慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	和漢薬と西洋薬との併用における適正使用に向けた臨床薬理学的研究
Sub Title	Clinical pharmacological study for proper use in combination with Japanese traditional medicine and western medicine
Author	中村, 智徳(Nakamura, Tomonori) 坡下, 真大(Hashita, Tadahiro) 佐藤, 浩子(Sato, Hiroko) 山本, 康次郎(Yamamoto, Kojiro) 青森, 達(Aomori, Toru) 鈴木, 小夜(Suzuki, Sayo) 地引, 綾(Jibiki, Aya) 小林, 典子(Kobayashi, Noriko) 手塚, 淑人(Tezuka, Yoshito)
Publisher	
Publication year	2017
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2016.)
JaLC DOI	
Abstract	和漢薬と西洋医薬品との併用の有効性・安全性の評価法確立と, 西洋医薬品の副作用回避のための和漢薬併用を検証する目的で, 群馬大学病院和漢診療科との共同研究を開始し, 胃がんや大腸がんの術後において, モサプリドクエン酸塩に大建中湯を併用することで, 消化管運動促進, 制吐作用等を期待できることが分かった。 慶應義塾大学医学部漢方医学センターとの共同研究では, 甘草やグリチルリチン製剤服用患者での偽アルドステロン症発症は, D-Bil高値やAlb低値の患者で頻度が高く, D-Bil高値の方が精度が高かった。 国立がん研究センター東病院薬剤部との共同研究で, 抗がん薬による吃逆を柿蒂湯が抑制する可能性が示唆された。 In collaboration with Department of General Medicine at Gunma University Hospital for the purpose of establishing the evaluation method of efficacy and safety of combination use of Japanese traditional medicines and Western medicines, and verifying combination case of Japanese medicine for avoiding side effects of Western medicines. Then, it was found that after the operation of gastric or colorectal cancer, it was possible to promote gastrointestinal motility, antiemetic effect and etc by using Daikenchuto with mosapride citrate. In collaboration with the Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine, the onset of pseudoaldosteronism in licorice and glycyrrhizin preparations is more frequent in patients with high direct-bilirubin (D-Bil) and low albumin values, and the accuracy was higher in high D-Bil values. In collaboration with the National Cancer Center Hospital East, it was suggested that Shiteito suppressed the anticancer drug-induced serious hiccups.
Notes	研究種目 : 基盤研究(C)(一般) 研究期間 : 2013～2016 課題番号 : 25460116 研究分野 : 臨床薬理学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25460116seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２９　年　　６　月　　９　日現在

機関番号：　３２６１２
研究種目：　基盤研究(C)（一般）
研究期間：　2013～2016
課題番号：　２５４６０１１６

研究課題名（和文）和漢薬と西洋薬との併用における適正使用に向けた臨床薬理学的研究

研究課題名（英文）Clinical pharmacological study for proper use in combination with Japanese traditional medicine and Western medicine

研究代表者

中村　智徳（Nakamura, Tomonori）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・教授

研究者番号：３０２５１１５１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,900,000円

研究成果の概要（和文）：　和漢薬と西洋医薬品との併用の有効性・安全性の評価法確立と、西洋医薬品の副作用回避のための和漢薬併用を検証する目的で、群馬大学病院和漢診療科との共同研究を開始し、胃がんや大腸がんの術後において、モサプリドクエン酸塩に大建中湯を併用することで、消化管運動促進、制吐作用等を期待できることが分かった。
　慶應義塾大学医学部漢方医学センターとの共同研究では、甘草やグリチルリチン製剤服用患者での偽アルドステロン症発症は、D-Bil高値やAlb低値の患者で頻度が高く、D-Bil高値の方が精度が高かった。
　国立がん研究センター東病院薬剤部との共同研究で、抗がん薬による吃逆を柿蒂湯が抑制する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：　In collaboration with Department of General Medicine at Gunma University Hospital for the purpose of establishing the evaluation method of efficacy and safety of combination use of Japanese traditional medicines and Western medicines, and verifying combination case of Japanese medicine for avoiding side effects of Western medicines. Then, it was found that after the operation of gastric or colorectal cancer, it was possible to promote gastrointestinal motility, antiemetic effect and etc by using Daikenchuto with mosapride citrate.
　In collaboration with the Center for Kampo Medicine, Keio University School of Medicine, the onset of pseudoaldosteronism in licorice and glycyrrhizin preparations is more frequent in patients with high direct-bilirubin (D-Bil) and low albumin values, and the accuracy was higher in high D-Bil values.
　In collaboration with the National Cancer Center Hospital East, it was suggested that Shiteito suppressed the anticancer drug-induced serious hiccups .

研究分野：　臨床薬理学

キーワード：　東西医薬品の併用　漢方薬　西洋医薬品　有効性・安全性　副作用予防　漢方薬の臨床薬理

1. 研究開始当初の背景

研究代表者（中村）はこれまでに、以前所属していた千葉大学大学院薬学研究院において、漢方薬を含む生薬・天然薬物の薬効評価を行い、生理活性物質の単離・構造決定および薬効検索（Nakamura, *et al. Chem Pharm Bull.* 1993 他 11 篇（2007 年以前））に留まらず、各生薬の効能・効果に関する伝承的情報に今日的な科学的根拠を付与することを目的に研究を行ってきた。中でも、がん性疼痛緩和治療に用いられるモルヒネ製剤は強力な鎮痛作用を示す反面、重篤な便秘などの消化器系副作用が強く、患者 QOL を著しく低下させることをカルテ調査から確認し（酒井ら，*日本病院薬剤師会雑誌* 2001）、モルヒネによる消化管運動障害を改善しうる薬物の探索的研究から大建中湯を見出し、その薬理メカニズムとして、消化管神経叢にある複数の副交感神経系受容体刺激を介してモルヒネによる腸管平滑筋運動抑制に拮抗することを明らかにした（Nakamura T, *et al. Jpn J Pharmacol.* 2002; Iwata H, *et al. Eur J Pharmacol.* 2007）。

また 2008 年から 2013 年まで、研究代表者は群馬大学大学院医学系研究科に所属して臨床研究に着手した。群馬大学では、分担研究者（青森）と共に、様々な西洋医薬品での薬効無効事例（薬剤抵抗性）を精査し、薬物代謝酵素および薬物トランスポーター等の遺伝子多型と薬剤抵抗性との相関性を見出し、今日の医療において主流になりつつある「個別化薬物治療」に関するエビデンス構築に取り組んできた。

研究代表者が 2013 年 4 月より、現職の慶應義塾大学薬学部に異動となり、慶應義塾大学医学部漢方医学センターの渡辺賢治教授との共同研究を開始し、より大きなスケールでの症例対照研究に着手した。現在までに、同院消化器内科で肝疾患薬物治療中の患者において、甘草含有製剤の偽アルドステロン症発症を予測する新規指標の確立に取り組んでいる。

また 2013 年度より、分担研究者（鈴木）を主体として、国立がん研究センター東病院薬剤部および同院呼吸器内科と組み、抗がん薬服用患者での吃逆に対する柿蒂湯（シテイトウ）の有効性について研究を開始した。

分担研究者（佐藤）は、群馬大学医学部附属病院和漢診療科で診療を行う内科医であり、これまでに、メトトレキセート等の西洋薬による治療を受ける関節リウマチ患者に対し、各種漢方方剤を併用した場合の有用性や、乳がんに対する手術およびがん化学療法における女神散の閉経症状に関する効果などについて報告してきた。今回、研究代表者（中村）が西洋薬と和漢薬との併用における適正性の検証に関わる研究を開始するに当たり、臨床上の問題意識を共有するに至り、本研究課題に共同で取り組むことになった。他にも、東洋医学的な知識に加え、循環器疾患における分子薬理学的研究にも取り組んでいる。

分担研究者（山本）は、研究代表者が以前所属した群馬大学の同じ研究グループで薬剤抵抗性に関する薬理遺伝学ならびに薬物動態学的研究を行い、特に多剤併用によるワルファリン、アザチオプリン、タクロリムス、イトラコナゾール等の薬物動態プロファイルの変動と薬効への影響を多数報告してきた。また分担研究者（坡下）も、2011 年度より群馬大学の研究グループに加わり、消化管間質腫瘍（GIST）患者での抗がん薬スニチニブの血中濃度測定を行い、本薬剤の適正投与量の変動に関する症例報告を行った。

2. 研究の目的

近年、漢方薬等の和漢薬を用いた経験のある医師の割合は 8 割以上に達するとされているが、薬物治療の基本は西洋薬をベースとして処方し、西洋薬の強い副作用の一部を和漢薬で補完する場合が多く、西洋薬と和漢薬との併用は日常診療で盛んに行われている状況にある。しかし、西洋薬と和漢薬との併用の有効性や有害症例に関する科学的検証はほとんど得られていないばかりか、併用による予期せぬ重篤な副作用症例が後を絶たない。その背景には、必ずしも東洋医学的な診断に基づく和漢薬の適正使用が行われているとは限らないことも問題ではあるが、むしろ近代までの和漢薬の適正使用の常識では想定し得ない、西洋薬の使用による急激な生理機能や病態の変動に対して和漢薬が併用されている現状がある。また西洋薬同士の併用でも、片方の医薬品（A 薬）がもう一方の医薬品（B 薬）の代謝を阻害し、B 薬の血中濃度が過剰となり中毒症状を起こすといった事例が数多く報告されている。同様のことは西洋薬と和漢薬との併用でも十分に考えられ、通常診療においても、特定の西洋薬の血中濃度が原因不明の異常な上昇を示す場合があり、患者への詳細な聴き取りから、自己判断による生薬や植物由来成分を含む OTC 薬および健康食品の服用が原因と思われる症例が多数存在する。しかし、和漢薬併用による西洋薬の中毒リスクの増大を科学的に検証した事例は希少であり、今後次々に登場する新薬との和漢薬の併用に先立ち、早急に併用の適正性に関する評価法の確立を行う必要がある。

本研究課題ではこれまでの研究実績を融合し、実臨床での和漢薬・漢方薬と西洋医薬品との併用事例を検証し、東西医薬併用に関する適正性の検証および有効性の科学的根拠と、有害事象の発生を回避する指標の確立を目的に以下に掲げる研究を行った。

（1） 胃がん、大腸がん術後の消化器運動障害患者における大建中湯と西洋医薬品との併用に関する実態調査（群馬大学大学院医学系研究科、同医学部附属病院和漢診療科・薬剤部との共同研究）

（2） 肝疾患薬物治療患者における甘草含有製剤の偽アルドステロン症発症の新規指標の確立（慶應義塾大学医学部漢方医学センターおよび同大学病院消化器内科との共同研究）

（3） がん薬物療法による吃逆に対する柿蒂湯の有効性・安全性の検討（国立がん研究セン

ター東病院薬剤部および呼吸器内科との共同研究）

3. 研究の方法

（1）胃がん、大腸がん術後の消化器運動障害患者における大建中湯と西洋医薬品との併用に関する実態調査

群馬大学医学部附属病院医療情報部に依頼し、当院における過去 3 年間の全処方データから、和漢薬と西洋薬との併用事例を抽出し、①処方医の処方意図およびその達成度（有効性）、②副作用または有害事象の発生例の有無（安全性）に関する情報について、電子カルテを閲覧して収集した。なお本研究は、群馬大学医学部疫学研究倫理審査委員会の承認を受けて行った。

（2）肝疾患薬物治療患者における甘草含有製剤の偽アルドステロン症発症の新規指標の確立

2009 年から 2015 年に慶應義塾大学病院消化器内科を受診し、同期間内に血清カリウム（K）値及び血中直接ビリルビン（direct bilirubin; D-Bil）値が得られた慢性肝疾患の患者を対象とし、診療録を用いた症例対象研究を行った。曝露群について、過去に報告されている低 K 血症のリスク因子と D-Bil 高値を多変量解析で比較した。検査値異常の判断は当院の基準に従った。なお本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て行っている。

（3）がん薬物療法による吃逆に対する柿蒂湯の有効性･安全性の検討

国立がん研究センター東病院で治療を実施した呼吸器悪性腫瘍患者で吃逆を発症した患者について、吃逆に対する薬剤治療がクロルプロマジンもしくは柿蒂湯以外の薬剤服用群と柿蒂湯服用患者とで群分けし、それぞれの吃逆に対する有効性を評価する。また、吃逆発現の要因となる可能性のある臨床情報（抗がん薬の種類や投与量、支持療法に用いた薬剤の種類と投与量、外科的治療や侵襲的処置、合併症、臨床検査値、画像検査結果など）を独立変数、吃逆に対する柿蒂湯の有効性を従属変数として多変量解析を行い、柿蒂湯の有効性と関連する患者の背景要因について解析する。さらに、収集した臨床情報の中から吃逆および柿蒂湯の証と関連する症状に関する情報（主に消化器症状）を抽出してこれらを独立変数とし、吃逆に対する柿蒂湯の有効率/有効性を従属変数として多変量解析を行って評価することで、和漢薬である柿蒂湯の至適薬剤選択の基準を明らかにする。なお本研究は、国立がん研究センター東病院臨床研究倫理審査の承認を得ている。

4. 研究成果

本研究では、群馬大学医学部附属病院和漢診療科及び同院薬剤部との共同研究で開始され、その後、慶應義塾大学医学部漢方医学センターならびに国立がん研究センター東病院薬剤部との連携研究にも発展し、漢方薬等和漢薬と西洋医薬品の薬剤併用の適正性を検証し、東西医薬品併用の有効性と安全性の評価法確立ならびに西洋医薬品の副作用回避を目的とした和漢薬の併用事例を検証する研究に取り組んできた。

（1）胃がん、大腸がん等消化器運動障害患者における大建中湯と西洋医薬品との併用に関する実態調査

群馬大学和漢診療科･薬剤部との共同研究では、大建中湯が処方された患者（378 症例）の診療録から、診療科名、主傷病名および併用薬剤の集計を行い、胃がん、大腸がんの術後にモサプリドクエン酸塩単剤またはモサプリドクエン酸塩と大建中湯を併用する患者 46 名を対象に術後の経過を比較検討した。結果として、大建中湯を最も多く処方した診療科は消化器外科で、主傷病名上位の 2 疾患は胃がんおよび大腸がんであった。単剤群と併用群との比較では、嘔吐は併用群で有意に高く、術後の在院日数も有意に長かった。このことは、大建中湯はモサプリドクエン酸塩の単剤治療で効果不十分な場合に追加処方されることによることが推測された。また排便症状、嘔吐症状および腹痛症状は、併用群で改善する傾向が見られた（日本薬学会第 135 年会, 神戸, 2015/3/26 で発表）。

さらに、単剤群を服用前半および後半、併用群をモサプリドクエン酸塩単剤服用期間と両剤併用期間にそれぞれ分割し、2 群比較を行って変化を観察した。結果として、単剤群に比べ併用群において、術後在院日数、消化器症状の発症率が有意に高かったことから、併用群は単剤群より症状が重い患者群であることが確かめられた。また併用群では、単剤服用期間から併用期間にかけて有意に症状が改善した項目はなかったが、排便、腸管蠕動、嘔気･嘔吐の項目で改善傾向が見られた。以上のことから、胃がんや大腸がんの術後において、モサプリドクエン酸塩に大建中湯を併用することで、消化管運動促進、制吐作用、腸内細菌調整作用などが期待できる。

（2）肝疾患薬物治療患者における甘草含有製剤の偽アルドステロン症発症の新規指標の確立

慶應義塾大学医学部漢方医学センターとの連携研究では、甘草やグリチルリチン製剤（GL）使用患者における偽アルドステロン症の予測因子について診療録調査に取り組んだ。
慶應義塾大学医学部漢方医学センターを受診

し、甘草含有の漢方方剤を服用した患者（男性 57 名、女性 186 名）の血中 K 値と、血中 D-Bil 値を調査し、低 K 血症と D-Bil 値との相関性について検証した。結果として、3 名の患者に低 K 血症が見られ、うち 2 名では明らかに D-Bil 値高値が相関づけられた（*Trad Kampo Med* 2016; 3 (2): 174- 176 にて発表）。

GL 曝露群が 80 例、対照群が 1313 例であった。曝露群について多変量解析を行うと、D-Bil 高値とアルブミン(Alb)低値が低 K 血症発症と関連しており、D-Bil 高値の方が関連は強かった（D-Bil 高値は OR: 13.1, 95%CI: 3.28-63.7, p=0.001, Alb 低値は OR: 9.90, 95%CI: 1.93-77.6, p=0.011）。関連が強かった D-Bil 高値と低 K 血症発症について症例対照研究を行うと、曝露群･対照群ともこの 2 値に関連は見られたが、曝露群の方が関連は強かった（暴露群は OR: 21.31, 95%CI: 5.77-80.5, $p=2.30\times10^{-7}$、対照群は OR: 6.59, 95%CI: 4.76-9.08, $p<2.2\times10^{-6}$）。また、D-Bil 高値の有無で分けると、D-Bil 高値が見られた患者では GL 含有製剤使用と低 K 血症の発症に関連があったが（OR: 2.89, 95%CI: 1.15-8.00, p=0.02）、D-Bil 高値が見られなかった患者では関連がなかった。
GL 含有製剤の使用時に、D-Bil 高値及び Alb 低値が低 K 血症発症に関連していた。また、D-Bil 高値の患者でのみ GL 含有製剤の使用が低 K 血症発症に関連していた。これらの結果はこれまでの基礎研究の結果を支持するものであった。

以上のことから、GL 含有製剤使用による偽アルドステロン症発症は D-Bil 高値もしくは Alb 低値の患者で頻度が高く、D-Bil 高値の方が精度が高いことが示唆された。

（3）がん薬物療法による吃逆に対する柿蒂湯の有効性･安全性の検討

国立がん研究センター東病院および同中央病院では、抗がん薬による吃逆の治療に実際に柿蒂湯を臨床使用しており、我々はその効果およびその薬理メカニズムに科学的根拠を付与すべく、国立がん研究センター東病院薬剤部との共同研究で、抗がん剤投与による吃逆の副作用に対して、柿蒂湯の治療効果および効果予測因子に関する連携研究を開始した。

本研究の予備検討として、柿蒂または柿蒂湯の吃逆に対する臨床効果を文献調査したところ、調査した論文数及びそれら論文中で今回評価することが出来た合計症例数は、漢方薬では 62 報、174 症例、西洋薬では 133 報、574 症例であった。これらについての検討結果より、吃逆に対する使用報告症例数が多く、かつ本邦にて使用可能な薬剤の有効率は、漢方薬では芍薬甘草湯 92.3 %、柿蒂湯 79.9 %、西洋薬ではガバペンチン 96.1 %、メトクロプラミド（経口）88.9 %、バクロフェン（経口）88.6 %、クロルプロマジン（静注）85.7 %、（筋注）75.0 %、（経口）14.3 %であった。有効症例で最も報告数の多かった投与量は、芍薬甘草湯 7.5g/日、ガバペンチ 801-1200 mg/日、バクロフェン 15-30mg/日、がん患者に限定した場合はガバペンチン 801-1000mg/日、バクロフェン 15-30mg/日であった。これらの結果から、従来より使用されてきた柿蒂湯やクロルプロマジン（経口）よりもむしろ芍薬甘草湯やガバペンチン、メトクロプラミド（経口）、バクロフェン（経口）が、有効性に関して推奨されると考えられる。これまで、吃逆に対する漢方薬と西洋薬の有効性をまとめて比較した報告はない。今回の我々の研究は吃逆に対する薬物治療に新たな知見を提供するものと考えられる（日本薬学会第 134 年会, 熊本, 2014/3/28 にて発表）。

5. 主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 15 件）

1) Ito A, Okada Y, Hashita T, Aomori T, Hiromura K, Nojima Y, Nakamura T, Araki T, Yamamoto K: Sex differences in the blood concentration of tacrolimus in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients with CYP3A5*3/*3. *Biochem Genet* 2017; 55 (3): 268-277 doi: 10.1007/s10528-017-9795-8（査読有）

2) Aomori T, Tsuchiya A, Suzuki S, Jibiki A, Otsuka N, Ishioka E, Kaneko Y, Takeuchi T, Nakamura T: Suppression of antibody to infliximab by azathioprine in a patient with rheumatoid arthritis. *Pharmazie* 2017; 71 (2): 95-97 doi: 10.1691/ph.2017.6791（査読有）

3) Tsuchiya A, Aomori T, Sakamoto M, Takeuchi A, Suzuki S, Jibiki A, Otsuka N, Ishioka E, Kaneko Y, Takeuchi T, Nakamura T: Effect of genetic polymorphisms of azathioprine-metabolizing enzymes on response to rheumatoid arthritis treatment. *Pharmazie* 2016; 71 (1): 22-28 doi: 10.1691/ph.2017.6799（査読有）

4) Yoshino T, Nakamura H, Sano M, Horiba Y, Nakamura T, Watanabe K: Elevated direct bilirubin: Possible predictors for pseudo-aldosteronism: Case-control study. *Trad & Kampo Med* 2016; 3(2): 174-176 doi: 10.1002/tkm2.1058（査読有）

5) Sekizuka M, Qi JW, Aomori T, Okada Y, Nakamura K, Araki T, Horiuchi R, Ohta S, Nakamura T, Yamamoto K: The Effect of a Dietary Supplement Containing Raspberry Ketone on CYP3A Activity. *Pharmaceutica Analytica Acta* 2014; 5: 6 doi: http://dx.doi.org/10. 4172/2153-2435.1000302（査読有）

6) Ogawa J, Yokota A, Araki T, Aomori T, Nakamura T, Yamamoto K, Koshiishi I: Quantitative evaluation of biliary elimination of gadoxetate, a magnetic resonance imaging contrast agent, via geometrical isomer-specific transporting system in rats. *Biopharm & Drug*

Dispos. 2014; 35 (6): 362-371 doi: 10.1002/bdd.1907 (査読有)

7) Aomori T, Fujita Y, Obayashi K, Sato H, Kiyotani K, Nakamura K, Nakamura T, Yamamoto K: Case report: dose adjustment of warfarin using genetic information and plasma concentration monitoring. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39 (3): 319-321 doi: 10.1111/jcpt.12135 (査読有)

8) Yashima H, Aomori T (4番目), Nakamura T (9番目), (他8名): Assessment of DDR2, BRAF, EGFR, and KRAS mutations as therapeutic markers in Japanese non-adenocarcinoma lung cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2014; 2: 714-718 doi: 10.3892/mco.2014.302 (査読有)

9) Nagano D, Nakamura T, (他3名, 3番目). Determination of intracellular darunavir by liquid chromatography coupled with fluorescence detection. *J Chromatogr Sci.* 2014; 52 (9): 1021-1025 doi: https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt147 (査読有)

10) Suzuki S, Tanigawara Y. Forced expression of S100A10 reduces sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer cells. *Proteome Science* 2014, 26: 12; doi: 10.1186/1477-5956-12-26 (査読有)

11) 剱田侑希, 門田佳子, 鈴木小夜, 青森 達, 小林典子, 高木彰紀, 手塚淑人, 大谷壽一, 中村智徳: OTC 薬実習の問題点とその改善のための提案. *医療薬学* 2014; 40 (2): 117-123 doi: http://doi.org/10.5649/jjphcs.40.117 (査読有)

12) Rusdiana T, Araki T, Nakamura T, Subarnas A, Yamamoto K: Responsiveness to low-dose warfarin associated with genetic variants of VKORC1, CYP2C9, CYP2C19, and CYP4F2 in an Indonesian population. *Eur J Clin. Pharmacol.* 2013; 69 (3): 395-405 doi: 10.1007/s00228-012-1356-9 (査読有)

13) Ohno I, Araki T, Kawano M, Nakamura T, Yamamoto K: Sensitive and simple determination of vitamin K1 in human plasma by ultra-performance liquid chromatography coupled with a fluorescence detector. *J Liq Chromatog & Relt Technol.* 2013；36 (8): 1068-1077 doi: 10.1080/10826076.2012.685908 (査読有)

14) Fujita Y, Araki T, Okada Y, Aomori T, Shimizu R, Tomizawa T, Hiromura K, Nojima Y, Nakamura T, Yamamoto K: Analysis of cytochrome P450 gene polymorphism in a lupus nephritis patient in whom tacrolimus blood concentration was markedly elevated after administration of azole anti-fungal agents. *J Clin Pharm Ther.* 2013; 38 (1): 74-76 doi: 10.1111/jcpt.12004 (査読有)

15) Obayashi K, Nakamura T, (他7 名, 7 番目). Risk of falling and hypnotic drugs: retrospective study of inpatients. *Drugs R&D.* 2013；13 (2): 159-164 doi: 10.1007/s40268-013-0019-3 (査読有)

〔学会発表〕(計 8 件)

1) 津守美希、鈴木小夜、廣本有紀、高木彰紀、青森 達、中村智徳: 胆汁酸が慢性骨髄性白血病細胞の増殖と抗がん剤感受性に与える影響の検討. 日本薬学会第137年会, 仙台国際センター (宮城県･仙台市青葉区) (2017/3/26)

2) 奥村洋平、鈴木小夜、金子実央、高木彰紀、青森 達、中村智徳: Oxaliplatin の神経系細胞障害に対する anthraquinone 系化合物 emodin による細胞保護効果. 第 90 回日本薬理学会年会, 長崎ブリックホール (長崎県･長崎市茂里町) (2017/3/15)

3) 芳尾正悟, 小松旺広, 渡邊明日香, 菊山史博, 芳賀勇太, 原田萌衣, 藤井彩加, 大塚尚子, 高木彰紀, 地引 綾, 青森 達, 鈴木小夜, 中村智徳: 実務実習の服薬指導において学生のコミュニケーションに対する意識を変化させる要因に関する研究. 第 26 回日本医療薬学会第年会, 京都国際会館 (京都府･京都市左京区) (2016/9/18)

4) Tohru A, Tsuchiya, Sakamoto M, Suzuki S, Jibiki A, Otsuka N, Ishioka E, Kaneko Y, Takeuchi T, Nakamura T: Effect of genetic polymorphism of azathioprine metabolizing enzymes on response to rheumatoid arthritis treatment. 21st Congress of European Association of Hospital Pharmacists 2016, Vienna (Austria) (2016/3/16)

5) 羽田有里, 青森 達, 坡下真大, 荒木拓也, 山本康次郎, 鈴木小夜, 地引 綾, 中村智徳: アプレピタントによる補助療法ががん化学療法の治療経過に与える影響. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 日本大学薬学部 (千葉県･船橋市習志野台) (2015/9/12)

6) 林由梨果, 青森 達, 鈴木小夜, 地引 綾, 中村智徳: COX 阻害活性評価方法の確立およびそれを用いたNSAIDsのCOX阻害活性評価. 第 59 回日本薬学会関東支部大会, 日本大学薬学部 (千葉県･船橋市習志野台) (2015/9/12)

7) 葛西良佳, 青森 達, 坡下真大, 鈴木小夜, 小林典子, 中島 綾, 荒木拓也, 山本康次郎, 中村智徳: 和漢薬と西洋薬の併用の適正性に関する疫学的研究. 日本薬学会第 135 年会, 神戸学院大学薬学部 (兵庫県･神戸市中央区) (2015/3/26)

8) 松元美奈子, 鈴木小夜, 高木彰紀, 手塚淑人, 小林典子, 青森達, 中村智徳: 吃逆に対する薬物治療に関する論文調査研究. 日本薬学会年会, 熊本市総合体育館 (熊本県･熊本市中央区) (2014/3/27)

〔図書〕(計 4 件)

1) 中村智徳 (分担執筆)：『現代における漢方薬』(改訂第 2 版) 第 7 章「漢方薬の服薬指導」南江堂, 2016, pp.111-124

2) 中村智徳: 治療抵抗性リウマチ性疾患に対

する個別化薬物治療に向けた臨床薬理学的研究. 薬学研究の進歩 薬学研究奨励財団, 2016: 32; 99-108
3) 谷川原祐介, 鈴木小夜: “薬物治療モニタリング(TDM)”. 今日の治療指針 2016 年度版. 福井次矢, 高木誠, 小室一成編. 東京, 医学書院, 2016, pp.1788-1803.
4) 中村智徳(分担執筆):『NEO 薬学シリーズ 3 Principal Pharmacotherapy』第 1 部「身体の病的変化を知る;医薬品の安全性」ネオメディカル, 2015, pp.65-91

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 4 件)
1) 名称:Method for determination of sensitivity to anti-cancer agent.
発明者: Tanigawara Y, Suzuki S, 他 4 名
権利者: 同上
種類: 産業財産権
番号: EP 2 495 569 B.
取得年月日: 2016/6/15
国内外の別: 国外(欧州)

2) 名称: 抗癌剤感受性的判定方法
発明者: 谷川原祐介, 鈴木小夜, 他 4 名
権利者: 同上
種類: 産業財産権
番号: ZL 2010 8 0049208.2.
取得年月日: 2016/3/23
国内外の別: 国外(中華人民共和国)

3) 名称: 抗癌剤感受性的判定方法
発明者: 谷川原祐介, 鈴木小夜, 他 4 名
権利者: 同上
種類: 産業財産権
番号: ZL 2010 8 0049197.8.
取得年月日: 2016/3/2
国内外の別: 国外(中華人民共和国)

4) 名称:Method for Determination of sensitivity to anti-cancer agent.
発明者: Tanigawara Y, Suzuki S, Sugimoto S
権利者: 同上
種類: 産業財産権
番号: US 9,089,540 B2.
取得年月日: 2015/7/28
国内外の別: 国外(米国)

〔その他〕
ホームページ等
http://www.pha.keio.ac.jp/research/cpp/index.html

6. 研究組織

(1)研究代表者
中村 智徳(Tomonori NAKAMURA)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号:30251151

(2)研究分担者
坡下 真大(Tadahiro HASHITA)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・講師
研究者番号: 20613384

佐藤 浩子(Hiroko Sato)
群馬大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 50396652

山本 康次郎(Koujirou YAMAMOTO)
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 70174787

青森 達(Tohru AOMORI)
慶應義塾大学・薬学部・講師
研究者番号: 40620802

鈴木 小夜(Sayo SUZUKI)
慶應義塾大学・薬学部・講師
研究者番号: 90424134

地引 綾(Aya JIBIKI)
慶應義塾大学・薬学部・助教
研究者番号: 00746224

小林 典子(Noriko KOBAYASHI)
慶應義塾大学・薬学部・助教
研究者番号: 90245449

手塚 淑人(Yoshito TEZUKA)
慶應義塾大学・薬学部・助教
研究者番号: 00433649

(3)連携研究者
( )
研究者番号:

(4)研究協力者
( )