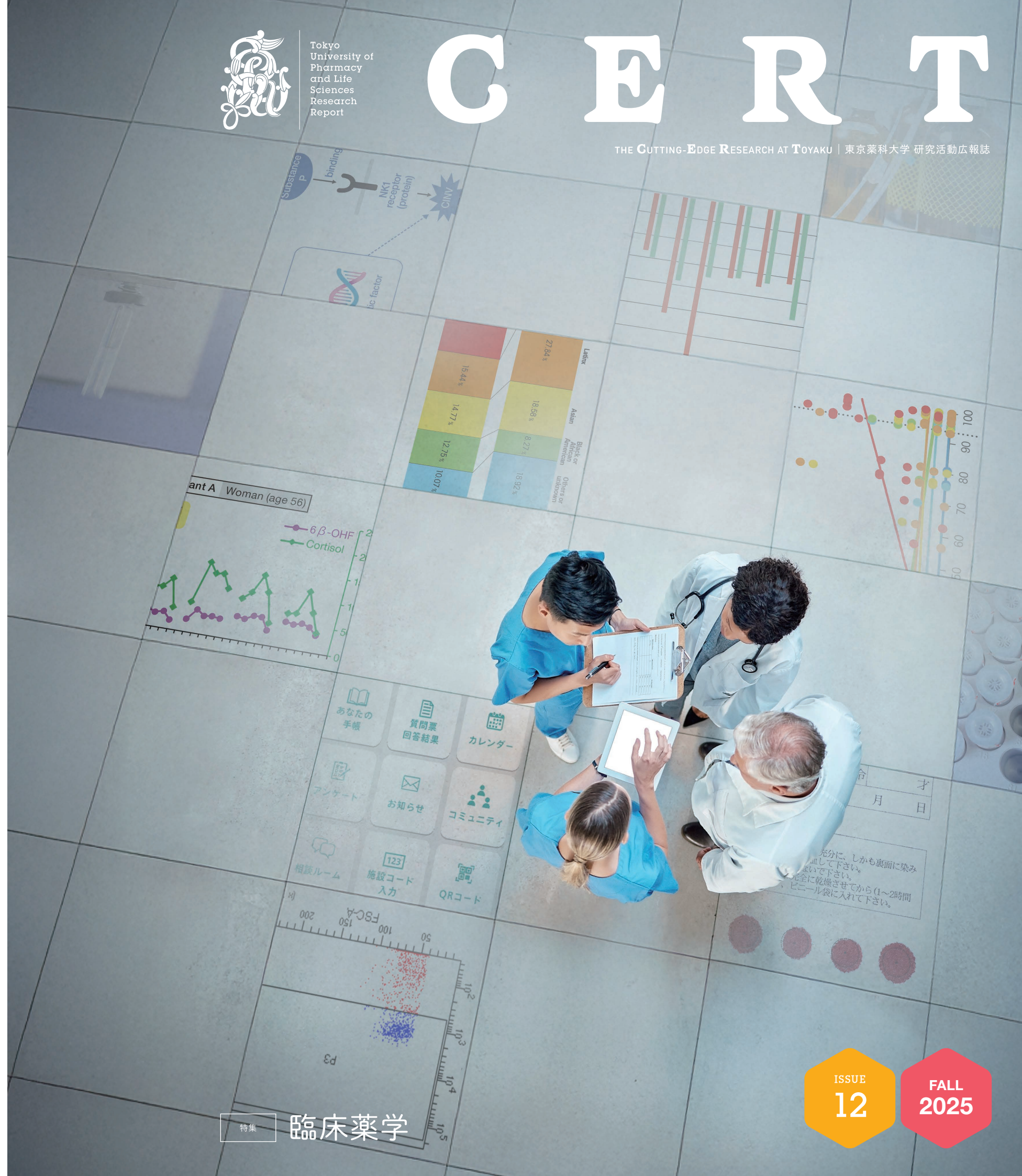




Tokyo
University of
Pharmacy
and Life
Sciences
Research
Report

CERT

THE CUTTING-EDGE RESEARCH AT TOYAKU | 東京薬科大学 研究活動広報誌



東京薬科大学

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

東京薬科大学 イノベーション推進センター

〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1 TEL : 042-676-5349

<https://www.toyaku.ac.jp/research/>

特集

臨床薬学

ISSUE

12

FALL

2025

特集：臨床薬学

今日を支え、明日を変える！ 臨床研究の底力

近年、医療DXや生成AI等の進歩により、膨大な医療情報や種々のデータベースが使用できる環境が整いつつあります。同時にこれらを扱った薬剤師による疫学研究が盛んに行われており、医療系、薬学系の関連学会等では学術発表やシンポジウムにおいて議論が盛んに行われています。

また、がん、感染症などをはじめとした各専門領域においては薬系学会による認定制度が整備されたことも大きな契機となり、医療機関の薬剤師のみならず、薬局薬剤師も研究を実施する文化が急速に広まっています。

薬剤師が行う臨床研究では従来からの臨床情報に基づいた観察研究のみならず、患者QOL評価に重点を置いた研究、血

液検体を用いて薬物動態や薬理学的な視点から臨床効果を評価する研究など、幅広い臨床薬学研究が実施されています。

最近では抗がん薬の副作用に関するいくつかの薬剤師主導の第Ⅲ相試験が実施されており、その結果が国内外のガイドラインに引用されるなど、大きな社会貢献につながる質の高い臨床研究（試験）が実施されています。また、患者が外来化学療法を受ける前に薬剤師が面談し、内服抗がん薬の残薬、副作用状況、検査値などの情報を確認し医師へ薬物治療に関する情報提供や処方提案をすることで、患者のQOL向上に貢献した臨床研究などが評価され、2024年度の調剤報酬改定において、新たに「がん薬物療法体制充実加算」が制定されるな

ど、制度を変えた臨床研究が実施されたことも大きなトピックの一つと考えます。

薬剤師が発信する重要なエビデンスが増える一方で、2018年4月、「臨床研究法」が公布されるなど昨今は臨床研究を対象とした関連法規が整備されており、質の高い研究を実施するためには、研究倫理、医療統計、個人情報の取り扱い等に厳格な対応が求められます。また前述した疫学研究に関しても、適切な方法論に基づいたデータハンドリングや解析において専門的な知識や技術が必要となるため、専門家による助言や指導が必須と考えます。

本学には基礎研究者のほか、がん専門病院での臨床業務経

験者、研究方法論および疫学研究の専門家、臨床試験の実施経験者等、幅広い臨床研究を展開できる多くの人材が在籍しています。

この多様な薬学研究環境を活かし、医療現場で薬物治療を大きく変えるような意義ある研究を中心となって実施できる薬剤師を輩出し、地域の臨床研究のレベルアップに貢献して参りたいと存じます。

鈴木賢一（薬学部 臨床薬理学教室 教授／臨床薬学研究センター長）

Table of Contents

02 STORY #1

システム構築からデータ解析まで
臨床で活用できる
「患者報告アウトカム」を

川口 崇

薬学部 薬学科
臨床評価学教室 教授

04 STORY #2

副作用のない薬物治療を目指し、
薬物代謝酵素の活性評価法を探究

柴崎 浩美

薬学部 薬学科
個別化薬物治療学教室 准教授

06 STORY #3

医療ビッグデータを活用し、
薬物治療の課題を浮き彫りにする。

清海 杏奈

薬学部 薬学科
医薬品安全管理学教室 助教

08 STORY #4

全国の医療機関と連携し
がん患者一人ひとりに最適な
治療戦略を

横川 貴志

薬学部 薬学科
臨床薬理学教室 准教授

10 STORY #5

母乳が免疫機能に影響を及ぼす
メカニズムを探る。

田中 祥子

薬学部 薬学科
臨床薬理学教室 助教

12 STORY #6

ビッグデータを紐解き、
ポリファーマシーの実態に迫る。

浜田 将太

薬学部 薬学科
薬剤疫学講座 教授

14 NEWS/COLUMN

患者報告アウトカムに関わる研究で 医薬品研究の発展を支える

医薬品開発や臨床研究では、研究・開発のプロセスにおいても、適切な計画や手順、方法で進めることが求められる。治験はもちろんのこと、研究者主導臨床試験や観察研究においても、各種ガイドラインやプロトコル（試験実施計画書）に基づいて、適切にデータマネジメントや統計解析などが行われる。こうして科学的・倫理的原則を守り、適切にデザイン

され実施された臨床研究は、医薬品の適応申請や臨床における意思決定、製品の償還、さらには医療政策にも影響を及ぼすことになる。川口 崇教授は、数多くの医療機関や医師などと連携し、有効性や安全性評価に関する研究で、信頼性の高いエビデンスを医療現場に提供するほか、試験デザインやプロトコルの作成、また指標となるガイドラインの作成にも関わり、臨床研究を支えている。とりわけ注力しているのが、「患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome: PRO)」に関する研究だ。「臨床研究では、臨床アウトカム評価 (Clinical

outcome assessments: COAs) といわれる臨床的な評価が行われます。COAsはその情報源によって『患者が報告したアウトカム』、『医療者が評価したアウトカム』、『介護者が評価したアウトカム』、『パフォーマンスアウトカム』の四つに分類されます。これまでは医療者によるアウトカム評価が重視されてきましたが、近年、患者さんの視点から自覚症状などの主観を測定する『患者報告アウトカム (PRO)』の重要性が認識されるようになってきています」と川口教授は説明する。患者が治療の過程で直面する「痛み」や「倦

きているかを統計的に検討するもので、開発した「日本語版PRO-CTCAE」が信頼性や妥当性を有していることを確認している。加えて研究では、がん患者187名を対象に、CTCAEとPRO-CTCAEを用いて有害事象評価を実施し、医療者評価と患者評価の差異に関する比較も行った。その結果、例えば有害事象の1項目の「不安」について、医療者が、患者163名は治療後の「不安はない」と評価したのに対し、「不安はなし」と評価した患者は、そのうちの30%程度にしかならなかった。他にも多くの有害事象の項目で、医療者と患者の評価の

川口 崇

KAWAGUCHI Takashi

薬学部 薬学科 臨床評価学教室
教授 / 博士(薬学)



臨床研究の第一の目標は、得られた結果を臨床現場に還元することです。そのためには、医療従事者や研究者だけでなく、患者さんも研究立案の段階から参画するようになっており、さらに複雑な臨床試験を支える専門職種の方々とも連携しています。臨床試験の実施は年々困難になっていますが、「困難だからやらない」のではなく、多くの仲間とチームを組み、目標に向かって取り組んでいます。

システム構築からデータ

解析まで



臨床で活用

できる「患者報告アウトカム」を

怠感」などの症状や、治療を決める上での葛藤など、主観的な評価を科学的に測定するのは簡単ではない。川口教授は、がん、膠原病、HIV感染症など多様な疾患の症状や課題をPROで測定するための研究に取り組んでいる。

患者報告アウトカムを取り入れた 日本語版「PRO-CTCAE」を開発

最近では、複数の大学・医療機関との共同研究で、臨床試験プロトコルにPROを組み込むためのガイドラインの開発も行った。またがん領域の有害事象評価において世界共通で用いられている有害事象共通用語規準「CTCAE」にPROを組み込んだ評価システム

「PRO-CTCAE」の日本語版の開発にも携わっている。「がんの臨床試験における有害事象の報告に用いられる重症度規準として、米国National Cancer Institute (NCI) の『Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE』が用いられてきました。しかしその評価は、医師の判断に基づいて行われるため、例えば疼痛や神経毒性、疲労感といった主観的な側面が含まれる項目については、患者の状態を正確に評価できない可能性が指摘されてきました」と川口教授。実際「医師と患者の評価が相対的にずれる」ことは、多くの研究で報告されているという。こうした課題を解消するため、NCIの研究班が新たに開発したのが、「PRO-CTCAE」という評価システムだ。既存

のCTCAEを生かしつつ、PROの要素を取り入れ、患者の自己評価に基づいて有害事象を測定できる。川口教授らは、東北大学や東京医科大学病院などの医療機関とPROを取り入れた「日本語版PRO-CTCAE」を作成し、その尺度の性能を測定する研究を実施した。尺度の性能とは、測定したい概念を測定で



乖離が確認された。「この結果から、日本でもこれまで有害事象が過小評価されてきたことが明らかになりました」と言う。

情報技術を使ったePROの 可能性を追求

また医薬品開発や臨床試験のプロトコルへのPROの導入を促進する上で、大きなカギを握るのが、電子化だという。「従来の質問紙票を用いたPROでは、正確な情報の収集が難しいという難点がありました」。その課題の解消に役立つのが、スマートフォンのアプリなどで電子的にPROの情報を収集するePROだ。近年、多くの臨床試験や臨床現場での活用が

広がっている。

川口教授は、乳がん患者の化学治療後に起こる有害事象について、ePROシステムを用いた調査研究を行っている。ePROシステムを用いて、乳がん患者を対象に、術前化学療法、さらに術後化学療法を完了した後の1年間の期間に認められた有害事象について、ePROを介して報告してもらい、その累積発症割合などを報告する予定である。「ePROを用いることで、化学療法を完了した後に起こる有害事象の持続期間や、有害事象の程度の変化といった、これまで得られなかったデータを取得することができています」

さらに複数の医療機関との共同研究で、ePROを用いて、免疫チェックポイント阻害剤を投与されたがん患者の免疫関連有害事象を

調査し、データベースの作成にも取り組んでいる。がんと診断され、免疫チェックポイント阻害剤の使用を予定している被験者に対し、週1回、最大48週にわたって、ePRO経由でPRO-CTCAEに回答し、有害事象について報告してもらい、その情報のデータベースを作成した。「これにより従来の臨床試験では得られなかった、有害事象に関する患者視点のリアルな情報を収集・提供することが可能になりました」と川口教授。現在、データベースの構築が終了し、解析を進めている。

PRO、ePROの臨床現場や研究への適用が進めば、薬の有効性や安全性評価だけでなく、患者の視点に立った治療にも役立つことになる。川口教授の今後の研究に期待がかかる。

RESEARCH
STORY 02

副作用のない 薬物治療を目指し、 薬物代謝酵素の 活性評価法を探究

薬の効き目や副作用に影響する 薬物代謝酵素の活性評価法を開発

薬が体にどのように作用するかには個人差がある。抗がん剤などの効果の強い薬では、よく効く人がいる一方で、強い副作用のために投与量を減らしたり、時には治療を中止せざるを得ない場合もある。こうした薬の効き目や副作用の個人差に大きく関わっているのが、薬物代謝酵素だ。

体内に取り込まれた薬物は、薬物代謝酵素によって分解され、体外に排出される。この酵素活性が低いと、副作用が強く出る危険性があり、一方活性が高いと、薬の効き目が悪くなることもある。「もし薬物治療を始める前に薬物代謝酵素活性が極めて低い人を見つけ出せたら、あらかじめ薬の投与量を最適化し、副作用のない治療が可能になります」。そう話す柴崎浩美准教授は、こうした個別化医療への貢献を目指し、薬物代謝酵素の活性を評価する方法を研究している。

柴崎 浩美

SHIBASAKI Hiromi

薬学部 薬学科 個別化薬物治療学教室
准教授 / 博士(薬学)

ゲノム解析技術が進み、薬物投与設計に遺伝子多型診断が活用されはじめています。一方で、治療では複数の薬を同時に服用することも多く、薬物相互作用を考慮する必要があります。そのため、患者さんの「今(例えば、阻害薬を服用中)」の薬物代謝酵素活性を評価

する方法を開発してきました。正確な活性評価は学生時代から取り組んだ安定同位体標識体を用いた質量分析の技術に基づいています。今後も、安全で有効な薬物治療に貢献する研究を進めていきたいと思います。

柴崎准教授が注目しているのが、シトクロム P450 3A (CYP3A) という薬物代謝酵素だ。CYP3Aは、臨床で使用されている医薬品の実に半数の代謝に関与しており、とりわけ評価法の開発が急がれる重要な薬物代謝酵素の一つだ。「既存のCYP3A活性を評価する方法の多くは、プローブ薬物(テスト薬物)を用いた方法です。治療に関係ない薬物を投与する方法は患者の負担になるため、プローブ薬物を使わずに、もともと体にある(内因性)物質を用いた評価法も報告されていますが、いまだ実際に臨床で使われている方法はありません」と言う。

その中で柴崎准教授は、内因性コルチゾールをバイオマーカーとしてCYP3A活性を評価する、これまでにない方法を開発している。それが、内因性コルチゾールの6β-水酸化代謝クリアランス(CL_{m(6β)})を指標として、CYP3Aの活性を評価する方法だ。

内因性コルチゾールは、CYP3Aによって、6β-ヒドロキシコルチゾール(6β-OHF)に代謝される。柴崎准教授は、「酵素の代謝活性を最も反映する指標は、その酵素が関与する『代謝クリアランス(血液から薬物が除去され

る速度)』である」とする先行研究に基づいて、コルチゾールがCYP3Aによって6β-OHFに代謝されるスピード(CL_{m(6β)})からCYP3Aの活性を評価する方法を確立した。CL_{m(6β)}は、代謝後の尿中の6β-OHFの量を、血中コルチゾール濃度と時間から算出される面積で割り算することで求められる。「この方法なら、プローブ薬物を投与せず、1回の採尿・採血でCYP3Aの活性を評価できます」

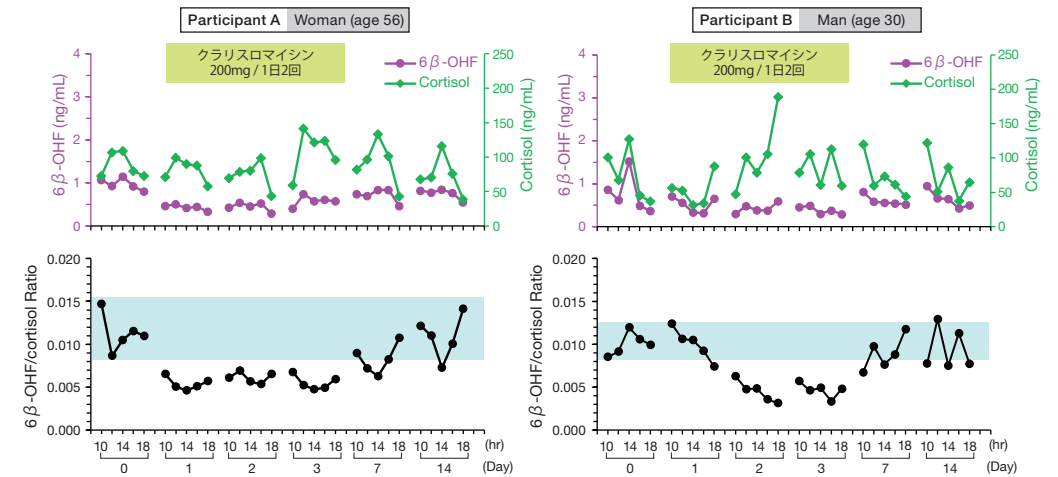
柴崎准教授は、安定同位体標識コルチゾールを用いてこの評価法を検証し、内因性のCL_{m(6β)}であっても、CYP3A活性を評価する指標になることを確かめた。また人を対象とした複数の実験で、CL_{m(6β)}によってCYP3A活性を正しく評価できることも確認している。

1回の採血でCYP3A活性を評価する 新しい方法を確立

「内因性コルチゾールの6β-水酸化代謝クリアランスを用いたCYP3Aの活性評価法を確立したものの、この方法は、尿と血液の両方を採取する必要があり、患者にとってはやや負担があります」と柴崎准教授。そこで次はこの評価法をベースに、1回の採血のみでCYP3A活性を評価できる方法の開発を試みた。

考え出したのが、血中コルチゾールと6β-OHFの比で評価する方法だ。「これまでに血中の6β-OHF/コルチゾール比で評価した報告はほとんどありません」と言う。理由は、血液中の6β-OHF濃度は0.1～2.0ng/mLと極めて微量で、定量が難しかったためだ。柴崎准教授は、LC-MS/MS(液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計)を使って、6β-OHFとコルチゾールを同時に定量することに成功。この血中6β-OHF/コルチゾール比が、先に確立し

図1：クラリスロマイシン服用時の血中濃度と血中6β-OHF/Cortisol比



たCL_{m(6β)}と良好な相関関係を示すことを確認した。

続いて柴崎准教授は、血中6β-OHF/コルチゾール比は、CYP3A活性を評価する指標として有用であることを複数の実証実験で確認している。その一つとして、健康な女性を対象に、CYP3A阻害作用のある経口避妊薬の服用前・服用中・服用後の血中6β-OHF/コルチゾール比の経時変化を調べた。その結果、血中6β-OHF/コルチゾール比は、経口避妊薬服用21日後には39%–61%減少。CL_{m(6β)}と同様の挙動を示し、CYP3A活性の変動を正確に捉えていることが確認された。またCYP3A阻害作用のあるクラリスロマイシンを1日2回連続服用した際の血中6β-OHF/コルチゾール比の経時変化を評価した結果でも、服用後4時間で37%、服用3日後には47%減少。CYP3A活性阻害を正確に把握できることが確かめられた[図1]。さらに健康な成人22名を対象に、性別による血中6β-OHF/コルチゾール比の差を調べた結果では、男性(0.0059-0.0116)に比べて、女性(0.0073-0.0172)の方が、活性がやや高いことが明らかになった。本学 臨床薬理学教室 田中祥子先生との共同研究では、CYP3Aで代謝される薬を投与された際に副作用を発現した2歳児の血中6β-OHF/コルチゾール比からCYP3A活性の評価を試みた。そ

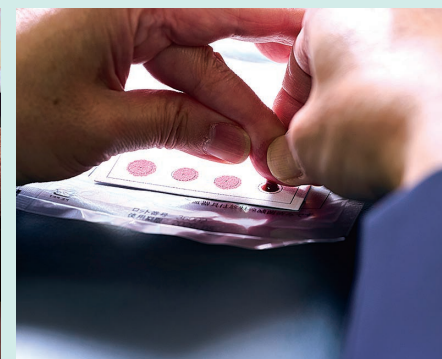
の結果、この2歳児のCYP3A活性は成人に比べてかなり低いことも確認した。現在はより幅広い対象でデータを蓄積し、基準範囲を設定するべく実証研究に取り組んでいる。

より簡便・低侵襲な CYP3A活性評価方法を探索

柴崎准教授は、さらに簡便で低侵襲なCYP3A活性の評価方法を模索し、乾燥ろ紙血を試料として6β-OHFとコルチゾールを定量する方法も開発した。この方法なら、例えば僻地や離島など遠隔地で採取した試料を評価することも可能になる。現在は、より痛みを伴わずに採取できる唾液を用いた活性評価法の開発を進めている。

柴崎准教授の開発したCYP3A活性評価法が臨床に応用されれば、副作用のない個別化医療につながる。さらにこの活性評価法は連続的な活性の変化を捉えられるため、医薬品開発の分野で、薬物を投与した時のCYP3A活性の経時変化の評価にも寄与できる。

安全で有効な薬物治療への貢献を目指し、柴崎准教授と研究室メンバーの研究は続いていく。

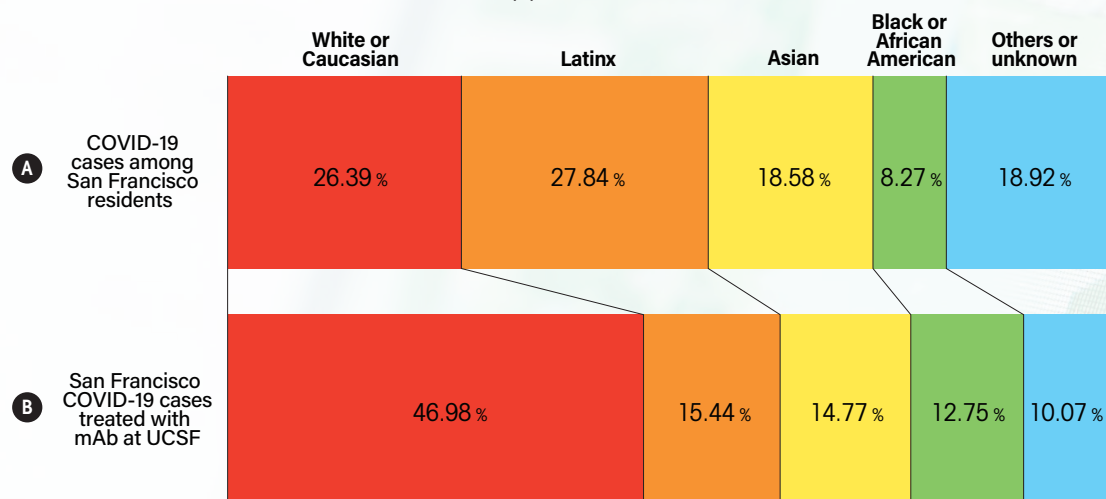


乾燥ろ紙血は被験者自身による採取が可能で、患者の負担が軽く、遠隔地での簡便な評価が可能。

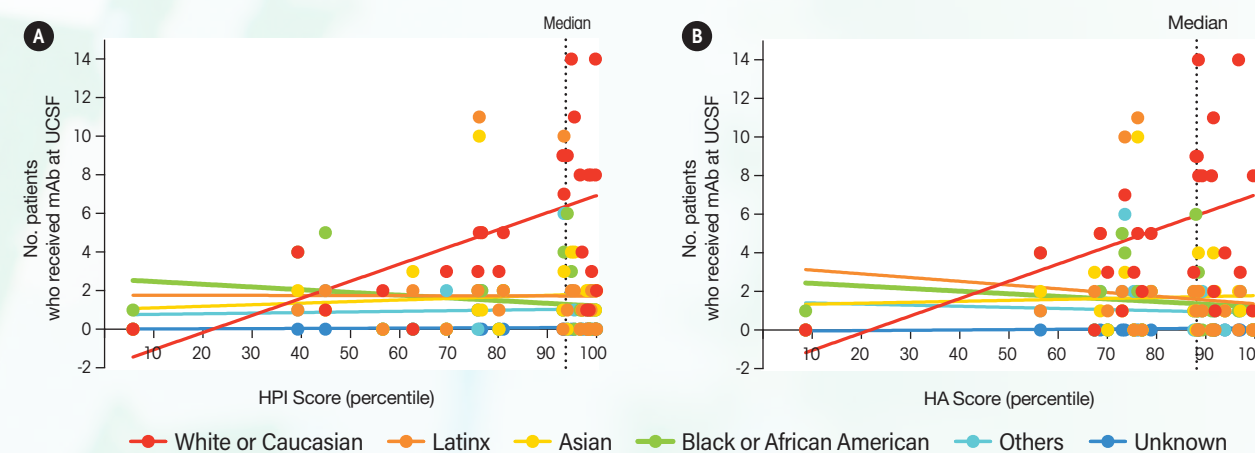
RESEARCH
STORY 03

医療ビッグデータを活用し、 薬物治療の課題を 浮き彫りにする。

〔図1〕 The population of COVID-19 positive cases during the observation period in San Francisco (A) and the patients in San Francisco who received mAbs at UCSF (B).



〔図2〕 The correlation between patients who received mAbs and HPI (A) and HA (B) score. (A) Median = 93.75 (B) Median = 88.15.



別比較し、地域間の医療提供格差を詳らかにする研究に取り組んでいる。

また2021年から1年間、アメリカのカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) に研究員として留学中に、現地でも複数の研究成果を挙げている。その一つに、COVID-19の抗体製剤の投与状況について、人種や民族、地理的な格差に焦点を当てたHealth Equity (健康の公平性) に着目したユニークな研究がある。

「2020年12月～2021年10月の間に、UCSF Medical Centerを受診したCOVID-19患者のデータを分析しました。調査期間内にCOVID-19のモノクローナル抗体を投与された患者529名の人種・民族を見ると、約半数46.1%が白人で、黒人やアジア系、そのほかの人種・民族の割合は極めて低いことが明らかになりました」と言う〔図1〕。さらに詳細に分析すると、白人と比べてラテン系は、投与された年齢層が比較的若いことが分かった。「COVID-19に感染しても動き続けた人の多くは労働者層で、そこに多くのラテン系をはじめ白人以外の人種・民族が従事していることが推察されます」と考察する。

加えて清海助教が注目したのが、白人の大半が外来で投与されているのに対し、白人以外のアジア系、ラテン系、黒人患者の多くは、重症に陥ってから救急外来に運び込まれ、抗体製剤を投与されている点だ。「ここからも重症にならないければ病院に行かない、行けない人々の状況が見て取れます」と、人種・民族差の背景に経済・社会的要因が潜んでいることを浮き彫りにした。

さらに清海助教は、居住地域によって、医療へのアクセス可能性に明白な違いがあることも突き止めている。「調査対象エリアでは、カリフォルニア州において健康な地域の指標で

あるHPIスコアの高いエリア、及びヘルスケアへのアクセスを示すHAスコアの高いエリアと、両者が低いエリアが明らかに区分されました。また白人の患者は、HA/HPIスコアが高い人ほど、COVID-19の製剤投与を受ける人が増えていた一方、ラテン系・黒人の患者は反対に、HA/HPIスコアが高い地域にもかかわらず、治療へのアクセスが低いことが明らかとなりました〔図2〕。これから人種や民族、居住地域によって医療へのアクセスに格差があり、それが健康格差につながっている現実が示唆されました」

日本の若手製薬研究者の一人として 米国研修プログラムに選出される

2022年9月、清海助教は、モーリー・アンド・マイク・マンスフィールド財団の「マンスフィールド・PhRMA (米国研究製薬工業協会) 研究者プログラム」に選出され、米国研修ツアーに参加した。同プログラムは、国際交流と専門家のキャリア開発を目的に、日本の若手製薬研究者がアメリカに招聘されるものだ。

多くが臨床医の中で、薬学の専門家として唯一選ばれたのが、清海助教だった。

2週間、現地で米国のトランスレーショナルリサーチや保健医療政策、医薬品研究開発、規制状況など、創薬エコシステムについてFDA、Harvard大学、MIT等で学び、多くの知見を得たことに加え、メンバーと知己を得たことも、大きな収穫だったという。「現在、メンバーの数名と、医療情報データベースを活用した共同研究の計画を進めているところです」。今後の清海助教らの研究成果が、日本の薬物治療の質向上に大きく貢献していくに違いない。



駐日米国大使ラーム・エマニュエル (当時) と米国大使公邸にて (2022)

清海 杏奈

KIYOMI Anna

薬学部 薬学科 医薬品安全管理学教室
助教 / 博士 (薬学)

専門は薬剤疫学で、医療情報データベースや臨床データを活用し、医薬品の副作用リスク評価や適正使用に関する研究に取り組んでいます。学部・大学院時代に培った臨床薬理学の知識に加え、米国での留学経験やPhRMAフェローシップなどを通じて、医薬品の開発から患者への投与後まで、グローバルな視点で医療を俯瞰する力を養ってきました。現在は国内外の研究者と連携し、臨床現場に貢献できる実践的な研究を推進しています。

医療データベースから 抗がん剤による有害事象の発現率を評価

医薬品の効果やリスクにはさまざまな要因が関連するため、それらをすべて見極めることは非常に難しい。その中で近年、大規模な集団を対象に、薬物治療の有効性や安全性、さらに経済性など多岐にわたって評価する薬剤疫学的重要性が増している。とりわけ情報技術の進展によって、電子カルテや保険請求データなど、リアルな臨床現場を反映した膨大なデータが蓄積されてきている。清海 杏奈助教は、これらの医療ビッグデータを駆使し、臨



床現場や臨床試験では把握しきれない医療の課題やその多面的な要因を明らかにしようとしている。

最近の取り組みの一つに、国立病院機構と共同で、全国規模で医療データを集積した行政のデータベース「DPC (Diagnosis Procedure Combination)」のデータを用い、ペバシズマブによるタンパク尿の発現と降圧薬の影響を評価した研究がある。

「ペバシズマブは抗がん剤の一種で、結腸・直腸癌、肺癌、卵巣癌、子宮頸癌、乳癌、悪性神経腫瘍など幅広いがんの治療に用いられています。ペバシズマブには、高血圧、タンパク尿、出血といった有害事象が見られますが、タンパク尿の発症率や予防法、治療に関する知見は乏しく、また高血圧との因果関係も明白ではありません」と、研究背景を説明した清海助教。DPCデータを用いて、ペバシズマブによるタンパク尿の発現率とリスク因子を明らかにするとともに、降圧薬がタンパク尿の予防や治療に与える影響を評価した。

2016年1月～2019年6月に、ペバシズマブを投与した入院患者2,458名のデータを対象

に分析を行った結果、約27%がペバシズマブ投与後にタンパク尿を発症したことが明らかになった。「これにより、従来の報告よりも多くの患者が、タンパク尿を発症している可能性が示唆されました」。またタンパク尿発症のリスク要因として、看護介助が必要な状態であることや、収縮期血圧が140mmHg以上であることが同定された。「看護介助の必要性や高血圧は、タンパク尿の予測因子であり、リスクの高い患者はより厳密なモニタリングが必要だといえます」と考察している。

一方で、降圧薬とタンパク尿との間に有意な関連はないことが示され、ここでも既存研究では見えなかったことが明らかになった。

米国の COVID-19 の治療薬投与における 人種・民族、地理的格差を明らかにする

現在は、国立病院機構の診療情報集積基盤 (NDCA) と診断情報データバンク (MIA) を用いて、COVID-19 (新型コロナ) 患者を対象に、臨床アウトカムや医療経済的アウトカムを地域

RESEARCH
STORY 04

全国の医療機関と連携し がん患者一人ひとりに 最適な治療戦略を



抗がん薬の効果・副作用には 個人差がある

これまでに数多くの抗がん薬が開発され、治療成績は着実に向上してきている。「一方で、抗がん薬の効果や副作用の発現には個人差があり、同じ薬を投与しても、十分な効果が得られない人や重い副作用に苦しむ人もいます。それらを回避するために、患者一人ひとりに最適化された『個別化治療』の実現が、強く求められています」と語るのは、横川貴志准教授だ。

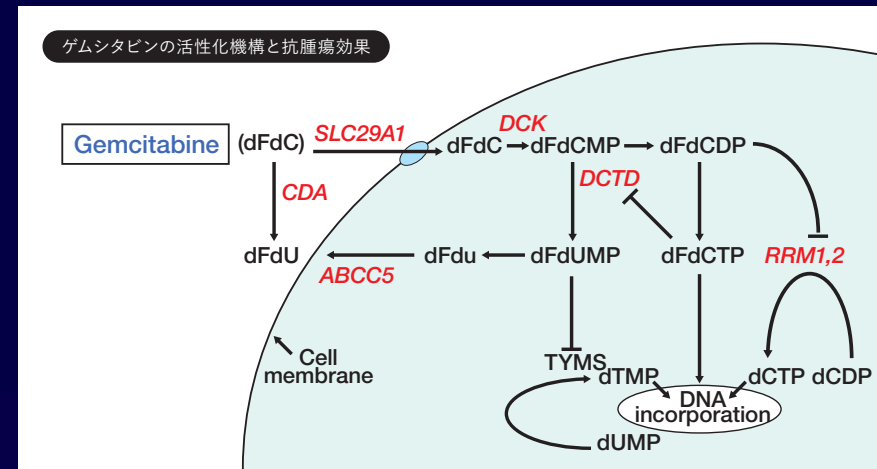
横川准教授は、抗がん薬治療における個人差の要因を、遺伝学的・生物学的視点から明らかにし、個別化治療の実現へとつなげる研究に取り組んでいる。特徴的なのは、全国の医療機関と連携し、臨床と基礎の両面から課題の核心に迫ることだ。20年にわたるがん専門病院での臨床経験、そしてその中で培った幅広いネットワークが、研究を支える強固な基盤となっている。

「世界的な超高齢化が進む中、がん患者数は増加の一途をたどり、医療費のさらなる増大が予測されています。一方で、多剤併用による重篤な副作用リスク、いわゆるポリファ-

マシーの問題も、年々深刻化しています。こうした課題を解決するためにも、個別化治療の実現は極めて重要な意味を持ちます」と、研究意義を語る。

抗がん薬ゲムシタビンの 治療効果に影響する遺伝学的因子の研究

現在、抗がん薬の薬効発現に関わる遺伝学的因子の解明を目指し、研究を進めている。焦点を当てているのが、ゲムシタビンだ。ゲムシタビンは、膵臓がん治療のキードラッグの



一つであり、その治療効果の差が予後に大きく影響する。

「ゲムシタビンは、膜トランスポーターを介して細胞内に取り込まれた後、代謝酵素によって活性化され、抗がん作用を発揮します。この一連の過程に関与する代表的遺伝子として、SLC29A1、DCK、RRM1/2、ABCC5、CDAなどが知られています。我々は、これらの遺伝子多型の存在が、ゲムシタビン治療における個人差の一因と考えています」と横川准教授は語る。その仮説を検証するために、全国13施設(医療機関・大学)の薬剤師・医師・大学教員が協力した、多施設共同の臨床試験が実施された。

遠隔転移を有する膵臓がん患者を対象に、ゲムシタビンの治療反応性に関与する13種の遺伝子多型を解析した結果、DCKおよびABCC5の遺伝子多型が、ゲムシタビンの治療効果に関連する可能性が示唆された。本研究成果は、2024年にサンフランシスコで開催されたASCO-GIにおいて、横川准教授によって発表された。そして現在、海外英文誌への投稿が進められている。

副作用との関連性についても現在解析中であり、「効果・副作用予測に有用な遺伝子多型が明らかになれば、治療選択や投与量の最適化に資するバイオマーカーとなり得ます」と期待を寄せている。全国の医療機関と連携し、臨床と基礎の知見を相互に橋渡しすることで、日本はもとより世界にインパクトを与える研究成果の発信を狙っている。

悪心・嘔吐の重症化に影響する 生物学的・遺伝学的因子の研究

それに加えて現在、抗がん薬の代表的な副作用である悪心・嘔吐(CINV)に関する研究にも取り組んでいる。「制吐薬の進歩により、嘔吐は概ね制御可能となりました。一方で、

悪心は個人差が大きく、克服すべき課題が多く残されています」と研究背景を語る。

横川准教授によれば、CINVのリスク因子として若年、女性、悪阻の既往などが知られており、同じ抗がん薬を投与した場合でも、高齢男性と若年女性とでは、CINV(特に悪心)の発生率に明らかな差が生じるという。「現行のガイドラインでは、抗がん薬の催吐リスク(高度・中等度・軽度・最小度)に応じて、制吐薬の選択と組み合わせが推奨されています。しかしながら、この一律的なアプローチでは、患者の背景因子によって過剰投与あるいは過少投与となる可能性が否定できません」と横川准教授は指摘する。こうした現状を打破するためには、制吐療法の個別化に資する知見の蓄積が重要となる。

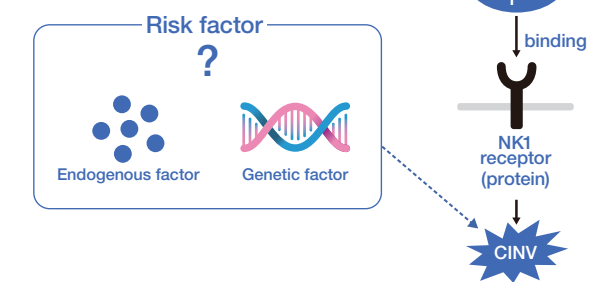
横川准教授らは、CINVが重症化しやすい若年女性に着目し、その背景にある生物学的・遺伝学的因子を解明しようとしている。「研究仮説として、エストロゲンのような女性特有の内因性ホルモンと

特定の遺伝子多型の影響を考えています。それらが、神経ペプチドであるサブスタンスPとその受容体を介して、嘔吐中枢刺激経路の感受性を亢進すると推測しています」と語る。

仮説の理論構築に向けて、まず約640例の患者データを解析し、化学療法開始前のエストラジオール(エストロゲン的一种)の血清レベルが、悪心の重症度と関連することが示された。また、閉経前の患者は、閉経後の患者と比較して、悪心の重症割合が有意に高いことが示され、仮説を支持する結果が得られている。さらに、制吐療法の実施共同第II相試験に付随した遺伝子多型解析も進められており、その成果は近く横川准教授により公表される予定だという。仮説の理論的基盤が整ったことを受け、CINV重症化に影響する内因性因子と遺伝学的因子を検証する臨床試験が、横川准教授によって現在計画されている。重症化のメカニズムが解明されれば、制吐戦略の個別化に資する画期的な成果につながることを期待される。

横川准教授は、これからも臨床研究と基礎研究を有機的に連携させ、より実践的かつ患者志向の研究を進めていく方針だ。「患者一人ひとりに、効果的で安全な治療戦略を提供するための科学的根拠を創出し、がんの個別化治療の実現に貢献したい」と、意欲を燃やしている。

研究仮説のイメージ



横川 貴志

YOKOKAWA Takashi

薬学部 薬学科 臨床薬理学教室
准教授 / 博士(薬学)

薬は使い方によって、治療薬にも有害物質にもなり得ます。加えて、正しい用法・用量で使用しても、人によっては思わぬ反応を引き起こすことがあります。体格が異なるように、体内の構造や代謝機能、遺伝的背景も人それぞれであり、薬の効果や副作用を正確に予測することは容易ではありません。しかし、結果には必ず原因があります。私はそのメカニズムを解明し、一人ひとりに最適な薬物治療を提供する、真の個別化治療の確立を目指しています。



母乳が免疫機能に 影響を及ぼす メカニズムを探る。

母乳中の薬物が 乳児に及ぼす影響を検討

母乳は、乳児にとって優れた栄養源であるだけでなく、免疫機能を高め、感染症やアレルギー発症を予防するなど、多くのメリットがあるといわれている。一方で、母乳育児中の母親が服用する薬や化学物質が、乳児の健康や成長に影響を及ぼす危険性が指摘されることもある。身体や機能が十分発達していない子どもに薬物が及ぼす影響は、成人とは大きく異なる。

田中祥子助教は、これまでに母乳中の薬物が乳児に及ぼす影響や、小児における薬の適応外使用に関する用量・用法についての調査研究を行ってきた。カナダのトロント大学での研修中には、米国国立衛生研究所 (NIH: National Institutes of Health) の運営する薬と授乳に関するデータベース Lactmed (Drugs and Lactation Database) のデータ作成に関わった経験も持つ。Lactmed は、母乳や乳児の血液に含まれる薬物や化学物質の濃度、乳児への影響、代替可能な治療薬などに関し、科学的な根拠に基づいた情報を提供している。田中助教が作成・提供したデータも、Lactmed の充実に生かされている。

また母乳中の薬物が乳児に及ぼす影響について、いくつかのケーススタディーを実施している。その一つが、授乳中の母親が服用する抗精神病薬が乳児に及ぼす影響を調査した研究だ。ペロスピロンという抗精神病薬を継続して服用する母親の母乳を分析し、ペロスピロン濃度を経時的に測定。ピーク値が定量限界以下で、母乳を飲んだ乳児に薬物が影響を及ぼす可能性は極めて少ないことを報告した。

乳由来エクソソームに着目し 免疫寛容誘導のメカニズムに迫る

田中助教は、母乳を必要とする早産・極低出生体重児に、寄付された母乳を処理した「ドナーミルク」を提供している一般社団法人日本母乳バンク協会と連携し、賞味期限切れなどでドナーミルクとして利用できない母乳の提供を受け、研究に有効活用している。最近、同協会から提供された母乳を試料として用い、母乳が新生児のアレルギー発症を予防する可能性を検討する研究を行った。

「近年、小児のアレルギーが増えており、小児の約4割が喘息やアトピー性皮膚炎など何らかのア

レルギーを抱えているともいわれています。それに対し母乳は、乳児期のアレルギーを制御する可能性が報告されており、世界保健機関 (WHO) でも母乳哺育が推奨されています」と田中助教。アレルギー性疾患は、アトピー性皮膚炎や食物アレルギーを始まりに、年齢とともに気管支ぜんそくや鼻炎など、次々と出現していくことが知られている。「しかしこのアレルギーマーチに対する抑制効果については、現在のところ学術的にも見解が統一されていません」と言う。

田中助教は、母乳に含まれる成分が、乳児の腸管免疫系にどのような影響を及ぼすのか、遺伝子レベルでそのメカニズムを明らかにしようとしている。着目するのが、乳由来の細胞外小胞 (エクソソーム) だ。「エクソソームは、mRNA や miRNA (マイクロ RNA) などを内包し、細胞間コミュニケーションに重要な役割を担っていることが知られています。中でも遺伝子発現の転写後抑制に関与する miRNA は、母乳あるいは乳児用調整粉乳中から検出されており、異種間においても免疫調節に関与することが分かっています。そのため腸管でも、miRNA が免疫調節に寄与しているのではないかと考えています」。そこで田中助教らは、乳由来のエクソソームに内包される miRNA などの働きに着目し、Foxp3 のような免疫寛容 (アレルゲンを受け入れる) の誘導に関与する遺伝子の発現に及ぼす影響を突き止めようと試みた。

免疫に関わる遺伝子発現に及ぼす 乳由来エクソソームの影響を検討

研究では、健康な成人から採取したさまざまな免疫細胞を含む末梢血単核細胞 (PBMC) に、母乳バンクから提供された母乳とウシ乳由来の調整乳から精製したエクソソームを添加し、実験を行った。「まずエクソソームに内包される miRNA が、免疫寛容誘導に関与する遺伝子の発現に関与している可能性を調べまし

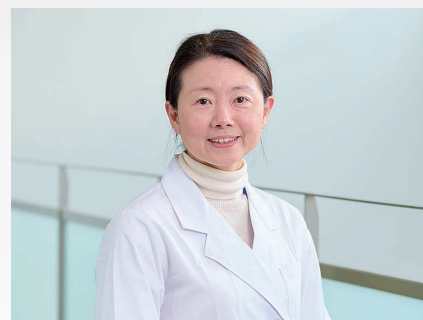
たが、本研究では、エクソソームを添加しても、免疫細胞の制御性 T 細胞 (Treg 細胞) のマーカー遺伝子である Foxp3 mRNA 発現に顕著な変化は見られませんでした」と言う。

次いで DNA メチル化 (DNMT) による遺伝子発現制御の可能性も調べた。DNA メチル化は、遺伝子発現を抑制することが知られている。「既存研究で、miRNA (miR-148a) が DNMT の発現を阻害し、Foxp3 の発現を回復させることが報告されています。今回の実験では、ミルクによってばらつきはあるものの、DNMT の発現と、Foxp3 の発現に負の相関があることが確かめられました」と田中助教。また乳由来エクソソームを添加した PBMC において、miRNA と DNMT1 mRNA の発現の有意な関連は見られなかったものの、乳由来エクソソームを添加すると、エクソソームを添加しないコントロール群に比べて、Foxp3⁺CD25⁺Treg 細胞の割合が増加する傾向があることを確認した。

一方、小腸上皮様細胞では、乳由来エクソソームの細胞内への取り込みの増加は認められなかった。また PBMC 細胞内の乳由来エクソソームは、T リンパ球よりも単球細胞に効率的に取り込まれることも確認。乳由来エクソソームが関与する免疫寛容誘導のプロセスの一端が見えてきた。

その他、搾乳時期や由来の異なる母乳由来エクソソーム内の miRNA 発現量の比較も行っている。「ヒトの乳由来エクソソーム内の miRNA 発現量は、他の組織と比べて際立って多く搾乳後の時間の経過に伴って miRNA の種類や発現量が異なることも見えてきました。今後、データベース解析を進めていくつもりです」と言う。

母乳や人工乳由来のエクソソームが腸管免疫系で機能することが明らかになれば、アレルギー疾患の他、生活習慣病の予防にも応用が期待できる。メカニズムの解明を目指し、田中助教はさらに研究を進めていく。

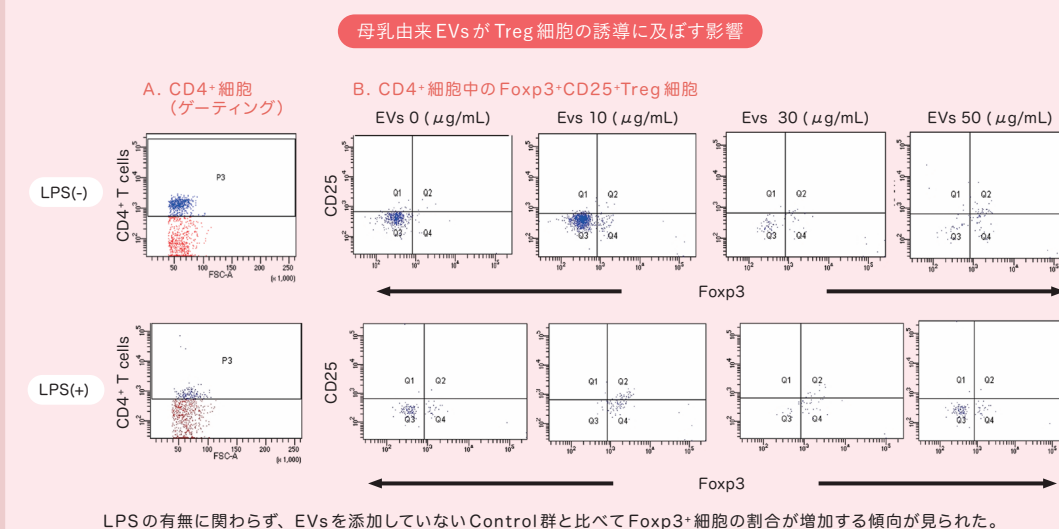


田中 祥子

TANAKA Sachiko

薬学部 薬学科 臨床薬理学教室
助教 / 博士 (薬学)

臨床検体を扱う研究として、最初に副腎皮質ステロイドなど免疫抑制薬に対する感受性の個人差に関する研究に携わりました。免疫に関連する研究を通じて、分子レベルでの解明が抗体医薬や分子標的薬のように、臨床に革命的な成果をもたらすことを目の当たりにし、細胞間コミュニケーションを担うエクソソームに魅力を感じるようになりました。治療や診断への応用、治療応答性の予測を可能とするバイオマーカーの発見を目指しています。



LPSの有無に関わらず、EVsを添加していないControl群と比べてFoxp3⁺細胞の割合が増加する傾向が見られた。

ビッグデータを紐解き、

不適切に多くの薬を処方される ポリファーマシーが課題に

高齢化の進展に伴って、高齢者のポリファーマシーの問題が深刻になっている。

高齢になると、同時にいくつもの疾患や症状を抱えることが増え、その分だけ処方される薬も多くなりがちである。その中で、薬物有害事象のリスク増大等の不適切な多剤処方を受ける“ポリファーマシー”に陥りやすくなる。とりわけ高齢者は、生理機能や身体機能の低下によって、薬剤の影響が過度に大きくなったり、認知機能が低下し、誤飲などの医療安全上の問題のリスクも高くなりがちだ。

「こうした中で特にこの10年間、さまざまな関係者（ステークホルダー）が連動して、ポリ

ファーマシーに関する対策が打たれてきました。例えば日本老年医学会による『高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015』では、高齢者に特に慎重な投与を要する薬物（PIM）のリストが更新されたり、診療報酬や介護報酬で減薬（処方見直しによって、薬の種類を減らすこと）が評価されるようになっていきます」と、浜田将太教授は説明する。

浜田教授は、在宅療養の高齢者や介護施設に入所している高齢者など、とりわけ実態把握が進んでいない高齢者を対象に、ポリファーマシーの状況を明らかにする研究に取り組んできた。臨床現場から得られたビッグデータ（リアルワールドデータ）を解析し、既存の研究では見えなかった実態や課題を浮き彫りにしている。また、ポリファーマシーの問題の解決に向けて行政機関とも連携し、厚生労働省の

表1：多剤処方と主なPIMの処方

	2015 (%)	2019 (%)	変化 (%)	調整後オッズ比
多剤処方 (5 種類以上)	70.0	70.0	0.0	1.06
いずれかのPIM	62.2	58.2	-6.5	0.74
抗精神病薬 (認知症者)	9.7	10.5	8.0	1.11
BZ系抗不安薬/睡眠薬、非BZ系睡眠薬	25.6	21.1	-17.6	0.52
利尿薬 (ループ系他)	23.8	23.6	-0.8	0.90
H2ブロッカー	11.2	7.3	-35.3	0.45
過活動膀胱治療薬 (抗コリン薬)	6.3	4.7	-24.5	0.63
NSAIDs	10.1	8.2	-19.2	0.75

ポイント ●多剤処方や認知症者への抗精神病薬：減少していない → 継続的な課題
●その他：減少している → 良好な変化

『高齢者の医薬品適正使用の指針』作成等に携わってきた。

全国データを用い多剤処方の状況を追跡

近年の成果の一つに、「匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）」から、在宅医療を受けた高齢者を抽出し、多剤処方やPIMの処方状況を追った研究がある。

NDBは、診療報酬を請求するための医療レセプトデータを全国から集積したビッグデータである。レセプトデータを利用することで、どのような患者（例：病気の診断）が、いつ（例：薬の処方日や調剤日）、どんな医療（例：医療行為や薬の処方）を受けたかといった情報を把握することができる。浜田教授は、訪問診療を受けた75歳以上の在宅療養高齢者ののべ100万人以上のレセプトデータを分析。特にポリファーマシー対策が進められた2015年から2019年で、処方された薬剤種類数や内容、また5種類以上の多剤処方やPIMに該当する薬の処方がどのように変化したのかを検討した。

その結果、2015年と2019年で、処方された薬剤種類数には、ほとんど変化はみられなかったものの、薬剤別に詳らかにすると新たな知見が得られたという。好ましい変化として、「全体的にPIMに該当する薬の処方が減少しました。具体的にはベンゾジアゼピン（BZ）

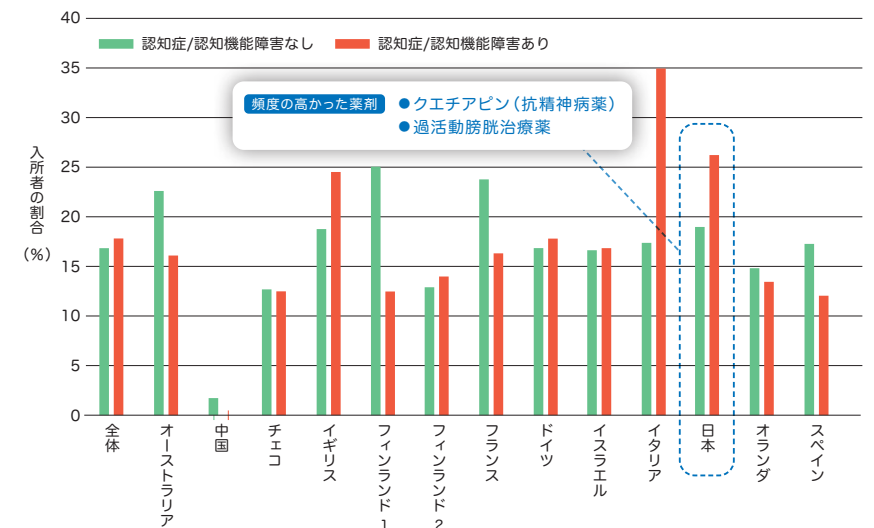
系/非BZ系の睡眠薬や抗不安薬、H2ブロッカー、過活動膀胱治療薬（抗コリン薬）などの処方が減少していることが分かりました」[表1]。さらに、同種同効薬内での処方変化をみると、睡眠薬では、転倒・骨折、せん妄といった副作用が指摘されるBZ系/非BZ系薬剤の処方が減少し、代わって新規睡眠薬の処方が増えていることが見て取れる。リスクの少ない代替薬の登場で、既存薬の課題が解決しつつある一例といえるだろう。

一方、いくつかの課題も明らかになった。「認知症者における抗精神病薬は死亡や脳卒中のリスクを高めることが報告されていますが、残念ながら減少しておらず、解決策を見出していく必要があると考えられます」と浜田教授。またPIMに該当するH2ブロッカーの処方が類似の薬効を持つPPIに置き換わりつつあることも示唆されたが、「PPIは、骨折や感染症のリスクを高めるため、これが新たな課題になる可能性もあると考えられ、状況は複雑です」と指摘した。

介護施設での薬物治療を国際比較

浜田教授は、ビッグデータを用いた研究だけでなく、現場でのより詳細な臨床データに基づく研究も両輪として進めている。現在参画中の介護施設入所者における薬物治療の国

図1：強力な抗コリン作用を有する薬剤：認知症の有無別



際比較研究では、インパクトの高い成果を挙げている。

まず将来的な疾患（例：脳卒中や心筋梗塞）の発生リスクの低下を期待する“予防薬”と痛みや便秘などの症状に対応する“症状改善薬”の処方について、日本とオーストラリア（豪）で比較した。生命予後が限られる患者では、症状改善薬の優先順位が高くなること、一方で期待余命と薬が効果を発揮するまでの時間を考えると予防薬による治療を終了しても良い場合があることから、これらのバランスをとることによる適正化の可能性に着目したものである。日本では、年齢にかかわらず、予防薬よりも症状改善薬の処方が多いのに対し、豪では、予防薬の処方が比較的多いことがわかった。またフレイル（加齢に伴う虚弱）の重症度別の薬剤種類数に関しても、日本では、統計的に有意な差がなかったのに対し、豪では、フレイル重症度が上がるにつれ、症状改善薬が多く処方される実態がみえてきた。「特に、重度フレイルの入所者への処方に日本と豪で顕著な違いがみられた。両国の介護施設入所

者に対する薬物治療アプローチの違いが、この結果に表れているかもしれない」と浜田教授は考察している。

また強力な抗コリン作用を有する薬剤の処方について、アジア・オセアニア地域に欧州諸国を加えた計12ヵ国で比較検討を行った。抗コリン作用を有する薬剤には、口腔乾燥や便秘、認知機能低下などのリスクがあることが知られている。認知症/認知機能障害の有無別の分析では、日本では、認知症者への抗コリン作用を有する薬剤の処方が多く、クエチアピン（抗精神病薬）や過活動膀胱治療薬の処方頻度が高いという特徴が明らかになった[図1]。これは、前述のNDBを用いた在宅療養高齢者の研究と同様、抗精神病薬の使用に対して、注意喚起を促すものである。

「国際比較をすることで、日本における薬剤処方の特徴や課題が際立ち、新たな気づきを得られることも少なくありません」と、国際比較研究の意義を語った浜田教授。今後研究で得た知見を政策提言や臨床応用に活かし、ポリファーマシー問題の解決に貢献していく。

浜田 将太

HAMADA Shota

薬学部 薬学科 薬剤疫学講座
教授 / 博士 (社会健康医学)

臨床現場では日々、膨大なデータ（リアルワールドデータ）が生み出され、蓄積されています。そのデータを活用することで、どのような患者が、いつ、どんな薬剤処方を受けたか、さらには予後まで把握することができます。今後もより良い薬物治療の実現に向けた課題の特定や改善方法の提案、医薬品や薬物治療の効果や安全性の評価等を行っていきます。

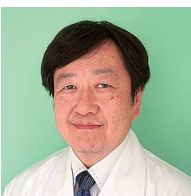
ポリファーマシー の実態に迫る。

NEWS

特別寄稿

東京薬科大学臨床薬学研究センター
発足記念 特別寄稿国民の健康な生活を維持する薬剤師の輩出
「薬」で治療、「トクホ」で予防東京薬科大学 薬学部 薬学科
薬学実務実習教育センター
教授 / 博士(医学)

堀 祐輔



薬剤師の業務の根幹は、薬剤師法第一条に示されている通り、「国民の健康な生活を維持するものとする（一部抜粋）」と定められている。薬剤師に期待される役割として、健康人の健康を維持することも大切な仕事である。医薬品と食品の違いや効果について、それぞれの物性と生体への効果を評価するための基礎的知識を習得することは、信頼される薬剤師への第一歩と言える。特に近年、疾病予防および健康維持・増進に資する食品として注目されている特定保健用食品（トクホ）は、医薬品同様の「治験」の実施により安全性や有効性を明らかにし、消費者庁長官から、効果の表示が認められた食品である。ここでは、キトサン含有サプリメント（キトサンサプリ）の、メタボリックシンドロームへの有効性および用量設定試験での工夫や苦労と共に、医薬品とトクホの違いについて具体例を紹介する（図1）。

トクホの治験においては、製品と同じ成分・製剤で実施する必要があると同時に、評価指標である体重や内臓脂肪について、対象食品摂取中および摂取後にその効果を確認する必要がある。図2にグラフで示した事例では、トクホ許可取得を目的に、キトサンサプリを8週間毎日摂取後、2週間の未摂取期間を設定し、体重変化率（a）、内臓脂肪面積（b）、体脂肪率（c）、ウエスト周囲径、血液検査値等の推移で評価した。

この事例に限らず治験では、各群の被験者の体組成や年齢を均等に群分けすると同時に、食事や検体の摂取タイミングなどを同一にする必要があるため、全被験者への食品の提供と共に日誌の記載、摂取時間および間食の禁止などを厳守させる。また、個人差

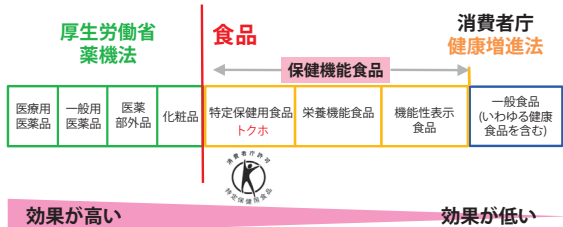


図1：医薬品と食品の法規制と効果の違い

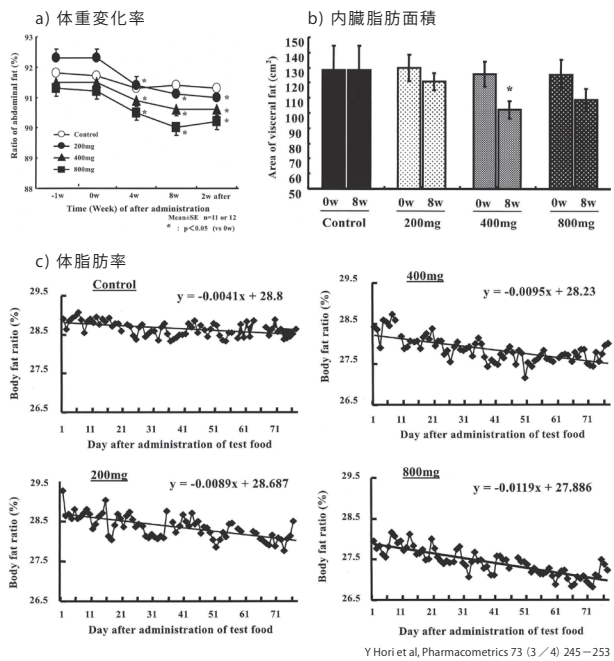


図2：キトサンサプリ摂取による各測定値の推移

や体調変動などの影響が有るため、データのバラツキが大きく、有効性の検出感度は低くなる。そのため、統計解析学の基礎を理解し、データの集計方法などを実践し、習熟しなければならない。例えば図2の事例の場合は、（a）で変化率、（b）で内臓脂肪面積の平均値、（c）で減少率推移や近似曲線を活用するなどが具体的に工夫している点である。トクホは医薬品と比較して、より幅広い人々に摂取されるので効果と共に、慎重に安全性を評価する必要があるため、医薬品同様、被験者数が多く、試験期間が長くなる傾向にある。当センターでは、製品の有用性を適切に評価できる能力育成と、当局から認証を受けた製品を用いた臨床教育を通し、国民の健康維持や病気の予防に貢献できる薬剤師を育成している。

東京薬科大学臨床薬学研究センター
発足記念 特別寄稿

RSとTPP

東京薬科大学 薬学部 薬学科
社会薬学教育センター 薬事関係法規研究室
教授 / 博士(医学)

益山 光一



最近は、様々な場面で略語が多く、なかなかわからないことが多い。RS とTPPを検索すると、「RSウイルス」や「環太平洋パートナーシップ協定」の方が一般的な話となるかもしれない。

しかしながら、RS (Regulatory Science) とTPP (Target Product Profile) は、特に、創業に資する最新研究を実施している先生方に理解して欲しい内容であるので、簡単にお話したい。

まず、RS。こちらは、国立医薬品食品衛生研究所（以後、国衛研）の当時副所長だった内山充先生（国衛研名誉所長）の提唱された概念で、「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づいた確かな予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整（レギュレート）するための科学」とされ、最新科学を実用化するために必須の概念として、国内外で知られている。

先生方の最先端の研究シーズを実用化するためには、RSによる様々な視点からの調整が必要となる。その調整の際、研究シーズそのものの特徴がわかる様に紹介しなくてはならない。論文を読めばわかるだろうではなくて、様々な分野の先生方に理解してもらえるように紹介できることが重要となる。その際、シーズ概要、有効性、安全性等の情報がどれだけ集められているのかもポイントとなる。

話が少し反れるが、私がPMDA（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 医薬品医療機器総合機構）に勤務していた際、アカデミアシーズの実用化を促進すべく、2011年7月より、薬事戦略相談（現在のRS戦略相談）の立ち上げに関わったことがある。その



時、相談に来たある研究者（以下の発言内容は抽象化している）が、「幅広いニーズを満たす特徴を有するシーズなので、治療薬にも診断薬にもなる優れたものである。」と研究成果をアピールし、「実用

項目	Target Product Profile (TPP)	備考
シーズ概要		
シーズ名(化合物名)		候補化合物名を記載
対象患者		
想定される作用機序		
現在のステージ		
対象疾患の治療満足度 (UMN in target disease)		
Goal		出口目標を記載
Label 情報		
適応症		
有効性	Primary: Secondary :	
安全性		

AMEDのホームページで紹介されている「Target Product Profileテンプレート（2023/3/30 第1.0版）」の一部抜粋

化に向けてはどうすればよいか」と質問を受けた。PMDAとしては、治療薬と診断薬では開発パッケージが異なるので答え難いが、まずは、どちらの実用化が現実的かを考えたい。そのためには、そのシーズに関するデータを見て、どこが強みで開発を進めるために次にどのようなデータ収集が必要かなどを考える。つまり、TPPという基本情報があれば話が早いということになる。

TPPについては、AMED (Japan Agency for Medical Research and Development; 日本医療研究開発機構) ホームページで、「予測される効能・用法、用量・投与形態、剤形、有害反応などをまとめたもので、事業性評価や Go/No-go 判断の材料となりうる。近年開発初期段階から TPP を設定することが求められる傾向にある。」と紹介されている。是非、先生方にもTPPの必要性は理解して欲しい。ただ、個人的には、研究者がTPPをすぐに一人で書き上げるスキルを身につけることを必須とは思っておらず、各研究者は自分の研究に専念し、このようなTPPの記載のアドバイスやRS相談のサポートができる人材が研究機関（例えば、本学の未来創薬研究所）にいることが、実用化を促進するために重要と考え、その実現に少しでも寄与できれば幸いである。

COLUMN 東薬植物記 #12

ジンジャーと植物園

三宅 克典

海外の植物園の名前をよく見てみると、多くが「…ガーデンズ」ということに気づくと思います。これは、様々なテーマに沿った「ガーデン」が集まって成り立っているからです。そして、シンガポール植物園やインドネシアのボゴール植物園など、東南アジアの著名な植物園には、ショウガやウコンなどのショウガ科の植物を中心に展示するジンジャーガーデンが設置されています。ショウガ科の植物の花はとても美しいものが多く、個人的にとっても好きなグループです。

ショウガ科には、代表格のショウガをはじめとして、ターメリック（ウコン）やカルダモンなどスパイスとしてよく知られているものが含まれます。国内だとミョウガや沖縄のムーチーを包むゲットウが有名ですね。生活で用いられるものが多く、フィールドワークでは地域ごとに様々なショウガ科植物を見かけます。また、植物調査が十分に行われていない地域にも分布するため、現代でも多くの新種が発表されています。

以前、国立科学博物館植物研究部からまだ開花したことがないショウガ属植物を預かったことがあります。本学薬用植物園で大きく育てて開花にこぎ着けたのですが、なんといままでに発表されたことのない植物でした。本種は科博の田中伸幸博士によって *Zingiber procumbens* の学名が与えられ、新種として発表されました。花のみならず果実も非常に美しく、裂開すると写真のように自然のものとは思えない色彩をしています。

このように、植物園はただ植物を展示する場所ではなく、様々な研究活動に活用されてきました。前述の世界の植物園のジンジャーガーデンには名前が表示されていないジンジャーがいくつもあり、今後の研究によっては新種として発表される日が来るかもしれません。

東京薬科大学薬用植物園では、展示温室内で多様なショウガ科植物を展示しているほか、初夏から秋までは国内唯一(?)のジンジャーガーデンが屋外に設置されます。植物説明板とともに美しいジンジャーの花をぜひお楽しみください。



三宅 克典 薬学部 薬学科 植物資源教育研究センター 准教授 / 博士(薬学) 研究課題：薬用植物園における植物の展示法 / 日本の植物のエキスライブラリ化 / 生薬麻黄の原料のマオウ属植物の栽培 キーワード：薬物資源、分類学、栽培、熱帯林植物産天然物、エフェドリン、塩基配列、Ephedra、抗がん剤、麻黄、多様性

COLUMN 若手研究者コラム #12

“超高齢社会”日本のがん治療を支える臨床研究

市村 丈典

「がんと診断されたら、もう助からない」——かつて当然だったこの認識は、過去のものとなりつつあります。第二次世界大戦中の毒ガス研究をきっかけに血液がん治療薬が誕生し、その後、がん治療は大きく進歩してきました。近年では、ノーベル賞を受賞した本庶佑先生による免疫チェックポイント阻害因子（免疫の働きを抑える“ブレーキ”のような仕組み）の発見から、ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬が開発され、従来の治療が効かなかったがんに対しても、希望が見いだせる時代が到来しました。

しかしながら、全ての患者さんが同様に抗がん薬の恩恵を受けられるとは限りません。特に日本のような超高齢社会では、高齢のがん患者さんに対して、治療の効果と副作用のバランスをより慎重に見極める必要があります。加齢に伴って身体機能が変化しやすくなるためです。

これは一見当然のように思えますが、実は臨床現場でその全体像が十分に把握されているとは言い難いです。たとえば、年齢や日常生活の自立度を示す ECOG Performance Status（パフォーマンスステータス）といった従来の評価指標では、患者さんの本当の“もろさ”（老年腫瘍学で「フレイル」と呼ばれる状態）を正確に捉えきれないことが明らかになってきました。

私たちは、抗がん薬治療を受ける患者さんを、単に年齢やパフォーマンスステータスだけで区別するのではなく、身体・認知・精神・社会的機能の評価する高齢者機能評価を行いました。その結果、適切にフレイルを見出し、副作用の発現や生存期間の予測が可能であることを報告しました。加えて、薬剤師がフレイルな患者さんに介入することの臨床的な有用性も示しました。この知見は、「超高齢社会で限られた医療資源をどのように配分すべきか」という問いに、一つの答えを示すものでもあります。

薬剤師は、患者さん一人ひとりに寄り添う医療人であり科学者です。フレイルを見極め、適切な薬剤選択や副作用対策を講じることで、薬の効果を引き出し、副作用を抑える役割を担っています。今後も、フレイルに着目した臨床研究を通じ、適切な治療を受けられる社会に貢献します。

Cancer treatment does not begin
and end with chemotherapy alone.



市村 丈典 薬学部 薬学実務実習教育センター 講師 / 博士(薬学) がん専門薬剤師(日本医療薬学会)、外来がん治療専門薬剤師(日本臨床腫瘍薬学会)

Science Communication Essay #19

科学を「知る」こと 「理解する」こと

薬学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター
瓜生 真菜

このふたつの単語は、ある物事を「認識している」という点で同じ意味の単語です。しかし、「知る」よりも「理解する」の方がより詳しく、深く把握しているように感じられます。

では、科学においてこの違いはどこに現れるのでしょうか。私はその差は、実感を持って認識できるかという点と、使いこなす（説明する）ことができるかという点に現れるのではないかと考えます。例えば、クロマトグラフィーという実験手法にまつわるエピソードを紹介したいと思います。

クロマトグラフィーとは、物質を分離するための方法の一つで、私はこれを高校化学で初めて知りました。しかし習った当初は、どうして物質を分離できるのか、どのよう

に行うのかなどをよく理解していませんでした。その後、大学に入り、有機化学実習などさまざまな実習で TLC（薄層クロマトグラフィー）を用いるようになります。TLC を行くと、溶液中に複数あった物質は、それぞれ異なるスポットとして現れます。この時初めて、物質が本当に分離したことを目で見て確かめることができました。

また3年生に上がると、所属している有機合成化学研究部で、新入部員に向けて TLC の仕組みについて説明する機会がありました。その資料を作る過程で、自分の言葉で TLC を説明し直してみると、言葉に詰まってしまう、わかっているつもりで実は理解できていない部分があることを自覚しました。その部分を改めて学び直すことで、以前より理解が深まったような気がしています。

こうして振り返ると、高校生の頃の「知っている」状態から、現在の私は、完全ではなくても「理解している」状態に近づいているといえるのではないのでしょうか。

「知る」とこと「理解する」ことの間には、その認識の深度に大きな違いがあります。そしてこの差は、記憶の定着や、知識を活用する力に影響すると思います。高校生以上で学ぶ科学は、身近な物事から少し距離が

あったり、よりミクロだったりして、「理解する」ことは難しいです。しかし、実験や自分で説明する経験などを通じて、少しずつ「知る」から「理解する」へ変えることができるはずです。

大学で学ぶ内容は難しく、量も多いので、テストを考えると、「とりあえずの暗記」に終始してしまうこともあります。しかしそのような中でも、できるだけ「理解する」学びを意識していきたいと、私は思うのです。



SMALL TALK *about* SCIENCE

学生サイエンスコミュニケーターが今伝えたい科学にまつわるエピソード

Science Communication Essay #20

知らなかった 世界を知るとき、 科学はもっと面白くなる

生命科学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター
小野 由貴

私が科学を「面白い」と初めて思ったのは中学生の時、最初の理科の授業で、原子について話してくださった先生から「この世の中にあるものをどんどん小さくしていくと、最終的には原子にたどり着く」という言葉を聞いたことでした。まさかこの世の中にある金属やヒトの体が同じ原子という存在に行き着くとは思ってもみなかった私は、強い衝撃を受けました。陽子・中性子・電子というたった三つの粒子でこの世界の物質が構成されていると知り、科学に興味を持ち始めました。

次に驚かされたのは、生物の授業でした。ヒトの体の中では、私たちが自覚していないにもかかわらず、驚くほど機械的かつ効率

的にさまざまな仕組みが働いていると知ったのです。心臓の鼓動も、呼吸の仕組みも、私たちがその詳細を知らなくても、自然に生きていくことができます。私のことは自分が一番理解しており、私自身がこの体を動かしていると思っていたのに、実際には体を動かしている多くの機能について、私はほとんど何も知らないと感じられました。「自分の体なのに、こんなに知らないことがあるなんて信じられない。なんて面白いんだ」と思い、生物の体の仕組みや生態などにも関心を抱くようになりました。

この時に知った驚きや楽しさを伝えたいと思い、今大学では学生サイエンスコミュニケーターの活動を行っています。活動では、中高生に向けて科学の楽しさを伝えることを目的に、学部や学科の内容に合わせてわかりやすく、楽しんでもらえる展示を考え、オープンキャンパスなどのイベントを準備しています。実際に中高生が楽しんでいる様子を見ると、達成感を覚えます。

現代は、何も知らなくても生きていける時代です。専門的な知識がなくても、詳しい人に任せて従っていれば日常生活は問題なく回るかもしれません。しかし私は、「知らなかったことを知る」ことで、世界がぐんと解

像度を増して見えるようになり、こんなにも面白くなるのだと感動しました。この世界には、私がまだ知らないことがたくさんありますし、人類全体ですら解明していないことも数多くあります。それでも私たちは日々を生きていけますが、だからこそ、知ることによって世界をより豊かに、面白く生きることができるのではないかと感じています。これからも私は学び続け、科学の魅力をもっと深く味わっていきたいです。

