

1-C-001-1

当院での腫瘍循環器外来開設から4年間で見てきた新たな役割と課題

○木田 圭亮

聖マリアンナ医科大学 薬理学

2017年に日本腫瘍循環器学会が設立され、2018年11月に学術集会在開催されるなど、がんと循環器の両者が重なった領域に対し、がん患者における循環器疾患の治療ならびに心毒性に対する最善の医療の確立に向け、注目されている。当院でも腫瘍に関する他科からの依頼に対し、対応した担当医によりその後の管理が異なり統一した診療ができていないこと、フォローする外来がないなどの問題があり、2018年4月に腫瘍循環器外来を新設し、循環器内科の専門外来として、腫瘍に関わる全ての科との連携を行なっている。特に当院では乳腺外科からの依頼件数が多いのが特徴で、外来患者の約半数を占めている。これまでに院内勉強会の開催、院内ルールや検査フローの調整などをして円滑な連携が可能となった。学術面では多施設共同研究にも積極的に参加し、日本からのエビデンスを発信すべく、データを蓄積している。現状の課題としては、薬剤性心筋症において確立したリスク予測因子や予防法がないこと、がん患者に対する心臓リハビリテーション（CORE）、次世代の腫瘍循環器医の育成など山積している。また、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬をはじめ、新薬が続々と登場しており、これらの心血管系への影響も不明な点が多く、病態解明や治療法の開発など臨床薬理学の役割は大きい。今回は、腫瘍循環器外来開設から4年間で見てきた新たな役割と課題について報告する。

1-C-001-2

ドキソルビシン心毒性に対するコルヒチンの効果

○坪田 圭介^{1,2}、西中 諒^{1,2}、植田 真一郎¹、松下武藤 明子¹

¹琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学講座、²琉球大学医学部医学科

【背景と目的】

高い細胞殺傷性があることから抗がん薬として頻用されるドキソルビシン(Dox)は、心毒性による心不全発症や治療中断の問題がある。細胞の増殖や骨格変化を制御する小分子量Gタンパク質RhoA, Rac1の心臓における活性化は、心不全に関連し、Dox心毒性の機序の一つとして考えられる。以前より我々はコルヒチンの、動脈硬化やCOVID-19重症化などの炎症性疾患に対する効果を基礎・臨床研究で検討しており、本研究ではDox心筋細胞障害に対する効果を細胞実験で検討し、コルヒチンのDox心毒性抑制の可能性を探る。

【方法】

培養細胞はラット心筋芽細胞H9c2を用いた。使用濃度決定のため、24時間Dox処置による用量生存曲線およびF-アクチンの免疫蛍光染色を行った。DoxによるRhoA, Rac1の活性化とコルヒチンの抑制効果は細胞膜分画ウエスタンブロッティングおよび免疫蛍光染色で評価した。Doxによる心筋細胞の器質的変化とコルヒチン処置効果を筋原線維構成タンパク質 α アクチニンの配向性で確認した。

【結果】

Dox濃度 1×10^{-6} Mは、24時間Dox用量生存曲線での生存率61.7%であり、F-アクチンが減少し始める濃度であったので、本濃度を用いた。Dox処置はRhoA, Rac1を活性化し、コルヒチン 1×10^{-8} M前投与はそれらを抑制した。Doxにより α アクチニンはその配向性が失われたが、コルヒチン前処置はそれを防止した。

【結論】

コルヒチンはドキソルビシンによる小分子Gタンパク質活性化、心筋障害を軽減でき、ドキソルビシン心毒性の予防・治療法として有望である。

1-C-O01-3

高齢者心不全へのSGLT2阻害薬の使用経験

○瀧澤 栞、佐藤 如雄、鈴木 規雄、出雲 昌樹、石橋 祐記、原田 智雄、明石 嘉浩

聖マリアンナ医科大学 循環器内科

超高齢化社会を迎え、「心不全パンデミック時代」と言われ社会問題となっている。近年新たな心不全治療薬が相次いで臨床応用され注目を集めている。その一つが糖尿病治療薬として開発されたSGLT2阻害薬である。2015年に糖尿病患者に対する心血管イベント抑制効果が初めて報告され、2019年には糖尿病の有無に関わらず左室駆出率（LVEF）の低下した慢性心不全患者の心血管イベントを抑制することが報告され、糖尿病治療薬としてだけでなく、新たな心不全治療薬となることが示された。そして2022年には、これまで確立した治療法がなかったLVEFの保たれた慢性心不全患者において心血管イベントを抑制することが報告され、更に注目を集めている。心不全患者は入退院を繰り返すことにより徐々に身体機能が低下することが知られている。特に高齢者においては心不全入院をすることで、身体機能のみならず認知機能も低下し、自宅への退院が困難となるため、心不全入院の予防は予後改善のみならずQOL維持のためにも重要である。しかし日本糖尿病学会から、75歳以上の高齢者、あるいはそれ以下の年齢でも老年症候群(サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など)を伴っているような症例は、ケトアシドーシス等のリスクがあるためSGLT2阻害薬は慎重投与と注意喚起がされており、本邦での高齢者への使用経験はまだまだ少ない。今回我々は心不全入院中にSGLT2阻害薬を導入した88症例を後ろ向きに検討した。平均年齢は 69 ± 13 歳、BMIは 24 ± 5 、LVEFは $33 \pm 15\%$ （うちLVEF $\geq 50\%$ は13名、15%）、糖尿病合併は48人(55%)であった。59人(67%)が65歳以上の高齢者であり、33人(37%)が75歳以上の後期高齢者であった。BMI18.5未満の低体重症例は11人(23%)であった。入院およびその後の外来経過中にケトアシドーシスは認めなかった。経過中にSGLT2阻害薬を中止した症例は3人(3%、うち低血糖が1人(1%)、尿路感染症が2人(2%))のみであった。高齢者や低体重の心不全症例においても安全にSGLT2阻害薬を導入可能であった。

1-C-O01-4

LVAD装着患者におけるワルファリン維持投与量決定と遺伝子多型およびアミオダロン投与量の関連

○齊藤 茉莉佳¹、前田 真貴子^{1,2,3}、牧口 実咲¹、伊藤 仁人⁴、世良 英子⁵、佐村 高明⁴、大谷 朋仁⁵、吉岡 大輔⁴、宮川 繁⁴、坂田 泰史⁵、藤尾 慈⁶、大阪大学ワルファリン適正使用 研究グループ^{1,4}

¹大阪大学薬学部臨床薬理学分野、²大阪大学医学部分子医薬学講座、³大阪大学医学部未来医療開発部、⁴大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 心臓血管外科学、⁵大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学、⁶大阪大学薬学部臨床薬効解析学分野

【目的】

ワルファリンは治療有効域が狭い上、至適用量の個人差が大きいため、出血を始めとする副作用が現れやすい。また、アミオダロンとの併用によりワルファリンの作用を増強する。これまで体外循環装置を装着していない患者 (Non-ECD) を対象に遺伝・環境要因を含む投与量予測式が複数報告されている。本研究では *CYP2C9* 及び *VKORC1* 遺伝子多型に加え、アミオダロン投与量がワルファリン投与量に及ぼす影響について、体外循環装置装着 (LVAD) 患者を対象に解析した。

【方法】

大阪大学ゲノム倫理委員会で承認された「遺伝子多型および臨床情報を用いたワルファリン予測式の有用性評価」研究及び将来の研究への参加に同意したLVAD患者を対象に観察研究を行った。*CYP2C9* 及び *VKORC1* 遺伝子多型は市販のキット (Applied biosystems) を用いて判定した。また、アミオダロン投与量等を含む対象患者の臨床情報を用い、各因子がワルファリン投与量に及ぼす影響を解析した。Non-ECDを対象にInternational Warfarin Pharmacogenetics Consortium によって構築された予測式を用いて算出した投与量 (CWD) と実際の投与量 (AWD) から平均平方二乗誤差 (RMSPE) を用いて、当該予測式のLVAD患者への応用の可否を検討した。有意差の判定基準は0.05とした。

【結果】

AWDとCWDの差について、AWDの20%以内であった患者の割合は、LVADとNon-ECDで有意差はなく (%; LVAD, 40.7, Non-ECD, 49.6, $p=0.18$)、RMSPEも同程度であった (%; 41.0, 37.0)。アミオダロンの影響について、アミオダロン 200mg/日以上 (高用量) 群、200mg/日未満 (低用量) 群及び併用しなかった群の平均AWD (mg/日; 2.2 ± 0.8 , 2.6 ± 0.9 , 3.4 ± 0.8) と平均CWD (mg/日; 3.0 ± 0.8 , 2.6 ± 0.8 , 3.4 ± 0.8) の差を比較したところ、高用量群においてのみ有意差を認めた (t-test, $p < 0.01$)。

【結論】

Non-ECDを対象に構築された投与量予測式は、LVAD患者においても有用であると思われる。しかしながら、アミオダロン高用量群においては、AWDとCWDの乖離が大きく、アミオダロンの項を含む予測式については再考が必要と考えられた。

1-C-001-5

高カリウム血症合併心不全患者におけるガイドライン推奨用量以下の薬剤使用と心不全入院の関連性について

○神田 英一郎¹、Rastogi Admin²、室原 豊明³、Lensen Eva⁴、Agiro Aby⁵、Khezrian Mina⁶、Chen Genshi⁶、森田 奈瑠⁷、Pollack Charles⁸

¹川崎医科大学腎臓・高血圧内科学、²David Geffen School of Medicine at the University of California Los Angeles, Los Angeles, United States of America、³名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科、⁴AstraZeneca, Gothenburg, Sweden、⁵AstraZeneca, Wilmington, United States of America、⁶AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom of Great Britain & Northern Ireland、⁷アストラゼネカ株式会社メディカル本部、⁸University of Mississippi School of Medicine, Jackson, United States of America

【目的】高カリウム血症（HK）は心不全（HF）患者においてRAAS系阻害剤（RAASi）のガイドラインに則った治療（GDMT）を達成する上で障壁となっている。そのため、国際的なHFガイドライン（GL）において、RAASiの適正化のためにHK管理として新規カリウム吸着剤の使用を推奨している。【方法】本観察研究は米国（Optum MarketClarity）と日本（Medical Data Vision）のデータを使用した。ヨーロッパにおけるデータ抽出は進行中である。対象は、2019年7月から2021年7月（米国）、または2020年5月から2021年9月（日本）にHF診断を受け、Index HKイベント（ICD-10 E87.5 または血清カリウム値 $>5.0\text{mmol/L}$ ）を有する患者とした。また、今回の解析におけるRAASiはAngiotensin-converting enzyme inhibitors（ACEi）とAngiotensin-receptor blocker（ARB）とし、HKイベントを起こした直後の用量について、各地域のGDMTターゲット用量に応じて記述した。そして、マッチングなしのカプランマイヤー法を使用し、3か月時点のHF複合アウトカム（HF入院・緊急受診）をHKイベント後のRAASiのターゲット用量に対して50%以上、および50%未満に分けて記述した。【結果・考察】30,985名（米国）、24,977名（日本）の患者が組み込まれ、平均年齢は69.1歳（米国）、76.7歳（日本）、男性の割合は53%（米国）、61%（日本）であった。Index前にHK既往を有する割合は42%（米国）、31%（日本）であり、HKイベント前にACEiは20%（米国）、6%（日本）、ARBは12%（米国）、20%（日本）で使用されていた。Index時にRAASiを使用していた患者のうち30-40%がHKイベント後にRAASiを中止、もしくは減量されていた。また、Indexから3か月以内に新規カリウム吸着剤が使用されていた割合は1%未満であり、3か月時点でのHF複合アウトカムのリスクは、GDMTターゲット用量に対するRAASiの用量が50%以上の患者と比較して、50%未満の患者において有意に高かった。【結論】RAASi療法の用量を維持し、新規カリウム吸着剤を用いるHK管理がGLで推奨されているにも関わらず、カリウム吸着剤の使用は少なかった。代わりとして、HKイベント後にRAASi治療の中止、もしくは減量が行われていた。また、GDMTターゲット用量の50%未満のRAASi療法は、重篤なHFアウトカムの高いリスクと関連が見られた。本研究は、HF患者のより良い臨床転帰を達成するために最適なRAASi療法とHK管理の必要性を強調している

1-C-O02-1

急性腎障害発症が及ぼすSOX療法の予後への影響

○田中 拓実、河津 真治、伊藤 由佳子、柴田 敏之

京都薬科大学薬学部薬物動態学分野

【目的】大腸癌化学療法時の急性腎障害発症によって、抗癌剤の減量や中止を余儀なくされ、適切な癌治療を受けることが困難な状況に至ることが問題となっており、予後への影響が懸念されている。本研究では、大腸癌化学療法の一つであるS-1とオキサリプラチン(L-OHP)を併用するSOX療法に着目し、急性腎障害発症時における抗癌剤体内動態への影響について、母集団薬物動態解析を行い、癌治療の予後に関わる因子と化学療法完遂に有用な用量基準について、大腸癌モデルラットを用いて検討した。

【方法】Wistar系雄性ラットに1,2-ジメチルヒドラジン(DDP)を週3回隔日で皮下投与し、1%デキストラン溶液を1週間摂取させたものを大腸癌モデルラットとして実験に用いた。その後、腎動静脈を30または60分間クランプを用いて虚血再灌流を行い、腎障害モデルラットを作製した。KDIGO診療ガイドラインによるAKI診断基準と病期分類に従って腎障害モデルラットをStage1から3に分類した。対照群および腎障害群(Stage1-3)に、S-1(テガフルール:2 mg/kg)を経口、L-OHP(5 mg/kg)を急速静脈内投与し、所定の時間に血液、尿サンプルを採取した。試料中の白金、及び薬物濃度をLC-MS/MSにて、血清クレアチニン(sCr)値はラボアッセイTMクレアチニンを用いて測定した。これらのデータについて、Phoenix NLMETMver8.3を使用して母集団薬物動態解析を行い、sCr値との関連性を検討した。

【結果・考察】テガフルールの最高血漿中濃度到達時間は、腎障害群で対照群に対し約2.2倍延長した。白金の血漿中濃度時間曲線下面積(AUC_{0-24h})は腎障害の程度に応じて上昇する傾向が見られ(対照:8.8±2.1、Stage1:18.6±8.7、Stage2:33.2±42.3、Stage3:48.9±13.8 μg*hr/mL)、累積尿中排泄量は低下した。母集団薬物動態解析から白金の分布容積およびクリアランスとsCr値との間に相関が認められた(各々、r=-0.697(p<0.01)、r=-0.672(p<0.05))。

【結論】急性腎障害発症時の大腸癌患者においてSOX療法を施行する際、癌治療を適切に行うためには、sCr値を活用した至適用量設定が必要であることが示唆された。

1-C-O02-2

口腔扁平上皮癌の腫瘍抑制遺伝子CYLD発現低下・予後不良患者に対する新規薬物治療の確立

○金丸 歩美¹、末永 尚輝¹、甲斐 美水¹、連川 奏恵¹、高野 佳奈子¹、小関 利弥¹、馬場 悠輔¹、米丸 興¹、内野 翔太¹、神力 悟²、齋藤 秀之^{1,3}、城野 博史^{1,3}

¹熊本大学大学院薬学教育部臨床薬物動態学分野、²熊本大学大学院生命科学研究部臨床病態解析学講座生体情報分析医学分野、³熊本大学病院薬剤部

【目的】腫瘍抑制遺伝子CYLDの発現低下は、口腔扁平上皮癌（OSCC）患者の不良な生命予後の要因となるが、CYLD発現低下・予後不良症例に対する有効な治療法は未だ存在しない。本研究では、CYLD発現低下OSCC患者に対する新規治療法を確立することを目的とし、分子病態解析に基づく治療標的分子の同定を試みた。

【方法】siRNA導入により口腔癌細胞のCYLD発現を低下させ、プロテオーム解析によるタンパク質発現の網羅的解析を行い、CYLD発現低下時の悪性化の要因となる細胞シグナルの同定を試みた。同定されたシグナルを阻害する分子標的薬の腫瘍抑制効果を、細胞生存率や上皮間葉転換（EMT）様変化への影響、さらに異種移植モデルマウスを用いて評価した。

【結果・考察】CYLD発現低下細胞は、現在OSCCに適応のある抗癌剤（cisplatin、5-FUなど）に対して耐性を示し、細胞遊走能亢進等の結果からEMT様の形質変化を示した。プロテオーム解析の結果、CYLD発現低下細胞において上皮成長因子受容体（EGFR）やその下流のシグナルが過剰に活性化していることが明らかとなった。そこで、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）であるgefitinibを添加すると、CYLD発現低下細胞の細胞生存率が著しく低下し、併せてEMT様変化も同時に抑制された。さらに、CYLD発現低下細胞を移植した異種移植モデルマウスにおいても、gefitinib投与により腫瘍体積の著しい縮小が確認され、結果として生存期間が有意に延長した。

【結論】CYLD発現低下症例は、抗癌剤耐性や浸潤・転移により生命予後不良となるが、新規治療薬としてEGFR-TKIが有効である可能性が示された。

1-C-O02-3

モガムリズマブ投与患者における重篤な皮膚障害の発症に関連するバイオマーカーの探索研究

○中森 瑞季¹、頭金 正博¹、片山 早紀¹、柴田 侑裕¹、楠本 茂²、野坂 生郷³、今泉 芳孝⁴、末廣 陽子⁵、宇都宮 與⁶、上田 龍三⁷、石田 高司⁷、石塚 賢治⁸

¹名古屋市立大学大学院薬学研究科 レギュラトリーサイエンス分野、²名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科、³熊本大学病院 血液内科、⁴長崎大学病院 血液内科、⁵国立病院機構 九州がんセンター 血液内科、⁶公益財団法人慈愛会 今村総合病院 血液内科、⁷名古屋大学大学院医学系研究科 分子細胞免疫学、⁸鹿児島大学病院 血液膠原病内科

【目的】モガムリズマブ (Mog) は日本発の抗CCR4モノクローナル抗体であり、成人T細胞白血病リンパ腫 (ATL) 等の患者に対する治療薬である。本剤での治療に際し、Stevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症 (SJS/TEN) 等の重篤な有害事象が報告されており、これらの発症リスクを予測するバイオマーカーの同定は喫緊の課題である。一方、アロプリノール等の低分子医薬品により発症するSJS/TENについては、特定のHLAアレルの関連が示されている。これらより、本研究ではMog投与による皮膚障害発症に関連するゲノムマーカー (HLA) の探索を目的とした。【方法】複数の研究連携施設においてMogの投与を受けたATL患者を対象とし、後方視的解析を行った。CTCAE v5.0でGrade 2以上の皮膚及び皮下組織障害を認めた患者を発症群、Grade 1以下の患者を対照群とした。患者ゲノムDNAを用いて*HLA-A, B, C, DPB1, DQB1, DRB1*アレルを同定し、発症群に関連するアレルをFisherの正確検定にて探索した。探索したアレルに加えて患者背景因子を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科及び各参加医療機関での研究倫理委員会の承認を得た。また、全ての解析対象患者から文書による同意を得て実施した。【結果・考察】男性74、女性61、合計135人のATL患者を対象とした。年齢中央値は67歳(範囲: 37- 87歳、年齢情報1人欠損)、急性型95、リンパ腫型20、慢性型14、くすぶり型3人であった(病型情報3人欠損)。単変量解析の結果、*DRB1*14:05(+)*(n=8)のみが発症群66/135人と関連する可能性が示された(オッズ比[OR]: 7.97, 95%信頼区間[CI]: 1.05-181.69)。次に*DRB1*14:05(+)*、性別、年齢(> 70 vs ≤ 70 歳)、臨床病型を変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った(n=131)。結果、*DRB1*14:05(+)*(OR: 10.48, 95%CI: 1.13-97.14)及び、非リンパ腫型(OR: 4.74, 95%CI: 1.43-15.72)が有意に発症群と関連した。つまり患者背景因子を平準化した解析で、*DRB1*14:05*アレルの有無は、Mog投与による、grade 2以上の皮膚関連有害事象発症の、独立した有意なリスク因子であることが示された。【結論】*DRB1*14:05*アレルを有する患者は、Mog関連の皮膚障害発症にリスクを有する可能性が示唆された。より多数例での検証的解析、及び他の本剤対象疾患での解析が望まれる。

1-C-O02-4

免疫チェックポイント阻害薬の効果予測バイオマーカーの探索

○五嶋 翼^{1,7}、大熊 遼太郎¹、家口 勝昭^{2,6}、大西 伸幸^{2,6}、堀池 篤¹、辻 まゆみ³、木内 祐二^{3,4}、内田 直樹^{5,6}、小林 真一⁶、藤代 準⁷、角田 卓也¹、和田 聡^{1,2,6}

¹昭和大学医学部 内科学講座腫瘍内科学部門、²昭和大学臨床薬理研究所 臨床腫瘍診断学、³昭和大学薬理科学研究センター、⁴昭和大学医学部薬理学講座 医科薬理学部門、⁵昭和大学医学部薬理学講座 臨床薬理学部門、⁶昭和大学臨床薬理研究所、⁷東京大学医学部附属病院 小児外科

【目的】現在行われているがん治療の中で、進行がんの根治を期待できる手段は免疫療法がメインとなる。しかし、その免疫療法（免疫チェックポイント阻害薬(ICI)）の有効症例はコンパニオン診断薬として使用されている micro satellite instability(MSI) がhighの症例においても3~4割程度であり、現在新たなターゲットだけでなく、有効症例を予測するバイオマーカーの同定や治療効果を上乘せする治療薬の開発が求められている。【方法】当院でICIが投与された様々ながん患者から得られたICI投与前の血液検体をフローサイトメトリー(FCM)で解析し、全生存期間(OS)との関連を検討し、ICIの有効症例を予測するバイオマーカーの探索を行った。【結果】PD-L1+CD14+の単球が増加している症例ほど有意にOSが短いことが判明し、報告した。今回さらに解析を進め、ICI単剤投与が行われた肺がん症例において、単球を3分画に分けて、そのPD-L1の発現とOSとの間に関連が見られることが判明した。単球はCD14とCD16の発現の程度により、Non-classical monocyte(NCM:CD14low, CD16+), Intermediate monocyte(IM:CD14high, CD16+), Classical monocyte(CM:CD14high, CD16-)の三つに分類される。CMでは他の分画と比べるとPD-L1が強く発現しており、CMにおけるPD-L1発現が強かった症例は有意にOSが短いことが判明した。また、NCMの割合が少なく、CMの割合が多い症例で有意にOSは短く、逆にNCMが多い症例では有意にOS延長が認められた。単球は骨髄中で分化し、その後組織へと移動してマクロファージや樹状細胞等に分化していく。そこで、単球分画の治療介入への応用を検討するためマウスモデルで検証することとした。皮下に大腸腺がんの細胞株を接種し抗PD-L1抗体を腹腔内投与して、経時的に末梢血分画をFCMにて解析した。治療効果に応じて、著効群・延命群・無効群に分けた。ヒト患者データとは異なり治療前には明らかな差は認めなかったが、ICI治療により、著効群でNCMの比率が有意に高くなり、またCMの割合が有意に低くなった。今回はいずれも血中分画を解析したものであり、腫瘍内での分画を解析することで、単球分画と抗腫瘍効果における機序のさらなる解明に繋がる可能性がある。【結論】ICI投与症例において、単球分画とOSや有効性に関連がみられ、有効性の予測マーカーになりうる。

1-C-O02-5

がん免疫療法におけるバイオマーカーの探索

○和田 聡^{1,2,3}、大熊 遼太郎³、鈴木 梨沙子³、家口 勝昭^{1,2}、大西 伸幸^{1,2}、渡邊 真^{1,2,6,7}、吉村 清^{2,3,4}、内田 直樹^{2,5}、辻 まゆみ^{6,7}、木内 祐二^{6,7}、角田 卓也³、小林 真一²

¹昭和大学臨床薬理研究所臨床腫瘍診断学部門、²昭和大学臨床薬理研究所、³昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門、⁴昭和大学臨床薬理研究所臨床免疫腫瘍学部門、⁵昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門、⁶昭和大学薬理科学研究センター、⁷昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門

Cancer immunotherapy has been in the dark for a long time, as good results were obtained in mouse models and basic in vitro studies, but no efficacy was observed in clinical trials. However, immune checkpoint inhibitors (ICIs), a new class of drugs that remove the immunosuppressive mechanism, have had a strong impact on cancer treatment by demonstrating long-term therapeutic effects in clinical practice. As a result, ICIs have shown efficacy in various types of carcinomas and are now widely used in daily clinical practice. While a new future in cancer immunotherapy is opening up, there are patients who show resistance after initial response to ICI treatment or who are completely ineffective, making the search for biomarkers for ICI treatment an urgent issue in clinical practice. We have been conducting blood cell and serum analyses using pre- and post-treatment blood samples of ICI-treated patients. In this meeting, we will report the results of those analyses. We have also been conducting analytical studies using the findings from clinical samples and incorporating them into basic research, and the results of these analyses will also be presented. Cancer immunotherapy has now bridged the gap from basic research to clinical practice, and is now in an era in which further basic analytical research is conducted based on clinical data, and research that develops into clinical practice and leads to the future has become the mainstream.

1-C-002-6

がんゲノムプロファイリング検査による大腸癌でのBRAF阻害薬の適応判断

○山本 英喜¹、重安 邦俊²、河内 麻里子^{1,3}、座間味 義人⁴、平沢 晃¹

¹岡山大学学術研究院医歯薬学域臨床遺伝子医療学、²岡山大学学術研究院医歯薬学域消化器外科学、³独立行政法人国立病院機構四国がんセンター乳腺外科、⁴岡山大学病院薬剤部

【背景】がんゲノムプロファイリング検査では、次世代シーケンス技術によって、腫瘍組織や正常細胞の遺伝子プロファイリングを行い、分子標的治療薬の適応判断や臨床試験・治験の探索を行う。がんゲノムプロファイリング検査では、*BRAF*V600E（バリリンVのグルタミン酸Eへの1アミノ酸置換）に限らず、V600K、V600D、V600Rのほか、キナーゼ活性の低いClass 2やClass 3バリエーションが検出される。がんゲノムプロファイリング検査で検出される種々の*BRAF*バリエーションをもとにBRAF阻害薬の適応判断が議論される。

【目的】大腸癌のBRAF阻害薬適応判断におけるがん遺伝子プロファイリング検査の有用性と限界を検討する。

【方法】当施設でがんゲノムプロファイリング検査を実施した大腸癌症例で、*BRAF*に関するClass 1以外のバリエーション検出と限界を経験した症例を提示し、目的に挙げた事項を検証する。

【結果・考察】大腸癌患者を対象に当院でがんゲノムプロファイル検査を実施した33症例中*BRAF*バリエーションは3例（9.1%）で検出された。内訳は、rearrangement、D594N、D594Gで各1例であった。Class 1バリエーションの検出はなかった。*BRAF*阻害薬の適応と判断された症例はなかった。PCR-rSSO法を測定原理とするコンパニオン診断薬では*BRAF*V600Eが検出された一方で、がんゲノムプロファイリング検査では*BRAF*バリエーションが検出されない例もあった。腫瘍組織中の*BRAF*バリエーション頻度が、がんゲノムプロファイリング検査では検出限界以下であったことなどが考えられた。

【まとめ】大腸癌でのBRAF阻害薬の効能・効果の根拠は、*BRAF*V600Eを有する治療切除不能な進行又は再発の結腸・直腸癌患者を対象としたBEACON CRC試験である。大腸癌症例では、仮にnon-V600バリエーションが検出されてもBRAF阻害薬の推奨にはなりにくいと考えられる。大腸癌でのnon-V600バリエーションの情報は、抗EGFR抗体薬などへの治療抵抗性の予測因子として活用できる可能性がある。本演題ではこれらの実例を提示し、*BRAF*バリエーション検出に関するがんゲノムプロファイリング検査とコンパニオン診断薬の特性や限界に応じた結果解釈についても議論する。

1-C-O02-7

PD-L1 expression regulated by the EphA2/ephrin-A1 system in lung cancer

○家口 勝昭¹、高柳 大輔^{1,2}、大西 伸幸¹、渡邊 真^{1,3}、大熊 遼太郎²、鈴木 梨沙子²、辻 まゆみ^{3,4}、木内 祐二^{3,4}、角田 卓也²、内田 直樹^{5,6}、小林 真一⁶、和田 聡^{1,2,6}

¹昭和大学臨床薬理研究所臨床腫瘍診断学部門、²昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門、³昭和大学薬理科学研究センター、⁴昭和大学医学部薬理学講座、⁵昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門、⁶昭和大学臨床薬理研究所

Eph tyrosine kinase receptors and their ligands, ephrin, are ubiquitously expressed in many tissues and organs and play important physiological functions as represented by neural and vascular development. In pathological settings, expression analysis using clinical samples of cancer patients shows that the Eph/ephrin system significantly contributes to tumor growth and poor prognosis in many types of cancer such as colorectal and liver cancer. A recent study has showed that EphA10 regulates the expression of PD-L1, an immune check point molecule, in some breast cancer cell lines. Accordingly, we checked if other Ephs are involved in regulation of PD-L1 expression in human cancer tissues and analyzed the expression of Ephs and ephrins in lung cancer using TCGA data set. In lung squamous cell carcinoma, EphA2 is positively correlated with PD-L1 expression, whereas EphA2 is negatively correlated with PD-L1 expression in lung adenocarcinoma. Moreover, a negative correlation was found between ephrin-A1 and PD-L1 expression in lung adenocarcinoma. We are currently investigating the molecular mechanisms in regulation of PD-L1 expression mediated by the Eph/ephrin system.

1-C-O02-8

Vasoactive intestinal peptide (VIP)拮抗薬によるマクロファージ貪食能増強による大腸癌増殖抑制

○西山 成、北田 研人、キッツクルッシュ ワラント

香川大学医学部薬理学

【目的】腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophages: TAM) は固形癌において免疫細胞として病態に重要な役割を果たしている。本研究では、抗炎症機能を持つ消化管ペプチドホルモン Vasoactive intestinal peptide (VIP)のマクロファージの機能について、大腸癌モデルで検討した。【方法・結果】マウス大腸癌CT26細胞の調整培地はRAW264.7マクロファージにおけるM2関連マーカーとVIP受容体 (VPAC)発現を増強した。さらに、VPAC拮抗薬であるVIPハイブリッドはCT26-CM処理したRAW264.7細胞においてM1関連遺伝子を増強したが、Mrc1遺伝子発現は減少して貪食能が増加することが明らかとなった。さらに、免疫不全SCIDマウスにおける皮下胆癌モデルにおいて、VPAC拮抗薬単独または抗PD-1抗体との併用により、CT26腫瘍増殖がベークル投与群と比較して有意に抑制されることが示された。また、腫瘍へ浸潤した白血球の分析では、VPAC拮抗薬はCT26-GFP細胞のM1/M2比とマクロファージの貪食能を増加させた。一方、Vipr2遺伝子のサイレンシングあるいはVPAC2の活性化は、それぞれCT26-CM処理したRAW264.7細胞の極性化に対し、真逆の影響を及ぼすことが確認された。【結論】以上より、VIPシグナルを阻害すると、M1マクロファージの極性化とマクロファージの貪食機能が亢進し、大腸癌の退縮が認められることが示唆された。

1-C-O02-9

Development of mouse glioma model using *in vivo* electroporation

○大西 伸幸¹、家口 勝昭¹、大熊 遼太郎²、渡邊 誠^{1,3}、鈴木 梨沙子²、辻 まゆみ^{3,4}、木内 祐二^{3,4}、角田 卓也²、内田 直樹^{5,6}、小林 真一⁶、和田 聡^{1,2,6}

¹昭和大学臨床薬理研究所臨床腫瘍診断学部門、²昭和大学医学部医学部内科学講座腫瘍内科学部門、³昭和大学薬理科学研究センター、⁴昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門、⁵昭和大学医学部 薬理学講座臨床薬理学部門、⁶昭和大学臨床薬理研究所

Glioblastoma multiforme (GBM), is one of the most malignant brain tumors, has highly-proliferative and invasive characters. To understand these malignant characters of GBM, an appropriate tumorigenesis model is required. Loss of INK4A/ARF and stimulation of common signal transduction pathways involving RAS are frequently found in GBM. Previously, we have established a stable mouse models of brain tumors, transplanting the genetically modified neural stem cells (NSCs). The NSCs derived from *Ink4a/Arf*KO mice, transduced activated-H-RAS, rapidly formed highly proliferative and invasive brain tumors. Recently, for the purpose of reproducing a clinical tumor initiating process, we are developing a mouse model of brain tumors by gene transfer into mouse brain directly. Using *in vivo* electroporation and piggyBac system, transduction of activated-RAS and sh *Ink4a/Arf* into NSCs in mouse brain, efficiently formed brain tumors have an equally malignant behavior as the transplantation model. On the basis of these findings, we propose this *in vivo* tumorigenesis technique is efficient method to generate appropriate mouse brain tumor models.

1-C-O03-1

アカデミア発創薬トランスレーショナルリサーチの「鳥取大学モデル」によるプロジェクトマネジメントと戦略的支援

○遠藤 佑輔^{1,2}、吉田 勉¹、鷺島 一郎¹、菊地 則義¹、武中 篤¹、河田 康志¹

¹鳥取大学 研究推進機構、²鳥取大学医学部附属病院 新規医療研究推進センター

【目的】鳥取大学では、これまで創薬トランスレーショナルリサーチ（以下、TR）に関する基盤や支援体制の未整備、及び専門家の不在もあり、組織的に研究開発を推進する体制になかった。そのため、令和2年度から2年間、TRを推進するために創薬の研究開発経験を有するURAを新たに雇用して事業統括とし、地方大学でも可能な戦略的創薬研究開発支援事業を行い、TRを推進する「鳥取大学モデル」の基盤整備を行った。本報告では、「鳥取大学モデル」の概要及び課題等について報告する。【方法】創薬シーズ選定、戦略的研究費配分、研究開発推進（プロジェクトマネジメント、伴奏支援、外部リソース活用）についての「鳥取大学モデル」の一連のプロセスを振り返り、体制及び方針をまとめ、課題を考察した。【結果・考察】本事業では、創薬シーズ発掘のためのシーズ登録システムを構築し、ポートフォリオを作成した。また、URAをプロジェクトマネジャー（以下、PM）に指名して事業全体の統括を行い、研究費の戦略的配分を行うとともに、研究者と支援担当者がプロジェクトチームを形成してTRを推進する体制を整えた。発掘した22シーズは、研究・知財戦略立案、プロジェクトマネジメント等の介入を行った。うち、8シーズは重点シーズに選定し、重点的に研究費を配分した。研究費配分は、研究開発ステージに応じて評価を行い、その結果を基にPMが決定し、さらに進捗に応じて随時研究費を追加配分できる戦略的なシステムとした。学内の支援リソースは限られているため、BINDS、AMED創薬ブースター事業、あるいは橋渡し研究拠点等と協働できる体制を構築し、研究開発を加速した。PMは、研究者並びに支援担当者と定期的なプロジェクトミーティングを行い、タイムラインからの遅れや問題点を早期に把握し、リスク回避策の策定ができるよう体制を整えた。2年間の本事業では、企業導出（海外製薬企業含む）、特許出願、AMED競争的資金獲得等の成果が得られ、TR推進のため「鳥取大学モデル」の構築に繋がった。【結論】本事業を通して、PMが事業全体を統括し、研究費の戦略的配分やBINDS等の外部リソースを活用する体制を構築した。PM、産官学コーディネーター、知財担当者の支援担当者が一体となり研究者とコミュニケーションとり、リスク回避をしながら研究開発を推進した。今後は、研究開発を加速するための組織体制強化並びに支援方法のさらなる効率化を進める。

1-C-003-2

非臨床研究中核病院においてプロジェクトマネージャーが研究事務局を兼ねることへのメリット

○木山 由実¹、伊藤 翠¹、蛭田 桂¹、坪田 裕美¹、成味 太郎²、成瀬 代士久²、小田切 圭一¹、梅村 和夫^{1,3}、渡邊 裕司⁴、乾 直輝^{1,5}

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内科学第三講座、³浜松医科大学医学部薬理学講座、⁴浜松医科大学、⁵浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

【目的】臨床研究法の施行以後、研究実施における環境が変化し、従来の倫理指針に基づく研究よりも手厚い研究支援体制が必要になっている。当施設は非臨床研究中核病院で限られたリソースを有効活用し、適切に臨床研究を遂行することが求められている。プロジェクトマネージャー（以下、PM）は、臨床研究審査委員会（以下、CRB）での審査書類の作成、契約書類の準備及び研究実施に関わる関連部署との調整など、研究開始前の業務負担が大きい。今回、PMが研究代表医師、分担医師とCRCで構成する研究事務局に参画することで、研究の円滑な実施が可能となると考え、試験的に2つの多施設共同特定臨床研究の事務局を担当したので、その活動内容と研究に与えた影響を検証した。【方法】PMが研究事務局に参加した、2019年（研究A）及び2021年開始の多施設共同特定臨床研究（研究B）において、PMが行った業務と得られた効果を評価した。【結果・考察】PMは、従来通り研究計画の立案の時点から研究に関与し、通常の業務であるCRBの審査に必要な各種書類の作成、各機関との契約の補助を行った。加えて、研究事務局として、1)各機関が有する手順書の確認、2)各機関のモニタリング実施体制の構築、3)研究対象者の選択に関する問い合わせへの対応、4)研究に関わる資材の作成や補充、5)症例報告書のデータ確認等を行った。研究Aでは当初から付随して観察研究も予定されており、この研究の完遂を目指した体制構築や情報及びデータの提供に関しての各機関の要望にも対応した。結果として、登録状況は良好で介入とデータ収集はスムーズに実施され、疾病等報告や不適合報告は研究事務局へ速やかに連絡があり、CRBでの審査及び各研究責任医師への情報共有も滞りなく実施可能であった。研究Bでは、当初、特定臨床研究に不慣れな機関も見られたが、PMが研究事務局に加わることにより、研究開始前の各機関の研究協力者からの問い合わせにも対応することができている。現在のところ、登録状況は、やや不良であるが、不適合等は発生せず実施中である。【結論】研究計画時から実施過程全般において、PMが研究事務局として直接関与することにより、研究実施中に発生した課題や各機関からの要望に速やかに対応することができた。多施設共同研究においてPMが研究事務局として活動することは、各機関とのコミュニケーションを円滑に行い、研究の効率的な実施に有用であると考える。

1-C-O03-3

非臨床研究中核病院を対象としたQuality by Designの実装調査-Quality by Designの実装における医師、PMの重要性と支援リソースを補完する手順書の作成

○大村 知広¹、小田切 圭一¹、中村 美詠子²、鈴木 千恵子¹、牧野 公美子¹、乾 直輝^{1,3}、梅村 和夫^{1,4}

¹浜松医科大学医学部附属病院臨床研究センター、²浜松医科大学健康社会医学講座、³浜松医科大学臨床薬理学講座、⁴浜松医科大学薬理学講座

【目的】治験に品質管理システム（QMS）とリスクベースドアプローチ（RBA）が導入され、ICH-E8R1では特にQuality by Design（以下、QbD）の考え方が重要視されている。臨床研究においてもその重要性は認識されているが実装は十分ではない。本研究の目的は支援リソースの乏しい非中核病院におけるQbDの実装状況を支援リソースの観点に着目して調査検討する事である。【方法】非中核大学病院、国立高度専門医療センター、国立病院機構、静岡県治験NW加盟施設を対象に、支援リソースの現状とQbDに基づく研究計画書の作成支援状況を調査する「研究者主導の臨床研究における医療機関のQuality by DesignおよびRisk Based Monitoringに関する調査」を実施し、QbDの実装課題を抽出した。本研究は令和3年度AMED臨床研究推進ネットワーク事業に採択を受けて実施した。【結果・考察】QbDの実装を問う「科学的妥当性のレビュー」の実施について、非中核大学病院で約20%、国立病院等で約40%、静岡NWで約60%が「全く実施せず」と回答し、施設規模に関わらず実施している施設との二極化が認められた。研究計画書の「科学的妥当性のレビュー」を一部以上実施している施設でも、QbDの支援状況の細目質問、「無作為化の方法」「盲検化の方法」「併用禁止薬の確認」「サンプルサイズの確認」を実施していない施設が比較的多かった。研究計画書の科学的妥当性のレビューの実施と支援リソースについて、スピアマンの順位相関解析を行って結果、医師数（ $\rho=0.29$, $p=0.009$ ）、PM/StM数（ $\rho=0.33$, $p=0.003$ ）、統計家数（ $\rho=0.22$, $p=0.045$ ）で有意な相関があった。また「科学的妥当性のレビュー」を「全く実施せず」と「一部～全ての研究で行っている」の2群に分けたロジスティック回帰分析では医師数（Odds比2.1, $p=0.07$ ）とPM/StMの人数（Odds比4.1, $p=0.044$ ）が科学的妥当性のレビューを実施するための独立因子であった。これらから特に医師やPM/StMが不在の医療機関においてもQbDが実装できるためのQbDの手順書、教育資料等を作成した。【結論】医療機関の役割と規模により、QbDの実装に差があることが明らかであり、QbDを実装するために必要な支援職を示した。支援職不足を補完する手順書等を作成した。

1-C-O03-4

固形癌CAR-T療法の実施体制の構築

○深堀 理^{1,2}、新井 康之^{3,4}、北脇 年雄⁴、松原 雄⁵、福田 裕子⁶、吉田 和広⁷、青木 雅彦^{1,2}、澤田 武志^{1,2}、老本 名津子⁸、竹下 麻美^{2,6}、中島 貴子^{1,2}

¹京都大学医学部附属病院早期医療開発科、²京都大学医学部附属病院次世代医療・iPS細胞治療研究センター(Ki-CONNECT)、³京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センター、⁴京都大学医学部附属病院血液内科、⁵京都大学医学部附属病院人工腎臓部、⁶京都大学医学部附属病院看護部、⁷京都大学医学部附属病院医療器材部MEセンター、⁸京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構 臨床研究支援部

【目的】難治性の悪性リンパ腫および白血病に対してCAR-T療法が保険承認され、広く日常診療で用いられている。一方、進行・再発固形癌に対しては様々な抗原を標的としたCAR-T療法が開発されているが、CAR-T療法の実施には多くの関連部署・職種・診療科による綿密な工程管理、細やかなケアが求められる。当院では固形癌に対するCAR-T療法早期治験を安全・適切に実施することを目的に、準備・実施体制を構築したので報告する。

【方法】

造血器腫瘍に対するCAR-T療法を治験の段階から実施し、保険承認後も多くの症例を経験している既存の院内CAR-T療法チームと連携し、固形癌細胞療法チームを結成した。チームメンバーの選出、治療担当メンバーの設定、治療候補症例の抽出、細胞採取（アフエーシス）とプロトコール治療、治験病棟とのスケジューリング管理、細胞製剤の取り扱い、関連スタッフの教育、院内管理体制について検討した。

【結果・考察】

固形癌細胞療法チームメンバーは、早期臨床試験専門病棟であるKi-CONNECTスタッフ（腫瘍内科をベースとしたKi-CONNECT専属・専任診療科である早期医療開発科医師を含む）、細胞療法に精通した血液内科医師、アフエーシスを統括する腎臓内科医師、細胞調整施設を統括する血液内科医師、臨床研究コーディネーターユニット長とした。治療担当メンバーは、上位チームメンバーに加え、将来的に固形癌CAR-T療法が日常臨床で用いられることを想定し、対象癌腫を扱う各診療科医師も追加している。早期医療開発科医師が関連診療科のカンファレンスに参加することで、候補症例リストを作成している。プロトコール治療の実施にあたっては、アフエーシス枠、治験病棟ベッドの確保のために、チームメンバーで日程を共有し、保険診療CAR-T療法枠との調整を行っている。Ki-CONNECTスタッフは、アフエーシス時の入院管理、CAR-T細胞製剤の取扱いや投与、有害事象の管理体制について、人工腎臓部と血液内科病棟で研修した。また、CAR-T療法ではサイトカイン放出症候群（CRS）などの重篤な有害事象への対応も必要であり、ICU、初期診療・救急科、医療安全管理室との連絡体制も構築した。

【結論】

固形癌に対するCAR-T療法早期治験を安全・適切に実施するために、固形癌細胞療法チームを結成した。

1-C-003-5

新型コロナウイルス感染症およびサル痘ウイルス感染症に対する早期ワクチン開発に向けた特定臨床研究への支援体制の報告

○矢野 里奈¹、平井 音衣¹、富田 典子¹、森野 英里子¹、寺田 純子¹、三上 礼子^{1,2}

¹国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 臨床研究センター、²国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 臨床研究センター

【目的】昨今、新型コロナウイルスおよびサル痘ウイルスの感染が世界的に流行し、日本における迅速なワクチンの開発は急務となっている。国立国際医療研究センター（以下、NCGM）は感染症領域における多数の臨床研究の実績を有し、上記2種類の感染症に対する特定臨床研究も実施している。今回、依頼から研究開始まで約1ヵ月間という迅速な支援が求められた2研究について、臨床研究企画室（以下、当室）の取り組みを報告する。

【方法】いずれの研究も健康成人に試験薬（ワクチン）を接種して血液中の中和抗体価や安全性等を評価するデザインであり、同様の支援内容、実施体制であった。依頼された支援内容は、スタディマネージメント、CRC業務、モニタリング業務、事務局運営などであった。当室の実施体制は、スタディマネージャー1名、事務局運営1名、CRC2名、モニター1名、事務員3名で実施した。その他、事務局運営補助と医療行為の一部（採血）は外部に委託した。各役割に応じて、CRB申請を準備すると同時に看護部や検体解析部門、データセンター等との調整も行った。CRB申請後は、当室全員で運用に関わる内容を協議し、各役割の目線から意見交換を行い支援体制と内容をまとめた。【結果】両試験とも支援依頼～試験薬投与開始までおよそ35日間要した。新興感染症に対応する可能性の高いNCGM職員を対象とし、複数回の研究説明会を開催して多数の症例数（各50例以上）を組入れることができた。現時点では両試験とも不適合報告は0件で、研究計画書を遵守し実施することができている。

【考察】今回、同様の研究を経験したことから経験者間で具体的なイメージの共有が図れた。また、関係各所との調整や事務局運営などを早期から具体的に動くことができ、スムーズな支援体制の構築に寄与した。リクルートメント方法は、新型コロナウイルス研究の際はメールにて参加案内を実施し集計を手作業で実施したが、サル痘研究の際はMicrosoft Formsを利用し集計を自動で実施したことで効率化が図れた。また、参加人数の多さから、NCGM職員の研究に対する意識の高さも伺えた。反省点としては、一部重複した業務もあり、より綿密なコミュニケーションの重要性を実感した。【結論】迅速な実施が求められたワクチン関連の臨床研究において、経験を積み重ねることでより適切に支援することができるようになった。

1-C-O03-6

放射性医薬品治験における特別措置病室を設置した実施体制の構築

○松山 倫子¹、老本 名津子¹、志水 陽一²、井上 実³、三宅 可奈江⁴、竹下 麻美⁵、深堀 理⁶、栃木 かほる¹、中島 貴子⁶、溝脇 尚志³、中本 裕士⁷、永井 洋士¹

¹京都大学医学部附属病院先端医療研究開発機構臨床研究支援部、²京都大学医学部附属病院放射線部、³京都大学医学部附属病院放射線治療科、⁴京都大学大学院医学研究科高度医用画像学講座、⁵京都大学医学部附属病院看護部、⁶京都大学医学部附属病院早期医療開発科、⁷京都大学医学部附属病院放射線診断科

【目的】

放射性医薬品による治療を受ける患者の入院については、他の患者や放射線診療従事者等の放射線防護の観点から、「放射線治療病室」または「適切な防護措置及び汚染防止措置を講じた一般病室等（以下、特別措置病室）」へ入院することが医療法施行規則で規定されている。放射性医薬品による治療が年々増加し放射線治療病室が不足する中、臨床試験専用病棟に特別措置病室を設置することで新規放射性医薬品の治験を受託すべく、実施体制整備に取り組んだので報告する。

【方法】

臨床研究支援部臨床研究コーディネーターユニットでは、CRC経験のある薬剤師が新規治験の受付窓口を担い、打診段階で院内実施体制上の課題を抽出する。また、院内関連部署（検査部、放射線部、病理部、遺伝子診療部）とは、各部署に設置している窓口担当者を通して速やかな連携が可能な体制である。しかし、特別措置病室を設置して実施する治験の経験はなく、通常と異なる検討が必要であった。新規放射性医薬品治験の打診からIRBまでの検討内容を精査した。

【結果・考察】

一般的な企業治験の場合、打診からIRBまでの間に治験依頼者とのweb会議は多くても3回程度であり、院内関連部署への確認も各窓口担当者へのメールで完了する。当該治験においては、打診からIRBまでの間に治験依頼者とのweb会議を17回、院内関係者のみでの検討会を11回実施した。その内容は多岐に渡るが、特に、放射性医薬品の法令を遵守した特別措置病室の設置・運用の検討、他の受託治験への影響を考慮した特別措置病室の設置数の検討、予定症例数での病室使用期間のシミュレーション等は、苦慮した事項であった。また、治験依頼者の準備状況、医療法施行規則の改正、適正使用マニュアルの学会承認に加え、新型コロナウイルス感染状況による院内病床配置による影響もあったが、関連部署と何度も検討を重ねることで実施体制を構築した。

【結論】

特別措置病室を設置する放射性医薬品治験では、治験依頼者からの情報に加え、厚生労働省等から通知される内容に応じた検討と、病床稼働などの変動要因を考慮したスケジューリングが必要である。これらを、CRC部門が中心となり、関連部門と協働して課題の洗い出しと検討を行うことで、実施体制を構築でき、体制強化に繋がる可能性がある。今後、当該治験の実施経験を蓄積し、よりスムーズな実施体制に向けて改善していきたい。

1-C-O04-1

腎臓に焦点を当てた生理学的薬物速度論モデルに基づくリナグリプチン非線形体内動態の解析

○榎本 和輝、吉門 崇、中村 亮、原野 華帆、岡 美佳子、岡田 賢二、千葉 康司

横浜薬科大学薬学部臨床薬理学研究室

【目的】

経口血糖降下薬の一つであるリナグリプチン(LNG)の体内動態は複雑な非線形性を示す。ヒトにおいてLNG投与量の増加に伴い腎クリアランスが上昇する非線形性が観察されているが、血漿中非結合形分率の上昇によるメカニズムに加えて、尿細管における再吸収過程の飽和も関与する可能性が示唆されている。¹⁾ 本研究では、LNGの詳細な腎排泄過程を組み入れた生理学的薬物速度論(PBPK)モデルと、強力なパラメータ推定法であるcluster Gauss-Newton法(CGNM)²⁾を用いて、再吸収過程の飽和を含む非線形性を説明可能な候補解を得ることを目的とした。

【方法】

血中可溶性DPP-4(sDPP-4)と、臓器・組織における膜貫通型DPP-4(tDPP-4)へのLNGの結合を考慮したPBPKモデルを構築した。tDPP-4の臓器間発現量比は動物データ^{3),4)}から推定した。腎臓についてはMechanistic Kidney Model⁵⁾をもとに構築し、DPP-4介在性のLNG再吸収の可能性を検討した。0.5, 2.5, 5.0, 10 mgのLNG静脈内投与後の血中濃度および尿・糞中累積排泄量データに対してCGNMを用いたフィッティングを実施し、多数のパラメータを同時に推定した。

【結果・考察】

CGNMにより、既報¹⁾よりも実測値の再現性が更に高い多数の候補解が得られた。LNGとDPP-4との結合・解離の速度定数、sDPP-4発現量、腎臓におけるDPP-4介在性のLNG再吸収クリアランス(CL_{reab})等が感度の高いパラメータとして得られた。 CL_{reab} の値は既報¹⁾と比べて大きく推定されたが、腎臓部位ごとのDPP-4発現量を考慮したことで、相対的に近位尿細管でのLNG再吸収が起こり易いモデルとなったためと考えられる。

【結論】

腎臓部位ごとにDPP-4介在性のLNG再吸収を考慮したPBPKモデルを用いることで、実測値を再現可能な候補解を得ることができた。今後はモデル解析とin vitro/in vivo実験を組み合わせることにより、詳細なメカニズムを明らかにしていきたい。

【References】

1) Sarashina A et al., *J Pharm Sci.*, 109:2336-2344, 2020; 2) Aoki Y et al., *Optim Eng.*, 23:169-199, 2022; 3) Fuchs H et al., *Biopharm Drug Dispos.*, 30:229-240, 2009; 4) Nistala R., *Am J Physiol Renal Physiol.*, 312: 661-670, 2017; 5) Nishiyama K et al., *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 8:396-406, 2019

1-C-O04-2

COVID-19患者におけるレムデシビル(GS-441524)の至適血中濃度の探索

○中野 祐樹^{1,2}、猪口 陽子¹、巴山 忠³、平井 利典⁴、山田 芽生³、宮島 大³、西山 守⁵、末安 禎子⁵、横尾 賢乗¹
¹福岡県済生会二日市病薬剤部、²九州大学大学院医学系学府感染制御学専攻、³福岡大学薬学部機器分析学、⁴三重大学医学部附属病院薬剤部、⁵福岡県済生会二日市病院呼吸器内科

【目的】

レムデシビル(RDV)はCOVID-19感染症治療における主要な薬剤である。RDVの活性代謝物であるヌクレオシド類似体(GS-441524)は腎機能がクリアランスの共変量であり、大きな個体間変動が存在する¹⁾。In vitroにおけるSARS-CoV2感染細胞に対するRDV及びGS-441524のEC₅₀は対象の細胞により大きな差があり、RDVからGS-441524への代謝経路はin vitroと異なる²⁾。したがって、EC₅₀の実臨床への応用は検討の余地がある。本研究は、RDVの薬効とGS-441524至適血中濃度の関係を検討した。

【方法】

済生会二日市病院にて2020年5月から2021年8月の間にCOVID-19肺炎と診断され、RDVを3日以上投与した成人(≧15歳)患者を対象に後ろ向き観察研究を実施した。投与3日目のGS-441524トラフ血中濃度をLC-MS/MSで測定した。連続変数は中央値と四分位範囲(IQR)とした。主要アウトカムの症状改善はNIAID Ordinal Scale (NIAID-OS) ≦3に至る日数と定義した。トラフ血中濃度で層別化したアウトカムの生存曲線をGray検定にて評価し、トラフ血中濃度のカットオフ値を探索した。トラフ血中濃度に対するBMIと腎機能影響を共分散分析で評価した。本研究は、済生会二日市病院倫理委員会(407)及び福岡大学倫理委員会(21-12-M1)の承認を得て行った。

【結果・考察】

対象症例59例[年齢:57.0歳(IQR:47.0-77.0)、eGFR:72.1mL/min/1.73m²(IQR:57.6-79.3)、BMI:24.3kg/m²(IQR:21.8-27.7)]のGS-441524トラフ血中濃度は57.1ng/mL(IQR:37.3-124.5)であった。トラフ血中濃度≧70ng/mLが主要アウトカムの早期到達と有意に関連した(p=0.047)。COVID-19感染症の予後不良因子である年齢、eGFR、BMIで層別化しても主要アウトカムの到達の間に有意な差は認めず、目標トラフ血中濃度≧70ng/mLの有用性が示唆された。共分散分析にてBMI≧25kg/m²のトラフ血中濃度は腎機能で調整しても有意に低かった(least square means: 80.3 vs 53.9ng/mL, p=0.041)。腎機能に加えてBMIがトラフ血中濃度の決定因子であることが示唆された。

【結論】

COVID-19肺炎におけるGS-441524の目標トラフ血中濃度を明らかにした。トラフ血中濃度70ng/mLを指標とする、腎機能とBMIを考慮した投与设计は症状改善の短縮が期待できる。

【参考文献】

- 1) CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2022; 11, 1, 94-103
- 2) ACS Med Chem Lett 2020; 11, 7, 1361-1366

1-C-O04-3

安定期腎移植患者を対象としたOATP1B活性に与える遺伝的背景およびCMPF濃度の影響

○小野 寛之¹、田中 遼大¹、鈴木 陽介²、佐藤 春輝²、小田 絢子²、安藤 忠助³、秦 聡孝³、大野 恵子²、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、³大分大学医学部腎泌尿器外科学講座

【目的】

腎不全患者において、肝代謝型薬物の体内動態は通常変化しないものとして扱われるが、近年いくつかの薬物輸送体の活性が低下することが示されている。OATP1Bは、主に肝臓の類洞側膜に発現する薬物輸送体であり、これまでに炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- α)、尿毒素の1つである3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate (CMPF)、*OATP1B1*15*の発現がその活性を低下することが示されている。我々も過去に、OATP1Bの内因性基質であるCoproporphyrin-I (CP-I) を用いて、腎不全患者ではOATP1B活性が低下していることを明らかとしている。本研究では、上記因子に焦点を当て、安定期腎移植患者を対象にOATP1B活性の個人差の要因を解明することを目的とした。

【方法】

対象を大分大学医学部附属病院腎臓外科・泌尿器科に通院中の安定期腎移植患者74例とした。血漿中CP-IおよびCMPF濃度は質量分析法、炎症性サイトカインはELISAを用いて測定し、*OATP1B1*15*の発現はReal-time PCR法にて評価した。

【結果・考察】

*OATP1B1*15*保有群は非保有群と比較し有意にCP-I濃度が高値を示したことから ($p = 0.003$)、OATP1B活性は遺伝的背景の影響を受けることが示唆された。全患者を対象としてCP-I濃度と各種因子 (CMPF, IL-6, TNF- α , eGFR) との相関性を確認した結果、いずれの因子とも有意な相関はみられなかった。次に、CMPF濃度を基にカットオフ (a. 全患者, b. CMPF < 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, c. < 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, d. < 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, e. < 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) してCP-I濃度との相関性を比較した結果、c~eの群で両濃度に有意な正の相関性が確認され、またCMPF濃度が低値になるにつれてその相関係数がより高値を示した (a. $r_s = 0.141$, $p = 0.233$; b. $r_s = 0.189$, $p = 0.151$; c. $r_s = 0.264$, $p = 0.047$; d. $r_s = 0.344$, $p = 0.018$; e. $r_s = 0.418$, $p = 0.013$)。CMPFによるOATP1B活性の阻害作用には濃度依存性がみられるが、高濃度ではその影響が飽和する可能性が示唆された。

【結論】

腎不全患者に対してOATP1B基質薬物を使用する際はCMPF濃度と*OATP1B1*15*の有無を考慮する必要がある一方で、CMPF濃度が8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の患者の場合は、特に*OATP1B1*15*の有無を考慮する必要があるかもしれない。

1-C-O04-4

メチルプレドニゾロンの時間治療—小児生体肝移植患者を対象にした有効性の検証—

○牛島 健太郎^{1,2}、眞田 幸弘³、大友 慎也⁴、大柿 景子⁴、平田 雄大³、岡田 憲樹³、大西 康晴³、佐久間 康成³、藤村 昭夫^{1,2}、水田 耕一³

¹山口東京理科大学薬学部薬剤学・製剤学、²自治医科大学臨床薬理学、³自治医科大学消化器一般移植外科、⁴自治医科大学附属病院薬剤部

【目的】

副腎皮質ホルモン剤の投与は、内因性副腎皮質ホルモン分泌の日内変動に合わせて、朝方に行われることが多い。一方、血液中の白血球分画にも日内変動が認められ、リンパ球数は夜間に高値となる。従って、夜間の方が日中よりもリンパ球が臓器に浸潤しやすく、免疫反応が大きくなると思われる。事実、これまでの基礎研究より、副腎皮質ステロイド剤の休息期投与は急性拒絶反応予防効果が大きいことが報告されている。そこで本研究は、肝移植後の急性拒絶反応発現率の減少を指標とし、メチルプレドニゾロン (mPSL) の夜投与の有効性について検証することを目的とした。

【方法】

2014年10月から2022年3月31日までに、自治医科大学にて生体肝移植術が実施された15歳未満の小児患者を対象とした。代諾者等からの同意取得後、乱数表を用いてmPSL朝 (8時~10時) 投与群あるいはmPSL夜 (18時~20時) 投与群のいずれかに無作為に割付けた。有効性の評価は急性拒絶反応の出現率が高い手術後14日目まで、安全性の評価は手術後から初回退院までとした。手術後15日目以降、朝投与群はそのまま朝投与を継続し、夜投与群は投与時刻を夜から朝へ移行した。タクロリムス等の併用薬および各種検査は通常の診療通りに行った。主要評価項目は手術後14日目までの急性拒絶発現率とした(UMIN000015793)。

【結果・考察】

期間中に60名から研究参加の同意が得られた。そのうち解析対象者は58名 (朝投与群: 30名、夜投与群: 28名) であった。朝投与群は術後から退院時まで朝投与し、一方、夜投与群は術後から14日間は夜間投与し、その後は朝投与に変更した。手術後14日目までの急性拒絶反応出現例は、朝投与群で12名、夜投与群で4名であった ($P < 0.05$ by Fisherの直説法)。手術前リツキシマブ投与例を除いたサブ解析では、朝投与群で22名中8名、夜投与群で23名中1名であった ($P < 0.01$)。タクロリムスの血中濃度は、2群間とも同程度に調整された。移植手術後から退院までの期間において、細菌感染症およびサイトメガロウイルス感染の有無については、投与群の間で差を認めなかった。

【結語】

術後14日間mPSLの夜投与は、小児肝移植後の急性拒絶反応出現を抑制する有効な投与方法である。

1-C-O04-5

成人肝移植患者におけるエベロリムスの母集団薬物動態解析と小児肝移植患者への外挿

○糸原 光太郎¹、矢野 育子²、中川 俊作¹、杉本 充弘¹、平井 真智子¹、米澤 淳^{1,3}、平 大樹¹、伊藤 孝司⁴、秦 浩一郎⁴、波多野 悦朗⁴、寺田 智祐¹、松原 和夫^{1,5}

¹京都大学医学部附属病院薬剤部、²神戸大学医学部附属病院薬剤部、³京都大学大学院薬学研究科、⁴京都大学医学部附属病院肝胆膵移植外科、⁵和歌山県立医科大学附属病院薬剤部

【目的】免疫抑制薬であるエベロリムスは肝移植後4週以降に併用され、カルシニューリン阻害薬の減量が可能となることから腎障害発症率の低減が期待できる。エベロリムスは個体間・個体内変動が大きく治療域も狭いことから、薬物血中濃度モニタリング (TDM) を必要とするが、肝移植患者におけるエベロリムスの薬物動態に関する報告は乏しい。そこで、TDMデータを用いて成人肝移植患者におけるエベロリムスの母集団薬物動態 (PPK) 解析を行うとともに、作成した成人モデルの小児患者への外挿について検討した。

【方法】京都大学医学部附属病院で2018年3月から2020年12月の間にエベロリムスを新規に投与開始した肝移植患者を対象とした。日常診療で得られるエベロリムスのトラフ全血濃度測定値 (ECLIA法) を使用し、PPK解析には非線形混合効果モデルプログラムNONMEMを用いた。本研究は京都大学医の倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果・考察】エベロリムスの薬物動態モデルの構築には、肝成人移植患者87名より得られた計937ポイントのトラフ血中濃度を使用した。1コンパートメントモデルを選択し、見かけのクリアランス (CL/F) および見かけの分布容積がそれぞれ体重の0.75乗、1乗に比例するアロメトリック式を採用した。CL/Fの共変量としてフルコナゾール併用、eGFR、性別が抽出された。さらに、TDMによる投与量調整結果を反映してエベロリムスの1日投与量がCLの共変量として検出された。共変量を考慮したシミュレーションの結果、成人肝移植患者では1回0.5mgを1日2回投与することで、エベロリムス血中濃度の中央値をほぼ治療域に収めることができた。また、ベイズアン法で推定した個々の患者のCL/Fとエベロリムス投与前のタクロリムスD/C比は中等度の相関を示した。作成したPPKモデルを用いて小児患者13名の血中濃度予測を行ったところ、おおむね成人と同程度の予測性が示されたが、2歳未満の1例では実測値が予測値よりも大きく低値を示した。

【結論】成人肝移植患者では1回0.5mgを1日2回投与することが初期量として適切であるが、エベロリムス投与前のタクロリムスD/C比を考慮することでさらに個別化が可能である。得られた成人PPKモデルは小児にも外挿可能であるが、乳児期の患者では成人と薬物動態が異なる可能性があるため注意を要する。

1-C-O04-6

肝移植におけるエベロリムスの使用経験並びにタクロリムスとの薬物動態学的関連性

○大柿 景子¹、大友 慎也¹、牛島 健太郎^{2,4}、眞田 幸弘³、大西 康晴³、岡田 憲樹³、平田 雄大³、佐久間 康成³、
今井 靖^{1,2}

¹自治医科大学附属病院薬剤部、²自治医科大学臨床薬理学、³自治医科大学消化器一般移植外科、⁴山口東京理科大学薬学部薬剤学・製剤学分野

【目的】 エベロリムス(EVR)は肝移植後の免疫抑制薬として本邦での適応追加後使用頻度が増加しているが、未だ他の免疫抑制薬と比較して使用経験が少ない。EVRは肝代謝型の薬物であることから肝移植では移植臓器で代謝されるという特徴を有するが、EVRの初期投与量設定に用いる指標がなく速やかに目標血中濃度に到達させるのが難しい現状がある。これらの背景から当院での使用経験を明らかにするとともに、タクロリムス(Tac)の薬物動態に基づいたEVRの初期投与量設計の可能性を見いだすため、EVRとTacの薬物動態の相関関係を検討した。

【方法】 対象は肝移植後施行後にEVRとTacを併用していた16例。各患者におけるEVR開始時年齢、性別、体重、移植後月数、開始用量、目標濃度到達までに用量変更を要した回数および到達までの日数、開始理由、併用免疫抑制薬について調査した。さらにEVRの投与量と血中濃度の相関、およびEVRとTacの薬物動態パラメーター(血中濃度(ng/mL)を1日投与量(mg/day)で除した比：C/D比)の相関について検討した。【結果・考察】 EVR開始時年齢は中央値17.5歳(2-66歳)、18歳未満の小児例は8例、18歳以上の成人例は8例、性別は男性10名、女性6名であった。EVRの開始時期は移植後中央値27.0ヶ月(1-229ヶ月)であったが、成人例で導入が早い傾向にあった。EVRの導入目的は免疫抑制療法強化が11例、ステロイドの副作用回避(軽減)が1例、その両目的を合わせた使用が4例であった。EVR投与開始から目標血中濃度達成までに要した期間は平均値±標準偏差40.1±51.9日であり、時間を要していた。EVRの1日投与量と血中濃度には相関関係を認めず、体重からEVRの用量設定を行うことは困難でありTDMの必要性が再認識された。一方で、EVRとTacのC/D比に相関関係を認めた($r=0.7472$, $p<0.001$)。EVRはTac同様CYP3A4を主とした肝代謝型の薬物であり、バイオアベイラビリティが低いなど薬物動態が比較的類似しているためにC/D比が相関すると考えた。【結論】 肝移植症例におけるTacとEVRの薬物動態には相関関係があるため、TacのC/D比がEVR投与量設計の参考になるとと思われる。

1-C-O04-7

大麻由来カンナビジオール(CBD)の薬物動態、安全性および忍容性に関する検討

○太田 有紀¹、太組 一朗²、山本 仁³、Cuiping Chen⁴、Ching Thai⁴、山崎 文恵⁵、Charlotte Nortvedt⁴、
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脳神経外科、³聖マリアンナ医科大学小児科、⁴Jazz
Pharmaceuticals Inc.、⁵GWファーマ株式会社

【目的】大麻由来の高純度カンナビジオール (CBD) は、小児期発症の薬剤抵抗性てんかんの治療薬として、本邦での導入が検討されている。今回、CBDの乱用及び依存のリスクを評価した非臨床及び臨床試験を概説するとともに、日本人を対象とした臨床薬理試験について報告する。

【方法】非臨床試験 (GW社、未発表) 及び健康成人を対象とした臨床試験のデータを検討した。臨床試験において、乱用のリスクは薬物嗜好視覚的アナログ尺度 (DL-VAS) を使用し、離脱症状については、Cannabis Withdrawal Scale (CWS) 及び20-item Penn Physician Withdrawal Checklist (PWC-20) を用いて評価された。臨床薬理試験は、日本国外において日本人および白人、さらにCBDの代謝酵素であるCYP2C19の表現型が異なる日本人を対象に単回および反復投与により実施し、薬物動態、安全性および忍容性を検討した。

【結果】非臨床行動薬理試験の結果から、CBDはテトラヒドロカンナビノール様の多幸感を惹起する可能性は低いことが示唆された。臨床試験において、CBD 750 mg (治療用量) のDL-VASにおける最大効果はプラセボと比較して有意差は認められず ($p=0.51$)、陽性対照として用いたアルプラゾラム2 mgおよびドロナビノール10 mgはプラセボに対し有意差が認められた ($p\leq 0.0001$)。臨床薬理試験では、単回および反復投与ともに、最高血中濃度や薬物血中濃度時間曲線下面積において日本人と白人では差が認められず、代謝能力の異なる日本人間においても大きな差異は認められなかった。いずれの臨床試験でも重篤な有害事象は認められなかった。

【結論】CBDの非臨床及び臨床試験では多幸感を惹起する作用は認められず、先行研究とも矛盾しない結果であった。乱用のリスクを評価した臨床試験においても同様に、CBDによる乱用のリスクは陽性対照と比較して極めて低いことが示された。また、日本人と白人、あるいはCYP2C19遺伝子多型においても、CBDの薬物動態、安全性および忍容性が同等であることが確認された。(本演題は第55回日本てんかん学会にて発表した2演題の内容を統合したものである)

1-C-O05-1

機械学習を用いた添付文書への重大な副作用の追記予測

○渡邊 崇、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

【目的】

医薬品の安全対策として、市販後の適切な調査や情報収集から安全性に関する問題を早期に特定し、添付文書改訂などの対策を講ずることは重要である。しかし、改訂作業には多くの時間と労力を要することが課題である。そこで本研究は、使用上の注意の改訂のうち添付文書の「重大な副作用」の項に新たに追記される副作用と医薬品の組み合わせを早期に特定することを目的とし、医薬品副作用データベースと機械学習を活用した予測モデルを開発した。

【方法】

2011年8月から2020年3月までに添付文書へ追記された重大な副作用のうち、国内の副作用症例の集積を理由とした添付文書の改訂がされたものを陽性とし、添付文書改訂6ヶ月前時点の副作用集積情報をもとに累積報告件数等の34個の説明変数を作成した。陰性は、陽性の対象副作用が添付文書の重大な副作用の項に記載されていない医薬品とし、2020年3月時点の副作用集積情報をもとに説明変数を作成した。副作用集積情報は医薬品副作用データベース（JADER）を使用した。複数の機械学習アルゴリズムで予測モデルを構築し、二値分類モデルの評価指標としてマッシュズ相関係数（MCC）を用いた。

【結果・考察】

解析対象期間中に617件の重大な副作用の追記があり、うち334件が国内の副作用症例の集積を理由とした改訂であった。モデル構築におけるデータセットでは、添付文書記載名とICH国際医薬用語集の基本語が突合可能な副作用と医薬品の組み合わせに限定し、陽性296件、陰性22,820件が得られた。作成したモデルのうちSVMが最も高い性能を示した（学習データ: MCC 0.947、テストデータ: MCC 0.923）。また、説明変数の中で「対象副作用報告件数/全医薬品における対象副作用報告件数の合計」は作成した全てのモデルにおいて高い重要度を示した。一方、製造販売業者が添付文書の改訂要否を判断する際の基準として用いる「報告症例数」、「再投与再発症例数」、「死亡者数」は、全てのモデルにおいて重要度が低いことが示された。この結果から、添付文書の改訂要否を検討する際、医薬品単体から得られる情報のみを用いた判断は難しいことが示唆された。

【結論】

本モデルは、添付文書の重大な副作用の項に追加される副作用と医薬品の組み合わせを早期に高い精度で予測することができた。JADERと機械学習を用いた本予測モデルは、安全対策措置の要否決定を支援する効率的な手法として期待できる。

1-C-O05-2

当院における使用成績調査実施時の患者説明・同意取得に関する実態調査

○岡野 朋果、尾崎 雅彦

国立がん研究センター東病院 治験事務室

【目的】

使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査）は、製造販売後の安全対策のための調査として、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」（医薬品GPSP省令）等に基づき、日常診療下で得られる情報を収集してきたため、従来より同意取得をせずに実施されてきた。しかしながら近年、調査結果を学会・論文等で公表することや、全例調査以外の使用成績調査への参加に対する患者の説明や同意取得を必要とする企業が散見されるようになった。そこで、国立がん研究センター東病院（以下、当院）で実施する使用成績調査における説明・同意取得に関する実態を把握するための調査を実施した。

【方法】

2022年7月時点で当院において契約中の使用成績調査38件（全例調査32件、全例調査以外6件）・21社を対象に、説明・同意取得状況等の実態を実施要綱等から後方視的に検討した。

【結果・考察】

実施要綱に学会・論文等での公表予定が記載されている調査は34件・18社であった。このうち、患者への説明や同意が必要であると記載されていた調査は11件（全例調査9件、全例調査以外2件）・8社であった。患者への説明や同意の方法は、文書同意6件、文書又は口頭同意4件、口頭説明のみ1件であり、このうち、症例報告書に同意取得の有無に関する収集項目がない調査は2件であった。学会・論文等での公表予定に関する患者説明を必要とする主な理由は、「患者の知る権利」「プライバシー保護」「公表に関する自由意思の確保」等であった。

調査結果の学会・論文等での公表予定については、従来から多くの調査の実施要綱に明記されていたものの、説明や同意を必要とする調査は近年増加傾向であった。説明や同意が必要であるとする調査は、学会・論文等での公表が実施要綱に明記されている調査の半数弱であり、その中でも説明や同意を必要とする理由や方法は企業間で多様であることが明らかとなった。

【結論】

使用成績調査における調査結果の学会・論文等での公表予定に関する説明・同意取得は、一部の企業において、それぞれの考え方に基づき様々な方法で実施されていることから、改めてその必要性や対応について産官学における議論を進め、統一的な指針の作成が必要であると考えられる。

1-C-O05-3

抗悪性腫瘍剤の有益性投与に必要な要件の検討

○菅野 仁士、松山 琴音

日本医科大学医療管理学

【目的】「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」においては、進行がん患者の治療を目的とした医薬品の臨床試験実施あるいは製造販売承認申請のためには、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は必要とされておらず、一般毒性試験で得られた当該医薬品の生殖器官に及ぼす影響を、雌雄の受胎能障害の評価の根拠として用いるべきであるとされている。今回、我が国における抗悪性腫瘍剤の有益性投与に必要な要件について検討した。【方法】2014年4月1日から2022年3月31日までに新有効成分含有医薬品として日本で承認された抗悪性腫瘍剤のうち、泌尿器癌を効能・効果としない74剤を対象とした。審査報告書及び添付文書より、審査の過程、添付文書における注意等の情報を収集し、有益性投与の判断根拠について検討した。【結果・考察】有益性投与44剤、禁忌27剤、投与しないことが望ましい3剤であった。申請者と医薬品医療機器総合機構（PMDA）の見解が異なった薬剤は8剤であった。いずれも2017年9月以前に承認されており、PMDAは有益性投与ではなく禁忌と設定すべきと判断していた。根拠（重複含む）としては、催奇形性所見3剤、無毒性暴露量が臨床暴露量を下回る3剤、生殖発生毒性試験の不足2剤、生殖発生毒性試験未実施1剤であった。2017年9月に承認された「ダラザレックス点滴静注100mg、同点滴静注400mg」の審査では、生殖発生毒性試験が未実施であったものの、専門協議の議論を踏まえ、催奇形性のリスクを示唆する報告は得られていないこと、使用できる抗悪性腫瘍剤が極めて限られていること等を考慮し、有益性投与と設定していた。また、「キイトルーダ点滴静注20mg、同点滴静注100mg」は、初回承認時に禁忌と設定されたものの、2017年の製造販売承認事項一部変更承認申請の審査において、初回承認時以降の情報も含め、現在までに本薬投与による催奇形性のリスクに関する情報は得られていないこと、対象疾患の重篤性等を考慮し、禁忌から有益性投与に変更となった。【結論】2017年9月以降、抗悪性腫瘍剤の多くが妊婦への有益性投与が可能となり、妊婦または妊娠の可能性のある患者に対する治療選択肢が増えていることから、慎重な患者選択及び患者またはその家族に対する十分な説明がより重要であると考える。

1-C-O05-4

循環器官用薬領域における新薬の上市維持・撤退に関する探索的な分析

○佐野 喜彦、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】日本で承認された循環器官用薬領域における新有効成分含有医薬品（以下「新薬」）及びその後発品を調査対象として、それらが上市した後の市場における競合状況を明らかにし、新薬等の市場からの撤退及び年間あたりの薬価の下落率（以下「薬価下落率」）と背景要因（競合状況を含む）の関係を探索することを目的とした。【方法】1977年11月から2001年12月に循環器官用薬領域で日本で承認された新薬（先発品）174品目（174成分）を各品目上市後20年間観察した。観察期間の新薬の撤退、薬価、後発品の参入・撤退、同一有効成分で自社及び共同開発の他社製品の収載の有無（初収載時及び観察期間内）、企業属性（新薬・後発系、内資・外資系）を収集した。新薬の市場からの撤退をイベントとする生存時間分析及び薬価下落率を目的変数とする回帰分析を実施した。【結果・考察】新薬174品目の内、63品目（36%）で後発品が収載されず、85品目（49%）で観察期間は新薬と後発品が共存し、4品目（2.3%）は新薬が撤退していた。新薬と後発品の競合の結果、後発品が撤退する事例も観察された（6品目、3.5%）。生存時間分析から、内資系企業の品目が撤退しにくいこと、同一有効成分で共同開発の他社が別ブランド名の新薬を上市する品目では撤退が生じやすいこと、後発品が参入した新薬は撤退しにくいことなどが明らかになった。回帰分析から、新薬と後発品が共存している方が後発品非収載の場合より薬価下落率が大きいこと、また、後発品初収載時の品目数が多い又は自社の新薬に新たに規格を追加する方が薬価下落率が大きいことが明らかになった。収載期間が長い方が薬価下落率が小さかった。【結論】成分レベルでの市場を長期にわたり観察した結果、新薬（先発品）の参入様態（共同開発品の有無など）、後発品の参入状況、新薬・後発品の薬価の推移及び両者の市場からの撤退は複雑に・内生的に関係していることが明らかになった。新薬のライフサイクルマネジメント（効能追加等に伴う規格の追加など）もそれらの関係の中で位置づけられ、影響を与えているものと考えられる。見出された関係がどのような市場・規制メカニズムの下で具現化しているか（各要素間の因果関係）をさらに検討する必要がある。

1-C-O05-5

診療保険請求データベースを用いた統合失調症患者におけるアリピプラゾール持効性注射剤の相対的有用性の評価

○岡田 佑輔、赤沢 学

明治薬科大学大学院公衆衛生・疫学研究室

【目的】

本研究の目的は統合失調症患者におけるアリピプラゾール持効性注射剤（以下、アリピプラゾールLAI）のパリペリドン持効性注射剤（以下、パリペリドンLAI）に対する有用性を評価することである。

【方法】

診療報酬請求データベースを用いてコホート研究を行った。研究対象は2015年5月1日から2019年11月30日の間に外来でアリピプラゾールLAI又はパリペリドンLAIを開始した統合失調症患者とした。アウトカムは精神科病棟への入院及びLAI治療の中止とした。Cox比例ハザード回帰モデルを用いてパリペリドンLAIに対するアリピプラゾールLAIのハザード比を推定した。

【結果・考察】

アリピプラゾールLAI及びパリペリドンLAIを開始した患者はそれぞれ244人及び98人であった。精神科病棟への入院に関するハザード比は0.96（95%信頼区間：0.45–2.09）であり、LAI治療の中止に関するハザード比は0.85（95%信頼区間：0.53–1.35）であった。

健康関連QOLをプライマリエンドポイントとしたランダム化比較試験（以下、RCT）において、アリピプラゾールLAIはパリペリドンLAIと比べて優れていたことが報告されているものの、精神科病棟への入院及びLAI治療の中止をアウトカムとする本研究においてはアリピプラゾールLAIとパリペリドンLAIの間に明確な違いは確認できず、RCTの結果を支持する結果は得られなかった。アウトカムにより相対的有用性は異なる可能性が考えられた。

【結論】

精神科病棟への入院及びLAI治療の中止のリスクに関して、アリピプラゾールLAIとパリペリドンLAIとの間に明確な違いは確認できなかった。

1-C-O05-6

日本における希少疾病用医薬品指定の現状と承認医薬品及び指定取消医薬品に関する検討

○浅田 隆太¹、清水 忍²、石塚 量見³、中村 治雅³

¹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、²名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部、³国立精神・神経医療研究センター 臨床研究支援部

【目的】日本における希少疾病用医薬品の指定基準として、「対象患者数」、「医療上の必要性」及び「開発の可能性」について規定されている。その中で、特に「医療上の必要性」及び「開発の可能性」について不明瞭な点が含まれること、判断が難しい点があると考えられる。実際に、指定された希少疾病用医薬品において、どのような基準で指定されているのか明らかにすることにより、指定基準の問題点等について、検討することを目的とした。【方法】2006年1月から2020年12月までに、日本で希少疾病用医薬品に指定された322品目を対象に、指定時の予定効能・効果又は対象疾患、指定時の医療上の必要性の評価、指定時の国内外の開発段階について、検討した。また、2022年7月31日時点で承認されている医薬品については、指定から申請までの期間を検討した。さらに、指定が取消されていた医薬品については、その理由を検討した。【結果・考察】指定時の予定効能・効果又は対象疾患について、約60%が接頭語等の縛り（「再発・難治性の・・・」「重篤な・・・」「〇〇遺伝子変異を有する」等）がなかった。指定時の医療上の必要性の評価について、「既存の薬剤等に比べて著しく高い有効性及び安全性が期待」に該当するものが多くの割合を占めた。指定時の国内外の開発段階について、海外で承認済のものが半数以上であった。指定から申請までの期間は、平均で約456日であり、180日以内のものが126品目であった。指定が取消された理由の中で最も多かったのは、臨床試験で有効性を示すことができず、中止届出が提出されたことであった。【結論】日本の希少疾病用医薬品の指定において、指定時期が臨床開発後期である医薬品が多く、開発早期の段階から優遇措置を受けていない状況が明らかとなった。

1-C-O05-7

薬事利用を目指した緑内障レジストリでの品質管理システムの設計および実装

○和田 信介¹、津田 聡²、阿部 真以子²、中澤 徹²、漆原 尚巳¹

¹慶應義塾大学大学院薬学研究科医薬品開発規制科学講座、²東北大学医学部眼科学

【目的】疾患レジストリは、疾患のNatural historyおよび患者のPatient journeyを明らかにするための強力なツールの1つであり、その薬事利用が近年注目を集めている。しかし、新薬承認申請時に疾患レジストリを使用した事例は希少疾患に限定されており、またそれらの疾患レジストリのうち薬事利用を前提に設計されたものはまだ多くない。薬事規制の意思決定における重要な情報源としてCommon diseaseでの疾患レジストリの可能性を探求するために、本研究では薬事規制レベルでのデータを提供する緑内障レジストリの品質管理システムの設計および実装を試みた。

【方法】ICH-E6 (R2)ガイドラインにおいて治験の品質管理で推奨されているRisk-based approachを参照して緑内障レジストリの品質管理システムを設計し、AHRQのRegistries for Evaluating Patient Outcomes: A User's GuideおよびGAMPガイド：コンピュータ化システムのGxP適合へのリスクベースアプローチ（GAMP5）に基づきガバナンス、コンピュータ化システムバリデーション（CSV）およびリスク評価／管理の3要素から品質管理システムを構成した。また、設計した緑内障レジストリの品質管理システムについて、規制当局のガイドライン・通知等での疾患レジストリの品質に関する推奨事項への準拠の有無を評価した。

【結果・考察】東北大学と慶應義塾大学による緑内障レジストリの共同ガバナンス組織を設立し、品質管理システムを構築するための15種の標準業務手順書を作成した。CSVでは緑内障レジストリで用いるElectronic Data Capture（EDC）システムとしての適格性をベンダー監査にて評価し、緑内障レジストリ用に設計したEDCシステムの構成設定をV-modelフレームワークにより検証した。リスク評価／管理ではCritical To Quality（CTQ）としてインフォームドコンセント、適格性評価、および主要な眼科検査を設定し、CTQを含む合計23のリスク項目を特定し高・中・低リスクに分類、それぞれのリスク評価に応じてモニタリング計画を策定した。設計した緑内障レジストリは、規制当局のガイドライン・通知等での品質に関する推奨事項のうち2つを除く大部分の推奨事項を満たした。

【結論】薬事利用を目指した緑内障レジストリでの品質管理システムを設計および実装してデータ品質を確保し、緑内障患者の長期追跡データを前向きに収集することを可能にした。

2-C-O06-1

Regional consistency evaluation in single-arm multi-regional clinical trials for pediatric population assessing pharmacokinetic parameters

○鈴木 豪志、本間 剛介

日本ベーリンガーインゲルハイム

For new drug development in the pediatric population, single-arm trials assessing pharmacokinetic (PK) parameters such as volume and clearance based on a noncompartment analysis have become increasingly conducted as multi-regional clinical trials (MRCTs) to get multiple regulatory approvals for new drug development. From a statistical point of view, one of major interests in MRCTs is evaluations of regional consistency in treatment effect between the region(s) of interest and overall population, or among all regions at the trial designing stage. Although two criteria shown in the guidance of Basic principles on Global Clinical Trials [1] have often been used for regional consistency evaluations in late phase randomized two-arm parallel trials, to the best of our knowledge, no criterion for regional consistency evaluation has been proposed for single-arm MRCTs for pediatric population assessing PK parameters.

In this talk, we propose novel criteria for regional consistency evaluations for single-arm MRCTs for pediatric population assessing PK parameters. To evaluate operating characteristics of our proposed criteria, we conduct statistical simulations for various scenarios those covered practical situations.

Trends of regional consistency probabilities calculated based on our proposed criteria are same to those for late phase randomized two-arm parallel trials. Therefore, we believe that our proposed criteria for regional consistency evaluation can be used for single-arm MRCTs for pediatric population assessing PK parameters in practice.

Reference: [1]: Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Basic Principles on Global Clinical Trials, September 28, 2007.

2-C-O06-2

小児胆汁うっ滞性肝疾患の肝移植後グラフト機能不全に関する分子機序の解析

○田村 隆太郎¹、佐分 雄祐¹、水野 忠快¹、楠原 洋之¹、安藤 智広²、林 久允¹

¹東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室、²Axcelead Drug Discovery Partners

【目的】

進行性家族性肝内胆汁うっ滞症1型(PFIC1)は、細胞膜で働くリン脂質フリッパーゼをコードするATP8B1の遺伝子異常を原因として発症する常染色体劣性遺伝疾患である。本疾患は、乳幼児期に遷延性黄疸として顕在化し、思春期までに胆汁うっ滞性肝硬変へと進行する。本疾患においては、肝移植後、脂肪肝炎に端を発するグラフト機能不全を来す等、有効な治療法は確立していない。本疾患克服のため治療法開発が急務であるものの、ATP8B1の分子機能の破綻が上述の病態を来す機序は不明である。本研究では、肝移植後PFIC1患者における病態発症機序の解明に取り組んだ。

【方法】

ATP8B1はユビキタな組織分布を呈する。Cre/loxPシステムを用いて細胞種特異的にATP8B1を欠損したマウスを作出し、表現型解析を実施した。

【結果・考察】

腸管上皮細胞特異的ATP8B1欠損(IEC-KO)マウスは、メンデル則に準じて出生した。出生時体重はコントロールマウスと同等であるものの、4週齢時には成長障害を来した。本マウスは、4週齢時にはAST、ALT高値を示したため、肝臓の病理組織学的解析を実施した。その結果、脂肪滴蓄積に加え、好中球等の炎症性細胞の浸潤が観察され、本マウスが肝移植後PFIC1患者と同様に脂肪肝炎を発症していることが明らかとなった。脂肪肝炎の原因探索のため腸管上皮細胞、血液、肝臓を対象としたメタボローム、リピドーム解析を実施した。本マウスでは、コントロールマウスに比して、血液、肝臓中のコリンが欠乏していた。コリン欠乏症が脂肪肝炎を惹起することは広く知られている。IEC-KOマウスにコリン補充食を給餌したところ、本マウスの脂肪肝炎が解消した。生体内コリンの原料は、食事に含まれるホスファチジルコリンの分解産物(LPCまたはコリン)の腸管吸収に由来する。上述のリピドーム解析、及びATP8B1発現細胞を用いた輸送実験から、IEC-KOマウスでは、腸管上皮細胞の外膜にLPCが蓄積し、体内へのLPC吸収量が著明に減少している可能性が明らかとなった。一方、LC-MS/MSによる糞中成分解析では、IEC-KOマウスのコリン吸収能は正常であることが確認された。

【結論】

ATP8B1は腸管上皮細胞においてLPC吸収を担っており、その機能破綻はコリン欠乏症、ひいては脂肪肝炎を惹起する。PFIC1の肝移植後脂肪肝炎に対するコリン補充療法の妥当性を明らかにすべく、本知見に関し、PFIC1患児への外挿性について評価中である。

2-C-O06-3

乾燥ろ紙を用いた生物学的製剤の母乳移行性評価に資する測定系の確立～多機関共同前方視的観察研究～

○齊藤 順平¹、八鍬 奈穂²、濱田 洋実³、西田 欣広⁴、浜之上 はるか⁵、藁谷 深洋子⁶、難波 聡⁷、森田 靖代⁸、畠山 史朗⁹、秋吉 明子¹⁰、村島 温子²、山谷 明正¹

¹国立成育医療研究センター薬剤部、²妊娠と薬情報センター、³筑波大学附属病院産婦人科、⁴大分大学医学部附属病院産婦人科、⁵横浜市立大学附属病院遺伝子診療部、⁶京都府立医科大学産婦人科、⁷埼玉医科大学病院産婦人科、⁸高知大学医学部附属病院薬剤部、⁹山形大学医学部附属病院薬剤部、¹⁰熊本赤十字病院薬剤部

【目的】リウマチ疾患治療において生物学的製剤の開発は、治療選択の多様化および患者の生活の質向上に寄与している。一方で授乳期における薬剤使用については、母乳移行性と児への安全性に関する情報が未だ乏しい。使用が忌避される結果、安全性に関する情報収集も困難となり、さらに使用が控えられる悪循環が存在する。また各施設における研究実施環境にも限界がある。乾燥ろ紙法による検体収集と測定は、検体の採取、保存、測定実施施設への搬送を簡易化させる有用な手段である。本研究では、1)症例集積のための体制確立、および2)検体回収方法として乾燥ろ紙法による生物学的製剤の母乳中濃度定量確立に関する検討を行った。【方法】体制基盤の確立として多施設共同研究体制（13施設）を整えた。本研究体制をとし、生物学的製剤を授乳期間中に使用した授乳婦より提供された母乳、母乳に標準品をスパイクした品質管理試料（各薬剤6濃度）、段階希釈した検量線試料（各薬剤6濃度）について乾燥ろ紙を作製し、液体母乳と比較した。Whatman 903 filter paperに母乳をスポイトで1滴（約30 μ L）滴下し、乾燥後、遮光下室温（15～30℃）および冷所（2～8℃）にて1、2、4週間保管した。保管後のろ紙を8mmパンチで打抜き、丸底2.0 mLチューブに入れ、2%ウシ血清アルブミン/0.5% Tween-20含有リン酸緩衝食塩水150 μ Lを添加後、遮光下、4℃/200rpm/16時間で攪拌抽出した。上清を分取後、検量線濃度内に希釈した溶液をELISA法にて測定し、分析バリデーションおよび、液体試料と乾燥ろ紙試料との濃度相関性を確認した。本研究の実施に際し、各施設の倫理委員会の承認を得た。【結果・考察】Tocilizumab 4例、Abatacept 2例、Etanercept 1例、Golimumab 1例、Sarilumab 1例、Ustekinumab 1例、Belimumab 3例より63検体を回収・定量を行った。ろ紙試料の定量下限値は0.16～2.0ng/mL、理論濃度に対する平均真度および分析精度は、すべての7薬剤で、いずれの濃度においても10%未満であった。また提供された液体試料と乾燥ろ紙試料の定量値との真度は10%未満であった。また何れの保存条件においても4週間後の含量は90%以上であった。【結論】生物学的製剤7薬剤について、搬送および保存方法を簡易化した乾燥ろ紙による定量方法を確立した。本研究体制をとし、効率的な症例集積が可能となり、授乳期における生物学的製剤の薬物療法に寄与することが期待できる。

2-C-O06-4

当科における母乳バンクのドナー登録可能施設としての取り組み

○田中 敏博

静岡厚生病院小児科

【緒言】母乳は、哺乳動物であるヒトにおいては自然な栄養であるが、病的な状態にある新生児にとっては、どんな薬よりも貴重な治療手段となる。母乳バンクは、「ドナーミルク（寄付された母乳）」を低温殺菌処理・冷凍保管・医療機関に提供する施設である。母乳がたくさん出るお母さんから余った母乳を寄付していただき、早産・極低出生体重児が自分の母親から母乳を得られない場合に、NICUの要請に応じて、「ドナーミルク」として提供する。1909年に世界初の母乳バンクがウィーンで誕生して以来、現在、50か国750か所以上の母乳バンクがある。日本の母乳バンクは、一般財団法人日本財団母乳バンクと一般社団法人日本母乳バンク協会（日本橋母乳バンク）の2拠点のみである（2022年3月現在）。本年5月より、当科が一般財団法人日本財団母乳バンク（<https://milkbank.or.jp/>）のドナー登録可能施設として活動を開始した。

【目的】母乳バンクのドナー登録可能施設としての取り組みの実績をまとめ、ドナーミルクの安定供給のために必要な方策を検討する。

【方法】当科で対応したドナー登録希望者である母親の背景を記述的に分析する。

【結果】活動を開始した2022年5月より8月17日現在までのドナー登録希望者の受診は14名。年齢は30歳から36歳（中央値31歳）。居住地は、静岡市内が10名、焼津市・藤枝市・浜松市・御殿場市が各1名。第一子5名、第二子7名、第三子2名。13名が、乳汁分泌が良好であったところ、母乳バンクの存在を知り、役立ててほしいという思いからの応募で、1名は、自身の子が入院して治療のために絶食の状態であることから、他のお子さんに役立ててほしい、という理由であった。全員が、規定の間診（既往歴や服薬歴等）や血液検査（感染症スクリーニング）をクリアして、ドナーとして正式な登録に至っている。

【考察】母乳を必要とする赤ちゃんに役立ててほしい、役に立ちたい、という純粋な母親、家族の気持ちを受け止め、母乳バンクのシステムにつなげていくことが当科の役割である。遠方からでも時間を作って面談に訪れるドナー候補の母親に対して、余裕を持って丁寧にお話をして対応し、適切な知識や考え方を共有していくことが、協力者の輪を拡大し、母乳バンクを起点とした好循環を維持していくために不可欠である。

【結論】母乳バンクに協力する施設として、一人一人のドナー候補の母親に向き合っていくことが大切である。

2-C-O06-5

ヒト母乳由来エクソソームによるアレルギー発症抑制の可能性に関する検討

○田中 祥子¹、神谷 太郎²、穂満 怜奈¹、油谷 遥¹、影山 友香¹、榎本 実里¹、大井田 紗希¹、菊地 美里¹、村上 さなえ¹、遠藤 美緒²、桜井 基一郎²、水野 克己²

¹東京薬科大学薬学部臨床薬理学、²昭和大学医学部小児科学

【背景】エクソソームは、30~100nmの細胞外小胞であり、ヒト母乳中、及びウシ乳汁中に豊富に含まれている。エクソソームに内包されるDNA, RNA, 脂質, タンパク質が、細胞間や組織へのシグナル伝達の役割を担っていると考えられている。免疫の恒常性維持に重要なTreg細胞は、CD4, CD25および転写制御因子であるFoxp3を発現し、Th1/Th2バランスの不均衡を是正する役割を担うことが明らかとされている。Foxp3遺伝子のプロモーターやTreg-specific demethylated region (TSDR) を含むCNS2イントロン領域のCpGメチル化によって、Foxp3遺伝子の発現が制御される。【目的】母乳由来エクソソームが、アレルギー発症あるいは制御に関与するT細胞に及ぼす影響を明らかとするために、ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) におけるDNAメチル化酵素およびTreg細胞の誘導作用について検討を行った。【方法】 母乳は昭和大学小児科及び同母乳バンクより提供して頂いた。超遠心沈降法を用いてエクソソーム濃縮を行い、細胞外小胞分画を試料とした。平衡密度勾配遠心法により精製し、ウエスタンブロッティング法によるエクソソームマーカーの発現、およびPKH67で標識しCD4+T細胞における取り込みを確認した。抗CD3抗体あるいはコンカナバリンA (ConA) 存在下に、健常成人のPBMCにエクソソームを添加し、48時間、72時間あるいは120時間培養を行った。ウエスタンブロッティング法によるDNMT1タンパク質の検出を行った。CD4+T細胞におけるTreg細胞の割合および培養上清中のサイトカイン濃度の測定には、フローサイトメーターを使用した。【結果・考察】 健常成人PBMCに ConA刺激を行った後、エクソソームを添加し、培養上清中のサイトカイン濃度を測定した結果、非添加群と比較してIL-4およびIL-10濃度が有意に低値を示した ($p < 0.01$)。CD3非添加群でエクソソーム濃度依存的にDNMT1タンパク質発現量およびCD4+T細胞中のTreg細胞の割合が増加する傾向が見られた。【結論】 ヒト母乳由来エクソソームが、過剰なサイトカイン産生を抑制し、Treg細胞を誘導する可能性が示唆された。

2-C-O07-1

緑茶うがいによる急性上気道炎予防:ランダム化比較試験による濃度依存性の検討

○生川 誉紹¹、富永 健一郎¹、中村 孝博²、古島 大資¹、山田 浩¹

¹静岡県立大学薬学部医薬品情報解析学分野、²明治大学農学部生命科学科動物生理学研究室

【目的】緑茶に含まれる主要カテキンであるエピガロカテキンガレートは抗ウイルス作用を有することが基礎研究により示されている。一方、ヒトを対象とした研究では、インフルエンザをはじめとする急性上気道炎予防効果に関する結果は一貫性がなく、カテキン濃度の相違に着目した研究は少ない。そこで本研究では、緑茶うがいにより、カテキン濃度依存的に急性上気道炎の発症に違いがみられるかを、非盲検ランダム化比較試験により検討した。

【方法】静岡県立大学および明治大学に在学中の健康成人209名(平均20.9歳、男63名/女146名)を対象とし、十分なインフォームドコンセントによる文書同意を得た後、カテキン高濃度群(総カテキン濃度:約80mg/dL)、カテキン低濃度群(総カテキン濃度:約40mg/dL)、水群の3群にランダムに割り付け、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行期の2021年12月~2022年2月にかけて、1日3回、12週間うがいを実施した。急性上気道炎の発症状況と併せ、外出・マスク着用・手洗い・手指消毒の実施の有無を毎日、自記式調査票により記録した。解析対象集団としてはFull Analysis Set (FAS)解析およびPer Protocol Set (PPS)解析(うがい実施率80%以上)を設定し、急性上気道炎発症の群間差を比較した。

【結果・考察】12週間の介入による急性上気道炎の発症率はFAS (PPS)解析対象者201名(161名)において、カテキン高濃度群7.6(7.3)%、カテキン低濃度群10.8(10.0)%、水群12.9(14.3)%であり、群間の統計学的有意差は見られなかった(FAS解析; $p=0.593$ 、PPS解析; $p=0.472$ 、ログランク検定)。インフルエンザの発症はなく、COVID-19の発症は全体で3名だった。いずれの群においても、予防対策実施率が非常に高く(全体でマスク着用率91.0%、手洗い率97.1%、手指消毒率89.1%)、COVID-19流行中であったため予防対策への意識が高く、急性上気道炎を発症しにくかった状況が考えられた。

【結論】急性上気道炎予防における緑茶うがいのカテキン濃度依存性に関して結論を得るには至らなかった。今後は、より大規模な人数での検討が必要である。

2-C-O07-2

日本人健康成人の総コレステロールの基準範囲についての考察

○横枕 早紀、吉原 達也、三浦 由子、山田 阿可子、菅 茂樹、古井 輝美、宮本 厚子、前田 知由紀、月川 洋、松木 俊二、入江 伸

医療法人相生会

【目的】総コレステロール（TC）は脂質代謝の指標の一つであり、治験での被験者管理において重要である。従来、TCの基準範囲（Reference Interval: RI）は動脈硬化の予防医学的な観点から設定され、当法人でもその観点による基準範囲（120-219mg/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6345例の健康成人のデータ分布よりTCのRIを142-248mg/dLと発表し、これを採用する施設が増加している。当法人では健康成人対象の第I相試験を多数実施しているが、従来のRIでは上限値からの逸脱者が多く、不適切なRIの設定は薬物の適切な評価や円滑な治験実施の妨げとなると考える。そこで当法人で臨床試験の事前検査を受けた健康成人データよりTCの基準範囲を算出し、既存の基準範囲やガイダンスと比較した。【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TCデータを後方視的に収集し、2.5及び97.5パーセンタイルを算出しRIとした。また、対象者を年代別に20-45歳、46-64歳、65-85歳の3群に分けて解析した。本研究は博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得て実施した。【結果・考察】本研究で算出されたTCのRIは、男性で127-251mg/dL、女性で136-275mg/dLであり、男女とも当法人のRIよりも高値であった。20-45歳男性及び女性のRIはそれぞれ127-248mg/dLと134-254mg/dLであり、JCCLSのRIに近かった。46歳以上の男性のRI上限は270mg/dL前後、女性では290mg/dL前後であった。当法人のRI上限を超える者の割合は男性で13.2%、女性26.2%、JCCLSのRIでは男性3.3%、女性9.1%であった。また、除外基準の設定などに使用されるFDA Guidance (Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials)のGrade 3（226mg/dL超）以上の被験者割合は男性9.8%、女性20.6%であった。【結論】本研究によるTCのRIは、予防医学的なRIよりも高値であり、JCCLSのRIに近かった。従来のRIでは健康成人でも上限値からの逸脱例が多いため、治験の参加基準の設定に際しては、年齢別や性別のデータ分布から算出されるRIを考慮すべきと考えられた。また、FDA Guidance Grade 3に抵触する被験者が多いため、このガイダンスを参加基準や有害事象設定の参考にする場合は、治験の目的や薬物の作用機序などを考慮して基準の設定をすべきと考えられた。

2-C-007-3

遺伝子治療治験と医薬品治験の相違点

○三宅 こず恵

国立研究開発法人国立成育医療研究センター

【背景】2020年10月に日本で初となる血友病B（凝固第IX因子異常）の遺伝子治療の治験を行った。2022年8月に投与予定の遺伝子治療治験では、血友病とは異なる小児疾患を対象としており、遺伝子の投与パートのみを行う施設となっている。遺伝子治療は遺伝子組換えウイルス製剤を使用するため、カルタヘナ法に則って実施する必要がある。特に、ウイルスベクターを取り扱う期間および投与後間もない期間は、より配慮が必要となる。また、取り扱うウイルスベクターの種類や対象被験者の年齢によってもその対応は異なる。そのため、実施医療機関は医薬品治験とは異なる実施体制を構築する必要があった。【目的】当センターで実施した2つの遺伝子治療治験の実施を振り返り、医薬品治験との相違点を比較検討し、報告する。【方法】一般的な医薬品治験のモデルを設定し、準備の段階から、投与、その後の被験者対応に至るまでの相違点を検討する。その過程で求められている臨床研究コーディネーターの役割についても検討する。【結果・考察】2つの遺伝子治療治験では実施医療機関の体制に沿った実施手順を示す手順書を作成した。当センターには、遺伝子細胞治療等を専門的に取り扱う「遺伝子細胞治療推進センター(GCPセンター)」があり、主にカルタヘナ法に沿った体制整備に関する助言と手順書作成の協力を得た。医薬品治験との大きな相違点は、カルタヘナ法に沿った体制整備が必要なこと、ウイルスベクターを直接取り扱う調製・投与に係る業務は特に注意が必要であり、事前準備に多くの時間を費やしたこと、ウイルスベクター投与後は、被験者のウイルス排泄管理が必要なことであった。それらの点も手順書に定めることで、問題なく実施することができている。投与後の長期観察期間にて、一定のウイルス排泄管理期間を終了後は、通常の医薬品治験と同様の手順で実施可能であった。【結論】遺伝子治療治験の実施には、投与までの体制構築とそれに伴う設備や専門的な知識が必要であった。一方で、ウイルスベクターの種類が同じであれば、対応内容もほぼ同様である。新たな疾患領域の遺伝子治療を実施する際には、過去の事例を参照することは大いに有用である。今後は、より専門性を必要とする投与パートを受託する「Dosing施設」としても遺伝子治療治験の貢献できるように実施体制を整備する。

2-C-O07-4

1人の被験者に2人の責任医師が存在する細胞等製品の 医師主導治験の臨床研究コーディネーターを経験して

○石川 ひろみ、堀口 留美子、檜垣 八千代、山辺 貴子、渡邊 さをり、藤瀬 智美、川上 千鶴、門田 芳幸、甲斐 優子、仲田 浩成、岡本 龍郎、江崎 泰斗

独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター

【目的】多施設共同医師主導治験で、治験製品製造のためのアフエーシス実施から治験製品の投与までを当院が全て行う治験を経験した。当院以外の施設は同意取得・登録・追跡調査のみを実施する「実施施設」であり、当院はそれに加えてアフエーシスと治験製品の投与を実施する「投与施設」の役割を担う。他施設で治験製品投与群に割り付けられた被験者は、アフエーシスと治験製品投与時のみ投与施設である当院に来院する必要がある。その間の被験者の安全性管理は当院の責任医師が担う。そのため他施設からアフエーシスと治験製品投与のために来院する被験者には、当院の同意説明文書でも同意を取得する必要があった。治験治療の経過の中で責任医師が一時的に変更になる治験を経験したので報告する。【方法】同意説明文書の作成補助時にあたって、他施設で治験参加の同意を得て来院する被験者用と最初から当院で同意を取得する被験者用の2種類を作成し保管した。施設間の情報共有の方法を検討しWEB会議を実施した。原資料の保管は手順書に従って行った。SAE発生時の書類作成補助時には、責任医師同士で情報交換された内容は当院の責任医師から連絡を受けCRCも知り得るようにしSAE報告の遅延を防ぐ対策を検討した。【結果・考察】同意説明文書は、他施設の被験者に対し「治験製品投与用」と「実施施設用」2種の取得が必要だが、同意取得や保管に関して問題は発生しなかった。当院で取得した同意書は原本を当院保管し、実施施設へは複写を送付し保管を依頼した。他施設の被験者で、当院で治験製品投与後にSAEが発生しSAEが継続したまま他施設へ帰院する事例が発生した。事象名やSAE報告に必要な情報の統一が必要であり、当院と他施設の責任医師が必要な情報を原資料に記載できるよう支援した。両施設のCRC間で原資料の疑問点や問診情報の事実関係の確認等を実施した。SAE報告の遅延は発生しなかった。またWEB会議を利用して情報交換できたため、直接CRC間での情報共有が可能となり原資料の作成の時間短縮に繋がった。【結論】1人の被験者に2人の責任医師が存在しても、責任医師同士が情報共有した内容をCRCが速やかに知り得よう対応することは通常の治験と変わらない。しかし責任医師同士が情報交換をする日時は不定期であり、配慮は必要。実施施設と投与施設の情報共有のためのWEB会議は有用である。

2-C-007-5

非対面コミュニケーション環境におけるARO-PMOのパフォーマンス向上を目指したコミュニケーション方法

○萩森 奈央子、関 哲郎、藤田 靖之、川本 篤彦

公益財団法人神戸医療産業都市推進機構医療イノベーション推進センター

【目的】 COVID-19パンデミックの今後の動向は不明であるが、非対面コミュニケーション環境は社会標準として定着しており、当センターでも在宅勤務が主流となった。元来AROにおけるプロジェクトマネジメント部門（ARO-PMO）では、不確実性を含む非定型業務が多く個人のスキルに頼る面が強いため、職員間のコミュニケーションに積極的ではなかった。しかし、在宅勤務が主流となり対面の場が減ることで、メンバーの表情・姿勢や身振り等の非言語情報を汲み取ることが困難な状況になったため、コミュニケーションの重要性が増している。非対面コミュニケーション環境下でのARO-PMOのパフォーマンス向上を目指した、コミュニケーションのあり方について検討した。【方法】 メンバーにアンケートを実施し、現状の不足している情報や適切と考えるコミュニケーション方法等を調査し、調査結果を踏まえて検討会を実施した。【結果・考察】 アンケート及び検討会では、コミュニケーション不足を大半のメンバーが感じていた。理由は「業務の関わりのある人へしか連絡を取らない」「業務遂行上、支障がある」等であった。不足情報は「スキル・経験」「組織固有の手順・情報」等であった。勤務歴の差によっても感じ方に差があった。一方で、不足を感じていない者も複数名あり、その理由は「電話で話す」「一対一のコミュニケーションが増えた」であった。一方で、言語化が難しい部分や誤解を招かない伝達のために言語化スキル向上の努力も伺われた。「WEBより対面会議が良い」という意見が半数以上占めたが、メンバーが一同に顔を合わせる必要があるという意見は概ね一致していた。そこで、在宅勤務下で情報共有を目的とするWEB会議を2週間毎に実施することとした。Keep-Problem-Try (KPT) において「方法（司会、頻度）を再考したい」「話す機会があることはよい」「急な困り事には不向きだが慢性的な問題を相談する場にしたい」「本音が出ていない」等の意見があり、期待値は少なくないと思われた。また、業務改善提案もなされ、他部門への展開も見られた。【結論】 ARO-PMOにおいて、スキルや経験を共有し最適な方法をメンバーで再考する機会は必要であると考えられた。WEB会議も有用であり、場を提供することは重要であると考えられた。加えて、個々にコミュニケーション不足を解消するための非対面コミュニケーション環境における工夫や努力も必要である。

2-C-O07-6

抗悪性腫瘍薬および各疾患領域治療薬の日米における直近5年間の初回承認用法・用量の比較調査: 国際共同開発における抗悪性腫瘍薬の早期開発戦略の考察

○木村 信之、船造 正英、種継 友祐、長澤 崇

ファイザーR&D合同会社

近年、日本での医薬品臨床開発は国際共同治験が増え（2018年以降50%以上）、初回治験計画届においても国際共同治験が増えつつある¹。全治験計画届の疾患領域別では直近数年間（2017年以降）で抗悪性腫瘍薬（ONC）が約7割で最も多い¹。ONCの早期開発の探索的試験では、主に患者を対象に安全性、忍容性、PK、PDおよびバイオマーカー等を検討し、PK/PDや臨床薬理学的評価も含めて次相の臨床推奨用法・用量を決定する²。また、FDAではONCでの最適な用法・用量設定に関するワークショップや関連ガイダンスが発行されている^{3,4}。ONCの用法・用量設定では、開発早期での探索的試験/国際共同開発における評価と関連するため、初めて承認申請する際の用法・用量設定においても開発早期の評価は重要と考える。これまでONCおよび他の各疾患領域別の承認用法・用量の国内および海外との比較調査は報告されているものの、国際共同治験が増えた最近の承認薬に関する調査報告は限定的である。開発早期から国際共同治験に参加する事例が増えてきた現在において、国内および海外で治療薬が初めて承認された際の用法・用量を比較することはONC早期開発を改めて検討する上でも有益と考え、ONC以外の各疾患領域治療薬の承認用法・用量も含めて調査した。直近5年間に国内で承認された新規有効成分（168品目以上）について、日本および米国での用法・用量を比較調査した結果を発表し、ONCの早期開発戦略および国際共同治験における日本の最適な開発計画について考察する。

1: 令和2年度医薬品・医療機器等GCP/GPSP研修会, 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

2: 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン, 令和3年3月31日, 薬生薬審発0331第1号

3: Project Optimus, Reforming the dose optimization and dose selection paradigm in oncology

4: Expansion Cohorts: Use in First-in-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry, FDA, March 2022

3-C-O08-1

新型コロナウイルスワクチン接種後の副反応の出現状況と血中中和抗体価との関係

○小田 彩乃¹、倉品 栄子²、梁川 剛生³、早坂 俊亮⁴、鈴木 立紀⁵

¹東京理科大学薬学部臨床病態学、²積善会日向台病院看護部、³積善会日向台病院薬剤科、⁴積善会日向台病院精神科、⁵積善会日向台病院内科

【目的】2019年12月に始まったCOVID-19の世界的なパンデミックに対して、本邦でも新型コロナウイルスワクチンが利用可能となり、これまでにさまざまな臨床的有用性が報告されてきた。しかし、2回目のワクチン接種から6ヵ月以内に中和抗体の有意な低下が観察されることが明らかとなり、3回目の追加接種が開始されるようになった。そこで、本研究では1～3回目のワクチン接種後の副反応の出現状況とその後の血中中和抗体価との関係を調査し、今後のワクチン接種の必要性を検討するための実臨床におけるデータを得ることを目的とした。【方法】積善会日向台病院では2021年4月以降に職員に対して新型コロナウイルスワクチン（BNT162b）接種を実施し、接種後8日間の体調チェックシートへの記載を被接種者が各自で行なった。そのうちの240名を対象とし、1、2回目接種（2021年4月～5月）後の2021年10月と、3回目接種（2022年1月～2月）後の2022年4月に、血中中和抗体価（抗SARS-CoV-2 RBD S1 IgG抗体）を測定し、チェックシートの記載内容（体温、副反応の有無など）、対象者の属性（年齢、性別）と抗体価との関係を評価した。また抗体価と関連する要因を特定するために重回帰分析を行った。【結果・考察】抗体価は、1、2回目接種後が 32.4 ± 20.3 AU/mL（接種後平均140.3日）、3回目接種後が 81.8 ± 53.6 AU/mL（同67.0日）であった。1、2回目接種後の抗体価には性差はみられなかったが、3回目接種後の抗体価は女性よりも男性の方が有意に高値となった。また、女性では高齢なほど1、2回目接種後の抗体価が低値となったが、男性ではその相関はみられなかった。1～3回目いずれの接種後も、全身性の副反応（発熱、倦怠感、頭痛など）を訴えた者は年齢が低い傾向にあった。また2回目接種後において、発熱を認めた者は抗体価が有意に高値となった。さらに、重回帰分析の結果から、ワクチン接種後の抗体価は、年齢が低いほど、また接種後の発熱を認めた場合の方が高値となった。以上の結果から、ワクチン接種後の抗体価の推移には男女差があり、年齢と全身性の副反応の有無が抗体価と関連していると考えられた。【結論】ワクチン接種後の抗体価は経時的に減少するため、抗体価を維持するには追加接種が必要とされるが、全身性の副反応の有無が抗体価と関連しているという本研究の結果は、副反応を恐れて接種を回避する者に接種を促すきっかけになり得ると考えられた。

3-C-O08-2

濃グリセリン・果糖注射液投与中止が関与したと考えられる急激な循環動態の変化を伴った1例

○小澤 香奈子¹、中村 悠城²、大野 哲²、吉光寺 恵理²、大野 睦記²、福島 裕介²、田中 貴大³、田澤 陽子⁴、遠藤 篤¹、堀米 麻里⁵、太田 有紀⁶、松本 直樹⁶

¹藤沢湘南台病院薬剤部、²藤沢湘南台病院循環器科、³藤沢湘南台病院脳神経外科、⁴藤沢湘南台病院放射線科、⁵藤沢市民病院腎臓内科、⁶聖マリアンナ医科大学薬理学講座

【背景】濃グリセリン・果糖注射液は頭蓋内圧降下と眼内圧降下に適応があり、その主な作用機序はグリセリンによる浸透圧利尿作用と考えられている。今回、我々は濃グリセリン・果糖注射液投与後に極端な下大静脈の虚脱と腎機能障害、肝機能障害を経験したため報告する。【症例提示】脳神経外科で右後下小脳動脈領域の急性期梗塞を認めた75歳男性、身長165.0 cm、体重69.0 kg、既往に高血圧、糖尿病、外傷性クモ膜下出血、心房細動があった。Day 0、入院時血圧150/110 mmHg、心拍数90 bpm、広範囲の梗塞のため抗凝固薬は導入せず濃グリセリン・果糖注射液、エダラボンで治療開始となった。Day 5、収縮期血圧200 mmHg、心拍数200 bpmとなりバルサルタン80 mg、ピソプロロール fumarate 5 mg内服を再開した。午前の循環器科の診察で、中等度僧帽弁閉鎖不全、下大静脈径20 mmおよび両側胸水を指摘されフロセミド20 mg静注後、メインの補液を中止した。濃グリセリン・果糖注射液投与は終了となった。夕方心拍数80~100 bpmへ低下し、夜間の尿量は1.15 mL/kg/hrであった。Day 6、WBC 25000、CRP 19.59、プロカルシトニン 10.40、CK 3427、LDH 1579、腎機能障害、肝機能障害が出現した。血培陽性、尿量は急激に低下し、下大静脈径は6 mmと虚脱した。脱水に対し輸液負荷、細菌感染に抗菌薬MEPMが開始された。Day 7~8には尿量1.0 mL/kg/hrへ増加した。Day 10には腎機能障害、肝機能障害は残存したが全身状態は回復傾向となった。【結果・考察】本症例はDay 0、Day 1の採血結果から脱水所見は認められず、尿量も確保できていた。循環器科診察時の両側胸水と下大静脈拡大から濃グリセリン・果糖注射液投与により循環血漿量が増加していたと考えられ、当該薬の投与終了とともに体内水分の分布が変化し、敗血症併発により脱水と乏尿がほぼ同時に現れたと推察する。【結論】濃グリセリン・果糖注射液の投与終了と感染症発症が重なり循環動態が破綻したと考えられた。

【参考文献】

- 1) グリセオール注インタビューフォーム2018年4月（改訂第4版）
- 2) Hayashida R, et al: Internal Medicine 2020; 59: 1659-1663

3-C-O08-3

バンコマイシン関連腎障害発症後の腎障害遷延は、生命予後を悪化させる — 2種類のリアルワールドデータを用いた融合解析 —

○中馬 真幸¹、濱野 裕章^{2,3}、坂東 貴司^{3,4}、新村 貴博⁵、岡田 直人⁴、笠茂 紗千子⁶、八木 健太⁵、
合田 光寛^{3,4}、座間味 義人^{2,4}、楊河 宏章⁷、石澤 啓介^{3,4,5}、田崎 嘉一¹

¹旭川医科大学病院薬剤部、²岡山大学病院薬剤部、³徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野、⁴徳島大学病院薬剤部、⁵徳島大学病院総合臨床研究センター、⁶旭川医科大学インスティテューショナル・リサーチ室、⁷徳島文理大学保健福祉学部

【目的】バンコマイシン(VCM)関連腎障害(VAN; VCM-associated nephrotoxicity)は、投与症例の約10~40%に発症する重篤な有害事象である。近年、発症後の腎障害遷延や生命予後の悪化が問題となっているが、転帰に関連する因子は明らかになっていない。今回、VAN発症後の腎障害遷延や生命予後に関連する因子について検討した。

【方法】2つのリアルワールドデータを用いて解析した。まず、世界最大規模の副作用自発報告が集積されているFAERS (FDA Adverse Event Reporting System)を用いてVAN発症と死亡の関係を検討した(1. FAERS解析)。次に、詳細な情報を得られる診療情報データ(EMR: Electronic Medical Records)を用いて、VAN発症後の腎機能遷延および生命予後の悪化に関連する因子を検討した(2. EMR解析)。

(1.FAERS解析) 2004年第1期~2020年第1期に、注射用VCMが投与された10,414例の報告を解析した。VAN発症と死亡の関係は、ロジスティック回帰分析により検討した。

(2. EMR解析) 2006年1月~2019年3月に徳島大学病院において、VCMが初回投与された482例を解析した。VAN発症後の腎障害遷延および生命予後に対する観察期間は、それぞれ7日、1年間とした。VAN発症後の転帰に関連する因子は、Cox比例ハザード分析により検討した。

【結果・考察】FAERS解析におけるVAN発症例の死亡率(23.3%, 613/2634)は、非発症例(17.2%, 1338/7780)よりも有意に高かった[調整オッズ比: 1.43, 95%信頼区間(CI): 1.28-1.59]。FAERS解析にてVAN発症後の死亡率上昇が示唆されたため、VAN発症後の予後悪化に関連する因子をEMR解析にて検討した。全482例中、VAN発症は72例(14.9%)、院内死亡は74例(15.4%)に認められた。1年の観察期間における生存は234例(48.5%)、死亡は136例(28.2%)、打ち切りは112例(23.2%)であった。VAN発症後の腎障害遷延は、院内死亡[ハザード比(HR):4.05, 95%CI: 2.42-6.77]および1年死亡(HR: 3.03, 95% CI: 1.98-4.64)に有意に関連していた。腎障害の改善率は、AKIステージ ≥ 2 に進展したVAN発症例で有意に低かった(HR: 0.09; 95% CI: 0.02-0.40)。VAN発症後の生命予後悪化には腎障害の遷延が関連しており、そのリスク因子はAKIステージ ≥ 2 への進展であることが示された。

【結論】VCM投与症例の生命予後改善には、VANの発症と重症化を予防することが重要である。

3-C-O08-4

オキサリプラチン誘発末梢神経障害に対するプロトンポンプ阻害薬の予防効果に関する後方視的研究

○小林 暉英、池村 健治、山本 智也、奥田 真弘

大阪大学医学部附属病院薬剤部

【目的】オキサリプラチン(L-OHP)による化学療法誘発性末梢神経障害(CIPN)は用量規制因子であり、CIPNに対する有効な予防法が渴望されている。プロトンポンプ阻害薬(PPI)は抗炎症作用を有し、ヒト神経芽細胞腫細胞株を用いた検討において神経保護作用を示すことが報告されている。PPIはCIPNに対しても保護作用を示す可能性があるが、実臨床におけるCIPNに対するPPIの影響は知られていない。本研究では、CIPNに対するPPIの有効性と安全性について後方視的調査により検討を行った。【方法】2013年4月から2022年1月までに大阪大学医学部附属病院において、大腸がんに対してXELOX療法が施行された成人患者217例を対象とした。PPI併用群及び非併用群におけるCIPN(Grade 2以上)の発生率、CIPNに起因したL-OHP投与の中止率、CIPN以外の有害事象の発生率、CIPNの発症までの期間、XELOX療法の治療成功期間を比較した。さらに、多変量解析を用いてCIPNに対する影響因子を評価した。【結果・考察】PPI併用群(n=38)におけるCIPN発生率及びCIPNに起因したL-OHP投与の中止率は、PPI非併用群(n=179)より顕著に低かった(それぞれ3% vs. 26%, $p=0.001$, 3% vs. 20%, $p=0.008$)。さらに、多変量ロジスティック回帰分析の結果より、CIPNに対する有意な関連因子にPPI併用が抽出された(オッズ比:0.054, $p<0.001$)。さらに、 Kaplan-Meier解析の結果からPPI併用群ではCIPNの発症までの期間が非併用群に比べて有意に延長していたが ($p=0.004$)、CIPNを除く有害事象の発生率及びXELOX療法の治療成功期間には2群間で差は認められなかった。【結論】PPIの併用は、XELOX療法施行中の大腸がん患者におけるCIPNを軽減できる可能性が示唆された。本研究成果は、CIPNに起因するL-OHP治療中断の改善に有用な新知見であると考えられる。

3-C-O08-5

肝OATP1B内在性基質であるコプロポルフィリンIの体内動態解析—PBPKモデルを用いた包括的解析

○葛西 航貴¹、吉門 崇²、千葉 康司²

¹横浜薬科大学大学院薬学研究科薬科学専攻臨床薬理学研究室、²横浜薬科大学薬学部臨床薬理学研究室

【目的】肝臓のorganic anion transporting polypeptide 1B (OATP1B) は多くのアニオン性薬物の取り込みを担っている。OATP1B内在性基質コプロポルフィリンI (CP-I) は薬物間相互作用 (DDI) の予測に役立つバイオマーカーとして注目されている。本研究では、複数の臨床試験^{1)・3)}におけるCP-Iの血中濃度推移データを、生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルで包括的に解析することを目的とした。

【方法】Laiらが報告した臨床試験で得られたOATP1B阻害薬リファンピシン (RIF) 600 mg経口投与によるCP-I血中濃度推移の変化¹⁾を、既報のCP-IおよびRIFのPBPKモデルとクラスターガウスニュートン法 (CGNM)⁴⁾を組み合わせた手法⁵⁾により解析した。実測値を良好に再現するパラメータセットを探索し、別の臨床試験結果^{2)・3)}の解析で得られたパラメータセット⁵⁾と比較した。同臨床試験¹⁾においてOATP1Bプローブ基質薬として投与されたロスバスタチン (RSV) の血中濃度推移も同時に解析し、RIFによるOATP1Bの阻害定数 ($K_{i,u,OATP}$) の基質依存性を検証した。

【結果・考察】CGNM解析により、CP-IおよびRSVの血中濃度データ¹⁾を説明可能なパラメータセットが多数得られた。既報⁵⁾において、CP-Iの生合成速度 (v_{syn})、肝固有クリアランス ($CL_{int,all}$) および $K_{i,u,OATP}$ がCGNMにより感度の高いパラメータとして同定されていたが、CGNMで得られた各パラメータの中央値を異なる試験間^{1)・3)}で比較すると、いずれも1.2倍の範囲内で得られていた。 $K_{i,u,OATP}$ について、RSVの解析で得られた中央値 (93.8 nM) はCP-Iの解析で得られた中央値 (53.6 nM) より1.8倍高かったが、RIFによる $K_{i,u,OATP}$ には基質依存性があるという報告⁵⁾と矛盾しないものであった。

【結論】異なる臨床試験由来のCP-I血中濃度データを、CGNMにより包括的に解析することができた。既報⁵⁾で提案されたCP-IのPBPKモデルには汎用性があると考えられる。今後は本モデルを動物実験データにも適用することで、種差の検討も進めていきたい。

【参考文献】¹⁾ Lai Y et al., *J Pharmacol Exp Ther.*, 358:397-404, 2016; ²⁾ Takehara I et al., *Pharm Res.*, 35:138, 2018; ³⁾ Mori D et al., *Clin Pharmacol Ther.*, 107:1004-1013, 2019; ⁴⁾ Aoki Y et al., *Optim Eng.*, 1-31, 2020; ⁵⁾ Yoshikado T et al., *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.*, 2022, in press.

3-C-O08-6

エドキサバンによる出血性イベントに及ぼす低用量シクロスポリンの影響：後ろ向き観察研究

○平井 利典¹、篠木 優里¹、池尻 誠²、村田 智博³、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中央検査部、³三重大学医学部附属病院腎臓内科

【目的】直接作用型抗凝固薬であるエドキサバンは種々の静脈血栓症の第一選択薬である。P糖タンパク質(P-gp)阻害薬であるシクロスポリン500mg単回経口投与がエドキサバンと活性代謝物M4の最高血中濃度をそれぞれ1.7倍と8.2倍に上昇させる。しかしながら、低用量シクロスポリンが出血性イベントに及ぼす影響は十分に検討されていない。本研究は、エドキサバンと低用量シクロスポリンとの併用時の忍容性について検討した。

【方法】2013年4月から2021年10月の間に三重大学医学部附属病院にてエドキサバンとシクロスポリンとの併用を開始した成人患者を対象に後ろ向き観察研究を実施した。主要評価項目の出血性イベントは、Bleeding Academic Research Consortium (BARC)出血基準にて定義し、Drug Interaction Probability Scale (DIPS)スコアにて蓋然性を評価した。出血性イベント群のシトクロムP450 3A5(CYP3A5)、P-gp(ABCB1)、有機アニオントランスポーター1B1(OATP1B1)の遺伝多型を探索的に評価した。副次評価項目の activated partial thromboplastin time (APTT)、prothrombin time (PT)、prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR)の推移を比較した。

【結果・考察】対象13例のエドキサバン投与量は15 mg(3例, 23%)、30 mg(9例, 69%)、60 mg(1例, 8%)、シクロスポリン投与量は 1.94 ± 1.42 mg/kgであった。エドキサバン投与量は減量10例(77%)、非減量3例(23%)であった。BARC type 2の出血性イベントが1例(8%)発生した(DIPSスコア7点)。本症例はCYP3A5*3/*3、ABCB1 3435CT、OATP1B1*1a/*1bを保有し、エドキサバン60 mg(非減量)とシクロスポリン25 mgの併用122日後に鼻出血に至った。低用量シクロスポリンは、エドキサバンの体内動態に関与するP-gpの50%阻害濃度を超えるため本相互作用が容易に起きたと考えられた。凝固マーカーは併用後に有意な延長を認めたが(APTT; 27.95 ± 3.64 秒 vs 31.11 ± 3.90 秒, $p < 0.001$, PT; 11.53 ± 1.01 秒 vs 13.03 ± 0.98 秒, $p = 0.002$, PT-INR; 0.98 ± 0.09 vs 1.11 ± 0.11 , $p = 0.007$)、薬物相互作用の指標としては変化に乏しかった。

【結論】エドキサバンと低用量シクロスポリンとの薬物相互作用は忍容性が比較的高かった。エドキサバン減量が出血性イベントの回避策となりうることが示唆された。

3-C-O08-7

ポナチニブの薬物間相互作用を予測する生理学的薬物動態モデルの構築

○森田 智子^{1,2}、花田 和彦¹

¹明治薬科大学薬物動態学研究室、²国立がん研究センター中央病院 臨床試験支援部門

【背景】白血病が進行した場合、中枢神経に白血病細胞が浸潤をきたすことがある。中枢神経に白血病細胞が浸潤した場合、頭痛、嘔吐だけでなく痙攣をおこすことがある。近年、中枢神経浸潤を引き起こすような治療抵抗性または難治性白血病に対し、ポナチニブやボスチニブなどの第3世代のABLチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)が数多く上市されている。これらのTKIの多くは、CYP3A4の基質であるため、代表的なCYP3A4誘導薬/阻害薬であるリファンピシンやケトコナゾールとの薬物間相互作用が明らかとされている。しかし、その他の強力から弱いCYP3A4誘導薬/阻害薬との相互作用についての情報は少ない。特に、白血病が中枢浸潤した際に使用される、抗けいれん薬との薬物間相互作用は重要と考える。【目的】本研究では、ポナチニブと強力、中等度または弱いCYP3A4 阻害薬/誘導薬との薬物間相互作用を定量化し、臨床的意義を明らかにすることを目的に、ポナチニブの生理学的薬物動態 (PBPK) モデル構築を試みた。【方法】Simcyp Ver 20.1 (Certara Inc., Sheffield, UK) を用いて、in vitroおよびin vivoの研究より求められたポナチニブの物理化学的パラメータおよび生理学的パラメータよりPBPKモデルを構築し、薬物間相互作用が未知の強力、中等度または弱いCYP3A4阻害薬/誘導薬とポナチニブを併用した時の相互作用を予測した。構築したモデルの妥当性は、予測値とケトコナゾールおよびリファンピシンとの薬物間相互作用試験より得られた観測値を比較することで評価した。併用によりポナチニブの血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)が2倍以上増加または減少する場合を有意な相互作用と判断した。【結果】PBPK モデルより算出された予測値の95%信頼区間に観測値が含まれることから、構築したモデルの妥当性が示された。強力、中等度または弱いCYP3A4阻害薬の併用では、ポナチニブのAUCを有意に増加させるものはなかった。しかし、強力なCYP3A4誘導薬であるリファンピシン (経口、600 mg QD) およびフェニトイン (経口、100 mg TID) は、ポナチニブのAUCをそれぞれ60~70%および50%低下させた。【結論】ポナチニブのPBPKモデルから、ポナチニブと強力なCYP3A4誘導薬の併用において、有意な薬物相互作用が予測された。一方、CYP3A4阻害薬との併用では、薬物相互作用は示唆されなかった。

3-C-O09-1

ナトリウム・グルコース共輸送体2阻害剤 dapagliflozinによる脂質プロファイル改善およびメカニズムの検討

○三好 達也¹、谷手 智¹、河瀬 真治¹、伊藤 由佳子¹、加藤 健一郎²、早川 哲雄²、栄田 敏之¹

¹京都薬科大学薬物動態学分野、²市立砺波総合病院糖尿病・内分泌内科

【目的】経口糖尿病治療薬であるナトリウム・グルコース輸送体2阻害剤dapagliflozinについては、慢性心不全、慢性腎臓病の効能・効果が追加承認され、血糖降下作用だけではなく、多面的効果に注目が集まっている。そこで本研究では、2型糖尿病患者を対象として脂質プロファイルの改善効果を評価するとともに、脂質異常症モデルラットを用いてそのメカニズムについて基礎的検討を行った。

【方法】2型糖尿病患者72名を対象とし、dapagliflozin投与開始前（ベースライン）および投与開始1、3、6、9、12か月後において、triglyceride値、LDL-C値、HDL-C値を評価した。また、dapagliflozinの血漿中濃度を測定し、服薬アドヒアランスを評価した。なお、本検討は市立砺波総合病院、京都薬科大学における倫理審査委員会の承認を得て実施した。一方、Wistar系雄性ラットを用い、常法に従い、poloxamer 407 0.5 g/kgを腹腔内投与し、脂質異常症モデルラットを作製した。Dapagliflozinを常用量に相当する0.1 mg/kgで1日1回4日間反復投与し経時的に採血を行った。また、対照群として0.1%CMCを投与した。測定キットを用いて、triglyceride、総cholesterol濃度を評価した。

【結果・考察】2型糖尿病患者においてtriglyceride値はベースラインと比較して12か月後で有意に低下した（ -13 ± 45 mg/dL、 $p=0.028$ ）。また、服薬アドヒアランスが良好であるほどより大きく低下する傾向にあった。なお、LDL-C値、HDL-C値は12か月後で変化しなかった。一方、脂質異常症モデルラットにおける最終投与24時間後のtriglyceride濃度は、dapagliflozin群で 75.3 ± 32.3 mg/dLとなり、対照群の 110.4 ± 37.9 mg/dLと比べて有意に低下した（ $p=0.028$ ）。なお、総cholesterol濃度は変化しなかった。Poloxamer 407はリポタンパク質リパーゼ（LPL）阻害を介してtriglyceride濃度を上昇させることから、dapagliflozinのtriglyceride濃度低下作用へのLPLの関与が考えられた。

【結論】2型糖尿病患者においてtriglyceride値は低下した。この作用へのLPLの関与が考えられた。

3-C-O09-2

胆管癌における5-アミノレブリン酸を利用した光線力学的診断法の応用可能性

○藤原 弘明^{1,2}、高原 楠昊²、中井 陽介²、小池 和彦^{2,4}、藤城 光弘²、立石 敬介^{2,3}

¹公益財団法人 朝日生命成人病研究所 消化器内科、²東京大学医学部附属病院 消化器内科、³聖マリアンナ医科大学病院 消化器内科、⁴公立学校共済組合 関東中央病院

【背景】胆管癌の正診率は未だ十分でない。CTやMRI、内視鏡的逆行性胆管造影（ERC）等の画像診断と、胆管生検や胆汁細胞診等の病理診断を総合して診断されるものの、しばしば診断困難な症例に遭遇する。5-アミノレブリン酸（5-ALA）は細胞内でミトコンドリアにおけるヘム合成に利用される天然アミノ酸の一種で、その中間代謝産物であるプロトポルフィリンIX（PpIX）は、青色可視光の照射により赤色蛍光を発するという光感受性物質である。正常細胞と癌細胞ではPpIXの蓄積性に差があり、前者においてPpIXは速やかに最終合成産物であるヘムに代謝される一方、後者ではヘム代謝のリプログラミングに伴い細胞内に蓄積するため、腫瘍特異的な蛍光を発すると考えられている。このような5-ALAを利用した癌の光線力学的診断は、グリオーマや膀胱癌では既に実用化されているが、胆管癌における有用性については明らかでない。【目的】5-ALAを利用した光線力学的診断法の胆管癌における応用可能性について検討する。【方法】ヒト胆管癌の切除検体、及びERC下生検検体より計4例、胆管癌患者由来オルガノイドを樹立した。また腫瘍周辺部からも同様の方法で組織を採取し、計2例、非癌部胆管由来オルガノイドを樹立した。これらのオルガノイドにおける5-ALA投与下でのPpIX蓄積レベルを蛍光顕微鏡にて評価し、その結果を比較検討した。【結果】樹立した胆管癌患者由来オルガノイドを免疫不全マウスの皮下へ移植すると、元来の切除検体と酷似した組織像を呈する皮下腫瘍が形成された。非癌部胆管由来オルガノイドからは皮下腫瘍は形成されなかったものの、*in vitro*下での組織像や遺伝子発現パターンは胆管上皮の特性を高度に保持していた。5-ALAを添加したところ、胆管癌患者由来オルガノイドは非癌部胆管由来オルガノイドと比較して、いずれも高いPpIXの蓄積を示した（40-71% vs. < 4%）。【結論】5-ALAは胆管癌診断において有用である可能性がある。

3-C-009-3

食物繊維の欠乏が大腸炎モデルマウスに与える影響

○神田 翔磨^{1,2}、臼田 春樹¹、狩野 園子^{1,2}、岡本 貴行¹、新林 友美¹、矢野 貴久²、直良 浩司²、和田 孝一郎¹
¹島根大学医学部薬理学講座、²島根大学医学部附属病院

【目的】

炎症性腸疾患は遺伝的な素因に食餌や感染などの環境因子が関与して腸管免疫や腸管細菌叢の異常をきたして発症すると考えられているが、いまだに原因は解明されていない。現在炎症性腸疾患の栄養治療の一つとして低繊維食が推奨されている。さらに最近の研究では水溶性食物繊維が腸の炎症を改善することが報告されているが、効果については不明な点が多い。そこで我々は、繊維欠乏食(FFD)が大腸炎モデルマウスに与える影響を調べることにより、食物繊維が大腸炎抑制効果を示すかどうかについて検証した。

【方法】

通常食(ND)またはFFDを8週齢の雄マウス(C57BL/6)に24日間与え、最後の72時間は1.25%のデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を自由飲水させた。その後、結腸の組織学的変化、糞便内腸内細菌叢の解析、および糞便内短鎖脂肪酸の定量を行った。また、FITCデキストランを採血の4時間前に経口投与し、血中濃度を測定することによって腸管透過性を評価した。

【結果・考察】

FFDのみの条件では対照群に比べて腸管透過性は亢進し、大腸の長さは短くなった。FFD条件にDSSを与えると大腸の長さはさらに短くなった。一方でDSSのみの条件は腸管透過性、および大腸の長さに影響を与えなかった。HE染色およびPAS染色結果では、腸管透過性に大きな違いがあるにも関わらず、すべての群に顕著な組織学的変化は確認されなかった。ND群およびDSS群とFFD群およびFFD+DSS群は腸内細菌叢が大きく異なっており、短鎖脂肪酸の1つである酪酸を産生することが報告されている細菌群の割合が大きく減少していた。この結果に関連して、糞便中の酪酸量は減少していた。FFD条件は顕著な組織学的変化がないにも関わらず、腸管透過性の亢進や酪酸産生の低下が認められたことから、食物繊維の欠乏が腸内細菌叢の変化をもたらした結果、様々な作用を引き起こしたと考えられる。

【結論】

食物繊維の欠乏はDSSによる炎症刺激とは異なる機序で腸管透過性を亢進する。この透過性の亢進は腸内細菌叢の変化、および腸内細菌の代謝産物である短鎖脂肪酸量の減少が関わっていることが示唆された。

3-C-009-4

High-throughput screeningで見出した新規NF- κ B抑制性化合物の動物モデルにおける抗炎症作用の検討

○馬場 洋行¹、細矢 匡¹、近藤 佑真¹、石田 良典²、初澤 早貴²、影近 弘之²、保田 晋助¹

¹東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学、²東京医科歯科大学学生体材料工学研究所 薬化学分野

【目的】 Nuclear factor- κ B (NF- κ B)は炎症応答に対して中心的役割を果たす転写因子である。一方で、細胞生存、増殖、接着、及び血管新生など生理的機能も持つため、直接NF- κ Bを阻害する薬剤の臨床応用は進んでいない。我々は、NF- κ B レポーター細胞を用いてcell-baseのHigh-throughput screeningを実施し、約15万個の化合物からNF- κ Bを抑制する有望な化合物を見出した。このうち、1*H*-pyrazolo [3,4 *d*] pyrimidin-4-amine誘導体

(INH #1) は、THP-1とリウマチ滑膜線維芽細胞において、サイトカイン、ケモカイン産生を抑制することを報告した (Hosoya T. Front Pharmacol. 2020)。今回、動物モデルに対して、INH #1の炎症抑制効果を検討した。

【方法】 INH #1は難溶性のためSBE- β -CDに溶解して動物実験を実施した。C57BL/6Jマウスに、腹腔内投与 (IP) 後、1時間後にLPS 100 μ g/kgとD (+)-ガラクトサミン塩酸塩をIPし、その1.5時間後の血清中のTNF α 濃度を測定した。また、DBA/1Jマウスにウシ由来2型コラーゲン (C2)と完全フロイントアジュバントから成るエマルジョンをday 1とday 21に免疫し、コラーゲン誘導関節炎 (CIA)を発症させた。Day 21の免疫の1時間前に、INH #1を4000 nmol IP後、以後20日間 INH #1を連投、関節炎スコアを評価した。最終日に血清を採取し、抗C2 IgG抗体を測定し、C2に対する血清INF- γ 産生と脾細胞増殖 (BrdU) アッセイを行った。

【結果・考察】 INH #1は2000 nmol以上で用量依存性のTNF α 産生抑制を認めた。CIAにおいて、INH #1は有意に関節炎のスコアを低下させた。また、抗C2抗体価の抑制は認めなかったが、C2に対するINF γ 産生低下と細胞増殖抑制効果を認めた。よってINH #1は生体内で、TNF α 阻害と細胞性免疫の抑制を介して抗炎症効果を発揮したと考えられた。

【結論】 1*H*-pyrazolo [3,4 *d*] pyrimidin-4-amine誘導体は、動物モデルにおいても、炎症発症抑制効果を示し、今後、新規のNF- κ B抑制性化合物の候補となる。

3-C-009-5

刺激応答性のN-acetyl- β -D-glucosaminidase放出評価

○大内 基司¹、森田 亜州華¹、黒崎 祥史²、若新 英史³、大庭 建三⁴、清水 章⁵、安西 尚彦^{1,6}、藤田 朋恵¹

¹獨協医科大学医学部薬理学講座、²北里大学医療衛生学部臨床化学研究室、³芙蓉会 五井病院、⁴川口さくらクリニック、⁵日本医科大学医学部解析人体病理学、⁶千葉大学大学院医学研究院薬理学

【目的】 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)は加水分解酵素の一つである。近位尿細管が障害されると細胞内のNAGが逸脱するとされ、尿中NAGは臨床で尿細管障害の指標として用いられている。薬剤性腎障害 診療ガイドライン 2016では、腎障害の判定はChronic Kidney Disease ; CKDあるいはAcute kidney injury ; AKIの指針に準じ、尿細管障害の早期発見には尿NAGや尿liver-type fatty acid-binding protein ; L-FABP等が参考になると記載されている。一方、糖尿病患者の尿中NAGは非糖尿病患者に比して高値となることが報告されており、グルコース刺激がNAG放出を促す可能性が考えられる。しかしながら、NAG放出機構に関する詳細は明らかでない。本研究では、尿細管におけるNAG放出機構の解明の起点として、in vitro実験系にてグルコースを始めエネルギー代謝に関わる物質添加によるNAG放出を評価した。【方法】 ヒト尿細管培養細胞株HK-2にD体あるいはL体グルコース、ピルビン酸、グルコースに似た構造で体内に存在する単糖類の1,5-アンヒドログルシトール(1,5-AG)を負荷し、24~72時間後の培養上清中のNAG活性を測定した。グルコース刺激はピルビン酸存在下と非存在下で、ピルビン酸刺激はD体グルコース存在下と非存在下でそれぞれ検討した。1,5-AG刺激はD体グルコース・ピルビン酸存在下で検討を行った。さらに刺激後の細胞数を評価するため、刺激後の細胞を溶解し、タンパク量を測定した。【結果・考察】 ピルビン酸の有無によらず、D体グルコース負荷後の培養上清中のNAG活性はD体グルコース濃度依存的に増加した。D体グルコース濃度依存的なタンパク量の増加を認め、細胞数の増加も予想されたが、上清中のNAG活性をタンパク量で除した値でもD体グルコース濃度依存的なNAG活性の増加を認めた。L体グルコース負荷後の培養上清中NAGには、変化を認めなかった。また、D体グルコースの有無によらずピルビン酸負荷後の培養上清中NAGにも変化を認めなかった。1,5-AG添加によるNAG活性の変化は認めなかった。【結論】 ヒト尿細管培養細胞株HK-2を用いたNAG評価実験にて、D体グルコース刺激によるNAG放出を評価できた。

3-C-O10-1

新型コロナウイルスワクチン治験の実施での問題点と課題

○江藤 隆、原中 美環、和泉 憲知、古庄 弘宜、田淵 友香、岸本 祐子、山田 阿可子、坂田 祐子、龍 恵理香、金光 沙津紀、永水 美里、入江 伸

医療法人相生会博多クリニック

【目的】新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックにより医療システムは逼迫し、人々の健康に大きな影響を与えた。そのため新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のワクチンの開発が急務とされた。当院で新型コロナウイルスワクチンの治験を複数実施した中で、開始時に想定してなかった様々な問題点や課題があったので報告する。【方法】2020年9月より新型コロナウイルスのワクチン試験を5試験実施し、うち4試験は実施中である。治験を実施したワクチンの内訳は、メッセンジャーリボ核酸(messenger ribonucleic acid ; mRNA)ワクチンが3試験、不活化ワクチンが1試験、アデノウィルスベクターワクチンが1試験であった。【結果・考察】試験に組み入れられた被験者数は総数484名で、うち65歳以上の高齢者は207名であった。治験の進行にとって問題となる重篤な有害事象はみられなかった。認められた有害事象は、注射部位の疼痛など注射部位の有害事象が多く発熱や筋肉痛などの全身性の有害事象も見られた。高齢者に比べ非高齢者での副反応の発現率が高い傾向にあった。治験を実施し以下のような問題点や課題を認めた。・海外又は国内における新たな安全性情報の報告に伴い治験実施中に随時安全性評価が必要になり治験が中断した治験が一部あった。予定していた日程を変更することになり一部の被験者の予定が合わなくなり参加を辞退されたため新たに被験者募集を行った。・用量漸増の試験では進捗に時間がかかり、その間に公的ワクチン接種が加速し被験者募集が困難になった。治験実施時期の公的ワクチン接種状況や感染状況により募集や組み入れスピードに影響があった。・治験実施中や未承認の用法用量の場合には渡航などに効力のある公的な接種証明書を発行出来ないで、公的ワクチンの接種を希望し中止となった症例があった。・治験終了後に公的ワクチンを接種しに行った時に、治験で開発中の新型コロナウイルスワクチンを接種されているため公的ワクチンを接種した際の安全性・有効性に与える影響が判断できないと言われ接種出来ないことがあった。【結論】治験開始時には想定していなかった課題や問題点が発生し、治験の進行が遅れたり中止した被験者が出た。今後のパンデミックワクチン開発時には今回のような問題点や課題を考慮し事前に準備しておく必要があると考えられた。

3-C-O10-2

無作為化比較試験における臨床試験医師の盲検化のための自動注射器の有効性に関する単一施設での研究

○ヨークトーマス¹、アガーワル ビシヤル²、アシュダウントーマス²、トープル ヨーグ¹、ローチ ウルリケ¹
¹リッチモンド・ファーマコロジー、²インペリアル・カレッジ・ロンドン

無作為化比較試験における臨床試験医師の盲検化のための自動注射器の有効性に関する単一施設での研究

目的：無作為化比較試験（RCT）における臨床試験医師の盲検化を維持するための自動注射器、注射システム（A-INJ）の実行可能性を評価すること。

背景：盲検化とは、臨床研究に参加する1人または複数の個人からグループ割り当てを隠すことをいう。

皮下および筋肉内に投与される試験薬（IMP）には、臨床試験医師の盲検化を維持するための特有の課題がある。

主に、活性注射剤の粘度と外観（色／半透明度）、プラセボとの比較である。

これらの問題をコントロールする既存の方法は不完全であり、一般的に非盲検の臨床試験医師を使用したり、フィルムや添加物を適用して活性剤とプラセボの注射剤を「一致」させたりしている。

方法：プラセボおよび対照試験薬を1ml投与する際のA-INJ（Owen Mumford, Autoject 2）の性能を従来の注射器（CS）と比較する単一施設試験が実施された。

注射液の送達率が比較され、臨床試験医師（8名、訓練を受けた研究医）がヒト組織模型へのA-INJによる連続注射後の安全性と有効性の評価を記録した。

結果：全体として、1mlのプラセボ注射液の平均95.4%がA-INJから放出されたのに対して、

1mlの試験薬注射液の平均94%が放出され、投与時間は平均8.5秒であった。臨床試験医師は2つの溶液を区別することができなかった。

CSの懸念とは対照的に、盲検化のリスクに関する懸念は記録されなかった。

結論：無作為化比較試験におけるA-INJの使用可能性を評価する際、

我々は盲検化への顕著なクオリティ向上効果に注目している。

A-INJシステムは、プラセボと活性注射液の両方の投与に有用であり、着色料や粘度添加物によってプラセボに影響を与える必要なく、盲検化を維持することを実証している。

A-INJが発する音、および注射液投与の時間経過が課題となるが、解決策は示唆されている。

我々の結果は、注射剤投与におけるA-INJの利点に関する既存の文献につけ加え、無作為化比較試験におけるA-INJの使用に関する新しい利点を立証するものである。

3-C-O10-3

高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症に対する第III相試験の被験者及び家族におけるアンケート調査

○坂口 暁^{1,2}、佐藤 康敬¹、石田 光代³、前田 和輝¹、二見 明香里¹、八木 健太¹、沖 良祐³、藤田 浩司³、楊河 宏章⁴、和泉 唯信³、梶 龍兒^{3,5}、石澤 啓介^{6,7}

¹徳島大学病院総合臨床研究センター、²徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野、³徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経学分野、⁴徳島文理大学保健福祉学部看護学科、⁵国立病院機構宇多野病院、⁶徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野、⁷徳島大学病院薬剤部

【目的】近年臨床研究を行うにあたり、研究者から適切な研究に資する意見を患者・市民らに求め、参画した患者・市民らの意見を取り入れることで、医学研究・臨床試験の現場をよりよいものとする事等を目的とした『患者・市民参画（以下、PPI, Patient and Public Involvement）』が求められている。高用量メチルコバラミンの筋萎縮性側索硬化症（以下、ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis）に対する第III相試験（以下、JETALS, Japan early-stage trial of high dose methylcobalamin for ALS）は、徳島大学病院脳神経内科が中心となって行った多施設共同医師主導治験である。本治験では早期ALS患者に対する高用量メチルコバラミンの有効性が確認され、治験薬の実用化及び関連した臨床研究においてPPIの概念をベースとした運用を目指している。今回JETALSの付随研究として、PPIの実施に向けたアンケート調査を実施した。

【方法】JETALSに参加した25施設のうち、アンケート調査参加に同意が得られた20施設において治験に参加した患者及びその家族167人を対象に、治験結果公表後にアンケートを送付した。

【結果・考察】2022年7月13日時点で、19施設54人から回答を得た。回答者の35.2%は患者らの回答であった。PPIの認知度は7人（13.0%）であった。PPIへ参加した経験のある方は1人のみであった。PPIへの参加の呼びかけがあった場合は26人（48.1%）が参加すると回答した。PPIに参画しやすくなる要素として、62.7%がオンライン参加可能であることを挙げた一方、謝礼金は7.4%であった。治験・臨床試験についての情報収集は医師（70.6%）、インターネット（54.9%）、新聞・雑誌（15.7%）から行っていた（回答者51人）。本邦においてPPIについての認知度は未だ十分ではないものの、JETALSに参加された患者又はその家族からの参加の意思はある。参加に際しては、オンライン参加を活用することが求められており、医師・インターネットを介した情報提供が効果的である。

【結論】JETALSの患者及びそのご家族を対象としたPPIに係るアンケートを実施した。結果・考察に述べた以外のアンケート項目の解析結果を加えて報告する。

3-C-O10-4

患者・市民参画(PPI)ワークショップトライアルの検討

○堀江 奈穂、渡邊 祐介、曹 圭龍、豊田 有希、菊池 ちひろ、佐藤 典宏

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 臨床研究開発センター

【目的】患者・市民参画(PPI: patient and public involvement)は1980年代から欧米で始まり、日本においても患者中心(Patient-centricity)の概念と併せ、診療のみならず研究開発の領域にも取り入れられつつある。日本医療研究開発機構(AMED)は、PPIを「医学研究・臨床試験プロセスの一環として、研究者が患者・市民の知見を参考とすること」と定義し、患者・市民参画(PPI)ガイドブック(以下、ガイドブック)を公開し、啓発を行っている。北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構(以下、機構)では、2021年に機構職員と学外有識者・一般の立場の方から成るPPIプロジェクトチームを立ち上げ、「臨床研究のプロセスにおいて、患者・市民と研究者等が協働・共創する社会の構築」を目標に取り組みを始めた。患者・市民の立場に近い非医療従事者を対象にワークショップ(以下、WS)を試験的に実施し、参加者評価に基づきWSについて検討を行った。【方法】ガイドブックを参考に「説明同意書」に対する意見収集をテーマとし、治験・臨床研究に関する基礎知識習得を目標とするレクチャーと、説明同意書を題材に意見交換を行うグループワークで編成される半日型WSを計画した。非医療従事者を中心とした機構職員を対象にWSを2回試行し、選択回答式(ネットプロモータースコア(NPS)形式を含む)および自由回答形式設問からなる参加者アンケートを実施した。結果は全体NPS(第1回;第2回)で記載した。【結果・考察】WSの参加者は計23名(第1回13名、第2回10名)であった。第1回の振り返りとアンケート結果から、レクチャーの重複内容の削除やグループワーク時間の延長を含むWSの変改を行った。アンケート結果の満足度NPSは67%(55%;80%)、推奨度NPSは14%(－9%;20%)で、いずれも第2回に改善を認めた。少数だが「内容が難しかった」という意見も認め、質問や意見を出し易い雰囲気づくり、発言の少ない参加者へ意見を求めるスキル、さらに意見調整や時間管理などの課題も明確となった。【結論】WSの試行経験と参加者からのフィードバックを踏まえ、WSの最適化と実施体制の強化に継続的に取り組んでいきたい。学内外の研究者、研究支援者へのさらなるPPI啓発に加え、実際の患者・市民や学生を対象としたWSの実施へと活動を発展させたい。

3-C-O10-5

広島大学附属福山中高と連携したTRの取り組み

○杉山 大介¹、繁本 憲文¹、下前 弘司²、江口 修司²

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

【目的】1949年、広島大学は廣嶋高等師範学校を含む官立7校を包括して設立された。令和3年度国立大学附属学園高の実態調査によると、附属中学校・高等学校の生徒総数は、それぞれ1231・1206名であり、医学部を設置する国立大学として本邦トップクラスである。中でも、広島大学附属福山中・高等学校は文部科学省指定事業であるワールドワイドラーニングコンソーシアム構築支援事業のカリキュラム開発拠点校を務め、先進的な取り組みを継続している。そこで、発表者らは、新しいTRの取り組みとして、「広島大学と広大附属福山の生徒がともに未来の医療を創るプロジェクト」を企画し、高校生による医療機器のニーズステートメント作成を試みた。【方法】2022年6月15日、(1)医療機器開発に関する講義、6月16日、(2)オンライン医療現場（医療法人辰川会）観察、医療関係者とのディスカッション、7月7日、(3)医療機器開発企業（株式会社ジェイ・エム・エス）による講演を実施したのち、参加者へ医療機器のニーズステートメント作成を依頼した。7月14日、(4)ニーズステートメント発表会を作成した。【結果・考察】(1)には30名、(2)には26名、(3)には20名参加した。24名がニーズステートメントを作成し、(4)には21名参加した。2回以上出席でニーズステートメント作成、3回以上出席した生徒へ参加証を発行した。参加証を発行した生徒の学年の内訳は、1年生13名、2年生7名、3年生6名であり、男女の内訳は男性4名、女性が22名であった。ニーズステートメントに関しては4名の評価者が5段階評価し、24名の平均値は4.15±0.76であり、総じて高い評価ではあったものの、3点台が7件あり、ニーズステートメントが容易な課題とは言い難いことが示唆された。【結論】「広島大学と広大附属福山の生徒がともに未来の医療を創るプロジェクト」を企画し、26名が参加証を取得した。24名の高校生が医療機器のニーズステートメントを作成出来たことから、本プロジェクトを継続することで、未来の医療ニーズ探索が可能となることが示唆された。【謝辞】ご協力頂いた、広島大学附属福山中高のスタッフ、医療法人辰川会、（株）JMS、五洋医療器（株）へ、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

3-C-O10-6

アカデミアにおける橋渡し研究出口戦略策定支援

○山岸 義晃、佐藤 文彦、右近 祐一郎、早川 友朗、飯田 悦司、大内 麻悠子、植木 浩、名井 陽
大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センター

橋渡し研究の迅速な実用化には、研究開発の早期から目指すべき最終製品の特性"Target Product Profile"を策定し、臨床開発や企業への導出を見据えた開発戦略立案の必要がある。しかしながら、アカデミアのシーズの中には高い先進性や独自性にもかかわらず、戦略が不十分なために研究開発の停滞、研究開発資金の獲得困難、企業への導出への難渋等、種々の開発上の困難に遭遇する事例が少なくない。大阪大学医学部附属病院未来医療センターでは、特許取得前の早期のシーズを対象に、知的財産戦略、市場性の獲得/事業化、薬事戦略/保険償還戦略、開発資金の確保、企業導出等に焦点を絞った「Target Product Profile/出口戦略コンサルテーション」を2021年から試行的に実施している。コンサルテーションでは、製薬企業の戦略企画部門、規制当局における業務経験者、臨床医等の経験を持つコンサルタントが多方面からの分析に基づき問題点の同定とより具体的なTarget Product Profile/出口戦略の立案への助言を行っている。本発表では、このコンサルテーションの概要と、実施したコンサルテーションの経験から得られた早期のアカデミア発シーズの開発上の課題について報告する。

3-C-O11-1

薬剤耐性克服のための組織中PK/PD評価システムの開発

○小金丸 茂博¹、淵上 弥史²、山下 大生³、砂川 弘憲³、川添 彬人⁴、中村 能章⁴、久保木 恭利¹、設楽 紘平⁴、矢野 友規³、土井 俊彦¹、安永 正浩²

¹国立がん研究センター東病院先端医療科、²国立がん研究センター先端医療開発センター(EPOC)新薬開発分野、³国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科、⁴国立がん研究センター東病院 消化管内科

【目的】腫瘍組織内における不均一性は薬剤耐性を引き起こすため創薬における重要な課題である。腫瘍における低酸素領域は、がん幹細胞や腫瘍微小環境の存在により、機能的に不均一性を生じうる。従来、網羅的な遺伝子解析を中心とした耐性機序の解析が行われてきたが、薬剤分布に基づく解析は未だ十分に実施されていない。酸素飽和度イメージング内視鏡(OXEI)は、従来の形態学評価に加え、腫瘍内およびその周辺部の酸素飽和度をリアルタイムに画像化できる機能診断内視鏡である。トリフルリジン・チピラシル塩酸塩(FTD/TPI)は、FTDがDNA複製時にチミジンの代わりに取り込まれ、DNAの機能障害をきたすことで抗腫瘍作用を発揮する薬剤であり、本邦において進行胃癌・大腸癌の治療薬として承認されているが、耐性機序については未だ解明が不十分である。本研究では、進行胃癌患者に対し、FTD/TPI投与後にOXEIを実施し、腫瘍内の酸素飽和度領域別に取り分けた生検材のFTDの薬剤分布を評価し、FTD/TPIの耐性機序について探索した。【方法】進行胃癌患者に対し、FTD/TPI投与後にOXEIを実施し、酸素飽和度領域別に組織検体を採取した。さらに、組織検体よりDNAを抽出し、DNA中に取り込まれたFTDの濃度を、高感度の液体クロマトグラフ質量分析計により定量化した。統計学的解析はt検定を用いて実施した。【結果・考察】2021年3月から2022年5月末までに進行胃癌患者13例(男性10例、女性3例、年齢中央値71歳)に対し同意を取得し内視鏡を実施された12例を解析対象とした。12例中10例の腫瘍は低酸素領域、等・高酸素領域のそれぞれの領域に分かれており、2例は低酸素領域のみの腫瘍であった。各酸素領域から検体採取が可能であった10例においてDNA中に取り込まれたFTD濃度は、低酸素領域 $6.67 \pm 3.42 \mu\text{mol/g DNA}$ 、等・高酸素領域 $10.53 \pm 4.81 \mu\text{mol/g DNA}$ であり、等・高酸素領域で有意に高値を示した($p < 0.05$)。【結論】FTD/TPIは低酸素領域においてDNA中の取り込みが有意に低下し、耐性機序の一因となることが示唆された。OXEIを用いることにより、in vivoで正確な低酸素領域の生検が可能となり、従来困難であったヒト組織レベルでのPK/PD解析による薬剤耐性機序の解明につながる可能性が示唆された。

3-C-O11-2

関節リウマチ患者における血清中トシリズマブ濃度及びIL-6濃度に基づくCYP3A活性の変動性評価

○望月 啓志¹、柴田 海斗^{1,2}、内藤 隆文^{1,2}、下山 久美子³、小川 法良³、川上 純一¹

¹浜松医科大学医学部附属病院薬剤部、²信州大学医学部附属病院薬剤部、³浜松医科大学医学部内科学第三講座

【目的】関節リウマチの治療に用いられるトシリズマブは、インターロイキン-6 (IL-6) 受容体に結合することでIL-6経路の活性化を抑制し、抗炎症作用を示す。IL-6は薬物代謝酵素であるシトクロムP450 (CYP) 3Aの発現を低下させるため、強い炎症を有する患者ではCYP3Aを介した薬物代謝能が低下すると考えられている。トシリズマブはIL-6により抑制されていたCYP3Aの活性レベルを正常化する可能性があるが、トシリズマブとIL-6によるCYP3A活性の変動を定量的に評価した報告はない。本研究ではトシリズマブの投与を受ける関節リウマチ患者を対象に、血清中トシリズマブ濃度及びIL-6濃度を測定し、CYP3A活性の内因性指標である血清中4 β -水酸化コレステロール(4 β -OHC)濃度との関係性について調査した。【方法】対象は浜松医科大学医学部附属病院において、関節リウマチに対してトシリズマブの4~5週に1回の静脈内投与または2週に1回の皮下投与を受ける患者とした。トシリズマブの定常状態における投与直前に採血し、トシリズマブ及びIL-6の血清中濃度を測定した。コレステロールのCYP3A4/5による代謝物である4 β -OHCの血清中濃度及びそのコレステロール濃度補正值を評価した。【結果・考察】本研究に登録された患者36名から、入院治療を要する感染症罹患患者1名、肝機能低下(総ビリルビン濃度>2.0 mg/dL)患者3名、強力なCYP3A阻害薬を併用中の患者1名を除外し、31名を解析対象とした。対象の全患者はトシリズマブを6カ月以上継続しており、関節リウマチの寛解状態にあった。一方で、血清中IL-6濃度の中央値は88.0 (四分位範囲、52.3-172.4) pg/mLと正常基準値を大きく上回っており、トシリズマブによってIL-6受容体に結合できない遊離型IL-6が血清中で多量に検出されたと考えられた。血清中トシリズマブ濃度の中央値は15.3 (9.5-26.8) μ g/mLと大きな個人差が確認され、IL-6濃度と有意な正の相関を示した。血清中4 β -OHC濃度は39.9 (32.5-49.6) ng/mLであり、健康成人における既報値と同程度であった。血清中4 β -OHC濃度及びそのコレステロール濃度補正值とトシリズマブ濃度・IL-6濃度との間に関連性は認められなかった。【結論】寛解状態の関節リウマチ患者において、血清中トシリズマブ濃度が高値を示す場合にIL-6濃度の上昇が確認された。CYP3A活性は血清中トシリズマブ濃度及びIL-6濃度と関連しなかった。

3-C-O11-3

尿中内因性CYP3A4活性バイオマーカーの一斉定量系構築と臨床応用

○公文代 将希¹、前川 正充^{1,2}、菊地 正史^{1,2}、小川 玲佳¹、岩崎 瑞生¹、押切 華映¹、齋藤 明博²、二宮 匡史³、井上 淳³、佐藤 真実⁴、中島 範昭⁴、眞野 成康^{1,2}

¹東北大学病院薬剤部、²東北大学薬学部、³東北大学病院消化器内科、⁴東北大学病院総合外科

【目的】 レンバチニブ(LEN)は、肝細胞癌や甲状腺癌などで用いられるマルチキナーゼ阻害薬であり、治療効果や副作用発現率が血中薬物濃度と強く相関する。LENは主にシトクロムP450 (CYP3A4)により代謝され、その酵素活性の個人差が血中LEN濃度を規定する因子の1つであることから、患者個々のCYP3A4活性の考慮は、LEN投与量の最適化に欠かせない。本研究では、尿中内因性CYP3A4活性バイオマーカーの一斉定量系を構築するとともに、LEN服用患者における血中LEN濃度と尿中バイオマーカー濃度の関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】 尿中バイオマーカーとしてコルチゾール、6 β ヒドロキシコルチゾール、デオキシコールおよび1 β ヒドロキシデオキシコール酸を対象とした。液体クロマトグラフィーにはNexeraX2 (Shimadzu)を、質量分析計にはQTRAP6500 (SCIEX)を用いた。分析カラムにYMC-Triart C18 (2.1 mm i.d. \times 150 mm, 3 μ m)を用い、移動相Aには水/アンモニア水溶液(100:0.1, v/v)を、移動相Bにはメタノール/アセトニトリル/アンモニア水溶液(50:50:0.1, v/v/v)を用いた。尿中に含まれる各測定対象の抱合体は、 β glucuronidase/arylsulfataseおよびcholoylglicine hydrolaseによって脱抱合し、あらかじめ各測定対象の総量として定量した。東北大学病院消化器内科および総合外科におけるLEN服用患者の血液および尿検体を収集し、上述の測定法により尿中バイオマーカー濃度を定量した。また、血中LEN濃度は先行研究で構築した方法(Saito et al., Ther Drug Monit., in press)により定量した。

【結果・考察】 内標準物質により補正した各測定対象のマトリックス効果は-12.0~2.1%であった。安定性試験の結果、臨床現場で想定しうる保管条件において十分な安定性を示した。日内・日間変動試験において、臨床応用に十分適応可能と判断できる信頼度を示した。各患者における尿中バイオマーカー濃度は本法で設定した検量線範囲に収まり、血中LEN濃度との相関が見られた。以上より、尿中バイオマーカーの一斉定量は臨床応用が可能であり、血中LEN濃度を推定する指標になりうると考えられた。

【結論】 尿中バイオマーカーが生体内において存在しうる濃度範囲において、本法の信頼性が確認された。また、本法はCYP3A4により代謝される医薬品服用患者における血中薬物濃度との関連解析に有用な測定法であり、今後さらなる臨床研究への応用が期待される。

3-C-O11-4

Development of poly(lipoic acid)-based nanoparticles for enhancing oral bioavailability and hepatoprotective effects of quercetin

○Banik Sujan、山田 幸平、佐藤 秀行、尾上 誠良

Laboratory of Biopharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka

[Purpose] The present study was aimed to develop quercetin (QUE)-loaded poly(lipoic acid) nanoparticles (pLA/QUE) to improve chemical stability in the gastrointestinal (GI) tract, oral bioavailability (BA), and hepatoprotective properties of QUE. [Methods] pLA/QUE was prepared by emulsion solvent evaporation technique with ultrasonication, followed by freeze-drying, and its physicochemical properties were evaluated in terms of particle size distribution, morphology, chemical stability, and release characteristics. The pharmacokinetic behavior of QUE and hepatoprotective effects were assessed in a rat model of hepatic injury after oral administration of QUE samples. [Results] The mean particle size of pLA/QUE was 185 nm with a high encapsulation efficiency of QUE, as evidenced by 84.8%. Sustained release of QUE was observed in pLA/QUE compared with crystalline QUE, and significantly enhanced QUE stability even under physiological pH in the GI tract. Orally-dosed pLA/QUE (50 mg QUE/kg) in rats exhibited significantly prolonged systematic exposure with increases in mean residence time of 3-fold higher than that of crystalline QUE. The oral BA of QUE in pLA/QUE and crystalline QUE groups was calculated to be 29 and 0.19%, respectively, suggesting significant enhancement of oral absorbability, possibly due to the improved stability and dissolution property of QUE in the GI tract. In hepatic injury model rats, pLA/QUE (50 mg-QUE/kg, p.o.) led to marked reductions in the plasma biomarker levels of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase by 70 and 46%, respectively, compared with the vehicle group. pLA/QUE also exhibited improved antioxidant effects as evidenced by the enhanced activities of hepatic glutathione, superoxide dismutase, and a decrease in the level of malondialdehyde, a marker of lipid peroxidation. [Conclusion] The strategic application of pLA system to QUE might be a promising option to improve the nutraceutical properties of QUE.

3-C-O11-5

Astaxanthin nanoparticles with improved chemical stability, oral bioavailability, and hepatoprotective effects

○ゴーシュ アンタラ¹、山田 幸平¹、御坂 信玄²、ブルドオム ロバート・K.³、佐藤 秀行¹、さとみ 誠良¹

¹Laboratory of Biopharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, ²Department of Pharmacy, Fukushima Medical University Hospital, ³Department of Chemical & Biological Engineering, Princeton University

[Purpose] The present study was aimed to develop stabilized astaxanthin (AX) nanoparticles (sNP/AX) to improve the physicochemical properties, oral bioavailability, and hepatoprotective effects of AX. [Methods] sNP/AX were prepared by flash nanoprecipitation technique using a multi-inlet vortex mixer. To prevent the oxidative degradation of AX during the preparation and storage of sNP/AX, vitamin E and C were used as co-stabilizing agents with poloxamer 407 in the formation of sNP/AX. The physicochemical properties and pharmacokinetic behavior of sNP/AX in rats were evaluated. The hepatoprotective effects of orally-taken sNP/AX were evaluated in a rat model of acute liver injury. [Results] AX content in sNP/AX without anti-oxidative additives was significantly reduced to 11% even at 4° C of storage condition. On the other hand, vitamin C in the aqueous phase significantly stabilized the AX during the preparation process, and vitamin E in sNP/AX markedly improved the storage stability of sNP/AX, as evidenced by remaining AX contents of ca. 92 and 75% after 4 weeks of storage at 4° C and 25° C, respectively. The mean particle size of developed sNP/AX was 215 nm with a polydispersity index of 0.3. The release properties of AX from sNP/AX were significantly higher compared with crystalline AX in pH 6.8 media, and orally-dosage of sNP/AX (33.2 mg-AX/kg) to rats exhibited improved systemic exposure of AX, whereas the oral absorption of AX in crystalline AX group was negligible. In a rat model of acute liver injury, pretreatment with sNP/AX (33.2 mg AX/kg, p.o.) led to marked attenuation of hepatic damage on the basis of histological observation and decreased levels of plasma biomarkers of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase by 62% and 51%, respectively. [Conclusion] The strategic application of anti-oxidative additives to sNP/AX could have a potential impact on the improvement of physicochemical properties and oral bioavailability of AX.

3-C-O11-6

Long-term stability of leftover ipilimumab within vials after sterile preparation

O Fukudo Masahide¹, Amerine Lindsey B.^{2,3}

¹Department of Pharmacy, Sapporo Medical University Hospital, Sapporo, Japan, ²UNC Health, Chapel Hill, NC, USA, ³University of North Carolina Eshelman School of Pharmacy, Chapel Hill, NC, USA

PURPOSE

The dosage of the CTLA-4 blocker ipilimumab is based on patient's body weight, often resulting in leftover drug after sterile compounding. This study sought to assess the long-term stability and quality of leftover ipilimumab within vials, to facilitate drug vial optimization (DVO) using a closed-system transfer device for cost savings.

METHODS

Used vials for intravenous infusion of ipilimumab at Sapporo Medical University Hospital were collected after preparations. Each vial was sealed and stored with protection against light at 4°C. A small amount of the remaining drug solution was withdrawn from the vials at each week over the course of an 8-week study period. Stability assessment was performed in terms of IgG concentration and binding activity to CTLA-4. In addition, sub-visible particles of leftover ipilimumab within the vials were characterized by nanoparticle tracking analysis with the NanoSight NS300.

RESULTS

The IgG concentrations of ipilimumab remaining within vials, as well as binding activity to CTLA-4 protein, did not change significantly over 8 weeks of storage at 4°C. Furthermore, the size distribution profiles of submicron particles were comparable at each week with the median mode diameter of 88 nm (range, 84–97 nm).

CONCLUSION

Although the smaller 20 mg vials have been available in Japan to reduce leftover ipilimumab waste, 50 mg and 200 mg vials are still distributed in US and Europe. Our results suggested long-term stability and quality of leftover ipilimumab within the vials, which should contribute to implementation of DVO for cost savings.

3-C-O11-7

ジペプチジルペプチダーゼ-4によるエタネルセプトのバイオトランスフォーメーション

○増井 翔^{1,2}、米澤 淳^{1,2}、横山 琴子³、嶋田 崇史³、大西 輝⁴、村上 孝作^{5,6}、村田 浩一^{4,7}、田中 真生⁴、中川 俊作¹、早狩 誠¹、寺田 智祐¹、松原 和夫¹

¹京都大学医学部附属病院薬剤部、²京都大学大学院薬学研究科、³株式会社島津製作所、⁴京都大学医学部附属病院リウマチセンター、⁵京都大学医学部附属病院免疫膠原病内科、⁶京都大学医学部附属病院がん免疫総合研究センター、⁷京都大学医学部附属病院整形外科

【目的】 生物学的製剤における生体内投与後の構造変化（バイオトランスフォーメーション）が注目されている。エタネルセプト（ETN）は可溶性腫瘍壊死因子（TNF）受容体とヒト免疫グロブリンG1のFc部分からなる融合タンパク質製剤であり、N末端にジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）に切断され得るアミノ酸配列を有する。本研究ではETNのN末端バイオトランスフォーメーションとDPP-4の寄与を調べ、構造変化に伴う機能特性への影響を評価した。

【方法】 液体クロマトグラフィー質量分析計（LC-MS/MS）を用いた分析法を確立し、ETN投与を受けた関節リウマチ患者またはマウスの血清中のETNのN末端構造を分析した。ヒト組替えDPP-4を用い、*in vitro*でのN末端切断を検討した。TNF- α および β との結合親和性は酵素結合免疫吸着法により評価した。

【結果・考察】 製剤中では約90%のETNが全長のN末端構造を有した一方、患者およびマウスの血清中ではN末端2アミノ酸切断型が最も多く存在した。ヒト組替えDPP-4は*in vitro*でETNのN末端を切断した。DPP-4阻害剤シタグリプチンは、*in vivo*と*in vitro*の両方でN末端切断を阻害した。一方、N末端切断はETNのTNF- α および β への結合能に影響をあたえなかった。ETNバイオシミラーのN末端構造も、*in vivo*および*in vitro*で先行品と同様の特性を示した。

【結論】 ETNのN末端はDPP-4によるバイオトランスフォーメーションを受けることが明らかとなった。このN末端欠損はETNの機能特性には影響しないことが示唆された。生物学的製剤の真の体内動態を理解するために、質量分析系を活用した構造理解に基づく定量分析が重要となる。

4-C-O12-1

デノスマブ関連顎骨壊死による外歯瘻の一例

○田中 美穂¹、秋野 幸¹、大橋 洋之¹、宮垣 朝光¹、門野 岳史¹、石井 宏明²

¹聖マリアンナ医科大学病院皮膚科、²川崎市立多摩病院

83歳男性。既往に肝細胞癌、白内障あり。初診35ヶ月前より、多発性骨髄腫に対してデノスマブで加療中であった。初診6ヶ月前から下顎に約3cm程度の腫瘤を認めた。その後、徐々に拡大し出血と滲出液を伴ってきたことから当院形成外科を受診し、悪性腫瘍の可能性も考えられ、同日当科にコンサルトとなった。初診時、下顎部にくるみ大の範囲に排膿を伴う結節を認め、同日よりナジフロキサシンクリーム1%外用とミノサイクリン塩酸塩200mg/日内服が開始された。初診2週後には結節は縮小し、初診時に提出された創部培養からはcoagulase negative staphylococciが検出されたのみであった。下顎骨CTでは、下顎骨との関連は指摘されなかった。抗菌薬内服と外用により丘疹は小指頭大程度の血痂となったがその後潰瘍化した。潰瘍は縮小と悪化を繰り返し難治のため、悪性腫瘍のほか真菌や抗酸菌による感染症などを鑑別に、初診2ヶ月後に皮膚生検を施行した。皮膚培養検査では細菌、真菌、抗酸菌いずれも陰性であり、病理組織学的には非特異的な慢性潰瘍を示唆する所見であった。潰瘍治療として、精製白糖・ポピドンヨード軟膏やスルファジアジン銀クリームを用い、初診7ヶ月後には米粒大程度の紅色肉芽を3ヶ所認めるのみとなったが、同部位からの排膿を再度認めたため二次感染を疑いアモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム750mg/日内服を開始した。再度施行した下顎骨CTでは潰瘍近傍の下顎骨に骨皮質の粗造な骨形成を認め、歯槽頂の骨皮質は一部不明瞭化していた。口腔外科に紹介したところ、デノスマブによる薬剤関連顎骨壊死および外歯瘻の診断となり、デノスマブは中止された。口腔外科では外科的治療の適応なく保存的治療の方針となり、下顎部の皮膚病変に関しても外用治療を継続し現在経過観察中である。外歯瘻の原因の多くは根尖性歯周炎や歯根嚢胞といった感染症であり、薬剤関連顎骨壊死による報告は極めて少ない。顔面に難治性の潰瘍を認めた場合には薬剤の使用歴を確認し、薬剤関連顎骨壊死による外歯瘻の可能性も念頭に置くことが重要と考える。

4-C-O12-2

当院におけるSGLT2阻害薬の高齢者への投与症例数の推移と高齢者への有効性および体重への影響の検討

○原田 和博

笠岡第一病院内科

【目的】2014年に上市されたSGLT2阻害薬（本薬）は、糖尿病のみならず心・腎への有効性が明らかになり、高齢者への処方も増加している。高齢者はサルコペニアやフレイルへの対策が必要であるが、本薬は高齢者には脱水や体重減少に留意して投与するよう指示されている。この観点より、本薬の高齢者への処方の経年的推移を調査し、さらに本薬を3年以上投与した高齢糖尿病症例における有効性および体重への影響を検討した。【方法】

1) 2016年以降2022年までの当院における本薬の処方数の全体および高齢者（75歳以上）の推移を調査した。

2) 本薬の投与開始時の年齢が77歳以上で3年以上継続投与された糖尿病患者24名 [80.3±3.3（平均±SD）歳、男16名] を対象とし、投与1年および3年後のHbA1cなどの検査値、体重などについて後ろ向きに調査した。また体重減少にて本薬を中止後に心不全を生じた1症例を提示する。【結果・考察】1) 本薬が処方された総人数および高齢者人数とその割合は各々、2016年は46名、3名（6.5%）、2018年は215名、17名（7.9%）、2020年は405名、58名（14.3%）、2022年は568名、144名（25.4%）であり、本薬の高齢者への処方の著増傾向がみられた。

2) 本薬投与前、1年および3年後の体重（kg）は各々67.9±9.4 [BMIは26.8±2.5（21.4～31.1）]、64.7±8.8、63.2±9.3で、3年後には平均4.7kg（6.9%）の有意な(p<0.001)体重減少をきたした。10%以上の体重減少率が5名（21%）に認められ、高齢者のサルコペニアを助長させるリスクを認識しておくべきである。HbA1c（%）は各々8.36±0.94、7.49±0.73、7.39±0.65と有意に(p<0.001)低下しその有効性が再確認され、eGFR

(ml/min/1.73m²)は各々49.9±16.4よ、49.7±16.3、51.7±17.7と維持された。eGFRは、本薬投与後利尿薬を中止・減量できた群（6名）、体重減少率の大きかった（8.7～19%）群（11名）で、改善傾向を認めており、利尿薬の減量がeGFRの維持に関与すること、また筋肉量減少による見かけのeGFR改善の要因を考慮すべきである。

また87歳男性（陳旧性心筋梗塞あり）で本薬投与3年後体重減少のため中止し、その後息切れ、BNP上昇、胸水貯留をきたした症例を経験した。【結論】本薬の高齢者への処方は著増していた。高齢者においても血糖値や腎機能への有効性が示されたが、著明な体重減少をきたしうること、また本薬中止後の心不全発症リスクを認識しておく必要がある。

4-C-O12-3

外出モチベーション向上による高齢者の健康寿命延伸の仕組みづくり

○眞下 由美¹、筒井 健太²、辻 美隆³、土橋 佐紀⁴、小林 良樹⁵、千本松 孝明^{2,6}

¹埼玉医科大学国際医療センター地域医療科・消化器内科、²埼玉医科大学国際医療センター心臓内科、³埼玉医科大学保健医療学部共通教育部門、⁴埼玉医科大学病院放射線科、⁵小林病院院長、⁶埼玉医科大学リサーチアドミニストレーションセンター

【目的】日本において、都市部以外では、社会インフラは自動車である。このような生活環境において高齢者自動車運転免許自主返納は生活の脚をもいでしまうに等しく、事実 国立長寿医療研究は、運転を継続した高齢者に比べて運転を中止した高齢者が要介護状態になるリスクが約8倍にも上がるという衝撃的結果を発表している。加えてコロナ禍により外出機会は更に減少している。高齢者の閉じこもりは廃用を助長し、結果として介護申請を急増させ、超高齢化社会である日本の社会保障を逼迫させる。多くの地方自治体が、外出支援や介護予防の取り組みを行っているにも関わらず、その参加率や継続率は驚くほど低い。システムがあっても利用しないのである。何か足りないのである。高齢者の外出機会を創出するためには、外出モチベーション向上こそ最重要課題として今回の実証実験をおこなった。【方法】対象は、入間市の70歳以上の高齢者（要支援1-2相当）57名。株式会社アイシンが開発した送迎サービス“チョイソコ”に、友人や買い物、そしてイベントを主たる外出促進因子として融合させ、高齢者の外出機会の増加と日常生活動作（ADL）の維持・向上に有用であるかを、年齢・性別・既往歴などの対象者背景と、筋肉量・体脂肪率・心拍数・血算・アルブミン・肝腎機能・Functional Independent Measure（FIM）・歩行速度・筋力・歩数・フレイルチェックといった医学データを用いて検討した。入間市、アイシン、損保ジャパン、小林病院（入間市）、埼玉医科大学他の13者で共同研究計画を締結した前向き観察研究である。【結果】理学療法士の専門的指導がなくとも“チョイソコ”を利用した外出により、リハビリテーション効果を誘発している可能性が見出された。さらにチョイソコ利用回数と対象者QOLは高い相関を示した。ただし、これらの誘導因子が働いたのは女性のみで、男性の場合はこれらの因子では全く行動変容に至らなかった。【考察】日本の社会保障費軽減のため、高齢者の外出機会を創出するためには、サービスだけでなく、本人の外出モチベーション向上が最重要課題であると考え今回の実証実験をおこなった。結果、多くの有効なデータ及び高齢者男性の行動変容は生じないというNegative dataを得た。70歳以上の男女比は、1：0.72であり男性の行動変容は極めて重要であるため、それらを組み入れた更なる実証実験が必要と考え現在実施している。

4-C-O12-4

心臓リハビリテーションにおける調剤薬局との協働とオンライン通信の活用

○二階堂 暁

八王子みなみ野心臓リハビリテーションクリニック

【背景】心臓リハビリテーションの普及は、我が国においてまだまだ満足とは言えない現状がある。さらにこのコロナ禍において、感染対策の一環としてCPXや運動療法などについて制約が課せられている施設も多いと聞く。一方で、オンライン診療の発展・普及が著しく、心臓リハビリテーションにおいても、遠隔心臓リハビリテーションの可能性が模索されている。【目的・方法・取組】自施設は心臓リハビリテーション専門の医療機関であり、服薬管理・指導は重要ファクターの一つである。患者の高齢者化に伴い多剤併用となる傾向が多い循環器領域において、調剤薬局との協働関係は必要不可欠である。特に心不全に対する投薬治療には医師・施設間で多様を極めており、調剤薬局での服薬指導の大きな障壁の一つとなっている。これに対し自施設では近隣の調剤薬局に限るが、SNSを積極利用し、医業・調剤間での情報共有・意見交換の効率化を図る取り組みを行っている。また新薬採用などのタイミングで定期的に共同での勉強会を企画・開催し、薬剤に対する知識の共有・お互いの人材交流を図っている。

【結果・考察】SlackなどのSNSを用いた新しい形での医業・調剤の協働は、医業側にとっては、自身の治療方針や薬の選定基準を調剤側と共有できる大変良い機会となり得る事を実感した。このことは患者の服薬コンプライアンス・アドヒアランス向上、治療効果向上に寄与するとも期待できる。薬局側にとっては、医師の薬剤選定の根拠や考え方、減薬・増薬の意図などを事前に共有でき、患者への説明・指導などの精度向上にも貢献しうると考える。【結論・今後の展望】オンライン通信・ウェアラブルデバイスなど発達目覚ましい情報伝達技術は、コロナ禍で引き起こされた様々な分断に対する有効な解決手段となり得る。単なるデジタル情報の共有にとどまらず、人と人のつながりやコミュニティの形成にも有用であると考えている。

4-C-O13-1

ワルファリン療法時のPT-INR値に対する納豆摂取の影響の経時的シミュレーション

○戸田 貴大、佐藤 瑞季、青山 剛

北海道科学大学薬学部臨床薬理学分野

【目的】ワルファリンの抗凝固能はビタミンK依存性凝固因子の生成と関連しており、ビタミンKの体内量が上昇することでワルファリンの作用は拮抗される。そのため、ワルファリン療法中はビタミンKを多く含む青汁、クロレア、納豆などの食品との併用は避けなければならない。納豆はビタミンK₂（メナキノン）の一つであるMK-7を含む。しかしながら、納豆摂取によりPT-INRがどのように変化するかを時間推移で示した報告は見当たらない。そこで今回、MK-7がワルファリンの抗凝固作用を阻害するとしたPharmacokinetic-Pharmacodynamicモデルに従い、ワルファリン療法時のPT-INRに対する納豆摂取の影響について経時的シミュレーションを行い検討した。

【方法】ワルファリン、MK-7、凝固因子の体内動態は線形1-コンパートメントモデルに従うとした。凝固因子は0次速度で生成、1次速度に従い分解されるとし、血中のワルファリンおよびMK-7がそれぞれ凝固因子の生成を阻害あるいは促進するものとした。納豆に含まれるMK-7量は600 μ g/100 gとした。シミュレーションの条件として、患者は体重60 kgで、ワルファリン錠1 mg 4錠を1日1回繰り返し経口投与中であり、納豆は1食あたり50 gを摂取すると仮定した。シミュレーションは、Microsoft Excelのマクロを使用したRunge-Kutta-Gill法による数値積分法により実施した。

【結果・考察】納豆摂取前の定常状態におけるPT-INRは1.78であった。納豆を1度食べることで、INRは1.48まで低下し、摂取前のレベルに戻るまで10日以上を要した。この原因として、MK-7の消失半減期が72時間と長いことが考えられた。納豆を毎日摂取したときのPT-INRは3日目に1.35、10日目に1.28、1日おきに摂取したときは10日目に1.34まで低下した。納豆を3日間だけ連続で摂取した後のPT-INRが摂取前のレベルに戻るまでには約16日間が必要であった。これらの結果から、納豆摂取によるPT-INRの低下は1.3程度で頭打ちとなるが、摂取前のレベルに戻る時間は摂取回数に応じて長くなることが予想された。

【結論】ワルファリン療法中の納豆摂取は、例え1回であってもPT-INRに長期間影響を及ぼすことが確認できた。

4-C-O13-2

MBD-5D研究データを用いたSHPTを有する血液透析患者数理モデルの開発及びCKD-MBDでみられる骨折リスクに対する考察

○高市 大輔、細木 淳

協和キリン株式会社

【目的】慢性腎臓病患者における骨ミネラル代謝の異常（CKD-MBD）は、生命予後に影響を及ぼすことが知られており、その影響の一つとして、骨折リスクの増加が懸念されている。骨折リスクを低下させることは、生命予後の改善や血液透析患者のQOLの向上に直結する。CKD-MBDで頻出する二次性副甲状腺機能亢進症

（SHPT）では、活性型ビタミンD製剤やカルシミメティクス製剤により血中intact PTH濃度を管理することが重要であり、SHPTを制御するとともに骨折リスクの長期的な低下が確認されている。一方で、血中intact PTH濃度の管理目標は、日本と海外でガイドラインが異なり、日本透析医学会ガイドラインでは、生命予後の観点からより低い血中intact PTH濃度目標を定めている。本研究では、MBD-5D研究データを用いてSHPTを有する血液透析患者の数理モデルを新たに開発し、SHPT血液透析患者に対して血中intact PTH濃度を低濃度で管理した場合の骨折リスクをシミュレートした。

【方法】血中・消化管・腎臓・骨などにおけるミネラルの収支を定量的にモデル化した既報の数理モデルをベースに、SHPT血液透析患者を対象とした長期コホート研究であるMBD-5D研究データを用いてモデルを改変することで、SHPT血液透析患者を表現する数理モデルを開発した。開発したモデルを用いて、仮想のSHPT血液透析患者群にカルシミメティクス製剤であるシナカルセトを投与するシミュレーションを実施し、血中intact PTH濃度を異なる濃度で管理した場合の長期的な骨折リスクへの影響を評価した。

【結果・考察】仮想のSHPT血液透析患者群について、血中intact PTHを海外基準である585 pg/mLまたは日本基準である240 pg/mL以下で管理したところ、低値で管理した群において、大腿骨及び腰椎骨密度の増加や骨折リスクの低下が予測された。この結果は、血中intact PTH濃度の低濃度管理が長期的な骨折リスクの低下に影響することを示唆する。SHPT血液透析患者を対象とした国際的なコホート研究（DOPPS）では、研究参加者の年間骨折数が、海外に比べて日本で少ないことが分かっており、今回の予測では、このコホート研究結果と同様の結果が得られた。

【結論】本研究では、MBD-5D研究データを用いてSHPT血液透析患者を表現する数理モデルを開発した。また本モデルを用いることで、血中intact PTH濃度の低濃度管理が長期的な骨折リスクの低下に影響することを示唆するデータが得られた。

4-C-O13-3

FOLFIRINOX療法の骨髄抑制に関する薬物動態／毒性薬力学的評価

○三井 和樹、水本 萌、河瀬 真治、柴田 敏之、伊藤 由佳子

京都薬科大学薬物動態学分野

【目的】膵臓がん治療における化学療法は1次化学療法と2次化学療法、共にFOLFIRINOX療法（フルオロウラシル（5-FU）＋レボホリナート＋イリノテカン（CPT-11）＋オキサリプラチン（L-OHP）、以下FFX）とGnP療法（ゲムシタビン＋ナブパクリタキセル）が使われているため、強烈な副作用を伴うことが膵臓がん患者のQOLと予後に影響を及ぼしている。最も深刻な副作用が骨髄抑制であり、がん治療を継続して完遂するためには発症前の対処が期待される。そこで、本研究ではFFX療法時の血漿中抗癌剤濃度と骨髄抑制パラメータとの関連性について薬物動態/毒性薬力学（PK/TD）解析に基づいて発症前の用量設定の可能性について検討をおこなった。

【方法】Wistar系雄性ラットに7,12-ジメチルベンズ[α]アントラセンを用いて膵臓癌モデルラットを作製し、FFX（5-FU点滴静注（50 mg/m²/hr、4時間）、CPT-11静脈内投与（180 mg/kg）、L-OHP静脈内投与（5 mg/kg））を週1回4週間連続投与後、経時的に血液を採取した。また、投与開始63日目まで白血球数、好中球数、リンパ球数および血小板数を測定した。各種血球数の最下点（Cnadir）を用いて、FFX療法4週間における骨髄抑制発現リスクとその重篤度を評価した。各血漿中薬物濃度および骨髄抑制に関与するパラメータについてPK/TDモデルの構築を検討した。なおこれらの解析にはPhoenix WinNonlin ver.6.3を用いた。

【結果・考察】投与開始21日目のSN-38のAUC_{0-∞}は、1日目に比べて増加傾向にあった。FFX反復投与後、各血球数は投与開始28日目に最下点となり、血小板、白血球、リンパ球および好中球のCnadir値は、各々、28.7 ± 13.7 10⁴/μL、1.75 ± 5.2、9.18 ± 4.4、1.6 ± 0.89 10⁴/μLであった。投与開始63日目には、血小板数と好中球数は投与開始前の水準まで回復が認められたものの、白血球数とリンパ球数は回復していなかった。これらの血漿中薬物濃度と血球数のデータを用いてFFX反復投与時のPK/TDモデル構築を試みた結果、血球動態を記述するsemi-mechanistic PK/TDモデルを用いることで、各血球数の実測値と予測値はほぼ一致しており（r = 0.743～0.989）、良好なPK/TDパラメータを推定することが可能であった。

【結論】PK/TDモデル構築の有用性が認められたことから、FFX療法時の骨髄抑制軽減に関わる適切な用量調節の可能性が示唆され、レジメン完遂率およびや治療成績向上に貢献し得ることが期待された。

4-C-O13-4

先天性心疾患小児患者における病態型薬物動態モデルに基づいたバンコマイシン推奨投与量の構築

○島本 裕子^{1,2}、福島 恵造³、水野 知行^{3,4}、市川 肇⁵、黒寄 健一⁶、前田 真一郎²、川端 一功¹、奥田 真弘²

¹国立循環器病研究センター薬剤部、²大阪大学大学院医学系研究科病院薬剤学分野、³Division of Clinical Pharmacology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, OH, USA、⁴Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA、⁵国立循環器病研究センター小児心臓外科、⁶国立循環器病研究センター小児循環器内科

【目的】

抗菌薬バンコマイシン(VCM)の小児投与量はガイドライン等において40-60 mg/kg/dayとされているが、手術後の先天性心疾患(CHD)小児に対して投与する場合、一般的な小児投与量では薬物血中濃度が高値を示すことをこれまでに我々は経験している。そこで、本研究ではファーマコメトリクス的手法を用いてCHD小児における薬物動態モデルを構築し、モデルに基づいたVCM推奨投与量を構築することを目的とする。

【方法】

2015年から2018年の期間に国立循環器病研究センターにおいて手術後にVCMを投与された152症例のCHD小児患者のVCM血中濃度1,254点を対象とし、Phoenix NLME 8.3を用いてVCM薬物動態モデルの構築を行った。続いて、構築した薬物動態モデルに基づき、3歳以下のCHD患者に対する腎機能別推奨投与量の算出を行った。腎機能指標はSchwartz式によるeGFRを用い、投与量シミュレーションに際しては $400 \leq \text{AUC}/\text{MIC} \leq 600$ を達成目標とした。

【結果・考察】

対象患者の年齢、体重、身長中央値はそれぞれ0.3歳、4.6 kg、57.5 cmであり、日本人小児における0.3歳の平均値である6.5 kg、62 cmより低い値であった。先天性心疾患重症例では早期より心不全や低酸素血症による低体重などの発育遅延が報告されており、本研究の対象症例においても大部分の患者の身長、体重は対象年齢の平均値未満であり、-2.0SD未満も多くみられた。VCMクリアランスの共変量としてはeGFR、体重、PMA(受胎後週齢)が抽出された。推奨投与量の算出は年齢3か月以下、3.1か月-3歳の2つの年齢区分に対して行い、各年齢区分のeGFR中央値はそれぞれ40および60 mL/min/1.73m²、VCM推奨投与量は25および35 mg/kg/dayであった。推奨投与量は一般的な小児投与量である40-60 mg/kg/dayと比較して低用量であり、CHD小児患者における腎機能の発達遅延が示唆された。

【結論】

CHD小児患者では低身長、低体重の成長遅延に加え、腎機能の発達遅延の可能性が示唆された。本研究において算出された推奨投与量を用いることで、手術後のCHD小児において早期に目標AUC/MICの達成が可能になると考えられる。

4-C-O13-5

ラノコナゾールクリームを反復塗布した際のヒト角層内薬物の推移の検討

○今井 浩光^{1,2}、橋本 悟³、二宮 遼⁴、Luo Jingna^{2,5}、和久田 浩一²、大谷 直由³、井上 玄太⁶、尼岸 宏章⁶、上村 尚人^{2,3}

¹大分大学医学部医療倫理学、²大分大学医学部附属病院臨床薬理センター、³大分大学医学部臨床薬理学講座、⁴大分大学医学部解剖学講座、⁵Translational Medicine Center, The Second Hospital of Hebei Medical University、⁶マルホ株式会社京都R&Dセンター医薬開発研究所

【目的】外用薬を塗布した後の皮膚局所での薬物の動きは未だ十分に明らかにされておらず、特に反復塗布した際の動態についてはほとんど報告がない。我々は、モデル薬物としてラノコナゾールのクリーム製剤（アスタットTMクリーム1%）を用いて、ヒトに反復塗布した際の角層内の薬物動態を評価することを目的として本研究を行った。【方法】健康成人被験者（6名）を対象として二つの臨床試験（試験1及び2）を行った。被験者の背部皮膚に予め塗布部位を設定し、試験1では間欠的（12時間）塗布を、試験2では終日（23時間）塗布を、それぞれ5日間継続した。両試験とも、薬剤塗布期間中に1日2回（トラフ及び12時間後）、標準化されたテープストリップ法により角層サンプルを採取し、角層中のラノコナゾール量をLC/MS/MS法により定量した。試験2では、塗布終了後の角層からの薬物消失過程を評価するため、終了後2, 4, 6, 及び12時間後まで、サンプルを採取した。得られたデータより、角層内の薬物動態を評価した。【結果・考察】角層内ラノコナゾール量について、試験1ではトラフ値及び12時間値ともに漸増し、day4には既に定常状態に達していることが示唆された。試験2では、day2からday3にかけて12時間値及びトラフ値の上昇を認め、その後はほぼ横這いの推移を示した。角層からの薬物消失が一次速度過程に従うと仮定して、試験2の角層内ラノコナゾール量の推移を評価した結果、塗布開始3日目でほぼ定常状態に達すると予想された。塗布中止後は半減期がおよそ11時間で角層内からラノコナゾールが消失することが示唆された。両試験ともに、薬物動態には被験者間の変動が大きく、またn=6と少数例での検討であることは本研究の限界の一つであるが、得られた結果はラノコナゾールの角層内薬物動態を合理的に推定するものと考えられた。【結論】ラノコナゾールクリーム剤のヒトへの反復塗布について、間欠的及び終日塗布においても概ね3日間で角層内濃度は定常状態に至り、塗布終了後は半減期およそ11時間で角層から消失すると考えられる。

4-C-O14-1

特定臨床研究における不適合報告書から検討した不適合の実態調査

○小田切 圭一¹、清水 幹裕¹、内田 章子¹、乙部 恵美子¹、伊藤 翠¹、末木 香澄¹、佐藤 美奈都¹、蛭田 桂¹、五十公野 由起子¹、渡邊 裕司³、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浜松医科大学臨床薬理学講座、³浜松医科大学

【目的】特定臨床研究における重大な不適合は、研究対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものと定義される。本学では重大な不適合の発生予防を含む研究のリスク管理としてすべての特定臨床研究に対しCRC支援を実施している。本調査は今後のCRC支援において注力すべき点を検討するために、不適合報告書から不適合事例を抽出し不適合の発生頻度や重大と判断される事例を明らかにすることを目的とする。

【方法】2018年4月から2022年5月までに本学で実施された特定臨床研究131課題における、2022年5月末までに作成され当センターで把握し得た不適合報告書67編を分析対象とし、(1)不適合とされた事項のカテゴリ別の頻度、(2)重大な不適合と“重大ではない”不適合と判断された事例の比較検討を実施した。不適合事例の要約は質的記述的研究の分析手法を参考に実施し、重大な不適合と“重大ではない”不適合の比較は対応分析を用いて分析した。【結果・考察】67編の報告書のうち、重大な不適合報告は25編、“重大ではない”不適合報告は42編であった。不適合事例は72コードが抽出され9つのカテゴリに要約された。カテゴリ別の頻度は「不適切な同意取得」18.7%、「不適切な研究実施体制」2.7%、「不適切な利益相反管理」4.0%、「選択・除外基準の不遵守」13.3%、「不適切な試験薬の投与」26.7%、「不適切な研究データの取得」26.7%、「不適切な報告」2.7%、「その他」2.7%であった。対応分析の結果から、重大な不適合であるか否かの判断に一貫性が乏しい不適合として、「不適切な同意取得」（重大と判断される割合：42.9%）、「不適切な試験薬の投与（同30.0%）」等が抽出された。また「不適切な研究データの取得」（同：10%）は、“重大ではない”と判断される傾向があった。

【結論】重大な不適合は同意取得、選択除外基準判断、試験薬投与のプロセスで発生したものが全体の73.3%を占めており、このプロセスに注力したCRCの支援が事例発生予防に効果的である可能性が示唆された。重大な不適合か否かの判断は、「不適切な同意取得」、「不適切な試験薬の投与」で一貫性に乏しく、また試験結果に影響を及ぼす可能性が高い「不適切な研究データの取得」は軽視されやすい傾向があるなど、判断基準における課題が可視化された。今後事例などを共有し重大な不適合か否かの判断基準の標準化を図ることが必要であると考ええる。

4-C-O14-2

特定臨床研究支援における不適合抑止ツールの作成と標準化に関する取り組み

○末木 香澄¹、乙部 恵美子¹、伊藤 翠¹、内田 章子¹、佐藤 美奈都¹、尾熊 貴之¹、大村 知広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】本学では治験支援と研究者主導臨床研究の支援部門を分離しており、リスク管理の観点から全ての特定臨床研究課題に対しCRC支援を行っている。CRC一人当たりの担当課題数は平均17件と多く、今年度から医師主導治験の支援も研究者主導臨床研究支援部門で担当することとなったため、限られた人員でいかに効率よく品質維持を図るかが喫緊の課題となった。またCRCの経験値に大きく差があり、支援の質に影響を与えている可能性も否定できない。当センターで把握し得た不適合報告では、「不適切な同意取得」18.7%、「選択・除外基準の不遵守」13.3%と、介入開始前に発生する不適合が多いことから、介入開始前のプロセスに着目し、不適合発生抑止のための支援ツール作成を含む標準業務化に向けた取り組みを行ったので報告する。【方法】介入開始前のプロセスに着目した不適合発生抑止のための支援ツール作成を含む標準業務化に向けた取り組みを振り返るとともに、得られた効果を評価した。【結果・考察】CRCが把握する不適合報告書の内容を精査し、さらに各々の経験を加味して介入前に発生する不適合の原因と対策を検討したところ、適格性確認、同意書の記載確認、説明文書・同意書の版数確認、jRCT公開および管理者許可確認が課題として挙げられた。このうち（1）適格性等に関する共通フォーマットの作成、（2）同意書回収時のチェックリスト作成について優先的に標準化を行った。また従来は一人一人のCRCにゆだねられていたこれらを管理するためのファイルも、全課題で統一のものを作成した。これらツールの作成に際しては、担当以外のCRCが対応せざるを得ない状況下でも漏れなく対応可能な水準を目指した。標準プロセスの運用開始から現在まで、同意取得関連および適格性関連の不適合は0件と不適合の発生を防ぐことができおり、CRCの経験に依存せずに研究の品質を向上させる支援の形を構築することができたと考えている。さらに波及効果として、業務の標準化を組織として実施することで、一人一人のメンバーが個々としてではなくチームとしてのCRC支援を意識するようになった点が挙げられた。【結論】不適合報告に基づく発生頻度などに基づき優先順位をつけて、特定臨床研究における介入開始前の業務を標準化した。この取り組みにより、同意取得・適格性に関する不適合抑止に至り、効率化と品質維持・向上を併せて達成することができた。

4-C-O14-3

東大病院Phase1ユニットにおける 「ヒヤリ・ハット報告システム」の改善に関する研究

○永井 律子^{1,2}、南條 裕子^{1,2}、伊東 愛^{1,2}、永松 明美^{1,2}、丸山 達也²、森豊 隆志³

¹東京大学医学部附属病院 看護部、²東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター・P1 (Phase 1) ユニット、³東京大学医学部附属病院 臨床研究推進センター

【目的】東大病院Phase1ユニット (P1) は臨床試験専用病棟であり、インシデントの発生は試験逸脱に関わることから、独自のヒヤリ・ハット報告システムを運用し改善を重ねている。2019年には、タイムリーな情報共有と効果的な対応策検討のため、報告書のフォーマットおよび情報共有方法を変更した。本研究の目的は、変更後のシステムの有効性を評価し、今後の改善策を検討することである。【方法】対象は2020～2021年度にP1で発生したヒヤリ・ハットの報告書とその閲覧・確認履歴とし、調査項目は、ヒヤリ・ハット発見から報告/カンファレンス開催/情報配信/閲覧確認までの期間、ヒヤリ・ハットの原因/再発状況等とした。研究者2名でデータ収集後、チームで分析・検討した。【結果・考察】期間中のヒヤリ・ハット報告は89件、インシデント報告は7件、うち、試験逸脱は1件であった。発見から報告までの平均日数は3 (0～26) 日、カンファレンス開催までの日数は平均値23 (4～72) 日であった。変更後のシステムについて、情報配信までの平均日数は1.2 (0～17) 日、閲覧率は98.4 %、閲覧確認までの平均日数は3.2日であった。分析において、短期間に類似の事象が繰り返されている事例や、原因が読み取れず、効果的な対応策が検討されにくい報告書が多かった。ヒヤリ・ハット報告に比してインシデント報告や試験逸脱は少なく、P1では小さな事象でも共有する安全文化は根付いており、本システムはその一端を担っているといえる。変更後のシステムについて、共有サーバーの使用はヒヤリ・ハット発見後の情報配信や閲覧確認までの期間が短いことから、タイムリーな情報共有に有効であった。一方、報告書はフォーマット変更により「原因」が記載されたが、根本原因が読み取れる情報は不足しており、更に発見からカンファレンス開催の期間が長いことを考慮すると、効果的対応策の検討には繋がりにくい可能性がある。リスクマネジメントにおいて、ヒヤリ・ハット発生のプロセスを洗い出して原因に対処することや、過去の事例を集積してリスクにアプローチすることが求められる。【結論】今後は、発生後速やかに小カンファレンスにて根本原因を明らかにすること、また、事例をデータベースに集積して定期的にフィードバックすることで、リスク管理の質向上に繋がっていきたい。

4-C-O14-4

非臨床研究中核病院における多施設共同研究のモニタリングの取り組み

○蛭田 桂¹、伊藤 翠¹、木山 由実¹、五十公野 由起子¹、河合 亜由美¹、安井 秀樹¹、成瀬 代士久²、小田切 圭一¹、梅村 和夫^{1,3}、乾 直輝^{1,4}

¹浜松医科大学医学部附属病院臨床研究センター、²浜松医科大学医学部内科学第三講座、³浜松医科大学医学部薬理学講座、⁴浜松医科大学医学部臨床薬理学講座

【目的】臨床研究法が施行され適切な臨床研究の実施が求められている。特に実施医療施設毎に研究の品質に差異が生じやすい多施設共同研究においては研究全体の品質(信頼度)をいかに確保するかが重要である。品質管理の一環としてモニタリングを実施するにあたり限られたリソースを有効活用し効果的かつ効率的に研究全体の品質を確保しうるモニタリングを実施するために研究代表施設のモニター(以下C-CRA(Central-Clinical Research Associate))と各実施医療機関で自施設のモニタリングを実施するモニター(以下L-CRA(Local-Clinical Research Associate))が連携し研究代表医師が研究全体を統一管理できるモニタリング実施体制を構築し良好な支援を実施できたので報告する。【方法】2019年に本学が代表で実施した多施設共同特定臨床研究(7施設)におけるC-CRAとL-CRAが連携して実施したモニタリングを振り返る。【結果・考察】C-CRAは、Risk Based Approach(以下RBA)の手法を取り入れたモニタリング計画、モニタリングチェックシートを作成した。L-CRA配置について各施設に検討してもらうためにモニタリングの方法について説明会を開催した。共同研究機関6施設の内4施設でL-CRAを配置することができた。配置できなかった2施設はC-CRAがモニタリングを担当した。研究開始前にC-CRAとL-CRAの間でモニタリング方法を統一するためのミーティングを開催し品質目標、モニタリング手順、リスクについて情報共有を行った。モニタリング報告書はL-CRAがモニタリング報告書を提出する前にC-CRAが内容を確認する手順とし、3ヶ月毎に定期モニタリングを実施した。L-CRAを配置することで研究開始前の実施体制の確認において施設毎に配慮すべきリスクが特定され予防措置を講じることが可能であった。研究実施中はモニターが研究責任医師と直接コンタクトが取れる状況にあるため有害事象発生時には正確な情報が速やかに研究責任医師及び研究代表医師に報告され、研究代表医師は因果関係等の取扱いを一括して管理することができた。不適合発生時はL-CRAが積極的に関わることにより迅速に再発防止策が講じられ研究代表医師から各機関の研究責任医師に情報共有された。症例報告書に関してはL-CRAが原資料との照合を行いデータの信頼性が確保できた。【結論】多施設共同研究においてC-CRAがL-CRAと情報共有しながらモニタリングを実施することで、研究の質を向上させることができた。

4-C-O14-5

「必要に応じて監査を実施する」場合の「必要な時」とはどんな時か？

○中村 宏治¹、佐藤 典宏²

¹北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構プロモーションユニット臨床研究開発センター信頼性保証部門、²北海道大学病院医療・ヘルスサイエンス研究開発機構

目的：監査の実施の有無について臨床研究法等では「研究責任医師は必要に応じて（中略）監査を実施させなければならない。」とされてきたが、その「必要に応じて」にかかる明確な基準は示されてこなかった。本発表では公表されている基準案や自らが検討に関わった報告書等から、どのような条件で監査を実施すべきかを提案する。

方法：臨床研究法が施行された後に公表された（1）日本QA研究会の報告¹、（2）AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム拠点間ネットワーク監査に係る取り組みの報告²、（3）他いくつかの中核病院の例、を元に検討した。

結果：（1）は企業主導の臨床研究を対象として検討し、監査が不要とは言えない明確な記載はあるが、「リスクを考慮したうえで監査の要否を判断する」として実施すべき明確な基準は示していない。（2）はアカデミアにおける試験を対象とし研究責任医師がどう考えるべきかにポイントを絞って項目ごとに監査の必要性を4段階で明示し監査の要否の判断を容易にしている。（3）では社会的影響などで必要とされているが明確な基準は特に明記されていない。

考察：上記（2）の著者としては明確な基準を提示したつもりである。すなわち法律等で要求されている試験以外では、科学性の担保と被検者保護において監査の必要性が高い一方、試験デザイン等の要因は監査の必要性は低いとし、監査の要否の判断には一定の示唆を与えられていると考えている。

結論：AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム拠点間ネットワーク監査に係る取り組みの報告²によると研究責任医師がどのような条件で監査を実施すべきか明確になっていると思われる。

参考文献

1) 臨床研究の監査手順書ガイド [http://jsqa.com/wp/wp-content/uploads/2018/03/03_Audit-procedures-guide_Clinical-research_JSQA-C4B_20180323.pdf (accessed 2022-8-10)]

2) Nakamura K, Saito AM, Ueda K, Ueda K, Yoshihara K, Hiramatsu N, Yoshihara Y, Kusaka Y, UI H. Risk-based Approach to Determine the Need for an audit : In What Situations Should an Audit Be Performed? Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2022;53(3): 49-53