PK-PD理論を基盤とした副作用発現の 機構解明とリスクファクターの探索

永田将司*

東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部

Clarification of Mechanism and Risk Factors of Adverse Drug Reactions Using Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis

Masashi Nagata*

Department of Pharmacy, Medical Hospital, Tokyo Medical and Dental University

〔 Received December 12, 2014 〕
〔 Accepted January 28, 2015 〕

The events following drug administration can be divided into two phases: a pharmacokinetic phase (PK) and a pharmacodynamic phase (PD). The pathophysiologic status of patients or concomitant drugs can affect both the PK and PD of a drug. Therefore, it is important to distinguish the effects of several diseases or drugs on the PK from those on the PD. Based on this concept, we studied the mechanism and risk factors of adverse drug reactions using PK-PD analysis. This review summarizes our findings:

1. Renal failure with severe hypotonic hyponatremia is associated with increased central nervous system sensitivity to cephalosporin-induced seizures.
2. Isoniazid potentiates the sensitivity of the central nervous system to cefazolin-induced seizures, and the increased sensitivity is associated with the inhibition of vitamin B6 metabolism by isoniazid.
3. Moxifloxacin can induce histamine release, leading to an increase in serum epinephrine concentrations and hyperglycemia.
4. Hyperglycemic effect of pentamidine is dependent on the concentration of pentamidine and can be enhanced by cimetidine combination.
5. There was large interindividual variability in not only the PK of sunitinib but also the PD of sunitinib-induced thrombocytopenia.

These findings provide useful information for the prevention and management of several adverse drug effects.

Key words — pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse drug reaction, seizure, hyperglycemia, thrombocytopenia

緒言

薬物治療を行ううえで、副作用の問題を避けて通ることはできない。特に痙攣や血糖値異常のような重篤な副作用は、ひとたび発症すると致死的な転帰をたどることもあるため、発症した後「どう対応するのか」ということよりも発症自体を「どう防ぐのか」といった観点から、副作用発現のリスクファクターを解明することが重要となる。

一般に、薬物を投与してから効果および副作用を発現するまでは、pharmacokinetics (PK: 投与量－濃度関係) と pharmacodynamics (PD: 濃度－効果関係) の2つの過程に分けることができ、それぞれの過程の個人差が薬効および副作用の個人差につながると考えられている (Fig 1)。従って、薬物による副作用発現の予測予防を行うためには、様々な因子がPKおよびPDそれぞれに与える影響を区別して検討する必要がある。

* 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

Fig 1 Effect of interindividual variation in PK (pharmacokinetics) and PD (pharmacodynamics) on therapeutic response

この考え方を基盤とし、我々はPKおよびPD解析の手法を用いて、種々薬物による副作用の発現機構の解明とリスクファクターを探索する研究に取り組んできた。本稿では、我々がこれまで取り組んできた研究成果について概説する。

セフェム系抗生物質による中枢毒性のPDとリスクファクターの解明

1. セフェム系抗生物質による中枢毒性のPDと腎障害の影響^{1,2)}

セフェム系抗生物質であるセフォセリス硫酸塩は、投与中に痙攣・意識障害等の中枢神経症状を示す症例が認められたことから、1998年12月に緊急安全性情報が発出され、腎不全患者には禁忌、高齢者には原則禁忌との警告が追加された薬物である（現在は販売中止）。セフォセリスは腎排泄型薬物であるため、³⁾腎機能障害時に血中濃度が高くなり副作用発現リスクが高まることは容易に想像できるが、高い血中濃度のみが副作用発現の原因であるのならば、投与量や投与間隔を調整し血中濃度をコントロールすることで副作用発現を回避できる可能性がある。一方で、腎障害がセフォセリスのPKのみならず、中枢毒性発現のPDにも影響を与えている場合は、血中濃度のコント

ロールだけで副作用を回避することは困難である。そこで我々は、セフォセリスによる中枢毒性のリスクファクターである腎障害が、中枢毒性発現のPDに及ぼす影響を検討するために、ヒトにおけるセフォセリスの中枢毒性モデルとしてラットを用い、中枢毒性（痙攣）発現のPDと腎障害の影響について検討した。

薬物のPDを検討するためには、その薬物の効果（もしくは副作用）発現の作用部位を特定する必要がある。これまでにLevyらは、中枢作用性薬物の作用部位を探索する方法論を考案している。⁴⁾まず、薬物を異なる速度で静脈内に持続投与し、特定の薬理効果が発現した際の各組織および体液中濃度を測定する。その際、薬理効果発現時のある組織（Site A）中濃度が、投与速度を速めることにより上昇していたとする。作用部位の薬物濃度がある値に到達した時に特定の薬理効果が発現すると仮定すると、Site Aは作用部位とは考えられず作用部位との間で平衡に到達するのに時間を要する部位であると考えられる。一方、薬理効果発現時の濃度が投与速度によらず一定の値を示す部位（Site B）があれば、Site Bは薬物の作用部位であるか、または作用部位と瞬時の平衡が成り立っていると考えられる。従ってSite Bのような部位を見つけることができれば、その薬物

濃度を測定することにより薬物のPDを評価することが可能となる。

我々はこの方法論に基づき、まずセフォセリスによる中枢毒性（痙攣）発現の作用部位を同定する検討を行った。Wistar系雄性ラットの頸静脈より、セフォセリスを3種類の速度で定速注入し、痙攣発現時点での脳脊髄液（cerebrospinal fluid: CSF）、血液、脳を採取した。各組織および体液中薬物濃度は高速液体クロマトグラフィー法で測定した。その結果、痙攣発現時の血清中薬物濃度は投与速度の上昇に伴い増加したのに対し、脳およびCSF中濃度には投与速度依存性が認められなかった（Fig 2）。このことから脳、CSF中薬物濃度がセフォセリスによる痙攣発現の作用部位濃度の指標となることが示された。¹⁾

次に、セフォセリスによる痙攣発現のPDに及ぼす腎障害の影響を検討するため、腎障害モデルラットにセフォセリスを投与し、痙攣発現時の血液、脳およびCSF中薬物濃度を測定し対照群と比較検討を行った。腎障害モデルラットは薬物投与前日に尿管結紮（ureteral ligation: UL）することにより作成し（ULラット）、開腹術のみを施した対照群と比較検討した。その結果、ULラットでは、対照群と比べ痙攣発現までの時間および投与量は減少し、作用部位の指標となる脳および

CSF中薬物濃度は有意な低値を示した。このことから、腎障害がセフォセリスによる痙攣発現に対する感受性を亢進させることが明らかとなった。¹⁾

さらに我々は、尿管結紮とは発症メカニズムの異なる腎障害が、セフェム系抗生物質による痙攣発現のPDに及ぼす影響を検討するために、代表的なセフェム系抗生物質であるセファゾリンを用いて同様の検討を行った。腎障害モデルラットは、ULラットに加え、硝酸ウラニル（uranil nytrate: UN）投与により作成したUNラットも用いた。その結果ULラットでは、セフォセリスを用いた実験結果と同様に、痙攣発現時のCSF中薬物濃度は対照群と比べ有意な低値を示したことから（Fig 3A）、セファゾリンによる痙攣発現に対する感受性が亢進していることが示唆された。一方で、UNラットでは対照群と比べ痙攣発現までの時間および投与量は減少したものの、CSF中薬物濃度には有意な差が認められなかった（Fig 3B）。以上の結果より、セフェム系抗生物質の痙攣発現に及ぼす腎障害の影響は病態モデルにより異なることを明らかにした。²⁾

セフェム系抗生物質の痙攣発現のリスクファクターについてさらに詳しく検討を行うために、各腎障害モデルラットの血清中電解質濃度に着目したところ、ULラットではUNラットに比べより

Fig 2 Effect of infusion rate on the concentrations of cefoselis in serum (A), brain (B) and CSF (C) at onset of seizures in normal rats

Rats received an intravenous infusion of cefoselis at one of three different rates (1.4, 2.9 or 5.8 g/h/rat, $n = 7$) until the onset of seizures. Samples of CSF (cerebrospinal fluid), blood (for serum), and brain were obtained immediately after stopping infusion of cefoselis. All values were expressed as mean + SD. * $P < 0.05$. Tukey-Kramer test. NS: not significant.

Fig 3 Effect of experimental renal failure on the concentration of cefazolin in CSF (cerebrospinal fluid) at onset of seizures in rats

Rats received an intravenous infusion of cefazolin until the onset of seizures. Renal failure was produced by bilateral ureteral ligation (UL) (A) or uranyl nitrate (UN) injection (B). All values were expressed as mean $\pm$ SD. * $P < 0.01$, Student's *t*-test. NS: not significant.

Table 1 Effect of renal failure on the serum concentrations of electrolytes in rats²⁾

	Control	UN rats	UL rats
Number of animals	16	5	9
Serum urea nitrogen (mg/dL)	18 $\pm$ 2	325 $\pm$ 78 *	169 $\pm$ 33 *,#
Na ⁺ conc. (mEq/L)	142 $\pm$ 1	132 $\pm$ 6 *	119 $\pm$ 4 *,#
K ⁺ conc. (mEq/L)	4.15 $\pm$ 0.55	6.68 $\pm$ 1.37 *	7.38 $\pm$ 0.85 *,#
Ca ⁺⁺ conc. (mEq/L)	2.55 $\pm$ 0.13	1.84 $\pm$ 0.21 *	2.07 $\pm$ 0.13 *,#
Tonicity (mOsm/kg H ₂ O)	293 $\pm$ 3	271 $\pm$ 11 *	256 $\pm$ 11 *,#

* $P < 0.05$ vs the control group. # $P < 0.05$ vs the UN treatment group. Tukey-Kramer test. UN: uranyl nitrate, UL: ureteral ligation.

重篤な低 Na 血症を呈していることが明らかとなった (Table 1). そこで, 正常ラットに 5% デキストロース水溶液を静脈内持続投与し低 Na 血症を呈した HypoNa (hyponatremia) ラットを用いて, 低 Na 血症がセファゾリンの中枢毒性の PD に及ぼす影響について検討した. その結果, 痙攣発現時の CSF 中セファゾリン濃度は HypoNa ラットと対照群との間に有意な差が認められず, 低 Na 血症単独では CEZ による痙攣発現の感受性に影響を与えないことが示された. そこでさらに, 低 Na 血症に加え UN により腎障害も呈している UN-HypoNa ラットを作成し, セファゾリンによる中枢毒性への影響を検討した. その結果, UN-HypoNa ラットでは痙攣発現時の CSF 中セファゾリン濃度は対照群と比べ有意な低値を示したことから (Table 2), セファゾリンによる痙攣発現の感受性の亢進が明らかとなった.²⁾

以上の結果より, 重篤な低 Na 血症を呈した腎

障害はセファゾリンによる中枢毒性の感受性を亢進させることが明らかとなり, このような腎障害を呈する患者に対しては, 血中濃度のコントロールのみで中枢毒性を回避することが困難であることが示唆された.

2. セファゾリンによる中枢毒性の PD に及ぼすイソニアジド併用の影響⁵⁾

イソニアジドは結核の治療薬として広く用いられているが, セフェム系抗生物質と同様に痙攣などの中枢毒性があることが報告されている.⁶⁾ そこで, 先に報告したセファゾリンの中枢毒性評価モデルを用い, セファゾリンの中枢毒性の PD に及ぼすイソニアジド併用の影響について検討を行った. その結果, イソニアジドを併用したラットでは, 対照群に比べセファゾリンの投与時間および総投与量が減少し, 痙攣発現時の CSF 中セファゾリン濃度は有意に低下した. このことから,

Table 2 Effect of experimental renal failure with hyponatremia on certain physiologic characteristics and on the concentrations of cefazolin at onset of seizures in rats²⁾

	Control	UN-HypoNa rats
Number of animals	8	6
Body weight (g)	247 ± 7	235 ± 17
Serum urea nitrogen (mg/dL)	14 ± 2	232 ± 65**
Na ⁺ conc (mEq/L)	142 ± 1	115 ± 7***
K ⁺ conc (mEq/L)	4.43 ± 0.66	6.75 ± 1.42**
Ca ⁺⁺ conc (mEq/L)	2.64 ± 0.11	2.40 ± 0.25*
Tonicity (mOsm/kg H ₂ O)	293 ± 1	248 ± 6***
Infusion time (min)	43.2 ± 9.0	8.0 ± 3.1***
Total dose (g/kg)	9.17 ± 1.81	1.83 ± 0.75***
Serum concentration (mg/mL)	14.4 ± 2.5	7.2 ± 3.9**
Brain concentration (μg/g)	155 ± 33	84 ± 40*
CSF concentration (μg/mL)	78.8 ± 19.2	36.2 ± 16.9**

Rats received an intravenous infusion of cefazolin until the onset of seizures. Renal failure with hypotonic hyponatremia (HypoNa) was produced by uranyl nitrate (UN) injection and intravenous infusion of 5% dextrose in water. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs the control group. Student's *t*-test. CSF: cerebrospinal fluid.

セファゾリンによる痙攣発現に対する感受性は、イソニアジドの併用により亢進することが示された。

イソニアジドによる中枢毒性は、ビタミン B6 拮抗作用による GABA 生成量の減少が原因であることが報告されている。⁷⁾ そこで、ピリドキシンの併用がイソニアジドによるセファゾリン中枢毒性の感受性亢進作用に及ぼす影響について検討した。その結果、ピリドキシンを前投与したラットでは、イソニアジドのみを前投与したラットに比べ、痙攣発現時の CSF 中セファゾリン濃度が有意に上昇した。

以上の結果より、イソニアジドの併用はセファゾリンによる痙攣発現のリスクファクターであること、イソニアジドの併用効果はビタミン B6 の拮抗作用が関与していること、およびビタミン B6 の併用により中枢毒性の予防効果が期待できることが示唆された。

薬物による血糖値異常のメカニズム解析

1. ニューキノロン系抗菌薬による血糖値異常のメカニズム解析⁸⁾

ニューキノロン系抗菌薬であるガチフロキサシン錠は、2002 年 6 月に新薬として本邦で発売さ

れたが、9 カ月後にガチフロキサシン投与による低血糖と高血糖についての緊急安全性情報が発出された（現在は販売中止）。薬物投与によって生じる血糖値異常の副作用は、時に致死的な転帰をたどることがあることから、臨床使用上大きな問題となっている。そこで、ニューキノロン系抗菌薬による血糖値異常のメカニズム解析を行った。

ラットにニューキノロン系抗菌薬モキシフロキサシンを静脈内投与した結果、投与量依存的な一過性の血糖値上昇を認めた（Fig 4A）。さらに、血中エピネフリン濃度およびヒスタミン濃度の一過性の上昇も認められた（Figs 4B and 4C）。エピネフリンはグリコーゲン分解および糖新生を活性化することで、速やかに血中グルコース濃度を上昇させる作用を有すること^{9,10)} およびヒスタミン受容体の活性化がエピネフリン分泌を促すことが報告されていることから¹¹⁾ モキシフロキサシンによる一過性の血糖値上昇は、ヒスタミン分泌を介した血中エピネフリン濃度の増加が関与していることが示唆された。またこの結果は、我々の研究室で先行して報告しているガチフロキサシンおよびレボフロキサシンによる血糖値上昇のメカニズムとも一致していた。¹²⁻¹⁴⁾

一方で、ガチフロキサシンおよびレボフロキサシンでは、より低い血中濃度ではインスリン分泌

Fig 4 Serum concentrations of glucose (A), epinephrine (B), histamine (C), and immunoreactive insulin (D) after intravenous injection of saline (○, n = 6), moxifloxacin at 75 mg/kg (◆, n = 7), or moxifloxacin at 100 mg/kg (■, n = 6) in rats⁸⁾

Each point represents the mean ± SE. * $P < 0.05$ vs the control group. Tukey-Kramer test.

を介した低血糖が認められたが、モキシフロキサシンではインスリン分泌は認められなかった (Fig 4D)。これらのことから、ニューキノロン系抗菌薬による血糖値への影響は薬物により異なることを明らかにした。

2. ペンタミジンによる血糖値異常と併用薬の影響¹⁵⁾

ペンタミジン (PNT) はカリニ肺炎の予防または治療薬として臨床使用されているが、副作用として低血糖や高血糖などの血糖値異常を引き起こすことが知られている。^{16, 17)} しかしながら、ペンタミジンの血中濃度と血糖値異常の関係は明らかにされていない。また、ペンタミジンは organic cation transporter 1 (OCT1) の基質であることが知られているため、^{18, 19)} トランスポーターを介した薬物間相互作用を受ける可能性がある。そこで、

ペンタミジンの PK と血糖値変化の関係を明らかにするために、OCT1 阻害薬であるシメチジンを用い、^{20, 21)} ペンタミジンの PK およびペンタミジンによる血糖値変化に及ぼす影響を検討した。

ラットにペンタミジンを静脈内投与した結果、一過性の血糖値上昇を認めた。また、シメチジン併用群の血糖値は、対照群と比較して有意に上昇した (Fig 5)。さらに、シメチジン併用群ではペンタミジンの血中濃度が上昇しており、シメチジン併用の有無にかかわらずペンタミジンの血中濃度と血糖値変化には正の相関が認められた (Fig 6)。以上の結果より、ペンタミジンによる血糖値上昇は血中濃度依存的事であること、およびシメチジンの併用はペンタミジンの血中濃度を上昇させることでペンタミジンによる血糖値上昇のリスクファクターとなることを示した。

Fig 5 Effect of cimetidine on serum glucose concentrations in pentamidine 7.5 (A) and 15 mg/kg (B) treated rats¹⁵⁾

Pentamidine 7.5 mg/kg ($\triangle$, $n = 7$); pentamidine 7.5 mg/kg + cimetidine 50 mg/kg ($\blacktriangle$, $n = 6$); pentamidine 15 mg/kg ($\square$, $n = 8$); pentamidine 15 mg/kg + cimetidine 50 mg/kg ($\blacksquare$, $n = 8$). Each point represents the mean $\pm$ SD. * $P < 0.05$ vs the cimetidine non-treated group. Student's t -test.

Fig 6 Correlation between changes in serum glucose concentrations and serum concentrations of pentamidine 30 min after the start of pentamidine infusion¹⁵⁾

Pentamidine 7.5 mg/kg ($\triangle$, $n = 7$); pentamidine 7.5 mg/kg + cimetidine 50 mg/kg ($\blacktriangle$, $n = 6$); pentamidine 15 mg/kg ($\square$, $n = 8$); pentamidine 15 mg/kg + cimetidine 50 mg/kg ($\blacksquare$, $n = 8$). r is the correlation coefficient.

スニチニブによる血小板減少の PK-PD モデリング²²⁾

マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害薬であるスニチニブは、現在腎細胞がん治療の第一選択薬として用いられている。スニチニブの代表的な副作用として血小板減少があげられるが、グレード3以上の重篤な血小板減少の発現率は、欧米白人では10%未満であるのに対し、^{23, 24)}日本人では50%以上であることが報告されており、²⁵⁾こ

のことが日本においてスニチニブの治療継続を困難にする要因になっている。

スニチニブによる血小板減少は、スニチニブの高い血中濃度に起因していることが知られているが、²⁶⁾ 欧米白人に比べ日本人を含むアジア人ではスニチニブのクリアランスが小さいことが報告されているため、^{27, 28)} このような PK の人種差が日本人において副作用が多く見られる原因の1つと考えられる。一方で、スニチニブによる血小板減少作用の PD に対する個人差についての情報はこれまで報告されていない。そこで、東京医科歯科大学医学部附属病院でスニチニブ治療を行っている入院患者から定期的に採血を行い、スニチニブの血中濃度と血小板数の変化を関連付ける PK-PD モデルの構築を試み、各 PK-PD パラメータの個体間変動を検討した。なお本研究は、東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号: 1132)。

スニチニブおよび主代謝物の血中濃度は、1コンパートメントモデルに従うとした。また、PK-PD モデルの構築は Friberg らの報告を参考にし、²⁹⁾ スニチニブおよび主代謝物が血小板前駆細胞の生成を阻害し血小板数を減少させると仮定した (Fig 7)。この PK-PD モデルを用いて、本研究にエントリーした6名の患者の血小板数の実測値とのフィッティングを行ったところ、いずれの患者においてもフィッティングは良好であり、スニチニブ投与後の血中濃度および血小板数の経時

Fig 7 Schematic representation of the PK-PD (pharmacokinetics-pharmacodynamics) model of sunitinib-induced thrombocytopenia²²⁾

X_a : the amount of sunitinib at the absorption site, X : the amount of sunitinib in the body, X_m : the amount of N-desethyl sunitinib in the body, k_a : the first order absorption rate constant of sunitinib, k_{el} : the first order elimination rate constant of sunitinib, k_m : the first order metabolism rate constant of sunitinib, k_{em} : the first order elimination rate constant of N-desethyl sunitinib, D : the sunitinib dose, F : bioavailability, V_d : the distribution volume of sunitinib, V_{dm} : the distribution volume of N-desethyl sunitinib, C_{total} : the total sunitinib (sunitinib + N-desethyl sunitinib) concentration, k_{prol} : the first order proliferation rate constant of platelet progenitor cells, k_{tr} : the first order transition rate constant, k_{circ} : the first order degradation rate constant of circulating platelet, γ : feedback parameter, $Circ_0$: the platelet count at baseline.

Fig 8 Simulated serum trough concentrations of total sunitinib-time profiles in Japanese patients with renal cell carcinoma

Solid lines were simulated by the individual PK (pharmacokinetics) parameters obtained from 6 patients with once-daily oral administration of 50 mg sunitinib.

変化は、本研究で構築した PK-PD モデルで説明可能であった。また、これまでの報告と同様に、スニチニブの PK には大きな個人差が認められた (Fig 8)。さらに、6 名の患者の平均 PK パラメータ値によるスニチニブの血中濃度推移に対して各

患者の血小板数の変化をシミュレーションしたところ、同じ血中濃度であっても血小板数の変化には大きな個人差が認められ (Fig 9)、スニチニブによる血小板減少作用の PD にも大きな個人差があることが明らかとなった。従って、スニチニブによる血小板減少の副作用を回避するためには、血中濃度の調節だけでは不十分であり、投与後の注意深い血小板数のモニタリングが必要と考えられた。

結 語

薬物による効果および副作用発現の個人差を克服する研究は、これまで PK 研究を中心に発展し、各種病態、併用薬や遺伝子多型など薬物の血中濃度に影響を与える因子に関する多数の報告がなされている。さらに、薬物血中濃度モニタリングにより、PK を調節し薬物の効果および副作用をコントロールする技術も構築されてきている。一方で、PD の変動も薬効および副作用の個人差には

Fig 9 Simulated serum concentrations-time profiles of sunitinib and platelet in Japanese patients with sunitinib treatment

The dosing schedule of sunitinib was 50 mg daily for 4 weeks, followed by 2 weeks without the drug. Solid lines represented the serum platelet counts-time profiles in 6 patients simulated by the mean PK (pharmacokinetics) parameters of 6 patients and the individual PD (pharmacodynamics) parameters obtained from each patient. Dashed line represented the mean serum concentration-time profile of total sunitinib in 6 patients.

重要なファクターであるが、PD 研究の報告は PK 研究に比べ少ないのが現状である。我々は本研究で、セフェム系抗生物質セフォセリスによる中枢毒性のリスクファクターである腎障害が、薬物による中枢毒性発現の PD に影響を与えることや、スニチニブによる血小板減少の PD には大きな個人差があることを明らかにした。これらの結果は、単純な血中濃度の調節のみで副作用を防ぐことができない可能性を示したものである。このように、副作用発現のリスクファクターが PK/PD それぞれに与える影響を区別して検討を行うことは、副作用の予測予防を行ううえで非常に重要である。今後も薬物による副作用の予測と予防に向けて、PK-PD 理論に基づく研究のさらなる発展を目指していきたい。

謝 辞

本研究の遂行にあたり終始御指導賜りました、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬物動態学分野 安原眞人教授に深く感謝いたします。また、共同研究者である東京医科歯科大学医学部附属病院薬剤部 石渡泰芳博士に心より感謝いたします。さらに、宮崎大学医学部附属病院薬剤部 有森和彦教授、九州保健福祉大学薬学部 本屋敏

郎教授、高村徳人教授、鈴木彰人教授、徳永仁准教授、日高宗明講師をはじめ、これまで御指導・御協力いただきました全ての方々に厚く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Nagata M, Yasuhara M, Effect of experimental renal failure on the pharmacodynamics of cefoselis-induced seizures in rats, *Biol Pharm Bull*, 2001, **24**, 1049-1052.
- 2) Nagata M, Fujichika T, Yasuhara M, Effect of experimental renal failure and hypotonic hyponatremia on the pharmacodynamics of cefazolin-induced seizures in rats, *Pharm Res*, 2003, **20**, 937-942.
- 3) Sakamoto H, Hatano K, Higashi Y, Mine Y, Nakamoto S, Tawara S, Kamimura T, Matsumoto F, Kuwahara S, Animal pharmacokinetics of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, *J Antibiot (Tokyo)*, 1993, **46**, 120-130.
- 4) Danhof M, Levy G, Kinetics of drug action in disease states. I. Effect of infusion rate on phenobarbital concentrations in serum, brain and cerebrospinal fluid of normal rats at onset of loss of righting reflex, *J Pharmacol Exp Ther*, 1984, **229**, 44-50.
- 5) Ishiwata Y, Nagata M, Yasuhara M, Effect of isoniazid on the pharmacodynamics of cefazolin-induced seizures in rats, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, **20**, 117-120.
- 6) Temmerman W, Dhondt A, Vandewoude K, Acute isoniazid intoxication: seizures, acidosis and coma, *Acta Clin Belg*, 1999, **54**, 211-216.
- 7) Wallace KL, Antibiotic-induced convulsions, *Crit Care Clin*, 1997, **13**, 741-762.
- 8) Ishiwata Y, Takahashi Y, Nagata M, Yasuhara M, Effects of moxifloxacin on serum glucose concentrations in rats, *Biol Pharm Bull*, 2013, **36**, 686-690.
- 9) Cherrington AD, Fuchs H, Stevenson RW, Williams PE, Alberti KG, Steiner KE, Effect of epinephrine on glycogenolysis and gluconeogenesis in conscious overnight-fasted dogs, *Am J Physiol*, 1984, **247**, E137-E144.

- 10) Issekutz B Jr, Allen M, Effect of catecholamines and methylprednisolone on carbohydrate metabolism of dogs, *Metabolism*, 1972, **21**, 48-59.
- 11) Borges R, Histamine H1 receptor activation mediates the preferential release of adrenaline in the rat adrenal gland, *Life Sci*, 1994, **54**, 631-640.
- 12) Ishiwata Y, Sanada Y, Yasuhara M, Effects of gatifloxacin on serum glucose concentration in normal and diabetic rats, *Biol Pharm Bull*, 2006, **29**, 527-531.
- 13) Ishiwata Y, Itoga Y, Yasuhara M, Effect of levofloxacin on serum glucose concentration in rats, *Eur J Pharmacol*, 2006, **551**, 168-174.
- 14) Ishiwata Y, Yasuhara M, Gatifloxacin-induced histamine release and hyperglycemia in rats, *Eur J Pharmacol*, 2010, **645**, 192-197.
- 15) Arino T, Karakawa S, Ishiwata Y, Nagata M, Yasuhara M, Effect of cimetidine on pentamidine induced hyperglycemia in rats, *Eur J Pharmacol*, 2012, **693**, 72-79.
- 16) Bouchard P, Sai P, Reach G, Caubarrere I, Ganeval D, Assan R, Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans, *Diabetes*, 1982, **31**, 40-45.
- 17) Lu CP, Wu HP, Chuang LM, Lin BJ, Chuang CY, Tai TY, Pentamidine-induced hyperglycemia and ketosis in acquired immunodeficiency syndrome, *Pancreas*, 1995, **11**, 315-316.
- 18) Jung N, Lehmann C, Rubbert A, Knispel M, Hartmann P, van Lunzen J, Stellbrink HJ, Faetkenheuer G, Taubert D, Relevance of the organic cation transporters 1 and 2 for antiretroviral drug therapy in human immunodeficiency virus infection, *Drug Metab Dispos*, 2008, **36**, 1616-1623.
- 19) Ming X, Ju W, Wu H, Tidwell RR, Hall JE, Thakker DR, Transport of dicationic drugs pentamidine and furamidine by human organic cation transporters, *Drug Metab Dispos*, 2009, **37**, 424-430.
- 20) Grundemann D, Liebich G, Kiefer N, Koster S, Schomig E, Selective substrates for non-neuronal monoamine transporters, *Mol Pharmacol*, 1999, **56**, 1-10.
- 21) Iwai M, Minematsu T, Narikawa S, Usui T, Kamimura H, Involvement of human organic cation transporter 1 in the hepatic uptake of 1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-(pyrazin-2-ylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazolium bromide (YM155 monobromide), a novel, small molecule survivin suppressant, *Drug Metab Dispos*, 2009, **37**, 1856-1863.
- 22) Nagata M, Ishiwata Y, Takahashi Y, Takahashi H, Saito K, Fujii Y, Kihara K, Yasuhara M, Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis of Sunitinib-Induced Thrombocytopenia in Japanese Patients with Renal Cell Carcinoma, *Biol Pharm Bull*, 2015, **38**, 402-410.
- 23) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA, Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma, *N Engl J Med*, 2007, **356**, 115-124.
- 24) Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schoffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R, Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial, *Lancet Oncol*, 2009, **10**, 757-763.
- 25) Miyake H, Miyazaki A, Harada K, Fujisawa M, Assessment of efficacy, safety and quality of life of 110 patients treated with sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: experience in real-world clinical practice in Japan, *Med Oncol*, 2014, **31**, 978.
- 26) Mizuno T, Fukudo M, Terada T, Kamba T, Nakamura E, Ogawa O, Inui K, Katsura T, Impact of genetic variation in breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on sunitinib pharmacokinetics, *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, **27**, 631-639.
- 27) Houk BE, Bello CL, Kang D, Amantea M, A population pharmacokinetic meta-analysis of sunitinib malate (SU11248) and its primary metabolite (SU12662) in healthy volunteers and oncology patients, *Clin Cancer Res*, 2009, **15**, 2497-2506.
- 28) Mizuno T, Fukudo M, Fukuda T, Terada T, Dong M, Kamba T, Yamasaki T, Ogawa O, Katsura T, Inui K, Vinks AA, Matsubara K, The effect of ABCG2 genotype on the population pharmacokinetics of sunitinib in patients with renal cell carcinoma, *Ther Drug Monit*, 2014, **36**, 310-316.
- 29) Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO, Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs, *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 4713-4721.