

令和 4 年 5 月 12 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07219

研究課題名(和文) 妊婦における適正使用を目指した新規抗てんかん薬の数理学的モデル解析

研究課題名(英文) Pharmacometrics of newer antiepileptics for the optimization in pregnant women

研究代表者

矢野 育子 (Yano, Ikuko)

神戸大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：50273446

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠経過に伴う生理学的・薬物動態学的変化並びに新生児における臓器の発達が一リスベリドン及びその活性代謝物であるパリペリドン薬物動態に与える影響について、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを構築した。PBPKモデルによって、成人、小児並びに妊婦における両薬物の血中濃度を精度よく予測することができた。また感度分析の結果、アルブミン濃度の低下やCYP2D6活性の上昇、GFRの上昇及び胎児胎盤体積の増加が妊娠に伴う薬物動態変動の要因であることを定量的に示した。新生児のGFR予測においては、RhodinやSchwartzのモデルに比べて、Symcypモデルが優れていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物血中濃度データを得ることが困難である妊婦や新生児における薬物動態を予測することは、安全かつ有効で科学的な投与設計を行う上で必須である。PBPKモデルは、薬物に関する基礎パラメータや生理学的パラメータに関する文献情報をもとに、薬物血中濃度を予測する手法である。本研究は、妊婦にも使用されることがある抗精神薬であるリスベリドンとパリペリドンの臨床データに即したPBPKモデルを構築したものである。PBPKモデルを用いることで、実臨床データが少ない特殊集団の薬物動態変動要因を明らかにし、精密医療に生かすことができることを示したことに、本研究の学術的・社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to determine the effects of pregnancy and ontogeny on risperidone and its active metabolite paliperidone pharmacokinetics by constructing a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model. A constructed PBPK model accurately predicted both drug pharmacokinetics in adults, pediatric, and pregnant populations. Sensitive analyses showed that decreased serum albumin, increased CYP2D6 activity, increased fetoplacental volume, and increased glomerular filtration rate (GFR) influenced the risperidone and paliperidone pharmacokinetics during pregnancy. The Simcyp model was superior in predicting the eGFR in neonate compared to Rhodin and Schwartz models.

研究分野：薬物動態学

キーワード：リスベリドン 妊婦 新生児 PBPK アルプラゾラム プレクスピプラゾール フェンタニル パリペリドン

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

新規抗てんかん薬であるレベチラセタムやラモトリギン等が、2000年以降に相次いで上市されたことから、てんかん薬物治療の選択肢は格段に広がった。薬物血中濃度モニタリング(TDM)が、第1世代抗てんかん薬の治療の最適化に果たした役割は言うまでもないが、新規抗てんかん薬におけるTDMの有用性は限定的である。一方、レベチラセタムやラモトリギンでは単剤使用の場合に奇形発現率の低いことが報告されており、添付文書においても妊婦に対して禁忌とはなっていない。

妊娠時には脂肪組織の増大に加えて、血漿流量の増加や薬物蛋白結合率の低下、薬物代謝酵素の活性変動等が知られており、妊娠の進行とともに薬物動態の変動を考慮した投与量調節を考慮する必要がある。実際、ラモトリギンの場合には、妊娠中にTDMを行うことで臨床症状のみで投与量調節した場合に比べて、発作悪化率が有意に低下するというメタ・アナリシスの結果も報告されている。妊婦等のいわゆるスペシャルポピュレーションに対しては、非妊娠時の薬物動態をそのまま外挿することは難しく、また、妊婦を対象とした薬物動態試験を行うことは倫理的側面もあって非常に困難である。

以上の学術的背景を受け、本研究の学術的「問い」は、数数学的モデルを駆使して、妊娠週齢に応じた新規抗てんかん薬等の薬物動態を評価し、科学的処方設計に生かすことができないかということである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、妊娠週齢に応じた薬物動態変動を数数学的モデル解析によって定量的に評価し、妊娠時の個別化投与設計法を構築することである。本研究ではファーマコメト릭スの手法として、生理学的薬物動態(PBPK)モデルを中心に用いる。PBPKモデル解析は、生体が有する生理学的情報と薬物が有する*in vitro*や*in silico*の情報を統合することによって、妊婦への薬物投与の臨床的判断と処方設計に関する情報を得ようとするバイオインフォマティクス研究の一つである。本研究では、臨床への応用性を重要視するため、自施設で得られた妊婦や新生児の臨床データとの対応について検討を進め、感度分析を用いることで、妊娠に伴う変動因子の影響を定量的に把握することを目指す。

3. 研究の方法

1. 妊娠時PBPKモデルの構築

Simcypソフトウェアを用いて、各薬物パラメータを文献値あるいは必要な場合には実験データや予測ソフトを利用し、まず非妊娠時におけるPBPKモデルを構築する。その後、種々の文献で報告されている臨床データとの対応を確認し、モデルの検証を行う。次いで、妊娠時の生理学的パラメータを導入し、妊娠の進行とともに変化する薬物動態の予測を試みる。また、薬剤を投与中の母体から出生した新生児や、薬物治療が行なわれている新生児における発達に伴う薬物動態と薬効・副作用の関連を評価するため、新生児におけるPBPKモデルの構築を行う。

2. 実臨床データの対応と薬物投与設計へのフィードバック

自施設で妊婦及び新生児から同意のもと得られた薬物血中濃度を測定する。妊娠経過(第1三半期、第2三半期、第3三半期、出産後)に伴う血中濃度推移とPBPKモデルによる予測との対応を試み、感度分析を行う。さらに、新生児における血中濃度推移と臨床症状との対応について、PBPKモデル等を用いて評価し、投与設計へのフィードバックを試みる。

4. 研究成果

(1) アルプラゾラム服用妊婦から出生した薬物離脱様症状を示した児におけるモデル解析

ベンゾジアゼピン系薬物は妊婦が分娩前に連用することによって、出産後の新生児が薬物離脱症状を呈することが報告されている。今回、アルプラゾラム服用妊婦から出生した、薬物離脱様症状を示した児において血中濃度の経時的な測定を行い、PBPKモデルを用いた予測性との対応を検討した。

新生児薬物離脱症状の指標であるFinnegan scoreは日齢0に最高値7点を示したが、経時的に低下し日齢4で0点となった。出生児の血漿中濃度は、日齢0,1,2に15.2,10.0,4.5 ng/mLと推移し、日齢3以降は検出限界以下であった。出生直後の血中濃度は、通常成人における血中濃度に相当し、出生後の血中濃度推移と薬物離脱症状との関連が認められた。新生児における実測血中濃度はPBPKモデルを用いた予測値と良い対応を示した。また、日齢0の血中濃度から予測される妊婦の血中濃度は、妊婦モデルを用いた予測の中央値とほぼ同程度で、出産後の母体の実測値と予測値との対応も良好であった。従って、アルプラゾラムにおいて、PBPKモデルを用いた妊婦や新生児における血中濃度予測の妥当性が示された(図1)。

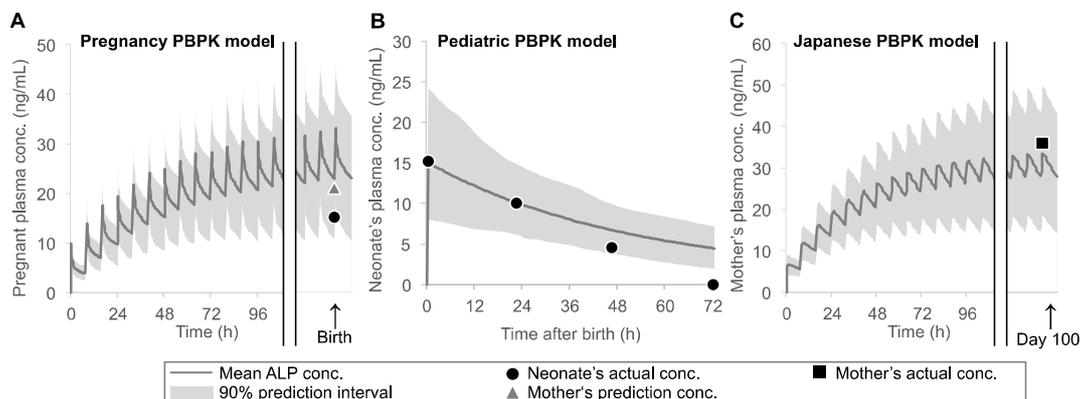


図1 妊婦及び新生児におけるアルプラゾラム血中濃度の予測値と実測値

(2) リスペリドン及び活性代謝物パリペリドンの妊婦及び新生児における PBPK モデル解析

リスペリドンは消化管から完全に吸収されたのち、体内では CYP2D6 及び一部は CYP3A4 によって、活性代謝物であるパリペリドンに代謝される。本研究では、妊娠経過に伴う生理学的・薬物動態学的変化及び新生児における臓器の発達が発達がリスペリドン及びパリペリドン血中濃度に与える影響について、リスペリドン内服妊婦とその児から得られた血中濃度データを用いて評価するとともに、PBPK モデルを用いた検討を行った。まず、リスペリドン及びパリペリドンについて、文献情報及び Simcyp の予測ツールによるパラメータを用いて生理学的薬物動態モデルを構築した。その後、モデル構築に用いなかった白人及び日本人健常人の文献データを用いて検証を行った。さらに、小児及び妊婦集団への外挿を行ったのち、臨床データとの対応を評価した。薬物血中濃度を測定した結果、リスペリドンの血中濃度は妊婦及び新生児において検出されなかったが、パリペリドン血中濃度は妊婦及び新生児において 2.05-3.80 及び 0.82-1.03 ng/mL であった。構築した生理学的薬物動態モデルは、成人、小児、及び妊婦における両薬物の血中濃度を精度よく予測しており、自施設の臨床データとの対応も良好であった。感度分析の結果、アルブミン濃度の低下及び CYP2D6 活性の上昇がリスペリドン血中濃度の低下に主に寄与しており、アルブミン濃度の低下に加えて GFR の上昇及び胎児胎盤体積の増加がパリペリドン血中濃度の低下に寄与していることが示された。また新生児の GFR 予測において、Rhodin や Schwartz のモデルに比べて、Symcyp モデルが優れていることが示唆された。

以上、構築したモデルは妊婦及び新生児の薬物動態を予測でき、母集団を超えて精密医療に用いることができることが示された。

(3) 人工呼吸下にある早産の新生児におけるフェンタニルの薬物動態と薬効

フェンタニルは人工呼吸下にある早産の新生児においてしばしば用いられるが、重篤な副作用として呼吸器障害が認められる。我々はまず、人工呼吸器下でフェンタニルを投与された新生児における血中濃度と過鎮静による酸素飽和度低下との関係について検討した。酸素飽和度低下を起こした 8 例と起こさなかった 6 例の間に血中濃度やベイジアン法で求めた患者個人の分布容積やクリアランスの間に有意差はなかったが、投与量あたりのフェンタニル濃度は、酸素飽和度低下を起こした患者で有意に高く、また妊娠週齢と負の相関傾向を示した。

さらに、フェンタニルの PBPK モデルを構築し、成人や小児、新生児における予測精度について評価した結果、構築した PBPK モデルによる予測は、既報の臨床報告や自施設の新生児血中濃度と良好に対応していることが示された。また、PBPK モデルを用いて予測 AUC を算出したところ、酸素飽和度低下を起こした新生児では、それ以外の新生児よりも高い傾向が得られたことから、妊娠週齢に応じた投与設計の構築が重篤な副作用の予防につながることを期待される。

(4) プレクスピプラゾールのヒトでの胎盤通過および乳汁移行に関する検討

統合失調症治療薬プレクスピプラゾールのヒトでの胎盤通過および乳汁移行に関する報告はほとんどない。自施設でプレクスピプラゾール服用中の母親の血漿、臍帯血、母乳中濃度を測定した結果、プレクスピプラゾールの乳汁中濃度は 1.0-2.3 ng/mL の範囲にあり、相対的乳児摂取量は 0.8-1.7%、プレクスピプラゾールの臍帯/母体血漿中濃度比は 0.37 であった。従って、プレクスピプラゾールは胎盤通過性を認めるが、相対的乳児摂取量は低いいため安全な母乳投与であることが示された。また、出産後には母体において顕著な血中濃度の上昇を観察したため、副作用の発現を慎重にモニターする必要があることが示された。

母体から乳児への薬物移行の予測に際して、母体の妊娠経過に伴う動態変化とともに、胎盤通過性、乳児の薬物動態を考慮したモデル構築により、精密化医療につながると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Itohara Kotaro, Yano Ikuko, Nakagawa Shunsaku, Yonezawa Atsushi, Omura Tomohiro, Imai Satoshi, Nakagawa Takayuki, Sawada Atsuro, Kobayashi Takashi, Tochio Akira, Sakai Kaoru, Taura Kojiro, Ogawa Osamu, Matsubara Kazuo | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Extrapolation of physiologically based pharmacokinetic model for tacrolimus from renal to liver transplant patients | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics | 6. 最初と最後の頁 100423 ~ 100423 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2021.100423 | 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 Yamamoto K, Ioroi T, Shinomiya K, Yoshida A, Harada K, Fujisawa M, Omura T, Ikemi Y, Nakagawa S, Yonezawa A, Ogawa O, Matsubara K, Iwamoto T, Nishikawa K, Hayashi S, Tohara D, Murakami Y, Motoshima T, Jono H, Yano I | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 <i>STAT3</i> Polymorphism Associates With mTOR Inhibitor-Induced Interstitial Lung Disease in Patients With Renal Cell Carcinoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 11 ~ 23 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3727/096504022X16418911579334 | 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 Uda Atsushi, Ebisawa Kei, Sakon Hitomi, Kusuki Mari, Izuta Rie, Yahata Mariko, Yano Ikuko, Miyara Takayuki | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Sustained Improvements in Antimicrobial Therapy and Clinical Outcomes following a Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship Intervention: Uncontrolled Before?After Study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine | 6. 最初と最後の頁 566 ~ 566 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11030566 | 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 Yamamoto Kazuhiro, Nishiyama Satoshi, Kunisada Makoto, Iida Masashi, Ito Takahiro, Ioroi Takeshi, Makimoto Hiroo, Omura Tomohiro, Harada Kenichi, Fujisawa Masato, Nishigori Chikako, Yano Ikuko | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Safety and Efficacy of Bis-Glycerol Ascorbate as Prophylaxis for Hand-Foot Skin Reaction: A Single-Arm, Open-Label Phase I/II Study (DGA Study) | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Oncologist | 6. 最初と最後の頁 e384 ~ e392 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/oncolo/oyab067 | 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 Kunimitsu Yoko, Morio Kayoko, Hirata Sachi, Yamamoto Kazuhiro, Omura Tomohiro, Hara Takuto, Harada Kenichi, Fujisawa Masato, Yano Ikuko | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Effects of Proton Pump Inhibitors on Survival Outcomes in Patients with Metastatic or Unresectable Urothelial Carcinoma Treated with Pembrolizumab | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin | 6. 最初と最後の頁 590 ~ 595 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00939 | 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 Ito Takahiro, Yamamoto Kazuhiro, Furukawa Junya, Harada Kenichi, Fujisawa Masato, Omura Tomohiro, Yano Ikuko | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Association of sunitinib concentration and clinical outcome in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with a 2 week on and 1 week off schedule | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 81 ~ 88 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcpt.13517 | 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 Kimura Takeshi, Fujita Misa, Shimizu Michiko, Sumiyoshi Kasumi, Bansho Saho, Yamamoto Kazuhiro, Omura Tomohiro, Yano Ikuko | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Effectiveness of pharmacist intervention for deprescribing potentially inappropriate medications: a prospective observational study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences | 6. 最初と最後の頁 12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-022-00243-0 | 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 Irooi Takeshi, Kiyota Naomi, Imamura Yoshinori, Tanda Masaaki, Aoki Shiori, Okuno Mamoru, Yamamoto Kazuhiro, Sasaki Ryohei, Nibu Ken-ichi, Minami Hironobu, Hirai Midori, Yano Ikuko | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Ibuprofen gargle for chemo- or Chemoradiotherapy-induced Oral Mucositis: a feasibility study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences | 6. 最初と最後の頁 12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-020-00168-6 | 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 Ito Takahiro, Yamamoto Kazuhiro, Ogawa Satoshi, Furukawa Junya, Harada Kenichi, Fujisawa Masato, Omura Tomohiro, Yano Ikuko | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Model-based assessment of pharmacokinetic changes of sunitinib, tacrolimus, and everolimus in a patient with metastatic renal cell carcinoma after renal transplantation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics | 6. 最初と最後の頁 405 ~ 409 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.05.006 | 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 Morio Kayoko, Yamamoto Kazuhiro, Yano Ikuko | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Relationship Between Tramadol Response and Cancer Cachexia: A Retrospective Cohort Study | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 American Journal of Hospice and Palliative Medicine? | 6. 最初と最後の頁 276 ~ 282 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1049909120945570 | 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 Yamamoto Kazuhiro, Fukushima Sachiyo, Mishima Yui, Hashimoto Mari, Yamakawa Kei, Fujioka Kazumichi, Iijima Kazumoto, Yano Ikuko | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 Pharmacokinetic assessment of alprazolam-induced neonatal abstinence syndrome using physiologically based pharmacokinetic model | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics | 6. 最初と最後の頁 400 ~ 402 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2019.09.002 | 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 Itohara Kotaro, Yano Ikuko, Tsuzuki Tetsunori, Uesugi Miwa, Nakagawa Shunsaku, Yonezawa Atsushi, Okajima Hideaki, Kaido Toshimi, Uemoto Shinji, Matsubara Kazuo | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 A Minimal PBPK Model for Tacrolimus in Living Donor Liver Transplantation: Perspectives related to Liver Regeneration and Genotype CYP 3A5 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 587 ~ 595 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12420 | 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17件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Takahiro Ito, Kazuhiro Yamamoto, Junya Furukawa, Kenichi Harada, Masato Fujisawa, Tomohiro Omura, Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Clinical significance of therapeutic drug monitoring of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with a 2-week-on and 1-week-off schedule |
| 3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 伊藤雄大、山本和宏、大村友博、矢野育子 |
| 2. 発表標題 腎癌患者におけるスニチニブの薬物動態モデル解析 |
| 3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kazuhiro Yamamoto, Risa Joji, Mari Hashimoto, Walaa Yousef Bassyouni Mahdy, Ruka Nakasone, Kazumichi Fujioka, Tomohiro Omura, Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Association of serum fentanyl concentration and oxygen desaturation with oversedation in neonates |
| 3. 学会等名 IATDMCT2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Walaa Yousef Bassyouni Mahdy ¹ , Kazuhiro Yamamoto ¹ , Risa Joji ¹ , Mari HashiWalaa Yousef Bassyouni Mahdy, Kazuhiro Yamamoto, Risa Joji, Mari Hashimoto, Ruka Nakasone, Kazumichi Fujioka, Tomohiro Omura, Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Fentanyl for Preventing Central Toxicity in Neonate Patients on Respiratory Support |
| 3. 学会等名 IATDMCT2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤原尚子, 伊藤雄大, 小西徹, 橋本真梨, 山本和宏, 藤岡一路, 今福仁美, 蓬萊政, 青山慎介, 大村友博, 矢野育子 |
| 2. 発表標題 プレクスピラゾール服用妊婦における母児血漿中濃度および母乳中濃度解析を行った1例 |
| 3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Walaah Mahdy, Kazuhiro Yamamoto, Tomohiro Omura, Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Development of Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Risperidone and Extrapolation to Different Ethnic Groups and Special Population |
| 3. 学会等名 2021 CSPS/PSJ/CC-CRS SYMPOSIUM (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本和宏, Walaah Mahdy, 石井順子, 橋本真梨, 阪上倫行, 藤原尚子, 藤岡一路, 飯島一誠, 大村友博, 矢野育子 |
| 2. 発表標題 新生児におけるバンコマイシン血中濃度の生理学的薬物動態モデルを用いた個別シミュレーションとGFR推算法の影響 |
| 3. 学会等名 第37回日本TDM学会・学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 矢野育子 |
| 2. 発表標題 薬物動態モデル解析の変遷と薬剤師として想うこと |
| 3. 学会等名 第23回千葉TDMセミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊藤雄大, 山本和宏, 北村匠, 古川順也, 原田健一, 藤澤正人, 大村友博, 矢野育子 |
| 2. 発表標題 腎細胞癌患者を対象とした2週投与1週休薬スケジュール下におけるスニチニブ至適血中濃度に関する検討 |
| 3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 糸原光太郎, 矢野育子, 中川俊作, 米澤淳, 中川貴之, 今井哲司, 小川修, 小林恭, 坂井薫, 松原和夫 |
| 2. 発表標題 腎移植患者におけるタクロリムスPBPKモデル構築と肝移植患者の薬物動態との比較 |
| 3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 矢野育子 |
| 2. 発表標題 医薬品適正使用を目指した薬物動態研究の実践 -これまでのキャリアを振り返って- |
| 3. 学会等名 文部科学省科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ(連携型) 清流の国輝くギフジョ支援プロジェクト」「キャリアパス支援講演会」(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Use of PBPK model simulator for the individualized therapy |
| 3. 学会等名 The 17th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kazuhiro Yamamoto, Sachiyo Fukushima, Yui Mishima, Mari Hashimoto, Kei Yamakawa, Kazumichi Fujioka, Kazumoto Iijima, Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Pharmacokinetic assessment for a case of alprazolam-induced neonatal abstinence syndrome using physiologically based pharmacokinetic model |
| 3. 学会等名 The 17th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大野由花, 阪上倫行, 山本和宏, 平大樹, 上島智, 角本幹夫, 矢野育子 |
| 2. 発表標題 血清クレアチニン低値の患者におけるバンコマイシン母集団薬物動態解析 |
| 3. 学会等名 医療薬学フォーラム2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomoyuki Sakaue, Kazuhiro Yamamoto, Takahito Endo, Takeshi Ishimura, Tomohiro Omura, Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Population pharmacokinetic modeling of everolimus in renal transplant patients with multiple immunosuppressive therapy |
| 3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊藤雄大, 山本和宏, 小川悟史, 古川順也, 原田健一, 藤澤正人, 大村友博, 矢野育子 |
| 2. 発表標題 腎移植後にスニチニブ治療を開始した腎癌患者におけるタクロリムス・エベロリムスの薬物動態モデル解析 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Walaah Mahdy, Kazuhiro Yamamoto, Takahiro Ito, Kazumichi Fujioka, Tadasu Horai, Ikuo Otsuka, Hitomi Imafuku, Tomohiro Omura, Kazumoto Iijima, Ikuko Yano |
| 2. 発表標題 Physiologically-based pharmacokinetic modeling and simulation of serum risperidone and paliperidone concentrations in pregnant woman taking risperidone and in her baby |
| 3. 学会等名 日本薬学会第140年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 北河 修治 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 じほう | 5. 総ページ数 348 |
| 3. 書名 できる薬剤師とよばれるために 上手に使いたい薬学ナレッジ 101 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 神戸大学大学院医学研究科 薬剤学分野 https://www.med.kobe-u.ac.jp/yakudo/ |
|---|

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 |
|-------|--|--|----|
| 連携研究者 | 山本 和宏 (Yamamoto Kazuhiro) (30610349) | 神戸大学・医学部附属病院・講師 (14501) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|