

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08446

研究課題名(和文) 高度腎機能低下患者におけるフッ化ピリミジン系抗がん薬の適正使用に関する研究

研究課題名(英文) Effect of renal dysfunction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluorouracil and its derivatives

研究代表者

松原 和夫 (Matsubara, Kazuo)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：20127533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、フッ化ピリミジン系抗がん剤に焦点を当て、腎機能低下時における体内動態の特徴を明らかにすることを目的とした。初めに、フッ化ピリミジン系抗がん薬およびその代謝物の体内動態を詳細に解析するため、それらの化合物を高感度に検出する測定系を確立した。また、腎機能低下がフッ化ピリミジン系抗がん薬およびその代謝物の体内動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、腎疾患モデル動物による検討を行った。その結果、フッ化ピリミジン系抗がん薬及びその代謝物は、腎機能低下の程度に従って排泄遅延の程度が大きくなることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析患者の増加に伴い、透析時にがんや慢性疾患を発症し薬物治療が選択される機会が増加している。一般に、腎機能低下時には薬物の体内動態が大きく変動し、有害反応のリスクが上昇するとされるが、詳細な検討は行われないまま不明であることが多い。そのため、重篤な有害反応を生じうる薬物に関して、腎機能低下時における体内動態や有害反応のリスクを評価する研究を実施し、科学的根拠に基づいた薬物治療へとつなげることが重要な課題と考えられる。本研究では、腎機能低下時においてフッ化ピリミジン系抗がん剤の体内動態が変動すること示した。この結果、腎機能低下時における抗がん薬治療にあたって有用な情報を提供するものとする。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to assess the changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluorouracil and its derivatives. We developed an analytical method to quantify the concentrations of fluorouracil and its metabolites in plasma and urine. Then, we examined the effect of renal dysfunction on the fluorouracil using rat models of renal disease. The result showed that the clearance of fluorouracil and its derivatives significantly decreased in rats of chronic kidney disease.

研究分野：医療薬学

キーワード：スペシャルポピュレーション 薬物動態 腎機能低下

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

透析患者の増加に伴い、透析時にかんや慢性疾患を発症し薬物治療が選択される機会が増加している。一般に、腎機能低下時には薬物の体内動態が大きく変動し、有害反応のリスクが上昇するとされるが、詳細な検討は行われないうまま不明であることが多い。そのため、重篤な有害反応を生じうる薬物に関して、腎機能低下時における体内動態や有害反応のリスクを評価する研究を実施し、科学的根拠に基づいた薬物治療へとつなげることが重要な課題と考えられる。このような背景の下、本研究では、フッ化ピリミジン系抗がん剤に焦点を当て、高度に腎機能が低下した場合における体内動態の特徴を明らかにすることを目的とした。

前述したように本邦では透析患者数が増加の一途をたどっており、それに伴い薬物治療を必要とする透析患者数も増加している。そのため、臨床現場では高度に腎機能が低下した際においても安全性と有効性を担保した治療を行うことが必要となっている。特に、抗がん剤は標準投与量であっても有効性と毒性に大きな個人差が存在するため、治療に伴う有害反応についても個別の対応方法を必要とし、腎機能低下時には厳重な注意を要する。しかし、腎機能低下時における医薬品の体内動態および有害反応のリスクに関しては、市販後においても検討されることが乏しく、安全性情報の蓄積や副作用対策の開発に至っていない例が多い。従って、透析患者のようなスペシャルポピュレーションに対して科学的根拠に基づいた治療が行われているとは言い難いのが現状である。このような背景から、慢性腎臓病などの慢性疾患を有した患者を想定した抗がん薬の体内動態に関する研究を推進し、科学的根拠に基づく治療の実現へとつなげることが必要と考えられる。

申請者らは過去の研究において、免疫抑制剤および抗てんかん薬を中心として、臨床における薬物動態の変動因子を解明し、個別化投与の方法論を提唱してきた。また、医薬品による有害反応の発現は体内動態のみならず個々の医薬品が有する薬理作用に従うことを踏まえて、抗がん剤による有害反応発現機序を様々な病態モデルを用いて解明してきた。

一方、本研究計画の立案に先立ち、抗がん剤であるフルオロウラシルの体内動態が腎機能低下時において変動することを示した。フッ化ピリミジン系抗がん剤であるフルオロウラシルは、投与後肝臓において加水分解を受け肝臓から尿中排泄される。フルオロウラシルが投与された患者では、フルオロウラシルの代謝物である Fluoro-beta-alanine および Fluoro acetate が検出されることを見出した。従って、腎機能低下時には肝臓で生成したフルオロウラシルの代謝物の腎排泄が遅れ、副作用の発現につながることが示唆された。

2. 研究の目的

Fluoro acetate はクエン酸回路の阻害作用を有する毒物であり、体内に蓄積すると高アンモニア血症および意識障害の発現が惹起されることが知られている。また、医薬品医療機器総合機構(PMDA)より公開されている医薬品による副作用報告データベースを用いた検証により、本邦において報告された高アンモニア血症はそのほとんどがフッ化ピリミジン系抗がん剤またはフルオロウラシルと併用される薬剤によるものであったことが判明した。すなわち、フッ化ピリミジン系の抗がん剤はすべて体内においてフルオロウラシルへと変換されることから、フルオロウラシルのみならず全てのフッ化ピリミジン系薬剤は代謝により Fluoro acetate を生成する可能性がある。従って、この仮説の検証も必要と考えられた。以上の経緯から、フルオロウラシルの体内動態に及ぼす腎機能の影響を明らかにすることを目的とした。

本研究は、スペシャルポピュレーションとしての透析患者における薬物治療最適化を最終目標として、透析時における体内動態の情報整理が切実な課題として考えられたフッ化ピリミジン系抗がん剤に着目した。フルオロウラシルの体内動態に及ぼす腎機能の影響については報告が存在しなかったが、高度腎機能低下時にはフルオロウラシルの体外への排泄が遅延し、代謝物が蓄積することにより有害反応の発現へと繋がり得ることが示唆された。本研究により得られた成果は、即時に臨床還元可能な情報となり、有用な指針となることが期待される。

3. 研究の方法

本研究課題では、腎機能低下時における fluorouracil の有害反応のリスク評価とその機序解明による対策方法の開発を目指して、下図に示す研究フローを計画した。すなわち、腎機能低下時における fluorouracil の体内動態の解明、腎障害動物モデルを用いた fluorouracil による有害反応発現機序の解明を順次実施した。

腎機能低下時における fluorouracil の体内動態解明

はじめに、fluorouracil および代謝物の排泄における腎臓の寄与率を求めた。Wistar/ST 系雄性ラットに fluorouracil 100 mg/kg または alpha-fluoro-beta-alanine 41.7 mg/kg を静脈内に急速投与し、投与後 24 時間における尿中への未変化体および代謝物の排泄量を定量した。

一方、先行研究では、腎機能低下は fluorouracil の代謝物の排泄遅延へとつながり、毒物であるフルオロ酢酸の生成および蓄積を惹起することが示唆されている。そこで本研究では、fluorouracil 並びにその代謝物の体内動態変動と腎機能低下の直接的な因果関係を証明するため、腎障害動物モデルラットを用いた検討を行った。腎障害のモデル動物は中等度腎機能が低下したモデルとして 5/6 腎摘出ラット(5/6Nx ラット)を、高度に腎機能が低下したモデルとして両腎摘出ラット(BNx ラット)を用いた。5/6Nx ラットは腎摘出处置後 2 週間飼育し、実験に用いた。BNx ラットは両腎摘出处置後 1 時間静置し、実験

に用いた。ラットに fluorouracil 100 mg/kg を静脈内に急速投与し、1、2、4、8、および 12 時間後における fluorouracil および代謝物の血清中濃度を測定した。また、fluorouracil 投与後 12 時間後の肝臓中における fluorouracil および代謝物の蓄積を評価した。

血清および臓器中における fluorouracil および代謝物の定量には液体クロマトグラフィー質量分析法を用いた。定量の対象は、fluorouracil、dihydrofluorouracil、alpha-fluoro-beta-ureido-propionic acid、alpha-fluoro-beta-alanine および fluoroacetate とした。

腎障害動物モデルを用いた fluorouracil による有害反応発現機序の解明

続いて、腎機能と fluorouracil による高アンモニア血症発現の関連を明らかにすることを目的とした検討を行った。腎障害モデルである 5/6Nx ラットおよび BNx ラットに fluorouracil 100 mg/kg を静脈内に急速投与し、1、2、4、8、および 12 時間後における血清アンモニア濃度を測定した。また、fluorouracil の代謝物である alpha-fluoro-beta-alanine と高アンモニア血症の関連を明らかにするため、5/6Nx ラットおよび BNx ラットに alpha-fluoro-beta-alanine を静脈内に急速投与し、1、2、4、8、および 12 時間後における血清アンモニア濃度を測定した。

ヒト血清および透析液における fluorouracil および代謝物の一斉測定系の確立

本研究で取り上げた課題は、最終的には臨床研究における検証が求められる。そこで、透析患者における体内動態試験を効率的に実施するため、ヒト血清および透析液中における fluorouracil および代謝物を同時に測定するための分析方法の構築を試みた。

4. 研究成果

正常ラットに fluorouracil を単回投与し、24 時間における尿中排泄率を求めたところ、fluorouracil、dihydrofluorouracil、alpha-fluoro-beta-ureido-propionic acid、alpha-fluoro-beta-alanine および fluoroacetate の投与量に対する尿中排泄率はそれぞれ、31、0.4、4、20 および 0.6% であった。また、正常ラットに alpha-fluoro-beta-alanine を単回投与し、24 時間における尿中排泄率を求めたところ、alpha-fluoro-beta-alanine の投与量に対する尿中排泄率は 65% であった。従って、fluorouracil および alpha-fluoro-beta-alanine の体内動態における腎排泄の寄与率は比較的大きいことが明らかとなった。

続いて、正常ラット、5/6Nx ラットおよび BNx ラットに fluorouracil を単回投与し、未変化体および代謝物の血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を調べた。その結果、fluorouracil、dihydrofluorouracil、alpha-fluoro-beta-ureido-propionic acid および alpha-fluoro-beta-alanine の AUC は、正常ラットと比較して、5/6Nx ラットおよび BNx ラットにおいて有意に上昇した。また、その上昇傾向は 5/6Nx ラットと比較して、BNx ラットにおいて重篤となることが明らかとなった。さらに、正常ラット、5/6Nx ラットおよび BNx ラットに alpha-fluoro-beta-alanine を単回投与し、alpha-fluoro-beta-alanine の AUC を調べた。その結果、alpha-fluoro-beta-alanine の AUC は、正常ラットと比較して、5/6Nx ラットおよび BNx ラットにおいて有意に上昇し、その上昇傾向は 5/6Nx ラットと比較して、BNx ラットにおいて重篤となることを見出した。以上の結果から、腎機能の低下は fluorouracil およびその代謝物の排泄遅延につながることを示された。また、腎機能低下が重篤であるほど、fluorouracil およびその代謝物の排泄が遅くなることが判明した。

正常ラット、5/6Nx ラットおよび BNx ラットに fluorouracil を単回投与し、投与から 12 時間後の肝臓中における fluorouracil および alpha-fluoro-beta-alanine の蓄積量を評価した。その結果、肝臓における fluorouracil および alpha-fluoro-beta-alanine の蓄積量は、正常ラットと比較して、5/6Nx ラットおよび BNx ラットにおいて有意に上昇した。また、血清中濃度における傾向と同様に、肝臓中における蓄積量は 5/6Nx ラットと比較して、BNx ラットにおいて重篤となることを見出した。従って、腎機能低下時には fluorouracil の代謝物が肝臓中に蓄積しやすいことが示された。

腎機能低下時における fluorouracil の体内動態変動と高アンモニア血症との関連を調べるため、正常ラット、5/6Nx ラットおよび BNx ラットに fluorouracil を単回投与し、血清中アンモニア濃度の変化を評価した。その結果、fluorouracil を投与した BNx ラットの血清アンモニア濃度は、正常ラットおよび 5/6Nx ラットと比較して、有意に高くなることが示された。さらに、正常ラット、5/6Nx ラットおよび BNx ラットに alpha-fluoro-beta-alanine を単回投与し、血清中アンモニア濃度の変化を評価した結果、alpha-fluoro-beta-alanine を投与した BNx ラットの血清アンモニア濃度は、正常ラットおよび 5/6Nx ラットと比較して、有意に高くなることが明らかとなった。以上より、腎機能低下は fluorouracil 投与後における高アンモニア血症の要因となること、および、腎機能低下が程度が重篤であるほど、その影響が大きいたことが示された。

臨床研究の効率化を目的として、ヒト血清および透析液中における fluorouracil および代謝物を同時に測定するための分析方法の構築した。また、構築した測定系を用いることで、透析患者の血清および透析液中における fluorouracil、dihydrofluorouracil、alpha-fluoro-beta-ureido-propionic acid、alpha-fluoro-beta-alanine および fluoroacetate を定量できることを示した。

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 2件）

1. 著者名 Katada Y, Nakagawa S, Nishimura A, Sato YK, Taue H, Matsumura K, Yamazaki K, Minakata K, Yano I, Omura T, Imai S, Yonezawa A, Sato Y, Nakagawa T, Minatoya K, Matsubara K.	4. 巻 75
2. 論文標題 Effects of fasting on warfarin sensitivity index in patients undergoing cardiovascular surgery.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Clin Pharmacol	6. 最初と最後の頁 561-568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00228-018-2592-4.	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 Yonezawa A, Otani Y, Kitano T, Mori M, Masui S, Isomoto Y, Tsuda M, Imai S, Ikemi Y, Denda M, Sato Y, Nakagawa S, Omura T, Nakagawa T, Yano I, Hayakari M, Takaori-Kondo A, Matsubara K.	4. 巻 36
2. 論文標題 Concentration and Glycoform of Rituximab in Plasma of Patients with B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharm Res	6. 最初と最後の頁 82
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11095-019-2624-5.	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 Itohara K, Yano I, Tsuzuki T, Uesugi M, Nakagawa S, Yonezawa A, Okajima H, Kaido T, Uemoto S, Matsubara K.	4. 巻 8
2. 論文標題 A Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model for Tacrolimus in Living-Donor Liver Transplantation: Perspectives Related to Liver Regeneration and the cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) Genotype.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol	6. 最初と最後の頁 587-595
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/psp4.12420.	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 Ogihara T, Nakagawa T, Hayashi M, Koyanagi M, Yonezawa A, Omura T, Nakagawa S, Kitada N, Imai S, Matsubara K.	4. 巻 141
2. 論文標題 Improvement of peripheral vascular impairment by a phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil prevents oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 131-138
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2019.10.005.	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 Zhang Y, Yonezawa A, Nakagawa S, Imai S, Denda M, Omura T, Nakagawa T, Matsubara K.	4. 巻 35
2. 論文標題 Cisplatin, rather than oxaliplatin, increases paracellular permeability of LLC-PK1 cells via activating protein kinase C.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet	6. 最初と最後の頁 111-116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2019.09.001.	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 Ntoga M, Imai S, Hiraiwa R, Koyanagi M, Matsumoto M, Ogihara T, Nakagawa S, Omura T, Yonezawa A, Nakagawa T, Matsubara K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Schwann cell-derived CXCL1 contributes to human immunodeficiency virus type 1 gp120-induced neuropathic pain by modulating macrophage infiltration in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Behav Immun	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.bbi.2020.03.027.	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 Omura T, Sasaoka M, Hashimoto G, Imai S, Yamamoto J, Sato Y, Nakagawa S, Yonezawa A, Nakagawa T, Yano I, Tasaki Y, Matsubara K.	4. 巻 503
2. 論文標題 Oxicam-derived non-steroidal anti-inflammatory drugs suppress 1-methyl-4-phenyl pyridinium-induced cell death via repression of endoplasmic reticulum stress response and mitochondrial dysfunction in SH-SY5Y cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 2963-2969
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.078.	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 Tsuda M, Otani Y, Yonezawa A, Masui S, Ikemi Y, Denda M, Sato Y, Nakagawa S, Omura T, Imai S, Nakagawa T, Hayakari M, Matsubara K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Analysis of Glycoforms and Amino Acids in Infliximab and a Biosimilar Product Using New Method with LC/TOF-MS.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1716-1721
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00491.	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 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.	4. 巻 40
2. 論文標題 Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Once-Daily Tacrolimus Compared With Twice-Daily Tacrolimus in the Early Stage After Living Donor Liver Transplantation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ther Drug Monit	6. 最初と最後の頁 675-681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000551.	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 Katada Y, Nakagawa S, Nishimura A, Sato YK, Taue H, Matsumura K, Yamazaki K, Minakata K, Yano I, Omura T, Imai S, Yonezawa A, Sato Y, Nakagawa T, Minatoya K, Matsubara K.	4. 巻 75
2. 論文標題 Effects of fasting on warfarin sensitivity index in patients undergoing cardiovascular surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Clin Pharmacol	6. 最初と最後の頁 561-568
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 1007/s00228-018-2592-4.	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 Y, Masuda S, Nakase H, Matsuura M, Maruyama S, Hisamatsu T, Suzuki Y, Matsubara K.	4. 巻 42
2. 論文標題 Influence of Pharmaceutical Formulation on the Mucosal Concentration of 5-Aminosalicylic Acid and N-Acetylsalicylic Acid in Japanese Patients with Ulcerative Colitis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 81-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00561.	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 Nakagawa S, Nakaishi M, Hashimoto M, Ito H, Yamamoto W, Nakashima R, Tanaka M, Fujii T, Omura T, Imai S, Nakagawa T, Yonezawa A, Imai H, Mimori T, Matsubara K.	4. 巻 13
2. 論文標題 Effect of medication adherence on disease activity among Japanese patients with rheumatoid arthritis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0206943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0206943.	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 Nishikawa Yoshitaka, Funakoshi Taro, Horimatsu Takahiro, Miyamoto Shin'ichi, Matsubara Takeshi, Yanagita Motoko, Nakagawa Shunsaku, Yonezawa Atsushi, Matsubara Kazuo, Muto Manabu	4. 巻 79
2. 論文標題 Accumulation of alpha-fluoro-beta-alanine and fluoro mono acetate in a patient with 5-fluorouracil-associated hyperammonemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Chemotherapy and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 629 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-017-3249-1	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 Funakoshi Taro, Horimatsu Takahiro, Matsubara Kazuo, Fukuhara Shunichi, Yanagita Motoko, Muto Manabuら	4. 巻 3
2. 論文標題 Chemotherapy in cancer patients undergoing haemodialysis: a nationwide study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 e000301 ~ e000301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/esmoopen-2017-000301	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 Yoshimura Kazuaki, Yano Ikuko, Yamamoto Takashi, Kondo Tadakazu, Kawanishi Misaki, Isomoto Yui, Yonezawa Atsushi, Takaori-Kondo Akifumi, Matsubara Kazuo	4. 巻 in press
2. 論文標題 Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Markers of Mycophenolic Acid Associated with Effective Prophylaxis for Acute Graft-Versus-Host Disease and Neutrophil Engraftment in Cord Blood Transplant Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	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.bbmt.2018.01.040	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 Takeuchi Masato, Yano Ikuko, Ito Satoko, Sugimoto Mitsuhiro, Yamamoto Shota, Yonezawa Atsushi, Ikeda Akio, Matsubara Kazuo	4. 巻 39
2. 論文標題 Population Pharmacokinetics of Topiramate in Japanese Pediatric and Adult Patients With Epilepsy Using Routinely Monitored Data	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Therapeutic Drug Monitoring	6. 最初と最後の頁 124 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FTD.0000000000000383	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0件

〔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	大村 友博 (Omura Tomohiro) (00439035)	神戸大学・医学部附属病院・准教授 (14501)	
研究分担者	中川 俊作 (Nakagawa Shunsaku) (50721916)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	今井 哲司 (Imai Satoshi) (80468579)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	