

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fujimura, A., Yasuhara, H., and Nakano, S.	Current status of clinical pharmacology services provided by certified clinical pharmacologists in Japan.	Br J Clin Pharmacol	65(3)	442-443	2008

Letter to the Editor

Current status of clinical pharmacology services provided by Board Certified Clinical Pharmacologists in Japan

Akio Fujimura, Hajime Yasuhara & Shigeyuki Nakano on behalf of Certified Clinical Pharmacologist Board, The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics

Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical University, Tochigi 329-0498, Japan

Dollery has recently reviewed clinical pharmacology during the first 75 years and summarized essential issues for further developments in this field. These include developing experimental medicine, service support of pharmacotherapy, teaching of clinical pharmacology to medical students and practising doctors, and contributing to personalized medicine [1]. Similarly, Lewis *et al.* have presented the current status of American Board of Clinical Pharmacology (ABCP) fellowship training and concluded that, for clinical pharmacology to be recognized as a unique subspecialty, a Board Certified Clinical Pharmacologist (BCCP) must provide clinical pharmacology services in clinical practice [2]. However, the current status of clinical pharmacology services offered by clinical pharmacologists or BCCP is unclear in the UK, USA and other countries.

Certification of clinical pharmacologists started in 1992 in Japan. MD candidates needed satisfactory completion of 3-years' training in clinical pharmacology, more than three presentations of original data at clinical pharmacology meetings and more than three publications of clinical pharmacology trials. Candidates who were approved to sit the exam then took the multiple-choice and written examinations, and an interview with members of the Certified Clinical Pharmacologist Board. Certification is renewed every 5 years. Three hundred and twenty-nine physicians were certified from 1992 to 2005 and 225 MD candidates remained to be certified by April 2005. To evaluate the status of clinical pharmacology services provided by the BCCP in Japan, they were solicited by mail with a self-assessment questionnaire from 1 April to 30 June 2005, with a response rate of 75% (196/225). As shown in Table 1, many BCCPs were engaged in drug evaluation with (54%) and without (41%) support from pharmaceutical companies. Major roles were reviewing study protocols before institutional review board (IRB) submission (pre-IRB protocol review) and serving as a member of an IRB.

Table 1

Percentage of Board-Certified Clinical Pharmacologists who responded that clinical pharmacology services are involved in their routine work

- | |
|--|
| (1) Therapeutic drug monitoring; (at least one item, 37%) <ul style="list-style-type: none">• Measurement of drug concentration (24%)• Adjustment of dosage regimen (24%) |
| (2) Drug therapy consultation; (at least one item, 17%) <ul style="list-style-type: none">• Advising physicians for prescription (17%)• Providing drug information for other physicians (12%) |
| (3) Diagnosing and treatment of drug poison (5%). |
| (4) Drug evaluation sponsored by pharmaceutical company; (at least one item, 54%) <ul style="list-style-type: none">• Pre-IRB protocol review (30%)• Serving in IRB (37%)• Monitoring of trial (11%). |
| (5) Drug evaluation without support from any pharmaceutical company; (at least one item, 41%) <ul style="list-style-type: none">• Design of clinical trials (27%)• Pre-IRB protocol review (24%)• Serving in IRB (27%)• Analysis of data (18%). |
| (6) Continuing clinical pharmacology education for the members of their medical team; (at least one item, 39%) <ul style="list-style-type: none">• Physicians (18%),• Pharmacists (9%)• Nurses (12%) |

Although 37% of BCCPs provided some form of therapeutic drug monitoring service, the activities involved in drug therapy consultation and management of poison were relatively slight. In addition, provision of clinical pharmacology education for physicians was unexpectedly low.

We believe that clinical pharmacologists, especially BCCPs, should play a major role in the following issues, which are also mentioned in the articles [1, 2]: (i) drug

evaluation for establishing a rational dosage regimen, (ii) drug therapy consultation for practising a rational dosage regimen, and (iii) clinical pharmacology education for physicians. The present nationwide survey has revealed for the first time that BCCPs pay greater attention to drug evaluation than to drug therapy consultation and clinical pharmacology education in Japan. It remains to be determined whether this situation is specific to Japan. To address the issue, further nationwide surveys of clinical pharmacologists in the UK and elsewhere are needed.

REFERENCES

- 1 Dollery CT. Clinical pharmacology – the first 75 years and a view of the future. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 650–65.
- 2 Lewis LD, Nierenberg DW. American Board of Clinical Pharmacology Fellowship Training and Certification in Clinical Pharmacology: educational value future needs for discipline. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 134–7.

RECEIVED

3 July 2007

ACCEPTED

25 July 2007

PUBLISHED *OnlineEarly*

22 October 2007

CORRESPONDENCE

Akio Fujimura, MD, Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical University, Tochigi 329-0498, Japan.

Certified Clinical Pharmacologist Board, The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics: Chair: Hajime Yasuhara; Member: Akio Fujimura, Kyo-ichi Ohashi, Shin-ichi Kawai, Shigeru Kageyama, Ko-ichi Nakamura, Toshihiko Uematsu; President of the Society: Shigeyuki Nakano.

IV. 資料

《ワークショップ、セミナー等》

CRCのためのワークショップ in 札幌

平成 20 年 6 月 14・15 日 開催

・プログラム

・資料

CRC

のための ワークショップ in 札幌

身につけておかなければ
ならない知識と技能

参加費
無料

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

日時

2008年6月14日(土) 15日(日)

場所

14日 ホテルノースイン札幌

15日 独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター

事務局

独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター治験管理室（担当：内藤義博）TEL 011-811-9111

6月14日(土)
13:00~18:30

CRCが身につけておかなければならないマナー
電話とE-mail 対応のマナー | くすりの基礎知識

6月15日(日)
9:00~15:30

臨床試験の論理 | 臨床試験の倫理
ワークショップ：患者への説明の仕方

日本臨床薬理学会認定CRC制度のポイントになります。

主催] 日本臨床薬理学会

共催] 聖マリアンナ医学大学薬理学 大分大学医学部創薬育薬医学 国際医療福祉大学大学院創薬育薬医療分野
国立病院機構北海道がんセンター治験管理室

CRCのためのワークショップ開催にあたって

日本臨床薬理学会主催「CRCのためのワークショップ：身につけておかなければならない知識と技能」にご参加いただき、有難うございます。

わが国における本格的なCRCの導入研修は、1998年に始まりました。その後、この10年間で5千名を超えるCRCが誕生し、主として医薬品の治験を支援しています。CRCはわが国の医療の世界では全く新しい職種でしたが、今や、CRCがいなければ治験を含む臨床研究が円滑に進まない、と多くの関係者が語るまでに育ちました。その間に日本臨床薬理学会の認定CRC試験も開始され、認定CRCは800名を超えるまでに育っています。

しかし、CRCは現場のニーズに応じて、主として治験支援スタッフとしての役割を期待されてきました。つまり「治験コーディネーター」としての即戦力が期待されてきたわけです。今回の参加体験型ワークショップでは、もう一度基本に立ち帰って、CRCが身につけておかなければならない知識と技能について、必須となるポイントを身につけることを目指しています。幸いにして、マナー研修についてわが国のトップレベルの講師の方々をお招きすることができましたので、医療人としての基本的なマナーを学びながら、医薬品と臨床試験のエッセンスとなる基礎知識をおさらいしたいと思います。しかし、単なる知識が増えたと言うレベルで終わってしまわないこと、つまり、「技」化して身につけることが重要です。身についた技が、実際の現場では生きてきます。そのために、参加者同士のロールプレイと模擬患者（SP：Simulated patient）の方々の協力を得て、治験の説明を行ってみる、という実践的な学習の試みを取り入れてみました。

考える「知性」と驚き感動する「感性」の働きを伴った参加体験型学習は身につけやすいものです。この二日間のワークショップを、知性と感性をフル回転させて、大いに楽しみながら学んでいただきたいと思います。願っております。

ワークショップ 世話人代表

中野 重行

日本臨床薬理学会認定CRC制度委員会 委員長
大分大学医学部創薬育薬医学 教授
国際医療福祉大学大学院 教授

ご案内

1) 座席について

本ワークショップではグループ別に実習を行います。座席は、別紙のグループ分けに従って下さい。1日目と2日目のグループは異なります。

2) 資料について

ワークショップで使います資料は、教育的目的で作成されていますが、著作権等が設定されています。営利目的での転用、第三者への配布（複写）、改変等をされないようお願いいたします。

3) 名刺および手鏡について

ワークショップ1で名刺を使います（名刺交換のし方）。ご自分の名刺をお持ちでない方は、受付でお渡しした資料の中に名刺サイズの紙を入れていますので、ご利用下さい。

テーブルに置いてある手鏡は、ワークショップ2で使用します。ワークショップ終了後に、受付にご返却下さい。

4) 説明同意文書について

お渡しした説明同意文書は、2日目（15日）のワークショップ3・4で使用します。ワークショップ3までに必ずお読み下さい。

5) 記録について

本ワークショップは、平成20年度厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用総合研究事業）を受けて開催しております。記録のために写真撮影やビデオの撮影を行いますことをご了承下さい。

6) 日本臨床薬理学会認定CRC単位について

本ワークショップ2日間の出席で、単位（5点）を取得できます。

単位の必要な方は、受付でお渡しした出席証明書に所属・氏名を記入して、2日目（15日）の朝、受付に提出して下さい。ワークショップ全日程終了後、押印した証明書をお渡しします。

7) 意見交換会のお知らせ 6月15日（土）18:40～19:20

第1日目ワークショップ終了後に、同会場にて、懇親会を兼ねて意見交換会を開催したいと思います。お茶とお菓子を準備しております。参加費は、無料です。事前に申込をされていなくても、お時間のある方は、ぜひ自由にご参加下さい。

8) お願い

参加者のワークショップおよび講演中の写真撮影・ビデオ撮影は、ご遠慮下さい。

プログラム

6月14日(土) 13:00~18:30

司会：和泉 啓司郎 (北海道がんセンター 薬剤科長)

13:00~13:10 開会の挨拶 中野 重行 (大分大学医学部創薬育薬医学 教授)
(国際医療福祉大学大学院 教授)

13:10~15:10 ワークショップ 1 : CRC が身につけておかなければならないマナー
神宮 律子 (ANA ラーニング株式会社 接客&マナーインストラクター)

15:10~15:25 (休憩)

15:25~17:25 ワークショップ 2 : 電話と E-mail 対応のマナー
徳永 康子, 上里 葉子
(株式会社ベルシステム 24 医薬関連サービス事業本部)

17:25~17:40 (休憩)

17:40~18:30 本*イントレッシン 1 くすりの基礎知識 : 体内での動き方と効き方
小手川 勤 (大分大学医学部臨床薬理学 准教授)

18:40~19:20 意見交換会

6月15日(日) 9:00~15:30

司会：和泉 啓司郎 (北海道がんセンター 薬剤科長)

9:00~09:50 本*イントレッシン 2 臨床試験の論理 : 基本的な考え方
中野 重行 (大分大学医学部創薬育薬医学 教授)
(国際医療福祉大学大学院 教授)

9:50~10:20 本*イントレッシン 3 臨床試験の倫理 : 被験者保護と IRB
小林 真一 (日本臨床薬理学会 理事長)
(聖マリアンナ医科大学薬理学 教授)

10:20~10:40 (休憩)

10:40~12:00 ワークショップ 3 : 患者への説明の仕方 -参加者同士のロールプレー-

12:00~12:45 (昼食とワークショップ準備)

12:45~14:15 ワークショップ 4 : 患者への説明の仕方 -SP (模擬患者) への説明-

14:15~15:25 ディスカッションとまとめ

15:25~15:30 閉会のあいさつ 小林 真一 (日本臨床薬理学会 理事長)
(聖マリアンナ医科大学薬理学 教授)

CRCのためのワークショップ in 札幌
2008年6月14日&15日、札幌

ワークショップの開催にあたって

国際医療福祉大学大学院（創薬育業医療分野）
大分大学医学部（創薬育業医学）

中野 重行

ワークショップ(Workshop:WS)とは？

- ・ワークショップは、参画体験型学習法です。
- ・全員が参加し、限られた時間と資源を有効に使って、現実的な成果を生み出すグループ学習法です。

本WS参加者の方々に知っておいていただきたいこと

1. 参加者全員が積極的に参加すること
2. WSが成功するか否かの責任は、参加者全員が分担すること
3. ディスカッションする「問題」は、参加者自身が見つけたこと
4. その「問題」の解決に、参加者は自らの能力と経験をフルに活用すること
5. グループ学習とそこでのコミュニケーションのプロセスそのものを重視すること
6. 自分の意見（建設的か否かを問わず）を述べるのが参加者全員に期待されていること
7. いかなる意見や質問も、あるがままに受容されること

本ワークショップのテーマと目標

(1日目)

- ・CRCが身につけておかなければならないマナー
- ・電話対応とEメールのマナー
- ・くすりの基礎知識

(2日目)

- ・臨床試験の倫理:基本的な考え方
- ・臨床試験の倫理:被験者保護とIRBの役割

- ・もう一度基本に戻って考えてみよう！
- ・学習のし方、教育のし方を学ぼう！
- ・楽しく学習しよう！

これから社会で求められる人材

創造性
と
コミュニケーション能力

創造性とは？

体験 × 意欲
から生まれる！

ポイントレッスン1

くすりの基礎知識：体内での動き方と効き方

小手川 勤

大分大が医学部臨床薬理学

くすりの基礎知識

大分大学医学部臨床薬理学
小手川 勤

CRCワークショップ
平成20年6月14日

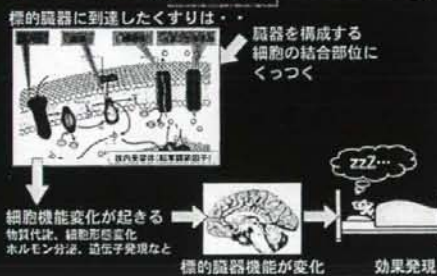
くすりが「効く」までのプロセス

薬物動態

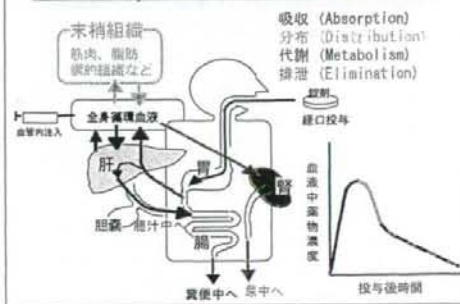


くすりが「効く」までのプロセス

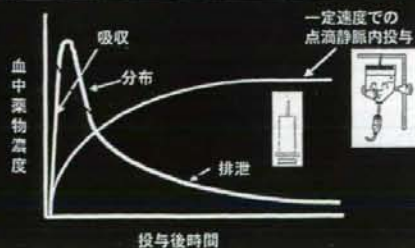
薬力学



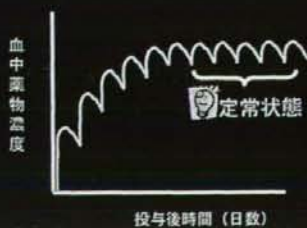
血中薬物濃度曲線



血中薬物濃度の時間的変化は投与方法によって異なる

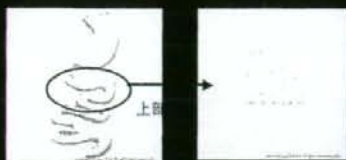


反復経口投与した場合の血中薬物濃度の時間的変化



くすりの吸収

薬の主な吸収部位 - 小腸上部



上部小腸に速く到達すれば、吸収も速くなります
キーワード：胃通過時間

Q：空腹と食後では？
Q：制吐剤（ドンペリドン）などを服用すると？

くすりの吸収

徐放製剤

ゆっくり吸収、長く効く



アダラートCR錠



くすりの吸収

吸収のプロセスで生じる相互作用

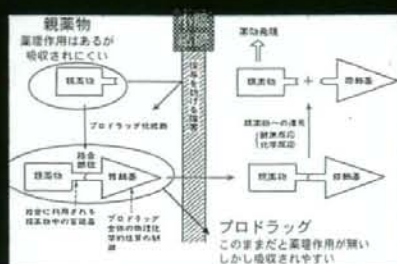


キノロン系やテトラサイクリン系抗菌薬を牛乳で飲むとカルシウムとのキレート形成

分子量が大きくなるため消化管から吸収されない！
金属カチオンを含有するくすり（鉄剤、胃薬）にも注意

くすりの吸収

プロドラッグ



くすりの吸収

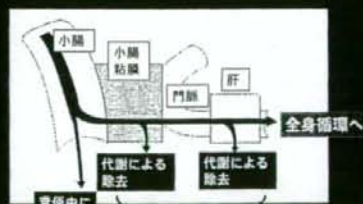
症例

54歳 女性 本態性高血圧症

投与中であつた。血圧は
130-150/80-90 mmHg程度で推移していた。
ある日、血圧が112/68 mmHgであつたため、よく話を聞いたら「
ダイエット」をしていて、毎日グレープフルーツを食べている
とのこと。特に自覚症状はなかつた。これをやめて
1ヶ月後の血圧は、元のレベルになつていた。

くすりの吸収

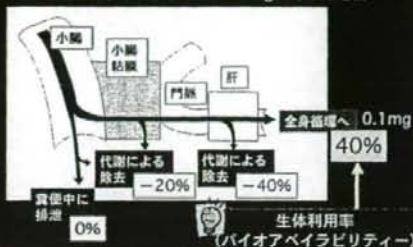
経口投与された薬物が全身循環血中に到達するまでの過程



くすりの吸収

経口投与された薬物が全身循環血中に到達するまでの過程

睡眠薬のトリアゾラムを0.25mg投与した場合



くすりの吸収

投与経路と生体利用率

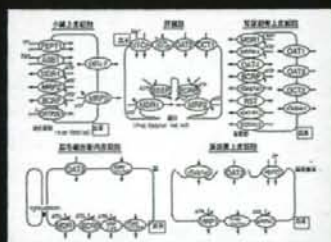
- Q: 薬物を静脈内投与すると・・・
→ 生体利用率は100%
- Q: 薬物を直腸内投与すると・・・
→ 初回通過効果を避けることができる
- Q: ニトログリセリンを舌下投与すると・・・
→ 初回通過効果を避けることができる
小腸に到達するまでの時間を短縮できる

くすりの吸収

グレープフルーツは初回通過効果を阻害する (生体利用率を上げる)



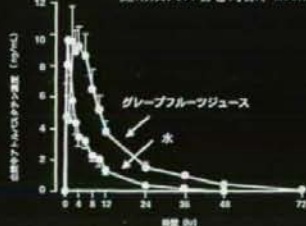
トランスポーター



一部はATPを必要とする。ラット脳内においては薬物に「P-g」を付している。
M. 山崎 著 丸善出版 日本薬学 12 (1) 17 (2011)

グレープフルーツジュースはアトルバスタチンの血中薬物濃度を増大させる

健康成人11名を対象、Mean ± SEM

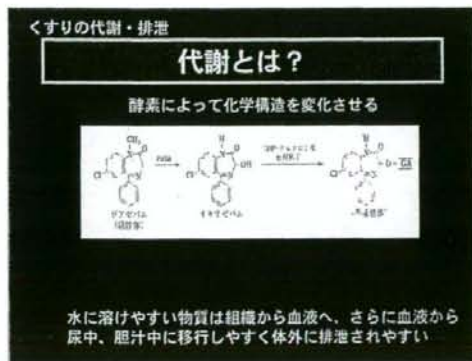
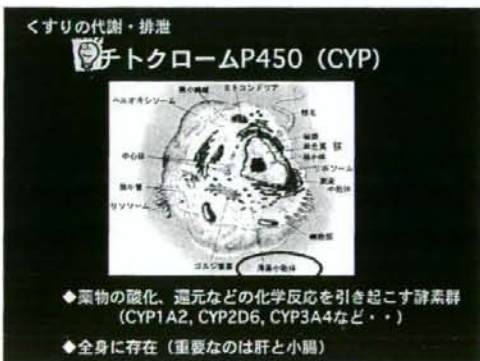
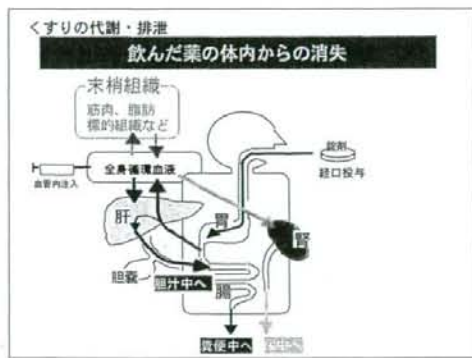
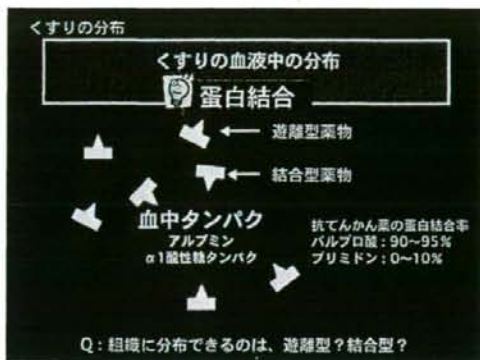


Lilja M. et al. Clin Pharm Ther. 66 (1) 122

くすりの吸収

セントジョーンズワートは初回通過効果を増強する (生体利用率を下げる)

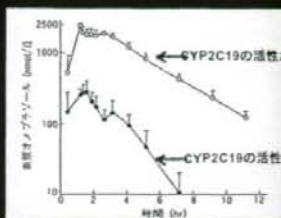




くすりの代謝・排泄

薬物代謝酵素活性が生まれつき強いヒトと弱いヒトがいる

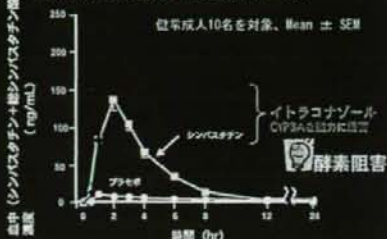
遺伝的多型



くすりの代謝・排泄

薬物動態学的相互作用

薬物代謝を介した薬物相互作用の一例



Sauzon P.J. et al. Clin Pharm Ther. 63: 332, 1998

薬物動態学的相互作用

リファンピシンは600 mg/日を5日
間投与
5日目にトリアゾラム 0.5 mgを経口
投与

平均値 ± 標準偏差
Villan A. et al.
Clin Pharmacol Ther
61: 8, 1997



血中薬物濃度と効果の関係

有効血中薬物濃度域



有効治療域が狭い薬では要注意!
例: シクロスポリン (免疫抑制薬)
抗てんかん薬



くすりの消失スピード

体内の薬物量が減っていくスピードは、
その時の薬物量に比例する

消失スピード (mg/hr) = 比例定数 (hr) × 薬物量

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot A \quad k: \text{消失 (排泄) 速度定数}$$

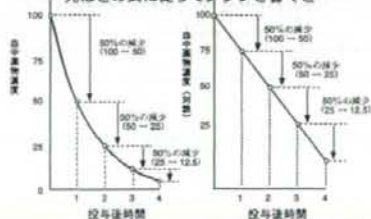


水の量 (薬物量) が多いと 水の量 (薬物量) が少なくなると
勢いよく水が出て行く 水が出る勢いが無くなる

くすりの消失スピード

半減期 (消失半減期)

先ほどの式に従ってグラフを書くと・・・



この場合、どの時点でも1時間経過すると半分になる!
消失半減期 = 1 時間

くすりの消失スピード

定常状態

一定の速度（例えば1日あたり100mgなど）で持続的に（毎日）投与を続けると・・・

投与速度（100mg/日） 投与速度（100mg/日）

排水速度（遅い） 排水速度（100mg/日）

始めは水量（体内薬物量）が少ないため排水速度も遅い 水量（体内薬物量）が多くなると排水速度も速くなり、いずれ投与速度と排水速度が等しくなり水量（体内薬物量）が一定になる

くすりの消失スピード

定常状態

一定時間の投与量 = 一定時間の排泄量 の状態
 (投与速度) = (排泄速度)

投与速度

排泄速度

血中薬物濃度

投与後時間

適切な薬剤特定のタイミングに調整します

薬物の半減期の4から5倍の時間が経過すると定常状態となります

クリアランス

テオフィリンを1日に400 mg 反復投与（定常状態）

Aさんは肝腎機能正常 Bさんは肝腎機能低下

投与速度（400 mg/24 hr） 投与速度（400 mg/24 hr）

血中テオフィリン濃度 10 µg/mL 血中テオフィリン濃度 20 µg/mL

排泄速度 (100) mg/24 hr 排泄速度 (200) mg/24 hr

クリアランス = 定常状態の投与速度 / 定常状態の血中薬物濃度

Aさん：1.66 L/hr Bさん：0.83 L/hr

薬物の有効血中薬物濃度域

薬物の反復投与を行う疾患の場合、その薬物の半減期の4～5倍以上の時間が経過してから（定常状態になってから）薬物濃度が有効治療域になっているかどうかを判断する

血中薬物濃度

投与後時間（日数）

中毒域

有効治療域

無効域

投与方法A

投与方法B

投与方法C

血中薬物濃度モニタリング (TDM)

有効治療域の狭い薬は要注意!

最高血中薬物濃度 (Cmax)

血中濃度曲線下面積 (AUC)

投与量の変更や薬物相互作用が血中薬物濃度の高さにどのように影響するか？これを定量的に記述する

線形薬物動態

血中薬物濃度

Cmax

AUC

投与後時間

投与量

非線形薬物動態

フェニトインの例

日本人てんかん患者2症例におけるフェニトイン投与量と血中濃度の関係

フェニトイン投与量 (mg/hr/日)

血中濃度 (µg/mL)

CYP2C9*1/*3

CYP2C9*1/*1 (野生型)

16例 (男性)

16例 (女性)

薬力学

アゴニスト（作用物質）と アンタゴニスト（拮抗物質）

プロプラノロール（ β 受容体拮抗薬）：受容体アンタゴニスト
 アドレナリン（内因性リガンド）：受容体アゴニスト

心拍数増加

心拍数減少

薬力学

部分アゴニスト

アリピプラゾールの例：ドーパミン受容体の部分アゴニスト

ドーパミンが欠乏した状態ではシグナルを増強する

シグナル微弱

シグナル中程度

ドーパミンが過剰な状態ではシグナルを減弱する

シグナル強

シグナル中程度

薬力学

受容体選択性（親和性）

イソプロテレノール（ β 受容体アゴニスト）

β_1 受容体

β_2 受容体

心臓以外の臓器にはあまり作用しない

心臓以外のもう一つの臓器にも作用してしまう

心拍数増加

血管拡張
気管支拡張
瞳孔散大

アテノロール
選択的 β_1 受容体
アンタゴニスト

プロプラノロール
非選択的 β 受容体
アンタゴニスト

薬力学

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）の「選択的」とは？

セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）

ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

セロトニン再取り込み阻害薬

セロトニン受容体
性機能不全

ムスカリン受容体
口渇、尿閉、便秘

ノルアドレナリン受容体
起立性低血圧

ヒスタミン受容体
鎮静、体重増加

薬力学

薬力学的相互作用

ワーファリンを飲んでいる患者さんが納豆を食べると・・・

ビタミンKの過剰摂取のためワーファリンが効かなくなる

薬力学

薬物作用部位の遺伝的多型

日本人はワーファリンに対する感受性が高い（VKORC1遺伝子型を持つヒトが多い（ワーファリンが効き過ぎて副作用が出やすい））

《ワークショップ、セミナー等》

教材用プロトコール作成検討会議（聖マリ医大）

平成 20 年 6 月 28 日 開催

- ・ 開催プログラム
- ・ プロトコール

6月28日教材用プロトコール作成検討会議
ご案内

1)日時：平成20年6月28日(土)13:00~20:30(予定) プロトコール作成検討会議

2)場所：聖マリアンナ医科大学 教育棟 5階セミナー室1、4階SGL4-10~14
(聖マリアンナ医科大学 教育棟までは別紙1案内地図を参照)

3)内容・プログラム(タイムスケジュール)：

12:00~13:00 受付(教育棟正面入り口 入館用ネームカードをお渡しします。)

12:45 集合(教育棟5階セミナー室1)

13:00~13:30 挨拶・本日の予定と検討方法の説明 小林 真一 教授
事務的・宿泊等の説明 熊井 俊夫 准教授

13:30~15:30 模擬プロトコール作成作業：グループワーク①

15:45~17:45 模擬プロトコール作成作業：グループワーク②

(※4グループに分かれSGL4-10~14を使用)

17:45~18:00 休憩

18:00~20:30 全体討論(教育棟5階セミナー室1) ※軽食を取りながら

4)事務局：聖マリアンナ医科大学 薬理学教室

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

E-Mail：yakuri@mariana-u.ac.jp

電話：044-977-8111(内3531)/FAX：044-975-0509

(当日12:00以降は(内4899) ※教育棟受付窓口1階警備室)

担当者：熊井俊夫・今井清子

※ご不明な点がございましたら事務局までご連絡下さい。