



医学部病院薬剤学教室 教授

大谷 壽一

オオタニ ヒサカズ

博士（薬学）

Professor
School of Medicine
Department of Clinical Pharmacy

OHTANI Hisakazu

Ph.D. in Pharmacy

個別化医療／個人差／
ファーマコメトリクス／
PKPD モデリング

personalized medication／
interindividual variation／
pharmacometrics／pharmacokinetic-
pharmacodynamic modeling

研究概要

薬物治療において効果を最大化し、有害作用を最小化するためには、患者の個人差を考慮にいった、いわゆる個別化医療を提供する必要があります。薬物治療の個別化というと、生体機能蛋白質の遺伝的多形に注目が集まりがちですが、ほかにも、直接的あるいは間接的な薬物相互作用、病態、食事の有無やその状態といった後天的な要因も無視できません。私はこれらのなかで、薬物動態に個人差をもたらす要因に関連して、以下のような研究を展開しています。

1) 薬物代謝酵素やトランスポータの阻害を介した薬物相互作用に個人差をもたらす要因の解明

これらの薬物相互作用の大小は、阻害剤の阻害定数（下図）と体内濃度、基質薬物の消失経路のうち阻害を受ける経路の割合などといった要因により決定されます。これらの要因の個人差について、おもに *in vitro* あるいは動物を用いた検討を行っています。

2) 薬物の経口バイオアベイラビリティに個人差をもたらす要因の解明

薬物吸収過程では、食事の有無やその量、質、飲食物成分や他の薬物との物理化学的相互作用などが吸収に影響を及ぼしますので、これらの要因について実験的アプローチを行っています。

3) ヒトへの外挿や臨床データのPKPDモデリング

1), 2) で得られた結果を、IVIVE (*in vitro*-to-*in vivo* extrapolation) や生理学的母集団薬物動態学などを活用してヒトに外挿し、臨床的に有用な医薬品情報の構築を行っています。また、既報の臨床試験データをもとに、PKPD モデリングの手法を活用して新たな医薬品情報の創成を行っています。

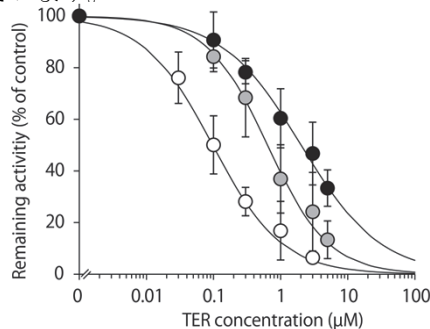


図. CYP2D6 各遺伝的バリエーションの活性に対する阻害剤（テルピナフィン; TER) の阻害特性の差異。
○: CYP2D6.1, ●: CYP2D6.2, ●: CYP2D6.10
(*Drug Metabol Pharmacokin* 30:321-4, 2015)

Personalized medication is one of the best solutions to maximize the therapeutic effect and minimize the adverse reaction. Personalize medication is not only based on the genetic differences of patients but also non-genetic factors such as drug interactions, disease state, foods/beverages intake, etc. Among these factors, my research topic are those responsible for the inter-individual differences of pharmacokinetics as follows:

1) Factors of the inter-individual difference in the extent of drug interactions *via* the inhibition of metabolic enzymes or transporters

The extent of these interactions are determined by the factors (such as the inhibitory potency and concentration of inhibitor, and the ratio of elimination route inhibited by the inhibitor). The interindividual differences of these factors are my research interest.

2) Factors of the inter-individual difference in the oral bioavailability

Quantitative investigation of the influence of factors such as food intake, the quality and quantity of foods and beverages, physicochemical interactions with other drugs or ingredients of foods and beverages.

3) Extrapolation to humans and PKPD modeling

To create novel clinical evidences from the above results by using IVIVE (*in vitro*-to-*in vivo* extrapolation) and PBPK (physiologically based pharmacokinetics) approaches. Pharmacokinetics/pharmacodynamic (PKPD) modeling is my another research approach to create useful drug information from the clinical data in the literature.

主な論文

Yajima K, Akiyoshi T, Sakamoto K, Suzuki Y, Oka T, Imaoka A, Yamamura H, Kurokawa J, Ohtani H. Determination of single-molecule transport activity of OATP2B1 by measuring the number of transporter molecules using electrophysiological approach. *J Pharmacol Sci.* 153:153-160 (2023)

Kojima M, Machida K, Cho S, Watanabe D, Seki H, Shimoji M, Imaoka A, Yamazaki H, Guengerich FP, Nakamura K, Yamamoto K, Akiyoshi T, Ohtani H. The influence of temperature on the metabolic activity of CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 genetic variants *in vitro*. *Xenobiotica.* 53:357-365 (2023)

Ohtani H *et al.*, Estimation of absolute oral bioavailability without performing an intravenous clinical study. *Drug Metabol Pharmacokin.* 38:100392 (2021)