

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：34311

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16429

研究課題名(和文) ベンダムスチン投与患者における皮膚障害の発現因子解明と予防法確立

研究課題名(英文) Elucidation of factors contributing to the development of skin disorders in patients treated with bendamustine and establishment of preventive methods

研究代表者

内田 まやこ (Mayako, Uchida)

同志社女子大学・薬学部・教授

研究者番号：70784304

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：ベンダムスチンは、非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療薬として重要な役割を果たしている。一方で、ベンダムスチンに関連する皮膚障害は、アジア諸国で発現しやすいことが示唆されており、皮膚障害は患者の生活の質に影響を与え、投与量の減量・中止につながる可能性がある。そこで本研究では、ベンダムスチン療法を受けたNHL患者を対象として皮膚障害の発現状況と予測因子について検討を行った。その結果、ベンダムスチン療法施行前の前化学療法歴なし [Odds Ratio(OR):15.72、95% 信頼区間 (95% CI):4.24-83.13、 $P<0.001$] が皮膚障害の有意な予測因子であることを同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本結果は、ベンダムスチン療法施行前の前化学療法歴がベンダムスチン療法を受けるNHL患者における皮膚障害の重要な予測因子であることを示した。ベンダムスチンは外来で施行されるレジメンのため、医療従事者が日々患者の皮膚状態を観察することは困難である。このため、本研究結果は、皮膚障害の発現リスクを事前に層別化するうえで非常に重要な情報となり、安全ながん化学療法の施行に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Bendamustine plays an especially important role as a treatment for non-Hodgkin lymphoma (NHL). However, patients administered bendamustine may experience drug-associated skin toxicities that can profoundly impact their health-related quality of life. Moreover, worsening skin symptoms may lead to dose reduction or termination in the management of cancer chemotherapy. We investigated patient backgrounds and pretreatment characteristics of NHL patients treated with bendamustine. Multivariate stepwise logistic regression analysis with backward selection revealed that baseline non-prior chemotherapy (odds ratio, 15.72; 95% confidence interval, 4.24~83.13, $p<0.001$) was a significant factor influencing the occurrence of skin toxicity. Our results demonstrated that non-prior chemotherapy was a significant risk factor for skin toxicities in patients with NHL receiving bendamustine.

研究分野：がん化学療法

キーワード：ベンダムスチン 皮膚障害 副作用

1. 研究開始当初の背景

近年、がん治療の進歩は目覚ましく、悪性リンパ腫もまた現在では長期生存が期待できる疾患の一つである。一方、人口の高齢化に伴い、本邦における悪性リンパ腫の罹患数は依然として増加傾向にあり、悪性リンパ腫患者においては quality of life (QOL) を維持しながら生存期間の延長を図ることが重要な目標となる。

ベンダムスチン (Benda) は、悪性リンパ腫のうち約 90% を占める非ホジキンリンパ腫 (non Hodgkin lymphoma : NHL) に対する治療薬として、中心的な役割を担っている。Benda は、ナイトロジェンマスタード基とプリンアナログ様骨格から構成され、各々アルキル化作用と代謝拮抗作用を有する、抗がん薬としては極めて稀な構造を有する。

Benda は、これまで NHL の初回治療抵抗例や再発例に対する救済化学療法として用いられてきたが、2016 年 12 月より初回化学療法としても使用可能となった。また、適応拡大に伴い、Benda の使用頻度は益々増加している。一方で、Benda 投与患者では、悪心・嘔吐、静脈炎、皮膚障害、骨髄抑制等の副作用が高率に発現することが知られており、Benda の皮膚障害に関しては、1~2 コース目に発現する皮疹が好酸球増加を伴うアレルギー性の可能性が高いとする学会報告や、3 コース目以降に起こる遅発性皮疹は CD8 陽性 T リンパ球の増加に因ることを示唆する論文報告がある。しかしながら、Benda の皮膚障害発現機構の詳細は未だ不明であり、発現時期や患者背景に加え、Benda の発現因子に関する情報も国内外でほとんどないのが現状である。

そこで、Benda の副作用である皮膚障害がどのような患者でいつ頃起きるのか、また、発現頻度や重篤度はどの程度なのかを評価し、Benda による皮膚障害発現予防法の確立を目指す。

2. 研究の目的

NHL は薬剤感受性が高く、抗がん薬によって長期生存が期待できる。Benda は NHL に対する中心的治療薬である一方、副作用の一つとして皮膚障害が挙げられ、皮疹・掻痒症等の発現頻度は国内臨床試験において 56.5% (39/69 例) ~ 60.0% (6/10 例) と高いことが報告されている。また、皮膚障害が重篤化した場合、患者の QOL が著しく低下するだけでなく、その程度によっては治療中止や減量を余儀なくされる。

これまで国内外において、Benda による皮膚障害発現の誘発因子・悪化因子や発現の時期に関する情報は明らかとなっていない。Benda の皮膚障害に影響を及ぼす因子が明らかになれば、適切な副作用モニタリングの実施と皮膚障害の重篤化を未然に回避することが可能となり、Benda の中止や減量等の患者の不利益を改善するのに役立つと期待される。また、抗アレルギー薬等の投与による皮膚障害の発現抑制を見出すことができれば、Benda による皮膚障害軽減あるいは予防の選択肢が広がると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 対象患者

神戸市立医療センター中央市民病院において、NHL に対して Benda 単剤またはリツキシマブとの併用療法を受けた 20 歳以上の患者を対象にした。

(2) データ収集、および評価

患者背景、皮膚障害の発現状況ならびに臨床検査値等のデータについて電子カルテを用いて後ろ向きに調査した。副作用の重篤度は、有害事象共通用語規準 (CTCAE) ver.4.0 に従って分類した。

(3) 統計分析

Fisher の正確検定を使用して、カテゴリカルデータを比較した。年齢等の連続変数は、Wilcoxon 順位和検定を使用して、グループ間で非正規分布の変数を比較した。

皮膚障害に関連する予測因子を同定するために、各因子と皮膚障害発現の有無について解析し、単変量解析で $p < 0.05$ であった因子について多変量ロジスティック回帰分析を行った。

候補因子の判別精度 (特異度と感度) は、ROC 曲線での解析を行い、曲線下面積 (AUC) を算出してカットオフ値を求めた。また、予測因子と皮膚障害との関連を調査するために、Benda 療法開始日から皮膚障害が最初に発現した日あるいはフォローアップできた最終日までを Kaplan-Meier 法を使用して解析し、ログランク検定を行った。解析には、JMP 13.2.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用し、 $p < 0.05$ を統計的な有意差がありと見なした。

4. 研究成果

(1) 患者背景

合計 95 人の NHL 患者が本研究の対象となった。そのうち、男性は 46 人 (48.4%)、女性は 49 人 (51.6%) であった。74 人の患者は、Benda 療法の開始以前に前化学療法歴があり、抗がん薬の種類、サイクル期間およびサイクル数の違いを含む 55 の化学療法レジメンの治療歴があった。

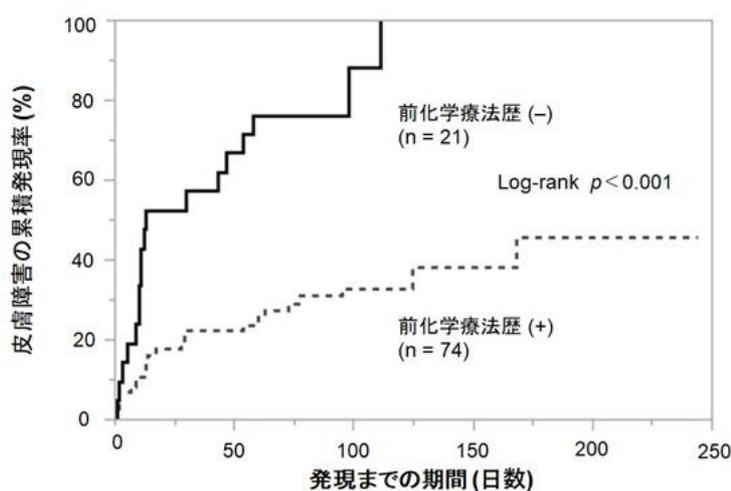
(2) 皮膚障害の発現率

皮膚障害発現患者は 42 人 (44.2%)、皮膚障害非発現患者は 53 人 (55.8%) の内訳となった。皮膚障害の発現頻度は、男性患者で 47.8% (22/46)、女性患者で 40.8% (20/49) であった。観察期間中、グレード 1 と 2 の皮膚障害が発現した患者は、それぞれ 73.8% と 26.2% だったが、グレード 3 以上の重篤な皮膚障害が発現した患者はいなかった。グレード 1 および 2 の皮膚障害が発現した 42 人の患者のうち 8 人は、局所コルチコステロイド軟膏または経口抗ヒスタミン薬などによる対症療法を必要とした。

観察期間中、Benda 療法施行後何サイクル目に皮膚障害が発現していたかを調査した結果、1 サイクル目、2 サイクル目、3 サイクル目、4 サイクル目、5 サイクル目、および 6 サイクル目に、各々 27、17、14、15、6、および 3 人の患者で皮膚障害が発現していた。また、一部の患者は観察期間中に複数のサイクルで皮膚障害が発現していたが、患者数は治療サイクルが進むにつれて減少する傾向があった。同様の傾向は、Benda 療法を 6 サイクル目まで完遂できた合計 19 人の患者でも観察されたが、これら 19 人の患者全員に前化学療法歴があった。また、6 サイクル目まで完遂できた合計 19 人のうち 8 人の患者は皮膚障害が発現せず、11 人の患者は皮膚障害が発現し、その発現までの時間の中央値は 12.0 日 (1 から 168 日) であった。

(3) 皮膚障害発現に影響を及ぼす予測因子

単変量解析により、Benda 療法施行前の前化学療法歴なし [Odds Ratio(OR):12.49、95% 信頼区間(95% CI):3.78 ~ 57.13、 $P < 0.001$]、HBc 抗体陰性 (OR、2.79、95% CI、1.11 ~ 7.53; $p = 0.028$)、CRP 値 (OR、0.72; 95% CI、0.49 ~ 0.95; $p = 0.015$)、およびヘモグロビン値 (OR、1.24; 95% CI、1.02 ~ 1.54; $p = 0.027$) は、Benda 療法中の皮膚障害の発現率と有意に関連していた。ROC 曲線より算出した治療施行前の CRP 値のカットオフ値は 1.33 (AUC : 0.61、感度 : 90.5%、特異度 : 34.0%) で、「1.33 以上」と「1.33 未満」の患者間で皮膚障害の発現頻度に有意な差が観察された (各々 5.3% および 39.0%、 $p = 0.009$)。さらに、治療施行前のヘモグロビン値のカットオフ値は 10.5 (AUC : 0.62、感度 : 85.7%、特異度 : 35.9%) で、「10.5 以上」と「10.5 未満」の患者間で皮膚障害の発現頻度に有意な差が観察された (各々 37.9% および 6.3%、 $p = 0.020$)。加えて、多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、治療施行前の前化学療法歴なし [Odds Ratio(OR):15.72、95% 信頼区間(95% CI):4.24 ~ 83.13、 $P < 0.001$] が、皮膚障害の発現率に影響を与える重要な因子として抽出された。前化学療法歴と皮膚障害の発現との関係をさらに調査するために、皮膚障害が最初に発現するまでの期間を Kaplan-Meier 法で解析した結果、皮膚障害の累積発現率は、以前の化学療法歴のない患者とある患者間で有意に異なっていることを示した ($p < 0.001$) (図 1)。



患者数		0	50	100	150	200	250
前化学療法歴 (-)	21	7	1	0	0	0	0
前化学療法歴 (+)	74	49	32	9	1	0	0

図 1. 皮膚障害の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線

5 . 引用文献

- 1) Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 381, 1203–1210 (2013).
- 2) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.*, 101, 2059–2064 (2010).
- 3) Matsumoto K, Takayama N, Aisa Y, Ueno H, Hagihara M, Watanabe K, Nakaya A, Chen K, Shimizu T, Tsukada Y, Yamada Y, Nakazato T, Ishida A, Miyakawa Y, Yokoyama K, Nakajima H, Masuda Y, Yano T, Okamoto S. A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *Int. J. Hematol.*, 101, 554–562 (2015).
- 4) Ogura M, Ishizawa K, Maruyama D, et al. Bendamustine plus rituximab for previously untreated patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma: a multicenter Phase II clinical trial in Japan. *Int. J. Hematol.*, 105, 470–477 (2017).
- 5) Rummel M, Kaiser U, Balsler C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Vereshchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 17, 57–66 (2016).
- 6) Ohmachi K, Ando K, Ogura M, Uchida T, Itoh K, Kubota N, Ishizawa K, Yamamoto J, Watanabe T, Uike N, Choi I, Terui Y, Usuki K, Nagai H, Uoshima N, Tobinai K. Multicenter phase II study of bendamustine for relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.*, 101, 2059–2064 (2010).
- 7) Nishikori M, Kitano T, Kobayashi M, Hishizawa M, Kitawaki T, Kondo T, Yamashita K, Kawabata H, Kadowaki N, Takei Y, Haga H, Takaori-Kondo A. Increased number of peripheral CD8+ T cells but not eosinophils is associated with late-onset skin reactions caused by bendamustine. *Int. J. Hematol.*, 102, 53–58 (2015).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hosohata K, Inada A, Oyama S, Doi T, Niinomi I, Wakabayashi T, Uchida M, Iwanaga K, Matsuoka H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Improvement of blood pressure control by adherence check in patients with apparent treatment-resistant hypertension: A case series.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Medicine Insights: Case Reports.	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1179547620904884. eCollection 2020.	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 Shigematsu N, Kawashiri T, Kobayashi D, Shimizu S, Mine K, Hiromoto S, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Neuroprotective effect of alogliptin on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in vivo and in vitro.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports.	6. 最初と最後の頁 6734
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62738-w.	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 Uchida M, Yamaguchi Y, Hosomi S, Ikesue H, Mori Y, Maegawa N, Takano A, Sato Y, Hosohata K, Muroi N, Tomii K, Hashida T, Nakamura T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Risk Factors for Febrile Neutropenia Induced by Docetaxel Chemotherapy in Patients with Non-small Cell Lung Cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1235-1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00266.	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 Wakabayashi T, Hosohata K, Oyama S, Inada A, Ueno S, Kambara K, Iida T, Nakatsuji T, Uchida M, Iwanaga K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Comparison of adverse event profiles of tumor necrosis factor- α inhibitors: Analysis of a spontaneous reporting database.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ther Clin Risk Manag.	6. 最初と最後の頁 741-747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/TCRM.S246328.	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 Uchida M, Mori Y, Akiba K, Miyasaka M, Hirano T, Ikese H, Yamaguchi Y, Takano A, Maegawa N, Shimomura Y, Hosohata K, Muroi N, Ishikawa T, Hashida T, Nakamura T.	4. 巻 43
2. 論文標題 Risk factors for skin toxicities associated with bendamustine-based chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1577-1582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00428.	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 Yamada M, Uchida M, Hada M, Inma D, Ariyoshi S, Kamimura H, Haraguchi T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Evaluation of changes in pharmacist behaviors following a systematic education program on palliative care in cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Pharm Teach Learn.	6. 最初と最後の頁 417-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cptl.2020.11.014.	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 Uchida M, Kawashiri T, Maegawa N, Takano T, Hosohata K, Uesawa Y.	4. 巻 24
2. 論文標題 Pharmacovigilance Evaluation of Bendamustine-related Skin Disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report Database.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pharm Pharm Sci.	6. 最初と最後の頁 16-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18433/jpps31597.	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 Kawashiri T, Mine K, Kobayashi D, Inoue M, Ushio S, Uchida M, Egashira N, Shimazoe T.	4. 巻 30
2. 論文標題 Therapeutic agents for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy; experimental and clinical evidence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22031393.	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 Wakabayashi T, Nakatsuji T, Kambara H, Niinomi I, Oyama S, Inada A, Ueno S, Uchida M, Iwanaga K, Iida T, Hosohata K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Drug-induced neuropsychiatric adverse events using post-marketing surveillance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Curr Clin Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1574884716666210215104540.	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 Hiromoto S, Kawashiri T, Yamanaka N,1 Kobayashi D, Mine K, Inoue M, Uchida M, Shimazoe T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Use of omeprazole, the proton pump inhibitor, as a potential therapy for the capecitabine-induced hand-foot syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific report	6. 最初と最後の頁 8964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88460-9.	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 Satoki Aya, Uchida Mayako, Fujiwara Masaki, Uesawa Yoshihiro, Shimizu Tadashi	4. 巻 100
2. 論文標題 Comprehensive Analysis of Bortezomib-Induced Adverse Events Using the Japanese Real-World Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 188 ~ 194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000521448	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 KASHIWAGI MISUI, SHIMIZU TADASHI, KAWAI RIKA, KAWASHIRI TAKEHIRO, UESAWA YOSHIHIRO, UCHIDA MAYAKO	4. 巻 42
2. 論文標題 Time to Onset of Bendamustine-associated Skin Damage Using the Spontaneous Reporting System	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2737 ~ 2741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15752	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 Kanbayashi Yuko、Ishizuka Yuichi、Shimizu Mayumi、Sawa Shohei、Yabe Katsushige、Uchida Mayako	4. 巻 30
2. 論文標題 Risk factors for opioid-induced constipation in cancer patients: a single-institution, retrospective analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 5831 ~ 5836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-022-07002-9	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 UCHIDA MAYAKO、MURATA SAEKO、MORIKAWA HANAE、YONEMITSU HIROKO、ISHIDA SHIGERU、SUETSUGU KIMITAKA、TSUJI TOSHIKAZU、WATANABE HIROYUKI、KAWASHIRI TAKEHIRO、KATO KOJI、HOSOHATA KEIKO、MIYAMOTO TOSHIHIRO、EGASHIRA NOBUAKI、NAKAMURA TSUTOMU、AKASHI KOICHI、IEIRI ICHIRO	4. 巻 42
2. 論文標題 Usefulness of Medication Guidance Sheets for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Receiving ESHAP±R Therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2053 ~ 2060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.15686	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 UCHIDA MAYAKO、KAWAI RIKA、HISAMITSU RIE、MAI SAYAKA、ISHIDA SHIGERU、WATANABE HIROYUKI、KAWASHIRI TAKEHIRO、KATO KOJI、HOSOHATA KEIKO、MIYAMOTO TOSHIHIRO、EGASHIRA NOBUAKI、NAKAMURA TSUTOMU、AKASHI KOICHI、IEIRI ICHIRO	4. 巻 36
2. 論文標題 Evaluation of Medication Instruction Sheets for Patients Undergoing R-CHOP Therapy in Non-Hodgkin's Lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 In Vivo	6. 最初と最後の頁 1461 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/invivo.12852	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 Nakao Shuhei、Uchida Mayako、Satoki Aya、Okamoto Kenya、Uesawa Yoshihiro、Shimizu Tadashi	4. 巻 100
2. 論文標題 Evaluation of Cardiac Adverse Events Associated with Carfilzomib Using a Japanese Real-World Database	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 60 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519687	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 SATO JUNYA、UCHIDA MAYAKO、WAKABAYASHI HARUKA、SHIMIZU TADASHI	4. 巻 42
2. 論文標題 Evaluation of Lung Toxicity Related to the Treatment With Alectinib Using a Pharmacovigilance Database	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3109 ~ 3116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.15799	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 Watanabe Hiroyuki、Uchida Mayako、Masuda Satohiro	4. 巻 139
2. 論文標題 Clinical Pharmacology Research for Promoting Individualized Cancer Chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 901 ~ 909
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00213-1	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 Shinya、Uchida Mayako、Suga Yukio、Sugawara Hideki、Kokubun Hideya、Uesawa Yoshihiro、Nakagawa Takayuki、Takase Hisamitsu	4. 巻 42
2. 論文標題 A Nationwide Survey of Community Pharmacist Contributions to Polypharmacy in Opioid-Using and Non-using Cancer Patients in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00043	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 Uchida Mayako、Suzuki Shinya、Sugawara Hideki、Suga Yukio、Kokubun Hideya、Uesawa Yoshihiro、Nakagawa Takayuki、Takase Hisamitsu	4. 巻 5
2. 論文標題 A nationwide survey of hospital pharmacist interventions to improve polypharmacy for patients with cancer in palliative care in Japan	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 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-019-0143-5	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 Sugawara Hideki, Uchida Mayako, Suzuki Shinya, Suga Yukio, Uesawa Yoshihiro, Nakagawa Takayuki, Takase Hisamitsu	4. 巻 42
2. 論文標題 Analyses of Respiratory Depression Associated with Opioids in Cancer Patients Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1185 ~ 1191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00105	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 Niinomi Iku, Hosohata Keiko, Mori Yasuhiro, Yamaguchi Yuki, Wakabayashi Tomohito, Uchida Mayako, Iwanaga Kazunori	4. 巻 5
2. 論文標題 Evaluation of adverse events focusing on infection associated with infliximab originator and biosimilar using a spontaneous reporting system database	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 21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40780-019-0149-z	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 Uchida Mayako, Kondo Yuki, Suzuki Shinya, Hosohata Keiko	4. 巻 53
2. 論文標題 Evaluation of Acute Kidney Injury Associated With Anticancer Drugs Used in Gastric Cancer in the Japanese Adverse Drug Event Report Database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 1200 ~ 1206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1060028019865870	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 Suga Yukio, Uchida Mayako, Suzuki Shinya, Sugawara Hideki, Torigoe Kazuhiro, Futamura Akihiko, Uesawa Yoshihiro, Nakagawa Takayuki, Takase Hisamitsu	4. 巻 42
2. 論文標題 Current Status of Adverse Events Related with Opioid Analgesics in Japan: Assessment Based on Japanese Adverse Drug Event Report Database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 801 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00997	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24件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 内田まやこ
2. 発表標題 緩和医療を担う薬剤師育成のための標準教育モデルの開発
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田まやこ
2. 発表標題 がん患者を対象とした薬剤師育成のための卒後研修会の有用性評価
3. 学会等名 第14回 日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田まやこ
2. 発表標題 ポリファーマシーと医療安全
3. 学会等名 第14回 日本緩和医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川尻雄大, 小林大介, 内田まやこ, 島添隆雄.
2. 発表標題 抗がん薬使用後の白血病および骨髄異形 成症候群の発現リスクに関する有害事象自発報告データベースを用いた解析
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 首窪麻衣, 内田まやこ, 井上薫, 金美恵子, 河合先生, 中村敏明.
2. 発表標題 保険薬局薬剤師を対象とした無菌調製実技セミナーに関する有用性評価
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葉田昌生, 山田真裕, 内田まやこ, 因間大悟, 有吉俊二, 神村英利, 原口亨.
2. 発表標題 がん緩和 医療における薬剤師育成のための卒後研修2年後の受講者の行動変化調査
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川尻雄大, 小林大介, 内田まやこ, 廣本詩織, 井上将志, 池田朔, 井上瑞季, 島添隆雄.
2. 発表標題 治療関連白血病・骨髄異形成症候群の発症リスクに関する大規模副作用データベースを用いた解析
3. 学会等名 第41回 日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内田まやこ, 川尻雄大, 前川奈美, 高野碧, 細畑圭子, 植沢芳広
2. 発表標題 医薬品副作用データベースを用いたベンダムスチン関連の皮膚障害に関する評価
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021/ 第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田まやこ, 高野碧, 近藤悠希, 鈴木真也, 細畑圭子
2. 発表標題 医薬品副作用データベースにおける胃がんで使用される抗がん薬に関連する急性腎障害の評価
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯田達也, 細畑圭子, 若林智仁, 内田まやこ, 岩永一範
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースを用いた経口抗凝固薬の安全性解析
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手のための医療薬科学 シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 細畑圭子, 飯田達也, 若林智仁, 新家都, 内田まやこ, 尾山早紀, 稲田文香, 岩永一範
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースを用いた経口抗凝固薬の有害事象発現リスク因子評価
3. 学会等名 日本成人病(生活習慣病)学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 土屋雅美, 寺園英之, 牧陽介, 吉川直樹, 河原陽, 西村佳子, 篠原佳祐, 小川大介, 森理保, 岩本義弘, 板垣文雄, 益子寛之, 米村雅人, 内田まやこ
2. 発表標題 JASPOブラッシュアップセミナー2020参加者アンケートから見えてくるCOVID-19流行下での薬剤師教育のあり方
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 寺園 英之, 土屋雅美, 牧陽介, 吉川直樹, 河原陽介, 西村佳子, 篠原佳祐, 小川大介, 森 理保, 岩本義弘, 板垣文雄, 益子寛之, 米村雅人, 内田まやこ
2. 発表標題 JASPOスタートアップセミナー2020参加者アンケートから見えてくるCOVID-19流行下での薬剤師教育のあり方
3. 学会等名 日本 臨床腫瘍薬学会学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uchida M
2. 発表標題 Pharmaceutical interventions to improve the safety in patients with cancer undergoing chemotherapy
3. 学会等名 2021 Forbidden City International Pharmacist Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uchida M
2. 発表標題 Pharmacist interventions to improve the safety in cancer patients receiving chemotherapy
3. 学会等名 The 31st Annual Meeting of the Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawashiri T, Kobayashi D, Uchida M, Hiromoto S, Inoue M, Ikeda H, Inoue M, Shimazoe T
2. 発表標題 Analysis of Secondary Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Chemotherapy for Solid Organ Tumors Using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System
3. 学会等名 The 21st Asian Conference on Clinical Pharmacy (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Uchida M, Nakamura T, Kato K, Miyamoto T, Akashi K
2. 発表標題 Comparison between antiemetic effects of palonosetron and granisetron treated with R-CHOP
3. 学会等名 79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uchida M, Suzuki S, Sugawara H, Suga Y, Kokubun H, Uesawa Y, Nakagawa T, Takase H
2. 発表標題 Multicenter prospective observational study on pharmacist's contributions for adequate medication at hospitals and community pharmacies with cancer patients in palliative care
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田まやこ
2. 発表標題 緩和医療におけるポリファーマシーに対する薬剤師の介入に関する全国実態調査
3. 学会等名 第13回 日本緩和医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 まやこ, 鈴木 真也, 菅 幸生, 菅原 英輝, 国分 秀也, 植沢 芳広, 中川 貴之, 高瀬 久光
2. 発表標題 緩和医療におけるポリファーマシーに対する薬剤師の介入に関する多施設前向き観察研究
3. 学会等名 第29回 日本臨床精神神経薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川 貴之, 鈴木 真也, 内田 まやこ, 菅原 英輝, 菅 幸生, 国分 秀也, 植沢 芳広, 高瀬 久光
2. 発表標題 緩和ケア領域におけるポリファーマシーの現状と病院/薬局薬剤師の介入実態に関する全国アンケート調査
3. 学会等名 第29回 日本臨床精神神経薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田まやこ
2. 発表標題 緩和医療領域におけるポリファーマシーに対する薬剤師の介入に関する全国実態調査
3. 学会等名 第29回 日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田まやこ
2. 発表標題 緩和医療を担う薬剤師育成のための標準教育モデルの開発
3. 学会等名 第14回 日本緩和医療薬学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田まやこ
2. 発表標題 ポリファーマシーと医療安全
3. 学会等名 第14回 日本緩和医療薬学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計11件

1. 著者名 内田まやこ.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 304
3. 書名 フローチャート抗がん薬副作用	

1. 著者名 内田まやこ.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 396
3. 書名 薬局で役立つ経口抗がん薬～はじめの一步～	

1. 著者名 内田まやこ.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 456
3. 書名 がん薬物療法のひきだし	

1. 著者名 内田まやこ.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 677
3. 書名 図解 腫瘍薬学	

1. 著者名 内田まやこ.	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 348
3. 書名 白血病治療マニュアル改訂第4版	

1. 著者名 内田まやこ.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 203
3. 書名 がん薬物療法 - 副作用対策 & 曝露対策 -	

1. 著者名 内田まやこ.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 408
3. 書名 薬剤師レジメントマニュアル第3版	

1. 著者名 内田まやこ(分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 19
3. 書名 臨床腫瘍薬学	

1. 著者名 内田まやこ(分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 2ページで理解する標準薬物治療ファイル	

1. 著者名 内田まやこ(分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 5
3. 書名 がん化学療法レジメン管理マニュアル第3版	

1. 著者名 内田まやこ(分担執筆)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 13
3. 書名 整理して理解する抗がん薬 - 薬理・作用機序から理解する抗がん薬の使い方 -	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------