

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14963

研究課題名（和文）PK-PDモデルを用いたスペシャルポピュレーションへの抗がん剤至適投与法の確立

研究課題名（英文）Establishment of therapeutic strategy for cancer treatment in special population using pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model

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）：がん患者の高齢化に伴い、臓器機能低下や生活習慣病などの合併症を併発しているなど、患者背景が多様化している。このような患者に対する抗がん剤の投与量、投与間隔の決定は経験則に基づく場合が多く、科学的根拠に基づいた投与設計法の確立が望まれている。本研究では、大腸がん化学療法で使用される抗がん剤5-フルオロウラシル、カペシタビンおよびオキサリプラチンについて、病態モデル動物を用いて薬物動態、薬効および毒性に影響を与える因子を明らかにした。さらに、抗がん剤の投与設計の個別化へ向け、薬物動態と薬効および毒性との関連性を定量的に記述可能な数理学的モデル（PK-PDモデル）の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん化学療法の個別化医療実現に向け、抗がん剤の血中濃度に基づく投与量調節法の研究、開発は世界中で展開されている。しかし、高齢化が急速に進む本邦においては、血漿中濃度だけでなく、合併症や臓器機能も考慮した投与設計が必要であるが、多様な患者背景を解析するには課題が多く、基礎的情報も少ない。本研究では、抗がん剤治療成績の個体間変動因子を明らかにし、それらを定量的に記述可能な数理学的モデルを開発した。これらの成果はスペシャルポピュレーションへの最適な投与設計法の確立に向けて貢献できるものと考えられ、抗がん剤の治療成績向上が期待される。

研究成果の概要（英文）：In cancer chemotherapy, it is difficult to adjust the dosage for patients with impaired of organ function or complications. To maximize antitumor effects and minimize toxicities, evidence-based dose setting method for each patient is required. In the current study, pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic/toxicodynamic (PD) studies of 5-fluorouracil (5-FU)-related agents and oxaliplatin were performed using rats to clarify the factors that influence on the PK and PD. We successfully developed the PK-PD model that can describe the time-course alterations of drug concentrations in plasma, tumor volume, and onset and degree of toxicities. These models would contribute to the personalization and optimal dosage regimen of 5-FU, capecitabine, and oxaliplatin for the treatment of colorectal cancer.

研究分野：薬物動態学

キーワード：個別化医療 特定患者集団 薬物動態 薬力学的（PK-PD）モデル解析 母集団薬物動態解析 腎機能障害 ファーマコメトリクス

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

我が国は、約 3 人に 1 人が高齢者という超高齢化社会へと変遷する中、医療技術の進歩に伴い、がん患者の高齢化が進んでいる。患者の高齢化は、臓器機能低下や生活習慣病などの合併症が複雑に絡み合い、患者背景の多様化をもたらしている。このような患者に対するがん化学療法では、抗がん剤の投与量・投与間隔の決定を躊躇することが多く、医師の経験則に基づいた治療の結果、十分な臨床成績が得られていない。抗がん剤による毒性発現を最小限に止め、治療効果を最大限発揮させるためには、患者背景を考慮に入れた科学的根拠に基づく抗がん剤の用法・用量決定が求められている。

消化器がん化学療法の key drug である 5-フルオロウラシル (5-FU) は、投与後の血漿中濃度に大きな患者間変動が認められており、このことが治療効果や副作用発現・重篤度の個人差と関連して、治療成績不良の一因であるとされている。患者背景が多様化する中、より良い治療成績を得るためには、抗がん剤の血漿中濃度の患者間変動を推定した上での投与设计が望まれる。しかし、臓器機能低下や合併症と抗がん剤の血漿中濃度との関連が明らかではなく、患者個々に合った投与量を決定することは困難である。このことから、抗がん剤の個別化医療を実現するためには、臓器機能低下や合併症に伴う抗がん剤の体内動態変動 (PK) と薬効・毒性発現 (PD) との関連を明らかにし、特定患者集団 (スペシャルポピュレーション) に対する抗がん剤の至適投与法を構築することが望まれている。このような背景の下、研究代表者は本研究を提案するに至った。

2. 研究の目的

大腸がん化学療法に関しては、持続点滴中の 5-FU 血漿中濃度に基づいて用法用量を調節するという個別化医療の実現に向けた研究が盛んに行われている。しかし、5-FU の初回投与量は、科学的根拠に乏しい体表面積に基づいて決定されており、患者個々の肝・腎機能や合併症、日内変動等の個体内変動を考慮した投与法ははまだ確立されていない。また、5-FU のプロドラッグである経口フツ化ピリミジン系抗がん剤を用いたレジメンへの応用には多くの課題が残されている。さらに、大腸がん化学療法レジメンで 5-FU と併用される白金系抗がん剤オキサリプラチン (L-OHP) についても、5-FU と同様に、個別化医療が実施可能な投与设计法は確立されていない。そこで本研究では、大腸がん化学療法に関して、スペシャルポピュレーションにおける PK と PD との関連性について基礎的検討を行い、これらの関係を記述可能な数理的モデルを構築することで、抗がん剤の至適投与法を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 5-FU 持続点滴投与時の血漿中濃度に及ぼす日内変動の影響

5-FU 持続点滴中の血漿中濃度には日内変動の存在が知られているが、血漿中濃度の変動パターンや程度に統一的な見解が得られていない。そこで、日内変動位相や程度の大きさを把握するために、日内変動を記述した PK モデルを構築した。Wistar 系雄性ラット (10 週齢) に、free-moving 法にて 5-FU を 48 時間持続点滴 (13 時、50 mg/m²/hr) し、得られた血漿中濃度を用いて日内変動パターンを記述可能な PK モデルを構築した。なお、日内変動の記述には Cosinor 法を適用し、モデル解析には Phoenix[®] NLME™ を用いた。また、臨床の投与方法に準拠し、5-FU 持続点滴投与と開始と同時に 5-FU (60 mg/kg) を急速静脈内投与し、同様の検討を行った。持続点滴終了後の肝臓を摘出し、in vitro にて 5-FU 代謝実験を行うことで 5-FU 代謝酵素ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) 活性を評価した。

(2) カペシタビン代謝酵素活性を用いた生理学的薬物動態-薬力学的 (PBPK-PD) モデル構築

カペシタビンは、肝臓および腫瘍中に存在する代謝酵素により 5-FU へと変換される経口プロドラッグである。代謝酵素活性により腫瘍中の 5-FU 暴露量が決定することから、代謝酵素活性に応じた投与设计の可能性について検討を行った。1,2-ジメチルヒドラジンと 1% デキストラン溶液にて誘発した大腸がんモデルラットを作製し、カペシタビン (180 mg/kg) を 1 日 1 回、14 日間経口投与し、カペシタビンとその代謝物の血漿中濃度を LC-MS/MS にて測定した。また、投与開始 1、7、14 日目に肝臓、小腸、大腸腫瘍を摘出し、in vitro 代謝実験にて、カルボキシシルエステラーゼ (CES)、シチジンデアミナーゼ (CDA) およびチミジンホスホリラーゼ (TP) 活性を測定した。また、カペシタビン投与 14 日後まで腫瘍体積を測定した。得られたデータについて、PBPK モデルを構築するとともに、腫瘍増殖モデルを PD モデルに組み込んだ PBPK-PD モデルの構築も行った。構築したモデルから各代謝酵素活性が抗腫瘍効果に及ぼす影響をシミュレーションし、定量的に評価した。

(3) L-OHP 誘発血液毒性および末梢神経障害の PK-PD モデル構築

白金製剤 L-OHP の代表的な副作用に血液毒性と末梢神経障害が知られているが、これらの毒性発現を最小限に止める投与法は確立されていない。そこで、L-OHP 体内動態と血液毒性または末梢神経障害発現との関係を記述した PK-PD モデル構築を試みた。ラットに L-OHP を 3, 5, 8 mg/kg の用量で投与後、経時的に採血し、血漿中白金濃度を LC-MS/MS を用いて測定した。また、投与後 28 日目までの白血球、好中球、リンパ球数、血小板数を測定して血液毒性を評価した。さらに、急性および蓄積性末梢神経障害を Acetone テストならびに von Frey テストにてそれぞれ評価した。得られたデータを数理的モデルに当てはめ、Phoenix® WinNonLin および NLME™ を用いて PK-PD モデルを構築した。

(4) 腎機能低下時の L-OHP の体内動態変動

白金製剤 L-OHP について、腎機能低下時の体内動態変動を評価するとともに、これらの薬物動態変動を推定可能なバイオマーカーについても検討を行った。1,2-ジメチルヒドラジンと 1% デキストラン溶液にて誘発した大腸がんモデルラットに対して、腎虚血再灌流を施すことで大腸がん併発腎機能低下モデルラットを作製した。腎虚血時間を調整することで軽度および重度腎機能低下モデルラットとした。腎機能評価には、血漿中クレアチニン、BUN、クレアチニンクリアランスを用いた。各群のラットに対して、L-OHP (5 mg/kg) を投与後、経時的に採血および採尿し、各試料中の薬物濃度を LC-MS/MS にて測定した。得られた測定結果から Phoenix® NLME™ を用いて、母集団薬物動態解析を行うとともに、PK パラメータに組み込む共変量の探索も行った。

4 . 研究成果

(1) 5-FU 持続点滴投与後の血漿中濃度の日内変動

持続点滴投与開始 12 時間後の 5-FU 血漿中濃度 ($1.83 \pm 0.26 \mu\text{g/mL}$) は、4 時間後 ($3.15 \pm 0.73 \mu\text{g/mL}$) および 24 時間後 ($2.86 \pm 0.80 \mu\text{g/mL}$) に比べて有意に低下しており、日内変動の存在が確認できた(図 1)。血漿中濃度データ解析の結果、5-FU のクリアランス(CL) は 4 時頃に最大値 4.2 L/h/kg、16 時頃に最低値 2.4 L/h/kg となる cosine 曲線で記述可能であり、27.7% の日内変動が推定された。しかしながら、持続点滴投与開始と同時に 5-FU 急速静脈内投与を行った場合では、5-FU 血漿中濃度に日内変動は認められず、急速静脈内投与を行わなかった場合と比べて肝臓中 DPD 活性は 48% 減少していた。したがって、重篤な副作用発現回避を目的として

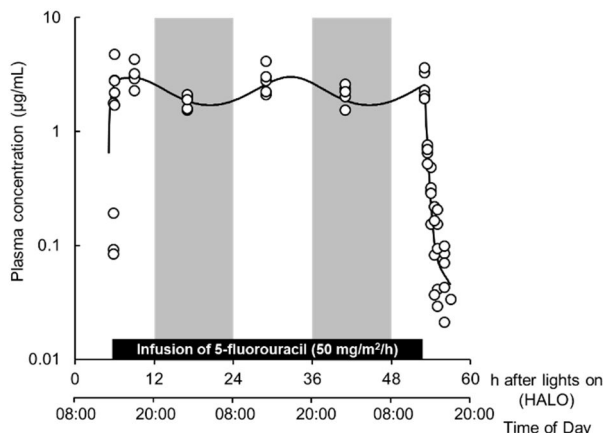


図 1 ラットにおける 5-FU (50 mg/m²/h) 48 時間持続点滴投与後の 5-FU 血漿中濃度推移

5-FU 急速静脈内投与が削除された投与レジメンでは、TDM にて採血を行う際に血漿中濃度の日内変動を考慮する必要性が示唆された。5-FU 血漿中濃度の日内変動に関する研究は世界中で展開されているが、本研究では、基礎研究にて 5-FU 血漿中濃度の日内変動を記述可能な PK モデルを構築することができた。これらの基礎研究結果を礎に、患者データのさらなる解析によって、日内変動を考慮した TDM 施行時の採血ポイントの決定や投与量調整法の確立が期待される。

(2) 大腸がんラットに対するカペシタビン反復投与時の PBPK-PD モデル

カペシタビン反復投与開始 14 日目のカペシタビンの AUC₀ は $7.6 \pm 5.2 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$ であり、1 日目の $77.8 \pm 39.7 \mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$ に比べて有意に減少していた。一方、カペシタビンの代謝物である 5 -DFUR については、反復投与による血漿中濃度の増加が認められた。また、反復投与によって肝臓中 CES 活性は約 1.5-2.5 倍の上昇が認められた。これらの代謝酵素活性データを用いて、カペシタビン反復投与時の PBPK モデルを構築したところ、モデルによる血漿中濃度予測値は、実測値と同程度であったことから、代謝酵素活性を用いた血漿中濃度予測の可能性が示唆された。また、反復投与開始 1, 7, 14 日目の大腸腫瘍体積データに腫瘍増殖モデルを当てはめて PBPK-PD モデル解析を行ったところ、PD パラメータの推定精度は良好であった。構築した PBPK-PD モデルとモデルパラメータを用いて、カペシタビンの投与スケジュールを変更した際の腫瘍体積推移をシミュレーションしたところ、十分な抗腫瘍効果を得るには 500 $\mu\text{mol/kg}$ 以上の投与量が必要であると推定できた。これらの結果から、PBPK-PD モデルは、カペシタビン代謝酵素活性に基づき、投与量や休薬期間の変更を行った際の腫瘍体積推移が予測可能であることから、カペシタビンを用いたがん化学療法の投与量の個別化に有用であることが示唆された。

(3) L-OHP 投与後の血液毒性の PK-PD モデル

L-OHP 投与後の血漿中濃度データを 2-compartment model に、各血球数データを semi-physiological PD model に当てはめて解析を行ったところ、リンパ球と血小板数については実測値と予測値はほぼ一致しており、良好な PK-PD パラメータを推定することができた (CV% 47.7)。特に、血球数が最低となる Nadir 期 (投与 5-7 日後) とベースラインを大きく上回るリバウンド期 (投与 14 日後) の各血球数は L-OHP 投与量依存的に変化し、PK-PD モデルで記述可能であった。構築した PK-PD モデルに基づくシミュレーションの結果、L-OHP 投与スケジュール変更に伴って最も影響を受ける血球は血小板であった。したがって、L-OHP をベースとした化学療法で血液毒性を最小限に止めるためには、血小板数のモニタリングと PK-PD モデルに基づく血球数推移のシミュレーションによって、個々の患者に最低な投与量、投与間隔を決定することが有効であると示唆された。

(4) L-OHP 投与後の末梢神経障害の PK-PD モデル

Acetone テストによる反応は、L-OHP 投与後 3 日目から観測され、投与量の増加に伴い、反応回数も増加した。また、von Frey テストによる反応閾値は、L-OHP 投与 5-7 日目以降から低下した。PK-PD モデルについて、急性末梢神経障害には間接反応モデルを、蓄積性末梢神経障害には transit compartment モデルを用いることで PK と PD との関連性を記述することができた。また、母集団解析の結果、個体間変動を示すパラメータ値から、末梢神経障害の個体差には、Pt 血漿中濃度の個体差が関連していることが示唆された。今回構築した PK-PD モデルは L-OHP 誘発末梢神経障害の発現時期及び重篤度を推定可能なモデルであり、末梢神経障害を最小限にするための新たな治療開発に役立つものと考えられた。

(5) 腎機能低下時の L-OHP 母集団解析

作製した腎障害モデルの程度について、血漿中クレアチニン値が、軽度で 0.7 ± 0.2 mg/dL、重度で 2.1 ± 0.7 mg/dL と、対象群の 0.3 ± 0.2 mg/dL に比べて有意な増加していることを確認した。得られた L-OHP 投与後の血漿中濃度データについて、2-compartment model を用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中クレアチニン値は L-OHP クリアランスの共変量であった [$CL = 2.3 \times (\text{血漿中クレアチニン値}/0.70)^{(-0.23)} (\text{L/h/kg})$]、モデルバリデーションの結果、ほぼ全ての実測値が予測値 95% 範囲内であった (図 2)。これらの結果から、腎障害併発大腸がんモデルラットにおける L-OHP 投与後のクリアランスは、血漿中クレアチニン値から推定できることが示唆された。したがって、腎機能低下患者に対する L-OHP 投与については、血漿中クレアチニン値を考慮した投与量設定が必要であると考えられた。

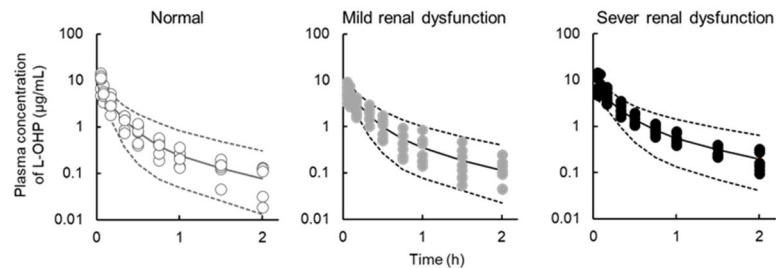


図 2 大腸がんモデルラットにおける L-OHP 血漿中濃度の母集団薬物動態解析

以上、大腸がん化学療法で使用される抗がん剤について、薬物動態ならびに薬効、毒性に影響を与える因子を明らかにし、これらの関係性を定量的に記述可能な PK-PD モデルを構築することができた。これらの基礎的研究の結果は、患者背景が多様な臨床データを解析する際の基礎的情報として役立つだけでなく、スペシャルポピュレーションに属するがん患者に対して最適な投与設計法を確立していく上で基盤となる情報であると考えられる。今後、これらの研究成果を統合的に検討し、スペシャルポピュレーションへの抗がん剤の至適投与法確立へ向けた臨床研究が実施され、がん化学療法の個別化の実現が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Yukako, Kobuchi Shinji, Takesada Waki, Takahashi Chiharu	4. 巻 39
2. 論文標題 Assessment of Oxaliplatin-induced Chronic Neuropathy and Anticancer Efficacy Through Pharmacokinetic and Toxicodynamic Evaluation of a Rat Model of Colorectal Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 4207 ~ 4213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.13581	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, Shimizu Risa, Ito Yukako	4. 巻 12
2. 論文標題 Semi-Mechanism-Based Pharmacokinetic-Toxicodynamic Model of Oxaliplatin-Induced Acute and Chronic Neuropathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 125 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12020125	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 Sakai Shuhei, Kobuchi Shinji, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Assessment of pharmacokinetic variations of capecitabine after multiple administration in rats: a physiologically based pharmacokinetic model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 869 ~ 880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-020-04057-5	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 Kobuchi Shinji, Matsumura Eisuke, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Population Pharmacokinetic Model-Based Evaluation of Circadian Variations in Plasma 5-Fluorouracil Concentrations During Long-Term Infusion in Rats: A Comparison With Oral Anticancer Prodrugs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2020.04.005	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, Katsuyama Yosuke, Ito Yukako	4. 巻 -
2. 論文標題 Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling and simulation of oxaliplatin for hematological toxicity in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2019.1601790	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, Akutagawa Mako, Ito Yukako, Sakaeda Toshiyuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Association between the pharmacokinetics of capecitabine and the plasma dihydrouracil to uracil ratio in rat: A surrogate biomarker for dihydropyrimidine dehydrogenase activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biopharmaceutics & Drug Disposition	6. 最初と最後の頁 44-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bdd.2168	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 Kuwahara Akiko, Kobuchi Shinji, Tamura Takao	4. 巻 17(1)
2. 論文標題 Association between circadian and chemotherapeutic cycle effects on plasma concentration of 5-fluorouracil and the clinical outcome following definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 668-675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9586	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 Kobuchi Shinji, Ito Yukako, Takamatsu Daiki, Sakaeda Toshiyuki	4. 巻 123
2. 論文標題 Circadian variations in the pharmacokinetics of the oral anticancer agent tegafur-uracil (UFT) and its metabolites in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 452-458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejps.2018.08.004	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22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Shuheii Sakai, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Effects of metabolic enzymes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of capecitabine in colorectal cancer rats
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takumi Tanaka, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Pharmacokinetic study of SOX (S-1 + Oxaliplatin) regimen to colorectal cancer rats with renal disorder
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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フ化ビ°リミジ°ン系抗がん剤の血漿中濃度の日内変動把握
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清益早葵、田野遥、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 TS-1隔日療法と連日療法における血漿中抗がん剤濃度と代謝酵素活性
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武井慎也、中村俊、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 膵がんモデルラットにおけるFOLFIRINOX療法時の骨髄抑制に関する薬物動態学的・毒性薬理学的評価
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会, 神戸
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井優佳、中村謙吾、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 膵がんモデルラットに対するゲムシタピン・ナブパクリタキセル療法時の薬物動態と抗腫瘍効果
3. 学会等名 第69回日本薬学会関西支部総会・大会, 神戸
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 疇地優香、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 腎機能障害を有する大腸がんモデルラットにおけるオキサリプラチンの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuhei Sakai, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Physiologically based pharmacokinetic modeling of capecitabine using in vitro enzyme activity after multiple administrations in colorectal cancer rats
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiho Araki, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Risk comparison of fluorouracil-based regimens in myelosuppression and pharmacokinetic profiles
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinya Takei, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 PK-TD modeling for hematologic toxicity in FOLFIRINOX treatment to pancreatic cancer model rats
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shun Nakamura, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Effect of biomarker on pharmacokinetic parameters in FOLFIRINOX treatment to pancreatic cancer model rats
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村謙吾、藤井優佳、河淵真治、伊藤由佳子、柴田敏之
2. 発表標題 膵がんモデルラットに対するゲムシタピン・ナブパクリタキセル療法時のモデリング&シミュレーションの有用性
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 石井恵嘉、清水優輝、森匡史、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 SOX療法時の血漿中および腫瘍中薬物濃度と腫瘍縮小効果
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村栄祐、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 5-fluorouracil持続点滴投与による日内変動への影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Mori, Shinji Kobuchi, Yukako Ito and Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 plus oxaliplatin treatment in colorectal cancer 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 Mayu Furuke, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Pharmacokinetic evaluation of TS-1 in renal dysfunction model 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 Haruka Tano, Shinji Kobuchi, Yukako Ito and Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Pharmacokinetic modeling and simulation of S-1 for precision dosing based on the biomarker 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 Miyu Kai, Mayu Furuke, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Population pharmacokinetic analysis of oxaliplatin in renal dysfunction model 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 Yuki Shimizu, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, and Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Association between plasma concentration and myelosuppression of S-1 in Colorectal cancer model rats with SOX regimen
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Maki Okamura, Takanori Nakamura, Motoi Tsuda, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 Pharmacokinetics and hematotoxicity of UFT after repeated administration in colorectal cancer model rats
3. 学会等名 18th World Congress of basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Megumi Matsui, Shinji Kobuchi, Yukako Ito, Toshiyuki Sakaeda
2. 発表標題 UFT-induced myelosuppression and its pharmacokinetic-toxicodynamic model in rats
3. 学会等名 18th World Congress of basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 有本茉佑香、勝山陽介、河淵真治、伊藤由佳子、栄田敏之
2. 発表標題 XELOX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39回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2018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