

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07165

研究課題名（和文）消化管水分調節機構の定量的解明に基づく薬物吸収動態予測システムの確立

研究課題名（英文）Quantitative Prediction of Oral Drug Absorption by Kinetically Analyzing Gastrointestinal Water Dynamics

研究代表者

白坂 善之（Shirasaka, Yoshiyuki）

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：60453833

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000 円

研究成果の概要（和文）：薬物吸収動態を高精度に予測するためには、消化管内における薬物挙動だけでなく、生理学的な水分調節機構を統合理解することが重要となる。そこで本研究課題では、消化管水分調節機構の定量的解析とそれに基づく生理学的薬物吸収動態モデルの構築を試みた。ラット in situ 実験により得られた水分動態パラメータを組み込むことで、消化管内薬物/水分動態を統合的に解析できる生理学的薬物吸収動態モデル（ILIAD model）を構築した。また、本モデルの汎用性・有用性として、CYP3A/P-gp 基質の非線形吸収動態予測、さらには放出制御製剤設計の最適化や消化管 DDI の精密予測などへの応用が可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で確立した ILIAD モデルは、精緻な薬物吸収動態解析を可能にするとともに、消化管水分動態変動時の薬物吸収への影響を定量的に解析できるものである。したがって、水分動態を変動させる因子である飲料の影響や消化器毒性、疾患・病態、妊娠、さらには人種/年齢/性別などに起因した消化管内水分動態変動時の薬物吸収予測などへの応用が期待できる。本研究成果は、薬物吸収動態予測に基づく医薬品開発への貢献は勿論のこと、薬物相互作用を巡る医薬品の適正使用や消化器疾患に対応する個別化薬物療法など、医療分野を含む多様な貢献にも期待でき、その将来性を含め、学術的にも社会的にも高い意義を有するものである。

研究成果の概要（英文）：Gastrointestinal (GI) fluid volume may be an essential factor in considering GI drug concentration and absorption kinetics. This research project aimed to develop a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) absorption model considering GI fluid dynamics based on kinetic analysis of GI fluid absorption/secretion in rats.

Simulated GI fluid volume-time profile in the GI tract using the developed PBPK absorption model incorporating fluid kinetic parameters obtained from the rat in situ studies showed good agreement with that reportedly in vivo data. In addition, it was shown that this model can successfully predict the nonlinear GI absorption, bioavailability, and drug-drug interaction (DDI) of various drugs (CYP3A and/or P-gp substrates).

In conclusion, our PBPK absorption model considering GI fluid dynamics may be very useful for more precise prediction of oral drug absorption and interaction in vivo.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物動態学 経口吸収 消化管 水分 モデリング&シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

経口投与された医薬品は、消化管内で崩壊・溶解し、溶液となることで上皮細胞を透過し吸収される。一方、受動拡散や代謝酵素およびトランスポーターを介した薬物の膜透過速度は、消化管膜表面での薬物濃度に依存するため、薬物が消化管内でどの程度の水分に溶解し、どの程度の濃度で存在するのかを理解することは、薬物の吸収パターンや血中濃度を考える上で極めて重要である。実際、我々のグループはこれまでに、溶液浸透圧に依存した消化管内水分変動および薬物濃度変動に起因して、薬物吸収変動が起こり得ることを示してきた [1]。さらに、高張溶液となるアップルジュースとの相互作用が報告されている低膜透過性薬物 *atenolol* についても、従来より議論されてきた分子論的機構(すなわち *organic anion transporting polypeptide 2B1*; *OATP2B1* 阻害)に加え、溶液浸透圧に起因した水分分泌および薬物濃度変動に基づく生理学的機構により説明できることを実証してきた [2, 3]。したがって、経口薬の消化管吸収およびその相互作用を適切に理解・予測するためには、薬物動態学的因子のみならず、消化管内水分挙動などの生理学的因子を定量的に解析することが必要不可欠と推察される。

21 世紀に入り、新たに承認される医薬品の数は日米欧共に年々減少している。特に、利便性や安全性の観点で他を圧倒する「経口剤」の開発では、臨床試験段階での吸収性不良が原因となる開発中止が度々生じ、医薬品開発全体に大きな影響を与えている。したがって、臨床試験に入る前に、候補化合物の吸収性を精度良く予測することが重要となる。しかしながら、近年のより複雑で多様な構造を有した候補化合物の創製は、その吸収動態予測そのものを複雑化させ、従来の *in vitro* 吸収性予測手法に明らかな脆弱性をもたらしている。その原因の一つとして、従来の評価・予測手法が、迅速性と簡便性のために、実際の消化管生理環境を簡略化し過ぎていることが挙げられる。例えば、上述した消化管内水分環境は、薬物の膜透過速度やトランスポーター/代謝酵素活性を規定する薬物濃度に直接影響する極めて重要な生理学的因子であるにもかかわらず、薬物の吸収動態を考えるにあたり適切に考慮されることはほとんどない。したがって、薬物吸収動態を高精度に予測するためには、消化管内における薬物挙動だけでなく、生理学的な水分調節機構を統合理解することが重要である。本研究では、高精度な薬物吸収性予測法の確立を目指し、消化管水分調節機構の定量的解明とそれを基盤に生理学的数理モデル解析を試みた。

事実上のブラックボックスと化している消化管内環境・機能にあたって、現在までに、その内腔における水分調節機構を分子レベルで速度論/定量解析した前例はなく、水分調節に関わる種々分子機構が水分吸収に働くのか？ 分泌に働くのか？ どの程度水分調節に寄与しているのか？ 消化管環境を巡る諸因子（飲食、疾患/病態、薬物毒性/障害など）が水分動態変動の原因となり得るのか？ など、検討すべき課題は非常に多い。しかし、本研究で確立を目指す薬物吸収性予測モデルは、精緻な薬物吸収動態解析を可能にするとともに、消化管水分動態変動時の薬物吸収への影響を定量的に解析できるものとなるため、水分動態を変動させる因子である飲料の影響や消化器毒性、疾患・病態、妊娠、さらには人種/年齢/性別などに起因した消化管内水分動態変動時の薬物吸収予測などへの応用が可能と考えられる。したがってその成果は、薬物吸収動態予測に基づく医薬品開発への貢献は勿論のこと、薬物相互作用を巡る医薬品の適正使用や消化器疾患に対応する個別化薬物療法など、医療分野を含む多様な貢献にも期待できる

2. 研究の目的

近年創製される多種多様な複雑化合物の吸収動態は益々複雑化してきており、その吸収性評価・予測の難化や脆弱化に伴い、経口医薬品の開発効率は年々低下している。その原因の一つとして、従来の薬物吸収性予測手法が、迅速性と簡便性のために、実際の消化管生理環境を簡略化し過ぎていることが挙げられる。例えば、薬物吸収過程を規定する膜透過速度やトランスポーター/代謝酵素活性はいずれも消化管内の薬物濃度に依存するが、その吸収動態を考える上で、生理学的な消化管内水分環境が適切に考慮されることはほとんどない。したがって、薬物吸収動態を高精度に予測するためには、消化管内における薬物挙動だけでなく、生理学的な水分調節機構を統合理解することが重要である。そこで本研究では、「消化管内水分挙動を考慮した高精度な薬物吸収動態予測システム」の確立を目指して、消化管水分調節機構の定量的解明とその変動因子（飲食物、病態、薬物毒性など）の影響に対する定量的解析を試み、それらの結果を基盤にした生理学的数理モデルの構築を試みた。

3. 研究の方法

消化管における水分調節（吸収/分泌）機構を速度論的に考察するためには、水分挙動に関わる多彩な分子を考慮した包括的な検討が必要である。そこで本研究では、消化管水分挙動とその薬物吸収への影響に対する薬物動態学的検討、ゲノム編集技術を用いた分子生物学的検討、さらに生理学的数理モデリングによる測量学的検討など、多様な手技・手法により目的達成を目指す。具体的には、下記に示した実施計画（概要）で進めた。

(1) 胃、十二指腸、空腸、回腸および大腸における水分動態特性（部位差）

非吸収性 FD-4 および標識水 ($[3H]$ water)を用い、ラット胃、十二指腸、空腸、回腸および

大腸 *in situ* 実験を行い、水分吸収性/分泌性の消化管部位特性を速度論解析した。

- (2) 水分吸収/分泌活性に対する浸透圧および pH の影響
水、mannitol (浸透圧調整) 溶液およびリン酸緩衝液 (pH 調整) 溶液を用い、水分挙動に対する諸因子 (浸透圧、pH) の影響を定量的解析した。
- (3) 水分吸収/分泌動態に対する飲食物の影響
水分挙動変動に着目した薬物-飲食物間相互作用 (薬物の消化管吸収に及ぼす飲食の影響) について、生理食塩水、飲料 (フルーツジュースなど)、サプリメントなどを用い、消化管内水分挙動の影響とそれに伴う薬物吸収動態変動を検討した。
- (4) 生理学的水分動態モデル/生理学的薬物吸収動態モデル(数理モデル)の構築
 - 1) 薬物の消化管吸収に及ぼす水分動態の影響
低膜透過性薬物 (atenolol)、高膜透過性薬物 (antipyrine、metoprolol)、P-gp 基質 (talinalol) および CYP3A4 基質 (midazolam)を用い、飲食に起因した薬物吸収変動を評価し、水分動態との相関性を検討した。
 - 2) 生理学的水分動態モデルの構築
(I) - (II) の知見に基づいて生理学的水分動態モデルを構築し、(I) - (IV) ①で得られた各パラメータを用いた水分動態シミュレーションを行った。本結果の妥当性は、PET を活用した実験報告 (ラット)/MRI を活用した臨床報告 (ヒト)と比較し検証した。
 - 3) 生理学的薬物吸収動態モデルの構築
②の本水分動態を組み込んだ生理学的薬物吸収動態モデルを構築し、諸因子 (飲食、病態、薬物毒性など) に起因した薬物吸収変動予測を試みた。本予測の妥当性は、4)-7)とラット *in vivo* 実験およびヒト臨床報告と比較し検証した。
- (5) モデリング&シミュレーションに基づく薬物吸収変動予測システムの確立
3 種の薬物 (atenolol (受動拡散)、midazolam (CYP3A 基質)、talinalol (P-gp 基質)) による同時最適化から得られたスケーリングファクター (膜透過過程、CYP3A による代謝過程および P-gp による排泄過程)を用いることで、8 種の薬物 (metoprolol、ranitidine、triazolam、sildenafil、celiprolol、fexofenadine、verapamil および saquinavir) のアベイラビリティ (BA および FaFg) および血漿中濃度推移の予測を試みた。

4. 研究成果

- (I) 生理学的消化管内水分動態モデル (physiologically based fluid kinetic (PBFK)モデル) に基づいた消化管内水分挙動の定量的解析
まず、ラット *in situ* closed loop 実験により得られた部位特異的な水分動態パラメータ (水分吸収/分泌速度定数) を組み込んだ生理学的消化管内水分動態モデル (PBFK モデル) を構築することで、ラットおよびヒトにおける消化管内水分挙動の定量的解析を試みた。その結果、ラットにおいては、実験的に得られた水分動態パラメータを用いたボトムアップアプローチにより、*in vivo* における消化管内水分挙動の再現に成功した。一方、ヒトにおいては、スケールアップアプローチにより、胃、小腸および大腸内水分挙動を再現できるヒト PBFK モデルの構築に成功した。これら PBFK モデルを用い、胃および小腸内水分挙動に対する投与水分量の感度分析を試みたところ、ヒトおよびラットのいずれにおいても、投与水分量の影響は胃および十二指腸に限定的であり、空腸以降ではその影響は観察されなかった。
- (II) 消化管内水分挙動を考慮した生理学的薬物吸収動態モデル「integrated liquid and intestinal absorption drug (ILIAD) model」による経口薬物吸収予測

消化管内水分挙動を考慮したより高精度な薬物吸収動態予測モデルの構築を目指し、上記で構築した PBFK モデルを薬物吸収動態モデルに統合することにより、消化管内薬物/水分動態を統合的に解析できる新規生理学的薬物吸収動態モデル「Integrated liquid and intestinal absorption drug (ILIAD) model」の構築を試みた (図 1)。その結果、3 種の薬物 (atenolol (受動拡散)、midazolam (CYP3A 基質)、talinalol (P-gp 基質)) による同時最適化から得られたスケーリングファクター (膜透過過程、CYP3A による代謝過程および P-gp による排泄過程)を用いることで、8 種の薬物のアベイラビリティ (BA および $F_a F_g$) および血漿中濃度推移を良好に予測した (図 2)。

特に、midazolam、talinalol および verapamil に対してはそれらの非線形吸収動態についても良好に予測した。さらに、これまで詳細な検討がなされてこなかった消化管内水分動態変動が及ぼす薬物吸収への影響についても検討を加えたところ、高膜透過性薬物は水分動態変動の影響を受けにくい一方で、低膜透過性薬物はその影響を顕著に受けることが明らかと

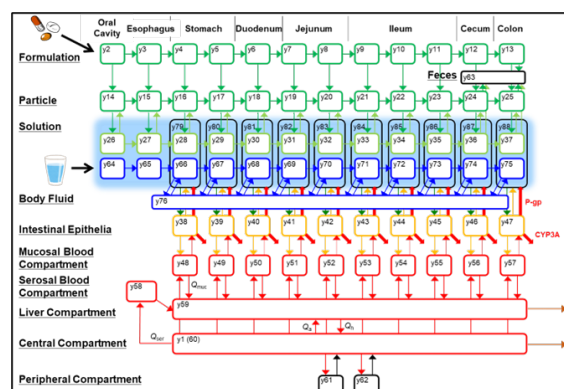


図 1. ILIAD モデル

なった。しかし、機能性タンパク質の基質となる薬物の場合、たとえ高膜透過性の薬物であっても、水分動態変動がその非線形吸収動態を変動させることにより吸収動態変動を引き起こす可能性があることが示された。

(III) 放出制御製剤の最適化を指向した P-gp 基質薬物の吸収非線形性モデル解析

次に、構築した ILIAD モデルの汎用性・発展性に関する検証を踏まえ、P-gp 基質薬 talinolol の消化管吸収動態に及ぼす放出制御製剤化の影響に関する定量的解析を試みた。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験により、P-gp に関する速度論パラメータおよび細胞内タンパク非結合率を算出し、ILIAD モデルに組み込むことで解析を行った。その結果、即放性製剤では P-gp の K_m 値より顕著に高い上皮細胞内濃度が示された一方で、徐放性製剤では、 K_m 値に比べ低い細胞内濃度が示された。すなわち、即放性製剤では高い消化管内および上皮細胞内濃度に起因して P-gp が飽和し、その吸収性が亢進している一方で、徐放性製剤では、放出制御に伴う消化管内および上皮細胞内濃度の低下に基づき P-gp が効率的に機能することでその吸収性が低下していることが明らかとなった (図 3)。以上より、P-gp 基質薬物の放出制御製剤の最適化を考える上で、P-gp に起因した非線形吸収特性を考慮することが必要不可欠である可能性が示された。

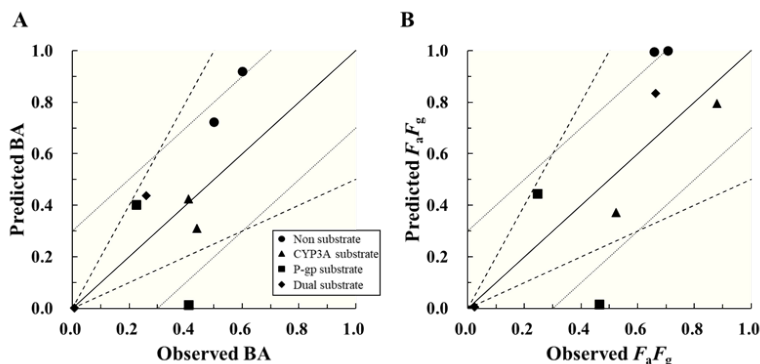


図 2. BA および F_aF_g 予測

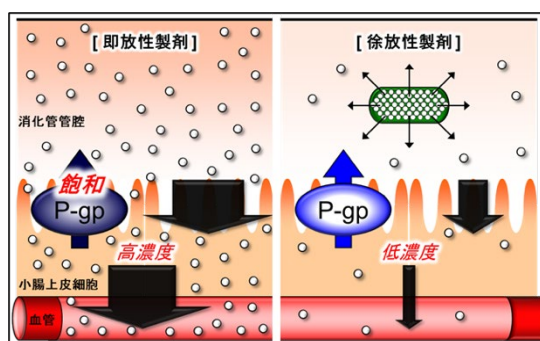


図 3. Talinolol の即放性製剤および徐放性製剤の消化管内

(IV) CYP3A 基質/阻害薬の消化管吸収動態に基づく薬物間相互作用の定量的解析

ILIAD モデルのさらなる汎用性・発展性に関する検証を踏まえ、基質薬/阻害薬の消化管内動態を考慮した高精度な消化管 DDI 評価法の提唱を目指した種々検討を試みた。CYP3A 基質薬として高膜透過性の midazolam (MDZ) を、CYP3A 阻害薬として高膜透過性の buspirone (BUS) および低膜透過性の ranitidine (RAN) を用い、ラット *in vivo* 試験および ILIAD モデルによるシミュレーション解析を行った。その結果、BUS を併用した際には MDZ の血漿中濃度および F_g が上昇した一方で、RAN を併用した際には、血漿中濃度の変動は観察されなかった。この時、BUS はその高膜透過性に起因した速やかな吸収が観察され、MDZ の主な吸収部位である消化管上部において、 K_{iu} 値を超える顕著に高い濃度が示された。一方、RAN では、その低膜透過性に起因した低い細胞内濃度が観察された。本結果より、高精度な DDI リスク評価を施行するためには、各薬物の吸収特性に基づいた消化管内挙動を考慮することが重要と考えられた。

以上より、消化管内水分挙動を考慮した新規生理学的薬物吸収動態モデルを構築することで、消化管内水分が及ぼす薬物吸収への影響を明らかにすると共に、本モデルの汎用性・有用性として、放出制御製剤設計の最適化や消化管 DDI の精密予測などへの応用が可能であることが示された。本研究により得られた成果は、医薬品の探索段階から開発段階まで幅広く貢献できるものであり、医薬品開発研究の基盤を成す有益な知見になると期待される。

<引用文献>

- [1] Ichijo K, Oda R, Ishihara M, Okada R, Moteki Y, Funai Y, Horiuchi T, Kishimoto H, Shirasaka Y, Inoue K. Osmolality of Orally Administered Solutions Influences Luminal Water Volume and Drug Absorption in Intestine. *J Pharm Sci*. 2017;106(9):2889-2894.
- [2] Jeon H, Jang JJ, Lee S, Ohashi K, Kotegawa T, Ieiri I, Cho JY, Yoon SH, Shin SG, Yu KS, Lim KS. Apple Juice Greatly Reduces Systemic Exposure to Atenolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(1):172-179.
- [3] Funai Y, Shirasaka Y, Ishihara M, Takemura M, Ichijo K, Kishimoto H, Inoue K. Effect of Osmolality on the Pharmacokinetic Interaction Between Apple Juice and Atenolol in Rats. *Drug Metab Dispos*. 2019;47(4):386-391.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Funai Yuta, Ichijo Kazuki, Suzuki Satoru, Tateishi Yuta, Inoue Katsuhisa, Tamai Ikumi, Shirasaka Yoshiyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Quantitative analysis of gastrointestinal fluid absorption and secretion to estimate luminal fluid dynamics in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-44742-y	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 Yasugi Yugo, Shirasaka Yoshiyuki, Tamai Ikumi	4. 巻 45
2. 論文標題 Quantitative analysis of the impact of membrane permeability on intestinal first-pass metabolism of CYP3A substrates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biopharmaceutics & Drug Disposition	6. 最初と最後の頁 3～14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bdd.2379	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 Takemura Miyuki, Inoue Katsuhisa, Tamai Ikumi, Shirasaka Yoshiyuki	4. 巻 47
2. 論文標題 Magnitude of Fruit Juice-Drug Interactions Due to Osmolality-Dependent Fluid Secretion: Differences among Apple, Orange, and Grapefruit Juices	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 72～78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b23-00490	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 Suzuki Satoru, Inoue Katsuhisa, Tamai Ikumi, Shirasaka Yoshiyuki	4. 巻 25
2. 論文標題 Quantitative Analysis of Gastrointestinal Water Dynamics by Means of a Physiologically Based Fluid Kinetic Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The AAPS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1208/s12248-023-00809-2	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 Miyazaki Kaori, Kishimoto Hisanao, Kobayashi Hanai, Suzuki Ayaka, Higuchi Kei, Shirasaka Yoshiyuki, Inoue Katsuhisa	4. 巻 103
2. 論文標題 The Glycosylated N-Terminal Domain of MUC1 Is Involved in Chemoresistance by Modulating Drug Permeation Across the Plasma Membrane	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 166 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/molpharm.122.000597	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 Kambayashi Atsushi, Shirasaka Yoshiyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Food effects on gastrointestinal physiology and drug absorption	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100488 ~ 100488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100488	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 Tomabeche Ryuto, Miyasato Miki, Sato Taeka, Takada Tappei, Higuchi Kei, Kishimoto Hisanao, Shirasaka Yoshiyuki, Inoue Katsuhisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Identification of 5-Carboxyfluorescein as a Probe Substrate of SLC46A3 and Its Application in a Fluorescence-Based In Vitro Assay Evaluating the Interaction with SLC46A3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 491 ~ 499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00741	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 Tomabeche Ryuto, Kishimoto Hisanao, Sato Taeka, Saito Naoki, Kiyomiya Keisuke, Takada Tappei, Higuchi Kei, Shirasaka Yoshiyuki, Inoue Katsuhisa	4. 巻 1
2. 論文標題 SLC46A3 is a lysosomal proton-coupled steroid conjugate and bile acid transporter involved in transport of active catabolites of T-DM1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgac063	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 Kadoguchi Moeno, Arakawa Hiroshi, Honda Ryokichi, Hotta Kazuki, Shirasaka Yoshiyuki, Deguchi Yoshiharu, Tamai Ikumi	4. 巻 39
2. 論文標題 Characterization of Aripiprazole Uptake Transporter in the Blood-Brain Barrier Model hCMEC/D3 Cells by Targeted siRNA Screening	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 1549 ~ 1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03223-z	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 Funai Yuta, Takemura Miyuki, Inoue Katsuhisa, Shirasaka Yoshiyuki	4. 巻 172
2. 論文標題 Effect of ingested fluid volume and solution osmolality on intestinal drug absorption: Impact on drug interaction with beverages	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 106136 ~ 106136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2022.106136	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 Shirasaka Yoshiyuki, Seki Maria, Hatakeyama Marie, Kurokawa Yuko, Uchiyama Hiroki, Takemura Miyuki, Yasugi Yugo, Kishimoto Hisanao, Tamai Ikumi, Wang Joanne, Inoue Katsuhisa	4. 巻 111
2. 論文標題 Multiple Transport Mechanisms Involved in the Intestinal Absorption of Metformin: Impact on the Nonlinear Absorption Kinetics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1531 ~ 1541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2022.01.008	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 Kishimoto Hisanao, Miyazaki Kaori, Tedzuka Hiroshi, Ozawa Ryosuke, Kobayashi Hanai, Shirasaka Yoshiyuki, Inoue Katsuhisa	4. 巻 26
2. 論文標題 Utilization of Sodium Nitroprusside as an Intestinal Permeation Enhancer for Lipophilic Drug Absorption Improvement in the Rat Proximal Intestine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6396 ~ 6396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26216396	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 Takemura Miyuki、Tanaka Yuki、Inoue Katsuhisa、Tamai Ikumi、Shirasaka Yoshiyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Influence of osmolality on gastrointestinal fluid volume and drug absorption: potential impact on oral salt supplementation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-021-00212-z	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 Suzuki Satoru、Inoue Katsuhisa、Tamai Ikumi、Shirasaka Yoshiyuki	4. 巻 38
2. 論文標題 Model Analysis of the Apparent Saturation Kinetics of Purine Nucleobase Uptake in Cells co-Expressing Transporter and Metabolic Enzyme	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 1585 ~ 1592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-021-03086-w	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 Konno S、Kobayashi K、Senda M、Funai Y、Seki Y、Tamai I、Schakel L、Sakata K、Pillaiyar T、Taguchi A、Taniguchi A、Gutschow M、Muller CE.、Takeuchi K、Hirohama M、Kawaguchi A、Kojima M、Senda T、Shirasaka Y、Kamitani W、Hayashi Y	4. 巻 65
2. 論文標題 3CL Protease Inhibitors with an Electrophilic Arylketone Moiety as Anti-SARS-CoV-2 Agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2926 ~ 2939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.1c00665	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48件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 白坂善之
2. 発表標題 セロトニン動態/腸内細菌叢に起因した薬物性消化器毒性発現とその個体間変動
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1．発表者名 直井麻里奈、白坂善之、田村諒、佐藤正延、玉井郁巳
2．発表標題 P-gp基質/阻害薬の消化管吸収動態を考慮した薬物間相互作用リスク解析
3．学会等名 第44回日本臨床薬理学会学術総会
4．発表年 2023年

1．発表者名 白坂善之
2．発表標題 薬物吸収動態シミュレーションがもたらす経口特殊製剤の適正使用：投与製剤で変わるCYP3A/P-gpの影響
3．学会等名 第33回日本医療薬学会年会（招待講演）
4．発表年 2023年

1．発表者名 竹村美由記、白坂善之、玉井郁巳
2．発表標題 薬物-飲料間相互作用に及ぼす浸透圧およびOATPの影響とその寄与解析
3．学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 荻さやか、白坂善之、竹村美由記、玉井郁巳
2．発表標題 メトホルミンによるトランスポーターを介したグルコースの消化管吸収/排泄動態の変動
3．学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 吉島明日風、白坂善之、堀田和葵、石井智貴、出口淳、玉井郁巳
2．発表標題 消化管内浸透圧/水分挙動の小児感受性とその薬物吸収動態への影響
3．学会等名 日本薬学会北陸支部 第135回例会
4．発表年 2023年

1．発表者名 廣崎真帆、白坂善之、八杉優護、村山枝美果、加藤由美、岩竹真弓、湯川博、玉井郁巳
2．発表標題 薬物の大腸吸収動態特性解析とその制御因子の同定
3．学会等名 日本薬学会北陸支部 第135回例会
4．発表年 2023年

1．発表者名 直井麻里奈、白坂善之、田村諒、佐藤正延、玉井郁巳
2．発表標題 P-gp基質/阻害薬の消化管吸収動態解析に基づく薬物間相互作用リスク評価
3．学会等名 第44回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4．発表年 2023年

1．発表者名 Yoshiyuki Shirasaka
2．発表標題 Physiological Perspective: Establishment and application of PBPK absorption model incorporating gastrointestinal fluid dynamics
3．学会等名 2023 ICCP450/JSSX International Joint meeting (招待講演) (国際学会)
4．発表年 2023年

1．発表者名 Yugo Yasugi, Yoshiyuki Shirasaka, Toshiya Moriwaki, Ikumi Tamai
2．発表標題 Effect of ingested water volume on gastric drug absorption and disposition in humans
3．学会等名 2023 ICCP450/JSSX International Joint meeting (国際学会)
4．発表年 2023年

1．発表者名 Ryo Tamura, Yoshiyuki Shirasaka, Marina Naoi, Masanobu Sato, Ikumi Tamai
2．発表標題 Quantitative analysis of the effect of absorption characteristics on intestinal P-gp-mediated drug-drug interactions
3．学会等名 2023 ICCP450/JSSX International Joint meeting (国際学会)
4．発表年 2023年

1．発表者名 八杉優護、白坂善之、森脇俊哉、玉井郁巳
2．発表標題 薬物の胃吸収動態および小腸初回通過代謝に及ぼす摂取水分量の影響
3．学会等名 第17回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4．発表年 2023年

1．発表者名 丸谷明香音、白坂善之、竹村美由記、日野太崇、玉井郁巳
2．発表標題 溶液浸透圧に起因した薬物-飲食物間相互作用とそのリスク評価基準の確立
3．学会等名 第17回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4．発表年 2023年

1．発表者名 堀田和葵、白坂善之、石井智貴、吉島明日風、玉井郁巳
2．発表標題 第17回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
3．学会等名 消化管内浸透圧/水分挙動に起因した薬物吸収動態変動とその小児特性解析
4．発表年 2023年

1．発表者名 浅地英、白坂善之、鮎井悠汰、関裕太、番場琴音、玉井郁巳
2．発表標題 セロトニン動態/腸内細菌叢に起因した薬物性消化器毒性発現機構の解明
3．学会等名 第50回日本毒性学会
4．発表年 2023年

1．発表者名 番場琴音、白坂善之、鮎井悠汰、浅地英、大島浩子、大島正伸、玉井郁巳
2．発表標題 大腸由来オルガノイドを活用した薬物性消化器毒性予測法の確立 -セロトニン動態に起因した体液分泌機構解析に基づいて
3．学会等名 第50回日本毒性学会
4．発表年 2023年

1．発表者名 石井智貴、白坂善之、堀田和葵、吉島明日風、玉井郁巳
2．発表標題 消化管内水分挙動に起因した薬物-飲料間相互作用とその小児特性解析
3．学会等名 日本医療薬学会 第6回フレッシュャーズ・カンファランス
4．発表年 2023年

1．発表者名 浅地英、白坂善之、鮎井悠汰、関裕太、番場琴音、玉井郁巳
2．発表標題 セロトニン動態と腸内細菌叢の相互作用に起因した薬物性消化器毒性発現機構の解明
3．学会等名 日本薬剤学会第37年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 八杉優護、白坂善之、森脇俊哉、玉井郁巳
2．発表標題 薬物の胃吸収動態に及ぼす水分摂取量の影響
3．学会等名 日本薬剤学会第37年会
4．発表年 2023年

1．発表者名 白坂善之
2．発表標題 薬物動態/ホルモン/腸内細菌叢の因果解析とオルガノイド技術応用による薬物性消化器毒性予測法の確立
3．学会等名 日本薬剤学会 経口吸収FG/日本薬物動態学会 吸収DIS 合同研究討論会2022（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 Yoshiyuki SHIRASAKA, Emika Murayama, Yugo Yasugi, Satoru Suzuki, Peter Langguth, Ikumi Tamai
2．発表標題 Quantitative Analysis of the Impact of Controlled-Release Formulation on Oral Absorption and Bioavailability of P-gp/CYP3A4 Substrates
3．学会等名 4th International Symposium on BA/BE of Oral Drug Product（国際学会）
4．発表年 2022年

1. 発表者名 Ryosuke Sakai, Toshihide Takagi, Keiko Minami, Makoto Kataoka, Yoshiyuki Shirasaka, Ikumi Tamai, Shinji Yamashita
2. 発表標題 How the postprandial Magenstrasse (gastric water-pathway) is formed? : challenge to reproduce the pathway in the in vitro chamber
3. 学会等名 4th International Symposium on BA/BE of Oral Drug Product (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白坂善之
2. 発表標題 薬物動態学の視点から：代謝酵素/トランスポーターを介した薬物吸収動態とその原薬-製剤間変動
3. 学会等名 第37回日本薬物動態学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suguru Asaji, Yoshiyuki Shirasaka, Yuta Funai, Yuta Seki, Ikumi Tamai
2. 発表標題 Mechanistic analysis of drug-induced gastrointestinal toxicity considering pharmacokinetic interinfluence between serotonin and gut microbiota dynamics
3. 学会等名 第37回日本薬物動態学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Emika Murayama, Yoshiyuki Shirasaka, Satoru Suzuki, Ikumi Tamai
2. 発表標題 Quantitative analysis of the effect of controlled-release formulation on the gastrointestinal absorption of CYP3A4 substrate drugs using PBPK absorption model
3. 学会等名 第37回日本薬物動態学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyuki Takemura, Yoshiyuki Shirasaka, Sayaka Ogi, Ikumi Tamai
2. 発表標題 Quantitative analysis of the effect of osmolality on beverage-drug interaction by evaluating ingredient absorption
3. 学会等名 GPEN 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 白坂善之
2. 発表標題 シン・薬物吸収動態学：製剤化で変わるCYP3A/P-gpの影響
3. 学会等名 薬物動態談話会2022年9月例会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Konno, K. Kobayashi, M. Senda, Y. Funai, Y. Seki, I. Tamai, L. Schakel, K. Sakata, T. Pillaiyar, A. Taguchi, A. Taniguchi, M. Gutschow, C. Muller, K. Takeuchi, M. Hirohama, A. Kawaguchi, M. Kojima, T. Senda, Y. Shirasaka, W. Kamitani, Y. Hayashi
2. 発表標題 SARS coronavirus 3CL protease inhibitors with an electrophilic aryl-ketone warhead
3. 学会等名 The 36th European and 12th International Peptide Symposium (EPS/IPS) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅地英、白坂善之、鮎井悠汰、関裕太、玉井郁巳
2. 発表標題 トランスポーターを介したセロトニン動態変動に起因したメトホルミンの消化器毒性発現
3. 学会等名 日本医療薬学会 第5回フレッシューズ・カンファランス
4. 発表年 2022年

1．発表者名 荻さやか、白坂善之、竹村美由記、玉井郁巳
2．発表標題 メトホルミンの新規作用機序：グルコースの消化管排泄促進メカニズムの解明
3．学会等名 日本医療薬学会 第5回フレッシューズ・カンファランス
4．発表年 2022年

1．発表者名 白坂善之
2．発表標題 薬物吸収動態学超入門：これだけは押さえておきたい経口吸収のキホン
3．学会等名 日本薬物動態学会 研修会 「薬物動態学の基礎講座シリーズ」（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 関裕太、白坂善之、鮎井悠汰、浅地英、玉井郁巳
2．発表標題 薬物性消化器毒性解析 (1)：トランスポーターを介したセロトニン動態変動とその腸内細菌叢への影響
3．学会等名 日本薬剤学会第37年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 鮎井悠汰、白坂善之、関裕太、浅地英、大島浩子、大島正伸、玉井郁巳
2．発表標題 薬物性消化器毒性解析 (2)：水分調節機能に及ぼす消化管内セロトニン動態の影響
3．学会等名 日本薬剤学会第37年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 村山枝美果、白坂善之、鈴木悟、Peter Langguth、玉井郁巳
2．発表標題 放出制御製剤の最適化を指向したCYP3A4基質薬物の消化管吸収動態変動解析
3．学会等名 日本薬剤学会第37年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 八杉優護、白坂善之、鈴木悟、玉井郁巳
2．発表標題 膜透過性/代謝活性の相互干渉に起因した薬物の消化管初回通過代謝とその定量的解析
3．学会等名 日本薬剤学会第37年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 竹村美由記、白坂善之、稲永上輝、荻さやか、玉井郁巳
2．発表標題 薬物-飲料間相互作用に及ぼす浸透圧およびOATPの影響とその寄与解析
3．学会等名 薬物-飲料間相互作用に及ぼす浸透圧およびOATPの影響とその寄与解析
4．発表年 2022年

1．発表者名 鈴木悟、白坂善之、玉井郁巳
2．発表標題 CYP3A基質/阻害薬の消化管吸収動態解析に基づく薬物間相互作用リスク評価
3．学会等名 日本薬剤学会第37年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 白坂善之
2．発表標題 セロトニン動態/腸内細菌叢の因果性に基づく経口医薬品の消化器毒性発現機構解析
3．学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 八杉優護、白坂善之、鈴木悟、玉井郁巳
2．発表標題 薬物の消化管初回通過代謝における膜透過性/代謝活性の相互干渉とその細胞動態解析
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 白坂善之
2．発表標題 薬物の消化管吸収、送達、相互作用および毒性を予測する
3．学会等名 創剤研究コンソーシアム 2021年度第2回研究会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 白坂善之
2．発表標題 消化管内生理環境・機能解析に基づく薬物-飲食物間相互作用予測
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 白坂善之
2．発表標題 薬物動態の視点から：消化管内生理環境・機能に起因した薬物-飲食物間相互作用とその定量的予測
3．学会等名 日本薬物動態学会第36回年会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 uta Funai, Yoshiyuki Shirasaka, Yuta Seki, Suguru Asaji, Ikumi Tamai
2．発表標題 Mechanistic analysis of drug-induced gastrointestinal toxicity caused by altered disposition of serotonin
3．学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 Satoru Suzuki, Yoshiyuki Shirasaka, Emika Murayama, Ikumi Tamai
2．発表標題 Quantitative analysis of the effect of absorption characteristics on CYP3A-mediated intestinal drug-drug interactions using physiologically based pharmacokinetic absorption model
3．学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 Miyuki Takemura, Yoshiyuki Shirasaka, Kazuki Inanaga, Sayaka Ogi, Ikumi Tamai
2．発表標題 Quantitative analysis of the effect of osmolality on beverage-drug interaction by evaluating saccharide absorption
3．学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 白坂善之
2．発表標題 薬物の消化管吸収と食事の影響
3．学会等名 第52回 日本消化吸収学会総会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 関裕太、白坂善之、鮎井悠汰、浅地英、玉井郁巳
2．発表標題 セロトニン動態/腸内細菌叢の因果解析に基づく薬物性消化器毒性発現機構の定量的解明
3．学会等名 第15回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4．発表年 2021年

1．発表者名 鮎井悠汰、白坂善之、関裕太、玉井郁巳
2．発表標題 セロトニン動態変動に起因した薬物性消化器毒性の発現機構解析
3．学会等名 日本薬剤学会第36年会
4．発表年 2021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	玉井 郁巳	金沢大学・薬学系・教授	
	(Tamai Ikumi)		
	(20155237)	(13301)	

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