

- pharmacokinetics. 2005;44(3):279-304.
97. Pichard L, Fabre I, Fabre G, Domergue J, Saint Aubert B, Mourad G, et al. Cyclosporin A drug interactions. Screening for inducers and inhibitors of cytochrome P-450 (cyclosporin A oxidase) in primary cultures of human hepatocytes and in liver microsomes. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1990 Sep-Oct;18(5):595-606.
 98. Kostrubsky VE, Ramachandran V, Venkataramanan R, Dorko K, Esplen JE, Zhang S, et al. The use of human hepatocyte cultures to study the induction of cytochrome P-450. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1999 Aug;27(8):887-94.
 99. Li AP, Reith MK, Rasmussen A, Gorski JC, Hall SD, Xu L, et al. Primary human hepatocytes as a tool for the evaluation of structure-activity relationship in cytochrome P450 induction potential of xenobiotics: evaluation of rifampin, rifapentine and rifabutin. *Chemico-biological interactions*. 1997 Nov 6;107(1-2):17-30.

Table I. List of publications of inductive drug-drug-interactions involving CYP3A4 used to evaluate the propriety of the present method.

Inducers	Substrates																						
	ALP	AMI	ATO	BUS	CIC	ETI	FEL	GEF	IMA	LOV	MEF	MID	NIF	NIS	PRE	QUE	SIM	TEL	TRI	ZIP	ZOL	ZOP	
BOS				[28]													[29] ^a						
CAR	[30]			[31]		[32]										[33]	[34] ^a					[35]	
EFA			[24]														[24] ^a						
PHE					[36]												[37] ^a						
PIO			[38]									[38] ^a	[38]										
RIF	[39]		[40]	[41]	[42]		[43]	[44]	[45]	[46]	[47]	[48]	[49]	[50]			[51] ^a	[52]	[53]		[54]	[55]	
SJW	[56]	[57]			[58]	[59]	[60]	[61]		[59] ^a	[62] ^a	[63] ^a											

a) The results of these reports (the estimation set) were used to calculate the apparent increase in clearance by induction of CYP3A4 (IC_{CYP3A4}). The other studies contributed towards the validation set.

ALP = alprazolam; AMI = amitriptyline; ATO = atorvastatin; BOS = bosentan; BUS = buspirone, CAR = carbamazepine; CIC = ciclosporin; EFA = efavirenz; ETI = etizolam; FEL = felodipine; GEF = gefitinib; IMA = imatinib; LOV = lovastatin; MEF = mefloquine; MID = midazolam; NIF = nifedipine; NIS = nisoldipine; PHE = phenytoin; PIO = pioglitazone; PRE = prednisolone; QUE = quetiapine; RIF = rifampicin; SIM = simvastatin; SJW = St. John's Wort; TEL = telithromycin; TRI = triazolam; ZIP = ziprasidone; ZOL = zolpidem; ZOP = zopiclone.

Table II. Calculated ratios of the contribution of CYP3A4 to the oral clearance (CR_{CYP3A4}) for substrates

Substrates	CR_{CYP3A4}	Inhibitors to calculate CR_{CYP3A4}	Observed AUC (fold)	increase	reference
Simvastatin	1.00	Itraconazole	18.6		[18]
Lovastatin	1.00	Itraconazole	15.4-22.1		[18]
Buspirone	0.99	Itraconazole	14.5-19.2		[18]
Nisoldipine	0.96	Ketoconazole	24.4		[18]
Triazolam	0.93	Ketoconazole	9.16-22.4		[18]
Midazolam	0.92	Itraconazole	5.75-10.8		[18]
Felodipine	0.89	Itraconazole	6.34		[18]
Quetiapine	0.85	Ketoconazole	6.49		[33]
Ciclosporin	0.80	Ketoconazole	4.39-5.31		[18]
Nifedipine	0.78	Diltiazem	2.22-3.11		[18]
Alprazolam	0.75	Ketoconazole	3.98		[18]
Atorvastatin	0.68	Itraconazole	2.50-3.20		[18]
Telithromycin	0.49	Ketoconazole	1.95		[18]
Mefloquine	0.44	Ketoconazole	1.79		[64]
Zopiclone	0.44	Itraconazole	1.73		[65]
Zolpidem	0.40	Ketoconazole	1.67		[18]
Gefitinib	0.39	Itraconazole	1.58		[43]
Etizolam	0.36	Itraconazole	1.53		[66]
Imatinib	0.28	Ketoconazole	1.38		[67]
Amitriptyline	0.25	Ketoconazole	1.35		[68]
Ziprasidone	0.25	Ketoconazole	1.33		[35]
Prednisolone	0.18	Itraconazole	1.18-1.24		[69, 70]

Table III. Calculated apparent increase in clearance by induction of CYP3A4 (IC_{CYP3A4}) for inducers

Inducers	Daily dose	IC_{CYP3A4}	AFE ¹⁾	MPE ²⁾	RMSE ³⁾
Rifampicin	450-600mg	7.7	1.17	0.008	0.06
Phenytoin	300-400mg	4.7	0.76	-0.075	0.11
Carbamazepine	200-600mg	3.0	0.99	-0.031	0.09
Efavirenz	600mg	1.4	1.01	0.001	0.08
St.John' s Wort	600-900mg	1.2	0.95	-0.029	0.04
Bosentan	500mg	0.49	1.16	0.093	0.13
Pioglitazone	45mg	0.38	0.91	-0.079	0.10
validation set ⁴⁾	-	-	1.07	-0.009	0.09
All	-	-	1.05	-0.007	0.08

1) average-fold error

2) mean prediction error

3) root mean square prediction error

4) see Table I

See Eqs. 10~12 for calculations of AFE, MPE, and RMSE, respectively.

No significant difference was detected for any of the inducers between the prediction and the observation by χ^2 -test ($p > 0.1$).

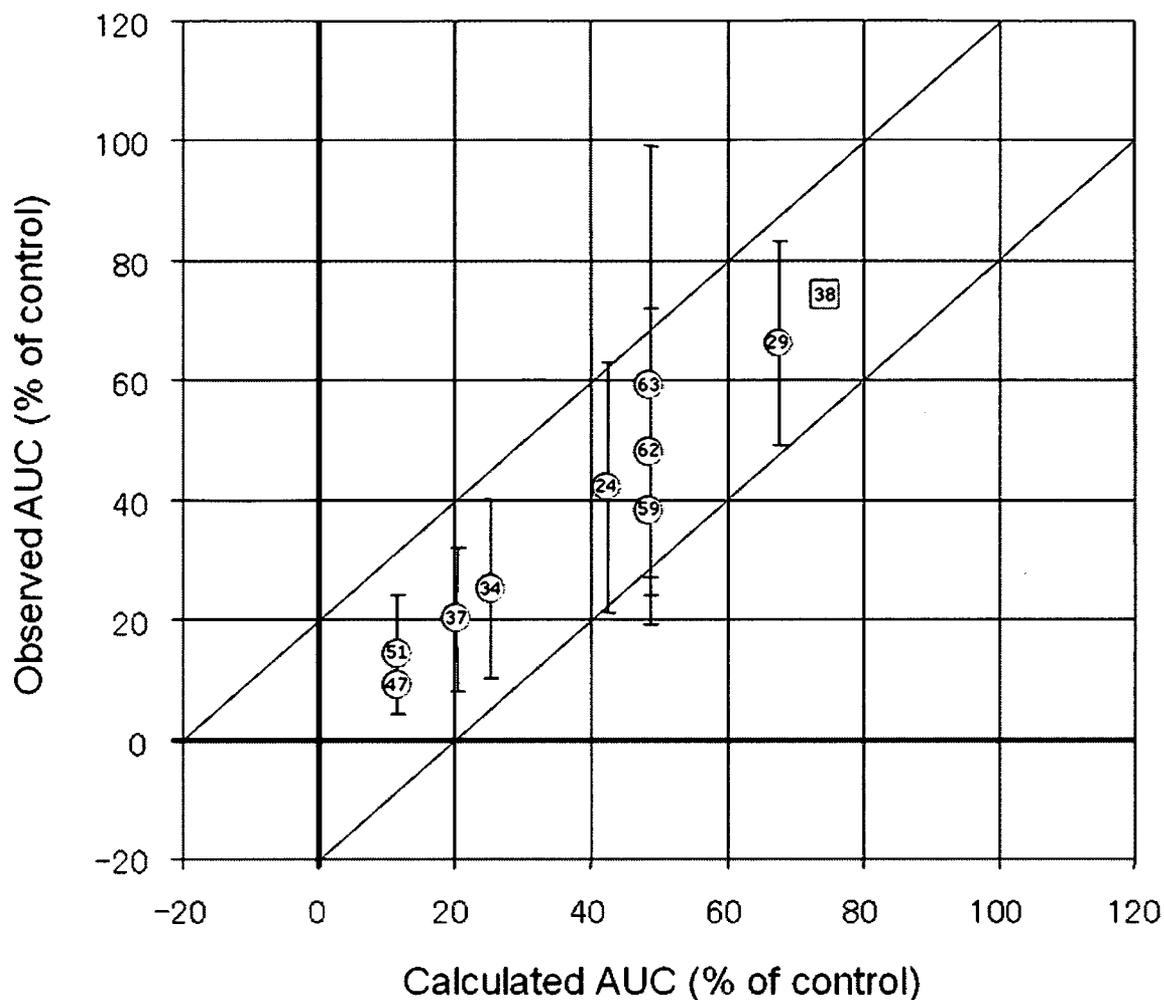


Fig. 1. Relationship between the observed and calculated area under the concentration-time curve (AUC) changes by drug-drug-interactions. This figure was prepared for the purpose of demonstrating the deviation of AUC values among 10 clinical studies (the estimation set; table I), the mean values of which were used to determine the IC_{CYP3A4} values. Each circle and vertical bar represents the mean \pm SD values of subjects reported in each article. Where the SD values or the ranges were not reported in the article, the reported mean value is shown by a square. The solid lines represent $\pm 20\%$ of the calculated AUC changes. Numbers in symbols represent the corresponding reference number.

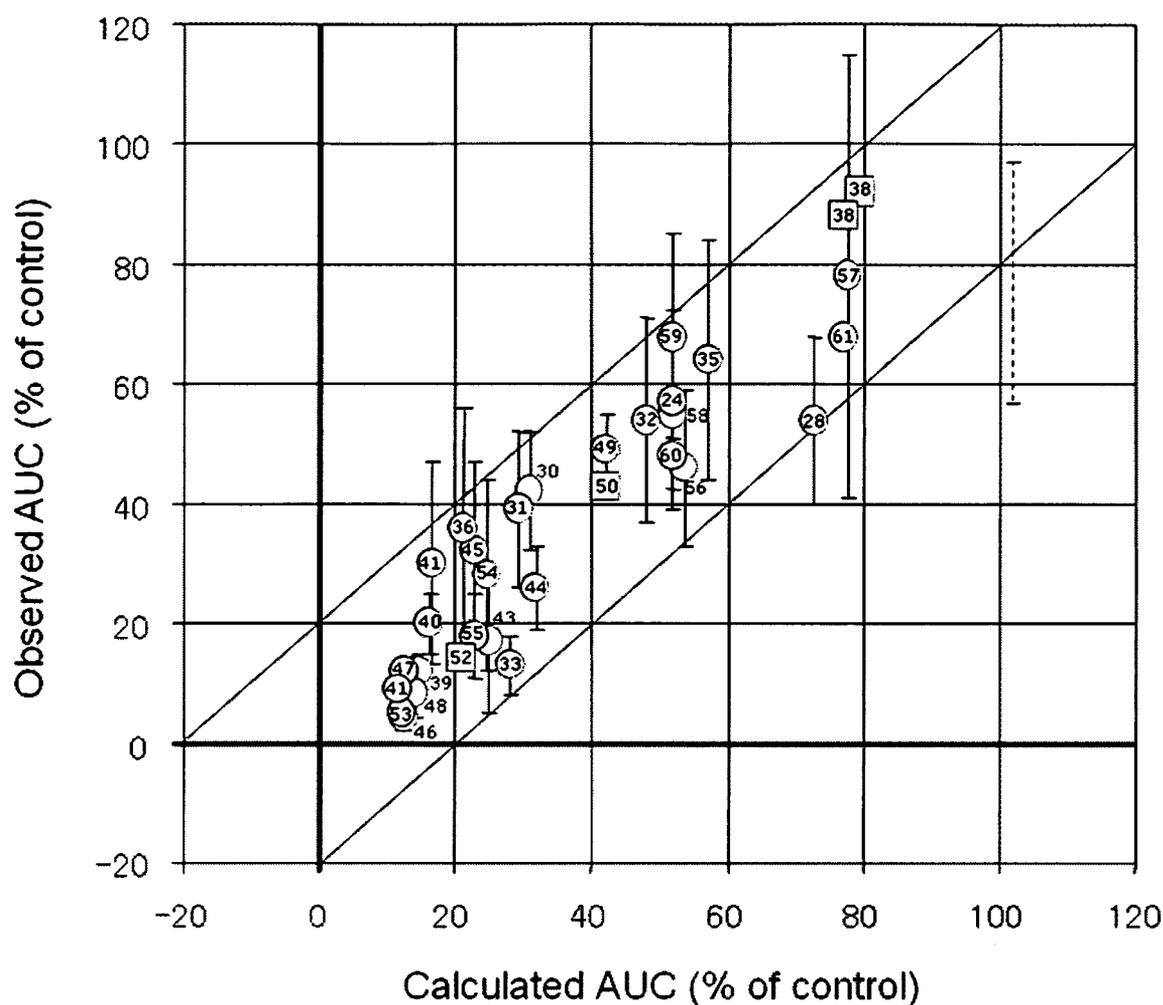


Fig. 2. Relationship between the observed and calculated area under the concentration-time curve (AUC) changes by drug-drug-interactions. This figure was prepared in the same style as figure 1. Using the ratio of the contribution of cytochrome P450 (CYP) 3A4 to oral clearance (CR_{CYP3A4}) and the apparent increase in clearance by induction of CYP3A4 (IC_{CYP3A4}) values shown in tables II and III, respectively, the alternations in AUC of substrate drugs by drug interactions reported in 32 clinical studies (the validation set; table I) were predicted with Eq. 6. Each circle and vertical bar represents the mean \pm SD values of subjects reported in each article. A dashed bar represents the range. Where the SD values or the ranges were not reported in the article, the reported mean value is shown by a square. The solid lines represent \pm 20% of the calculated AUC changes. Numbers in symbols represent the corresponding reference number.

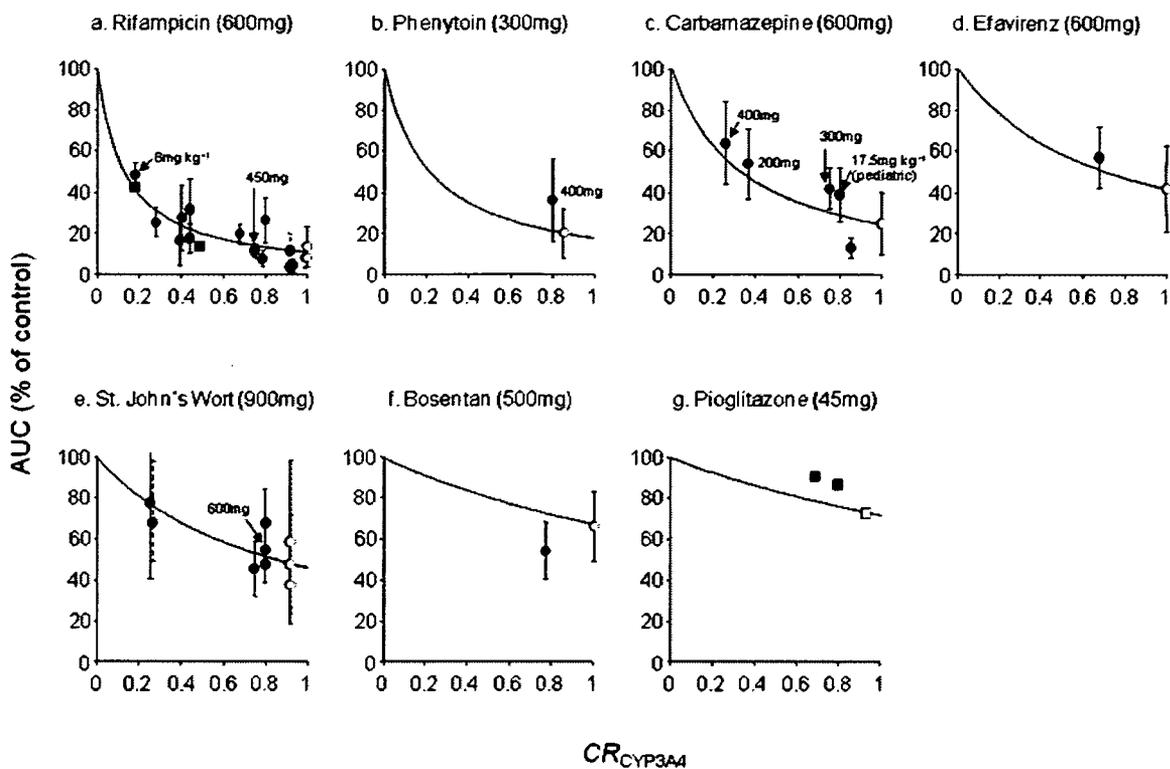


Fig. 3. Area under the concentration-time curve (AUC) changes of the substrate drugs by drug-drug-interactions for each inducer. The data shown in Figs. 1 and 2 were reorganised for each inducer to show the AUC changes of each substrate drug as a function of the contribution ratio of CYP3A4 to the oral clearance (CR_{CYP3A4}) values of the substrate drugs. The lines represent the calculated AUC changes by Eq. 6 from the IC_{CYP3A4} and the CR_{CYP3A4} . The open and closed symbols represent the dataset shown in Figs. 1 and 2, respectively. See legends to Figs. 1 and 2 for details.

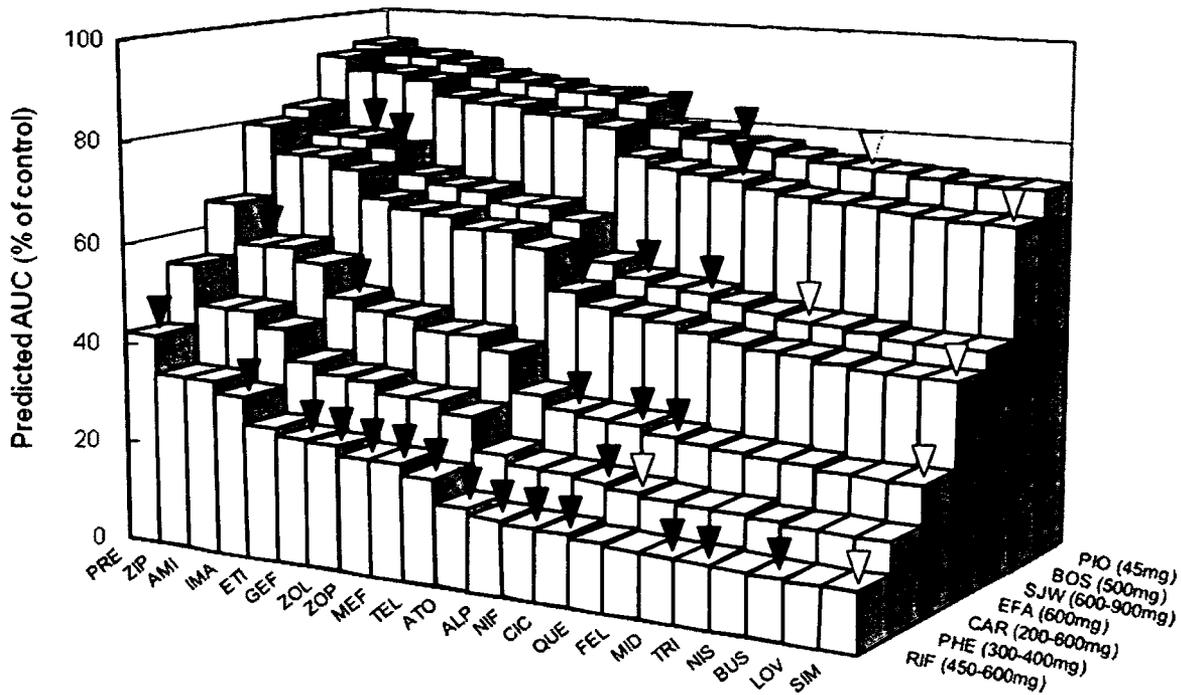


Fig. 4. Predicted decrease (% of control) in the area under the concentration-time curve (AUC) of substrate drugs by various drug-drug-interactions. The decrease in AUC of substrate drugs were predicted according to the ratio of the contribution of CYP3A4 to oral clearance (CR_{CYP3A4}) and the apparent increase in clearance by induction of CYP3A4 (IC_{CYP3A4}) values shown in tables II and III, respectively. Open and closed arrowheads indicate the dataset shown in Figs. 1 and 2, respectively.

ALP = alprazolam; AMI = amitriptyline; ATO = atorvastatin; BOS = bosentan;
 BUS = buspirone, CAR = carbamazepine; CIC = ciclosporin; EFA = efavirenz;
 ETI = etizolam; FEL = felodipine; GEF = gefitinib; IMA = imatinib; LOV = lovastatin;
 MEF = mefloquine; MID = midazolam; NIF = nifedipine; NIS = nisoldipine; PHE = phenytoin;
 PIO = pioglitazone; PRE = prednisolone; QUE = quetiapine; RIF = rifampicin;
 SIM = simvastatin; SJW = St. John's Wort; TEL = telithromycin; TRI = triazolam;
 ZIP = ziprasidone; ZOL = zolpidem; ZOP = zopiclone

(Manuscript in preparation)

Prediction of Drug-Drug-Interaction in the Presence of Polymorphism in Cytochrome EnzymeAkihiro Hisaka,¹ Yoshiyuki Ohno,² Takehito Yamamoto,² and Hiroshi Suzuki^{2,3}

1. Pharmacology and Pharmacokinetics, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
2. Department of Pharmacy, The University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
3. The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, Osaka, Japan.

Some of SNPs of CYP cause profound changes in PK of substrate drugs and it explains inter-individual difference of drug response to some extents. CYP2D6, CYP2C9 and CYP2C19 are the representative polymorphic CYP enzymes and individualized pharmacotherapy is being considered for drugs as warfarin, tamoxifen and omeprazole. Phenotype of CYP enzymes are categorized in poor metabolizer (PM), intermediate metabolizer (IM), extensive metabolizer (EM) and ultra rapid metabolizer (UM) in general. Genotype of PM is combinations of inactive alleles. Genotype of IM includes heterozygotes of inactive allele or homozygotes of decreasing activity alleles. EM is usually homozygotes of the wild type allele and UM possesses at least one increasing activity allele. For example, in the case of CYP2D6, *4 and *5 are inactive alleles, *10 is decreasing activity allele, and *2xn is increasing activity allele. Genotype of *4/*5 and *5/*5 are categorized in PM, *1/*5 and *10/*10 are categorized in IM, *1/*1 is EM, and *1/*2xn is UM. Allele frequencies of SNPs are dependent on ethnics. In the case of CYP2D6, *4 is very rare allele but *10 is abundant in East Asians which is in good contrast to Caucasians.

Existence of SNP affects on the extent of DDI greatly. When activity of the target enzyme of inhibitory DDI is also altered by polymorphism, alternations in AUC are estimated theoretically by the following equations in relative to AUC of EM without coadministration of the inhibitor drug:

$$\text{without inhibitor} \quad \frac{1}{1 - \alpha \cdot CR} \quad \text{Eq. 1}$$

$$\text{with inhibitor} \quad \frac{1}{1 - CR(\alpha + IR - \alpha \cdot IR)} \quad \text{Eq. 2}$$

where α is decreasing activity ratio determined by the phenotype (1 for PM, $0 < \alpha < 1$ for IM, 0 for EM and a negative value for UM). Simulated change was demonstrated in a figure in the next page. AUCs of PM and IM are higher than EM and UM in the absence of the inhibitor but changes caused by coadministration of the inhibitor is smaller than EM and UM. The actual DDIs of omeprazole and moclobemide, and omeprazole/lansoprazole and fluvoxamine were reported in EM and PM of CYP2C19. In these studies, AUC was altered by coadministration of inhibitor in EM but not in PM. Analogous outcomes were reported for DDIs of diphenhydramine and metoprolol, quinidine and venlafaxine, diphenhydramine and venlafaxine, and fluoxetine and risperidone in EM and PM/IM of CYP2D6..

In contrast to small magnitude of DDIs in PM and IM in the above, when activity of the target enzyme of inhibitory DDI is different from the enzyme subject to polymorphism, the situation changes greatly. The alternations in AUC are estimated by the following equations in relative to AUC of EM without coadministration of the inhibitor drug:

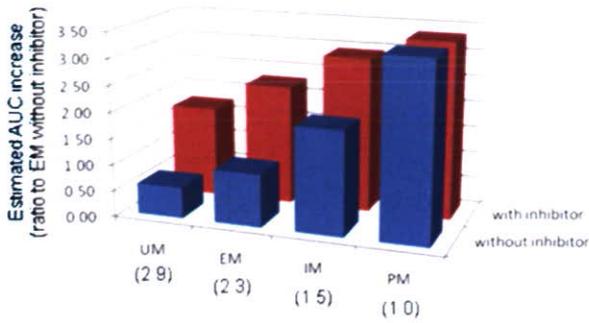
$$\text{without inhibitor} \quad \frac{1}{1 - \alpha \cdot CR} \quad \text{Eq.3}$$

$$\text{with inhibitor} \quad \frac{1}{1 - \alpha \cdot CR_1 - CR_2 \cdot IR_2} \quad \text{Eq.4}$$

where contribution ratio of CYP enzyme subject to polymorphism is CR_1 and the contribution and inhibition ratios of target CYP enzyme of the inhibitory DDI are CR_2 and IR_2 , respectively. Simulated change was also demonstrated in the figure in the next page. AUCs of PM and IM are higher before inhibition and increases furthermore by coadministration of the inhibitor. The actual DDI cases were reported for combinations of ritonavir and voriconazole.

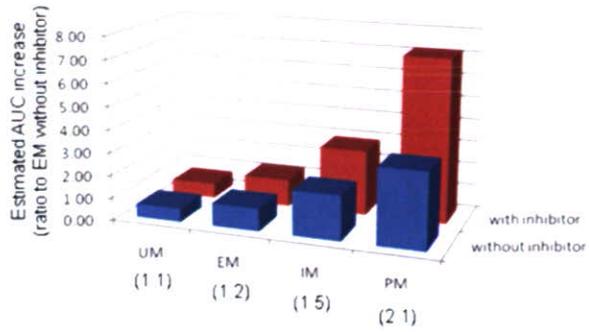
It is recommended that volunteers enrolled in clinical DDI studies are genotyped for the major polymorphic metabolizing enzymes and transporters since the magnitude of interaction would be fundamentally altered as discussed in this session. CR values estimated from *in vitro* experiments will be of a critical value to predict SNP-dependent DDIs in clinical setting. In some cases, estimation of CR for secondary important CYP would be important as well as that for the dominant CYP. If such a SNP-dependent DDI is anticipated, *in vitro* evaluation should be performed using microsome preparations obtained from subjects having the corresponding SNP if possible.

a: Polymorphic CYP species is inhibited



CR = 0.7, IR = 0.8
 r = -1, 0, 0.7, and 1 for UM, EM, IM and PM
 Numbers in parenthesis is increase ratio by inhibition

b: Non-polymorphic CYP species is inhibited



CYP₁ CR = 0.7
 CYP₂ CR = 0.2, IR = 0.8
 r = -1, 0, 0.7, and 1 for UM, EM, IM and PM

Estimated AUC increase of drug-drug interaction in the presence of genetic polymorphism

別紙3 資料3

(医療薬学会発表(2007.7)要旨：優秀発表賞受賞)

薬物間相互作用による薬物動態変化の情報提供システム (PKDIC) の構築

大野能之¹、樋坂章博²、中島克佳¹、鈴木洋史¹

¹東京大学 医学部附属病院 薬剤部

²東京大学 大学院 医学系研究科 薬理動態学

【目的】薬物間相互作用は時に重大な臨床的帰結を生じるが、医薬品添付文書などの情報は、その程度の記載が不明確で、また可能性のある全ての組み合わせが網羅されていないために、適正使用の実現には不十分なことが多い。そこで、我々は一部の臨床試験の結果からCYP分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率と阻害薬の阻害率（あるいは誘導剤による見かけの酵素増加）を算出することにより、多くの薬物動態的相互作用の程度を網羅的に予測する方法を開発した^{1, 2)}。本研究においてはこれをデータベース化し、コンピュータプログラムとしての、相互作用による基質の血中濃度AUC変化率を網羅的に予測するシステム (PKDIC ; Pharmacokinetic Drug Interaction Checker) の構築を目的とした。

【方法】CYPが関与すると考えられている相互作用試験の報告を文献より収集し、各CYP分子種の典型的な阻害薬あるいは基質薬を併用したときのクリアランス変化から、各CYP分子種の基質薬のクリアランスへの寄与率 (CR)、あるいは阻害薬のみかけの代謝阻害率 (IR) を算出してデータベースに収載した。なお、未変化体尿中排泄が無視できる場合には、経口投与時の併用による血中濃度AUCの増加率は $1/(1-CR \times IR)$ で求められる。コンピュータプログラムとするにあたり、複数のCYPによる代謝や未変化体尿中排泄のある場合の予測についても対応した。

【結果・考察】構築したシステムにより、相互作用試験が実施されていない組み合わせにおいても、その薬物動態変化の程度を容易に予測することが可能となり、相互作用の情報提供のツールとして有用であると考えられる。現在、CYP3A4に関しては基質薬45剤と阻害薬29剤が登録されており、CYP2D6、CYP2C9、CYP1A2などの他のCYP分子種についても拡張中である。

1. Ohno Y et al., Clin. Pharmacokinet., 2007, *in press*

2. 上野正貴 他, 日本薬学会第127年会, 講演要旨集3, 2007, pp100.

PKDIC 登録薬物

□ 基質薬 77剤

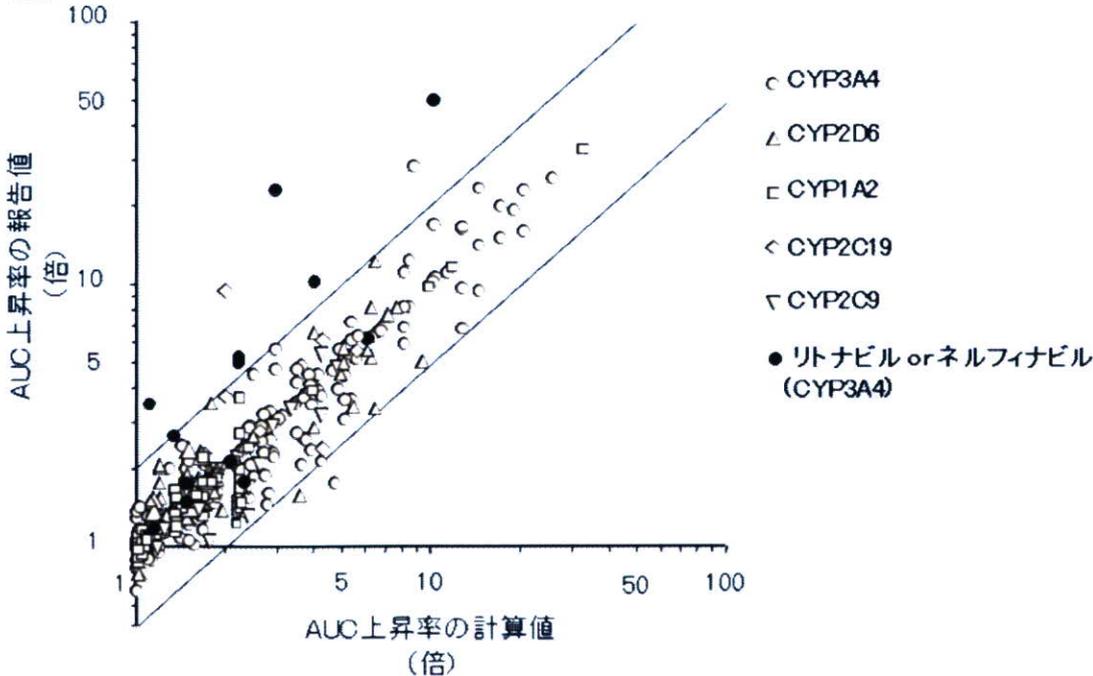
アルプラゾラム、アミトリプチリン、アリピプラゾール、アステミゾール、アタザナビル、アテノロール、アトルバスタチン、アジスロマイシン、ブテジオド、プスピロン、カルバマゼピン、カルベジロール、セリバスタチン、シロスタノール、シサプリド、クラリスロマイシン、シクロスポリン、デシプラミン、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ジルチアゼム、ドンペリドン、エファビレンツ、エンカイニド、エチゾラム、フェロジピン、フレカイニド、フルバスタチン、ゲフィチニブ、グリメピリド、イマチニブ、イミプラミン、インジナビル、ロラタジン、ロバスタチン、メフロキソ、メチルプレドニソロン、メトプロロール、メキシレチン、ミダゾラム、ネルフィナビル、ネビラピン、ニフェジピン、ニソルジピン、ベルフェナジン、フェニトイン、プラジガンテル、プレドニソロン、プロパフェノン、プロプラノロール、クエチアピン、リトナビル、ロスバスタチン、サキナビル、シルデナフィル、シロドジン、シンバスタチン、ソルフェナジン、タクロリムス、テリスロマイシン、テノフォビル、トルブタミド、トルテロジン、トリアゾラム、バルデナフィル、ワルファリン、ジブラシドン、ゾルピデム、ゾピクロン、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、クロザピン、オランザピン、ロビニロール、テオフィリン、チザニジン

□ 阻害薬 64剤

アミオダロン、アミトリプチリン、アリピプラゾール、アタザナビル、アジスロマイシン、ベンズブロマロン、ブコローム、クロルプロマジン、シロスタノール、シメチジン、シタロプラム、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、ジフェニヒドラミン、エリスロマイシン、フルコナゾール、フルオキサセチン、フルバスタチン、フルボキサミン、ガチフロキサシン、ヒドロキシクロロキン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ラベタロール、メキシレチン、ネファゾドン、ネルフィナビル、オメプラゾール、パロキサセチン、プロパフェノン、キニジン、ラニチジン、リトナビル、サキナビル、セルトラリン、シンバスタチン、スルファミチゾール、スルファフェナゾール、スルフィンピラジン、テリスロマイシン、ペラミビル、ポリコナゾール、シプロフロキサシン、クロピドグレル、エノキサシン、フレオキサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、パントプラゾール、ベルフロキサシン、ビベジクサン、フルリフロキサシン、ロフロキサシン、ロキシメロマイシン、ロルフロキサシン、スバルフロキサシン、テマフロキサシン、テルビネフィン、チクロピジン

PKDIC登録薬物の相互作用によるAUC上昇率の報告値と計算値の関係

CYPの阻害による相互作用による基質のAUC上昇率の本システムによる計算値と実際の報告値の関係を示したが、いずれのCYP分子種においても、概ね0.5-2倍の範囲内で予測可能であることが示された。しかし、HIVプロテアーゼ阻害薬であるリトナビルおよびネルフィナビルでは、本予測では過小評価してしまう傾向が強く、これらの薬剤は複数のCYP酵素の阻害作用と誘導作用の両方を併せ持っているなど、その相互作用のメカニズムは複雑であることが考えられる。



PKDICの相互作用の予測結果画面の例

実際に相互作用試験の報告がある場合には、そのAUC変化率の報告値と引用文献名が表示され、文献はPubMedとリンクしている。また、阻害剤あるいは基質薬のみを指定すれば、様々な薬剤を併用した場合のAUC変化率の一覧を表示することも可能であり、代替薬の選択等を考慮する場合にも有用となる。

The screenshot displays the PKDIC software interface. On the left, the '基質薬の薬物名' (Substrate drug name) is 'アルプラゾラム' (Alprazolam) and the '阻害薬の薬物名' (Inhibitor drug name) is 'イトラコナゾール' (Itraconazole). The predicted AUC increase rate is 3.48 (fold). Below this, a table for 'AUC上昇率の報告値' (Reported AUC increase rate) shows a value of 2.60 (fold) with a citation: 'Yasui et al. Psychopharmacology (Berl) 1998'. On the right, a '基質薬選択: 選択クエリ' (Substrate selection: Selection query) window shows a list of substrates and their predicted AUC increase rates. The PubMed search result for 'Yasui et al. Psychopharmacology (Berl) 1998' is also visible, showing the title 'Effect of itraconazole on the single oral dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam'.

基質薬物名	阻害剤薬物名	予測AUC上昇率
アルプラゾラム	アタザナビル	4.00
アルプラゾラム	リトナビル	4.00
アルプラゾラム	ゲトコナゾール	4.00
アルプラゾラム	インジナビル	4.00
アルプラゾラム	ボリコナゾール	3.77
アルプラゾラム	イトラコナゾール	3.48
アルプラゾラム	テリスロマイジン	3.15
アルプラゾラム	クラリスロマイジン	2.94
アルプラゾラム	サキナビル	2.94
アルプラゾラム	ネファゾドン	2.76

(日本薬学会発表(2008.3)要旨:ハイライトポスターに選択)

CYP3A4の阻害による薬物間相互作用の理論的かつ網羅的な注意喚起の方法論の構築

大野能之¹、草間真紀子²、樋坂章博³、鈴木洋史¹

¹ 東京大学医学部附属病院 薬剤部

² 東京大学 大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座

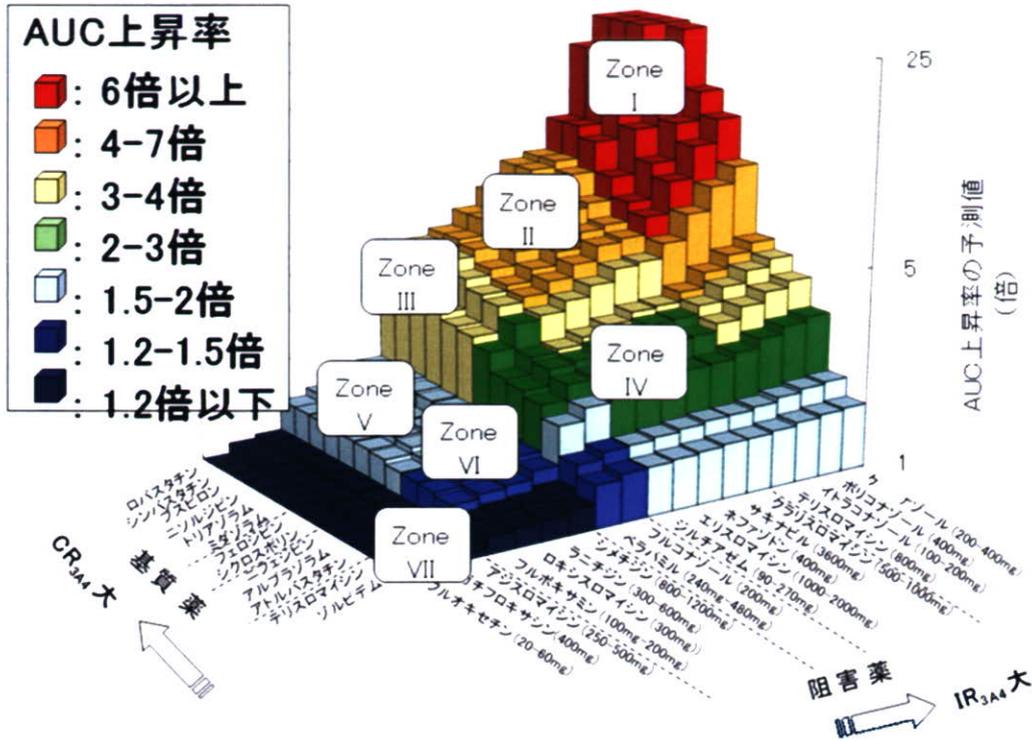
³ 東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 薬理動態学寄付講座

【背景・目的】我々はCYP3A4を介する薬物間相互作用について、限られた*in vivo* 薬物間相互作用情報から得られる基質薬のCYP3A4のクリアランスへの寄与率 (CR_{3A4}) と阻害薬のCYP3A4の阻害率 (IR_{3A4}) から、多数の薬物間相互作用の薬物血中濃度の上昇の程度を網羅的に予測する方法を報告している (Y. Ohno et al., Clin Pharmacokinet 2007; 46: 681-96)。本研究では、この手法に基づく相互作用の程度の予測値を用いることにより、理論的かつ網羅的な相互作用情報の注意喚起の方法論を構築することを目的とした。

【方法】233の組み合わせの相互作用に関して、日本、米国、英国の添付文書情報の記載とAUC上昇率の予測値との関係を調査した。このうち、スタチン系薬、カルシウム拮抗薬、およびベンゾジアゼピン系薬に関して、現状の添付文書の記載とAUC上昇率の報告値の関係を参考に、併用禁忌あるいは併用注意の記載の境界線となるAUC上昇率を設定した。次いで、 CR_{3A4} および IR_{3A4} の強度をそれぞれ5段階に分類した5×5の表を作成することにより、予測されるAUC上昇率から注意喚起の合理的な重要度の区分を試みた。

【結果・考察】添付文書における注意喚起について、相互作用の臨床試験が実施されていない場合は、不十分である可能性が3ヵ国共通に認められた。一方で、3ヵ国間で注意喚起の記載区分が異なる相互作用の組み合わせが多数あった。今回構築した注意喚起の分類方法を用いることにより、臨床試験が行われていない相互作用も含めて、より適切に注意喚起できる可能性が示された。このような代謝酵素の寄与率と阻害率の強度で分類する方法は今後の相互作用の情報提供の在り方の1つのモデルになると考えられる。

CYP3A4を介する薬物間相互作用による 薬物血中濃度のAUC上昇率の予測値



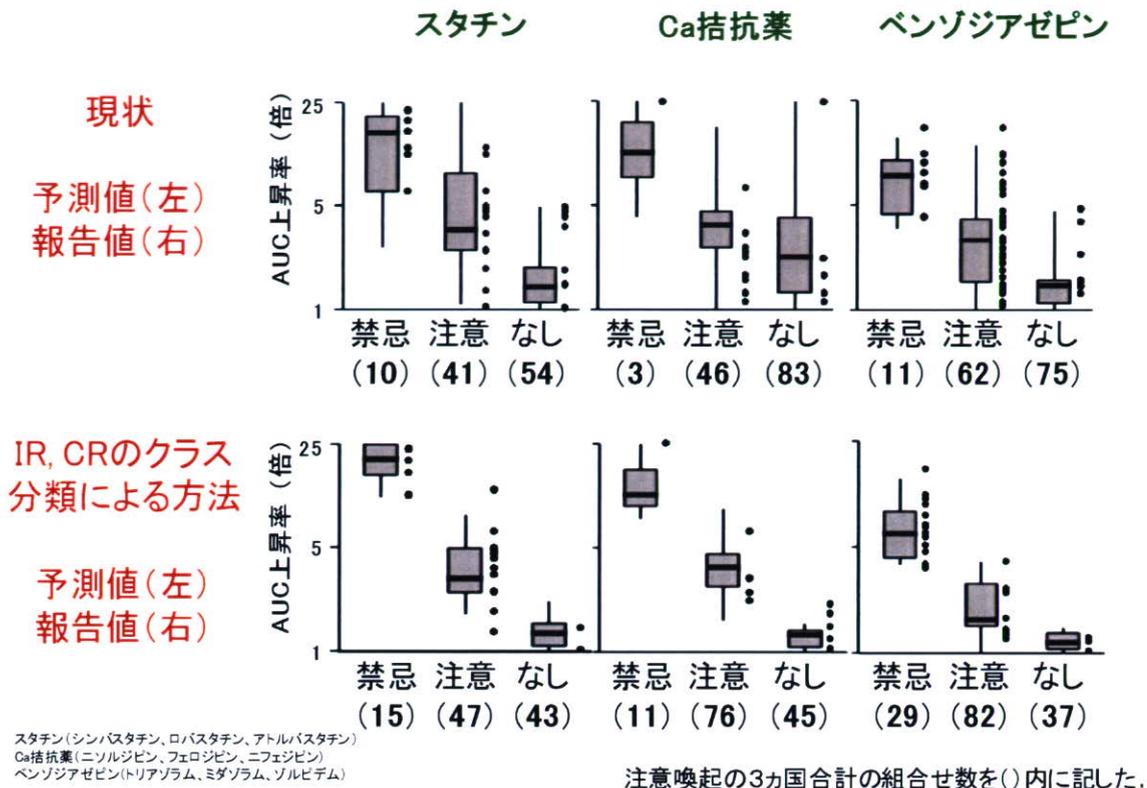
CYP酵素のCR(寄与率),IR(阻害率)によるクラス分類の提案

基質薬		CR				
阻害薬		0.9<	0.8-0.89	0.7-0.79	0.5-0.69	0.3-0.49
IR		Very selective (VS)	Selective (S)	Slightly selective (SS)	Moderate (M)	Weak (W)
0.9<	Very strong (VS)	Zone I	Zone II	Zone III	Zone IV	Zone V
0.8-0.89	Strong (S)	Zone II	Zone III	Zone IV	Zone V	Zone VI
0.7-0.79	Slightly strong (SS)	Zone III	Zone IV	Zone V	Zone VI	Zone VII
0.5-0.69	Moderate (M)	Zone IV	Zone V	Zone VI	Zone VII	Zone VIII
0.3-0.49	Weak (W)	Zone V	Zone VI	Zone VII	Zone VIII	Zone IX

それぞれのzoneのAUC上昇率の予測:

I: 6倍以上, II: 4-7, III: 3-4, IV: 2-3, V: 1.5-2, VI: 1.2-1.5, VII: 1.2倍以下

スタチン、Ca拮抗薬、ベンゾジアゼピンの注意喚起の区分変更の例示



別紙 4

研究成果に関連する発表一覧

以下には2007年に出版された、また2008年に出版される予定の論文リストを示す。

原著論文・著書

主任研究者 鈴木洋史 / 分担研究者 樋坂章博

1. Ohno Y, Hisaka A, Ueno M and Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. Clin Pharmacokinet. *in press*.
2. Iwayanagi Y, Takada T and Suzuki H. HNF4alpha is a Crucial Modulator of the Cholesterol-Dependent Regulation of NPC1L1. Pharm Res. *in press*
3. Okada K, Shoda J, Kano M et al. (Suzuki H 18 人中 18 番目). Inchinkoto, a herbal medicine, and its ingredients dually exert Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007;**292**(5): G1450-63.
4. Yamamoto T, Ito K, Honma M et al. (Suzuki H 5 人中 5 番目) Cholesterol-lowering effect of ezetimibe in uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A-deficient (Gunn) rats. Drug Metab Dispos. 2007;**35**(9): 1455-8.
5. Shoda J, Okada K, Inada Y et al. (Suzuki H 9 人中 9 番目). Bezafibrate induces multidrug-resistance P-Glycoprotein 3 expression in cultured human hepatocytes and humanized livers of chimeric mice. Hepatol Res. 2007;**37**(7): 548-56.
6. Okuwaki M, Takada T, Iwayanagi Y et al. (Suzuki H 7 人中 7 番目). LXR alpha transactivates mouse organic solute transporter alpha and beta via IR-1 elements shared with FXR. Pharm Res. 2007;**24**(2): 390
7. Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Niemann-Pick C1-like 1 overexpression facilitates ezetimibe-sensitive cholesterol and beta-sitosterol uptake in CaCo-2 cells. J Pharmacol Exp Ther. 2007;**320**(2): 559-64.
8. 山本武人、樋坂章博、鈴木洋史：ゲノムと薬剤代謝、最新医学 62: 2194-204 (2007 増刊号)

分担研究者 北山 丈二

1. Yoneyama S, Kawai K, Tsuno NH, Okaji Y, Asakage M, Tsuchiya T, Yamada J, Sunami E, Osada T,

- Kitayama J, Takahashi K, Nagawa H. Epigallocatechin gallate affects human dendritic cell differentiation and maturation. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;**121**(1):209-14.
2. Sasaki S, Kobunai T, Kitayama J, Nagawa H. DNA methylation and sensitivity to antimetabolites in cancer cell lines. *Oncol Rep.* 2008;**19**(2):407-12.
 3. Soma D, Kitayama J, Yamashita H, Miyato H, Ishikawa M, Nagawa H. Leptin Augments Proliferation of Breast Cancer Cells via Transactivation of HER2. *J Surg Res.* 2007 Nov 26, *in press*.
 4. Okaji Y, Tsuno NH, Tanaka M, Yoneyama S, Matsuhashi M, Kitayama J, Saito S, Nagura Y, Tsuchiya T, Yamada J, Tanaka J, Yoshikawa N, Nishikawa T, Shuno Y, Todo T, Saito N, Takahashi K, Nagawa H. Pilot study of anti-angiogenic vaccine using fixed whole endothelium in patients with progressive malignancy after failure of conventional therapy. *Eur J Cancer.* 2007;**44**(3):383-90..
 5. Xu S, Kitayama J, Yamashita H, Souma D, Nagawa H. Nuclear translocation of HER-4/c-erbB-4 is significantly correlated with prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2007;**97**(1):44-50.
 6. Ishihara S, Kitayama J, Nagawa H. Clinical challenges and images in GI. Amoebic appendicitis. *Gastroenterology.* 2007;**133**(5):1412, 1747.
 7. Kagaya H, Kitayama J, Hidemura A, Kaisaki S, Ishigami H, Takei J, Kanazawa T, Nagawa H. Metastatic esophageal tumor from cecal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;**37**(8):628-31.
 8. Yamada J, Kawai K, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Asakage M, Okaji Y, Takahashi K, Nagawa H. Plaunotol induces apoptosis of gastric cancer cells. *Planta Med.* 2007;**73**(10):1068-73.
 9. Tabuchi M, Kitayama J, Nagawa H. Hyperglycemia and hypertriglyceridemia may associate with the adenoma-carcinoma transition in colorectal epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; *in press*.
 10. Kitayama J, Ishigami H, Ishikawa M, Yamashita H, Soma D, Miyato H, Nagawa H. Hyaluronic acid is a useful tool for intraoperative sentinel node detection in gastric cancer surgery. *Surgery.* 2007;**141**(6):815-20.
 11. Mori K, Kitayama J, Aoki J, Kishi Y, Shida D, Yamashita H, Arai H, Nagawa H. Submucosal connective tissue-type mast cells contribute to the production of lysophosphatidic acid (LPA) in the gastrointestinal tract through the secretion of autotaxin (ATX)/lysophospholipase D (lysoPLD). *Virchows Arch.* 2007;**451**(1):47-56.
 12. Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, Kadowaki T, Maki T, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci.* 2007;**98**(7):1120-7.
 13. Kaisaki S, Kitayama J, Ishigami H, Nagawa H. Solitary nodal recurrence in the dorsal area of the thoracic

- aorta after a curative resection of esophageal cancer: report of two cases. Surg Today. 2007;37(3):243-7.
14. Yoneyama S, Okaji Y, Tsuno NH, Kawai K, Yamashita H, Tsuchiya T, Yamada J, Sunami E, Osada T, Kitayama J, Takahashi K, Nagawa H. A study of dendritic and endothelial cell interactions in colon cancer in a cell line and small mammal model. Eur J Surg Oncol. 2007;33(10):1191-8.
 15. Yamashita H, Kitayama J, Ishigami H, Yamada J, Miyato H, Kaisaki S, Nagawa H. Endoscopic instillation of indigo carmine dye with acetic acid enables the visualization of distinct margin of superficial gastric lesion; Usefulness in endoscopic treatment and diagnosis of gastric cancer. Dig Liver Dis. 2007;39(4):389-91.
 16. Yamashita H, Kitayama J, Ishikawa M, Nagawa H. Tissue factor expression is a clinical indicator of lymphatic metastasis and poor prognosis in gastric cancer with intestinal phenotype. J Surg Oncol. 2007;95(4):324-31.

学会発表

1. 大野能之、樋坂章博、上野正貴、鈴木洋史. CYP 誘導剤の併用による薬物動態変化の臨床的重要性. 日本薬剤学会 22 年会 2007.5.
2. Akihiro Hisaka, Yoshiyuki Ohno, and Hiroshi Suzuki. Systematic prediction of drug-drug interactions mediated by CYP3A4 from in vivo pharmacokinetics; considerations on intestinal metabolism and transport. 4th World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD). 2007.6.
3. 大野能之、樋坂章博、中島克佳、鈴木洋史. 薬物間相互作用による薬物動態変化の情報提供システム (PKDIC) の構築. 第 17 回日本医療薬学会年会 2007.9 (優秀発表賞受賞)
4. Akihiro Hisaka. Pharmacokinetic Analysis of Drug-Drug Interactions with Reverse Engineering Approach (symposium). 8th International ISSX meeting. 2007.10.
5. Akihiro Hisaka, and Hiroshi Suzuki. Pharmacokinetic Analysis with Transfer Function Model. 8th International ISSX meeting. 2007.10.
6. 樋坂章博. すべての薬物間相互作用の予測をめざして(講演). 薬物動態談話会. 2007.11.
7. 大野能之、草間真紀子、樋坂章博、鈴木洋史. CYP3A4 の阻害による薬物間相互作用の理論的かつ網羅的な注意喚起の方法論の構築. 日本薬学会第 128 年会 2008.3. (Selected poster の選択を受ける)