

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08410

研究課題名(和文) がん患者における薬物代謝酵素の活性マーカーを用いたオピオイドの体内動態予測の評価

研究課題名(英文) Prediction of opioid analgesics pharmacokinetics using the biomarkers of drug metabolizing enzyme activity in cancer patients

研究代表者

内藤 隆文 (NAITO, TAKAFUMI)

浜松医科大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：80422749

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)：がん患者では、オピオイドに対する臨床効果の個人差が大きく、その要因の一つとして、薬物動態の個人差が挙げられている。現状、がん患者におけるオピオイドの体内動態を薬物代謝酵素の遺伝子変異のみで予測することは困難である。本研究では、がん患者における薬物代謝酵素活性の関連マーカーとして、ジェネティクス/エピジェネティクスの関連因子、炎症マーカー及び内因性CYP3A活性マーカーを用いて、CYP3Aで代謝を受けるオピオイドの体内動態との関係性を評価した。本研究の成果として、がん患者におけるCYP3A活性の関連マーカーを用いたオピオイドの体内動態の予測性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義として、薬物代謝酵素の遺伝情報とともに、がん患者のエピジェネティクスな変化、サイトカインなどの炎症関連因子の変化、薬物代謝酵素活性の内因性マーカーの変化を指標としたオピオイドの体内動態の予測法の確立に繋がる。

本研究の社会的意義として、がん患者における内因性マーカーを利用したオピオイドの体内動態の予測はがん病期ごとのオピオイドの選択や除痛療法のテーラーメイド化の実現に貢献でき、がん患者のQOLの向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Cancer patients have a large variation in clinical responses to opioid analgesics. Their variations are partially associated with the individual pharmacokinetics of opioid analgesics under the cancer states. To date, it has been difficult to predict the pharmacokinetics of opioid analgesics using the genetic polymorphisms of CYP3A for each cancer patient. This study evaluated the relationships of genetic and epigenetic factors, inflammatory markers, and endogenous markers of CYP3A activity with the pharmacokinetics of CYP3A substrates including oxycodone and tramadol in cancer patients. The present study revealed the pharmacokinetic predictability of opioid analgesics using the several candidate endogenous markers related to CYP3A activity in cancer patients.

研究分野：臨床薬理学、薬物動態学

キーワード：オピオイド がん性疼痛 薬物動態 薬物代謝酵素 遺伝子多型 炎症 バイオマーカー CYP3A4

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、日本でもがん治療早期からのがん性疼痛に対するオピオイドの使用が普及してきている。オピオイドは優れた除痛効果を有するものの、その臨床効果には個人差が大きい。オピオイドの臨床効果の個人差要因として、これまでオピオイドの体内動態、オピオイドに対する感受性、痛みに対する感受性などが挙げられている。その中で、オピオイドの体内動態の個人差を規定する要因として、薬物代謝酵素の遺伝子変異が挙げられており、欧米人において、オキシコドンではチトクロム P450 (CYP) 2D6 及び CYP3A5 の遺伝子変異、フェンタニルでは CYP3A5 の遺伝子変異の寄与が報告されている。これまで報告者らは、日本人のがん患者におけるこれらの遺伝子変異の寄与を報告したものの[1,2]、十分なオピオイドの体内動態の予測には至っていない。

(2) がん患者では、がんの進行とともにオピオイドによる中枢症状の発現率が上昇する。これまで、報告者らは、がん患者において、CYP3A で代謝を受けるオキシコドンでは、その血中濃度と傾眠の発現率が悪液質の進行に伴って上昇することを報告している[3]。その機序について、がん細胞の組織浸潤に伴い、循環血中に放出されるインターロイキン (IL) -6 などのサイトカインが肝臓における CYP3A4 の発現量を低下させることを明らかにしている。がん患者では、感染症を併発していたり、化学療法や全身ステロイド療法などを実施していたりすることも多く、複合的な要因が薬物代謝酵素の活性に影響を及ぼすことが推察される。

(3) ヒトにおける CYP3A 活性を直接的に定量する方法として、コレステロールの CYP3A 代謝産物であるオキシステロール類が血中の内因性マーカーの候補となることが報告されている。報告者らは、妊娠高血圧症候群の授乳婦において、血中 4 水酸化コレステロール (4 -OHC) を用いて、血中アムロジピン濃度の予測が可能であることを報告してきた[4]。さらに、関節リウマチの患者について、小腸や肝臓における CYP3A4 の発現調節に関わる血中 25 水酸化ビタミン D (25-OHD) が CYP3A4 活性の内因性マーカーの候補となることも報告してきた[5]。現状、がん患者における血中 4 -OHC や 25-OHD を用いた血中オピオイド濃度の予測性を評価した報告は少なく、その有用性については明らかではない。

(4) 近年、CYP3A4 の発現調節に関わる要因として、マイクロ RNA (miRNA) などのエピジェネティクスが注目されている。miRNA は血中に豊富に存在する鎖長の短い機能性核酸であり、メッセンジャー RNA の分解や翻訳抑制により遺伝子発現に影響を与えている。一部の miRNA は、ビタミン D 受容体、PPAR、RXR などの核内受容体と同様に CYP3A4 遺伝子に作用し、CYP3A4 活性を抑制することが、*in vitro* 実験で示されている。しかし、ヒトの薬物代謝酵素の活性に及ぼす血中 miRNA の影響やそのオピオイドの体内動態との関係については明らかではない。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、がん患者における薬物代謝酵素活性の関連マーカーとして、ジェネティクス (薬物代謝酵素の遺伝子変異) / エピジェネティクス (miRNA) の観点、炎症マーカー (血中 IL-6) 及び内因性 CYP3A 活性マーカー (血中 4 -OHC、25-OHD) を用いて、CYP3A で代謝を受けるオピオイドの体内動態との関係を明らかにする。以上の検討より、がん患者における薬物代謝酵素の活性マーカーを用いたオピオイドの体内動態の予測性を評価することを目的とする。上記の目的を達成するための検討項目を (2、3) に示す。

(2) がん患者におけるオキシコドンの体内動態とがん悪液質の進行度、CYP3A5 の遺伝子型、血中 miRNA、血中 IL-6 及び内因性 CYP3A 活性マーカー (血中 4 -OHC、25-OHD) との関係を明らかにする。

(3) がん患者におけるトラマドールの体内動態とがん悪液質の進行度、CYP3A5 の遺伝子型、血中 miRNA、血中 IL-6 及び内因性 CYP3A 活性マーカー (血中 4 -OHC) との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 倫理事項

本研究については、浜松医科大学の臨床研究倫理委員会の承認を受けて実施した。本研究はヘルシンキ宣言の精神を遵守し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に沿って実施した。被験者には、本研究の実施計画、研究の意義、考えられる有害反応および試験への参加中止の自由などについて、口頭および文書で説明した後、自由意思に基づく参加への同意を文書で得た。

(2) 対象患者、試験スケジュール

浜松医科大学病院に入院中のオキシコドン徐放錠を服用している日本人のがん患者 70 名、トラマドール速放錠を服用している日本人のがん患者 68 名を登録した。また、本研究の除外基準として、オピオイド μ 1 受容体刺激作用を有する他の薬剤を併用している患者、CYP2D6 または CYP3A の強力な阻害薬や誘導薬を使用している患者、抗がん薬を併用している患者や抗

がん薬を1週間以内に使用している患者、免疫抑制薬や抗菌薬を服用している患者、活動性の自己免疫疾患や感染症を有している患者、血中総ビリルビン濃度2 mg/dL以上の患者、血中クレアチニン濃度2 mg/dL以上の患者を設定した。対象患者について、オキシコドン内服開始4日目以降の20時の内服後12時間目、トラマドール内服開始4日目以降の眠前の内服後9時間目に採血を行った。採血12時間以内に同一のオピオイドによるレスキュー投与を受けている患者については、採血の機会を再設定した。また、臨床研究についてはUMIN臨床試験登録システムに登録を行った。

(3) がんの進行度、悪液質、炎症マーカー

がんの進行度については、国際対がん連合のTNM分類に基づき決定した。がん悪液質の臨床症状に基づく進行度については、国際基準[6]を用い、前悪液質、悪液質および不応性悪液質に分類した。炎症マーカーとして、血中IL-6濃度について評価した。血中IL-6濃度は市販のELISAキット(BioLegend Inc. USA)を用いて測定した。

(4) 薬物動態解析

オキシコドンとその代謝物群の薬物血中濃度測定法については、報告者らの構築した方法を用いた[2]。検量線範囲として、オキシコドン及び*N*脱メチル体については、1-120 ng/mLとした。定量下限は、オキシコドン及び*N*脱メチル体については、1 ng/mLとした。オキシコドンの血中曝露量の評価については、薬物血中濃度を体重あたりの投与量で除した補正值を用いた。オキシコドンの代謝については、*N*脱メチル化をCYP3A経路と仮定した。トラマドールとその代謝物群の薬物血中濃度測定法については、報告者らの構築した方法を用いた[7]。検量線範囲として、トラマドールについては、12.5-1600 ng/mL、*O*脱メチル体(ODT)及び*N*脱メチル体については、2.5-320 ng/mLとした。定量下限は、トラマドールについては、12.5 ng/mL、ODT及び*N*脱メチル体については、2.5 ng/mLとした。トラマドールとODTの血中曝露量の評価については、薬物血中濃度を体重あたりの投与量で除した補正值を用いた。トラマドールの代謝については、*O*脱メチル化をCYP2D6経路、トラマドールの*N*脱メチル化をCYP3A経路と仮定した。

(5) 内因性CYP3A活性マーカー

血中4-OHC濃度については、報告者らの構築した方法を用いた[8]。検量線範囲として、5-200 ng/mLとした。定量下限は5 ng/mLとした。血中総コレステロール(TC)濃度の測定は市販の酵素比色定量キット(コレステロールE-テストワコー、富士フィルム和光純薬)を用いた。血中4-OHC濃度は血中TC濃度で補正した4-OHC/TC値として評価した。血中25-OHD濃度については、市販のELISAキット(25(OH)-Vitamin D direct day ELISA, Immundiagnostik, Germany)を用いた。

(6) 血中miRNA

血清中に含まれるmiRNA-27b、miRNA-130b、miRNA-142の測定について、リアルタイム定量PCRを用いた。TaqManプローブ法またはサイバー・グリーン法を用いて、Comparative C_T 法により定量を行った。

4. 研究成果

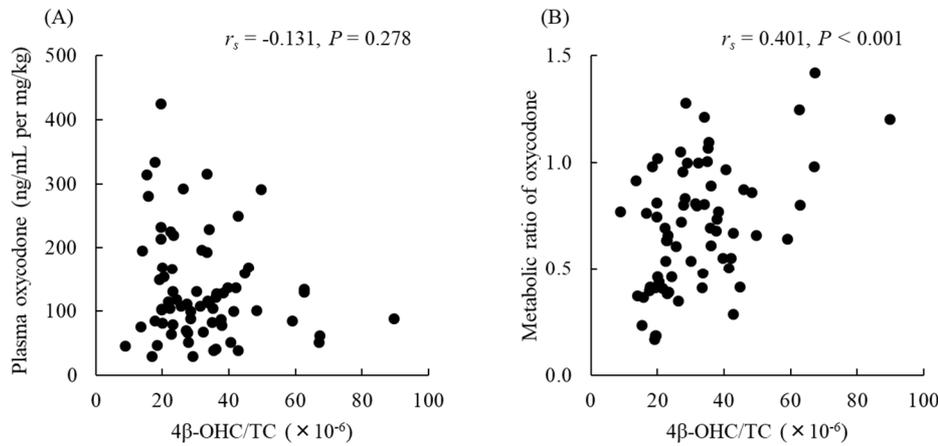
(1) オキシコドンの体内動態の予測性

患者背景：頭頸部がん(20名)、膵臓がん(8名)、肺がん(7名)、直腸・大腸がん(6名)、多発性骨髄腫(5名)、膀胱がん(3名)、食道がん(3名)、卵巣がん(3名)、その他(15名)であり、がんの進行度ではstage IIが2名、stage IIIが8名、stage IVが55名、多発性骨髄腫(3分類)では5名がstage IIIであった。悪液質の進行度分類では、前悪液質が14名、悪液質が39名、不応性悪液質が17名であった。

炎症マーカー、内因性CYP3A活性マーカー：血中IL-6濃度について、前悪液質(中央値、13.2 pg/mL)に比べ、悪液質(中央値、33.8 pg/mL、 $P = 0.003$)及び不応性悪液質(中央値、47.0 pg/mL、 $P < 0.001$)の病態時に有意に高値を示した。血中4-OHC/TC値及び血中25-OHD濃度について、悪液質の進行度スコア間で有意な差は認められなかった。

炎症マーカーとの相関性：オキシコドンの血中濃度は、血中IL-6濃度と有意な正の相関を示した($r_s = 0.342$, $P = 0.004$)。一方、オキシコドンのCYP3A経路への代謝比は、血中IL-6濃度と有意な負の相関を示した($r_s = -0.291$, $P = 0.015$)。

内因性CYP3A活性マーカーとの相関性：血中4-OHC/TC値は、オキシコドンの血中濃度との有意な相関を認めなかったが、オキシコドンのCYP3A経路への代謝比とは、有意な正の相関を認めた($r_s = 0.401$, $P = 0.001$)(図1)。血中25-OHD濃度については、オキシコドンの血中濃度及びCYP3A経路への代謝比とは、有意な相関関係は認められなかった。



The correlations were evaluated using the Spearman test.

図1 4β-OHC/TC値と血中オキシコドン濃度(A)及びCYP3A経路の代謝比(B)との関係

CYP3A5の寄与：CYP3A5の遺伝子型(*3)は、オキシコドンの血中濃度及びCYP3A化経路への代謝比との関係を認めなかった。一方、血中4-OHC/TC値は*3/*3群に比べ、*1アレル保有群で有意に高値を示した($P = 0.006$)。一方、血中25-OHD濃度については、CYP3A5の遺伝子型との関係は認められなかった。*1アレル保有群では、血中4-OHC/TC値は、オキシコドンの血中濃度と相関しなかったが、オキシコドンのCYP3A経路への代謝比とは、正の相関を示した($r_s = 0.653, P < 0.001$)。*3/*3群でも、血中4-OHC/TC値はオキシコドンの血中濃度と相関しなかったが、オキシコドンのCYP3A経路への代謝比とは、正の相関を示した($r_s = 0.401, P = 0.015$)。一方、血中25-OHD濃度については、CYP3A5の遺伝子型で層別化を行っても、オキシコドンの血中濃度及びCYP3A経路への代謝比との関係は認められなかった。

血中miRNAの寄与：miRNA-27b、miRNA-130b、miRNA-142については、がん悪液質の進行度、血中IL-6濃度、血中4-OHC/TC値、血中25-OHD濃度、オキシコドンの血中濃度及びCYP3A経路への代謝比との有意な関係は認められなかった。

オキシコドンの体内動態の予測性：血中オキシコドン濃度は、がん悪液質の進行度や炎症マーカーの影響を強く受けた。CYP3A活性を反映する血中4-OHC/TC値は、オキシコドンの血中濃度の予測マーカー候補にはならないものの、そのCYP3A経路への代謝を良く反映していた。今後、異なる視点からオキシコドンの体内動態の予測マーカーの探索の必要性が示された。

(2) ترامadolの体内動態の予測性

患者背景：頭頸部がん(35名)、肺がん(8名)、直腸・大腸がん(8名)、膵臓がん(4名)、その他(13名)であり、がんの進行度では、stage Iが4名、stage IIが9名、stage IIIが15名、stage IVが39名、多発性骨髄腫(3分類)では1名がstage IIIであった。悪液質の進行度分類では、前悪液質が39名、悪液質が16名、不応性悪液質が13名であった。

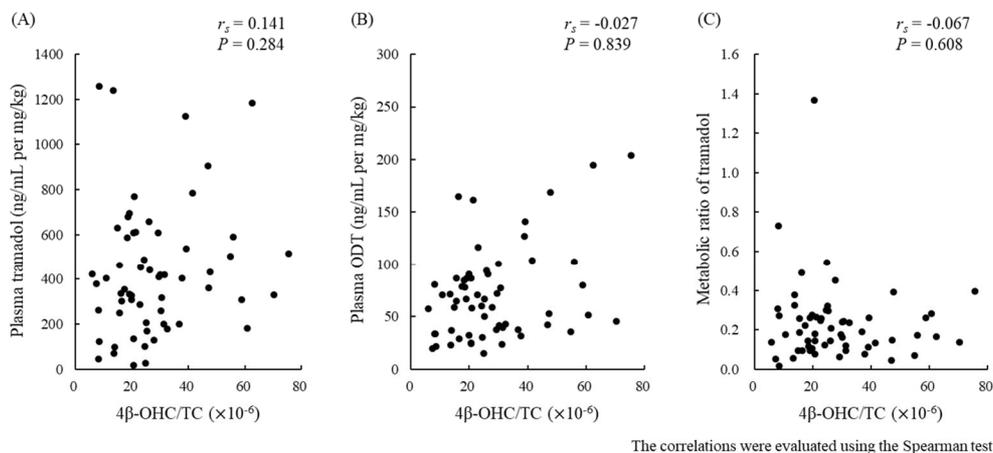
炎症マーカー、内因性CYP3A活性マーカー：血中IL-6濃度について、前悪液質(中央値、25.6 pg/mL)に比べ、不応性悪液質(中央値、120.1 pg/mL)の病態時には有意に高値を示した($P = 0.006$)。一方、前悪液質群-悪液質群(中央値、40.0 pg/mL)間、悪液質群-不応性悪液質群間では、悪液質の進行とともに血中IL-6濃度が高値を示す傾向が認められるものの、統計的な差は認められなかった。血中4-OHC/TC値について、悪液質の進行度との間に有意な差は認められなかった。

炎症マーカーとの相関性： ترامadolの血中濃度は、血中IL-6濃度と有意な正の相関を示した($r_s = 0.282, P = 0.035$)。一方、ODTの血中濃度については、血中IL-6濃度との相関は認められなかった。 ترامadolのCYP2D6経路の代謝比は、血中IL-6濃度と相関性を示さないものの、 ترامadolのCYP3A経路の代謝比と負の相関傾向を認めた($r_s = -0.253, P = 0.069$)。

がん悪液質の進行度との関係： ترامadolの血中濃度は、前悪液質に比べ不応性悪液質の病態時($P = 0.010$)、悪液質に比べ不応性悪液質の病態時($P = 0.046$)に有意に高値を示した。一方、ODTの血中濃度については、悪液質の進行度との間に有意な関係は認められなかった。 ترامadolのCYP2D6経路の代謝比は、悪液質の進行度との間に有意な関係を認めなかった。一方、 ترامadolのCYP3A経路の代謝比は、前悪液質に比べ、不応性悪液質の病態時に有意に低値を示した($P = 0.019$)。

内因性CYP3A活性マーカーとの相関性：血中4-OHC/TC値については、 ترامadol及び

ODT の血中濃度との有意な相関は認められなかった (図 2)。また、血中 4-OHC/TC 値についても、トラマドールの CYP2D6 経路及び CYP3A 経路の代謝比との有意な相関が認められなかった。



The correlations were evaluated using the Spearman test.

図2 4β-OHC/TC値と血中トラマドール濃度(A)及びODT濃度(B)、CYP3A経路の代謝比(C)との関係

CYP3A5 の寄与： CYP3A5 の遺伝子型 (*3) は、トラマドール及び ODT の血中濃度及び CYP2D6 経路及び CYP3A 経路の代謝比との有意な関係を認めなかった。一方、血中 4-OHC/TC 値については、*3/*3 群に比べ、*1 アレル保有群で有意に高値を示した ($P < 0.001$)。*1 アレル保有群及び *3/*3 群ともに、血中 4-OHC/TC 値は、トラマドール及び ODT の血中濃度、トラマドールの CYP2D6 経路及び CYP3A 経路の代謝比とも相関しなかった。

血中 miRNA の寄与： miRNA-27b については、がん悪液質の進行度、血中 IL-6 濃度、血中 4-OHC/TC 値、トラマドール及び ODT の血中濃度、CYP2D6 経路及び CYP3A 経路の代謝比との有意な関係は認められなかった。

トラマドールの体内動態の予測性： 血中トラマドール濃度は、がん悪液質の進行度や炎症マーカーの影響を強く受けるものの、CYP3A 活性を反映する血中 4-OHC/TC 値は、トラマドール及び ODT の血中濃度の予測マーカー候補にはならないことが示された。今後、異なる視点からトラマドール及び ODT の体内動態の予測マーカーの探索の必要性が示された。

<引用文献>

- [1] Takashina Y, Naito T, Mino Y, et al. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27(4):414-421
- [2] Naito T, Takashina Y, Yamamoto K, et al. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients receiving oxycodone. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(11):1529-1538
- [3] Sato H, Naito T, Ishida T, et al. Relationships between oxycodone pharmacokinetics, central symptoms, and serum interleukin-6 in cachectic cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(12):1463-1470
- [4] Taguchi R, Naito T, Kubono N, et al. Relationships between endogenous CYP3A markers and plasma amlodipine exposure and metabolism in early postpartum and non-peripartum women with hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17:209-215
- [5] Naito T, Ohshiro J, Sato H, et al. Relationships between concomitant biologic DMARDs and prednisolone administration and blood tacrolimus exposure or serum CYP3A4/5-related markers in rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 2019;69:8-14
- [6] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-495
- [7] Tanaka H, Naito T, Mino Y, et al. Validated determination method of tramadol and its desmethylates in human plasma using an isocratic LC-MS/MS and its clinical application to patients with cancer pain or non-cancer pain. *J Pharm Health Care Sci*. 2016;2:25
- [8] Naito T, Kubono N, Ishida T, et al. CYP3A activity based on plasma 4-hydroxycholesterol during the early postpartum period has an effect on the plasma disposition of amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2015;30(6):419-424

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tanaka H, Naito T, Sato H, Hiraide T, Yamada Y, Kawakami J | 4. 巻 74(11) |
| 2. 論文標題 Impact of CYP genotype and inflammatory markers on the plasma concentrations of tramadol and its demethylated metabolites and drug tolerability in cancer patients | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Clin Pharmacol | 6. 最初と最後の頁 1461-1469 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00228-018-2527-0 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Naito T | 4. 巻 42(2) |
| 2. 論文標題 Optimization of individual pharmacotherapy based on the multiple evaluations of patient data | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Biol Pharm Bull | 6. 最初と最後の頁 149-157 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b18-00766 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Suzuki K, Naito T, Tanaka H, Yamada Y, Itoh K, Kawakami J | 4. 巻 42(3) |
| 2. 論文標題 A reversed-phase mode LC-MS/MS method using a polysaccharide chiral selector for simultaneous quantitation of each enantiomer of tramadol and its metabolites in human plasma and evaluation of CYP-mediated stereoselective demethylation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Ther Drug Monit | 6. 最初と最後の頁 503-511 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/FTD.0000000000000707 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Suzuki K, Naito T, Tanaka H, Yamada Y, Itoh K, Kawakami J |
| 2. 発表標題 An enantiomeric quantitation of tramadol and its metabolites in human plasma and evaluation of cytochrome P450-mediated stereoselective demethylation |
| 3. 学会等名 The 120th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT2019) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tanaka H, Naito T, Sato H, Hiraide T, Yamada Y, Kawakami J |
| 2. 発表標題 Impact of CYP genotype and serum IL-6 on the plasma disposition of tramadol and its desmethylnates and drug tolerability in cancer patients |
| 3. 学会等名 World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2018 (FIP2018) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sato H, Naito T, Tanaka H, Kawakami J |
| 2. 発表標題 Relationship between the oxycodone pharmacokinetics and plasma 4-hydroxycholesterol in cachectic cancer patients |
| 3. 学会等名 The 13th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT2017) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tanaka H, Naito T, Sato H, Kawakami J |
| 2. 発表標題 Impact of CYP2D6 phenotype on tramadol pharmacokinetics and metabolic pathways in cancer patients |
| 3. 学会等名 The 13th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT2017) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 がん患者におけるトラマドールとその脱メチル代謝物の血中動態に及ぼすCYP2D6およびCYP2B6の遺伝子変異の影響 |
| 2. 発表標題 田中達也, 内藤隆文, 佐藤聖, 川上純一 |
| 3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木光路, 内藤隆文, 田中達也, 山田康秀, 伊藤邦彦, 川上純一 |
| 2. 発表標題 ヒト血中トラマドールとその脱メチル代謝物の光学異性体同時測定法の確立とCYPs代謝における立体選択性の評価 |
| 3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木光路, 内藤隆文, 田中達也, 山田康秀, 伊藤邦彦, 川上純一 |
| 2. 発表標題 頭頸部がん患者におけるトラマドール及び代謝物の光学異性体の血中動態とCYP2D6のactivity scoreとの関係解析 |
| 3. 学会等名 第140回日本薬学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 佐藤聖, 内藤隆文, 川上純一 |
| 2. 発表標題 がん悪液質の病態時におけるオキシコドンの体内動態、中枢症状および炎症性サイトカインの関係。がん化学療法における臨床薬理学研究 |
| 3. 学会等名 第15回日本臨床腫瘍学会学術集会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 内藤隆文 |
| 2. 発表標題 薬物療法専門薬剤師の研究活動および職員教育との関わり。薬物療法専門薬剤師はなぜ必要か！ - 最適な薬物療法に求められるスーパージェネラリストの重要性と今後 - |
| 3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 内藤隆文 |
| 2. 発表標題 がん病態時における医薬品の体内動態および薬効・有害反応の個人差要因. がん治療研究の新展開: 薬物動態と薬効・副作用の制御. |
| 3. 学会等名 第28回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会. 平成30年度日本薬学会東海支部例会. 合同学術大会2018. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 内藤隆文 |
| 2. 発表標題 がん性疼痛に対する治療薬・支持療法薬. 血液がん治療薬・支持療法薬の新たな進歩 |
| 3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-----------|---|---------------------------------------|----|
| 研究 分担者 | 川上 純一 (KAWAKAMI JUNICHI) (50272539) | 浜松医科大学・医学部附属病院・教授 (13802) | |
| 研究 協力者 | 佐藤 聖 (SATO HIKARU) (70833482) | 浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師 (13802) | |
| 研究 協力者 | 田中 達也 (TANAKA HIRONARI) (20858071) | 浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師 (13802) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|-----------------------------------|----|
| 研究協力者 | 鈴木 光路 (SUZUKI KOJI) | 浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師 (13802) | |
| 研究協力者 | 山田 康秀 (YAMADA YASUhide) (80290956) | 浜松医科大学・医学部・教授 (13802) | |
| 研究協力者 | 細川 誠二 (HOSOKAWA SEIJI) (50377743) | 浜松医科大学・医学部・准教授 (13802) | |