

1-C-P-A1

非弁膜症性心房細動患者における直接経口抗凝固薬の服薬アドヒアランス向上を目指した動機付け面接法確立に向けた検討

○上田 祥貴¹、吉山 友二¹、澤田 恵美²、志賀 剛^{2,3}、SMAAP AF investigators⁴

¹北里大学薬学部地域医療薬学、²東京女子医科大学循環器内科、³東京慈恵会医科大学臨床薬理学、⁴Survey on Medication Adherence to Anticoagulant Drugs and Investigation of Improvement of Medication Adherence by an Educational Program in Nonvalvular Atrial Fibrillation.

【目的】非弁膜症性心房細動（NVAF）患者における直接経口抗凝固薬（DOAC）の有効性に直結するアドヒアランス向上は重要である。我々のSMAAP-AF試験（Survey on Medication Adherence to Anticoagulant Drugs and Investigation of Improvement of Medication Adherence by an Educational Program in Non-Valvular Atrial Fibrillation）では、ベースラインのアドヒアランスは高率であったが、試験中にアドヒアランス不良患者がいた。SMAAP-AF試験のアドヒアランス不良者のMI（Motivation Interview）シートを解析することで、アドヒアランス不良のNVAF患者に薬剤師が動機付け面接を改善することを目的とした。

【方法】SMAAP-AF試験で薬剤師が動機付け面接をMIシートに記入した168シートのうち、アドヒアランス不良とチェックした18シートを対象とした。まず、MIシートで薬剤師がアドヒアランス不良とチェックした患者指導の流れを質的に解析した。次に、アドヒアランス不良者の詳細を把握するため、SMAAP-AF試験での服薬遵守率とMIシートのアドヒアランスを調査した。

【結果・考察】薬剤師からみたアドヒアランスの評価は、感度は良いものの特異度が低く、アドヒアランス不良者の検出が弱いことが示された。薬剤師が服薬遵守率を正確に患者から得る必要性が示唆された。次に、観察期に服薬遵守率が90%未満の23名のうち、MIチェックシートでアドヒアランス不良とされた11名の介入期での服薬遵守率が90%未満の4名は、アドヒアランスの平均が65.4%とアドヒアランスが低いままであった。当該4名に対し、副作用の説明はなされていたが病気や治療の目的、効果についての話が少なく、患者に提示した解決策が技術的なことであった。動機付け面接法により、薬剤師はアドヒアランス不良者には原因を聞き、その解決策を指導していたが、その解決策がアドヒアランスに十分寄与しない可能性がある。

【結論】今後、副作用の把握ばかりではなく、脳梗塞の再発予防や薬の効果といった患者の服用する目的を認識させることにも重きを置くことが重要である。

1-C-P-A2

機械学習解析を用いた心不全治療薬の年齢別有効性の検討 —高知急性非代償性心不全レジストリ研究より—

○川田 敬^{1,2}、石田 智滉³、福田 仁⁴、兵頭 勇己⁵、浜田 知幸⁶、久保 亨⁶、相澤 風花^{2,7}、八木 健太^{2,8}、石澤 有紀^{2,9}、新村 貴博^{2,8}、合田 光寛^{2,7}、石澤 啓介^{2,7,8}

¹徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬学実務教育学、²徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学、³高知大学医学部附属病院薬剤部、⁴高知大学医学部脳神経外科学講座、⁵高知大学医学部附属医学情報センター、⁶高知大学医学部老年病循環器内科学講座、⁷徳島大学病院薬剤部、⁸徳島大学病院総合臨床研究センター、⁹医療法人倚山会田岡病院総合診療科

【目的】本邦では高齢化に伴い高齢心不全患者数が増加しており、これら患者における心不全増悪の抑制の重要性が高まっている。アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）及び β 遮断薬は左室駆出率が低下した心不全（HFrEF）患者に対するガイドラインに基づく治療薬の主軸である。しかしガイドラインの根拠となった知見は若年の心不全患者から得られたものであり、高齢心不全患者に対して心不全治療薬の有用性は不明である。本研究では、心不全治療薬の有効性について年齢別に従来の解析に加えて機械学習解析を用いて検討を行った。

【方法】急性非代償性心不全患者を対象とし、高知県6つの基幹病院が参加する多施設共同前向きコホート研究（Kochi YOSACOI study）を実施した。調査項目は心不全治療薬（ACE/ARB、 β 遮断薬）及び患者背景と全死亡（2年以内）との関連を検討した。心不全治療薬を含む生命予後に関連すると報告がある既存の因子を用いて、2年間の全死亡（2年以内）についてCox比例ハザードモデルにて評価した。また機械学習解析（勾配ブースティング決定木）を用いて、年齢との交互作用を検討した。さらに年齢との交互作用を認めた心不全治療薬について年齢別に層別化し、カプランマイヤー法にて検討を行った。

【結果・考察】急性非代償性心不全で入院した患者1,052名のうち314例のHFrEF患者を解析に組み入れた。このうち全死亡（2年以内）の患者は80人であった。Cox比例ハザードモデルにおける年齢の因子を含む多変量解析にて、ACE/ARBは有意差を認めたが（HR: 0.529、95% CI: 0.310 — 0.904）、 β 遮断薬では認められなかった（HR: 0.999、95% CI: 0.541 — 1.844）。また機械学習解析により、年齢と β 遮断薬の間に相互作用が認められ、80歳を境界に全死亡の抑制効果が失われることが示唆された。さらに β 遮断薬について年齢別にカプランマイヤー法にて検討したところ、80歳未満の患者では有意差をもって全死亡を抑制するが（ $P < 0.001$ ）、80歳以上の患者では有意差が認められない（ $P = 0.319$ ）ことが明らかとなった。以上の結果から、心不全治療薬のうち β 遮断薬は年齢別に全死亡抑制の効果が異なる可能性が示唆された。

【結論】心不全治療薬のうち β 遮断薬は年齢別に全死亡抑制効果が異なることが示唆された。また機械学習解析により、その効果の違いは80歳を境界とすることが明らかとなった。

1-C-P-A3

FAERSを用いた抗精神病薬による心室不整脈リスクの調査

○袴田 潤、橋口 正行、志賀 剛

東京慈恵会医科大学臨床薬理学講座

【目的】抗精神病薬による心臓突然死はよく知られているが、その原因のひとつに薬剤性QT延長症候群がある。QT延長に伴うTorsades de Pointes (TdP)、心室頻拍(VT)、心室細動(VF)は致死性不整脈とされ、重大な心性副作用である薬剤性QT延長症候群は、循環器系薬に次いで中枢神経薬に多いことが報告されている。そこで、FDAの自発報告データベース (FAERS) を用いて、QT延長/TdP/VT/VFの自発報告状況と患者の特徴を調査した。

【方法】2017年1月～2021年12月までのFDAの自発報告データベース(FAERS)を用いて、不整脈に関連する有害事象報告を収集した。調査対象とする抗精神病薬は日本で承認されている薬剤に限定した。QT延長/TdPまたは、TdP/VT/VFの報告例のリスクは、記述統計ならびに各薬剤のreporting odds ratio (ROR) と95%信頼区間を用いて評価した。RORは年齢、性別で調整した。【結果・考察】QT延長/TdP/VT/VFの生じた全報告症例は22,079例のうち、被疑薬として抗精神病薬(定型・非定型)の関与が疑われた症例数は3,335例であった。その3,335例の有害事象の内訳はQT延長:3,024例、TdP:293例、心室細動:198例、心室性頻脈:151例であった。患者特性としては、男性が51.8%、年齢は48.6±20.6歳であった。QT延長/TdPの調整RORは定型抗精神病薬のフルフェナジン(17.5)、レボメプロマジン(13.7)、プロクロルペラジン(12.5)、クロルプロマジン(10.7)、非定型抗精神病薬のオランザピン(10.5)、クエチアピン(10.3)の順に高かった。TdP/VT/VFはフルフェナジン(41.6)、プロクロルペラジン(8.6)、ハロペリドール(6.1)、クロルプロマジン(5.4)の順に高かった。定型抗精神病薬は非定型抗精神病薬よりRORが高い傾向が見られた。我々が過去に報告したJADERの調査においても、定型抗精神病薬が非定型抗精神病薬と比較してRORが高い傾向を示しており、本結果は同様の傾向が得られた。【結論】抗精神病薬による薬剤性QT延長症候群は非定型抗精神病薬と比較し定型抗精神病薬でRORが高い傾向が見られた。従って、日常診療において、特に定型抗精神病薬の治療を行う際は、薬剤性QT延長症候群を考慮したリスク&ベネフィットの評価と心電図モニタリングが必要と考えられる。

1-C-P-A4

ダプトマイシンとベザフィブラートの併用による横紋筋融解症の早期発見およびその症状悪化を未然に防いだ一例

○上原 渉¹、知念 徹²、上里 安範²、大野 慎一郎²、高槻 光寿²、潮平 英郎¹、石井 岳夫¹、諸見 牧子¹、中村 克徳¹

¹琉球大学病院薬剤部、²琉球大学病院第一外科

【目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 治療薬として使用されるダプトマイシン (DAP) の代表的な副作用として、クレアチニンフォスフォキナーゼ (CPK) の上昇を伴う横紋筋融解症が知られている。また、高脂血症治療薬ベザフィブラート (BEZ) においても、重大な副作用としてCPK上昇を伴う横紋筋融解症が知られている。これまで、DAPとスタチン系高脂血症治療薬の併用による横紋筋融解症発症リスクの上昇は多く報告されているが、フィブラート系薬との併用による同様の報告は無い。今回我々はDAPとBEZ併用による横紋筋融解症が疑われた患者の症状と所見を早期に発見し、悪化を未然に防いだ一例を経験したので報告する。【症例】[患者] 65歳女性、[診断名] 原発性肝細胞癌、MRSA菌血症 [内服薬] BEZ, 他数種類の内服薬を服用されていた。抗菌薬適正使用支援チーム (AST) ラウンドにて、MRSA菌血症に対してDAPの使用開始を確認した。当該患者の処方内容を確認すると、BEZの内服があることが判明した。DAP開始時のCPK値は18 U/Lであった。DAP開始8日目にCPKの上昇が確認された (2016 U/L) と同時に、患者から筋肉痛症状があることを聴取した。上記を担当医師へ速やかに報告し、DAPとBEZの両薬剤中止を提案した結果、どちらも中止となった。DAPとBEZの中止後5日目にピークアウト (334 U/L) し筋肉痛症状も改善した。DAP終了後も感染兆候の再燃なく治療経過は良好であった。CPK上昇の被疑薬であったBEZは中止のまま退院となった。横紋筋融解症に対する治療は特に要さなかった。【考察】DAPとBEZは、どちらも骨格筋の融解・壊死を誘発し、その結果横紋筋融解症を発症させるリスクを有した薬剤として知られているが、どちらの添付文書においても両薬剤の併用が禁忌や注意に該当していない。今回の症例では、AST活動でDAP使用開始を早期に確認できた。またPBPMの一環である医師の処方支援にて、当該患者のBEZ内服に気が付いた。さらに発表者は、これまでにDAPとロスバスタチンの併用による横紋筋融解症の症例を実体験していた。これらを以って、横紋筋融解症の症状と所見の早期発見に繋げることができた。本症例は、医師と綿密に連携し患者の治療へ多角的に協働参画したことで、横紋筋融解症の症状悪化を未然に防いだ一例となった。

1-C-P-A5

Comparison of the efficacy and safety of various anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Network Meta-Analysis

○劉 臨風、大西 真由、吉井 優花、安部 賀央里、頭金 正博

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

[Background and Purpose] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that is an autoimmune disease. Now, guidelines from American College of Rheumatology (ACR), Japan College of Rheumatology (JCR) and European League Against Rheumatism (EULAR) recommend the combination therapy of methotrexate (MTX) with biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs)/ targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), of which several kinds are clinically available now, for the treatment of RA. We purposed to rank the efficacy and safety of bDMARDs/tsDMARDs through a Network Meta-Analysis (NMA). [Methods] Our study selected review reports from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency and studies from the database. We collected the data from studies in which the participants were RA patients, and the study design was randomized controlled trials. The experimental group was the combination therapy of MTX with bDMARDs/tsDMARDs, and the control group was MTX monotherapy or another combination therapy of MTX with bDMARDs/tsDMARDs. Efficacy outcomes were ACR20 and ACR50, and safety outcomes were the number of occurrences of Adverse Events, Serious Adverse Events, and infection. We compared the Surface Under the Cumulative Ranking Curves (SUCRA) score rankings of each outcome to find the best comprehensive treatment through cluster analysis. [Result and Discussion] From the comprehensive efficacy outcomes, the combination of Infliximab or Etanercept with MTX showed the highest efficacy. From the comprehensive safety outcomes, the combination of Etanercept with MTX showed the highest safety. Etanercept, which had a high ranking in terms of efficacy and safety, was an Fc fusion protein targeting TNF- α . These might be characteristics of high efficacy and safety in the treatment of RA. [Conclusion] According to the SUCRA ranking and cluster analysis obtained through NMA, it showed that Etanercept combined with MTX has relatively the highest efficacy and safety.

1-C-P-B1

CYP3A4基質である被験薬に対するCYP3A4阻害剤及び誘導剤の休薬期間の検討

○玉岡 眞朝、榎田 正敏、河合 陽介

大塚製薬株式会社新薬開発本部バイオメトリックス部臨床薬理室

【目的】 Cytochrome P450 (CYP) 3A4基質を被験薬とした臨床試験ではCYP3A4阻害剤及び誘導剤を併用禁止薬として設定する場合があるが、CYP3A4阻害剤及び誘導剤の休薬期間を被験薬の投与開始前何日間に設定すべきかは明確な基準が確立されていない。そこで本研究では、あるCYP3A4基質を用いた臨床試験について必要とされるCYP3A4阻害剤及び誘導剤の休薬期間を定量的に推定することを目的とした。

【方法】 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いて種々のCYP3A4阻害剤及び誘導剤がCYP3A4の典型的な基質であるミダゾラムの薬物動態に与える影響と休薬期間の関係を評価した。PBPK解析には Simcyp v21 (Certara) を用いた。シミュレーションに用いる阻害剤については阻害機序、阻害強度、及び半減期に、誘導剤については誘導強度及び半減期に注目し複数のパターンを評価できるよう10個の薬剤 (イトラコナゾール, ベラパミル, アミオダロン, クロファジミン, フルコナゾール, クラリスロマイシン, リトナビル, フェノバルビタール, リファンピシン, フェニトイン) を選択した。ミダゾラム単独投与時の薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) に対するCYP3A4阻害剤及び誘導剤休薬後にミダゾラムを投与した時のAUCの幾何平均比を算出し、この幾何平均比が0.8~1.25の範囲内となる期間をこれら薬剤の影響が十分に消失するために十分な休薬期間であるとみなした。

【結果・考察】 今回検討した多くのCYP3A4阻害剤及び誘導剤については概ね8日程度、最大12日の休薬期間を設けることでその影響が十分に消失することが示唆された。12日以上休薬期間が必要と推定された薬剤は長時間の半減期を有しており、半減期の長さにおおよそ比例して必要な休薬期間が長くなっていた。また、阻害様式がMechanism-Based Inhibitionの阻害剤、阻害活性を有する代謝物が生成する阻害剤、及び半減期が短い誘導剤の一部については必要な休薬期間が半減期の5倍より長くなり、阻害強度の弱い一部の薬剤については半減期の5倍より短くなった。

【結論】 PBPK解析は各阻害剤・誘導剤投与中止後の基質の薬物動態に与える影響を定量的に評価し、休薬期間を合理的に決定するための有用なツールであると考えられる。

1-C-P-B2

抗体医薬品の血中濃度データに着目した標的介在性薬剤消失モデルパラメータの識別可能性

○松田 和樹、長谷川 千尋、青山 隆彦、辻 泰弘

日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

【目的】抗体医薬品の血中濃度推移は、低濃度域では標的介在性薬剤消失 (Target Mediated Drug Disposition; TMDD) による非線形の消失を示すことが知られている。従って、抗体医薬品の薬物動態パラメータを詳細に評価するには血中薬物濃度のみならず標的抗原の濃度を測定することが必要である。一方で、バリデートされた両測定系の作成等には時間や資金を要することが課題となっている。本研究では報告されているデノスマブ (標的抗原: Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand; RANKL) のTMDDモデルを用い、その血中薬物濃度データのみでTMDDに関連するパラメータを推定できる場合があるという仮説を立て、TMDDモデルのパラメータの識別可能性について評価することを目的とした。

【方法】ベースシナリオ (用量: 0.6-180 mgの6用量、被験者数: 1用量あたり6例、採血時点: 投与後28週までの24時点、投与経路: 静脈内投与) から試験デザインを変化させることで複数のシナリオを設定し、各パラメータの識別可能性をStochastic Simulation and Estimation (SSE) により評価した。シミュレーション回数は200回とし、識別可能性の評価にはRelative Estimation Error (REE=[Est-True]/Est)、バイアス (REEの平均) および推定精度 (REEの標準偏差) を用いた。

【結果・考察】ベースシナリオにおけるパラメータのバイアスはいずれも5%未満であり、推定精度は17.1-53.4%であった。消失半減期の約3倍を経過した投与後8週までの採血時点 (12時点) まで減らした場合、バイアスはいずれのパラメータも7.5%未満、推定精度は19.3-59.8%と同程度であった。採血時点数を12時点のまま3用量まで減らした場合、複数のTMDDパラメータでバイアスおよび推定精度はいずれも100%以上となり、パラメータの識別可能性は低いことが示唆された。一方で、3用量でも1群当たりの被験者数を12例以上とした場合、バイアスはいずれのパラメータも11.1%未満、推定精度は100%未満となり改善がみられた。

【結論】RANKLを標的とするデノスマブでは、試験デザインを工夫することにより、血中薬物濃度のみでTMDDパラメータは識別可能であることが示された。今後は、標的抗原のプロファイル (代謝回転速度や発現量) がRANKLとは異なる抗体医薬品まで研究を拡張する予定である。

1-C-P-B3

吸入薬の肺内送達薬物量予測のための新規モニタリング手法の構築

○畠添 咲希子¹、平 大樹^{1,2}、近藤 哲理³、上島 智¹、岡野 友信¹、角本 幹夫¹、寺田 智祐²

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湘南藤沢徳洲会病院呼吸器内科

【目的】吸入療法は呼吸器疾患治療において重要な役割を担うが、患者の呼吸機能や吸入パターンに起因する治療効果の個人差が問題となる。しかし、患者が実際に吸入する際の肺内送達量をリアルタイムかつ非侵襲的にモニタリングする手法は、未だ確立されていない。本研究では、吸入薬の肺内薬物送達量予測のための新規モニタリング手法として、呼気中排出薬物量測定と光反射 (photo reflection method; PRM) 法による粒子放出シグナル測定の実用可能性を検討した。

【方法】最大吸入流速 (PFR) および初期吸入流速加速度 (FIR) の異なる4種の吸入パターンで吸入を行った際の吸入流速及びPRM法による粒子放出シグナルのリアルタイム測定を行った。モデル薬物としてシムビコートタービュヘイラーを用い、粒子放出シグナルの評価指標として、出力シグナル強度と各時間における流速を乗算した値の時間曲線下面積 ($AUC_{FR \times PE}$, $V \cdot s \cdot L/min$) を用いた。さらに空気力学的粒子径評価装置であるAndersen cascade impactor (ACI) を用いて、吸入パターン変化による主薬ブデソニドの吸入特性への影響を評価した。肺内薬物送達量の指標として、ACIのStage3 (空気力学的粒子径 $4.7 \mu m$ 以下) 以降に到達した薬物の割合を算出した。また、呼気中排出薬物量の指標として、Stage6 (同 $1.1 \mu m$ 以下) 以降に到達した粒子割合を算出した。

【結果・考察】PFRやFIRの増加に伴って肺内薬物送達量は増加した。吸入流速と粒子放出シグナルの同時測定により、FIRが低い条件では設定したPFRに到達する前の低い吸入流速条件下で粒子放出が完了することが確認された。したがって、低FIR条件では吸入デバイスによる薬剤の解砕効率が低下するために肺内薬物送達量が低下することが示唆された。粒子放出シグナルの指標である $AUC_{FR \times PE}$ は、PFRやFIRに比して強い相関が認められた。呼気中排出薬物量に相当するStage6以下の薬物量もPERの増加に伴って増加しており、健常人での報告^{1,2)}と近似した結果となった。

【結論】吸入薬の肺内送達薬物量予測手法として、呼気中排出薬物量と粒子放出モニタリングシステムを応用することの合理性が示された。

【参考文献】

- 1) Hamada S, Hira D, et al., Int J Clin Pharmacol Ther, 56 (11) 539-543 (2018).
- 2) Hira D, et al., J Allergy Clin Immunol Pract. 9 (12) 4507 (2021).

1-C-P-B4

局所皮膚適用製剤を対象とした角層内薬物濃度推移を表現するモデルの検討および角層バリアの変化による生物学的同等性評価への影響の検討

○矢島 功¹、花田 和彦¹、永井 尚美²、岡田 章²、緒方 宏泰³

¹明治薬科大学薬物動態学研究室、²武蔵野大学薬学研究所、³明治薬科大学名誉教授

【目的】局所皮膚適用製剤で、作用部位が角層又はそれより下部にある医薬品の場合、角層内薬物濃度(Cc)が同等であれば治療上の同等性は保証される。局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドラインでは、生物学的同等性を実証する基本的な試験法は正常皮膚を対象に定常状態若しくはそれに近い状態にあるCcを指標に製剤間の比較を行う(皮膚薬物動態学的試験;粘着性のテープで薬物投与部位の角層を剥離し、Ccを測定)。しかし、製剤の投与部位が病態である事が多く、バリア機能の変動によりCcが変化し、正常皮膚で評価する同等性評価との乖離の可能性が指摘されるが、それら影響は明らかにされていない。そこで、正常皮膚におけるCc推移の実測値を表現するモデルを構築し、バリア機能の変化を想定したsimulationによってCc推移、効果、製剤間の関係を推定した。【方法】simulationはMicrosoft Excell、Phoenix WinNonlin NLME 8.3 (Certara) を用い行った。正常皮膚におけるCcの時間推移は医療用医薬品最新品質情報集から引用し、実測された時間推移を表現するモデル1(ゼロ次吸収、1次消失)、モデル2(1次吸収、1次消失)を確立した。これらモデルに対し、角層バリアが正常な場合の吸収速度定数ka値を0.7,1.0,1.3倍に規定した3製剤のCc推移を推定した。次に、バリア機能が低下した場合を想定し、正常時のka、薬物角層クリアランス(CL)あるいは消失速度(kel)を1,2,4倍した場合のCc推移を推定した。Ccと効果の関係はEmaxモデルで表現し推定した。【結果・考察】バリア機能が低下した条件としてkaを正常時の1,2,4倍した場合、CLを正常時の1,2,4倍した場合に、製剤間のCcの相対関係は、モデル1の場合、0.7,1.0,1.3を示し、一方、モデル2ではka=1.0においてピーク濃度を示す時間付近での角層内濃度は、kaを1,2,4倍した場合でも、kelを1,2,4倍した場合でも、製剤間でほぼ同一値を示した。【結論】角層バリア機能が低下した場合にも、Ccは、モデル1では製剤間差は維持され、モデル2では、却って製剤間差は縮小する事が推定された。正常皮膚のCcを指標とした評価法は、生物学的同等性評価方法として対応できていることが示された。

1-C-P-B5

局所皮膚適用製剤を対象としたPK/PDモデリングの検討:ベタメタゾン単回塗布時データの解析

○花田 和彦¹、緒方 宏泰²

¹明治薬科大学薬物動態学研究室、²明治薬科大学名誉教授

【目的】全身循環に到達し作用を発現する全身適用を目的とした薬物の場合は、血中薬物濃度と効果を関係づけたPK/PDモデリングが行われている。しかしながら、局所皮膚適用製剤の場合は効果発現因子である角層中薬物濃度と効果の関係を把握することが求められるが、ほとんど行われていない。そこで、本研究では、ベタメタゾン単回塗布時の蒼白化反応の報告値を対象に、角層中薬物濃度と蒼白化反応の間の関係を解析する事を試みた。

【方法】Pershingらが報告したデータを引用した (Arch Dermatol, 130:740, 1994)。1) 塗布時間依存性の検討: ベタメタゾン0.050%クリーム製剤を0.5, 1, 2, 6, 16時間塗布し、角層中薬物濃度及び蒼白化反応がモニターされたデータを用いた。2) 製剤濃度依存性の検討: ベタメタゾン0.020%, 0.040%, 0.050%及び0.063%クリーム製剤を6時間塗布し、角層中薬物濃度及び蒼白化反応がモニターされたデータを用いた。角層中薬物濃度は、製剤から0次で吸収され、角層からは線形1次で消失するモデルを仮定した。次に蒼白強度を蒼白生成速度と線形1次消失で表現し、ベタメタゾンの累積角層中薬物濃度時間曲線下面積と蒼白生成速度をEmaxモデルで関連付けた。病態時の皮膚透過性の変動を考慮し、構築したモデルの感度分析も併せて検討した。【結果・考察】1) 塗布時間依存性の検討: 角層中濃度は2時間の塗布でプラトーに到達していることから、角層中薬物濃度時間推移を表現するモデルを決定した。次に蒼白強度の時間推移において、塗布時間に依らず8時間後にピークに到達し、その後低下することを1次吸収、1次消失モデルを仮定したPDモデルで表現できた。2) 製剤濃度依存性の検討: 角層中濃度が製剤濃度依存的に増加する結果を表現できた。一方、蒼白強度の時間推移に対し、製剤濃度に依らず8時間後にピークに到達し、その後低下することを表現できた。最後に、角質層バリアが破綻して薬物透過性が亢進した場合のベタメタゾン単回塗布時のPK/PDをシミュレーションしたところ、角層中濃度が上昇したとしても、蒼白強度への影響は限定的であると予測された。【結論】ベタメタゾン適用後の角層中薬物濃度、蒼白化反応の時間推移データを対象としたPK/PDモデル解析により、局所角層中薬物濃度と作用強度の関係を定量的に把握することができ、PK/PDモデルによる把握が局所皮膚適用製剤においても有効なツールとなることが明らかとなった。

1-C-P-C1

日本人複雑性腹腔内感染症患者におけるセフトジジム/アビバクタムの母集団PK/PD解析

○佐野 大和、庄子 聡、李 銀華

ファイザーR&D合同会社

【目的】セフトジジム/アビバクタム (CAZ/AVI) は、第三世代のセファロスポリン系抗菌薬と β ラクタム骨格を持たない新規の β ラクタマーゼ阻害薬の配合剤であり、米国や欧州等世界各国で複雑性尿路感染症 (cUTI)、複雑性腹腔内感染症 (cIAI) および院内肺炎 (NP) などの適応症が承認されているものの、日本では2023年6月30日時点で未承認である [1, 2]。cUTIおよびNP患者対象の日本人を含む国際共同第3相試験、非日本人cIAI患者対象の国際共同第3相試験ならびに日本人cIAI患者対象の国内第3相試験において、CAZ/AVIの有効性および安全性が認められ、国内ではCAZ/AVIの承認申請中である。本発表では日本人cIAI患者を対象とした国内第3相試験 (NCT04927312) のPK/PD解析結果を報告する。

【方法】日本人患者 59 例 (cIAI患者58例) から得られたCAZおよびAVIの血漿中濃度データを用いて解析を実施した。CAZ/AVIの既報の母集団 PKの最終モデルに基づき、本試験に組み入れられた患者の人口統計学的共変量および血漿中濃度データを用いて、日本人cIAI患者におけるPKパラメータのベイズ値を推定した [3]。また、事前に定めた曝露量の目標として、CAZについては非結合型血漿中濃度が投与間隔の50%以上で8 mg/L (腸内細菌目細菌および緑膿菌の臨床分離株の大部分でCAZ/AVIの最小発育阻止濃度をカバーする濃度) を超えていることとし (50%fT > CAZ-AVI MIC 8 mg/L)、AVIについては非結合型血漿中濃度が投与間隔の50%以上で閾値濃度 (1 mg/L) を超えていることとした (50%fT > CT 1 mg/L)。

【結果・考察】日本人cIAI患者におけるCAZおよびAVIのPKデータは、一次消失過程を含む2コンパートメントモデルによって適切に説明可能であり、モデルの診断プロットおよびvisual predict checkにより、既報の母集団PKモデルにより十分表現できることが確認された。CAZおよびAVIの曝露量の推定値は、日本人と非日本人で類似していた。さらに、すべての日本人cIAI患者で、事前に定めたCAZおよびAVIの曝露量の目標を同時に達成した。

【結論】本解析結果は、PK/PDの観点から、非日本人cIAI患者における承認用法・用量が日本人cIAI患者においても適切であることを支持した。

【参考文献】

[1] ZAVICEFTA SmPC 2022

[2] AVYCAZ [ceftazidime and avibactam] for injection, US Prescribing Information 2020

[3] Li, J. et al. Clin Transl Sci. 2019;12(2):151-163

1-C-P-C2

健康成人における腎有機カチオントランスポーターOCT2、MATE1/2-K介在性薬物間相互作用の評価

○小石川 知生¹、藤原 穂¹、前田 和哉²、降旗 謙一³、杉山 雄一⁴、楠原 洋之¹

¹東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室、²北里大学薬学部薬剤学教室、³医療法人社団慶幸会ピーワンクリニック、⁴城西国際大学薬学部定量的システム薬物動態・薬効解析研究室

【目的】薬物間相互作用の解明は薬の安全性、適正使用のために重要である。糖尿病治療薬メトホルミンは、腎臓の分泌過程について有機カチオントランスポーターOCT2, 多剤排出輸送体MATE1/2-Kを介した尿中排泄が主排泄経路である。シメチジンとドルテグラビルは、*in vitro*においてOCT2, MATE1/2-Kを阻害することが報告されており、臨床においてはメトホルミンの血中濃度を上昇させることが知られている。しかし、これらの阻害の用量依存性や腎クリアランスに対する影響は不明であった。そこで、ヒトにおいてOCT2, MATE1/2-Kの阻害剤としてのシメチジンとドルテグラビルによる、メトホルミンの腎クリアランス、血中濃度への影響を評価した。【方法】本試験は東京大学臨床研究審査委員会の承認を得て実施した (CRB3180024)。健康成人 (10名) に対してメトホルミン (500 mg, po) を投与し、阻害剤投与シメチジンは400 mgと800 mgの2つの用量(QD)で、ドルテグラビルは50 mg (BID)で6回繰り返し投与し、1日目と3日目におけるメトホルミンとの相互作用を評価した。LC-MS/MSを用いて各薬物の血漿中濃度、尿中濃度を測定した。薬物動態パラメータを計算し、阻害剤によるパラメータに対する影響を評価した。【結果・考察】シメチジン用量依存的にメトホルミンのAUCが上昇し、腎クリアランスが低下した。400 mgと800 mgそれぞれで、AUCが1.71倍、2.22倍、腎クリアランスが0.85倍、0.57倍であった。同様にドルテグラビルは複数回投与により蓄積が認められる。ドルテグラビル血漿中濃度依存的に、メトホルミンの血漿中濃度の上昇と、腎クリアランスの低下が確認された。1日目と3日目それぞれで、AUCが1.75倍、3.02倍、腎クリアランスが0.73倍、0.43倍であった。シメチジンはMATE1/2-K阻害により、ドルテグラビルはOCT2阻害により、メトホルミンの腎クリアランスを低下させ、血漿中濃度を上昇させると考えられる。【結論】シメチジンとドルテグラビルは、腎臓においてMATE/OCT2を阻害し、腎クリアランスを低下させることで、メトホルミンとの薬物間相互作用を生じる。

1-C-P-C3

クラリスロマイシン併用がエプレレノン/エサキセレノンによるカリウム上昇作用に及ぼす影響:観察研究

○平井 利典¹、上田 舜¹、小椋 透²、片山 鑑³、土肥 薫⁴、細畑 圭子⁵、青山 隆彦⁶、松本 宜明⁶、辻 泰弘⁶、岩本 卓也¹

¹三重大学医学部附属病院薬剤部、²三重大学医学部附属病院臨床研究開発センター、³三重大学医学部附属病院腎臓内科、⁴三重大学医学部附属病院循環器内科、⁵大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター、⁶日本大学薬学部臨床薬物動態学

【目的】 ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)のエプレレノン/エサキセレノンは、アルドステロンを介した遠位尿細管の水・Na再吸収ならびにK分泌を阻害することで用量依存的に高K血症を惹起し、いずれも薬物代謝酵素シトクロムP450 3A4(CYP3A4)にて代謝される。我々は、強力なCYP3A4阻害薬クラリスロマイシン(CAM)併用がMRAによるK上昇作用に及ぼす影響を解析した。

【方法】 三重大学医学部附属病院にて2010年1月から2022年2月の間にエプレレノン/エサキセレノンを導入した高血圧症例を対象に後ろ向き観察研究を実施し、傾向スコアマッチング法にて背景を調整した単剤群とCAM併用群を選定した。主要評価項目は血清K値と定義し、治療後の推移(Wilcoxon signed-rank sum test)と ΔK (=最大値-開始時)の群間比較(Mann-Whitney U test)を実施した。次に、CAM併用群を対象に ΔK に影響を及ぼす要因を線形相関分析にて探索した。

【結果・考察】 各群9名ずつを解析対象とした。単剤群治療後の血清K値は、4.3 [4.0 to 4.7] meq/Lから4.6 [4.4 to 5.2] meq/Lへ有意に上昇した($p=0.0469$)。同様に、CAM併用群治療後の血清K値も4.3 [3.5 to 5.1] meq/Lから4.9 [4.0 to 5.5] meq/Lへの有意な上昇を認めた($p=0.0234$)。 ΔK は有意差を認めなかった(単剤群: 0.3 [0.1 to 1.2] meq/L vs. CAM併用群: 0.5 [0.1 to 1.1] meq/L, $p=0.7231$)。さらに個々のMRAにて解析したところ、エサキセレノン群の ΔK はCAM併用群にて有意に高かったのに対して(単剤群: 0.1 [0.1 to 0.2] meq/L vs. CAM併用群: 0.6 [0.5 to 1.1] meq/L, $p=0.0495$)、エプレレノン群では有意差を認めなかった(単剤群: 0.8 [0.1 to 1.3] meq/L vs. CAM併用群: 0.4 [-0.2 to 1.2] meq/L, $p=0.5745$)。 ΔK と年齢は有意に相関したが($y=0.03x-1.38$, $r=0.71$, $p=0.0336$)、その他の背景とは有意な相関を認めなかった。エサキセレノンはミネラルコルチコイド受容体の高い親和性と長い半減期を有するため、CAMによるCYP3A4のMechanism-based inhibitionを強く受け、その結果Kが容易に上昇することが考えられた。加齢に伴うCYP3A4活性ならびに臓器機能の低下が本薬物相互作用を増強させることが示唆された。

【結論】 CAM併用がMRAのK上昇作用に及ぼす影響はエサキセレノンにおいて顕著であった。

【参考文献】 T Hirai et al. J Hypertens. 2023;41:580-586.

1-C-P-C4

急性骨髄性白血病患者における抗がん剤薬物動態に及ぼす年齢の影響の検討

○時澤 秀明¹、岩野 麗子²、宮川 直将³、慶野 大³、横須賀 とも子³、岩崎史記³、後藤 裕明³、甲斐 維子⁵、柳町 昌克^{1,3,4}

¹地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 治験管理室、²地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 臨床研究所、³地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 血液・腫瘍科、⁴地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 輸血科、⁵地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター 医療安全推進室

【目的】

急性骨髄性白血病（AML）は小児において急性白血病の約25%を占めている。年少児（2歳未満など）において、治療関連合併症軽減のため抗がん剤投与量を減量することが多いが、血中濃度や薬物動態および治療成績に及ぼす影響は不明である。体表面積通りの投与群（年長児）と体重補正での減量投与群（年少児）の2群においてAMLの治療に使用するそれぞれの抗がん剤が同じ血中濃度であるか比較することは、乳幼児のAMLに対する適切な治療法の開発において重要である。今回各年齢層の抗がん剤血中濃度を比較することで、年齢毎の薬物動態の相違について検討した。

【方法】

AMLと診断され、エトポシド、シタラビン、ミトキサントロン、イダルビシンによる化学療法を施行した18歳未満の患者を対象とする。本研究は神奈川県立こども医療センター倫理審査委員会の承認ならびに患者もしくは保護者の同意を得て施行した。年少児の体重補正換算式を以下に示す。

「投与量 = 体表面積あたりの投与量 × {体重(kg)} ÷ 30」

- 1) 各抗がん剤について検体採取ポイントを設定し、血液検体の採取を行う。
- 2) 高速クロマトグラフィータンデム型質量分析装置を用いて、逆相カラムを使用して各試料を分離し、血漿中の薬物濃度を測定する。
- 3) 年齢毎の各抗がん剤の血中濃度を比較検討する。

【結果】

血漿中濃度平均を以下に示す。

2歳未満は3例、2歳以上は7例であった。

エトポシド($\mu\text{g/mL}$): トラフ(<2y) 1.6 ± 2.2 、ピーク(<2y) 13 ± 2.0 、トラフ($\geq 2y$) 1.6 ± 3.0 、ピーク($\geq 2y$) 14 ± 3.3

Ara-U (Uracil arabinoside) ($\mu\text{g/mL}$): ピーク(<2y) 49、投与後2時間(<2y) 8.3 、ピーク($\geq 2y$) 46 ± 3.7 、投与後2時間($\geq 2y$) 11 ± 2.7

ミトキサントロン(ng/mL): ピーク(<2y) 231 ± 183 、投与後2時間(<2y) 4.5 、ピーク($\geq 2y$) 404 ± 141 、投与後2時間($\geq 2y$) 8 ± 7.8

イダルビシン(ng/mL): ピーク(<2y) 573 ± 360 、投与後2時間(<2y) 7.7 ± 6.5 、ピーク($\geq 2y$) 430 ± 312 、投与後2時間($\geq 2y$) 15.4 ± 7.4

【結論】

ミトキサントロンはピーク濃度の2群間比較において、2歳以上が高い傾向が見られた。2時間後値が同程度であることから、代謝は2歳未満において速い傾向となった。ミトキサントロンにおいては2歳未満での過度な減量が示

1-C-P-C5

CYP2C9基質薬物の代謝におけるCYP2C9*3の影響の比較

○田中 庸一¹、濱野 彩香¹、福永 航也²、平塚 真弘³、山崎 浩史⁴、齋藤 嘉朗¹、花尻(木倉) 瑠理¹

¹国立医薬品食品衛生研究所、²理化学研究所、³東北大学大学院薬学研究科、⁴昭和薬科大学薬学部

【目的】シトクロムP450 2C9 (CYP2C9) は複数の薬物を基質とする代謝酵素である。CYP2C9には遺伝子多型があり、機能変化によって酵素活性に変動を及ぼす事が知られており、基質となる薬物を用いた薬物治療においてヒト薬物動態に影響を及ぼすと考えられる。近年、シポニモドはCYP2C9遺伝子多型 (*3) を保有する事でCYP2C9*1/*1を保有する場合に比べてAUCが増加するため、CYP2C9遺伝子多型を確認することと記載されている。本研究では、複数のCYP2C9基質薬物について、薬物代謝能の*in vitro*機能解析を行い、基質薬物間でCYP2C9*3による*1に対する代謝能の変化を検討した。

【方法】CYP2C9*1または*3の配列を含む発現ベクターを293FT細胞にトランスフェクションして細胞培養を行って酵素を発現させ、ミクロソーム画分を抽出した。ミクロソーム画分にCYP2C9基質薬物を加えてインキュベーションして反応させ、産生した水酸化体の濃度をLC-MS/MSにて測定した。

CYP2C9基質薬物としては、シポニモド、メロキシカム、フルルビプロフェン、セレコキシブ、ナテグリニド、グリメピリドの6種類について検討を行った。

【結果と考察】CYP2C9.1及び.3酵素を発現させたミクロソーム画分を用いて、*in vitro*で薬物の酸化酵素活性試験を行い、 K_m 値、 V_{max} 値および CL_{int} (V_{max}/K_m) についてCYP2C9.1に対するCYP2C9.3の酸化酵素活性について変化の程度を算出した。 K_m 値は0.14~1.6倍、 V_{max} 値は0.04~0.5倍、 CL_{int} は0.3~0.7倍の範囲で変化していた。CYP2C9による酵素活性値の低下による薬物酸化酵素活性への影響は、基質薬物によってその大きさに差がある事が確認された。各薬物のCYP2C9で代謝される割合 (fm) は文献値で、約0.7~0.9である。そのため、CYP2C9遺伝子多型によるヒト薬物動態の影響を推定する際には、基質薬物の代謝変化の大きさとfmを考慮する必要があると考えられる。

【結論】CYP2C9.1及び.3酵素の*in vitro*による薬物の酸化酵素活性試験の結果より、CYP2C9では遺伝子多型による代謝能の変化には基質薬物によって差がある事が示唆された。

1-C-P-D1

癌化学療法で使用される分子標的薬と心血管合併症：後方視的コホート研究

○荒川 泰弘^{1,2}、郡司 匡弘²、志賀 剛¹

¹東京慈恵会医科大学臨床薬理学、²東京慈恵会医科大学腫瘍・血液内科

【目的】近年、分子標的治療薬の導入により癌化学療法の効果が著しく改善したが、新たな課題も浮かび上がっている。癌化学療法による心血管系の合併症は、以前はアンスラサイクリン系などの細胞障害性抗癌剤が主要な問題だったが、分子標的薬にも心血管合併症のリスクが関連していることが指摘されている。この背景を踏まえ、分子標的薬を含む癌化学療法を受けた患者群における心血管合併症の発生率とその影響を評価した。【方法】本研究は東京慈恵会医科大学附属病院において、2018年1月から2019年12月まで、心血管系の有害事象と関連のある癌化学療法を受けた患者に焦点を当て、後方視的コホート研究として行った。電子カルテから抽出された臨床データに基づき、総症例数905症例のうち分子標的薬を使用している505症例を主な対象とした。心血管合併症の発生を主要エンドポイントとし、関連するリスク要因を評価した。本研究は、東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得て実施された [31-469 (10051)]。【結果・考察】分子標的薬単独もしくは分子標的薬を含む抗癌剤治療を行った550症例で、年齢中央値は62歳 (21-96歳)、男女比は235:315であった。主な癌腫の内訳は、乳癌が136例、卵巣癌が55例、白血病が29例、直腸大腸癌が25例、子宮癌が21例であった。2020年8月までの観察期間中に、心血管系有害事象が16件発生した。具体的な内訳としては、心不全 (EF低下を含む) が11件、不整脈 (心房細動、発作性上室性頻拍) が2件、さらにQT延長、狭心症、肺塞栓症が各1件であった。また、元々心血管系のリスクファクター (高血圧、糖尿病、心疾患) を持つ症例は、心血管系有害事象の発現率が高かった。【結論】分子標的薬を含む癌化学療法は、一定の心血管合併症のリスクが存在する。特に、元々心血管系のリスクファクター (高血圧、糖尿病、心疾患) を持つ症例で、その発現率が高かった。この結果は、分子標的薬を用いる際の心血管系管理の重要性を強調している。今後、より多くの症例と長期間のフォローアップにより、これらの合併症に対するより効果的な予防および管理策を探求する必要がある。

1-C-P-D2

血液悪性腫瘍患者を対象とした発熱性好中球減少症時におけるMR-proADMの推移および他の感染マーカーとの関連性の評価

○岩男 元志¹、田中 遼大¹、白岩 健¹、末繁 嘉朗¹、鈴木 陽介²、高野 久仁子³、龍田 涼佑¹、緒方 正男³、伊東 弘樹¹

¹大分大学医学部附属病院 薬剤部、²明治薬科大学 薬剤情報解析学研究室、³大分大学医学部附属病院 血液内科

【目的】

血液悪性腫瘍（HM）治療時に高頻度で発症する発熱性好中球減少症（FN）に対しては、広域抗菌薬による経験的治療が行われるが、HM患者における発熱の原因には感染症以外もあり鑑別が難しい。広域抗菌薬の不必要な長期使用は避けるべきである一方で、加療を躊躇し予後が悪化することは避ける必要がある。そのためには、HM患者のFN時における発熱の原因を鑑別でき、かつ予後を予測可能なバイオマーカーが必要であり、我々は敗血症等の有用な予後予測因子として期待されているMid-regional pro-adrenomedullin（MR-proADM）に着目した。本検討では、FN発症時のMR-proADM濃度推移および他の感染マーカーとの関連性を評価した。

【方法】

大分大学医学部附属病院血液内科にて、FNの診断基準（好中球数が $500/\mu\text{L}$ 未満または $1,000/\mu\text{L}$ 未満で48時間以内に $500/\mu\text{L}$ 未満に減少すると予測される状態での腋窩温 37.5°C 以上の発熱）を満たしたHM患者26症例、28エピソードを対象にMR-proADM、プレセプシン（P-SEP）、プロカルシトニン（PCT）およびC-反応蛋白（CRP）の血漿中濃度を測定し、それぞれの推移を比較した。また、測定した全ポイントにおける血漿中MR-proADM、P-SEP、PCTおよびCRP濃度の相関性を確認した。

【結果・考察】

FN発症から血中濃度が最高値に到達するまでの日数（中央値）はMR-proADMで5.5日、P-SEPで4日、PCTで5.5日、CRPで5日であり、MR-proADMは他のマーカー同様にFN発症後早期に上昇を認めた。それぞれの最高血中濃度の中央値（四分位範囲）は、4.90（3.53-5.82）ng/mL、72.6（24.1-194.9）pg/mL、415（236-989）pg/mL、5.52（2.93-14.29）mg/dLであった。各濃度の相関性を検討したところ、MR-proADMはP-SEPと有意な正の相関を示したが（ $r_s = 0.201$ 、 $p = 0.005$ ）、その相関性は小さく、PCT（ $r_s = 0.122$ 、 $p = 0.094$ ）およびCRP（ $r_s = 0.041$ 、 $p = 0.589$ ）とは有意な関連性を認めなかった。

【結論】

HM患者のFN発症時において、MR-proADMは他の感染マーカーと同様に早期に濃度の上昇を認め、FNの発症に関連して上昇することが明らかとなった。一方で、他のマーカーとは異なる要因で血中濃度が変動している可能性が示唆された。今後は感染症の有無および予後で群分けし、それぞれの予測因子としてMR-proADMが有用であるか検討する予定である。

1-C-P-D3

臍帯血移植後のデフェロキサミン投与により急性腎障害を発症した1例とliterature review

○中山 裕一¹、鴨田 吉正²、田中 昌代¹、臼杵 憲祐²

¹NTT東日本関東病院薬剤部、²NTT東日本関東病院血液内科

【緒言】造血幹細胞移植では輸血療法は不可欠であり、急性腎障害(AKI)を発症する。今回、臍帯血移植後の輸血療法からの鉄過剰症によりデフェロキサミン(DFO)を投与され、同時期に多剤耐性緑膿菌(MDRP)の治療のためコリスチン(CMS)を併用された症例のAKIを経験した。DFOによるAKIのliterature reviewとともに報告する。

【症例】36歳男性【既往歴】小児喘息【アレルギー歴】CT造影剤で気分不快

【現病歴】X年4月にPh-ALLと診断され、寛解導入/地固め治療実施したが8月に骨髓検査にて芽球が検出され再寛解導入(Hyper-CVAD)実施、同年10月実兄よりHLA一致同種幹細胞移植実施した。翌X+1年1月末梢血に芽球出現し再発、Ponatinib開始するも同年3月に再度末梢血に芽球出現し再寛解導入(Hyper-CVAD)実施となり、同年5月移植後再発Ph-ALL寛解期に対して臍帯血移植目的に入院となった。

【経過】X+1年5月、前処置(Flu+Mel)までの間デフェロシラクス1000mg内服していた。その後、臍帯血輸注(day0)、day47に生着となった。day65に急性GVHD(Gr3)と診断されるもmPSL1mg/kg/day投与により速やかに改善した。day91にMDRPによる精巣上体炎のためCMS 100mg q12h 開始となった。CMS投与中は腎障害出現なくday117で投与終了した。day124に再度発熱し、血液培養および尿培養よりMDRP検出したため、day127よりCMS同量で再開となった。day133にデフェロキサミン開始となったが、併用後より血清Creの上昇を認めday132に1.36 mg/dL、day141で2.11 mg/dLまで上昇しC同日CMS中止、その後もCre上昇が継続しday145にDFOも中止し、day146の血清Creは2.70mg/dLへ上昇した。DFO中止後、Creは速やかに改善しday164でCreは投与開始値まで改善した。

【Literature review】PubMedを用い期間を1966～2023年2月、検索用語は"deferoxamine"[Mesh] AND ("renal insufficiency" [Mesh] OR "creatinine" [Mesh] OR "nephrotoxicity" [All Fields])とした結果6報が合致した。本症例/既報ともDFOは10mg/hr/kg以上で投与されていた。

【考察】CMS中止後もCre上昇を認めたこと、円柱尿が観察されていないこと、一方DFO開始後のCre上昇、中止後の速やかなCreの減少、及び投与速度等の要因から今回の急激なCre上昇はDFOによるAKIと考えられた。

1-C-P-D4

ラミブジン含有配合錠の腎機能障害患者における注意喚起内容の変更について(ドウベイト、トリーメク、エブジコム及びコンビビル)

○原 勝利¹、瀬端 阿希美²、渡邊 智幸³、Sven C. van Dijkman⁴、Ross Lisa⁵

¹グラクソ・スミスクライン(株) CPMS Japan、²ヴィーブヘルスケア(株) 安全性管理部、³ヴィーブヘルスケア(株) メディカル・アフェアーズ部門、⁴GlaxoSmithKline CPMS Global、⁵ViiV Healthcare Global Medical Affairs

【背景】ラミブジン含有配合錠のラミブジンの投与量は、クレアチニンクリアランス(CLcr) ≥ 50 mL/minのHIV感染症患者に対して300mg1日1回投与(QD)又は150mg1日2回投与(BID)である。ラミブジン300mg含有配合錠の使用上の注意に従うと、CLcr30- < 50 mL/minの患者では用量調節が必要で、ラミブジン300mg含有配合剤ではなくラミブジンの単剤(エピビル錠150mg)の投与が必要になる。【目的】CLcr30- < 50 mL/minの患者に、ラミブジン300mgQDを安全に投与可能かを検証し、ラミブジン含有配合錠の腎機能障害患者での注意喚起内容を変更する。

【方法】1)既存の母集団薬物動態モデルを用い、体重70kgの腎機能正常(120mL/min)から低下(30mL/min)患者の300mgQDでの定常状態の曝露量(AUC及びCmax)を予測した。2) ≥ 30 mL/minの患者に300mgBID(600mg/日)[高用量]した複数の臨床試験の安全性情報により、高曝露時の安全性を確認した。3)市販後に実施された臨床試験(DART試験)の事後解析で、300mg/日投与の安全性情報を腎機能層別(30- < 50 mL/minと ≥ 50 mL/min)に比較した。またOPERAデータベースの観察研究で、eGFR30- < 50 mL/min/1.73m²の患者の安全性を検討した。【結果・考察】1)300mgQDの腎機能低下(30- < 50 mL/min)患者の曝露量は、用量調節が不要な(50-120mL/min)患者に比べ、AUCで約2.1倍、Cmaxで約1.3倍と予測された。用量調節が不要な患者の300mgBID(600mg/日)のAUC及びCmaxは、腎機能低下患者の300mgQDと同程度(約1.1倍)と予測された。これらより、腎機能低下患者の300mgQDでの安全性は実際に投与された際の安全性に加え、初期試験の用量調節が不要な患者の300mgBID(600mg/日)での安全性に基づく推定が可能と考えられた。2)300mg/日投与と600mg/日投与の安全性に有意な差を認めなかった。これより曝露量が約2倍での安全性が確認された。3)事後解析で300mg/日投与の安全性は、ベースラインの腎機能が30- < 50 mL/minと ≥ 50 mL/minの患者で同程度であった。また、米国の実臨床では、eGFR30- < 50 mL/min/1.73m²の患者の80.9%が300mg/日で投与開始されており、150mg/日と300mg/日投与の安全性は同程度であった。【結論】曝露量シミュレーション、臨床試験データ、DART試験の事後解析及びOPERA観察研究の追加の安全性データにより、CLcr30- < 50 mL/minの患者に、ラミブジン300mg/日を安全性の追加の懸念無く投与できることが示された。これらの情報に基づきラミブジン含有配合錠の添付文書を改訂した(2023/7/20付)。

1-C-P-D5

プロピレングリコールおよびグリセリン吸入による肺・呼吸器への影響: 包括的文献レビュー

○坂口 周子

日本たばこ産業株式会社

【背景・目的】

プロピレングリコール (PG) およびグリセリン (GLY) は、食品、化粧品、医薬品の添加物に使用されている他、加熱式たばこのエアロゾルを生成する溶媒キャリアとしてなど、幅広い分野で活用されている。PG, GLYの経口・経皮摂取による健康影響については科学的エビデンスが蓄積されており、添加物としての安全性が示されている。しかしながら、吸入（摂取・曝露）による健康影響に関する科学的エビデンスは、経口・経皮摂取によるものに比べて少ない。

本研究は、PGまたはGLY吸入による肺・呼吸器への影響に焦点を当て、環境・職業曝露を含む、PG、GLYエアロゾル吸入に関する公表された文献をレビューし、*in vivo*, 臨床, 疫学研究から、吸入による健康影響を理解することを目的とした。

【方法】

吸入による健康への影響に関連する研究を特定するため、検索ワードに基づく網羅的文献検索を2023年4月まで実施した。参照データベース (PubMed) を用い、検索ワードには、PG/GLY、環境・職業曝露、電子たばこ、呼吸器系に関連する用語を含めた。本レビューは、*in vivo*, 臨床、疫学研究におけるPG単独、GLY単独またはPG/GLY混合吸入による健康影響に焦点を当てた査読審査された研究論文を対象とし、総説、解説、学会抄録、症例報告を除外した。

【結果】

検索ワードと合致した1042報の内、*in vivo*17報、臨床11報、疫学1報をそれぞれ抽出した。*in vivo*, 臨床研究より、PG, GLYエアロゾル吸入は、吸湿特性による物理的刺激を伴うが、重大な炎症や肺機能変化には至らないことが示唆された。過去数年に遡って疾患との関連を調査したケースコントロール研究（疫学研究）においては、PG曝露と喘息や鼻炎などのアレルギー性疾患との関連性は示されなかった。また、*in vivo*遺伝子解析より、脂質・筋原形成や初期の免疫応答への影響が示唆されたが、臨床研究では遺伝子の変動は示されなかった。

【結論】

PGおよびGLY吸入による肺・呼吸器への影響について、*in vivo*, 臨床研究から重大なものではない可能性が示唆された。また報告数は1報と限られるが疫学研究においても数年単位での重大な影響は認められていなかった。より長期の影響については先行研究がないことから、更なる研究が必要であると考えられる。

1-C-P-E1

一般市民を対象とした医療上の緊急事態時の臨床試験参加に関する意識調査 ～患者家族による代理意思決定～

○有田 悦子¹、竹平 理恵子¹、氏原 淳²、福田 真弓³

¹学校法人北里研究所北里大学薬学部薬学教育研究センター医療心理学部門、²学校法人北里研究所北里大学北里研究所病院研究部/研究倫理委員会事務局、³国立研究開発法人国立循環器病研究センター臨床研究推進センターデータサイエンス部/脳血管内科

【目的】臨床試験実施にあたり、研究対象者からのインフォームド・コンセント(IC)取得は必須である。しかし、脳卒中超急性期など治療可能時間が限られている疾患では適時に適切なICを得ることは困難であり、患者の状況によっては家族が代諾者となり得る。本研究は、医療上の緊急事態に陥った患者の代諾者となった際の臨床試験参加可否判断とその理由について調査した。

【方法】2023年3月3日～6日にWebアンケートを調査会社に委託実施した。対象は20才以上の一般市民とし、「医療従事者およびその家族」「医療上の緊急事態（脳出血、心筋梗塞など）における意思決定に関わった経験がある者」を除外基準とした。医療上の緊急事態に陥った際の臨床試験代諾者となった場面を設定し、臨床試験参加の意思決定（選択肢）とその理由(自由記述)について回答を得た。得られた自由記述はテキスト分析を行った。本調査は個人情報を取得せず、得られた結果は公表することに同意を得た上で実施した。

【結果・考察】回答は300名から得た。家族が医療上の緊急事態に陥った際、臨床試験に「是非参加させたい」35名(12%)、「参加させてもよい」95名(32%)、「決められない」112名(37%)、「できれば参加させたくない」39名(13%)、「絶対に参加させたくない」19名(6%)だった。その理由を分析したところ、「是非参加させたい」群と「参加させてもよい」群では『可能性』『助かる』が頻出語で、各群の特徴語はそれぞれ『藁にも縋る』『治療法』であった。「決められない」群では『わからない』が頻出語かつ特徴語であった。「できれば参加させたくない」群では『実験』『不安』が頻出語で『実験台』が特徴語、「絶対参加させたくない」群では『信用できない』が頻出語かつ特徴語であった。臨床試験に参加させたいと答えた人は、患者が助かる可能性に期待し藁にも縋る気持ちで臨床試験参加を決断することが示唆された。決められないと答えた人は、臨床試験の知識不足等により判断ができない可能性が示唆された。参加させたくないと答えた人は、臨床試験に対して実験台にされる不安や信用できない思いを抱いていることも示唆された。

【結論】本研究から、医療上の緊急事態に陥った患者の家族が突然の事態の中で適切な意思決定を行う難しさが浮き彫りとなった。一般市民の臨床試験に対する理解・印象は多様であり、異なる捉え方に対応する適切なアプローチの検討が必要である。

1-C-P-E2

臨床研究における被験者とのコミュニケーションツールの活用について

○橋本 梨央^{1,2}、芳澤 恵子^{1,3}、北村 麻美^{1,3}、野田 理美^{1,2}、上原 裕香^{1,3}、柳田 道孝¹、遠藤 美代子^{1,3}、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東京大学医学部附属病院検査部、³東京大学医学部附属病院看護部、⁴東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】

東大病院臨床研究推進センターP1ユニットでは多種多様な臨床研究を実施しており、必要症例数が100例を超えるものもある。それぞれの被験者への連絡はスタッフが電話で行っており、日常業務の中で多くのエフォートを割くことになっている。そこで、多症例の参加を必要とした臨床研究の1つを対象として、全期間でショートメッセージサービス(以下SMS)の一斉送信を利用した被験者への連絡を試験的に実施した。スタッフの業務負担の改善及び被験者における医療機関側との連絡ツールとしての利便性の向上について検討したので報告する。

【方法】

SMSを使用し、45歳以上の健常成人男女60名の組み入れが必要な臨床研究について、以下の通り被験者への連絡を実施した。

- ・送信用テンプレートの作成
- ・事前検診にて、被験者にSMSでの連絡方法について説明
- ・規定時間でのメッセージの一斉送信準備
- ・管理画面上で添付資料の開封状況により既読を確認
- ・送信ができなかった被験者、既読が確認できなかった被験者には、個別に電話にて連絡

上記に対し、スタッフの業務負担改善の度合いを調べるため、同規模の臨床研究における電話対応等でのスタッフの拘束時間と比較した。

また、SMSを使用した臨床研究では最終来院時、SMSの使用感に関するアンケートを被験者に実施し、回答内容を集計した。

【結果・考察】

同じ人数の被験者に電話で連絡した場合、スタッフ2名体制で半日程度の時間を要するのに対し、SMS送信準備は2時間程度で完了でき、かつ、他業務の隙間時間に準備できるため、時間拘束の面で大きく改善した。一方で、被験者への案内が増えることや、確実な既読確認に時間を要するなど課題もあるが、今後手順を整備し明確化することで改善は可能であると考えられた。

アンケートでは、回答を得られた56名のうち55名が電話での連絡よりもSMSでの連絡が好ましいと回答し、全体としては好評と判断できた。また、使用するにあたっての不安や気がかりな点の有無を問う設問では、53名がないと答え、抵抗感も少ないことが分かった。

【結論】

SMSを用いた連絡方法は、従来の方法と比較してスタッフの業務負担を軽減することができた。また、幅広い年代の被験者が不便を感じることなく利用できたことが明らかとなった。今後も手順などを整備し、他の臨床試験にも応用できるか検討したい。

1-C-P-E3

VRセラピーの感情と自律神経系への効果に関するメタ分析

宮辻 淳、○安 正鎬、岡本 史子、藤川 桂、麻生 美由紀、山内 勇二、佐藤 貴典
株式会社インテリム

【目的】VRセラピー（Virtual Reality Therapy：VRT）は、デバイスとコンテンツ、そして一定の空間さえあれば簡便に実施可能な利便性をもつなど、セラピー実施上の制約をほとんど受けない長所がある。また、うつや認知症患者を対象とした研究においてポジティブ感情の向上、ネガティブ感情の低下を主とする気分改善効果があり、心疾患患者を対象とした研究では自律神経系活動の改善効果がみられるなど、一定の効果を有することが示唆されている。VRTは比較的歴史が浅く、実証的な研究の数が限られているものの、研究結果に関する内的妥当性（Internal Validity）は一定水準確保されていると考えられる。だが、その効果の一般化可能な程度（つまり、外的妥当性：External Validity）についての知見は、まだ不足している。本研究では今までのVRT研究をメタ分析によって統合し、効果の一般化可能性について検討する。【方法】PubMed, MEDLINE, J-STAGE等のオンラインデータベース、そしてGoogle Scholarから、virtual, reality, therapy, mood, emotion, affect, autonomic nervous systemを検索条件で文献検索を行った。検索条件に該当した文献のうち、VR, AR（Augmented Reality）, MR（Mixed Reality）を使用した研究、そして検定統計量を忠実に記載した研究のみを選定した文献をメタ分析の対象とすることとした。メタ分析ではCohen's dを分析の効果量とし、変量効果モデルによる効果の推定を行った。

1-C-P-E4

日本人健康成人のLDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪値の基準範囲についての考察

○堀井 磨美、吉原 達也、三浦 由子、井上 由美、松本 真由美、山田 阿可子、菅 茂樹、古井 輝美、宮本 厚子、月川 洋、松木 俊二、入江 伸

医療法人相生会

【目的】2022年の本学会で総コレステロール値の基準範囲について発表したが、脂質検査のうちLDL-コレステロール (LDL-C)、HDL-コレステロール (HDL-C)、中性脂肪 (TG) も臨床試験・治験中の被験者の健康管理において重要である。歴史的に脂質関連検査値の基準範囲 (reference interval : RI) は冠動脈疾患の予防医学的な観点から設定されており、当法人でもその観点によるRI (LDL-C : 65-139 mg/dL、HDL-C : 男性45-85 mg/dL、女性40-95 mg/dL、TG : 30-149 mg/dL) を採用している。一方、2015年に日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) は健康成人のデータ分布より算出したRI (LDL-C : 65-163 mg/dL、HDL-C : 男性38-90 mg/dL、女性48-103 mg/dL、TG : 男性40-234 mg/dL、女性30-117 mg/dL) を発表したが、予防医学的な基準範囲よりも広い傾向にあった。当法人では健康成人対象の第1相試験を多数実施しているが、従来のRIでは逸脱者が多く、臨床試験への参加の適否を決定する判断基準として適切かどうか疑問である。そこで当法人で臨床試験の事前検査を受けた日本人健康成人データよりRIを算出し、国内外の先行研究報告と比較検討した。【方法】医療法人相生会の保有する2010~2020年の13283名 (男性10505名、女性2778名) のデータより2.5及び97.5パーセンタイルを算出し、RIとした。【結果・考察】本研究による20-45歳のRIは、LDL-C : 男性63-169 mg/dL、女性66-165 mg/dL、HDL-C : 男性39-90 mg/dL、女性49-108 mg/dL、TG : 男性32-202 mg/dL、女性30-150 mg/dLであり、若年者においても当法人の現行RIよりも広がった。高齢者ではさらにRI上限は高かった。本研究で算出したRIは、JCCLSのRIに近く、データ分布より算出した諸外国の報告とも近似していた。現行のRI上限を超える者の割合は、LDL-Cでは20-45歳においても男女とも15%程度であり、46歳以上では40%以上であった。TGでは20-45歳男性で7.6%、46歳以上では男性で20%、女性で10%程度が逸脱しており、LDL-C、TGでは健康者でもRI上限からの逸脱者が相当数いた。【結論】本研究によるRIは、予防医学的なRIよりも広く、データ分布より算出した先行研究結果とも近似していた。従来のRIでは、LDL-CとTGで健康成人でも逸脱例が多い。そのため、臨床試験における参加基準や有害事象の判定では、年齢別や性別のデータ分布から算出されるRIを用いる方が異常値かどうかの判定目的により適している可能性が考えられた。

1-C-P-E5

日本人健康成人における血圧・脈拍数測定前の安静時間設定のための運動負荷後循環応答に関する研究

○大神 佳恵¹、吉原 達也¹、峯 幸稔¹、吉富 由佳¹、安部 直会¹、工藤 郁美¹、坂田 祐子²、野中 千津子²、原中 美環²、江藤 隆²、松木 俊二¹、入江 伸³

¹医療法人相生会 福岡みらい病院 臨床研究センター、²医療法人相生会 博多クリニック、³医療法人相生会

【目的】薬剤開発時などの健康成人を対象とした臨床試験では、血圧や脈拍数の評価が重要である。血圧や脈拍数は身体活動に影響を受けるため、測定前の安静時間確保が臨床試験のみならず日常診療でも慣例となっている。しかし、安静時間を何分とすべきかについては一定の見解がない。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2019では座位で「数分」としており、臨床試験においても3, 5, 10, 15分など大きなばらつきがある。必要以上の安静時間は、被測定者の負担を増やすだけでなく、円滑な診療や臨床試験の実施の妨げになることが懸念される。本研究では、運動負荷後の血圧と脈拍数が安定するまでの時間を評価することにより、血圧・脈拍数測定のために必要な安静時間について検討した。【方法】60歳未満の日本人健康成人34名（男性17名、女性17名）を対象に、30秒椅子立ち上がりテスト（CS-30テスト）を実施し、直後および終了から1分毎に15分間の血圧・脈拍数を座位にて測定した。結果は平均値±標準誤差で示した。安静時との差を反復測定一元配置分散分析により解析し、多重比較をDunnett法で行った。【結果・考察】安静時の収縮期血圧は 111.3 ± 2.3 mmHgであり、CS-30テスト直後に 121.4 ± 3.3 mmHgと有意に増加したが、3分後に 112.2 ± 2.5 mmHgと有意差はなくなった。4分後以降は安静時よりも低い値で推移し、6分後以降は安静時より有意に低くなった。脈拍数は、安静時は 72.0 ± 1.6 bpmであり、CS-30テスト直後に 94.2 ± 2.2 bpmと有意に増加したが、2分後に 73.7 ± 1.9 bpmと有意差は消失し、以降は安静時と同程度の値で推移した。一方、拡張期血圧は、安静時が 71.3 ± 1.6 mmHgであったものがCS-30テスト直後に 67.9 ± 1.8 mmHgとなり、以降緩やかな低下傾向が観察された。拡張期血圧に脈拍数や収縮期血圧のような一過性の上昇が認められなかったのは、運動負荷による血管拡張を反映していると考えられた。男女別、年代別の比較では、臨床的に意義のある性別や年代による影響は認められなかった。【結論】CS-30テストの運動負荷により、脈拍数と収縮期血圧には一過性の上昇が認められたが、両者とも3分後には安静時と同程度となった。スクリーニング検査や通所時検査を含めて臨床試験中の血圧・脈拍数測定直前にCS-30に相当する運動負荷がかかることは考えにくいいため、臨床試験中の血圧・脈拍数測定前の安静時間は3分間で十分であることが示唆された。

1-C-P-F1

希少難病小児を対象とした第Ⅰ相医師主導治験における患者リクルート

○和田 育江¹、徳山 友希乃¹、平野 麻理¹、藤野 悟央²、森豊 隆志¹、北村 明日香²、高橋 朗子²、小牧 宏文³、小林 千浩⁴、池田(谷口) 真理子⁵、石垣 景子⁶、戸田 達史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内科、³国立精神・神経医療研究センター病院脳神経小児科、⁴神戸大学医学研究科分子脳科学、⁵藤田医科大学病院臨床遺伝科、⁶東京女子医科大学病院小児科

【目的】福山型先天性筋ジストロフィー(FCMD)の治療薬として開発中であるNS-035の本第Ⅰ相治験は、First in Human (FIH)試験であり、メカニズムや安全性を熟知した開発者が主施設の責任医師を務め、研究班内にて小児患者を紹介する計画とした。途中から、対象を研究班外に拡大し、組入れが完了する見込みとなったため報告する。また、治験参加への患者負担について振り返り、考察をする。【方法】[1]ガイダンス(薬生薬審発1225 第1号)を参考に2施設の実施計画とし、主施設はコホート内2/3例を組み入れるため、コホート毎に、研究班内の2ルートより小児患者の紹介を受け、主施設では、患者への詳細説明、初診を経て同意取得に至った。[2]対象を研究班外に拡大し、神経・筋疾患医学情報登録・管理機構や患者会、医師のコミュニティー、分担施設より紹介を受けた。治験調整事務局は、コホートごとに治験のスケジュールを確認し、組入れ時期を相談しながら紹介の依頼を進めた。【結果・考察】[1]治験届出の30日調査にて、当該ガイダンスに沿った実施体制の確認が行われ、FIH試験を2施設で開始した。研究班ルート1からの候補者7例(関西圏在住)のうち4例の紹介を受け、3例が同意に至り、ルート2からは、候補者6例(関東圏在住)のうち3例の紹介を受け、2例の同意を得た(うち1例はスクリーニング脱落となった)。低用量のNS-035が投与される1及び2コホート(全4)であったが、患者と信頼関係のある医師からの紹介により、組入れが可能となった。[2]主施設への問合せの入電が18件、患者会から5件、医師のコミュニティーから6件、開発者であり研究班医師より2件の連絡を受け、それぞれ1名ずつ同意取得(最終候補者については返事待ち)を得た。[1]だけでは限界がある中、対象を広げることで中断せずに組入れが進んだが、同意取得に時間を要し、試験期間を1年延長した。本リクルートでは、特に、家族の負担、車いすによる移動の困難さ、地理的な交通状況(積雪等)などに直面し、途中、サテライト施設の検討も行った。不参加となり実施に至らなかったが、事前に検討する必要があった。候補者とのWeb面談やeコンセント等のDecentralized Clinical Trialの活用も有用と考える。【結論】事前にリクルート方法を立案し、また、対応策を打出すことで、組入れを進めることができた。患者負担につき、事前に、軽減するための方法や手段を検討する取組みが重要である。

1-C-P-F2

小児医薬品開発戦略のレビュー及び民族的要因を考慮した日本人小児患者の評価に関する考察

○中島 彰仁^{1,2}、長村 美祝¹、山田 賢雅¹

¹グラクソ・スミスクライン(株)、²筑波大学 医学医療系 臨床薬剤学

【背景】

近年の医薬品開発では、世界同時開発が一般的になり、国際共同治験による開発戦略が主流になってきている。また、小児医薬品開発において、疾患経過及び期待される医薬品への反応が、小児及び参照集団（成人又は他の小児集団）の間で十分に類似していると推定できる場合に、参照集団の安全性及び／又は有効性データを外挿し評価することができる（ICH E11A）とされている。しかしながら、日本での小児医薬品開発では、ICH E5 に基づく民族的要因の評価から、戦略は複雑化し、企業が策定した小児外挿戦略が規制当局から受け入れられるかどうかには不確実性が生じる。

【目的】

本研究では、当社で近年製造販売承認を取得した医薬品の小児適応について、ICH E11A及びICH E5に基づき、試験開始時の戦略案と試験結果から小児医薬品開発戦略を評価した。また、これらの情報を文献情報と比較し、今後の日本における最適な小児医薬品開発戦略を考察した。

【方法】

当社で近年製造販売承認を取得した小児医薬品を対象に、ICH E11Aの基準に基づき、(1)疾患類似性、(2)薬理的類似性、(3)臨床反応類似性の観点から、試験開始時の戦略案と試験結果を評価した。また、民族的要因については、文献調査に加えて、小児試験又は成人試験における有効性、安全性、PKの国内外差を評価した。

【結果・考察】

ICH E11A の基準である(1)疾患類似性、(2)薬理的類似性、(3)臨床反応類似性の観点から、小児医薬品開発戦略の妥当性が示された。さらに、小児患者においても成人患者と同様に臨床的に有意な国内外差はないことが示された。

【結論】

本研究で対象となった試験では、ICH E11Aに基づく小児医薬品開発における外挿戦略が適切であることが明らかになった。また、成人試験において民族的感受性が明確になっている場合には、ICH E5に基づく日本人による評価を小児試験内ではしない医薬品開発戦略を検討する余地を見出した。これらの結果は、小児医薬品開発戦略の更なる最適化に適用され、日本における早期小児医薬品開発を実現する可能性があると考えられる。

1-C-P-F3

製薬企業における臨床薬理の役割—エミシズマブの後天性血友病Aへの適応拡大の例—

○米山 洸一郎¹、徳田 和雄¹、深澤 瑞紀¹、小林 亮太²、水野 成美²、小口 友樹³、齋藤 智久¹

¹中外製薬株式会社医科学薬理部、²中外製薬株式会社スペシャリティ臨床開発部、³中外製薬株式会社スペシャリティライフサイクルマネジメント部

【目的】エミシズマブ（以降、本薬）は、活性型血液凝固第VIII因子の補因子機能を代替する二重特異性抗体である。本薬の開発は、先天性血友病A（CHA）を適応対象疾患として始まり、その承認取得に至るまでの経緯と臨床薬理の貢献については、別報¹⁾の通りである。本演題では、近年本邦で実施された後天性血友病A（AHA）への適応拡大（以降、本適応拡大）における臨床薬理の貢献について、既公表情報に基づき総論的に報告する。

【方法】AHA患者を対象に本邦で実施された第III相臨床試験（AGEHA）を含む本適応拡大に関する既公表情報を調査した。臨床薬理の貢献の定義は、薬物動態、薬力学又は免疫原性に関する事項の内、本適応拡大の立案・実施において固有の役割を担ったと考えられる事項とした。

【結果・考察】臨床薬理の主要な貢献として、[1] AHA患者における本薬の至適用法・用量の設定（計量薬理学的手法の活用）及び[2] AHA患者において本薬の投与を適切な時期に終了するための判断に用いられるバイオマーカーの測定系の構築（生体試料分析の活用）が挙げられた。いずれの事項も、血液凝固第VIII因子

（FVIII）活性欠乏の原因が遺伝性であるCHAと自己免疫性であるAHAとの病態特性、治療体系、臨床経過等の違いに関連したものであった。[1] では、AHA患者では免疫抑制療法（IST）の奏効により本薬の投与が必要とされる期間が短く、出血症状も重症であることから、CHA患者で検証された本薬の出血抑制効果がAHA患者で迅速に得られるように、母集団薬物動態シミュレーションを基にCHA患者用の既承認用法・用量をAHA患者用に改変した。AGEHA試験にてその適切性が確認されたことから、同用法・用量にて承認取得へと至った。[2] では、ISTの奏効により回復するFVIII活性を適切にモニタリングできるように、本薬による干渉を受けずに測定可能な系を構築し、AGEHA試験で実装した。当該測定系は実臨床下でも利用可能なように、市販後の測定体制も構築されている。

【結論】本適応拡大において、臨床薬理は計量薬理学的手法及び生体試料分析の活用を通じて重要な役割を担っていた。医薬品開発において臨床薬理が取り組むべき課題は、開発対象薬物、適応対象疾患又は開発相により異なるため、製薬企業の担当者には各々の役割と専門性に基づき、その的確な見極めと適切な対応が求められる。

【参考文献】

1) Successful Drug Discovery 2021;5:221-48.

1-C-P-F4

日本人健康被験者を対象としたsotatercept (MK-7962)の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する単回皮下投与試験

○平野 大樹¹、加唐 誠剛¹、前田 裕子¹、白川 将義¹、田中 宜之¹、Bajwa Ednan K²、Ait-Oudhia Sihem²、土屋 さおり¹、長谷川 千尋¹、古家 英寿³、Lai Eseng²、Stoch Aubrey²

¹MSD株式会社、²Merck & Co., Inc.、³医療法人 平心会 大阪治験病院

【目的】

Sotatercept (ActRIIA-IgG1Fc、ACE-011又はMK-7962)は、ヒトアクチビン受容体IIAの細胞外ドメインとヒト免疫グロブリンG1のFcドメインを結合させた新規の融合タンパクであり、first-in-classの肺動脈性肺高血圧症の治療薬として開発中である。海外で実施された第III相試験 (STELLAR試験) で肺動脈性肺高血圧症患者に対するsotaterceptの有効性・安全性が示された¹⁾。肺動脈性肺高血圧症の日本人患者を対象とした第III試験の実施に先立ち、日本人健康被験者を対象としてsotaterceptを単回皮下投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した暫定的な結果を本発表では紹介する。

【方法】

本試験は、日本人健康成人を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第I相試験である。肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした海外第III相試験の開始用量であるsotatercept 0.3mg/kg及び維持用量である0.7mg/kg又はプラセボを単回皮下投与し、sotaterceptの安全性に関するパラメータ及び薬物動態データを要約した。

【結果・考察】

本試験では26例の被験者にsotatercept 0.3mg/kg、0.7mg/kg又はプラセボを単回皮下投与した。本試験に組み入れられた被験者に重篤な有害事象や試験中止に至る有害事象は認められなかった。認められた有害事象はいずれも軽度で、検討した用法・用量において、sotaterceptは安全で忍容性は良好であった。抗薬物抗体 (ADA) が一部の被験者において検出されたものの、最終評価時点では全例でADAは検出されなかった。Sotaterceptを単回皮下投与した際、sotaterceptの半減期は血清中の内因性IgGの半減期 (約21日) と同程度であり、2用量間 (0.3 mg/kg及び0.7 mg/kg) で血清中曝露量は概ね用量依存的に増加した。

【結論】

日本人健康被験者にsotatercept 0.3mg/kg及び0.7mg/kgを単回皮下投与した際の安全性及び忍容性は良好であり、検討した用量範囲で血清中曝露量は概ね用量依存的に増加した。本試験の結果は、海外第III相試験と同一の用法・用量で、日本人の肺動脈性肺高血圧症患者を対象とした第III相試験の実施を支持するものであった。

【参考文献】

1) Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Hoepfer MM, Badesch DB, Ghofrani HA, Gibbs JSR, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. N Engl J Med. 2023;388(16):1478-90.

1-C-P-F5

日本人健康成人を対象としたDS-6016a単回皮下投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討するヒト初回投与(First in Human: FIH)試験

○沖田 啓¹、古家 英寿²、倉田 晃文¹、吉柴 聡史¹、降旗 啓¹、岡 嵩晃¹、柏原 祐志¹、石塚 一志¹、吉原 一孝¹

¹第一三共株式会社、²医療法人 平心会 大阪治験病院

【目的】進行性骨化性線維異形成症は、通常は骨組織が形成されない軟部組織において骨組織が形成される疾患であり、アクチビン受容体様キナーゼ2 (ALK2) の活性型遺伝子変異が原因である。DS-6016aはALK2に対する新規ヒト化モノクローナル抗体であり、ALK2に結合することで異常亢進シグナルを阻害し異所性骨化を抑制することが期待される。そこで日本人健康成人男性を対象にDS-6016aを単回皮下投与した時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するFIH試験 (NCT04818398 | jRCT2051200155) を実施した。【方法】ALK2にアミノ酸変異を持たない日本人健康成人男性を対象にプラセボ対照、無作為化、二重盲検、単一施設にて単回用量漸増試験を実施し、DS-6016a 5 mgから1000 mgを単回皮下投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価した。血漿中DS-6016a濃度はリガンド結合アッセイ (LBA) を用いて測定し、モデルに依存しない方法で薬物動態パラメータを算出した。有害事象、臨床検査、標準12誘導心電図及び鉄関連パラメータ (血清鉄、不飽和鉄結合能及びフェリチン) 等を評価した。また、抗薬物結合抗体はLBAを用いて測定した。【結果・考察】日本人健康成人男性48名が無作為化され、DS-6016a群36名、プラセボ群12名であった。DS-6016aは投与後6~10日でC_{max}に達し、t_{1/2}は16~35日であった。T_{max}とt_{1/2}は用量とともに増加する傾向を示した。C_{max}及びAUCは150 mg以上の投与量で用量に比例して増加する傾向を示した。抗薬物結合抗体は4/48名で陽性 (全てDS-6016a群) であり、陽性被験者でのDS-6016aの曝露は陰性被験者よりも低い傾向にあった。有害事象は24/48名 (DS-6016a群16/36名、プラセボ群8/12名) に発現し、中等度2件 (虫歯、発熱) 以外は軽度であった。また、フェリチンが用量とともに減少する傾向を示した。DS-6016a投与後にQTc間隔の延長は認められなかった。【結論】日本人健康成人男性を対象にDS-6016a 5 mgから1000 mgを単回皮下投与した際の安全性、忍容性に問題はなかった。また、薬物動態の結果から150 mg以上の投与量ではDS-6016aによるALK2阻害が飽和していると考えられた。

1-C-P-G1

広島大学病院におけるアセント作成方針制定への取り組み

○田中 惇子^{1,2}、角山 政之^{1,2}、阿部 由佳¹、大段 妙子¹、小島 美樹子¹、村瀬 哲也^{1,2}、松尾 裕彰^{1,2}

¹広島大学病院広島臨床研究開発支援センター、²広島大学病院薬剤部

【目的】

国際共同治験が増加し、依頼者独自のアセント案への対応が必須になっており、海外仕様のアセント案の項目や内容が、日本の子どもに適しているのか見極めることが重要である。広島大学病院（以下、当院）では、新規試験のIRB審議資料について、IRB提出前に当院の事務局担当者が資料を確認し、質問票という形で依頼者に修正を依頼する事前審査を行っている。アセントについても事前審査の対象となっており、より適切なアセントを作成するためには、当院のアセント作成方針（以下、アセント方針）の制定が必要と考えられ、取り組みを行ったので報告する。

【方法】

2023年4月に院内の事務局、薬剤師、CRCからなるアセントワーキンググループ（WG）を立ち上げ、アセント方針について議論を重ね作成した。作成後、IRB申請予定のアセント案をアセント方針に沿ってWGで確認し修正を行った。また、2020年1月～2023年4月に当院で受託した新規企業治験について、受託件数、アセントの有無、事前審査でのアセントに関する疑義事項を調査した。さらに、2023年6月～8月IRB申請予定のアセントについて、WGにて確認した試験数、WGからのアセントに関する疑義事項を調査した。

【結果・考察】

基本的には、小児治験ネットワークの提供するアセント文書（文書例）に準ずることとした。当院独自のアセント方針として、文言をアセント毎に統一、目次の作成、表紙に対象年齢を記載、意思確認書の医師・CRC署名欄を設定、被験者保護に関する内容（プラセボの説明、避妊、タナー分類、意思決定の撤回書など）を記載することとした。2020年1月～2023年4月に当院にて新規に受託した144試験のうち、アセントがあった22試験において、事前審査でのアセントに関する疑義事項は1試験あたり平均11件であったのに対し、アセント方針作成後にWGにてアセントを確認した4試験の疑義事項は平均35件と増加した。また、この4試験の疑義事項のうち、アセント方針に基づくものが約半数（平均16件）、そのうち被験者保護に関するものは平均6件で、アセント方針によって、被験者保護に関わる内容のアセントへの記載漏れが無くなったと示唆された。

【結論】

アセント方針の作成は、アセント作成の均質化に有用であると考えられる。今後は、アセント方針に従い継続的なアセント案の確認、およびアセント方針の定期的見直しにより、アセントの質のさらなる向上に取り組んでいきたい。

1-C-P-G2

プロジェクトマネジメントの業務の見える化の工夫

○瀬貫 孝太郎、三杉 恵美、渡邊 織恵、鈴木 義浩、堀越 由佳子、竹本 恵美子、宮城 悦子

横浜市立大学附属病院 次世代臨床研究センター

【目的】次世代臨床研究センター研究開発支援室は、プロジェクトマネジメント業務を中心に学内外の臨床研究を準備段階から終了まで研究者の要望に応じて、様々な側面から支援している。実際に、支援を実施するにあたり、非常に多岐に渡る業務を実施することやプロジェクトマネジメント業務が理解されないことが多いため、当室で実施しているプロジェクトマネジメント業務を見える化することも目的に、当室の支援内容及び業務内容に要した時間（作業工数）を調査、分析することでプロジェクトマネジメント業務の見える化を検討した。【方法】作業工数調査に関しては、当室で実施している業内容を大項目5項目、小項目16項目に分類し、各プロジェクトで共通として作業工数を収集、分析した。採算性に関しては、年度毎で作業工数をもとに、年度毎に利益率を計算した。【結果・考察】プロジェクトマネジメント業務に関しては、作業工数を調査・分析することで、各プロジェクト全体の作業工数、業務内容毎での作業工数を見える化することができた。これらの作業工数を分析すると、医師主導治験の支援の場合と特定臨床研究の支援の場合での支援時間、業務内容の明確な差異が認められた。作業工数をもとに各プロジェクトの利益率を計算すると、プロジェクト毎の利益率が見える化できるとともに、不採算性プロジェクトでは作業工数に同様な特徴が認められた。作業工数を用いてプロジェクトマネジメント業務を見える化することで、自分たちが考えていた時間間隔と大きな相違があることがわかり、業務の見直し・効率化の検討材料として非常に有効であった。各プロジェクトマネージャーが工数管理する意識が芽生えたことが一番の成果であると考えている。実際の工数管理の実際及びプロジェクト管理（プロジェクト進捗シート等）の実例も紹介したいと考えている。【結論】プロジェクトマネジメント業務の見える化と手段として、工数管理は非常に有効であると考えている。工数管理のデータを様々な観点から分析することで、支援の効率化に役立てていきたいと考えている。

1-C-P-G3

CRCが防止した特定臨床研究に関する不適合の実態と院内講習会実施によるgood practiceの動向調査

○尾熊 貴之¹、佐藤 美奈都¹、末木 香澄¹、内田 章子¹、伊藤 翠¹、乙部 恵美子¹、秋元 美佐枝¹、小田切 圭一¹、乾 直輝^{1,2}

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臨床薬理学講座

【目的】当センターでは2022年4月からCRCの業務改善として、不適合を未然に防いだ事例等を「good practice」として集積している。同意取得関連や研究対象者の適格性等、重大な不適合に関わる事例も散見されるため、2022年12月に演者が担当した「臨床研究に関する院内講習会」において、不適合防止について講義し研究者教育を行った。オンデマンドと併せて延べ139人の受講提出があり、受講シートから受講者の高い理解度が確認できたため、その効果を調査するべくgood practiceの解析を行った。本発表では、集積されたgood practiceの概要と講習会前後の変化について紹介する。

【方法】院内講習会は、1) 同意書版数間違い等の同意関連、2) 責任・分担医師以外の医師による同意取得等の分担医師関連、3) 同意取得前の研究開始、4) 検査や治療における実臨床と異なる項目、5) 適格基準や併用禁止療法等の不遵守を対象に、各項目の不適合について事例を交えながら実施した。good practiceについては同様の5項目と、これらに該当しないその他の項目に分けて集計した。2022年4月～11月を講習前、2022年12月～2023年7月を講習後とし、各項目の比較を行った。

【結果・考察】good practiceの総数は123件（講習前/後：80件/43件）であった。このうち、CRCが関与しなかった場合に重大な不適合と判断されていた可能性の高い事例は29件あり、当院の特定臨床研究において、CRC支援により多くの不適合が予防されていると考えられた。各項目の比較では、1) 講習前/後：5件/2件、2) 前/後：3件/1件、3) 前/後：0件/0件、4) 前/後：19件/11件、5) 前/後：16件/10件、その他) 前/後：37件/19件で、総数の減少は見られたものの5項目の割合に大きな変化はなかった。この要因の一つとして、good practiceの多くが本講習会未受講の研究者（前/後：64件/26件）に起因するものであったことが挙げられる。受講シートからも、「オンデマンドでないと聴講が難しい」、「日程の詳細を早く知りたい」等の意見があり、講習が受けやすい環境整備と更なる周知が重要と考えられた。

【結論】CRCの支援により、様々な不適合を未然に防ぐことに貢献した。講習会後にgood practiceの総数は減少していたものの、目に見えた効果を得ることはできなかった。今後の活動として、オンデマンド配信の期間を長くする、院内講習WEBページの更なる周知を行う等、受講者の規模を増やすことが求められる。

1-C-P-G4

外部監査機関によるCRC業務実態調査 ～CRCの不正行為防止へ向けた取り組み～

○山田 奈央子、田中 妥恵、葛山 晴子、井ノ上 紘子、大竹 真貴子、斉藤 以都子、平田 えりか、深澤 陽子、堀川 さとこ、丸山 達也、森豊 隆志

東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】近年CRCによる不正行為の報告が散見されている。これまで東京大学医学部附属病院（以下、当院）内では発生していないが、どこにでも不正行為発生リスクは潜んでいると考えられる。そこで、不正行為を未然に防ぐことを主目的として、外部監査機関によるCRC業務の実施状況およびコンプライアンス遵守状況に関する実態調査と、コンプライアンス体制の強化に向けた研修会を行い、改善へ繋げたので報告する。

【方法】1.当該調査を実施するにあたり、治験依頼者の承諾および被験者の同意の必要性について検討した。
2.エラーが発生しやすく、エラーにより重大なリスクにつながる手順を3つ選択の上、各手順10例の計30件について外部監査機関の担当者による原資料等の確認を行った。同時に、院内CRCとCRC業務委託契約中のSMO4社のCRCによるプロセスの相違の有無等を確認するために各CRCへのインタビューも行い、調査結果を共有した。
3.院内CRC向けに研修会を開催した。

【結果・考察】1.GCP等で規定された者以外の第三者が被験者のカルテを含む原資料を閲覧することについては、委託先への個人情報の提供について当院が公示していることから、あらためて被験者の同意を得る必要性はないと判断した。一方、治験依頼者へは事前承諾を得ることとした。
2.「参加中被験者への継続の意思確認」、「治験薬投与後の経時的バイタルサイン」、「逸脱発生時の対応」の3手順を選択し、実態調査及びヒアリングを行った。各手順において大きな逸脱はなかったものの、5つの検出事項について指摘を受け、それぞれに対して改善の方向性が示された。また、項目により、SMO各社および院内CRC間において異なる認識や対応があることが判明した。これら調査結果をSMO各社および院内CRCに対し共有し、注意喚起および改善を行った。
3.研修会としてはIntegrityに関する講義と不適切行為等に関する事例についてのディスカッションを行うことで、各CRCのレベルアップに繋げた。

【結論】外部監査機関による調査を行うことで、当院スタッフでは気づきにくい点についても指摘があり、新たな気づきとなった。また、当院スタッフと外部監査機関で協働して手順を検討することで、実態調査の進め方、考え方についてのノウハウを得ることができた。今後、CRC業務以外においても調査を実施し、当院全体として品質管理を推進することを検討したい。

1-C-P-G5

SMOによる治験施設選定調査の効果的な実施方法の検討と今後の課題

○吉本 久子、有馬 秀樹、松原 麻由、湧田 真紀子、丸本 芳雄、北原 隆志、下村 裕

山口大学医学部附属病院臨床研究センター

【目的】山口大学医学部附属病院（以下、当院）では、地方大学の立地的な状況や新型コロナウイルス感染症流行の影響等で、治験受託数の減少に直面している。そこで本件の対策の1つとして、治験施設支援機関による治験施設選定調査（以下、SMO調査）の回答率が低い点に着目し、これまでの診療科の医師自身が調査票を作成する手順を見直した。具体的には、2022年4月よりSMO調査担当者が診療科と面談を行い、調査票の作成支援を行う手順（以下、新手順）を導入し、治験依頼者による要件調査実施数及び当院での選定数の増加を目指した。今回、新手順の導入効果と、導入に伴い実施した追加対策について報告する。【方法】 SMO調査の現状について、新手順導入前の2021年度と導入後の2022年度で比較した。また、新手順導入後に寄せられた診療科からの意見を基にSMO調査担当者より情報収集を実施し、追加対策の検討を行い、実施した。【結果・考察】 SMO調査の件数は、2021年度は69件、2022年度は178件であった。診療科の調査票回答数は2021年度の31件（44.9%）から2022年度は99件（55.6%、面談実施による調査票作成支援も含む）に増加した。また、要件調査実施数は、2021年度の1件（1.4%）から2022年度は23件（12.9%）に増加し、当院選定数も1件（1.4%）から6件（3.4%）に増加した。この効果の要因として、新手順によりSMO調査担当者から診療科への確認が積極的に行われ、診療科の意識及び調査票の精度が向上した可能性が考えられた。診療科から特に要望が強かった調査の進捗情報についてSMO調査担当者より情報収集した結果、SMO調査には施設選定目的のみならず初期段階の調査も含まれていること、また、SMO調査担当者側へも治験依頼者からの情報が届かないことが確認された。本情報を基に、追加対策として、診療科へ希望する調査を確認し、依頼する調査案件の調整を図った。また、進捗情報を各診療科と共有するため、希望の多かった6ヵ月の頻度でフィードバックを行うこととした。【結論】 新手順導入後、当院での選定数増加等一定の効果が得られたが、SMO調査に対応する診療科の理解・協力を得るためには、診療科への適切な情報提供も必要であると考えられた。今後も治験受託数増加を継続するために、積極的にSMO調査に対応するとともに、診療科の意見から課題を検討し、双方の調整を図りながら進めていく必要がある。

1-C-P-H1

核酸医薬品のヒト初回投与試験の試験デザインの現状:承認品目の調査研究

○中島 麗子^{1,2}、濱田 哲暢^{1,2}

¹国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 分子薬理研究分野、²熊本大学大学院薬学教育部

【目的】

新規モダリティの一つとして注目される核酸医薬は、低分子医薬品や抗体医薬品とは異なる薬物動態学的特性を有することから、その特性を踏まえてヒト初回投与試験（FIH試験）を計画する必要があると考えられる。また、国内外で同時開発あるいは海外に先駆けて国内で開発される開発品も多いと想定され、日本人被験者を対象としたFIH試験が今後増加していくものと考えられる。以上を踏まえ、本研究では日米欧で承認された核酸医薬品について、FIH試験がどのような試験デザインで実施されているかを横断的に調査・整理する。

【方法】

2007年以降、2023年8月までに日米欧で承認された核酸医薬品のうち、組織・細胞内に取り込まれて機能発現することが想定されているアンチセンス医薬品及びsiRNA医薬品の計14品目を調査対象とした。調査方法としては、公開されているPMDAの審査報告書及びCTD（モジュール1及び2）、FDA Review、EMA CHMP Assessment Report及びClinicalTrials.govから、非臨床試験成績、FIH試験（実施時期、試験デザイン及び試験成績）、開発対象疾患、民族差に関する検討、開発戦略及び承認用法・用量の情報を抽出し、整理した。

【結果・考察】

FIH試験の試験デザイン（初回用量、用法、群、投与経路、観察期間、ステップアップ等）は、各品目ごとに異なっており、一概に核酸医薬品の種別で大別されるものではなかった。各核酸医薬品の薬物動態学的特性、安全域、PK/PD、対象疾患等の関係を考慮したものと推測され、例えば、分子構造が互いに類似するGalNAc-siRNAを比較しても、4品目中3品目は単回投与と反復投与が実施されていたが、1品目は単回投与のみであった。また、安全性等の観察期間もそれぞれで異なっていた。FIH試験における日本人被験者の組み入れについては、14品目中3品目で実施されており、それぞれで日本人被験者の試験実施方法は異なるが、いずれも日本人被験者の安全性確保を担保した上で海外に遅延なく開発するための工夫が認められた。

【結論】

承認品目数が限られた現段階の調査では、核酸医薬品のFIH試験の試験デザインは各開発品目の特性に応じてケースバイケースであり、現段階では統一的な設定基準や考え方は見出せなかった。今後、核酸医薬品の審査経験や承認例が蓄積されるにつれ、核酸医薬品の薬物動態学的特性等を踏まえた一定の考え方が明確化するものと考えられる。

1-C-P-H2

新医薬品の国際共同治験における日本人症例数及びその割合に関する研究

○古川 衣登、成川 衛

北里大学大学院薬学研究科臨床医学(医薬開発学)

【目的】 ICHによる国際的な規制の整備により医薬品開発における海外データの利用は急速に進んでいる。本邦でも国際共同治験(MRCT)への参加は既に1つの開発戦略として取り入れられており、MRCTのデータに基づき多くの医薬品が製造販売承認を得ているが、日本人症例数の算出方法は確立されていない。本研究では、近年MRCTのエビデンスを活用して承認された新医薬品における日本人症例数及びその割合を調査し、これらに影響する因子について検討した。

【方法】 2018年1月より2022年12月までの期間に承認された新医薬品のうち、検証的試験をMRCTにて実施した薬剤を特定し、審査報告書等の公表情報を用いて日本人症例数及びその割合を調査した。また、これらと承認取得企業の属性・規模や薬剤プロファイル、MRCTの規模等との関係を分析した。

【結果】 研究対象とした新医薬品は延べ217品目であった。日本人症例数の中央値は43例(最小値1、最大値970、以下同様)、日本人症例割合は8.5%(0.1、81.8)であり、調査期間内に経時的な変化は見られなかった。企業属性(内資14.1%、外資8.1%)、企業規模(Top20企業 8.1%、21以下企業 9.8%)、ATC分類(A 7.1%、B 10.9%、C 6.8%、D 11.0%、G 21.0%、H 7.3%、J 4.3%、L 8.5%、M 7.5%、N 9.1%、R 6.4%、S 13.6%、V 15.1%)、モダリティ(低分子 8.1%、biologics 9.1%、その他 7.1%)、抗悪性腫瘍剤(該当 8.0%、該当せず 8.8%)、他国での状況(US/EUいずれかで承認済 8.0%、未承認 9.9%)、試験規模(50例未満 14.4%、50-100例未満 19.0%、100-500例未満 8.8%、500-1000例未満 9.9%、1000例以上 6.9%)、参加国数(10か国未満 22.1%、10-30か国未満 8.1%、30か国以上 6.9%)、参加地域(US/EU参加 8.0%、US/EUいずれか 18.6%、US/EU参加せず 63.9%、日本以外のアジア参加 8.1%、参加せず 9.1%)であった。

【考察・結論】 調査期間内に承認された新医薬品502品目のうち211(延べ217)品目において検証的試験がMRCTで実施されており、MRCTは直近5年間で承認された新医薬品で広く用いられていることが確認された。日本人症例数は試験規模に伴い増加が確認された。日本人症例割合は0.1%から81.8%と品目間で大きな幅があり、参加国数及び参加地域、企業属性、試験規模の影響を受ける傾向が示唆された。US/EUが不参加のMRCTでの日本人症例割合が顕著に高かったが、該当する試験数は限られていた。これらの結果を踏まえ、更なる分析が必要である。

1-C-P-H3

日本におけるドラッグ・ロスの現状とその要因

○蛸尾 はるか^{1,2,8}、渡邊 真哉^{3,4,5}、中村 公香^{1,6,8}、野中 孝浩⁷、橋本 幸一^{3,8}

¹筑波大学大学院人間総合科学学術院、²第一三共株式会社、³筑波大学つくば臨床医学研究開発機構(T-CReDO)、⁴筑波大学附属病院脳神経外科、⁵水戸協同病院脳神経外科、⁶MSD株式会社、⁷大阪公立大学大学院医学研究科健康・医療イノベーション学、⁸筑波大学医学医療系橋渡し・臨床研究学

【目的】日本での新規医薬品開発において、かつて課題となっていたドラッグ・ラグは国際共同試験の実施の促進や、規制当局での審査期間短縮に向けた審査人員の拡充などにより、近年では縮小傾向にあると報告されている。一方で、海外製薬企業が日本での上市を予定せず新規医薬品が日本へ入ってこない状況を指す「ドラッグ・ロス」の問題が新たに顕在化しつつある。そこで、日本におけるドラッグ・ロスの現状とその要因の分析、及びそれらの結果を踏まえた今後の日本の医薬品開発における対策の考察を目的として本研究を実施した。【方法】欧米各極で承認されている国内未承認薬について、PMDA「未承認薬データベース（更新日2022年4月4日）」の記載及び各極のホームページの公表情報をもとに直近10年間（2013年～2022年）の国内未承認薬を特定し、国内未承認薬数の推移を調べた。また、欧米各極で新有効成分含有医薬品（NME）として承認された品目について、NME数に対する国内未承認薬数の割合を算出し、経時的な国内未承認薬率を算出した。加えて、特定した国内未承認薬数に対して、欧米各極の承認取得時のピボタル試験（承認審査において中核とみなされた臨床試験）への日本及び中国の参加の有無、各極での承認取得企業における日本法人の有無、及び抗悪性腫瘍薬数の割合について、公開情報からデータを収集しそれぞれの項目について解析を行った。【結果・考察】欧米各極で承認されている直近10年間（2013年～2022年）の国内未承認薬数について、それぞれアメリカ食品医薬品局（FDA）承認済みである国内未承認薬数が232品目、欧州医薬品庁（EMA）承認済みである国内未承認薬数が148品目であった。各極における国内未承認薬数及び国内未承認薬数の割合の経時的な推移については、10年間を通してともに増加傾向にあり、国内未承認薬数の割合は2022年時点においてFDA承認済みの品目では70.3%、EMAで承認済みの品目では63.4%であった。また、国内未承認薬のうちの抗悪性腫瘍薬の割合について前半5年間と後半5年間の割合を比較したところ、欧米各極ともに増加している傾向がみられた。その他の項目についても解析を進めており、本学会で報告する予定である。【結論】経時的に国内未承認薬数及び国内未承認薬数の割合が増加していることから、日本におけるドラッグ・ロスが進んでいる現状が示された。またその原因因子は現在解析中である。

1-C-P-H4

製薬企業の新薬パイプラインとグローバル開発展開に関する分析

○下河原 雄希、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】製薬企業各社の新薬の開発パイプラインは企業の規模（研究費、人的リソース）に基づく戦略、保持する技術・特許、国籍・所在地など企業自体の性質、時代とともに変化するシーズの流行、ターゲットとなる疾患の市場性など様々な背景の下で選定される。本研究では、近年の開発パイプライン選択に関する意思決定のメカニズム・特徴を企業のパイプライン構成の時系列変化の分析、競合企業間の比較等により明らかにする。

【方法】2020年の医療用医薬品の売上高上位18社を分析対象とした。新薬開発データベースであるPharmaprojectsを用いて、対象企業の1995-2022年の開発パイプラインのデータを収集した。各社のパイプライン構成の特徴、経時的な変化、企業間のパイプラインの差異等を可視化し、記述統計的な分析を行った。

【結果・考察】分析対象企業のパイプライン数の合計は1995年の937品目から増加し、2016年に1,586品目まで増加したが、その後は減少傾向にあり、2022年は1,123品目であった。パイプラインに占める他社からのライセンス品目の割合は30%程度で横ばいであった。パイプラインの対象疾患のばらつきをハーフィンダール・ハーシュマン指数(HHI)を用いて分析したところ、全体としてより開発領域が腫瘍薬領域等に集中しつつあることが明らかになった。開発国別にみると、米国での開発が各企業において依然中心的な地位を占めているが、特に企業本社が米国にない企業において米国での開発が増加していた。日本で開発される新薬の割合は2000年代に落ち込んだもののその後は増加していた。中国で開発される新薬の割合は近年増加していたが（2022年で全体の14%）、日本や欧州諸国など他の主要国との相対的な比較では高い水準にはなかった。

【結論】一般的にグローバル企業は研究開発効率を高めるために疾患領域をより絞った開発を行うとする報告があり、今回観察した大手製薬企業の開発方針はその方向にあることが確かめられた。日本での開発数の変化は、従来の国内開発を軸とした開発様態から2000年代以降の新たなグローバル開発様態への産業界の適応を表すものと考えられた。

1-C-P-11

Warfarin投与量予測モデルにおけるPT-INR欠測値補完方法の探索

○弓場 遼真¹、齊藤 茉莉佳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】 Warfarinは治療有効域が狭く、至適用量の個人差が大きいことが副作用発現の要因となるため、血液凝固能を表すプロトロンビン時間（以下、PT-INR）によって投与量調節が行われる。近年、機械学習を用いて、患者情報（性別、年齢、体重、身長、前4日間の投与量及びPT-INR等）を説明変数とするWarfarinの投与量予測モデル（以下、予測モデル）が報告されている¹⁾。限られた条件に基づく患者を対象とする臨床研究において、欠測値の発生は不可避であり、機械学習モデルの予測精度を低下させる一つの要因であることより、適切な欠測値の補完は重要な課題である。本研究では、PT-INRの欠測値の補完方法が予測モデルの汎化性能に及ぼす影響を解析し、適切な補完方法を探索することを目的とした。

【方法】 大阪大学薬学研究科において実施された「Warfarin個別化投与方法に関する研究」への参加と将来の研究への参加に同意した左室補助人工心臓 (LVAD)を装着された患者89名の既存情報を用い、先行研究¹⁾をもとに作成した予測モデルに対して教師あり学習を行った。PT-INRの欠測値に対して、線形補間法を含むいくつかの異なる方法で補完を行い、それぞれ予測モデルに学習させ、補完を行わなかった予測モデルとの汎化性能を評価した。予測精度の評価として相関係数、Mean Absolute Error (MAE)、Root Mean Squared Error (RMSE)を用いた。本研究は、大阪大学ゲノム倫理委員会/研究倫理審査委員会の承認を受け実施した。

【結果・考察】 補完を行わなかった予測モデルの相関係数、MAE、RMSEはそれぞれ、0.812、0.283、0.375であった。訓練データ及びテストデータの全てに対して線形補間を行った予測モデルでは0.902、0.143、0.245であり、線形補間を行うことで汎化性能の向上が認められた。しかし、訓練データにのみ補完を行うと0.839、0.246、0.349と汎化性能は低下した。機械学習モデルにおいて、全データに対して線形補間を行うことは、学習モデルがその線形性を学習することによって高い予測精度が得られた可能性があり、注意が必要であると考えられた。

【結論】 欠測値補完は様々な方法があるが、機械学習成果の実臨床に向けては、適切なデータ処理とモデルの慎重な検証が重要であることを確認した。

【参考文献】

1) Lee, H., et al. Development of a system to support warfarin dose decisions using deep neural networks. Sci Rep 11, 14745 (2021)

1-C-P-I2

拡散モデルによる多種疾患情報を制御した合成患者データ生成

○古田土 祐樹¹、関 弘翔¹、宮野 咲紀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】新薬開発では、対照群を設置したランダム化比較試験（RCT）により薬の有効性・安全性を検証する。近年では、対照群の設置が難しい希少疾患の臨床試験に対して、外部の臨床試験データやRWDから合成した外部対照群を活用する取り組みが行われる。しかし、外部から取り入れる患者データが不足している場合、外部対照群の作成は困難となるため、患者データを増強させる手法が求められる。また、疾患ごとに患者群を選定し直す必要があり、多大な労力や時間を要する。この問題に対し本研究では、深層学習技術を患者データの生成に応用し、患者データの補強に貢献することを目的とする。そこで、表データ生成に対応した拡散モデルである

TabDDPMを用いて、患者データと疾患情報の関係を学習させ、任意の疾患を持つ患者データの生成を試みた。

【方法】MDV（株）より購入した慢性腎臓病、認知症、2型糖尿病、肺がん、リウマチ、移植の患者データから、各疾患100データずつ無作為に抽出し、全600データの実データを作成した。患者属性として性別、年齢、身長、体重、ALT、AST、SCRの7項目を採用した。実データとラベル付けした疾患情報を用いてTabDDPMの学習を行った。生成の際は任意のラベルを入力し、ラベルに対応した疾患情報を持つ合成患者データの生成を行うことができる。合成患者データが実データと同じ6種類の疾患で構成されるようにラベルを指定した。合成患者データの評価として、分布・相関を可視化させ、平均や標準偏差などの統計量を算出し、実データと比較した。また、合成患者データと実データの各疾患について同様に比較を行い、疾患情報の考慮具合を評価した。

【結果・考察】評価結果より、合成患者データは分布、相関及び統計量ともに実データに近い特性であることを示した。慢性腎臓病の評価として、実データは腎機能の指標であるSCRの平均値が他の疾患よりも1.90[mg/mL]高い数値であり、合成患者データは他の疾患よりも2.02[mg/mL]高い数値であった。また、認知症の場合では実データと同じ平均年齢83歳の分布で生成されており、合成患者データは各疾患の特性を考慮した結果となった。

【結論】6種類の疾患から構成される患者データを用いてTabDDPMの学習を行い、合成患者データの生成および評価について取り組んだ。結果として、合成患者データは実データに近い特性であり、任意の疾患を持つ患者データの生成を可能にした。

1-C-P-I3

Mechanistic modeling informed optimization of LNPs for mRNA drug delivery, efficacy and dose prediction

Narmada BC ¹, Raunak Dutta ¹, Bhairav Paleja ¹, OMadhav Channavazzala ¹, Rukmini Kumar ^{1,2}

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

Introduction: Lipid Nanoparticles (LNP) are novel vehicles for the delivery of Nucleic acid therapies (gene/mRNA/siRNA) and they have shown recent success in the development of COVID-19 mRNA vaccines. LNPs have multiple components: 1) Ionizable lipid, 2) Helper lipid, 3) Cholesterol, and 4) PEG-lipid [1] and each plays a role in the observed ADME characteristics and final release of the cargo inside the cell. In addition, several features like the size, composition, pKa etc [2,3,4,5] also influence its distribution.

Objectives: The objective of this work is to identify the various aspects of LNPs that influence its Pharmacokinetic (PK) characteristics and incorporate these features into a mathematical model to support LNP optimization for novel therapies with focus on systemic delivery. By mapping the mRNA to protein synthesis, the model is used for dose-response prediction that subsequently informs dose optimization.

Methods: The proposed mechanistic model captures physical properties (such as size, composition, pKa etc) of LNPs and their impact on 1. Systemic distribution, 2. Cellular internalization, and 3. Intracellular cargo release. The model is calibrated to data from multiple preclinical studies and can be used to inform LNP optimization strategies for improved drug/cargo availability. Protein synthesis from mRNA is assumed to be a first order reaction and the produced protein expression is used as the surrogate marker for pharmacodynamic activity.

Results: The mechanistic model reported here can predict kinetics of LNPs based on their physical properties and chemical composition and hence can inform its optimization. Furthermore, by predicting the pharmacodynamics of delivered cargo, the model can inform dosing strategies.

Conclusions: The mechanistic modeling framework integrates diverse aspects of LNPs that can be engineered for optimizing systemic delivery of novel therapies.

References:

1. Hald Albertsen C et al, The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy. doi: 10.1016/j.addr.2022.114416.
2. Chen S et al, Influence of particle size on the in vivo potency of lipid nanoparticle formulations of siRNA. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.05.059
3. Nguyen TT et al, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers for Nose-to-Brain Delivery. *Pharmaceutics*. doi: 10.3390/pharmaceutics14030572.
4. Radmand A et al, The Transcriptional Response to Lung-Targeting Lipid Nanoparticles in Vivo. doi: 10.1021/acs.nanolett.2c04479.
5. Jayaraman M et al, Maximizing the potency of siRNA lipid nanoparticles for hepatic gene silencing in vivo. doi: 10.1002/anie.201203263.

1-C-P-I4

分子動力学計算によるCYP3A4、CYP46A1への基質特異性の検討II

○大滝 正訓¹、太田 有紀¹、武半 優子¹、渡辺 実^{1,2}、小林 司¹、木田 圭亮¹、飯利 太郎¹、松本 直樹¹
¹聖マリアンナ医科大学薬理学、²聖マリアンナ医科大学大学院実験動物飼育管理研究施設

【背景】

チトクロームP450(以下CYP)は生体内での代謝を担う酵素である。生体外で産生される薬物などの基質を代謝する生体防御を担うCYPに比べ、生体内で産生されるホルモンなどの基質を代謝する生理活性を担うCYPでは基質特異性が高いことが知られている。

我々はこれらのCYPの基質特異性を理解することを目的とし、基質特異性が低いCYP3A4、基質特異性が高いCYP46A1をターゲットとして、これまでに分子動力学計算による基質特異性の評価を行ってきた。本研究ではどちらのCYPでも代謝されるコレステロールを基質として、活性部位から外部に移動する基質の評価を行った。

【方法】

分子動力学計算はAMBER20を用い、Protein Data Bank上に登録されているワイルドタイプの構造からHeme基以外を削除した。削除した構造に基質たるコレステロールを加え、欠測箇所をmodeller9.19により推定し、初期構造とした(PDB:ID 1W0F, 2Q9F)。

周期境界条件下で100 ns の計算をおこなった後、SMDにより基質をCYP外部へと移動させ、その経路とForceから基質の移動のしやすさを評価した。

【結果・考察】

CYP3A4において、複数の経路が存在したがCYP46A1では経路は一つであった。

1-C-P-J1

血管透過性制御能を有する薬物治療標的分子Robo4が血管部位特異的に発現するメカニズムの解明

○正木 辰実¹、米田 安希¹、渡部 秀一²、ブラウントーマス²、深田 宗一郎³、藤尾 慈^{1,4}、岡田 欣晃⁴

¹大阪大学薬学部臨床薬効解析学分野、²マックスプランク研究所、³大阪大学大学院薬学研究科再生適応学分野、⁴大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野

【目的】

Roundabout4 (Robo4) は、血管透過性の抑制を介して感染症・炎症病態を抑制することが知られている。Robo4 は血管内皮細胞特異的に発現するが、すべての血管には発現せず、大血管の分岐部や微小血管に高発現している。しかし、Robo4がこうした部位特異的な発現パターンをとるメカニズムについては不明である。これまでにRobo4発現が血流のシアストレスにより制御されることが示されており、血管部位におけるシアストレスの違いがRobo4の部位特異的な発現パターンを生み出す可能性が考えられた。本研究では、シアストレス下流で働くことが知られているYAP/TAZシグナルが、Robo4の部位特異的な発現制御に寄与するかについて解析した。

【方法】

YAP/TAZ阻害剤 (verteporfin)、TAZ活性化剤 (ethacridine lactate)、もしくはYAP/TAZ に対するsiRNAを処理したヒト血管内皮細胞における、Robo4発現量を定量的PCRにより解析した。タモキシフェン投与により血管内皮細胞特異的に活性型YAP発現を誘導できるマウス(YAP5SA^{IEC}マウス)を作製し、各臓器におけるRobo4発現量を定量的PCRにより解析した。さらに、YAP5SA^{IEC}マウスとRobo4 LacZ knockinマウス (Robo4発現部位にLacZ を発現するマウス) を掛け合わせ、活性型YAP誘導前後のRobo4発現パターンをX-gal染色により解析した。

【結果・考察】

ethacridine lactate処理は血管内皮細胞のRobo4発現を増加させ、verteporfin処理は発現を減少させた。また、YAPとTAZそれぞれのsiRNAによるノックダウンでRobo4発現が減少し、両者のノックダウンでさらに強く発現が増加した。これらの結果から、YAP/TAZがRobo4発現を促進することが示された。タモキシフェン投与により活性型YAPを誘導したマウスでは、複数の臓器でRobo4発現が増加する傾向がみられた。またマウスの脳を用いたX-gal染色から、活性型YAP非誘導時には、脳血管の分岐部や微小血管にRobo4が発現していたのに対し、活性型YAP誘導マウスでは、微小血管全体や大血管に発現した。これらの結果から、YAPの活性化はRobo4の発現を増加させ、その発現パターンの部位特異性を消失させることが示された。

【結論】

以上の結果から、シアストレスの下流で機能することが知られているYAP/TAZシグナルが、Robo4の部位特異的な発現を生み出すことが示された。現在、部位特異的なYAP/TAZの活性化がシアストレスにより制御されるかについて解析を進めている。

1-C-P-J2

肥満型NAFLDにおける肝ミトコンドリア輸送担体の発現変化

○濱田 和真

帝京平成大学薬学部薬物動態学ユニット

【目的】ミトコンドリアは多種多様な細胞活動および代謝反応を担うオルガネラであり、その起源は α プロテオバクテリアの細胞内共生とされる。自らのDNAおよび核DNAによりコードされるタンパク質が秩序をもって発現し、必要な基質が膜間腔、内膜、マトリックス各コンパートメントに効率よく輸送され十分量存在することでその機能は適切に発揮される。すなわち、他のオルガネラに見られないミトコンドリア独自の高度に発達した複雑な反応は、ミトコンドリアに局在する輸送担体の機能発現により制御される。これまで非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）モデルマウスの肝ミトコンドリアにおいて、酸素消費能および呼吸鎖複合体サブユニットの発現が上昇し、特定の肝毒性薬物に対して膜透過性遷移が強く誘発されることを見出した。本研究では、NAFLDの肝病態において生物学的応答性が変化したミトコンドリアのトランスポーター発現を解析した。

【方法】肥満2型糖尿病自然発症に関連した脂肪肝を呈するdbマウスをNAFLDモデルとして用いた。マウス肝臓から常法に従ってインタクトなミトコンドリアを単離し、プロテオーム解析を実施した。NAFLDの肝ミトコンドリアにおいて有意な変動が見られた分子を抽出してGene Ontologyを用いてトランスポーターの絞り込みを行った。

【結果・考察】NAFLD由来肝ミトコンドリアにおいて様々なトランスポーターの発現変動が明らかとなった。53種類のメンバーから構成され、その多くは内膜を介した物質透過を担うミトコンドリアトランスポーターSLC25ファミリーの中では、近年NAD⁺を取り込むことでミトコンドリアにおけるNAD⁺ホメオスタシス維持に中心的役割を果たすことが明らかとなったSLC25a51（Nature 2020, 588）、ジカルボン酸キャリアSLC25a10の上昇が見られた。それら輸送担体は、TCAサイクルのフラックス、呼吸鎖複合体I活性、サブユニット発現との関連性が知られており、これまで見出してきたNAFLDの肝ミトコンドリアの呼吸機能、複合体サブユニットの発現変化をよく説明できる知見であった。

【結論】肥満型NAFLDモデルマウスの呼吸機能、薬物感受性が上昇した肝ミトコンドリアにおいて、その分子機構解明につながるSLCトランスポーターの発現変動を明らかとした。

1-C-P-J3

Tuberous sclerosis complex 1 is associated with primary resistance to osimertinib in lung adenocarcinoma cell line

○孫 于テイ¹、新谷 拓也²、豊住 勇治³、天満 早紀³、池村 健治^{1,2}、奥田 真弘^{1,2}

¹大阪大学薬学研究科病院薬剤学、²大阪大学医学部附属病院薬剤部、³大阪大学薬学部

【Introduction】 Osimertinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), is effective in the *EGFR* mutation positive lung cancer, but 5-15% of patients show primary resistance. Tuberous sclerosis complex 1 (*TSC1*) is a tumor suppressor gene that negatively regulates mammalian target of rapamycin (mTOR) and frequently mutated in lung adenocarcinoma. Autophagy, regulated by mTOR, is closely linked to EGFR-TKI resistance. Although the relationship between TSC1 and EGFR-TKI resistance remains to be unclear, we investigated the role of TSC1 in primary osimertinib resistance. **【Methods】** We utilized an *EGFR* mutation positive lung adenocarcinoma cell line (PC9). Western blotting was used to analyze TSC1 and LC3B-II (an autophagy marker) in PC9 cells treated with osimertinib (0.01-5 μ M) for 24 hours. Knockdown of TSC1 was performed by transfection of PC9 cells with 10 nM TSC1 siRNAs (si-TSC1). In PC9 cells with si-TSC1, the proliferation rate with 1-5 μ M osimertinib was monitored in real-time with the xCELLigence system. Cell viability was also assessed by ATP quantification with 1 μ M osimertinib. **【Results】** TSC1 and LC3B-II in PC9 cells were increased in an osimertinib concentration-dependent manner. In PC9 cells with si-TSC1, LC3B-II was downregulated, indicating that the autophagy was decreased. Knockdown of TSC1 significantly reduced the proliferation rates and cell viability in the presence of 1-5 μ M osimertinib. In contrast, knockdown of TSC1 in the absence of osimertinib had no significant effect on cell proliferation rates and cell viability. These results showed that inhibition of TSC1 was associated with improving sensitivity to osimertinib. **【Conclusion】** This study suggests that TSC1 could be involved in regulating autophagy and also lead to primary osimertinib resistance in a human lung adenocarcinoma cell line. *TSC1* loss-of-function mutations could be a potential biomarker for osimertinib therapy and require further clinical study.

1-C-P-J4

腸管の自律神経受容体発現量とその機能に対する加齢の影響

○小林 司¹、武半 優子¹、大滝 正訓¹、太田 有紀¹、木田 圭亮¹、渡辺 実²、飯利 太郎¹、松本 直樹¹

¹聖マリアンナ医科大学薬理学、²聖マリアンナ医科大学大学院実験動物飼育管理研究施設

【目的】

便秘などの排泄障害は、60歳以降から有症率が急激に増加する。高齢者の排泄障害は、腸の蠕動運動の低下などが原因となっている。小腸の蠕動運動には自律神経系が関与しているが、加齢による自律神経機能と自律神経受容体の発現量を比較した報告はほとんどない。本研究では、小腸に発現する β アドレナリン受容体(β -Ad-R)とムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)の発現量と自律神経機能に対する加齢での影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

4ヶ月齢、11ヶ月齢、18ヶ月齢のウイスターラットを吸入麻酔下で開腹し、腸管を摘出した。腸管の一部は、ホルマリンで処理した後に、パラフィン包埋し組織切片を作成した。Ad-Rの発現を免疫組織化学染色で確認した。また、腸管組織からmRNAを抽出し、リアルタイムRT-PCRで、自律神経受容体(β 2-Ad-R、 β 3-Ad-R、mAChR M2、mAChR M3)のmRNAの発現量を測定した。自律神経を介した腸管の収縮作用はアセチルコリン(Ach)を、弛緩作用はAchで収縮負荷をかけた腸管に対する β 作動薬イソプロテレノールと β 3選択的作動薬ミラベグロンを投与しそれぞれ変化率をマグヌス法にて評価した。尚、本研究は、聖マリアンナ医科大学動物実験委員会による審査、承認を受けている。

【結果・考察】

免疫組織化学染色で検討した結果 β 2-Ad-R-と β 3-Ad-Rはラット小腸粘膜上皮に発現していた。 β 2-Ad-R、 β 3-Ad-R、mAChR M2、mAChR M3 mRNA発現量は加齢によって増加傾向を示した。Achの収縮作用は加齢により徐々に減少傾向を示した。Ach収縮負荷した腸管に対してイソプロテレノールとミラベグロンの弛緩作用も、加齢により徐々に減少傾向を示し、その作用はイソプロテレノールの方がより強く示された。腸管の収縮及び弛緩作用の減少は、自律神経受容体のmRNAに伴わない結果となった。したがって、自律神経受容体のタンパク質発現量の影響については現在検討中である。

2-C-P-A1

リンパ球・単球比は、掌蹠膿疱症に対する抗菌薬の治療効果を反映する

○岩山 訓典^{1,2}、眞鍋 貴行^{2,3}、大滝 康一¹、岸部 麻里⁴、本間 大^{4,5}、田崎 嘉一²

¹北海道科学大学薬学部、²旭川医科大学病院薬剤部、³旭川医科大学病院臨床研究支援センター、⁴旭川医科大学病院皮膚科、⁵旭川医科大学国際交流推進センター

【目的】掌蹠膿疱症(PPP)は、手掌や足底に多発する膿疱や骨関節炎(PAO)の疼痛によりQOL低下を及ぼす慢性炎症性皮膚疾患である。中等度以上のPPPには免疫調整薬(グセルクマブなど)の治療が実施されてきたが、軽症例に対する明確な治療法は確立されてない。我々は、後ろ向き研究において抗菌薬(主にテトラサイクリン系抗菌薬; TCs)が皮膚症状の寛解までの期間を短縮すること、リンパ球・単球比(LMR)が抗菌薬の有効性指標になる可能性を報告してきた¹⁾。しかしながら、抗菌薬の有効性は寛解までの期間でしか評価できていないこと、LMRの有効性指標としての妥当性を評価できていない。本研究ではPPPの重症度スコアであるPPPASI(膿疱・紅斑・落屑の各重症度と病変面積で算出)を用いた抗菌薬の有効性とLMRの有効性指標としての妥当性を前向き研究で検討した。

【方法】旭川医科大学病院皮膚科に通院しているPPP患者のうち、本研究への参加に同意され、通常診療下でPPPに対して新たに治療薬が開始された15名(抗菌薬群: 11名、免疫調節薬群: 4名)を対象とし、免疫調節薬群は既存治療例として設定した。有効性は治療前後のPPPASIの変化量および疼痛スケール(VAS)の変化量とした。また抗菌薬の有効性指標の探索として、治療前後のPPPASIの変化量と各種臨床検査値の変化量の相関係数を算出した。

【結果・考察】抗菌薬群、免疫調節薬群では、治療前後のPPPASIは変化しなかった。しかし、抗菌薬群では紅斑および膿疱の重症度およびVASが改善した。したがって、TCsの抗炎症作用により、皮膚症状やPAOが改善した可能性が示唆された。一方、既存治療の免疫調節薬群では鱗屑の重症度が改善し、紅斑、膿疱、VASも改善する傾向が見られた。そのため抗菌薬は、PPPやPAOに対する新たな治療選択肢になりうる可能性が示唆された。PPPASIの変化量と各臨床検査の変化量の相関では、抗菌薬群においてリンパ球、LMRは正の相関を示した。LMRは、先行研究の結果¹⁾と一致していることから抗菌薬の有効性指標として有用であると考えられた。また、血小板・リンパ球比(PLR)および好中球・リンパ球比(NLR)は負の相関を示した。PLR、NLRは本研究で初めて相関が見られたため、今後LMRと組み合わせることでより精度の高い指標として有用である可能性が示唆される。

【結論】抗菌薬治療を行うPPPでは、LMRが有効性の指標となる。

【参考文献】1) 岩山訓典ら. *医療薬学*, 46: 567-575 (2020).

2-C-P-A2

Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死融解症(SJS/TEN)の全国症例集積ネットワークを用いた患者の臨床的特徴の解析

○塚越 絵里¹、中村 亮介¹、鹿庭 なほ子¹、佐井 君江¹、松永 佳世子²、阿部 理一郎³、浅田 秀夫⁴、斎藤 嘉朗¹、花尻(木倉) 瑠璃¹

¹国立医薬品衛生研究所、²藤田医科大学、³新潟大学医学部、⁴奈良県立医科大学

【目的】ステイブンス・ジョンソン症候群(SJS)および中毒性表皮壊死融解症(TEN)は、生命を脅かす重篤な医薬品の副作用である。SJS/TENの発生頻度は稀ではあるが、その特異体質的な発症機序から予測は困難である。我々は、SJS/TENの発症に関連するゲノムバイオマーカーを探索するために、国立医薬品食品衛生研究所を中心とする日本重症副作用研究グループ(JSAR研究グループ)を設立した。2006年から17年間にわたり、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構、及び日本製薬団体連合会等の協力の下、全国的な症例集積ネットワークを構築し、SJS/TEN患者の臨床情報と血液試料を収集してきた。本研究は、日本人のSJS/TEN患者を対象として、収集した臨床情報から、臨床症状および後遺症と被疑薬(群)との関連を検討し、被疑薬(群)別のSJS/TENの治療および予後に関する臨床的な傾向を得ることを目的とした。【方法】2006年6月から2023年5月までに、全国症例集積ネットワークを通して登録され、SJSまたはTENと診断された患者の臨床情報(SJS:234例、TEN:114例)を研究対象とした。臨床情報として、患者の背景(年齢、性別、現病歴、原疾患、既往歴)、発症日、被疑薬、併用薬、臨床症状、検査所見、合併症、および転帰等を収集した。本研究は、参加施設の研究倫理審査委員会の承認の下、すべての患者から書面によるインフォームド・コンセントを得て行った。被疑薬(群)ごとのSJS/TENの特性を調べるために、SJSおよびTENの症例数、ならびにSJS/TENの各臨床症状について、特定の被疑薬(群)とそれ以外の被疑薬(群)で比較した。統計学的な解析は、Fisherの正確確率検定を用いた。【結果・考察】解熱鎮痛薬のアセトアミノフェン、抗生物質、去痰薬は、他の被疑薬(群)に比べ眼の症状が強く、また、眼の後遺症の頻度が高かった(それぞれ、 $P=0.0025$ 、 $P=0.0423$ 、 $P=0.0130$)。解熱鎮痛薬群では、紅斑面積10%未満の割合が他の被疑薬(群)に比べて高かった($P=0.0037$)。合併症のうち、SJSとTENとともに肝機能障害が最も多く、抗てんかん薬は他の被疑薬(群)に比べ肝機能障害との関連性が高かった($P=0.0032$)。本研究により、SJS/TENの臨床症状は被疑薬(群)によって異なることが示された。【結論】今回の結果は、被疑薬(群)を考慮したSJS/TEN患者の適切な治療に用いることができると考える。

2-C-P-A3

妊娠中の精神神経用薬の服用が新生児薬物離脱症候群におよぼす影響

○中川 京¹、小西 久美¹、梅澤 理恵子¹、小島 真奈³、濱田 洋実³、日高 大介⁴、宮園 弥生⁵、土岐 浩介²、本間 真人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産科婦人科学、⁴筑波大学附属病院小児科、⁵筑波大学医学医療系小児科

【目的】新生児薬物離脱症候群（NWS）は、出産により胎児への経胎盤的な薬物の移行が中断されることで、新生児に離脱症状を呈する病態である。精神神経用薬はNWSの原因薬剤となる可能性が指摘されているが、その種類や服用薬剤数とNWS発症の関連は明らかでない。本研究では、精神神経用薬を服用していた妊婦を対象として、精神神経用薬の種類および服用薬剤数がNWS発症におよぼす影響について検討した。

【方法】2016年1月～2022年8月に筑波大学附属病院で出産した妊婦のうち、精神神経用薬（抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安・睡眠薬、抗てんかん薬）を服用していた305例の新生児308例を対象として、妊婦の服用薬剤と新生児の離脱症状を調査した。新生児離脱症状は磯部スコアで評価した。妊婦および新生児の背景因子と離脱症状の有無について、多変量ロジスティック回帰分析を行った。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得て実施した。

【結果・考察】妊婦が服用していた精神神経用薬の薬剤数は1剤が161例（52%）、2剤が85例（28%）、3剤以上が62例（20%）であり、最大で7剤を服用していた。離脱症状が発現した新生児は151例（49%）であり、妊婦の服用薬剤数が3剤以上では2剤以下と比較して離脱症状の発現率が有意に高かった（73%vs43%、 $P<0.001$ ）。新生児離脱症状スコアの平均値は、服用薬剤数が1剤で1.0、2剤で1.3、3剤で2.3、4剤以上で2.7と、妊婦の服用薬剤数の増加に伴って上昇した。離脱症状の発現について多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、3剤以上の服用（調整オッズ比[95%信頼区間]：2.50[1.17-5.78]、 $P=0.02$ ）および初産（1.68[1.05-2.79]、 $P=0.03$ ）が有意に関連していた。一方で、服用していた精神神経用薬の種類は離脱症状発現のリスク因子ではなかった（抗精神病薬：1.55[0.98-2.86]、抗うつ薬：1.48[0.96-2.75]、抗不安・睡眠薬：0.74[0.48-1.54]）。

【結論】新生児離脱症状の発現には、妊婦が服用している精神神経用薬の種類よりもむしろ、3剤以上の服用薬剤数が関連していた。精神神経用薬を3剤以上服用している妊婦においては、新生児のNWS発症に特に注意する必要があると考えられた。

2-C-P-A4

Evaluating the efficacy of combination of checkpoint inhibitors and chemotherapy in Lung Cancer using mechanistic model

OKannan Thiagarajan , Aparna Mohan , Amay Sareen , Madhav Channavazzala , Tamara Ray , Mrityika Roy , Rukmini Kumar

Vantage Research Private limited, Chennai, India

Background: Checkpoint inhibitors targeting programmed cell death receptor -1 (PD-1) have been approved for use in NSCLC without genetic driver alterations and PD-L1 tumor proportion score $\geq 50\%$ and in combination with standard of care chemotherapy, irrespective of PD-L1 score in the first line setting. Approximately, 50-60 % of the patients drop out at the first clinical visit due to various reasons such as radiographic progression, treatment related adverse events. Here, we propose to utilize a QSP model to evaluate the efficacy of sequential vs parallel administration of chemotherapy in combination with CITs and suggest recommendations to trial design where this combination is beneficial to maximum number of patients.

Methods: An immune-oncology (IO) QSP model was developed by incorporating intra-patient heterogeneity and inter-patient variability and the model was calibrated to publicly available clinical data (pembrolizumab monotherapy in KEYNOTE-024, chemotherapy in CHECKMATE-9LA, Nivolumab+ipilimumab in CHECKMATE -227) in patients with metastatic NSCLC. A virtual phase III trial was simulated with following arms: PD-1 monotherapy(P), PD-1 CTLA-4 combination therapy(P + I), Chemotherapy(C) and PD-1+CTLA-4 +Chemotherapy(P+I+C) arm.

Results: Virtual patients in P+I+C arm displayed deeper (# of patients with tumor reduction $\geq 30\%$) and longer response than the other arms in this virtual clinical trial. Percentage of virtual patients displaying oligo-progression (some lesions exhibit reduction $\geq 30\%$, while some lesions show growth) was fewer in P+I+C arm compared to other arms. We observed that chemotherapy followed by combination of CITs yielded better outcomes among the few different strategies evaluated here.

Conclusions: Simulations presented here show that there was modest improvement in the tumor dynamics as well as progression free survival with P + I + C arm in comparison to other arms. Alternate strategies investigated here suggested that all patients receiving chemotherapy for 4 cycles and then continuing P + I combination yielded better outcomes.

2-C-P-A5

発達障害患者の服薬実態に関する調査 ～患者が求めるお薬手帳へのニーズの探索～

○安藤 睦実^{1,2}、滝 伊織²、山崎 太義²、肥田 典子²

¹昭和大学大学院薬学研究科臨床研究開発学分野、²昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門

【目的】

発達障害は、通常出生時から罹患し、生涯を通じて続き、身体的、知的または感情的なレベルで個人の発達過程に影響を与える。発達障害の中で治療薬のある疾患は少ないが、注意欠如・多動症（ADHD）の中核症状を軽減するには薬物治療が有効である。しかし、ADHD治療薬のノンアドヒアランスの割合は13.2%～64%である。そこで、昭和大学発達障害医療研究所に通院中の患者に焦点を当て、発達障害患者が抱える服薬困難の実態を解明し、服薬アドヒアランス向上のために必要な支援内容を把握することを目的とし、研究を実施した。

【方法】

2023年1月から2023年6月までに、昭和大学発達障害医療研究所を受診した18歳以上の患者を対象とした。服薬実態に関するアンケート調査を行い、Excelを用いて記述的に集計した。なお、本研究は「昭和大学における人を対象とする研究等に関する倫理委員会」の承認を得て実施した。

【結果・考察】

200名から回答を得て、同意を得られなかった1名と重複回答であった1名を除いた198名を解析対象とした。定期的に服用が必要な飲み薬は1種類以上と回答した149名（75%）のうち、85名（57%）が服薬を忘れることがあると回答した。紙または電子版のお薬手帳を持っていると回答した患者190名

（96%）のうち73名（38%）は活用できていないと回答した。お薬手帳の活用方法として、「医療者との処方内容を共有している」「処方内容を自分で確認している」をあげる回答者が多かった一方、活用できていない理由として「自発的にお薬手帳を見ることがないから」「毎回の診察で必要ないから」が多く挙げられた。

以上より、お薬手帳を医療従事者と患者自身が情報共有するためのツールという認識はあるが、十分に活用できていないことが明らかになった。また、服薬忘れを防止するためのリマインダーや医療従事者に処方薬の効能効果や副作用に関する書き込みを求める回答が多くみられた。

【結論】

発達障害患者が抱える服薬困難の実態と患者が望む服薬支援機能を明らかにした。お薬手帳の普及は進んでいるが、書き込み可能であることや電子版お薬手帳の機能などの周知は不十分である。

2-C-P-B1

エダラボンの薬物動態—母集団薬物動態解析による日本人と非日本人の曝露量比較

○川口 敦弘、清水 秀俊、小川 京、古川 泰伸、松本 さやか

:田辺三菱製薬株式会社育薬本部データサイエンス部臨床薬理グループ

【目的】エダラボンは日本および米国を含む世界の複数の国で静注および経口製剤として筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療に用いられている。エダラボンの薬物動態（PK）は、これまで複数の臨床薬理試験において検討されてきたが、ALS治療の用法用量（60 mgを60分で点滴静注または105 mgを経口・経管投与）での日本人および非日本人でのPKを直接比較できるデータは限られている。異なる用法用量のPKデータを統合した母集団薬物動態（PPK）解析により、エダラボンのPKプロファイルを比較検討し、PKに影響を及ぼす要因を探索した。

【方法】エダラボンを静脈内投与および経口投与した日本人または非日本人における臨床試験から得られたPKデータを統合し、非線形混合効果モデルを用いたPPK解析により評価した。まず静脈内投与後のPKデータを用いて、飽和消失過程を組み込んだ3-コンパートメントモデルによりPPKモデリングを行った。続いて経口投与後のPKデータを加え、モデルに1次吸収過程を加えて拡張し、最終モデルとした。静脈内投与後および経口投与後のエダラボンのPKに及ぼす内因性・外因性要因の共変量を探索し、共変量がPKに与える影響をシミュレーションにより検討した。

【結果・考察】PPK解析には経口投与および静脈内投与後の415名の被験者からなる計7534時点の血漿中エダラボン未変化体濃度を用い、エダラボンPKを共通の最終モデルにより記述することが出来た。最終モデルには体重、被験者集団（ALS患者・健康被験者）、製剤組成、および併用薬が有意な共変量として組み込まれたが、体重以外の要因はエダラボンの静注製剤および経口投与製剤のPKに影響を与えないと考えられた。非日本人の日本人に対するAUC、 $C_{max,ss}$ 比は、それぞれ74.3%（90%CI：69.8～79.2%）、76.9%（90%CI：71.3～83.0%）であり、非日本人のAUCは日本人に比して有意に低い結果が得られた。しかし、AUCの比の信頼区間の上限は80%にきわめて近く、 $C_{max,ss}$ については信頼区間の上限が80%を超え臨床的に意味のある影響はなかったことから非日本人／日本人の人種差はないと考えられた。

【結論】エダラボンのPPK解析の結果、曝露量について人種（非日本人／日本人）による臨床的に意味のある差は認められないと考えられた。

2-C-P-B2

トルバプタンのプロドラッグであるサムタス静脈内投与後の尿量についての薬物動態-薬力学解析

○榊田 正敏¹、山崎 有美子¹、栗田 由香²、金 盛烈³、河合 陽介¹

¹大塚製薬株式会社新薬開発本部バイオメトリクス部臨床薬理室、²大塚製薬株式会社メディカルアフェアーズ部、³大塚製薬株式会社新薬開発本部クリニカルサイエンス1部

【目的】 OPC-61815（製品名：サムタス）は水利尿薬トルバプタンのプロドラッグであり、静脈内インフュージョン投与により体液貯留のある慢性心不全患者の治療に使用されている。血漿中トルバプタン濃度と尿量増加の効果を母集団薬物動態-薬力学（PKPD）解析し、サムタスのインフュージョン時間と尿量の関係を予測することを目的とした。

【方法】 心不全患者にサムタス投与後の血漿中OPC-61815（遊離酸）濃度及びトルバプタン濃度について母集団薬物動態（PPK）モデルを構築した。ポストホックで得られる個体のPKパラメータを使用し、尿量との関係についてPKPDモデルを構築した。診断プロットより、モデルの適格性を確認した。サムタスのインフュージョン時間を変えた場合の区間尿量をシミュレーションした。

【結果・考察】 PKPDモデルの構造は、4つのコンパートメント、飲水、浮腫、血漿、ろ過尿からなる。モデルはトルバプタンがろ過尿からの水の再吸収を阻害するというメカニズムに基づき、さらに尿量のサーカディアンリズムを考慮している。PKPDモデルにより、サムタスあるいはトルバプタン投与後の1日目の尿量はすべての用量について十分記述できた。臨床用量であるサムタス16 mg、トルバプタン15 mg及びそれ以下の用量においては2日目以降の尿量についてもよく予測できたが、高用量においては実測より低く予測した。インフュージョン時間を変えた尿量のシミュレーションから、インフュージョン1時間以内では6時間以上と比較し、最大の尿量増加により早く達すると予測された。1分、30分、1時間のインフュージョン時間の違いによって区間尿量推移に大きな差はなかったことと、30分以内のインフュージョン時には注射関連リスクがある又は不明であることを考慮すると、インフュージョン時間として1時間が適切であると考えられた。

【結論】 サムタス静脈内投与及びトルバプタン経口投与後の尿量についてPKPDモデルを構築した。臨床用量あるいはそれ以下の用量の尿量について十分予測可能であった。異なるインフュージョン時間のシミュレーションから、サムタスのインフュージョン時間としては、有効性及び安全性を考慮すると1時間が適切であると考えられた。

2-C-P-B3

LCIG療法中のパーキンソン病患者における夕方のおフ症状に対するエンタカポン最適投与時間の検討

○伊藤 裕子^{1,2}、宮上 紀之^{1,2}、越智 智佳子¹、山西 祐輝¹、多田 聡¹、安藤 利奈¹、永井 将弘¹

¹愛媛大学医学部附属病院 臨床薬理神経内科、²済生会松山病院 脳神経内科

【目的】レボドパ・カルビドパ経腸 (Levodopa-carbidopa intestinal gel: 以下LCIG) 療法は、進行期パーキンソン病患者におけるデバイス治療の一つである。胃瘻から空腸まで挿入したチューブより、レボドパを吸収部位である空腸に持続的に投与することで、安定したレボドパ血中濃度を得られるが、LCIG療法中であっても夕方のおフが問題となることが少なくない。レボドパは末梢においてcatechol-O-methyl transferase (以下COMT) により代謝され、3-O-methyldopa (以下3-OMD) に代謝されるため、COMT阻害薬であるエンタカポンの併用により効率的な中枢移行を促すことができる。しかし、LCIG療法中の患者で、どのタイミングでエンタカポンを投与するのが良いかについては不明である。今回、LCIG療法中のパーキンソン病患者を対象として、エンタカポン投与時におけるレボドパ (n=7) および3-OMD (n=5) の血中濃度を測定し、エンタカポンの最適投与時間を検討した。【方法】当院と済生会松山病院でLCIG療法中のパーキンソン病患者7名 (67.7±9.07歳、男性5名、女性2名) において、12:00-18:00まで1時間毎に合計7回採血を行い、エンタカポン非服用時、13時服用時、15時服用時におけるレボドパおよび3-OMDの血中濃度を多重比較法 (Dunnett法) で検討した。【結果・考察】12時のレボドパ血中濃度を基準 (100) とした場合、13時服用時における18時のレボドパ血中濃度は、非服用時と比較して有意に高かった (97.51 vs 127.10, p=0.043)。非服用時と15時服用時の間にはレボドパ血中濃度に有意差は認めなかった。同様に、12時の3-OMD血中濃度を基準 (100) とした場合、非服用時と比較して、13時服用時では17時の3-OMD濃度が有意に低かった (110.71 vs 98.201, p=0.030)。一方、15時服用時には有意差は認めなかった。【結論】LCIG患者において、13時にエンタカポンを内服することにより、夕方のおフのレボドパ血中濃度を上昇させ、夕方のおフ改善につながる可能性がある。

2-C-P-B4

市販加熱式たばこ使用時に取り込まれるニコチン体内動態の調査:ランダム化並行群間比較試験

○竹重 友貴、結城 大、西原 大輔、長田 安史、鈴木 拓也、南 直樹

日本たばこ産業たばこ事業涉外科学部

【目的】近年、電子たばこや加熱式たばこは世界的に普及してきており、それぞれ、たばこ葉を使用していない、たばこ葉を燃焼させないという特徴があることから、これら製品への切り替えによる喫煙に伴う健康へのリスク低減可能性について、関心が高まりつつある。本臨床試験を含め、紙巻たばこからこれら製品への切り替えにより、体内に取り込まれる健康への影響が懸念される物質（健康懸念物質）量の低減を示す結果が多く報告されている。また、これら製品から発生するペーパー中の代表成分であるニコチンについても、製品使用時における体内動態が、評価項目として広く調査されている。本試験では、紙巻たばこ喫煙者が5日間、加熱式たばこに使用製品を切り替えた時の健康懸念物質の曝露量を評価するとともに、その後、その加熱式たばこを1本使用した際のニコチンの体内動態について調査した。

【方法】試験参加の文書同意が得られた21歳以上65歳未満の健康な成人喫煙者90名のうち、メンソールタイプ以外の紙巻たばこ製品を日常的に喫煙している喫煙者60名を、2種の加熱式たばこ（製品A レギュラータイプ、製品B レギュラータイプ）のいずれかの使用へ切り替え、日常的に喫煙している紙巻たばこの喫煙継続、または禁煙の4群に、15名ずつ割り付けた。また、メンソールタイプの紙巻たばこ製品を日常的に喫煙している喫煙者30名を、製品A メンソールタイプ、または日常的に喫煙しているメンソールタイプ紙巻たばこの喫煙継続の2群に15名ずつ割り付けた。被験者は、5日間に渡り、割り付けられたたばこ製品を使用または禁煙し、その間に採尿・呼気測定を行い、15種の健康懸念物質の曝露量を調査した。6日目、禁煙群を除く75名を対象に、割り付けられたたばこ製品を1本使用した際のニコチン体内動態を調査した。なお、当該試験の曝露量調査結果は昨年発表済みにつき、本演題ではニコチンの体内動態調査結果について発表する。

【結果・考察】加熱式たばこ使用時の血漿中ニコチン濃度について、紙巻たばこ喫煙時と同様の推移を示し、算出された体内動態パラメータ（ C_{max} 、AUC、 T_{max} ）についても、加熱式たばこと紙巻たばこ間に顕著な違いは認められなかった。

【結論】本試験結果より、紙巻たばこ喫煙時と比較して、加熱式たばこ使用時のニコチンの体内動態が同程度であることが示された。

2-C-P-C1

JADERを用いたプロトンポンプ阻害薬使用による横紋筋融解症発現の有害事象プロファイルの評価

○大山 勝宏、飯田 恵、秋山 翔太、堀 祐輔

東京薬科大学薬学部薬学実務実習教育センター

【目的】プロトンポンプ阻害薬（PPI）は複数の因果関係不明の有害事象が報告されており、その中の重篤なもののひとつとして横紋筋融解症（RM）が挙げられる。本研究では、本邦の有害事象自発報告データベース（JADER）を用いて、PPIとRMとの関連性を検討し、併せてRM発現の時間プロファイルの評価することを目的とした。【方法】2004年4月から2022年3月までにJADERに登録されているデータで、性別・年齢の不明や欠損などの記載を除いた618,338件を対象とした。対象薬は、PPIのエソメプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール、およびP-CABボノプラザンの全5剤とした。有害事象との関連性は年齢および性別で調整したReporting Odds Ratio（aROR）値によって評価した。さらに、RM発現の日数の中央値の算出およびWeibull分布を用いた解析を行い、RMの転帰についても検討した。【結果と考察】RMとの関連性は、エソメプラゾール、オメプラゾール、およびラベプラゾールで認められた。PPI投与後RM発現までの中央値（四分位値）は最小のエソメプラゾールの6.5（2-25）日から最大のオメプラゾールの127（17.5-196）日まで様々であった。Weibull解析の形状パラメータの値からエソメプラゾール、オメプラゾール、およびラベプラゾールは初期故障型、それ以外は偶発故障型に分類された。さらに、RMの転帰はほとんどが軽症であったものの、少数ながら死亡例も報告されていた。【結論】PPI投与時のRM発現は、各薬剤の好発時期を把握しつつ、投与開始から4カ月程度は患者を注意深くモニターする必要性が示唆された。

2-C-P-C2

Comprehensive prediction of drug interactions mediated by intestinal transporters and cytochrome P450s using in vitro and in vivo information

○浅野 聡志¹、保月 静香²、佐藤 洋美²、樋坂 章博²

¹帝人ファーマ株式会社 動態・安全性研究部、²千葉大学大学院薬学研究院 臨床薬理学研究室

【Purpose】 Drug interactions (DIs) occur through interactions on transporters and metabolic enzymes in the co-administration of multiple drugs, suggesting the importance of accurate prediction of DIs for the risk management of concomitant medications. Nonetheless, there is currently a lack of methods for predicting DIs mediated by intestinal transporters (e.g. P-glycoprotein (P-gp)) and metabolic enzymes (e.g. cytochrome P450s (CYPs)). Therefore, it is necessary to propose a prediction model for DIs mediated by intestinal transporters and CYPs. We have previously reported the static prediction method for multiple CYPs-mediated DIs integrating in vitro and in vivo information¹). In this study, we proposed the static DIs prediction model considering intestinal P-gp and multiple CYPs to expand the reported model. **【Method】** Information on in vitro studies, DIs mediated by P-gp and CYPs, and pharmacokinetics were collected from multiple literature. Additionally, we developed the in vitro and in vivo absorption models to estimate the contribution ratio (CR) of intestinal P-gp and CYP3A from in vitro permeability and metabolic clearance. CRs and inhibition ratios (IRs) for P-gp and CYPs were estimated using the Markov Chain Monte Carlo method, and the predictability was evaluated by comparison between the predicted and observed values of the area under the concentration-time curve ratio (AUCR) and elimination half-life ratio ($t_{1/2}R$).

【Results】 The predicted values of AUCR and $t_{1/2}R$ were correlated with the observed ones using the estimated CRs and IRs. **【Conclusion】** The static model integrating P-gp and CYPs can predict DIs in the small intestine and liver among comprehensive substrates and inhibitors. Application of the model can contribute to the management of intestinal and hepatic DIs. **【Reference】** 1)Hozuki et al., Clin Pharmacokinet. 62(6) 849-860, 2023

2-C-P-C3

ニルマトレルビル/リトナビル併用によるタクロリムス血中濃度上昇例の薬物動態学的検討

○潮平 英郎¹、新垣 伸吾²、上原 渉¹、上原 仁¹、山本 和子²、中村 克徳¹

¹琉球大学病院薬剤部、²琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学講座(第一内科)

【緒言】 COVID-19治療薬のニルマトレルビル(NMV)はCYP3Aにより代謝されるが、薬剤中にCYP3A阻害薬であるリトナビル(RTV)を配合し血中濃度が維持される。RTVは「CYP3Aの阻害による相互作用の受けやすさが中程度の基質薬」のAUCを2倍以上に増大させる可能性があると考えられる。免疫抑制薬であるタクロリムス(TAC)は上記中程度の基質薬に分類される。今回、我々はNMV/RTV併用開始後にTAC血中濃度が著明に上昇した症例に対して薬物動態学的評価を行ったので報告する。【症例・方法】61歳女性、生体肝移植実施後にTAC 2 mg/dayが継続されトラフ値は3~6 ng/mL台で推移していた。202X年に当院救急外来を受診しCOVID-19と診断され、腎機能低下例としてNMV/RTV (300 mg/200 mg,分2) 5日間分が処方された。Day 1 (NMV/RTV治療4日目) 外来受診時にトラフ採血でTAC血中濃度 >60 ng/mLと検査上限値を超えていたことから同日よりTACが休薬された。その後のTAC血中濃度は day6、8、12でそれぞれ22.7 ng/mL、10.4 ng/mL、2.1 ng/mLであった。TAC休薬後の血中濃度推移より消失速度定数(k_e , /hr)、クリアランス (CL, L/hr) を求めてTDM解析ソフトウェアBMs-podによりAUCを算出した。なお、TAC血中濃度は検査値上限以上であったことから60 ng/mLの値を用いて解析を行った。【結果】最も相互作用の影響を受けたと考えられるday1-6の血中濃度より $CL=0.44$ L/hrと算出された。この値より、day 1にTAC内服継続していた場合のAUCは1419 ng・hr/mLと推定された。ベースライン時のTAC-AUCはトラフ値6.0 ng/mLにおいても AUC 102 ng・hr/minと推定された。【考察】TACインタビューフォーム情報と本患者の体重53.9 kgより6.47 L/hrが通常のCLとなるが、NMV/RTV併用後のCLは約1/15へ低下していた。さらに、推定AUCはベースライン時からNMV/RTV併用後に約14倍と顕著な上昇が認められた。NMV/RTVとTACは添付文書上併用注意であるが、併用時にはTAC減量または休薬等の必要性が注意喚起されている。本検討結果からも併用時休薬の必要性が示唆された。

2-C-P-C4

mRNAとmiRNA解析による5日間の加熱式たばこ使用における生体影響の調査

○大原 海、伊藤 重陽、高浪 雄一郎

日本たばこ産業株式会社

【目的】喫煙に伴う健康へのリスクの主な要因は、たばこ葉を燃焼させることに伴って発生するたばこ煙中の健康懸念物質と考えられている。加熱式たばこは、燃焼を伴わずに加熱によってエアロゾルを発生するため、たばこ煙に含まれる燃焼に由来する成分が低減されており、喫煙に関連する疾患リスクを低減する可能性がある。本研究ではmRNAとmiRNAのデータ解析により加熱式たばこ使用による生体影響を調査した。

【方法】「健康な成人喫煙者を対象とした5日間入院での新型加熱式たばこDT3.0a使用におけるたばこ煙中に含まれる成分への曝露量を評価する試験 (UMIN000045304)」の保管検体を使用した。被験者は喫煙継続群 (CC)、加熱式たばこ使用者群 (DT3.0aまたはTHS)、禁煙群 (SS) にランダム割付された。割付日のDay 1と調査最終日のDay 6時点において被検者から採取した血液を使用し、mRNAおよびmiRNAを解析した。各群について、miRNAによる遺伝子発現抑制を受けないmRNAを確認の上、Day 1からDay 6で変動したPathwayとUpstream RegulatorsをIngenuity Pathway Analysis (IPA) により解析した。各群のPathwayおよびUpstream Regulators結果について、IPAによるクラスター解析を実施した。

【結果】クラスター解析の結果より、加熱式たばこ使用者群はSSと同様のPathwayが摂動していた。これらのPathwayには炎症系プロセスや細胞傷害に関連したPathwayが含まれ、加熱式たばこ使用者群とSSはCCと比較して同様の挙動を示した。さらに、Upstream Regulators解析の結果より、加熱式たばこ使用者群のサイトカインはCCと比較して低下し、SS側にクラスター分類される傾向があった。

【結論】5日間の加熱式たばこ使用により、喫煙継続時と比較して炎症系プロセスおよび細胞傷害が低下し、禁煙時と同じ傾向を示す可能性がある。

2-C-P-D1

放射線被ばくによる皮膚障害に対するNM-IL-12製剤投与試験の企画準備

○村尾 知彦¹、稲野 彰洋^{1,2}、世利 重実¹、西條 広人³、山下 俊一²、長谷川 有史²

¹東北臨床研究審査機構(ACTIVATO)、²福島県立医科大学、³長崎大学

【背景・目的】自然発症する多くの疾病と異なり、放射線障害は医療事故、作業事故や戦災を要因とし、その発生確率は低いものの一定期間毎に発生している。また、放射線障害は放射線被ばくした組織と線量に応じて出現症状や出現時期が異なることが知られている。内部被ばくに対しては、放射性核種の体外排出を促進する治療が優先され、核種に合わせた複数の治療剤が準備されている。一方で組織損傷を軽減、回復、治癒などを促進するような治療研究や薬剤開発は十分な成果に到達していない。今般、海外で研究開発中のNM-IL-12製剤を用いた放射線局所皮膚障害に対する臨床研究の企画を行うこととなった。本企画は医療の備え（preparedness）という側面も強く、その情報共有は社会的な意義が高いと考え、本臨床研究準備の際に検討した事項についてまとめた。【方法】検討事項を次のように整理した。1.試験製剤に関する既知情報、2.想定効能に関する根拠情報、3.試験製剤の用法用量、4.想定される試験参加者想定と試験実施体制と実施場所【結果】試験企画時点で、検討した製剤は国内外未承認の医薬品であり、国内での臨床試験や治験の実施実績および実施検討中の臨床試験はなかった。ただし、臨床薬理試験は海外で完了していた。放射線局所皮膚障害に対する有効性を示す非臨床研究はあったが、具体的な作用機序の探索を含めて信頼性の堅牢性は高くなかった。東京電力福島第一原子力発電所廃炉作業中のβ線核種による汚染事故を念頭におき、想定した試験製剤の使用条件を勘案し、実施場所を福島県立医科大学附属病院とした。試験薬は事前に施設待機させておくこととした。また、類似事故にも備えて高度被ばく医療支援センター（全国6か所）の連携が可能となるように情報共有体制を同時に確認した。【考察】日本国外では、被ばく医療は核戦争や原発事故による大規模な傷病者発生も想定し、産官学に軍を加えた体制で、医薬品開発や医療開発が行われている。本企画は海外企業からの問い合わせにより立上げが始まった。本邦でも同様にpreparednessを意識した、開発促進策を持てることを期待したい。

2-C-P-D2

eSource技術を取り入れたデータ入力・試験管理システムの開発

○相川 司郎¹、棚橋 泰之¹、高垣 みぎわ¹、安原 俊明¹、菅野 邦彦¹、黒田 章裕¹、友次 直輝^{1,2}、降旗 謙一¹
¹医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニック、²国立国際医療研究センター

【目的】慶幸会ピーワンクリニックでは、eSource 技術を取り入れたデータ入力・試験管理システムを新たに開発中である。各種検査機器から直接データをシステムに取り込むことが可能となるため、入力ミスが発生する危険性が極めて低く、また取り込まれたデータは原資料として扱うことができるため、原則としてSource Data Verification (SDV)は不要となる。また、システムと連携した各種バーコードを発行することができ、測定スケジュールと連携した形で管理をおこなうことができる。今般、新システムで確立した新たな方法について、従来の方法との比較をおこない、新システムの機能性および効率性を検討することを目的とした。【方法】次の(1)(2)について、従来の方法と新システムの方法で比較検討をおこなった。また、更なる改善点について開発チームで検討を行った。(1) バイタル等の測定機器を新システムと連携し、従来の手入力から自動入力へ変更した際の人数と入力時間(2) バーコードを従来の被験者特定と採血管のみに利用していた方法から、実施管理全般にまで拡張した方法(ワークシートの実施記録等)におけるデータ品質【結果・考察】(1) 各検査測定結果の自動入力の方法について、各測定時間が半減することが確認された。また、測定に要した人数も、2名から1名に削減できることが確認された。(2) バーコードの利用拡張により、被験者確認のみならず、検査実施者名および検査実施時刻の自動入力、測定項目の実施・未実施までを、データの帰属性、同時性、正確性をもって記録することが確認された。本システムに自動入力されたデータについては、原則としてSDV不要となるメリットが極めておおい。すなわち、最小限の労力でALCOAの実現が可能となり、大きな効率化となると考えられた。【結論】新システム内で確立された方法によって、システム連携による自動入力と、運用管理へのバーコードの利用拡張により、最小限の労力で、極めて大きな効率化と高品質なデータを実現できることが確認された。今後は、これらの利点を活かして、サテライトクリニック等での遠隔スクリーニング、リモートモニタリングの運用など、さらなる改良を加え、施設側の負担が軽減され、使いやすく、かつ依頼者、試験協力者にとっても大きなメリットとなるシステムの開発をおこなう計画である。

2-C-P-D3

First in Human特定臨床研究へのrisk-based approachの実装における効率的な多職種参画時期の検討

○濱崎 奈々子¹、遠藤 三彦¹、川内 結子¹、山田 武史¹、杉井 成志¹、高嶋 泰之¹、田中 憲¹、伊藤 由希子¹、窪田 陽子¹、八塩 貴久¹、石田 宏輝²、橋本 幸一¹

¹筑波大学附属病院つくば臨床医学研究開発機構、²株式会社E.P. Medical

【目的】

限られたリソースで多様な臨床研究に適した効率的な品質管理を行う為には、risk-based approach (RBA)が重要とされる。特にFirst-in-human (FIH) 試験のような開発早期の試験では、安全管理に重点を置いた「研究立案段階からの質の作りこみ」が求められる。本研究では、多職種でRBA概念を取り入れた計画立案を通して、効率的な職種別参画時期を明らかとすることを目的とする。

【方法】

1. RBAを実装した計画の立案

未承認医療機器のFIH特定臨床研究を対象とし、研究責任医師、機器開発担当者および研究支援スタッフ (Dr.,StM,DM,CRA,CRC) による多職種で、令和3年度医療技術実用化総合促進事業の成果物である「RBAの実装のための説明書・手順書」を参考に研究計画と品質管理計画の立案を行った。

2. 抽出したリスク内容の職種別分析

令和3年度AMED研究開発推進ネットワーク事業課題「研究計画立案及び実装が可能となる研究支援」の成果物を参考とし、方法1で抽出したリスク内容を職種ごとに計画プロセスで分類し、各職種の参画時期を検討した。

【結果・考察】

研究計画段階から認定臨床研究審査委員会申請までに100個のリスクが抽出され、うち85個が研究計画書、説明文書およびリスク管理計画に反映された。研究開始以降、これまでに重篤な疾病等や重大な不適合は発生していない。各職種より抽出されたリスク内容を計画プロセスに分類した結果、研究骨子作成までのプロセスに関してはDr.およびDMにより多く抽出され、研究骨子固定後の研究計画書作成段階のプロセスに関してはCRCおよびCRAの抽出したものが多かった。

FIH試験ではリスク管理計画とそれに対するRBAに則した継続的なプロセス管理が重要であり、研究立案時の多職種によるリスク抽出は被験者の安全とデータ品質の確保に繋がると考えられた。一方、多職種での取り組みは人的リソースが必要となる事から、職種毎の至適な参画時期の検討が必要であると考えられる。

【結論】

本研究により、各職種の特性を活かした時期での参画により、効率的に品質を保つことができる可能性が示唆された。今後は本研究で示唆された多職種によるリスク抽出参画時期の妥当性について検討したい。

2-C-P-D4

医師主導治験／特定臨床研究におけるRisk based approach (RBA)の実装状況調査

○高橋 旭、堀 真琴、樋掛 民樹、山口 真美、柳平 朋葉、恵比須 春菜、川上 真理子、大久保 真春、花岡 英紀
千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

【背景】2016年のICH E6 (R2) 改訂に伴い、Sponsorに求められる事項として品質マネジメントシステム (QMS) 及びRBAの履行が明記された。その後2019年のJ GCP改正に伴い国内規制に反映され、2020年1月1日以降に治験届を提出する医師主導治験にはRBAの実施が義務付けられた。上記を踏まえ、当院臨床試験部では2020年以降支援中の医師主導治験に対し、リスク管理表を用いたリスクアセスメント (リスクの特定・評価・コントロール) を含むRBAプロセスを導入した。また、2020年度より“医療技術実用化総合促進事業-RBAの実装のための取り組み”における中核拠点の取り纏め機関として、RBAプロセスとして挙げられた7ステップ「1.重要なプロセス・データの特定～7.リスク報告」の手順を明確化した上で、試験種別に応じたRBA手順書／説明書／関連様式を作成し、テキストを公開した。しかし、RBA実装の効果は明らかではない。【目的】リスク管理表を用いたリスクアセスメント (リスクの特定・評価・コントロール) を含むRBAプロセス導入の評価を行う。【方法】RBA実装における課題を抽出することを目的とし、2020年度以降に当院臨床試験部で支援した医師主導治験・特定臨床研究計11試験について、担当スタディマネジャーを対象としたアンケート調査を実施する。“RBAの7つのステップのうち実装済のステップ” “各試験で特定されたリスク数” “試験開始前のRBAステップの完了に要した期間” “各RBAステップの実装における課題” を主な調査項目とする。【結果】11試験すべてのRBA実装状況について回答を得た。2023年6月時点では、すべての試験において試験開始前のリスクアセスメントプロセス (リスクの特定・評価・コントロール) の実装を達成している一方、試験開始後に実施する「ステップ6リスクレビュー」については適切な時期に実施できていないなどの課題が挙げられた。また、「ステップ2リスクの特定」では、リスクそのものの定義、考え方がプロジェクトメンバー間で統一されていなかったために、リスク評価以降のプロセスに課題を残したという意見が複数挙がった。【考察・結論】本調査の結果、リスクアセスメントの基本方針やリスクレビューの時期決定などプロジェクトチームが協同して行うプロセスについてチーム内の認識が必ずしも統一されていないことが判明した。調査結果を踏まえ、プロジェクトチームへのRBAプロセスの教育方針を更新する。

2-C-P-D5

眼科評価が必須な治験における医療機関での眼科診察連携体制構築について

○松下 知司¹、内倉 健¹、根岸 晴美^{1,2}、春田 祐美子¹、竹ノ下 祥子^{1,2}、齋藤 雄太³、三浦 瑛子³、石川 美穂³、柚木崎 悠衣³、恩田 秀寿³、小林 真一^{1,2}

¹昭和大学病院臨床研究支援センター、²昭和大学臨床薬理研究所、³昭和大学医学部眼科学講座

【目的】

近年、眼毒性（涙道障害、角膜上皮障害、網膜障害）のリスクが懸念される治験薬の開発では、実施計画書にて眼科検査が規定評価として医療機関に求められている。しかし、開発中であることから概要書の情報だけでは眼科医にとって評価をするために十分な情報でないことが多く、診察時の注意点が不明確ことが多い。また、日常診療で行わない検査項目を要求される場合もあることから、多忙な診療内で複数の治験を実施することが困難となっている。今回は、眼科と構築した治験実施における連携体制について報告する。

【方法】

2020年4月～2023年7月に受託した治験の中で、眼科評価が規定されている14件（悪性腫瘍11件、その他3件）について当院での治験実施を可能とするために体制を構築し評価した。

【結果・考察】

1)窓口となる眼科医へ薬剤の毒性と評価スケジュールについて説明し、実施上の問題点を抽出した。検査担当者への相談要否について確認し、必要であれば眼科医より指示する形で2)を行った。2)検査担当者にCRCから検査手順や使用機器（精度管理含む）について説明し、実施上の問題点を抽出した。事前説明により、検査条件や機器の指定が必要な治験について共有できた。3)眼科医への情報を明確にするため、薬剤の毒性、必須の検査項目、評価所見、コストについて紹介状に治験実施診療科医師が記載した。カルテの患者掲示板を活用し、医師との情報伝達・共有を行った。4)評価医を複数指名し、規定内で被験者都合も考慮した評価が可能となった。事前に眼科医へ情報を伝え、予約時間と検査指示を入力して頂くことで、検査漏れなく実施され、初診でも待ち時間が少ないといった被験者側のメリットもあった。眼科医への情報共有はCRCの窓口を一本化して対応した。5)ワークシート記載が必要な治験や複雑な検査が必須なものは、CRCが診察に立ち会い、検査漏れのないことを確認した。眼科の協力なしでは治験受託不可能であり、被験者の安全性を担保し、早期にリスク評価をしていくためには眼科との連携は重要である。実施計画書を遵守し、適切に治験を遂行していくために連携体制をさらに強化していくことが必要と考える。

【結論】

今後も同様の治験薬開発が継続し眼科評価が求められる傾向にあると考えられるため、眼科医に適切な情報を提示し連携しながら、本学での治験実施可能性を広げていきたい。

2-C-P-E1

リモートSDVの導入状況と今後に向けた課題～治験効率化を目指して～

○山崎 太義¹、大嶺 優奈¹、堀野 心¹、尾崎 翔音¹、安藤 睦実¹、滝 伊織^{1,2}、肥田 典子^{1,2}

¹昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門、²昭和大学臨床薬理研究所

【目的】限られた時間や予算の中で信頼性の高い臨床試験を実施していくために、治験の業務効率化が求められている。COVID-19の影響もあり、リモートSDV (Source Document Verification) の推進がモニタリング業務の更なる効率化に繋がると期待されてきた。オンサイトSDVと比較して時間や移動距離、作業場所等の様々な点での効率化が期待されるが、システム管理や資料作成、セキュリティの確保等、新たな負担が生じる。そこで、治験実施医療機関側と治験依頼者側のそれぞれの立場からリモートSDVの導入状況を調査し、治験の効率化に及ぼす影響を明らかにするため、本研究を実施した。【方法】2023年3月から5月までに、治験実施医療機関の医師、臨床試験コーディネーター (CRC) 20名、製薬企業等で臨床開発業務に携わる開発担当者 (CRA) 42名を対象にGoogleフォームを用いてリモートSDVの導入状況および治験効率化に関するアンケート調査を実施した。得られた結果はExcelを用いて集計した。【結果・考察】リモートSDVは、医療機関50%、CRA40%の回答者が実施経験有と回答した。リモートSDVの方法として、担当者同士が電話やmeetを用いた方法が最多 (医療機関80%、CRA71%) であったが、専用のセキュリティシステムを介して電子カルテ等を閲覧する方式やクラウドサービスを利用して原資料の情報を共有する方式もあげられた。リモートSDVによって「負担が減った」と感じているのは医療機関40%、CRA65%だった。医療機関側ではリモートSDVの対応中は常にパソコンや電話の前に拘束されるため、他の業務への影響も鑑みると直接的な負担軽減には繋がっていない可能性が考えられた。また、リモートSDVによる業務の効率化について、医療機関の50%が「いいえ」と回答した。CRAの60%も「どちらともいえない」と回答していた。効率化につながらない理由として、<1>電子カルテの閲覧ができない、<2>紙媒体の資料が多い、<3>すべての資料が閲覧できないなど、リモートSDV特有の問題点が多く挙げられた。【結論】今後、多くの医療機関からリモートSDVに関する意見を収集するだけでなく、実例を共有しリモートSDVの普及に向けた環境づくりを行うことが望まれる。また、医療機関、CRAの両者が負担なく、効率的にSDVが実施できるような手順やシステムを構築していく必要がある。

2-C-P-E2

共通テンプレートに準じた同意説明文書ひな型に関するアンケート調査と業務軽減効果

○田嶋 恭典¹、渡邊 享平^{1,2}、寺澤 優子¹、山本 大^{1,2}、柿原 恵^{2,3}、谷内田 有梨菜^{2,3}、白波瀬 抄子^{2,3}、坂下 雅文²、上谷 幸男¹、塚本 仁¹、後藤 伸之¹

¹福井大学医学部附属病院薬剤部、²福井大学医学部附属病院医学研究支援センター、³福井大学医学部附属病院看護部

【目的】

働き方改革により病院全体で勤務時間の効率化が求められており、CRCにおいても例外ではない。我々は、これまでに実労働時間を指標とした実態評価法によるCRC業務の可視化を行い、業務効率化に努めてきた。今般、R&D Head Clubより同意説明文書（ICF）共通テンプレートが公開されたことから、当院では共通テンプレートを参考にICFひな型（改良型）を導入した。今回、改良型の有用性を評価することを目的としてアンケート調査およびこれまでの依頼者独自のICF（従来型）と改良型の作成に要した時間の比較を行った。

【方法】

アンケート調査は2023年7月にCRC（院内・SMO）、CRAを対象とし、主に「簡潔な説明と伝えるべき内容の両立」、「作成業務の効率化」、「問い合わせ・確認依頼件数」、「ひな型の必要性」について質問した。

また、ICF作成時間の比較については改良型導入前後の4か月間を対象として院内-CRCがICF作成に費やした実労働時間を調査した。

【結果】

アンケートは院内-CRC5名、SMO-CRC1名、CRA4名(計10名)より回答を得た。その結果、全員が改良型を導入することで簡潔な説明と伝えるべき内容の両立ができている、ひな型の利用を促進した方が良いのと回答であった。作成業務の効率化については、9割(9名)が改善したと回答したが、1名が変化なしとの回答であった。協働作業の問い合わせや確認依頼の件数については、7割(7名)が減少したと回答したが、残りの3割(3名)は変化なしであった。

また、ICF作成時間については、従来型では治験1件あたり約8時間要していたが、改良型では5時間と大幅に短縮した。

【考察】

アンケート結果より、職種や経験年数を問わず改良型を導入することで、作成業務の効率化が得られている傾向が示唆された。中でも、治験一般部分の記載内容に対する修正依頼や問い合わせ件数が減少したとの意見が多く、各治験の申請資料の内容確認等の作業の充実につながっていると考えられる。また、実労働時間においても改良型を導入することで、ICF作成時間が短縮しており、CRCの業務軽減に貢献しているものと推測される。

現状、製薬企業では共通テンプレートを使用せずに従来型で対応していることが多く、従来型を改良型へ移し替える作業が発生する。今後、製薬企業内で共通テンプレートの使用が拡大することがあれば、より一層効率化が図れる可能性がある。

2-C-P-E3

治験実施医療機関内SDVにおけるCRAによる画像取得機器の持ち込みに関する現状調査

○有馬 秀樹、吉本 久子、丸本 芳雄、北原 隆志、下村 裕

山口大学医学部附属病院臨床研究センター

【目的】 治験実施医療機関での直接閲覧（SDV）では、GCP省令における被験者保護及び医療機関との守秘義務契約のもと、臨床開発モニター（CRA）は被験者個人情報を厳格に取り扱っている。一方、スマートフォンを筆頭に、CRAによる画像取得装置の組み込まれた機器（以下、機器）の医療機関への持ち込みは常態化しており、その使用に対して山口大学医学部附属病院（以下、当院）も把握しきれていない。機器の使用は被験者個人情報の漏洩の危険性を伴うことから、SDV時のCRAによる機器の持ち込み・使用状況を把握することを目的に、CRAを対象としたアンケート調査を実施した。

【方法】 CRAの背景、社内規定の有無、研修の状況、SDV時の機器の持ち込み状況等を調査項目とした。2023年6月時点で当院治験事務局の連絡リストにある56人のCRAを対象に、電子メールによりアンケート調査票を送付し、回答は電子メールによる返送とした。

【結果・考察】 回答者変更を含め41人のCRAから回答を得た（回答率73.2%）。所属は開発業務受託機関90.2%、残りは製薬企業であった。治験実施医療機関への機器の持ち込みに関する明文化された社内規定について、「規定がある」は24.4%にとどまり、「規定はない」39.0%、「分からない」36.6%であった。機器を用いた画像取得について、社内で「許可されていない」46.3%、「許可されている」29.3%であったが、各回答における社内規定の存在率は、後者75%に比べ前者では5.3%と著しく低かった。全回答者が被験者の個人情報の取り扱いに関する研修を受けていた。CRAの機器持ち込みは90.2%、その中で社用のスマートフォンの持ち込みは100%であった。SDV時の画像取得実施者は2人のみであり、回答内容からは適切な状況と思われた。

本調査から、機器の持ち込みに関してCRAは概ね適切な対応をとっていた。しかし、機器の持ち込みや使用に関する所属企業の規定整備は不十分であり、当院での運用もCRAに委ねているため、CRAの自己判断や作業ミスが発生により、被験者個人情報の漏洩が起こる危険性を孕んでいると考えられた。

【結論】 SDVにおける治験実施医療機関への機器の持ち込みに関し、CRAは概ね適切な対応をとっているが、被験者の個人情報の漏洩防止の徹底には所属企業での明確な規定整備が必要であり、医療機関による視覚的啓発、SDVへの協同意識及び定期的な点検も重要である。

2-C-P-E4

九州大学病院における治験関連文書の 電磁的管理システムに対する モニタリング担当者の評価

○三木 翔伍¹、田島 壮一郎^{1,2}、田中 瑠美^{1,2}、高平 育子³、下條 晃¹、武田 真樹²、家入 一郎^{1,2}、戸高 浩司¹
¹九州大学病院ARO次世代医療センター、²九州大学病院薬剤部、³シミックヘルスケア・インスティテュート株式会社

【目的】九州大学病院では、2022年12月よりクラウドシステム（Agatha）を用いて治験関連文書の電磁的管理を開始している。モニタリング業務や申請資料の作成、提出を担っているCRAを対象にアンケート調査を行い、当院での電磁化システムの環境をどのように評価しているかを検討した。【方法】2023年5月時点で実施中の企業治験（196試験）において、Agathaを利用している当院担当のCRA 166人を対象にwebアンケート調査を行った。アンケートはREDCapを用いて作成し、各個人の自主的なweb入力により回答を得た。主な調査項目は、「IRB審議資料の提出のしやすさ」や「電磁化導入前と比較した業務量の変化」といった内容とした。【結果・考察】対象者166人のうち114人（68.6%）から回答が得られた。回答者の所属機関はCROが92人（80.7%）、製薬企業が22人であった。「IRB審議資料の提出のしやすさ」の質問に「とても提出しやすい」「提出しやすい」と112人が回答し、2人は「提出したことがない」と回答した。「業務量の変化」については、「かなり減った」「減った」と94人が回答し、「変わらない」7人、「導入前を知らない」13人であった。軽減した業務は、「IRB審議資料の提出」が最も多く91人、次いで「文書の授受」57人、「責任医師保管文書の提出」38人であった。また電磁化システムの環境については「アップロード時の作業工程が少ない」、「システム内での書式作成がないため使い易い」との好意的な意見が多かった。一方、「保管文書一覧の抽出機能がない」、「システム上で責任医師による確認ができない」といった追加機能に関する要望もあった。本アンケート調査の結果より、治験関連文書の電磁的保管によって資料の授受についてはモニタリング業務の効率化に寄与していると考えられたが、一方、保管文書一覧の抽出や責任医師の確認方法に関しては、治験業務の効率的な運用を目指す上で今後の課題と考える。

2-C-P-E5

治験におけるリモートSDVシステムの開発とその導入における取り組み

○田島 壮一郎^{1,2}、中屋 純子¹、坂梨 健二¹、吉崎 真司³、高田 敦史³、武田 真樹²、船越 公太¹、家入 一郎²、中島 直樹³、戸高 浩司¹

¹九州大学病院ARO次世代医療センター、²九州大学病院薬剤部、³九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター

【目的】原資料の直接閲覧(SDV:Source Data Verification)は、治験データの信頼性確保のためにGCP上定められている。近年、多施設共同試験の増加や実施医療機関ごとの被験者数減少により、SDVに多大な労力やコストを費やしていることが問題となっている。効率化のために「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」でリモートSDVの推進が提言され、医療機関側で様々な取り組みが行われている。今回、九州大学病院においてセキュアな環境を用いた新たなリモートSDVシステムを開発し、導入したので紹介する。【方法】医師向けの病院敷地外からも電子カルテの画面を操作・閲覧することを可能とするシステムが別目的で存在していた。厚生労働省の「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」に準拠し、VPN (Virtual Private Network) の暗号化通信回線を用いて仮想デスクトップ (VDI: Virtual Desktop Infrastructure) 上で電子カルテを閲覧することとした。閲覧者の本人確認は通常の電子カルテと同じで生体認証(手のひら静脈認証)とした。また、運用開始前に協力の得られた3試験において、リモートSDVを試行し、問題点の抽出と対応について検討した。【結果・考察】専用モバイルPCをSDV用に権限、周辺システムなどの閲覧可能な範囲をカスタマイズしたリモートSDV用端末として、治験依頼者に貸し出し、リモートSDV用端末～VDI端末にVPNを構築し、通信内容を秘匿した状態でセキュアに電子カルテを閲覧できるようにした。リモートSDV用端末にはCLOMOの位置情報監視機能を利用し、SDV用の隔離した個室等、事前に登録した場所以外では閲覧できない設定とした。また、リモートSDV用端末の貸与は治験依頼者と契約を締結し、閲覧できる患者は該当する試験の被験者のみとした。試行の結果、遠隔地からVPN機能を用いて安全にリモートSDVの実施が可能であることを確認したため、2023年4月より本格運用を開始している。【結論】VDI機能とVPN技術を組み合わせたセキュアな環境により、安全なリモートSDVの実施が可能となった。リモートSDVの導入により、モニタリングの効率化による品質向上やコスト削減等のメリットが見込まれる。

2-C-P-F1

臨床研究における研究公正の実態をどう把握するか：質問紙調査の開発とその課題

○中村 征樹^{1,2}、市田 秀樹⁴、東島 仁³

¹大阪大学全学教育推進機構、²大阪大学大学院人文学研究科、³千葉大学大学院国際学術研究院、⁴大阪公立大学国際基幹教育機構

【目的】「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」（2014年8月文部科学大臣決定）のもと、日本では研究公正教育が急速に普及してきた。今後の課題は、研究公正の推進に向けた取り組みを、より実効性のあるものにしていくことであろう。そのためには、研究現場における研究公正の実態と課題を把握することが欠かせない。そのような認識のもと、発表者たちは研究公正の実態把握のための質問紙調査を開発し、2021年に国内の7大学の協力を得て調査を実施した。しかし、臨床研究の現場では、研究活動の実態が大学等で実施されているものとは大きく異なっている。そこで、臨床研究における研究公正の実態を把握するにふさわしい質問紙を開発することが本研究の目的である。

【方法】臨床研究に関わる研究機関や部局等で研究公正に関わる研究者や職員等に対して、2021年に実施した調査で利用した質問紙とその調査・分析結果を提示したうえで、臨床研究の特性や、臨床研究において同様の質問紙調査を実施する際の課題についてヒアリング調査を行った。なお、ヒアリング調査は現在、継続して実施中であり、本報告はその中間報告である。

【結果・考察】これまでの調査で、臨床研究においては、臨床医をはじめ多様な関係者が共同研究に関与すること、多施設間で共同研究が実施されることなど、共同研究の実態や研究への関与のあり方が、研究活動が主たる業務として位置づけられる大学・研究機関と大きく異なることなどが明らかになってきた。また、臨床研究に固有の課題や、共同研究への関与の仕方が多様であるため、対象者をどのように設定するかについても検討が必要なこと、中核病院のような施設とそうでない機関などの機関の多様性を踏まえた質問紙の開発が必要なことが明らかとなった。

【結論】これまでのヒアリング調査から、臨床研究における研究公正の実態把握にあたっては、研究を主要業務とする大学・研究機関を念頭に開発した質問紙における質問項目が、一定程度、そのまま利用可能な一方で、臨床研究に固有の質問項目を新設する必要がある。また、調査の実施方法についても検討を行う必要がある。そのうえで、臨床研究の現場で活用できる質問紙の開発を実施していく予定である。

2-C-P-F2

臨床薬理学領域において問題となる粗悪な学術誌・学術集会への対応： 啓発資材の作成と頒布

○井出 和希^{1,2,3}

¹大阪大学感染症総合教育研究拠点科学情報・公共政策部門、²大阪大学ELSIセンター、³科学技術・学術政策研究所(NISTEP)

【目的】粗悪な学術誌（プレダトリージャーナル）は、ハゲタカジャーナル、悪徳雑誌とも呼ばれ、学術誌のオンライン化やオープンアクセス化の進展と共に問題が顕在化している。加えて、学術集会においても同様の問題が存在する。啓発資材の作成と頒布を通して、その具体的なあり様を学ぶ機会を供することを目的として取り組みを進めた。

【方法】啓発資材のコンテンツとしては、国際的な学術団体であるInterAcademy Partnershipによる「Combatting Predatory Academic Journals and Conferences」のサマリーレポートを団体の許諾を得て日本語に翻訳した。併せて、読みやすさの向上を図るべく改めて組版等を行った。作成した資材は、各機関のリポジトリを通して公開した。活用の程度については、2023年9月時点までのアクセス状況について解析した。

【結果・考察】コンテンツの翻訳にあたっては、研究グループ内での作業・議論に加えて専門業者を介したダブルチェックを行い、内容を確定した。組版においては、印刷も加味して利用者の使いやすさの向上を考慮した。各機関のリポジトリを介して無料で公開し、入稿用のファイルや関連情報も併せて共有した。大阪大学機関リポジトリにおいては、2023年9月時点で1,306件のアクセスを確認した。

【結論】臨床薬理学会領域においても問題となっている粗悪な学術誌・学術集会への対応の一つとして啓発資材を作成・頒布することは、関連知識を深め、具体的な情報を基に言葉を交わす機会の創出に繋がるものと考えられた。

【参考文献】

- 井出和希, 林和弘. オープンアクセス型学術誌の進展により顕在化する「Predatory Journal」問題－実態、動向、判断の観点－. STI Horizon. 2022; 8: 38-43.
- 井出和希, 林和弘, ホーク・フィリップ, 清水智樹. 粗悪な学術誌・学術集会を拡げないために. IAP 2023: 27pp

2-C-P-F3

臨床薬理学教育におけるポリファーマシーに関する症例を活用した医療面接実習:教育効果の探索的検討

○関口 愛¹、長浦 由紀²、林 宏祐¹、甲斐 恵¹、和久田 浩一³、中村 優佑¹、及川 伊知郎³、大谷 直由^{1,4}、今井 浩光⁵、上村 尚人^{1,3}

¹大分大学医学部臨床薬理学講座、²長崎大学生命科学域総合診療学分野、³大分大学医学部附属病院臨床薬理センター、⁴獨協医科大学日光医療センター循環器内科、⁵大分大学医学部医療倫理学講座

【目的】大分大学医学部附属病院臨床薬理センターでは医療面接を重視した問題解決型のクリニカル・クラークシップ(以下CC)を行っている。本研究は、CCにポリファーマシーに関する症例シナリオを導入し、学生のポリファーマシーについての認識及び医療面接の教育効果を探索的に検討した。【方法】対象は本研究期間にCCに参加した医学部医学科6年次生32名とした。ポリファーマシーに関する症例シナリオの医療面接実習前後に、教育効果に関する自記式のアンケートを実施した。アンケートは、先行研究(Barnett et al. 2016; 常住 他. 2013)を基に関係者と検討し作成した。調査項目は(1)医療面接実施経験の回数(2)ポリファーマシーの学習経験(3)ポリファーマシーの問題への関心(4)医療面接に関する自己評価とした。実習前に(1)(2)(3)(4)、実習後に(3)(4)の回答を得た。回答方法は多肢選択(複数回答可)、リッカート尺度(5件法)、自由記述で構成した。統計解析はEZRを用いた。(3)(4)に対してWilcoxon符号付順位検定を行い、両側検定で $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。本研究は大分大学医学部倫理委員会の承認(承認番号2521)を得て実施した。【結果】対象者32名全員から回答を得た。(1)医療面接実施経験の中央値(四分位範囲:IQR)は、ロールプレイ5(3-7)回、患者面接3(2-3)回だった。(2)ポリファーマシーの学習経験では、半数の学生がポリファーマシーにまつわる問題を「全く知らない」「あまり知らない」と回答した。(3)ポリファーマシーの問題への関心の中央値(IQR)は、実習前3(3-4)、実習後4(3-4)だった($p=0.036$)。(4)医療面接に関する自己評価の中央値(IQR)は、実習前2(2-2)、実習後3(2-3)だった($p < 0.001$)。一方、実習前後で医療面接に関する自己評価が低いままの学生は3割だった。その自由記述には「自分が思っているより聞けていないことが多くあった」「順序立てて質問していきける自信がない」などが見られた。【考察】学生のポリファーマシーに関する認識及び医療面接の自己評価は、本医療面接実習後に高まったが、医療面接に関する自己評価が低いままの学生もいた。今後は、医療面接実習共通の教育目標の到達度に加え、学生が個別に目標設定や振り返りができるよう、実習前後の動機づけやフィードバックの工夫が必要である。

本研究はJSPS科研費JP22K13729の助成を受けたものである。

2-C-P-F4

医師主導治験におけるプロジェクトマネージャーと CRCとの情報交換会の効果 ～CRC対象アンケート結果からの考察～

○竹ノ下 祥子¹、大江 雅²、藤田 美保¹、深井 しのぶ³、伊藤 直子⁴、佐藤 基子⁵、石井 祐美⁶、藤倉 美由紀⁷、佐藤 奈津衣⁸、佐野 良子⁹、松下 知司¹、堀池 篤¹

¹学校法人 昭和大学、²東京都立駒込病院 臨床試験科、³東京慈恵会医科大学附属病院 治験センター、⁴社会福祉法人 三井記念病院、⁵福島県立医科大学附属病院 臨床研究センター、⁶仙台厚生病院 治験管理室、⁷株式会社クリニカルサポート、⁸東北大学病院 臨床研究推進センター 臨床試験実施部門、⁹金沢大学附属病院 先端医療開発センター

【背景】昭和大学では、学内に調整事務局を置く初の医師主導治験（肺癌患者対象第二相試験）を実施中である。本治験調整医師代表は実施施設との連携を重視し、連絡を取り合える医師がいる施設を選定していたが、調整事務局と担当CRCとは初対面の施設が大多数だった。そのため治験実施に際しプロジェクトマネージャー（以下PM）は、CRCとの関係構築および、効率的に問題点や疑問などの情報を収集・共有する場として、CRC情報交換会（以下、情報交換会）を定期的に開催してきた。参加したCRCからは「情報交換会は有用である」との意見が得られていた（第43回本学会年会）。

【目的】各実施施設CRCへの調査結果から、情報交換会がどのように治験の品質維持・向上へ寄与したかを考察するとともに、今後の課題についても検討する。

【方法】2023年5月19日～31日に、情報交換会参加経験のある各実施施設のCRC22名を対象にWebアプリによる無記名式アンケート調査を行った。

【結果・考察】計17名（77.3%）から回答を得た。情報交換会参加により「試験の理解が深まったか」、「調整事務局へ相談や問合がしやすくなったか」、「他施設CRCあるいは本治験チームとしての一体感が生まれたか」との問いに対し、「とてもそう思う」、「ややそう思う」と回答した割合は、いずれも94.1%だった。「CRC業務に良い影響があったか」に対して「あった」が88.2%だった。

情報交換会により治験プロトコルへの理解が深まり、PMへの相談がしやすくなった事は、逸脱防止などの一定の効果があったと考える。また、CRC業務や体制について情報交換を行い、本治験実施の難しさや苦勞を共有・共感した事がCRC同士の連帯感を生み、モチベーションを維持・向上させ、治験の円滑な実施、質の向上に寄与したと思われる。

一方で「時間を割くのが難しい」との意見もあり、治験の進捗に応じた開催頻度の見直しや内容を随時検討する必要性も求められた。

【結論】情報交換会は、単にプロトコル内容の理解を深めるだけでなくPM-CRCおよびCRC間の関係性を構築し、チームとして一体感を持った治験の遂行や品質維持向上に寄与したと考える。医師主導治験において、自ら治験を行う医師同士のみでなく、支援者であるPMやCRCの連携も非常に重要であることが示された。

2-C-P-G1

Clinical trial simulation (CTS) to assess the effect of study design on the precision of pharmacokinetic (PK) parameter estimates

○竹中 美佐子、ゼッキン キアラ、ヴァシスト ラクシュミ、スウィフト ブランドン、山田 賢雅
グラクソスミスクライン株式会社

Objective

One of the key objectives of ethnic sensitivity study (ESS) is to characterize PK of investigational drugs in different ethnic groups, and to identify potential ethnic difference. Data from the ESS can enhance appropriate dose selection in patients with different ethnicities.

Considering the study objective, it is important to ensure that the study is powered to estimate PK parameters with good precision and to allow ethnic PK comparison. On the other hand, given the cost and feasibility of the study, and subject burden, it is preferable to minimize sample size and sampling schedule.

CTS using population PK (popPK) model allows to evaluate the precision of PK parameter estimates under various trial design settings. Thus, it is a useful approach to assess ESS designs and the ability to adequately characterize PK.

This work aims to quantify the effect of study designs on the precision and accuracy of PK parameter estimates to inform an optimal ESS design by CTS.

Method

PK was described by a two compartment model with first order elimination and absorption modelled with transit compartments. The model structure and parameters were estimated using clinical data from a dose escalation study. For each ESS design option (sample size, sampling scheme), 1000 trials were simulated by sampling 1000 parameter sets. Individual PK profiles were simulated based on population parameters, between subject variability and residual unexplained variability.

Cmax and AUC were estimated by NCA for each of the simulated individual PK profile. For each trial, precision and accuracy of parameters were calculated.

Result/conclusion

Results show how sample size and sampling schedule affect the precision and accuracy of parameter estimates, which enabled us to identify the suitable study design to achieve the objective of our ESS. The findings highlight that CTS can effectively inform study design to obtain reliable PK parameters, by leveraging the available PK knowledge from previous studies.

2-C-P-G2

口腔内崩壊錠服用性評価におけるVisual analogue scalesの群間及び繰返し再現性の検討

○三浦 基靖¹、小島 清樹¹、柏倉 康治¹、並木 徳之^{1,2}、内田 信也¹

¹静岡県立大学薬学部実践薬学分野、²帝京平成大学薬学部薬学科物理薬剤学ユニット

【目的】

小児や高齢者など嚥下機能の低い患者において口腔内崩壊錠 (ODT)は服用しやすい剤形の一つである。しかし口腔内で溶けることから、主薬の苦みを感じやすく服薬アドヒアランス低下を引き起こすことがある。このため服用性を考慮した製剤開発が必要である。Visual analogue scales (VAS)は訓練が不要であり、複数の項目を数値化することができる手法である。しかし、服用性に関するVAS評価の再現性などは検討されていない。そこで健常成人を対象に苦味を有するファモチジン (FAM) ODTの総合服用感、苦味、甘味及び香りについてVASを用いて評価を行い、VAS評価法の群間及び繰返し再現性、評価の順序効果を検討した。

【方法】

FAM及び添加物含量が異なる3種のODT (F1: FAM 8%, 甘味料0%, 香料0%, F2: FAM 4%, 甘味料 0.5%, 香料 0.05%, F3: FAM 2%, 甘味料 1%, 香料0.1%)を調製した。A, B, Cの3群に分けた健常成人 (年齢 22.8 ± 1.7 歳、平均±標準偏差、13-14名/群)を対象として、調製した3種のODTを異なる服用順で評価した。被検者は100 mmのスケールに記すVASを用いて、各ODTの総合服用感、苦味、甘味及び香りを評価した。さらにA群を用いて初回評価から2週間後に2回目の評価を行い、繰返し再現性を検討した。VAS評価はODTを口腔内に入れてから1分後に吐き出した後に実施された。

【結果・考察】

全グループにおける総合服用感のVAS値は、FAM含量が低下するにつれて増大した ($F3 > F2 > F1$)。また苦味のVAS値は全てのグループでFAM含量が最大であるF1が最大値を示し、甘味及び香りに関しては、甘味料及び香料を含まないF1が最低値を示した。また服用順の違いによる各製剤のVAS評価結果に差異は認められなかった。さらにA群を用いた総合服用感、苦味、甘味及び香りのVAS評価は1回目と2回目と同様の結果を示した。

【結論】

本研究からVAS法を用いたODT服用性評価における群間及び繰返し再現性が認められた。さらに服用順における評価の順序効果は小さいことが明らかとなった。以上より、VAS評価を用いて被検者の服用性を評価することが可能であり、VASを用いた服用性評価は製剤開発において重要な情報を与えると考えられた。

2-C-P-G3

Tight junction作用性レギュラトリーサイエンスプローブを用いた細胞間隙作用性吸収促進剤の特性評価

○杉村 早耶香、橘 敬祐、近藤 昌夫

大阪大学大学院薬学研究科

【目的】これまでの半世紀以上にわたる吸収促進剤研究の成果がバクスマー一点鼻粉末剤やセマグルチド経口投与製剤等のバイオ医薬の粘膜吸収型製剤の実用化につながり、これまで注射による投与を余儀なくされていたバイオ医薬の非・低侵襲性投与製剤化が加速している。吸収促進剤は細胞内透過型と細胞間隙透過型に大別され、後者では細胞間隙を介した非特異的な物質流入リスクが懸念されているものの、未だその詳細は明らかになっていない。そこで本研究では、独自の細胞間隙制御分子 (claudin/angulin binder) をレギュラトリーサイエンスプローブとして使用し、透過物質の分子量、荷電の2つの観点から吸収促進作用特性に係る情報収集を試みた。

【方法】2細胞間のタイトジャンクション(bTJ)に対する作用性吸収促進剤としてC-CPE関連分子 (claudin binder)、3細胞間のタイトジャンクション(tTJ)に対する作用性吸収促進剤としてangubindin-1 (angulin binder) を使用した。評価には、Caco-2細胞の単層膜培養系を用い、経上皮電気抵抗値(TER) を指標に粘膜バリア制御を解析した。また透過物質の特性を評価するため、種々の分子量をもつFITC-dextran、carboxymethyl (CM)-dextran (負荷電)、及びdiethylaminoethyl (DEAE)-dextran (正荷電) を使用した。なお、平均分子量4,000、10,000、20,000、40,000、70,000、150,000のFITC-dextran、平均分子量4,000、40,000のCM-dextran、DEAE-dextranを実験に供した。

【結果・考察】Caco-2細胞のTERは、C-CPE関連分子、もしくはangubindin-1の添加により48時間まで濃度依存的に低下した。これらの分子を併用すると単独処理に比して有意にTER低下作用が増強していた。次に、各種dextranの透過性を解析したところ、分子量依存性が認められ、C-CPE関連分子もしくはangubindin-1単独処理に比して、併用処理により透過促進作用が亢進していた。興味深いことに、物質の荷電により透過促進活性に違いが認められた。

【結論】細胞間隙作用性の吸収促進剤を含有する製剤の適正使用に際しては、吸収促進剤と薬効成分の特性を考慮した薬物間相互作用評価等も考慮する必要性が示唆された。

2-C-P-H1

レジストリデータ利活用に向けた、データ提供業務の体制整備

○木島 かおり¹、原田 裕子²、石塚 量見²、波多野 賢二¹、中村 治雅²、小居 秀紀¹

¹国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床研究・教育研修部門情報管理・解析部、²国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床研究・教育研修部門臨床研究支援部

【目的】希少疾患の多施設共同患者レジストリ構築研究において、臨床研究の実施体制や実施経験といった参加施設の様々な背景・課題に柔軟に対応しつつ、信頼性確保の方策を実装した中でデータを収集している。今年度、企業への研究対象者個別データ（IPD）の二次利用・第三者提供に対応するため、データ提供の体制整備を進めたが、データ利活用申請者（企業）の訪問調査や、PMDA医薬品レジストリ活用相談の経験を踏まえて、現状の評価と課題について考察を加える。【方法】・既存の手順書は、AMED「患者レジストリデータを活用した、臨床開発の効率化に関わるレギュラトリーサイエンス研究」研究班の提言を踏まえ作成した「レジストリ構築に関する手順書一覧」に従い、DM業務関連文書は機関SOP、EDC関連（システム固有）、DM関連（研究固有）に分類した。申請者の訪問調査の際には事前に提示し、閲覧を希望する文書を確認した。・「提供対象データ、データファイル形式、データステータス、データセットの作成、データセットの送付方法、データ抽出作業報告書による報告」等の内容からなる「レジストリデータ提供業務に関する手順書」を新たに作成し、データ提供の機会ごとに申請者と詳細な内容を協議決定することとした。・PMDA医薬品レジストリ活用相談においては「データ提供手順について」を相談内容の一つとした。【結果・考察】・データ利活用を希望する申請者の訪問調査は2社からのべ5回経験した。機関SOP、EDC関連、DM関連のほぼ全ての文書の閲覧希望があった。・PMDA医薬品レジストリ活用相談の結果、主に1. データステータスは現状のEDC設定を用いて「疑義消失」又は「仮固定」の想定であるが、データ提供は研究実施中に実施され、かつ複数回の提供も想定したうえで協議する。2. 提供時のデータステータスについての要件や採否の基準を規定する。3. システム障害の発生時の対応手順やレジストリデータの品質に影響を及ぼす可能性がある場合の申請者への連絡手順を規定する。といった課題を見出した。【結論】・データ収集の全てのプロセスはデータの信頼性に影響するため、DM業務関連の多くの文書は申請者の品質管理記録の確認対象となる。・データステータスは「疑義消失」又は「仮固定」と想定したが、利活用目的に応じては再検討の必要もある。・システム障害の発生時の申請者への連絡手順は、システムベンダーとの連携が必要になる。

2-C-P-H2

本邦及び米国における新型コロナウイルス感染症検査キットの承認状況

○出居 真由美¹、田中 基嗣²、浅田 潔³

¹順天堂大学革新的医療技術開発研究センター、²新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センター、³奈良県立医科大学附属病院臨床研究センター

【目的】新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品の承認審査は、本邦では優先審査の対象とされ、米国では緊急使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）が利用されている。本研究は、新型コロナウイルス感染症の診断を目的とした体外診断用医薬品の本邦及び米国における承認状況の違いを明らかにすることを目的とした。

【方法】2020年1月から2022年12月までに本邦又は米国で承認された新型コロナウイルス感染症診断用検査キット（遺伝子検査及び抗原検査）の承認状況について、厚生労働省及び米国食品医薬品局の公開情報等をもとに調査した。Over-the-Counter（OTC）、Direct-to-Consumer（DTC）の検査キットについても調査対象に含めた。

【結果・考察】新型コロナウイルス感染症診断キットについて、本邦では123品目（遺伝子検査48品目、抗原検査75品目）が承認され、米国では345品目（遺伝子検査283品目、抗原検査62品目）にEUAが与えられたが、33品目は承認取消となった。承認品目のうち、本邦ではOTC 12品目、米国ではOTC 32品目及びDTC 17品目が含まれていた。承認数の推移について、2020年は本邦27品目/米国202品目、2021年は本邦46品目/米国95品目、2022年は本邦50品目/米国48品目であった。日米いずれも遺伝子検査のうちRT-PCR法が約80%、抗原検査のうちイムノクロマト法による定性検査の簡易キットが約75%を占めた。本邦では、新型コロナウイルス感染症のワクチン、治療薬及び診断薬の開発の遅れを踏まえて、2022年5月に緊急承認制度が制定された。現時点で緊急承認制度に基づいて承認された体外診断用医薬品はみられないが、将来的に新興感染症が発生した場合に当該制度を活用することで、より迅速に体外診断用医薬品を普及できる可能性がある。

【結論】新型コロナウイルス感染症の診断用検査キットの承認数は、米国は本邦より約3倍多く、特に新型コロナウイルス感染症発生後の早い段階で顕著であった。本邦では抗原検査、米国では遺伝子検査の承認数が多いが、診断用検査キットに用いられた主な技術は同様であった。

2-C-P-H3

イエローレター及びブルーレターからみた製造販売承認後の安全性情報の重要性

○田中 雄介¹、田中 基嗣¹、宮沢 春菜¹、寺島 瞭平¹、宮澤 誠¹、田中 崇裕¹、伊熊 睦博²

¹新潟大学医歯学総合病院臨床研究推進センター、²医薬品医療機器総合機構

【目的】医薬品は、製造販売承認後に様々な背景を有する多くの患者で使用されることで、新たなリスクが明らかになることは少なくない。このため、製造販売業者は、承認後も安全性情報を収集し、必要に応じて規制当局への報告と添付文書の改訂を行っている。通常の添付文書改訂よりも強い注意喚起が必要な場合には、厚生労働省の指示に基づいて、製造販売業者は、緊急安全性情報（イエローレター）及び安全性速報（ブルーレター）を発行する。本研究では、イエローレター及びブルーレターのレビューに基づいて、製造販売承認後の安全性情報の重要性を検討した。

【方法】医薬品等安全性情報報告制度の運用が開始された1997年7月から2022年12月までに医薬品に対して配布されたイエローレター及びブルーレターを対象とした。データソースとして、該当する医薬品添付文書及び審査報告書を使用した。複数の薬物有害反応が報告されているレターについては、まとめて1件として扱い、そのすべてが添付文書または審査報告書に記載されている場合を記載ありと定めた。

【結果】研究対象期間内に、医薬品32品目に対してイエローレター16件及びブルーレター20件（計36件）が配布された。7件が抗悪性腫瘍剤（19.4%）、29件が非抗悪性腫瘍剤に対するレターであった（80.6%）。承認日からレター発行までの期間の中央値（四分位範囲）は、20（10-55）ヵ月であった。レターに関連した薬物有害反応のうち、承認時の審査報告書及びレター発行前の医薬品添付文書に未記載であったものは、それぞれ13/27（48.1%）及び11/36（30.6%）であった。これらの薬物有害反応について、承認前の臨床試験で有害事象が確認されていた10/14品目（71.4%）では、製造販売後調査の必要性が審査報告書に記載されていた。35/36（97.1%）で添付文書が改訂され、特に27/36（75.0%）で「警告」又は「禁忌」の項が修正された。レター発行後に7品目が販売中止となった。

【結論】イエローレター及びブルーレターが発行された薬物有害反応の約半数は、承認時点で明らかでなかった。製造販売承認後の継続的な安全性情報収集の重要性が確認された。

2-C-P-H4

災害時に孤立した避難所に対するドローンによる医薬品配送にドクターヘリのランデブーポイントを活用する際の、地域ごとのアクセスの容易さの視覚化

○石原 優吾¹、林 宏祐¹、倉成 正恵²、山村 亮太³、龍田 涼佑³、塚本 菜穂⁴、竹中 隆一⁴、柿本 晃治郎⁵、伊東 弘樹³、安部 隆三⁴、徳丸 治^{6,7}、上村 尚人^{1,2,8}

¹大分大学医学部臨床薬理学講座、²大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター、³大分大学医学部附属病院薬剤部、⁴大分大学医学部救急医学講座、⁵大分大学研究マネジメント機構、⁶大分大学福祉健康科学部、⁷大分大学クライシスマネジメント機構、⁸大分大学医学部附属病院臨床薬理センター

【目的】ドローンは遠隔または自動で操縦される無人飛行機で、現在様々な分野で物流の手段として注目されている。ランデブーポイント (RP) はドクターヘリによる救急搬送時に利用される臨時の離着陸場で、全国各地に設定されている。発表者らは、面積や上空に障害物がないことなど空からのアクセスについて一定の条件を満たしているというRPの特徴に着目し、RPを目標としたドローンによる孤立避難所への医療支援について研究している。これまで発表者らが実施した研究では、80%以上の指定避難所が半径3km以内に1つ以上のRPを有することを明らかにした。しかしこの研究の限界として範囲円内にRPを有する避難所の地理的な偏在を反映することができず、災害の影響で孤立しやすいと考えられる山間部における避難所とRPのアクセスが明らかでないという問題があった。そこで本研究では、それぞれの指定避難所を最寄りのRPまでの距離ごとに色分けして地図上に表示し、RPにアクセスしやすい避難所の地理的な偏在を視覚化することを目的とした。

【方法】大分県内各市町村のホームページおよび東京大学の「CSVアドレスマッチングサービス」より、大分県内の指定避難所の住所および経度・緯度のリストを作成した。RPの住所および経度・緯度は、大分県ドクターヘリ運航管理室より提供された。これらデータからそれぞれの指定避難所・RP間の直線距離をまとめたデータベースを作成し、それぞれの指定避難所の最寄りのRPまでの距離を算出した。指定避難所のリストを最寄りのRPまでの距離について1、1.5、2、2.5、3 km以内およびそれ以外の6グループに分け、これらのグループごとにGoogleマップのマイマップに避難所リストをインポートし、色分けして地図上に表示した。

【結果・考察】大分県内の指定避難所を最寄りのRPまでの距離ごとに色分けし、RPとともに同一平面上に表示することができた。山間部に3 km以内にRPのない指定避難所が集中している地域としては、山国川上流域および国東半島が挙げられた。これら以外の地域についてはRPを活用した孤立避難所への医療支援が有用であると考えられた。

【結論】それぞれの指定避難所を最寄りのRPまでの距離ごとに色分けして地図上に表示し、RPにアクセスしやすい避難所の地理的な偏在を視覚化することができた。

2-C-P-I1

定量的構造活性/物性相関(QSAR/QSPR)を用いた薬の乳汁移行予測モデルの構築 ～AUCで評価されるM/P比を対象として(第2報)～

○前島 多絵¹、渡邊 真知子¹、伊藤 直樹²、板垣 文雄¹

¹帝京大学薬学部臨床薬剤学、²帝京大学医学部小児科学

【目的】薬の乳汁移行性に関する情報は、母乳育児を希望する患者および授乳婦の薬物療法に関わる医療者にとって重要であり、milk-to-plasma(M/P)比は乳汁移行性を評価する指標の1つとして用いられる。本研究は、既報のM/P比データのキュレーションを行い、定量的構造活性/物性相関(QSAR/QSPR)および機械学習を用いて、AUCで評価されたM/P比(M/P_{AUC})が1を超えるか否かを予測する二項分類モデルと、具体的なM/P_{AUC}を予測する線形回帰モデルを構築することを目的とした。

【方法】原著論文からヒトM/P比のデータを収集し、M/P_{AUC}のみをデータセットに用いた。産後7日以内に評価された初乳のM/P_{AUC}は除外した。二項分類モデルには人工ニューラルネットワーク(ANN)とサポートベクターマシン(SVM)の2種類、線形回帰モデルにはANN、SVM、カーネル部分最小二乗分析(KPLS)、重回帰分析(MLR)の4種類の機械学習アルゴリズムを使用した。化学構造式からの記述子の算出および予測モデルの構築にはそれぞれADMET Predictor^(R)10.3とADMET ModelerTMを使用した。

【結果・考察】403化合物のM/P比のデータを収集した。そのうちM/P_{AUC}のデータが得られたのは173化合物であり、初乳のデータを除外した129化合物をデータセットに用いた。二項分類モデルにおいて、ANNモデルの感度はトレーニングセットで0.969、テストセットで0.833であり、SVMモデルの感度はトレーニングセットで0.971、テストセットで0.667であって、いずれのモデルも効果指標は良好であった。線形回帰モデルにおいて最も予測精度が高かったのはMLRモデルであり、決定係数(QSQD)はトレーニングセットで0.935、テストセットで0.321であった。また、二乗平均平方根誤差(RMSE)はトレーニングセットで0.159、テストセットで0.432であった。線形回帰モデルではトレーニングセット-テストセット間の効果指標の差が大きいため、今後はデータ数を増やし、モデル構築の設定について検討を行う。

【結論】QSAR/QSPRおよび機械学習を用いたM/P_{AUC}予測モデルを構築した。二項分類モデルは予測精度が高く、脂溶性やタンパク結合率などの物理化学的性質および能動輸送の関与によりM/P_{AUC}が1を超える薬のスクリーニングに有用と考える。

2-C-P-I2

機械学習による臨床血漿中薬物濃度推移予測 —remifentanil/バーチャル及び実データへの適用—

○半田 耕一¹、景山 倫治¹、岩田 浩明²

¹帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所 動態・安全性研究部 創薬動態研究グループ、²京都大学 大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 食と健康科学研究講座

【目的】近年、機械学習を母集団薬物動態解析時の共変量選択に用いる研究が多く行われ、その重要性が増している。一方で、薬物の血漿中濃度(C_p)推移の予測を非線形混合効果モデルから機械学習に置き換える取り組みは数報が知られているものの、予測精度、適用患者数、投与条件など、検討課題は多い[1-3]。本研究では、モデルケースとしてremifentanilを用い、機械学習法による血漿中濃度予測をバーチャルデータ及び実データにて実施した。【方法】まず、文献[4]にて公開されているremifentanilの母集団PKパラメータを用いて、一意の投与条件におけるバーチャル患者を10,000例発生し、それぞれの血漿中濃度推移を取得した。データの偏りを減らすように患者を2,000例サンプリングし、8割をモデル(Random Forest)訓練用に選択し、説明変数として投与終了直後及び投与終了後30分のC_p、さらに患者属性を用いて、その他の時間のC_pを学習した。その後、残りの2割の患者にてテスト検証を実施した。次に、複数の投与条件(投与量、定速静脈内注入時間)を含む臨床データでの妥当性を検証するため、実データ(N=64)を文献[4]より取得し、ランダムに抽出した54例を訓練用患者、10例をテスト患者とし、同様の解析を行った。【結果・考察】バーチャルデータを用いたモデルの予測精度は、R²値0.913、MSE0.175であり、高い予測精度が示された。実データに対しては、R²値0.970、MSE0.021となり、本手法は薬物濃度推移予測に有用と考えられた。【結論】remifentanilを用いた本研究の結果より、母集団解析が難しい大規模データセットや患者ごとに投与時間・量が異なる実データに対して、機械学習モデルが適用できた。今後、経口投与など複雑なプロファイルを示す化合物への適用も期待できる。【参考文献】[1] BMC Med Inform Decis Mak. 2022;22(1):224. [2] J Int Med Res. 2009;37(6):1680-1691. [3] Int J Basic Clin Pharmacol. 2020;9(6):980. [4] Anesthesiology. 1997;86(1):10-23.

2-C-P-I3

レセプトデータを用いたダサチニブと胃酸分泌抑制薬の薬物相互作用に関する検討

○亀沖 真希¹、牛尾 聡一郎²、佐田 光³、建部 泰尚³、濱野 裕章^{1,3}、座間味 義人^{1,3}

¹岡山大学臨床薬剤学分野、²福岡大学生体機能制御学教室、³岡山大学病院薬剤部

【目的】

BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬の開発により、慢性骨髄性白血病（CML）患者の予後は大きく改善した。特に第二世代BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害薬であるダサチニブは、第一世代のイマチニブと比較して治療反応性が早く、高い臨床効果を有する。ダサチニブの治療到達率は定常状態血中濃度と関連することが知られている。一方で、胃内pHの上昇によってダサチニブは顕著な薬物濃度の低下を引き起こすため、胃酸分泌抑制薬であるH2受容体拮抗薬（H2RA）およびプロトンポンプ阻害薬（PPI）による薬物相互作用に注意が必要と考えられる。しかしながら、これらの薬剤がダサチニブの治療効果にどのような影響を与えるかについては明らかになっていない。そこで本研究では、レセプトデータベースを用いて、H2RAおよびPPIの併用時のダサチニブの治療効果について検討を行った。

【方法】

Japan Medical Data Center（JMDC）のレセプトデータを用いて、ダサチニブによる治療を受けた患者を調査対象とした。ダサチニブにH2RAまたはPPIを併用した群とダサチニブ単剤群を比較し、ダサチニブから他のチロシンキナーゼ阻害薬への薬剤変更およびCMLの悪化による死亡をイベントと定義し、 Kaplan-Meier法でイベントの累積発生率の曲線を作成し、その後ログランクテストで群間の差を比較した。さらに、ダサチニブ服用期間におけるH2RAまたはPPI併用期間の割合が40%、60%、80%を上回る場合をそれぞれ層別化し、イベント発生の有無に対する影響について、フィッシャー検定を用いて解析を行った。

【結果・考察】

調査期間における対象症例は743例であり、そのうちイベントが発生した症例は163例であった。ダサチニブとH2RAまたはPPI併用群とダサチニブ単剤群におけるイベント発生までの期間は、二群間で有意差は認められなかった（ $P=0.858$ ）。同様に、H2RAまたはPPI併用期間との相関についてもイベント発生の間に有意な差は認められなかった。

【結論】

本研究の結果から、CML患者においてH2RAやPPIの併用はダサチニブの治療効果に影響を与えないことが示唆された。

2-C-P-I4

拡散モデルによる時系列医療データの欠損値補完

○森田 直人¹、関 弘翔¹、宮野 咲紀¹、青山 隆彦²、辻 泰弘²、佐藤 洋明³、細野 裕行¹

¹日本大学理工学部、²日本大学薬学部、³自治医科大学附属さいたま医療センター周産期科新生児部門

【目的】医療データにはしばしば欠損値が存在する。欠損値は検査機器の故障や人為的ミス、その他様々な理由により発生する。医療データにおける欠損値は解析の大きな障壁となり、解析精度の低下や、結果にバイアスをもたらすことが危惧される。したがって、欠損値に対しては除去ないし代替値による補完処理を施す必要がある。この課題に対し本研究は、時系列医療データに対する多様な欠損に対応した、AIによる補完モデルの構築を目的とする。そこで、生成AIの一つである拡散モデルと、時系列データを扱うのに適した状態空間モデルを組み合わせたSSSDによる欠損値補完に取り組む。時系列医療データの一つに心電図がある。心電図は、患者の年齢に依存し、身体の成熟度を反映した特性をもつ。先行研究であるSSSD^{S4}は、比較的安定して得られる12誘導心電図の欠損値に対して優れた補完性能を示した。一方で、推論時間は検討されておらず、様々な現場での応用について考慮すると、リアルタイム性が重要だと考えた。よって本研究では、時系列医療データに対する拡散モデルに基づいた欠損値補完の効率化を図り、その有効性を検証した。

【方法】SSSD^{S4}における状態空間モデルを効率化したSSSD^{S4D}を提案し、インターネット上で出典元が利用および加工を許可している心電図データを用いてSSSD^{S4}とSSSD^{S4D}それぞれを学習して、推論時間および補完精度を比較した。データは訓練用、検証用、評価用に分割した。学習は訓練用に対して欠損位置および欠損率などの設定を変更した複数の条件で実施し、評価用に対する欠損値補完の精度で評価した。評価指標として平均二乗平方根誤差(RMSE)を用いた。

【結果・考察】SSSD^{S4}とSSSD^{S4D}の評価用に対するRMSEはそれぞれ0.248、0.252となり、どちらも優れた補完性能を示した。また、平均の推論時間について、SSSD^{S4}は126秒、SSSD^{S4D}は28秒となった。よって、SSSD^{S4D}は補完精度をおおよそ維持しながら、推論時間を75%程度削減できることが確認できた。これは、効率化した状態空間モデルにおいても、時系列医療データの性質を適切に捕捉したためと考える。

【結論】SSSD^{S4}における状態空間モデルを効率化したSSSD^{S4D}を提案し、時系列医療データとして、12誘導心電図を学習した。SSSD^{S4D}は従来手法と同等の精度で欠損値補完ができ、かつ高い効率性を示した。今後は、より変動の激しい新生児モニター心電図の欠損値補完に取り組む。

2-C-P-15

臨床研究者の統計リテラシーや統計解析手技・手法の修得を目指したセミナーの動画配信とその有用性評価

○古関 竹直^{1,2}、石原 拓磨³、寺町 真由美²、上杉 啓子^{2,4}、加藤 博史⁵、嘉田 晃子⁴、近藤 征史^{2,4,5,6}

¹藤田医科大学医学部 薬物治療情報学、²藤田医科大学橋渡し研究統括本部 治験・臨床研究支援センター、³岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センター、⁴藤田医科大学橋渡し研究統括本部 橋渡し研究シーズ探索センター、⁵藤田医科大学医学部 臨床研究開発・教育学、⁶藤田医科大学医学部 呼吸器内科学

【目的】統計リテラシーや統計解析手技・手法は臨床研究を行う者において欠かせない能力である。一方、統計解析に関する参考書は多く存在するが、統計解析ソフトを用いた解析手順や結果の解釈、統計解析スキルを最大限活かすための細かい工夫点まで学べる教材はほとんどなく、臨床研究者にとって「統計」は未だ高い障壁となっている。【方法】藤田医科大学では、臨床研究者が少しでも統計に対する拒絶感を払拭し、かつ統計リテラシーを高めて自身で解析まで行えるようになることを目指し、2022年度に「臨床研究統計セミナー」を全12回に分けて学内向けに動画撮影・配信した。セミナーの内容は「記述統計量と統計的仮説検定」、「統計解析手法の選び方」、「疫学研究のデザイン、バイアスの対処法」等の統計の基本を学べる回や、「EZRを使った基本的な解析」、「ロジスティック回帰分析」、「傾向スコアを使った解析」、「生存時間解析」等の統計解析ソフトを実際に動かしながら解析方法や結果の解釈を学べる回で構成した。【結果・考察】第1回は100人と多くの方が受講したが、回を重ねるにつれて受講者は減少し、受講者平均は約38人/回であった。全12回のアンケート結果は「セミナーの内容は理解できましたか？」で“十分理解できた/おおよそ理解できた”が87.4%、“理解が難しかった/まったく理解できなかった”が12.6%、「セミナーの内容は臨床研究の実践に役に立ちますか？」で“十分に役に立つ/役立つと思われる”が95.6%、“役立つか分からない/役に立たない”が4.4%、「次回以降も臨床研究統計セミナーに継続的に参加したいと思いますか？」で“ぜひ参加したい/参加してもよい”が99.4%、“参加したいと思わない/参加しない”が0.6%（%はいずれも全12回の平均値）であり、本セミナー動画は有用性が高く、かつ継続的に視聴したい内容であったことが伺えた。また自由記載のアンケート調査では“統計解析手法の具体例を交えた説明により、とてもよく理解できた”、“何度も視聴して完全に理解したい”等の前向きな意見や、“英語論文における Statistical analysis の書き方を教えてほしい”、“Rスクリプトの勉強方法を教えてほしい”といった要望も収集できた。【結論】本セミナー動画配信は研究者の統計に係る臨床研究の質の向上に資することが期待される。今後さらなる改善を行い、「使える統計」を継続的に発信して研究者育成に努めていく。

2-C-P-J1

新規タウPETトレーサー^[18F]SNFT-1の前臨床評価

○岡村 信行^{1,2}、原田 龍一^{1,3}、ルーツスィリスック プラディット³、清水 悠暉²、横山 裕香²、堵 怡青³、工藤 幸司⁴、古本 祥三²

¹東北医科薬科大学医学部薬理学、²東北大学サイクロトロンRIセンター、³東北大学医学部機能薬理学分野、⁴東北大学加齢医学研究所

【目的】 タウ蛋白はアルツハイマー病 (AD) の疾患修飾薬開発における標的の一つであり、その画像バイオマーカーは治療薬の薬効評価系として重要である。PET検査によって初期のタウ病変を正確に評価するためには、トレーサーの感度を向上させ、またオフターゲット結合を排除する必要がある。我々はタウPET検査の感度・特異度を向上させるため、新規タウPETトレーサー^[18F]SNFT-1を開発した。^[18F]SNFT-1を用いた臨床研究のための準備として、^[18F]SNFT-1の結合特性、脳内動態、安全性を評価した。【方法】 タウ蛋白およびその他の蛋白凝集体、モノアミン酸化酵素 (MAO) などとの結合親和性を評価するため、*in vitro*結合アッセイを実施した。またヒト側頭葉脳切片を用いたオートラジオグラフィーを行い、^[18F]SNFT-1のタウ病変への結合選択性と感度を他のタウトレーサーと比較した。脳内動態はマウス尾静脈より^[18F]SNFT-1を投与することによって評価した。さらに安全性評価のため、マウスおよびラットにSNFT-1を単回投与し、その毒性を評価した。【結果・考察】 SNFT-1はタウ蛋白線維を多く含むAD脳サンプルに対して高い結合親和性 ($K_d = 0.6 \text{ nM}$) を示したが、他の蛋白凝集体やMAOに対する親和性は低かった。またスクリーニングアッセイでも、様々な受容体、イオンチャネル、トランスポーターとの明らかな相互作用は確認されなかった。オートラジオグラフィー実験の結果から、^[18F]SNFT-1は側頭葉のタウ病変に選択的に結合し、既存の他のタウトレーサーよりも高い感度が期待された。静脈内投与後、^[18F]SNFT-1は速やかに脳内へ移行し、脱フッ素化は観察されなかった。マウスおよびラットにおける単回投与毒性試験の結果、投与後2週間の観察期間において、死亡は確認されず、また一般状態、体重、病理解剖検査にて薬剤投与に関連した異常は観察されなかった。【結論】 ^[18F]SNFT-1はタウ蛋白を優れた感度で検出することが期待できるPETトレーサーであり、優れた脳内動態と安全性が確認された。

2-C-P-J2

Real-Time Imaging Tracking for Pharmacodynamics Analysis via Exosome-Based Therapeutics

OHsuan-Ju Chen ¹, HyunSeok Kim ¹, Sujin Park ¹, Chulhee Choi ^{2,3}

¹IVIM Technology, Seoul, Republic of Korea, ²ILIAS Biologics Inc., Daejeon, Republic of Korea, ³Department of Bio and Brain Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, Republic of Korea

Presenting a revolutionary approach that synergizes real-time imaging tracking with small molecule drug formulations to unravel the complexities of pharmacodynamics and drug delivery systems (DDS). This innovative strategy is exemplified through two captivating scenarios. In the dynamic landscape of ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury, the spotlight is on EXPLOR, an optogenetically engineered exosome technology, facilitating the delivery of the exosomal super-repressor inhibitor of NF- κ B (Exo-srI κ B). This unveils its potential in alleviating kidney injury via multifaceted mechanisms including NF- κ B activity modulation, apoptosis attenuation, and precise orchestration of immune responses. Shifting focus to the challenge of breaching the blood-brain barrier (BBB) for effective CNS therapeutics, the approach remains compelling. Receptor-mediated transcytosis (RMT) strategies combined with ingenious exosome-based solutions illuminate the path forward, with exosomes engineered to carry BBB-penetrating ligands emerging as promising candidates for CNS disease treatment. However, successful clinical translation necessitates robust in vivo monitoring methods and a deep understanding of the intricate mechanisms governing BBB passage by surface-engineered exosomes. By integrating real-time imaging's power with pharmacodynamics analysis' finesse, this approach heralds a new era in clinical pharmacology. Its potential to decode drug responses with unmatched precision, while uncovering the nuanced effectiveness of DDS, positions it as a transformative influence, reshaping innovative therapeutic approaches and ultimately redefining patient care.

2-C-P-J3

Taurine intervention attenuates senescence expression in CCL4 induced mice liver injury

○Khanom Hamida、坪井 耀大、川端 理希、松井 孝憲、伊藤 崇志

福井県立大学生物資源学部生物資源学科

Purpose: Cellular senescence is a state of irreversible cell-cycle arrest, proinflammatory cytokine secretion, and mitochondrial dysfunction that contributes to liver disease progression. Taurine, a naturally occurring amino acid with antioxidative and cytoprotective properties, has beneficial effects in liver damage models. A recent study has found that daily taurine intake reduced cellular senescence in aged rodents. In the present study, we investigated the potential of taurine to ameliorate Carbon tetrachloride- (CCL4-) induced liver injury and its impact on cellular senescence. To assess the therapeutic efficacy of taurine on mice liver injury, hepatic malondialdehyde (MDA) level together with morphological alterations, and cellular senescence expression in the liver following CCL4 administration were investigated. **Methods:** The animals were divided into three groups. C57BL/6 mice were intraperitoneally injected with CCL4 dissolved in olive oil (2ml/kg) twice per week for 8 weeks. Taurine treated animals received 3% taurine solution by the drinking water from the 4 weeks of the carbon tetrachloride treatment. Control animals received same amount of olive oil. **Results:** CCL4 administration increased liver weight, decreased body weight and increased liver MDA concentration. The increases of MDA concentration were attenuated by taurine treatment. The morphological changes in the CCL4 group included discoloration of liver, scarring in the tissue, irregular edges and dysplastic nodule, which were slightly ameliorated by taurine treatment. Taurine treatment attenuated the CCL4-induced increase in hepatic p21, a senescence associated marker. Furthermore, we will also evaluate the hepatic fibrosis induced by the chronic exposure of CCL4. **Conclusion:** These results suggest that taurine treatment might significantly changes the oxidative parameters and reduced the rise in hepatic p21 expression caused by CCL4.

2-C-P-J4

線維化疾患に対する遺伝子治療法の確立に向けた線維芽細胞の血管内皮細胞への高効率転換技術の開発

○前田 星¹、神原 知明²、井澤 洸栄²、土井 健史²、藤尾 慈^{1,2}、岡田 欣晃²

¹大阪大学薬学部臨床薬効解析学分野、²大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野

【目的】臓器の線維化は、線維芽細胞の増殖により誘導され、臓器機能を低下させる。しかし、線維化疾患に対する現在の治療薬は、線維化の進行を遅らせられるものの、線維化した臓器を正常化できないことが問題となっている。そこで我々は、線維芽細胞を血管内皮細胞に転換する戦略で、臓器から線維芽細胞を取り除く治療法の開発を進めている。これまでに転写因子ETV2が線維芽細胞を血管内皮細胞に転換する活性を持つこと、またETV2がDNA脱メチル化酵素TET2と相互作用し機能することが示されている。そこで今回の研究では、ETV2とTET2を活用し、線維芽細胞を高効率に内皮細胞に転換する技術の開発を行った。【方法】TET2の脱メチル化触媒領域にDNA結合能を付与した融合体を作製した。これらの融合体を、アデノウイルスベクターを用いて線維芽細胞に導入し、DNA脱メチル化活性を評価した。また、融合体とETV2を線維芽細胞に導入し、内皮細胞マーカー（VE-cadherinなど）と線維芽細胞マーカーの発現をqPCRとFACSにより解析した。さらに、転換後の細胞が持つ内皮細胞の形質を、顕微鏡観察、免疫蛍光染色、Ac-LDL取り込みと管腔形成アッセイにより評価した。【結果・考察】DNA結合能を付与した複数のTET2の融合体を線維芽細胞に導入したところ、TET2と同等以上の効率で、内皮細胞特異的遺伝子のプロモーターが脱メチル化された。次に、融合体とETV2を線維芽細胞に共発現させたところ、内皮細胞マーカーの発現が、野生型TET2との共発現時より強く誘導された。さらに、細胞転換条件の最適化により、融合体とETV2の共発現により、内皮細胞マーカーの発現を内皮細胞と同レベルにまで増加させられること、また線維芽細胞マーカーの発現を抑制できることも示された。また、転換後の約90%の細胞がVE-cadherinを発現し、内皮細胞が持つアセチルLDL取り込み能や管腔形成能を有することが示された。【結論】臓器を脱線維化するための基盤技術として、TET2融合体とETV2を用いて線維芽細胞を高効率に内皮細胞に転換する技術を構築できた。現在、本技術で転換した内皮細胞の形質が安定に維持されるか、また線維化疾患モデルマウスの臓器を脱線維化できるかについてさらに検討を進めている。

3-C-P-A1

低心機能を有する慢性心不全患者の退院後後薬物治療の検討

○塚本 圭^{1,2}、鈴木 敦²、菊池 規子²、志賀 剛³、山口 淳一²

¹国立病院機構横浜医療センター循環器内科、²東京女子医科大学循環器内科、³東京慈恵会医科大学臨床薬理学講座

【目的】心機能が低下した心不全（HFrEF）に対しては、テンシン変換酵素（ACE）阻害薬/アンジオテンシン2受容体拮抗薬（ARB）、 β 遮断薬、アンジオアルドステロン拮抗薬（MRA）およびSGLT2阻害薬は標準治療薬として投与することが推奨されている。しかしながら、高齢化や多くの合併疾患などにより導入が困難な心不全例も存在する。生存退院したHFrEF患者を対象として、退院後の基礎治療薬の導入率について調査を行った。【方法】2015年9月～2019年8月の期間に、東京女子医科大学循環器内科に心不全の診断で入院した患者を対象に行った前向き研究登録症例1410例のうち、HFrEFの診断で生存退院した270例を対象として、患者背景、退院時薬物治療と1年後の薬物治療を調査した。

【結果・考察】平均年齢は63歳、女性は196例(73%)、虚血性心疾患例は66例(24%)であった。ACE阻害薬/ARBは退院時227例(84%)に対して1年後に230例(85%)、 β 遮断薬は退院時223例(86%)に対して1年後248例(92%)、MRAは退院時166例(61%)に対して1年後177(66%)で処方されていた。1年後のACE阻害薬/ARBの有無および1年後の β 遮断薬の有無で生命予後を比較したところ、投与群は非投与群に比して死亡率は低かった。【結論】本検討ではHFrEFに対する標準治療薬の導入状況について調査を行い、退院1年後の時点でも導入率に大きな変化は認められなかった。心不全において薬物治療による予後改善効果が示されている一方で、実臨床での有効な使用方法の確立が望まれる。

3-C-P-A2

左室駆出率が低下した心不全(HFrEF)治療におけるサクビトリルバルサルタン(ARNI)の使用実態と増量を妨げている要因の調査

○渡部 美佑¹、重成 大介¹、渡部 正太¹、太田 明秀¹、岡野 翔¹、長谷 守²、中田 浩雅¹

¹社会医療法人禎心会札幌禎心会病院薬剤部、²社会医療法人禎心会札幌禎心会病院循環器内科

【目的】

急性・慢性心不全治療ガイドラインでは、HFrEF患者に対してはARNIの使用が推奨されており、その投与量は可能な限り最大投与量(400mg/day)を目指すことが明示されている。しかし、臨床現場ではARNIの最大投与量に達していない例が多い。本研究では、ARNIの使用実態と増量を妨げている要因を明らかにすることで、病院薬剤師が今後どのように関与していけるかを検討した。

【方法】

2020年10月から2023年3月にARNIを開始した入院患者150名を対象とし、開始用量・4週間後の投与量に基づき、非増量群と増量群に分類し、バイタルサイン・検査データ・併用薬などを後方視的調査して単変量解析で比較した。また、増量を妨げている要因は多重ロジスティック回帰分析で解析を行った。なお、情報が不足している患者は除外とした。

【結果】

対象患者は121名(除外29名)、男性50名・女性71名、年齢中央値は89歳であった。ARNI開始時では1日量100mg以下の患者が115名(95%)、4週間後では1日量100mg以下が86名(71.1%)、150mg以上400mg未満が31名(25.6%)、400mgが4名(3.3%)であり、非増量群(87名)と増量群(34名)で比較すると、ARNI開始時の収縮期血圧、4週間後の血清クレアチニン値、睡眠薬の有無の要因に有意差が認められた。なお、多重ロジスティック回帰分析では、ARNI開始時の収縮期血圧(OR:1.03、95%CI:1.01-1.06、 $P < 0.05$)が最もARNI増量に影響を及ぼす要因となった。

【考察・結語】

ARNI開始用量については、1日量が100mg以下の患者が95%を占め、適切な用量が投与されていた。しかし、4週間後ではARNIの最大投与量に達していない患者が96.7%、開始用量から増量されていない患者が71.9%と、増量が十分に行われていない状況であり、ARNI開始時の収縮期血圧が増量に影響を及ぼすことが要因であると示唆された。これは、収縮期血圧が心血管系の負荷やHFrEF患者の状態を反映する重要な指標であり、血圧が低い患者ほど、ARNIの増量が難しいことを示している。したがって、ARNIを開始用量から増量していくためには、他の降圧薬を段階的に減量し、二次性低血圧のリスクを減らすことが有効なアプローチと考えられる。それ以外にも、腎機能を反映する血清クレアチニン値の変動やふらつきのリスクとなる睡眠薬の有無を確認することも重要だと思われる。今後は、医師と連携し患者毎の最大忍容用量へ達するように関与していく必要があると考える。

3-C-P-A3

大規模医療情報データベースを用いた日本における降圧薬の有害事象発現状況の調査

○細美 友里瑛¹、前田 真貴子^{1,2,3}、廣部 祥子^{1,2,4}、前田 真一郎^{1,4}、神出 計⁵、藤尾 慈^{1,6}

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未来医療開発部、⁴大阪大学医学部附属病院薬剤部、⁵大阪大学医学系研究科保健学専攻統合ヘルスプロモーション科学講座、⁶大阪大学薬学部臨床薬効解析学分野

【目的】高血圧治療において、ACEIとARBは第一選択薬として推奨されているが2剤の処方傾向や有害事象（AR）報告の比較は殆どされていない。本研究では、大規模医療情報データベースを用いて日本の両薬剤の処方傾向を基にAR発現状況を調査することとした。【方法】厚生労働省により公開されたNDBオープンデータを用いてACEI、ARB、Ca拮抗薬、利尿薬の2015年から2020年の処方錠数を調査した。AR発現状況はFAERS及びJADERを用いて、ACEI又はARBを服用し、2013年から2022年までに日本で起こった有害事象を対象として、各薬剤のAR発現の有無で分けた2x2分割表により報告オッズ比（ROR, 95%CI>1でシグナルあり）のシグナル検出を行った。調査項目は、両薬剤の添付文書に副作用として記載されている血管浮腫等の14項目と主要心血管イベント（脳卒中、心筋梗塞、心不全、心血管死）とした。報告集計及び解析にはRを用いた。【結果・考察】NDBで得られた処方数（約480億錠）の内、ACEIの処方割合は最も少なかった（%；ACEI 2.4, ARB 28.9, Ca拮抗薬 53.8, 利尿薬 14.9）。AR報告件数は、FAERS(F)ではACEIが5,396名（22,028件）、ARBが27,312名（102,735件）であるが、上記処方数に対する報告割合を算出するとACEIはARBの約2.7倍であることが推定された。JADER (J)でも同様であった（ACEI、7,009名、12,981件；ARB、38,336名、73,207件；2.3倍）。14項目の内、ACEIは咳（F, ROR 1.69, 95% CI, 1.33-2.15; J, 1.67, 1.03-2.72）、血管浮腫（1.77, 1.05-3.01; 5.26, 4.25-6.49）、低血圧（1.41, 1.15-1.73; 1.53, 1.20-1.96）、貧血（Jのみ, 1.38, 1.18-1.62）、血小板減少症（J, 1.39, 1.05-1.83）、高K血症（J, 1.27, 1.07-1.49）、心血管イベント（1.94, 1.79-2.10; 1.67, 1.51-1.84）で、ARBは高K血症（F, 1.38, 1.11-1.73）、下痢（J, 1.69, 1.32-2.16）、頭痛（J, 1.98, 1.12-3.49）でシグナル検出が認められた。特に高齢者（≧70歳）ではACEIによる血管浮腫で高いシグナルが認められた（2.90, 1.33-6.33; 8.59, 6.19-11.92）。【結論】本研究より、ACEIにおいて咳以外に血管浮腫、低血圧等のAR発現率がARBよりも高く、ARBでは下痢、頭痛の発現率が高いことが示唆され、他の先行研究報告と同様の結果だった。FAERS、JADER等の副作用データベースは母集団の情報がないため、正確な分析は困難だとされている。そのため、今後更なる検討が必要である。

3-C-P-A4

高血圧治療ガイドライン改訂が治療実績に及ぼす影響と高血圧治療薬の使用実態との関係

○荒川 基記¹、宮川 圭¹、安野 伸浩^{2,3}、鈴木 俊久²、田中 政彦²、日高 慎二¹

¹日本大学薬学部医薬品評価科学研究室、²社会医療法人社団新都市医療研究会[関越]会関越病院、³帝京大学薬学部病院薬学研究室

【目的】本邦の高血圧治療は、高血圧治療ガイドラインに沿って行われており、5年毎に改訂されて最新は2019年版である。降圧目標も変更が行われており、2014年の改訂では多くの群で10mmHg上がり、2019年の改訂では10mmHg下げられている。一方で、ガイドラインの改訂が高血圧治療に及ぼす影響については報告が乏しく、治療実績と高血圧治療薬の使用実態との関係性から調査した。

【方法】2008から2020年の隔年6月1日から7月31日の期間に、新都市医療研究会[関越]会 関越病院にて継続して外来受診した成人患者を対象とした。高血圧症への薬物治療を実施中の患者を抽出し、二次性高血圧症患者を除外後、処方情報・患者背景・外来診療時血圧を調査し、比較検討を行った。調査は実施施設の倫理審査委員会にて審査、承認の後に行った。結果は平均値±標準偏差、またはパーセントで表記した。

【成績および結論】調査年毎の対象患者は最小で2,350名（2012年）、最多で3,063人（2016年）であった。降圧目標達成率は2009年改訂直後の50.5%（2010年）が最も高く、経年的に悪化し2019年改訂直前で41.1%（2018年）、直後で34.0%（2020年）であった。診療室血圧は2010年 $131.5 \pm 17.0 / 74.3 \pm 10.5$ mmHgが最も低く、2018年 $136.6 \pm 17.3 / 74.8 \pm 12.6$ mmHg、2020年 $137.9 \pm 18.1 / 74.8 \pm 12.4$ mmHgと有意に上昇した（収縮期血圧： $P < 0.001$ vs 2010）。高血圧治療薬は、Ca拮抗薬およびARBとACE阻害薬の合計が各々70%前後で推移したのに対し、チアジド系利尿薬は2010年の15.1%をピークに2020年の8.3%まで減少していた。薬効群別併用剤数は2012年の 2.04 ± 0.99 剤まで上昇し、その後減少して2020年は 1.87 ± 0.88 剤であった。特にCa拮抗薬およびARBの単剤また併用のみで50%にて推移しており、多くの患者がこの2剤でコントロールを試みており、利尿剤を含めた3剤併用は5%に留まった。

2014年の改訂をきっかけに、血圧コントロールが悪化して降圧目標達成率は低下した。臨床的イニャーシャの存在も無視できない状況であり、2019年の改訂による達成率改善はされていない。2020年1月から始まったCovid-19のパンデミックによる影響は不明であり、調査を継続すると共に今後の課題である。今回の結果から利尿薬の利用を推進することで、達成率の改善が期待される。実臨床下における高血圧治療は更なる積極的治療が必要であり、治療上の改善の余地が残されていることが明らかとなった。

3-C-P-B1

日本人関節リウマチ患者におけるバイオ医薬品に対する抗薬物抗体の評価と臨床的影響に関する検討

○柴田 寛子¹、西村 和子¹、塚越 絵里²、石井 明子¹、齋藤 嘉朗³、山田 壯一⁴、増岡 正太郎⁴、廣瀬 恒⁵、川合 眞一⁶、南木 敏宏⁴

¹国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部、²国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部、³国立医薬品食品衛生研究所、⁴東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野、⁵ひろせクリニック、⁶公財)日本リウマチ財団

【目的】関節リウマチ (RA) の治療には、その高い治療効果から、様々なバイオ医薬品が用いられている。バイオ医薬品は有効成分がタンパク質であるため、免疫原性を示し、投与後に抗薬物抗体 (ADA) が産生される場合がある。ADAの産生は、血中半減期の短縮や薬理作用の阻害による有効性の低下、免疫細胞活性化による有害反応等につながる可能性があるため、臨床試験におけるADA陽性率や中和活性の評価を含め、適切なリスクマネジメントが必要である。しかし特に国内において、免疫原性に影響する臨床的要因である投与経路や併用薬、さらには患者のHLA型等の影響も考慮した免疫原性に関する情報は十分ではない。本研究では、バイオ医薬品を投与されたRA患者血清中のADAを測定し、ADA陽性率および抗体価と関連する因子について検討した。【方法】RA患者血清中のADAの測定には、電気化学発光法を用い、スクリーニングアッセイ及び確認アッセイにより陽性・陰性判定を行った。細胞応答性試験法によりADA陽性検体中の中和活性を評価した。ELISA法により血清中の遊離薬物濃度を測定した。【結果・考察】バイオ医薬品を投与されたRA患者197例 (インフリキシマブ27例、アダリムマブ14例、ゴリムマブ22例、トシリズマブ71例、エタネルセプト63例) から血清試料を収集した。確認アッセイでADA陽性と判定された検体数は、インフリキシマブ5例、アダリムマブ4例、ゴリムマブ5例、トシリズマブ5例、エタネルセプト44例で医薬品により陽性率に違いがあった。明確な中和活性を示す検体は認められなかった。アダリムマブ投与患者では、メトトレキサート非併用群の方がADA陽性率が高かった。抗アダリムマブ抗体陽性検体の血清中遊離薬物濃度は陰性検体より低い傾向があり、ADAの存在により医薬品の消失が高まっている可能性が考えられた。抗トシリズマブ抗体陽性検体はすべて皮下投与群であり、点滴静注群はすべて陰性であり、投与経路によるADA陽性率の差異が確認された。ADAとHLAの関連解析では、エタネルセプト投与患者に関し、関節リウマチのリスクアレルにおいてADA陽性検体の頻度が高い傾向が認められた。【結論】バイオ医薬品を投与された日本人RA患者血清中のADAの評価を行い、ADA陽性率を明らかにした。ADA産生に影響する臨床的要因を考察した。

3-C-P-B2

関節リウマチにおけるリンパ増殖性疾患の有害事象報告に関するFAERS解析

○恩田 健二、鈴木 智也、内藤 匠海、鈴木 賢一

東京薬科大学薬学部臨床薬理学

【背景・目的】近年、メトトレキサート(MTX)や分子標的治療薬を用いた関節リウマチ(RA)症例におけるリンパ増殖性疾患(LPD)の発生増加が懸念されている。LPDのリスク因子として、MTXや分子標的治療薬の使用が示されているが、リスク増加につながる併用薬物の情報には不足する点も多い。本研究では、米国食品医薬品局が公開している大規模自発報告有害事象データベースであるFDA Adverse Event Reporting System (FAERS)を用いて、RA患者におけるLPD報告に関して使用薬物等の観点から検討を行った。さらに、RA症例におけるLPD報告を国別に集計し、日本と諸外国におけるLPD報告の比較を行った。【方法】1997年から2019年のFAERS (JAPIC AERS)を用いて、RA症例を対象としたLPDの不均衡分析によりLPDの粗報告オッズ比(cROR)を網羅的に集計した。RA症例での年齢、性別、治療薬剤の影響に関する多重ロジスティック回帰分析を実施し、各調整オッズ比(aROR)を算出した。自発報告データを用いた薬物間相互作用の種々の解析手法を用いてLPD報告に関するMTXと他の医薬品との相互作用解析を実施した。日本と海外のLPD報告件数の比較はDEMOテーブルを元に集計した。【結果・考察】MTXやプレドニゾロン、タクロリムスなど多くのRA治療薬においてcROR値が有意に高値を示した。多重ロジスティック回帰分析の結果、高年齢やMTX、シクロホスファミドなど一部の免疫抑制薬使用時にaRORが有意に高値を示した。MTXと併用した医薬品の薬物間相互作用解析では、MTXと、タクロリムスやプレドニゾロン等の複数のRA治療薬併用時に、 Ω shrinkage measure modelおよびAdditive modelに基づく薬物間相互作用シグナルを認めた。日本からのLPD報告は全体の約7割を占め、FAERSでの国別報告割合として最も高かった。【結論】本解析により、MTXの使用とLPD報告に強い関連を認め、MTXと併用した特定の薬物は、LPD報告の増加に関連することが示された。日本のRA患者のLPD報告が諸外国に比べ多いことをFAERS解析として初めて示した。自発報告データには、報告バイアスなど様々な限界があるため、本解析結果は仮説として捉え、検証研究等と併せて解釈することが必要である。

3-C-P-B3

インフリキシマブバイオ後続品のリアルワールドにおける適応症別の使用実態

○佐井 君江、荒川 憲昭、斎藤 嘉朗、花尻 瑠理

国立医薬品食品衛生研究所

【目的】抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤であるインフリキシマブ (IFX) は、種々の自己免疫疾患等の治療に用いられ、近年はIFXバイオ後続品 (IFX-BS) が複数開発されている。IFX先行品 (IFX-R) との同等性については、市販後の臨床研究でも示唆されているが、本邦における一部のBSの普及率は低く、リアルワールドにおける適応症別の同等性に関するデータの蓄積は十分にはない。本研究では、日本の医療情報データベースを用いて、IFX-BSの使用状況と共に、主な適応症別に、治療継続期間や有害事象の発現について、IFX-BS1とIFX-Rとの間で比較し、臨床上の差の有無について考察することを目的とした。【方法】JMDC医療機関データベース (2014年4月~2022年10月) より、IFX処方症例データ (全6340例) を抽出し、製剤別の処方総数の年次推移を調査した。次に、IFX-BS1単独群 (651例) を対象に、主な適応症別に、2年間までの治療継続期間について、背景 (年齢層、性別、合併症) で調整した比例ハザードモデルを用いてIFX-R単独群 (4976例) と比較し、処方開始から最終処方後14日までの主な有害事象については、ロジスティック回帰分析にて評価した。【結果・考察】IFX-BS (BS1~BS3) の処方総数は、2015年 (0.5%) から2022年 (23.7%) にかけて徐々に増加していた。治療継続期間は、関節リウマチ (1430例) 及びクローン病 (2287例) の症例では、IFX-BS1単独群はIFX-R単独群より短期であったが、新規 (60日以上IFX前処方無し) の症例では有意差は無かった。アナフィラキシーの発現は潰瘍性大腸炎 (1659例) で有意に高かったが、主要な有害事象である感染症及び呼吸器疾患の発現は、関節リウマチ、クローン病及び潰瘍性大腸炎で、IFX-BS1単独群の方がIFX-R単独群より低い傾向にあり、新規症例において、これらの傾向はより顕著であった。【結論】本結果より、IFX-BSの普及はなおも限定的であるが、IFX-Rと比較して、適応症ごとに治療継続性や有害事象の発現割合に違いが見られる場合があり、その要因の一つに治療歴の有無が寄与している可能性も示唆された。さらに症例数を蓄積し、適応症ごとの治療継続性や有害事象の発現に影響する要因について、より詳細な分析が必要である。

3-C-P-B4

エフガルチギモド治療をおこなった重症筋無力症患者の血清IgG値変化について

○安藤 利奈、山西 祐輝、永井 将弘

愛媛大学大学院医学系研究科臨床薬理学

【目的】エフガルチギモドは重症筋無力症(MG)に対する抗FcRn抗体フラグメント製剤であり、内因性IgGのFcRnへの結合を阻害することで内因性IgGのリサイクルを阻害し、IgG分解を促進し血中IgGを減少させる薬剤である。MGの標準的治療であるステロイドや免疫抑制薬の治療で奏効しない場合の追加治療で使用される。当院では重症例や症状増悪例に対し、大量免疫グロブリン療法や免疫吸着療法を施行してきたが、どちらも入院が必要であり、血栓症や血圧変動などのリスクを伴う。今回再発を繰り返す症例に対し、外来でエフガルチギモドの点滴を施行し、血清IgGの推移と症状を確認した。【症例1】19歳女性。構音障害、嚥下障害、眼瞼下垂を主訴に受診し、抗AChR抗体陽性MGと診断した。ステロイドとタクロリムスで加療するも数回の症状増悪を認めたため、外来でエフガルチギモド治療を開始した。点滴前の血清IgGは644mg/dlであり、1回目で440mg/dl、2回目で334mg/dlまで低下し、症状も改善したため終了し、ステロイド減量にも成功した。2か月後に血清IgGは635mg/dlまで増加した。【症例2】38歳女性。眼瞼下垂、複視、頸部筋力低下を主訴に受診し、自己抗体陰性MGと診断した。タクロリムス内服で症状改善に乏しく、症状の増悪を認めたため、外来でエフガルチギモド治療を行った。点滴開始前の血清IgGは1070mg/dlであり、1回目で718mg/dl、2回目で547mg/dl、3回目で508mg/dlと低下し、症状も改善したため終了した。2か月後に血清IgGは982mg/dlまで増加し、4か月後に症状が再発したため2クール目を行ったが、同様の効果が得られた。【考察】2症例ともエフガルチギモド使用により血清IgGが開始前から約50%減少し、症状の改善が得られたが、2か月後の血清IgGは開始前の値に戻った。MGの自己抗体である抗AChR抗体は患者個人の重症度と相関するため、抗体価を下げることは症状悪化を予防できる。血清IgGの推移を確認しつつ、的確な時期に繰り返しエフガルチギモドを行うことでMG症状の良好なコントロールが得られる可能性がある。【結論】エフガルチギモドは外来で可能な治療であり、IgGの推移を予測しながら繰り返し施行することで、症状増悪に伴う入院を減らし、QOLの維持に貢献する治療と考える。

3-C-P-C1

当院における5年間のポリファーマシー対策チーム活動

○手塚 博文

NTT東日本伊豆病院薬剤室

【目的】当院では2018年4月にポリファーマシー対策チーム（以下PPTと略す）を発足し、5年が経過した。病棟カンファレンスにおいて主治医に対しPPTから処方変更の提言を行った。また、ポリファーマシー対策普及活動としてポスター掲示による周知を行った。これらの活動が処方薬剤数の削減にもたらす効果を明らかにするため検討を行った。【方法】対象期間中（2018年4月1日～2023年3月31日）に退院した患者を対象に、「入院時と退院時の内服薬剤数の差」「（旧）薬剤総合評価調整加算算定件数」「薬剤総合評価調整加算算定件数」「薬剤調整加算件数」を集計した。【結果】「入院時と退院時の内服薬剤数の差」は、2018年度が患者一人あたり平均+0.1剤/年増加であったが、2022年度においては患者一人あたり平均-0.1剤/年減少となった。「（旧）薬剤総合評価調整加算算定件数」は、PPT活動前の2017年度が14件であったのに対して2022年度は76件であった。「薬剤総合評価調整加算算定件数」は2020年度が314件、2021年度は343件、2022年度は318件であった。「薬剤調整加算件数」は2020年度が117件、2021年度は92件、2022年度は82件であった。【結論】PPT活動開始により「入院時と退院時の内服薬剤数の差」「薬剤総合評価調整加算算定件数」「薬剤調整加算件数」が増加し、処方薬剤数の削減にもたらす効果があることが示された。

3-C-P-C2

スマートフォンを用いたプロスペクティブスタディー、OTC頭痛治療がもたらすQOL改善効果

○野村 直人¹、ルミニータ コンスタンチン²、森本 幸¹、木田 佳枝¹、大澤 良一¹、箱崎 浩一¹、澤村 淳¹、川瀬 一郎¹、柴田 護³

¹エスエス製薬株式会社、²サノフィ株式会社、³東京歯科大学

【目的】頭痛は、広くみられる症状であり、経済的影響もある疾患の一つである。頭痛により学校や仕事を休むだけでなく、集中力や注意力などにも悪影響があり、OTC医薬品を利用して対処している患者も多い。今回、スマートフォンを用いて、頭痛患者の現状や対処方法、QOLの変化を調査した。

【方法】日本で6か月以内に頭痛を経験し、主にOTC医薬品で対処している18歳以上の452名を登録。この中で頭痛を報告し、OTC医薬品治療のみを実施した方を対象に調査を実施した。調査には、スマートフォンを使用し、自発的な報告を記録した。主要評価項目は、ベースラインから投与後2時間までの11点NRSによる疼痛強度の変化、副次的評価項目として4つの認知パラメータ（集中力、注意力、洞察力、明確に思考する能力）および3つの機能パラメータ（複数の業務を同時に行う能力、精算的に物事を行う能力および全体的な生活の質）のベースラインから治療後2時間までの変化とした。

【結果】登録者452例の内、326例が頭痛を報告し、196例がOTC医薬品治療のみで対処していた。OTC医薬品治療による2時間後の痛みは、平均でNRSの値が4.9から1.9ポイントへと低下した（ $p < 0.0001$ ）。頭痛の軽減とQOLの回復の間には正の相関を示し、頭痛に伴う認知・機能パラメータは発症時と比較して、OTC治療2時間後に全て改善が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

【考察】頭痛は、認知および機能パラメータ、患者QOLを低下させ、頭痛の症状が出ている時にこれらパラメータが関与する事を実施し、成果を上げる事は困難であろうと思われる。頭痛時に我慢をして働く（学習する）事が本当に成果として出ているのか、こういった点も今後考えて行く必要があるのではないか。また頭痛により学校や仕事を休んだという方が、頭痛の程度に関わらず5%以下であった。頭痛では「休めない」という方が、多いことも日本の実情であり問題点ではないだろうか。今回のQOL改善結果をもとに、頭痛の際には治療薬を選択肢に加えることの重要性を周知していきたい。

【COI】NN, OM, YK, RO, AS, KH, IKは現在エスエス製薬株式会社の社員であり、LCはサノフィ社の社員である。サノフィ社は、エスエス製薬株式会社の株を100%保有する親会社であり、NN, OM, YK, RO, AS, KH, IK, LCはサノフィの株式またはストックオプションを保有する可能性がある。本発表の元になる試験は、サノフィ社が資金を提供し実施した。

3-C-P-C3

地域高齢者のフレイルスクリーニングにおけるABSIおよび四肢骨格筋量と身体機能の変化

○松本 大地¹、峯 一真¹、権頭 梓²、中藤 博一²、高砂 恵梨³、高橋 智子³、杉町 直樹¹、立石 正登³、岩井堂 政裕³、出口 則夫³

¹アイランドシティ薬局、²福岡市総合体育館、³セイコーメディカルブレーン株式会社

【目的】我々は2019年7月から地域在住高齢者を対象としたフレイル予防教室を開催し、フレイルスクリーニングを実施している。先行研究では、老化に伴う骨格筋内の脂肪細胞増加が筋力低下を引き起こすと報告されている。そこで今回、スクリーニングで得られたABSI (A body shape index) および四肢骨格筋量と身体機能 (握力、歩行速度) の関係について検討したので報告する。【方法】対象者は2022年9月から2023年3月までの福岡市総合体育館にて3ヶ月ごとに実施しているフレイルスクリーニングに参加の地域在住高齢者16名のうち途中脱落者6名を除く10名、年齢 75.2 ± 3.9 歳 (平均 \pm 標準偏差) である。スクリーニング期間により9ヶ月群 (5名, うち男性1名, 76.0 ± 2.3 歳) と6ヶ月群 (5名, うち男性1名, 74.4 ± 5.2 歳) の2群に分け、握力、歩行速度、ABSI、四肢骨格筋量、SMI (Skeletal muscle mass index) のスクリーニング期間前後 (前: 開始時, 後: 6ヶ月後, 9ヶ月後) の変化をt検定を用いて比較検討した。有意水準は5%とした。骨格筋量の評価には、生体インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA) を用いた。握力は、スメドレー式デジタル握力計を用いて利き手で2回測定し、平均値を用いた。歩行速度は5m歩行テストにより通常歩行速度 (m/秒) を算出した。また、ABSIは、腹囲/ ($BMI^{2/3} \times 身長^{1/2}$) より算出した。なお、本研究は、長崎国際大学薬学部「ヒトを対象とする研究計画」に関する倫理審査委員会の承認を受けて実施した。(承認番号: 第59号, 令和4年7月13日承認) 【結果・考察】スクリーニング期間前後における平均値の差の検定結果は、9ヶ月グループの握力上昇 (前 21.7 ± 7.0 , 9ヶ月後 25.1 ± 5.7 , 平均値 \pm 標準偏差), ABSI低下 (前 0.08442 ± 0.00240 , 9ヶ月後 0.08066 ± 0.00373) において有意な差が認められたが、歩行速度、四肢骨格筋量、SMIにおいては有意な差は認められなかった。6ヶ月グループの握力、歩行速度、ABSI、四肢骨格筋量、SMIにおいては有意な差は認められなかった。また、9ヶ月グループの6ヶ月後の歩行速度には有意な差は認められなかったが、握力上昇、ABSI低下、四肢骨格筋量低下、SMI低下においては有意な差が認められた。これらの結果からABSIの低下は身体機能のうち握力上昇と関係していることが示唆された。【結論】ABSIの低下は握力上昇と関係する可能性が示唆された。

3-C-P-C4

壺造り黒酢がエピゲノムに及ぼす効果

○柴山 良彦¹、藤井 暁²

¹北海道医療大学薬学部薬剤学講座(製剤学)、²坂元醸造株式会社

【目的】食餌環境はエピゲノムに影響し、遺伝子発現のパターンを変化させる。エピゲノムの変化は遺伝的にも影響すると考えられているが、食品がエピゲノムに及ぼす影響はほとんど知られていない。調味料として専ら使用されてきた壺造り黒酢は、近年では機能性食品の一つとして広く認知されている。黒酢の効果として「血圧を下げる」「脂質異常症を改善する」などのさまざまな有効性が示唆されている。これまで我々は壺造り黒酢の濃縮液（以下、濃縮液）が、高脂肪・糖質食（HFD: High Fat Diet）の摂食による非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）に伴う肝がんの発症リスクを下げること、肝臓におけるマイクロRNA（microRNA: miR）の発現パターンを変化させることを報告してきた。本研究では濃縮液がエピゲノムに及ぼす影響について分析した。【方法】黒酢濃縮液を含むHFDを自由摂食下でC57BL6Jマウスを飼育し、その対照群としてHFDのみと標準飼料（SD: Standard Diet）群における脂肪肝への影響を50週間飼育したマウスの肝臓を分析した。クロマチン沈降アッセイ（Chipアッセイ）を行い、12染色体qF1領域のヒストン修飾について、HFDによる影響をリアルタイムPCR法により評価した。【結果】HFDによりHistone acetyltransferase（HAT）活性が亢進することが認められ、HFDによりH3K27Acが上昇しており、HAT活性も上昇していた。H3K4MeはHFDで上昇しており、BVでは有意な上昇は認められなかった。12染色体qF1領域に存在するmiR-127-5p および-134-3pの発現も上昇していた。【考察】今回、HFDがHAT活性を亢進させ、DNAのアセチル化に影響を及ぼしている可能性が示唆された。BVはHFDによるヒストン修飾レベルを変化させることでmiR発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。【結論】HFDはヒストン修飾に影響することで、miRの発現を変化させること、BVはH3K4Meの修飾に影響することで、HFDによるmiRの発現変化に影響している可能性が示唆された。

3-C-P-D1

広島大学病院における臨床研究に使用する医薬品の管理業務改善のための取り組み

○岡田 達司^{1,2}、村瀬 哲也^{1,2}、猪股 彩美^{1,2}、田中 惇子^{1,2}、井廻 裕美^{1,2}、木村 優美^{1,2}、深川 恵美子^{1,2}、角山 政之^{1,2}、松尾 裕彰^{1,2}

¹広島大学病院 広島臨床研究開発支援センター、²広島大学病院 薬剤部

【目的】

広島大学病院では、2020年より広島臨床研究開発支援センター薬剤師（以下、センター薬剤師）が臨床研究に使用する医薬品（以下、臨床試験薬）を管理している。治験薬管理に精通したセンター薬剤師でも、治験ではセンター薬剤師が実施していない業務や、治験と異なる手順が臨床試験薬管理には含まれる場合があり、これに起因するインシデントが発生した。今回、手順の見直しを含めた業務改善への取り組みを報告する。

【方法】

2021年4月～2023年6月にセンター薬剤師が支援した10研究を対象に業務内容を調査し、センター薬剤師が治験で実施していない業務や治験と異なる手順を分類・集計した。また、発生したインシデント事例を抽出し、再発防止策を検討した。

【結果・考察】

センター薬剤師が実施していない業務に、医師又は患者への薬剤の払出しがあり、7研究該当した。治験と異なる手順はオーダーリングシステム（以下、システム）への処方区分の異なる薬剤登録、通常診療では自動発行となる内服抗がん薬の薬品情報提供書作成があり、それぞれ6研究、1研究が該当した。これらが1つ以上ある研究は10研究中8研究であった。また、発生したインシデント事例は2件あり、事例1は被験者への払出し手順を把握しておらず、医師より患者に臨床試験薬交付の説明がなかったため受け取る前に帰宅しかけた事例、事例2はシステム登録に不備があり、処方時に登録修正した事例であった。以上より、多くの臨床試験薬管理で治験では実施していない又は治験と異なる手順が含まれることが明らかになった。今後、臨床試験薬管理件数の増加に伴い該当業務が増えると予想されたため、インシデント発生リスクが高い業務には手順書やツールを作成し、関連職員に共有する必要があると考えた。事例1には、患者払出しまでの詳細を記載したフローチャートを作成し医師へ共有した。事例2には、システム登録用の手順書を作成した。対策実施以降、同様の事例はなく再発防止に寄与できたと考える。今後は治験でCRCが担っていた業務を医師とセンター薬剤師で分担する際の情報共有ツールの作成や業務の更なる標準化を目指し、各研究で作成した手順を集約した臨床試験薬管理マニュアルの作成が必要と考える。

【結論】

治験と異なる手順を含む臨床試験薬管理では、フローチャートや手順書を作成し関係者と情報共有できるツールを運用することで業務の質の向上につながる。

3-C-P-D2

医薬品開発における統計プログラマー育成のための人材開発マトリックス作成

○浅見 由美子¹、山口 孝一²、鈴木 正人³、佐野 雅隆⁴

¹日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、²日本イーライリリー株式会社、³MSD株式会社、⁴拓殖大学

【目的】 医薬品開発に携わる統計プログラマー（以下、統計プログラマー）の役割が変化している。変化の要因としては、「国際共同試験の基本的考え方（2007）」発出に基づく国際共同臨床試験の増加に伴う日常業務や体制のグローバル化と、本邦における電子データ提出の義務化（2016）に伴うCDISCデータ/臨床薬理関連の業務の増加、AI技術等の発展による業務効率化・自動化等が挙げられる。求められるスキルや経験が変化している中、この分野における人材開発に関する研究はまだ十分ではなく、人材開発を担う管理職が苦慮している。そこで本発表では、近年の動向も踏まえ、統計プログラマーの人材開発プログラムを構築する方法について提案する。【方法】 ケンブリッジ大学が作成したBehavioural Attributes Framework（2017）における人材開発（People Development）に関する記述を参考に、人材開発を担う管理職が達成すべきレベルを設定する。また、関連スキルや経験を(1)Hard（またはTechnical）、(2) Soft、(3)Acquired、(4)Given Talentの4つに分類し、人材開発マトリックスを作成する。その人材開発マトリックスを用いて、各スキルや経験の優先順位を設定し、人材開発計画を立案する。【結果・考察】 異なる会社に属する統計プログラマーの人材開発に関わる管理職、および、アカデミアにおいて教育を担うメンバーにて検討班を構成し、提案する方法にて人材開発マトリックスを試作した。その結果、関係するスキルや経験を整理し優先順位をつけることでそれらを可視化し人材開発の方策に留意が必要なスキルも抽出することができた。人材開発に関わるメンバー（例えば、人材教育を担う現場のリーダーと人事部の教育担当者）間での認識をそろえる際にも有用であることが示唆された。またキャリア人材の採用や、組織改編等による部門としての専門性・責任範囲の明確化にも活用できることが期待できる。【結論】 医薬品開発に関する規制変更に伴う、統計プログラマーに求められるスキルや経験を人材開発マトリックスで整理することにより、優先順位付けや可視化が可能となり、人材開発計画立案をサポートすることが期待できる。

3-C-P-D3

治験アンバサダー(治験の適切な理解と患者の治験参加の意思決定を支援する取り組み)

○八木 伸高^{1,2}、松山 琴音³、野崎 憲真¹、星山 真澄⁴、大桃 慶子⁵、井上 貴博⁶

¹日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、²一般社団法人ピー・ピー・アイ・ジャパン、³学校法人日本医科大学、⁴メルクバイオフーマ株式会社、⁵シミックヘルスケア・インスティテュート株式会社、⁶シミック株式会社

目的

治験アンバサダープロジェクトは、医薬品の開発や治験について、製薬関連企業と患者・市民の相互理解を深めるため、教育・対話の場を提供する患者団体向け教育プロジェクトである。

方法

2022年、患者団体、アカデミア、複数の製薬関連企業で治験アンバサダープロジェクトを日本で開始した。本プロジェクトチームは、患者（患者団体代表者等）を対象に、EUPATIの協力で準備したクラスルーム型トレーニング等を実施した。トレーニングを受けた患者は、患者団体内で治験のアンバサダーとなり、患者・市民の治験認知度向上、治験啓発の方法を製薬関連企業とともに模索した。

結果

次の4ステップのトレーニングを完了した。1) 患者団体に治験アンバサダーを設置し、オリエンテーションを実施する。2) 治験アンバサダーを対象に、EUPATIの協力で準備したクラスルーム型トレーニングを実施する。3) 治験情報のアクセスに関するハンズオントレーニングを実施する。4) 治験アンバサダー活動の振り返りワークショップを実施し、治験認知度向上、治験啓発の方法を模索する。

次の成果が得られた。医薬品開発の基礎、医薬品開発への患者参画に関し、患者団体との意見交換を踏まえ専門的な内容を学べるトレーニングプログラムを実装した。

本プロジェクト実行にあたりいくつかの課題点を特定した。1) 他の同種の患者教育プログラムと比較した場合の特色、優位性の検討、2) トレーナーの要件や治験アンバサダーの認定制度の有無、認証母体、認定基準、3) 治験アンバサダーとなる患者団体の選出方法、4) 共催企業が自由に加入・脱退ができる仕組みづくり。

結論

医薬品の開発や治験において、製薬関連企業と患者との相互理解を深める日本における治験アンバサダープロジェクトの初年度トレーニングプログラムを完了した。患者の意見が反映された新しい治療をより早く患者に届けるため、医薬品開発への患者参画、患者の医薬品開発への正しい理解を促すことが重要である。

3-C-P-D4

病院実務実習前後に実施したアンケート調査による薬学生の治験及び臨床試験に対する理解の評価

○白石 ちひろ¹、小寺 真由美^{1,2}、太田 康之^{1,2}、武重 榮子²、南出 ちさと²、栗本 理恵²、佐藤 亜紀²、稲守 美保²、片岡 美沙紀²、小椋 透²、田丸 智巳²、岩本 卓也¹

¹三重大学医学部附属病院 薬剤部、²三重大学医学部附属病院 臨床研究開発センター

【目的】三重大学医学部附属病院（以下、当院）では、薬学生の病院実務実習の一環として治験教育を導入し、講義のみならず臨床研究コーディネーター(CRC)の業務の一環としての被験者対応、臨床開発モニターとの対応の見学等を実践している。本研究では、臨床研究開発センターにおける実習の取り組みを薬学生へのアンケートにより評価し、今後の治験及び臨床試験に関する教育の改善に繋げるものとする。【方法】2011年～2022年に当院で実習を行った薬学生240名を対象に、実習前後で治験及び臨床試験に対する理解に関するアンケート調査を行った。臨床試験の各相に関する記述回答を点数化し、理解度を評価した。実習前後での治験及び臨床試験に係わる言葉の理解度の評価にクロス集計を、前後比較にWilcoxonの符号順位和検定を用いた。p<0.05を有意差ありとした。【結果・考察】対象学生240名のうち、239名(99%)が「治験及び臨床試験」を聞いたことがあると回答した。主な情報源として、219名(90%)が「授業等の講義」と回答した。実習前のアンケートにおいて、第1-4相試験の内容について全て正しく回答した学生は52名(22%)であり、CRC業務を行うことが可能な職種として「誰でもなれる」と回答した学生は7名(2.9%)であった。CRCの業務内容に関しては、「治験を円滑に行うサポート」47名(20%)、「治験の説明」40名(17%)と理解が得られていた一方、「治験計画書の作成」40名(17%)と依頼者等の業務内容の回答もあった。治験及び臨床研究に係わる言葉の理解度に関しては、実習前より「被験者」「インフォームドコンセント」「プラセボ」は9割を超えていた。その他の言葉については、実習後の理解度は実習前より有意に上昇したが(p<0.001)、「負担軽減費」「追跡期間」「監査」「直接閲覧」においては実習後も「理解している」と回答した学生は8割に及ばなかった。大多数の学生が治験及び臨床研究に関する授業等の講義を受けている一方、実習前の理解は十分ではなかった。実習後にも学生が理解しにくいと感じている用語の説明をより丁寧に行い、学んだ知識を深い理解に導くことが効率的かつ有意義な実習に重要であると考えられた。本研究結果を鑑み、更なる実習内容の充実を図り、創薬や育薬の知識や重要性を次世代に繋げていく必要がある。【結論】治験実習により、治験及び臨床研究に係わる言葉やCRCの業務内容に対する理解の向上に寄与したと考えられた。

3-C-P-E1

観察研究のSDVはどこまで必要か—モニタリングを受け入れる医療機関の立場から—

○増井 和美、久保田 有香、齋藤 悦子、住吉 尚子、大上 美穂、鈴木 愛穂、大山 善昭

群馬大学医学部附属病院先端医療開発センター

【目的】リアルワールドデータの活用促進が進み、薬事承認申請や製造販売後調査への利用が活発化する一方、品質確保のため観察研究や製造販売後調査において診療録直接閲覧(SDV)を依頼されるケースが増えている。第三者(外部モニター等)によるSDV受入れ体制を整備するとともに、観察研究のSDVにおける研究対象者の個人情報保護の問題点を考察した。

【方法・結果】2019年3月から2023年7月の期間に群馬大学医学部附属病院臨床研究審査委員会に申請された他機関主導多機関共同観察研究199件のうち、モニタリング・監査に関する事項が研究計画書に記載されている32件を分類した。SDVを予定する研究が25件あり、そのうち16件は製薬企業等が資金提供者または共同研究者・代表者であった。アカデミア主体の観察研究においてもSDVを予定しているものが9件あった。大多数は同意取得を必須としていたが、第三者が診療録を閲覧する可能性について記載のないオプトアウト文書を用いるケースもあった。当院では観察研究についてはCRC支援がないため、臨床研究支援部門において研究対象者の把握が難しい。同意取得済みであることを確認し、対象者の取り違えのないよう個人情報保護に努めつつ省力的に対応できるよう、治験のSDVで使用している診療録閲覧制限機能やノウハウを利用した手順を整備した。

【考察・結論】人を対象とする生命科学・医学系研究指針では侵襲を伴う介入研究のモニタリング・監査への協力を研究機関の責務としており、医療機関はSDVを受入れる必要がある。SDV実施についての同意は必須と考えられるが、オプトアウトによる診療録閲覧については懸念が残る。「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点について(薬生薬審発0323第2号/薬生機審発0323第2号)」において、個人情報保護に関する配慮として「第三者(モニタリングを実施するモニター、監査を実施する監査担当者、規制当局等)が情報源に保管されている原資料等の閲覧をする可能性がある場合は、必要に応じて当該説明文書にその旨が記載されていることを確認する」とされている。これと同様の対応をレジストリー研究や製造販売後調査で広く行うとなれば医療機関には大きな負担となり、一律の対応には限界がある。個人情報保護、医療機関の負担を考慮した上でのリアルワールドデータの品質確保手法の確立が望まれる。

3-C-P-E2

民法改正による成年年齢変更の医薬品臨床研究対象者選択に与える影響

○堀川 尚嗣¹、船坂 龍善²、杉本 修治²、金子 周一¹

¹金沢大学大学院医薬保健学総合研究科情報医学開発講座、²金沢大学附属病院先端医療開発センターモニタリング・監査部門

【目的】2022年4月に施行された民法の改正により成年年齢が20歳から18歳に引き下げられた。この改正により、臨床研究の実施においては18歳と19歳が参加する場合に代諾者からの同意が不要となる等の影響があった。そこで成年対象臨床研究を実施するにあたり、研究対象者の年齢下限を一律に18歳に変更して問題はないか添付文書記載内容を基に調査した。また、添付文書上の成人とは15歳以上を示すが、それ以外の成人・小児等用法又は用量区分表記のある薬剤の有無も併せて調査した。

【方法】医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索webサイトを用いて、2023年5月末時点での添付文書の「警告」、「禁忌」、「効能又は効果」、「用法及び用量」、「重要な基本的注意」、又は「特定の背景を有する患者に関する注意」に関して16歳から25歳の間で区分付けのある薬剤、及び「骨端線」、「成長板」をキーワードとした調査を行った。

【結果・考察】「用法又は用量」の区分年齢を15歳以外で設定している医薬品はいずれも18歳を区切りとしており、用法又は用量の観点からは18歳以上を成年臨床研究の対象にすることで特に注意すべき点はないと考えられた。ただし、小児試験未実施の薬剤は、20歳未満への投与経験がない一方で15歳以上への投与が認められている。小児用医薬品開発の非臨床安全性試験ガイドラインでは、中枢神経系の発達と成長板の閉鎖は18歳以降にも起こりうるとしている。当局指示により、抗うつ剤を24歳以下の患者に投与する場合は自殺念慮・企図の増加リスクとベネフィットを考慮する必要がある。骨端線が閉じていない患者に対し、アバロパラチド酢酸塩及びテリパラチド投与は禁忌であり、コンドリアーゼ、エトレチナート、トレチノイン、タミバテロン、セルベルカチニブ、デノスマブ及びボソリチドの投与は慎重に期する必要がある。なお、フィナステリド、デュタステリド及びコンドリアーゼでは20歳未満での安全性及び有効性が確立されていない。特に神経系や成長・骨形成等に影響のある薬剤を使用した成年対象臨床研究を計画する際は、対象年齢下限を吟味し、場合によっては安全性に配慮した新たな選択基準を設定する必要があると考えられた。

【結論】成年対象臨床研究を計画する際には、対象下限年齢を一律に18歳とするのではなく、添付文書記載事項を確認した上で設定する必要がある。

3-C-P-E3

神経難病領域における研究への患者・市民参画(Patient and Public Involvement;PPI)の促進を目指したデュシェンヌ型筋ジストロフィー患者家族への実態調査

○原田 裕子¹、山本 理代¹、五郡 直也¹、高嶋 佳代²、有江 文栄¹、中村 治雅¹

¹国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床研究・教育研修部門臨床研究支援部、²京都大学iPS細胞研究所上廣倫理研究部門

【背景・目的】近年、本邦においても研究への患者・市民参画（PPI）の取組みは重視され、がんや難病をはじめとする疾患領域において、研究者が患者・市民と対話し臨床開発のプロセスに患者・市民の意見を活かした研究を計画する試みが進んでいる。PPIにより倫理的に配慮された研究の計画及び円滑な研究の実施につながり、患者等にとってより貢献される研究成果が創出されることが期待され、AMEDの活動を中心に、その必要性は周知されつつある。一方で、小児の神経難病領域において、患者家族にどの程度認知され、どの様にとらえているのか等について把握しきれていない。本研究では、研究へのPPI促進の課題及び改善が必要な事項を把握することを目的に、デュシェンヌ型筋ジストロフィー「以下、DMD」の小児患者の家族を対象にアンケート調査を行った。

【方法】患者レジストリRemudyの6歳～17歳のDMD患者の家族546名に無記名記入式の調査票を発送した。医薬品等の開発を目的とした治験及び臨床研究に対するPPIを対象とし、調査票の冒頭でPPIの具体例について説明した。実態・意識調査の結果から課題及び改善が必要な事項を抽出した。

【結果・考察】2022年11月24日～2023年3月26日に177名から回答を得た。うち6名はPPIではなく、被験者としての治験参加に関して回答しており、集計対象から除外した。PPIの活動に関する認知度は「内容まで知っていた」は16名（9.4%）にとどまり、「聞いたことがなかった」は81名（47.4%）と約半数を占めていた。参加経験は家族11名（6.4%）、患者7名（4.1%）にあり、内容は「来院スケジュール・評価内容の検討」が最も多かった。一方で、機会はあったが、参加に至らなかった家族は18名（10.5%）、患者は11名（6.4%）であり、理由は「内容や目的がよくわからない」、「本人に見せたくなかった」との回答も見られた。認知度は高くないものの取組みはされていたが、アプローチの方法に改善の必要があると示唆された。今後PPIに参加したいと「思う」又は「どちらかといえば思う」は157名（91.8%）と多くが前向きであり、今後の促進に期待はできた。自由記述欄では、治験情報を望む声、根本治療がないと切実な思いも寄せられた。その気持ちに寄り添ったPPIを検討していく必要がある。

【結論】本研究結果をもとに、患者のPPIに対する理解やその課題が明らかになったことから、この結果をもとに希少疾患領域でのPPI促進を図りたい。

3-C-P-E4

多重特異性抗体を用いた治験におけるサイトカイン放出症候群に対するトシリズマブの投与管理体制

○櫻井 美満¹、川岸 佐和子¹、田口 諒¹、金谷 有紗¹、井澤 駿¹、秋山 加菜¹、植野 かおり¹、諏訪 晶代¹、村松 幸²、柳澤 由紀²、村上 晴泰³、篠 道弘¹

¹静岡県立静岡がんセンター薬剤部、²静岡県立静岡がんセンター治験管理室、³静岡県立静岡がんセンター呼吸器内科

【目的】近年、一分子で複数の異なる標的に結合可能な多重特異性抗体の開発が進み、これらを使用した治験の数も増加してきている。既に承認されているブリナツモマブ等と同様に、これらの多重特異性抗体では副作用としてサイトカイン放出症候群（以下、CRS）の管理が必要となる。CRSの治療として用いられるトシリズマブは、適応上の問題から治験使用薬として依頼者提供となることが多いが、日勤帯のみならず夜間に緊急で払い出す可能性があるため、運用について他部署との調整等が必要となった。

【方法】院内でがん免疫療法ガイドライン等に基づいて作成されたCRS対応マニュアルに沿って、Grade2以上のCRSが出現し医師が必要と判断した場合には、トシリズマブを速やかに薬剤部から病棟へ払い出せる体制を整えた。トシリズマブの日勤帯および夜間当直帯使用分のオーダー方法、薬剤部からの払い出し方法、病棟での調製方法、調製記録が必要な試験についてはその記載方法について依頼者と交渉し、また院内の他部署と連携し取り決めを行った。トシリズマブの温度管理は薬剤部のみで行い、病棟に払い出し後に使用されなかったものについて再利用は不可とした。

【結果】当院での多重特異性抗体を用いた治験の受託は2020年度：1件、2021年度：2件、2022年度：4件であった。この間Grade2以上のCRSが出現し、ステロイド投与後に治験使用薬のトシリズマブの投与が必要となった事例は2件であった。いずれも夜間当直帯での払い出しが必要な事例であったが、マニュアル通りに払い出し、被験者に適切に投与された。

【考察】夜間に緊急で治験使用薬の投与が必要になった際、処方医や調剤者、調製者等に制約が生じるため、依頼者からの要望に対して医療機関側の実務に即した運用になるよう交渉することや、本治験に関わる院内スタッフとの連携や周知など細かな検討が必要になるが、円滑な治験実施のため重要な事項であると考えられる。

3-C-P-F1

一般病床で実施する臨床薬理試験 —臨床看護師による患者(被験者)管理—

○日比野 文代^{1,2}、高橋 千恵子²、出島 千絵²、佐藤 允紀²、加藤 はるか²、江本 かれん²、野口 志保²、平川 美久²、椎名 里帆²、諸星 北斗^{3,4}、池ヶ谷 佐織^{1,2}

¹昭和大学江東豊洲病院臨床研究支援センター、²昭和大学江東豊洲病院看護部、³昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座、⁴昭和大学統括研究推進センター

【背景】昭和大学江東豊洲病院は、臨床薬理試験の経験を有する。昭和大学は、病態時の薬物動態試験を、附属病院の一般病床で実施している。一般病床での実施は、臨床看護師との協働が困難である。過去の試験でも、診療科医師と臨床研究支援室スタッフ（CRC）で実施している。今回、受託した臨床薬理試験は、初めて肝機能障害患者へ投与すること、また治験使用薬の性質上、入院期間中に日常生活動作（ADL）への影響の懸念があったため臨床看護師による患者管理が必須であると判断し実施体制を整えた。【目的】一般病床で実施する臨床薬理試験における臨床看護師による患者管理体制の整備を行ったので報告する。【方法】看護管理者は、看護業務を行う臨床看護師の視点で治験実施計画書から問題点を抽出した。また、適切な人員配置をした。治験使用薬投与後の観察を健常人の薬物動態試験の結果を参考とし、臨床薬理専門医師に相談し決定した。治験実施計画書に規定されている「被験者の管理」の項目を指示簿の項目に対応させた。【結果・考察】看護師長は、病棟全体と臨床薬理試験のスケジュールを考慮し、各勤務帯に適切な人員配置をした。夜勤務者を通常の3名から4名体制にした。観察の時間は、健常人の薬物動態試験結果より、体内消失時間を考慮し、12時間後まで設定し安全性の確保をした。指示簿に対応させた項目は、「与薬」「安静度」「経口摂取（食事）（飲水）」「清潔」の4項目で、時間で管理するスケジュール表を作成し、「見える化」した。臨床研究に不慣れな臨床看護師にとって、指示簿に対応させた項目を設定したことは、臨床薬理試験へ参加する患者管理がスムーズであったと考える。また、看護師長による適切な人員配置は、安心して患者管理ができる体制であった。治験使用薬投与後の看護ケア立案は、臨床看護師にとって、初めての経験であったが、臨床研究に参加した患者管理の新たな視点を持つことができた。【結論】臨床看護師による患者（被験者）管理は、病態時の薬物動態試験を目的として入院した患者であっても、医療の視点を持ってアセスメントし看護ケアする意義がある。一般病床での臨床薬理試験実施時の臨床看護師の患者管理は、安全性の確保に寄与する。

3-C-P-F2

臨床研究企画・運営の負担に関するアンケート

○酒井 麻未^{1,2}、太田 有紀¹、木田 圭亮¹、武半 優子¹、大滝 正訓¹、小林 司¹、飯利 太郎¹、松本 直樹¹
¹聖マリアンナ医科大学薬理学講座、²IQVIAサービシーズ ジャパン株式会社

【目的】

研究者が臨床研究を行う際、順守すべき省令や指針をはじめ、多くの専門的な知識が必要である。その他、臨床研究に伴う院内手順の把握、作業分担者の確保など多くの課題がある。

これらの課題に対し、臨床研究コーディネーター（CRC）等補助人材の育成推進、研究に活用できる共通ツールの開発による効率化、部門・担当者間のコミュニケーション改善などの負担軽減対策を講じることにより臨床研究実施の一助となると考えた。具体的な負担軽減対策を検討するために、臨床研究の手順のうち、研究者やその支援者が何を困難とし、どのような補助を必要としているかを調査することを目的とした。

【方法】

聖マリアンナ医科大学、および大学附属病院所属者の中から、研究者、研究支援経験者、およびこれから研究やその支援を行おうとしている者を対象として、アンケート調査を行った。得られた回答は、研究実施者側と支援者側に分けて集計を行った。

【結果・考察】

書類作成や書類整理補助業務は、支援の依頼および支援の受託どちらのケースも多く、業務支援者の専門分野にも大きく影響しておらず、比較的分担が容易な業務であると考えられる。

その他、研究デザインなど、研究計画の初期段階の方針に関するアドバイスを求める意見や、事務手続きや問い合わせを繰り返す時間にストレスを抱えているという意見も見受けられた。

専門性の高い支援者に加え、研究者の目的を研究計画に落とし込む補助者が求められていることや、手続きに関わる時間の短縮も課題のひとつであると考えられた。

実施可能な支援は当然ながら支援者の専門分野に依るため、様々なスキルを持った人材の確保、もしくは育成が求められている。一方、支援を受けられない場合に研究者自身でどう対処するかという観点からも対策を検討する必要がある。今後この結果を元に、補助人材の育成推進、ツールの開発などを進める予定である。

【結論】

臨床研究の企画や運営のための手順の理解、およびそれらの業務を分担可能な人員は十分ではなく、臨床研究着手へのハードルを下げるためにも、臨床研究に関する知識の習得や理解が容易な環境および人員の育成が必要である。

3-C-P-F3

流行期(波)の新型コロナウイルス感染者数と、健康成人対象試験入院日における新型コロナウイルス核酸増幅検査(TMA検査)陽性率との関連性の検討

○小川 静香¹、大釜 陽一郎¹、林 由季子¹、本間 太一¹、菅 茂樹¹、花田 隆造¹、村上 晴美¹、矢澤 利枝¹、米村 拓磨¹、伊藤 一弥²、生島 一平¹、入江 伸¹

¹医療法人相生会墨田病院、²大阪公立大学大学院看護学研究科

【目的】

新型コロナウイルス感染症は2020年2月に指定感染症に指定され2023年5月に「5類感染症」へ移行した。それに伴い流行監視は「全数把握」から「定点把握」となっている。

流行期(波)として、第1波、第2波、第3波(2021年1月をピーク)、第4波(同年5月をピーク、アルファ株中心)、第5波(同年8月をピーク、デルタ株中心)、第6波(2022年2月をピーク、オミクロン株 BA.1 や BA.2 系統中心)、第7波(同年8月をピーク、オミクロン株 BA.5 系統中心)、第8波(同年12月をピーク、オミクロン株 BA.5やBQ.1 系統中心)が発生した。

2023年7月現在、各種ワクチンや治療薬が承認され、感染症対策も確立されつつあるが、定点把握下で多くの感染者数が報告され、新たな流行の危険に見舞われている。

墨田病院では感染症対策の一つとして、2020年12月から入院日に新型コロナウイルス核酸増幅検査(以下TMA検査という)を実施している。

流行期の感染者数と同時期の入院日TMA検査陽性率との関連性を検討し得られた情報は、今後の感染対策のために有用と考える。

そこで、当院が所在する東京都の陽性者数と、健康成人対象試験入院日におけるTMA検査陽性率との関連性を検討した。

【方法】

2020年12月から2023年2月までの入院日にTMA検査を受けた3362名を対象に、流行期別に陽性率を算出し、同時期の東京都感染者数との関連性について検討した。

【結果・考察】

入院日TMA検査陽性率を示す。

第3波0.85%(2/234)

第4波 0%(0/483)

第5波0.63%(3/473)

第6波1.27%(5/393)

第7波1.66%(5/302)

第8波0.99%(3/304)

東京都感染者数は、第4波から拡大傾向がみられ第7波が最多となった。

陽性率も同様の推移を示し、第4波では0%だったがその後上昇し第7波では1.66%と最高となった。

当院の健康成人対象試験では、被験者に対し十分な感染対策をお願いし、COVID-19が疑われる有症状者や濃厚接触者を入院予定者としていない。したがって陽性者の多くは、感染対策を実施したにも関わらず感染した無症候性陽性者と考えられる。

感染対策下で第6波や第7波の陽性率が上昇した主な理由として、感染力が強いオミクロン株の流行、それに伴う

3-C-P-F4

健康成人男性における『貧血のない鉄欠乏』の検討(第二報)

○本間 太一¹、大釜 陽一郎¹、小川 静香¹、林 由季子¹、菅 茂樹¹、古井 輝美¹、河野 優二¹、渡部 美由紀¹、杉田 裕美¹、伊藤 一弥²、生島 一平¹、入江 伸¹

¹医療法人相生会墨田病院、²大阪公立大学大学院看護学研究科

【目的】

健康成人対象試験を含む臨床薬理試験において、ヘモグロビン(Hb)値は重要な評価項目の一つである。

一般的には、Hb値を評価し、適格性(貧血の有無)や有害事象(貧血やHb減少など)を判定する。

一方、貧血だけでなく、鉄欠乏性貧血の前段階である潜在性鉄欠乏状態も把握する事は臨床的に重要である。

したがって採血量が多い試験や有害事象(貧血やHb減少)が予想される試験では、被験者の安全性を担保・評価する為には、“高率に鉄欠乏状態にあるものの、貧血に至る比率は高くなく潜在性鉄欠乏に留まっている『貧血のない鉄欠乏』”の評価も重要と考えられるが、貧血に至る比率は高くないため、Hb値での評価は難しい。

【方法】

Hb13.0g/dL(WHO貧血の診断基準参照)以上かつ健康男性と診断された20-45歳の1951例を対象として、『鉄剤の適正使用による貧血治療指針【第3版】(日本鉄バイオサイエンス学会)』を参考に、フェリチン値を基に3グループに分け、赤血球系項目(Hb他)、鉄関連項目(血清鉄、TIBC、フェリチン(Fer)、トランスフェリン飽和指数(TSAT))との関連性を検討した。

(1)潜在性鉄欠乏($\text{Fer} < 12\text{ng/mL}$)

(2)鉄の減少状態($12\text{ng/mL} \leq \text{Fer} < 25\text{ng/mL}$)

(3)正常域($25\text{ng/mL} \leq \text{Fer} < 250\text{ng/mL}$)

【結果・考察】

(1)潜在性鉄欠乏は全体の1.7%(33例)、(2)鉄の減少状態は4.0%(79例)、(3)正常域は94.3%(1839例)であった。

Hbの平均は(1)14.0g/dL、(2)14.7g/dL、(3)15.2g/dLと基準値(13.5~17.5g/dL)内であり、基準値内の割合は(1)84.8%(28例)、(2)94.9%(75例)、(3)97.9%(1801例)であった。

TIBCの平均は(1)393ug/dL(検査例数18例)、(2)355ug/dL(同41例)、(3)318ug/dL(同1051例)であった。

TSATの平均は(1)19.7%、(2)28.1%、(3)35.0%であった。

【結論】

WHOの貧血の診断基準では貧血と判定されない健康成人男性でも、鉄関連項目を測定することで鉄欠乏性貧血の前段階である『貧血のない鉄欠乏状態』を見出せることが我々の検討からも確認できた。

鉄の減少状態と潜在性鉄欠乏を合わせた『貧血のない鉄欠乏』の割合は、健康成人男性では5.7%であり決して稀とは言えない。

したがって採血量が多い試験、有害事象(貧血やHb減少)が予想される試験、臨床検査データが乏しい第1相試験などでは、鉄関連検査を実施することで、『貧血のない鉄欠乏状態』を把握でき、被験者の安全性をより担保・評価できると考えられる。

3-C-P-G1

日本における全例調査の実施状況の変遷と今後の課題・展望について

○若杉 直子、前田 英紀

明治薬科大学大学院レギュラトリーサイエンス研究室

【目的】

全例調査は市販後に医薬品を使用した全症例を対象とした使用成績調査であり、国内治験症例が少ない場合や、重篤な副作用の発現が懸念される医薬品において承認時の条件として付与され、実施される。これまで全例調査の実施状況については幾つかの研究がなされており、その実態や全例調査が安全対策として有用に機能しうることが報告されている。しかしながら、製薬企業が負担するコストや医療従事者の負荷といったリソースの観点や、観察研究としての限界に考慮し、より効率的な安全監視活動の実施方法についての検討が必要であることも示唆されている。

そこで、本研究では、承認条件として付与された事項や全例調査の規模・調査期間について調査を行い、全例調査の手法や運用の変遷、あるいは安全対策としての実効性について検討を行った。

【方法】

2000年4月から2020年3月までに日本で承認された医薬品のうち、承認条件や指示事項として全例調査が課せられた医薬品を対象とした。情報収集は、PMDAのウェブサイトや製薬企業のウェブサイト等の公開情報をもとに収集を行った。

【結果・考察】

2000年4月から2020年3月までに日本で承認された全例調査が課せられた医薬品277品目のうち、「一定の期間」あるいは「一定の症例数」といった限定条件での全例調査とされた医薬品を特定し、詳細な検討を行った。「一定の症例数」の限定条件が設定された医薬品において、当初設定された目標の症例数を大きく超えて実施された調査が少なからず存在していた。また、目標の症例数を収集しているにも関わらず、承認条件が解除されるまでの期間、当該医薬品の投与実態の把握や、追跡可能性を確保すること等を目的として症例登録を継続している医薬品も一定数存在した。

【結論】

希少疾病や抗悪性腫瘍薬においては、全例調査は、使用実態下における安全性を迅速かつ適切に把握・評価する手段として有益であると考えられる。しかしながら、研究の効率性の観点からは、目標症例数を過度に超えて情報を収集することは避けた方が良いと思われる。また、「国内治験症例が少ない」「重篤な副作用の発現が懸念される」医薬品において、全例調査が常に最適な安全監視の手法かどうかについては熟慮される必要があると考える。

3-C-P-G2

新薬の適応症の拡大におけるドラッグラグの要因の研究

○井上 実久、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】ドラッグラグの状況は、各成分が各国で初めて承認された日の差を算出した結果として示されることが多い。しかしこの方法では、初承認後の各薬剤の効能追加のラグを表現することができず、国民の健康アウトカムの観点からの機会損失の評価を行うことが難しい。本研究では、各国が承認した効能の相違を考慮し、効能ベースで日米および日欧のドラッグラグの状況を記述し、近年の動向やその要因を探索した。【方法】米国において2013年から2021年の間に初めて承認された医薬品データを、FDAのウェブサイトから収集した。診断用薬および同一成分薬が既承認の薬剤は除いた。対象となった376個の新薬に対して、2023年6月までに承認された効能追加を収集した。「併用」「治療歴」「年齢層」の条件追加は除外した。米国のこれらの承認効能について日本と欧州における承認の有無を調べた。これらの薬剤について、初回承認時と効能追加時の各極における申請日と日米・日欧間の申請ラグを収集した。抗がん剤については、各効能の市場規模の代替変数として、承認された効能が国内がん罹患数上位5位に含まれるかをダミー変数として収集した。解析にはStataMP15を用い、有意水準として $p < 0.1$ を採用した。【結果・考察】日米欧3極で承認を取得した薬剤は165薬剤、追加効能は92効能だった。3極で2つ以上の共通の効能を取得した薬剤は38薬剤で、追加効能は47効能だった。抗がん剤は18薬剤で、追加効能は32効能だった。日米欧3極で承認された薬剤について、初回承認 ($n=165$) と効能追加 ($n=92$) の申請ラグの平均を比較したところ、日米ラグ・日欧ラグともに、後から追加された効能の方が申請ラグが短くなることが確認できた。3極で複数の共通の効能を取得した38薬剤に着目し、後から追加された効能($n=47$)の申請ラグを被説明変数、各薬剤の初回承認時の申請ラグを説明変数とし回帰分析を行ったところ、日米ラグも日欧ラグも初回承認時の申請ラグと正に関係していた。分析対象を抗悪性腫瘍薬に限定し、がん罹患数ダミーを加えて分析したところ、日米ラグとがん罹患数ダミーが負に関係していた。【結論】効能追加申請に係るドラッグラグについても、企業のLCMの方針、対象疾患の特徴・地域差などが関係しており、また、最初の申請とは異なる戦略がとられている可能性が示された。

3-C-P-G3

国際共同治験参加するための近年の取り組み—日本人第1相試験実施の必要性に関する検討

○羽毛田 真弓、志田 有里、中島 彰仁、山田 賢雅

グラクソ・スミスクライン株式会社

【目的及び方法】

日本からの積極的な国際共同治験（Multi Regional Clinical Trial：以下、MRCT）参加推進のため、「国際共同治験開始前の日本人での第1相試験の実施に関する基本的考え方について（平成26年10月27日）」（以下、Ph 1の基本的考え方）を含む複数の通知が厚生労働省から発出されている。Ph 1を実施する主な目的は、被験薬のヒトでの初期忍容性及び薬物動態（PK）を評価することである。日本からMRCTに参加するためには、これら通知に従い、外国人Ph 1成績があったとしても原則日本人でPh 1を実施している。一方、「Ph 1の基本的考え方」には、MRCT参加前に日本人でPh 1を実施しないことが許容される場合もあると記載されているが、その事例は限られている。

昨今、新薬を早期に市場に届けるために、ヒト初回投与試験を含め開発の早期段階からMRCTとして治験を実施する機会が増えてきている。日本では、通知にある通りMRCT参加前に日本人Ph 1を実施することが基本となっているため、日本人Ph 1が存在しない場合、MRCTへの参加機会の減少及び参加遅延が生じ、欧米諸国と同時開発を進める障壁となっているケースも見受けられる。

日本人Ph 1を実施せずMRCTに参加した事例について、「Ph 1の基本的考え方」発出後の2014～2022年の事例を調査した。これらの開発品目事例をもとに、1) MRCT参加前の日本人の評価、2) MRCTに参加するための課題、3) 早期からMRCTに参加することのベネフィット等について考察した。

【結論・考察】

日本人Ph 1を実施せずにMRCTに参加したいくつかの事例を経験した。これらの事例より、非臨床情報及び外国人Ph 1の結果から検討した安全性情報、民族差の検討、同種同効薬を用いたMIDDによるPK特性及び用法用量の推定等、MRCTに参加するための事前検討が重要であると考えられた。また、日本人の安全性確認のための追加検討や詳細なPK評価等、日本のみMRCTのプロトコール改訂を実施した項目も存在した。

今後日本がMRCTに参加する機会はますます増加すると考えられる。非臨床及び海外情報から安全性の懸念や民族差が生じる可能性が低いと考えられる薬剤では、日本人で最初の臨床試験としてMRCTに参加し、日本人の安全性及びPKの評価ができる可能性もある。今後更なる事例蓄積が重要であり、欧米諸国と同時に国際共同開発及び上市ができることを推進したく、近年の取り組みを紹介する。

3-C-P-H1

血管透過性抑制分子Robo4の発現を促進する重症感染症治療薬の開発

○森田 真綾¹、米田 安希²、徳納 渚沙³、正木 辰実²、橋本 里菜⁴、高山 和雄⁴、吉岡 靖雄³、藤尾 慈¹、岡田 欣晃¹

¹大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野、²大阪大学薬学部臨床薬効解析学分野、³大阪大学微生物病研究所ワクチン創成グループ、⁴京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門

【目的】新型コロナウイルス感染症をはじめとする重症感染症に対する新しい治療薬の開発が急務となっている。これまでに、病原体の増殖や、免疫細胞の過剰な活性化を抑制する優れた治療薬が開発されてきたが、重症化病態や死亡率の完全な低減には至っていない。そこで我々は、血管透過性を抑制する新たな機序の治療薬を開発しようと考えた。本研究では、血管内皮細胞特異的に発現し、血管透過性を抑制するタンパク質Roundabout 4 (Robo4) に着目し、Robo4の発現を促進する戦略で、重症感染症を治療できるかを検討した。

【方法】CAG-stop^{fllox}-mRobo4マウスをマイクロインジェクション法により作製し、CDH5-Cre/ERT2マウスと交配させることで、タモキシフェン誘導性内皮細胞特異的Robo4過剰発現マウス (Robo4^{IEC}マウス) を作製した。Robo4プロモーターによりルシフェラーゼを発現する内皮細胞株を用いて、LoPac化合物ライブラリーをスクリーニングした。低分子化合物、リガンド、siRNA等で処理した血管内皮細胞やマウス臓器におけるRobo4発現量を定量的PCRにより解析した。リポ多糖 (LPS) 投与マウスの生存率を解析し、同マウスの血管透過性をエバンスブルー漏出量により評価した。新型コロナウイルスを感染させた気道チップ (血管内皮細胞と気道上皮細胞の共培養系) またはマウスを用いて、血管内皮バリア機能と生存率をそれぞれ解析した。

【結果・考察】マウスにおける血管内皮細胞特異的なRobo4の過剰発現は、LPS処理マウスの血管透過性と死亡率を抑制した。化合物スクリーニングを用いたシグナル伝達系の解析から、Robo4の発現が、ALK5-SMAD2/3とALK1-SMAD1/5の2つのシグナル伝達系により正と負に制御されることが示された。さらにALK1阻害剤は、マウスの肺におけるRobo4発現の促進を介して血管透過性を抑制し、LPS処理マウスの死亡率を低下させた。さらに、ALK1阻害剤は、新型コロナウイルスが誘導する血管内皮バリアの破綻とマウスの死亡を抑制した。

【結論】Robo4発現の促進は、重症感染症における血管透過性と死亡率を抑制する効果的な戦略であることが示された。Robo4発現を促進する化合物は、重症感染症に対する新たな治療薬となることが期待される。

【参考文献】 Morita M, et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023; 120(3):e2213317120.

3-C-P-H2

マルチオミックス解析による家族性大動脈瘤・解離の素因解明:カルシウム輸送経路の障害に起因する大動脈脆弱化

○富田 翔大¹、石間 環¹、澤城 大悟¹、永井 良三²、相澤 健一³

¹自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門、²自治医科大学、³自治医科大学附属病院 臨床薬理センター 薬毒物・オミックス解析室

【目的】我々は先行研究において、平滑筋ミオシンをコードするMyh11遺伝子の1256番目のリジン残基(K1256)欠損を有する家族性大動脈瘤・解離モデルマウスを樹立した。その結果、大動脈の脆弱化などの病態が明らかになったものの、K1256変異が大動脈解離を引き起こす素因の究明には至らなかった。そこで、本研究ではマルチオミックス解析（トランスクリプトーム解析+メタボローム解析）を駆使し、網羅的かつシステマティック解析を行い、Myh11変異マウスにおける大動脈解離の素因となる病的変化を同定した。

【方法】Myh11 K1256ホモ欠損型マウスとヘテロ欠損型マウス及び野生型マウスの大動脈を対象とし、RNAシーケンスから得られたトランスクリプトームデータのパスウェイ解析及びメタボローム解析を行った。

【結果・考察】Myh11 K1256ホモ欠損型マウスとヘテロ欠損型マウスに共通して22ものパスウェイが減少していることを突き止めた。さらに、そのうち19パスウェイは膜タンパクに関連するものであった。それら19パスウェイにはカルシウム輸送経路が含まれており、細胞質内のカルシウムイオン濃度を上昇させる仕組みに障害があることが明らかになった。さらに、NAD⁺を基質としたADPリボースとニコチンアミドを合成する酵素の発現がMyh11 K1256ホモ欠損型マウスで低下していた。また、メタボローム解析によって、Myh11 K1256ホモ欠損型マウス大動脈においてニコチンアミドが減少していることが判明した。したがって、NAD⁺と同時に合成されるADPリボースもMyh11 K1256ホモ欠損型マウスで低下していると考えられる。ADPリボースは一過性受容体電位型チャネルを刺激しカルシウムの取り込みを促進するため、Myh11 K1256ホモ欠損型マウスではカルシウムの流入経路が減衰していると考えられる。また、細胞膜の支持機構にも障害があることがトランスクリプトーム解析から明らかになった。このことから、タンパク発現の足場が脆弱化し、カルシウム輸送タンパク発現が低下した可能性がある。

【結論】本研究で、トランスクリプトーム解析とメタボローム解析を駆使し、データ駆動型マルチオミックス解析を行い、Myh11 K1256ホモ欠損型マウスにおいてカルシウム輸送経路に障害があり、これが大動脈解離の素因となることが明らかになった。

3-C-P-H3

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)の肝細胞癌に対する抗腫瘍作用

○武半 優子¹、小林 司¹、大滝 正訓¹、太田 有紀¹、木田 圭亮¹、原 雅樹²、飯利 太郎¹、松本 直樹¹

¹聖マリアンナ医科大学薬理学、²たまプラーザはら内科・消化器クリニック

【目的】神経ペプチドである下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) は多様な生理活性をもち、免疫系の調節や血管拡張因子としての役割がある。また様々な腫瘍の病態を修飾することから、治療の手がかりとして注目されている。肝細胞癌 (HCC) は再発率の高い予後不良の癌腫で、副作用の少ない有効な化学療法薬は少ない。これまで患者由来のHCC組織においてPACAPおよびその受容体 (PACAP1, VPAC1 そしてVPAC2)の発現を確認しているが、その役割についての詳細は不明である。本研究では、PACAPのHCCに対する作用を明らかにすることを目的とした。【方法】HCC細胞株のHepG2 およびHuh7にPACAP-38 (10^{-12} M– 10^{-8} M) を添加して培養後 (24h, 48h, 72h)、細胞増殖反応をMTS法で検討した。アポトーシスはヒストン複合型DNA断片をELISAで解析した。アポトーシス関連蛋白 (Caspase3、BclxL) およびGPCRを介したセカンドメッセンジャーに与える影響をウエスタンブロットで検討した。【結果・考察】PACAPの生体内濃度に近似する 10^{-11} Mまたは 10^{-10} Mは培養48hでHepG2およびHuh7の細胞増殖を有意に抑制した。またアポトーシスの増加とBclxLの発現低下およびcaspase3発現の増加も認め、HCC細胞増殖の抑制はアポトーシスに起因することが示唆された。【結論】以上の結果より、PACAPはHCC細胞のアポトーシスを誘導し、がん細胞増殖の抑制に働くと考えられた。

3-C-P-H4

取り下げ

○

3-C-P-H5

バルプロ酸の胎内曝露は中枢性感作と痛覚感受性の増大を引き起こす

○吾郷 由希夫¹、田原 孟²、今戸 瑛二³、歌 大介⁴、田熊 一徹⁵、久米 利明⁴、古武 弥一郎²、浅野 智志¹

¹広島大学大学院医系科学研究科(歯)細胞分子薬理学、²広島大学大学院医系科学研究科(薬)生体機能分子動態学、³広島大学大学院医系科学研究科(歯)歯科麻酔学、⁴富山大学学術研究部薬学・和漢系応用薬理学、⁵大阪大学大学院歯学研究科薬理学

【目的】自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) は、社会性やコミュニケーションの障害、反復的な行動等を中核症状とする神経発達障害の一つであるが、感覚刺激に対する感受性の変化が認められる。特に非侵害性刺激による強い痛み (アロディニア) は、ASD 患者のQOLを大きく損なう要因であるが、その病態分子基盤は未解明である。本研究では、疼痛制御の観点からASDの病態メカニズムを明らかにすることを目的に、ASDモデル動物の痛覚感受性変化に関する行動薬理的、また電気生理学的検討を行った。【方法】環境要因に基づくASDモデルとして広く応用されている妊娠期 (12.5日目) への抗てんかん薬バルプロ酸投与マウスを用いた。離乳後、オスの産仔を実験に供した。対照群 (コントロールマウス) には、妊娠12.5日目に生理食塩水を投与した。機械刺激性疼痛試験としてvon Freyテストを、熱刺激性疼痛試験としてホットプレートテストを行った。また、脊髄後角細胞からのin vivo細胞外記録法により、痛覚情報伝達に関する電気生理学的解析を行った。【結果・考察】胎生期バルプロ酸投与マウスは、コントロールマウスと比べて、4週齢そして8週齢においてともに、熱性痛覚過敏と機械的アロディニアを示し、またカプサイシンの後肢足底への皮下投与による疼痛反応も増強していた。本マウスの脊髄後角において、ionized calcium binding adapter molecule 1 (Iba1)陽性細胞の数や蛍光強度、細胞面積が増加しており、ミクログリアの活性化が示唆された。電気生理学的検討から、胎生期バルプロ酸投与マウスの脊髄後角表層において、コントロールマウスではみられない自発発火を示す細胞が観察され、またvon Freyフィラメント刺激により誘起される発火頻度がコントロールマウスに比べ有意に増加していた。【結論】以上の結果から、胎生期のバルプロ酸曝露は、マウスにおいて幼若期から持続的な痛覚感受性の異常を引き起こすこと、また疼痛行動と相関する脊髄 (中枢神経) レベルでの神経細胞応答の変化 (中枢性感作) が認められた。胎生期バルプロ酸投与マウスは、社会性行動の低下や認知機能障害も示しており、今後ミクログリアの活性化との関連性も含め、ASDでみられる痛覚感受性変化の分子メカニズムを明らかにしていきたい。