

令和元年5月21日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08406

研究課題名(和文)モデリング&amp;シミュレーションに基づく精神神経疾患領域での個別化医療システムの構築

研究課題名(英文) A modeling &amp; simulation approach to develop the personalized dosing system of neuropsychiatric drug therapy

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)・准教授

研究者番号：30543409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、精神神経疾患治療薬の個別化投与設計システムの開発を目指して、当該薬を服用する患者を対象に臨床研究を実施した。具体的には、抗うつ薬パロキセチンや気分安定薬であるバルプロ酸・カルバマゼピン、様々な抗精神病薬(統合失調症治療薬)の薬物動態並びに薬力学(副作用としての体重増加を含む)を、非線形混合効果モデルの手法を用いて、薬物動態や作用標的部位の遺伝情報や各種生活習慣により予測し、患者背景に基づく投与設計法を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の対象疾患である、うつ病やてんかん、統合失調症は、発現頻度が極めて高いにも関わらず、その治療の要である薬物療法は、薬物動態(身体の中での薬の動き)並びに治療効果、副作用発現の個人差が大きいことから、さらなる有効な治療戦略の開発が望まれている。本研究により、十分な効果が得られ、かつ、副作用リスクが低い精神神経疾患治療薬の推奨投与量と、当該患者の生活習慣病予防プログラムを、遺伝子型等の患者要因毎に提案できれば、未だ一部の例でしか実用化に至っていない、遺伝情報に基づく精神神経科領域の個別化薬物療法・生活習慣病予防の拡大に繋がると期待する。

研究成果の概要(英文)：In this study, we conducted the clinical research to develop the personalized dosing system of neuropsychiatric drugs. Briefly, we determined the extent of influence of several genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics (including weight gain as an adverse reactions) of antidepressant: paroxetine, mood stabilizers: valproic acid and carbamazepine, antipsychotics: risperidone and olanzapine, and we proposed the novel dosing regimen for these drugs based on the patient information using the nonlinear mixed effect model.

研究分野：医療系薬学

キーワード：個別医療 精神薬理学 神経薬理学 薬物動態 薬力学解析 薬理ゲノム学 臨床薬理学

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかんや統合失調症は人口の約1%が、うつ病は3%以上が罹患する極めて頻度の高い精神神経疾患である。しかしながら、その治療の要である抗てんかん薬や抗精神病薬、抗うつ薬は、体内動態 (PK) 並びに治療効果、副作用発現の個人差が大きく、さらに約30%の患者で治療に抵抗性を示すことから、さらなる有効な治療戦略の開発が望まれている。近年、米国では200種以上の薬物(精神科領域では30種)の添付文書に遺伝子型判定の必要性が記載されているが、その判定が必須とされるものはごく一部であり、ほとんどは情報提供にとどまっている。その主な理由は、遺伝子変異の無い者でも、他の個体要因や環境要因によりPKや薬力学(PD)に個人差を生じるためである。

一方、精神神経疾患治療薬の副作用の中でも、長期投与による肥満や糖尿病・脂肪肝等の生活習慣病は、服薬アドヒアランスの低下の他、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が、その個人差を特定する遺伝因子は十分に解明されていない。

### 2. 研究の目的

そこで本研究は、新たな治療戦略の開発が急務である、てんかん、うつ病、統合失調症に着目し、その薬物治療及び副作用(特に肥満や糖・脂質代謝異常に関連した生活習慣病)予防に、遺伝情報を効果的に活用することで、全ての患者で病態の早期寛解と健康寿命の大幅な延長を究極的目標にした臨床研究である。本研究では、上記患者の詳細な臨床データを基に、新たな遺伝子解析結果と統合処理し、日本人の当該疾患患者が、最も効果的で、かつ副作用リスクの低い最適な医療を受けるための、独自の個別化医療システムを構築・提起し、その臨床応用を目指した。

### 3. 研究の方法

(1) 選択的セロトニン再取り込み阻害薬パロキセチンは、臨床で広く用いられる抗うつ薬であり、薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 2D6 で主に代謝される。CYP2D6 には多くの遺伝子多型が存在し、特にその活性を中程度低下させる *CYP2D6\*10* はアジア人において頻度が高い(約40%)。しかしながら、これらの遺伝情報に基づいた個別化投与設計を実現するためには、パロキセチンの体内動態に対する各遺伝子型と他の患者因子(年齢、性別、体重等)の影響を、定量的に、かつ、同時に考慮した検討が必要である。本検討では、母集団薬物動態解析の手法を用いて、日本人うつ病患者において *CYP2D6* 遺伝子多型がパロキセチンの体内動態に与える影響を検討した。施設倫理委員会承認のもと、研究参加に同意が得られたパロキセチン服用歴のあるうつ病患者179名(男性76名、女性103名、年齢  $40.6 \pm 13.3$  歳)を対象として実施した。*CYP2D6* 遺伝子多型(活性正常アリル: \*1, \*2, 活性欠損アリル: \*5, 活性低下アリル: \*10, \*41)はTaqMan polymerase chain reaction法により判定した。その後、母集団薬物動態(PPK)解析により、 $V_{max}$  及び  $K_m$ 、分布容積 ( $V_d$ ) に影響を与える因子とその程度を算出した。パロキセチンの薬物動態は非線形1-コンパートメントモデルを用いた。これらの解析には非線形混合効果モデルプログラム NONMEM (ver. 7.2.0, GloboMax, Hanover, MD) を用いた。

(2) 薬物代謝酵素 CYP3A は、ヒト成人では主に基質特異性が類似した CYP3A4 と CYP3A5 の二つの分子種が存在し、約30%の医薬品の代謝に関わる重要な薬物代謝酵素である。CYP3Aの活性は大きな個人差が存在し、人種や性別、薬物(誘導又は阻害薬)等の様々な個体の内的・外的要因が関与することから、その活性の個人差を十分に予測できる CYP3A の遺伝子多型は未解明である。一方、カルバマゼピン (CBZ) は最も使用頻度の高い抗てんかん薬の一つであり、CYP3A で主に代謝されると同時に、CYP3A の誘導作用を有する。そこで本検討では、健康成人と CBZ を服用するてんかん患者を対象として、CBZ による誘導条件下での CYP3A 活性の個人差に及ぼす各種遺伝子多型の影響とその臨床的意義について検討した。全施設の倫理委員会承認のもと、研究参加に同意が得られた健康成人学生44名 ( $23.0 \pm 2.2$  歳)と、治療歴のあるてんかん患者102名 ( $17.3 \pm 8.5$  歳)を対象とした。CYP3A5 や転写調節因子、P450 oxidoreductase、histone deacetylase 1 (HDAC1) の遺伝子等、10種の遺伝子多型の有無を taqman polymerase chain reaction法により判定した。

1) CBZ を服用するてんかん患者を対象に自己誘導を考慮した母集団薬物動態 (PPK) 解析を用いて各遺伝子多型が CBZ の体内動態に及ぼす影響を検討後、2) ロジスティック回帰モデルを基にした CBZ の発作抑制効果に関する PPK - 薬力学 (PPK-PD) 解析を行い、発作抑制率に影響を与える因子とその程度を算出した。さらに、receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて予測性を評価し、遺伝子多型の臨床的意義について検討した。

(3) 酸化ストレスは肥満やメタボリックシンドローム (MetS) の発症と進展に関係する。統合失調症 (SCZ) 患者では、抗精神病薬の服用や高い喫煙率等による酸化ストレスの増加が報告されており、過去に我々も SCZ 患者の MetS には酸化ストレスが関係することを示唆した。一方、SCZ 患者の喫煙率は男性患者で高く、肥満や MetS の頻度も男女で異なるとされる。そこで本検討では、酸化ストレスに関係する遺伝子多型が SCZ 患者の MetS にどのように関連するかを性差の観点から臨床的に検討した。そこで、施設倫理委員会承認のもと、本研究に同意

が得られた、リスペリドンやオランザピン等の体重増加誘発する抗精神病薬を服用する SCZ 患者 256 名 (男性 147 名、女性 109 名、51.6±14.7 歳) と、SCZ 患者と年齢及び性別を一致させた人間ドック受診者 194 名 (男性 110 名、女性 84 名; 52.2±9.0 歳) を対象とした。末梢血より抽出した DNA を用いて酸化ストレスと関連する glutathione S-transferases (GSTs)、methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 等の 5 種類の遺伝子の多型を、taqman polymerase chain reaction 法により判定した。

1) SCZ 患者を男女で層別化し、各遺伝子多型と MetS を構成する腹囲や各検査値の異常との関係を、臨床情報 (年齢、入院・外来、薬物服用歴等) を加味したロジスティック回帰分析で検討後、関連性について傾向を認めた ( $p < 0.2$ ) 遺伝子多型を用いて、共分散構造解析を行い、それぞれのモデルを構築した。さらに、喫煙の有無についても層別化し、同様に検討した。

2) 対照群で各遺伝子多型が肥満や MetS の評価項目に及ぼす影響をロジスティック回帰分析により検討した。肥満は body mass index (BMI) 25kg/m<sup>2</sup> とし、MetS の評価項目については National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel for Asians の基準を用いた。

#### 4. 研究成果

##### (1) 抗うつ薬パロキセチンの母集団薬物動態解析

対象者の *CYP2D6* 遺伝子多型\*1, \*2, \*5, \*10, \*41 のアリル頻度はそれぞれ 39.4%, 14.5%, 4.5%, 41.1%, 0.6% であった。得られた 306 点の採血データをもとに作成したパロキセチンの母集団薬物動態モデルでは、*CYP2D6*\*10/\*10 遺伝子型及び性別が  $K_m$  に有意に影響し、*CYP2D6*\*10/\*10 遺伝子型保有者は非保有者に比べて、パロキセチンの  $K_m$  が 20.6% 低かった。 $V_{max}$  は *CYP2D6* 遺伝子型による差は認めなかった。以下にパロキセチンの薬物動態に関する最終モデルを示す。

$$V_{max} (\mu\text{g/h}) = 2600 \times e^{\eta V_{max}}$$

$$K_m (\text{ng/mL}) = 84.2 \times 0.716 \times 1.43 \text{ 女性} \times 0.794^{\text{CYP2D6}^*10/^*10 \text{ 遺伝子型}} \times e^{\eta K_m}$$

$$V_d (\text{L}) = 1010 (\text{固定値})$$

本検討では、日本人を対象としたパロキセチンの母集団薬物動態解析を行い、*CYP2D6*\*10/\*10 遺伝子型ではパロキセチンの  $K_m$  が低いことを初めて明らかにした。パロキセチンは *CYP2D6* により代謝される一方、その中間代謝物が *CYP2D6* を阻害することが知られている。*CYP2D6*\*10/\*10 遺伝子型では酵素活性が中程度低下することにより、パロキセチンの中間代謝物による阻害が起こりにくく (図 1)、パロキセチンの  $K_m$  が低下したと考えられる。一般に、パロキセチンは少量から投与を開始し、有効性が認められ、かつ忍容性のある量まで漸増する。本結果より、*CYP2D6*\*10/\*10 遺伝子型では投与量を漸増しても、血中パロキセチン濃度は上昇しにくく (図 2)、治療効果を得るまでに時間を要する可能性が示唆された。本研究結果は、日本人うつ患者において *CYP2D6* 遺伝子型毎のパロキセチンの個別化投与設計の実現に向けた一助となると考える。

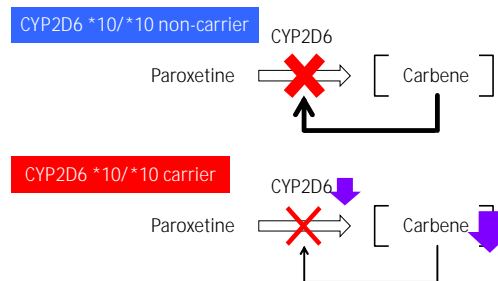


図 1. *CYP2D6* 遺伝子型に応じたパロキセチンの *CYP2D6* 阻害作用

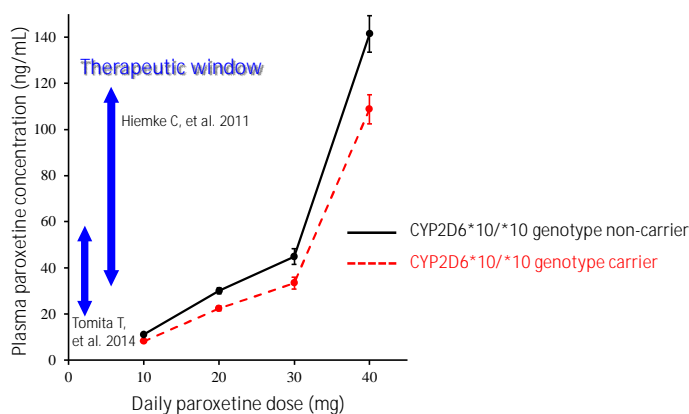


図 2. *CYP2D6* 遺伝子型毎のパロキセチン投与量に応じた血中薬物濃度変化のシミュレーション

##### (2) カルバマゼピン (CBZ) の自己誘導と個別化投与設計

1) CBZ の PPK 解析において、T allele 保有者では、代謝酵素誘導量が有意に低く ( $P < 0.05$ )、誘導期間は有意に短縮していた ( $P < 0.05$ )。最終モデルを以下に示す。

$$CL/F = 1.30 + 1.57 \times (\text{投与量}/381)^{0.73} \times 0.57^{\text{HDAC1 T allele 保有者}} \times \text{投与期間}/50.2 \times 0.16^{\text{HDAC1 T allele 保有者}} + \text{投与期間}$$

2) CBZ の有効性に関する PPK-PD モデルを構築した結果、血中 CBZ 濃度の上昇に伴い、発作抑制率が上昇することが示された。以下に発作抑制率に関する最終モデルを示す。

$$\text{Logit} = \text{Ln}(p/1-p) + 25.9 \times 0.6^{\text{知的障害あり}} \times (\text{血中 CBZ 濃度}/6.5)^{3.4} / 0.93^{3.4} \times (\text{体重}/38)^{0.51} + (\text{血中 CBZ 濃度}/6.5)^{3.4}$$

最終モデルの logit 値を用いて、発作抑制の有無を予測する ROC 曲線を作成し (ROC 曲線下面積: 0.914、感度: 81.6%、特異度: 86.2%、 $P < 0.01$ ) 患者因子毎に発作抑制が期待できる血中 CBZ 濃度を算出した。さらに、上記の目標血中濃度の到達に必要な CBZ の投与量を推定したところ、知的障害のある HDAC1 T allele 保有者、C/C 遺伝子型保有でそれぞれ 300 mg/day、500 mg/day、知的障害のない患者でそれぞれ 250 mg/day、400 mg/day であった。

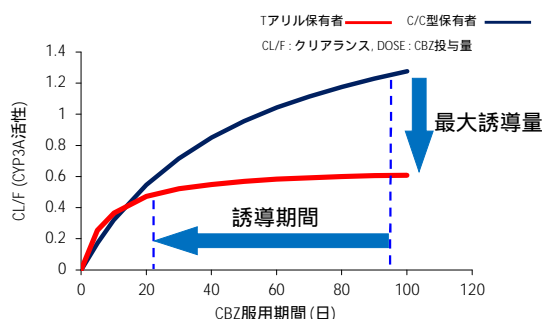


図3. カルバマゼピンのクリアランス( CYP3A 活性)と HDAC1 rs1741981 遺伝子多型の関係

過去の *in vitro* の報告から、CBZ による CYP3A の誘導には HDAC1 が関与することが示唆されており、本研究では、CBZ 服用患者での CYP3A 活性の個人差に HDAC1 rs1741981 の遺伝子多型が影響することをヒト *in vivo* で初めて証明した (図3)。さらに HDAC1 の遺伝子多型は、自己誘導を考慮した CBZ の PPK パラメータに影響したことから、CBZ による CYP3A 誘導の程度にも大きく寄与し、同時に CBZ の治療効果の獲得を目的とした推奨投与量の決定にも重要であることを解明した。CBZ は、てんかんのみならず、双極性障害や統合失調症等の様々な疾患に対して頻用されている一方で、その CYP3A 誘導作用による自己誘導や相互作用が臨床で問題となる。本研究結果は HDAC1 rs1741981 遺伝子多型が CBZ 誘導条件下における CYP3A 活性の新規遺伝的予測因子であることを示しており、未だ一部の例でしか実現に至っていない、遺伝情報に基づく CYP3A 基質薬物の個別化投与设计法の開発に繋がると期待する。

### (3) 統合失調症 (SCZ) 患者のメタボリックシンドロームに関する薬理遺伝学的検討

1) SCZ 患者での検討: 男性では肥満に対して *GSTK1* rs1917760 多型が有意に関係し [標準化偏回帰係数( $\beta$ ): 0.20] 肥満を介した MetS との関連性を認めた。さらに、喫煙の有無で男性患者を層別化したところ、*GSTK1* 遺伝子多型の影響は両群で同等であったが、*GSTM1* 欠損遺伝子型が新たに肥満と MetS に影響していた。一方、女性では肥満に対して *MTHFR* C677T 多型が有意に影響しており ( $\beta$ : 0.25)、肥満を介した MetS を構成する検査値の異常との関係性を認めた。さらに、女性では、喫煙者でのみ *MTHFR* C677T 多型が肥満と関係し ( $\beta$ : 0.631)、非喫煙者では関連性を認めなかった (図4)。

2) 人間ドック受診者での検討: ロジスティック回帰分析により MetS を構成する腹囲や各検査値異常との関係性を検討した結果、SCZ 患者で関係した上記の遺伝子多型との関連性は認めなかった。

本検討では、酸化ストレス関連の遺伝子多型と SCZ 患者の肥満や MetS との関係性を性差の観点から初めて明らかにした。本研究では、男性の SCZ 患者において肥満と MetS に対して *GSTK1* rs1917760 多型がリスク因子であることが示された。*GSTK1* はミトコンドリアに局在する抗酸化酵素であり、アディポネクチンの活性化にも関与している。過去の我々の報告では、SCZ の男性患者で末梢血単核球の *GSTK1* 発現量が高かったことから、*GSTK1* 発現量の高い男性患者では *GSTK1* の低発現アリルが肥満と MetS に関係する可能性が示唆された。また本検討では、*GSTM1* 欠損型が喫煙者でのみ肥満に関係した。SCZ の喫煙者の高い酸化ストレス状態と、それに関連する肥満等に *GSTM1* が保護的に作用する可能性が考えられた。一方、エストロゲンはホモシステインの代謝を促進することが知られており、喫煙はホモシステイン代謝促進作用を阻害する。従って、エストロゲンとタバコの影響を受ける女性の喫煙患者でのみ *MTHFR* C677T 多型が肥満と MetS に関係したと考えられたが、その詳細は今後の検討課題である。以上、本研究の結果は、日本人 SCZ 患者の肥満や MetS に関わる遺伝的予測因子の解明と、酸化ストレスを標的とした予防的応用に向けた基盤情報になると考える。

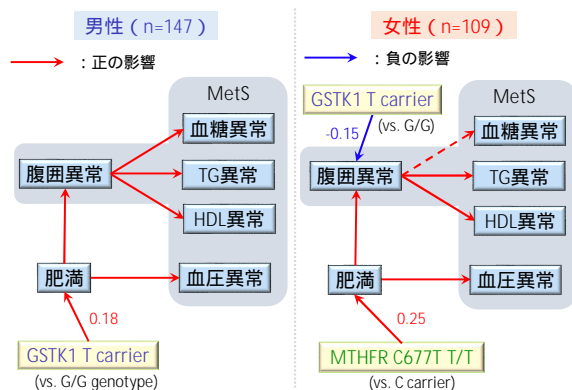


図4. 男女別に統合失調症患者の MetS に対する *GSTK1* 及び *MTHFR* 遺伝子型の影響 (共分散構造解析)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

Nishimura M, Ueda M, Saruwatari J, Nakashima H, Ogusu N, Aoki A, Tsuchimine S, Matsuda K, Iwashita K, Ono T, Oniki K, Shimoda K, Yasui-Furukori N. Influence of the cytochrome P450 2D6 \*10/\*10 genotype on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis. *Pharmacogenet Genomics*.

- 2016;26:403-13. doi: 10.1097/FPC.0000000000000228. 査読有
- Oniki K, Kamihashi R, Tomita T, Ishioka M, Yoshimori Y, Osaki N, Tsuchimine S, Sugawara N, Kajiwara A, Morita K, Miyata K, Otake K, Nakagawa K, Ogata Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Glutathione S-transferase K1 genotype and overweight status in schizophrenia patients: A pilot study. *Psychiatry Res.* 2016;239:190-5. doi: 10.1016/j.psychres.2016.03.025. 査読有
- Oniki K, Morita K, Watanabe T, Kajiwara A, Otake K, Nakagawa K, Sasaki Y, Ogata Y, Saruwatari J. The longitudinal effect of the aldehyde dehydrogenase 2\*2 allele on the risk for nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Diabetes.* 2016;6:e210. doi: 10.1038/nutd.2016.17. 査読有
- Oniki K, Ishioka M, Osaki N, Sakamoto Y, Yoshimori Y, Tomita T, Kamihashi R, Tsuchimine S, Sugawara N, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Association between oxidative stress-related genes polymorphisms and metabolic abnormalities among schizophrenia patients. *Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics.* 2017;8:25-37. doi: https://doi.org/10.5234/cnpt.8.25. 査読有
- Oniki K, Watanabe T, Kudo M, Izuka T, Ono T, Matsuda K, Sakamoto Y, Nagaoka K, Imafuku T, Ishima Y, Watanabe H, Maruyama T, Otake K, Ogata Y, Saruwatari J. Modeling of the Weight Status and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Elderly Individuals: The Potential Impact of the Disulfide Bond-Forming Oxidoreductase A-Like Protein (DsbA-L) Polymorphism on the Weight Status. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2018;7:384-93. doi: 10.1002/psp4.12292. 査読有
- Oniki K, Saruwatari J. A Multifaceted Approach regarding the Association of the DsbA-L Gene with the Risk of Obesity-related Diseases Based on Clinical Pharmacogenetics. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139:53-60. doi: 10.1248/yakushi.18-00163-3. 査読有

〔学会発表〕(計 20 件)

- 1) 猿渡淳二、松田和樹、杉田円香、野相まどか、棚町有紀子、大楠直樹、中嶋洋生、古郡規雄、石津棟暎、鬼木健太郎．てんかん患者を対象としたバルプロ酸誘発性の体重増加に関する母集団薬力学解析．医療薬学フォーラム 2016 / 第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム 滋賀 6/25-26, 2016 .
- 2) 鬼木健太郎、中嶋洋生、西村美紀、大楠直樹、小野達昌、松田 和樹、古郡規雄、石津棟暎、猿渡淳二．抗てんかん薬バルプロ酸の治療効果に関する母集団薬物動態 薬力学解析．医療薬学フォーラム 2016 / 第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム 滋賀 6/25-26, 2016 .
- 3) 猿渡淳二、鬼木健太郎、上橋諒子、富田哲、石岡雅道、土嶺章子、菅原典夫、大崎夏海、大竹宏治、緒方康博、古郡規雄．統合失調症患者の肥満に対する disulfide-bond A oxidoreductase-like protein 遺伝子多型の影響．第 46 回日本神経精神薬理学会年会 ソウル 7/2-3, 2016 .
- 4) 猿渡淳二、古郡規雄．精神神経疾患領域の個別化投与設計を目指した薬物動態の多角的検討．日本薬物動態学会第 31 回年会 長野 10/13-15, 2016 .
- 5) 猿渡淳二、鬼木健太郎、松田和樹、中嶋洋生、大楠直樹、小野達昌、古郡規雄、石津棟暎．患者背景に基づく血中濃度域の設定を目指したバルプロ酸の治療効果に関する母集団薬物動態 薬力学解析．第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 大分 11/17-18, 2016 .
- 6) 大崎夏海、猿渡淳二、富田哲、石岡雅道、土嶺章子、菅原典夫、吉森友紀、上橋諒子、鬼木健太郎、古郡規雄．酸化ストレスに関係する遺伝子多型と統合失調症患者のメタボリックシンドロームに関する横断研究．第 26 回日本臨床精神神経薬理学会 大分 11/17-18, 2016 .
- 7) 松田和樹、鬼木健太郎、吉田志保、津田義之、大楠直樹、吉田昂佑、今村元紀、小野達昌、丁トンヒン、石津棟暎、猿渡淳二．個別化治療を目指したカルバマゼピンの治療効果に関する母集団薬物動態 薬力学解析 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 鳥取 12/1-3, 2016 .
- 8) 岩下知磨、上田幹人、猿渡淳二、中嶋洋生、青木顕子、大楠直樹、西村美紀、松田和樹、小野達昌、土嶺章子、下田和孝、古郡規雄．抗うつ薬パロキセチンの母集団薬物動態解析によるモデルの検討．第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 鳥取 12/1-3, 2016 .
- 9) 猿渡淳二．薬物動態の観点から臨床精神薬理遺伝学を再考する．第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 鳥取 12/1-3, 2016 .
- 10) 杉田円香、松田和樹、野相まどか、棚町有紀子、鬼木健太郎、古郡規雄、石津棟暎、猿渡淳二．小児の成長に伴う BMI 増加を考慮した小児てんかん患者におけるバルプロ酸誘発性 BMI 変動予測モデルの構築．第 37 回日本臨床薬理学会学術総会 鳥取 12/1-3, 2016 .
- 11) 猿渡淳二．遺伝情報と TDM を用いた抗てんかん薬の臨床薬学研究．第 56 回日本臨床化学学会年次学術集会 熊本 12/2-4, 2016 .
- 12) 鬼木健太郎、猿渡淳二．Modeling & Simulation 解析を用いた薬効・副作用予測から疾患予防への展開．医療薬学フォーラム 2017/第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム 鹿児島 7/1-2, 2017 .
- 13) Saruwatari J, Iwashita K, Sugita M, Nakashima H, Ogusu N, Shimomasuda M, Oniki K, Ishitsu T. A population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of valproic acid in pediatric patients

with epilepsy. 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, Kyoto, Japan 9/24-28, 2017.

- 14) Iwashita K, Ueda M, Tomita T, Saruwatari J, Nakashima H, Aoki K, Ogusu N, Nishimura M, Matsuda K, Ono T, Tsuchimine S, Shimoda K, Yasui-Furukori N. Influence of the cytochrome P450 2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of paroxetine in Japanese patients with major depressive disorder: a population pharmacokinetic analysis. 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, Kyoto, Japan 9/24-28, 2017.
- 15) 岩下知磨、富田哲、上田幹人、猿渡淳二、青木顕子、西村美紀、土嶺章子、鬼木健太郎、下田和孝、古郡規雄．抗うつ薬パロキセチンの血中濃度と治療効果に関する母集団薬物動態 薬力学解析．第 27 回日本臨床精神神経薬理学会 島根 11/2-3, 2017．
- 16) 森田和弥、鬼木健太郎、赤嶺由美子、三國雅彦、黒木俊秀、功刀浩、猿渡淳二、古郡規雄．クロザピンの治療期間と血中濃度に関する母集団薬物動態解析．第 27 回日本臨床精神神経薬理学会 島根 11/2-3, 2017．
- 17) 鬼木健太郎、猿渡淳二．臨床薬理遺伝学に基づく DsbA-L と肥満関連疾患予防に関する多角的検討．日本薬学会第 138 年会 石川 3/25-28, 2018．
- 18) 森田和弥、鬼木健太郎、赤嶺由美子、三國雅彦、黒木俊秀、功刀浩、猿渡淳二、古郡規雄．日本人統合失調症患者におけるクロザピン及び活性代謝物ノルクロザピンの母集団薬物動態解析．第 35 回日本 TDM 学会・学術大会 福岡 5/26-27, 2018．
- 19) 杉田円香、鬼木健太郎、野相まどか、松田和樹、棚町有紀子、古郡規雄、石津棟暎、猿渡淳二．小児てんかん患者におけるバルプロ酸誘発性 BMI 変動予測モデルの構築．第 28 回日本臨床精神神経薬理学会・第 48 回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京 11/14-16, 2018
- 20) 猿渡淳二．抗うつ薬における個別化療法．第 28 回日本医療薬学会年会 兵庫 11/23-25, 2018．

〔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〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/tiryougaku/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：古郡 規雄  
ローマ字氏名：FURUKORI, Norio  
所属研究機関名：弘前大学  
部局名：医学研究科  
職名：准教授  
研究者番号 (8 桁)：20333734

研究分担者氏名：鬼木 健太郎  
ローマ字氏名：ONIKI, Kentaro  
所属研究機関名：熊本大学  
部局名：大学院生命科学研究部 (薬)  
職名：助教  
研究者番号 (8 桁)：00613407

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：石津 棟暎  
ローマ字氏名：ISHITSU, Takateru  
所属研究機関名：くまもと江津湖療育医療センター  
職名：診療センター長

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、研究者個人に帰属されます。