

令和5年度 千葉大学大学院薬学研究院 最終講義

臨床薬理学研究室 樋坂 章博 教授 (PROF. AKIHIRO HISAKA, PH.D.)

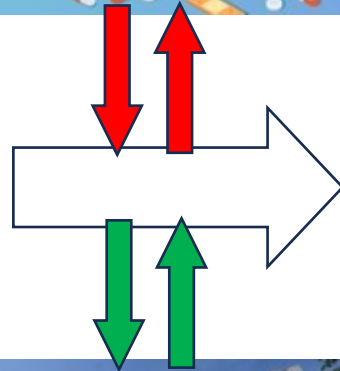
# 「私と薬と大学の相互作用」







昭和34年3月13日金曜日（仏滅）  
樋坂正、樋坂由子の長男として  
札幌にて誕生  
家業は小規模な菓子問屋を経営



64年後

写真店の店頭にしばらく飾られていたらしい！





小学6年生のときに大事と思う四字熟語？

支離滅裂！

口数が多く運動の苦手な子供だった



妹と



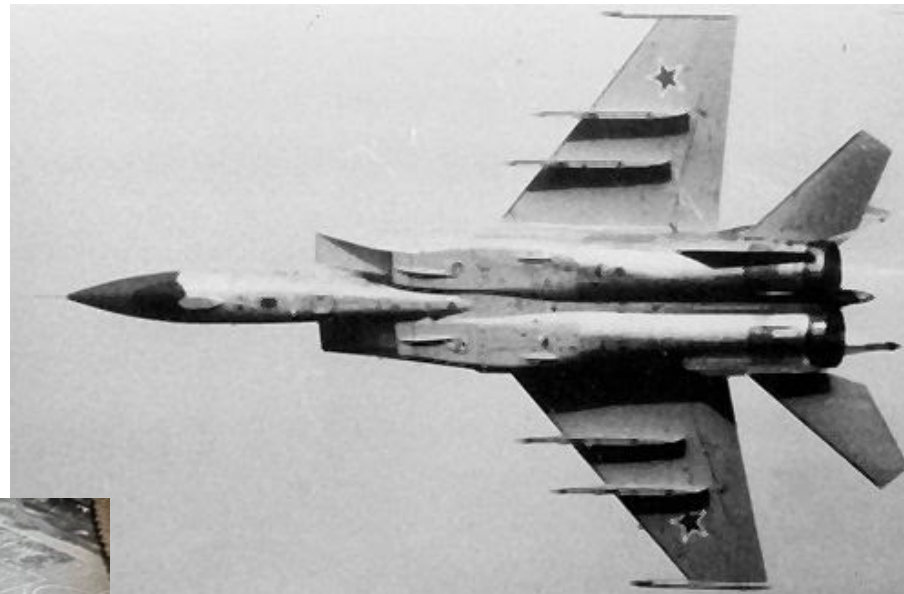
大阪万博 太陽の塔（1970年: 昭和45年）





## 函館ラ・サール高校で 3年間寮生活 (S49-51)

グリークラブに所属し  
昭和51年にはコンクールで全道優勝



昭和51年ベレンコ中尉亡命

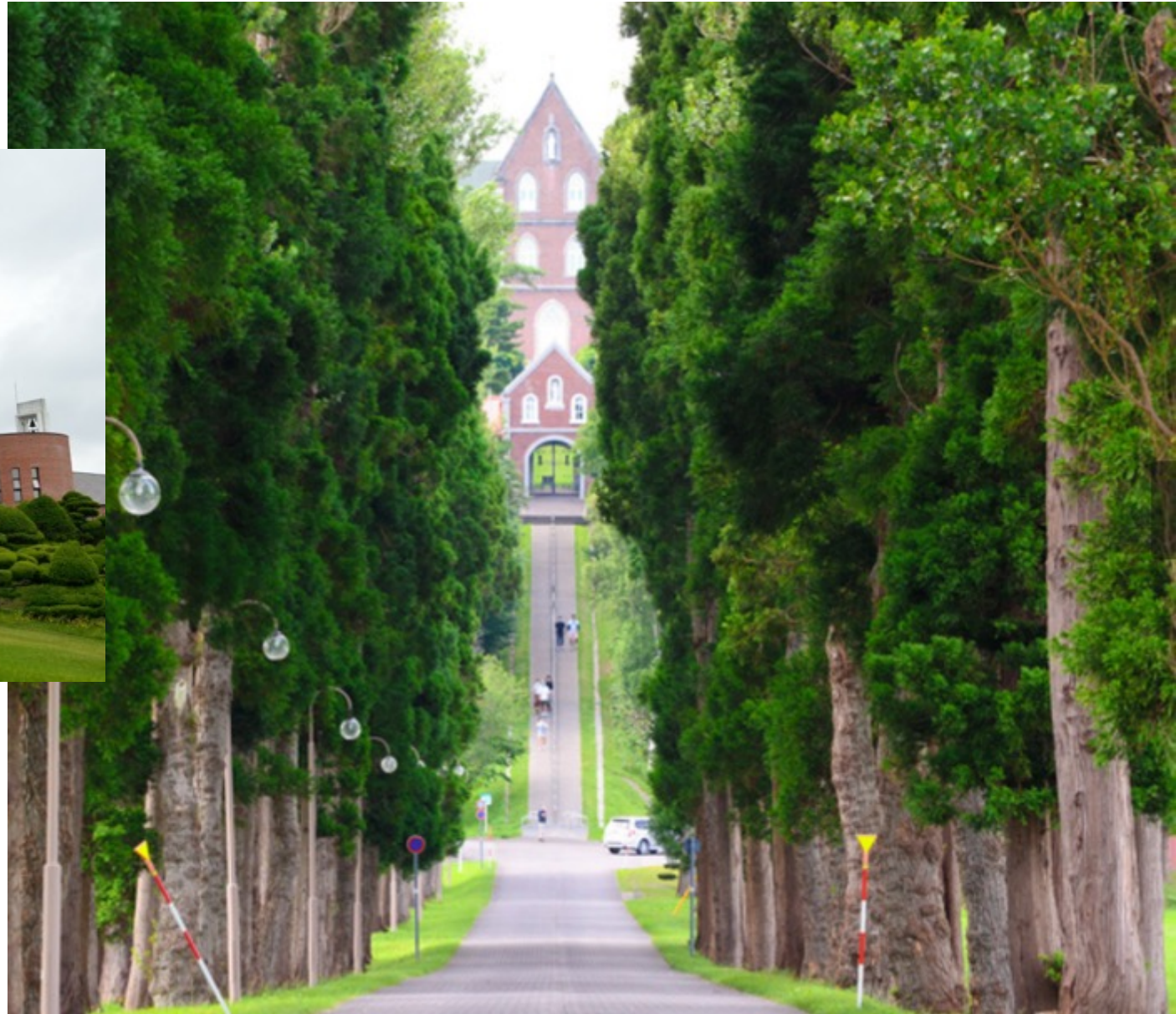


3年生のときの寮同室メンバーなど



# 燈台の聖母トラピスト修道院

厳律シトー会の男子修道院「祈り働け」  
函館市郊外（北斗市）にある



修道院の裏手で  
聖職者と話し込み  
励まされる



## 野口嘉右衛門 神父



長崎爆心地の浦上天主堂  
「被爆マリア」を見つけ30年間保管

昭和50年に長崎に返す  
(私が高校2年生のとき)

# 北海道大学時代 (S52-58)

なぜ薬学部に進んだか

工学部を志望していたが、数学の単位を落とした  
数学が必修でなく人気が高い薬学部を選択した

薬学部での専攻と修士の研究テーマ

薬化学教室（核酸有機化学）：5置換ピリミジンの合成研究

昭和52年理類入学



水野義久教授

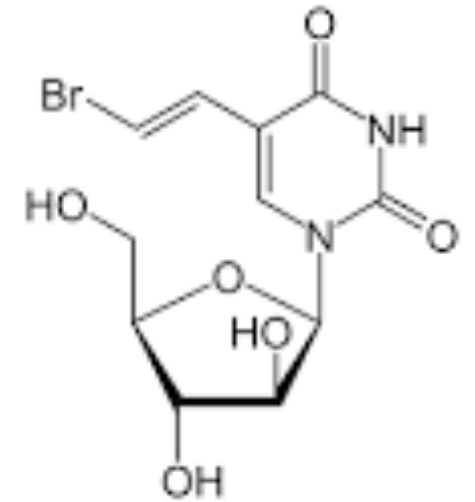


池田一芳助教授と  
三沢さん、同期の学生



# ソリブジン事件

- **ソリブジン**(Sorivudine)は、抗ウイルス薬のひとつで、チミジンのアナログである。ウイルス感染症の治療薬として、特に単純ヘルペスウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)、EBウイルスに有効である。
- 当時のヘルペス治療の第一選択薬だった**アシクロビル**(Zovirax、Activir)よりVZVへのウイルス活性は2,000-3,000倍強い。
- 帯状疱疹に対する服用量は成人1日50mg 3回で、アシクロビル内服(1日4g)の20分の1以下である。
- 1979年に**ヤマサ醤油**により新規合成され、1993年9月3日に**日本商事**により商品名「ユースビル」が販売された。エーザイが販売提携していた。
- 1993年の販売開始からの事故は、**ソリブジン薬害事件**などとして知られ、日本国内では**治験段階で3人、1993年9月の発売後1年間に15人の死者**を出し、販売は自主的に停止された。



土井脩氏のスライド

[http://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo\\_slides/yakugai\\_shiryo\\_sorivudine.pdf](http://www.pmrj.jp/publications/02/shiryo_slides/yakugai_shiryo_sorivudine.pdf)

## ソリブジンの合成の論文

Sakata, S., S. Shibuya, H. Machida, H. Yoshino, K. Hirota, S. Senda, **K. Ikeda, and Y. Mizuno.** 1980. Nucleic Acids Res. Symp. Ser. 8:s39-s42.

大学時代熱中していたもの

男声合唱団：学生指揮者を務めて音楽を専門にできないか考えていたほど

石黒成直

言語を追加

ページ ノート

閲覧 編集 履歴表示 ツール

出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』

石黒 成直 (いしぐろ しげなお、1957年10月30日 - ) は日本の実業家。TDK代表取締役社長、NTTデータ取締役。

## 交遊抄

## 挫折と達成 石黒 成直



サークル会館が焼けて合唱団の活動が一変した



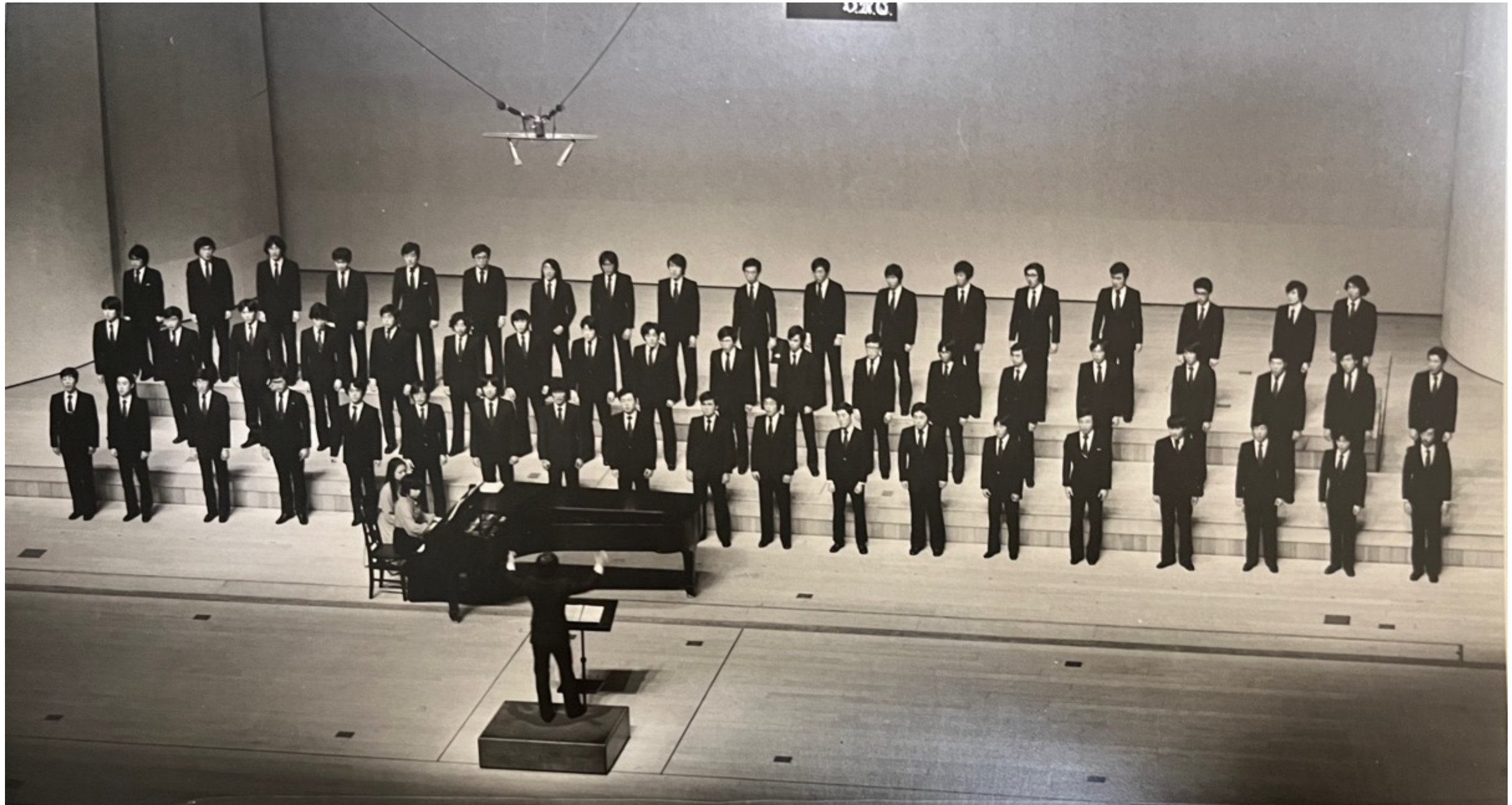
北海道大理学部に入った私は合唱のサークル活動に熱中して留年、中退した挫折者だ。ただ伝統ある北大合唱団では最後は団長を務め、やり遂げた。千葉大学院薬学研究院の教授をしている樋坂章博君は、その頃に苦楽を共有した仲間だ。

3年生の時、練習場の学生会館が火事で焼け、教会や寺に頼み込むなど代わりの場所を探し回った。その年はトラブルが続ぎ、定期公演の会場にしていた札幌市民会館が改装で使えなくなった。小さなホールにするか、収容2000人以上と北海道一の厚生年金会館に挑むか。寺での60人の団員総会は何時間も続いた。

樋坂君も私も厚生年金会館を主張し、通った。だが例年700人ほどの観客ではガラガラだ。電話帳で市内の全合唱団を調べ、必死でチケットを売った。倍の1400人が入った公演の達成感はこの上なかった。次の年も1400人来て、戻った市民会館は満席だった。やればできる、やれば物事は変わると知った。

樋坂君は難曲を好む学生指揮者だった。彼も留年し就職に失敗。挫折者の私に励ましたらしい。大学院に進んで製薬会社に勤め、40代後半から学究の道に挑んだ。私も縁をもらったTDKで困難な道を心がけた。そして挫折は二度とごめんだと頑張った。樋坂君も同じという。(いしぐろ・しげなお || TDK会長)





北海道大学合唱団 第28回定期演奏会

1980.1.28 厚生年金ホール *stan*

# 万有製薬での活動（1984-2005年）

薬物動態研究部に配属

最初の仕事はアルミ箔の重量測定 — 憤慨してコンピュータ解析を始めるきっかけとなった  
つくばに新設された創薬研究所（写真：メルクの300億円の投資による）で薬物動態評価の  
リーダーとなった

その後、社内力学が働き左遷、臨床開発部門へ  
（現在の専門領域の決定要因となった）

万有製薬で関わった仕事

- スクアレンエポキシダーゼ阻害剤 NB-598
- エンドセリン拮抗薬 BQ-123
- 骨粗鬆症治療薬アレンドロネート
- 糖尿病治療薬シタグリプチン

万有製薬つくば研究所（現在 大鵬薬品つくば研究センター）





# 米国メルク社について

Most Admired Company  
Fortune誌が毎年選定

2023年のランキング











メルクをモデルとして書かれたベストセラー。女性MRのサクセスストーリー。認知症の薬の開発などが描かれる



1987年に1位



3年連続受賞

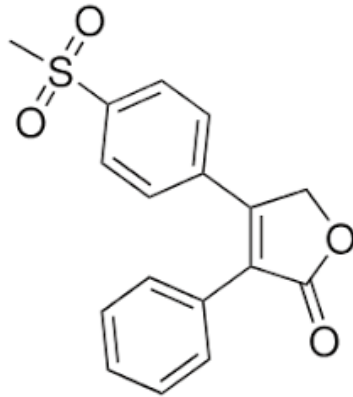
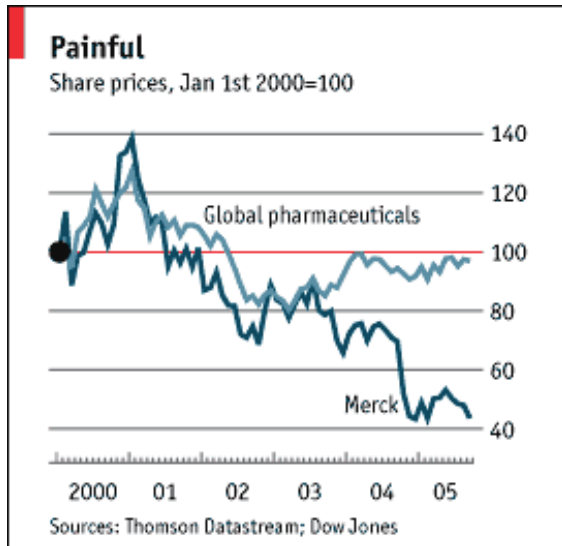
1		Apple
2		Amazon
3		Microsoft
4		Berkshire Hathaway
5		JPMorgan Chase & Co.
6		Walt Disney World
7		Costco
8		Pfizer

# バイオックス事件

79 of 4,000  
Vioxx users suffered  
heart problems  
or died



米国メルクは6万人からの訴訟受け(2005)、48.5億ドルの和解金を支払う



rofecoxib  
(選択的COX-2阻害剤)

Dorothy Hamill

**VIOXX<sup>®</sup>**  
(rofecoxib)

Ask your doctor  
or other healthcare professional.

Available only by prescription.

For more information on VIOXX  
from Merck, call 1-888-VIOXX-11.  
vioxx.com



Steve Jobs' new "machine for the '90s"

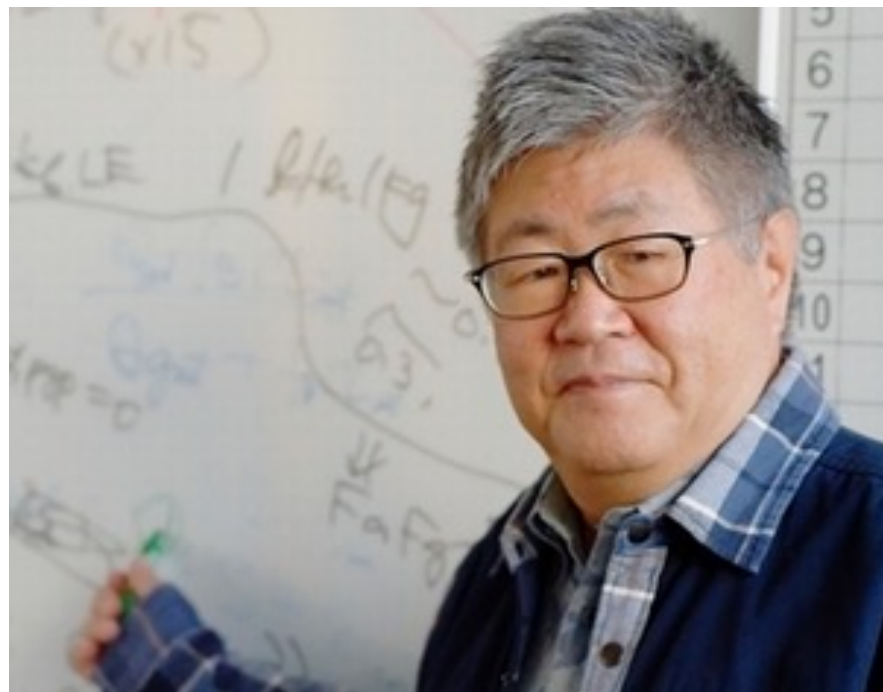
## The NeXT Computer

- 25-MHz 68030 • Optical Drive
- Math and Digital Signal Processors
- 8 Megabytes of RAM
- Windowing Unix



**Steve Jobs**  
Appleを追い出され  
NeXTを作った

コンピュータ技術の合理性に惚れ込み  
1992年、300万円の廉価版 NeXTStationを個人で購入  
東大薬学部の杉山研究室でも購入していた  
北野宏明先生も購入していた



杉山雄一先生



ロボカップ2017名古屋世界大会  
連動企画

ソニーコンピュータサイエンス研究所  
北野宏明氏に聞く



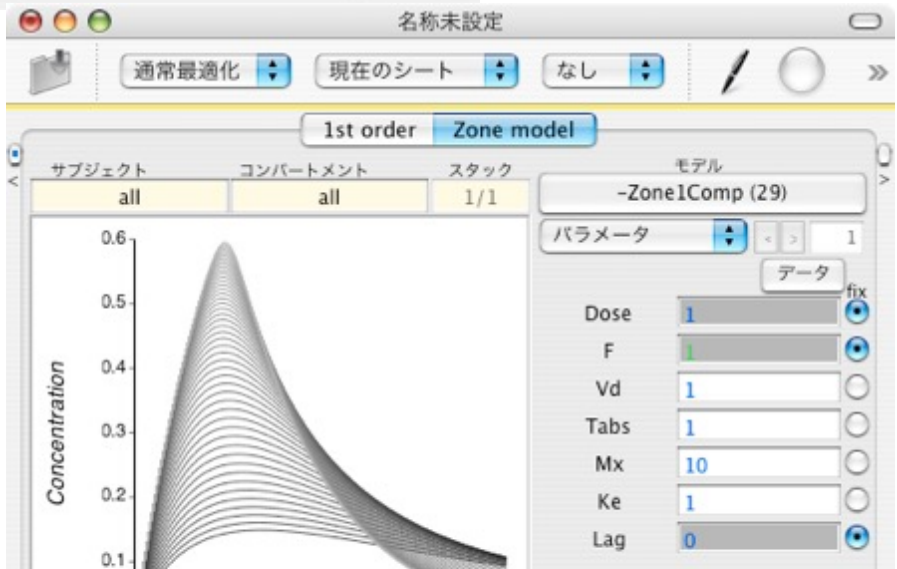
**Napp (version 1.00)**  
 Numeric Analysis Program  
 for Pharmacokinetics  
 マッキントッシュ OS X 版 (10.3以降)  
 (株)萬有製薬 樋坂 章博

Copyright 2004. All Rights Reserved.

このソフトウェアは現状として提供されます。作者および萬有製薬は、動作および結果の正しさについて一切保証しません。またこれを用いることにより生ずるどんな結果に対しても、責任は持たず、補償も行いません。以上をご了解できない場合は終了ボタンを押して下さい。

Nappの詳細な使い方はヘルプを参照下さい。Nappでは使用目的にあわせて機能を制限することができます。Nappメニューの「アクセスレベル切替...」を参照下さい。その他の問い合わせは e-mail: hisakaah@banyu.co.jp まで。

終了 起動時にこのパネルを表示しない 了解



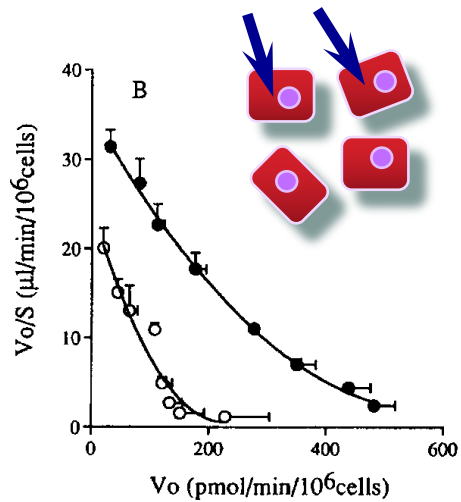
NeXTの技術はマックのOS-Xに継承されたので、30年前に自分で開発を始めた解析ソフトが現在も多くの研究者に使われ、自分の研究の一部を支えている。



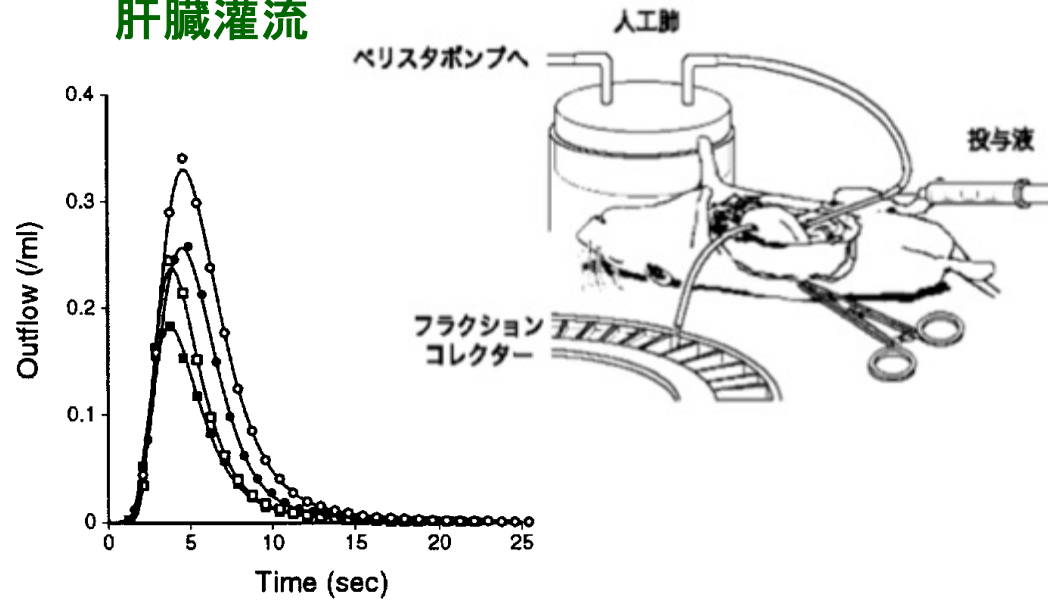


# BQ-123のラット肝取込み輸送の解析

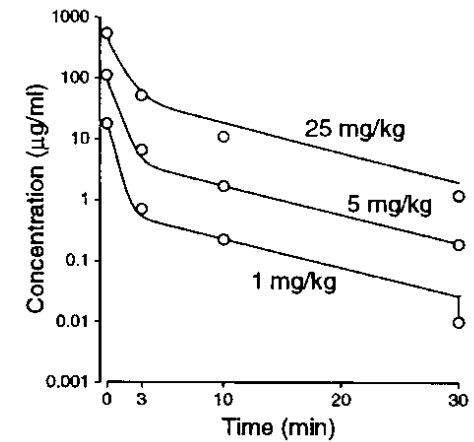
## In vitro 遊離肝細胞取込み



## In situ 肝臓灌流

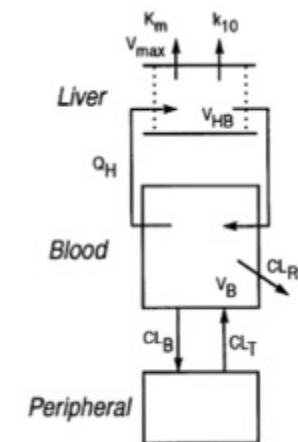


## In vivo 静脈内投与



遊離肝細胞およびMID灌流実験から得られたBQ-123のラット肝取り込みクリアランスの Michaelis-Menten 定数の比較

Method	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{max}$ ( $\text{pmol}/\text{min}/10^6 \text{ cell}$ )	$P_{dif} (k_{10} \cdot V_{HB})$ ( $\mu\text{l}/\text{min}/10^6 \text{ cell}$ )
Isolated hepatocyte	9.5	517	1.1
Liver perfusion	12.0	321	1.2





# 東京大学医学部附属病院薬剤部に講師として着任(2005)



鈴木洋史 教授

職名は2005年当時



伊藤晃成 准教授



樋坂章博 講師



高田 龍平 助教



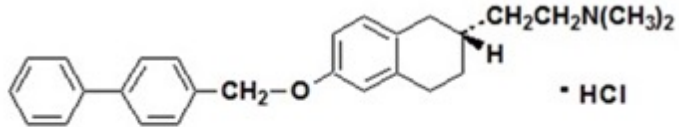
山本 武人 助教



本間 雅 助教

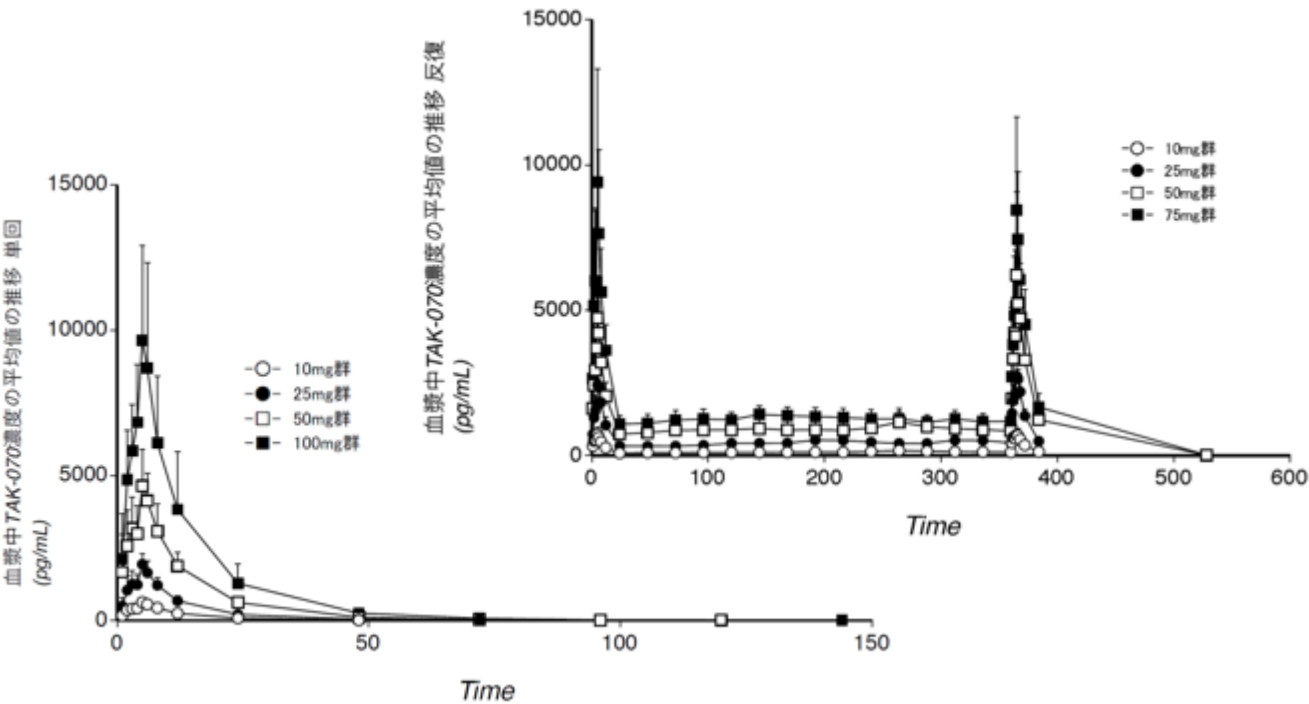
# 東京大学医学部附属病院での臨床研究

## BASE1阻害剤TAK-070の臨床試験



アルツハイマー病に関わる  
きっかけとなった

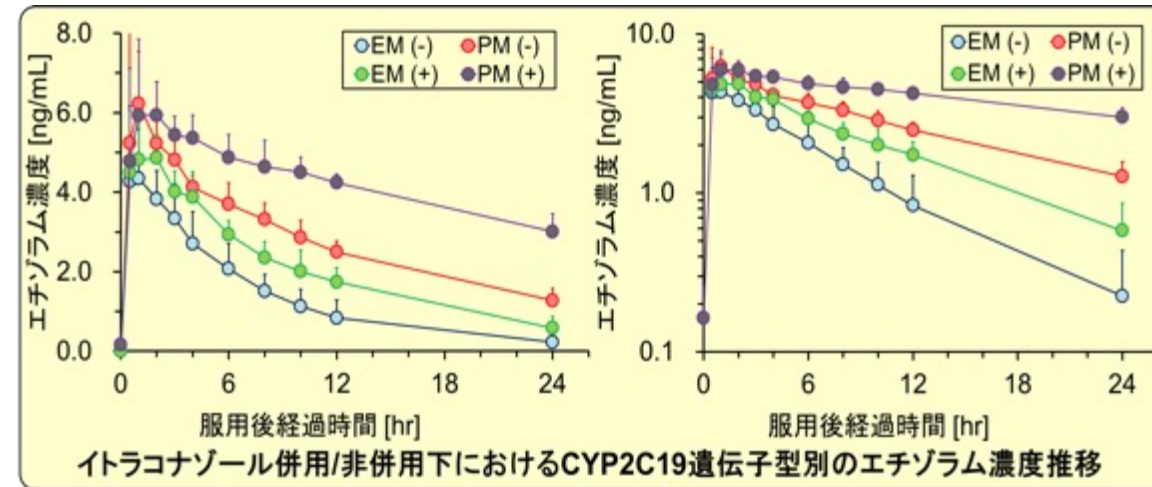
TAK-070



J-ADNI事件(2014)でプロジェクトは大きなダメージ

## エチゾラムとイトラコナゾールの相互作用

CYP2C19の遺伝子変異があると相互作用が強くなる

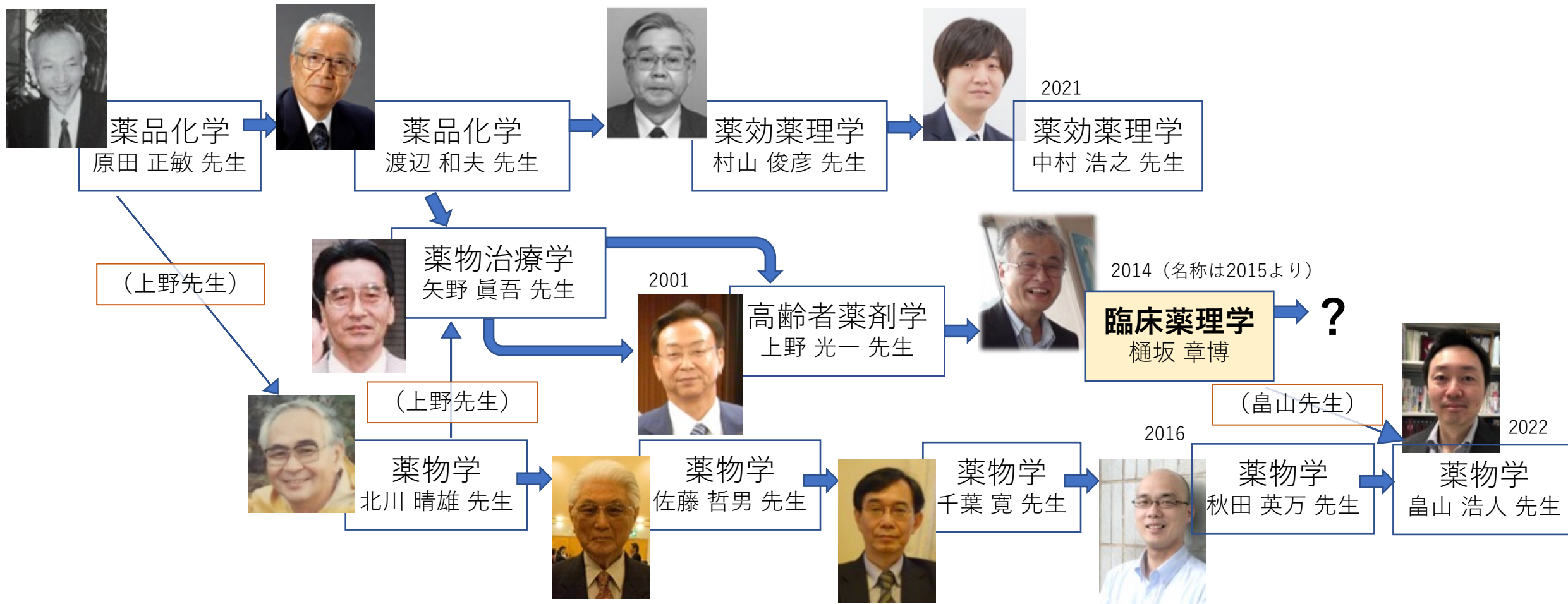


Subject group		AUC <sub>inf</sub> [ng·hr/mL]		t <sub>1/2</sub> [hr]	
		Mean±SD	Ratio <sup>a</sup>	Mean±SD	Ratio <sup>a</sup>
PM	Itraconazole (+)	216 ± 42.0 <sup>**</sup> , ††	6.1	25.6 ± 6.08 <sup>**</sup> , ††	4.4
	Itraconazole (-)	91.9 ± 15.0 <sup>**</sup>	2.6	12.4 ± 2.66 <sup>**</sup>	2.1
EM	Itraconazole (+)	57.8 ± 11.6 <sup>**</sup>	1.6	7.58 ± 1.68 <sup>*</sup>	1.3
	Itraconazole (-)	35.6 ± 11.0 <sup>**</sup>	1.0	5.78 ± 1.72 <sup>**</sup>	1.0

Yamamoto T et al. *J Clin Pharmacol.* 2017;57:1491-9.



# 千葉大学 高齢者薬剤学教授として着任(2014)



- 薬物治療学教室は大学院化に伴い、臨床薬学の研究・教育を重視する流れで新設されたと聞く
- 上野先生は原田先生の研究室のご出身で薬物学研究室助教授だった

# 千葉大学で行ったモデリング研究

(東京大学から継続のテーマを含む)

## 薬物動態学関連

### 薬物相互作用の解析

- In vivo情報を基盤とした網羅的予測：CR-IR法、PISCS
- In vitroとin vivoの統合：STADIUM, MCMC法による解析
- 副作用報告データベースの情報に基づく相互作用の検出

### 吸収・代謝の解析

- 肝臓の拡散モデルによる非線形動態解析
- 小腸上皮細胞内濃度を考慮した解析：Efflux法
- 生理学的小腸吸収モデル：TLM、ATOM
- 食事の影響の機械学習による解析

### 小児・高齢者・人種差による変化

## 臨床情報による病態進行、治療効果の解析

### 慢性疾患の長期推移の解析

- SReFT、生存時間解析、機械学習の適用 (SReFT-ML)
- アルツハイマー病、パーキンソン病、COPD、慢性心不全

### 臨床情報の心臓の生理学的モデルによるMBMA (慢性心不全)

### 臨床情報によるリスク、交互作用の研究

- 抗凝固薬の出血リスク解析、冠症候群のリスクスコア
- 慢性心不全における運動療法、胃がん術後療法
- 抗てんかん薬による自殺リスクの解析

### 新型コロナウイルス感染症の感染拡大の解析

## 千葉大学大学院 臨床薬理研究室



樋坂章博



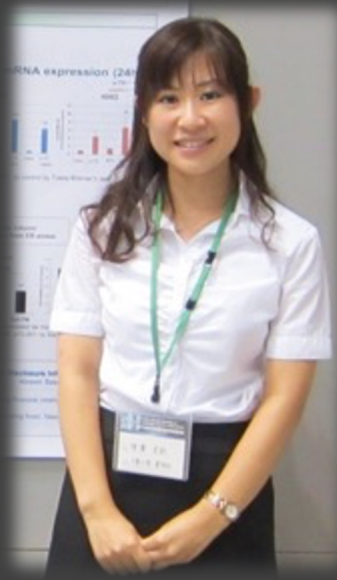
畠山浩人 教授



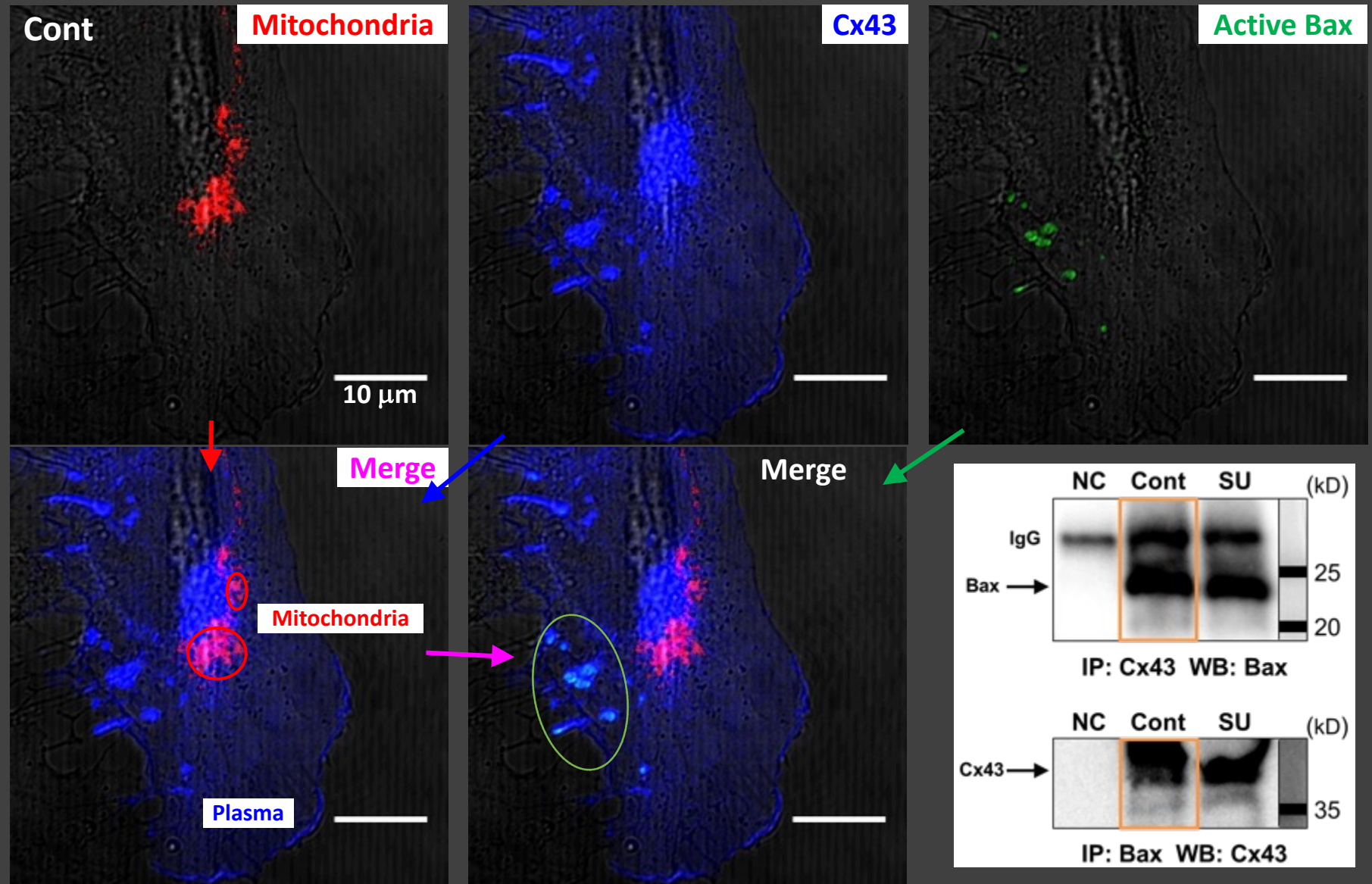
佐藤洋美 准教授



# 細胞内の相互作用実体：Cx43のミトコンドリア膜のアポトーシス誘導因子， Baxとの相互作用 - Sunitinibの薬剤耐性の機構の研究 -



宇津美秋 博士  
(薬効薬理助教)



# 薬物相互作用予測の精密化

Hozuki S et al. *Clinical Pharmacokinet*, 2023;62:849-860.

Tamemoto T et al. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2023;53:100498.

Shibata Y et al. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2021 Aug;39:100396.

Maeda K, Hisaka A et al. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2021;41:100414.

Yamamoto T et al. *J Clin Pharmacol*. 2017;57:1491-9.

Hisaka A et al. *Pharmacol Ther*. 2010; 125: 230-48.

Hisaka A et al. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010; 25:48-61.

Hisaka A et al. *Clin Pharmacokinet*, 2009: 48: 653-66.

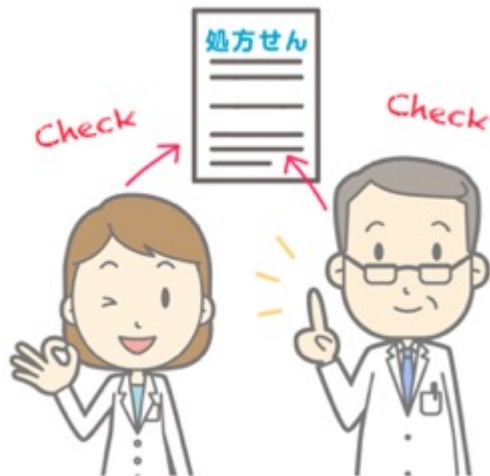
Ohno Y et al. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47: 669-80.

Ohno Y et al. *Clin Pharmacokinet*. 2007; 46: 681-96.



# 薬物相互作用は副作用の危険因子

- 薬物相互作用に関連して撤退した薬剤は、ソリブジン、テルフェナジン、ミベフラジル、アステミゾール、シサプリド、レバセチルメタゾール、セリバスタチンなど多数ある<sup>1)</sup>。
- 入院の理由の6.5%は薬を飲んだため、そのうちの約17%は相互作用が原因とされる<sup>2)</sup>。
- 複数の薬剤を処方された患者の60%に相互作用の可能性がある<sup>3)</sup>。
- 処方箋をチェックして相互作用を防ぐのは、薬剤師の役割の1つ。



(1) 津谷喜一郎. *ファルマシア*, 2007;43(11) 1097.

(2) Pirmohamed, M., *et al. BMJ* 329, 15-9 (2004).

(3) Egger, S.S., *et al. European journal of clinical pharmacology* 58, 773-8 (2003).

# 薬物相互作用研究のモチベーション

- 薬物相互作用をすべて予測し、適切な対処を可能にしたい
- 臨床的に重要な問題を優先する
- 実用的に可能な方法とする

## アカデミアとしてのスタンス

サイエンスとして論理的なものとする（経験論による判断を避ける）  
常に進歩させる

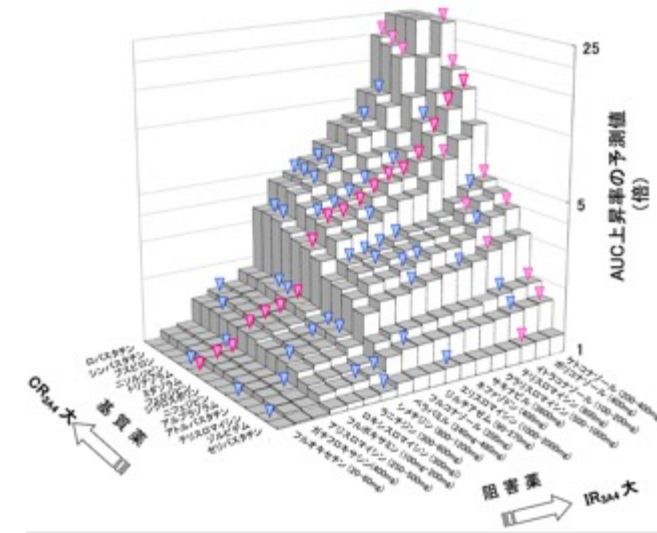
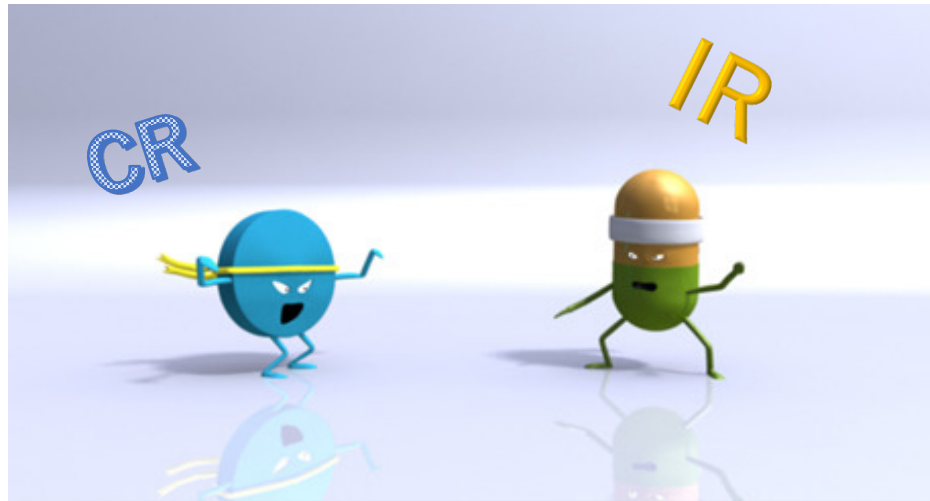


# 最も簡単に薬物相互作用を予測する CR-IR法

- 基質薬の代謝 CYP 分子種別の代謝程度  
**CR** : 代謝寄与率 (contribution ratio) :
- 阻害薬の阻害 CYP 分子種別の阻害程度  
**IR** : 阻害率 (inhibition ratio)
- 血中濃度下面積AUC の変化率は

CRもIRも  
AUC変化から求める

$$\frac{1}{1 - CR \times IR}$$



# 薬物相互作用研究の経緯

- 2006年ころ研究を開始
- 2007年最初のCR-IR法の最初の論文を発表
- 2009年フォーマトリビューン創刊、ポスターを発表  
PISCSの論文を発表
- 2012年FDA、EMAが相互作用ガイダンス案等を発表
- 2012年12月、薬物動態学会、臨床薬理学会、製薬協、PMDA、国立衛研の協力でガイドライン制定幹事会が結成
- 2013-2014年、FDA、EMAと情報交換
- 2018年 ガイドライン発出
- 2021年 相互作用薬リストの論文を発表
- 2023年 In vitro情報を利用する方法を発表



# 薬物相互作用シンジケートメンバー？

鈴木洋史教授 (PMDA)

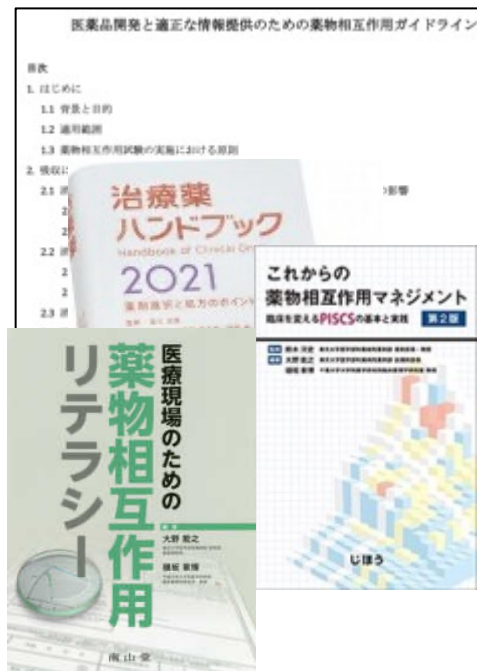
大野能之 (東大病院薬剤部)

樋坂章博

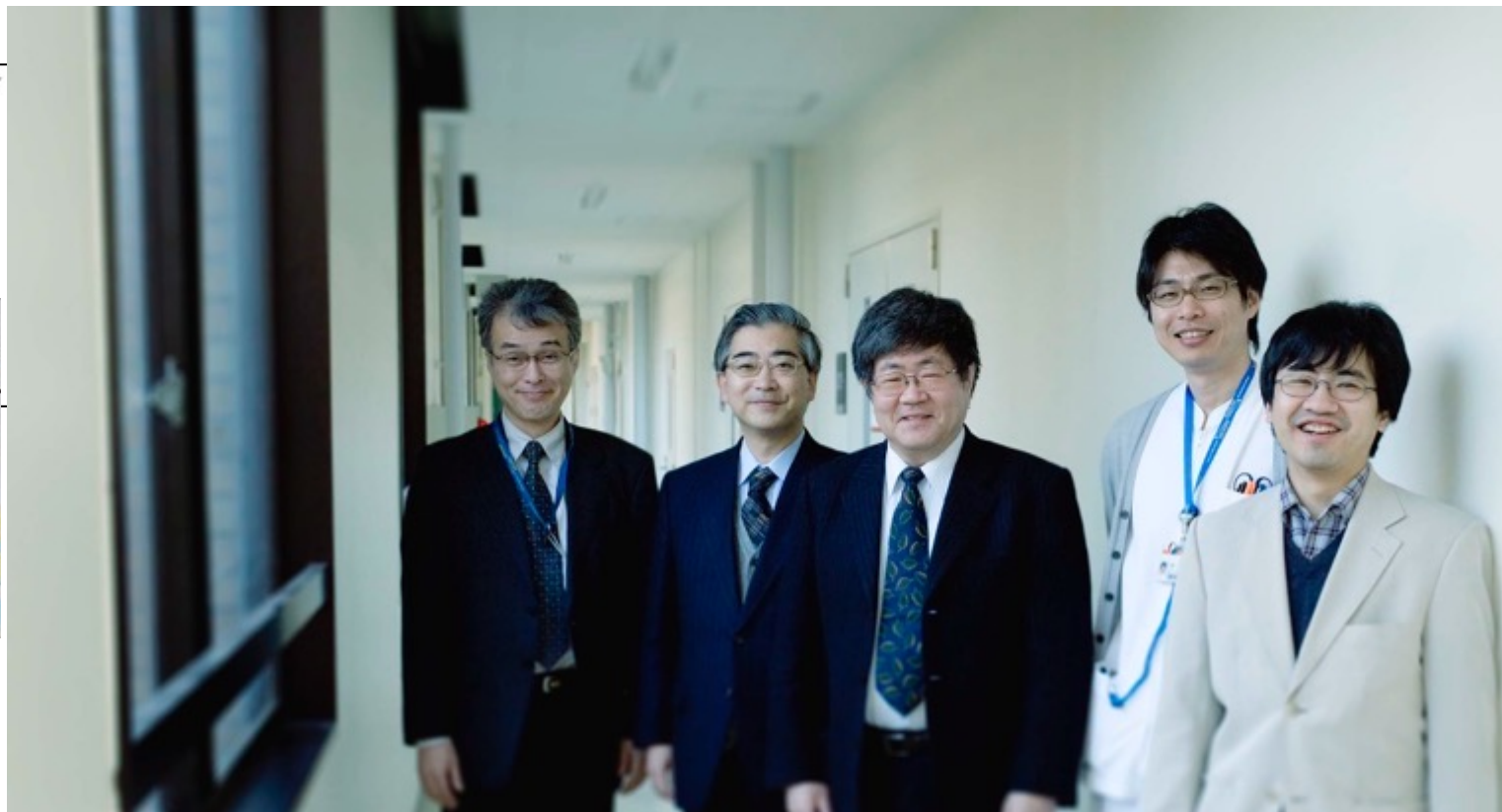
杉山雄一教授 (城西国際大)

前田和哉教授 (北里)

## 相互作用ガイドライン



相互作用ガイドライン幹事会



永井尚美教授 (武蔵野)



伊藤清美教授 (武蔵野)



FDA CDER メンバーとの交流



# 薬物相互作用ガイドラインの役割

- 初期の in vitro 実験で相互作用のリスクを見出し、適切な臨床試験を実施させる
  - 臨床試験の結果を適切に添付文書に反映させる
  - 実用的で安全な添付文書の記載法を整備する
  - 国際的にハーモナイズした方法とする
- 
- 新薬の開発、相互作用の研究に重大なインパクトがあったが、一方で以降の基礎研究の沈滞を招いた？



# 薬物相互作用に関する指針

- **欧州(EMA) 2013年1月**

  - **Guideline on the Investigation of Drug Interactions**

  - (但し、2017年3月に、“Concept paper on a revision of the Guideline on the investigation of drug interactions”という改定に向けた文書が発出されている。)

- **日本(厚生労働省) 2018年7月**

  - **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**

- **米国(FDA) 2020年1月**

  - **Clinical Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry**

  - **In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry**

# PISCS表とFDA相互作用ガイダンス案による区分の関係

IR (inhibition ratio)	CR (contribution ratio to oral clearance)					
	0.9< very selective	0.8~0.89 selective	0.7~0.79 slightly selective	0.5~0.69 moderate	0.3~0.4 9 weak	0.1~0.29 very weak*
0.9< very strong	14	5.4	3.5	2.4	1.6	1.2
0.8~0.89 strong	5.4	3.7	2.8	2.1	1.5	1.2
0.7~0.79 slightly strong	2.5	2.2	2.3	1.8	1.4	1.2
0.5~0.69 moderate	2.5	2.2	1.8	1.6	1.3	1.1
0.3~0.49 weak	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1
0.1~0.29 very weak*	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0

区分	AUCの上昇
I	>7
II	4~7
III	3~4
IV	2.2~3
V	1.7~2.2
VI	1.5~1.7
VII	1.3~1.4
VIII*	~1.2
IX*	~1.1

\* FDAはこの他に治療域の狭い薬剤を定義している



# 医療薬学会のトップページ

 一般社団法人 **日本医療薬学会**  
Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

[マイページはこちら](#)  
会員情報ページの  
ログイン画面が開きます

[お問い合わせ](#) [ENGLISH](#)


Google 提供

[日本医療薬学会について](#) [認定制度](#) [入会申込登録変更](#) [医療薬学誌\(日・英\)](#) [年会・イベント募集\(調査研究等\)](#) [会員ページ](#)

医療現場における  
**薬物相互作用**  
へのかかわり方ガイド

編集 | 日本医療薬学会 医療薬学学術第一小委員会

How to Manage Drug Interactions  
in Clinical Settings

 一般社団法人 **日本医療薬学会**  
Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

〇 〇 ● 〇 〇

 **日本医療薬学会**  
**イベント一覧**

第34回 The 34th Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences  
**日本医療薬学会年会** 未来の医療をデザインする  
薬学・薬剤師の視点

2024年  
11月2日(土)~4日(月・祝)

主催 藤原メッセ 他  
会場 本間 真人

第33回 The 33rd Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences  
**日本医療薬学会年会** 医療薬学の  
この先12年への  
メッセージ

2023年11月3日(金・祝)~5日(日)

会場 仙台国際センター  
主催 三浦 昌朋

**ゾコーバ**  
(エンシトレルビル)  
の薬物相互作用マネジメントの手引き  
(第1版)

**パキロビッド**  
(ニルマトレルビル/リトナビル)  
の薬物相互作用マネジメントの手引き  
(第1.2版)

**30th Anniversary** 日本医療薬学会の  
**軌跡と未来**  
日本医療薬学会 創立30周年記念誌

**厚生労働科学研究**  
薬剤師が担うチーム医療と  
地域医療の調査と  
アウトカムの評価研究

**J-STAGE** **医療薬学**  
**電子投稿**

**学術第一小委員会**  
医療現場における  
薬物相互作用へのかかわり方ガイド

# In vitro実験による相互作用の発見の例



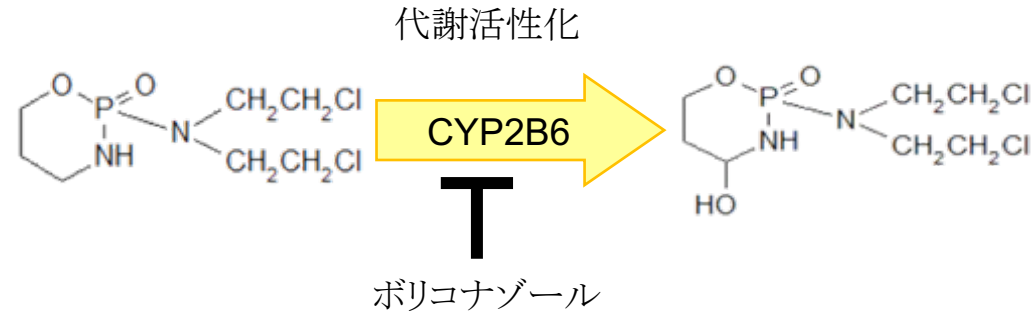
柴田侑裕 博士  
(名古屋市大助教)

## ポリコナゾールの肝ミクロソーム代謝実験

CYP	IC50 (μM) ポリコナゾール (0.01~100)
CYP1A2	N.I.
CYP2A6	61.6
CYP2B6	<b>0.12</b>
CYP2C8	98.0
CYP2C9	4.70
CYP2C19	3.80
CYP2D6	N.I.
CYP3A (ミダゾラム)	<b>1.85</b>
CYP3A (テストステロン)	<b>2.90</b>

Shibata Y, et al. Drug Metab Pharmacokinet. 2021;39:100396.

## シクロフォスファミドとの相互作用の可能性



ポリコナゾール併用の変化	
好中球減少症	↓↓
出血性膀胱炎	↓↓
脱毛	↓↓
-----	
好中球減少症	↓↓
出血性膀胱炎	↓
脱毛	N.D.

この結果は動物実験でも裏付けられた

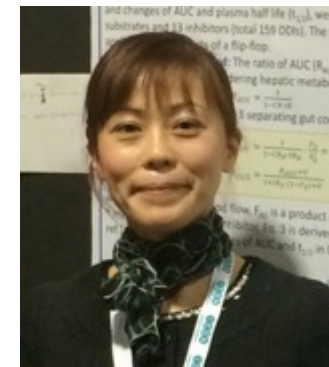
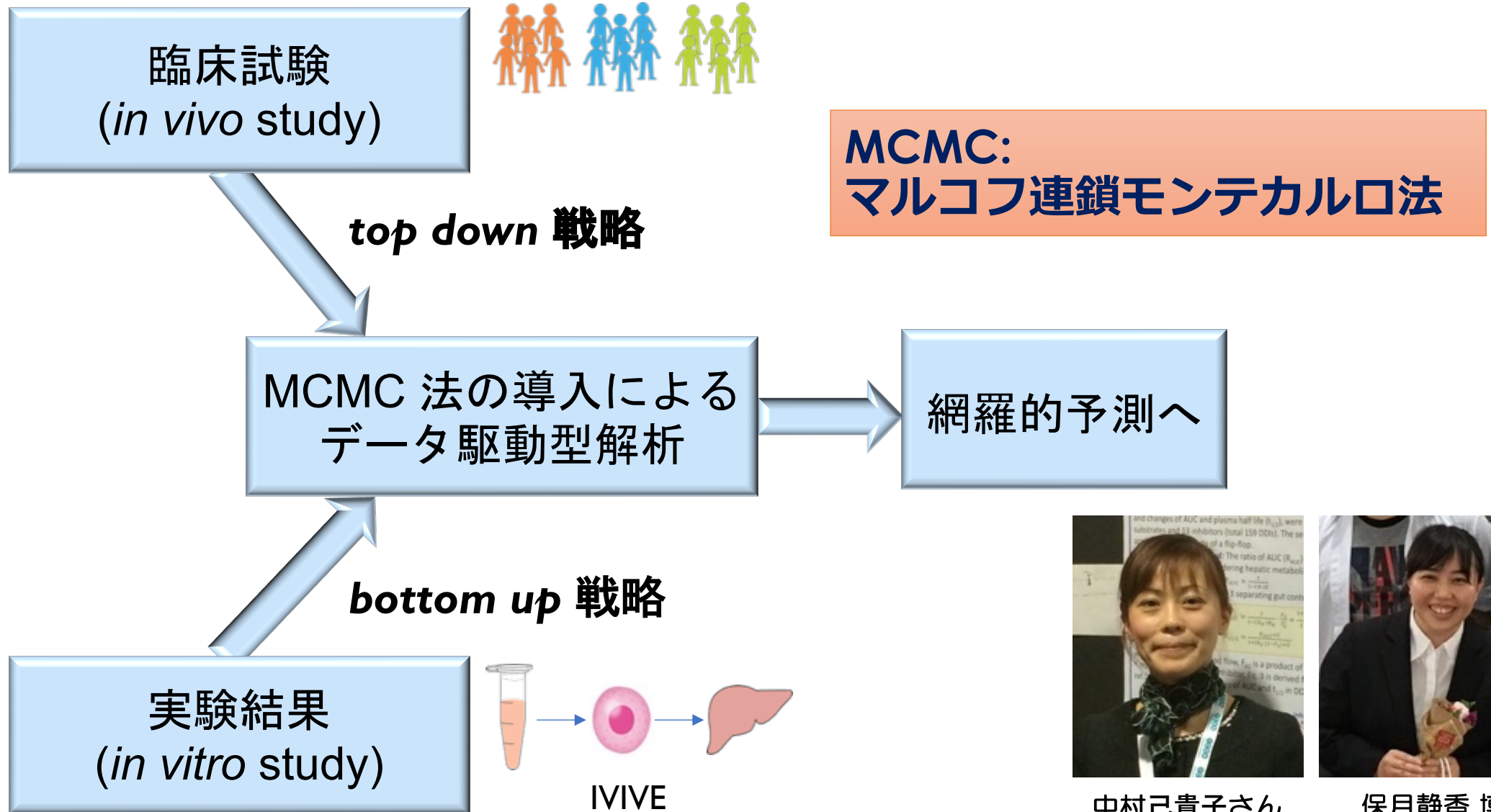
米国副作用自発報告データベースの解析により、副作用の明確な減少を発見



相互作用のためシクロフォスファミドはポリコナゾールと併用すると効いていない可能性が高い



# 次の世代の薬物相互作用管理は何を考えるべきか



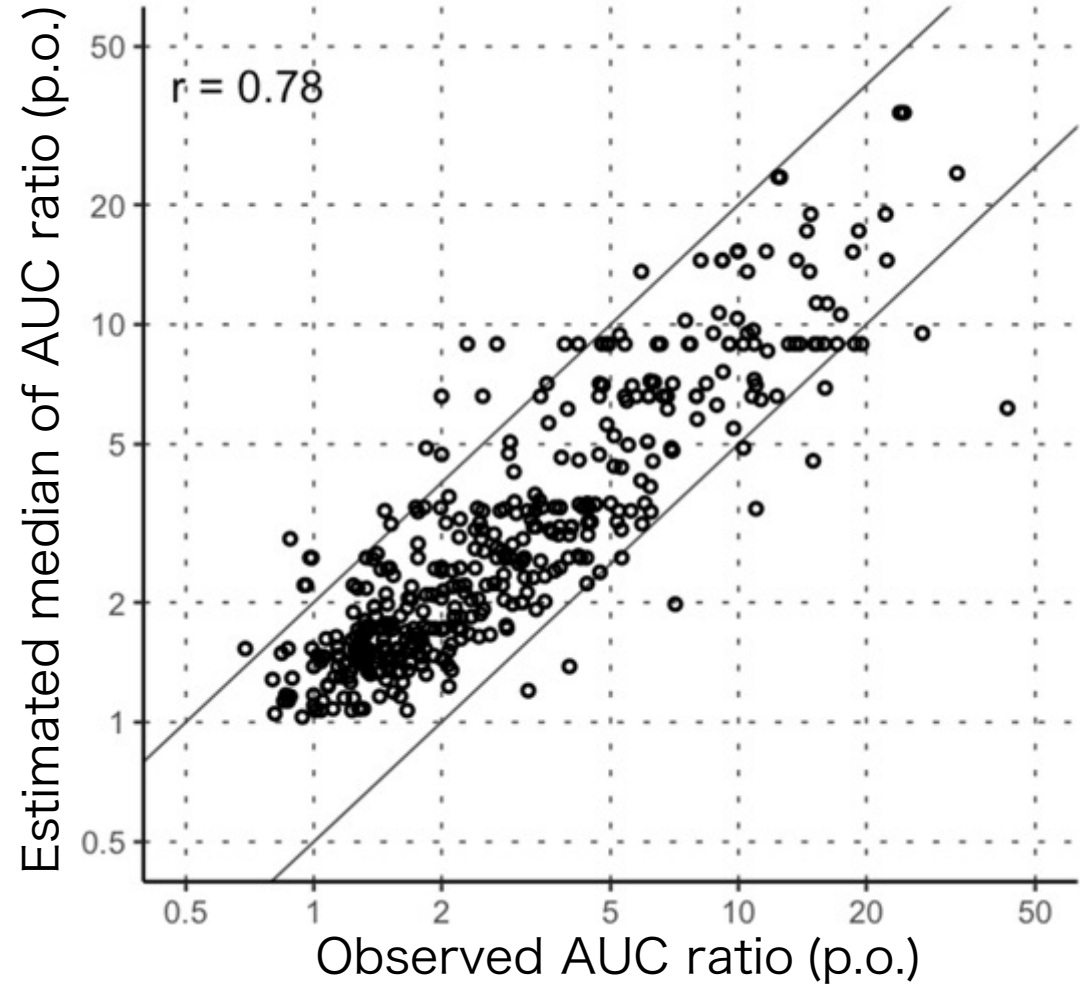
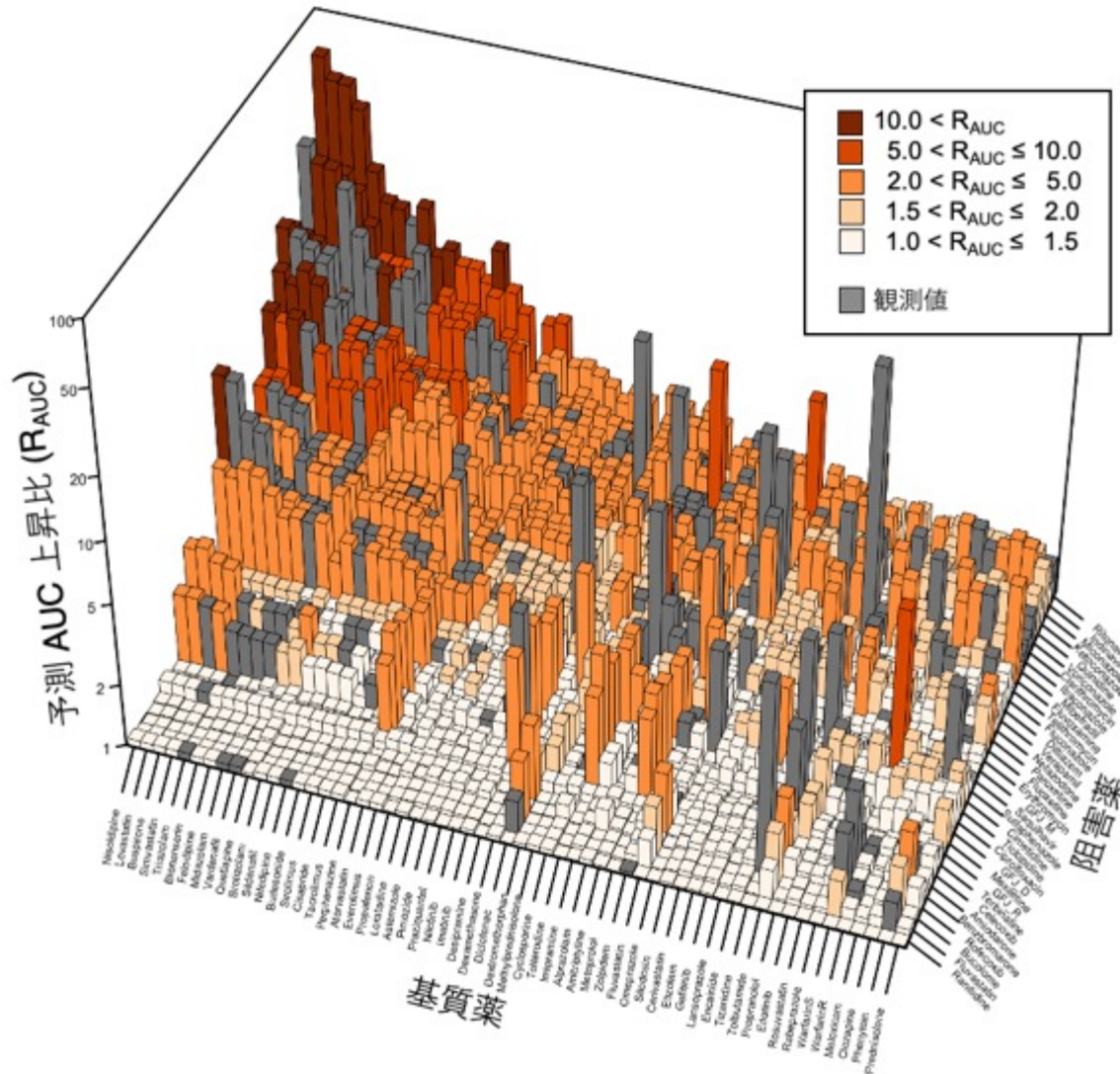
中村己貴子さん  
(中外製薬)



保月静香 博士

# AUC上昇率（経口投与時）の予測

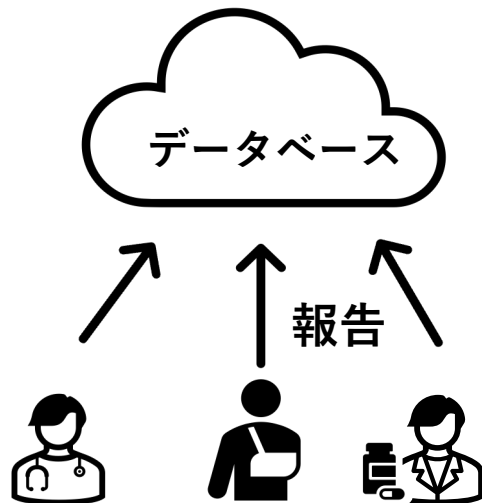
観測値のある併用組み合わせについて予測値と比較



# 薬物相互作用 次の次の世代の提案

薬物動態データが全くない薬でも、  
CYPの寄与率・阻害率の推定を可能にしたい

## 有害事象自発報告データベースの利用



有害事象自発報告データベースを用いることで、臨床現場で使われている薬の併用のうち、有害事象が生じているものを網羅的に調べることができる



# 吸収・代謝のモデル解析の精密化

**Yoshitomo A, et al. Drug Metab Dispos. 2023;51:318-328.**

**Asano S et al. Drug Metab Dispos. 2021;49:581-591.**

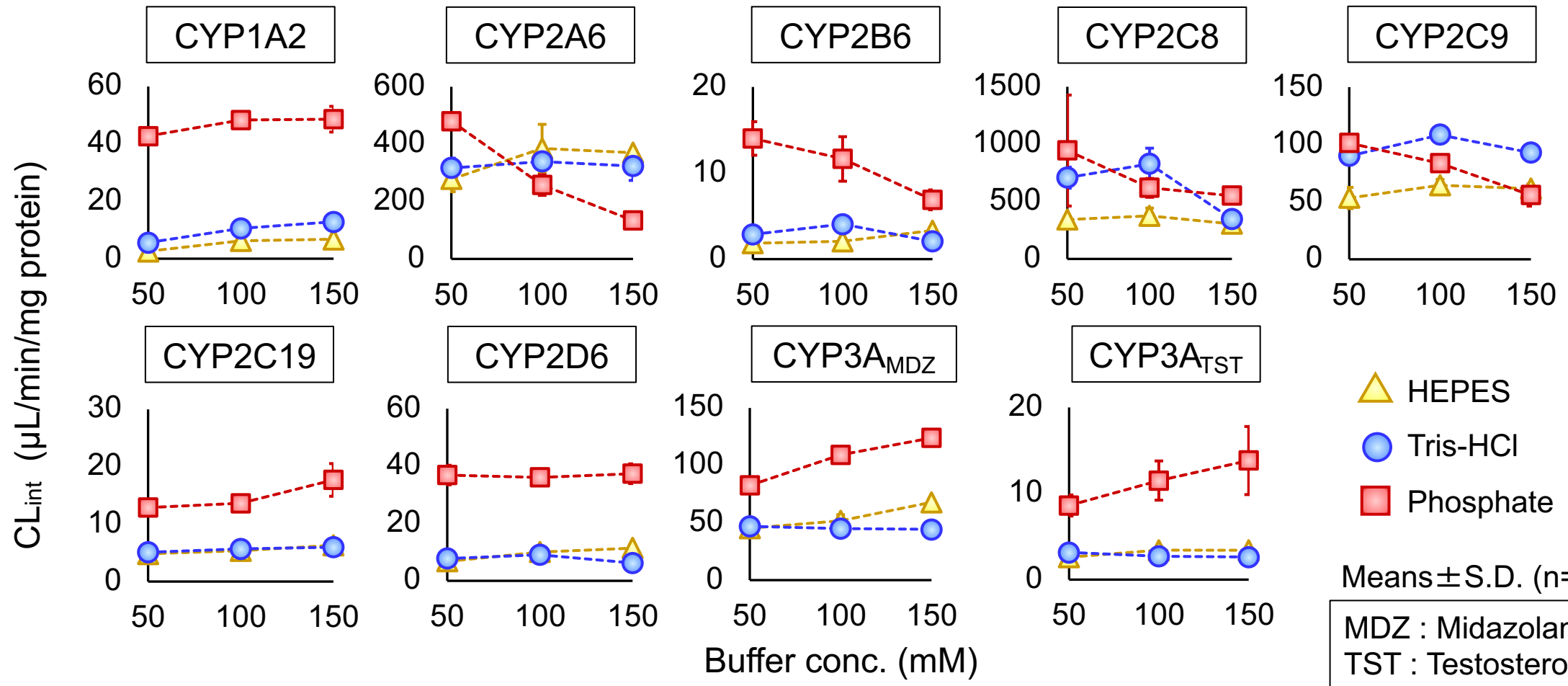
**Hoshino Y et al. AAPS J. 2021 Dec 10;24(1):10.**

Ando H et al. J Pharm Sci. 2017;106:2771-9.

Ando H et al. Drug Metab Dispos. 2015;43:590-602.

Hisaka A et al. Drug Metab Dispos. 2014 ;42: 1640-5.

# CYPの活性は緩衝液の種類と濃度の影響を受ける

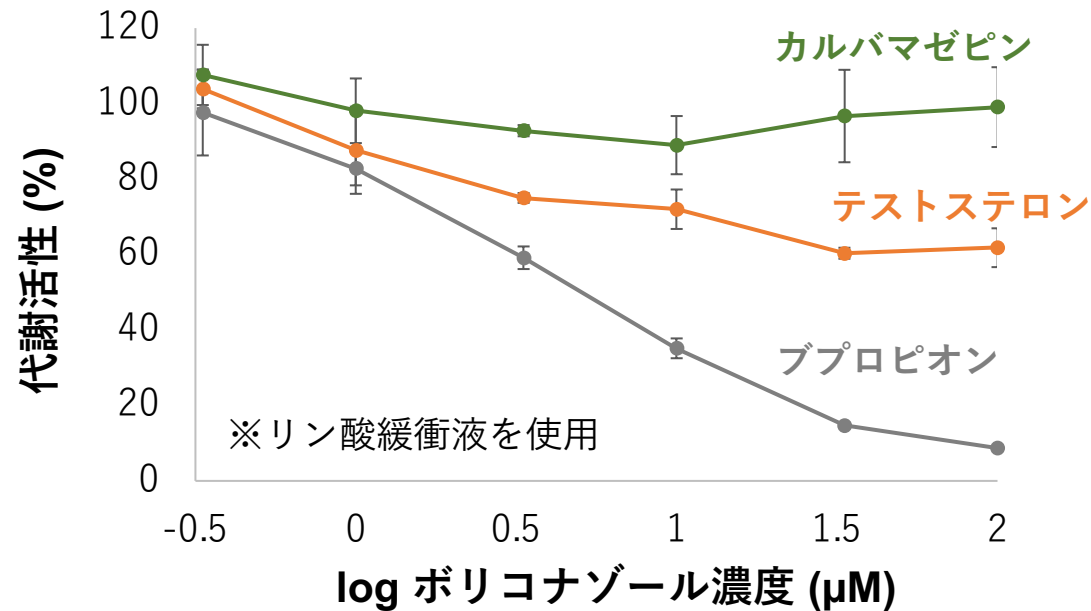


爲本雄太 博士  
(薬物学助教)

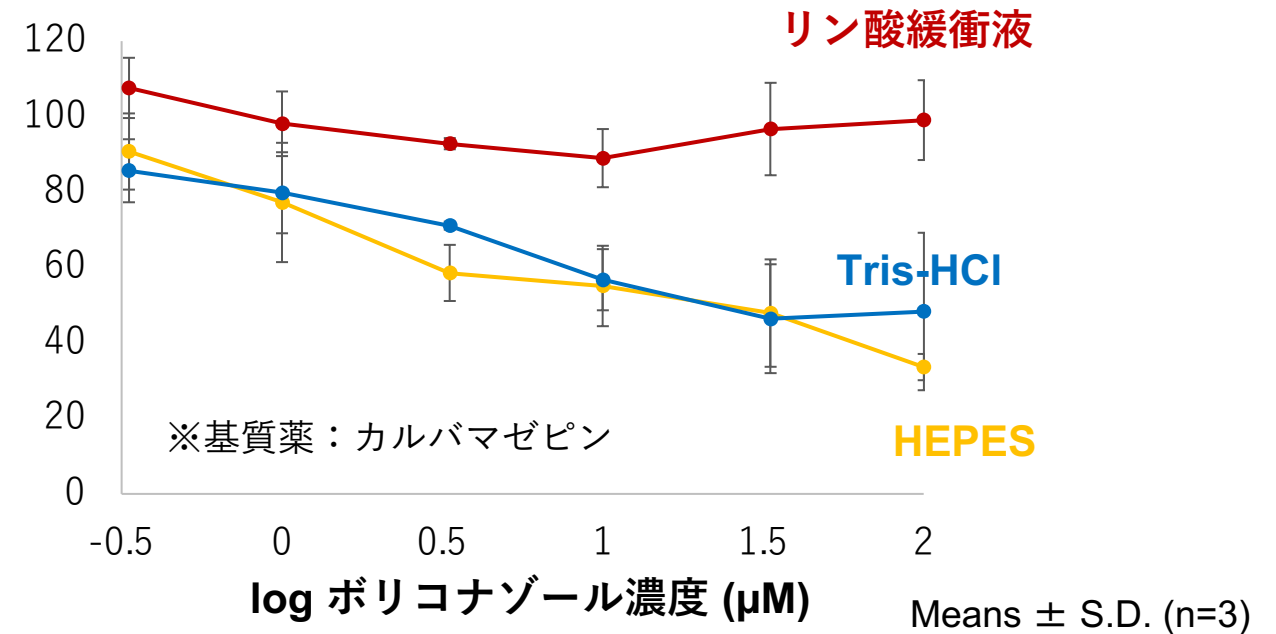
Tamemoto T et al. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2023;53:100498.

# 非定型反応：阻害活性に基質や緩衝液の選択が影響

同じCYP3A4で代謝されるのに  
基質薬で阻害の程度が異なる



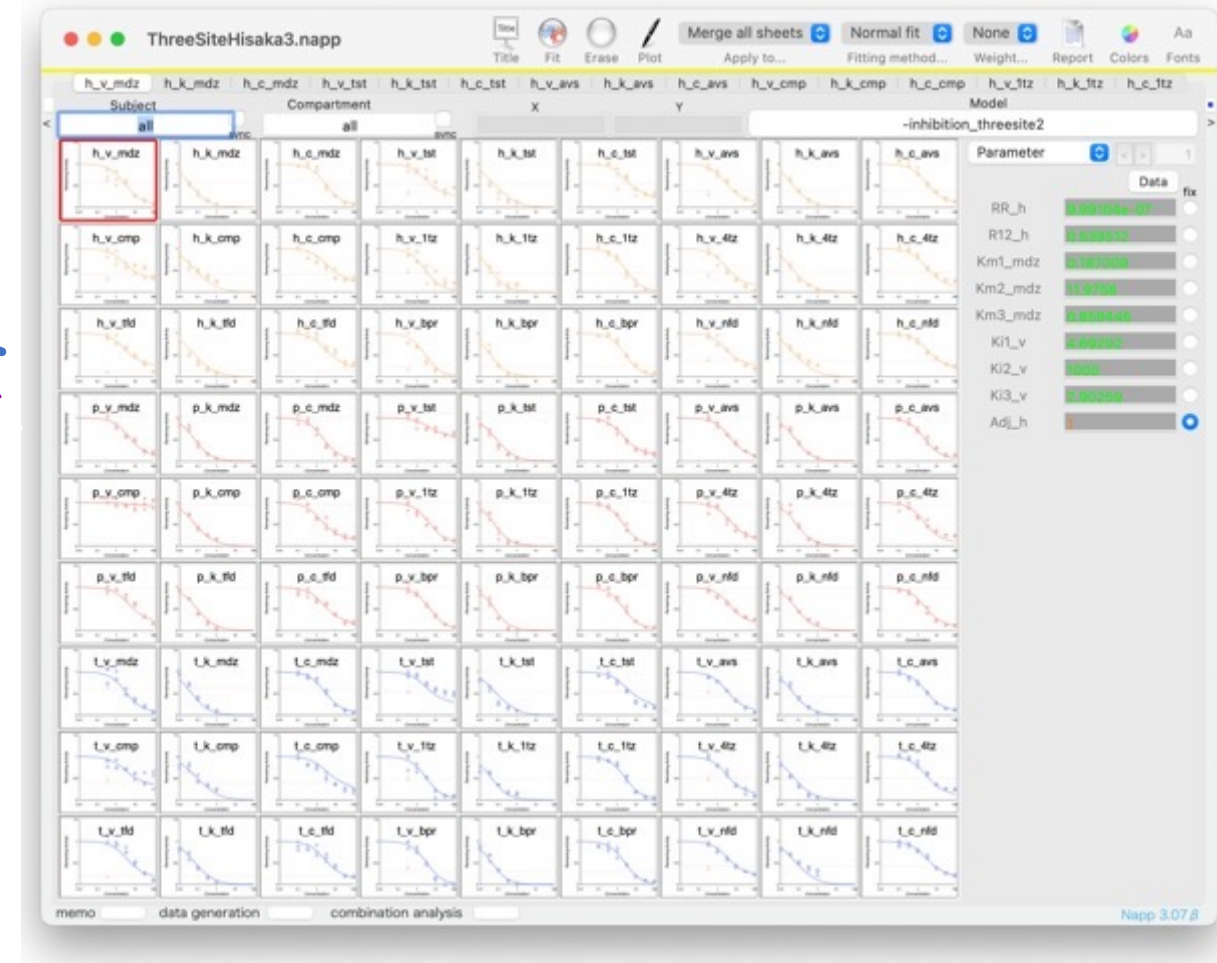
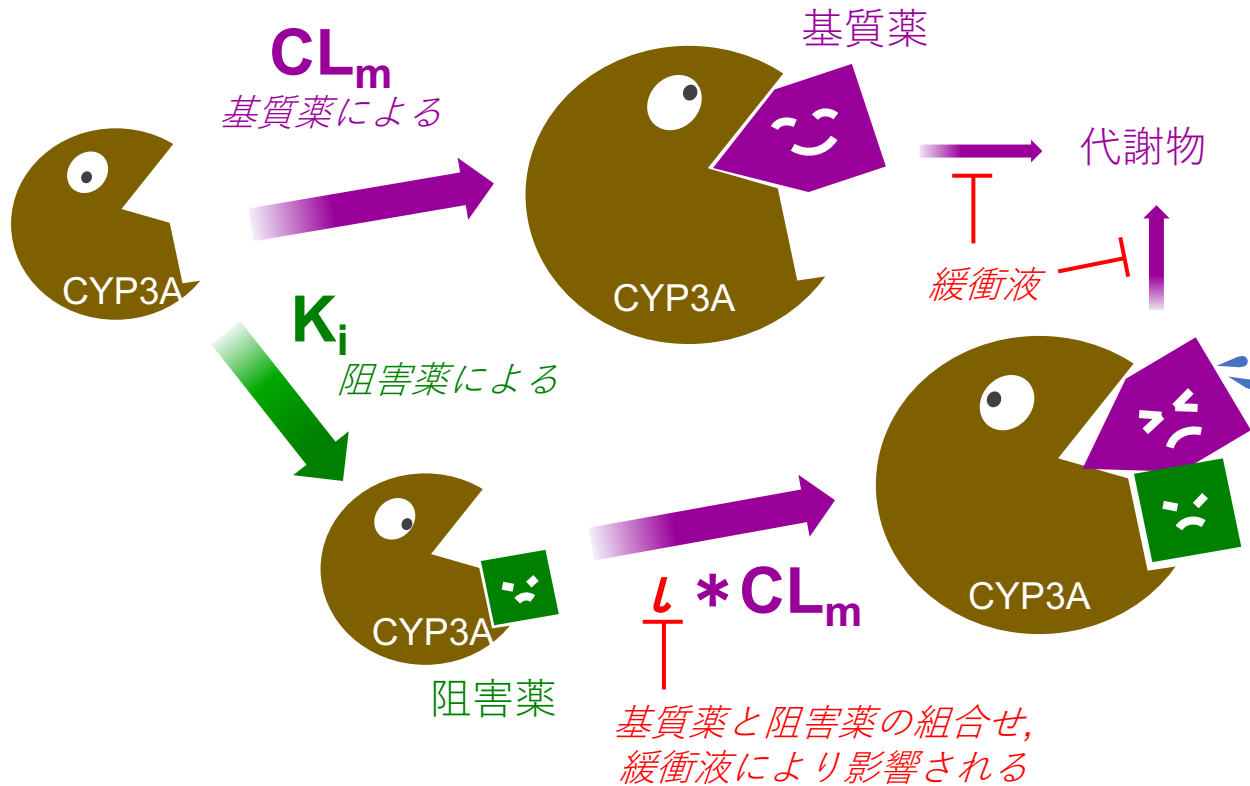
同じ基質薬でも緩衝液で  
阻害の程度が異なる





# 非定型反応を説明する1つの認識部位モデルを提案

## Nappを使った90の反応曲線の一斉解析



基質薬や緩衝液に依存しない $K_i$ で合理的に相互作用管理が可能

これまででもマルチサイトモデルでこのような現象の一部の説明は試みられていたが、現実的に解析に使えなかった

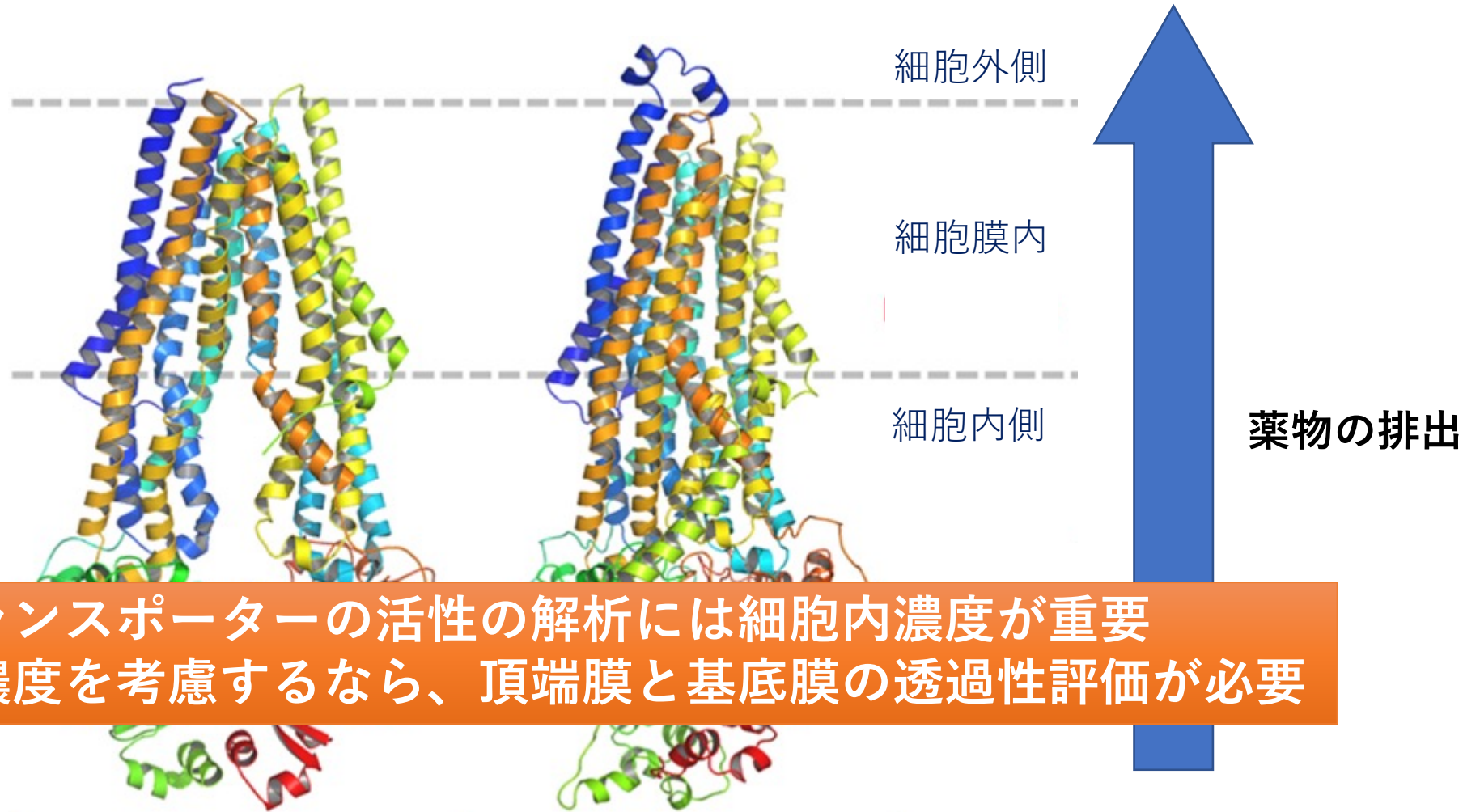
\* Galetin A et al., *Drug Metab Dispos.* 2003; 31: 1108-16.

# 小腸におけるP糖タンパクの活性精密評価

小腸上皮細胞に発現し薬物吸収のバリアとなっている。

薬物相互作用の原因ともなっている

薬物の認識部位は細胞内に存在することに注意



排出トランスポーターの活性の解析には細胞内濃度が重要  
細胞内濃度を考慮するなら、頂端膜と基底膜の透過性評価が必要

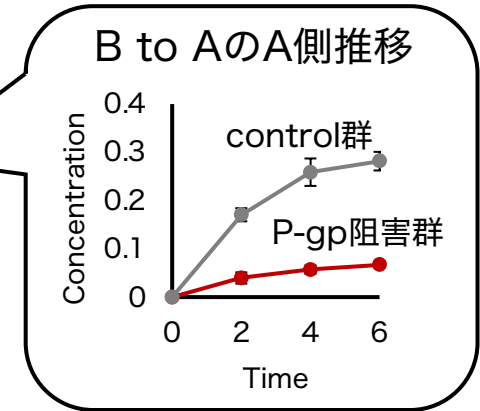
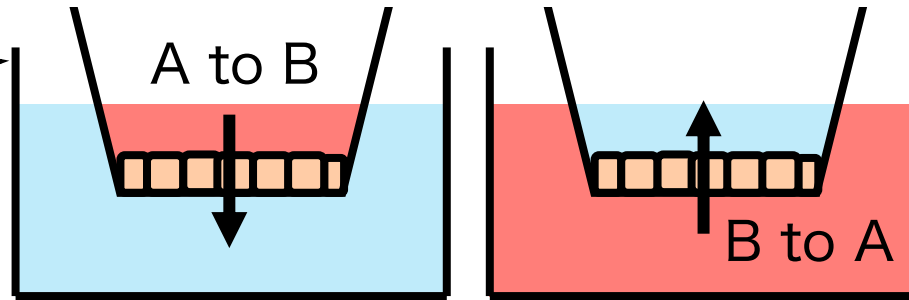
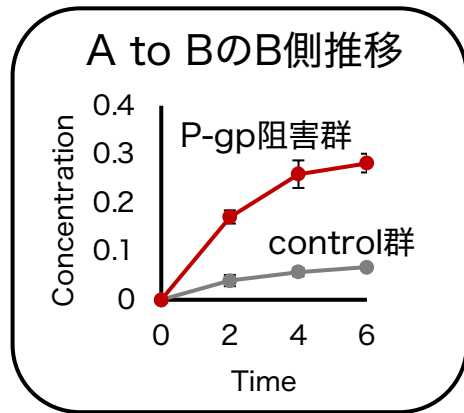
内向きコンフォメーション

外向きコンフォメーション

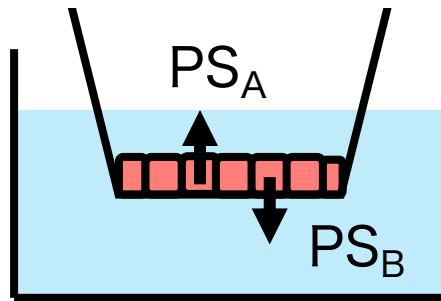
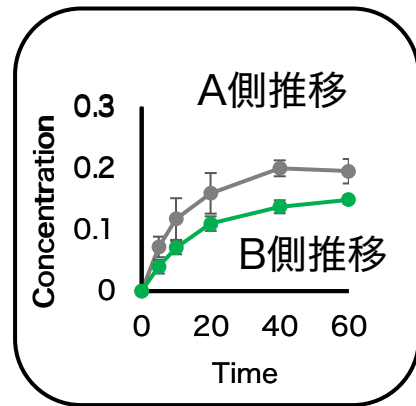
Fu T et al. Nucleic Acid Res, 2022;D1417-D1431.

# CYP3A強制発現Caco-2(CYP3A4-CPR-HAC/Caco-2)を用いた評価

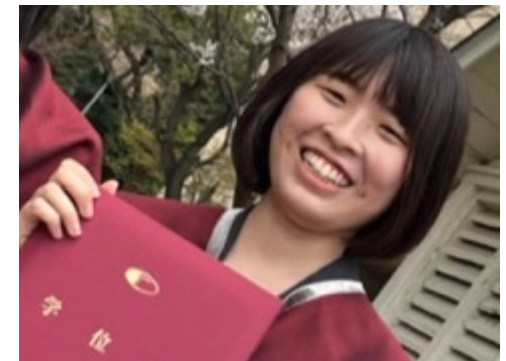
## ① 透過実験



## ② Efflux実験: $PS_A$ と $PS_B$ の違いを評価



PgpおよびCYP3A阻害条件下

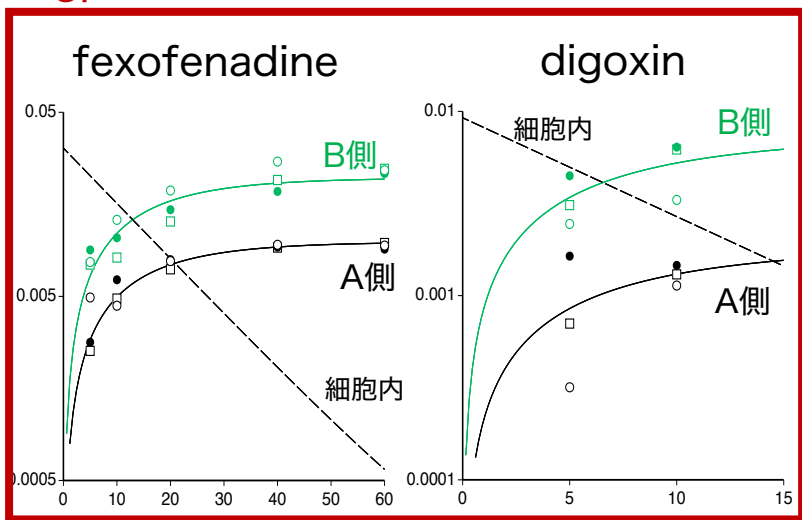


吉友 葵 博士

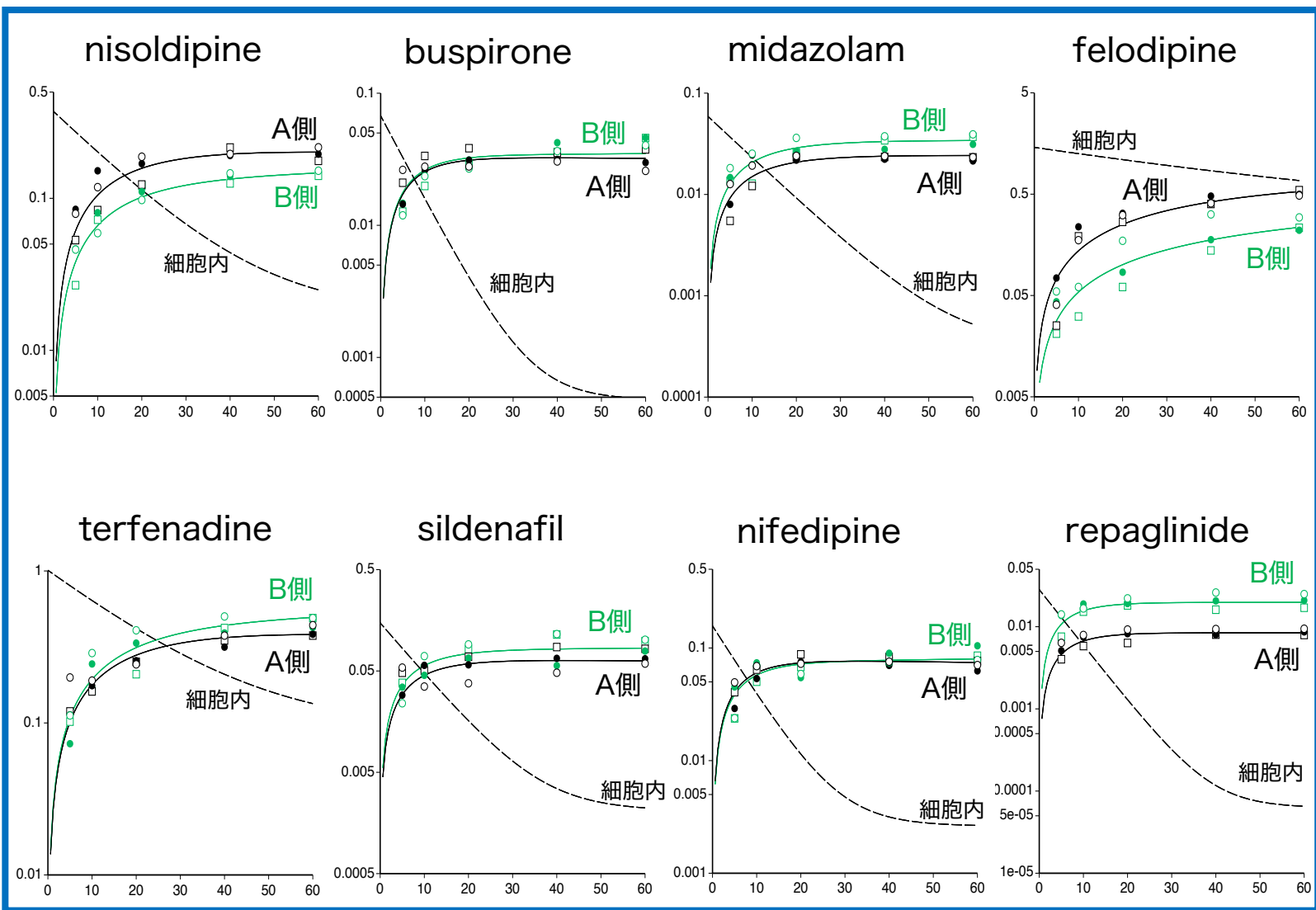


# Efflux 実験 解析結果

P-gp基質

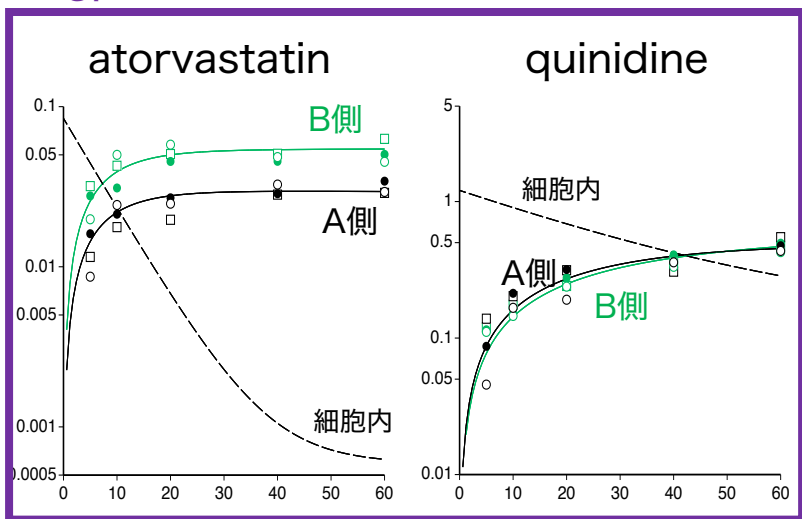


CYP3A基質



(P-gp, CYP3Aは阻害条件)

P-gp, CYP3A基質

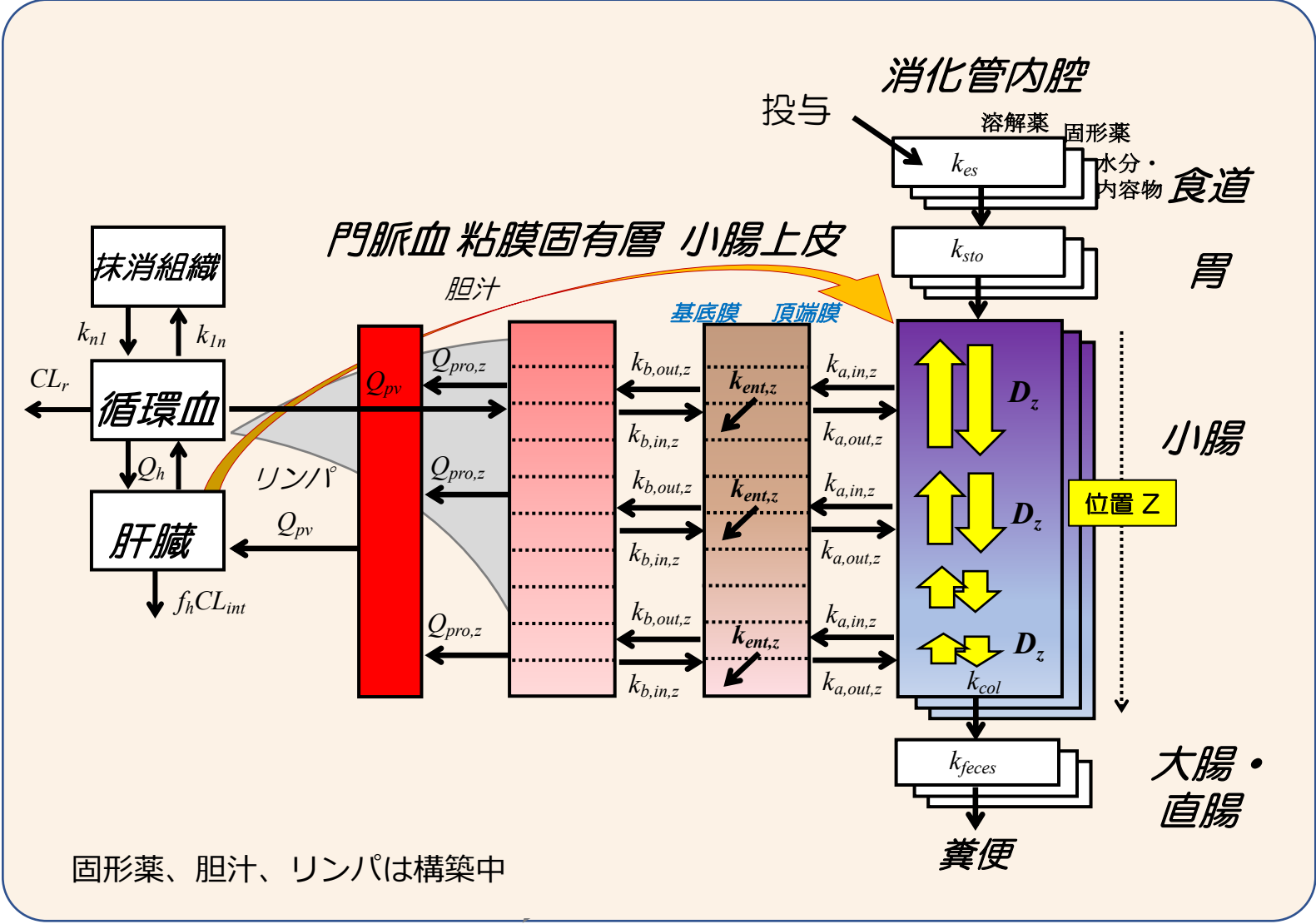


インキュベーション時間 (分)

薬物量 (nmol)

# 新しい薬物吸収モデル: ATOM (Advanced Translocation Model)

- 消化管内の動きを拡散と移動で連続的に表現する
- 薬物だけでなく、水分、内容物も同様に動く
- 小腸上皮、粘膜固有層、血流の影響を正しく再現する



安藤裕崇 博士  
(社会人、東大で学位)

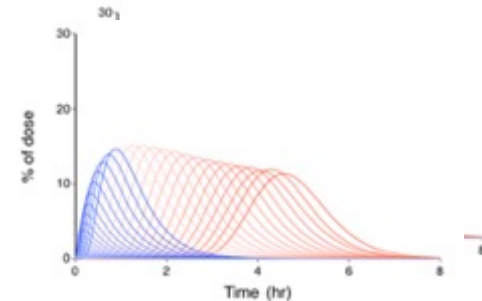
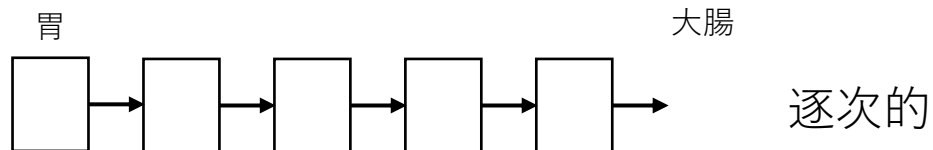


浅野聡志 博士  
(社会人)

# ATOMにおける消化管内容物の生理的移動の実現

これまでの消化管吸収モデルの薬物移動 (微分方程式で記述)

新しいモデルの考え方 (偏微分方程式で記述)



連続的

どのように食事摂取時の移動を再現するか

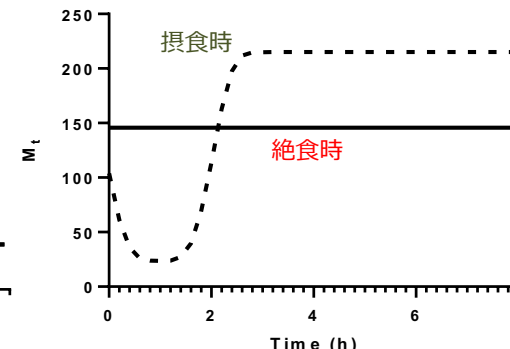
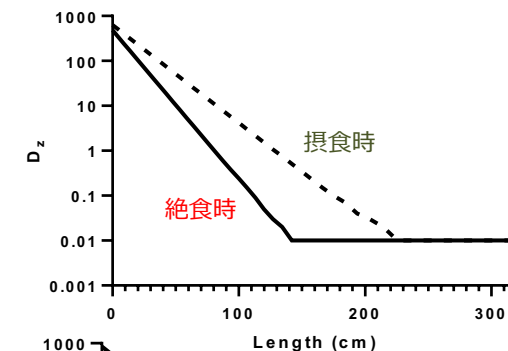
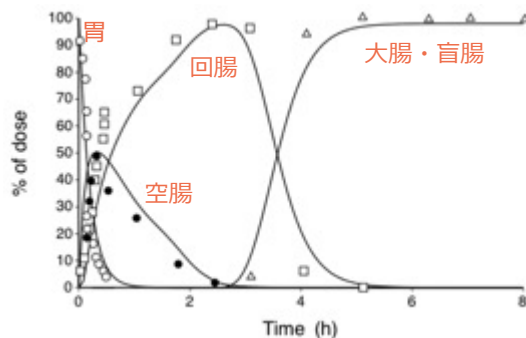
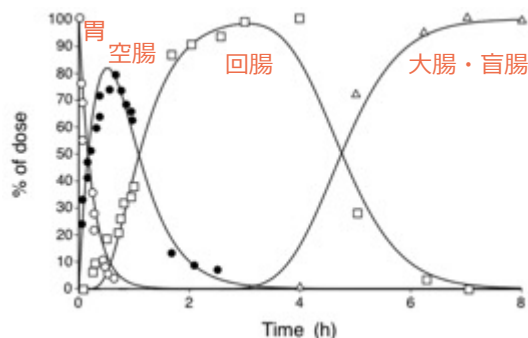
絶食時小腸内移動

摂食時小腸内移動

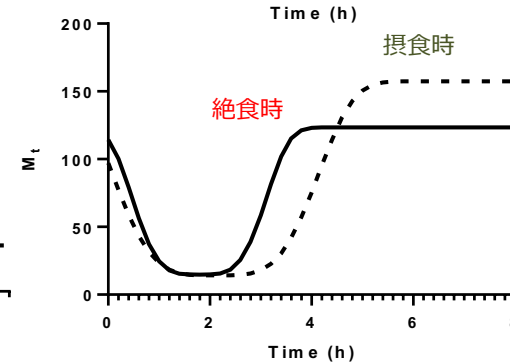
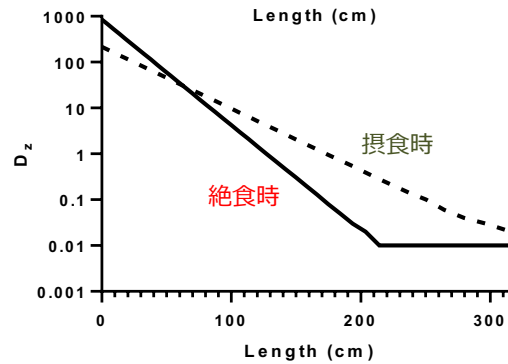
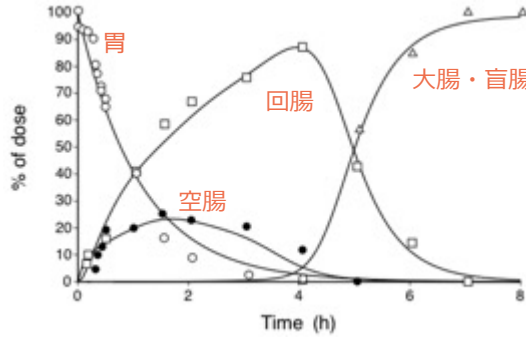
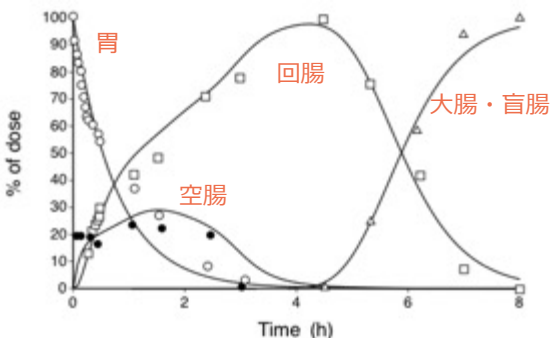
混合速度

移動速度

被験者 1



被験者 2



非吸収性の<sup>99m</sup>Tc-DTPAのヒト消化管内での移動のデータはHaruta et al. Int J Pharm. 21;233:1799 (2002)による



# ATOMでは何が進歩したのか

---

これまでのモデルで  
実現していたもの  
(GastroPlus, SimCYPなど)

吸収性、pH、代謝、輸送の部位変化

ATOMで初めて  
実現されたもの

内容物の移動の再現

内容物の混合の再現

水分の摂取、分泌、吸収の再現

上皮細胞中濃度と細胞中蛋白結合の再現

頂端膜と基底膜の透過性の再現

血流律速の再現

今後の課題はモデル化よりも情報の充実

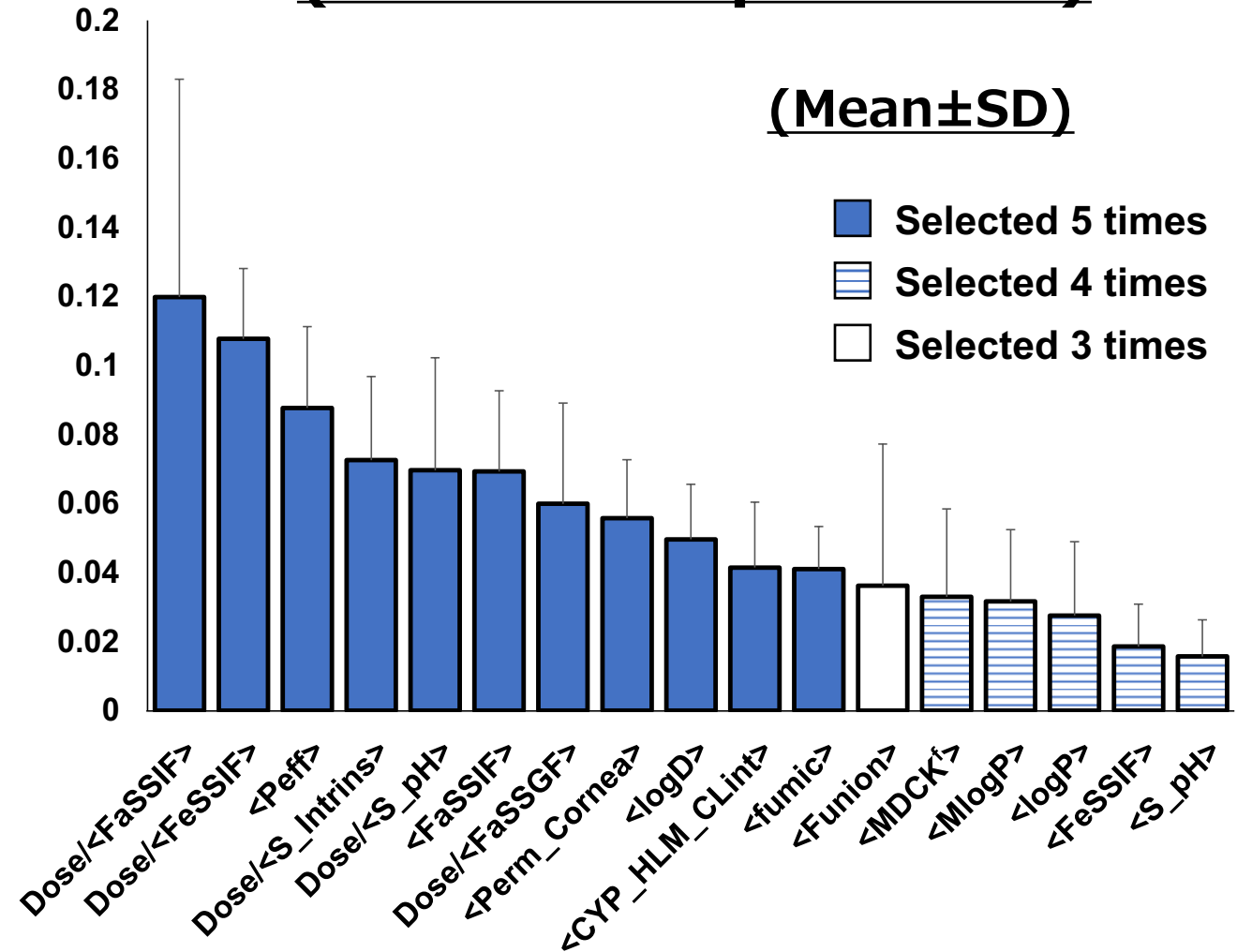
# 薬物吸収への食事の影響の機械学習による予測

- 473薬物の吸収への食事の影響を解析
- 構造式から計算されるin silicoの情報 (371種、ADMET Predictorで計算) による予測を基本的に試みた
- 機械学習 (ランダムフォレスト、ロジット回帰、サポートベクター、勾配ブースティング) で解析

Hoshino Y et al. AAPS J. 2021 Dec 10;24(1):10.

星野悠介 博士(社会人) が執筆

## 重要とされた要因 (Feature importance)



# スペシャルポピュレーション

Soejima K et al. *Clinical Pharmacokinetics*, 2022 Feb;61(2):295-305.  
Sato H et al. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2023;  
12(8):1132-1142.



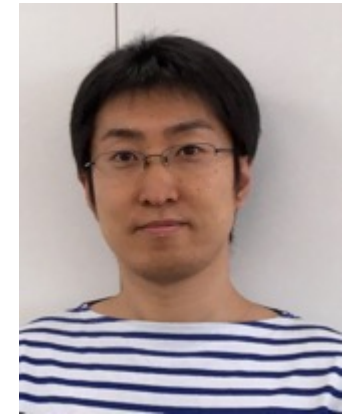
## 高齢者の加齢による肝臓の薬物処理能力の変化を初めて明確に ←

臓器の重量と血流量に比例して40歳から年に0.8%低下 ←

千葉大学大学院薬学研究院の樋坂章博 教授らの研究グループは、加齢による肝臓の能力の変化について、18薬剤の情報を独自の方法で統合して解析した結果、40歳から年に0.8%の割合で薬物処理能力が低下することを初めて明らかにしました。 ←

これにより、薬物処理能力の変化は加齢による肝臓の重量や血流量の変化と合理的に対応することがわかり、その機能を把握することで薬の服用量を調節することが可能になると考えられます。 ←

本研究成果は、Clinical Pharmacokinetics に9月13日（日本時間）にオンラインで公開されました。 ←

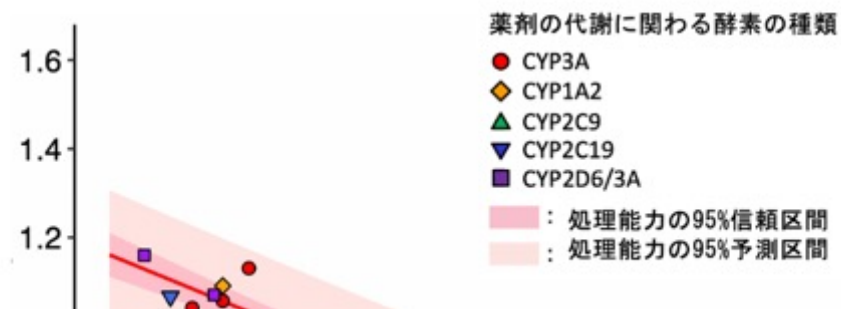


副島呉竹 博士  
(社会人)

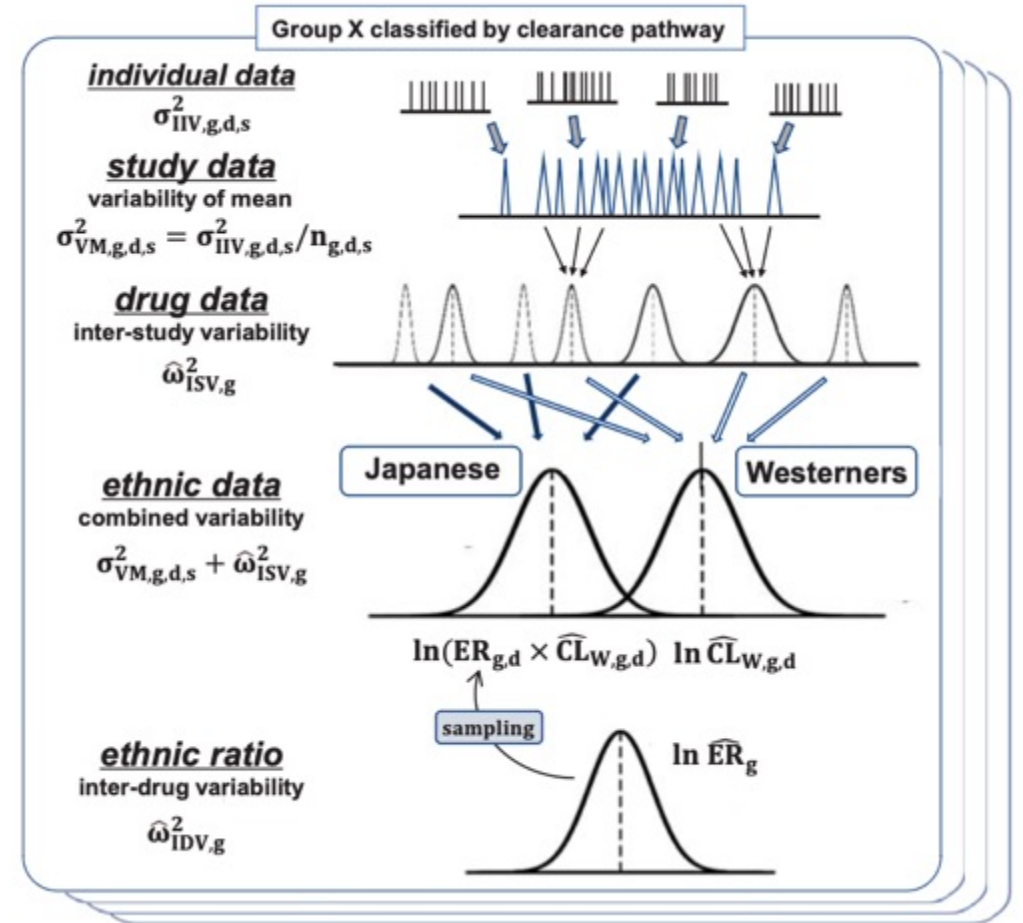
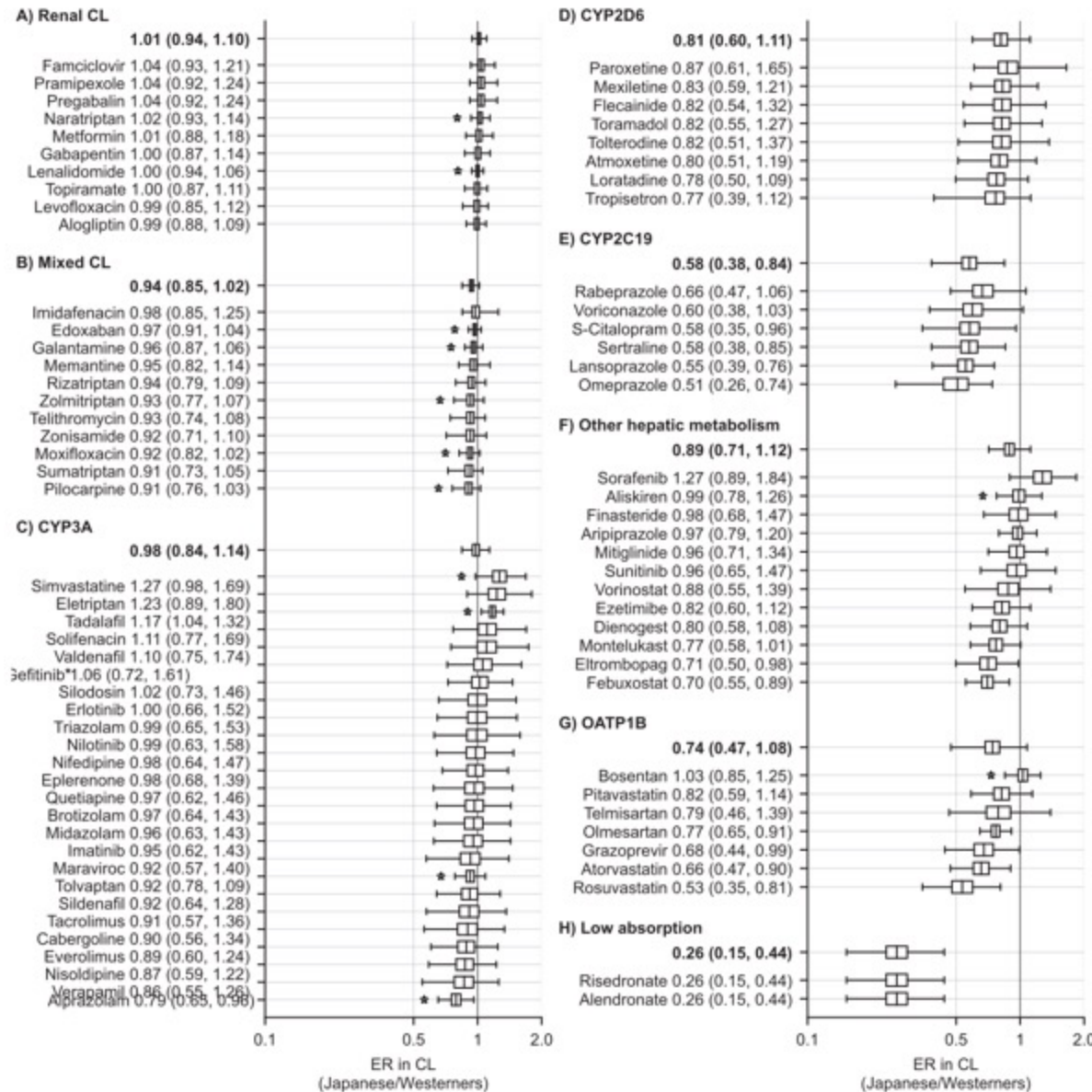
### ■ 研究の背景 ←

薬が体内に入った後で、代謝したり排泄する役割を担うのは肝臓と腎臓です。高齢者では肝臓や腎臓の機能低下により、代謝や排泄が遅れて薬物の血中濃度が高くなり、思わぬ

益 益



# 日本人と西洋人の間の経口クリアランスの人種差の解析



MCMC:  
 マルコフ連鎖モンテカルロ法

臨床情報のモデル解析

# 治療個別化のための臨床情報解析

Soejima Y et al. *Front Cardiovasc Med*, 2024 in press.

Takaoka R et al. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021 Sep;10:1081-1091.

Hisaka A et al. *J Clin Med*. 2020 Jun 18;9(6):E1904.

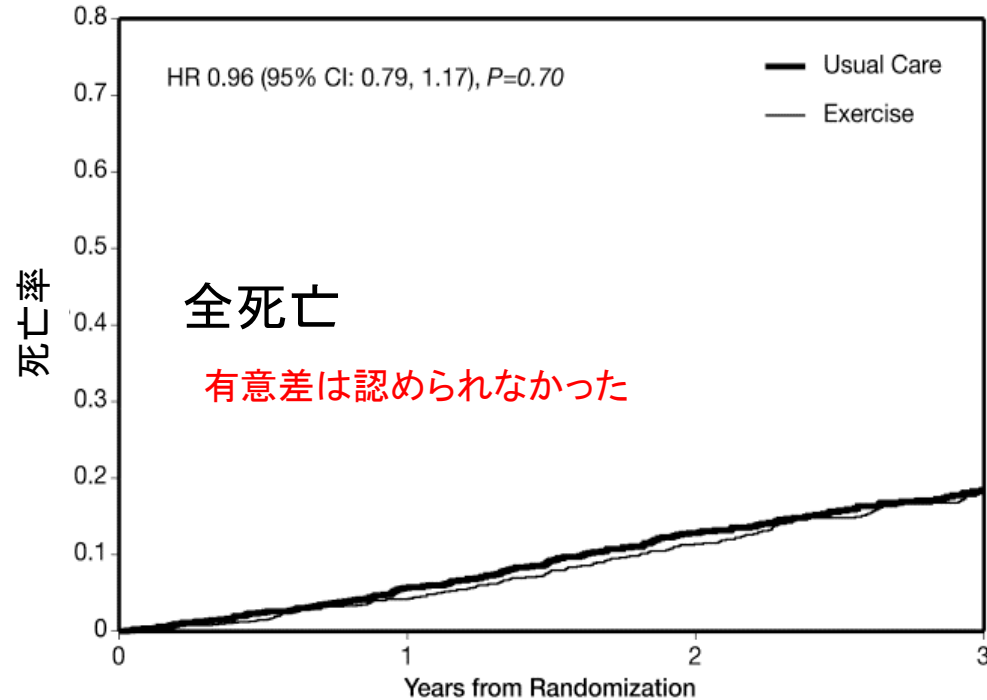
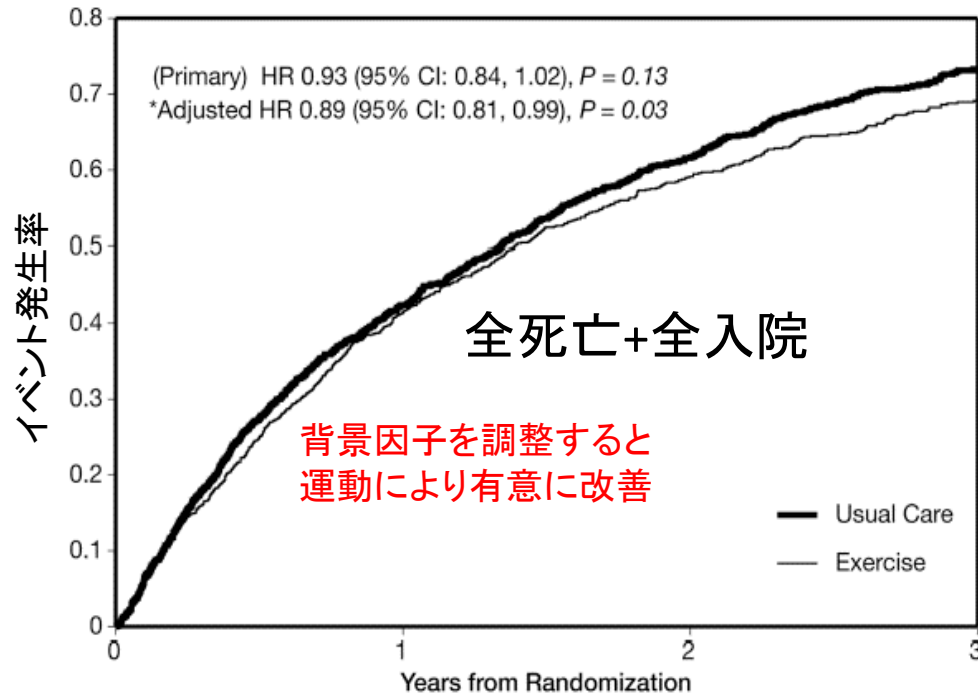
Yoshioka H et al. *Blood Advances*. 2018 May 22;2(10):1066-1075.



# HF-ACTION 試験の解析

## 慢性心不全への運動療法の効果を検証した唯一の大規模試験

試験実施期間; 2003年4月～2008年3月  
試験デザイン; 多施設共同ランダム化比較試験  
試験群; Exercise群(1159群)、Usual care群(1172例)

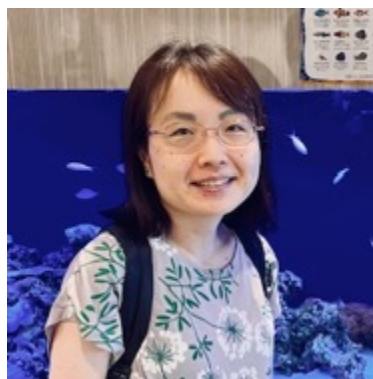


この結果を重視して、世界のガイドラインで心不全患者に運動療法が推奨されている

# HF-ACTION 試験結果から構築された慢性心不全患者への運動推奨スコア

変数	点数
β遮断薬を服用している	+3
脈圧が 30 mmHg以上である	+2
脳梗塞の既往がある	+2
ヘモグロビンが 12.4 g/dL 以上である	+2
BMI が 25 kg/m <sup>2</sup> 未満である	+1
心電図所見に異常がない	+1

合計点は 0 - 11 点となる



副島裕佳子さん  
(社会人)



吉岡英樹 博士  
(客員研究員)

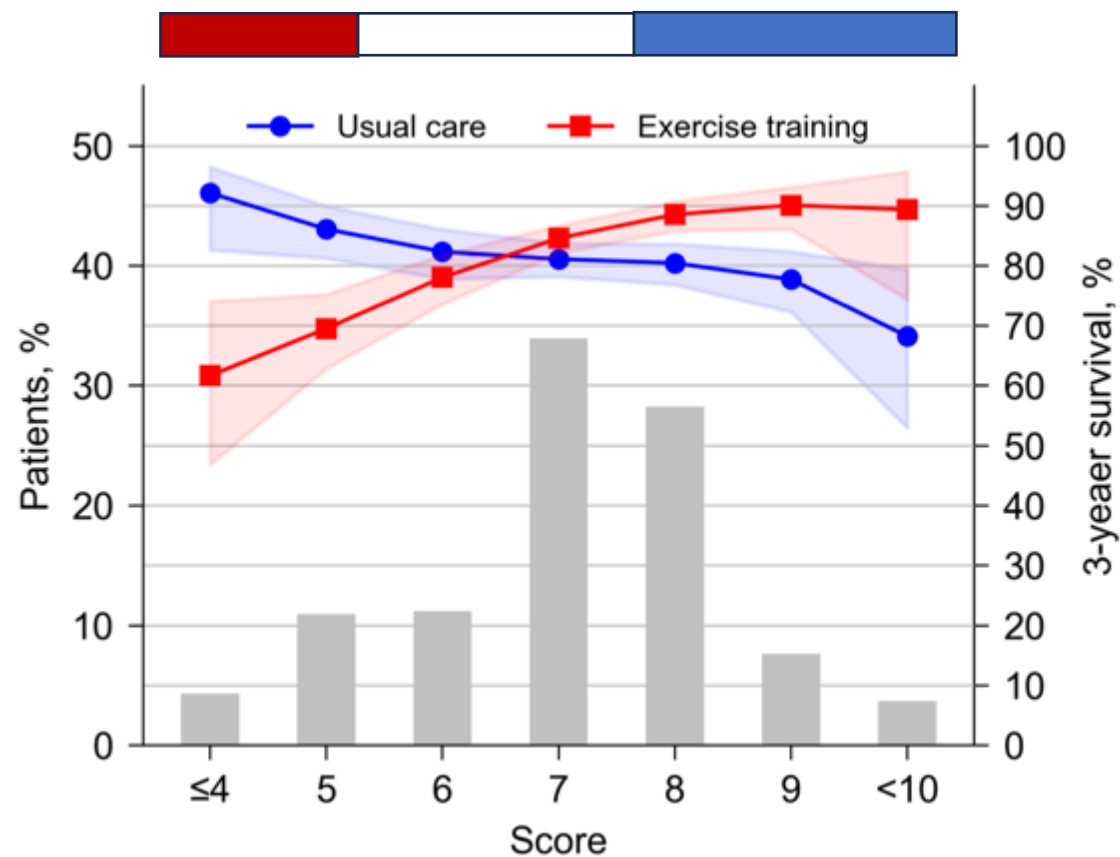
## HF-ACTION 試験におけるスコア分布と生存率

運動療法は推奨されない

15% (40%)

運動療法が推奨

45%



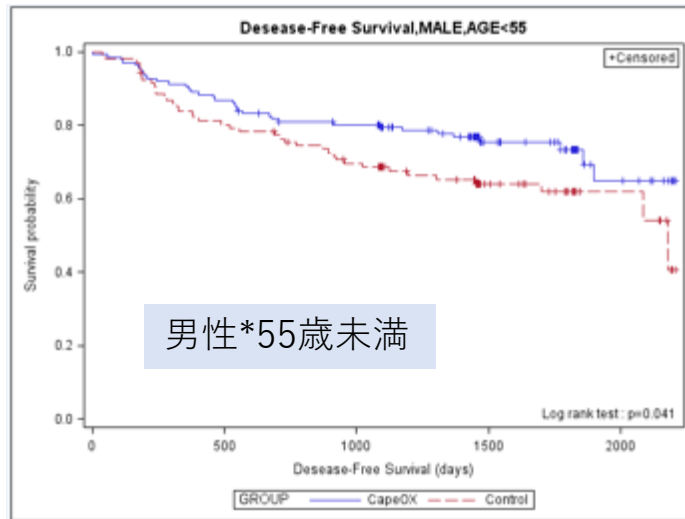
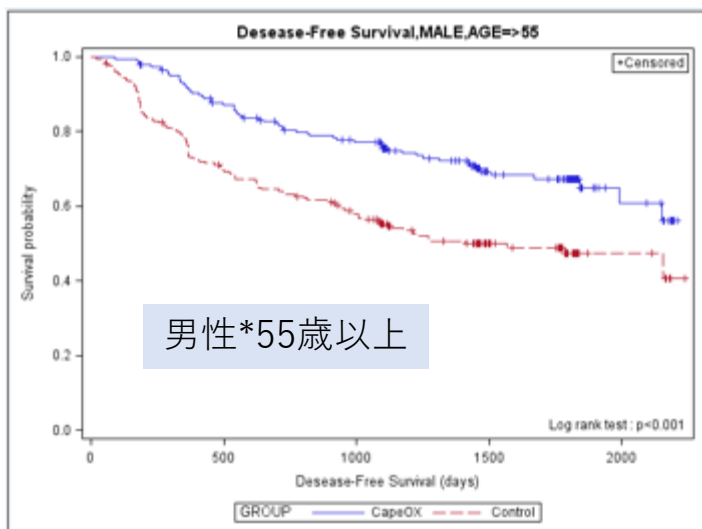
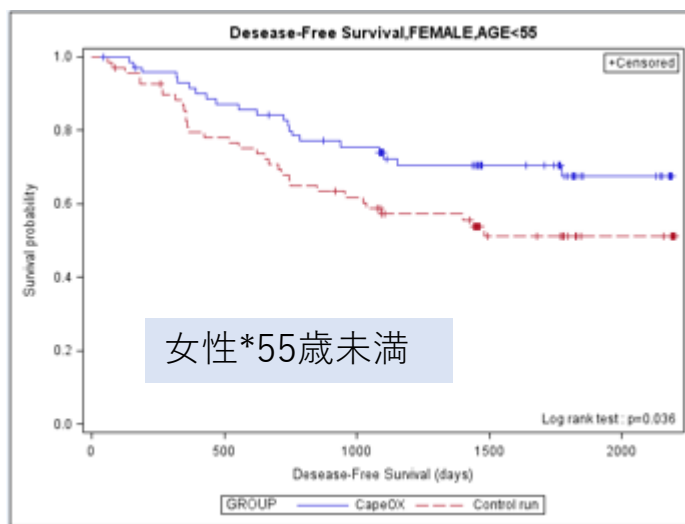
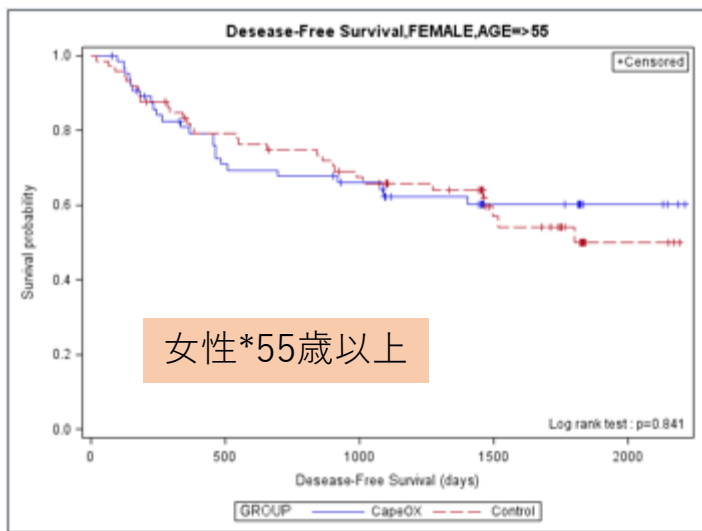
Soejima Y et al. *Front Cardiovasc Med*, 2024 in press.



# 胃癌術後補助化学療法の効果の検証

CLASSIC試験 (NCT00411229)

無再発生存時間



ステージII、IIIの胃癌患者で、D2郭清が施行され腫瘍の残存がなかった1035人を登録し、術後補助療法（Capecitabine + Oxaliplatin、520人）または観察のみ（515人）に割り付けた試験

CapeOXの効果は高齢女性では十分でない可能性がある



野地史隆 君  
(社会人)

ClinicalStudy  
DataRequest.com



# 疾患の進行モデル

Ishida T et al. Clin Pharmacol Ther. 2019 Feb;105(2):436-447.

Kawamatsu S et al. J Clin Med. 2020, 9(8), 2676.

Jin R et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2024, in press.

Hisaka A et al. J Clin Med. 2020 Jun 18;9(6):E1904.

Yoshioka H et al. submitted.

Koshimichi H et al. submitted.

<https://github.com/RyotaJin/sreft-ml>

# 新型コロナウイルス感染症の陽性者数の増加速度とPCR検査の陽性率の関係

感染状況の類似した欧米諸国のみで解析した

陽性者増加後2週間までは、どの国も増加速度に差がない

しかし、2週間後から陽性率の低い国では増加速度が低下している

30日目の陽性者数は、陽性率の高い国の1/3にまで差が広がっている

陽性率 7%未満の国

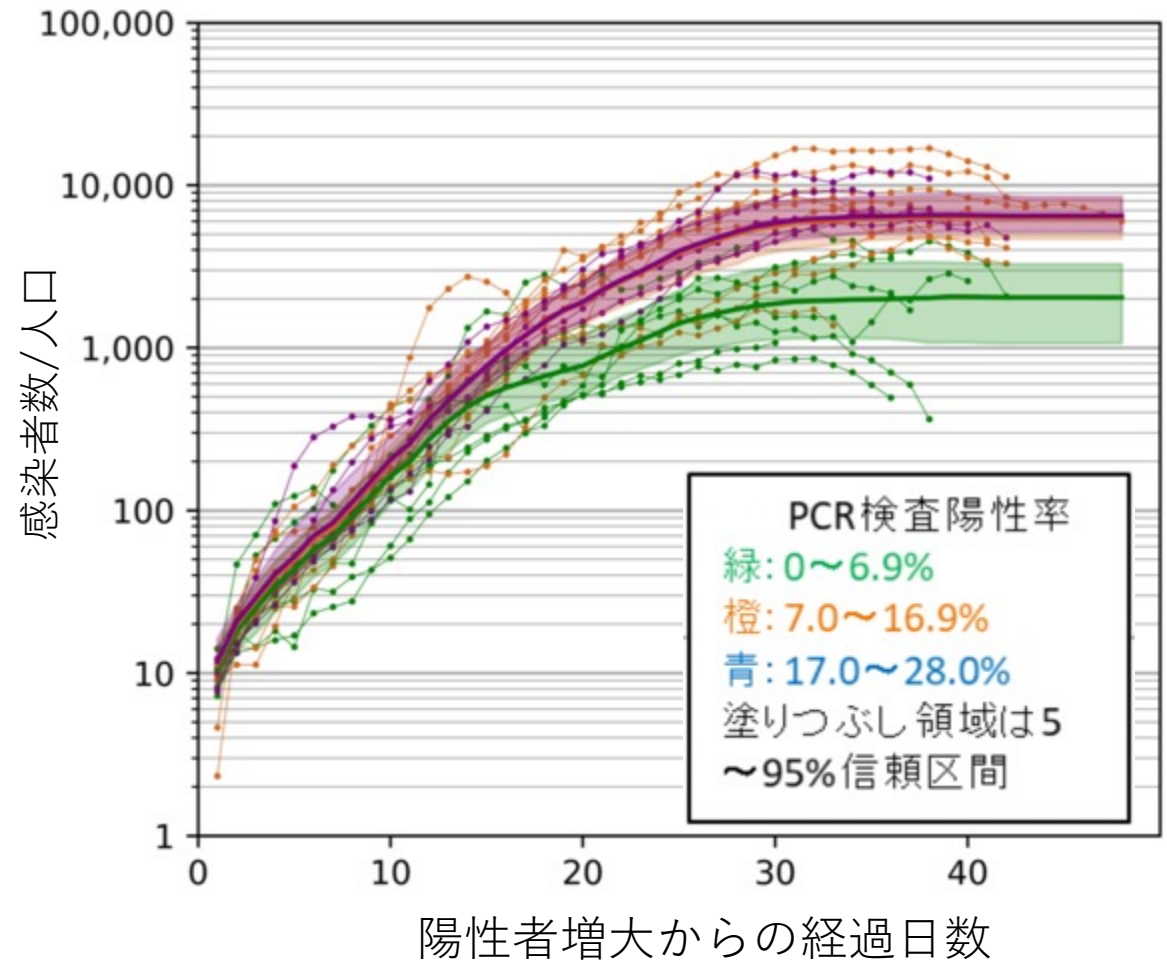
オーストラリア、オーストリア、チェコ、ポーランド、ノルウェー、フィンランド、ギリシャ

陽性率7%以上、17%未満の国

イタリア、ドイツ、ルーマニア、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、デンマーク、スイス、アイルランド

陽性率17%以上の国

フランス、オランダ、ベルギー、ルクセンブルグ、イギリス、英国、米国



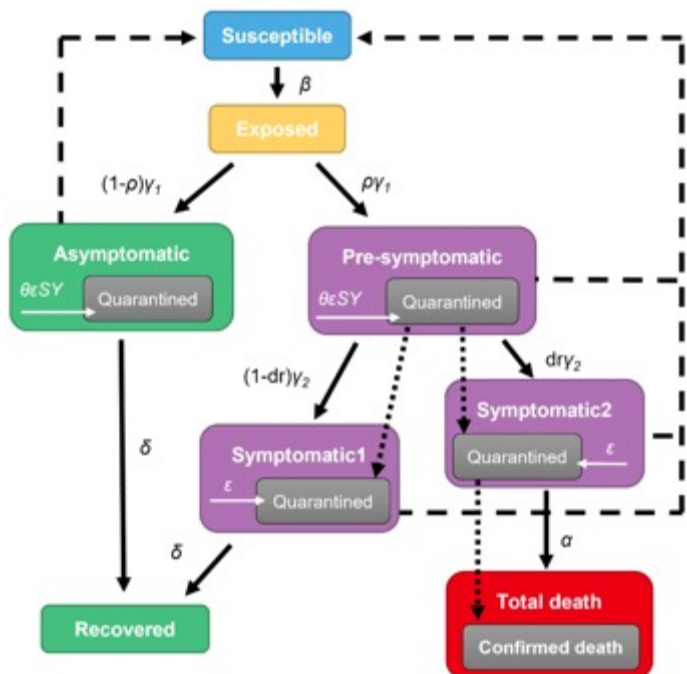
感染者数の予測には機械学習を使用

後に陽性率7%は大阪府の感染モデルに使われた

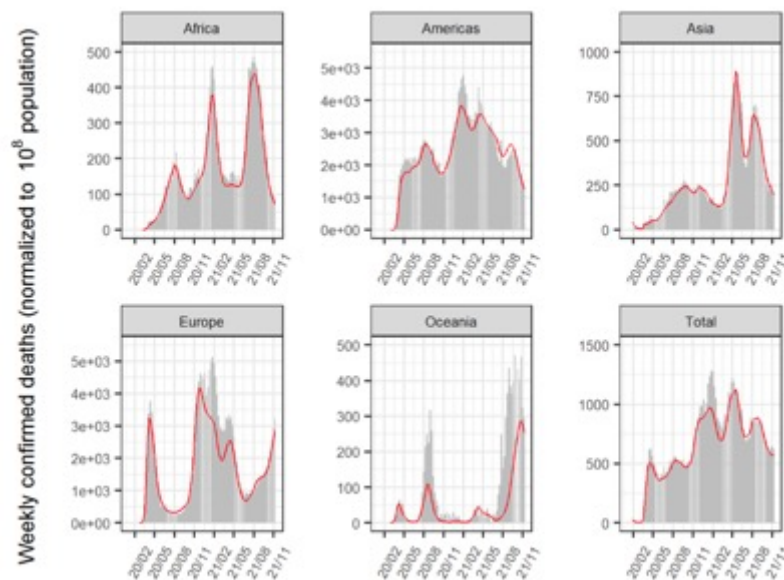
Hisaka A et al. *J Clin Med.* 2020 Jun 18;9(6):E1904.

# 世界156カ国におけるCOVID-19感染拡大の混合効果モデルによる解析

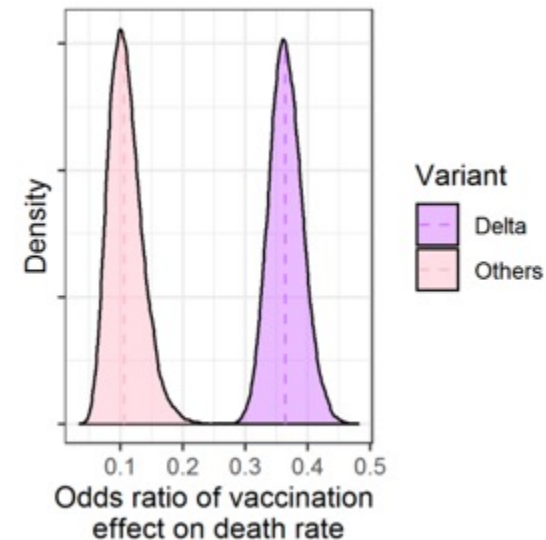
## 感染拡大解析モデル



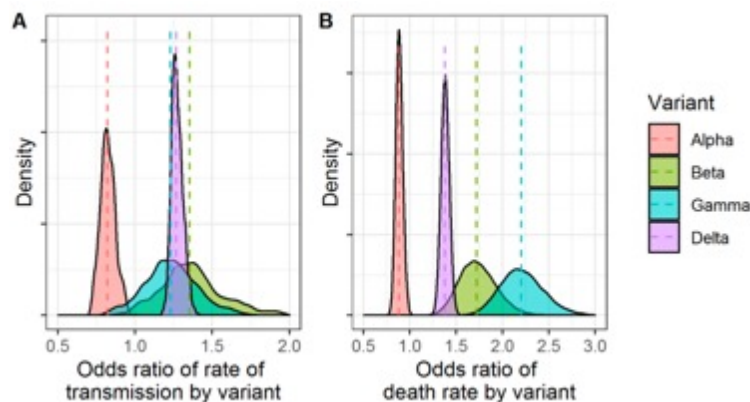
## 大陸別の死亡者の推移（赤線はモデル推定値）



## ワクチンによる死亡率の変化



## 変異株による感染拡大速度および死亡率の変化



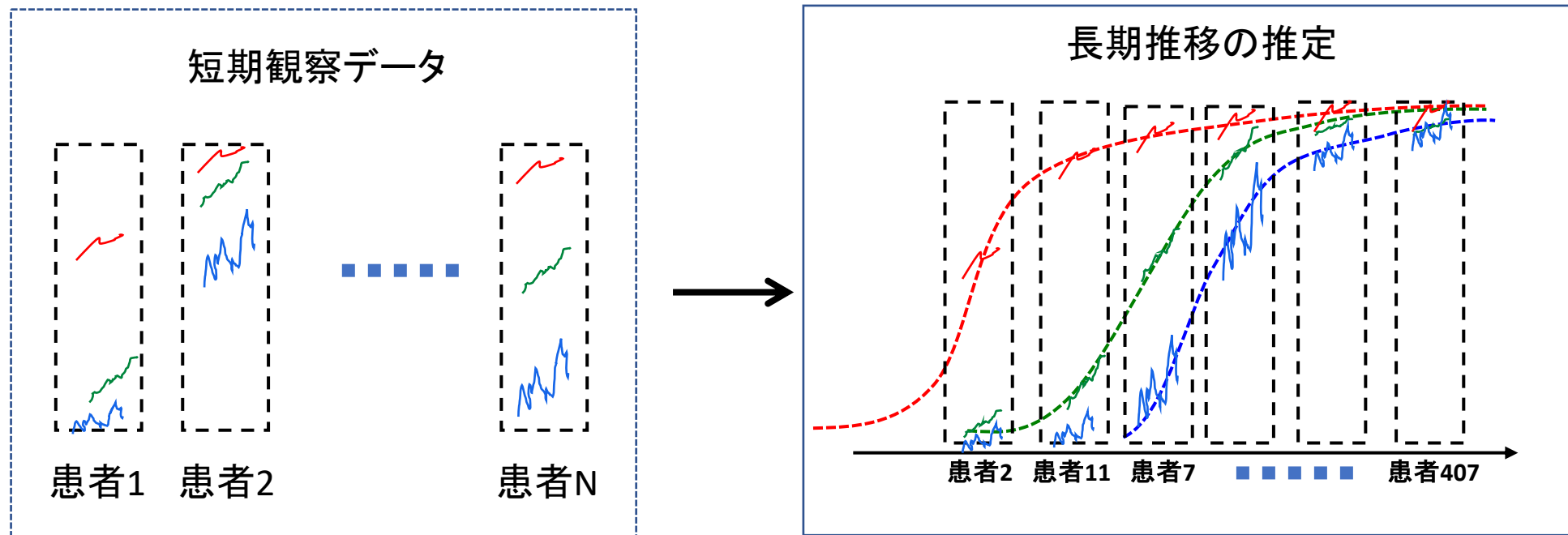
## 非線形混合効果モデルによる解析



越道大樹 君  
(社会人)



# 疾患の長期進行の DPM-TR による予測



連続性と自然な誤差を考慮し「疾患時刻」を個別に推定  
観察期間を超える長期変化を解析する

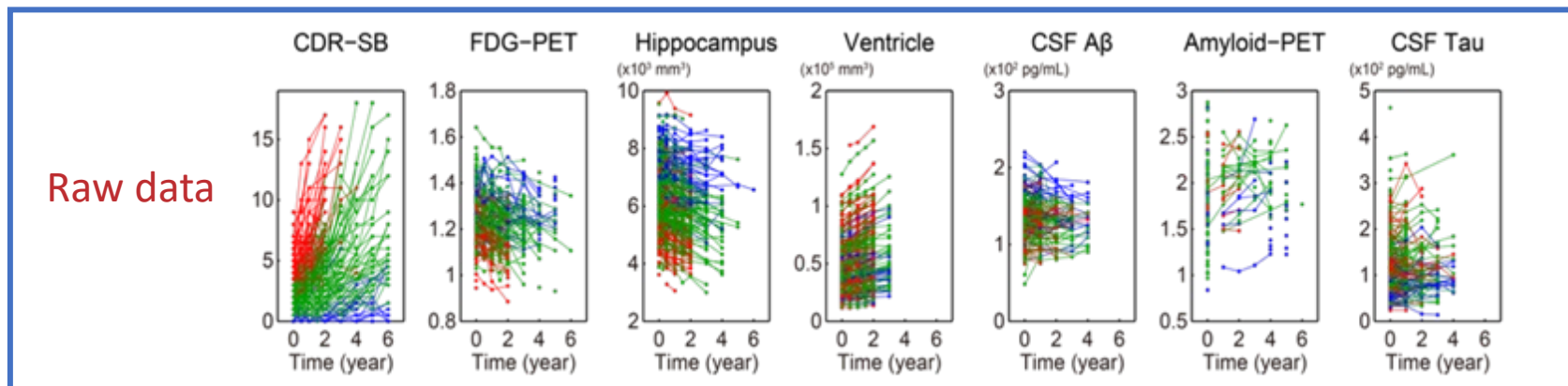
時間再配置を伴う疾患進行モデル (データ駆動型疾患モデル)  
(DPM-TR: Disease Progression Model with Temporally Realignment)

# 時間再配置を伴う疾患進行モデル解析(DPM-TR)の代表的な方法 (時間推定型)

分類	方法	時間推定の数学的方法	リファレンス
Explicit (time-shift)	DPS	Mixed-effects modeling	Jedynak et al., 2012 & 2015 Bilgel et al., 2014, 2016 & 2019
	LTJMM	Mixed-effects modeling	Donohue et al., 2014 Li et al., 2018 & 2019
	DCM	Mixed-effects modeling	Durrleman et al., 2013 Koval et al., 2021
	DOT	Mixed-effects modeling	Delor et al., 2013 Jamalian et al., 2023
	Maximum likelihood estimation	Mixed-effects modeling	Raket, 2020 Kühnel et al., 2021a, 2021b & 2022
	BETR	Mixed-effects modeling	Shen et al., 2022
	GPPM	Mixed-effects modeling	Lorenzi et al., 2019 Abi Nader et al., 2020 Garbarino and Lorenzi, 2021
	Bayesian DPM	Mixed-effects modeling	Staffaroni et al., 2022
	<b>SReFT</b>	<b>Inverse function</b>	<b>Ishida et al., 2019</b> <b>Kawamatsu et al., 2020</b> <b>Jin et al., 2024</b>
Implicit (velocity)	DEM	Differential equation	Budgeon et al., 2017 Oxtoby et al., 2018 Bossa and Sahli, 2023
Implicit (probabilistic graph)	HMM	Hidden Markov modeling	Goyal et al., 2018 Severson et al., 2021 Kwon et al., 2022 Mohan et al., 2022
	DBN	Dynamic Bayesian network	Tavazzi et al., 2022
	PM	Process mining	Tavazzi et al., 2023
	RBM	Restricted Boltzmann machine	Fisher et al., 2019

# SReFT (Statistic Restoration of Fragmented Time-Course)

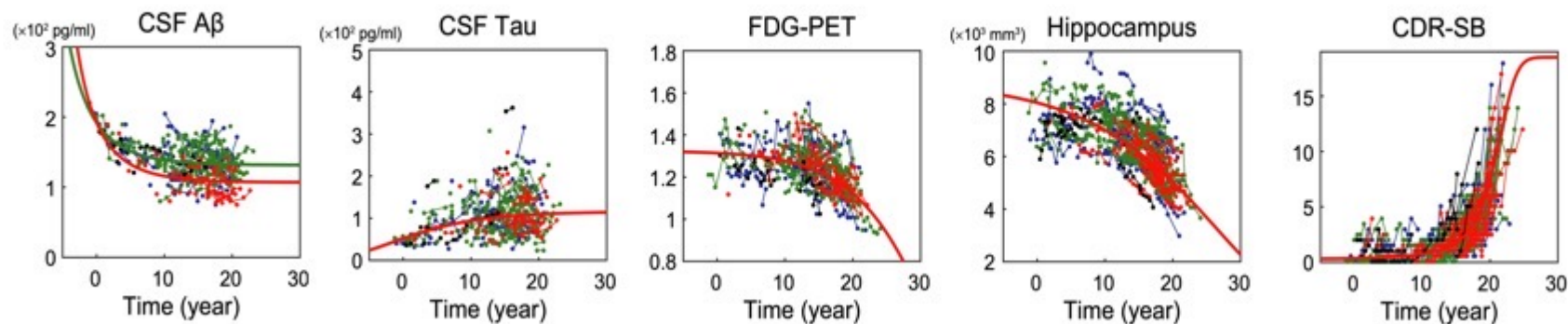
## によるアルツハイマー病の長期進行の解析



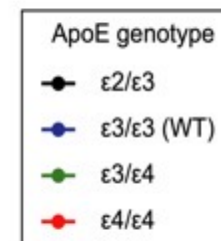
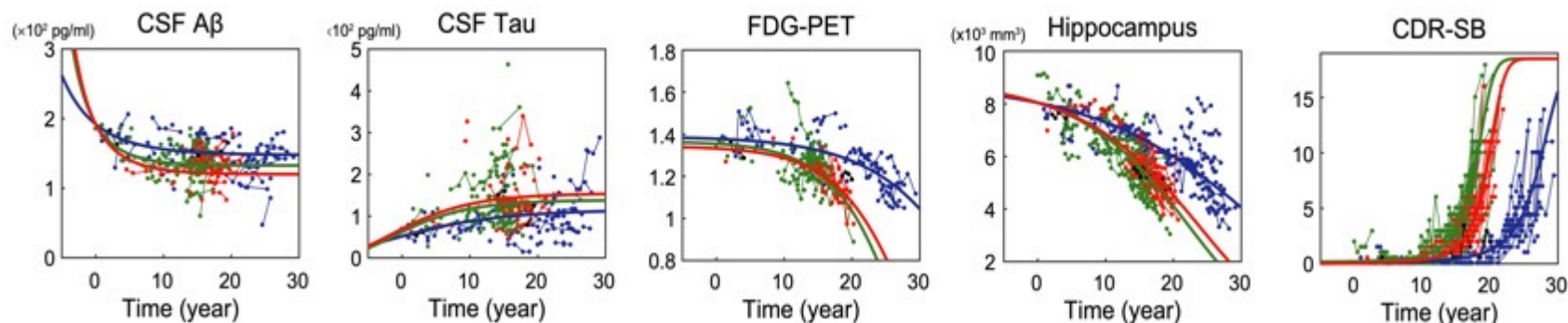
石田崇朗 博士  
(東大で学位)

Ishida, T. et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(2):436-447.

Male



Female



非線形混合効果モデルの  
拡張による解析



# SReFTによるCOPDの解析結果



ニュースリリース

2020年8月27日  
国立大学法人 千葉大学

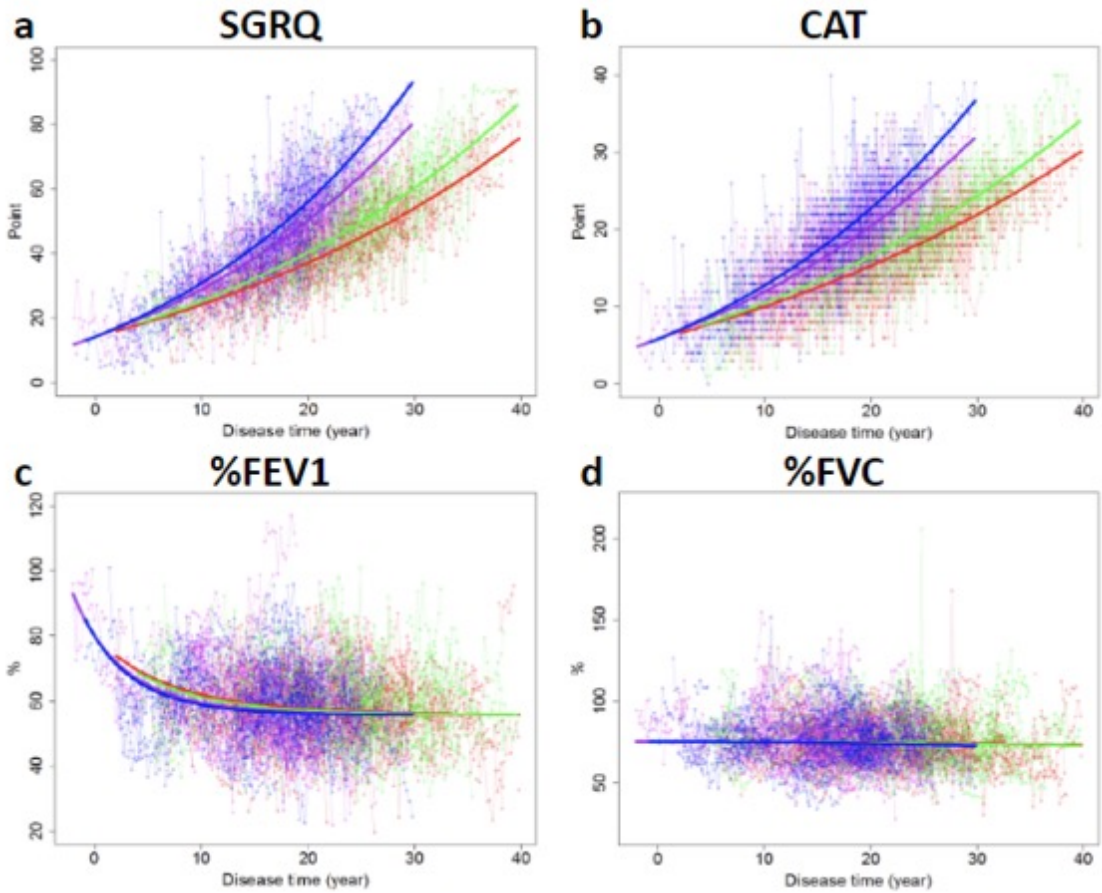
## 慢性閉塞性肺疾患 QOL 評価の有用性と禁煙の重要性が明らかに 独自の解析法で 30 年にわたる病態進行を推定

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、日本において 500 万人以上の患者が潜在しているといわれる進行性の慢性疾患で、生涯に渡る治療・疾患管理が必要になります。そのため、COPD 患者の将来の病状を正確に予測し、最も有効な治療法を選択することが重要です。

千葉大学大学院 薬学研究院および慶応大学医学部の研究グループは、多数の短期間データから数十年にわたる変化を推定する独自の新しい解析法で、1,025 名の患者の 4 年間の臨床試験結果から 30 年程度の COPD の病態進行を推定しました。この解析により、COPD の患者では生涯にわたり生活の質 (Quality of Life : QOL) が一貫して悪くなるのが、臨床試験の結果からは初めて明確に示されました。また、禁煙により QOL の悪化の速度も半分程度になることが確認されました。この解析結果により、今後の臨床試験の評価指標の選択が広がったとともに、患者への禁煙指導が重要であることが示唆されました。本成果は、科学誌 Journal of Clinical Medicine にて 2020 年 8 月 19 日にオンライン公開されました。



川松真也 博士  
(社会人)



### ■ 研究の背景

これまで、QOL は 1.5 年程度の短い時間では十分な変化が認められないなどの事例があり、COPD の疾患の評価や治療の主要評価項目などには肺機能検査値が汎用されています。一方で、COPD は罹患期間が生涯に渡る慢性呼吸器疾患であることから、近年では COPD の重症度評価は、肺機能検査値だけでなく QOL も含めて評価する必要性が盛んに述べられています。しかしながら、QOL を考慮に入れた長期的な病態進行推測の方法は未だ確立されていませんでした。

そこで、本研究グループでは、短期間データから長期推移を推定する新しい解析法である SReFT<sup>TM</sup> (Statistic Restoration of Fragmented Time-course) を用い、既存の臨床試験結果を解析することにより、QOL および肺機能の長期病態進行を推測することを目的に研究に取り組みました。

### ■ 研究の方法

本研究は、COPD 患者を対象とした国際共同治験 SUMMIT 試験<sup>2)</sup>に参加し、プラセボの投与を受けた 1,025 名のデータを解析に用いました。評価の指標には SGRQ 及び CAT スコア、%FEV1 及び %FVC の 4 つを用いて、COPD 発症から 30 年程度の変化を SReFT 解析を行いました。

なお、SGRQ 及び CAT スコアは、COPD における健康関連の QOL 評価指標であり、スコア

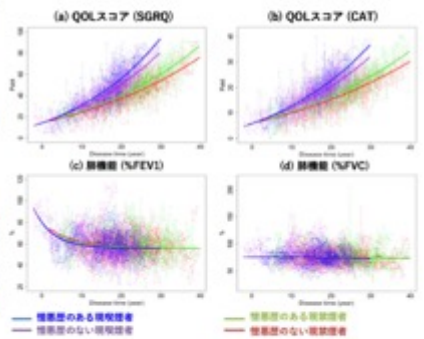


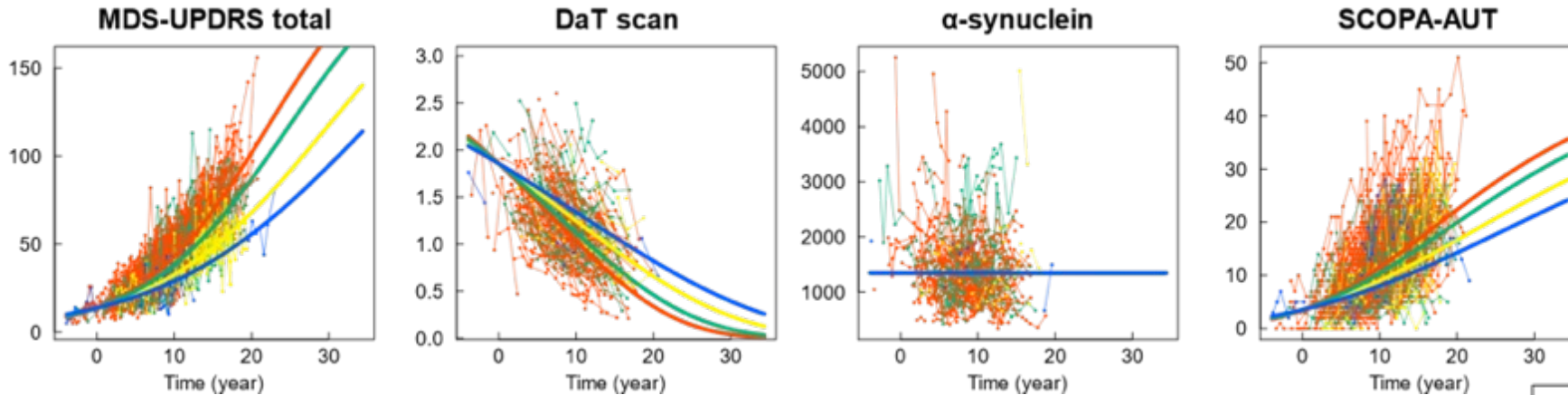
図 1: SReFT 解析で、喫煙の有無と病態悪化の有無に着目して比較推定した各指標の時系列変化。喫煙者 (図中青・紫) と比較して禁煙者 (図中赤・緑) は、QOL の低下速度が遅かった。

非線形混合効果モデルの  
拡張による解析



# パーキンソン病のSReFTによる疾患進行の解析

男性

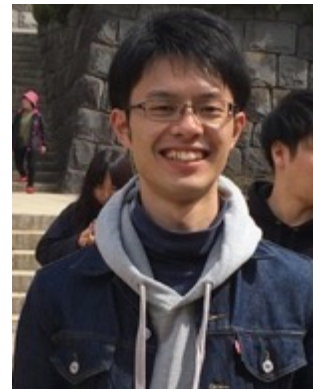
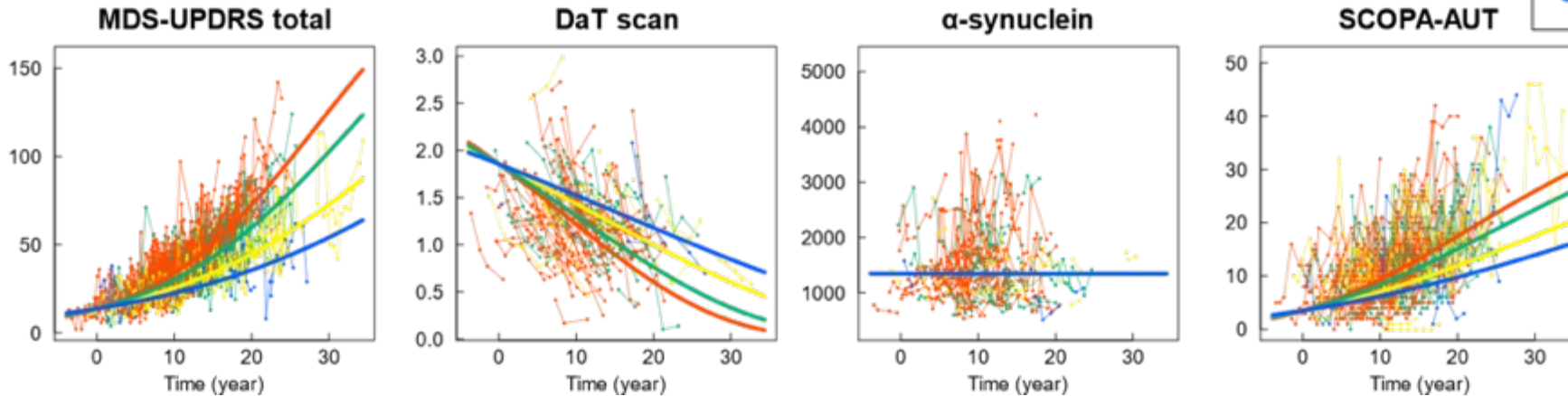


男性より女性の疾患進行が遅く、LRRK2変異(G2019Sなど)を有するとさらに遅くなる。

非線形混合効果モデルの拡張による解析

解析にはNONMEMを使用

女性



神 亮太君

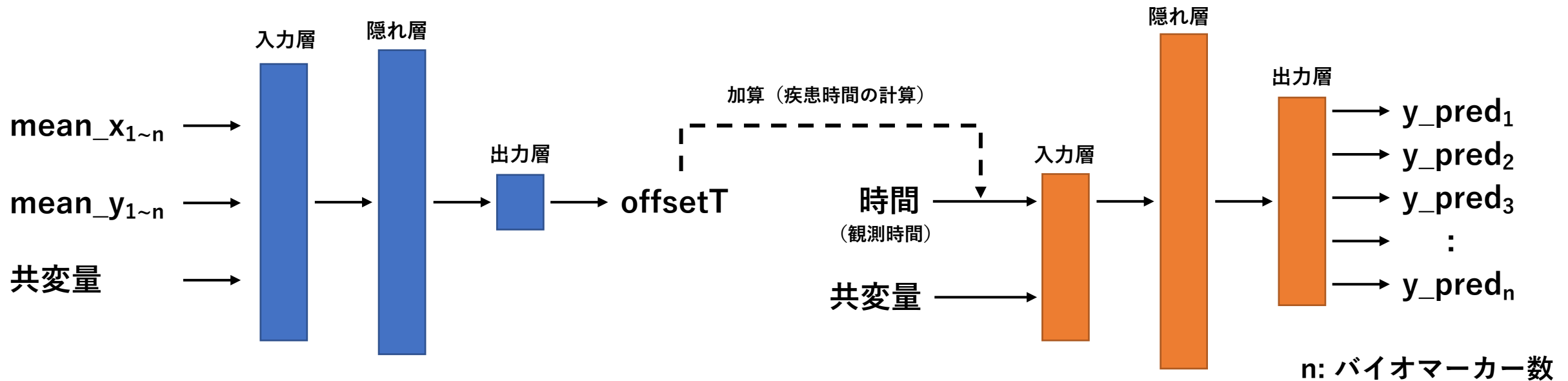


Play a Part in Parkinson's Research

# 機械学習のSReFTへの適用 (SReFT-ML)

ネットワーク 1  
(offsetT の推定)

ネットワーク 2  
(観測値の推定)



Python TensorFlowを使用してニューラルネットワークを構築

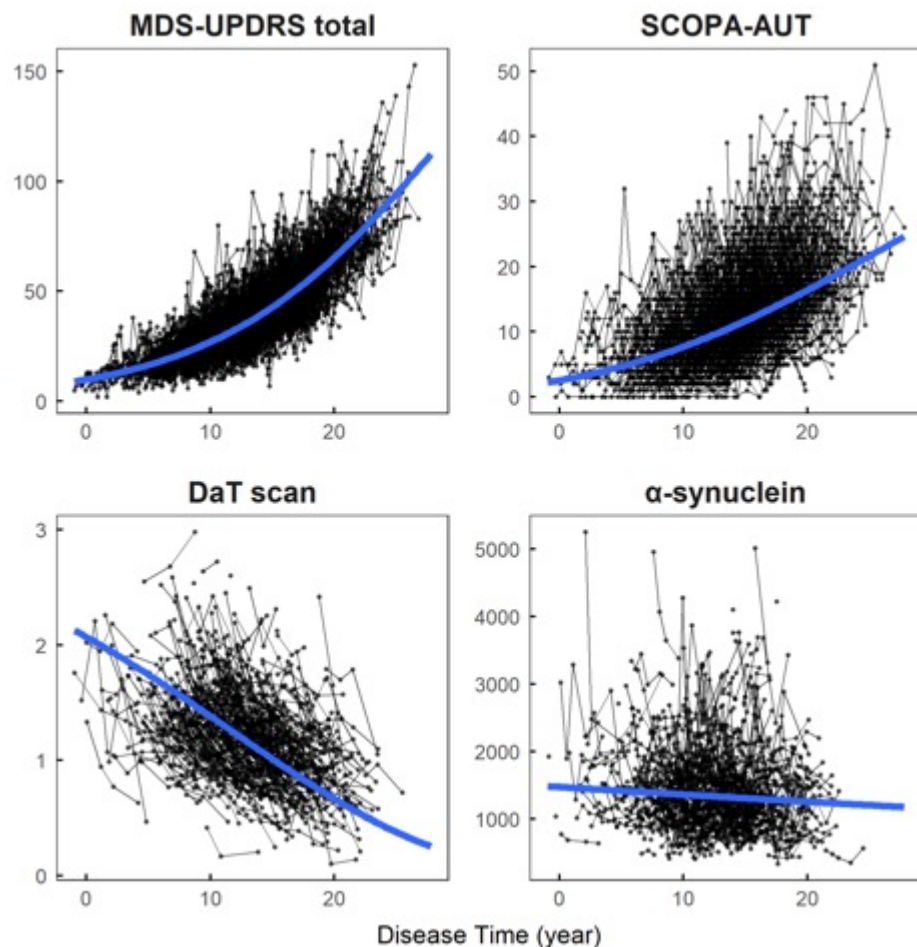
パーキンソン病、COPD、糖尿病、慢性心不全で研究が進行中

<https://github.com/RyotaJin/sreft-ml>

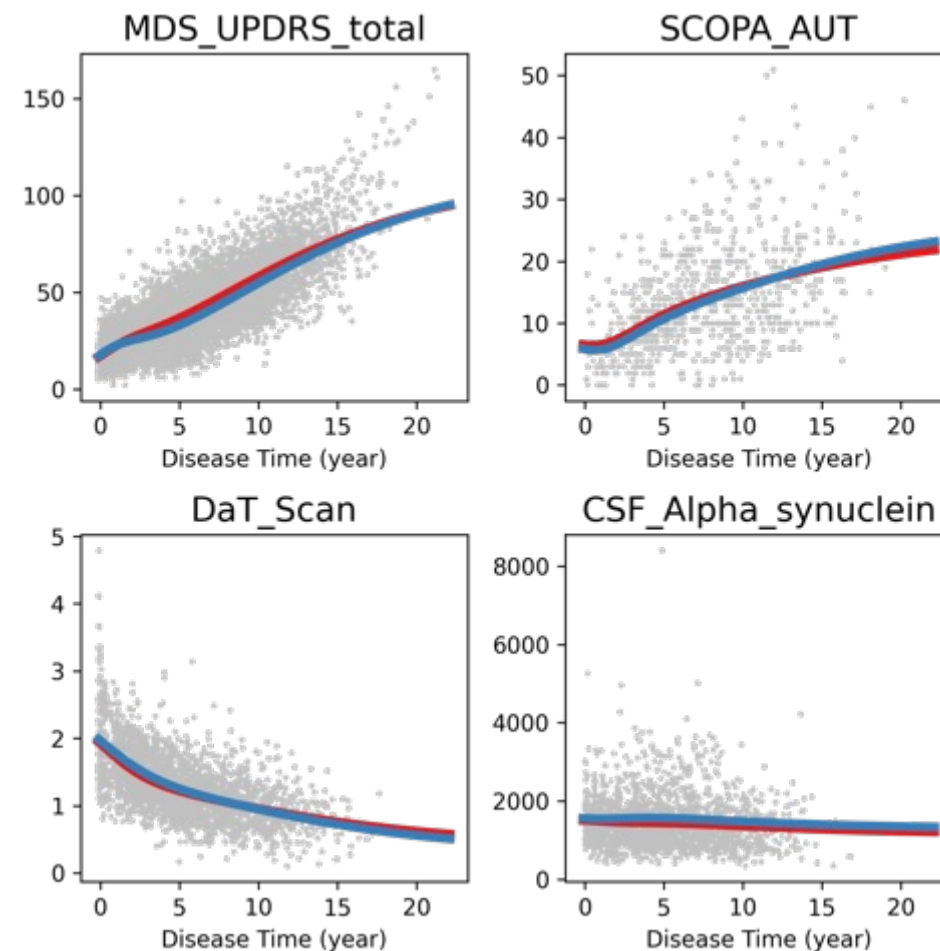


# 二つアルゴリズムから同等のモデルが得られた

## SReFTの結果\*

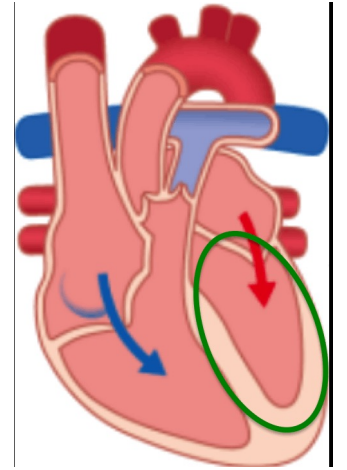
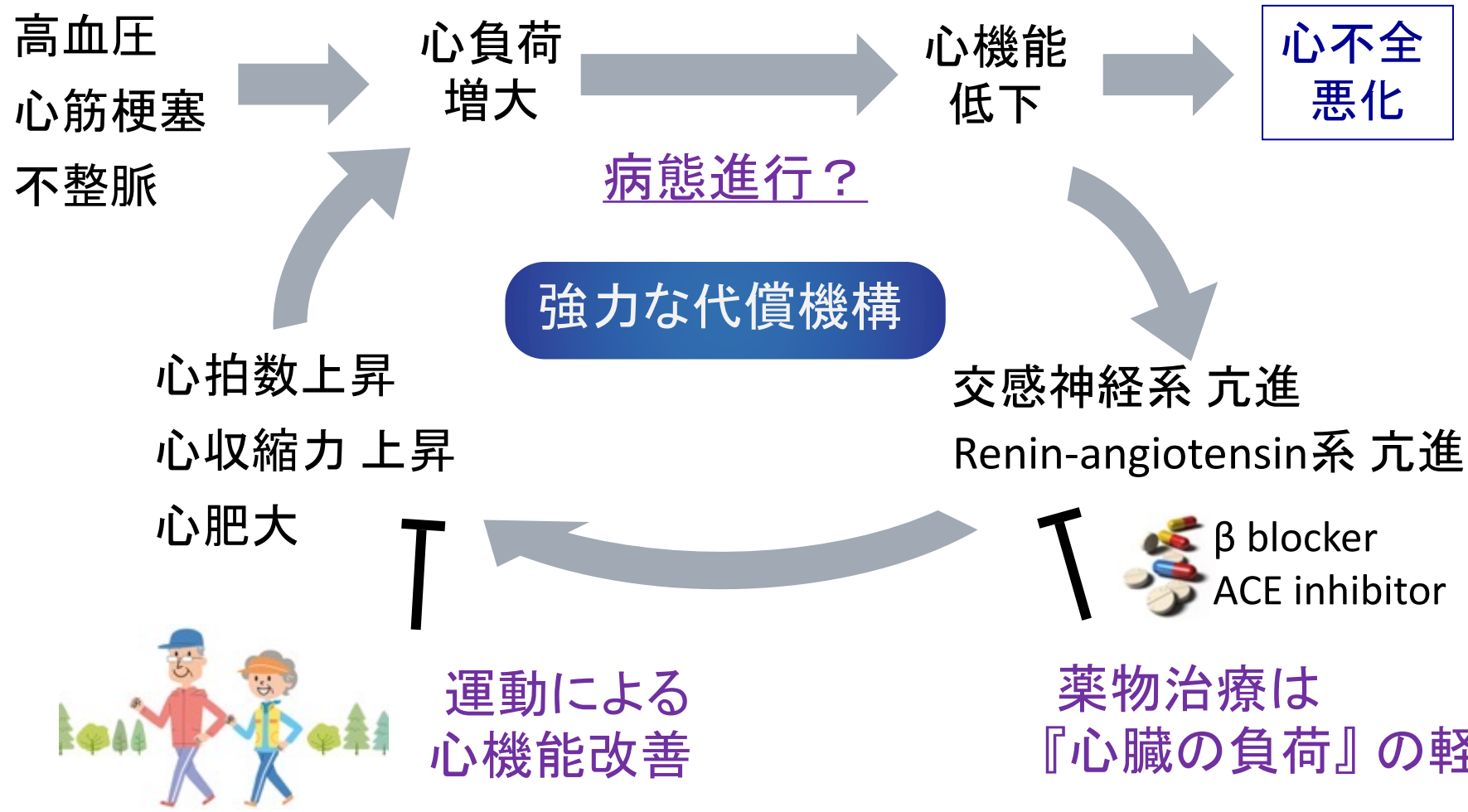


## SReFT-MLの結果 (抜粋)



\*SReFTによって解析した共変量を含まないモデル

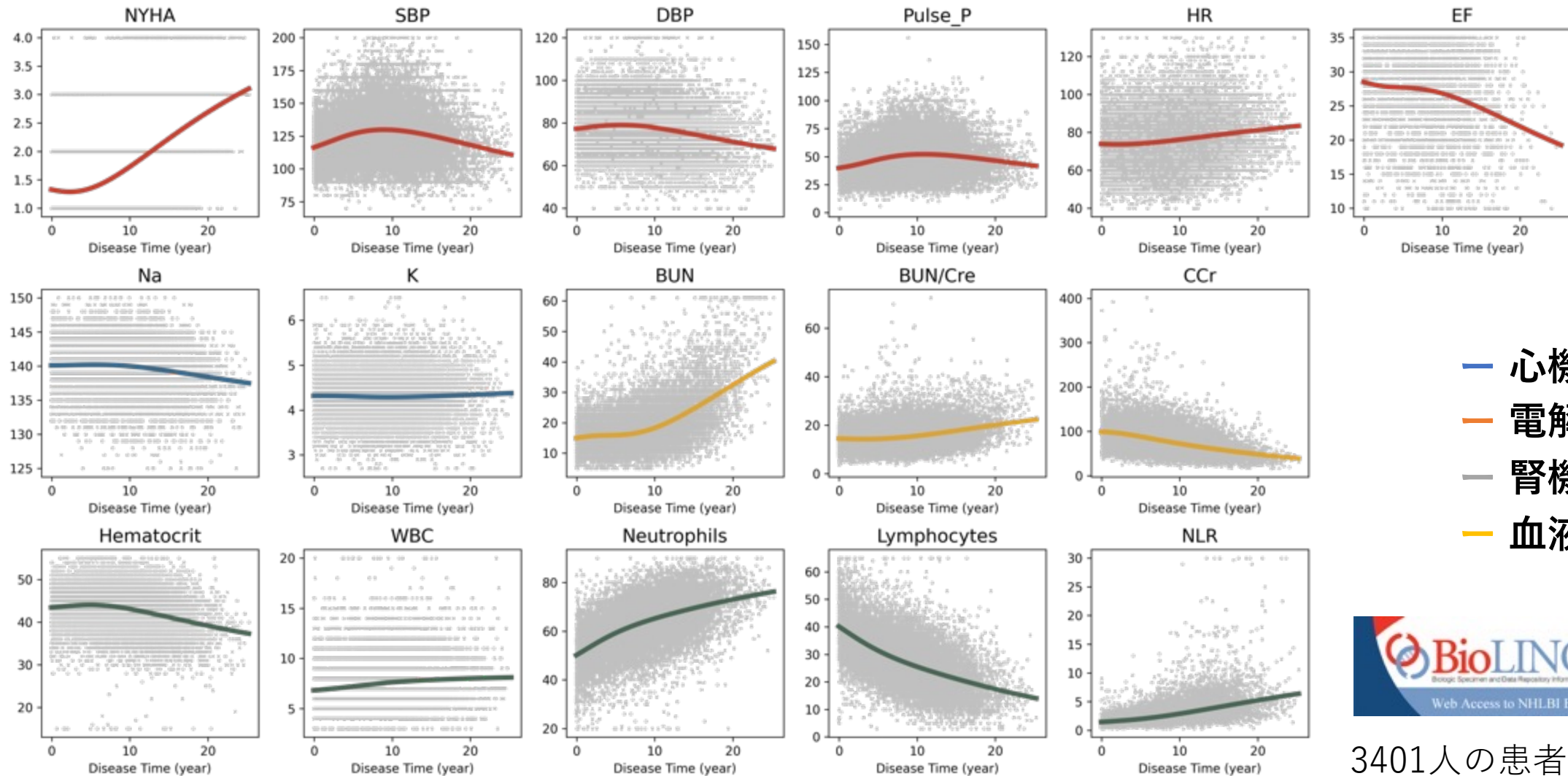
# 慢性心不全の病態の統合的理解



Soejima Y et al. Front Cardiovasc Med, 2024 in press.

Takaoka R et al. CPT:PSP, 2021 Sep;10:1081-1091.

# SReFT-MLによる慢性心不全の解析 (SOLVD試験)



3401人の患者情報を解析

心機能の変化に伴い、腎機能と免疫機能の変化が確認できる



# 複数の臨床試験で共通点を探索

	<b>SOLVD試験</b> Studies of Left Ventricular Dysfunction Trial	<b>GUIDE-IT試験</b> The Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure Trial	<b>BEST試験</b> Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial
患者集団	NYHA 1~3	NYHA 2~3	NYHA 3
標準療法群の人数	3401人	448人	1354人
測定された バイオマーカー数	16種類	17種類	49種類
最大観察期間	5年	2年	4年
	エナラプリルを心不全または左心室機能不全患者で評価	標準治療と薬物療法をNT-proBNPを基準として比較	HFrEF患者でブシンドロールの予後改善効果を検証

# 慢性疾患進行モデル解析の役割



SReFT (統計モデル)

重要なバイオマーカーを  
精密にモデリング



臨床試験の効率化

SReFT-ML (機械学習)

大量のデータから  
概要を掴む



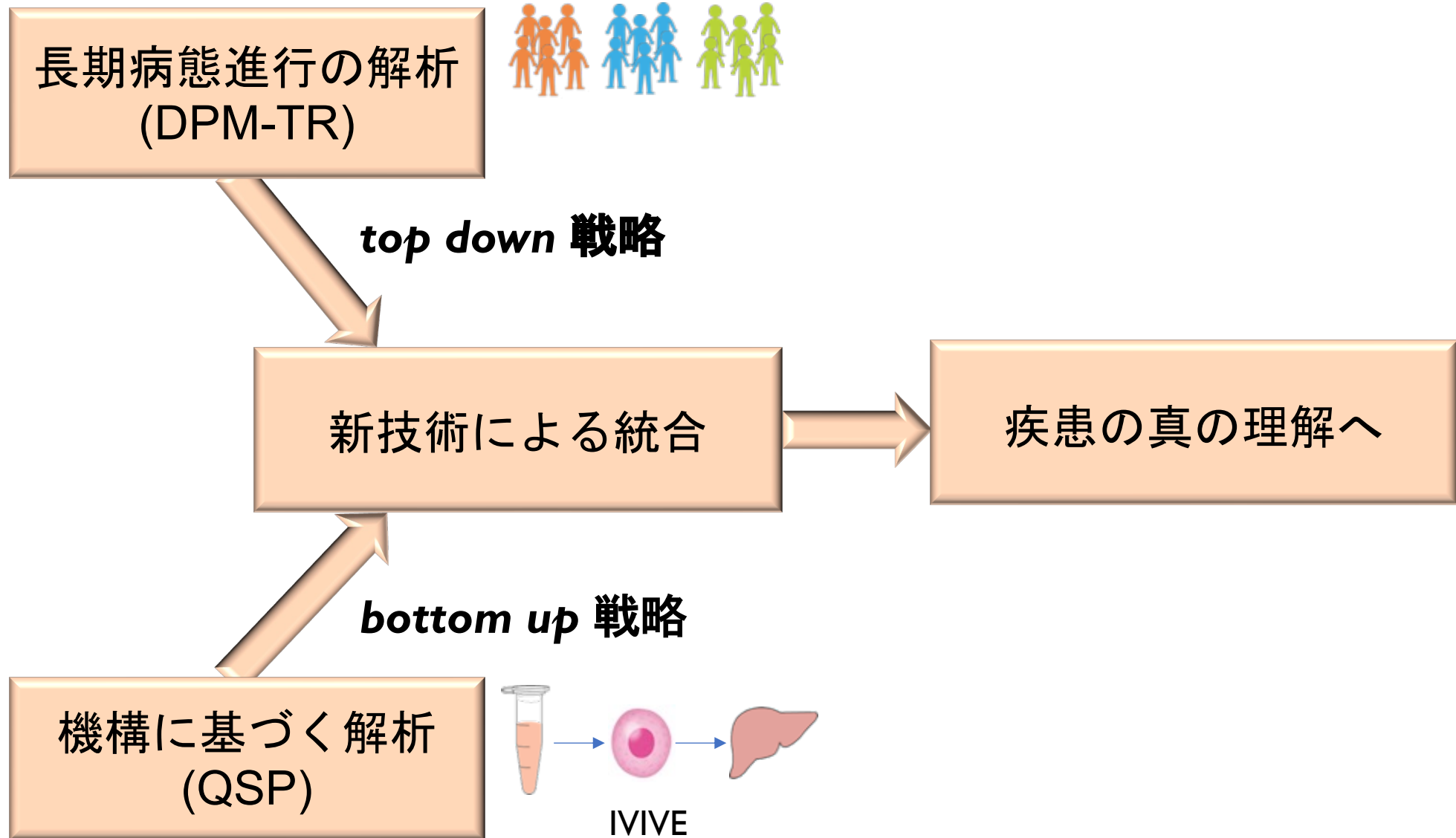
疾患の診断  
治療効果の判定



本質的問い

疾患の始まりは何なのか？  
疾患の進行とは何なのか？  
疾患の治療とは何なのか？

# 次の時代の薬物治療は何を考えるべきか





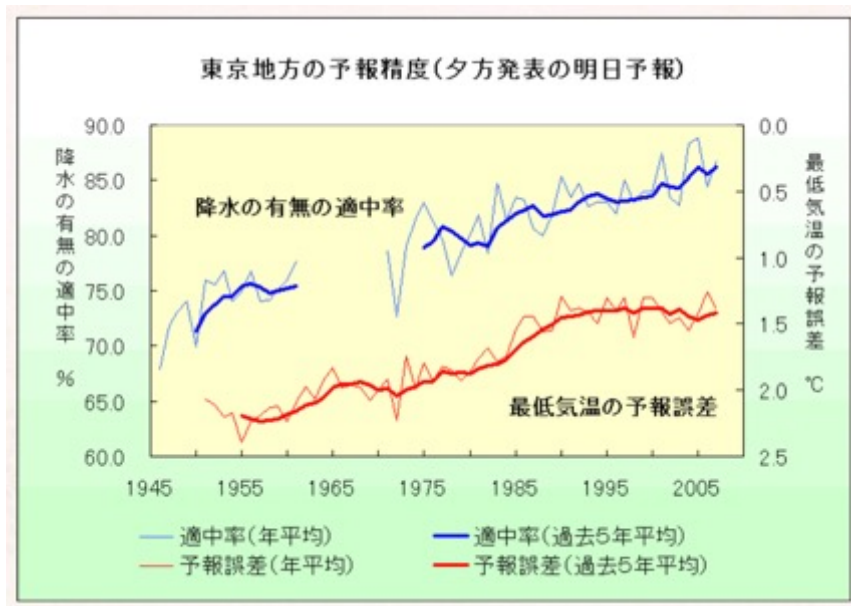
# なぜモデリング研究を行うのか？



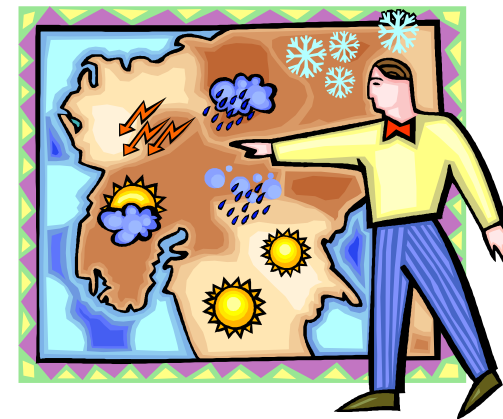
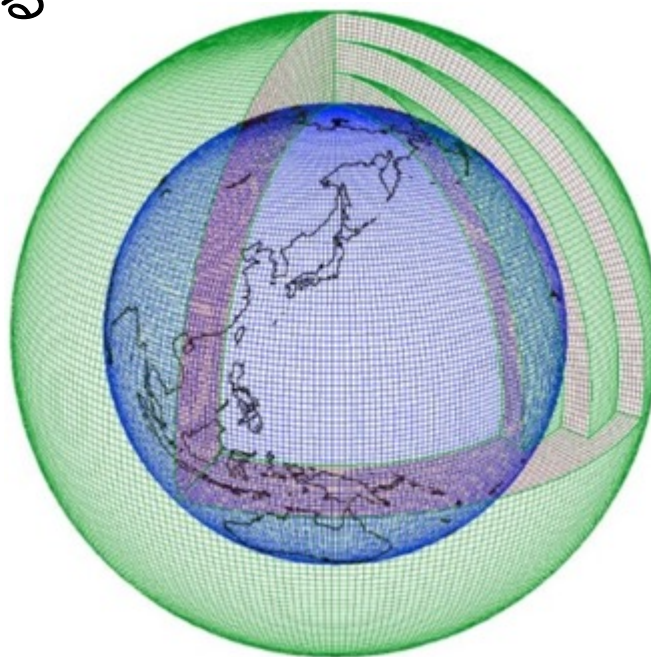
予測しないで医薬品開発、治療を行うのは、  
天気予報を見ないで外出するのと同じこと



なぜ天気予報はあたるのか？



地球を細分化してスパコンによる予測演算を繰り返している



技術の地道な精密化が  
絶対的に必要

現在の医学薬学領域のモデル予測精度  
は70年前の天気予報レベル...

# 長い間、有難うございました！

## 城西国際大学

杉山雄一 特別荣誉教授

## 千葉大学大学院薬学研究院

伊藤晃成 教授、秋田英万 教授、  
森部久仁一 教授、関根祐子 教授、  
高野博之 教授

## 千葉大学大学院医学研究院

安西尚彦 教授

## 東京大学薬学部

楠原洋之 教授

## 武蔵野大学薬学部

永井尚美 教授、伊藤清美 教授、  
工藤 敏之 講師

## 北里大学薬学部

前田和哉 教授

## 金沢大学薬学部

玉井郁巳 教授、加藤将夫 教授、  
白坂善之 准教授、増尾友佑 准教授

## 横浜薬科大学

千葉康司 教授、吉門崇 准教授

## 名古屋市立大学薬学部

頭金正博 教授、松永民秀 教授

## 京都大学薬学部

山下富義 教授

## 千葉科学大学薬学部

竹澤俊明 教授

## 慶應義塾大学 医学部

佐藤泰憲 教授、米澤 淳 教授  
山浦克典 教授、谷川原祐介 特任教授

## 国際医療福祉大学成田病院

藤本善英 教授

## 九州大学病院

家入一郎 教授

## 国立がんセンター研究所

濱田哲暢 分野長

## 東京慈恵医科大学

上園保仁 教授

## 日本薬科大学

佐古兼一 准教授

## 国立医薬品食品衛生研究所

斎藤嘉朗 副所長

## 鳥取大学染色体工学研究センター

香月康宏 教授

## 医薬品医療機器総合機構

石黒昭博 様、佐藤玲子 様

## エーザイ株式会社

中村立二 様

## 中外製薬株式会社

飯田理文 様、中村己貴子 様

## ファイザー株式会社

三好 聡 様

## 杏林製薬株式会社

安藤裕崇 様

## あすか製薬株式会社

代田和彦 様

## 科研製薬株式会社

山中洋幸 様

## 日清食品ホールディングス

北口 隆 様

## 東京大学医学部附属病院 薬剤部

鈴木洋史 教授、高田龍平 教授、大野能之 副薬剤部長  
山本武人 講師、徳田慶太 先生、石田崇朗、草間真紀子  
日比野有美、久木勇人、佐々木優、月橋亜矢子、丸石梨花、  
森敬子、高砂織、藤野知子、松岡紗代

## 千葉大学医学部附属病院 薬剤部

石井伊都子 教授、横山威一郎 室長、  
鈴木貴明先生、山崎伸吾 副薬剤部長

## 千葉大学 大学院 薬学研究院 臨床薬理学

上野光一 名誉教授、畠山浩人 教授、佐藤洋美 准教授、  
Dr. Sheelendra P. Singh、宇津美秋、川松真也、吉岡英樹、  
浅野聡志、柴田侑裕、副島呉竹、星野悠介、吉友葵、  
爲本雄太、保月静香、神亮太、越道大樹、副島裕佳子、  
野地史隆、佐野大和、大石信雄、木村友紀、鯉沼縁、高津智彦、  
佐藤史織、鈴木さゆみ、小沼盛司、加柴達朗、住友麻衣、  
田中里歩、船越彩花、大和田倫子、近藤雪乃、武井美紗子、  
藤原拓也、落合雅俊、清水彩花、畔さゆり、照井亜侑、谷本淳、  
藤澤沙也夏、石川彩夏、栗野泰大、小久保朋美、張俐綺、  
原来実、藤田菜生、堀川夕維、ジョーンズヘイリーさくら、  
荒井貴宏、伊禮輔、大川柊弥、小金正空、豊島拓斗、  
中里裕貴、荒木涉吾、菊池望恵、後藤杏子、薄木謙治、  
佐藤圭汰朗、加藤大皓、橋本なつみ、井澤涼、久米村花菜、  
田村智樹、渡邊麻央、伊藤翼、竹元春賀、金森大誠、唐鋭恒、  
戸田峻太、中村快人、松本唯、大橋芽依、山本麻由、天羽舞、  
津田涼太、千野友太郎

そのほか、たくさんの皆様！

千葉大学大学院薬学研究院  
臨床薬理学研究室

