がん薬物療法の個別化・適正化に関する研究

寺田 智 祐

Pharmaceutical Investigation for Individualized and Optimal Cancer Pharmacotherapy

Tomohiro Terada

Department of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital;
Tsukinowa-cho, Seta, Otsu 520-2192, Japan.

(Received June 19, 2016)

After the year 2000, the treatment of cancer remarkably changed, including the development of outpatient cancer chemotherapy. Meanwhile, we have encountered many clinical problems related to cancer patient pharmacy services. To resolve these problems, I have tried to establish the individualized and optimal cancer pharmacotherapy utilizing the findings of basic research. In this review, three topics of my research will be introduced. 1) In 2005, information regarding the genetic polymorphism of *UGT1A1**28 was described in the package insert of the drug irinotecan in the United States. At that time, however, there was little similar information for Japanese patients. Through clinical research, we demonstrated that *UGT1A1**6 was a significant factor for neutropenia, as induced by irinotecan. 2) Tyrosine kinase inhibitors are mainly used at a fixed dose, but wide interpatient variability has been observed relative to their pharmacokinetics and/or pharmacodynamics. To overcome these variations, clinical and basic pharmacological research on erlotinib, sorafenib and sunitinib was carried out. Especially, in sunitinib therapy, we demonstrated that the breast cancer resistant protein in the intestine functions as a limiting factor for oral absorption, and that therapeutic drug monitoring could be helpful for avoiding severe toxicities, resulting in prolonged progression-free survival. 3) We quantitatively assessed side effect management by pharmacist intervention for outpatient chemotherapy. We calculated the improvement ratio between before and after pharmacist intervention, and found that 135 suggestions (50.8%) led to significant improvements, indicating that pharmacist intervention could be useful for attenuating the side effects of cancer chemotherapies.

Key words—clinical pharmacology; drug transporter; genetic polymorphism; outpatient chemotherapy; pharmacist intervention

1. 緒言

2000 年に入り、がん治療を取り巻く環境は一変した。外来化学療法の普及に始まり、がん専門薬剤師制度やがんプロフェッショナル養成プランのスタート、がん対策基本法の施行など、様々な施策実施と基盤整備が進むとともに、毎年多種多様な新規抗がん薬が上市されてきた。そんな中、筆者は、入院・外来での抗がん薬の無菌調製や消化器外科病棟での薬剤管理指導などがん薬物療法関連業務に携わる中で、副作用に苦しむ患者さんや処方設計に悩む臨床医を目の当たりにし、多くの臨床的課題に直面

してきた。それらの課題を解決するため、基礎研究の活動で培ったノウハウを活用して、がん薬物療法の適正化・個別化の確立に努めてきた。以下に、主な研究成果を紹介する。

2. 抗がん薬による有害事象発現の要因探索

一般に、抗がん薬の第 I 相試験では、最大耐用量、すなわち毒性を指標に推奨用量が設定され、続く第 II–III 相試験でその効果が検証されていく。しかし、日常臨床では治験のエントリー基準に合致しない患者の多くにも、抗がん薬が投与されることになり、新規抗がん薬を中心にその有害事象発現の要因探索を行うことは、安全ながん薬物療法を実施する上で極めて重要である。これまで筆者は、新たに上市された抗がん薬を中心に、有害事象発現に関連した臨床因子を同定してきた。^{1–11)} 本稿では、イリノテカンの好中球減少に及ぼす、遺伝子多型の影響

滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部 (〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)

e-mail: teradat@belle.shiga-med.ac.jp

本総説は、第 39 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。

について解析した結果を紹介する。

トポイソメラーゼ阻害薬であるイリノテカン[®]は、カルボキシエステル[®]によって活性代謝物 SN-38 に変換される。SN-38 は、主に肝臓でグルクロン酸転移酵素 (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1; UGT1A1) によるグルクロン酸抱合反応を受けて不活化されることから、薬物相互作用や遺伝子多型による UGT1A1 の活性低下は、解毒代謝の遅延による血中 SN-38 濃度の上昇を招き、副作用発現の原因になり得ると考えられた。2000 年頃より、イリノテカンに関する臨床薬理学的研究の成果が国内外から報告され、^{12,13)} 2005 年、UGT1A1*28 のホモ接合では、好中球減少のリスクが高くなるため、初回投与量は少なくとも 1 レベル減量するように、米国での添付文書が改訂された。

日本人を含むアジア人では、UGT1A1*28 の頻度が低かったことから、日本人におけるイリノテカンの毒性発現に及ぼす UGT1A1 遺伝子多型の臨床的意義について検討を加えた。まず、UGT1A1*6, UGT1A1*27, UGT1A1*28, UGT1A1*60 の簡便な遺伝子多型解析法を確立した。¹⁴⁾ 次に、イリノテカン[®]を投与された 133 名の 1 コース期間中の Grade 3-4 の好中球減少に及ぼす、患者背景や 4 種の UGT1A1 遺伝子多型の影響を調べた。各 UGT1A1 遺伝子多型のアレル頻度は既報と類似しており、UGT1A1*6 をホモで有する患者は 6 名であったのに対して、UGT1A1*28 をホモで有する患者は 1 名であった。Grade 3-4 の好中球減少は、29 名 (22%) の患者に認められた。患者背景と好中球減少の関連について単変量解析を行ったところ、イリノテカン投与前の好中球数値と総ビリルビン値が有意な因子として同定された。次に、好中球減少と UGT1A1 遺伝子多型について単変量解析したところ、UGT1A1*6 のみ有意な関連を示した。さらに、これらの因子を含めたロジスティック回帰分析を行った結果、UGT1A1*6 が単独の因子として同定され、UGT1A1*6 をホモで有する患者の好中球減少症のオッズ比は 7.63 (95% 信頼区間, 1.05-55.61; $p < 0.05$) と算出された。

以上の結果より、イリノテカンによる好中球減少と UGT1A1*6 は、強く関連していることを明らかにした。¹⁾ 一方、同時期に韓国¹⁵⁾や日本¹⁶⁾からも同様の報告がなされ、アジア人においては、

Table 1. Problems of Oral Molecular Targeted Drugs

Drug	Expense
	Severe side effects including interstitial pneumonia
	Large interpatient variability in PK
Patient	Poor data from Japanese patients resulting from dissolving medical drug lag
	Problem of adherence
	Discontinuation of administration due to severe side effects
	Poor data on special populations

UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28, UGT1A1*6/*28 がハイリスク遺伝子多型として認識されるようになった。なお、日本では、2008 年にイリノテカンの UGT1A1 遺伝子多型情報が添付文書に記載され、その検査についても保険収載が行われた。

3. 経口分子標的抗がん薬の体内動態・薬効の個体差解明

慢性骨髄性白血病治療薬イマチニブの開発を契機として、数多くの経口分子標的抗がん薬が臨床に導入されてきた。一方、経口分子標的抗がん薬は、Table 1 に示すような問題点があり、適切な支持療法や、患者視点に基づいた服薬指導など、きめ細やかな薬物療法の実践が求められていた。

このような問題点克服の方法として、pharmacokinetics (PK) と pharmacodynamics (PD) 解析に基づいた、薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) が挙げられる。TDM は、薬物療法の有効性/安全性を担保する有用なツールであるが、これまで注射がメインであった抗がん薬では、採血のタイミングが煩雑なこともあり、抗がん薬の TDM はほとんど臨床応用されてこなかった。¹⁷⁾ しかし、経口分子標的抗がん薬の場合、長期間連続して内服するため、トラフ濃度から薬物の曝露量を推測することが可能となり、¹⁷⁾ その臨床的有用性が、慢性骨髄性白血病治療薬のイマチニブで

寺田智祐

1994 年京都大学薬学部卒業、1999 年同大学院薬学研究科博士課程修了。日本学術振興会、京大病院薬剤部などを経て、2010 年より滋賀医科大学病院薬剤部教授・薬剤部長 (現職)。2007 年日本薬学会奨励賞受賞。現在、日本薬学会の医療薬科学部会世話人・広報委員・BPB 及び薬学雑誌編集委員を務めている。

Fig. 1. Relationship between Plasma Concentration–Time Profile of Sunitinib and Genetic Polymorphisms of *ABCG2*

2007 年頃から明らかになりつつあった.^{18,19)} このような背景の下, 筆者らは, 2000 年代後半に上市されたソラフェニブ,^{20,21)} スニチニブ,²²⁻²⁶⁾ エルロチニブ²⁷⁻²⁹⁾を対象として, 血中濃度解析に基づいた体内動態・薬効の個体差の要因を究明し, 総説として発表した.³⁰⁾ 本稿では, 腎細胞がん治療薬であるスニチニブの個別化薬物療法の確立と, 透析患者における経口分子標的抗がん薬の PK/PD 解析について紹介する.

3-1. スニチニブの個別化薬物療法の確立 スニチニブは, マルチキナーゼ阻害薬として 2008 年にわが国に導入された経口分子標的抗がん薬である. しかし, 厚生労働省の未承認使用問題検討会議で早期承認が必要と判断された経緯もあり, 海外での用法・用量がそのまま国内に導入されている. 好中球減少症や血小板減少症などの副作用が欧米人よりも日本人で高頻度に発現するため, 標準投与量での治療継続が困難となる症例が多い. さらに, スニチニブでは投与を中止すると一気に病勢が進行するリバウンド現象も認められ, 患者個別の投与量設定や副作用モニタリングが, 精度高く求められる経口分子標的抗がん薬である.

スニチニブが臨床使用された当初, 服薬治療開始早期に Grade 3-4 の様々な有害事象を呈した症例を経験した. 当該患者 ($n=1$) の服用後 8 日目の血中濃度を測定し, 他の患者 ($n=4$) の血中濃度プロファイルと比較したところ, スニチニブの最高血中濃度や薬物血中濃度–時間曲線下面積 (area under the curve; AUC) は約 2.5 倍大きかった (Fig. 1). 当該患者において血中濃度が上昇した原因を探索したが, 薬物相互作用, 肝腎機能低下, 過量投与

などは認められなかった. そこでスニチニブの体内動態に関連していると考えられた因子の遺伝子多型解析を実施したところ, 重篤な副作用を呈した患者では, 薬物排出トランスポーター *breast cancer resistant protein* (BCRP/*ABCG2*) の遺伝子多型において, *ABCG2* c.421C>A (p.Q141K) のホモ型を有していた. 一方, 他の患者は野生型 ($n=3$) 並びにヘテロ型 ($n=1$) であった.²²⁾

ABCG2 は ABC トランスポーターの一種で, 消化管上皮細胞の管腔側に発現し, 種々薬物の細胞内から管腔側への輸送を媒介することによって, 消化管吸収過程を制御している. p.Q141K の変異を有すると細胞膜における発現量が減少し, 結果的に輸送能が低下することが知られている.³¹⁾ そこで, *ABCG2* c.421C>A の変異を有する患者では, 消化管における *ABCG2* 発現量が低下し, スニチニブの消化管吸収が増大し全身曝露量が増えて, 重篤な有害事象を発症したという仮説を立てた. この仮説の検証に取組むため, *in vitro* 輸送実験, *in vivo* 動物実験, そしてヒトを対象にした臨床薬物動態解析を実施した.

まず, スニチニブが *ABCG2* の基質になるか否かについて, *in vitro* 輸送実験を行った. その結果, スニチニブは *ABCG2* の基質になることが判明した.²²⁾ 次に, *Abcg2* 遺伝子欠損動物を用いて, スニチニブの体内動態特性について調べた. 遺伝子欠損動物では野生型に比べて経口投与時の AUC が有意に上昇したが, 静脈内投与では両者の AUC に差は認められなかった.²³⁾ またスニチニブ服用患者数を増加させ, AUC に及ぼす *ABCG2* c.421C>A の影響を調べたところ, ホモ型>ヘテロ型>野生型の順

でスニチニブの AUC は増加した。したがって、当初の仮説通り、*ABCG2* c.421C>A の遺伝子多型は、スニチニブの曝露量増加と密接に関連していることが示された。興味深いことに、*ABCG2* c.421C>A の遺伝子多型の頻度は、欧米人よりも日本人の方が多いたことが報告されており、³²⁾ スニチニブによる副作用発現の人種差に、この多型が一部関与している可能性が示唆された。さらに、母集団薬物動態解析の手法を用いて、*ABCG2* c.421C>A の遺伝子多型変異に応じたスニチニブの血中濃度シミュレーションに成功し、日常診療への応用可能性を示すことができた。²⁵⁾

スニチニブによる薬物療法前に、*ABCG2* c.421C>A の遺伝子多型の有無を把握しておくことは、あらかじめリスクを把握しておくという観点から有用であるが、きめ細やかな投与量の調節には TDM が不可欠であると考えた。これまで、動物実験では血中の総スニチニブ濃度（スニチニブと活性代謝物 SU12662 の総和）が 50–100 ng/mL において、移植されたがん組織における標的分子のリン酸化が阻害されることが報告されている。³³⁾ また海外の第 I 相試験では、総スニチニブ濃度が 100 ng/mL を超えた症例で、用量制限毒性が多く認められたとも報告されている。³⁴⁾ そこで、スニチニブの至適濃度を探索するため、血中の総スニチニブ濃度と副作用発現の頻度・重篤度、曝露量と腫瘍縮小効果や治療成功期間（time to treatment failure; TTF）、及び無増悪生存期間（progression-free survival; PFS）の関連性についてレトロスペクティブに解析した。

スニチニブは、4 週間投与 2 週間休薬で投与され、1 サイクル目の定常状態におけるトラフ値を指標とした。このトラフ値が 100 ng/mL 以上の群を高曝露群、100 ng/mL 未満の群を低曝露群として、2 群間で比較した。総スニチニブ濃度の中央値は 91.8 ng/mL（範囲 49.8–205 ng/mL）であった。総スニチニブ濃度と血小板数は、有意な負の相関を示した。また総スニチニブ濃度は、食欲不振、倦怠感の重篤度と有意な相関を示した。低曝露群（範囲：49.8–93.5 ng/mL, $n=13$ ）の患者は、高曝露群の患者（範囲：106–205 ng/mL, $n=8$ ）と比較して、Grade 3 以上の毒性を発現した頻度は低かった（23 % vs. 75 %）。低曝露群の患者における最大腫瘍縮小効果は、partial response (PR) が 3 名 (23.1%)、

stable disease (SD) が 8 名 (61.5 %) であった。一方、高曝露群の患者では SD が 7 名 (87.5 %) であった。また低曝露群の患者では TTF 及び PFS は、高曝露群の患者と比較して有意に長かった（TTF 中央値 590 日 vs. 71 日 $p<0.05$, PFS 中央値 748 日 vs. 238 日 $p<0.05$ ）。したがって、総スニチニブ濃度が高値であると副作用発現のリスクが高まり、特に 100 ng/mL を超えた場合、スニチニブの服用継続が困難となり、PFS が短縮する傾向が認められた。²⁶⁾

これらの結果より、スニチニブの個別化薬物療法の戦略として、遺伝子多型と TDM を組み合わせることを提唱した（Fig. 2）。すなわち、投与前に *ABCG2* c.421C>A の遺伝子多型を解析することによって、有害事象の発生リスクをあらかじめ把握することができる。日々の薬物療法では、定期的に血中濃度を測定し、トラフ値が 100 ng/mL を超過しないように投与量を調整する。このように、スニチニブの薬物療法をきめ細やかに設計することによって、副作用を回避して生存期間の延長につながる可能性が示唆された。

3-2. 透析患者における分子標的抗がん薬の PK/PD 解析 一般に、日本人のスペシャルポピュレーションにおける、抗がん薬の投与設計についてはエビデンスが乏しい。特に、慢性腎臓病患者の増加に伴い、透析患者のがんの罹患率も上昇し、これらの患者に分子標的抗がん薬を投与する機会も増えてきている。そこで、透析施行患者において、分子標的抗がん薬の PK/PD 解析を行った事例について紹介する。

3-2-1. ソラフェニブ²⁰⁾ 54 才男性。腎細胞がん。ソラフェニブは 200 mg/日から開始し、800 mg/日まで漸増した。Day 183 にソラフェニブと活性代謝物 M-2 の血中濃度解析を実施したところ、既報の非透析患者の薬物動態学的パラメータと一致していた。ソラフェニブは約 6 ヶ月間継続され、減量/中止を要する重篤な副作用はなかった。

3-2-2. スニチニブ²⁴⁾ 66 才男性。腎細胞がん。スニチニブは 25 mg/日を 4 週間投与 2 週間休薬で開始した。透析日及び非透析日に総スニチニブ濃度を測定し、それぞれの AUC₀₋₂₄ 値は透析日と非透析日に差はなかった。また定常状態における総スニチニブ濃度は、有効域と想定される 50–100 ng

Fig. 2. Strategy for Optimal Pharmacotherapy of Sunitinib

Fig. 3. Effect of Pharmacists' Intervention on the Grade of Side Effects (A) and Face Scale (B)

/mL の範囲内であった。重篤な副作用もなく、2クール目終了後画像評価によって、肺転移巣はPRであった。

3-2-3. パゾパニブ³⁵⁾ 70才男性。腎細胞がん。パゾパニブが400 mg/日で開始された。パゾパニブ開始3日後にGrade 3の肝機能障害が発現した。休薬10日後に、パゾパニブ200 mgを隔日で再開され、再開7日後のトラフ濃度（透析前）は2.9 $\mu\text{g/mL}$ と低値であり（推定有効トラフ値： $> 20.5 \mu\text{g/mL}$ ³⁶⁾）、副作用を認めなかったため200 mgを連日投与とした。パゾパニブ開始34日目（非透析日）及び35日目（透析日）にパゾパニブの血中濃度解析を実施したところ、各群のトラフ値（ $\mu\text{g/mL}$ ）は、13.4及び15.4であった。また、その他の両群の薬物動態学的パラメータも両群で類似していた。投与開始60日目に、Grade 1の肝機能障害を発現したためパゾパニブは中止となった。

一般に、透析患者における薬物の排泄を考える場合には、薬物自体の腎排泄性とともに、透析による薬物除去の程度、すなわち透析性を評価することが重要である。透析性に影響を及ぼす薬物動態学的パラメータとしては、タンパク結合率と分布容積が挙げられる。すなわち、タンパク結合率の大きい薬物では、分子サイズの関係から透析膜を通過することが困難となり、透析性は悪くなる。一方で分布容積の大きい薬物、すなわち血漿以外の組織に多く分布している薬物は、血液浄化療法によって直接除去できないため、こちらも透析性は悪くなる。特に脂溶性の高い薬物の場合、組織・筋肉等へ高濃度に分布するとともに、タンパク結合率も高くなり、血液透析ではほとんど除去されない。上記3種類を含む多くの経口分子標的抗がん薬は、これらの特性を有していることから、透析患者へ投与する際には、減量を考慮しなくてもよいと考えられる。

4. がん領域の薬剤業務に関するエビデンス構築

これまで述べてきた臨床薬理学的アプローチに基づくがん薬物療法の個別化・適正化に加えて、がん領域の薬剤業務に関連して発生する様々な課題・疑問点について、科学的基盤の構築に努めてきた。例えば、外来化学療法における携帯型持続注入器の精度調査や、外来における経口抗がん薬の患者教育システムの構築等が挙げられる。³⁷⁻⁴²⁾ここでは、滋賀医科大学着任後の、外来化学療法患者への介入事例について紹介する。

滋賀医科大学医学部附属病院では、2010年から、外来がん化学療法を施行される全患者を対象に、服薬指導や副作用モニタリングに基づいた処方の提案を行ってきた。当初、患者の自覚症状の改善を指標として、その薬学的ケアの有用性を明らかにした。⁴³⁾しかし、客観的データに基づいた処方提案の有用性についてはエビデンスが乏しかったことから、定量的な評価を実施するために、有害事象に関してはGrade、疼痛緩和に関してはface scale (FS)法を用いて、薬剤師による介入の有用性を評価した。⁴⁴⁾2011年10月から2012年10月に外来がん化学療法は3444件施行され、そのうち処方提案を行った事例331件を対象に副作用改善率を解析したところ、317件(95.8%)が採用され、266件が評価可能であった。その内訳は口腔粘膜炎37件、悪心36件、皮膚症状30件(ご瘡様皮疹、皮膚乾燥、そう痒症)、神経系障害29件、倦怠感28件、下痢27件、便秘21件、疼痛15件、味覚異常14件、手足症候群12件、爪囲炎11件、嘔吐6件であった。評価可能266件のうち、135件(50.8%)に薬剤師介入後では、介入前に比べてGrade及びFSいずれのスコアも有意な改善が認められた(Fig. 3)。さらに、自覚症状を含めた評価では、処方提案が採用された事例の69.5%で改善が得られた。疼痛、口腔粘膜炎、皮膚症状については改善率が高かったが、倦怠感、神経系障害、味覚異常の3項目は改善率が低く、特に神経系障害と味覚異常は改善率が20%以下であった。効果的な支持療法が確立されているか否かが、改善率の高低と相関しており、改善率の低い有害事象については、支持療法の再検討や、治療効果を考慮しながら原因薬剤の減量及び中止など支持療法以外の対処法を検討する必要があると考えられた。

これらの結果より、薬剤師が外来がん化学療法施行患者に対して、副作用モニタリングと処方提案を行うことは、患者の副作用軽減と治療満足につながる事が明らかになった。本報告に限らず、近年、薬剤師外来など、外来がん化学療法へ薬剤師が関与することの有用性が多数報告され、⁴⁵⁻⁴⁷⁾平成26年度診療報酬改定時にはがん患者指導料3が新設された。今後はこれらの薬剤師による指導や介入が、相対治療強度の維持や患者の生存期間の延長にどの程度影響を及ぼすのか、患者ベネフィットに資するようなエビデンスを発信し続けることが強く求められるであろう。

謝辞 本受賞研究は、筆者が京都大学医学部附属病院薬剤部及び滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部在籍中に行った研究であります。両病院の薬剤部教職員・学生の皆様と、共同研究者として参画して頂いた多くの方に、心よりお礼と感謝を申し上げます。特に、薬剤業務の科学的エビデンス構築に熱い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)と、薬剤師・薬剤部長としての矜持をご指導頂いた松原和夫先生(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深謝申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Onoue M., Terada T., Kobayashi M., Katsura T., Matsumoto S., Yanagihara K., Nishimura T., Kanai M., Teramukai S., Shimizu A., Fukushima M., Inui K., *Int. J. Clin. Oncol.*, **14**, 136-142 (2009).
- 2) Fujisawa H., Hashida T., Terada T., Katsura T., Ishiguro H., Yoshibayashi H., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 31-36 (2009).
- 3) Kitazawa F., Terada T., Takahashi K., Matsumoto S., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 337-342 (2009).
- 4) Miura A., Onoue M., Terada T., Takahashi K., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*,

- 36, 57–60 (2010).
- 5) Mitsuyu H., Onoue M., Terada T., Ikemi Y., Takahashi K., Katsura T., Inui K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **46**, 1653–1656 (2010).
- 6) Tsujii S., Onoue M., Terada T., Ikemi Y., Yanagihara K., Katsura T., Inui K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **48**, 719–723 (2012).
- 7) Hayashi T., Kitaoka T., Uto N., Hiraga G., Kondo G., Otsubo Y., Masa K., Aizawa K., Matsuda T., Kobayakawa T., Hamada A., Matsunaga H., Terada T., Saito H., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **49**, 539–543 (2013).
- 8) Masa K., Kitaoka T., Uto N., Hiraga G., Kondo G., Otsubo Y., Hayashi T., Aizawa K., Matsuda T., Kobayakawa T., Hamada A., Matsunaga H., Terada T., Saito H., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **50**, 67–70 (2014).
- 9) Chisaki Y., Noda S., Hira D., Morita S., Yano Y., Terada T., *Biol. Pharm. Bull.*, **37**, 1158–1161 (2014).
- 10) Ohishi A., Chisaki Y., Hira D., Nagasawa K., Terada T., *J. Pharm. Health Care Sci.*, **1**, 30 (2015).
- 11) Koyama N., Matsumura C., Morii H., Hasegawa C., Hira D., Daigo Y., Terada T., Yano Y., *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, in press.
- 12) Ando Y., Saka H., Ando M., Sawa T., Muro K., Ueoka H., Yokoyama A., Saitoh S., Shimokata K., Hasegawa Y., *Cancer Res.*, **60**, 6921–6926 (2000).
- 13) Innocenti F., Undevia S. D., Iyer L., Chen P. X., Das S., Kocherginsky M., Karrison T., Janisch L., Ramírez J., Rudin C. M., Vokes E. E., Ratain M. J., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1382–1388 (2004).
- 14) Terada T., Onoue M., Kobayashi M., Matsumoto S., Yanagihara K., Fukushima M., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 858–862 (2007).
- 15) Han J. Y., Lim H. S., Shin E. S., Yoo Y. K., Park Y. H., Lee J. E., Jang I. J., Lee D. H., Lee J. S., *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2237–2244 (2006).
- 16) Minami H., Sai K., Saeki M., Saito Y., Ozawa S., Suzuki K., Kaniwa N., Sawada J., Hamaguchi T., Yamamoto N., Shirao K., Yamada Y., Ohmatsu H., Kubota K., Yoshida T., Ohtsu A., Saijo N., *Pharmacogenet. Genomics*, **17**, 497–504 (2007).
- 17) Gao B., Yeap S., Clements A., Balakrishnar B., Wong M., Gurney H., *J. Clin. Oncol.*, **30**, 4017–4025 (2012).
- 18) Picard S., Titier K., Etienne G., Teilhet E., Ducint D., Bernard M. A., Lassalle R., Marit G., Reiffers J., Begaud B., Moore N., Molimard M., Mahon F. X., *Blood*, **109**, 3496–3499 (2007).
- 19) Larson R. A., Druker B. J., Guilhot F., O'Brien S. G., Riviere G. J., Krahnke T., Gathmann I., Wang Y., IRIS (International Randomized Interferon vs. STI571) Study Group, *Blood*, **111**, 4022–4028 (2008).
- 20) Shinsako K., Mizuno T., Terada T., Watanabe J., Kamba T., Nakamura E., Ogawa O., Inui K., *Int. J. Clin. Oncol.*, **15**, 512–514 (2010).
- 21) Noda S., Shioya M., Hira D., Fujiyama Y., Morita S., Terada T., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **72**, 269–272 (2013).
- 22) Mizuno T., Terada T., Kamba T., Fukudo M., Katsura T., Nakamura E., Ogawa O., Inui K., *Ann. Oncol.*, **21**, 1382–1383 (2010).
- 23) Mizuno T., Fukudo M., Terada T., Kamba T., Nakamura E., Ogawa O., Inui K., Katsura T., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **27**, 631–639 (2012).
- 24) Noda S., Kageyama S., Tsuru T., Kubota S., Yoshida T., Okamoto K., Okada Y., Morita S., Terada T., *Case Rep. Oncol.*, **5**, 627–632 (2012).
- 25) Mizuno T., Fukudo M., Fukuda T., Terada T., Dong M., Kamba T., Yamasaki T., Ogawa O., Katsura T., Inui K., Vinks A. A., Matsubara K., *Ther. Drug Monit.*, **36**, 310–316 (2014).
- 26) Noda S., Otsuji T., Baba M., Yoshida T., Kageyama S., Okamoto K., Okada Y., Kawauchi A., Onishi H., Hira D., Morita S., Terada T., *Clin. Genitourinary Cancer*, **13**, 350–358 (2015).
- 27) Togashi Y., Masago K., Fukudo M., Terada T., Ikemi Y., Kim Y. H., Fujita S., Irisa K., Sakamori Y., Mio T., Inui K., Mishima M., *J. Thorac. Oncol.*, **5**, 601–605 (2010).
- 28) Togashi Y., Masago K., Fukudo M., Terada T., Fujita S., Irisa K., Sakamori Y., Kim Y. H., Mio T., Inui K., Mishima M., *J. Thorac. Oncol.*, **5**, 950–955 (2010).

- 29) Fukudo M., Ikemi Y., Togashi Y., Masago K., Kim Y. H., Mio T., Terada T., Teramukai S., Mishima M., Inui K., Katsura T., *Clin. Pharmacokinet.*, **52**, 593–609 (2013).
- 30) Terada T., Noda S., Inui K., *Pharmacol. Ther.*, **152**, 125–134 (2015).
- 31) Noguchi K., Katayama K., Sugimoto Y., *Pharmgenomics. Pers. Med.*, **7**, 53–64 (2014).
- 32) Giacomini K. M., Balimane P. V., Cho S. K., Eadon M., Edeki T., Hillgren K. M., Huang S. M., Sugiyama Y., Weitz D., Wen Y., Xia C. Q., Yee S. W., Zimdahl H., Niemi M., International Transporter Consortium, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **94**, 23–26 (2013).
- 33) Mendel D. B., Laird A. D., Xin X., Louie S. G., Christensen J. G., Li G., Schreck R. E., Abrams T. J., Ngai T. J., Lee L. B., Murray L. J., Carver J., Chan E., Moss K. G., Haznedar J. O., Sukbuntherng J., Blake R. A., Sun L., Tang C., Miller T., Shirazian S., McMahon G., Cherrington J. M., *Clin. Cancer Res.*, **9**, 327–337 (2003).
- 34) Faivre S., Delbaldo C., Vera K., Robert C., Lozahic S., Lassau N., Bello C., Deprimo S., Brega N., Massimini G., Armand J. P., Scigalla P., Raymond E., *J. Clin. Oncol.*, **24**, 25–35 (2006).
- 35) Noda S., Hira D., Kageyama S., Jo F., Wada A., Yoshida T., Kawauchi A., Morita S. Y., Terada T., *Clin. Genitourin. Cancer*, **14**, e453–e456 (2016).
- 36) Suttle A. B., Ball H. A., Molimard M., Hutson T. E., Carpenter C., Rajagopalan D., Lin Y., Swann S., Amado R., Pandite L., *Br. J. Cancer*, **111**, 1909–1916 (2014).
- 37) Onoue M., Kato T., Terada T., Okuda M., Saito H., Fujimoto K., Doi R., Imamura M., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 391–396 (2003).
- 38) Onoue M., Akazawa M., Terada T., Wakasugi H., Ishizu M., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **32**, 424–428 (2006).
- 39) Kimura M., Kobayashi M., Hashida T., Terada T., Katsura T., Inui K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **44**, 1507–1510 (2008).
- 40) Kodama Y., Terada T., Takahashi K., Yano I., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 609–614 (2009).
- 41) Okamura M., Takahashi K., Maruyama S., Kodawara T., Ikemi Y., Iwai C., Fukatsu S., Kobayashi M., Terada T., Yanagihara K., Inui K., *J. Jpn. Soc. Hosp. Pharm.*, **45**, 1352–1356 (2009).
- 42) Iwai C., Kobayashi M., Terada T., Yano I., Matsumoto S., Yanagihara K., Fukushima M., Inui K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **35**, 866–874 (2009).
- 43) Sudou M., Morii H., Sakanaka M., Noda S., Wakasugi Y., Hukutake N., Kawai Y., Mekata E., Terada T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **39**, 77–84 (2013).
- 44) Wakasugi Y., Morii H., Sudo M., Sakanaka M., Noda S., Yabuta N., Mikami T., Sonoda A., Kawai Y., Mekata E., Terada T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **41**, 173–178 (2015).
- 45) Nakajima K., Mano Y., Ohuchi K., Sato D., Iwata K., Higuchi A., Ebara K., Kato Y., Hirose I., Tajima M., Tsuchiya F., Yamada H., Kotaki H., Asahi M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **38**, 599–608 (2012).
- 46) Iihara H., Ishihara M., Matsuura K., Kurahashi S., Takahashi T., Kawaguchi Y., Yoshida K., Itoh Y., *J. Eval. Clin. Pract.*, **18**, 753–760 (2012).
- 47) Mae Y., Yokokawa T., Kawakami K., Yagi N., Suenaga M., Shinozaki E., Matsusaka S., Mizunuma N., Hama T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **37**, 611–615 (2011).