

腓膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症：CF)の新規承認薬と診断法の現況

研究報告者 成瀬 達 みよし市民病院 院長

共同研究者

近藤啓彰(みよし市民病院)，

石黒 洋，山本明子(名古屋大学総合保健体育科学センター)

藤木理代(名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科)，北川元二(名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科)

吉村邦彦(日本赤十字社大森赤十字病院臨床研究部)，下瀬川徹(東北大学病院)

正宗 淳(東北大学大学院消化器病態学分野)，竹山宜典(近畿大学医学部外科学肝胆膵部門)

【研究要旨】

腓膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)の治療薬として新規承認された高力価のリパーゼ製剤，ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の市販開始後の使用状況を調査した。2014年末までに市販後40ヶ月が経過したリパクレオン[®]は15例に，市販後19ヶ月が経過したプルモザイム[®]は23例に，市販後11ヶ月が経過したトービイ[®]は15例で使用された。新薬が必要とする患者に行き渡っていることと，大きな副作用がないことが確認できた。しかし，経済的な理由での中止例がプルモザイム[®]に1例とトービイ[®]に1例あり，成人例で治療費の負担が大きいことが示唆された。一方，CFの診断に必要な汗試験装置は，輸入販売承認後31ヶ月が経過したが，採用は一施設のみであった。これまでに9例の検査依頼があり，2例がCFと確診された。患者の居住地は愛知県が3例，東北2例，北陸1例，四国1例，九州2例であり，遠路通院するか，呼吸状態の悪い患者では技師を派遣することで対応した。膵外分泌不全を伴うCFは重症患者が多く，乳幼児期からの治療が必要である。乳幼児期の膵外分泌不全の診断に有用である便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である。CFの早期診断と新規治療薬の有効な活用には，汗のクロライド濃度と便中エラスターゼの保険適用が課題である。

A. 研究目的

腓膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)はわが国では極めて稀な疾患である。本研究班による第4回全国調査では，CFの発症頻度は150～200万人に1人，年間生存罹患者数は15名程度であると推計されている¹⁾。本症はcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)と命名されたクロライドイオンチャネルの遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患である²⁾。CFTRは全身の外分泌腺におけるクロライドイオンの分泌ならびに水分泌を調節している。CFTRの機能が障害されると，粘稠な分泌物により胎便性イレウス，膵外分泌不全による消化吸収障害と栄養障害がおきる。気道は閉塞し，反復する細菌感染による慢性気管支炎，気管支拡張症や副鼻腔炎がおきる。多くは肺感染症による呼吸不全となり，患者の平

均生存期間は約19年である¹⁾。

欧米ではCFは最も頻度の高い遺伝疾患であるので，精力的に治療法の開発が進められている³⁾。2010年の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁴⁾の検討結果を受けて，CFの新規治療薬として，1)膵外分泌不全に対し高力価のリパーゼ製剤(2011年)，2)気管支分泌液の粘性を低下させるドルナーゼアルファ(2012年)，3)緑膿菌による気道感染症を制御するトブラマイシンの定期的吸入療法(2013年)が製造販売承認となった。これらの新薬によりわが国の患者の生存期間も米国の値(中央値37.4歳)⁵⁾に近づくことが期待される³⁾。難治性膵疾患に関する調査研究班(下瀬川班)では，1)すべての患者に必要な薬を提供すること，2)副作用に速やかに対応すること，3)効果(予後)を検証するために，2012年に「腓膵嚢胞線維症に関する会議」を

開催した。この会議で新規承認薬の副作用調査に登録された患者数の把握について、製造販売企業の協力を得ることになった。また、新たに腓膵胞線維症(嚢胞性線維症 CF)登録制度⁶⁾を設置して、CF患者の実態、病態ならびに新規承認薬の効果と患者の予後を独自に検証することになった。

一方、CFの診断には汗のクロライドイオン濃度を測定する必要がある⁷⁾。このために必要な汗試験は、ピロカルピンイオン導入法^{8,9)}が国際的標準法である。この基準に従った汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置は、わが国でも2012年5月に輸入販売が承認された。しかし、わが国の保険診療に採用されていないため、汗試験ができる施設は限られている。またCFの治療では乳幼児期に腓外分泌不全を診断して、酵素補充療法を開始する必要がある。海外ではCFの腓外分泌不全の診断には便中エラスターゼが用いられている^{10,11)}。本研究班ではCF患者の便中エラスターゼを測定し、乳幼児期の腓外分泌不全の診断に有用であることを確認した¹²⁾。本年度は、これまでに承認されたCF治療薬および診断法の現況を調査して、その問題点を明らかにした。

B. 研究方法

調査の対象期間は平成26年1月から12月末までの1年間である。対象はパンクレアチン製剤(リパクレオン[®]、アボット ジャパン/エーザイ株式会社)、ドルナーゼアルファ(プルモザイム[®]、中外製薬株式会社)およびトブラマイシン吸入用製剤(トービー[®]、ノバルティスファーマ)の製造販売を行った3社と、汗試験用イオン導入装置(Webster 汗誘発装置、Macroduct 汗収集システム、Sweat・CheckTM 汗伝導度アナライザー)の医療機器製造販売届出を行った1社(フェニックスサイエンス株式会社)である。面談および電子メールにて平成26年5月末、11月末および平成27年1月に進捗状況を確認した。便中エラスターゼはELISA法により測定した¹²⁾。

(倫理面への配慮)

新規承認薬の使用状況の調査および便中エラスターゼの測定は、みよし市民病院倫理委員会で承認されている。平成24年度腓膵胞線維症に関する会議において、新規承認薬の登録状況の調査について、対象となる製薬会社の同意を得た。調査内容は、使用薬剤ごとの年齢、性および主治医の所属施設名のみであるので、患者の匿名性は守られている。他の医療機関からの汗試験の依頼は、地域医療連携室にて受付けた。主治医ならびに当院の医師が検査の目的、意義、内容、副作用につき、十分に説明して施行した。汗試験の結果は患者および主治医に報告した。便中エラスターゼの測定は匿名化されており、測定結果は主治医から患者に報告した。

C. 研究結果

(1) 新規承認薬の市販後調査の登録患者数(表1)

平成26年までに高力価のリパーゼを含有するパンクレアチン製剤(リパクレオン[®])、遺伝子組み換え型ヒトデオキシリボヌクレアーゼであるドルナーゼアルファ(プルモザイム[®])とトブラマイシン吸入用製剤(トービー[®])の製造販売が承認されている。表1に平成26年末の新規承認薬の副作用調査の登録状況を示す。高力価のパンクレアチンは14名に使用され、患者の死亡により1例、転院により1例が中止となった。ドルナーゼアルファは17例に使用されたが、患者の死亡による中止が2例、経済的理由による中止が1例(成人)であった。トブラマイシン吸入用薬は10名に使用された。2名が中止となった。中止理由は、症状の改善が1例、肺移植が1名であった。いずれの薬も副作用報告はなかった。

表1 2014年のCF新規治療薬の登録患者数

治療薬 発売日	リパクレオン 2011.8.31	プルモザイム 2012.6.8	トービー 2013.1.9
新規登録患者数	6	5	2
2013年から継続	10	17	10
中止・中断	0	4	2
死亡による中止	1	2	0
その他(転院)	1	0	0
2014年末の患者数	14	17	10
副作用	0	0	0

使用開始時点と登録時点は手続き上、一致しないことがある。

(2) 汗試験の施行状況(表2)

ピロカルピンイオン導入法による汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置は、2012年5月18日に輸入販売が承認された。これまでに2台が販売されたが、医療機関は当院のみであった。表2にみよし市民病院における汗試験の施行状況を示す。2012年に装置を導入以降、全国の医療機関より9名の検査依頼を受けた。この内、2名は汗のクロライド濃度が60mmol/L以上でCF 確診であった。3名は境界領域(40-60 mmol/L)であったが、1名はその後、肺移植を受けた。患者の居住地は愛知県が3名、県外が6名(東北2名、北陸1名、四国1名、九州2名)であった。呼吸不全などにより来院が困難

な3名は、依頼施設に当院の検査技師を派遣して施行した。

患者および健常人(計38名)の皮膚において、発汗刺激に用いるピロカルピンイオン導入法の副作用は認めなかった。

(3) 便中エラスターゼの施行状況(図1)

CF 登録制度の主治医の協力を得て、16名CF患者の膵外分泌機能便中エラスターゼにより判定した。便中エラスターゼが200 $\mu\text{g/g}$ 以下の膵外分泌不全の患者は11名(69%)であった。膵外分泌不全の患者の平均年齢(9.8歳)は、膵外分泌不全のない患者(24.7歳)より有意($P<0.01$)に若かった。

表2 2013-2014年の汗試験(みよし市民病院)

患者	性	年齢	居住県	クロライド濃度 mmol/L *	診断	対応
2013年						
1	女	11歳	愛知	117	CF	来院
2	女	30歳	福岡	46	CF 疑い	来院
3	女	38歳	石川	47	CF 疑い	派遣(酸素療法)
4	女	1歳	愛知	58	CF 疑い	派遣(酸素療法)
5	女	3歳	愛媛	120	CF	来院
2014年						
6	男	2ヶ月	熊本	採取できず	胎便性イレウス	派遣(NICU)
7	男	1歳	愛知	26	非CF	派遣(入院中)
8	男	3歳	宮城	25	CF 遺伝子保因者	来院
9	女	10歳	福島	30	再発性膵炎	来院

* 異常高値>60mmol, 境界40-60mmol/L, 正常<40mmol/L

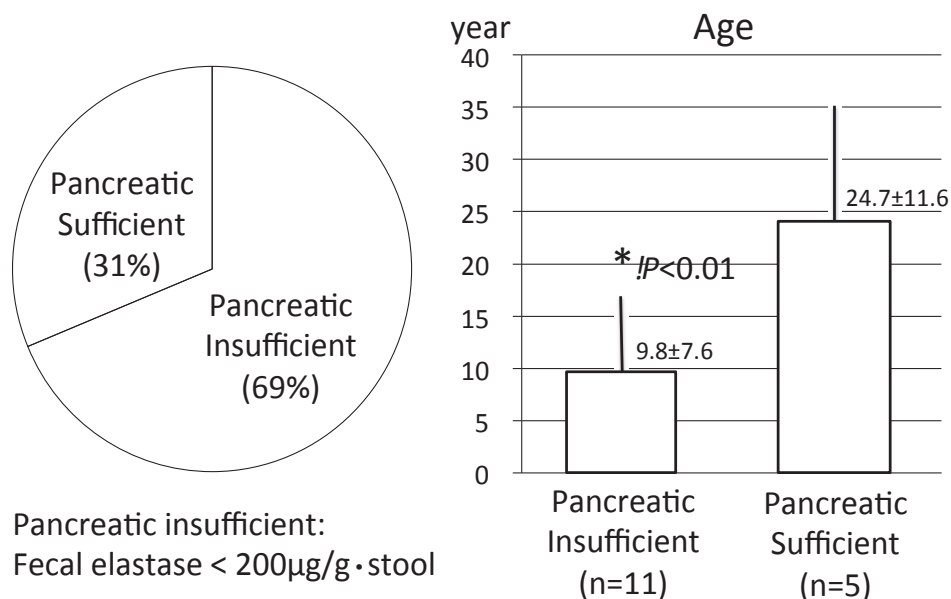


図1 CF 登録患者(2014年)における膵外分泌機能と年齢

D. 考察

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議⁴⁾の結果を受けて、高力価のリパーゼ製剤、ドルナーゼアルファおよびトブラシン吸入薬の製造販売が承認され、わが国も1997年の米国³⁾と同じ状況になった。今回の使用状況調査は、腭嚢胞線維症に関する会議(2012年4月)での合意を基に各社の協力を得て行った。市販後40ヶ月が経過したリパクレオン[®]はこれまでに15例に投与された。市販後19ヶ月が経過したプルモザイム[®]は23例に使用されていた。市販後11ヶ月が経過したトーベイ[®]は15例で使用された。2014年末までにCF登録制度⁶⁾に登録された患者数は25例であった。副作用調査の登録には医療機関との契約が必要なため、使用開始時期と副作用調査登録時期にはずれがある。また、服薬開始前の乳幼児期の死亡例もあり、CF登録制度と副作用登録患者数は一致しない。今回の調査では、主治医が適応ありと判断した症例に関しては、新薬が投与されていると考えられる。

現在市販されている三薬は、いずれも海外では安全性が確立した薬である。今回の調査では薬剤に起因する副作用報告ならびに副作用による中止はなかった。2013年にはトブラマイシン吸入用薬による喉頭痛(1例)およびフェイスマスク使用時の口唇の周囲炎(1例)の報告があった¹³⁾。その後は使用法の改善により副作用は生じていないと思われる。

リパクレオン[®]の使用は腭外分泌不全を伴う古典的CF、もしくは肺病変が主体であっても進行した症例が多い。今回の調査でも中止は2例あったが、その理由は死亡(1例)および海外への転院(1例)であった。プルモザイム[®]の中止理由は、死亡(2例)、効果が明らかでない(2例)、経済的に困難(1例)、および海外への転院(1例)であった。トーベイ[®]の中止理由は、症状の改善(2例)、肺移植(1例)、および経済的に困難(1例)であった。

高力価のリパーゼ活性をもつ消化酵素製剤と適切な栄養管理¹⁴⁾による成長障害や栄養障害¹⁵⁾の改善、ドルナーゼアルファによる肺機能低下の抑制¹⁶⁻¹⁸⁾、トブラマイシンの吸入療法による

緑膿菌感染の改善¹⁸⁻²⁰⁾により、日本人のCF患者の生存期間が延長することが期待される。本研究班では、「登録制度を利用した腭嚢胞線維症の調査研究」により効果の検証を進めている。今回の調査では成人例において、プルモザイム[®]とトーベイ[®]各1例において経済的理由による中止が報告された。新規承認薬を含む標準的な治療が必要な重症成人例では、薬剤費だけで年間約700万円(3割の自己負担額は年間約210万円)に達する。高額医療費の減免があるとはいえ、就労も困難な状況を考えると、家族の負担は極めて大きい。

CFの診断には、汗のクロライド濃度を測定するための汗試験が必須である⁷⁾。CFを疑った主治医からの研究班への最も多い相談は、CFTR遺伝子診断と汗のクロライド濃度の測定である。国際的標準法に従ったピロカルピンイオン導入法の汗採取装置とクロライドイオン濃度測定装置の輸入販売が認められて31ヶ月が経過したが、装置を導入した医療機関はみよし市民病院だけである。これまでに9例の検査依頼があり、2例が汗試験によりCFと確診された。愛知県(3例)だけでなく、東北、北陸、四国、九州の遠隔県の医療施設からの依頼(6例)も多かった。また、肺機能が悪く酸素吸入療法を必要とするため、当院の技師を派遣した症例も3例あった。

汗試験は、1)発汗刺激、2)汗の収集、3)汗の分析(クロライドイオン濃度の測定)の3段階より成る。発汗刺激は55年前よりピロカルピンイオン導入法により行われている⁹⁾。本装置では乾電池を使用し、マイクロプロセッサ制御により微量の通電(1.5mA)を行い、ピロカルピンを皮膚に浸透させて発汗を促す。本法の副作用として軽度の皮膚火傷があるが、その頻度は1/50,000以下と報告されている。当院の2ヶ月から60歳までの被験者38名では、検査中および検査後に痛みや皮膚障害を訴えた者はいなかった。今後、全国の小児医療専門施設で本装置汗による試験を行うためには、この検査が保険診療で認められる必要がある。本装置で使用する0.5%ピロカルピン含有寒天ゲルは、米国食品医薬品(FDA)では医薬品としての申請は不要で

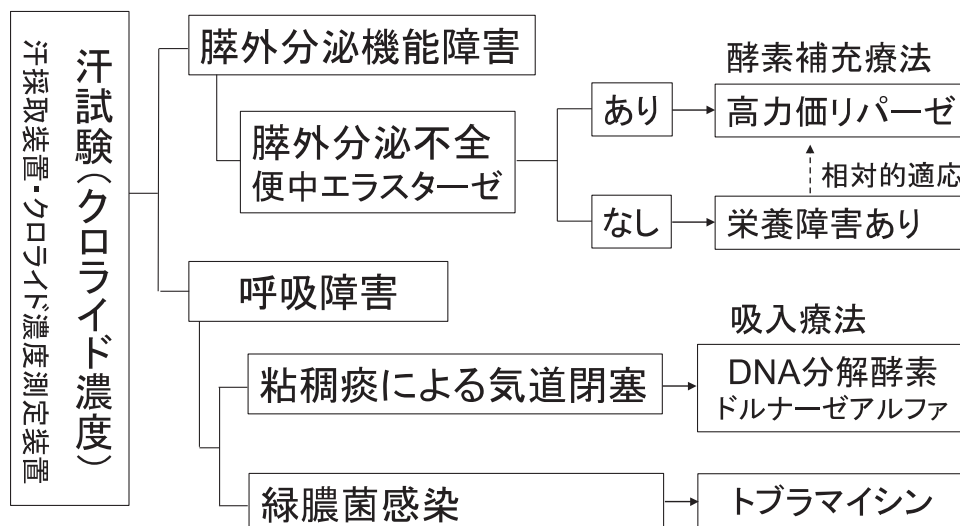


図2 CFの診断と新規治療薬

ある。わが国でも同じ扱いが可能か、医療機器製造販売届出を行ったフェニックスサイエンス株式会社が医薬品医療機器総合機構に相談中であるが(2014年3月)、現時点では回答がない。

CFは膵外分泌不全を伴う古典的CFと伴わない非古典的CFに分類される。今回の調査では、日本のCF患者の約70%は古典的CFであった。これらの患者はCFTR遺伝子変異によりCFTR機能は1%以下となるため、若年発症の重症例が多い。今回の調査でも、膵外分泌不全を伴う患者の年齢は若かった。CFTRの機能は膵外分泌に反映されるため²¹⁾、乳幼児期の膵外分泌機能の診断が有用である。便中エラスターゼにより膵外分泌不全の診断は容易である²²⁾。この検査は被験者の負担がなく乳幼児でも測定が可能であるので、欧米ではCFの膵外分泌不全の診断に推奨されている^{10,11)}。便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に日本膵臓学会から応募申請が提出され、ヒアリング(2013年12月18日)が終わっている。

図2に今回の調査対象となった新規承認薬と診断装置のCFの診断と治療の中での位置付けを示す。消化器と呼吸器症状や家族歴により本症を疑った場合、まず汗試験を施行する。汗のクロライド濃度が60 mmol/L以上であれば、CFと診断できる。CFの重症度は膵外分泌不全の有無で判断できる。便中エラスターゼを測定して200 μg/g以下であれば、膵外分泌不全と診断で

きる。膵外分泌不全があれば、高力価のリパーゼによる酵素補充療法が必要である。汗のクロライド濃度が境界領域(40-60 mmol/L)であると、CFTRの機能が5%程度ある。この場合、膵外分泌機能は保たれる。しかし、膵外分泌障害はあるので、栄養障害があれば酵素補充療法の適応となる。汗のクロライド濃度が異常高値または境界領域の患者では、粘稠痰による気道閉塞があれば、ドルナーゼアルファによる吸入療法を行う。喀痰培養により緑膿菌感染が確認された場合には、トブラマイシンの吸入療法が有効である。CFの新規治療薬の有効な活用には、汗のクロライド濃度の測定と便中エラスターゼの測定が保険収載されることが望ましい。

E. 結論

わが国でもCFの標準的治療薬が使用可能となり、普及が進んでいる。今の所、大きな副作用報告はない。一方、CFの診断に必要な汗試験装置の普及は一施設のみで、全く進展していない。全国の患者が汗試験のために遠路通院するか、呼吸状態の悪い患者では技師を派遣することで対応中である。膵外分泌不全を伴うCFは重症患者が多く、乳幼児期からの治療が必要である。乳幼児期の膵外分泌不全の診断には便中エラスターゼの測定が有用である。便中エラスターゼは「医療ニーズの高い未承認医療機器等の早期導入に関する要望の募集」に応募中である。CFの新規治療薬の有効な活用には、汗の

クロライド濃度の測定と便中エラスターゼの測定が保険診療で認められることが望ましい。

F. 参考文献

1. 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川 徹 第4回膵嚢胞線維症全国調査二次調査の解析 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成23年度総括・分担研究報告書2012: 341-354.
2. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究班. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008.
3. SM ロウ, JP クランシー, EJ ソーシャー 嚢胞性線維症に光, 日本における嚢胞性線維症(石黒 洋, 成瀬 達) 日経サイエンス41; 2011: 88-95.
4. 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 厚生労働省関係審議会議事録等その他(医薬食品局) (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0427-12.html>)
5. What is the life expectancy for people who have CF in the United States? Cystic Fibrosis Foundation-Frequently Asked Questions (<http://www.cff.org/AboutCF/Faqs/>)
6. 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 成瀬達, 吉村邦彦, 辻 一郎, 栗山進一 正宗 淳, 菊田和宏, 下瀬川 徹, 新井勝大, 泉川公一, 今井博則, 影山さち子, 加藤忠明, 漢人直尚, 慶長直人, 洪 繁, 小島大英, 坂本修, 佐藤陽子, 真田幸弘, 清水直樹, 小路誠一, 相馬義郎, 東馬智子, 藤木理代, 柳元孝介. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)登録制度. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書2013: 225-247.
7. 成瀬 達. 膵嚢胞線維症の診断基準. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008: 18-19.
8. 吉村邦彦. ピロカルピンイオン導入法. 膵嚢胞線維症の診療の手引き(大槻眞, 成瀬達 編). アークメディア2008: 20-21.
9. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959;23: 545-549.
10. Farrel et al., Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborn through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report (USA) J. Pediatr. 2008; 153: S4-S14.
11. Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis, 2011.
12. 成瀬 達, 星野三生子, 柴田時宗, 伊藤治, 近藤志保, 中莖みゆき, 石黒 洋, 山本明子, 北川元二, 藤木理代, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)の膵外分泌機能. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成25年度分担研究報告書2014: 251-256.
13. 成瀬 達, 柴田時宗, 近藤啓彰, 石黒 洋, 山本明子, 吉村邦彦, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症CF)の新規承認薬の現況(共同研究). 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性膵疾患に関する調査研究」平成25年度分担研究報告書2014: 246-250.
14. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008;108:832-839.
15. 成瀬 達, 藤木理代, 北川元二, 石黒 洋, 山本明子, 中莖みゆき, 近藤志保, 正宗 淳, 下瀬川徹. 膵嚢胞線維症(嚢胞性線維症

CF)の栄養状態の評価. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性腭疾患に関する調査研究」平成25年度分担研究報告書2014:257-260.

16. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139:813-820.
17. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:957-969.
18. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G; consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2009;8:295-315.
19. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med.* 1999;340:23-30.
20. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2002;121:55-63.
21. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, Durie P. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum*

Genet 1992;50:1178-1184.

22. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, Futakuchi S, Goto H, Saito Y, Takahashi S. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol.* 2006;41:901-908.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表
 - 1) 成瀬 達, 石黒 洋, 山本明子, 柴田時宗, 伊藤 治, 濱田広幸, 木村純, 北川元二, 下瀬川徹. 便中エラスターゼによる腭嚢胞線維症(CF)の腭外分泌機能の評価. 第100回日本消化器病学会総会(東京), 2014年4月26日
 - 2) S. Naruse, H. Ishiguro, A. Yamamoto, S Kondo, M. Nakakuki, M. Hoshino, K. Fujiki, M. Kitagawa, K. Yoshimura, & T. Shimosegawa. Incidence and exocrine pancreatic function of cystic fibrosis in Japanese. 2014 APA/JPS Meeting (Hawaii), November 8, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む.)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし