

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2012～2016

課題番号：24229002

研究課題名(和文)トランスポーターの関わる薬物動態の個人間変動・薬物間相互作用の定量的予測法の開発

研究課題名(英文) Development of quantitative prediction methods for alteration in pharmacokinetics caused by interindividual variability in transporter function and transporter-mediated drug-drug interaction

研究代表者

杉山 雄一 (Sugiyama, Yuichi)

国立研究開発法人理化学研究所・イノベーション推進センター・特別招聘研究員

研究者番号：80090471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 148,500,000円

研究成果の概要(和文)：トランスポーターはヒトの各臓器に発現し、細胞内外の薬物輸送を担っており、その機能がヒトの遺伝子多型や各疾患、薬物間相互作用によって変動し医薬品の体内動態および薬効・安全性に影響を与える。これらトランスポーターの機能変動を定量的な解析を、臨床試験を通じて実施した。一方で、臨床結果を定量的に予測することができる体内動態メカニズムに基づいた数理モデルを構築し、構築したモデルにトランスポーターおよび代謝酵素の活性等に個人間のばらつきを考慮することにより、薬物動態の個人間変動と病態時の変動、薬物間相互作用のみならず、薬効および安全性まで含めた定量的な予測法を構築することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Transporters expressed in various human tissues mediate the uptake and efflux of a various drugs across the cell membrane. Genetic polymorphism, disease, and drug-drug interactions can affect the activity of transporters, resulting in changes in the drug pharmacokinetics, efficacy and safety. The quantitative analysis of the change in activities of transporters was performed by the clinical studies. We also established the mathematical model based on the mechanism of drug pharmacokinetics which could quantitatively predict the results of clinical studies. Finally, considering the inter-individual variability such as the activity of enzymes and transporters with the mathematical model, we successfully established the quantitative prediction scheme for not only the variability in pharmacokinetics by the inter-individual variability, disease state and drug-drug interaction, but also the variability in efficacy and safety.

研究分野：薬物動態・代謝学

キーワード：薬物トランスポーター 薬物代謝酵素 薬物間相互作用 遺伝子多型 モデリング&シミュレーション
PET/SPECTプローブ 創薬支援システム

1. 研究開始当初の背景

トランスポーターは肝臓・腎臓・小腸・血液脳関門等に発現し、細胞内外への薬物や内在性物質の輸送を担っている。近年、薬物代謝酵素のみならずトランスポーターに関しても、遺伝子多型や肝・腎疾患の有無、薬物間相互作用によってその機能が変動し、医薬品の体内動態・有効性・安全性に影響を与える事例が蓄積されつつある。さらに、薬物代謝酵素およびトランスポーター機能の個人間変動や薬物間相互作用による変動に加えて、肝障害・腎障害による機能変動に関する解析も近年必要とされてきており、薬物動態学に基づく種々の *in vitro* / *in vivo* 試験とモデリングやシミュレーションを駆使して定量的に予測する手法の確立が、創薬および医薬品の適正使用の観点から求められている。

2. 研究の目的

種々の薬物代謝酵素およびトランスポーターの機能をヒトで定量的に評価するためには、それらの選択的基質となるプローブ薬を投与し、その結果を薬物動態学的に解析すること、並びに選択的な阻害剤併用時の体内動態変動を解析することが有用である。本研究では、プローブ・阻害薬の探索・検証を進めると共に、これらを利用したトランスポーター機能の評価に関する *in vitro* / *in vivo* データの解析を蓄積することで、これら分子の関わる薬物動態の個人間変動と病態時の変動、薬物間相互作用のみならず、薬効および安全性まで含めた定量的な予測法を確立することを目的とする。

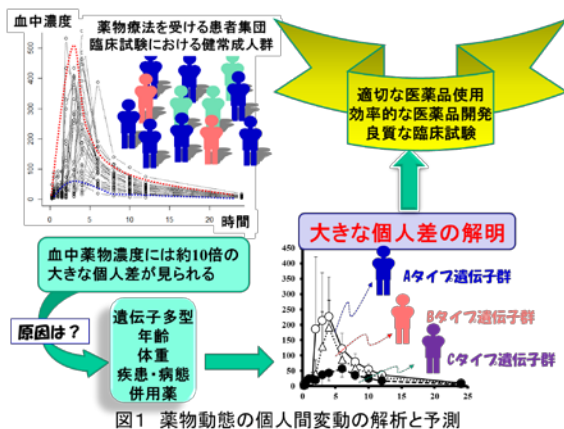


図1 薬物動態の個人間変動の解析と予測

3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、期間内に次の研究を実施する。

- ①ヒトに投与可能であり、ヒト組織に発現するトランスポーター機能の評価に有用なプローブ薬および阻害薬を探索し、薬物動態の定量的予測法を構築する。
- ②トランスポーターの遺伝子多型による薬物動態の変動を解析し、定量的予測法を構築する。
- ③トランスポーター選択的なノックアウトおよびノックダウンにより血中・尿中で変動する内因性物質をメタボロミクス解析により探索し *in vitro* 実験により検証する。
- ④薬物の体内分布をリアルタイムかつ非侵襲的に測定可能な PET/SPECT プローブを開発し、これらを用いて標的部位における薬効

および安全性をより高精度に予測する方法論を構築する。

⑤生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いた薬物間相互作用の定量的予測法を開発する。

⑥薬物トランスポーターの関わる薬物体内動態の個人差および病態時変動の定量的予測法を確立する

4. 研究成果

①ピリメタミンを阻害剤とした薬物間相互作用において、その主な阻害メカニズムが MATEs であることを臨床試験および *in vitro* 試験結果から、腎臓の排泄トランスポーターである MATEs を介した薬物間相互作用の新規メカニズムを解明した。また、トランスポーターのプローブ薬および阻害剤を用いた *in vitro* 試験 (ヒトおよびマウスの遊離肝細胞・サンドイッチ培養肝細胞等) を実施することにより、*in vitro* における薬物動態パラメータを精度よく求める方法論を構築した。さらに、Oatp1a/1b のノックアウトマウス、ヒト OATP1B1 および OATP1B3 のノックインマウスおよび野生型マウスを用いた *in vitro* および *in vivo* で試験を実施することにより、ヒトにおけるトランスポーターの寄与を予測する手法の検討と、*in vitro* から *in vivo* を補外 (IVIVE) するための方法論を検討した。

また、OATPs と CYP2C8 の基質として知られるレパグリニドと相互作用を引き起こすことが知られているクロピドグレルとの相互作用メカニズムを解明するため、OATPs および CYP2C8 のプローブ薬と阻害剤を組み合わせた臨床試験を実施した。結果として、レパグリニドとクロピドグレルの相互作用は主として CYP2C8 の阻害を介したものであることを初めて示した。さらに、OATPs、CYP3A4 両方の基質薬物のクリアランスに占める OATPs、CYP3A4 の定量的な寄与を決定するための準薬効用量カクテル投与による相互作用試験を実施し、OATPs 阻害剤もしくは CYP3A4 阻害剤併用下における OATP & CYP3A 基質 (ボセンタン、レパグリニド、クラリスロマイシン、ダルナビル、シメプレビル) の変動を static モデルで解析した。OATPs 阻害剤により、これら基質の血中濃度は顕著に上昇していたが、CYP3A4 阻害剤においてはその相互作用の程度は基質により異なっていた。このことから、肝消失における律速過程 (肝取り込みと代謝) の違いで基質を分類することに成功した。

②消化管における取り込みトランスポーター OATP2B1 および排出トランスポーター BCRP の遺伝子多型の影響を明らかにするため、複数の OATP2B1 基質と阻害剤を用いた臨床試験を実施した。その結果、OATP2B1 に関しては、変異ホモ型 (*3/*3) であったの基質の薬物動態に有意な影響を与えないという結果を得た。一方で BCRP に関しては変異により基質の暴露量が上昇することが認められた。これは消化管における排泄トランスポーター機能が小さくなったため、消化管における薬物の吸収が大きくなったことに起因する。

③ヒトの血漿サンプルに対して LC-MS を用いたメタボロミクス解析を行うことにより、自然界に存在するイソフラボノイドの代謝物の血漿中レベルと、肝臓の排出トランスポーター MRP2 の遺伝子多型との関係を示した。また、OATPs の機能との関係が示唆されているグリコケノデオキシコール酸のグルクロン酸抱合体(GCDCA-G)およびその硫酸抱合体(GCDCA-S)について、OATPs の阻害剤投与時および遺伝的多型による体内動態の変動を調査する臨床試験を実施した。この臨床試験に関しては、現在も解析を実施中である。

④申請者らのこれまでの研究成果として $[^{11}\text{C}]$ デヒドロプラバスタチンの合成法の開発に成功していることから、ラット肝細胞と rMrp2 発現ベシクルを用いた *in vitro* 取り込み実験、ラットを用いた PET 薬物動態試験を中心に、肝胆系ならびに腎排泄に関わるトランスポーターである OATPs と MRP2 の基質となる PET プローブの有用性について、リファンピシンによる相互作用と MRP2 欠損ラット (EHBR) を用いた検討を実施した。その結果、肝取り込み過程における Oatps と胆管膜側の輸送における MRP2 を介した薬物相互作用の評価が可能であることを示した。続いて、大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学との共同研究により、OATPs ならびに MRP2 の機能評価における $[^{11}\text{C}]$ デヒドロプラバスタチンの PET プローブとしての有用性を示すための PET 薬物動態試験を実施した。4 例の健常人被験者による安全性評価試験から実効線量が算出され安全に試験が可能であることが明らかになるとともに、6 例健常人被験者によるリファンピシンを用いたクロスオーバー試験を実施し、肝取り込みおよび胆汁排泄における薬物相互作用の影響をクリアランス値の変動として定量的に評価可能であった。また、MRP2 を遺伝的に欠損する Dubin-Johnson 症候群患者への PET 試験の結果、MRP2 欠損による胆汁排泄クリアランスの低下を定量的に観察できた。

一方、新規 PET プローブとして $[^{11}\text{C}]$ メトホルミンおよび $[^{18}\text{F}]$ ピタバスタチンの合成法を確立した。いずれの化合物も、動物実験が十分可能な品質の PET プローブ合成法を確立することができた。さらに、マウスを用いた *in vivo* PET 動物実験により $[^{11}\text{C}]$ メトホルミンの体内動態特性と臓器分布について検討を行うとともに、有機カチオン系薬物トランスポーターである Oats ならびに Mates に対する基質認識性をピリメタミンによる薬物間相互作用実験により確認できた。ピリメタミン併用により肝臓内の放射活性推移が大幅に上昇したにも関わらず、血中の放射活性推移には全く反映されなかったが、組織分布における薬物相互作用は必ずしも血漿中の薬物濃度の変化に反映されるとは限らないことを示しており、PET プローブを用いた非侵襲的な薬物動態研究の必要性が裏付けられた。さらに $[^{18}\text{F}]$ ピタバスタチンのラットにおける体内動態特性と臓器分布に関する検討に着手し、 $[^{18}\text{F}]$ ピタバスタチンの主排泄経路が胆汁排泄であることが確認された。

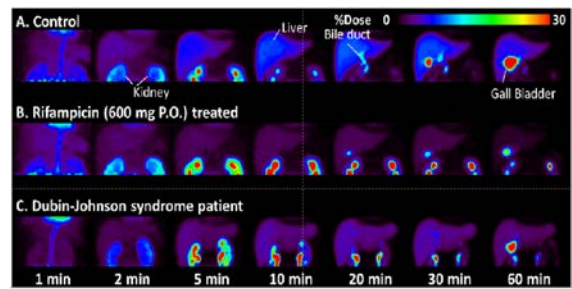


図2 $[^{11}\text{C}]$ デヒドロプラバスタチンのPET臨床試験結果
リファンピシン阻害および遺伝子欠損(Dubin-Johnson症候群)患者では肝臓内濃度が低下している

⑤OATPs の基質となるスタチン類と OATPs の阻害剤であるシクロスポリン A およびリファンピシンの DDI を記述する PBPK モデルの構築を行い、臨床試験の結果を用いた *in vivo* パラメータの見積もりと、ヒト肝細胞やミクロソームを用いた *in vitro* パラメータの検討を組み合わせることで、PBPK モデルを用いた標準的な解析法を提案した。その結果、シクロスポリン A およびリファンピシン併用時のスタチン類の血中濃度上昇は、輸送トランスポーター OATPs の阻害のみで説明でき、代謝阻害の影響は小さかった。次に、①で記述した OATPs, CYP3A4 両方の基質薬物のクリアランスに占める OATPs, CYP3A4 の定量的な寄与を決定するための準薬効用量カクテル投与による相互作用試験から得られた暴露量変動を元に、肝臓内濃度を決定し肝消失の律速過程を反映するパラメータおよび輸送阻害による血中濃度上昇の程度を決め肝取り込みに占める受動拡散の割合の推定を行った。その結果、各薬物の *in vivo* における各パラメータ値の範囲推定に成功した。これらの実績をもとに、相互作用によって横紋筋融解症を発症し、市場から撤退したセリバスタチンとゲムフィブロジルおよびシクロスポリン A の薬物間相互作用の解析およびゲムフィブロジルとゲムフィブロジルおよびシクロスポリン A の薬物間相互作用の解析を実施した。その結果、*in vitro* 試験によって報告されたゲムフィブロジルおよびシクロスポリン A の薬物阻害定数値をそのまま用い、報告されたすべての相互作用の組み合わせを良好に再現できる各薬物の PBPK モデルの構築に成功した。これらの PBPK モデルを用いることで、候補化合物とこれらの薬物との薬物間相互作用の程度を定量的に予測することができるようになった。

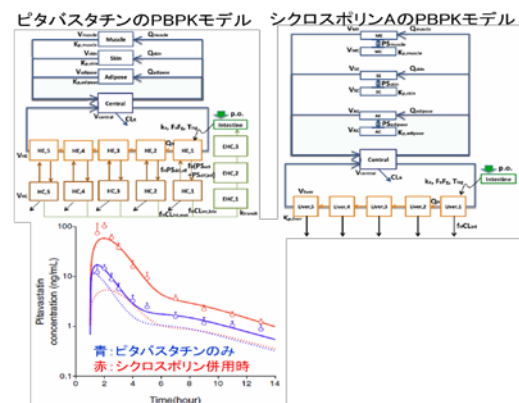


図3 ピタバスタチンとシクロスポリンAのPBPKモデルおよびそれらを用いて再現した血中濃度推移

⑥ 個人間変動や遺伝的多型によるばらつきを PBPK モデルに組み込み、大量の患者をコンピュータ上で再現するバーチャルクリニカルスタディ (VCS) の手法を構築し、ヒト薬物動態の個人間変動まで含めた予測が可能な方法論を構築した。まず、代謝酵素 CYP2D6 および CYP2C9、トランスポーター OATP1B1 (SLCO1B1) プローブ薬投与における AUC の個人間変動を用いて、それぞれの活性の個人間変動を推定した。さらに、これまで推定した個人間変動および遺伝的多型による活性変動をすべて組み込み、抗がん剤

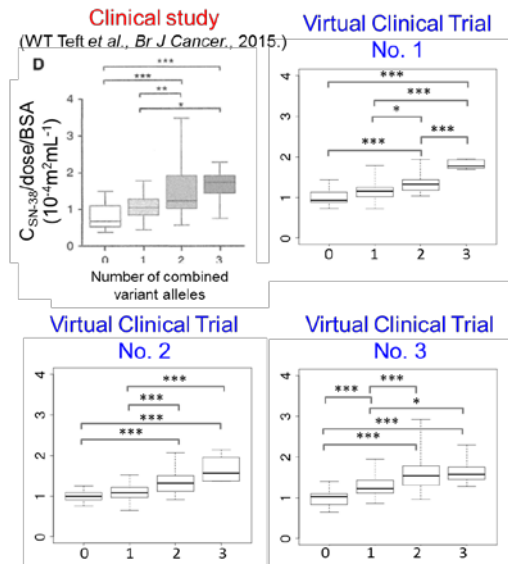


図4 活性代謝物SN-38の血中暴露に及ぼすUGT1A1とOATP1B1の遺伝子多型の影響をバーチャルクリニカルスタディで再現

のイリノテカンターゲットとしたバーチャルクリニカルスタディを実施し、既存の臨床報告と比較を行った結果、臨床報告で示唆されている UGT1A1 *28 および SLCO1B1 c.521T>C と好中球減少の副作用との関係を良好に再現することに成功した。一方で、イリノテカンの特徴的な副作用である下痢に関しては UGT1A1 *28 よりも既報である Biliary Index と呼ばれる指標を用いたほうが、下痢との関係を良好に説明できると示唆される結果を得ることができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 25 件)

1. Ito M, Kusuhara K, Ose A, Kondo T, Tanabe K, Nakayama H, Horita S, Fujita T, Sugiyama Y. Pharmacokinetic Modeling and Monte Carlo Simulation to Predict Interindividual Variability in Human Exposure to Oseltamivir and Its Active Metabolite, Ro 64-0802. AAPS J 19 (1):286-297 (2017). 10.1208/s12248-016-9992-0. 査読有
2. Izumi S, Nozaki Y, Komori T, Takenaka O, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Comparison of the Predictability of Human Hepatic Clearance for Organic Anion

Transporting Polypeptide Substrate Drugs Between Different In Vitro-In Vivo Extrapolation Approaches. J Pharm Sci 24 pii: S0022-3549 (17): 30084-30089 (2017). 10.1016/j.xphs.2017.02.012. 査読有

3. Toshimoto K, Tomaru A, Hosokawa M, Sugiyama Y. Virtual clinical studies to examine the probability distribution of the AUC at target tissue using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling: Application to Analyses of the Effect of Genetic Polymorphism of Enzymes and Transporters on Irinotecan Induced Side Effects. Pharm Res, In press (2017). 10.1007/s11095-017-2153-z. 査読有
4. Kashihara Y, Ieiri I, Yoshikado T, Maeda K, Fukae M, Kimura M, Hirota T, Matsuki S, Irie S, Izumi N, Kusuhara H, Sugiyama Y. Small-dosing clinical study: Pharmacokinetic, pharmacogenomics (SLCO2B1 and ABCG2), and interaction (atorvastatin and grapefruit juice) profiles of 5 probes for OATP2B1 and BCRP. J Pharm Sci, In press (2017). 10.1016/j.xphs. 査読有
5. Yoshikado T, Toshimoto K, Nakada T, Ikejiri K, Kusuhara H, Maeda K, Sugiyama Y. Comparison of methods for estimating unbound intracellular-to-medium concentration ratios in rat and human hepatocytes using statins. Drug Metab Dispos, In press (2017). 10.1124/dmd.116.074823
6. Kim SJ, Toshimoto K, Yao Y, Yoshikado T, Sugiyama Y. Quantitative Analysis of Complex Drug-Drug Interactions Between Repaglinide and Cyclosporin A/Gemfibrozil Using Physiologically Based Pharmacokinetic Models With In Vitro Transporter/Enzyme Inhibition Data. J Pharm Sci, In press (2017). 10.1016/j.xphs.2017.04.063. 査読有
7. Shitara Y, and Sugiyama Y. Preincubation-dependent and long-lasting inhibition of organic anion transporting polypeptide (OATP) and its impact on drug-drug interactions. Pharmacol Ther pii: S0163-7258 (17): 30066-30069 (2017). 10.1016/j.pharmthera.2017.02.042. 査読有
8. Toshimoto K, Tomoda Y, Chiba K, Sugiyama Y. Analysis of the change in the blood concentration-time profile caused by complex drug-drug interactions in the liver considering the enterohepatic circulation: Examining whether the inhibition constants for uptake, metabolism and biliary excretion can be recovered by the analyses using physiologically based pharmacokinetic modeling. J Pharm Sci, In press (2017). 10.1016/j.xphs.2017.04.057. 査読有
9. Izumi S, Nozaki Y, Komori T, Takenaka O, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Investigation of Fluorescein Derivatives as Substrates of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 to Develop Sensitive Fluorescence-Based Oatp1B1

- Inhibition Assays. *Mol Pharm* 13: 438-448 (2016). 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00664. 査読有
10. Ose A, Toshimoto K, Ikeda K, Maeda K, Yoshida S, Yamashita F, Hashida M, Ishida T, Akiyama Y, Sugiyama Y. Development of a Support Vector Machine-Based System to Predict Whether a Compound Is a Substrate of a Given Drug Transporter Using Its Chemical Structure. *J Pharm Sci* 105 (7): 2222-2230 (2016). 10.1016/j.xphs. 査読有
 11. Takano J, Maeda K, Bolger MB, Sugiyama Y. The Prediction of the Relative Importance of Cyp3a/P-Glycoprotein to the Nonlinear Intestinal Absorption of Drugs by Advanced Compartmental Absorption and Transit Model. *Drug Metab Dispos* 44: 1808-1818 (2016). 10.1124/dmd.116.070011. 査読有
 12. Yoshikado T, Yoshida K, Kotani N, Nakada T, Asami R, Toshimoto K, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Quantitative Analyses of Hepatic OATP-Mediated Interactions Between Statins and Inhibitors Using PBPK Modeling With a Parameter Optimization Method. *Clin Pharmacol Ther* 100 (5):513-523 (2016). 10.1002/cpt.391. 査読有
 13. Kim SJ, Yoshikado T, Ieiri I, Maeda K, Kimura M, Irie S, Kusuhara H, Sugiyama Y. Clarification of the Mechanism of Clopidogrel- Mediated Drug-Drug Interaction in a Clinical Cassette Small-dose Study and Its Prediction Based on In Vitro Information. *Drug Metab Dispos*, 44: 1622-1632 (2016). 10.1124/dmd. 査読有
 14. Izumi S, Nozaki Y, Maeda K, Komori T, Takenaka O, Kusuhara H, Sugiyama Y. Investigation of the Impact of Substrate Selection on In Vitro Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 Inhibition Profiles for the Prediction of Drug-Drug Interactions. *Drug Metab Dispos* 43:235-247 (2015). 10.1124/dmd.114.059105. 査読有
 15. Tanaka Y, Kitamura Y, Maeda K, Sugiyama Y. Quantitative Analysis of the Abcg2 C.421c>a Polymorphism Effect on in Vivo Transport Activity of Breast Cancer Resistance Protein (Bcrp) Using an Intestinal Absorption Model. *J Pharm Sci* 104 (9):3039-3048 (2015). 10.1002/jps.24366. 査読有
 16. Yamashita M, Kataoka Y, Suzaki H, Imai T, Morimoto K, Ohashi A, Inano K, Togashi K, Mutaguchi K, Sugiyama Y. An Assessment of the Oral Bioavailability of Three Ca-Channel Blockers Using a Cassette-Microdose Study: A New Strategy for Streamlining Oral Drug Development. *J Pharm Sci* 104 (9):3154-3161 (2015). 10.1002/jps.24499. 査読有
 17. Kodaira H, Kusuhara H, Fuse E, Ushiki J, Sugiyama Y. Quantitative investigation of the brain-to-cerebrospinal fluid unbound drug concentration ratio under steady-state conditions in rats using a pharmacokinetic model and scaling factors for active efflux transporters. *Drug Metab Dispos* 42, 983-989 (2014). 10.1124/dmd.113.056606. 査読有
 18. Kato K, Mori H, Kito T, Yokochi M, Ito S, Inoue K, Yonezawa A, Katsura T, Kumagai Y, Yuasa H, Moriyama Y, Inui K, Kusuhara H, Sugiyama Y. Investigation of endogenous compounds for assessing the drug interactions in the urinary excretion involving multidrug and toxin extrusion proteins. *Pharm Res* 31, 136-147 (2014). 10.1007/s11095-013-1144-y. 査読有
 19. Maeda K, Tian Y, Fujita T, Ikeda Y, Kumagai Y, Kondo T, Tanabe K, Nakayama H, Horita S, Kusuhara H, Sugiyama Y. Inhibitory effects of p-aminohippurate and probenecid on the renal clearance of adefovir and benzylpenicillin as probe drugs for organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3 in humans. *Eur J Pharm Sci* 59:94-103(2014). 10.1016/j.ejps.2014.04.004. 査読有
 20. Ieiri I, Tsunemitsu S, Maeda K, Ando Y, Izumi N, Kimura M, Yamane N, Okuzono T, Morishita M, Kotani N, Kanda E, Deguchi M, Matsuguma K, Matsuki S, Hirota T, Irie S, Kusuhara H, Sugiyama Y. Mechanisms of pharmacokinetic enhancement between ritonavir and saquinavir; micro/small dosing tests using midazolam (CYP3A4), fexofenadine (p-glycoprotein), and pravastatin (OATP1B1) as probe drugs. *J Clin Pharmacol* 53, 654-661 (2013). 10.1002/jcph.62. 査読有
 21. Kusuhara H, Miura M, Yasui-Furukori N, Yoshida K, Akamine Y, Yokochi M, Fukizawa S, Ikejiri K, Kanamitsu K, Uno T, Sugiyama Y. Effect of coadministration of single and multiple doses of rifampicin on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 41, 206-213 (2013). 10.1124/dmd.112.048330. 査読有
 22. Imai S, Kikuchi R, Kusuhara H, Sugiyama Y. DNA methylation and histone modification profiles of mouse organic anion transporting polypeptides. *Drug Metab Dispos* 41, 72-78 (2013). 10.1124/dmd.112.047969. 査読有
 23. Ieiri I, Fukae M, Maeda K, Ando Y, Kimura M, Hirota T, Nakamura T, Iwasaki K, Matsuki S, Matsuguma K, Kanda E, Deguchi M, Irie S, Sugiyama Y. Pharmacogenomic /pharmacokinetic assessment of a four-probe cocktail for CYPs and OATPs following oral microdosing. *Int J Clin Pharmacol Ther* 50, 689-700 (2012). 10.5414/CP201763. 査読有
 24. Kusuhara H, Furuie H, Inano A, Sunagawa A, Yamada S, Wu C, Fukizawa S, Morimoto N, Ieiri I, Morishita M, Sumita K, Mayahara H, Fujita T, Maeda K, Sugiyama Y.

Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. Br J Pharmacol 166, 1793-1803 (2012). 10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x. 査読有

25. Tomita Y, Maeda K, Sugiyama Y. Ethnic Variability in the Plasma Exposures of OATP1B1 Substrates Such as HMG-CoA Reductase Inhibitors: A Kinetic Consideration of Its Mechanism. Clin Pharmacol Ther 94, 37-51 (2013). 10.1038/clpt.2012.221. 査読有
- [学会発表] (計 9 件)
1. Sugiyama Y. Apply a PET Approach to Monitor Hepatic Uptake and Excretory Function. Experimental Biology 2017 (招待講演), 2017年4月26日, Chicago, US
 2. Sugiyama Y. Is Prediction of Tissue Exposure from In Vitro Data Using PBPK Modeling Possible? Confirmation by PET Imaging to Study the Clinical Disposition of Membrane Transporter Substrates. ITCW 3 Pre-conference 2017 (招待講演), 2017年3月13日, Washington, US
 3. Sugiyama Y. Drug Transporters: Starring roles in New Drug Discovery and Development. The 11th International ISSX Meeting (招待講演), 2016年6月12日, Busan, Korea
 4. Sugiyama Y. Cassette Microdosing Design to Identify Optimal Pharmacokinetic Properties. 2015 Annual Meeting of American College of Clinical Pharmacology (招待講演), 2015年9月26日, San Francisco, US.
 5. Sugiyama Y. Imaging Hepatic Concentration and Biliary Excretion of Drugs. 18th International Conference on Drug-Drug Interactions (招待講演), 2015年6月30日, Seattle, US.
 6. Sugiyama Y. Importance of Knowing the Rate-Determining Process in Predicting Complex DDIs from in vitro Metabolism and Transport Data. 6th International Workshop on Regulatory Requirements and Current Scientific Aspects on the Preclinical and Clinical Investigation of Drug-Drug Interactions (招待講演), 2015年3月5日, Öhningen, Germany
 7. Sugiyama Y. Quantitative assessment of a role of hepatic transporters in the hepatic clearance and drug-drug interactions. 19th North American ISSX and 29th JSSX meeting (招待講演), 2014年10月22日, San Francisco, CA, USA
 8. Maeda K. Integration of Novel Microdosing Studies with Mechanistic Modeling to Understand Impact of Transporter-Metabolism Interplay. Gordon Research Conference on Drug Metabolism (招待講演), 2014年7月9日, Holderness, NH, USA
 9. Watanabe Y. Molecular imaging for drug development. 10th International ISSX

Meeting (招待講演), 2013年10月3日, Toronto, Canada

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

主催シンポジウム
最終成果報告 公開シンポジウム, 平成 24-28 年度 基盤研究 S トランスポーターの関わる薬物動態の個人間変動・薬物間相互作用の定量的予測法の開発, 2016年11月8日, 東京大学大学院薬学系研究科講堂 (東京都文京区)

6. 研究組織

(1)研究代表者

杉山 雄一 (Sugiyama Yuichi)
国立研究開発法人理化学研究所・イノベーション推進センター・特別招聘研究員
研究者番号: 80090471

(2)研究分担者

渡邊 恭良 (Watanabe, Yasuyoshi)
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・センター長
研究者番号: 40144399

家入 一郎 (Ieiri, Ichiro)

九州大学・薬学研究院・教授
研究者番号: 60253473

前田 和哉 (Maeda, Kazuya)

東京大学・大学院薬学系研究科 (薬学部)・講師
研究者番号: 00345258

吉門 崇 (Yoshikado, Takashi)

国立研究開発法人理化学研究所・イノベーション推進センター・研究員
研究者番号: 70535096

新垣 友隆 (Shingaki, Tomotaka)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・研究員
研究者番号: 60643187
(平成 24-27 年度)

伊藤 澄人 (Ito, Sumito)

株式会社ジェノメンブレン (研究部)・その他部局等・研究員
研究者番号: 20728969

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし