

- バイオ後続品の評価に関する研究 -

研究分担者：石井 明子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第二室）

研究協力者：西村 和子（国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 第二室）

研究要旨

国内外で開発が活発化しているバイオ後続品に関して、日米欧における製品開発とガイドライン整備の動向を調査した。2013年は、世界で初めて、抗TNF抗体、及び、卵胞刺激ホルモンの後続品が欧州で承認された他、日本でもフィルグラスチムの後続品が承認され、バイオ後続品の承認件数がこれまでで最多であった。欧州では、総論、及び、非臨床・臨床ガイドラインの改訂案、ならびに、新たな品目別ガイドラインが発出された。これまでの知見の蓄積を踏まえ、日本においても指針の改定を考える時期にきていると思われる。これらの動向の他、バイオ後続品の評価において薬物動態の比較が重要となることを踏まえ、ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスの現状と課題に関して調査を行った。ほとんどの品目でリガンド結合法が用いられており、真度、精度等の分析能パラメータは、概ね、バイオアナリシスガイドラインで求められる水準であった。リガンド結合法の特徴として、目的物質と類似物質の識別が困難な場合があること、一部の医薬品では溶血の影響が生じる場合があること等から、生体試料中の薬物濃度測定結果を正しく評価するためには、分析法の特徴を十分に理解しておくことが重要と考えられた。

キーワード：バイオ後続品、薬物動態、バイオアナリシス

A. 研究目的

バイオ後続品は、先行品の独占的販売期間終了後に、先行品と同等/同質の品質・有効性・安全性を有する医薬品であることを示すデータに基づき、承認される。2006年以降、欧州を中心に、ソマトロピン、エポエチン アルファ、フィルグラスチムのバイオ後続品が承認されてきた。バイオ後続品に関するガイドラインも欧州が先行して整備を進め、現在は、総論、品質、非臨床・臨床ガイドラインの改訂作業が進められている他、各論ガイドラインの新たな策定が行われている。

バイオ後続品の開発では、新有効成分含有医薬品の開発と同様の品質特性解析に加え、品質の比較試験が必要である。品質比較試験の結果に応じて、非

臨床・臨床試験が行われ、先行品との同等性/同質性が評価される。バイオ後続品の有効性・安全性を確保しつつ、効率的な開発を推進するには、これらの試験の内容や実施方法について、蓄積しつつある知見をもとに、具体的な要件を明らかにしていくことが有用と考えられる。

本研究では、バイオ後続品の製品開発とガイドラインに関する最新の知見をもとに、バイオ後続品の開発に求められる要件を明らかにし、開発や審査の迅速化に資する日本の指針改定に関して考察することを目的とする。今年度は、ガイドラインの記載内容について国際比較を行った昨年度の調査研究に続き、日米欧における製品開発とガイドライン整備の国際動向を調査した。また、バイオ後続品の開発に

において、臨床試験における薬物動態（PK）の比較が必ず実施されていることから、薬物動態試験結果の評価に必要な要件を明らかにするため、ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス（生体試料中薬物濃度分析法）の現状と課題を調査した。

B. 研究方法

バイオ後続品の承認状況は、医薬品医療機器総合機構、FDA、及び、EMAの医薬品情報提供サイトから情報を収集した。

バイオアナリシスに関しては、医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品の承認審査情報サイト (<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>) に掲載されているペプチドおよびタンパク質医薬品の申請資料概要および審査報告書から情報を収集した。

薬物動態データについては、該当する医薬品の添付文書から日本人における薬物動態データを中心に収集した。

C. 研究結果

C.1 バイオ後続品の製品開発とガイドライン整備の国際的動向

C.1.1 日米欧におけるバイオ後続品の承認状況

2013年には、欧州において、somatotropin（Genotropin®）のバイオシミラー Somatropin Biopartners®、filgrastim（Neupogen®）のバイオシミラーGrastofil®、抗TNF抗体infiximab（Remicade®）のバイオシミラーInflectra®及びRemsima®、卵胞刺激ホルモンfollitropin alfaのバイオシミラーOvaleap®、日本では、フィルグラスチムの後続品フィルグラスチム[フィルグラスチム後続2]（フィルグラスチムBS注「NK」®、同「テバ」®）の計6製品が承認された（表1）。米国では、バイオシミラーに関するガイダンス案の公表後、これに沿った製品の承認例はない。

図1に示すとおり、バイオ後続品の承認件数は、2007年に最初のピークがあった後、減少傾向にあったが、2013年は、承認件数が顕著に増加した。抗体医薬品や卵胞刺激ホルモンのように、新たな製品群

が加わったことが特徴である。

表1 日米欧におけるバイオ後続品の開発動向

一般名	参照品 商品名	バイオ後続品/バイオシミラー 商品名	開発企業	承認年 欧州 米国 日本
insulin glargine	Lantus		Sanofi-Aventis	申請中 - -
somatropin	Genotropin	Omnitrope	Sandoz	2006 <2006>
somatropin	Humatrope	Valtropin	BioPartners, LG Life	2006 <2007>
somatropin	Genotropin	Somatropin Biopartners	BioPartners, LG Life	2013 - -
ソマトロピン	ジェトロピン	ソマトロピンBS注下注「サンド」	サンド	- - 2009
-	Eprex/Erypo	Binocrit	Sandoz	2007 - -
-	Eprex/Erypo	Epoetin alfa Hexal	Hexal Biotech	2007 - -
-	Eprex/Erypo	Abseamed	Medicine Arzneimittel	2007 - -
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Silapo	Sada Arzneimittel	2007 - -
epoetin zeta	Eprex/Erypo	Relasit	Hospira	2007 - -
エポエチン	カッパ〔エポエチン アルファ後続1〕	エスホー	エポエチン アルファBS注「JCR」	- - 2010
filgrastin	Neupogen	Tevagrastim	Teva Generics	2008 - -
filgrastin	Neupogen	Biograstim	CT Arzneimittel	2008 - -
filgrastin	Neupogen	Ratograstim	Rationpharm	2008 - -
filgrastin	Neupogen	Filgrastim Ratiopharm	Ratiopharm	2008 - -
filgrastin	Neupogen	Zarzio	Sandoz	2009 - -
filgrastin	Neupogen	Filgrastim Hexal	Hexal Biotech	2009 - -
filgrastin	Neupogen	Nivesim	Hospira	2010 - -
filgrastin	Neupogen	Grastofil	Apotex Europe	2013 - -
フィルグラスチム〔フィルグラスチム後続1〕	グラン	フィルグラスチムBS注「モナダ」、同「F」	神田 富士	- - 2012
フィルグラスチム〔フィルグラスチム後続2〕	グラン	フィルグラスチムBS注「NK」、同「テバ」	日本化薬、テバ	- - 2013
フィルグラスチム〔フィルグラスチム後続2〕	グラン	フィルグラスチムBS注「サンド」	サンド	- - 2014
follitropin alfa	Gonal-f	Ovaleap	Teva Pharma	2013 - -
follitropin alfa	Gonal-f		Merck Serono	申請中
infiximab	Remicade	Inflectra	Hospira	2013
infiximab	Remicade	Remsima	Cellston	2013
インフィキシマブ	レミケード		日本化薬	申請中

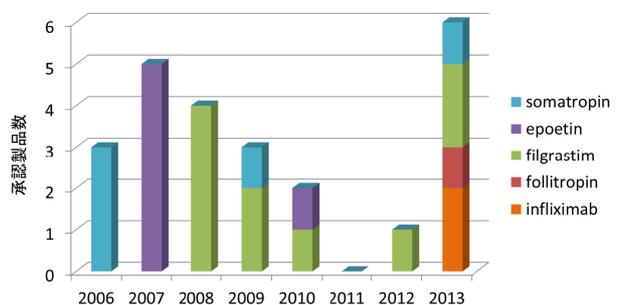


図1 日米欧におけるバイオ後続品の承認件数

フィルグラスチムのバイオ後続品は、2013年までに日本では、フィルグラスチム〔フィルグラスチム後続1〕及び、フィルグラスチム〔フィルグラスチム後続2〕が承認されている。いずれも、臨床試験では、健康成人を被験者として、PKの比較、及び、薬力学（PD）の比較が行われ、患者を対照とした有効性の同等性を検証する試験は行われていない。好中球数増加作用、及び造血幹細胞の末梢血中への動員作用が、臨床有効性を適切に反映するPDマーカーであるとの考えのもと、これらの同等性の評価結果に基づく判断がなされたものと思われる。

C.1.2 バイオ後続品に関するガイドライン策定状況

欧州では、2013年に総論ガイドライン、非臨床・臨床ガイドライン、及び、低分子量ヘパリンの非臨床・臨床ガイドラインの改訂案が公表された。また、インターフェロン ベータの非臨床・臨床ガイドラ

イン、卵胞刺激ホルモンの非臨床・臨床ガイドラインが新たに策定された（図2）。

日本では、2012年にバイオ後続品の一般的名称に関する通知が出されたが、バイオ後続品の指針自体は改訂されていない。また、米国では、ガイドライン案が公表された後、最終版は発出されていない。

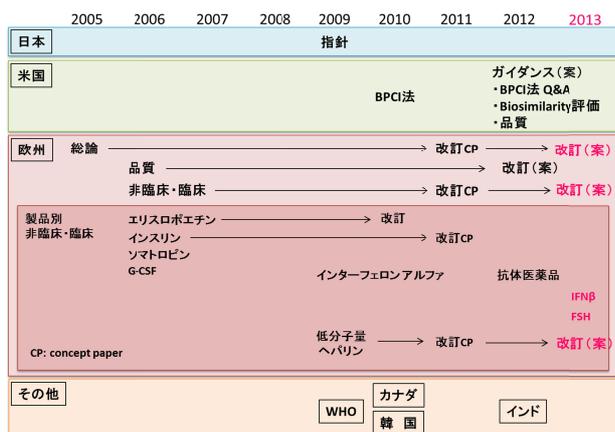


図2 バイオシミラーに関するガイドラインの策定動向

C.2 ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス

バイオ後続品の臨床試験では、PKの比較が必ず行われている。PKの比較においては、血中薬物濃度の経時的推移の比較が行われるため、薬物濃度測定結果の信頼性が、PKの適切な比較には必須である。近年、日米欧において、バイオアナリシス分析法バリデーションに関するガイドライン策定が進み、日本でも2013年7月にはクロマトグラフィーを用いるバイオアナリシスを対象としたガイドラインが公表された。これらの背景のもと、バイオ後続品のPK試験の要件に関連して、日本におけるペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスに関する現状と課題を調査した。

C.2.1 調査対象資料

2013年6月までに国内で承認されたペプチドおよびタンパク質医薬品103品目のうち、2001年以降の申請資料概要および審査報告書に生体試料中薬物濃度分析法に関する記載があった76品目を調査対象とした（表2）。

表2 調査対象とした医薬品

	承認品目数	調査対象品目数(2001年～)
ペプチド	13	11
ホルモン類	21	13
酵素類	11	10
血液凝固因子類	5	3
血清タンパク質	1	1
インターフェロン類	11	4
エリスロポエチン類	5	4
サイトカイン類	8	3
抗体	24	23
融合タンパク質	4	4

調査対象とした資料の申請区分は、(1)新有効成分含有医薬品、(2)新医療用配合剤、(3)新投与経路医薬品、(4)新効能医薬品、(5)新剤形医薬品、(6)新用量医薬品、(7)バイオ後続品、7つの区分であった。

C.2.2 分析法

76品目の生体試料中薬物濃度は、延べ85件の分析方法で測定されていた。抗体に結合した放射性核種の放射能を測定した1件（イブリツモマブチウセキタン）と生物活性を測定した9件（ペプチド1件、酵素4件、血液凝固因子類2件、インターフェロン類2件）以外は、リガンド結合法（Ligand Binding Assay：LBA）を利用したバイオアナリシスによる分析がなされていた。

最も多く使用されたのはELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）で44件あった。抗体、サイトカイン、エリスロポエチン、融合タンパク質のほとんどがELISAによる分析がなされていた。ペプチドやホルモン類ではRIA（radio immunoassay：放射免疫測定法）が多く使用されていた。そのほかECLIA（electrochemiluminescence immunoassay：電気化学発光免疫測定法）、TRFIA（time-resolved fluorescence immunoassay：時間分解蛍光免疫測定法）、SPR（surface plasmon resonance：表面プラズモン共鳴）、抗体捕獲バイオアナリシス、免疫抗体法が使用されていた（図3）。

76品目の中には、臨床試験の途中で、薬物濃度分析法を改良・変更したものもあった。インフリキシマブのELISAによる測定では、固相に用いた抗体を

ウサギ・ポリクローナル抗体からマウス・モノクローナル抗体に変更することにより定量限界値を低くしていた。パシリキシマブの場合、当初RIAで測定したが、RIAは内因性可溶性IL-2レセプターにより測定値が影響されるので、影響を受けにくいELISAに変更されていた。

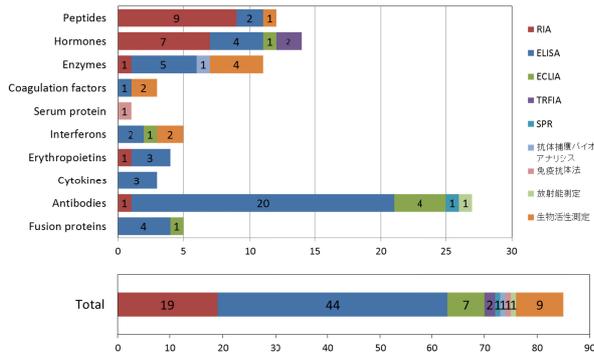


図3 ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシスに用いられた分析法

リキシセナチドのように国際ガイドラインに従って、マトリックスを臨床試験となるべく類似したものに变更した例もあった。また、リキシセナチドでは初期の臨床第 相の 1 試験でLC/MSによる測定も試みられたが、必要な感度が得られず、それ以降は使用されなかった。

そのほか、次のような問題点も指摘されている。ペグインターフェロン アルファ-2aで、標準試料中のPEG化位置異性体組成の相違による測定値への影響が認められた。ラニズマブでは、臨床検体をELISAで測定時、連続希釈で直線性が認められない例があったが、ECLIA法を開発し、バリデーションを実施して解決していた。

また、溶血の影響が問題となる例があった。例えば、インスリン デテミルでは溶血試料では赤血球からインスリン分解酵素が放出され、薬物濃度が低下することが報告されていた。

インスリン類では、赤血球由来の酵素により、薬物の分解が生じる可能性が指摘されている。インスリン デグルデグの測定では、溶血が測定結果に影響することを踏まえ、溶血の程度が高い試料は欠損値として処理するという対応がなされ、さらに、ISR

(Incurred samples reanalysis)として、実試料の再分析が行われていた。リラグルチドでも溶血した試料は高値が認められるため、測定値を除外するという対応がとられていた。

表3 分析法における問題と対処の例

項目	医薬品	問題とその対策
標準試料	ペグインターフェロンアルファ-2a	標準試料中のPEG化位置異性体組成の相違が測定値に影響する
平行性	ラニズマブ	臨床検体をELISA法で測定時、連続希釈で直線性が認められない例があった (ECLIA法を開発し、バリデーションを実施して解決)
溶血の影響	インスリンデテミル	赤血球からインスリン分解酵素が放出され薬物濃度が低下
安定性・マトリックスの影響(選択性)	インスリンデグルデグ インスリンアスパルト	⇒溶血●%超のサンプルは、欠損値として処理
	リラグルチド	溶血したサンプルは高値が認められた ⇒溶血したサンプルの測定値は除外

これらの他、アダリムマブ、オマリズマブ、ウステキヌマブ、ゴリムマブ等、いくつかの抗体では、ADA (抗薬物抗体) の存在が測定値を過小評価させる可能性も示唆されていた。

C.2.2 バリデーション

76品目、85件の分析方法のほとんどで分析方法に関する詳細なバリデーション結果が報告されていた。同じ測定法であっても、捕捉抗体や検出抗体の組み合わせを変えることにより、測定感度が大きく異なるものがあった。そのような場合、測定間でクロスバリデーションが行われていた。分析法の性能については、分析内・分析間ともに、概ね真度は±20%以内、精度は20%以内であり、一般的にバイオアナリシスに求められる水準をみたしていた。

ホルモン類が分析対象物質となるバイオアナリシスのバリデーションにおいて、特異性の評価を調べた例を表4に示す。

インスリン アスパルト、インスリン グラルギン、リラグルチド、メトレプレチンでは、目的物質と、天然型の内因性タンパク質が識別されず、薬物と内因性物質の総和を測定する分析法が用いられていた。リラグルチドでは、前処理により内因性物質を分解することにより、薬物のみを測定する方法がとられていた。

表4 ホルモン類のバイオアナリシスにおける特異性の評価結果

医薬品	内因性タンパク質との構造の違い	測定法	内因性タンパク質との交差反応性	内因性タンパク質と外因性タンパク質の判別方法
インスリン アスパルト	1aa	RIA	有(インスリン)	総インスリン濃度を測定し、外因性インスリン濃度をC-ペプチド補正法で算出
インスリン グラルギン	3aa	RIA	有(インスリン)	
インスリン デテムル	2aa+側鎖	ELISA	無	
インスリン グルリジン	3aa	RIA	無	
インスリン デグルデク	1aa+側鎖	ELISA	無	
リラグルチド	1aa+側鎖	ELISA	有(GLP-1)	試料を●℃でプレインキュベーションし、内因性GLP-1を分解
トレレプチン	1aa	ELISA, RIA	有(レプチン)	なし

C.2.3 薬物動態データ

添付文書による用法は、ペプチド、ホルモン、インターフェロン類、融合タンパク質のほとんどが反復皮下投与であった。抗体は、点滴静注と、皮下投与が多かった。

添付文書中に記載された薬物動態データにおいて、最高血中濃度(Cmax)、反復投与時の血中トラフ値を抜粋し、測定法バリデーションの定量範囲と比較検討した(表5)。

表5 ペプチドおよびタンパク質医薬品の薬物動態データ

分類	医薬品(一般名)	分子量	測定方法	マトリクス	定量範囲	PKデータ			
						対象	投与量・経路	C _{min} (谷中濃度)	C _{max}
ペプチド	エキセナチド	4,187	RIA	血清	1.5-500 pg/ml	日本人2型糖尿病患者 50ug 1日2回皮下投与	20pg/ml (8hr)	121pg/ml	1.30hr
	リキセナチド	4,858	ELISA	血清	10-150 pg/ml	日本人2型糖尿病患者 10ug 単回皮下投与		63.3pg/ml	2.01hr
抗体	トレレプチン	16,155	ELISA	血清	0.04-10 ng/ml	外国人健康成人 31例 0.05mg/kg 単回皮下投与	0.8ng/ml*	119ng/ml	4.3hr
	フォリロピド ベーカ	10,206 12,495	TRFIA	血清	0.05 IU/L-10	日本人健康成人女性 300IU 単回筋内投与	0.05IU (12.4hr), 0.01IU (26.4hr)*	6.8IU/L	38.4hr
インターフェロン	ダゲンテラフェロンアルファ2a	32,000	ECLIA	血清	50-2180pg/ml	C型肝炎患者 15例 1.5ug/kg 週1回皮下投与 1回目	97pg/ml	874pg/ml	40.2hr
エリスロポエチン	ダルベカミン アルファ	36,000	ELISA	血清	150-4000 pg/ml	日本人血液透析患者 20ug 単回静注	0.2ng/ml*	8ng/ml	34.5hr
抗体	セツキシマブ	151,800	SPR	血清	0.19-1,521 ug/ml	日本人胆管がん患者 400mg/m ² 単回点滴静注	5ug/ml*	287ug/ml	101hr
	パニムマブ	147,000	ECLIA	血清	78-2500 ng/ml	日本人、インドネシア人 400mg/m ² 単回点滴静注	19.8ug/ml	118ug/ml	6.7day
	ゾリマブ	150,000	ECLIA	血清	20-1000 ng/ml	日本人健康男性 12例 100mg 単回皮下投与	0.2 ug/ml*	6.72 ug/ml	12.6 day
融合タンパク質	アバセプト	92,000	ELISA	血清	1-30 ng/ml	日本人RA患者 28例 120mg 週1回皮下投与	31-36ug/ml (steady state)	43ug/ml	13.2day
	D3 アロスタム	59,085	ELISA	血清	18-500 pg/ml	慢性炎性性小腸炎 5-7ug/kg 反復皮下投与 少性発症患者 4例 下投与	35-100pg/mL	98-501 pg/ml	48-116 hr

ペプチド類の皮下投与時のCmaxは0.1~10ng/ml(20pM~5nM)、ホルモン類は約100ng/ml(約10nM)であった。抗体では、皮下投与時のCmaxは2~20ug/ml(0.02~0.5uM)、点滴静注時は20~500ug/ml(0.1~5uM)であった。定量範囲を超えるものが多く、生体試料を希釈して測定したと考えられる。トラフ値は、ほとんどの品目で定量範囲の中にあり、適切な定量範囲が設定されていたと考えられる。ただ、インターフェロンアルファコン-1の臨床試験で、健康成人に900万IUを単回皮下投与したとき、全例で定量限界未満であったという記載があった。(感度向上目的で生物活性測定法を新たに確立したが、試

料保存期間が長くなったため、薬物動態データは参考資料扱いとされた)

D. 考察

D.1 バイオ後続品ガイドラインについて

日本の指針の特徴として、以下の点が挙げられる。

- 1) 海外ガイドラインと概ね同じ方向であり、国際的整合性が保たれている。
- 2) 参照品を日本承認製品に限定している。
- 3) 臨床試験における非劣性試験の適用可能性に関する記載がない。
- 4) 免疫原性評価について、具体的な期間などは明示されていない。
- 5) 代替・混用に関する記載があるが、運用実態が不明である。
- 6) バイオ後続品の命名ルールが確立している。

日本においても、バイオ後続品の開発、審査の経験が蓄積してきていることから、2)~5)について、これまでの知見をもとに指針を見直すことが、バイオ後続品の開発と審査の迅速化、適正使用、普及促進の一助になると考えられる。

D.2 バイオアナリシスについて

ペプチドおよびタンパク質医薬品の生体試料中薬物濃度測定には、リガンド結合法が標準的手法として用いられていた。

低分子医薬品では、分子量が数百程度のものであるため、除タンパク質や液相抽出、固相抽出等の前処理、ならびに、液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、又はそれらと質量分析法を組み合わせた方法が標準的手法として用いられている。これに対して、高分子医薬品の場合は、液相抽出等の前処理により薬物を夾雑タンパク質から分離することが容易でないこともあり、低分子医薬品で確立されているような方法での生体試料中薬物濃度分析は一般に困難である。しかしその一方で、タンパク質の場合、それ自身が免疫原性を示し得るため、薬物を動物に免疫することにより、薬物に特異的に結合する抗体を調製することができる。また、薬物の

分子量が大きいため、結合試薬どうしの競合を起こさずに、複数の結合試薬を用いたリガンド結合法による分析法を構築することもできるなど、高分子医薬品は、リガンド結合法の構築に適した性質を持っている。ホルモン、サイトカイン等の生理活性タンパク質やその類縁体を医薬品とする場合、有効血中濃度が低いものが少なくないが、リガンド結合法では、それら医薬品の生体試料中濃度に見合う感度の分析法を構築することが可能である。

すなわち、高分子医薬品では、低分子医薬品で標準的手法として用いられているクロマトグラフィーを利用した分析法の構築が難しい一方で、抗体等の結合試薬の調製に適した分子量を持ち、結合試薬を利用することで、求められる性能を有する分析法の構築が可能である、という背景から、リガンド結合法が標準的な手法として用いられていると言えるだろう。

今回、国内で承認されたペプチドおよびタンパク質医薬品の申請資料概要および審査報告書中に記載されているバイオアナリシスについての情報を得て、測定上問題となった点やその解決法について考察した。併せて、薬物動態データを収集し、実際の測定データとの関連について考察した。

リガンド結合法を使った測定では、不均一性の高い薬物では、ロットにより薬物濃度分析に用いる結合試薬との結合性が異なる場合があり、注意が必要である。マトリックス中の妨害物質の影響を考慮し、平行性の評価が必要となる場合がある。また、インスリン等では試料の溶血の影響に留意する必要がある。内因性物質と構造が類似している医薬品では、内因性タンパク質との交叉反応性が認められる場合も多くある。内因性タンパク質との総濃度も必要な情報ではあるが、薬物だけの濃度の測定を可能にするためには、より特異性の高い分析法（LC/MSとのハイブリッド法など）の開発が望まれる。

E. 結論

1) バイオ後続品の開発は、欧州および日本で進んでおり、2013年は今までに承認件数が最も多か

った。欧州ではガイドラインの改訂が進んでおり、日本においても、これまでの知見の蓄積をもとに、指針の見直しが必要と考えられる。

2) バイオ後続品の臨床試験でも重要となる薬物動態試験に用いられるバイオアナリシスについては、概ね、信頼性が確保されていることを示すバリデーション結果が示されていた。しかし、目的物質と類似物質の識別が困難な場合があること、一部の医薬品では溶血の影響が生じる場合があること等から、生体試料中の薬物濃度測定結果を正しく評価するためには、分析法の特徴を十分に理解しておくことが重要と考えられた。

F. 研究発表

学会発表

- 1) 石井明子：バイオ後続品/バイオシミラーに関する国内外の規制動向と開発の課題 代々木会特別講演会（2013.5.29）東京
- 2) 石井明子：日本のBMV（リガンド結合法）ガイドライン策定状況 第20回クロマトグラフィーシンポジウムワークショップ（2013.6.5）神戸
- 3) 石井明子，西村和子，鈴木琢雄，多田 稔，川崎ナナ：ペプチド及びタンパク質医薬品のバイオアナリシス 日本薬物動態学会 第28回年会（2013.10）（東京）
- 4) Akiko Ishii-Watabe, Kazuko Nishimura, Nana Kawasaki: Regulated bioanalysis of therapeutic peptides and proteins in Japan, Immunogenicity summit 2013 (2013.11) (Washington DC)
- 5) Akiko Ishii Japanese LBA guideline 8th Workshop on Recent Issues in Bioanalysis (2014.3.11-13) LA Universal City

総説

- 1) 川崎ナナ，石井明子：バイオ後続品の今後の動向 医薬ジャーナル 50, S-1, 36-42 (2014) 新薬展望2014

2) 石井明子：リガンド結合法を用いた生体試料中
薬物濃度分析法に関するガイドラインの策定
状況 Chromatography 4(3), 151-156 (2013)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし