

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：34521

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02588

研究課題名(和文)mTOR阻害薬を活用した臓器移植後の腎保護指向型免疫抑制療法の開発

研究課題名(英文)Development of renal protection-oriented immunosuppressive therapy after organ transplantation utilizing mTOR inhibitor

研究代表者

増田 智先(Masuda, Satohiro)

姫路獨協大学・薬学部・教授

研究者番号：90303825

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,460,000円

研究成果の概要(和文)：臓器移植後の免疫抑制療法において、これまでタクロリムスやシクロスポリンが中心的な役割を担ってきたが、慢性的な腎毒性が問題とされてきた。そこで、術後管理の免疫抑制レジメンにおいて、mTOR阻害薬併用の効果的かつ有害反応を回避する投与設計法の開発を目的とした。タクロリムスを用いた腎線維化モデルラットでは、エベロリムスの併用によって線維化の進行抑制ならびに線維化領域の削減という治療効果を認めた。臨床症例において、タクロリムスおよびエベロリムスそれぞれ 個別の血中濃度調節を行う従来の方法に加えて、両薬物のトラフ濃度(次回投与直前の血中濃度)の和を参考とするより簡便な手法の有用性を提示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器移植後の免疫抑制療法において、カルシニューリン阻害薬(タクロリムス、シクロスポリン)は移植臓器の生着率を著しく向上させてきたが、組織の線維化という病理像を示す毒性を引き起こすことが問題とされてきた。今回、新しいクラスのmTOR阻害薬を併用することにより、タクロリムスの用量を抑制し、移植術後の腎毒性を軽減するための新たなモニタリング戦略を構築することができた。さらに、mTOR阻害薬の併用はタクロリムスによって引き起こされた組織の線維化領域の削減にも効果を示した。これらの結果は、臓器移植術を受けた患者の術後腎機能低下という合併症を回避し、QOL向上に役立つものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Chronic allograft nephrotoxicity induced by calcineurin inhibitors has been also raised as a severe problem in the transplant patients receiving these drugs. The renal fibrosis model rats using the treatment of ischemia-reperfusion injury with daily administration of tacrolimus, coadministration of mTOR inhibitor everolimus suppressed the progression of interstitial fibrosis in comparison with the tacrolimus alone. In clinical cases, the pharmacokinetic monitoring of the sum of the trough concentrations of tacrolimus and everolimus seems to be easier than that of the conventional separate monitoring of tacrolimus and everolimus, respectively. These results suggest that the present pharmacokinetic monitoring such as sum of each trough measurement of tacrolimus and everolimus is useful in posttransplant immunosuppressive therapy obtaining the decreasing tacrolimus-induced CNI-induced renal interstitial fibrosis by the pharmacological effect of mTOR inhibitor after organ transplantation.

研究分野：臨床薬理学、医療薬学

キーワード：免疫抑制薬 副作用 有害反応 移植 バイオマーカー mTOR カルシニューリン阻害薬 遺伝子多型

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

臓器移植医療において、術後管理は移植片生着の成否を左右する中心的要素として位置づけられており、術後ほぼ毎日のように実施される免疫抑制薬の血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring, TDM）の重要性は、過去30年以上にわたり世界中に浸透している。20世紀後半に登場してきたカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）は、糖質コルチコイドや代謝拮抗薬であるアザチオプリンと比較してTリンパ球に対する特異性が高いことから、移植片に対する免疫反応の抑制を目的とした臓器移植領域において中心的薬物として捉えられてきた。一方、カルシニューリン阻害薬は様々な有害反応を示すが、特に慢性腎毒性と言われる腎間質の高度な線維化を伴う機能低下が問題とされ、腎以外の移植臓器では肝移植後の患者における腎機能低下が最も高いことが報じられている（Ojo Aら、*N Engl J Med*, 349: 931-940, 2003）。特に腎移植領域では、移植腎を拒絶反応から守るための免疫抑制薬はその過剰な薬理反応による腎機能低下を引き起こすというジレンマに陥り、様々な術後管理法の試行錯誤がなされてきた。中でもミコフェノール酸モフェチル（MMF）は腎臓に対する影響が小さいことから、積極的にカルシニューリン阻害薬との併用が行われ、拒絶反応の抑制という点で一定の成果を上げてきた。しかしながら、MMFに反応性が乏しい患者群においては、ステロイド抵抗性の拒絶反応を併発するなど予後に大きく影響を及ぼす事例が散見され、MMF以外の新たな併用薬の登場が待たれてきた。国外においてタクロリムスとほぼ同時期に開発されたmTOR阻害薬シロリムスは、欧米の腎移植領域や心臓移植領域における使用実績はあるものの本邦における開発は行われず、その有用性は長らく未知数として理解されてきた。近年、体内からの消失半減期が60時間程度と長いシロリムスをより扱いやすくすることを目的に開発されたエベロリムスは、その消失半減期を35時間程度として登場し、本邦では2007年より心臓移植領域において使用が開始された。2011年12月には腎移植後、2018年2月には肝移植後の患者に対し使用が承認されるなど、MMFに代わる新しいクラスの薬物として期待される。海外では、低用量のタクロリムスとエベロリムスの併用という臨床試験において、常用量のタクロリムスを投与した患者群と比較して遜色のない拒絶反応抑制効果を発揮しながら、腎毒性の有意な抑制をもたらすことが明らかとされ、本邦においても腎機能の比較的低下した患者への使用において期待されている。しかしながら、エベロリムスの目標血中濃度はシクロスポリンとの併用で用いられた3~8 ng/mLが設定されているのみであり、腎移植領域、肝移植領域においても同様で良いのか、タクロリムスの目標血中濃度との関係性など臨床面において解明されるべき点が多い。さらに、エベロリムスが細胞内の受容体として結合するFKBP1A（FK506-binding protein 1A）は、タクロリムスの細胞内受容体としても知られており、T細胞内において両薬物が細胞内受容体を中心とした相互作用を引き起こす可能性が想定される。

2. 研究の目的

腎移植並びに肝移植後のタクロリムス使用における目標血中濃度は、術後経過日数によるものの概ね5~15 ng/mLとされる。一方、エベロリムスの目標血中濃度は承認当初のシクロスポリンとの併用下の心臓移植患者において推奨された3~8 ng/mLがそのまま使用されている。本研究では海外の臨床研究を参考に、エベロリムスを併用する際のタクロリムスの目標血中濃度をどの程度引き下げるのが適切なのか、患者個別に併用前後で変更するのか、などの解決を目標に動物

実験と臨床研究を並行し、解明することを目指した。すでに臨床での使用経験が豊富な MMF の使用に際しては、過去の臨床試験の結果から多数の TDM 測定点に基づく AUC (area under the concentration-time curve) を指標とした投与設計が推奨されている。一方、本邦では MMF の TDM は保険適応でないこと (本件については 2020 年 4 月より保険適応となった)、トラフモニタリングが一般的に浸透していることから、その使用法について未確定な部分が多いとされる。さらに、過去の MMF の TDM に関するエビデンスの多くは腎移植や心移植を対象とした臨床試験が中心となっており、世界でも類を見ない生体部分肝移植がそのほとんどを占める肝移植領域における使用法については未解明な点が多く残されている。そこで、エベロリムスの使用法解明に加えて、特に肝移植周術期における MMF の使用法構築を目指した臨床試験を追加することとした。また、肝移植領域では術後 4 週間以後でなければエベロリムスの併用は承認されていないものの、腎移植領域では de novo 使用 (移植術直後からの使用) がなされており、タクロリムスによる腎間質の線維化を抑制するという目的において、ラットを用いた腎間質の線維化モデルを用いた検討により、有効性の評価を目指した。特に、ラットを用いた解析では、薬物併用による線維化の軽減について mTOR カスケードに関わる分子の関連を含めて解析し、mTOR 阻害薬が誘引するオートファジーの効果を念頭にした評価を目的とした。臨床ならびに動物実験から得られる結果双方を統合し、これまでのカルシニューリン阻害薬を中心とした術後免疫抑制両方に対し、mTOR 阻害薬 (エベロリムス) を併用することによる腎保護効果の分子機構に加えて、両薬物の TDM 戦略 (用量調節方、TDM 実施の頻度等) に対し有用な提言ができることを到達目標とした。その中で、タクロリムスの体内動態の個人差を説明する上で重要な因子として知られるチトクロム P450 (CYP) 3A5*3 多型の影響に加えて、CYP の再活性化において重要な役割を担うことが知られる P450 oxidoreductase (POR) *28 多型の重要性について同時に明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 被験者

九州大学医系地区部局ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会より「臨床で有用性の高い薬剤性腎障害バイオマーカーの探索に関する研究 (許可番号 588)」を得た上で腎臓移植予定の患者より同意を取得した。患者からの同意取得に際しては、病棟担当薬剤師または主治医からの十分な説明の後、一旦持ち帰り、次回来院時に記名押印した同意書の提出を求めた。血液サンプルについては、腎移植後ならびに肝移植後の免疫抑制薬血中濃度測定用に採血されたサンプルの余剰分を用いることとした。また、尿検体については、術後 3、6、9、12 ヶ月目に採取される移植腎の生検組織の採取時に外来エリアにおいて患者自身が採取し、担当看護師が決められた場所に保管、担当薬剤師が搬送するという流れとした。なお、早朝第一尿には夜間を通じて膀胱に蓄積した尿が、漏出した酵素によって分解等の影響を受けるため、採取する尿は早朝第一尿以外の随意尿とした。肝移植患者におけるエベロリムスの使用開始は、移植術後退院後の外来における導入が殆どであることから、外来診療時の血液サンプルの余剰分を用いた解析を行うこととした。

(2) 遺伝子多型解析

タクロリムスやエベロリムスの測定には EDTA2K を抗凝固剤とした全血検体を用いることから、血中濃度測定用に採取された血液の余剰分を用い、CYP3A5*3、POR*28 の一塩基多型 (SNP)

について TaqMan プローブを用いた蛍光 PCR 法により調べることにした。なお、本方法ではあらかじめ人工合成した cDNA を陽性コントロールとして常に反応を同時に行うことによって、偽陽性および偽陰性が検出されないことを確認している。

(3) タクロリムス誘発腎間質線維化モデルラットの構築

Wistar 系雄性ラット (8 週令前後) を用いて作成した。すなわち、腹部大動脈から分岐する左右の腎動静脈を 37 度で保温したステンレスプレート状において 45 分間結紮し、開放と同時にタクロリムス (5mg/day) の投与を開始した。投与開始 2 週間目に犠牲死させ、腎組織、血液サンプル等の回収を行った。なお、エベロリムス 投与群は 0.2mg/kg をタクロリムスと同時に投与を開始した。虚血再灌流障害とタクロリムスの投与を併用することによって、腎間質の高度な線維化を確認した。腎組織の評価については薄切の後、PAS 染色、HE 染色、マッソントリクローム染色を実施し、間質の線維化についてはマッソントリクローム染色を行なった組織片において染色領域の面積を求め評価を行うことにした。

4. 研究成果

(1) 腎移植症例 70 例を対象に腎生検組織の病理検査の余剰分を用いて組織中タクロリムスならびにその主要代謝物 (M-I, M-II, M-III) の定量数値化に成功した。引き続き腎組織中のタクロリムスならびにその一次代謝物の蓄積量、CYP3A5 遺伝子多型、タクロリムス血中濃度と急性拒絶反応または腎組織病変の進行との比較解析を進めた結果、ドナー由来移植腎組織中のタクロリムス濃度は腎に発現する CYP3A5 の*3 遺伝子多型の影響を受けず、血中濃度により強く依存して変化すること、また局所腎組織中のタクロリムス濃度は直接的な急性拒絶反応ならびにタクロリムスによる腎毒性の予測因子とはならないことが示唆された。したがって、ドナー由来の移植腎組織中に蓄積するタクロリムスは、CYP3A5 活性に加えて血中濃度の影響も強く受けることが明らかとなった。さらに、エベロリムスの組織中濃度についても数値定量化に成功し、術後経過との比較を行った。その結果、現状では臨床的重要性に関する結果を得ることができず、さらなる症例数の追加と術後複数回のプロトコル腎生検を用いた濃度測定データの蓄積が必要であると考えられた。並行して腎移植症例の術後経過におけるエベロリムス TDM について検討を進めた結果、患者による個人差は認められるもののタクロリムスに比してエベロリムスの血中濃度推移の安定性が高い傾向が認められた。これまで、タクロリムスの血中濃度データについては固体内変動 (同一患者における測定結果の変動) が大きく、多くの場合前回診療から今回にかけてアドヒアランスの不良を疑う場面が散見された。一方、今回の検討において、タクロリムスの血中濃度データに比してエベロリムスの測定値の安定性が高いことが判明し、患者のアドヒアランスをより正確に評価することが可能になったと考えられる。従って、腎移植術後の外来診療におけるエベロリムス血中濃度モニタリングデータの推移は、拒絶反応抑制に加えて患者のアドヒアランス確認にも応用可能であることが示唆された。

(2) 肝移植患者における MMF の用量調節はトラフ濃度を参考にした調節を否定しないものの、腎移植領域と同様に AUC を参考とした用量調節が推奨される。しかしながら、推奨される AUC は 30~60mg hr/L とされていること、生体部分肝移植術を受けた患者では肝重量が十分な腎移植患者に比してその代謝能が低いため、低用量でも高値となる危険性が高い。従って、適切な用量設定の指標が不明であった。また、静注製剤は存在せず、MMF はカプセル剤のみの使用

となるため、術直後における投与では脱カプセル作業を伴う医療従事者の暴露問題が指摘されている。そこで新たに発売された小児用簡易懸濁剤の肝移植患者への応用を念頭に術直後の患者に対する MMF の用量設定について検討を進めた。その結果、脱カプセル作業を必要としない簡易懸濁剤の利便性は高いだけでなく医療従事者の薬剤暴露という安全性の側面からその有用性が明らかとなった。さらに、経鼻チューブから懸濁剤を投与することによって速やかに高い AUC を得ることができるなど、臨床的有用性を確認することができた。

(3) 肝移植後のエベロリムスの導入は移植4週目以降ということが定められていることから、外来患者を中心に実施症例の情報収集を行った。外来導入が主となる肝移植患者においては、自宅観察中に散見される有害反応(口内炎等)のため、患者自身が服用を中止する事例が複数存在することから、用量調節の困難なことが示された。そこで、タクロリムスとエベロリムスのトラフ濃度について、それぞれの血中濃度測定値に対応した用量調節を行うのではなく、タクロリムスとエベロリムス合わせて 10ng/mL 前後という practical な目標の設定を提示した結果、一部の患者においては良好な治療経過を辿ることが観察された。

(4) これまで、腎全摘モデルラットを用いた検討において、慢性腎不全状態(糸球体の硬化、白血球の浸潤、間質の線維化)に対するエベロリムスの投与(2mg/kg/day、14日間)は、 α SMA の発現抑制に代表されるように線維化領域の削減、一部腎機能の回復を呈した。今回、タクロリムスによる腎間質の線維化モデルを作成し、エベロリムスを同時に投与開始することによる病変進展の抑止効果について検討を進めた。腎虚血再灌流障害にタクロリムス投与を併用することによって高度な腎間質の線維化モデルラットの作成に成功した。特に TGF β 含量の増加、 α SMA の著明な発現更新を確認しヒトにおいて認められる腎移植後のタクロリムス誘発性腎間質の線維化という病態の再現が可能となった。このラットにタクロリムスの投与と同時にエベロリムスの投与を開始した場合、 α SMA に加えて浸潤マクロファージの抑制効果を発揮し、病変の進展抑制にエベロリムスの併用が効果的であることを見いだすことができた。これらのことは、de novo 腎移植症例に対し、術直後からタクロリムスとエベロリムスの併用という新しい免疫抑制療法の薬理学的妥当性を強く支持するものであり、エベロリムスの併用によって低用量化が可能となったタクロリムスによる腎障害の危険性をさらに抑制することを示唆すると考える。

(5) 臓器移植領域に加えて骨髄幹細胞移植症例においても主たる免疫抑制薬としてタクロリムスは用いられる。これまで CYP3A5*3 遺伝子多型はタクロリムス体内動態の大きな個人差を説明する上で有用な薬理遺伝学的指標として確立されてきた。一方、CYP3A5 機能を有する CYP3A5*1 (*1/*1、*1/*3) の患者群では、その群の中における個体間変動が未だ大きく、その分子生物学的メカニズムに基づく説明が不十分と考えられる。我々は、代謝反応後の CYP の再活性化を媒介する POR の多型性に着目し、骨髄幹細胞移植患者ならびに肝移植患者を対象とした観察研究を進めたところ、いずれの移植症例においても CYP3A5*1 群においてのみ、POR*28 の効果(CYP3A5 機能が低い)を示唆する結果を得ることができた。CYP3A5*3/*3 群における大きな個体間変動を説明する分子生物学的メカニズムは未解明であり、今後さらなる研究の展開が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Bergan S, Masuda S (外36名、25番目)	4. 巻 43
2. 論文標題 Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 150-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ftd.0000000000000871	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 該当する
1. 著者名 Fu Rao, Tajima Soichiro, Shigematsu Tomohiro, Zhang Mengyu, Tsuchimoto Akihiro, Egashira Nobuaki, Ieiri Ichiro, Masuda Satohiro	4. 巻 341
2. 論文標題 Establishment of an experimental rat model of tacrolimus-induced kidney injury accompanied by interstitial fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicol Lett	6. 最初と最後の頁 43-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2021.01.020	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 Matsukane Ryosuke, Watanabe Hiroyuki, Minami Haruna, Hata Kojiro, Suetsugu Kimitaka, Tsuji Toshikazu, Masuda Satohiro, Okamoto Isamu, Nakagawa Takashi, Ito Takamichi, Eto Masatoshi, Mori Masaki, Nakanishi Yoichi, Egashira Nobuaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Continuous monitoring of neutrophils to lymphocytes ratio for estimating the onset, severity, and subsequent prognosis of immune related adverse events	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79397-6	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 Nakamura Takahiro, Fukuda Mio, Matsukane Ryosuke, Suetsugu Kimitaka, Harada Noboru, Yoshizumi Tomoharu, Egashira Nobuaki, Mori Masaki, Masuda Satohiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Influence of POR*28 Polymorphisms on CYP3A5*3-Associated Variations in Tacrolimus Blood Levels at an Early Stage after Liver Transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E2287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072287	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 Ishida Shigeru, Morikawa Hanae, Watanabe Hiroyuki, Tsuji Toshikazu, Sugio Takeshi, Mori Yasuo, Miyamoto Toshihiro, Masuda Satohiro, Akashi Koichi, Egashira Nobuaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Increasing Diluent Volume Decreases Bendamustine-Induced Venous Irritation without Reducing the Therapeutic Efficacy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 488-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00826	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 Ishida Shigeru, Masuguchi Ken, Kawashiri Takehiro, Tsuji Toshikazu, Watanabe Hiroyuki, Akiyoshi Sayuri, Kubo Makoto, Masuda Satohiro, Egashira Nobuaki	4. 巻 43
2. 論文標題 Effects of Diluent Volume and Administration Time on the Incidence of Anaphylaxis Following Docetaxel Therapy in Breast Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 663-668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21072287	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 Zhang Wei, Egashira Nobuaki, Masuda Satohiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Recent Topics on The Mechanisms of Immunosuppressive Therapy-Related Neurotoxicities	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E3210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00826	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 Yoneshima Yasuto, Tanaka Kentaro, Shiraishi Yoshimasa, Hata Kojiro, Watanabe Hiroyuki, Harada Taishi, Otsubo Kohei, Iwama Eiji, Inoue Hiroyuki, Masuda Satohiro, Nakanishi Yoichi, Okamoto Isamu	4. 巻 130
2. 論文標題 Safety and efficacy of PD-1 inhibitors in non-small cell lung cancer patients positive for antinuclear antibodies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 5-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00876	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 Yamamoto Yuki, Masuda Satohiro, Nakase Hiroshi, Matsuura Minoru, Maruyama Shihoko, Hisamatsu Tadakazu, Suzuki Yasuo, Matsubara Kazuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Influence of Pharmaceutical Formulation on the Mucosal Concentration of 5-Aminosalicylic Acid and <i>N</i> -Acetylmessalamine in Japanese Patients with Ulcerative Colitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 81-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20133210	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) 10.1016/j.lungcan.2019.01.014	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 M, Nakamura T, Watanabe H, Kato K, Miyamoto T, Akashi K & Masuda S	4. 巻 74
2. 論文標題 Usefulness of medication instruction sheets for sharing information on cancer chemotherapy within the health care team	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmazie	6. 最初と最後の頁 566-569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1691/ph.2019.9467	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 Yuichi TSUCHIYA, Kimitaka SUETSUGU, Nanae YAMAMOTO, Daisuke KOBAYASHI, Toshikazu TSUJI, Hiroyuki WATANABE, Nobuaki EGASHIRA, Satohiro MASUDA	4. 巻 36
2. 論文標題 Simultaneous determination of plasma concentration of 12 oral molecular-targeted drugs by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 105-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Tajima Soichiro, Yamamoto Nanae, Masuda Satohiro	4. 巻 170
2. 論文標題 Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 113664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.113664	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 Tajima Soichiro, Fu Rao, Shigematsu Tomohiro, Noguchi Hiroshi, Kaku Keizo, Tsuchimoto Akihiro, Okabe Yasuhiro, Masuda Satohiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Urinary Human Epididymis Secretory Protein 4 as a Useful Biomarker for Subclinical Acute Rejection Three Months after Kidney Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E4699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20194699	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 Suetsugu Kimitaka, Mori Yasuo, Yamamoto Nanae, Shigematsu Tomohiro, Miyamoto Toshihiro, Egashira Nobuaki, Akashi Koichi, Masuda Satohiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Impact of CYP3A5, POR, and CYP2C19 Polymorphisms on Trough Concentration to Dose Ratio of Tacrolimus in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2413-2413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.113664	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 Tomohiro, Suetsugu Kimitaka, Yamamoto Nanae, Tsuchiya Yuichi, Masuda Satohiro	4. 巻 in press
2. 論文標題 Comparison of four commercial immunoassays used in measuring the concentration of tacrolimus in blood, and their cross-reactivity to its metabolites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	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) 10.3390/ijms20194699	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 Saito Masao, Chen-Yoshikawa Toyofumi F., Suetsugu Kimitaka, Okabe Ryo, Takahagi Akihiro, Masuda Satohiro, Date Hiroshi	4. 巻 158
2. 論文標題 Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 289-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20102413	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 Kajinami Kouji, Tsukamoto Kazuhisa, Koba Shinji, Inoue Ikuo, Yamakawa Masashi, Suzuki Shigeaki, Hamano Tadanori, Saito Hidetsugu, Saito Yoshio, Masuda Satohiro, Nakayama Takeo, Okamura Tomonori, Yamashita Shizuya, Kagawa Tatehiro, Kaneyama Junji, Kuriyama Akira, Tanaka Rumi, Hirata Aya	4. 巻 27
2. 論文標題 Statin Intolerance Clinical Guide 2018	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 375-396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000696	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 Fukuda Mio, Suetsugu Kimitaka, Tajima Soichiro, Katsube Yurie, Watanabe Hiroyuki, Harada Noboru, Yoshizumi Tomoharu, Egashira Nobuaki, Mori Masaki, Masuda Satohiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Is Not Associated with Tacrolimus-Induced Acute Kidney Injury in Liver Transplant Patients Who Received Mycophenolate Mofetil with Delayed Introduction of Tacrolimus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 E3103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2018.08.098	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 Fu Rao, Tajima Soichiro, Suetsugu Kimitaka, Watanabe Hiroyuki, Egashira Nobuaki, Masuda Satohiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Biomarkers for individualized dosage adjustments in immunosuppressive therapy using calcineurin inhibitors after organ transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Pharmacologica Sinica	6. 最初と最後の頁 151-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.50948	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 Brunet M, van Gelder T, Asberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, Lemaitre F, Marquet P, Seger C, Shipkova M, Vinks A, Wallemacq P, Wieland E, Masuda S, Christians U & Bergan S	4. 巻 41
2. 論文標題 Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 261-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20123103	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 該当する

1. 著者名 Fu R, Tajima S, Suetsugu K, Watanabe H, Egashira N & Masuda S	4. 巻 40
2. 論文標題 Biomarkers for individualized dosage adjustments in immunosuppressive therapy using calcineurin inhibitors after organ transplantation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Pharmacol Sin	6. 最初と最後の頁 151-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41401-018-0070-2	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 Yamamoto Y, Masuda S, Nakase H, Matsuura M, Maruyama S, Hisamatsu T, Suzuki Y & Matsubara K	4. 巻 42
2. 論文標題 Influence of pharmaceutical formulation on the mucosal concentration of 5-aminosalicylic acid and N-acetylmethanesulfonamide in Japanese patients with ulcerative colitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 81-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00561	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 Yamamoto S, Egashira N, Tsuda M & Masuda S	4. 巻 138
2. 論文標題 Riluzole prevents oxaliplatin-induced cold allodynia via inhibition of overexpression of transient receptor potential melastatin 8 in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 214-217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.10.006	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 Tanioka H, Miyamoto Y, Tsuji A, Asayama M, Shiraishi T, Yuki S, Kotaka M, Makiyama A, Shimokawa M, Shimose T, Masuda S, Yamaguchi T, Komatsu Y, Saeki H, Emi Y, Baba H, Oki E & Maehara Y	4. 巻 94
2. 論文標題 Prophylactic Effect of Dexamethasone on Regorafenib-Related Fatigue and/or Malaise: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Study in Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer (KSCC1402/HGCSG1402)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology	6. 最初と最後の頁 289-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000486624	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 Saito M, Chen-Yoshikawa TF, Suetsugu K, Okabe R, Takahagi A, Masuda S & Date H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Thorac Cardiovasc Surg	6. 最初と最後の頁 289-296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtcvs.2018.08.098	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 Iwasaki M, Yano I, Fukatsu S, Hashi S, Yamamoto Y, Sugimoto M, Fukudo M, Masuda S, Nakagawa S, Yonezawa A, Kaido T, Uemoto S & Matsubara K	4. 巻 40
2. 論文標題 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Daily Tacrolimus Compared With Twice-Daily Tacrolimus in the Early Stage After Living Donor Liver Transplantation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit	6. 最初と最後の頁 675-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ftd.0000000000000551	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 田川 慎二, 梶原 亮佑, 末次 王卓, 辻 敏和, 渡邊 裕之 & 増田 智先	4. 巻 44
2. 論文標題 EGFR T790M変異陽性の非小細胞肺癌に対するオンメルチニブの副作用解析 実臨床と臨床試験における副作用の比較検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 355-362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 増田 智先 & 山本 由貴	4. 巻 33
2. 論文標題 炎症性腸疾患治療におけるDDS 現在と未来	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 397-405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 佐野 梓, 末次 王卓, 秦 晃二郎, 柊迫 美咲, 片山 美幸, 田中 瑠美, 田島 壮一郎, グリム 理恵子, 辻 敏和, 渡邊 裕之, 金谷 朗子 & 増田 智先	4. 巻 44
2. 論文標題 院外処方せんに表示した臨床検査値に関する疑義照会内容の解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 229-235
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 佐々木 恵一, 辻 敏和, 柳原 有希, 近森 綾子, 渡邊 裕之, 橋本 昌文, 木本 泰孝, 堀内 孝彦 & 増田 智先	4. 巻 44
2. 論文標題 関節リウマチ患者における服薬支援の開始タイミングの特定 Health Assessment Questionnaireに基づいた支援需要の解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 261-269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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27件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 QC報告・ガイドライン策定報告 (免疫抑制薬血中濃度測定の全国QCサーベイの報告2021)
3. 学会等名 第57回日本移植学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 肝移植後の免疫抑制療法の進歩
3. 学会等名 第37回日本TDM学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 免疫抑制薬のTDM標準化GLの2学会協働による策定
3. 学会等名 第52回日本臨床腎移植学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松金 良祐、林 光博、高橋 優、濱田 哲暢、増田 智先
2. 発表標題 新しいイメージング技術を用いた抗体医薬の腫瘍内局所薬物動態の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田智先、南 晴奈、池田宗彦、渡邊裕之
2. 発表標題 がん薬物療法における慎重投与例:薬学的介入
3. 学会等名 JSM02019 / 第17回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 腸管、腎尿細管の薬物代謝と膜輸送における機能連携
3. 学会等名 第50回日本消化器吸収学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 免疫抑制薬血中濃度測定の全国QCサーベイの報告：2019
3. 学会等名 第55回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田智先、福田未音、重松智博、勝部友理絵、山本奈々絵、末次王卓、田島壮一郎、渡邊裕之、江頭伸昭
2. 発表標題 肝臓移植領域におけるエベロリムスのTDM
3. 学会等名 第55回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 TDM精度管理全国サーベイ：免疫抑制薬
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 Satohiro Masuda
2 . 発表標題 A consensus guideline on TDM of immuno-suppressive drugs used in organ transplantation
3 . 学会等名 Asia Pacific Transplant CAUCUS 2019 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Soichiro Tajima, Rao Fu, Mio Fukuda, Kimitaka Suetsugu, Yasuhiro Okabe, and Satohiro Masuda
2 . 発表標題 Urinary Microtubule-Associated Protein Light Chain3 and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, as Potential Noninvasive Biomarkers for Subclinical Rejection at 3 Months after Kidney Transplantation
3 . 学会等名 the 2019 American Transplant Congress (ATC) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Satohiro Masuda, Ryosuke Matsukane, Yurie Katsube, Soichiro Tajima, Hiroyuki Watanabe
2 . 発表標題 Physiological and pathophysiological interplay between OCT2/SLC22A2 and MATE/SLC47A transporters in the kidney
3 . 学会等名 BioMedical Transporters 2019 (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Ryosuke Matsukane, Hiroyuki Watanabe, Satohiro Masuda
2 . 発表標題 Role of MATE1 in the platinum-based chemotherapy against endometrial cancer
3 . 学会等名 BioMedical Transporters 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Watanabe, Toshihiro Iriya, Toshikazu Tsuji, Nobuaki Egashira, Satohiro Masuda
2. 発表標題 Development and evaluation of an automated robotic system for preparing antineoplastic drugs
3. 学会等名 2019 ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satohiro Masuda
2. 発表標題 A consensus guideline on TDM of immuno-suppressive drugs used in organ transplantation
3. 学会等名 Asia Pacific Transplant CAUCUS 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satohiro Masuda
2. 発表標題 Urinary Biomarkers Reflecting Drug-induced Nephrotoxicity
3. 学会等名 2nd World Congress on Pharmacology & Toxicology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuaki Egashira, Shota Yamamoto, Satohiro Masuda
2. 発表標題 Excessive spinal glutamate transmission is involved in oxaliplatin-induced mechanical allodynia in rats
3. 学会等名 18th World congress of basic and clinical pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryosuke Matsukane, Mitsuhiro Hayashi, Masaru Takahashi, Mayu Ouchi, Hiroaki Aikawa, Hisatake Okada, Satohiro Masuda, Akinobu Hamada
2. 発表標題 Novel high-sensitive drug detecting, PID method reveals intra-tumor pharma-cokinetics of trastuzumab and factors affect to its remarkable heterogeneity
3. 学会等名 18th World congress of basic and clinical pharmacology (WCP2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Satohiro Masuda
2. 発表標題 Role of mTOR inhibitors in solid organ transplantation
3. 学会等名 18th World congress of basic and clinical pharmacology (WCP2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Watanabe, Mio Fukuda, Satohiro Masuda
2. 発表標題 Evaluation of Urinary Biomarkers for Acute Kidney Injury in Patients Receiving Lung Cancer Chemotherapy
3. 学会等名 STP (Society of Toxicologic Pathology) 37th Annual Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takaaki Yamada, Satohiro Masuda
2. 発表標題 Relationship between teicoplanin-induced toxicity and blood concentrations in neonates and children
3. 学会等名 STP (Society of Toxicologic Pathology) 37th Annual Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松金 良祐, 林 光博, 高橋 優, 濱田 哲暢, 増田 智先
2. 発表標題 新しいイメージング技術を用いた抗体医薬の腫瘍内局所薬物動態の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 免疫抑制薬TDMQCワークショップ報告
3. 学会等名 第52回 日本臨床腎移植学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田孝明、福田剛史、増田智先
2. 発表標題 薬物動態学的研究を薬剤師がどう臨床に活かすか：医師・臨床薬理学研究者との連携事例
3. 学会等名 第45回日本小児臨床薬理学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 免疫抑制薬TDM標準化ガイドラインVer.2策定とQC全国サーベイの報告
3. 学会等名 第54回日本移植学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 免疫抑制薬の測定法：多様性を理解するために
3. 学会等名 第35回日本TDM学会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田智先
2. 発表標題 臓器移植患者における免疫抑制薬の適正使用：腎移植領域
3. 学会等名 第2回 京都柱腎移植セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 増田 智先、渡邊 裕之、金谷 朗子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 416
3. 書名 ここからはじめる検査値×処方箋の読み方 第2版	

〔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	吉住 朋晴 (Toshizumi Tomoharu) (80363373)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岡部 安博 (Okabe Yasuhiro) (90444819)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	田島 壮一郎 (Tajima Soichiro) (10579460)	九州大学・大学病院・薬剤師 (17102)	

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