

免疫難病治療のための次世代型抗体医薬開発

実施予定期間：平成 22 年度～平成 26 年度

総括責任者：平野 俊夫（大阪大学 総長）

研究代表者：岸本 忠三（大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授）

I. 概要

本研究では、有効性、安全性、利便性が高くかつ安価に製造可能な次世代型抗体の開発による免疫難病治療のための免疫先端医薬品開発を行うとともに、これら医薬品の迅速な実用化に向けた安全性・有効性評価のための基礎データの収集・蓄積を行う。さらに、リウマチ、SLE、多発性硬化症などの免疫難病に対する次世代型抗体を主とする免疫先端医薬品の作用の特性・有効性を検討するとともに、新たな免疫難病治療ターゲットの創出を行い、IL-6を含む免疫調節分子（セマフォリン、SOCS, Ahr, MMSC-1等）を標的にした免疫先端医薬品による免疫難病治療法確立に繋げることを目的としている。

1. 機関の現状

大阪大学ではスーパー特区研究として、抗体医薬開発を主とする先端的免疫医薬品創薬プロセスの飛躍的な効率化・低コスト化・迅速化を目指した産学連携の研究体制（バイオプラットフォーム）を構築するとともに、免疫システムを効果的に「弱める」そして「強める」ための革新的技術を開発し、自己免疫疾患、アレルギー、感染症、がんなどの重要疾患に対する新たな免疫療法の確立を目指した取り組みを行っている。

学長を中心としたマネジメント体制を構築し、理事・副学長を室長とした研究・産学連携室（学長から指名された教授等により構成される全学的な組織）の統括のもと、実務は研究代表者（岸本）の国立大学法人大阪大学免疫学フロンティア研究センターが執り行い、医薬基盤研究所などの各参加施設の研究協力課、会計セクションと密に連絡をとりながら研究を実施している。

研究代表者の岸本（大阪大学免疫学フロンティア研究センター）が発見したサイトカインであるIL-6を標的にした「わが国初の抗体医薬：抗IL-6受容体抗体」は、リウマチなどの免疫難病治療における画期的な新薬として実用化され、世界中で大きな成果を挙げている。これは生命原理の真髄をついた基礎研究が病気の治療に結びついた特筆すべき例であり、「抗IL-6受容体抗体」は2010年代の世界的なブロックバスターとなることが見込まれている。また本研究機関からは「自然免疫活性化機構の解明」、「調節性T細胞の発見」など世界をリードする独創的な研究成果・シーズも輩出され、中外製薬との抗IL-6受容体抗体開発に代表されるように、密接な産学連携体制で現在実用化に向けた試みが大阪大学において現在精力的に行われている。

2. 計画構想の内容

現在までに実用化されている抗体医薬は、製造コスト、投与方法、抗原性等に改善の余地があり、より優れた次世代型抗体の開発が急務となっている。また本研究班から発信されたオリジナルなシーズ（セマフォリン、Ahr, SOCS等）についても、現在実用化に向けた試みが精力的に行われているが、激しい国際競争に晒されているのが現状であ

る。従って、免疫難病治療のためには、わが国独自の独創的なシーズを活かす応用研究の強化、特に次世代型抗体医薬開発に代表される免疫先端医薬品開発と臨床への実用化を推進していくことが必要である。

本研究では、抗体医薬がさらに多くの難病患者治療に役立つよう、有効性、安全性、利便性が高くかつ安価に製造可能な次世代型抗体の開発・改良を通じて、IL-6を含めた上記のシーズに対する免疫先端医薬品の開発を行い、これら免疫先端医薬品を迅速に実用化するための安全性・有効性評価のための基礎データの収集・蓄積を行う。さらに、リウマチ、SLE、炎症性腸疾患、多発性硬化症などの免疫難病に対する次世代型抗体を主とする免疫先端医薬品の作用の特性・有用性を各種動物実験モデル、遺伝子欠損マウスを用いて検討するとともに、新たな免疫難病治療ターゲットの創出を行い、IL-6を含む免疫調節分子（セマフォリン、Ahr, SOCS等）を標的にした免疫先端医薬品の開発と免疫難病治療法確立による社会貢献に繋げる。

また、抗体医薬開発において安全性・有効性の観点から克服すべき大きな課題として抗原性の問題がある。ヒト型抗体の開発により、抗原性については大きく克服されつつあるものの、いまだ抗体医薬に対する抗体産生は臨床の場でしばしば認められ、抗体医薬を必要とする患者への適用を制限する結果となっている。抗原性を生じる原因は、アミノ酸の一次配列によるものではなく、抗体蛋白質の立体構造変化（変性等）によることが示唆されている。アグリゲーションなど大きな構造変化は液体クロマトグラフィーなどの従来法で検出・評価可能であったが、このような方法では検出不可能な微小な構造変化が予期せぬ抗原性の発現に関与しているものと考えられる。従って、安全かつ有効な次世代型抗体医薬の開発を推進する上では、抗原性に関わる微小な立体構造変化を検出・評価し、品質を確保するための技術が必要となる。そのような観点から参画機関である医薬基盤研究所では、質量分析法の一種であるイオンモビリティ分析法（IM-MS法）やレーザー回折散乱法を応用することで、蛋白質の構造変化を簡便に、かつ高感度に評価可能な手法の確立を進める。また、質量分析計による構造変化の解析に加え、抗原性が低いと認められた抗体の立体構造情報は医薬基盤研究所に設置されている超高感度NMR(800MHz)にて解析する事が可能である。そこで、これらの方法をベースに、抗体医薬の構造変化を解析する方法を確立し、立体構造と抗原性との関係を解明することで抗体医薬の開発に資する基盤技術の開発を目指す。

3. 実施期間終了時における具体的な目標

本研究では、免疫難病患者治療を目指した次世代型抗体の開発を主とする免疫先端医薬品の開発と、これら医薬品の安全性・有効性評価のための基礎データの収集・蓄積を行う。特に次世代型抗体については、薬効増強、副作用低減、物理化学的性質の改良、血中動態の改良などの革新的技術を開発・応用し、安全性・有効性評価のための基礎データを活用することで、中間評価にあたる3年目までに月一回以下の皮下投与での有効性確保の目標を達成するとともに、実施期間終了時第一相臨床試験に繋げる成果をあげることを目指す。

4. 実施期間終了後の取組

本研究により、次世代型抗体開発に代表される免疫先端医薬品が実用化される。さらにそのノウハウを、スーパー特区内のその他のシーズ（調節性T細胞特異的発現分子、自然免疫活性化分子など）へ適用する。さらに、国内外の研究機関と積極的な共同研究・共同開発を行う中で、その成果を広く社会に還元していく。

5. 期待される波及効果

本研究を遂行する中で、標的医薬品の安全性・有効性評価のための基礎データが一挙に蓄積され、今後我が国の免疫先端医薬創薬プロセスの効率化・低コスト化・迅速化が飛躍的に促進されるばかりでなく、シーズを活かす応用研究の推進のための社会的枠組みも整備される。さらに、本研究により抗体医薬を中心とする免疫先端医薬品の実用化が促進されれば、新しい治療戦略に基づいた免疫難病に対する新たな診断・治療法の開発に繋がるばかりでなく、我が国の健康産業の国際競争力の強化、人類の健康増進への国際貢献はもとより、世界に向けて「健康技術立国」としての我が国の国際的地位向上にも貢献出来る。

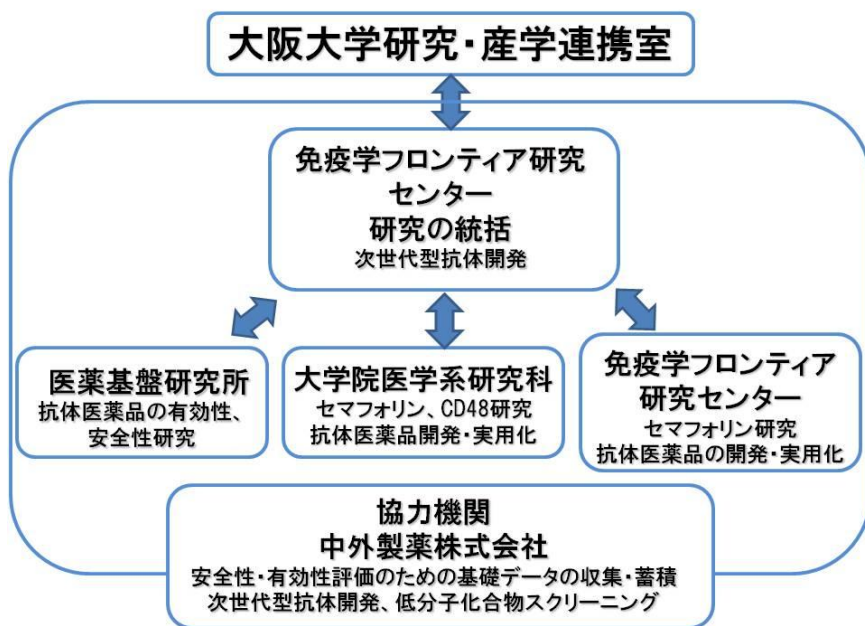
6. 生命倫理・安全面への配慮について

マウス、ラット、サルなど実験動物を用いた実験の際には、各施設の動物実験指針を遵守し、動物実験委員会の承認を受けた上で動物愛護上の配慮をもって行う。

臨床材料を用いる解析研究は、倫理指針に従い担当施設内の倫理委員会において研究計画の承認を受けてから実施し、患者に対するインフォームド・コンセントを書面で行う。研究に供する患者試料は、従来の医療に必要な不可欠な治療や検査の際の検体の一部である。また、個人情報情報は厳格に保護されるよう連結匿名化する等の方法を講じる。マウスなど実験動物を用いた治療実験は、各参加研究施設附属動物実験施設の規約に則り承認を受けた上で行う。また、評価時には過剰麻酔により安楽死させ、検体を採取する。飼育の間は細胞、抗体、治療薬などの移入以外に苦痛を伴う処置や拘束は行わず、必要時には十分に麻酔し苦痛を最小限に抑える。

7. 実施体制

学長を中心としたマネジメント体制を構築し、理事・副学長を室長とした研究・産学連携室（学長から指名された教授等により構成される全学的な組織）の統括のもと、実務は研究代表者（岸本）の国立大学法人大阪大学免疫学フロンティア研究センターが執り行い、医薬基盤研究所などの各参加施設の研究協力課、会計セクションと密に連絡をとりながら研究を実施する。



| 氏名 | 所属部局・職名 | 当該構想における主な役割 |
|------------------|---------------------------|------------------------------|
| 平野 俊夫 | 大阪大学・総長 | 総括責任者 総括 |
| ◎岸本 忠三 | 大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・特任教授 | 研究代表者 研究統括、次世代型抗体開発 |
| ○仲 哲治 | (独) 医薬基盤研究所・研究部長 | 研究参画者 安全性評価 |
| ○杉山 治夫 | 大阪大学大学院医学系研究科・教授 | 研究参画者 抗体医薬開発、新規免疫シーズの開拓と抗体医薬 |
| 保仙 直毅 | 大阪大学大学院医学系研究科・准教授 | 研究参画者 抗体医薬開発、新規免疫シーズの開拓と抗体医薬 |
| Nguyen Trung Nam | 免疫学フロンティア研究センター・特任研究員 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの有効性評価 |

| | | |
|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| 知念いち乃 | 免疫学フロンティア研究センター・特任研究員 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの有効性評価 |
| Barry Ripley | 免疫学フロンティア研究センター・特任助教 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの有効性評価 |
| Nyati Kishan Kumar | 免疫学フロンティア研究センター・特任研究員 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの有効性評価 |
| Praveen Kumar Dubey | 免疫学フロンティア研究センター・特任研究員 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの有効性評価 |
| 田中敏郎 | 大学院医学系研究科・教授 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの検討 |
| 熊ノ郷淳 | 大学院医学系研究科・教授 免疫学フロンティア研究センター・併任教授 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの検討 |
| 武田吉人 | 大学院医学系研究科・助教 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの検討 |
| 緒方篤 | 大学院医学系研究科・助教 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの検討 |
| 檜崎雅司 | 大学院医学系研究科・助教 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの検討 |
| 野島 聡 | 大学院医学系研究科・助教 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの細胞移動作用検討 |
| 豊福 利彦 | 免疫学フロンティア研究センター・特任准教授 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの血管への作用の検討 |
| 奥野 龍禎 | 大学院医学系研究科・助教 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの神経免疫作用の検討 |
| 中島 博子 | 大学院医学系研究科・特任准教授 | 研究参画者 免疫難病治療ターゲットの血液系・免疫系の検討 |
| 藤本 穰 | (独) 医薬基盤研究所・研究員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 角田 慎一 | (独) 医薬基盤研究所・プロジェクトリーダー | 研究参画者 安全性評価 |
| 鎌田 春彦 | (独) 医薬基盤研究所・研究員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 世良田 聡 | (独) 医薬基盤研究所・研究員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 原田 絵美 | (独) 医薬基盤研究所・技術補助員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 阿古(浦瀬) 真伊子 | (独) 医薬基盤研究所・技術補助員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 大河原 知治 | (独) 医薬基盤研究所・協力研究員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 高橋 剛 | (独) 医薬基盤研究所・協力研究員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 向 洋平 | (独) 医薬基盤研究所・研究員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 長野 一也 | (独) 医薬基盤研究所・研究員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 井上 雅己 | (独) 医薬基盤研究所・技術補助員 | 研究参画者 安全性評価 |
| 服部 有宏 | 中外製薬(株) 研究本部・研究部長 | 協力機関 協力者、安全性データの収集、次世代型抗体開発、化合物 |

8. 各年度の計画と実績

【平成22年度】

計画

(1) 次世代型抗体医薬創製技術の開発: 既存の抗 IL-6 受容体抗体を題材として、次世代型抗体医薬創製のための各種の技術の検討を行う。すなわち、標的抗原との親和性増強技術などによる薬効の増強、免疫原性の低減などによる副作用の低減、アグリゲーションや熱

変性などの物理化学的性質の改良、血中動態の改良、製造コストの改良などに関する技術の開発・改良を行う。(2) 抗体のスクリーニング: IL-6 以外の免疫制御分子(セマフォリン、Ahr, SOCS 等)をターゲットとして、分子構造やシグナル複合体の構造情報などを参考に、これら免疫制御分子の活性化の阻害・誘導を指標に、アンタゴニスト・アゴニストとなる抗体のスクリーニングを開始する。(3) 抗体を用いたターゲット

分子の評価：炎症性腸疾患、多発性硬化症モデルなどの疾患モデル動物を用いて、免疫調節分子の遺伝子欠損マウスでの発症の有無の検討及び取得した抗体の効果の検討を開始する。(4) **安全性評価のための検討**：変性した抗体医薬が免疫応答を惹起するかどうか、**in vitro** で検討する。また、質量分析により抗体医薬の変性状態を解析するため、各種条件検討を行う。

実績

(1) **次世代型抗体医薬創製技術の開発**：既存の抗 IL-6 受容体抗体を題材として、次世代型抗体医薬創製のための各種の技術の検討を行った。具体的には、標的抗原との親和性増強技術などによる薬効の増強、免疫原性の低減などによる副作用の低減、アグリゲーションや熱変性などの物理化学的特性の改良、血中動態の改良、製造コストの改良などに関する技術の開発・改良を行った。その結果抗体の血中半減期を大幅に延長する技術を確立した (*Nat Biotechnol.* 28:1203-7. 2010)。(2) **抗体のスクリーニング**：セマフォリンをターゲットとして、分子構造やシグナル複合体の構造情報を明らかにするとともに (*Nature.* 467:1123-7.2010)、アンタゴニスト・アゴニストとなる抗体のスクリーニングを行い、いくつかの候補と成るクローンを樹立した。Ahr については、樹状細胞機能への役割を明らかにするとともに (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 107:19961-6. 2010)、低分子化合物の検索も行っている。(3) **抗体を用いたターゲット分子の評価**：炎症性腸疾患、多発性硬化症モデルなどの疾患モデル動物を用いて、免疫調節分子の遺伝子欠損マウスや阻害抗体投与による発症の有無の検討を行い、特にぶどう膜炎モデルにおいては IL-6 阻害の重要性を示した (*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52:3264-71.2010)。また、関節リウマチ患者血清の網羅的蛋白質比較定量解析から見出した LRG は、炎症存在下で IL-6 非依存性に上昇する特性を持つことから (*Ann Rheum Dis.* 69:770-4.2010)、抗体医薬使用下で特に有用な新規炎症バイオマーカーになることが明らかになった。さらに LRG は血管新生能を有することから抗体医薬の新たな標的として有望と考えられ、抗体作製および遺伝子欠損マウス作製による評価を進めている。(4) **安全性評価のための検討**：変性した抗体医薬を **in vitro** でマクロファージに曝露すると、**炎症性** サイトカイン産生を誘導することを明らかとした。また、**イオンモビリティ質量分析法** (IM-MS 法) により抗体医薬の変性状態を解析するための分析条件を設定した。

【平成 23 年度】

計画

(1) **次世代型抗体医薬創製技術の開発**：初年度に引き続き既存の抗 IL-6 受容体抗体を題材として、次世代型抗体医薬創製のための各種の技術の検討を行う。(2) **抗体のスクリーニング**：初年度に引き続き、IL-6 以外の免疫制御分子 (セマフォリン、Ahr, SOCS 等) をターゲットとして、分子構造やシグナル複合体の構造情報などを参考に、これら免疫制御分子の活性化の阻害・誘導を指標に、アンタゴニスト・アゴニストとなる抗体のスクリーニングを行う。また、必要に応じて、実験動物のターゲット分子に対するサロゲート抗体を作製する。(3) **抗体を用いたターゲット分子の評価**：初年度に引き続き、炎症性腸疾患、関節リウマチ、多発性硬化症モデルなどの疾患モデル動物を用いて、免疫調節分子の遺伝子欠損マウスでの発症の有無の検討

及び取得した抗体の効果の検討を行うとともに、候補化合物、抗体の安全性、有効性の評価のための基礎データの収集・蓄積を行う。(4) **安全性評価のための検討**：IM-MS 法を用いた抗体医薬の構造変化解析法について、モデル抗体医薬等を用いて解析法の最適化を試みる。また、抗体医薬の凝集状態を迅速・高感度に評価する方法として、レーザー回折散乱分析法 (SALD 法) の利用を試みる。

実績

(1) **次世代型抗体医薬創製技術の開発**：既存の抗 IL-6 受容体抗体を題材として、次世代型抗体医薬創製のための各種の技術の検討を引き続き行った。また現在関節リウマチなどの限定した疾患に用いられている抗 IL-6 受容体抗体の他の疾患への適応拡大を目指した検討も行い、多発筋炎、再発性多発軟骨炎、強皮症への有効例も示された (*Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 52:199-219, 2012)。(2) **抗体のスクリーニング**：CD48 及びセマフォリン等をターゲットとし抗体のスクリーニングを行い、いくつかの候補と成るクローンを樹立している。(3) **抗体を用いたターゲット分子の評価**：炎症性腸疾患、多発性硬化症モデルなどの疾患モデル動物を用いて、免疫調節分子の遺伝子欠損マウスや阻害抗体投与による有効性の確認を行った (*J. Immunol.* 188:1108-16.2012. *J Immunol.* 186:2881-8. 2011)。(4) **安全性評価のための検討**：イオンモビリティ質量分析法 (IM-MS 法) およびレーザー回折散乱法 (SALD 法) の両手法を比較しつつ、抗体医薬品の免疫原性物質 (変性体、凝集体など) の検出を試みた。この結果、IM-MS 法では変性した抗体医薬品の構造変化がよく検出され、SALD 法では簡便に凝集体を測定できることが明らかになった。また、新規の血清炎症マーカーとして同定した LRG が、ヒト免疫難病および疾患モデル動物の疾患活動性ならびに抗体医薬品の有効性の客観的評価指標として有望であることを見出した (*Inflamm Bowel Dis.* 18(11):2169-79.2012)

【平成 24 年度】

計画

2 年目の成果をもとに、(1) **次世代型抗体医薬創製技術の開発**：創薬標的分子として妥当性が検証された免疫制御分子をターゲットに対して取得したプロトタイプ抗体の最適化検討を行う。すなわち、薬効の増強、副作用の低減 (抗体の場合はヒト化による免疫原性の低減を含む)、物理化学的特性の改良、血中動態の改良などの技術を駆使して医薬品として優れた特性を有した分子への変換を行う。(2) **抗体のスクリーニング**：これら免疫制御分子の活性化の阻害・誘導を指標に、アンタゴニスト・アゴニストとなる抗体のスクリーニングを行う。プロトタイプ抗体、あるいは実験動物のターゲット分子に対する抗体を用い、各種の免疫疾患モデル動物での薬効評価を継続する。(3) **抗体を用いたターゲット分子の評価**：引き続き、疾患モデル動物を用いて、免疫調節分子の遺伝子欠損マウスでの発症の有無の検討及び取得した抗体の効果の検討を行うとともに、候補化合物、抗体の安全性、有効性の評価のための基礎データの収集・蓄積を行う。(4) **安全性評価のための検討**：開発候補抗体の種交差反応性に関するデータを十分に解析し、必要に応じて実験動物のターゲット分子に作用するサロゲート抗体や遺伝子改変動物を用いた検討などを行い、的確な安全

性・有効性評価が出来るように準備を整える。IM-MS法に加え、レーザー回折散乱法を用いた抗体の構造変化解析法の可能性を検討する。

実績

(1) 次世代型抗体医薬創製技術の開発: 既存の抗 IL-6 受容体抗体を題材として、血中半減期が大幅に延長された次世代型抗体医薬創製に向けて、各種の技術の検討(標的抗原との親和性増強技術などによる薬効の増強、免疫原性の低減などによる副作用の低減、アグリゲーションや熱変性などの物理化学的特性の改良、血中動態の改良、製造コストの改良などに関する技術の開発・改良)を行い、皮下注製剤の効果の検討に向けた抗体薬作成技術の確立を行った。(2) (3) 抗体のスクリーニング及び抗体を用いたターゲット分子の評価: リード抗体である既存の抗 IL-6 受容体抗体の適応拡大とともに、IL-6 以外のセマフォリンや Ahr などの免疫調節分子に対する抗体や成低分子化合物の作成・スクリーニングを行い、種々の疾患モデルを用いて関節炎、炎症性腸疾患、多発性硬化症などの免疫難病治への治療効果のあるものを得ることができた。(4) 安全性評価のための検討: 抗体・低分子化合物を用いたターゲット分子の評価を、リウマチ、炎症性腸疾患、炎症性肺疾患、多発性硬化症モデルなどの疾患モデル動物を用いて引き続き行い、実験データ、安全性・有効性評価のための基礎データの収集を行った。また、IL-6 以外新たな免疫標的分子であるのセマフォリンなどの免疫調節分子に対する阻害抗体が作成され、関節リウマチ、炎症性腸疾患、アレルギーモデルなどの疾患モデル動物を用いた実験データ、安全性・有効性評価のための基礎データの収集が可能となった。

【平成 25 年度】

計画

3年目の成果をもとに、(1) 次世代型抗体医薬創製技術の開発: 抗体の最適化検討を継続し、より完成度の高い次世代型医薬品を目指す。(2) 抗体の工業生産手法の確立: 抗体分子に関しては上記課題の(1)を克服すべく生産コストの低減を目指した高産生細胞株の樹立ならびに精製・製造手法を開発する。さらに、製剤処方を確立する。(3) 抗体を用いた新たな治療法の開発: 各種の免疫疾患モデルでの抗体、あるいは実験動物のターゲット分子に対するサロゲート抗体の薬効評価を行う。(4) 安全性評価のための検討: これまでに確立した構造変化解析法(IM-MS法およびSALD法)について、システムの改良により解析精度の向上や汎用性などの向上を図る。

【平成 26 年度】

計画

4年目までの成果をもとに、(1) 臨床試験に向けた準備: 体内動態及び物理化学的に最適化された開発候補抗体について、GLPレベルでの低コスト発現系、精製法を確立すると共に、*in vitro*および*in vivo*の疾病モデル実験系による病態制御の検討(投与方法と制御機構の解析)、動態検討、予備製法検討、予備安全性試験などを行う。また、GLP基準での原薬製造に着手し、前臨床試験としてのGLP安全性試験や動態試験、製法検討など臨床開発に向けた検討を開始する。(4) 安全性評価のための検討: これまでに最適化し確立した抗体分析法について、各種抗体医薬候補の解析を行い、安全で有効な抗体医薬の評価法としての汎用性を検証する。

9. 年次計画

| 取組内容 | 1年度目 | 2年度目 | 3年度目 | 4年度目 | 5年度目 | 実施期間 終了後 |
|---|------|------|------|------|------|-------------|
| * 次世代型抗体医薬創製技術の開発 (生命機能研究科、免疫学フロンティア研究センター、中外製薬) | | | | → | | |
| * 抗体のスクリーニング(大阪大学医学系研究科、中外製薬、医薬基盤研究所) | | | | → | | |
| * 抗体を用いたターゲット分子の評価(大阪大学大学院医学系研究科) | | | | → | | |
| * 抗体を用いた新たな治療法の開発(大阪大学医学系研究科) | | | → | | | |
| * 安全性評価のための検討(医薬基盤研究所) | | | | | → | |
| * 抗体の工業生産手法の確立(医薬基盤研究所、中外製薬) | | | | → | | |
| * 臨床試験に向けた準備(全機関) | | | | | → | |