

より算出した。VCZ と FCZ の IR3A4 および IR2C19 は、それぞれ 0.98[5] と 0.50[4]、0.79[2] と 0.85[49] であった (Table 15)。これら阻害率と、*in vitro* 代謝試験から算出した代謝寄与率を用いて、*in vitro* における薬物間相互作用を予測した (Table 16)。その結果、ミダゾラムやフェロジピン、ロラタジンのように CYP3A4 の寄与率の大きい基質薬物は、VCZ の併用により血中濃度 AUC が顕著に上昇する可能性が示された。一方で、FCZ による薬物間相互作用は、VCZ に比して小さいと考えられた。

#### 6. *In vivo* における VCZ および VNO の血漿中濃度の測定

本研究では、本院倫理委員会の承認を得て VCZ による治療を受けている患者において、薬物間相互作用を発見・検討することを目的として、VCZ, VNO および併用薬の血漿中濃度を測定した。また、これまで、申請資料概要では、健康人において VCZ および VNO の血中濃度の比較がなされていたが、実際に治療的目的で VCZ を投与されている患者において VCZ および VNO の血漿中濃度を測定し、比較した例は報告されていなかったことから、これら血漿中濃度を測定・比較した。CYP2C19 欠損者において VCZ の血中濃度 AUC は、野生型に比べて約 5 倍に上昇する[50, 51]。第 1 章において、VCZ は主として CYP2C19 によって VNO に代謝され、消失することを示した。したがって、CYP2C19 欠損者では、VCZ および VNO の薬物動態が変動する可能性が推定される。VCZ および VNO の血漿中濃度と投与量の比 (濃度 (μM) / 投与量 (mg)) をプロットしたところ、明らかな個体差が観察された (Fig. 13)。Patient 1 から 4 では、VCZ に比べ VNO の血漿中濃度が高く、Patient 5 から 9 では VNO 濃度がより低い値であった。また、申請資料概要に記載されたデータから算出した、VCZ と VNO の血中濃度 AUC の比 (VCZ / VNO ratio) と、被験者の VCZ / VNO ratio を比較した (Fig. 14)。その結果、Fig. 13 で VNO 濃度が低かった Patient 5~9 では、VCZ / VNO ratio が比較的高く、CYP2C19 遺伝子欠損者の VCZ / VNO ratio と近い値を示した。一方、Patient 1~4 では VCZ / VNO ratio が EM あるいは IM と近い値を示した。また、今回、VCZ および VNO の血漿中濃度測定とともに、患者が併用していた薬物 (ジルチアゼム、エリスロマイシン、ランソプラゾール、オメプラゾール、プレドニゾン) について、血漿中濃度の測定を行ったが、相互作用の発見には至らなかった。

#### 考察

本研究によって私は、*in vitro* 代謝試験で得られた基質薬物の代謝寄与率から薬物間相互作用を網羅的に予測する方法を検討し、実際に CYP 基質である 16 薬剤について VCZ および FCZ 併用時と、CYP2C19 遺伝子多型存在時について AUC 上昇率を予測した。その結果、CYP3A4 の代謝寄与が大きいフェロジピンやミダゾラムにおいて、VCZ では FCZ に比べて相互作用がさらに顕著であることに加え、シロスタゾールやランソプラゾールのように、EM では相互作用がそれほど強くない組み合わせでも、PM では唐突に血中濃度が上昇する可能性が示された (Table 16)。また、VCZ および VNO の血漿中濃度には顕著な個体差が観察された。以下、本研究によって求められた代謝寄与率の妥当性と、それを用いた *in vivo* における薬物間相互作用の予測から得られた結果について考察する。

### 1. *In vitro* 代謝試験から求められた代謝寄与率と報告値との比較

本研究では、*in vitro* データから *in vivo* における薬物間相互作用を網羅的に予測するために、CYP 分子種の代謝寄与率を *in vitro* 代謝試験によって網羅的に測定する実験系を確立し、求められた代謝寄与率と *in vivo* における阻害薬の阻害率を考慮し、*in vivo* 薬物間相互作用を予測することを試みた。従来、代謝寄与率の決定は、HLM を用いて、特異的阻害剤や中和抗体による固有クリアランスの減少率から求められることが多く、阻害薬や中和抗体の特異性が問題となることが多かった。また、発現系マイクロソームを用いる RAF 法を含めた代謝寄与率決定法においても、マイクロソームの代謝活性のロット差や、プローブ基質の違いなどにより、固有クリアランスの報告値が必ずしも一致せず、精度および再現性が悪いという問題があった。したがって、*in vitro* 試験によって代謝寄与率を決定するためには、これらの問題を克服する必要がある。そこで本研究では、プローブ基質を常に混合した上で、対象基質薬物の固有クリアランスを標準化することで実験の精度・再現性を向上した。また、発現系マイクロソームを用いて基質未変化体の減少から固有クリアランスを算出し、さらに、LC-MS/MS による高感度検出によって、基質薬物濃度を極めて低濃度に設定し、代謝反応の線形領域で固有クリアランスを評価した。これまで、これら 3 点を満たす条件において代謝寄与率を決定した試みの報告例はなく、本研究で確立した新規手法である。

今回得られた代謝寄与率の値を注意深く観察すると、多くの薬物が多種類の CYP 分子種で代謝され、さらにそのプロファイルは基質薬物ごとに著しく異なることがわかる (Table 12)。シロスタゾールやポリコナゾールは CYP2C19 および CYP3A4 の寄与が比較的大きく、セルトラリンやボルテゾミブは CYP2B6 の寄与が大きかった。トルブタミドやグリベンクラミドは、従来、CYP2C9 の寄与が大きいとされてきたが、本研究では CYP2B6 や CYP3A4 の寄与も観察された。この結果から、現在ある特定の CYP 分子種で代謝反応が支配されていると考えられる薬剤についても、本方法によって、より広範な分子種について検証を進める必要があると考えられた。

本研究において *in vitro* 代謝試験から RAF 法によって決定した代謝寄与率の妥当性を検証するために、既報の *in vitro* 報告値と比較した (Table 13, Fig. 12)。今回選択した薬物の中で、*in vitro* 代謝試験により寄与率が報告されているものは数少ないものの、イミプラミン、プロプラノロール、セルトラリン、ボルテゾミブ、オメプラゾールおよびランソプラゾールについて、支配的な CYP 分子種の代謝寄与率は概ね 20% の範囲で一致した。さらに、*in vivo* で観察される、AUC 上昇率から算出した *in vivo* 代謝寄与率を比較したところ、トルブタミド (CYP2C9)、オメプラゾール (CYP2C19)、イミプラミン (CYP2D6) およびミダゾラム (CYP3A4) のような、各 CYP 分子種の代表的基質について代謝寄与率が 20% の範囲内ではほぼ一致した (Table 13)。これらの結果から、本方法によって求められた代謝寄与率は、*in vitro* および *in vivo* 報告値を良好に反映しており、これらの値から *in vivo* における薬物間相互作用を定量的に予測可能であることが示唆された。本研究で検討した薬物間相互作用の予測法では、精度および再現性を保持した上で、多種類の CYP 分子種の代謝寄与率を、複数の基質薬物について一斉に測定することを可能としており、代謝に関わる CYP 分子とその寄与率のスクリーニング法として有用であると考えられる。一方で、現時点では *in vitro* および *in vivo* において代謝寄与率の検証がなされている基質薬物、あるいは分子種が限られているため、これら薬物についてより広範な検証が必要であると考えら



れる。

本研究では、薬物代謝への寄与は比較的低いとされる CYP2A6 や CYP2E1 などの分子種は評価しなかったが、今後、さらに多くの薬物の評価をこの方法で進める場合には、広範な CYP 分子種について検討を加える必要があると考えられた。また、従来、CYP2B6 や CYP2C8 については、基質ごとの代謝活性について詳細な検討がなされておらず、*in vivo* における薬物間相互作用の予測についても考慮されることが少なかった。抗血小板薬のチクロピジンやクロピドグレルは、*in vitro* において不可逆的に CYP2B6 に結合することで CYP2B6 活性低下を招くことが報告されていることから [52, 53]、本研究において CYP2B6 の寄与が大きかったセルトラリンやボルテゾミブについては、*in vivo* において薬物間相互作用が生じる可能性があり、*in vitro* における詳細な検討が必要と考えられた。

## 2. *In vitro* データから予測される薬物間相互作用と CYP2C19 遺伝子多型の影響

臨床における薬物治療にあたっては、併用薬のみならず CYP の遺伝子多型に配慮する必要がある。特に、本邦において遺伝子活性欠損者 (poor metabolizer, PM) が特に多い CYP2C19 については、十分配慮が必要であると推察される。また、VCZ は *in vivo* において CYP3A4 を強力に阻害することから、CYP2C19, CYP3A4 ともに代謝寄与率の大きい薬剤については、PM においては野生型 (EM) に比べて著しく AUC が上昇する可能性がある。そこで、本研究では、*in vitro* 代謝試験から決定した代謝寄与率を用いて、VCZ および FCZ 併用時の AUC 上昇率を、EM および PM 別個に予測した。その結果、シロスタゾールやランソプラゾールのように、EM では相互作用がそれほど強くない組み合わせでも、PM では唐突に血中濃度が上昇する可能性が示された (Table 16)。本予測において、VCZ との相互作用が問題となる可能性が考えられたシロスタゾールは、添付文書上においてもアゾール系抗真菌薬や CYP2C19 基質であるオメプラゾールとの併用注意の記載があった [54]。本研究で VCZ の併用で顕著な血中濃度の上昇が予測された薬剤については、適切な注意喚起がなされることに加え *in vivo* で実際の動態変化および臨床的リスクの検証を進めることが望まれる。さらに、本予測に含まれていない薬物においても、临床上問題となる薬物間相互作用を呈する薬物は多いと考えられるため、本方法によって臨床利用されている薬物について、網羅的な *in vivo* における薬物間相互作用の予測・検証が求められる。また、新薬開発の早期段階における薬物間相互作用のスクリーニング法としても有用であり、本予測によって遺伝子多型の影響を受けることが示唆された薬物については、被験者の遺伝子診断を実施した上で臨床試験を行うなどの配慮が必要であろう。

## 3. VCZ および VNO のヒト血漿中濃度の比較

従来、VCZ および VNO の血漿中濃度は健常人でしか報告されていなかったことから、本研究では本院で治療的に VCZ を投与されている患者において、VCZ および VNO の血漿中濃度を測定したところ、VCZ と VNO の血中濃度には明らかな個体差が観察された (Fig. 16)。また、申請資料概要によると、VCZ/VNO ratio は CYP2C19 欠損者では野生型 (EM) あるいは中間型 (IM) に比べ、はるかに高い値を示す。本研究において測定した VCZ/VNO ratio の値は個体ごとに大きく異なっており、VCZ および VNO の薬物動態に顕著な個体差が観察された (Fig. 17)。VCZ は CYP2C19 によって VNO へ代謝変換されることから、この差が CYP2C19 の遺伝子多型によるものである可能性が示唆された。特に、Patient 5-9

は、VCZ/VNO ratio が PM のそれと近い値を示し、CYP2C19 遺伝子欠損者である可能性が示唆された。今後は、VCZ および VNO の血漿中濃度を測定すると共に、遺伝子診断を実施し、CYP2C19 欠損者では用量調節を行うなど、治療上の配慮が必要であると考えられる。また、今回、VCZ および VNO の血漿中濃度測定とともに、患者が併用していた薬物（ジルチアゼム、エリスロマイシン、ランソプラゾール、オメプラゾール、プレドニゾン）についても血中濃度の測定を行ったが、これら薬物の CYP3A4 代謝寄与率が比較的低いことから AUC 上昇率の検証を行うことが困難であった。今後は、*in vitro* から算出された CR を参考にして、CYP3A4 の代謝寄与率の大きい薬物に焦点を当て、*in vivo* における薬物動態変化の検証を進める必要があると考えられる。

また、CYP2C19 欠損者において VCZ の血中濃度 AUC は、野生型に比べて約 5 倍に上昇する。VCZ の毒性と遺伝子多型の関連について発売元は、因果関係はないとしているものの、第一相試験の結果から、VCZ の血漿中トラフ濃度が 4.5 µg/mL 以上では肝障害が発生する可能性が報告されていることを考慮すると、PM では用量調節が必要である可能性が考えられる。なお、本研究では VNO の肝臓中濃度は、血漿中濃度に比べて約 12.3 倍高いと推定したが、これが正しい場合には VCZ 服用後に一定頻度で観察される肝障害の副作用の発現機構に VNO が関係する可能性が考えられる。またその場合には、現在は TDM で VCZ が測定されているが、これに加えて VNO を測定することが重要である可能性があり、今後の検証が望まれる。

#### 引用文献

1. Olkkola, K.T., J.T. Backman, and P.J. Neuvonen, *Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole*. Clin Pharmacol Ther, 1994. 55(5): p. 481-5.
2. Olkkola, K.T., J. Ahonen, and P.J. Neuvonen, *The effects of the systemic antimycotics, itraconazole and fluconazole, on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam*. Anesth Analg, 1996. 82(3): p. 511-6.
3. Niwa, T., T. Shiraga, and A. Takagi, *Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes*. Biol Pharm Bull, 2005. 28(9): p. 1805-8.
4. Jeu, L., et al., *Voriconazole*. Clin Ther, 2003. 25(5): p. 1321-81.
5. Saari, T.I., et al., *Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam*. Clin Pharmacol Ther, 2006. 79(4): p. 362-70.
6. Mikus, G., et al., *Potent cytochrome P450 2C19 genotype-related interaction between voriconazole and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir*. Clin Pharmacol Ther, 2006. 80(2): p. 126-35.
7. Liu, P., et al., *Steady-state pharmacokinetic and safety profiles of voriconazole and ritonavir in healthy male subjects*. Antimicrob Agents Chemother, 2007. 51(10): p. 3617-26.



8. Ohno, Y., A. Hisaka, and H. Suzuki, *General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs*. Clin Pharmacokinet, 2007. **46**(8): p. 681-96.
9. Nasu, K., T. Kubota, and T. Ishizaki, *Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population*. Pharmacogenetics, 1997. **7**(5): p. 405-9.
10. Eichelbaum, M. and A.S. Gross, *The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism—clinical aspects*. Pharmacol Ther, 1990. **46**(3): p. 377-94.
11. Ishizaki, T., et al., *Evidence for polymorphic oxidation of sparteine in Japanese subjects*. Br J Clin Pharmacol, 1987. **23**(4): p. 482-5.
12. Sohn, D.R., et al., *Metoprolol oxidation polymorphism in a Korean population: comparison with native Japanese and Chinese populations*. Br J Clin Pharmacol, 1991. **32**(4): p. 504-7.
13. Nakamura, K., et al., *Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations*. Clin Pharmacol Ther, 1985. **38**(4): p. 402-8.
14. Jurima, M., et al., *Genetic polymorphism of mephenytoin p(4')-hydroxylation: difference between Orientals and Caucasians*. Br J Clin Pharmacol, 1985. **19**(4): p. 483-7.
15. Horai, Y., et al., *Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects: Japanese versus mainland Chinese*. Clin Pharmacol Ther, 1989. **46**(2): p. 198-207.
16. Sakaeda, T., et al., *Effect of micafungin on cytochrome P450 3A4 and multidrug resistance protein 1 activities, and its comparison with azole antifungal drugs*. J Pharm Pharmacol, 2005. **57**(6): p. 759-64.
17. Romero, A.J., et al., *Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients*. Clin Pharmacol Ther, 2002. **71**(4): p. 226-34.
18. Hyland, R., B.C. Jones, and D.A. Smith, *Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole*. Drug Metab Dispos, 2003. **31**(5): p. 540-7.
19. Murayama, N., et al., *Roles of CYP3A4 and CYP2C19 in methyl hydroxylated and N-oxidized metabolite formation from voriconazole, a new anti-fungal agent, in human liver microsomes*. Biochem Pharmacol, 2007. **73**(12): p. 2020-6.
20. Jeong, S., P.D. Nguyen, and Z. Desta, *Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(2): p. 541-51.
21. Isoherranen, N., et al., *Role of itraconazole metabolites in CYP3A4 inhibition*. Drug Metab Dispos, 2004. **32**(10): p. 1121-31.
22. Templeton, I.E., et al., *Contribution of itraconazole metabolites to inhibition of CYP3A4 in vivo*. Clin Pharmacol Ther, 2008. **83**(1): p. 77-85.
23. Brown, H.S., A. Chadwick, and J.B. Houston, *Use of isolated hepatocyte*

- preparations for cytochrome P450 inhibition studies: comparison with microsomes for Ki determination. *Drug Metab Dispos*, 2007. **35**(11): p. 2119-26.
24. Lu, C., et al., A novel model for the prediction of drug-drug interactions in humans based on in vitro cytochrome p450 phenotypic data. *Drug Metab Dispos*, 2007. **35**(1): p. 79-85.
  25. Butman, S.M., et al., Prospective study of the safety and financial benefit of ketoconazole as adjunctive therapy to cyclosporine after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1991. **10**(3): p. 351-8.
  26. Gomez, D.Y., et al., The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*, 1995. **58**(1): p. 15-9.
  27. Foradori, A., et al., Modification of the pharmacokinetics of cyclosporine A and metabolites by the concomitant use of Neoral and diltiazem or ketoconazol in stable adult kidney transplants. *Transplant Proc*, 1998. **30**(5): p. 1685-7.
  28. Yao, H.T., et al., The inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on human CYP enzymes. *Life Sci*, 2006. **79**(26): p. 2432-40.
  29. Rowland, A., et al., The "albumin effect" and in vitro-in vivo extrapolation: sequestration of long-chain unsaturated fatty acids enhances phenytoin hydroxylation by human liver microsomal and recombinant cytochrome P450 2C9. *Drug Metab Dispos*, 2008. **36**(5): p. 870-7.
  30. Walsky, R.L. and R.S. Obach, Validated assays for human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos*, 2004. **32**(6): p. 647-60.
  31. Dai, Y., et al., In vitro metabolism of cyclosporine A by human kidney CYP3A5. *Biochem Pharmacol*, 2004. **68**(9): p. 1889-902.
  32. Picard, N., et al., Metabolism of sirolimus in the presence or absence of cyclosporine by genotyped human liver microsomes and recombinant cytochromes P450 3A4 and 3A5. *Drug Metab Dispos*, 2007. **35**(3): p. 350-5.
  33. Patki, K.C., L.L. Von Moltke, and D.J. Greenblatt, In vitro metabolism of midazolam, triazolam, nifedipine, and testosterone by human liver microsomes and recombinant cytochromes p450: role of cyp3a4 and cyp3a5. *Drug Metab Dispos*, 2003. **31**(7): p. 938-44.
  34. Chen, Q., et al., Cytochrome P450 3A4-mediated bioactivation of raloxifene: irreversible enzyme inhibition and thiol adduct formation. *Chem Res Toxicol*, 2002. **15**(7): p. 907-14.
  35. Pearson, J.T., et al., Differential time-dependent inactivation of P450 3A4 and P450 3A5 by raloxifene: a key role for C239 in quenching reactive intermediates. *Chem Res Toxicol*, 2007. **20**(12): p. 1778-86.
  36. ファイザー株式会社 ブイフェンド 申請資料概要
  37. Greenblatt, D.J., et al., Inhibition of triazolam clearance by macrolide antimicrobial agents: in vitro correlates and dynamic consequences. *Clin Pharmacol Ther*, 1998. **64**(3): p. 278-85.
  38. Phillips, J.P., E.J. Antal, and R.B. Smith, A pharmacokinetic drug interaction between erythromycin and triazolam. *J Clin Psychopharmacol*, 1986. **6**(5): p. 297-9.
  39. Varhe, A., K.T. Olkkola, and P.J. Neuvonen, Oral triazolam is potentially



- hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole.* Clin Pharmacol Ther, 1994. 56(6 Pt 1): p. 601-7.
40. Roffey, S.J., et al., *The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human.* Drug Metab Dispos, 2003. 31(6): p. 731-41.
  41. Ito, K., et al., *Prediction of pharmacokinetic alterations caused by drug-drug interactions: metabolic interaction in the liver.* Pharmacol Rev, 1998. 50(3): p. 387-412.
  42. Hisaka, A. and Y. Sugiyama, *Analysis of nonlinear and nonsteady state hepatic extraction with the dispersion model using the finite difference method.* J Pharmacokinet Biopharm, 1998. 26(5): p. 495-519.
  43. ファイザー株式会社 ジフルカン インタビューフォーム
  44. Emoto, C., S. Murase, and K. Iwasaki, *Approach to the prediction of the contribution of major cytochrome P450 enzymes to drug metabolism in the early drug-discovery stage.* Xenobiotica, 2006. 36(8): p. 671-83.
  45. McGinnity, D.F., et al., *Integrated in vitro analysis for the in vivo prediction of cytochrome P450-mediated drug-drug interactions.* Drug Metab Dispos, 2008. 36(6): p. 1126-34.
  46. Obach, R.S., L.M. Cox, and L.M. Tremaine, *Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study.* Drug Metab Dispos, 2005. 33(2): p. 262-70.
  47. Uttamsingh, V., et al., *Relative contributions of the five major human cytochromes P450, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4, to the hepatic metabolism of the proteasome inhibitor bortezomib.* Drug Metab Dispos, 2005. 33(11): p. 1723-8.
  48. Kita, T., et al., *Different contribution of CYP2C19 in the in vitro metabolism of three proton pump inhibitors.* Biol Pharm Bull, 2003. 26(3): p. 386-90.
  49. Kang, B.C., et al., *Influence of fluconazole on the pharmacokinetics of omeprazole in healthy volunteers.* Biopharm Drug Dispos, 2002. 23(2): p. 77-81.
  50. Wang, G., et al., *The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers.* Eur J Clin Pharmacol, 2008.
  51. Weiss, J., et al., *CYP2C19 Genotype Is a Major Factor Contributing to the Highly Variable Pharmacokinetics of Voriconazole.* J Clin Pharmacol, 2009. 49(2): p. 196-204.
  52. Richter, T., et al., *Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine.* J Pharmacol Exp Ther, 2004. 308(1): p. 189-97.
  53. Nishiya, Y., et al., *Mechanism-based inhibition of human cytochrome P450 2B6 by ticlopidine, clopidogrel, and the thiolactone metabolite of prasugrel.* Drug Metab Dispos, 2008.
  54. 大塚製薬株式会社 プレタール 添付文書
  55. Canafax, D.M., et al., *Interaction between cyclosporine and fluconazole in renal allograft recipients.* Transplantation, 1991. 51(5): p. 1014-8.
  56. Kaneko, H., *Drug interactions of micafungin in vitro.* Japanese Journal of

- Chemotherapy, 2002. 50(Supplement-1): p. 94-103.
57. Kunze, K.L., et al., *Warfarin-fluconazole. I. Inhibition of the human cytochrome P450-dependent metabolism of warfarin by fluconazole: in vitro studies*. Drug Metab Dispos, 1996. 24(4): p. 414-21.
  58. von Moltke, L.L., et al., *Inhibition of terfenadine metabolism in vitro by azole antifungal agents and by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: relation to pharmacokinetic interactions in vivo*. J Clin Psychopharmacol, 1996. 16(2): p. 104-12.
  59. Baldwin, S.J., et al., *Ketoconazole and sulphaphenazole as the respective selective inhibitors of P4503A and 2C9*. Xenobiotica, 1995. 25(3): p. 261-70.
  60. Floren, L.C., et al., *Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole*. Clin Pharmacol Ther, 1997. 62(1): p. 41-9.



## 研究成果に関連する発表一覧

以下には 2007～2009 年に出版された、また 2009 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. Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, Sugiyama Y and Suzuki H. A proposal for pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labeling. *Clin Pharmacokinet*, 2009, in press.
2. Ohno Y, Hisaka A, Ueno M, Suzuki H. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:669-80.
3. Iwayanagi Y, Takada T and Suzuki H. HNF4alpha is a Crucial Modulator of the Cholesterol-Dependent Regulation of NPC1L1. *Pharm Res. in press*
4. Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:681-96.
5. 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.
6. 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.
7. 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. *Hepato Res*. 2007;37(7): 548-56.
8. 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
9. 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.
10. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 添付文書+a の処方支援: 薬物間相互作用の危険性を見逃さないために(1) CYP の阻害による相互作用の予測. 月刊薬事 2009 in press.
11. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉. "しくみから理解する薬物間相互作用", *PharmaTribune*, 2009; 1(3).
12. 樋坂章博, 鈴木洋史. "ポピュレーション・ファーマコネティクス", 分子薬物動

態学 第15章、南山堂、2008

13. 樋坂章博. "複雑な単純さ", HAB 研究機構、NEWSLETTER, 14 (2), 2008.
14. 樋坂章博. "非臨床データから臨床データへのブリッジング", 最新創薬学、メディカルドゥ、pp262、2007.
15. 山本武人、樋坂章博、鈴木洋史. "ゲノムと薬物代謝", 最新医学 62: 2194-204 (2007 増刊号)
16. 樋坂章博、山本武人、鈴木洋史. "個別化医療のための遺伝子解析", バイオ解析・診断技術のテーラーメイド医療への応用、CMC サイエンス社、pp232-250. 2006.
17. 鈴木洋史、伊藤晃成、樋坂章博. 創薬動態—医薬品創製のための考え方と最新情報—, 日本薬物動態学会、2006.

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, Matsushashi 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・シンポジウム発表

以下に本研究に関連する主な学会発表を示す。

1. Hisaka A, Hibino Y, Kusama M, Hisaki H, and Suzuki H. Evaluation of Intrinsic Clearance of Various Drugs Using Human Liver Microsome with CYP2D6\*10 Variant. 2nd Asian Pacific ISSX meeting. 2008. 5.
2. Hisaka A. Pharmacokinetic Analysis of Drug-Drug Interactions with Reverse Engineering Approach (symposium). 8th International ISSX meeting. 2007.10.
3. Hisaka A, and Suzuki H. Pharmacokinetic Analysis with Transfer Function Model. 8th International ISSX meeting. 2007.10.
4. Hisaka A, Ohno Y, and Suzuki H. 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.
5. Hisaka A. Strategic clinical pharmacology studies for scientific evidence. (lecture) The 4th COE International Symposium. Tokyo, Nov 13-14, 2006.
6. Hibino Y, Hisaka A, Kusama M, Suzuki H. In Vitro Assessment of CYP2D6\*10 Activities Prediction of Increase in Drug Plasma Concentrations in its Homozygous and Comparison with Poor Metabolizers. *Abstract of 21st JSSX Annual Meeting.* 2006: 231.
7. Kusama M, Hisaka A, Hibino Y, Suzuki H. The Influence of Asian Specific Variant, CYP2D6\*10 on in vitro Formation of Endoxifen, an Active Metabolite of Tamoxifen.

8. Hisaka A. Use of pharmacogenomics in pharmacotherapy. DIA congress. (lecture) The second multitrack workshop in Japan. Tokyo, Apr 13-14, 2006.
9. 上野正貴, 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 臨床的重要性を考慮した CYP3A4 の誘導による薬物間相互作用の網羅的な注意喚起システムの構築. 日本薬学会第 128 年会 2009 年 3 月 26 日~28 日; 京都.
10. 久木勇人, 樋坂章博, 鈴木洋史. ポリコナゾールの薬物間相互作用に対する主代謝物ポリコナゾール N-oxide の寄与. 日本薬学会第 128 年会 2009 年 3 月 26 日~28 日; 京都.
11. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史. ヒトシトクロム P450 酵素の LC-MS/MS による一斉定量分析法の開発. 日本薬学会第 128 年会 2009 年 3 月 26 日~28 日; 京都.
12. 大野能之, 樋坂章博, 山本武人, 鈴木洋史. 薬物血中濃度は in vitro の情報から薬物間相互作用を予測するために本当に有用か? 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2008. 12.
13. 樋坂章博. 個別化医療と薬物間相互作用 (フォーラム). 第 23 回薬物動態学会年会 2008. 11.
14. 大野能之, 樋坂章博, 中島克佳, 鈴木洋史. 薬物間相互作用のマネジメント情報支援システムの構築. 第 18 回日本医療薬学会年会 2008. 9.
15. 樋坂章博. 「病院の立場から」: 薬物間相互作用の網羅的な予測と情報提供 (シンポジウム). 医療薬学フォーラム. 2008. 8.
16. 樋坂章博. 医療の質を高める薬物間相互作用の情報提供 (講演). 第 287 回情報計算化学生物学会(CBI)講演会. 2008. 8.
17. 大野能之, 樋坂章博, 倉橋浩一, 鈴木洋史. Web 上で動作可能な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) の開発. 第 11 回医薬品情報学会 2008.7
18. 樋坂章博. 動態予測を伴う薬物相互作用の網羅的予測とデータベース構築 (講演). In silico Human 研究会セミナー. 2008. 6.
19. 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)
20. 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.
21. 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)
22. 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.
23. 大野能之, 樋坂章博, 伊藤千寿子, 中島克佳, 鈴木洋史. 医薬品添付文書における薬物間相互作用情報の記載のあり方について -薬物血中濃度上昇率の理論的予測値からの検証と提言-. 日本薬学会第 127 年会 2007.3.



24. 上野正貴、大野能之、樋坂章博、宮本千穂、中島克佳、鈴木洋史. CYP3A4 誘導薬の併用による CYP3A4 基質薬の臨床薬物動態変化の網羅的予測. 日本薬学会第 127 年会 2007.3.
25. 日比野有美、樋坂章博、草間真紀子、鈴木洋史. CYP2D6\*10 変異保持者の phenotype の基質による変化: in vivo の AUC 上昇率と肝ミクロソームによる in vitro 実験から得られた固有クリアランスとの比較. 日本薬学会第 127 年会 2007.3.
26. 樋坂章博. 動物からヒトの予測可能性 (特別講演). 平成 18 年度 統計数理研究所研究会 医薬品評価における統計的方法の新展開. 2007.1.
27. 樋坂章博、鈴木洋史. "Anatomically-based pharmacokinetics の実現"(symposium), 第 2 回大阪大学臨床医工学融合研究教育センターシンポジウム 2006. 10.
28. 大野能之、樋坂章博、中島克佳、伊藤晃成、鈴木洋史. CYP3A4 の関与する in vivo 薬物間相互作用の予測-ミダゾラムとの相互作用を指標とする定量的解析-. 第 16 回日本医療薬学会要旨. 2006; 392.