

令和元年5月27日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08369

研究課題名(和文) 免疫チェックポイント阻害薬のPK/PD評価系構築と個別化治療への応用

研究課題名(英文) Construction of PK/PD evaluation system for optimizing treatment using immune checkpoint inhibitors

研究代表者

岩本 卓也 (Iwamoto, Takuya)

三重大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：30447867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ICIの作用部位であるエフェクターT細胞、NK細胞の特性変化について、末梢血を試料として治療効果や副作用との関連性を評価した。ROC解析より、好中球数およびCD28陽性CD8陽性T細胞数は、non-PDの予測率がそれぞれ81.8%、72.7%であった。ICI治療早期における好中球数やCD28陽性CD8陽性T細胞は、ICI治療を予想するバイオマーカーとなる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果や副作用を予測する血液免疫学的因子を明らかにすることであり、それらが明確になれば、免疫チェックポイント阻害薬による治療の良好な適応患者の選別、重篤な副作用回避につながり、がん薬物治療の個別最適化の進展に大きく貢献すると考えられる。また、研究成果は、がん薬物治療の成績向上に直結することはもちろんのこと、治療失敗や副作用による医療費の損失を抑える経済的な観点からも貢献が期待できる。さらに本研究は、がん診療連携拠点病院が実施する社会的意義の高い研究と位置づけられる。

研究成果の概要(英文)：This study was performed to investigate the association of host factors including peripheral blood cell characteristics with the PD-1/PD-L1 therapy. A total of 20 patients were enrolled. The number of patients administered pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab was 12, 7 and 1, respectively. Twelve patients were diagnosed as progressive disease (PD), and 8 were non-PD. All 6 female patients were diagnosed as PD. In the blood sample obtained within 3 weeks from the immune therapy, significantly high CD28 positive CD8+ T lymphocyte counts and low neutrophil counts were observed in the non-PD patients compared with the PD patients. Meanwhile, the distribution of tumor PD-L1 levels, clinical stage of NSCLC, and other immune markers investigated in the non-PD patients were comparable with the PD patients. CD28 positive CD8+ T lymphocyte and neutrophil counts were considered to be possible biomarkers related to the efficacy of PD-1/PD-L1 therapy.

研究分野：臨床薬理・薬剤学

キーワード：免疫チェックポイント阻害薬 バイオマーカー がん化学療法

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、がん細胞を直接攻撃するのではなく、自己の免疫系を強化してがん細胞を死滅させるICIが世界的に注目されている。世界に先駆けて、2014年に本邦で承認されたPD-1(Programmed cell death-1)阻害薬であるニボルマブ、そして2015年に承認されたCTLA-4(Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)阻害薬であるイピリムマブは、いずれもエフェクターT細胞によるがん細胞への攻撃を促進させる抗体医薬品であり、「根治切除不能な悪性黒色腫」に対して適応がある。国内臨床試験では、ニボルマブの奏効率は22.9%に対して、イピリムマブでは10%であり、イピリムマブの効果が幾分劣るように見えるが、海外第3相試験において、最長10年までの追跡結果に基づく3年生存率は22%であり、その生存率は3年目以降にほぼ一定となり、長期生存を示す結果が報告されている(2013年欧州癌治療学会)。遠隔転移がある悪性黒色腫の5年生存率が10%前後であったことからすると、20%以上の生存率は画期的な成果であるが、一方で、残りの7-8割の患者に対して治療効果を高める対策について、未解決のままである。また、ニボルマブについては、現在、「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する効能追加承認申請中であり、来年度には使用患者が大幅に増加することが予想される。

2. 研究の目的

抗PD-1薬による治療効果は、PD-L1が過剰発現した患者群で良好であると報告されている¹⁾。一方で、PD-L1が低発現の患者においても効果が認められる例も多いことから、宿主側の免疫機能等の要因も充分検討する余地がある²⁾。実際、PD-1阻害薬にCTLA-4阻害薬を併用することで、PD-L1陰性患者の無増悪生存期間が延長(11.2ヵ月vs5.3ヵ月)しており、この結果は、PD-L1陰性の腫瘍においても、別経路で宿主のエフェクターT細胞が活性化すると抗腫瘍効果が期待できることを意味している³⁾。また、末梢血中のT細胞におけるPD-1の発現量は、各種がんの進行度^{4,5)}や予後因子^{6,7)}になることが示唆されている。しかしながら、ICIによるエフェクターT細胞の活性化状態を定量し、治療効果の指標として臨床応用を目指した研究成果はこれまでに報告されていない。

本研究は、ICIの薬物動態と作用部位であるエフェクターT細胞との反応性を評価することで、治療反応性の個人差の要因を見出すことを目的として実施した。

3. 研究の方法

1) ICIによるエフェクターT細胞の活性化の評価系構築:

患者末梢血から末梢血単核球細胞(PBMC)を分離し、Phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)、Calcium ionophore A23187、蛋白輸送阻害薬とともにRPMI 1640培地中で4時間インキュベートし、エフェクターT細胞を活性化させる。反応終了後、PBSで細胞を洗浄し、蛍光標識した抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD8抗体、抗PD-1抗体、抗CTLA-4抗体を30分間反応させる。さらに、細胞透過試薬で細胞を処理し、蛍光ラベルした抗IFN- γ 抗体、抗TNF- α 抗体と反応させる。細胞洗浄後、フローサイトメーター(BD FACSCanto™, BD Biosciences社製)を用いて、CD3陽性ゲート及びCD4またはCD8陽性ゲートからCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞を分画する。それぞれのT細胞表面におけるPD-1、CTLA-4発現量、細胞内におけるIFN- γ 、TNF- α 発現量を定量する。さらに、Mix-n-stain™ antibody labeling kits(Biotium社製)を用いてICI(ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ)を蛍光標識し、上記の反応系に加えることでエフェクターT細胞に結合するICIを定量する。

2) ICIの薬理作用に関連する血液免疫学的因子の探索研究(臨床研究)

(1) 対象患者

選択規準: 非小細胞肺癌であり、免疫チェックポイント阻害薬を投与予定の患者 Stage 0-1、20歳以上、PS 0-1。免疫チェックポイント阻害薬(ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ)投与予定の患者。院患者、通院患者いずれも可とする。本研究への参加にあたり十分なインフォームド・コンセントの後に、患者本人の自由意思による文書同意が得られている。

除外規準: 他の抗体製剤に対する高度の過敏反応の合併又は既往を有する患者。登録後14日以内に副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン換算で10 mg/day超)又は他の免疫抑制剤による全身治療が必要な患者。自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者。間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者。免疫チェックポイント阻害薬(ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ)と他の抗悪性腫瘍剤を併用する予定の患者。妊娠中あるいは妊娠の可能性のある患者。研究責任医師が研究対象者として不適当と判断した患者。

3) 血液免疫学的因子の評価:

(1) ICI治療前の血液検体を用いて、エフェクターT細胞に発現するPD-1、IFN- γ 、TNF- α の基底レベルを確認する。さらに、蛍光標識したICIのエフェクターT細胞への結合性を確認することで、ICIとの結合親和性を評価する。

(2) ICI治療後の血液検体を用いて、エフェクターT細胞への抗PD-1抗体の結合量を定量することで、それぞれの膜蛋白へのICIの占有率を解析する。また、ICI投与後のエフェクターT細胞内のIFN- γ 、TNF- α の発現量変化について、フローサイトメーターにて解析する。フローサイトメーターによるデータ解析には、「FLOWJO」(トミーデジタルバイオロジー社製)を用いる。

4) ICI治療の臨床評価:

- (1) 治療効果判定は、研究協力者である臨床医が実施し、RECIST に準じて治療開始 4 週以降の最良総合効果にて評価する。
- (2) 有害事象は、研究協力者である臨床医及び研究協力者である薬剤師が実施し、有害事象共通用語規準 v4.0 にしたがって重症度を判定する。

5) PK/PD 指標の相関性解析:

- (1) 血清中 ICI の PK データ、及びエフェクターT 細胞への ICI の結合親和性、ICI 投与後の PD-1 への占有率、エフェクター細胞内の IFN- γ 、TNF- α の発現量変化等のイムノバイオマーカーについて、non-PD 群と PD 群との比較を行う。2 群間の統計解析には、Mann-Whitney U test を用いる。
- (2) 臨床アウトカムと関連する PK データ、イムノバイオマーカーを同定するために、多変量ロジスティック解析を実施する。さらに、関連性のある PK/PD 指標について、ROC 解析を実施して、臨床アウトカムに対するカットオフ値、予測の正確性、AUC を算出する。統計解析は SAS[®] studio 3.4(Basic edition)を用い、有意水準を 0.05 として解析する。

4 . 研究成果

(1) 対象患者のエントリー

三重大学院学部附属病院にて ICI 単独治療を受けた肺がん患者を対象に臨床研究を実施し(承認番号 3062) 現在までに 27 名の患者をエントリーした。3 か月の治療経過を観察した 22 名について、年齢は 41 歳から 84 歳、男性 16 名、女性 6 名であった。がん組織型は 16 名が肺腺癌、6 名が扁平上皮癌であった。EGFR 変異陽性患者は 6 名、陰性患者は 13 名であった。臨床病期は、期が 7 名、期が 15 名、22 名の ICI 治療 3 か月間の最終評価は、14 名が病勢進行 (PD) であり、残りの 8 名が部分奏効或いは病勢安定 (SD) であった。

(2) non-PD 群と PD 群における患者背景、血液免疫学的因子の比較 (表)

患者背景の比較

病勢がコントロールされた non-PD 群 8 名と PD 群 14 名との患者背景を比較したところ、エントリーしたすべての女性 6 名で ICI の効果が悪く PD であった。その他、年齢、がん組織型、EGFR 変異、臨床病期については両群で有意な差はみられなかった。

血液免疫学的因子の比較

リンパ球数については、ICI 治療前、治療後 3 週間以内 (7 - 21 日)、治療後 3 週間以降について、non-PD 群と PD 群について有意な差はみられなかった。

好中球数については、ICI 治療前は両群間で有意な差がみられなかったが、治療開始 3 週間 (7 - 21 日) の検体では、PD の患者で有意に高値であった (4270 vs 5834, P=0.0154) (図 1A)。また、投与後 3 週以降の検体についても、有意差はみられなかったものの、PD 群で高い傾向がみられた (P=0.0545)。

CD8 陽性リンパ球については、膜蛋白である CD28、内包するサイトカインである IFN- γ 、TNF- α について定量した。CD28 陽性細胞数について、治療開始前は両群間で差がみられなかったが、治療開始 3 週間 (7 - 21 日) の検体では、non-PD 群で有意に高値であった (114 vs 56, P<0.0222) (図 1B)。また、治療開始前から治療開始 3 週間 (7 - 21 日) にかけて、CD28 陽性細胞数の変化は、non-PD 群での増加が大きかった (7 vs -23.5, P=0.0316) (図 1C)。

IFN- γ 陽性 CD8 陽性細胞数については、ICI 治療開始後は non-PD 群で高い傾向はみられたが、有意な差はみられなかった。同様に、TNF- α 陽性

non-PD群およびPD群における患者背景、血液免疫学的因子の比較			
	non-PD	PD	P value
No.of patients	8	14	
Age	69 (58-82)	69 (41-84)	0.8643
Gender *			0.0511
Male	8	8	
Female	0	6	
Type of cancer *			0.3512
Adenocarcinoma	7	9	
Squamous cell	1	5	
EGFR mutation			0.3331
positive	1	5	
negative	6	7	
Clinical stage *			0.3462
III	4	3	
IV	4	11	
Lymphocyte counts			
Before ICI therapy	960 (600-2130)	1140(70-1640)	0.9728
Within 3 weeks after ICI initiation	1015 (571-2250)	1121 (473-1696)	0.9728
After 3 weeks after ICI initiation	1345 (810-2350)	1120 (716-2110)	0.3154
Neutrophil counts			
Before ICI therapy	3925 (2340-5380)	4735 (2480-13270)	0.1618
Within 3 weeks after ICI initiation	4270 (1648-5270)	5834 (2510-22551)	0.0154
After 3 weeks after ICI initiation	3750 (1230-5370)	6120 (2510-23868)	0.0545
CD8+CD28+ Tcell counts			
Before ICI therapy	95 (36.0-372)	84 (1-188)	0.5849
Within 3 weeks after ICI initiation	114 (61-380)	56 (20-146)	0.0222
After 3 weeks after ICI initiation	112 (46-416)	65 (20-270)	0.122
CD8+IFN γ +Tcell counts			
Before ICI therapy	80 (38-355)	84(0-450)	0.8255
Within 3 weeks after ICI initiation	169 (39-564)	101 (16-307)	0.1087
After 3 weeks after ICI initiation	128 (50-564)	108.5 (18-353)	0.4237
CD8+TNF α +Tcell counts			
Before ICI therapy	4.0 (0-17.2)	3.7 (0-14.1)	0.7585
Within 3 weeks after ICI initiation	5.5 (0-24)	1.5 (0-28)	0.1901
After 3 weeks after ICI initiation	2.0 (0-7.0)	2.0 (0-11.0)	0.8570
ICI binding ability to CD8+ Tcell (MFI)			
Before ICI therapy	4.3 (0.9-13.6)	5.3 (0-17.1)	0.8377
Within 3 weeks after ICI initiation	1.6 (0-11)	5.5 (0-17.0)	0.3195
After 3 weeks after ICI initiation	3.1 (0-29.7)	4.4 (0-21.1)	0.5264
CD56+ cell counts			
Before ICI therapy	45.0 (18.92-120.9)	85.0 (2.59-298.5)	0.0705
Within 3 weeks after ICI initiation	53.1 (30.8-330.75)	123.6 (16.8-307.0)	0.1087
After 3 weeks after ICI initiation	123.3 (49.8-330.8)	131.0 (50.1-573.9)	0.8286
CD56+IFN γ +cell counts			
Before ICI therapy	14.1 (3.35-53.5)	39.9 (0.34-281.77)	0.1423
Within 3 weeks after ICI initiation	23.1 (15.3-100.2)	48.2 (9.7-292.0)	0.7074
After 3 weeks after ICI initiation	50.9 (15.1 - 124.6)	55.2 (12.6-506.8)	0.9654
Mann-Whitney test or Fisher's exact test *			

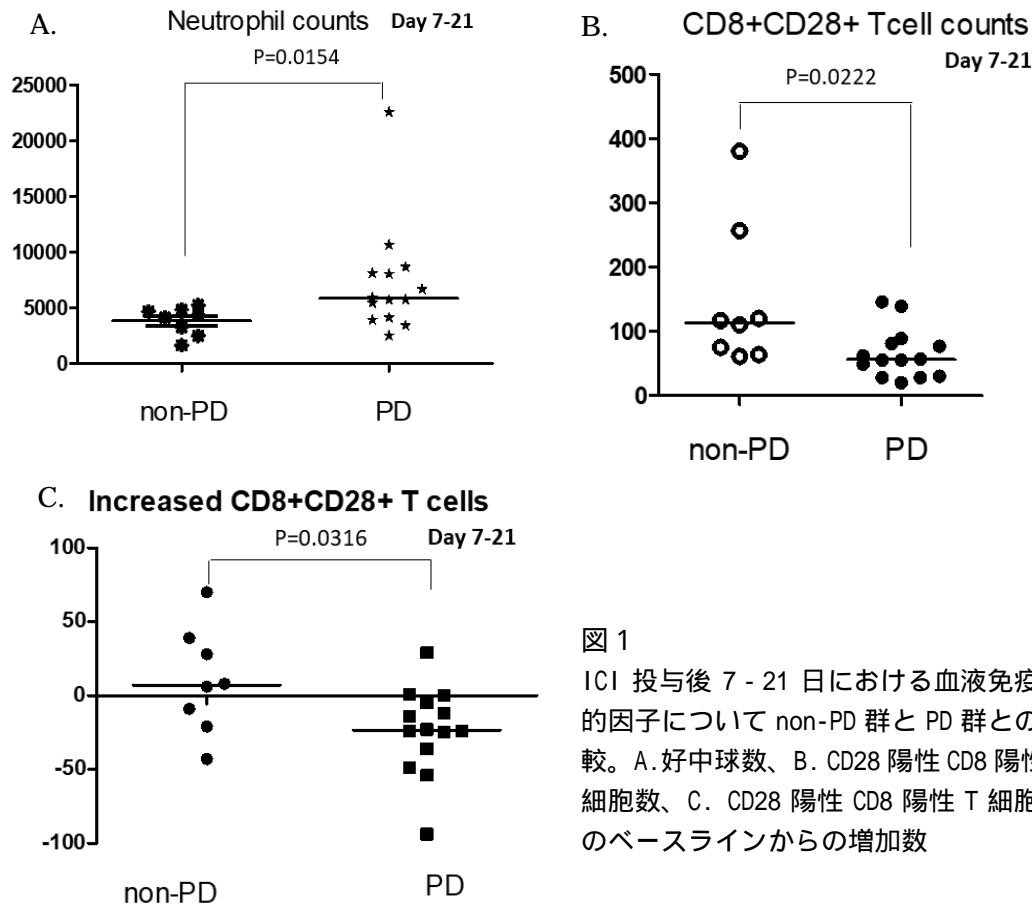


図1
ICI 投与後 7 - 21 日における血液免疫学的因子について non-PD 群と PD 群との比較。A. 好中球数、B. CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数、C. CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数のベースラインからの増加数

CD8 陽性細胞数、蛍光標識した ICI の CD8 陽性細胞への結合率についても両群間で有意な差はみられなかった。

自然免疫に関連する NK 細胞 (CD3 陰性 CD56 陽性細胞) については、PD 群で ICI 治療前 (45.0 vs 85.0, $P=0.0705$)、治療開始 3 週間 (7-21 日) (53.1 vs 123.6, $P=0.1087$) において高い傾向がみられた。一方、IFN- γ 陽性 CD56 細胞数については、ICI 治療前から治療期間を通じて有意な差はみられなかった。

現在、抗 PD-1/PD-L1 抗体の効果予測の臨床指標として用いられている PD-L1 発現量については、4 名について 50% 以上であり、それら患者の non-PD 率は 50% であった。

ROC 解析による non-PD の予測精度の解析

ROC 解析により、non-PD 群と PD 群の 2 群間で有意差がみられた血液免疫学因子について、non-PD の予測精度を評価した。治療開始 3 週間 (7-21 日) における好中球数については、カットオフ値は $5300/\text{mm}^3$ と算出され、non-PD をアウトカムとした場合の感度は 100%、特異度は 71.4%、予測正確性は 81.8% であった。AUC は 0.8214 であった。治療開始 3 週間 (7-21 日) における CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数については、カットオフ値は $60/\text{mm}^3$ と算出され、non-PD をアウトカムとした場合の感度は 100%、特異度は 57.1%、予測正確性は 72.7% であった。AUC は 0.8036 であった。同様に、治療開始 3 週間 (7-21 日) における CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数のベースラインからの増加数については、カットオフ値は $3.5/\text{mm}^3$ と算出され、non-PD をアウトカムとした場合の感度は 62.5%、特異度は 92.9%、予測正確性は 81.8% であった。ROC 解析の結果から、治療開始 3 週間までの好中球数、CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数については、non-PD の予測感度が高い指標であることから、カットオフ値以上であれば ICI の治療効果が高いと考えられた。一方、CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞の増加数は、non-PD の予測特異度が高い指標であったことから、ベースラインからの増加数がカットオフ値に満たない場合には、ICI の治療効果が得られにくいと考えられた。

有害事象の発現と血液免疫学的因子との関連性

治療効果治療期間中に 6 名が ICI 治療後に有害事象を発現した。その内訳は、間質性肺炎 2 名、甲状腺機能亢進症 1 名、甲状腺機能低下症 1 名、下肢脱力 1 名、倦怠感 1 名であった。有害事象を発現した 6 名とそれ以外の 16 名について、患者背景および血液免疫因子の相違について 2 群間の比較を行った。しかしながら、調査したいずれの項目に対しても、有害事象の発現状況に有意な差は認められなかった。

結果のまとめ

以上より、ICI 治療早期における好中球数や CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数、CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数のベースラインからの増加数は、ICI 治療を予想するバイオマーカーとなる可能性があるため、今後も症例数を増やし検討する必要がある。

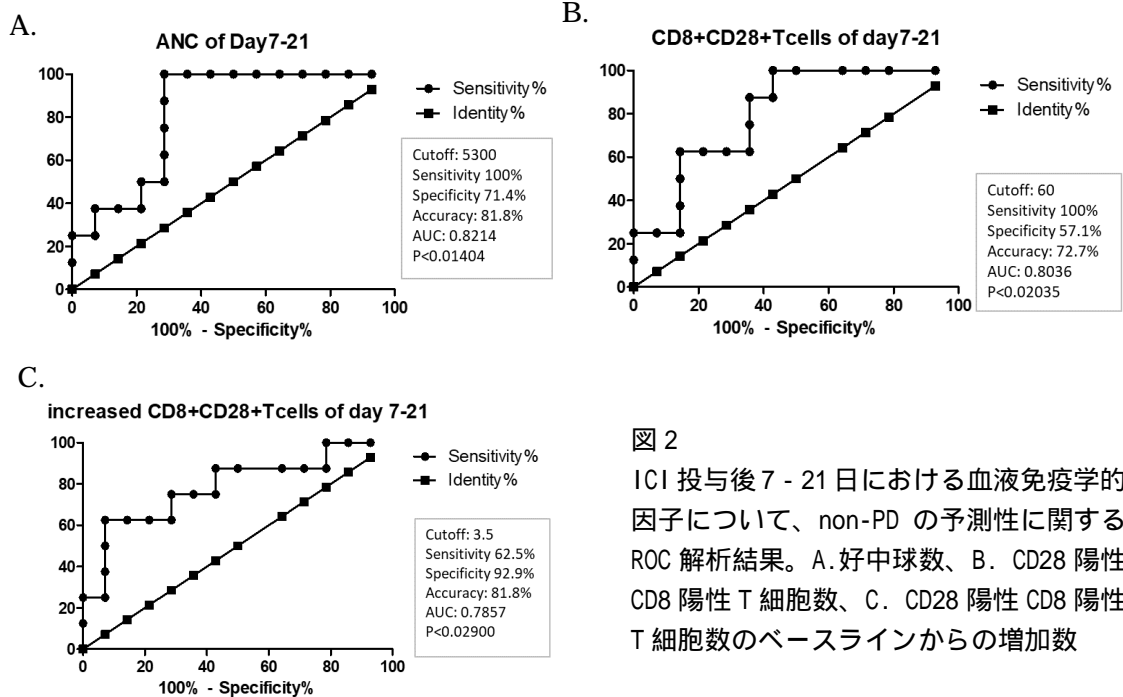


図 2

ICI 投与後 7 - 21 日における血液免疫学的因子について、non-PD の予測性に関する ROC 解析結果。A. 好中球数、B. CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数、C. CD28 陽性 CD8 陽性 T 細胞数のベースラインからの増加数

引用文献

- 1) Grosso J et al., Association of tumor PD-L1 expression and immune biomarkers with clinical activity in patients (pts) with advanced solid tumors treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558; ONO-4538). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstract 3016)
- 2) Patel SP et al., PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Mol Cancer Ther. 2015;14(4):847-56.
- 3) Larkin J et al., Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015; 373(1):23-34.
- 4) Maine CJ et al., Programmed death ligand-1 over-expression correlates with malignancy and contributes to immune regulation in ovarian cancer. Cancer Immunol Immunother. 2014; 63: 215-24.
- 5) MacFarlane AW et al., PD-1 expression on peripheral blood cells increases with stage in renal cell carcinoma patients and is rapidly reduced after surgical tumor resection. Cancer Immunol Res. 2014; 2: 320-31.
- 6) Badoual C et al., PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. Cancer Res. 2013; 73: 128-38.
- 7) Waki K et al., PD-1 expression on peripheral blood T-cell subsets correlates with prognosis in non-small cell lung cancer. Cancer Sci. 2014; 105: 1229-35.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. Iwamoto T, Monma F, Ohishi K, Umino A, Suzuki K, Oka K, Kawakami K, Sekine T, Okuda M, Katayama N. Evaluation of medication adherence and pharmacokinetics of dasatinib for earlier molecular response in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a pilot study. Ther Drug Monit. 2019. doi: 10.1097/FTD.0000000000000639, 査読有
2. Wakai E, Ikemura K, Sugimoto H, Iwamoto T, Okuda M. Risk factors for the development of hypermagnesemia in patients prescribed magnesium oxide: a retrospective cohort study. J Pharm Health Care Sci. 2019 ;5:4. doi: 10.1186/s40780-019-0133-7. eCollection 2019, 査読有
3. Hamada Y, Ikemura K, Iwamoto T, Okuda M. Stereoselective inhibition of renal basolateral human organic anion transporter 3 by lansoprazole enantiomers. Pharmacology;101:176-183 (2018), 査読有
4. Murasaka T, Ikemura K, Enokiya T, Muraki Y, Ikemura M, Terada K, Iwamoto T, Okuda M. Impact of the number of repeated inhalations and patient characteristics on the residual amount of inhaled laninamivir octanoate in pediatric patients with influenza. J Pharm Health Care Sci. 3:26 (2017), 査読有
5. Enokiya T, Zhang E, Ikemura K, Muraki Y, Iwashita Y, Iwamoto T, Imai H, Maruyama K,

Okuda M. Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 109:217-222 (2017) ,査読有

6. 村阪敏規、池村健治、榎屋友幸、村木優一、岩本卓也、奥田真弘 残薬に対する住民の意識向上を目指した講演会の効果 *日本病院薬剤師会雑誌* 69: 1279-1283 (2017) ,査読有
7. Yokoyama S, Tamaru S, Tamaki S, Nakanishi D, Mori A, Yamakawa T, Ao T, Sakata Y, Mizuno T, Iwamoto T, Watanabe K, Simomura M, Kawakami K, Konishi N, Kageyama S, Ohtani S, Yamada T, Ban S, Ooi K. Genetic risk factors associated with antiemetic efficacy of palonosetron, aprepitant, and dexamethasone in Japanese breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Clinical Breast Cancer* 2018 Apr;18(2):e157-e165 (2017) ,査読有
8. Enokiya T, Nishikawa K, Muraki Y, Iwamoto T, Kanda H, Sugimura Y, Okuda M. Usefulness of limited sampling strategy for mycophenolic acid area under the curve considering postoperative days in living-donor renal transplant recipients with concomitant prolonged-release tacrolimus. *J Pharm Health Care Sci* 3:17 (2017) ,査読有
9. Iwamoto T, Morikawa T, Hioki M, Sudo H, Paolucci D, Okuda M. Performance evaluation of the compounding robot, APOTECaChemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital. *J Pharm Health Care Sci*.3:12 (2017) ,査読有
10. Ikemura K, Oshima K, Enokiya T, Okamoto A, Oda H, Mizuno T, Ishinaga H, Muraki Y, Iwamoto T, Takeuchi K, Katayama N, Okuda M. Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 79: 943-949 (2017) ,査読有

[学会発表](計4件)

1. 岩本卓也、三重大学医学部附属病院における抗がん薬調製支援装置稼働の現状と課題 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会 2018.7.20(神戸)
2. 岩本卓也、臨床現場における薬物相互作用と医薬品情報の活用 第21回日本医薬品情報学会総会・学術大会 2018.6. 30-7.1(鈴鹿)
3. 岩本卓也、がん薬物療法における副作用克服を目指した研究 医療薬学フォーラム 2018. 6.23-24(東京)
4. 岩本卓也、薬剤師によるゲノム情報活用支援システムの活用 第27回医療薬学会年会 2017.11.4(千葉)

[図書](計5件)

1. 向原里佳、岩本卓也、奥田真弘、未承認等医薬品の適正使用と医薬品情報 *医薬品情報学* 20(3): 72 (p N1-N3) , 2018
2. 岩本卓也、三重大学病院の相互作用事例 *薬事日報*第12010号 2018年4月23日
3. 奥田真弘、岩本卓也、日置三紀 注射剤ミキシング:抗がん薬調製ロボットの現状 *日本病院薬剤師会雑誌* 53: 1552 (p 964-966) , 2017
4. 岩本卓也、クリニカルトピックス「薬物の免疫反応性:アナフィラキシー、免疫チェックポイント」*BIO Clinica* 32(2), 110 (p 67-73), 2017
5. 岩本卓也、日置三紀、大井一弥 今日から使える!高齢者の薬の使い方 副作用のリスク上昇を踏まえ予防と早期発見に努める *調剤と情報* vol23 No.1, 130 (p 66-69), 2017

[その他]

ホームページ等

三重大学大学院医学系研究科臨床医学系講座臨床薬剤学

http://www.medic.mie-u.ac.jp/organization/course/cl_pharmacy/

三重大学医学部附属病院薬剤部

<http://hpl.medic.mie-u.ac.jp/pharmacy/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 奥田 真弘

ローマ字氏名: (OKUDA, masahiro)

所属研究機関名: 三重大学

部局名: 医学部附属病院

職名: 教授

研究者番号: 70252426

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。