

血清中抗てんかん薬濃度に及ぼす併用抗てんかん薬の影響
—至適換算因子に基づく定量的解析—

福岡 憲 泰

Influence of Coadministered Antiepileptic Drugs on Serum Antiepileptic Drug Concentrations in Epileptic Patients
—Quantitative Analysis Based on Suitable Transforming Factor—

Noriyasu FUKUOKA

Department of Pharmacy, Kagawa University Hospital, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho,
Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan

(Received March 24, 2004)

We conducted a study to clarify the most suitable transforming factor related to the daily dose of antiepileptic drugs (D) providing a steady-state serum concentration (C_t) and analyzed the influences of the concomitant use of antiepileptic drugs on C_t quantitatively. Data obtained by routine therapeutic drug monitoring from epileptic patients treated with the multiple oral administration of valproic acid (VPA), carbamazepine (CBZ), zonisamide (ZNS), phenobarbital (PB), and phenytoin (PHT) were used for the analysis. Employing the ideal body weight or the extracellular water volume as a transforming factor, allowed the level/dose (L/D) ratio to be independent of the patient's age and gender for monotherapy with VPA or CBZ, ZNS, PB, and PHT, respectively. Each C_t was revealed to be dependent on only one variable in terms of the transformed daily dose (D'). C_t was proportional to the power function of D' for VPA and CBZ and was linearly proportional to D' for ZNS and PB. The L/D ratio is expressed as a linear function of C_t for PHT. For a detailed analysis of the influences of the coadministered antiepileptic drugs, we defined the parameter as an alteration ratio, representing the influence of each antiepileptic drug on the C_t of VPA and CBZ alone, and on the L/D ratio of ZNS and PB alone, respectively. A model based on the assumption that each value of an alteration ratio was independent from one other and multiplicative for VPA, CBZ, and ZNS, and that the coadministered drug inhibited the drug-metabolizing enzyme competitively for PB, was adopted. The Michaelis-Menten kinetic model was adopted for PHT. The analysis clarified that CBZ, PB, and PHT significantly lowered ($P < 0.05$) C_t to 0.81, 0.88, and 0.83 compared with the value of VPA alone, that PB and PHT significantly lowered C_t to 0.77 and 0.71 compared with the value of CBZ alone, and that VPA, CBZ, PB, and PHT significantly lowered the L/D ratio of ZNS alone to 0.87, 0.85, 0.85, and 0.80, respectively. VPA, CBZ, and PHT significantly increased ($P < 0.05$) the L/D ratio of PB to 1.47, 1.18, and 1.19, respectively. The daily PHT dose was decreased to 0.89, 0.91, 0.90, and 0.84 the dose of PHT alone to maintain C_t in the therapeutic range when VPA, CBZ, ZNS, and PB were coadministered, respectively. In the case of the addition or discontinuance of concomitant treatment with antiepileptic drugs in the same patient, the estimated C_t values were calculated using the value of each alteration ratio and compared with the measured ones. Each mean of prediction error was about 20%. Our results appear valid and these alteration ratios should be available for clinical use.

Key words—antiepileptic drug; transforming factor; level/dose ratio; concomitant therapy; alteration ratio

1. はじめに

抗てんかん薬の血清中濃度は、他の抗てんかん薬の併用によって変動することが知られている。一般

に、抗てんかん薬の体内動態の評価には、血清中濃度 (C_t) と 1 日投与量 (D) を体重や体表面積などの個人因子 (換算因子) で除した換算投与量 (D') との比 C_t/D' (L/D 比) が用いられている。また、 C_t に対する併用抗てんかん薬 (併用薬) の影響は、 L/D 比の変化として捉えられてきた。

D を体重で除した換算投与量を用いた場合、抗てんかん薬によっては、 L/D 比が年齢や性別など

香川大学医学部附属病院薬剤部 (〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1)

e-mail: fukuoka@kms.ac.jp

本総説は、平成 15 年度日本薬学会中国四国支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

の夾雑因子に影響される。¹⁻³⁾しかし、 L/D 比に及ぼす併用薬の影響については、これまでは夾雑因子の影響を除外することなく求められてきた。このため、 C_t に対する抗てんかん薬の影響について正しく評価されていない可能性があり、その結果についても定性的なものであった。

本研究では、各種抗てんかん薬について年齢や性別などの夾雑因子に影響されず L/D 比を評価できるような換算因子を探索し、さらに C_t に及ぼす併用薬の影響を定量的に表すことを目的に検討を行った。

2. 対象及び方法

日常の血中薬物濃度管理業務において測定した各種抗てんかん薬の連続服用患者のうち、肝及び腎障害の認められない患者の血清中濃度を解析対象とした。ただし、同一患者に同一薬剤が処方され複数の C_t 値がある場合には、抗てんかん薬 1 日投与量、年齢、体重、身長について、それらの平均値を用い 1 例とした。抗てんかん薬としては、バルプロ酸 (VPA)、カルバマゼピン (CBZ)、ゾニサミド (ZNS)、フェノバルビタール (PB)、フェニトイン (PHT) を選び評価した (Table 1)。有意差の検定は、F 検定によって行い、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判断した。

3. 単独投与

併用薬の影響を評価するためには、まず単独投与时において、 C_t と D が一義的に関係付けられるか否かについて明らかにする必要がある。 C_t と D とはクリアランスによって関係付けられることから、

換算因子としてクリアランスと関係する可能性のある体重、理想体重、⁴⁾ 体内総水分量、体表面積、細胞外液量⁵⁾ について検討した。ここで理想体重、細胞外液量は以下の式により求めた。

$$\begin{aligned} \text{理想体重 [kg]} &= W + 2.3 \times (\text{身長 [cm]} - 152.4) \\ &\quad / 2.54 \quad (16 \text{ 才未満は実体重 [kg]}) \\ (W: \text{男性} &= 50, \text{女性} = 45, \text{身長} > 152.4) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{細胞外液量 [L]} &= 0.068 \times \text{体重 [kg]}^{0.400} \\ &\quad \times \text{身長 [cm]}^{0.633} \end{aligned}$$

その結果、VPA では理想体重、それ以外の抗てんかん薬では細胞外液量を換算因子とすることで、 L/D 比において年齢や性別などの夾雑因子の影響

Table 2. Gender and Age Differences in the L/D Ratio for Each Transforming Factor

		Transforming factor				
		W	BSA	V_{TBW}	V_{ECW}	W_{MW}
VPA	G	**	**	**	NS	NS
	AGE	NS	*	NS	**	NS
CBZ	G	NS	NS	NS	NS	—
	AGE	**	NS	*	NS	—
ZNS	G	NS	NS	NS	NS	—
	AGE	**	NS	*	NS	—
PB	G	NS	NS	NS	NS	—
	AGE	**	*	**	NS	—
PHT	G	†	†	*	NS	—
	AGE	NS	NS	NS	NS	—

NS: not significant. †: $p < 0.1$, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

Table 1. Patient Characteristics

	VPA	CBZ	ZNS	PB	PHT
Total No. of patients	347	274	175	326	368
Gender: G male	193	146	95	177	215
female	154	128	80	149	153
Age: AGE [years]	28 ± 22	31 ± 20	43 ± 22	22 ± 21	44 ± 20
Body weight: W [kg]	45 ± 18	50 ± 17	54 ± 16	40 ± 22	57 ± 13
Height: H [cm]	147 ± 24	153 ± 21	155 ± 20	135 ± 34	160 ± 14
Daily dose: D [mg]	691 ± 353	474 ± 246	259 ± 109	75 ± 44	224 ± 74
C_t [$\mu\text{g/ml}$]	54.6 ± 21.3	6.6 ± 2.5	16.4 ± 7.7	14.3 ± 6.3	8.4 ± 5.9
Therapy Mono	233	119	57	156	128
Concomitant	114	155	118	170	240
No. of drugs 1	87	91	75	92	147
Coadministered 2	21	39	33	57	58
≥ 3	6	25	10	21	35

が認められなくなり (Table 2), さらに VPA, CBZ, ZNS, PB における C_t と D' との関係, また PHT における L/D 比との関係においても年齢や性別などの夾雑因子の影響が認められなくなった (Table 3). すなわち各抗てんかん薬の C_t と D' とが, これら換算因子を用いることで一義的に関係付

けられることが示された.

また, C_t と D' との関係については, VPA,⁶⁾ CBZ⁷⁾ では C_t が D' のべき乗に比例すること, PB, ZNS⁸⁾ では C_t が D' に比例すること, PHT では L/D 比が C_t の一次式で表されることが判明した (Fig. 1).

Table 3. Standard Partial Regression Coefficients of Selected Explanatory Variables and Correlation Coefficients Calculated by Multiple Regression

		Transforming factor				
		<i>W</i>	<i>BSA</i>	<i>V_{TBW}</i>	<i>V_{ECW}</i>	<i>W_{MW}</i>
VPA	C_t	D' : 0.632	0.631	0.651	0.613	0.660
		R_m : $\begin{matrix} G, W \\ (0.665) \end{matrix}$	$\begin{matrix} G, H \\ (0.672) \end{matrix}$	$\begin{matrix} G \\ (0.670) \end{matrix}$	$\begin{matrix} G, H \\ (0.673) \end{matrix}$	
CBZ	C_t	D' : 0.605	0.685	0.653	0.688	—
		R_m : $\begin{matrix} W \\ (0.688) \end{matrix}$		$\begin{matrix} W \\ (0.694) \end{matrix}$		—
ZNS	C_t	D' : 0.677	0.743	0.722	0.745	—
		R_m : $\begin{matrix} D \\ (0.742) \end{matrix}$		$\begin{matrix} A \\ (0.753) \end{matrix}$		—
PB	C_t	D' : 0.504	0.710	0.614	0.722	—
		R_m : $\begin{matrix} D \\ (0.703) \end{matrix}$	$\begin{matrix} H \\ (0.727) \end{matrix}$	$\begin{matrix} D \\ (0.716) \end{matrix}$		—
PHT	C_t/D'	C_t : 0.877	0.911	0.899	0.913	—
		R_m : $\begin{matrix} W \\ (0.907) \end{matrix}$	$\begin{matrix} W \\ (0.915) \end{matrix}$	$\begin{matrix} W \\ (0.913) \end{matrix}$		—

R_m : Multiple correlation coefficient, A : age, G : gender.

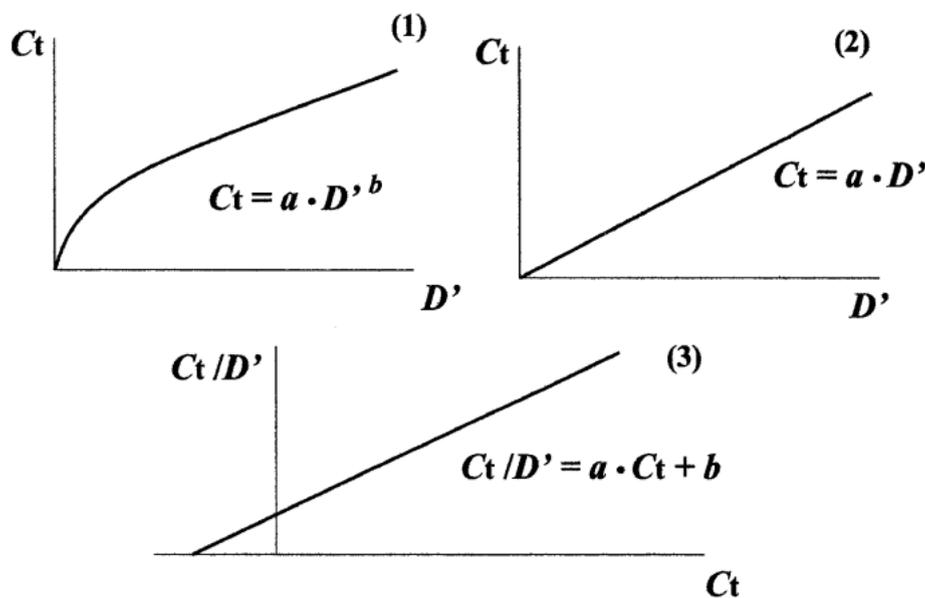


Fig. 1. Relation between Transformed Daily Dose and Serum Concentration (C_t)
 a, b : constant, (1): VPA, CBZ, (2): ZNS, PB, (3): PHT.

4. 併用薬の影響

4-1. 1剤併用 併用薬の影響について、結果を判断しやすい1剤併用時について検討を行った。すなわち、単独投与と1剤併用時における C_t と D' との回帰式を統計的手法を用いて比較することで、併用薬の影響を解析した。

VPA, CBZ では併用による C_t の減少が認められた。併用薬の影響の有意性は、べき乗回帰式を対数化して得られる各直線の高さと勾配を比較すること

で評価した。CBZ について、単独投与時とPHT 併用時における回帰式の変化 (Fig. 2), 及び単独投与時及び併用時の回帰線に対数化して得られる回帰直線を示す (Fig. 3)。その結果、VPA ではCBZ, PB, PHT を,⁹⁾ CBZ ではPB, PHT を¹⁰⁾ 併用した場合の回帰直線は、それぞれ単独投与時に比し、高さのみが有意に低いこと、すなわち C_t が低下することが認められた。

ZNS では併用によって回帰線の勾配が小さくな

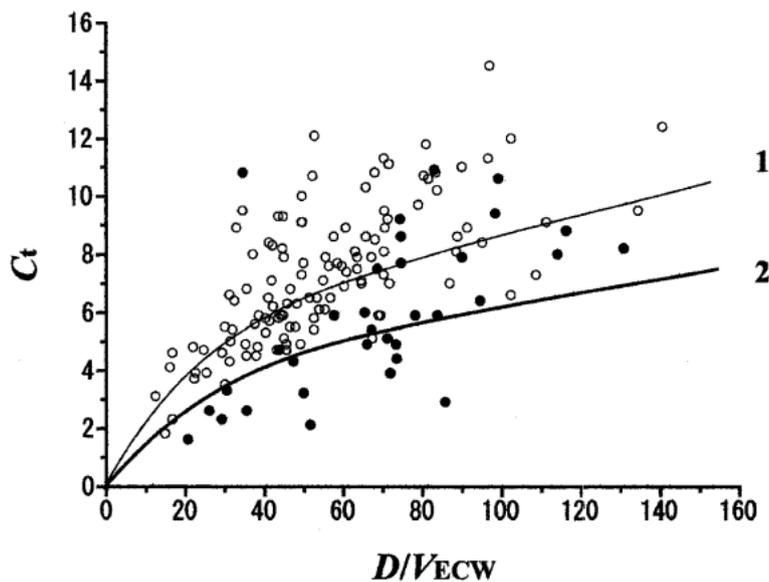


Fig. 2. Relation between Transformed Daily Dose and Serum Concentration (C_t) for CBZ Alone and CBZ+PHT
Line 1: CBZ alone; —, ○, Line 2: CBZ+PHT; —, ●.

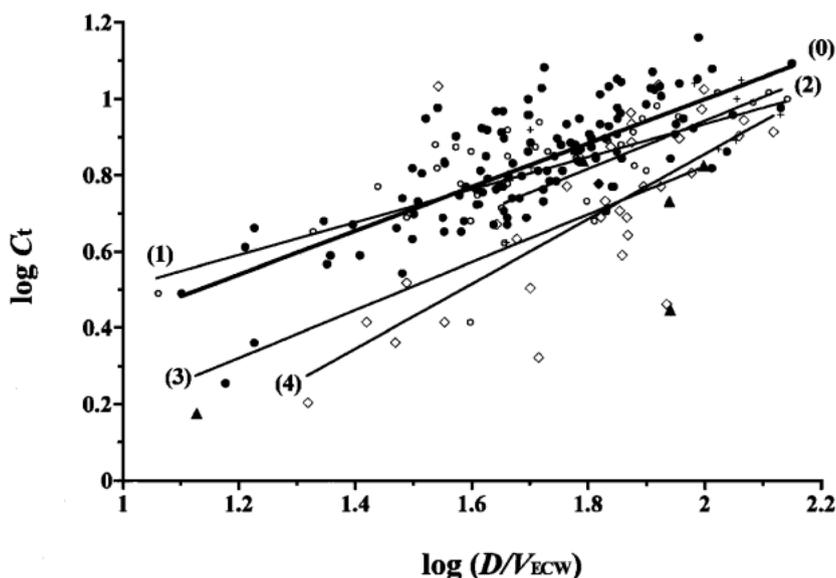


Fig. 3. Converted Plots and Regression Lines for CBZ Alone and CBZ plus Another Antiepileptic Drug
(0): CBZ alone, ●, (1): +VPA, ○, (2): +ZNS, +, (3): +PB, ▲, (4): +PHT, ◇.

った。このことは併用による L/D 比の低下を示している。そこで、 L/D 比を比較することで併用薬の影響を定量した。その結果、PHT が L/D 比を有意に 0.76 倍低下させることが認められた (Table 4)。

Table 4. L/D Ratio and Alteration Ratio on Coadministration of One Drug for ZNS

Drug coadministered	No. of patients	L/D ratio (mean \pm S.D.)	Alteration ratio
—	57	0.607 \pm 0.191	—
VPA	32	0.534 \pm 0.197	0.88*
CBZ	10	0.489 \pm 0.201	0.81*
PB	17	0.578 \pm 0.220	0.95 NS
PHT	16	0.459 \pm 0.106	0.76**

NS: not significant. * : $p < 0.1$, ** : $p < 0.01$.

Table 5. L/D Ratio and Alteration Ratio on Coadministration of One Drug for PB

Drug coadministered	No. of patients	L/D ratio (mean \pm S.D.)	Alteration ratio
—	156	1.032 \pm 0.324	—
VPA	33	1.531 \pm 0.485	1.48***
CBZ	8	1.395 \pm 0.340	1.35**
ZNS	8	1.316 \pm 0.465	1.28 NS
PHT	42	1.272 \pm 0.406	1.23***

NS: not significant. ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$.

PB では併用により回帰線の勾配が大きくなり、併用により L/D 比が増加することが示された。 L/D 比を比較することで併用薬の影響を定量したところ、VPA、CBZ、PHT が L/D 比をそれぞれ 1.48、1.35、1.23 倍と有意に増加させることが認められた (Table 5)。

PHT の単独投与時及び併用時の L/D 比と C_t についての回帰線を Fig.4 に示す。回帰線の検定の結果、PHT 単独投与時のものに比し、VPA の併用で勾配が、CBZ で高さが、ZNS で高さと同勾配が有意に大きくなることが認められ、これらの併用薬が PHT の C_t に影響を及ぼすことが示された。

4-2. 多剤併用 併用薬の影響は 1 剤併用時について個々に検討するのが望ましいが、本研究では臨床データを用いたため患者数が限られ、かならずしも十分な検討ができなかった。そこで検出力向上のため、個々の主薬について全症例を包括的に解析できるモデルを仮定した。

併用薬の影響の定量的解析には VPA (Model 1),⁹⁾ CBZ (Model 1),¹⁰⁾ ZNS (Model 2)⁸⁾ では併用薬の影響が独立かつ積和で表されるモデル、PB では併用薬が拮抗的に PB 代謝酵素を阻害するモデル (Model 3) を仮定した。また PHT では 1 剤併用時の影響を Michaelis-Menten モデル (Model 4) によって調べた。

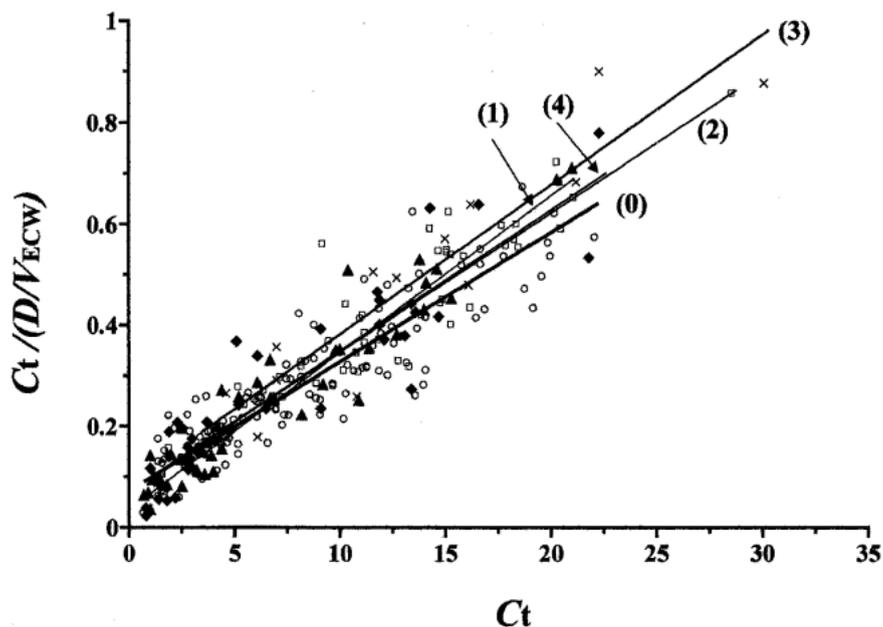


Fig. 4. Plots and Regression Lines for PHT Alone and PHT plus Another Antiepileptic Drug
(0): PHT alone, ○, (1): +VPA, ▲, (2): +CBZ, □, (3): +ZNS, ×, (4): +PB, ◆.

Model 1.

$$C_t = aD'^b \cdot \prod R_i Z_i + \varepsilon$$

C_t : serum concentration [$\mu\text{g/ml}$]

a, b : constant D' : transformed daily dose

R : alteration ratio ε : error term

i : coadministered drug (1~n)

Z_i : coadministered = 1, not coadministered = 0.

Model 2.

$$L/D_{(\text{obs})} = L/D_{(0)} \cdot \prod R_i Z_i + \varepsilon$$

$L/D_{(\text{obs})}$: L/D ratio of coadministration

$L/D_{(0)}$: L/D ratio of ZNS alone

R : alteration ratio ε : error term

Z_i : coadministered = 1, not coadministered = 0.

i : coadministered drug (1~n).

Model 3.

$$L/D_{(\text{obs})} = L/D_{(0)} \times (1 + \sum (\eta_i Z_i)) + \varepsilon$$

$L/D_{(\text{obs})}$: L/D ratio of coadministration

$L/D_{(0)}$: L/D ratio of PB alone

$1 + \sum (\eta_i Z_i)$: alteration ratio

Z_i : coadministered = 1, not coadministered = 0

i : coadministered drug (1~n) ε : error term.

Model 4.

$$C_t = K_m' \cdot (D/V_{\text{ECW}}) / (V_m' - (D/V_{\text{ECW}}))$$

$$K_m' = (C_t/C_f) K_m \quad V_m' = (V_{\text{df}}/V_{\text{ECW}}) V_m$$

C_t : total of serum concentration [g/l]

C_f : free of serum concentration [g/l]

V_{ECW} : extracellular water volume [1]

V_m : maximal daily dose to be cleared [$\text{mg}/(\text{l} \cdot \text{day})$]

V_{df} : distribution volume of free PHT [1]

K_m : Michaelis constant [g/l].

C_t を有意に低下させる併用薬として、VPA では CBZ, PB, PHT が、CBZ では PB, PHT が、ZNS では VPA, CBZ, PB, PHT がそれぞれ選択された。一方、PB の C_t は VPA, CBZ, PHT によって有意に増加した。

PHT においては各併用薬による K_m' と V_m' の値

Table 6. Estimated Values

	K_m'	V_m'
PHT alone	3.13	40.9
+ VPA	1.74	33.3
+ CBZ	2.85	36.5
+ ZNS	2.79	33.6
+ PB	2.49	35.6

の変化を推定した (Table 6)。Figure 5 に PHT 単独と PB 併用による D' と C_t の回帰線の変化を示す。PHT では C_t がその治療域 (10—20 $\mu\text{g/ml}$) 内で、VPA, CBZ, ZNS, PB によって大きく変動した。したがって併用薬の影響を C_t の変化として定量的に捉えることができなかったため、単独投与時の治療濃度域内 (10—20 $\mu\text{g/ml}$) の $C_t(c)$ を 1 剤併用時にも維持するための減量比 (D_1/D_0) の平均値として求めた。Table 7 に併用薬の定量的な影響を示す。

5. 投与設計への応用

5-1. VPA, CBZ VPA, CBZ はともに同じモデル (Model 1) を用いているため、ここでは CBZ について示す。CBZ に対して VPA, ZNS は影響しないことから、Model 1 における R の値は 1 となる。投与設計例として、CBZ, PB, PHT 併用から PB を中止するときの CBZ の C_t 維持のための投与量変更について述べる。 $C_{t(1,2)}$ を PB, PHT 併用、 $C_{t(2)}$ を PB 中止後の CBZ の C_t とすると、

$$C_{t(1,2)} = aD_{(0)}^b \times 0.77 \times 0.71,$$

$$C_{t(2)} = aD_{(0)}^b \times 0.71$$

ここで $D_{(0)}$ は、単独投与時の細胞外液量換算 1 日量である。

両式から、 $C_{t(2)} = C_{t(1,2)} \times (1/0.77) = C_{t(1,2)} \times 1.30$ となり、PB の中止によって C_t は 1.3 倍に増加するものと予想される。

ついで中止後も C_t を維持するには $C_{t(1,2)} = C_{t(2)}$ であることより、減量後の投与量を $D_{(2)}$ とすると、

$$aD_{(0)}^b \times 0.77 \times 0.71 = aD_{(2)}^b \times 0.71$$

ここで、 b は 0.52 と推定されているので、 $D_{(2)} = 0.77^{(1/0.52)} \times D_{(0)} = 0.60 \times D_{(0)}$ となる。

$D_{(0)}$ は PB 中止前の投与量であり、中止後は CBZ 投与量を 0.6 倍に減ずる必要がある。

VPA については $b=0.73$ として、同様に考える

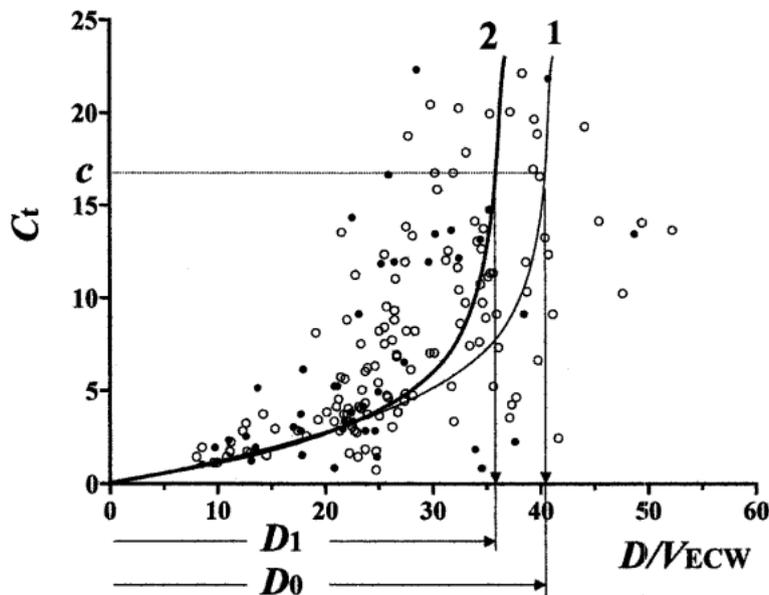


Fig. 5. Relation between Transformed Daily Dose and Serum Concentration (C_t) for PHT Alone and PHT+PB
Line 1: PHT alone, —, ○, Line 2: PHT+PB, —, ●.

Table 7. Alteration Ratio of Each Coadministered Drug on C_t

	Added drug				
	VPA	CBZ	ZNS	PB	PHT
Prior drug	VPA	0.81 ↓	—	0.88 ↓	0.83 ↓
	CBZ	—	—	0.77 ↓	0.71 ↓
	ZNS	0.87 ↓	0.85 ↓	—	0.80 ↓
	PB	1.47 ↑	1.18 ↑	—	1.19 ↑
	PHT	(0.89) ↑	(0.91) ↑	(0.90) ↑	(0.84) ↑

↑ : elevated, ↓ : lowered, () : Ratio of daily dose to be decreased.

ことができる。

5-2. ZNS ZNS と VPA, PHT の併用から PHT を中止するときの ZNS の C_t 維持のための投与量変更について示す。VPA, PHT 併用時の L/D 比を $L/D_{(1,2)}$, 中止後を $L/D_{(1)}$ とすると, Model 2 から

$$\begin{aligned} L/D_{(1,2)} &= L/D_{(0)} \times 0.87 \times 0.80 \quad L/D_{(1)} \\ &= L/D_{(0)} \times 0.87 \end{aligned}$$

ここで, $L/D_{(0)}$ は単独投与時の L/D 比である。

中止後の C_t の変化は $(L/D_{(1)}) / (L/D_{(1,2)})$ で与えられるので, C_t は 1.25 倍に上昇するものと予想される。 C_t と投与量とは正比例する (Fig. 1(2)) ことから, 中止後の C_t 維持のためには ZNS 投与量を 0.8 (=1/1.25) 倍に減ずる必要がある。

5-3. PB PB と PHT の併用に VPA を追加するとき, PB の C_t を維持するための投与量変更について示す。 PHT 併用時の L/D 比を $L/D_{(1)}$, 追加後を $L/D_{(1,2)}$ とすると,

$$\begin{aligned} \text{Model 3 から } L/D_{(1)} &= L/D_{(0)} \times (1 + 0.19), \\ L/D_{(1,2)} &= L/D_{(0)} \times (1 + 0.19 + 0.47) \end{aligned}$$

ここで, $L/D_{(0)}$ は単独投与時の L/D 比である。

追加後の C_t の変化は $(L/D_{(1,2)}) / (L/D_{(1)})$ で与えられるので, C_t は 1.4 倍に上昇するものと予想される。 C_t と投与量とは正比例する (Fig. 1(2)) ので, 後の C_t 維持のためには PB 投与量を 0.7 (=1/1.4) 倍に減ずる必要がある。

5-4. PHT PHT は 1 剤の併用についてのみ, 定量的な解析が可能であった。例えば, PHT

単独投与の治療域内濃度を CBZ 追加後も維持するには、PHT 量を 0.91 倍に減ずる必要がある。一方、PHT と ZNS の併用から ZNS を中止するとき、PHT の C_t を維持するために 1.1 (=1/0.9) 倍に PHT 量を増やす必要がある。

6. おわりに

本研究では、理想体重あるいは細胞外液量といった換算因子をクリアランスの指標として用いたため、クリアランスの年齢による変化や性差¹¹⁾を考慮しなくてもよいものと考えられる。また、これらの換算因子は体重よりも好ましいこと、換算因子として推奨されている体表面積に勝るとも劣らないことが分かった。

併用薬の影響は 1 剤併用時について個々に検討するのが望ましいが、本研究では臨床データを用いたため、変動が大きくまた患者数も限られていたので、詳細に検討することができなかつた。しかし PHT 以外では全症例を統合して解析することで検出力が向上し、より詳細な検討が可能となった。

VPA, CBZ, ZNS に対する併用薬の影響は C_t が低下したことから併用薬による肝の代謝酵素誘導によって、また PB, PHT に対する併用薬の影響は C_t が上昇したことから肝の代謝酵素阻害によって説明できるものと考えられる。

本研究で得られた併用薬の影響 (変化率) 解析において、予測値と実測値の差はいずれも 20% 前後と良好な予測性が見出され、モデルの妥当性が示された。これらの手法を用いれば、患者を夾雑因子に基づいて群分けをする必要がなく、各種抗てんかん薬併用療法における投与量設定に有用な指標になり得るものと考えられる。

謝辞 本研究は数多くの共同研究の成果であ

り、この稿をお借りし共同研究者各位に感謝いたします。

REFERENCES

- 1) Yukawa E., Hokazono T., Satou M., Ohdo S., Higuchi S., Aoyama T., *Am. J. Ther.*, **7**, 303–308 (2000).
- 2) Kimura M., Tanaka N., Kimura Y., Miyake K., Kitaura T., Fukuchi H., Harada Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 193–195 (1992).
- 3) Suzuki Y., Cox A., Hayes J., Walson P. D., *Ther. Drug Monit.*, **13**, 201–208 (1991).
- 4) Shinozaki K., Takahashi S., “Yakubutu Ketyuu Noudo Monitoring notameno Population Pharmacokinetics Nyuumon,” eds. by Ogata H., Okumura K., Yakugyou Zihousya, Tokyo, 1989, pp. 243–244.
- 5) Friis-Hansen B., *Pediatrics*, **28**, 169–181 (1961).
- 6) Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J., Kimura M., Morita S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 652–660 (1998).
- 7) Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J., Kimura M., Morita S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **26**, 135–144 (2000).
- 8) Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J., Kimura M., Morita S., *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 1734–1738 (2003).
- 9) Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J., Kimura M., Morita S., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 642–651 (1998).
- 10) Fukuoka N., Tsukamoto T., Uno J., Kimura M., Morita S., *Yakugaku Zasshi.*, **123**, 35–42 (2003).
- 11) Yukawa E., To H., Ohdo S., Higuchi S., Aoyama T., *J. Clin. Pharmacol.*, **37**, 1160–1167 (1997).