Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

医薬品適正使用のためのクリニカルファーマコメトリクス

矢野, 育子

(Citation)
薬学雑誌,139(10):1227-1234

(Issue Date)
2019-10

(Resource Type)
journal article

(Version)
Version of Record

(Rights)
© 2019 The Pharmaceutical Society of Japan

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/90006436

—Review for award—

医薬品適正使用のためのクリニカルファーマコメトリクス

矢 野 育 子

Clinical Pharmacometrics for Rational Drug Treatment

Ikuko Yano
Department of Pharmacy, Kobe University Hospital; 7–5–2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650–0017, Japan.

(Received May 15, 2019)

Pharmacometrics is the mathematical study of pharmacokinetics, disease progression, and clinical outcomes. One objective of pharmacometrics is to facilitate rational drug treatment in patients, also termed clinical pharmacometrics. In this review, our clinical pharmacometric studies conducted over the last 10 years are discussed. Population pharmacokinetic analysis using therapeutic monitoring data for levetiracetam revealed that oral clearance allometrically scaled to both body weight and estimated glomerular filtration rate can accurately predict clinical data from patients of various ages (pediatric to elderly) with varying renal function. Dosage adjustments based on renal function in the package information are effective in controlling the trough and peak concentrations in similar ranges. In addition, a retrospective pharmacokinetic and pharmacodynamic study revealed that the efficacy of low-dose clobazam therapy was significantly influenced by *CYP2C19* polymorphisms. Pharmacokinetic and pharmacodynamic models were successfully built using electronic medical information to explain retrospective international normalized ratio values of prothrombin time before and after catheter ablation in warfarin-treated patients. Simulation studies suggest that more than 20 mg of vitamin K_2 is unnecessary in the preoperative period of catheter ablation. A physiologically based pharmacokinetic model adapted to tacrolimus pharmacokinetic data in patients who underwent living-donor liver transplantation was constructed, and clarified that oral clearance of this drug was affected by *CYP3A5* genotypes in both the liver and intestine to the same extent. In conclusion, pharmacometrics is a useful methodology for individualized and optimized drug therapy.

Key words——pharmacometrics; population analysis; physiologically based pharmacokinetics; antiepileptic drug; warfarin; tacrolimus

1. はじめに

ファーマコメトリクスとは，薬物動態，病態進行，治療効果等を定量的に扱う学問領域であり，臨床評価に応用するための手技として，modeling & simulation（M&S）が用いられる.[1] ファーマコメトリクスの目的の1つとして，医薬品開発や行政の意志決定に用いて，科学的かつ効率的に医薬品を市場に送り出すことがあるが，もう一方で，市販後の臨床データを数理モデルによって解析し，医薬品の適正使用や個別化投与設計に活かすというクリニカルファーマコメトリクスがある．本総説では，筆者がここ十数年間で取り組んできたクリニカルファーマコメトリクス研究について，1）新規抗てんかん薬の薬物動態と薬効の速度論的解析とTDMの有用性に関する研究と，2）電子カルテ情報を活用した医薬品使用評価の定量的解析に大別し紹介する.

2. 新規抗てんかん薬の薬物動態と薬効の速度論的解析とTDMの有用性に関する研究

てんかんは人口の1–2％が発症する神経疾患である．てんかん治療の原則は抗てんかん薬の単剤投与による発作抑制であるが，20–30％の患者は適切な薬剤選択と併用投与によっても十分な発作の抑制が得られない，いわゆる難治性てんかんであるといわれている.[2] 長らく抗てんかん薬の開発が行われず，限られた数の第1世代抗てんかん薬を組み合わせた治療が行われてきたことから，薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring; TDM）が，抗てんかん薬の最適化治療に果たした役割は非常に大きい.[3] わが国においても2000年にクロバザ

神戸大学医学部附属病院薬剤部（〒650–0017 神戸市中央区楠町 7–5–2）
e-mail: iyano@med.kobe-u.ac.jp
本総説は，第42回佐藤記念国内賞の受賞を記念して記述したものである.

© 2019 The Pharmaceutical Society of Japan

ムが発売され，その後も新規の抗てんかん薬が相ついで上市されたことから，治療の選択肢は格段に広がった．第2あるいは第3世代の新規抗てんかん薬においては，かならずしもTDMは必要ではないとされており，[3,4] 臨床現場で使用可能な薬物血中濃度測定用の免疫学的キットも市販されていない．そこでまず，新規抗てんかん薬や活性代謝物を含む22の抗てんかん薬を除タンパク操作のみの簡便かつ迅速な方法で定量できるLC-MS/MS測定法を開発した．[5] 前任の京都大学医学部附属病院では，現在も薬剤師が本法を用いて新規抗てんかん薬のTDM業務を行っており，個々の患者の日々の薬物治療の個別化に役立てるとともに，新規抗てんかん薬の薬物治療に関する新たなエビデンス作りに寄与している．

新規抗てんかん薬の中で最も汎用されるレベチラセタムについて，本測定法により得られた225名のTDMデータを用いて母集団薬物動態解析を行った．[6] その結果，体重及び推定糸球体濾過速度（estimated glomerular filtration rate; eGFR）に対してアロメトリック則とすることで，1歳から89歳でeGFRが15から189 mL/min/1.73 m^2の患者における血中濃度を1つの経口クリアランスモデル式で予測できることを明らかにした（Fig. 1）．さらに，添付文書に記載の腎機能に基づく投与量調節を行うことで，腎機能にかかわらずレベチラセタムのピーク及びトラフ血中濃度を一定に保てることをシミュレーションにより明らかにした（Fig. 2）．したがって，レベチラセタムの場合には腎機能に応じて用量調節を行うことで，綿密なTDMを必要としないことが示唆された．

同様に，新規抗てんかん薬であるトピラマートについてTDMデータを用いて母集団薬物動態解析を行った．その結果，体重についてアロメトリック則とすることで，小児から成人で得られた血中濃度を同一モデルで推定することができ，カルバマゼピンやフェニトインといった酵素誘導剤併用の影響を定量的に評価できた．[7]

また，神経内科担当の病棟薬剤師からの情報[8]を契機として，クロバザム（clobazam; CLB）の薬物動態と薬効解析に関する研究に着手した．[9] CLBはCYP3A4を介して活性代謝物である*N*-デスメチルクロバザム（*N*-desmethyl clobazam; N-CLB）となり，さらにN-CLBはCYP2C19を介して不活化されることから（Fig. 3），日本人で頻度の高い*CYP2C19*遺伝子多型との関連解析を行った．その結果，*CYP2C19*の低代謝能患者では，投与量で補正したCLB血中濃度は差がないもののN-CLB血中濃度が有意に高いこと，また抗てんかん作用は，CLB血中濃度ではなくN-CLB血中濃度と関連し（Fig. 4），*CYP2C19*低代謝能患者で発作抑制効果が高いことを明らかにした．[10] 一方，副作用である眠気は活性代謝物ではなく，CLB血中濃度と関連することも明らかになってきた．したがって，*CYP2C19*低代謝能患者ではCLB 2.5 mg/dの低用量から開始し，活性代謝物のTDMを行いながら増量する投与方法が有効性と安全性の点から有用であることが示唆された．

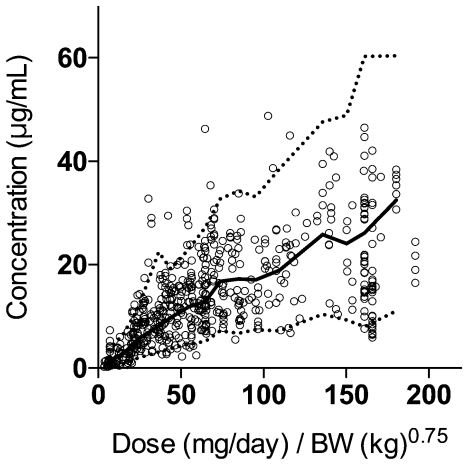

Fig. 1. Visual Predictive Check of Levetiracetam Observed Concentrations Compared with 100-Replication Datasets Obtained from the Final Population Pharmacokinetic Model

The solid line shows 50th percentile and the dotted lines show 5th to 95th percentiles. Based on *Ther. Drug Monit.*, **38** (3), 371–378 (2016).

難治性てんかんの患者は，多種類の抗てんかん薬に治療抵抗性を示す．難治性てんかん患者の脳毛細血管内皮細胞では，P糖タンパク質（P-glycoprotein; Pgp, multidrug resistance protein 1; MDR1）などのATP-binding cassette（ABC）トランスポータが過

矢野育子

1985年京都大学薬学部卒業，1987年同大学院薬学研究科修士課程修了，1993年博士（薬学）．京都大学医学部附属病院薬剤部薬剤師，助手，副薬剤部長を経て，2006年京都大学大学院薬学研究科准教授・医学部附属病院副薬剤部長．2016年神戸大学医学部附属病院准教授・副薬剤部長，2018年同教授・薬剤部長（現職）．

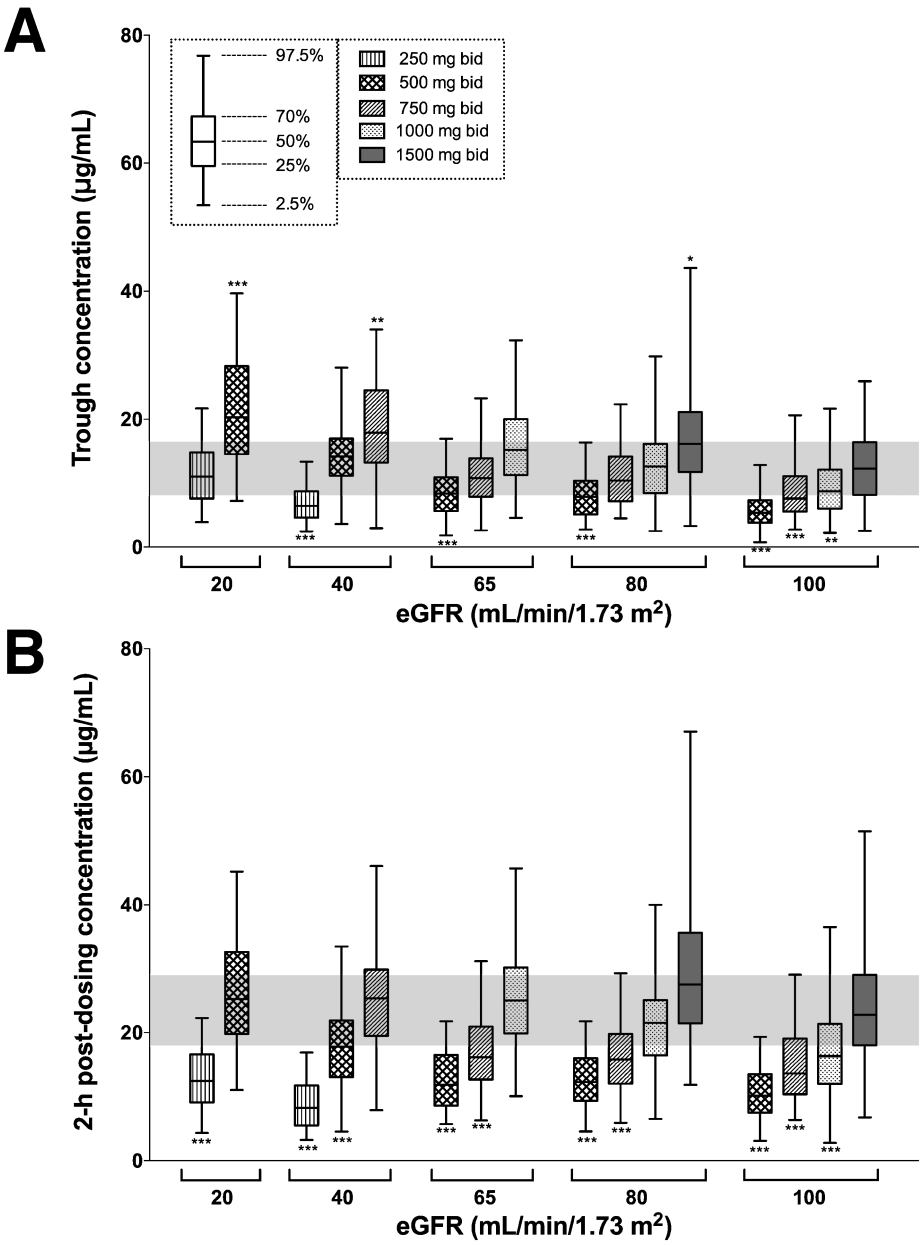

Fig. 2. Simulations of Trough (A) and 2-h Post-dosing Concentrations (B) of Levetiracetam in the 100-Replication Datasets in a Typical Patient with Body Weight of 70 kg Based on the Final Population Pharmacokinetic Model

$^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$ and $^{***}p<0.001$ against the case with 100 mL/min/1.73 m^2 of estimated glomerular filtration rate (eGFR) and 1500 mg bid by the Kruskal-Wallis followed by Dunn's test. Each shaded area shows the 50% concentration range in the case of with 100 mL/min/1.73 m^2 of eGFR and 1500 mg bid. Based on *Ther. Drug Monit.*, **38** (3), 371–378 (2016).

剰に発現していることが報告されており，この過剰な薬物排出トランスポータにより薬物の脳移行が妨げられるというメカニズムが，難治性てんかんにおけるトランスポータ仮説として提唱されている.[11] 一方，抗てんかん薬は化学構造が多様で，Pgp の基質となる薬物について様々な報告があるが，一致した結論は得られていない．また，breast cancer resistance protein (BCRP) も抗てんかん薬の耐性への関与が示唆されているものの，基質となる薬物の報告はほとんどなかった．そこで，新規抗てんかん薬を含む 12 種類の抗てんかん薬の脳移行性における，Pgp 及び BCRP の寄与を検討するため，*mdr1a/1b* (−/−) マウス及び *mdr1a/1b* (−/−)/*bcrp* (−/−) マウスを用いた，*in vivo* 薬物動態研究を行った．その結果，Pgp 及び BCRP が，いくつかの抗てんかん薬の脳からの排出において重要な役割を果たすことを見い出し,[12] これらの情報が難治性てんかんの効果的な薬物治療戦略に役立つ可能

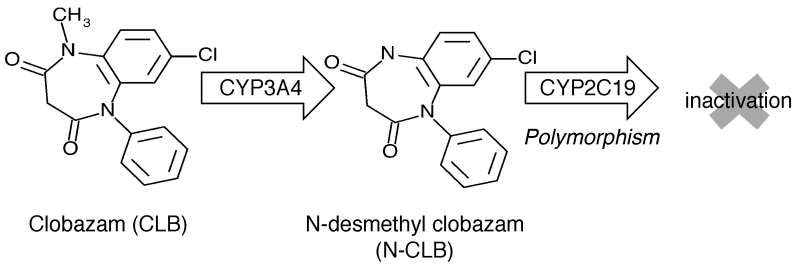

Fig. 3. Clobazam Metabolic Pathway

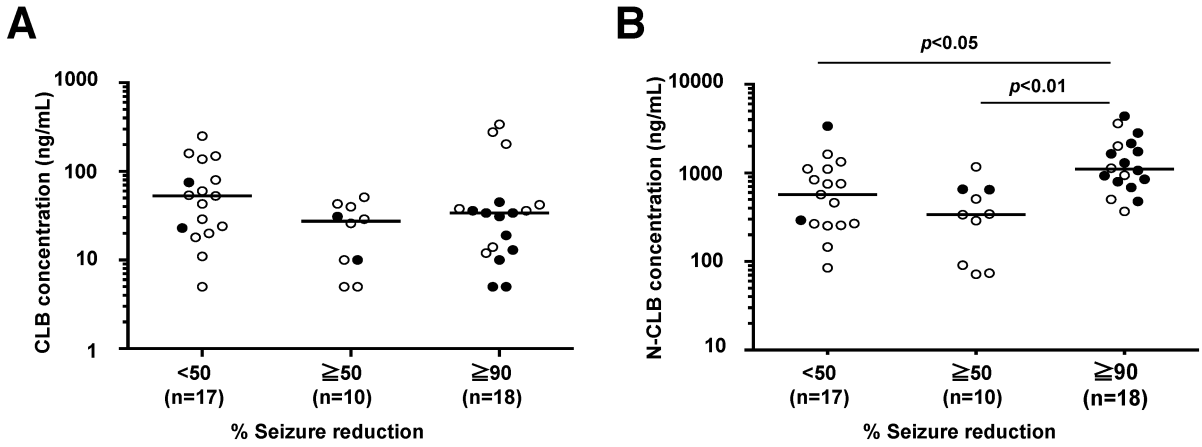

Fig. 4. Relationships between the Seizure Reduction Rate and the Serum Concentrations of (A) Clobazam (CLB) and (B) *N*-desmethyl Clobazam (*N*-CLB)

Each symbol represents an individual patient, and each bar shows the median. Closed circles indicate *CYP2C19* PM, and open circles indicate *CYP2C19* EM or IM. *p*-values were obtained using the Kruskal-Wallis test, followed by Dunn's multiple comparison test. Based on *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **71** (1), 51–58 (2015).

性が示唆された.

3. 電子カルテ情報を活用した医薬品使用評価の定量的解析

経口抗凝固薬であるワルファリンは古くから繁用されているが，薬物動態及び薬効の個体差が大きいため，プロトロンビン時間国際標準比（prothrombin time-international normalized ratio; PT-INR）に基づく投与量調整が不可欠である．研究当時は，心房細動患者では血栓塞栓症の予防のためワルファリンが使用されており，根治的治療目的でカテーテルアブレーション（catheter ablation; CA）が行われる場合には，入院前に休薬が行われていた．さらに，入院後に PT-INR が十分低下していない症例では，ビタミン K_2 の静脈内投与によって PT-INR を低下させ，CA 施行後にワルファリンを負荷投与することで，再び PT-INR 値を上昇させるという治療が行われていた．そこで，ビタミン K_2 の適正用量に関する情報を得るため，電子カルテから得られる PT-INR データを用いてワルファリンの母集団薬物動態・薬効モデル解析を行った（Fig. 5）.[13] その結果，20 mg 以上のビタミン K_2 の投与は過剰で，CA 施行後の PT-INR の戻りに悪影響を及ぼすことを M&S の手法を用いて証明した（Fig. 6）.

ワルファリンは多くの薬剤や食物と相互作用を有することが知られている．申請者らは，ワルファリンとフルコナゾールの併用により，PT-INR が 5.0 以上の過延長を示した外来患者を経験した．ワルファリンの添付文書によると，アゾール系抗真菌剤とは併用注意（現在，ミコナゾールは併用禁忌）であるが，抗真菌剤併用による PT-INR の延長の程度や発現時期に関する情報が不足していた．そこで，ワルファリンとアゾール系抗真菌剤であるフルコナゾール，ボリコナゾール，イトラコナゾール併用時の抗凝固能の変動について後方視的にカルテ調査を行った.[14] その結果，フルコナゾール及びボリコナゾールを併用すると，PT-INR が非併用時と比べて延長するが，イトラコナゾールでは影響がないことが示された．また，併用後 1 週間以内の早期か

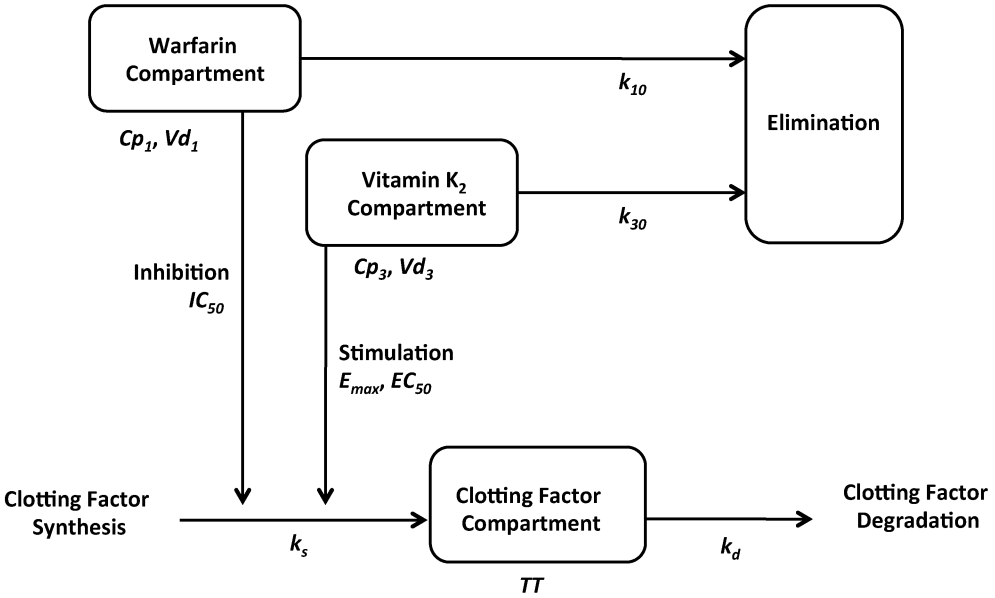

Fig. 5. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Warfarin and Vitamin K_2

Cp_1 and Cp_3 represent the plasma concentration of warfarin and vitamin K_2, respectively; Vd_1 and Vd_3 represent the distribution volume; and k_{10} and k_{30} represent the first-order elimination rate constant for each drug. The zero-order synthesis and first-order degradation rate constant for clotting factors are shown as k_s and k_d, respectively, and IC_{50}, E_{max} and EC_{50} represent 50% inhibitory concentration of warfarin, maximum effect of vitamin K_2 and 50% effective concentration of vitamin K_2, respectively. Based on *J. Pharm. Health Care Sci.*, **2**, 17 (2016).

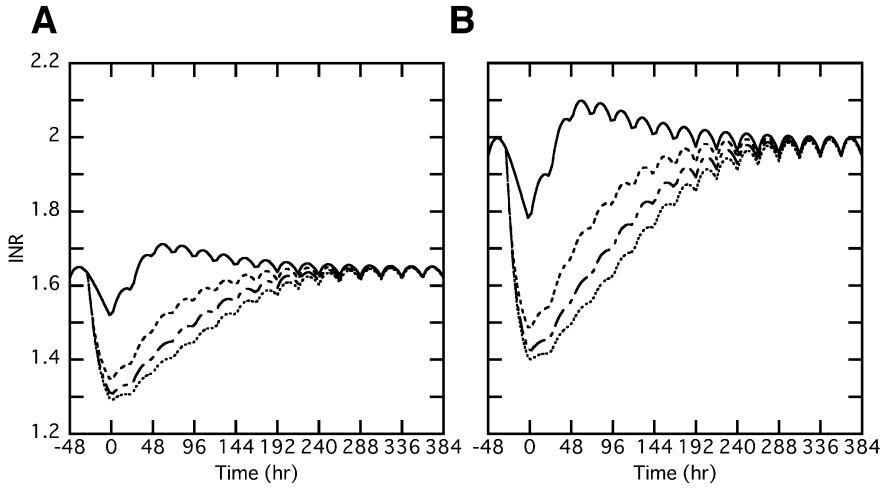

Fig. 6. Effect of Vitamin K_2 Doses on the INR Transition in the Perioperative Period in a Typical Patient with Normal (A) or Decreased Renal Function (B)

A typical patient with body weight of 50 kg was administered warfarin and vitamin K_2. In each simulation, the maintenance dose of warfarin was set to 3 mg/d and was stopped on day −1, and loading of 5 mg/d was carried out twice after catheter ablation, followed by the maintenance dose of 3 mg/d. Vitamin K_2 was administered before catheter ablation up to 3 times 20 mg each as total of 0 to 60 mg. Continuous, dashed, dash-dotted and dotted lines show the administration of 0, 20, 40 and 60 mg of vitamin K_2, respectively. Based on *J. Pharm. Health Care Sci.*, **2**, 17 (2016).

ら PT-INR に影響が生じる症例もあったため，フルコナゾール及びボリコナゾールの併用時は早期から注意深く PT-INR をモニタリングし，必要に応じてワルファリンを減量する必要のあることが示唆された.

免疫抑制薬であるタクロリムスは，臓器移植後の拒絶反応を抑制するキードラッグであるが，肝臓及び小腸の CYP3A4 や CYP3A5 により代謝を受け，個体間・個体内変動が非常に大きいため，TDM による投与量調整が必須の薬剤である.[15] 申請者はこれまで，生体肝移植患者の TDM データを用いた母集団薬物動態解析によって，移植後の日数や肝臓及び小腸の *CYP3A5* 遺伝子多型がタクロリムス薬物動態の変動因子であることを報告してきた.[15–20] し

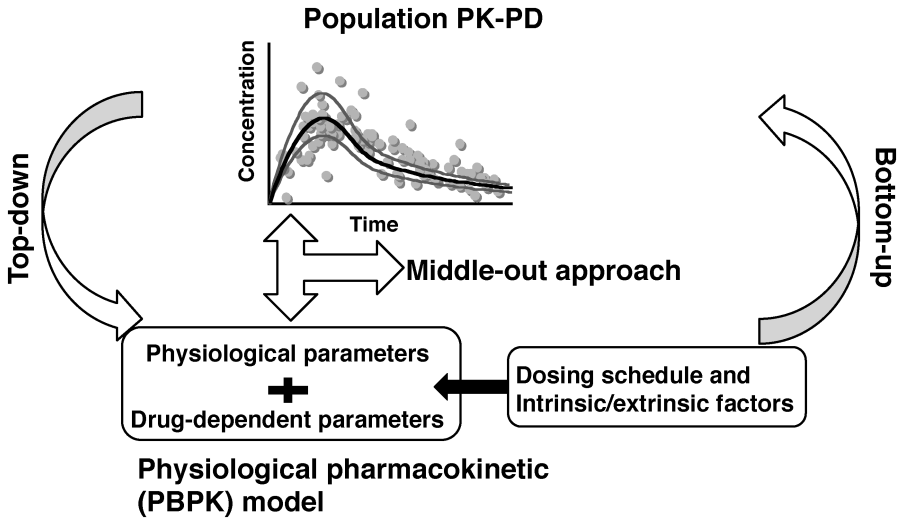

Fig. 7. Top-down, Bottom-up, and Middle-out Approaches in Pharmacometrics

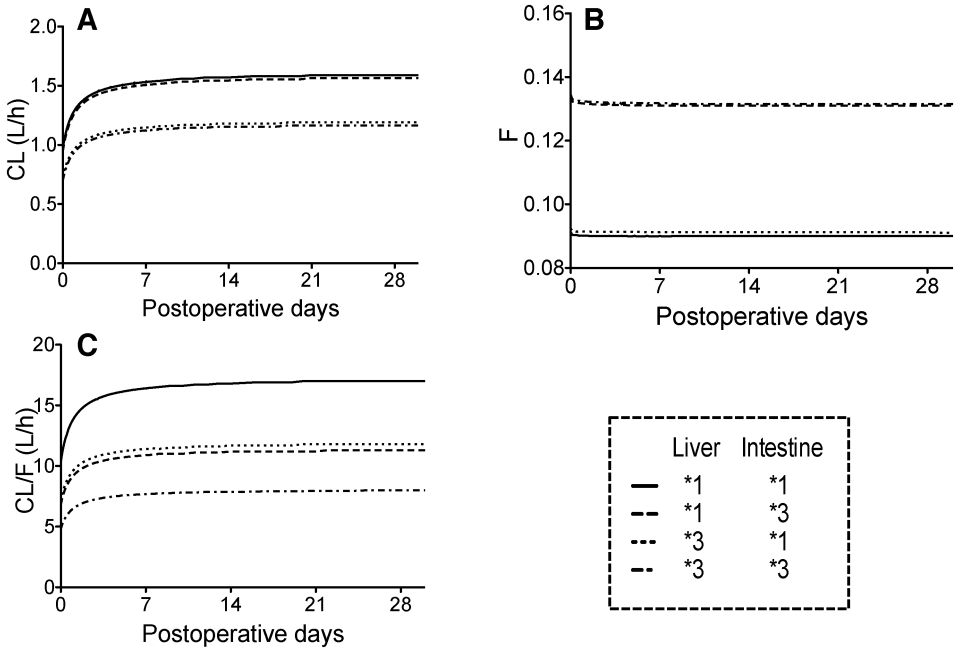

Fig. 8. Physiologically Based Pharmacokinetic Model-simulated Median Clearance (CL), Bioavailability (F), and Oral Clearance (CL/F) of Tacrolimus during 30 d after Living-donor Liver Transplantation for Each *CYP3A5* Genotype Combination of Graft Liver and Small Intestine

*1, *CYP3A5*1* allele; *3, *CYP3A5*3/*3*. Based on *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **8** (8), 587–595 (2019).

かしながら，肝臓及び小腸の CYP3A5 各々がタクロリムス薬物動態に与える定量的評価は十分行われていない．

薬物動態パラメータの平均値とその個体間変動の推定法として，多くの患者の血中濃度データを用いた母集団解析である Top-down アプローチと，その対極をなすものとして生理学的薬物動態（physiologically based pharmacokinetics; PBPK）モデルを用いた Bottom-up アプローチがある（Fig. 7）.[21,22] さらに，両アプローチの欠点を補完するものとして，PBPK モデルを基に臨床データとの適合性を考慮した Middle-out アプローチがある．そこで，生体肝移植患者における移植肝の再生と肝・小腸 *CYP3A5* 遺伝子型がタクロリムス薬物動態に与える影響を Middle-out アプローチによって定量的に評価した．その結果，肝機能は生体肝移植後早期

に回復し，タクロリムスの全身クリアランスへの寄与は移植後の限られた期間のみであることが判明した（Fig. 8）.[23] また，肝臓が *CYP3A5*1* 遺伝子型を有するレシピエントでは，*CYP3A5*3/*3* の場合と比べて全身クリアランスは 1.35 倍高い一方，小腸が *CYP3A5*1* 遺伝子型を有するレシピエントでは，*CYP3A5*3/*3* の場合と比べてバイオアベイラビリティは 0.7 倍となることが示された．したがって，タクロリムスの見かけのクリアランスは肝及び小腸の *CYP3A5* 遺伝子多型の影響を同程度受けることが定量的に明らかとなった.

その他，免疫抑制薬ミコフェノール酸や，抗がん薬ドセタキセルやパクリタキセル，エベロリムスの臨床薬物動態解析を行い，これら医薬品の適正使用に関する新知見を報告した.[24–31]

4. おわりに

医薬品開発時に得られる薬物動態や有効性・安全性に関するデータは，年齢，臓器機能，併用薬剤が制限された治験対象者から得られたものである．したがって，市販後の多彩な背景を有する患者データを用いたクリニカルファーマコメトリクス研究は重要で，特に小児や臓器機能不全患者等のスペシャルポピュレーションにおいて安全域の狭い医薬品を適正使用する上で不可欠と言える．筆者はこれまで約 30 年間にわたり，患者から得られた薬物血中濃度や薬効データを用いた速度論的解析を行い，個別化投与設計に向けた情報発信を臨床現場から行ってきた．このような薬剤師の研究活動によって，治療成績や患者の QOL を向上させることができるというエビデンスを発信し，明日からの薬物療法に目に見える変化をもたらすよう努力することが重要と考える.

謝辞　本受賞研究は，筆者が京都大学大学院薬学研究科・医学部附属病院薬剤部在職中に臨床薬学教育分野の学生を中心として，薬剤部教職員とともに診療各科と共同で行ったものです．共同研究者として参画頂いた多くの方々に，心よりお礼と感謝を申し上げます．特に，「サイエンスとしての医療薬学」の実践と，医療の中での薬剤師・薬学のあり方について常に情熱を持ってご指導頂きました乾　賢一先生（京都大学名誉教授，京都薬科大学名誉教授），薬剤師が「お薬の先生」と呼ばれるために，夢を持って新規業務を開拓しながら，次世代の薬剤師を育成することの重要性をその背中で教えて頂きました松原和夫先生（京都大学医学部附属病院 教授・薬剤部長）に深く感謝申し上げます．最後になりますが，選考及び承認を賜りました日本薬学会及び佐藤記念基金の関係各位に謹んでお礼申し上げます.

利益相反　開示すべき利益相反はない.

REFERENCES

1) Yano I., Fukuda T., Sato J., Ozaki M., Hasegawa M., Shiozaki T., Imai Y., Nakamura H., *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 89–104 (2016).
2) Schmidt D., Schachter S. C., *BMJ*, **348**, g254 (2014).
3) Patsalos P. N., Berry D. J., Bourgeois B. F., Cloyd J. C., Glauser T. A., Johannessen S. I., Leppik I. E., Tomson T., Perucca E., *Epilepsia*, **49**, 1239–1276 (2008).
4) Jacob S., Nair A. B., *Drugs R. D.*, **16**, 303–316 (2016).
5) Shibata M., Hashi S., Nakanishi H., Masuda S., Katsura T., Yano I., *Biomed. Chromatogr.*, **26**, 1519–1528 (2012).
6) Ito S., Yano I., Hashi S., Tsuda M., Sugimoto M., Yonezawa A., Ikeda A., Matsubara K., *Ther. Drug Monit.*, **38**, 371–378 (2016).
7) Takeuchi M., Yano I., Ito S, Sugimoto M., Yamamoto S., Yonezawa A., Ikeda A., Matsubara K., *Ther. Drug Monit.*, **39**, 124–131 (2017).
8) Kinoshita M., Ikeda A., Begum T., Terada K., Shibasaki H., *J. Neurol. Sci.*, **263**, 44–48 (2007).
9) Yasuda S., Yano I., Kitamura T., Hashida T., Kinoshita M., Ikeda A., Takahashi R., Inui K., *J. Ther. Drug Monit.*, **25**, 165–169 (2008).
10) Hashi S., Yano I., Shibata M., Masuda S., Kinoshita M., Matsumoto R., Ikeda A., Takahashi R., Matsubara K., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **71**, 51–58 (2015).
11) Zhang C., Kwan P., Zuo Z., Baum L., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **64**, 930–942 (2012).
12) Nakanishi H., Yonezawa A., Matsubara K., Yano I., *Eur. J. Pharmacol.*, **710**, 20–28

(2013).
13) Zhou Z., Yano I., Odaka S., Morita Y., Shizuta S., Hayano M., Kimura T., Akaike A., Inui K., Matsubara K., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **2**, 17 (2016).
14) Yamamoto H., Habu Y., Yano I., Ozaki J., Kimura Y., Sato E., Shida A., Fukatsu S., Matsubara K., *Biol. Pharm. Bull.*, **37**, 1990–1993 (2014).
15) Yano I., Masuda S., Inui K., ''Evolution of Living-donor Liver Transplantation,'' ed. by Tanaka K., Inomata Y., Uemoto S., Kiuchi T., Thomson Reuters, Barcelona, 2008, pp. 217–231.
16) Fukatsu S., Yano I., Igarashi T., Hashida T., Takayanagi K., Saito H., Uemoto S., Kiuchi T., Tanaka K., Inui K., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **57**, 479–484 (2001).
17) Fukudo M., Yano I., Masuda S., Goto M., Uesugi M., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Egawa H., Uemoto S., Inui K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **80**, 331–345 (2006).
18) Fukudo M., Yano I., Yoshimura A., Masuda S., Uesugi M., Hosohata K., Katsura T., Ogura Y., Oike F., Takada Y., Uemoto S., Inui K., *Pharmacogenet. Genomics*, **18**, 413–423 (2008).
19) Yano I., Masuda S., Egawa H., Sugimoto Y., Fukudo M., Yoshida Y., Hashi S., Yoshizawa A., Ogura Y., Ogawa K., Mori A., Kaido T., Uemoto S., Inui K., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **68**, 259–266 (2012).
20) 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., *Ther. Drug Monit.*, **40**, 675–681 (2018).
21) Sager J. E., Yu J., Ragueneau-Majlessi I., Isoherranen N., *Drug. Metab. Dispos.*, **43**, 1823–1837 (2015).
22) Vinks A. A., Emoto C., Fukuda T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **98**, 298–308 (2015).
23) Itohara K., Yano I., Tsuzuki T., Uesugi M., Nakagawa S., Yonezawa A., Okajima H., Kaido T., Uemoto S., Matsubara K., *CPT: Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, **8**, 587–595 (2019).
24) Kawanishi M., Yano I., Yoshimura K., Yamamoto T., Hashi S., Masuda S., Kondo T., Takaori-Kondo A., Matsubara K., *Biomed. Chromatogr.*, **29**, 1309–1316 (2015).
25) Yoshimura K., Yano I., Kawanishi M., Nakagawa S., Yonezawa A., Matsubara K., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **30**, 441–448 (2015).
26) Yoshimura K., Yano I., Yamamoto T., Kawanishi M., Isomoto Y., Yonezawa A., Kondo T., Takaori-Kondo A., Matsubara K., *Bone Marrow Transplant.*, **53**, 44–51 (2018).
27) Yoshimura K., Yano I., Yamamoto T., Kondo T., Kawanishi M., Isomoto Y., Yonezawa A., Takaori-Kondo A., Matsubara K., *Biol. Blood Marrow Transplant.*, **24**, 1441–1448 (2018).
28) Jiko M., Yano I., Sato E., Takahashi K., Motohashi H., Masuda S., Okuda M., Ito N., Nakamura E., Segawa T., Kamoto T., Ogawa O., Inui K., *Int. J. Clin. Oncol.*, **12**, 284–290 (2007).
29) Onoue H., Yano I., Tanaka A., Itohara K., Hanai A., Ishiguro H., Motohashi H., Masuda S., Matsubara K., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **72**, 703–710 (2016).
30) Shinsako K., Yano I., Tanaka A., Fukudo M., Tsuda M., Sato E., Kobayashi T., Yamasaki T., Okubo K., Kamba T., Yoshimura K., Ogawa O., Matsubara K., *Jpn. J. Ther. Drug Monit.*, **33**, 1–8 (2016).
31) Tanaka A., Yano I., Shinsako K., Sato E., Fukudo M., Masuda S., Yamasaki T., Kamba T., Ogawa O., Matsubara K., *Ther. Drug Monit.*, **38**, 663–669 (2016).