# 報告

# 社会に貢献する医療系薬学研究の推進



平成29年(2017年)9月29日 日本学術会議 薬学委員会 医療系薬学分科会 この報告は、日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会の審議結果を取りまとめ公表するものである。

#### 日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会

委員長 望月 眞弓 (連携会員) 慶應義塾大学病院薬剤部長、慶應義塾大学薬学部教授

副委員長 寺崎 哲也 (連携会員) 東北大学大学院薬学研究科教授

幹 事 髙倉 喜信 (連携会員) 京都大学大学院薬学研究科教授

幹 事 南 雅文 (連携会員) 北海道大学大学院薬学研究院教授

平井 みどり (第二部会員) 神戸大学名誉教授

伊藤 美千穂 (連携会員) 京都大学大学院薬学研究科准教授

乾 賢一 (連携会員) 京都薬科大学名誉教授・客員教授、京都大学名誉教授

入江 徹美 (連携会員) 熊本大学大学院生命科学研究部教授

内海 英雄 (連携会員) 静岡県立大学薬学部客員教授、九州大学名誉教授

杉山 雄一 (連携会員) 国立研究開発法人理化学研究所社会知創成事業イノベー

ション推進センター杉山特別研究室 特別招聘研究員、

東京大学名誉教授

橋田 充 (連携会員) 京都大学高等研究院特定教授、京都大学名誉教授

安原 眞人 (連携会員) 帝京大学薬学部特任教授、東京医科歯科大学名誉教授

山本 惠司 (連携会員) 国立研究開発法人科学技術振興機構科学技術プログラム

推進部プログラム主管、千葉大学名誉教授

報告の作成に当たっては、以下の方にご協力いただいた。

長野 哲雄 第二部会員、東京大学名誉教授、東京大学創薬機構客員教授

川上 純一 浜松医科大学附属病院教授、薬剤部長

奥野 恭史 京都大学大学院医学研究科特定教授

中島 美紀 金沢大学医薬保健研究域薬学系教授

賀川 義之 静岡県立大学薬学部教授

本報告の作成に当たっては、以下の職員が事務を担当した。

事務局 中澤 貴生 参事官(審議第一担当)(平成27年3月まで)

井上 示恩 参事官(審議第一担当)(平成29年3月まで)

西澤 立志 参事官(審議第一担当) (平成29年4月から)

渡邉 浩充 参事官(審議第一担当)付参事官補佐(平成28年12月まで)

齋藤 實寿 参事官(審議第一担当)付参事官補佐(平成29年1月から)

角田美知子 参事官(審議第一担当)付審議専門職(平成27年12月まで)

岩村 大 参事官(審議第一担当)付審議専門職(平成28年1月から)

#### 1 作成の背景

本分科会は2008年の報告書で「薬系大学院4年制博士課程は、優れた研究能力と臨床薬剤師としての職能を併せ持つ人材(pharmacist-scientists)育成と、臨床を基盤とする医療系薬学研究の中心的役割を担う」と報告した。今回、2016年に4年制博士課程が完成年度を迎えたことを踏まえ、4年制博士課程の中核をなす「医療系薬学研究」の現状を分析し、4年制博士課程の充実、医療系薬学研究の発展と社会貢献の促進に必要な施策をとりまとめた。

#### 2 薬学教育の変革と医療系薬学研究の進展

薬学部では2006年から薬剤師養成を目的とする6年制学部・学科をスタートした。2012年には6年制学部・学科の上に立つ、4年制博士課程が開設され、研究分野としては医療薬学・臨床薬学に重点をおくこととされた。一方、薬剤師業務には根拠に基づく医療提供が求められる時代となり、自ら問題解決のために研究する者も増えてきている。

## 3 医療系薬学領域の研究の現状と課題

本分科会調査によれば、薬系大学院一般選抜入学の4年制博士課程修了者の学位論文の学問領域は医療系が約60%を占め、社会人選抜に限ると90%に達していた。また、研究種別では臨床研究・トランスレーショナル・リサーチ(TR:基礎研究の成果を臨床へと橋渡しする研究)が約15%であったが、社会人選抜ではおよそ60%と高かった。このように社会人選抜は、医療系領域の臨床研究やTR研究をテーマとすることが多いが、入学者数は限られており、医療系研究の推進の上でその受入増加は課題である。

一方、臨床現場の論文が収載される3雑誌の調査では、臨床薬学、医薬品安全性学(主に副作用)、製剤学などの研究が多かったが、臨床現場の研究は調査研究にとどまるものが多いことが課題である。今後は、臨床現場と大学が共同してレベルの高い研究手法による医療系薬学研究を実施することが重要である。

#### 4 リバース・トランスレーショナル・リサーチ(rTR)の推進

リバース・トランスレーショナル・リサーチ(rTR)は「臨床事象をもとに非臨床試験による機構解明を経て創薬、新しい治療法・使用法につなげる科学」と定義されている。臨床研究からの情報と基礎研究からの情報を連動させ、モデル化やシミュレーションにより効果や副作用を予測したり、新規治療薬や診断薬の開発につなげたりする rTR の推進は、医療系薬学研究を大きく発展させるものである。rTR を起点にスタートした研究を TR につなぎ医療に貢献することこそ、医療系薬学研究が目指すべき重要な方向の一つである。

#### 5 医療系薬学の研究領域と目的

医療系薬学の研究領域には、薬剤学系、医療薬学系、臨床分析学系、臨床開発薬学系、 薬理学系、生命・病理学系、健康科学系、衛生化学系、社会薬学系がある。医療系薬学研 究は、薬物治療の最適化が究極の目的であり、健康から環境問題までを包括した総合的な 医薬品管理も含まれる。

#### 6 医療系薬学領域の研究の発展のために

#### (1) 異分野研究領域との共同研究の推進【他学部との共同研究の推進】

医療系薬学領域の研究は薬物治療の最適化から創薬科学研究まで広範囲に及ぶため、 医療系薬学研究室は研究科内の有機系、生物系、物理系の基礎薬学研究室などとの共同 研究を通じて研究基盤を一層強固にする必要がある。ドラッグデリバリーシステムや医療ビッグデータ解析、再生医療などの研究を医学・工学領域の研究者と共同して実施することも期待される。さらに、世界の臨床現場のニーズにこたえるには国際共同研究の 推進は極めて重要である。

今後は、人文社会系学部、文理融合系学部などとも共同研究を進め研究基盤を広げ、 将来の医療系薬学研究の発展を見据えた取組の検討も必要である。

#### (2) 臨床現場との共同研究の推進

臨床現場の薬剤師主体の研究では、解析手法や研究設備・研究体制の制限などから施設内で完結しないものも多い。このような研究には、薬剤師による臨床研究と大学が行う基礎研究との融合により成し得る rTR として発展可能なものがある。rTR の推進には、医師との連携や、臨床現場と大学の両者を知る人材をそれぞれに配置する必要があり、大学においては臨床現場と接点が多い臨床系教員が窓口となることが期待される。また、臨床現場からの社会人大学院生の受入れも重要である。

#### (3) 研究費の整備

日本学術振興会の科学研究費(科研費)や特別研究員制度では、分科・薬学に医療系薬学の細目が既にある。他の支援体制として、科学技術振興機構(JST)、日本医療研究開発機構(AMED)、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)などがある。AMEDでは臨床医学研究に比べ医療系薬学領域の採択はいまだ少なく、今後の進展が望まれる。

rTR のテーマは、その解決が緊急性を要することから、申請時の研究課題に基づいて研究を遂行する科研費や、目標達成型・課題解決型である JST や AMED の研究資金は、rTR に関わる基礎研究には適さないこともある。研究の開始時期や期間、研究課題に関して柔軟に対応できる資金制度の整備は急務である。

#### (4) 人材育成

医療系薬学研究の推進はpharmacist-scientistsの育成がかぎを握る。薬剤師としての職業実践力を持ち、かつ臨床マインドと研究マインドをバランスよく備えたグローバルに活躍できる人材を養成することが肝要である。そのためには、薬系大学院では研究の深化だけに重点を置くのではなく、医療全体を俯瞰できる幅広い大学院教育課程を編成することが重要な課題である。

# 目 次

7	12	ょし	めに			•	•	•	•	•	•	•	' '	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	ı
2	淳	芝学	教育	の茤	至革	ع	医	療	系	薬	学	-石	开习	七0	Di	焦月	夏	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•		•		•	1
	(1)	3	薬学者	育	64	年#	刮	<u>L</u> 2	1 1	年記	訓	尃	士	課	程	の	設	置	<u>ල</u>	縚	経	ŧ			•	•	•	•	•	•	•	•		•		•	1
	(2)	į	<b>薬剤</b> 的	帀職	能(	の変	变化	Ł	•	•	•			•	•			•	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•		•		•	2
3	3	₹療	系薬	学能	頁均	め	研	究	σ,	)	炒	<u>;</u> ح	1計	果是	頁		•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	3
	(1)	3	東系オ	学	院(	こす	31	ナる	<b>5</b> ł	研?	究	<b>か</b>	現	状			•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	3
	(2)	E	<b>a床</b> 现	場	の	薬剤	们自	师(:	٥,	よん	<b>3</b> 7	研:	究	の	現	狀	1	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•		-	•	•	4
	(3)	3	医療系	薬	学	領地	或(	りも	开3	究(	か	果	題		•		•	•	•	•	•	•			•	•	•	•	•	•	•	•		-	•	•	6
4	Į,	ルバ	ニス	• }	>ラ	ン	ス	レ		-シ	′∃	ナ	ر-	レ	. 1	J+	ナー	_÷	チ (	(r	TR)	σ.	推	趋	Ė	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	7
5	9	₹療	系薬	学0	り砂	究	領	域	ع	目	的	]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	9
6	3	₹療	系薬	学能	頁均	ぱの	研	究	Œ,	)発	浭	Ø	)†	<u>-</u> 8	bl	Ξ	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	11
	(1)	5	星分里	쥇	究往	領域	或る	느0	D.	共[	司	研:	究	の	推	進		伳	学	剖	ع	σ.	)共	司	]石	野	₹ <i>0</i>	)‡	隹i	焦)	١.	•		•	•	•	11
	(2)	Þ	<b>a床</b> 羽	場	ح (	のも	ţĪ	司石	开3	究	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	12
	(3)	3	医療系	薬	学	領域	或(	りも	开3	究	費.	及	び	若	手	育	成	研	究	支	援	绀	制	J •	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	14
	(4)	,	人材育	了成	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	15
<	参考	文	献>	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•	•	•	•	•	•	•	•	16
<	参考	資	料>	審調	養紹	迢	<u>l</u>		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		•		•	•	•	•	•	•	•	•	17
<	付金	₹>	日本	薬z	学:	会領	頯	136	3 1	年	슺·	シ	ン	ボ	ジ	ゥ	厶	杂	表	要	į	ì															

#### 1 はじめに

2010年日本学術会議薬学委員会「日本の展望―学術からの提言2010 薬学分野の展望」 [1]によれば、薬学は、人体に働きその機能の調節などを介して病気の治癒、健康の増進をもたらす医薬品の創製、生産、適正な使用を目標とする総合科学であるとされ、薬学研究は基礎と臨床の融合が特徴とされている。薬学研究には、創薬を見据えて行われる基礎研究、新薬開発を目的とする医薬品開発研究、臨床現場の課題に端を発する医療系薬学研究、そして臨床研究などがある。

2008年に本分科会では、6年制学部・学科の上に立つ4年制博士課程の研究・教育の在り方と養成する人材像について検討し、「医療系薬学の学術と大学院教育のあり方について」を報告した[2]。その中で、4年制博士課程は、優れた研究能力と臨床薬剤師としての職能を併せ持つ人材(pharmacist-scientists)<sup>1</sup>育成と、臨床を基盤とする医療系薬学研究の中心的役割を担うことが示された。一方、文部科学省薬学系人材養成の在り方に関する検討会は、2011年12月に大学院4年制博士課程の自己点検・評価の実施を提言し[3]、当初計画(2012年度)、中間期(2014年度)、学年完成後(2016年度)に自己点検・評価を行うことを求めている。そこで本分科会では、4年制博士課程が完成年度を迎えたことも踏まえ、4年制博士課程の中核をなす「医療系薬学研究」について、その現状を分析し、薬系大学院における4年制博士課程の充実を図り、今後更に医療系薬学研究を発展させ、その社会貢献を促進するために必要な施策についてとりまとめたので報告する。

#### 2 薬学教育の変革と医療系薬学研究の進展

#### (1) 薬学教育6年制と4年制博士課程の設置の経緯

学校教育法と薬剤師法の改正を踏まえ、薬学部では2006年から薬剤師養成を目的とする6年制学部・学科と、薬学の専門的知識をもって社会の様々な分野で活躍する人材の養成を目的とする4年制学部・学科とを併置する新しい教育制度が開始された。2012年には6年制学部・学科の上に立つ4年制博士課程が開設され、2016年3月に1回目の修了生を輩出した。現在、全国に薬学部は74学部が存在し、それらのうちの62大学に4年制博士課程が設置されるまでになっている(2017年3月現在)。

薬学教育に6年制が導入されることになり、2004年2月の中央教育審議会の「薬学教育の改善・充実について(答申)」[4]では、6年制学部・学科を基礎とする大学院には修業年限4年で博士(薬学)の学位の修得を目指す博士課程の設置が答申された。6年制学部・学科に続く4年制博士課程の研究分野として、医療薬学・臨床薬学に重点をおく教育研究を、4年制学部・学科に続く2+3年制博士課程については、基礎薬学、創薬科学、生命薬学等に重点をおく教育研究を想定することとされた。それらの具体的内容の検討は、薬学系人材養成の在り方に関する検討会に引き継がれ、2009年3月の第一次報告[5]において、6年制学部・学科を基礎とする大学院は、臨床的課題を対象とする研究領域を中心とした高度な専門性や優れた研究能力を有する薬剤師等の養成に重点を

 $^1$  pharmacist-scientists : 優れた研究能力と臨床薬剤師としての職能を併せ持ち、臨床の経験を生かして研究職域で活躍する薬剤師のこと。

おいた教育研究を行うことを主たる目的とし、4年制学部・学科を基礎とする大学院は、 創薬科学などを始めとする薬学領域における研究者の養成に重点を置いた教育研究を 行うことを主たる目的とするとされた。それらの実現のために、6年制学部・学科を基 礎とする大学院では、臨床現場での実践的な教育活動、当該専門領域に係る学術的な知 識や研究能力等を体系的に修得させるための教育プログラムが必要とされ、医療機関・ 薬局等関連施設との積極的な連携の重要性が強調された。そして、具体的な研究課題と しては、薬剤疫学、薬物のトランスレーショナル・リサーチ(TR)<sup>2</sup>、レギュラトリーサ イエンス、医療安全、医療経済、薬物治療のほか、疾患における薬物動態、薬物の有効 性や有害事象の発現機序、個々の患者に対する最適な薬物治療(個別化医療)などが挙 げられた。

4年制博士課程発足当初の経緯は以上の通りであるが、第3項で述べるように、2015年度に完成年度を迎えた4年制博士課程の分析では、医療系薬学研究に限定されることなく、基礎研究も含めた幅広い研究がなされていた。

#### (2) 薬剤師職能の変化

医療の高度化や医薬分業の急速な進展、2006年の薬学教育6年制の開始、2010年の厚生労働省医政局長通知医政発0430第一号「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」[6]の発出などをきっかけに、医療チームにおける薬剤師の役割が評価され、服薬指導のみならず処方提案などのより深い薬物治療への関わりが求められるようになった。このような需要を反映し、2012年には病棟薬剤業務実施加算が認められ、病棟常駐型の入院患者の薬学的管理が診療報酬化された。処方箋受取率(外来患者に係る院外処方の割合を示すいわゆる医薬分業率)が70%を達成した現在では、多くの病院が薬剤師を病棟に常駐させ、病棟薬剤業務を実施するようになっている。

一方、地域の薬局における医薬分業の進展は目覚ましいものがあるが、医薬分業のメリットを社会が享受できているのかに疑問を呈する声もあり、2015年5月の経済財政諮問会議において厚生労働大臣から、医薬分業の原点に立ち返り57,000の薬局を患者本位のかかりつけ薬局に再編するために「患者のための薬局ビジョン」を策定することが表明された。これを受けて2015年10月には、厚生労働省から「患者のための薬局ビジョン~「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」へ~」[7]が発出された。その中でかかりつけ薬剤師・薬局の機能とその実現が2035年までの長期の姿を見据えた薬局の姿として提言された。特に健康サポート機能と高度薬学管理機能の強化・充実が必要とされ、専門薬剤師の取得も視野に入れることが望まれている。

このように薬剤師業務が物から人へと広がり、根拠に基づく医療 (evidence based-medicine) の定着、共有意思決定 (shared decision making) 3の広まりなどから、

 $<sup>^2</sup>$  トランスレーショナル・リサーチ(translational research: TR): 「橋渡し研究」と訳される。医学、薬学領域における基礎研究で得られた成果の臨床応用を目的とする研究で、新しい治療法や診断法等を医療現場に橋渡しすることを目指して行われる。

 $<sup>^3</sup>$  共有意思決定(shared decision making): 患者と医療者が科学的根拠を共有して治療に関する方針を一緒に決めること

根拠に基づく薬剤師業務の実践が求められるようになり、臨床上の問題(クリニカルクエスチョン)<sup>4</sup>の解決のための根拠を、自ら研究し創出することが臨床現場で積極的に行われるようになってきている。

#### 3 医療系薬学領域の研究の現状と課題

#### (1) 薬系大学院における研究の現状

公益社団法人 日本薬学会が文部科学省平成28年度「大学における医療人養成の在り方に関する調査研究委託事業」として実施した「大学院4年制博士課程の現状把握及び分析委員会」の報告が発出された[8]。これは、2016年9月に実施した全国の薬学部を設置する74薬学部(73大学)へのアンケート調査の結果である。日本学術会議では本アンケートに以下の二つの質問を含めることを依頼した。

- 1) 4年制博士課程の平成24年(2012年)度以降の学位取得者の入学年度、学位取得年度、主な研究種別、具体的な学位論文の題目名
- 2) 社会人選抜入学者の平成24年(2012年)度以降の博士学位取得者の課程別(4年制博士課程又は後期博士課程)の学位論文の題目、社会人大学院生の所属(勤務)先、研究の種別

なお、調査において研究種別は、①臨床研究(人を対象とした研究)<sup>5</sup>、②基礎研究<sup>6</sup>、 ③ TR のうちいずれに該当するか、又は複数に関連する場合はその旨を回答することと した。また、別途、各研究テーマを学問領域別でも分類したが、まず広い意味での医療 系と基礎系<sup>7</sup>に大別し、更に学問領域別(第5項の表2参照)でも分類した。

これら二つの質問から以下の点が明らかとなった。

2016年9月現在の4年制博士課程の一般選抜入学の学位取得者は全136人で、研究種別は基礎研究が110人(81%)と多く、臨床研究は14人(10%)、TRの要素のある研究は6人(4%)などであった。また学問領域別で分類すると、医療系が81人(60%)と多く、その内訳は医療薬学系20人(15%)、薬剤学系24人(18%)、薬理学系14人(10%)等であり、基礎系は55人(40%)でその内訳は、生物系27名(20%)、化学系26人(19%)、物理系2人(1%)であった。

一方、4年制博士課程の社会人選抜入学の学位取得者は全37人で、研究種別は基礎研究13人(35%)、臨床研究18人(48%)であり、TR要素のある研究は4人(11%)などであった。学問領域別では、医療系が34人(92%)と非常に多く、その内訳は医療薬学系が17人(46%)と最も多く、続いて薬剤学系5人(13%)、薬理学系4人(11%)などであり、基礎系は3人(8%)のみであった。大学院生の所属先は、大学教員4人(11%)、病院23人(62%)、薬局・薬店7人(19%)、製薬企業3人(8%)で、病院

<sup>4</sup> クリニカルクエスチョン (clinical question): 臨床上の問題 (疑問) のこと。目の前の患者の診断・治療・予防など に関する疑問を指し、臨床に直結する問題である。

<sup>5</sup> 臨床研究:ヒトを研究対象とし、臨床への応用や実用化を目的とした薬学研究

<sup>6</sup> 基礎研究:応用や実用化を直接の目的とせず基本的な原理の解明や基盤となる技術等の確立を目的とした薬学研究

<sup>7</sup> 基礎系:表2に示した各系とは異なる基礎研究で、化学系、生物系、物理系を含む。

及び薬局・薬店所属で8割を占め、社会人選抜者で臨床研究の割合が高くなった要因で あると考えられた。

社会人選抜の後期博士課程の学位取得者は全66人で、基礎研究56人(85%)、TR要素のある研究6人(9%)などであった。学問領域別では、医療系が50人(76%)と多く、基礎研究に分類されているテーマの多くは、人を対象とした研究でこそないが、医療系の研究であった。その内訳は、薬剤学系が22人(33%)と最も多く、続いて薬理学系7人(11%)、社会薬学系4人(6%)、臨床開発薬学系4人(6%)、臨床分析学系4人(6%)などであり、基礎系は16人(24%)で、その内訳は、生物系9名(14%)、化学系6人(9%)、物理系1人(1%)であった。大学院生の所属先は製薬企業40人(61%)、製薬企業以外の企業5人(8%)、大学教員4人(6%)と続き、病院は3人(4%)であり、製薬企業の所属の大学院生が多いことが特徴であった。このことが、基礎研究の割合が高い結果をもたらしたと考えられた。

薬系大学院における研究は、課程(4年制博士課程/3年制後期博士課程、一般選抜入学/社会人選抜入学)により多少の違いはあるが、全体としては基礎研究の割合が7割以上(179人/239人)と多いものの、学問領域としては医療系(医療薬学系、薬剤学系、薬理学系等)が約7割(165人/239人)と多いことが特徴であった。純粋な基礎系(生物系、化学系、物理系)の研究は4年制博士課程の一般選抜では約40%と比較的割合が多めであったが、全体では約3割であり、医療系の研究の割合が最近の大学院における研究で多いことが明らかとなった。一方、臨床研究及びTRの要素を一部でも含む臨床研究の割合は約20%であったが、今後、4年制博士課程の社会人選抜者の数が増えることでこの割合は増加することが予想される。

薬系大学院で行われた研究のアウトプットに関する情報を収集するため、一部の大学 (国立大学3校、私立大学2校)を対象に英文誌への投稿に関するアンケート調査を行った。その結果、4年制博士課程の大学院生が筆頭著者又は筆頭共著者になっている論 文の多くは、各研究領域で専門性の高い英文誌に掲載されていることが明らかとなり、 国際的に評価の高い雑誌も含まれていることが示された。

# (2) 臨床現場の薬剤師による研究の現状

医療系薬学研究について、臨床現場の薬剤師からの投稿が多いと考えられ、かつ、医療系薬学研究の全般を対象とする医療薬学、薬学雑誌、JPHCS (Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences)、の3誌について、2014年~2016年の3年間に投稿された一般論文及び短報について、論文課題、研究手法、第一著者の所属について調査した。ただし、JPHCS については2015年からの発刊であったため2年間の調査となった。なお、各雑誌の発行元は、医療薬学と JPHCS は一般社団法人 日本医療薬学会、薬学雑誌は公益社団法人 日本薬学会である。

表1に示すように、調査対象期間の総論文数は465報で、主な研究課題は、臨床薬学が最も多く132件、続いて医薬品安全性学74件、製剤学67件、薬学教育学46件、薬物動態学39件が多かった。臨床薬学の内訳は、調剤・注射調製が最も多く28件、がん臨

床 21 件、薬物治療 21 件、感染臨床 18 件、服薬指導 13 件などが続き、テーマは多様であった。また、医薬品安全性学のうち 65 件は副作用の研究であった。研究手法は調査研究が 52%と高く、物理分析・測定が 25%、疫学的手法が 15%であった。第一著者の所属は、病院 42%、大学 45%、大学と病院両方の所属が 6%で合計 93%を占めた。

表1 雑誌投稿論文から見た臨床現場の薬剤師による研究の現状

	医療薬学	薬学雑誌	JPHCS	総計
臨床薬学	91	24	17	132
医薬品安全性学	47	16	11	74
医療安全学	5	2	4	11
医薬品情報学	10	4	2	16
社会薬学	19	5	3	27
地域健康管理学	12	8	0	20
製剤学	41	18	8	67
薬物動態学	16	12	11	39
個別化医療学	1	0	3	4
薬理学	4	7	0	_11
病態生理学	3	-5	0	8
薬学教育学	18	23	5	46
その他	6	4	0	10
総計	273	128	64	465

今回調査した3誌については医療系薬学研究の全般を対象とし、臨床現場で実務を行っている薬剤師自身又は大学教員との共同研究を中心とした論文を収載していることから、臨床薬学の件数が突出していたと考えられる。また、その内訳は調剤・注射調製から服薬指導、感染、がん、その他の薬物治療など多岐にわたっていた。個別項目でみると、医薬品安全性学(主に薬物有害反応(副作用))、製剤学の件数が高く、特に病院所属者が筆頭著者に多い医療薬学誌ではこの傾向が強かったことから、副作用や製剤は臨床現場で薬剤師の特性を発揮できる研究テーマとなっていると考えられた。なお、薬物動態学、個別化医療学、社会薬学、医薬品情報学等についてはそれぞれの領域の専門性の高い雑誌が別に発行されている。そのため、今回調査した3誌での発表件数が副作用や製剤に比べて多くはならなかったと考えられ、必ずしもこれらの領域の研究が少ないということを意味するものではないと考える。

医療系薬学研究の中核となる臨床現場の研究について、医療薬学誌の過去3年間の論文課題の経年比較を行ったところ、臨床薬学が最も多く、個別項目では、医薬品安全性学(主に副作用)と製剤学が多い状況は年度により異ならなかった。なお、件数は少ないながら地域健康管理学、社会薬学などが増加傾向にあり、近年の医療制度改革による地域医療の重要性の増加や、医療費の増大が課題となっている点を反映しているものと

考えられ、医療政策に連動する研究も医療系薬学研究として行われていることが窺えた。

#### (3) 医療系薬学領域の研究の課題

臨床現場の研究で用いられている研究手法は半分以上を調査研究が占め、臨床での実態を取りまとめたという段階に留まり、一般化可能性には限界がある。臨床実態の要因を究明し一般化するには更に高いレベルの研究手法を使うことも重要である。

今回の調査でも増加傾向にあったが、近年、「副作用」という薬剤師に関心の高いテーマの研究手法として副作用報告や診療情報などの大規模データベースを利用した疫学的手法を用いた研究が注目されている[9]。また最近は、有効性についても実臨床を反映した real world dataの大規模データベース[10]の利用に関心が集まっており、安全性評価のみならず、医薬品開発や医療技術評価(HTA: health technology assessment) 8においてもその利活用が議論され、社会薬学や医薬品情報学の研究でも利用される手法として注目される。

一方、薬物動態解析は研究手法として既に定着しているが、母集団薬物動態学/薬力学 (population pharmacokinetics/dynamics) % ゲノム薬理学 (pharmacogenomics) 10の解析に関しては疫学的な手法を融合するなどによって、更なる発展が期待される。

臨床現場の製剤学に関する研究には、市販品の品質や使用性などの比較、市販品のない場合の院内製剤に関するものなどがある。院内製剤はそれがもとになって医薬品として製品化されることもあり、診療上重要な役割を担ってきた。2012 年 7 月 31 日発出の日本病院薬剤師会の「院内製剤の調製及び使用に関する指針(Version 1.0)」[11]では、院内製剤は医療法の下で医療機関の責任下で院内において調製・使用されるものとされ、治験薬とは異なり、医薬品医療機器等法の下でコントロールされていない。とは言え、必要に応じて倫理性の審査を受け、調製においては薬事関係法規や製造物責任法、日本薬局方製剤総則などに準拠することが求められており、製造施設・設備などに課題を残している。このため、院内製剤から撤退あるいは縮小する病院もあり、今後のこの領域の研究の課題となっている。

病院からの発表のうち、物理分析・測定などの基礎薬学の手法を用いた研究の多くは 大学との共同研究である。こうした研究手法により科学的なデータを出すことを大学が 支援することは臨床現場の医療系薬学研究の発展には欠かせない。メカニズム研究やエ ビデンスレベルの高い研究手法による臨床研究を、臨床現場と大学が協働して実施する ことが医療系薬学研究のみならず薬学研究の将来を左右すると言っても過言ではない。

<sup>8</sup> HTA: 医療技術の利用に関する医学的・社会的・経済的・倫理的な問題についての情報を、システマティックに、透明性を持って、偏見なく、着実にまとめていく学際的なプロセスである。 その目的は、患者中心の安全で効率的な医療政策を作るために情報を提供し、最良の価値を達成しようとするものである(EUnetHTAの定義、東 美恵, 医療技術評価(HTA)の諸外国での利用状況と課題, JPMA News Letter No. 153(2013/01): 8-12)。

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> 母集団薬物動態学/薬力学 (population pharmacokinetics/dynamics): 薬物の体内動態 (pharmacokinetics: PK) および薬理作用 (pharmacodynamics: PD) を予測する手法の一種で、PPKPD と略される。ある患者集団の平均的な動態や作用を表す母集団パラメータを求め、それを利用して非常に少ないデータ (例えば、一点のみ) から個々の患者のパラメータを推定する方法。

<sup>10</sup> ゲノム薬理学 (pharmacogenomics): 患者個人の遺伝的性質の違い (遺伝子多型) が医薬品の作用 (薬物の反応性や動態) にどのように影響するかを研究する学問領域。

#### 4 リバース・トランスレーショナル・リサーチ (rTR) の推進

医療系薬学研究の範囲は広いがその中心はクリニカルクエスチョンを解決する研究にある。こうしたテーマを解決するためには、臨床現場での研究に留まることなく、基礎薬学と連携したリバース・トランスレーショナル・リサーチ (rTR) を行うことが重要である。

日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会では第20期、21期において、医療と創薬科学をつなぐ医療系薬学の研究・実践とそのための大学院教育の在り方について議論し、2008年7月24日に「報告 医療系薬学の学術と大学院教育のあり方」を発出した。その中で新たな薬系大学院の教育目標の一つとして、TRの推進と支援を挙げた。本分科会が目指してきたことは、"基礎研究に留まらず具体的に臨床に役立つ研究を行ったり、看板のみの創薬ではなく化合物を絞り込んで探索臨床研究に橋渡しする研究を行ったりすることができる医療薬学領域の研究者の底辺を拡大すること"であった。薬学に基盤を置く研究者の強みとして、有機化学、生化学、分子細胞生物学、生命物理化学、薬理学、薬物動態学、製剤学、臨床薬学など幅広い分野に精通していることを挙げることができる。しかしながら、それらを基盤に臨床への橋渡し研究、いわゆるTRとして臨床試験までに至った例は限られている。このことはTRの成功確率を高めるには、クリニカルクエスチョンをもとに研究をスタートし、基礎研究によって臨床上の問題のメカニズムを明らかにすれば、自ずと結果は臨床にフィードバックされることになる。これが rTR であり、これからの医療系薬学研究の重要な柱である。

そこで本分科会では日本薬学会第136年会において、「薬学研究のこれから-基礎と臨床の架け橋-」をテーマにシンポジウムを開催し、rTRに関する最新の研究成果を5名の演者から発表していただいた(発表要旨、参考資料)。杉山によれば(参考資料:日本薬学会第136年会シンポジウム基調講演)、rTRは「臨床事象をもとに非臨床試験による機構解明を経て創薬、新しい治療法・使用法につなげる科学」と定義されている。rTRを起点にスタートした研究は最終的にTRとして医療に貢献する。

各演者に共通のゴールは、臨床研究からの情報と基礎研究からの情報を連動させ、モデル化やシミュレーションを行って効果や副作用を予測したり、新規治療薬や診断薬の開発につなげたりするというものである。大規模な医療情報データベースの利用やコンピュータ科学の発達が実臨床の問題の抽出を容易にし、遺伝情報や代謝情報などを系統的に扱うオミクス<sup>11</sup>の進歩やシステムバイオロジー<sup>12</sup>の発展が rTR の基盤となっている。臨床現場はrTR のシーズの宝庫であり薬剤師は日々の実務の中での気付きから様々なクリニカルクエ

\_

<sup>11</sup> オミクス (omics): 生体内の特定の機能分子に着目して、網羅的に解析・研究する学問の総称、対象とする分子が遺伝子 (gene) ならゲノミクス (genomics)、タンパク質 (protein) はプロテオミクス (proteomics)、代謝物 (metabolite) はメタボロミクス (metabolomics) などとそれぞれ分類される。近年これらの研究が進展した背景には、質量分析計や NMR など分析機器の精度や、得られる大量のデータを解析するコンピュータ処理能力の著しい向上が関与している (出典:公益社団法人 日本薬学会公式ホームページ「薬学用語解説」より一部改変)

<sup>12</sup> システムバイオロジー(システム生物学): 生物学に数理計算モデルや統計学的手法を導入し,、生命を遺伝子やタンパク質といった各構成要素のネットワークが集合したシステムとして理解しようとする学問である。この方法により、例えばがんやアルツハイマー病の複雑な発症過程を,遺伝子やタンパク質ネットワークの相互作用の変化として理解し、さらにそれらに数理解析を加えることで、最終的には発症過程をシミュレーションすることを目標とする。(出典:日本薬学会公式ホームページ「薬学用語解説」より一部抜粋)

スチョンを持っている。このことは、薬系大学院の博士課程の研究テーマからも容易に推測できる。クリニカルクエスチョンから rTR を立ち上げメカニズム解明に至るには、生命科学の知識と実験技術や設備が必要となる。薬系大学院との連携によりそれらは克服可能である。臨床現場と薬系大学院との連携は、TR の実施をスムーズにするためにも有用である。rTR/TR のサイクルのダイナミックな展開により、副作用・相互作用予測・回避の方法の開発、個別化医療への展開、生理学的薬物速度論 PBPK (physiologically-based pharmacokinetic) modeling and simulation  $^{13}$ による virtual clinical trial  $^{14}$ 、ヒト化動物モデルによる医薬品開発、更には再生医療などその成果が実現しつつある。

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> PBPK modeling and simulation: 臓器の体積や血流量等、生体の解剖学的、生理学的な特徴を考慮した生理学的薬物速度論 (PBPK) モデルを用いて薬物動態を解析する手法。同じモデルを用いてシミュレーションすることにより、薬物動態を予測することも可能である。

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> virtual clinical trial: 医薬品の開発過程において、*in vitro* スクリーニングから得られた様々なパラメータを統合的に組み入れた生理学的薬物速度論(PBPK)モデルなどの構築により、薬物動態や薬効の経時変化を定量的にシミュレーションし、ヒトにおける効果や副作用を予測すること。臨床試験の実施の必要性の判断や投与量の設定に利用する。

#### 5 医療系薬学の研究領域と目的

2008年の本分科会報告[2]では、「医療系薬学は治療の対象となる人と薬の接点を扱う学問領域であるが、更に生体と相互作用し治療効果を示す化学物質を、有効性・安全性が科学的、社会的に担保された医薬品に仕立て上げ社会に供給する応用創薬の科学や技術もその概念に含まれる」としている。そして、広義の医療系薬学の研究・教育に含まれる分野を薬剤学系、薬理学系、医療薬学系、生薬学系・健康科学系、臨床分析学系、衛生化学系、臨床開発薬学系、社会薬学系に大別して整理している。

今回、本分科会では4年制博士課程の研究課題及び臨床現場から発表されている研究課題の分析から改めて医療系薬学の研究領域について再考し、表2のように提案する。なお、表2には、対比のために以前の報告についても併記した。今回の報告で前回の報告と異なる点は、薬剤学系の中に製剤工学を含め、昨今の臨床における安全性重視の面から、医療薬学系に医薬品安全性学と医療安全学を、薬理学系に毒性学を新規に加えたこと、臨床開発薬学系に医薬品評価科学を、衛生化学系に中毒学を移したこと、生理・病理学系を新たに設け病態生理学・疾病病理学を薬理学系から分けたこと、生薬学系・健康科学系を健康科学系に一本化したこと、などである。

#### 表2 広義の医療系薬学の研究・教育に含まれる分野

#### 2008年の報告

#### ・ 楽剤学系 薬剤学、製剤学、薬物動態学、

医薬品製造学、薬物送達学 (DDS)

# 〇 医療薬学系

臨床薬学、医薬品管理学、 医薬品情報学、個別化医療学、 地域健康管理学

#### 〇 臨床分析学系 臨床分析化学、臨床検査学、 放射性医薬品学、画像診断学

〇 臨床開発薬学系 臨床試験·治験、薬剤疫学、 医療統計学·生物統計学

#### 文理学系

基礎薬理学、ゲノム薬理学、 臨床薬理学、薬物治療学、 医薬品安全性学、 病態生理学、疾病病理学

〇 生薬学系、健康科学系 生薬学、漢方医薬学、 伝統医薬学

○ 衛生化学系 環境薬学、公衆衛生学、 食品衛生学、 感染予防医薬学

○ 医薬品評価科学、行政薬学、 社会薬学系 薬学倫理学、薬剤経済学、 中毒学

#### 2017年の報告

## 〇 薬剤学系

薬剤学、製剤学、 製剤工学、薬物動態学、 薬物送達学(DDS)

#### 〇 医療薬学系

臨床薬学、医薬品管理学、 医薬品情報学、個別化医療学、 地域健康管理学、 医薬品安全性学、医療安全学

#### 〇 臨床分析学系 臨床分析化学、臨床検査学、

放射性医薬品学、画像診断学

〇 臨床開発薬学系 医薬品評価科学、薬剤疫学、 医療統計学·生物統計学

#### 〇 薬理学系

基礎薬理学、ゲノム薬理学、 臨床薬理学、薬物治療学、 毒性学

#### 〇 生理·病理系 病態生理学、疾病病理学

○ 健康科学系 漢方·生薬学、伝統医薬学、 化粧品学、機能性食品科学

# 〇 衛生化学系

環境薬学、公衆衛生学、 食品衛生学、予防医薬学、 中毒学

#### 〇 社会薬学系 薬学倫理学、行政薬学、 薬剤経済学

出展: 報告「医療系薬学の学術と大学院教育のあり方について」日本学 術会議薬学委員会医療系薬学分科会、平成20年(2008年)7月24日

医療の生産性と付加価値を向上させる上では、高い倫理性と使命感を持つ薬剤師の専門性や知見は極めて重要であり、その学問的基盤が臨床薬学・医療薬学である。これまで、薬学研究の臨床への貢献は、「創薬」という言葉で包括的に表されていたが、その概念は非

常に広範囲にわたるため、必ずしも臨床と直結しない内容も含まれていたことは否めない。 より臨床あるいは医療に直結する臨床薬学・医療薬学においては、薬物治療の最適化が究 極の目的であり、健康から環境問題までを包括した総合的な医薬品管理も重要な社会的要 請となる。臨床薬学・医療薬学分野の研究としては、①疾患関連遺伝子検索に基づく先制 医療、SNP (single nucleotide polymorphism, 一塩基多型) 解析などに基づく個別化医 療に関連する分野、②医薬品開発の合理化(理論化)を促進する、バイオイメージング 15、 人体機能・薬物作用計測技術や in silico 動態予測技術 <sup>16</sup>、早期探索的臨床試験に関連し た分野、③医薬品の適正使用の視点を環境にまで敷衍する、人体・自然環境における医薬 品のトレーサビリティーに関する技術、などが挙げられる。特に医薬品の開発において、 薬物動態や安全性の問題点を臨床の初期において把握することは、医薬品開発のリスクを 大きく軽減するので、これを実現するために早期探索的臨床試験やコンピュータシミュレ ーションの開発は重要なテーマである。今後は実際の医薬品臨床試験との整合性や、労力・ 資源の削減にどの程度貢献するかを検証する時期に差し掛かっている。一方、既存の医薬 品の新たな作用発見・開発を目指すドラッグリポジショニング(ドラッグリプロファイリ ング)研究は、既に安全性が確保された医薬品を使用するものであるため、臨床応用のハ ードルは低く、即戦力となる可能性が高いことから、引き続き重視すべきテーマと考える。

-

<sup>15</sup> バイオ・インフォマティックス (Bioinformatics): 生物、医学及び薬学関連の情報解析に関わる情報処理の学問。膨大な遺伝子配列情報から、特定の機能をもつ遺伝子を探索し、生命の理解に結びつけるため新しい学問として生まれた。公共、民間のデータベースなど大量のデータにインターネットを利用してアクセスし、DNA 配列解析と蛋白質の構造解析、薬の作用の分析、生物学、医学、農学、環境の分野へのアプローチをする。 (出典:公益社団法人 日本薬学会公式ホームページ「薬学用語解説」より一部抜粋

<sup>16</sup> in silico動態予測: in silico は、「コンピュータ(シリコンチップ)の中で」の意味である。in vivo(生体内で) や、in vitro(試験管内で)に対応して作られた用語である。in silico動態予測とは、化合物の構造などの情報と、代 謝酵素やトランスポーターなどの情報をデータベース化して、あらかじめコンピュータに入力しておくことで、コンピュータ上で仮想実験を行い、投与された薬物がどのように吸収され、組織に分布し、小腸や肝臓中の酵素により代謝され、排泄されるのかを解析・予測すること。(出典:公益社団法人 日本薬学会公式ホームページ「薬学用語解説」より一部改変)

#### 6 医療系薬学領域の研究の発展のために

## (1) 異分野研究領域との共同研究の推進 【他学部との共同研究の推進】

図1に異分野との有機的な連携による医療系薬学研究の推進について示す。

医療系薬学領域の研究は薬物治療の最適化から創薬科学研究など広範に及び、異なる研究領域との有機的連携体制に基づく共同研究は重要である。医療系薬学研究室は他学部に無い研究領域という特色を生かし、研究・技術基盤の更なる充実化を図るとともに、医療系薬学研究の質的向上のための人材育成などの一層の取組が必須である。そのためには薬学部・薬学研究科内の有機系、生物系、物理系の基礎薬学研究室などとの共同研究を通じた研究基盤の充実化を推し進める必要がある。

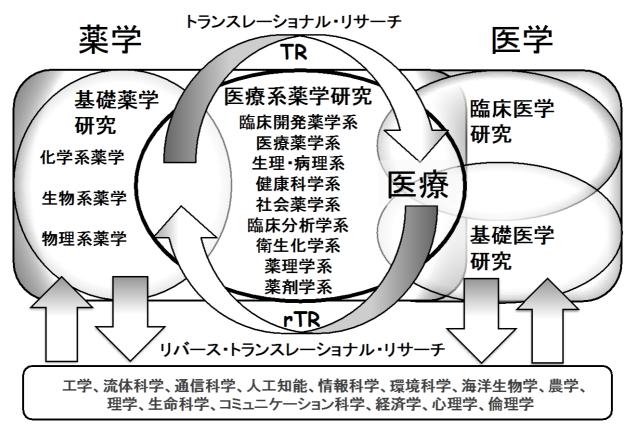


図1 有機的異分野連携による医療系薬学研究の推進

ドラッグデリバリーシステム <sup>17</sup>の研究領域では、医療系薬学領域の研究者は医学や工学との共同研究において一定の成果を生みつつある。一方、近年、急速に注目を集めている医療ビッグデータを活用した質の高い臨床研究において、薬の専門家として医療系薬学研究者らが果たすべき役割は大きく、バイオ・インフォマティックス、医療統計科

<sup>7</sup> 

<sup>17</sup> ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System (DDS)、薬物送達システム): 必要な部位に必要な薬物量を必要時間だけ作用させるような最適化を目的に設計させた投与システム. 代表的な DDS として、薬物の剤形からの放出を制御することで適切な薬物濃度が保たれるように設計された徐放性製剤や、副作用の軽減や吸収改善などを目的として、薬物の構造を変え、体内で薬物に変換されるようにしたプロドラッグなどがある。(出典:公益社団法人 日本薬学会公式ホームページ「薬学用語解説」)

学者などの情報科学領域の研究者を含む医学・工学領域の研究者との共同研究に積極的に参加することで大きな貢献が期待される。システムバイオロジーにおける医療系薬学研究者の果たす役割は重要である。数理モデル解析科学、プロテオーム 18、メタボローム 19などの研究者との共同研究によって、薬効や毒性の定量的予測や副作用の発現を最小限に抑えた新薬開発戦略の構築など医療系薬学研究への応用の可能性は大きい。modeling and simulation を活用した創薬研究において成果が挙がっているが、予測の信頼性を高めるためには細胞機能の実体を担うタンパク質の定量的アトラスの構築は重要であり、異分野領域の研究者との共同研究による新たな展開が期待される。質量分析装置の性能が飛躍的に向上したにもかかわらず、バイオマーカー探索研究は期待した程の成果が得られていない。複数種類のタンパク質の質的量的変動や複合体効果など、質量分析科学の専門家との共同研究を通じて再現性と定量性に優れた高感度の手法を導入し、治療効果や副作用の指標となる予後マーカーの探索、発症前バイオマーカー探索、疾患発生リスク因子の探索などにおいて先導的な役割を果たすことが期待される。

iPS・ES 細胞研究に代表されるように基礎医学の研究成果の臨床応用への展開スピードは目覚ましく、再生医療は臨床現場に大きな変革を起こしつつある。細胞の大量培養技術の開発と用いる細胞の品質管理は実用化における重要な課題であり、医療薬学研究者は基礎医学、ロボット工学などの専門家との共同研究に積極的に参加することで課題の解決において役割を果たす必要がある。医薬品開発におけるグローバル化は定着しており、世界の臨床現場の最新のニーズにリアルタイムで取り組むには国際共同研究の推進は重要な課題である。国際的な研究者コミュニティにおいて牽引的役割を果たすには、独自の基盤技術開発を含めた我が国の医療系薬学研究が一層の質的向上を目指す必要がある。

近年、研究者の成果が比較的短期間で評価されることから、原理原則に立ち戻った成果の見通しの立てにくいリスクの高い研究に取り組むことが困難になりつつある。近未来に成果を求めることは重要であるが、コミュニケーション科学、心理学、倫理学、経済学などの人文社会系や環境科学、流体科学、通信科学、人工知能、海洋生物学など共同研究があまり盛んでなかった領域との共同研究を行うことで研究基盤を広げ、将来の医療系薬学研究の発展を見据えた取組について検討する必要がある。

#### (2) 臨床現場との共同研究

近年、臨床研究に薬剤師が参加する機会が増している。臨床現場において薬剤師が主体的に進める臨床研究では、解析手法や研究設備・研究体制の制限などもあり施設内(あるいは臨床現場のみ)で完結しないものも多い。しかし、このような研究の中には、薬

 $<sup>^{18}</sup>$  プロテオーム(proteome): タンパク質(protein)と集団を意味する接尾語(-ome)を結びつけた造語で、 $\underline{ゲノ\Delta}$ にコードされたタンパク質の全体を表す。1995 年にオーストラリアの M. Willkins 博士によって提唱された。 $\underline{プロテオー\Delta}$ 研究は、ゲノムに刻まれた生命情報の最終産物であり、生命が織りなすあらゆる現象を演出するタンパク質のダイナミックスを解析する。(出典:公益社団法人 日本薬学会公式ホームページ「薬学用語解説」より一部改変)

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> メタボローム (Metabolome): 代謝物 (Metabolite) と集団を意味する接尾語 (-ome) を組み合わせた造語であり、生体内に含まれる代謝物の全体を表す。

剤師による臨床研究(ドライ研究が主体)と薬学部・薬学研究科が行う基礎薬学研究(ウェット研究が主体)との融合により成し得るrTRとして発展可能なものがある。臨床現場で生じた問題を研究により解決し、その成果を社会に還元するために、rTRの展開が重要である。

rTR の原点は、臨床現場においてクリニカルクエスチョンを抽出し、臨床発のリサーチクエスチョン <sup>20</sup>を提示することにある。薬剤師の病棟薬剤業務の普及や在宅医療への参画により、薬剤師が臨床上の未知の問題に遭遇する機会は増加しつつあるが、問題の本質を見極め、的確なリサーチクエスチョンを提示するためには、疾患を知悉する医師との緊密な連携に加え、看護師や臨床検査技師などの医療スタッフ、さらには、患者やその家族とのコミュニケーションが重要である。そして、質の高いリサーチクエスチョンを継続的に提示し、rTR を体系的・組織的に展開していくためには、全国規模のデータセンターの整備や、患者の血液などの生体試料を疾患・診療情報と関連づけて保存管理し共同利用できるバンク制度の整備など、疾患情報や副作用情報等を効率的に収集整理する仕組みが重要である。患者の診療情報を取り扱う上での守秘義務や利益相反の手続きなど、研究者が遵守すべき社会的規範についても十二分の注意を払わなければならない。加えて、リサーチクエスチョンを探索するための保険診療を越えた検査や投薬が行える医療機関の指定や経費をカバーできる資金制度の整備が必要である。それには、臨床研究中核病院が中心となり関連医療機関を先導することも考えられる。

臨床現場と薬学部・薬学研究科が協働しrTRを進めるにあたっては、両者の状況を知る人材をそれぞれに配置する必要がある。臨床現場においては、クリニカルクエスチョンを抽出しリサーチクエスチョンを提示できる高い倫理性と使命感を持つ薬剤師の養成・配置に加え、基礎研究者への橋渡しを担うコーディネーターの養成・配置が必要である。薬学部・薬学研究科においては常に臨床現場との接点を持ちながら研究指導に当たっている臨床系教員が窓口となり、抽出された問題の解決に向けて薬学部・薬学研究科での基礎研究の段階においても、疾患を知悉する各診療科の医師との緊密な連携は重要である。rTRを体系的・組織的かつ継続的に進めるに当たり、臨床現場から提示されるリサーチクエスチョンは、その解決が緊急性を有すること、また、あらかじめどのようなリサーチクエスチョンが提示されるかは予測困難であることから、申請時の研究課題に基づいて研究を遂行する文部科学省及び独立行政法人日本学術振興会による科学研究費などの研究支援制度や、目標達成型・課題解決型であるJSTやAMEDによる研究支援制度の研究資金は、rTRに関わる基礎研究を行う研究経費として必ずしも適当であるとは言えない。研究の開始時期や期間、さらには、研究課題に関して柔軟に対応できる資

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> リサーチクエスチョン (research question): クリニカルクエスチョンを出発点として、臨床上の課題を臨床研究や 基礎研究で解明するため、解決すべき研究上の問題 (疑問) として明確化したもの。リサーチクエスチョンはクリニカル クエスチョンを出発点として、臨床上の課題を臨床研究で解明する形に変えたもの。

金制度の整備が必要である。

6年制薬学部を基礎とする4年制大学院の修了生が輩出されるようになり、研究マインドと臨床上のリサーチクエスチョンを見出し解決する能力のいずれをも有する薬剤師や研究者、教員を養成する基盤が強化された。「大学院4年制博士課程の現状把握及び分析委員会」の報告(公益社団法人日本薬学会、文部科学省平成28年度「大学における医療人養成の在り方に関する調査研究委託事業」)によると、一般選抜入学の4年制博士課程修了者のうち医療系が約60%と最も多く、一方、社会人選抜に限るとおよそ90%が医療系である。研究種別をみると、臨床研究・TRが合わせて約15%であり、社会人選抜ではおよそ60%となっている。また、学外医療施設との共同研究を行っている学生数も931人中229人(2+3年制では1,016人中46人)と多く(平成27年度調査結果)、臨床現場と薬学部・薬学研究科との共同研究を進展させる基盤が整いつつある。

#### (3) 医療系薬学領域の研究費及び若手育成研究支援体制

現在、我が国では国(文部科学省、厚生労働省、経済産業省など)を始め地方自治体・民間財団など種々の支援体制がある。代表的なものに文部科学省及び独立行政法人 日本学術振興会による研究費支援の科学研究費(科研費)と若手研究者育成のための特別研究員制度があり、両者ともに研究者及び大学院生自らが申請するいわゆるボトムアップ型支援体制である。医療系薬学は分科薬学に属し、独立した細目になったのは2003年の改正からである。適正な相互評価を行うために、審査細目は申請件数が一定の枠を超えないように配慮されており、申請件数が多くなると細目が更に分割される。2013度から医療系薬学の基盤研究(C)(一般)の申請が二つに分割された(分割1は薬物動態学などのウェット研究、分割2は社会薬学などのドライ研究)。このことは医療系薬学の申請件数が大きく伸び、医療系薬学研究者人口の増加を示している。採択件数は細目ごとの採択率がほぼ同じとなるよう審査されており、他の基盤研究(S),(A),(B)での医療系薬学研究の採択状況などの推移から医療系薬学研究の裾野は広がっているものと推測される。

医療系薬学研究に関係する他の支援体制に国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)などがある。JST 及び AMED では国の戦略的研究開発推進政策あるいは医療分野研究開発推進計画に基づいて募集課題が設定されることからトップダウン型研究支援であり、具体的研究成果を求める応用研究が幅広く採択されている。AMED での公募課題や採択状況を見ると、臨床医学研究領域が多く、医療系薬学領域は少ないことから、今後は、医療系薬学領域の研究課題の公募が増えることや、臨床医学研究の一部として取り上げられ共同研究としての採択に繋がることを期待したい。

その他に地方自治体は地域振興に向け、製薬会社や医療・分析機器関連会社が設立した民間財団による研究費支援があるが、医療系薬学領域に関係するものは、いまだ多くない状況である。また、民間からは製薬企業や健康食品企業による産学共同研究や寄附講座の開設が行われているが、臨床医学分野に比べ薬学分野は著しく少ない。医療系薬

学領域は医療に密接に関連する学問領域であることから、今後は民間企業との産学連携研究が進展するものと期待される。

以上のように、医療系薬学は比較的新しい学問領域であるが、科研費の申請件数から 関連研究者人口の増加が示唆されており若手研究者を含めた裾野は広い。これらの研究 者が一層活躍できるよう研究支援体制の充実が望まれる。

#### (4) 人材育成

高齢社会の我が国において医療系薬学研究者に求められていることは、チーム医療、医薬品の開発、医薬品適正使用、地域包括ケアシステムの推進などにおいて創造的、論理的に科学を通じて国民の福祉向上に貢献することである。医療系薬学研究は基礎から応用・臨床に至る研究領域に広く及んでおり、その活躍の場は大学や公的な研究機関にとどまらず、医療施設、薬局、医薬品産業などに拡がっている。こうした中、自立した高いスキルを有するグローバルに活躍できる医療系薬学研究者の育成について大学の果たす役割は大きい。高度人材育成の場である大学院においては、これまで人材育成について研究を深化させることに重点を置いていた傾向があるが、今後は医療全体を俯瞰できる幅広い大学院教育課程の編成、更に職業実践力を育成する教育プログラム、産学官で協働した教育プログラムの設定などにより、社会人学び直しや臨床マインドと研究マインドをバランスよく備えたpharmacist-scientistsの育成に対応することが重要である。さらに、医療系薬学研究者にはグローバルに活躍する素地を養うこと、論理的思考力の涵養、実践力・リーダーシップ能力の獲得などが「知のプロフェッショナル」として社会から期待されている。研究者は、生涯にわたって多様な経験を通じての研鑽に努める必要がある。

#### <参考文献>

- [1] 日本学術会議薬学委員会「日本の展望―学術からの提言 2010 薬学分野の展望」(2010 年4月5日)
  - http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-21-h-2-9.pdf
- [2] 日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会報告「医療系薬学の学術と大学院教育のあり方について」(2008年7月24日)
  - http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-h60-3.pdf
- [3] 文部科学省薬学系人材養成の在り方に関する検討会「新制度の『大学院4年制博士課程』における研究・教育などの状況に関する自己点検・評価の提言」(平成23年12月13日)
  - http://www.mext.go.jp/b\_menu/shingi/chousa/koutou/039/toushin/1314527.htm
- [4] 中央教育審議会「薬学教育の改善・充実について(答申)」(平成 16 年 2 月 18 日) http://www.mext.go.jp/b\_menu/shingi/chukyo/chukyo0/toushin/04021801/008.pdf
- [5] 文部科学省薬学系人材養成の在り方に関する検討会「薬学系人材養成の在り方に関する検討会第一次報告」(平成21年3月23日)
  - http://www.mext.go.jp/b\_menu/shingi/chousa/koutou/039/toushin/1259486.htm
- [6] 厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」(医政発 0430 第一号: 平成 22 年 4 月 30 日)
  - http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/d1/s0512-6h.pdf
- [7] 厚生労働省「患者のための薬局ビジョン~「門前」から「かかりつけ」、そして「地域」 ~~」(平成27年10月23日)
  - http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/vision\_1.pdf
- [8] 公益財団法人日本薬学会「文部科学省平成28年度大学における医療人養成の在り方に関する調査研究委託事業「薬学教育の改善・充実に関する調査研究」報告書」(平成29年3月)
  - http://www.pharm.or.jp/kyoiku/pdf/monkareport201705.pdf
- [9] 厚生労働省:レセプト情報・特定健診等情報の提供に関するホームページ http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\_iryou/iryouhoken/rese puto/
- [10] 日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会 2015 年度タスクフォース 3:データベース研究入門「Real World Data の活用」(平成 25 年 11 月)
  - http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/rwd.pdf
- [11]一般財団法人日本病院薬剤師会「院内製剤の調製及び使用に関する指針 Version1.0」 (平成24年7月31日)
  - http://www.jshp.or.jp/cont/12/0731-1.html

## <参考資料>薬学委員会医療系薬学分科会審議経過

平成 27 年

3月20日 医療系薬学分科会(第1回)

役員の選出、分科会の活動方針と今後の活動計画について

6月29日 日本学術会議・日本薬学会合同シンポジウム企画について(メール審議)

平成 28 年

6月29日 医療系薬学分科会(第2回)

日本学術会議・日本薬学会合同シンポジウムの総括について、

今後の活動計画について

平成 29 年

2月21日 医療系薬学分科会(第3回)

医療薬学研究の現状分析について、今後の活動計画について

3月21日 医療系薬学分科会(第4回)

「薬学の発展に必要な医療系薬学研究のあり方(仮題)」に関する報告

について、今後の活動計画について

4月18日 医療系薬学分科会(第5回)

「薬学の発展に必要な医療系薬学研究のあり方(仮題)」に関する報告

について

8月31日 日本学術会議幹事会(第251回)

報告「社会に貢献する医療系薬学研究の推進」について承認

# 日本薬学会第 136 年会

シンポジウム SO1「薬学研究のこれから -基礎と臨床の架け橋 -」

日 時: 平成28年3月27日 9:00~11:30

場 所:パシフィコ横浜会議センター301

開催趣旨:近年、臨床現場における諸問題や疑問を基礎研究にフィードバックするリバーストランスレーショナルリサーチ(rTR)が、薬学研究における新たな潮流として注目を集めている。本シンポジウムでは、アカデミアおよび臨床現場において本研究領域をリードしている研究者に最新の研究成果をご紹介いただく。また、レギュラトリーサイエンスの観点から本研究領域のあり方についても話題を提供いただく予定である。

座長: 橋田 充(日本学術会議連携会員、京都大学薬学研究科 教授) 望月眞弓(日本学術会議連携会員、慶應義塾大学薬学部 教授)

- 9:00 趣旨説明 平井みどり(日本学術会議第二部会員、神戸大学医学部附属病院薬剤部 薬剤部長)
- 9:05 「基調講演」 杉山雄一(日本学術会議連携会員、理化学研究所 特別招聘研究員)
- 9:30 「レギュラトリーサイエンスの視点から」 長野哲雄(日本学術会議第二部部長、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事)
- 9:45 「医療現場の視点から: リバーストランスレーショナルリサーチとしての薬剤疫学」 川上純一(浜松医科大学附属病院薬剤部 薬剤部長)
- 10:00 「標的絶対定量的プロテオミクスに基づく Pharmacoproteomics: 国際共同研究の 重要性」 寺崎哲也(日本学術会議連携会員、東北大学大学院薬学研究科 教授)
- 10:15 「In silico 研究の視点から」 奥野恭史(京都大学大学院医学研究科 特定教授)
- 10:30 「薬物代謝研究の視点から」 中島美紀(金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授)
- 10:45 「総合討論」
- 11:25 総括・閉会挨拶 髙倉喜信(日本学術会議連携会員、京都大学薬学研究科 教授)
- 11:30 閉会

#### リバーストランスレーショナルリサーチ (rTR) の重要性

杉山雄一 理化学研究所 イノベーション推進センター 杉山特別研究室

rTR とは、「臨床から基礎へ(リバーストランスレーション)」の研究により、臨床上で問題になっているメカニズムを明らかにした後に、「基礎から臨床へ(トランスレーション)」の研究により、また、時にはそれをサイクルさせることにより、創薬標的の発見、創剤、既存の医薬品の新しい使用法、副作用を軽減する使用法、新規の診断法、医療機器の開発を目指す研究であるといえる。臨床現場で問題になっている事象でも、機序の不明なことがしばしばある。 また、副作用情報を集めたデータベース、あるいはカルテ情報を基に、遺伝子多型を含む個体差の原因となる種々の因子(併用薬、年齢、肝腎機能 etc)と副作用の関係を推定することも可能になってきた。臨床上で得られた事象について、非臨床研究に戻り機序の解明ができれば、創薬、新しい治療法の開発、副作用を未然に防ぐ方法の開発につなげることもできる。rTRはこうした研究アプローチであり、基礎研究に強い薬学研究者が目指すべき取り組み方である。本発表に置いては、演者らの以下の研究例を紹介した。

- (1) "進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型(PFIC2)の治療を目指したrTR" 1)
- (2) "カルテ情報とゲノムSNP解析に基づく副作用の予測を目指したrTR" 2)
- (3) "薬物間相互作用の程度を過去の多くの臨床報告に関するデータベースを基にして 相互作用臨床試験の実施されてない例に及んで予測する方法論(rTR)の確立 " <sup>3)</sup>

(References) 1) Hayashi H and Sugiyama Y. Bile salt export pump (BSEP/ABCB11): trafficking and sorting disturbances. Curr Mol Pharmacol 6:95-103 (2013), 2) Yamadam A et al., I Kinetic Interpretation of the Importance of OATP1B3 and MRP2 in Docetaxel-Induced Hematopoietic Toxicity. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2014 Jul 23;3:e126. doi: 10.1038/psp.2014.23, 3) Maeda K and Sugiyama Y. Transporter biology in drug approval: regulatory aspects. Mol Aspects Med 34:711-718 (2013).

# リバーストランスレーショナルリサーチ(rTR):

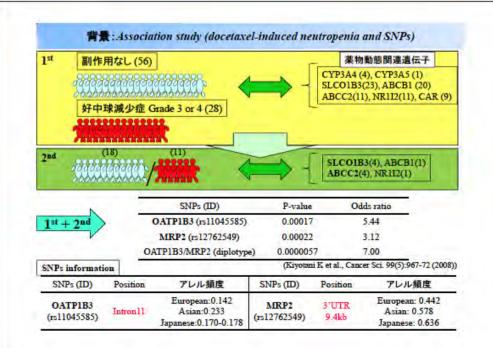
~臨床事象をもとに非臨床試験による機構解明を経て 創薬、新しい治療法・使用法に繋げる科学~

臨床上で得られた重要な事象について、非臨床研究(in vitro, 動物実験)に戻り、メカニズムの解明をすることができれば、新しい治療法の開発や、副作用を未然に防ぐこともできるようになることは間違いない。rTRはこうした研究のアプローチであり、基礎研究に強い薬学研究者が目指すべき研究の取り組み方である。

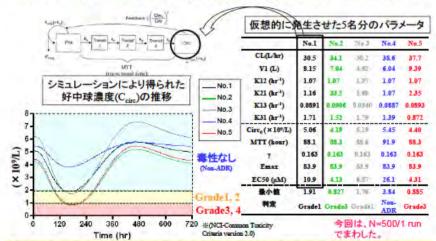
#### 

#### 1. 臨床での知見 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型 2. 基礎研究 ● Bile salt export pump(BSEP)遺伝子の I. BSEPの細胞膜発現量の低下が 変異に伴う、BSEPの機能低下が原因とな り発症する難治性肝疾患 BSEPは胆汁酸の 臨床 胆汁排泄を担う MTCP BSEP MIH 治療薬 探索 OATP HIT ME THE THE 肝移植が唯一の治療法 内科的療法の開発には、BSEPが機能低下 する機序の解析が必須 3. 臨床での検証 フェニルブチレート (4PB) 全国の医療機関との共同 臨床 間東地方 研究で、疾患患者に対する 尿素サイクル異常症 ■南京大学 治療効果を評価 治療薬 ■清生会横浜市 O : Control 東部府院 新規薬効 4PBの治療効果を実証 BSEPの細胞膜発現量 60 90 120 150 輸送機能增加作用 時間(分) →適用疾患の拡大

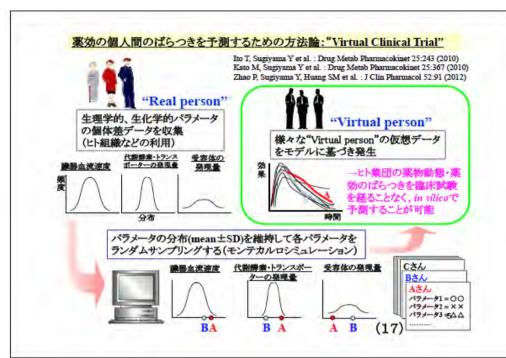
Conclusion

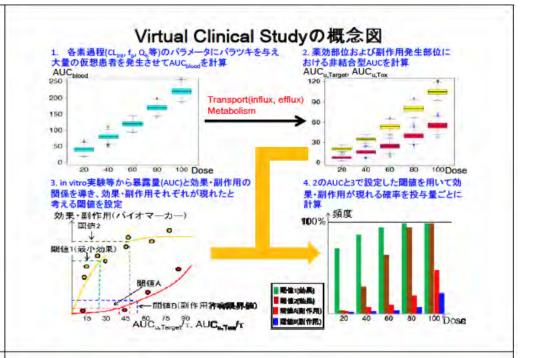


#### ばらつきを考慮して発生させた仮想の人の好中球数濃度推移と解析方法



PKPDのパラメータをばらつきに従って発生させ、好中球濃度推移をシミュレーションし、好中球濃度の最小値が好中球減少症の重篤度のいずれに属するかを判定した。



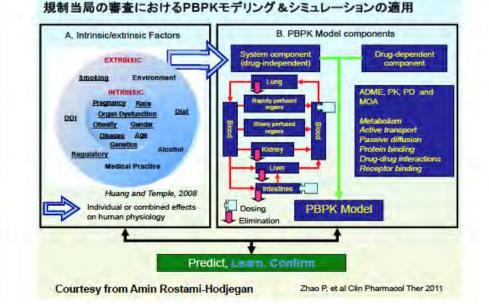


欧米のレギュレーション(ガイダンス)においては、薬物間相互作用の予測において、in vitro データに基づくmodeling & simulationが取り入れられ、その結果をもとに臨床データなしに添付文書に記載することも、状況によっては可能になっている。

(全ての場合を尽くすDDI試験は不可能)



DDI以外にも、多くの被験者を対象に臨床試験を行うことが難しい場合もあり(小児、臓器機能の変動時(肝障害、腎障害、 頻度の低い遺伝子多型 など)、modeling & simulationの方法が取り入れられようとしている。



#### Rhabdomyolysis of Cerivastatin: Drug-Drug Interaction

WORLD BEALTH ORGANIZATION



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

QSM/MC/IE-L102

00 August 200

- Voluntary withdrawal of Cerivastatin Reports of Rhabdomyolysis

  Boyol (cerestatin) was intially approved in the U.S. in 1997. It belongs to a group of
  cisclettered lowering drugs referred on the "search". While all status could potentially cause this
- Blown (convenient, was mindy approved in the U.S. in 1997. It belongs in a great of cholesteral lowering drug reference to no "chain." While all senters regular posturity cause this dampeness muscle marrier, fluidentiardes access more frequent with convenient, esticolitiwhen used in fresh dates, in the deliver no when a silven along with perifferent, methor cholestered lowering day. In this connection it may be opted that there has withdown all
- 52 patients died (US 31).
- Among 31 patients,
- 12 were given also gemfibrozil.

# Epidemiologic approach using cerivastatin users with rhabdomyolysis using FDA AERS (adverse events reports system)

		Prevalence of medication use								
Medication s	Cerivestati n (n=594)	Control (n=75)	Odds ratio	95% CI	Ė					
Gemfibrozii	48	7%	24.6	8.1-74.5	1,1x104					
Clopidograi	17%	0%	inf	2.6-Inf	0.002					
Rosiglitazone	2%	1%	0.7	0.1-6.1	0.772					
Lansoprazole	4%	1%	3.3	0.3-3.7	0.336					
Rafecoxib	1%	1%	0.2	0.0-1.6	0.147					

クロピドグレルとセリバスタチンの 相互作用メカニズムについては不明

Gemfibrozil and Clopidogrel were associated with rhabdomyolysis of

cerivastatin

Floyed et al., Clinical Pharmacology & Therapeutics, 91(5):896-904 (2012)

Gemfibrozii is one of fibrates that are lipid lowering agent, and increased greatly the plasma concentration of cerivastatin. Clopidograf is antipitatelet agent, and is widely used to prevent, blood clot, ranking second on the list of top seiting drug g of 2011 in USA.

# まとめ

- AERS data baseで示唆されたクロピドグレル(CPG)と セリバスタチン(CER)の相互作用のメカニズムは不明であった。 一方で、既に私たちは、ゲムフィブロジル(GEM)のCERへの 相互作用は、代謝酵素(CYP2C8)、薬物トランスポーター (OATP1B1)の阻害であることを報告している。
- CERと薬物動態特性(関与する代謝酵素、トランスポーターについて)の類似しているレパグリニド(RPG)を用いた臨床薬物相互作用試験を行った。併せて、in vitroでCER, RPGを基質として用いて種々の相互作用試験を行った。
- 得られた臨床試験結果、およびin vitro 試験の結果を数理モデルをもとに定量的な解析を加えることにより、CPGとCERの相互作用は、主にCYP2C8を介して生じていたものと結論できた。

10

# 演題 レギュラトリーサイエンスの視点から

演者 長野 哲雄 (医薬品医療医機器総合機構・理事、東京大学名誉教授)

PMDA は、医薬品、医療機器および再生医療製品などの品質、有効性および安全性について審査し(承認審査)、市販後における安全性に関する情報の収集、分析、提供を行い(安全対策)、さらに医薬品の副作用や生物由来製品を介した感染等による健康被害に対して救済(健康被害救済)を図ることを通じて、国民保健の向上に貢献することを目的としている。PMDA にはこれらの業務を明確な科学的根拠に基づいて遂行する事が求められており、そのためには最先端の科学的知見を上記の業務に取り入れていく必要がある。これらを目的として 2012 年 5 月に科学委員会を PMDA 内に設立した。この委員会においては、国民に安全で有効な医薬品、医療機器、再生医療製品等を迅速に届けるために、大学あるいは医療系国立研究所などの研究者と特定のテーマに関して議論し、最先端の生命科学および医療上の知見を業務に活かす事を目的にしている。今回のシンポジウムではこの PMDA の科学委員会の活動について具体的なテーマを示して紹介する。

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) has an obligation to protect the public health by the following three services; 1) to assure safety, efficacy and quality of the products such as pharmaceuticals, medical devices, and cellular and tissue-based products (product reviews), 2) to conduct scientific reviews of marketing authorization application of products, monitoring of their post-marketing safety (safety measures), 3) to provide relief compensation for sufferers from adverse drug reaction and infections by products (relief services for adverse health effects). These PMDA's services must consist of accurate prediction, evaluation, and judgment based on clear evidence, with incorporating the latest scientific findings. For the purpose, PMDA established the Science Board on May, 2012, as a high-level consultative body which discusses scientific aspects of products. The purposes of the Science Board are to evaluate products with advanced science and technology in appropriate manner by enhancing cooperation and communication with academia and medical institutions, based on PMDA's philosophy to deliver safe and effective products to the people and further promotion of medical innovations. At this symposium, I will introduce the activities of the Science Board of PMDA.

彦 公益社団法人日本業学会

Photos Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

日本学術会職業学委員会医療系薬学分科会シンポジウム 2016年3月27日9:00-11:30パシフィコ横浜



薬学研究のこれから - 基礎と臨床の架け橋 -

レギュラトリーサイエンスの視点から

日本学術会議会員·第二部部長 (独)医薬品医療医機器総合機構·理事 育古大学女子教授。育古大学創業機構安員教授

長野哲雄

# レギュラトリーサイエンス

レギュラトリーサイエンスとは、

「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、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するための科学」

(第4期科学技術基本計画 平成23年8月19日閣議決定)

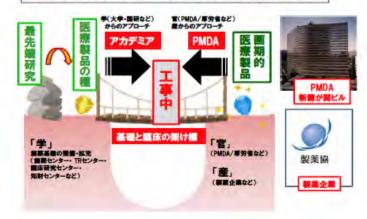
# 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

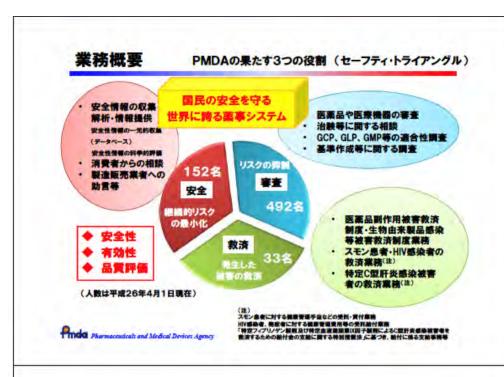


# レギュラトリーサイエンスの振興

「産官学」連携による両方向からのレギュラトリーサイエンスの振興







# 健康被害救済業務

#### 制度の広報 (H26.10~12 集中的広報期間)

<主なもの>

- O テレビCM(15時インフォマーシャル)
  > テレビ変数はいめ、北海道~沖縄まで全30周で放送
  - > さらに、全30番において「30~60粉のパブリシティ 皮展展
- - > 全国紙(朝日、魏宗、毎日、産師、日籍)に加え、 プロック紙・地方紙(計38紙)でも制度繁求
- O WEB・・・特股サイトへの誘導
  - > パナー提出(Yahool JAPAN) ⇒ PCに加えスマホにも対応
  - > リスティング広告(Yahoo! JAPAN, Google)
- 〇 交通広告
  - > 首都圏・個面・名古屋・九州・札幌・四間の主要ターミナル駅で デジタルサイネージによる15秒CM放送

〇 医療機関、薬剤でのビジョンによる15~30秒CM放送、医療関係新聞・専門 は・雑誌等での制度販求等に加え、着機師向けのWEB広告(PC, SP)を実施

> ○ 医療機関等が実施する研修会への機能速速による制度技術 --- H26.4~ 軽べ45カ所 (高原高射器の参加によるものを含む)

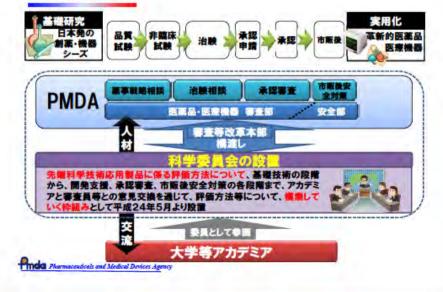
ポスター(B3数)

Prode Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

# 救済給付件数と支給額の年次推移



# 科学委員会



# 科学委員会の活動状況

平成26年3月末までに2年間の第1期活動を終了し、3報の取りまとめを報告した。

#### 第2期 科学委員会 (平成26年4月より)

① プラセボ対照試験に関する専門部会

(報告書:プラセボ対照試験の現状と考え方)

一般に、新業の有効性検証はプラセボと比較することが原則であるが、致死性疾患であって標準的 治療法が確立している場合等ではプラセボ群(無治療群)を対照として比較試験を実施することは 倫理的に困難。実際にどのような場合にプラセボ投与が必要かつ可能なのか。開発段層、審査・相 談段階におけるプラセボ対照試験の要否等の判断に随し、ガイドラインを参照にしつつ、実態を踏まえ た料学的妥当性について議論する。具体的には、プラセボ対照試験実施の要否について、現場の実 業等を踏まえて一般的な考え方を整理する。

② 医療機器の小児への適応評価のあり方に関する専門部会

(報告書:医療機器の小児への適用評価のあり方に関する機論のまとめ)

成人用を含類に審査・承認された医療機器が環場で小児に使用されている環状を把握し、このような小児への使用における問題点等、疾患領域側の小児使用の実態を踏まえ、医療機器審査等において開発段階および審査・相談の各段階で管査すべき事項について議論する。



#### ③ CPC (Cell Processing Center) 専門部会

(報告書:再生医療等製品の品質確保における基本の考え方に関する提言)

細胞は加熱減菌できない。CPC において、再生医療等製品の無菌性、交叉汚染、清浄度の確保のあり方を従来の無菌性製剤に対するそれと比較してどう考えるか。このことについて、リスクファクターを認識しながら、構造設備のハード面と、製造管理・品質管理・職員・教育訓練といったソフト面の質面から総合的に理論する形でアプローチし、基本的な考え方について科学的に取りまとめる。

#### ④ 非臨床試験の活用に関する専門部会

(報告書:抗器性腫瘍高器発における非難床試験の活用に関する提言)

非臨床がんモデルとしては、ヌードマウス皮下にヒトがんを移植したXenograftモデルがこれまでの主流 であったが、よりヒトに近い形態を指向した同所移植モデル、遺伝子改変マウスがんモデル、がん幹補 胞モデルなど多様化している。非既床蔵効評価に活用するにあたり、各モデルの可能性と限界につい てどう考えるか。具体的には、免疫チェックポイントプロッカー、かん幹細胞標的薬、腫瘍液小環境標的 薬など、さらにはそれらの併用も念頭に、医薬品のカテゴリー分けに基づき、トランスジェニック勢がん進 行モデル、同所移植モデルなど各動物モデルの非臨床薬効評価における可能性と限界等について機 論する。

#### 5 数値解析技術※の非臨床評価への応用に関する専門部会

臨床応用の状況を想定したモデル化等の最新技術と解析の妥当性、非臨床試験として適用可能な高度の数値解析手法の妥当性について、数値解析技術の問題点を絞り、PMDAが審査・相談において留意すべき事項について確論する。

"腹形外科領域等において、裏套機器の物性等の力学的影響評 領等を目的として用いられる計算機シミュレーション技法

Pride Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

#### 抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言(報告書

# **Cancer Science**

Insurison JCA



Report

Cancer Sci. 107 (2):189-202, February 2016, DOI 10.1111/cas.12857

# Report on the use of non-clinical studies in the regulatory evaluation of oncology drugs

Yoshihire Hayakawa, <sup>12</sup> Manabu Kawada, <sup>12</sup> Hiroyoshi Nishikawa, <sup>14</sup> Takahiro Ochiya, <sup>12</sup> Hideyuki Saya, <sup>14</sup> Hiroyuki Seimiya, <sup>12</sup> Ryoji Yao, <sup>14</sup> Masahiro Hayashi, <sup>16</sup> Chieko Kai, <sup>1,14</sup> Akira Matsuda, <sup>141</sup> Tomoki Nace, <sup>14</sup> Atsushi Ohtsu, <sup>12</sup> Taku Okazaki, <sup>14</sup> Hideo Saji, <sup>141</sup> Masataka Sata, <sup>141</sup> Haruhiko Sugimura, <sup>142</sup> Yuichi Sugiyama, <sup>141</sup> Masakazu Toli <sup>141</sup> and Tatsuro Irimura <sup>142</sup>

Submornities on Most initial Studies, This Committeed to the Pharmacontrols and Morfeel Design Agency, Telay, 20 Section of Rethroging X. Studentisting, Agency Telay, 20 Section of Morfeel Design Agency, Telay, 20 Section of Morfeel Design Agency Telay, 20 Section of Control of Morfeel Design Agency Telay, 20 Section of Control Cont

#### 抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験の活用に関する提言(報告書)

076			4.0	10	he .
TORRESTA	连續十千人	Battle	BESSERT BOL THO	連携を担ぐする人の数のの数 要が開発をなるを取り、単位 を成立をが可能	四く毎晩料を無理時間、ているため、数素などが十分に効性する ととが人間を主要が、再業できてから数で見ない 動物をがいったデータがととの気が対象と必要がみられることが ある。
		mers.	が不規模では年子を提出をしてり起き 大の機能に対する最近代を開催して、特 お	Mangerongrass Michales, 8:0014 Albanden	連集にから本型が全面導するため、ではが現代である 基準17年内に存在しない。または西共内心開発金融の対抗が原性。
	material a	74	見がい相関の意味やいや物質などのか が現在で発生する最高を呼いて適良	自然など、例がこれの上別をも 原理を用信さることが発表	工具が利用され、他の思わりからかまがまくなるかである。 日本におおりてからなる事業を使用することが問題してもがある。 い数が表現である。
	abine for		3人の間のよりままでも無いてもま トル州のドルリストの大学のアルト	を記載がする場合機に発し としかないと戦略を行る場 する数	各別の政策をリルを導入する場合には、そのスの年齢の場合、適合 で利用したといるの 工場には1からの機能を共同しない場合である。 また場合を受け、対策のなり、対抗性のは進合ない場合もある。
closets	保積ででる	Minel	とまた人物の名をして自動機の数点を たみだがら perceptale なるためを様子会でかるを おいて来る。	多期以外名為 · 東京的商品 有數 《新版的》等的可用。表現在的 表示	数は表すまれてきているとの事情者とんている
		704	きるはそれのきのは 、mognific いろんのを成すまとう Kit おいて来れ	aside	<b>电和内线图中共存储水物</b> 器
- 中央教育教徒を行む	****		イタ自然を対しを明されて発表 第1年間が記録	世界をおけれている。 日本書からは大きている。 日本書から	新井本寺世十世二下刊 直向ウニヤN学士

抗急性腫瘍腫の芽胞皮は酸で主に用いられる場合に各動物変質モデルの長期となる特徴と、見こり得る問題点についてまとめた。

GEM: genetically engineered moute model、遺伝子改変マウスモデル PDX: patient-derived xenograft。真確の細胞に対する拒絶反応を全く起こさない程見度不全マウスにヒトがん細胞を等値したマウスモデル

# 演題3 医療現場の視点から: リバーストランスレーショナルリサーチとしての薬剤疫学 演者 川上純一(浜松医科大学 医学部附属病院薬剤部)

医療現場においては臨床薬理学や薬剤疫学などの臨床研究が実施されている。薬剤疫学は集団としての患者群における薬物治療やリクス管理に関する研究である。多くの医薬品において研究開発時には見出されなかったり明確になかった副作用が実臨床において報告される。そのような副作用を検出・検証できる薬剤疫学はひとつのリバーストランスレーショナルリサーチと考えられる。

近年、医薬品の市販後安全対策等のための医療情報データベース (DB) の整備や利活用が国内外において検討されている。厚生労働省では「医療情報データベース基盤整備事業 (MID-NET)」として、全国 10 病院群において 1,000 万人規模のデータベース構築を進めている。この事業を通じて、副作用頻度の推定、医薬品による副作用と薬剤性ではない健康状態の変化との判別、そして医薬品安全対策に係る行政措置の有用性検証が可能になると考えられる。しかし、データベース情報は詳細な診療録とは異なるため、副作用の検出や評価のための方法論の構築が必要である。

我々は、複数の病院における医療情報システムを用いて、市販後安全性対策のための利活用 方法の確立と実証を目的としたデータベース研究を行っている。本シンポジウムではその一部 を紹介すると共に、医療現場からのリバーストランスレーショナルリサーチの可能性について 議論する。 日本薬学会第136年会・日本学術会議薬学委員会医療系薬学分科会企画 シンポジウム:薬学研究のこれから一基礎と臨床の架け橋一(2016.3.27. 横浜)

# 医療現場の視点から: リバーストランスレーショナルリサーチとしての薬剤疫学

国立大学法人 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部 教授·薬剤部長 川上 純一

(主催:公益社団法人日本事制研会、会場:パシフィコ権法)

# 米国センチネル・イニシアティブ





Transforming how we inscultor the safety of FDA-maintened products

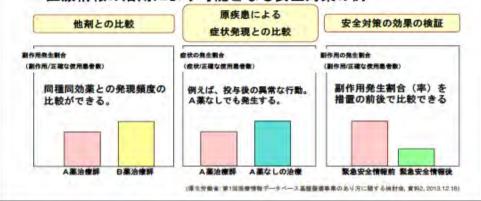
- ・米国FDAの国家戦略 (2008年5月)
- 大規模な医療情報データ ベースを構築 (1億人規模)
- ・網羅的かつ迅速な調査・ 解析、安全対策への活用

# 大規模医療情報データベースの必要性

#### 現在の副作用報告の限界

- その医薬品を投与されている人数を把握できない(分母が不明のため発生額度が不明)
- ✓他剤との副作用発生頻度の比較、安全対策措置前後での副作用発生頻度の比較等をできない。
- 原疾患による症状と「副作用」の鑑別が難しい。
- ✓ 医薬関係者が報告しなければ、副作用の存在がわからない。

#### 医療情報の活用により可能となる安全対策の例



# 日本のセンチネル・プロジェクト

厚生労働省に設置された「医薬品の安全対策等における医療関係データ ベースの活用方策に関する懇談会」がとりまとめた提言(平成22年8月)

医薬品等の安全対策の向上に関わる薬剤疫学研究等を実施するために利活用できる データベースを構築

⇒ 医療情報データベース基盤整備事業 (厚生労働省・PMDA, 23年度~, 10施設群)

- ・5年間で1,000万人規模のデータベース構築を目標
- ・期待される成果として、

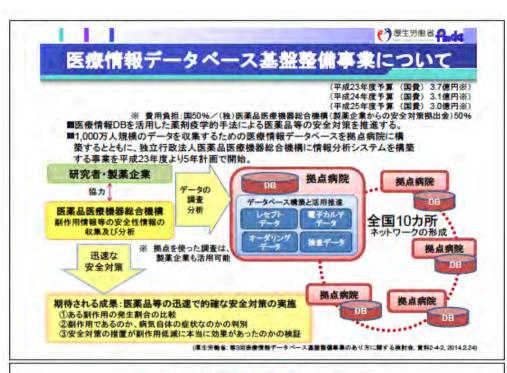
データベース構築前に

薬剤疫学的評価方法を

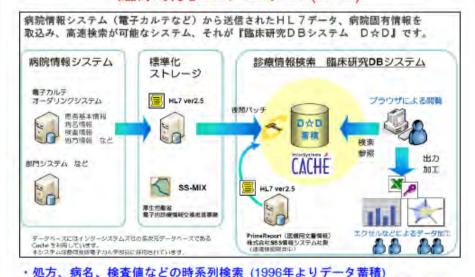
(1) 医薬品等による副作用、安全上のリスクの抽出

確立しておく必要がある

- (2) リスクの定量的評価
- (3) ベネフィット/リスク バランスの改善のための企画・実施とその評価
- (4) 疫学研究を支援する情報基盤や研究者の育成







電子カルテPCのブラウザで検索。CSVなどのデータ出力・NTTデータ製

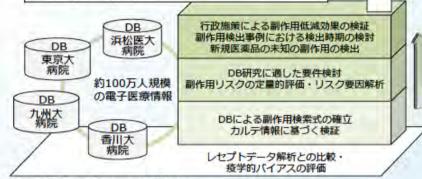
# 医薬品等の市販後安全対策における 医療情報DB利活用のための薬剤疫学研究(AMED委託研究)

副作用毎に適切な検出手法とリスク評価の手法を確立

迅速で適切な医薬品安全対策

副作用発生率の低下等の適正使用の推進

患者OOLの維持・向上



研究代表者: 浜松医大病院薬剤部 川上純一

共同研究者: 浜松医大 堀雄史、名古屋市立大 頭金正博、国際医療福祉大 池田俊也、 東京理科大学 佐藤嗣道、国立医薬品食品衛生研究所 佐井君江 ほかDB所有施設

# 医療情報データベース (DB) の種類 (副作用調査研究等に2次利用する際の特徴)

## 病院情報ベース

# 保険者情報ベース

- 病院の電子カルテなどから得たデータ
- 医療保険(すなわち保険証)の保険 者が所有するレセプトのデータ

期待される

成

果

- 処方などオーダー内容のデータ (検査結果のデータを含む)
- レセプト(会計・病名)のデータ (検査項目のデータ)

診療録を閲覧可能

- 診療を受けた施設を問わないデータが標準化されている
- 時間経過によるデータの蓄積により、少ない時間的・費用的負担で多人数のデータを得ることができる
- 処方は実際の使用と異なる可能性がある(例:処方しても服用しなかった)
- 必要なデータ項目がない場合がある(症状など。身長・体重や喫煙歴は難しい)

例: D\*D. MID-NET

例:レセプトDB

# 演題 4 標的絶対定量的プロテオミクスに基づく Pharmacoproteomics:

# 国際共同研究の重要性

演者 寺崎哲也 (東北大学大学院薬学研究科 薬物送達学分野)

創薬科学における究極的課題の一つは病態時のヒトの体内動態と薬効毒性を予測することである。輸送担体、酵素、受容体、チャネルなどのタンパク質は薬物の輸送、代謝、排泄、効果、副作用を決定する要素であり、アミノ酸配列だけでなく発現量の病態変動を明らかにする必要がある。修飾体を含む全てのタンパク質のトリプシン消化物の中から定量に適したペプチドを質量分析によって同定するには膨大な時間を要する。私達は、タンパク質のアミノ酸配列に基づいてこのペプチドを選択する手法を開発した(Pharm Res 25: 1469, 2008)。これを用いて、ヒト肝サンドイッチ培養細胞(Drug Metab Dispos 40: 93, 2012)、ヒト脳毛細血管不死化細胞株(D3) (Mol Pharm 10: 289, 2013)、P・糖タンパク質ヒト化マウス(PLOS one 10: e0118638, 2015)のタンパク質の発現量を測定し、肝臓、単離脳毛細血管との比較解析に基づいてモデルの信頼性と限界を検証した。入手が困難な疾患組織やヒト化モデルを対象とした研究には国際ネットワークの構築は必須である。私達の研究室は、欧米 7 か国 14 施設と共同研究体制を構築して、脳腫瘍、てんかん、アルツハイマー病などにおけるpharmacoproteomics 研究に取り組んでいる。

## Pharmacoproteomics (PPx) の最終目標

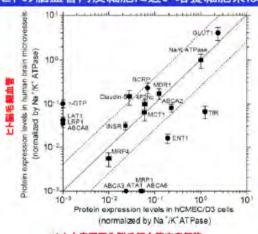
病態時のヒトの酵素・輸送担体・チャネル・受容体タンパク質の絶対発現量とその固有活性を 測定し、薬物の体内動態・薬効・毒性を知る



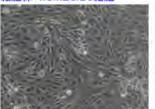


# 質量分析装置を用いたタンパク質の定性・定量解析 細胞膜 ペプチド (混合物) グロテアーゼ消化 (特定のペプチド結合) ボータベース解析 高速液体クロマトグラフィー+質量分析装置 All rights reserved. Tessayat Terasaki

#### ヒトの脳血管内皮細胞に近い培養細胞系は、新薬開発に有用。



ヒト由来不死化脳毛細血管内皮 細胞株 hCMEC/D3細胞



(Weksler BB. et al, Faseb J., 2005, 19: 1872 – 1874)

MDR1, MCT1, MRP4, GLUT1、 インスリン受容体などの発現量 は、BBBに近いことから、これら の活性はin vivoを反映している 可能性が示唆された

ヒト由来不死化脳毛細血管内皮細胞

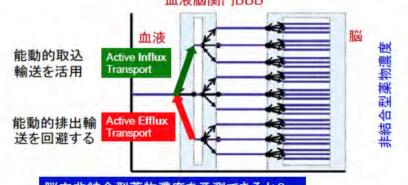
不死化したヒト脳毛細血管内皮細胞は、ヒトの脳毛細血管内皮細胞とタンパク質の発現量で比較的よく似ているものと異なるものがあった。

Cited from Mol Pharm., 10(1): 289-296 (2013)

All rights reserved, Tetsuya Terasaki

# 中枢作用薬の合理的デザインにおいて、血液脳関門の薬物輸送系の働きを理解することは非常に重要である

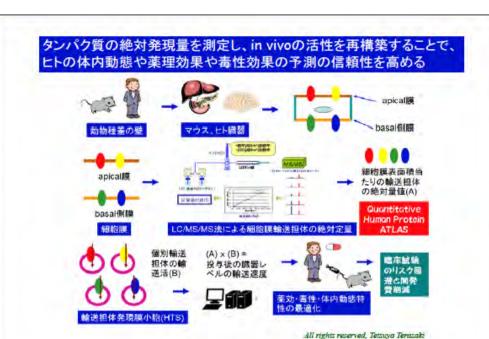
#### 血液脳関門BBB

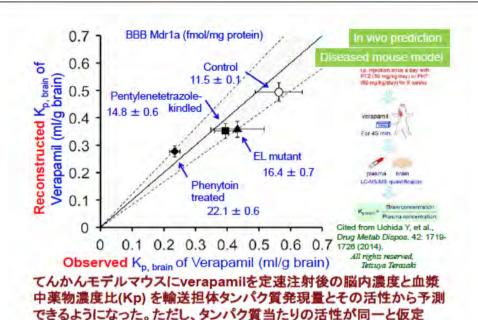


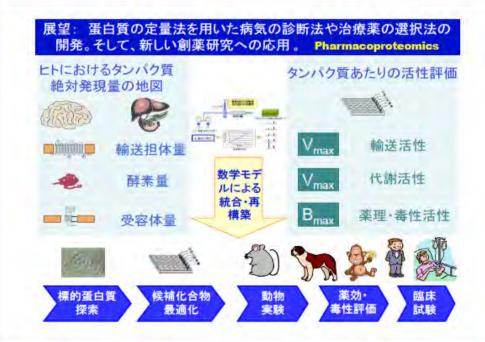
脳内非結合型薬物濃度を予測できるか?

げっ歯類では? 重長類では? 病態時は? ヒトでは? ヒトの病態時には?

All rights reserved, Tetsuya Terasaki









# 臨床から基礎への Reverse Translational Research In silico 研究の視点から

演者 奥野恭史(京都大学大学院医学研究科)

臨床から基礎研究への橋渡しとなるリバーストランスレーショナルリサーチを推進する上での課題の一つは、ヒトを科学する方法論の確立にある。ヒトを科学する方法論とは、ヒトを観測し、それにより得られたデータを解析し、解析結果を検証することである。ビッグデータには臨床情報や生体試料による生体分子情報、個々人の日々の振る舞いをモニタリングした生活ログなど、様々なセンシング技術で収集したものがあり、ヒトの観測データとしてビッグデータを活用することが期待されている。

演者は、京大病院がんセンターが集積するがん患者約 5,000 例の実臨床ビッグデータの解析を開始し、治療パターンや患者の副作用、予後などの一連の時系列データを解析することで、がん医療における実臨床ビッグデータからの知識発見と予測による実臨床と基礎研究へのフィードバックに取り組んできた。本講演では、京大病院における実臨床ビッグデータの解析事例を紹介することで、シミュレーション科学、ビッグデータ科学といった In silicoアプローチからのリバーストランスレーショナルリサーチの可能性について議論したい。

# 臨床から基礎へのReverse Translational Research

# In silico研究の視点から

京都大学 医学研究科 理化学研究所 QBiC/AICS 先端医療振興財団 先端医療センター研究所 奥野 恭史

# ヒトを科学するための方法論

## ヒトを観察する

- 臨床情報 生体内情報(生体内のフェノタイプ)
  - ✓ 臨床情報のデータ共有、プラットホーム化(AMED)
- 生体試料 -生体分子情報(生体内のオミクス)
  - ✓ バイオバンク事業の促進(AMED)
  - ✓ NGSなどオミクス計測、解析技術の急発展
- 日常生活情報(ライフログ) -生体内情報、環境情報
  - ✓ コホートの展開
  - ✓ センシング技術の向上
- 倫理・ガイドライン

#### ヒトデータを解析する

- ビッグデータ解析
- 生体・医療シミュレーション、人工知能の応用

#### は不十分。解析し、メカ ニズムを理解する計算 技術が必要

Human

データを集積するだけで

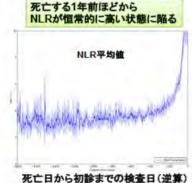
#### 結果を検証する

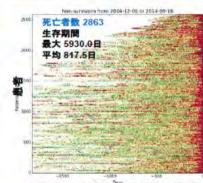
- 生体・医療シミュレーションによるバーチャル介入研究
- 介入研究(臨床研究)の実施

# rTRの実現に足りないもの ヒトを科学する方法論の欠如 (人体実験(探索研究)は不可能) Human ヒトとの距離 Animal Genomics Transcriptomics Pathway **Proteomics** Metabolomics Omics Tissue/Organ Cell Gene, Protein, DNA, RNA, Amino acid. Metabolite. Atom Lipid,

# 実臨床データから患者状態を予測する

#### 死亡日を起点に患者状態をそろえて解析することが可能





死亡日から初診までの検査日(逆算)

時系列データの予測モデルを構築することにより、 ALB,LDH,好中球数の3つの検査値により余命3ヶ月患者を77%の正答率で予測可能

# パーソナルゲノム情報からがん薬剤耐性メカニズムの解明へ パーソナルゲノム情報 個別化薬剤治療

※理ゲノミクス 京大病院がんセンター



個人個人の遺伝子タイプから 薬剤反応性や副作用危険性を 判定する。

既報のガイドライン・研究実績 に基づいて、遺伝子タイプによ る最適な薬剤を選択。

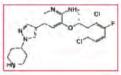
遺伝子タイプと薬剤反応性の分子メカニズムは十分理解されていない適常のビッグデータ解析(ゲノム解析)では相関性しかわからない

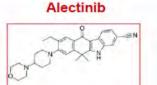


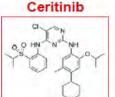


# 非小細胞肺がん治療薬の薬剤耐性(かん研究会片山量平先生とのコラボ)

# Crizotinib







Crizotinib Resistance



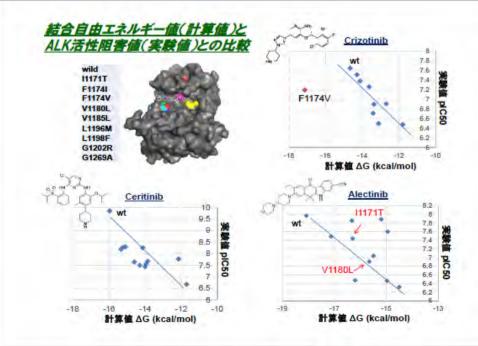


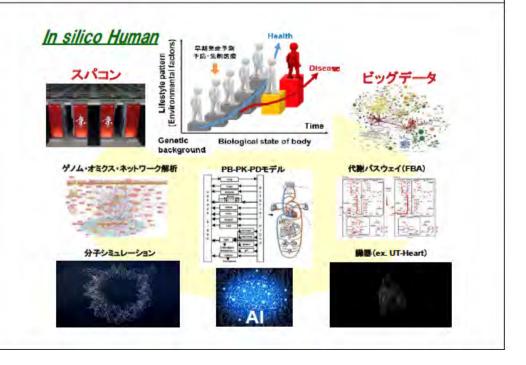


1 year on crizotinib

2 years on crizotinib

Target Protein: ALK





# 演題 薬物代謝研究の視点から 演者 中島 美紀(金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授)

臨床で使用されている医薬品の7割以上は代謝を受けることで体外への排泄が促される ことから、薬物代謝は薬物動態、薬効および副作用発症を左右する重要な因子である。主 要な薬物代謝酵素であるシトクロム P450 については、阻害や誘導を介した薬物相互作用 の分子機構、遺伝子多型による代謝酵素活性の変動解明など、基礎研究ならびに臨床研 究により多くの情報が整備され、医療現場における薬物治療の最適化に大きく貢献してき た。しかし、近年の製薬企業における創薬戦略が変化してきたこともあり、P450 以外の特 に第1相薬物代謝酵素についての情報基盤構築が喫緊の課題となっている。薬物代謝能 の制御においては、従来から研究されてきた核内受容体等による転写調節だけでは説明 できず、microRNA や RNA 編集等による転写後調節が寄与していることが明らかになり、こ こ10年で基礎研究は大きな進歩を遂げている。組織中あるいは体液中の microRNA の発 現変化は疾患バイオマーカーとして注目を集めているが、薬効や毒性発症の要因となるこ とも示されつつあり、microRNA 発現解析のドラッグリポジショニングへの利用も期待される。 さらには、microRNA 遺伝子上の変異もさまざまな機能変化をもたらすことから、薬効や副 作用バイオマーカーとしての可能性についても解析が進められている。本シンポジウムで は、演者らの最新の研究成果を紹介しつつ、今後の薬物代謝研究の方向性について考察 する。

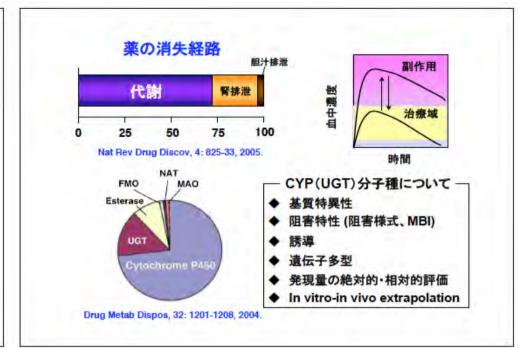
# 薬学研究のこれから 一基礎と臨床の架け橋一

# 薬物代謝研究の視点から

# 金沢大学医薬保健研究域薬学系 中島 美紀

#### 代謝物と代謝酵素を同定する目的

- ❖ 薬物間相互作用を予測する
- ❖ 個人差を予測する(遺伝子多型)
- ◆ 薬理的な活性代謝物を同定し、薬効を説明する
- ☆ 毒性に関わる代謝物を同定して毒性メカニズムを説明し、毒性を避ける
- ❖ 代謝プロファイルの種差を評価する
- ❖ 代謝的に安定な化合物を創製するために、代謝される官能基を明らかにする
- ❖ 複数の代謝経路で、複数の代謝酵素で代謝される医薬品候補 化合物を選択する

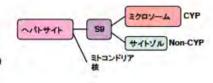


#### 目的に応じた試料の選択

- > 血漿、尿、胆汁
- > 肝ミクロソーム, サイトゾル
- > 肝 S9
- » 小腸ミクロソーム、サイトゾル、S9
- > ヘパトサイト

HepG2, Huh-7等ヒト肝がん 由来細胞株 代謝酵素発現 1

ヘパトサイト 供給が散発的 ドナー間個人差 高価格



◆三次元培養法

- ◆HepaRG細胞(ヒト肝腫瘍由来細胞株) 代謝酵素・トランスポーターの発現・誘導能 を維持 安定供給可能、ロット差少ない
- ◆ヒト化動物
- ◆肝ミミック
- ◆生体肝組織を模擬した細胞培養デバイス
- ◆ヒトIPS細胞由来肝細胞

#### Non-CYP 第 I 相薬物代謝酵素

フラビン含有モノオキシゲナーゼ カルボキシルエステラーゼ キサンチンオキシダーゼ ブチリルコリンセステラーゼ

アルデヒドオキシダーゼ パラオクソナーゼ

モノアミンオキシダーゼ AADAC

ペルオキシダーゼ ABHD10 オーファン アルコールデヒドロゲナーゼ APEH 薬物代謝酵素

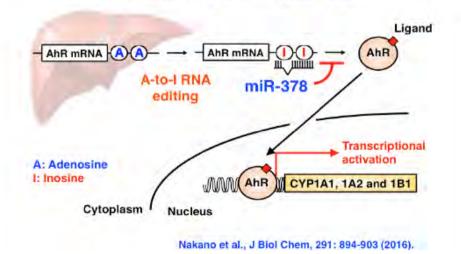
アルデヒドデキヒロゲナーゼ CMBL

ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ SIAE 糟差

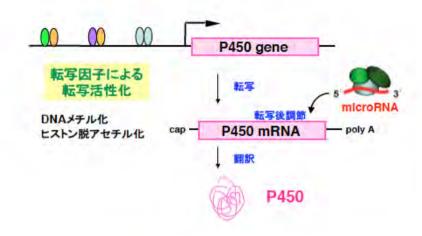
エポキシドヒドロラーゼ 遺伝子多型 アルドケトレダクターゼ 阻害や誘導特性

創薬の効率化と薬の適正使用のための基礎研究と臨床研究

# RNA編集によるヒトP450発現の調節



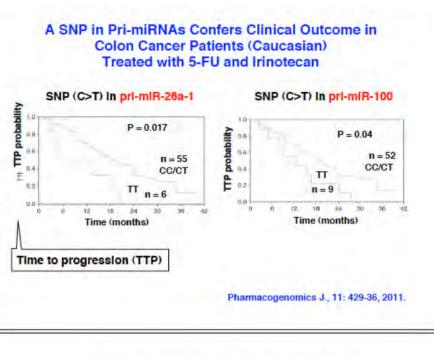
# ヒトP450発現の転写調節·転写後調節



#### Disease-Associated SNPs in miRNA

miRNA	疾患	Reference
miR-27a	心血管自律神経障害	Acta Diabetol., 51: 663-71, 2014.
miR-128a	糖尿病性多発神経障害	Acta Diabetol., 51: 663-71, 2014.
miR-137	統合失調症	Biomed. Res. Int., 2014: 751267- 74, 2014.
miR-140	非症候性口蓋裂	Am. J. Med. Genet. A, 152A: 856- 62, 2010.
miR-146a	糖尿病性多発神経障害	Acta Diabetol., 51: 663-71, 2014.
"	心血管自律神経障害	Acta Diabetol., 51: 663-71, 2014.
"	全身性エリテマトーデス	Lupus, 23: 1023-30, 2014.
miR-196a2	もやもや病	Neurosci. Lett., 521: 71-5, 2012.
miR-499	潰瘍性大腸炎	J. Clin. Immunol., 31: 69-73, 2011.
miR-518	高血圧	Am. J. Hypertens., 27:1268-76, 2014.

# A SNP in Pri-miRNAs Confers Clinical Outcome in Colon Cancer Patients (Caucasian) Treated with 5-FU and Irinotecan SNP (C>T) In pri-miR-26a-1 SNP (C>T) In pri-m(R-100 TTP probability P = 0.017P = 0.04n = 52n = 55CC/CT CC/CT Time (months) Time (months) Time to progression (TTP) Pharmacogenomics J., 11: 429-36, 2011.



# Personalized Medicine

SNPと疾患罹患性/薬物感受性などの相関関係情報をもとに 個人に適した治療法を提供する

次世代シークエンス (NGS)解析 ■ 個人の疾病原因・状態は想定以上に複雑

#### **Precision Medicine**

患者をサブグループ分けし、サブグループごとの治療法の 確立・予防医療の提供をめざす

精密な診断方法に基づく患者のサブグループ分類に焦点

