科研費

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 1 5 日現在

機関番号: 14401

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2017~2019

課題番号: 17K08412

研究課題名(和文)薬物間相互作用を利用したシスプラチン腎障害の新規予防法開発

研究課題名(英文)Development of novel preventive method for cisplatin-induced nephrotoxicity with drug-drug interaction

研究代表者

奥田 真弘 (OKUDA, Masahiro)

大阪大学・医学部附属病院・教授

研究者番号:70252426

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文):プロトンポンプ阻害薬(PPI)の1つであるランソプラゾール(LPZ)の併用によりシスプラチン(CDDP)の腎障害が軽減することが明らかとなった。その要因として有機カチオントランスポータ2(OCT 2)を介したCDDPとLPZの薬物間相互作用により腎臓へのCDDPの蓄積が減少することが示唆された。これらは、CDDPの腎障害に対する支持療法の構築に向けた有益な基礎的知見であると考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義 本研究成果は、長年にわたり回避することが困難であったシスプラチンの腎障害に対する支持療法構築に向けた 有用な新知見であると考えられる。さらに、臨床への還元を意識し、安全性が認められている既存薬から新たな 使用方法を見つけ出すドラッグリポジショニングという研究概念も兼ね揃えており、社会的意義の高い研究であ る。

研究成果の概要(英文): Our study demonstrated that co-administration of lansoprazole (LPZ), a proton pump inhibitor, ameliorated cisplatin (CDDP)-induced nephrotoxicity by decreased renal accumulation of CDDP through inhibition of organic cation transporter 2 (OCT2) in the kidney. Therefore, the present findings provided important information for the establishment of novel protective approaches to minimize CDDP-induced nephrotoxicity.

研究分野: 医療薬学

キーワード: シスプラチン 腎障害 有機カチオントラスポータ 2 プロトンポンプ阻害薬 ランソプラゾール

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。

様 式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1.研究開始当初の背景

シスプラチン(CDDP)は種々の固形がんに対して使用される抗悪性腫瘍薬であるが、腎障害が用量規定因子であり、しばしば投与の中断や減量を招くことになる。CDDP は尿細管上皮細胞に蓄積することで腎障害を発現することが知られており、血管内から細胞内への取り込みには有機カチオントランスポータ2(OCT2)が深く関与している。近年、プロトンポンプ阻害薬(PPI)がOCT2の輸送活性を阻害することが報告されたことから、PPIの併用はOCT2を介した薬物間相互作用によりCDDPの腎障害を軽減できる可能性がある。

2.研究の目的

PPI による OCT2 の阻害作用を利用した CDDP の腎障害軽減手段の臨床応用に向けた基盤 構築を目的とする。

3.研究の方法

(1) OCT2 を介した PPI と CDDP の薬物間相互作用の検討

ヒト OCT2 安定発現 HEK293 細胞(HEK-hOCT2)及び空ベクター導入細胞(HEK-Vector)を用い、CDDPの取り込み実験を実施した。CDDPとPPIの1種であるランソプラゾール(LPZ)またはシメチジン(OCT2の典型的阻害剤)を同時暴露させ CDDP の細胞内取り込み量を評価した。

- (2)ラット腎スライス切片を用いた CDDP の腎移行性に対する LPZ の影響に関する検討 ラット腎スライス切片を用い、CDDP と LPZ またはシメチジンを同時暴露させ CDDP の腎組織内移行性に対する阻害効果を評価した。
- (3) 腎障害モデルラットを用いた CDDP の腎障害に及ぼす PPI の影響に関する検討 Wistar 系雄性ラット(9 週齢)を用い、CDDP(7.5mg/kg)を単回腹腔内投与することで腎障害モデルラットを作成した。LPZ (1-2 mg/kg)を単回併用後、CDDP 投与 72 時間後の腎機能を評価することで、腎障害に及ぼす LPZ の影響を検討した。さらに、投与 72 時間後の腎臓内 Pt 濃度を原子吸光光度計で測定し評価した。
- (4) In vivo 動物実験系による CDDP の血中動態及に及ぼす PPI 併用の影響に関する検討 Wistar 系雄性ラット(9 週齢)を用い、CDDP(1mg/kg)を単回静脈内投与し、投与 3 分間における CDDP の血中動態と腎臓内 Pt 蓄積量を評価した。また LPZ を静脈内投与により併用させ、CDDP の血中動態と腎臓内 Pt 蓄積量への LPZ の影響を評価した。

4.研究成果

(1) OCT2 を介した PPI と CDDP の薬物間相互作用の検討

初期 5 分間における CDDP の取り込み量は、HEK-Vector 細胞と比較し、HEK-hOCT2 細胞で約 14 倍高かった。LPZ またはシメチジンの同時暴露により CDDP の取り込み量はそれぞれ 11%、18%まで低下が認められた(図 1)。以上より LPZ は OCT2 を介した CDDP の輸送を阻害することが明らかとなった。

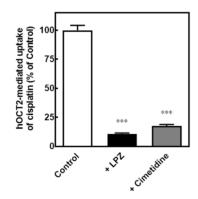


図 1 hOCT2 を介した CDDP の細胞内取り込みに対する LPZ 及びシメチジンの阻害効果

平均值 ± 標準誤差 (n=3), ***p<0.001 (vs Control)

(2)ラット腎スライス切片を用いた CDDP の腎移行性に対する LPZ の影響に関する検討腎スライス切片への CDDP 取り込みは LPZ 及びシメチジン併用によりそれぞれ 41%、39% まで低下した(図2)。ラット腎においても LPZ は OCT2 を介した CDDP の輸送を阻害する可能性が示唆された。

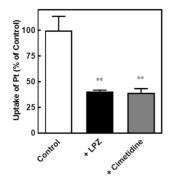


図2 ラット腎スライス切片における CDDP の細胞内移行に対する LPZ 及びシメチジンの阻害効果

平均值 ± 標準誤差 (n=3),**p<0.01 (vs Control)

(3) 腎障害モデルラットを用いた CDDP の腎障害に及ぼす PPI の影響に関する検討 CDDP により血清クレアチニン、BUN、尿細管障害の指標である尿中 L-FABP は Sham ラットと比較して有意に上昇し、LPZ の併用により LPZ の濃度依存的に有意な低下が認められた。また、腎組織内 Pt 蓄積量は LPZ(1-2 mg/kg)の併用により非併用時の 68-52%まで有意に低下した(図 3)。

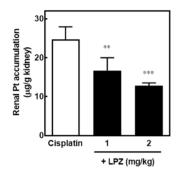


図3 CDDP 腎障害モデルラットでの腎組織内 Pt 蓄積量に対する LPZ 併用による影響

平均值 ± 標準偏差(n=5), **p<0.01, **p<0.001 (vs Cisplatin)

(4) In vivo 動物実験系による CDDP の血中動態及に及ぼす PPI の影響に関する検討 腎組織への CDDP 初期取り込み実験を行った結果、CDDP の取り込みが LPZ 併用により有 意に減少することを明らかにした。また、LPZ 併用による CDDP の血中動態に与える影響は認 められなかった。

以上の結果より、LPZ の併用は OCT2 を介した CDDP の腎組織中への取り込みを阻害し、CDDP の腎障害を軽減させることが示唆された。本研究成果は、長年にわたり回避することが困難であった CDDP の腎障害に対する支持療法構築に向けた有用な新知見であると考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件(うち査読付論文 18件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 13件)

1.著者名 Ogami Chika、Tsuji Yasuhiro、Muraki Yuichi、Mizoguchi Akiko、Okuda Masahiro、To Hideto 2.論文標題 Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Teicoplanin and C Reactive Protein in	. "
Ogami Chika、Tsuji Yasuhiro、Muraki Yuichi、Mizoguchi Akiko、Okuda Masahiro、To Hideto 2 . 論文標題	4 . 巻
	9
	5.発行年
Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Telcopianin and C. Reactive Protein in	
	2019年
Hospitalized Patients With Gram Positive Infections	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Clinical Pharmacology in Drug Development	175 ~ 188
ormical manifestogy in Brug beveropment	170 100
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	
doi.org/10.1002/cpdd.684	有
do1.01g/10.1002/cpad.004	P
オープンアクセス	同咖井茶
	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
. #40	4 24
1.著者名	4 . 巻
Iwamoto Takuya、Monma Fumihiko、Ohishi Kohshi、Umino Akira、Suzuki Kei、Oka Koji、Kawakami	41
Keiki, Sekine Takao, Okuda Masahiro, Katayama Naoyuki	
	C 彩行在
2 . 論文標題	5.発行年
Evaluation of Medication Adherence and Pharmacokinetics of Dasatinib for Earlier Molecular	2019年
Response in Japanese Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Therapeutic Drug Monitoring	575 ~ 581
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
·	
doi: 10.1097/FTD.000000000000639	有
オープンアクセス	国際共著
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	-
1 . 著者名	4
———————————————————————————————————————	4.巻
Ikemura Kenji、Hiramatsu Shun-ichi、Shinogi Yuri、Nakatani Yusuke、Tawara Isao、Iwamoto	9
Takuya、Katayama Naoyuki、Okuda Masahiro	
2.論文標題	5.発行年
Concomitant febuxostat enhances methotrexate-induced hepatotoxicity by inhibiting breast cancer	2019年
resistance protein	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Scientific Reports	_
ocientific Reports	-
	査読の有無
規載論文のDOL(デジタルオブジェクト識別子)	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	_
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-019-56900-2	有
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2	有
	_
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス	有
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2	有
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1.著者名	有 国際共著 - 4.巻
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1.著者名	有 国際共著 - 4.巻
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro	有 国際共著 - 4.巻 43
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題	有 国際共著 - 4.巻 43 5.発行年
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using	有 国際共著 - 4.巻 43
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題	有 国際共著 - 4.巻 43 5.発行年
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty	有 国際共著 - 4.巻 43 5.発行年 2020年
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty	有 国際共著 - 4.巻 43 5.発行年 2020年
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 266~271
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 266~271
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 266~271
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) doi: 10.1248/bpb.b19-00447	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 266~271 査読の有無
doi: 10.1038/s41598-019-56900-2 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Hasegawa Masahiro、Morikawa Yoshihiko、Muraki Yuichi、Sudo Akihiro、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Postoperative Anaemia Is a Risk Factor for Bleeding-Related Event in Thromboprophylaxis Using Fondaparinux Sodium Injection after Total Knee or Hip Arthroplasty 3 . 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	有 国際共著 - 4 . 巻 43 5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 266~271

4	4 **
1.著者名 Tachibana Ryota, Umekawa Takashi, Yoshikawa Kento, Owa Takao, Magawa Shoichi, Furuhashi Fumi, Tsuji Makoto, Maki Shintaro, Shimada Kyoko, Kaneda K. Michiko, Nii Masafumi, Tanaka Hiroaki, Tanaka Kayo, Kamimoto Yuki, Kondo Eiji, Kato Ineko, Ikemura Kenji, Okuda Masahiro, et al.	4 . 巻 9
2.論文標題 Tadalafil treatment in mice for preeclampsia with fetal growth restriction has neuro-benefic effects in offspring through modulating prenatal hypoxic conditions.	5 . 発行年 2019年
3.雑誌名 Scientific Reports	6.最初と最後の頁
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36084-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
1.著者名 Mizuno Shugo、Takeuchi Sachie、Kishiwada Masashi、Mizutani Noriko、Matsuda Mikiko、Sekoguchi Noriko、Iizawa Yusuke、Azumi Yoshinori、Kuriyama Naohisa、Usui Masanobu、Sakurai Hiroyuki、 Maruyama Kazuo、Okuda Masahiro、Okada Motohiro、Isaji Shuji	4.巻 35
2.論文標題 Incidence and Risk Factors of Postoperative Delirium following Pancreatic Surgery: Does the Administration of TJ-54 Reduce the Incidence of Delirium	5.発行年 2017年
3.雑誌名 Digestive Surgery	6.最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000456627	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
1.著者名 Kato H.、Usui M.、Muraki Y.、Okuda M.、Nakatani K.、Hayasaki A.、Ito T.、Iizawa Y.、Murata Y.、 Tanemura A.、Kuriyama N.、Azumi Y.、Kishiwada M.、Mizuno S.、Sakurai H.、Isaji S.	4.巻 50
2.論文標題 Intravenous Administration of Tacrolimus Stabilizes Control of Blood Concentration Regardless of CYP3A5 Polymorphism in Living Donor Liver Transplantation: Comparison of Intravenous Infusion and Oral Administration in Early Postoperative Period	5 . 発行年 2018年
3.雑誌名 Transplantation Proceedings	6 . 最初と最後の頁 2684~2689
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transproceed.2018.03.049	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
1.著者名 Wakai Eri, Ikemura Kenji, Sugimoto Hiroko, Iwamoto Takuya, Okuda Mamashiro	4.巻
2.論文標題 Risk factors for the development of hypermagnesemia in patients prescribed magnesium oxide: a retrospective cohort study	5 . 発行年 2019年
3.雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6.最初と最後の頁
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-019-0133-7	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著

1 . 著者名 Muraki Yuichi、Mizuno Shugo、Nakatani Kaname、Wakabayashi Hiroki、Ishikawa Eiji???、Araki	4.巻 15
Toshimitsu、Taniguchi Akira、Isaji Shuji、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Monitoring of peripheral blood cluster of differentiation 4+ adenosine triphosphate activity and CYP3A5 genotype to determine the pharmacokinetics, clinical effects and complications of tacrolimus in patients with autoimmune diseases	5 . 発行年 2017年
3.雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6.最初と最後の頁 532~538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2017.5364	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著
1 . 著者名 Hamada Yugo、Ikemura Kenji、Iwamoto Takuya、Okuda Masahiro	4.巻 101
2.論文標題 Stereoselective Inhibition of Renal Basolateral Human Organic Anion Transporter 3 by	5 . 発行年 2018年
Lansoprazole Enantiomers 3.雑誌名 Pharmacology	6 . 最初と最後の頁 176~183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000485920	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 Ikemura Kenji、Hiramatsu Shunichi、Okuda Masahiro	4 . 巻 8
2. 論文標題 Drug Repositioning of Proton Pump Inhibitors for Enhanced Efficacy and Safety of Cancer Chemotherapy	5 . 発行年 2017年
3.雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6.最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2017.00911	 査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
	
1.著者名 Murasaka Toshiki、Ikemura Kenji、Enokiya Tomoyuki、Muraki Yuichi、Ikemura Mayumi、Terada Koji、 Iwamoto Takuya、Okuda Masahiro	4.巻
2.論文標題 Impact of the number of repeated inhalations and patient characteristics on the residual amount of inhaled laninamivir octanoate hydrate dry powder in pediatric patients with influenza	5.発行年 : 2017年
3.雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6.最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-017-0094-7	 査読の有無 有
オープンアクセス	国際共著

1. 書書名 (Dough Wassahiro, Instal Hiroshi (Dough Wassahiro) (Dough Wassahiro, Instal Hiroshi (Dough		
2. 論文標題 Tex cases of life-threatening arrhythnia induced by risperidone: evaluation of risperidone and 5- 持げないというperidone concentrations 3. 機器を Acute Medicine & Surgery		_
Two cases of life-threatening arrhythmia induced by risperidone: evaluation of risperidone and 2017年 3 - 熱語名 3 - 熱語名 Acute Medicine & Surgery 10 - 1002/ama2.277 オープンアクセス 1 - 著名名 Yoshikara Kento, Usekawa Takashi, Maki Shintaro, Kubo Michiko, Nii Masafuri, Tanaka Kayo, Tanaka Hiroaki, Gasto Kazuhiro, Kaminoto Yuki, Kondo Eji, Ikemura Kenji, Okuda Masahiro, Katayana Kan, Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Ma Ning, Yoshida Toshinichi, Ikeda Tonoaki 3 - 熱語名 Tadalafii Improves L-Nc-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Like Symptoms in Pregnant Mice 3 - 熱語名 Tadalafii Improves L-Nc-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Like Symptoms in Pregnant Mice 3 - 熱語名 Tadalafii Improves L-Nc-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Like Symptoms in Pregnant Mice 3 - 熱語名 Tadalafii Improves L-Nc-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Like Symptoms in Pregnant Mice 3 - 熱語名 Tadalafii Improves L-Nc-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Like Symptoms in Pregnant Mice 3 - 熱語名 Tadalafii Improves L-Nc-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Like Symptoms in Pregnant Mice 3 - 熱語名 Tadalafii Improves L-Nc-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Re		5.発行年
Acute Medicine & Surgery 341 - 343		
相類論文の901(デジタルオブジェクト語例子)		
### 1.1002/ams2.277 ### 2.1002/ams2.277 ### 3.1002/ams2.277 ### 3.1	Acute medicine a cargery	341 343
コープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1. 著書名 「Yoshikawa Kento, Uhekawa Takashi, Maki Shintaro, Kubo Michiko, Nii Masafumi, Tanaka Kayo, Tanaka Hirraki, Gasto Kazuhiro, Kaminoto Yuki, Kondo Eiji, Ikemura Kenji, Okuda Wasahiro, Katayama Kan, Miyoshi Takekazu, Hosoda Hirroshi, Wa Ning, Yoshida Toshinichi, Ikeda Tomoaki 2. 論文理器 Tadalafi! Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice 3. 純誠名 American Journal of Hypertenstion 5. 発行年 2017年 21. 著名名 Enokiya Tomoyuki, Zhang Erquan, Ikemura Kenji, Muraki Yuichi, Iwashita Yoshiaki, Iwamoto Takuya, Insi Hiroshi, Maruyama Kazuo, Okuda Masahiro 2. 論文理器 Elfect of Lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication 3. 被話名 European Journal of Pharmaceutical Sciences 217-222 1. 王名名 Imamiza Kenji, Oshima Kosuke, Enokiya Tomoyuki, Okamoto Akiharu, Oda Hirroyasu, Mizuno Toshiro, Ishinaga Hajime, Muraki Yuichi, Iwamoto Takuya, Takeuchi Kazuhiko, Katayama Naoyuki, Okuda Masahiro 2. 論文神器 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3. 維護名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 4. 章 1. 正名名 Imamiza Kenji, Oshima Kosuke, Enokiya Tomoyuki, Okamoto Akiharu, Oda Hirroyasu, Mizuno Toshiro, Ishinaga Hajime, Muraki Yuichi, Iwamoto Takuya, Takeuchi Kazuhiko, Katayama Naoyuki, Okuda Masahiro 2. 論文神器 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3. 維護名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 47-72770423 1		
*** - ブンアクセスとしている(また、その予定である) - *** - ** - ** - ** - ** - ** - ** -		
Noshikawa Kento, Unekawa Takashi, Maki Shintaro, Kubo Michiko, Nii Masafuni, Tanaka Kayo, Tanaka Hiroski, Sasto Kazuhiro, Kaniandro Yuki, Kondo Ejii, Ikamura Kanji, Ckuda Masahiro, Katayana Kan, Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Ma Ning, Yoshida Toshimichi, Ikeda Tonoaki 2. 論文標題 Tadalafii Ileproves L-NS-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice 3. MikSG American Journal of Hypertenstion ### ### ### ### ### ### ### ### ### #		
Noshikawa Kento, Unekawa Takashi, Maki Shintaro, Kubo Michiko, Nii Masafuni, Tanaka Kayo, Tanaka Hiroski, Sasto Kazuhiro, Kaniandro Yuki, Kondo Ejii, Ikamura Kanji, Ckuda Masahiro, Katayana Kan, Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Ma Ning, Yoshida Toshimichi, Ikeda Tonoaki 2. 論文標題 Tadalafii Ileproves L-NS-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice 3. MikSG American Journal of Hypertenstion ### ### ### ### ### ### ### ### ### #	1 . 著者名	4 . 巻
Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction—Like Symptoms in Pregnant Wice 3. 雑誌名 American Journal of Hypertenstion 89-86 ### ### ### ### ### ### ### ### ### #	Yoshikawa Kento, Umekawa Takashi, Maki Shintaro, Kubo Michiko, Nii Masafumi, Tanaka Kayo, Tanaka Hiroaki, Osato Kazuhiro, Kamimoto Yuki, Kondo Eiji, Ikemura Kenji, Okuda Masahiro,	_
3.雑誌名 American Journal of Hypertenstion 信	Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth	
### 1. 1	3.雑誌名	
### 1. 1		
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 1. 著者名 Enokiya Tomoyuki、Zhang Erquan、Ikemura Kenji、Muraki Yuichi、Iwashita Yoshiaki、Iwamoto Takuya、Imai Hiroshi、Maruyama Kazuo、Okuda Masahiro 2. 論文標題 Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication 3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences 4. 巻 2017年 20		
1. 著者名 Enokiya Tomoyuki, Zhang Erquan, Ikemura Kenji, Muraki Yuichi, Iwashita Yoshiaki, Iwamoto Takuya, Imai Hiroshi, Maruyama Kazuo, Okuda Masahiro 2. 論文標題 Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication 3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences European Journal of Pharmaceutical Sciences [表彰の句無		
Enokiya Tomoyuki、Zhang Erquan、Ikemura Kenji、Muraki Yuichi、Iwashita Yoshiaki、Iwamoto Takuya、Imai Hiroshi、Maruyama Kazuo、Okuda Masahiro 2		
2.論文標題 Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication 3.雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences 信託の有無 10.1016/j.ejps.2017.08.010 1.著者名 Ikemura Kenji, Oshima Kosuke, Enokiya Tomoyuki, Okamoto Akiharu, Oda Hiroyasu, Mizuno Toshiro, Ishinaga Hajime, Muraki Yuichi, Iwamoto Takuya, Takeuchi Kazuhiko, Katayama Naoyuki, Okuda Masahiro 2.論文標題 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3.雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 「表現の表現を表現します。」 5.発行年 2017年 5.発行年 2017年 6.最初と最後の頁 943~949 「表現の表現を表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現の表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現します。」 5.発行年 2017年 「表現の表現し	Enokiya Tomoyuki, Zhang Erquan, Ikemura Kenji, Muraki Yuichi, Iwashita Yoshiaki, Iwamoto	_
model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication 3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences 信載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2017.08.010 有 オープンアクセス 1. 著者名 Ikemura Kenji, Oshima Kosuke, Enokiya Tomoyuki, Okamoto Akiharu, Oda Hiroyasu, Mizuno Toshiro, Ishinaga Hajime, Muraki Yuichi, Iwamoto Takuya, Takeuchi Kazuhiko, Katayama Naoyuki, Okuda Masahiro 2. 論文標題 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3296-7 有 コープンアクセス 国際共著	2.論文標題	
European Journal of Pharmaceutical Sciences 217~222 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 有 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」 4 . 巻 1 . 著者名 1 . 接着名 1 . Name of 1 . Name	model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication	
10.1016/j.ejps.2017.08.010 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 1.著者名 Ikemura Kenji、Oshima Kosuke、Enokiya Tomoyuki、Okamoto Akiharu、Oda Hiroyasu、Mizuno Toshiro、Ishinaga Hajime、Muraki Yuichi、Iwamoto Takuya、Takeuchi Kazuhiko、Katayama Naoyuki、Okuda Masahiro 2.論文標題 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3.雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3296-7 本ープンアクセス 国際共著		
オープンアクセス 国際共著 1 . 著者名 Ikemura Kenji、Oshima Kosuke、Enokiya Tomoyuki、Okamoto Akiharu、Oda Hiroyasu、Mizuno Toshiro、Ishinaga Hajime、Muraki Yuichi、Iwamoto Takuya、Takeuchi Kazuhiko、Katayama Naoyuki、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3 . 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3296-7 有 国際共著	掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	 査読の有無
### 1. 著者名 Ikemura Kenji、Oshima Kosuke、Enokiya Tomoyuki、Okamoto Akiharu、Oda Hiroyasu、Mizuno Toshiro、Ishinaga Hajime、Muraki Yuichi、Iwamoto Takuya、Takeuchi Kazuhiko、Katayama Naoyuki、Okuda Masahiro 2. 論文標題 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology		有
1 . 著者名 Ikemura Kenji、Oshima Kosuke、Enokiya Tomoyuki、Okamoto Akiharu、Oda Hiroyasu、Mizuno Toshiro、Ishinaga Hajime、Muraki Yuichi、Iwamoto Takuya、Takeuchi Kazuhiko、Katayama Naoyuki、Okuda Masahiro 2 . 論文標題 Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3 . 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3296-7 有 国際共著		国際共著
Ikemura Kenji、Oshima Kosuke、Enokiya Tomoyuki、Okamoto Akiharu、Oda Hiroyasu、Mizuno Toshiro、Ishinaga Hajime、Muraki Yuichi、Iwamoto Takuya、Takeuchi Kazuhiko、Katayama Naoyuki、Okuda Masahiro		
Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: a retrospective cohort study 3.雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3296-7 国際共著	Ikemura Kenji, Oshima Kosuke, Enokiya Tomoyuki, Okamoto Akiharu, Oda Hiroyasu, Mizuno Toshiro, Ishinaga Hajime, Muraki Yuichi, Iwamoto Takuya, Takeuchi Kazuhiko, Katayama Naoyuki, Okuda	
3.雑誌名 6.最初と最後の頁 Cancer Chemotherapy and Pharmacology 943~949 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1007/s00280-017-3296-7 有 オープンアクセス 国際共著	Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving	
10.1007/s00280-017-3296-7有オープンアクセス国際共著		
	掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3296-7	
		国際共著

1 . 著者名 Enokiya Tomoyuki、Nishikawa Kouhei、Muraki Yuichi、Iwamoto Takuya、Kanda Hideki、Suqimura	4.巻 3
Yoshiki, Okuda Masahiro	
2.論文標題	5 . 発行年
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	2017年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	- · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
相 ##-ba-ba-papal / デンタル - ナーデンタ - カー - 5mpl フン	本はの大畑
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1186/s40780-017-0086-7	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4.巻
Iwamoto Takuya、Morikawa Takuya、Hioki Miki、Sudo Hirofumi、Paolucci Demis、Okuda Masahiro	3
2.論文標題	5.発行年
Performance evaluation of the compounding robot, APOTECAchemo, for injectable anticancer drugs in a Japanese hospital	2017年
3. 雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	-

査読の有無

国際共著

有

〔学会発表〕 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 4件)

1.発表者名

オープンアクセス

加藤千佳、若井恵里、池村健治、岩本卓也、奥田真弘

掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)

10.1186/s40780-017-0081-z

2 . 発表標題

入院時持参薬に内服降圧薬を含む患者の血圧管理に及ぼす薬剤数及び処方内容の複雑性の影響

オープンアクセスとしている(また、その予定である)

3 . 学会等名

医療薬学フォーラム2019

4.発表年

2019年

1.発表者名

若井恵里、池村健治、加藤千佳、岩本卓也、奥田真弘

2 . 発表標題

入院時持参薬における薬剤数及び処方複雑性が高血圧の治療効果に及ぼす影響

3 . 学会等名

第29回日本医療薬学会年会

4 . 発表年

2019年

1.発表者名 池村真弓、石橋美紀、池村健治、岩本卓也,奥田真弘
2.発表標題 LC-MS/MS用抗てんかん薬一斉分析キットを用いた分析法の開発と評価
3 . 学会等名 第29回日本医療薬学会年会
4.発表年 2019年
1.発表者名 中谷祐介、平松駿一、池村健治、岩本卓也、奥田真弘
2 . 発表標題 有害事象自発報告システム(FAERS)を用いたメトトレキサートの肝障害発現にフェブキソスタット併用が与える影響に関する解析
3 . 学会等名 日本病院薬剤師会東海プロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 若井恵里、池村健治、加藤千佳、岩本卓也、奥田真弘
2 . 発表標題 入院時持参薬における処方複雑性が服薬管理及び糖尿病の治療効果に及ぼす影響
3.学会等名 日本薬学会第140年会
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 平松駿一、池村健治、篠木優里、俵功、岩本卓也、片山直之、奥田真弘
2 . 発表標題 大量メトトレキサート療法時の肝障害発現に対するフェブキソスタット併用の影響
3 . 学会等名 日本薬学会第139年会
4 . 発表年 2019年

_	7V == -	7	
- 1	华表を	52	

Kenji Ikemura, Shunichi Hiramatsu, Yutaka Fujisawa, Takuya Iwamoto, Masahiro Okuda

2 . 発表標題

Proton pump inhibitors as promising concomitant agents ameliorating cisplatin-induced nephrotoxicity

3.学会等名

78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (国際学会)

4.発表年

2018年

1.発表者名

Shunichi Hiramatsu, Kenji Ikemura, Yutaka Fujisawa, Takuya Iwamoto, Masahiro Okuda

2 . 発表標題

Concomitant lansoprazole ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by reducing renal cisplatin accumulation in rats

3 . 学会等名

2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX(国際学会)

4.発表年

2018年

1.発表者名

平松駿一、池村健治、藤澤豊、岩本卓也、奥田真弘

2 . 発表標題

ランソプラゾールは腎におけるヒト有機カチオントランスポータ2によるシスプラチンの輸送を阻害する

3.学会等名

日本薬物動態学会第32回年会

4.発表年

2017年

1.発表者名

Hiramatsu S, Ikemura K, Fujisawa Y, Iwamoto T, Okuda M

2 . 発表標題

Concomitant lansoprazole ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity: an epidemiological and in vivo rat evidence

3 . 学会等名

第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム

4.発表年

2017年

1.発表者名

Okuda M, Ikemura K, Hamada Y, Kaya C, Enokiya T, Muraki Y, Nakahara H, Fujimoto H, Kobayashi T, Iwamoto T.

2 . 発表標題

Impact of Lansoprazole Coadministration on Pemetrexed-induced Hematotoxicity: Stereoselective Inhibition of Human Organic Anion Transporter 3 by Lansoprazole Enantiomers.

3.学会等名

FIP PSWC 2017 6th Pharmaceutical Sciences World Congress (国際学会)

4.発表年

2017年

1.発表者名

Enokiya T, Zhang E, Ikemura K, Muraki Y, Iwashita Y, Iwamoto T, Imai H, Maruyama K, Okuda M.

2 . 発表標題

Effect of lipid emulsion infusion on paliperidone pharmacokinetics in the acute overdose rat model: A potential emergency treatment for paliperidone intoxication.

3 . 学会等名

15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology 2017(国際学会)

4.発表年

2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6.研究組織

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
	岩本 卓也	三重大学・医学部附属病院・准教授	
研究分担者	(IWAMOTO Takuya)		
	(30447867)	(14101)	ļ
	水野 聡朗	三重大学・医学部附属病院・講師	
研究分担者	(MIZUNO Toshiro)		
	(60378411)	(14101)	
研究分担者	池村 健治 (IKEMURA Kenji)	三重大学・医学部附属病院・薬剤師	
	(70513935)	(14101)	