

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590173

研究課題名(和文)副作用マネジメントと毒性回避のための臨床薬物動態研究

研究課題名(英文)Clinical pharmacokinetic study for management of drug side effects

研究代表者

崔 吉道(Sai, Yoshimichi)

金沢大学・大学病院・教授

研究者番号：40262589

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ラット及びヒト肝細胞を用いたゲムシタピンの取り込み実験やラットの肝血流実験、ヒト試験により、800 mg/SLV以下の投与量では、クレオシドトランスポーターENT2を介した低親和性の肝取り込みの飽和が回避でき、肝癌肝転移に対する術後肝動注化学療法が早期に開始できる可能性が示された。また、腎機能低下患者における抗MRSA薬リネゾリドの体内動態と血小板減少に関しては、リネゾリドおよび代謝物の血中濃度がともに腎機能障害が高度になるほど上昇し、血小板減少率も上昇する傾向が確認できた。さらに、経腸栄養剤長期投与によって小腸や肝臓のトランスポーターや代謝酵素の発現が変動することが示された。

研究成果の概要(英文)：We investigated hepatic uptake of gemcitabine (GEM) in rat and human. The uptake mechanism involved high- and low-affinity saturable components with Km values of micromolar and millimolar order, respectively. Our results suggested that the hepatic extraction of GEM is predominantly mediated by the low-affinity nucleoside transporter ENT2 at clinically relevant hepatic concentrations of GEM, the uptake would not be completely saturated. This is critical for hepatic arterial infusion (HAI), because saturation of hepatic uptake would result in a marked increase of GEM concentration, abrogating the advantage of HAI over i.v. administration in terms of severe adverse events. We investigated pharmacokinetics of linezolid (LZD) in rat and human. The incidence of thrombopenia was increased according to the increase of plasma concentration of LZD. We also found that long-term enteral nutrition affected that the expression of transporters and metabolic enzymes in the liver and small intestine.

研究分野：医療系薬学

キーワード：薬物体内動態 医薬品副作用 科学療法 トランスポーター 薬物代謝酵素

## 1. 研究開始当初の背景

入院患者の約 2 割に何らかの薬による健康被害が起きている。このうちの 33%では重い症状を引き起こしており 6%は命にかかわる健康被害である (Morimoto et al, J Gen Intern Med 26(2):148-153(2011))。これらの数字は、国内の 3 つの総合病院での調査結果であるが、過去に米国等で行われた調査とほぼ同様の結果である。医薬品の副作用には、早期の発見や予測により適切な補助療法や救済療法を行うことで回避可能なものも多く含まれる。近年、薬物動態や薬効の個人間変動、薬物間相互作用に関する基礎研究が急速に進展し、一部の抗がん剤や抗凝固薬などに遺伝子診断を用いた医療の個別化が行われ成果を上げつつある。このように、創薬と医薬品適正使用に関わる基礎と臨床が互いに協力し、医薬品副作用回避の戦略を打ち立てることが急務の課題となっていた。

平成 22 年 4 月 30 日発の医政局長通知第 0430 第 1 号「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」等、チーム医療の実質的な施行が促されているが、日々診療や病棟活動に勤しむ薬剤師や医師との議論の中で、医療の個別化や投与設計、副作用回避等、臨床的に重要で未解決な問題が多く存在し、基礎的と臨床のギャップを埋める橋渡し研究が極めて重要かつ喫緊の課題であると認識するに至った。金沢大学附属病院薬剤部は、臨床研究に意欲的な職員が多く、医師や看護師、栄養士等との共同研究も活発に行っており、基礎と臨床が結び付く土壌が整った環境である。感染対策や、がん化学療法、緩和ケア等、チーム医療体制が整った領域では、臨床的問題に対する科学的なアプローチによるエビデンスが先端医療の日常を支えており、薬剤部での研究ニーズは極めて大きい。

そこで本研究は、本院の病棟活動の中で、緊急性、必要性が高く、薬物動態学的なアプローチが解決へのカギとなる「ゲムシタピンによる肝動注化学療法」と「リネゾリドによる MRSA 感染症治療」に着目し、副作用マネジメント、毒性回避の戦略と投与設計法を確立すること目的に本研究を行った。

## 2. 研究の目的

膵癌は代表的な難治癌のひとつで、手術例でもしばしば肝転移による再発が問題となり 5 年生存率は 30%にも満たない。標準的な化学療法としてゲムシタピン (GEM) の静脈内投与が行われるが、骨髄抑制等の副作用が高頻度でみとめられゲムシタピンの用量規定因子となっている。また、膵癌の手術は侵襲性が高く、免疫力の低下による術後化学療法の延期や投与量の減量が必要となり十分な治療強度が得られない場合がある。肝動注化学療法 (hepatic arterial infusion, HAI) は、肝転移薬への曝露を高められることに加え

て、肝初回通過効果により GEM の血中濃度が低下することで骨髄抑制が回避できる可能性が考えられる。しかし、肝取り込みが飽和し末梢への曝露が増大すると、副作用が回避できない危険性も考えられる。ヌクレオシド薬物の細胞取り込み働くトランスポーターとしては、Na<sup>+</sup>非依存性の平衡型トランスポーター (ENT) と Na<sup>+</sup>依存性の濃縮型トランスポーター (CNT) が知られているが、GEM の肝抽出飽和機構にいずれのトランスポーターが関与するかは不明である。そこで、GEM の肝取り込みの臨床濃度での非線形性の有無とそのメカニズムを解明し、GEM の肝動注化学療法での副作用を回避し、早期の術後化学療法導入のための適切な投与設計の確立を目的とした。

リネゾリド (LZD) は、バンコマイシンやテイコプラニン等の従来抗 MRSA 薬と異なり、腎機能や肝機能が低下した患者に対しても TDM による用量調節が不要であるとされている。しかしながら、重篤な血小板減少症や貧血などの骨髄抑制のために、しばしば治療の継続が困難になる。これらの副作用は、腎障害患者で発現頻度が高い傾向にあるが、その機序の詳細は明らかにされていない。そこで本研究は、腎機能が低下した患者や持続的血液ろ過透析 (CHDF) 施行中の患者での LZD とその代謝物の体内動態変動と副作用発現との関連性を明らかにすることを目的とした。

ゲムシタピン (GEM) 肝動注化学療法による骨髄抑制と血中濃度との関係とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症例に対するリネゾリド (LZD) 投与による骨髄抑制とリネゾリド血中濃度の関連性に関する試験は、いずれも本院で施行中の臨床試験である。本研究では、これらの試験でのヒト血中濃度解析と並行して動物実験や *in vitro* 実験を行い、対象薬物およびその代謝物の薬物動態と副作用発現との関係を明らかにし、患者個人に最適な薬物投与設計法の確立を目指した。さらに研究の過程で、肥満や長期経腸栄養療法施行患者においても体内動態変動と副作用発現に関して興味深い知見を得たため併せて検討を行った。本研究は、臨床上的様々な課題にたいして基礎と臨床が連携して取り組むことで、治療成績と患者 QOL の向上、チーム医療の進展への貢献を目指すものである。

## 3. 研究の方法

(1) GEM 肝動注化学療法における肝取り込みの非線形性の解明

7-10 週齢の雄性 Wistar ラットを用いてコラゲナーゼ還流法により遊離肝細胞を調製した。ヒト肝細胞は In Vitro ADMET Laboratories 社から凍結細胞を購入した。

GEM 取り込み試験: プレインキュベートした細胞懸濁液に [<sup>3</sup>H]GEM および他の試薬を添加して一定時間インキュベートし、シリコンレイヤー法を用いて反応停止後、放射活性を

液体シンチレーションカウンターで測定することで取り込み量を評価した。各速度論パラメーターは、Eadie-Hofstee plot により算出した各初期値を Michaelis-Menten plot における非線形回帰によって各最適値を算出することで得られた。非線形回帰には非線形最小二乗プログラム(MULTI)を用いた。

Liver uptake index 法：ラットの肝動脈に GEM 0.3 mL を瞬時注入し 18 秒後に肝動脈を切断、肝臓を摘出した。血中および肝臓組織中の GEM とその代謝物である dFdU 濃度を LCMS 法により定量し、肝抽出率を算出した。

Single-pass perfusion 法：ラットの門脈に GEM を定速注入し、下大静脈から経時的に灌流液を採取し、灌流液中の GEM およびその代謝物である dFdU 濃度を LCMS 法により定量して肝抽出率を算出した。Km 値は、Eadie-Hofstee plot により算出した。

肝動注化学療法：膵癌等の固形癌肝転移症例で肝動脈へのカテーテル留置が可能な患者を対象とし、動注リザーバーより 30 分かけて GEM を投与し、投与中および投与終了後 15 分または 30 分間隔で採血した。血中および灌流液中の GEM、代謝物である dFdU 濃度を LCMS 法により定量した。

#### (2)LZD 体内動態変動と副作用発現

推算 GFR に基づいて患者を腎機能正常群および腎障害患者に分類した。

LZD (ザイボックス注射液) 静脈内投与および経口投与(ザイボックス錠)後の血中および尿中の LZD 未変化体と 2 つの主要代謝物濃度を LCMS 用いて分析した。透析患者については、透析廃液も測定した。採血ポイントは、投与直前、投与後 1, 2, 4, 8, 12 時間、初回投与後および定常状態での未変化体リネゾリドの AUC、トラフ値、尿中リネゾリドおよび主要代謝物(アミノエトキシ酢酸代謝物およびヒドロキシエチルグリシン代謝物)の尿中排泄率速度、腎クリアランス、腎外(代謝)クリアランス、代謝物の腎クリアランス、また透析患者では透析クリアランスを算出した。

血液検査値、生化学検査値、その他により副作用発現をモニタした。検査項目は以下のとおりである。血小板数、未熟血小板、白血球、赤血球、網状赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、T-bil、LDH、BUN、クレアチニン、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、creatin kinase

副作用は CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events、有害事象共通用語基準)に従って重症度を評価した。

SD 系雄性ラットに、1%CMC 溶液に溶解したリファンピシン(RFP)および対照として 1%カルボキシメチルセルロース(CMC)溶液を 4 日間経口投与した。翌日、LZD を静脈内投与もしくは経口投与し、12 時間後まで右頸静脈に挿入したカニューレより経時的に採血を行った。血漿中 LZD 濃度は LC/MS 法により測

定し、コンパートメント解析によって体内動態パラメーターを算出した。mRNA 発現レベルは、real-time PCR 法により定量した。

#### (3)その他の実験

ラットに固形飼料あるいは経腸栄養剤をそれぞれ 4 週間自由摂取で与え長期経腸栄養モデルとした後、ジゴキシン(0.05 mg/kg)を経口投与し、投与開始後 5 時間までの血漿中濃度推移を測定した。肝臓、小腸、腎臓を採取し、トランスポーターや薬物代謝酵素の mRNA 発現レベルをリアルタイム PCR 法により定量した。半消化態栄養剤として Termeal®、消化態栄養剤として Peptino®、成分栄養剤として Elental®、通常食モデルとしてカロリーメイトブロックをそれぞれ用いた。

金沢大学附属病院臨床試験審査委員会、動物実験委員会等、必要な申請を行い、許可を受けたうえで研究を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1)GEM 肝動注化学療法における肝取り込みの非線形性の解明

ラット及びヒト肝細胞を用いて *in vitro* で GEM 取り込み実験を行い速度論的な解析を行ったところ、GEM 取り込みには二相性の飽和性取り込み機構と非飽和性の取り込み機構が存在することが示された。 $K_m$  値は、それぞれ数  $\mu\text{M}$  と数 mM と見積もられた。 $\text{Na}^+$  依存性を検討したところ、 $\text{Na}^+$  存在の有無で GEM 取り込みに差が認められなかったため、GEM 取り込みに対するナトリウム依存性で濃縮型ヌクレオシドトランスポーターCNT の寄与は殆ど無いことが示された。

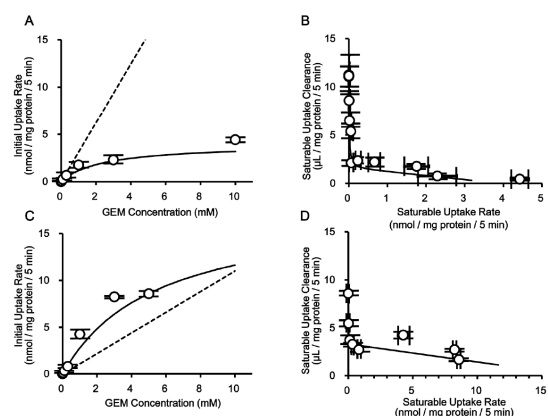


図. ラット(A,B)およびヒト(C,D)由来遊離肝細胞による GEM 取り込みの速度論的解析

(S)-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine (NBMPR) は、低濃度で平衡型ヌクレオシドトランスポーター ENT1 を、高濃度では同じく ENT2 を阻害する。NBMPR の GEM 取り込みに対する影響を検討したところ、NBMPR 濃度依存的な取り込み速度の低下が観察され、また、低濃度の NBMPR による ENT1 阻害条件下で GEM 取り込みの濃度依存性を検討したところ、高親和性の取り込み活性が消失した。これらの

結果から、高親和性および低親和性の取り込み機構として、それぞれ ENT1 および ENT2 が寄与することが示唆された。実臨床での肝動注時の GEM 血中濃度は数百  $\mu\text{M}$  と見積られるが、今回得られた飽和性取り込み機構の各  $K_m$  値を考慮した場合、想定される臨床濃度では ENT1 (高親和性機構) は完全に飽和し、ENT2 (低親和性機構) は投与量によっては部分的な飽和がおこる可能性が考えられた。また、各取り込みクリアランス値 ( $V_{max}/K_m$ ) を用いて臨床濃度における GEM 取り込みの寄与率を算出すると、ENT2 が主に寄与することが示唆された。これらの結果から、HAI での GEM 投与量の設定に ENT2 の飽和による肝取り込みの非線形性を考慮することの重要性が示された。

ラット Liver Uptake Index 法により、0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 5 mg/mL で HAI 時の肝抽出率の低下が観察されたが、定量限界のためこれより低濃度での解析が困難であった。

ラット肝臓の single-pass perfusion において 0.1~3,800  $\mu\text{M}$  の門脈血中濃度範囲で 2 相性の飽和が示された。速度論的解析を行ったところ、高親和性 (1.2  $\mu\text{M}$ ) および低親和性 (390  $\mu\text{M}$ ) の 2 つの  $K_m$  値が得られた。

肝転移を有する肺癌および胆管癌患者に、400, 600, 800, 1,000 mg/SLV (標準肝容積) の GEM を動注リザーバーより投与後の血中濃度時間下面積 (AUC) は、1,000 mg/SLV において増大がみられた。血中 dFdU 濃度を定量したところ、AUC は各投与量においてほとんど差はなく、投与量に依存しなかったことから、HAI 時には代謝酵素シチジンデアミナーゼ (CDA) 活性はすでに飽和している可能性が考えられた。また、投与終了時の血中 dFdU 濃度を GEM 濃度で除して算出した代謝比 (MR) は、高投与量において低い値となった。代謝過程の影響が少ないことを考えると、GEM の AUC の非線形性は主として肝取り込みの飽和によるもので、MR の低下は肝取り込みの飽和によって末梢の GEM 濃度が上昇したことによる見かけ上の低下であると推察された。GEM の全身クリアランス ( $CL_{tot}$ ) を算出したところ、高投与量で顕著な低下がみられた。

以上の結果から、高親和性取り込みは ENT1、低親和性は ENT2 が関与すると考えられる。臨床での血中濃度は数十~数百  $\mu\text{M}$  であるため、ヒトにおいて高親和性の機構はすでに飽和しており、さらに高投与量では低親和性の機構の部分的な飽和が起こる可能性が考えられた。

これらのことから、800 mg/SLV までの投与量では GEM の末梢血中濃度は、静脈内投与と比べて極めて低く保たれること、1,000 mg/SLV では肝取り込みの部分的な飽和により血中濃度の上昇がみられたものと考えられた。安全性に関して、GEM の静脈内投与で問題となる骨髄抑制等の副作用の発現頻度は、HAI ではいずれの投与量によっても少なかった。

## (2) LZD の体内動態変動と副作用発現に関する研究

主に整形外科領域の術後症例や持続的血液濾過透析中の患者 35 症例を対象に中間解析を行ったところ、LZD および代謝物の血中濃度がともに腎機能障害が高度になるほど上昇し、血小板減少率も上昇する傾向が見られた。また、臨床試験中にリファンピシン (RFP) との相互作用が示唆される症例が見られたため、そのメカニズムについてラットモデルを用いて検討を行った。

LZD を静脈内投与後の血漿中濃度は、RFP 投与群と対照群とでほぼ同様な推移を示し、 $CL_{tot}$  に差は認められなかった。一方、LZD を経口投与後の血漿中濃度推移は、RFP 投与群では対照群と比較して低く推移し、最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) および AUC に顕著な減少がみられた。また、吸収速度定数 ( $k_a$ ) および  $F$  は有意に定値を示した。これらの結果は、ラットにおいて LZD の消化管吸収過程での RFP との相互作用を示すものである。また、RFP 投与群では小腸排出トランスポーターである Mdr1、Mrp2 の mRNA 発現レベルの有意な上昇を認め、RFP の前投与を行わずに LZD と RFP を同時に経口投与した時には、RFP 投与群と対照群との間で LZD の血漿中濃度推移に差はなかった。またこの時、小腸排出トランスポーターの mRNA 発現レベルの上昇は認められなかった。以上の結果より、RFP は LZD の消失過程には影響を及ぼさずに LZD の消化管吸収を低下させる可能性が示唆された。そのメカニズムとして、RFP によって P-gp や MRP2 といった消化管排出トランスポーターの発現が誘導されたことによって、LZD の消化管吸収が低下した可能性が考えられた。臨床でみられた RFP 併用による LZD 血清中濃度の低下症例も消化管吸収過程での相互作用である可能性が考えられる。

したがって LZD と RFP の併用療法を行う場合、LZD 経口投与時には LZD の血中濃度が低下する可能性があるため、注意深いモニタリングが必要である。

(3) 強心配糖体ジゴキシンの経腸栄養剤長期投与後の動態変動について検討した。ラットにジゴキシンの経口投与後の吸収速度定数  $k_a$  は、いずれの経腸栄養法でも対照ラットと比べ低下したが、消失速度定数  $k_e$  に有意な変化は見られなかった。AUC については、テルミール群で有意に減少、エレンタール群で有意な増加が見られた。半消化態栄養剤を受けた患者の投与量補正後のジゴキシンの血中濃度は有意に低下していた。小腸上部における Oatp1a4 の発現レベルがいずれの経腸栄養剤でも有意に低下していた。Oatp1a5 はテルミールおよびエレンタール群で有意に低下した。消化管中部および下部での Abcb1a の発現レベルはペプチーノ群およびエレンタール群で上昇していた。肝臓における Cyp3a2

の発現レベルはペプチーノおよびエレンタール群で有意に低下していた。以上、各経腸栄養剤は消化管の取り込みおよび排出トランスporterや薬物代謝酵素に対してそれぞれ異なる作用を及ぼし、ジゴキシンの吸収動態に影響を及ぼすことが明らかとなった。

(4) 急性心筋梗塞に用いられる低用量アスピリンの制酸緩衝性製剤と腸溶製剤を咀嚼服用時の即効性をヒトで検証するため、健康人を対象に両製剤を通常および咀嚼服用後の血中アスピリン濃度や血小板凝集能を4群クロスオーバー法で試験した。その結果、腸溶性製剤を咀嚼服用後は制酸緩衝性製剤とほぼ同等の動態を示し、速やかに血小板凝集を抑制することが確認され、診療ガイドラインの推奨を支持する薬物動態学的、薬力学的なエビデンスが得られた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件) 全て査読有

Saturable hepatic extraction of gemcitabine involves biphasic uptake mediated by nucleoside transporters ENT1 and ENT2. Shimada T, Nakanishi T, Tajima H, Yamazaki M, Yokono R, Takabayashi M, Shimada T, Sawamoto K, Miyamoto KI, Kitagawa H, Ohta T, Tamai I, Sai Y. *J Pharm Sci* 104(9) (2015), in press

Enantioselective disposition of clenbuterol in rats. Hirose A, Ishikawa M, Ogino M, Ito H, Hirano T, Yamada H, Asahi M, Kotaki H, Sai Y, Miyamoto KI. *Biopharm Drug Dispos* 35(4):207-217 (2014). Apr doi: 10.1002/bdd.1885, PMID: 24323748

膵癌術後肝転移に対する Gemcitabine を用いた肝動注化学療法施行症例の検討. 田島秀浩、北川裕久、正司政寿、岡本浩一、中沼伸一、酒井清祥、木下 淳、牧野 勇、林 泰寛、中村慶史、尾山勝信、中川原寿俊、宮下知治、高村博之、太田哲生、南 哲弥、香田 涉、眞田順一郎、蒲田敏文、崔吉道. *癌と化学療法* 40(12):1668-1671 (2013). Nov, PMID: 24393883

Hepatic arterial infusion chemotherapy with gemcitabine and 5-fluorouracil or oral S-1 improves the prognosis of patients with postoperative liver metastases from pancreatic cancer. Tajima H, Kitagawa H, Tsukada T, Okamoto K, Nakanuma S, Sakai S, Makino I, Furukawa H, Hayashi H, Oyama K, Inokuchi M, Nakagawara H, Miyashita T, Itoh H,

Fujita H, Takamura H, Ninomiya I, Fushida S, Fujimura T, Ohta T, Koda W, Minami T, Ryu Y, Sanada J, Gabata T, Matsui O, Sai Y. *Mol Clin Oncol* 1(5):869-874 (2013). Sep doi: 10.3892/mco.2013.152,

Influence of long-term enteral nutrition on pharmacokinetics of digoxin in rats. Higashi K, Tanaka C, Imanishi K, Sawamoto K, Horikawa T, Ohkawa H, Matsushita R, Sai Y, Miyamoto KI. *Drug Metab Pharmacokinet* 28(1):44-52 (2013). Feb PMID: 22785356

Mechanism of nucleoside uptake in rat placenta and induction of placental CNT2 in experimental diabetes. Nishimura T, Chishu T, Tomi M, Nakamura R, Sato K, Kose N, Sai Y, Nakashima E. *Drug Metab Pharmacokinet* 27(4):439-446 (2012). Aug PMID: 22354287

Elimination of teicoplanin by adsorption to the filter membrane during haemodiafiltration: screening experiments for linezolid, teicoplanin and vancomycin followed by in vitro haemodiafiltration models for teicoplanin. Shiraishi Y, Okajima M, Sai Y, Miyamoto KI, Inaba H. *Anesth Intensive Care* 40(3):442-449 (2012). May PMID: 22577909

臨床の問題を解決する基礎研究と臨床研究を目指して. 崔吉道、澤本一樹、宮本謙一. *薬剤学*, 72(5): 283-287 (2012)  
ゲムシタピン塩酸塩の経静脈投与による血管痛の危険因子の解析と NSAIDs・オピオイドによる予防効果の評価. 菅 幸生、坂口百合野、石崎純子、高林真貴子、橋本千明、廣正 瑛、日沖雅人、崔吉道、荒井國三、宮本謙一. *医療薬学* 38(3):177-183 (2012). Mar

Enhancement of zidovudine transfer to Molt-4 cells, a human T cell model, by dehydroepiandrosterone sulfate. Nishimura T, Tanaka J, Tomi M, Seki Y, Kose N, Sai Y, Nakashima E. *J Pharm Sci* 100(9):3959-3967 (2011). Sep doi: 10.1002/jps.22624 PMID:21574166

A randomized, quadruple crossover single-blind study on immediate action of chewed and unchewed low-dose acetylsalicylic acid tablet in healthy volunteers. Sai Y, Kusaka A, Imanishi K, Matsumoto M, Takahashi R, Sugimoto N, Anada T, Asakura H, Miyamoto K. *J Pharm*

*Sci* 100(9):3884-3891 (2011). Sep  
doi: 10.1002/jps.22602. PMID:  
21544823  
6-Mercaptopurine transport by  
equilibrative nucleoside transporters  
in conditionally immortalized rat  
syncytiotrophoblast cell lines TR-TBTs.  
Lee NY, Sai Y, Nakashima E, Ohtsuki S,  
Terasaki T, Kang YS. *J Pharm Sci*  
100(9):3773-3782 (2011). Sep doi:  
10.1002/jps.22631. PMID: 21590775

〔学会発表〕(計9件)

Sai Y, Shimada T, Yokono R, Takabayashi  
M, Yamazaki M, Sawamoto K, Nakanishi T,  
Tamai I, Tajima H, Kitagawa H, Ohta T,  
Miyamoto KI. Biphasic Uptake of  
Gemcitabine by Rat Isolated Hepatocytes.  
第28回日本薬物動態学会年会、  
2013.10.9-11、江戸川区民ホール、東京  
都・江戸川区

崔 吉道、本田恭子、藤田浩平、橋本さつ  
き、澤本一樹、宮本謙一。リネゾリド経  
口投与時のリファンピシンの相互作用  
メカニズム。第30回TDM学会、2013.5. 26、  
熊本市市民会館、熊本県・熊本市

Sai Y, Honda K, Fujita K, Ito S, Sawamoto  
K, Miyamoto K. Drug interaction between  
orally administered linezolid and  
rifampicin in rats and human. 第27回  
日本薬物動態学会年会、2012.11.20、江戸  
川区民ホール、東京都・江戸川区

崔 吉道、本田恭子、藤田浩平、伊藤さつ  
き、宮地佑佳、澤本一樹、宮本謙一。リフ  
アンピシン併用時のリネゾリドの体内動  
態変動。第22回日本医療薬学会年会、  
2012.10.28、朱鷺メッセ、新潟県・新潟市  
Sai Y, Higashi K, Tanaka C, Imanishi K,  
Sawamoto K, Miyamoto K. Effect of  
Long-term Enteral Nutrition on Digoxin  
Disposition in Rat and Human. 薬物動態  
国際シンポジウム、2012.1.16-18、一ツ橋  
記念講堂、東京都千代田区

崔 吉道、今西嘉生里、田中千尋、東 敬  
一朗、澤本一樹、宮本謙一。経腸栄養剤長  
期投与によるラットおよびヒトでの薬物  
体内動態変動。日光シンポジウム、  
2011.12.18、日光東照宮晃陽苑、栃木県・  
日光市

Sai Y, Ito S, Miyachi Y, Isoda K,  
Sawamoto K, Okajima M, Taniguchi T,  
Fujita S, Miyamoto K. Pharmacokinetic  
analysis of linezolid and its major  
metabolites in patients with renal  
dysfunction. 第5回次世代を担う若手医  
療薬科学シンポジウム、2011.11.27、名古

屋大学医学部附属病院、愛知県・名古屋市  
Sai Y, Higashi K, Tanaka C, Imanishi K,  
Sawamoto K, Miyamoto KI. Effect of  
long-term enteral nutrition on  
intestinal absorption of digoxin in  
rats. 第26回日本薬物動態学会年会、  
2011.11.16、広島国際会議場、広島県・広  
島市

崔 吉道、田中千尋、東 敬一朗、今西嘉  
生里、澤本一樹、宮本謙一。長期経腸栄養  
による消化管OATPおよびP-糖タンパク質  
の発現変動とジゴキシン吸収への影響。  
第6回トランスポーター研究会、  
2011.6.11-12、東北大学片平さくらホール、  
宮城県・仙台市

〔図書〕(計1件)

崔 吉道。第2章 薬物速度論 II  
(pp.73-89)、第10章 個別化医療  
(pp.317-337)、エピソード薬物動態学  
(Tsuji's Pharmacokinetics) 辻 彰 総  
監修、寺崎哲也、荻原琢男 編、京都廣川  
書店、京都、(2012)。Sep

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.hosp.kanazawa-u.ac.jp/bu/yaku/>

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/lab/byouin.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

崔 吉道 (SAI YOSHIMICHI)

金沢大学・附属病院・教授

研究者番号：40262589

(2)研究分担者

宮本 謙一 (MIYAMOTO KEN-ICHI)

金沢大学・附属病院・教授

研究者番号：30100514

西村 友宏 (NISHIMURA TOMOHIRO)

慶應義塾大学・薬学部・講師

研究者番号：40453518

澤本 一樹 (SAWAMOTO KAZUKI)

金沢大学・附属病院・特任助教

研究者番号：80608696

(3)連携研究者

朝倉 英策 (ASAKURA HIDEAKU)

金沢大学・附属病院・准教授

研究者番号：60192936