

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07234

研究課題名(和文)第Xa因子阻害薬の体内動態制御機構の解明と薬物療法最適化への応用

研究課題名(英文)Elucidation of pharmacokinetic variability of activated factor X inhibitor for individualized pharmacotherapy

研究代表者

上島 智 (UESHIMA, Satoshi)

立命館大学・薬学部・准教授

研究者番号：70734771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、血液凝固第Xa因子阻害薬の体内動態制御機構を解明するために基礎および臨床研究を実施した。臨床研究結果より、患者の腎機能や薬物輸送タンパク質(トランスポーター)であるP-糖タンパク質(P-gp)の遺伝子多型によりリバーロキサバンの血中濃度が変動した。また、薬物トランスポーターBCRPの阻害薬であるフェブキシostatやBCRPの遺伝子多型、腎機能がアピキサバンの血中濃度に影響を及ぼすことが明らかになった。また基礎研究結果より、ヒトにおけるアピキサバンの体内動態を適切に把握するには、P-gpやBCRPを介した輸送の寄与を考慮する必要があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、血液凝固第Xa因子阻害薬の個別化薬物療法の実践に向けた基盤構築を最終目標に、血液凝固第Xa因子阻害薬の体内動態の制御機構と体内動態に対する組織の寄与について解析した。その結果、リバーロキサバンの変動は患者の腎機能や薬物輸送タンパク質(トランスポーター)の遺伝子多型で説明可能であった。また、ヒトにおけるアピキサバンの体内動態を適切に把握するには、腎機能や薬物排出トランスポーターを介した輸送の寄与を考慮する必要があることが示唆された。科学的根拠に基づく血液凝固第Xa因子阻害薬の個別化抗血栓療法を確立するための有用な情報を提供可能である。

研究成果の概要(英文)：Apixaban and rivaroxaban, oral direct inhibitors of activated coagulation factor X, are used to prevent stroke or systemic embolism in patients. This study aimed to evaluate the impact of characteristics of patients and genetic variants in drug transporters and enzyme on the pharmacokinetics of apixaban and rivaroxaban using population pharmacokinetic (PPK) and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) analyses. PPK analysis showed that the ABCB1 genotype, as well as renal function, were intrinsic factors of rivaroxaban pharmacokinetics in patients. This analysis also indicated that concomitant febuxostat as well as the ABCG2 genotypes and renal function were considered to be important factors affecting apixaban pharmacokinetics. PBPK analysis suggested that the relative contribution of the P-gp mediated transport to apixaban pharmacokinetics in human could be approximately equivalent to that of the BCRP mediated transport to its pharmacokinetics.

研究分野：薬物動態学

キーワード：第Xa因子阻害薬 薬物動態 母集団薬物速度論 薬理ゲノム解析 生理学的薬物速度論 個別化投与設計

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

日本における脳卒中の死亡率は悪性新生物、心疾患、肺炎に次いで高く、脳卒中のうち脳梗塞に起因する死亡率は約 60%を占めている。近年上市された活性型血液凝固第 X 因子 (第 Xa 因子) 阻害薬は、心房細動 (AF) 患者に対する心原性脳塞栓症の予防目的で使用される。第 Xa 因子阻害薬は腎臓から排泄される割合が比較的高く、患者個々の腎機能に基づく投与量調節が必要である。しかし、添付文書に記載されている用量・用法に準じて第 Xa 因子阻害薬を投与しても、重大な副作用である出血症状が散見されているにもかかわらず、薬効や出血症状を反映する指標が未だ確立されていない。第 Xa 因子阻害薬の血中濃度の変動が薬効や出血症状に深く関係することから、第 Xa 因子阻害薬の体内動態の制御機構を明らかにすることは、薬物療法の最適化を図る上で重要である。

これまでの培養細胞を用いた検討で、第 Xa 因子阻害薬は主として薬物トランスポーターP-糖タンパク質 (P-gp; ABCB1) や乳癌耐性タンパク質 (BCRP; ABCG2) を介在して小腸上皮細胞から消化管腔側へ排出される他、腎近位尿細管から尿中へ排泄されることが報告されている。また、ヒト組織由来のミクロソームなどを用いた検討で、第 Xa 因子阻害薬は小腸や肝臓でチトクロム P450 (CYP) 3A4 や 3A5 で代謝されることが報告されている。しかし、これらの薬物トランスポーターや代謝酵素に関する第 Xa 因子阻害薬の速度論的パラメータはほとんど報告されておらず、ヒト組織における第 Xa 因子阻害薬の代謝や排泄の寄与については不明な点が多い。これまでに、薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の発現・機能に影響を与える遺伝子多型が、薬物体内動態や薬効・副作用の個体差を生じる一因として注目されており、薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の遺伝子多型が第 Xa 因子阻害薬の体内動態の規定因子になる可能性が考えられる。しかし、第 Xa 因子阻害薬を対象とした薬物動態関連遺伝子の解析に関する情報は乏しいのが現状である。

### 2. 研究の目的

上述の背景を踏まえて、本研究では薬物速度論的手法や薬物動態関連遺伝子解析を用いた基礎および臨床研究を実施することで、第 Xa 因子阻害薬の体内動態の制御機構と体内動態に対する組織の寄与を解明し、第 Xa 因子阻害薬を内服する患者に対する有効かつ安全な個別化薬物療法の実践に必要な情報を収集することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 心房細動患者におけるリバーロキサバンの母集団薬物動態解析

滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科を受診したリバーロキサバン内服した心房細動患者のうち、文書にて同意を取得した成人患者を研究対象とした。対象患者から採血した後、高速液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析法によりリバーロキサバンの血中濃度を定量した。また、採血した血液検体からゲノム DNA を抽出し、TaqMan™ Genotyping Assays により薬物トランスポーターや代謝酵素の遺伝子多型を解析した。遺伝子解析する薬物トランスポーターや代謝酵素は、これまでに日本人において種々の薬物体内動態に影響を与えることが報告されている P-gp や BCRP、CYP3A5 を対象とした。

リバーロキサバンの血中濃度の時間推移の関係については、非線形混合効果モデル (NONMEM) 法を用いて解析し、薬物体内動態を説明する速度論的パラメータの母集団平均値とその分散 (個体間変動)、血中濃度の測定誤差を含めた分散 (個体内変動) を推定した。得られたパラメータに解析対象患者の臨床検査値や併用薬、薬物動態関連遺伝子多型の影響を考慮したモデルで解析することで、各パラメータの変動要因を明らかにした。

#### (2) アピキサバンまたはリバーロキサバン内服患者における乳癌耐性タンパク質 (BCRP) を介した薬物間相互作用に関する臨床薬物動態学的解析

滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科を受診したアピキサバンまたはリバーロキサバン内服した心房細動患者のうち、文書にて同意を取得した成人患者を研究対象とした。アピキサバンまたはリバーロキサバンの血中濃度の定量方法や薬物動態関連遺伝子多型の解析は方法 (1) と同様の方法で行った。BCRP の基質や阻害薬となる薬物の併用がアピキサバンまたはリバーロキサバンの体内動態に及ぼす影響は NONMEM 法を用いて解析した。

#### (3) 生理学的薬物速度論に基づくアピキサバンの体内動態評価

P-gp や BCRP を介したアピキサバンの輸送特性を明らかにする目的で、P-gp や BCRP を発現するヒト結腸癌由来 (Caco-2) 細胞を用いて、アピキサバンの見かけの透過係数を算出した。本実験結果とアピキサバンに関する速度論的パラメータや物理化学的パラメータ、ヒトの血液量、血液の pH などの生理学的パラメータを用いてアピキサバンの生理学的薬物動態モデル (PBPK モデル) を構築し、Simcyp® シミュレーターによりアピキサバンの体内動態を定量的に予測した。

### 4. 研究成果

### (1) 心房細動患者におけるリバーロキサバンの母集団薬物動態解析

リバーロキサバン内服患者 51 名から得られた血中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。リバーロキサバンの血中濃度推移は線形 1-コンパートメントモデルに従うと仮定して解析した結果、リバーロキサバンのクリアランスは腎機能の指標であるクレアチニンクリアランスの増加に伴って上昇することが認められ、さらに P-gp の遺伝子型である ABCB1 3436T/T 遺伝子型を保有する患者では低下することが明らかになった。

### (2) アピキサバンまたはリバーロキサバン内服患者における乳癌耐性タンパク質 (BCRP) を介した薬物間相互作用に関する臨床薬物動態学的解析

アピキサバン内服患者 134 名から得られた血中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。アピキサバンの血中濃度推移は線形 1-コンパートメントモデルに従うと仮定して解析した結果、アピキサバンのクリアランスは腎機能の指標である eGFR 値の増加に伴って上昇する一方で、ABCG2 376C/T 遺伝子型または 421 A/A 遺伝子型を保有する患者では低下した。また、BCRP の基質であるロスバスタチンやオルメサルタンを併用している患者では、アピキサバンの薬物動態学的パラメータに対するこれらの薬物の影響は認められなかった。一方、BCRP の阻害薬であるフェブキシostat を併用している患者では、アピキサバンのクリアランスが有意に低下した。次に、リバーロキサバンの血中濃度推移は線形 1-コンパートメントモデルに従うと仮定して解析した結果、リバーロキサバンの薬物動態学的パラメータに対する BCRP の基質や阻害薬の影響は認められなかった。

### (3) 生理学的薬物速度論に基づくアピキサバンの体内動態評価

Caco-2 細胞におけるアピキサバンの経細胞輸送は排出方向優位であったが、アピキサバンの吸収方向の輸送に対する排出方向の輸送の比 (ER 値) は P-gp 選択的阻害剤 PSC833 存在下で低下した。一方、BCRP 選択的阻害剤 Ko143 の存在下で ER 値は低下し、その変動幅は PSC833 を存在下と同程度であった。また、PSC833 と Ko143 の共存在下では ER 値が 1 に近い値となり、アピキサバンの排出がほぼ完全に抑制された。また、フェブキシostat 存在下ではアピキサバンの BCRP を介した輸送を阻害する一方で、P-gp を介した輸送は阻害しなかった。次に、アピキサバンの経細胞輸送実験結果と文献値を用いて、アピキサバンに関する PBPK モデルを構築し、ヒトにおける第 Xa 因子阻害薬の体内動態に対する P-gp や BCRP の寄与を予測した結果、アピキサバンの排泄には P-gp や BCRP が大きく関与しており、P-gp の寄与は BCRP と同程度であると考えられた。構築した PBPK モデルを用いてアピキサバンの血中濃度推移を予測した結果、最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) 到達時間 (T<sub>max</sub>) の予測値は文献値と乖離したものの、AUC や C<sub>max</sub> の文献値は概ね予測値の 90%信頼区間内であった。

研究代表者はこれらの研究成果の一部を医療薬学や臨床薬理学領域の学会で発表済みであり、現在、研究成果を論文として取り纏め、海外の学術雑誌へ投稿準備中である。

以上、研究代表者は心房細動患者の腎機能や P-gp 遺伝子多型がリバーロキサバンのクリアランスの変動要因になり得ることを明らかにした。また、BCRP 阻害薬フェブキシostat は心房細動患者におけるアピキサバンのクリアランスに影響を及ぼすが、リバーロキサバンの薬物動態学的パラメータに影響を及ぼさないことが明らかになった。さらに、ヒトにおけるアピキサバンの体内動態を予測するには、P-gp や BCRP を介した輸送の寄与を考慮する必要があることが示唆された。現在、研究代表者は第 Xa 因子阻害薬内服患者を対象とした臨床薬理学的研究を継続している。今後、さらなる症例の集積により、科学的根拠に基づく第 Xa 因子阻害薬の個別化抗血栓療法を確立するための有用な情報を提供可能と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Isono Tetsuichiro, Hira Daiki, Morikochi Aya, Fukami Tadateru, Ueshima Satoshi, Nozaki Kazuhiko, Terada Tomohiro, Morita Shin ya	4. 巻 9
2. 論文標題 Urine volume to hydration volume ratio is associated with pharmacokinetics of high dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.883	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hira Daiki, Kitagawa Tomoya, Imamura Taku, Kakinoki Masashi, Ueshima Satoshi, Okano Tomonobu, Ohji Masahito, Kakumoto Mikio, Terada Tomohiro	4. 巻 609
2. 論文標題 Impact of silicone oil tamponade on intravitreally injected vancomycin pharmacokinetics in cynomolgus monkey eyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 121185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.121185	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taku Imamura, Masashi Kakinoki, Daiki Hira, Tomoya Kitagawa, Satoshi Ueshima, Mikio Kakumoto, Tomohiro Terada, Ikuo Kawamoto, Mitsuru Murase, and Masahito Ohji	4. 巻 10
2. 論文標題 Pharmacokinetics of Intravitreal Vancomycin and Ceftazidime in Silicone Oil-Filled Macaque Eyes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Vision Science and Technology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/tvst.10.3.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mikio Kakumoto, Kosuke Shimokawa, Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Tomonobu Okano	4. 巻 554
2. 論文標題 Effects of antiepileptic drugs' administration during pregnancy on the nerve cell proliferation and axonal outgrowth of human neuroblastoma SH-SY5Y nerve cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 151-157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.107	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Rika Fukui, Daiki Hira, Yuki Kunitsu, Tetsuichiro Isono, Yohei Tabuchi, Yoshihiro Ikuno, Satoshi Ueshima, Hideki Itoh, Toshihiro Tanaka, Tomohiro Terada	4. 巻 69
2. 論文標題 High incidence of major bleeding with off-label use of edoxaban	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 311-316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kana Suenaga, Daiki Hira, Eri Ishido, Hiroyoshi Koide, Satoshi Ueshima, Tomoyuki Okuda, Masafumi Yamaguchi, Shin-ya Morita, Hirokazu Okamoto, Tomonobu Okano, Yasutaka Nakano, Tomohiro Terada, and Mikio Kakumoto	4. 巻 44
2. 論文標題 Incorrect holding angle of dry powder inhaler during the drug-loading step significantly decreases output efficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 822-829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 上島 智	4. 巻 34
2. 論文標題 ビタミンK非依存性経口抗凝固薬の個別化投与設計を指向した臨床薬理学的研究	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本薬物動態学会 Newsletter	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueshima Satoshi, Hira Daiki, Tomitsuka Chiho, Nomura Miki, Kimura Yuuma, Yamane Takuya, Tabuchi Yohei, Ozawa Tomoya, Itoh Hideki, Horie Minoru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya	4. 巻 21
2. 論文標題 Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Apixaban Linking Its Plasma Concentration to Intrinsic Activated Coagulation Factor X Activity in Japanese Patients with Atrial Fibrillation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The AAPS Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1208/s12248-019-0353-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wu Qi, Hayashi Hideki, Hira Daiki, Sonoda Keiko, Ueshima Satoshi, Ohno Seiko, Makiyama Takeru, Terada Tomohiro, Katsura Toshiya, Miura Katsuyuki, Horie Minoru	4. 巻 35
2. 論文標題 Genetic variants of alcohol metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 752 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12227	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hira Daiki, Okuda Tomoyuki, Mizutani Ayano, Tomida Nao, Mizuno Megumi, Ueshima Satoshi, Kakumoto Mikio, Okano Tomonobu, Okamoto Hirokazu	4. 巻 21
2. 論文標題 Is "Slow Inhalation" Always Suitable for Pressurized Metered Dose Inhaler?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 AAPS PharmSciTech	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1208/s12249-019-1610-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 上島 智
2. 発表標題 ベシック教育 症例カンファランス 私にもできる抗てんかん薬 (バルプロ酸) の投与設計
3. 学会等名 第37回 日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Itoh H, Ueshima S, Hirata K, Hira D, Tabuchi Y, Ozawa T, Nakagawa Y, Horie M, Terada T, Katsura T
2. 発表標題 The ABCG2 Polymorphism, 421C>A, Modifies the Pharmacokinetics of Apixaban
3. 学会等名 第67回 日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ueshima S, Hira D, Hirata K, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Nakagawa Y, Horie M, Terada T and Katsura T
2. 発表標題 Impact of substrates and inhibitors of breast cancer resistance protein on apixaban pharmacokinetics in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名 第31回 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsuda S, Ueshima S, Hira D, Michihata R, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Iguchi M, Akao M, Shizuta S, Makiyama T, Nakagawa Y, Horie M, Terada T, Katsura T
2. 発表標題 Population pharmacokinetics of edoxaban in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名 第15回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上島 智
2. 発表標題 医療機関との連携に基づく臨床薬物動態/ゲノム薬理学的研究
3. 学会等名 第28回 次世代医工学研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上島 智、桂 敏也
2. 発表標題 直接作用型経口抗凝固薬の消化管出血リスクとPGx
3. 学会等名 第42回 日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名	Minoru Horie, Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Toshiya Katsura, Tomohiro Terada, Kouichi Kato, Tomoya Ozawa, Hideki Itoh, Yohei Tabuchi, Miya Horie, Yoshihisa Nakagawa, Takeru Makiyama, Satoshi Shizuta, Asami Kashiwa, Takanori Aizawa, Takeshi Kimura, Moritake Iguchi, Masaharu Akao
2. 発表標題	Edoxaban Blood Concentrations vary Considerably and correlate with Anti-Factor Xa Activity in Atrial Fibrillation Patients
3. 学会等名	第84回日本循環器学会学術集会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	上島 智、平 大樹、道旗梨央、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、中川義久、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題	心房細動患者におけるエドキサバンの母集団薬物動態/ゲノム薬理学的解析
3. 学会等名	第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Satoshi Ueshima, Daiki Hira, Kenji Kuwata, Karin Hirata, Yohei Tabuchi, Hideki Itoh, Tomoya Ozawa, Yoshihisa Nakagawa, Minoru Horie, Tomohiro Terada, and Toshiya Katsura
2. 発表標題	Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of rivaroxaban in Japanese patients with atrial fibrillation
3. 学会等名	第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	上島 智、桂 敏也
2. 発表標題	第Xa因子阻害薬の臨床薬物動態/ゲノム薬理学的研究
3. 学会等名	第15回トランスポーター研究会年会
4. 発表年	2020年



1. 発表者名 平田華鈴、上島 智、平 大樹、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、中川義久、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題 アピキサバン内服患者における乳癌耐性タンパク質 (ABC2) を介した薬物間相互作用に関する検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム 2019/第27回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上島 智
2. 発表標題 経口抗凝固薬の適正使用を目指した医薬品情報の活用
3. 学会等名 滋賀県病院薬剤師会医薬品情報研修会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上島 智、平 大樹、桑田健司、平田華鈴、田淵陽平、伊藤英樹、小澤友哉、中川義久、堀江 稔、寺田智祐、桂 敏也
2. 発表標題 心房細動患者におけるリバーロキサバンの母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第29回 日本医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 平 大樹、上島 智、角本 幹夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社じほう	5. 総ページ数 5
3. 書名 調剤と情報 2020年10月号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	桂 敏也  (KATSURA Toshiya)		
研究協力者	寺田 智祐  (TERADA Tomohiro)		
研究協力者	堀江 稔  (HORIE Minoru)		
研究協力者	平 大樹  (HIRA Daiki)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関