

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06720

研究課題名（和文）がん化学療法施行時の悪心・嘔吐リスク予測システムの構築と戦略的制吐療法の確立

研究課題名（英文）Personalization of antiemetic therapy based on pharmacokinetic-pharmacodynamic/toxicodynamic modeling and simulation

研究代表者

河淵 真治（Kobuchi, Shinji）

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：70747237

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：抗がん剤による悪心・嘔吐は、化学療法の中断または中止を招く結果、患者の生活の質と予後に強く影響を与えている。治療効果の改善を目的とした抗がん剤の血漿中濃度に基づく投与量決定が提唱されているが、副作用発現時の投与量の減量は画一的であり、経験則的な対応が施されている場合も少なくない。本研究では、膵がん化学療法施行時の薬物動態と悪心・嘔吐との関係性解明に向けた基礎的研究を行った。薬物動態-薬力学/毒性力学的（PK-PD/TD）モデル解析技術を駆使することで、動物実験データから臨床成績を予測することに成功した。今後、これらの成果を基盤に、抗がん剤の悪心・嘔吐リスク予測システムの構築が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の制吐療法は、制吐剤開発試験の結果や臨床での経験則に基づき考案され、発展してきた。より良い制吐療法の確立には、無数に存在する抗がん剤と制吐剤との組み合わせを1つ1つ検討する必要があるが、この方法では膨大な時間とコストが必要となる。本研究では、基礎研究結果に基づき、薬物の体内動態と抗腫瘍効果/毒性発現との関連性を数理学的モデルにて記述することで、臨床成績を予測することに成功した。この数理学的モデルアプローチを用いて悪心・嘔吐リスク予測システムを構築できれば、制吐剤の選択と投与量決定に科学的根拠を付加することが可能となる。これらの成果は、がん化学療法の個別化医療実現に貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Nausea and vomiting induced by anticancer drugs significantly affect the quality of life and prognosis of cancer patients, often leading to the interruption or discontinuation of chemotherapy. While dose determination based on plasma concentration of anticancer drugs has been proposed to improve antitumor efficacy, dose reduction upon the occurrence of side effects is often applied uniformly and sometimes handled empirically. The aim of this study is to elucidate the relationship between pharmacokinetics and toxicodynamics including chemotherapy-induced nausea and vomiting in pancreatic cancer treatment. Utilizing pharmacokinetic-pharmacodynamic/toxicodynamic (PK-PD/TD) model analysis techniques, we successfully predicted clinical outcomes from animal experiment data. These findings could contribute to develop a system to predict the risk of nausea and vomiting associated with anticancer drugs.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物動態-毒性学的（PK-TD）モデル解析 数理モデル解析 制吐療法 血液毒性 トランスレーショナルリサーチ 個別化医療 ファーマコメト릭ス がん化学療法

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤による悪心・嘔吐は、化学療法施行患者のうち半数以上が経験し、治療の継続・完遂を妨げ、患者の生活の質と予後に強く影響を与えている。医療技術の進歩に伴いがん化学療法レジメンが複雑になる中、個別化医療が急速に進む抗がん剤に対して、制吐療法では使用する抗がん剤の催吐性リスクに基づいた画一的な制吐剤投与が行われている。治療成績のさらなる向上と副作用軽減のためには、制吐療法においても、患者個々に応じた制吐剤の選択ならびに用法・用量調節が求められている。

現在の制吐療法は、制吐剤開発当時の試験結果や長年の臨床現場での経験則に基づき考案され、発展してきた。より良い制吐療法の確立には、無数に存在する抗がん剤と制吐剤との組み合わせを1つ1つ検討する必要があるが、この方法では膨大な時間と巨額なコストが必要となる。科学的根拠に基づいた上で効率的に制吐療法の個別化を実現するためには、制吐剤の体内動態と制吐作用との関連性を明らかにする必要がある。これらの関連性に基づき、化学療法施行後の悪心・嘔吐リスクの経時的变化を予測した上で、患者個々に応じた制吐剤の選択および用法用量設定を行う必要がある。そこで申請者は、薬物動態-薬力学/毒性力学 (PK-PD/TD) モデルを用いた数理的解析技術を駆使することで、化学療法施行後の悪心・嘔吐リスク予測システムの構築が可能であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、科学的根拠に基づいた制吐療法の個別化が実現可能かどうか明らかにすることを目的に、抗がん剤投与後の薬物動態と悪心・嘔吐との関連性を明らかにし、化学療法施行後の悪心・嘔吐リスク予測システムの構築を試みた。本研究では、悪心・嘔吐を含む毒性発現の頻度および重篤度が高いとされる膀胱がん化学療法のファーストレジメンである FOLFIRINOX (5-fluorouracil (5-FU)、イリノテカン、オキサリプラチン) 療法と GnP (ゲムシタピン、nab-パクリタキセル) 療法に注目した。数理的モデル解析技術を駆使し、得られた基礎研究結果から臨床成績を予測するためのトランスレーショナルアプローチ法の開発も試みた。

3. 研究の方法

(1) 膀胱がんモデルラットにおける抗がん剤投与後の薬物体内動態

Wistar 系雄性ラットの膀胱に、7,12-dimethylbenz[α]anthracene (5 mg) を含む 5% carboxymethyl cellulose 懸濁液を塗布し、約3ヶ月後に腹部触診にて腫瘍が確認できたものを膀胱がんモデルラットとして使用した。作製した膀胱がんモデルラットを FOLFIRINOX 群と GnP 群の2群に分類した。FOLFIRINOX 群には、5-FU 持続点滴 (50 mg/m²/hr、4時間) を行い、点滴開始直前にイリノテカン (180 mg/m²) とオキサリプラチン (5 mg/kg) を静脈内投与した。GnP 群には、ゲムシタピン (30 mg/kg) と nab-パクリタキセル (4 mg/kg) を静脈内投与した。各群ともに薬物投与後、経時的に頸静脈から採血し、血漿中の各薬物濃度を LC-MS/MS を用いて測定した。得られた薬物濃度データについて、Phoenix WinNonlin® (version 6.3, Certara USA, Inc., Princeton, NJ, USA) を用いて薬物動態速度論的解析を行った。

(2) 膀胱がんモデルラットにおける抗がん剤投与後の悪心・嘔吐評価

ラット催吐反応と関連のあるパイク行動 (異味症) と餌の摂取量を指標に、抗がん剤投与後の悪心・嘔吐を評価した。既報に従い、カオリン (495 g) に蒸留水 (160 mL) とアラビアゴム (5 g) を添加して混和後、通常飼料と同様の形状に成形して乾燥することでカオリンペレットを作製した。膀胱がんモデルラットに通常の餌とカオリンペレットを自由に摂取できる環境下にて3日間馴化させた後に、上記の抗がん剤をそれぞれ単剤投与し、投与後1週間経時的にカオリンペレットと通常の餌の摂取量を測定した。

(3) 膀胱がんモデルラットにおける抗がん剤投与後の血液毒性評価

研究方法 (2) で検討した結果、膀胱がんモデルラットでは重篤な悪心・嘔吐の発現を確認することができなかった。そこで、抗がん剤の血液毒性に着目し、毒性の代替指標として血球数を用いて抗がん剤暴露量と毒性発現との関連性を記述できる PK-TD モデルの構築を試みた。膀胱がんモデルラットを FOLFIRINOX 群と GnP 群の2群に分類し、研究方法 (1) と同様の方法で薬物を投与した。薬物投与後、経時的に頸静脈から採血し、白血球、好中球、リンパ球および血小板数を測定し、骨髄抑制の発生時期およびその重篤度を評価した。

(4) 抗がん剤投与後の血液毒性に関する PK-TD モデル解析

上記の実験にて得られた薬物血漿中濃度データと血球数とを用いて、抗がん剤投与後の血球

数の経時的变化を記述可能な PK-TD モデルの構築を行った。PK モデルにはコンパートメントモデルを採用し、血球数推移データを semi-mechanistic myelosuppression モデル (Friberg et al., 2002) に当てはめて解析をおこなった。得られた PK、TD パラメータのうち、ラット PK パラメータをヒト PK パラメータに置換するハイブリッドモデル解析手法を取り入れ、ヒトにおける骨髄抑制の発現程度と投与量との関係をシミュレーションした。なお、モデル解析には Phoenix WinNonlin® (version 6.3, Certara USA, Inc., Princeton, NJ, USA) を用いた。

(5) 膵がんモデルマウスにおける抗がん剤投与後の薬物動態、抗腫瘍効果、毒性評価

抗がん剤投与後の薬物の血中濃度と治療効果および毒性発現との関係性を同時に評価することを目的に、KRAS 変異陽性ヒト膵癌細胞である SUIT-2 細胞を約 9 週齢の KSN/Slc.ヌードマウスに皮下移植することで膵癌マウスモデルを作製した。GnP 療法 (ゲムシタピン 100 mg/kg、nab-パクリタキセル 10 mg/kg) を週に 1 回、6 週間にわたって静脈内投与した。薬物投与後、経時的に採血または腫瘍組織を採取した。治療効果は、腫瘍径より算出した腫瘍体積にて評価した。毒性指標として、定量的に評価可能な末梢神経障害を取り上げ、von Frey テストにて末梢神経障害の程度を評価した。治療効果と毒性の両方を加味した最適な用法・用量選択を目指し、得られたデータについて数理的モデル解析を実施し、ヒトでの治療成績の予測を行った。なお、ヒトでの治療成績の予測には、ハイブリッド PK-PD/TD モデルアプローチを採用した。

4. 研究成果

(1) 膵がんモデルラットにおける抗がん剤投与後の薬物体内動態と悪心・嘔吐の評価

膵がんモデルラットに FOLFIRINOX 療法を施した後の血漿中濃度推移について、5-FU、イリノテカンとその代謝物である SN-38、オキサリプラチンとして白金の血漿中濃度を定量的に測定できた。得られた各薬物の血漿中濃度データに既存のコンパートメントモデルを当てはめた結果、良好な PK パラメータを推定することができた。なお、母集団薬物動態解析を実施し、共変量について検討した結果、腎機能を示す血漿中クレアチニン値が白金のクリアランスに影響を及ぼし得る因子として考えられた。また、イリノテカンと SN-38 の体内動態を記述する際には、抗がん剤の組み合わせに応じて、カルボキシルエステラーゼを介した薬物相互作用を考慮する必要性が示唆された。GnP 療法を施した後の血漿中濃度推移については、ゲムシタピンおよびパクリタキセルともに 2-コンパートメントモデルで記述することが可能であった。したがって、膵がんモデルラットにおける FOLFIRINOX 療法ならびに GnP 療法を施行した後の各薬物の血漿中濃度を記述可能な PK モデルを構築することができた。

各抗がん剤を投与した後、催吐反応と関連するパカ行行動を指標としてカオリン摂取量をモニタリングした。まず、薬物を投与していないラットではカオリンを摂取しないことを確認した上で、5-FU、オキサリプラチン、イリノテカンをそれぞれ臨床に準拠した用量で単回投与し、カオリン摂取量を 1 週間モニタリングした。その結果、各薬物を投与した後も重篤な悪心・嘔吐の発現を確認できなかった。続いて、より重篤な毒性発現を示すと考えられた GnP 療法を施行した場合のカオリン摂取量、通常の餌の摂取量および体重変化をモニタリングしたところ、これらのデータについては個体差が大きく、数理的モデル解析を実施するには十分なデータを得ることができなかった。これらの結果については想定範囲内であったことから、当初の計画に則り、抗がん剤投与後の PK-PD/TD モデル構築を目指し、悪心・嘔吐に比べより定量的にモニタリングすることが可能である血球毒性に焦点を当て、以降の検討を行った。

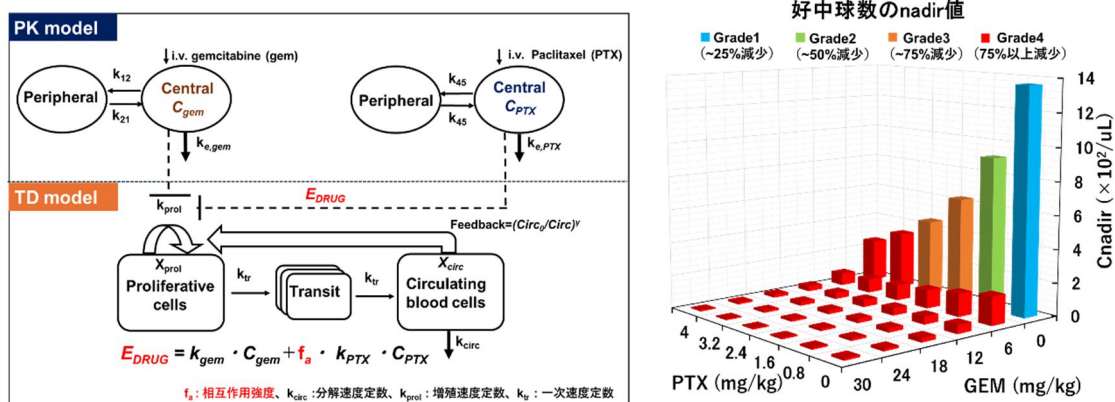


図 1. 膵がんモデルラットにおける GnP 療法施行後の骨髄抑制に関する PK-TD モデル (左図)、モデルシミュレーションによる好中球数の nadir 値 (C_{nadir}) とゲムシタピン (GEM)・nab-パクリタキセル (PTX) の投与量との関係 (右図)

(2) 膵がんモデルラットにおける抗がん剤投与後の血液毒性に関する PK-TD モデル解析
 膵がんモデルラットに FOLFIRINOX または GnP 療法を施行した後、白血球、好中球、リンパ球、血小板数について経時的にモニタリングした結果、投与 5~7 日目に血球数が最低となる nadir 値となり、その後、徐々にベースラインへと回復した。これらのデータに対し、上記の PK モデルと semi-mechanistic myelosuppression モデルとを組み合わせることで PK-TD モデル解析を行った (図 1 . 左図)。2 剤以上の抗がん剤を併用していることから、薬物を組み合わせた場合の骨髄幹細胞の分裂に及ぼす影響を記述するために、補正係数 (相互作用強度) をモデルに組み込むことで、毒性相互作用の強度を定量的に解析した。その結果、GnP 療法では、ゲムシタビンと nab-パクリタキセルを併用することで、毒性強度が相乗的に働くことが示された。そこで、ゲムシタビンおよび nab-パクリタキセルの投与量に応じて、好中球数の nadir 値をシミュレーションしたところ、重篤な発熱性好中球数減少症の発症を回避するには nab-パクリタキセルよりもゲムシタビンの投与量管理が重要であることが示唆された (図 1 . 右図)。

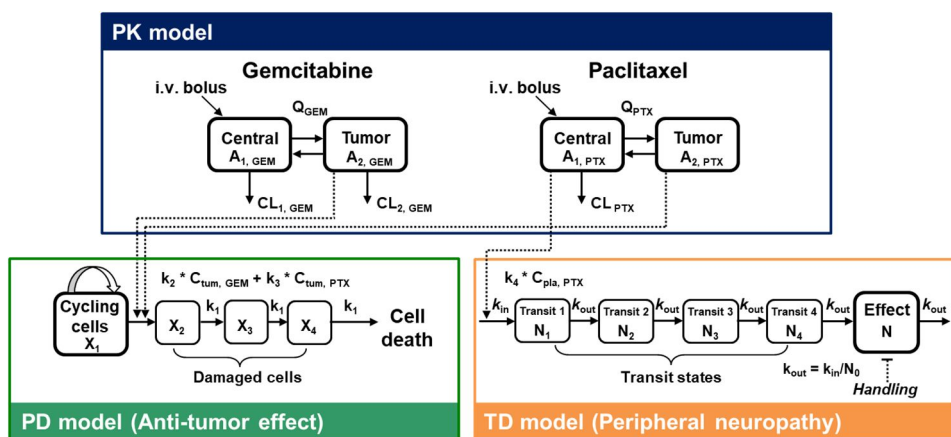


図 2. 膵がんモデルマウスにおける GnP 療法施行後の腫瘍増殖抑制効果と末梢神経障害 (von Frey test) に関する PK-PD/TD モデルの概略図

(3) 膵がんモデルマウスにおける抗がん剤投与後の PK-PD/TD モデル解析
 膵がんモデルマウスに対し、GnP 療法施行後の薬物の血漿中濃度、腫瘍中濃度、腫瘍体積及び von Frey 試験結果を用いて、これらの経時的推移を記述可能な PK-PD/TD モデルを構築した (図 2)。各薬物の血漿中濃度および腫瘍中濃度推移は、腫瘍組織からの薬物消失過程を含むモデルで記述できた。腫瘍体積には腫瘍増殖モデル (Simeoni et al., 2004) von Frey テストの結果には間接反応モデルを用いたところ、良好なモデルパラメータを推定することができた。母集団解析を行ったところ、各マウスデータについて、腫瘍増殖抑制に必要な腫瘍中濃度の閾

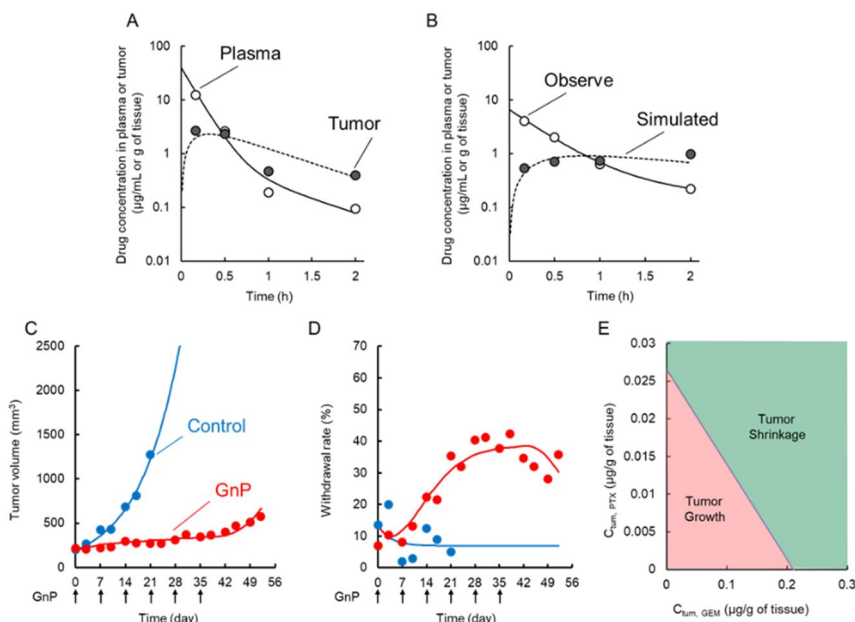


図 3. 膵がんモデルマウスにおける GnP 療法施行後のゲムシタビン (A) とパクリタキセル (B) の血漿中及び腫瘍中濃度推移 (A, B)、腫瘍体積推移 (C) と von Frey test による末梢神経障害の程度 (D) の実測値と PK-PD/TD モデルによる予測値、腫瘍増殖抑制効果発現に関わる腫瘍中濃度の閾値 (E)

値について、ゲムシタピンとパクリタキセルの閾値をそれぞれ算出することができた。すなわち、in vivo 環境下にてヒトの腫瘍細胞増殖抑制に必要な薬物暴露量を推定することに成功した(図3)。このモデルを用いて、ハイブリッド PK-PD/TD モデル解析を行い、ヒトでの GnP 療法後の奏効率をシミュレーションしたところ、75.1%と推定された。この推定値は、2023 年に報告された Phase 試験の結果(42.1%)と比較すると、過大評価であったが、本アプローチを用いることで治療効果と毒性発現リスクを同時に推定することが可能であった。これらの結果から、ハイブリッド PK-PD/TD モデルアプローチは、基礎研究結果からより良い投与設計法を構築へと繋げるための有用なツールとなり得ると考えられた。この数理的モデル手法は、2 剤以上の薬物を投与した場合の薬物血中濃度と毒性強度との関連性を記述していることから、悪心・嘔吐リスク予測システム構築にも応用できる可能性が示唆された。

以上、膀胱がん化学療法で使用される抗がん剤について、科学的根拠に基づいた抗がん剤の至適投与方法確立に向け、悪心・嘔吐予測システム開発の基盤となる研究を行った。抗がん剤による悪心・嘔吐作用を定量的に評価する点については課題が残されたものの、抗がん剤の体内動態と薬効/毒性との関連性を PK-PD/TD モデルにて記述することで、基礎研究結果から臨床成績を予測するアプローチ法を開発することができた。今後、本研究成果を基盤に、数理的モデルを用いて抗がん剤の予後予測が可能になれば、制吐療法における個別化医療の実現に大きく貢献できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kobuchi Shinji, Morita Atsuko, Jonan Shizuka, Amagase Kikuko, Ito Yukako	4. 巻 93
2. 論文標題 Translational PK-PD/TD modeling of antitumor effects and peripheral neuropathy in gemcitabine and nab-paclitaxel chemotherapy from xenograft mice to patients for optimal dose and schedule	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 365 ~ 379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00280-023-04625-5	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 Yasuhito Tsukushi, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda	4. 巻 44
2. 論文標題 Pharmacokinetic-toxicodynamic Modeling to Elucidate the Involvement of Dorsal Root Ganglion Neuron in Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 575 ~ 584
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.16846	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 Tanaka Takumi, Kobuchi Shinji, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki	4. 巻 53
2. 論文標題 Pharmacokinetic evaluation of oxaliplatin combined with S-1 (SOX) chemotherapy in a rat model of colorectal cancer with acute kidney injury: predictive renal biomarkers for dose optimisation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 613 ~ 620
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/00498254.2023.2283736	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 Kobuchi Shinji, Tsuda Motoi, Okamura Maki, Nakamura Takanori, Ito Yukako	4. 巻 43
2. 論文標題 A Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model Predicts Uracil-tegafur Effect on Tumor Shrinkage and Myelosuppression in a Colorectal Cancer Rat Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 1121 ~ 1130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.16257	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 Kobuchi Shinji, Matsui Megumi, Ito Yukako	4. 巻 52
2. 論文標題 Predictive marker for exposure-driven haematological toxicity of tegafur-uracil and proposed modified-dosage regimen by pharmacometric approach in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 697 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2022.2142696	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 Sakai Shuhei, Kobuchi Shinji, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Assessment of Drug-drug Interaction and Optimization in Capecitabine and Irinotecan Combination Regimen using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1522 ~ 1530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2021.12.021	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 Kobuchi Shinji, Kai Miyu, Ito Yukako	4. 巻 13
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Model-Based Evaluation of Intact Oxaliplatin in Rats with Acute Kidney Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 6382 ~ 6382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13246382	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 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Akari Yoshimoto, Kaito Shinzatio, Takumi Tanaka, Shinji Kobuchi, Yuuki Otsuka, Kikuko Amagase, Toshiyuki Sakaeda, Yukako Ito
2. 発表標題 Risk factor analysis for acute kidney injury during cancer chemotherapy in colorectal cancer with AKI model rats
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhito Tsukushi, Shinji Kobuchi, Yukako Ito and Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Preventive effect of omeprazole as drug repositioning strategy on onset of OIPN
3. 学会等名 日本薬物動態学会第38回年会 / 第23回シトクロムP450国際会議国際合同大会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takumi Tanaka, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Pharmacokinetics and biomarker analysis of SOX chemotherapy in chronic kidney disease model rats
3. 学会等名 日本薬物動態学会第38回年会 / 第23回シトクロムP450国際会議国際合同大会 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寺内涼音、吉岡宏祐、河淵真治、栄田敏之、伊藤由佳子
2. 発表標題 膀胱化学療法中の骨髄抑制予防のための用量調節の可能性
3. 学会等名 第73回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 竹若政国、河淵真治、栄田敏之、伊藤由佳子
2. 発表標題 末梢神経障害マネジメントに向けたクロノセラピー導入XELOX療法の提案
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 / 第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 磯橋 七帆、内田 光理、中山 怜、久川 かりん、田中 拓実、河淵 真治、栄田 敏之、伊藤 由佳子
2. 発表標題 慢性腎臓病患者におけるXELOX療法施行時の用量設定因子に関する基礎的検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 西村 響子、筑紫 康人、田中 拓実、河淵 真治、栄田 敏之、伊藤 由佳子
2. 発表標題 SOX療法時の時間治療導入による治療効果改善の可能性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小森 優月、伊藤 ひな、筑紫 康人、河淵 真治、栄田 敏之、伊藤 由佳子
2. 発表標題 オキサリプラチン長期投与時の後根神経節中白金分布に対する概日リズムの影響
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 瀬川 湖都、筑紫 康人、河淵 真治、栄田 敏之、伊藤 由佳子
2. 発表標題 数理的モデルに基づくクロノセラピー導入XELOX療法の有用性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉岡 宏祐、寺内 涼音、河淵 真治、柴田 敏之、伊藤 由佳子
2. 発表標題 GEM/nab-PTX療法時の血液毒性による減量・中止基準のための予測モデルの構築
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Moe Mizumoto, Shinji Kobuchi, Toshiyuki Sakaeda, Yukako Ito
2. 発表標題 Role of uracil and dihydrouracil plasma ratio as a fluoropyrimidine-related toxicity biomarker in FOLFIRINOX treatment to pancreatic cancer model rats
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Moe Taraki, Shinji Kobuchi, Toshiyuki Sakaeda, Yukako Ito
2. 発表標題 Alternative proposal of dose reduction method of capecitabine for cancer patients with pre-existing chronic kidney disease
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michi Kouno, Takumi Tanaka, Shinji Kobuchi, Toshiyuki Sakaeda, Yukako Ito
2. 発表標題 Explorative study for dose limiting factor in acute kidney injury during SOX treatment by population pharmacokinetic approach
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三井和樹、水本萌、河淵真治、栄田敏之、伊藤由佳子
2. 発表標題 FOLFIRINOX療法の骨髄抑制に関する薬物動態 / 毒性薬力学的評価
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上浦順子、河淵真治、栄田敏之、伊藤由佳子
2. 発表標題 がん診療時の急性腎障害発症によるcapecitabine体内動態の変動
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中拓実、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 急性腎障害発症が及ぼすSOX (S-1 + オキサリプラチン)療法の予後への影響
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 登坂一樹、川北亜実莉、伊藤由佳子、河淵真治、栄田敏之
2. 発表標題 FOLFIRINOX長期治療時のモデリング&シミュレーションアプローチによる予後予測の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 新里海翔、吉本朱里、田中拓実、河淵真治、栄田敏之、伊藤由佳子
2. 発表標題 急性腎障害発症時のXELOX療法の用量調節に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kitamoto Takaaki、Kobuchi Shinji、Ito Yukako、Sakaeda Toshiyuki
2. 発表標題 Risk management of peripheral neuropathy by platinum localization in dorsal root ganglion neurons with FOLFIRINOX
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uno Ritsuka、Kobuchi Shinji、Ito Yukako、Sakaeda
2. 発表標題 Pharmacokinetic-pharmacodynamic approach to predict paclitaxel-induced peripheral neuropathy in pancreatic cancer rats
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakai Shuhei、Kobuchi Shinji、Ito Yukako、Sakaeda Toshiyuki
2. 発表標題 Physiologically based pharmacokinetic model for drug-drug interaction in XELIRI regimen
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐竹智規、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 母集団薬物動態解析によるTS-1投与後の5-fluorouracilの日内変動の評価
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村寿々奈、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 FOLFIRINOX療法時の末梢神経障害リスクマネジメントに対するmodeling and simulationの利活用
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021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

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