

平成 28 年 10 月 21 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460040

研究課題名(和文) 選択的分離手法を駆使した抗体医薬の体内動態解析法の開発と臨床分析への展開

研究課題名(英文) Bioanalytical methods for therapeutic monoclonal antibodies using selective separation technique

研究代表者

轟木 堅一郎 (Kenichiro, Todoroki)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：70341451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年、抗体医薬の使用が進むにつれ、臨床現場における有効治療域濃度の維持や投与計画の設定、適正使用などのための血中薬物濃度分析の必要性が高まっている。我々は、アフィニティー精製と高温逆相LC (HT-RPLC) - 蛍光検出を組み合わせた抗体医薬の新規血漿薬物濃度分析法を開発した。我々の分析法は従来法と比べ、簡便かつ高感度、高精度な血中抗体医薬分析法であり、従来のELISA法やトリプシン消化-LC-MS/MS法に代替しうるポテンシャルを秘めており、製薬現場、臨床現場等での利用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed a simple, sensitive, accurate, and rapid analytical method for detecting therapeutic monoclonal antibodies in plasma samples using immunoaffinity purification and HT-RPLC with fluorescence detection. We successfully applied both methods to the bioanalyses of plasma samples obtained from cancer and RA patients who were administered each drug. The methods described here are applicable for planning optimal therapeutic programs, and also for the evaluation of biological equivalencies in the development of biosimilars.

研究分野：物理系薬学

キーワード：抗体医薬 HPLC分析

### 1. 研究開始当初の背景

近年、抗体医薬の使用が進むにつれ、臨床現場における有効治療域濃度の維持や投与計画の設定、適正使用などのための血中薬物濃度分析の必要性が高まっている。現在、抗体医薬の血中薬物濃度分析には、主に ELISA 法が用いられている。ELISA は高感度かつハイスループットな分析を可能とするが、交叉反応の可能性や分析精度に問題がある場合も多い。そのため、ELISA の測定結果を補完する特異性かつ信頼性の高い分析法の開発が望まれている。

### 2. 研究の目的

抗体医薬品に対する新規血中薬物濃度分析法を開発する。1 つは、改良したトリプシン消化-LC-MS/MS 法であり、もう 1 つは IgG に選択的な LC 分離を実現する高温逆相 LC を利用する。開発した分析法について分析バリデーションを実施し、各手法の有用性を実証する。更に臨床分析への適用として、抗ガン剤および関節リウマチ治療薬投与と患者の血中薬物濃度分析を行う。解析結果を各種診断マーカーの測定結果と照合し、治療効果の判定に役立てる。

### 3. 研究の方法

平成 25 年度

従来法の問題点を克服した簡便かつ迅速なトリプシン消化 LC-MS/MS による抗体医薬品の新規血漿中薬物濃度分析法を開発した。本法ではトリプシン固定化モノリススピンカラムを用いることで、トリプシン消化処理の簡便化と時間短縮を図った。また、MAYI-ODS カラムを分析カラムの前に配置することで、固相抽出操作のステップを省き、タンパク質や塩などの夾雑成分によるペプチド定量妨害の低減を図った。

平成 26 年度

イムノアフィニティー精製-高温逆相 LC 法を構築した。本法では、特異的抗体を修飾したアフィニティー磁気ビーズにより、IgG が多量に存在する血液試料の中から抗体医薬のみを選択的に捕集する。捕集した抗体医薬を IgG に対して高い分離と感度が期待できる高温逆相 LC-蛍光検出により分析することで、血漿中薬物濃度分析に十分な感度で分析可能となる。

平成 27 年度

昨年度開発した分析法は、臨床分析に十分な感度を有していたが、微量血液試料での分析や、低用量投与が予想される次世代型抗体医薬分析に適用するには、更なる高感度検出化が要求される。そこで、検出感度の向上に関する検討を行った。

### 4. 研究成果

平成 25 年度

対象医薬品には、関節リウマチ治療薬である tocilizumab、抗ガン剤である bevacizumab および cetuximab を用いた。本法は、分析バリデーションの構築後、関節リウマチ患者血漿中の tocilizumab 濃度分析に適用し、各種疾患マーカーとの比較による治療効果判定に適用できた。

平成 26 年度

アフィニティー精製の迅速化と回収率向上を期待して、直径約 2.8  $\mu\text{m}$  の磁気微粒子をアフィニティー精製用担体として使用した。抗体医薬品には bevacizumab および infliximab を使用した。作製したアフィニティービーズにより、ヒト血漿中から抗体医薬のみを選択的に捕集することができ、確立した高温逆相 LC 条件により、血漿成分の妨害を受けることなく抗体医薬品を 15 分以内に分析可能であった。また、分析バリデーションを実施したところ、1-20  $\mu\text{g/mL}$  の範囲において優れた定量性、精度が得られた。本法は LC-MS/MS を用いずとも十分な感度で簡便に血中薬物濃度分析が可能となることから、臨床現場での利用も期待できる。

平成 27 年度

検出感度向上のための具体的な施策として、(1) o-phthalaldehyde と 2-mercaptoethanol によるポストカラム蛍光誘導体化、(2) ヒト IgG の Fc 部位と特異的に結合する Zenon Human IgG labeling kit による蛍光標識法について検討した。その結果、前者では、ポストカラム蛍光誘導体化条件の最適化により、高温逆相 LC 分析において自然蛍光検出よりも 2 倍以上の高感度化を達成した。後者では、SEC 分析において抗体医薬との蛍光性複合体の生成が確認され、自然蛍光検出よりも 10 倍以上の高感度化を達成した。

以上、これら研究成果により、簡便かつ、高感度、高精度な血中抗体医薬分析法を確立することができた。本法は ELISA 法やトリプシン消化-LC-MS/MS 法に代替するポテンシャルを秘めており、製薬現場、臨床現場での利用が期待できる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 35 件)

1. K. Todoroki, Y. Ishii, K. Toyoda, T. Ikawa, J.Z. Min, K. Inoue, S. Akai, T. Toyo'oka: Dress-up chiral columns for the enantioseparation of amino acids based on fluororous separation. *Anal. Bioanal. Chem.*, **405**, 8121-8129 (2013).
2. K. Todoroki, H. Hashimoto, K. Machida, M. Itoyama, T. Hayama, H. Yoshida, H. Nohta, M. Nakashima, M.

- Yamaguchi: Fully automated reagent peak-free liquid chromatography fluorescence analysis of highly polar carboxylic acids using a column-switching system and fluoruous scavenging derivatization. *J. Sep. Sci.*, **36**, 232–238 (2013).
3. K. Inoue, T. Sakamoto, Y. Fujita, S. Yoshizawa, M. Tomita, J.Z. Min, K. Todoroki, K. Sobue, T. Toyo'oka: Development of a stable isotope dilution UPLC-MS/MS method for quantification of dexmedetomidine in a small amount of human plasma. *Biomed. Chromatogr.*, **27**, 853-858 (2013).
  4. H. Tsutsui, T. Mochizuki, K. Inoue, T. Toyama, N. Yoshimoto, Y. Endo, K. Todoroki, J.Z. Min, T. Toyo'oka: High-Throughput LC-MS/MS Based Simultaneous Determination of Polyamines Including N-Acetylated Forms in Human Saliva and the Diagnostic Approach to Breast Cancer Patients. *Anal. Chem.*, **85**, 11835-11842 (2013).
  5. Y. Mochizuki, S. Inagaki, M. Suzuki, J. Z. Min, K. Inoue, K. Todoroki, T. Toyo'oka: A novel derivatization reagent possessing a bromoquinolinium structure for biological carboxylic acids in HPLC-ESI-MS/MS. *J. Sep. Sci.*, **36**, 1883-1889 (2013).
  6. R. Nagao, H. Tsutsui, T. Mochizuki, T. Takayama, T. Kuwabara, J.Z. Min, K. Inoue, K. Todoroki, T. Toyo'oka: Novel chiral derivatization reagents possessing a pyridylthiourea structure for enantiospecific determination of amines and carboxylic acids in high-throughput liquid chromatography and electrospray-ionization mass spectrometry for chiral metabolomics identification. *J. Chromatogr. A*, **1296**, 111-118 (2013).
  7. T. Mochizuki, S. Taniguchi, H. Tsutsui, J.Z. Min, K. Inoue, K. Todoroki, T. Toyo'oka: Relative quantification of enantiomers of chiral amines by high-throughput LC-ESI-MS/MS using isotopic variants of light and heavy L-pyroglutamic acids as the derivatization reagents. *Anal. Chim. Acta.*, **773**, 76-82 (2013).
  8. K. Todoroki, K. Goto, T. Nakano, Y. Ishii, J.Z. Min, K. Inoue, T. Toyo'oka: 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholiniumchloride as an enantioseparation enhancer for fluorescence chiral derivatization-liquid chromatographic analysis of dl-lactic acid. *J. Chromatogr. A*, **1360**, 188–195 (2014).
  9. K. Todoroki, Y. Ishii, C. Miyauchi, S. Kitagawa, J. Z. Min, Koichi Inoue, Tomoyuki Yamanaka, Kuniaki Suzuki, Yuko Yoshikawa, Norio Ohashi, Toshimasa Toyo'oka: Simple and Sensitive Analysis of Histamine and Tyramine in Japanese Soy Sauces and Their Intermediates Using the Stable Isotope Dilution HILIC-MS/MS Method. *J. Agric. Food. Chem.* **62**, 6206-6211 (2014).
  10. K. Todoroki, T. Nakano, H. Watanabe, J.Z. Min, K. Inoue, Y. Ishikawa, T. Toyo'oka: Computational Prediction of Diastereomeric Separation Behavior of Fluorescent o-Phthalaldehyde Derivatives of Amino Acids. *Anal. Sci.*, **30**, 865-870 (2014).
  11. R. Tomita, K. Todoroki, K. Machida, S. Nishida, H. Maruoka, H. Yoshida, T. Fujioka, M. Nakashima, M. Yamaguchi, H. Nohta: Assessment of the Efficacy of Anticancer Drugs by Amino Acid Metabolomics Using Fluorescence Derivatization-HPLC. *Anal. Sci.*, **30**, 751-758 (2014).
  12. K. Inoue, T. Sakamoto, J.Z. Min, K. Todoroki, T. Toyo'oka: Determination of dicyandiamide in infant formula by stable isotope dilution hydrophilic interaction liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Chem.* **156**, 390-393 (2014).
  13. Y. Yokoyama, M. Tomatsuri, H. Hayashi, K. Hirai, Y. Ono, Y. Yamada, K. Todoroki, T. Toyo'oka, H. Yamada, K. Itoh: Simultaneous microdetermination of bosentan, ambrisentan, sildenafil, and tadalafil in plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry for pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **89**, 227–232 (2014).
  14. S. Fujii, T. Maeda, I. Noge, Y. Kitagawa, K. Todoroki, K. Inoue, J. Z. Min, T. Toyo'oka: Determination of acetone in saliva by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection and the monitoring of diabetes mellitus patients with ketoacidosis. *Clin. Chim. Acta*, **430**, 140-144 (2014).

15. T. Mochizuki, K. Todoroki, K. Inoue, J.Z. Min, T. Toyo'oka: Isotopic variants of light and heavy L-pyroglutamic acid succinimidyl esters as the derivatization reagents for DL-amino acid chiral metabolomics identification by liquid chromatography and electrospray ionization mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, **811**, 51-59 (2014).
16. T. Kuwabara, T. Takayama, K. Todoroki, K. Inoue, J.Z. Min, T. Toyo'oka: Evaluation of a series of prolylamidopyridine as the chiral derivatization reagents for enantioseparation of carboxylic acids by LC-ESI-MS/MS and the application to human saliva. *Anal. Bioanal. Chem.*, **406**, 2641-2649 (2014).
17. J.Z. Min, A. Matsumoto, G. Li, Y.-Z. Jiang, H. Yu, K. Todoroki, K. Inoue, T. Toyo'oka: A quantitative analysis of the polyamine in lung cancer patient fingernails by LC-ESI-MS/MS. *Biomed. Chromatogr.* **28**, 492-499 (2014).
18. T. Takayama, M. Suzuki, K. Todoroki, K. Inoue, J.Z. Min, R. Kikura-Hanajiri, Y. Goda, T. Toyo'oka: UPLC-ESI-MS/MS based determination of metabolism of several new illicit drugs, ADB-FUBINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA, QUPIC, 5F-QUPIC and  $\alpha$ -PVT, by human liver microsome. *Biomed. Chromatogr.*, **28**, 831-838 (2014).
19. K. Abe, N. Takai, K. Fukumoto, N. Imamoto, M. Tonomura, M. Ito, N. Kanegawa, K. Sakai, K. Morimoto, K. Todoroki, O. Inoue: In vivo imaging of reactive oxygen species in mouse brain by using [<sup>3</sup>H]Hydromethidine as a potential radical trapping radiotracer. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34**, 1907-1913 (2014).
20. Y. Sakaguchi, T. Hayama, H. Yoshida, M. Itoyama, K. Todoroki, M. Yamaguchi, H. Nohta: Liquid chromatography/tandem mass spectrometry with fluorous derivatization method for selective analysis of sialyl oligosaccharides. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **28**, 2481-2489 (2014).
21. J.Z. Min, Y. Morota, Y.-Z. Jiang, G. Li, D. Kang, H. Yu, K. Inoue, K. Todoroki, T. Toyo'oka: Rapid and sensitive determination of diacetylpolyamines in human fingernail by ultraperformance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Eur. J. Mass Spectrom.*, **20**, 477-486 (2014).
22. K. Inoue, C. Tanada, H. Nishikawa, S. Matsuda, A. Tada, Y. Ito, J.Z. Min, K. Todoroki, N. Sugimoto, T. Toyo'oka, H. Akiyama. Evaluation of gardenia yellow using crocetin from alkaline hydrolysis based on ultra high performance liquid chromatography and high-speed countercurrent. *J. Sep. Sci.*, **37**, 3619-3624 (2014).
23. K. Todoroki, Y. Ishii, T. Ide, J.Z. Min, K. Inoue, X. Huang, W. Zhang, Y. Hamashima, T. Toyo'oka: Advanced dress-up chiral columns: New removable chiral stationary phases for enantioseparation of chiral carboxylic acids. *Anal. Chim. Acta*, **882**, 101-111 (2015).
24. T. Nakano, K. Todoroki, Y. Ishii, C. Miyauchi, A. Palee, J.Z. Min, K. Inoue, K. Suzuki, T. Toyo'oka: An easy-to-use excimer fluorescence derivatization reagent, 2-chloro-4-methoxy-6-(4-(pyren-4-yl)butoxy)-1,3,5-triazine, for use in the highly sensitive and selective liquid chromatography analysis of histamine in Japanese soy sauces. *Anal. Chim. Acta*, **880**, 145-151 (2015).
25. K. Todoroki, T. Nakano, Y. Ishii, K. Goto, R. Tomita, T. Fujioka, J.Z. Min, K. Inoue, T. Toyo'oka: Automatic analyzer for highly polar carboxylic acids based on fluorescence derivatization-liquid chromatography. *Biomed. Chromatogr.*, **29**, 445-451 (2015).
26. N. Kishikawa, K. Todoroki: The Creation of Useful Analytical Tools to Elucidate Biological Phenomena. *Yakugaku Zasshi*, **135**, 189-190 (2015).
27. K. Todoroki: Development of HPLC Analysis methods for Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Yakugaku Zasshi*, **135**, 213-218 (2015).
28. K. Todoroki, T. Nakano, Y. Eda, K. Ohyama, H. Hayashi, D. Tsuji, J.Z. Min, K. Inoue, N. Iwamoto, A. Kawakami, Y. Ueki, K. Itoh, T. Toyo'oka: Bioanalysis of bevacizumab and infliximab by high-temperature

- reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection after immunoaffinity magnetic purification. *Anal. Chim. Acta*, **916**, 112-119 (2016).
29. T. Takayama, T. Mochizuki, K. Todoroki, J.Z. Min, H. Mizuno, K. Inoue, H. Akatsu, I. Noge, T. Toyo'oka: A novel approach for LC-MS/MS-based chiral metabolomics fingerprinting and chiral metabolomics extraction using a pair of enantiomers of chiral derivatization reagents. *Anal. Chim. Acta*, **898**, 73-84 (2015).
  30. K. Inoue, C. Tanada, T. Sakamoto, H. Tsutsui, T. Akiba, J.Z. Min, K. Todoroki, Y. Yamano, T. Toyo'oka: Metabolomics approach of infant formula for the evaluation of contamination and degradation using hydrophilic interaction liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *Food Chem.*, **181**, 318-324 (2015).
  31. T. Mochizuki, T. Takayama, K. Todoroki, K. Inoue, J.Z. Min, T. Toyo'oka: Towards the chiral metabolomics: Liquid chromatography-mass spectrometry based DL-amino acid analysis after labeling with a new chiral reagent, (S)-2,5-dioxopyrrolidin-1-yl-1-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate, and the application to saliva of healthy volunteers. *Anal. Chim. Acta.*, **875**, 73-82 (2015).
  32. T. Takayama, T. Kuwabara, T. Maeda, I. Noge, Y. Kitagawa, K. Inoue, K. Todoroki, J.Z. Min, T. Toyo'oka: Profiling of chiral and achiral carboxylic acid metabolomics: synthesis and evaluation of triazine-type chiral derivatization reagents for carboxylic acids by LC-ESI-MS/MS and the application to saliva of healthy volunteers and diabetic patients. *Anal. Bioanal. Chem.*, **407**, 1003-1014 (2015).
  33. K. Uno, T. Takayama, K. Todoroki, K. Inoue, J.Z. Min, H. Mizuno, T. Toyo'oka: Evaluation of a Novel Positively-Charged Pyrrolidine-Based Chiral Derivatization Reagent for the Enantioseparation of Carboxylic Acids by LC-ESI-MS/MS. *Chromatography*, **36**, 57-60 (2015).
  34. J.Z. Min, Y. Tomiyasu, T. Morotomi, Y.-Z. Jiang, G. Li, Q. Shi, H. Yu, K. Inoue, K. Todoroki, T. Toyo'oka: First observation of N-acetyl leucine and N-acetyl isoleucine in diabetic patient hair and quantitative analysis by UPLC-ESI-MS/MS. *Clin. Chim. Acta*, **444**, 143-148 (2015).
  35. X.-L. Li, G. Li, Y.-Z. Jiang, D. Kang, C. H. Jin, Q. Shi, T. Jin, K. Inoue, K. Todoroki, T. Toyo'oka, J.Z. Min: Human nails metabolite analysis: A rapid and simple method for quantification of uric acid in human fingernail by high-performance liquid chromatography with UV-detection. *J. Chromatogr. B*, **1002**, 394-398 (2015).
- 〔学会発表〕(計 37 件)
1. 大鹿雄美、林 秀樹、轟木堅一郎、坪井声示、松山耐至、辻 大樹、井上和幸、豊岡利正、山田 浩、伊藤邦彦：抗イデオタイプリコンビナント Fab を用いた生物学的製剤の血中濃度測定法の構築、第 59 回 日本薬学会東海支部総会・大会（名古屋）要旨集、p.49、2013 年 7 月 6 日。
  2. 豊田耕司、轟木堅一郎、林 秀樹、坪井声示、松山耐至、関 俊哲、井之上浩一、伊藤邦彦、豊岡利正：トリプシン消化 LC/MS/MS による抗体医薬品の血漿薬物濃度分析法の開発、第 24 回クロマトグラフィー科学会議（東京）要旨集、pp.47-48、2013 年 11 月 12 日。
  3. 豊田耕司、轟木堅一郎、林 秀樹、坪井声示、松山耐至、関 俊哲、井之上浩一、伊藤邦彦、豊岡利正：トリプシン消化 LC/MS/MS による血漿中抗体医薬品の分析、新アミノ酸分析研究会 第 3 回学術講演会（東京）、要旨集、p.24、2013 年 12 月 2 日。
  4. K. Todoroki, Y. Ishii, K. Toyoda, J.Z. Min, K. Inoue, S. Akai, T. Toyo'oka: Dress-Up Chiral Columns for the Enantioseparation of Amino Acids Based on Fluorous Separation: *The 39th International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (Amsterdam, Netherland)*, Abstract book p.74, June 17, 2013.
  5. Y. Ishii, K. Todoroki, K. Toyoda, J. Z. Min, K. Inoue, T. Toyo'oka: Dress-up chiral columns for the enantioseparation of amino acids based on fluoruous separation. *RSC International Conference 2013 (Makuhari, Japan)*, Abstract book p.28, September 5, 2013.
  6. K. Todoroki, A. Nakane, K. Toyoda, Y. Sato, H. Hayashi, T. Kai, J.Z. Min, K. Inoue, S. Kudoh, K. Itoh, T. Toyo'oka: Separation behavior characterization of therapeutic monoclonal antibody preparations by high-temperature reversed-phase LC using wide pore core-shell column. *The 40th International Symposium on High*

- Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (Tasmania, Australia)*, Abstract book p.132, November 20, 2013.
7. K. Tanaka, W. Hedgepeth, A. Nomura, T. Yamaguchi, Y. Sato, K. Todoroki: High Sensitivity Glycan Profiling in Antibody Drugs Using the RF-20Axs Fluorescence Detector. *Eastern Analytical Symposium & Exposition (New Jersey, USA)*, Abstract book p.40, November, 18-20, 2013.
  8. 轟木堅一郎:LCMS-8040 を用いた医薬品および食品関連物質の簡便かつ高感度な分析法の開発、*島津食品分析セミナー in 静岡 (静岡)* 招待講演、2014 年 7 月 8 日。
  9. 中野達基、江田康拓、轟木堅一郎、関 俊哲、井之上浩一、豊岡利正：イムノアフィニティー精製-高温逆相 LC による抗体医薬品の血漿中薬物濃度分析法の開発、*第 12 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 2014 (箱根)*、2014 年 7 月 14 日。
  10. K. Goto, T. Nakano, Y. Ishii, K. Todoroki, J.Z. Min, K. Inoue, T. Toyo'oka: 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride as an enantioseparation enhancer for fluorescence chiral derivatization - liquid chromatographic analysis of DL-lactic acid. *RSC International Conference 2014 (Makuhari, Japan)*, Abstract book p.23, September 4, 2014.
  11. Y. Ishii, K. Todoroki, T. Ide, J.Z. Min, K. Inoue, Y. Hamashima, T. Toyo'oka: Dress-up chiral column: a new separation device for chiral compounds. *RSC International Conference 2014*, (Makuhari, Japan), Abstract book p.63, September 5, 2014.
  12. 江田康拓、中野達基、轟木堅一郎、関 俊哲、井之上浩一、豊岡利正：イムノアフィニティー精製-高温逆相 LC による抗体医薬品の血漿中薬物濃度分析法の開発、*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 2014*、要旨集、p68、2014 年 11 月 9 日。
  13. 江田康拓、中野達基、轟木堅一郎、関 俊哲、井之上浩一、豊岡利正：イムノアフィニティー精製-高温逆相 LC による抗体医薬品の血中薬物濃度分析法の開発、*新アミノ酸分析研究会第 4 回学術講演会 (東京)* 2014 年 11 月 17 日。
  14. 中野達基、江田康拓、轟木堅一郎、関 俊哲、井之上浩一、豊岡利正：イムノアフィニティー磁気ビーズと高温逆相 LC を組み合わせた抗体医薬の血中薬物濃度分析、*第 25 回クロマトグラフィー科学会議 (京都)* 2014 年 12 月 12 日。
  15. 轟木堅一郎：抗体医薬品の血中分析法について、*島津バイオ医薬セミナー2015 (東京)*、招待講演、2015 年 5 月 26 日。
  16. T. Nakano, Y. Eda, K. Todoroki, H. Mizuno, J.Z. Min, K. Inoue, T. Toyo'oka: Bioanalysis for therapeutic monoclonal antibodies using affinity purification-high temperature reversed phase chromatography. *RSC International Conference 2015 (Makuhari, Japan)*, Abstract book p.41, September 4, 2015.
  17. T. Saito, K. Abe, Y. Yamamoto, N. Savory, K. Todoroki, K. Ikebukuro: Detection of anti-VEGF antibody bevacizumab using DNA aptamer. *The 42nd International Symposium on Nucleic Acids Chemistry (Himeji, Japan)*, September 23, 2015.
  18. 中野達基、江田康拓、轟木堅一郎、水野初、関 俊哲、豊岡利正：イムノアフィニティー精製-高温逆相 LC における抗体医薬の高感度検出化に関する検討、*第 26 回クロマトグラフィー科学会議 (福岡)* 要旨集 p33、2015 年 11 月 12 日。
  19. 轟木堅一郎：LC を基盤とした抗体医薬の血中薬物濃度分析法の開発、*第 26 回クロマトグラフィー科学会議 (福岡)* 依頼講演、要旨集 p10、2015 年 11 月 13 日。
  20. 轟木堅一郎：抗体医薬の新規血中薬物濃度分析法の開発研究、*日本薬物動態学会第 30 回年会*、招待講演、要旨集 p98、2015 年 11 月 14 日。
  21. 轟木堅一郎：フルオラス科学を応用した生体成分分析、*第 9 回日本化学会東海支部若手研究者フォーラム～分析化学の最前線～ (名古屋)* 2015 年 12 月 3 日。
  22. 中野達基、江田康拓、轟木堅一郎、水野初、関 俊哲、豊岡利正：抗体医薬のイムノアフィニティー精製-高温逆相 LC 分析の高感度化を実現する各種蛍光標識法の検討、*新アミノ酸分析研究会第 5 回学術講演会 (東京)* 要旨集 p27、2015 年 12 月 7 日。
- 〔図書〕(計 0 件)
- 〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)
- 〔その他〕  
ホームページ等  
所属研究室ウェブサイト  
<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~analchem/>
- ## 6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
轟木 堅一郎 (Todoroki Kenichiro)  
静岡県立大学・薬学部・准教授  
研究者番号：70341451
  - (2) 研究分担者  
林 秀樹 (Hayashi Hideki)  
岐阜薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号：00419665