

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07157

研究課題名(和文)個別化医療を指向した革新的測定技術の応用による抗体医薬の臨床薬物動態解析

研究課題名(英文)Clinical pharmacokinetic analysis of antibody drugs by application of innovative measurement techniques directed to personalized medicine

研究代表者

林 秀樹 (Hayashi, Hideki)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00419665

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、pertuzumabやrituximab等の抗体医薬を選択的に認識する抗イディオタイプDNAアプタマーを開発し、獲得したアプタマーの評価と血中薬物濃度測定に向けた検討を行った。獲得したアプタマーは、高い結合親和性と、血中IgGから選択的に対象物質のみを捕捉できる特異性を有していた。さらに、抗体医薬の体内動態と効果・副作用との関連を明らかにするため、ニボルマブ投与患者の血漿中濃度を測定した。腫瘍増大やirAE発現との関連について、腫瘍増大の無い患者群では腫瘍増大患者群と比較して血漿中濃度が高くなる傾向がみられた。また、投与レジメンの違いによる血漿中濃度の差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において構築した抗体医薬の正確かつ頑健性の高い血中薬物濃度分析法は、TDM、PK/PD解析、バイオシミラー開発時の生物学的同等性評価など様々な用途が考えられ、個別化薬物療法への貢献も期待される。また、抗体医薬の実臨床での体内動態に関する情報は少なく、本研究の結果から、irAE発現に及ぼすニボルマブ血漿中濃度の影響は少なく、投与レジメン毎の血漿中濃度は同程度であることが示された。従って、いずれのレジメンも有効性・安全性の点で同等なものとして患者背景を考慮した選択ができると考えられる。また、血漿中濃度を精密にコントロールすることで、さらなる生存期間の延長が期待できる可能性も考えられた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed an anti-idiotypic DNA aptamer that selectively recognizes antibody drugs such as pertuzumab and rituximab, and evaluated the acquired aptamer and studied it for measurement of drug concentration in blood. The acquired aptamer had high binding affinity and specificity to selectively capture only the target substance from IgG in blood. Furthermore, to clarify the relationship between the pharmacokinetics of antibody drugs and their efficacy and side effects, plasma concentrations were measured in nivolumab-treated patients. In relation to tumor growth and irAE expression, plasma concentrations tended to be higher in the group of patients without tumor growth compared to the group of patients with tumor growth. No differences in plasma concentrations were observed between the different dosing regimens.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：抗体医薬 血漿中濃度 個別化薬物療法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、癌や自己免疫疾患治療などに対する抗体医薬の開発が進み、治療成績や患者のQOLは大きく向上してきた。しかし、免疫チェックポイント阻害薬(ICI)であるヒトPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体nivolumabは、悪性黒色腫や非小細胞肺癌をはじめ多くの腫瘍において優れた効果を示すが、奏効率は30%程度であり、効果の現れない患者が存在したり、免疫関連有害事象(irAE)のような重篤な副作用が問題となっている。また、関節リウマチや炎症性腸疾患におけるinfliximabも、効果が減弱する二次無効が報告されており、これらの無効例では、血中薬物濃度の低下が原因のひとつとして議論されている。したがって、これらの抗体医薬を使用する上で、臨床現場における有効治療濃度の評価や投与計画の設定、適正使用のための薬物動態学的なエビデンスの確立は急務である。また、irAEのような副作用発症と血中薬物濃度の関係は明らかになっておらず、簡便かつ迅速な抗体医薬の血中濃度測定法がないことにも原因がある。したがって、臨床で応用可能な迅速かつ簡便で高精度な抗体医薬の血中濃度分析法が要求される。

ICIであるニボルマブ(NIVO)は、ヒトPD-1に対するヒト型IgG4モノクローナル抗体であり、悪性黒色腫や非小細胞肺癌をはじめ多くの腫瘍において優れた効果を示す免疫チェックポイント阻害薬である<sup>1)</sup>。PD-1は活性化したリンパ球(T細胞、B細胞及びナチュラルキラーT細胞)及び骨髄系細胞に発現するCD28ファミリー(T細胞の活性化を補助的に正と負に制御する分子群)に属する受容体である。PD-1は抗原提示細胞に発現するPD-1リガンド(PD-L1及びPD-L2)と結合し、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節している<sup>1,2)</sup>。NIVOはPD-1に結合し、PD-1リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的なT細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞障害活性を増強することで持続的な抗腫瘍効果を示すことが確認されている<sup>1,3)</sup>。

NIVOは、母集団薬物動態(PPK)モデル及び曝露反応(E-R)モデルを利用したシミュレーションの結果から、「3mg/kgの2週間間隔投与」に対する固定用量としての「240mgの2週間間隔投与」及び「480mgの4週間間隔投与」のリスク-ベネフィットプロファイルが同等であるという証拠が得られた<sup>4,5)</sup>。これにより、2018年8月に体重換算用量から固定用量「240mgの2週間間隔投与」への用法・用量の変更が、2020年9月に「480mgの4週間間隔投与」の用法・用量の追加が承認された<sup>1)</sup>。固定用量の投与量は、準備時間の短縮や投与の容易さを向上させることにつながる<sup>4)</sup>。また、「480mgの4週間間隔投与」では、治療の頻度がより少なくなることで、患者と介護者の利便性と柔軟性を高める<sup>5)</sup>。しかし、薬物動態データ及び曝露・反応関係に関する主な発表データは、特定の患者を対象に実施された臨床試験から得られたものであり、実臨床において患者の定常状態における血漿中濃度をレジメン毎に比較したデータは殆どない。

### 2. 研究の目的

Todorokiらは抗体医薬の新規捕捉分子として、抗体医薬bevacizumabの相補性決定部位(CDR)と特異的に結合する抗イディオタイプDNAアプタマーの開発に成功し、このアプタマーを利用した2種類の血中薬物濃度測定法を報告している<sup>6,7)</sup>。DNAアプタマーとは、特定の分子ターゲットに特異的に結合するDNA分子であり、抗体とは異なり化学合成により安価かつ均質に作製でき、化学修飾も容易である。抗bevacizumabアプタマーの解離定数( $K_d$ )は130nMであり、一般的な抗抗体の親和性には劣るもののELISAプレートや磁気ビーズ上に高密度で固定化した場合、bevacizumabと2:1で結合できることから、みかけの $K_d$ 値は12nMと1桁向上し、バイオアナリシスを実施するうえで十分な親和性を有していた。また、本アプタマーとbevacizumabのFab'断片の複合体をX線結晶構造解析結果より、アプタマーはFab'断片の長鎖部分の3箇所全てのCDRと多点相互作用しており、本アプタマーの高い特異性と親和性の理由が明らかとなった。本研究では、HER2陽性乳がんの治療薬であるpertuzumabおよびCD20陽性の非ホジキンリンパ腫の治療薬であるrituximabを選択的に認識する抗イディオタイプDNAアプタマーの開発を目的として、獲得したアプタマーの評価と血中薬物濃度測定に向けた検討を行った。

また、臨床におけるNIVOの奏効率は20~25%程度であり<sup>8-10)</sup>、無効例では血中濃度の低下が原因のひとつとして議論されている。Basakら<sup>11)</sup>は、実臨床の非小細胞肺癌(NSCLC)患者におけるNIVOの曝露量について、高曝露群では全生存期間(OS)が有意に延長したが、無増悪生存期間(PFS)に関しては有意差が認められなかったと発表している。一方で、NIVOで治療した転移性メラノーマ患者を対象とした2つの臨床試験は、PPKモデルを用いて予測した初回投与後のNIVOの時間平均濃度と生存率との間に関連性がないことを確認している<sup>12,13)</sup>。Bellesoeurら<sup>14)</sup>は、実臨床のNSCLC患者におけるNIVOの曝露量は有効性と安全性の両方に影響を与えないことを確認している。また、がん免疫療法には特有の免疫関連有害事象(irAE)があり、その曝露と安全性の関係性はまだ十分に理解されていない<sup>15)</sup>。このように、NIVOの血漿中濃度と治療効果・副作用との関係性については様々な議論がなされており未だ不明な点が多い。

本研究では、「240mgの2週間間隔投与」と「480mgの4週間間隔投与」の投与レジメン毎の定常状態における血漿中濃度の違いを明らかにすること、及びNIVOの血漿中濃度と治療効果・副作用との関連を明らかにすること

も目的とした。

### 3. 研究の方法

#### アプタマーの評価と血中薬物濃度測定開発

抗イディオタイプ DNA アプタマー探索は、試験管内進化法 (SELEX 法) を改良して行った。本法では、24 塩基のランダム配列とプライマー結合部位からなる 66 塩基の一本鎖オリゴ DNA 混合物 (TCG TCT TCC GTC AAC TAC TTT (N24) TTT CTC AAT AGC GAC ACC GTA) を初期ライブラリとし、protein A 修飾磁性ビーズ (Dynabeads) に固定化した pertuzumab または rituximab への結合親和性からアプタマー候補 DNA をスクリーニングした。親和性を示した候補 DNA を PCR 増幅後、次スクリーニングに利用した。SELEX の中期ラウンドにおいては、各医薬品のリガンドタンパク質 (HER2、CD20) をスクリーニング時に添加することで CDR に結合していた候補配列のみを溶出・回収した。さらに後期ラウンドにおいてはヒト IgG1 に結合する DNA を除外するためにヒト IgG1 固定化磁気ビーズによるカウンターセレクションを行なった。これらの過程を複数回繰り返すことで、各抗体医薬に親和性を示す候補 DNA が濃縮された。このとき得られた DNA を受託解析により配列決定後、個別に化学合成し、enzyme-linked oligonucleotide assay (ELONA 法) により各抗体医薬に対する結合親和性および選択性を評価した。得られたアプタマーを先に開発した Enzyme Linked Aptamer Assay (ELAA) 法<sup>6)</sup>に適用することで多検体血中薬物濃度同時分析法としての有用性を評価した。

#### NIVO 血中濃度解析対象患者

対象患者は 2022 年 2 月から 2022 年 8 月の期間に、岐阜大学医学部附属病院泌尿器科において NIVO が投与された患者のうち文書による同意を取得できた 17 名の患者を研究対象とした。抗体医薬投与当日の検査時の採血における残余検体を使用した。採取した血液検体は直ちに匿名化を行い、分析を行うまで -80°C で保存した。

本研究を実施するにあたり、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省・厚生労働省・経済産業省、令和 4 年 3 月 10 日改正)」を遵守した。本研究は、すべての施設の倫理審査委員会の承認のもと実施した。

#### 調査項目

カルテより性別、年齢、体重、身長、基礎疾患、合併症、NIVO 投与量、NIVO 投与期間、併用薬、治療ライン、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象、臨床検査値を調査した。

#### 血漿中薬物濃度測定法

血漿中薬物濃度の測定には ELISA キット (BioSim™ Nivolumab (Human) ELISA Kit, ab237651 Nivolumab ELISA Kit) を用いた。マイクロプレートリーダーで基準波長を 650nm に設定し、450nm での吸光度を測定した。GraphPad Prism ソフトウェアを用いて 4PL の計算フィットを生成し、データ分析を行った。血漿中濃度は新規の NIVO 投与開始もしくは NIVO の用量変更から 124 日以降の定常状態<sup>16)</sup>と irAE 発現時に測定した。

#### 効果判定・統計解析

治療効果は、「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン-日本語訳 JCOG 版-」に基づき判定した。NIVO 血漿中濃度と治療効果の比較、NIVO 血漿中濃度と irAE 発現の比較、投与レジメンと NIVO 血漿中濃度の比較には Mann Whitney's U test を使用した。

### 4. 研究成果

#### アプタマーの評価と血中薬物濃度測定開発

改良 SELEX 法により、ヒト IgG には結合せず高親和性・高選択性を示す抗イディオタイプ DNA アプタマーとして pertuzumab で 22 個、rituximab で 17 個の候補配列を得た。これらの配列を ELONA 法により評価した結果、pertuzumab は Per-13r#17、rituximab は Rit-11r#3 配列が最も高い化学発光強度を与えた (Fig. 1)。両配列をマイクロプレート上に固定化し、対象薬物溶液の希釈順列を添加することで得られたスキャッチャードプロットにより各アプタマーの解離定数  $K_d$  を算出した。その結果、Per-13r#17 の  $K_d$  は 452 nM、Rit-11r#3 は 14 nM と算出された。いずれのアプタマーも既存の抗抗体以上の親和性は示さなかったものの、nM レベルの  $K_d$  値離を示したことから、ELAA 法による血中薬物濃度測定へと適用した。

ELAA 法では、活性エステルが修飾された 96 穴マイクロプレートにアミノ基修飾 DNA アプタマーを化学結合後、抗体医薬が含まれる血漿試料を加え、抗体医薬を選択的に捕集する。その後、IgG の Fc 部位と結合する protein A と西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) の複合体を結合させ、アプタマー - 抗体医薬 - protein A-HRP 複合体のサンドイッチ構造を形成させる。最後に、HRP 酵素反応による発色をマイクロプレートリーダーで吸光度定量した。

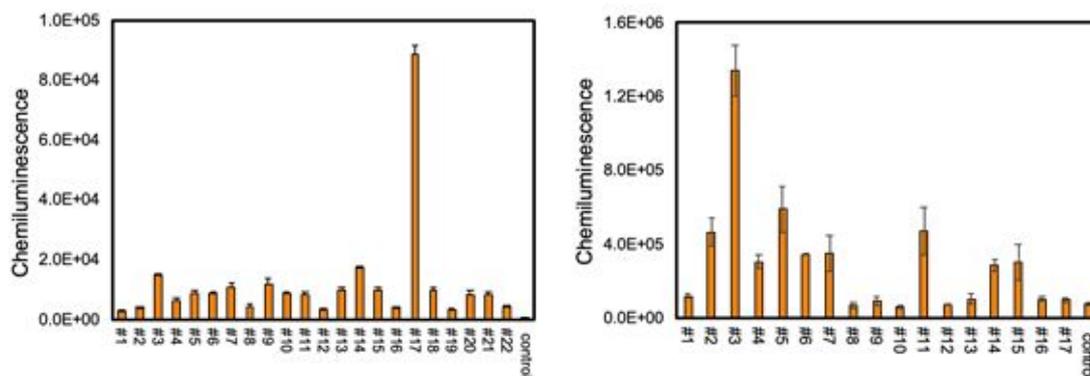


Fig. 1 ELONA 法によるアプタマー候補配列の親和性評価結果 (左 pertuzumab, 右 rituximab)

Per-13r#17 をマイクロプレートに固定し、pertuzumab 添加血漿試料を分析したときのバリデーションの結果、定量下限 (LLOQ) は 20  $\mu\text{g/mL}$ 、定量上限 (ULOQ) は 2  $\text{mg/mL}$ 、真度は  $\pm 15.2\%$  以下、精度は 7.2% 以下、相関係数は  $R^2 = 0.994$  であった。同様に Rit-11r#3 をマイクロプレートに固定し、rituximab 添加血漿試料を分析したときのバリデーションの結果、LLOQ は 500  $\text{ng/mL}$ 、ULOQ は 100  $\mu\text{g/mL}$ 、真度は  $\pm 14.0\%$  以下、精度は 2.0% 以下、相関係数は  $R^2 = 0.994$  であった。

#### 患者背景

同意の得られた患者は 17 名であった。性別では、男性が 8 名・女性が 9 名であり、年齢の中央値は 68 歳であった。患者全体の投与レジメンの内訳は 240  $\text{mg}$  の 2 週間間隔投与が 8 名、480  $\text{mg}$  の 4 週間間隔投与が 8 名、そして 240  $\text{mg}$  の 4 週間間隔投与が 1 名であった。治療ラインは NIVO の治療ラインを表記した。詳細は Table1 に示した。

Table 1 患者背景

患者背景	全体 n=17	240mg/2週間 n=8	480mg/4週間 n=8
性別：n (%)			
男性	8 (47.1)	6 (75.0)	2 (25.0)
女性	9 (52.9)	2 (25.0)	6 (75.0)
年齢 (歳)：中央値 (最小値-最大値)	68 (46-87)	70 (58-87)	67 (46-80)
体重 (kg)：平均値 $\pm$ SD	55.8 $\pm$ 9.8	56.6 $\pm$ 4.6	55.2 $\pm$ 13.5
治療ライン			
1	8	3	4
2	4	2	2
3	3	2	1
4	2	1	1
併用薬：n (%)			
イビリムマブ	5 (29.4)	3 (37.5)	2 (25.0)
カボザンチニブ	2 (11.8)	0	2 (25.0)

#### NIVO 血漿中濃度と治療効果

240  $\text{mg}$  の 2 週間間隔投与または 480  $\text{mg}$  の 4 週間間隔投与の患者のうち、定常状態における血漿中濃度を測定できた 14 名の患者を腫瘍増大の有無で 2 群に分け、血漿中濃度の比較を行った。腫瘍増大の有った患者は 4 名、腫瘍増大のなかった患者は 10 名で、定常状態における平均血漿中濃度 ( $\pm$ SD) は、それぞれ 60.7 ( $\pm 38.8$ )  $\mu\text{g/mL}$ 、107.2 ( $\pm 33.0$ )  $\mu\text{g/mL}$  であった。統計学的な有意差は認められなかったが、腫瘍増大の無い群では腫瘍増大の有った患者群と比較して定常状態における平均血漿中濃度が約 1.76 倍高かった。

#### NIVO 血漿中濃度と irAE 発現

irAE 発現の有無と血漿中濃度の関係性の調査には、観察期間中に irAE が見られた 4 名の患者と、定常状態における血漿中濃度を測定できた患者のうち観察期間中に irAE が見られなかった 11 名の患者の計 15 名を含めた。irAE が見られた患者の irAE 発現時の血漿中濃度と、irAE が見られなかった患者の定常状態における血漿中濃度の比較を行ったところ、統計学的な有意差は認められなかった。irAE 発現時の血漿中濃度と、irAE が見られなかった患者の定常状態における血漿中濃度の平均値 ( $\pm$ SD) は、それぞれ 76.9 ( $\pm 18.6$ )  $\mu\text{g/mL}$ 、91.2 ( $\pm 44.4$ )  $\mu\text{g/mL}$  であった。

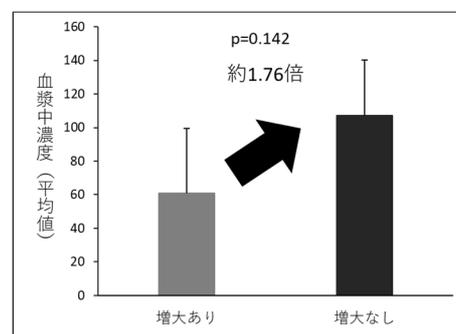


Fig. 2 腫瘍増大の有無と定常状態における血漿中濃度の関係性

## 投与レジメンと血漿中濃度

240mg の 2 週間間隔投与または 480mg の 4 週間間隔投与の患者のうち、定常状態における血漿中濃度を測定できた 14 名の患者について、投与レジメン毎の血漿中濃度の平均値を比較したところ、統計学的な有意差は認められなかった。投与レジメンの内訳は、240 mg の 2 週間間隔投与群 7 名、480 mg の 4 週間間隔投与群 7 名であった。240 mg の 2 週間間隔投与の患者群と 480 mg の 4 週間間隔投与の患者群の定常状態における血漿中濃度の平均値(±SD)は、それぞれ 91.3(±32.7)µg/mL、96.6(±47.0)µg/mL であった。

## 考察

本研究では、抗体医薬 pertuzumab および rituximab に対する抗イデオタイプ DNA アプタマーの探索を行った。獲得したアプタマー (Per-13r#17、Rit-11r#3) の  $K_d$  値は nM レベルであり、抗イデオタイプ抗体以上の親和性は示さなかったものの、高い結合親和性と、血中 IgG から選択的に対象物質のみを捕捉できる特異性を有していた。得られた配列はいずれも G4 構造と呼ばれる特徴的な 3 次構造を形成し得ることが示唆された。今後、配列の更なる最適化や低分子リガンドの共存による G4 構造の安定化により、アプタマーの親和性を大きく高められる可能性がある。獲得したアプタマーを用い、ハイスループットな血中薬物濃度測定法である ELAA 法を構築した。Pertuzumab 分析においては、治療濃度範囲である 50-300 µg/mL の測定には感度が不足していた。そのため、吸光度検出を化学発光検出に変更するなどの高感度化や、アプタマー自体の構造改変が必要であると考えられる。一方、rituximab 分析においては、治療濃度範囲である 50-500 µg/mL の測定に十分適用可能であることが示唆されたことから、今後臨床検体測定への利用が期待できる。

また、本研究では NIVO 投与と患者の血漿中濃度と治療経過について解析を行ったが、irAE 発現の有無と血漿中濃度との関連性は見られなかった。このことは以前の報告と一致している<sup>13,14</sup>。また、投与レジメン毎の定常状態における血漿中濃度の平均値は同等であり、これは以前報告された PPK モデル及び E-R モデルを利用したシミュレーションの結果と一致する<sup>5</sup>。これらのことから、「240 mg の 2 週間間隔投与」と「480 mg の 4 週間間隔投与」のどちらのレジメンも有効性・安全性の点で同等なものとして患者背景を考慮して選択できると考えられる。

腫瘍増大の有った患者群と腫瘍増大の無かった患者群の定常状態における血漿中濃度の平均値には、統計学的な有意差は認められなかった。これは NIVO で治療した転移性メラノーマ患者を対象とした 2 つの臨床試験<sup>12,13</sup>の結果や、実臨床の NSCLC 患者を対象とした Bellesoeur ら<sup>14</sup>の報告と一致している。しかし Basak ら<sup>11</sup>は実臨床の NSCLC 患者における NIVO 曝露量と OS との関連性を報告している。また、ヒト CTLA-4 に対するヒト型 IgG1 モノクローナル抗体であるイピリムマブに関する研究では、進行性メラノーマ患者における OS がイピリムマブへの曝露と用量の増加に伴って改善したと報告している<sup>17</sup>。本研究では統計学的な有意差は認められなかったものの、腫瘍増大の無かった患者群では腫瘍増大の有った患者群と比較して定常状態における平均血漿中濃度が約 1.76 倍高かった。このことから、血漿中濃度をコントロールすることでさらなる生存期間の延長を期待できる可能性も考えられる。

## 引用文献

- 1) オブジーボ点滴静注 医薬品インタビューフォーム, 小野薬品工業株式会社, 2023
- 2) Francisco LM, Sage PT, et al. *Immunol. Rev.*, 2010; 236: 219-242.
- 3) Okazaki T, Honjo T. *Int. Immunol.*, 2007; 19: 813-824.
- 4) Zhao X, Suryawanshi S, et al. *Ann. Oncol.*, 2017; 28: 2002-2008.
- 5) Long GV, Tykodi SS, et al. *Ann. Oncol.*, 2018; 29: 2208-2213.
- 6) Todoroki K, Yamada T, Mizuno H et al. *Anal. Sci.*, 2018; 34: 397-405.
- 7) Todoroki K, Mizuno H, Sugiyama E, et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2020; 179: 112991.
- 8) Topalian SL, Hodi FS, et al. *N. Engl. J. Med.*, 2012; 366: 2443-2454.
- 9) Brahmer J, Reckamp KL, et al. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 123-135.
- 10) Borghaei H, Paz-Ares L, et al. *N. Engl. J. Med.*, 2015; 373: 1627-1639.
- 11) EA. Basak, Koolen SLW, et al. *Eur. J. Cancer*, 2019; 109: 12-20.
- 12) Bajaj G, Gupta M, et al. *J. Clin. Pharmacol.*, 2017; 57: 1527-1533.
- 13) Wang X, Feng Y, et al. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 2016; 6: 40-48.
- 14) Bellesoeur A, Ollier E, et al. *Cancers*, 2019; 11: 1784. doi: 10.3390/cancers11111784.
- 15) Agrawal S, Feng Y, et al. *J. Immunother. Cancer*, 2016; 4: 72. doi: 10.1186/s40425-016-0177-2. eCollection 2016.
- 16) Brahmer JR, Drake CG, et al. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28: 3167-3175.
- 17) Feng Y, Roy A, et al. *Clin. Cancer Res.*, 2013; 19: 3977-3986.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Todoroki K, Isobe R, Yamada T, Saito T, Shimizu Y, Tsukakoshi K, Sugiyama E, Mizuno H, Hayashi H, Ikebukuro K	4. 巻 43
2. 論文標題 Development of a Lateral Flow Assay for Bevacizumab Using an Anti-Idiotypic DNA Aptamer as a Capture Molecule.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chromatography	6. 最初と最後の頁 73-77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15583/jpchrom.2022.008	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 南場千智、山崎瑞季、古溝奈緒、飯原大稔、鈴木昭夫、林 秀樹
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬ニボルマブの血漿中薬物濃度モニタリング
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2022
4. 発表年 2022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	大野 康 (Ohno Yasushi) (00334938)	岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授 (13701)	
研究分担者	平井 啓太 (Hirai Keita) (30740203)	静岡県立大学・薬学部・講師 (23803)	
研究分担者	飯原 大稔 (Iihara Hirotooshi) (40775095)	岐阜薬科大学・薬学部・研究員 (23701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	轟木 堅一郎  (Todoroki Kenichirou)  (70341451)	静岡県立大学・薬学部・教授    (23803)	
研究分担者	鈴木 昭夫  (Suzuki Akio)  (80775148)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授    (13701)	

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