗島州雄、栗並昇、梶原敬三、陣内克紀、陣内富男、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 SLC5A2遺伝子多型がSGLT2阻害薬による血糖・体重減少作用に及ぼす影響に関する臨床的検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 猿渡淳二、古郡規雄
2. 発表標題 精神科薬の薬物相互作用
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤亜美、守田彩文、鬼木健太郎、坂本優季、酒井伽音、吉田陽、今福匡司、前田仁志、渡邊博志、丸山徹、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 糖尿病患者の動脈硬化と酸化ストレスに対するALDH2遺伝子多型の性別依存的な影響に関する臨床研究
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松瀬彰仁、金子哲也、鬼木健太郎、石津棟暎、猿渡淳二
2. 発表標題 抗てんかん薬clobazam及びその代謝物N-desmethyloclobazamの母集団薬物動態同時解析並びに治療効果との関連性評価
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yunyi Yan、近藤望、坂本優季、今福匡司、前田仁志、渡邊博志、丸山徹、吉田陽、陣内秀昭、猿渡淳二、鬼木健太郎
2. 発表標題 糖尿病性腎臓病の予防最適化に向けたHbA1cの個体内変動の有用性評価
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 猿渡淳二
2. 発表標題 向精神薬の薬物動態と個別化療法
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤亜美、守田彩文、坂本優季、酒井伽音、丸山阿加里、近藤望、鬼木健太郎、吉田陽、西村博之、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、宮本文夫、杉山正悟、稗島州雄、栗並昇、梶原敬三、陣内克紀、陣内富男、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 ALDH2遺伝子多型と性差の組み合わせがbaPWDに与える影響に関する臨床研究
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 志垣拓郎、鬼木健太郎、坂本優季、金子哲也、近藤望、丸山阿加里、吉田陽、西村博之、守田彩文、塩山由紀、高田雅文、井島廣子、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 Modeling&simulation解析を用いたメタボリックメモリーの定量的評価
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 猿渡淳二
2. 発表標題 薬物動態とその個人差：遺伝要因と薬物相互作用を中心に
3. 学会等名 第30回日本臨床精神神経薬理学会学術集会（第20回臨床精神神経薬理学セミナー）（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中澤瞳、古郡規雄、菅原典夫、鬼木健太郎、猿渡淳二、山崎學、下田和孝、寒河江豊昭、森隆夫、須貝拓朗、松田ひろし、鈴木雄太郎、尾関祐二、土嶺章子、岡本吳賦、染矢俊幸
2. 発表標題 抗精神病薬誘発性メタボリックシンドロームにおける用量依存性の検討
3. 学会等名 第30回日本臨床精神神経薬理学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸山阿加里、坂本優季、鬼木健太郎、近藤望、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 KCNQ1遺伝子多型（rs2237892）とDPP-4阻害薬の血糖降下作用に関する検討
3. 学会等名 第60回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤望、鬼木健太郎、陣内秀昭、猿渡淳二
2. 発表標題 HbA1c値の個体内変動の定量化とその臨床的意義の検討
3. 学会等名 第60回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 猿渡淳二、古郡規雄
2. 発表標題 クロザピンの母集団薬物動態解析とTDMの有用性
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学大学院生命科学研究部 薬物治療学分野 https://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/tiryougaku/

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	古郡 規雄 (Furukori Norio) (20333734)	獨協医科大学・医学部・准教授 (32203)	
研究分担者	城野 博史 (Jono Hirofumi) (40515483)	熊本大学・病院・准教授 (17401)	
研究分担者	鬼木 健太郎 (Oniki Kentaro) (00613407)	熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授 (17401)	

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
---------	---------