

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460185

研究課題名(和文) 分子標的薬のPK解析とメタボロミクスを駆使した高精度治療戦略法の構築

研究課題名(英文) Precision medicine for molecular-targeted drugs using pharmacokinetics and metabolomics

研究代表者

島田 美樹 (Shimada, Miki)

鳥取大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10196488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究において申請者らは、癌治療に用いられる分子標的薬の高精度治療戦略を立てることを目的とし、分子標的薬の動態的特性と薬理作用ならびに副作用の指標となる予測マーカーを抽出することとした。まず、分子標的薬の副作用の発現時期から、投与初期の薬物動態が副作用の発現と関連すると考え、投与開始から7日間の分子標的薬の薬物動態学的な解析から、副作用の発現と関連する因子を抽出した。一方、分子標的薬服用前後の患者血清を用いて予試験的にプロテオーム解析を行い、解糖系/糖新生、TCAサイクル、クエン酸回路に関連する生体内物質における治療効果の有/無群にて差が認められた。

研究成果の概要(英文)：To establish the precision medicine for molecular-targeted drugs, we have performed the study on the pharmacokinetics and the pharmacodynamics in this study. Our data obtained the monitoring the blood concentration of drug and its major metabolite in patients suggests that pharmacokinetic parameters of molecular-targeted drugs are predictive markers for therapeutic and adverse effects. Preliminary, we have performed proteome analysis on the blood of patients prior/after taking molecular-targeted drugs. Between prior/after taking molecular-targeted drugs, we observed the difference of several endogenous compounds related to glycolysis/gluconeogenesis, TCA cycle, or citric acid cycle.

研究分野：医療薬学・薬物動態学

キーワード：分子標的薬 副作用発現 薬物動態学パラメーター 治療継続 メタボロミクス

1. 研究開始当初の背景

近年の分子標的薬の上市は、がん治療を内服という手軽な形に変え、従来の化学療法の様相を一変したが、臨床現場での分子標的薬の治療効果や副作用の発現は、患者毎に大きく異なっており、十分な治療効果を得られない、あるいは副作用により治療を断念するケースが多く見受けられる。治療効果を最大限に引き上げる試みは、患者に多大な利益をもたらすだけでなく、医療費抑制の観点からも極めて重要となる。まず、申請者らは、分子標的薬の1つであるソラフェニブの肝不全、肝性脳症の重篤な副作用の緊急安全性情報にて報告された事例、ならびに当院の副作用発現状況を確認したところ、いずれも投与開始後1週間以内に起こっていることを見出した。申請者は、これらの結果から、副作用発現の一因に投与初期の急激な血中濃度の上昇があると考え、東北大学大学院医学系研究科医学部倫理委員会にて承認を得たプロトコールに従ってソラフェニブの血中濃度モニタリングを開始した。その結果、ソラフェニブの投与初期の血中濃度プロファイルが患者毎に著しく異なること、また、一過性に高値を示す場合に副作用の発現率が高いことが判った。

分子標的薬の多くはその主要代謝経路にCYP3A4、また、組織移行にはABC1、ABC2などのトランスポーターが関与することが報告されている(*Cancer Treatment Reviews*, 35, 692, 2009)。これらの事から、分子標的薬の副作用マネジメントにおいて、検査値、および臨床所見に加えて薬物および代謝物の血中濃度モニタリングが有用であると考えられる。申請者らは、既に東北大学病院においてソラフェニブ以外の分子標的薬(スニチニブ、イマチニブ、エベロリムスなど)服用患者の血中濃度モニタリングを行っており、患者毎の詳細な動態学的解析と検査値や臨床所見と併せて副作用の回避に努め、治療の継続に貢献してきた。しかしながら、分子標的薬が相次いで承認されている一方で、腫瘍増大抑制効果の観点からの適正化についての研究は、国内外共に未だ十分な結果が得られていないのが現状である。東北大学病院のソラフェニブの臨床成績は、申請者らの薬物動態学的な介入後、20症例中10症例において腫瘍増殖抑制効果が期待でき、2か月以上のソラフェニブ服用継続となっている。しかしながら、残りの患者においては、腫瘍増大抑制効果が認められず、服用中止に至っている。このように治療効果の得られない理由として、癌細胞の性質、癌の大きさ、数、位置、転移の有無や病因の背景、分子標的薬投与開始時期など多くの標的組織側の課題も考えられる。本研究では、がん細胞の性質に着目し、これに起因する細胞内生体小分子の動態を把握し、分子標的薬の治療により大きく変動する因子をバイオマーカーとして治療効果関連因子として実臨床で検証することとした。

2. 研究の目的

今日のがん治療において分子標的薬は、癌細胞に特異的に発現する分子をターゲットとしているにも関わらず、臨床現場では期待通りの治療効果が得られないケースが多い。従来、がん化学療法の治療効果を左右するのは腫瘍の感受性であり、薬物血中濃度に依る処は極めて少ないとされてきた。しかしながら、最近、AUCを基準とした一定以上のトラフ値の調節が分子

標的薬の治療の有効性に重要であると報告された。これらの事を併せて考えると、分子標的薬によるがん治療は、薬物動態学的、ならびに薬力学的、両観点から最適化していく必要がある。即ち、患者毎の分子標的薬血中濃度のモニタリングに加えて、内因性低分子のメタボローム解析による治療効果関連のバイオマーカーを同時にモニターすることにより、安全で高精度な個別化がん治療を実現することが可能となる。本研究の目的は、治療効果から副作用回避までを科学的根拠に基づいた管理可能な分子標的薬の薬学的治療管理システムを構築することにある。

3. 研究の方法

(1) 分子標的薬、および代謝物の患者血中濃度モニタリング

ソラフェニブの服用開始となった肝細胞癌患者25名を対象に、副作用の発現により1か月以内に中止、あるいは減量した群、1か月以上服用継続できた群に分け、投与開始から7日間の早朝トラフ値を結んだソラフェニブ、および主要代謝物であるソラフェニブN-オキシドのArea under the curve ($AUC_{\text{sofafenib}}$, $AUC_{N\text{-oxide}}$)およびこれらの比($AUC\text{ ratio: } AUC_{N\text{-oxide}}/AUC_{\text{sofafenib}}$)を求めた。さらにReceiver operating characteristic (ROC)解析を行い、カットオフ値を求め、その値により患者を2群に分け、無増悪生存期間について比較を行った。

次いで、6か月以上ソラフェニブの服用を継続できた肝細胞癌患者の平均の早朝トラフ値濃度を求めることから、治療継続に有効な血中濃度を算出した。

(2) 患者血液を用いたメタボローム解析

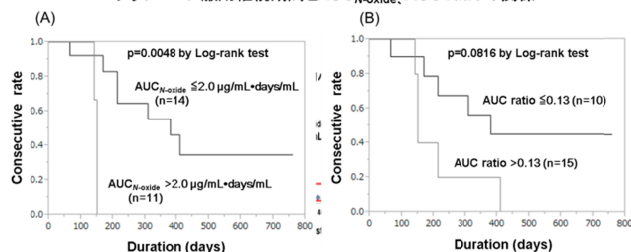
ソラフェニブ服用患者において治療効果の得られている患者の投与開始前と開始後の血液をCE-TOFMSのカチオンモード、アニオンモードにて測定を行った。次いでソラフェニブ服用患者において「治療効果の得られている患者」、「得られなかった患者」の血液を用いてメタボロームの比較解析を行った。

4. 研究成果

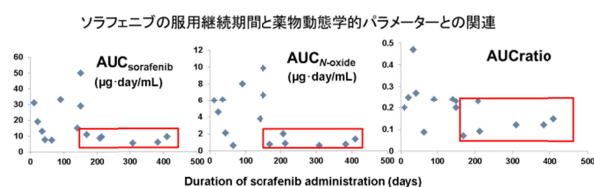
(1) 分子標的薬、および代謝物の患者血中濃度モニタリング

$AUC_{N\text{-oxide}}$ と $AUC\text{ ratio}$ は、有意にソラフェニブの減量/中止群にて高い値を示した ($P=0.031$, $P=0.0022$)。ROC解析を行ったところ、 $AUC\text{ ratio}$ は適度な副作用の予測因子であることが示された。患者を $AUC_{N\text{-oxide}}$ 、 $AUC\text{ ratio}$ の各々のカットオフ値 ($AUC_{N\text{-oxide}}: 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$, $AUC\text{ ratio}: 0.13$) で分けた時、無増悪生存期間は、有意に $AUC_{N\text{-oxide}} \leq 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{day/mL}$ の群で長いことが判った ($P=0.0048$, log-rank test)。これらの結果は、ソラフェニブの薬物動態学的パラメータは、投与一か月以内の副作用による投与中止や減量を予測可能であることが示された。

ソラフェニブ服用継続期間と $AUC_{N\text{-oxide}}$ 、 $AUC\text{ ratio}$ の関係



6か月以上、ソラフェニブの服用を継続できた患者の $AUC_{\text{sorafenib}}$, $AUC_{N\text{-oxide}}$, and AUC_{ratio} は、各々 7.7 ± 1.9 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{day}/\text{mL}$, 1.13 ± 0.56 $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{day}/\text{mL}$, and 0.14 ± 0.054 であった。これらの値からソラフェニブと *N*-オキシドのトラフ値を約 2.0 and 0.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に維持することが治療の継続を期待できるものと考えられる。



(2) 患者血液を用いたメタボローム解析

ソラフェニブの治療を受けている肝細胞癌患者をウイルスの感染の有無(-, B型, C型)に分けて治療前、治療後の血清を用いてメタボローム解析を予試験的に行ったところ、解糖系/糖新生、TCAサイクル、クエン酸回路においてウイルスの感染の有無による差が認められた。ソラフェニブ投与により、いずれの患者においても Gluconic acid の減少が認められた。Hypotaurine については、ウイルス(-)ならびにB型においてソラフェニブの治療効果ありと8週後のCTにて判定された患者において、効果なしと判定された患者より高い値を示した。今後、症例数を増やした詳細な解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者および研究連携者には下線) [雑誌論文] (計15件) 全て査読あり

- Hideaki Ishii, Miki Shimada, Hiroaki Yamaguchi, and Nariyasu Mano. A simultaneous determination method for 5-fluorouracil and its metabolites in human plasma with linear range adjusted by in-source collision-induced dissociation using hydrophilic interaction liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry. *Biomed. Chromatogr.*, in press. DOI: 10.1002/bmc.3743
- 小川勝弘, 椎木芳和, 金田達也, 高根 浩, 島田美樹 医療用医薬品の錠剤の識別コード調査と一包装調剤された持参薬の 鑑別に及ぼす影響について. 医薬品情報学会学術誌, 印刷中.
- 安達真紀子, 高根 浩, 篠塚和正, 森木邦明, 小川勝弘, 金田達也, 椎木芳和, 島田美樹 健康食品利用入院患者に対する薬学的介入内容の分析と管理アルゴリズムの構築. *医療薬学* 42:217-227, 2016.
- Miki Shimada, Hoshimi Okawa, Yasuteru Kondo, Takahiro Maejima, Yuta Kataoka, Kanehiko Hisamichi, Masamitsu Maekawa, Masaki Matsuura, Yuko Jin, Masaru Mori, Hiroyuki Suzuki, Tooru Shimosegawa, Nariyasu Mano. Monitoring serum levels of sorafenib and its *N*-oxide is essential for long-term sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Tohoku J Exp Med.*, **237**(3), 173-82 (2015). DOI: 10.1620/tjem.237.173
- Masamitsu Takahashi, Takahiro Saito, Miyabi Ito, Chiharu Tsukada, Yuki Katono, Hiroki Hosono, Masamitsu Maekawa, Miki Shimada, Nariyasu Mano,

Akifumi Oda, Noriyasu Hirasawa, and Masahiro Hiratsuka. Functional characterization of 21 CYP2C19 allelic variants for clopidogrel 2-oxidation.

Pharmacogenomics J., 15, 26-32 (2015). DOI: 10.1038/tpj.2014.30

- Taiki Kajiwara, Koh Miura, Shinobu Ohnuma, Miki Shimada, Toshihiro Komura, Masahide Toshima, Atsushi Kohyama, Katsuyoshi Kudoh, Sho Haneda, Hiroaki Musha, Takeshi Naitoh, Tetsuhiko Shirasaka, Michiaki Unno. Gastrointestinal toxicities of 5-fluorouracil increase the proportion of regulatory T cells in intestinal tract: advantages of alternate-day S-1 administration. *Int J Clin Oncol.* 20(5), 913-921(2015). DOI: 10.1007/s10147-015-0791-x. Epub 2015 Feb 5.
- 渡邊桂子, 菊地正史, 木皿重樹, 小笠原喜美代, 久道周彦, 石田孝宣, 鈴木直人, 村井ユリ子, 島田美樹, 富岡佳久, 石岡千加史, 眞野成康. 乳がん FEC100 療法におけるホスアプレピタント注とアプレピタントカプセルの有効性の比較. 医薬品相互作用研究, 39(1), 29-35 (2015)
- Yuriko Murai, Hiroyuki Suzuki, Masaru Mori, Hidehisa Tasaka, Naoto Suzuki, Miki Shimada, Hiroshi Sato, Noriyasu Hirasawa, Nariyasu Mano, Yoshihisa Tomioka. Outcomes of a Long-Term Case Review Program during the On-Site Training of Pharmacy Students. *YAKUGAKU ZASSHI.*, **135**(7), 917-23 (2015). DOI:10.1248/yakushi.15-00001
- Masamitsu Maekawa, Miki Shimada, Kousaku Ohno, Masami Togawa, Hiroshi Nittono, Takashi Iida, Alan F. Hofmann, Junichi Goto, Hiroaki Yamaguchi, Nariyasu Mano. Focused metabolomics using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry for analysis of urinary conjugated cholesterol metabolites from patients with Niemann–Pick disease type C and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Ann Clin Biochem.* 52(5), 576-587(2015). DOI: 10.1177/0004563214568871
- Toshihiro Komura, Koh Miura, Tetsuhiko Shirasaka, Shinobu Ohnuma, Miki Shimada, Taiki Kajiwara, Fumiyoshi Fujishima, Alex Philchenkov, Kei Nakagawa, Katsuyoshi Kudoh, Sho Haneda, Masahide Toshima, Atsushi Kohyama, Hiroaki Musha, Takeshi Naitoh, Chikashi Shibata, Michiaki Unno. Usefulness of alternate-day administration of S-1 and leucovorin in a xenograft mouse model of colorectal cancer: a shorter drug-free interval leads to more efficient antitumor effects. *Int. J. Clin. Oncol.*, 20, 117-125 (2015). DOI: 10.1007/s10147-014-0699-x. Epub 2014 May 8.
- Miki Shimada, Hoshimi Okawa, Takahiro Maejima, Toshiki Yanagi, Kanehiko Hisamichi, Masaki Matsuura, Kazutoshi Akasaka, Masami Tsuchiya, Yasuteru Kondo, Tooru Shimosegawa, Masaru Mori, Masamitsu Maekawa, Hiroyuki Suzuki, and Nariyasu Mano. A quantitative HPLC-UV method for determination of serum sorafenib and sorafenib *N*-oxide and its application in hepatocarcinoma patients. *Tohoku J Exp Med.*, 233(2), 103-112 (2014). DOI: 10.1620/tjem.233.103
- Masamitsu Maekawa, Miki Shimada, Takashi Iida, Junichi Goto, Nariyasu Mano. Tandem mass

spectrometric characterization of bile acids and steroid conjugates based on low-energy collision-induced dissociation. *Steroids*, 80(1), 80-91 (2014). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.11.016>

- 13) Hirohiko Shinkai, Tomoyuki Koike, Miki Shimada, Kenichiro Nakagawa, Katsunori Iijima, Yotaro Matsumoto, Masamitsu Maekawa, Nariyasu Mano, and Tooru Shimosegawa. Influence of the meal and genotype of CYP2C19 on the pharmacokinetics of proton pump inhibitors in healthy Japanese subjects. *Pharmacol. Pharm.*, 4, 502-509 (2013). DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2013.46073>
- 14) Masamitsu Maekawa, Yasushi Misawa, Ayako Sotoura, Hiroaki Yamaguchi, Masami Togawa, Kousaku Ohno, Hiroshi Nittono, Genta Kakiyama, Takashi Iida, Alan F. Hofmann, Junichi Goto, Miki Shimada, Nariyasu Mano. LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 β -sulfoxy-7 β -N-acetylglucosaminyl-5-cholen-24-oic acid and its amides: New biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids*, 78(10), 967-972 (2013). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.05.017>
- 15) Ryuichi Nishimura, Sho Nishioka, Ikuma Fujisawa, Hitoshi Shiku, Miki Shimada, Satoshi Sekiguchi, Keisei Fujimori, Akira Ushiyama, Tomokazu Matsue, Noriaki Ohuchi, Susumu Satomi, Masafumi Goto. Tacrolimus inhibits the revascularization of isolated pancreatic islets. *PLOS ONE*, 8, 1-8 (2013). DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056799>

[学会発表] (計 49 件)

- 1) Miki Shimada, Hoshimi Okawa, Yasuteru Kondo, Takahiro Maejima, Yuta Kataoka, Kanehiko Hisamichi, Masamitsu Maekawa, Masaki Matsuura, Yuko Jin, Tooru Shimosegawa, and Nariyasu Mano. Safe long-term sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma patients requires monitoring of serum levels of sorafenib and its N-oxide: a pilot study. ASCPT 2016 Annual Meeting (San Diego) 2016.3.8-3.12
- 2) 金田達也、山足敏昭、椎木 芳和、高根 浩、八本久仁子、島田美樹 鳥取県西部地域における一回量処方導入への取り組み 厚生労働科学研究「内服薬処方せんの記載方法標準化の普及状況に関する研究」研究報告会 イイノホール(東京都千代田区) 2016.3.29
- 3) 岩井ちさと、大谷豊司、秦 英司、長谷川一将、栢木啓介、高根 浩、島田美樹 アプレピタント併用下でのパクリタキセル+カルボプラチン(TC)療法がワルファリン内 服患者の PT-INR に及ぼす影響の調査 日本臨床腫瘍薬学会 学術大会 2016 鹿児島市民文化ホール/南日本新聞会館 みなみホール (鹿児島県鹿児島市) 2016.3.12-13
- 4) 金田達也、山足敏昭、椎木 芳和、高根浩、八本久仁子、島田美樹 鳥取県西部地域における一回量処方導入への取り組み 第 19 回中国病院薬学研究会 米子コンベンションセンター (鳥取県米子市) 2016.2.20
- 5) 三好由希子、高根 浩、北浦 剛、森下奨太、室田博美、中本成紀、上灘紳子、島田美樹、千酌浩樹

AUD と DOT を用いたカルバペネム系薬の使用動向評価と緑膿菌耐性との関連 第 20 回鳥取県医療薬学セミナー 米子市商工会議所 (鳥取県米子市) 2015.12.6

- 6) 中原慎平、涌嶋伴之助、金田達也、高根 浩、椎木芳和、島田美樹 計数調剤業務における調剤ミスの分析および対策の評価 第 20 回鳥取県医療薬学セミナー 米子市商工会議所 (鳥取県米子市) 2015.12.6
- 7) 前川正充、飯田隆、成田綾、大野耕策、島田美樹、山口浩明、眞野成康 尿中抱合型コレステロール代謝物によるニーマンピック病 C 型の化学診断の可能性 第 57 回日本先天代謝異常学会総会 大阪国際会議場 (大阪府大阪市) 2015.11.12-14
- 8) 前川正充、成田綾、大野耕策、飯田 隆、島田美樹、山口浩明、眞野成康 ニーマンピック病 C 型の診断マーカーとしての尿中抱合型コレステロール代謝物の性能評価 第 55 回日本臨床化学会年次学術集会 大阪大学コンベンションセンター (大阪府吹田市) 2015.11.1
- 9) 細田 さとみ、安達 真紀子、三好 謙一、岡野 淳一、法正 恵子、高根 浩、島田 美樹 標準化した健康食品・サプリメントの薬学的管理に基づいて重篤化を回避した薬物性肝障害の 1 例 第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会 高知市文化プラザかるぼーと (高知県高知市) 2015.10.31-11.1
- 10) 森木邦明、門脇美智子、木村公恵、横山勝利、足塚則子、齋藤憲輝、椎木芳和、池口正英、高根 浩、島田美樹 与薬時のインシデント件数減少に向けた薬剤師による処方仮オーダー入力と与薬カート導入の効果検証 第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会高知市文化プラザかるぼーと (高知県高知市) 2015.10.31-11.1
- 11) Miki Shimada, Hoshimi Okawa, Yasuteru Kondo, Takahiro Maejima, Yuta Kataoka, Kanehiko Hisamichi, Masamitsu Maekawa, Masaki Matsuura, Yuko Jin, Tooru Shimosegawa and Nariyasu Mano. Safe, long-term sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma is associated with metabolic ratio and exposure to a major metabolite, sorafenib N-oxide: A preliminary study. 20th Meeting of North American International Society for the Study of Xenobiotics (Orland) 2015.10.18 - 10.22
- 12) 太田 友樹、大倉 毅、古志谷 理恵、吉持 智恵、金子 周平、加藤 雅彦、谷口 晋一、山本 一博、島田美樹 患者と主治医の性格の組み合わせが糖尿病患者教育効果に及ぼす影響 第 58 回 日本糖尿病学会年次学術集会 海峡メッセ下関他(山口県下関市) 2015.5.21-5.24
- 13) 太田友樹、島田美樹、飯塚和彦、加藤克、加藤雅彦、山本一博 Apixaban と Amiodarone との併用は出血リスクを上げる可能性が示唆された 1 症例 第 79 回日本循環器学会学術集会 中之島会場/グランフロント大阪会場 (大阪府大阪市) 2015.4.24-4.26
- 14) 小川勝弘、金田達也、椎木芳和、高根 浩、島田美樹 .医療用医薬品の識別コードの実態と持参薬鑑別

- に及ぼす影響について 第 17 回医薬品情報学会
かごしま県民交流センター（鹿児島県鹿児島市）
2014.7.12-13
- 15) 島田美樹、眞野成康 分子標的薬の相互作用～臨床現場からの発信～ 第 69 回医薬品相互作用研究会シンポジウム 仙台国際センター（宮城県仙台市）2014.5.31
 - 16) 島田美樹、眞野成康 ソラフェニブの血中濃度モニタリング：肝細胞癌治療マネジメントの現状と課題 日本病院薬剤師会東北ブロック第 4 回学術大会 仙台国際センター（宮城県仙台市）2014.5.31-6.1
 - 17) 須賀 隆浩、前川正充、森大、鈴木裕之、島田美樹、眞野成康 カラムスイッチング UHPLC-UV によるエルロチニブ及び代謝物の血中濃度測定法 日本薬学会第 134 年会 ホテル日航熊本他（熊本県熊本市）2014.3.27-30
 - 18) 阿部一樹、鈴木裕之、前川正充、島田美樹、眞野成康 尿中のカルニチン及びアシルカルニチンとセフジトレンの同時分析法の構築 日本薬学会第 134 年会 ホテル日航熊本他（熊本県熊本市）2014.3.27-30
 - 19) 吉田真貴子、鈴木裕之、佐藤祐司、田坂英久、島田美樹、村井ユリ子、眞野成康 コーチング手法を取り入れた薬学長期実務実習における実習生指導 日本薬学会第 134 年会 ホテル日航熊本他（熊本県熊本市）2014.3.27-30
 - 20) 近藤泰輝、岩田朋晃、木村修、諸沢樹、藤坂泰之、島田美樹、小暮高之、二宮匡史、下瀬川徹 進行肝細胞癌患者におけるソラフェニブ血中濃度と免疫動態解析 第 100 回日本消化器病学会総会 東京国際フォーラム（東京都千代田区）2014.4.23-26
 - 21) 小林美奈子、菊地正史、鈴木裕之、吉田真貴子、木皿重樹、松浦正樹、久道周彦、村井ユリ子、島田美樹、眞野成康 抗がん剤調製支援システムとフルオレインナトリウムを用いた抗がん剤模擬調製実技講習の有用性 日本病院薬剤師会東北ブロック第 4 回学術大会 仙台国際センター（宮城県仙台市）2014.5.31-6.1
 - 22) 高崎新也、柳利樹、鈴木裕之、齋藤英郎、伊藤明宏、鈴木文子、久道周彦、荒井陽一、島田美樹、眞野成康 エベロリムス投与により肝機能障害が認められた患者の血中エベロリムス濃度推移 日本病院薬剤師会東北ブロック第 4 回学術大会 仙台国際センター（宮城県仙台市）2014.5.31-6.1
 - 23) 渡邊桂子、菊地正史、木皿重樹、小笠原喜美代、久道周彦、石田孝宣、鈴木直人、村井ユリ子、島田美樹、富岡佳久、石岡千加史、眞野成康 乳癌 FEC100 療法におけるホスアプレピタント注とアプレピタントカプセルの有効性と安全性の比較検討 日本病院薬剤師会東北ブロック第 4 回学術大会 仙台国際センター（宮城県仙台市）2014.5.31-6.1
 - 24) 村井ユリ子、佐藤真由美、久道周彦、松浦正樹、木皿重樹、中川直人、吉田真貴子、富岡佳久、島田美樹、眞野成康 病院薬剤部における人材育成プログラムの編成 医療薬学フォーラム 2014 第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム ビッグサイト TFT ホール（東京都江東区）2014.6.28-29
 - 25) 相馬真志、菊地正史、前川正充、鈴木裕之、久道周彦、山口浩明、島田美樹、眞野成康 カラムスイッチング LC/ESI-MS/MS を用いるミコフェノール酸の血中濃度測定法の構築 第 24 回日本医療薬学会年会 名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）2014.9.27-28
 - 26) 椎木芳和、安達真紀子、金田達也、小川勝弘、涌嶋伴之助、森木邦明、村田貴弘、寺本圭、佐藤裕也、高根浩、島田美樹 内服薬処方せん記載方法標準化の実施と薬剤部の取り組み（1）～処方せん記載標準化対応システムの構築と評価～ 第 24 回日本医療薬学会 名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）2014.9.27-28
 - 27) 安達真紀子、椎木芳和、小川勝弘、金田達也、足塚則子、齋藤 憲輝、池口 正英、高根 浩、島田美樹 内服薬処方せん記載方法標準化の実施と薬剤部の取り組み（2）～薬剤部における医療安全対策とその評価～ 第 24 回日本医療薬学会 名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）2014.9.27-28
 - 28) 金田達也、涌嶋 伴之助、長谷川真紀、平井和也、氏原浩善、椎木芳和、安達真紀子、小川勝弘、高根浩、島田美樹 内服薬処方せん記載方法標準化の実施と薬剤部の取り組み（3）～薬連携の重要性～ 第 24 回日本医療薬学会 名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）2014.9.27-28
 - 29) Nariyasu Mano, Masamitsu Maekawa, Takashi Iida, Junichi Goto, and Miki Shimada Tandem mass spectrometric characterization of bile acids and steroid conjugates for developing a focused metabolome analysis method. Falk symposium 194, XXIII International Bile Acid Meeting (Freiburg, Germany) 2014.10.8-9
 - 30) Masamitsu Maekawa, Masatoshi Kudo, Takashi Iida, Yasuteru Kondo, Tooru Shimosegawa, Junichi Goto, Miki Shimada, and Nariyasu Mano Analysis of conjugated bile acids in serum and urine of the patients with non-alcoholic steatohepatitis using liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Falk symposium 194, XXIII International Bile Acid Meeting (Freiburg, Germany) 2014.10.8-9
 - 31) 島田美樹、眞野成康 血中濃度モニタリングを基にした分子標的薬処方設計支援 第 24 回日本臨床化学会東北支部総会シンポジウム KKR ホテル仙台（宮城県仙台市）2013.7.20
 - 32) 鈴木裕之、阿部一樹、前川正充、島田美樹、眞野成康 小児のセフジトレンピボキシル長期服用に伴う低血糖の回避を目的とした尿中カルニチン、アシルカルニチン及びセフジトレン同時分析法 第 24 回日本臨床化学会東北支部総会 戦災復興記念館（宮城県仙台市）2013.7.20
 - 33) 島田美樹、前川正充、眞野成康 LC/MS/MS による抗がん薬の治療薬物モニタリング 第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 昭和大学 旗の台キャンパス（東京都品川区）2013.8.2-3
 - 34) 須賀隆浩、前川正充、森大、鈴木裕之、島田美樹、眞野成康 UHPLC-UV を用いるエルロチニブ及び代謝物の血中濃度測定法の構築 第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム 昭和大学 旗の台キャンパス（東京都品川区）2013.8.2-3
 - 35) 島田美樹、大川星美、前嶋隆弘、近藤泰輝、下瀬川徹、久道周彦、松浦正樹、眞野成康 肝細胞癌患者における ソラフェニブ投与に伴う副作用発現と薬

- 物動態学的因子の関連 第 51 回日本癌治療学会学術集会 京都国際会議場 (京都府京都市) 2013.10.24-10.26
- 36) 片岡佑太、菊地正史、中川直人、木皿重樹、高橋哉子、小笠原喜美代、我妻恭行、久道周彦、鈴木直人、村井ユリ子、富岡佳久、石岡千加史、島田美樹、眞野成康 PTX の前投与におけるラニチジン注とファモチジン注のアレルギー発現率の比較 第 68 回医薬品相互作用研究会シンポジウム 大手門パルズ (山形県山形市) 2013.5.25-26
- 37) 鈴木裕之、北村奈央子、柳利樹、相馬真志、佐藤祐司、前川正充、石澤賢一、張替秀郎、島田美樹、眞野成康 同種臍帯血移植直後にポリコナゾールの血中濃度が低下した一症例 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 38) 中村昌由、鈴木裕之、森 大、内田 敬、前川正充、島田美樹、眞野成康 LC/ESI-MS/MS による患者血清中のパクリタキセル及び代謝物とカルボプラチンの同時測定法 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 39) 庄司依莉子、前川正充、森大、鈴木裕之、島田美樹、眞野成康 がん化学療法レジメンで用いられる薬物の血中濃度一斉分析法 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 40) 高橋理充、前川正充、島田美樹、眞野成康、平澤典保、平塚真弘 クロビドグレル 2-酸化活性における 21 種類の CYP2C19 パリアントアレルの機能解析 第 7 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 東北大学片平キャンパス さくらホール (宮城県仙台市) 2013.11.23-24
- 41) 片岡佑太、久道周彦、近藤泰輝、松浦正樹、田坂英久、下瀬川徹、島田美樹、眞野成康 肝細胞がん患者において sodium alginate により sorafenib の吸収阻害が示唆された 1 例 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 42) 渡邊桂子、菊地正史、木皿重樹、小笠原喜美代、久道周彦、石田孝宣、鈴木直人、村井ユリ子、島田美樹、富岡佳久、石岡千加史、眞野成康 乳癌 FEC100 療法におけるホスアプレピタント注の有効性と安全性の検討 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 43) 正木拓陽、白石有紗、岸川友紀、高崎新也、田中明、斉藤数弘、加藤雅之、前川正充、島田美樹、木皿重樹、佐藤真由美、松浦正樹、久道周彦、眞野成康 高機能抗がん薬自動調製装置の開発 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 44) 尾崎英実、小原拓、前川真央、吉中千佳、草場美津江、中川直人、飯田優太郎、鈴木文子、島田美樹、佐賀利英、佐藤真由美、久道周彦、松浦正樹、眞野成康 授乳と薬剤使用に関する問い合わせ内容の調査 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 45) 高崎新也、柳 利樹、鈴木裕之、齋藤英朗、伊藤明宏、鈴木文子、松浦正樹、荒井陽一、島田美樹、眞野成康 透析患者の血中スニチニブ濃度を測定した 1 症例 第 23 回日本医療薬学会年会 東北大学川内キャンパス他 (宮城県仙台市) 2013.9.21-22
- 46) Miki Shimada, Hoshimi Okawa, Takahiro Maejima, Yasuteru Kondo, Tooru Shimosegawa, Kanehiko Hisamichi, Masaki Matsuura, and Nariyasu Mano. Pharmacokinetics of sorafenib correlates with adverse effects upon dosage reduction or withdrawal in patients with hepatocellular carcinoma. 10 th International Society of Study of Xenobiotica (Tront, Canada), 2013.9.29-10.3
- 47) 高橋理充、齋藤雄大、伊藤雅、塚田智晴、上遠野裕城、細野寛貴、前川正充、島田美樹、眞野成康、平澤典保、平塚真弘 クロビドグレル代謝における CYP2C19 パリアントアレルの機能解析 日本薬物動態学会第 28 回年会 タワーホール船堀 (東京都江戸川区) 2013.10.9-11
- 48) 村井ユリ子、鈴木裕之、森 大、吉田真貴子、久道周彦、島田美樹、眞野成康 病院実習における選択プログラムの導入・実施と評価 第 52 回日本薬学会東北支部大会 東北大学川内キャンパス (仙台) 2013.10.20
- 49) 齋藤英郎、伊藤明宏、並木俊一、山田成幸、島田美樹、柳 利樹、高崎新也、荒屋世一、久道周彦、荒井陽一 腎癌に対する分子標的薬治療における薬物血中濃度モニタリングの重要性 第 51 回日本癌治療学会学術集会 (京都) 2013.10.24-10.26

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島田 美樹 (SHIMADA MIKI)
鳥取大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：10196488

(2) 研究分担者

眞野 成康 (MANO NARIYASU)
東北大学病院・教授
研究者番号：50323035
(H25 年度のみ)

(3) 連携研究者

前川 正充 (MAEKAWA MASAMITSU)
東北大学病院・助教
研究者番号：70572882
(H25 年度のみ)