

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2014

課題番号：23136101

研究課題名(和文)小分子生体内挙動を制御する因子の組織・臓器階層における網羅的解析

研究課題名(英文)Comprehensive analysis of the factors regulating the disposition of small molecules at organ and tissue levels

研究代表者

楠原 洋之(Kusuhara, Hiroyuki)

東京大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：00302612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 31,500,000円

研究成果の概要(和文)：薬物動態について組織・細胞・分子レベル各階層での理解を深め、分子から個体レベルへの外挿、個体から分子レベルへの要素解析を実現するための方法論を開発することを目的とした。PETを利用した素過程の評価によるスケーリングファクターの推定ならびにLC-MS/MSを用いた代謝酵素・トランスポーターの蛋白発現量から輸送活性を算出する絶対定量法に関する知見を得た。生理学的モデルとして、新たに消化管内での複雑な構造や動態を反映した詳細な消化管吸収モデルを構築した。Cluster Newton法を導入し、複雑なモデルにおけるパラメータ推定を実現した。これらの成果は、薬物動態予測の精緻化に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：For deep understanding the drug disposition at multi-levels from the molecular level to the whole organism level, this project was aimed to develop a methodology for implementing the extrapolation from the molecular to the whole organism level, and vice versa. We investigated the determination of the scaling factors for individual intrinsic processes in the overall hepatic elimination using PET, and absolute extrapolation method of the xenobiotic detoxification activity at the protein expression level using LC-MS/MS. As a physiological model, we constructed a detailed gastrointestinal absorption model (translocation model) that reflects the complex structure and dynamics in the digestive tract. Introducing a "Cluster Newton Method" enabled parameter estimation in complex models. These achievements are expected to contribute to the elaboration of the prediction of pharmacokinetics.

研究分野：薬物動態学

キーワード：体内動態 体内動態予測 PET 生理学的モデル cluster newton method

### 1. 研究開始当初の背景

薬物動態の決定要因は個体レベル、組織・細胞レベルさらに分子レベルと、階層ごとに関連づけることで、医薬品開発において不可欠である新規開発化合物のヒト薬物動態予測を進めてきた。実験動物からヒトへの外挿は種差のため精度は低く、ヒトの異物解毒分子の特性に基づいた精緻化をはかる必要がある。分子レベルを組織・細胞レベルと関連づけるためには、スケーリングファクターを導入することで、パラメータの外挿を行ってきた。しかし、in vivo パラメータは従来法では測定に限界があり、素過程での評価は困難であった。また、薬物動態に適用できる数理モデルを開発し、個人差や人種差、あるいは遺伝子変異との関係を明らかにする方法、ならびに複雑な数理モデルにおいて適切にパラメータを推定する方法論の開発が必要とされていた。

### 2. 研究の目的

- (1) 薬物体内動態関連因子である代謝酵素/トランスポーターの活性に関し、相対活性ならびに絶対量に基づいた in vitro からの補外法に必要なスケーリングファクターを定義する手法を開発すること
- (2) 薬物間相互作用や薬物の消化管吸収・代謝を記述する生理学的モデルを構築すると共に、新規パラメータ推定法である CNM を導入し、薬物動態学上の有用性を実証すること
- (3) 肝臓中の薬物代謝酵素の発現量を機器分析により定量することで、その個人差、および遺伝子変異の影響を知る手法を開発すること

### 3. 研究の方法

#### (1) PET を利用した素過程の解析

BCRP 過剰発現 HEK293 細胞から既報により、膜ベシクルを調製した。対象群として、BCRP の代わりに GFP を用いた。膜ベシクルを BCRP の輸送駆動力である ATP、ネガティブコントロールである AMP 存在下で、37 でインキュベーションした。バッファーと膜ベシクルは迅速ろ過法により、分離した。

OATP1B1 ならびに OATP1B3 を安定発現する HEK293 細胞において、37 で、薬物の細胞内取り込み量を測定した。肝取り込みにおける OATP1B1 と OATP1B3 の寄与率に関しては、それぞれの代表的基質である E<sub>1</sub>S および CCK-8 を用いた relative activity factor (RAF) 法を用いた。

バッファー中、細胞内およびベシクル内 SC-62807 量の定量は、LC-MS/MS を用いて行った。Prominence UFLC LC-20 (島津製作所) に、質量分析装置 Applied Biosystems Sciex Qtrap 5500 mass spectrometer (Concord, Ontario, Canada) を接続した。CAPCELL PAK C18 column (MGII, 3 $\mu$ m, 2.0 mm ID, 50 mm; 資生堂) を用いて分析した。移動相は、メタノールと 10 mM 酢酸アンモニウム (60:40, v/v) を、流速 0.2 mL/min とした。スキャンモードは multiple reaction monitoring (MRM) モードとし、precursor ion (m/z 409.8)、product ion (m/z 365.9) である。内部標準物質として、sulfasalazine を用いた。

<sup>11</sup>C-telmisartan の肝取り込みクリアランス

は、血中濃度の時間推移と肝取り込み量の時間推移から積分プロット法により計算した。ヒト肝細胞への取り込みは、凍結肝細胞を用いて測定した取り込みクリアランスを、単位肝重量あたりの肝臓細胞数ならびに単位体重あたりの肝重量を用いて、in vivo への値へと外挿した。

#### (2) 蛋白発現量の絶対量の測定

サンプルを 2 mg/ml となるように 100 mM ammonium bicarbonate (ABC) buffer で希釈した。続いてサンプル 20  $\mu$ l (40  $\mu$ g protein) に 4 % deoxycholate (DOC) buffer 10  $\mu$ L を添加した。100 mM DTT 2  $\mu$ l を添加し、56 で 30min 還元処理を行った。200 mM IAA を 2  $\mu$ l 加え、暗所で 20 min 置いた。25mM ABC buffer 280  $\mu$ l および trypsin 2  $\mu$ g を添加し、37 で 24 時間反応させた。LC-MS/MS を用いた定量を行った。ペプチドの分離には、CAPCELL CORE C18 (2.7  $\mu$ m, 2.1 mm  $\times$  100 mm 資生堂)、移動相は 0.1% 酢酸およびアセトニトリルを用いた。各トランスポーターのペプチドは、既報の設計法に従った。

OCT1: ENTIYLK  
 OCT2: SLPASLQR  
 OATP1B1: NVTGFFQSFK  
 OATP1B3: NVTGFFQSLK  
 OATP2B1: SSPAVEQQLLVSGPGK  
 OATP1A2: EGLETNADIHK  
 MATE1: GGPEATLEVR  
 MATE2-K: YLQNQK  
 BCRP: ENLQFSAALR  
 MDR1: NTTGALTTR  
 MRP2: LTIHPQDPILFSGSLR  
 MRP3: IDGLNVADIGLHDLR  
 BSEP: STALQLIQR

ヒト組織は市販されている、あるいは東京大学薬学部および HAB 研究機構の倫理委員会の承認を得たものを使用した。

肝ミクロソーム中の 15 種類の CYP (CYP1A1, 1A2, 2A6, 1B1, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 and 3A7)、6 種の関連酵素 (シトクロム b5, NADPH-cytochrome P450 還元酵素、NADH cytochrome b5 還元酵素 isoform3)、およびマーカー蛋白 microsome triglyceride transfer protein および BiP、抱合酵素 (UGT1A1) をトリプシン分解後の特異的配列のペプチドを UPLC-MS/MS により定量することで、一斉に分析する方法を構築した。内部標準としては、重酸素 (<sup>18</sup>O) 標識体を合成して用いた。

#### (3) 生理学的モデルを用いた薬物間相互作用の解析

微分方程式の数値解は、MATLAB ソフトウェア内の ode15s 関数により、デスクトップコンピュータを用いて算出した。

CNM の計算には、過去に構築されたアルゴリズムを用いて、パラメータ最適化を行った。初期パラメータ範囲内から、ランダムサンプリングにより 1,000-3,000 個の仮想パラメータ集団を生成させ、各パラメータセットを用いて目的関数の値を算出した。初期パラメータセットの集団 ( $X_b$ ) と目的関数の値との関係を線形近似することで、次のパラメータセットの集団 ( $X_a$ ) を算出した。本研究では、収束性を高めるための修正を元々の CNM に施したアルゴリズムを用いた。薬物間相互作用

用の事例は、米国ワシントン大学の薬物間相互作用データベース (<https://www.druginteractioninfo.org/>) を参照した。被相互作用薬ならびに阻害薬の動態を表すモデルを構築し、相互作用メカニズムに基づいて、被相互作用薬のモデルと関連づけた。

#### (4) 消化管吸収を反映したトランスロケーションモデルの構築

薬物の消化管吸収の生理学的モデルとして、蠕動運動に伴う消化管管腔内での下部への移動と軸方向への分散を連続的に考慮したモデルとしてトランスロケーションモデルを構築した。本モデルはこれまでのモデルと比較して、吸収部位を1つと見なし、その移動を観測データに一致させて柔軟に調節できる点、および吸収時の代謝、トランスポート、相互作用などの非線形現象が起こっている腸管上皮細胞中濃度を管腔側および血管側の透過性を区別して厳密に定義することで、より適切に再現可能とした点に特徴がある。非吸収化合物の消化管内での移動距離と分散に関する実測値から、関連するパラメータを決定した。消化管内の膜透過ならびに代謝に関する勾配、経口剤に関する動態を記述するため、溶解に関するパラメータも導入した。生理学的・解剖学的特徴として、以下のパラメータに関しては上部から下部での勾配を考慮した；半径、表面積、上皮細胞容積、血漿流速、管腔側内容積、基底膜側容積、CYP3A4 発現量ならびに P-gp 発現量。P-gp 発現量に関しては、下部に至るまで線形での増加を仮定し、典型的基質である quinidine、verapamil の動態が説明可能なように設定した。市販薬 20 種類の動態データは文献情報から収集した。

## 4. 研究成果

### (1) PET を利用した素過程の解析

BCRP 過剰発現膜ベシクルでは、ATP 存在下でのみ SC-62807 の経時的な取り込みが観察された。GFP 過剰発現膜ベシクルでは、ATP と AMP 存在下で同程度の取り込みを示し、BCRP 過剰発現膜ベシクルの AMP 存在下での取り込みと同定であった。取り込み初速度に対して、SC-62807 の濃度依存性を測定した。hBCRP に対する  $K_m$  値は  $19.9 \pm 3.9 \mu\text{M}$ 、mBcrp に対する  $K_m$  値は  $10.4 \pm 1.73 \mu\text{M}$  であった。

OATP1B1 と OATP1B3 過剰発現細胞では、empty-vector 導入細胞に比較して、顕著な細胞内蓄積量の増加を示した。SC-62807 の  $K_m$  値はそれぞれ  $260 \pm 138$  および  $19.8 \pm 2.6 \mu\text{M}$  であり、OATP1B3 の方が小さい  $K_m$  値を示した。強制発現系ならびに凍結ヒト肝細胞におけるレファレンス化合物の輸送活性に基づいて、寄与率を推定した結果、OCF、094、ETR の各ロットにおいて SC-62807 の肝取り込みの寄与率を評価した結果、OATP1B1 と OATP1B3 は同程度の寄与率であることが示唆された。SC-62807 は肝細胞内で生成した後、大部分が糞中へと排泄される。その胆管側への排出輸送には BCRP が、肝取り込みでは OATP1B1 ならびに OATP1B3 が関与しており、その輸送評価への利用が期待される。

$^{11}\text{C}$ -telmisartan の肝取り込みクリアランスは、 $11.3 \pm 1.9 \text{ mL/min/kg}$  であった。これを  $f_{\text{LUB}} = 0.005$ ,  $Q_H = 20.7 \text{ mL/min/kg}$  として得られた

固有クリアランスは、 $4990 \mu\text{L/min}/10^6 \text{ cells}$  であった。これに対して、1% human serum albumin 存在下での取り込みクリアランスは  $56.7 \mu\text{L/min}/10^6 \text{ cells}$  であり、1% HSA での非結合形分率は 0.018 であったことから、遊離形濃度基準の固有クリアランスは、 $3150 \mu\text{L/min}/10^6 \text{ cells}$  である。その結果スケーリングファクターは 1.6 と求められた。Telmisartan は OATP1B3 選択的なプローブ薬であり、さらに OATP1B1 に対する PET 分子プローブを利用した肝取り込みの評価を必要とする。

### (2) 蛋白発現量の絶対量の測定

サンプル溶解後の分解効率は以下の条件でアッセイを行った；ABC、1.25% DOC, 10% DOC, 0.2% pretase MAX surfactant, 7M guanidine (Gdn), 50% trifluoroethanol (TFE)。このうち Gdn と TFE では、トランスポーターによっては、生成するペプチドの量が顕著に低いもの、他の可溶性条件では同程度の数値を与えた。

ヒト腎膜画分において、OCT2 の蛋白発現量は、41BM  $4.3 \pm 0.1$ , 43CM  $12.3 \pm 0.1$ , 83CF  $10.6 \pm 0.2 \text{ fmol}/\mu\text{g membrane protein}$  であった。Empty-vector 導入細胞ならびに MATE1 発現細胞、MATE2-K 発現細胞における MATE1 の発現量は、 $0.0974 \pm 0.0212$ ,  $241 \pm 0$ ,  $1.00 \pm 0.22 \text{ fmol}/\mu\text{g membrane protein}$  であり、MATE2-K の発現量は  $1.58 \pm 0.63$ ,  $4.98 \pm 2.07$ ,  $30.46 \pm 2.91 \text{ fmol}/\mu\text{g membrane protein}$  であり、過剰発現により蛋白発現量の増加が認められた。この評価系を利用し、MATE1 ならびに MATE2-K の発現が認められる腎刷子縁膜を調製し、各トランスポーターの発現量を測定した。MATE1 の発現量は、41BM では  $6.78 \pm 0.01$ , CM では  $4.49 \pm 0.11 \text{ fmol}/\mu\text{g membrane protein}$  であり、MATE2-K の発現量は 41BM では  $1.69 \pm 0.24$ , CM では  $1.12 \pm 0.04 \text{ fmol}/\mu\text{g membrane protein}$  であった。

肝胆管側トランスポーターである BCRP、MRP2 についても発現量を定量した。MRP2 を過剰発現させた膜ベシクルでは  $166 \pm 5$  であり、ヒト肝細胞膜画分では  $06-1170$   $0.66 \pm 0.09$ ,  $146$   $1.03 \pm 0.04$ ,  $476$   $0.46 \pm 0.03$  であった。これに対して、BCRP は強制発現膜ベシクルにおいて  $21.5 \pm 0.7$  であり、肝細胞では検出限界以下であった。ただし、Li らの報告では  $0.15 \text{ fmol}/\mu\text{g membrane protein}$  であることが報告されている。SC-62807 の輸送活性は MRP2 発現膜ベシクルでも認められるが、その輸送活性は BCRP の 200 分の 1 である。発現量に基づいて相対活性を比較した場合、肝細胞では BCRP の寄与率の方が MRP2 よりも高い事が示唆された。

肝ミクロソーム中の 24 種類の薬物代謝関連の蛋白質の発現量を UPLC-MS/MS を利用することで一斉に分析する方法の開発に成功し、これを 50 人の肝ミクロソームの分析に適用した。遺伝子変異を有する CYP3A5、CYP2C19、CYP2D6 においては、発現量の分布が他の分子種と異なる特徴的な 2 相性を示した。一方で CYP3A4 と CYP2C8 など、数種類の蛋白分子種間には個人間で強い相関が認められたが、これは肝ミクロソーム調整中の蛋白の分解に起因するものと考えられた。したがって、肝ミクロソーム中の酵素の発現量を研究に用いる場合には、試料の安定性に

十分な配慮が必要と考えられた。

蛋白発現量の絶対値に基づいた薬物動態予測において、組織ならびに強制発現系などとの発現量の相対値を利用して、強制発現系での解析から異物解毒ネットワークを推定可能と期待される。

(3)生理学的モデルを用いた薬物間相互作用の解析

代謝酵素が関連した薬物間相互作用において、未変化体のみの変動を解析対象とした場合、全身クリアランスに占める当該代謝酵素の寄与率 ( $f_m$ ) と障害定数 ( $K_i$ ) との間には相関関係が認められ、両者は相関することから、一義的に決定することができない。そこで、当該代謝酵素により生成する代謝物の変動もモデル中に組み込んだ。その結果、 $f_m$  ならびに  $K_i$  の収束が認められた。また、異なる臨床試験においても、同様な  $K_i$  値を得ることが出来、臨床データの解析精度が大きく向上した。一部のデータは *in vitro* で決定した  $K_i$  値と同定であるものの、大きく乖離する事例も認められた。今後、乖離の要因を解明する必要がある。複数の代謝酵素が関連する薬物間相互作用の事例として、repaglinide と itraconazole、gemfibrozil との相互作用解析も行った。単一の代謝酵素の場合と同様、repaglinide 代謝物の動態変動を考慮することで、itraconazole、gemfibrozil の 2 剤を併用した際の薬物間相互作用の予測精度も向上した。Teraprevir による CYP3A4 を介した薬物間相互作用においては、競合阻害のほか、非可逆性の mechanism-based inhibition (MBI) も含まれている。CNM の解析では、競合阻害のパラメータは決定できたが、MBI に関するパラメータは収束しなかった。さらに長時間の臨床データを評価することで、相互作用メカニズムの理解を得ることが可能になると期待される。

CNM は複数の解を探索する点で従来法に比較して優れており、複雑なシステムの中でキーとなる過程を見つけ出す際に有用な手法である。

(4)消化管吸収を反映したトランスロケーションモデルの構築

トランスロケーションモデルを用いて、市販の薬物の動態特性を説明できるか、検証した。ミダゾラムの経口吸収に関連したパラメータである  $FaFg$  の非線形性も、精度良く予測することができた。静脈内投与時のデータも利用することで、経口投与時の血漿中濃度の時間推移も再現することが出来た。市販薬 (18 薬剤) の  $Fg$  を本モデルを用いて予測した結果、2 倍以内の範囲に 50% (9 薬剤) が入るなど、予測性が高いことが確認された。本モデルは吸収時の消化管腔内、消化管上皮細胞内、そして門脈血中内の薬物濃度の時間変化の推定が可能で有り、経口剤の消化管吸収を予測する上で有用性の高いモデルを構築することができた。

<引用文献>

Hirano M, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 311:139-46, 2004.

Kamiie J, et al. *Pharm Res* 25:1469-1483, 2008

Aoki Y, et al. NII Technical Reports NII-2011-002E (2011)

Ishiguro N, et al. *Drug Metab Dispos*. 34:1109-15, 2006.

Li Na et al *Drug Metab Dispos*, 37:66-73, 2009

## 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 13 件)

Kato K, Kusuhara H, Kumagai Y, Ieiri I, Mori H, Ito S, Nakai Y, Maeda K, Sugiyama Y. Association of multidrug resistance-associated protein 2 single nucleotide polymorphism rs12762549 with the basal plasma levels of phase II metabolites of isoflavonoids in healthy Japanese individuals. *Pharmacogenet Genomics* 22(5):344-54, 2012.

doi: 10.1097/FPC.0b013e3283517012. (査読あり)

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(6):1793-803, 2012. doi:10.1111/j.1476-5381.2012.01887.x. (査読あり)

Kimoto E, Yoshida K, Balogh LM, Bi YA, Maeda K, El-Kattan A, Sugiyama Y, Lai Y. Characterization of organic anion transporting polypeptide (OATP) expression and its functional contribution to the uptake of substrates in human hepatocytes *Mol Pharm* 9(12):3535-42, 2012.

doi: 10.1021/mp300379q. (査読あり).

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(1):206-13, 2013.

doi: 10.1124/dmd.112.048330. (査読あり)

Takashima T, Wu C, Takashima-Hirano M, Katayama Y, Wada Y, Suzuki M, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y. Evaluation of breast cancer resistance protein function in hepatobiliary and renal excretion using PET with <sup>11</sup>C-SC-62807. *J Nucl Med* 54(2):267-76, 2013.

doi: 10.2967/jnumed.112.110254 (査読あり)

Toyoshima J, Kusuhara H, Wempe MF, Endou H, Sugiyama Y. Investigation of the role of transporters on the hepatic elimination of an LAT1 selective inhibitor JPH203. *J Pharm Sci* 102(9):3228-38, 2013.

doi: 10.1002/jps.23601. (査読あり)

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(1):37-51, 2013.  
doi: 10.1038/clpt.2012.221. (査読あり)  
Yoshida K, Maeda K, Kusuhara H, Konagaya A. Estimation of feasible solution space using Cluster Newton Method: application to pharmacokinetic analysis of irinotecan with physiologically -based pharmacokinetic models. *BMC Syst Biol* 7 Suppl 3:S3, 2013.  
doi: 10.1186/1752-0509-7-S3-S3. (査読あり)  
Shingaki T, Takashima T, Ijuin R, Zhang X, Onoue T, Katayama Y, Okauchi T, Hayashinaka E, Cui Y, Wada Y, Suzuki M, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y. Evaluation of Oatp and Mrp2 activities in hepatobiliary excretion using newly developed positron emission tomography tracer [<sup>11</sup>C]dehydropravastatin in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 347(1):193-202, 2013.  
doi: 10.1124/jpet.113.206425. (査読あり)  
Yoshida K, Maeda K, Sugiyama Y. Hepatic and intestinal drug transporters: prediction of pharmacokinetic effects caused by drug-drug interactions and genetic polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53:581-612, 2013.  
doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011112-140309. (査読あり)  
Shitara Y, Maeda K, Ikejiri K, Yoshida K, Horie T, Sugiyama Y. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm Drug Dispos.* 34(1):45-78, 2013.  
doi: 10.1002/bdd.1823. (査読あり)  
Ando H, Hisaka A, Suzuki H. A new physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of gastrointestinal drug absorption: translocation model. *Drug Metab Dispos* 43(4):590-602, 2015.  
doi: 10.1124/dmd.114.060038. (査読あり)  
Kato K, Moriyama C, Ito N, Zhang X, Hachiuma K, Hagima N, Iwata K, Yamaguchi J, Maeda K, Ito K, Suzuki H, Sugiyama Y, Kusuhara H. Involvement of organic cation transporters in the clearance and milk secretion of thiamine in mice. *Pharm Res* 32(7):2192-204, 2015.  
doi: 10.1007/s11095-014-1608-8. (査読あり)

[学会発表](計3件)

Hisaka A. True and false in significant ethnic differences; how should we evaluate them in Asian drug development. 26<sup>th</sup> JSSX meeting, 2011年11月16~18日、広島  
Sasaki Y, Hisaka A, Suzuki H. Quantification of cytochrome P-450s and Nuclear Receptors in Primary 3D-culture mouse hepatocyte by LC-MS/MS. 1<sup>st</sup> HD Physiology, 2012年1月20~21日、東京  
Wu C et al. Investigation of hepatobiliary transport mechanisms of SC-62807, a major metabolite of celecoxib. 1<sup>st</sup> HD Physiology, 2012年1月20~21日、東京

樋坂章博 個人間変動と人種差をどのようにに定量化すべきか。東京大学薬学医薬品評価科学第10回IC「薬物動態・薬効予測とレギュラトリーサイエンス」, 2011年9月2~3日、東京  
松波梨花, 樋坂章博, 大津洋, 鈴木洋史 経口クリアランスの人種差の臨床的意義:代謝消失経路による解析 第32回日本臨床薬理学会年会, 2011年12月1~3日、浜松  
Kusuhara H. Use of microdosing PET studies in new drug discovery and development: development of PET probes for drug transporters. Symposium of Functional and Molecular Imaging in Drug Discovery and Development. 2012年11月2日、Soul, Korea  
楠原洋之 腎臓での薬物間相互作用の予測 第332回CBI学会研究講演会, 2012年12月4日、東京  
楠原洋之 血液脳関門を介した薬物輸送:脳内受容体占有率の予測法 日本薬学会第133年会, 2013年3月27~28日、横浜  
Kanamitsu K, et al. Prediction of receptor occupancy of histamine H1 antagonist in the brain based on the systemic exposure, in vitro binding activity and active transport systems. 27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting 2012年11月20~22日、東京  
Maeda K. The importance of OATP transporters in the clinical pharmacokinetics of anionic drugs. International conference on Frontiers in Pharmaceutical Sciences: Global perspective. 2012年9月30日、Rhoda Island, USA  
Maeda K. Role of drug transporters in the Pharmacological and adverse reactions of drugs The 3<sup>rd</sup> international Lhasa symposium on New Horizons in toxicity prediction. 2012年9月6日、Cambridge, UK  
Yoshida K, et al. Construction of physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling method of pharmacokinetic drug-drug interactions (DDIs) with a newly-developed parameter optimization algorithm. 27<sup>th</sup> JSSX annual meeting. 2012年11月20~22日、東京  
Maeda K. Application of a novel global parameter optimization algorithm to appropriate parameters in physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. 第6回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2012年11月23日、京都  
吉田健太 新規のパラメータ広域最適化法を用いた薬物間相互作用の生理学的モデル解析、日本動物実験代替法学会第25回大会, 2012年12月9日、東京  
Yoshida K, Maeda K, Kusuhara H, Konagaya A, Sugiyama Y. Parameter optimization in physiologically- based pharmacokinetic (PBPK) model for the prediction of transporter- mediated drug-drug interactions with a new global parameter optimization method. American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics 2013 Annual Meeting. 2013年3月7日、Indiana, USA

Kusuhara H. The role of transporters in absorption and the relevance of drug-drug interactions. 5<sup>th</sup> World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD): responding to challenging situations. 2013年6月24~26日、Uppsala、Sweden

Yoshida K, Maeda K, Kusuhara H, Konagaya A, Sugiyama Y. Quantitative prediction of drug-drug interactions involving repaglinide, gemfibrozil, and itraconazole using a new computational method to estimate feasible solution spaces. 2<sup>nd</sup> HD physiology and international symposium, 2013年6月28~29日、東京

Yoshida K, Maeda K, Kusuhara H, Konagaya A, Sugiyama Y. Quantitative prediction of the effect of multiple pharmacokinetic interactions using physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models through the analyses with cluster newton method. 28<sup>th</sup> JSSX annual meeting. 2013年10月9~11日、東京

吉田健太、前田和哉、楠原洋之、小長谷明彦、杉山雄一 トランスポーターが関与する薬物間相互作用のパラメータ許容解分布推定法による解析、第21回肝病態生理研究会、2013年6月5日、東京

Yoshida K, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Konagaya A. Precise estimation of the contribution of CYP enzymes to overall metabolism from in vivo information: application of cluster newton method. CBI学会2013年会、2013年10月28~31日、東京

②① Maeda K, Yoshida K, Kusuhara H, Konagaya A, Sugiyama Y. Application of a novel computational method to estimate feasible solution spaces for determining multiple parameters in physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model. 10<sup>th</sup> International ISSX meeting. 2013年9月29日~10月3日、Ontario、Canada

②② Hisaka A, Matsunami R, Suzuki H. Meta-analysis of ethnic differences in oral clearance between Western and Japanese: comparison among various clearance pathways. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting and Exposition. 2013年11月10~14日、San Antonio, USA.

②③ Hisaka A. Science based management of drug interactions. The first international conference of Sugiyama Laboratory. 2013年9月25~26日、東京

②④ Nakamura M, Koh S, Hisaka A, Suzuki H. Systematic assessment of intestinal metabolism and degree of inhibition in drug-drug interactions caused by inhibition of CYP3A4. Annual Meeting of American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2015年3月3~7日、New Orleans, USA.

②⑤ 樋坂章博、薬物吸収時の小腸の代謝及び輸送の定量的解析、第5回 杉山特別研究室(理研)公開シンポジウム、2015年2月9

~10日、東京

②⑥ 樋坂章博、薬物相互作用予測のための静的モデルと動的モデルの活用、第35回日本臨床薬理学会学術総会、2014年12月4~6日、松山

②⑦ 樋坂章博、臨床を予測するためのモデリングの挑戦、第4回杉山特別研究室(理研)公開シンポジウム、2014年9月25日、東京

②⑧ 樋坂章博、創薬および医療におけるモデリング・シミュレーションの活用、千葉大学未来医療教育研究機構シンポジウム、2014年7月26日、東京

②⑨ 楠原洋之、ヒト薬物動態を予測するためのin vitro システム、日本組織培養学会第87回大会、2014年5月30日、東京

③⑩ 楠原洋之、前田和哉、肝異物排泄におけるトランスポーターの重要性、第3回日本くすりと糖尿病学会学術集会、2014年11月3日、福岡

③⑪ 楠原洋之、前田和哉、肝臓のトランスポーターについて、第31回日本TDM学会・学術大会、2014年5月31日~6月1日、東京

③⑫ 楠原洋之、前田和哉、肝異物排泄トランスポーターの個人間変動とPETを用いたin vivo 輸送能力の評価、第35回日本臨床薬理学会学術総会、2014年12月4~6日、松山

③⑬ 楠原洋之、前臨床試験に基づいた脳受容体占有率時間推移の予測、第4回杉山特別研究室(理研)公開シンポジウム、2014年9月25日、東京

〔図書〕(計2件)

Kusuhara H, Yoshida K, Sugiyama Y. In vivo characterization of interactions on transporters. In:Transporters in Drug Development. pp67-97, Springer, 2013.

Maeda K, Sugiyama Y. Prediction of hepatic transporter-mediated drug-drug interaction from in vitro data. In:Transporters in Drug Development. pp121-153, Springer, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕該当なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

楠原 洋之 (Kusuhara Hiroyuki)  
東京大学大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号: 00302612

### (2)研究分担者

樋坂 章博 (Hisaka Akihiro)  
千葉大学大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号: 80420206

前田 和哉 (Maeda Kazuya)  
東京大学大学院薬学系研究科・講師  
研究者番号: 00345258

### (3)連携研究者 該当なし