

(様式10)

【課題管理番号】16mk0104004j0003

平成 29年 5月 31日

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 殿

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金 (医薬品等規制調和・評価研究事業)成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) ヒト iPS 細胞由来肝/小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・
トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発
(英語) Development of drug metabolism-relating gene induction tests using
iPS cell derived hepatocytes and intestinal epithelial cells

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 第三室長 石田 誠一
所属 役職 氏名： (英語) Seiichi Ishida, Section Chief, Division of Pharmacology,
National Institute of Health Sciences

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 研究の総括、iPS 細胞由来細胞の薬物代謝酵素等の誘導性の評価・
品質基準の作成・性状解析

分担課題名： (英語) Study of iPS cell-derived hepatocytes and intestinal epithelial
cells for evaluation of drug metabolism-related gene inductions,

preparation of quality standards and functional characterization

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 第三室長 石田 誠一

所属 役職 氏名: (英語) Seiichi Ishida, Section Chief, Division of Pharmacology, National
Institute of Health Sciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

ヒト iPS 細胞由来細胞の薬物代謝酵素等の誘導性の評価・品質基準の作成・性状解析

ヒト iPS 細胞由来肝細胞の薬物代謝酵素シトクロム P450 (CYP) 誘導性試験への応用を目指し、国衛研にて 3 社の市販ヒト iPS 細胞由来肝細胞の典型的な誘導剤による CYP 誘導性を評価した。その結果、2 社のヒト iPS 細胞由来肝細胞において CYP 誘導性が観察でき、1 社のヒト iPS 細胞由来肝細胞では CYP1A1 と CYP1A2 の誘導がヒト凍結肝細胞と遜色ないことが明らかになった。また、国衛研にて、CYP 誘導性評価ためのプロトコルを ECVAM PBTG 案に準じ作成しコントロールとなる誘導剤に対する CYP 誘導試験を実施した。その結果、本プロトコルにより CYP 誘導性の評価が可能であることを示すことができた。さらに共同研究先の 3 機関からヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞を国衛研が受け入れ統一したプロトコルのもと CYP 誘導試験を行った結果、CYP の発現誘導が確認できた。

ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化と品質基準の作成

松永民秀教授（名市大 大学院薬学研究科）、糸昭苑教授（東工大 生命理工学院）、水口裕之教授（阪大 大学院薬学研究科）、梅澤明弘センター長（国立成育医療研セ 再生医療センター）らと共同で研究を進めた。

松永教授のグループでは、ヒト iPS 細胞から腸管上皮細胞への分化誘導のための低分子化合物をスクリーニングし、分化に有用な低分子化合物を見出すことができた。至適条件にて分化誘導したヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞では、薬物動態関連遺伝子の顕著な発現増加、CYP3A4 の発現誘導、CYP3A4 活性、取り込みおよび排泄トランスポーターによる輸送活性が確認できた。

糸教授のグループでは、ヒト iPS 細胞由来の腸管上皮細胞の作成方法について検討を重ね、均一なモノレイヤーの細胞層を形成し、小腸上皮細胞マーカーである CDX2、VILLIN、LGR5、Gap junction 形成に関わる ZO1 タンパク、各種トランスポーター、薬物代謝酵素 CYP3A4 を発現する細胞を得ることができた。さらに CYP3A4 の発現誘導やトランスポーターの輸送活性も確認できた。

水口教授のグループでは、腸管上皮細胞への分化誘導方法の改善を試み、ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化過程において、EGF SB431542、Wnt3A を作用し、マトリゲルを重層することによって、腸上皮細胞マーカーの発現が上昇することを確認した。さらにこの細胞では CYP3A4 の発現誘導、タイトジャンクションの形成が確認できた。

梅澤センター長のグループでは、ヒト iPS 細胞から立体的組織としての腸管構造体分化誘導法の開発を行い、分化誘導された腸管構造体において成人小腸組織と同等レベルの腸管組織特異的マーカーの発現が確認できた。また、この腸管構造体では、ペプチドトランスポーターや排出トランスポーターの発現も観察できた。

以上のことから、本研究にて作製したヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞/構造体が薬物代謝試験や薬物透過試験に応用できる可能性が示された。

分化成熟の評価指標解析、薬物誘導予測モデルの構築

樋坂章博教授（千葉大 大学院薬学研究院）と共同で研究を進め、ヒト iPS 細胞由来肝/小腸上皮細胞の評価基準の作成、in vivo の誘導を予測するためのモデル構築を試みた。in vivo においてヒトにおける誘導の相互作用への小腸の寄与について研究を進め、小腸の生理学的薬物速度論モデルを構築した。さらにこのモデルに薬物代謝誘導の機構と in vitro の評価結果を統合することで、in vitro の情報から in vivo の小腸の薬物代謝酵素誘導の程度を適切に予測するモデルを構築した。

Evaluation of drug metabolism-related gene inductions, preparation of quality standards, and functional characterization in human iPSC cell-derived cells.

In order to apply human iPSC cell-derived hepatocytes to the drug metabolism-related enzyme cytochrome P450 (CYP) induction test, CYP induction by typical inducers in commercially available human iPSC cell-derived hepatocytes (iPSC-hep) from three vendors was evaluated. CYP induction was observed in human iPSC-hep from two vendors, and induction of CYP1A1 and CYP1A2 in the cell from one vendor was comparable to that in the human cryopreserved hepatocytes. In addition, a protocol for evaluating drug induction was prepared in accordance with the ECVAM PBTG proposal, and CYP induction by control inducers was tested. As a result, we were able to demonstrate that CYP inducibility can be evaluated by the protocol. Further, we performed CYP induction test in the unified protocol using human iPSC cell derived enterocytes (iPSC-ent) which were prepared by three collaborating lab., and were able to confirm the induction of CYP expression.

Maturation of the human iPSC-ent and preparation of their quality standards

The group of Matsunaga et al. screened low molecular-weight compounds for enhancement of the differentiation into enterocyte from human iPSC cells and found ones useful for differentiation. In the human iPSC-ent differentiated under optimal conditions, increase of drug metabolism-related gene expression, induction of CYP3A4 expression, activity of CYP3A4, activity of uptake and excretion transporter were observed.

The group of Kume et al. studied about the differentiation promoting method to human iPSC-ent, and was able to obtain the cell which formed a homogeneous monolayer. In these cells, expression of enterocyte markers, protein involved in the formation of Gap junction, various transporters and drug metabolism-related gene, induction of CYP3A4 expression and transporter activity were observed.

The group of Mizuguchi et al. tried to improve the differentiation promoting method of human iPSC-hep, and was able to increase enterocyte marker expression by treating cells with EGF SB 431542, Wnt 3 A and by overlaying cells on Matrigel. Further, in cells prepared by this method, induction of CYP3A4 expression and formation of tight junction were observed.

The group of Umezawa et al. developed the method for differentiation of human iPSC cells into an intestinal organoid. In differentiated intestinal organoid, expression of intestinal tissue-specific markers, which is equivalent to those in adult small intestine tissue, was confirmed and expression of peptide transporter and efflux transporter was also observed.

From the above, potential for applying human iPSC-ent prepared in this study to drug metabolism test and drug permeation test were indicated.

Analysis of indicator for differentiation maturation and construction of prediction model for induction by drug

In collaboration with Hisaka et al., we studied to create evaluation criteria for human iPSC cell-derived hepatocyte / enterocyte and to construct a prediction model of in vivo CYP induction. We evaluated the contribution of the small intestine to the CYP induction in humans in vivo, and constructed a physiological pharmacokinetics model including small intestine. Further, we constructed a model to predict the degree of in vivo drug metabolism-related enzyme induction in the small intestine from in vitro data by integrating the induction mechanism and the in vitro observations into this model.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Ogaki S, Omori H, Morooka M, Ahiraki N, Ishida S and Kume S. Late stage definitive endodermal differentiation can be defined by Daf1 expression. BMC Dev Biol. 2016, 16, 19-27.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Applicability of human iPS cell-derived hepatocyte to the safety test of drug candidate, 口頭, Seiichi Ishida, Shinichiro Horiuchi, Shoko Uchida, Yukie Kuroda, Su-Ryang Kim, Yuko Sekino, 日本薬物動態学会第 31 回年会, 2016/10/14, 国内
2. ヒト凍結肝細胞を代替する新しい細胞資源の機能と評価とその活用法, 口述, 石田誠一, 日本薬物動態学会第 31 回年会, 2016/10/14, 国内
3. ヒト iPS 細胞由来肝細胞の現状と *in vitro* 薬物動態試験への適用に向けた取り組みと課題, ポスター, 堀内新一郎, 金秀良, 黒田幸恵, 内田翔子, 関野祐子, 石田誠一, 第 2 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, 2016/09/17, 国内
4. *In vitro* 酵素誘導試験の標準化に向けて—OECD の動向をふまえて, 口述, 石田誠一, 第 20 回薬物動態談話会セミナー, 2016/8/25, 国内.
5. 医薬品安全性評価に向けたヒト iPS 細胞由来肝細胞の肝薬物代謝能評価, 口頭, 石田誠一, 堀内新一郎, 黒田幸恵, 内田翔子, 石田 里穂, 金秀良, 関野祐子, 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016/07/01, 国内
6. iPS 細胞由来細胞の薬物代謝酵素等の誘導性の評価・品質基準の作成・性状解析, 石田誠一, 再生医療プログラム間連携のための情報交換会, 2016/5/ 31, 国内
7. *In vitro* 肝毒性試験法の開発, 口述, 石田誠一, 第 23 回 HAB 研究機構学術年会, 2016/5/27, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 医薬品行政と国立衛研の役割, 石田誠一, 高崎健康福祉大, 2016/12/22, 国内.

(4) 特許出願

記載事項なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 細胞由来肝/小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスporter等の薬物誘導性評価試験の開発
(英語) Development of drug metabolism-relating gene induction tests using iPS cell-derived hepatocytes and intestinal epithelial cells

研究開発担当者 (日本語) 生命理工学院 教授 桑 昭苑
所属 役職 氏名： (英語) School of Life Science and Technology, Professor, Shoen Kume

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化と誘導性の評価・品質基準の作成
開発課題名： (英語) Development of iPS cell-derived mature intestinal epithelial cells for testing drug metabolism-related gene induction

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：石田 誠一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 3件）

1. “Late stage definitive endodermal differentiation can be defined by Daf1 expression”. Ogaki S, Omori H, Morooka M, Shiraki N, Ishida S, Kume S. **BMC Dev Biol.**16:19, 2016. doi: 10.1186/s12861-016-0120-2
2. Nakahara Y, Muto A, Sakuma T, Yamamoto T, Kume S, and Kikuchi Y. Temporal effects of Notch signaling and potential cooperation with multiple downstream effectors on adenohypophysis cell specification in zebrafish. **Genes Cells** 21(5):492-504, 2016. doi: 10.1111/gtc.12358. Epub 2016 Mar 29
3. Arakawa A, Shiraki N, Tsuyama T, Kume S, Iwahata D, Yamada N. Quantification of intracellular Zn, Fe, Cu within both iPS cells and differentiated cells using HPLC coupled to ICP-MS. (*inductively coupled plasma mass spectrometer). **J. Anal Bioanal Tech** 7, Issue 1, 1000295, 2016.
4. 「アミノ酸代謝によるヒト多能性幹細胞の維持・分化制御」白木伸明, 糸昭苑 Medical Science Digest (MSD) Vol 42(2)2-3, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「多能性幹細胞の分化制御と代謝；The link between metabolic states and differentiation of Pluripotent Stem Cells」口頭, 糸昭苑 細胞生物学会 ワークショップ 2016/6/17, 国内
2. 「幹細胞の未分化維持及び分化におけるメチオニン代謝の役割」ポスター, 門馬 紗英子、白木伸明、及川彰、糸昭苑 細胞生物学会 2016/6/17, 国内
3. 「ヒト iPS 細胞におけるメチオニン代謝とヒストン修飾の役割の解明」ポスター, 神戸梓沙、白木伸明、木村宏、糸昭苑 第 39 回日本分子生物学会 2016/12/3-6
4. 「モノアミンによるインスリン分泌制御機構の解明」ポスター, 上船史弥、園田雄輝、坂野大介、糸昭苑 第 39 回日本分子生物学会 2016/12/3-6

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「iPS 細胞と再生医療」口頭、糸昭苑, 地元自治会と懇談会 2016/8/25, 国内
2. 東京工業大学附属科学技術高等学校の研究室見学 平成 28 年 7 月 11 日

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) **Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices**

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発
(英語) **Development of drug metabolism-relating gene induction tests using iPS cell derived hepatocytes and intestinal epithelial cells**

研究開発担当者 (日本語) 名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授 松永民秀

所属 役職 氏名： (英語) **Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University,
Professor, Tamihide Matsunaga**

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所薬理部 第三室長 石田 誠一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 3件）

1. Kabeya T, Matsumura W, Iwao T, Hosokawa M, Matsunaga T: Functional analysis of carboxylesterase in human induced pluripotent stem cell-derived enterocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, **486**, 143–148, 2017.
2. Kodama N, Iwao T, Katano T, Ohta K, Yuasa H, Matsunaga T: Characteristic analysis of intestinal transport in enterocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Drug Metab Dispos*, **44**, 1662–1667, 2016.
3. Kodama N, Iwao T, Kabeya T, Horikawa T, Niwa T, Kondo Y, Nakamura K, Matsunaga T: Inhibition of mitogen-activated protein kinase kinase, DNA methyltransferase, and transforming growth factor- β promotes differentiation of human induced pluripotent stem cells into enterocytes. *Drug Metab Pharmacokinet*, **31**, 193–200, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞におけるカルボキシシルエステラーゼの機能解析，口頭．壁谷知樹，松村若菜，岩尾岳洋，細川正清，松永民秀．日本薬学会第 137 年会（仙台），2017 年 3 月 24 日–27 日，国内．
2. 基底膜成分を用いたヒト iPS 細胞由来小腸幹細胞の単離，ポスター．邱 施萌，長崎瑞佳，壁谷知樹，岩尾岳洋，松永民秀．日本薬学会第 137 年会（仙台），2017 年 3 月 24 日–27 日，国内．
3. ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞モデルにおける小腸特異的葉酸トランスポーター機能の検証，ポスター．鈴木香帆，片野貴大，太田欣哉，保嶋智也，壁谷知樹，小玉菜央，岩尾岳洋，松永民秀，湯浅博昭．日本薬剤学会第 31 年会（岐阜），2016 年 5 月 19 日–21 日，国内．

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 細胞由来肝／小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発
(英語) Development of drug metabolism-relating gene induction tests using iPS cell derived hepatocytes and intestinal epithelial cells

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学大学院薬学研究科 教授 水口裕之
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
Professor, Hiroyuki Mizuguchi

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化と誘導性の評価・品質基準の作成
開発課題名： (英語) Generation and characterization of human iPS cell-derived enterocytes
for drug induction study

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学大学院薬学研究科 教授 水口裕之
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,
Professor, Hiroyuki Mizuguchi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所薬理部第三室長 石田誠一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌0件、国際誌1件)

Negoro R.¹, Takayama K.¹, Nagamoto Y, Sakurai F., Tachibana M, **Mizuguchi H.** Modeling of drug-mediated CYP3A4 induction by using human iPS cell-derived enterocyte-like cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 Apr 15;472(4):631-636. ¹equally contributed

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 水口裕之、創薬および再生医療への応用を目指したヒト iPS 細胞由来肝細胞／小腸上皮細胞の開発、第5回バイオ創薬研究会、大阪、2017年2月10日（口頭発表）
2. 水口裕之、ヒト iPS 細胞から肝細胞や小腸上皮細胞への分化誘導技術の開発と薬物動態・毒性研究への応用、第3期 R-GIRO 研究プログラム 「からだ活性化総合科学技術研究拠点」シンポジウム ～からだの活性化を科学し、革新技术で健康寿命社会に貢献する～、京都（立命館大学）、2016年12月9日（口頭発表）
3. 水口裕之、再生医療への応用を目指したヒト iPS 細胞由来肝細胞の調製、「幹細胞の培養法・培養工学のためのコンソーシアム」 第1回シンポジウム、大阪、2016年10月15日（口頭発表）
4. 水口裕之、ヒト iPS 細胞由来肝細胞および小腸上皮細胞の作製と創薬・再生医療への応用、日本薬物動態学会第31回年会、長野、2016年10月13日（口頭発表）
5. Takayama K., Negoro R., Sakurai F., Tachibana M., Mizuguchi H. Generation of the enterocyte-like cells from human iPS cells for drug-drug interaction studies、日本薬物動態学会第31回年会、松本、2016年10月13-15日（口頭発表）
6. Negoro R., Takayama K., Sakurai F., Tachibana M., Mizuguchi H. MODELING OF CYTOCHROME P450 3A4 INDUCTION BY USING HUMAN IPS CELL-DERIVED ENTEROCYTE-LIKE CELLS, International Society for Stem Cell Research, San Francisco, June, 2016. （ポスター発表）
7. Negoro R., Takayama K., Tachibana M., Sakurai F., Mizuguchi H. Efficient generation of functional enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells by gene transfer technology、日本薬物動態学会第31回年会、松本、2016年10月13-15日（ポスター発表）
8. 水口裕之、ヒト iPS 細胞由来肝細胞／小腸上皮細胞の作製と創薬・再生医療への応用、第26回日本医療薬学会年会、京都、2016年9月19日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 細胞由来肝/小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランスポーター等の薬物誘導性評価試験の開発
(英語) Development of drug metabolism-relating gene induction tests using iPS cell derived hepatocytes and intestinal epithelial cells

研究開発担当者 (日本語) 再生医療センター センター長 梅澤 明弘
所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Umezawa, Deputy Director, National Research Institute for Child Health and Development

実施期間： 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) ヒト iPS 細胞由来腸管上皮細胞の成熟化と誘導性の評価・品質基準の作成
開発課題名： (英語) Development of induced intestinal epithelial cells for industrial standardization on drug evaluation

研究開発分担者 (日本語) 再生医療センター センター長 梅澤 明弘
所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Umezawa, Deputy Director, National Research Institute for Child Health and Development

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所 薬理部第三室長 石田誠一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0件、国際誌 0件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical
Devices

研究開発課題名： (日本語) ヒト iPS 細胞由来肝/小腸細胞による再現性のある薬物代謝酵素・トランス
ポーター等の薬物誘導性評価試験の開発
(英語) Development of drug metabolism-relating gene induction tests using
iPS cell derived hepatocytes and intestinal epithelial cells

研究開発担当者 (日本語) 樋坂 章博
所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Hisaka

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 4 月 1 日

分担研究 (日本語) iPSC 由来細胞の薬物代謝酵素等の誘導能評価とインビボ誘導性予測モデル
の構築
開発課題名： (英語) Construction of model for in vivo induction of metabolizing enzymes
in iPSC derived cells
研究開発分担者 (日本語) 樋坂 章博
所属 役職 氏名： (英語) Akihiro Hisaka

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部第三室長 石田誠一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. 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, pii: S0022-3549(17)30336-2.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, 国外
2. 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, 国内
3. 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), Bellevue, Washington, USA. 2016, Oct 23-26th, 国外
4. Hisaka A, Fujino T, Koshimichi H, Sekine Y, and Suzuki H Estimation of Pediatric Dosages Considering Rapid Development of Physiological Functions after Birth with Approximated Simple Formulae: Implementation and Comparison with Dosages Described in the Labeling. 7th American Conference on Pharmacometrics (ACoP7). Bellevue, Washington, USA. 2016 Oct 23-26th, 国外
5. 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, 2016 年 12 月 1-3 日, 国内
6. 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, 2016 年 12 月 1-3 日, 国内
7. 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, 国内
8. 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, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 該当なし

(4) 特許出願

1. 該当なし