

1-C-001-1

日本人患者におけるレミマゾラムの母集団薬物動態/薬力学的解析

○小島 勇人¹、上島 智¹、永原 芹奈¹、中屋 健太¹、川村 真友¹、平 大樹^{1,2}、松浦 優³、川前 金幸^{3,4}、角本 幹夫¹
¹立命館大学薬学部、²京都大学医学部附属病院薬剤部、³山形大学医学部麻酔科学講座、⁴太田西ノ内病院

【目的】レミマゾラムは全身麻酔の導入及び維持目的で投与される超短時間作用型の全身麻酔薬である。レミマゾラムはカルボキシエステラーゼにより非活性代謝物CNS7054に加水分解されることから、臨床上問題となる薬物間相互作用や有害反応が少ない特徴を有する。従って、レミマゾラムは有効性かつ安全性の高い全身麻酔薬として注目されているが、実臨床におけるレミマゾラムの使用経験が少なく、薬物体内動態や薬効の変動要因について不明な点が多い。そこで本研究では、母集団薬物動態/薬力学的解析 (PPK/PD解析) により、日本人患者におけるレミマゾラムとCNS7054の体内動態や麻酔効果の関係を解析した。

【方法】山形大学医学部附属病院にて手術時にレミマゾラムを投与された成人患者のうち、文書にて同意を取得できた20名を解析対象とした。添付文書に準じてレミマゾラムを投与し、意識消失後1分、3分、5分に採血した。レミマゾラムとCNS7054の血中濃度はLC-MS/MS法により定量し、採血時の麻酔深度はbispectral index (BIS) 値に基づいて評価した。レミマゾラムの血中濃度推移は2-コンパートメントモデル、CNS7054の血中濃度推移は生成過程に1つのトランジットコンパートメントを組み込んだ1-コンパートメントモデルに従い、レミマゾラムの血中濃度とBIS値の関係やBISの時間推移はそれぞれ最大効果モデル、薬効コンパートメントモデルに従うと仮定し、非線形混合効果モデル法によりPPK/PDパラメータを推定した。さらに、年齢、体重、BMI値、肝機能、腎機能、併用薬が各パラメータに及ぼす影響を検討した。

【結果・考察】PPK/PD解析の結果、レミマゾラムのクリアランスは男性で増加すること、加齢に伴って血漿コンパートメントの分布容積が減少することが示された。また、麻酔効果に関するEC₅₀値は60歳まで減少し続けるが、60歳以上では一定になることが示された。一方、CNS7054の血中濃度推移に影響を及ぼす項目は検出されなかった。さらに、性別と年齢に基づいて層別化した仮想患者集団に、添付文書に規定された用法用量でレミマゾラムを投与した際のBIS値の時間推移をシミュレートした結果、60歳以上の患者では手術に適したBIS値 (40-60) に早く到達することが明らかになった。

【結論】日本人患者にレミマゾラムを投与する際には、患者の性別や年齢を考慮することで、より有効性かつ安全性の高い全身麻酔管理が可能になると考える。

1-C-001-2

切迫早産治療におけるニフェジピンの薬物動態と妊娠延長効果・副作用との関連性の検討

○田村 美穂¹、村田 晋²、太田 千絢¹、田中 翔子¹、有近 仁美¹、伯野 大樹¹、岡田 直人¹、牛島 健太郎³、辻 泰弘⁴、北原 隆志¹

¹山口大学医学部附属病院薬剤部、²山口大学医学部産科婦人科学、³山口東京理科大学薬学部、⁴日本大学薬学部

【目的】ニフェジピンは欧州では切迫早産治療の推奨薬である。しかし、切迫早産治療におけるニフェジピンの投与量や血中濃度と薬効・副作用との関連性を検討した報告はなく、経験に基づいて治療が行われている。そこで、本研究ではニフェジピンによる妊娠延長効果および副作用で最も頻度が高い頭痛発現に寄与する因子を探索し、有効性・安全性の高い切迫早産治療を行うための指標を明らかにすることを目的とした。【方法】2020年9月～2022年5月にニフェジピンL錠にて治療を行った単胎妊婦を対象とした。入院後リトドリン点滴を開始し、その投与量が100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えた症例に対してニフェジピン内服を20 mg/回、1日4回で開始した（160 mg/日まで増量可）。開始5日目以降に血中濃度を測定し、ノンコンパートメント解析にて薬物動態パラメータを算出した。対象患者を早産と正期産の2群に分け、多変量ロジスティック回帰分析にて正期産到達への予測因子を解析した。頭痛発現に関連する因子についても同様に解析した。さらに正期産到達および頭痛発現に関連する因子についてROC曲線よりカットオフ値を算出した。【結果・考察】38例中32例でニフェジピンの AUC_{tau} 等の薬物動態パラメータを算出した。正期産到達への有用な予測因子としては AUC_{tau} と入院時妊娠週数が同定された。入院時妊娠週数 <28 週($n=8$)、 ≥ 28 週($n=24$)において、正期産到達を予測する AUC_{tau} のカットオフ値は各々139 $\text{ng}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ (感度67%, 特異度100%)、111 $\text{ng}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ (感度100%, 特異度71%)であった。 AUC_{tau} は頭痛発現の予測因子としても同定され、カットオフ値は195 $\text{ng}/\text{mL} \cdot \text{hr}$ (感度89%, 特異度100%)であった。また、 C_{trough} と AUC_{tau} は強い正の相関($r=0.922$)が認められた。これらの結果より、 AUC_{tau} の調整による正期産到達率上昇が見込まれ、採血回数を考慮すると実臨床において C_{trough} が AUC_{tau} の代替指標となりうることを示唆された。【結論】ニフェジピンによる切迫早産治療では AUC_{tau} が正期産到達および頭痛発現抑制への有用な管理指標となる。 C_{trough} を AUC_{tau} の代替指標として用いることで患者負担を軽減した至適投与量への調整が可能となる。

1-C-O01-3

血漿中coproporphyrin-IおよびIIIを用いた OATP1B/2B活性の評価 —慢性腎臓病患者における検討—

○根上 純¹、鈴木 陽介¹、小田 絢子¹、田中 遼大²、小野 寛之²、龍田 涼佑²、安藤 忠助³、秦 聡孝³、伊東 弘樹²、大野 恵子¹

¹明治薬科大学 薬剤情報解析学研究室、²大分大学医学部附属病院 薬剤部、³大分大学医学部 腎泌尿器外科学講座

【目的】

有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) は様々な基質薬の取り込みに寄与しており、OATP1Bは主に肝細胞に、OATP2Bは主に肝細胞および一部腸管に存在する。近年、OATP1B活性を評価するバイオマーカーとして coproporphyrin-I (CP-I) と coproporphyrin-III (CP-III) が着目されている。CP-IはOATP1Bへの基質特異性が高くCP-IIIはOATP1BとOATP2Bによって輸送されるため、CP-IとCP-IIIを評価することでOATP1B/2B活性を同時に推定できる可能性がある。本研究では慢性腎臓病 (CKD) 患者を対象としてOATP1B/2B活性の評価を行うために血漿中CP-IおよびCP-III濃度を測定しOATP遺伝子多型との関連やOATP1B活性を低下させることが報告されている3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanopropionic acid (CMPF) の血漿中濃度との関連を評価した。

【方法】

大分大学医学部附属病院腎臓外科・泌尿器科に通院中のCKD患者72名を対象にした。OATP1B1遺伝子多型 (*OATP1B1*15*)、OATP2B1遺伝子多型 (rs2306168およびrs12422149) はリアルタイムPCR法、血漿中CMPF、CP-IおよびCP-III濃度はUPLC-QTOF/MS法にて測定した。

【結果・考察】

*OATP1B1*15*保有群では非保有群と比較してCP-I ($p = 0.003$) およびCP-III ($p = 0.034$) 濃度において有意な高値を示した。OATP2B1遺伝子多型 (rs2306168およびrs12422149) の有無によってCP-IおよびCP-III濃度に有意な差はなかった。CMPF濃度にカットオフ値を設定し (1.全患者、2.CMPF < 10、3.< 8、4.< 4、5.< 2.5 $\mu\text{g/mL}$)、CP-IおよびCP-III濃度との相関を評価したところ、CP-I濃度では3~5において、CP-III濃度では5のみで有意な正の相関を示し、カットオフ値が低値になるにつれて相関係数が高値を示した。このことからCKD患者のOATP1B活性は*OATP1B1*15*の有無により変化するがOATP2B活性は遺伝子多型の有無により変化しないことが示唆された。また、CMPFはOATP1B活性を濃度依存的に阻害するが、8 $\mu\text{g/mL}$ 以上でその阻害作用は頭打ちになり、個人差が生じる可能性が示唆された。一方、CMPFがOATP2B活性におよぼす影響は少ないと考えられた。

【結論】

CKD患者においてOATP1B基質薬を使用する際には*OATP1B1*15*の有無によって投与量の調節が必要であり、CMPF < 8 $\mu\text{g/mL}$ の場合にCMPFによる濃度依存的なOATP1B活性阻害を考慮する必要があることが示唆された。一方、OATP2B基質薬については投与量調整の必要性は低いことが明らかになった。

1-C-O01-4

術後患者におけるデクスメデトミジンの睡眠の質改善効果の個体間変動要因の検証

○八木 達也¹、見野 靖晃¹、三浦 基靖¹、加藤 弘美^{2,3}、内藤 隆文⁴、土井 松幸^{2,3}、御室 総一郎^{2,3}、中島 芳樹²、川上 純一¹

¹浜松医科大学医学部附属病院薬剤部、²浜松医科大学医学部附属病院麻酔科蘇生科、³浜松医科大学医学部附属病院集中治療部、⁴信州大学医学部附属病院薬剤部

【背景】デクスメデトミジンは中枢性 α_2 受容体作動作用による鎮静作用および濃度依存性の抗炎症作用を有する薬剤である。デクスメデトミジンによる術後の鎮静効果と睡眠の質改善効果には個体差が存在する。鎮静効果の個体差は血中デクスメデトミジン濃度のみでは十分に説明できない。一方、全身炎症による睡眠の質への影響が近年示唆されており、デクスメデトミジンによる睡眠の質改善効果は抗炎症作用に基づき濃度依存性であると想定される。本研究では、抗炎症作用に関連するデクスメデトミジンの血中濃度および血中曝露量に着目し、それらと睡眠の質改善効果の個体間変動の関連を検証した。

【方法】本単施設前向き観察研究では、浜松医科大学医学部附属病院の集中治療室で術後鎮静に対して、デクスメデトミジン注射液を12時間以上持続静注した33名の患者を対象とした。デクスメデトミジンは至適鎮静レベル（Richmond Agitation-Sedation Scale：-2-0）を維持できる投与速度にて調整した。投与開始3、6、9および12時間後に採血を実施し、血中デクスメデトミジン濃度を測定した。また、覚醒後には睡眠の質をRichards-Campbell Sleep Questionnaire（RCSQ）を用いて評価した。RCSQ \geq 76 mean mmで良質な睡眠と判断し、睡眠の質と投与開始12時間後の血中デクスメデトミジン濃度（ C_{dex} ）および時間曲線下面積（ AUC_{0-12} ）の関連を評価した。さらに、ROC曲線を用いて尤度比が最大となるカットオフ値および曲線下面積（ROC AUC）を算出した。

【結果】 C_{dex} 、 AUC_{0-12} の中央値[四分位数]はそれぞれ、0.52 [0.37, 0.64] ng/mLおよび4.3 [2.9, 5.6] ng·h/mLであった。RCSQは66 [32, 88] mean mmであり、RCSQ \geq 76の患者（ $n = 19$ ）の C_{dex} （0.67 [0.48, 1.11] ng/mL）および AUC_{0-12} （5.8 [3.9, 10.5] ng·h/mL）はRCSQ $<$ 76患者（ $n = 14$ ）のそれら（ C_{dex} ：0.43 [0.35, 0.59] ng/mL、 AUC_{0-12} ：3.6 [2.6, 5.2] ng·h/mL）と比較して高値を示した。さらに、 C_{dex} および AUC_{0-12} のカットオフ値として0.55 ng/mL（ROC AUC = 0.77）および4.3 ng·h/mL（ROC AUC = 0.76）を算出した。

【結論】至適鎮静レベルの術後患者において、デクスメデトミジン濃度依存的な睡眠の質改善効果が示唆された。血中濃度を指標としたデクスメデトミジンの投与速度調整は睡眠の質改善に有用となる可能性が考えられた。

1-C-001-5

再生不良性貧血患者の血清ビリルビン測定に及ぼす血中エルトロンボパグ濃度の干渉

○小田 峻¹、土岐 浩介^{1,2}、鈴木 嘉治¹、小原 直³、千葉 滋³、本間 真人^{1,2}

¹筑波大学附属病院薬剤部、²筑波大学医学医療系臨床薬剤学、³筑波大学医学医療系血液内科学

【目的】 トロンボポエチン受容体作動薬のエルトロンボパグ (EPAG) は、血中濃度の個人差が大きい薬物である。EPAGは肝胆道系の副作用があり、また、ビリルビンの測定に干渉することも報告されているが、ビリルビン測定に影響する血中EPAG濃度は明らかでない。本研究では、血清試料および再生不良性貧血 (AA) 患者を対象として、ビリルビン測定に関する血中EPAG濃度の干渉について検討した。

【方法】 既知濃度 (0.5-150 $\mu\text{g}/\text{mL}$) のEPAGを添加した血清試料中の総/直接/間接ビリルビンを酵素法で測定し、血中EPAG濃度の関連を検討した。EPAG投与中のAA患者30名 (男/女:14/16、年齢:48 \pm 19歳) から採血した227検体の血清中EPAG濃度をHPLCで測定し、総/直接/間接ビリルビンとの関連を検討した。ビリルビン上昇の重症度は、CTCAE v5.0で判定した。本研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

【結果・考察】 EPAGを添加した血清試料中の総/直接/間接ビリルビンを測定したところ、EPAG濃度2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で総/間接ビリルビン値に偽陽性濃度を認め、血清中EPAG濃度と総/間接ビリルビンは正の相関関係を示した ($r=0.999$)。AA患者 (EPAG投与量1.2(0.2-2.5) $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$) における血中EPAG濃度は9.6(0.5-57.8) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。EPAG投与患者において総ビリルビンが正常 ($n=7$)、Grade 1 ($n=13$) および2 ($n=10$) 以上での血中EPAG濃度は、それぞれ6.9 \pm 4.5、12.4 \pm 7.3および29.3 \pm 16.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、総/間接ビリルビンと正の相関関係を示した (それぞれ $r=0.820/r=0.856$)。偽陽性を示さない直接ビリルビンが正常およびGrade 1以上における血中EPAG濃度は、それぞれ12.1 \pm 10.7および23.6 \pm 19.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、直接ビリルビン上昇時に有意に高い値を示した ($P=0.015$)。肝機能障害 (直接ビリルビンがGrade 2以上) によりEPAGを中止した患者2名の血中EPAG濃度 (中止時) は、42.1、49.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値であった。

【結論】 血中EPAG濃度が2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上となると、総/間接ビリルビンの測定に干渉し、測定値が偽陽性となることを確認した。AA患者における血中EPAG濃度は干渉する濃度に達するため、EPAG投与中の肝機能障害の評価に総/間接ビリルビン値を用いることは適切でない。血中EPAG濃度が干渉するビリルビン測定法を用いる場合は、EPAG投与患者における肝機能検査としては偽陽性のない直接ビリルビンを用いる必要がある。

1-C-001-6

タクロリムスによる腎機能障害の発現を患者個別に予測する機械学習モデルの構築

○野田 円¹、水野 正太郎¹、茂榎 薫²、長谷 武志²、飯田 頼嗣²、竹内 勝之²、石渡 泰芳³、永田 将司^{1,3}

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬物動態学分野、²東京医科歯科大学統合教育機構イノベーション人材育成部門、³東京医科歯科大学病院薬剤部

【目的】タクロリムスを使用する際、血中トラフ濃度が高値になると腎機能障害などの副作用が現れる可能性があるため、その投与量は通常血中濃度モニタリングを行い調整される。しかしながら、推奨血中濃度以下でも腎機能障害が発現する患者も存在するため、血中薬物濃度以外の患者情報も考慮しながら、患者個別に目標血中濃度を設定する必要があると考えられる。そこで本研究では、患者ごとにタクロリムス投与中の腎機能障害の発現を予測するモデルを構築することを目的とした。

【方法】入院中にタクロリムス経口製剤を投与開始した患者のカルテ調査を行い、臨床血液検査値、併用薬、およびタクロリムス全血中濃度のデータを収集した。予測の対象はタクロリムス投与開始後60日間における腎機能障害とし、AKI診断ガイドラインの基準を参考に血清クレアチニン値の上昇と定義した。5種類の機械学習アルゴリズム(ロジスティック回帰分析、サポートベクターマシン、勾配ブースティング木、ランダムフォレスト、ニューラルネットワーク)を用いて13種類のモデルを構築し、予測精度を比較した。また既存モデルとして、目標全血中濃度上限を超える場合に腎機能障害が発現すると予測するモデルを定義した。最もすぐれた精度を持つモデルの予測精度を、既存モデルの予測精度と比較した。

【結果・考察】合計204人の患者データを収集し、そのうち163人の患者データをモデル構築に使用し、41人の患者データを予測精度の評価に使用した。対象患者の多くは、炎症性疾患や自己免疫疾患の治療目的でタクロリムスを服用していた。最もすぐれた精度を持つモデルはサポートベクターマシンによって構築されたもので、評価用データに対する予測精度(F2-SCORE)は0.750であり、既存モデルの0.500を上回った。予測に必要な特徴量にはタクロリムス全血中濃度のほか、血中ヘモグロビン濃度、血中リンパ球数、血中アルブミン濃度などが含まれており、タクロリムスの血中でのタンパク結合に関わる特徴量が腎機能障害の予測に影響を及ぼしていることが示唆された。

【結論】本研究により、タクロリムスの全血中濃度と患者の特徴量を用いた機械学習モデルによって、患者個別に腎機能障害の発生を予測することが可能であることが示された。この予測モデルは、副作用リスクが高く個別の目標血中濃度を必要とする患者を特定し、腎機能障害を回避するための投与設計に役立つ可能性がある。

1-C-O02-1

東大病院Phase1ユニットにおけるインシデント低減に向けたシステム改善に関する研究

第2報

○伊東 愛¹、南條 裕子²、永井 律子^{1,3}、遠藤 美代子^{1,3}、丸山 達也¹、森豊 隆志³

¹東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター・Phase 1 ユニット、²石川県立看護大学、³東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター

【目的】東大病院Phase 1ユニット（P1）では、安全に試験を遂行するため、独自のヒヤリ・ハット報告システムを運用し改善を重ねてきた。第一報では、共有サーバーを用いた報告と報告書の共有が「速やかな報告・共有」に有用であることが示された。一方、同様の事象は繰り返し発生しており、事象の原因分析が行われにくいことが課題となった。そこで、今回、発見後速やかに原因分析を行いながら報告書を提出・回覧する院内の標準システムへ移行したため、その効果について報告する。【方法】対象は2021、2022年度のP1に発生したインシデント（ヒヤリハット含む）の報告書とその閲覧記録で、調査項目は、インシデント発見から報告/カンファレンス開催/報告書の閲覧までの期間、インシデントの種類や原因等である。各項目の記述統計量を算出し、繰り返し事象に対しては、対応策が有効でなかった原因も分析した。【結果・考察】2022年6月システム移行後の報告数は29件、うち軽微な侵襲を与えた事象は1件（規定外採血）であったが、インシデントに伴う試験逸脱はなかった。発見から報告までの期間は平均1日、カンファレンス開催までの期間は平均1.7日で、報告書閲覧までの期間は平均1.5日、閲覧率100%で、システム移行前（第1報）に比べ、期間短縮と閲覧率上昇を示した。一方、事象の繰り返しについては、「書類（版・Visit数）間違い」は6回、「帰宅前対応の漏れ」は4回繰り返され、対応策が遵守されておらず、その理由は、スタッフによって対応策の適応範囲が、事象が発生した試験に限定されていたためであることが明らかになった。そして、この原因には、P1が臨床試験に特化した専用病棟（試験ごとに手順やルール、運用が異なることが多い）であることから、試験が異なっても、対応策を同様の事象に適応するという標準化の意識が薄いことが考えられた。標準化とはベストプラクティスの共有手段とされ、P1においても、事象の対応策を臨床試験共通の手順やルールとして組み込んでいくことで標準化が進み、手順の定着や対応策の遵守に繋がることが期待される。【結論】院内の標準システムへの移行により、発見後速やかに原因を分析し、対応策を検討できるようになった。対応策の不順守にはP1独自の要因が考えられ、事象の対応策を臨床試験共通の手順やルールとして組み込んでいくことで標準化を進めることの重要性が示唆された。

1-C-002-2

非臨床研究中核病院から見た、臨床研究中核病院との連携活性化に向けて今後改善すべき課題

○清水 幹裕¹、安井 秀樹¹、大村 知広¹、尾熊 貴之¹、木山 由実¹、乙部 恵美子¹、小田切 圭一¹、梅村 和夫^{1,2}、乾 直輝^{1,3}

¹浜松医科大学附属病院臨床研究センター、²浜松医科大学医学部薬理学講座、³浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

【目的】

非臨床研究中核病院（非中核病院）は臨床研究中核病院（中核病院）に比べ支援体制が整っていない施設が多く、研究の質を向上させるためには中核病院との連携が重要である。しかし、非中核病院が中核病院にどのような支援を希望しているか明らかでなく、連携を推進する上での課題となっている。我々はAMED令和4年度研究開発推進ネットワーク事業で、非中核病院が中核病院に希望する支援内容や実際の連携状況について調査を行った。本発表ではどのような支援を中核病院に希望しているか、実務支援と支援システムという2つの側面から調査した。

【方法】

非中核病院131施設を対象にアンケートを実施し、中核病院から支援を受けた経験の有無、中核病院に希望する支援職種や支援体制や連携に関する要望等を調査した。希望する実務支援及び支援システムは、支援を受けた経験の有無で分けて検討した。さらに、複数の変数間の関連を2次元で図示する多重対応分析も用いて検討した。

【結果・考察】

アンケートの回答率は83.2%（109/131施設）であった。そのうち過去3年間で中核病院から支援を受けた経験のある施設は22%（24施設）であった。

中核病院に希望する実務支援は、支援を受けた経験の有無に関わらず「監査業務」が最も多かった（経験あり:79.1%、経験無し:71.8%）。2番目に多かったのは、支援を受けた経験のある施設では「プロジェクトマネージャー・スタディーマネージャー業務」（75.0%）、支援を受けた経験のない施設では「モニター業務」（70.6%）であった。

中核病院に希望する支援システムは「新しい支援体制の構築」「人材交流」「研修実施」「相談システムの構築」「支援内容の透明化」「支援費用の明確化」の6カテゴリーに分類され、支援を受けた経験の有無に関わらず「人材交流」、「相談システムの構築」、「新しい支援体制の構築」を望む声が多かった。多重対応分析の結果、支援を受けた経験のある施設では「人材交流」や「研修実施」、支援を受けた経験のない施設では「新しい支援体制の構築」や「支援内容の透明化」を望む意見との関連がみられた。

【結論】

非中核病院が中核病院に期待する実務支援や支援システムが明らかになり、中核・非中核間の支援を円滑に進めるための課題が抽出された。中核・非中核双方の視点で環境整備を進めることで、スムーズな連携が行われ、質の高い臨床研究の推進が期待される。

1-C-002-3

医療機関における治験データの二次利用への対応

○川上 貴裕¹、長瀬 克彦^{1,2}、田中 祐子^{1,2}、嶋田 努¹、崔 吉道¹

¹金沢大学附属病院薬剤部、²金沢大学附属病院先端医療開発センター

【目的】

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針及び同ガイドラインにおいて、研究対象者から取得された試料・情報を、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる又は他の研究機関に提供する可能性がある場合、同意を受ける時点において想定される内容並びに実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報を研究対象者等が確認する方法を説明すべきである旨が定められている。

企業が実施する治験においても、データや試料の二次利用について計画書や説明文書に記載されているものの、同意を受ける時点では特定されない将来の研究に使用する旨が記載されていることが多く、被験者の拒否の機会を設ける等、指針を踏まえた本院IRBの見解とは異なる例も発生している。

このため、本院で受託している企業治験の事例を参考に、指針の解釈に関する企業と医療機関との違いについて検討した。

【方法】

令和5年7月以降に本院IRBで審議された18試験について、説明文書における二次利用に関する記載、本院としての対応とその結果を調査した。

【結果・考察】

18試験のうち、二次利用についての記載がある試験は10試験であり、将来の具体的な研究内容については記載されていた試験はなかった。また、二次利用に関する同意の選択肢がない試験については、本院担当者の指摘により選択肢が追加され、二次利用について同意しなければ治験への組入れは不可とされていた試験も存在したが、協議の後に二次利用は行わないことされた。さらに、将来の研究に対して再度同意を取得する旨が記載されている試験はなく、一部が指摘により追記された。

治験依頼者と本院との間で倫理指針における二次利用の記載に対する理解・解釈に差異があり、説明文書への記載内容も治験依頼者ごとに対応のばらつきが認められた。日本製薬工業協会からは「医薬品開発及びデータ二次利用における個人情報保護に関する留意点」が示されているものの、個人情報の定義に関する解釈、あるいはどこまでが同意の範囲であるかの解釈の相違があり、当該対応に差異が生じた可能性がある。

【結論】

治験データの二次利用について、治験依頼者と医療機関との間で倫理指針への対応に温度差が認められた。今後、関係者間の意見交換を踏まえ、共通認識のもとで適切な二次利用を推進していく必要がある。

1-C-002-4

非臨床研究中核病院での、特定臨床研究におけるQuality by Designを実装するための支援専門職の業務フローの作成

○小田切 圭一¹、尾熊 貴之¹、清水 幹裕¹、安井 秀樹¹、大村 知広¹、安藤 昌彦²、鍬塚 八千代²、木山 由実¹、乙部 恵美子¹、蛭田 桂¹、梅村 和夫^{1,3}、乾 直輝^{1,4}

¹浜松医科大学医学部附属病院臨床研究センター、²名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部 データセンター、³浜松医科大学医学部薬理学講座、⁴浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

科学的かつ倫理的に質の高い臨床研究を実施するためには、研究開発支援専門職種が相互に連携した、Quality by Designに基づく研究者支援が重要である。しかし、非臨床研究中核病院（非拠点）では、臨床研究中核病院とは異なり、支援人材の不足により研究立案段階での支援が不十分な場合が想定される。令和4年度AMED研究開発推進ネットワーク事業（乾班）において、我々は非拠点における専門職種の有効な活用とQuality by Designの実装を可能にするため、「特定臨床研究の研究計画書作成ガントチャート」（ガントチャート）、「各専門職種の役割・関与が明確に記された業務フロー」（業務フロー）、さらには人材育成と体制整備のための「研究計画立案支援のため研究支援専門職種に求められるコアコンピテンシー」を作成した。本発表では、これらの成果物について紹介する。

成果物のコンセプトは以下の通り：1）支援リソースが不足した非拠点の視点で、2）各支援職種の役割を明確化し、3）研究計画立案の各段階において、「どの専門職種が」「どの専門職種と協働して」「いつ」「何をを行うか」を示し、4）専門職種の欠員を想定し代替職種を提案する。

ガントチャートでは、研究責任医師が作成する研究計画書の記載事項（10項目・95細目の確認項目を抽出）について、「どの専門職が」「いつ」「何を確認すべきか」を示した。複数の支援専門職がそれぞれの専門性に基づき確認すべき事項も想定されるため、担当の専門職を「主担当職種」「協力担当職種」と位置付けた。また、各施設のリソースの状況に応じて最低限確認すべき項目を示し、また主担当職種が不在の場合を想定し、それに代わる職種を例示した。

業務フローでは、ガントチャートに挙げた研究計画書の記載事項を、各支援専門職が具体的にどのような視点で確認するか、また記載が不十分な場合にはどのような提案を研究責任医師にすべきかを明記した。

コアコンピテンシーでは、支援職に求めるスキルを研究計画書の記載事項ごとに、初級（記載事項が適切であるか判断できる）、中級（記載事項が適切であるか判断でき、適切ではない場合に指摘ができる）、上級（記載事項が適切であるか判断でき、記載事項が適切ではない場合に修正案を提案できる）に分けて示し、教育や評価に活用できるようにした。

成果物が広く活用され、Quality by Designの実装と研究の質の向上に寄与することを期待している。

1-C-002-5

非臨床研究中核病院を対象とした「中核病院からの支援を希望する業務」についてのアンケート調査

○尾熊 貴之¹、安井 秀樹¹、大村 知広¹、清水 幹裕¹、木山 由実¹、乙部 恵美子¹、小田切 圭一¹、梅村 和夫^{1,2}、乾 直輝^{1,3}

¹浜松医科大学医学部附属病院臨床研究センター、²浜松医科大学医学部薬理学講座、³浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

【目的】非臨床研究中核病院（非中核病院）では研究支援人材の不足から、質の高い医師主導治験や特定臨床研究を実施する際に、臨床研究中核病院（中核病院）との連携が必要になる場面がある。しかし、中核病院に対する非中核病院の支援ニーズについて詳細は明らかではない。我々は令和4年度AMED研究開発推進ネットワーク事業（乾班）において、非中核病院が中核病院から受ける支援の現状と課題を明らかにするためのアンケート調査を実施した。本発表ではその成果を報告する。

【方法】非中核の大学病院、国立病院機構、静岡県治験ネットワーク参加医療機関等131施設を対象にWEBアンケートを実施した。調査内容は、中核病院との連携状況や依頼方法等とした。調査期間は2019年4月から2022年3月とした。

【結果・考察】計109施設（回答率83.2%）から回答を得た。全施設のうち、「中核病院の支援を受けなかった」と回答したのは78.0%で、主な理由は「依頼する研究がない」、「なにをどのタイミングでどこに依頼すればいいかわからない」、「中核病院が支援業務を行っていることを知らない」等であった。支援を受けなかった施設の中で、70.6%から「今後支援を希望する」と回答があった。また、「日頃から中核病院との連携体制を樹立している」と回答したのは全施設のうち32.1%と少なく、支援を依頼する関係の構築が不十分であると考えられた。中核病院に支援を依頼するにあたり、「共通の手順書等があれば利用したい」と回答した施設が88.1%あり、依頼方法として、「中核病院のHPから簡単に支援相談・依頼ができれば積極的に利用したい」と回答した施設が90.8%、「マッチングサイトのような仕組みがあれば利用したい」と回答した施設が61.5%あり、簡便かつ明瞭な仕組みが求められていることが明らかになった。一方で、「地区ごとに予め決まっていた方がいい」と回答した施設も44.0%あり、非中核病院の中でも研究への取り組みや支援体制は様々であることから、がんゲノム医療中核拠点病院・拠点病院・連携病院のような複数段階の連携体制も検討すべきであることが示唆された。

【結論】支援依頼のステップを明確にした手順書の作成や依頼方法の簡略化・統一化等によって、中核病院への研究支援依頼をスムーズに行える環境を整備することで、非中核病院を含めた臨床研究の更なる活性化が期待できる。

1-C-O02-6

AMED「臨床研究中核病院以外の医療機関に対するQMS/RBAに関する教育研修」研究班活動報告

～アンケート調査結果(医療機関用)～

○小居 秀紀¹、稲田 実枝子²、田村 奈津子³、林 直子³、福田 真弓⁴、山田 知美⁵、甲田 亨⁵、鈴木 啓介⁶、桃井 章裕⁷、松嶋 由紀子⁷、小村 悠⁸、高田 宗典⁹

¹国立精神・神経医療研究センター情報管理・解析部、²北九州市立病院機構本部経営戦略課臨床研究推進係、³広島大学病院広島臨床研究開発支援センター、⁴国立循環器病研究センター臨床研究推進センター、⁵大阪大学医学部附属病院未来医療開発部、⁶国立長寿医療研究センター先端医療開発推進センター、⁷慶應義塾大学病院臨床研究推進センター、⁸国立がん研究センター東病院臨床研究支援部門/医薬品開発推進部門、⁹東北大学病院臨床試験データセンター

【目的】本研究班は、地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職のネットワークを活用し、臨床研究中核病院（以下「臨中」）以外の医療機関を対象に、研究者主導臨床研究及び医師主導治験における品質マネジメントシステム（QMS）の実装に向けたRisk-based approach（RBA）の概念に関する研究者及び研究支援者への教育研修を目的に活動した。我々は、臨中以外の医療機関におけるQMSやRBAの理解度、臨床研究者・支援専門職の体制整備状況、QMS構築やRBA実装に係る取組み、ノウハウ、課題等を調査することを目的に、アンケート調査を実施した。

【方法】本研究班メンバーが関与する、地域、疾患領域、臨床研究者・支援専門職ネットワークを対象に、令和4年11月29日から令和5年2月14日の期間に、Webにアクセスし記名式で回答する方法で実施した。各医療機関内では臨床研究推進センターや治験管理室等で集約し、1つの回答として提出いただいた。なお、本調査は、AMED令和4年度研究開発推進ネットワーク事業（課題管理番号：22yk0126016h0001）として実施した。

【結果・考察】有効回答は59件（臨中4件、臨中以外の医療機関55件）で、その内訳は、Sponsorの役割のみ6件、Investigatorの役割のみ23件、両方の役割30件であった。支援専門職の配置状況は、臨中以外の医療機関は臨中との比較で、Sponsorの役割の担当者の配置は少なく、一方で、Investigatorの役割の担当者の配置での乖離は小さかった。また、QMSやRBAの理解度、実装の状況に乖離があり、特に臨中以外の医療機関におけるRBA実装の実績は、Sponsor、Investigatorの役割のいずれにおいてもまだ少なく、QMSやRBAに関する教育・トレーニングは自機関主催ではほぼ実施していない現状が確認できた。また、Quality by Design（QbD）に関する設問では、Sponsor内のデータハンドリングやデータセット保管に関する項目は、データ収集・提供に関するプロセスとの比較で、研究計画時のフィードバックが実施していないとの回答の比率が高かった。今後のQMS構築やRBA実装に係る啓発活動、外部機関主催で多くの医療機関から参加できる教育研修の機会設定が必要と思われた。

【結論】臨中以外の医療機関に対して、臨床研究・治験におけるQMS/QbD/RBAに関する研究者及び研究支援者への教育研修の機会提供が期待される。また、医療機関管理者や臨床研究支援部門責任者への啓発・理解も必要と考える。

1-C-O03-1

微弱電流刺激がマクロファージ貪食能に及ぼす影響の解析

○鶴崎 文彬¹、吉田 優哉¹、濱崎 景佳²、谷原 智仁¹、橋本 優希²、福田 大輝¹、鶴田 朗人³、小山 浩輔²、濱村 賢吾¹、小柳 悟³、松永 直哉¹、大戸 茂弘²

¹九州大学大学院薬学府薬物動態学分野、²九州大学大学院薬学府薬剤学分野、³九州大学大学院薬学府グローバルヘルスケア分野

【目的】

がん免疫療法は近年確立された悪性腫瘍に対する主要な治療法である。がん免疫の起点は、マクロファージ (M ϕ) によるがん細胞の貪食であり、M ϕ の機能を制御することで強力な抗腫瘍効果を示すことが明らかになっている。一方、当研究室では非侵襲的な微弱電流刺激 (MCS) が生体に及ぼす影響について検討を行っており、時計遺伝子 *Per1* の発現を誘導し、体内時計を調整する方法を構築している¹。そこで、本研究では、MCSが免疫系の中心であるM ϕ に及ぼす影響について、薬理的解析手法を用いて検討を行った。

【方法】

貪食能の評価にはRAW264.7、THP-1、マウスから採取した腹腔M ϕ を用いた。各分子の発現はリアルタイムPCRまたはウエスタンブロッティングにより測定した。

【結果・考察】

まず、MCS処置をしたM ϕ とマウス乳がん細胞株4T1を共培養し、貪食能を評価した。その結果、MCSによりがん細胞に対するM ϕ の貪食能が上昇することが明らかとなった。次に、M ϕ にMCSを行った際の細胞の変化を、マウスM ϕ 細胞株RAW264.7を用いて観察した結果、MCSはM ϕ の分化や免疫チェックポイントには影響せず、アクチン重合を介して貪食能そのものを上昇させることが示唆された。そこで、この詳細な機構についてNGSを起点に解析した結果、MCSが概日時計機構を変容させることでMCS関連キナーゼ (MRK) の発現リズムを低下させ、貪食能上昇をもたらす一連の機構が明らかとなった。また、腹膜播種モデルマウスに対してMCSを実施した結果、MCSが腫瘍へのM ϕ 浸潤を増加させること、およびM ϕ の腫瘍貪食能を上昇させることにより抗腫瘍効果を発揮することが明らかとなった。最後に、MCS処置したM ϕ と種々のがん細胞を共培養し、その貪食能を評価した。その結果、ヒト・マウス双方ともに、乳がん細胞以外においても、多くのがん細胞に対する貪食がMCSにより上昇することが明らかとなった。

【結論】

本研究の結果は、MCSがM ϕ の貪食促進を介して抗腫瘍効果を示すことを明らかにしており、がん治療へ応用できる可能性を示唆している。

1) Matsunaga N, Yoshida Y, et al., *BBRC*. 2019.

1-C-O03-2

ベネトクラクスのトラフ血中濃度とAUCの相関性についての解析

○川上 智也¹、山際 岳朗¹、米澤 淳¹、諫田 淳也²、中川 俊作¹、谷口 理沙¹、林 裕美²、阪本 貴士²、水本 智咲²、近藤 忠一²、高折 晃史²、寺田 智祐¹

¹京都大学医学部附属病院薬剤部、²京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学

【目的】ベネトクラクスは急性骨髄性白血病および慢性リンパ性白血病の治療に用いられる内服薬である。ベネトクラクスの血中濃度時間曲線下面積（AUC）は治療効果と相関することが報告されており、血中濃度をコントロールする重要性が示唆されている。しかし、全ての患者のAUCを測定して効果や副作用を予測することは困難である。また、ベネトクラクスは主に肝代謝酵素CYP3Aで代謝されるため、個体間及び個体内変動が大きいと考えられている。そこで今回、CYP3A4阻害薬の併用有無におけるベネトクラクスのトラフ血中濃度とAUCの相関性について検討した。

【方法】ベネトクラクスを服用している患者55名において、服用前および服用から2、4、6、8、10時間後に採血を行った。LC-MS/MSを用いてベネトクラクスの血中濃度を測定し、台形法を用いてAUC₀₋₂₄を算出した。各時間におけるベネトクラクスの血中濃度とAUC₀₋₂₄の相関性については、回帰分析を用いて検討した。また、CYP3A4阻害薬の強度別に、CYP3A4阻害薬がベネトクラクスのAUCに及ぼす影響についても解析した。本研究は医の倫理委員会の承認を受け、患者の同意を得て実施した（承認番号：R2915）。

【結果・考察】ベネトクラクスのトラフ血中濃度とAUC₀₋₂₄の平均値はそれぞれ $1.5 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ 、 $47.7 \pm 26.9 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ と算出され、既報と概ね一致した。各時間におけるベネトクラクスの血中濃度とAUC₀₋₂₄の間に相関性がみられ、トラフ血中濃度とAUC₀₋₂₄の間には高い相関性が認められた（ $R = 0.927$ ）。また、ベネトクラクスのAUC₀₋₂₄はCYP3A4阻害薬を併用しなかった群で $46.9 \pm 26.0 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ 、中程度の阻害薬を併用した群で $62.3 \pm 37.5 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ 、強い阻害薬を併用した群で $41.0 \pm 18.1 \mu\text{g/mL} \cdot \text{hr}$ であった。併用するCYP3A4阻害薬の強度に関わらず、いずれの群においてもベネトクラクスのトラフ血中濃度とAUC₀₋₂₄の間には高い相関性が示された。

【結論】ベネトクラクスのトラフ血中濃度とAUC₀₋₂₄の間に高い相関性が認められたことから、トラフ血中濃度を測定することでAUC₀₋₂₄を推定することが可能と考えられた。

1-C-O03-3

抗悪性腫瘍薬の臨床試験における有害事象の民族差の検討

○米倉 孝俊、藤井 陽介、中村 将俊、橋垣 学、福原 慶、堀 奈津貴、吉光 淳一郎、長澤 崇、河合 統介
ファイザーR&D合同会社

2010年2月から2020年8月までに日本で承認された44の抗悪性腫瘍薬を対象とした検討では、いくつかの薬剤において有害事象の発現率に国内外差があることが報告されているが (Uzu et al. BMC Health Services Research (2022) 22:1292)、その要因は不明である。本研究では、上記論文で外国人に比べて日本人で発現率が高いことが示された有害事象 (骨髄抑制、肝障害、腎障害および間質性肺疾患) に焦点を当て、人口統計学的特性や臨床検査値等の個別データを活用することができるファイザー社が実施した臨床試験を対象としてその要因 (内因性および外因性民族的要因の影響等) を検討した。はじめに、上述した有害事象について、国 (日本 vs. 日本以外) 以外の要因の有無を確認するため、有害事象発現の有無を応答変数、国とその他の患者背景因子を含む共変量を説明変数とするロジスティック回帰モデルを用いて評価した。例として、ある薬剤の好中球数減少を評価した結果では、好中球数のベースライン値が低いほど好中球数減少の発現率が高くなることが示された。日本人は外国人に比べ好中球数のベースライン値が低い傾向にあり、好中球数のベースライン値の違いが、外国人に比べて日本人で好中球数減少の発現率が高かった要因の一つである可能性が示唆された。上記の要因以外に、ある薬剤において、有害事象として報告すべき事象の捉え方が国 (日本 vs. 日本以外) によって異なる可能性について検討した。臨床検査値に基づく客観的な評価を行うため、好中球数減少に焦点を当て、好中球数減少または好中球減少症の有害事象報告と臨床検査値のCTCAE Gradeに基づく評価との不一致の割合を確認した。その結果、Grade 1以上、Grade 2以上の臨床検査値に基づく好中球数減少は、必ずしも有害事象報告されておらず、報告の不一致の割合は外国人で高い傾向にあった。一方、Grade 3以上では日本人と外国人ともに不一致はほぼ認められなかった。Grade 1およびGrade 2の好中球数減少では、国 (日本 vs. 日本以外) による有害事象報告の違いが、外国人に比べて日本人で好中球数減少の発現率が高かった理由の一つである可能性が示唆された。なお、本研究では、治験参加者が参加した治験実施医療機関が日本かそれ以外の国かで日本人と外国人を区別した。

1-C-O03-4

乾燥血液スポットを用いたチロシンキナーゼ阻害薬の 治療薬物モニタリング(第1報): クリニカルバリデーション

○向 祐志¹、近藤 健²、吉田 達成³、戸田 貴大⁴、土岐 浩介^{1,5}、本間 真人^{1,5}

¹筑波大学附属病院薬剤部、²医療法人菊郷会愛育病院 血液病センター、³バイオタージ・ジャパン株式会社、⁴北海道科学大学 薬学部 臨床薬理学分野、⁵筑波大学医学医療系 臨床薬剤学

【目的】造血器腫瘍の治療に用いるBCR::ABL-チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)およびブルトン型TKIについて、血漿中薬物濃度に基づく治療薬物モニタリング(TDM)の有用性を示唆する研究結果が蓄積されている。我々は、糖尿病患者の自己血糖測定時に頻用される指先穿刺採血法により作成した乾燥血液スポット(finger-prick DBS)を用いた来院不要なTDM体制の実現を目指して研究を展開している。本研究では、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、ポナチニブおよびイブルチニブを対象としたfinger-prick DBS中濃度一斉分析法を開発し、TDMへの応用性を評価した。

【方法】DBSは1スポット当たり20 μ Lの血液を採取可能なMitra Clamshell (Neoteryx)で作成した。1スポットのDBSからTKIを抽出し、ISOLUTE SLE⁺ (Biotage) で精製した後、LC-MS/MS法でDBS中濃度を定量した。分析法のバリデーションを実施後、TKIs服用中の造血器腫瘍患者が作成したfinger-prick DBS中薬物濃度を定量した。本研究は、代表研究機関(菊郷会愛育病院)の臨床研究審査委員会での承認を得、多機関共同研究として、参加施設長の許可を得て実施した。研究に参加した被験者からは文書による同意を得た。

【結果・考察】TKI測定のための検量線は、すべての化合物について検討した濃度範囲内で良好な直線性を示した($R^2 > 0.99$)。日内および日間変動はそれぞれ2.6%ならびに5.4%以下であった。イマチニブを除く対象TKIを服用中の患者23名から、計39件のfinger-prick DBS検体を入手した。十分量の血液が回収されていない検体も提出されており、規定用量である20 μ Lの血液が回収されたDBSを少なくとも1スポット含む検体は37件であった。DBS中薬物濃度は、測定した37件中34件の検体で検量線の濃度範囲内であった。DBS中薬物濃度が検量線の濃度範囲外であった3件の検体について、finger-prick DBS作成前後30分以内に採取した血液を用いて血漿中濃度を測定した結果、DBS中濃度と矛盾しない値が得られた。

【結論】Mitra Clamshellを用いた6種TKIsのDBS中濃度一斉分析条件を確立した。確立した分析条件は、TKI服用中の造血器腫瘍患者のfinger-prick DBS中濃度測定への応用が可能であった。

1-C-O03-5

造血器腫瘍患者におけるポサコナゾール血中濃度に及ぼす影響因子の検討

○山田 孝明^{1,2}、Belabbas Tassadit³、末次 王卓¹、廣田 豪^{1,3}、森 康雄⁴、加藤 光次⁴、赤司 浩一⁴、江頭 伸昭^{1,2}、
家入 一郎^{1,3}

¹九州大学病院薬剤部、²和歌山県立医科大学薬学部医療薬剤学、³九州大学大学院薬学研究院臨床薬物治療学、⁴九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科

【目的】

ポサコナゾールは、造血器腫瘍患者における深在性真菌症の予防及び真菌症の治療に適応を有するアゾール系抗真菌薬である。ポサコナゾールは、本邦では治療薬物モニタリング（TDM）の対象薬剤ではないが、海外では真菌症の発症予防としてトラフ値 $>0.7\mu\text{g/mL}$ 、治療としてトラフ値 $>1.0\mu\text{g/mL}$ がそれぞれ推奨されている。一方、市販後の実臨床データを用いたポサコナゾールの薬物動態学的検討はほとんどなされておらず、血中濃度に影響する因子に関する情報は不足している。そこで本研究では、母集団薬物動態解析法を用いてポサコナゾール血中濃度に及ぼす影響因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

九州大学病院にて2021年7月から2022年11月までにポサコナゾール錠を内服した造血器腫瘍患者を対象とし、通常診療より得られた血液検体の残余を用いてLC-MS法によりポサコナゾール血中濃度を測定した。母集団薬物動態モデルの構築には、Nonlinear Mixed Effect Model (NONMEM) ver. 7.4を用いた。電子カルテより患者情報、検査値、診療記録を後ろ向きに抽出し、ポサコナゾールクリアランス（CL）に対する影響因子を探索した。なお、本研究は九州大学臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果・考察】

ポサコナゾール血中濃度130検体（28例）を用いて、母集団薬物動態モデルを構築した。最終モデルは、1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルで記述した。見かけのCL（CL/F）に影響する因子として、体重、血清総タンパク値、下痢が同定された。また、体重増加及び血清総タンパク値低下に伴いCL/Fが上昇すること、下痢症状を有する患者では正常便の患者と比較してCL/Fが平均26%高くなることが示された。造血器腫瘍患者では、化学療法による粘膜炎や造血幹細胞移植後の消化管移植片対宿主病により重度の下痢症状を呈することから、粘膜障害や腸管異常によるポサコナゾールの吸収不良が下痢によるCL/F上昇の要因となっている可能性が示唆された。

【結論】

実臨床データを用いた解析により、高体重、血清総タンパク低値、下痢によりポサコナゾール血中濃度が低下することが示された。これらの因子を有する造血器腫瘍患者では、TDMの実施が有用である可能性が考えられる。

1-C-O04-1

医師主導治験調整事務局における業務分析

○坂野 晴彦^{1,2}、奥宮 太郎^{1,2}、網野 祥子¹、堀尾 綾香¹、永井 洋士¹、井上 治久^{1,2}

¹京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構、²京都大学iPS細胞研究所

【目的】医師主導治験の治験調整事務局業務に関して、治験調整医師側からみた内容と業務量の経時的推移を明らかにする。

【方法】低分子化合物を用いた多施設共同第I/II相医師主導治験の治験調整事務局会議の議事録から協議内容をレビューし、治験調整事務局業務の繁忙期およびその内容を分析した。

【結果・考察】議事録題目から抽出した業務内容は、「治験準備期間」、「治験実施期間」および「クロージング期間」の3期間で大きく異なった。「治験準備期間」では、治験デザイン、医薬品医療機器総合機構（PMDA）対応、開発業務委託機関（CRO）契約、他施設関連などで連絡調整が必要だった。「治験実施期間」では、被験者登録、評価・検査データ、他施設関連、安全性に関する確認が必要だった。「クロージング期間」は治験実施期間後半から始まり、クロージング日程を調整し、統計解析部門との調整、総括報告書の準備が必要だった。全期間を通じて、契約、出金・入金の確認を定期的に行う必要があった。突発的な状況として、COVID-19や重篤な有害事象への対応を行った。

最も業務量が多かったのは、「治験準備期間」であり、週1回の会議開催が必須であったが、「治験実施期間」および「クロージング期間」においては、2週間に1回の会議開催で十分だった。特に治験プロトコル作成時、PMDA対面助言前の照会事項対応、総括報告書確認時での業務量が際立っていた。

業務量軽減に寄与した要因として、プロトコル・各種手順書・必須文書のひな形、臨床研究中核病院・橋渡し研究支援機関のメリットである多数の専門人材へのアクセスの良さが挙げられた。また、業務期間短縮に寄与した要因として、治験中の様々な可能性を想定した治験準備期間における綿密な会議、治験実施中における早期のクロージング準備が挙げられた。

【結論】医師主導治験の治験調整医師側からみた治験調整事務局業務は、プロトコル作成、PMDA対応、CRO契約など、治験準備期間における業務量が最も多い。治験実施期間では、被験者登録、他施設との調整、クロージング準備が中心となり、クロージング期間では総括報告書の最終調整が必要となる。

1-C-O04-2

倫理指針下で実施される臨床研究のモニタリング教育支援体制の検討

○五十公野 由起子¹、安井 秀樹¹、蛭田 桂¹、河合 亜由美¹、坪田 裕美¹、橋本 直美¹、大村 知広¹、小田切 圭一¹、梅村 和夫^{1,2}、乾 直輝^{1,3}

¹浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究センター、²浜松医科大学医学部薬理学講座、³浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

【目的】臨床研究法及び倫理指針では、研究の品質管理としてモニタリングを実施することが求められているが、昨年度当センターで実施したAMEDシーズ開発・研究基盤プロジェクトによる調査では、非臨床研究中核病院におけるモニターの配置は、兼任を含めても半数に満たない状況であった。そのため、自施設に所属するモニターの有効活用や新たにモニターを養成することで、臨床研究の品質を確保する必要がある。本学では臨床研究法の施行に伴い、2017年度より倫理指針下で実施される侵襲を伴い介入を行う臨床研究（以下、臨床研究）のモニタリングを専任モニターから、「研究者自らが行うモニタリング（以下、研究者モニタリング）」に移行する取り組みを始め、専任モニターは特定臨床研究のモニタリングに注力する方針とした。本調査では、この取り組みを振り返りモニタリング教育支援体制について検討したので報告する。

【方法】2017年4月から2023年3月に本学の研究者が研究責任（代表）者として実施した倫理指針下の臨床研究72課題について、研究者モニタリング移行への取り組み、支援内容を振り返り、今後の教育支援体制に関して検討した。

【結果・考察】2017年度に、研究者モニターの資格要件、教育プログラム、専任モニターによる研究者モニタリングの支援内容を決定し、学内教職員に向けたモニター講習会を開始した。また、研究者モニターに向け、「モニタリング報告書作成マニュアル」を作成し、「モニタリング報告書」と「モニタリングチェックシート」のひな形を提供し、さらに数回のOJTを行うことで円滑なモニタリングの実施を支援した。その結果、2022年度には93.8%の臨床研究課題が研究者モニタリングへと移行された。モニタリング未経験者であっても、モニタリング資材の提供や実施時期の連絡、モニタリング報告書の作成支援などを通じて、継続して研究者モニターとして活動できる体制が構築でき、2022年度には研究者モニターは24名、研究者モニター平均経験月数は35.3か月となった。

【結論】研究者モニタリング移行においては、研究者モニター資格要件の設定、モニター講習会による研究者モニターの教育、モニタリング資材の提供などによる教育支援体制の構築が有効であった。今後は、経験を重ねた研究者モニターがより自立してモニタリングを実施できる体制構築が望まれる。

1-C-O04-3

多施設共同臨床研究において多職種で取り組んだ品質管理活動 ～データマネージャーの視点より～

○芝 円、山原 有子、清水 瞳、岡田 亜弓、坂井 あゆみ、石田 裕紀、山崎 純子、喜多 裕、笥 康正、楨本 博雄、小西 明英、真田 昌爾

神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】

臨床研究の実施には、法令や研究計画書等様々なルールに従って実施する必要があり、それらの要求水準を満たす品質管理が求められる。しかしながら、企業治験等を除く臨床研究では限られたリソースでの実施となるため、支援職種の関与があるにもかかわらず、研究者に負荷が集中することにより、不適合等の問題が多発する事例もあった。

当院臨床研究推進センターが支援する特定臨床研究において、研究費やマンパワー等のリソースに制限がある中、より適切に臨床研究の品質管理を実施するため、データマネジメント担当者（DM）がモニタリング担当者（CRA）、スタディマネージャー（StM）と協働して品質管理のために新たな取り組みを行った。特にResearch Electronic Data Capture（REDCap）の設計や運用等に関することを中心に報告する。

【方法】

研究開始前にStMと臨床研究コーディネーターの経験があるCRAへREDCap画面のレビューを依頼した。レビューコメントについて検討し、同意取得のプロセス確認に関連する入力項目、逸脱等を知らせるアラート、必要書類がダウンロードできる設定等をREDCapへ追加した。研究開始後もCRA、StMと品質管理について継続的に検討を行う中で、同意説明文書改訂に伴う再同意のプロセスや進捗の確認をどのように行うかが議題に上がり、REDCapで管理できるよう再同意に関する入力項目を追加した。

【結果・考察】

通常DMのみでREDCapを設計する場合は、統計解析に使用する最低限の必須データを収集しており、登録票においても速やかな症例登録を優先し必要最低限の情報のみ収集していることが多い。アラートについては他試験でも共通する内容のものを一律に設定しているが、試験特有のアラートはそれほど積極的に追加していない。

今回、CRA、StMと共に検討した結果、重要なプロセスを管理するための項目の追加や通常より多くのアラート等をREDCapに取り入れることとなった。それにより、REDCapへ入力した場合、必要なアラート等が画面に表示されることで入力者はタイムリーにその情報に気付くことができ、DMはREDCapの入力情報から、同意取得に関する情報を確認し、CRAと密に連携することで品質を確保することが可能になると考えた。

【結論】

多職種が協働し多角的な視点を取り入れて臨床研究の品質確保に取り組むことで、品質の向上が図られる事例を経験した。我々は今後も品質確保に向けた取り組みを継続する。

1-C-O04-4

Risk Based Approach実装における、手順の効率化と標準化に向けた取り組み～重要なプロセス及びデータ特定とカテゴリーに注目して～

○萩森 奈央子¹、狭間 恭子¹、林 千尋¹、貴傳名 亮太¹、松山 和子¹、岡本 里香¹、関 哲郎¹、小島 伸介¹、藤田 靖之¹、細萱 直希²、山本 弘史²、川本 篤彦¹

¹公益財団法人神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター、²長崎大学病院臨床研究センター

【背景・目的】 Risk Based Approach(以下、RBA) の導入がGCPガイダンスに明記され、医薬品治験においてRBA実装が必須となった。RBA実装は、実施計画書の立案段階から開始されるのが望ましいが、実際には実施計画書固定後に開始されるケースが散見される。こうしたケースでは、治験開始までに実施すべきRBA業務に十分な時間を注げないことが多い。従って、限られた時間でRBAを効率的に実施するための手順や漏れなくリスクを特定するための作業の標準化が求められる。また、治験支援機関の体制や担当者の経験に依存せず、一貫性のあるRBAを行うための手順の標準化も必要である。そこで、当センターで試行した手順について、効率化、業務の適切性及び標準化の観点から検討した。

【方法】 当センターで過去に支援した医師主導治験において、RBAの第一段階の手順(ステップ1)「品質管理に重要なプロセス及びデータ(critical to quality: CtQ)を実施計画書から特定する工程」で多くの時間を要した場合があった。そこで、それ以後に支援した治験では、CtQのカテゴリーとファクターを予めリスト化する方法を採用した。カテゴリーとして「試験実施」、「試験デザイン」、「安全性」、「モニタリング」、「データマネジメント」及び「実施体制」と大きく6つに分類し、ファクターとして「対象疾患」、「エンドポイント」、「収集項目」等の17項目を定めた。これをリスク管理表に組み込み、RBAを実装した。

【結果・考察】 先行する医師主導治験と比較し、ステップ1に要した時間は減少した。固定された実施計画書には多々のリスクが潜んでいるため、各専門職による確認に時間を要するのが実情であるが、カテゴリーを大別することで、各職種で検討すべき領域に注力でき、CtQ特定の検討会において、その内容をより深く掘り下げることができた。ファクターをリスト化することで、データの収集プロセスに関するCtQを特定する際に、エンドポイントに関連するのか、それ以外に該当するのか等、容易に判断することができた。作成したカテゴリーとファクターのリストは、続くステップ2～4において追記修正や疑義もなく、当該事例の治験では円滑にRBAの手順を進めることができた。今後、本試行を他の治験にも適用し、実情に即したカテゴリー及びファクターのリスト化を効率的かつ標準化した手順で実施する予定である。

1-C-004-5

CRCは治療と仕事の両立支援の観点から治験参加患者に対する情報収集を行えているか

○難波 志穂子¹、奥田 浩人^{1,2}、黒田 智^{1,2}、四方 賢一¹

¹岡山大学病院新医療研究開発センター治験推進部、²岡山大学病院薬剤部

【緒言】近年、医学の発展に伴い、重篤な疾病に罹患し治療をしながらも仕事をする人が増加している。厚生労働省は「事業場における治療と職業生活の両立支援のためのガイドライン」を公表するなど関係各機関で体制整備を推奨している。被験者は、治験実施計画書の規定に従い入院や受診を行っており、通常診療を受ける場合と比べて様々な制約を余儀なくされる。ときに、CRCは被験者から依願退職・自営廃業を決断した報告を受けることもあり、彼らが治療と仕事の両立の観点から適切な支援を受けているか不明である。そこで、CRCが被験者に対して、仕事に関する情報を得て活かしているのかについて、診療録から調査した。【方法】 SMO担当治験を除外した2017年以降で治験参加している成人被験者100名の診療録を後方視的に調査した。調査項目は、がん/非がん、年齢、性別、職業情報、治験参加時保険、CRCが確認した仕事の情報について調べた。【結果】 調査対象者は、がん84名/非がん16名であった。被験者の年齢の中央値は65歳（範囲27-87歳）だった。男性は60名、女性40名だった。保険種別においては、国民健康保険、社会保険（健康保険）、後期高齢者医療制度の順番で多かった。カルテ上に職業の記載があったのは72名であり、CRCが職業や仕事の環境・状況に関する記載をしていたのは20名だった。そのうち、治験参加中に複数回の確認をしていたのは8名だった。複数記載として、職場復帰の相談を受け、医師とも業務内容を検討し、職場で留意すべき点、職場復帰後も規定来院ごとに職場での身体症状の変化を記載していた。また、病気が判明しすぐに離職した患者が2名いた。【考察】 今回、CRCが被験者の仕事に関わる情報を記録していたのは20%だった。周術期管理センターや入退院支援センター等の部署には職業記載欄があるため参考になっている可能性もある。今回の調査では、被験者が職場に報告し必要な配慮を求めたか、自営業者の転帰、院内の他部門との連携などの記載が殆どなく、CRCは両立支援の観点を持って対応しているかが課題と思われた。【結論】 今回の調査によりCRCが両立支援に関わる意義の認識向上、診療録の記載欄の整備に加え、院内の両立支援の協力体制整備・周知についての改善の余地があることが判明した。

1-C-O04-6

研究倫理コンサルテーションサービスに必要な記録項目の検討

○會澤 久仁子¹、土井 香²、楊河 宏章³

¹国立循環器病研究センター臨床研究開発部・研究倫理センター、²関西看護医療大学看護学部、³徳島文理大学保健福祉学部

【目的】研究倫理コンサルタントが提供する研究倫理コンサルテーションサービス（research ethics consultation service: RECS）について自己評価し、また所属機関内外の他者に説明して他者から評価を受けるために、RECSに必要な記録項目について検討し、提案すること。

【方法】国立循環器病研究センターでは、2013年のRECS開始時より、米国生命倫理人文学会「医療倫理コンサルテーションの中核能力」第2版（2011）に示された医療倫理コンサルテーションの記録要素11カテゴリー21項目に準じた記録様式を運用してきた。また、2018年からは、米国の第1期臨床橋渡し研究機関助成コンソーシアム臨床研究倫理委員会ワーキンググループによる6カテゴリー35項目の標準データ収集ツール（Cho et al. 2015）を参考に、記録様式を改訂して運用してきた。さらに、国内の数機関のRECSで使用されている記録様式について聞き取り調査を行った。これらのRECSの記録に関する経験や聞き取り調査をもとに、研究班メンバー（共同演者）がRECSに必要な記録項目について検討協議して抽出整理した。

【結果・考察】従来使用してきたRECS記録項目を、内容面で4カテゴリーに分類した（受付対応、依頼者、研究・依頼内容、回答対応）。そのうえで必須項目（10）、推奨項目（30）、追加項目（10）に分類した（計50項目）。必須10項目は、いつ、誰が、どこの誰から、どんな研究のどんな倫理的課題についてどのように依頼を受け、どのように回答したかを、主に記述する項目である（整理番号、依頼年月日時、筆頭依頼者氏名、所属、職名、依頼聴取日時・手段・研究要旨・倫理的課題要旨、追加調査要旨、回答日時・手段・要旨、報告整理日時、対応・記録未／済）。また、推奨30項目は、主にこれらの必須項目の記述をカテゴリーに分類し、対応時間を記録するとともに、関連情報や事後参照のための項目を選定した。さらに、依頼手段や依頼者評価、自己評価等のカテゴリー分類を追加項目とした。

RECSの記録項目を必須項目と推奨項目、追加項目に分類することで、RECSの実践状況に応じて記録項目の追加や省略が容易になり、RECSの適切な記録と評価につながると思う。

【結論】RECSに必要な記録項目を、必須10項目、推奨30項目、追加10項目に分類した（計50項目）。

1-C-O05-1

薬物動態—薬力学連関に主眼を置いたうつ病治療薬パロキセチンの治療効果に関する modeling approach

○江頭 智子¹、鷲田 真緒¹、重留 啓彦¹、森田 和弥¹、富田 哲²、土嶺 章子²、岩下 知磨¹、西村 美紀¹、鬼木 健太郎¹、下田 和孝³、猿渡 淳二¹、古郡 規雄³

¹熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療設計学講座、²弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座、³獨協医科大学精神神経医学講座

【目的】うつ病治療の中心は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）等の抗うつ薬による薬物療法であるが、その血中薬物濃度や効果に大きな個人差が存在し、その治療反応性の予測が困難である。本研究では、パロキセチン（PAX）の治療効果に影響する各患者因子との関係性を検討することを目的に、薬物動態（PK）—薬力学（PD）連関に着目したモデル構築を試みた。【方法】PAX服用歴のあるうつ病患者179名（年齢：41.5 ± 14.2歳）を対象に、投与開始後から6週目まで一週間間隔で血中PAX濃度を測定し、過去の我々の母集団PK解析結果を一部改良して、各患者のPKパラメータを推定した。次に、PK解析の対象者のうち、効果の指標である Montgomery-Asberg Depression Scale（MADRS）のデータが得られた86名（年齢：46.3 ± 13.3歳）を対象に、機械学習アルゴリズムである決定木、並びに、非線形混合効果（NLME）モデルにより、各患者の治療反応性を予測するモデルを構築して、予測性能を比較した。共変量には、算出した各患者のPKパラメータ、PAX投与量、年齢、クロニンジャーの気質性格（TCI）、遺伝子型などの各患者因子を用いた。【結果・考察】決定木モデルでは、PAX投与2週後のMADRS、年齢、体重、日照時間およびPAX投与1週後の血中濃度により、PAX投与4週後の治療効果の有無で患者を分類できた。一方、NLMEモデルでは、Emaxモデルが採用された。各時点での血中PAX濃度はモデルに組み込まれなかったため、PAXの効果発現が遅延することを考慮し、投与開始時点からの血中PAX濃度の血中濃度—時間曲線下面積の累積値を総曝露量として検討したところ、PAX投与1週後の総曝露量およびTCIの自己志向性が最大の改善率に、PAX投与1週後のMADRSおよび4週後の総曝露量が最大改善率の50%を得る投与期間に影響した。NLMEモデルに対する妥当性と予測性はいずれも良好であり、決定木による予測性能を上回った。本研究では、血中PAX濃度から総曝露量を算出することで、PAX投与直後から効果発現までに経時的に生じる様々な作用を表現できた可能性が示された。【結論】本研究では、PAXの投与開始時からの総曝露量が治療効果の有無と関係することを初めて明らかにした。本研究結果は、PAX服用後早期に治療反応性を予測することで、個々に最適な投与設計や治療薬選択が可能になることを示唆しており、うつ病患者における治療の最適化とQOLの向上に繋がると期待する。

1-C-O05-2

当院における主な抗うつ薬の併用薬に関する実態調査

○助川 美月、坪井 宗二、藤田 潔

桶狭間病院藤田こころケアセンター

【目的】

大うつ病性障害における不眠に、ベンゾジアゼピン類（以下BZ）を処方されていることが多いが、BZは精神依存、身体依存を形成しやすく、不必要な処方をしないこと、使用も短期にとどめることが重要（厚生労働省2022）とされている。そこで、当院で使用されている主な抗うつ薬、ボルチオキセチン（以下VRX）、デュロキセチン（以下DXT）、エスシタロプラム（以下ESCIT）、ベンラファキシン（以下VFX）、ミルタザピン（以下MIRT）の6か月以上処方された期間の、併用薬（アルプラゾラム、クアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、プロチゾラム、ロラゼパム）について明らかにすることにした。

【方法】

当院の2020年1月1日～2022年12月31日の処方データから、6か月以上当該抗うつ薬を処方されているものを対象とし、当該抗うつ薬毎の使用期間に対する、併用薬の併用期間を割合と、併用の開始、中止について調査した。処方期間については月単位とし、抗うつ薬を2剤以上併用している場合はその期間を除外した。倫理的配慮として、当院の倫理委員会での承認を得た上で調査を実施した。

【結果・考察】

対象件数は644件であった。内訳はVRX：79件、DXT：98件、ESCIT：210件、DXT：66件、MIRT：191件であった。また、併用薬の併用期間の割合毎の件数は（100%常時併用：99.9%～0.1%：0%併用なし）はVRX（15：11：53）、DXT（9：22：67）、ESCIT（33：25：152）、VFX（17：9：40）、MIRT（58：39：94）であった。また、併用期間の割合が99.9%～0.1%のうちの（併用開始：併用中止）の件数は、VRX（0：9）、DXT（7：10）、ESCIT（7：14）、VFX（5：5）、MIRT（11：21）であった。

当該抗うつ薬毎の当該併用薬は、100%（常時併用）と0%（併用なし）に二極化していると考えた。また、併用なしの割合が高いが、次いで常時併用の割合が高いことから、当該併用薬は併用される割合は低いものの、併用が常時必要な患者、もしくは漫然と処方されている患者が一定数存在する可能性が考えられた。また、VRXは、「併用開始」が0件であったことから、併用薬の新たな併用を抑制することが期待できると考えた。

【結論】

本研究は処方データの調査であり、実際の服薬状況や、診断、当該薬剤以外の服薬状況は調査されていない。しかし、今後本研究をより確度の高いものにしていくことで、抗うつ薬の治療の、併用薬を整理し最適化する一助となるものと考えた。

1-C-O05-3

喫煙と非喫煙を繰り返す統合失調症患者における薬物動態の変化～クロザピン、N-脱メチル体、N-オキシド体の血漿中濃度測定～

○浅野 芽依¹、猪川 和朗¹、岡田 瑞希¹、井村 友哉¹、中村 紗緒里¹、村田 香奈恵¹、坂田 睦²、堀川 直希²、森川 則文¹

¹広島大学薬学部臨床薬物治療学、²医療法人コミュニテ風と虹 のぞえの丘病院

【目的】統合失調症患者は喫煙率が高く、一時的に喫煙を中止しても再開する症例がある。喫煙は薬物動態に影響を与えるため、喫煙時と非喫煙時での薬物動態の変化を把握することが重要である。今回、治療抵抗性統合失調症治療薬のクロザピン(CLZ)錠を継続服用中に、喫煙と非喫煙を繰り返す症例を経験した。CLZは主にN-脱メチル体(NCLZ)、N-オキシド体(OCLZ)に代謝されるため、喫煙による代謝酵素誘導について確認する目的でCLZ、NCLZ、OCLZの血漿中濃度を測定した。

【方法】症例は約3年入退院中の成人男性患者。1日の喫煙本数6本、CLZの1日用量 334 ± 45.0 mg(平均±標準偏差)であった。血漿検体は、測定開始後1～79週(喫煙)の外来時に7点、80～84週(非喫煙)の入院時に2点、85～140週(喫煙：測定時の認識は非喫煙)の外来時に3点、141週以降(非喫煙)の入院時に2点、合計で喫煙時に10点、非喫煙時に4点を採取した。CLZ、NCLZ、OCLZの濃度はHPLCで測定し、CLZ濃度/1日用量(C/D)比、NCLZ/CLZ濃度(N/C)比、OCLZ/CLZ濃度(O/C)比を比較した。

【結果・考察】測定開始後1～79週(喫煙)のCLZ濃度は 102 ± 17 ng/mLであった。80週に喫煙を中止し、84週(非喫煙)には 255 ng/mLへと増加した。しかし、90週では 129 ng/mLと喫煙時と同程度に低下したため、服薬アドヒアランス不良または喫煙再開の可能性が示唆された。確認したところ、85週に喫煙を再開しており、90週は喫煙していた。再び喫煙を中止した141週以降(非喫煙)の平均CLZ濃度は 458 ng/mLで、再び増加した。C/D比は非喫煙時 0.81 ± 0.31 、喫煙時 0.37 ± 0.11 と有意に減少し(0.46倍)、N/C比は非喫煙時 0.30 ± 0.07 、喫煙時 0.48 ± 0.10 と有意に増加し(1.61倍)、O/C比は非喫煙時 0.26 ± 0.06 、喫煙時 0.39 ± 0.12 と増加傾向が見られた(1.53倍)。

CLZは主にCYP1A2、CYP3A4によって代謝され、CYP1A2寄与率はOCLZよりNCLZの方が高いと報告されている。本症例では、喫煙によるCYP1A2誘導によってNCLZ、OCLZへの代謝亢進したが、NCLZの方が大きく影響を受けることが示された。

【結論】喫煙時は非喫煙時と比較してCLZ濃度が減少し、喫煙によるNCLZ、OCLZへの代謝亢進が示された。また、CYP1A2寄与率の高いNCLZの方が、喫煙の影響が大きいことが示された。本症例では頻回な濃度測定を行い、CLZの薬物動態を把握したことで、患者の喫煙習慣の変化に気づくことができた。特に喫煙中止前後には注意深くモニタリングを行う必要がある。

1-C-O05-4

統合失調症患者でのクロザピン、N-脱メチル体、N-オキシド体の体内動態に対する抗てんかん薬(カルバマゼピン、フェニトイン)併用の影響

○岡田 瑞希¹、猪川 和朗¹、浅野 芽依¹、井村 友哉¹、中村 紗緒里¹、村田 香奈恵¹、坂田 睦²、堀川 直希²、森川 則文¹

¹広島大学薬学部臨床薬物治療学、²医療法人コミュニテ風と虹 のぞえの丘病院

【目的】治療抵抗性統合失調症治療薬のクロザピン(CLZ)錠は、主にCYP1A2およびCYP3A4により代謝され、N-脱メチル体(NCLZ)、N-オキシド体(OCLZ)へ変換される。統合失調症患者では抗てんかん薬が併用されることがあり、特にカルバマゼピン、フェニトインはCLZ添付文書の併用注意で「CYP3A4を誘導して本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれ」が記載されている。しかし、これらの薬物相互作用に関してCLZ、NCLZ、OCLZ血漿中濃度を同時に測定した論文報告はない。今回、CLZとカルバマゼピン、フェニトインの併用患者を経験したので報告する。

【方法】17歳から3年間CLZ服用中にカルバマゼピン併用を開始した非喫煙男性1例、29歳から2年間CLZ服用中にフェニトイン併用を中止した非喫煙男性1例において、併用時と非併用時の血漿検体を採取し、CLZ、NCLZ、OCLZの濃度を高速液体クロマトグラフィーで測定した。CLZ濃度[ng/mL]/CLZ用量[mg/日](C/D)比、NCLZ/CLZ濃度(N/C)比、OCLZ/CLZ濃度(O/C)比を比較し、1日カルバマゼピン併用量とC/D比、N/C比、O/C比との相関について検討した。

【結果・考察】カルバマゼピンに関して、C/D比、N/C比、O/C比(平均±標準偏差)は非併用時10検体で 0.90 ± 0.23 、 0.33 ± 0.09 、 0.31 ± 0.07 、併用時11検体で 0.13 ± 0.03 、 1.42 ± 0.27 、 0.46 ± 0.17 であった。カルバマゼピン併用時のC/D比は非併用時の0.14倍へ有意に減少し、N/C比、O/C比は4.3倍、1.5倍へ有意に増加した。またC/D比、N/C比はカルバマゼピン用量(0~600 mg/日)と有意に相関した。一方、フェニトインに関しては、非併用時4検体で 0.86 ± 0.20 、 0.35 ± 0.02 、 0.20 ± 0.01 、併用時1検体で0.59、0.43、0.12であり、フェニトイン併用時は非併用時と比較してC/D比、N/C比、O/C比に有意差が認められなかった。

カルバマゼピン併用時でO/C比よりもN/C比での増加率が大きいことから、カルバマゼピンはCYP1A2誘導への寄与率も高いと考えられた。CLZ代謝を主に担うCYP1A2の誘導作用はカルバマゼピンのみで確認されておりフェニトインでは不明なため、フェニトイン併用時では有意な影響が認められないと考えられた。

【結論】カルバマゼピンは1日併用量に応じて、CYP3A4だけでなくCYP1A2を介した代謝も誘導することが本症例で示された。一方、フェニトイン併用によるCLZ体内動態の有意な影響は認められず、临床上重要な併用注意かを含め今後さらに検討すべきと考える。

1-C-O05-5

クロザピン血中濃度変動と薬物動態関連因子の一塩基多型の関連解析

○佐藤 紀宏¹、公文代 将希¹、林 和未²、小野口 豪³、小松 浩³、平塚 真弘^{1,2}、前川 正充^{1,2}、富田 博秋³、眞野 成康^{1,2}

¹東北大学病院薬剤部、²東北大学薬学部、³東北大学病院精神科

【目的】治療抵抗性統合失調症（TRS）治療薬であるクロザピン（CLZ）の血中濃度の有効域は350~600 ng/mL（トラフ値）¹とされ、1000 ng/mLを越えると重篤な有害事象の発現リスクが上昇する。これを回避するために治療薬物モニタリング（TDM）による薬物治療管理が求められる。CLZの代謝にはCYP1A2や3A4が寄与するが、その他の代謝酵素やトランスポーター（薬物動態関連因子）の関連が不明であり、これまでもCLZ服用患者の薬物動態関連因子の一塩基多型（SNP）が解析されてきた。Akamineら²は、CLZ血中濃度/投与量（C/D）の上昇と*ABCG2*（421C>A）の関連を報告したが、解析された薬物動態関連因子およびSNPの種類は少ない。そこで、本研究では、CLZのTDMに有用な知見を得るために、CLZのC/Dの変動における薬物動態関連因子のSNPの関連を網羅的に調べることにした。

【方法】東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に承認された研究計画（承認番号2022-1-590、2022-1-832）に基づき、同意の得られた患者10名から血液を採取した。CLZ血中濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法³で測定した。薬物動態関連因子（代謝酵素7種、トランスポーター7種）のSNPをサンガーシーケンス法で解析した。

【結果・考察】CLZ血中濃度解析の結果、トラフ値が治療域を上回った症例は3例であった。CLZのC/Dの平均値は1.7であり、既報⁴と同等であった。SNP解析の結果、C/D高値は*ABCG2*（421C>A）²のみでは説明できなかった。一方、肝臓に発現する薬物トランスポーターに機能欠損を伴うSNPが認められた患者において、CLZ血中濃度およびC/Dが高値となる傾向が見られた。

【結論】本研究で初めて肝臓の薬物トランスポーターのSNPがCLZの血中濃度変動に関連する可能性が示された。

【参考文献】

1. Hiemke C. *et. al.*, *Pharmacopsychiatry*, 51: 9-62, 2018.
2. Akamine Y. *et. al.*, *Ann. Clin. Biochem.*, 54: 677-685, 2017.
3. Sato T. *et. al.*, *Biomed. Chromatogr.*, 35: e5094, 2021.
4. Yada Y. *et. al.*, *Acta Psychiatr. Scand.*, 143: 227-237, 2021.

1-C-O05-6

児童思春期における抗うつ薬の臨床試験のプラセボ反応に影響を及ぼす要因の検討

○大久保 理沙、松井 和浩、成川 衛

北里大学大学院薬学研究科医薬開発学

【目的】 児童思春期における抗うつ薬の臨床試験の成功率は低い。試験の失敗の一因として、プラセボ反応の高さが報告されている。本研究では、児童思春期の抗うつ薬の臨床試験の主要評価項目として一般的に用いられるChildren's Depressive Rating Scale-Revised (CDRS-R) スコアのプラセボ反応の大きさに影響を及ぼす要因を検討した。【方法】 PubMed及びClinicalTrials.govより、2023年3月までに公表されている児童思春期のうつ病を対象とした抗うつ薬の急性期での有効性を検討する、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験を抽出した。アウトカムは、各試験のプラセボ群におけるCDRS-R合計スコアのベースラインから評価時点までの変化量とした。プラセボ反応に影響を及ぼしうる要因（説明変数）として、試験デザイン上の要因、試験実施上の要因、患者関連の要因の計11要因を選定し、ランダム効果モデルを用いて単変量及び多変量メタ回帰分析を実施した。解析にはSAS version 9.4を用いた。【結果・考察】 抽出した23試験における単変量メタ回帰分析にて、CDRS-R変化量との相関が $p < 0.2$ であった変数はプラセボリードイン期間、抗うつ薬の種類（選択的セロトニン再取り込み阻害薬 [SSRI] 又は非SSRI）、資金元（企業又は企業以外）の3つであった。データ数に大きな偏りがあった資金源の変数を除き、プラセボリードイン期間、抗うつ薬の種類の2変数を用いて多変量メタ回帰解析を実施した。結果、プラセボリードイン期間とCDRS-R変化量の間に関連が認められ、プラセボリードイン期間を設定することでプラセボ反応が小さくなることが示唆された。【結論】 今後の児童思春期を対象とした抗うつ薬の臨床試験のデザインにプラセボリードイン期間を設けることで、プラセボ反応を抑えることができる可能性がある。

1-C-O06-1

電子カルテ情報と機械学習を活用したシスプラチン誘発性急性腎障害の予測モデルの構築

○青木 優佳¹、安部 賀央里¹、頭金 正博¹、村島 美穂²、濱野 高行²、和知野 千春^{3,4}、木村 和哲³、日比 陽子^{3,5}、近藤 勝弘^{3,4}

¹名古屋市立大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス分野、²名古屋市立大学大学院医学研究科腎臓内科学分野、³名古屋市立大学大学院医学研究科臨床薬剤学分野、⁴名古屋市立大学医学部附属東部医療センター薬剤部、⁵名古屋市立大学病院薬剤部

【目的】シスプラチンは比較的高い頻度で急性腎障害（AKI）を発症すると報告されており、AKIの発症リスクが高い患者を早期に予測し、早期治療介入する必要がある。そこで、本研究では患者背景や検査値等の情報を含む電子カルテ情報と機械学習を活用し、シスプラチン誘発性AKIの患者を早期に予測するモデルを構築することを目的とした。

【方法】2011年1月1日から2020年12月31日までに名古屋市立大学病院で新たにシスプラチン投与のレジメンを開始した癌患者を対象とした。1クール目のシスプラチン最終投与日後14日以内に、AKIの診断に用いられるKDIGO診断基準を満たす患者を陽性患者とした。一方、シスプラチン投与を受けたがAKIを発症しなかった患者を陰性患者とし、陽性患者と陰性患者を判別する二値分類モデルを構築した。説明変数には、年齢、性別、検査値、併用薬、既往歴、シスプラチン投与情報など84個の特徴量を用いた。さらに、シスプラチンの腎毒性は蓄積毒性であることを考慮し、シスプラチン投与量は1クールでの総投与量を使用した。全データの80%を訓練データとし、モデルの構築を行い、20%を検証データとし、モデルの性能の評価を行った。勾配ブースティングを用いた決定木系のアルゴリズムであるLightGBMを用いて、AKIの発症の有無を予測するモデルを構築した。

【結果・考察】観察期間内の対象患者のうちモデル構築に使用した患者は1,253人（陽性：119人、陰性：1,134人）であった。1クール目のシスプラチン最終投与日からAKI発症日までの期間の中央値は7日であった。また、1クルールのシスプラチン総投与量は $70.1 \pm 23.1 \text{ mg/m}^2$ （平均 \pm SD）であった。予測モデル構築時の陽性数と陰性数の不均衡データを調整するため、訓練データを陽性と陰性が同じ比になるように、アンダーサンプリングを行った。構築した予測モデルの感度、特異度はそれぞれ、訓練データでは0.857、0.550、検証データでは0.800、0.606であり、比較的感度の高いモデルであった。また、検証データのROC-AUCは0.781であり、AKIの発症を予測できる優れたモデルであることが示された。予測モデルの変数重要度からシスプラチン総投与量やMg製剤、ループ利尿薬などの併用がシスプラチン誘発性AKIの予測に寄与する割合が高いことが示された。

【結論】電子カルテ情報と機械学習モデルを用いることで、AKIの発症の有無を早期に予測するモデルが構築できた。

1-C-O06-2

機械学習によるパーキンソン病の長期病態進行モデルの構築と非線形混合効果モデルとの比較

○神 亮太、佐藤 洋美、樋坂 章博

千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室

【目的】疾患関連バイオマーカーから、病態進行を定量的に数理モデル化する手法として病態進行モデルがある。我々が開発してきたStatistical Restoration of Fragmented Time course (SReFT) [1]は短期データから長期病態進行モデルを構築する非線形混合効果モデルベースの手法である。追跡期間より長期のモデルを構築可能であり、数十年単位で疾患が進行する慢性疾患の解析に適している。SReFTは柔軟なモデルを構築できる一方、計算コストが高く大量のバイオマーカーを探索的に解析することは難しい。本研究では機械学習によって計算コスト下げた新たなアルゴリズムSReFT-Machine Learning (SReFT-ML) を用い、パーキンソン病の長期病態進行モデル構築を行った。またSReFTによる解析結果との比較も行った。

【方法】SReFT-MLはニューラルネットワークを活用しており、実装にはTensorFlowを利用した。SReFT-MLのソースコードはGitHubにて公開予定である。解析データはParkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) から入手し、1,368名のパーキンソン病被験者を対象に、質問票スコアや臨床検査値など12個のバイオマーカーを解析に組み入れた。SReFTとの比較には過去に報告した解析結果を使用した [2]。

【結果・考察】SReFT-MLによる解析から、最大9年の解析データから20年程度の病態進行モデルを得た。MDS-UPDRSをはじめとしたパーキンソン病関連の質問票スコアは経時的な悪化を示した。CSF中の α -synucleinやp-tauは変化が乏しく、血清中NfLは上昇を認めた。以上のことから α -synucleinやp-tauは臨床症状より前に変化している可能性があるのに対して、NfLは臨床症状と同時期に変化している可能性が考えられる。SReFTによる解析結果との比較では二つの解析間で比較可能な内部パラメータに相関が見られた。異なる二つの解析が類似した結果を示したことから、得られた病態進行モデルには一定の妥当性があると考えられる。

【結論】SReFT-MLは計算能力の向上を実現し、大量のバイオマーカーから病態進行モデルを構築した。一方でニューラルネットワークをベースとするSReFT-MLは個人間差などの解析を得意としないため、SReFTとの組み合わせの運用が重要と考えられる。

【参考文献】

[1] Ishida, T.; Tokuda, K.; Hisaka, A.; et al. Clin. Pharmacol. Ther. 2019, 105 (2), 436-447.

[2] 神亮太, 他. 第41回臨床薬理学会学術総会. 2020. P-07.

1-C-O06-3

機械学習による糖尿病の長期病態進行モデルの構築とイベントリスク解析

○佐野 大和^{1,2}、神 亮太¹、佐藤 洋美¹、樋坂 章博¹

¹千葉大学大学院薬学研究院臨床薬理学研究室、²ファイザーR&D合同会社

【目的】2型糖尿病患者は血管内皮が高血糖にさらされることで、心筋梗塞や脳卒中などの心血管リスクが2～3倍に高まることが知られている。これら心血管関連の合併症などの臨床的リスクを検討したACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 試験は2型糖尿病患者を対象に行われ、血糖コントロールを厳格に行う強化療法が心血管リスクの低下に寄与するかを検討した[1]。ACCORD Study Groupの解析は追跡期間に対して行われたものの、心血管リスクが高血糖によるダメージなどによって引き起こされるのであれば、追跡期間ではなく罹患期間に基づいたイベント解析により真のリスクが評価可能となる。本研究では、短期の観察データから長期的バイオマーカー変化を推定する手法であるSReFT (Statistical Restoration of Fragmented Time course) [2]を機械学習ベースで開発したアルゴリズム (SReFT-ML) に基づき、糖尿病の長期病態進行モデルを構築し、加えてイベントリスク解析を実施した。

【方法】千葉大学薬学部倫理審査委員会の承認を受けて、米国国立心臓肺血液研究所が運営する臨床試験データリポジトリよりACCORD試験の匿名化された情報 (計10,251名) を入手し、解析を実施した。病態進行モデルの構築にはSReFT-MLを使用し、生存時間解析にはPythonのライブラリであるlifelines (0.27.7)を用いた。SReFT-MLはgithubリポジトリにて公開準備中である。

【結果・考察】最長7年の観察期間を有する限られた情報から、33種類のバイオマーカーの30年以上にわたる変化を捉えるモデルが得られた。特に心機能および網膜症に関連するバイオマーカーの変化については、加齢の影響に対する疾患時間の上乗せ効果が確認された。さらに、長期的な疾患時間上で死亡リスクの変化を捉えることができた。

【結論】機械学習に基づくSReFTを用いた大規模臨床試験データの解析により、糖尿病の長期病態進行を推定し、長期的な疾患時間上でのバイオマーカーの変化を捉えることができた。本解析手法による疾患進行の推定は、治療の介入時期や効果の予測、あるいは臨床試験の被験者選択に有用となることが期待される。

【参考文献】 [1] H. Gerstein, M. Miller, R. Byington, et al. N Engl J Med. 2008, 358 (24), 2545-59 [2] T. Ishida, K. Tokuda, A. Hisaka, et al. Clin. Pharmacol. Ther. 2019, 105 (2), 436-447.

1-C-O06-4

深層学習と臨床試験データを用いた慢性心不全の長期予後予測

○田村 智樹、神 亮太、中里 裕貴、佐藤 洋美、樋坂 章博

千葉大学薬学部臨床薬理学研究室

【目的】心不全は日本で患者数が最も多い疾患の一つである。特に慢性心不全の病態進行は十分に明らかにされていない。一般的な臨床試験は追跡期間が数年以内に収まっており、その間の推移を解析するが、慢性疾患の観察期間として十分でない。我々はそれらの短期的な臨床試験データを用いて長期の病態予測を可能とするアルゴリズムを開発しており、本研究は慢性心不全の疾患進行をThe Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure(GUIDE-IT)試験の情報で解析することを目的とした。【方法】我々は母集団薬物動態解析の非線形混合効果モデルのアルゴリズムに基づいてバイオマーカーの短期の観察断片から数十年にわたる疾患進行をモデル化する方法、Statistical Restoration of Fragmented Time Course (SReFT)を開発してきた。今回はSReFTにニューラルネットワークを利用するSReFT-MLを解析に用いた。また、米国国立心臓肺血液研究所が運営する臨床試験データリポジトリ (BioLINCC) より心不全患者を対象に実施されたGUIDE-IT試験の匿名化被験者個別データ (894名) を入手した。予測対象の項目に絞って、適切に処理を行った。解析対象には腎機能および血液系の臨床検査値、NYHA分類などが含まれ、また特筆すべき項目として心不全の重症度を示すNT-proBNPの経時データが含まれた。【結果・考察】SReFT-MLにより16個のバイオマーカーの長期的な経時変化を推定した。血清クレアチニン、BUN、NT-proBNP、NYHAは上昇傾向が見られた。一方で、血球系や血圧については減少が認められ、一般的な慢性心不全と同じ傾向を示していた。複数のバイオマーカーで一貫して合理的な方向に予測ができたことから、全体として信頼度のある推定がなされたことが示唆された。【結論】短期の観察データから長期の疾患進行モデルを構築する解析手法であるSReFT-MLを開発し、慢性心不全の解析に応用した。今回用いたGUIDE-ITの他にthe Beta-blocker Evaluation Survival Trial (BEST)等において同様の傾向が掴めており、慢性心不全の疾患進行について他の試験との比較について述べる。

1-C-O06-5

患者属性の特徴や関係性の制御を可能とした合成患者データ生成法の開発

○宮野 咲紀¹、関 弘翔¹、青山 隆彦²、辻 泰弘²、細野 裕行¹

¹日本大学理工学部、²日本大学薬学部

【目的】近年の医薬品開発や臨床研究において、リアルワールドデータ（RWD）の利活用が期待されている。しかし、秘匿性が高いため複数の組織間でのデータ共有は困難であり、RWDを最大限活用できているとは言い難い。この課題に対して我々はRWDを基にした合成臨床データの生成および制御を行うことで、プライバシー情報開示のリスクを最小限に抑制でき、合成患者データの汎用的な利活用が可能となる。本研究では、大規模な医療データベースから患者属性が制御された合成患者データ生成が可能なAIの構築を目的としている。生成AIの一種である敵対的生成ネットワーク（GAN）を用いることでRWDにある年齢、性別、体重、腎機能のような患者属性間にある関係性が学習可能という仮説を立て、多種疾患医療情報を用いてGANを学習し合成患者の生成を試みた。【方法】GANの学習には、MDV（株）より購入した6疾患のデータを用いた。GANの生成器は、患者属性として性別、年齢、体重および身長、臨床検査値としてALT、ASTおよびSCRを生成するように構築した。また、GANには潜在変数と患者属性間の紐づけが可能な符号化器の要素を持つ機構を実装した。この機構により、任意の患者属性を持つ合成患者が生成可能となる。構築したGANによって、学習データであるRWDの特徴を考慮した合成患者データの生成を行った。妥当性の評価として、各属性の分布、相関、統計量、教師なし機械学習の次元削減法である主成分分析（PCA）とUMAPを用いており、制御精度の評価として平均絶対パーセント誤差（MAPE）を用いた。【結果・考察】全属性を制御した状態で学習データを再構成した結果、学習データと似た統計量を持つことが確認でき、各属性の分布や次元削減の結果も類似していた。全属性のMAPEは16.7%であり、例としてSCRのMAPEは8.9%であった。よって、全患者属性間の特徴や関係性の制御が可能になった。これは符号化器を取り入れたことで患者属性の関係性を学習できたためと考える。また、SCRのみ制御した状態で再構成した結果、MAPEは3.5%であり、単体の患者属性も制御可能であることが明らかとなった。【結論】生成AIに符号化器を取り入れたことによって、RWDの患者属性間の特徴や関係性を考慮した、患者属性を制御可能な合成患者データ生成が可能となった。

1-C-O06-6

ハザード比を効果指標とした非劣性試験における共変量調整の影響

○伊藤 知洋¹、坂巻 顕太郎²、上村 鋼平³、大庭 幸治³

¹ノバルティスファーマ株式会社グローバル医薬品開発本部、²順天堂大学健康データサイエンス学部、³東京大学大学院情報学環

【目的】ランダム化比較試験では、効率を上げるために共変量を調整した解析が一般的に適用される。しかし、ハザード比やオッズ比のような効果指標では、調整しない解析（周辺効果）よりも調整する解析（条件付き効果）の方が指標は大きくなること（noncollapsibility）が知られており、効率以外の影響を考える必要がある。非劣性試験で被験薬群の方が実対照薬群より効果が劣る場合、noncollapsibilityにより条件付き効果の推定値の方が非劣性マージンにより近い値になると考えられる。本研究ではハザード比を効果指標とした非劣性試験において、共変量調整が効果の推定値へ与える影響がどの程度あるかをシミュレーションにより評価した。【方法】シミュレーション実験では、各患者の生存時間がワイブル分布に従うと仮定してデータを発生させた。その際、正規分布に従う共変量を1つ含む比例ハザードモデルを用いて発生させた。また、被験薬群と実対照薬群への1:1割り付けを想定した。共変量調整の影響を検討するために、シミュレーションのシナリオ毎に非劣性マージン、治療効果、打ち切り割合、共変量効果、症例数を変化させた。これらのデータに対して共変量未調整解析（周辺効果）、IPTW（周辺効果）、多変量Cox回帰（条件付き効果）の3つの解析を行い、非劣性が示される割合、推定値の平均、経験的標準誤差の検討を行った。シミュレーション回数は100000回とした。【結果・考察】被験薬の治療効果が劣る方にハザード比が大きいシナリオでは、周辺効果と条件付き効果の乖離は大きく、多変量Cox回帰の標準誤差がより大きくなり、未調整とIPTWの方が非劣性を示しやすかった。打ち切り割合が多いシナリオでは、周辺効果と条件付き効果の乖離が小さくなり、3つの解析の非劣性を示す割合の差は小さくなった。共変量効果が大きいシナリオでは、周辺効果と条件付き効果の乖離は大きく、IPTWの標準誤差が小さくなり、未調整とIPTWの方が非劣性を示しやすかった。症例数が多いシナリオでは、未調整とIPTWの方が多変量Cox回帰より非劣性を示しやすいものの、その差はハザード比によって異なっていた。【結論】非劣性試験において、一般的に行われている多変量Cox回帰を行うとnoncollapsibilityにより非劣性を示しにくくなるが、その傾向はハザード比が大きいとき、打ち切り割合が少ないとき、共変量効果が大きいときにより顕著であった。

1-C-O07-1

RNA編集酵素による「環状RNA-microRNA経路」を介したヒト腎尿細管上皮細胞における薬物排泄トランスポーターMRP4発現制御機構の解析

○小俣 裕司¹、大川 ませ梨¹、原口 真依¹、鶴田 朗人^{1,2}、松永 直哉³、小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

¹九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野、²九州大学大学院薬学研究院グローバルヘルスケア分野、³九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野

【目的】*ABCC4*遺伝子にコードされるMultidrug resistance protein 4 (MRP4)はABCトランスポーターの1つであり、多くの薬物の腎排泄に関与している。我々はadenosineからinosineへの塩基変換である「RNA編集」を触媒するadenosine deaminase acting on RNA 1 (ADAR1)が腎臓でのトランスポーター発現制御を担うことを見出しているが¹、ADAR1とMRP4との機能的関連性は未解明であった。本研究では、1本鎖のリング状non-coding RNAである「環状RNA」が、microRNAを吸着する「スポンジ」として機能する点に着目し、ADAR1によるMRP4の発現制御機構について解析を行った。

【方法】培養ヒト腎近位尿細管上皮細胞 (RPTECs) にshRNAを発現するレンチウイルスを感染させてADAR1-knockdown (KD) RPTECsを作製した。環状RNAの測定は、環状RNAを生成するback-splicing特異的な配列を増幅するdivergent primer (外向きprimer) でのRT-PCRで実施した。pcDNA3.1に*HIPK3*遺伝子のexon2を前後のintronを含めて挿入して、環状RNA circ*HIPK3*発現ベクターを作製した。

【結果・考察】ADAR1-KD RPTECsではMRP4タンパク質の発現量が増加し、その増加には*ABCC4* mRNAの3'非翻訳領域 (3' UTR) に結合するmicroRNAの機能低下が関与することが示唆された。マイクロアレイとmicroRNA標的予測ツールを用いた解析により、ADAR1によるMRP4の発現制御を仲介するmicroRNAとしてmiR-381-3pが抽出された。環状RNAはback-splicingと呼ばれる特殊なsplicingで生成され、microRNAを吸着することでその機能を抑制するが、ADAR1によるRNA編集が環状RNAの1つであるcirc*HIPK3*生成のback-splicingを抑制することが明らかになった。circ*HIPK3*はmiR-381-3p結合配列を有しており、ADAR1によるcirc*HIPK3*の生成の抑制は、miR-381-3pの機能を向上させ、MRP4タンパクの翻訳抑制に繋がっていることが示唆された。

【結論】RNA編集酵素ADAR1による「環状RNA-microRNA経路」制御が、ヒト腎細胞でのMRP4発現制御に関与することが明らかになった²。本研究を皮切りに、薬物動態関連因子の新規発現制御機構としての環状RNAの役割の解明が進むことが期待される。

【参考文献】1. [Omata Y et al., J Biol Chem 296: 100601, 2021](#); 2. [Omata Y et al., J Biol Chem 298: 102184, 2022](#).

1-C-O07-2

薬物代謝酵素CYP3A4の概日リズム制御機構の解析

○大川 ませ梨¹、小俣 裕司¹、原口 真依¹、吉田 優哉³、鶴田 朗人^{1,2}、松永 直哉³、小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

¹九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野、²九州大学大学院薬学研究院グローバルヘルスケア分野、³九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野

【目的】 CYP3A4は臨床で使用されている薬物の約半数の代謝に関与する極めて重要な酵素である。CYP3A4の基質薬物の体内動態は、投薬時刻によって変動することが指摘されており、CYP3A4の発現および酵素活性に24時間を1周期とする概日リズムがあることが示唆されていた。過去に当研究室では、時計出力因子による転写制御によってCYP3A4の発現や酵素活性に概日リズムが生じることを明らかにしている。しかし、mRNAの発現リズムの振幅に対して、酵素活性のリズムの振幅が顕著に大きいことから、転写制御に加えて転写後の何らかの機構が相まって、酵素活性のリズムが形成されると考えていた。本研究では、転写後におけるCYP3A4の概日リズムの制御機構を明らかにするため、概日時計機構を再構築したヒト肝由来HepaRG細胞を用いて検討を行った。

【方法】 本研究では、3次元条件下で2週間培養することで分化させたHepaRG細胞を用いた。HepaRG細胞に10 μ MのForskolin (FSK) を2時間処置して概日時計機構の再構築を行い、ヒト肝細胞における遺伝子発現の概日リズムを観察した。

【結果・考察】 3次元条件下で培養したHepaRG細胞では2次元条件下で培養したHepaRG細胞と比較して、主要な薬物代謝酵素やトランスポーターの発現は上昇したことから、CYPの機能評価に適していると判断した。この条件下においてFSK処置を行ったところ、CYP3A4のタンパク質発現および酵素活性には同時刻にピークを示す概日リズムが認められた。一方で、*CYP3A4* mRNAの発現には有意な概日リズムは認められなかったことから、翻訳またはタンパク質の分解過程などでの制御がCYP3A4の概日リズムの形成に関与していることが示唆された。

【結論】 本研究により、CYP3A4の酵素活性の概日リズム形成について新たな知見を得ることができた。今後、その制御機構について解析を行うことで、CYP3A4基質薬物の体内動態における時刻変動のメカニズムが解明できると考えられた。

1-C-O07-3

末梢神経障害マネジメントに向けたクロノセラピー導入XELOX療法の提案

○竹若 政国、河淵 真治、栄田 敏之、伊藤 由佳子

京都薬科大学薬物動態学分野

【目的】身体の様々な働きが体内時計に基づいて日内リズムを刻む、生体内リズムを考慮したクロノセラピー（時間治療）が癌化学療法において副作用軽減の観点から注目されている。XELOX療法ではオキサリプラチン（L-OHP）誘発末梢神経障害が患者のQOL低下に及ぼす要因とされ、適切に癌治療を完遂するための支持療法が求められている。また、その発現メカニズムとして後根神経節（DRG）中への蓄積が起因している、との報告がなされているが、詳細は不明である。そこで、本研究ではXELOX療法が及ぼすL-OHPのDRG蓄積性と概日リズムとの関連性について、ラットを用いて評価したので報告する。

【方法】Wistar系雄性ラット（約10週齢）を薬物の投与時刻（1、7、13、19時）に応じて4群に分類した。各投与時刻に、capecitabine（180 mg/kg）を経口投与した直後にL-OHP（5 mg/kg）を急速静脈内投与し、経時的に頸静脈より採血した。また、投与2時間後にDRGを単離した。各試料中のcapecitabineと5-fluorouracil（5-FU）を含む各代謝物及び白金（Pt）の濃度をLC-MS/MSにて測定した。得られた血漿中濃度推移について薬物動態速度論的解析を行い、投与時刻と体内動態との関連性について検討した。また、各薬物動態パラメータおよびDRG中Pt濃度の日内変動についてはcosinor法を用いて評価した。

【結果・考察】13時投与群の5-FUのAUC_{0-∞}は、他の3群と比べて低い傾向にあり、13時及び19時投与群のPtのAUC_{0-∞}は、1時投与群に比べて有意に低かった。Cosinor解析の結果、DRG中Pt濃度は、16時に最大値（0.14 μg/g of tissue）、4時に最低値（0.06 μg/g of tissue）となることが推定され、最大2.3倍の日内変動の存在が示唆された。また、Ptの血漿中からDRG中への移行クリアランスについてもcosine曲線（Mesor: 9.64 L/h/kg, Amplitude: 6.1 L/h/kg, Acrophase: 3.4 h）で記述することが可能であった。これらの結果から、XELOX療法施行時のPtのDRG中への移行には、概日リズムが存在する可能性が示唆された。

【結論】クロノセラピー導入XELOX療法により、PtのDRG中蓄積を制御し、末梢神経障害抑制に寄与し得る可能性が示唆された。今後、副作用軽減に有用なXELOX療法のクロノセラピーの確立にむけて治療効果を含めて検討する予定である。

1-C-O07-4

P-gp基質/阻害薬の消化管吸収動態を考慮した薬物間相互作用リスク解析

○直井 麻里奈^{1,2}、白坂 善之¹、田村 諒¹、佐藤 正延²、玉井 郁巳¹

¹金沢大学医薬保健研究域薬学系、²日本ベーリンガーインゲルハイム

【目的】医薬品開発では、消化管における薬物間相互作用 (DDI) のリスク評価を、通常、最大投与量を250 mLで除した理論的最大消化管内濃度 ($[I_2]$) を用いて行う。しかし、*in vivo*における消化管内濃度は、部位および時間依存的に変化するため、本リスク評価法は必ずしも妥当とは言い難い。本研究では、P-glycoprotein (P-gp)基質/阻害薬の消化管吸収動態を考慮した高精度な消化管DDI評価法の提唱を目指し、消化管DDIに対する基質/阻害薬の吸収動態の影響に関する定量的解析を試みた。

【方法】P-gpのモデル基質薬として高膜透過性のtalinalolを、モデル阻害薬として高膜透過性のquinidineと低膜透過性のerythromycinを用い、ラット*in vivo*経口投与・静脈内投与実験および*in situ* closed-loop実験により、消化管DDIを評価した。Caco-2細胞を用いた*in vitro*膜透過試験および取り込み試験により、各薬物の膜透過性および細胞内非結合形分率を算出した。PBPK absorptionモデル解析はNappプログラムを用いて行った。また、既存のデータベースを活用しDDIパラメータのトレンド分析を行った。

【結果・考察】ラット*in vivo*経口投与実験では、erythromycin併用時のみ、talinalolの血漿中濃度が有意に増加した。静脈内投与実験では、いずれの薬物もtalinalolの血漿中濃度に影響を及ぼさなかったことから、本相互作用が消化管P-gp阻害に起因することが示唆された。一方、ラット消化管を用いた*in situ*実験では、erythromycinおよびquinidineはいずれもtalinalolの吸収性を増大させた。したがって、*in vivo*における消化管DDIには、薬物の膜透過性に起因した消化管内動態が関与する可能性が推察された。そこで次に、*in vitro*データに基づいて、PBPK absorptionモデルを用いたDDI解析を行ったところ、quinidineはその高膜透過性に起因した速やかな吸収が観察され、P-gp阻害が消化管上部に限定されることが示唆された。一方、低膜透過性のerythromycinは、消化管内に長く残留し、消化管全体でのP-gp阻害が推察された。データベースを用いたDDIパラメータのトレンド分析により、現行のDDIリスク評価で偽陽性を示したP-gp阻害剤の多くが高膜透過性薬物である傾向が示された。

【結論】薬物の膜透過性によって、消化管DDIリスクが変動する可能性が示された。適切なDDIリスク評価を行う上で、各薬物の吸収特性に基づいた消化管内挙動を精緻に解析することが必要と考えられた。

1-C-007-5

A doxycycline-inducible CYP3A4-Caco-2 cell line as a model for evaluating safety of food contaminants and drugs in the human intestine

○白 霖¹、橘 敬祐¹、村田 美治佳¹、井上 哲利²、水口 裕之^{1,3,4,5,6}、前田 真一郎^{1,7}、池村 健治⁷、奥田 真弘⁷、日下部 哲也⁸、近藤 昌夫^{1,6}

¹大阪大学薬学研究科、²阪大薬、³医薬健栄研、⁴阪大先導、⁵阪大MEI七、⁶阪大感染症総合教育研究拠点、⁷阪大病院薬、⁸医薬品医療機器総合機構

Objectives: Bioactivation of food contaminants and drugs by CYP3A4 in liver and intestine is major concern for their safety evaluation in human. Hepatic bioactivation is assessed by in vitro methods such as liver microsomes and hepatocytes, whereas in vitro method to evaluate intestinal bioactivation have never been developed. Although Caco-2 cells are widely used as an in vitro human intestinal model, their CYP3A4 activity is much lower than that in the human intestine. A doxycycline-inducible CYP3A4-expressing Caco-2 cell line was established in the Mizuguchi Lab (Sci Rep, 11, 11670, 2021). This cell line exhibits CYP3A4 activity comparable to that found in the adult intestine. In this study, we utilized the CYP3A4-expressing cells to evaluate the intestinal CYP3A4-dependent bioactivation of xenobiotics. **Methods:** Acetaminophen (APAP), and aflatoxin B1 (AFB1) were used as xenobiotics metabolically activated by CYP3A4. Cytotoxicity, barrier integrity and epithelial permeability were investigated in the inducible CYP3A4-expressing Caco-2 cell line. **Results:** Upon APAP treatment, there is no significant difference between induced and uninduced Caco-2 cells in cytotoxicity and barrier integrity. However, cellular toxicity of AFB1 in induced Caco-2 cells was approximately 5-fold that of uninduced cells. Exposure to AFB1 diminished barrier integrity while uninduced cells remained stable. Hence, there was a notable increase in paracellular permeation of 4- and 20-kDa dextran in induced Caco-2 cells, reaching levels 5.4- and 5.2-fold higher than those in uninduced cells. **Discussion:** CYP3A4-dependent bioactivation may be a risk for transient disruption of intestinal barrier, followed by the permeation of other macromolecules from intestinal fluids into the body. When evaluating food safety, it is important to consider the evaluation of intestinal barrier function. The CYP3A4-expressing Caco-2 cells can be a valuable cellular model for intestinal safety evaluation.

1-C-O08-1

遺伝子治療フォローアップにおけるモバイルアプリの有用性評価

○中国 正祥^{1,2}、阿部 裕一³、大橋 瑛梨⁴、本橋 裕子⁴、小牧 宏文^{4,5}、福島 富士子⁶、内山 徹¹、小野寺 雅史¹
¹国立成育医療研究センター遺伝子細胞治療推進センター、²国立成育医療研究センター臨床研究センター多施設連携部門、³国立成育医療研究センター小児内科系専門診療部神経内科、⁴国立精神・神経医療研究センター脳神経小児科、⁵国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター、⁶茨城県立こども病院小児神経精神発達科

【目的】 遺伝子治療では様々な難治性疾患に対して顕著な有効性が示されており、治療後には安全性等を考慮して年単位のフォローアップが推奨される。フォローアップを適切に行うためには日常の健康状態や他院の受診歴等に関する情報が必要となることから遺伝子治療後の適切なフォローアップを支援することを目的とした観察票を開発し、モバイルアプリ（3H P-guardian、以下「アプリ」）に導入し運用開始した。本調査では遺伝子治療後のフォローアップにおけるアプリの有用性を評価した。【方法】 本調査はオナセムノゲン アベパルボベクの遺伝子治療を受けた脊髄性筋萎縮症患者とその保護者を対象に行った。遺伝子治療後のフォローアップの観察票は関連ガイドラインをもとに項目を設定し、さらに発達・成長、予防接種に関する観察項目を加えて作成した。観察票は対象者のアプリに定期的に配信された。アプリには医療関係者に情報共有するメモ機能、医療機関から各患者のアプリに情報提供できる機能も搭載されている。アプリの有用性はフォローアップへの貢献度や満足度、継続利用希望等の意見をもとに評価し、アプリ自体の使用感はSystem Usability Scaleを用いて評価した。【結果】 これまでに4名の参加同意が得られ、そのうち3名が使用后90日目以降の回答を終えた。3名全てで体調の改善が認められ、2名の児では感情面や他の子との関係性についても改善が認められた。遺伝子治療の有害事象に関する回答はなかった。3名全てで90日以降の継続利用を希望し2名が「満足した」と回答した。アプリの使用感は2名が「Excellent」、1名が「Good」という結果であった。2名は成長や日常生活の記録に「役立った」と回答し、1名は体調管理の記録や医療者とのコミュニケーションで「役立った」と回答した。【考察】 遺伝子治療は身体機能だけではなく児の感情や社会的な発達の改善にも寄与する可能性がある。これまで対象者における遺伝子治療関連の有害事象の報告はなかったが、長期的な安全性評価には追跡調査が必要であり、アプリは追跡調査に有用なツールの一つであると考えられる。ただし長期フォローアップのためには継続的な利用が望まれることから引き続き有用性の評価を行い対象者や医療者の意見をもとにアプリの仕様を検討していく。

1-C-O08-2

医薬品による上部および下部消化管傷害の時間的特徴を踏まえたリスク評価

○野田 歩美¹、小川 慶子¹、天ヶ瀬 紀久子²、細木 るみこ¹

¹立命館大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス研究室、²立命館大学大学院薬学研究科病態薬理学研究室

【目的】

消化性潰瘍に代表される消化管傷害は医薬品の代表的な副作用であり、入院や死亡につながる合併症を引き起こす可能性があるため、医薬品のリスク管理を行い、適正使用を推進する必要がある。遅発性の有害事象は、医療従事者による把握が難しく、その発見が遅れ患者のQOLの低下につながるため、発症時期を踏まえたリスク評価が重要である。そこで本研究では、上部および下部消化管傷害と医薬品の関連性や発現時期を把握し、発現部位ごとに遅発性のリスク薬を明らかにすることを目的とした。

【方法】

FDA（米国食品医薬品局）が公表する2012年10月から2022年6月までの有害事象自発報告データベース（FAERS）を用いて、データクリーニングの後、解析を行った。消化管傷害の定義は、ICH国際医学用語集（MedDRA）ver.24.1のMedDRA標準検索式「消化管の非特異的炎症」、「消化管の潰瘍」、「消化管の穿孔」に含まれる有害事象とし、FAERSに報告された全薬剤を対象に報告オッズ比（ROR）を算出した。加えて、上部・下部消化管傷害のRORおよび発現までの日数の中央値を算出し、発現パターンに基づいた医薬品の評価を行った。

【結果・考察】

クリーニング後のデータセット（7,305,175人）のうち、消化管傷害の発現人数は74,826人（上部：27,745人、下部：35,827人）であった。RORを算出した結果、消化管傷害のリスク薬として290剤が検出された。さらに、下部消化管傷害に着目したところ、オルメサルタンでは発現までの日数が最も長く、RORも高値であった（中央値：158日、ROR：6.44）。そこで、他のアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）5剤と比較したところ、他の5剤は有意な発症リスクを示さず、遅発性の下部消化管傷害はオルメサルタンに特徴的であることが明らかになった。近年、オルメサルタンの副作用としてスプルー様腸疾患がFDAから注意喚起されている。スプルー様腸疾患は重度の下痢を主症状とする他のARBでは見られない副作用であり、オルメサルタンを長期投与することで生じる。オルメサルタンに特有かつ遅発性である点が類似していることから、オルメサルタンによる下部消化管傷害にはスプルー様腸疾患が関連している可能性がある。

【結論】

本研究では、オルメサルタンによって遅発性の下部消化管傷害が発現することが明らかになった。また、医療機関データベースを用いた解析についても併せて報告する。

1-C-O08-3

拡大するオーファンドラッグロス: 希少疾病治療薬の開発動向とR&D戦略

○塩谷 和昭¹、林 永周²、仙谷 慎太郎³、児玉 耕太^{1,4,5,6}

¹名古屋市立大学大学院 芸術工学研究科、²立命館大学 経営学部、³東京工業大学 環境・社会理工学院、⁴名古屋市立大学 データサイエンス学部、⁵立命館大学大学院 テクノロジー・マネジメント研究科、⁶北海道大学大学院 薬学研究院

【背景】世界には約7,000の希少疾患が存在するが、その95%では未だ有効な治療薬が存在しない。これには低い疾患認知度、高い開発難易度・コスト、低い収益性及び薬事・医療制度など様々な要因が関連している。さらに、日本は海外承認薬が未開発・未承認というドラッグロスの問題に直面している。【目的・方法】希少疾患に対するドラッグロスを分析し、日本におけるシームレスな開発に寄与する因子を特定することを目的とした。2005～2021年に米国で承認されたオーファンドラッグ（OD）249品目の開発状況を分析し、ドラッグロスの傾向及び関連因子、希少疾患に対するR&D戦略を検討した。【結果・考察】2018年からの米国でのOD承認数の増加に伴い、国内未承認薬及び未開発薬が急増し、その数は120品目（49%）及び86品目（35%）に達している。これは欧州と比較しても顕著であり、更なるドラッグロスの拡大も予想される。米国では創薬エコシステムの成熟や開発委託サービスの進歩等を背景に、希少疾患のR&Dの主体が製薬企業からスタートアップに移行し、この変移がドラッグロスの拡大に有意に関連していた。米国承認済みODの約50%は欧米のスタートアップ又はアカデミアで創製され、2021年までにMAHの50%以上をスタートアップが占めた。R&D戦略は組織ごとに様々であり、スタートアップは主に自社創薬（54%）とインライセンス（46%）を組合せパイプラインを獲得し、先行して米国での開発を進めていた。一方、日本への拡大は自社で行うケースは少なく（27%）、米国での承認／申請後又は開発後期段階に日本企業（46%）や日本にプレゼンスを有するグローバル製薬企業（5%）へライセンス供与していた。このライセンス戦略には、薬剤の革新性、対象疾患、ライセンサーの取引能力及びライフサイクルマネジメントによる潜在的な市場拡大の可能性が有意に関連していた。欧米のスタートアップにとって日本は、相対的に低下する市場性や複雑な薬事規制、またスタートアップの財政的制約等により、必ずしも優先度の高い市場になっていないと考えられた。【結論】希少疾患治療薬のドラッグロスは急速に拡大しており、主因は米国での希少疾患のR&Dの主体がスタートアップへ遷移したことであった。ドラッグロス是正のためには日本企業の海外スタートアップとの早期段階からのパートナーシップ、国内エコシステムの構築を通じた創薬力の強化が重要であることが示唆された。

1-C-O08-4

医薬品の検証的臨床試験における効果の予測値と結果値との比較研究

○砂田 有斗、成川 衛

北里大学大学院薬学研究科医薬開発学

【目的】無作為化比較試験の計画作成においては、一般に、対照群に比べた試験群の効果の大きさを見積もり、それに基づいて症例数が設定される。本研究では、検証的臨床試験の計画時に見積もられた効果の予測値と試験で得られた結果値を比較することにより効果予測の適切性について検討し、今後のより適切な試験計画の作成に向けた方策について考察することを目的とした。【方法】まず、承認取得のための検証的臨床試験を対象に予測値と結果値の比較を行った。2021年に承認された新有効成分含有医薬品から、申請資料に無作為化比較試験成績が含まれる品目を抽出した。次いで、申請資料や公表論文から各試験における計画時の効果の予測値及び結果値を収集した。各試験で用いられた主要評価項目の特徴から、(1) 試験群と対照群の効果（有効率）の差、(2) 効果（単位のある測定値）の差、(3) 効果の比の3つに分けて、効果の予測値と結果値を比較した。次に、対象とする臨床試験を広げるため、主要な医学雑誌に掲載されたPhase 3の無作為化比較試験の論文をPubMedにて検索し、対象論文の試験データから計画時の効果の予測値及び結果値を収集し、同様に主要評価項目の特徴で分類した上で、予測値と結果値を比較した。【結果・考察】承認取得のための検証的臨床試験に関する分析では、対象とした24品目のうち、効果の差(又は比)の予測値<結果値が16品目、予測値>結果値が8品目であった。予測値<結果値の薬剤では結果値が予測値を大きく上回る傾向が見られた一方で、予測値>結果値の薬剤では結果値が予測値を下回る程度は小さい場合が多かった。また、医学雑誌に掲載された臨床試験に関する分析では、61試験が対象として抽出され、43試験で予測値<結果値、18試験で予測値>結果値という結果になった。【結論】検証的臨床試験では、計画作成時に試験群と対照群の効果の差を小さめに見積もる傾向があることが示された。予測値の根拠の強さが予測値と結果値の関係に影響するか否かなどについて、今後、分析と考察を行う予定である。効果の差を大きく見積もりすぎると、検出力が不足して統計学的な有意差を示せないおそれがある一方、必要以上に小さく見積もると、症例数が増加して試験にコストと時間がかかり、臨床的意義がないような効果の差を統計学的な有意差として検出してしまう可能性がある。適切な根拠に基づいて効果の予測を行うことが重要である。

2-C-O09-1

大腿骨骨折患者の服用薬剤の検討:3年間の推移

○原田 和博¹、橋詰 博行²

¹笠岡第一病院内科、²笠岡第一病院整形外科

【目的】高齢化が進み、転倒、骨折に関連するとされているポリファーマシーやベンゾジアゼピン受容体作動薬（BZ薬）などに注意が必要である。大腿骨骨折患者の服用薬剤および背景要因を調査し、3年間の推移を比較検討した。【方法】2022年以降に当院に大腿骨近位部骨折で搬送された患者連続100名（頸部、転子部各々51、49名）の服用薬剤（臨時薬は除く）および患者背景を調査し、2019年のデータ（前調査）と比較した。【結果・考察】年齢は 86.8 ± 8.9 （平均±標準偏差、範囲：51～102）歳、男女は各々16、84名、BMIは 20.3 ± 2.8 、認知症「あり」が66名で、前調査と同様であった（各々 86.0 ± 6.9 歳、15/85名、 20.2 ± 3.4 、61名）。転倒に関わる合併症は、脳血管障害11名、パーキンソン病5名、脊椎疾患5名、関節リウマチ4名、心不全4名、腎不全・透析3名などであった。服用薬剤数は平均5.8剤、6剤以上は51名（前調査は各々6.1剤、54名）で、合併症により薬剤数は増加した（腎不全9.7剤、関節リウマチ8.0剤、心不全8.0剤、パーキンソン7.6剤など）。中枢神経作動薬（認知症治療薬を除く）が処方されていた患者は37名で、睡眠薬は、転倒リスクとされるBZ薬20名（プロチゾラム9名、ゾルピデム3名、ゾピクロン3名など）、BZ薬以外の睡眠薬15名（レンボレキサント8名、トラゾドン7名、ラメルテオン4名、スボレキサント2名）で、抗パ薬5名、抗精神病薬4名、抗てんかん薬3名、プレガバリン2名であった。前調査ではBZ薬18名、他の睡眠薬9名で、一般実臨床でBZ薬の処方が減少する中（当院のプロチゾラム処方は3年間で47%減少）、今回BZ薬以外の睡眠剤の増加がみられたもののBZ薬がむしろ増加しており、BZ薬の骨折への関与の可能性とさらなる啓蒙の必要性を示していると思われた。他は消化器系薬68名（便秘40名、胃酸抑制37名など）、降圧薬62名、骨粗鬆症30名、脂質異常症27名、認知症23名、抗血小板薬22名、鎮痛薬21名などであった。【結論】大腿骨骨折には、超高齢、女性、低体重、認知症が大きく関与し、半数で6剤以上のポリファーマシーであることが、前調査と同様に再確認された。BZ薬は2割の患者で処方され、3年前に比し減少はなく、骨折リスクの高い患者へのさらなる注意、啓蒙が必要であると考えられた。

2-C-O09-2

医療データベースを活用したサルコペニア治療薬の探索

○植田 詩穂¹、新村 貴博^{1,2}、阿部 菜摘¹、村川 和奏奈¹、八木 健太^{1,2}、相澤 風花^{1,3}、合田 光寛^{1,3}、石澤 有紀^{1,4}、石澤 啓介^{1,2,3}

¹徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野、²徳島大学病院総合臨床研究センター、³徳島大学病院薬剤部、⁴田岡病院総合診療科

【目的】サルコペニアは、加齢により筋肉量の減少および筋力の低下が生じた病態であり、日常生活の基本的な動作への影響のみならず、転倒・骨折などリスク増加や介護の必要度上昇につながる事が知られている。治療法として運動療法や食事療法が主に提唱されているが、関節機能障害、消化器官の機能不全など身体機能の低下などが原因となり、それらの治療法を用いることができる患者は限局される。そのため、新たな治療選択肢として薬物治療が期待されている。しかし、現在までにサルコペニアに対する有効性が確立している薬剤は存在しておらず、治療薬開発が喫緊の課題となっている。そこで、本研究では、大規模有害事象データベース活用したドラッグリポジショニング手法により新規サルコペニア治療薬を探索した。【方法】WHOの有害事象報告データベースであるVigiBaseの1968年から2021年12月公開時点までのデータを解析した。はじめにこのデータベースに含まれるデキサメタゾン使用症例を抽出した。次に、デキサメタゾン使用症例における併用薬ごとに筋萎縮の報告頻度を比較した。筋萎縮は、MedDRAに準拠した分類である"HLT 10062913/筋力低下状態/Muscle weakness conditions"に含まれる14語を用いて定義した。報告頻度のオッズ比の95%信頼区間の上限が1未満の薬剤を、サルコペニアの治療薬候補として抽出した。次に、パスウェイ解析ソフトウェアであるIngenuity Pathway Analysis (IPA) を用いて、骨格筋のタンパク質代謝に影響をする薬剤を選別した。

【結果・考察】解析した期間中にデキサメタゾンの使用症例は308427件あった。デキサメタゾンと併用した際に、筋萎縮の報告頻度を有意に減少させる薬剤として、選択的NK1受容体拮抗剤であるアプレピタントやH2受容体拮抗薬のラニチジンなどが含まれていた。これらの薬剤に関して、IPA解析をおこなった結果、抗ヒスタミン薬の一種がmTORシグナル経路を介して筋タンパク質分解を抑制する可能性が示唆された。【結論】大規模有害事象データベースを用いた解析により、既存承認薬の1つがサルコペニアの治療薬候補として見出された。

2-C-009-3

在宅療養高齢者の服薬管理における薬看連携の実態と課題

○糀屋 絵理子¹、笠松 弥咲¹、齊前 裕一郎¹、藤井 美咲¹、大西 真愛¹、勝久 美月¹、竹下 悠子¹、関口 亮子²、石川 武雅²、勝眞 久美子²、肥後 友彰³、竹屋 泰¹

¹大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻、²なな一る訪問看護デベロップメントセンター、³はくとホームケアクリニック

【目的】在宅療養高齢者の治療の中心となる薬物治療において、多職種による包括的な支援は必要不可欠である。中でも、薬学的知識に精通した薬剤師の支援に、患者の生活に精通した看護師の支援を加味する「薬看連携」によって、高齢者の生活に沿った服薬支援が期待されている。本研究では、薬看連携に焦点を当て、訪問看護師の目線から、連携の実態と課題を明らかにするとともに、在宅医療での適時適切な多職種連携システムの構築を目指すことを目的とした。

【方法】全国訪問看護事業協会の正会員である、大阪府下の訪問看護事業所全件を対象にwebアンケートを実施した。質問項目は、訪問薬剤師に対する役割理解とその手段、訪問薬剤師とのやり取りの頻度、訪問薬剤師に期待する役割とした。

【結果】計87件の回答を得た。看護師経験年数は平均21.8年、訪問看護師経験年数は6年であった。服薬管理に対し、薬剤師との連携は必要かという質問に対し、9割以上が「必要だと思う」と回答する一方、訪問薬剤師に対する役割理解として「よく把握している」と回答した者は34名（39%）であった。また、薬剤管理指導の計画書や報告書を1度でも閲覧したことがあるかは、46名（53%）が「閲覧したことがない」と回答し、訪問薬剤師とのやり取りの頻度については、18名（20.7%）が「やり取りしたことがない」と回答した。それぞれの原因として、「そもそも計画書や報告書の存在を知らない」、「担当している薬剤師を知らず連絡できない」、「連絡したいが、忙しくて相談する時間がない」等が挙げられた。また、計画書や報告書の閲覧歴、やり取りの頻度は、訪問薬剤師に対する役割理解との間で、統計的に有意な正の関連を認めた（ $P > 0.01$ ）。今後、薬剤師に期待する役割としては「看護師との情報連携や薬剤知識の提供」、「残薬の管理」、「患者の状態に応じた調剤（一包化、粉碎）」が多かった。

【結論】訪問看護師は、薬看連携として薬剤師との協働を求めているが、接触機会が少なく、情報連携の手段が確立されていないため、相手の役割理解が進みづらい現状が明らかとなった。今後、薬看連携を推進するために、効率的なやり取りを可能とするICT ツールを基盤とした情報共有を行うと共に、同時訪問を計画するなど、意識的に接触する機会を設け、連携事例を積み重ねることが重要であると考えられた。

2-C-O09-4

慢性冠動脈疾患患者におけるポリファーマシーの実態と心血管イベントの関連

○人見 泰弘¹、今井 靖¹、桑原 政成²、牧元 久樹²、興梠 貴英²、相澤 健一¹、大場 祐輔³、甲谷 友幸³、苅尾 七臣³、的場 哲哉⁴、藤田 英雄⁵、永井 良三⁶

¹自治医科大学 薬理学講座臨床薬理学部門、²自治医科大学 データサイエンスセンター、³自治医科大学 内科学講座循環器内科学部門、⁴九州大学 循環器内科、⁵自治医科大学 さいたま医療センター 循環器内科、⁶自治医科大学 学長

【目的】薬剤の多剤使用（ポリファーマシー）は、服用する薬剤数が多いのみならず、薬剤に関連する有害事象発生のリスク増加、服用過誤、服薬アドヒアランス低下等の問題につながると考えられる。ガイドラインに準拠した標準治療薬を使用しつつも、全体の処方薬の中で優先順位を決めて整理し、薬剤数を抑えることが望ましい。心不全パンデミックと呼ばれる現代では、虚血性心疾患を合併する患者も多い。今回我々は、6大学病院（現在さらに2大学が追加）および国立循環器病研究センターの共同研究により構築された冠動脈疾患の多施設共同データベース（Clinical Deep Data Accumulation System (CLIDAS)）を用いて、慢性冠動脈疾患患者のポリファーマシーの実態を調査した。【方法】CLIDASに登録された患者のうち、2017年4月から2020年3月の間に経皮的インターベンション（PCI）が施行された症例を抽出した。少なくとも1剤以上の抗血小板薬を使用していた患者は1411人が該当し、平均年齢71.5±10.5歳で、男性が77.3%であった。本研究での合剤は、成分別に分けて使用薬剤数としてカウントした。漢方薬は1種類としてカウントした。514 [238 - 893]日の追跡期間で、PCI実施時の内服状況を調べた。また期間中の心血管イベント発症と、薬剤数およびポリファーマシーの関係も検討した。【結果・考察】既往症は高血圧1122人（79.5%）、脂質異常症1075人（76.1%）、糖尿病630人（44.6%）、陳旧性心筋梗塞191名（13.5%）に認められた。PCI実施時の患者の使用薬剤数は平均9.2種類であった。PCI実施時抗血小板薬の処方率はアスピリン97.3%、クロピドグレル48.5%、プラスグレル43.8%であった。そのほかの薬効群の処方率は脂質異常症治療薬83.1%、消化管潰瘍治療薬・胃薬82.2%、降圧薬73.2%（ β 受容体遮断薬54.9%）、糖尿病治療薬33.2%であった。期間中の心血管イベント発生率と薬剤数の関係については薬剤数8種類以下の群と9種類以上の群で分けたとき、主要心血管イベント（脳卒中、心筋梗塞、心血管死；MACE）と全死亡率は、薬剤数が9種類以上の群で調整ハザード比はそれぞれ2.245 [1.454 - 3.467 ; $p < 0.001$]、4.869 [2.160 - 10.980 ; $p < 0.001$]と有意に高かった。【結論】慢性冠動脈疾患に対するPCI施行時のポリファーマシーがMACE・全死亡率と関連した。

2-C-009-5

高齢者の嚥下障害の回復を予測する機械学習モデルの構築 —多剤併用を是正する減薬法の探索—

○重留 啓吉¹、鬼木 健太郎¹、高田 恵司²、建山 幸²、安田 広樹²、横田 美有²、山内 紗衣²、古郡 規雄³、山田 和範⁴、猿渡 淳二¹

¹熊本大学大学院生命科学研究部薬物治療学分野、²医療法人桜十字病院、³獨協医科大学精神神経医学講座、⁴東北大学大学院情報科学研究科

【目的】高齢者での薬の多剤併用は、有害事象の増加や生活の質の低下に繋がるため、適切な減薬が求められる。一方、嚥下障害は、誤嚥性肺炎や脱水と密接に関係しており、高齢者の重要な健康問題の一つである。我々はこれまでに、高齢者の嚥下障害は多剤併用で回復が遅延することを統計学的手法により示したが¹⁾、多様な患者背景により必要な薬が患者毎に大きく異なるため、減薬すべき薬剤の特定には至っていない。本研究では、膨大な情報処理が可能な機械学習を用いて、適切な減薬法を提案するための予測モデル構築を試みた。

【方法】2014年4月から2016年12月までに桜十字病院に入院し、経管栄養を開始した高齢患者90名（年齢：82.5±9.5歳）を対象とした。初めに、嚥下機能に影響する要因を統計学的手法により探索した。次に、影響した因子をNeural Network (NN) に組み込み、対象者から無作為に抽出された63名（トレーニングデータ）を基に、経管栄養からの回復を予測するモデルを構築し、残りの27名（テストデータ）でモデルの性能を評価した。さらに、2019年3月から2021年8月までに同病院に入院し、経管栄養を開始した高齢患者20名（年齢：84.3±6.9歳）（バリデーションデータ）により、モデルの性能を再度評価した。その後、各因子が経管栄養からの回復に及ぼす影響の程度をSHapley Additive exPlanationsにより推定した。

【結果・考察】経管栄養の開始から1年以内に経口摂取に回復した患者は33名（36.7%）であり、服用薬剤数、総抗コリン負荷、抗認知症薬や浸透圧性下剤の服用が、未回復と関係した（ $p < 0.05$ ）。これらの因子を中心に、経管栄養からの回復を予測するNNモデルを構築したところ、テストデータにおける正確度は81.5%であった。さらに、本モデルはバリデーションデータを80.0%の正確度で予測でき、優れた汎化性能を示した。本モデルでは、服用薬剤数やヒスタミンH₂受容体拮抗薬（H₂RA）の服用が、経管栄養からの未回復と強く関連した。H₂RAの服用患者では、上部消化管疾患や認知機能の低下により、経管栄養からの回復が困難になると推察した。

【結論】本研究では、H₂RAの服用を必要最小限に留めることが経口摂取への早期回復に繋がる可能性を示した。本研究結果が、高齢者での服薬の負担軽減と嚥下機能の早期回復、生活の質の向上を推進するものと期待する。

【参考文献】1) Takata K. *et al.*, *BMC Geriatr*, 20, 373 (2020).

2-C-O10-1

MicroRNAとmRNAの統合解析による重症喘息治療薬ベンラリズマブの治療応答性予測マーカーの構築

○上原 星輝子¹、平井 啓太^{2,3}、白井 敏博⁴、赤松 泰介⁴、伊藤 邦彦¹

¹静岡県立大学大学院薬学研究院臨床薬効解析学講座、²信州大学大学院医学系研究科臨床薬理学分野、³信州大学医学部附属病院薬剤部、⁴静岡県立総合病院呼吸器内科

【目的】

喘息患者の5~10%が重症喘息患者であるとされ、増悪を繰り返し、治療コントロールに難渋する症例は少なくない。近年、このような重症喘息患者に対する治療薬として生物学的製剤が使用可能となった。ベンラリズマブは、好酸球の成熟を促すインターロイキン (IL) -5の作用を阻害する抗IL-5受容体抗体であり、その治療応答性は好酸球数と関連するとされるが予測精度は高くない。そこで本研究は、網羅的遺伝子発現とその発現を制御するmicroRNA (miRNA) を統合的に解析することで、ベンラリズマブの有効性に関連する分子病態を明らかにし、治療応答性を予測する新たなマーカーの構築を目的とした。

【方法】

対象患者は静岡県立総合病院に通院中の重症喘息患者でベンラリズマブを投与された17名を対象とした。投与開始直前および投与後24週において採血を行い、血清およびT細胞を分離した。投与開始前および投与後24週のT細胞よりRNAを抽出し、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析を実施した。さらに、投与開始前の血清よりRNAを抽出し、PCRアレイ法を用い、血清中に発現している179のmiRNAを定量した。有効群は投与後24週までに増悪がなく、経口ステロイド薬の服用を要さず、治療コントロールスコア良好 (ACQ<1.0)の患者と定義した。

【結果・考察】

トランスクリプトーム解析より、投与開始前と投与後24週の比較において107の発現変動遺伝子 (DEGs) が同定された。さらに、遺伝子の発現プロファイルの類似性を同定する加重遺伝子共発現ネットワーク解析 (WGCNA) を行い、関連性の高い遺伝子群 (モジュール) を同定したところ、DEGsは主に2つのモジュールに分類された。これらモジュールの投与開始前の遺伝子発現スコアと有効性との関連を解析したところ、一方のモジュールは有効性の予測に有用であった (ROC解析: AUC 0.87)。次に、このモジュールの遺伝子発現スコアと血清中miRNA発現量との相関解析を行った結果、16のmiRNAに相関 ($r>0.4$) が認められた。そのうちの最も相関の強かったmiRNA ($r = -0.77$) は、ベンラリズマブの有効性の予測に有用であることが示唆された (AUC 0.91)。

【結論】

ベンラリズマブの有効性との関連が示唆された遺伝子群およびmiRNAは、有効性が期待できる重症喘息患者の分子病態を規定していることが考えられ、同定された血清miRNAは有用な治療応答性予測マーカーとなりうる。

2-C-O10-2

関節リウマチ患者におけるcytochrome P450 3A活性の変動要因の評価

○小田 絢子¹、鈴木 陽介¹、佐藤 春輝¹、田中 遼大²、小野 寛之²、尾崎 貴士³、龍田 涼佑²、柴田 洋孝³、伊東 弘樹²、大野 恵子¹

¹明治薬科大学薬剤情報解析学研究室、²大分大学医学部附属病院薬剤部、³大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

【目的】関節リウマチ（RA）は慢性自己免疫疾患の一種であり、腫瘍壊死因子 α （TNF- α ）及びインターロイキン6（IL-6）はRAの骨破壊を促進する。TNF- α 、IL-6、尿毒素の一種であるインドキシル硫酸及びCYP3A5の遺伝子多型であるCYP3A5^{*3}対立遺伝子のホモ接合体は、CYP3A活性を低下させることが報告されている。4 β -hydroxycholesterol（4 β -OHC）は、CYP3A活性を反映する内在性物質として注目されており、CYP3A4及びCYP3A5による水酸化及びコレステロールの自動酸化により生成される。一方、4 β -OHCの立体異性体である4 α -hydroxycholesterol（4 α -OHC）はコレステロールの自動酸化のみにより生成される。本研究では、RA患者を対象として、CYP3A活性と遺伝的因子、生理的因子及び薬物との関連を評価することを目的とした。

【方法】CYP3A活性の指標として、血漿中4 β -OHC濃度、血漿中4 β -OHC/total cholesterol比、血漿中4 β -OHC濃度から血漿中4 α -OHC濃度を減じた値の3つを用いた。3つのCYP3A活性の指標を従属変数、CYP3A5^{*1}対立遺伝子の有無、血漿中TNF- α 、IL-6及びインドキシル硫酸濃度、使用薬、年齢、性別、推算糸球体濾過量を独立変数として単回帰分析を行った。単回帰分析で $p < 0.2$ を示す変数を独立変数として重回帰分析に組み入れた。

【結果・考察】本研究では、32名のRA患者を対象にした。重回帰分析により、サラゾスルファピリジン（SASP）及びレバミピドは、全てのCYP3A活性の指標に影響を及ぼす因子であることが特定された。SASP及びレバミピドはNF- κ B活性の阻害作用があるが、NF- κ BはCYP3A活性を阻害することが報告されている。SASP及びレバミピドの投与によりCYP3A活性が上昇する可能性が示唆された。SASP及びレバミピドを服用していない17名のRA患者を対象として、3つのCYP3A活性の指標と生理的因子との相関を評価した結果、全てのCYP3A活性の指標と血漿中TNF- α 、IL-6及びインドキシル硫酸濃度との間に有意な相関関係は認められなかった。血漿中TNF- α 、IL-6及びインドキシル硫酸濃度がCYP3A活性に与える影響は小さい可能性が示唆された。

【結論】RA患者において、SASP及びレバミピドの投与はCYP3A活性を上昇させる可能性があり、CYP3A基質薬を併用する場合は注意深いモニタリングが必要であると考えられた。一方、血漿中TNF- α 、IL-6及びインドキシル硫酸濃度に基づくCYP3A基質薬の用量調節の必要性は低いと考えられた。

2-C-O10-3

Fab選択的定量法nSMOLアッセイのマルチプレックスLC-MS/MSプラットフォームを用いた迅速かつ普遍的な治療抗体定量の最適化

○嶋田 崇史¹、岩本 典子¹、横山 琴子¹、森本 唯¹、米澤 淳^{2,3}、濱田 哲暢⁴、ピーニング ブライアン⁵、トラン エリック⁵、フォックス バーナード⁵、高口 善信⁵、レドモンド ウィリアム⁵

¹株式会社島津製作所基盤技術研究所、²京都大学医学部附属病院薬剤部、³慶應義塾大学薬学部統合臨床薬理学講座、⁴国立がん研究センター研究所分子薬理研究分野、⁵プロビデンスがん研究センター

【目的】モノクローナル抗体治療薬（mAbs）の開発には、生体試料中からの抗体の正確な定量が不可欠である。治療抗体モニタリングは、自己免疫疾患に対する投与量調整などを目的としmAbsの血中濃度測定に応用されている。さらにmAbsのトラフレベルは癌免疫治療におけるバイオマーカーともなり得る。多品目の治療抗体モニタリングには、迅速で普遍的なプラットフォームの開発が重要であり、これは医薬品開発から臨床に至るまで、多くの疾患に対しベネフィットをもたらす可能性がある。しかしながら、現行の治療抗体モニタリングでは、ELISA法のような個々のリガンド結合法を開発し実施する必要があり、スケールアップは現実的ではない。

【方法】我々はこれまで抗体モニタリング技術をLC-MS/MSに最適化させるため、二種類の物理化学的性質の異なる粒子を選定し、抗体分子およびその反応場を配向させ、Fab由来ペプチドを高効率かつ選択的に分離検出することで、抗体の種類に依存しないmAbアッセイ法（nSMOL, nano-surface and molecular-orientation limited proteolysis）を開発してきた。これをさらに深化させ、一つのリファレンス抗体のみを用いる（refmAb-Q）ことで、mAbsの一斉定量を普遍化、迅速化、かつ合理化した。

【結果・考察】各mAbsに固有のシグネチャーペプチドを決定した後、選定したrefmAb-Qと各mAbsのLCMSピーク比を用いることで、一つのリファレンス抗体のみで、すべての治療抗体の精密なマルチプレックス定量を可能とした。このアッセイ法を免疫チェックポイント阻害薬やその併用治療を受けた患者検体を用いて検証し、個別測定時と同等の抗体濃度レベルを再現できることを確認した。

【結論】この革新的なrefmAb-Q nSMOLプラットフォームは、開発段階から実臨床まで増加の一途をたどる治療抗体を定量するための、実用的なソリューションを提供できることが期待される。我々は現在、20プレックスの測定結果を公開しているが、今後、適用できるmAbs品目を増やしていく予定である。また、複数の臨床試験にこのプラットフォームを適用していくことで、さらなる臨床実用性の向上を目指す。

2-C-O10-4

全身性エリテマトーデス患者における血漿中ベリムマブ濃度の評価

○吉島 千智¹、鈴木 陽介¹、田中 遼大²、小野 寛之²、小田 絢子¹、尾崎 貴士³、柴田 洋孝³、伊東 弘樹²、大野 恵子¹

¹明治薬科大学薬剤情報解析学研究室、²大分大学医学部附属病院薬剤部、³大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座

【目的】抗Bリンパ球刺激因子モノクローナル抗体のベリムマブは、全身性エリテマトーデス（SLE）の治療薬として承認された抗体医薬品である。抗体医薬品は、低分子医薬品とは異なる体内動態の特性を持ち、様々な抗体医薬品で医薬品の適正使用に向けて、薬物動態や個別化医療の必要性に関する研究が行われている。近年、抗体医薬品の血中濃度の個体内・個体間変動が報告されており、変動要因は疾患活動性や抗薬物抗体、体格など、薬剤ごとに様々である。ベリムマブについては十分に検討されておらず、血中濃度の変動の有無も明らかになっていない。本研究では、ベリムマブを投与されたSLE患者を対象に、血漿中ベリムマブ濃度を経時的に測定し、個体内・個体間変動の有無を評価した。【方法】2021年10月から2022年12月の間に、大分大学医学部附属病院にてベリムマブの点滴静脈内投与を行った13名の患者を対象とした。採血は定期来院時のベリムマブ投与前に行い、定期的にトラフ濃度を測定した。血漿中ベリムマブの定量には、ベリムマブをトリプシン消化した際に得られるベリムマブ固有のペプチド断片（サロゲートペプチド）を測定する超高速液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析法を用いた。本研究は、明治薬科大学研究倫理審査委員会および大分大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。【結果・考察】対象患者は平均42.4歳（範囲：23-65歳）で、男性2名、女性11名だった。ベリムマブの投与量は、平均9.9 mg/kg（範囲：9.0-10.6 mg/kg）だった。経時的に採血を行い、1人あたり平均9.6回（範囲：1-13回）の採血を行った。定常状態の血漿中ベリムマブのトラフ濃度の平均値は79.3 μ g/mL（四分位範囲:41.9-108.9）、最も血漿中ベリムマブ濃度が低い患者では44.6 μ g/mL（四分位範囲:34.3-44.6）、高い患者では170.0 μ g/mL（四分位範囲:159.9-173.5）と患者間で大きな差が見られた。一方、患者内では大きな変動は確認されなかった（変動係数CV%：9.7-35.7）。ベリムマブの投与量と血漿中ベリムマブ濃度の間に関連は見られなかった。【結論】SLE患者における血漿中ベリムマブ濃度は、個体内変動は小さいことが確認されたが、個体間変動は大きいことが明らかになった。

2-C-O10-5

炎症性腸疾患におけるウステキヌマブの薬物動態と免疫原性に関する検討

○福土 将秀¹、中野 敬太¹、風間 友江²、横山 佳浩²、仲瀬 裕志²

¹札幌医科大学附属病院薬剤部、²札幌医科大学医学部消化器内科学講座

【目的】 ヒト型抗ヒトIL-12/23 p40モノクローナル抗体製剤のウステキヌマブ (UST) は、クローン病 (CD) や潰瘍性大腸炎 (UC) などの炎症性腸疾患 (IBD) の治療に用いられている。近年、IBD領域におけるバイオ医薬品、特に抗TNF α 抗体製剤の薬物治療モニタリングの有用性が報告されているが、USTに関する報告は乏しい (Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:171-85)。本研究では、USTの薬物動態と免疫原性を評価することを目的とした。

【方法】 札幌医科大学附属病院において、USTにて加療中のIBD患者32名を対象とした。投与前トラフ濃度および投与間隔中の濃度 (投与後3~5週時) について、UST標的分子 p40を固相化したプレートを用いた間接ELISAによって定量した。また、抗UST抗体は、酸解離ブリッジングELISAを用いて評価した。なお、本研究は、実臨床における抗体医薬品の免疫原性評価と個人差要因解明に関する前向き観察研究 (jRCT1011220023) の一部として実施された。

【結果・考察】 全32名 (CD: 20名、UC: 11名、非特異性腸炎: 1名) のUSTトラフ濃度中央値 (範囲) は2.76 (0.19-9.41) $\mu\text{g/mL}$ であり、投与間隔中のUST濃度は5.81 (2.37-13.4) $\mu\text{g/mL}$ であった。CD患者とUC患者において、USTトラフ濃度に有意差は認められなかった ($P = 0.42$)。寛解を維持できている患者のトラフ濃度は、概ね1 $\mu\text{g/mL}$ を超えていた。32例中2例 (6%) において抗UST抗体が初回投与後早期に陽性となり、UST血中濃度が低下する傾向が認められた。抗UST抗体陽性の1例は、臨床的寛解に影響していなかったものの、残りの1例は、UST血中濃度の消失が早く (半減期: 8.3~9.9日)、効果の減弱に寄与していた可能性が考えられた。

【結論】 抗UST抗体陽性はUST血中濃度の低下に影響を及ぼすこと、またUSTトラフ濃度モニタリングは、有効性の予測に有用である可能性が示唆された。今後、症例数を蓄積して、UST有効濃度の閾値および抗UST抗体の臨床的関連について精査する必要がある。

2-C-O10-6

QSP model of Rheumatoid Arthritis, capturing range of responses to Methotrexate, Adalimumab and Tocilizumab therapies

ODinesh Bedathuru , Aijaz Shaliban , Tamara Ray , Maithreye Rengaswamy , Prakash Packrisamy , Madhav Channavazzala , Rukmini Kumar

Vantage Research, Chennai, India

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common inflammatory systemic autoimmune disorder which affects about 0.45% of the global population[1]. One of the key challenges in optimizing therapies for RA patients is to understand the factors that drive response to different therapies. Multi-scale Quantitative Systems Pharmacology (QSP) models integrate mechanistic understanding and clinical outcomes and can aid in interpreting existing data and predicting clinical response of novel therapies. We have developed an RA QSP model which consists of multiple cell types (immune and structural) and cytokines of interest and simulates clinical scores such as ACR & DAS-28. Such a model can be used to predict clinical response to novel therapies and combinations in different patient subpopulations of interest and also to provide a mechanistic understanding of response to therapy.

Objectives: Develop, calibrate and validate a QSP model of appropriate physiological detail and scale to address various questions of interest in drug development at both patient and population level in RA and use the model to generate predictions of interest, such as: clinical outcomes for novel therapies, combinations of existing therapies, identifying subpopulations with greater response to therapies, test novel trial designs etc.

Methods: Model design, engineering, survey of published physiological and clinical data was carried out in accordance with standard QSP techniques[2]. An average inflamed joint in an RA patient at steady-state (with no disease progression or episodic inflammation) is captured in the model. Through Ordinary Differential Equations (ODEs), the model captures cellular lifecycle and interactions of Fibroblast like Synoviocytes (FLS), B cells, T cells and Macrophages among other relevant cell types and relevant pro and anti-inflammatory cytokines (e.g. IL-6, TNF- α , TGF- β). The model was calibrated using publicly available data. Using an in-house algorithm, a virtual cohort was generated by varying select parameters of the model to capture the variability in the disease severity as well as the response to therapy. A virtual population was selected from the virtual cohort to capture the clinical outcomes observed in Phase 3 trials of Methotrexate[3], Adalimumab[4] and Tocilizumab[5].

Results: We have developed a model of stable RA disease, which includes key immune system cells and mediators in an inflamed joint. We have developed a virtual population that captures the clinical outcomes observed in phase 3 clinical trials for Methotrexate, Adalimumab and Tocilizumab. We have validated the virtual population against a Tocilizumab phase 3 trial on an anti-TNF α non responder population[6].

Conclusions: The Vantage RA-QSP model captures the mechanistic and clinically relevant features of RA along with the response to three different therapies. The calibrated virtual population reasonably captures the response to tocilizumab in an anti-TNF α non responder population, building confidence in the model. Further, the utility of the model is showcased by the physiological insights derived into what drives efficacy for different therapies. Calibration to more therapies will enhance the scope and insights offered by the model.

References:

1. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int.* 2021 May;41(5):863-877. doi: 10.1007/s00296-020-04731-0. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33175207.
2. Gadkar K, Kirouac DC, Mager DE, van der Graaf PH, Ramanujan S. A Six-Stage Workflow for Robust Application of Systems Pharmacology. *CPT pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2016;5(5):235-249. doi:10.1002/psp4.12071
3. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, Fox R, Moreland L, Olsen N, Furst D, Caldwell J, Kaine J, Sharp J, Hurley F, Loew-Friedrich I. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med.* 1999 Nov 22;159(21):2542-50. doi: 10.1001/archinte.159.21.2542. PMID: 10573044.
4. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous . *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37. doi:10.1002/art.21519
5. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, Kavanaugh A. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Feb;71(2):198-205. doi: 10.1136/ard.2010.148700. Epub 2011 Sep 26. PMID: 21949007.

2-C-O11-1

申請電子データ提出に特化したクロス・ファンクショナルチームEDSACによる課題解決

○塩見 真理、浅利 和比古、栗栖 章、岡部 淳平、川口 浩子、柴田 康晴、達野 宏史、鈴木 正人
MSD株式会社 グローバル研究開発本部 Electronic Data Submission Advisory Committee

【背景・目的】臨床試験データに基づく質の高い効率的な審査を目指して、承認申請時に臨床試験成績を電子データとして承認審査機関に提出することが求められている。本邦では2016年10月から電子データの提出が開始され、経過措置期間を経て2020年4月以降の申請より義務化された。本電子データ提出タスクは、一部署では完結が困難である上、進捗が滞った場合には申請が遅延するリスクを負う。そのため電子データに係る情報や問題を一括管理し、電子データ提出を包括的に推進するクロス・ファンクショナルな社内組織EDSACを立ち上げた。本発表では、本組織での討議内容や課題解決の方針を総括し、電子データ提出に係る企業側で抱える問題について明らかにしたい。

【方法】EDSACでの討議方法について、月一回の定例会議、プロジェクトチームの要望に応じたad-hocで開催する会議、または書面にて簡易的に行う会議であったかを2019年1月から2023年7月の期間で集計し、その傾向を把握した。また電子データ提出に関連する問題を組織として解決に導く上で問題となる点及び解決策を纏めた。

【結果・考察】5年間で約60件の討議がなされた。発足当初は定例会議にプロジェクトチームメンバーが直接参加して討論する形式に加え、疑問が出た時点で相談するad-hoc開催での相談が中心であったものの、2021年頃からチームメンバーが直接会議に参加することなく、書面のみで完結する討議が7割を占めるようになった。これは電子データ提出に関し、社内で一定の理解が浸透した結果と考えられる。また電子データ提出におけるCDISCデータ及びnon-CDISCデータ双方に対して、統計、臨床薬理、薬事、プロジェクトマネジメント及びデータマネジメントの観点から包括的にレビューすることで、提出に係る経験が蓄積され、リスクとなり得る問題に的確な解決策を提案でき、かつ電子データ提出の要否で陥りやすい誤解も明らかになった。一方で電子データ提出の企業側のメリットに関しては、引き続き精査していく必要がある。

【結論】部署の垣根を越えたメンバーがプロジェクト横断的にレビューすることで、電子データ提出を成功に導くクロス・ファンクショナルな組織として、一定の成果が認められたと考える。

2-C-O11-2

日本におけるバイオ後続品開発に用いられた情報に関する調査研究

○鈴木 麻文¹、前田 実花^{1,2}、尾鳥 勝也^{1,3}、熊谷 雄治⁴

¹北里大学病院 薬剤部、²北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター 臨床薬剤疫学、³北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター 薬物治療学1、⁴北里大学北里研究所病院 研究部

【背景・目的】バイオ後続品(以下、BS)の普及が注目され、開発が望まれているが、どのような情報をもとに国内で既に新有効成分含有医薬品として承認されたバイオテクノロジー応用医薬品(以下、先行品)との同等性/同質性を示すかを系統的に示した情報は少ない。そこで、今回我々は、BS開発にあたり行われた臨床試験の動向を明らかにすることを目的に、現在承認されているBSの臨床試験情報を調査し、分析を行った。

【方法】対象品目：2023年3月までに日本で承認されたBS 31品目。情報源：医薬品医療機器総合機構のホームページに公開されている審査報告書。調査項目：先行品・BSの評価に用いられた臨床試験情報 [海外承認状況、相、症例数、実施地域(海外/国内)、実施期間、種類、評価項目]。

【結果】対象品目31品目(16成分)のうち海外未承認国内申請が初となる品目(A)は13品目、海外での承認・申請が先行している品目(B)は18品目であった。行われた臨床試験の組合せをみると、Aは国内第1相/国内第3相：6品目、国内第1相/国際共同試験(以下、国際共同)：4品目、海外第1相(日本人)/国際共同、国内第1相のみ、国内第3相のみがそれぞれ1品目で、Bは海外第1相/国際共同：6品目、国内第1相/海外第3相：4品目、国内第1相/国際共同：2品目、海外第1相(日本人含む)/海外第3相：3品目、海外第1相(日本人)/国内第3相、国内第1相/国内第3相、国内第1相試験のみがそれぞれ1品目であった。いずれの品目にも日本人のデータが含まれていた。1試験のみの評価資料で承認された品目は3品目(フィルグラスチム、ラニビズマブ、ソマトロピン)であった。

悪性腫瘍疾患を対象とした9品目(3成分)の有効性の主要評価項目及び症例数をみると、いずれも先行品では無増悪/無病生存期間、BSでは奏効率で評価がされ、症例数は先行品に比し0.15-0.73(中央値0.53)倍であった。

【考察】BSと先行品との同等性/同質性の評価は、先行品の情報や有効成分の特性に応じた多様な臨床試験データにより行われていることが確認された。海外での承認申請の先行品がある場合であっても日本人による評価は行われており、国内試験の追加や国際共同試験への参加がみられた。悪性腫瘍疾患を対象としたBSでは、有効性に関する同等性/同質性は、代替エンドポイントを用いて先発品に比し小規模な試験で評価がされていた。

2-C-O11-3

米国における医薬品承認審査時の用法・用量決定に関する研究

○三田 祥子、小野 俊介

東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座

【目的】医薬品の臨床（市販）用量の設定は、対象となる患者で有効かつ安全であると考えられる用量を見極めるための、承認に至るまでの意思決定の過程である。例えば米国では申請品目が非承認となる最大の理由は用量設定の不確かさであるとの報告があり、抗悪性腫瘍薬ではProject Optimusにより投与量最適化への指針が示されるなど、規制当局はゲートキーパーの役割を果たしている。本研究では医薬品承認審査時の用法・用量の決定のプロセスをメタ的に解析し、承認用量決定の判断に影響を与える要因を探索した。【方法】近年5年（2018～2022年）にFDA承認された218品目（NME）を対象に、申請用量と承認用量の差異の有無を収集した。市販後に用量設定試験の追加実施が要求された場合も差異ありとして含めた。用量の差異の有無を目的変数とし、ロジスティック回帰分析により意思決定に影響を与える要因を探索した。【結果】218品目中28品目（12.8%）に申請用量と承認用量の差異が認められ、そのほとんどは用量を低下させる変更であり（21品目、9.6%）、抗悪性腫瘍薬及び神経疾患治療薬に多かった（各10品目、6品目）。用量を企業申請用量よりも高くする方向の決定はわずかながら神経疾患治療薬、感染症、血液・凝固領域、抗寄生虫薬でみられた（各1～2品目／領域）。用量の低下を目的変数とした回帰分析から、安全性について曝露-反応関係がみられ、有効性にはみられない場合、第3相試験で複数用量を検討した場合、Accelerated Approvalの場合等で用量の低下が生じやすく（ $p < 0.05$ ）、用量設定試験の実施有無は有意に影響しないことが明らかとなった。疾患領域を変数として含めてもモデルのあてはまりの良さに影響はなかった。【考察・結論】FDA承認時の意思決定は、リスクの程度及びエビデンスレベルに基づくモデルにより記述されることが示唆された。疾患領域によらず、リスクを最小化（用量を低下させる）又はベネフィットを最大化（用量を高くする）する当局の意図は共通しており（規制側の要因）、企業の開発ストラテジーにより用量が高ぶれ、下ぶれしやすいこと（開発企業側あるいは薬剤に紐づく要因が影響していること）が示唆された。本研究は承認審査におけるベネフィット・リスク評価を定量化し、承認審査の質（性質）を評価する観点から意義があると考えられた。

2-C-O11-4

人道的見地から実施される治験(拡大治験)に関するインタビュー調査

○林 晴登、前田 英紀

明治薬科大学薬学部薬学科

人道的見地から実施される治験(拡大治験)に関するインタビュー調査○林晴登、前田英紀 明治薬科大学【目的】拡大治験は、生命を脅かすような疾患で既存の治療法に有効なものが存在しない疾患のため、例外的に未承認薬への患者アクセスを可能にするものである。これまで我々はPMDAの公開情報をもとに、制度が開始された2016年以降、どれだけの拡大治験が行われ、どのような疾患が対象となっているかなどに関して検討を進めてきた。本研究では、拡大治験を実施する側の製薬企業にインタビューを実施し、拡大治験の認知度や実態を調査し、実施している製薬企業が拡大治験をどう捉えているかを明らかにすることを目的とした。【方法】本研究では、拡大治験を行う可能性のある製薬企業として革新的な医薬品の開発を行い、新薬の開発を行っている製薬企業を対象に半構造化面接法によるインタビューを実施した(ただし必ずしも拡大治験の実施経験は問わないこととした)。具体的には日本において新規性の高い新薬開発を行っている製薬企業の研究開発部門長を中心に構成された団体であるR&Dヘッドクラブのメンバー会社のうち、インタビューの同意が得られた企業に個別に同意説明を行い、同意を得てインタビューを行った。なお、本研究は明治薬科大学倫理審査委員会にて審議し、承認を得た(受付番号:202224)【結果・考察】20社を対象にインタビューの打診を行い、10社から回答が得られた。調査対象者における拡大治験の認知度は100%であった。主たる治験の実施数は488試験であった。拡大治験の実施数は12試験であった。拡大治験を実施する理由で最も多かったものは医師、医療機関からの要請があったからが9社で、拡大治験を実施しない理由は制度該当性事由が5社で最も多かった。また拡大治験に対する改善点として金銭的な補助(8社)「データ収集範囲の削減(6社)」「手順の簡略化(6社)」「拡大治験開始までの時間短縮(5社)」が挙げられた。「患者個人向けINDを行うべきか」については、7社が「行いき」と回答し、制度改革に向けて検討の余地があると考えられる。【結論】新薬開発を行う製薬企業10社に拡大治験に関するインタビュー調査を行ったところ、拡大治験の実施に関してはこれまでの公表情報をもとに調査した結果と比較し、同じ程度行われていることがわかった。また患者個人向けIND制度の確立やリソースの支援や手続きの簡略化等の制度の改善を望む声が多かった。

2-C-O11-5

Systems approachを用いた抗菌薬の安定供給に関する検討

○伊東 香南¹、原 梓¹、田中 啓太²、村嶋 康平³、廣居 伸蔵²、漆原 尚巳¹

¹慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座、²塩野義製薬株式会社メディカルアフェアーズ部、³シオノギファーマ株式会社

【目的】

近年、抗菌薬の安定供給上の課題が、細菌感染症治療の選択肢を狭める深刻な世界的問題となっている。日本においても、海外での製造上のトラブルに起因し、 β ラクタム系抗菌薬の安定的な供給が長期にわたり滞る事案が発生した。本研究では、日本における抗菌薬の生産・供給に関与するステークホルダー間の関わりに着目し、抗菌薬の生産・供給管理体制維持における脆弱性を特定することを目的とする。

【方法】

システム理論に基づく事故モデル (System-Theoretical Accident Model and Process: STAMP) を用いて、抗菌薬生産・供給管理体制維持に関する概念モデルを構築した。医薬品生産・供給に関わる各種資料及び事例を参照し、STAMPに基づくシステムのハザード要因分析手法 (Systems-Theoretic Process Analysis: STPA) に従い、分析対象となるシステム、アクシデント、アクシデントにつながるハザード、ハザードに関連した安全制約を定義した。また、概念モデル構築にあたり、ステークホルダーを対象としたインタビュー調査を実施した。インタビュー対象者はスノーボールサンプリングにより抽出し、1時間半程度の半構造化面接によりデータを得た。インタビュー内容から、STAMPの概念に基づき、安定供給維持に関わるプロセスの管理状況を示すコントロールループを作成し、非安全なコントロールアクション及び非安全なコントロール原因の特定を行った。関連分野の専門家のレビューを経て、抗菌薬の安定供給が維持できない状態に繋がるシナリオを特定した。

【結果・考察】

現時点で、市場の需要に応じた抗菌薬生産・供給管理体制維持に対するリスクが、生産計画を遂行するための原材料やリソースの確保、生産継続のためのインフラ維持、生産計画の立案と遂行に関わる経営判断の3つの領域でそれぞれ特定された。特に、 β ラクタム系抗菌薬に特有な規制要件や薬剤特性が、一部のコントロールループにおいて抗菌薬の安定供給リスクを増大させている可能性が示唆された。

【結論】

日本における抗菌薬の生産・供給管理体制維持を担うシステムにSTAMPを応用することで、安定供給維持におけるシステムの脆弱性を明らかにした。感染症治療に必須である抗菌薬を、需要に応じて供給維持できる体制を整えていくためには、リスクポイントを踏まえたうえで、各ステークホルダーが協働していくことが求められる。

2-C-O12-1

B型肝炎ワクチンを標準接種(3回)後、HBs抗体陰性のHIV感染者に対する追加接種についての検討

○古賀 道子^{1,2}、四柳 宏^{1,2}

¹東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野、²東大医科研附属病院感染免疫内科

【目的】B型肝炎(HB)は、性感染症の1つであり、男性間性交渉者(men who have sex with men, MSM)に感染頻度が高いことが知られている。特に、HIV感染者が罹患すると、慢性化しやすいことが知られており、感染・慢性化抑止のため、ワクチン接種にてHBs抗体を獲得することが重要である。一方、HIV感染者は、免疫機能不全のため、標準の1シリーズ(0, 2-4w, 6m, 合計3回接種)では、非HIV感染者に比較し、抗体獲得能・維持能が低いことが知られている。今回、本人の同意・希望にて4回目のHBワクチン接種(ビームゲン・ヘプタボックス)を施行したHIV感染者の獲得した抗体価について、後方視的に診療記録を用いて検討した。【方法】当院に通院中のMSM-HIV感染者で、上記1シリーズを接種後、2009年1月より2023年8月までに、4回目を接種した6人を対象とした。HBsAb \geq 10 mIU/mLを陽性とした。【結果・考察】全員男性、4回目接種時、年齢中央値41歳[IQR:35-46]、全員HIV治療薬にて加療中でHIV-RNA定量は50コピー/mL未満、CD4数498/ μ L [452-790]であった。HBワクチン4回目接種2-3ヶ月後、4名が、HBsAb184mIU/mL[17-1615]と抗体が陽転化した。1シリーズ後に抗体獲得し、その後減衰陰性化した3名全員は、4回目接種後、抗体価が上昇した。1シリーズ後に抗体非獲得3名のうち2名は4回接種後も抗体獲得できなかった。CDCガイドラインでも、抗体価が陰転化した際は、追加接種を推奨している。1シリーズ後に、抗体が陽転化し、その後減衰陰性化した症例は、4回目の追加接種にて抗体が獲得される可能性が高いことが示唆された。我が国で、HBワクチン接種は保険適応外であり、追加接種の有効性についてのデータは重要である。本研究は、症例数が少なく、今後症例数を増やしさらなる検討が必要である。【結論】MSM-HIV感染者のなかで、1シリーズ接種後、獲得された抗体が陰転化した症例に対して、HBワクチンを追加接種すると、抗体価が上昇する可能性が示唆された。

2-C-O12-2

ステロイドはバンコマイシン関連腎障害を予防する —ビッグデータ解析・基礎研究・臨床研究の統合による検討—

○中馬 真幸¹、合田 光寛^{2,3}、座間味 義人^{4,5}、濱野 裕章^{4,5}、武智 研志⁶、石田 俊介^{2,3}、坂東 貴司^{2,3}、新村 貴博^{2,3}、近藤 正輝^{2,3}、石澤 有紀^{2,8}、田崎 嘉一¹、石澤 啓介^{2,3,7}

¹旭川医科大学病院薬剤部、²徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野、³徳島大学病院薬剤部、⁴岡山大学大学院医歯薬学総合研究科臨床薬剤学分野、⁵岡山大学病院薬剤部、⁶松山大学薬学部医薬情報解析学、⁷徳島大学病院総合臨床研究センター、⁸田岡病院総合診療科

【目的】

バンコマイシン(VCM)による腎障害(VAN)は、高率に発症する重篤な有害事象である。標準的な予防法として薬物治療モニタリング(TDM)が用いられているが、TDMのみでは完全な抑制は困難であり、新規予防策の確立が必要である。本研究では、ビッグデータ解析より抽出した候補薬を基礎研究と臨床研究によって検証し、VANの予防薬の同定を試みた。

【方法】

VANに伴って発現が変動する遺伝子を逆転させる既存承認薬を、創薬データベースのLibrary of Integrated Network-based Cellular Signatures(LINCS)により検索した。また、併用によりVANの報告頻度を低下させる薬剤をFDA有害事象自発報告データベース(FAERS)により検索した。これらの2つのビッグデータ解析から、共通して抽出された薬剤を候補薬とした。次いで、VANモデルマウスに対する候補薬の影響を検討した。候補薬の薬効は、血清クレアチニン(SCr)および血中尿素窒素(BUN)による腎機能評価、尿細管障害度スコアによる病理学的評価、caspase-3、Bax、Bcl-2のタンパク発現解析によるアポトーシスの評価を元に検討した。さらに、2006年1月～2019年3月の間に徳島大学病院においてVCMを使用した症例を対象に、傾向スコア解析を用いてVANに対する候補薬の有用性を評価した(倫理委員会承認済)。

【結果・考察】

LINCSおよびFAERSのいずれの解析においても、デキサメタゾンおよびプレドニゾロンが抽出された。これら2つのステロイドはいずれも、VANモデルマウスにおけるScr、BUNおよび尿細管障害度スコアをそれぞれ有意に改善した。同様に、cleaved caspase-3/caspase-3、Bax/Bcl-2も、それぞれ有意に低下させた。VCM使用症例を用いて候補薬の臨床的有用性を検討した結果、候補薬の併用によりVANの発症率は有意に低下した。候補薬は、VCMの治療効果や薬物動態にも影響を与えなかった。以上、性質の異なる2種類のビッグデータ解析によって候補薬を抽出し、基礎研究と臨床研究による有効性の検証を行うことで、効率的な候補薬の同定を行うことができた。

【結論】

ステロイドは、VANの予防に有用である。

2-C-O12-3

Lansoprazole exacerbates linezolid-induced thrombocytopenia by inhibiting transport of a linezolid metabolite PNU-142586 via hOAT3

○オウ タンニ¹、池村 健治^{1,2}、奥田 真弘^{1,2}

¹大阪大学大学院医学系研究科病院薬剤学、²大阪大学医学部附属病院薬剤部

Purpose: Thrombocytopenia is a major adverse effect of linezolid. Although proton pump inhibitors (PPIs) are frequently used in patients with linezolid, the impact of PPIs on linezolid-induced thrombocytopenia remains to be explored. Here, we examined the drug interaction between PPIs and linezolid by retrospective cohort study, Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database analysis, and cell lines.

Methods: The retrospective cohort study was conducted in 150 hospitalized patients with linezolid.

Thrombocytopenia was defined as a reduction in platelet counts $< 100 (\times 10^9/L)$ or a reduction more than 30% from the baseline value. Uptake study of linezolid and major metabolites (PNU-142300 and PNU-142586) were examined in HEK-hOAT3 and HEK-pBK cells. The effect of linezolid and metabolites on the cell viability were determined using megakaryoblast cell line MEG-01 cells.

Results: In a retrospective study, multivariate analysis revealed that coadministration of lansoprazole (LPZ), but not other PPIs, was an independent risk factor significantly contributing to the thrombocytopenia (odds ratio: 2.33, $p = 0.034$). Moreover, FAERS database analyses revealed that the reporting ratio of thrombocytopenia of LPZ was 1.64 (95% CI: 1.25-2.16). Uptake of PNU-142586, but not linezolid and PNU-142300, was significantly higher in HEK-hOAT3 cells than that in HEK-pBK cells. The inhibitory effect of LPZ was much greater than those of other PPIs and the apparent IC_{50} value of LPZ against hOAT3-mediated transport of PNU-142586 was $0.59 \pm 0.22 \mu M$.

Moreover, the cell viability in MEG-01 cells was decreased in a concentration dependent manner of PNU-142586.

Conclusion: These findings suggested that concomitant LPZ exacerbates linezolid-induced thrombocytopenia, at least in part, by inhibiting hOAT3-mediated transport of PNU-142586.

2-C-O12-4

細菌性前立腺炎治療におけるハイブリッド生理学的PK/PD解析に基づくceftazidime最適投与法の構築

○大仁田 哲修^{1,2}、猪川 和朗¹、中村 小源太^{3,4}、西川 源也⁵、石原 慎之²、玉木 宏樹²、矢野 貴久²、直良 浩司²、森川 則文¹

¹広島大学大学院臨床薬物治療学、²島根大学医学部附属病院薬剤部、³なかむら腎・泌尿器科クリニック、⁴愛知医科大学、⁵旭ろうさい病院泌尿器科

【目的】Ceftazidime (CAZ) は、細菌性前立腺炎の重症病態における第一選択薬であるが、標的臓器である前立腺における薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) 解析や最適投与法の評価はこれまで行われていない。そこで、血漿中および前立腺組織中のCAZ濃度を用いてPK/PD解析を行い、細菌性前立腺炎治療におけるCAZの最適投与法確立を目的とした。【方法】対象は、経尿道的前立腺切除術を施行した前立腺肥大症患者のうち術後感染症予防のため術前にCAZの1.0 gまたは2.0 gを0.5 hで単回点滴静脈内投与された患者とした。血液検体は投与開始後0.5、1、1.5、3、5 hの5点を採取し、前立腺組織検体は投与開始後0.5、1、1.5 hのうち1~3点を採取した。血漿中CAZ濃度は高速液体クロマトグラフィーにて測定した。前立腺組織中CAZ濃度は、ホモジナイズ処理後に得られた上清を血漿と同様の処理により測定した。得られた血漿中CAZ濃度と前立腺組織中CAZ濃度、および生理学的パラメータ (前立腺容積、前立腺血流速度) の既報値を用いてハイブリッド生理学的PKモデルを作成した。同モデルに基づき前立腺組織中においてPK/PD目標値 (70%T > MIC) を達成する確率を算出した。目標値達成確率が90%以上の最大MICを前立腺PK/PDブレイクポイントとした。【結果・考察】対象は男性41例 (血漿219検体、前立腺組織107検体) であった。台形法により算出した0から1.5 hにおける薬物濃度-時間曲線下面積においてCAZの前立腺組織/血漿分配比率の平均値は0.476であった。作成したモデルの薬物クリアランス、中心コンパートメント分布容積、中心-末梢コンパートメント移行間クリアランス、末梢コンパートメント分布容積、前立腺容積、前立腺血流は、それぞれ平均3.80 L/h、7.19 L、4.62 L/h、4.79 L、0.05 kg、2.73 L/hであった。薬物クリアランスに影響を与える共変量はクレアチニンクリアランス (CLcr) であった。Visual predictive checkより、作成したモデルの予測性は良好であることが示された。モデル予測より、CAZの国内承認最大用量「2.0 gの1日2回投与 (4.0 g/day)」の前立腺PK/PDブレイクポイントは、CLcr=90 mL/minで1 μ g/mL、CLcr=60 mL/minで2 μ g/mL、CLcr=30 mL/minで4 μ g/mLであることが示唆された。【結論】細菌性前立腺炎へのCAZ治療について、標的部位を考慮したハイブリッド生理学的PKモデルを作成し、患者の腎機能と原因菌のMICに応じた最適投与法の構築に至った。

2-C-O12-5

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌感染患者に対する遊離形セフメタゾール濃度を用いたPPK/PD解析と最適投与法の構築

○並木 孝哉^{1,2}、横山 雄太^{1,3}、栢 秀樹²、織田 錬太郎^{4,5}、地引 綾³、河添 仁^{1,3}、松元 一明⁶、鈴木 小夜^{1,3}、中村 智徳^{1,3}

¹慶應義塾大学 大学院薬学研究科 医療薬学部門、²東京ベイ・浦安市川医療センター 薬剤室、³慶應義塾大学 薬学部 医療薬学・社会連携センター 医療薬学部門、⁴東京ベイ・浦安市川医療センター 感染症科、⁵東京都立多摩総合医療センター感染症内科、⁶慶應義塾大学薬学部 薬効解析学講座

【目的】基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生腸内細菌目細菌（ESBL-E）感染症治療において、カルバペネム系抗菌薬の代替薬としてセフメタゾール（CMZ）が注目されている。CMZは腎排泄型で蛋白結合率が高い薬剤であり、ESBL-Eに対して、 $fT \geq MIC$ が70%になるように投与設計することにより、有効な殺菌効果が得られると報告されている。しかし、ESBL-E感染患者に対する遊離形薬物動態（PK）パラメータを用いた最適投与法は不明である。本研究は、ESBL-E感染患者における遊離形CMZ濃度を用いた母集団薬物動態/薬力学（PPK/PD）解析を実施し、最適投与法を構築する。

【方法】本研究は倫理審査委員会の承認を得て、CMZ投与患者よりインフォームドコンセントを取得した。血液サンプルはCMZ投与前、点滴終了直後、点滴終了1時間後時点等から採取した。2020年9月～2022年3月のESBL-E株のMICは、臨床検査標準協会のガイドラインに従い、微量液体希釈法より測定した。PPK解析は、Phoenix^R NLMETMより、遊離形CMZ濃度を用いて、ベースモデルを構築、共変量探索、最終モデルの適格性評価を行った。組み込まれた共変量ごとに各投与法（投与量、投与間隔、点滴時間）に応じてモンテカルロシミュレーションを実施し、目標達成確率（PTA）を算出した。PTAは、10,000回のシミュレーション結果のうち70% $fT \geq MIC$ を達成する確率を示し、PTA(%) $\geq 90\%$ を達成する投与法を検討した。また、各菌の全株数に占める各MICの分率に、各MICでのPTAを乗じた値を総計した有効反応期待確率として算出し、投与法を検討した。

【結果・考察】対象患者37人が組み込まれ、血液サンプル146検体の遊離形CMZ濃度を測定した。ESBL-E株のMIC₅₀値及びMIC₉₀値はそれぞれ2、4 mg/Lだった。ベースモデルは1コンパートメントモデル、混合誤差モデルが選択された。PPK解析後の遊離形CMZの最終モデル式は、 $CL = 16.2 \times (CL_{CR}/4.36)^{0.781} \times (\text{アルブミン}/28)^{1.2}$ L/h、 $V = 47.1 \times (\text{体重}/62.8)^{0.751}$ Lであった。適格性評価より、最終モデルの妥当性が示された。患者個々のCL_{CR}、アルブミン及び体重ごとの最適投与法のノモグラムを作成し、投与量及び投与回数の増加もしくは点滴時間を延長することでPTA及び有効反応期待確率を増加することが示された。

【結論】遊離形CMZ濃度を用いたPPK/PD解析を実施し、ESBL-E感染患者に対するCL_{CR}、アルブミン及び体重ごとの最適投与法のノモグラムを構築した。

2-C-O12-6

肺移植後におけるバルガンシクロビル経口投与時の血中ガンシクロビルトラフ値と予防効果の後方視的調査

○勝部 友理恵¹、片田 佳希^{1,2}、梅村 圭祐¹、卜部 裕月¹、平 大樹¹、津田 真弘^{1,3}、中川 俊作¹、大角 明宏⁴、中島 大輔⁴、長尾 美紀²、伊達 洋至⁴、寺田 智祐¹

¹京都大学医学部附属病院 薬剤部、²京都大学医学部附属病院 感染制御部、³京都大学大学院 薬学研究科、⁴京都大学医学部附属病院 呼吸器外科

【目的】ガンシクロビル (GCV) は肺移植におけるサイトメガロウイルス (CMV) 感染症予防戦略の第一選択薬であり、術後早期に予防目的に点滴静注で投与され、経口摂取が可能になればGCVのプロドラッグ体であるバルガンシクロビル (VGCV) の内服へ切り替えとなる。VGCVは消化管吸収およびプロドラッグ体から活性体への変換過程を必要とすることから、経口投与時のGCV血中濃度は点滴投与時と比較して消化管吸収過程での個人差を受けやすい。そこで、VGCV経口投与時のGCV血中濃度と予防投与の有効性について調査した。

【方法】2021年1月から2023年3月までに京大病院呼吸器外科において肺移植後の予防目的にVGCVが900 mg/日で投与された28例を対象に調査を実施した。日常診療における残余検体からUPLC-MS/MSを用いて得られたGCVの血清トラフ値を解析に用いた。既報のトラフ平均値¹⁾を参考に、0.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を基準にGCVの高曝露群と低曝露群に分けて予防効果を解析した。予防投与の有効性は、CMV抗原陽性細胞数あるいはCMV核酸定量により評価した。本研究は、京都大学医の倫理委員会の承認を得て行った。

【結果・考察】観察期間中に定量下限 (0.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を下回る患者は28例中 8例であった。定量下限を下回る場合、便宜上0.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ として解析したところ、対象患者28例の観察期間中GCV平均血中濃度の中央値 (範囲) は0.32 (0.10–2.19) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。低曝露群14例中2例において、CMV抗原陽性細胞 (1 cell/5万cells以上) を認めたが、投薬継続により陰転化した。移植後1年間の予防投与を完遂した18例のうち、終了後2ヶ月以内にCMV抗原陽転化を認めた症例は低曝露群および高曝露群においてそれぞれ7例中2例および11例中1例であった。予防を目的とした有効血中濃度の下限および目標AUCはそれぞれ1–3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および50 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ と報告されているが、いずれもCMVに対するGCVの IC_{50} 値に基づく推算値であり、GCVが1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を下回る場合においても予防効果が期待できる可能性が示唆された。

【結論】GCV血中濃度が0.30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の低い集団においてもCMV感染症を抑制できることが示唆された。

【参考文献】 (1) Winston DJ, *et al.*, *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 ;12(6):635-40.

2-C-O13-1

抗ヒスタミン薬は免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果を増強する

○倉増 敦朗¹、丸山 祐樹^{1,2,3}、佐々木 彩^{1,2,3}、細沼 雅弘²、船山 英治¹、田島 康平¹、鶴井 敏光^{1,2,3}、豊田 仁志^{1,2,3}、馬場 勇太¹、小林 真一⁴、吉村 清¹

¹昭和大学 臨床薬理研究所 臨床免疫腫瘍学、²昭和大学医学部 薬理学講座医科薬理学部門、³昭和大学 薬理科学研究センター、⁴昭和大学臨床薬理研究所

免疫チェックポイント阻害薬(ICI)は、宿主の免疫機能の抑制を解除することにより、抗腫瘍効果を示す。ICIにより活性化した免疫細胞が、腫瘍細胞を監視・排除し続けるため、奏功例では長期生存が可能となったが、奏効率が低いという課題がある。ICI治療中に一般医薬品を使用した患者の後ろ向き研究から、抗ヒスタミン薬が転帰に関与している可能性が報告されている。しかし、抗ヒスタミン薬がICIの効果を増強するメカニズムについては不明な点が多い。本研究では、抗PD-1抗体の抗腫瘍効果に対する抗ヒスタミン薬セチリジンの増強作用を、複数のマウス腫瘍モデルを用いて検証した。マウス大腸がん細胞CT-26の腹膜播種モデルにおいて、対照群と比較してセチリジンと抗PD-1抗体の併用群の方が予後良好の傾向であった。また、アゾキシメタンとデキストラン硫酸ナトリウムを用いた、腸炎誘発性大腸がんモデルにおいて、セチリジンと抗PD-1抗体の併用群では、腫瘍数が少なく、また全大腸に占める腫瘍面積の割合が小さかった。以上の結果は、セチリジンの併用によって、抗PD-1抗体の抗腫瘍効果が増強されたことを示す。公開されている大腸がんの単一細胞RNAシーケンス解析結果によると、HRH1は腫瘍細胞、血管内皮細胞、がん関連線維芽細胞、マクロファージなどに発現を認める。抗ヒスタミン薬はこれらの細胞のHRH1活性を低下させることにより腫瘍微小環境を変化させて、抗PD-1抗体の抗腫瘍効果を増強することが考えられる。

2-C-O13-2

抗IL-6受容体抗体およびJAK阻害剤がSARS-CoV-2感染後腎障害に与える影響解明 —非臨床モデルを用いた解析—

○禿 宏保¹、尾花 理徳¹、坂井 響¹、徳納 渚沙²、山本 彩葉¹、田中 翔大¹、岡田 欣晃¹、吉岡 靖雄²、藤尾 慈¹

¹大阪大学薬学部臨床薬効解析学、²大阪大学微生物病研究所

【目的】 COVID-19はSARS-CoV-2感染による呼吸器疾患を主体とするが、その症状は軽度の肺炎から多臓器不全に至るまで多岐にわたる。COVID-19の中等・重症患者には、抗IL-6受容体抗体トシリズマブやJAK阻害剤バリシチニブなどの抗炎症薬が治療に用いられる。他方、COVID-19の合併症の一つに腎障害があるが、SARS-CoV-2感染やCOVID-19に対する治療薬が腎臓に及ぼす影響メカニズムについては不明な点が多い。そこで、本研究ではSARS-CoV-2感染による腎障害に対して、抗IL-6受容体抗体やJAK阻害剤が腎臓に与える影響を、SARS-CoV-2感染モデルマウスを用いて検討した。【方法・結果】 雄性Balb/cマウス（6-10週齢）に、SARS-CoV-2マウス馴化株MA10を経鼻感染させた。感染4日目において、H&E染色および定量的PCRによる解析から、炎症性サイトカインの発現増加を伴う肺障害が惹起されていることを確認した。また、尿中アルブミン/クレアチニン比（腎障害マーカー）や尿中Ngal/クレアチニン比（尿細管傷害マーカー）の上昇が認められ、MA10感染により腎障害が惹起されることが明らかになった。PCR法による解析の結果、腎臓中でMA10の存在は確認されず、腎障害はウイルスによる直接的な作用ではないことが示唆された。一方で、MA10感染により血中IFN- γ やIL-6の上昇、腎糸球体内でSTAT3の活性化が認められたことから、腎障害にサイトカインストームが関与することが示唆された。そこでMA10感染1時間後、マウスに抗IL-6受容体抗体（1.4 mg/body）を腹腔内投与したが、腎障害への影響は認められなかった。他方、感染後1-3日においてJAK阻害剤バリシチニブ（2, 10 mg/kg）を経口投与したところ、尿中アルブミン/クレアチニン比や尿中Ngal/クレアチニン比が上昇し、腎障害の増悪が観察された。【考察・結論】 SARS-CoV-2感染初期においてJAK阻害剤の投与は、腎障害を増悪させた。このことから、COVID-19におけるJAK阻害剤を用いた治療では、腎障害に留意する必要があると考えられる。

2-C-O13-3

Effective design and dose predictions for Antibody Drug Conjugates (ADC) through combined efficacy and toxicity modeling

OMadhav Channavazzala , Bhairav Paleja , Khomveer Singh , Rahul Sing

Vantage Research Pvt Ltd, India

Objectives: ADCs represent a novel class of targeted and highly potent chemotherapies that have shown promise in cancer regression. Using a tumor targeting monoclonal antibody conjugated to a cytotoxic payload, ADCs are capable of precise targeting and potent efficacy, simultaneously. However, clinical evidence has shown that systemic toxicities can limit their therapeutic window. While efficacy is the key endpoint, much of the ADC toxicity is payload dependent and Hematological toxicities are the most common adverse events[1]. In the current work we present a mechanistic model, with utility in novel ADC development, to quantify efficacy and toxicity to help in payload selection and First-In-Human (FIH) dose recommendations.

Methods: The present model considers the following factors to determine ADC efficacy - 1) Receptor occupancy, 2) Payload cell killing potential, 3) Bystander effect and 4) Dose sensitivity. Our previous work showed that mechanistic modeling can be used for a) payload comparison and b) FIH dose recommendations based on Minimum Efficacious Dose (MED)[2]. In this poster we extend our prior work by considering hematological toxicity due to the payload (caused by plasma exposure) to predict Maximum Tolerable Dose (MTD) based on preclinical evidence and published data from other approved ADCs.

Results: We utilized the developed mechanistic model, to predict combined efficacy and toxicity based FIH dose for the approved ADCs: Trastuzumab deruxtecan (T-Dxd), Trastuzumab emtansine (T-DM1), and Loncastuximab Tesirine using published preclinical data. The model predicted FIH is observed to be close to the clinically recommended doses. In addition, the proposed approach can be used to compare strengths and weaknesses of different payloads on multiple efficacy and toxicity aspects.

Conclusions: Our proposed mechanistic ADC model can be used to answer several key questions like 1) How to choose the right payload for the ADC? 2) What should be the FIH dosing? A combined understanding of efficacy and toxicity is needed for ADCs for payload assessment and informing practical dose range in the clinic.

References 1. Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. doi: 10.1080/19420862.2016.1156829

2. Seshasai PC et al, Development of a mechanistic mPBPK/QSP Antibody drug conjugates (ADC) platform model with applications across preclinical, translational and clinical stages of drug development, ACoP 11

2-C-O13-4

Extending a QSP model of CD3 Bispecific Antibody Therapies to support First In Human Dosing (FIH) for Acute Myeloid Leukemia Treatment

O Seshasai PC ¹, Goutam Nair ¹, Ravikumar Pallantla ¹, Debarshi Mitra ¹, Saumya Yadav ¹, Bhairav Paleja ¹, Dinesh Bedathuru ¹, Rukmini Kumar ²

¹Vantage Research Pvt Ltd, India, ²Vantage Research Inc, USA

Introduction: CD3 bispecific antibodies function by engaging T cells and redirecting them towards cancer cells, resulting in targeted and potent immune responses against cancer cells. However, the use of CD3 bispecifics has been associated with Cytokine Release Syndrome (CRS), which occurs when T cells become excessively activated and release a large amount of cytokines into the bloodstream. In the current work, we leverage a QSP model developed by Hosseini et al [1] and recalibrate the model to a novel anti-CD3-anti-CLL1 bispecific drug in the preclinical drug development stage.

Objectives: The main objective of building a CD3 bispec platform development is to support First-In-Human (FIH) dose recommendations for the novel anti-CD3-anti-CLL1 bispecific antibody, for the treatment of Acute Myeloid Leukaemia (AML).

Methods: The model proposed by Hosseini et al. [1] incorporates drug-disease mechanisms for CD3 Bispecifics. Like that model, this work also comprises modules for: mPBPK and TMDD to capture the systemic PK and biodistribution of the anti-CLL1 CD3 bispecifics, T cell activation and exhaustion, tumour growth inhibition, T cell margination and trafficking, and antibody-antigen binding. The model tracks the formation of dimer and trimer complexes. In this poster we recalibrated the model [1] to T Cell margination, T cell activation and IL6/safety profiles from cynomolgus monkey studies to translate the safety and in vitro cytotoxicity data to translate the efficacy based on publicly available data published by Leong et al [2]. We integrate data from multiple species and translate the model to predict the FIH.

Results: The model predicted FIH is observed and validated to the clinically recommended doses. Additionally, the proposed approach can be used as a platform to explore different binding affinities and dose fractionation scenarios to recommend clinical dose settings for a novel CD3 Bispecifics in the early drug development.

Conclusions: The Hosseini et al TDB model was repurposed to a different therapy & indication to answer the following questions: 1) How does binding affinity affect clinical outcomes 2) What should be the FIH dose & dosing regimen that balances efficacy and toxicity concerns.

References: 1. Hosseini et al. Mitigating the risk of cytokine release syndrome in a Phase I trial of CD20/CD3 bispecific antibody mosunetuzumab in NHL: impact of translational system modeling. doi: 10.1038/s41540-020-00145-7.

2. Leong et al, An anti-CD3/anti-CLL-1 bispecific antibody for the treatment of acute myeloid leukemia, doi: 10.1182/blood-2016-08-735365.

2-C-O14-1

At-211 MABGの褐色細胞腫/パラングリオーマ患者における薬物動態、安全性および有効性に関する第I相試験

○小早川 雅男¹、志賀 哲²、高橋 和弘²、伊藤 浩²、花田 和彦³、石塚 直樹⁴

¹福島県立医科大学 医療研究推進センター、²福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 先端臨床研究センター、³明治薬科大学 薬物動態学研究室、⁴京都大学大学院医学研究科 附属医療DX教育センター

目的： 手術不能の悪性褐色細胞腫の特異的治療としてCyclophosphamide、Vincristine、Dacarbazine (CVD)化学療法や β 線放出医薬品であるI-131 meta-iodo-benzyl-guanidine (I-131 MIBG)内照射療法が行われているものの、その有効性は十分とは言えない。福島県立医科大学では、大型サイクロトロンを使用し α 線放出核種であるAt-211を製造し、At-211を標識した低分子化合物であるmeta-astato-benzyl-guanidine (At-211 MABG)のGood Manufacturing Practice (GMP)レベルでの合成に成功した。 α 線は高いエネルギーを放出し飛程が短いことから、高い有効性と副作用の軽減が期待され、患者の隔離も不要である。本薬はラット褐色細胞腫PC12を用量依存性に増殖抑制した。正常マウス (BALB/c)における拡張型単回投与毒性試験においてマウスのseverely toxic dose in 10% (STD10)は80MBq/kg以上と推定された。STD10のヒト等価用量の1/10をヒトへの初回用量としてPh1医師主導治験を2022年7月より開始した (jRCT2021220012)。方法：対象は、CVD療法もしくはI-131 MIBG療法に不応の褐色細胞腫及びパラングリオーマで、I-123 MIBGシンチグラフィで集積陽性が確認されている患者。本薬0.65Mq/kgを開始用量として単回bolus投与し、Fibonacci変法により公比1:2:2とした3+3デザインによる3コホートの用量漸増を行う。Recommended Doseを決定することを目的に主要評価項目は投与後6週間でのDose Limiting Toxicity (DLT)と設定した。副次的に放射線薬物動態、尿中放射能排出率、尿中カテコラミン奏効割合、客観的奏効割合、Progression Free Survival、I-123 MIBGシンチグラフィによる腫瘍集積減少効果、Quality of Lifeの評価を行う。結果・考察：コホート1の登録を終了し、コホート2を実施中である。結論：世界初となる α 線核種を標識した低分子化合物として薬機法承認を目指し、2023年より日本医療開発機構からの研究費を得たことから、開発を加速させていきたい。

2-C-O14-2

東大病院Phase1ユニットにおける 継続可能な急変対応の教育システムの構築

○角田 希世美¹、南條 裕子^{2,3}、遠藤 美代子¹、丸山 達也¹、森豊 隆志⁴

¹東京大学医学部附属病院臨床研究推進センターP1ユニット、²前東京大学医学部附属病院臨床研究推進センターP1ユニット、³石川県立看護大学、⁴東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】東大病院Phase1ユニット（P1）では、FIH（First in Human）試験を含む多種多様な試験を実施している。特に初めての投薬では、想定外の有害事象の発症リスクがあることから、被験者の状態変化に気づき、生命の安全を確保することが求められる。P1ではこれまで、毎年救急部との合同訓練を行い研鑽していたが、継続的にスキルを維持するために日々の試験と平行して行える定常的な方法にする必要がある。今回は、教育的役割を分担し短時間で実施する教育システムを構築し、評価したので報告する。【方法】教育システムは、a命を守る「BLS」、b急変を回避する「フィジカルアセスメント」、c迅速に救急・集中治療科に繋げる「合同訓練」の3つのプログラムで構成し、a、bはスタッフが輪番でプログラムの指導者役（研修準備やデブリーファ等）を担当できるように、指導者用マニュアルを含めた教育パッケージを作成した。各プログラムは、いずれも振り返り時間を設け、終了後に参加者が、知識、技術、態度を各々4段階で評価した。【結果・考察】2022年度において、「BLS」4回、「フィジカルアセスメント」2回、「合同訓練」1回、いずれも勤務時間内に実施できた。「BLS」「フィジカルアセスメント」は看護師全員、「合同訓練」は、医療従事者だけでなく事務職員まで含め、訓練の時間帯に業務のない全員が参加した。異動後1年以上の看護師全員が指導者役を経験した。指導者役から、急変対応の学習だけでなく、学習者に対してよい学びにつなげるためにはどうしたらいいかを考える機会になったと意見があった。各教育の学習者評価平均点について、「BLS」は知識3.9、技術3.8、態度3.9、「フィジカルアセスメント」は知識3.3、技術3.4、態度3.3、「合同訓練」は知識3.6、技術3.6、態度3.9であった。各教育は概ね計画した時間で振り返りまで進められ、評価点はいずれも3.3以上だった。これは、指導者がこのプログラムをガイドとして活用できたからだと考え、この教育システムを活用することで、スキルを一定に保つことが期待される。今後の課題は、今回構築した教育システムの継続と定着だと考える。【結論】臨床試験を完遂するために、被験者の安全確保は肝要である。スタッフが教育を受けるだけでなく、指導者として教育を担うことは、急変時の対応やスキル維持に有効である。

2-C-O14-3

広島大学附属中高と連携した医療機器ニーズステートメント作成

○杉山 大介¹、繁本 憲文¹、下前 弘司²、橋本 三嗣³、江口 修司²

¹広島大学トランスレーショナルリサーチセンター、²広島大学附属福山中・高等学校、³広島大学附属中学校・高等学校

【目的】1949年、広島大学は廣嶋高等師範学校を含む官立7校を包括して設立された。令和3年度国立大学附属学園高の実態調査によると、附属中学校・高等学校の生徒総数は、それぞれ1231・1206名であり、医学部を設置する国立大学として本邦トップクラスである。2022年、発表者らは新しいTRの取り組みとして、「広島大学と広大附属福山の生徒がともに未来の医療を創るプロジェクト」を企画し、高校生による医療機器のニーズステートメント作成を開始した。今年、附属広島中・高等学校も参加した。【方法】2023年6月14日、(1)医療機器開発に関する講義、6月15日、(2)医療機器開発企業（テルモ株式会社）による講演、7月5日、(3)オンライン医療現場（医療法人辰川会）観察、医療関係者とのディスカッション、を実施したのち、参加者へ医療機器のニーズステートメント作成を依頼する。7月13日、(4)ニーズステートメント発表会を実施した。【結果・考察】昨年は26名が参加し、24名がニーズステートメントを作成した。今年、20名が参加し、19名がニーズステートメントを作成した。参加証を発行した生徒の学年の内訳は、1年生9名、2年生5名、3年生6名であり昨年と同様であった。男女の内訳は男性10名、女性が10名であり、昨年よりも男性の参加者が増加した。ニーズステートメントに関しては4名の評価者が5段階評価し、20名の平均値は 3.99 ± 0.53 であり、昨年の平均値は 4.15 ± 0.76 を下回った。総じて高い評価ではあったものの、3点台が7件あり、ニーズステートメントが容易な課題とは言い難いことが示唆された。【結論】「広島大学と広大附属福山・広島大学附属の生徒がともに未来の医療を創るプロジェクト」を企画し、20名が参加証を取得した。19名の高校生が医療機器のニーズステートメントを作成出来たことから、本プロジェクトを継続することで、未来の医療ニーズ探索が可能となることが示唆された。今後、生徒がニーズステートメント作成の意義をより深く理解し、取り組みやすいプロジェクトにするための方法を考えていく必要がある。【謝辞】ご協力頂いた、医療法人辰川会、テルモ株式会社、五洋医療器（株）へ、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

2-C-O14-4

jRCTの公表履歴情報による、研究期間の延長を要する臨床研究の傾向調査

○笹山 洋子、下川 敏雄

和歌山県立医科大学附属病院臨床研究センター

【目的】

臨床研究の実施に際し、様々な要因により計画時のスケジュール通りに研究が進まず、研究期間の延長を余儀なくされることがある。予定外の研究期間延長は、研究結果公表の遅延のみならず、実施に必要な研究資金や人的リソースの配置などにも影響を及ぼす。研究関係者にとって可能な限り避けたい事態である。本発表では、研究期間を延長した臨床研究とそうでない臨床研究においてどのような違いがあるのかを知るために、期間を延長した研究では実施過程におけるどの行程により多く期間を要しているのか、臨床研究等提出・公開システム（jRCT）に公表された情報を収集し調査した。

【方法】

2023年7月19日時点で、jRCTにおいて研究終了の公表がなされた臨床研究法下で実施される臨床研究のうち、臨床研究法の施行日以降に開始した研究を抽出した。そして、履歴情報に基づき、初回公表日、および最終公表日のそれぞれの時点で公表された詳細情報を入手した。入手には、pythonにより開発したwebスクレイピング・システムを用いて自動収集した。収集した詳細情報のなかで、初回公表日の予定期間から3か月以内に終了した研究（延長なし）と、予定期間から3か月以上を延長した研究（延長あり）の傾向を調査し、研究計画の予定通りの遂行や研究期間の延長との関連を調査した。

【結果・考察】

2023年7月19日時点で研究終了が報告された臨床研究は1179件（特定臨床研究：1121件、非特定臨床研究：57件）であり、臨床研究法の施行日以降に開始した研究は523件（延長なし：378件、延長あり：145件）であった。

延長なし研究/延長あり研究の各行程において要した期間の平均値は、初回公表時点で想定された研究期間：704.9日/841.4日、最終公表時点における研究期間812.8日/1072.9日、CRB承認から研究開始日までの期間:28.8日/52.4日、研究開始から第1症例登録日までの期間：22.8日/135.9日、第1症例登録日から観察終了日までの期間397.8日/441.7日、観察終了日から研究終了日までの期間372.7日/442.9日であった。

【結論】

研究期間を延長した研究では、研究開始から第1症例の登録までにより多くの期間を要していた。今後その他の要素についても検討を行う予定である。

2-C-O14-5

アカデミアにおける橋渡し研究出口戦略策定支援を通じた研究者・研究支援者への教育的意義

○山岸 義晃、前田 賀代子、佐藤 文彦、名井 陽

大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター

橋渡し研究の迅速な実用化には、早期の研究段階から目指すべき最終製品の特性"Target Product Profile (TPP)"を策定し、後の臨床開発や企業への導出を見据えた開発戦略立案の必要がある。しかしながら、アカデミアのシーズの中には高い先進性や独自性にもかかわらず、研究開発の停滞、研究開発資金の獲得困難、企業への導出への難渋等、種々の開発上の困難に遭遇する事例が少なくない。開発の困難性の一旦には、研究者側の開発戦略の立案に必要な課題点の理解の不足と、必要な技能を有した支援者の不足が考えられる。大阪大学医学部附属病院未来医療センターでは、特許取得前の早期のシーズを対象に、知的財産戦略、市場性の獲得/事業化、薬事戦略/保険償還戦略、開発資金の確保、企業導出等に焦点を絞った「TPP/出口戦略コンサルテーション」を2021年から試行的に実施している。ここでは、最終製品としての想定から議論を始め、その実現に向けての戦略や研究開発を敢えて出口の方から順に考えていくというエクササイズを行っており、企業における製品戦略・事業開発部門や規制当局審査部部門の業務経験がある熟練者に加えて、OJTとしてARO所属の若手のプロジェクトマネージャーがコンサルテーションを実施する側として参画している。本エクササイズに参加した研究者側のTPP策定上の課題認識の変容と、ARO側の若手プロジェクトマネージャーの出口戦略に関する理解の向上について、アンケートを実施した結果を報告するとともに、開発戦略支援における教育的意義について報告する。本研究は、AMEDの課題番号JP23ym0126815、JP23ym0126809、JP21lm0203007、JP21lm0203014、JP22ym0126809、JP22ym0126815の支援を受けた。

3-C-O15-1

直接作用型経口抗凝固薬内服者における内視鏡的粘膜下層剥離術後出血の薬理的予測因子の探索的研究

○杉本 光繁¹、上島 智²、松田 清那²、平 大樹³、寺田 智祐³、桂 敏也²

¹東京医科大学 消化器内視鏡学、²立命館大学薬学部、³京都大学医学部附属病院 薬剤部

【目的】内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は早期消化管癌に対する第一選択治療法であるが、術後出血が問題となる。ESD後出血には多くの因子が関連するものの、抗血栓薬は最大のリスク要因である。現在、抗血栓薬服用者に対する内視鏡診療はガイドラインを遵守した対策が徹底されるが、非服用者と比較した術後出血率は数~10倍である。直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)はワルファリンよりも薬効の個人間差が少なく、固定用量での投与が可能だが、実際にはPK/PDに個人間差が存在する。DOAC内服者の出血イベントは血中濃度と密接に相関し、血中濃度が高い症例で大出血のリスクが増加することが報告されている。今回、我々はガイドラインに準拠して早期消化管癌に対してESDを施行したDOAC(第Xa因子阻害薬)内服患者を対象に、ESD後出血に対するDOACのPK/PDとの関連性を検証するために本研究を立案した。【方法】2018年4月より2022年5月までに東京医科大学を含む全国23施設でガイドラインに準拠してESDを施行したDOAC内服例を対象に、トラフ時とTmax時のDOAC血中濃度とXa活性を測定し、術後出血の発生との関連性を検討した。またDOAC輸送と代謝に影響するABCB1(1236C>T、2677 G>T/A、4535C>T)、ABCG2(421C>A)、CYP3A5の遺伝子型を測定し、後出血との関連性も検討した。【結果・考察】本研究のESD後出血率は12.8%(95%CI: 7.2%-20.6%)であった。トラフ時とTmax時の血中濃度や体重と投与量で補正したC/D比は各薬剤とも個人間格差が大きかったが、血中濃度とXa活性との間に正の相関を認めた。DOAC輸送と代謝に影響する遺伝子多型は多型間で血中濃度とXa活性で有意な差を認めた。多変量解析では後出血には年齢(OR: 1.217, 95%CI: 1.017-1.455, p=0.032)、アスピリン併用(19.524, 1.101-346.298, p=0.043)、Xa活性がトラフ時に80%以下+Tmax時に60%以下(6.493, 1.128-37.385, p=0.036)の3因子で有意なリスク増加を認めた。【結論】今回の多施設前向き研究では、DOAC内服者の後出血率は12.8%と非内服者の2倍以上と高く、特にLDA併用の高齢者で、かつDOACの抗凝固作用が高い症例で後出血のリスクが高いことが証明された。術前にXa活性を測定し、対策法を対応する個別化治療が有用と考えられ、他の観血的な内視鏡的治療や外科的治療を行う際にも応用できる可能性がある。

3-C-O15-2

SGLT2阻害薬の食後インスリン動態、インスリン抵抗性に与える影響の検証

○大倉 毅¹、北尾 苑子¹、伊藤 祐一¹、阿武 茉莉¹、市原 克則²、今村 武史²、山本 一博¹

¹鳥取大学医学部内分泌代謝内科学、²鳥取大学医学部薬理学

【目的】 SGLT2阻害薬について、食事負荷試験により食後代謝動態に与える影響、グルコースクランプ法によりインスリン抵抗性に与える影響を詳細に検証する。【方法】 2型糖尿病患者9名について、4ヶ月間のSGLT2阻害薬投与の前後で、テストミールによる食事負荷試験、人工膵臓によるグルコースクランプ試験を行った。食前後で血糖、インスリン、Cペプチド、GLP-1、GIP、グルカゴンを測定した。CペプチドAUC/インスリンAUCにて肝インスリン分解を求めた。グルコースクランプ法では主に筋肉のインスリン抵抗性を反映するM/I値を評価した。また、全身のインスリンクリアランスを求めた。【結果・考察】 体重、HbA1cは低下したが、有意差は認められなかった。食後の血糖、空腹時、食後のインスリン値は有意に低下し、HOMA-IR、Insulin Sensitivity Indexは有意に改善した。Cペプチドは変化が無く、肝インスリン分解指数が有意に亢進した。GLP-1、GIP、グルカゴンは変化がなかった。肝機能は有意に改善していた。グルコースクランプ法でのインスリン抵抗性指数、全身インスリン分解指数は変化がなかった。これらの結果から、SGLT2阻害薬は尿糖排泄により血糖を下げ、高インスリン血症を是正し、肝機能、肝臓のインスリン抵抗性を改善し、肝臓でのインスリン分解を亢進させると考えられた。【結論】 SGLT2阻害薬は尿糖排泄による血糖低下、高インスリン血症是正により、肝機能、肝インスリン抵抗性を改善する。

3-C-O15-3

慢性心不全患者における高齢が β -blockerの投与量、有効性及び安全性に及ぼす影響に関する調査

○武田 汐莉¹、六車 萌恵¹、前田 真一郎^{1,3}、廣部 祥子^{1,2,3}、藤尾 慈⁴、前田 真貴子^{1,2,5}

¹大阪大学薬学部臨床薬理学分野、²大阪大学医学系研究科分子医薬学講座、³大阪大学医学部附属病院薬剤部、⁴大阪大学薬学部臨床薬効解析学分野、⁵大阪大学医学部未来医療開発部

【目的】高齢化社会を迎え、心不全患者数は増加の一途である。一方、「日本循環器学会 / 日本心不全学会合同急性・慢性心不全ガイドライン」(GL)において高齢者の心不全薬物治療に関するエビデンスに基づく記載は少ない。本研究では65歳未満(若齢群)と65歳以上(高齢群)の患者を比較し、高齢が β -blockerの投与量、有効性及び安全性に及ぼす影響を調査した。【方法】大阪大学医学部附属病院(当院)で、2010年1月~2023年5月にCarvedilol (Carve) 又はBisoprolol (Biso)で治療開始された左室駆出率(LVEF)40%以下の慢性心不全患者158例を対象に、治療開始後1年間の診療録を用い、患者背景、投与量(開始、開始1年後[最終])、心機能(LVEF、左室拡張末期径、左室収縮末期径、心拍数[HR])、安全性(副作用による減量・中止)を調査した。投与量はGL推奨用量に対する割合に換算した。有効性は心機能の変化量で評価した。解析にはR又はSPSSを用い、有意水準は0.05とした。本研究は当院及び大阪大学薬学部の各倫理審査委員会の承認のもと行った。【結果・考察】年齢以外の患者背景で身長、体重、eGFR等で有意差を認めたため傾向スコアマッチングを行い、若齢群(46例、52±10歳)、高齢群(46例、72±6歳)が解析対象となった。開始用量は2群間に有意差はなかったが、最終用量は高齢群で有意に少なかった(0.35 vs 0.24, U検定、 $p = 0.024$)。有効性に有意差はなく、副作用による減量・中止例の割合にも有意差はなかった(n [%]、減量・中止: 若齢群、1 [2.2]・4 [8.7]; 高齢群、2 [4.3]・4 [8.7]、Fisher's exact test)。各群で各薬剤の最終用量と有効性の相関を調べたところ、若齢群ではBiso群(n, r, p ; 18, -0.598, 0.009)で、高齢群では両薬剤群(Biso, 15, -0.678, 0.005; Carve, 31, -0.442, 0.013)でHR変化量に負の相関が認められた。以上より、高齢群は若齢群と比較して投与量が少なくても有効性に差は認められないことが確認された。またBisoは β 1選択性が高くHR低下作用が強いため、穏やかなHRコントロールを要する高齢者にはCarveが有用であるとGLに記載されているが、高齢者では両薬剤でHR低下に対する感受性が高まる可能性が示唆された。【結論】慢性心不全患者において、高齢群は、若齢群と比較して投与量は少なくても β -blockerへの反応性が高まる可能性があり、心不全の状態を考慮し、慎重に投与する必要性が示唆された。

3-C-O15-4

医薬品と脳出血の因果関係評価に必要な情報は、診療記録から得られるか？

○太田 実紀¹、宮脇 哲²、横田 慎一郎³、吉本 真¹、丸山 達也¹、小出 大介¹、森豊 隆志¹、齊藤 延人²

¹東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター、²東京大学医学部附属病院 脳神経外科、³東京大学医学部附属病院 企画情報運営部

【目的】医薬品と有害事象の因果関係評価は、医薬品の安全性を担保する上で極めて重要だが、臨床現場から規制当局に寄せられる副作用疑い症例報告は、情報不足で因果関係が評価できないことが多い。その中でも致死的な脳出血症例は、評価に必要な情報が不足しやすい事象の一つである。本研究では、病院電子カルテ情報を用いて、医薬品と致死脳出血の因果関係評価をすることが可能か検討する。

【方法】2020年1月1日～12月31日に東京大学医学部附属病院で死亡した患者を抽出し、電子カルテ情報を精査した。本研究では、入院期間中または入院直前の外来で実施された画像検査において脳出血を認めた症例を対象とした。脳神経外科専門医2人が同じ症例の情報を閲覧し、脳出血の発症について使用医薬品との関連を検討した。因果関係評価のツールとして、発表者が作成した脳出血に特化した評価手法（太田アルゴリズム）と、Naranjoアルゴリズムを用いた。因果関係評価ツールに含まれるそれぞれの設問に対して、二人の評価者による回答（「Yes」「No」「No information/Do not know」）の頻度を集計した。また、アルゴリズムの信頼性を評価するため、評価者間一致度も確認した。

【結果・考察】判断の根拠となる情報が不十分であることを意味する「No information」を選択した割合は、太田アルゴリズムで35.6%（95%CI：31.4 - 40.6）、選択回数が最も少ない質問は「重篤な脳出血であったか」で1回、最も多い質問は「脳出血発症時に疑われる薬剤の血中濃度が十分に高かったか」で39回だった。Naranjoアルゴリズムでは、「Do not know」を選択した割合は66.9%（95%CI：62.5 - 71.1）であり、太田アルゴリズムと比較して有意に多かった（ $p < 0.0001$ ）。死亡事例の評価において回答が極めて困難または不可能な設問（リチャレンジ等）では、ほぼ全ての事例で「Do not know」が選択された。評価者間一致度は、太田アルゴリズムで91.7%（ κ 係数0.867）、Naranjoアルゴリズムで70.8%（ κ 係数0.139）だった。太田アルゴリズムを用いた因果関係評価に必要な情報は、診療情報から十分に得られることが示された。

【結論】医薬品と致死脳出血の因果関係は、診療記録に含まれる情報によって評価可能である。規制当局に副作用疑い症例を報告する際には、評価に必要な情報を適切に含めるべきである。

【謝辞】本研究はJSPS科研費 JP22K15335の助成を受けたものである。

3-C-O15-5

ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害剤dapagliflozinの血漿中濃度とtriglyceride値低下作用との関係性について

○廣井 貴一¹、西脇 敬書¹、河津 真治¹、伊藤 由佳子¹、加藤 健一郎²、早川 哲雄²、栄田 敏之¹

¹京都薬科大学薬物動態学、²市立砺波総合病院糖尿病・内分泌内科

【目的】経口糖尿病治療薬であるナトリウム・グルコース共輸送体2阻害剤dapagliflozinについては、その他の糖尿病治療薬と同様、血糖降下作用における大きな個人差が問題となっている。我々はこれまでに、dapagliflozinのHbA1c低下作用が血漿中濃度に依存しないこと、すなわち、血糖降下作用の個人差を薬物動態学的に説明することが難しいことを報告してきた。本研究では、triglyceride低下作用を取り上げ、以下の検討を行った。

【方法】2型糖尿病患者113名を対象とした。Dapagliflozin 5 mg/day投与開始前（ベースライン）および投与開始1、3、6、9、12ヶ月後に、triglyceride値とともに、dapagliflozin血漿中濃度を評価した。なお、本検討は市立砺波総合病院、京都薬科大学における倫理審査委員会の承認を得て実施した。一方、Wistar系雄性ラットを用いて、常法に従い、poloxamer 407 0.5 g/kgを腹腔内投与し、脂質異常症モデルラットを作製した。Dapagliflozinを常用量に相当する0.1 mg/kgもしくは0.2 mg/kgで1日1回4日間反復経口投与後、経時的に採血を行い、triglyceride値、dapagliflozin血漿中濃度を評価した。

【結果・考察】2型糖尿病患者において、triglyceride値は、ベースラインと比べて12ヵ月後で有意に低下した（ -9 ± 36 mg/dL（ \pm SD）、 $p=0.022$ ）。また、ベースラインのtriglyceride値が150 mg/dL以上の患者でより大きく低下した（ -45 ± 34 mg/dL、 $p<0.01$ ）。なお、この低下の程度は、dapagliflozinの5点平均血漿中濃度が高いほど大きい傾向にあった（ $r=-0.166$ 、 $p=0.110$ ）。一方、脂質異常症モデルラットにおいても同様に、弱い負の相関傾向を認めた（ $r=-0.326$ 、 $p=0.393$ ）。以上、dapagliflozinのtriglyceride低下作用が血漿中濃度に依存する可能性が示唆された。

【結論】Dapagliflozinの血漿中濃度が高くなる患者でtriglyceride低下作用が期待できると考えられた。

3-C-O15-6

早期消化器癌患者におけるアピキサバンの 薬物動態/薬力学/ゲノム薬理学的解析

○松田 清那¹、上島 智¹、平 大樹²、石井 和樹¹、村田 雅樹³、杉本 光繁⁴、寺田 智祐²、桂 敏也¹

¹立命館大学薬学部、²京都大学医学部附属病院薬剤部、³独立行政法人国立病院機構京都医療センター消化器内科、⁴東京医科大学消化器内視鏡学

【目的】早期消化器癌に対して、生命予後や治療後のQOL改善に寄与する点から、内視鏡的治療が行われている。しかし、直接作用型経口抗凝固薬を服用している患者では消化器内視鏡後の出血リスクを考慮する必要がある。血液凝固第Xa因子阻害薬アピキサバンの体内動態は主に薬物代謝酵素CYP3A4/5や薬物排出トランスポーターP-糖タンパク質(ABCB1)、乳がん耐性タンパク質(ABCG2)により規定されていると考えられる。しかし、早期消化器癌患者におけるアピキサバンの体内動態や薬効・有害反応の変動要因については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、母集団薬物動態/薬力学/ゲノム薬理学的解析(PPK/PD/PGx解析)の手法を用いて、早期消化器癌患者におけるアピキサバンのPK/PD特性を評価した。

【方法】東京医科大学病院消化器内科及び共同研究施設で内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を施行されたアピキサバン内服中の早期消化器癌患者のうち、文書にて同意を取得できた37名を対象とした。アピキサバンの血中濃度推移は吸収相を考慮した1-コンパートメントモデルに従うと仮定し、非線形混合効果モデル法(NONMEM法)によりPPK/PGx解析を行った。さらに、薬物動態関連遺伝子多型や臨床検査値がPPKパラメータに及ぼす影響について検討した。次に、アピキサバンの血中濃度と第Xa因子活性の関係は E_{max} モデルに従うと仮定し、NONMEM法によりPPK/PD解析を行った。アピキサバンのPDパラメータの変動要因はPPK/PGx解析と同様の方法で検討した。

【結果・考察】PPK/PGx解析の結果、アピキサバンの経口クリアランス(CL/F)はクレアチニンクリアランス(CL_{cr})値に正比例すること、*ABCG2*421C/AまたはA/A遺伝子型を保有する患者では低下することが明らかとなった。さらに、PPK/PD解析の結果、アピキサバンのIC₅₀値は喫煙患者で1.75倍上昇し、喫煙が第Xa因子に対するアピキサバンの感受性を低くする可能性が示唆された。

【結論】早期消化器癌患者においては腎機能や*ABCG2*の遺伝子多型がアピキサバンの体内動態の変動要因になり得ること、喫煙がアピキサバンの薬効の変動要因になり得ることが示唆された。本研究結果は早期消化器癌患者におけるアピキサバンの個別化抗凝固療法を実践する上で有用な情報を提供可能と考える。

3-C-O16-1

コルヒチンの抗動脈硬化作用と血管内皮機能への影響

○松下武藤 明子¹、小林 功太^{1,2}、植田 真一郎¹

¹琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学講座、²琉球大学医学部医学科

【目的】痛風発作寛解薬として知られるコルヒチンの抗炎症作用に着目して様々な炎症性疾患に対する臨床研究が実施されているなか、冠動脈疾患リスク低下作用が明らかになってきた。本研究はこのコルヒチンの抗動脈硬化作用の機序を探索するため、粥状動脈硬化プラーク形成に関わるマクロファージの血管内皮下侵入と、血管内皮細胞におけるコルヒチンの微小管への薬理作用から推測される内皮型NO合成酵素(eNOS)への活性阻害の影響を明らかにするために行った。

【方法】内皮細胞としてウシ胎仔大動脈内皮細胞、マクロファージとして単球系細胞株THP-1をPMA20ng/mL 48時間暴露し分化したものを使用した。マクロファージを溶媒(コントロール)またはコルヒチン 1×10^{-8} M(臨床用量服用時に実現し得る血中濃度)で24hr処置後、膜タンパク発現を保持する細胞剥離試薬により剥離・分散し、内皮細胞上に重層し3 hr共培養後固定、血球及び血管内皮マーカーを免疫蛍光染色し、共焦点顕微鏡で観察した。血管内皮細胞を溶媒またはコルヒチン(1×10^{-8} M x 24 hrまたは毒性を発現する非臨床用量の 1×10^{-6} M x 24hr)処置後、一部は一過性のNO産生刺激としてATP 1×10^{-5} M 3min暴露し、回収・可溶化してウエスタンブロッティングを行い、eNOS発現及びその活性化を示すSer1177リン酸化を評価した。

【結果】コントロールではマクロファージの血管内皮下への侵入が認められたが、コルヒチンを処置したマクロファージではそれが抑制された。血管内皮細胞のeNOS発現はコルヒチン 1×10^{-8} Mはコントロールと同等だが、非臨床用量の 1×10^{-6} M処置では発現増大を認めた。ATP刺激はコントロールとコルヒチン 1×10^{-8} M処置では同程度にSer1177リン酸化を亢進した。一方でコルヒチン 1×10^{-6} M処置ではリン酸化減弱を認め、この濃度ではeNOS活性が低下することから発現自体は代償的に増大していることが示唆された。

【結論】臨床用量コルヒチンは血管内皮機能を損なわずにマクロファージの血管内皮下への侵入を阻害することでプラーク形成を抑制し抗動脈硬化作用を発揮する。

3-C-O16-2

心筋梗塞後炎症反応を治療標的とした脂質メディエーターの探索

○森 翔太、田中 翔大、岡田 欣晃、尾花 理徳、藤尾 慈

大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野

【目的】心筋梗塞などにより誘導される心臓の炎症反応は心筋傷害を悪化させ心不全へ発展させる。よって、炎症反応の抑制を標的とした心不全治療法は基礎研究と臨床の両方で広く注目されている。近年、心臓の炎症反応にはサイトカインの他に脂質メディエーターも大きく関与することが知られるようになった背景から、本研究では心筋梗塞後炎症反応に関わる脂質メディエーターの網羅的探索を実施した。【方法】【結果・考察】C57BL/6Jマウスの左冠動脈前下行枝を結紮する事で心筋梗塞モデルマウスを作製した。その後、心筋梗塞後7日目と14日目のマウスから心臓と血清を回収し、リポドミクス法により脂質メディエーターのプロファイリングを行った。その結果、アラキドン酸由来n-6系多価不飽和脂肪酸である12-hydroxyeicosatetraenoic acid (12-HETE) が心筋梗塞後7日目と14日目のマウスの心臓と血清で増加した。次に、12-HETEが心臓の炎症反応に関与するかを調べるため、心臓の主要な構成細胞である心筋細胞と線維芽細胞に着目した。新生仔ラットから単離/培養した心筋細胞とラット腎由来線維芽細胞株に12-HETEを添加した後、炎症関連因子の発現を定量的RT-PCR法及びWestern Blot法により解析した。その結果、12-HETE添加により炎症性サイトカインであるinterleukin-6 (IL-6) の発現増加と、炎症性サイトカインの発現を制御する転写因子cAMP response element binding protein (CREB) のリン酸化が促進された。【結論】12-HETEは心筋梗塞後のマウスの心臓と血清で増加すること、12-HETEが心筋細胞と線維芽細胞に作用し炎症反応を促進させることが明らかになった。したがって、12-HETEが心筋梗塞後炎症反応に対する新たな治療標的になりうると考えられる。

3-C-O16-3

新規炎症関連タンパク質NPIPの機能に着目したマクロファージ分化機構の解析

○石丸 和佳¹、鶴田 朗人^{1,2}、吉田 優哉³、松永 直哉³、小柳 悟^{1,2}、大戸 茂弘¹

¹九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野、²九州大学大学院薬学研究院グローバルヘルスケア分野、³九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野

【目的】肝臓がん患者の10年生存率は約20%と非常に予後が悪く、再発率の高さが問題となっている。肝臓がんの再発率の高さは、その病源にある慢性肝炎や肝硬変の治療が困難なことに起因しており、慢性肝炎の進行を抑制する手法の開発が求められている。肝炎の進行において重要な役割を担うマクロファージ (MΦ) は、大きく分けて2つのサブタイプ (炎症促進的なM1-MΦと炎症抑制的なM2-MΦ) に分化するが、その分化機構や肝炎との関連には不明点が多い。これまでに当研究室では、新たに同定した抗炎症化合物が、新規炎症関連タンパク質 NPIP : Novel-proinflammatory protein (仮称) の機能を抑制すること、時計遺伝子であるBMAL1がNPIPの核内移行を介して炎症反応を制御していることを見出している。しかし、核内NPIPの機能がMΦの分化や肝炎の進行に及ぼす影響については不明である。そこで本研究では、慢性肝炎の治療法構築を目的として、MΦの分化におけるNPIPの機能について解析を行った。

【方法】NPIPノックアウト (KO) のMΦ様細胞株 (RAW264.7) は、CRISPR/Cas9を用いて作製した。MΦ選択的BMAL1 KOマウス (*Bmal1*cKOマウス) は、*LysM-Cre*マウスと*Bmal1*^{fl/fl}マウスを掛け合わせて作製した。慢性肝炎モデルマウスはDiethylnitrosamine (DEN) 80 mg/L含有水を13週間飲水投与することで作製した。MΦ分化の解析にはフローサイトメーターを用いた。

【結果・考察】NPIP KOのRAW264.7細胞を用いてMΦの分化について解析した結果、NPIP KO細胞ではM1-MΦへの分化抑制が観察された。また、*Bmal1*cKOマウスと*Bmal1*^{fl/fl}マウスから骨髄由来MΦを調製して解析した結果、*Bmal1*cKOマウスでは核内NPIP量の減少およびM1-MΦへの分化抑制が認められたとともに、NPIPの機能を抑制する抗炎症化合物の効果も消失することが明らかになった。このことからBMAL1によるNPIPの核内移行がM1-MΦの分化に関与していることが示唆された。さらに、DEN誘発慢性肝炎モデルマウスを用いてMΦのBMAL1の機能解析を行った結果、*Bmal1*cKOマウスでは肝臓がんマーカーの発現量が低下した。以上より、BMAL1-NPIP経路を介して分化したM1-MΦは、炎症を亢進し、慢性肝炎から肝臓がんの進行に寄与していることが示唆された。

【結論】MΦにおける核内NPIPは、慢性肝炎の新規治療標的になる可能性があると考えられた。

3-C-O16-4

GPR68を標的とした慢性腎臓病誘発性の心炎症・線維化抑制化合物の探索

○吉田 優哉¹、佐久川 未有¹、福岡 航平²、外野 来海¹、谷原 智仁¹、西川 直希¹、鶴田 朗人³、小山 浩輔²、濱村 賢吾¹、小柳 悟³、松永 直哉¹、大戸 茂弘²

¹九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野、²九州大学大学院薬学研究院薬剤学分野、³九州大学大学院薬学研究院グローバルヘルスケア分野

【目的】慢性腎臓病 (CKD) は様々合併症を伴うが、なかでも心不全の発症リスクは非常に高く、重度のCKD患者の主な死亡原因となっている。しかしながら、CKD時の心不全を抑制する有効な治療法は確立されていない。一方、当研究室では、CKD時の心臓の炎症と線維化にマクロファージに高発現するG protein coupled receptor 68 (GPR68) が促進的に関与することを明らかにしている (1)。そこで本研究では、CKD時の心不全を抑制する新たな心保護薬の開発を目的に、GPR68の機能を抑制する天然物由来化合物を探索した。

【方 法】GPR68を高発現するヒト細胞株MDA-MB-231細胞を用いて、GPR68の機能を化学発光にて評価可能な細胞系を構築し、High throughput screening (HTS) を行った。5/6腎摘手術 (5/6Nx) を施したICRマウスをCKDマウスとした。

【結果・考察】単球中GPR68の発現はCKDマウスのみでなく、ヒトCKD患者においても心不全病態と相関が認められた (1)。そこで、ヒトGPR68を阻害する化合物を探索するため、Nuclear factor of activated T cells (NFAT) 応答配列 (NRE) ルシフェラーゼ活性を指標としたHTS、および候補エキスの毒性試験を行った。その結果、GPR68の機能を抑制するイヌガヤ属植物由来のエキスを同定した。また、RAW264.7にGPR68発現を誘導すると炎症性サイトカインの産生能が上昇するが、エキスの曝露はこの上昇を有意に抑制した。そこで5/6Nxマウスにこのエキスを飲水投与した際の心臓の病態について解析を行った。その結果、5/6 Nxマウスで認められる炎症性サイトカインの増加、心臓の線維化、血中ナトリウム利尿ペプチドの増加のいずれもエキス投与によって有意に抑制された。さらに、心臓の所見のみでなく、5/6 Nxマウスで認められる体重減少や生存率低下についてもエキス投与によって有意に改善した。加えて、このエキスに含まれるアルカロイドから薬効成分を同定し、この成分がエキスと同様の抗炎症作用を有することも明らかにした。以上の結果から、本研究で同定した成分がCKDモデルマウスの心臓におけるGPR68活性阻害を介して炎症および線維化を抑制することが示唆された。

(1) Yoshida Y. et al., *Nature Communications*. 2021.

3-C-O16-5

メタボローム解析を用いたタクロリムス腎症の腎組織内カルニチン代謝異常の同定

○西田 翔¹、石間 環¹、木村 夏花¹、富田 翔太¹、岩見 大基²、今井 靖¹、永井 良三³、相澤 健一⁴

¹自治医科大学 薬理学講座 臨床薬理学部門、²自治医科大学 腎泌尿器外科学講座 腎臓外科学部門、³自治医科大学、⁴自治医科大学付属病院 臨床薬理センター 薬毒物・オミックス解析室

【目的】 タクロリムス (FK506) が開発され移植腎の短期的な生着率は飛躍的に向上したが、FK506による慢性腎障害 (タクロリムス腎症) は移植腎の長期的な生着の弊害となっている。タクロリムス腎症では尿細管および間質の線維化が生じるとされるが、その発症機序は殆ど明らかにされていない。本研究ではFK506投与による腎組織内の代謝変動に着目し、タクロリムス腎症の機序解明を試みた。

【方法】 雄性7週齢ICRマウスに0.01%低ナトリウム食を自由摂取させた。7日後にマウスを2群に分け、FK506群には1mg/kg/day相当のFK506を浸透圧ポンプにて28日間持続皮下投与し、対照群には生理食塩水を同様の方法で投与した。投与完了後に腎組織を採取し、マッソン・トリクローム染色と定量的PCR (RT-qPCR) にて両群の腎障害の有無を評価した。また、キャピラリー電気泳動・フーリエ変換型質量分析計により腎組織に対するメタボローム解析を行った。

【結果・考察】 腎採取時のマウスの体重は両群間で有意差を認めなかった。FK506群では病理組織学的に尿細管と間質に線維化がみられた。RT-qPCRでは尿細管・間質の線維化マーカーであるActa2と、尿細管障害マーカーであるKim1がFK506群にて対照群に対し有意に高値であった。メタボローム解析では65種類の代謝物に有意差を認めた。そのうち18種類がアシルカルニチンを含めたカルニチン関連代謝物であり、最大の割合 (約3割) を占めた。これら全てのカルニチン関連代謝物はFK506群にて対照群と比較し、有意に低値であった。このことはカルニチンの不足がタクロリムス腎症の病態において主要な役割を果たすことを示唆している。また、両群で体重に有意差はないため、FK506群におけるカルニチン低値は摂取量に起因するものではなく、生体内での合成や再吸収の障害によるものと推察される。カルニチンは脂肪酸の β 酸化に必須の代謝物であり、ミトコンドリアの保護作用もあるため、カルニチン減少による β 酸化の抑制やミトコンドリアの機能低下がFK506による腎障害の原因となった可能性がある。

【結論】 メタボローム解析を活用し、タクロリムスが慢性腎障害を引き起こす機序の一部を明らかにした。今後、カルニチン及びその関連代謝物に着目して、タクロリムス腎症の発症機序のさらなる解明を進めたい。

3-C-O17-1

臨床試験における候補者のスクリーニング脱落に伴い生じる心理的影響に関する検討

○島津 裕^{1,2}、深堀 理^{1,2}、澤田 武志^{1,2}、老本 名津子^{2,3}、上森 美和子^{2,4}、安田 愛^{2,5}、穂積 順子^{2,6}、高倉 昭治²、中島 貴子^{1,2}

¹京都大学大学院医学研究科 早期医療開発学、²京都大学医学部附属病院 次世代医療・iPS細胞治療研究センター、³京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 臨床研究支援部、⁴京都大学医学部附属病院 薬剤部、⁵京都大学医学部附属病院 看護部、⁶京都大学医学部附属病院 検査部

【目的】臨床試験においては最終的に被験者として選ばれない、スクリーニング脱落（以下、SFとする）候補者が発生する。健常人対象の試験においては、多くの場合、脱落の理由は開示されない。一方、疾患対象の試験においては、その理由は病状によることが多く、説明されることもある。試験デザインによる脱落理由の開示率の違いやSF候補者の心理的影響について調査した。

【方法】PubMedおよび医中誌を用いて、脱落理由の開示率や、SF候補者の心理的影響について検討した文献の検索を行った。

【結果】PubMedにて“Clinical Trials” AND “Screening Failure”で検索したところ、24件の文献を認めた（SF発生率について：7件、SFの原因について：5件、SFを減らす工夫について：2件、その他：10件）。医中誌にて“臨床試験”AND“スクリーニング”AND“脱落”で検索を行ったところ、27件の文献を認めた（SF候補者について：14件、SF一般について：3件、SF発生率について：2件、SFの原因について：1件、SFを減らす工夫について：1件、その他：6件）。しかしSF候補者の心理的影響に関する文献を見つけることができなかった。

【結語】臨床試験におけるSF候補者に生じる心理的な影響については研究されていなかった。候補者を含めて、Patient Centricityに基づく臨床試験の実現を目指し、当センターでの取り組みを紹介する。

3-C-O17-2

静岡県治験ネットワーク参加施設を対象とした一括審査に関する現状調査

○清水 幹裕¹、小田切 圭一¹、名波 章子²、乾 直輝^{1,3}

¹浜松医科大学医学部付属病院臨床研究センター、²ふじのくに医療城下町推進機構 ファルマバレーセンター、³浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

【目的】

人を対象とする生命科学・医学研究に関する倫理指針(倫理指針)では、多機関共同研究を行う際に、原則として一の倫理審査委員会による一括した倫理審査(一括審査)を行うことを求めている。しかし、実際は共同研究機関毎に個別の倫理審査委員会で審査を受けていることも多い。研究機関毎に個別審査を実施している様々な理由があると推測されるが、今まで一括審査実施の可否や実施できない理由を調査した報告はない。そこで我々は、静岡県において治験や臨床研究を積極的に実施している医療機関を対象に、一括審査実施の可否や、実施できない理由を明らかにすることを目的にアンケート調査を行った。

【方法】

静岡県治験ネットワークに参加している27施設を対象にアンケートを実施した。アンケートでは、一括審査実施の現状、一括審査を行っている施設には実施に至った理由、一括審査を行っていない施設には実施できない理由等を調査した。

【結果・考察】

アンケート回答率は81.5%(22/27施設)であった。回答を得たうちの1施設は学会発表について同意が得られなかったため本発表の分析から除外した。21施設中一括審査を実施可能な機関は28.6%(6施設)であった。

一括審査実施可能機関に対して、なぜ一括審査を実施するに至ったのか尋ねたところ”倫理指針の改定により原則として一括審査を実施することとなったから”や”企業等からの要望があったため”といった意見が見られた。

一括審査を実施していない機関では、一括審査を実施できない理由として”仕組みや手順の作成ができない”が最も多く、次いで”委員会事務局のリソース不足”があげられた。

今後一括審査を行うためにはどのような課題を解決すべきか、一括審査を実施していない機関に尋ねたところ、手順書の作成や仕組みづくりといった事務的な手続きに関する問題と、人的リソース不足や委員会の負担に対する懸念といった実務的な問題の2つの課題が存在することが明らかとなった。これら2つの課題については、多くの施設が一括審査を行っている施設の手順書及び支援体制に関する情報の共有を望んでおり、情報共有が一括審査実施に向けて重要な要素であることが示唆された。

【結論】

静岡県治験ネットワークに参加している医療機関における、一括審査の実施状況は約3割とまだまだ低い状況であった。また、一括審査が実施できない理由と今後の課題を明らかにすることができた。

3-C-O17-3

浜松医科大学における、研究者主導臨床研究(介入研究)の質の向上に向けた取り組み

○小田切 圭一¹、木山 由実¹、坪田 裕美¹、清水 幹裕¹、渡邊 裕司²、乾 直輝^{1,3}

¹浜松医科大学医学部附属病院臨床研究センター、²浜松医科大学、³浜松医科大学臨床薬理学講座

【目的】 浜松医科大学では、平成28年から臨床研究倫理委員会に申請された自施設の研究者が主導するすべての介入研究に対して、臨床研究センターの教職員による、研究の科学性と倫理性の向上を目的とした研究計画書のブラッシュアップを行ってきた。今回、我々が行ってきたブラッシュアップの質の向上をはかる目的でアンケート調査を行ったので、その結果と改善点などを報告する。

【方法】 令和4年2月から令和5年5月までの期間に、生命科学・医学系研究倫理委員会に新規申請された介入研究17課題の研究責任者と申請者など25名に、1) ブラッシュアップの満足度と要した時間や担当者の対応など(5項目)、2) 科学的質の向上への貢献(8項目)(以上、5段階のリッカートスケール)、3) 研究計画書の記載が難しかった項目(複数回答)についてのアンケートをgoogle formで実施した。アンケートで得られた情報はCSポートフォリオ分析を行い、ブラッシュアップにおける維持すべき点と改善をすべき点を抽出した。

【結果・考察】 アンケートは23回答が得られた。ブラッシュアップに対する全般的満足度は平均で4.97ポイント(pt)と極めて高い評価を受けた。またブラッシュアップが研究の科学性の向上に貢献したかという設問に対しても4.96ptと高い評価を受けた。CSポートフォリオ分析の結果から、全般的な満足度において担当者の対応(5.0pt)とブラッシュアップの理解のしやすさ(4.91pt)は良好な評価を受け、これらは今後も維持すべき点として抽出された。一方、ブラッシュアップに要する時間(4.21pt)が相対的に低評価であり改善すべき点として抽出された。また、研究の科学性の質の向上への貢献に関連した項目では、研究の方法とデザイン(5.0pt)、研究目的(4.86pt)への修正提案は良好な評価を受け、今後も維持すべき点として抽出されたが、目標症例数とその設定根拠(4.68pt)、統計学的解析方法(4.73pt)についての修正提案が改善すべき項目として抽出された。

【結論】 我々が実施してきた研究計画書のブラッシュアップに対する研究者の全般的満足度と研究の科学性の向上への貢献は高い評価を受けた。一方では、CSポートフォリオ分析から、ブラッシュアップに要する時間の短縮と、統計関連事項が今後の改善すべき点であることが明らかになった。

3-C-O17-4

COVID-19パンデミック下での事業継続及び感染拡大防止を目指した唾液PCR検査による無症候性感染者積極的スクリーニングの有用性の検討

○富田 典子¹、寺田 純子¹、上村 夕香理¹、熊谷 ほのか¹、和山 行正²、池田 昌人²、三上 礼子¹、杉浦 亙¹、木村 基¹

¹国立国際医療研究センター臨床研究センター、²SB新型コロナウイルス検査センター株式会社

【目的】

COVID-19流行下においては、無症状者を介した感染拡大が懸念されてきた。2020年2月にダイヤモンド・プリンセス号において発生したCOVID-19集団感染では、643名の感染者のうち約18%が無症候性と報告された。先行研究ではSARS-CoV-2 infectivityのピークは症状発現前であることが提唱されてきた。このような背景のもと日本の大手企業では、職員の感染に対する恐怖心無くし、集団感染を防止するための対策を行ってきた。本研究では、事業継続と感染拡大防止に対する定期的唾液PCR検査による無症候性感染者の積極的スクリーニングの有用性について調査した成果を報告する。

【方法】

SB新型コロナウイルス検査センター株式会社で唾液PCR検査を受けたソフトバンク株式会社職員を対象とし、唾液PCR検査においてCt値40以下の場合に無症候性感染者と定義した。2020年10月から2022年5月における無症候性感染者の経時的変化を調査し、日本国内及び対象企業における有症状者を含めた感染者数の推移と比較した。また、唾液PCR検査実施前後における職員の意識変化について調査した。

【結果・考察】

調査期間中に月毎に約1.4回の頻度で唾液PCR検査を実施し、延べ検査数は102,104人であった。無症候性感染者の推移は国内および対象企業におけるCOVID-19感染者数の推移と同様の傾向にあった。唾液PCR検査で抽出された無症候性感染者は313人（0.31%）であった。対象企業におけるCOVID-19感染者の月平均発生率（0.45%）は、日本における月平均発生率（0.34%）の約1.3倍であったが、これは無症候性感染者の積極的スクリーニングによるものと考えられた。意識調査では、回答が得られた3,082人のうち2,416人（78.3%）が、検体採取の簡便さや感染の有無を確認できる安心感から継続受検を希望していた。また590名（19.1%）が、さらなる感染対策を講じるなど前向きな行動変容を示し、より安心して業務に取り組めるようになったことが伺えた。

【結論】

以上より、企業等における定期的唾液PCR検査による積極的スクリーニングの導入は、感染症パンデミックにおいて無症候性感染者の早期抽出と隔離ができるという点で事業継続の安定感をもたらし、感染拡大防止に貢献できる有効な対策であると考えられた。

3-C-O17-5

研究者・支援者の共通理解によるQuality by Designの実装に向けたリスク管理表の提案

○岡崎 愛¹、神山 直也²、吉田 幸恵³、広田 沙織⁴、浅野 健人⁵、菅野 仁士⁶、大塚 俊昭⁶、筒泉 直樹⁵、上村 尚人⁷、松山 琴音⁶

¹東京医科歯科大学、²旭川医科大学病院、³千葉大学医学部附属病院、⁴順天堂大学健康総合科学先端研究機構 免疫治療研究センター、⁵大阪大学医学部附属病院、⁶日本医科大学医学部、⁷大分大学医学部臨床薬理学

【目的】ICH E8R1「臨床試験の一般指針」では、Quality by Design (QbD) の方法として、質に関する重要な要因（以下CTQ要因）に焦点を当てることと、リスクに応じたアプローチによるリスク管理とが含まれる。しかし、CTQ要因はまだ現場に浸透しておらず、リスク評価やリスク管理といった取り組みの多くは支援者を中心として実施されている場合が多く、研究者には十分に認識されていない。そこで、QbDにおける研究者と支援者との対話や認識の共通化にも活用可能なリスク管理表について検討を行った。

【方法】R4年度AMED研究開発推進ネットワーク事業（松山班）の活動において、公表されている既存のリスク評価・管理のためのツールに基づき、リスク管理表の原版を作成した。また、QbDとのつながりを意識できるよう、CTQ要因や品質許容限界（Quality Tolerance Limits；QTL）の項目を設定した。また、研究者と支援者が共にリスクに関する全体像を把握できるよう、必要な情報を1枚にまとめられるようなデザインとした。

【結果・考察】誰でも使用することが可能にするために、汎用性の高いMicrosoft Excelにて、リスク事象毎に当該リスクの評価、原因と対策、CTQへの該当性、管理者および対応者、モニタリング方法、QTLならびに対策実施のトリガー・ポイントを記載できるシートとして新たなリスク評価法を作成・提案した。また、各項目に関する参考説明を記載したほか、別シートにて記載例を作成した。松山班では、QbDによる計画立案に向け、研究の全体像を可視化し、把握するための対話を支援するツールとしてQbDコミュニケーションシート（A3シート）を提案しており、本リスク管理表はA3シートを用いた対話の中で研究者と支援者とが一緒になって作成することを想定している。QbDにおいては、リスク評価の結果を適切に研究デザインやプロセスに反映するため、モニタリング担当者やデータマネジメント担当者のみならず、研究者やスタディマネージャーなども適切にリスク評価に関与することが必須であり、本リスク管理表はそのための支援を可能にすることが期待される。

【結論】QbDにおけるリスク評価は、研究計画立案時のみならず、研究実施中の適切なリスク管理や、必要に応じたリスクの再評価や管理方法を見直すことが重要である。今後は本リスク評価表を活用した研究支援を実施し、QbDへの貢献度の評価や評価表の見直しを行っていく予定である。

3-C-O17-6

Quality by Designを用いた研究計画立案及び実装を可能とする研究支援体制構築に向けた実施計画書作成支援ツールの作成

○松山 琴音¹、浅野 健人²、大塚 俊昭³、菅野 仁士¹、神山 直也⁴、筒泉 直樹²、広田 沙織⁵、岡崎 愛⁶、吉田 幸恵⁷、上村 尚人⁸

¹日本医科大学医療管理学、²大阪大学医学部附属病院未来医療開発部、³日本医科大学大学院医学研究科公衆衛生学、⁴旭川医科大学病院臨床研究支援センター、⁵順天堂大学健康総合科学先端研究機構免疫治療研究センター、⁶東京医科歯科大学統合イノベーション機構ヘルスサイエンスR&Dセンター、⁷千葉大学医学部附属病院総合医療教育研修センター、⁸大分大学医学部臨床薬理学

【目的】良質かつ責任ある臨床研究を計画し、実施することは重要であり、医学の発展に資する臨床研究への効果的なブラッシュアップが必要である。限られたリソースで臨床研究を効率的に実施するには臨床研究の計画立案の段階でCritical to Quality factor (CtQ要因) を特定し、リスク要因の特定や品質管理目標を明確化するとともにチーム内で共有することが重要であるが、Quality by Design (QbD) のプロセスを重視した研究支援手法は確立されていない。そこで本研究では、リソースが限られた試験でも出口目標を達成可能な研究計画が実装できることを目標に、QbDによるメリハリのある質の組み込みを、経験の少ないチームでもできるツールの開発を目指すこととした。

【方法】QbDによる研究計画立案に必要な要素をResearch Question構築の段階から、順を追って実施計画書のブラッシュアップに必要な要素について、フローチャートに整理した。多くの研究機関では利活用可能なリソースが限定されるため、研究固有のプロセスを明確化するための意思決定支援プロセスシートとして、Six Sigmaの手法を用いたQbDコミュニケーションシートの構築をし、リスク要因の管理や品質管理目標を明確にして、実施段階におけるプロセスを明確化した。

【結果・考察】本研究ではまず、QbDによる計画立案が可能となる業務プロセスについて、PICO/PECOの特定からTarget Product Profileの作成、実施計画書概要の作成、フルプロトコル作成とリスク評価、フィージビリティに関する検討とプロトコルの完成までに、研究者、支援者間でどのような役割分担を実施するか、成果物と構成する要素に基づいたプロセスフローを完成させた。また、研究の出口戦略と目指すべき計画について、Six sigma及びトヨタ式生産管理方式で知られるA3シートを応用することで、研究チームがプロトコルブラッシュアップ時に考慮すべき要因を可視化したQbDコミュニケーションシートを構築し、研究者側が記載すべき項目と支援者との対話によりプロセスを可視化できるようにした。これらの使用方法と事例を添えて公開を行った。

【結論】リソースが限られた研究でいち早くE8R1ガイドラインに即した形での研究計画の立案は喫緊の課題であり、本ツールはQbDによる計画立案において役立つものと考えられる。本研究の成果により、我が国における臨床研究の質の改善にも大きく貢献するものと確信する。

3-C-O18-1

BPA前後でリオシグアトの薬物動態を検討したCTEPHの9症例

○龍口 万里子¹、佐藤 亮太²、秋田 敬太郎²、三浦 基靖³、内田 信也³、乾 直輝¹、前川 裕一郎²、渡邊 裕司¹
¹浜松医科大学臨床薬理学・臨床薬理内科、²浜松医科大学第三内科、³静岡県立大学薬学部実践薬学部

【目的】慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の治療として、バルーン肺動脈形成術(BPA)と可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアトとのハイブリッド療法が日本では主流となっている。BPA治療はCTEPH患者の肺循環の血行動態を改善させるため、血管拡張薬の強度を変化させる可能性が考えられる。BPA治療前後でリオシグアトの血中濃度を測定し、リオシグアトの薬物動態の変化を検討した。【方法】リオシグアト服用中のCTEPH患者9名(男性2名、女性7名)を対象に、BPA治療前とBPA治療終了3ヶ月後の平均肺動脈圧、肺血管抵抗、NT-proBNP測定、並びに6点(リオシグアト服用前、1回量服用後0.5、1、2、3、5時間)の静脈採血を施行した。LC/MS/MS法により、リオシグアトの血中濃度を測定し、1日服薬量と体重で補正して AUC_{0-5h} を算出した。【結果】1. 全症例でBPA治療後はWHO-FCはIと改善し、NT-proBNPは正常値まで低下し、BPA前と比較して平均肺動脈圧と肺血管抵抗の低下を認めた。2. BPA後のリオシグアト AUC_{0-5h} は、25%以上の変化を有意とみなす時、BPA前と比較して5症例で増加、1症例で低下、3症例で変化なしを認めた。9症例のBPA治療前とBPA治療後におけるリオシグアト AUC_{0-5h} の幾何平均値(幾何学的変動係数)はそれぞれ、1.91(0.96)、2.23(2.31)で $P=0.164$ であった。【結論・考察】9症例のBPA治療前後のリオシグアトの AUC_{0-5h} の有意差は認められなかったがBPA治療後にリオシグアトの AUC_{0-5h} が増加傾向を認めた。そのアセスメントとしては、BPAによって酸素化が改善し、消化管からのリオシグアトの吸収が上昇した可能性が考えられた。

3-C-O18-2

SARS-CoV-2のウイルス動態に焦点を当てたエンシトレルビルの抗ウイルス効果に関するモデリング & シミュレーション

○山口 大地、清水 亮輔、窪田 竜二

塩野義製薬株式会社医薬開発本部プロジェクトマネジメント部臨床薬理部門

【目的】 SARS-CoV-2による感染症に対する治療薬であるエンシトレルビルの承認用法用量は1日1回5日間（初日は負荷用量として375 mg, 2～5日目は維持用量として125 mg）の反復経口投与であり、症状発現から3日目までに投与開始された患者で有効性が推定された。これまでにSARS-CoV-2のウイルス動態を説明可能な数理モデルを構築していたことから¹⁾、本研究ではエンシトレルビル投与後のウイルス動態を説明できる薬効モデルを構築した。さらに、様々な投与条件におけるウイルス動態予測から承認用法用量の適切性を評価した。

【方法】 エンシトレルビルの薬効モデルはSARS-CoV-2のウイルス動態モデル¹⁾に基づき、本剤の母集団薬物動態モデル及び第2/3相臨床試験の鼻咽頭ぬぐい液から採取した総ウイルスRNA量データ²⁻⁴⁾から構築した。抗ウイルス作用の薬力学的モデルとして E_{max} モデルを選択し、抗ウイルス活性 (EC_{50}) はヒト初代培養気道上皮細胞を用いたSARS-CoV-2に対する最小値及び最大値を用いた。また、症状発現から投与開始までの時間と本剤による最大薬効 (E_{max}) の関係性を評価した。構築したモデルで、投与期間を1～10日に変更した場合のウイルス動態を予測した。解析にはNONMEMを用いた。

【結果・考察】 エンシトレルビルによるウイルス量減少効果を説明するため、濃度依存的にウイルス消失を促進し、症状発現から投与開始までの時間によって E_{max} が指数関数的に減弱するモデルが選択され、症状発現1日後に投与開始した場合と比べて5日後で約10%にまで減弱すると推定された。様々な投与条件でのシミュレーションでは、最小 EC_{50} の場合、本剤によるウイルス量減少効果は投与条件に関わらず同程度と考えられた。最大 EC_{50} では、5日間投与において未投与時と比較した際の最大ウイルス減少量を達成でき、10日間投与と同程度の薬効が期待できることが示された。

【結論】 エンシトレルビル投与時のSARS-CoV-2ウイルス動態及び症状発現から投与開始までの時間と薬効の関係性を説明できるモデルを構築できた。本剤の投与期間を延ばしても期待されるウイルス減少効果は変わらないというシミュレーション結果は、承認用法用量の適切性を支持するものであった。

【参考文献】 ¹⁾ Yamaguchi D et al. Abst., 10303. PAGE 2023. ²⁾ Mukae H et al. AAC. 2022. ³⁾ Mukae H et al. Clin Infect Dis. 2023. ⁴⁾ Yotsuyanagi H et al. Medicine (Baltimore). 2023.

3-C-O18-3

シトクロムP450 2D6遺伝子多型を考慮したアトモキセチンおよびその4-水酸化体と脱メチル体代謝物のヒト体内動態予測

○清水 万紀子¹、上原 正太郎²、大山 勝宏³、田中 庸一⁴、齋藤 嘉朗⁴、末水 洋志²、吉田 さやか⁵、山崎 浩史¹
¹昭和薬科大学、²実験動物中央研究所、³東京薬科大学、⁴国立医薬品食品衛生研究所、⁵奈良県総合医療センター

【目的】注意欠陥・多動性障害治療薬アトモキセチンおよび抗うつ薬パロキセチンはシトクロムP450 2D6 (CYP2D6)のプロブ薬として知られており、後者はCYP2D6阻害薬としてもよく知られている。CYP2D6遺伝子には野生型であるCYP2D6*1に比較して、CYP2D6*10などの酵素機能低下を伴う変異が多数報告されている。本研究ではアトモキセチンおよび阻害剤であるパロキセチン投与ヒト肝移植マウスから得られた体内動態情報からアトモキセチンおよびその代謝物のヒト体内動態を予測した。【方法】ヒト肝移植マウス血中および尿中のアトモキセチンおよび二種の酸化的代謝物濃度およびパロキセチン濃度を実測した。簡素な生理学的薬物動態 (PBPK) モデル手法でアトモキセチンのヒト血中および尿中濃度推移の予測を試みた。さらにアトモキセチンを服用している小児患者の血中薬物濃度との比較を行った。【結果と考察】パロキセチン前投与したヒト肝移植マウスのアトモキセチンおよびアトモキセチン脱メチル体のAUCは、パロキセチン投与なしに比較して高値を示した。一方、アトモキセチン水酸化体濃度はパロキセチン前投与により低値を示した。ヒト肝移植マウスの実測血中濃度から、ヒト仮想投与血中濃度曲線を作成したところ、本薬服薬小児患者血中濃度に一部一致した。さらに、パロキセチン前投与ヒト肝移植マウスのアトモキセチン血中濃度推移からヒトCYP2D6*1等の野生型アレルを有しないヒトのアトモキセチンおよび代謝物の血中濃度推移を予測したところ、小児患者血中濃度にほぼ一致した。予測尿中アトモキセチンおよび代謝物濃度比は野生型アレルの有無によって相違があることが推察された。以上のことから、パロキセチン前投与ヒト肝移植マウスから小児患者血中および尿中濃度の予測が可能であると推察された。【結論】CYP2D6阻害剤併用および非併用ヒト肝移植マウスのアトモキセチン体内動態情報からヒトアトモキセチン体内動態予測が可能であると推察された。アトモキセチンの小児患者において非侵襲的に採取可能な尿中薬物濃度からCYP2D6遺伝子型の予測の可能性が示唆された。

3-C-O18-4

日本人腎移植患者におけるミコフェノール酸の母集団薬物動態モデルの構築

○鈴木 雄基^{1,2}、松永 典子³、青山 隆彦¹、尾上 知佳⁴、長谷川 千尋¹、飯田 理文¹、藤 秀人⁴、北原 隆志⁵、辻 泰弘¹

¹日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室、²キッセイ薬品工業株式会社開発統括部、³長崎大学病院薬剤部、⁴富山大学薬学部医療薬学研究室、⁵山口大学大学院医学系研究科臨床薬理学講座

【目的】 ミコフェノール酸 (MPA) のプロドラッグ体ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、広く使用されている免疫抑制剤である。MMFは経口投与後に体内に吸収され、活性体MPAに加水分解される。MPAは肝臓にて薬理活性がないグルクロン酸抱合体 (MPAG) に代謝される。MPAGは胆汁中に排泄され、腸管内で加水分解を受け再びMPAとなり吸収される。MMFの個別化投与設計の有用な指標としてMPAのAUC₀₋₁₂が報告されているが、MPAの吸収遅延および腸肝循環など薬物動態の大きな個体間変動が知られている。本研究ではMPAの薬物動態を予測する母集団薬物動態 (popPK) モデルを構築し、モデルに基づいた推奨投与量を提案することを目的とした。

【方法】 2011年4月から2019年9月の間に長崎大学病院にてMMFを投与された腎移植患者42例を対象とした。得られた血中MPA濃度312点を基に非線形混合効果モデルプログラム (NONMEM 7.5.1) を使用してpopPKモデルを構築した。吸収過程にはゼロ次吸収、一次吸収および吸収コンパートメントを含め網羅的に数理モデルを検討した。消失過程には一次消失に加えて腸肝循環を含むモデルを検討した。構築したpopPKモデルを使用し、腎移植患者におけるMPAのAUC₀₋₁₂を予測した。本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会 (14052645-6) および日本大学薬学部臨床研究に関する倫理審査委員会 (19-018) の承認を得て実施した。

【結果・考察】 MPAの薬物動態は吸収過程にラグタイムを含むゼロ次および一次吸収を組み込んだ2-コンパートメントモデルで記述された。消失過程には中心コンパートメントからの一次消失が選択され、腸肝循環は有意なモデルとして選択されなかった。構造モデルはアロメトリースケーリングを基本とし、共変量としてクリアランスに腎機能およびアルブミン値、バイオアベイラビリティに移植後経過日数が選択された。構築したモデルを基にAUC₀₋₁₂を予測した結果、移植後早期は1回投与量を500-1000 mgとし、その後腎機能及びアルブミン値に応じて用量調節することで、目標とするAUC₀₋₁₂を達成する可能性が高いことが示唆された。

【結論】 本研究では、吸収過程に着目しMPAの薬物動態を適切に記述できるモデルを構築した。MPAの薬物動態には腎機能、アルブミン値および移植後経過日数が影響することが明らかとなった。本モデルから得られた知見は日本人腎移植患者における個別投与量の検討に貢献できると考えられる。

3-C-O18-5

自発有害事象報告事例に散見される単独処方患者での責任酵素遺伝子多型に伴う仮想薬物血中および肝中濃度上昇

○山崎 浩史¹、大山 勝宏²、上原 正太郎³、田中 庸一⁴、齋藤 嘉朗⁴、末水 洋志³、清水 万紀子¹

¹昭和薬科大学、²東京薬科大学、³実験動物中央研究所、⁴国立医薬品食品衛生研究所

【目的】多様な薬物相互作用等に起因する副作用が疑われる報告症例を収集した「医薬品副作用データベース (JADER)」を用いた解析研究が展開されている。それらの症例の中には、医薬品単独処方による事象報告も含まれている。これら有害事象の一因に薬物代謝酵素の遺伝子多型に基づく機能低下の寄与も想定されることから特定集団の仮想薬物血中と肝中濃度を推定した。【方法】主にチトクロム P450 3A4、2C9および2D6により代謝消失されるアトルバスタチン、セレコキシブとジクロフェナクおよびアトモキシチンをモデル薬物とした。JADER登録事例中、上記薬物それぞれ単独処方にて減量または服薬中止に至った258、150、56および14患者の薬物曝露由来と推定される有害事象率を経時的に集積した。薬物酸化反応のin vitroまたはin vivo責任酵素寄与率と当該変異型酵素のin vivo機能低下を加味した肝固有クリアランス値を用い、仮想経口投与後の薬物血中と肝中濃度を推定した。【結果と考察】アトルバスタチン、セレコキシブ、ジクロフェナクおよびアトモキシチンの減量または服薬中止に至った事例は、単独処方登録事例の約53%、19%、13%および24%であった。P450 3A4.16および2C9.3をホモ接合型で持つ仮想患者の場合、アトルバスタチンとセレコキシブの推定血中および肝中濃度はいずれも3-4倍程度上昇した。ジクロフェナクおよびアトモキシチンの責任酵素寄与率は、in vitro に比較してin vivoでやや低値を示す乖離があるものの、P450 2D6.10をホモ接合型で持つアトモキシチン服用小児患者での肝中曝露は数倍程度の上昇が見込まれた。【結論】薬物由来の有害事象には様々な要因があるが、単独処方時には責任酵素遺伝子多型がもたらす薬物毎の肝中曝露増大も、酵素阻害薬併用時と同様に、処方薬減量または服薬中止をもたらし肝有害事象を惹起しうるということが推察された。

3-C-O19-1

TGF- β 3は骨髄細胞のM2マクロファージへの分化を抑制する

○小南 春祐¹、富松 聖史¹、梶浦 僚太¹、田中 翔大¹、岡田 欣晃¹、尾花 理徳^{1,2}、藤尾 慈^{1,2}

¹大阪大学薬学研究科臨床薬効解析学分野、²大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部

【目的】心筋梗塞(MI)は心不全の主要な発症要因の1つである。MI後の心不全発症過程において、炎症細胞、特にマクロファージが産生するTGF- β が重要な役割を演じることが知られている。TGF- β はTGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3の3つのアイソフォームが同定されている。これまで、TGF- β の研究ではTGF- β 1に焦点を当てたものがほとんどであった。本研究では心不全新規治療法の開発を目指し、マクロファージ分化におけるTGF- β 3の機能を明らかにすることを目的とした。

【方法・結果】C57BL/6J雄性マウスの左前下行枝を結紮することでMIモデルマウスを作製し、心臓組織における各種TGF- β の経時的な発現変動を定量的RT-PCRにて解析した。その結果、TGF- β 1はMI後4日目、TGF- β 3はMI後7-14日目に発現がピークを迎えたことから、TGF- β 3はTGF- β 1とは異なった発現様式を示すことが明らかになった。そこで次に、骨髄由来マクロファージ(BMDM)分化系を用いて、in vitroでマクロファージにおけるTGF- β 1、TGF- β 3の発現様式を検討した。C57BL/6J雄性マウスの脛骨から骨髄を採取後、セルストレーナーを通して骨髄細胞を単離した。溶血処理後、M-CSFを含むRPMI1640で6日間培養することで、BMDMに分化させた。骨髄細胞とBMDMでTGF- β の発現を定量的RT-PCRで比較した結果、TGF- β 1は発現に差が認められなかったのに対し、TGF- β 3はBMDMで発現が上昇した。そこでTGF- β 3のマクロファージ分化への影響を明らかにするため、培養骨髄細胞をTGF- β 3で刺激し、Flow cytometryにて解析を行った。その結果、TGF- β 3刺激群において、M2マクロファージを示すF4/80+CD206+細胞の割合が顕著に低下することが明らかになった。更にTGF- β 3の発現を定量的RT-PCRにて解析した結果、TGF- β 3刺激群においてTGF- β 3の発現が上昇する傾向にあった。以上から、TGF- β 3はM2マクロファージ以外のサブセットが産生しているものと考えられた。

【考察】本研究から、TGF- β 3はM2マクロファージ以外のサブセットにより産生され、骨髄細胞のM2マクロファージへの分化を抑制することで炎症反応を遷延する可能性が示唆された。

3-C-O19-2

新生仔ラット心筋細胞において、脱分化マーカーRunx1は心筋細胞の幼若化と増殖を促進する

○鈴木 翔大¹、亀谷 祐介¹、梅田 綾香¹、西中 康介¹、江川 果穂¹、田中 翔大¹、岡田 欣晃^{1,2}、尾花 理徳^{1,2,3,4,5}、藤尾 慈^{1,2,3}

¹大阪大学薬学研究科臨床薬効解析学分野、²大阪大学感染症総合教育研究拠点、³大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部門、⁴大阪大学国際医工情報センター、⁵大阪大学放射線科学基盤機構付属ラジオアイソトープ総合センター

【目的】

心不全患者数の増加が大きな問題になっている。心不全が発症する根本的な原因は、心筋細胞が生直後に増殖能を失うため、成人の心臓の再生能力が低いことにある。従って、心筋細胞の増殖を誘導することは、新たな心不全治療戦略となり得るため、本研究では、生直後の心筋細胞の増殖制御機構の解明を試みた。近年、哺乳類の心筋細胞は増殖に先立ち脱分化することから、脱分化が増殖に必須であると考えられるようになっている。脱分化した心筋細胞では、Runx1が発現上昇することが報告されているが、Runx1の心筋細胞増殖における役割は不明な点が多いのが現状である。本研究では、心筋細胞におけるRunx1の生物学的意義を明らかにすることを目的とし検討を行った。

【方法】

実験には、新生仔ラット心筋細胞(NRCM)を用いた。遺伝子のノックダウンにはsiRNAを用い、NRCM播種24時間後にsiRNAを導入し、導入の48時間後に解析を行った。遺伝子の過剰発現にはアデノウイルスベクターを用い、細胞播種時の感染から72時間後に解析を行った。増殖に与える影響の評価には抗Ki-67抗体を用いた蛍光免疫染色を用いた。また、Runx1過剰発現NRCMのRNA-seq解析により網羅的に遺伝子発現解析を行い、Runx1が心筋細胞増殖に影響を及ぼすメカニズムを探索した。

【結果・考察】

NRCMをウシ胎児血清(FBS)存在下で培養すると増殖活性が上昇する。そこで、FBS存在下で培養したNRCMでRunx1の発現を評価したところ、Runx1の有意な発現上昇が見られた。次に、Runx1をノックダウンまたは過剰発現し、Runx1増殖への関与を検討した。Runx1をノックダウンすると増殖中のNRCMの割合が有意に減少し、Runx1を過剰発現させるとその割合が有意に上昇したことから、Runx1が心筋細胞の増殖に対して必要十分であることが示唆された。最後に、増殖に関与するメカニズムを探索するためRNA-seqを行った。その結果、幼若な心筋細胞で発現する遺伝子の発現量がRunx1過剰発現によって上昇しており、Runx1が心筋細胞をより幼若な状態に変化させることで心筋細胞の増殖を促進する可能性が示唆された。

【結論】

Runx1はNRCMの増殖に必要な十分であることが示され、Runx1による増殖誘導は心筋細胞の幼若化によるものである可能性が示された。

3-C-O19-3

成体マウス心臓において、YAPの活性化は、心筋炎による組織傷害からの修復に必須である

○梅田 綾香¹、亀谷 祐介¹、鈴木 翔大¹、西中 康介¹、江川 果穂¹、田中 翔大¹、岡田 欣晃¹、尾花 理徳^{1,2}、藤尾 慈^{1,2}

¹大阪大学薬学研究科臨床薬効解析学分野、²大阪大学先導的学際研究機構生命科学融合フロンティア研究部

【目的】心不全は、あらゆる循環器疾患の終末像である。心不全が発症する根本的な原因は、心臓の組織修復能が低いことにあるが、急性心筋炎では、一過性に心機能は低下するものの炎症終息後、多くの症例で心機能が回復することが臨床的に広く知られている。従って、心筋炎後にみられる心機能回復過程の分子基盤を解明することで、心臓の内因性の再生能力の活性化を機序とする心臓再生治療の開発に繋がると考えた。本研究は、マウス実験的自己免疫的心筋炎モデル(EAM)を用いて、EAMで機能低下した心臓が回復するメカニズムを、心筋細胞増殖に関与する転写調節因子YAPに着目して明らかにすることを目的とする。

【方法・結果】EAMモデルは、雄性Balb/cマウスをミオシン重鎖ペプチドで2回免疫することで誘導した。EAMモデルでは、心筋炎誘導（1回目免疫）後3週目に炎症がピークを迎え、心筋組織が障害され心機能が低下するが、炎症が終息した5週目においては組織的な回復が認められる。まず、心筋炎誘導後3週目において、心筋細胞の増殖に関与する転写調節因子YAPの活性化を免疫染色で検討し、YAPが核に局在することから、YAPの活性化が確認された。

そこで、成体での心筋細胞におけるYAPの機能を追求すべく、心筋細胞特異的にYAPを欠失させたマウス(YAP CKOマウス)を作製し、EAMを誘導後、0週、3週、5週のタイムポイントで心エコー解析を行った。その結果、EAM3週で一度低下した心機能は、EAM5週においてコントロール群では回復しているのに対し、YAP CKOマウスではその回復が認められなかった。次に、YAPは血管新生に関わるという可能性を考え、EAM5週においてCD31抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。その結果、YAP CKOマウスでは、コントロール群と比して血管密度が有意に低下していた。

以上の表現型の差異がどのような機序で生じたかを調べるために、EAM5週のマウスにおいて心筋細胞を単離し、RNA-seq解析を行った。GO解析の結果から、YAP CKOマウスではインターフェロン(IFN) γ 関連遺伝子の発現が有意に増加し、その下流にあるとされるケモカイン、脂肪酸代謝に関わる遺伝子群の発現が変化した。

【結論】EAMモデルにおいて、YAPは、IFN γ のシグナルを制御して、心機能の回復を促している可能性が示唆された。IFN γ は、心筋再生/血管新生を抑制することが知られており、新たな心不全治療標的になる可能性が示唆された。

3-C-O19-4

糸球体構成細胞ポドサイトにおけるGARPは糸球体硬化病変に関与する

○池田 明花理¹、尾花 理徳^{1,2}、山本 彩葉¹、坂井 響¹、田中 翔大¹、岡田 欣晃¹、藤尾 慈^{1,2}

¹大阪大学薬学研究科臨床薬効解析学分野、²大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部

【背景・目的】ポドサイトは、糸球体での血液ろ過に関わる細胞で、アルブミン等のタンパクが尿中に漏出するのを防いでいる。一方、ポドサイト障害はタンパク尿を伴い、糸球体病変に関与する。よって、ポドサイトは糸球体腎炎等の治療標的として注目されているが、ポドサイト障害の分子メカニズムについては未解明な点が多い。Glycoprotein A Repetitions Predominant (GARP)は膜表面蛋白で、主にTGF- β の成熟と活性化に働く分子として知られる。腎臓の遺伝子発現解析から、GARPが糸球体で高発現していることが明らかとなっているが、腎臓におけるGARPの機能は不明である。本研究では、糸球体構成細胞の内、ポドサイトに着目しGARPの機能を追究した。【方法・結果】糸球体におけるGARPの局在を調べるため、C57BL/6Jマウスの腎臓を用いて免疫染色を行った。その結果、ポドサイトはGARPを発現していることが明らかになった。このことは、培養ポドサイトを用いた検討からも裏付けられた。次に、腎病態とGARPとの関連性を検討するため、片腎摘出マウスにアドリアマイシン(ADR)を投与し、糸球体疾患モデルを作製した。単離糸球体を用いたウェスタンブロットによる評価の結果、ADR投与2週後で糸球体におけるGARPの発現が上昇した。さらにGARPの病態生理学的意義を検討するため、ポドサイト特異的GARP欠損(GARP cKO)マウスを作製した。GARP cKOマウス及びコントロールマウスに片腎摘出を施し、ADRを投与した。ADR投与2週後、両群間で尿中アルブミン/クレアチニン比に有意な差はなかった。一方、PAS染色像から糸球体硬化指数を評価した結果、GARP cKOマウスでは糸球体硬化が有意に抑制された。加えて、メサンギウム細胞マーカーであるPDGFR β に対する抗体を用いて免疫染色を行った結果、GARP cKOマウスでPDGFR β の発現が減少していた。【結論・考察】ポドサイトにおけるGARPは、糸球体病変に関与する可能性が示唆された。本研究結果が、糸球体病態形成の新たなメカニズム解明の一助になることが期待される。