

令和 5 年 6 月 28 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07201

研究課題名(和文) 第3世代抗てんかん薬の精密投与設計を目指した薬物動態影響因子の多面的解析

研究課題名(英文) Multidimensional analysis of factors influencing the pharmacokinetics of the third-generation antiepileptic drugs

研究代表者

賀川 義之 (Kagawa, Yoshiyuki)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：90397505

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：第3世代抗てんかん薬ペランパネル(PER)の精密投与設計を目指し、てんかん患者において薬物動態への影響因子を多面的に解析した。CYP3A誘導剤の併用はPERの血漿中濃度/投与量(C/D)比を低下させた。遺伝子多型に関して、cytochrome P450 oxidoreductase (POR)*28保持群では非保持群に比べ、PERのC/D比が低値を示した。また、性ホルモンに関して、女性において血漿中テストステロン濃度とPERのC/D比は負の相関を示した。これらの知見はPERの精密投与設計に有用と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ペランパネル(PER)のような抗てんかん薬は、薬物血中濃度を一定レベルに保つことで抗けいれん作用を発揮することができる。PERは血漿タンパク結合率が高く、CYP3Aで代謝されるため、病態の変化や併用薬による薬物間相互作用の影響を受けやすい。本研究では、PERの体内動態に影響する候補因子を探索し、CYP3A誘導剤、POR*28遺伝子多型、血漿中テストステロン濃度が抽出された。より症例数を増やして影響因子の同定に繋げる必要はあるものの、PERの体内動態に影響する新たな候補因子として、POR*28遺伝子多型および血漿中テストステロン濃度を見出したことの臨床的意義は大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：To develop the precision dosing design of the third-generation antiseizure medication, perampanel (PER), we multidimensionally investigated the factors affecting PER pharmacokinetics in epilepsy patients. Concomitant use of CYP3A inducers decreased the plasma concentration/dose (C/D) ratio of PER. Concerning polymorphisms, the cytochrome P450 oxidoreductase (POR)*28-carriers showed a lower C/D ratio of PER than the non-carriers. Regarding sex hormones, plasma testosterone concentration and the C/D ratio of PER showed a negative correlation in females. These findings are considered useful for the precise dosing design of PER.

研究分野：臨床薬剤学

キーワード：ペランパネル 抗てんかん薬 薬物動態

1. 研究開始当初の背景

てんかんは脳神経細胞の異常電気活動による発作を主徴とする慢性疾患であり、世界中で約 **5000** 万から **7000** 万人以上が罹患していると推計されている。日本においても約 **60** 万から **100** 万人の患者がいるといわれている。てんかん発作は、脳の一部の神経細胞が突然一時的に異常電気活動(電気発射)を起こすことにより生じ、様々な臨床症状や脳波検査での異常を伴うが、基本的に一過性のものであり、発作後は通常の状態に回復するのが特徴である。患者は、乳幼児期から老年期までに幅広く見られる。発病する年齢は小児が最も高く、成人になるにつれ減っていくが、高齢者になると脳血管障害を原因とした発病が増加する。治療法には、薬物治療と外科的治療などがある。外科的治療では、内側側頭葉てんかん、器質病変が検出された部分てんかん、器質病変を認めない部分てんかん、片側半球の広範な病変による部分てんかん、脱力発作をもつ難治てんかんなどの限られた場合での適応となる。他の治療法は、迷走神経刺激方法、ケトン食療法などがあるが、補助療法として用いられているため、薬物療法が主体となる。薬物療法では、抗てんかん薬の通常単剤で開始し、発作抑制まで用量調整、第二選択薬を投与するといった薬剤の見直しを行う。てんかん患者の約 **7** 割は単剤で十分に発作を抑制することができるが、残りの **3** 割では単剤療法に耐性がおきる。そのような患者においては、単剤を高用量で用いるか、抗てんかん薬の併用を行う。

近年、これまでの抗てんかん薬とは異なる作用機序を持つ新規抗てんかん薬が開発され、薬物療法における新たな選択肢として期待されている。**2010** 年以降に上市された第 **3** 世代抗てんかん薬のペランパネル(**PER**)などは年々使用頻度が増えつつある。**PER** は、グルタミン酸によるシナプス後膜の **-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate (AMPA)** 受容体を、選択的かつ非競合的に阻害し、抗てんかん作用を示す。**PER** は部分発作や、他の抗てんかん薬で十分な効果を認められない場合の強直間代発作に対し併用療法で用いられる。

一般に抗てんかん薬は薬物血中濃度の治療域が狭く、脳内移行を反映する遊離形濃度を含めた投与設計が必要とされ、また肝代謝型で血漿タンパク結合率の高いものが多い。そのため、他剤との併用や病態の変化により薬物代謝能や血漿タンパク結合率が変動しやすい。遺伝的要因も薬物代謝に影響する。シトクロム **p-450** 代謝酵素(**CYP**) **3A5*3** のキャリアでは活性が欠損し、**CYP3A4*22** では活性が減弱する。**CYP** の活性には **cytochrome P450 oxidoreductase (POR)** も関与し、**POR*28** キャリアでは **CYP** 活性に影響を受ける。一方、**CYP3A4/5** 活性の内因性指標として、生体内でコレステロールから **CYP3A4/5** により生成される血漿中 **4β-hydroxycholesterol (4β-OHC)** 濃度を用いる方法がある。**4β-OHC** にはエピマーである **4-β-hydroxycholesterol (4-OHC)** が存在し、**CYP3A4/5** を介さず生成される。また、**4β-OHC** 濃度を血中総コレステロール濃度で補正する方法も考案されているが、その有用性に対する議論は分かれている。研究代表者らはキラル分離カラムを用いて **4β-OHC** と **4-OHC** の完全分離に成功し、高速液体クロマトグラフトンデム型質量分析計(**LC-MS/MS**)と組み合わせた高感度ヒト血漿中 **4β-OHC** 定量法を開発している。

第 **3** 世代抗てんかん薬の **PER** は経口投与でほぼ **100%** 吸収され、**95%** の血漿タンパク結合率を持ち、主に **CYP3A4/5** で代謝を受けて不活化される。**PER** の体内動態は併用される抗てんかん薬との薬物相互作用によって大きな影響を受け、さらに薬物代謝酵素・トランスポーターの遺伝子多型、肝障害や腎障害などの病態変化、炎症性サイトカインや性ホルモンによっても影響を受ける可能性がある。しかし、**PER** について、これまで薬物動態に影響を与える因子を多面的に検討した報告はない。研究代表者らの予備的検討において、酵素誘導薬併用下の **PER** のクリアランスには個体間変動が大きく、変動要因の解明には併用薬だけでなく他の影響因子についても検討する必要性を強く示唆している。

2. 研究の目的

第 **3** 世代抗てんかん薬、特に **PER** の実臨床での薬物動態に影響を与える因子を、薬物相互作用、薬物代謝酵素・トランスポーターの遺伝子多型、性差、病態変化等を含めて多面的に解析することで、第 **3** 世代抗てんかん薬の精密個別投与設計に寄与することを目的とする。

3. 研究の方法

国立病院機構静岡てんかん・神経医療センターを受診した患者 **50** 名(最大解析症例数)から、服用 **6-12** 時間後の採血を行い、検体を入手した。**PER** および併用抗てんかん薬の血漿中および遊離形濃度は **LC-MS/MS** を用いて測定した。検体血漿を固相抽出デバイスで前処理した後、メタノール抽出液を遠心エバポレータにて蒸発乾固させ、**LC-MS/MS** 用溶離液で再溶解して **LC-MS/MS** に注入した。遊離形分画は遠心式限外濾過フィルターを用いて得た。血漿中 **4β-OHC** 濃度及び血漿中エストラジオール及びテストステロンは、**LC-MS/MS** を用いて測定した。**CYP3A5*3** 及び **POR*28** の遺伝子多型は **Real-time PCR** で検出した。**PER** の血漿中濃度および遊離形濃度と薬物動態への寄与が示唆された因子との関係を検討した。抗てんかん薬の有効性は、薬物治療開始前の発作頻度を採血日以前 **28** 日間の発作頻度で除することで発作頻度減少率を求め、評価に用いた。**Naranjo** 有害事象因果関係判定スケールが **5** 点以上の場合を「有害事

象あり」と定義した。**PER** 服用中に有害事象が発現し、医師の判断にて服用中止・減量の対処がなされたものに関して、有害事象発現ありとした。

本研究は国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター及び静岡県立大学の臨床研究倫理審査委員会で承認を受けて実施した。

4. 研究成果

血漿中 **PER** 濃度の測定にあたり、**LC-MS/MS** での測定法の精度管理を実施した。血漿中総濃度に関し、**5 ng/mL** から **1500 ng/mL** の濃度範囲で良好な直線関係が得られた ($R^2 = 1.000$)。定量限界 (**5 ng/mL**) から最高濃度 (**1500 ng/mL**) における真度及び精度は、それぞれ理論値の $\pm 6.4\%$ 以内及び $\pm 1.5\%$ 以内であり、これらは **PMDA** ガイドライン及び **FDA** ガイダンスの定める基準を満たした。一方、遊離形濃度に関し、**0.5 ng/mL** から **100 ng/mL** の濃度範囲で良好な直線性が得られた ($R^2 = 1.000$)。定量限界 (**0.5 ng/mL**) から最高濃度 (**100 ng/mL**) における真度及び精度は、それぞれ理論値の $\pm 4.0\%$ 以内及び $\pm 1.8\%$ 以内であり、これらは **PMDA** ガイドライン及び **FDA** ガイダンスの定める基準を満たした。血漿中 **4 β -OHC** 濃度の検量線は、**10 ng/mL** から **750 ng/mL** の濃度で良好な直線関係が得られた ($R^2 = 1.000$)。定量限界 (**10 ng/mL**) から最高濃度 (**750 ng/mL**) における真度及び精度は、それぞれ理論値の $\pm 13.4\%$ 以内及び $\pm 16.8\%$ 以内であり、これらは **PMDA** ガイドライン及び **FDA** ガイダンスの定める基準を満たした。また、血漿中 **4 β -OHC** 濃度と、血漿中 **4 β -OHC** 濃度を血中総コレステロール濃度で除した血漿中 **4 β -OHC**/総コレステロール濃度比は、強い相関 ($r = 0.961$) を示した。このことから血漿中 **4 β -OHC** 濃度を総コレステロール濃度で補正する必要はないと判断し、本研究での補正は実施しなかった。

CYP3A 誘導剤(カルバマゼピン、フェニトイン及びフェノバルビタール)併用群では **CYP3A** 誘導剤非併用群と比較して、**PER** の血漿中総濃度/投与量 (**C/D**) 比が有意に低値を示した ($P < 0.001$)。 **PER** の遊離形濃度に関しても同様に有意な差がみられた ($P < 0.05$)。 **CYP3A** 誘導剤併用群では、非併用群に比べ、血漿中 **4 β -OHC** 濃度は有意に高値を示した ($P < 0.001$)。一方、**CYP3A** 誘導剤併用群と非併用群で **PER** の血漿タンパク結合率に差はみられなかった。 **PER** の血漿中総濃度の **C/D** 比と **4 β -OHC** 濃度は有意な負の相関を示した ($P < 0.001$)。 **PER** の遊離形濃度に関しても同様に有意な相関がみられた ($P < 0.01$)。

薬物代謝に関わる遺伝子多型に関し、**CYP3A** 誘導剤及び阻害剤の非併用群において、**CYP3A5*1** 保持群 (***1/*1** および ***1/*3**) と非保持群 (***3/*3**) で、血漿中総 **PER** の **C/D** 比に差はみられなかった。 **PER** の遊離形濃度の **C/D** 比に関しても同様に差はみられなかった。血漿中 **4 β -OHC** 濃度においても、**CYP3A5*1** 保持群と非保持群で差はみられなかった。一方、**CYP3A** 誘導剤及び阻害剤非併用群において、**POR*28** 保持群 (***1/*28** および ***28/*28**) と非保持群 (***1/*1**) で、***28** 保持群の血漿中総 **PER** 濃度の **C/D** 比は有意に低値を示した ($P < 0.05$)。さらに血漿中 **4 β -OHC** 濃度は、**POR*28** 保持群において非保持群に比べ、有意に高値を示した ($P < 0.05$)。 **POR*28** 保持群では、**CYP3A** 活性が上昇することが報告されており、既報の結果を支持するものである。

性ホルモン濃度に関し、血漿中テストステロン濃度は女性において血漿中 **PER** の **C/D** 比と負の相関がみられた ($P < 0.05$) が、男性では有意な相関はみられなかった。血漿中エストロジオール濃度と **PER** の血漿中総及び遊離形濃度には、相関はみられなかった。また、血漿中エストロジオール濃度と血漿中 **4 β -OHC** 濃度に相関はみられなかった。性ホルモンの影響の検討においては解析症例数が少なく、今後のさらなる検討が必要と考えられる。

PER の発作頻度減少率と総及び遊離形 **PER** 濃度の間に直線的な相関はみられなかったものの、個々の症例に着目して検討すると、総及び遊離形 **PER** 濃度の低濃度域では発作頻度減少率が低く、コントロール不良の患者が散見された。有害事象により **PER** が減量・中止となった患者は、有害事象の非発現者に比べ総 **PER** 濃度が有意に高値であった。

以上の結果から、**CYP3A** 誘導剤による **PER** の血漿中総及び遊離形濃度のクリアランス増大は **CYP3A** 活性の増大によることが明らかになった。血漿中性ホルモン濃度が **PER** のクリアランスに影響することが示唆された。**CYP3A5*3** の遺伝子多型は **PER** の体内動態に影響しないが、その一方で **POR*28** の遺伝子多型は **PER** のクリアランスを増大させることが示された。これらの研究成果は、第 3 世代抗てんかん薬の薬物治療における精密個別投与設計に有用な知見を提供すると考えられる。性ホルモンによる第 3 世代抗てんかん薬の薬物動態への影響に関しては、今後、さらに症例数を増やして、性周期の影響についての検討を加えるなど、追加研究が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16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 Yamamoto Yoshiaki, Inoue Yushi, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Therapeutic drug monitoring for rufinamide in Japanese patients with epilepsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000977	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 Yoshiaki, Shiratani Yuka, Asai Shoko, Usui Naotaka, Nishida Takuji, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 124
2. 論文標題 Risk factors for psychiatric adverse effects associated with perampanel therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Epilepsy and Behavior	6. 最初と最後の頁 108356 ~ 108356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2021.108356	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 Yokoyama Tasuku, Yamauchi Shigeru, Yamagata Keishi, Kaneshiro Yuta, Urano Yumiko, Murata Keiji, Maeda Toshio, Asahara Yoshinori, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Impact of Cilostazol Pharmacokinetics on the Development of Cardiovascular Side Effects in Patients with Cerebral Infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1767 ~ 1774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00535	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 Fukushima Yutaro, Yamamoto Yoshiaki, Yamazaki Etsuko, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 88
2. 論文標題 Change in the pharmacokinetics of lacosamide before, during, and after pregnancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 12 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2021.03.011	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 Yoshiaki, Shiratani Yuka, Asai Shoko, Usui Naotaka, Nishida Takuji, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of perampanel in Japanese patients with epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Seizure	6. 最初と最後の頁 181 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.seizure.2020.10.017	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 Kagawa Yoshiyuki, Yamamoto Yoshiaki, Ueno Ayami, Maeda Toshio, Obi Tomokazu	4. 巻 43
2. 論文標題 Impact of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 Polymorphisms on Plasma Concentrations of Donepezil and Its Metabolite in Patients With Alzheimer Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 429 ~ 435
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000823	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 Yoshiaki, Terada Kiyohito, Araki Yasukiyo, Fukushima Yutaro, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Therapeutic Monitoring of Lacosamide in Japanese Patients With Epilepsy: Clinical Response, Tolerability, and Optimal Therapeutic Range	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 754 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000764	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 Uchino Tomonobu, Fujimori Shun, Hatta Ichiro, Miyazaki Yasunori, Kamiya Daichi, Fujino Hiyori, Suzuki Rie, Kirishita Yukako, Eda Takashi, Murashima Kenji, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 592
2. 論文標題 Development of novel polyglycerol fatty acid ester-based nanoparticles for the dermal delivery of tocopherol acetate	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120004 ~ 120004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.120004	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 Uchino Tomonobu, Fujino Hiyori, Kamiya Daichi, Suzuki Tomonori, Miyazaki Yasunori, Asada Kazuhiro, Shirai Toshihiro, Yagi Hiroaki, Sano Yuko, Moriki Mutsumi, Mizuno Hajime, Todoroki Kenichiro, Kimura Midori, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 86
2. 論文標題 Association of dry skin with intercellular lipid composition of stratum corneum after erlotinib administration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 233 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-020-04095-z	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 Kobayashi Kazuhiro, Tahara Harunobu, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 186
2. 論文標題 A method combining blue native polyacrylamide gel electrophoresis with liquid chromatography tandem-mass spectrometry to detect circulating immune complexes between therapeutic monoclonal antibodies and anti-drug antibodies in animals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	6. 最初と最後の頁 113329 ~ 113329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpba.2020.113329	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 Riko Asakawa, Youichi Ogawa, Eri Maejima, Akiko Honobe-Tabuchi, Takashi Okamoto, Hiroshi Mitsui, Yoshiyuki Kagawa, Shinji Shimada, Tatsuyoshi Kawamura	4. 巻 50
2. 論文標題 Case of bullous pemphigoid refractory to corticosteroids by antiepileptic drug-induced CYP3A4	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of dermatology	6. 最初と最後の頁 254-257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16624	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 Toshima Asami, Shiraiishi Yasuhisa, Shinmi Daisuke, Kagawa Yoshiyuki, Enokizono Junichi	4. 巻 51
2. 論文標題 Comprehensive Analyses of the Intracellular and in Vivo Disposition of Fab? Small Interfering RNA Conjugate to Identify Key Issues to Improve Its in Vivo Activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 338 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.122.001098	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 Tayama Tomonori, Ishiuchi Masatake, Sugiyama Kenichiro, Oka Yuichi, Maeda Hiroshi, Nagata Yoshinori, Hruska Matthew, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Novel Adenosine A Antagonist/Inverse Agonist KW 6356 Following Single and Multiple Oral Administration in Healthy Volunteers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology in Drug Development	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpdd.1222	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 Yoshiaki, Ohta Akiko, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Clinical value of therapeutic drug monitoring for levetiracetam in pediatric patients with epilepsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 285 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2023.01.007	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 Yoshiaki, Shiratani Yuka, Nishida Takuji, Usui Naotaka, Imai Katsumi, Kagawa Yoshiyuki, Takahashi Yukitoshi	4. 巻 143
2. 論文標題 Effects of low-dose titration on the tolerability and safety of perampanel	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 109213 ~ 109213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2023.109213	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 Uchino Tomonobu, Kamiya Daichi, Yagi Hiroaki, Fujino-Shimaya Hiyori, Hatta Ichiro, Fujimori Shun, Miyazaki Yasunori, Kirishita Yukako, Sano Yuko, Mizuno Hajime, Todoroki Kenichiro, Kagawa Yoshiyuki	4. 巻 254
2. 論文標題 Comparative analysis of intercellular lipid organization and composition between psoriatic and healthy stratum corneum	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry and Physics of Lipids	6. 最初と最後の頁 105305 ~ 105305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chemphyslip.2023.105305	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横山匡、山内滋、山形桂司、金城雄太、浦野裕美子、村田敬二、前田利男、浅原慶徳、賀川義之
2. 発表標題 脳梗塞患者におけるシロスタゾールの血中動態と心血管系副作用に及ぼすCYP3A5とCYP2C19の遺伝子多型の影響
3. 学会等名 第31回医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福島悠太郎、山本吉章、賀川義之
2. 発表標題 難治てんかん患者とポリファーマシー -抗てんかん薬の酵素誘導が抗精神病薬に与える影響-
3. 学会等名 第30回医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 賀川義之
2. 発表標題 抗てんかん薬ペランパネルの薬物相互作用発現機序の解明
3. 学会等名 2020年度中部乳酸菌研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山匡、山内滋、山形桂司、金城雄太、浦野裕美子、村田敬二、前田利男、浅原慶徳、賀川義之
2. 発表標題 脳梗塞患者におけるシロスタゾールの血中動態に及ぼすCYP3A5の遺伝多型の影響と4- β -hydroxycholesterolとの関連
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木和佳奈、山本吉章、西村成子、今井克美、高橋幸利、谷澤康玄、大澤隆志、賀川義之
2. 発表標題 抗てんかん薬の臨床薬物動態に及ぼす性差の影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本吉章、賀川義之
2. 発表標題 新規抗てんかん薬の適正使用を目指した薬物血中濃度モニタリングの構築
3. 学会等名 2022年度中部乳酸菌研究会研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 與座有花、山本吉章、高橋幸利、大澤隆志、谷澤康玄、賀川義之
2. 発表標題 ペランパネルの体内動態に影響を及ぼす因子の探索
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 2022年

1. 発表者名 手塚 麻友、山本 吉章、小尾 智一、大澤 隆志、谷澤 康玄、賀川 義之
2. 発表標題 認知症患者におけるMemantineの体内動態に影響を及ぼす因子の探索
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 2022年

1. 発表者名 塚本真菜、横山匡、松下雅弘、谷澤康玄、大澤隆志、高橋健太、林寧月、賀川義之
2. 発表標題 肺癌患者におけるGEM+Nab-PTX併用療法時の有害事象発現に及ぼす薬物動態の影響
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 2022年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 吉尾 隆、賀川義之ほか	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 932
3. 書名 visual core pharma 薬物治療学	

1. 著者名 川西正祐、賀川義之、大井一弥	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 677
3. 書名 図解 腫瘍薬学	

1. 著者名 川西 正祐、小野 秀樹、賀川 義之	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 624
3. 書名 図解 薬害・副作用学	

1. 著者名 吉尾 隆	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 944
3. 書名 visual core pharma 薬物治療学	

1. 著者名 吉尾 隆	4. 発行年 2023年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 952
3. 書名 visual core pharma 薬物治療学	

〔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	山本 吉章 (Yamamoto Yoshiaki) (60596245)	独立行政法人国立病院機構(静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部)・その他部局等・その他 (83801)	

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