

## 1-C-P-001

---

### Cerebrospinal fluid collection as a useful tool in early phase CNS drug development

○山内 洋<sup>1</sup>、Semenova Svetlana<sup>2</sup>、Jhee Stanford<sup>2</sup>

<sup>1</sup>パレクセル・インターナショナル株式会社、<sup>2</sup>Parexel International, United States

**【Purpose/Background】** It is a measure premise for the drug, which is expected to have effect on the central nervous system (CNS), to pass through the blood-brain barrier and have sufficient exposure for the target CNS system after systemic administration. Cerebrospinal fluid (CSF) is a useful marker for in vivo assessment of CNS exposure. Collection of CSF has become an increasingly common procedure as part of a Phase I clinical development program to estimate CNS penetration, and to characterize PK and PD relationships related to dosing, allowing for correlations between peripheral and central compartments. Especially continuous CSF sampling is a strong tool to provides central PK/PD time courses and permits comparison with peripheral PK/PD measures that can be explored across a range of doses, informing optimal dose strategies for future efficacy studies.

**【Results】** The continuous CSF sampling via an indwelling catheter was pioneered in the mid-1980s, and across our early phase clinical unit network, close to 70 studies conducted in the last 10 years involved single and/or continuous CSF sampling in healthy young and elderly volunteers and patients (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, schizophrenia, and multiple sclerosis). The Los Angeles unit conducted 45 of these studies, of which 21 were in the last 5 years alone, and that includes continuous CSF sampling in at least 15 studies.

Based on many years' experience, and by involving experienced anesthesiologist or neurologist, established procedure of the lumbar punctures and placement of spinal catheters, and minimizing risk of complications have been strongly contributed well tolerated continuous CSF sampling. The procedure makes it possible to do safety collection of 5-12 ml per sample, 120 ml per day total, and up to 40+ hours.

**【Conclusion】** The developed continuous CSF collection PK/PD method has been extensively involved in several early phase trials of CNS drug as a valuable approach.

## 1-C-P-002

### X連鎖性副腎白質ジストロフィー患者由来脳脊髄液のリピドミクスによる脂質プロファイリング

○齋藤 昌良<sup>1</sup>、明石 知也<sup>1</sup>、藤谷 直輝<sup>1,2</sup>、岡 幸蔵<sup>1</sup>、守田 雅志<sup>2</sup>

<sup>1</sup>田辺三菱製薬株式会社創薬本部薬物動態研究所、<sup>2</sup>富山大学学術研究部薬学・和漢系

【目的】X連鎖性副腎白質ジストロフィー (X-ALD) は、ペルオキシソームへの極長鎖脂肪酸 (VLCFA) 輸送に関与するABCD1タンパク質をコードするABCD 1遺伝子の変異に起因する稀な遺伝性神経変性疾患であり、血中や種々の組織において、主としてC26:0のVLCFAの増加、蓄積を認める。遺伝子変異及び血液中のVLCFA濃度はX-ALDの診断に利用されているが、必ずしもそれらとX-ALDの病型や重症度及び表現型は相関しないことが知られている。そこで本研究では、病態メカニズム解明及び新規バイオマーカー探索を目的に、これまで十分に解析されてこなかったX-ALD患者由来の脳脊髄液 (CSF) におけるVLCFA含有脂質プロファイルを評価することにした。【方法】X-ALD患者と健康成人から採取されたCSFを用いてVLCFAを含む脂質クラスのリピドミクスを液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LC-MS/MS) により行った。【結果・考察】リピドミクスの結果から、X-ALD患者由来のCSFではVLCFA含有ホスファチジルコリン (PC) であるPC 44:4とPC 46:4などの分子のシグナルが強く検出され、対象とした健康成人由来のCSFではこれら分子のシグナルは検出されなかった。加えて、定量的にCSF中リゾホスファチジルコリン (LPC) 26:0濃度を測定した結果、X-ALD患者由来のCSF中LPC 26:0濃度は健康成人よりも8倍程度高かった。【結論】LC-MS/MSに基づくリピドミクスのアプローチにより、X-ALD患者由来CSFにおけるVLCFA含有PCやLPCなどの脂質分子濃度が健康成人よりも高いことを初めて明らかにした。X-ALD患者では脳組織中で、VLCFA含有PCの濃度が増加していることが報告されているため、今回同定されたCSF中のVLCFA含有PC及びLPC濃度は脳内のVLCFA含有PCの増加を直接反映している可能性があり、X-ALDの新規バイオマーカーとなり得ることが示された。今後、検体数を増やして解析する必要がある。

## 1-C-P-003

### 統合失調症治療薬反応性とミトコンドリアDNAコピー数との関連

○南畝 晋平<sup>1</sup>、嶽北 佳輝<sup>2</sup>、高橋 舞悠子<sup>1</sup>、権 明華寧<sup>1</sup>、加藤 正樹<sup>2</sup>

<sup>1</sup>兵庫医科大学薬学部医療薬学科、<sup>2</sup>関西医科大学精神神経科

【目的】統合失調症は幻覚や妄想等を呈する陽性症状、意欲の低下等を呈する陰性症状を引き起こす精神疾患である。また、統合失調症治療薬の反応性には、大きな個人差が存在することが知られている。一方、精神疾患の病態を解明するにあたってミトコンドリア機能障害との関連性が提唱されており、ミトコンドリアDNAコピー数(mtDNA-cn)を測定することで間接的にミトコンドリアの機能を評価することが可能である。本研究では、統合失調症患者のmtDNA-cnを測定し、薬物治療反応性との相関を検討することを目的とした。

【方法】DSM-IV診断基準で統合失調症と診断された患者を対象とし、全対象患者より書面にて研究参加への同意を取得した。ペロスピロンかアリピプラゾールのどちらか1剤を無作為に割りつけ、被験者に投与した。抗精神病薬反応性の評価にはPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)を用い、改善率を(投与前のPANSS-投与8週後のPANSS) / (投与前のPANSS)の式で計算した。薬物投与前に各患者から末梢血を採取、ゲノムDNAを抽出した。抽出したゲノムDNAを鋳型とし、mtDNAに存在するND1の遺伝子量と核DNAに存在するRNasePの遺伝子量を求め、ND1遺伝子とRNaseP遺伝子の存在比を求めることで、mtDNA-cnを測定した。被験者をmtDNA-cnが高い群、低い群の2群に分類した。なお、本研究は関西医科大学及び兵庫医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】改善率の計算が可能であった72名(ペロスピロン35名、アリピプラゾール37名)を解析対象とした。ペロスピロン投与群において、mtDNA-cnが高い群で薬剤反応性が高い結果が得られた。また、目的変数にPANSS改善率、説明変数に年齢、性別、投与前のPANSS、mtDNA-cnを用いて回帰分析(ステップワイズ法)を行ったところ、年齢、mtDNA-cnが有意な説明変数としてピックアップされた。

【まとめ】年齢とは独立して、mtDNA-cnがペロスピロンの効果発現の個人差に関連することが示唆された。抗精神病薬はミトコンドリアの複合体Iの活性を抑制することが報告されており、mtDNA-cnが高いと抗精神病薬により抑えられる複合体Iの度合いが大きくなると推察される。しかし、反応性に関する機序は不明であり、今後の更なる検討が必要である。

## 1-C-P-004

### 閉経後健康女性対象試験における選択基準の妥当性について

○柴山 春奈<sup>1,2</sup>、丸山 達也<sup>2</sup>、高木 裕美子<sup>1,2</sup>、永松 明美<sup>2,4</sup>、徳山 友希乃<sup>2,4</sup>、北村 麻美<sup>2,4</sup>、吉田 明子<sup>2,4</sup>、南條 裕子<sup>2,4</sup>、柳田 道孝<sup>2</sup>、永松 健<sup>5</sup>、森豊 隆志<sup>3</sup>、影山 祐子<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院検査部、<sup>2</sup>東京大学医学部附属病院臨床研究推進センターP1ユニット、<sup>3</sup>東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター、<sup>4</sup>東京大学医学部附属病院看護部、<sup>5</sup>東京大学医学部附属病院女性診療科・産科

【目的】健常人を対象とした臨床試験の中には、閉経後女性を対象とする場合がある。閉経は、12か月以上月経がない場合と定義されている。今回経験した閉経後健康女性対象の2試験では、最終月経から12か月以上という選択基準に加え、 $E2 \leq 20$  pg/mL (内1試験では $FSH \geq 40$  mIU/mLも) という基準が設定されていた。しかし、スクリーニング検査時、閉経後の定義を充足しているにもかかわらず $E2$ が20 pg/mLを超える被験者が多数存在することが明らかとなった。そこで、閉経後健康女性の $E2$ 、 $FSH$ 及びそれらに関連するデータの解析を行い、これらの設定値が閉経の選択基準として妥当であるか検討した。

【方法】問診にて最終月経から12か月以上とされた、閉経後健康女性被験者(年齢:45-65歳、239名)のスクリーニング検査時の問診や検査結果を用いて解析した。 $E2$ と $FSH$ の分布範囲は、中央値の95%信頼区間を算出した。また、 $E2$ と年齢や閉経後年数との関係等についても比較した。

【結果・考察】 $E2$ は、平均値23.2 pg/mL、中央値17.8 pg/mL、中央値の95%信頼区間は14.0-100.8 pg/mL ( $n=239$ ) で、71例(29.7%)が20 pg/mLより高値だった。 $FSH$ は、平均値88.4 mIU/mL、中央値82.9 mIU/mL、中央値の95%信頼区間は27.0-149.8 mIU/mL ( $n=73$ ) で、4例(5.5%)が40 mIU/mL未満だった。 $E2$ と年齢及び閉経後年数を比較すると、年齢及び閉経後年数の増加に伴い低下していくことが示された。しかし、妊娠可能性が非常に低いと考えられる61歳以上又は閉経後11年以上経過した被験者でも、それぞれ45例中9例(20%)、54例中12例(22%)が20 pg/mLを超えており、閉経の定義を充足するが $E2$ の選択基準設定により試験への組み入れができなかった。また、 $E2$ は測定試薬によって閉経後の参考基準値は大きく異なり、精度管理調査の結果からも、各施設及び測定試薬・機器によって値のばらつきが大きいことが確認された。以上より、 $E2$ に対して一律の選定基準値を設定するという閉経後の被験者選定方法について、見直す必要があると考えられた。

【結論】今回、閉経後健康女性の $E2$ と $FSH$ の分布範囲、及び年齢や閉経後年数等の関係について解析を行った。その結果、 $E2$ は閉経後年数や年齢、各施設の測定性能や基準範囲の差異を考慮したうえで選択基準として用いる必要があることが示唆された。現在、妊孕性の有無を判断する確実な客観的指標はなく、適切な選択基準の確立には更なる検討が必要である。

## 1-C-P-005

### アロプリノールによるSJS/TEN発症に関連する一塩基多型を用いた遺伝子診断の分析法バリデーション

○塚越 絵里<sup>1</sup>、中村 亮介<sup>1</sup>、浅田 秀夫<sup>2</sup>、斎藤 嘉朗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部、<sup>2</sup>奈良県立医科大学皮膚科学

【目的】重症薬疹のStevens-Johnson 症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死融解症 (TEN) は、特異体質性の副作用のため発症の予測が困難である。これまでに、SJS/TENの発症とヒト白血球抗原 (HLA) との関連が報告されているが、HLA型解析は費用と時間がかかるため、遺伝子診断としてはいまだ臨床応用されていない。そこで、近年我々は、アロプリノールによるSJS/TENの発症と関連が報告されている *HLA-B\*58:01* と絶対連鎖不平衡にある一塩基多型 (rs9263726G>A) を用いて、核酸クロマトグラフィー法による、より簡便で迅速な遺伝子診断法を開発した。本研究の目的は、本手法の分析法バリデーションを行うことである。

【方法】全国より集められたアロプリノールによるSJS/TEN発症患者試料 (28例) の全血からゲノムDNA を採取し、HLA型解析およびrs9263726の解析 (TaqMan法と核酸クロマトグラフィー法) を行った。PCRの増幅領域を完全に内包するように作成した人工遺伝子を標準品として用いた。核酸クロマトグラフィー法の分析法バリデーションは、FDA Foods Program (2020) の評価方法を参考にした。すなわち、標準品および既存法との一致性を評価し、3回の反復測定による室内再現精度と、試料の3倍の希釈系列を作成し各濃度の3回の反復測定を行った。

【結果・考察】TaqMan法による解析では、15例の *HLA-B\*58:01* のヘテロ接合型患者は全て、rs9263726の遺伝子型はヘテロ接合型 (G/A) であった。一方、*HLA-B\*58:01* を保有していない13例は、野生型ホモ接合型 (G/G) であった。核酸クロマトグラフィー法による解析では、標準品および患者試料ともに、rs9263726の各アレル (GまたはA) に対応したチップ上の異なる位置にバンドを検出した (感度と特異度はともに100%)。この核酸クロマトグラフィー法の結果は、TaqMan法による解析と完全に一致した。3回の反復測定によるバンド濃度の室内再現精度の平均は23%であり、参考にした基準値 (25%) 未満であった。また、試料の検出限界は1.1 ngであった。この他、PCR試薬、プライマー濃度、アニーリング温度等に軽微な変更を加えて、分析法の頑健性の評価を現在行っている。

【結論】我々の構築したrs9263726を検出する核酸クロマトグラフィー法は、感度、特異度、再現性が高く、検出感度の鋭敏な優れた試験法であることが示された。本法は、日本人の *HLA-B\*58:01* のサロゲートマーカー検出法として有用であると期待される。

## 1-C-P-006

### レンバチニブ投与患者血漿検体のメタボロミクス解析による薬効バイオマーカー探索

○水戸守 智香<sup>1</sup>、増尾 友佑<sup>1</sup>、荒井 潤<sup>2</sup>、松本 奈都美<sup>3</sup>、鈴木 康介<sup>4</sup>、吉田 仁<sup>2</sup>、藤田 健一<sup>3</sup>、加藤 将夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>金沢大学薬学系分子薬物治療学研究室、<sup>2</sup>昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門、<sup>3</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座がんゲノム医療薬学部門、<sup>4</sup>昭和大学薬学部病院薬剤学講座

【目的】レンバチニブは、切除不能な肝細胞がんの治療に用いられるマルチキナーゼ阻害薬である。肝細胞がんを対象としたREFRECT試験において、mRECISTによる効果判定で奏効性を示した患者は24%と報告されており、奏効性には個体差がある。本研究では、レンバチニブの薬効を反映したバイオマーカー探索を目的として、患者の血漿検体をメタボロミクス解析し投与開始前後の変化や他のバイオマーカー等との相関を検討した。【方法】レンバチニブによる治療を受けた切除不能進行・再発肝細胞がん患者を対象とし、レンバチニブ治療開始日の初回投与前、および投与後経時的に採血した。治療開始15日後のレンバチニブ投与直前にも採血した。血漿を除タンパク後、液体クロマトグラフ-三連四重極型質量分析計(LC-MS/MS)でレンバチニブの血漿中濃度を定量するとともに、同じ検体すべてを液体クロマトグラフ-飛行時間型質量分析計(LC-TOFMS)で移動相・カラム・極性が異なる複数の測定条件下、網羅的に低分子化合物を検出した。抽出したイオンをKNIMEソフトウェアで統合し、各種クライテリアを満たすイオンをバイオマーカー候補化合物とした。【結果・考察】レンバチニブ投与開始前と開始後15日目における同一患者の血漿メタボロミクス比較の結果、有意に( $p < 0.05$ )シグナル強度が増加した化合物群として、長鎖アシルカルニチン(C12, C14, C16およびC18)が見出された。遊離およびアシルカルニチンの変化を報告した既報(PLoS One 15, e0229772, 2020)と合致するとともに、変化するアシルカルニチンの鎖長を新たに特定できた。一方、カルニチン、短鎖、中鎖アシルカルニチンは治療前後でシグナル強度に有意な変化はなかった。さらに、長鎖アシルカルニチンと対応した長鎖脂肪酸(C12およびC14)の血漿中シグナル強度も、レンバチニブの治療前後で有意に増加していた。長鎖アシルカルニチンの血漿中濃度変化が、レンバチニブの曝露に依存するかや、脂肪酸代謝との関連を探る目的で、実験動物で同様の検討を実施中である。【結論】肝細胞がん患者へのレンバチニブ投与によって、一部の長鎖アシルカルニチンと脂肪酸の血漿中濃度が増加することが明らかとなった。今後、血漿中濃度増加のメカニズムや治療奏効性との関係性を評価する必要がある。

## 1-C-P-007

---

### Development of a novel cancer diagnostic method targeting glycosylation on specific molecules

○渡邊 真<sup>1,2,3,6</sup>、家口 勝昭<sup>1,6</sup>、大西 伸幸<sup>1,6</sup>、五嶋 翼<sup>4,7</sup>、大熊 遼太郎<sup>4</sup>、鈴木 梨沙子<sup>4</sup>、辻 まゆみ<sup>2,3</sup>、木内 祐二<sup>2,3</sup>、角田 卓也<sup>4</sup>、内田 直樹<sup>5,6</sup>、小林 真一<sup>6</sup>、和田 聡<sup>1,4,6</sup>

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

WFDC2, also known as HE4, is a member of whey acidic protein four-disulfide core, which was first identified in human epididymis. It is strongly expressed in ovarian cancer whereas its expression is substantially low in benign tissues; WFDC2 is, therefore, currently clinically approved as a biomarker for ovarian cancer. Although little is known about its function, WFDC2 has been reported to exist as a glycosylated form when secreted. Here, we show that there exist certain lectins that specifically react with glycosylation on secreted WFDC2 and they are detectable by lectin ELISA using those lectins. First, we established WFDC2-expressing cell and confirmed the glycosylation of secreted WFDC2. After the synthesis of WFDC2, it was applied to lectin array. The result indicated that there exist several lectins that specifically react with glycosylation on WFDC2. With an anti-WFDC2 antibody and lectins that recognize the specific glycans, we established lectin ELISA and examined plasma samples from patients of several kinds of cancers and healthy donors. It was revealed that WFDC2 from gastric and colorectal cancer patients exhibited apparently stronger reaction to lectins than healthy donors. Taken together, glycans on WFDC2 are regarded as potential biomarkers that increase specificity and sensitivity for detecting various kinds of cancer.

## 1-C-P-008

### 医療情報データベースを活用した抗菌薬による薬剤性急性腎障害の発症リスク及び慢性腎臓病へ移行するリスクの評価

○家田 維哉<sup>1</sup>、黒田 侑花<sup>1</sup>、松本 貴大<sup>1</sup>、山下 彩花<sup>1</sup>、渡邊 崇<sup>1</sup>、木村 通男<sup>2</sup>、堀 雄史<sup>3</sup>、川上 純一<sup>3</sup>、頭金 正博<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>浜松医科大学医学部附属病院医療情報部、<sup>3</sup>浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

【背景・目的】薬剤性急性腎障害（AKI）は、医薬品の投与によって腎機能が低下し、一部は慢性腎臓病（CKD）へ移行する可能性があるため、薬剤性AKI発症及びCKD移行に関わるリスク因子を把握する事は臨床上重要である。一方で、電子カルテ情報に代表される医療情報データベース（MID）の安全性評価への応用が期待されている。そこで本研究では、MIDを活用し、アミノグリコシド系（AGs）とグリコペプチド系（GPs）抗菌薬による薬剤性AKI発症及びCKD移行に関わるリスク因子を明らかにする事を目的とした。

【方法】浜松医科大学医学部附属病院において、1996年1月～2018年1月の間にAGs（アミカシン、ゲンタマイシン、アルベカシン）あるいはGPs（テイコプラニン、バンコマイシン）が処方された患者を対象とした。対象薬の投与時期と血清クレアチニン値（SCr）を用いて、薬剤性AKI発症群と非発症群を定義し、患者背景因子（併存疾患、併用薬、初回投与前検査値）を比較した。また、薬剤性AKIのリスク因子を探索するために、説明変数を患者背景因子、目的変数を薬剤性AKI発症とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。さらに、薬剤性AKI発症群においてCKD移行に関わるリスク因子を探索するために、患者背景因子に薬剤性AKI発症時の検査値を加え、単変量ロジスティック回帰分析を行った。

【結果・考察】薬剤性AKIのリスク因子の探索について、プロトンポンプ阻害薬（PPI）の使用経験によって薬剤性AKIの発症リスクが有意に上昇したが、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の使用経験は影響を与えなかった。この事は、胃酸過多ではなく、PPI自体が薬剤性AKIのリスク因子である事を示唆していた。また、血清乳酸脱水素酵素値や血清ナトリウム値の高値、血清アルブミン値、血清カリウム値、推算糸球体濾過量の低値によって薬剤性AKI発症リスクが有意に上昇し、これらの検査値に関わる因子が薬剤性AKIのリスク因子である事が示唆された。さらに、薬剤性AKI発症後のCKD移行に関わるリスク因子の探索を行ったところ、薬剤性AKI発症時の血清尿素窒素とSCrの比の高値によってCKDへの移行リスクが有意に低下した。この事は、CKD非移行群では薬剤性AKI発症時に腎血流量が減少していた可能性が考えられ、腎血流量の回復により、腎機能が回復した可能性が考えられる。

【結論】MIDを活用する事で、薬剤性AKI発症及びCKD移行に関わるリスク因子を明らかにする事ができた。



## 1-C-P-009

### JADERを用いたHMG-CoA還元酵素阻害薬による横紋筋融解症の発症リスクに影響を及ぼす併用薬の探索

○野田 歩美<sup>1</sup>、小川 慶子<sup>1</sup>、田上 愛花<sup>1</sup>、藤野 智恵里<sup>2</sup>、桂 敏也<sup>2</sup>、細木 るみこ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>立命館大学薬学部レギュラトリーサイエンス研究室、<sup>2</sup>立命館大学薬学部医療薬剤学研究室

【目的】HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン系薬剤)による重大な副作用として横紋筋融解症が報告されている。また、スタチン系薬剤とフィブラート系薬剤を併用することで横紋筋融解症の発症リスクが増加することが知られている。このようにスタチン系薬剤と併用することで横紋筋融解症の発症リスクを増加させる薬剤はあるものの、そのメカニズムは完全には解明されていない。そこで本研究では、メカニズム解明に向けてスタチン系薬剤による横紋筋融解症の発症リスクを変化させる可能性のある併用薬の探索を行うことを目的とした。

【方法】医薬品医療機器総合機構が公表する2004年4月から2021年9月までのJADERを利用して、スタチン系薬剤を被疑薬とする報告を抽出した。有害事象は、ICH国際医学用語集 (MedDRA/J) ver.24.1のPreferred Terms (PT)「横紋筋融解症」を対象とした。スタチン系薬剤は、2021年9月時点で使用されている6種類の薬剤を対象とした。併用薬はスタチンと併用頻度の高い34種類の薬剤を対象とし、スタチン併用時および非併用時の報告オッズ比 (ROR)の算出を行った。データ解析にはJMP Pro ver.16.0.0を用いた。

【結果・考察】クリーニング後のデータセットには、391,096人の情報があり、スタチン系薬剤の報告は15,451人、スタチン系薬剤で横紋筋融解症を発現したのは969人であった。スタチン系薬剤と併用して高いRORを示した薬剤は、センノシド(ROR: 6.00)、アムロジピン(5.49)、フィブラート系薬剤(5.05)、ニフェジピン(4.92)であった。アムロジピン(3.39)とフィブラート系薬剤(29.6)はそれ自体も発症リスクを示したのに対し、センノシド(報告なし)およびニフェジピン(1.79, 95%信頼区間: 0.96-3.35)は発症リスクを示さなかったため、これらはスタチン系薬剤の横紋筋融解症の発症リスクを増加させる可能性がある。

【結論】本研究で、併用によりスタチン系薬剤の横紋筋融解症の発症リスクを変化させる可能性がある医薬品を見出した。薬物相互作用によるスタチン系薬剤の血中濃度上昇などにより、横紋筋融解症が発症しやすくなることが知られている<sup>1)</sup>。今後は、今回見出した医薬品について横紋筋融解症の発症メカニズムをさらに検討する予定である。

【参考文献】1) 濱野忠則ほか (2007). スタチンと横紋筋融解症 日本内科学会雑誌, 96, 80-85.

## 1-C-P-010

### フィブラート系薬剤pemafibrateによる筋肉系障害に対するスタチン系薬剤併用の影響

○早川 萌風<sup>1</sup>、飯間 杏奈<sup>1</sup>、西田 美沙緒<sup>1</sup>、前川 頼子<sup>1</sup>、河津 真治<sup>1</sup>、伊藤 由佳子<sup>1</sup>、上田 ひかる<sup>2</sup>、横山 聡<sup>2</sup>、細見 光一<sup>2</sup>、高田 充隆<sup>2</sup>、栄田 敏之<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京都薬科大学薬物動態学分野、<sup>2</sup>近畿大学薬学部医薬品情報学分野

【目的】2017年、フィブラート系薬剤であるpemafibrateの製造販売が承認された。第三相試験において、fenofibrateとの比較が行われ、約500分の1の投与量で同等の有効性が得られること、この投与量で副作用の発現率が数%であることが示された。しかしながら、フィブラート系薬剤の添付文書に共通して、腎機能に異常が認められる患者にHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）と併用する場合、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすい旨、注意喚起されている。そこで本研究では、約20年前、米国にて、cerivastatinとの併用により多くの死亡例が報告されたgemfibrozil、及びfenofibrateを対照として取り上げ、pemafibrateとの違いを基礎的に検討した。

【方法】2004～2016年の大規模有害事象自発報告データベース（FAERS）にある約887万件の報告を解析した。一方、Wistar系雄性ラットを用い、gemfibrozil群、cerivastatin群、gemfibrozil+cerivastatin群、さらに、fenofibrate群、pravastatin群、fenofibrate+pravastatin群、加えて、pemafibrate群、pemafibrate+cerivastatin群に分け、臨床用量にて単回投与した後の臨床検査値を評価した。また、gemfibrozil、fenofibrate、pemafibrateの筋肉組織中濃度をLC-MS/MSで評価した。

【結果・考察】FAERS解析の結果、gemfibrozil投与に伴う急性腎不全、横紋筋融解症の発症が示唆され、さらに、cerivastatin併用によるリスク増大が示唆された。ただし、これら以外のフィブラート系薬剤、スタチン系薬剤では、併用によるリスク増大はほとんど認められなかった。一方、ラットでは、gemfibrozilの投与に伴う筋肉系障害に関する検査値の上昇が示唆されたが、cerivastatin併用による更なる上昇は認められなかった。Fenofibrateとpravastatinの組み合わせでも、pemafibrateとcerivastatinの組み合わせでも同様に、スタチン系薬剤の併用により、検査値が更に上昇することはなかった。なお、gemfibrozilの投与8時間後の筋肉組織中濃度は $0.09 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$ （ $\pm\text{SD}$ ）であり、cerivastatinの併用により $0.21 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$ （ $p < 0.01$ ）へ上昇することが示された。これに対し、fenofibrateの筋肉組織中濃度はpravastatinの併用で変化しなかった。また、pemafibrateの濃度は定量下限未満であった。

【結論】フィブラート系薬剤の適正使用に必要な情報の収集に向けて、基礎的な検討を継続することが必要と考えられた。

## 1-C-P-011

### ホスホジエステラーゼ5阻害剤に関連した致死的な血管毒性

○宮田 晃志<sup>1</sup>、石澤 有紀<sup>2</sup>、濱野 裕章<sup>3,4</sup>、新村 貴博<sup>3</sup>、相澤 風花<sup>1,5</sup>、八木 健太<sup>3</sup>、座間味 義人<sup>1,4</sup>、合田 光寛<sup>1,5</sup>、石澤 啓介<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野、<sup>2</sup>徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野、<sup>3</sup>徳島大学病院総合臨床研究センター、<sup>4</sup>岡山大学病院薬剤部、<sup>5</sup>徳島大学病院薬剤部

【目的】大動脈をはじめとした各種動脈における瘤・解離疾患は、死亡率の高い血管疾患の一つである。動脈瘤・解離の危険因子として高齢者、男性、喫煙、高血圧、動脈硬化、結合組織病などが知られているが、加えて、フルオロキノロン系抗菌薬や血管新生阻害剤などを用いた薬物治療の有害事象として、動脈瘤・解離のリスクが高まる可能性が示唆されている。近年、勃起障害などに使用されるcGMP特異的ホスホジエステラーゼ(PDE5)阻害剤使用後に動脈瘤・解離を発症した患者の症例が複数報告されている。動脈瘤モデルマウスを用いた動物実験においても大動脈瘤を悪化させるという結果が得られており、PDE5阻害剤は動脈瘤・解離に関与する可能性が示唆される。本研究では、世界保健機関(WHO)のグローバルファーマコビジランスデータベースであるVigiBaseを用いたファーマコビジランス手法により、PDE5阻害剤のヒトに対する動脈瘤・解離リスクを明らかにすることを目的として研究を行った。【方法】WHOの個別症例安全性報告データベースであるVigiBaseを使用し2021年12月までのデータを不均衡分析により解析した。PDE5阻害剤としてシルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィル、ウデナフィル、アバナフィルに関して解析した。副作用発現の有無や薬剤使用の有無から報告オッズ比(ROR)を算出し、RORの95%信頼区間の下限值が1を超えるものを、副作用シグナルが検出された、とみなした。【結果・考察】VigiBaseにある27,994,584件の報告のうち249件でPDE5阻害剤使用との関連が疑われる動脈瘤・解離が報告されていた。不均衡分析の結果ではPDE5阻害剤投与例において副作用シグナルが検出され、個別の薬剤としてはシルデナフィル、タダラフィルでシグナルを認めた。またPDE5阻害剤使用症例に関して、適応症ごと、または瘤・解離病変が形成された各動脈の部位ごとに実施した不均衡分析においても、それぞれシグナルが検出された。年齢・性別で層別化した解析でも同様にシグナルが検出された。これらの結果はPDE5阻害剤の使用と動脈瘤・解離の関連を示しており、PDE5阻害剤の使用が動脈瘤・解離発症のリスクを上昇させる可能性を示している。【結論】本研究によりPDE5阻害剤は動脈瘤・解離のリスクを高める可能性があり、PDE5阻害剤の使用と動脈瘤・解離発症の因果関係を証明するために、母集団解析を含むさらなる研究が必要であることが示された。

## 1-C-P-012

### メトトレキサート関連有害事象に及ぼす 併用薬の影響に関するFAERS解析

○本間 丈士<sup>1,3</sup>、恩田 健二<sup>2</sup>、益山 光一<sup>3</sup>

<sup>1</sup>望星薬局、<sup>2</sup>東京薬科大学薬学部臨床薬理学教室、<sup>3</sup>東京薬科大学社会薬学教育センター薬事関係法規研究室

【目的】メトトレキサート（MTX）による間質性肺疾患（ILD）、肝毒性、骨髄抑制、感染症などの副作用・有害事象の予防や管理は、MTX療法の基本である。多様な併用療法が行われる中、治療パターン毎の有害事象の実態を把握することは安全性確保に有益である。本研究では、大規模自発報告有害事象データベースであるFDA Adverse Event Reporting System（FAERS）を用いて、MTXに関連する有害事象報告に対して併用薬が及ぼす影響を解析した。

【方法】1997年から2019年のFAERS（JAPIC AERS）を用いて、全報告例を対象にした不均衡解析により、MTX使用および関節リウマチ（RA）治療に用いられる併用薬の使用時のILD、肝毒性、骨髄抑制、結核の粗報告オッズ比（cROR）を集計した。次に、RA症例を対象に、多重ロジスティック解析を実施し、MTX治療パターン毎（MTX単独、FA、およびTNF阻害薬（TNFi）との併用）に各有害事象の調整オッズ比（aROR）を算出した。

【結果・考察】MTX使用に関連するILD、肝毒性、骨髄抑制、及び結核のcROR（95%信頼区間）は、それぞれ4.00（3.83-4.17）、1.99（1.96-2.02）、3.66（3.58-3.74）、及び7.97（7.65-8.3）であった。MTXにFAまたはいずれかのTNFiが併用されると、これら有害事象のcRORの多くは有意に低値を示す傾向であった。RA症例を対象とした多重ロジスティック解析により、年齢、性別、およびMTXの治療パターンを説明変数とした際のaRORを算出した。高年齢と男性がこれらの有害事象と関連し、FAがMTX、またはMTX+TNFi療法に併用されると、MTX関連有害事象のaRORは減少する傾向であった。一方、MTXとTNFiの併用では、結核のaRORは高値を示した。

【結論】自発的報告システムの研究には報告バイアスなどの限界があるものの、aRORを指標とした本検討では、FAの併用により一部のMTX有害事象のオッズ比が低値を示し、MTX治療におけるFAの副作用低減に関する臨床的なエビデンスが反映されていた。FAERSが治療パターン毎の有害事象の比較に有用である可能性が示された。

## 1-C-P-013

### MEK阻害剤の臨床薬理学的特徴における共通点と相違点

○榎本 将士、飯田 理文、高橋 早紀、江本 千恵

中外製薬株式会社トランスレーショナルリサーチ本部医科学薬理部

【目的】 Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) シグナル伝達経路の一つであるRAS-RAF-MEK-ERKシグナル伝達経路は、細胞の増殖やアポトーシス抑制などの決定に関与することが報告されている。本経路を阻害することにより効果を発揮する薬剤が開発されているが、本研究ではMEK阻害剤に着目した。米国あるいは日本国内で上市されているMEK阻害剤を用いて、薬物動態や薬物間相互作用(DDI)に関する臨床薬理学的特徴について比較検討した。

【方法】 調査対象薬として、上市されているMEK阻害剤であるBinimetinib、Cobimetinib、Selumetinib、Trametinibの4剤を選択した。資料としては、各薬剤の添付文書、インタビューフォーム、申請資料概要を使用した。

【結果・考察】 基本的な動態特性として、全てのMEK阻害剤はマスバランス試験成績より糞中排泄が主で、未変化体の尿中排泄率から腎排泄の寄与は低かった。さらに4剤は全てP-gp基質であるが、溶解性・膜透過性によるBCSクラス分類は異なるため、吸収におけるP-gp排泄の影響は薬剤により異なることが示唆された。また消失に関与する主な代謝酵素は薬剤毎に異なり、CobimetinibとSelumetinibはCYP3A4、BinimetinibはUGT1A1、TrametinibはCarboxylesterasesと様々である。CobimetinibやSelumetinibについては、臨床DDI試験より、強力なCYP3A4阻害剤による曝露の上昇が確認されている。さらにTrametinibを除く3剤では、薬物速度論モデルによって薬物相互作用の影響が検討されていた。臨床成績を用いた母集団薬物動態解析より、全ての薬剤において一次消失過程のある2-compartment modelが適用されていたが、吸収に関わる部分の記述は薬剤毎に異なっていた。吸収には製剤、溶解性、膜透過性などが密接に関係し、これらが薬剤間で異なっているために吸収のプロファイルも異なると考えられた。また、Selumetinibのクリアランスに対してBSAが臨床的に意味のある共変量として見いだされたが、他3剤において体重は臨床的に意味のある共変量としては認められなかった。これにより、小児の神経線維腫1型に適応のあるSelumetinibはBSAベースの用量、他3剤は固定用量であった。

【結論】 比較検討した各MEK阻害剤において、臨床薬理学的特徴は全体的に大きく異なっていた。これは、構造最適化による各薬剤の差別化に起因すると考えられた。またM&Sを利用した情報提供は、共通して認められた。

## 1-C-P-014

### アテゾリズマブの投与により早期に発現する副作用およびその発現に関連する因子の調査

○秦 啓子<sup>1</sup>、中村 圭菜<sup>1</sup>、犬飼 萌乃<sup>1</sup>、前田 真一郎<sup>1,2</sup>、前田 真貴子<sup>1,3</sup>、藤尾 慈<sup>1,3</sup>、廣部 祥子<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>大阪大学 大学院薬学研究科・薬学部 臨床薬理学分野、<sup>2</sup>大阪大学医学部附属病院 薬剤部、<sup>3</sup>大阪大学 大学院医学系研究科 分子医薬学

【目的】抗体医薬品の投与はInfusion Related Reaction (IRR) を発現するリスクを有している。アテゾリズマブ (Atezo) の投与によるIRRの発現率は添付文書において2.6%とわずかではあるが、大阪大学医学部附属病院 (当院) における後方視的調査において、投与中から投与後早期において副作用を訴える症例が少なからず存在することが明らかとなった。本研究ではAtezoの投与により早期に発現した副作用および関連するリスク因子の調査を行った。【方法】当院において2018年8月～2021年9月にAtezoを初回投与された71例を対象とし、診療録より後方視的に、投与中または投与開始後24時間以内に発現した有害事象のうち、Atezoの投与と因果関係が否定できない事象を早期の副作用として収集した。解析にはWilcoxonの順位和検定、Fisherの正確検定を用い、有意水準は0.05とした。本研究は当院の倫理審査委員会の承認のもと行った。【結果・考察】Atezoの投与により15/71例 (21.1%) が早期に副作用と考えられる症状を訴えた。呼吸器内科42例を対象としたところ、12/42例 (28.6%) で早期の副作用が発現し、Wilcoxonの順位和検定でBMI低値と有意な関連が認められた。また、Atezo単独レジメン4/20例 (20.0%)、化学療法併用レジメン8/22例 (36.4%) で早期の副作用が発現し、化学療法併用レジメンにおいて、BMI低値と有意な関連が認められた。本研究における早期の副作用発現率は早期に発現した有害事象を全て集計したため、添付文書におけるIRRと定義された発現率より高い傾向が認められた。化学療法併用レジメン投与患者はAtezo単独投与患者より副作用の発現率が高く、化学療法の併用が一因であると考えられるが、Atezo単独投与症例においても添付文書の報告より高い副作用の発現率が認められており、副作用が発現したタイミングなどを考慮した解析が必要と考えている。また、BMIがICI治療における臨床転帰やirAEの発現の指標として注目されているが、本研究においてBMIと早期に発現する副作用との関連が確認された。IRRを含めた早期の副作用発現の指標としてもBMIが有用である可能性が見出され、BMIによる免疫反応性の違いなどによるIRR発現の影響について検証を進めていく予定である。【結論】Atezoの投与における早期の副作用の発現率は20%以上と高く、またBMIとの関連が認められ、ICIによるIRRの予測にBMIが指標となる可能性が示唆された。

## 1-C-P-015

### 有害事象自発報告データベースを用いたオラパリブ導入患者における貧血の発現要因の解析

○白石 ちひろ<sup>1</sup>、平井 利典<sup>1</sup>、小椋 透<sup>2</sup>、岩本 卓也<sup>1</sup>

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

【目的】オラパリブの用量規定因子である貧血発現率は、特に日本人で高頻度であることが報告されている(日本; 62.5% vs. その他; 42.2%)。貧血に伴う休薬や中止は治療強度の減弱に直結するが、貧血の要因は十分に検証されていない。本研究では有害事象自発報告データベースを用いてオラパリブの体重当たりの投与量と貧血発現の関連について解析した。

【方法】FAERS及びJADERにおける2018年から2021年の報告を用いた。FAERSのうち、日本からの報告をFAERS-Japanと定義した。オラパリブの貧血発現についてreporting odds ratio (ROR)を算出した。検討した因子は、年齢、性別、体重、CYP3A4阻害薬及び誘導薬、葉酸低下薬、ビタミンB<sub>12</sub>低下薬、プラチナ製剤とし、各報告例の体重当たりのオラパリブ投与量を算出した。葉酸低下薬はST合剤、メトトレキサート、抗てんかん薬、サラゾスルファピリジンを、ビタミンB<sub>12</sub>低下薬はPPI及びH<sub>2</sub>拮抗薬、メトホルミン、抗てんかん薬を対象とした。さらに性別にて調整を行ったadjusted ROR (aROR)を算出した。

【結果・考察】FAERSより抽出された6704例のうち332例(5%)に貧血が報告されていた。FAERS-Japanでは1064例のうち179例(16.8%)が貧血であった。一方、JADERより抽出された1289例のうち297例(23.0%)で貧血が報告されていた。FAERS及びJADERのいずれにおいても、体重当たりの投与量 $\geq 12$  mg/kgと貧血の間に有意な関連があった (FAERS; aROR=4.483 [3.009-6.680],  $p < 0.001$ , JADER; aROR=1.628 [1.039-2.551],  $p = 0.034$ )。また、FAERSでは体重 $< 50$ kg、日本人、ビタミンB<sub>12</sub>低下薬、プラチナ製剤が貧血の関連因子として抽出され、FAERS-Japanでは体重 $< 50$ kg及びプラチナ製剤が貧血発現因子として抽出された。オラパリブの曝露量は有害事象の発現に関連することが報告されている。さらに、ビタミンB<sub>12</sub>低下や貧血は低体重でしばしば合併するとされる。したがって、体重当たりのオラパリブ投与量は貧血の発現と密接に関連していると考えられた。また、プラチナ製剤は酸化ストレスを介したDNA損傷により貧血を引き起こすため、オラパリブと相補的に貧血に寄与している可能性が示唆された。

【結論】低体重の症例ではオラパリブの貧血発現に一層の注意を要する。ビタミンB<sub>12</sub>低下薬とプラチナ製剤の投薬歴もオラパリブの貧血評価に必要であることが示唆された。

## 1-C-P-016

### 尿路上皮癌に対するエンホルツマブ ベドチン療法の初期経験

○早川 望、塚田 光、山田 龍治、青木 直人、相田 紘一郎、中澤 龍斗、篠田 和伸、丸井 祐二、菊地 栄次  
聖マリアンナ医科大学 医学部 腎泌尿器外科学

目的) 切除不能あるいは転移性尿路上皮癌 (mUC) に対する治療は、一次治療としてプラチナ製剤を含む抗癌化学療法が推奨されている。一次治療で進行を認めた場合は二次治療として抗PD-1抗体であるペムブロリズマブ治療が、一次治療で疾患進行が認められていない場合は維持療法として抗PD-L1抗体であるアベルマブ治療が推奨されている。さらに、2021年9月、プラチナ製剤を含む化学療法および免疫チェックポイント阻害薬による治療後に進行を認めたmUCに対する三次治療として、エンホルツマブ ベドチン (EV) が本邦で承認された。これは、泌尿器科癌の治療薬としては初めての抗体薬物複合体である。今回、当院におけるEV療法の初期経験として治療効果および副作用の実際につき検討した。方法) 承認後から2022年5月までに、当院では10例のmUC症例に対してEV療法を開始した。患者背景、治療効果、および副作用の実際につき検討した。結果) 全例男性であり、年齢の中央値は70.5歳 (範囲: 54-84歳) であった。原発は膀胱癌が5例、腎盂・尿管癌が5例であった。先行する免疫チェックポイント阻害薬の内訳は5例がアベルマブ維持療法、5例がペムブロリズマブ治療であった。EV開始後のf/u期間の中央値は5か月 (範囲: 2-7か月) であり、施行コースの中央値は3.5回 (範囲: 2-7回) であった。7月1日時点の転帰は2例で癌死、2例は病勢進行および副作用のため投与中止となり、1例は病勢コントロールが得られるも副作用のため継続困難となり、5例で現在投与進行中である。現在EV投与継続中の5例のうち、4例は腫瘍縮小を認めており、1例は病勢維持であった。安全性に関しては、全例において何らかの副作用を認めた。特に皮膚障害に関しては2例を除いた8例においてGrade 2以下の副作用を認めたが、その内訳は掻痒感、斑状丘疹状皮疹、皮膚色素沈着亢進と多岐にわたった。なお、全例において皮膚科より保湿剤の使用、皮膚反応出現にステロイド外用薬塗布の指示がEV投与前になされていた。またGrade 3以上の副作用は下痢1例、全身倦怠感1例と計2例に認めた。いずれも一旦休薬ののち投与再開したものの最終的には副作用により中止となっている。結語) 一次抗癌化学療法、および免疫チェックポイント阻害薬に抵抗性を示す尿路上皮癌に対してEV治療は有効性を示し、安全に使用可能であると考えられた。



## 1-C-P-017

### 糞便移植のための腸溶性経口糞便カプセルの開発

○倉増 敦朗<sup>1</sup>、原田 努<sup>2</sup>、細沼 雅弘<sup>1</sup>、磯部 順哉<sup>3</sup>、石野 敬子<sup>4</sup>、肥田 典子<sup>5</sup>、三邊 武彦<sup>6</sup>、辻 まゆみ<sup>7</sup>、木内 祐二<sup>7</sup>、小林 真一<sup>8</sup>、角田 卓也<sup>9</sup>、吉村 清<sup>1</sup>

<sup>1</sup>昭和大学臨床薬理研究所臨床免疫腫瘍学部門、<sup>2</sup>昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤学部門、<sup>3</sup>昭和大学薬学部病院薬剤部、<sup>4</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座感染制御薬学部門、<sup>5</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門、<sup>6</sup>昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門、<sup>7</sup>昭和大学薬理科学研究センター、<sup>8</sup>昭和大学臨床薬理研究所、<sup>9</sup>昭和大学医学部内科学講座腫瘍内科学部門

【目的】免疫チェックポイント阻害薬は、宿主のT細胞機能を抑制するシグナル伝達を阻害することにより抗腫瘍効果を示すが、奏効率が低いという課題がある。糞便移植が免疫チェックポイント阻害薬の奏効率を向上させる事がわかっているが、既報では患者への負担が大きい大腸内視鏡を用いた糞便移植が行われている。本研究では、免疫チェックポイント阻害薬に併用する糞便移植のための、患者への負担が少ない腸溶性経口糞便カプセルの開発を試みた。

【方法】市販の耐酸性カプセル(DRCaps)をpH感受性のコーティング剤で二重に覆うことにより、腸溶性カプセルとした。比較の対照として、先行研究で用いられていた二重DRcapsを用いた。カプセルの酸耐性および物理的耐性を調べるため、徐放性製剤溶出試験器BIO-DISを用いて、崩壊試験を行った。生理的な消化管内のpHと滞在時間を考慮して、(1)胃条件pH1.2・2時間、(2)十二指腸条件pH4.5・1時間、(3)小腸条件pH6.8・3時間、(4)大腸条件pH7.5・2時間とした。メッシュサイズ20のシリンダーを用いて1分間に5回上下運動を行い、目視により、カプセルの崩壊を確認した。また、健常人糞便を内包した腸溶性カプセルを作製し、上記(1)から(3)の条件で崩壊試験を行い、カプセル内糞便の生菌率および菌叢構成を崩壊試験前後で比較した。糞便の生菌率はルシフェラーゼ反応を用いたATP量の測定により、また菌叢構成は16S rRNA解析により調べた。

【結果・考察】先行研究の二重DRcapsは胃条件で1時間以内に崩壊したのに対し、我々が開発した腸溶性カプセルは、胃条件から小腸条件まででは崩壊せず、大腸条件において1時間以内に崩壊した。また、腸溶性カプセル内の糞便の生菌率は、胃条件から小腸条件までの崩壊試験後においても、試験前と比べ変化はなかった。さらに、腸溶性カプセル内糞便の菌叢構成も、試験前後で大きな変化は認められなかった。以上の結果から、我々が開発した腸溶性糞便カプセルは、内包する糞便の生菌率および菌叢構成を変化させずに大腸で崩壊すると予想される。

【結論】糞便移植に求められる条件を満たす腸溶性経口カプセルの開発に成功した。また、本カプセルは、薬物を大腸へ直接届ける方法としても応用可能である。

## 1-C-P-018

### 肺がん患者における免疫チェックポイント阻害薬併用レジメンの 治療効果に対する胃酸分泌抑制薬の影響

○村山 真人、新谷 拓也、白山 敬之、池村 健治、有持 潤子、山本 智也、奥田 真弘

大阪大学医学部附属病院

【目的】免疫チェックポイント阻害薬（ICI）の治療効果に腸内細菌叢のプロファイルが重要な役割を果たすことが知られている。胃酸分泌抑制薬は、腸内細菌叢の変化をもたらし、ICIの治療効果に悪影響を及ぼす可能性が示唆されている。近年、肺がん薬物治療において、殺細胞性抗がん薬にICIを併用するレジメンの使用が増加しているが、ICI併用レジメンの治療効果に及ぼす胃酸分泌抑制薬の影響についてほとんど知られていない。本研究では、肺がん患者におけるICI併用レジメンの治療効果に及ぼす胃酸分泌抑制薬の影響について検討した。【方法】2019年1月～2022年5月に大阪大学医学部附属病院で、肺がん薬物治療として、新規にICI+殺細胞性抗がん薬の併用レジメンを投与された入院患者68例を対象に後方視的調査を実施した。治療開始時における胃酸分泌抑制薬の服用の有無で2群に分類し、無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）を比較し、治療効果に及ぼす影響因子についてはCOX比例ハザードモデルを用いて検証した。統計解析はJMP Pro 15を用いて行った。【結果・考察】治療開始時にPPI(18例)、ポノプラザン(6例)、ファモチジン(4例)の計28例において胃酸分泌抑制薬の服用があり、内26例（92.9%）は治療期間を通して処方されていた。服用群（28例）と非服用群（40例）の患者背景を比較したところ、性別、年齢、喫煙歴、ドライバー遺伝子変異、PD-L1発現（TPS 1%以上）、組織型（SCLC）、レジメンの種類、ステロイド、抗菌薬服用の有無について有意差は認められなかった。PFSの中央値は、服用群：218日、非服用群：409日であり（ $p=0.103$ ）、OSの中央値は、服用群：458日、非服用群：未到達（ $p=0.034$ ）であり、服用群においてPFS以上に、OSに大きな差が認められた。これは症例数の不足や併存疾患等の影響が考えられるが、本研究では消化管出血等の胃酸分泌抑制薬に関連する疾患による死亡例は認めなかった。さらに、OSに対する影響因子について多変量解析を行ったところ、胃酸分泌抑制薬が独立したリスク因子として抽出された（HR：3.06, 95% CI:1.15-8.17,  $p=0.025$ ）。本研究は、ICI併用レジメンの治療効果に対し胃酸分泌抑制薬が影響する可能性を示し、肺がん薬物治療の治療効果を向上するための重要な知見と考えられる。【結論】本研究より、胃酸分泌抑制薬は、肺がん患者におけるICI併用レジメンの治療効果に悪影響を与える可能性が示唆された。

## 1-C-P-019

### パルボシクリブの用量調節による服用継続日数への影響

○岩田 直大、牛尾 聡一郎、正岡 康幸、濱野 裕章、鍛冶園 誠、座間味 義人  
岡山大学病院薬剤部

【目的】パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ4および6を特異的に阻害する経口分子標的薬であり、ホルモン受容体陽性/ヒト上皮増殖因子受容体2陰性の進行・再発乳がん患者に使用されている。パルボシクリブは1日1回125mgを3週間連続して内服し、その後1週間休薬する。有害事象の発生状況によっては1日1回100mgや75mgへ用量の調節を行うこととなっており、好中球減少をはじめ高頻度に有害事象が発生し、休薬や減量を余儀なくされる場合も多い。しかしながら、これまでパルボシクリブの用量調節と治療継続に関する報告はない。そこで本研究では、岡山大学病院においてパルボシクリブが投与された乳がん患者を対象として、パルボシクリブの用量調節と治療継続への影響について検討を行った。【方法】2018年1月から2022年6月までの期間に、岡山大学病院においてパルボシクリブが処方された乳がん患者38名を対象とした。調査項目は患者背景（年齢、身長、体重、体表面積）、投与量、投与期間、副作用歴、投与開始前の血液検査値、有害事象、投与中止理由とした。パルボシクリブを投与開始してから中止するまでの日数はKaplan-Meier法を用いて、log-rank testを行った。【結果・考察】対象患者38名のうちパルボシクリブ125mgで継続した患者は12名、125mg投与後に減量した患者は26名であった。治療期間の中央値は、125mg継続群で212日（35-791日）、減量群で502日（77-1733日）であり、減量群において有意に治療期間の延長がみられた（ $p=0.00248$ ）。投与中止の原因として、減量群のうちパルボシクリブ服用継続中の患者を除き15名中12名がprogressive disease (PD)であった。パルボシクリブは125mgから投与開始しするが、Grade 3の有害事象が出現する場合は、休薬し、回復後は同一投与量で投与を再開する。しかし、回復に日数を要するなどの場合は減量を考慮することとなっている。今回、パルボシクリブの投与量を125mgで継続するよりも、減量した患者の方が服用継続日数が高かった。また投与中止した原因の多くがPDであった。本調査は、症例数が40例未満であり、今後症例数を増やしたさらなる検討が必要である。【結論】パルボシクリブは投与量を125mgで継続するよりも、有害事象の発生に応じた適切な用量調節を行うことで治療期間が継続する可能性がある。

## 1-C-P-020

# 日本における抗がん剤によるQT延長およびTorsades de Pointesの自発報告状況の調査

○橋口 正行、志賀 剛

東京慈恵会医科大学臨床薬理学

【目的】近年、新しい作用機序を有するきわめて効果的な抗がん剤が数多く開発され、がん患者の生命予後は大きく改善している。一方では、抗がん剤の多様で高頻度の副作用が問題となっている。その中で、抗がん剤による心毒性は致命的な転機をたどることがあり、抗がん剤使用時の早期発見や予測が極めて重要である。そこで、抗がん剤による重大な心毒性で、致死的な催不整脈を引き起こす可能性のあるQT間隔延長ならびTorsades de Pointes (TdP) に着目し、我が国における抗がん剤投与によるQT延長ならびTdPの自発報告状況と患者の特徴を調査した。【方法】2004年4月～2021年10月までの日本の医薬品副作用報告データベース (JADER) を用いて、心電図QT延長およびTdP報告例を収集した。QT延長・TdP報告例の解析ならびにリスクの評価は、記述統計ならびにreporting odds ratio (ROR)と95%信頼区間を用いて評価した。【結果】合計4031件のQT延長ならびにTdPの個別症例安全性報告 (ICSR) が抽出された。抗がん剤が疑われるICSRは769件 (19%) であり、そのうちQT延長740件、TdP29件、両方11例であった。患者の年齢は新生児から90歳以上まで幅広く、70-79歳が24.4%と最も多く、次いで60-69歳が22%、50-59歳が14%であった。性別は女性44%、男性50%、性別不明6%であった。使用された抗がん剤の種類は分子標的薬72.2%と最も多かった。QT延長の報告頻度はニロチニブが最も多く、次いでオシメルチニブ、三酸化ヒ素、クリゾチニブの順であった。QT延長発現後の処置は、「投与中止 (58%)」、「投与量変更なし (13%)」、「減量 (10%)」であった。抗がん剤によるQT延長及びTdPの全報告例のうち、回復はそれぞれ48%及び41.4%、軽快は17%及び24%であり、QT延長例における生命に関わる重篤な副作用は後遺症0.1%、死亡0.5%及び未回復8.5%であった。QT延長の報告の多くは、分子標的薬と三酸化ヒ素に起因するものであった。また、RORはバンデタニブ、三酸化ヒ素、ニロチニブ、ギルテリチニブ、オシメルチニブ、アナグレリド、クリゾチニブで10以上であった。【結論】JADERによるQT延長/TdPに関するICSRのうち、19%が抗がん剤によるもので、特に分子標的薬や三酸化ヒ素の報告数が多く、RORも高かった。抗がん剤治療を行う際には、QT延長/TdPなどの心毒性を意識したリスク評価およびモニタリングが求められる。

## 1-C-P-021

### ダサチニブの投与中のリンパ球数上昇はCKDの進展を防止するのか？

○中山 裕一<sup>1</sup>、飯塚 浩光<sup>2</sup>、加藤 敏明<sup>1</sup>、臼杵 憲祐<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NTT東日本関東病院 薬剤部、<sup>2</sup>NTT東日本関東病院 血液内科

【目的】慢性骨髄性白血病(CML)治療薬のダサチニブは、投与中にリンパ球数や大顆粒リンパ球(LGL)増加する。しかし、リンパ球数やLGLの推移とCKDとの関連は未検討である。今回、リンパ球数やLGLに着目しCKDの進展と関連するか後ろ向きに検討した。

【方法】1. CKD進行要因探索

対象はNTT東日本関東病院において、2008～19年の間にダサチニブが開始され、6か月以上投与された患者とした。本検討は先行研究(Nakayama et al Am. J Ther. 2020)の二次解析である。OutcomeはCKDの発症/進行とし、2年間以上投与された患者においては、その最終観察日における年間eGFR減少量を調査した。eGFR60mL/min/1.73未満が3ヵ月以上継続あるいはCKD stageの1段階減少をCKDの発症/進行と定義した。ダサチニブ投与開始28日以降のリンパ球数、LGLを調査した。CKD発症/進行の患者背景を多変量解析にて検討した。

2. Real world dataによる検討

上記患者のうち、CKD発症/進行患者の有無に分類し、eGFR値とリンパ球数およびeGFR値とLGLの全測定点を対象として相関を検討した。有意水準は $p < 0.05$ とし、本研究は事前に倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】解析対象は36例、性別(M/F:25/11)、年齢47(29-86)[中央値(範囲)]才、診断名;CML33例,ALL3例であり、CKDの発症/進行は9例(25%)で認められた。投与期間中のリンパ球数の中央値は非CKD群2758(1089-6200)/ $\mu\text{L}$ 、CKD群1650(770-3354)/ $\mu\text{L}$ ( $p = 0.022$ )、最大値は非CKD群4718(2075-10545)/ $\mu\text{L}$ 、CKD群3451(1311-4183)/ $\mu\text{L}$ ( $p = 0.004$ )であった。多変量解析において年齢1.072(1.006-1.142)[オッズ比(95%CI)],( $p = 0.033$ )、およびリンパ球数の最大値(0.999,[0.998-1.000])( $p = 0.048$ )が関連因子として同定された。CKD群のeGFR年間量は-3.4mL/minであった。Real world dataにおいてリンパ球数は非CKD群/CKD群:2798 $\pm$ 1425/1522 $\pm$ 1400(平均 $\pm$ SD)( $p < 0.001$ )、eGFRとの相関は非CKD群 $r = -0.044$ ,  $p = 0.232$ 、CKD群 $r = -0.206$ ,  $p < 0.001$ であった。LGLを測定されていた症例はいずれもCKD非発症でありLGLとeGFRの相関は $r = 0.253$ ,  $p = 0.047$ であった。

【考察】Real world dataにおけるリンパ球数とeGFRの負の相関はリンパ球数の上昇が伴わない中でeGFRの減少来している結果によるものと考えられた。LGLと腎機能との関連は少数例での検討であり追加解析が必要であるものの、ダサチニブ投与中のリンパ球数の上昇がCKDの発症/進行抑制に関与していることが示唆された。

## 1-C-P-022

---

### Analysis of NDRG1 in tumor-infiltrating lymphocytes

○橘田 乃綾<sup>1</sup>、家口 勝昭<sup>1</sup>、大西 伸幸<sup>1</sup>、渡邊 真<sup>1,3</sup>、大熊 遼太郎<sup>2</sup>、鈴木 梨沙子<sup>2</sup>、辻 まゆみ<sup>3,4</sup>、木内 祐二<sup>3,4</sup>、角田 卓也<sup>2</sup>、内田 直樹<sup>5,6</sup>、小林 真一<sup>6</sup>、和田 聡<sup>1,2,6</sup>

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

NDRG1 is overexpressed in some cancer cells such as colorectal and breast cancer cell lines. Analysis of clinical samples from cancer patients showed that NDRG1 (N-myc downstream regulated gene-1) acted as a tumor suppressor in those cancer cells, and the low expression was correlated with shorter survival. On the other hand, it has been reported that overexpression of NDRG1 upregulates the expression of ATF3 (activating transcription factor 3), which is a stress-inducible gene, and thereby promotes tumor progression and metastasis. Taken together, the molecular mechanism of NDRG1 in cancer is still controversial and needs to be unveiled. Moreover, a role of NDRG1 in lymphocytes is completely unknown. We investigated the correlation between expression of NDRG1 and over-all survival in various types of cancers. In many cancers, NDRG1 is positively correlated with poor prognosis, but not in glioblastoma. We searched candidates that regulate immune functions specific in tumor-infiltrating lymphocytes by NGS using a mouse model and identified NDRG1 acts as an immune-related protein involved in the recruitment of tumor-infiltrating lymphocytes to the tumor microenvironments. Subsequently, we expressed NDRG1 in cancer cells and analyzed the effects on the tumor microenvironments. We are currently analyzing the detailed molecular mechanism of NDRG1 in tumor-infiltrating lymphocytes.

## 1-C-P-023

### 日本人健康成人男性を対象としたミロガバリン錠15 mgとミロガバリンOD錠15 mgとの生物学的同等性の検討

○東山 馨<sup>1</sup>、江藤 隆<sup>2</sup>、鈴木 佳奈恵<sup>1</sup>、篠原 紗也華<sup>1</sup>、吉柴 聡史<sup>1</sup>、和泉 憲知<sup>2</sup>、内丸 比奈子<sup>2</sup>、石塚 一志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>第一三共株式会社、<sup>2</sup>医療法人相生会 博多クリニック

#### 【目的】

ミロガバリンは、電位依存性カルシウムチャンネル $\alpha_2\delta$ サブユニットに結合し鎮痛効果を発揮する神経障害性疼痛治療剤である。ミロガバリンの投与対象患者には高齢者や脳卒中患者が多く、嚥下障害を合併しているケースが多い。そのため、通常の錠剤では服薬アドヒアランス低下が懸念される。口腔内崩壊錠（OD [orally disintegrating] 錠）は、口腔内で速やかに崩壊し、通常の錠剤より容易に嚥下可能であり、また、水なしで服薬可能であることから、患者の服薬アドヒアランス向上に有用と考えられる剤形である。今回、新規に開発されたミロガバリンOD錠について、既存のミロガバリン錠（標準製剤）との生物学的同等性を検討した。

#### 【方法】

日本人健康成人男性36名を対象として、単一施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー法にて、服薬条件が異なる2パート構成の生物学的同等性試験を実施した（各パート18名）。パート1ではOD錠15 mg 1錠を水なし及び標準製剤15 mg 1錠を水とともにそれぞれ空腹時に単回経口投与、パート2ではOD錠15 mg 1錠及び標準製剤15 mg 1錠をそれぞれ空腹時に単回経口投与し、薬物動態評価のための採血を経時的に行った。血漿中薬物濃度はLC-MS/MSにて測定し、モデル非依存的に薬物動態パラメータを算出した。主要評価項目は生物学的同等性評価パラメータである血漿中ミロガバリンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>clast</sub>とした。安全性は、有害事象、臨床検査、体重、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、及び12誘導心電図を評価した。

#### 【結果・考察】

日本人健康成人男性を対象にミロガバリンOD錠15 mgと標準製剤15 mgをそれぞれ単回経口投与したとき、いずれの服薬条件でもC<sub>max</sub>及びAUC<sub>clast</sub>の幾何最小二乗平均値の比の両側90%信頼区間は0.80~1.25の範囲内であり、生物学的同等性の基準を満たした。また、両製剤間で有害事象の発現頻度又は発現内容に明らかな差はなく、バイタルサイン、臨床検査値、及び心電図では、有害事象として判断された事象以外に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

#### 【結論】

新規に開発したミロガバリンOD錠15 mgと標準製剤は生物学的に同等であった。両製剤間の安全性に明らかな差はなく、また新たな安全性の懸念は認められなかった。本試験により、通常錠の服用が容易ではない患者に対して、OD錠というミロガバリンの新たな治療選択肢を提供できる可能性が示唆された。（JapicCTI-205156）

## 1-C-P-024

### 筋萎縮性側索硬化症治療薬エダラボン経口製剤の薬物動態に対する食事の影響評価

○川口 敦弘、清水 秀俊

田辺三菱製薬株式会社育薬本部データサイエンス部臨床薬理グループ

【目的】エダラボンは筋萎縮性側索硬化症（ALS）の治療に静注製剤として用いられている。反復静脈内投与による患者・医療従事者・介護者の負担を軽減するためエダラボンの経口懸濁液が開発されており、経口懸濁液では静注製剤と血漿中曝露が同程度であることが確認されている。経口投与では薬物動態に対する食事の影響の評価が必要であるため、本研究では、経口投与後のエダラボンの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価し、食事の影響を回避する投与方法を検討した。

【方法】3つの第1相臨床試験において、エダラボン経口懸濁液の単回投与後の薬物動態に対する食事の影響を評価した。3試験のいずれにおいても、被験者は様々な食事条件でエダラボンの単回投与を受けた。20歳以上45歳以下の日本人健康成人男性（試験1、2及び3）又は女性（試験3）を対象とした。

【結果・考察】試験1では、6例が登録され、5例が試験を完了した。試験2及び3ではそれぞれ9例及び16例が投与を受け、全例が試験を完了した。最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）及び最終相を外挿した0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は、空腹時投与と比較して高脂肪食摂取30分後の投与で低値を示した（試験1）。高脂肪食摂取4時間後（試験2）又は低脂肪食摂取2時間後（試験3）に投与したとき、血漿中エダラボン濃度の低下（投与後約1時間以内）とそれに伴う $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の低下が認められた。高脂肪食摂取8時間後、低脂肪食摂取4時間後及び軽食（ALS患者でよく服用される栄養補助剤）摂取2時間後に経口投与したとき、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与と概ね同様であり、食事の影響を受けなかった。高脂肪食摂取の1時間前にエダラボンを投与しても、空腹時投与と比較して $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に影響は認められなかった。エダラボンの代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は、エダラボンに比べて $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の食事による変化の程度が小さかった。エダラボンを食後又は空腹時に投与したとき、尿中の薬物動態プロファイルは類似していた。

【結論】食事と共にエダラボンを経口投与すると、エダラボンの血漿濃度が低下し、食事の影響を受けることが明らかとなった。高脂肪食摂取8時間後、低脂肪食摂取4時間後、軽食摂取2時間後及び高脂肪食摂取1時間前にエダラボンを経口投与した結果、空腹時投与と比較して、エダラボン及び代謝物の薬物動態に食事の影響は認められなかった。



## 1-C-P-025

### 筋萎縮性側索硬化症治療薬エダラボンの薬物間相互作用—in vitro試験及び臨床試験による評価

○川口 敦弘、清水 秀俊

田辺三菱製薬株式会社育薬本部データサイエンス部臨床薬理グループ

【目的】エダラボン静注製剤は筋萎縮性側索硬化症（ALS）治療として使用されているが、静注は負担が大きい  
ため、エダラボン経口製剤が開発されている。エダラボンの経口投与では吸収過程を含み追加のDDI評価が必要  
となるため、in vitro DDI試験成績および経口投与で必要となった臨床DDI試験の結果を報告する。

【方法】In vitro DDI試験を実施し、エダラボン及びその代謝物のCYP450に対する阻害・誘導作用、UGT及びト  
ランスポーターに対する阻害作用を検討し、経口投与後のDDIのリスクを評価した。臨床DDI試験では、本剤120  
mgを5又は8日間反復投与したときの各基質の薬物動態（PK）へ与える影響を非盲検化で評価した。

【結果・考察】エダラボンはCYP1A2に対し誘導効果を示したが、in vitro - in vivoスケーリングファクターを考  
慮すると、臨床でのDDIリスクは低いと予測された。エダラボンはCYP3A4及びCYP2B6に対して弱い誘導作用が  
高濃度（100  $\mu$  mol/L）においてのみ認められ、臨床でのDDIリスクは低いと予測された。しかし小腸に発現して  
いるCYP3A4への誘導作用に関して、in vitro試験では経口投与後の腸管での高濃度に相当する評価は実施でき  
ず、臨床DDI試験における検討が必要であった。エダラボンはCYP2C9に対して阻害作用を示したが、臨床用量で  
の $C_{max}$ と $IC_{50}$ 値の比較から、臨床におけるDDIリスクは低いと考えられた。エダラボンがBCRPに対して、代謝物  
硫酸抱合体がOAT3に対して阻害作用を示し、腸管濃度と $IC_{50}$ 値の比較から、臨床DDI試験での評価が必要と考え  
られた。

In vitro試験より必要と考えられたエダラボン又は硫酸抱合体の臨床でのDDI評価として、臨床DDI試験において  
シルデナフィル（CYP3A4基質）、ロスバスタチン（BCRP基質）及びフロセミド（OAT3基質）のPKに対する  
影響を評価した。単独又はエダラボン併用下での $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗平均比の90%信頼区間は、同等性の  
閾値（0.80-1.25）の範囲内であり、エダラボンは検討した各基質のPKに有意な影響を及ぼさなかった。

【結論】In vitro及び臨床DDI試験により、エダラボン及びその代謝物は臨床用量でCYP450、UGT及びトラン  
スポーターを阻害せず、CYP450を誘導しないことが明らかとなり、エダラボン経口投与によるDDIリスクがないこ  
とが示された。

## 1-C-P-027

### A Phase 1 study of anti-interferon- $\beta$ antibody in healthy Japanese participants

○佐野 大和<sup>1</sup>、高沢 謙二<sup>2</sup>、田平 淳一<sup>1</sup>、吉松 宏樹<sup>1</sup>、山本 有一<sup>1</sup>、Banfield Christopher<sup>3</sup>、Mukherjee Arnab<sup>4</sup>、Pelletier Kathleen<sup>4</sup>、Elena Peeva<sup>3</sup>、Vincent Michael<sup>3</sup>、Chu Myron<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ファイザーR&D合同会社、<sup>2</sup>医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック、<sup>3</sup>Pfizer Inc, Cambridge, MA, USA、<sup>4</sup>Pfizer Inc, Groton, CT, USA、<sup>5</sup>Pfizer Inc, Collegeville, PA, USA

**【Purpose】** PF-06823859 is a potent, selective, humanized immunoglobulin G1 antibody against the interferon  $\beta$  (IFN  $\beta$ ) cytokine that is currently being investigated in several subtypes of idiopathic, inflammatory myopathies, including dermatomyositis. This study assessed the safety, tolerability, immunogenicity, and pharmacokinetics (PK) of PF-06823859 in healthy Japanese participants. **【Methods】** This randomized, double-blind, Phase 1 study (NCT05037409) enrolled healthy Japanese participants. The study consisted of two cohorts in which participants were randomized at a ratio of 5:1 to receive a single intravenous (IV) infusion of PF-06823859 (300 mg or 900 mg) or placebo. The primary endpoint was the incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious adverse events, and clinically significant changes in vital signs, electrocardiograms (ECGs), and laboratory tests. Serum PF-06823859 PK parameters and immunogenicity will also be assessed. **【Results/Considerations】** Twelve participants (66.7% male; 21-52 years of age) completed treatment (PF-06823859 300 mg, n=5; PF-06823859 900 mg, n=5; placebo, n=2). In total, five (41.7%) participants experienced nine TEAEs (PF-06823859 300 mg, n=5 events in four participants; PF 06823859 900 mg, n=4 events in one participant). The majority of TEAEs were mild in severity. No significant changes in vital signs or ECGs were reported during the study. There were no infusion-related reactions or infusion-site reactions reported during the study. One participant in the PF-06823859 900 mg group reported a mild viral infection of nasopharyngitis; however, this was deemed to be unrelated to the study treatment. No herpes zoster infections were reported in the study. **【Conclusion】** PF-06823859 up to 900 mg as a single IV infusion demonstrated an acceptable safety profile in healthy Japanese participants, which supports the further clinical development in Japan as a treatment for diseases caused by increased IFN  $\beta$  levels.

## 1-C-P-028

---

### A Phase 1 Study of Molnupiravir, The First Approved Oral COVID-19 Therapy, in Japanese Healthy Participants: Pharmacokinetics

○長谷川 千尋<sup>1</sup>、Fujimoto Katsukuni<sup>1</sup>、Aoki Ikuo<sup>1</sup>、Ugai Hiroyuki<sup>1</sup>、Yatsuzuka Naoyoshi<sup>1</sup>、Furihata Kenichi<sup>2</sup>、Cheng Mickie<sup>3</sup>、Maas Brian M<sup>3</sup>、Wickremasingha Prachi K<sup>3</sup>、Duncan Kelly E<sup>3</sup>、Nakamura Keisuke<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>MSD株式会社、<sup>2</sup>P-One Clinic, Keikokai Medical Corp.、<sup>3</sup>Merck & Co., Inc.、<sup>4</sup>Oita University

#### [Objective]

Molnupiravir (MOV) is a prodrug of the ribonucleoside analog, N-hydroxycytidine (NHC), that inhibits replication of RNA viruses including SARS-CoV-2 and is the first approved oral COVID-19 therapy for emergency use in Japan. In this study, safety and pharmacokinetics (PK) following single (SD) and multiple oral dose administration (MD) of MOV capsule formulation were assessed. This work focuses on the PK results in this study, including food effect at the therapeutic dose level of 800 mg.

#### [Method]

This was a 2-part (SD and MD parts), randomized, placebo-controlled, double-blind study conducted in Japanese healthy participants. In Part 1 (SD), doses of 200, 400, 800 and 1600 mg in the fasted state along with 800 mg in the fed state were evaluated. In Part 2 (MD), doses of 400 and 800 mg every 12 hours (Q12H) for 5.5 day were evaluated. Blood was collected to quantify the concentration of NHC in plasma and NHC triphosphate (NHC-TP), the active metabolite of NHC, in peripheral blood mononuclear cells. PK parameter values were determined by employing a noncompartmental approach in Phoenix WinNonlin™.

#### [Result and Discussion]

NHC appeared rapidly in plasma following administration of MOV in the fasted state, with median Tmax between 1.0 and 2.0 hours. AUC and Cmax of plasma NHC increased approximately dose proportionally after SD of MOV 200 to 1600 mg. Following MD Q12H, the effective half-life of NHC was 2 to 3 hours and limited accumulation ratios of 1.03 and 1.05 were observed for AUC0-12 at MOV 400 and 800 mg, respectively. The PK of NHC-TP also demonstrated roughly dose proportional PK. Following administration of MOV 800 mg with a high-fat meal, only a modest reduction (24%) in plasma NHC Cmax with comparable AUC was observed.

#### [Conclusion]

These PK results in this study supported the therapeutic dosage of 800 mg every 12 hours in Japanese for the treatment of mild to moderate COVID-19. These results also indicated that MOV can be taken without regard to food.

## 1-C-P-029

---

### A Phase 1 Study of Molnupiravir, The First Approved Oral COVID-19 Therapy, in Japanese Healthy Participants: Study Design and Safety

○藤本 力有<sup>1</sup>、Hasegawa Chihiro<sup>1</sup>、Aoki Ikuo<sup>1</sup>、Ugai Hiroyuki<sup>1</sup>、Yatsuzuka Naoyoshi<sup>1</sup>、Furihata Kenichi<sup>2</sup>、Cheng Mickie<sup>3</sup>、Maas Brian M<sup>3</sup>、Wickremasingha Prachi K<sup>3</sup>、Duncan Kelly E<sup>3</sup>、Nakamura Keisuke<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>MSD株式会社、<sup>2</sup>P-One Clinic, Keikokai Medical Corp.、<sup>3</sup>Merck & Co., Inc.、<sup>4</sup>Oita University

#### [Objective]

Molnupiravir (MOV) is a prodrug of the ribonucleoside analog, N-hydroxycytidine (NHC), that inhibits replication of RNA viruses including SARS-CoV-2 and is the first approved oral COVID-19 therapy for emergency use in Japan. In this study, safety and pharmacokinetics following single (SD) and multiple dose (MD) administration of MOV were assessed. This presentation focuses on the study design and safety results.

#### [Method]

This Ph1 study was a 2-part (SD and MD), randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese healthy male participants, which was conducted with adaptive planning where the study design is optimized depending on the ongoing global Ph2/3 study (MOVE-OUT study).

In the SD part, 4 out of a planned 5 doses of MOV from 100, 200, 400, 800 and/or 1600 mg in the fasted state along with the dose at 400 or 800 mg in the fed state were adaptively selected based on emerging results from MOVE-OUT study. In the MD part, 2 of 3 dose regimens of 200, 400 and/or 800 mg every 12 hours (Q12H) for 5.5 days were also adaptively selected, with a relatively larger sample size (n=20/panel) than a typical Ph1 study. Throughout the study, safety was evaluated by adverse events.

#### [Result and Discussion]

Based on emerging results of the parallel-conducted MOVE-OUT phase 2 portion, the dose level of 800 mg administered Q12H for 5 days was selected for evaluation in Ph3. This decision was the basis of the selection of the following doses of MOV in this study: 200, 400, 800 and 1600 mg for SD; 800 mg SD for food effect evaluation; 400 and 800 mg Q12H for MD. All adverse events (AE) were mild to moderate in intensity. No serious AEs were reported.

#### [Conclusion]

SD and MD of MOV were generally well tolerated in Japanese healthy male participants. Employing adaptive planning for study design and acquiring safety data in Japanese participants were essential to support special approval in Japan in response to urgent unmet medical need for COVID-19 oral therapies.

## 1-C-P-030

---

### Impact of COVID19 Pandemic on Clinical Trials from Clinical Pharmacology Perspective; COVID-19 Survey in Japan

○武藤 智恵子

ファイザーR&D合同会社

The original survey in US (August 2020) on the impact of COVID-19 pandemic on clinical trials from clinical pharmacology perspective was sponsored by COVID-19 Working Group under the Clinical Pharmacology Leadership Group (CPLG) of IQ consortium. It collected data up to July 2020, approximately 4 months into the pandemic. The current survey was sponsored by IQ CPLG Japan Subteam in July 2021, focusing to collect data of companies' experiences on changing timeline/study design/development strategy due to COVID-19 pandemic, which were specific in Japan. Since most of the late-stage clinical trials are global multi regional studies and covered by the original survey, our survey was limited to Phase 1 (clinical pharmacology), single center trials including Japanese subjects or patients. The survey questions were designed at trial level and composed of 10 quantitative questions and one case study. The survey results show that 1) most of the trials have been conducted in Japan; 2) changes were required in study design, e.g. prolonged admission period, COVID-19 PCR test; 3) remote Source Data Verifications (SDVs) were introduced, 4) limited site selection, e.g. reduced capacity and available regions. The overall impact on the study timeline and site selection were limited although some posted significant challenges prior to and during the trials. Companies have proactively addressed anticipated risk before protocol finalization and avoided significant impact on studies overall.

## 1-C-P-031

### 後天性血友病A患者におけるエミシズマブの母集団薬物動態解析

○米山 洸一郎、深澤 瑞紀、齋藤 智久

中外製薬株式会社

【目的】エミシズマブ（以降、本薬）は、血液凝固第VIII因子の補因子機能を代替する二重特異性抗体である。後天性血友病A（AHA）患者での本薬の薬物動態の検討を目的に、先天性血友病A（CHA）患者で構築された既存のモデルを活用して母集団薬物動態解析を実施した。

【方法】本邦で実施された第III相臨床試験（AGEHA）にて本薬の皮下投与を受け、主要解析に含まれたAHA患者12例の血漿中本薬濃度データを解析した。構造モデルは、一次吸収過程及び一次消失過程を伴う線形1-コンパートメントモデルとした。CHA患者381例のデータに基づいて特定済みの共変量効果〔見かけの全身クリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）に対する体重、バイオアベイラビリティに対する年齢、CL/Fに対するアルブミン；V/Fに対する人種は、対象患者が全例アジア人の本解析では該当せず〕は、本解析での共変量探索の冒頭から組み込むこととし、統計学的有意性に基づく組み込みの検討は行わなかった（full covariate modeling法）。年齢とアルブミンにはCHA患者での検討範囲外の値が含まれていたため、CHA患者での限界値〔年齢77歳（上限値）、アルブミン33 g/L（下限値）〕を変曲点として共変量効果を分離推定した。性別は、対象患者が全例男性であったCHA患者で未検討の新規共変量であるため、統計学的有意性に基づく組み込みの検討を行った（stepwise covariate modeling法）。

【結果・考察】AHA患者において、CHA患者で特定済みの各共変量効果の点推定値の正負の方向性は、CHA患者での検討範囲内ではCHA患者での方向性と一貫しており、95%信頼区間もCHA患者での点推定値を含んでいた。年齢77歳超及びアルブミン33 g/L未満の共変量効果の95%信頼区間は、それぞれ年齢77歳以下及びアルブミン33 g/L以上での点推定値を含んでいた一方、統計学的有意性がないことを意味する0も含んでいた。性別の影響は統計学的に有意ではなかった。AGEHA試験で検討された維持用量である1.5 mg/kgの1週間隔投与により、CHA患者と同様、定常状態時トラフ値の平均値が目標有効濃度である30  $\mu$ g/mL超に到達することがシミュレーションで確認された。

【結論】本薬の薬物動態に対する共変量又はその影響は、AHA患者とCHA患者とで大きく異なることが示唆され、AHA患者でもCHA患者と同様、体重換算用量で投与すること以外に共変量に基づく用量調整は不要であると考えられた。

## 1-C-P-032

### 日本人肝細胞がん患者におけるレンバチニブの母集団薬物動態解析

○宮崎 敦至<sup>1</sup>、藤田 唯人<sup>1</sup>、秦 晃二郎<sup>2</sup>、松金 良祐<sup>2</sup>、末次 王卓<sup>2</sup>、松永 直哉<sup>1</sup>、廣田 豪<sup>2</sup>、家入 一郎<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野、<sup>2</sup>九州大学病院薬剤部、<sup>3</sup>九州大学大学院薬学研究院臨床薬物治療学分野

【目的】レンバチニブ (LEN) は、進行性肝細胞がんの1次治療として承認された受容体チロシンキナーゼ阻害薬である。添付文書においてLENは、体重を基準として60 kg以上では12 mg、60 kg未満では8 mgを1日1回投与する用量設定がなされている。一方で、同用量設定で行われた第3相試験においては、有害事象の発現により減量または休薬に至る患者も少なくなかった。さらに日本人患者集団では、白人、アジア人を主とした全体集団と比較して高頻度で減量及び休薬がみられた。これまで報告されているLENの母集団薬物動態 (PPK) 解析は主に他の固形がん患者や健常者を対象としたものであり、日本人肝細胞がん患者を中心としたPPKモデルは報告されていない。LENのより最適な治療レジメンの提供のため、本研究では、日本人肝細胞がん患者におけるLENの血中濃度データを用いてPPKモデルを構築し、薬物動態パラメータに影響を与える因子の探索及び評価を行うことを目的とした。

【方法】九州大学病院にて2018年12月から2020年6月の間にLENを投与された、日本人肝細胞がん患者27名を解析対象とした。年齢、性別、体重等を含む患者背景および臨床検査値を共変量候補とし、尤度比検定に基づき共変量の選択を行った。解析ソフトウェアはNONMEM 7.4.3を用いた。

【結果・考察】対象患者より、LENの定常状態における血中濃度が計271点得られた。LENの血中濃度推移は、1-コンパートメントモデルにより表現された。本研究では吸収相における測定点が不足していたため、吸収速度定数は既報の数値で固定した。共変量探索の結果、LENのクリアランスに影響する因子として、体重及びALBI scoreが組み込まれた。さらに、構築したモデルを基に定常状態におけるトラフ濃度のシミュレーションを行った結果、現在承認されているレジメンでは、低体重及びALBI scoreが高値の患者において、LENのトラフ濃度が推奨トラフ濃度域の36.8-71.4 ng/mLを超える可能性が示唆された[1]。

【結論】本研究では、日本人肝細胞がん患者におけるLENのPPKモデルを構築した。本研究で構築したモデルおよび得られた知見は、日本人の肝細胞がん患者におけるLENの適正使用に寄与すると考えられる。

【参考文献】 [1]Noda S, et al. (2021). *Cancer Chemother Pharmacol*, 88(2), 281-288.

## 1-C-P-033

---

### Population pharmacokinetics of selumetinib and its N-desmethyl metabolite focused on Japanese and non-Japanese paediatric patients with NF1 PN

○新保 拓未<sup>1</sup>、東森 光雄<sup>1</sup>、Gonzalez Nacho<sup>2</sup>、Learoyd Maria<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Science Enablement Department, AstraZeneca K.K., <sup>2</sup>Clinical Pharmacology and Safety Sciences, AstraZeneca

Objective: Selumetinib, a potent and selective MEK1/2 inhibitor, is used to treat paediatric patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN). BSA-based doses were used in studies for paediatric NF1 patients, including Japan phase I study (D1346C00013) and overseas phase I/II study (D1532C00057; SPRINT [1]). In healthy adults, selumetinib showed 51% higher dose normalized AUC in Japanese than White, partially explained by body size difference [2]. The objective of this PopPK analysis is to evaluate potential ethnic PK differences in paediatric patients after BSA-based dosing of selumetinib.

Methods: The analysis was conducted based on a previous model developed using data from healthy adults, adult malignancy patients and non-Japanese paediatric NF1 patients [3]. The analysis pooled D1346C00013 and SPRINT data including 80 PK evaluable patients (12 Japanese aged 7.5 to 18.2 years and 68 non-Japanese aged 3.0 to 18.5 years). Ethnic impact on PK was evaluated by: 1) covariate modelling including race (Japanese vs non-Japanese); 2) comparison of model-predicted exposure between Japanese and non-Japanese patients.

Results and Discussion: Final PopPK model parameters were estimated with reasonable precision (RSE<20%), and the estimates were consistent with the previous model [3]. Baseline BSA on CL, Vc of parent and CL of metabolite were statistically significant and important covariates with >20% impact. Predicted exposures showed overlapping distributions and consistent summary statistics between Japanese and non-Japanese.

Conclusion: Based on the analysis no ethnic difference in PK was detected, supporting appropriateness of using the same BSA-based dosing for both Japanese and non-Japanese paediatric NF1 patients.

References:

1. Gross AM et al. N Engl J Med. 2020;382(15):1430-42
2. Dymond AW et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:717-26
3. Schalkwijk S et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2021;88(2):189-202



## 1-C-P-034

---

### Simulation of selumetinib exposure for dose setting in Japanese paediatric neurofibromatosis type 1 patients with plexiform neurofibromas

○東森 光雄<sup>1</sup>、上田 真也<sup>1</sup>、新保 拓未<sup>1</sup>、Learoyd Maria<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Science Enablement Department, AstraZeneca K.K., <sup>2</sup>Clinical Pharmacology and Safety Sciences, AstraZeneca

**Objective:** In 2020, FDA granted selumetinib (SEL) first approval for neurofibromatosis type 1 (NF1) with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in paediatrics, with 25 mg/m<sup>2</sup> BSA as the initial dose, based on SPRINT study (NCT01362803). The purpose of this research was to simulate SEL exposure in Japanese paediatric population to establish a rationale to select 25 mg/m<sup>2</sup> in Japan paediatric study (D1346C00013) despite ethnic PK difference in healthy adults, with 51% higher AUC in Japanese than White, which is not fully explained by body-size difference alone [1].

**Methods:** Steady-state exposures of SEL and its metabolite at 25mg/m<sup>2</sup> in 1000 virtual Japanese or White patients from 3 to 18 years were simulated using a population PK model of SEL, having ethnicity, age and BSA as covariates [2]. Ethnic comparison was carried out using boxplot of C<sub>max</sub> and AUC across age for discussing an acceptability of 25mg/m<sup>2</sup> dose in Japanese paediatrics. For the posteriori check of the simulation performance, the observations in Study D1346C00013 were overlaid on the boxplots of simulated data.

**Results and Discussions:** In the simulation, median AUC of SEL in Japanese was about 25% higher than White, with highly overlapping distributions. No significant ethnic difference was expected in AUC for the metabolite and C<sub>max</sub> for both parent and metabolite. Since no clear exposure-response relationship for efficacy and safety was reported in the previous analysis [2], 25mg/m<sup>2</sup> was expected as an optimal dose in Japanese paediatrics. The exposures observed in Study D1346C00013 were within the 90% prediction intervals in Japanese population.

**Conclusion:** A population PK model developed using global paediatric and adult data accurately predicted the observed exposure in Japanese paediatric patients.

#### References:

1. Dymond AW et al. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:717-26
2. Schalkwijk S et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2021;88(2):189-202

## 1-C-P-035

### 日本人小児における $\beta$ ラクタマーゼ阻害剤タゾバクタムの母集団薬物動態モデルの構築

○石原 慎之<sup>1</sup>、大仁田 哲修<sup>1,2</sup>、猪川 和朗<sup>2</sup>、西村 信弘<sup>3</sup>、玉木 宏樹<sup>1</sup>、矢野 貴久<sup>1</sup>、森川 則文<sup>2</sup>、直良 浩司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>島根大学医学部附属病院 薬剤部、<sup>2</sup>広島大学大学院 臨床薬物治療学、<sup>3</sup>国際医療福祉大学 福岡薬学部

【目的】薬剤耐性菌の増加は世界的な問題であり、中でも基質拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の増加やその抗菌薬治療は、わが国の感染症診療においても大きな課題となっている。タゾバクタム (TAZ) は、ESBLを含む $\beta$ ラクタマーゼの阻害剤であり、ピペラシリン (PIPC) やセフトロザンといった $\beta$ ラクタム系抗菌薬と組み合わせた配合剤がESBL産生菌等に対して広く使用されている。TAZの活性に関する薬物動態/薬力学 (PK/PD) パラメータは、薬物の遊離濃度が細菌の感受性濃度閾値を超える時間の割合 ( $f\%T > C_T$ ) とされるが、日本人小児におけるTAZの母集団PK解析は未だに報告されていない。本検討は日本人小児におけるTAZの母集団PKモデルの構築を目的とし、併せてTAZ配合剤であるPIPC/TAZに着目してPK/PD解析を行った。

【方法】TAZのPKデータは、血漿中濃度、試料採取時間、投与量、性別、年齢、体重等の詳細が記載された6つの既報に基づき、NONMEM7.4プログラムを用いて母集団PK解析を行った。PK/PDパラメータは $f\%T > C_T$ とし、わが国で報告の多いCTX-M型ESBLを考慮して感受性濃度閾値は0.25、0.5、1および2  $\mu\text{g/mL}$ とした。PIPC/TAZの添付文書に基づく用法用量 (1回TAZ 12.5 mg/kgを1日2回もしくは1日3回、1回TAZ 10 mg/kgを1日4回) について、各種投与時間 (0.5~5時間) における $f\%T > C_T$ を構築したモデルを用いて算出した。 $f\%T > C_T$ の目標は既報を参考に63%以上とし、算出値の目標達成確率を求めた。

【結果・考察】対象は0.6~15歳の患児20名で、投与量の範囲はTAZ 5.0~12.5 mg/kgであった。TAZの血漿中濃度には63時点を用いた。モデル解析の結果、2-コンパートメントモデルが適切であった。母集団PKパラメータである薬物クリアランス、中心コンパートメントおよび末梢コンパートメントの分布容積、コンパートメント間クリアランスの平均はそれぞれ、0.488 L/h/kg、0.214 L/kg、0.098 L/kg、0.351 L/h/kgであった。Goodness-of-fit plotによりモデルの適格性が確認された。得られた母集団PKパラメータを基にTAZの各種投与方法における $f\%T > C_T$ を算出した結果、点滴時間が1時間の場合には、投与量に関わらず効果の目標を達成できない可能性が示された。

【結論】本検討により、日本人小児におけるTAZの母集団PKモデルの構築に至った。同モデルの活用により、TAZ配合剤投与時におけるTAZの最適投与法の検証が可能になることが示された。

## 1-C-P-036

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

○前島 多絵、渡邊 真知子、板垣 文雄

帝京大学薬学部臨床薬剤学

【目的】薬の乳汁移行性に関する情報は、母乳育児を希望する患者にとって重要であり、milk-to-plasma(M/P)比は乳汁移行性を評価する指標の1つとして用いられる。M/P比を予測する試みは1980年代より報告されているが、データセットのなかに血中および乳汁中薬物濃度の曲線下面積(AUC)で評価されたM/P比( $M/P_{AUC}$ )と特定のサンプリングタイミングのみで評価されたM/P比( $M/P_{conc.}$ )が混在する問題がある。本研究は、既報のM/P比データのキュレーションを行い、定量的構造活性/物性相関(QSAR/QSPR)を用いて、 $M/P_{AUC}$ を対象とした薬の乳汁移行予測モデルを構築することを目的とした。さらに、 $M/P_{conc.}$ のみが報告されている化合物を対象として、構築した予測モデルを用いた $M/P_{AUC}$ の予測を試みた。

【方法】原著論文からヒトM/P比のデータを収集した。収集したデータはキュレーションを行ったのち、 $M/P_{AUC}$ のデータを抽出して $M/P_{AUC} \geq 1$ と $M/P_{AUC} < 1$ に分類した。化合物の化学構造式から記述子を算出し、人工ニューラルネットワーク(ANN)とサポートベクターマシン(SVM)の機械学習手法を用いて2種類の二項分類モデルを構築した。また、構築したモデルを用いて、 $M/P_{conc.}$ のみが報告されている化合物の $M/P_{AUC}$ を予測した。モデルの構築および予測にはADMET Predictor 10.3とADMET Modeler<sup>TM</sup>を用いた。

【結果・考察】403化合物におけるM/P比のデータを収集した。そのうち $M/P_{AUC}$ のデータが得られたのは173化合物、 $M/P_{conc.}$ のみのデータが得られたのは230化合物であった。構築したANNモデルにおける感度はトレーニングセットで0.82、テストセットで1.00であった。一方、SVMモデルにおける感度はトレーニングセットで0.92、テストセットで0.71であり、いずれのモデルも高い精度が得られた。また、 $M/P_{conc.}$ のみが報告された化合物の $M/P_{AUC}$ を予測したところ、 $M/P_{conc.} \geq 1$ と報告された68化合物のうち、いずれのモデルでも $M/P_{AUC} \geq 1$ と予測されたのは22化合物であった。一方、 $M/P_{conc.} < 1$ と報告された145化合物のうち、いずれのモデルでも $M/P_{AUC} \geq 1$ と予測されたのは4化合物であった。

【結論】QSAR/QSPRによる精度の高い $M/P_{AUC}$ の予測モデルを構築することができた。本研究で構築した予測モデルは、代謝物を含めた薬の乳汁移行性を迅速に評価するためのツールの一つになると考える。

## 1-C-P-037

### Model-based meta-analysisを用いた緑内障の第2選択薬の有効性比較

○馬場 情平<sup>1</sup>、坂井 達也<sup>2</sup>、藤田 唯人<sup>1</sup>、松永 直哉<sup>1</sup>、廣田 豪<sup>3</sup>、家入 一郎<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>九州大学薬学部薬物動態学分野、<sup>2</sup>九州大学薬学部臨床薬物治療学分野、<sup>3</sup>九州大学病院薬剤部

【目的】 Model-based meta-analysis (MBMA) は公開されている臨床試験データの要約値を抽出し、数理モデルを構築するメタ解析手法である。モデルを用いることで薬効の経時変化や薬剤の用量-反応関係の定量化を行うことができる。さらに直接比較試験が行われていない場合においても、試験同士の間接的な比較が可能となる。原発開放隅角緑内障 (POAG) は、眼圧上昇により視神経障害を引き起こす疾患である。治療の中心は薬物治療であり、第一選択薬はプロスタグランジン関連薬 (PGA) である。状況に応じて点眼薬の変更または併用を検討するが、第2選択薬どうしを直接比較した試験が少なく、コンセンサスは十分には確立されていない。それで本研究では、POAGに対する第2選択薬の有効性をMBMAにより定量化することで、同領域の治療薬の選択に関して有用な情報を提供することを目的とした。

【方法】 複数のデータベース (MEDLINE、CENTRAL、ClinicalTrials.gov) を系統的に調査した。選択基準に基づき文献の適格性を評価したのち、患者背景、試験デザイン、使用薬剤、各時点における眼圧 (IOP) についてのデータを文献より抽出した。収集したデータより、4つの薬剤クラス (炭酸脱水酵素阻害薬、 $\alpha$  刺激薬、Rhoキナーゼ (ROCK) 阻害薬、 $\beta$  遮断薬) に関して、単剤投与およびPGAとの併用を含む2剤併用におけるIOPの経時変化を表現するモデルの構築を行った。経時変化を表現するモデルとして、EmaxモデルとExponentialモデルを候補とした。その後、構築したモデルに基づき、薬剤投与後28日間におけるIOP変化率の経時推移をシミュレーションした。解析にはNONMEM 7.4.3、R 3.6.3を用いた。

【結果・考察】 文献探索の結果、321試験、810群が解析対象となった。各薬剤クラスおよび2剤併用時におけるIOPの経時変化はExponentialモデルにより表現された。各薬剤のIOPの改善率をシミュレーションにより評価した結果、第2選択薬の単剤療法の中ではROCK阻害薬が最も高い有効性を示し、2剤併用時には、ROCK阻害薬とPGAおよび $\beta$  遮断薬とPGAの組み合わせが高い有効性を示した。

【結論】 POAGの第2選択薬を対象にIOP変化の経時推移を表現するモデルをMBMAの手法により構築した。本研究で構築したモデルは、POAG治療における薬剤選択に寄与すると考えられる。

## 1-C-P-038

### 体外診断用医薬品インフリキシマブキットにおけるインフリキシマブ先行品及びバイオ後続品の免疫化学的反応性の比較

○柴田 寛子、西村 和子、宮間 ちづる、石井 明子

国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部

【目的】関節リウマチ等の治療に用いられるインフリキシマブ (INF) は、血中トラフ濃度と有効性の相関から、関節リウマチの治療に用いる場合は少なくともINF血中トラフ濃度を $1\mu\text{g/mL}$ 以上に維持することが推奨され、薬物モニタリングのための体外診断用キットが承認されている。当該キットは、血中濃度が $1\mu\text{g/mL}$ 以上か未満かを判定し、INFの増量や他剤への変更の必要性を判断するための補助に使用されている。INFのバイオ後続品として5製品が承認されているが、先行品とバイオ後続品 (BS) では免疫化学的性質が異なる可能性があるため、当該キットにおける反応性に相違が生じる可能性がある。そこで本研究では、先行品とBS 5製剤について、当該キットの反応性を比較した。【方法】INF先行品およびBS 5製剤を添付文書に従って溶解し、ヒトプール血清で $0.3, 0.7, 1.0, 1.3, 2.0\mu\text{g/mL}$ となるよう希釈し測定試料とした。キットの測定部に測定試料とカットオフコントロールをそれぞれ $120\mu\text{L}$ 滴下し、判定部のラインの発色度がカットオフコントロールと同等以上に強い場合は $1\mu\text{g/mL}$ 以上、(+)陽性と判定した。なお、判定は、3人以上で独立して行った。【結果・考察】カットオフコントロールの発色度と検体の発色度を目視で判定するという測定原理から、分析者による判定結果の違いが認められた。特に $1.0\mu\text{g/mL}$ では(+)と判定されないケースがあり、確実に(+)と判定できるのは $2.0\mu\text{g/mL}$ の試料であった。先行品とBS 5製剤の比較においては、反応性に大きな違いは観察されなかったが、BS 1製剤では $1.0\mu\text{g/mL}$ でもほぼ(+)と判定される現象が認められた。この製剤のみ添加物が異なるため、添加物の影響を評価したが、顕著な違いは観察されなかった。さらに免疫化学的性質の差異を、当該キットとは異なる評価系で比較するため、3種類のインフリキシマブ測定用ELISAキットにおける反応性も比較したところ、先行品とBS 5製剤において明確な違いは認められなかった。【結論】今回の検討において、インフリキシマブの先行品とBS 5製品の間で、当該キットの反応性に大きな違いは認められなかった。ただし、 $1.0\mu\text{g/mL}$ 付近の薬物濃度では、分析者によって判定結果が異なる可能性のあることに留意する必要がある。

## 2-C-P-045

### パーキンソン病患者におけるゾニサミド内服による睡眠パラメータへの影響に関する検討

○宮上 紀之<sup>1,2</sup>、矢部 勇人<sup>2</sup>

<sup>1</sup>愛媛大学臨床薬理神経内科、<sup>2</sup>済生会松山病院脳神経内科

【目的】睡眠障害はパーキンソン病（PD）患者の多くにみられる非運動症状の一つであり、PD患者のQOL低下に関連している。PD患者の睡眠障害における要因や症状は多彩であり、対応が困難である場合も少なくない。ゾニサミドは自記式質問票を用いた評価により、PD患者における睡眠障害の改善に有効である可能性が報告されている。本研究の目的は、PD患者におけるゾニサミドの有効性に関して、終夜睡眠ポリソムノグラフィ（PSG）による客観的な評価を含めた検討を行うことである。【方法】2019年3月から2020年6月にかけて、ゾニサミドを内服していないPD患者を対象とした単施設非盲検試験を行った。ゾニサミド開始前および開始12週後に、PSGおよび睡眠自己評価（Epworth Sleepiness Scale、Parkinson's Disease Sleep Scale-2）、PD症状評価（Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale）、認知機能検査（Mini-Mental State Examination、Montreal Cognitive Assessment）を行った。【結果・考察】PD患者7人が本試験に参加し、6人の患者（男性3人、平均年齢 $76.8 \pm 6.5$ 歳、平均罹病期間 $5.3 \pm 3.6$ 年）が12週後の評価を完了した。PSGでは、Stage N1は $31.9 \pm 21.0\%$ から $23.0 \pm 22.9\%$ へ減少傾向で（ $p=0.063$ ）、Stage N2は $56.5 \pm 21.5\%$ から $67.3 \pm 18.9\%$ へ有意に増加した（ $p=0.031$ ）。また、ベースライン時にはいずれの患者もStage N3がみられなかったが、12週間後には6人中3人にStage N3（1.1–5.4%）を認めた。一方、睡眠自己評価を含め、その他の検査では有意な改善はみられなかった。【結論】本研究は小規模ではあるものの、PSGによる客観的な評価により、ゾニサミドがPD患者の睡眠障害に有効である可能性を示した。

## 2-C-P-040

### バルーン肺動脈形成術前後のリオシグアトの薬物動態を検討した慢性血栓性肺高血圧症の4症例

○龍口 万里子<sup>1</sup>、佐藤 亮太<sup>2</sup>、秋田 敬太郎<sup>2</sup>、三浦 基靖<sup>3</sup>、若松 しのぶ<sup>3</sup>、田中 紫末子<sup>3</sup>、神谷 千明<sup>1</sup>、竹内 和彦<sup>4</sup>、内田 信也<sup>3</sup>、乾 直輝<sup>1</sup>、前川 裕一郎<sup>2</sup>、渡邊 裕司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>浜松医科大学臨床薬理学・臨床薬理学内科、<sup>2</sup>浜松医科大学第3内科、<sup>3</sup>静岡県立大学薬学部実践薬学分野、<sup>4</sup>浜松北病院

【目的】慢性血栓性肺高血圧症(CTEPH)の治療は、バルーン肺動脈形成術(BPA)と可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤やプロスタサイクリン受容体作動薬などの肺動脈血管拡張薬とのハイブリッド療法が主流となっている。BPA治療はCTEPH患者の肺動脈の血行動態を改善させ、肺動脈血管拡張薬強度を低下させる可能性があるが、BPA治療後のCTEPH患者の肺動脈血管拡張薬の服薬量調整についてのコンセンサスは得られていない。我々はBPA治療前後の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤であるリオシグアトの薬物動態の変化を検討した。【方法】リオシグアト服用中のCTEPH患者4名を対象に、BPA治療前とBPA治療終了3ヶ月後のmPAP、NT-proBNP測定、並びに6点(リオシグアト服用前、1回量服用後0.5、1、2、3、5時間)の静脈採血を施行した。LC/MS/MS法によりリオシグアトの血中濃度を測定しAUC<sub>0-5h</sub>を算出した。【結果】症例1は46歳男性、リオシグアト服薬量3.0mg/day、症例2は71歳女性、リオシグアト7.5mg/day、症例3は49歳女性、リオシグアト3.0mg/day、症例4は64歳女性、リオシグアト3.0mg/day、全症例でWHO肺高血圧症機能分類IIであった。BPA治療3ヶ月後、全症例でmPAPとNT-proBNPの低下を認め、WHO肺高血圧症機能分類Iへ改善した。BPA治療前後のリオシグアトAUC<sub>0-5h</sub>は症例1で、203.4→190.3ng・h/mL、症例2は709.5→1790.6ng・h/mL、症例3は249.1→334.9ng・h/mL、症例4は397.5→611.5ng・h/mL、に変化した。【結論】全症例において、BPA治療後3ヶ月のmPAPは25 mmHg以下まで低下した。また4症例中3症例においてBPA治療後のリオシグアトAUC<sub>0-5h</sub>はBPA治療前と比較して高値であった。

## 2-C-P-041

---

### 当院におけるトルバプタンの使用状況

○塚本 圭、高橋 未来、犬塚 慶、菊池 健介、菊池 春香、芹川 直輝、坂井 政行、松井 優子、前田 遼造、齋藤 貴士、森 文章

国立病院機構横浜医療センター循環器内科

【背景】高齡化社会の進展とともに、日本では心不全の診断で治療を施す患者の高齡化も進んでいる。現代の実臨床におけるトルバプタンを投与する患者集団についての報告は少ない。【目的】高齡化している心不全患者におけるトルバプタンの投与実態を明らかにする。【方法】2019年1月から12月に国立病院機構横浜医療センター循環器内科に心不全の診断で入院した223名を対象に、トルバプタンを使用した患者背景を後方視的に検討した。【結果】心不全患者223名に対して、トルバプタンは185名(83%)に投与されていた。患者年齢は81[74-86]歳と高齡で、左室駆出率は44[30-59]%と低値であった。退院時の腎機能は入院時から悪化を認めなかった。【考察】トルバプタンは水利尿薬であるため血行動態に与える影響がループ利尿薬よりも少なく、高齡者や低心機能患者が多いからこそ使用率が高いと考えられた。【結論】対象とした心不全入院患者は高齡で、比較的多くの患者にトルバプタンが投与されていた。合併疾患の多い高齡者における安全性についてさらなる検討が必要である。



## 2-C-P-042

### 臨床試験データを用いた生物学的製剤およびJAK阻害薬のメトトレキサート併用療法における有効性と安全性に関する研究

○大西 真由、吉井 優花、劉 臨風、安部 賀央里、頭金 正博

名古屋市立大学薬学部医薬品安全性評価学分野

【目的】 関節リウマチ (RA) 治療において、メトトレキサート (MTX) は第一選択薬として用いられ、アンカードラッグとされている。一方、MTXで効果不十分な患者に対しては、治療効果を高める目的から生物学的製剤 (bDMARDs) またはJAK阻害薬 (JAKi) のMTX併用療法が診療ガイドラインで推奨されているが、併用投与時の安全性についての評価は少ない。そこで、本研究は複数の臨床試験データを用い、有効性と安全性に関してbDMARDs/JAKi・MTX併用療法とMTX単剤療法を比較することを目的とした。

【方法】 医薬品医療機器総合機構が公表している申請資料概要及び審査報告書、PubMed、医中誌をデータソースとし、MTXで効果不十分な日本人RA患者を対象としたbDMARDs/JAKi・MTX介入のMTX対照無作為化比較試験を抽出した。有効性に関する評価項目は米国リウマチ学会 (ACR) が作成した臨床試験結果の評価基準であるACR20%改善率とし、安全性に関する評価項目は感染症発症頻度とした。各評価項目について臨床試験データを抽出し、bDMARDs・MTX併用群対MTX単独使用群の相対リスク比 (RR) 及びJAKi・MTX併用群対MTX単独使用群のRRを算出した。また、bDMARDsをTNF阻害薬、IL-6阻害薬、T細胞選択的共刺激調節剤の作用機序で分類したサブグループにおいても同様に解析を実施した。解析にはReview Manager5.4.1を使用した。

【結果・考察】 本研究では10試験が採用され、うちbDMARDs・MTX併用群は6試験、JAKi・MTX併用群は5試験であった。有効性の指標であるACR20%改善率では、bDMARDs・MTX併用群、JAKi・MTX併用群はいずれもMTX単独使用群に対して有意な優越性を示した (bDMARDs; RR 2.38, 95%CI 1.98-2.85、JAKi; RR 2.65, 95%CI 1.91-3.68)。安全性の指標とした感染症発症頻度では、bDMARDs・MTX併用群及びJAKi・MTX併用群とMTX単独使用群との間で有意な差は見られなかった (bDMARDs; RR 1.18, 95%CI 0.97-1.43、JAKi; RR 1.27, 95%CI 0.92-1.74)。また、bDMARDsの作用機序別の解析においても、併用群はMTX単独使用群に対して高い有効性を示し、安全性に有意差は見られなかった。

【結論】 bDMARDs/JAKi・MTX併用群はMTX単独使用群と比較して高い有効性が確認でき、また安全性について有意な差は見られなかったことから、bDMARDs/JAKi・MTX併用療法は有用な治療法であると考えられる。

## 2-C-P-043

### 発達障害を伴うてんかんにおけるペランパネルの投与方法の工夫と効果

○中川 栄二

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

(はじめに) 発達障害ではてんかんの併存率が高く、発達障害にてんかんが併存する場合の抗てんかん薬投与の選択は、併存する精神・神経症状を考慮した薬剤選択が必要である。ペランパネル (PER) は、既存の薬剤とは異なる新しい作用機序を有した薬剤である。(目的) 発達障害併存てんかん患者における、PER投与による発作抑制効果と有害事象について検討した。(対象と方法) 当院てんかん外来を受診した (2016年5月-2022年3月) てんかん患者で発達障害を併存しPERを投与している患者を対象にした。PER投与により、てんかん発作消失とてんかん発作頻度50%以上減少をPER治療効果ありと判断した。てんかん発作頻度25%以下の発作減少は変化なしと評価した。PER追加投与は、0.5m g /日より追加開始して4週間以上の間隔で増量を行った。本研究は当センター倫理委員会の承認を得て行った。(結果) PER使用症例数は106例であった。ASD患者におけるPER使用症例数は30例であった。PER投与におけるASD患者の割合は28.3%。性別は男女比22:8で、平均年齢は18.6歳 (5-35歳)、罹病期間の平均は13.5年 (1-35年)、併用抗てんかん薬剤数の平均は4.1剤 (1-7剤) であった。PER投与により、発作完全抑制は5%、50%以上発作抑制した割合は62%で、67%で効果を認めた。効果なしは34%であった。そのうちASD併存てんかんにおける発作完全抑制は10%、50%以上発作抑制した割合は57%で、67%に効果を認めた。効果なしは30%で、有害事象は易興奮性26% (8例)、傾眠4% (2例) であった。ADHD併存てんかんにおける発作完全抑制は6%、50%以上発作抑制した割合は63%で、69%に効果を認めた。効果なしは31%であった。ASDとADHD併存てんかんにおける発作完全抑制は10%、50%以上発作抑制した割合は50%で、60%に効果を認めた。主なPER中止理由は、効果を認めないため、易興奮性、傾眠であった。(考察) PERの標的であるAMPA型グルタミン酸受容体は、早い興奮性神経伝達を担い脳活動の多くに関与している。一方で、過剰なグルタミン酸受容体の興奮は神経の過活動を引き起こし、正常な神経活動の破綻を伴う様々な症候をもたらす。発達障害を併存するてんかんの場合、PER追加投与は少量からの投与とし、1か月間隔以上の緩徐漸増投与が有効であった。

## 2-C-P-044

### パーキンソン病の不安に対する認知行動療法の有効性

○西川 典子、内田 千枝子、波田野 琢、服部 信孝

順天堂大学医学部神経学

【目的】パーキンソン病（PD）における不安症状は頻度が高く、しばしばQOLの低下や治療薬の忍容性の低下につながる。不安症状に対する治療は抗うつ薬などが推奨されているが、患者は服薬量が増えることを懸念することが多い。対面式の認知行動療法（CBT）はPDのうつ症状治療として有用であることが報告されている。しかし、新型コロナウイルス感染症の流行発生と研究時期が重なったため、来院せずに自宅で受講可能なオンラインCBTに変更した。オンラインCBTは、うつ病、痛み、糖尿病の治療として、対面式CBTに劣らない有効性が示されている。そこで私たちは、パーキンソン病（PD）の不安に対するオンライン少人数グループCBTの実施可能性および有効性を検討した。【方法】本研究では、不安を有するPD患者を対象として、熟練した臨床心理士により、構造化されたCBTプログラムを8セッション実施した。CBTはZOOMを使用してオンライン方式で行われ、少人数グループは臨床心理士1名とPD患者4名で構成した。同意取得してスクリーニングの後、無作為に実施群と待機後実施群に分け、二群間でCBTによる不安症状軽減を評価して比較した。主要評価項目はHAM-A（ハミルトン不安尺度）の改善度、副次評価項目はHAM-D（ハミルトンうつ尺度）、GAD-7（Generalized Anxiety Disorder-7）、PHQ-9（Patient Health Questionnaire-9）、PDQ39（Parkinson's Disease Questionnaire-39：生活の質の指標）の改善度とした。臨床試験登録システム（UMIN000044247）に登録後、順天堂大学医学部研究倫理委員会の承認（H20-0080）を得て、本研究を開始した。【結果・考察】不安症状を有するPD患者32名が登録し、そのうち28名が研究を完遂した。研究脱落者4名の内訳は、1名が自己都合による中止、2名が待機期間中の抑うつ症状の悪化による中止、1名が併存疾患の手術による中止であった。群間比較試験では、CBT群と待機群との間でHAM-Aの改善度に有意差はなかった。CBT介入前後で比較すると、HAM-Aの改善度に差はなかったが、HAM-DとPDQ-39は有意に改善した。【結論】少人数のオンラインCBTは、PDの不安は改善しなかったが、うつ病とQOLを有意に改善した。

## 2-C-P-039

### 高血圧治療ガイドライン改訂が治療実績に及ぼす影響と高血圧治療薬の使用実態に関する研究

○荒川 基記<sup>1</sup>、佐々木 千裕<sup>1</sup>、新堀 友仁<sup>1</sup>、平田 進一郎<sup>1</sup>、飯村 茉莉<sup>1</sup>、成松 さやか<sup>1</sup>、木村 有揮<sup>2</sup>、鈴木 雅裕<sup>2</sup>、日高 慎二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本大学薬学部医薬品評価科学研究室、<sup>2</sup>独立行政法人国立病院機構埼玉病院

【目的】近年、高血圧症、脂質異常症、糖尿病によるマルチプルリスクファクター（MRF）症候群としてメタボリックシンドロームが注目されており、動脈硬化性疾患発症のリスク増加に重要な役割を演じていることが示唆されている。MRF症候群における高血圧症は、脂質異常症や糖尿病が血圧に影響を及ぼしている可能性が否定できないことから、高血圧症のみとは分けて考える必要がある。一方で、2019年4月に高血圧治療ガイドラインが改訂され、本態性高血圧の降圧目標が引き上げられたことから、より積極的な介入が求められるようになった。今回、ガイドライン改訂前後において、外来診療時血圧および高血圧治療薬の使用実態を調査し、降圧目標に対する治療実績を比較することで、ガイドラインの改訂が実臨床に及ぼす影響について調査した。

【方法】2018年および2020年の6月1日から7月31日の期間に、独立行政法人国立病院機構 埼玉病院にて外来受診した成人患者を調査対象とした。高血圧症への薬物治療を実施中の患者を抽出し、二次性高血圧症患者を除外後、脂質・耐糖能異常に対する薬物治療の有無により、MRF群または高血圧症治療群（HT群）とし、患者背景・外来診療時血圧・処方情報を調査し、2018年と2020年との比較検討を行った。調査は各施設の倫理審査承認後に行った。

【結果および考察】除外基準患者を除くと調査対象患者は、2018年はHT群529名、MRF群677名となり、2020年はHT群543名、MRF群733名であった。降圧達成率はHT群が69.4%から51.9%へと有意に低下し（ $P < 0.001$ ）、MRF群は45.6%から49.4%と上昇して改善傾向が認められた。外来診察時血圧はHT群が $132.4 \pm 21.3/75.7 \pm 13.3$ mmHgから $130.7 \pm 23.1/74.1 \pm 16.2$ mmHg、MRF群が $131.0 \pm 20.0/74.2 \pm 13.6$ mmHgから $129.4 \pm 20.3/71.2 \pm 14.0$ mmHgとなり、SBPは減少傾向がみられ、DBPは有意に低下した（HT群 $P = 0.012$ 、MRF群 $P < 0.001$ ）。外来診察時血圧が改善傾向にあるのは、Ca拮抗薬、ARB、利尿薬の使用が増加したことによるものと考えられるが、HT群の降圧達成度が低下している理由は、ガイドラインの改正に伴い目標値が厳しくなっていることによるものであり、実臨床における降圧治療の改善がガイドラインの求める変更を追いついていないことを示している。両群共に降圧達成率がおよそ50%であることから更なる積極的な治療が必要であり、治療上の改善の余地が残されていることが明らかとなった。

## 2-C-P-047

### 治験に関わる薬剤師のトレーニングの現状とその評価

○長谷部 結衣<sup>1</sup>、西田 朋子<sup>1</sup>、高木 雅恵<sup>1,2</sup>、田中 智佳<sup>1,2</sup>、田中 紗里音<sup>1,2</sup>、三木 翔伍<sup>1,2</sup>、了戒 百合子<sup>1</sup>、田中 瑠美<sup>1,2</sup>、田島 壮一郎<sup>1,2</sup>、坂口 裕美<sup>1,2</sup>、戸高 浩司<sup>2</sup>、家入 一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学病院薬剤部、<sup>2</sup>九州大学病院ARO次世代医療センター

【目的】 治験薬の作用機序や製剤特性の多様化・複雑化に伴い、非盲検薬剤師が必要となる場合や、製剤的な側面から調剤・調製方法が煩雑になる場合も多く、治験における薬剤師の重要性が高まっている。こうした複雑な治験に関与する薬剤師に対し、Risk based Approachに基づく適切なトレーニングを行うことは、治験の質向上という観点からも重要である。しかしながら、求められるトレーニング内容や形式は試験ごとに異なるため、Quality Management System (QMS) の観点からトレーニングの現状について調査を行った。【方法】 2018～2021年度に九州大学病院が契約を行った企業治験のうち、当院で治験開始前に中止となった試験を除く174試験を対象に調査を実施した。その中で、2022年6月までに治験依頼者が提示を求めたトレーニングについて、トレーニング内容及び件数、対象者、契約年度、治験デザイン、非盲検薬剤師の有無に関する評価を行った。【結果・考察】 薬剤師に対して治験開始時の初回トレーニングを求めた治験は127試験であり、そのうちの74.0%(94試験)が国際共同試験であった。また、契約年度毎にみると初回トレーニングを求めたものは、2018年度の60.9%から2021年度の77.8%へと経年的に増加した。一方、治験情報の改訂に伴うトレーニングを求めた試験は75試験(336件)であり、その内訳は、治験薬管理手順書関連が31.3%(105件)、プロトコール関連が28.6%(96件)、治験薬概要書関連が26.5%(89件)、IRT関連5.4%(18件)、盲検化手順関連が2.4%(8件)などであった。なお、このうち3割の試験において、軽微な変更のトレーニングを求めた事例や、試験途中でトレーニング対象者や内容を変更した事例、事実と異なる記録の作成や詳細に記載方法を指定した記録を求めた事例が見られた。また、非盲検薬剤師が必要な試験(23試験)のうち65.2%(15試験)が治験情報の改訂に伴うトレーニングを求めたが、非盲検薬剤師が不要な試験(151試験)では39.7%(60試験)と、リスクに応じた対策に違いが見られた。【結論】 ICH-E6(R2)の改訂に伴い治験の品質管理にQMSの必要性が明記され、Risk based Approachに基づいたトレーニングが求められている。しかし、トレーニングの記録作成を重視するあまり、治験の質向上という本質が欠如した内容も散見された。QMSの概念に基づくトレーニングのあり方を規制当局、依頼者、実施施設が共に検討していく必要があると考える。

## 2-C-P-048

### 千葉大学医学部附属病院における臨床研究専門職育成プログラム導入の成果と課題について

○山口 眞美、堀内 優子、大久保 真春、花岡 英紀、堀 真琴、日高 裕人、村上 紀里香

千葉大学医学部附属病院臨床試験部

【背景】プロジェクト管理やデータマネジメント、モニタリング、統計解析、試験薬管理等、多岐に亘る専門職が臨床試験を支えている。本学では、臨床試験の専門職を育成するプログラムとして医学教育で用いられてきた経験学習の教育方略を用いて、2020年にそれぞれの専門職を対象とした教育研修用テキスト7冊を作成した。テキストは、方法論概略、コースの設定と具体的方法、教育方略と実際、評価とフィードバック、参考資料から構成されており、2021年以降はこれらを用いて新規入職者を対象に教育研修プログラムを実施してきた。

【目的】教育研修プログラム導入の成果を検証すること。

【方法】調査の方法は、専門職毎に研修受講者と研修指導者を対象としたアンケートをwebで実施する。調査項目は、研修受講者用として、目標の達成度や教育の方法論に則って受講できたか、学習や業務の達成度、研修内容の分かり易さ、研修指導者に対する評価、研修の定着度等、研修指導者用として、教育の方法論に則って指導できたか、研修内容の見直しの必要性、研修受講者への指導や評価の有無と達成度、通常業務との乖離が無いかなどとした。アンケートの対象は研修受講者として入職1年目の職員、研修指導者として入職2年目以降の職員とした。

【結果】アンケート結果より、研修受講者は、専門職毎にテキストを活用した研修を受講できたこと、目標に対する達成度が高かったこと、教育の方法論に則った研修指導が受けられていた。一方で、これらは専門職種間によってその程度に差が認められた。一方、研修指導者は、教育の方法論に則った研修指導を概ね行っていたものの、研修受講者へのフィードバックに差があり、研修指導者向けの教育や具体的な研修内容の一部見直しが必要であることが明らかとなった。

【考察】教育研修プログラム導入については一定の評価ができるが、テキストを用いた研修内容の改善や指導方法の教育により、より良い臨床研究専門職プログラムとなると考えられる。

【結論】臨床研究専門職を育成するための教育研修プログラムを導入したことによる成果は方法論に則った教育活動により専門業務の概要や役割を理解できた点であり、課題は研修内容の見直しやテキストで定められた指導方法を徹底することであった。本課題を解決することで、一層の業務の標準化や専門職種間での連携強化の推進が期待される。

## 2-C-P-049

### 浜松医科大学における特定臨床研究の新規申請までの支援に関する研究者の満足度

○坪田 裕美<sup>1</sup>、木山 由実<sup>1</sup>、蛭田 桂<sup>1</sup>、五十公野 由起子<sup>1</sup>、河合 亜由美<sup>1</sup>、安井 秀樹<sup>1</sup>、小田切 圭一<sup>1</sup>、乾 直輝<sup>1,2</sup>、渡邊 裕司<sup>3</sup>

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

【目的】浜松医科大学臨床研究センターでは、特定臨床研究の質の向上を目的に研究立案から終了届の提出まで一貫した支援を行っている。特に新規申請時にQuality by designの視点で、プロジェクトマネージャー、教員とモニターによる研究計画書等の作成支援に注力している。今回、支援を受ける研究者の視点で我々の業務を見直すことを目的に、新規申請に至るまでの支援について研究者に満足度調査を行った。【方法】平成30年4月から令和4年6月までに当センターで支援を行った特定臨床研究21課題における、研究責任（代表）医師、研究計画書などを作成する実務担当者、研究責任医師以外の研究を統括する者の計31名を対象に、満足度調査を実施した。調査は総合的満足度と、それに影響を及ぼし得る支援担当者の接遇、支援時の提案事項の理解の容易さ、支援の迅速性、研究の科学的事項（研究の背景、目的、研究デザイン及び手順、選択除外基準、目標症例数、主要・副次評価項目、安全性評価項目、統計解析）に関する提案、および支援により科学的な質の向上が得られたかについて、5段階のリッカートスケール（1：低評価～5：高評価）で評価を依頼した。ポートフォリオ分析の手法を用いて、今後の支援で改善すべき点と維持すべき点を抽出した。また初回審査に必要な申請書類等の作成において支援が有意義と感じた項目についても調査した【結果・考察】アンケートは22人（71%）から回答が得られた。総合的満足度は平均4.8点であり、研究者から高い評価を得た。ポートフォリオ分析の結果、優先改善項目として統計学的解析方法に関する提案と初回審査までの時間の短縮が、改善項目として目標症例数の設定に関する提案が抽出された。重点維持項目として支援者の研究者への対応（接遇）、研究デザイン及び手順と安全性評価項目に関する提案が抽出された。申請書類の作成支援で有意義であったとの回答が多かった項目は研究計画書（86.4%）と同意説明文書（81.8%）、臨床研究実施計画届出書（72.7%）、COI関連書類とモニタリング手順書の作成（いずれも68.2%）が挙げられた。【結論】当センターの特定臨床研究の新規審査申請に至るまでの支援は研究者から高い評価を受けていた。一方では統計関連の提案について改善すべき点があることが明らかになった。本年から生物統計家が配属され、今後の支援の改善とさらなる満足度の向上が期待できる。

## 2-C-P-050

### 品質マネジメント活動における中央モニタリングがデータマネジメント業務に与える効果

○大橋 美緒、堀内 優子、村上 紀里香、金井 貴子、染谷 こころ、井澤 優希、宮原 恵美子、服部 洋子、花輪 道子、花岡 英紀

千葉大学医学部附属病院 臨床試験部

【背景】ICHGCP-E6が各国で合意されRBAに基づく試験の実施が求められており本院で実施する医師主導治験においても、品質マネジメント活動を実施している。特にその中の取り組みである中央モニタリングは重要な位置付けにあるがデータマネジメント（DM）活動への効果の客観的な評価はされていない。

【目的】品質マネジメントにおける中央モニタリングの効果を明らかにし、DM業務の効率化を目指す。

【方法】本院でDMを行いeCRFでデータ収集をした中央モニタリング未実施の特定臨床研究（対象疾患：関節リウマチ、症例数：211、施設数：27、開始：2016年4月。以下、特定）と、隔月の中央モニタリングで、関連部署間で問題点の共有及び改善策の検討を実施した医師主導治験（対象疾患：COVID-19、症例数：123、施設数：10、開始：2020年7月。以下、治験）において、DM担当者が発行したクエリ（DMクエリ）の件数を被験者の安全性と結果の信頼性に影響を与える重要データに限定し、入力催促、不整合（フォーム間の齟齬、外れ値等）の確認、逸脱の確認に分類して集計する。またDMクエリによりデータが修正された割合を調査する。

【結果】重要データ項目の総入力数は特定、治験でそれぞれ11567件、14098件、DMクエリの総数は418件、47件、その内訳は入力催促が118件、8件、不整合の確認が190件、31件、逸脱の確認が110件、8件であった。それぞれ1症例当たり発行したDMクエリは1.98件、0.38件で治験は特定と比べ約1/5であった。

また、特定、治験共に不整合の確認のために多くのDMクエリを発行していたが、それぞれクエリによるデータの修正率は9割以上であった。

【考察】定期的に集積データの評価・分析を行う中央モニタリングの実施により、リスクの高い施設を早期に見出し、DMクエリ以外の方法によるアプローチがなされた結果、eCRFへの誤ったデータ入力自体が減りDMクエリが少なかったと思われる。重要データ項目の不整合は、試験結果に影響を与えるため修正が必須であり本調査でもDMクエリによる修正率が高くDMによるデータレビューで注力すべき点である。入力規定やeCRFデザインの作り込みで不整合データの入力を防止することは、DM業務の効率化に有用と考えられる。

【結論】中央モニタリングの実施はDMクエリの削減に繋がり、注力すべきDM業務にリソースを割くことを可能にする。今後はより効果的な中央モニタリングのツールを確立していく必要がある。



## 2-C-P-051

### 特定臨床研究のモニタリング報告書・監査報告書からみえるCRC支援の成果 ～載せ替え審査を受けた課題において～

○乙部 恵美子<sup>1</sup>、伊藤 翠<sup>1</sup>、内田 章子<sup>1</sup>、末木 香澄<sup>1</sup>、佐藤 美奈都<sup>1</sup>、蛭田 桂<sup>1</sup>、五十公野 由起子<sup>1</sup>、尾熊 貴之<sup>1</sup>、  
秋元 美佐枝<sup>1</sup>、小田切 圭一<sup>1</sup>、梅村 和夫<sup>1,2</sup>、乾 直輝<sup>1,3</sup>

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

【目的】特定臨床研究は臨床研究法による規制対象であり、倫理指針に基づく研究と比較し、より厳格に遵守内容や報告事項が定められている。当臨床研究センターでは、2018年10月から特定臨床研究全例にCRC支援を開始した。専任CRC 3名で開始した支援体制は現在5名に増員し、1名あたり平均17課題を担当している。より多くの課題に効率良く対応するため、リスクの発生頻度や影響度の高い、1) 選択除外基準の確認、2) 同意書の適切な管理、3) 疾病等の有無の確認、に焦点を絞って支援を行ってきた。本調査では、これらのCRC支援による成果を集計し、CRC支援が特定臨床研究の品質向上に寄与したかを検証した。【方法】臨床研究法の施行により特定臨床研究に載せ替えられた59課題のうち、モニタリング・監査を受けた16課題について、モニタリング報告書・監査報告書より指摘された事項や報告内容をCRC支援開始前後で評価した。対象課題は2016年7月以降に順次開始され、各課題の載せ替え申請が完了するまでの期間を支援開始前とした。載せ替えの申請は2018年10月から2019年12月の間に完了し、各課題載せ替え後から2022年6月までを支援開始後の期間とした。【結果・考察】モニタリング報告書・監査報告書での指摘件数は、全期間で合計244件であった。重点的に支援を行った項目において、「選択除外基準の不遵守」（前27件/後0件）、「不適切な同意取得」（68件/9件）、「疾病等報告等の不適切な対応」（7件/1件）と、CRCの介入により顕著な改善が見られた。その理由として1) 選択除外基準について、新規患者がいる場合はCRCへの連絡を必須とし、CRCがダブルチェック機能を担ったことで不適合の発生を防ぐことができた、2) 同意書はCRCが回収・管理することで不適切な記載や紛失を防ぐことに貢献できた、3) 疾病等報告等は、効率的な支援に向けて主に電子カルテで患者情報を確認し、電子カルテへの付箋、メール、電話等で責任医師・分担医師にアラートを出すことで、タイムリーな報告に寄与できたことが考えられる。一方2) ではCRCのチェック漏れが発生したため、版数管理、記載内容の確認、紛失防止に焦点を当て、昨年9月より回収・保管の手順を明確に整備しさらなる質の向上を図った。【結論】リスクの発生頻度や影響度の高い項目についてCRCが介入し、特定臨床研究を支援することで、リスクを軽減して効率よく品質を向上することができた。

## 2-C-P-052

### 地方自治体、地域医療との連携によるコールセンターを介したCOVID-19陽性患者組み入れ体制について(医師主導治験でのAROとしての取り組み)

○中川 智枝<sup>1</sup>、岩田 香苗<sup>2,3</sup>、野中 美和<sup>1</sup>、見戸 幸子<sup>1</sup>、小寺 良夫<sup>1</sup>、熊谷 雄治<sup>4</sup>、山岡 邦宏<sup>5</sup>

<sup>1</sup>北里大学病院臨床研究部グローバル臨床研究支援センター、<sup>2</sup>北里大学病院臨床研究部臨床研究支援室、<sup>3</sup>北里大学病院薬剤部、<sup>4</sup>北里大学病院臨床試験センター、<sup>5</sup>北里大学医学部膠原病感染内科

【目的】北里大学病院臨床研究部で2020年8月より支援したCOVID-19患者対象の医師主導治験は入院患者対象であり、症例エントリーでは、入院措置の変更、宿泊療養施策などの影響を受けた。安定的な症例エントリーのために地方自治体、地域医療と連携した被験者リクルート体制(以下、東京スキーム)を構築した。その取り組みを報告する。【方法】参加施設(2施設)、東京都福祉保健局、参加施設を管轄する保健所とPCR陽性患者の入院調整の流れを構築した。東京都医師会へは、会員医師に対して被験者リクルートへの協力を要請した。東京都内のクリニックでPCR検査を受けた患者には、本治験のリーフレットが配布され、本治験に興味がある場合、外部委託で設置したコールセンターへ連絡し、コールセンターによる事前スクリーニング(以下、SC)が行われた。SC適格者は、保健所からの連絡時に本治験への参加意思を伝えることで、保健所と東京都福祉保健局で入院調整がされ、東京スキーム参加施設へ入院する体制とした。【結果・考察】東京スキームの稼働期間2021年6月17日～同年9月30日(内、緊急事態下1か月半)でのリクルート状況は、入電者117名、SC実施者27名、SC適格者14名であり、被験者候補の抽出は可能であった。ただし、入院した被験者候補は3名、症例登録は1名であった。症例エントリーに繋がらなかった理由は、参加施設が少ないため、感染動向による参加施設の入院受け入れ可否が影響したと考えられる。また、被験者の参加施設へのアクセス等を考慮し、SC実施者の居住地を参加施設近辺に制限したため、入電者のうちSC実施者が1/4以下となった。本スキームは、社会的要請などの背景よりスピードを優先させたため、参加施設数が少ない状況で稼働したが、地域を広げ参加施設数を増やすことでSC実施者の割合やエントリー数は増加すると考えられる。さらに、治験参加希望者がSCを受けた上で来院することは、参加施設のメリットに繋がり、エントリーに直結する可能性が高い。一方で、地域の拡大、施設数の増加は、複数の自治体との調整、参加施設へのアプローチ、コールセンターの教育、協力を依頼する地域医療の拡大など調整事務局の負担が増し、マンパワー、費用ともに課題が残る。【結論】COVID-19のような急性疾患の治験では、東京スキームは有効なリクルート方法である。但し、今回の体制では、恒常的に稼働させないと十分な機能が果たせないと考える。

## 2-C-P-053

### Quality by Designを用いた研究計画立案及び実装を可能とする研究支援体制構築に関する研究

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

<sup>1</sup>日本医科大学医療管理学、<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科公衆衛生学、<sup>3</sup>大阪大学医学部附属病院未来医療開発部、<sup>4</sup>旭川医科大学病院臨床研究支援センター、<sup>5</sup>国立精神・神経医療研究センター理事会監査室、<sup>6</sup>順天堂大学健康総合科学先端研究機構免疫治療研究センター、<sup>7</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床研究・治験センター、<sup>8</sup>大分大学医学部臨床薬理学

【目的】良質かつ責任ある臨床研究を計画し、実施することは重要であり、特に非臨床研究中核病院においては、限られたリソースの中で医学の発展に資する臨床研究への効果的なブラッシュアップが必要である。限られたリソースで臨床研究を効率的に実施するためには、臨床研究の計画時点より当該研究の社会的なベネフィットを最大化するための質を維持することが必要であるものの、質に注目した支援プロセスはまだ確立されていない。そこで、本課題では、Clinical Questionに即した研究に求められるプロセスとQuality by Design (QbD) による質の組み込みを行うための支援プロセスの確立を目指す。

【方法】QbDによる研究計画立案及び実装が可能となる業務プロセスを構築し、研究支援体制の構築に必要な各種専門職種の関与が明確にされた業務フローを作成し、QbDによる研究実施計画書の作成を実施する。また多くの支援拠点では研究に利活用可能なリソースが限定されるため、研究支援に関する実態及びニーズの調査を実施する。上記の調査に基づき、研究者への教育支援を実施するための教育及び研究支援ツールを作成する。

【結果・考察】本研究では上記実現を目指し、以下に示す4つの課題に基づく検討を実施した。

1. 先行研究調査及び研究支援に関するニーズ調査
2. 研究計画書立案支援フロー及び手順の作成
3. 具体的な研究課題に対するQbDに基づく研究計画書の作成
4. 臨床研究の質確保に向けた教育トレーニングツール作成

本発表では、上記調査に関する最新の知見について報告を実施する。

【結論】リソースが限られた研究での適切なQbDによる支援プロセスが確立すれば、いち早くE8R1ガイドラインに即した研究の実施環境の整備に役立つものと考えられる。本研究は品質に基づくプロセスマネジメントを志向しており、実行可能な医療機関が増加することで、我が国における臨床研究の質の改善にも大きく貢献するものと確信する。

## 2-C-P-054

### 学術誌のオープンアクセス化と課題： 書誌データベースを活用した探索的分析

○井出 和希<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>大阪大学 感染症総合教育研究拠点 科学情報・公共政策部門、<sup>2</sup>大阪大学 社会技術共創研究センター(ELSIセンター)

【目的】学術誌は、臨床薬理学領域における情報源の一つとしても広く参照されている。本研究では、情報源へのアクセスのし易さ（アクセシビリティ）という観点からオープンアクセス化の現状を明らかにすることを目的に、定量的分析と共に課題を整理した。

【方法】定量的分析は2022年3月に実施し、対象はWeb of Science Core Collection（Clarivate社の基準により一定の質が担保された査読付き学術誌を中心とした論文等のコレクション）に収録された原著論文および総説（総説論文）とした。なお、全体像を俯瞰するべく分野については限定しないものとした。2006年および2021年時点の情報を収集、対象の合計論文数およびオープンアクセス論文数をカウントし、その割合を算出することで比較した。また、関連の課題する課題を整理した。

【結果・考察】2006年時点では、収録された1,066,475報の対象論文のうち238,552報（22.3%）がオープンアクセスであった。一方、2021年時点では、収録された2,665,078報の対象論文のうち1,306,370報（49.0%）がオープンアクセスであった。論文のオープンアクセス比率は年々高まっており、2021年時点では約半数に達していた。このことから、情報源へのアクセシビリティは向上しているものと考えられた。一方、本研究は対象領域を絞っていないことから、臨床薬理学領域における特有の状況については評価できていない可能性がある。また、学術論文の出版に要する著者の費用負担、出版論文数の増加による質のバラツキが主要なものとして挙げられた。

【結論】学術誌のオープンアクセス化は年々進んでおり、情報源へのアクセシビリティは向上している。一方で、費用負担や質の問題については、エビデンスの創出や参照の観点で無視できない臨床薬理学領域に特有の状況を明らかにすることは、今後の課題の一つである。

## 2-C-P-056

### 新たな算定様式ベンチマーク型コスト～パイロットを経験して～

○矢田 充男、安藤 佑起、小松 由佳、石田 さやか、平間 麻衣子、内藤 義博、和泉 透、江面 正幸  
国立病院機構仙台医療センター治験管理室

【はじめに】本邦における治験の費用算定においてはポイント表を用いられている。海外ではFair Market Valueに基づくベンチマーク型コスト算定（以下「BC型コスト」という）が用いられているということを知ることになってきた。【目的】当院においてBC型コストのパイロットに参加したため、その1試験における経験を踏まえ、良かった点、改善すべきと考えられる点について共有をしたい。【方法】国立病院機構本部による事前調整を経て、当院には2020年6月にBC型コストのパイロットへの参加打診をいただいた。その後、院内、依頼者との調整を経て同年10月にIRBの審議・承認、契約締結、同年12月にスタートアップミーティングを実施し、2021年6月に被験者より同意取得、治験薬投与開始となった。【結果】現在のポイント表を用いた算定、請求と比較するとBC型コストは業務工数が多い結果である。しかしながら、追加となる業務に対価（費用）が発生することについては院内の関係者からは肯定的な聞かれた。しかしながら、BC型コストのベースとなっている案に対して医療機関として十分に納得が得られているとは言えない状況であった。【考察】BC型コストの導入について、課題は多くあるものの、対応（業務）に対価が発生するという点においては医療機関にとっても意義のある方法であると考えられる。本算定方式は現時点においては医療機関、依頼者ともに経験が限られることから、双方で多くの経験を積むことで良い面、改善すべき面が見えてくることが考えられ、まずは1試験から取り組み、医療機関、依頼者において経験を重ね、BC型コストのコンセプトである、双方にとって納得のいく費用における治験実施が望まれる。また、新型コロナウイルスの流行により依頼者等の施設への訪問に対する考え方も変わってきている。新型コロナウイルスの流行前後の状況を振り返り、業務分担、その業務に対する対価についても見直す機会なのかもしれない。

## 2-C-P-057

### 抗がん剤治験の研究経費ポイント算出表における「治験薬の投与期間」を無増悪生存期間の中央値とすることの妥当性

○角山 政之<sup>1,2</sup>、村瀬 哲也<sup>1,2</sup>、松尾 裕彰<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院・広島臨床研究開発支援センター、<sup>2</sup>広島大学病院・薬剤部

【目的】広島大学病院（以下、当院）では、治験の研究費用は研究経費ポイント算出表（以下、ポイント表）に基づき算出している。ポイント表の基本となるデータに「治験薬の投与期間」（以下、投与期間）がある。抗がん剤治験のように「病勢進行（以下、PD）まで投与する」といった場合は具体的な期間の設定がなく、別試験で求められたPFS（Progression Free Survival、無増悪生存期間）の中央値（以下、mPFS）が一般的に使用される。この場合、治験費用が一括で支払われていた時代は、被験者毎に投与期間は長くなることも短くなることもあり、差し引き「0」という考え方も可能だったが、マイルストーン方式が導入されている施設（当院でも2015年から実施中\*）は、投与期間が短くなった場合はその時点までの費用請求となる上、投与期間がmPFSを超えた場合はその支払いの設定がなく、適正な費用請求が出来ていない。投与期間が「PDまで投与する」治験の当院での投与期間設定値の現状と対応について報告する。

\*参考文献 「マイルストーン方式による治験費用の支払いの実施と検証」 医療薬学46（4）196-204（2020）

【方法】6カ月間に、当院に依頼のあった抗がん剤企業治験を対象にした。治験件数と治験実施計画書に記載された投与期間の内容、ポイント表の数、投与期間の依頼者希望および最終設定値、設定値を超えて投与された場合の対応について調査した。

【結果】期間中の抗がん剤治験は12件で、作成したポイント表は17種類だった。このうち、「PDまで投与する」治験は7件で、作成したポイント表は10種類だった。最終設定値をmPFSとしたポイント表は8種類で、投与期間設定値を超えて投与した場合の対応は、最初に依頼者からの提示はなかったが、当院から問題提起し7種類について対応可となった。他の2種類のポイント表は、依頼者希望はmPFSだったが、根拠資料に示されていたPFSの実測値の最長投与期間を設定値とすることを提案し、依頼者に受け入れられた。8種類のポイント表のうちの1種類は、mPFSの95%信頼性区間の最長投与期間を提案したが、受け入れられなかった。

【考察・結論】「PDまで投与する」治験では、ポイント表の投与期間はできるだけ長い期間を設定し、マイルストーン方式で支払い、設定値を超えて投与した場合の差額を請求することで適正な費用に近づくと考えられた。設定値の選択、差額請求の方法については、これからの課題である。

## 2-C-P-058

### 臨床試験登録レジストリの検索性能に関する検討

○土井 麻理子<sup>1</sup>、富尾 淳<sup>2</sup>、湯川 慶子<sup>1</sup>、町田 宗仁<sup>3</sup>、上原 里程<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立保健医療科学院政策技術評価研究部、<sup>2</sup>国立保健医療科学院健康危機管理研究部、<sup>3</sup>国立保健医療科学院国際協力研究部

【目的】 治験や臨床研究に関する情報が登録・公開されている臨床研究等提出・公開システム（Japan Registry of Clinical Trials : jRCT）と臨床研究情報ポータルサイト（Japan Primary Registry Network : JPRN）の臨床試験情報データベースについては、登録情報に対する検索性能向上の必要性が指摘されている。本研究では、国内外の臨床試験登録レジストリが提供している検索機能について内容を整理し、jRCTとJPRNの検索性の向上に必要な事項について検討することを目的とした。

【方法】 国内外の臨床試験登録レジストリを対象に、検索画面の仕様と機能、検索項目について比較・検討を行った。検索に係る仕様と機能の比較は「検索画面の配置」「簡易検索画面」「詳細検索画面」「検索後の絞り込み（フィルター）機能」「検索結果の表示」「実施医療機関」「モバイルユーザビリティ」「検索マニュアルの有無」の8つの観点から行なった。検索項目の比較は、米国のClinicalTrials.gov（CT.gov）の検索項目を基準とした。

【結果・考察】 国内外の臨床試験登録レジストリが提供する検索機能に違いがあることが認められた。検索画面の配置は、CT.govやJPRNのようにトップページに設定しているレジストリと、jRCTのようにトップ画面とは別の画面を設定しているレジストリとに分かれていた。本研究で検討した臨床試験登録レジストリは検索に関する複数の機能を実装していたが、米国のCT.govは特に豊富な機能を有していた。国内のレジストリでは、JPRNが多くの検索機能と検索項目を設定していた。jRCTは他のレジストリと比較し検索画面の構成と機能に不足が認められた。jRCTは検索後の絞り込み機能や検索用語の入力補助機能、検索マニュアルの整備等に対応していなかった。詳細検索の検索項目の設定についても、年齢や依頼者、資金提供、開始日等の日付などの項目設定や疾患グループによる検索機能の追加が必要であると考えられた。

【結論】 jRCTには検索画面の設置場所や簡易検索の追加、詳細検索の項目追加等の検索に係る仕様や構成の変更を行うことが適切である。JPRNについては既に多くの機能を実装しており、既存の機能の向上やアップデートの検討が望まれる。

## 2-C-P-059

### 医師主導治験における治験使用薬の安全性情報入手

○和田 育江、金澤 久美子、吉原 菜穂子、金子 真佐美、田中 佑美、森豊 隆志

東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】医師主導治験の実施数は企業治験の約1/10（PMDAのHPより）であることから、実施医療機関では経験の蓄積中であり、その中で新しい規制の発出や改正への対応には苦勞を伴う。本院主導の医師主導治験における安全性情報の入手につき、(1)治験使用薬（被験薬を除く、以下同様）及び(2)市販医薬品を治験薬に供する場合の被験薬について検討した。【方法】製造販売元からの安全性情報入手には限界があることから、PMDAより提供されている「副作用が疑われる症例報告に関する情報（以下、JADER）」より副作用のシグナル(企業報告における重篤・未知副作用)を確認し、入手する安全性情報の指標とした。(1)治験使用薬の届出及び副作用報告につき経過措置にある3治験につき、治験使用薬の製造販売元6社に安全性情報の提供可否を聴取した。(2)製造販売元ではなく治験調整医師が治験薬提供者となる医師主導治験では、事務連絡（H31.3.29発出）に従い市販品を購入し治験薬の包装を行った。【結果・考察】(1)治験使用薬の製造販売元6社は、共に提供予定はないとの回答であり、内2社は、治験使用薬の副作用報告は、被験薬の製造販売元からの情報に含まれるとの考えであった。そこで、JADERより各治験使用薬[1]100症例中 [2]「試験」からの報告を対象に、[3]被験薬が使用する医薬品に含まれている副作用報告を確認したところ、7つの治験使用薬につき、9件, 4件, 1件であり、その他は0件であった。(2)事前にPMDAに相談し、本院内で並行して実施されている同被験薬の別治験において、治験薬提供者から提供される安全性情報を本治験の治験調整医師へ共有する手順を講じた。当該被験薬は市販後の使用期間が長く、当該治験薬提供者は後発メーカーであるため、提供される安全性情報は市販後の副作用報告であった。このように製造販売元にて臨床試験が行われない場合や製造販売元から安全性情報を入手できない場合を想定し、JADERより(1) [1][2]について検出した副作用報告は25件であった。【結論】(1)治験使用薬ごとに副作用のシグナルを確認することで、収集する安全性情報を規定することができる。「PMDAメディナビ」を活用し、該当する治験使用薬の情報を入手することとした。(2)市販品を治験薬とする場合、製造販売元から安全性情報の提供を受けられない場合には、副作用のシグナルを確認し、安全性情報を収集する方法を検討することが可能となる。



## 2-C-P-060

### 治験におけるプロセスアプローチ …現状の問題点と目指すべき方向性…

○井上 和紀<sup>1</sup>、岡崎 愛<sup>2</sup>、小村 悠<sup>3</sup>、西谷 政昭<sup>4</sup>、野中 祐二郎<sup>5</sup>、後藤 美穂<sup>6</sup>、飯島 雅之<sup>7</sup>、本田 雄也<sup>8</sup>

<sup>1</sup>エイツーヘルスケア株式会社 臨床品質マネジメント部、<sup>2</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 臨床研究・治験センター 研究開発企画室、<sup>3</sup>国立がん研究センター東病院 医薬品開発推進部門／臨床研究支援部門、<sup>4</sup>帝京大学医学部附属病院 臨床試験・治験統括センター、<sup>5</sup>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治験管理部門、<sup>6</sup>トライアドジャパン株式会社 医薬開発本部、<sup>7</sup>中外臨床研究センター オンコロジー開発部、<sup>8</sup>中外臨床研究センター スペシャルティ開発部

【目的】ICH E6(R2)により治験依頼者及び自ら治験を実施する者(以下スポンサー)に品質マネジメントが求められるようになり、近年では医療機関における治験手順の文書化をはじめとするプロセスアプローチの取組みが広がりつつある。しかし文書作成に注力するあまり本質が見失われている可能性が伺えることから、治験におけるプロセスアプローチの目指すべき方向性及び具体的な問題点並びに改善点について検討を行い提案する。【方法】2022年5月16日-31日に実施した治験におけるプロセスアプローチに関するアンケート調査の結果より具体的な課題を抽出し、QMSの考え方にに基づき改善方法を検討する。【結果・考察】医療機関 CRC等とスポンサー CRA等の計740名から回答を得た。アンケート調査の結果、逸脱発生時にプロセス確認ツール等を用いて根本原因を「確認できている」と回答したCRAが58%であったのに対し、医療機関において治験中に手順の見直し改善が「出来ている」と回答したCRCは32%であった。この差からは、問題発生時のプロセス確認や根本原因分析がスポンサーで完結しており医療機関にフィードバックされていない、すなわちプロセス確認がその改善に活用されていない可能性が考えられた。また逸脱等に対するプロセス改善に向けたコミュニケーションが「出来ている」との回答はCRAの78%に対しCRCでは51%であり、CRAは伝えつつも医療機関には十分に伝わっていないというミスコミュニケーションが示唆された。【結論】QMSは一貫した品質を保つための仕組みであり、継続的改善が欠かせない。プロセス構築・確認の文書は単なる記録ではなく、適切な業務の実施と継続的改善に向けたコミュニケーションツールでもあり、適切に活用することが重要である。また改善には双方向のコミュニケーションが不可欠であり、スポンサーによる評価結果は医療機関にフィードバックされて初めて効果を発する。そのためプロセスアプローチによるモニタリングでは、インタビューやフィードバックといったコミュニケーションに重点を置くべきと考える。QMSを考えるうえでは、医療機関におけるデータ取得プロセスの構築のみならず、スポンサーによるプロセスの監視活動も重要である。監視活動もまた一つのプロセスと考えられ、治験開始時には両方のプロセスについて十分検討し、適切に運用し、医療機関とスポンサーとが協働して改善に取り組むことが重要と考える。

## 2-C-P-061

### 北里大学病院における臨床研究環境の課題と改善策の検討—HRP室に対する相談内容をもとに—

○関根 智美<sup>1,2</sup>、前田 実花<sup>1,2,3</sup>、江夏 由美子<sup>1</sup>、志村 国広<sup>1</sup>、行田 英人<sup>1</sup>、尾鳥 勝也<sup>2,4</sup>、石倉 健司<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>北里大学病院HRP室、<sup>2</sup>北里大学病院薬剤部、<sup>3</sup>北里大学薬学部臨床薬剤疫学、<sup>4</sup>北里大学薬学部薬物治療学1、<sup>5</sup>北里大学医学部小児科学

【目的】北里大学病院HRP(Human Research Protections)室(以下、当室)は、病院長のもと設置された臨床研究管理部門である。活動の一つに臨床研究(以下、研究)にかかる相談対応がある。今回、当室に寄せられた相談内容をもとに当院における研究環境の課題を整理し、改善策を検討・実施したので報告する。

【方法】2021年4月1日から2022年3月31日に当室に寄せられた相談を調査対象とした。調査項目は、相談者背景(職種、所属)、相談内容(相談に係る規制・指針の種類、内容等)、相談への対応結果(対応者職種、当室での対応可否等)とした。調査結果から課題を整理、改善策を検討・実施した。

【結果・考察】相談件数は延べ283件で、その内訳は1)申請手続きに関するもの188件(66.4%)、2)個別研究の内容に関するもの81件(28.6%)、3)その他14件(4.9%)であった。1)の内訳は、実施許可申請等の院内手続き63件(22.3%)、他機関で一括審査をうけるための手続き46件(16.3%)、院内手続きの進捗状況27件(9.5%)、北里大学の倫理審査委員会の申請方法26件(9.2%)、2)の内訳は、研究計画書等の資料作成に関するもの17件(6.0%)、倫理審査の必要性16件(5.7%)であった。相談内容を規制別にみると「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づく研究の相談が217件(76.7%)、臨床研究法に基づく研究の相談が38件(13.4%)であった。

本結果から、A.申請手続きの分かりにくさ、B.手続きに要する時間の長さ、C.研究者等の研究関連規制の理解不足が課題として考えられた。Aに対し、申請手続きの案内方法を見直し、ホームページに手続き方法と必要書式を掲載、研究者に周知した。A,Bの改善に向け、実施許可申請手続きの電子システム化、手続きの簡素化、簡単ガイド、申請資料チェックリストを検討、導入に向けた準備を開始した。Cについては、臨床研究支援部門等と連携した取り組みが必要と考えられた。

【結論】臨床研究管理部門への研究者の相談を分析することで、当院における研究環境の課題、特に申請手続きの煩雑さや実施許可までの時間、関連規則への理解不足を明らかにし、具体的な改善策を検討することが出来た。

## 2-C-P-062

### jRCTの公表情報からのデータ収集の自動化と臨床研究法下における研究臨床実施状況の傾向把握

○笹山 洋子、下川 敏雄

和歌山県立医科大学附属病院臨床研究センター

#### 【背景】

jRCTは臨床研究法に規定された厚生労働大臣に対する実施計画の提出などの行政手続を行うためのシステムと、世界保健機関（WHO）が指定する臨床研究データベースの役割を担っている。そして、現在では治験、臨床研究法に加え、倫理指針下の研究も網羅しつつある。その中でも臨床研究法で実施される臨床研究（以下、「臨床研究」）については施行時から全ての情報が集約されているものの、データの集計機能や構造化データの提供機能等が実装されていないため、それら情報の利活用は期待されているほど行われていない。

#### 【目的】

- (1)Pythonを用いてjRCTの登録情報を自動収集するためのシステムを開発する。
- (2)臨床研究の実施状況について、地域による格差や医療機関の属性等との関連を調査する。

#### 【方法】

- (1)jRCTページのhtml構造を分析し、pythonによるWebスクレイピングに適した外部パッケージ・ライブラリを選定する。臨床研究のデータの収集から構造化データ作成までを自動化するシステムをpythonにより開発し、得られた構造化データをcsvファイルにより出力する。
- (2)構造化データから臨床研究の公表件数と研究代表医師の所属医療機関のある都道府県との関係、e-statから取得した500床以上の病院数(2019年度)との関係、臨床研究中核病院や医療機関の属性等との関係を可視化しその傾向を把握する。

#### 【結果・考察】

- (1)Webスクレイピングに用いる外部パッケージは、検索条件の入力や動的に生成されるURLのデータ取得が可能なSeleniumを用いた。Python+SeleniumによりjRCTでの条件検索入力、検索結果および該当する臨床研究の詳細情報取得から構造化データ作成までの一連の行程が自動化できた。
- (2)2022年4月16日時点のデータ総数は、特定臨床研究が2369件、非特定臨床研究が208件であった。件数が多い上位3都道府県は、特定臨床研究で東京都487件・愛知県228件・大阪府190件、非特定臨床研究で東京都31件・愛知県27件・京都府21件であった。また、500床以上の病院数が多い県ほど臨床研究の件数が多いことが示唆された。

#### 【結論】

PythonによりjRCTに公表されたデータ収集の自動化が可能であった。臨床研究の研究代表医師は大都市圏、とくに首都圏に集中していることが示唆された。

## 2-C-P-063

### CREDITS eラーニングコンテンツ英語化の取り組み

○澁谷 美穂子<sup>1</sup>、岸 暁子 スヴェンソン<sup>1,2</sup>、小河 祥子<sup>1</sup>、太田 実紀<sup>1</sup>、井上 眞璃子<sup>1</sup>、松岡 良<sup>1</sup>、末廣 貴美子<sup>1</sup>、原田 美穂<sup>1</sup>、丸山 達也<sup>1</sup>、森豊 隆志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター、<sup>2</sup>東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング専攻個別化保健医療講座

【目的】日本国内で臨床研究を実施する場合、我が国特有の法規制等に則って行われる必要がある。しかし、これまでこれらを英語で学べる機会は少なかった。CREDITS(Clinical Research EDucation and Interactive Training System)は、東京大学を中心に大学病院臨床試験アライアンス(関東甲信越の9つの国立大学病院による臨床研究ネットワーク)で開発を行ってきた、臨床研究に関するeラーニングコンテンツの受講や、セミナーへの申込等ができる複合型学習システムである。今回CREDITS eラーニングコンテンツの英語翻訳を行い、研究倫理や、日本における臨床研究の規制や実施体制について、英語で学べる機会を提供する取り組みを行ったので報告する。

【方法】はじめに、CREDITS eラーニングコンテンツの基となっている「臨床研究者シラバス・学習目標」(国立大学附属病院臨床研究推進会議(教育・研修グループ: TG4)において2015年に発表)の改訂・英語化を行った。次に、CREDITSに掲載されている初級者向けeラーニングコンテンツ「シラバス準拠コース」のうち「倫理・行動規範コース1-3章」と「臨床研究実施コース4-12章」のスライドと設問の英語化を行った。

【結果】「臨床研究者シラバス・学習目標」の改訂・英語化を行い、TG4において承認を得た後、初級者向けeラーニングコンテンツ「シラバス準拠コース」1-12章のスライドと設問の英語翻訳を実施した。2021年4月よりCREDITS契約施設・アライアンス加盟校・一般利用者に向けて段階的に公開を開始した。2022年7月時点で、英語版eラーニングコンテンツをのべ171名が受講している。

【考察】英語翻訳の際には、特に日本特有の規制(倫理指針・臨床研究法等)の解説に苦心した。また、同じ用語を表現する際に、日本語と英語では文字数が異なるため、レイアウトの修正にも時間を要した。英語版eラーニングコンテンツ「シラバス準拠コース」1-12章は、公開から1年余りが経過し、当初の予想を超える人数の受講者に、英語での臨床研究教育を提供することができた。今後もCREDITSのコンテンツやホームページの英語化を進め、国際共同治験や臨床研究の国際化の推進の一助となればと考える。

【結論】CREDITS eラーニングコンテンツの英語翻訳を行い、臨床研究について英語で学べる機会を提供した。

## 2-C-P-065

### ダビガトラン大規模臨床試験の選択/除外基準を用いたアブレーション患者の出血リスク評価(第2報)

○高嶋 泰之<sup>1,2</sup>、一水 翔太<sup>2,3</sup>、土岐 浩介<sup>1,3</sup>、本間 真人<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系臨床薬剤学、<sup>2</sup>筑波大学つくば臨床医学研究開発機構、<sup>3</sup>筑波大学附属病院薬剤部

【目的】心房細動（AF）に対するカテーテルアブレーション（ABL）治療にダビガトランエテキシラート（DE）を投与する場合、出血性合併症の考慮が必要である。DEの大規模臨床試験（RE-LY試験）では、ABL患者は除外されたため、そのデータをABL治療に適用できるか否かは不明である。前報では、ABL予定患者146名を対象にDE投与による出血リスクを検討し、RE-LY試験の出血リスクに関する除外基準（ABL以外）が、ABL患者でのDEによる出血事象の発現予測にも適用できる可能性を明らかにした。今回、対象患者を追加して検証した。

【方法】筑波大学附属病院（本院）において、2014年4月～2021年3月にDEを投与したABL予定患者496名（男/女：394/102、年齢 $63.4 \pm 10.7$ 歳、体重 $67.7 \pm 11.9$ kg）を対象とした。既往歴、現病歴、各種検査値、併用薬剤、CHADS<sub>2</sub>スコア、投与中の出血事象を調査し、RE-LY試験の選択及びABL以外の除外基準（人工心臓弁膜患者等、脳卒中発現、出血リスクが高い、重度の腎機能障害、肝疾患併発、貧血、ワルファリン治療禁忌、可逆性疾患原因のAF患者、感染性心内膜炎併発）との関連を検討した。

【結果・考察】ABL患者の平均年齢はRE-LY試験よりも低く（63.4 vs. 71.5歳）、CHADS<sub>2</sub>スコア0-1の割合はRE-LY試験よりも高く（75.6 vs. 32.2%）、選択基準に合致した割合は44.6%であった。DE投与量は、RE-LY試験での高用量群に相当した（3.49 vs. 3.64mg/kg/日）。出血事象は72名（14.5%）にみられ、そのうち大出血は20名（4.0%）であり、いずれもRE-LY試験（32.5%、6.2%）より低かった。ABL以外の除外基準に該当した32名中14名に出血事象がみられた。除外基準のうち、出血リスクが高い（外科的手術の予定、頭蓋内出血の既往、消化管出血発現、出血性疾患、AF以外の抗凝固療法適応疾患、悪性腫瘍等）に該当した16名中8名に出血事象（うち大出血6名）がみられ、貧血に該当した7名中4名に出血事象（うち大出血2名）がみられた。出血事象がみられた72名は、脳梗塞等の既往、糖尿病/高血圧合併が高い傾向にあり、23名はアミオダロンを併用していた。

【結論】ABL患者は、RE-LY試験と比較してDE投与による出血事象の発現リスクは低い、RE-LY試験の出血リスクや貧血に関する除外基準は、DEによる出血事象の予測にも適用できると考えられた。除外基準以外の背景要因としてCHADS<sub>2</sub>スコア、アミオダロン併用の影響が考えられた。

## 2-C-P-066

### 非弁膜症性心房細動患者における直接経口抗凝固薬(DOAC)の有効性・安全性の評価～ナショナルレセプトデータベースを用いた解析～

○青木 優佳、片山 早紀、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

【背景・目的】非弁膜症性心房細動(NVAF)の治療に使われる直接経口抗凝固薬(DOAC)は従来療法のワルファリンに比べ、さまざまなメリットから広く臨床で使用されるようになった。また開発段階におけるランダム化比較試験から各DOACはワルファリンに比べて有効性及び安全性は同等または優れていると報告されているが、DOAC間で直接比較した研究はほとんどなく、有効性と安全性の観点から最初の選択肢にどの薬剤を推奨すべきか判断することは難しい。本研究では日本の実臨床を反映したデータのナショナルレセプトデータベース(NDB)を用いて、NVAF患者についてDOAC間で直接比較し、評価することを目的とした。【方法】NDBの処方データから2016年3月から2019年2月の間にDOAC(ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン)の初回処方記録があり、初回処方前にNVAFの記録がある20歳以上の患者を抽出し、解析対象とした。各DOACの組み合わせから6つのデータセットを作成し、それぞれ逆確率重みづけ(IPW)を用いて、2群間の患者背景を調整した。調整後、COX比例ハザードモデルを用いて、出血および脳卒中のリスクを評価した。未測定交絡因子である腎機能を評価するため、ネガティブコントロールアウトカム(NCO)として腎性貧血も同様に解析を行った。【結果・考察】NVAF患者例(ダビガトラン：22,563例、リバーロキサバン：104,584例、アピキサバン：124,666例、エドキサバン：128,756例)が解析対象となった。COX比例ハザードモデルの結果から、出血において、ダビガトランはリバーロキサバン(0.91,95%CI:0.9-0.92)、アピキサバン(0.94,95%CI:0.93-0.95)、エドキサバン(0.92,95%CI:0.91-0.93)に対して、有意にリスクが上昇した。また脳卒中においても、ダビガトランはリバーロキサバン(0.85,95%CI:0.83-0.87)、エドキサバン(0.85,95%CI:0.83-0.86)に対して、有意にリスクが上昇した。ダビガトラン以外の薬剤間の組み合わせでは、有意な差がみられる組み合わせもあったが、NCOの結果より未測定交絡因子である腎機能の影響が関与している可能性が示唆されるため、有効性と安全性に差はないと考えられる。【結論】今回の研究では、有効性・安全性についてDOAC間の直接的な比較を行った。未測定交絡因子である腎機能の程度を考慮した場合でもダビガトランは有効性・安全性において他の薬剤と比較して有意にリスクが上昇することが示唆された。

## 2-C-P-067

### ナショナルレセプトデータベース(NDB)を使用したワルファリンに対する直接経口抗凝固薬(DOAC)の有用性に関する研究

○片山 早紀、青木 優佳、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】非弁膜症性心房細動(NVAF)の治療に使われる直接経口抗凝固薬(DOAC)は従来療法であるワルファリンに代わって広く臨床使用されるようになった。これまでにNVAF患者を対象とした大規模国際共同治験成績のメタアナリシスから、DOACはワルファリンに比べて有効性及び安全性は同等または優れると報告されているが、日本の実臨床における有用性についての知見は限定的である。そこで、わが国の保険診療情報を網羅するナショナルレセプトデータベース(NDB)を用いて、日本の実臨床におけるDOACの有用性について評価することを目的とした。【方法】NDBの処方データから2016年3月から2019年2月の間にDOAC(ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン)又はワルファリンの初回処方があった20歳以上のNVAF患者を抽出し解析対象とした。主要評価項目(有効性：脳卒中、安全性：出血)と副次評価項目(有効性：脳梗塞・心筋梗塞、安全性：消化管出血・頭蓋内出血)についてDOACとワルファリン間でハザード比(HR)とその95%信頼区間(95%CI)を算出した。また、カプランマイヤー法とログランク検定を行い、評価項目の累積発現率を比較した。さらに、DOACを各薬剤群で分けた後、傾向スコアマッチングの逆確率重み付け(IPW)を用いて2群間の患者背景を調整し主要評価項目の解析を行った。【結果と考察】NVAF患者387,380例(DOAC群：380,569例、ワルファリン群：6,811例)が解析対象となった。全解析対象患者について、主要評価項目である脳卒中(HR：0.884、95%CI：0.834-0.938)、出血(HR：0.897、95%CI：0.864-0.933)はDOACで有意なリスク低下が見られ、また脳梗塞、頭蓋内出血においても有意なリスク低下が見られた。ログランク検定の結果、脳卒中、脳梗塞、出血、頭蓋内出血においてDOACは有意なイベントの累積発現率の低下を示した。DOAC各薬剤投与患者についてIPWでの患者背景調整後に解析を行ったところ、DOACの4剤に共通してワルファリンに対する出血の有意なリスク低下が見られた。また、アピキサバン・エドキサバン・リバーロキサバンの3剤においては脳卒中の有意なリスク低下も見られた。【結論】実臨床での薬物療法を反映するNBDデータを用いた研究から、日本人のNVAF患者においてDOAC投与はワルファリン投与に比べ有用性を示すことが示唆された。

## 2-C-P-068

### 抗凝固療法における消化管出血と服用薬の影響

○山本 貴嗣、本田 卓

帝京大学医学部内科

【目的】わが国では人口高齢化に伴い心房細動の有病者数が増加している。重篤な合併症として塞栓症が挙げられ、その予防目的で直接経口抗凝固薬（DOAC）が頻用されている。DOACは従来のワルファリンと比較して頭蓋内出血などが少ないことが知られているが、消化管出血については同程度かむしろ増加することが知られている。DOAC服用中の出血イベントに影響する因子の一つとして併用薬が挙げられているが、わが国の実臨床における状況については情報が少なく明らかになっていない。今回我々はDOACによる抗凝固療法中の非弁膜性心房細動患者を対象とし、併用薬が実臨床でどのように出血や塞栓症の発症と関連しているかについて調査した。【方法】2011年から2018年までに非弁膜症性心房細動に対してDOACが処方されていた1010例を対象に、処方開始から2018年12月までの経過を調査し、全出血性合併症、消化管出血、重大心脳血管イベントの有無を評価した。背景因子として、処方開始時の年齢、性別、体重、併存疾患、同時服用薬剤数、併用薬剤を併せて調査し、その影響を傾向スコア逆数重み法によって背景因子を調節した上で一般化線形モデルを用いて検討した。【結果】観察期間中に全出血を107例（4.7%/年）、消化管出血を64例（2.8%/年）、重大心脳血管イベントを45例（2.0%/年）に認めた。10剤以上の多剤同時服用は消化管出血の有意なリスクであった（ハザード比2.046、 $p=0.010$ ）。全出血について出血のリスクを有意に増加させている薬剤はなく、シロスタゾールとプロトンポンプ阻害薬が有意な抑制因子であった。消化管出血についてはNSAIDsが有意なリスク因子として挙げられた。【結論】DOAC投与中、消化管出血の有意リスクとしてNSAIDsが挙げられ、その他の薬剤のリスクはNSAIDsより小さいことが推測された。



## 2-C-P-069

### 担癌患者における抗凝固療法導入の実態

○鈴木 敦、高田 卓磨、春木 伸太郎、南 雄一郎、山口 淳一  
東京女子医科大学循環器内科

【目的】非弁膜症性心房細動および静脈血栓塞栓症に対する直接経口抗凝固薬が使用される頻度が増加している。他疾患治療の発展と高齢化社会の進展により、担癌患者において抗凝固療法が必要とされる場合も多く遭遇する。当院で抗凝固療法を開始した患者を対象として、担癌患者における使用実態を調査した。

【方法】2021年1月から同年12月の期間に、東京女子医科大学循環器内科において抗凝固薬を投与した497例のうち、新規に導入された273例を対象として、患者背景、悪性疾患の有無および血栓または出血事象の有無を調査した。

【結果・考察】対象となった273例の平均年齢は72歳、女性は104例(38%)であった。抗凝固療法の適応は、心房細動が195例(71%)、深部静脈血栓症43例(16%)、肺塞栓症15例(5%)であった。担癌患者の割合は、肺塞栓症例のうち47%と最も多く、深部静脈血栓症例では33%、心房細動例のうちでは7%であった。心房細動例195例について検討したところ、CHADS<sub>2</sub>スコアは中央値(四分位)2(1-3)点、CHADS<sub>2</sub>-VAScスコアは4(2-5)点であり、担癌患者と非担癌患者で有意差は認めなかった。また、血栓イベントはなく、出血イベントを5例(担癌患者1例、非担癌患者4例)に認めた。

【結論】本検討では担癌患者において抗凝固療法中の出血事象に有意な増加は認めなかったが、担癌患者における抗凝固療法の適応は慎重な判断を要する場合もあり、さらなる検討が必要である。

## 2-C-P-070

### 5-fluorouracilとwarfarinおよび降圧薬併用時の薬物相互作用

○潮平 英郎<sup>1</sup>、Carlos Sandoval Tayag Jose<sup>2</sup>、石井 岳夫<sup>1</sup>、國場 訓<sup>1</sup>、平田 哲夫<sup>3</sup>、中村 克徳<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>琉球大学病院薬剤部、<sup>2</sup>琉球大学大学院医学研究科薬物治療学講座、<sup>3</sup>琉球大学病院診療情報管理センター

【目的】 Warfarin (WF) には5-fluorouracil (5-FU) との併用時に抗凝固マーカーであるプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)が上昇する薬物相互作用 (DDI) が知られるが、5-FUはWFを代謝するCYP2C9およびCYP3A4を直接阻害しない事が報告されている。我々はこれまでに、ヒト肝細胞株であるHepaRG細胞において5-FU暴露によりCYPs発現調節因子であるNR1|2およびCYP3A4 mRNAの発現が低下する1こと、臨床データを用いた検討からWFおよび注射用5-FU投与患者においてPT-INR/WF dose比が有意に上昇する2ことを報告し、5-FUによるWF代謝抑制によるDDIが存在する可能性を報告してきた。これらの結果を踏まえ、本研究ではWF以外の薬剤併用時の5-FUによるDDIを検討することを目的とし、WFに加えてCYP2C9及びCYP3A4基質である降圧薬併用時の血圧変動を指標とした検討を行った。

【方法】 琉球大学病院において2009年4月から2019年12月の間に注射用5-FU投与を受けた患者を対象とした後方視的研究を行った。DDIの指標として、WF投与量、PT-INR、PT-INR/WF dose比および収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) を用いた。本研究は琉球大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施した (承認番号: 1491)。

【結果】 5-FU、WFおよびamlodipine (CYP3A4基質)、candesartan、valsartan (CYP2C9基質) を併用した患者5名を解析対象とした。5-FU投与期間中、WF投与量に有意な変化は無く、PT-INR値はベースライン値から有意な上昇を認めた。PT-INR/WF dose比には上昇傾向が認められた。DBPでは5-FU投与期間中にベースライン値からの低下傾向が示された。

【考察・結論】 PT-INR値の有意な上昇に加えて、DBPの低下傾向が認められたことから、5-FUによるCYP抑制作用を介したWFおよび降圧薬血中濃度上昇による抗凝固作用・降圧作用の増強が引き起こされた可能性が考えられた。

1) Shiohira H, et al. Biomed Res 42:121-127.

2) Tayag JCS, et al. Biol Pharm Bull. *in press*.

## 2-C-P-071

### 汎発性血管内血液凝固症治療薬トロンボモデュリン アルファの効果・副作用に関する理論的解析

○片桐 文彦<sup>1</sup>、田中(鳩山) 紗緒里<sup>1</sup>、坂本 麻衣子<sup>1</sup>、今浦 将治<sup>1,2</sup>、木村 耕二<sup>1</sup>、高柳 理早<sup>1</sup>、山田 安彦<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室、<sup>2</sup>済生会横浜市東部病院薬剤部

【目的】トロンボモジュリンは、血管内皮細胞表面に発現する糖タンパク質であり、トロンビンと結合することによって血液凝固を制御する。2008年に汎発性血管内血液凝固症（DIC）治療薬として日本で承認されたトロンボモデュリン アルファ（TM $\alpha$ ）はトロンボモジュリンの細胞外領域を可溶化させた薬剤であり、トロンビンの生成を阻害することでDICに対して治療効果を発揮する。トロンビン生成阻害作用は濃度依存的でありDICに対する有効血漿中TM $\alpha$ 濃度は300~900 ng/mL以上とされている。血漿中濃度が低いと期待する効果が得られないとの報告もあるが、過量に投与すると出血性副作用が生じる可能性が懸念される。そこで本研究ではTM $\alpha$ の臨床試験のデータから血漿中TM $\alpha$ 濃度と臨床効果、出血に関する副作用について、トロンビン生成阻害率とトロンビン直接阻害によるトロンビン凝固時間（TCT）延長率を用いて理論的に評価することを目的とする。

【方法】医薬品インタビューフォーム、申請資料概要などから血漿中TM $\alpha$ 濃度とトロンビン生成阻害率、TCT延長率のデータを収集した。また、第II相、III相臨床試験における投与量と臨床効果（全般改善度）と出血性副作用（重篤な副作用発現率）のデータを収集した。血漿中TM $\alpha$ 濃度とトロンビン生成阻害率、血漿中TM $\alpha$ およびヘパリン濃度とTCT延長率について、モデルを作成して解析した。得られた関係式を用いて、血漿中濃度と臨床効果、出血性副作用との関係を評価した。

【結果・考察】モデル解析の結果より得られた血漿中TM $\alpha$ 濃度とトロンビン生成阻害率、TCT延長率との関係は実測値とよく対応した。また、得られた関係式から算出したトロンビン生成阻害率とDICの全般改善度、TCT延長率と重篤な副作用発現率は有意な関係を示した。DICに有効とされている血漿中濃度域におけるDICの全般改善度は53~66%と算出され、血漿中濃度を上げることでさらに改善度が向上できる可能性が示唆された。一方、副作用発現に関しては、DIC治療に用いられるヘパリンを投与した際のTCT延長率と比較すると低く、TM $\alpha$ の安全域はヘパリンより広いことが示唆された。

【結論】TM $\alpha$ は従来から使用されているヘパリンに比べて、治療濃度域が広いことが示された。さらなる臨床研究が必要ではあるが、安全性を保ちながら有効性をさらに向上できる可能性も示唆された。

## 2-C-P-073

### FLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病治療における ギルテリチニブの血中濃度測定法の開発とその臨床応用に関する検討

○田島 壮一郎<sup>1</sup>、末次 王卓<sup>1</sup>、廣田 豪<sup>1</sup>、江頭 伸昭<sup>1,2</sup>、家入 一郎<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>九州大学病院薬剤部、<sup>2</sup>九州大学大学院薬学研究院臨床薬物治療学分野

【目的】FLT3（FMS-like tyrosine kinase 3）阻害作用を有するギルテリチニブは、2018年9月に「再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病」を効能・効果として製造販売承認され、現在臨床で広く使用されている。急性骨髄性白血病では、免疫機能が低下しているため感染予防を目的として抗菌薬、抗真菌薬等と併用されることが多い。また、ギルテリチニブは主にCYP3A4で代謝されるためCYP3A4阻害作用を持つアゾール系抗真菌薬併用時には、血中濃度に変動を認める可能性が考えられる。そこで本研究では、ギルテリチニブの血中濃度測定法を確立するとともに、抗真菌薬によるギルテリチニブの血中濃度に及ぼす影響について検討した。

【方法】LC-MS/MS（LCMS-8050, Shimadzu）を用いて、ギルテリチニブの血液中濃度の測定法を確立し、FDAのガイドラインを遵守して分析バリデーションを行った。次に2019年1月～2021年6月までに九州大学病院でギルテリチニブによる治療を受けた患者3例（11検体）の血液検体を用いてギルテリチニブの血中トラフ濃度を測定した。本研究は、九州大学病院臨床研究倫理委員会による承認を得て実施した。

【結果・考察】分析バリデーションの結果、選択性、日内・日差精度、真度、回収率、マトリックス効果および安定性はFDAの基準範囲内であった。また、ギルテリチニブの用量は20-120 mg/dayで、血中トラフ濃度は37.8 - 353.2 ng/mLで、血中トラフ濃度と投与量の関係は正の相関関係を認めた。一方で、アゾール系抗真菌薬の変更により血中トラフ濃度が約2倍に増加する症例を認めた。以上の結果から、FLT3遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病患者におけるギルテリチニブの血中トラフ濃度は、併用する抗真菌薬の種類によって影響を受けることが示唆された。

【結論】本研究では、LC-MS/MSを用いたギルテリチニブの血中濃度測定法を確立し、血中トラフ濃度が併用する抗真菌薬によって変動することを明らかにした。

## 2-C-P-074

### CYP3A5遺伝子多型解析によるタクロリムス血中濃度予測手法の確立

○堀端 真次<sup>1,2</sup>、依藤 健之介<sup>1,2</sup>、高橋 未帆<sup>2</sup>、高橋 宗史<sup>2,3</sup>、旗智 さおり<sup>2,3</sup>、熊谷 俊一<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>神鋼記念病院 薬剤室、<sup>2</sup>社会医療法人神鋼記念会 総合医学研究センター、<sup>3</sup>神鋼記念病院 膠原病リウマチセンター

【目的】タクロリムス（TAC）は、多くの自己免疫疾患治療に免疫抑制剤として広く使用されており、優れた治療効果を示す。しかし、有効血中濃度域が狭い上に、併用薬や遺伝子多型などの影響を受けるため、TACを安全かつ有効に使用するためには、定期的な血中濃度モニタリングによる厳密な管理を必要とする。

TACの投与量調整において、臓器移植分野ではCYP3A5遺伝子多型解析が有用であることが知られている。一方、膠原病の外来診療においては、TAC投与量調整を最適化にCYP3A5遺伝子多型解析を用いることの有用性は明確ではない。実際に外来患者では、血中濃度の急激な上昇による副作用リスクを回避するために、少量から慎重に投与を行う事が一般的であるが、これにより治療の遅れが生じている。また、慎重な増量を行い、最終的に本邦の保険適用の最大用量を投与しても、有効と考えられる血中濃度に到達しないため、TAC投与を断念する患者も散見される。そこで我々は、CYP3A5遺伝子多型とTACの血中濃度との関連を検討し、速やかに適正な血中濃度へ到達させる投与量や方法について検討した。

【方法】2014年～2021年までに神鋼記念病院（以下、当院）膠原病リウマチ科外来でTAC導入した患者53名を対象とした。TAC導入から定期的な血中濃度測定と、CYP3A5 6968A>Gの遺伝子多型解析を行った。そして、遺伝子多型とTAC投与量、TAC血中濃度を用いて検討した。

【結果】CYP3A5遺伝子多型、TAC投与量及び血中濃度を用いた多変量解析を行い、遺伝子多型からTAC血中濃度およびTAC投与量の予測モデルを構築した。本予測モデルの推定予測精度は、感度87.1%、特異度63.6%、AUC 0.80であった。

【結論】本研究により、CYP3A5遺伝子多型解析により、投与量から到達できる血中濃度の予測が可能となった。これにより、TAC導入前にCYP3A5遺伝子多型を確認することで、導入時から用量最適化に必要なTAC投与量の推測が可能となる。また、遺伝子型から本邦の医療制度で使用可能なTAC量では、有効血中濃度に至らないと予測出来れば、不必要なTACによる治療を避けることが可能となる。本予測モデルは、膠原病外来患者に速やかに安全かつ適切なTAC導入を行うために有用である。

## 2-C-P-075

### 心房細動患者における経口第Xa因子阻害薬のトラフ濃度に及ぼすpregnane X receptor及びcytochrome P450 oxidoreductase遺伝子多型の影響

○中川 潤一<sup>1</sup>、金城 貴彦<sup>2</sup>、相内 尚也<sup>1</sup>、上野 桂代<sup>1</sup>、富田 泰史<sup>2</sup>、新岡 丈典<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>弘前大学医学部附属病院 薬剤部、<sup>2</sup>弘前大学大学院医学研究科 循環器腎臓内科学講座、<sup>3</sup>弘前大学大学院医学研究科 薬剤学講座

【目的】経口第Xa因子 (FXa) 阻害薬である、アピキサバン (Api)、リバーロキサバン(Riv)、及びエドキサバン(Edo)は、いずれもCYP3A及びP糖蛋白質の基質である。これらの蛋白質はいずれも核内受容体であるpregnane X receptor (PXR)によって発現が制御され、また、cytochrome P450 (CYP)を介する薬物代謝には電子伝達系補酵素であるcytochrome P450 oxidoreductase (POR)が必要である。PXR及びPORにはこれらの活性に影響を及ぼす遺伝子多型が存在するが、FXa阻害薬の薬物動態への影響については検討されていない。本研究では、各FXa阻害薬の投与量で補正した定常状態におけるトラフ血漿中濃度 ( $C_{\text{Api}}$ ,  $C_{\text{Riv}}$ 及び $C_{\text{Edo}}/D$ ) に及ぼすPXR (*NR1I2*) 及びPOR遺伝子多型の影響について検討した。

【方法】各FXa阻害薬服用後7日以上が経過した心房細動入院患者を対象とした。血漿中薬物濃度はUPLC-MSMS法を用いて測定した。*NR1I2* 8055C>T, 11193C>T及び*POR\*28*の遺伝子多型はリアルタイムPCR法により解析した。また、*NR1I2*の遺伝子多型の組み合わせに基づき*PXR\*1B*ハプロタイプを決定した。各FXa阻害薬のC/Dを目的変数として、これらに影響を及ぼす独立因子を特定した。各C/Dに及ぼす寄与率は、partial  $R^2$ で示した (倫理委員会承認番号：2018-011-2)。

【結果】Api、RivまたはEdo服用対象患者数は、104名、102名及び147名であった。*PXR\*1B/\*1B*は $C_{\text{Api}}/D$ を上昇及び*POR\*28*アレル保有は低下させる独立因子であった (partial  $R^2 = 0.029$ 及び0.043、両 $P < 0.05$ )。

*POR\*28/\*28*は $C_{\text{Riv}}/D$ を低下させる独立因子であった (partial  $R^2 = 0.038$ 、 $P < 0.05$ )。一方、*PXR\*1B*及び*POR\*28*遺伝子多型は $C_{\text{Edo}}/D$ に影響を及ぼさなかった。また、クレアチニンクリアランスは、 $C_{\text{Api}}$ 、 $C_{\text{Riv}}$ 及び $C_{\text{Edo}}/D$ の全てに影響を及ぼす独立因子であった (partial  $R^2 = 0.168$ 、0.108及び0.260、全 $P < 0.05$ )。

【考察】PXR及びPORはCYP3AやCYP2Cの活性に影響を及ぼし、総クリアランスに占めるこれらのCYPの割合はApi = Riv (30%程度) > Edo (5%未満)である。また、尿中に排泄される未変化体の割合はRivが最も高い。本研究結果における*PXR\*1B*及び*POR\*28*の $C_{\text{Api}}$ 、 $C_{\text{Riv}}$ 及び $C_{\text{Edo}}/D$ への寄与率は、各FXa阻害薬の体内動態特性を反映したものと考えられる。

## 2-C-P-076

### 成人の生体腎移植患者におけるHbA1cおよび遺伝子多型がタクロリムス徐放製剤の薬物動態に与える影響: 後ろ向き観察研究

○森川 祥彦<sup>1</sup>、平井 利典<sup>1</sup>、大西 律貴<sup>1</sup>、中谷 祐介<sup>1</sup>、西川 晃平<sup>2</sup>、井上 貴博<sup>2</sup>、岩本 卓也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>三重大学医学部附属病院 薬剤部、<sup>2</sup>三重大学医学部附属病院 腎泌尿器外科

【目的】糖尿病は薬物代謝酵素シトクロムP450 3A4/5(CYP3A4/5)活性を低下させると報告されているが、タクロリムス徐放製剤の体内動態に与える影響については明らかにされていない。我々はHbA1cがタクロリムスの薬物動態に与える影響について検討した。

【方法】2015年1月から2020年6月の間に三重大学医学部附属病院にてタクロリムス徐放製剤の内服を開始した成人の生体腎移植患者を対象に後ろ向き観察研究を行った。主要評価項目は、タクロリムス投与開始から7日後、6か月後、12か月後のトラフ血中濃度(ng/mL)/投与量(mg/kg)(C/D比)とした。C/D比に影響する説明変数を重回帰分析にて検討した。さらに、主要アウトカムと各時点のHbA1cについて線形回帰分析を実施した。

【結果・考察】対象42名のうちCYP3A5 expressor (\*1/\*1, \*1/\*3) 17名、non-expressor (\*3/\*3) 25名であった(HbA1c: 5.7±0.8%)。重回帰分析にて、7日後のC/D比はCYP3A5 non-expressorで高い傾向にあった( $r=0.31$ ,  $p=0.058$ )。6か月後のC/D比は男性とCYP3A5 non-expressor( $r=0.59$ ,  $p<0.001$ )、12か月後のC/D比はHbA1cと有意に相関し、CYP3A5 non-expressor( $r=0.62$ ,  $p<0.001$ )で有意に高値であった。CYP3A5 non-expressor における6か月後( $r=0.43$ ,  $p=0.049$ )ならびに12か月後( $r=0.63$ ,  $p=0.004$ )のC/D比とHbA1cの間に正の相関関係を認めた。また、6か月から12か月のC/D比とHbA1cの個体内変動にも有意な正の相関関係を認めた( $r=0.41$ ,  $p=0.036$ )。本研究結果より、HbA1cの推移が6か月後のタクロリムス徐放製剤の薬物動態の変動因子であることを見出した。特にCYP3A5 non-expressor ではHbA1cが6か月以降のC/D比に与える影響が顕著であった。一方、7日後のC/D比については手術による消化管運動、肝血流量、薬物代謝酵素活性などの変化が影響していると考えられた。

【結論】生体腎移植後のHbA1cコントロールは6か月後のタクロリムス徐放製剤の体内動態に寄与することが示唆された。

## 2-C-P-077

### LCIG療法においてオピカポンがレボドパおよび3-OMD血中濃度に及ぼす影響の検討

○細川 裕子、宮上 紀之、越智 智佳子、山西 祐輝、多田 聡、安藤 利奈、永井 将弘

愛媛大学附属病院 臨床薬理神経内科

【目的】レボドパ・カルビドパ経腸療法（Levodopa-carbidopa intestinal gel：以下LCIG療法）は、進行期パーキンソン病患者におけるデバイス治療の一つである。胃瘻から空腸まで挿入したチューブより、レボドパ・カルビドパ製剤を直接空腸に持続的に投与することで、安定したレボドパ血中濃度を得られる。レボドパは末梢においてCOMTに代謝され、3-O-メチルドパ（以下3-OMD）となる。そのためCOMT阻害薬の併用により効率的な中枢移行を促すことができると考えられている。今回、LCIG患者において、COMT阻害薬であるオピカポンを併用した場合、レボドパおよび3-OMD血中濃度に及ぼす影響を検討した。【方法】当院でLCIG療法中のパーキンソン病患者1名（53歳、男性）において、オピカポン25mgの併用前後でレボドパおよび3-OMDの血中濃度測定を行った。採血は8：00-16：00まで8時間、合計13回実施し、LCIG接続前に1回、開始後1時間は15分毎、1-2時間は30分毎、その後は1時間毎に採血を行った。【結果・考察】入院時のLCIG設定は、朝投与量10ml、維持投与量3.8ml/h、追加投与量2mlだった。追加投与は4-5回/日あり、ジスキネジアはほとんど認めなかった。オピカポン併用前後で血中濃度測定を行い、AUCを比較したところ、レボドパは約1.6倍、3-OMDは約0.2倍になった。併用後、追加投与回数は1回/日まで減少したがジスキネジアが増悪した。そのため、維持投与量を2.5ml/hに減量し、血中濃度測定を行った。レボドパ血中濃度はオピカポン併用前まで戻ったが、追加投与の回数は減少したまま維持され、軽度のジスキネジアは持続した。【結論】LCIG患者にオピカポンを使用することにより、3-OMD血中濃度は減少し、レボドパ血中濃度は上昇した。COMT阻害薬による3-OMDの減少により、レボドパの中枢移行が増加し、レボドパ使用量の減少につながったと考えられるが、ジスキネジアも増加したため、維持投与量の調整を必要とした。



## 2-C-P-078

### 肺NTM症患者におけるクロファジミンの薬物動態とQTc間隔との関連

○渡辺 史也<sup>1,2</sup>、花田 和彦<sup>1</sup>、古内 浩司<sup>3</sup>、藤原 啓司<sup>3</sup>、上杉 夫彌子<sup>3</sup>、平松 美也子<sup>3</sup>、吉山 崇<sup>3</sup>、白石 裕治<sup>3</sup>、倉島 篤行<sup>3</sup>、大田 健<sup>3</sup>、森本 耕三<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>明治薬科大学薬物動態学研究室、<sup>2</sup>公益財団法人結核予防会複十字病院薬剤部、<sup>3</sup>公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター、<sup>4</sup>公益財団法人結核予防会複十字病院臨床医学研究科

【目的】ハンセン病治療薬として使用されてきたクロファジミン（CFZ）は、2021年9月に肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対して保険審査上認可されることとなった。CFZを使用する際には心電図を定期的にモニターすることが推奨されているが、本剤と薬剤性QTc延長症候群との関連については相反する報告があり一致した見解は得られていない。更にCFZは添付文章上では半減期が10日と記載されており、定常状態に到達するまで長い日数を要するが、本剤によるQTc間隔への影響を長期的にモニターした報告はない。そこで本研究ではCFZの定常状態の血中濃度とQTc間隔との関連性を調査した。

【方法】複十字病院に入院又は外来治療中でインフォームドコンセントが得られた肺NTM症患者45例を対象とし、前向き観察研究を実施した（UMIN000041053）。評価項目はCFZによる有害事象とし、原因暴露の指標としてCFZの血清中濃度を使用した。採血は1人あたり2～5点をCFZのトラフ付近で行い、高速液体クロマトグラフィー質量分析装置にてCFZ濃度を測定した。CFZ濃度は非線形混合効果モデルを用いて解析し、CFZの定常状態の血中濃度個別予測値とQTc間隔のベースラインからの変化量を相関分析した。なお、本研究は複十字病院及び明治薬科大学より研究倫理承認を受けて実施した。

【結果・考察】組み入れられた45例の患者のうち43例は50mg/day、2例は100mg/dayのCFZを含むレジメンで治療された。母集団薬物動態解析の結果CFZの半減期は36日と推定され、定常状態に到達するまで144日以上を要することが明らかとなった。CFZの血中濃度が定常状態に到達した後にQTc間隔が測定されていた患者は35例おり、QTc間隔のベースラインからの変化量と定常状態の血中CFZ濃度は有意に相関した（相関係数：0.34、P値：<0.001）。また、本研究ではQTc間隔500mSec以上、又はベースラインからQTc間隔が60mSec以上延長した患者は4例認められたが、いずれもU波の影響が疑われCFZとの関連性は否定的であった。更に本研究コホートではTorsades de pointesを発症した患者はおらず、QTc間隔のベースラインからの増加量は平均±SDで16.5±21 mSecと臨床的に問題とならない程度であった。

【結論】CFZの定常状態の血清中濃度はQTc間隔と正の相関関係を示したが、投与量50mg/dayのCFZによるQTc延長症候群、及びTorsades de pointesのリスクは低いと考えられた。

## 2-C-P-079

---

### Estimation of brain NK<sub>1</sub> receptor occupancy after fosnetupitant administration and its contribution to antiemetic efficacy in Japanese patients

○北村 龍一、荒木 光、池田 和正

大鵬薬品工業株式会社研究本部薬物動態研究所

**[Objective]** This study estimated brain neurokinin-1 (NK<sub>1</sub>) receptor occupancy (RO) after the administration of fosnetupitant (FosNTP), a prodrug of netupitant (NETU) which is an NK<sub>1</sub> receptor antagonist. Moreover, the contribution of NK<sub>1</sub> RO to the antiemetic efficacy of FosNTP in Japanese cancer patients was also examined.

**[Method]** Brain (striatal) NK<sub>1</sub> RO was estimated for 168 h after the administration of FosNTP at the dose of 81 mg and 235 mg in the patients, using NETU plasma concentrations simulated by population PK and the reported PK/PD model<sup>1)</sup>.

**[Results and discussion]** NK<sub>1</sub> RO was highly maintained for a longer period after a dose of 235 mg compared with that after a dose of 81 mg. At 235 mg, NK<sub>1</sub> RO was estimated to be approximately 50% at 168 h.

NK<sub>1</sub> RO was also related to the efficacy results observed in the no-vomiting rate every 24 h from 24-168 h across the two doses.

**[Conclusion]** The long-lasting blockade of FosNTP (235 mg dose) to brain NK<sub>1</sub> receptors, based on the long plasma half-life of NETU, may contribute to its antiemetic efficacy not only in the delayed phase (24-120 h) but also beyond 120 h.

**[Reference]** 1) Spinelli T, et al. J Clin Pharmacol. 2014;54:97-108.

## 2-C-P-080

### Model-based meta-analysisに基づく片頭痛発作予防に対するCGRP関連抗体製剤の薬効評価

○藤田 唯人<sup>1</sup>、中村 昂洋<sup>2,3</sup>、松永 直哉<sup>1</sup>、末次 王卓<sup>2</sup>、廣田 豪<sup>2</sup>、家入 一郎<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>九州大学薬学研究院薬物動態学分野、<sup>2</sup>九州大学病院薬剤部、<sup>3</sup>九州大学薬学研究院臨床薬物治療学分野

【目的】片頭痛は、中等度から重度の頭痛が繰り返し起こる慢性の神経疾患である。患者の日常生活や社会生活に大きな負荷を与えることから、急性期治療薬のみで不十分の場合には、発作の発症を抑制する予防療法が推奨される。これまでに、Calcitonin gene-related peptide (CGRP) は片頭痛の病態に深く関与することが明らかになっており、片頭痛の治療標的として注目を集めている。予防治療薬としても、2018年にerenumabが承認されて以降、現在までに4種のCGRP関連抗体が米国で承認されている。しかし、これらの薬剤を直接比較した無作為化比較試験は報告されておらず、その優劣や特性の違いに関する情報は不足している。Model-based meta-analysis (MBMA) は、文献から得られる要約データを、母集団解析の理論を用いてモデル化する手法である。個別データが得られていない場合でも、薬効の間接的比較、影響因子の探索・評価が可能といった特徴を有している。本研究では、MBMAによりCGRP関連抗体の薬効について定量的な比較を行うことで、同薬物における適正使用に有用な情報を提供することを目的とした。

【方法】片頭痛の予防治療薬として米国で承認されている4種のCGRP関連抗体製剤 (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) を解析対象とした。複数のデータベース (PubMed, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov) を用いて文献の探索を行い、有効性の指標として月間片頭痛日数 (MMD) を報告している無作為化比較試験を系統的に調査した。選択された文献より、MMDおよび患者背景などの情報を抽出してモデル化を行った。解析にはNONMEM 7.4.3 (FOCE-INTER法) を使用した。

【結果・考察】文献探索の結果、24試験63群が解析に含まれた。MMDの経時推移はexponentialモデルを用いて良好に表現された。また、baseline時の片頭痛日数がMMDの経時推移に影響する因子として検出され、CGRP抗体製剤間の有効性の比較においてbaseline時の片頭痛日数を考慮する必要があることが示唆された。構築したモデルに基づき、MMD変化量をシミュレーションした結果、eptinezumabで高い有効性を示すことが示唆された。

【結論】片頭痛患者に対してCGRP関連抗体を投与した際のMMDの経時推移を記述するモデルを構築した。また、baseline時のMMDが薬効に与える影響を定量的に示した。

## 2-C-P-082

### TNF誘発視神経障害におけるネタルスジルのオートファジー関連因子の検討

○北岡 康史<sup>1</sup>、塚原 千広<sup>2</sup>、藤田 直輝<sup>2</sup>、有菌 生吹<sup>1</sup>、佐瀬 佳奈<sup>2</sup>

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学大学院分子神経科学、<sup>2</sup>聖マリアンナ医科大学眼科学

[目的] 最近我々はROCK阻害剤であるネタルスジルによる視神経軸索保護効果にオートファジーが関与することを報告した。ネタルスジルはさらにリン酸化AMPKを上昇させ、オートファジーを促進させていることも見出した。今回、他のオートファジー関連因子としてmTORに近いRaptorとその下流因子P70S6Kの変化を視神経で検討する。[方法] 8週齢雄性ラットの片眼に10 ng TNFもしくは20pmol ネタルスジル、もしくは同時投与し、もう片眼にはコントロールとしてPBSを硝子体投与した。1週間後視神経付きの眼球摘出し、視神経をサンプルにウェスタンブロットを行った。抗体としてリン酸化P70S6Kとリン酸化Raptorを使用した。[結果] 視神経にリン酸化P70S6Kが発現することを確認した。コントロール群に比してTNF群で有意な変化はなかった。またネタルスジル単独でもTNF同時投与でも有意な変化はなかった。一方リン酸化Raptorはコントロール群に比してネタルスジル群で有意な変化はなかった。[結論] ネタルスジルのオートファジー促進にはリン酸化Raptorとリン酸化P70S6Kを介さないことが示唆された。

## 2-C-P-083

### 高血糖時における肝細胞の細胞接着機能不全の要因解明

○鶴留 優也、堀口 道子、牛島 健太郎

山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部 薬剤学・製剤学分野

#### 【目的】

糖尿病では、毛細血管の障害や接着面の損傷による組織の形態的異常が引き金となり、血管障害性合併症が誘発される。近年、糖尿病が肝炎のリスク因子であると指摘されており、糖尿病による肝臓内シグナル経路の異常に関する研究が多く行われている。しかし、肝臓の形態的変化の観点から検証した報告はない。本研究では肝臓の形態的異常が肝炎の発症となるか明かにするため、糖尿病モデルマウスを用いた検証を行った。

#### 【方法】

野生型マウスおよび*ob/ob*マウスを12時間毎の明暗周期条件下、自由摂食摂水下で2週間飼育した。マウスにエバンスブルーを投与し、2時間後に肝臓を採取してエバンスブルーの浸潤度を評価した。また、異なる個体から肝臓を採取し、細胞接着関連因子のmRNA発現量を測定した。さらに、ヒト肝がん細胞（HepG2細胞）を、異なるグルコース濃度（5, 10, または 25 mM）を含む培養液を用いて培養し、細胞接着関連因子のmRNA発現量を測定した。

#### 【結果・考察】

エバンスブルーの投与後、*ob/ob*マウスの肝臓では、野生型マウスと比較して肝実質細胞へのエバンスブルーの浸潤が亢進していた。エバンスブルーの浸潤度が高い原因として、細胞接着関連因子の発現量の変化を推察し、マウスの肝臓におけるその発現量を評価した。その結果、タイトジャンクションの構成に関わる遺伝子の発現量が、*ob/ob*マウスでは野生型マウスよりも低下していることが明らかとなった。その中でも、*Tjp1*, *Claudin1*, および *Claudin3* mRNA の発現量が有意に低下していた。*Tjp1* mRNA の発現量が *ob/ob* マウスで低下した原因を探索するために、そのプロモーター領域から想定される転写因子の発現量を解析した結果、heat shock transcription factor (HSF)1 および 2 の発現量が低下していた。また、HepG2細胞を高グルコース濃度含有の培養液で培養したところ、通常濃度の培地と比較して *Tjp1* mRNA の発現量が低下した。これらのことから、高血糖状態ではタイトジャンクション関連遺伝子の発現量が低下し、細胞間隙が拡張するものと想定される。

#### 【結語】

本研究によって、糖尿病では肝臓の実質細胞間隙の結合が緩くなることが示唆された。細胞間隙の緩みは、栄養素の過剰浸潤や毒素の沈着を誘発する。今後さらなる検討を実施して、糖尿病が肝炎を誘発する機序を明らかにしていく。

## 2-C-P-084

### ビタミンAと免疫細胞に着目した慢性腎臓病時における腎-腸関連機構の解析

○福岡 航平<sup>1</sup>、吉田 優哉<sup>2,3</sup>、西川 直希<sup>2</sup>、松永 直哉<sup>2,3</sup>、鶴田 朗人<sup>2,4</sup>、小柳 悟<sup>2,4</sup>、大戸 茂弘<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九州大学薬学部薬剤学分野、<sup>2</sup>九州大学薬学研究院薬剤学分野、<sup>3</sup>九州大学薬学研究院薬物動態学分野、<sup>4</sup>九州大学薬学研究院グローバルヘルスケア分野

【目的】腎臓は様々な臓器と関連しているため、慢性腎臓病 (CKD) が生体に及ぼす影響は多岐に渡る。その一つとして、腸内細菌が乱れた状態 (ディスバイオシス) が引き起こされることが近年報告されている。腸内細菌はインドキシル硫酸 (IS) 等の一部の尿毒症物質の産生源であり、CKDの病態悪化への寄与が疑われているが、具体的な機構は十分に解析されていない。一方で我々は、CKDマウスを用いた解析により、CKD時に肝臓にてビタミンA (VA) の代謝不全が生じることを報告している<sup>1,2</sup>。VAは腸管免疫を司る重要な分子であるため、CKD時のディスバイオシスへの関与が疑われる。そこで本研究ではVAに着目し、腸内細菌の変容ならびに腸内細菌由来物質の増加機構について解析を行った。

【方法】ICRマウスの腎臓を5/6摘出し、その後8週間飼育することでCKDマウス (5/6 Nephrectomy: 5/6Nx) を作製した。また、対照としてSham群を作製し、各種解析を行った。血中の因子測定はLC-MS/MSを用い、タンパク質発現量はウェスタンブロット法を用いて測定した。

【結果・考察】まずCKD患者の血清を解析した結果、血中VA濃度と腎障害に相関が認められた。そこでVAと尿毒症物質との関連を明らかにするため、5/6NxマウスにVA不含給餌を行った結果、SCrやBUNは減少しなかったにもかかわらず、IS等の腸内細菌産生尿毒症物質のみ血中濃度が低下することを発見した。この原因を明らかにするため、5/6Nxマウスにおける腸管免疫に着目し解析を行ったところ、VA不含給餌は5/6Nxマウスの腸管内で亢進するIgA分泌を抑制し、菌叢を再変容させることが明らかになった。このことは、5/6NxマウスではVAを介して腸管免疫機能が亢進していることを示唆している。そこで腸管の免疫細胞を対象とした詳細な解析を行った結果、5/6Nxマウスではパイエル板における樹状細胞のレチノイン酸合成能が亢進し、B細胞からIgA産生細胞への分化が促進されることが明らかになった。さらに、阻害剤を用いたこれら経路の抑制は、5/6Nxマウス腸管のIgA量およびIS等の血中濃度を低下させた。

【結論】以上の結果より、VAおよび腸管の免疫細胞を介した新たな腎-腸関連機構を解明した。本研究のさらなる解析が、新規治療薬の開発に繋がることが期待される。

#### 【参考文献】

1. Yoshida Y, Matsunaga M, Ohdo S, et al., *Nat. Commun.* 2021.
2. Hamamura K, Matsunaga M, Ohdo S, et al., *J. Bio. Chem.* 2016.

## 2-C-P-085

### 加齢が腸管平滑筋の自律神経機能に及ぼす影響

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

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

#### 【目的】

便秘の原因は、水分や食事摂取量の減少、腸管運動の低下など、様々な要因があげられる。便秘などの排便障害は高齢になると増加し、特に高齢者に多いのは弛緩性便秘で、この原因として主に自律神経機能が関与している<sup>1-2</sup>。消化管の収縮には副交感神経が有意に関与し、弛緩には交感神経が支配的である。腸管神経における副交感神経を介した小腸の収縮にはM<sub>2</sub>およびM<sub>3</sub>ムスカリン受容体が関与している<sup>3</sup>。一方、交感神経では平滑筋に発現するアドレナリン(Ad)受容体は、 $\beta_2$ -Ad受容体が一般的に知られているが、腸管には $\beta_3$ -Ad受容体の発現も確認されている<sup>4</sup>。しかし、腸管における $\beta_3$ -Adの機能についてはあまりよくわかっていない。過活動膀胱治療薬のミラベグロンは、 $\beta_3$ -Ad受容体選択的作用薬であるが、副作用に便秘があり、腸管に対する影響が考えられる。本研究では腸管における $\beta_3$ の作用を確認し、さらにムスカリン受容体、Ad受容体への作用が加齢によって影響するか、それぞれの自律神経作用薬に対する反応を明らかにすることを目的とした。

#### 【方法】

若齢(4月齢)と高齢(18月齢)ウイスターラットのオスを吸入麻酔下で安楽死させ、腸管を摘出した。マグヌス装置を用いて、アセチルコリン(Ach)投与後の収縮能を評価した。また、腸の弛緩作用は、BaCl<sub>2</sub>により収縮負荷をかけてからイソプロテレノール(ISO)、ミラベグロンを投与し評価した。

#### 【結果・考察】

Achの収縮は、高齢ラットと比較して若齢ラットでは強く反応した。ミラベグロンとISOは、BaCl<sub>2</sub>で収縮した腸管を弛緩させたが、ミラベグロンよりもISOの方が弛緩作用は強かった。したがって、 $\beta_3$ 受容体も腸管の弛緩に一部関与していることが示唆された。また、ミラベグロンおよびISOの弛緩は、若齢ラットでは高齢ラットに比較して強く反応した。これらの結果から、高齢ラットは、自律神経作用薬による腸管の収縮と弛緩作用が若齢ラットより弱く、感受性が低いことが示唆された。

【結論】  $\beta_3$ -Ad選択的作動薬はラット腸管を弛緩させた。また、高齢ラットは若齢ラットと比較して、腸管における自律神経受容体への感受性が低いことが示唆された。

#### 【参考文献】

1. 須藤紀子, 2012, 日老医誌, 49: 582-585
2. 丹村敏則, 2014, 日農村医学会誌, 63: 624-633
3. Takeuchi T et al., 2007, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 292: G154-64.
4. Chino D et al., 2018, J. smooth muscle res. 54: 13-27

## 2-C-P-086

### 食物繊維摂取欠乏が肝臓の脂肪蓄積へ及ぼす影響

○狩野 園子<sup>1,2</sup>、臼田 春樹<sup>1</sup>、神田 翔磨<sup>1,2</sup>、岡本 貴行<sup>1</sup>、新林 友美<sup>1</sup>、矢野 貴久<sup>2</sup>、直良 浩司<sup>2</sup>、和田 孝一郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>島根大学医学部薬理学講座、<sup>2</sup>島根大学医学部附属病院薬剤部

#### 【背景・目的】

食生活の欧米化の影響により食物繊維の摂取量が減少している。食物繊維の摂取不足は炎症性腸疾患などの増悪のほか、糖尿病、肥満、心血管疾患などの生活習慣病に発症リスクとなることが種々の研究で示唆されているが、肝臓への影響についてはほとんど報告がない。本研究では、食物繊維摂取欠乏が肝臓の脂肪蓄積へ及ぼす影響について検討した。

#### 【方法】

8～10週齢のC57BL/6Jの雄性マウスを2群に分け、標準飼料食（ND群）、食物繊維を含まない飼料（FFD群）を用いて14日間飼育し、飼育期間中の体重、摂餌量を測定した。肝臓への影響を評価するため、Day14に肝組織を採取し、重量の測定ならびに肝臓1g当たりのトリグリセライド（TG）量およびコレステロール量の定量を行った。また、精巣上体周囲脂肪の重量測定を行い、肝臓外の脂肪蓄積への影響についても併せて検討した。

#### 【結果・考察】

摂餌開始から14日目までの各個体の体重増加率はND群とFFD群間で有意な差は認められなかった。また、両群における実験期間中の摂餌量に差はなかった。したがって、本検討の実験期間では、食物繊維の欠乏は体重の増減に影響しないことが示された。しかし、肝臓重量はFFD群においてやや低値を認めた（ $p < 0.05$ ）。また、肝臓組織中のTG量はFFD群において高値を示した（ $p < 0.01$ ）。これに対し、肝臓組織中のコレステロール量は両群間で有意な差を認めなかった。これらの結果から、食物繊維欠乏食は肝臓におけるTGの合成あるいは代謝に影響を与えている可能性が示唆された。また、精巣上体周囲脂肪の重量には有意差がなかったが、FFD群で増加する傾向が認められた。

#### 【結論】

食物繊維の欠乏は肝臓におけるコレステロールの代謝や合成には影響を及ぼす可能性は低いですが、肝臓中のTGを増加させ、脂肪肝のリスクを高める可能性が示唆された。



## 2-C-P-087

### 分子動力学計算によるCYP3A4、CYP46A1への基質特異性の検討

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

【背景】チトクロームP450(以下CYP)は薬物の代謝を担う最も重要な酵素である。一般に、ホルモンを中心とした生体内で産生される基質を代謝するCYPに比べ、薬物などの生体外で産生される基質を代謝するCYPは生体防御を担うためか基質特異性が低いことが知られている。これらのCYPの基質特異性を理解することを目的とし、基質特異性が低いCYP3A4、基質特異性が高いCYP46A1について、分子動力学計算により活性中心へのゲート開閉の頻度、活性中心からゲートまでの容積の比較を行った。

【方法】分子動力学計算はAMBER20を用い、Protein Data Bank上に登録されているワイルドタイプの構造からHeme基以外を削除し、欠測箇所をmodeller9.19により推定し、初期構造とした(PDB:ID 1W0F, 2Q9F)。周期境界条件下において1000 nsの計算を各条件で3回行った。ゲートの開閉はF-Gloop周辺において水素結合網を形成している部位に着目し、それらの距離が4 Å以上になったときゲートが開いたとし、1000 ns間での開閉の頻度の比較を行った。活性中心からゲートまでの容積は、初期構造、水素結合網の距離が最短、最長の構造をCAVER 3.0を用い見積もった。【結果・考察】CYP3A4において、活性中心へアプローチするためのゲートの2つの残基間距離が最大12 Åとなった。一方、CYP46A1ではゲートの残基間距離が最大10 Åであった。ゲート開閉の頻度は1000 ns中CYP3A4が平均17回、CYP46A1が平均19回とほとんど差がなかったが、CYP3A4ではゲートが開いている時間が最大で120 nsに対して、CYP46A1では最大40 nsであった。開閉時間を考えると、基質特異性の低いCYP3A4はより活性中心へ基質がアプローチしやすいことが示唆された。

## 3-C-P-088

### 日本と米国での小児抗悪性腫瘍薬の承認状況の比較 並びに小児抗悪性腫瘍薬に係る臨床試験 の実施状況の把握

○高月 稔基、成川 衛

北里大学院薬学研究科医薬開発学研究室

【目的】現在、小児用医薬品の開発促進に向けた取組みが国内外で進められている。本研究では、アンメットニーズが高い疾患分野の一つである「がん」に着目し、日本と米国での小児抗悪性腫瘍薬の承認状況を比較し、また、国内外における小児抗悪性腫瘍薬の臨床試験の実施状況を調査した。これらを踏まえて、小児に対する抗悪性腫瘍薬の開発促進の方策について考察することを目的とした。

【方法】2006年から2021年5月末までに日本及び米国の各々で承認された抗悪性腫瘍薬を、医薬品医療機器総合機構及び米国食品医薬品局のウェブサイトから特定し、当該承認において小児に対する使用が可能となったことが確認できた薬剤を抽出した。対象薬剤について、承認日、対象がん種等の情報を収集するとともに、相手国での承認状況を調査し、比較した。更に、本邦での審査報告書等からピボタル試験のデザインを調査した。また、臨床試験データベース（ClinicalTrials.gov、JAPIC等）に基づき、国内外における小児抗悪性腫瘍薬の臨床試験情報を抽出し、集計・分析した。

【結果・考察】研究対象期間に日本及び米国で承認された抗悪性腫瘍薬の小児適応数は、それぞれ28、36であった。日本で承認された28の小児適応のうち11適応については米国でも同じ小児適応が承認されており、6適応は同じがん種の成人適応のみ承認されていた。一方、米国で承認された36の小児適応のうち日本でも同じ小児適応が承認されていたのは7適応であり、同じがん種の成人適応のみ承認されていたのが11適応であった。本邦での小児適応取得時のピボタル試験については、小児を含んだ臨床試験未実施（11適応）、海外試験（9）、国内試験（6）、国際共同試験（2）の順に多かった。小児抗悪性腫瘍薬の臨床試験については、ClinicalTrials.govでは1313試験が特定された。今後、JAPIC等での国内での臨床試験の特定や内容の精査を行った上で、小児抗悪性腫瘍薬の臨床試験の状況を整理し、結果を報告する予定である。近年の小児に対する抗悪性腫瘍薬の承認数は日本と比較して米国で多く、この背景の詳細について今後調査していく必要がある。

【結論】日本における小児抗悪性腫瘍薬の開発促進に向けて、国際共同試験を含む海外臨床試験データの外挿など、関係者の積極的な取組みが期待される。

## 3-C-P-089

### 切迫早産に対する薬物療法の国際比較

○石村 淳<sup>1</sup>、猪爪 信夫<sup>2</sup>、大田 祥子<sup>2</sup>、都築 稔<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本薬科大学薬学科実践薬学分野、<sup>2</sup>日本薬科大学

【目的】持続する人口減少対策として2022年度から不妊治療に対する保険適用が拡大された。体外受精などの生殖医療の進展により多胎妊娠率が増加し、切迫早産例が増加している。切迫早産治療薬リトドリンについては米国において2011年に発売中止され、欧州では2013年に注射薬のみ48時間以内での使用に限定された。また、2014年にはカルシウム拮抗薬を用いた短期療法の有用性がコクランライブラリーに掲載された。一方、日本では産婦人科診療ガイドライン2020にリトドリン経口薬と注射薬による長期間治療が記載されている。本研究では公表されているデータベースを用いてリトドリンの年次使用動向を解析し、欧米における薬物治療と比較した。【方法】2015-2019年度の厚生労働省発出の匿名レセプト情報・匿名特定健診情報データベース(NDB)オープンデータ、人口動態調査、地域保健・健康増進事業報告、及び内閣府発出の各診療行為と薬剤等の医療提供状況の地域差(NDB-SCR)を用いて、リトドリン使用動向の経年変化を抽出・解析した。【結果・考察】2015年度からリトドリン総使用量は緩やかに減少し2019年度に83.5%に低下した。年次出生数で補正解析しても欧米で推奨されている短期使用への移行率は低かった。NDBオープンデータからは切迫早産治療のために用いられたカルシウム拮抗薬の使用動向に関する情報を抽出することはできなかった。2019年度での妊婦一人あたりのリトドリン注射薬・内服薬使用量は山形県、新潟県がそれぞれ7.02アンプル、57.3錠と最も多く、佐賀県、群馬県がそれぞれ0.95アンプル、13.7錠と最も少ないなどの地域差があった。一方、出生総数が多い大都市圏においてはリトドリンの使用量が少ない傾向があった。また、全国における2019年度の後発品使用率は57.1%であり地域差があった。欧米からの情報に準拠した切迫早産の短期治療を支持する病院からの発信が増加しているが、公表されているデータからは長期療法が継続されていた。胎児を母体内で発育させ、低出生体重児としての出産を回避することが生涯にわたる知的・社会性発達を含めた健康維持に重要な因子となり得る可能性も指摘されていることに対応する情報収集も必要である。【結論】我が国における切迫早産治療薬の使用・副作用情報を継続的に収集・解析し、周産期医療のエビデンスを評価することが求められる。

## 3-C-P-090

### 国際共同治験に見られる有害事象発現の国内外差とその要因の探索

○高杉 智博、半田 大輔、記伊 可南子、小野 俊介

東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価学講座

【目的】近年、世界同時開発・承認を目指した国際共同治験に基づき承認される新有効成分含有医薬品の数が増えている。有効性・安全性に係る国内外差についての新たな知見が得られているが、データが得られる背景にどのような「構造」を想定して国内外差の分析を行うかについての経験は十分な蓄積がない。企業が実施する臨床開発・申請戦略に基づく試験デザインなどの特徴が国内外差に与える影響の大きさも十分に検討されているとは言い難い。本研究では、国際共同治験での有害事象発現率の国内外差にいくつかの分析手法を適用し、どのように提示されるのかを検討した。

【方法】2012-2019年度にかけて日本で承認された新有効成分含有医薬品のうち、承認申請のための国際共同治験の試験デザインの詳細、有害事象の発現状況を日本人・外国人別に収集した。全ての有害事象の発現例数を取得できた試験を分析対象とし、日本人の発現率から外国人の発現率を引いた統合リスク差をメタアナリシスにより推定した。統合リスク差を説明するための回帰分析モデルを複数構築し、モデル間での分析結果の比較を実施した。

【結果・考察】各薬剤を固定効果とした回帰分析モデルにおいて、N分類の薬剤（回帰係数：0.05、 $p < 0.05$ 、以下同じ）及びCYP2C18（0.05、 $p < 0.1$ ）は日本人の有害事象の発現しやすさと関係した。一方、各薬剤をランダム効果とした回帰分析モデルにおいては、A分類の薬剤（0.02、 $p < 0.1$ ）、L分類の薬剤（0.01、 $p < 0.05$ ）、抗体製剤（0.01、 $p < 0.01$ ）、日本人に対する外国人のAUCの割合（-0.01、 $p < 0.01$ ）が有害事象発現の国内外差に関係があった。背景情報を整えることで、有害事象の発現しやすさの要因を導くことができた一方で、回帰分析モデルを変えることで有害事象発現の国内外差に関係がある変数が異なるため、一定の基準を持って議論することが難しいと分かった。

【結論】上咽頭炎や発疹などの有害事象の発現様態に実質的な国内外差があることが分かった。この違いは有害事象発生の想定メカニズム、分析に使用した手法・モデル（選択した変数）に依存して結果に表れた。国内外差を示す上で、企業の戦略的な判断の影響（試験デザインの特徴等）、被験者のサンプリング、評価者（医師等）の国内外差などをどのように・どの程度調整すべきか、調整した結果の差の解釈の仕方に十分注意を払う必要があることが明らかになった。

## 3-C-P-091

### VigiBaseを用いた東及び東南アジア諸国の副作用発生状況の比較 –抗精神病薬及び免疫抑制剤の解析–

○佐井 君江、斎藤 嘉朗

国立医薬品食品衛生研究所

【目的】ドラッグ・ラグの解消に向けた効率的な国際共同治験の推進には、民族差の検討が重要である。特に民族的類似性の高い東・東南アジア地域は、pooled regionの概念が導入されたICH E17ガイドラインに基づく開発が期待されているが、副作用の発現に関する国・地域差やその要因に関する情報は十分に蓄積されていない。本研究では、グローバルの副作用報告データベース（VigiBase）を用いて、抗精神病薬及び免疫抑制剤を事例として、東及び東南アジアにおける副作用発現状況及び地域間の違いの有無やその特徴を評価、考察することを目的とした。【方法】VigiBaseを用いて、東アジア（日本、韓国、中国は抗精神病薬のみ）及び東南アジア（マレーシア、及びフィリピンとシンガポールは抗精神病薬のみ）、及び非アジア（米国）の症例報告データを解析した。評価対象薬として、抗精神病薬はアリピプラゾール、免疫抑制剤はトシリズマブとし、国ごとの報告バイアスの調整のため、それぞれの同効薬であるオランザピン及びメトトレキサートを各国共通の比較薬とした。対象副作用は、MedDRA器官別大分類または標準検索式を利用し、抗精神病薬に関しては、神経系障害及び精神障害、免疫抑制剤に関しては、感染症、骨髄抑制、間質性肺疾患及び良性・悪性腫瘍とし、国別に薬剤別の報告割合、及び比較薬に対する報告オッズ比（ROR）を算出し、国間でそれらの傾向を比較した。【結果・考察】東南アジアからの報告件数は限定的であったが、共通の比較薬を用いた解析から、対象医薬品ごとに特徴的な副作用の発生動向（ROR）は、日本と東アジア、東南アジアで同様の傾向にあり、東と東南アジア地域間で大きな差は無いことが示唆された。一方で、国ごとに対象副作用の報告割合のレベルや、個々の副作用名に関しては違いが見られる場合もあることから、有害事象の診断基準、報告制度、リスク管理計画の対象となる副作用などに、国間で違いがある可能性が示唆された。【結論】今回の調査対象薬に関しては、東及び東南アジア内での副作用発現の地域差は大きくは無いことが示唆されたが、さらに国ごとの診断基準や規制の違いに関する調査とともに、重篤例や他の被疑薬群での解析事例を蓄積し、薬効群ごとの副作用の地域差の有無や、その要因についての考察が必要と考えられる。

## 3-C-P-092

### 世界各国薬局方における生薬中のヒ素及び重金属に関する規定の比較

○稲田 衣紗<sup>1</sup>、木内 文之<sup>2</sup>、漆原 尚巳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学薬学部医薬品開発規制科学講座、<sup>2</sup>慶應義塾大学薬学部天然医薬資源学講座

#### 【目的】

生薬が含有する元素不純物量に関する、国際基準や世界各国の薬局方における規定を比較し、各国の規制状況及び国際調和の現状を明らかにする。

#### 【方法】

国際機関であるWHOやISOの規格の他、WHOが発行するIndex of World Pharmacopoeias and Pharmacopoeial authoritiesに掲載されている国・地域の薬局方英語版及び、生薬・薬用植物に関する国際調和のための西太平洋地区討論会（FHH）の参加国・地域の資料を対象に、元素不純物の上限値や試験法を比較した。生薬は、日本薬局方の生薬総則により定義し、製剤等は対象から除外した。元素不純物は、ICH-Q3Dにおいてクラス1に分類される、ヒ素、鉛、カドミウム、水銀を対象とした。資料ごとに、規定の有無別の生薬数を算出し、上限値はバブルプロット、試験法は対比表にて図示した。解析アプリケーションはJMP Pro 16を使用した。

#### 【結果・考察】

9カ国・地域の資料とWHOのガイドラインを比較した結果、WHOのガイドライン（N=117）では、鉛及びカドミウムに関して、全ての生薬に一律の上限値を推奨し、ヨーロッパ薬局方（N=254）や香港の基準（N=330）では、ほとんどの生薬に対し、4種類の元素不純物ごとに一律の上限値を規定していた。その一方で、日本薬局方（N=173）や中国薬典（N=611）、ベトナム薬局方（N=330）では、生薬ごとに異なる上限値を設け、それぞれ54%、94%及び91%の生薬に、上限値などの規定がされていなかった。伝統医学が生活文化に根付いている国においては、生薬の多様性を重んじる傾向から、各生薬の特徴に合わせた上限値を設けるために、サンプルを検査し、実測値を上限値の参考としていると考えられる。試験法に関しては、ISO規格では、機器分析法のみが記載されていたものの、日本薬局方やインド薬局方（N=90）は、化学的な試験法のみを採用していた。日本やインドは、経済的に分析機器を導入できない、小さな供給元に対して配慮をしていると考えられる。

#### 【結論】

世界各国・地域の基準及び、国際機関の規格には、それぞれの文化的背景や生薬の多様性による違いが見られ、生薬の元素不純物に関する規格が国際調和には至っていないことが明らかになった。生薬の多様性を維持しつつ、安全性と品質を確保し、伝統医学の将来的な国際利用を促進するためには、規制の収斂のための新たな国際規格の策定が必要である。

## 3-C-P-093

### ICH M10: 生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関する国際調和ガイドライン

○石井 明子<sup>1</sup>、岩田 大祐<sup>2</sup>、堀内 大士<sup>2</sup>、田中 誠治<sup>3</sup>、片島 正貴<sup>4</sup>、橋本 雅世<sup>5</sup>、間淵 雅成<sup>6</sup>、斎藤 嘉朗<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国立医薬品食品衛生研究所、<sup>2</sup>医薬品医療機器総合機構、<sup>3</sup>あすか製薬、<sup>4</sup>元アステラス製薬、<sup>5</sup>住友ファーマ、<sup>6</sup>田辺三菱製薬

【目的】医薬品開発の際に実施される生体試料中薬物濃度分析は、用法用量の設定や有効性・安全性等の評価において重要な役割を果たし、規制当局における様々な意思決定にも用いられる。そのため、本邦を含め各国/地域の規制当局から、信頼性確保のためのガイドラインが策定されているが、グローバル開発品目では、提出する規制当局によってバリデーションの実施内容を変更する必要があるなどの問題点が指摘されてきた。このような状況を改善し、効率的な医薬品開発を推進するため、各国/地域の規制当局及び業界団体の専門家と連携し、生体試料中薬物濃度分析法及び実試料分析の信頼性確保に関する国際調和ガイドラインを作成した。

【方法】2016年に国際調和（ICH）ガイドラインの新規トピックとして生体試料中薬物濃度分析法バリデーションを日本から提案し、複合領域のトピック（M10）として採用された。2019年にガイドライン案に対する意見公募を実施し、2022年5月に国際調和ガイドラインとして採択された。

【結果・考察】国際調和されたM10ガイドラインは、9つのセクション（序論、一般原則、クロマトグラフィー、リガンド結合法、Incurred Sample Reanalysis、パーシャル及びクロスバリデーション、その他の留意事項、文書化、用語集）から構成される。本ガイドラインは、GLPの原則に従って実施された非臨床TK試験、臨床試験の代替として実施される非臨床PK試験、及び全てのフェーズの臨床試験で得られた生体試料中の化学薬品および生物薬品とその代謝物の濃度測定に適用され、内因性分子と同じ構造を持つ医薬品も適用対象に含まれる。クロマトグラフィー及びリガンド結合法に関して、バリデーションに加え、実試料分析における推奨事項が記載されている。その他の留意事項に関する章では、マイクロサンプリングに使用される乾燥マトリックス法に関連する要件が示され、採血方法に関する新技術も考慮した内容となっている。全体を通じて、M10ガイドラインには、既存の国内ガイドラインよりも詳細な推奨事項が記載されており、本発表では、国内ガイドラインとの違いについても説明する。

【結論】ICH M10ガイドラインが2022年に国際調和された。医薬品のグローバル開発の効率化への貢献が期待される。

## 3-C-P-094

### 臨床研究法施行前の日本の第3相臨床試験における試験デザインの米英との比較と法施行後に見られた変化

○山内 祐子<sup>1,2</sup>、三輪 宜一<sup>3</sup>、植田 真一郎<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>琉球大学大学院医学研究科 医科学専攻臨床研究教育・管理学講座、<sup>2</sup>琉球大学病院 薬剤部、<sup>3</sup>琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学講座

【目的】臨床研究は、研究費の出所によって主に製薬会社が資金を提供する商業試験と、国や行政機関などが資金を提供する非商業試験に分けることができる。欧米の多くの国では、商業試験、非商業試験ともに法律で規制されているが、日本では最近まで非商業試験を規制する法律が存在しなかった。しかしながら近年数々の臨床研究不正が問題となり、2018年に臨床研究法が施行された。そこで今回我々は、2015年に日本、米国、英国で行われた第3相試験を抽出し、その試験デザインの違いや日本で臨床試験法制定後に見られた変化についても検討した。【方法】2015年に日本、米国、英国で行われた第3相試験を臨床研究登録データベースから抽出し、その試験デザインの違いを資金源で区別して解析した。さらに日本で臨床試験法制定後に見られた変化についても調査した。【結果・考察】2015年の各国の臨床試験登録数は計7382件で、このうち第3相試験として登録されていた商業試験1208件、非商業試験308件を解析対象とした。日本では米国や英国と比較してランダム化比較試験の割合が低く、非商業試験での盲検試験が少ない傾向がみられた。また、非商業試験のシングルアーム試験でのがん、希少疾患の割合は低く、特にがんは全く登録されていなかった。アウトカム設定では、非商業試験における真のエンドポイントの採用率が5%と米国や英国に比べ極端に低かった。日本の臨床試験法施行後の解析では、非商業試験の登録数の増加を認め、シングルアーム試験でのがん・希少疾患の割合が商業・非商業ともに増加していた。アウトカム設定については、真のエンドポイントの採用が、非商業試験で大きく増加していた。【結論】2015年の臨床研究法施行前の段階では日本の非商業第3相試験は登録数も少なく、研究の質も米国や英国と比較して低かったと考えられる。しかしながら法施行後は登録数の増加や真のエンドポイントの採用率の向上が認められ、法施行が臨床研究の質の向上に一定の役割を果たしていることがうかがわれた。



## 3-C-P-095

### 臨床試験実施可能性調査における被験者候補の効率的な絞り込み手法の検討

○岡崎 理紗<sup>1</sup>、奥田 浩人<sup>1</sup>、濱野 裕章<sup>1</sup>、難波 志穂子<sup>2</sup>、神川 邦久<sup>2</sup>、宇野 秀樹<sup>2</sup>、牛尾 聡一郎<sup>1</sup>、黒田 智<sup>1</sup>、座間 義人<sup>1</sup>、狩野 光伸<sup>3</sup>、森田 瑞樹<sup>3</sup>

<sup>1</sup>岡山大学病院薬剤部、<sup>2</sup>岡山大学病院新医療研究開発センター、<sup>3</sup>岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科

【背景】臨床試験は新薬・新医療機器等の開発のみならず診療の最適化においても必要であり、文部科学省と厚生労働省は継続して臨床試験の活性化に取り組んできた。臨床試験の成功率を上げるために、臨床試験の受託前に、被験者となりうる患者の数（候補患者数）の見積もり調査が実施される。このような調査を行っているにも関わらず、調査に十分なリソースが割けないなどの理由から見積もりの精度が低くなり、臨床試験開始後に想定通り被験者が集まらないケースがある。このことが、臨床試験全体の遅れや中止による医薬品開発費の増大や科研費等の浪費につながっている。そこで、電子カルテのデータを用いた機械的な絞り込みを行うことによって被験者の候補者数の見積もりを効率化することで、被験者が想定通り集まらない事態を回避できるのではないかと考え、検討を行った。【目的】本研究では、電子カルテのデータを用いた機械的な患者絞り込みによって、候補患者数の見積もりが効率化されるか検討することを目的とした。【方法】一型糖尿病および潰瘍性大腸炎の臨床試験を対象とし、適格基準を満たす患者を以下の2つの方法で抽出した。(1)電子カルテのデータを用いた機械的な絞り込みを実施する。(2)臨床研究コーディネーター(CRC)によるカルテ調査を実施する。本研究では、(2)の方法で抽出された患者群を正解データとし、(1)の機械的な絞り込みの精度を求めた。【結果・考察】一型糖尿病では感度が37.5%となり、本来被験者候補とすべき症例をすべて網羅することができなかった。一方、潰瘍性大腸炎では感度が100%となり、被験者候補とすべき症例を漏れることなく抽出し、加えてカルテ調査をすべき症例数を約1/10に絞り込むことに成功した。このことから、CRCによるカルテ調査の前に機械的な絞り込みを実施するという運用を想定すると、被験者候補の抽出に要する時間を約1/10に短縮できる計算となった。【結論】潰瘍性大腸炎では、電子カルテのデータを用いた機械的な絞り込みが成功し、候補患者数の見積もりの効率化につながる結果が得られた。一方で、一型糖尿病に対する適応は困難であった。今後本研究手法の適合性を高めるために、成否に影響を与える疾患、臨床試験または適格基準の特徴について更なる調査と分析が必要である。

## 3-C-P-096

### 多種疾患情報を用いたGANによる合成医療データの生成

○宮野 咲紀<sup>1</sup>、関 弘翔<sup>1</sup>、辻 泰弘<sup>2</sup>、尾上 知佳<sup>2</sup>、大場 延浩<sup>2</sup>、松本 宜明<sup>2</sup>、細野 裕行<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本大学理工学部、<sup>2</sup>日本大学薬学部

【目的】臨床試験をはじめとする医薬品開発では、試験条件に合致する対象患者の選定に難渋する 경우가多く、対象例数を確保するために費やされる膨大な時間や資金が問題となっている。従って、医薬品開発における効率化（リスクやコストの軽減、スピードアップ）は喫緊の課題である。この課題に対し本研究は、大規模な医療情報データから合成患者生成器を構築し、患者属性が制御可能な合成患者の生成を目的としている。そこで、敵対的生成ネットワーク(GAN)を用いることで医療情報データベースから年齢、性別、身長、体重、肝および腎機能に至るまで、患者を構成する特徴を学習できるという仮説を立て、多種疾患医療情報データを用いてGANを学習し、臨床試験に適用可能とする合成患者の生成を試みた。

【方法】GANの学習には、MDV(株)より購入した慢性腎臓病(695,424名)、認知症(917,868名)、2型糖尿病(354,001名)、肺がん(451,027名)、リウマチ(370,527名)、移植(165,268名)の6疾患データおよび(株)JMDCの健診受診者(12,099,049名)を利用し、各データからランダムに100症例ずつ抽出したものを使用した。GANの生成器は、患者属性として性別、年齢およびBMI、臨床検査値としてALT、ASTおよびSCRを生成するように構築した。これらを用いて、損失関数や識別器の構造を変更した複数の条件でGANを学習し、検証のために各パターンで500件の合成データを生成した。また、次元削減とクラスタリングを組み合わせて実データと合成データとの類似度を算出し、類似度が高いエポックのものを最良の生成器として選択した。妥当性は各属性の分布および相関を用いて評価した。

【結果・考察】GANの識別器にミニバッチ標準偏差(MSD)を取り入れることで、生成の難しいALTおよびASTのモード崩壊を抑制する効果が見受けられた。さらに、類似度によりエポックを選択することで、生成した合成データのALTおよびASTがより実データに近い分布を持つことが確認できた。

【結論】識別器にMSDを取り入れたGANを、多種疾患医療情報データを用いて学習した。次元削減およびクラスタリングを用いて最良なエポックを選択した。これによって、実データと合成データの近似性の可視化が可能になり、類似度が高い合成データを生成できた。

## 3-C-P-097

### 医療上特に必要性の高い医薬品の有効性証明方法に関する分析

○白井 利明<sup>1,2</sup>、永井 尚美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>武蔵野大学大学院薬学研究科レギュラトリーサイエンス研究室、<sup>2</sup>第一三共株式会社

【目的】医療上特に必要性の高い医薬品に該当する希少疾病用医薬品等では、臨床的有効性を二重盲検無作為化比較試験で証明することが困難な場合が多い。そこで我が国の指定制度を適用された医薬品の承認情報を調査し、これらの薬剤で臨床的有効性を示すために必要な取り組みについて、疾患領域に着目して考察した。【方法】医薬品医療機器総合機構が提供する承認品目一覧および日本製薬工業協会の承認取得品目データベースより、2015年から2020年の希少疾病用医薬品、特定用途医薬品、先駆的医薬品、条件付き早期承認制度の適用医薬品を抽出した。各医薬品について審査報告書等から医薬品の背景、Pivotal試験デザイン、承認条件等を調査した。Pivotal試験は、エビデンスレベルを3分類（二重盲検無作為化比較試験、非盲検化無作為化比較試験、単群試験）し、単群試験では、有効性の説明方法についても精査した。【結果・考察】132品目が本研究の対象医薬品として抽出された。疾患領域は、抗悪性腫瘍薬（以下、Cancer品）が64件48%であり、抗悪性腫瘍薬以外の疾患（以下、Non-Cancer品）に比較して多くの割合を占めた。Non-Cancer品は、ウルトラオフアンや指定難病など多くの疾患領域にわたり、開発に困難を伴う品目が多いと推察されたが、Pivotal試験は二重盲検無作為化比較試験を実施している場合が多かった。一方、Cancer品では被験薬単群に閾値を比較対象として設定する手法が多く採用され、閾値の設定に既存医薬品等の試験結果が根拠データとして使用された。閾値の設定は、対象疾患が重篤な転帰をたどる場合や標準治療が存在しない場合に患者への倫理的配慮等から有効な手法であり、リアルワールドデータや開発者自らが自然歴データを取得し、根拠データとして利用することで、単群試験での臨床的有効性の説明が可能となると考えられる。また、承認条件等の内容の検討から、製造販売後に収集するデータを用いて臨床的有効性を評価する条件付き早期承認制度の活用も重要性を増すものと考えられる。【結論】医療上特に必要性の高い医薬品では、医薬品のライフサイクルを通じた有効性証明が重要であり、医薬品開発者は、開発の初期段階から閾値の根拠データの設定方法、製造販売後の検討内容を含めた計画立案が必要である。

## 3-C-P-098

### 新医薬品の臨床データパッケージ構成の特徴と承認判断における背景の探索

○松浦 侑子、松崎 達彦、小野 俊介

東京大学大学院薬学研究科医薬品評価科学講座

【目的】承認された新医薬品の臨床データパッケージは、薬剤ごとに多種多様な臨床試験から構成されるが、いずれも「固有の特徴・目的を有する当該薬剤の使用が社会に許容される」という共通の判断の根拠となったものである。データパッケージの特徴・ばらつきの分析により、新薬開発規制・承認要件（法制度、ガイドライン等）が想定どおりの機能を果たしているかを検証できるのみならず、社会のリスク受入れにおける暗黙裡の（規制等では明示されていない）前提・常識を浮かび上がらせることができる。【方法】2018-2020年度までに承認された全新有効成分医薬品（112品目）を対象として、臨床データパッケージに含まれる試験の種類・数、有効性・安全性の情報等を収集した。これら変数を用いた多重対応分析及びそれを補完する回帰分析を実施し、データパッケージ構成のばらつきを有意に解釈するための視点を探索した。【結果・考察】データパッケージ情報のうち、被験者数、第1相試験の実施割合、第3相試験の実施割合などでばらつきが特に大きく確認された。被験者数においては全身用抗感染症治療薬や骨格筋系治療薬でばらつきが大きかった。第1相試験の実施割合においては全身用抗感染症治療薬や抗悪性腫瘍薬と免疫調整薬におけるばらつきが大きく、第3相試験の実施割合では血液と造血器官治療薬や循環器系治療薬のばらつきが大きかった。多重対応分析により寄与の大きな軸（第1軸（寄与率50.7%）と第2軸（同10.8%））が二つ見つかった。第1軸は「第1相から第3相まで順を追って（いわば「新薬開発の伝統的なお作法に則って」）開発を進めている程度」と解釈された。たとえば血液と造血器官治療薬と全身用抗感染症治療薬が軸の対極にあり、必ずしも従来の伝統的な開発の順序に従うことなく社会的必要性に応じた開発方法を許容する判断が表れていると考察した。第2軸は「臨床試験の実施可能性・社会コストの程度」と解釈された。この軸は患者数に基づく臨床試験の実現性に沿って開発を行うことを許容するという価値観の表れであると考察した。【結論】検出された他の軸の解釈と併せ、新薬の承認（許容）に至る判断は、データパッケージ中の試験で示された有効性・安全性や試験数（有効性等の不確実性の程度）のみならず、社会におけるエビデンスの収集様態を踏まえたものであることが示唆された。

## 3-C-P-099

### 抗悪性腫瘍薬の第一効能選択における企業行動に関する探索的研究

○呉 サン、小野 俊介

東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学教室

【目的】抗悪性腫瘍薬の開発において企業が最初に開発する効能（第一効能）は、他社・他品目との競合を踏まえた承認取得戦略、上市後の市場浸透、ライフサイクルマネジメントなどいくつかの観点に基づき選択・決定されることが考えられる。本研究は、企業の第一効能選択がどのような背景因子と関係しているかを探索すること、及び、個々の企業の選択行動の違い（ばらつき）を種々の企業・品目特性とともに可視化することを目的とした。

【方法】2002年以後米国で開発され、作用メカニズムが明確な新有効成分含有医薬品（抗悪性腫瘍薬）1166品目のうち、企業が開発した第一効能が特定可能な576品目を対象とし、企業の変数（開発時点の企業の売上規模、同領域の既承認薬剤有無、同領域の臨床試験実施経験、競合試験数）、癌腫の変数（開発成功率、5年生存率、年間罹患数）及び同じメカニズムにおける開発番手を収集した。選択モデルを用いて第一効能の選択と関係する因子を探索し、多重対応分析で包括的に企業の特性による選択行動の違いを可視化した。【結果】「観察された全癌腫を選択可能」と仮定したモデルでは、企業は、過去の開発経験が豊富な癌種、同じ領域で既承認薬剤を保有している癌種を第一効能として選択する確率が有意に高かった。薬剤の作用メカニズムから選択可能な癌腫を制限したモデルにおいてもこれと一貫した結果が得られた。企業にとって開発競争度が高い癌腫は第一効能として選択されにくい傾向があった。小企業は、大企業と比較して、一般的な予想成功率が高い癌腫を選択する確率が低かった。多重対応分析では、主軸（ビジネスとして成功する期待の度合い）と第二軸（新たな癌腫の開発度合い）で分布の67.6%を解釈できた。主軸においては、小企業と比べて大企業でより成功しそうな第一効能を選択する傾向が、第二軸においては、小企業が新しい領域の第一効能を選択する傾向が可視化された。【考察・結論】本研究により、先行研究よりも直接的に、企業がどの癌腫を第一効能として開発するかのメカニズム・背景を示すことができた。企業規模（資源の大きさ）により企業行動の違いが捉えられ、大企業が自社のケイパビリティを活かし、より高い薬剤価値に期待し、患者数が多く、競争が激しい領域へ参入する傾向があることが示唆された。

## 3-C-P-100

### 製薬企業による新医薬品の小児適応取得と関係する背景要因の探索

○劉 ダンニ、小野 俊介

東京大学大学院薬学系研究科

【目的】日本での小児適応取得を目指した開発は、海外での開発状況を踏まえた成人適用取得との関係（開発・申請の順序・時期、再審査期間の延長）や日本での保険適用における扱いなど、種々の企業戦略的な背景の下で実施される。小児開発促進策等の効果・効率を適切に評価するには、これらの背景を含む「企業の小児適応取得モデル」に基づく実証的なエビデンスを構築する必要がある。本研究では、日本での小児適応開発から承認申請に至る企業の選択を分類した上で、それと関係する背景要因（企業・薬剤特性・規制）を探索した。【方法】2007年から2020年に日本で承認された新有効成分医薬品のうち、小児適応取得が可能な（小児患者の存在が報告されている）疾患を適応とする359品目を分析対象とした。開発パターンを、小児試験の実施の有無及び小児適用申請の有無などにより分類し、ロジット回帰分析等により小児適応開発から承認申請に至る経緯と関係する要因を探索した。小児臨床試験の実施状況はCTD等の記載を参考にした。【結果・考察】分析対象の359品目のうち小児適用のみの品目は10品目であった。残りの349品目のうち、小児試験を実施し申請に至ったのは73品目（21%）だった。半数以上の品目（247品目（71%））では成人適応の申請までに小児試験は実施されず、小児適応も申請されなかった。小児試験を実施したにもかかわらず小児適応を申請しなかった品目が29品目（8%）あった。回帰分析の結果、小児試験を実施したにもかかわらず申請しない品目は、外資企業による開発品、全身用抗感染薬（分類J）で多く、開発前に同種同類薬が保険償還リストに入っていることと正の関係にあった（小児試験を実施し申請を行った品目との比較）。小児患者は存在しても小児試験を実施しない品目は、抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬（分類L）で多く、小児患者数が少ないこと、小児適応による再審査期間の延長が与えられない状況と正の関係にあった（小児試験を実施し申請を行った品目との比較）。承認された品目を分析対象にするという制約（選択バイアスの可能性）はあるが、本研究によって製薬企業が再審査、保険適用などのローカル条件を踏まえて日本での小児適用取得を考慮している状況が示された。

## 3-C-P-101

### 小児領域における未承認新規医薬品等評価委員会の実施状況について(続報)

○宮前 由里恵<sup>1</sup>、松下 智子<sup>1</sup>、北澤 潤<sup>2</sup>、斉藤 和幸<sup>3</sup>

<sup>1</sup>国立成育医療研究センター 臨床研究管理室、<sup>2</sup>国立成育医療研究センター研究開発監理部、<sup>3</sup>国立成育医療研究センター臨床研究センター

#### 【目的】

当センターでは、2020年11月から医療法に基づいた未承認新規医薬品等評価委員会（以下、委員会）を設置した。緊急審査が多いことについて、小児領域特有の問題があるか検討を行い、2021年の第42回臨床薬理学会学術総会において報告した。今回は、その後1年間の状況について追加の報告を行う。

#### 【方法】

委員会設置後の審査回数、緊急審査回数を集計するとともに、審査案件の内訳を精査する。

#### 【結果】

定例の委員会は、2021年度までは月1回開催、2022年度から月2回開催としている。緊急で使用する必要がある場合は随時緊急開催している。それぞれ開催回数は、2020年度：定例5回 緊急4回、2021年度：定例11回 緊急16回、2022年度（7月末時点）：定例7回 緊急1回だった。審査件数は計51件で、申請理由は、成人では承認されているが小児は適応外：3件、他の疾患に承認されているが使用したい疾患に成人・小児ともに適応外：36件、海外で承認されているが国内未承認薬：11件だった。委員会審査後に、薬事承認を得られたものはなかった。対象疾患は、血液腫瘍11件、感染症9件、呼吸器6件、消化器6件、循環器5件、外科4件、血液内科2件、麻酔科、新生児科、耳鼻科、神経内科、内分泌代謝科、アレルギー科が各1件であった。また、実施期間は原則、最大1年間としているが、1年を越える使用が必要として期間延長の申請がされた案件は、23件のうち13件だった。

#### 【考察・結論】

小児科診療で使用する医薬品は、小児適応がないことが多い。これに加え、当センターの特性として、他に治療法がなく緊急を要する難治性の希少疾患が多く、緊急での開催が多かった。今年度から月2回開催としたことと、余裕をもって申請することを院内に周知したこと等により開催回数は減少したが、申請件数に大きな変化はない。そのため、小児医療において、適応外使用が日常的に行われている状況は改善がないと考えられる。

小児医薬品開発においては、治験が進まない状況であり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議や小児医薬品開発支援ネットワーク事業など、小児医薬品開発を推進してはいるものの、まだ十分とは言えない。委員会の審査対象となる未承認薬や適応外薬の使用実態について情報共有することで、小児医薬品開発の推進につながる活動を継続することが必要である。

## 3-C-P-102

### 治験で実施したがん遺伝子パネル検査の結果開示の実態と課題の検討

○本間しずか<sup>1</sup>、臼井 あけ美<sup>1</sup>、稲葉 恵弥<sup>1</sup>、市川 光<sup>1</sup>、太田 和樹<sup>1</sup>、河島 恵理子<sup>1</sup>、藤原 隼輔<sup>2</sup>、木野 房代<sup>1</sup>、江口 哲世<sup>1</sup>、秋元 美佐枝<sup>1</sup>、古田 隆久<sup>1</sup>、乾 直輝<sup>1</sup>

<sup>1</sup>浜松医科大学医学部附属病院臨床研究センター、<sup>2</sup>シミックヘルスケア・インスティテュート株式会社

【目的】浜松医科大学医学部附属病院では通常診療に先駆けて2019年4月より、がん遺伝子パネル検査を行う治験を実施している。治験で得られた遺伝子情報により遺伝性疾患の疑いが判明した場合、患者や家族への情報開示や遺伝カウンセリングへの橋渡しが必要になる場合があることから、我々は治験実施診療科と遺伝子診療部との連携手順を構築している<sup>1)</sup>。この連携手順の運用状況および遺伝子情報の開示状況等の実態を調査し課題を検討した。

【方法】2019年4月から2022年3月の間に当院で実施した企業治験において、がん遺伝子パネル検査を受けた患者を対象に、患者背景及び開示希望の有無、開示内容、遺伝子変異の種類、遺伝カウンセリング実施の有無を後ろ向きに調査した。

【結果・考察】がん遺伝子パネル検査を受けたのは15名で、年齢は50～82歳、全例が男性だった。パネル検査実施前の意向確認では、6名が開示を希望し、9名は希望しなかった。開示希望6名中5名に病的バリエーションが検出され、うち4名は二次的所見開示対象遺伝子バリエーションを有していた。4名に対する開示は、2名は治験の対象遺伝子の有無のみが説明され、1名には全ての遺伝子変異の結果が説明された。残り1名については、開示に関する記録が確認できなかった。また、この4名において遺伝カウンセリングに繋がった症例はいなかったが、2名は病状悪化により遺伝カウンセリングの機会を逸していた。一方、開示を希望しない9名中7名に病的バリエーションが検出され、うち4名は二次的所見開示対象遺伝子バリエーションを有していたが、検査後の開示希望の再確認や、結果に対する医師見解の記録は確認されなかった。治験における遺伝学的検査は通常診療の場合と比べ、検査の目的や検査前の説明、開示内容の確認方法、得られる結果等が異なっていた。

【結論】治験で実施する遺伝学的検査はその目的や結果の扱い等、種々の点で通常のがん治療での検査と異なっており、医療者側の意識も異なっている可能性がある。検査結果によっては、患者や家族の医療および健康管理に活かすことが可能である。その有益な情報を可能な限り活用するためには、既存の手順の改善と治験で得られた遺伝子情報の取扱いについて検討が必要である。

1)木野房代「がん遺伝子パネル検査を使用した治験の取り組み」臨床薬理(0388-1601)50巻Suppl. Page S311 (2019.11)



## 3-C-P-103

### 実労働時間を指標としたCRC業務の効率化に関する定量的評価

○田嶋 恭典<sup>1,2</sup>、渡邊 享平<sup>1,2</sup>、高橋 翠<sup>1,2</sup>、柿原 恵<sup>2,3</sup>、谷内田 有梨菜<sup>2,3</sup>、奴間 由季<sup>2,3</sup>、白波瀬 抄子<sup>2,3</sup>、坂下 雅文<sup>2</sup>、塚本 仁<sup>1</sup>、後藤 伸之<sup>1</sup>、中本 安成<sup>2</sup>、藤枝 重治<sup>2</sup>

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

【目的】CRCが担う治験支援業務は、多岐にわたり業務の効率化を図ることは容易ではない。我々は、過去に実労働時間を指標とした実態評価法によるCRC業務の可視化を行い、業務効率化に努めている。今般、当院では職種を考慮しない担当制(従来方式)から薬剤師及び看護師の専門性を考慮した業務分担制(分担方式)へ変更した。この業務体制の変更がCRC業務の効率化に与える影響を評価することを目的に、CRC業務の実態調査を行った。

【方法】調査期間は業務分担制導入前後の6ヵ月間とした。調査対象は各CRCが実施した治験支援業務とし、調査内容は日本SMO協会の「CRCの主な業務」を一部改変して分類し、各治験支援内容別に費やした実労働時間を調査した。当院で特に件数の多い血液腫瘍内科(血内)の治験においては更に詳細に業務実態変化を調査した。

【結果】調査期間内の治験数は従来方式が56件(血内20件)、分担方式が60件(血内24件)であった。6ヵ月間の全体の延べ業務時間は従来方式の3958hrから分担方式が4515hrへと増加したが、血内の治験1件あたりの業務時間は従来方式の105.8hrに対し分担方式が71.9hrへと減少した。支援内容別では、治験担当医師対応業務は従来方式の80hr/件から分担方式で43.6hr/件へと減少し、中でも症例報告書作成及びEDC入力補助業務が従来方式の72%(57.4hr/件)から分担方式が56%(24.5hr/件)、被験者のスケジュール管理業務が従来方式の10%(8.1hr/件)から分担方式が9%(4.1hr/件)へと減少した。また、被験者適格性調査の補助業務等が従来方式の3%(1.9hr/件)から分担方式が5%(2.3hr/件)へと増加した。

【考察】当院のCRC業務は血内の業務時間が多く、中でも従来方式では治験担当医師対応業務の割合が極めて大きい状況であった。そこで分担方式により各職種の特性を発揮することで、症例報告書作成等に要する時間を大幅に削減でき、血内に関するCRC業務時間を減少させることができた。加えてこの削減された時間を被験者適格性調査の補助業務等の他業務に割り振ることで、治験業務全体の質向上に貢献できた可能性がある。これまでもCRC業務の変更に伴う改善効果に関する報告は散見されるが、施設毎に評価項目や方法が異なるため、施設間比較や一般化可能性という点で課題があった。しかし、本方法のように実労働時間を指標とする実態評価は、CRC業務を定量的に可視化できることから標準的なツールとしても有用であることが示唆された。

## 3-C-P-104

### ARO所属のCRCの働き方についての調査

○芳賀 洋子<sup>1</sup>、齋藤 由美子<sup>1</sup>、中屋 純子<sup>2</sup>、永松 明美<sup>3</sup>、西川 奈津紀<sup>4</sup>、出合 美帆<sup>5</sup>、佐々木 由紀<sup>5</sup>、難波 志穂子<sup>6</sup>

<sup>1</sup>がん研有明病院、<sup>2</sup>九州大学病院、<sup>3</sup>東京大学医学部附属病院、<sup>4</sup>名古屋医療センター、<sup>5</sup>北海道大学病院、<sup>6</sup>岡山大学病院

#### 【目的】

近年、厚生労働省より「働き方改革」が提案され、働く人の置かれた個々の事情に応じ、多様な働き方を選択できる工夫が職場に期待されている。CRCは、他職種との連携を行いながら日々煩雑な業務を行っているが、その働き方の実態は十分に明らかにされておらず、今回ARO協議会に所属するCRCの働き方及び業務内容について調査を行った。

#### 【方法】

対象は2022年5月にARO協議会に所属する20医療機関とした。所属する医療機関の属性（施設規模、治験受託件数、利用できる制度等）について、及びCRCが担当する可能性のある業務を洗い出し414項目に分類し、その項目の実際の担当者について調査を行った。次に、得られたデータを解析し、各データの関連性について検討した。

#### 【結果】

20機関の特徴（中央値）を示す。病床数874床、1日外来平均数2141件、院内CRC配置は17人が配置されており、2021年度の治験受託平均件数は215件、新規同意取得件数は182件であった。また、15機関に時短勤務者がおり、16機関でSMO CRCを導入していた。CRC補助（アシスタント/LDM）は、18機関がいると回答した。働き方の選択として、9機関がフレックスタイム制を組織として利用できるものの、CRCが利用しているのは7機関であった。同様にテレワークは13機関中6機関であった。CRC業務を分類した414項目のうち、メイン担当CRCが行っている項目数は260項目であった。

得られた各データの関連性について検討したところ、CRCの配置人数と治験受託件数及び新規同意取得件数については、どちらも強い相関性を認めた。また、メイン担当CRC項目数と時短勤務者の有無の関連性は、時短勤務者がいる機関ではない機関に比べ有意にメイン担当CRC項目数が少なかった。なお、メイン担当CRC項目数とフレックスタイム制及びテレワークの導入の有無との有意な関連性は確認できなかった。

#### 【考察】

今回、ARO協議会に所属するCRCの働き方について調査し、75%の医療機関で時短勤務者がおり、そこではメイン担当CRC項目数は有意に少なく分業体系が進んでいることが推測された。また、フレックスタイム制やテレワークの導入については、メイン担当CRC項目数が影響していることを想定したが、相関関係は認められず別要因が関与していることが示唆された。

## 3-C-P-105

### CRC経験のAROにおけるパフォーマンス向上への寄与

○安藤 美紗子、萩森 奈央子、五百蔵 文代、関 哲郎、藤田 靖之、宇野 恵美子、東出 智嗣、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】当センターは、医療シーズの臨床開発マネジメントから治験の立ち上げ・運営、薬事承認申請の支援に至る幅広い活動を行う、種々の専門性と職歴を持つ人材が集結するAROである。今回、CRCの職歴を持つメンバーに焦点を当てCRC経験のAROにおけるパフォーマンス向上への寄与について調査・考察を行った。

【方法】在籍中のCRC経験者4名及び過去在籍者3名にアンケート調査を実施して主観評価を行った。調査項目は、1-1.CRC経験に関する背景、1-2.現在の職種、1-3.現在の業務におけるCRC業務の経験の有益性、1-4.CRC業務時に習得/経験して有益であったと考える業務とした。また、客観評価として、CRC経験者が所属する部署で、CRC経験者以外の職員を対象にアンケート調査を実施した。調査項目は、2-1.CRC業務の認知度、2-2.所属部署におけるCRC経験の有益性の有無、2-3.有益であると思う経験とした。なお、CRC業務はCRCテキストブック第4版を参考に15業務を挙げた。

【結果】主観評価は7名から回答が得られた。調査項目1-1.では、勤務形態はSMO6名、院内7名、経験年数は、2-5年未満：1名、5-10年未満：2名、10年以上：4名であった。調査項目1-2.では、プロジェクトマネジメント業務5名、データマネジメント業務2名であった。調査項目1-3.では、15業務中14で、「役立つ」又は「とても役立つ」の回答であった。残り1つは、「役立つ」「とても役立つ」及び「経験なし」の回答であった。調査項目1-4.では、「有害事象等発生時の対応、現場の品質マネジメント」が6名より回答が得られた。客観評価は16名から回答が得られた。調査項目2-1.では、15業務中14で半数以上の回答者が「知っている」と答えた。また、調査項目2-2.では、16名全員が「役立つ」と答えた。調査項目2-3.では、「スケジュール管理」が16名、「データマネジメントと症例報告書の作成支援」が13名、「モニタリングおよび監査の準備と対応、実地調査の対応」が12名であった。

【考察・結論】アンケート結果より、CRC経験は主観評価及び客観評価で共に有益と評価されたものの有益と考えられる業務は同一ではなかった。CRCが医療機関の現場で治験実施に携わり、データ作成過程を直接経験していることを更に活かし、医療現場の実情に即した無理のない治験デザインや運営方法の提案、データの背景を理解したデータマネジメントなど、幅広く医療開発業務に貢献する余地があると考えられた。

## 3-C-P-106

### 細胞治療製品の保険診療への移行に伴う体制構築とCRCの関与について

○坂口 裕美<sup>1,2</sup>、西田 朋子<sup>2</sup>、田中 智佳<sup>1,2</sup>、中屋 純子<sup>1</sup>、金谷 朗子<sup>2</sup>、家入 一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九州大学病院ARO次世代医療センター、<sup>2</sup>九州大学病院薬剤部

【目的】2019年3月にキムリア点滴静注が製造販売承認されたことを受け、九州大学病院（以下、当院）でも保険診療にてキムリア点滴静注を使用できるよう準備を開始した。キムリア点滴静注の治験は国内の限られた数施設において実施され、当院でも2015年より受託した。この治験をCRCとしてコーディネートした経験から、患者選定および患者の病状に合わせた細胞採取・調製のタイミング決定、製造枠の確保、輸注スケジュール決定等、複数部署にわたる調整や情報共有が必要であると考えられた。そこで、病院全体で新たな細胞治療を実施するための体制構築を行ったので報告する。

【方法】治験責任医師を中心とした協議により、細胞免疫治療委員会を設置した。委員会メンバーの構成は、対象疾患患者を治療する診療科、ICU、製品製造および管理に関わる部門、治験部門、医療安全管理部門、事務部門の職員とした。委員会は月に1回定期開催し、対象症例の選定やアフエーシス・輸注スケジュールの決定を主な協議事項とした。患者の病状変化等による緊急案件については、随時書面会議を開催することで協議できることとした。

【結果】2019年12月～2022年6月の間に、成人・小児合わせて58名にキムリア点滴静注の輸注を実施した。細胞採取・調製については、患者の病状を把握する各診療科の医師だけでなく製品製造に関わるスタッフが委員メンバーとして参加することで、適切なタイミングでの実施が可能となり、患者負担を軽減することができた。当院では成人の治験経験しかなかったが、小児分野においても、準備段階から詳細な情報共有を行うことができ、スムーズな治療導入が可能となった。また、キムリア点滴静注を通して構築した体制により、新たに承認されたブレヤンジ静注についても、2022年2月以降、7名の成人に輸注可能となっている。

【結論】細胞免疫治療委員会を設置することで、複数部署が関与する新たな細胞治療を円滑に実施する体制構築が可能であった。現在は血液疾患を対象とする製品が保険診療で使用されているが、今後は血液疾患以外の固形腫瘍へも対象疾患が広がることが考えられ、血液内科医・小児科医以外の治療経験がない医師も治療に関与すると予測される。そのため、細胞免疫治療委員会で安全管理のアルゴリズム作成等を行っていく必要があると考える。

## 3-C-P-107

### CRC情報交換会の試み～医師主導治験の円滑な実施・品質維持を目指した他施設とのつながり～

○竹ノ下 祥子<sup>1</sup>、榎 千尋<sup>2</sup>、佐藤 奈津衣<sup>3</sup>、深井 しのぶ<sup>4</sup>、藤田 美保<sup>1</sup>、大江 雅<sup>5</sup>、佐藤 基子<sup>6</sup>、西澤 三保子<sup>7</sup>、藤倉 美由紀<sup>8</sup>、大石 りえ<sup>9</sup>、松下 知司<sup>1</sup>、堀池 篤<sup>1</sup>

<sup>1</sup>学校法人昭和大学、<sup>2</sup>社会福祉法人三井記念病院、<sup>3</sup>東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究実施部門、<sup>4</sup>東京慈恵会医科大学附属病院治験センター、<sup>5</sup>東京都立駒込病院臨床試験科、<sup>6</sup>福島県立医科大学附属病院臨床研究センター、<sup>7</sup>弘前大学医学部附属病院臨床試験管理センター、<sup>8</sup>株式会社クリニカルサポート、<sup>9</sup>横浜市立市民病院臨床研究部

【背景】昭和大学では、当学が主導し学内に調整事務局を置く初の医師主導治験を全国14施設で実施中である。各施設の責任医師同士は他の臨床研究を共同で行うなど繋がりがあったが、各施設の臨床研究コーディネーター(CRC)はほとんど面識がなく、試験を一緒に行うのは初めてであったため、各施設と調整事務局とが相談しやすい関係を築くことは試験の質の向上に欠かせないと考えた。

【目的】定期的に顔を合わせ情報共有、意見交換する場として調整事務局プロジェクトマネージャー主催のCRC情報交換会を実施し、医師主導治験の円滑な実施に有益であったかを検証する。

【方法】オンラインにておおよそ月1回の頻度で、開催時間はCRCが参加しやすいよう30分とした。毎回自由参加とした。初回は全施設のCRCが自己紹介を行った。議題は進捗の確認、問い合わせ内容の紹介、参加施設CRCからの質問などのほか、本試験以外にもCRC同士で共有したいテーマがあれば議題とする方針で進めた。

【結果・考察】2021年9月から開始し、2022年7月末時点で計9回開催した。選択除外基準に関するQ&A、スケジュールリングでの苦労などについて、情報共有した。また、CRCから共有したいテーマとして、CRCの業務・支援範囲などについて情報交換を行った。

各施設のCRC支援範囲に関して情報交換したことで施設毎にCRCの関わり方が異なることが把握できた。また各施設からの問い合わせ内容を共有することは、プロトコルの共通理解につながり、リスクマネジメントに貢献できた。

参加施設CRCからは「エントリーのない時期でも、事例を聞くことで実際の対応が想定しやすくなった」、「起こりえるエラーやトラブルの時期・内容を予見できた」、「顔が分かったことで実際相談がしやすくなった」、「いつでも相談できる安心感につながった」、「Web開催なので気軽に参加できた」などの感想があった。

【結論】本情報交換会開催前は、名前がわかるだけの関係であったが、本情報交換会を通して、相談してもらえる関係性が構築できた。医師主導治験においては、医師だけでなく、調整事務局、CRCも自ら主体的に関係性を構築することが、医師主導治験の円滑な遂行、品質維持に繋がると考えられた。

## 3-C-P-108

### ビジネス版メタバースを一般的なWeb会議システムに併用した臨床研究コーディネーター養成研修の実施

○渡部 歌織<sup>1</sup>、永松 明美<sup>1</sup>、山田 奈央子<sup>1</sup>、北村 美朋<sup>2</sup>、高木 裕子<sup>2</sup>、末廣 貴美子<sup>1</sup>、南條 裕子<sup>1</sup>、丸山 達也<sup>1</sup>、森 豊 隆志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター、<sup>2</sup>東京大学医学部附属病院総合研修センター

#### 【目的】

東京大学医学部附属病院では2010年より臨床研究コーディネーター（CRC）の集合研修を行ってきたが、新型コロナウイルス感染症の影響により2022年度はWeb形式にて開催した。本研修では研修参加者（以下、参加者）間のコミュニケーションを通じた施設間の繋がりを構築することも重視してきたため、一般的なWeb会議システムに加えてコミュニケーションのためのバーチャル空間を用意し、その有用性を検証した。

#### 【方法】

全国の国公私立大学病院のCRC（予定者含む）78名を対象として、4日間の研修を開催した。一般的なZoomを用いた運用に加え、ビジネス版メタバースの一種であるoViceを用いたバーチャルな研修会場を予め構築し、研修期間中は参加者間の交流のため会場への出入りを自由とした。開催前には利用方法に関する案内文書を配布した上で、接続確認を兼ねた説明会を計2回実施した。また接続時の問題の有無や利用に関する質問を受け付け、トラブル等への事前対応を行った。開催中は、情報交換会と施設のバーチャル見学会をoVice上で行った。その他、昼食時には任意参加の交流会を企画・実施した。研修実施後には運用に関するアンケートを行い、参加者の評価を収集した。

#### 【結果・考察】

メタバース運用にはシステム担当者1名のトレーニングを含め、構築期間の3週間で約11時間半を要した。また総利用料は22,000円であった。

参加者対象の事前接続確認では、67名（回答率85.9%）の回答者全員が同システムの利用経験無しであった。また問合せがあったのは12件であり、マイクカメラ接続に関してが5件と最も多かった。いずれも対処方法について個別に連絡した。

参加者対象の実施後評価では、68名（回答率87.2%）によるシステムを利用した感想は、5段階評価で「良い」が36件（52.9%）と最も多かった。また操作に関しては30名（44.1%）が「やや難しい」、と回答した。システム利用については65%が肯定的であったが、操作については53%が難しさを感じており、類似システム利用経験者が増える事でさらに有用性が上がることを今後期待したい。

#### 【結論】

メタバースの構築と実施は比較的短期間かつ低コストで行う事が出来た。全員が未経験者であったため、事前の案内や説明会等のサポートを要したが、利用に関する評価は概ね良好であった。

## 3-C-P-109

### 体験型演習『医薬品評価と開発』—改訂版薬学教育モデルコアカリキュラムとの比較—

○山崎 太義<sup>1,2</sup>、滝 伊織<sup>1</sup>、肥田 典子<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門、<sup>2</sup>昭和大学臨床薬理研究所

【背景】薬学教育モデル・コア・カリキュラムに準拠した学習を通じ、学生は卒業時に、薬剤師として必要な基本的な資質を身に付けていることが求められている。コア・カリキュラムは、教育内容のガイドラインとして提示されており、各大学では特色を活かした教育を行っている。昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門は、治験・臨床研究を実施可能な医療機関内に2021年9月に新設された部門である。『医薬品評価と開発』は、薬学部5年次に在籍する全ての学生を対象に治験実施医療機関内で行う2日間の「体験型」の演習である。1日目は医薬品開発について、2日目は臨床研究について学習する。1日目は(1)医薬品開発フローの学習、(2)治験実施施設の見学のほか、(3)治験業務(CRCやCRA)の模擬体験を行う。2日目は(1)治験と臨床研究の違い、研究倫理について再確認した後、(2)スモールグループでの臨床研究の計画立案を行い、プレゼンテーションを行う。【目的】治験や臨床研究の場での体験型演習が、学生にどのような教育効果があるか、薬学教育モデル・コア・カリキュラム(令和4年度改訂版(素案))と対比し考察する。【方法】『医薬品評価と開発』演習が2024年に改訂される薬学教育モデル・コア・カリキュラム(改訂コアカリ)を網羅しているかを横断的に分析・調査した。【結果】本演習は改訂コアカリにおける、「B.社会と薬学」や「D.臨床に繋がる医療薬学」の項目を中心に横断的に教育し、臨床的疑問を持ち、研究立案できる基盤作りとなる。また、「G.薬学研究」における研究立案から計画するための能力に必要なエッセンスを習得可能である。【考察】実施医療機関で治験・臨床研究に従事する教員が、学生教育に参画し、医薬品開発や臨床研究のノウハウを教育することは全国的にも珍しい。本演習での「体験」が、卒業後臨床薬剤師として自らが臨床的疑問から研究を立案するための研究マインドの醸成に貢献すると考えられる。在学中から臨床研究についての教育を行うことは、論理的思考力が強化され、熟慮された臨床研究を計画できる薬剤師の育成につながっていくことが期待される。当部門での本演習は開始したばかりであり、より充実した演習にできるようブラッシュアップが必要である。

### 3-C-P-110

## ヒト脳脊髄液中topotecan濃度のHPLC分析法構築と髄腔内薬物投与後の排泄評価

○吉川 直樹<sup>1</sup>、山田 愛<sup>2</sup>、横田 翼<sup>1</sup>、山田 侑世<sup>1</sup>、木下 真理子<sup>2</sup>、盛武 浩<sup>2</sup>、池田 龍二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>宮崎大学医学部附属病院薬剤部、<sup>2</sup>宮崎大学医学部小児科学分野

【目的】抗悪性腫瘍薬の髄腔内投与は、髄液中の薬物濃度を高く維持し、全身性の副作用が最小化される利点を有する。しかし、脳室内薬物のクリアランスは全ての患者で一律ではない。従って、安全な抗悪性腫瘍薬の髄腔内投与のためには、局所薬物動態を評価可能な環境が必要である。髄腔内投与後の髄液中薬物濃度が評価できれば、患者ごとに適切な用法・用量での化学療法が可能となる。Topoisomerase II阻害剤topotecanは、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫などの小児腫瘍の治療に使用され、その有効性が認識されてきている。髄腔内投与後の髄液中topotecan濃度の評価は第I相臨床試験に限定され、髄液中topotecan濃度モニタリングに基づく個別化医療については未だ議論されていない。そこで本研究では、HPLCを使用した簡便かつ再現性の高い髄液中topotecan濃度測定法を開発し、その臨床応用性を確認した。

【方法】脳脊髄液中topotecan濃度を測定するためのHPLC法には、Prominence UFLCシステムおよびC18カラムを使用した。Topotecanは生理的条件下にてラクトン環が閉環したラクトン型と開環したカルボキシレート型が可逆的に平衡状態で存在する。本法では総topotecan濃度を定量するために、分析対象試料のラクトン環の状態をpH調整処理により制御した後、除蛋白処理を施した。Topotecanは蛍光検出により定量した（励起波長380 nm、発光波長520 nm）。さらに、topotecan髄腔内投与中の1歳児より脳脊髄液を採取し、本法にて脳脊髄液中topotecan濃度をモニタリングした。

【結果・考察】脳脊髄液中topotecanは試料調製時のシンプルなpH調整により、閉環型および開環型への変換が確認された。この2形態は構築した分析法により明確に分離することができ、開環型と閉環型の保持時間はそれぞれ1.3分と3.2分であった。髄液が吸収不良により停滞する患者にトポテカン髄腔内投与後、本法を用いて、投与24、48、72時間後の脳脊髄液中topotecan濃度をモニタリングした。投与24、48時間後において、投与量を反映した脳脊髄液中濃度の定量に成功した。従って本法は、髄腔内投与後のtopotecan排泄遅延を検出可能と考える。

【結論】日常的なtopotecanモニタリングを実現することで、topotecanの髄腔内投与における投与量および投与間隔の適時調整が可能となった。本研究成果は、抗悪性腫瘍薬の髄腔内投与における個別化治療法の実現に貢献するものである。



## 3-C-P-111

### アミオダロンの体内動態におよぼす血清リポタンパク質結合の影響: 生理学的薬物速度論モデル解析

○土岐 浩介<sup>1,2</sup>、橋本 直明<sup>2</sup>、本間 真人<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>筑波大学医学医療系臨床薬剤学、<sup>2</sup>筑波大学附属病院薬剤部

【目的】抗不整脈薬アミオダロン (AMD) は、血中タンパク結合率の高い薬物であり、アルブミン (ALB) だけでなく血清リポタンパク質 (LPP) にも結合して血中に存在する。我々は、低密度LPP (LDL) や超低密度LPP (VLDL) が上昇する高トリグリセリド (TG) 血症患者において、LPPへの結合型AMDが増加するため、血清中総AMD濃度 (結合型+非結合型) が高いことを明らかにした。本研究では、AMDのLPP結合率の変化が、AMDの非結合型分率や体内動態におよぼす影響を推定するため、血清LPP結合を考慮した生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いて、AMDの体内動態におよぼす血清LPP結合の影響について検討した。

【方法】PBPKモデル解析は、Simcyp Simulator V21.1 (Certara) を用いて実施した。AMDおよびその代謝物デスエチルアミオダロン (DEA) のPBPKモデルとして、血中タンパク結合においてALBへの結合のみを考慮したモデル (ALBモデル)、およびLPP (LDLとVLDL) への結合も考慮したモデル (LPPモデル) を構築し、それらの信頼性を評価した上でシミュレーションに用いた。

【結果・考察】AMDのLPP結合として、既報の血清TG値とLPP結合率の関連性をPBPKモデルに組み込んだ。構築したPBPKモデルは、既報の単回投与および繰り返し投与におけるAMDおよびDEAの血中総濃度を良好に再現できた。LPPモデルで予測されたAMD非結合型分率は、血清TG値と関連するLPP結合率の増加に伴って減少した。また、その変動係数は35.7%であり、ALBモデルの9.5%と比べて既報 (31.7%) に近いことから、LPPモデルは血清タンパク結合率の変動に基づくAMDの体内動態の変化を良好に予測すると考えられた。AMD (200 mg/day) 繰り返し投与時の定常状態トラフ血中濃度をLPPモデルで予測したところ、血中総AMD濃度は血清TGまたはALB値の増加に従って上昇したが、非結合型AMD濃度の変動はそれに対応していなかった。LPPモデルで予測した血中総濃度と非結合型濃度の相関性はALBモデルと比べて低いことから (相関係数, 0.755 vs 0.974)、高TG血症におけるAMDの血中総濃度は必ずしも非結合型濃度を反映しているとは限らず、AMDの効果/副作用との関連性の低さを説明する一因である可能性が考えられた。

【結論】AMDのPBPKモデル解析から、血清TG値の変動に伴うLPP結合率の変化がAMDの体内動態に影響をおよぼすことが確認された。

## 3-C-P-112

### 新医薬品開発における食事の影響試験：本邦承認情報に基づく試験デザインと情報提供の検討

○西田 千聡<sup>1,2</sup>、高橋 茉乃<sup>3</sup>、岡田 章<sup>1,3</sup>、永井 尚美<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>武蔵野大学薬学研究所、<sup>2</sup>MSD株式会社、<sup>3</sup>武蔵野大学薬学部

【目的】経口固形製剤の新医薬品開発では、食事がバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価することが必要である。医薬品のプロファイルや開発状況を考慮し、規制文書<sup>1-3)</sup>における基本的な考え方を踏まえて臨床開発段階で食事の影響試験が実施される。本研究では、本邦で承認された経口投与の新有効成分含有医薬品開発時に実施された食事の影響試験（FE試験）を体系的に評価し、FE試験デザインと情報提供内容について検討を行った。

【方法】2010年4月から2020年3月に承認された経口投与の新有効成分含有医薬品200品目、332試験を対象に公開されている情報から、FE試験の実施状況、試験デザイン、添付文書での情報提供を調査し、薬物プロファイルを踏まえて評価を行った。【結果・考察】薬物プロファイルと医薬品開発時のFE試験実施の要否、標準的な試験デザイン以外のFE試験が実施された事例、FE試験の結果と情報提供内容について整理した。23品目でFE試験が実施されなかった。FE試験の多くは、クロスオーバー、本邦承認用量内の単回投与で、高脂肪食摂取によるデザインであった。179品目が即放性製剤であり、原薬のBiopharmaceutics Classification System（BCS）毎にFE試験での食後/空腹時のAUC（GMR）を検討したところ、低溶解性薬（BCS2又は4）が高溶解性薬（BCS1又は3）に比べて統計学的有意に高値を示し、薬物間のばらつきも大きく、高脂肪食以外の食事条件で試験を実施している医薬品が多かった。原薬のLogP値及び分子量が大きい薬物では、食後/空腹時のAUCが特に大きく、食事条件による変動も大きかった。原薬の特性や開発時の製剤の処方変更の程度に基づき、最終製剤を用いたFE試験に替えて、開発早期に実施したFE試験の情報を利活用できる場合があると考えられること、即放性製剤では、原薬特性、製剤変更や適応疾患を考慮して、高脂肪食に加えて他の食事条件の検討も必要な場合があること等が見いだされた。【結論】本研究で得られた知見は、FE試験の実施要否・試験条件を検討して、多様な開発戦略に合わせたFE試験の計画、実施及び評価に資すると考えられた。【参考文献】1) 医薬品の臨床薬物動態試験（平成13年6月、医薬審発第796号）2) U.S.FDA. Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence studies. 2002.3) U.S.FDA. Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs. 2022.

## 3-C-P-113

### OATP1B内在性バイオマーカーCoproporphyrin Iの臨床試験への活用に関する動向

○三宅 健之、望月 達貴、江本 千恵

中外製薬株式会社医科学薬理部

【目的】 Coproporphyrin I (CP-I)は、organic anion transporting polypeptide (OATP)1B介在性の薬物間相互作用 (DDI) リスクをプローブ基質薬非併用下で評価可能とする内在性バイオマーカーとして、臨床試験での測定・解析事例が増加している。CP-Iを臨床試験にて活用するため、回収率・感度に優れた定量系、ベースライン血漿中濃度の個体間差、精緻なDDI予測のための解析手法や採血ポイントの設定について情報収集した。

【方法】 2022年6月現在Pubmedで検索可能な、臨床試験におけるCP-Iの測定事例およびOATP1B機能マーカーとしての解析事例43報を対象とし、文献情報を精査した。

【結果・考察】 CP-I濃度測定では、感度およびスループットの向上のため、固相抽出法あるいはサポート型液体抽出法によるサンプル処理後のLC-MS/MS検出が主流となっている。前処理での回収率は、固相処理前サンプルのpHをギ酸添加により下げることで改善された<sup>1)</sup>。CP-Iのベースライン血漿中濃度について、日内変動は概して小さく、民族差も認められない<sup>2)</sup>一方、OATP1B遺伝子多型<sup>3)</sup>、性別<sup>4)</sup>や腎機能障害<sup>5)</sup>によって変動することが知られている。性差の原因は生合成速度の違いとされるが、DDIの指標に生合成速度はほぼ影響しないため、DDIリスク評価に際して性差を考慮する必要はないとした報告もあった<sup>6)</sup>。生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルによるDDIリスク評価においては、CP-Iを基質としたOATP1Bのin vivo阻害定数 (Ki) をin vitro Kiの比で補正することで、DDIの予測精度が向上した<sup>7)</sup>。Cyclosporin A投与試験のPBPKモデルを用いた解析では、OATP1Bのin vivo Ki推定における複数用量データの必要性や採血ポイントの削減について検討された<sup>8)</sup>。報告されたモデルでは、CP-Iの生合成部位、肝固有クリアランスの律速段階など複数の仮定がおかれていたが、これらは血漿中・尿中CP-I濃度データのみから結論づけることは難しく<sup>6)7)</sup>、非臨床試験も含めた今後の検討が必要である。

【結論】 本発表では、感度および特異性に優れたOATP1B機能の内在性バイオマーカーであるCP-Iについて、DDI評価を鑑みた臨床試験での測定・解析に必要な情報を総括した。これらの情報をもとに、臨床における活用実績がさらに拡大していくことが期待される。

【参考文献】 (PMIDのみ記載) 1) 29749254; 2) 29777022; 3) 33650309; 4) 30528195; 5) 32705692; 6) 33289952; 7) 30175555; 8) 35421902

## 3-C-P-114

### 機械学習を用いた透析クリアランスの予測

○青山 隆彦、佐藤 温、米本 玲奈、宮本 葵、松本 宜明

日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室

【目的】血液透析(hemodialysis, HD)施行時の薬物治療では、HDによるクリアランス ( $CL_{HD}$ ) を考慮した投与計画を立案する必要がある。しかし、HD施行時の薬物体内動態に関する情報は十分でなく、 $CL_{HD}$ が未知である薬物も存在する。薬物の分子構造は必ず得られる情報であるため、構造式から $CL_{HD}$ を予測するモデルを確立することで、全ての薬物のHD施行時における投与計画の立案が可能となる。本研究では、定量的構造-薬物動態相関解析を行い、機械学習手法を用いて分子構造から $CL_{HD}$ を予測するモデル ( $CL_{HD}$ モデル) を構築した。

【方法】文献より得られた47化合物、457人の透析クリアランス値を対象とした。47化合物の2次元構造データから、ADMET Predictor 10.4 (Simulation Plus)を用い、分子構造および物理化学的性質を表す分子記述子を133種類算出した。目的変数を $CL_{HD}$ 、説明変数を血液流量、透析液流量、透析膜、分子記述子とし、RパッケージCaret ver. 6.0-92を用いてXGboost (linear model), XGboost (tree model), neural network, random forestで解析し、 $CL_{HD}$ モデルを構築した。予測精度の評価は、平均平方二乗誤差 (RMSE)、決定係数 ( $r^2$ )、平均絶対誤差 (MAE) を用いて行った。

【結果・考察】XGboost (tree model)を用いて作成した $CL_{HD}$ モデルが最も精度よく $CL_{HD}$ を予測し、RMSEは20.2 mL/min、 $r^2$ は0.884、MAEは15.1 mL/minであった。このMAEの値は $CL_{HD}$ の値に比べ小さく、XGboost (tree model)を用いた $CL_{HD}$ モデルの臨床応用が期待される。

## 3-C-P-115

### カクテル試験でのlimited sampling法によるシトクロムP450を介する相互作用評価

○三浦 基靖<sup>1</sup>、齋藤 開<sup>1</sup>、田中 紫茉莉<sup>1</sup>、柏倉 康治<sup>1</sup>、神谷 千明<sup>2</sup>、小田切 圭一<sup>2</sup>、乾 直輝<sup>2</sup>、渡邊 裕司<sup>2</sup>、並木 徳之<sup>1,3</sup>、内田 信也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>静岡県立大学薬学部実践薬学分野、<sup>2</sup>浜松医科大学医学部臨床薬理学講座、<sup>3</sup>帝京平成大学薬学部薬学科物理薬剤学ユニット

#### 【目的】

カクテル試験は、複数のシトクロムP450 (CYP)基質薬を同時投与し、複数回の採血を行い、その薬物動態を調べることでCYP活性を網羅的に評価する手法である。本研究では、被験者負担軽減を目的としたカクテル試験でのlimited sampling法によるCYP誘導及び阻害作用評価法を検討した。

#### 【方法】

本研究では既報の2つの臨床試験の結果を用いた。健常人32名を対象にCYP誘導薬 (rifampicin)及び阻害薬 (cimetidine, fluvoxamine)を前投与した後、caffeine (CYP1A2), losartan (CYP2C9), omeprazole (CYP2C19), dextromethorphan (CYP2D6) 及びmidazolam (CYP3A4)を基質薬としたカクテル試験を行った。両試験のCYP誘導薬及び阻害薬非併用群データを用いて予測モデルを作成し、CYP誘導薬又は阻害薬併用時の血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC)予測の精度 (Mean absolute error, MAE)及びバラツキ (Mean prediction error, MPE)を評価した。

#### 【結果・考察】

カクテル薬投与後各基質薬の1時点の血漿中濃度と各基質のAUCとの相関性を評価した結果、各基質薬の決定係数の平均値が最大となった1時点(投与後4時間)と高値を示した4時点(投与後2、3、4、6時間)の血漿中濃度を用いた予測モデルを構築した。CYP阻害薬併用時の全基質薬におけるMAEは、1点予測モデルでは39.5%以下、4点予測モデルでは26.2%以下であった。また阻害薬併用時のMPEの範囲は、それぞれのモデルにおいて-27.8%~21.3%、-24.8%~17.9%であった。両モデルにおけるCYP誘導薬併用時のMAEは阻害薬併用時のMAEより高値を示した。

#### 【結論】

以上の結果から、4点予測モデルに用いたカクテル薬投与後2、3、4、6時間の血漿中基質薬濃度を評価することにより、薬物併用時のAUC変動を予測し、CYP阻害作用を複数のCYPにおいて同時にスクリーニング可能であると考えられた。

## 3-C-P-116

### 薬物性肝障害リスク評価系開発を目標としたNAFLDミトコンドリア応答性の網羅的解析

○濱田 和真、水間 俊

帝京平成大学薬学部薬物動態学ユニット

【目的】非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、薬物性肝障害(DILI)の独立した宿主リスク因子である。NAFLDでは肝ミトコンドリアの機能的・分子的变化が生じ、DILI誘発薬物の多くに共通する性質として肝ミトコンドリア毒性が知られること、世界有病率25%を誇るNAFLD患者数が一層増加することを考えると、NAFLDを考慮した肝ミトコンドリア毒性評価が医薬品開発時の潜在的なDILIリスク予測に有益であると想定される。そこで本研究では、NAFLDの肝ミトコンドリアにおける薬物感受性および障害に伴いミトコンドリアから放出する分子群を網羅的に解析し、NAFLDミトコンドリア応答性に基づいた新規のDILIリスク評価系開発につながる知見を得ることを目的とした。

【方法】肥満糖尿病NAFLDモデルdb/db、非NAFLDのdb/+マウスを実験に用いた。肝ミトコンドリア画分を単離して肝毒性薬物に対する障害性を膨潤により評価し、膨潤に伴う膜障害で放出される分子に対してプロテオーム解析を実施した。さらに、同定した分子間のネットワーク解析を行い、肝ミトコンドリア毒性が起こす生物学的事象を記述した。

【結果・考察】肝毒性薬物によるミトコンドリア膨潤はdb/dbマウスで有意に強く誘発された。呼吸機能State3/State4は両群間に差は見られなかったが、プロトノフォアFCCPで誘発される最大酸素消費量は、db/dbマウスで有意に高かった。肝毒性薬物による膨潤で放出された分子のうち、2倍以上変動した分子数はdb/dbマウスで300種類以上多く、変動分子を用いたネットワーク解析から、db/dbとdb/+では肝ミトコンドリア障害で放出される分子が起こす生物学的事象、関与が高い病理学的イベント、シグナル伝達が異なり、db/dbマウスにおいてのみ肝毒性、肝細胞死のイベントが抽出された。さらに、db/dbマウスで自然免疫応答を誘導するミトコンドリアDNAの強い放出が見られた。さらに、ミトコンドリア放出分子からDILIバイオマーカー候補を絞り込んだ。

【結論】肥満糖尿病NAFLDと正常肝ではミトコンドリア膨潤の感受性および膨潤に伴い放出する分子のプロファイル、関連するイベントが異なることがわかった。本知見は正常肝では予測できない潜在的なDILIリスクの検出に寄与するものと言える。

### 3-C-P-026

---

## THE PHARMACOKINETIC PROFILES OF TWO FORMULATIONS OF DWP16001 IN HEALTHY SUBJECTS

○Yoo Hyounggyoon

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine

【目的】 DWP16001, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor is currently been developed to treat type 2 diabetes mellitus. The purpose of this study was to evaluate the pharmacokinetic (PK) profiles of two formulations of enavogliflozin; the DWP16001 tablet A and the DWP16001 tablet B. 【方法】 A randomized, open-label, single dose, 2-period, 2-treatment, 2-sequence crossover study was conducted in healthy subjects. In each period, subjects received a single oral dose of the DWP16001 tablet A or the DWP16001 tablet B (both tablets contained 0.3 mg of DWP16001). Serial blood samples were collected up to 72 hours for PK analysis. 【結果・考察】 The plasma DWP16001 concentration-time profiles of two formulations were similar. For the DWP16001 tablet B, the  $C_{max}$  and the  $AUC_{last}$  of DWP16001 were  $4.35 \pm 0.76$  (mean  $\pm$  standard deviation) mg/L and  $25.40 \pm 7.57$  h\*ng/mL, and their corresponding values for the DWP16001 tablet A were  $4.48 \pm 1.06$  mg/L and  $24.72 \pm 6.97$  h\*mg/L, respectively. The geometric mean ratios (90% confidence intervals) of the DWP16001 tablet B to the DWP16001 tablet A for  $C_{max}$  and  $AUC_{last}$  were 1.0229 (0.9765 – 1.0716) and 0.9881 (0.9542 – 1.0232), respectively, which met the bioequivalence criteria of Korean regulatory agency. 【結論】 The DWP16001 tablet B had similar PK profiles compared to a the DWP16001 tablet A. Therefore, the DWP16001 tablet B can be administered in place of the DWP16001 tablet A.

## 3-C-P-117

### 生活環境における新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)汚染状況に関する検討

○船坂 龍善<sup>1,2</sup>、太田 麻耶<sup>2</sup>、杉本 修治<sup>1</sup>

<sup>1</sup>金沢大学附属病院 先端医療開発センター、<sup>2</sup>株式会社ニジイロクリエイト

【目的】新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2019年12月に中国武漢で初めて感染陽性が報告され、その後全世界に感染拡大した。2022年となった現在でも、その終息については兆しが見えない状況である。COVID-19は感染性が高いとされ、市中感染が拡大しやすい感染症だと考えられており、普段から日常生活において感染予防に注意を払う必要がある。そこで本研究では、実際の生活環境において新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）がどのような場所に存在・残存するのか、その汚染状況について検討した。【方法】COVID-19陽性患者に同意を得たうえで、隔離状態にある患者居室の様々な部位について、水で濡らした綿棒によるふき取り検査を実施した。陽性判明日の翌日、翌々日に検査を実施し、ふき取りのあとにはその部位をエタノールにより消毒した。ふき取り検体はリアルタイムPCR法により、SARS-CoV-2を検出した。【結果・考察】COVID-19陽性患者が触れたと考えられる部位（居室机上、ドア取手、携帯電話、筆記用具、使用済みコップ、使用済みスプーン、患者手のひら、トイレ便座、トイレ水道蛇口）についてSARS-CoV-2検出の有無を確認したところ、机上をふき取った検体からのみSARS-CoV-2を検出した。机上からは、陽性判明日の3日後にもSARS-CoV-2が検出された。患者は隔離中でもマスクを絶えずしており、机で食事する際のみマスクを外したとのことであった。机上からSARS-CoV-2を検出したのはマスクを外したことに起因するものと考えられる。独りでの食事のため会話することはないのだが、単に食事するだけでもウイルスが飛散していることが示唆される。またマスクをしている状態ではウイルスはあまり飛散していないと考えられ、マスク着用のさらなる重要性も示唆された。【結論】実際の生活環境におけるSARS-CoV-2汚染の状況を検討した本研究により、マスクを外した状況下での行動、特に食事時には注意を払う必要がある可能性が示唆された。マスクを着用している状況下では触れた部位へのウイルスの付着も検出できず、外した場合には一層の注意、こまめな消毒が必要であると考えられる。



## 3-C-P-118

### ネブライザーを使用する医薬品の治験における職員暴露・院内感染予防対策

○小林 知子、宮澤 千枝、杜多 晋哉、千代田 健志、花田 隆造、生島 一平、入江 伸

医療法人相生会墨田病院

【目的】薬をエアロゾルとして標的部位に到達させるネブライザー療法は、鼻副鼻腔疾患、咽喉頭疾患、気管・気管支疾患などの治療に汎用されている。ネブライザー使用を前提とした医薬品の治験では、発生するエアロゾルによる職員への薬剤暴露が問題となる。また、COVID-19の流行下ではネブライザー使用時の飛沫核感染も懸念される。被験者及び職員の安全を確保しつつ、医薬品開発を遅滞なく進めるため、ネブライザーを使用する治験実施時の職員暴露・院内感染予防対策マニュアルを作成した。

【方法】「ナノマテリアルに対するばく露防止等のための予防法対応について」（平成21年3月31日付基発第0331013号）、「新型コロナウイルス感染症流行下におけるネブライザー療法の指針」（日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会）などの通達やガイドラインを参考に、院内感染予防を意識しつつ労働衛生の視点で対策を検討した。

【結果】労働衛生の3管理を意識したマニュアルの概要を示す。1)作業環境管理：治験薬やエアロゾルの作業環境測定は困難なので換気に力点を置いた。投薬専用スペースを確保し、局所排気装置（Free-100M）を設置した。スモークチェッカー等で気流を確認し、換気が適切になるよう努めた。2)作業管理：ガウンやゴーグル、マスク等の着用、エアロゾル発生源からの距離確保、被験者毎のネブライザー機器の準備、使用後の滅菌などの作業規程を作成した。3)健康管理：被験者、職員に対するPCR検査の実施、事前の体調・行動確認を行った。職員に対する一般定期健康診断の結果にも留意した。これらの他、衛生教育として、院内感染予防対策、治験薬の特性、健康影響の可能性、作業環境管理対策、個人用保護具使用等の事項を職員に教育した。

【考察・結論】ネブライザーで発生するエアロゾルに含まれる薬がきわめて少量で安全性に問題はないと考えられても、治験薬を投与されることに同意していない職員のばく露に対し対策を講じないことは問題がある。労働安全衛生の分野では、エアロゾルやナノマテリアルのばく露を低減させるため、呼吸用保護具や局所排気装置などの工学的対策を組み合わせた多重防護策がとられている。ウイルスや薬物分子のサイズがナノレベルであることから、労働衛生的対策は薬物ばく露の低減のみならず、院内感染予防策としても有用と考える。

## 3-C-P-119

### スマートフォンアプリを活用した新型コロナウイルス感染症におけるワクチン接種及び罹患後症状の情報収集を行う研究への取り組み

○浅野 健人<sup>1</sup>、猪川 崇輝<sup>2</sup>、大田 義弘<sup>2</sup>、忽那 賢志<sup>3</sup>

<sup>1</sup>大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 臨床研究センター、<sup>2</sup>株式会社Buzzreach、<sup>3</sup>大阪大学大学院医学系研究科 感染制御学

#### 【背景・目的】

新型コロナウイルス感染症流行下において、ワクチン接種の安全性や罹患後症状（いわゆる後遺症）においては、様々な情報が各種メディア（TV、ネットニュース、SNS等）に溢れている。正しい情報にアクセスすることは専門知識を持たない一般の方においては難しく、誤った情報に触れてしまい、正しい判断を下せない、実態を知らないケースは少なくない。また、コロナワクチン接種に関する情報に関しては、予防接種法に基づく医療機関からの副反応疑い報告に関しては集積され、その情報も公開されているが、医療機関に報告されないようなワクチン接種者からの自発的な報告が収集される仕組みはわが国には存在しない。

米国においては、ワクチン接種後のヘルスチェック及びワクチンの安全性を監視するための手段として、米国疾病管理予防センター（CDC:Centers for Disease Control and Prevention）により、V-safeというアプリケーションが開発され、ワクチン接種者による自発的な報告が収集される仕組みが設けられている。

そこで、大阪大学医学部附属病院では、株式会社Buzzreachが開発中であったCOVID-19ワクチン接種者追跡・安全性情報収集アプリ「VOICE」に注目し、共同研究契約を締結し、ワクチン接種者と新型コロナワクチンウイルス感染症の後遺症の方を対象として、アプリケーションを介して、情報集積する仕組みを構築することとした。

#### 【方法】

2022年1月に共同研究契約を締結し、具体的な研究プロジェクトの立ち上げを開始した。各研究プロトコル作成を進めると共にアプリケーションのアンケートロジックの構築なども並行して検討を行った。2022年3月～5月にかけて、倫理審査委員会の承認を得て、研究を開始した。

#### 【結果・考察】

2022年7月末時点において、ワクチン接種プロジェクトにおいては456名の登録、後遺症プロジェクトにおいては1540名の登録を得て、それぞれアンケート回答が開始された。また、後遺症プロジェクトの計画を立ち上げる段階で、自治体（豊中市）との連携も行い、研究を実施することになった。アカデミアと企業との協働の取り組みにより、新しい情報収集の仕組みが構築できたと考える。また、7月末時点では実装できていないが、リアルタイムにアンケート収集情報を公開することも検討しており、研究に参加してくれる人に寄り添った仕組みの構築も進んだ。

## 3-C-P-120

### 自然災害時の避難所に必要な薬剤を処方しドローンで供給する際に生じる諸課題

○石原 優吾<sup>1</sup>、林 宏祐<sup>1</sup>、倉成 正恵<sup>2</sup>、及川 伊知郎<sup>3</sup>、甲斐(井上) 恵<sup>1</sup>、山村 亮太<sup>4</sup>、龍田 涼佑<sup>4</sup>、柿本 晃治郎<sup>5</sup>、伊東 弘樹<sup>4</sup>、徳丸 治<sup>6</sup>、上村 尚人<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>大分大学医学部臨床薬理学講座、<sup>2</sup>大分大学医学部附属病院総合臨床研究センター、<sup>3</sup>大分大学医学部附属病院臨床薬理センター、<sup>4</sup>大分大学医学部附属病院薬剤部、<sup>5</sup>大分大学研究マネジメント機構、<sup>6</sup>大分大学福祉健康科学部

【目的】大分県は自然災害が多く、避難所における住民への医療の提供が課題である。特に高齢化の進む過疎地域では様々な慢性疾患を有する住民の避難が予測されるが、被災地が孤立すると医療チームの訪問や薬剤供給が遮断され、住民に適切な医療を提供できなくなる。医療アクセスを改善する手段として、大分県で試行されてきた僻地への遠隔診療やドローンでの薬剤輸送がある。我々は医療や物流の脆弱性から僻地と避難所の類似点に着目し、僻地医療での遠隔診療・薬剤輸送を災害時に応用することで自然災害時の避難所でも必要な薬剤を処方しドローンで供給することを目指して、想定される課題の抽出を目的とした。【方法】天ヶ瀬温泉街避難訓練での住民からの聞き取り、過去の実証事業に携わった医師・企業からの聞き取りを行なった。【結果・考察】訓練に参加した住民から、病歴や内服薬について災害時に明確に説明できないだろうとの声が多かった。また、被災という特殊な状況での不眠や不安、避難所の住環境による体調不良への懸念が聞かれた。遠隔診療に関わった医師からは、身体診察等ができず新規の体調不良への対処が難しいとの意見があった。また、臨時の医師が対応する場合やカルテを参照できない状況では、患者背景や詳細な病歴の把握が困難との声もあった。ドローン事業に携わった企業から、ドローンの飛行には法に則った安全な経路と自治体や地権者からの許可が必要で、運用まで時間がかかると指摘された。また、飛行条件として安定した無線通信も挙げられた。これらの課題は、薬剤の処方と供給とに大別される。遠隔診療は処方の必要性を判断する手段となり得るが、災害時は問診のみでの詳細な病歴や服薬状況の確認に限界がある。医療者が患者情報を共有するため、カルテのクラウド化も含めた遠隔診療システムが望まれる。避難所までのドローンの経路を発災後に確保することは現実的でなく、飛行経路は平時から設定する必要がある。技術的な限界として、災害による通信の不安定化が考慮される。今後はこれらの課題を踏まえ、自然災害時の避難所で必要な薬剤の処方とドローンでの供給を目指した実証的研究を行う。【結論】自然災害時の避難所に必要な薬剤を処方しドローンで供給する際に生じる課題として、処方では遠隔診療システムも含む患者情報管理システムの不備が、供給ではドローンの法的規制および技術的制約が抽出された。

## 3-C-P-121

### 精神科患者さんのための服薬支援ツール開発に向けた医療者・患者のニーズ調査

○滝 伊織<sup>1</sup>、山崎 太義<sup>1</sup>、安藤 睦実<sup>1,2</sup>、雁谷 有紗<sup>1</sup>、熊坂 瞳美<sup>1</sup>、大津 実祐<sup>1</sup>、大塚 幸夢希<sup>1</sup>、永井 努<sup>2</sup>、黒沢 雅弘<sup>2</sup>、肥田 典子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>昭和大学薬学部臨床薬学講座臨床研究開発学部門、<sup>2</sup>昭和大学薬学部病院薬剤学講座

【背景】電子版お薬手帳とは、患者の所有するスマートフォンなどに薬剤情報を保管するもので、紙のお薬手帳と同様の活用を目的とされている。各社よりスマートフォン向けのお薬手帳アプリ（以下、電子版お薬手帳）がリリースされており、患者の視点ではどのアプリがよいか選ぶことが困難であり、利用率が低い。そこで、より有用な電子版お薬手帳の開発と利用率の向上に向け、まずは本研究施設に併設する精神科病院の患者及び医療者に焦点を当ててお薬手帳へのニーズを明らかにすることとした。

【目的】本研究は、精神科患者の服薬支援ツールにおける医療者側と患者側のニーズを明らかにすることを目的とする。

【方法】医療者および患者を対象にアンケートを作成した。本研究への参加に同意を得た者からアンケートの回答を得た。

【結果・考察】アンケートの回収ができた医療者95名、患者198名を対象として集計を行った。その結果、患者の84%が紙のお薬手帳を使用していた。理由として「もらったから」「電子版を知らない」といった意見が多く挙げられた。また現在紙のお薬手帳を使用しているあるいはお薬手帳自体を使用していない患者の70%以上が電子版お薬手帳を「知らない」と回答したことより、電子版ではなく紙のお薬手帳を使用している理由として、存在を知らないことが理由の一つと考えられた。また、患者側の62%はお薬手帳を「90%以上持参している」と回答したのに対し、医療者側は患者の持参率として「90%以上」と回答した人はわずか8%だった。お薬手帳を活用できていないと感じる理由として医療者・患者ともに「提示しない・されない」が最も多く、その活用についても問題点が浮き彫りとなった。電子版お薬手帳のメリットとして、医療者側は「長期間の情報管理」が最も多く、患者側は「持参率の向上」が最も多かった一方、デメリットとしては、共通して「スマホが必須である」「電源が切れる恐れ」が多かった。電子版お薬手帳は媒体の電源が切れると閲覧できないことや、精神科ならではの理由として、入院時にスマートフォンが持ち込み不可であることが挙げられた。

【結論】患者と医療者の双方が情報共有しやすいシステムや媒体についての検討、診療科によって特徴的な機能を検討していく必要がある。

## 3-C-P-122

### 「節薬バッグ運動」を介した高血圧患者の服薬アドヒアランス不良に影響を及ぼす要因の解析

○井上 将志<sup>1</sup>、立麻 香帆<sup>1</sup>、濱野 明子<sup>2</sup>、浅尾 一夫<sup>2</sup>、赤嶺 裕之<sup>3</sup>、阿部 みどり<sup>3</sup>、木原 太郎<sup>4</sup>、田中 泰三<sup>4</sup>、川尻 雄大<sup>1</sup>、小林 大介<sup>1</sup>、島添 隆雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院薬学研究院臨床育薬学分野、<sup>2</sup>一般社団法人墨田区薬剤師会、<sup>3</sup>公益社団法人大分市薬剤師会、<sup>4</sup>一般社団法人福岡市薬剤師会

【目的】日本の高血圧患者は2017年において993万7千人であり、心疾患や脳血管疾患の最大の危険因子である。九州大学大学院薬学研究院・臨床育薬学分野では、一般社団法人福岡市薬剤師会と共同で、2012年より「節薬バッグ運動」を開始した。この運動は医療費削減、薬剤適正使用、服薬アドヒアランス向上に寄与することを目的としており、2017年から一般社団法人墨田区薬剤師会（墨田区薬）、さらに2018年から公益社団法人大分市薬剤師会（大分市薬）に拡大して展開している。今回は、2017年から2021年に収集したデータを用いて、高血圧患者の服薬アドヒアランスに及ぼす要因について明らかにすることを目的とした。

【方法】墨田区薬、大分市薬の会員薬局において「節薬バッグ」を配布し、本運動に賛同を得た全外来患者のうち、降圧薬が処方されている患者949名を対象とし解析を行った。残薬確認は患者が持参したすべての薬剤について薬剤師が対面で行い、処方医の了承を得た上で残薬調整を行った。処方箋コピーを収集し、患者データ及び処方箋データについて集計を行った。服薬アドヒアランスの評価指標として処方削減率（PRR：Prescription Reduction Ratio）を用い、 $PRR > 0.2$ を服薬アドヒアランス不良とした。またアドヒアランス不良群と良好群に分け、アドヒアランス不良を陽性としたロジスティック回帰分析を行った。解析結果としてオッズ比（OR）を算出し、予想精度は95%信頼区間（95%CI）により評価した。本研究は、九州大学医系地区部局倫理審査委員会の承認を得て行った。

【結果・考察】対象患者が服用していた1,647件の薬剤のうち、479件（29.1%）がアドヒアランス不良であった。多重ロジスティック解析の結果、服用回数として、「1日1回」と比較して「1日3回」（OR, 5.09; 95%CI, 1.51-17.13）は有意なアドヒアランス不良要因であった。また「ARBの処方」と比較して「 $\beta$ 遮断薬の処方」（OR, 1.44; 95%CI, 1.02-2.03）は有意なアドヒアランス不良要因であり、この2項目は降圧薬のアドヒアランス不良に関わる因子であることが明らかとなった。服用回数が多いことがアドヒアランス不良の要因であることはこれまでにも報告が多くされており、用法の検討をする必要があると考えられる。

【結論】降圧薬の用法や効果・効能の違いを考慮した上での薬剤変更を検討することにより、服薬アドヒアランス向上に結びつけることが必要である。

## 3-C-P-123

### 免疫関連有害事象対策に関連したチェックシートの記載内容の実態調査及び有用性評価に関する検討

○石原 ののこ<sup>1</sup>、山下 修司<sup>2</sup>、清木 静乃<sup>2</sup>、筒井 啓登<sup>2</sup>、甲斐 絢子<sup>1</sup>、林 秀樹<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>岐阜薬科大学 在宅チーム医療薬学寄付講座、<sup>2</sup>岐阜薬科大学 地域医療実践薬学研究室、<sup>3</sup>岐阜薬科大学 地域医療薬学寄付講座

【目的】免疫関連有害事象(irAE)は、一般に免疫チェックポイント阻害剤(ICI)の投与により生じる有害事象である。がん免疫療法のガイドラインによれば、「irAEに対するマネジメントの原則は、irAEを早期に認識し、重篤度に応じた適切な免疫抑制療法を行うこと」とあるが、irAEは発現時期や重篤度等の予測が難しい現状がある。このため、ICIが投与された患者及びその家族等にirAEの早期発見及び受診を促すためirAEの初期症状が記載されたチェックシート(以下、チェックシート)が存在する。しかし、チェックシートの項目や書式は作成する機関ごとに異なり必ずしも統一されていない。そこで、本研究ではチェックシートの記載内容に関する実態を調査し、また報告された有害事象件数及び重篤度と比較することでチェックシートの有用性を評価することを目的とした。【方法】医療機関又は製薬企業のウェブサイト上で公表されているチェックシートを用いて、記載されているチェック項目(以下、チェック項目)をICH国際医学用語集(MedDRA)の器官別大分類(SOC分類)に準じて集計した。また、医薬品副作用データベース(JADER)より、2016から2020年のニボルマブの有害事象件数及び重篤度を抽出し、SOC分類ごとに集計した。チェック項目と有害事象件数の関係をSpearmanの順位相関係数にて推定した。さらに、SOC分類ごとに有害事象件数と重篤度の関係についてモザイクプロットを作成し、可視化した。チェック項目と有害事象件数との相関係数及び作成したモザイクプロットからチェックシートの有用性を検討し、新たにチェックシートへの記載が推奨されるチェック項目を挙げた。【結果・考察】本調査では、チェックシートは33件抽出された。チェック項目と有害事象件数との相関係数は0.796であり、両者には一定の相関があることが示唆された。また作成したモザイクプロットより、チェックシートに優先的に記載することが推奨されるチェック項目はSOC分類にて「呼吸器、胸郭および縦郭障害」、新たに追記することが推奨されるチェック項目は、SOC分類にて「感染症および寄生虫症」であると考えられた。【結論】現在活用されているirAEの予防、早期発見のためのチェックシートは、有害事象件数及び重篤度に関する実態に即しており、有用であると考えられる。

## 3-C-P-124

### 吸入剤における後発医薬品への切り替えに関する要因分析

○福澤 和輝<sup>1</sup>、堀江 義治<sup>2</sup>、領家 美奈<sup>3</sup>

<sup>1</sup>筑波大学人文社会ビジネス科学学術院国際経営プロフェッショナル専攻、<sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科環境医学、<sup>3</sup>筑波大学ビジネスサイエンス系

【目的】本邦では2019年に初めて吸入剤の後発医薬品が上市された。吸入剤は他の剤形と異なり、その安全性・有効性が製剤やデバイス、患者の服薬行動によって決まるため、先発医薬品と互換性及び代替性のある後発医薬品の開発は困難であると言われている。また、吸入剤の切り替えによってアドヒアランスが低下し、疾病管理に悪影響を及ぼす可能性があるという懸念もある。このような背景がある吸入剤の後発医薬品への切り替えに関する研究はまだ報告がないため、本研究では、レセプトデータを用いて、切り替え要因について検討を行った。

【方法】インテージ株式会社が提供しているCross Factデータベース（データ期間：2014年7月1日～2021年6月30日）を用いて検討を行った。対象疾患は喘息とし、ICD10コードのJ45（喘息）及びJ46（喘息発作重積状態）で定義した。解析手法として、ロジスティック回帰分析を用いた。目的変数には、後発医薬品の上市後1年間の間に後発医薬品へ切り替えた患者をイベントありと定義した「切替率」を用い、説明変数には、収集された患者情報である年齢や性別、対象医薬品の服用歴、病床数や病院の種類といった受診医療機関の特徴など後発医薬品への切り替えに影響を与える因子を設定した。また、後発医薬品へ切り替えた患者集団の中で、再度先発医薬品に切り替えた集団についても同様の検討を行った。

【結果・考察】解析対象患者の背景は、平均年齢46.1歳、対象医薬品の平均服用期間2.2年、後発医薬品上市日から後発医薬品に切り替えた日までの平均日数は169日、再度先発医薬品を服用するまでの平均日数は114日であった。ロジスティック回帰分析の結果、年齢及び対象医薬品の服用期間が切替率に影響があることが認められた。高齢になることにより、後発医薬品の上市後も先発医薬品を服用し続ける患者の割合が有意に上昇する結果が得られた。また、対象医薬品の服用期間が長い程、先発医薬品を服用し続ける患者の割合が有意に上昇した。これらの結果から、高齢化、又は対象医薬品の服用期間が長期化すると、後発医薬品への切り替えに慎重になる傾向が示唆された。この理由として、吸入剤は一般的に吸入方法の習得が難しいため、後発医薬品の吸入方法を新たに習得することを躊躇することが考えられた。

【結論】本研究により吸入剤の後発医薬品への切り替え要因に年齢、服用期間の長さが関係する事が示唆された。

## 3-C-P-125

### ヨウ素<sup>131</sup>I-Radioimmunotherapyにおける甲状腺ブロックとしてヨウ化カリウムとリオチロニンナトリウムを使用した経験

○古内 容子<sup>1,2</sup>、大堀 裕太<sup>1</sup>、佐野 秀樹<sup>3</sup>、大江 敬太郎<sup>2</sup>、黒田 純子<sup>2</sup>、菅原 茂耕<sup>4</sup>、志賀 哲<sup>4</sup>、織内 昇<sup>4</sup>、稲野 彰洋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福島県立医科大学附属病院臨床研究センター、<sup>2</sup>福島県立医科大学附属病院薬剤部、<sup>3</sup>福島県立医科大学附属病院小児腫瘍内科、<sup>4</sup>福島県立医科大学附属病院核医学科

#### 【目的】

Radioimmunotherapy (RIT) は、抗体を担体とした放射線の内照射療法である。治療核種にヨウ素<sup>131</sup>I (<sup>131</sup>I) が選択された場合、抗体から離脱した放射性ヨウ素は甲状腺に取り込まれやすくなる。甲状腺が治療標的でない場合は、放射性ヨウ素の甲状腺取込阻害が支持療法として重要になる。特に小児期の甲状腺は放射線感受性が高いとされており、RIT後、晩発性の甲状腺機能低下症に注意を払う必要がある。<sup>131</sup>I-メタヨードベンジルグアニジンを用いた小児神経芽腫治療が普及している欧州では甲状腺ブロックの目安が学会より示されている。放射線災害時のヨウ素服用量については、原子力規制庁、FDA、WHOよりガイダンスが発出されている。一方で<sup>131</sup>I-RITにおけるブロックの方法は定まっていない。今般、小児を対象とした<sup>131</sup>I-RITの臨床試験を通じてブロックに関する知見を得たため報告する。

#### 【方法】

ブロックに使用する薬剤と投与期間について、ヨウ化カリウム (KI) とリオチロニンナトリウムを<sup>131</sup>I投与7日前から投与14日後まで投与することが、プロトコル指示となっていた。KI用量は各地域のルールに従うことになっており、1日50mg経口投与を行うこととした。

#### 【結果】

ブロック薬剤の服薬率は100%を維持できた。複数回の<sup>131</sup>I投与の結果、4週間の連続投与となった。治療量<sup>131</sup>Iの投与時点で、TSH、FT4は低値を維持し、FT3は基準値内を保っていた。治療量<sup>131</sup>I投与後48時間の画像所見において、甲状腺への<sup>131</sup>I取込は認められなかった。また、ブロックに伴う有害事象は確認されなかった。ブロック終了後、FT3、FT4、TSHは基準値内に回復した。

#### 【結論】

画像上、甲状腺への<sup>131</sup>I取込が認められなかったことから、ブロックは奏効していたと考えることができる。甲状腺機能低下症の発症抑制が達成できているかは、追加の観察が必要である。放射線防護のためのKI服用は、複数週にわたる連続服用を想定したものではない。他の<sup>131</sup>I-RITを含めて、安全かつ十分な甲状腺ブロックについて、投与量や投与期間、ブロック効果のモニタリング方法など、情報集積が必要である。



## 3-C-P-126

### グルタミン酸の薬剤性腸炎に対する保護作用

○上南 静佳<sup>1</sup>、羽田 真唯<sup>2</sup>、天ヶ瀬 紀久子<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>立命館大学大学院薬学研究科病態薬理学研究室、<sup>2</sup>立命館大学薬学部病態薬理学研究室

【目的】抗がん剤の一種である5-フルオロウラシル(5-FU)は、高頻度の下痢を伴う腸炎を誘発し、患者の著しいQOL低下を引き起こす。5-FUによる腸炎の病態には細胞増殖抑制作用やアポトーシス、腸内細菌叢の変化などが報告されているが、予防・治療法の確立には至っていない。近年、アミノ酸による種々の消化管障害に対する有用性が報告されている。グルタミン酸は、食事に含まれるタンパク質中に最も多く含まれ、消化管粘膜局所における機能調節・維持に関与する非必須アミノ酸である。本研究は、グルタミン酸の5-FU誘起小腸炎に対する保護効果を検証し、新たな予防・治療のターゲットを提案することを目的としている。

【方法】雄性C57BL/6Nマウスに5-FUを1日1回連続投与することで5-FU誘起腸炎モデルを作製した。グルタミン酸は5-FU投与開始7日前から1日2回投与を行い、5-FU投与期間中、体重および糞便の状態を経日的に測定した。5-FU最終投与24時間後に回腸組織を摘出し、組織学的および免疫組織学的評価を行った。また、上皮バリア機能については、4kDa FITC標識デキストラン(FD-4)を用いた腸管粘膜透過性試験およびラット小腸上皮細胞株を用いた経上皮電気抵抗値(TEER)測定により検討した。

【結果・考察】5-FUの連続投与により、体重減少および下痢の増悪が観察された。また、5-FUはクリプト構造の破壊により絨毛丈を著しく短縮し、増殖細胞の減少とアポトーシス細胞の増加、腸透過性の上昇をもたらした。グルタミン酸の7日間前投与は、5-FUによる体重減少には有意な影響を与えなかった。一方で、5-FUによる下痢の増悪、小腸絨毛の短縮、増殖細胞の減少およびアポトーシス誘導に対してグルタミン酸は保護効果を示した。また、FD-4の血中への移行は5-FUにより有意に増加したが、グルタミン酸は有意な影響を与えなかったものの、回腸組織へのFD-4の浸潤を軽減していた。TEER測定の結果から、5-FU処置がバリア機能を低下させるのに対して、グルタミン酸前処置は高い上皮バリア機能を維持していることが明らかであった。これらのことから、グルタミン酸は5-FUによるバリア機能破綻に対して主に小腸における保護作用を有することが考えられた。

【結論】グルタミン酸は、5-FU誘起小腸炎に対して保護作用を示すことが示唆された。

## 3-C-P-127

### 壺造り黒酢の非アルコール性脂肪性肝疾患に及ぼす効果

○柴山 良彦<sup>1</sup>、藤井 暁<sup>2</sup>

<sup>1</sup>北海道医療大学薬学部薬剤学講座(製剤学)、<sup>2</sup>坂元醸造株式会社

【目的】非アルコール性脂肪性肝疾患 (Nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)は有病率の高い肝疾患であり、NAFLDの1~2割は、肝硬変や肝がんの原因となる非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) に進行する。NAFLDの有効な治療法は確立されておらず、その発症を防ぎ、治療法や診断方法の開発が急がれている。壺造り黒酢は調味料として専ら使用されてきたが、近年では機能性食品の一つとして広く認知されている。黒酢の効果として「血圧を下げる」「脂質異常症を改善する」などのさまざまな有効性が示唆されている。本研究では黒酢濃縮液がNAFLDに及ぼす影響についてマウスを用いて検討した。【方法】黒酢濃縮液を含む高脂肪・糖質食 (HFD: High Fat Diet) を自由摂食下で飼育し、その対照群としてHFDのみと標準飼料 (SD: Standard Diet) 群における脂肪肝への影響を60週間飼育したマウスで評価した。また、HFDがマイクロRNA (miR) に及ぼす影響を検討するため、miRの発現量の変化を評価した。【結果】HFDを摂取させた群では、飼育10週後から肝臓に脂肪沈着が、25週後には脂肪肝が、60週後にはHFD群において過形成の発生率が上昇すること、BV群ではその発生率が抑制されることが認められた。HFD群に発生した過形成領域とBV群におけるmiR発現を比較するとmmu-miR-127、mmu-miR-485などのmiR発現がBV群で低下していることが認められた。HFDによるmiR発現の変化を50週飼育したマウスで評価したところHFDによりmmu-miR-127、-485は肝臓、血漿で発現が上昇していた。HFDによりHistone acetyltransferase (HAT) 活性が亢進することが認められ、miR発現が上昇したDNAの上流についてChipアッセイで分析したところHFDによりH3K27Acレベルが亢進する領域があることが示唆された。【考察】HFDによりmiR発現が変化すること、HFDにより肝臓に過形成が形成され、BV摂取によりmiR発現上昇が抑制されることが示唆された。HFDによりHAT活性が亢進することが認められ、HFDはヒストン修飾を変化させることでmiR発現を変化させる可能性が示唆された。またHFDによる過形成の発生する以前にもmmu-miR-127、-485は肝臓、血漿で発現が上昇しており、HFDに伴う肝病変のバイオマーカーとして利用できる可能性が示唆された。【結論】HFDは肝臓に脂肪肝、過形成を発生させ、BVはmiRの発現を変化させる可能性が示唆された。

## 3-C-P-128

### ジヒドロミリセチンは肝細胞癌由来細胞株HuH-7のSuperoxide dismutase (SOD) 1を増加させる

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

聖マリアンナ医科大学薬理学

【目的】フリーラジカルの過剰産生によって引き起こされる酸化ストレスは、癌を含む多くの慢性疾患の発症に影響する<sup>1</sup>。また、Superoxide dismutase (SOD)は酸化ストレス応答だけでなく、成長制御、腫瘍抑制及び促進機能に寄与し様々な疾患に関連すると報告されている<sup>2,3</sup>。ケンポナシなどの植物に多く含まれるジヒドロミリセチン(DHM)は、フリーラジカル除去作用を持つポリフェノールの一種であり、近年では、肝細胞癌(HCC)を含む様々な癌細胞で抗腫瘍作用の可能性が期待されている<sup>4-6</sup>。本研究では、DHMと柑橘類に多く含まれる抗酸化作用を示すフラボノイドのヘスペリジン(HSP)のフリーラジカル除去作用の強さを比較検討し、さらに、DHMが肝細胞癌由来細胞株HuH-7のSOD1およびSOD2の発現に与える影響を検討した。

【方法】DHMとHSPのラジカル補足活性は、DPPH法で測定した。DHMとHSPのサンプルは、50%エタノールで0, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mMで調製した。最終濃度200  $\mu$ M DPPHと混合し、室温暗所で20分間反応させた。さらに、HuH-7細胞にDHM (0-100  $\mu$ M)を添加し、72時間培養した。SOD1およびSOD2タンパク質発現量は、ウェスタンブロット法で分析した。

【結果と考察】DHM ( $EC_{50}$ : 0.24 mM)は、DPPHラジカル補足活性において柑橘系フラボノイドのHSP ( $EC_{50}$ : 2.86 mM)に対し約12倍強く、HSPよりも強力な抗酸化作用を示した。さらに、HuH-7のSOD1のタンパク質発現量はDHMの添加により増加した。一方で、SOD2のタンパク質発現量への変化はなかった。DHMは、直接的な抗酸化作用だけでなく、SOD1を誘導し生体内の酵素を介した抗酸化作用も示唆された。しかし、SOD1の減少は抗がん効果にもつながることも報告されており、DHMによる肝細胞癌に対するSOD1の発現量の増加が、抗腫瘍作用にどのような影響を与えるのかは検討中である<sup>7</sup>。

【結論】DHMの抗酸化作用は、高いフリーラジカルの消去能をもつだけでなく、HuH-7のSOD1を増加させ、HCCの腫瘍形成に影響を与えている可能性がある。

#### 【参考文献】

1. Prasad, S et al, 2020, Antioxidants 9: 72.
2. Xu J et al., 2022, Antioxidants. 11: 427.
3. Kim YS et al., 2017, Antioxidants. 6: 86.
4. Li X, Liu J et al., 2016, Molecules. 21: 604.
5. Chen L et al., 2020, J Cancer. 11: 5689-5699.
6. Fan KJ, et al., 2017, Mol Med Rep. 16: 9758-9762.
7. Wang X et al., 2021, Nat Commun. 12: 2259.

### 3-C-P-129

## 肝細胞癌に対する5-フルオロウラシルと血管作動性ペプチド(VIP)併用効果に関する検討

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

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学薬理学、<sup>2</sup>はら内科・消化器内科クリニック

【目的】神経ペプチドの血管作動性腸管ペプチド (Vasoactive intestinal peptide) は様々ながん細胞に対し抗腫瘍作用を持つことが報告されている。我々は肝細胞癌細胞株を用いたin vitro研究において、VIP (血中の生理的濃度10-10M) が、VIPの受容体 (VPAC) を介してcAMP-binding responsive element (CREB)のリン酸化を抑制しアポトーシスを誘導することで抗腫瘍作用を示すことを報告した。神経ペプチドは生体内生理活性物質であるが、治療のターゲットとして注目されており、抗がん薬と併用することで抗がん薬の副作用を軽減できるのではないかと考えた。5-フルオロウラシル (5-FU) は肝細胞癌に対し動注化学療法で使用する抗がん薬である。本研究では、肝細胞癌 (HCC) において5-FUとVIPを併用することで抗腫瘍作用に影響を与えるかを明らかにすることを目的とした。【方法】HCC細胞株 Huh7に5-FU, 1~20  $\mu$  MとVIP (10-10M) をそれぞれ単独または両者を同時に添加して培養後、細胞増殖反応をMTS法にて測定した。アポトーシスはヒストンDNAの断片化をELISAで検討した。各種アポトーシス関連蛋白の発現はウエスタンブロット法で評価した【結果・考察】5-FUを添加した48時間後の細胞増殖反応は、非添加群の100%に対し1  $\mu$  M添加群が60.6% 10  $\mu$  M添加群が57%と抑制された。VIP 10-10 Mと5-FU 1  $\mu$  Mを同時投与すると55.8%とさらに抑制された。アポトーシスは非添加群の100%に対し、5-FU 1  $\mu$  M添加群が106%, 5  $\mu$  M添加群125%, 10  $\mu$  M添加群130%と用量相関性に増加した。VIP単独添加群では138%でVIP+5-FU 1  $\mu$  M併用群は159%とさらに増加した。【結論】以上の結果より、5-FUとVIPを併用することで抗腫瘍効果が増加することが示唆され、今後、5-FUの投与量を軽減した治療戦略になるかもしれないと考えた。

### 3-C-P-130

## ヒト難治性乳がん細胞を対象としたマイクロ電流刺激の抗腫瘍効果に関する研究

○谷原 智仁、荻野 敬史、吉田 優哉、松永 直哉、小柳 悟、大戸 茂弘

九州大学大学院薬学府薬物動態学

【目的】乳がんは女性の年間罹患者数が最も多いがん種であり、現代においても未だに罹患者数・死亡者数は増加の一途を辿っている。この大きな原因は既存の治療薬に対して高い抵抗性を有するトリプルネガティブ乳がん (Triple Negative Breast Cancer; TNBC) の存在であり、TNBCに対する有効な治療法の開発が望まれている。一方、創傷治癒や疼痛緩和に頻用される外部デバイスを用いた微弱電流刺激は様々な細胞内シグナル応答に影響を与えることが示唆されている。しかしその詳しい機序やがん細胞への影響は未解明な点が多く、がん治療への応用はなされていない。そこで本研究は微弱電流刺激 (Microcurrent stimulation; MCS) がTNBCに与える影響を解析するとともに、マイクロ電流刺激を用いた新規TNBC治療法の確立を目指した。【方法】担癌モデルマウス作製には5週齢BALB/c雌性ヌードマウスを用い、MCSにはES-530およびPALS Electrodeを用いた。mRNA発現量はリアルタイムRT-PCR法、タンパク発現量はWestern Blotにより測定した。また、アポトーシス細胞数の測定にはFACSを用いた。【結果・考察】ヒト正常乳腺細胞および乳癌細胞株に対してMCSを行い、細胞生存率への影響を評価した。その結果、乳癌細胞株においてのみMCSによって生存率が低下した。この原因を探索したところ、MCSが癌細胞特異的に、細胞内金属イオン濃度の増加に伴うアポトーシスを誘導することが示唆された。また、ヒトTNBC細胞株MDA-MB-231は化学療法に対する抵抗性を有し、特に5-FU感受性が低いことが報告されている。そこでMDA-MB-231に対してMCSを行ったところ、5-FU抵抗性が改善し、通常5-FUが殺細胞効果を示さない濃度においてもアポトーシスを誘導することが明らかになった。さらに、MDA-MB-231を移植した担癌モデルマウスを作製し、MCSと5-FU投与を行った結果、それぞれ単独処置では有意な抗腫瘍効果は認められなかったにもかかわらず、両処置の併用によって極めて高い抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。【結論】以上の結果から、MCSがヒトTNBC細胞で癌細胞選択的なアポトーシス誘導効果を有すること、および5-FU感受性を改善し、5-FUの抗腫瘍効果を増強することが明らかとなった。今後、これらの技術を応用し、既存治療に変わる、または既存治療による負担を軽減し得る新たなTNBC治療の創出へと応用したい。

## 4-C-P-131

### 掌蹠膿疱症 (PPP) を対象とする治験における患者と担当医師の参加経験の向上を目指すー治験シミュレーションを通して

○八木 伸高<sup>1</sup>、Trigos David<sup>2</sup>、Pinter Andreas<sup>3</sup>、Boisvert-Huneault Christian<sup>4</sup>、小林 里実<sup>5</sup>、Bell Stacie<sup>6</sup>、Gloede Tristan<sup>7</sup>、Brunette Steven<sup>7</sup>、Datsenko Yakov<sup>8</sup>、Baehner Frank<sup>9</sup>、van de Kerkhoff Peter<sup>10</sup>

<sup>1</sup>日本ベーリンガーインゲルハイム、<sup>2</sup>European Umbrella Federation for Psoriasis Associations、<sup>3</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Clinic Frankfurt am Main、<sup>4</sup>Canadian Association of Psoriasis Patients、<sup>5</sup>社会福祉法人 聖母会 聖母病院、<sup>6</sup>National Psoriasis Foundation、<sup>7</sup>Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.、<sup>8</sup>Boehringer Ingelheim International GmbH, Biberach、<sup>9</sup>Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim、<sup>10</sup>Department of Dermatology, Radboud University

【目的】 治験への参加は、患者と治験担当医師にとって課題を伴うことがある。治験シミュレーションは、治験の主な課題を事前に理解しその改善を検討することで、将来実施する治験のデザイン及びアウトカムを向上できる取り組みである。本研究の目的は、(1) 掌蹠膿疱症 (PPP) 患者を対象とする第3相試験のためのシミュレーションから得られた重要な知見とその利点を報告し、将来の治験のデザインと実施手順を最適化すること、(2) 他の適応疾患や治療領域の治験にも適用可能な試験デザインの方法について見識を得ること、(3) 患者と医師と一緒に、希少かつQOL障害の大きい皮膚疾患の臨床試験の評価に参加することであった。

【方法】 PPP患者を対象とした第3相試験に対し、次の3つのステージで構成するシミュレーションを実施した：(i) 在宅での課題（治験資料のレビューと患者報告アウトカム質問票への記入など）、(ii) オンラインによる仮想の治験来院（患者と医師の対話など）、(iii) オンラインによる振り返りインタビュー（患者、医師双方に実施）。患者アドバイザリーボード会議をオンラインで開催し、シミュレーションのまとめと結果の解釈を行った。

【結果・考察】 日本、米国、欧州から患者9名がステージi~iiiに参加し、患者代表者14名とシミュレーションに協力した医師がアドバイザリーボードに参加した。ステージii~iiiでは、参加者に半構造化面接法による聞き取りを行い、参加者からの質問や提案を受けることができた。参加者の懸念は、プラセボ投与を受けること、使用中の薬を中止することや治験終了後に治験薬の投与を受けられないことであり、患者と医師双方からオープンラベル延長試験を設定することが望まれた。治験薬については、安全性、有効性、臨床上の投与経験が限られていることが治験への参加を検討する上で重要であると指摘された。また、治験実施施設への来院時ならびに治験参加全般にかかる時間を減らすためには、予定されている来院数とその所要時間を再考すべきであることが示された。来院時の移動のサポートや金銭的補償についての提案もなされた。

【結論】 以上の見解に基づき、患者と治験担当医師に焦点を当てた改善を行うことで、臨床試験デザイン (PPPのみならず他の適応疾患にも適用可能) を向上させ、治験の参加経験を最適化することが可能であると考えられる。

## 4-C-P-132

### Risk Based Monitoring実施を目指した臨床研究実施プロセスにおけるエラー発生状況の分析と考察

○小澤 優香、穂刈 敏史、林 美海子、小林 香織、高木 佳子、井上 史朗、山浦 麻貴、松本 和彦  
信州大学医学部附属病院臨床研究支援センター

#### 【目的】

近年、臨床研究のモニタリングではRisk Based Monitoring（以下、RBM）が推奨されており、全ての項目に対して画一的に確認するのではなく重点的なモニタリングが求められている。一般的にRBMでは各リスクに対して重要度、発生頻度、検出可能性で点数をつけるが、発生頻度については各担当者の経験的な感覚でしか論じられていないのが現状である。そこで実際にどのようなプロセスでエラーが多く発生しているかを検討した。

#### 【方法】

信州大学医学部附属病院臨床研究支援センターでモニタリング実施支援を行った研究のうち、単施設で実施した参加被験者数51症例の介入研究（以下、本研究）を対象とした。本研究では全症例、全観察項目に対してモニタリングを実施し、挙げられたクエリを観察項目およびプロセスで分類して件数を集計した。さらにエラー発生頻度の高いプロセスに対してその要因を検討した。

#### 【結果・考察】

モニタリングの実施により挙げられたクエリを観察項目およびプロセスで分類したところ、エラー発生数が多い順に、併用薬のEDC入力16件、画像検査の評価手順15件、血圧のカルテ記載10件、臨床検査のオーダー8件となった。これらは三種の要因に分類されると考えた。(1) 併用薬はEDCの入力者が必要な薬剤を取捨選択し、薬剤名称や単位を変換して入力する必要がある、複雑な判断が必要なプロセスであることがエラー発生の要因と考えられた。(2) 画像検査は研究開始時点で評価手順が定まっておらず、また臨床検査値ではオーダーテンプレートに不備があり欠測が多発していた。これらは初期のエラーがその後に大きく影響したことが要因と考えられる。(3) 血圧は測定結果の記載忘れが多発していたが、これは特定の入力フォームが無く医師がカルテの経過記録に直接記載する手順だったことが要因だった。

以上より次のようなプロセスでエラー発生頻度が高くなると考えた。(1) 作業による複雑な判断を必要とするもの。(2) 手順やテンプレートを作成する等、1つのエラーが多数のエラーにつながるもの。(3) カルテへ自由に記載する等、特定のフォームがない観察項目の実施プロセス。

#### 【結論】

RBMでは上記のようなエラー要因を持つ臨床研究実施プロセスを特定し、当該プロセスにおけるリスクを評価する必要がある。また予防措置としてこれらのプロセスをできる限り避けるように事前に計画することも重要である。

## 4-C-P-133

### 臨床研究のデータ入力とモニタリング省力化の取り組み ～電子カルテネットワーク内のHOPE eACReSS設置～

○住吉 尚子、大山 善昭、富澤 紗知、三浦 敦子、松本 未樹、加藤 さおり、増井 和美、西村 一恵、久保田 有香、齋藤 悦子、大上 美穂、中村 哲也

群馬大学医学部附属病院臨床試験部

【目的】 治験・臨床研究の効率化を図る上で、臨床試験データの電子的記録の利用が可能となる法規則が整備され、Electric Data Capture (EDC) の利用が普及している。EDCにより、Case Report Form (CRF) 回収までの大幅な業務の効率化、利用者情報・プロトコル情報の一元管理、モニタリングからデータ管理に至る業務の進捗管理が可能となる等のメリットがある。一方、通常のEDCは電子カルテと連動しておらず、原資料となる電子カルテ端末画面上のデータを別のEDC端末に直接手入力する方法が主流であり、その負担や入力ミスが課題となっている。施設内の臨床研究におけるデータ入力とモニタリング作業を省力化できるよう、電子カルテ端末内でEDCを同時使用することを可能とするシステムを考案した。【方法】 外部インターネットに接続することなく、電子カルテネットワーク内にEDCシステムを設置することで、電子カルテとEDCを一つの端末で同時に使用する一連のシステムを構築した。EDCには、モニタリング機能も実装した。Computerized System Validationは、国際製薬技術協会GAMP (Good Automated Manufacturing Practice) 5に基づき、業務フローと標準業務手順書からバリデーション計画書、ユーザー要求仕様書及びトレーサビリティマトリックスを作成し、運用テスト仕様書による運用テスト実施後、バリデーション報告書を作成した。【結果・考察】 群馬大学医学部附属病院では、EDC (HOPE eACReSS) システムサーバーを、病院情報システムサーバーを含む院内ネットワーク内に設置することにより、電子カルテ端末でEDCシステムを使用できる環境を実用化している。セキュリティ面でも安全な電子カルテ端末兼EDC端末を使用できることで、EDC用の別端末を使用することなく症例登録、eCRFの作成を実施することが可能となり、また、データ入力については電子カルテからのコピー&ペーストによる入力も可能となった。モニタリングシステムを用いることで、モニターによる直接閲覧とモニタリング入力を簡便に行うことができる。【結論】 院内ネットワークに電子カルテ兼EDC端末を設置することにより、臨床研究のデータ入力とモニタリングを省力化でき、臨床研究の信頼性とデータの質の向上が期待される。今後も臨床研究における負担軽減と迅速化のため、電子カルテデータとEDCのさらなる連携を目指していく必要がある。



## 4-C-P-134

### 治験検体処理における照合システムの導入とその効果

○荒山 あずさ<sup>1,2</sup>、影山 祐子<sup>1,2</sup>、柳田 道孝<sup>1</sup>、森豊 隆志<sup>3</sup>、丸山 達也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター臨床試験専用病床部門(P1ユニット)、<sup>2</sup>東京大学医学部附属病院検査部、<sup>3</sup>東京大学医学部附属病院臨床研究推進センター

【目的】 治験における検体処理の条件は多岐にわたる。東大病院臨床研究推進センター臨床試験専用病床部門(P1ユニット)では、エラー防止のため検体処理(遠心・分注・保存)をスタッフの目視によるダブルチェックで行ってきた。しかし、近年夜間の検体処理の必要性や検体数自体の増加のため、検体処理の確認作業を見直し、照合システムを導入することにした。今回、照合システムの導入のプロセスおよび導入後の効果について報告する。【方法】 当院検査部で使用しているExcelの照合システムを変更して使用することとした。変更にあたり照合システムの使用が可能な検体処理の工程と導入した場合に照合に必要なチェック項目について検討した。システム導入後の効果として照合システムの試運用期間含め2021年4月から2022年3月まで、その間に行われた4試験を対象に検体処理の作業時間や必要人員数について検証した。【結果】 検討の結果、検体処理の工程のうち、エラーが発生する可能性が高く、かつバーコードの使用が可能な分注と保存の工程に照合システムを導入することとした。分注工程においては、同一被験者の検体であるか、検体の種別(検査項目)、分注する本数が一致しているか、また保存工程においては、保存温度帯が正しいかをチェック項目として照合システムに含めることとした。提供された採血管ラベルにバーコードが印字されている場合は、そのバーコードを用いて照合システムを使用できるようにした。その際、試験毎にバーコードの付与ルールが異なるため、Excelの照合システム内に試験毎の変数を設定するという準備作業が必要となった。システム導入後は準備作業として照合システムの変数設定のために1試験あたり約10分の作業時間が増加したが、試験実施の際には照合システムの利用によって2名体制で実施していた検体処理を1名体制で実施することが可能になり、1採血ポイントあたり約10分の作業時間が短縮した。【考察】 照合システムを導入することでエラー防止をしつつ業務工数の削減に成功した。しかし提供されたラベルにバーコードが印字されていない場合や遠心作業についてはシステムの導入によるチェック方法が確立できていないため検討が必要である。【結論】 検体処理に照合システムを導入することで業務工数の削減に成功した。今後も作業内容やシステムについて検討を行い品質が担保された上での業務の効率化を図っていきたい。

## 4-C-P-135

### ブロックチェーン技術導入による臨床研究効率化の検討

○遠藤 明史<sup>1</sup>、榛澤 義明<sup>2</sup>、田中 佑美<sup>3</sup>、矢島 祐介<sup>6</sup>、石橋 恵理<sup>2</sup>、萬 巴里子<sup>2</sup>、坂巻 泰則<sup>2</sup>、平井 高志<sup>4</sup>、山本 浩平<sup>5</sup>、小池 竜司<sup>2</sup>、上野 太郎<sup>6</sup>、桑原 宏哉<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京医科歯科大学臨床試験管理センター、<sup>2</sup>東京医科歯科大学医療イノベーション推進センター、<sup>3</sup>東京大学臨床研究推進センター、<sup>4</sup>東京医科歯科大学整形外科、<sup>5</sup>東京医科歯科大学包括病理学分野、<sup>6</sup>サスメド株式会社

【背景】昨年本学会で、大学病院臨床試験アライアンス(UHCTA)の調査においてコロナ禍で臨床研究環境のIT化が進んでいるが、モニタリングにおいてはまだ改善が大きく期待されることを報告した。中央モニタリングやRBMも進められているが、Certified Copy作成の負荷、リスクの洗い出しのプロセス負荷、保守的な選定など結果としてまだ負担軽減につながっていないように思われる。一方、モニタリング業務のうちSDVについては、データ改ざんが困難なブロックチェーン(BC)技術を活用することにより実地照合を不要として良いことが令和2年12月4日付で厚生労働省から通知された。本研究では、BC技術を導入することにより、どの程度臨床研究が効率化されるか検証した。【目的】ブロックチェーン技術導入による臨床研究の効率化を定量化する。【方法】脊椎症患者を対象の臨床研究において、BC技術を用いたモニタリング手法と従来のモニタリング手法を比較し、所要時間や指摘事項等を検討した。従来法では原資料からCRCが手動でCRFに転記を行い、SDV作業においてCRFと原資料との照合作業を実施するが、BC法では、eワークシート(WS)を用いることで医療情報は自動的にeCRFに同期され、データの信頼性はBC技術により担保されるため、データの照合作業は不要となる。本研究はUHCTAの連携支援の協力を受け行った。【結果】モニターの所要時間は従来法で中央値40.5分に対しBC法で中央値21.9分と短縮された。クエリ数についても、従来法では中央値7.5個に対し、BC法で4.0個と減少傾向を認めた。また、CRC・医師の所要時間についても、従来法では中央値100.6分だったのに対して、BC法では中央値68.4分と所要時間の短縮を認めた。BC法では紙WSの準備やEDCへの入力などが省略可能なことが要因として得られた。【考察】BC技術導入により、予想通りモニターの作業効率は上昇した。とくにデータの原資料がeWSに集約される試験では、BC技術導入効果が高いと思われた。またCRC・医師の所要時間も短縮しており、eWSの導入により診療現場においても効率が上昇した可能性が考えられる。今後電子カルテとの効率的な連携が期待される。【結論】BC技術を導入することにより、臨床研究効率化が期待できる。

## 4-C-P-136

### 健康人を対象とした治験実施医療機関における血管迷走神経性反応の発生状況2022

○安部 直会<sup>1</sup>、龍 恵理香<sup>2</sup>、金光 沙津紀<sup>2</sup>、峯 幸稔<sup>1</sup>、松崎 幸恵<sup>1</sup>、松木 俊二<sup>1</sup>

<sup>1</sup>医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター、<sup>2</sup>医療法人相生会博多クリニック

【背景】血管迷走神経性反応（vasovagal reaction, VVR）は、一般に、長時間の起立姿勢保持や採血といった何らかのストレスにより誘発されるが、健康成人を対象に臨床試験を実施する際にもしばしば発生する。このため、治験依頼者との治験実施計画に関する協議において、被験者の安全性を考慮し、経験上、VVRを誘発しやすいと思われる検査等については極力回避するよう提言するが、根拠となる資料がなく、論拠に乏しいのが現状である。

当法人の臨床薬理部門、特に試験実施部においては、日頃から被験者の安全性へ配慮するための活動として、VVRの発生状況について施設間で報告し、情報を共有している。2020年にこの集計の途中経過について報告したが、今回はその後2年分のデータを追加して集計し、健康成人を対象とした臨床試験におけるVVRの発生傾向について、さらなる考察を行いたいと考えた。この調査を継続していくことで、より安全な治験実施に向けた提言をする一助となればと考える。

【目的】医療法人相生会 福岡みらい病院臨床研究センター及び博多クリニックにて実施した健康成人対象の臨床試験について、血管迷走神経性反応の発生件数や発生状況を集計し、その発生要因の傾向等を考察する。

【方法】2020年1月から2022年6月までの間に、博多クリニック、福岡みらい病院臨床研究センターに入所した被験者に関する業務報告を対象に、血管迷走神経性反応の発生件数や発生状況を調査した。

【結果】期間中、両施設に入所した5000名超の被験者を対象に調査を行った。前回調査同様、全体的に絶食や採血（穿刺）といった身体的ストレスが引き金となって発生している状況が伺えた。また、比較的若い被験者に好発する傾向が伺えた。性別や薬剤の影響についても考察し、詳細な発生状況等については当日まとめて発表する。

## 4-C-P-137

### 広島大学病院におけるSMOからの紹介治験受け入れ状況実態調査

○村瀬 哲也<sup>1,2</sup>、角山 政之<sup>1,2</sup>、松尾 裕彰<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院広島臨床研究開発支援センター、<sup>2</sup>広島大学病院薬剤部

#### 【目的】

広島大学病院（以下、当院）では、SMO（Site Management Organization）2社と業務委託契約を締結し、事務局業務やCRC業務で協働している。その業務の一つとして、依頼者からSMOに照会された新規治験を当院の医師へ紹介する業務（以下、紹介治験業務）があり当院では2019年から開始した。今回、今後の紹介治験業務の運用改善のために諸課題を明らかにすることを目的として、これまでの業務実績および問題点を整理した。

#### 【方法】

当院で企業治験を実施する場合、事務局業務を2社のSMOへ委託している。紹介治験では紹介したSMOが事務局業務を担当し、また、CRC業務を外注する場合、紹介SMOへ受注する場合もある。これらがSMOによる治験紹介のメリットとなっている。当院には依頼者からSMOにしか照会されない治験の実施や治験依頼数の増加というメリットをもたらす。紹介治験の受け入れは、以下の手順で行われる。依頼者がSMOへ治験実施可能施設候補の抽出を依頼する。SMOは当院が候補となる治験を院内事務局（以下、事務局）へ照会する。事務局は、調査表を確認し医師への紹介可否を決定する。SMOは紹介可能の場合医師へ紹介し調査を実施し、調査結果を依頼者に報告する。依頼者は各施設の調査内容を検討し、選定調査へ進む場合はSMOが詳細調査を実施し、施設選定面談後に実施可否を決定する。これまでに実施された紹介治験業務の紹介件数、受入件数、受入に至らなかった理由を調査した。

#### 【結果・考察】

2019年1月から2022年5月までの間に照会があった件数は262件で、受け入れが決まった治験は27件であった。事務局は、照会段階でSMO間の照会重複・同疾患の治験実施状況・過去の紹介歴・CRCのリソースを考慮し医師への紹介可否を判断していた。しかし、施設選定面談まで進んで実施不可となり、それまでの過程が関係者の負担になった場合もあった。実施不可の治験を紹介不可と事務局が早めに判断できれば業務負担は軽くなることから、治験内容の詳細な情報提供を求めるなど、SMOと事務局間で事前に照会ルールを作ることが必要と考えられた。

#### 【結論】

紹介治験業務は、治験受け入れに関し施設およびSMO双方にメリットをもたらす。事務局は医療機関の実施体制、診療科の体制等から一定の紹介基準を設け、SMOからの紹介を制御することで業務負担を抑えつつ治験受け入れの推進に貢献できる。

## 4-C-P-138

### 山形大学医学部附属病院における治験薬管理の現状と今後の課題

○須藤 将裕、鈴木 愛実、豊田 優、石澤 賢一

山形大学医学部附属病院臨床研究管理センター

【目的】近年、治験を取り巻く環境は日々変化しており、治験薬管理に関しても様々な対応が求められている。治験薬管理は薬剤師の重要な業務であり、山形大学医学部附属病院(以下、当院)では薬剤部長を治験薬管理者とし、臨床研究管理センター(以下、当センター)配属の薬剤師3名が治験薬管理補助者として実務を担っている。治験薬管理業務は多岐にわたるため、管理する側の負担は大きい。そこで、当院での治験薬管理の現状と課題を把握するために調査を行った。【方法】2022年6月時点において当院治験薬保管庫に薬剤が保管されている試験を対象に、治験薬管理業務に関する調査を行った。今回調査対象とした管理業務は、温度管理・搬入受領対応・在庫管理・返却対応業務とした。【結果・考察】該当試験は52試験、88種類、計1490箱の治験薬が保管されていた。温度管理：88種類の内、冷蔵管理(2-8°C)が47%、室温管理(1-30°C)が37%、恒温管理(15-25°C)が15%、冷凍管理(-25°C以下)が1%であり、約半数が冷蔵管理であった。また、ほとんどの試験で最低1日1回は温度計の目視確認が必要であった。搬入受領対応：治験薬受領後は、受領書や搬入時温度記録書など各書類への署名を求められ、それら書類の提出方法も試験によって異なっていた。提出不要が50%、メールでの提出が19%、FAXが13%、郵送が10%、依頼者の直接回収が6%、FAXとメールの両方求める試験も2%あった。受領システム：治験薬を受領時にInteractive Web Response System(WEB登録システム 以下、IWRS)を用いる試験は71%であり、治験薬管理を行う薬剤師もIWRSの登録が求められていた。在庫管理：出納管理上、記録が必須な項目も試験によって様々であり、記録不要が4%、記録1-5項目が2%、6-10項目が56%、11項目以上が38%であった。返却対応：約90%の試験で空容器・空箱の保管を必須としていた。中には使用済み注射シリンジまで保管を求める試験もあり、針刺しや暴露リスクの懸念もあった。今回の調査により、治験薬管理の業務内容の多さと試験による対応のばらつきが把握できた。管理を担う当センター薬剤師はCRC業務も兼務しており、いかに治験薬管理業務の負担を軽減できるかが課題であった。【結論】治験薬管理業務は各試験に対する個別対応が多く、業務が煩雑で作業工程が多かった。今後、安全性を担保しながら治験薬管理業務の統一化や効率化について依頼者と検討が必要である。

## 4-C-P-139

### IoT保管庫CubixxCTの冷蔵使用における性能評価と、冷所治験薬の保管環境に関する治験依頼者へのニーズ調査

○有馬 秀樹<sup>1</sup>、越智 文也<sup>1</sup>、吉本 久子<sup>1</sup>、丹 勝弘<sup>2</sup>、内田 豊<sup>1</sup>、高砂 美和子<sup>1</sup>、北原 隆志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山口大学医学部附属病院薬剤部、<sup>2</sup>ケンツメディコ株式会社

【目的】 治験薬の管理環境はその品質を確保するために厳格であり、温度逸脱時は煩雑な対応が求められることから、治験実施医療機関では厳重な保管環境を構築する必要がある。CubixxCT（以下、本機）は、温度データ自動サーバ送信、二重扉等開閉時の温度変化の少ない設計、24時間365日中央監視などを備えたInternet of Things（IoT）保管庫であるが、本機が山口大学医学部附属病院（以下、当院）の冷所治験薬の保管運用に適応できるかを評価した。併せて冷所治験薬保管に求める環境に関し、治験依頼者にニーズ調査を行ったので報告する。

【方法】 設定温度3.5°C、監視温度2.4-5.9°C、測定間隔1分間で本機を運用した。運用期間中の本機校正証明有効期間（2021年6月～2022年4月）における温度・開閉データを、サーバからWebでExcelデータにより収集し分析した。冷所治験薬の保管環境に関するニーズ調査は、2021年11月時点において当院で治験薬を冷所保管している治験依頼者15企業に対し、アンケート形式にて実施した。

【結果・考察】 分析対象期間において、保管治験総数8件、総開閉回数237回、最高温度4.5°C、最低温度2.6°C、平均温度3.20°Cであり、温度逸脱アラートはなかった。開閉回数最高日（8回）も大きな温度変動はなく、更に開閉頻度3群の平均温度を比較したが、無開閉日3.20°C、低頻度開閉日（1-4回/日）3.18°C、高頻度開閉日（5-8回/日）3.37°Cであり、高頻度開閉日でわずかに高い傾向が見られたが、本機は扉の開閉に対して安定した温度を維持できていた。なお、最高温度は全て霜取り機能作動中の夜間に記録されており、最低温度は持続的な温度低下を記録した期間が確認されたが許容範囲であった。ニーズ調査は12企業から回答を得た。治験依頼者が冷所保管に必要と考えるものとして「温度計の校正証明書」92%、「温度逸脱が発生しにくい構造」83%、「冷蔵庫のメンテナンス記録」75%、と高く、「24時間365日中央監視」等の必要度は低かった。なお必要度の高い項目への費用加算は積極的な検討対象ではなかったが、必要度の低い項目では完全な否定意見は半数以下であった。

【結論】 CubixxCTは扉の開閉による温度変動に強く、当院の冷所治験薬の保管に対し十分に適応を示した。冷所治験薬保管環境については、温度計校正証明書等の治験依頼者が求める必須的環境よりも、付加的環境に費用加算の交渉の余地がある。

## 4-C-P-140

### 治験依頼者側に起因する治験実施計画書からの逸脱に関する調査

○猪股 彩美<sup>1,2</sup>、角山 政之<sup>1,2</sup>、井廻 裕美<sup>1,2</sup>、木村 優美<sup>1,2</sup>、白地 直美<sup>1</sup>、井上 裕子<sup>1</sup>、小島 美樹子<sup>1</sup>、村瀬 哲也<sup>1,2</sup>、松尾 裕彰<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>広島大学病院広島臨床研究開発支援センター、<sup>2</sup>広島大学病院薬剤部

【目的】2019年のGCPガイダンスの改定で、QMSの構築や実装が重要視されており、品質を確保するためにプロセス管理が必要となっている。その一例として、治験実施計画書からの逸脱（以下、逸脱）への対応が挙げられる。広島大学病院（以下、当院）では、逸脱が発生した場合、医師とCRCが相談の上、当院書式の「治験実施計画書からの逸脱（緊急の危険回避の場合を除く）に関する報告書」（以下、逸脱報告書）に経緯、対応、再発防止策などを記載し、IRBに報告し再発防止に取り組んでいる。逸脱への対応は、施設側、依頼者側の両者で取り組む必要があるため、今回依頼者の逸脱に焦点を当て、当院における依頼者側に起因する逸脱（以下、依頼者側の逸脱）について調査し、逸脱防止について検討した。【方法】当院では、依頼者側の逸脱は、依頼者側に対応や再発防止策を記載したレターの作成を依頼し、逸脱報告書に添付しIRBに報告している。2018年度から2022年度6月までにIRBに報告された逸脱の発生件数を集計し、依頼者側の逸脱について逸脱報告書やレターから発生件数、逸脱の内容などを集計した。【結果・考察】調査期間中にIRBに報告された逸脱の全394件のうち、依頼者側の逸脱は28件（7%）であり、年度別では、2018年度は112件中1件（0.9%）、2019年度は84件中2件（2%）、2020年度は88件中9件（10%）、2021年度は87件中8件（9%）、2022年度（4～6月）は23件中8件（35%）で、2020年度から件数も全体に占める割合も増加していた。これは、2019年のGCPガイダンスの改定を受けて、依頼者側が積極的に逸脱の報告に取り組んでいる為であると推測される。28件の逸脱のうち、治験実施計画書や手順書等の内容の不備が6件、手順書等の誤認識が16件、資料の送付忘れのようなケアレスミスが5件、中央検査機関の独断での代替検査キット搬入による採血量増の逸脱が1件であった。治験実施計画書や手順書の内容の不備は、重大な逸脱につながる恐れがあり、依頼者側はこれらを作成する時点で抜けやわかりにくい表現がないかなど、作成プロセス管理を充実させることが重要と考えられた。また、手順書の誤認識やケアレスミスに対応するため、CRAや中央検査機関の教育やチェック体制の充実が必要と考えられた。【結論】依頼者側の逸脱防止策として、プロセス管理・教育・チェック体制の充実が必要で、本データが逸脱防止を検討するにあたって参考となることを期待する。

## 4-C-P-141

### 帝王切開術後のパンテノール使用による排便日数への影響

○岩澤 春奈、山口 佳津騎、一瀬 ひろみ、谷 久美子、篠原 尚樹、田中 裕章、小坂 信二  
香川大学医学部附属病院薬剤部

【目的】分娩後の水分摂取量の低下や授乳による脱水、分娩進行中もしくは分娩後に食事が不規則になること、貧血への鉄剤の内服、痔の存在など分娩後の女性は便秘をきたす要素が多いとされている。特に帝王切開術後では、帝王切開創部の疼痛への鎮痛剤の投与や硬膜外麻酔の影響があるとされている。また分娩後は急激なホルモンバランスの変化により腸管蠕動が抑制されることがある。帝王切開術を含む外科的手術では、術後に消化管機能が正常に戻るまでに3~4日を要するといわれているが、腹部膨満感が増悪する場合は、腸閉塞の可能性を考慮する必要がある。術後の腸管蠕動促進剤としてパンテノールが用いられることがあるが、帝王切開術後のパンテノールの使用例と未使用例で便通異常改善に対する有効性の差は分かっていない。そこで本研究は、パンテノールの使用の有無と帝王切開術後の排便日数への影響を明らかにすることを目的とした。【方法】2019年4月~2019年9月の期間に当院で帝王切開術を行った患者のうち、便秘薬を使用した患者を対象とし、電子カルテより後方視的に調査を行った。調査項目は年齢、分娩経験、下痢の有無、入院期間、術後排便までの日数とした。なお本研究は、香川大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。【結果・考察】対象となった患者は52名であった。パンテノール(+)群では術後排便までの日数が $2 \pm 0.7$ 日で、パンテノール(-)群では $3 \pm 0.9$ 日となり、有意な差が認められた。(P < 0.05) その他の項目では有意な差は認められなかった。分娩後の便秘は母体のQOLを著しく低下させる。分娩後では出産のストレスから回復する過程で便秘の不快感が強いと、母体の健康に影響を与えるだけでなく、母体の注意力が最も必要とされる時期の新生児の健康へも影響が考えられる。よって分娩後にスムーズな排便を得るために帝王切開術後のパンテノール使用は有用性が高いと考えられた。【結論】帝王切開術後の排便コントロールのためには、術後早期より適切な介入をする必要があると考える。



## 4-C-P-142

---

### Developing a novel algorithm for the prediction of fatty liver disease in healthy and patient trial volunteers. An interim report.

OTaubel Jorg<sup>1,2,3</sup>, Pimenta Dominic<sup>1</sup>, Moore Kevin<sup>4</sup>, Petrie Aviva<sup>4</sup>, Lorch Ulrike<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Richmond Research institute, <sup>2</sup>Richmond Pharmacology, London, UK, <sup>3</sup>St. George's University, London, UK,

<sup>4</sup>University College London, London, UK

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects 1 in 4 adults and may modulate drug metabolism, increasing likelihood of drug induced liver injury (DILI). We aim to develop a tool to predict NAFLD in trial volunteers. Here we report our interim results in healthy and patient volunteers (NCT04873258). Volunteers undergo bioimpedance vector analysis, anthropometric measurement (BMI, waist circumference), and lab bloods. A FibroScan is performed and E (fibrosis) and CAP (steatosis) scores recorded. Multivariable logistic regression is performed with 'significant' disease level set at E 7.5kPa and CAP 260dB. Individuals were identified as 'healthy volunteers' (HV) or 'patients' (PV) according to their cardiometabolic past medical history. Result: In the HV group (n=111), waist circumference (WC) was an accurate predictor of steatosis (AUROC 0.86). GGT was the strongest predictor of fibrosis, but this did not perform as well (AUROC 0.55). In the PV group (n=119) WC was a significant predictor of steatosis, with reasonable accuracy (AUROC 0.75). WC was a predictor for the presence of fibrosis (AUROC 0.67). Nomograms were produced (Fig 1,2,3). We found BMI performed less well compared to WC in HV group for predicting steatosis (AUROC 0.75 vs 0.86) and equally poor vs GGT for predicting fibrosis (AUROC 0.58 vs 0.55). In PVs performance between BMI and waist circumference was similar for steatosis (AUROC 0.74 vs 0.75) and fibrosis prediction (0.65 vs 0.67). Conclusion: We have produced prototype tools for the prediction of steatosis and fibrosis amongst patient volunteers. Accurate detection of NAFLD is difficult and may cast suspicion of potential for DILI on a new trial medicine. When compared to current standards, waist circumference outperformed BMI in most analyses, suggesting this may be a better tool for screening than traditional BMI, without study budget or operational burden. Further recruitment will improve these tools for deployment in clinical trials.

## 4-C-P-143

### 市販加熱式たばこ使用時の体内に取り込まれる健康懸念物質(曝露量)の調査: ランダム化並行群間比較試験

○坂口 周子、結城 大、西原 大輔、筧 あおい

日本たばこ産業株式会社

#### 背景

近年、電子たばこや加熱式たばこは世界的に使用量が増加している。これら製品には、たばこ葉を使用していない、あるいはたばこ葉を燃焼させないという製品特徴があり、これら製品に関する、喫煙に伴う健康へのリスクの低減可能性について関心が高まりつつある。近年、多くの臨床試験において、紙巻たばこからこれら製品への切り替えにより、体内に取り込まれる健康への影響が懸念される物質（健康懸念物質）量の低減が報告されてきている。一方、これら製品のフレーバータイプの違いが曝露量に与える影響に関する研究は多くない。そこで、本調査では、加熱式たばこを使用した際に、体内に取り込まれる健康懸念物質の量が、紙巻たばこの喫煙と比べてどの程度低減するのか、レギュラータイプ、メンソールタイプを含む、加熱式たばこ製品を用いて調査した。また、たばこ製品使用による曝露が一切ない状態を把握するため、禁煙時についてもベンチマークとして調査した。

#### 方法

試験参加の文書同意が得られた21歳以上65歳未満の健康な成人喫煙者90名のうち、メンソール製品以外を日常的に喫煙している喫煙者60名を、2種の加熱式たばこ（製品A レギュラータイプ、製品B レギュラータイプ）のいずれかの使用へ切り替え、日常的に喫煙している紙巻たばこ喫煙継続、または禁煙の4群に、15名ずつ割り付けた。また、メンソール製品を日常的に喫煙している喫煙者30名を、製品A メンソールタイプ、または日常的に喫煙している紙巻たばこの喫煙継続の2群に15名ずつ割り付けた。被験者は、5日間に渡り、割り付けられたたばこを使用または禁煙した。その間に採尿・呼気測定を行い、15種の健康懸念物質の曝露量を調査した。

#### 結果

紙巻たばこから加熱式たばこに切り替えた全ての群において、紙巻たばこの喫煙を継続した群と比較して、測定した健康懸念物質の多く（14-15種）で、曝露量が顕著に低減した。また、健康懸念物質14種において、曝露量が禁煙した群と同様のレベルまで低減した。

#### 結論

本試験結果において、曝露量について、加熱式たばこのフレーバータイプによる大きな違いはないことが確認され、フレーバーのタイプに関わらず、加熱式たばこへの完全な切り替えは、喫煙継続時と比べ、喫煙に伴う健康へのリスクを低減させる可能性があることが示唆された。

## 4-C-P-144

### 機械学習を用いたOMICsデータ解析による加熱式たばこ使用の生体影響予測

○大原 海、伊藤 重陽、高浪 雄一郎

日本たばこ産業株式会社

【目的】たばこ煙はたばこ葉の燃焼によって発生する成分を含み、炎症反応や酸化ストレス等を通して喫煙に関連する疾患リスクの要因のひとつと考えられている。加熱式たばこは、燃焼を伴わずに加熱によってエアロゾルを発生するため、たばこ煙に含まれる燃焼に由来する成分が低減されており、喫煙に関連する疾患リスクを低減する可能性がある。本研究では、機械学習を用いたOMICsデータ解析により、加熱式たばこ使用による生体影響を予測することを目的とした。【方法】「健康な成人喫煙者を対象とした5日間入院での加熱式たばこ使用におけるたばこ煙中に含まれる成分への曝露量を評価する試験（UMIN000041539）」の保管検体を使用した。当該試験5日目の喫煙継続群（CC）、異なる加熱式たばこ使用者群（HA、HB、HC、HD）、あるいは禁煙群（SS）の尿をMetabolome解析に、全血をTranscriptome解析に用いた。公共データとの比較により、紙巻たばこ喫煙者と禁煙者間差の再現性が認められる変数を統計学的手法および機械学習的手法により抽出後、特徴量として機械学習させて入力値をCCまたはSSに判別する判別器をそれぞれ作製した。判別器へ上記6群のデータを入力し、CCまたはSSに判別される割合を群別に集計した。【結果】加熱式たばこ使用者のデータを入力した結果、Metabolome判別器についてはいずれの加熱式たばこ使用者も各群における被験者の50%以上がSSに判別され（HA；87%、HB；73%、HC；93%、HD；93%）、Transcriptome判別器についてはHAとHDについては、各群における被験者の50%以上がSSに判別された（HA；73%、HB；47%、HC；36%、HD；57%）。それぞれの判別器を構成する特徴量は炎症反応、酸化ストレス等のプロセスに関わるものだった。【結論】機械学習を用いたOMICsデータ解析によって、5日間の加熱式たばこの使用により炎症反応、酸化ストレスが喫煙者よりも禁煙者の傾向へ変動する可能性が示された。

## 4-C-P-145

### がん患者が使用する健康食品のCYP3A活性に対する阻害作用の検討

○西村 有希<sup>1,2</sup>、柏淵 弓佳<sup>3</sup>、小林 莉紗<sup>2,4</sup>、倉田 知光<sup>1</sup>、岩瀬 万里子<sup>1,2</sup>、三邊 武彦<sup>5</sup>、木内 祐二<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>昭和大学医学部薬理学講座医科薬理学部門、<sup>2</sup>昭和大学薬理科学研究センター、<sup>3</sup>昭和大学病院薬剤学講座、<sup>4</sup>昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬理学部門、<sup>5</sup>昭和大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門

【目的】がん患者が補完代替療法として健康食品を使用している例は少なくない。一方で近年、健康食品摂取により、代表的な薬物代謝酵素であるチトクロームP450 3A (CYP3A)が阻害され、併用薬の有害作用発現の一因となり得ることが懸念されている。抗がん剤は重篤な副作用が問題となることが多く、健康食品併用の安全性を検討することは重要である。本研究では、がん患者が利用する可能性がある健康食品のCYP3A活性に対する阻害作用を検討し、抗がん剤と併用時の薬物相互作用の可能性について検討することを目的とした。

【方法】がん患者による使用が想定される16種の健康食品を選択し、検討対象とした。酵素源としてヒト肝ミクロソーム画分を用い、CYP3Aを介する代謝の指標にはmidazolam 1'-hydroxylation (MDZ 1'-OH)活性を用いた。各健康食品抽出液のMDZ 1'-OH活性に対する阻害効果は、コントロール活性に対する割合で評価した。また、これら健康食品により、重篤な薬物相互作用の原因として知られている不可逆的なmechanism-based inhibitionが生じる可能性を明らかにするため、時間およびNADPH依存的阻害について検討した。

【結果・考察】スピルリナ、タヒボ、チャーガ、モリंगाはMDZ 1'-OH活性を濃度依存的に阻害した。これら健康食品の本活性に対するIC<sub>50</sub>値は小腸内最高濃度の推定値と同程度であったことから、少なくとも小腸でCYP3A阻害を介する薬物相互作用が生じる可能性が示された。一方、本研究で用いた健康食品はいずれもCYP3A活性に対し時間およびNADPH依存的な阻害を示さなかった。このことから、これら健康食品はCYP3Aに対しmechanism-based inhibitionを起こす可能性は低いことが示された。

【結論】がん患者による使用が想定される健康食品のうち、スピルリナ、タヒボ、チャーガ、モリंगाは*in vitro*実験系でCYP3A活性を阻害した。このことから、本酵素で代謝される抗がん剤とこれら健康食品併用時の薬物相互作用について、さらに検討する必要性が示された。

## 4-C-P-146

### イリノテカンによる小腸炎の発症について

○大槻 輝<sup>1</sup>、上南 静佳<sup>1</sup>、天ヶ瀬 紀久子<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>立命館大学大学院薬学研究科病態薬理学研究室、<sup>2</sup>立命館大学薬学部

【目的】抗がん剤は、がん細胞の増殖過程に働いて増殖を妨げ、細胞死を促す目的で作られた薬剤である。一方で、がん細胞だけでなく様々な正常細胞にも攻撃し、特に増殖の早い骨髄中の血液細胞、毛根の細胞、消化管の粘膜細胞などに影響を及ぼす。抗がん剤のひとつであるイリノテカンにはトポイソメラーゼI阻害剤であり、主な副作用として早発性の下痢と遅発性の下痢が挙げられる。早発性の下痢は投与後すぐに起こり、コリン作動性による腸管蠕動亢進が原因である。また、遅発性の下痢は投与約1週間後から起こり、イリノテカンの活性代謝物SN-38が腸粘膜を傷害することによって引き起こされる。下痢の中でも臨床で特に深刻なのは遅発性の下痢であり、この副作用は薬物治療の中止につながる可能性がある。そこで本研究では、臨床で問題視されているイリノテカンによる下痢や腸炎の病態を解析するため、その病態モデルの作製を試みた。【実験方法】7週齢の雄性BALB/cマウスに1日1回イリノテカン75 mg/kgを4日間腹腔内投与し、最終投与の72時間後に剖検して小腸および大腸を摘出した。期間中、体重および糞便の変化をスコア化して測定した。小腸及び大腸を摘出後、パラフィン薄切切片をHE染色した。またミエロペルオキシダーゼ活性を測定し炎症の程度を評価した。【結果・考察】イリノテカンの投与により経日的に体重が減少したが、下痢は観察されなかった。イリノテカン投与群において、小腸では絨毛丈の短縮、細胞の空胞化、肥大化および核の移行を含む細胞障害が観察された。また、十二指腸や空腸よりも回腸部位で特に細胞の障害が観察され、イリノテカン最終投与72時間後の組織において回腸の腺窩の減少が観察された。回腸部位のミエロペルオキシダーゼ活性は、イリノテカン最終投与72時間後の群において溶媒群と比較して有意に増大していた。また大腸においては、組織学的に障害が観察されたが小腸と比較すると軽微であった。臨床で問題視されている下痢は大腸の粘膜傷害が原因であると考えられるが、本研究で見られたように小腸粘膜炎の病態解析により、イリノテカンによる副作用の予防法の提案につながる。

## 4-C-P-147

### イマチニブの卵巣毒性に関する検証

○白石 絵莉子<sup>1</sup>、高江 正道<sup>1</sup>、中村 健太郎<sup>1</sup>、伊藤 薫<sup>1</sup>、岡本 愛光<sup>2</sup>、鈴木 直<sup>1</sup>

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学、<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学

【目的】若年がん患者が妊孕性温存療法を希望される際、がん治療が性腺に与える影響の強さや卵巣予備能、治療開始までの猶予時間により施行すべきか検討する。イマチニブ（Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬）は慢性骨髄性白血病の治療薬であるが、卵巣毒性が不明で長期投与を要することから、妊孕性温存実施について意見の分かれる薬剤である。そのため、我々は本薬剤の卵巣毒性を検証した。【方法】In vitro studyとして、11日齢ICRマウス卵巣を8日間培養した。培養液中のイマチニブ濃度は薬物血中濃度（ヒト）から、コントロール群、通常濃度群（Im: 5  $\mu$ g/ml）、高濃度群（ImH: 25  $\mu$ g/ml）とした。また、各培養液中で6時間の顆粒膜細胞培養を行った。In vivo studyとして、8週齢マウスに14日間の経口投与後、体外受精と卵胞数カウントを行った。なお、薬剤投与量はヒト等価用量（HED）から、コントロール群、通常量群（Im群: HED dose）、高用量群（ImH群: HED dose  $\times$  5）とした。【結果】卵巣培養の結果、Im群では二次卵胞数が減少した（ $p < 0.05$ ）。しかしFSHR, CYP19aの遺伝子発現に有意差を認めなかった。ImH群では、培養液中E2値の低下、原始卵胞・二次卵胞の減少、FSHR, CYP19a, c-kit, PDGFR- $\alpha, \beta$ の発現低下を認めた（ $p < 0.05$ ）。しかし、顆粒膜細胞培養ではFSHR, CYP19aの発現に有意差がなかった。体外受精の結果、Im群では、採卵数が減少した（ $p < 0.05$ ）。さらに経口投与後の卵胞数カウントでは、原始卵胞数は減少せず、初期卵胞数低下を認めた（ $p < 0.05$ ）【考察】イマチニブは、慢性骨髄性白血病患者で発現するBcr-Abl融合遺伝子以外に、c-kit, PDGFR- $\alpha, \beta$ も阻害し、卵巣では顆粒膜細胞（特に初期卵胞）に発現している。今回の実験結果でも、イマチニブがc-kitやPDGFR- $\alpha, \beta$ を阻害した結果、顆粒膜細胞の増殖が抑制され卵巣培養によりE2濃度上昇の抑制、初期卵胞数低下を来たしたと考えられる。体外受精で採卵数が減少したが、卵胞数カウントにおいて原始卵胞数低下を来たしていないため、一時的な影響とも考えられる。しかし、イマチニブは臨床的に長期投与する薬剤であり、今後長期投与による影響を検証予定である。

## 4-C-P-148

### PARP阻害薬の性腺毒性に関する検証

○中村 健太郎<sup>1</sup>、高江 正道<sup>1</sup>、白石 絵莉子<sup>2</sup>、鈴木 直<sup>1</sup>

<sup>1</sup>聖マリアンナ医科大学産婦人科学、<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学産婦人科

【目的】 Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬は、卵巣癌や乳癌の治療薬として承認された以降、前立腺癌や膀胱癌に対する治療薬として徐々に治療適応が拡大している薬剤である。さらにPARP阻害薬は、抗腫瘍効果のほか抗血管新生効果や抗炎症効果なども有するため、様々ながん種や自己免疫疾患などの長期生存可能な症例への治療適応拡大が期待されている。しかし、本剤の性腺毒性に関する知見は極めて乏しい。そのため、本研究ではPARP阻害薬（オラパリブ）の卵巣毒性を検証した。【方法】 卵巣機能を司る各細胞および卵胞への影響を評価するため、オラパリブ添加培養液（0, 10, 100  $\mu$ g/ml）にて10日齢マウス卵巣を8日間、12週齢マウス顆粒膜細胞を6時間体外培養し、real time qPCR（CYP19a, FSHR, GDF9, VEGF, VEGFR, CD31）、培養液中のホルモン値測定、組織学的評価を行った。また、21日齢マウスにオラパリブ300mg/kgを2週間経口投与し、同様の評価ならびに体外受精成績を検証した。なお、本研究は動物実験委員会の承認を得ている。【結果】 real time qPCRでは、VEGFおよびCD31遺伝子発現の変化は認められなかったが、オラパリブ群においてCYP19a, FSHR, GDF9およびVEGFR遺伝子の発現が低下した（ $p < 0.05$ ）。また、エストロゲン産生量はコントロール群では経時的に上昇したが、オラパリブ群では上昇を認めず、顆粒膜細胞の形態異常およびKi67の発現低下を認め、さらに各発育段階の卵胞数減少と閉鎖卵胞数増加が認められた。体外受精の結果、オラパリブ投与群において卵子成熟率と胚盤胞到達率に変化はなかったが、採卵数減少（ $3.8 \pm 3.0$ 個）ならびに受精率低下（ $72.9 \pm 19.6\%$ ）を認めた（ $p < 0.05$ ）。次に3週間のインターバルにおいて体外受精を実施したところ、採卵数は低下傾向にあったが（ $p = 0.09$ ）、受精率はコントロールと同程度まで改善した（ $p = 0.56$ ）。【結論】 本研究結果から、PARP阻害薬は顆粒膜細胞および各発育段階の卵胞数へ影響を及ぼすことから、卵巣毒性を有する抗がん薬となる可能性が示唆された。さらに外挿性の検証が必要であるが、若年女性にPARP阻害薬を使用する場合には、妊孕性温存療法の提案が必要となる可能性がある。

## 4-C-P-149

### SOX療法時におけるオキサリプラチンの後根神経節中への移行性と概日リズムとの関連性

○池本 生、河渕 真治、栄田 敏之、伊藤 由佳子

京都薬科大学薬物動態学分野

【目的】オキサリプラチン (L-OHP) ベース化学療法において、末梢神経障害は高頻度に発現することに加えて用量規制毒性であることから患者のQOLを損なう要因となり、適切に癌治療を遂行するための支持療法が求められている。また、その発現メカニズムには後根神経節 (DRG) に対する障害に起因することが報告されているが、詳細は不明である。一方、生体の概日リズムを活用した時間薬理学が癌化学療法において有効であることが提案されている。そこで、本研究では末梢神経障害に関与するL-OHPのDRGへの移行性と概日リズムとの関連性について、投与時刻の変化によるSOX療法時の抗癌剤体内動態からラットを用いて評価したので報告する。

【方法】Wistar系雄性ラット (約10週齢) をS-1+L-OHPの投与時刻 (1、7、13、19時) に応じて4群に分類し、S-1 (テガフル [FT]: 2 mg/kg) を経口投与した後に、L-OHP (5 mg/kg) を静脈内投与した。薬物投与後、経時的に頸静脈より採血した。また、投与2時間後にDRGを単離した。血漿中のFT、5-fluorouracil (5-FU)、白金 (Pt) 濃度及びDRG中のPt濃度をLC-MS/MSにて測定した。得られた血漿中濃度推移について薬物動態速度論的解析を行い、投与時刻と体内動態との関連性について検討した。

【結果・考察】1、7、13、19時投与後の5-FUのAUC<sub>0-∞</sub>は、各々、6.0±1.0、3.4±1.6、4.3±2.0、4.8±2.5 μg\*h/mLであり、7時投与群の値が他の3群と比べて低い傾向にあった。また、PtのAUC<sub>0-∞</sub>は、各々、2.5±0.5、2.2±0.4、2.4±0.6、4.1±1.7 μg\*h/mLであり、19時投与群に対して、7時投与群の値は有意に低かった。また、DRG中Pt濃度は、7時投与群で0.22±0.17 μg/gを示し、他の3群と比較して約1.2~2.0倍高かった。これらの結果から、S-1+L-OHP投与後のPtの血漿中からDRGへの移行には概日リズムが存在する可能性が示唆された。

【結論】SOX療法施行時の投薬タイミングを工夫することで、PtのDRG中への移行を制御し、末梢神経障害抑制に寄与し得る可能性が示唆された。今後、モデリング&シミュレーションによる薬物動態の概日リズムの把握を試みることで、具体的な投与時刻の提案に繋げたいと考えている。



## 4-C-P-150

### がん診療時の急性腎障害発症によるcapecitabine体内動態の変動

○上浦 順子、河瀬 真治、栄田 敏之、伊藤 由佳子

京都薬科大学薬物動態学分野

【目的】悪性腫瘍の診療時に腎疾患を扱う分野横断的な領域として設定されたonconephrologyが注目されているが、そのなかで、がん診療時の急性腎障害（acute kidney injury: AKI）は生命予後悪化に関与する重要な問題の一つといわれている。本研究では、消化器癌化学療法的第一選択レジメンで使用されているcapecitabineの体内動態に及ぼすAKI発症の影響を明らかにするために、腎障害モデルラットにおけるcapecitabineの体内動態について母集団薬物動態解析をおこない、癌治療を中断することなく適切に継続し得るための用量調節の可能性について検討した。

【方法】Wistar系雄性ラット（10週齢）の両側背部の後腹膜から両腎を露出後、腎動静脈をクランプで閉塞し虚血再灌流を行った。処置から24時間後に頸静脈より採血後、血清クレアチニン（sCr）値を測定し、腎障害モデルラットを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stage 1からstage 3に分類した。腎障害モデルラットおよび対照ラットにcapecitabineを180 mg/kgの用量で経口投与し、経時的に頸静脈より採血した。血漿中のcapecitabine及び各代謝物（5-DFCR、5-DFUR、5-FU）の濃度をLC-MS/MSにより測定した。これらの血漿中濃度データをcapecitabineから5-FUに代謝される過程を記述したコンパートメントモデルに当てはめて母集団薬物動態解析を行い、薬物動態パラメータと関連性のある因子を探索した。

【結果・考察】腎障害モデルラットのsCr値は、腎障害発症前に比べて、stage 1で $1.6 \pm 0.1$ （ $\pm$ SD、N=5）、stage 2で2.2、2.8（N=2）、stage 3で $4.9 \pm 1.5$ （N=4）倍上昇していた。AKIのstageに関わらず全ての腎障害モデルラットで、capecitabine投与後の5-FUの血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は、対照ラットと比較して、増加していた。母集団薬物動態解析の結果、capecitabineから5-DFCR、5-DFURから5-FUに代謝される速度定数（各々、 $k_{12}$ 、 $k_{34}$ ）および5-FUの消失速度定数（ $k_e$ ）は、薬物投与前のsCr値と相関していた（ $k_{12} : r = -0.488$ 、 $k_{34} : r = -0.526$ 、 $k_e : r = -0.548$ ）。これらの結果から、AKI発症に伴ってcapecitabineおよび各代謝物の消失が遅延し、5-FUの生体内暴露量が増加したと考えられた。

【結論】AKI発症時のcapecitabineの用量調節にはsCr値の変動を考慮することが、適切な癌治療への重要項目となる可能性が示された。