目次

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 3
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 承認申請の概要 3
2.6.1.2 参考文献 3

略語一覧

略語	英名	和名
NF2	neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 II 型
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

ベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下，ベバシズマブ）は，マウス抗ヒトVEGF モノクローナル抗体 A4.6.1[1] をもとにして，ヒト IgG1フレームワーク（VL κ subgroup I と VH subgroup III）を組み合わせ，site-directed mutagenesis 法を用いて VEGF に対する結合活性を最適化することにより作製した遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体である[2]。分子量は約149,000であり，全アミノ酸配列の内，93%がヒト由来，7%がマウス由来である。ベバシズマブは，ヒト VEGF と特異的に結合することにより，VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF 受容体（VEGFR-1，VEGFR-2）との結合を阻害する。

VEGF は，正常な生理的プロセス並びに腫瘍増殖などの病的プロセスの両方において血管新生を制御しており，血管内皮細胞に対し細胞分裂を促進するとともに生存因子として作用し[3-6]，結腸・直腸癌，非小細胞肺癌，乳癌，腎細胞癌等，ほとんどのヒト腫瘍組織において発現が認められている[4]。膠芽腫も同様であり，患者から採取した腫瘍組織では高い VEGF 陽性率を示すこと[7,8]，腫瘍組織での VEGF 高発現が認められた患者は，低発現の患者に比較し有意に生存期間が短いこと[9] が報告されている。

VEGF の発現はヒト前庭神経鞘腫においても確認されており，免疫組織化学的解析における発現率は100%と報告されている[10]。良性腫瘍の神経線維腫症 II 型（neurofibromatosis type 2，NF2）の進展・増悪にも VEGF が重要な役割を担っていることが示唆されており[10,11]，ベバシズマブによる VEGF シグナルの遮断は，NF2に対し有効な治療法になるものと考えられる。

2.6.1.1 承認申請の概要

本申請で予定している効能・効果及び用法・用量については，1.8に記載した。

2.6.1.2 参考文献

1） Kim KJ, Li B, Houck K, et al. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. Growth Factors 1992;7:53-64.

2） Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997;57:4593-9.

3） Ferrara N, Houck K, Jakeman L, et al. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. Endocr Rev 1992;13:18-32.

4） Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev 1997;18:4-25.

5） Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. Endocr Rev 2004;25:581-611.

6） Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. Pharmacol Rev 2004;56:549-80.

7） Chaudhry IH, O'Donovan DG, Brenchley PEC, et al. Vascular endothelial growth factor expression correlates with tumor grade and vascularity in gliomas. Histopathology 2001;39:409-15.

8） Schmidt NO, Westphal M, Hagel C, et al. Levels of vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor and basic fibroblast growth factor in human gliomas and their relation to angiogenesis. Int J Cancer 1999;84:10-8.

9） Yao Y, Kubota T, Sato K, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and Flk-1 in astrocytic tumors. Acta Neurochir (Wien) 2001;143:159-66.

10） Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker II FG, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. N Engl J Med 2009;361:358-67.

11） Wong HK, Lahdenranta J, Kamoun WS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapies as a

novel therapeutic approach to treating neurofibromatosis-related tumors. Cancer Res 2010;70:3483-93.

目次

2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.2.2.1 HEI193 及びマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫の特性及びベバシズマブの効力 3
2.6.2.2.2 B20.4.4（ヒト及びマウスの両 VEGF を中和する抗体）の神経機能改善及び効力 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 5
2.6.2.4 安全性薬理試験 5
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.6.2.6 考察及び結論 6
2.6.2.7 図表 6
2.6.2.8 参考文献一覧 6

略語一覧

略語	英名	和名
ip	intraperitoneal	腹腔内
iv	intravenous	静脈内
NF2	neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 II 型
NRP	neuropilin	ニューロピリン
PDGFRβ	platelet derived growth factor receptor β	血小板由来増殖因子受容体 β
SEMA	semaphorin	セマフォリン
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

2.6.2 薬理試験の概要文

神経線維腫症 II 型（NF2）は両側聴神経腫瘍を主徴とする遺伝疾患で，厚生労働省の特定疾患（難病）に指定されている。聴神経腫瘍は，病理学的には前庭神経に生じる神経鞘腫（前庭神経鞘腫）であり，本疾患は，NF2遺伝子の異常に関連して脳神経，脊髄神経，末梢神経に多発性に生じる神経鞘腫を基本的特徴とし，聴力障害が最も頻度の高い症状である。

NF2に対するベバシズマブ（遺伝子組換え）（以下，ベバシズマブ）療法の有効性は，2009年に初めて報告された[1)]。NF2の被験者10例にベバシズマブを投与したところ，9例で腫瘍の縮小がみられ，その内6例では画像上の有効判定基準である20%以上の腫瘍体積減少が認められた。また，聴力に関しては，評価対象となった7例中4例で改善がみられている。本報告以降，NF2に対するベバシズマブ療法に関して複数の症例報告，臨床研究が報告されており，一貫して腫瘍成長の抑制又は聴力の改善が示されている[2),3)]。

ベバシズマブは，ヒト血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）に対するヒト化した組換え型モノクローナル抗体である。NF2に対するベバシズマブ及びその他の抗 VEGF 治療の有効性を示す非臨床薬理試験成績としては，ヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫をヌードマウスに移植して，頭蓋内及び坐骨神経腫瘍モデルを作製し，ベバシズマブとバンデタニブ（VEGFR2と EGFR の二重チロシンキナーゼ阻害薬）の効果を検証した結果が2010年に報告されている[4)]。また，2015年には，ヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$細胞の頭蓋内及び坐骨神経腫瘍モデルを用いた B20.4.4（ヒト及びマウスの両 VEGF を中和する抗体）治療において，本中和抗体の効力が報告されている[5)]。

2.6.2.1 まとめ

ヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫を用いて，ベバシズマブ及び他の抗 VEGF 治療の効果を評価した論文の試験成績を以下に要約する。

- ヒト HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$の両細胞において，NF2の原因遺伝子産物である merlin 蛋白の発現はほとんどみられなかった。VEGF 活性の制御の役割を担っている semaphorin（SEMA）及び neuropilin（NRP）遺伝子の発現レベル解析では，SEMA3F 及び NRP1のダウンレギュレーションがみられた（4.3-8）[4)]。
- ヒト HEI193細胞を移植したモデルでは，ベバシズマブによるシュワン細胞腫の血管数と血管密度の減少，増殖遅延，細胞死の増加，及びマウスの生存期間の延長，並びに細胞腫血管の機能改善・回復がみられた（4.3-8）[4)]。
- ヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$の両細胞をヌードマウスに移植したモデルにおける B20.4.4 の治療において，神経機能の改善，腫瘍浮腫の軽減，筋萎縮の減少，神経再生の促進及び血管構造の正常化が観察された（4.3-9）[5)]。
- ヒト HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$の両細胞をヌードマウスに移植したモデルにおいて，放射線治療との併用は抗腫瘍効果を増強させた（4.3-9）[5)]。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫の特性及びベバシズマブの効力

Wong ら[4)] は，ヒト HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫の特性を in vitro で評価すると共に，NF2の新たなモデル動物として，ヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫をヌードマウスに移植して，頭蓋内及び坐骨神経腫瘍モデルを作製し，本薬を含む抗 VEGF 治療の効力を評価している。以下に，本論文に記載されている主要な試験成績について説明する。

（1） シュワン細胞腫（ヒト HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$細胞）の特性の評価

（参考文献：4.3-8[4)]）

本 in vitro 試験では，新たな NF2モデル動物の作製に使用したヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$ の両シュワン細胞腫の特性を評価している。評価にあたっては，NF2の病態に重要な役割を果たしていると考えられる merlin，Vascular Endothelial Growth Factor（VEGF），VEGF 受容体（VEGFR1，VEGFR2）及び SEMA 及び NRP の蛋白質又は遺伝子発現を調べている。また，本論文ではデータには示されていないが，ヒト HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$の両細胞において，VEGF が分泌されていることが報告されている。

ヒト HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$の両細胞において，NF2の原因遺伝子産物である merlin 蛋白発現はほとんどみられず，SEMA3F 遺伝子はダウンレギュレーションされていた。VEGFR1及び VEGFR2の発現はみられず，NRP1遺伝子の発現は観察されなかった。

近年の NF2患者における免疫組織化学的解析において，SEMA3F はシュワン細胞腫のわずか20%でのみ発現し，その強度は低下していることが報告されている[1)]。ヒト HEI193及びマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫の両細胞では SEMA3F がダウンレギュレーションされており、上述のように in vitro で VEGF が分泌されていることから、両細胞はヒト NF2における VEGF 及び SEMA の関与を反映していると考えられる。

(2) ベバシズマブによるシュワン細胞腫の血管数と血管密度の減少，細胞死の増加及び血管機能改善・回復作用

（参考文献：4.3-8[4)]）

本論文では，ヒト HEI193シュワン細胞腫をヌードマウスの頭蓋内及び坐骨神経に移植して，頭蓋内及び坐骨神経腫瘍モデルを作製し，これらモデルに対するベバシズマブの血管数と血管密度の減少，及び細胞死の増加，及び血管機能改善・回復作用を調べている。血管数と血管密度は，マウスに FITC-dextran を静脈内（iv）投与した後に，multiphoton laser scanning microscopy（MPLSM）血管造影を実施し評価している。血管の機能改善は，血管透過性を指標に調べている。具体的には，Green fluorescent protein（GFP）レトロウイルスに感染させた GFP 発現腫瘍細胞を同定し，rhodamine-BSA 投与後に腫瘍組織内の rhodamine の蛍光強度を測定することにより，血管透過性を評価している。血管の正常化は，PDGFRβ 陽性周皮細胞による血管被覆率によって評価している。

頭蓋内腫瘍モデルにおいて，ベバシズマブによるシュワン細胞腫の血管数と血管密度の減少，及び rhodamine-BSA の血管漏出の減少が認められ，坐骨神経腫瘍モデルでは，PDGFRβ によって定義されるシュワン細胞腫血管の周皮細胞被覆率の増加，並びに細胞死（ネクローシス）の増加が確認された。

ベバシズマブは，シュワン細胞腫血管の異常な透過性を改善し，正常な血管構造に回復させる作用があると考えられる。

(3) ベバシズマブの in vivo 抗腫瘍効果

（参考文献：4.3-8[4)]）

本試験では，ヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$細胞をヌードマウスに移植して，頭蓋内及び坐骨神経腫瘍モデルを作製し，ベバシズマブとバンデタニブ（VEGFR2と EGFR の二重チロシンキナーゼ阻害薬）によるシュワン細胞腫に対する抗腫瘍効果を調べている。ベバシズマブの種特異性のため，*Nf2*$^{-/-}$細胞移植モデルでは本薬の効力を検討することができないため，ベバシズマブ（10 mg/kg/wk iv）の効力はヒト HEI193細胞移植モデルにて評価している。坐骨神経腫瘍モデルにおいて，ベバシズマブの抗腫瘍効果が認められた。頭蓋内腫瘍モデルではベバシズマブの生存期間の延長が確認された。

2.6.2.2.2 B20.4.4（ヒト及びマウスの両 VEGF を中和する抗体）の神経機能改善及び効力

Gao ら[5)]は，マウス *Nf2*$^{-/-}$又はヒト HEI193シュワン細胞腫をヌードマウスに移植して，坐骨

神経及び頭蓋内腫瘍モデルを作製し，B20.4.4による効果，特に神経機能の改善作用を評価している。以下に，本論文に記載されている主要な試験成績について説明する。

（1） B20.4.4による腫瘍浮腫の減少及び神経機能の改善

（参考文献：4.3-9[5)]）

組織浮腫は間質液圧を増加させる可能性があり，これにより神経や筋肉が圧迫されて脱力や硬直を引き起こす可能性があることが報告されている[5)]。本試験では，マウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫の坐骨神経腫瘍モデルにおける B20.4.4による神経機能の改善作用をロータロッド試験にて評価している。また，本中和抗体による腫瘍浮腫の減少作用を乾燥重量/湿潤重量測定法にて調べている。

B20.4.4（5mg/kg/wk 腹腔内（ip））治療によりロータロッド試験におけるパフォーマンス及び腫瘍浮腫の有意な改善が認められ，放射線療法（5Gy）との併用ではパフォーマンスの増強が確認された。腫瘍浮腫の程度とパフォーマンスの間には，強い逆の相関が認められた。また，B20.4.4は，腫瘍等の末梢神経病変の一般的な所見である筋萎縮も減少させることが確認された。

B20.4.4は，腫瘍浮腫を低減し，神経機能を改善させることが示唆された。

（2） B20.4.4による神経再生の促進及び血管構造の正常化

（参考文献：4.3-9[5)]）

本論文では，マウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫移植ヌードマウスにおける B20.4.4による神経再生，血管構造の正常化及び低酸素状態の緩和作用を調べている。

電子顕微鏡下におけるマウスの脛骨神経の横断面において，B20.4.4治療を受けたマウスの組織切片では，対照群と比較して再生クラスターや薄い髄鞘を有する軸索が認められた。Hypoxyprobe-1キット（Chemicon 社）を用いてのシュワン細胞腫の低酸素状態の評価では，B20.4.4による低酸素状態の緩和が観察された。また，ベバシズマブ治療で認められたシュワン細胞腫の血管数と血管密度の減少，及び血管機能改善・回復作用（2.6.2.2.1 (2)）は，B20.4.4治療でも認められた。

B20.4.4は，ベバシズマブと同様に，シュワン細胞腫血管の異常な透過性を改善し，正常な血管構造に回復させる作用があると考えられる。

（3） B20.4.4と放射線治療との併用による in vivo 抗腫瘍効果の増強

（参考文献：4.3-9[5)]）

本試験では，ヒト HEI193シュワン細胞の頭蓋内及び坐骨神経腫瘍モデルに対する放射線治療と B20.4.4の併用効果を評価している。

坐骨神経腫瘍モデルにおいて，B20.4.4（5mg/kg/wk ip）と放射線（5Gy）療法との併用により，B20.4.4の抗腫瘍効果の増強が認められた。B20.4.4と放射線（5Gy）療法の抗腫瘍効果は，放射線（10Gy）の効果を有意に上回っていた。頭蓋内腫瘍モデルでは，B20.4.4と放射線療法（5Gy）との併用による生存期間の延長が確認された。

B20.4.4と放射線療法の併用による抗腫瘍効果は，放射線単独療法の効果を上回っていたことから，NF2患者の治療において，抗 VEGF 治療薬のベバシズマブの治療は放射線量を低減し，放射線関連の神経毒性を最小限に抑える可能性が示唆された。

2.6.2.3 副次的薬理試験

本申請にあたり該当する試験は実施していない。

2.6.2.4 安全性薬理試験

本申請にあたり該当する試験は実施していない。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

本申請にあたり該当する試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

ベバシズマブは，ヒト VEGF に対するヒト化した組換え型モノクローナル抗体であり，腫瘍組織の血管密度及び血管透過性を低下させる作用を有し（ベバシズマブ初回申請時 CTD2.4.5），ベバシズマブの親抗体であるマウス抗体（A4.6.1）は各種ヒト腫瘍細胞株移植モデルに抗腫瘍効果を発揮することが報告されている（ベバシズマブ初回申請時 CTD2.4.2.2）。

腫瘍細胞では，過剰に産生された VEGF により，腫瘍周辺組織では，不規則に分岐，蛇行し，内径も不均一で未成熟な構造を有する血管が高密度に形成されるが，ベバシズマブは，このような異常な脈管構造を正常化させ，血管透過性を低下させることで，腫瘍組織において亢進している間質圧を低下させると考えられている（ベバシズマブ初回申請時 CTD2.4.5）。

ヒト HEI193シュワン細胞腫を移植したモデルにおいて，Wong ら[4] は，ベバシズマブによるシュワン細胞腫の血管数と血管密度の減少，増殖遅延，細胞死の増加，及びマウスの生存期間の延長，並びに細胞腫血管の機能改善・回復がみられたことを報告している。Gao ら[5] は，ヒト HEI193又はマウス *Nf2*$^{-/-}$シュワン細胞腫をヌードマウスに移植したモデルにおける B20.4.4（ヒト及びマウスの両 VEGF を中和する抗体）の治療において，神経機能の改善，腫瘍浮腫の軽減，筋萎縮の減少，神経再生の促進及び血管構造の正常化が観察されたことを報告している。また，ヒト HEI193細胞移植モデルでの試験では，B20.4.4と放射線療法の抗腫瘍効果は，放射線単独の効果を上回っていたことから，NF2患者の治療において，ベバシズマブは放射線量を低減し，放射線関連の神経毒性を最小限に抑える可能性が示唆されている。

Wong[4] 及び Gao[5] らの論文知見から，ベバシズマブは，悪性腫瘍細胞と同様に，良性腫瘍の NF2においても血管構造の正常化及び血管透過性の改善作用を発揮し，腫瘍増殖を遅延し，神経機能を改善することが期待される。

2.6.2.7 図表

該当なし。

2.6.2.8 参考文献一覧

1） Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG II, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. N Engl J Med 2009;361:358-67.

2） Plotkin SR, Merker VL, Halpin C, et al. Bevacizumab for progressive vestibular schwannoma in neurofibromatosis type 2: a retrospective review of 31 patients. Otol Neurotol 2012;33:1046-52.

3） Morris KA, Golding JF, Axon PR, et al. Bevacizumab in neurofibromatosis type 2 (NF2) related vestibular schwannomas: a nationally coordinated approach to delivery and prospective evaluation. Neurooncol Pract 2016;3:281-9.

4） Wong HK, Lahdenranta J, Kamoun WS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapies as a novel therapeutic approach to treating neurofibromatosis-related tumors. Cancer Res 2010;70:3483-93.

5） Gao X, Zhao Y, Stemmer-Rachamimov AO, et al. Anti-VEGF treatment improves neurological function and augments radiation response in NF2 schwannoma model. Proc Natl Acad Sci USA 2015;112:14676-81.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 3
2.6.3.1 薬理試験一覧表 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 5
2.6.3.4 安全性薬理試験 5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 5

略語一覧

略語	英名	和名
NF2	neurofibromatosis type 2	神経線維腫症 II 型
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

表 2.6.3.1-1 薬理試験一覧表

Test Article: Bevacizumab and Other VEGF inhibitors

Type of Study	Test System / Species	Method of Administration	Testing Facility	Published Paper	Location In CTD
Primary Pharmacodynamics					
Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies as a Novel Therapeutic Approach to Treating Neurofibromatosis- Related Tumors	Schwannoma cells/ nude mice	In vitro/ in vivo	Steele Laboratory (U.S.)	Cancer Res 2010;70:3483-93	4.3-8
Anti-VEGF treatment improves neurological function and augments radiation response in NF2 schwannoma model	Nude mice	In vivo	Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School (U.S.), Xiangya Hospital (China)	Proc Natl Acad Sci USA 2015;112:14676-81	4.3-9

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

主要な薬理試験成績

表 2.6.3.2-1 効力を裏付ける試験

Test Article: Bevacizumab and Other VEGF inhibitors

Study Type	**Test System**	**Test Method**	**Key Results**	**Location In CTD**
Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies as a Novel Therapeutic Approach to Treating Neurofibromatosis-Related Tumors	Nude mice: Sciatic nerve and intracranial models were established. Both models used HEI193 cells and *NF2*$^{-/-}$ cells. • Sciatic nerve model: Tumor cells were implanted into the mouse sciatic nerve. • Intracranial model: Tumor cells were injected between the pia and arachnoid meninges of the right hemisphere in the mice bearing a cranial window.	*In vivo* • Bevacizumab (10 mg/kg/wk i.v.) • Vandetanib (a dual tyrosine kinase inhibitor of VEGFR2 and epidermal growth factor), (50 mg/kg/d orally)	In both models, treatment with bevacizumab or vandetanib significantly reduced tumor vessel diameter, length/surface area density, and permeability. After 2 weeks of treatment with bevacizumab or vandetanib, necrosis in HEI193 tumors and apoptosis in *Nf2*$^{-/-}$ tumors were significantly increased, and the tumor growth rate decreased by an average of 50%. The survival of mice bearing intracranial schwannomas was extended by at least 50%.	4.3-8
Anti-VEGF treatment improves neurological function and augments radiation response in NF2 schwannoma model	Same as above	*In vivo* • B20.4.4 (an antibody that neutralizes both human and mouse VEGF), (5mg/kg/wk ip)	In a sciatic nerve model, B20.4.4 improved neurological function by alleviating tumor edema, which may further improve outcomes by decreasing muscle atrophy and increasing nerve regeneration. In an intracranial model, B20.4.4 may achieve these effects via normalizing the tumor vasculature, improving vessel perfusion, and enhancing delivery of oxygenation. Because oxygen is a potent radiosensitizer, combining anti-VEGF with radiation therapy can achieve better tumor control and help lower the radiation dose, thus minimizing radiation-related neurological toxicity.	4.3-9

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし。

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当なし。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。