

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月28日現在

機関番号：12601
研究種目：基盤研究(A)
研究期間：2008～2011
課題番号：20249008
研究課題名（和文）薬物トランスポーター機能をヒト *in vivo* で評価可能なプローブ薬の開発
研究課題名（英文）Development of probe drugs for the evaluation of the functions of drug transporters *in vivo* in humans
研究代表者
杉山 雄一（SUGIYAMA YUICHI）
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号：80090471

研究成果の概要（和文）：トランスポーターの機能をヒト *in vivo* で評価できるプローブ基質・阻害剤となる薬物の *in vitro* 試験による探索、ならびにヒト臨床研究による検証を複数実施した。その結果として、腎取り込みトランスポーターOAT1, OAT3, OCT2、腎排出トランスポーターMATEs、肝取り込みトランスポーターOATPs、胆汁排泄トランスポーターMRP2 などに対するヒトに適用しうるプローブ基質、阻害剤が見出された。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated several *in vitro* assays and validated human clinical studies for the search of probe substrate and inhibitor drugs for drug transporters which can be used *in vivo* in humans. As a result of our investigation, we found good probe substrate and inhibitor drugs for OAT1, OAT3 and OCT2 (renal uptake transporters), MATEs (renal efflux transporter), OATPs (hepatic uptake transporters) and MRP2 (biliary excretion transporter).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2009年度	11,300,000	3,390,000	14,690,000
2010年度	11,300,000	3,390,000	14,690,000
2011年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
年度			
総計	35,700,000	10,710,000	46,410,000

研究分野：分子薬物動態学

科研費の分科・細目：薬学、医療系薬学

キーワード：プローブ薬、薬物トランスポーター、クリアランスの律速段階、フェノタイプピング、薬物間相互作用

1. 研究開始当初の背景

代謝酵素の領域においては、個々の酵素について分子種選択的な基質および阻害剤が既に同定されており、かつヒト臨床で投与可能な薬物群が知られている。また、ヒトに個々の代謝酵素の機能を反映する複数のプローブ薬を同時に投与した後、尿中に出現するそれぞれの代謝物の量を測定することで、ヒトにおける複数の代謝酵素の機能を一度に phenotyping することが可能となっている

(カクテルアプローチ)。しかしながら、薬物トランスポーターについては、個々の取り込み・排出トランスポーター機能を反映するような選択的基質・阻害剤でかつヒト臨床で投与可能な薬物の探索については未だ進んでおらず、phenotyping するための手段がないのが現状である。一方で、薬物トランスポーター機能の変動により、薬物動態や薬効・副作用に影響を与えうる事象が論文報告されるにつれ、ヒトにおけるトランスポーター

機能の評価の重要性から、ヒト臨床で使うプローブ薬物の探索が求められていた。

2. 研究の目的

肝臓・腎臓などに発現する各種薬物トランスポーターに対するヒト臨床で適用可能なプローブ基質および阻害薬の探索を進めると共に、臨床研究を行い、適切な機能評価のための投与方法および評価方法を構築することで、実際の利用法を提案する。さらに、遺伝子多型や薬物間相互作用（阻害・誘導）によるトランスポーターの機能変動が起こった場合に、プローブ薬物の適用により、機能変動が定量的に予測可能であるかどうかについて *in vitro* 実験ならびに臨床研究を通して検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 腎臓の OAT1, OAT3 の機能の評価しうるプローブ薬物の探索とヒト臨床試験による検証

OAT1, OAT3 それぞれのプローブ候補基質薬物として、*adefovir*, *benzylpenicillin* (PCG) を、プローブ阻害剤候補薬物として、OAT1 については、*p-aminohippurate* (PAH)、OAT1, OAT3 の両方の阻害剤として、*probenecid* を考えた。これらについて、OAT1, OAT3 遺伝子発現系において、それぞれの基質-阻害剤ペアの間で阻害実験を実施した。また、ヒト腎スライスをを用いても同様の検討を実施した。さらに、これらプローブ薬がヒト臨床において用いられるかを調べるため、健康人ボランティアを対象としたヒト臨床試験を実施した。臨床試験においては、*adefovir*, PCG 投与し、あわせて同時に、PAH もしくは *probenecid* を低・中・高投与量を併用した時に、*adefovir*, PCG の血中濃度ならびに腎クリアランスに与える影響について、観察した。

(2) MRI 造影剤 Gd-EOB-DTPA のトランスポータープローブとしての有用性に関する検討

Gd-EOB-DTPA が、肝取り込みトランスポーターである OATPs、ならびに胆汁排泄トランスポーター基質である MRP2 のプローブ基質になる可能性を考え、遺伝子発現細胞を用いた検討を実施した。OATPs については、OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 発現 HEK293 細胞における本基質の取り込みを観察した。一方で、排出トランスポーターについては、MRP2 遺伝子を発現した細胞から調製された膜ベシクルへの輸送を観察した。本基質の定量については、ICP-MS (誘導結合プラズマ質量分析装置) を用いた。

(3) *atorvastatin* の肝クリアランスを決定づける律速段階を評価するためのヒト臨床研究

Atorvastatin は、CYP3A4 ならびに OATPs の両方の基質となるモデル薬物として利用した。さらに、CYP3A4, OATPs それぞれの選択的基質として *midazolam*, *pravastatin* を選択し、これら 3 薬剤を微量ずつ健康人ボランティアに対して経口投与 (合計: 100・g、各 33・g) した。さらに、CYP3A4, OATPs の選択的阻害剤となる薬物として、*itraconazole* の静脈内投与 (200mg) ならびに *rifampicin* の経口投与 (600mg) を併用した時の上記 3 薬剤の血中濃度推移の変動について観察した。

(4) トランスポーターを介した薬物間相互作用の簡便な予測法の開発

創薬初期における相互作用予測を念頭において、阻害剤の濃度を理論上考える最大濃度により見積もることで、最大の相互作用リスクを鋭敏に捉える予測法 (*static model*) を、実際のトランスポーター、特に肝取り込みに関わる OATPs を介した相互作用事例を網羅的に探索し、各事例について、標的となりうる代謝酵素・トランスポーターに関する阻害剤の阻害能を文献もしくは実験的に求め、それらの値を使って、実際の予測を試みた。その際、3つのポイントについて仮定をどのように設定した時、*false-negative* な予測が避けられるかを検証した。

(5) *cimetidine* が関わる薬物間相互作用の標的に関する検討

Cimetidine は、元来 OCT2 の阻害剤であるとされてきたが、これまでの我々の検討から、腎排出トランスポーター MATEs の阻害が、相互作用点と考える方が自然であると考えた。そこで、*cimetidine* の OCTs, MATEs を介した各種基質輸送に対する阻害能を、遺伝子発現細胞を用いて明らかにした。さらに、

4. 研究成果

(1) OAT1, OAT3 発現細胞、ならびにヒト腎スライスをを用いた解析の結果から、*adefovir* の輸送は、PAH, *probenecid* 両方によって阻害される一方、PCG の輸送に対しては、*probenecid* は阻害するが、PAH はあまり強く阻害しないことから、当初の仮説が正しいことを検証することができた。また、ヒト臨床研究を実施し、*adefovir*, PCG に対する *probenecid*, PAH の阻害効果を阻害剤の投与量を変化させる 4 期クロスオーバー試験を行ったところ、*adefovir* については、PAH, *probenecid* ともに腎クリアランスの阻害効果が見られ、OAT1 のプローブ薬として用いられる可能性が考えられた。一方、PCG については、*probenecid* の併用により腎クリアランスの低下が見られたが、PAH との併用では予想に反して、腎クリアランスの上昇が観察された。これはおそらく PCG の再吸収が PAH により阻害されたものと推定しており、プローブ選択の時の新たな考慮点であることが分かった。

(2) Gd-EOB-DTPA について、OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 遺伝子発現細胞における取り込みを観察したところ、OATP1B3 においてのみ有意な取り込みが観察され、神話定数 K_m 値は、1 mM 程度と非常に低親和性の輸送であることが確認された。一方、MRP2 発現膜ベシクルにおいて、ATP 依存的な有意な取り込みが観察された。従って、これらの結果から、Gd-EOB-DTPA は、OATP1B3 によって肝取り込みされた後、MRP2 により胆汁排泄される可能性が示唆され、これらトランスポーターのプローブ基質となることが期待される。

(3) 臨床研究の結果、*pravastatin* は、*rifampicin* によって血中濃度の上昇が見られ、*midazolam* は、*itraconazole* によってのみ血中濃度が上昇した。これは、プローブ薬物が予想通り機能していることが実証されたこととなる。この条件下で *atorvastatin* の血中濃度変動を観察したところ、

rifampicin では大きく血中濃度の上昇が見られたが、itraconazole によっては、血中濃度は変動しなかった。一方で、atorvastatin の主代謝物(1-OH 体)の量は低下していることから、CYP3A4 による代謝は阻害されていた。すなわち、これらの結果から、atorvastatin の肝クリアランスの律速段階は、OATPs による肝取り込み過程にあることが示唆された。

(4) static model による、実際の臨床相互作用事例の解析結果から、false-negative を避けた予測を行うには、消化管アベイラビリティの阻害による上昇の考慮、肝臓入口の最大非結合型阻害剤濃度の利用、取り込み+排泄/代謝の両過程の最大の阻害率の乗算の実施が有効であることを示した。また、一方、取り込み阻害だけを考慮した場合には、若干 false-negative な予測は増えるが、予測精度としては、むしろ高く、このことから、OATP 基質が絡む薬物間相互作用は、主に取り込み過程の阻害を考慮することが重要であることが示唆できた。

(5) in vitro 実験における阻害実験の結果から得られた阻害定数と臨床濃度を比較して考察したところ、OCT2 の阻害は、臨床ではおこし得ないことが明らかとなった。一方、腎排泄トランスポーター-MATEs の阻害は、OCT2 と比較して、強力であり、その K_i 値は、臨床非結合型薬物濃度よりも低い値を示したことから、臨床において MATEs の阻害はおこしうることが示唆された。これらの検討から、cimetidine は、これまでの常識である OCT2 の阻害とは異なり、MATE 阻害剤として働き、多くのカチオン性薬物と相互作用を引き起こしていることが明らかとなった。

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 31 件)

1. 杉山雄一、薬物の効果・副作用におよぼす肝トランスポーターの役割 - 薬物間相互作用、遺伝子多型を中心に、薬理と治療、査読無、33 巻、2012、939-945
2. Yoshida K, Maeda K, Sugiyama Y, Prediction of the degree of transporter-mediated drug-drug interactions involving OATP substrates based on in vitro inhibition studies, Clin Pharmacol Ther, 査読有、2012、in press
3. Jin L, Kikuchi R, Saji T, Kusuhara H, Sugiyama Y, Regulation of Tissue-Specific Expression of Renal Organic Anion Transporters by Hepatocyte Nuclear Factor 1 alpha/beta and DNA Methylation, J Pharmacol Exp Ther, 査読有、340 巻、2012、648-655、DOI: 10.1124/jpet.111.187161
4. Ito S, Kusuhara H, Yokochi M, Toyoshima J, Inoue K, Yuasa H, Sugiyama Y, Competitive Inhibition of the Luminal Efflux by Multidrug and Toxin Extrusions, but Not Basolateral Uptake by Organic Cation Transporter 2, Is the Likely Mechanism Underlying the Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions Caused by Cimetidine in the Kidney, J Pharmacol Exp Ther, 査読有、340 巻、2012、393-403、DOI: 10.1124/jpet.111.184986
5. Watanabe T, Kusuhara H, Watanabe T, Debori Y, Maeda K, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Ogilvie BW, Parkinson A, Hu Z, Sugiyama Y, Prediction of the Overall Renal Tubular Secretion and Hepatic Clearance of Anionic Drugs and a Renal Drug-Drug Interaction Involving Organic Anion Transporter 3 in Humans by In Vitro Uptake Experiments, Drug Metab Dispos, 査読有、39 巻、2011、1031-1038、DOI: 10.1124/dmd.110.036129
6. Miyajima M, Kusuhara H, Fujishima M, Adachi Y, Sugiyama Y, Organic Anion Transporter 3 Mediates the Efflux Transport of an Amphipathic Organic Anion, Dehydroepiandrosterone Sulfate, across the Blood-Brain Barrier in Mice, Drug Metab Dispos, 査読有、39 巻、2011、814-819、DOI: 10.1124/dmd.110.036863
7. Kotani N, Maeda K, Watanabe T, Hiramatsu M, Gong L-K, Bi Y-A, Takezawa T, Kusuhara H, Sugiyama Y, Culture Period-Dependent Changes in the Uptake of Transporter Substrates in Sandwich-Cultured Rat and Human Hepatocytes, Drug Metab Dispos, 査読有、39 巻、2011、1503-1510、DOI: 10.1124/dmd.111.038968
8. Kodaira H, Kusuhara H, Fujita T, Ushiki J, Fuse E, Sugiyama Y, Quantitative evaluation of the impact of active efflux by p-glycoprotein and breast cancer resistance protein at the blood-brain barrier on the predictability of the unbound concentrations of drugs in the brain using cerebrospinal fluid concentration as a surrogate, J Pharmacol Exp Ther, 査読有、339 巻、2011、935-944、DOI: 10.1124/jpet.111.180398
9. 前田和哉、薬物動態研究における PET 試験の意義、遺伝子医学 MOOK、査読無、19 巻、2011、92-98
10. Imamura Y, Murayama N, Okudaira N, Kurihara A, Okazaki O, Izumi T, Inoue K, Yuasa H, Kusuhara H, Sugiyama Y, Prediction of fluoroquinolone-induced elevation in serum creatinine levels: a case of drug-endogenous substance interaction involving the inhibition of renal secretion, Clin Pharmacol Ther, 査読有、89 巻、2011、81-88、DOI: 10.1038/clpt.2010.232
11. 前田和哉、開発戦略におけるマイクロドーズ臨床試験、臨床薬理、査読無、41 巻、2010、27-34
12. Tachibana T, Kato M, Takano J, Sugiyama Y, Predicting drug-drug interactions involving the inhibition of intestinal CYP3A4 and P-glycoprotein, Curr Drug Metab, 査読有、11 巻、2010、762-777、DOI: 10.2174/138920010794328922
13. Maeda K, Sugiyama Y, The use of hepatocytes to investigate drug uptake transporters, Methods Mol Biol, 査読有、640 巻、2010、327-353、DOI: 10.1007/978-1-60761-688-7_18
14. Watanabe T, Kusuhara H, Sugiyama Y,

- Application of physiologically based pharmacokinetic modeling and clearance concept to drugs showing transporter-mediated distribution and clearance in humans, *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 査読有、37 卷、2010、575-590、
[DOI: 10.1007/s10928-010-9176-y](https://doi.org/10.1007/s10928-010-9176-y)
15. Takashima T, Nagata H, Nakae T, Cui Y, Wada Y, Kitamura S, Doi H, Suzuki M, Maeda K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Watanabe Y, Positron emission tomography studies using (15R)-16-m-[11C]tolyl-17,18,19,20-tetranor isocarbacyclin methyl ester for the evaluation of hepatobiliary transport, *J Pharmacol Exp Ther*, 査読有、335 卷、2010、314-323、
[DOI: 10.1124/jpet.110.170092](https://doi.org/10.1124/jpet.110.170092)
 16. Okada R, Ishizu Y, Endo R, Lezhava A, Jeiri I, Kusuhara H, Sugiyama Y, Hayashizaki Y, Direct and rapid genotyping of glutathione-S-transferase M1 and T1 from human blood specimens using the SmartAmp2 method, *Drug Metab Dispos*, 査読有、38 卷、2010、1636-1639、
[DOI: 10.1124/dmd.110.034652](https://doi.org/10.1124/dmd.110.034652)
 17. Kodaira H, Kusuhara H, Ushiki J, Fuse E, Sugiyama Y, Kinetic Analysis of the Cooperation of P-glycoprotein (P-gp/Abcb1) and Breast Cancer Resistance Protein (Bcrp/Abcg2) in Limiting the Brain and Testis Penetration of Erlotinib, Flavopiridol, and Mitoxantrone, *J Pharmacol Exp Ther*, 査読有、333 卷、2010、788-796、
[DOI: 10.1124/jpet.109.162321](https://doi.org/10.1124/jpet.109.162321)
 18. Kusuhara H, Sugiyama Y, Pharmacokinetic modeling of the hepatobiliary transport mediated by cooperation of uptake and efflux transporters, *Drug Metab Rev*, 査読無、42 卷、2010、539-550、
[DOI: 10.3109/03602530903491824](https://doi.org/10.3109/03602530903491824)
 19. 前田和哉、胆汁排泄とトランスポーター、*日本薬理学雑誌*、査読無、135 卷、2010、76-79
 20. Kitamura Y, Kusuhara H, Sugiyama Y, Basolateral Efflux Mediated by Multidrug Resistance-Associated Protein 3 (Mrp3/Abcc3) Facilitates Intestinal Absorption of Folates in Mouse, *Pharm Res*, 査読有、27 卷、2010、665-672、
[DOI: 10.1007/s11095-009-0047-4](https://doi.org/10.1007/s11095-009-0047-4)
 21. Ichihara S, Kikuchi R, Kusuhara H, Imai S, Maeda K, Sugiyama Y, DNA Methylation Profiles of Organic Anion Transporting Polypeptide 1B3 in Cancer Cell Lines, *Pharm Res*, 査読有、27 卷、2010、510-516、
[DOI: 10.1007/s11095-010-0064-3](https://doi.org/10.1007/s11095-010-0064-3)
 22. Kitamura Y, Kusuhara H, Sugiyama Y, Functional Characterization of Multidrug Resistance-Associated Protein 3 (Mrp3/Abcc3) in the Basolateral Efflux of Glucuronide Conjugates in the Mouse Small Intestine, *J Pharmacol Exp Ther*, 査読有、332 卷、2010、659-666、
[DOI: 10.1124/jpet.109.156943](https://doi.org/10.1124/jpet.109.156943)
 23. Ose A, Kusuhara H, Endo C, Tohyama K, Miyajima M, Kitamura S, Sugiyama Y, Functional characterization of mouse organic anion transporting peptide 1a4 in the uptake and efflux of drugs across the blood-brain barrier, *Drug Metab Dispos*, 査読有、38 卷、2010、168-76、
[DOI: 10.1124/dmd.109.029454](https://doi.org/10.1124/dmd.109.029454)
 24. Hirouchi M, Kusuhara H, Onuki R, Ogilvie BW, Parkinson A, Sugiyama Y, Construction of triple-transfected cells [organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1/multidrug resistance-associated protein (MRP) 2/MRP3 and OATP1B1/MRP2/MRP4] for analysis of the sinusoidal function of MRP3 and MRP4, *Drug Metab Dispos*, 査読有、37 卷、2009、2103-2111、
[DOI: 10.1124/dmd.109.027193](https://doi.org/10.1124/dmd.109.027193)
 25. Miyagawa M, Maeda K, Aoyama A, Sugiyama Y, The eighth and ninth transmembrane domains in organic anion transporting polypeptide 1B1 affect the transport kinetics of estrone-3-sulfate and estradiol-17beta-D-glucuronide, *J Pharmacol Exp Ther*, 査読有、329 卷、2009、551-557、
[DOI: 10.1124/jpet.108.148411](https://doi.org/10.1124/jpet.108.148411)
 26. Ito T, Takahashi M, Sudo K, Sugiyama Y, Interindividual pharmacokinetics variability of the alpha(4)beta(1) integrin antagonist, 4-[1-[3-chloro-4-[N'-(2-methylphenyl)ureid o]phenylacetyl]-(4S)-fluoro-(2S)-pyrrolidin e-2-yl]methoxybenzoic acid (D01-4582), in beagles is associated with albumin genetic polymorphisms, *J Pharm Sci*, 査読有、98 卷、2009、1545-1555、
[DOI: 10.1002/jps.21520](https://doi.org/10.1002/jps.21520)
 27. Kusama M, Maeda K, Chiba K, Aoyama A, Sugiyama Y, Prediction of the Effects of Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics of CYP2C9 Substrates from In Vitro Data, *Pharm Res*, 査読有、26 卷、2009、822-835、
[DOI: 10.1007/s11095-008-9781-2](https://doi.org/10.1007/s11095-008-9781-2)
 28. Matsushima S, Maeda K, Inoue K, Ohta KY, Yuasa H, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Kusuhara H, Sugiyama Y, The inhibition of human multidrug and toxin extrusion 1 is involved in the drug-drug interaction caused by cimetidine, *Drug Metab Dispos*, 査読有、37 卷、2009、555-559、
[DOI: 10.1124/dmd.108.023911](https://doi.org/10.1124/dmd.108.023911)
 29. Ose A, Ito M, Kusuhara H, Yamatsugu K, Kanai M, Shibasaki M, Hosokawa M, Schuetz JD, Sugiyama Y, Limited brain distribution of [3R,4R,5S]-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethyl propoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylate phosphate (Ro 64-0802), a pharmacologically active form of oseltamivir, by active efflux across the blood-brain barrier mediated by organic anion transporter 3 (Oat3/Slc22a8) and multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4/Abcc4), *Drug Metab Dispos*, 査読有、37 卷、2009、315-321、
[DOI: 10.1124/dmd.108.024018](https://doi.org/10.1124/dmd.108.024018)
 30. Kitamura S, Maeda K, Sugiyama Y, Recent progresses in the experimental methods and evaluation strategies of transporter functions

for the prediction of the pharmacokinetics in humans、Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol、査読有、377 巻、2008、617-628、DOI: 10.1007/s00210-008-0312-9

31. Kato M, Shitara Y, Sato H, Yoshisue K, Hirano M, Ikeda T, Sugiyama Y, The quantitative prediction of CYP-mediated drug interaction by physiologically based pharmacokinetic modeling、Drug Metab Dispos、査読有、25 巻、2008、1891-1901、DOI: 10.1007/s11095-008-9607-2

[学会発表] (計 36 件)

1. 杉山雄一、薬物動態の支配要因及び創薬標的としての薬物トランスポーター、日本薬学会第 132 年会、2012.3.29、札幌、北海道
2. Kazuya Maeda、The use of hepatocyte cell models to investigate drug uptake transporters、HepaRG Workshop 2011、2011.9.22、Rennes, France
3. Yuichi Sugiyama、Transporters: clinical relevance and IVIVE in drug discovery、The 20th Helsinki Drug Research Congress (HDR 2011)、2011.9.18、Helsinki, Finland
4. Yuichi Sugiyama、Transporters on the target organs and clearance organs are responsible for drug induced toxicities、BioMedical Transporters 2011、2011.8.8、Grindelvald, Switzerland
5. Yuichi Sugiyama、Drug transporters: Roles in new drug discovery and development、Gordon Research Conference on Drug Metabolism、2011.7.11、Holderness, NH, USA
6. Shinya Fukizawa、Kazuya Maeda、Mayuko Miyagawa、Ichiro Ieiri、Miyuki Kimura、Shin Irie、Kazuhide Iwasaki、Yuichi Sugiyama、The importance of organic anion transporting polypeptide (OATP) 2B1 to the intestinal drug absorption、International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products、2011.6.29、神戸、兵庫県
7. Kenta Yoshida、Kazuya Maeda、Yuichi Sugiyama、Quantitative prediction of clinically relevant transporter-mediated drug-drug interactions from in vitro data、International Symposium on BA/BE of Oral Drug Products、2011.6.29、神戸、兵庫県
8. 杉山雄一、トランスポーターを介する生体膜輸送論：薬物間相互作用、遺伝子多型の解析、北海道大学大学院薬学系研究科 特別講演会、2011.6.23、札幌、北海道
9. Yuichi Sugiyama、Predictions of transporter-mediated drug-drug interaction in the liver from in vitro data、The 14th International Conference on Drug-Drug Interactions (DDI-2011)、2011.6.7、Seattle, WA, USA
10. Kazuya Maeda、Quantitative evaluation of transporter-mediated drug-drug interactions based on a clearance concept and in vitro kinetic parameters、IQ/FDA Drug-drug Interaction Prediction Workshop、2011.6.6、Silver Spring, MD, USA
11. Yuichi Sugiyama、Drug Transporters: Roles in new drug discovery and development、

The 8th symposium on New Developments in Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology/8th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference、2011.6.2、Graz, Austria

12. Yuichi Sugiyama、Application of PBPK modeling and clearance concept to drug showing transporter-mediated distribution and clearance in humans、The 4th Asia Pacific Regional ISSX Meeting、2011.4.23、Tainan, Taiwan
13. 杉山雄一、薬物トランスポーター機能解析に活かす PET イメージング：創薬への応用、岡山分子イメージング高度専門人材育成事業 キックオフシンポジウム、2011.2.2、岡山
14. Hiroyuki Kusuhara、Yuichi Sugiyama、IVIVE for hepatic and renal transporters、2010 FIP PSWC/AAPS annual meeting and exposition、2010.11.17、New Orleans, LA, USA
15. Kazuya Maeda、Yuichi Sugiyama、Theoretical Prediction of transporter-mediated drug-drug interaction、2010 FIP PSWC/AAPS annual meeting and exposition、2010.11.15、New Orleans, LA, USA
16. Hiroyuki Kusuhara、Role of Transport in Drug Disposition、GPN 2010、2010.11.11、North Carolina, USA
17. Yuichi Sugiyama、Transporters、Eighth International Workshop on Pharmacodynamics of anticancer agents、2010.10.18、箱根
18. Hiroyuki Kusuhara、Modulation of drug response by transporter-mediated membrane transport、New Horizons in Toxicity Prediction、The 2nd International Lhasa symposium、2010.9.16、Leeds, UK
19. Yuichi Sugiyama、Clinical significance of pharmacogenomics and drug-drug interaction in transporter-mediated pharmacokinetics/pharmacodynamics、TWELFTH BUFFALO PHARMACEUTICS SYMPOSIUM、2010.7.30、Buffalo, USA
20. 楠原洋之、医薬体内動態における薬物トランスポーターの重要性、第 13 回日本医薬品情報学会、2010.7.24、浜松
21. Yuichi Sugiyama、Drug Metabolizing Enzymes and Transporters in Drug-Drug Interactions: A Pharmacokinetic Treatment、13th International Conference on Drug-Drug Interactions、2010.6.14、Seattle, USA
22. Hiroyuki Kusuhara、Role of drug transporters in the blood-brain barrier、4th international symposium on drug transporters、2010.5.26、Seoul, Korea
23. Yuichi Sugiyama、Rate-determining process of a co-substrate of uptake transporter and metabolizing enzyme in the liver、MDO2010、2010.5.17、Beijing, China
24. 杉山雄一、医薬品の探索・開発における薬物トランスポーター研究の重要性、日本薬学会第 130 年会、2010.3.29、岡山
25. Yuichi Sugiyama、CAN DRUG CONCENTRATION IN THE CEREBROSPINAL FLUID BE A

- SURROGATE FOR THE UNBOUND CONCENTRATION OF CNS DRUGS IN THE BRAIN ? : In vitro to in vivo prediction、North American ISSX、2009.10.18、Baltimore, USA
26. Junichi Takano, Kazuya Maeda and Yuichi Sugiyama, ROLE OF MURINE Oatp1a4 IN THE HEPATIC UPTAKE OF DRUGS IN MICE、Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009、2009.10.17、福岡
27. Yuichi Sugiyama、Clinical significance of pharmacogenomics and drug-drug interaction in OATPs-mediated pharmacokinetics/pharmacodynamics、BioMedical Transporters 2009、2009.8.9、Thun, Switzerland
28. 前田和哉、北村吏司、杉山雄一、トランスポーターを介した薬物間相互作用による血漿中・組織中濃度の変動の in vitro 実験に基づく定量的予測法の検討、日本薬剤学会第 24 年会、2009.5.22、静岡
29. Kazuya Maeda and Yuichi Sugiyama、QUANTITATIVE PREDICTION OF THE CLEARANCE PATHWAYS OF TRANSPORTER SUBSTRATES FROM IN VITRO EXPERIMENTS、7th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting、2009.5.12、Florida, USA
30. Yuichi Sugiyama、Drug Transporters in the New Drug Discovery and Development、3rd Asian Pacific Regional Meeting of ISSX、2009.5.10、Bangkok, Thailand
31. Yuichi Sugiyama、P-glycoprotein and other efflux transporters (Bcrp, Mrp2) on the luminal membrane in absorption, distribution, and elimination、2008 AAPS Annual Meeting & Exposition、2008.11.17、Atlanta, USA
32. Tian Y, Maeda K, Kumagai Y, Kondo T, Kusuhara H and Sugiyama Y、SEARCH AND VALIDATION OF IN VIVO PROBE DRUGS FOR FUNCTIONAL ANALYSIS OF OAT1 AND OAT3 IN HUMANS、日本薬物動態学会第 23 回年会、2008.11.1、熊本
33. Yuichi Sugiyama、Non-selective inhibitors of hepatic influx and efflux transporters: Implications to pharmacokinetics and hepatic drug disposition、FDA Critical Path Transporter Workshop、2008.10.2、Bethesda, USA
34. 前田和哉、杉山雄一、薬物トランスポーターが関与する薬物間相互作用の事例解析と予測法の構築へ向けて、第 12 回薬物動態談話会セミナー、2008.8.21、つくば
35. 前田和哉、杉山雄一、トランスポーターレベルの薬物間相互作用 : in vitro 実験データと臨床データの対応付け、CBI 研究講演会、2008.7.14、東京
36. Yuichi Sugiyama、Integration of In Vitro and In Vivo Data of Transporter Mediated Drug-drug Interaction and Pharmacogenomics、2nd Asian-Pacific ISSX meeting、2008.5.12、上海、中国

[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]
特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山 雄一 (SUGIYAMA YUICHI)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号 : 80090471

(2) 研究分担者

楠原 洋之 (KUSUHARA HIROYUKI)
東京大学・大学院薬学系研究科・准教授
研究者番号 : 00302612

前田 和哉 (MAEDA KAZUYA)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号 : 00345258

林 久允 (HAYASHI HISAMITSU)
東京大学・大学院薬学系研究科・助教
研究者番号 : 10451858

熊谷 雄治 (KUMAGAI YUJI)
北里大学・医学部・准教授
研究者番号 : 40215017

諏訪 俊男 (SUWA TOSHIO)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号 : 20383664