

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08948

研究課題名(和文)肺高血圧症新規治療薬の血中濃度測定系の確立とTDMの実用化に向けた研究

研究課題名(英文)Development of the blood concentration measurement system and implementation of therapeutic drug monitoring (TDM) of a novel drug for treatment of pulmonary hypertension.

研究代表者

小田切 圭一 (Odagiri, Keiichi)

浜松医科大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：70529213

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：新規肺高血圧治療薬であるセレキシパグの治療的薬物モニタリング(TDM)を実用化するために、セレキシパグおよび活性代謝産物MRE-269 (ACT-333679)の血中濃度測定系を確立した。1例の患者においてTDMを実施し、ノンアドヒアランスを確認した。さらに健常ボランティアを対象にクロピドグレルとセレキシパグの薬物相互作用試験を実施し、クロピドグレルの併用によりMRE-269 (ACT-333679)のAUC0-が2.17倍に増加することと、クロピドグレル中止後1日で薬物相互作用は減弱することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で確立されたセレキシパグの薬物濃度測定手法は、本研究で示したようにTDMへの応用が可能である。さらにクロピドグレルとの薬物相互作用で得られた結果は、今後の添付文書の見直しにもつながりうる重要な知見である。

また、現状では小児における肺高血圧治療薬の投与量と薬物濃度、薬力学の検討は十分ではなく、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ5阻害薬では、ガイドラインの推奨用量では血中濃度が十分に得られていないことも示唆されている。セレキシパグの血中濃度測定手法を、小児の母集団薬物動態/薬力学解析などにも応用することで、推奨薬物投与量などの設定などにも有用である。

研究成果の概要(英文)：We developed the blood concentration measurement system of a novel drug for treatment of pulmonary hypertension, selexipag for implementation of therapeutic drug monitoring (TDM). Non-adherence could be detected by selexipag TDM in one patient in clinical setting. In addition, we also conducted a clinical drug-drug interaction study between selexipag and clopidogrel in healthy volunteers, and showed that concomitant administration of clopidogrel with selexipag significantly increased AUC0- of MRE-269 (ACT-333679) by 2.2-fold. When selexipag was administered 1 day after clopidogrel was discontinued, inhibitory effect of clopidogrel on CYP2C8 was reduced.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：液体クロマトグラフィー質量分析法 HPLC 肺高血圧症 薬物濃度 治療薬物モニタリング

1. 研究開始当初の背景

薬物の体内動態は患者ひとりひとりの遺伝的要因(内的要因)と環境的要因(外的要因)によって影響を受ける。前者は吸収・排泄に関わるトランスポーターや、チトクロム P450 に代表される薬物代謝酵素などの遺伝子多型などがその代表的要因であり、後者は喫煙、食事、嗜好品あるいは併用薬物による薬物相互作用などが要因として挙げられる。本来薬物の投与量は患者ごと、あるいは同一患者であっても個々の病態の変化に応じて用量調節が図られるべきであり、それにより薬剤による治療効果が最大限に高められ、さらに副作用発現の最小化につながる。そのためには治療的薬物モニタリング (TDM) が重要であり、すでにいくつかの薬剤で TDM が実施されている。

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) はこの 20 年間で特異的な治療薬が開発され、疾患予後が著明に改善した疾患である (Liu HL, et al. Chest 150:353-66, 2006, Galie N. et al. Eur Heart J 30:394-403, 2009)。代表的な経口薬剤であるエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA ; ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン)、とホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5i ; シルデナフィル、タダラフィル) しばしば併用され著しい治療効果を上げている。しかしこれら薬剤には薬物相互作用が存在することが知られている。例えばボセンタンとシルデナフィルを併用した場合にはシルデナフィルの血中濃度が単剤投与時と比較して約 50% 低下し、その結果十分な治療効果が得られないことが示されている (McLaughlin V, et al. Eur Respir J. 46: 405-13, 2015)。

一方で我々はシルデナフィルと併用する ERA についてボセンタンをアンプリセンタンに変更することで、シルデナフィルの血中濃度が増加し運動耐容能が改善することを確認した (Hakamata A, et al. Clin Transl Sci. 9: 29-35. 2016)。

このように PAH の治療領域においては種々の薬剤が開発され治療が確立されてきた。しかしながら薬物動態および薬力学についての知見は薬剤承認時のデータやごく少数の臨床試験でのデータに限られている。そのため至適薬物濃度や、適切な投与設計についての情報はない。これらの背景に基づき、我々はこれまでに肺高血圧治療薬の TDM を確立する目的で、上述の 5 剤の血中濃度の同時測定系の確立に取り組んできた。そして現在では最短で 4 時間程度という短時間でのこれら薬物の血中濃度測定を実現化した。

2016 年に、肺高血圧治療薬に新規薬物としてプロスタサイクリン受容体アナログであるセレキシパグが薬事承認され使用可能となった。セレキシパグは第 II 相試験において、プラセボに対して有意に肺血管抵抗を低下させ (Simonneau G1, et al. Eur Respir J. 40:874-80, 2012)、第 III 相試験では長期予後を改善させた (Sitbon O, et al. N Engl J Med. 373:2522-33, 2015)。セレキシパグを含めた併用療法はすでに欧州のガイドラインで推奨され (Galie N, et al. Eur Heart J. 37:67-119, 2016)、今後頻用される可能性が高い。

本研究では①セレキシパグおよび活性代謝産物 MRE-269 (ACT-333679) の血中濃度の測定系を確立すること、②肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたセレキシパグの効果を検証する前向き介入試験を実施し、セレキシパグ長期 (6 か月) 投与前後での薬力学的パラメータ (右心カテーターデータ、バイオマーカー、自覚症状など) と、セレキシパグおよび活性代謝産物 MRE-269 (ACT-333679) の薬物動態と関連性を明らかにすることを目的とする。本研究において新規肺高血圧症治療薬であるセレキシパグと活性代謝産物 MRE-269 (ACT-333679) の血中濃度測定が可能になり、将来の TDM 実用化にむけた知見が得られることが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新規肺高血圧治療薬であるセレキシパグの治療的薬物モニタリング (TDM) を確立するために、①セレキシパグおよび活性代謝産物 MRE-269 (ACT-333679) の血中濃度測定系を確立することと、②肺動脈性肺高血圧症患者を対象としたセレキシパグの効果を検証する多施設共同前向き介入試験を実施し、セレキシパグ長期 (6 か月) 投与前後での薬力学的パラメータ (右心カテーターデータ、バイオマーカー、自覚症状など) と、セレキシパグおよび活性代謝産物 MRE-269 (ACT-333679) の薬物動態と関連性を明らかにし、TDM 確立のための基礎的パラメータを検討することである。

3. 研究の方法

(1) 血中セレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) 濃度の LC-MS/MS を用いた高感度定量法の確立

血液 (あるいは血漿) サンプルの前処理は、固相抽出カートリッジ (OASIS, Waters, Milford, MA, USA) 等を用いる。定法に従い、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) および質量検出器 (MS/MS) 条件の最適化の後、薬物を添加した血液サンプルにより血中濃度測定法を検討する。なお検量線範囲は両薬物の体内動態を考慮し、十分な濃度範囲である 1-1000ng/mL を目標とする。その後、クオリティーコントロール (QC) サンプルを用いて、「医薬品開発における生体試料中薬物濃度分析法のバリデーションに関するガイドライン (BMV)」(厚生労働省) あるいは FDA、EMA のガイドラインに準じてバリデーションを行う。さらに実際に薬物投与がなされている数症例から血液検体を取得し、実際に定量法可能であることを検証する。

(2) TDM 実用化に向けた他の肺高血圧症治療薬との LC/MS を用いた同時測定系の確立

(1) で確立した LC-MS/MS による血中セレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) 濃度定量法を、既存の PAH 治療薬 5 剤同時定量法に適用することにより、さらに簡便かつ効率的な PAH 治療薬定量法の確立を目指す。具体的には、セレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) の検出を LC-MS での検出に変更し、既存の薬物と同時に検出できるように血液サンプルの前処理および HPLC 条件の最適化を行う。その後、QC サンプルを用いてバリデーションを行う。なお目標の検出限界は、両薬物のトラフ濃度の検出に十分な濃度 (5~10ng/mL) とする。さらに実際に薬物投与がなされている数症例から血液検体を取得し、実際に定量法可能であることを検証する。

(3) 臨床試験の実施と検体の取得と測定

ベラプロストを内服中の肺動脈性肺高血圧患者 30 名を対象にベラプロストをセレキシパグに変更する多施設共同、オープンラベル、シングルアームの臨床試験を実施し、試験開始前、および内服開始後 6 か月の時点で右心カテーテル検査、バイオマーカー (NT-proBNP)、自覚症状 (WHO FC : WHO 機能分類) を実施し、改善度を比較検討する。6 か月後のカテーテル検査実施の際に、PK 試験を実施する。の対象者に、セレキシパグ内服 6 か月後に薬物動態試験を実施し血液サンプルを取得する。サンプルはセレキシパグ内服前 (トラフ)、内服後 3 時間 (最大血中濃度到達時間に相当)、8 時間後 (分布相から消失相に相当) で採取する。取得したサンプルを上記の LC-MS/MS 法および LC-MS 法に適用し、セレキシパグと代謝産物 MRE-269 (ACT-333679) の血中濃度を測定する。得られた血中濃度から、薬物動態パラメータを算出する

4. 研究成果

(1) 血中セレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) 濃度の LC-MS/MS を用いた高感度定量法の確立

LC-MS/MS を用いたセレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) の血中濃度高感度測定系を確立した。測定方法は血漿 300 μ L に内標準物質として homo-sildenafil (10ng) を添加し、0.1% formic acid 1000 μ L を加えて混和した後、10000rpm で 5 分間遠心分離し、上清を固相抽出し、100 μ L の acetonitrile で再構築した。抽出液 5 μ L を LC-MS/MS で測定した。移動相には 5mM ammonium acetate 及び acetonitrile を用い (6:4)、流速は 0.4mL/min とした。分析カラムは ZORBAX RRHD (2.1 \times 50mm; i. d., 1.8 μ m, Agilent Technologies, U. S. A.) を用いた。Se1、MRE 及び homo-sildenafil は ESI 法により陽イオン化し、m/z をそれぞれ 497.1/302.0 420.2/302.15 及び 489.6/113.2 とした。この条件下で LC-MS/MS を用いて Se1 および MRE-269 (ACT-333679) が検出可能か検討したところ、それぞれの保持時間は 1.17 及び 1.35 分であり、血漿中濃度の検量線はいずれも 0.1-50ng/mL の範囲で良好な直線性 ($r^2 > 0.97$) を示した。また本定量法における真度と精度は許容できる範囲内であった。

(2) TDM 実用化に向けた他の肺高血圧症治療薬との LC/MS を用いた同時測定系の確立

セレキシパグ及びその活性代謝物である MRE-269 (ACT-333679) の血中濃度測定系を、LC-MS で確立した。

測定方法はヒト血漿 300 μ L に、内標準物質として homo-sildenafil (100 μ g) を添加し混和した。0.1% formic acid 1.0 mL を加えて遠心分離した後、固相抽出プレート (Oasis μ Elution Plate, Waters) を用いて抽出し、高速液体クロマトグラム質量分析 (LC/MS) 法で測定した。移動相には 5mM ammonium acetate 及び acetonitrile を用い (1:1)、流速は 0.3 mL/min とした。分析カラムは Symmetry C18 (2.1 \times 150mm, 5 μ m) を用いた。セレキシパグ、MRE-269 (ACT-333679) 及び homo-sildenafil は ESI 法により陽イオン化させ、m/z をそれぞれ 497.3、420.6 及び 489.6 とした。この条件下で LC-MS を用いてセレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) が検出可能か、良好な分離が得られるかについて調べたところ、LC-MS により検出したセレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) のピークは良好に分離された。それぞれの保持時間は 1.92 及び 1.73 分であり、血漿中濃度の検量線はいずれも 0.5-50ng/mL の範囲で良好な直線性 ($r^2 > 0.99$) を示した。また、本定量法における真度と精度は許容できる範囲内であった。さらに、我々がすでに樹立していた肺高血圧症治療薬 5 剤 (シルデナフィル、タダラフィル、アンプリセンタン、ボセンタン、マシテンタン) の同時測定系において、セレキシパグおよび MRE-269 (ACT-333679) の同時測定が可能か否かを検証したところ、同時測定が可能であることが示された。

(3) 臨床試験の実施と検体の取得と測定

ベラプロストを内服中の肺動脈性肺高血圧患者 30 名を対象にベラプロストをセレキシパグに変更する多施設共同、オープンラベル、シングルアームの臨床試験 (肺動脈性肺高血圧症患者におけるベラプロストをセレキシパグに変更した場合の治療効果、忍容性および安全性の検討、UMIN000025176) は、本学を含む各施設での倫理委員会での承認を得たうえで開始したが、本研究課題の期間中に研究対象者の登録がなかった。そのため代替案として、本研究課題の研究代表者である小田切が研究分担者となっている「肺高血圧症治療薬の治療的薬物濃度モニタリングの確立」および「シトクロム P450 基質薬セレキシパグ投与におけるクロピドグレルによる薬物相互作用の評価 (UMIN 000032266)」で得られたサンプルの測定を、本研究課題で確立した LC-

MS/MS を用いた血中濃度の測定を用いて実施した。

「肺高血圧症治療薬の治療的薬物濃度モニタリングの確立」においては、セレキシパグ投与前後でカテーテル検査を行っている研究対象者が1名おり、血中濃度と薬力学的な比較をなし得た。当該患者においては、外来通院中の残余血液サンプルを用いたセレキシパグの血中濃度測定を3回実施し、血中濃度の評価を行った。うち1回の測定においては、血液中のセレキシパグおよびMRE-269 (ACT-333679) が検出されず、薬物の半減期から推測して受診当日朝の内服忘れが示唆された。また治療効果評価目的で実施された心臓カテーテル検査実施中に採取した血液サンプルを用いて、セレキシパグとMRE-269 (ACT-333679) の血中濃度を測定した結果では、セレキシパグおよびMRE-269 (ACT-333679) について十分な血中濃度が得られていたにもかかわらず、薬力学的な効果は不十分であった。

「シトクロム P450 基質薬セレキシパグ投与におけるクロピドグレルによる薬物相互作用の評価 (UMIN 000032266)」では、CYP2C8 の阻害薬であるクロピドグレルと、セレキシパグおよびMRE の薬物相互作用を明らかにする目的で、健常成人14名を対象に臨床試験を実施した。本試験で採取した血液サンプル合計294サンプルについて、本研究課題で確立したLC-MS/MSを用いたセレキシパグおよびMRE-269 (ACT-333679) の血中濃度高感度測定系を用いて測定を実施し、薬物動態パラメータを算出した。薬物動態試験では対象者14名を2群に分け、interaction studyとしてクロピドグレルの内服 (Day1 300 mg/日、day 2-4 150 mg) を行い day4 にセレキシパグの薬物動態試験を実施する群と、withdrawal studyとして、クロピドグレルの内服 (Day1 300 mg/日、day 2-3 150 mg) を行い day4 にセレキシパグの薬物動態試験を実施する群のツーマンで、クロピドグレルのセレキシパグとMRE-269 (ACT-333679) の薬物動態への影響を評価した (図1)。

Interaction study ではクロピドグレルの内服により、セレキシパグの $AUC_{0-\infty}$ は control phase (非併用時) の 10.54 (90%信頼区間 10.25-10.83) ng·h/mL に対して inhibitory phase (併用時) の 9.39 (9.02-9.76) ng·h/mL と変化は認めず、MRE-269 (ACT-333679) の $AUC_{0-\infty}$ は非併用時 23.8 (23.38-24.23) ng·h/mL に対して inhibitory phase は 43.2 (42.92-43.48) ng·h/mL と 2.17 (1.78-2.56) 倍に増加を認めた (図2)。この結果は欧米人での報告と同等であり、中等度の薬物相互作用と解釈可能な結果であった。

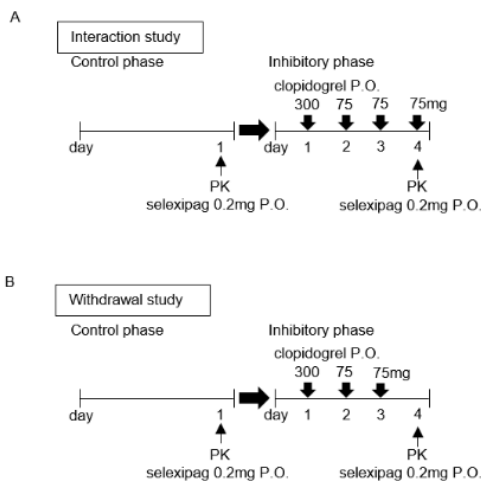


図1

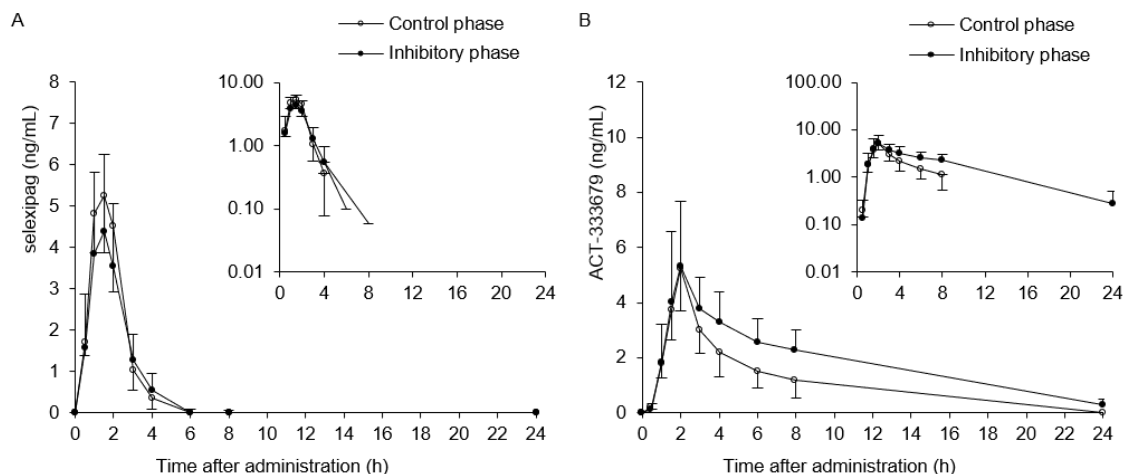


図2

Withdrawal study ではクロピドグレルの内服により、セレキシパグの $AUC_{0-\infty}$ は control phase の 12.34 (90%信頼区間 11.86-12.82) ng·h/mL に対して inhibitory phase の 13.84 (13.58-14.10) ng·h/mL と変化は認めず、MRE-269 (ACT-333679) の $AUC_{0-\infty}$ は control phase 52.2 (51.60-52.80) ng·h/mL に対して inhibitory phase は 71.2 (70.78-71.62) ng·h/mL と 1.37 (0.83-1.91) 倍に増加を認めた。この結果からはクロピドグレルのCYP2C8阻害を介したセレキシパグへの影響は、少なくともクロピドグレル内服中止1日後の時点ではいまだ影響が残るものの、併用中と比較すると影響の程度は小さくなること示された (図3)。

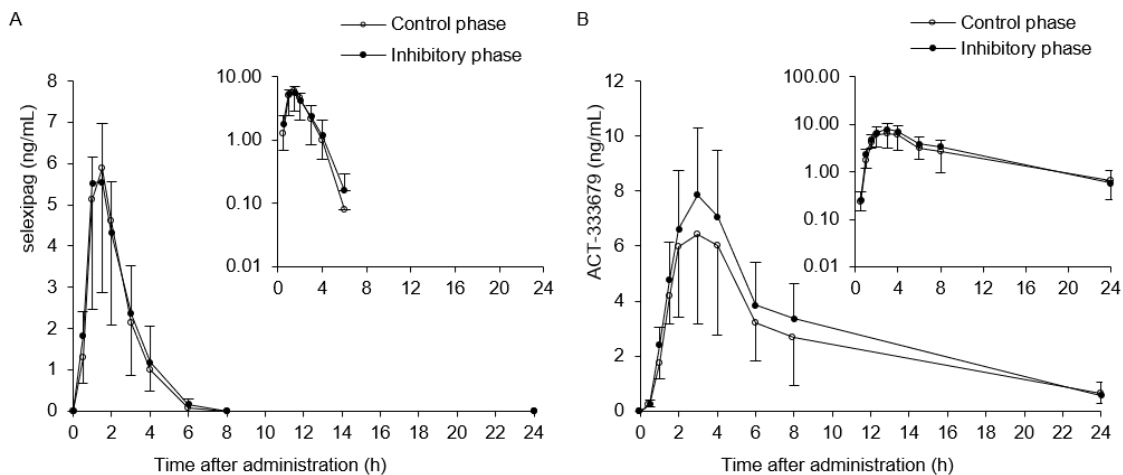


図 3

セレキシパグとクロピドグレルの併用はFDAでは併用注意 (Current FDA UPTRAVI labelにおいて “Concomitant administration of UPTRAVI with clopidogrel, a moderate inhibitor of CYP2C8, had no relevant effect on the exposure to selexipag and increased the exposure to the active metabolite by approximately 2.7-fold [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Reduce the dosing of UPTRAVI to once daily in patients on a moderate CYP2C8 inhibitor [see Dosage and Administration (2.4)].” と記載されている) とされているが、本邦では日本人でのエビデンスはないまま併用禁忌とされている。今回の我々の検討からは、日本人での薬物相互作用はFDAのUPTRAVI labelに記載されたものとはほぼ同等かあるいは、むしろ弱い傾向にあるといえる。また薬物相互作用に起因する重篤な副作用などは発言した場合にも、クロピドグレルを中止する事で、薬物相互作用が遷延することなく比較的速やかに解除されることが予想される。本研究課題により、日本人のエビデンスを創出したことで、今後両薬剤の併用禁忌についてさらなる検討がなされることが期待される。

また、将来的な展望として小児の肺高血圧症患者における母集団薬物動態/薬力学解析への応用も可能であると考えている。現状では小児における肺高血圧治療薬の投与量と薬物濃度、薬力学の検討は十分ではなく、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ5阻害薬では、ガイドラインの推奨用量では血中濃度が十分に得られていないことも示唆されている。セレキシパグの血中濃度測定手法を、小児の母集団薬物動態/薬力学解析などにも応用することで、推奨薬物投与量などの設定などにも貢献可能であろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 田中紫茉莉、内田信也、中川篤毅、袴田晃央、神谷千明、小田切圭一、乾直樹、中島八隅、森善樹、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 日本人肺高血圧患者における肺高血圧症治療薬の血中濃度に及ぼす影響因子の検討
3. 学会等名 日本臨床薬理学会東海・北陸地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中紫茉莉、内田信也、中川篤毅、袴田晃央、神谷千明、小田切圭一、乾直輝、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 成人肺高血圧患者における肺高血圧治療薬の母集団薬物動態解析
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田切圭一、神谷千明、袴田晃央、乾直輝、田中紫茉莉、内田信也、渡邊裕司
2. 発表標題 ベラプロストをセレキシパグに変更したPAH患者での薬物濃度
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷千明、袴田晃央、片山直紀、乾直輝、小田切圭一、田中紫茉莉、内田信也、渡邊裕司
2. 発表標題 健常者におけるSelexipagとClopidogrel併用時の薬物動態について
3. 学会等名 第4回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山直紀、小田切圭一、神谷千明、袴田晃央、乾直輝、田中紫茉子、内田信也、渡邊裕司
2. 発表標題 健康成人におけるシトクロムP450 2C8阻害薬クロピドグレル併用時のセレキシパグの薬物動態について
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤実季、田中紫茉子、野神優月、神谷千明、袴田晃央、小田切圭一、乾直輝、内田信也、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 TDMでの応用を目的とした経口肺高血圧症治療薬の6種同時定量法の検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤実季、田中紫茉子、袴田晃央、野神優月、神谷千明、石川貴充、内田信也、小田切圭一、乾直輝、並木徳之、渡邊裕司
2. 発表標題 肺高血圧症治療薬の日本人患者における血漿中濃度
3. 学会等名 第3回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川篤毅、田中紫茉子、内田信也、佐藤実季、袴田晃央、神谷千明、石川貴充、小田切圭一、乾直輝、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 肺高血圧症患者におけるホスホジエステラーゼ5阻害薬およびエンドセリン受容体拮抗薬の血漿中濃度
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akio Hakamata, Shimako Tanaka, Tomotaka Murakami, Nao Inoue, Sachie Kaneko, Yasumi Nakashima, Yoshiki Mori, Chiaki Kamiya, Shinya Uchida, Keiichi Odagiri, Naoki Inui and Hiroshi Watanabe
2. 発表標題 The Analysis of Plasma Concentration of Sildenafil, Tadalafil and Ambrisentan in Japanese Children with Pulmonary Arterial Hypertension
3. 学会等名 American Heart Association Scientific session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野神優月、田中紫茉莉、渡邊龍矢、佐藤実季、小田切圭一、袴田晃央、内田信也、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 新規肺高血圧症治療薬selexipag及び活性代謝物の血漿中薬物濃度測定法の確立
3. 学会等名 第34回日本TDM学会・学術大会(京都)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤実季、田中紫茉莉、野神優月、神谷千明、袴田晃央、小田切圭一、乾直輝、内田 信也、渡邊裕司、並木徳之
2. 発表標題 TDMでの応用を目的とした経口肺高血圧症治療薬の6種同時定量法の検討
3. 学会等名 日本薬学会第138年会(金沢)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	田中 紫茉莉 (Tanaka Shimako) (10559925)	静岡県立大学・薬学部・助教 (23803)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	神谷 千明 (Kamiya Chiaki) (30792692)	浜松医科大学・医学部附属病院・医員 (13802)	
研究分担者	渡邊 裕司 (Watanabe Hiroshi) (50262803)	浜松医科大学・医学部・理事・副学長 (13802)	
研究分担者	袴田 晃央 (Hakamata Akio) (60788280)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	内田 信也 (Uchida Shinya) (80372522)	静岡県立大学・薬学部・准教授 (23803)	