

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07130

研究課題名(和文) がんゲノム薬理情報とTDMを活用した個別化薬物治療の実用化に向けた研究

研究課題名(英文) Research on practical use of personalized targeting therapy in cancer using pharmacogenomic information and TDM

研究代表者

岩本 卓也 (IWAMOTO, TAKUYA)

三重大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30447867

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：文献またはインタビューフォームから、各薬物の薬物動態の情報を収集し、エルロチニブ、レテルモビル、ミロガバリン、オラパリブ、バリシチニブ、アビラテロン、6-メルカプトプリン7剤について、生理学的薬物動態(PBPK)プロトタイプを作成してDDI Simulator V.2.6(富士通株式会社)に登録した。一例として、オラパリブ300mg X2/日について、強力なCYP3A4阻害薬であるイトラコナゾール(100mg X1/日)、クラリスロマイシン(200mg X2/日)との定常状態における相互作用についてシミュレーションを行い、オラパリブのAUCはそれぞれ1.50倍、2.05倍の上昇と予測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんゲノム医療では、原因となる遺伝子を特定し治療することで一人ひとりにあった「個別化医療」に繋がる成果が期待される。しかしながら、がんゲノム医療で選択される分子標的治療薬であるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の薬物動態には個人差が大きい。本研究では、PARP阻害薬であるオラパリブ等についてPBPKモデルを作成し、個々の投与スケジュールに対応したCYP3A4を介した相互作用について、高精度に予測できる可能性を見出した。この成果は、実際に薬物血中濃度を測定しなくても、おおよその薬物血中濃度推移を把握できるため、確実な薬物治療の達成と副作用を回避するうえで非常に有用と考えられる。

研究成果の概要(英文)：Information on the pharmacokinetics of each drug was collected from the literature or interview forms, and Physiological based pharmacokinetic (PBPK) prototypes were created for seven drugs: Erlotinib, Letemovir, Mirogabalin, Olaparib, Baricitinib, Abiraterone, 6-Mercaptopurine, and registered in DDI Simulator V.2.6 (Fujitsu Limited). As an example, the steady-state interactions of Olaparib 300 mgX2/day with the potent CYP3A4 inhibitors Itraconazole (100 mgX1/day) and Clarithromycin (200 mgX2/day) were simulated, and the AUC of olaparib was 1.50- and 2.05-fold increase was predicted.

研究分野：医療薬学

キーワード：PBPKモデル解析 オラパリブ 相互作用

## 1. 研究開始当初の背景

平成30年3月に閣議決定された第3期がん対策推進基本計画では、がん医療の重点項目の第一項にがんゲノム医療が掲げられている。本年6月には、遺伝子パネル検査が保険適応され、がんゲノム医療中核拠点病院、拠点病院を中心に患者受入体制の整備が急ピッチで進められている。がんゲノム医療での対象は、標準治療が存在しない希少がん、原発不明がん、臓器別標準治療が奏効しなかった難治性がん等の患者となり、治療の最終手段として遺伝子変異産物を標的とする分子標的治療薬が適用されることになることから、より確実性の高い治療を提供するための基盤整備が喫緊かつ重要な課題と考えられる。選択された分子標的薬の効果をより確実にするためには、薬物動態の適正化を図り、治療効果が期待できる投与量で治療を実施することが理想と考えられるが、これまでに、がんゲノム医療にTDMを組み合わせて、選択されたTKIの投与量を適正化する試みは報告されていない。

がんゲノム医療では、原因となる遺伝子を特定し治療することで「個別化医療」に繋がる成果が期待される。しかしながら、がんゲノム医療で選択される分子標的治療薬の薬物動態には個人差が大きい。これまでに、多くの疾患で薬物血中濃度モニタリング(TDM)により治療成績が向上することが報告されていることから、がんゲノム医療にTDMを導入することはゲノム医療の確実性を向上させる信頼性の高い手段と考えられる。研究期間に、分子標的治療薬の薬物血中濃度測定系および生理学的薬物速度論解析に基づく分子標的治療薬の体内動態予測システムを構築し、臨床研究によりTDM実施による患者アウトカムへの効果を検証する。

## 2. 研究の目的

がんゲノム医療では、原因となる遺伝子を特定し治療することで一人ひとりにあった「個別化医療」に繋がる成果が期待される。しかしながら、がんゲノム医療で選択される分子標的治療薬であるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)や抗体医薬品の薬物動態には個人差が大きい。また、がんゲノム医療での対象は、標準治療が存在しない希少がん、原発不明がん、臓器別標準治療が奏効しなかった難治性がん等の患者となり、治療の最終手段として遺伝子変異産物を標的とする分子標的治療薬が適用されることになることから、より確実性の高い治療を提供するための基盤整備が喫緊かつ重要な課題と考えられる。本研究では、「がんゲノム医療」をさらに有益な医療とするために、分子標的治療薬の薬物動態の評価系を構築し、適正化による効果を検証することを目的として実施する。

## 3. 研究の方法

### 1) 分子標的治療薬等のPBPKモデルの作成とCYPを介した相互作用の評価

(1) 文献またはインタビューフォームから、各薬物の $\text{clogP}$ 、 $F$ 、 $f_e$ 、 $f_u$ 、 $p$ 、 $R_b$ 、薬物血中濃度の情報を収集する。 $CL_{h,int}$ は肝血流量(体重より換算する固定値)より算出する。また、上記パラメータから $CL_{tot}$ 、 $CL_r$ 、 $CL_{h,int}$ を計算する。次に残渣法により $V_1$ (中心コンパートメント分布容積)、 $k_a$ (吸収速度定数)、 $k_{el}$ (消失速度定数)、 $k_{12}$ (中心から末梢コンパートメントへの移行速度定数)、 $k_{21}$ (末梢から中心コンパートメントへの移行速度定数)について初期値を算出し、コンパートメントモデル解析にて各種パラメータのフィッティングを行う。求めた各種パラメータをPBPKモデルに適用しフィッティングを行い、PBPKプロトタイプを作成してDDI Simulator V.2.6 (Fujitsu Limited) に実装する。なお、典型的なCYP3A4阻害薬(イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン等)については既にDDI Simulatorに搭載されている。

(2) オラパリブ及びエルロチニブについて、PBPKモデルを用いて、CYP3A阻害薬阻害薬であるイトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシンとの相互作用によるAUCおよび $C_{max}$ の変化を評価する。

### 2) オラパリブによる貧血に関するケースコントロール研究

三重大学医学部附属病院で2018年1月から2020年12月までにオラパリブを開始した患者さんを対象とした。主要アウトカムは、グレード3以上の貧血( $Hb < 8.0 \text{ g/dL}$ )と定義した。平均赤血球量(MCV)と貧血発症日に着目し、貧血の表現型を解析した。また、貧血の頻度に対する過去のカルボプラチンの累積投与量の影響も検討した。さらに、貧血の発現に関して、味覚障害、食欲不振、悪心との関係性を評価した。

### 3) 有害事象自発報告データベースを用いたオラパリブ導入患者における貧血の発現要因の解析

FAERS及びJADERにおける2018年から2021年の報告を用いた。FAERSのうち、日本からの報告をFAERS-Japanと定義した。オラパリブの貧血発現についてreporting odds ratio (ROR)を算出した。検討した因子は、年齢、性別、体重、CYP3A4阻害薬及び誘導薬、葉酸低下薬、ビタミン $B_{12}$ 低下薬、プラチナ製剤とし、各報告例の体重あたりのオラパリブ投与量を算出した。葉酸低下薬はST合剤、メトトレキサート、抗てんかん薬、サラゾスルファピリジンを、ビタミン $B_{12}$ 低下薬はPPI及び $H_2$ 拮抗薬、メトホルミン、抗てんかん薬を対象とした。さらに性別にて調整を行ったadjusted ROR (aROR)を算出した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 分子標的治療薬等の PBPK モデルの作成と CYP を介した相互作用の評価

###### (1) オラパリブの PBPK モデルと相互作用の評価

オラパリブの PBPK パラメータについて、文献等からの初期値を用いてフィッティングを行い、MW, F, FaFg, Fa, Ka[1/h], Tlag[h], CLh,int[L/h], CLr[L/h], LogP, V1[L], K12[1/h], K21[1/h], fu,p, Rb の登録値を決定した (Table 1)。オラパリブ及びエルロチニブの体内動態については、インタビューフォームに記載されている薬物動態を良好に再現した。

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール (200 mg X1/日)、イトラコナゾール (100 mg X1/日)、ポリコナゾール (200 mg X1/日)、クラリスロマイシン (200 mg X2/日) との定常状態における相互作用についてシミュレーションを行った。なお、ケトコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾールについては、オラパリブとの競合阻害を想定した。また、クラリスロマイシンについては、不可逆的阻害は mechanism based inhibition (MBI) を想定した。オラパリブ及びエルロチニブの CYP3A4 による代謝割合は両者ともに 0.7 として計算した。ケトコナゾール及びイトラコナゾールの CYP3A4 に対する Ki 値は、実験データに基づく Ki 値 (predicted in vivo Ki)、臨床データに基づく Ki 値 (in vivo Ki) を使用した。ポリコナゾールの Ki 値については in vivo Ki 値を用いた。また、クラリスロマイシンについては MBI Ki 値を用いた。

	Olaparib	Erlotinib
MW	434.46	429.9
F	0.5675	0.59
FaFg	0.58	0.6114
Fa	0.5675	0.59
Ka[1/h]	0.8935	1.4909
Tlag[h]	0	0
CLh,int[L/h]	10.4257	54.4307
CLr[L/h]	0.3683	0.0342
LogP	1.49	2.87
V1[L]	16.6973	156.3884
K12[1/h]	0	0
K21[1/h]	0	0
fu,p	0.18	0.05
Rb	0.8833	0.773

Table 2 にオラパリブ及びエルロチニブと CYP3A4 阻害薬を併用した場合の PBPK シミュレーション結果を示した。オラパリブ 300 mgX2/日の投与スケジュールで投与した場合、ケトコナゾールの併用では、predicted in vivo Ki、in vivo Ki を用いて AUC の上昇率を計算すると、それぞれ 1.6 倍、2.1 倍に上昇すると予測された。また、C<sub>max</sub> の上昇については、それぞれ 1.5 倍、1.8 倍と予測された。

Substrate	Inhibitor	Ki origin	AUC ratio	Cmax ratio
Olaparib 300 mg X2	Ketoconazole 200 mg X1	Predicted in vivo Ki	1.595	1.508
		in vivo Ki	2.1	1.828
	Itraconazole 100 mg X1	Predicted in vivo Ki	1.498	1.357
		in vivo Ki	1.219	1.154
	Voriconazole 200 mg X1	in vivo Ki	1.461	1.339
			Clarithromycin 200mg X2	MBI
Erlotinib 150 mg X1	Ketoconazole 200 mg X1	Predicted in vivo Ki	1.6	1.571
		in vivo Ki	2.104	2.15
	Itraconazole 100 mg X1	Predicted in vivo Ki	1.489	1.488
		in vivo Ki	1.207	1.202
	Voriconazole 200 mg X1	in vivo Ki	1.463	1.44
			Clarithromycin 200mg X2	MBI

イトラコナゾール併用では、オラパリブの AUC の上昇は 1.2 - 1.5 倍、C<sub>max</sub> の上昇は 1.1-1.3 倍の上昇と予測された。ポリコナゾール併用では、オラパリブの AUC の上昇は 1.5 倍、C<sub>max</sub> の上昇は 1.3 倍と予測された。MBI を阻害機序とするクラリスロマイシンの場合には、阻害の影響が大きく、オラパリブの AUC の上昇は 2.2 倍、C<sub>max</sub> の上昇は 2.1 倍と予測された。

医薬品情報データベースである Micromedex (Merative US L.P.) では、イトラコナゾールによる AUC の上昇は 170% と記載されており、我々のシミュレーション結果とほぼ同様であった。さらに、イトラコナゾールの併用時には、オラパリブについては 150mgX2/日への減量が Micromedex では推奨されているため、この点についても妥当性を検討した。オラパリブ 300 mgX2/日で投与した場合の定常状態の AUC は 78.8 μg・h/mL であり、オラパリブ 150mgX2/日に減量してイトラコナゾール 100 mgX1/日を併用した場合の AUC は、62.4 μg・h/mL と予測された。この結果から、オラパリブ 150mg X2/日への減量は 79.3% の同等性があり、ほぼ妥当と考えられた。同様に、クラリスロマイシン併用時のオラパリブの投与量も 150 mgX2/日での投与が推奨されており、この投与スケジュールにより 105.2% の同等性であった。

###### (2) エルロチニブの PBPK モデルと相互作用の評価

エルロチニブ 150 mgX1/日の投与スケジュールで投与した場合、ケトコナゾール併用時には AUC の上昇率は 1.6 - 2.1 倍、C<sub>max</sub> の上昇はそれぞれ 1.6-2.2 倍と予測された。イトラコナゾール併用時には、エルロチニブの AUC の上昇は 1.2 - 1.5 倍、C<sub>max</sub> の上昇は 1.2-1.5 倍の上昇と予測された。ポリコナゾール併用時には、エルロチニブの AUC の上昇は 1.5 倍、C<sub>max</sub> の上昇は 1.4 倍と予測された。MBI を阻害機序とするクラリスロマイシンの場合には、エルロチニブの AUC の上昇は 2.2 倍、C<sub>max</sub> の上昇は 2.1 倍と予測された。CYP3A4 阻害剤との併用時のエルロチニブの推奨投与量は、ケトコナゾールとの併用時の薬物動態試験の結果に基づき、重度な副作用が生じた場合には、50mgx1/日への減量が推奨されている。このように減量した場合、イトラコナゾール併用時には 53.7%、クラリスロマイシン併用時には 80.2% までエルロチニブ AUC が低下すると計算され、エルロチニブの効果低下についても十分な注意が必要と考えられた。

## 2) オラパリブによる貧血に関するケースコントロール研究

40名の患者（卵巣がん：78%）のうち、18名（45%）がグレード3以上の貧血を発症した（発症中央値：66 [ IQR : 43-79 ] 日）。そのうち、9名（50%）はRDW-SD値が高い大球性貧血を示した（ $100 < \text{MCV} : 65 [ 55-72 ] \text{ fL vs MCV } 100 : 51 [ 44-60 ] \text{ fL}$ ,  $p=0.012$ ）。特に、オラパリブ投与後91日目に、ベースラインと比較してMCVの有意な増加が観察された（Fig.1  $p=0.017$ ）。カルボプラチンの総投与量は、オラパリブ関連貧血の発症に影響を与えなかったが、3回貧血を起こした4名の患者のカルボプラチンの累積投与量は8536 [4395-11379]  $\text{mg/m}^2$ と比較的高かった（Fig. 2）。また、グレード2以上の味覚異常、食欲不振、悪心の頻度は、貧血発症群で高く、特に、味覚異常については、非発症群に比べて有意に発症頻度が高かった（Fig.3  $p = 0.034$ ）。

貧血患者において喫煙歴は有意に高かった。喫煙は、ビタミンB12や葉酸の変質、炎症、骨髄抑制、胃炎を引き起こし、貧血を引き起こす<sup>1,2)</sup>。また、BRCA変異を有する患者では貧血の発症率が有意に高く、BRCA変異細胞は他の変異細胞よりもオラパリブ治療に対する感受性が高い<sup>3)</sup>。また、先行研究では、オラパリブへの曝露量が50%増加すると、Hb値が17.5%まで低下すると予測されていた<sup>4)</sup>。しかし、今回の研究では22名の患者がBRCA遺伝子変異検査を受けなかった。そのため、貧血の発症に対するBRCA変異の影響を正確に評価することはできなかった。カルボプラチンにオラパリブが加わると、DNA修復過程を阻害することでDNA損傷を引き起こす。カルボプラチンはプラチナDNA付加物を形成することで抗増殖作用を蓄積する<sup>5,6)</sup>。したがって、カルボプラチンの比較的高い累積投与量は、貧血と関連している可能性がある。また、グレード3以上の貧血を発症した患者は、重度の味覚障害を伴っていた。また、食事量も貧血の発症に影響する可能性がある。

この研究では、オラパリブによる長期治療により、著しい巨赤芽球性貧血が認められた。いくつかの研究により、ビタミンB<sub>12</sub>の欠乏とは無関係に、葉酸欠乏がオラパリブに関連した貧血の一因であることが示されている<sup>7,8)</sup>。実

際、葉酸の欠乏は生理的にMCVとRDWの値を増加させる<sup>9)</sup>。貧血の発症に対する食事、葉酸、ビタミンB<sub>12</sub>、鉄、エリスロポエチンの寄与を評価することはできなかった。したがって、オラパリブ関連貧血のメカニズムを明らかにするためには、さらなる研究が必要と考えられた。

## 3) 有害事象自発報告データベースを用いたオラパリブ導入患者における貧血の発現要因の解析

FEARSより抽出された6704例のうち332例(5%)に貧血が報告されていた。FAERS-Japanでは1064例のうち176例(16.8%)が貧血であった。一方、JADERより抽出された1289例のうち297例(23.0%)で貧血が報告されていた。FAERSおよびJADERにおいて、体重あたりのオラパリブ1日投与量（DPBW）12mg/kgは貧血発生と関連していた [ aROR ; FAERS, 4.483 (3.009-6.680),  $p < 0.001$ , FAERS-Japan, 1.834 (1.091-3.063),  $p = 0.009$ , JADER, 1.628 (1.039-2.551),  $p = 0.034$  ] . (Tables 3,4)。さらに、FAERSの報告では、体重50kg未満の女性、日本からの報告、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏症を引き起こす薬剤の併用、プラチナ製剤の治療歴がオラパリブ関連貧血と関

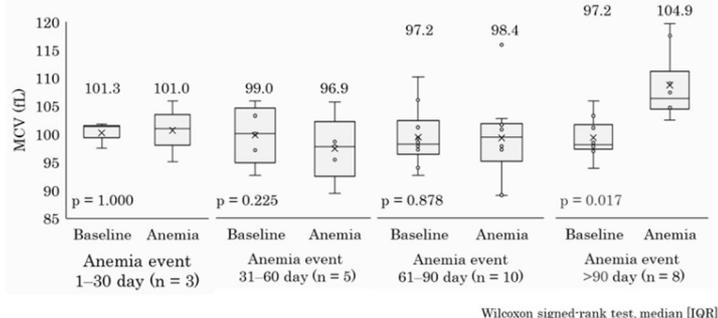


Fig. 1. Correlation between MCV value and the timing of anemia

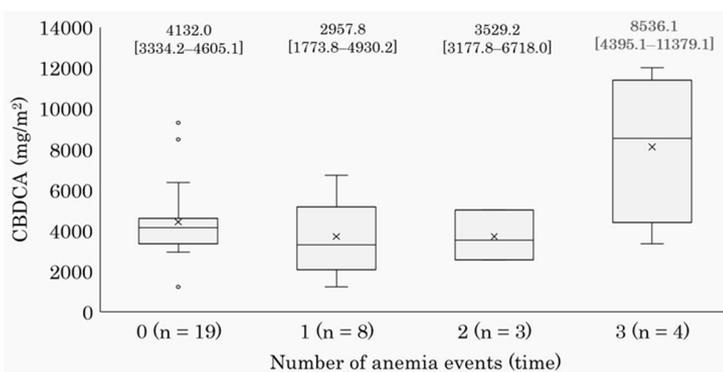


Fig. 2. Relationship between cumulative dose of previous carboplatin and number of anemia events.

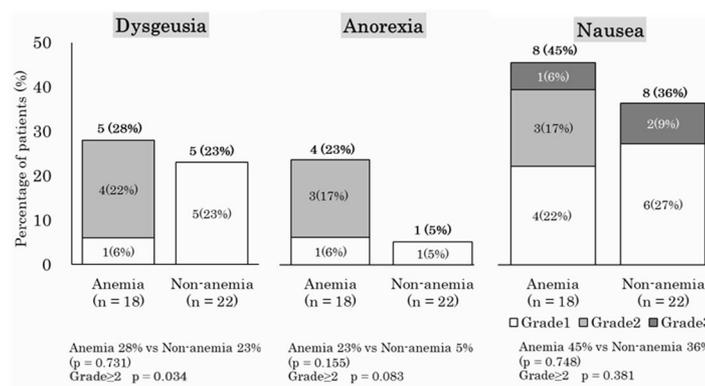


Fig. 3. Occurrence of adverse events related to dietary intake.

連していることが確認された (Table 3)。また、FAERS-Japan では、体重 50kg 未満とプラチナ製剤の治療歴が貧血発生と関連することが示された。

Table 3. Anemia occurrence risk with Olaparib of FAERS and JADER

	FAERS				JADER			
	ROR [95%CI]	p-value	aROR [95%CI]	p-value	ROR [95%CI]	p-value	aROR [95%CI]	p-value
Female	4.038 [2.467-6.609]	<0.001	-	-	0.548 [0.300-1.002]	0.051	-	-
≥60 years	0.964 [0.759-1.224]	0.764	1.096 [0.861-1.397]	0.456	1.030 [0.776-1.367]	0.840	1.030 [0.773-1.371]	0.842
≥80 years	0.952 [0.606-1.496]	0.832	1.172 [0.741-1.854]	0.497	0.900 [0.482-1.679]	0.740	0.905 [0.485-1.691]	0.755
<50kg	4.964 [3.555-6.932]	<0.001	4.417 [3.148-6.198]	<0.001	1.209 [0.796-1.834]	0.373	1.317 [0.861-2.013]	0.204
Japan	6.967 [5.553-8.742]	<0.001	5.932 [4.704-7.480]	<0.001	-	-	-	-
DPBW ≥12 mg/kg	5.120 [3.456-7.584]	<0.001	4.483 [3.009-6.680]	<0.001	1.525 [1.079-2.377]	0.042	1.628 [1.039-2.551]	0.034
Suppressing folic acid	1.280 [0.169-9.722]	0.811	1.133 [0.148-8.643]	0.904	-	-	-	-
Suppressing vitamin B <sub>12</sub>	2.192 [1.130-4.255]	0.020	2.279 [1.166-4.456]	0.016	0.927 [0.341-2.517]	0.881	0.869 [0.318-2.378]	0.785
Previous platinum treatment history	4.195 [2.418-7.276]	<0.001	3.822 [2.188-6.675]	<0.001	1.061 [0.420-2.681]	0.901	1.091 [0.432-2.760]	0.854

FAERS, FDA adverse event reporting system; JADER, Japanese adverse drug event report database; DPBW, olaparib dose normalized by body weight; ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval; aROR, adjusted reporting odds ratio  
aRORs were calculated to control for sex.

Table 4. Anemia occurrence risk with Olaparib of FAERS-Japan

	FAERS-Japan			
	ROR [95%CI]	p-value	aROR [95%CI]	p-value
Female	2.302 [0.698-7.591]	0.171	-	-
≥60 years	1.060 [0.744-1.511]	0.746	1.094 [0.766-1.564]	0.621
≥80 years	1.556 [0.792-3.056]	0.199	1.660 [0.839-3.287]	0.146
<50kg	2.056 [1.263-3.347]	0.004	2.021 [1.240-3.293]	0.004
Japan	-	-	-	-
DPBW ≥12 mg/kg	1.838 [1.103-3.063]	0.009	1.834 [1.091-3.063]	0.009
Suppressing folic acid	2.531 [0.228-28.070]	0.449	2.398 [0.216-26.592]	0.476
Suppressing vitamin B <sub>12</sub>	1.706 [0.667-4.360]	0.265	1.825 [0.705-4.726]	0.215
Previous platinum treatment history	4.732 [1.894-11.821]	0.001	4.483 [1.794-11.207]	0.001

FAERS, FDA adverse event reporting system; DPBW, olaparib dose normalized by body weight; ROR, reporting odds ratio; CI, confidence interval; aROR, adjusted reporting odds ratio  
Adjusted RORs were calculated to control for sex.

これまでの生理学に基づく薬物動態モデリング解析により、BRCA 変異卵巣がん患者において、オラパリブの曝露量が 50% 増加すると、貧血を示すヘモグロビン濃度が 17.5% 程度低下することが明らかになっている<sup>10)</sup>。さらに、体重の少ない日本人

患者では、重度の吐き気、リンパ球減少、好中球減少などのオラパリブ関連の有害事象が高率に発生することが以前に証明されている<sup>11)</sup>。オラパリブは体重に関係なく固定用量で投与されるため、体重の少ない集団では体重当たりのオラパリブの投与量が比較的高くなる。したがって、日本人はオラパリブの体重当たりの投与量が高いため、貧血を起こしやすいと考えられた。

大球性貧血に関連するもう一つの要因は、欧米諸国で一般的なビタミン B<sub>12</sub> の欠乏である<sup>12)</sup>。さらに、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症は、低体重の人に多く見られることが報告されている<sup>13)</sup>。また、プロトンポンプ阻害薬やヒスタミン 2 受容体拮抗薬などの薬剤の併用は、胃内 pH の上昇を通じてビタミン B<sub>12</sub> の吸収を阻害し、その欠乏を引き起こすことが示されている<sup>14)</sup>。ビタミン B<sub>12</sub> は赤血球造血に必須の微量栄養素である<sup>15)</sup>。オラパリブや他のビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症の原因となる薬剤は、相補的にヘモグロビンの恒常性を悪化させ、大球性貧血を引き起こす可能性がある。

化学療法剤は DNA 損傷を引き起こし、オラパリブはその修復を阻害する。カルボプラチンなどの白金系薬剤は、DNA 付加物の形成を通じて抗腫瘍効果を発揮すると報告されており<sup>16)</sup>、貧血のリスク上昇と関連する可能性もある。したがって、オラパリブは、PARP を介した DNA 損傷修復を阻害することにより、プラチナ製剤治療歴のある患者における血球数の回復遅延に寄与する可能性がある。

- 1) Baranwal A, Front Public Health. 2014;2:196.
- 2) Waseem SM et al. Natl J Physiol Pharm Pharmacol. 2020;10(2):149-54.
- 3) Murai J, et al. Cancer Res. 2012;72:5588-99.
- 4) Pilla Reddy V, et al. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(1):229-41.
- 5) Murry DJ. 1997;17(5):140-5.
- 6) Knox RJ, et al. Cancer Res. 1986;46(4):1972-9.
- 7) Shammo JM, et al. J Oncol Pract. 2019;15(7):405-7.
- 8) Yohannan B, et al. Internal Med. 2019;6:1.
- 9) Li N, et al. Dis Markers. 2017;2017:7089493.
- 10) Pilla RV et al, Clin Pharmacol Ther. 2019; 105(1): 229-241.
- 11) Nakagomi S et al, Gan To Kagaku Ryoho. 2021;48(6):805-809.
- 12) Cavalcoli F et al, World J Gastroenterol. 2017; 23(4): 563-572.
- 13) Ganpule-Rao AV et al, Br J Nutr. 2021; 126(2): 236-243.
- 14) Lam JR et al, JAMA. 2013; 310(22): 2435-2442.
- 15) Rizzo G et al, Nutrients. 2016; 8(12):767.
- 16) Basourakos SP et al, Curr Med Chem. 2017; 24(15): 1586-1606.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Julian I, Iwamoto T.	4. 巻 44(8)
2. 論文標題 Investigation of Biomarkers and Handling Strategy of Erlotinib-Induced Skin Rash in Rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1050-1059
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00112.	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 Hirai T, Shiraishi C, Murata T, Iwamoto T.	4. 巻 4(5)
2. 論文標題 Drug-drug interaction between azathioprine and allopurinol in patients with chronic kidney disease: a case series study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 170-174
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpbreports.4.5_170	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 Hiramatsu SI, Ikemura K, Fujisawa Y, Iwamoto T, Okuda M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Concomitant lansoprazole ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal organic cation transporter 2 in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biopharm Drug Dispos .	6. 最初と最後の頁 239-247
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bdd.2242.	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 SHIRAISHI CHIHIRO, HIRAI TOSHINORI, OGURA TORU, IWAMOTO TAKUYA	4. 巻 43
2. 論文標題 Analysis of Clinical Factors in Olaparib-related Anemia Using Adverse Drug Event Reporting Databases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 883 ~ 891
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticanres.16231	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8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Iqbal Julian and Takuya Iwamoto
2. 発表標題 Investigation of biomarkers and preventive strategy of erlotinib-induced skin rash in rats
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平井利典、白石ちひろ、村田智博、岩本卓也
2. 発表標題 腎機能低下者におけるアザチオプリンとアロプリノールとの薬物相互作用：症例集積研究
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 Chihiro Shiraishi, Toshinori Hirai, Michiko Kaneda, Akiharu Okamoto, Eiji Kondo, Tomoaki Ikeda, Takuya Iwamoto.
2. 発表標題 Development of anemia by newly introduced olaparib: a case control study.
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 平松駿一、平井利典、岩本卓也
2. 発表標題 有害事象自発報告データベース（FAERS）を用いた腎機能低下時のアザチオプリンとアロプリノールの薬物相互作用解析
3. 学会等名 日本薬学会第142回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平松駿一、池村健治、藤澤豊、岩本卓也、奥田真弘
2. 発表標題 シスプラチン起因性腎障害に対するプロトンポンプ阻害薬の有用性に関する基礎及び臨床的評価
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 岩本卓也、藤本源、小林哲
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬の治療反応性に影響する血液免疫学的因子の探索
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iqbal Julian and Takuya Iwamoto
2. 発表標題 Investigation of biomarkers and preventive strategy of erlotinib-induced skin rash in rats
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白石ちひろ、平井利典、小椋透、岩本卓也
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースを用いたオラパリブ導入患者における貧血の発現要因の解析
3. 学会等名 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022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
研究 分担者	中谷 中  (Nakatani Kaname)  (80237304)	三重大学・医学部附属病院・教授   (14101)	
研究 分担者	齋藤 佳菜子  (Saito Kanako)  (90447871)	三重大学・医学部附属病院・講師   (14101)	

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
---------	---------