

樋坂 章博 教授 退職記念最終講義録

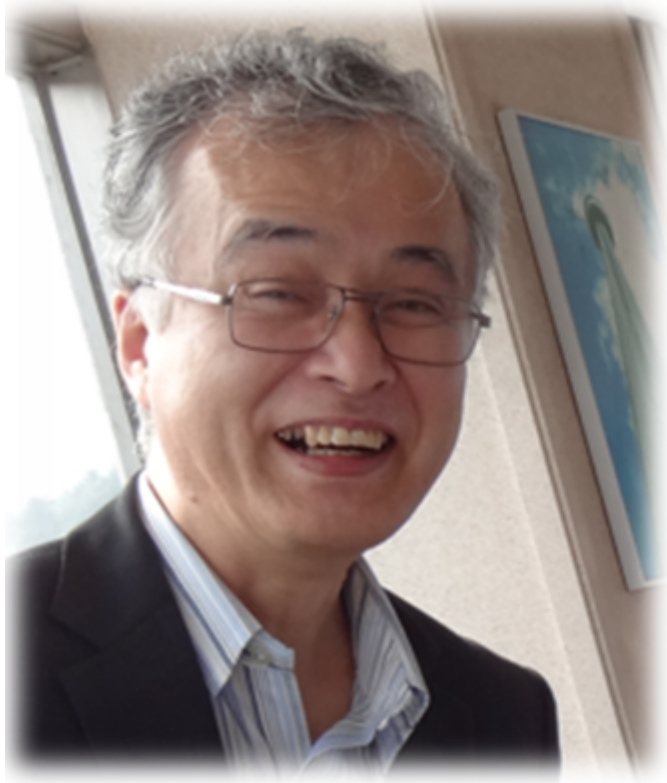
日時 令和6年2月9日(金)午後3時00分より

場所 薬学部 120周年記念講堂

(Zoom ウェビナーハイブリッド開催)

演題 「私と薬と大学の相互作用」

(最終講義要旨:6頁～)



Prof. Akihiro Hisaka

樋坂章博 教授 略歴

ひさか あきひろ

1. 氏 名 樋坂章博 (AKIHIRO HISAKA)

2. 生年月日 1959年3月 北海道生まれ

3. 学 歴

1977年3月 函館ラサール高等学校 卒業

1977年4月 北海道大学 理類 入学

1982年3月 同 薬学部 製薬化学科 卒業

1984年3月 同 大学院 薬学研究科 修士課程 (薬化学研究室 水野義久教授)修了

4. 職 歴

1984年4月 万有製薬

1992年3月 同 つくば研究所 生化学研究部薬物動態グループリーダー

2000年3月 同 開発研究所 薬物代謝研究所 代謝第一研究室室長

2004年6月 同 臨床医薬研究所 臨床薬理開発室課長

2005年9月 東京大学 医学部附属病院 薬剤部講師

2007年4月 同 22世紀医療センター薬理動態学講座 特任准教授

2012年12月 理化学研究所杉山特別研究室 客員主管研究員(兼務, ~令和3年3月まで)

2014年4月 千葉大学大学院薬学研究院 高齢者薬剤学(現・臨床薬理学)研究室 教授

現在に至る

5. 免 許

薬剤師免許 (登録番号 第 397695 号) 2005年6月16日

6. 学 位

薬学博士 (東京大学) 1999年6月9日

7. 所属学会

日本薬学会, 日本薬物動態学会, 日本臨床薬理学会, 米国臨床薬理学会(ASCPT), 国際薬物動態学会(JSSX), 日本薬剤学会, 米国薬学会(AAPS), 日本医療薬学会, 国際ファーマコメトリクス学会(ISOP), HAB協議会, 薬物動態談話会

8. 学会及び社会における活動等

【学会】

- 日本薬物動態学会(1983年10月～) 評議員(2007年10月～) 理事(2012～2016年)
- 医薬品開発支援機構(APDD) (2006年4月～) 放射線被曝評価倫理審査委員(2018年まで)

- HAB 研究機構 理事(2015 年 8 月～)
- 日本臨床薬理学会 評議委員(2015 年 12 月～)
- 日本医療薬学会 学術委員(2016 年 11 月～)

【社会活動】

(1) 医薬品医療機器総合機構専門委員(ガイドライン作成)

医薬品開発に関する以下の3つのガイドライン作成に関与され、特に薬物相互作用ガイドラインでは中心的に活動されました。現在は医療者側への推進のため、日本医療薬学会の小委員会の活動に継続されています。

- 厚生労働省. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン. 2018 年 7 月 23 日発出(当初から策定のためのコアメンバーとして活動)
- 厚生労働省. 母集団薬物動態/薬力学解析ガイドライン. 2019 年 5 月 15 日発出(研究分担者として活動)
- 厚生労働省. 医薬品の曝露-反応解析ガイドライン. 2020 年 6 月 8 日発出(研究分担者として活動)

(2) 薬剤師卒後教育研修講座の運営

千葉大学医学部附属病院, 薬学研究院・薬友会, 千葉県病院薬剤師会等と共催し 2014 年～2023 年まで年 1～3 回程度の薬剤師を対象とした生涯教育セミナーを開催

9. 指導学生等の発表賞等

1. 爲本雄太: 千葉大学全方位イノベーション創発博士人材養成プロジェクト 令和 4 年度優秀賞 (2023)
2. 神亮太, 荒木涉吾, 吉岡英樹, 樋坂章博: 日本薬学会第 143 年会 優秀発表賞, 機械学習による慢性心不全の長期病態進行の推定とイベントリスク変化の解析, 札幌, (2023)
3. 爲本雄太, 柴田侑裕, 橋本なつみ, 佐藤洋美, 樋坂章博: 日本薬学会第 143 年会 優秀発表賞, 複数 CYP 分子種の同時阻害によるリトナビルをブースターとして含む薬剤と直接経口抗凝固薬との相互作用: *in vitro* 実験とデータベース解析に基づく検討, 札幌, (2023)
4. 佐藤洋美: 令和 3 年度日本薬学会薬理系薬学部会奨励賞, がん治療抵抗性における gap junction の関与 (2022)
5. 神亮太: 第 28 回 HAB 研究機構学術年会 ベストポスター賞 (2nd prize). (2021)
6. 神亮太: 第 65 回日本薬学会関東支部大会 優秀口頭発表賞. (2021)
7. ジョーンズさくら: 日本薬物動態学会第 36 回年会 ベストオーラル賞. (2021)
8. 保月静香, 爲本雄太, 柴田侑裕, 浅野聡志, 吉友葵, 佐藤洋美, 樋坂章博: 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会優秀演題賞, *In vitro* 情報と *in vivo* 情報の統合による薬物相互作用マネジメントの妥当性検証 (2021)
9. 畠山浩人: 日本薬剤学会 2020 年度奨励賞, 薬剤学を基盤とした DDS・抗体医薬のがん治療に関する研究, 日本薬剤学会第 35 年会, 熊本 (2020)
10. 爲本雄太: 日本薬剤学会第 35 年会 日本薬剤学会永井財団大学院学生スカラシップ, 熊本 (2020)
11. 佐藤洋美: 第 12 回臨床薬理学振興財団 研究大賞, 複数の CYP 分子種が関与する薬物相互作用の網羅的予測システムの構築. (2019)
12. 畠山浩人: 医療薬学フォーラム 2019/第 27 回クリニカルファーマシーシンポジウム 優秀ポスター賞, 抗

- PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体は同等か—マウスモデルを用いた動態と薬効の比較解析. (2019)
13. 神亮太: 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2019 優秀口頭発表賞, SReFT (statistical restoration of fragmented time course) によるパーキンソン病の長期的病態推移の解析. (2019)
 14. Hatakeyama H: KJYSP Chair's Selection Award, The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics, CTGF Knockdown Sensitizes Hyperthermia Therapy by NIR and CuS Nanoparticles in Orthotopic Models of Ovarian Cancers. (2018)
 15. Kurino T: KJYSP Chair's Selection Award, The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics, Tissue Distribution of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies and Evaluation of their Anti-Tumor Effect. (2018)
 16. 神亮太: 第 140 回日本薬学会 講演ハイライト選出
 17. 石川彩夏, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 第 4 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム優秀発表賞, SGLT2 阻害薬 6 剤の 83 臨床試験のメタアナリシス:臨床試験早期に評価された尿糖排泄量は患者の HbA1c 変化を良好に予測していた. (2018)
 18. 保月静香, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 薬物相互作用の in vitro 情報と in vivo 情報を統合して解析する新規予測法—複数 CYP 分子種の寄与率と阻害率の推定— 第 24 回 HAB 研究機構学術年会ランチョンプレゼンテーション優秀発表賞, 昭和大学, (2017)
 19. 原来実, 佐藤洋美, 柴田侑裕, 樋坂章博: 3次元培養と単層培養による HepG2 細胞のメタボローム解析の比較 日本薬学会 第 138 年会 学生優秀発表賞, 金沢, (2018)
 20. 宇津美秋, 佐藤洋美, 清水彩花, 樋坂章博: スニチニブ誘発アポトーシスにおいてコネクシン 43 が Bax を活性化する機序の解明 第 90 回日本薬理学会年会 年会優秀発表賞, 長崎, (2017)
 21. 照井亜侑, 畠山浩人, 樋坂章博: 免疫チェックポイント阻害剤感受性/耐性モデルにおける PD-1/PDL1 発現量の相関性に関する検討 日本薬学会第 137 年会 優秀発表賞, 仙台, (2017)
 22. 鈴木さゆみ, 佐藤洋美, グシ宮城圭佑, 鈴木紀行, 関根祐子, 樋坂章博: 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2014 優秀発表賞, 新規 p-キノンモノオキシム誘導体 AK02115A の微小管重合阻害作用と抗腫瘍効果.
 23. 大石信雄, 武井美紗子, 山浦克典, 神戸直智, 佐藤洋美, 樋坂章博: 第 131 回日本薬理学会関東会 若手優秀発表賞, Imiquimod 誘発乾癬モデルマウスを用いた搔痒評価系の確立.
 24. Uzu M, Sato H, Kashiba T, Fujiwara T, Shibata Y, Yamaura K, Hisaka A: 第 88 回日本薬理学会年会優秀発表賞, Connexin 43 Associates with Bax and Enhances Sunitinib-Induced Apoptosis.
 25. 大石信雄: 平成 26 年度 学業成績優秀者に係る学長表彰, 千葉大学 (2015).

私と薬と大学の相互作用

千葉大学大学院薬学研究院 樋坂章博

内容

1. 出生と中学卒業まで
2. 高校時代
3. 大学時代:薬学部の選択
4. 大学時代:薬化学講座で研究
5. 万有製薬時代:薬物動態研究所への配属
6. 万有製薬時代:モデル解析研究の開始
7. 万有製薬時代:臨床薬理学との関わり
8. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:個別化医療
9. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:薬物相互作用
10. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:消化管吸収、人種差
11. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:アルツハイマー病の疾患進行の解析
12. 千葉大学高齢者薬剤学研究室教授への着任
13. 千葉大での薬物相互作用の研究
14. 薬物代謝評価の精密化
15. 薬物吸収評価の精密化
16. スペシャルポピュレーション
17. 治療個別化のための臨床情報解析
18. 疾患の進行モデル
19. 結語

本稿は樋坂が最終講義にあたって、これまで私が関与した研究とそれに関連した事柄について概説したものである。このような機会はなかなかないので、特に私の若い頃の研究とは無関係の経験を読み物として記載するが、現在の研究に関係する部分は万有製薬(現在はMSD製薬)を退職したあとであるので、その前までは研究とは無関係の内容が続くこととお許し願いたい。現在の私の研究に興味がある読者は、そこまで飛ばしてから読まれることで差し支えない。本稿は図表がないが、最終講義のスライド資料を適宜参照されたい。また参考論文の引用もないが、人名から業績の論文や学会発表を検索いただければ、ほぼ対応できるようには記載する。

1. 出生と中学卒業まで

私は北海道札幌市で1959年3月13日に生まれたが、2歳で近郊の岩見沢市に転居したため札幌の記憶はなく、以後中学校卒業まで岩見沢で育ったため、故郷は岩見沢と考えている。出生日は金曜日でしかも

仏滅だったので父親は少し迷ったが、そんな運に左右するようではだめだと出生届を提出したそうである。岩見沢に移ると同時に家業として菓子店を始め、後に卸売專業となった。したがって子供の頃は、家に学究的な雰囲気は皆無で商家であった。子供の頃は口数が多くて理屈っぽく運動は苦手で、あまりクラスにとけこめず、小中学校は素直に言うあまり楽しいとは思えなかった。小中学校を通じて一番の得意科目は音楽であった。小学校を卒業するときに大事だと考える四字熟語を選べと言われて、「支離滅裂」を選んだのを覚えている。これは情報の多層性、複雑さを好み、今の研究の誤差モデルの考え方に少しつながると密かに思っている。

中学校入学時の成績は学年トップで気分を良くしたが、その後、トップはなかなかとれなかった。その頃から、コツコツ勉強するのは苦手なタイプであった。中学校卒業時に私立として函館ラ・サール高校を受験したところ意外にも合格してしまい、結局公立は受験せず、函館で高校生活を送ることになった。私は高校も大学も1校しか受験していない。

2. 高校時代

函館ラサール高校は男子校で、親元を離れ3年間寮生活を送った。岩見沢からは函館は300 kmほど離れており、千葉からだとな古屋の距離に相当する。高校ではグリークラブ(合唱部)に所属し、最終的には3年時に朝日新聞のコンクールで全道優勝し、高松で開催された全国大会に出場したのは良い思い出である。同じく3年のときに函館に Mig-25 が来て、本当に校舎の真上を飛んでいって赤星を目にして大騒ぎになったりもした。

高校2年のときに函館近郊のトラピスト修道院に行ったときに、その裏手を散策していたら労務服姿の聖職者と話すことになり、何を話したかももう忘れたが、最終的にはその人に抱きしめられて、「あなたのために私はいつでも死ぬますよ」と言われ強い衝撃を受けたのを覚えている。その時は違和感の方がよほど強かったのだが、後年、幾度となくあれはなんだったのだろうと思ひ出す。その後しばらくして、その聖職者が新聞に出ており、保管していたマリア像を長崎に返すと記事にあり驚いた。現在、長崎浦上天主堂の「被爆マリア」は原爆投下の悲劇の1つの象徴として極めて有名だが、私が抱きしめられたのは、被爆マリアを浦上で発見して戦後30年間保管していた、野口嘉右衛門神父であったのだ。私は神を信じないし、とても人のためすぐに死ぬ決意は持てないと思う。それでも本当にそのような人はいて、その決意が幾度となく人の気持ちや世の中を変えてきたのだ、ということはわかった気がする。

3. 大学時代:薬学部の選択

昭和52年に私は北海道大学理類に合格し、最初は岩見沢の実家に戻り、1時間半ほどかけて大学に通学した。理類は工、理、農、獣医学、薬の学部に進学可能であったが、通学に時間がかかるので土曜に1コマだけあった数学の出席が疎かになり、結局それを落としてしまった。そのため工学部、理学部への進学条件が不利になり、薬学部に進学することにした。今考えて、これはほとんどない人生の選択になった。

北大では高校時代からの延長で男声合唱団に所属し、学生指揮者になることを選択した。この時点で実は薬学部の実習のカリキュラムとサークル活動が両立しないのは明らかであり、親に話して計画的に留年することにした。親はしぶしぶ認めたが、「お前、後で絶対後悔するぞ」と言われた。また計算してぎりぎり単位

を落としたところ、教授会で「国立の大学に入って税金を使いながら、大学をなんと心得ているのだ」との意見が出たと聞いた。今ならその気持はよく分かる。ところが、3年のときに合唱団が活動の拠点としていたサークル会館が火事で焼けてしまい、その年度末に例年より大きな演奏会場を予約していた活動が危機に瀕した。しかし、合唱団の仲間が白熱の議論の末に一丸となって頭を下げ、札幌市内の練習会場を借りまくり、最終的に演奏会は大成功を収めた。このときの仲間たち、そして成功は私にとって大学時代の最大の宝であった。このときの私の同期の仲間には、後に TDK の社長・会長を務めた石黒成直君、札幌市清田区長を務めた高橋彰君、釧路高専の教授を務めた小田島本有君、現在、日ハムファイターズ統括本部シニアディレクターを務める新出哲也君などユニークな人材が揃っていた。学生時代の仲間との成功体験はとても大事と改めて思う。

4. 大学時代:薬化学講座で研究

薬学部では水野義久教授が主催する薬化学講座に私は所属した。なお3年生から札幌で一人暮らしを始めていた。水野先生は日本で核酸有機化学を創始した先生であり、北大薬学部で最も歴史のある研究室でもあった。研究室は核酸系抗生物質の合成に加えて、当時進歩が著しかったオリゴヌクレオチドの合成を手掛けており、私は5置換ピリミジンを含む異常オリゴヌクレオチドの合成をテーマとして選択した。直接の指導は池田一芳准教授から受けた。なお水野先生は、私が修士1年のときに定年でご退官された。

当時、研究室が5置換ピリミジンに非常に熱心であった理由は、ヤマサ醤油の研究者との共同研究で合成したアラビノシル 5 ブロモビニルウラシルに非常に高い抗ウイルス活性が見出されたためである。当時この化合物は新薬候補品として開発進行中であり、最終的には私が卒業した後であるが、1993年に日本商事より商品名ユースビルとして発売された。これが帯状疱疹の特効薬ソリブジンである。しかし、ソリブジンは5FUとの相互作用で発売後1年で15人の死者を出し、日本商事の杜撰な対応もあって著名な薬害事件となってしまった。研究室やヤマサ醤油はこの問題について何の責任もないが、関係者にとっては痛恨の極みであったことと思う。後年、私が相互作用のガイドラインの仕事に関わったときに、ソリブジンのような薬を出さない仕組みが必要と強く考えた。なお、新型コロナのワクチンはシュードウリジンを構成成分とする人口RNAであるが、シュードウリジンは5置換ピリミジンの1種とも言え、伝統的に核酸合成に強いヤマサ醤油が世界的な原料の供給メーカーとなった。

大学院修士時代は真面目に研究に取り組んだ。しかし、有機化学にはあまり興味が湧かず、博士への進学は考えず、製薬会社への就職を目指した。就職は1社目はそもそも応募が遅くて失敗し、2社目に受験したのが万有製薬(当時の正式名は萬有であるが、以後、新字を使う)であった。面接に向かう前の晩に、朝刊で万有製薬が米国メルクに買収され子会社になるとの記事が一面トップで掲載され驚愕した(そのとき実は石黒君の東京の実家に泊めていただいていたのだが)。面接でこれからどうなるのですかと聞いても、面接官も新聞で知ったので何も分かりません、と答えるばかりであった。当時、ストロング・メディスンと言う小説がメルクをモデルに書かれてベストセラーになっており、メルクは現在以上に世界でトップクラスの製薬会社との評価が定着していた。実際にメルクは1987年から3年連続でFortune誌のMost Admired Companyに選出された。したがって、メルクに買収されたことで万有製薬も一流と見なされるのではとの期待があった。

5. 万有製薬時代:薬物動態研究所への配属

昭和 56 年に万有製薬に入社し、中央研究所薬物代謝研究部の所属となった。研究所は下目黒の雅叙園の目黒川を挟んで向かいにあった。社宅は市川市南行徳にあり、通勤時間は 2 時間程度かかった。卒業研究で合成したオリゴヌクレオチドの精製に HPLC を使ったとの理由で薬物代謝研究部に決まったようで、私にとっては意外な配属であった。初日に割り当てられた仕事が、組織内濃度を測定するための包材である大量のアルミ箔の分同天秤での重量測定であり、これには憤慨した。当時、生意気にもこんなのはコンピュータにやらせるべきだと考え、それまでコンピュータには触ったこともなかったが、それがきっかけでコンピュータの勉強を始め、なぜかそれが性に合った。いつのまにか研究室内で、そして年月が経つと研究所で樋坂はコンピュータが得意だ、ということになり、それが私のモチベーションになった。当時、京都大学の山岡清先生と谷川原祐介先生が書いた本に掲載されたプログラムを片っ端から入力し、コンパートメントモデル解析、モーメント法解析、ルンゲクッタ法などに加え、基本統計、多変量解析や主成分分析、逆ラプラス変換、フーリエ変換などのプログラムと方法論を勉強した。今考えると、そのレベルは決して高いものではないが、モチベーションを持って自分で吸収できたことは幸せであったと思う。

当時、 β 遮断薬、Ca チャンネル拮抗薬、H2 ブロッカーなどの新薬で、体内動態の優れた後発品が先発品の売上を凌駕する事態が相次いだ。このため、製薬会社はそれまでは後期の開発研究で初めて体内動態を研究していた方針を改め、早期の創薬研究で体内動態を評価するようになった。私はこの点に着目し、研究所内で部門を異動して創薬研究の体内動態評価に注力した。そのころ、メルクが万有製薬に 300 億円を投資し、つくばに 300 人規模の日本でも最大クラスの研究所を新設した。その結果、私はつくばに異動し、研究所内のすべてのプロジェクトの体内動態評価を引き受ける役割を担った。また当時、LC-MS/MS の威力が発揮され始め、HPLC の 10 倍近い値段にもかかわらず何台か研究所に導入し、その機種選定に深く関わった。さらに米国メルク社に出張してプロジェクトの説明をするなどの機会もあった。これらは社歴 5-7 年程度の若さとしてはかなりの重責であり、学位がないことに強い問題意識を持った。なお、現在、当時の研究所は大鵬薬品工業の所有となっている。

コンピュータによる解析は私の性向に合っており、加えて学位をとることを考えると、会社のプロジェクトだと会社都合で研究の継続が左右されるので、コンピュータ研究が良いと考えた。これが私の専門領域がモデリングになった理由である。当時、NEC の PC-9801 の全盛期で会社で何台も購入していた。しかし、PC-9801 では使いやすく十分に能力の高いプログラムが作れなかった。まだ Windows 95 が出現する前の話である。そんなときにスティーブ・ジョブスがアップルから追い出されて作った NeXT コンピュータを友人を通じて知り、強い魅力を感じた。オブジェクト指向プログラミング、グラフィックインターフェースなど、コンピュータ自身の魅力が大きかった。結局 300 万円もする NeXT を自分で購入し、統合的な薬物動態解析ソフトを作り始めた。これが、今に至るまで私が研究で使っている Napp の始まりであり、なんと 30 年以上の歴史となる。

NeXT は美しいコンピュータであったがフルセットだと 600 万円もして、まったく市場を広げられず商業的には 3 年程度で大失敗となり NeXT の工場は閉鎖された。しかし、ジョブスはソフトウェアを他のコンピュータで動作可能とし、これが奏効した。最終的にアップルは MacOS のマルチスレッド化に失敗し、外部から OS 技術を導入することになり、ジョブスの NEXTSTEP が選択された。その結果、ジョブスはアップルに復帰し

今に至る Mac OS-X が生まれたが、その中身は NEXTSTEP であった。やがて Napp も Mac で動作するようになった。ジョブスが iMac, iPhone, iPad を発表するのはその後のことであるが、NeXT の失敗を教訓に、その後、アップルは決してハードウェアを直接生産せず、すべて台湾、中国、そして日本の企業に作らせた。ハードウェア生産にこだわった PC-9801 を始めとする日本のパソコン技術は、やがて一掃されてしまった。

6. 万有製薬時代:モデル解析研究の開始

薬物動態学として私は生理学的薬物速度論に強い興味を持ち、その中で特に臓器モデルとして拡散モデルに注目した。汎用されている攪拌モデルは微分方程式で記述されるのに対し拡散モデルは偏微分方程式で記述されるため、非線形動態の計算が複雑であり、当時薬物速度論の研究領域では誰も成功していなかった。しかし、流体力学などの他の分野では当時からスーパーコンピュータを使った非線形モデルの数値計算が汎用されており、私は流体力学の参考書を買って漁って Napp にそのアルゴリズムを組み込みそれを実現した。

薬物動態関連の学会に出席すると、東京大学薬学部の杉山雄一先生の論客ぶりは明らかで魅了された。そこで学会で先生に拡散モデルについて質問したところ、一度先生の研究室を訪問して話をしようということになり、東大に初めて足を踏み入れた。これが長年にわたり先生から薫陶を受け、多くの共同研究を進めることになったきっかけである。もう一つ驚いたのは、先生の部屋に NeXT コンピュータがあり、そのため Napp の解析がその場で再現できたことである。その後、かなりの時間を要したが、私は 1999 年に東京大学から学位授与を受け、また Napp を研究に利用して先生の研究室でも学位をとる研究者が複数出現した。私は学位研究で拡散モデルの数値計算法を開発する課程で、これまで広く認められていた mixed と呼ばれる境界条件が理論的に間違っており、使用すべきでないことを見出した。これを論文にすると当時の拡散モデルの大御所の先生から反論があり、それに対しても強い反論を述べて大論争となった。この論争以来、拡散モデルの境界条件は closed に統一されたが、一方で closed は数学的には複雑であり、難解な論争があったことも影響したかもしれないが、私の解析法を使うよりも、むしろ全般に無理に拡散モデルを使わない傾向になってしまったのを感じている。理論的な研究の難しさである。

当時私が関わった創薬プロジェクトの中に BQ-123 などのエンドセリン拮抗薬があり、環状あるいは短鎖ペプチド構造を有していた。これらは活性は優れていたが体内動態が極めて悪く、経口吸収性が極めて乏しいことに加え、肝臓に取り込まれて速やかに胆汁排泄された。この肝臓内動態の機構が杉山先生の研究室の重要なテーマの1つとなった。現在の知識からすると、これはトランスポーターOATP1B で肝臓に取り込まれ、トランスポーターMRP2 により胆汁排泄されるためであるが、これらのトランスポータの同定やその役割については、その後 10 年程度の研究で初めて明らかになったものである。私の学位研究は BQ-123 の全身動態が肝臓のトランスポータの活性で支配されていることを *in vitro* (試験管レベル), *in situ* (臓器レベル), *in vivo* (生体レベル) の実験と解析を通じて説明したもので、拡散モデルの数値計算法がその基盤となった。この研究については、その後、エーザイで活躍した中村立二君が、恒温室で汗塗れになりながら精度の高い実験を行ってくれたことを良く覚えている。

7. 万有製薬時代:臨床薬理学との関わり

私のつくば研究所での活動は長くは続かなかった。やがて私は早期の探索研究から外れて後期の開発研究部門に異動させられ、さらにすぐに臨床開発部門に移され創薬研究に一切携わることができなくなった。社内力学によるとしか思えないこの動きに私は大いに失望し、最終的には退社につながった。臨床開発部門では臨床薬理開発室に所属し、また慶應義塾大学医学部の谷川原祐介教授のもとに通って慶應義塾大学リサーチパークの研究活動に従事し、母集団薬物速度論解析(PPK)について勉強できた。また慶應義塾大学の笠井英史さんや、当時アステラス製薬の貝原徳紀さんなど、PPK の最先端の研究者と交流することができた。医薬品臨床開発や PPK の知識は、その後の私の大学での活動にとっても役立ったが、会社の仕事としては研究ではなく臨床試験の管理で、まったくモチベーションには繋がらなかった。臨床薬理開発室では、骨粗鬆症治療薬アレンドロネートや新しいタイプの糖尿病治療薬(初の DPP4 阻害薬)シタグリプチンなどの開発に携わった。

そんな中、米国ではバイオックス事件が発生した。メルクが発売し極めて大きな売上を占めていた COX-2 阻害剤バイオックス(ロフェコキシブ)に、致死的な心疾患の副作用が見出されたのである。ロフェコキシブは日本では臨床開発中で発売前だったために、この事件の日本での知名度は高くないが、米国では FDA (食品医薬品局)をも巻き込んだ最大級の薬害事件として良く知られている。メルクの株価は急落して和解のために 50 億ドルを支払うことになり経営が傾き、最終的にはメルクの世界の研究体制全体の縮小につながり、そのためにつくばの研究所を含むすべての万有製薬の基礎研究所は閉鎖となった。私はその2年前に万有製薬を退社し、東大病院薬剤部に講師として移っていたが、私の研究所の同僚はほとんどがそのためレイオフとなった。とは言っても実力のある同僚は、その後もいろいろな環境で大変重要な仕事をしているのを見てきた。私が学生の就職活動について、入る企業の名前よりも自分の実力をつけることが大事と言いつづけていることの原因である。

8. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:個別化医療

東大病院薬剤部では鈴木洋史教授が着任したばかりで、意欲的に人材を集めた体制であった。そんな先生から私は声をかけていただいた。それまで私は周りに比べて自分は理屈っぽいとの自覚があったが、東大病院の場合にはもっと理屈っぽい人が多く、自分の方が甘いと感じざるを得ないときが多々あった。鈴木先生にどのような研究を指示されるか楽しみにしていたのだが、その期待は大きく裏切られた。「何の研究をやっても良い、でも世界一になってください」と言うのがその指示であった。今考えるとアカデミアとしてこれは普通なのだけど、企業では何の研究でも良いと言われた経験はなく非常に驚いた。まして自分が何をやれば世界一になれるか考えたことがないことに気づき、愕然とした。

東大に異動して非常に気になったのが、研究室に超高感度薬物分析装置である LC-MS/MS がないことであった。当時、大学では LC-MS/MS が必要との認識が薄かったのであるが、私は企業での経験からその威力を痛感しており必要性を強く訴えた。今考えると研究室の予算獲得力の凄さを感じるが、私が東大に在籍した 9 年間に薬剤部は 3 台の LC-MS/MS を購入することができ、関連の研究は一変した。それとは別に私が東大の力を感じたのは、在籍して 5 年目くらいであったころか、鈴木先生が発案して米国 FDA に出張して私達の関連研究をプレゼンする機会を設けられたことである。このときに培った FDA の臨床薬理とのパイプは、その後、相互作用の仕事で米国と日本でそれぞれ新薬の審査を担当する FDA と PMDA

(医薬品医療機器総合機構)の活動をつなぐのにとでも役立った。今でも FB を通じた交流がある。企業の時代の米国出張もかなり刺激的であったが、やはり世界のトップレベルの実態を F2F で知ることは、その後の仕事を大きく変化させる。

東大に異動後に数年した後、薬剤部は製薬会社数社の協力を得て寄附講座を当時新設された 22 世紀医療センターに開設し、私は寄附講座の特任准教授となった。講座名は薬理動態学と名付けた。薬理学はそもそも薬力学と薬物動態学から構成されるとの考え方があり、数学的に変化を説明するのは薬物濃度だけではなく、薬効や安全性にもそのような考え方が拡張されるべきだ、との考えに基づいて考えた名称である。考え方は誤っていないが名称に一般性がなく、22 世紀医療センターも併せて誤記をまねきやすい名称であったので実際のところは微妙であったと今は感じている。

最初に私が優先的に取り組んだのは、薬物代謝酵素 CYP の遺伝子変異の情報を生かした個別化医療である。重要な薬物代謝酵素の一種である CYP2D6 および CYP2C19 には遺伝子変異が目立ち、個人により活性の違いが大きいため、遺伝子の情報を活かして用量を最適化する戦略は合理的と考えた。当時イリノテカンの副作用への遺伝子変異の影響が添付文書に記載されて注目されたりした。しかし、当時遺伝子変異の影響が臨床上最も重要と考えられた薬はクロピドグレルであり、我々は学会発表等で強調したが CYP2C19 の活性欠損者(PM)で有効性が劣ることについて十分な臨床試験の結果が明らかになり、しかもその代替薬が明確にあるにも関わらず、製薬会社も規制当局も変革の動きは鈍かった。また次に着目したのは CYP2D6 で活性代謝物を生ずるタモキシフェンであったが、こちらは海外の精力的な臨床試験を経て遺伝子診断のメリットは明確ではなかった。

我々はエチゾラム(デパス)と CYP3A 阻害薬の相互作用は CYP2C19 の遺伝子変異で大きく変化すると *in vitro* 実験で予想し(森さんが担当)、これについては慶應義塾大学の降旗謙一先生のグループとの共同研究で P1 クリニックの協力を得て臨床試験を行った。その結果は予想通りで、使いやすいがその一方でポリファーマシーの問題でやり玉にあげられることも多いデパスについて、日本人の 20%くらいで CYP3A 阻害薬との併用に著しい併用リスクがあることを証明した。この情報は我々が執筆した論文(山本武人先生に書いていただいた)や成書では幾度となく公開しているが、残念ながら現在のところ添付文書には反映されていない。以上のように遺伝子変異を考慮した処方最適化の可能性は示すことができたが、医療の現場に十分に反映されるまでは結びついていないのが現状である。

その他の東大時代の個別化医療を指向した薬物動態の研究としては、越道大樹君、黛和子さん(旧姓藤野さん)が進めてくれた「未熟児、乳児を含む小児のクリアランスの発達を考慮した用量調節」の研究や佐々木優さんが進めた「プロテオミクスを利用した CYP および関連酵素の一斉定量を利用した代謝クリアランスの個人差」の研究があるが、どちらも結構な労力を費やしながらか論文にまで至らなかった。

9. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:薬物相互作用

東京大学で始めた次に研究として重要になったのは薬物相互作用に関連する研究である。これは薬品情報室で「歩く添付文書」と称されるほど添付文書に詳しい大野能之先生(現在副薬剤部長)の学位研究として始めたものである。薬物動態学の分野としては非常に複雑な相互作用が生理学的薬物速度論によって

美しく解決されている論文が多く、現場の相互作用について多くの課題が残っているとの認識が乏しかったのであるが、実際に添付文書を確認すると羅列的に記載されているばかりで系統的に理解する方法が全く無いのに驚いた。研究の目的としては、あらゆる薬物動態的な相互作用の可能性に網をかけられる方法論の構築を目指した。当時はずいぶん野心的な目標と言われたものである。まずは代表的薬物代謝酵素である CYP3A の阻害による相互作用での血中濃度の上昇の報告を網羅的に調べてほしいと大野先生にお願いしたら、数日で数百件のデータをグラフにまとめて示してくれた。これを順番に並べると明らかに一定の傾向がある。そのようにして CR-IR (Contribution Ratio - Inhibition Ratio)法による相互作用の予測法が見出された。この方法は薬物速度論の理論に良く適合しているが、実は理論との一致は後で気づいたのである。この理論およびその予測法を基盤にした相互作用の管理方法 PISCS (Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System)の詳細については成書も多いので、そちらを参照されたい。関連の論文は 2007 年から 2010 年にかけて発表することができた。この方法の特徴は、計算が簡単で実用的であること、根拠データを *in vivo* の臨床試験の結果に限定し高い精度を確保したことである。

2009 年に薬剤師向けの情報誌としてファーマトリビューンが発刊されることになり、その発刊の特集として薬物相互作用薬の一覧表をポスターとして付録にしたいとのことだが、内容についてどう思うか、との相談を杉山先生から受けた。その内容を見ると、いくつかの教科書から調べられたものであるが、系統性がなくこれでは意味が乏しいと感じた。そこで大野先生と相談して重要な CYP 分子種を網羅した相互作用に関係する基質薬、阻害薬、誘導薬の一覧表を作ろうという事になった。これが今に至る相互作用薬分類の考え方の始まりである。ポスターの作成にあたっては大野先生の添付文書の知識が十分に発揮され、合理的で、しかも添付文書との矛盾にも十分配慮された実用的な表ができあがった。また当時、杉山先生の研究室に在籍した前田和哉先生(現在、北里大学薬学部教授)のご尽力で、トランスポーターの相互作用薬についても最新の情報を掲載した。このポスターは評判を呼び、毎年新薬の情報を更新して 2019 年まで毎年ファーマトリビューンの目玉企画の1つとして継続された。その間、複数の特集記事や関連の漫画までが掲載された。ファーマトリビューンに限らず、「じほう」や「薬事」から多数の相互作用の解説記事を大野先生と執筆することになった。

2000 年代初頭から、新薬開発費用の上昇が目に見え、一定の効率化を図らないとこのままでは継続できないのではないかと危機感が生じた。そのような背景で米国 FDA では Critical Path Initiative の活動が開始された。新薬創出の言わば律速段階を明らかにして、FDA が率先してその部分の改革を図ろうとの活動である。中でも注目されたモデリング&シミュレーション(M&S)であり、十分な妥当性のあるモデルであれば、モデル計算の結果を受け入れてすべての臨床試験を実施しなくてよいだろうとの考え方である。当時、多い場合は 10-20 種類もの相互作用の可能性のある薬剤との相互作用臨床試験を実施していたことから、相互作用は M&S の第一優先のターゲットとなった。そのような中、FDA から革新的なガイドライン案が発表され、世界中に衝撃が走った。そのような規制改革の波に乗り遅れては大変だということで、日本薬物動態学会と日本臨床薬理学会から PMDA に要望書が提出され、日本でもガイドライン策定のための幹事会が 2012 年に開催されることになった。実は私は鈴木先生の指示を受けて、薬物動態学会からの要望書の下書きを作ったことを覚えている。

最初はすぐに終わると考えていたガイドライン作成は、その後、2 度目の FDA への出張を経てかなりの時

間と労力をつぎ込むことになった。アカデミアからは斎藤嘉朗先生（現在、国立医薬品食品衛生研究所副所長）、前田先生や伊藤清美先生（武蔵野大学薬学部教授）、それから当時 PMDA であった永井尚美先生（現在、武蔵野大学薬学部教授）、佐藤玲子先生などの貢献が大きかった。佐藤玲子先生は私が谷川原先生のもとで母集団薬物動態を慶應義塾に通っていたときに机を並べて研究していたことがあり、お互い立場が大きく変わった後の共同作業となった。永井先生は、一番最初から相互作用のマネジメントは科学をベースに変革されるべきとお考えで、行政側の人としては稀有なセンスを持つ存在で、大いにリーダーシップを発揮していただいた。同じ北海道出身と言う親近感もあった。永井先生とは相互作用の関連でニューオリンズでの学会に同行したことがあるが、霧による飛行機のトラブルで手前のヒューストンの空港で20時間以上も一緒に待ちぼうけをくらったのも良い（苦い？）思い出である。なお、ニューオリンズまでは東京-大阪間程度の距離がある。ガイドラインにはもちろんこれらの人に限らず、企業の方を含めて多くの人の努力の結集があった。ただ、いろいろな紆余曲折もあってパブリックコメントを経て最終的にガイドラインが発出されたのは、私が千葉大に異動したあとになる2018年である。

このガイドラインの発出は企業の薬物動態研究、そして薬事規制においても1つの転換点であったように感ずる。まずガイドラインを出す目的であった、必要な *in vitro* の実験を明確にし、その結果から臨床試験の合理的デザインが実現し、またその骨子が国際的に統一された点が重要である。加えて、強い阻害剤、などの定義が国際的なコンセンサスを得て、その情報を活かした添付文書での情報提供の根拠が明確になった。特に後者は我々が提唱していた PISCS と良く整合性がとれており、添付文書における相互作用薬の記載がそれ以前に比べて系統的になったことは、私達が研究を続けてきて少しは貢献できた部分かと思える。さらにこのガイドラインをきっかけとして、母集団薬物動態、暴露応答など薬物動態に関連する複数のガイドラインの策定が進み、それが医薬品審査の効率化に寄与する流れになった。

一方で、ガイドラインを守れば医薬品開発が問題なく行えるとの認識が広がり、相互作用で未解決の科学の問題について、企業、さらにはアカデミアが解決する意欲を失う傾向にあるのを感じる。企業が相互作用に関連した研究は外注してコストを下げる戦略をとり、それが企業が社内で専門家を育てない風潮を生んでいる。結局、過度の効率化は科学の進歩の停滞を招くということで、将来必ず何らかの問題を生じ見直しが必要になるだろう。

ところで、永井先生との一件に限らず海外出張では誰でも思わぬトラブルに巻き込まれることもあるが、その経験が私は人より少し多いかもしれない。中でもトルコに到着直後に泊まるべきホテルが地図の場所には存在せず、ラマダンだったので道端で現地の人とビールを飲み交わしたら案内してもらえたのは忘れられない（これは Google マップが間違っていた）。ほかにも、飛行機に乗り遅れた経験に加えて、乗り違えたり（離陸前に気づいたが危なかった）、空港を間違えたり（これはキャンセルして予約取り直し）、手荷物カウンターでいきなりスーツケースが完全破壊したり（その場でスーツケース購入）、ポスターをなくして現地（オランダ）で印刷したり、つい最近もドイツでスタッフのいない安いホテルを予約したら、先方の手違いでホテルにしばらく入れなかったりなどの経験がリアルにある。他にもあるが、それぞれ適応力が鍛えられ、いろいろな文化を知る機会にもなった。

10. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:消化管吸収、人種差

薬物吸収性は経口剤の血中濃度のばらつき最大の決定要因であり、また他の体内動態の影響因子に比べてモデル解析が発達していないことから、研究として重要と考えた。吸収性には製剤が決定要因として重要ではあるが、製剤の崩壊性・溶解性は *ex vivo* (生体外レベル) で実験が可能であり、モデリングとしてより挑戦的なのは、溶解した後の吸収の解析研究と考えた。P450 の活性が体内動態の決定要因であることを極めて早期に見出した慶應義塾大学名誉教授の加藤隆一先生から、「現在の薬物速度論は肝臓に比べて発現量の非常に低い小腸の P450 によって、どうしてこんなにも代謝を受ける薬物があるのかとの問題を全く説明できていない」とその頃言われたのを覚えている。実は加藤先生は北杜夫の小説に情熱あふれる研究者として出ていて、私は中学時代から愛読して知っていたので勝手に親近感を持っていた。この問題は当時、杏林製薬から研究生として東大にきた安藤裕崇君に挑戦してもらい、*translocation model* による解析として論文報告した。さらに千葉大に異動してからは帝人ファーマから来て社会人博士として研究に関わった浅野聡志君の研究テーマとなり、*translocation model* および *advanced translocation model (ATOM)* として研究は発展し、加藤先生から投げかけられた疑問には十分答えられたと考えている。

経口投与後の薬物は腸管および肝臓で初回通過を受ける。その程度の分離の把握が吸収率、もう少し薬物動態学的に正確には生物学低利用率の正確な評価には欠かせない。これを薬物相互作用がおきている場合の半減期と AUC の変化の情報から達成しようとする研究もこの時期に行った。これは後に大阪大医学部に編入した月橋亜矢子さん(現在、東大病院)が担当した。現在でもこの方法は精度的に優れていると考えるが、解析法が複雑で利用する人が少ないのが現状である。この研究はその後、東大の卒業生の高砂織さん、さらに中外の中村己貴子さん(中外製薬)などが拡張し、最終的に、千葉大で *in vitro* 情報を積極的に利用して薬物相互作用を網羅的に予測する方法開発の基盤となった。

私が万有製薬時代に臨床薬理開発室に所属して、日本人での最初に行われる第 I 相臨床試験を担当したときに最も重要と考えていたことは、その前に実施済みの海外での臨床試験と条件を揃えて、同じような結果を出すことであった。ここで差があると体内動態に人種差があるとされ、その後の開発戦略が複雑になる。しかし、経口吸収はばらつきやすいので、差が生ずるリスクは常に有り、また多くの報告をみると日米で本質的に体内動態が異なる例は非常に少ないので、お金と時間をかけて差を出さないために試験をすることの非合理性を強く感じていた。これが開発部門でモチベーションが上がらない原因でもあったのだ。そこで東大に移って、大学院生として指導を担当した丸谷梨花さん(旧姓松波さん)にこのテーマを研究してもらった。丸谷さんは 600 以上もの臨床試験の結果を調べ上げ、日本人と外国人の人種差は基本的に少ないことを確認してくれた。最初は単純に平均値を比較していたが、マルコフ連鎖モンテカルロ法と言う複雑な解析法に取り組み、差が生じる場合にその要因の解析を進めた。この研究は千葉大に引き継がれた。マルコフ連鎖モンテカルロ法は、その後に私の他の研究でもとても役に立った。この研究については後でまた述べる。

11. 東京大学医学部附属病院薬剤部での研究:アルツハイマー病の疾患進行の解析

アルツハイマー病はアミロイド β と呼ばれる異常ペプチドが脳内に蓄積することから始まり、数十年をかけて脳の萎縮に至り認知機能が低下する。アミロイド β の蓄積を止めるために、最近はその抗体が治療薬になったが、当時、その合成を抑制しようと、 β セクレターゼ阻害剤の開発も注目された。武田薬品は TAK-

070 という有望な化合物を見出したが、結局、臨床試験を成功させるためには不確定要素が多すぎると考え、これを東大に導出した。東大ではアミロイド β の研究で大変ご高名な岩坪 威 教授がプロジェクトを率いた。またプロジェクトの推進では森豊 隆志 教授にも大変お世話になった。東京大学として第 I 相臨床試験を実施することになり、私はそのデザイン、解析等についてお手伝いすることとなった。この研究は通常の薬物動態試験として順調に推移したが、残念ながらプロジェクトは最終的には中断することになった。

TAK-070 の開発とは直接の関係はないが、アルツハイマー病について 2014 年の初頭に岩坪教授が進めていた J-ADNI の活動について、不適切な情報改ざんがあったとの報道が朝日新聞から突然なされ、研究チームはもみくちゃにされた。この問題の経緯は Wikipedia に詳しいので説明を省くが、東大のアルツハイマー病研究グループのダメージは甚大であり、一時は完全に社会的信用を失い、ほぼ 2 年間研究がストップした。研究について不正は全く無く、新聞報道のありかたを非常に考えさせられる事件であった。

アルツハイマー病の研究に関わる中で、私は数十年に及ぶ疾患進行を関数で表現して予測して解析できないかとの問題にとりつかれた。薬物血中濃度の解析でデータに適合する曲線をコンピュータで見つける解析は良く行われるが、その場合に普通はデータの X 座標は動かさない。しかし、患者の疾患の進行度は不明であるので、観察期間を超える疾患進行を解析しようと、データの短期間の微妙な変化を頼りにして長期間の変化をデータの X 座標を動かしながら紡いでいく解析を思いつき。そのような方法論を母集団薬物動態解析の技術をも利用して構築し、それを SReFT (Statistic Restoration of Fragmented Time-course) と名付けた。この名前はたまたま訪米時にファーマコメトリクス(薬物計量学)を世界に広げた FDA の JVS Gobburu 教授に相談して決めたものだ。そのころ Gobburu 教授にはファーマコメトリクスとは何ですかと質問したことがあり、「トヨタのカイゼンだ」との答えに煙に包まれた気がした。

SReFT は数学的にもプログラムのにも複雑であり、安定した動作はなかなか実現しなかった。アルツハイマー病のバイオマーカー情報を、公開データベースとして名高い ADNI より入手し、鈴木先生にお世話いただき多額の費用をかけて外注業者を使ってクリーンアップした。チームには情報科学を専門にする徳田慶太君と大学院生の石田崇朗君(現在、中外製薬)が加わって解析を精力的に進めた。プログラムは Napp を使って実現した。最終的にはすばらしい解析につながったと考えるが、論文投稿で editor がアクセス不能になって交代した上に理不尽な理由でリジェクトされるなどの不幸が重なり、受理されたのは私が千葉大に異動してしばらくたった 2019 年のことである。

アルツハイマー病の SReFT 解析の素晴らしさは、短期間の観察情報からアミロイド β 、タウタンパク質、脳の血流量の変化、海馬の萎縮、認知スコアの低下と言ったイベントが数十年をかけて逐次的に起こることを再現したことに加え、そのような変化の速度が APOE の遺伝子変異や性によって異なることを検出したことにある。解析によって明らかになった情報は、将来の医薬品開発や個別化医療にとって大きな価値を持つのではないかと期待している。SReFT の研究は千葉大でも色々と発展することになった。

12. 千葉大学高齢者薬剤学研究室教授への着任

2014 年 4 月より私は千葉大学高齢者薬剤学研究室に上野 光一 先生の後任として着任した。高齢者薬剤学は上野先生が 2001 年に創設された研究室で、現在の重要な課題である高齢者にフォーカスした特

徴のある研究室であるとは感じたが、個別化医療などを推進する場合に高齢者以外の要因も多くなると考え、より一般的な臨床薬理学研究室との名称に 2015 年より変更した。なお高齢者薬剤学は矢野 眞吾 先生が主宰した薬物治療学研究室に由来しており、薬物治療学は渡辺 和夫 教授が主催した薬品化学研究室から生じている。薬品化学研究室は現在の薬効薬理学研究室であり、また上野先生は薬物学研究室から教員のキャリアを始められたので、現在の薬効薬理学、薬物学、臨床薬理学の歴史は交わっている。

高齢者薬剤学着任時には上野先生と研究室を運営されていた山浦 克典 准教授が着任されており、H4 受容体と痒みとの関係に関する研究などを行っていたが、2015 年度より慶應義塾大学薬学部教授として栄転された。また佐藤 洋美 助教がギャップジャンクションを始めとする細胞間コミュニケーションの研究を進めていた。佐藤先生とはその後 10 年間研究室とともに切り盛りする関係となった。佐藤先生はその後、講師、准教授と昇進を重ねた。着任時に 4 年生に進学する学生が 5 人おり、研究テーマを直ちに決める必要に迫られた。学生の方も私の研究指向がわからず、最初の年、あるいはその翌年くらいまで、研究室は互いに探り合い、あるいはぶつかり合う関係であった。その頃の学生には、今となっては苦勞をともにした戦友のような感覚がある。私が着任当時に博士課程に在籍していたのが佐藤先生の指導を受けていた宇津美秋さんで、宇津さんはその後、がんセンター、農研機構とキャリアを重ねて、最近、千葉大学薬学部薬効薬理学研究室の中村 浩之 教授のもとで助教に着任した。薬効薬理学研究室、それから後でも述べるが薬物学研究室は、これまでの経緯の中で臨床薬理学研究室と関連が強く、こうしてスタッフを提供できたことは私にとってとても嬉しい。

山浦先生の転出を知って、私は直ちにスタッフ補充の活動を始めたがなかなか難航した。最終的に、北海道大学薬学部の原島秀吉先生の研究室のご出身で、がん治療で世界的に有名な米国 MD アンダーソンがんセンターに留学していた畠山 浩人 先生からご応募を受け、最初は助教としてスタッフに加わっていただくこととなった。畠山先生はそもそもはリポソーム製剤を研究領域にしており、後に千葉大学薬学部薬物学研究室教授として着任した秋田 英万 先生が直接の指導教員であったが、先進的ながん治療を実際に学びたいとの意志で留学したそうである。当時、社会的な注目度が極めて高かった免疫チェックポイント阻害剤の研究を、千葉大で精力的に開始した。

このような経緯で臨床薬理学研究室は 3 人の教員の専門領域がかなり異なり、それぞれの分野の研究を進める研究室となった。私は研究は本人のモチベーションが一番重要と考え、これを無理に制御することはしなかった。そのような方針が真に強い多様な人材を育てると信じている。一方で研究室のゼミではお互いの専門分野の違いに関わらず、議論に参加することを最重要視した。そのためどうしたらよいかを学生に考えてもらったところ、質問者をその場でくじで決めるとのアイデアが出てきた。それは乱暴なと思ったが、実施してみると誰の発表でも油断なく聞いて質問を考えておかなければならないので、この方法は非常に良かった。現在でもこれは臨床薬理学研究室のゼミの流儀になっている。畠山先生はその後昇進を重ねられ、2 年前からは秋田先生の後任となって薬物学研究室の教授に着任した。またそれに伴い何人かの学生が研究室を移動することになった。以下では臨床薬理学研究室での私の研究テーマの経緯を説明するが、畠山先生、佐藤先生の研究テーマの学生さんもとても頑張ったので大変申し訳ないが、そのようなわけでご了承いただきたい。

13. 千葉大での薬物相互作用の研究

東京大学在籍時の継続で私は引き続きガイドラインの仕事継続したが、一方で *in vivo* の臨床試験の情報は限られており、情報のある薬剤は良いが不足するものが多い点に課題を感じていた。そこで豊富にある *in vitro* の情報を利用することを考えた。薬物動態の予測にいわゆるトップダウンとボトムアップの情報を併用して精度を向上する方法は報告が多いが、これを多数の薬物で汎用的に行う場合に、それぞれの情報の重み付けをどのように調整するかが難しい。*in vitro* と *in vivo* では *in vivo* の予測に用いる場合に情報の精度がまるで異なる。そこで人種差の解析に用いたマルコフ連鎖モンテカルロ法を利用することとした。この研究は後に博士課程に進学した保月静香さん(現在、大原薬品工業)が担当した。マルコフ連鎖モンテカルロ法の解析プログラムには WinBUGS のほかに OpenBUGS や STAN などがあったが、彼女はいずれも試したうえで、東大での研究の方法論を統合して 2000 種類以上の相互作用を網羅的に予測するシステムを作り上げた。この方法は複数の分子種を阻害する阻害剤、複数の阻害剤の組合せ、さらに静脈内投与時の相互作用などにも対応し、AUC だけでなく半減期の変化も予測できるなど、これまでの CR-IR 法を大幅に拡張したものである。

相互作用の評価に *in vitro* の情報が重要であるのは、後に名古屋市立大学の助教に着任した柴田侑裕君の博士研究でも明らかになった。ポリコナゾールは CYP3A の阻害剤として有名で臨床的な対応もなされているが、*in vitro* で評価すると CYP2B6 の阻害の方が更に強力であった。したがって *in vivo* でも CYP2B6 を介する相互作用がおきていると考え、CYP2B6 で活性化されることで薬効を発現するシクロフォスファミドについて、日米の有害事象自発報告データベースを調べてみると、ポリコナゾールを併用した場合に顕著に副作用の報告が減少していた。特に脱毛の副作用が顕著であったことから、マウスで実際に併用で脱毛が抑制されるかを併用して調べてみたところ、非常に顕著な差が生じ、ポリコナゾールを併用するとふさふさと毛が生えてきた。CYP 分子種の違いがあるので動物実験の解釈は難しい点もあるが、有害事象データベースの調査結果もふまえると、ポリコナゾールはシクロフォスファミドの活性化を抑制して薬効を発揮させなくしている可能性がかなり高いと考えられた。このことを報告した柴田君の論文は薬物動態学会から DMPK 賞(年間最優秀賞)を受けている。

相互作用の解析に *in vitro* の情報を利用することは1つの進歩ではある。しかし、それでもなお市場に 2000 以上の薬物成分があり数万から数十万の組合せの可能性もある。古い医薬品を含めると、薬物動態の情報の全く無い薬物も少なくない。すべての相互作用に網をかけるとの目的からすると、そのような薬物についても何か方法を考えるべきである。そこで最近では有害事象自発報告データベースのみの情報を用いた相互作用検出の研究を始めたところである。有害事象自発報告データベースには米国 FDA の FEARS、PMDA の JADER などがあるが、数百万件と報告数の多い FEARS をまずは用いている。相互作用のある組合せで薬剤を服用すると副作用報告の頻度が上昇するはずで、その上昇の程度を系統的に解析することで、特定の代謝酵素やトランスポーターの基質や阻害薬を検出しようとの試みである。この研究はまだ開始したばかりであるが、有望性を感じている。さらにこの方法は、将来的には薬物動態的な相互作用だけでなく、薬力学的な相互作用、さらには相互作用を管理することの臨床的な価値などが評価できる可能性がある。この研究は4年生の久米村花菜さんが担当している。

このように相互作用の検出技術が向上すると、これらの情報をどのように臨床の現場にフィードバックする

かとの問題も考えなければならない。この点は大野能之先生や伊藤清美先生、そして最近では慶應義塾大学の米澤淳先生などと協力し、医療薬学会として小委員会の活動を通じて情報を現場の薬剤師にフィードバックする活動を続けている。近年、コロナ感染症の治療薬として使われているパキロビッドは構成成分に CYP3A の阻害活性が強力なリトナビルを含んでおり、相互作用の管理が極めて重要である。また同じくゾコーバも相互作用に注意が必要である。医療薬学会として、このような場合に特別に使い方の手引を発表し、現場から好評を博している。

14. 薬物代謝評価の精密化

CYP による薬物代謝反応は最も普通に行われる実験法であり、技術的に十分確立していると思われるかもしれない。しかし、実際のところ濃度が高くなるほど反応が早くなるなどの、通常の数値論では説明できない現象が起きることがある。In vitro の実験精度はその程度との考え方もあるが、ガイドライン等も確立し in vitro の実験結果がその後の開発や臨床現場の注意喚起に影響するようになると、in vitro 実験の精度管理についてこれまで以上の配慮が必要である。実際に我々は CYP のインキュベーション代謝実験を緩衝液やその塩濃度を変えて実施すると、CYP 分子種ごとにその影響の受け方が大きく違うことを見出した。これは実験条件で代謝に関わる CYP 分子種の評価が異なるということで、かなり大きな問題である。また阻害による活性変化の大きさも CR-IR 法では阻害薬のみに依存すると考えているが、実際には基質薬との組合せで変化することもあり、その明確な原因がわかっていない。

このような問題に対して、複数の基質薬を混合して一斉評価するカセット法を適用し、積極的にモデル解析する研究が進行中である。わかってきたことは、阻害薬と CYP 酵素の親和性は基質薬に関わらず一定であるが、その組み合わせによっては基質薬の代謝活性が残存したり、あるいは極端な場合には増強されるケースがあるらしい、ということである。また緩衝液の影響は阻害薬や基質薬と CYP 分子種との親和性にはほとんど影響せず、おそらく CYP 分子と結合した後の代謝回転速度に影響しているのではないかと考えている。将来的にそれらを明確にし、in vitro 情報のいろいろな予測への利用可能性を高めたいと考えている。この関連の研究は、現在、畠山先生のもとで千葉大学薬学部薬物学研究室の助教に着任した爲本 雄太 君がリーダーシップをとり、6年生の橋本 なつみさんが進めてくれた。

その他の一般的な薬物動態に関連した研究テーマとしては、千葉大着任時の学生だった大和田 倫子さんにやってもらった、dried spot 法による微量採血による PK 評価の精度向上を目指した Na イオン、K イオンの濃度で採血量やヘマトクリットを補正する技術の開発、その次の代の学生だった落合 雅俊君にやってもらった、小腸の CYP3A のビタミン D を介した誘導の研究がある。研究室立ち上げ時には、なかなか論文まで到達させる力が十分ではなく、今思うといろいろと悔やまれるところではある。

15. 薬物吸収評価の精密化

薬物体内動態に最も影響するトランスポーターは小腸における P 糖蛋白であるとの評価は、ほぼ世界的に定着しており、そのため製薬会社はほぼ確実に薬物動態スクリーニングのプロセスに P 糖蛋白による輸送活性を含めている。しかし、実際のところ in vitro の P 糖蛋白輸送活性から、in vivo の薬物動態に与える影響を理論的に予測することは困難であり、P-糖蛋白質の阻害による相互作用のリスク管理についても、ガイドラインでは輸送活性が見出された臨床試験で確認しなさい、程度の極めてアバウトな規定になっている。

予測が悪い原因は理論的には以下のようにほぼ明らかである。

第一に P-糖蛋白は細胞内から細胞外への汲出し輸送を担うので、その輸送活性はインキュベーションミディアム中の薬物濃度ではなく細胞内濃度に依存するのであるが、ほぼすべての輸送活性の評価がミディアム中濃度に基づいている。細胞中濃度の推定の難易度が高いため正確性に配慮した研究が非常に乏しい。さらに細胞中濃度を推定する場合に、細胞の表側と裏側、すなわち頂端膜と基底膜の透過活性を分離して評価する必要があるが、そのための方法が開発されておらず、我々の研究の前には全く評価されていない。第二に排出活性は逆方向の吸収の透過性とのバランスで評価する必要があるが、排出と取り込みを分離評価し、それを速度論的に適切に扱う方法論が確立していない。この問題はさらに薬物が小腸内で上流から下流に移動し、吸収部位の残存が少なくなる要因を考慮しなくてはならず、この問題も真剣に解決しようとしていない。

薬物吸収のモデルとしては市販ソフトとして有名な SimCYP や GastroPlus (SimulationPlus)があり、いずれも小腸を 7 つ程度のコンパートメントに分離し、吸収部位の変化を説明できるとされている。しかし、消化管の中で薬物は実際には上流では散らばり、下流では水分がなくなり濃縮されるが、これらのソフトは仕組みとしてそのような動きを再現できない。それでも調整できるパラメータがあるので、何となく吸収の部位変化やトランスポーターの活性の影響を解析できているが、実際に消化管局所の薬物濃度の時間変化の再現が全くできていないことに注意すべきである。加えて、これらのモデルは消化管内腔内の薬物濃度の概念はあるが、消化管上皮細胞中、すなわち P 糖蛋白や CYP3A が実際に活動している局所の濃度変化がきちんとモデルに組み込まれておらず、したがって頂端膜と基底膜の透過性の区別もない。したがってこのようなモデルでは性質の大きく異なる薬物の吸収の相対評価は困難であるし、P 糖蛋白の影響のように局所の濃度依存性が著しい問題については全くお手上げなのである。

少し詳しく述べたが、そのような現在の吸収の予測法の抱える基本的な問題について理解することが重要で、それでも現在のモデルが一定の予測に成功しているから良いなどと考えてしまうと、現状以上の吸収の科学の進歩の可能性を否定してしまうことになる。我々は、頂端膜と基底膜の透過性を区別する新しい実験系、Efflux 実験を創出し、加えて、上記の要因をすべて組み込んだ吸収モデル(ATOM: Advanced Translocation Model)を開発することで、理論的問題のかかなりの部分を解決した。細胞実験では、代謝と輸送の両方を評価するために染色体工学を駆使して CYP3A4 の活性を導入した Caco-2 細胞を、鳥取大学の香月 康宏 教授からご提供いただいて使用した。

これらの研究は千葉大で博士課程を修めた浅野君や吉友 葵さん(現在、横浜市立大学附属病院薬剤部)が極めて精力的に取り組んでくれた。また現在も BCRP の活性評価などを5年生の高橋 慶多 君が進めている。実際の研究の中身は理論的にある程度難解な部分があるが、重要なのはなぜ現状では問題なのか、という点を理解していただくことにある。実際に実験してみて明らかになったのは、頂端膜と基底膜の透過性は薬物によって大きく異なり、我々の評価した化合物だけでも 8 倍の違いがあったこと、総じて基底膜側の透過性が高く、基底膜にあるトランスポーターがその透過性を担っている可能性があること。上皮細胞への結合も薬物により大きく 1000 倍を超える違いが有り、その結合性の違いが吸収速度に影響する場合も考えられることなどである。

薬物相互作用について CR-IR 法による静的モデルで沢山の薬物に対して適用したように、薬物吸収についても ATOM の動的モデルとは別に、沢山の薬物について適用するための静的モデルについても研究を進めている。このときに実は P 糖蛋白の寄与を評価することが、活性が吸収と逆向きの排出なので難しい。我々はこの問題についても排出後の再吸収率をパラメータすることで解決しており、この理論を保月さんの MCMC 法による薬物相互作用の網羅的予測システムに組み込もうとしている。この研究についても浅野君が現在、努力を続けている。小腸吸収における P 糖蛋白の寄与については、千葉大着任時に近藤 雪乃さんが精力的に動物実験に取り組んだことも思い出す。ただこの研究もまだ研究室の力が十分ではなく、系統的な結果に結びつかなかった。しかし、そのような課程を経たからこそ、上記の研究成果に結びついたと考えている。

16. スペシャルポピュレーション

私は母親の弟である叔父と子供の頃に理屈っぽい性格がにていると言われた。その叔父は小説の校正を仕事にしており 80 を過ぎて元気であったのだが、PSA が上昇したことから前立腺がんの治療が必要と言われ、ドキシソルピシンの投与の治療を受けることになった。しかし治療直後に敗血症をおこし ICU に収容され、残念ながら 1 月ほどで亡くなってしまった。担当医と話したが、がんの治療は安易に用量を減らすと効果不十分になるので、80 歳以上であってもフルドーズの投与を行うレジメンになっており、その場合に敗血症を起こす人は 100 人に 1 人程度いるとのことであった。私は大いに憤慨した。80 歳の老人の肝代謝能力の変化を客観的に推定する方法のないことが問題なのである。高齢者の用量調節はクレアチニンクリアランスを考慮した腎機能評価の方法論は確立しているが、肝機能については適切なマーカーがなく、実質おこなわれていないのが現状である。

そこで社会人大学院として研究を始めた副島呉竹さんに母集団薬物動態解析を行って年齢が共変量として明確な論文情報を片っ端から集め、その情報を統合して肝クリアランスを解析してもらった。その結果、40 歳以降では年間 0.8% ずつ肝機能が低下すると推定された。この報告は意外かもしれないが、世界で初めて高齢者の肝機能の変化を定量的に示したものである。この数字は腎機能の年間 1% の低下に比べると小さいが、30 年では 24%、40 年では 32% となる。すなわち 80 を過ぎた高齢者には 30% 程度の用量調節が基本的に必要ということである。この肝機能の変化は実は肝重量の変化と良く相関しており、そもそも活動量に合わせて肝重量が調整されており、薬物処理能力はその流れの中で決まっているらしい。そんな人間の体の仕組みの合理性にも感心している。

東大のときに始めた人種差の研究については、追加解析を佐藤准教授にお願いし、東京大学薬学部の楠原洋之教授のグループの協力も得て、2023 年に論文発表することができた。おりしも内閣から骨太の方針が提出され、その中に「国際共同治験に参加するための日本人データの要否の整理」との提起があった。最終的に日本人の臨床試験を必ずしも必要としない方向性が示され、我々の論文の科学的に必要な場合に人種差の機構も考えながら適切に試験の必要性を考慮するとの考え方と矛盾しないものとなっている。このような流れに我々の研究がどの程度寄与したかは不明であるが、2024 年秋にハワイで開催される国際薬物動態学会では、この問題でのシンポジウム発表してほしいとの依頼を現在受けており、いろいろな人と議論できるのを楽しみにしている。

17. 治療個別化のための臨床情報解析

多数の患者が罹患する重要な疾患としては、癌やアルツハイマー病が大きな課題として残ってはいるが、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの多くの慢性疾患では2000年前後までに優れた薬剤が多数開発され、その後に時間が経過したために多くが後発品となって薬価が下がり、もはや創薬のターゲットとして魅力的ではなくなっているのが現状である。そのため製薬会社の最近の関心は、比較的患者が限られニッチではあるが重篤な疾患で高薬価が期待できるニューモダリティの薬剤に集まっている。確かに新しい科学で困難な疾患の治療が実現することは大変意義深いだが、一方で日常的に大量に処方されている一般的な薬物治療について、現在の医療の妥当性をもう一度考える必要もあるのではなかろうか。

多くの慢性疾患の治療薬は基本的に対症療法であり、病気を全快させることはない。したがって、本当に医療として必要なのか、患者に適した薬剤なのか、過剰投与やポリファーマシーを招いていないか、そして必要な薬剤であればきちんと服薬されているかなどの問題に向き合うことは大変重要である。しかし、そのような問題の重要性は企業や行政からは見えにくく、医療の現場ではたとえ切実に感じてでもそれを科学的に解決する方法論を持たないことが多い。したがって、アカデミアが積極的に取り組むべき課題と考える。(一方で近年、アカデミアは新しいアイデアで革新的新薬を創出し、それにより研究費を得て活性化すべきとの考え方が著しいが、企業の経験が長い私としては、それはそもそも世界の名だたる大企業がリスクが高くことごとく失敗したアプローチであり、それをアカデミアが全面的にやるのなら枯れる一方になるのではと心配する。アカデミアには企業ができない役割、すなわち直ちに経済的利益になりにくい社会的ニーズは高い問題の解決を重視すべきではないか。)

東京大学では薬物動態の最適化との戦略でこの問題に挑んだが、千葉大学では今までのモデリングの技術を薬の濃度だけではなく、直接、薬の効果や副作用の個別最適化にもっと活かしたい、それを研究室を主宰する機会を与えられた私の1つのチャレンジにしたい、と考えた。またそれを可能にした背景には、近年の臨床試験の個別情報を匿名化した上で研究者に提供する枠組みの整備がある。これは医学雑誌編集者国際委員会の声明を受けて臨床試験情報の公開が行われたその一連の流れの中にある活動であり、現在は数千もの臨床試験の情報が利用可能になっている。過去に行われた臨床試験はすでに十分な解析が行われているので、科学として価値のある新しい知見は再解析しても得られないと言う人がいるが、それは製薬会社での臨床試験のやり方を知らない立場の意見と思う。一般に新薬開発のための臨床試験では「開発候補品が組み入れた患者集団で平均として有効であるか」に興味の中心があり、それぞれの集団の中で有効な人と無効な人を意識して識別しようとはしない。もちろん最低限の識別は行うが識別条件を探索して個別化医療を目指すことはない。仮にそのような識別が可能になると開発戦略を見直して複雑化しなければならないし、そもそも臨床試験は計画書通りの解析を行うことが基本で、計画書にない解析を行うことは製薬会社にとってはリスクになるので禁じ手であるのだ。したがって、公開された個別情報を駆使して個別化医療を目指すのは、アカデミアに委ねられた研究と言って良いだろう。

慢性心不全の患者には世界中で運動療法が薬物療法に加えて必ず推奨されるが、これは2003年から2008年に実施された運動療法をランダムに割り付けた唯一の大規模臨床試験であるHF-ACTION試験の結果、運動が死亡と入院の合計の頻度を下げたことが主要な根拠となっている。しかし、この試験でも死亡

の頻度の低下は認められておらず、運動の効果は決して大きなものではない。そこで社会人大学院生であった副島裕佳子さんに HF-ACTION 試験の匿名化した全被験者情報を米国国立心臓・肺・血液研究所が運営するデータリポジトリ BIOLINCC より入手してもらい、Cox 比例ハザードモデルを用いて運動が全死亡に影響を与える因子を網羅的に探索したところ、 β 遮断薬の使用、最高血圧と最低血圧の差、ヘモグロビン値などが運動療法の効果に影響する可能性があり、解析を元に計算したスコアが高い 45%程度 of 患者さんでは運動による生存率の改善が期待できる一方で、スコアの低い 15%程度 of 患者さんでは、生存率がかって低下する可能性が示された。

この結果は衝撃的なもので、重大な疾患である慢性心不全の治療が改善するポジティブな効果は大きいですが、一方でいろいろな疾患で有効と信じて運動療法に励んでいる世界中の多くの患者のモチベーションに影響するリスクも考えられる。解析は万全を尽くし、医学部の安西尚彦教授、国際医療福祉大学成田病院の藤本善英教授、さらに慶應義塾大学医学部の佐藤泰憲教授のアドバイスを受けた。また、吉岡英樹君にも研究に入ってもらい、機械学習でパラメータ選択に使われる最新の技術 Borta 法を適用した。しかしそれでも、この研究の論文は多くの医学誌に提出しても論文のレビューにさえ進まない編集者によるリジェクトが続き、その間はリジェクトの理由さえ示されなかった。しかし、我々は努力を続け、最終的には2年を要して論文を受理させた。最近、この研究は千葉大学としてニュースリリースするに至っている。私は、この研究はどのような医療も無批判で受け入れることには危険があることを示すもので、ごく当たり前の結果と考えるが、社会的に受容されるにはさらに時間を要するのかもしれない。

胃癌は東洋人で多い疾患であり、特に日本では社会的注目度が高く、近年、早期発見、手術の技術向上が著しい。胃癌の術後にある程度の重篤度の場合には化学療法剤の術後療法が適用されるが、その標準療法の1つにカペシタビンとオキサリプラチンの併用がある。この療法の有効性を検証した CLASSIC 試験について、やはり被験者個別情報を申請して入手し、社会人大学院生の野地史隆君に解析してもらった。そもそもオリジナルの試験の報告でも高齢者と女性では補助療法の有効性が弱くなる傾向であったが、改めて解析してみると 55 歳以上の女性高齢者ではこの術後補助療法の有効性が認められないことが判明した。この結果の解釈は難しいが、1つの可能性として 55 歳以上高齢女性では、用量の設定や副作用、あるいは栄養管理の配慮が不十分である可能性が考えられた。このように臨床試験個別情報を使った個別化医療のための研究は、重要な疾患について臨床的にかなり重要な発見があり、情報に基づいて適切な医療を選択することは、効果の高い新薬の開発に匹敵するほど大きな臨床効果を生む可能性がある。

その他に臨床情報解析の研究としては、慶應義塾大学の出身だが東大修士の大学院生となり、千葉大で研究した高岡亮太君の心不全の循環生理学的モデルによる MBMA の研究がある。もともと高岡君には心不全の治療薬の PKPD モデルの研究テーマを提案したのだが、彼は心臓のどちらかと言えば動物実験等で用いられる生理学的モデルに臨床データを組み込んだ、非常にユニークな研究を独力で仕上げてきた。論文化には時間を要し、特に副島裕佳子さんの協力が大きいですが、心不全の治療は心臓の負荷を低減させる薬物がまずは有効であることを明確に示す結果となった。この研究は先に述べた運動療法の研究、さらにはこの後で述べる慢性心不全の疾患進行モデルの構築研究に発展したもので、その意味で私の意図を遥かに超えて研究が進展することになった例である。

また、吉岡英樹君の DOAC のリスク評価の研究では、母集団解析などの情報を積み重ねて特にリバーロキサバンの安全域について問題提起した研究になった。この論文については製薬会社から反論が提出された、その内容には納得がいかに、さらに再反論を提出したのだが、驚くことに再反論の方はリジェクトになってしまった。これは科学的論文のあり方としては全く奇妙なものである。吉岡君は研究室で独自で勉強して機械学習の技術を大いに発展させてくれて、さらに冠疾患のリスク評価や機械学習による疾患進行モデルなど研究室の多くの解析研究に継続的に関わってくれている。高岡君や吉岡君のバイタリティが、現在の臨床薬理学研究室の研究活力の1つの源である。

そのほかに2019年にE2082と言う抗てんかん薬として開発中の薬剤の第1相臨床試験の終了直後に被験者が自殺するとの痛ましい事故がおこったことを契機とし、同種同効薬のプリンペランの服用にともなう自殺の発生を調査した伊禮 輔君のユニークな研究がある。また、個別化医療との視点とは離れるが、薬効のマーカーを統合的に使って解析した例としては、石川 彩夏さんが取り組んだ「SGLT2 阻害薬 6 剤の尿糖排泄量とHbA1c 変化のモデル基盤メタアナリシス」がある。Phase I で評価された尿糖排泄量で最終的に承認された臨床用量が説明できるとの内容で、この研究については、現在、佐藤准教授が論文化を精力的に進めている。

18. 疾患の進行モデル

千葉大で行った疾患進行の解析には、新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の感染拡大に影響する要因の解析と、慢性疾患の長期進行の解析がある。前者は 2020 年春に感染拡大極初期に世界の感染状況の比較と PCR 検査の陽性率の影響について解析し、時節柄、マスコミからも注目され大きく報道されたものと、2024 年の時点で世界 156 カ国のオミクロン株出現前までの感染状況を混合効果モデルを使って詳細かつ網羅的に解析して発表したものがある。慢性疾患進行については、東大で開発した SReFT を使った COPD とパーキンソン病の解析、さらに機械学習による SReFT-ML を使った慢性心不全、COPD および糖尿病の解析があり、SReFT-ML の解析はまだ論文発表には至っておらず、現在進行中の研究である。

2020 年の初頭に日本で初めての COVID-19 の感染者が発生し、クルーズ船事件を経て初のロックダウンなどがあり、5 月 12 日までに 1 万 5 千人以上の感染者、668 人の死者を出すに至った。3 月頃に日本の感染者が 100 人を超えたあたりで、この先、一体どうになってしまうのだろうとの不安にまずは個人的に襲われて、新聞やインターネットの情報を集めだしたのが研究の始まりである。当時、日本の目の前の事件の報道が多かったので、世界の情報を客観的に集めることが重要と考えた。最終的にアジアと欧米との間で極端な感染速度の違いがあること(日本と欧米との間ではない)、吉岡君の協力で機械学習を使った解析で感染速度が類似した国の間では PCR 検査の陽性率がその後の感染拡大、特に死者の増加と関係することを見出して論文を執筆し、まずはプレプリントで発表した。問題は論文の正規のレビューを待っていると、そのような情報が使われるべきタイミングを逸する可能性があることだった。当時、PCR 検査の是非については報道等でも議論百出で感情的な論調が多く、客観的な情報が必要と感じていた。おりしもコロナ感染症の論文は急増して、レビューのプロセスが世界中で遅れていた。

そこでこの件は当時の徳久学長を含む千葉大学の執行部の先生方と半日をかけて議論し、極めて異例ではあるが論文のアクセプト前に大学としてプレスリリースとして発表することとなった。おりしも発表日は iPS

細胞の山中教授の PCR 検査に関する発言の報道日と重なり、我々の発表は新聞、テレビニュース、ワイドショーなどでかなり報じられた。また大阪ではいくつかの指標をもとに感染状況を判断する大阪モデルが作られ、その状況により通天閣の夜間照明の色を変えたが、その指標の1つとして我々の PCR 検査の陽性率の 7%という基準が当初使われた。この論文は初期の感染状況を、因果関係はともかくとして素早く客観的に説明する、という点では一定の役割を果たしたと考えている。

一方で、新型コロナ感染症については、しっかりとした解析で感染速度に影響する多様な要因との因果関係を解析する必要性も初期から痛感していた。その点について、東大のときから小児と一緒に薬物動態などで研究を進め、さらに塩野義に入社して PPK の専門家となった越道大樹君と意気投合し、研究を進めた。世界 156 カ国の感染者、死亡者、様々な地政学情報などありとあらゆる情報を収集し、1 つの国を個人にみたてた大規模な母集団解析を実施した。この研究を通じて学んだのは、情報が膨大にあることは必ずしも因果関係の解析を容易にするものではない、との事実であった。実際、多様な情報を駆使しても例えば半年の間の感染状況を予測することは全く困難で、一月ごとに感染状況の変化を既成事実として認めないと解析が成立しなかった。しかしその一月の間の変化であっても、感染速度へのウィルス変異の影響、ワクチンの影響、ロックダウンや地政学的特徴の影響など、さまざま影響が大変合理的に検出された。この研究結果は現在論文投稿中で、今後が楽しみであるが、リアルワールドデータの解析の難しさ、可能性をともに感じさせるものであった。

東大病院で開発した SReFT を用いた長期の疾患進行モデル解析については、私の研究として非常に重要とは考えながら千葉大学に異動して直ちに始める決断がなかなかつかなかった。解析法として複雑かつ不安定で、私が作ったソフトウェア Napp に依存した研究であること、また臨床試験の情報も複雑かつ膨大なので、一般の学生が処理できないのではと考えたのがその理由である。まずソフトウェアについては Napp ではない一般的なソフトウェア環境、この場合は非線形混合効果モデル解析のゴールドスタンダードである NONMEM で動作することが、この方法が一般的に認められるために必要と考えた。そこでコンピュータに対して親和性の高い神亮太君に SReFT 研究を推進してもらおうと考え、まずは NONMEM に慣れてもらうために、修士のテーマとして逆ラプラス変換(FILT)による解析を NONMEM に組み込む研究を行い、これを論文にまで仕上げてもらった。次に SReFT を NONMEM に組み込む研究を進めてもらった。これは NONMEM の内部動作を知る必要のある、かなり高度な課題である。その課程で臨床研究情報の処理についても吉岡君などと共同で慣れてもらい、最終的には東大のときのように情報処理を外注することなく、研究室内で解析を進める環境が構築できた。これは実際に数年を要した作業である。ここで吉岡君、神君はタグを組んで SReFT を機械学習で実現するとの課題に取り組み、最終的にこれを実現して SReFT-ML(SReFT Machine-Learning)を開発してくれた。私自身はコードレベルでは機械学習を使いこなせていないので、これは完全に2人の独創的な研究である。

神君はパーキンソン病のバイオマーカーのデータベースである PPMI の情報を使い、パーキンソン病の進行が性および LRRK2 の遺伝子変異により影響される可能性を SReFT による解析で示した。LRRK2 遺伝子はパーキンソン病の進行と関係するとの論文報告がこれまでもあり、そのような確度の高い変化を SReFT がきちんと検出したことは大変心強い。また、社会人大学院生の川松真也君は神君が作った NONMEM 上の SReFT を使って慢性肺疾患である COPD を解析し、その進行には禁煙の有無や発作の

有無が影響することを示した。これでアルツハイマー病に併せて、まったく異なる3つの疾患で病態進行に影響すると考えられる要因がきちんと SReFT で統計的有意差を持って検出できたことになり、その点でこの方法は臨床的に信頼できる有用な方法と言えるのではないかと、我々自身も胸をなでおろしているのが正直なところである。COPD の解析は ClinicalDataRequest.com とのコンソーシアムから SUMMIT 試験のデータ提供を受けて行ったものだが、この場合にはデータのダウンロードは契約上できず、汎用のソフトウェアを使った解析を余儀なくされた。そのため、ここで NONMEM を解析に使えたのは大きな意味があった。また、神君の論文のレビューの課程でも、NONMEM 上で動作するソースコードの公開が関連研究に寄与するものとして高く評価された。

一方で SReFT は計算負荷が高く、被験者数が数千人、バイオマーカーが 10 個を超えると解析が困難になる。その点、SReFT-ML はそれぞれ一桁多い被験者、バイオマーカーに余裕を持って対応できる。加えて SReFT と異なりパラメータの初期値が不要であるのも大きなメリットである。神君はパーキンソン病について SReFT-ML による解析も実施し、SReFT との間に解析の良好な一致を確認している。SReFT-ML についてはまだ論文発表に至っていないが、研究室では慢性心不全(荒木渉吾君、中里裕貴君、田村智樹君などが担当)、COPD(薄木謙治君が担当)、および糖尿病(佐野大和君が担当)について SReFT-ML による積極的な解析を現在進めており、特に慢性心不全については独立した3つの臨床試験について並行して解析を行っている。将来的にはこのような解析が、慢性疾患の病態および治療の知識を本質的に変わる可能性があるのではと考えている。

SReFT-ML がすべての点で SReFT を上回るかと言うと、それはそうとは言えない。SReFT-ML は時間に関する認識がやや薄く、バイオマーカー間の相関に影響されやすい。特に遺伝子変異による疾患進行速度の違いなどの精密な解析については、SReFT の方が一日の長がある。したがって、それぞれを使い分けることが必要である。そもそも SReFT および SReFT-ML の研究を行うと、「疾患の開始とは何か」、「疾患の進行とは何か」、さらに「疾患の治療はどうあるべきか」、と言った根源的な問題につきあたることが多い。経時的なバイオマーカーの変化のみを解析していると、このような問題を忘れてしまいがちなことにむしろ気づく。慢性疾患の進行とは、「疾患による何らかのイベントのリスクが高まること」と現在は考えている。そうすると、疾患進行の解析ではリスクの経時変化、すなわちハザードの変化に向き合うことになる。荒木渉吾君は「SReFT とコックス回帰を結びつける」との野心的な研究テーマに挑戦し、結局それは成功していないが、疾患進行研究をハザード変化を確認しながら進める基盤技術がそこで出来上がった。

SReFT のように実際の観測データから慢性疾患発症からの経過時間を推定し、その経過時間に沿った解析法は、世界的に見ると特に情報科学の分野の研究者から多くの提案があり神経疾患を中心に多くの疾患への適用例がすでにある。特に Oxtoby らのグループはそのようなモデルを Data-Driven Disease Progression Model と呼んで複数の総説を発表している。我々はある雑誌から依頼を受けて、ちょうどこの分野の新たな総説を脱稿したところである。この総説の執筆では吉岡君、神君が大いに貢献した。我々の総説では、そのようなモデルを Disease Progression Model with Temporal Realignment(DPM-TR)と呼ぶことにした。これまで、このような解析は研究者の独自性が高く、研究分野として十分に認知されておらず、Oxtoby からも残念ながら我々の SReFT を認知している気配がない。また情報科学の分野からの提案が多いために、臨床医学や薬理学の研究者の理解が乏しく、少なくとも日本では我々以外のグループが研究して

いる心配がない。しかし、SReFT のように遺伝子変異の影響まできちんと解析できる方法がきちんと認識されれば、この解析は非常に労力のかかる疫学研究の一部を代替できる可能性を持つもので、また臨床試験の被験者選定やもちろん個別化医療にも大きな応用の可能性をも有する。

そもそも慢性疾患の治療が対症療法で終わっているのは、疾患の全体を把握する方法論が現在は乏しいためとも考えられる。短期の疾患であれば QSP(定量システム薬理学)により創薬のターゲットを探すことは合理的であるが、慢性疾患はむしろ DPM-TR により長期の推移を把握することが創薬にとっても重要ではないだろうか。将来的には、私はトップダウンの DPM-TR、ボトムアップの QSP の融合により、疾患全体の正しい理解が進むのではないかと考える。そのくらい大きな可能性を DPM-TR による解析は持っている。

19. 結語

そもそも、私がこれまで専門にしたモデリング&シミュレーションは、いったい何を到達点にすべきであろうか。最近私は、我々の目的は医療の天気予報を作ることではないかと言いつけている。最近の天気予報は本当によく当たる。だから思わず雨に当たって酷い目に遭えば、天気予報を見なかったことを責められるご時世である。そのようなシステムが医療で実現することは、社会的に極めて価値が高いのではないか。しかし考えてみると、私が幼かった 50-60 年前の天気予報はこんなには当たらなかった。雨が降らない予報でも降ることがそこそこあって、テレビのお天気キャスターはそのたびに頭を下げていたのである。

なぜこんなに天気予報は当たるようになったのか。現在は全地球の表面を多層にわたり 2 km ないし 3 km の碁盤の目に区切り、その格子点の全てに実際の地形や日射量、気圧、温度、湿度等を割り振り、非線形偏微分方程式(ナビエ・ストークス方程式と呼ぶ)をスーパーコンピューターで解いて未来を網羅的に計算しているからである。しかも計算と現実のずれは、常に気象衛星の情報等で補正される。そのような仕組みを構築するのに 50-60 年の時間を要したのである。ちなみにナビエ・ストークス方程式の導出は 1823 年に遡り、初めてのコンピューターによる天気予報の試みは 1950 年、日本で最初に北半球モデルでの計算を開始したのは、私が生まれた 1959 年とのことである。翻って、現在の我々の薬物動態、薬効、毒性、そして疾患進行の予測の試みはどうだろうか。60 年前の天気予報のレベルに到達しているかどうか。60 年前には、そのような予測計算の試みに加えて、日本では多額の投資により富士山頂に気象レーダーが設置された。そのくらい戦略的に広範をカバーする体内動態そして薬効の網羅的予測性向上のための戦略が我々にあるのか、心許ない気がする。

予測精度を向上させるには、観察点を増やしてモデリングを精密にするしかない。これは鉄則で抜け道はない。そんな当たり前の努力を医学薬学の領域で我々は十分に払っているだろうか。例えば薬物吸収については、本当にやる気になれば消化管局所の各種情報を精密に収集することが技術的にできるはずである。臨床情報についても、大量の個別情報が解析されずに残っている状況なのである。私は、薬学領域の予測の技術の進歩は、ここ 20 年ほどこの解析精密化の努力を放棄して停滞しており、現実離れた手近なモデルを使った偶然に頼った予測で中途半端に良しとする風潮に流されている気がするのだ。AI の発達はこの状況を革新する可能性はあるが、理論の理解を放棄した単なる便法としての利用に留まるなら、全く逆効果だろう。一方で、もし仮に近い将来、我々が天気予報並みの精度で疾患や治療の帰結が予測できたとしたらどうだろう。合理的な選択をすることで医療の位置付けが変わり、我々の人生自体さえも大

大きく変化するのではないだろうか。自動車の自動運転、量子コンピュータ、宇宙開発など、社会としての重要な目標、あるいは夢の実現を考えると、治療や疾患の帰結の高精度の予測は、その中に割り込む価値が充分にあるのではないか。

しかし、医学薬学領域の予測研究は、その社会的価値に比べるならば、あまりに現在払われている人的あるいは経済的努力が小さく、しかも戦略に乏しいのではないか。天気予報の場合には、発達の律速になったのはコンピュータの計算速度である。しかし、我々の領域のモデリング&シミュレーションは、スマホで子供が遊んでいるゲームに比べてさえ、十分にコンピュータ技術を活かした高度で先進的なものとはすでに言えなくなっている。むしろ問題はやる気と戦略ではないか。精度の向上を正攻法で実現しようとするなら、天気予報なみの努力を数十年にわたって払う必要があるのが現実であり、社会、そしてもちろん我々自身が、その価値と対価を正しく認識することがまずは重要なのである。そのようなわけで、私はひとまず退職させていただくが、できれば、そのような方向の研究をこれからも応援したいと考えているものである。

ここに記載した研究は、もちろん多くの方のご協力で成立したものです。千葉大学在任中はもちろん、その前の東京大学および万有製薬を含め、長年にわたり私を育ててくれた先生方、先輩方、そして沢山の同僚とご協力いただいた方々、そして辛抱強く研究を進めてくれた学生たちに、心より感謝を申し上げます。本当に有難うございました。

業績目録

(a) 原著論文

1. Jin R, Yoshioka H, Sato H, Hisaka A. Data-driven disease progression model of Parkinson's Disease and effect of sex and genetic variants. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2024, in press.
2. Soejima Y, Yoshioka H, Guro S, Sato H, Hatakeyama H, Sato Y, Fujimoto Y, Anzai N, Hisaka A. Exercise training outcomes in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction depend on patient background. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2024, 11, in press.
3. Sato H, Marutani R, Takaoka R, Mori-Fegan D, Wang X, Maeda K, Kusuhara H, Suzuki H, Yoshioka H, Hisaka A. Model-based meta-analysis of ethnic differences and their variabilities in clearance of oral drugs classified by clearance mechanism. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2023, 12(8):1132-1142. doi: 10.1002/psp4.12980.
4. Kitaguchi T, Ito M, Ohno K, Kobayashi K, Sato H, Iwao T, Matsunaga T, Tanaka M, Hisaka A. In vitro-based prediction of human plasma concentrations of food-related compounds. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*, 2023, doi: 10.14573/altex.230213.
5. Tamemoto Y, Shibata Y, Hashimoto N, Sato H, Hisaka A. Involvement of multiple cytochrome P450 isoenzymes in drug interactions between ritonavir and direct oral anticoagulants. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2023, 53, 100498.
6. Hozuki S, Yoshioka H, Asano S, Nakamura M, Koh S, Shibata Y, Tamemoto Y, Sato H, Hisaka A. Integrated use of in vitro and in vivo information for comprehensive prediction of drug interactions due to inhibition of multiple CYP isoenzymes. *Clinical Pharmacokinetics*, 62(6):849-860.2023.
7. 大野能之, 永井尚美, 樋坂章博, 高田龍平. CYP3A 阻害作用に基づく薬物相互作用の添付文書における注意喚起の現状と課題. *医薬品情報学* 25 巻 1 号 p. 38-46, 2023
8. Yoshitomo A, Asano S, Hozuki S, Tamemoto Y, Shibata Y, Hashimoto N, Takahashi K, Sasaki Y, Ozawa N, Kageyama M, Iijima T, Kazuki Y, Sato H, Hisaka A. Significance of Basal Membrane Permeability of Epithelial Cells in Predicting Intestinal Drug Absorption. *Drug Metab Dispos.* 2023 Mar;51(3):318-328. doi: 10.1124/dmd.122.000907.
9. Arai T, Kokubo T, Tang R, Abo H, Terui A, Hirakawa J, Akita H, Kawashima H, Hisaka A, Hatakeyama H. Tumor-associated neutrophils and macrophages exacerbate anti-drug IgG-mediated anaphylactic reaction against an immune checkpoint inhibitor. *J Immunother Cancer*. 2022 Dec;10(12):e005657. doi: 10.1136/jitc-2022-005657.
10. Yamamoto M, Kurino T, Matsuda R, Jones HS, Nakamura Y, Kanamori T, Tsuji AB, Sugyo A, Tsuda R, Matsumoto Y, Sakurai Y, Suzuki H, Sano M, Osada K, Uehara T, Ishii Y, Akita H, Arano Y, Hisaka A, Hatakeyama H. Delivery of aPD-L1 antibody to i.p. tumors via direct penetration by i.p. route: Beyond EPR effect. *J Control Release*. 2022 Dec;352:328-337. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.10.032.
11. Tanaka A, Honda T, Yasue M, Yamazaki R, Hatakeyama H, Hisaka A, Mashimo M, Kohama T, Nakamura H, Murayama T. Effects of ceramide kinase knockout on lipopolysaccharide-treated sepsis-model mice: Changes in serum cytokine/chemokine levels and increased lethality. *J Pharmacol Sci*. 2022 Sep;150(1):1-8. doi: 10.1016/j.jphs.2022.05.006.
12. Soejima K, Sato H, Hisaka A. Age-related change in hepatic clearance inferred from multiple population pharmacokinetic studies, comparison with renal clearance and their associations with organ weight and blood flow. *Clinical Pharmacokinetics*, 2022 Feb;61(2):295-305. doi: 10.1007/s40262-021-01069-z.
13. Hoshino Y, Yoshioka H, Hisaka A. Comparison of Predictions by BCS, rDCS and Machine Learning for the Effect of Food on Oral Drug Absorption Based on Features Calculated In silico. *AAPS J*. 2021 Dec 10;24(1):10. doi: 10.1208/s12248-021-00664-z.
14. Okawa T, Hara K, Goto M, Kikuchi M, Kogane M, Hatakeyama H, Tanaka H, Shirane D, Akita H, Hisaka A, Sato H. Effects on Metabolism in Astrocytes Caused by cGAMP, Which Imitates the Initial Stage of Brain Metastasis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 21;22(16):9028. doi: 10.3390/ijms22169028.
15. Sato H, Shimizu A, Okawa T, Uzu M, Goto M, Hisaka A. Metabolome Shift in Both Metastatic Breast Cancer Cells and Astrocytes Which May Contribute to the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 11;22(14):7430. doi: 10.3390/ijms22147430.

16. Kanamori T, Miyazaki N, Aoki S, Ito K, Hisaka A, Hatakeyama H. Investigation of energy metabolic dynamism in hyperthermia-resistant ovarian and uterine cancer cells under heat stress. *Sci Rep.* 2021 Jul 19;11(1):14726. doi: 10.1038/s41598-021-94031-9.
17. Takaoka R, Soejima Y, Guro S, Yoshioka H, Sato H, Suzuki H, Hisaka A. Model-based metaanalysis of changes in circulatory system physiology in patients with chronic heart failure. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021 Sep;10(9):1081-10911q. doi:10.1002/psp4.12676.
18. Shibata Y, Tamemoto Y, Singh SP, Yoshitomo A, Hozuki S, Sato H, Hisaka A. Plausible drug interaction between cyclophosphamide and voriconazole via inhibition of CYP2B6. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021 Apr 12;39:100396. doi: 10.1016/j.dmpk.2021.100396.
19. Asano S, Yoshitomo A, Hozuki S, Sato H, Kazuki Y, Hisaka A. A new intestinal model for analysis of drug absorption and interactions considering physiological translocation of contents. *Drug Metab Dispos.* 2021 May 7:DMD-AR-2021-000361. doi: 10.1124/dmd.121.000361.
20. Cho R, Sakurai Y, Jones HS, Akita H, Hisaka A, Hatakeyama H. Silencing of VEGFR2 by RGD Modified Lipid Nanoparticles Enhanced the Efficacy of Anti-PD-1 Antibody by Accelerating Vascular Normalization and Infiltration of T Cells in Tumors. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 4;12(12):3630. doi: 10.3390/cancers12123630.
21. Kawamatsu S, Jin R, Araki S, Yoshioka H, Sato H, Sato Y, Hisaka A. Scores of Health Related Quality of Life Questionnaire Worsen Consistently in Patients of COPD: Estimating Disease Progression Over 30 Years by SReFT with Individual Data Collected in SUMMIT Trial. *J Clin Med.* 2020, 9(8), 2676; <https://doi.org/10.3390/jcm9082676>.
22. Sato H, Funaki A, Kimura Y, Sumitomo M, Yoshida H, Okumura A, Fukata H, Hosoyama H, Kuroda M, Okawa T, Hisaka A, Ueno K. Anti-diabetic effect of ethanol extract of *Cyclolepis genistoides* D. Don (Palo azul), made in Paraguay. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2020;155(4):202-208.
23. Okawa T, Hara K, Goto M, Kiukuchi M, Kogane M, Hatakeyama H, Tanaka H, Shirane D, Akita H, Hisaka A, Sato H: Effect of cGAMP emitted from metastatic brain tumors on the metabolism of astrocytes in contact with tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(16), 9028 (2021).
24. Jin R, Hisaka A. Implementing PRED Subroutine of NONMEM for Versatile Pharmacokinetic Analysis using Fast Inversion of Laplace Transform (FILT). Implementing PRED Subroutine of NONMEM for Versatile Pharmacokinetic Analysis using Fast Inversion of Laplace Transform (FILT). *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2020 Jul 1. doi: 10.1248/cpb.c20-00236.
25. Hisaka A, Yoshioka H, Hatakeyama H, Sato H, Onouchi Y, Anzai N. Global Comparison of Changes in the Number of Test-Positive Cases and Deaths by Coronavirus Infection (COVID19) in the World. *J Clin Med.* 2020 Jun 18;9(6):E1904.
26. Kurino T, Matsuda R, Terui A, Suzuki H, Kokubo T, Uehara T, Arano Y, Hisaka A, Hatakeyama H. Poor outcome with anti-programmed death-ligand 1 (PD-L1) antibody due to poor pharmacokinetic properties in PD-1/PD-L1 blockade-sensitive mouse models. *ImmunoTher. Cancer*, 2020; 8: e000400.
27. Tomizawa S, Tomari M, Tanaka A, Utsumi N, Sato H, Hatakeyama H, Hisaka A, Kohama T, Yamagata K, Honda T, Nakamura H, Murayama T. Inhibitory effects of ceramide kinase on Rac1 activation, lamellipodium formation, cell migration, and metastasis of A549 lung cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2020;1965(6): 158675.
28. Oishi N, Iwata H, Kambe N, Kobayashi N, Fujimoto K, Sato H, Hisaka A, Ueno K, Yamaura K. Expression of precipitating factors of pruritus found in humans in an imiquimod-induced psoriasis mouse model. *Heliyon.* 2019 Jun 20;5:e01981.
29. Uzu M, Nonaka M, Miyano K, Sato H, Kurebayashi N, Yanagihara K, Sakurai T, Hisaka A, Uezono Y. A novel strategy for treatment of cancer cachexia targeting xanthine oxidase in the brain. *J Pharmacol Sci.* 2019 May;140:109-112.
30. Sato H, Uzu M, Kashiba T, Fujiwara T, Hatakeyama H, Ueno K, and Hisaka A. Trichostatin A modulates cellular metabolism in renal cell carcinoma to enhance sunitinib sensitivity. *Eur J Pharmacol.* 2019;847:143-157.
31. Ishida T, Tokuda K, Hisaka A, Honma M, Kijima S, Takatoku H, Iwatsubo T, Moritoyo T, and Suzuki H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A Novel Method to Estimate Long Term Chronological Changes From Fragmented Observations in Disease Progression. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Feb;105(2):436-447.
32. 大野能之, 樋坂章博, 岩本卓也, 木村丈司, 百賢二, 米澤 淳, 伊藤清美: 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方(1) 新しいガイドラインと医療現場でのマネジメント. *医療薬学* 44(11): 537-545 (2018)
33. 木村丈司, 岩本卓也, 大野能之, 樋坂章博, 百賢二, 米澤 淳, 伊藤清美: 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方(2) 対応事例・問題点に関するこれまでの報告と特別な背景をもつ患者における

- 薬物相互作用の考え方. 医療薬学 44(11): 546-558 (2018)
34. 百賢二, 米澤 淳, 岩本卓也, 大野能之, 木村丈司, 樋坂章博, 伊藤清美: 医療現場における薬物相互作用へのかかわり方(3) 実験研究および調査研究事例. 医療薬学 44(11): 559-567 (2018)
 35. Sato M, Toshimoto K, Tomaru A, Yoshikado T, Tanaka Y, Hisaka A, Lee W, Sugiyama Y. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Bosentan Identifies the Saturable Hepatic Uptake As a Major Contributor to Its Nonlinear Pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos.* 2018; 46: 740-748.doi: 10.1124/dmd.117.078972.
 36. Yoshioka H, Sato H, Hatakeyama H, and Hisaka A. Model-based meta-analysis to evaluate optimal doses of direct oral factor Xa inhibitors in atrial fibrillation. *Blood Advances.* 2018 May 22;2(10):1066-1075.
 37. Hatakeyama H, Fujiwara T, Sato H, Terui A, Hisaka A. Investigation of Metabolomic Changes in Sunitinib-Resistant Human Renal Carcinoma 786-O Cells by Capillary Electrophoresis-Time of Flight Mass Spectrometry. *Biol Pharm Bull.* 2018;41:619-627.
 38. Sato M, Toshimoto K, Tomaru A, Yoshikado T, Tanaka Y, Hisaka A, Lee W, Sugiyama Y. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Bosentan Identifies the Saturable Hepatic Uptake as A Major Contributor to Its Nonlinear Pharmacokinetics. *Drug Metab Dispos.* 2018; 46:740-748.
 39. Sekine Y, Shimada M, Satake S, Okubo M, Hisaka A, Hara T, Honjo M, Aihara M. Pharmacokinetic Analysis of Intraocular Penetration of Latanoprost Solutions with Different Preservatives in Human Eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018; 34: 280-286.
 40. Uzu M, Sato H, Shimizu A, Shibata Y, Ueno K, Hisaka A. Connexin 43 enhances Bax activation via JNK activation in sunitinib-induced apoptosis in mesothelioma cells. *J Pharmacol Sci.* 2017 May 27. pii: S1347-8613(17)30079-8. Yamamoto T, Furihata K, Hisaka A, Moritoyo T, Ogoe K, Kusayama S, Motohashi K, Mori A, Iwatsubo T, Suzuki H. Notable drug-drug interaction between etizolam and itraconazole in poor metabolizers of cytochrome P450 2C19. *J Clin Pharmacol.* 2017;57:1491-9.
 41. Ando H, Hatakeyama H, Sato H, Hisaka A, Suzuki H. Determinants of intestinal availability for P-glycoprotein substrate drugs estimated by extensive simulation with mathematical absorption models. *J Pharm Sci.* 2017;106:2771-9.
 42. Takaki J, Ohno Y, Yamada M, Yamaguchi R, Hisaka A, Suzuki H. Assessment of drug-drug interaction between warfarin and aprepitant and its effects on PT-INR of patients receiving anticancer chemotherapy. *Biol Pharm Bull.* 2016;39(5):863-8.
 43. Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Oka A, Suzuki H. Prediction of Drug Transfer into Milk Considering Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport. *Pharm Res.* 2015;32:2527-37.
 44. Ando H, Hisaka A, Suzuki H. A new physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of gastrointestinal drug absorption: translocation model. *Drug Metab Dispos.* 2015;43:590-602.
 45. Shirota K, Kaneko M, Sasaki M, Minato K, Fujikata A, Ohta S, Hisaka A, and Suzuki H. Analysis of the disposition of a novel p38 MAPK inhibitor, AKP-001, and its metabolites in rats with a simple physiologically based pharmacokinetic model. *Drug Metab Dispos.* 2015;43:217-26.
 46. 前田和哉, 樋坂章博, 斎藤嘉朗, 永井尚美, 久米俊行, 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン(最終案)について, 薬剤学, 2014; 74: 406-413.
 47. 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史. クリアランス理論に基づく持続的腎代替療法(CRRT)施行時の薬物投与設計の考え方. 日本腎臓病薬物療法学会誌. 2014年3巻1号3-19
 48. Ohno Y, Yamada M, Yamaguchi R, Hisaka A, Suzuki H. Persistent drug interaction between aprepitant and warfarin in patients receiving anticancer chemotherapy. *Int J Clin Pharm.* 2014; 36:1134-7.
 49. Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Kito T, Miyata H, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Honma M, Oka A, Kusuhara H, Suzuki H. Organic Cation Transporter/Solute Carrier Family 22a is Involved in Drug Transfer into Milk in Mice. *J Pharm Sci.* 2014; 103: 3342-8.46. Hisaka A, Nakamura M, Tsukihashi A, Koh S, Suzuki H. Assessment of intestinal availability (FG) of substrate drugs of cytochrome p450s by analyzing changes in pharmacokinetic properties caused by drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2014 ;42: 1640-5.
 50. Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, Hisaka A, Asai Y, Kitano H, Hashida M, Suzuki H. Modeling of Rifampicin-Induced CYP3A4 Activation Dynamics for the Prediction of Clinical Drug-Drug Interactions from In Vitro Data. *PLoS One.* 2013; 8: e70330.
 51. Ito N, Ito K, Koshimichi H, Hisaka A, Honma M, Igarashi T, Suzuki H. Contribution of protein binding, lipid partitioning, and asymmetrical transport to drug transfer into milk in mouse versus human. *Pharm Res.* 2013; 30: 2410-22.
 52. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, Yata N, Yotsuyanagi H, Moriya K. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 :2128-33.

53. Kudo T, Hisaka A, Sugiyama Y, Ito K. Analysis of the repaglinide concentration increase produced by gemfibrozil and itraconazole based on the inhibition of the hepatic uptake transporter and metabolic enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41: 362-71.
54. 樋坂章博,薬物間相互作用の網羅的予測とマネジメント. *臨床薬理* 2013年44巻6号495-500.
55. 山田麻衣子, 大野能之, 樋坂章博, 山口諒, 鈴木洋史: 腎機能低下患者における薬物暴露量変化と腎排泄寄与率の関係の網羅的解析. *医療薬学*, 39, 660-667 (2013).
56. Yamamoto T, Terakawa H, Hisaka A, Suzuki H. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters of vancomycin in patients with decreasing renal function. *J Pharm Sci.* 2012; 101: 2968-75.
57. 大野能之, 樋坂章博, 山田麻衣子, 山本武人, 鈴木洋史: 腎臓病患者への薬物投与設計の理論と実際. *日本腎臓病薬物療法学会誌* 2012年1巻3号119-130.
58. Koshimichi H, Ito K, Honma M, Hisaka A, Suzuki H. Analysis and prediction of drug transfer into human milk taking into consideration secretion and reuptake clearances across the mammary epithelia. *Drug Metab Dispos.* 2011; 39: 2370-80. Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, Yahagi N, Fujita T, Suzuki H. A proposal of a pharmacokinetically-optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55: 5804-12.
59. 樋坂章博. 薬物動態解析プログラム Napp の紹介. *薬剤学*, 71, 168-178, 2011.
60. Masuo Y, Ito K, Yamamoto T, Hisaka A, Honma M, and Suzuki H. Characterization of inhibitory effect of carbapenem antibiotics on the de-conjugation of valproic acid glucuronide. *Drug Metab Dispos.* 2010; 38: 1828-35.
61. Hisaka A, Kusama M, Ohno Y, Sugiyama Y, and Suzuki H. A proposal for a 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; 48: 653-66.
62. 鈴木洋史, 樋坂章博, 大野能之. 薬物動態に関する薬物間相互作用を網羅的に予測する方法の開発. *臨床薬理の進歩* 2009 (No. 30). 94-103.
63. 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.
64. 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.
65. 丸山知恵美, 杉浦宗敏, 長瀬幸恵, 清野敏一, 中島克佳, 樋坂章博, 鈴木洋史, 伊賀立二. 新人薬剤師のための実例処方せんを利用した調剤教育システムの構築と評価. *医療薬学* 2007; 33: 78-86.
66. 杉浦宗敏, 井筒加菜, 今浦将治, 金子真佐美, 大村礼子, 橋本幸広, 清野敏一, 中島克佳, 樋坂章博, 鈴木洋史. 自動注射薬調剤機を利用した注射薬在庫管理システムの構築と評価. *医療薬学* 2007; 33: 370-76.
67. M. Sugiura, K. Idutsu, M. Imaura, M. Kaneko, R. Ohmura, Y. Hashimoto T. Seino, K.
68. Nakajima, A. Hisaka, H. Suzuki. Creation and Evaluation of Inventory Management System for Injectable Drugs Incorporating Automatic Dispenser. *Japanese J Pharm Health Care Sci.* 2007;33:370-6.
69. C. Maruyama, M. Sugiura, U. Nagase, T. Seino, K. Nakajima, A. Hisaka, H. Suzuki, T. Iga. Development of Training System for New Pharmacists using Actual Prescriptions, and its Evaluation. *Japanese J Pharm Health Care Sci.* 2007;33:78-86.
70. Y. Ohno, M. Kusama, A. Hisaka, Y. Yanagihara, H. Suzuki. Analysis of pharmacokinetic data provided in Japanese package inserts and interview forms focusing on urinary excretion of pharmacologically active species. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 489-94.
71. N. Kobayashi, T. Tani, A. Hisaka, K. Hara, T. Yasumori: Hepatobiliary transport of a nonpeptidic endothelin antagonist, (+)-(5S,6R,7R)-2-butyl-7-[2((2S)-2-carboxypropyl)-4-methoxyphenyl]-5-(3,4-methylenedioxyphenyl)cyclopentenol[1,2-b]pyridine-6-carboxylic acid: uptake by isolated rat hepatocytes and canalicular membrane vesicles, *Pharm Res.* 2003; 20: 89-95.
72. M. Kato, K. Chiba, A. Hisaka, M. Ishigami, M. Kayama, N. Mizuno, Y. Nagata, S. Takakuwa, Y. Tsukamoto, K. Ueda, H. Kusuhara, K. Ito and Y. Sugiyama: The intestinal first-pass metabolism of substrates of CYP3A4 and P-glycoprotein – quantitative analysis based on information from the literature, *Drug Metab Pharmacokin.* 2003; 18: 365-72.
73. K. Niiyama, T. Mase, H. Takahashi, A. Naya, K. Katsuki, T. Nagase, S. Ito, T. Hayama, A. Hisaka, S. Ozaki, M. Ihara, M. Yano, T. Fukuroda, K. Noguchi, M. Nishikibe, K. Ishikawa.: 6-Carboxy-5,7-diarylcyclopenteno[1,2-b]pyridine derivatives. A novel class of endothelin receptor antagonists, *Bioorg Med Chem.* 2002; 10: 2461-70.
74. 樋坂章博, 小林直子, 谷健, 本多正平, 石井美樹夫, 深見竹広, 安盛俊雄. 新薬候補品の体内動態にト

- ランスポーターはどのように関与するか. 薬物動態 2001 年 16 卷 supplement 号 108-109.
75. A. Hisaka and Y. Sugiyama: Problems of mixed boundary conditions for convectiondispersion models in the analysis of local pharmacokinetics, *J Pharm Sci.* 2000; 89:1587-8.
 76. A. Hisaka, T. Nakamura and Y. Sugiyama: Analysis of nonlinear hepatic clearance of a cyclopentapeptide, BQ-123, with the multiple indicator dilution method using the dispersion model, *Pharm Res.* 1999; 16: 103-9.
 77. Y. Kato, S. Akhteruzzaman, A. Hisaka, and Y. Sugiyama: Hepatobiliary transport governs overall elimination of peptidic endothelin antagonists in rats, *J Pharm Exp Ther.* 1999; 288: 568-74.
 78. S. Akhteruzzaman, Y. Kato, A. Hisaka and Y. Sugiyama: Primary active transport of peptidic endothelin antagonists on bile canalicular membrane in rats, *J Pharm Exp Ther.* 1999; 288: 575-81.
 79. S. Akhteruzzaman, Y. Kato, H. Kouzuki, H. Suzuki, A. Hisaka, B. Stieger, P. J. Meier and Y. Sugiyama: Carrier-mediated hepatic uptake of peptidic endothelin antagonists in rats, *J Pharm Exp Ther.* 1999; 290: 1107-15.
 80. A. Hisaka and Y. Sugiyama: Notes on the inverse Gaussian distribution and choice of boundary conditions for the dispersion model in the analysis of local pharmacokinetics, *J Pharm Sci.* 1999; 88: 1362-65.
 81. T. Iwatsubo, A. Hisaka, H. Suzuki and Y. Sugiyama: Prediction of in vivo non-linear first-pass hepatic metabolism of YM796 from in vitro metabolic data, *J Pharm Exp Ther.* 1998; 286: 122-7.
 82. A. Hisaka and Y. Sugiyama: Analysis of nonlinear and nonsteady state hepatic extraction with the dispersion model using the finite difference method, *J Pharmacokin Biopharm.* 1998; 26: 495-519.
 83. A. Hisaka, M. Takenaga, K. Hara, T. Kamei, Y. Esumi, Y. Karasawa, H. Seki, K. Ichige and T. Sakuma: Absorption, distribution, excretion, and sex difference in the disposition of the antiosteolytic agent, alendronate (MK-217.GTH-42) in rats, *Xenobio Metab Dispos.* 1998; 13: 252-8.
 84. 樋坂章博, 武永敬博, 原健一, 亀井敏夫, 江角凱夫, 唐澤良夫, 関英昌, 市毛一美, 佐久間智子. 骨粗鬆症治療薬 Alendronate のラット経口投与時の体内動態. 薬物動態, 1998 年 13 卷 3 号 252-258.
 85. H. Shin, Y. Kato, T. Yamada, K. Niinuma, A. Hisaka and Y. Sugiyama: Hepatobiliary transport mechanism for the cyclopentapeptide endothelin antagonist BQ-123, *Am J Physiol.* 1997; G979-86.
 86. Y. Iwasawa, J. Shibata, M. Mitsuya, H. Masaki, M. Hayashi, T. Kanno, Y. Sawasaki, A. Hisaka, T. Kamei and K. Tomimoto: J-104,123, a novel and orally-active inhibitor of squalene synthase: stereoselective synthesis and cholesterol lowering effects in dogs, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996) 6, 436-6.
 87. T. Nakamura, A. Hisaka, Y. Sawasaki, Y. Suzuki, T. Fukami, K. Ishikawa, M. Yano and Y. Sugiyama: Carrier-mediated active transport of peptidic endothelin antagonist BQ-123 into rat hepatocytes, *J Pharm Exp Ther.* 1996; 278: 564-72.
 88. T. Fukami, K. Niiyama, Y. Amano, A. Hisaka, N. Fujino, Y. Sawasaki, M. Ihara and K. Ishikawa: Cyclic pentapeptide endothelin A receptor antagonists with attenuated in vivo clearance, *Chem Pharm Bull.* 1996; 44: 609-14.
 89. H. Shin, Y. Kato, Y. Shitara, T. Yamada, T. Nakamura, A. Hisaka and Y. Sugiyama: The endothelin receptor is a major determinant for the nonlinear tissue distribution of the endothelin antagonist BQ-123, *J Pharm Exp Ther.* 1996; 278: 607-13.
 90. 杉山雄一, 山田禎, 新沼佳世子, 申豪徹, 樋坂章博, 山崎雅代, 加藤将夫, 寺崎哲也, 鈴木洋史. 肝臓における Phase-3 解毒: 1 次性能動輸送による低分子薬物から小ペプチドの胆汁排泄機構. 薬物動態. 1995 年 10 卷 supplement 号 112-115.
 91. N. Takenaga, A. Hisaka and M. Ohtawa: Differential effects of L-3-(3-hydroxy-4-pivaloyloxyphenyl) alanine (NB-355) and L-DOPA in the striatum of freely moving rats, *Biogenic Amines.* 1992; 9: 7-13.
 92. K. Konishi, H. Suzuki, T. Saruta, M. Hayashi, N. Deguchi, H. Tazaki and A. Hisaka: Removal of imipenem and cilastatin by hemodialysis in patients with end-stage renal failure, *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35: 1616-20.
 93. A. Hisaka, S. Kasamatsu, N. Takenaga and M. Ohtawa: Absorption of a novel prodrug of Ldopa, L-3-(3-hydroxy-4-pivaloyloxyphenyl)alanine (NB-355). In vitro and in situ studies, *Drug Metab Dispos.* 1990; 18: 621-5.
 94. M. Ihara, S. Nakajima, A. Hisaka, Y. Tsuchiya, Y. Sakuma, H. Suzuki, K. Kitani, M. Yano: Hydrolysis and acyl migration of a catechol monoester of L-dopa: L-3-(3-hydroxy-4-pivaloyloxyphenyl)alanine, *J Pharm Sci.* 1990; 79: 703-8.
 95. A. Hisaka, S. Kasamatsu, N. Takenaga and M. Ohtawa: Quantification of L-3-(3-hydroxy-4-pivaloyloxyphenyl)alanine (NB-355) by high-performance liquid chromatography using ophthalaldehyde / N-acetyl-L-cysteine derivatization, *J Chromatogr.* 1989; 494: 183-9.
 96. M. Ihara, Y. Tsuchiya, Y. Sawasaki, A. Hisaka, H. Takehana, K. Tomimoto and M. Yano: A new potential prodrug to improve the duration of L-dopa: L-3-(3-hydroxy-4-pivaloyloxyphenyl) alanine, *J Pharm Sci.* 1989;

78: 525-9.

97. M. Ohtawa, K. Hara, Y. Ishii, A. Hisaka, S. Kasamatsu and Y. Shimizu.: Effect of enalapril maleate (MK-421), A new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on drugmetabolizing enzyme system in liver of rats administered orally for seven days, *J Pharm Ther*, (1988) 16, 4081-91.

(b) 総説等

1. Maeda K, Hisaka A, Ito K, Ohno Y, Ishiguro A, Sato R, Nagai N. Classification of Drugs for Evaluating Drug Interaction in Drug Development and Clinical Management. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2021 Dec;41:100414.
2. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, and Suzuki H. Prediction of pharmacokinetic drug-drug interaction caused by changes in cytochrome P450 activity using in vivo information. *Pharmacol Ther*. 2010; 125: 230-48.
3. Hisaka A, Ohno Y, Yamamoto T, and Suzuki H. Theoretical considerations on quantitative prediction of drug-drug Interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010; 25:48-61.

(c) 著書・ブックチャプター

1. 大野能之,樋坂章博 (鈴木洋史監修). これからの薬物相互マネジメント～臨床を変える PISCS の基本と実践～ 第2版, じほう, 2021.
2. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック(2021) じほう. 相互作用する薬物について監修.
3. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック(2020) じほう. 相互作用する薬物について監修.
4. 大野能之, 樋坂章博. 医療現場のための薬物相互作用リテラシー 南山堂, 2019
5. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック(2019) じほう. 相互作用する薬物について監修.
6. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック(2018) じほう. 相互作用する薬物について監修.
7. 秋下雅弘, 樋坂章博, 大野能之. 高齢者への薬物療法はこう考える (巻頭特集 加齢で高まる! 薬のリスク: 有害事象が起きやすくなる理由). ナース専科, 2017, 37, 28-35
8. 樋坂章博, 大野能之. 高齢者で注意が必要な代表的薬剤一覧 (巻頭特集 加齢で高まる! 薬のリスク: 有害事象が起きやすくなる理由) ナース専科, 2017, 37, 39-41.
9. 樋坂章博. トップダウンのファーマコメトリクスによる疾患治療モデルの構築 (特集 ファーマコメトリクス: 創薬と薬物治療マネジメントでの活用). 医薬ジャーナル, 2017, 53, 83-93.
10. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック(2017) じほう. 相互作用する薬物について監修.
11. 樋坂章博. Pharmacokinetic Interaction Significance Classification System (PISCS)による網羅的 DDI 予測とマネジメント. 薬局 2016, Vol 67 (8), 66-74.
12. 樋坂章博. PISCS の代謝酵素誘導やCYP3A4 以外の代謝酵素への適用 -遺伝子多型などさまざまな状況への拡張. 薬局 2016, Vol 67 (8), 77-86.
13. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック(2016) じほう. 相互作用する薬物について監修.
14. 樋坂章博. 加齢による薬物動態学的変化と高齢者で注意すべき薬物相互作用. 薬局. 66, 2015 年3月号.
15. 樋坂章博. 治療薬ハンドブック(2015) じほう. 相互作用する薬物について監修.
16. 大野能之,樋坂章博 (鈴木洋史監修). これからの薬物相互マネジメント～臨床を変える PISCS の基本と実践～, じほう, 2014.
17. Yamamoto T, Hisaka A, and Suzuki H. Principles of pharmacokinetics: Predicting human pharmacokinetics in drug discovery. in Mike S. Lee and Mingshe Zhu. "Mass Spectrometry in Drug Metabolism and Disposition: Basic Principles and Applications", John Wiley & Sons, pp197-228, 2011.
18. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 相互作用情報とマネジメント. 薬事. 特集: 医薬品情報提供活動の新しい潮流 2010 年 11 月臨時増刊号. pp31-37.
19. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 腎機能低下患者への投与設計. 薬事. 特集: 医薬品情報提供活動の新しい潮流 2010 年 11 月臨時増刊号. pp63-67.
20. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 大学病院における医薬品情報提供活動. 薬事. 特集: 医薬品情報提供活動の新しい潮流 2010 年 11 月臨時増刊号. pp151-156.
21. 樋坂章博. PK-PD 理論に基づいた医薬品評価のポイント. 薬事. 特集: 医薬品情報提供活動の新しい潮流 2010 年 11 月臨時増刊号. pp15-20.

22. 樋坂章博. 小児用量の予測の可能性. 薬事. 特集: 医薬品情報提供活動の新しい潮流 2010 年 11 月臨時増刊号. pp85-90.
23. 樋坂章博, 鈴木洋史. 代謝酵素, トランスポーターによる薬物間相互作用, 個人間変動が薬効, 副作用に与える影響の解析: 創薬科学の魅力 - 東京大学大学院薬学系研究科からの発信 - 杉山雄一ほか編集. 広川書店, pp399-419, 2010.
24. 大野能之, 山本武人, 樋坂章博, 金平麻珠子, 鈴木洋史. 腎障害時の薬物動態の変化. 「腎機能低下時の薬剤ポケットマニュアル」南学正臣 編, 中外医学社, 2009.
25. 樋坂章博, 鈴木洋史. "ポピュレーション・ファーマコキネティクス", 分子薬物動態学 第 15 章, 南山堂, 2008.
26. 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.
27. 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史. "ゲノムと薬物代謝", 最新医学 2007 増刊号, 62: pp2194-204.
28. 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ド医療への応用, CMC サイエンス社, pp232-250. 2006.
29. 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.
30. A. Hisaka, M. Ihara, Y. Tsuchiya, Y. Sawasaki, M. Ohtawa and M. Yano: A new prodrug of L-dopa to attain prolonged plasma concentration, in "Basic, Clinical, and Therapeutic Aspects of Alzheimer's and Parkinson's Diseases, Volume 2", Edited by T. Nagatsu (1990) pp541-4.

(d) 学位論文題目一覧

薬学学士題目一覧

H26 年度 (薬学科)

- 大石 信雄: イミキモド誘発乾癬モデルマウスに対するヒスタミン拮抗薬の作用
 木村 友紀: 脂肪細胞に対するパロアッスルの薬理学的研究
 鯉沼 縁: 関節リウマチにおける microRNA-4516 の発現変化に関する研究
 佐藤 史織: 乾癬をはじめとする慢性皮膚疾患におけるケラチノサイトのケモカイン産生とヒスタミン H4 受容体の関与
 鈴木 さゆみ: 2-アリアル-1,4-ナフトキノンの抗腫瘍作用に関する研究

H27 年度 (薬学科)

- 加柴 達朗: 腎細胞がんに対するスニチニブとトリコスタチン A の併用における増殖抑制効果の検討
 住友 麻衣: パロアッスルの抗糖尿病作用に関わる薬理学的研究 —肥満モデルマウスに対する影響—
 田中 里歩: 天然由来サプリメントの研究: 大麦若葉エキスの抗ストレス作用およびビルベリーアントシアニンの吸収動態
 船越 彩花: Long-term topical application of glucocorticoids induces pruritus associating with decreased prostaglandin D2 production in skin(長期ステロイド塗布による皮膚内プロスタグランジン D2 産生抑制と痒痒誘発)

(薬科学科)

- 清水 彩花: メタボロミクスを志向した gap junction の細胞内代謝制御に関する検討
 吉岡 英樹: 大規模臨床試験に基づく経口第 Xa 因子阻害剤リバーロキサバン, アピキサバン, およびエドキサバンの最適用量のシミュレーション

H28 年度 (薬学科)

- 大和田 倫子: 微量採血による高精度血中薬物濃度測定法の開発
 近藤 雪乃: 消化管における P-gp を介する薬物相互作用のモデル解析
 柴田 侑裕: アルツハイマー病の最初期におこる脳脊髄液中 Amyloid β 濃度低下の機構解明
 武井 美紗子: ヒスタミン H4 受容体を介した新規乾癬治療法に関する研究
 藤原 拓也: メタボローム解析によるスニチニブ耐性化機構の研究

- (薬科学科)
藤澤 沙也夏:RAF 法の応用によりヒト経ロクリアランスを予測する —in vitro 実験系と臨床情報を繋ぐ—
保月 静香:複数 CYP 分子種の阻害に起因する薬物相互作用を定量的に予測する —in vivo 情報と in vitro 情報の融合—
- H29 年度 (薬学科)
落合 雅俊:活性型ビタミン D3 が腸管の CYP3A に与える影響～小腸を介する薬物間相互作用の可能性～
- (薬科学科)
栗野 泰大:抗 PD-1/PD-L1 抗体の動態解析とそれらが薬効に及ぼす影響の評価
- H30 年度 (薬学科)
畔 さゆり:臨床試験の被験者データを用いた解析:慢性心不全患者における心機能変化と死亡リスクの関係
照井 亜佑:担癌モデルを用いた免疫チェックポイント阻害剤の効果予測因子の探索
- (薬科学科)
神 亮太:新しい薬物動態および疾患モデル解析方法の NONMEM への実装:FILT および SReFT
藤田 菜生:遺伝子改変マウスを用いた活性型ビタミン D3 による腸管 CYP3A4 誘導の評価
堀川 夕維:がん免疫療法における温熱療法の併用に関する検討
- R1 年度 (薬学科)
石川 彩夏:SGLT2 阻害薬 6 剤の尿糖排泄量と HbA1c 変化のモデル基盤メタアナリシス
小久保 朋美:抗 PD-L1 抗体投与後の致死的なアナフィラキシー発症メカニズムの検討
張 俐綺:免疫チェックポイント阻害剤耐性克服に向けたメタボロミクスによる腫瘍内代謝解析と新規治療法の探索
原 来実:転移性脳腫瘍において cGAMP がアストロサイトの代謝に与える影響
- (薬科学科)
荒井 貴宏:抗 PD-L1 抗体投与によるアナフィラキシーの重症度はがん種によって異なる
大川 柊弥:三次元培養による STAT3 活性化アストロサイトの誘導とその性質の評価
金森 大誠:トランスオミクス解析による温熱耐性癌の耐性メカニズムの解明
小金 正空:トリコスタチン A が ¹³C 標識 Glucose 取込み後の 786-O 腎がん細胞メタボロームに与える影響
- R2 年度 該当なし
- R3 年度 (薬学科)
伊禮 輔:有害事象報告データベースを活用したペランパネルの使用と自殺関連有害事象の調査
- (薬科学科)
豊島 拓斗:SGLT2 阻害剤による心保護作用の機序解明を目指した脂肪組織炎症に対する検討
中里 裕貴:臨床試験個別データを用いた慢性心不全患者の予後に影響する交互作用因子の網羅的探索
山本 麻由:腹腔内投与した免疫チェックポイント阻害剤の腹腔内腫瘍に対する移行メカニズムの検討
- R4 年度 (薬学科)

荒木 渉吾: イベントリスクの変化を説明する長期疾患進行モデル解析の実現
菊池 望恵: 転移性脳腫瘍から発信される cGAMP が周辺の代謝環境に与える影響の
速度論的評価
後藤 杏子: 転移性脳腫瘍周辺アストロサイトのコレシストキニン産生と腫瘍微小環境へ
の関与

(薬科学科)

薄木 謙治: グリアーがん細胞の共培養評価系の樹立
佐藤 圭汰朗: 脳内グリアおよび末梢浸潤免疫細胞が転移性脳腫瘍のがん微小環境形成
に与える影響

R5 年度(見込み)

(薬学科)

加藤 大皓: PCDH7 が介在するアストロサイトと転移性脳腫瘍の相互作用
橋本 なつみ: ヒト代謝酵素 CYP3A を介する多様な相互作用は1つの基質結合部位だけ
でも説明できる

(薬科学科)

井澤 涼: 血糖変動による心筋細胞の生理的变化から読み解く心疾患に共通する病態
メカニズム
久米村 花菜: 有害事象自発報告データベースを用いた CYP3A を介する薬物相互作用
の解析

薬学修士題目一覧

- H27 年度 小沼 盛司: Enhancement of Anti-inflammatory Effect of Long-term Topical Glucocorticoid and Suppression of Exacerbating Pruritus by Histamine H4 Receptor Antagonists (ヒスタミン H4 受容体拮抗薬による長期外用ステロイド抗炎症作用の増強と誘発される痒痒の抑制)
- H28 年度 該当なし
- H29 年度 吉岡 英樹(早期修了): モデル基盤メタ・アナリシスに基づく経口第 Xa 因子阻害剤の至適用量の推定
清水 彩花: 細胞内代謝に着目したがん細胞とアストロサイトの細胞間コミュニケーション
- H30 年度 保月 静香(早期修了): In vitro 情報と in vivo 情報の統合解析による、複数 CYP 分子種の阻害に起因する薬物相互作用の系統的予測
- R1 年度 栗野 泰大: 抗 PD-1/PD-L1 抗体の動態解析とそれらの違いが薬効に及ぼす影響の評価
- R2 年度 神 亮太(早期修了): NONMEM の機能拡張とパーキンソン病長期推移の解明
堀川 唯: 光局所温熱療法による免疫チェックポイント阻害剤の抗腫瘍効果向上に関する検討
- R3 年度 ジョーンズ ヘイリー さくら:
Comparison of anti-CTLA-4 antibody therapy-sensitive and resistant murine models to elucidate causes of difference in response
(感受性および耐性マウスモデルを用いた抗 CTLA-4 抗体に対する耐性メカニズムの検討)
荒井 貴宏: がん病態で増加する骨髄系細胞によるアナフィラキシー増悪メカニズムの解明
大川 柊弥: アストロサイトの腫瘍促進的な性質への変化に対する cGAMP の寄与の検討
金森 大誠: 熱刺激に耐性を持つ卵巣がん細胞の熱適応機構の解明
小金 正空: 脂肪細胞における SGLT2 阻害薬の代謝調節および抗炎症作用の連関
- R4 年度 該当なし

R5 年度(見込み)

豊島 拓斗:SGLT2 阻害剤による脂肪組織の炎症抑制及び代謝変動の関与
中里 裕貴:深層学習を用いた慢性心不全における長期病態進行の解析

薬学博士学位授与題目一覧

H28 年度 博士(薬学)甲号
宇津 美秋(早期修了):
Connexin 43 Enhances Sunitinib-Induced Cytotoxicity in Malignant Mesothelioma Cells
(コネクシン 43 は悪性中皮腫におけるスニチニブ感受性を増強する)

H29~R1 年度 該当なし

R2 年度 博士(薬学)甲号
川松 真也:SR_eFT を用いた COPD 患者の病期進行予測モデルの構築及びその変化に
影響を及ぼす因子の同定
吉岡 英樹:心疾患を対象とする大規模臨床試験のモデリングおよび機械学習を用いた
リスク解析

R3 年度 博士(薬学)甲号
浅野 聡志:小腸の CYP3A 及び P-gp を介した薬物間相互作用及び消化管吸収性予測
を目的とした新規静的・動的モデルの構築
柴田 侑裕:CYP2B6 の阻害を介したシクロホスファミドとボリコナゾールの薬物相互作用に
関する検討
副島 呉竹:母集団薬物動態解析データを用いた加齢による肝クリアランスの変化及び
臓器重量並びに臓器血流量の関連性評価
星野 悠介:In silico 情報に基づく機械学習による薬物経口吸収におよぼす食事の影響
の予測

R4 年度 博士(薬学)甲号
吉友 葵:素過程を正しく考慮した薬物経口吸収性予測のための新規 in vitro 評価系の
開発
爲本 雄太:複数 CYP 分子種を同時阻害するリトナビルと直接経口抗凝固薬との薬物相互
作用に関する研究
保月 静香:In vitro 情報および in vivo 情報を統合した薬物相互作用の予測と臨床的管理

R5 年度(見込み)

博士(薬学)甲号
神 亮太:データ駆動型病態進行モデルを用いたパーキンソン病の解析とその機械学習
による拡張

博士(薬学)乙号
越道 大樹:非線形混合効果モデルを用いた全世界を対象としたウイルス感染者数推移の
解析と抗ウイルス薬開発への応用

(e) 雑誌記事等

1. 樋坂章博, 石井伊都子, 平林英樹. 薬物相互作用の平成 30 年を振り返る. 薬剤学 2020 年 80 巻 1 号 41-48.
2. 樋坂章博. モデリングの拠点をめざして, 薬剤学 2017 年 77 巻 2 号 61-65.
3. 樋坂章博. レギュラトリーサイエンスにおけるモデリングとシミュレーションの役割. 日本薬理学雑誌. 146, 180-184, 2015.
4. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉, 吉門崇, 山口諒. 特集 薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用 2015. ファーマトリビューン 4 月号. 2015.

5. 樋坂章博, 大野能之. 高齢者では注意が必要なくすりのナゼ?. ナース専科 2014;34(12):26-37.
6. 大野能之, 樋坂章博 (監修). 調剤の前に考えよう (第5回) 腎不全患者に処方されたスタチン. PharmaTribune 2014;72(12):6-14.
7. 樋坂章博, 臨床薬物相互作用のシミュレーションによる予測, ファルマシア, 2014;50: 664-8.
8. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. リスクマネジメント 院内での薬剤師の活動 医療現場における薬物相互作用の網羅的な予測と注意喚起の重要性. 医薬ジャーナル, 49, 727-33, 2013.
9. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 一步進んだ相互作用マネジメント 医療の質を高めるための薬学的アプローチ(第6回) 吸収過程における消化管内での相互作用. 薬事, 55, 282-6, 2013.
10. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉, 吉門崇, 山口諒. 特集 薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用. ファーマトリビューン4月号. 2013.
11. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉, 吉門崇. 特集 薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用. ファーマトリビューン4月号. 2012.
12. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉. 薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用 薬物間相互作用はここまで予測できる (座談会). ファーマトリビューン. 2011年4月号. pp7-17.
13. 大野能之, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉. 消化管内のpH上昇とキレート形成による薬物間相互作用. ファーマトリビューン. 2011年4月号. pp18-21.
14. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉. 薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用. ファーマトリビューン. 2011年4月号.
15. 大野能之, 樋坂章博 (監修) 排尿障害患者の処方変更. ファーマトリビューン. 2011年3月号. pp6-13.
16. 大野能之, 樋坂章博 (監修) 付録: 排尿障害関連薬剤. ファーマトリビューン. 2011年3月号.
17. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉. 薬物間相互作用を理解したい! ファーマトリビューン. 2010年4月号.
18. 杉山雄一, 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史, 前田和哉. 特集 しくみから理解する薬物間相互作用. ファーマトリビューン. 2009年3月号.
19. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 一步進んだ相互作用マネジメント, 医療の質を高めるための薬学的アプローチ(第6回) 吸収過程における消化管内での相互作用. 薬事 55(5): 282-6, 2013.
20. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 一步進んだ相互作用マネジメント, 医療の質を高めるための薬学的アプローチ(第5回) ワルファリン; CYP2C9 活性変動を介した相互作用を中心に. 薬事 54(13): 2222-7, 2012.
21. 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史. 一步進んだ相互作用マネジメント, 医療の質を高めるための薬学的アプローチ(第4回) FDAの相互作用ガイダンス. 薬事 54(11): 134-9, 2012.
22. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 一步進んだ相互作用マネジメント, 医療の質を高めるための薬学的アプローチ(第3回) 免疫抑制薬の相互作用. 薬事 54(8): 1339-45, 2012.
23. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 一步進んだ相互作用マネジメント, 医療の質を高めるための薬学的アプローチ(第2回) 睡眠導入薬の相互作用. 薬事 54(6): 1001-7, 2012.
24. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 一步進んだ相互作用マネジメント, 医療の質を高めるための薬学的アプローチ(第1回) スタチンの相互作用. 薬事 54(4): 637-45, 2012.
25. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 添付文書+αの処方支援: 透析患者への投与の評価. 月刊薬事, じほう, 2009年9月号.
26. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 添付文書+αの処方支援: 腎排泄寄与率の評価と腎機能低下患者への投与方法. 月刊薬事, じほう, 2009年8月号.
27. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 添付文書+α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(4). 月刊薬事, じほう, 2009年7月号.
28. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 添付文書+α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(3). 月刊薬事, じほう, 2009年6月号.
29. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 添付文書+α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(2). 月刊薬事, じほう, 2009年5月号.
30. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 添付文書+α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). 月刊薬事, じほう, 2009年4月号.
31. 樋坂章博. アドメノート: 薬物間相互作用重篤度の予測分類システム. Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 27:4-12, 2012 (IF: 2.321).
32. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. リスクマネジメント 院内での薬剤師の活動 医薬品安全性情報提供活動 DI室を中心とした情報提供体制の重要性. 医薬ジャーナル, 48(4):1148-1153, 2012.
33. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. CKDにおける薬剤の使用法とその留意点. Medical Practice 28(6): pp1103-1108 (2011).

34. 大野能之, 樋坂章博, 三角由香里, 鈴木洋史. 薬物間相互作用情報の重要度評価. *Global Pharmacists*, 6(3), pp7-9, 2010.
35. 大野能之, 久木隼人, 樋坂章博, 鈴木洋史. DI 室 Q&A ボリコナゾールの CYP3A4 の阻害による相互作用. *治療学*, 43: 1360-1363, 2009.
36. 大野能之, 久木隼人, 樋坂章博, 鈴木洋史. DI 室 Q&A ボリコナゾールの CYP3A4 の阻害による相互作用. *治療学*, 43: 1360-1363, 2009.
37. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 新インタビューフォーム徹底活用, 薬物動態に関する項目: 月刊薬事 51: 1449-1457, 2009
38. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史. 薬剤師による処方支援: 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. *医薬ジャーナル* 44(10), 138-47: 2008.
39. 樋坂章博. "複雑な単純さ", HAB 研究機構, NEWSLETTER, 14 (2), 2008.
40. 杉山雄一, 川合良成, 朝野芳郎, 樋坂章博. "医薬品開発における PK/PD 試験推進の必要性" *Drug Metab Pharmacokin* (ニュースレター) 21(1), pp15-21, 2006.

(f) 特許

石川清文, 深見竹広, 樋坂章博, 矢野光夫 (萬有製薬株式会社). 持続性エンドセリン拮抗剤. 出願番号 (国際出願番号): 特願平 5-03949, 公開番号 (公開出願番号): 特開平 6-228192, 出願日 1993 年 02 月 03 日, 公開日 (公表日): 1994 年 08 月 16 日.

(g) 報道発表

1. 千葉大学プレスリリース. 慢性閉塞性肺疾患 QOL 評価の有用性と禁煙の重要性が明らかに. 川松真也, 神亮太, 荒木渉吾, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 佐藤泰憲, 樋坂章博. 2020 年 8 月 27 日.
2. 千葉大学プレスリリース. 十分な PCR 検査の実施国では新型コロナの死亡率が低い. 樋坂章博, 吉岡英樹, 畠山浩人, 尾内善広, 安西尚彦. 2020 年 4 月 21 日. (朝日, 読売, 毎日, 産経, ワシントンポストなど新聞, 週刊誌, TV など報道されるとともに, 感染拡大防止のための大阪モデルなどに影響を与えた).
3. 千葉大学プレスリリース. 高齢者の加齢による肝臓の薬物処理能力の変化を初めて明確に 臓器の重量と血流量に比例して 40 歳から年に 0.8%低下. 副島呉竹, 佐藤洋美, 樋坂章博. 2021 年 9 月 24 日

(h) 学会発表

1. Hisaka A: Data-Driven Long-Term Progression Analysis of Chronic Diseases by SReFT to Facilitate Personalized Medicine and Streamline Clinical Trials 日本薬学会第 144 年会(2024, 予定)
2. 神亮太, 佐藤洋美, 樋坂章博: ニューラルネットワークを活用したデータ駆動型長期病態進行モデリングによるパーキンソン病の解析. 日本薬学会第 144 年会(2024, 予定)
3. 中里裕貴, 神亮太, 荒木渉吾, 田村智樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: ニューラルネットワークを活用したデータ駆動型長期病態進行モデリングによる慢性心不全の解析. 日本薬学会第 144 年会(2024, 予定)
4. 薄木謙治, 神亮太, 佐藤洋美, 樋坂章博: ニューラルネットワークを活用したデータ駆動型長期病態進行モデリングによる COPD の解析. 日本薬学会第 144 年会(2024, 予定)
5. 樋坂章博: 大人が楽しむ科学教室 2023 健康の科学シリーズ, くすりの効き目は何で決まるの? 千葉市科学館 (2024)
6. 佐藤圭次朗, 加藤大皓, 菊池萌恵, 大川柊弥, 後藤杏子, 渡邊麻央, 松本千佳, 田中浩輝, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 転移性脳腫瘍の脳内免疫環境とアストロサイトの関与. 第 97 回日本薬理学会年会 (2023)
7. 神亮太, 佐藤洋美, 樋坂章博: 機械学習によるパーキンソン病の長期病態進行モデルの構築と非線形混合効果モデルとの比較. 第 44 回日本臨床薬理学会学術総会 (2023)
8. 佐野大和, 神亮太, 佐藤洋美, 樋坂章博: 機械学習による糖尿病の長期病態進行モデルの構築とイベントリスク解析. 第 44 回日本臨床薬理学会学術総会 (2023)
9. 田村智樹, 神亮太, 中里裕貴, 佐藤洋美, 樋坂章博: 深層学習と臨床試験データを用いた慢性心不全の長期予後予測. 第 44 回日本臨床薬理学会学術総会 (2023)

10. 樋坂章博: 特別講演 SL-2、動物実験を廃絶するための最も合理的だが長期的な戦略 日本動物実験代替法学会 第 36 回大会 (2023)
11. 中里裕貴, 神亮太, 樋坂章博: 深層学習を用いた慢性心不全における長期病態進行モデルの構築. 第 27 回日本心不全学会学術集会 (2023)
12. 橋本なつみ, 爲本雄太, 高橋慶多, 久米村花菜, 佐藤洋美, 樋坂章博: Significance of choice of substrate drugs and buffer conditions which affect the assessment of in vitro inhibition of metabolism by CYP3A. 日本薬物動態学会第 38 回年会/第 23 回シトクロム P450 国際会議国際合同大会 (2023)
13. Kumemura H, Tamemoto Y, Hozuki S, Sato H, Hisaka A: A new approach to evaluate in vivo inhibition ratio of CYP3A based on data from adverse event reporting system without using pharmacokinetic information. 日本薬物動態学会第 38 回年会/第 23 回シトクロム P450 国際会議国際合同大会 (2023)
14. 加藤大皓, 大川柊弥, 佐藤圭汰朗, 後藤杏子, 渡邊麻央, 畠山浩人, 樋坂章博, 佐藤洋美: アストロサイトが影響する転移性脳腫瘍の特性. 第 82 回 日本癌学会学術総会 (2023)
15. 佐藤圭汰朗, 加藤大皓, 菊池萌恵, 大川柊弥, 後藤杏子, 渡邊麻央, 松本千佳, 田中浩輝, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 転移性脳腫瘍周囲のアストロサイトが好中球の浸潤を促進する可能性. 第 82 回 日本癌学会学術総会 (2023)
16. 中里裕貴, 神亮太, 田村智樹, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 深層学習を用いた長期病態進行モデルの構築と慢性心不全への適用. 第 17 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (2023)
17. 神亮太, 中里裕貴, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 機械学習を用いた長期病態進行モデリング法開発とパーキンソン病への適用. 第 9 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2023)
18. 樋坂章博: 遠くて近い大学の研究と薬剤師の実務のつながり: 薬物相互作用などを例として 第 121 回薬剤師卒後教育研修講座 千葉大学大学院薬学研究院・薬友会・千葉大学医学部附属病院薬剤部・千葉県病院薬剤師会共催ウェビナー(2023)
19. 佐藤洋美, 豊島拓斗, 小金正空, 井澤 涼, 樋坂章博: SGLT2 阻害剤による脂肪組織の炎症抑制および代謝シフトに関する検討. 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム 2023 (2023)
20. 豊島拓斗, 小金正空, 樋坂章博, 佐藤洋美: SGLT2 阻害剤による心保護作用のメカニズム解明のための脂肪組織の抗炎症及び代謝シフトに関する検討. 第 148 回日本薬理学会関東部会 (2023)
21. 加藤大皓, 大川柊弥, 佐藤圭汰朗, 後藤杏子, 渡邊麻央, 畠山浩人, 樋坂章博, 佐藤洋美: ストロサイトが影響する転移性脳腫瘍の特性. 第 148 回日本薬理学会関東部会 (2023)
22. 佐藤圭汰朗, 加藤大皓, 菊池萌恵, 大川柊弥, 後藤杏子, 松本千佳, 田中浩輝, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 転移性脳腫瘍の脳内免疫環境とアストロサイトの関与. 第 148 回日本薬理学会関東部会 (2023)
23. 樋坂章博: 特別講演 SL01、疾患進行、臨床的治療、薬物動態の帰結を予測するための新しい技術 日本薬学会 第 143 年会(2023)
24. 爲本雄太, 柴田侑裕, 橋本なつみ, 佐藤洋美, 樋坂章博: 複数 CYP 分子種の同時阻害によるリトナビルをブースターとして含む薬剤と直接経口抗凝固薬との相互作用: in vitro 実験とデータベース解析に基づく検討 日本薬学会第 143 年会(2023)
25. 神亮太, 荒木渉吾, 吉岡英樹, 樋坂章博: 機械学習による慢性心不全の長期病態進行の推定とイベントリスク変化の解析 日本薬学会第 143 年会(2023)
26. 菊池望恵, 吉友 葵, 小金正空, 後藤杏子, 大川柊弥, 原 来実, 白根大貴, 松本千佳, 田中浩輝, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 転移性脳腫瘍から発信される cGAMP がアストロサイトの代謝に与える影響の速度論的評価 日本薬学会第 143 年会(2023)
27. 後藤杏子, 大川柊弥, 松本千佳, 白根大貴, 田中浩輝, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 転移性脳腫瘍周辺アストロサイトのコレシストキニン産生と腫瘍微小環境への関与 日本薬学会第 143 年会(2023)
28. 高橋慶多, 吉友葵, 香月康宏, 佐藤洋美, 樋坂章博: 頂端膜と基底膜の透過性の違いを考慮した caco-2 細胞での quinidine の P-gp による排出輸送の速度論的な解析 日本薬学会第 143 年会(2023)
29. Sato H, Goto M, Kato K, Sato K, Okawa T, Kikuchi M, Usuki K, Tanaka H, Matsumoto C, Akita H, Hisaka A: Role of astrocytes in building tumor microenvironment around metastatic brain tumors The 24th Japan-Korea Joint Seminar on Pharmacology (2022)
30. Sato H, Goto M, Okawa T, Kikuchi M, Tanaka H, Matsumoto C, Akita H, Hisaka A: cGAMP-induced metabolic alterations in astrocytes and their impacts on tumor immune responses in the CNS 96 回日本薬理学会年会(2022)
31. Sato H, Hozuki S, Hisaka A: Prediction of comprehensive drug interactions using in vitro and in vivo information 96 回日本薬理学会年会, シンポジウム: 最適医療を個人に届ける薬理学と臨床薬理学(2022)
32. Toyoshima T, Hisaka A, Sato H, Kogane M, Kikuchi M: Investigation of Anti-Inflammation and Metabolome Shifts Induced by SGLT2 Inhibitors to Elucidate the Mechanism of Cardioprotective Effects 第 96 回日本薬

- 理学会年会(2022)
33. Kitaguchi T, Ito M, Ota N, Ohno K, Kobayashi K, Sato H, Iwao T, Matsunaga T, Tanaka M, Hisaka A: Prediction of human plasma concentrations of food-related compounds based on in vitro tests 日本薬物動態学会第 37 回年会(2022)
 34. 爲本雄太, 佐藤洋美, 樋坂章博: Potential drug interactions of DOACs with ritonavir boosted drugs including paxlovid, a new anti-COVID-19 drug 日本薬物動態学会第 37 回年会(2022)
 35. 爲本雄太, 佐藤洋美, 樋坂章博: 経口抗凝固薬 DOAC とリトナビルを含む薬剤の相互作用の可能性 第 16 回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム(2022)
 36. Jin R, Yoshioka H, Hisaka A: Development of a method for building a long-term disease progression model using neural networks CBI 学会 2022 年大会(2022)
 37. 爲本雄太, 佐藤洋美, 樋坂章博: CYP の網羅的阻害活性評価を基盤とするリトナビルの相互作用研究: DOAC と COVID-19 治療薬パキロビッドとの相互作用の可能性 第 32 回日本医療薬学会年会(2022)
 38. 荒木渉吾, 中里裕貴, 神亮太, 樋坂章博: 慢性疾患の疾患進行時間軸に沿ったハザード変化を解析する方法の開発 2022 年度統計関連学会連合大会(2022)
 39. 菊池望恵, 吉友 葵, 後藤杏子, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: cGAMP 導入がアストロサイトのグルタミン酸関連物質の代謝フラックスに与える影響. 生体機能と創薬シンポジウム 2022(2022)
 40. 後藤杏子, 大川柊弥, 松本千佳, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: アストロサイトにおける cGAMP 導入による NF κ B 経路の活性化 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム(2022)
 41. 菊池望恵, 吉友 葵, 後藤杏子, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: cGAMP 導入がアストロサイトのグルタミン酸関連物質の代謝フラックスに与える影響 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム(2022)
 42. 爲本雄太, 佐藤洋美, 樋坂章博: DOAC とパキロビッドなどリトナビルを含む薬剤の相互作用の可能性: In vitro カクテル法とデータベース解析に基づく研究 医療薬学フォーラム 2022 第 30 回クリニカルファーマシーシンポジウム(2022)
 43. Soejima Y, Yoshioka H, Guro S, Sato H, Hatakeyama H, Sato Y, Fujimoto Y, Anzai N, Hisaka A: Systematic Analysis of Clinical Trial Data for Personalized Therapy: Effects of Exercise Training in Chronic Heart Failure Patients Depend on Medications and Conditions 第 49 回日本毒性学会, シンポジウム(2022)
 44. 高橋慶多, 吉友葵, 香月康宏, 佐藤洋美, 樋坂章博: Caco-2 細胞において基底膜側透過性の高い薬物の輸送に OST α/β は関与するか? 日本薬剤学会第 37 年会(2022)
 45. 高岡亮太, 副島 裕佳子, 畔 さゆり, 吉岡 英樹, 佐藤 洋美, 鈴木 洋史, 樋坂章博: 慢性心不全患者における循環系生理に関する MBMA 解析 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 46. 吉岡英樹, 副島裕佳子, 畔 さゆり, 佐藤洋美, 畠山浩人, 佐藤泰憲, 藤本喜英, 安西尚彦, 樋坂章博: 臨床試験個別データの精密解析に基づく慢性心不全患者に対する運動トレーニングの効果予測スコアの開発 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 47. 伊禮 輔, 柴田侑裕, 佐藤洋美, 樋坂章博: 有害事象報告データベースを活用したペランパネル投与に伴う自殺関連有害事象の調査 NA, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 48. 浅野聡志, 吉友 葵, 佐藤洋美, 樋坂章博: 消化管内容物の挙動と膜透過性の影響を考慮した新規消化管吸収モデルによる薬物の消化管吸収解析 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 49. 樋坂章博, 吉友 葵, 保月静香, 浅野聡志, 香月康宏, 洋美: 薬物動態吸収モデルのパラダイムシフト: 上皮細胞中の薬物濃度の決定要因は何か? 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 50. 後藤杏子, 大川柊弥, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 腫瘍放出因子 cGAMP がアストロサイトの遺伝子発現とカルシウム応答に与える影響 NA, 福岡, ハイブリッド開催 (2022)
 51. 荒井貴宏, 小久保朋美, 唐鋭恒, 安保博仁, 平川城太郎, 秋田英万, 川島博人, 樋坂章博, 畠山浩人: がん病態で増加する骨髄系細胞は抗 PD-L1 抗体 に対するアナフィラキシーを増悪する 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 52. 吉友葵, 浅野聡志, 保月静香, 爲本雄太, 香月康宏, 佐藤洋美, 樋坂章博: 小腸上皮細胞中濃度を考慮した新しい吸収予測法による P-gp, CYP3A 基質薬のアベイラビリティ評価 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 53. 菊池望恵, 吉友 葵, 小金正空, 後藤杏子, 大川柊弥, 原 来実, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: cGAMP 導入がアストロサイトのグルタミン酸関連物質の代謝フラックスに与える影響 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
 54. 山本麻由, 栗野泰大, 松田怜子, 松本唯, 鈴木博元, 櫻井遊, 秋田英万, 上原知也, 樋坂章博, 畠山浩人: 腹腔内投与した免疫チェックポイント阻害剤の腹腔内腫瘍に対する移行メカニズムの検討 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)

55. 加藤大皓, 大川柊弥, 後藤杏子, 畠山浩人, 樋坂章博, 佐藤洋美: アストロサイトが影響する転移性脳腫瘍の特性 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
56. 伊禮輔, 柴田侑裕, 佐藤洋美, 樋坂章博: ペランパネルの使用と自殺関連有害事象の関連性についての副作用データベース解析 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
57. 小金正空, 豊島拓斗, 加藤大皓, 後藤杏子, 樋坂章博, 佐藤洋美: 脂肪細胞における SGLT2 阻害薬の代謝調節および抗炎症作用の連関 日本薬学会第 142 年会, 名古屋, WEB 開催 (2022)
58. Yoshitomo A, Asano S, Hozuki S, Tamemoto Y, Kazuki Y, Sato H, Hisaka A: A New Evaluation Method of Drug Absorption Considering Intracellular Drug Concentration and Discrimination of Permeabilities across Apical and Basal Membranes Using CYP3A Expressing Caco-2 Cells. 24th North American ISSX Meeting, WEB (2021)
59. Jones HS, Kurino T, Terui A, Matsuda R, Suzuki H, Uehara T, Hisaka A, Hatakeyama H: Comparison of anti-CTLA-4 antibody therapy-sensitive and resistant murine models to elucidate causes of difference in response. 24th North American ISSX Meeting, online (2021)
60. Tamemoto Y, Hashimoto N, Shibata Y, Yoshitomo A, Sato H, Hisaka A: In vitro cocktail method for systematic evaluation of preincubation time dependent and in dependent inhibition s of CYP enzymes: Selection of buffer and time dependent inhibition by fluvoxamine. ISSX 24th, Web (2021)
61. Hatakeyama H, H, Kurino T, Matsuda R, Terui A, Suzuki H, Kokubo T, Uehara T, Arano Y, Hisaka A: Anti-PD-L1 antibody shows less efficacy than anti-PD-1 antibody due to poor PK properties in mice models. 24th North American ISSX Meeting, Web (2021)
62. Jin R, Yoshioka H, Hisaka A: Analysis of Long-term Progression of Parkinson's Disease and Covariate Effects of Sex and LRRK2-Associated Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) by SReFT. American Conference on Pharmacometrics 12, Web (2021)
63. Yoshioka H, Kawamatsu S, Jin R, Araki S, Sato H, Sato Y, Hisaka A: Scores of Health-Related Quality of Life Questionnaire Worsen Consistently in Patients of COPD: Estimating Disease Progression over 30 Years by SReFT with Individual Data Collected in SUMMIT Trial. American Conference on Pharmacometrics 12, Web (2021)
64. Hozuki S, Asano S, Yoshitomo A, Sato H, Hisaka A: Simultaneous Analysis of Numerous Drug Interactions in Intestine and Liver Completely Integrating In Vivo and In Vitro Information by Markov Chain Monte Carlo Method. ACoP12, online (2021)
65. 佐藤洋美, 樋坂章博: 小腸における薬物相互作用の予測 医療薬学フォーラム 2021, Web 開催 (2021)
66. 佐藤洋美, 副島呉竹, 柴田侑裕, 樋坂章博: 高齢者の薬物動態の特性と薬物相互作用のリスク RS 学会第 11 回学術大会, Web 開催 (2021)
67. 樋坂章博: 薬物吸収の生理学的理解: 初回通過効果, 食事の影響, 難溶性をどのように解決するか 薬物動態談話会, Web 開催 (2021)
68. Hisaka A: International comparison of the spread of Coronavirus infection. KSCPT-JSCPT Joint Symposium, Web 開催 (2021)
69. 樋坂章博: 母集団薬物動態解析における 機械学習法の有用性 第 42 回日本臨床薬理学会学術総会, 仙台 (2021)
70. 樋坂章博: 薬物体内動態解析理論の新展開 -トップダウンとボトムアップアプローチの融合-(講演). 日本毒性学会学術年会. Web 2020/6/29-7/1.
71. 金森大誠, 宮崎菜摘, 青木重樹, 伊藤晃成, 樋坂章博, 畠山浩人: 温熱耐性を有するがん細胞のエネルギー代謝の解析 日本薬剤学会第 36 年会, 徳島, オンライン開催 (2021)
72. 松本唯, 張俐綺, 五味昌樹, 櫻井遊, 松田怜子, 秋田英万, 樋坂章博, 畠山浩人: 脂質ナノ粒子の腹腔内投与による腹腔内腫瘍への送達に関する検討 日本薬剤学会第 36 年会, 徳島, オンライン開催 (2021)
73. 畠山浩人, 張俐綺, 櫻井遊, ジョーンズヘイリーさくら, 秋田英万, 樋坂章博: 血管標的型脂質ナノ粒子を用いた VEGFR2 ノックダウンによる血管正常化と免疫チェックポイント阻害剤治療効果の向上 日本薬剤学会第 36 年会, 徳島, オンライン開催 (2021)
74. 神 亮太, 吉岡英樹, 樋坂章博: SReFT によるバイオマーカーを用いたパーキンソン病長期病態のモデル構築 第 28 回 HAB 研究機構学術年会, Web (2021)
75. 松本 唯, 張俐綺, 五味昌樹, 櫻井遊, 田中浩揮, 松田怜子, 秋田英万, 樋坂章博, 畠山浩人: 投与経路による脂質ナノ粒子の腹腔内腫瘍に対する送達の違い 第 37 回日本 DDS 学会学術集会, 千葉, オンライン開催 (2021)
76. 伊禮 輔, 柴田侑裕, 佐藤洋美, 樋坂章博: 有害事象データベースを活用したペランパネルの使用と自殺関連有害事象の調査 医療薬学フォーラム 2021 第 29 回クリニカルファーマシーシンポジウム, オンライン開催 (2021)
77. 大川柊弥, 後藤杏子, 加藤大皓, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: アストロサイト

- の腫瘍促進的な形質への変化に対する cGAMP の寄与の検討 次世代を担う若手のための創薬・医療薬理シンポジウム 2021, 北海道+オンライン (2021)
78. 星野悠介, 吉岡英樹, 樋坂章博: 機械学習を用いた薬物吸収に及ぼす食事の影響の予測 第 65 回日本薬学会関東支部大会, オンライン開催 (2021)
 79. 神亮太, 樋坂章博: 患者個別データを用いたパーキンソン病の長期病態進行モデルの構築 第 65 回日本薬学会関東支部大会, Web (2021)
 80. 荒木渉吾, 副島裕佳子, 吉岡英樹, 神亮太, 樋坂章博: SOLVD 試験の心不全患者の予後に関わるバイオマーカーの統合的評価 第 65 回日本薬学会関東支部大会, Web (2021)
 81. 中里裕貴, 副島裕佳子, 吉岡英樹, 神亮太, 樋坂章博: Causal Forest を用いた機械学習による慢性心不全における運動療法の有害因子検出の試み 第 65 回日本薬学会関東支部大会, Web (2021)
 82. 吉友葵, 浅野聡志, 保月静香, 爲本雄太, 香月康宏, 佐藤洋美, 樋坂章博: 小腸の頂端膜側と基底膜側の透過性の差と細胞内分布容積を考慮した Fg 予測のための in vitro 評価系の開発(口頭) 第 65 回日本薬学会関東支部大会, WEB 開催 (2021)
 83. 保月静香, 爲本雄太, 柴田侑裕, 佐藤洋美, 樋坂章博: In vitro 情報と in vivo 情報の統合による薬物相互作用マネジメントの妥当性評価 第 65 回日本薬学会関東支部大会, オンライン (2021)
 84. 金森大誠, 宮崎菜摘, 青木重樹, 伊藤晃成, 樋坂章博, 畠山浩人: 熱ストレス下における熱耐性卵巣癌細胞の代謝 シフトの解明 第 65 回日本薬学会関東支部大会, 千葉, オンライン開催 (2021)
 85. 伊禮 輔, 柴田侑裕, 佐藤洋美, 樋坂章博: 有害事象データベースを活用したペランパネルの使用と自殺関連有害事象の調査 第 65 回日本薬学会関東支部大会, オンライン開催 (2021)
 86. 荒井貴宏, 小久保朋美, 唐鋭恒, 安保博仁, 平川城太朗, 秋田英万, 川島博人, 樋坂章博, 畠山浩人: がん病態で増加する骨髄系細胞は抗 PD-L1 抗体に対するアナフィラキシーを増悪 する 第 65 回日本薬学会関東支部大会, オンライン開催 (2021)
 87. 大川柊弥, 後藤杏子, 加藤大皓, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 腫瘍周辺アストロサイトの形質の発現に対する cGAMP の寄与の検討 第 65 回日本薬学会関東支部大会, オンライン (千葉) (2021)
 88. 橋本なつみ, 爲本雄太, 柴田侑裕, 吉友 葵, 佐藤洋美, 樋坂章博: アゾール系抗真菌薬による CYP 時間依存的阻害の薬物相互作用リスクの in vitro カクテル法による系統的検出 第 65 回日本薬学会関東支部大会, Web (2021)
 89. 吉友葵, 浅野聡志, 保月静香, 爲本雄太, 香月康宏, 佐藤洋美, 樋坂章博: 小腸上皮細胞中の吸収素過程を求める in vitro 評価系の開発 第 15 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, WEB 開催 (2021)
 90. Yoshitomo A, Asano S, Hozuki S, Tamemoto Y, Kazuki Y, Sato H, Hisaka A: A New Analytical Method for Evaluation of Drug Absorption Considering Intracellular Drug Concentration Using CYP3A Expressing Caco-2 Cells. 日本薬物動態学会第 36 回年会, 高崎, WEB 開催 (2021)
 91. Jones HS, Kurino T, Terui A, Matsuda R, Suzuki H, Uehara T, Hisaka A, Hatakeyama H: Comparison of anti-CTLA-4 antibody therapy-sensitive and resistant murine models to elucidate causes of difference in response. 日本薬物動態学会 第 36 回年会, オンライン (2021)
 92. 爲本雄太, 橋本なつみ, 柴田侑裕, 吉友 葵, 佐藤洋美, 樋坂章博: Systematic evaluation of drug interaction risk by time-dependent inhibition using in vitro cocktail method: fluvoxamine and fluconazole are time-dependent inhibitors of CYP2C19. 日本薬物動態学会第 36 年会, Web (2021)
 93. 保月静香, 爲本雄太, 柴田侑裕, 浅野聡志, 吉友葵, 佐藤洋美, 樋坂章博: In vitro 情報と in vivo 情報の統合による薬物相互作用マネジメントの妥当性検証 第 42 回 日本臨床薬理学会学術総会, 仙台+オンライン (2021)
 94. 樋坂章博: 薬物相互作用の予測と検証. 第 30 回医療薬学会. Web 2020/10/24-11/1.
 95. 樋坂章博: 生体模倣システム(MPS)を用いた生理学的薬物速度論(PBPK)による生体予測の戦略. CBI 学会 2020 年大会. Web 2020/10/27-30.
 96. 樋坂章博: 世界における新型コロナウイルス感染症拡大の早期特性解析(講演). 第 143 回日本薬理学会関東支部大会. Web 2020/10/24.
 97. 樋坂章博: 薬物相互作用の統合的予測(講演). 第 34 回日本エイズ学会. Web 2020/11/27-12/25.
 98. 樋坂章博: 薬物相互作用予測の精緻化を目指した統合的解析(講演). 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5.
 99. 樋坂章博: FIH 試験参加者の安全性確保 薬物動態学専門家の視点(講演). 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5.
 100. 佐藤洋美, 副島呉竹, 樋坂章博: 老年薬学会共同企画: 薬物動態に影響する高齢者の生理学的変化と性差(講演). 第 14 回日本性差医学・医療学会年会, 東京+Web (2021)
 101. Shibata Y, Sato H, Hisaka A: Voriconazole decreases neutropenia associated with cyclophosphamide therapy

- possibly by inhibiting CYP3B6 metabolism. PSWC2020, Montreal, Canada 2020/5/22-27 ※新型コロナにより現地開催中止
102. Hisaka A, Ryota J: Analysis of long-term progression of Parkinson's disease by SReFT (Statistical Restoration of Fragmented Time-course) suggested slower progress in patients with LRRK2 G2019S mutation. PSWC2020, Montreal, Canada 2020/5/22-27 ※新型コロナにより現地開催中止
 103. Hisaka A, Kawamatsu S, Jin R, Sato Y: Analysis of long-term disease progression of COPD by SReFT (Statistical Restoration of Fragmented Time-course): Effects of smoking and bronchodilators. PSWC2020, Montreal, Canada 2020/5/22-27 ※新型コロナにより現地開催中止
 104. ジョーンズ ヘイリーさくら, 栗野泰大, 照井亜侑, 松田怜子, 鈴木博元, 上原知也, 樋坂章博, 畠山浩人: マウス担癌モデルにおける抗 CTLA4抗体の作用機序の検討(口頭) 日本薬剤学会第 35 年会, 熊本+誌上開催 2020/5/14-16
 105. 金森大誠, 堀川夕維, 樋坂章博, 畠山浩人: がんが温熱療法に耐性を有する機構のトランスオミクス解析による解明 日本薬剤学会第 35 年会, 熊本+誌上開催 2020/5/14-16
 106. Asano S, Yoshitomo A, Hozuki S, Ozawa N, Kageyama M, Umeda S, Kazuki Y, Sato H, Hisaka A: Comparison of Predictions of Drug-drug Interaction by Static and Dynamic Pharmacokinetic Models and Usefulness of CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 Cells in These Analyses. 日本薬剤学会第 35 年会, 熊本+誌上開催 2020/5/14-16
 107. 星野悠介, 吉岡英樹, 樋坂章博: 薬物吸収に及ぼす食事の影響の機械学習による予測 日本薬剤学会第 35 年会, 熊本+誌上開催 2020/5/14-16
 108. 爲本雄太, 柴田侑裕, 保月静香, 佐藤洋美, 樋坂章博: In vitro カクテル法による複数 CYP 分子種の網羅的代謝活性の評価に及ぼす緩衝液条件の影響 日本薬剤学会第 35 年会, 熊本+誌上開催 2020/5/14-16
 109. 大川柊弥, 佐藤洋美, 後藤杏子, 樋坂章博: アストロサイトが乳がん細胞の増殖およびパクリタキセル感受性に与える影響 第 143 回日本薬理学会関東部会, 長野+Web 2020/10/24
 110. Jin R, Kawamatsu S, Araki S, Sato H, Sato Y, Hisaka A: Statistically estimating life-long progression of chronic disease from the information of short clinical trials CBI 学会 2020 年大会, Web 2020/10/27-30
 111. 星野悠介, 吉岡英樹, 樋坂章博: The prediction of food effect on drug oral absorption by machine learning CBI 学会 2020 年大会, Web 2020/10/27-30
 112. Shibata Y, Sato H, Hisaka H: Probable drug interaction between cyclophosphamide and voriconazole: adverse event database surveys and experiment in mice. 第 14 回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム, 岡山+Web 2020/11/28
 113. 爲本雄太, 柴田侑裕, 保月静香, 佐藤洋美, 樋坂章博: Study on impacts of buffer selection on assessment of fm (fraction metabolized) for multiple CYP 日本薬物動態学会第 35 年会, Web 2020/12/1
 114. 佐藤洋美, 保月静香, 浅野聡志, 吉友葵, 柴田侑裕, 爲本雄太, 香月康弘, 樋坂章博: 薬物相互作用を統合的に解析する STADAM フレームワークの開発:クリアランスの in vitro と in vivo の関連付けと再吸収のモデル化. 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5
 115. 柴田侑裕, 佐藤洋美, 樋坂章博: シクロホスファミドとポリコナゾールの CYP2B6 阻害を介した薬物相互作用の可能性を探る日本及び米国の有害事象自発報告データベースの解析 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5
 116. 爲本雄太, 柴田侑裕, 保月静香, 佐藤洋美, 樋坂章博: 代謝寄与率(fm)の評価に与える緩衝液条件の影響: in vitro カクテル法による検討 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5
 117. 神亮太, 樋坂章博: SReFT(スレフト)によるパーキンソン病長期病態と性別や遺伝多型の及ぼす影響の解析 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5
 118. 樋坂章博, 川松真也, 神亮太, 荒木渉吾, 佐藤洋美: COPD における健康状態評価スコアの長期的変化と喫煙の影響: SUMMIT 試験結果の SReFT による解析 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5
 119. 吉友葵, 佐藤洋美, 浅野聡志, 香月康宏, 樋坂章博: 多機能細胞による評価を指向した小腸での輸送と代謝の同時活性評価法の開発(ポスター) 第 41 回日本臨床薬理学会学術総会, 福岡+Web 2020/12/3-5
 120. 神亮太, 樋坂章博: パーキンソン病の病態進行は LRRK2 遺伝子変異と性により異なる 第 14 回 パーキンソン病・運動障害疾患カンファレンス, 福岡+Web 2021/2/22-24
 121. Sato H, Okawa T, Hara K, Goto M, Kikuchi M, Tanaka H, Shirane D, Yamakawa K, Akita H, Hatakeyama H, Hisaka A: Implication of glutamine-glutamate metabolic change in astrocyte via cGAMP transmitted by metastatic cancer cells. 第 94 回日本薬理学会年会, 札幌+Web 2021/3/8-10
 122. 副島裕佳子, 吉岡英樹, 樋坂章博: Model-based meta-analysis of changes in circulatory system physiology in patients with chronic heart failure 第 85 回日本循環器学会学術集会, 神奈川+Web 2021/3/26-28
 123. 金森大誠, 宮崎菜摘, 青木重樹, 伊藤晃成, 樋坂章博, 畠山浩人: 温熱耐性を有するがん細胞のエネ

- ルギー代謝の解析 日本薬学会第 141 年会, 広島+Web 2021/3/26-29
124. 伊禮 輔, 柴田侑裕, 佐藤洋美, 樋坂章博: ペランパネルの使用と自殺関連有害事象の関連性についての副作用データベース解析 日本薬学会第 141 年会, 広島+Web 2021/3/26-29
 125. 後藤杏子, 大川柊弥, 山川拓真, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: 腫瘍周辺アストロサイトを想定した cGAMP 導入による発現変動遺伝子の探索 日本薬学会第 141 年会, 広島+Web 2021/3/26-29
 126. 菊池望恵, 小金正空, 後藤杏子, 大川柊弥, 原 来実, 山川拓真, 白根大貴, 田中浩揮, 秋田英万, 樋坂章博, 佐藤洋美: cGAMP 添加による初代培養アストロサイトのグリコーゲンとヌクレオチドの代謝変化 日本薬学会第 141 年会, 広島+Web 2021/3/26-29
 127. 松本 唯, 張俐綺, 五味昌樹, 櫻井遊, 松田怜子, 秋田英万, 樋坂章博, 畠山浩人: 脂質ナノ粒子の腹腔内腫瘍への移行に影響する投与経路の検討(口頭) 日本薬学会第 141 年会, 広島+Web 2021/3/26-29
 128. 神亮太, 樋坂章博: パーキンソン病の長期病態進行の SReFT を用いた解析 第 140 回日本薬学会年会, 2020 年 3 月 25-28 日(京都国際会議場)誌上開催.
 129. 吉岡英樹, 佐藤泰憲, 樋坂章博: 機械学習による無作為化臨床試験の解析 -OASIS-5 および 6 試験の患者個別レベルの複合分析- 第 140 回日本薬学会年会, 2020 年 3 月 25-28 日(京都国際会議場)誌上開催
 130. 吉友 葵, 浅野聡志, 佐藤洋美, 香月康宏, 樋坂章博: 小腸利用率を予測するための CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 細胞を用いた P 糖蛋白質と CYP3A4 活性の in vitro 同時評価法の開発 第 140 回日本薬学会年会, 2020 年 3 月 25-28 日(京都国際会議場)誌上開催
 131. 樋坂章博, 浅野聡志, 吉友 葵, 保月静香, 佐藤洋美: 薬物の小腸内の動きを考慮した静的薬物吸収モデルの構築, 第 140 回日本薬学会年会, 2020 年 3 月 25-28 日(京都国際会議場)誌上開催.
 132. 爲本雄太, 柴田侑裕, 保月静香, 佐藤洋美, 樋坂章博: 複数 CYP 分子種の代謝寄与率の in vitro カクテル法による一斉評価: 緩衝液の選択が及ぼす影響に関する基礎的検討, 第 140 回日本薬学会年会, 2020 年 3 月 25-28 日(京都国際会議場)誌上開催
 133. 金森大誠, 樋坂章博, 畠山浩人: がんが温熱療法に耐性を有する機構のトランスオミクス解析による解明 第 140 回日本薬学会年会, 2020 年 3 月 25-28 日(京都国際会議場)誌上開催
 134. 荒井貴宏, 小久保朋美, 平川城太郎, 秋田英万, 川島博人, 樋坂章博, 畠山浩人: 担癌マウスにおける抗 PD-L1 抗体投与後の致死的アナフィラキシー発症機構の解明 第 140 回日本薬学会年会, 2020 年 3 月 25-28 日(京都国際会議場)誌上開催.
 135. Hisaka A, Hozuki S, Asano S, Yoshitomo A, Shibata Y, Tamemoto Y, Sato H: Systematic Prediction of Drug Interactions Integrating In Vivo and In Vitro Information Considering Contributions by Multiple Molecular Species of CYP and Transporter, 121st American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT 2020) Annual Meeting, 2020 年 3 月 17-21 日, TX, USA (ウイルス感染のため現地開催中止).
 136. Jin R, Yoshioka H, Hisaka A: Analysis of Long-term Progression of Parkinson's Disease by SReFT (Statistical Restoration of Fragmented Time-course), 121st American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT 2020) Annual Meeting, 2020 年 3 月 17-21 日, TX, USA (ウイルス感染のため現地開催中止).
 137. Yoshioka H, Hisaka A: Machine learning approaches to analyze the effect of fondaparinux, a factor Xa inhibitor, in patients with acute myocardial infarction, 121st American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics (ASCPT 2020) Annual Meeting, 2020 年 3 月 17-21 日, TX, USA (ウイルス感染のため現地開催中止).
 138. Sato H, Hara K, Okawa T, Tanaka H, Shirane D, Hatakeyama H, Akita H, Hisaka A: Potential metabolic changes mediated by cGAMP in astrocytes in contact with brain metastatic cancer. 第 93 回日本薬理学会年会, 2020 年 3 月 16-18 日(パシフィコ横浜)誌上開催.
 139. Yoshioka H, Sato H, Hisaka A: Utilizing Machine Learning in Analysis of Megatrials - A Combined Analysis of the OASIS-5 and -6 Trials Using Individual Patient Data. Pharmacometrics Japan Conference 2020, 2020 年 1 月 22-23 日(東京).
 140. Jin R, Hisaka A: Analysis of long-term progression of Parkinson's disease by SReFT (Statistical Restoration of Fragmented Time course) which is a significant expansion of population pharmacokinetic analysis. Pharmacometrics Japan Conference 2020, 2020 年 1 月 22-23 日(東京).
 141. 樋坂章博: 薬物体内動態解析理論の新展開(講演). 第 412 回 CBI 学会講演会, 東京, 2019 年 12 月 18 日.
 142. Soejima S, Sato H, Hisaka A: Quantitative evaluation of reduced hepatic clearance in elderly people based on meta-analysis of population pharmacokinetic analyses. 第 34 回日本薬物動態学会年会, 2019 年 12 月 11 日(つくば)
 143. Hozuki S, Yoshioka Y, Shibata Y, Asano S, Yoshitomo A, Sato H, Hisaka A: Systematic prediction of drug interactions integrating in vivo and in vitro information considering the contributions of multiple CYP molecular species and P-glycoprotein. 第 34 回日本薬物動態学会年会, 2019 年 12 月 10 日(つくば)

144. Asano S, Yoshitomo A, Sato H, Hisaka A: New Dynamic Model which Precisely Explains Movements of Drug in the Intestine and Its Use for Analysis of Drug-drug Interaction. 第 34 回日本薬物動態学会年会, 2019 年 12 月 10 日(つくば)
145. Shibata Y, Hozuki S, Sato H, Hisaka A: Significance of involvement of multiple molecular species in drug interactions by CYP inhibition. 第 34 回日本薬物動態学会年会, 2019 年 12 月 10 日(つくば)
146. Yoshitomo A, Asano S, Sato H, Kazuki Y, Hisaka A: Simultaneous In Vitro Evaluation of Efflux by P-glycoprotein and Metabolism by CYP3A Using CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 Cells. 第 34 回日本薬物動態学会年会, 2019 年 12 月 10 日(つくば)
147. 栗野大泰, 畠山浩人, 松田怜子, 鈴木博元, 小久保朋美, 照井亜侑, 上原知也, 荒野泰, 樋坂章博: 抗 PD-1 抗体の動態特性は抗 PD-L1 抗体に比べ優れている. 第 34 回日本薬物動態学会年会, 2019 年 12 月 10 日(つくば)
148. 吉岡英樹, 佐藤洋美, 畠山浩人, 樋坂章博: 母集団薬物動態解析における機械学習の有用性評価: 非線形混合効果モデル(NONMEM)との比較 40 回日本臨床薬理学会年会, 2019 年 12 月 5 日(東京)
149. 神 亮太, 樋坂章博: パーキンソン病の長期的病態推移の予測: NONMEM 環境での SReFT による解析 40 回日本臨床薬理学会年会, 2019 年 12 月 6 日(東京)
150. 松田怜子, 栗野大泰, 佐野誠, 櫻井遊, 鈴木博元, 上原知也, 秋田英万, 伊地知秀明, 荒野泰, 畠山浩人, 樋坂章博: 膵癌発症マウスを用いた 腹腔内及び静脈内投与後の抗 PD-L1 抗体の組織移行性の比較解析. 第 13 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2019 年 10 月 19-20 日(岐阜大学)
151. Kurino T, Hatakeyama H, Matsuda R, Suzuki H, Kokubo T, Terui A, Uehara T, Arano Y, Hisaka A: Anti-PD-1 Antibodies is Advantageous Compared to Anti-PD-L1 Antibodies in Terms of PK. 第 13 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2019 年 10 月 19-20 日. (岐阜大学)
152. Hatakeyama H, Kurino T, Matsuda R, Suzuki H, Terui A, Uehara T, Arano Y, Hisaka A: Poor outcome with anti-PD-L1 antibody due to undesirable pharmacokinetic properties in PD-1/PD-L1 blockade sensitive mouse models. Fifth CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference. 9 月 25 日~28 日. Paris, France.
153. 柴田侑裕, 保月静香, Sheelendra Pratap Singh, 佐藤洋美, 樋坂章博: カクテル法を用いた代表的な CYP 阻害剤の CYP8 分子種に対する阻害の評価 第 25 回創剤フォーラム若手研究会, 2019 年 9 月 19 日(千葉大学)
154. 吉友 葵, 浅野聡志, 佐藤洋美, 香月康宏, 樋坂章博: CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2 細胞を用いた小腸の P-glycoprotein と CYP3A4 活性の in vitro 同時評価系の確立 第 25 回創剤フォーラム若手研究会, 2019 年 9 月 19 日(千葉大学)
155. 神 亮太, 樋坂章博: SReFT (statistical restoration of fragmented time course) によるパーキンソン病の長期的病態推移の解析 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 31 日(北里大学)
156. 藤田菜生, 佐藤洋美, 吉岡英樹, 柴田侑裕, 樋坂章博: 血流量変化を活用した FXa 阻害薬の抗凝固作用に関する PK-PD モデルの構築 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 31 日(北里大学)
157. 副島呉竹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 多数の母集団薬物動態解析結果に基づく加齢による薬物の肝クリアランス変化の評価 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 31 日(北里大学)
158. 松田怜子, 栗野大泰, 佐野誠, 櫻井遊, 鈴木博元, 上原知也, 秋田英万, 伊地知秀明, 荒野泰, 畠山浩人, 樋坂章博: 膵癌発症マウスを用いた腹腔内及び静脈内投与後の抗 PD-L1 抗体の組織移行性の比較解析 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 31 日(北里大学)
159. 堀川夕維, 畠山浩人, 新留琢朗, 秋田英万, 樋坂章博: 金ナノロッドを用いた局所温熱療法の併用による抗 PD-1 抗体の抗腫瘍効の検討 医療薬理シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 31 日(北里大学)
160. 小久保朋美, 荒井貴宏, 畠山浩人, 平川城太郎, 照井亜侑, 栗野大泰, 秋田英万, 川島博人, 樋坂章博: 抗 PD-L1 抗体投与後の致死的なアナフィラキシー発症メカニズムの検討 医療薬理シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 31 日(北里大学)
161. 吉友 葵, 浅野聡志, 佐藤洋美, 香月康宏, 樋坂章博: CYP3A4 発現 Caco-2 細胞を用いた P-gp と CYP3A4 活性の in vitro 同時評価系の確立 生体機能と創薬シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 30 日(北里大学)
162. 藤田菜生, 佐藤洋美, 落合雅俊, 香月康宏, 小林カオル, 樋坂章博: 遺伝子改変ヒト化マウスを用いた活性型ビタミン D3 による腸管 CYP3A4 誘導の評価 生体機能と創薬シンポジウム 2019, 2019 年 8 月 30 日(北里大学)
163. 小久保朋美, 照井亜侑, 栗野大泰, 樋坂章博, 畠山浩人: 抗 PD-L1 抗体投与後のアナフィラキシー発症メカニズムの検討 第 23 回日本がん免疫学会総会 2019 年 8 月 22~23 日(高知)
164. 張俐綺, 照井亜侑, 樋坂章博, 畠山浩人. 核酸医薬による腫瘍血管正常化と抗 PD-1 抗体の併用効果の検討. 第 23 回日本がん免疫学会総会 2019 年 8 月 22~23 日(高知)

165. 栗野泰大, 畠山浩人, 松田怜子, 鈴木博元, 小久保朋美, 照井亜侑, 上原知也, 荒野泰, 樋坂章博: 動態解析に基づく抗 PD-1/PD-L1 抗体の比較検討. 第 23 回日本がん免疫学会総会 2019 年 8 月 22~23 日 (高知)
166. 石川彩夏, 佐藤洋美, 吉岡英樹, 樋坂章博: SGLT2 阻害薬 6 剤の尿糖排泄量と HbA1c 変化のモデル基盤メタアナリシス 医療薬学フォーラム 2019, 2019 年 7 月 13-14 日 (広島国際会議場)
167. 照井亜侑, 畠山浩人, 樋坂章博: 免疫チェックポイント阻害剤におけるモデルの分類と薬効に影響する因子の探索. 医療薬学フォーラム 2019 / 第 27 回クリニカルファーマシーシンポジウム. 広島国際会議場, 広島. 2019 年 7 月 13~14 日
168. 畠山浩人, 栗野泰大, 松田怜子, 鈴木博元, 小久保朋美, 照井亜侑, 上原知也, 荒野泰, 樋坂章博: 抗 PD-1 抗体と抗 PD-L1 抗体は同等か—マウスモデルを用いた動態と薬効の比較解析. 医療薬学フォーラム 2019, 2019 年 7 月 13-14 日 (広島国際会議場)
169. 畠山浩人, 栗野泰大, 松田怜子, 鈴木博元, 小久保朋美, 照井亜侑, 上原知也, 荒野泰, 樋坂章博: 抗 PD-1/PD-L1 抗体の薬効と体内動態の関連に関する検討. 第 35 回日本 DDS 学会, 2019 年 7 月 4-5 日 (パシフィコ横浜)
170. Shibata Y, Hozuki S, Pratap S. S, Sato H, Hisaka A: Cocktail Assessment of Representative CYP Inhibitors against Eight CYP Species, The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (JKPW2019), 2019 年 7 月 10 日 (浦安音楽ホール).
171. Yoshitomo A, Asano S, Sato H, Kazuki Y, Hisaka A: Simultaneous in vitro evaluation of transport and metabolism by using CYP3A4-CPRHAC/Caco-2 cells, The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (JKPW2019), 2019 年 7 月 10 日 (浦安音楽ホール).
172. Yoshioka H, Sato H, Hatakeyama H, Hisaka A: Utility of Machine Learning in Population Pharmacokinetic or Pharmacodynamic Analysis. The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (JKPW2019), 2019 年 7 月 10 日 (浦安音楽ホール).
173. Asano S, Hozuki S, Yoshioka H, Yoshitomo A, Hiromi Sato H, Hisaka A: New Analysis Method of Intestinal Drug-Drug Interaction Caused by Mixed Inhibition of P-gp and CYP3A with Contribution and Inhibition Ratios Based on in vivo and in vitro Information. International Conference on Drug Drug Interaction, 20-22 Jun 2019, Seattle, USA.
174. 佐藤洋美, 清水彩花, 原 来実, 宇津美秋, 樋坂章博: 転移性乳がん細胞とアストロサイトの代謝変化を介する相互作用 第 13 回日本緩和医療薬学会年会, 2019 年 5 月 31~6 月 1 日 (幕張メッセ)
175. 畠山浩人, 栗野泰大, 松田怜子, 鈴木博元, 小久保朋美, 照井亜侑, 上原知也, 荒野泰, 樋坂章博: 抗 PD-1/PD-L1 抗体の体内動態の違いが薬効に及ぼす影響. 日本薬剤学会第 34 年会, 2019 年 5 月 18 日 (富山)
176. 栗野泰大, 畠山浩人, 松田怜子, 鈴木博元, 小久保朋美, 照井亜侑, 上原知也, 荒野泰, 樋坂章博: 抗 PD-1/PD-L1 抗体の体内動態とそれらが薬効に及ぼす影響 日本薬学会第 139 年会 2019 年 3 月 21~23 日 幕張メッセ(千葉)
177. 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 機械学習は臨床試験の解析にどの程度使えるのか: 複数臨床試験に由来する仮想大規模個人データについて非線形混合効果モデルによる解析との比較 日本薬学会第 139 年会 2019 年 3 月 20~23 日 幕張メッセ(千葉)
178. Uzu M, Nonaka M, Miyano K, Sato H, Kurebayashi N, Murayama T, Sakurai T, Hisaka A, Uezono Y: A novel strategy for treatment of cancer cachexia targeting the altered purine metabolism in the brain 第 92 回日本薬理学会年会 2019 年 3 月 14-16 日 大阪国際会議場(大阪)
179. 樋坂章博: PK/PD 解析の基礎と応用 (講演). 薬物治療モニタリング研究会 第 116 回研究会例会 2018/3/2 東京.
180. Hatakeyama H, Kurino T, Matsuda R, Suzuki H, Terui A, Uehara T, Arano Y, Hisaka A: Different pharmacokinetic profiles of anti-PD-1 and PD-L1 antibodies contribute to their anti-cancer efficacies in tumor bearing mice The 1st Albert-Chiba joint symposium on Pharmaceutics 2019 年 2 月 19-20 日 千葉大学(千葉)
181. Kurino T Hatakeyama H, Matsuda R, Suzuki H, Terui A, Uehara T, Arano Y, Hisaka A: Pharmacokinetic Analysis of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies and Evaluation of their Anti-Tumor Effects. The 1st Albert-Chiba joint symposium on Pharmaceutics 2019 年 2 月 19-20 日 千葉大学(千葉)
182. Yoshitomo A, Asano S, Sato H, Hozuki S, Yoshioka H, Shibata Y, Hisaka A: Establishment of highly-accurate prediction system for drug-drug interactions involving of P-gp and CYP3A by using genetic humanization technology. The 1st Albert-Chiba joint symposium on Pharmaceutics 2019 年 2 月 19-20 日 千葉大学(千葉)
183. Shibata Y, Hozuki S, Sato H, Hisaka A: The integrated use of exhaustive in vitro fm/Ki data with existing in vivo information for prediction of drug-drug interactions caused by inhibitions of multiple CYP species. The 1st Albert-Chiba joint symposium on Pharmaceutics 2019 年 2 月 19-20 日 千葉大学(千葉)

184. Sato H, Kashiba T, Uzu M, Fujiwara T, Hatakeyama H, Ueno K, Hisaka A: Trichostatin A enhances sunitinib-induced cytotoxicity in renal cell carcinoma cells by modulation of cellular metabolism. The 1st Albert-Chiba joint symposium on Pharmaceutics 2019 年 2 月 19-20 日 千葉大学(千葉)
185. 樋坂章博. 小腸における P 糖タンパク質を介した薬物相互作用をどのように予測するか(講演). 第 6 回薬物吸収勉強会 2019/2/8 東京.
186. 樋坂章博. ガイドライン作成に関わって –ガイドラインでできたこと・できなかったこと–(講演). 第 400 回 CBI 学会講演会, 東京, 2018 年 12 月 19 日.
187. 樋坂章博. 新薬開発で得られるファーマコメトリクス情報提供の波及効果ーリバーロキサバンを例としてー(シンポジウム). 第 3 回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会. 横浜, 2018 年 11 月 24-25 日
188. 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 機械学習は臨床試験の解析に使えるか: 複数試験に由来する仮想大規模個人データについて非線形混合線形モデル解析との比較. 第 3 回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会. 横浜, 2018 年 11 月 24-25 日
189. 佐藤洋美, 清水彩花, 原 来実, 宇津美秋, 樋坂章博: 転移性乳がん細胞とアストロサイトは互いのメタボロームに変化を与え, がん悪性化に寄与する 第 3 回 トランスポーター研究会関東部会 2018 年 11 月 17 日 ホテルオークラ千葉(千葉)
190. Hisaka A: Outline of Japanese Drug Interaction Guideline and its Scientific Significance (Lecture). 15th DIA Japan Annual Meeting 2018. 2018/11/11-13, Tokyo.
191. 樋坂章博: 小腸における P 糖蛋白による輸送を介する相互作用をどのように予測するか. 第 3 回トランスポーター研究会関東部会. 2018/11/17 千葉.
192. 佐藤洋美, 清水彩花, 原 来実, 宇津美秋, 樋坂章博: 転移性乳がん細胞とアストロサイトは互いのメタボロームに変化を与え, がん悪性化に寄与する. 第 3 回トランスポーター研究会関東部会. 2018/11/17 千葉.
193. Hisaka A: Use of Markov Chain Monte Carlo Method in Pharmacokinetic Analysis (講演). 情報計算法学学生物学会(CBI) 2018 年大会, 2018/10/9-10/11, 東京
194. Ishikawa A, Yoshioka H, Sato H, Hisaka A: Model-based meta-analysis of the relationship between HbA1c change and urinary glucose excretion in subjects treated with six SGLT2 inhibitors aiming early prediction of efficacy in drug development. 情報計算法学学生物学会(CBI) 2018 年大会, 2018/10/9-10/11, 東京
195. Yoshioka H, Sato H, Hisaka H: Simulation study comparing non-linear mixed-effect modeling and machine learning: efficient integration of individual patient-level data from multiple clinical trials. 情報計算法学学生物学会(CBI) 2018 年大会, 2018/10/9-10/11, 東京
196. Guro G, Yoshioka H, Hisaka A: Individual data analysis of patients participated in clinical studies: relationship between longitudinal changes in cardiac functions and mortality risk in CHF. 情報計算法学学生物学会(CBI) 2018 年大会, 2018/10/9-10/11, 東京
197. Hozuki S, Yoshioka H, Sato H, Hisaka A: Use of Markov Chain Monte Carlo method to integrate in vitro & in vivo data for prediction of drug interactions caused by inhibition of multiple CYP species. 情報計算法学学生物学会(CBI) 2018 年大会, 2018/10/9-10/11, 東京
198. Jin R, Hisaka A: Implementation of PRED subroutine of NONMEM7 for versatile pharmacokinetic analysis using fast inversion of Laplace transform (FILT). 情報計算法学学生物学会(CBI) 2018 年大会, 2018/10/9-10/11, 東京
199. Shibata Y, Hozuki S, Sato H, Hisaka A: The integrated use of exhaustive in vitro fm/Ki data with existing in vivo information for prediction of drug-drug interactions caused by inhibitions of multiple CYP species. 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX. 2018/10/1-10/5, Kanazawa, Japan.
200. Asano S, Hozuki S, Yoshioka H, Yoshitomo A, Hiromi S, Hisaka A: New method for prediction of intestinal drug-drug interactions involving inhibition of P-gp and CYP3A from in vitro and in vivo information by using Markov Chain Monte Carlo method. 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX. 2018/10/1-10/5, Kanazawa, Japan.
201. 石川彩夏, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: SGLT2 阻害薬 6 剤の 83 臨床試験のメタアナリシス –臨床試験早期に評価された尿糖排泄量は患者の HbA1c 変化を良好に予測していた–. 第 4 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム. 2018/09/15. 東京
202. 宇津美秋, 野中美希, 宮野加奈子, 佐藤洋美, 呉林なごみ, 村山尚, 櫻井隆, 樋坂章博, 上園保仁. 中枢性プリン代謝変化を標的とした新規がん悪液質治療薬開発. 第 4 回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム. 2018/09/15. 東京.
203. 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博. 複数臨床試験に由来する大規模個人データの統合解析方法の研究: 非線形混合効果モデル, マルコフ連鎖モンテカルロ法, 機械学習のシミュレーションによる比較. 第 4 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム. 2018/09/15. 東京.
204. 徳田慶太, 石田崇朗, 樋坂章博, 本間雅, 岩坪威, 森豊隆志, 鈴木洋史: 慢性疾患の長期進行過程を推定する新規アルゴリズム SReFT を利用したアルツハイマー病の病態進行解析と臨床試験シミュレーション

- ン. 第4回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 2018/09/15. 東京.
205. 佐藤洋美, 清水彩花, 原 来実, 宇津美秋, 樋坂章博: メタボロームに着目した転移性がん細胞とアストロサイトの相互作用. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2018, 福岡, 2018年8月25日.
 206. 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 抗凝固薬の死亡リスクに対する様々な出血評価基準の有用性の解析-直接経口第 Xa 因子阻害剤の大規模臨床試験のモデル基盤メタ・アナリシス-. 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018), 京都, 2018年7月1-6日.
 207. Uzu, M., Nonaka, M., Miyano, K., Sato, H., Kurebayashi, N., Murayama, T., Sakurai, T., Hisaka, A., Uezono, Y. Novel strategy for treatment of cancer cachexia based on metabolic alteration in central nervous system in a mouse model. 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018), 京都, 2018年7月1-6日.
 208. Sato, H., Shimizu, A., Uzu, M., Ueno, K., Hisaka, A: Communication between astrocyte and metastasized cancer cell focused on changes of cellular metabolism. 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018), 京都, 2018年7月1-6日.
 209. 樋坂章博: 多数のパラメーターを安定に求めるモデル解析の方法と応用(講演). 第396回 CBI 学会講演会, 東京, 2018年6月7日.
 210. 栗野泰大, 畠山浩人, 鈴木博元, 小久保朋美, 照井亜侑, 荒野 泰, 樋坂章博: 担癌マウスにおける免疫チェックポイント阻害剤の組織内分布の解析とそれらが薬効特性に及ぼす影響. 第138回日本薬学会年会. 2018/3/26-28, 金沢.
 211. 原 来実, 佐藤洋美, 柴田侑裕, 樋坂章博: 3次元培養と単層培養による HepG2 細胞のメタボローム解析の比較. 第138回日本薬学会年会. 2018/3/26-28, 金沢.
 212. 石川彩夏, 佐藤洋美, 吉岡英樹, 樋坂章博: 臨床試験早期における薬効予測を指向した SGLT2 阻害薬 6 剤の尿糖排泄量と HbA1c 変化のモデル基盤メタアナリシス. 第138回日本薬学会年会. 2018/3/26-28, 金沢.
 213. Hisaka A, Ochiai M, Takatsu T, Sato H: Induction of intestinal Cyp3a by intake of calcitriol, an active form of vitamin D, in rats breed with vitamin D free diet. ASCPT 2018 Annual Meeting, March 21-24, 2018, Orlando, FL.
 214. Hozuki S, Yoshioka H, Sato H, Hisaka A: Integrated use of in vitro and In vivo data for systematic prediction of drug-drug interactions caused by inhibitions of multiple CYP species by Markov Chain Monte Carlo Method. ASCPT 2018 Annual Meeting, March 21-24, 2018, Orlando, FL.
 215. 佐藤洋美, 保月静香, 吉岡英樹, 浅野聡志, 樋坂章博: 異種情報を統合したモデル解析のデータ駆動型最適化. 第1回千葉大学 AI 研究会. 2018/3/20, 千葉.
 216. 樋坂章博: Reasonable and understandable description of drug-drug interaction in the labeling. PMDA-ATC Pharmacovigilance Seminar 2018(講演). 2018/2/5, 東京.
 217. 樋坂章博: 公開臨床データに基づくファーマコメトリクス研究(シンポジウム). 第38回日本臨床薬理学会年会. 2017/12/7-9, 横浜.
 218. 佐藤洋美, 保月静香, 吉岡英樹, 柴田侑裕, 樋坂章博: アゾール系抗真菌薬の阻害する CYP 分子種の検討. 第38回日本臨床薬理学会年会. 2017/12/7-9, 横浜.
 219. 樋坂章博: アカデミアのできる臨床研究:モデルに基づくメタアナリシス(MBMA)(シンポジウム). 第33回日本薬物動態学会年会. 2017/11/29-12/1, 東京.
 220. Hozuki S, Yoshioka H, Sato H, Hisaka A: A new integration method of in vitro and in vivo information for systematic prediction of drug-drug interactions caused by inhibitions of multiple CYP species. 第33回日本薬物動態学会年会. 2017/11/29-12/1, 東京.
 221. 佐藤洋美, 落合雅俊, 高津智彦, 樋坂章博: ビタミン D を含まない食餌で飼育したラットにおける小腸 Cyp3a のビタミン D 受容体を介する顕著な誘導. 第33回日本薬物動態学会年会. 2017/11/29-12/1, 東京.
 222. 樋坂章博: ファーマコメトリクスを始めてみよう(シンポジウム). 第33回日本薬物動態学会年会. 2017/11/29-12/1, 東京.
 223. 樋坂章博: 病態進行のモデリングと先制医療への応用(シンポジウム). 第36回 日本認知症学会学術集会, 2017/11/24-26, 金沢
 224. 樋坂章博: MBMA の活用による医療の最適化(シンポジウム). 第27回日本医療薬学会年会, 2017/11/3-5, 幕張.
 225. 樋坂章博: 薬物相互作用ガイドライン改訂について(シンポジウム). 第27回日本医療薬学会年会, 2017/11/3-5, 幕張.
 226. Ochiai M, Sato H, Takatsu T, Hisaka A: Noticeable induction of intestinal Cyp3a via vitamin D receptor in rats breed with vitamin D free diet. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 2017/10/21-22, 京都.
 227. Shimizu A, Sato H, Uzu M, Hisaka A: The injurious interaction between breast cancer cells and astrocytes focusing on their intracellular metabolism. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 2017/10/21-22, 京都.

228. Hatakeyama H, Terui A, Hisaka A: Prediction of efficacy of immune checkpoint inhibitors using an immune checkpoints gene signature in non-clinical sensitive and resistant models. Third CRI-CIMT-EATI-AACR International Cancer Immunotherapy Conference. 2017/9/6-9, Mainz, Germany.
229. 大石信雄, 岩田紘樹, 小林典, 藤本和子, 佐藤洋美, 樋坂章博, 山浦 克典: イミキモト誘発乾癬モデルマウスにおける搔破行動解析および搔痒誘発関連因子の探索. 第 24 回日本免疫毒性学会学術年会. 2017/9/4-5, 十和田
230. 佐藤洋美, 加柴達朗, 藤原拓也, 宇津美秋, 清水彩花, 畠山浩人, 上野光一, 樋坂章博: エピジェネティック調節薬の代謝調節を介したスニチニブ感受性の増強作用. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2017. 2017/8/26, 京都
231. 樋坂章博. 早期臨床試験における薬効の探索(シンポジウム). 第 21 回薬物動態談話会セミナー. 府中, 2017 年 8 月 23-25 日.
232. 佐藤洋美, 加柴達朗, 藤原拓也, 宇津美秋, 清水彩花, 畠山浩人, 上野光一, 樋坂章博: エピジェネティック調節薬の代謝調節を介したスニチニブ感受性の増強作用. 生体機能と創薬シンポジウム 2017. 2017/8/24-25, 京都
233. 畠山浩人, 照井亜侑, 樋坂章博: 抗 PD-1 抗体感受性・耐性マウスモデルの探索と感受性に影響を及ぼす因子の解析. 第 21 回日本がん免疫学会学術総会, 幕張, 2017 年 6 月 28-30 日
234. 吉岡英樹, 畠山浩人, 佐藤洋美, 樋坂章博: モデル基盤メタ・アナリシスに基づく第 Xa 因子阻害剤の至適用量の推定. 第 39 回日本血栓止血学会学術集会. 名古屋, 2017 年 6 月 8-10 日.
235. 保月静香, 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 薬物相互作用の in vitro 情報と in vivo 情報を統合して解析する新規予測法—複数 CYP 分子種の寄与率と阻害率の推定—, 第 24 回 HAB 研究機構学術年会. 東京, 2017 年 6 月 1-2 日.
236. 樋坂章博. 臨床試験から薬効の機構を探る(シンポジウム). 薬理学への招待. 千葉, 2017 年 5 月 16 日.
237. 近藤雪乃, 代田和彦, 江口哲史, 佐藤洋美, 畠山浩人, 樋坂章博: 消化管における P-gp を介する薬物相互作用のモデル解析. 第 137 回日本薬学会, 横浜, 2017 年 3 月 25-27 日.
238. 大和田倫子, 江口哲史, 佐藤洋美, 畠山浩人, 樋坂章博: 微量採血による高精度血中薬物濃度測定法の開発. 第 137 回日本薬学会, 横浜, 2017 年 3 月 25-27 日.
239. 柴田侑裕, 畠山浩人, 佐藤洋美, 樋坂章博: アルツハイマー病の最初期におこる脳脊髄液中 Amyloid- β 濃度低下の機構解明. 日本薬学会第 137 年会. 横浜, 2017 年 3 月 25-27 日.
240. 照井亜侑, 畠山浩人, 樋坂章博: 免疫チェックポイント阻害剤感受性/耐性モデルにおける PD-L1 発現量の相関性に関する検討. 日本薬学会第 137 年会. 横浜, 2017 年 3 月 25-27 日.
241. 吉岡英樹, 佐藤洋美, 樋坂章博: 第 Xa 因子阻害剤の薬物動態および薬効の個人差を考慮した最適用量調節のシミュレーション. 日本薬学会第 137 年会. 横浜, 2017 年 3 月 25-27 日.
242. 佐藤洋美, 藤原拓也, 畠山浩人, 加柴達朗, 宇津美秋, 上野光一, 樋坂章博: トリコスタチン A はエピジェネティック調節により腎細胞がんの代謝を変化させる. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017 年 3 月 15-17 日.
243. 宇津美秋, 佐藤洋美, 清水彩花, 樋坂章博: スニチニブ誘発アポトーシスにおいてコネキシン 43 が Bax を活性化する機序の解明. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎, 2017 年 3 月 15-17 日.
244. 樋坂章博: 非臨床の薬物動態データをどのように反映させるか(シンポジウム). 第 37 回日本臨床薬理学会年会, 米子, 2016 年 12 月 1-3 日.
245. 佐藤洋美, 松波梨花, 樋坂章博: 外国で先行した経口薬候補品の第 I 相臨床試験結果の受け入れに関する考察. 第 37 回日本臨床薬理学会年会, 米子, 2016 年 12 月 1-3 日.
246. 吉岡英樹, 畠山浩人, 佐藤洋美, 樋坂章博: 第 Xa 因子阻害剤(リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバン)の至適用量の再探索は可能か: モデル基盤メタ・アナリシスに基づくシミュレーション, 第 37 回日本臨床薬理学会年会, 米子, 2016 年 12 月 1-3 日.
247. 畔さゆり, 高岡亮太, 畠山浩人, 樋坂章博: 慢性心不全患者における β 遮断薬および ACE 阻害薬の心負荷軽減作用のモデル基盤メタアナリシス(MBMA)による解析. 第 37 回日本臨床薬理学会年会, 米子, 2016 年 12 月 1-3 日.
248. 佐藤洋美, 加柴達朗, 藤原拓也, 宇津美秋, 樋坂章博: トリコスタチンAによる腎細胞がんの スニチニブ感受性増強と代謝調節の関与. 第 10 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 2016 年 11 月 6 日.
249. Hisaka A, Sato H, Matsunami R, Suzuki H: Proper Number of Subjects and Study Design for Evaluation of Ethnic Difference of Oral Clearance: Use of Inter-individual and Inter-study Variability Obtained from Meta-analysis. ACoP7 (7th Annual Meeting for American Conferences on Pharmacometrics), Belview, 2016, Oct 23-26th.
250. Yoshioka H, Hisaka A: Extensive Simulation for Dosage Optimization of Factor Xa Inhibitors Considering the Difference in Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles: A Model-Based Meta-Analysis of Large Clinical Studies of Rivaroxaban, Apixaban, and Edoxaban. ACoP7 (7th Annual Meeting for American

- Conferences on Pharmacometrics), Belview, 2016, Oct 23-26th.
251. 樋坂章博: 新薬開発と医療におけるモデリングの利用(シンポジウム). 第159回日本獣医学会学術集会, 2016年9月6日~8日.
 252. 樋坂章博: レンヌ事件に学ぶ(パネリスト). 臨床薬理試験研究会. 東京, 2016年8月20日.
 253. 樋坂章博: 循環器疾患のメタアナリシスモデリング:心不全と抗凝固薬(シンポジウム). 医療薬学フォーラム2016. 滋賀, 2016年6月25日~26日.
 254. Sato H, Matsunami R, Suzuki H, Hisaka A: Proposal of criteria for acceptability of foreign phase I study considering potential ethnic differences in oral clearance. 11th International ISSX Meeting, Busan, June 12-16, 2016.
 255. Yoshioka H, Hisaka A: Oral factor Xa inhibitors may be better to take twice a day. 11th International ISSX Meeting, Busan, June 12-16, 2016.
 256. Hisaka A, Takaoka R, and Suzuki H: Model-based meta-analysis of chronic heart failure to characterize therapeutic responses to beta-blockers and ACE inhibitors in various populations. 11th International ISSX Meeting, Busan, June 12-16, 2016.
 257. 吉岡英樹, 樋坂章博, 佐藤洋美: 第 Xa 因子阻害剤の薬物動態および薬効の個人差を考慮した最適用量調節のシミュレーション. 日本薬学会第136年会, 横浜, 2016年3月27~29日.
 258. Hisaka A, Takaoka R, Suzuki H: Pharmacologically mechanism-based model analysis of chronic heart failure: estimated myocardial oxygen consumption as a predictive marker of fatal event risk. Annual Meeting of American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, San Diego, March 8-12, 2016.
 259. Hisaka A, Ishida T, Tokuda K, Honma M, Motohashi K, Moritoyo T, Iwatsubo T, Suzuki H: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Population-dependent long-term biomarker changes in patients of sporadic Alzheimer's disease analyzed by SReFT. Annual Meeting of American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, San Diego, March 8-12, 2016.
 260. Tokuda K, Ishida T, Hisaka A, Honma M, Moritoyo T, Iwatsubo T, Suzuki H: Theoretical consideration on SReFT for reconstruction of long-term biomarker changes from fragmented data sets. Annual Meeting of American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, San Diego, March 8-12, 2016.
 261. 樋坂章博: 薬物相互作用の最適なマネージメントをめざして(講演). 第300回鳥取県薬剤師会西部支部学術講演会, 米子, 2016年2月25日.
 262. 樋坂章博: 臨床試験における小腸の薬物代謝, 薬物相互作用への寄与の評価と in vitro からの予測 (講演). 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2015年12月9日~12月11日.
 263. 高岡亮太, 鈴木洋史, 樋坂章博: 慢性心不全治療薬の効果のメタアナリシスを基盤としたモデル解析: 推定心筋酸素消費量の減少は死亡率抑制効果を良好に予測する. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2015年12月9日~12月11日.
 264. 吉岡英樹, 樋坂章博: 新規経口抗凝固薬の薬効モニタリングによる用量調節の有用性のシミュレーション. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2015年12月9日~12月11日.
 265. 徳田慶太, 石田崇朗, 樋坂章博, 本間雅, 森豊隆志, 岩坪威, 鈴木洋史: バイオマーカーの長期的変化を再構築するポピュレーション解析法 SReFT によるアルツハイマー病疾患モデル(1): 最尤性の証明と拡張. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2015年12月9日~12月11日.
 266. 石田崇朗, 徳田慶太, 樋坂章博, 本間雅, 本橋慧樹, 森豊隆志, 岩坪威, 鈴木洋史: バイオマーカーの長期的変化を再構築するポピュレーション解析法 SReFT によるアルツハイマー病疾患モデル(2): 共変量選択とそのバリデーション. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 横浜, 2015年12月9日~12月11日.
 267. Hisaka A: Towards International Harmonization of Regulatory Documents Regarding Drug-Drug Interaction (講演), 30th JSSX Annual Meeting, 東京, 2015年11月12日~14日.
 268. Koh S, Nakamura M, Hisaka A, Suzuki A: Systematic prediction of drug-drug interactions after intravenous administration caused by inhibition of CYP3A by separating intestinal and hepatic contributions in those after oral administration. 30th JSSX Annual Meeting, 東京, 2015年11月12日~14日.
 269. Ando H, Hisaka A, Suzuki H. Determinant of Drug-Drug Interaction Caused by Inhibition of P-glycoprotein: Analysis using Translocation Model. 30th JSSX Annual Meeting, 東京, 2015年11月12日~14日.
 270. 黛 知子, 越道大樹, 樋坂章博, 鈴木洋史: 生後の急速な生理学的発達を考慮した小児薬用量の算出 第9回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 千葉, 2015年11月7-8日.
 271. 吉岡英樹, 樋坂章博: 非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬の薬効モニタリングによる用量調節の有用性シミュレーション. 第9回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 千葉, 2015年11月7-8日.
 272. 高岡亮太, 鈴木洋史, 樋坂章博: Cardiovascular circulatory mechanism-based model analysis of chronic heart failure: estimated myocardial oxygen consumption as a predictive marker of fatal event risk. 第9回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 千葉, 2015年11月7-8日.
 273. 樋坂章博: 用量調節はクリアランスの寄与率で決まる(講演). 第4回くすりと糖尿病学会, 新潟, 2015年9

- 月 26-27 日.
274. 樋坂章博: 薬物動態を介したセーフティトランスレーション – リスクの高い状況をいかに区別するか – (講演). 第 42 回日本毒性学会, 金沢, 2015 年 6 月 29 - 7 月 1 日.
 275. Ando H, Hisaka A, Suzuki H: Simulation Study on Contributions of Membrane Permeability, Metabolic Clearance, and Efflux transport by P-glycoprotein to Intestinal Availability Using Translocation Model. 13th European ISSX, Glasgow, Scotland, June 22-25, 2015.
 276. Hisaka A: Evaluation and Modeling of Intestinal Contribution in Pharmacokinetics(講演). 10th International Conference on Cytochrome P450, Tokyo, June 12-15, 2015.
 277. 樋坂章博. 消化管吸収における DDI の評価と数理モデルによる予測(講演). 第 363 回 CBI 学会講演会, 東京, 2015 年 6 月 11 日.
 278. Sato, H., Kashiba, T., Uzu, M., Fujiwara, T., Shibata, Y., Suzuki, R., Yamaura, K., Hisaka, A: Combined treatment of trichostatin A enhances cytotoxic effects of sunitinib on renal cell carcinoma cells. American Association for Cancer Research ANNUAL MEETING, Philadelphia, PA, USA, April 22, 2015.
 279. 樋坂章博: 新しい薬物相互作用ガイドラインと添付文書の注意喚起(講演). 千葉大学平成 27 年度第 1 回卒業後教育研修講座, 千葉, 2015 年 4 月 20 日.
 280. 高木淳平, 大野能之, 山田麻衣子, 山口諒, 樋坂章博, 鈴木洋史: 抗悪性腫瘍剤投与患者におけるアプレピタントとワルファリンの併用による血液凝固能の経時的変化の解析. 日本薬学会 第 135 年会, 神戸, 2015 年 3 月 25-28 日.
 281. Nakamura M, Koh S, Hisaka A, Suzuki H: Systematic Assessment of Intestinal Metabolism and Degree of Inhibition in Drug-drug Interactions Caused by Inhibition of CYP3A4. Annual Meeting of American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics, New Orleans, March 3-7, 2015.
 282. 樋坂章博: 薬物吸収時の小腸の代謝及び輸送の定量的解析(講演). 第 5 回 杉山特別研究室(理研)公開シンポジウム, 東京, 2015 年 2 月 9-10 日.
 283. 樋坂章博: 薬物相互作用に関する情報提供と注意喚起について基本となる考え方(講演). 平成 26 年度第 2 回 JASDI フォーラム, 東京, 2015 年 1 月 25 日.
 284. 樋坂章博: 薬物相互作用予測のための静的モデルと動的モデルの活用(講演). 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 松山, 2014 年 12 月 4 日～12 月 6 日.
 285. 樋坂章博: 臓器の機能をモデリングする(講演). 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会, 松山, 2014 年 12 月 4 日～12 月 6 日.
 286. 森豊隆志, 井原涼子, 樋坂章博, 何俊郎, 三澤知代, 荒川義弘, 山崎力, 岩坪威: 新規アルツハイマー病治療薬(TAK-070)の医師主導第 I 相試験. 第 33 回日本認知症学会学術集会, 横浜, 2014 年 11 月 29 日～12 月 1 日.
 287. Hisaka A: Evaluations of Drug-Drug Interaction in the Process of New Drug Development and Description of the Obtained Information in the Product Labeling(講演). Drug Information Associates (DIA) JAPAN 2014, 東京, 2014 年 11 月 16 日～18 日.
 288. Hisaka A: How Can We Manage Transporter Mediated DDI in Clinical Settings? Experiences through Implementation of Japanese DDI Guideline(講演). American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting and Exposition, San Diego, USA, 2014 年 11 月 2 日～6 日.
 289. 樋坂章博: 一歩進んだ薬物間相互作用のマネージメント(講演). 東邦大学鶴風会東京支部会. (2014 年 10 月 26 日)
 290. Hisaka A: Systematic Classification of Drugs Involved in Drug-Drug Interactions to Seamlessly Avoid Serious Events(講演). 19th North American ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting. San Francisco, USA: (2014 年 10 月 19 日～23 日)
 291. Hisaka A, Mayuzumi T, Koshimichi T, Suzuki H: Estimation of Pediatric Dosages Considering Rapid Development of Physiological Functions after Birth by Approximated Simple Formulae: Implementation and Comparison with Dosages Described in the Labeling. 19th North American ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting. San Francisco, USA: (2014 年 10 月 19 日～23 日)
 292. 樋坂章博: 臨床を予測するためのモデリングの挑戦(講演). 第 4 回 杉山特別研究室(理研)公開シンポジウム, 東京, 2014 年 9 月 25 日.
 293. 樋坂章博: 創薬および医療におけるモデリング・シミュレーションの活用(講演). 千葉大学未来医療教育研究機構シンポジウム, 東京, 2014 年 7 月 26 日.
 294. 樋坂章博: 薬物相互作用ガイドラインとモデリング・シミュレーションの役割(講演). 第 16 回臨床薬理試験研究会, 札幌, 2014 年 6 月 28 日.
 295. 樋坂章博: 一歩進んだ薬物間相互作用のマネージメント. 東邦大学薬学部鶴風会研修会講演, 東京, 2014 年 6 月 19 日.
 296. 樋坂章博: 薬物相互作用ガイドライン改訂における新規性およびモデリングの利用(講演). 第 351 回 CBI

- 学会研究講演会, 東京, 2014 年 6 月 15 日.
297. 樋坂章博, 石田崇朗, 森豊隆志, 荒川義弘, 岩坪威, 本間雅, 鈴木洋史. アルツハイマー病の進行とアミロイド β の蓄積(シンポジウム). 日本薬剤学会第 29 年会, 大宮, 2014 年 5 月 20 日~22 日.
 298. Hisaka A: The New PMDA Draft DDI Guideline. International Marbach Castle DDI Workshop 2015. Marbach, Germany, 2014 年 5 月 3 日~5 日.
 299. 樋坂章博: アルツハイマー病の発症と進展をモデリングする(講演). 日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会 第 11 回医薬品フォーラム. 東京, 2014 年 4 月 24 日.
 300. 樋坂章博: レギュラトリーサイエンスにおけるモデリング&シミュレーションの役割(シンポジウム). 第 87 回日本薬理学会年会, 仙台, 2014 年 3 月 19 日~21 日.
 301. 樋坂章博: モデリング&シミュレーション: 薬物相互作用ガイドラインの中での役割(シンポジウム). 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2013 年 12 月 4 日~6 日.
 302. 樋坂章博: 複数のバイオマーカーの長期的変化を評価する新しい方法によるアルツハイマー病の疾患モデル解析 (シンポジウム). 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2013 年 12 月 4 日~6 日.
 303. 小嶋啓之, 草山静子, 大越和章, 樋坂章博, 山本武人, 鈴木洋史, 本橋慧樹, 森豊隆志, 飴谷章夫, 降旗謙一: CYP2C19 における EM・PM のパネル構築とエチゾラムとイトラコナゾールの遺伝子変異に依存する薬物間相互作用の検討. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2013 年 12 月 4 日~6 日.
 304. 石田崇朗, 樋坂章博, 本間雅, 横塚和敏, 笠井英史, 森豊隆志, 荒川義弘, 岩坪威, 鈴木洋史. アルツハイマー病の複数バイオマーカーの長期的変化を推定する新規方法. 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 東京, 2013 年 12 月 4 日~6 日.
 305. A. Hisaka, T. Ishida, M. Honma, K. Yokozuka, H. Kasai, T. Moritoyo, Y. Arakawa, T. Iwatsubo, H. Suzuki: Reconstruction of Entire Chronological Changes of Multiple Biomarkers in Alzheimer's Disease from ADNI Data by Modeling: Significance of Classification by Amyloid Beta in CSF. 6th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease (CTAD), San Diego, 14-16th Nov, 2013.
 306. T. Ishida, A. Hisaka, M. Honma, K. Yokozuka, H. Kasai, T. Moritoyo, Y. Arakawa, T. Iwatsubo, H. Suzuki. A: New Modeling Method for Estimation of Entire Chronological Changes of Multiple Biomarkers from Fragmented Information. 6th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease (CTAD), San Diego, 14-16th Nov, 2013.
 307. Hisaka A, Matsunami R, Suzuki H: Meta-analysis of Ethnic Differences in Oral Clearance between Western and Japanese: Comparison among Various Clearance Pathways. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting and Exposition, San Antonio, USA, 2013 年 11 月 10 日~14 日.
 308. Yamamoto T, Hisaka A, Furihata K, Kojima H, Kusayama S, Ogoe K, Moritoyo T, Motohashi K, Mori A, Iwatsubo T, Suzuki H: Notable Drug-Drug Interaction between Etizolam and Itraconazole in Poor Metabolizers of CYP2C19. American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting and Exposition, San Antonio, USA, 2013 年 11 月 10 日~14 日.
 309. Hisaka A: Simultaneous Analysis of Long Term Changes of Multiple Biomarkers in Alzheimer's Disease by Stochastic Restoration of Fragmented Time-Course (Symposium). 第 28 回日本薬物動態学会, 東京, 2013 年 10 月 9 日~11 日.
 310. Hisaka A: Expectations for Japanese New Guideline of Drug Interaction: Roles of Modeling and Impact on Labeling (Symposium). 第 28 回日本薬物動態学会, 東京, 2013 年 10 月 9 日~11 日.
 311. 石田崇朗, 樋坂章博, 本間雅, 横塚和敏, 笠井英史, 森豊隆志, 荒川義弘, 岩坪威, 鈴木洋史: AD バイオマーカーの長期的変化のシミュレーション: $A\beta$ は疾患リスクの指標となるか. 第 32 回日本認知症学会学術集会, 松本, 2013 年 11 月 8 日~10 日.
 312. Hisaka A: Science Based Management of Drug Interactions (Symposium). The First International Conference of Sugiyama Laboratory, Tokyo, Japan, 2013 年 9 月 25 日~26 日.
 313. 樋坂章博: 相互作用の網羅的予測とマネージメント (講演). 日本臨床薬理学会講習会, 東京, 2013 年 6 月 16 日.
 314. 樋坂章博: 疾患モデル構築における課題: アルツハイマー病を例として (講演). 第 27 回日本薬物動態学会ワークショップ, 東京, 2013 年 5 月 9 日~10 日.
 315. 杉山雄一, 樋坂章博(世話人): In vivo の情報に基づく薬物間相互作用薬の分類(PISCS), 第 332 回 CBI 学会研究講演会, 東京, 2013 年 4 月 18 日.
 316. 藤野 知子, 越道大樹, 樋坂章博, 鈴木洋史: 生理学的発達を考慮した新生児を含む小児のための薬用量予測式の構築. 日本薬学会第 133 年会 横浜, 2013 年 3 月 27~30 日.
 317. 樋坂章博: 本質をとらえた薬物動態のモデリングと用量調整 (ランチョンセミナー), 日本薬学会第 133 年会 横浜, 2013 年 3 月 27~30 日.
 318. 樋坂章博: In vivo の情報に基づく薬物間相互作用薬の分類(PISCS), 第 332 回 CBI 学会研究講演会, 東京, 2012 年 12 月 14 日.

319. 松波梨花, 樋坂章博, 大津洋, 津田玄輝, 伊藤清美, 鈴木洋史: 薬物動態の人種差の評価を可能にする臨床薬理試験の被験者数の設定: 個人間差と試験間差についての考察. 第 33 回日本臨床薬理学会学術総会, 那覇, 2012 年 11 月 29 日~12 月 1 日.
320. Hisaka, A., Suzuki, H: Reconsideration on Preciseness and Efficiency of Numeric Calculation of Inverse Laplace Transform with FILT; Implementation in Napp, 第 27 回日本薬物動態学会, 東京, 2012 年 11 月 20 日~22 日.
321. Ando, H, Hisaka, A., Suzuki, H: Significance of Blood Flow Changes on Oral Drug Absorption; Simulation Using a PBPK Model Composed of Intestinal Translocation and Hepatic Dispersion Models, 第 27 回日本薬物動態学会, 東京, 2012 年 11 月 20 日~22 日.
322. Hisaka, A.: A New Concept for Modeling of Gastrointestinal Absorption; Translocation Model, Annual Meeting of American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), Chicago, USA, 2012 年 10 月 14 日~18 日.
323. Matsunami, R., Hisaka, A., Ohtsu, H., Tsuda, G., Ito, K., Suzuki, H: Ethnic Differences in Oral Clearance between East Asian and Western: Metaanalysis of 167 Studies for 26 Substrate Drugs of CYP3A4. World Conference of Pharmacometrics, Seoul, Korea, 2012 年 9 月 5 日~7 日.
324. Koh S., Hisaka, A., Suzuki, H: Discrimination of Hepatic and Intestinal Contributions to Drug-Drug Interaction Mediated by Inhibition of CYP3A4. World Conference of Pharmacometrics, Seoul, Korea, 2012 年 9 月 5 日~7 日.
325. Hisaka, A., Honma, M., Moritoyo, T., Arakawa, Y., Iwatsubo, T. Suzuki, H: Flexible Description of Delayed Events in Modeling of Alzheimer's Disease by Inclusion of Dispersion Term. World Conference of Pharmacometrics, Seoul, Korea, 2012 年 9 月 5 日~7 日.
326. Hisaka, A., Ando, H., Yamamoto, T., Suzuki, H: Miscellaneous Modeling and Simulations by Using Napp. World Conference of Pharmacometrics, Seoul, Korea, 2012 年 9 月 5 日~7 日.
327. Fujino, T., Hisaka, A., Koshimichi, H., Suzuki, H: Estimation of Doses for Infants and Premature Infants Based on Physiological Development of Hepatic and Renal Functions. World Conference of Pharmacometrics, Seoul, Korea, 2012 年 9 月 5 日~7 日.
328. Hisaka, A., Ohno, Y., Maeda, K., Yoshikado, T., Sugiyama, Y, Suzuki, H: Classification of 371 drugs involved in significant pharmacokinetic drug-drug interactions. 19th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations and 12th European ISSX Meeting, Noordwijk aan Zee, Netherlands, 2012 年 6 月 17 日~21 日.
329. 山口諒, 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 添付文書における薬物間相互作用情報の記載方法の問題点と提言. 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 福岡, 2012 年 7 月 14 日~15 日.
330. 樋坂章博: CYP based DDI の 予測の現状と医療現場からのメッセージ (基調講演). 第 26 回日本薬物動態学会ワークショップ, 東京, 2012 年 4 月 22 日~23 日.
331. Sasaki, Y., Hisaka, A., Suzuki, H: Quantification of Cytochrome P450s and Nuclear Receptors in Primary 3D-Culture Mouse Hepatocyte by LC-MS/MS. 1st HD Physiology International Symposium. Tokyo, 2012 年 1 月 20 日~21 日.
332. Hisaka, A.: Physiological Modeling of Gastrointestinal Absorption (Lecture), 1st HD Physiology International Symposium. Tokyo, 2012 年 1 月 20 日~21 日.
333. Hisaka A., Tsukihashi A, et al: Significance of Intestinal Metabolism for Various Substrate Drugs of CYP3A4. International Symposium on BA/BE of Oral Drugs Products Kobe, Japan, 2011 年 6 月 29 日~7 月 1 日.
334. Ando H, A. Hisaka A., et al: Simulation of Drug Concentrations in Enterocyte During Absorption with a New Pharmacokinetic Model of Gastrointestinal Tracts; Translocation Model. International Symposium on BA/BE of Oral Drugs Products Kobe, Japan, 2011 年 6 月 29 日~7 月 1 日.
335. Hisaka A., Tsukihashi A, and Suzuki H: Calculation of Unambiguous Intestinal Availability from Drug-drug Interaction. 4th APISXX. Tainan, Taiwan, 2011 年 4 月 22 日~25 日.
336. Sasaki Y, Hisaka A., Suzuki H: Selective Degradation of CYP3A4 in Human Liver Microsome. 4th APISXX. Tainan, Taiwan, 2011 年 4 月 22 日~25 日.
337. 樋坂章博: 個人間変動と人種差をどのように定量化すべきか. 東京大学薬学部医薬品評価科学第 10 回 IC「薬物動態・薬効予測とレギュラトリーサイエンス」東京, 2011 年 5 月 25 日.
338. 山口諒, 大野能之, et al: リスクの高い薬物間相互作用の注意喚起の問題点~添付文書の国際間比較~. 第 21 回日本医療薬学会年会 神戸, 2011 年 10 月 1 日~2 日.
339. 大野能之, 樋坂章博, et al: 緩和医療において重要な薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用~網羅的な予測と注意喚起の重要性~. 第 5 回日本緩和医療薬学会 幕張. 2011 年 9 月 24 日.
340. 大野能之, 樋坂章博, et al: 腎臓病患者において重要な薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用~網羅的な予測と注意喚起の重要性~. 第 5 回日本腎と薬剤研究会学術大会 小倉. 2011 年 9 月 17 日~18 日.
341. 松波梨花, 樋坂章博, et al: 経口クリアランスの人種差の有意性: 遺伝子変異と試験間変動の寄与. 第 4 回日本ファーマコメトリクス研究会 東京, 2011 年 9 月 2 日~3 日.

342. 安藤裕崇, 樋坂章博, et al: 薬物の消化管内移動を考慮した新しい生理学的吸収動態モデル. 第4回日本ファーマコメトリクス研究会 東京, 2011年9月2日～3日.
343. 大野能之, 山口諒, et al: 新インタビューフォームにおける腎排泄寄与率評価のための情報の記載状況の調査. 第14回日本医薬品情報学会 浜松, 2011年7月23～24日.
344. 山口諒, 大野能之, et al: 薬物動態の変化を伴う薬物間相互作用 2011～薬物のアップデートと消化管内での相互作用の拡充～. 医療薬学フォーラム 2011/第19回クリニカルファーマシーシンポジウム 旭川, 2011年7月9日～10日.
345. 大野能之, 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史: 薬物動態学的理論に基づいた血液浄化療法時の薬物投与設計. 第56回(社)日本透析医学会学術集会 横浜, 2011年6月19日.
346. 齋藤綾香, 樋坂章博, et al: ファーマコゲノミクスの臨床的意義の予測: 日本人におけるクロピドグレル治療について. 日本薬剤学会第26年会 東京, 2011年5月29日～31日.
347. 樋坂章博, 越道大樹, et al: 未熟児・新生児を含む小児における生理的発達を考慮した薬物動態の予測法の構築. 日本薬剤学会第26年会 東京, 2011年5月29日～31日.
348. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史: ヒト肝ミクロソームにおけるシトクロム P450 および関連酵素の選択的分解. 日本薬学会第131年会 静岡, 2011年3月28～31日.
349. 安藤裕崇, 樋坂章博, 月橋亜矢子, 鈴木洋史: "薬物の消化管吸収の新しいモデルの提案—Translocation モデル—(ハイライトに選択)." 日本薬学会第131年会 静岡, 2011年3月28～31日.
350. 山口諒, 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: "リスクの高い薬物間相互作用の注意喚起の問題点 -日本と米国の添付文書の比較-(ハイライトに選択)." 日本薬学会第131年会 静岡, 2011年3月28～31日.
351. 樋坂章博: 薬物間相互作用はどこまで予測できるか(特別講演). 第16回長崎クリニカルファーマシー研究会 長崎, 2011年3月19日.
352. 樋坂章博: CYP の発現量の個人間変動モデリング(講演). CBI 学会 第314回研究講演会 東京, 2011年1月20日.
353. Hisaka A: PISCS (pharmacokinetic interaction significance classification system): toward seamless drug-interaction alert (symposium). Pharmaceutical sciences world congress (PSWC 2010) . New Orleans, USA: (2010年11月14日～18日)
354. Hisaka A, Sasaki Y, and Suzuki H: Expressions of Hepatic Cytochrome P450 May be Regulated Dynamically and Cooperatively. 9th International Meeting of ISSX (2010). Istanbul, Turkey: (2010年9月4日～8日)
355. Hisaka A, Ohno Y, Yamaguchi R, Ueno M, Suzuki H: Prediction of Clearance Changes of Substrate Drugs of Major Cytochrome P450s Caused by Drug-Drug-Interaction; Relationships with Clearances in Poor and Intermediate Metabolizers. 18th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Beijing, China, May 16-20, 2010.
356. Sasaki Y, Hisaka A, Suzuki H: Development of Population Model for Expression of Cytochrome P450s and Relating Enzymes in Human Liver Microsome. 18th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Beijing, China, May 16-20, 2010.
357. 大野能之, 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史: CKD 患者の薬物投与設計. (シンポジスト)第20回日本医療薬学会年会. 千葉:(2010年11月13日～14日)
358. 大野能之, 山本武人, 樋坂章博, 鈴木洋史: 腎排泄性薬物の投与設計における注意点. (シンポジスト)第4回日本腎と薬剤研究会学術大会 2010. 横浜:(2010年10月30日～31日)
359. 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史: 相互作用の予測をどのように臨床に応用するか(シンポジスト). 第20回日本臨床精神神経薬理学会. 仙台:(2010年9月15日～17日)
360. 樋坂章博: Napp によるモデリングとシミュレーションの紹介(シンポジスト). 第3回日本ファーマコメトリクス研究会. 東京:(2010年9月3日～4日)
361. 鈴木洋史, 本間雅, 樋坂章博, 高田龍平, et al: 小分子生体内挙動の理解を指向した薬物体内動態の研究. 第87回日本生理学会大会 2010年5月19日～21日;盛岡.
362. 上野正貴, 大野能之, 樋坂章博, 山本武人, 鈴木洋史: リファンピシンの CYP2C9 誘導による薬物間相互作用の予測. 第20回日本医療薬学会年会. 千葉, 2010年11月13日～14日.
363. Sasaki Y, Hisaka A, Suzuki H: Extensive and cooperative regulation of expression of cytochrome P450 3A in human liver. 25th JSSX Annual Meeting, 大宮, 2010年10月7日～9日.
364. Tsukihashi A, Hisaka A, Suzuki H: A new calculation method of intestinal availability from pharmacokinetic changes by drug-drug interaction. 25th JSSX Annual Meeting, 大宮, 2010年10月7日～9日.
365. 山口諒, 大野能之, 樋坂章博, 上野正貴, 中島克佳, 鈴木洋史: "薬物動態学的相互作用を示すシトクロム P450 の基質・阻害薬・誘導薬の選択2 ～相互作用の強さによるクラス分類と選択薬のアップデート～." 第18回クリニカルファーマシーシンポジウム 広島, 2010年7月10日～11日.
366. 山本武人, 大久保聡, 樋坂章博, et al: ポリコナゾールの非線形性に関する薬物動態学的解析. 第27回日本 TDM 学会学術大会, 北海道(札幌), 2010年6月26～27日.

367. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史: ヒト肝ミクロソーム中のチトクロム P450 および関連酵素の発現の個人差: CYP3A4, 2A6, 2C8, 2C9 およびチトクロム b5 の発現量は相関する. 日本薬学会第 130 年会 岡山, 2010 年 3 月 28~30 日.
368. 樋坂章博, 佐々木優, 鈴木洋史: ヒト肝ミクロソーム中の シトクロム P450 および関連酵素の発現量の個人差 (2): 薬物間相互作用を含む薬物体内動態の個人差のシミュレーション. 日本薬学会第 130 年会, 岡山, 2010 年 3 月 28~30 日.
369. 上野正貴, 大野能之, 山口諒, et al: CYP2D6*10 保因者における薬物血中濃度変動の in vivo 情報に基づく網羅的予測と臨床的重要性. 日本薬学会第 130 年会, 岡山, 2010 年 3 月 28 日~30 日.
370. 樋坂章博, 大野能之, 鈴木洋史: 薬物間相互作用の網羅的予測とマネージメント. 第 30 回日本臨床薬理学会年会. 横浜(招待講演) 2009 年 12 月 3~5 日.
371. 大野能之, 樋坂章博, 中島克佳, 鈴木洋史: 新版インタビューフォームを活用しよう- 薬剤師ならではの情報の評価と提供を -. 島根県病院病院長薬剤師会学術研修会(招待講演), 2009 年 9 月 26 日.
372. 樋坂章博, 鈴木洋史: ファーマコゲノミクスによる薬物動態個人差の積極的最小化. Pharmacogenomics Symposium. 2009 年 3 月 17~18 日.
373. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史: ヒト肝ミクロソーム中のチトクロム P450 と NADPH チトクロム P450 還元酵素の LC-MS/MS による発現量一斉解析, 第 24 回日本薬物動態学会, 京都, 2009 年 11 月 27~29 日.
374. Yamamoto, T., Yasuno, N., Hisaka, A., Hanafusa, N., Katada, S., Noiri, H., Fujita, T., Suzuki, H: Pharmacokinetic Optimization of Dosing Regimens of Vancomycin in Patients Receiving Continuous Hemodiafiltration. 第 3 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム. 福岡, 2009 年 11 月 14~15 日.
375. 大野能之, 樋坂章博, 中島克佳, 鈴木洋史: CYP の活性変動による薬物間相互作用の情報提供の重要性. 第 19 回日本医療薬学会. 2009 年 10 月 24~25 日.
376. 山口諒, 大野能之, 樋坂章博, 中島克佳, 中村均, 鈴木洋史: CYP2C9 の阻害による薬物間相互作用の臨床的重要性を考慮した網羅的な注意喚起システム(PISCS)への適用. 第 19 回日本医療薬学会. 2009 年 10 月 24~25 日.
377. 山本武人, 安野信浩, 樋坂章博, 花房規男, 片田正一, 野入英世, 藤田敏郎, 鈴木洋史: 持続血液濾過透析時の抗生剤の体内動態に関する研究. 第 19 回日本医療薬学会. 2009 年 10 月 24~25 日.
378. 藤野知子, 山本武人, 樋坂章博, 中島克佳, 鈴木洋史: TDM 対象抗菌薬と非対象抗菌薬の投与量の整合性に関する研究. 第 19 回日本医療薬学会. 2009 年 10 月 24~25 日.
379. 上野正貴, 大野能之, 樋坂章博, 山口諒, 中島克佳, 中村均, 鈴木洋史: CYP2D6 の阻害による引き起こされる薬物間相互作用の臨床的重要性を考慮した網羅的な注意喚起システム(PISCS)のへの適用. 第 12 回日本医薬品情報学会. 2009 年 9 月 18~19 日.
380. 大野能之, 三角由香里, 樋坂章博, 山口諒, 中島克佳, 中村均, 鈴木洋史: 相互作用専門書籍の情報量および重篤度評価と臨床的エビデンスの有無について. 第 12 回日本医薬品情報学会. 2009 年 9 月 18~19 日.
381. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 新版 e-IF を医薬品の評価に活用する. 日本病院薬剤師会関東ブロック学術大会(招待講演), 2009 年 8 月 30 日.
382. 佐々木優, 樋坂章博, 鈴木洋史: ヒトチトクロム P450 酵素発現量の LC-MS/MS による一斉定量分析と薬物代謝活性との関係. 第 17 回臨床ファーマシーシンポジウム. 2009 年 7 月 11~12 日.
383. 山本武人, 寺川央一, 折山豊仁, 樋坂章博, 中島克佳, 鈴木洋史: 腎機能変動がバンコマイシンの薬物動態解析に及ぼす影響の重要性. 医療薬学フォーラム. 2009 年 7 月 11~12 日.
384. 三角由香里, 大野能之, 樋坂章博, 中島克佳, 鈴木洋史: 相互作用専門書籍の情報量と重篤度評価の解析. 第 17 回臨床ファーマシーシンポジウム. 2009 年 7 月 11~12 日.
385. 大野能之, 樋坂章博, 鈴木洋史: 顕著な薬物動態学的相互作用を示すチトクロム P450 の基質・阻害薬・誘導薬の選択. 第 17 回臨床ファーマシーシンポジウム. 2009 年 7 月 11~12 日.(優秀ポスター賞受賞)
386. 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 129 年会 2009 年 3 月 26~28 日
387. 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 129 年会 2009 年 3 月 26~28 日
388. 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 129 年会 2009 年 3 月 26~28 日. (ハイライトポスターに選択)
389. Hisaka A, Hibino Y, Kusama M, Hisaki H, Suzuki H: Evaluation of Intrinsic Clearance of Various Drugs Using Human Liver Microsome with CYP2D6*10 Variant. 2nd Asian Pacific ISSX meeting. 2008. 5.
390. Hisaki H, Hisaka A, Suzuki H: Analysis of Nonlinear Pharmacokinetics and Drug-Drug Interaction of Voriconazole: Significant Role of a Metabolite, Voriconazole N-oxide. Simcyp Seminar on ADME in Drug

- Development. Tokyo: Dec 10, 2008.
391. 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 京都: 2008 年 12 月 20 日~21 日.
 392. 樋坂章博: 個別化医療と薬物間相互作用. 第 23 回日本薬物動態学会年会(フォーラム2008) 熊本: 2008 年 10 月 30~11 月 1 日.
 393. 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 年 8 月.
 394. 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 年 8 月.
 395. 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 年 6 月.
 396. 山本武人, 三浦将吾, 樋坂章博, 中島克佳, 鈴木洋史: 腎機能変動を考慮したバンコマイシンの投与量設計. 第 18 回日本医療薬学会年会 札幌: 2008 年 9 月 20 日~21 日.
 397. 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 札幌: 2008 年 9 月 20 日~21 日. (優秀発表賞受賞)
 398. 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 東京: 2008 年 7 月 5 日~6 日.
 399. 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
 400. 樋坂章博: 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: 横浜 2008 年 3 月 26~30 日(Selected poster)
 401. Hisaka A, and Suzuki H: Pharmacokinetic Analysis with Transfer Function Model. 8th International ISSX meeting. 2007.10.
 402. Hisaka A, Ohno Y, 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.
 403. Hisaka A: Pharmacokinetic Analysis of Drug-Drug Interactions with Reverse Engineering Approach (symposium). 8th International ISSX meeting. 2007.10.
 404. 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 年 11 月.
 405. 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 年 1 月.
 406. 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: 前橋 2007 年 9 月 29~30 日(優秀発表賞受賞)
 407. 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 大宮: 2007 年 5 月 21~23 日
 408. 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 富山: 2007 年 3 月 28~30 日(ハイライトポスターに選択)
 409. 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. 富山: 日本薬学会第 127 年会 富山: 2007 年 3 月 28~30 日
 410. 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 富山: 2007 年 3 月 28~30 日
 411. Hisaka A: A future framework for biomarker use in development of individualized medicine. (lecture) The first FIP-APSTJ joint workshop on individualized medicine. Tokyo, Feb 20-21, 2006.
 412. Hisaka A: Use of pharmacogenomics in pharmacotherapy. DIA congress. (lecture) The second multitrack workshop in Japan. Tokyo, Apr 13-14, 2006.
 413. Hisaka A, Ohno Y, Suzuki H: General prediction of drug-drug interactions via CYP3A4 from interaction with selective inhibitor or substrate. *Drug Metabolism Reviews*. 2006; 38: 101-2.
 414. Hisaka A: Strategic clinical pharmacology studies for scientific evidence. (lecture) The 4th COE International Symposium. Tokyo, Nov 13-14, 2006.
 415. 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. Abstract of 21st JSSX Annual Meeting. Tokyo: 2006: 229.
 416. Hisaka A, Ohno Y, and Suzuki H: General prediction of drug-drug interactions from interaction with selective

- inhibitor or substrate. (symposium) Abstract of 21st JSSX Annual Meeting, 2006: 164.
417. 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 回日本医療薬学会金沢: 要旨. 2006; 392.
 418. 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. Tokyo: 2006: 231.
 419. 樋坂章博 他: 吸収領域モデル:0 次吸収と 1 次吸収を包括する新しい経口吸収のモデル, 日本薬物動態学会, 2000 年 10 月.
 420. 本多 他: 新規抗癌剤 J-107185 のラットにおける肝取り込み過程の解析と非線形体内動態における役割, 日本薬学会, 1999 年 3 月.
 421. 樋坂章博 他: 拡散モデルの混合境界条件の問題点; 逆ガウス分布を薬物速度論に応用する場合に注意すべきこと, 日本薬物動態学会, 1998 年 11 月.
 422. 加藤 他: 塩基性側鎖を有する BQ-123 誘導体の肝胆系輸送, 日本薬学会, 1997 年 9 月.
 423. 加藤 他: 生体膜と薬物相互作用シンポジウム: 低分子ペプチド性化合物の肝胆系移行動態, 1997 年 3 月.
 424. Y. Kato et al: Pharmacokinetics and hepatobiliary transport of peptidic endothelin antagonists: transporters determine the efficiency of their overall elimination, North American ISSX Meeting, 1997 年 10 月.
 425. 日本薬学会 マーモセットの肝 P450 薬物代謝活性とその個体差, 藤野 他 1996 年 3 月
 426. 楠原 他: Brain Washout 法および Brain Efflux Index 法の比較に関する理論的考察, 日本薬学会, 1996 年 3 月.
 427. 加藤 他: 有機アニオン性低分子ペプチドの肝における輸送, 日本肝臓学会, 1996 年 7 月.
 428. S. Akhteruzzaman et al. Recognition specificity for small peptides by the transport system in liver, コントロールリリース学会, 1996 年 4 月.
 429. 加藤 他: 低分子ペプチド BQ-123 誘導体の肝胆系輸送機構, 日本薬物動態学会, 1996 年 11 月.
 430. 加藤 他: 低分子ペプチドの胆汁排泄機構, 肝細胞研究会, 1995 年 6 月.
 431. 加藤 他: 低分子ペプチド BQ-123 の肝胆系移行動態, 肝病態生理研究会, 1995 年 7 月
 432. 加藤 他: エンドセリン拮抗薬 BQ-123 の胆汁排泄機構, 日本薬剤学会, 1995 年 9 月
 433. 杉山 他: 肝臓における Phase-3 解毒, 日本薬物動態学会, 1995 年 11 月.
 434. 竹花博, 樋坂章博, 沢崎芳男, 木谷行一, 土谷義己, 富本浩嗣: スクアレンエポキシダーゼ NB-598 の吸収に及ぼす摂餌の影響と吸収経路, 薬物動態 (0916-1139) 10 卷 Suppl. Page 428, 1995 年 10 月.
 435. 樋坂章博 他: 非線型拡散モデルによる肝局所動態の解析, 日本薬学会, 1994 年 3 月.
 436. 中村 他: エンドセリン阻害剤 BQ-123 のラットにおける体内動態, 日本薬学会, 1994 年 3 月.
 437. 斎藤 他: ペプチド性エンドセリン阻害剤 BQ-485 のプロドラッグの経口吸収性, 日本薬学会, 1994 年 3 月.
 438. 樋坂章博 他: 非線型拡散モデルによる肝局所動態の解析 (2), 日本薬物動態学会, 1994 年 11 月.
 439. 中村 他: ペプチド性エンドセリン拮抗剤の肝取り込み機構, 日本薬物動態学会, 1994 年 11 月.
 440. 申 他: エンドセリン拮抗剤 BQ-123 の非線形体内動態, 日本薬物動態学会, 1994 年 11 月.
 441. 岩坪 他: 生理学的薬物速度論に基づく In Vitro データからの In Vivo 肝アベイラビリティの非線形性の予測, 日本薬物動態学会: 1994 年 11 月
 442. A. Hisaka et al: A new prodrug of L-dopa to attain prolonged plasma concentration, International Symposium of Controlled Release Society, 1989 年 8 月.
 443. A. Hisaka et al: A new prodrug of L-dopa to attain prolonged plasma concentration, Alzheimer's and Parkinson's Disease, 1989 年 11 月.