

【研究最前線】 医療現場から引き継いだ医療薬学・臨床薬学研究

臨床薬学教育研究センター 招聘教授(元 臨床薬剤学研究室・教授)

井関 健 (22期 1979年卒)

早いもので2020(令和2)年3月をもって北海道大学大学院薬学研究院を定年退職した。定年退職して5年近くも経過した今になって、研究のまとめを寄稿してくれという依頼が「芳香」から届き、若干困惑しているが、少し自分史の思い出話をし、良いなら、という条件で執筆させていただくことにした。しばしの間、むかし話に付き合っていただければ嬉しい限りである。

研究のスタート・医療現場

私の社会人としての活動は、北海道大学薬学部を昭和54年に卒業後、大学院修士課程を中途退学して昭和56年夏から北海道大学医学部附属病院薬剤部に於いて薬剤師としてスタートした。薬剤師であるから研究業務はその職務には含まれない、あくまでも就労時間が終わってからの自主活動である。今でも時々言われることではあるが、薬剤師として仕事をするなら研究は必要ない、研究したいなら薬剤師にはなるな、という雰囲気はかつてはもっとひどいもので、大学院を途中退学して病院薬剤師になった私を取り巻く環境は研究とは無縁の世界であるように思えた。ましてや現在と違って「臨床研究」というドライサイエンスの分野も薬学では確立されていなかったし、研究といえばウェットな実験研究であったから、同級生を始め私を知る人間は、皆「これで井関は研究をやめた！」と思ったとしても不思議ではない。しかし、私にとって幸いであったのは勤務した病院が大学附属病院であったということである。大学病院というところは、まだ確立していない治療方法、医薬品候補を実際に医療に使用して、その是非を評価していくことをその責務の一つにしている。すなわち、大学病院は、リスクのある医療を実施し、その安全性と有効性を明らかにすることによって、一般の市中病院やクリニックにおける標準医療を前進させる、という役割を担っている。このことは、未知の現象を明らかにし、そのメカニズムを検証するという「研究」と非常に共通する部分がある。従って、大学病院においては、診療・教育・研究が三位一体となって実践されてきた。そのため、薬剤師も研究を行う土壌があったと言える。もっとも、私が北海

道大学医学部附属病院に就職した時には、医師は診療・研究・教育をバランスよく実行しているのに、薬剤師は業務・業務・業務と強調されるのは何故なのかなと疑問に思ったのも事実である。

そのような矛盾・疑問は抱きつつも、午前中は一般業務(調剤や製剤)、午後からは試験研究室配属という期間を経て、何とか論文をまとめて博士を授与された後、昭和62年に薬剤部の助教授・副部長を拝命し、平成12年2月まで医療現場にて臨床系教員を経験した。同年2月より薬学部の臨床系教員として立ち位置を変え、その後7年間は薬学部側の人間として薬学教育・研究の観点から医療現場に関わってきた。さらに平成18年10月からは、薬学部の教員として大学附属病院薬剤部長を併任するという全国の国立大学でも極めて稀な環境下で薬学教育・研究と医療現場の双方に寄与してきた。

薬剤部で薬剤師として勤務しつつ薬学的な研究を行う場合、そのテーマは薬物動態的なものに自然と収束する。特に、当時の薬剤部長 有田隆一教授の専門分野が生物薬剤学であったことや、大学院生時代のテーマを継続したかったことも影響したような気がする。いずれにしろ、勤務時間を終えてからの研究テーマに「経口βラクタム系抗生物質の消化管吸収」に関する研究を選び、薬剤師としての研究が私の中でスタートした。

Transporter 研究と薬物動態から臨床研究への橋渡し

現在では、経口βラクタム系抗生物質であるCephalexin, Cephadrineはdipeptide transporterであるPEPT1, 2に認識されることは常識的な事実であるが、当時の薬物体内動態学では、まだtransporterという言葉すら市民権を持たず、生体にとって異物である薬物が生体成分の立体構造をも識別する「輸送系」に認識されることについては、まだまだ疑問視する基礎系の生物学者、生理学者も多く、私自身もどうしても薬物を認識するtransporter(当時は「carrier protein」と呼んでいたが)の存在を肯定しきれずに、別の細胞内濃縮機構があるのではないかと実験を繰り返していた^{1,2)}。

しかし、一方では、極めて水溶性が高く、且つ両性イオンとして水溶液中で存在するために生体膜を通過できないはずの経口βラクタム系抗生物質（両性イオン型）が消化管上皮細胞膜を容易に透過して高い吸収バイオアベイラビリティを示すことが説明できないことに、特殊な膜輸送系の存在を想定しないわけにはいかなかったことも事実である。そのため、これらの薬物の消化管吸収メカニズムに2つの機構（膜透過、細胞内濃縮）を想定し、それぞれの立場から挑戦していった。特に、細胞膜透過については、当時指導していた大学院生と共に、特殊な輸送系（エネルギー依存型 transporter の関与）、膜拡散電位、表面電化密度などの観点から、多くの論文にまとめることができた^{3~13)}。

平成12年に病院薬剤部から薬学研究科に籍を移したが、現場を離れたこの頃から、単に吸収のメカニズムを探るのではなく、病態時、急性期の状態における輸送システムの変動や、薬物間相互作用に興味の軸足が動いていった。現場を離れて純粋にメカニズムを追跡できたはずなのに、と今でも思う時があるが、結果的にはこれで良かったのかなと考える。私の場合は「現場あがり」であるから、「医療現場」に研究のシーズを求めるとは当然のことと言える。要点は、それをいつまでも「現場」の眼で眺めないで、一度「基礎」に落とし込んで解析してみることの重要性に気が付くかどうかなのだろう。「『基礎』から『臨床』へ」はトランスレーショナル研究だが、「『臨床』→『基礎』→『臨床』」と展開するリバーストランスレーショナル研究は、薬学の得意とする手法である。問題は、以前「芳香」に投稿した「北海道大学大学院薬学研究院における臨床薬学研究の方向性」¹⁴⁾でも触れたことではあるが、最初の『臨床』のシーズの発見を薬剤師が見つけられるか否かである。この部分を医師や企業に任せていたのでは、薬学はいつまでたっても「研究請負人、下請け業者」の評価から抜け出せない。従来の基礎薬学研究は、「研究請負」になることを嫌って医療現場から離れてきたが、もはやそれでは薬学研究の identity は確立できないところまで来ている。

平成18年から薬学部が2学科制になり、6年制薬学科と4年制薬科学科に分かれて再スタートした。私が主宰する「臨床薬剤学研究室」は全員が6年制学科所属のため、それまで大学院修士課程に進学していた学生はゼロで、大学院生の数は激

減した。しかし、6年制に変わったことで、現場の薬剤師（主として大学病院勤務）が、社会人大学院生として入学してくるようになり、薬剤師による「臨床研究」が本格化していった。そのような状況で非常にうれしかったのは、実際に医療現場で活動している薬剤師の社会人大学院生が研究室のセミナーに参加して学部学生の卒業研究の経過報告のプレゼンテーションに忌憚のない意見を言うことのできたことであった。はじめは、学部学生にしてみれば厳しい意見と受け取られかねない言葉のやり取りもあったが、却ってそのことが、自分の担当している卒業研究のテーマのアウトカムが臨床現場でどのように受け取られるのか、ということが理解できたと思われる。

これに加えて、社会人大学院生の研究テーマ（臨床研究）の理論構築をするための基礎的な実験研究を学部学生の卒業研究テーマにドッキングさせたところ、学生諸君の卒業研究に対するモチベーションは向上し大学院へ進学を希望する学生が増えていった。さらに頼もしく感じたのは、そのようにして大学院博士課程 臨床薬学専攻へ進学した大学院生の多くが、大学病院を基盤とした現場の薬剤師を志望するようになったということである。もちろん、単なる病院薬剤師を目指していたのではなく、薬剤師として「研究」を続けながら「臨床」で活躍したいという意思の表れが、「大学病院に勤務したい」という想いにつながったと思う。さらに、進学しなかった学生もそれに影響されたのか、全国の大学病院への就職を希望する学生が増加し、且つ就職した後に「社会人大学院」での研鑽を希望する卒業生も出てきたのは、「医療現場」上がりの教員としてはまさに教師冥利に尽きると認識している。

臨床現場から問題点を見出し、学位論文テーマに結びつけた研究には、「酸化マグネシウム（マグネシウムイオン、 Mg^{2+} ）投与によるシスプラチン起因性腎障害の予防効果およびその機序の解明」^{15,16)}、「Clozapine 誘発性流涎症のリスク因子の解明と治療法の探索」¹⁷⁾、「2型糖尿病病態と血漿乳酸・アラニン値との関連性」¹⁸⁾、「データマイニング手法を用いた医薬品副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発」¹⁹⁾があげられる。それぞれ自分の職場で担当する病棟や部署に潜在する問題点を見出し、臨床データの解析評価を行い、必要に応じて基礎研究の手法（動物実験、細胞系を用いた検証）によりエビデンスを構築して論文化している。

これらの研究を遂行した大学院生(社会人大学院学生:薬剤師)は、博士の学位を取得後、再び臨床現場に戻り、より科学的な視点からの臨床業務を展開して同じ職場の医師・看護師から高い評価を受けている。また現場に戻った後にその力量を認められて医学研究科、薬学研究院の助教として移動するケースも出てきた。

臨床と基礎を融合させたこれらの研究の概要の一部を紹介すると以下のとおりである。

(1) 酸化マグネシウム(マグネシウムイオン, Mg^{2+}) 投与によるシスプラチン起因性腎障害の予防効果およびその機序の解明^{15,16)}

シスプラチン(CDDP)の投与に伴い出現する有害事象の中でも腎障害(CDDP-induced nephrotoxicity; CIN)は、用量制限毒性としてそのマネジメントが特に重要視されている。近年酸化マグネシウム(Mg^{2+})の投与がCINの軽減に有用であった症例が報告されたことから Mg^{2+} の経静脈前投薬単独によるCIN予防・軽減効果について解析した。

その結果、 Mg^{2+} の経静脈前投薬はCINの出現・重症化を抑制できることを臨床研究で明らかにした。また、基礎研究でその効果は腎臓内Pt(プラチナ)量の減少によること、 Mg^{2+} は単回投与時にはrOct2(rat organic cation transporter2)、rMatel1(rat 有機カチオン/ H^+ 交換輸送系 Multidrug And Toxin Extrusion Protein1)の発現量を調節することにより、3回反復投与時にはrCtrl(rat copper transporter 1)の発現量を低下させることにより腎臓内Pt量を減少させることを明らかにした。さらに、 Mg^{2+} は投与量依存的にCINを軽減する可能性があることを見出し、トランスレーショナルリサーチの基礎を構築した。本検討の結果はCDDP化学療法の安全な施行、治療効果の向上に貢献すると考えられる。

(2) Clozapine 誘発性流涎症のリスク因子の解明と治療法の探索¹⁷⁾

Clozapineは、治療抵抗性統合失調症に適応を有する唯一の薬剤であるが、Clozapine 誘発性流涎症(Clozapine-induced sialorrhea; CIS)が服用患者に高頻度で認められる。この研究では、臨床・基礎の両研究からCISの原因物質およびCIS発現のリスク因子の解明とその治療法の確立に繋がる新規知見を得ることを目的とし、種々の検証を行った。臨床・基礎両研究の結果からClozapineの

活性代謝物であるNDMC(*N*-desmethyl clozapine)がCISの発現に寄与している可能性を示した。さらにNDMCは唾液腺へ集積することから、唾液腺への移行性が高い抗コリン薬による治療がCISに対して有用である可能性が示された。

以上の結果は、治療が困難であったCISに対してより有効な新規治療方法を確立できることを示している。

(3) 2型糖尿病病態と血漿乳酸・アラニン値との関連性¹⁸⁾

本研究では血漿中の乳酸値やアラニン値が糖尿病病態と関連するか否かを検証するとともに、乳酸トランスポーターMCTの遺伝子多型が糖尿病病態に及ぼす影響を精査した。

その結果、L-乳酸値とFPG(fasting plasma glucose, 空腹時血糖)およびHbA1cを含む糖尿病診断マーカーとの間に有意な正の相関があることを見出し、II型糖尿病においてL-乳酸値が増加することを明らかにした。また、L-乳酸値は2型糖尿病の予測因子ALTおよび γ -GTPやインスリン抵抗性のサロゲートマーカーTGおよびTG/HDL比と相関が認められ、血漿L-乳酸値がII型糖尿病の有用な予測因子となることが示唆された。また、MCT1のT1470A多型の変異型(WM+MM)は、野生型(WW)と比較して血糖値や肝酵素活性をより低減させることから、高い酸化能をもたらす可能性が示された。本検討結果はL-乳酸値がII型糖尿病の進行状態の潜在的なバイオマーカーとなりうることを示しており、糖尿病の進展予防における有用なエビデンスを構築できると思われた。

(4) データマイニング手法を用いた医薬品副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発¹⁹⁾

臨床現場に潜在する問題点を明らかにし、その解決方法を探るという点では、いわゆるドライサイエンスの手法が有効である。この研究は、現場で実際に業務を遂行している薬剤師でなければ考えつかない研究で、医薬品の副作用発現要因分析に、これまで汎用されてきたロジスティック回帰分析をはじめとした多変量解析の欠点を見だし、それを解決する方法を確立した点で、薬剤師としての手腕が開花した研究と言える。本研究では、データマイニングの代表的な手法の一つである決定木(decision tree; DT)モデルを用いた医薬品由来の副作用発現リスクの定量的評価モデルを構

薬し、その有用性を検証した。DT モデルの精度がロジスティック回帰分析と同等であることを明らかにし、臨床応用可能なグリコペプチド系抗生物質 Vancomycin による腎機能障害発現割合推定モデルを構築した。

以上のように医療現場と薬学部の研究室の融合を進める一方で、医薬品の体内動態に影響を及ぼす食品成分との相互作用や、妊娠期のような変動期、急性期における transporter の機能変動といった比較的基礎薬学に近い領域の研究も同時に進行することができた。病態時、特に病状が急激に変化する急性期においては、生体ではさまざまな変動が起こる。そのような観点から研究テーマとして発展させたのが、以下のようなテーマであるが紙面の都合上テーマ名を羅列するに留める。「マンネンタケ科霊芝が腸管免疫に与える影響とその機序に関する研究」²⁰⁾、「Human monocarboxylate transporter 1, 4 (hMCT1, 4) の基質選択性の違いを決定する分子メカニズムに関する研究」^{21~22)}、「紅茶抽出物及び含有ポリフェノール成分における OATP2B1 を介した食物-薬物間相互作用に関する検討」²³⁾、「妊婦時期に応じた最適な薬物療法を目指したエビデンスの構築」²⁴⁾

研究と教育(薬学科の存在意義)

筆者はこれまで薬学教育が「基礎研究」教育と「薬剤師養成」教育に分断されていたものを共通した一つの方向へ融合させることで、新たな薬学研究の位置づけを構築してきた。

医療現場における薬剤師の役割は近年非常に重要度を増しており、これまでの「医薬品の専門家」から「薬物療法の責任者」として社会的責務を負うようになってきた。病院薬剤部の薬剤部長は、「医薬品安全管理責任者」としての責任を持つようになり、薬剤師の全病棟配置専任化のように、薬物治療の PDCA サイクル全般に薬剤師が関わり責任を持つことで、医療の効率化、最適化と共に高い安全性の確保を可能とするようになってきた。

そのような薬剤師を育成するための薬学教育に今最も必要とされるものは、学部教育の「薬学モデル・コアカリキュラム」になんでも詰め込むのではなく、ベースとしての基本的且つエッセンシャルな基本薬学教育の構築と卒業後(すなわち薬剤師の資格を取った後)の科学的な裏付けに基づいた

実践的な職能教育の融合と役割分担である。そのために行った薬学部の体制改革が、薬学部内の医療系実務演習・実務実習(病院・薬局)準備・OSCE 対応を担当する部門と附属病院薬剤部の管理・業務支援を中心に担当する部門のツインタワー体制(臨床薬理学研究室と薬物動態解析学研究室)であった。多くの国公私立大学(主として私立大学に多い)では、これらの業務をすべてまとめて「臨床薬学センター」というような名前で一括りにして、そこに実務系教員を一括で配置してしまう、いわゆる「タコ部屋」方式にしている大学が大半であるが、この方式では、いわゆる「臨床薬学センター」に放り込まれた教員は、物理的に研究する時間が失われてしまい、本来の責務である研究・教育活動が制限されている現状が多発している。卒業研究や大学院研究を行う学生も配属させていないところもあり、昨今話題になっている某大学理学研究院の「旧スタッフ」扱いに近いところさえあると聞く。更に、臨床系の雑務、薬剤師教育に関するすべての案件が、この「〇〇〇センター」に集約され、本来であれば薬学部全体で協議して役割を決めるべきものも、学部長や教務担当教員の目に触れることもなく、まるでダストボックスのごとく臨床系・実務系教員に直送されるようになる。筆者も薬学研究院教授に就任時に似たような経験を味わった。臨床系教員の本人達が研究実績を出そうとしないというのは本末転倒であるが、薬剤師育成職能教育のためだけに教員を配置するというのは、結果的に薬学部における「臨床薬学研究」「臨床薬学教育」のレベル低下を招くと危惧する。研究室を構築し、基礎と臨床の違いはあっても、お互いに薬学部の業務を分担しながら研究教育活動を継続して成果を等しく出していってこそ、薬学におけるエッセンシャルな薬学教育(基礎)と実践的な職能教育(臨床)の融合と役割分担が達成できると確信する。

北海道大学薬学研究院では、大学附属病院薬剤部長を薬学部の教授が兼務するという全国でも珍しい責任体制が敷かれることになった時に、薬学研究院教員の賛同・協力が得られて、このツインタワー体制を構築することができたのはラッキーだったと言わねばならない。もっと幸運なことは、この体制がうまく機能しており、今のところは薬学部と附属病院薬剤部との関係も円滑に運んでいることであろう。卒業後、あるいは大学院博士課程終了後に大学病院への入局を希望する学生も増

えてきたように感じる。今後、人事体制に多少の変化があったとしても、学部の実務実習・事前実習と病院薬剤部への管理をひとまとめにして〇〇〇教育センターとして、そこへ薬剤師教育関連の案件をすべてまとめて集約してしまうことは避けてほしいと思う。それでは「外注方式」と変わらない。「薬物療法に責任を持てる薬剤師」を育てるためには、薬学部自体が「責任を取れる」体制を構築して維持していかなければ実効性が伴わないと考えるがいかがであろうか。

最後に残ったもの～研究を研究だけで終わらせないために～

医療現場からスタートして、生物薬剤学、薬物動態学の分野で transporter 研究に従事し、そこから薬物相互作用の観点から臨床薬学研究へと駒を進め、薬剤師教育を通じて臨床実務の部分でも多少の貢献ができたと自負している。しかし、北大を定年退職した後、やり残したことが「地域の健康管理・多職種連携による地域医療」の領域であった。この領域に関しては、病院内の多職種連携が先行しているものの、病院内の患者を囲む多職種は全て医療関係者なのに対し、地域・在宅医療における多職種連携には非医療関係者(家族・近所の住人 etc.)が含まれるため、薬剤師の役割も大きく変わってくるし、より豊富な医療知識とわかりやすく且つ丁寧な説明が求められる。加えて今まで以上に幅の広い人間性、コミュニケーションスキル(医療コミュニケーションスキルに留まらない)も要求される。

在宅医療の重要性が大きくなっており、国(厚生労働省)も地域包括ケアシステムの構築を2025年までに整備する方針を明らかにしているが、在宅医療において重要なのは、当該患者になりやすい高齢者・小児が罹患・発病した時点が開始点ではなく、健康な(あるいは健康に見える)状態の時からケアマネージャー、栄養士、薬剤師、保健師というようなソーシャル・コメディカルが情報共有して活動し、必要に応じて、医師、薬剤師、看護師といったメディカルスタッフと協働するような多段階多職種連携活動が重要と考える。ここで薬剤師は前段のコメディカルにも後段のメディカルにも入ってくるが、地域の健康管理という意味では、昨今話題になっている特定保健用食品・機能性食品の誤った使い方を是正する立場からも「病気になる前から」地域の健康管理にかかわることが重要である。

加えてセルフメディケーション・オーバードーズの面においても OTC 薬(一般用医薬品、医薬部外品)の正しい利用法を伝達できるのは薬剤師が最も適していると思われ、前段のソーシャル・コメディカルグループと後段のメディカルグループの情報の橋渡し役としても有用であると考えられる。このような多段階多職種連携は、最終的には医師、歯科医師、看護師の業務負担軽減にも貢献しようと考えられる。筆者は、この目的の達成のために、現在栄養士と薬剤師がコラボレーションする活動(日本末病学会北海道支部)に参加している。

今後の活動方針としては、これらの多段階多職種連携活動を機能させるためのステーションを「地域包括ケアシステム(厚労省 HP を参照; 医歯薬系に所属している教員であれば、職種・階級に関係なく全員が「地域包括ケアシステム」については理解しておいてほしい。注目してほしいのは、厚労省 HP に掲載されているポンチ絵に「薬局」・「薬剤師」の名称が記載されていないことである。日本においては、薬学教育が6年制になっても、社会はいまだにその程度しか認識していないという現実を薬系の教員は認識すべきである)」の広さの範囲に位置する薬局等に協力を求め、業務終了後の待合ルームを「合同会議室」として提供してもらう(状況によっては北大薬学部の講義室を地域連携多職種のミーティング場所として借りることも想定)などにより、薬剤師・栄養士・ケアマネージャー等々がその地域の住民の健康管理・地域(在宅)医療に一役買うことを目的にした連携活動を展開したいと考えている(図1)。

今後ますます深刻化する少子高齢化現象において、現実の問題として多くの高齢者の場合、診断が確定する前からのケアが重要である。ここで薬剤師が貢献するのは、現時点ではあまり多くはないがコーディネータ的な役割は負える。合わせて「集合できる共同ステーション」の場所として、業務終了後の薬局待合室などを活用するなどの方が考えられる。

近年、様々な講演会・学会で催される特別講演などにおいても「地域包括ケアシステム」や「健康維持のためのサプリメント活用」の話がずいぶん取り上げられるようになった。しかし、そのイントロダクションでは、「病気になる前から健康を維持するための対策」という話で始まるが、結論の段階でいつの間にかセルフメディケーション(OTC)、在宅医療を受ける「患者さん」へのケアシステム、医療

- 1843-6 (1985).
- 3) K. Iseki, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 37(5), 374-75 (1985).
 - 4) K. Iseki, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 41(9), 628-32 (1989).
 - 5) M. Sugawara, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 43(6), 433-5 (1991).
 - 6) M. Sugawara, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 43(12), 882-4(1991).
 - 7) M. Sugawara, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1111(2), 145-50 (1992).
 - 8) K. Iseki, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1146(1), 121-6 (1993),
 - 9) K. Iseki, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1152(1), 9-14 (1993).
 - 10) M. Sugawara, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 46(8), 680-4 (1994).
 - 11) I. Naasani, et al, *Pharm. Res.*, 12(4), 605-8 (1995).
 - 12) Maasani I. et al, *Biochim. Biophys. Acta*, 1283(2), 185-191 (1996)
 - 13) K. Iseki, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289(1), 66-71 (1999).
 - 14) 井関健(22期), 芳香 [ESSAY「薬剤師・薬学教育の現在と未来～薬学教育 6年制の導入によって我々は何を学んだか～」72-2, 72-3 \(2023\)](#).
 - 15) Y. Saito, et al., *Support Care Cancer*, 25(2), 481-7(2017).
 - 16) Y. Saito, et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 811, 191-8 (2017).
 - 17) S. Ishikawa, et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, doi:10.1124/jpet.120.000164 (2020).
 - 18) I. Higuchi, et al., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 35, 131-8 (2020).
 - 19) S. Imai, et al., *J. Eval. Clin. Pract.*, 25(1), 163-70 (2019).
 - 20) N. Takahashi, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, 37(3), 490-2 (2014).
 - 21) Y. Futagi, et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1859(10), 1790-5 (2017).
 - 22) Y. Futagi, et al., *Cell Mol. Life Sci.*, doi:10.1007/s00018-019-03151-z (2019).
 - 23) A. Kondo, et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, doi:10.1002/bdd.2202 (2019).
 - 24) A. Furugen, et al., *Reprod. Toxicol.*, 67, 48-55 (2017).

同窓会 HP:2025 年 1 月 20 日公開