



OKAYAMA
UNIVERSITY

2025年2月14日（金）
令和6年度訪問&病院看護師むけ
臨床研究・治験研修会講義

臨床薬理学の基礎

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬学系）
臨床基礎統合薬学分野
山本和宏



令和6年度訪問&病院看護師むけ臨床研究・治験研修会講義

演題：臨床薬理学の基礎

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域 臨床基礎統合薬学分野
発表者：山本 和宏

過去1年間において、本講演に関連して、開示すべきCOI
(Conflict of Interest)関係にある企業等はありません。

いま話題のDCTをご存知ですか（講義タイトル）

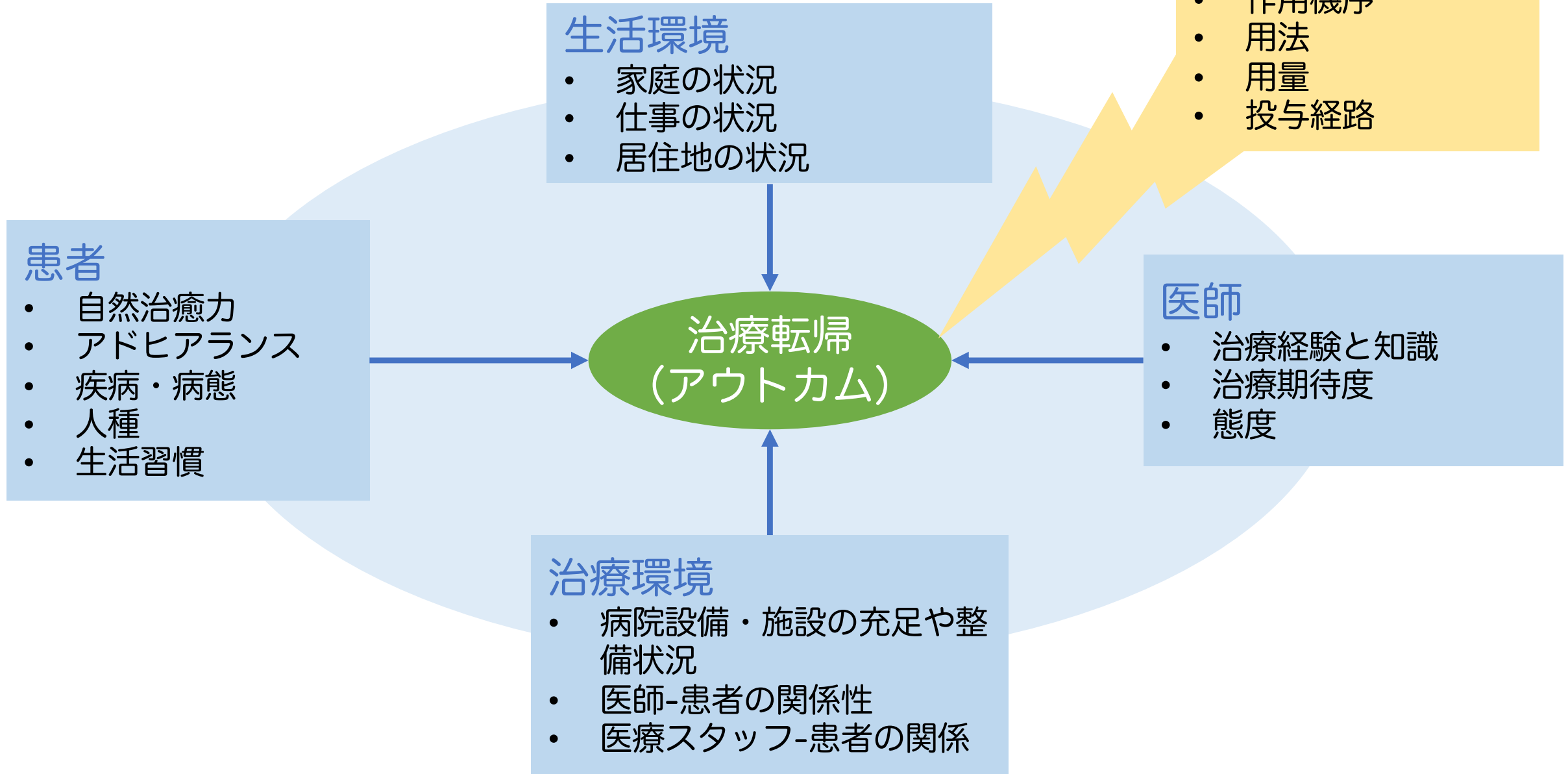
Decentralized Clinical Trial (DCT; 分散型臨床試験)



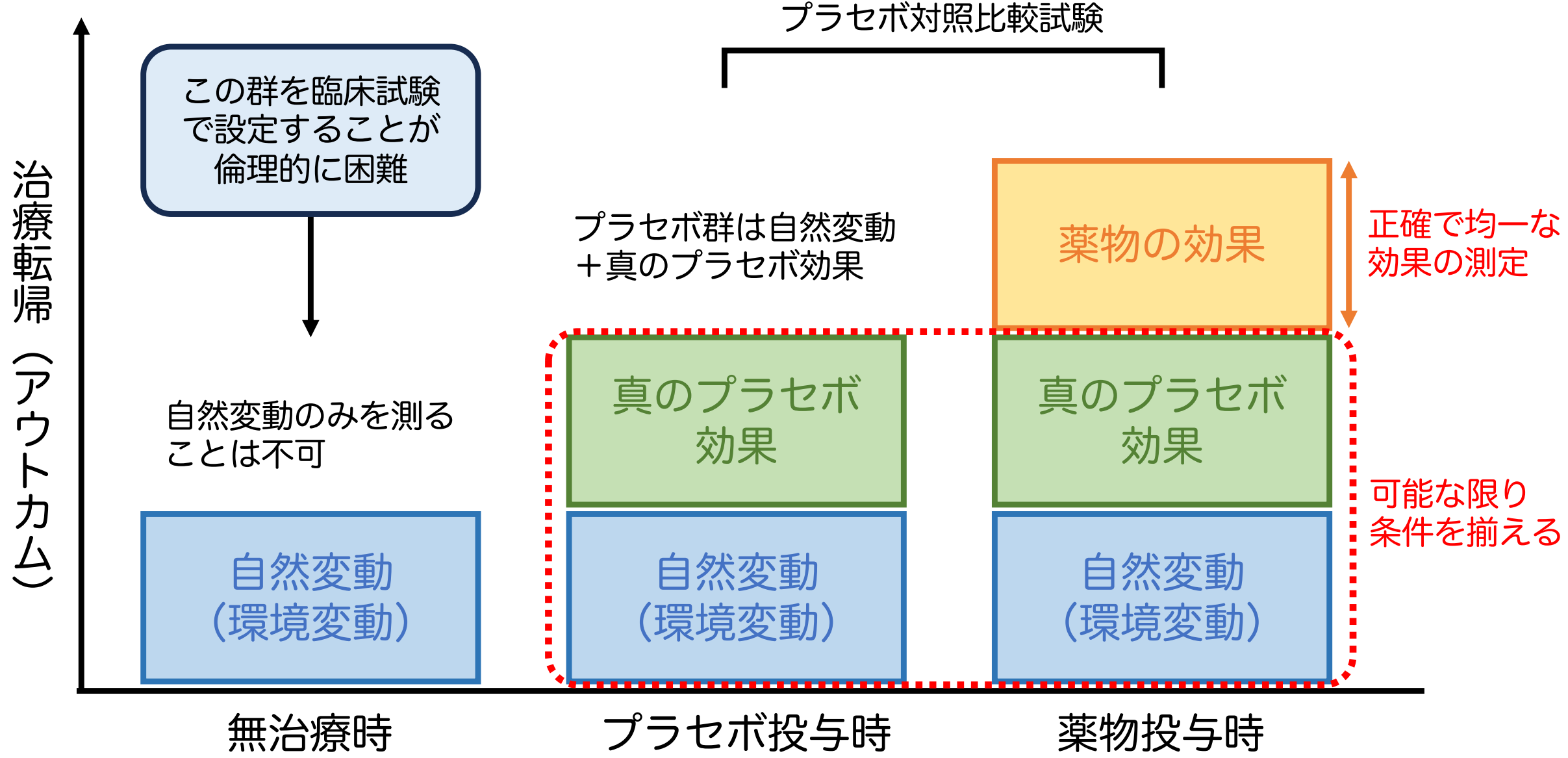
日本製薬工業協会他：「医療機関への来院に依存しない臨床試験手法の導入及び活用に向けた検討」を基に作成

DCTの導入により、臨床試験に関わる医療スタッフが増加する。
臨床試験の質を担保するためにこれらのスタッフも臨床薬理学を理解する必要がある。

薬物療法における薬物と非薬物の各種要因の影響



薬物療法におけるアウトカムの構造



薬物の効果に影響を及ぼす要因



生体側の要因

人種、年齢、性別、疾病（病態）、遺伝子、環境、臓器機能…

薬効発現までの
体内過程

作用部位

薬物濃度

感受性

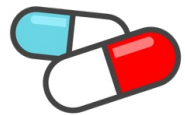
作用部位以外

薬物濃度

感受性

薬物の効果

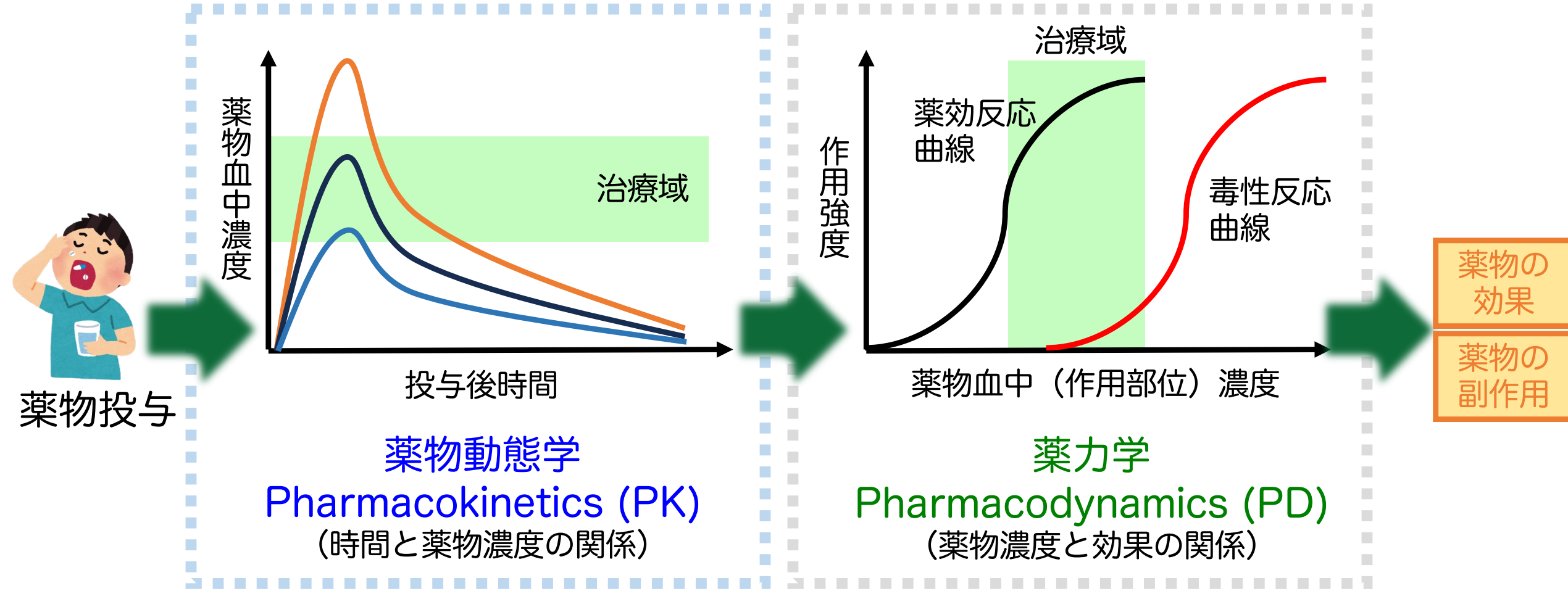
薬物の副作用



薬物側の要因

剤型、用量、用法、溶解性、親油性、タンパク結合性、消失経路…

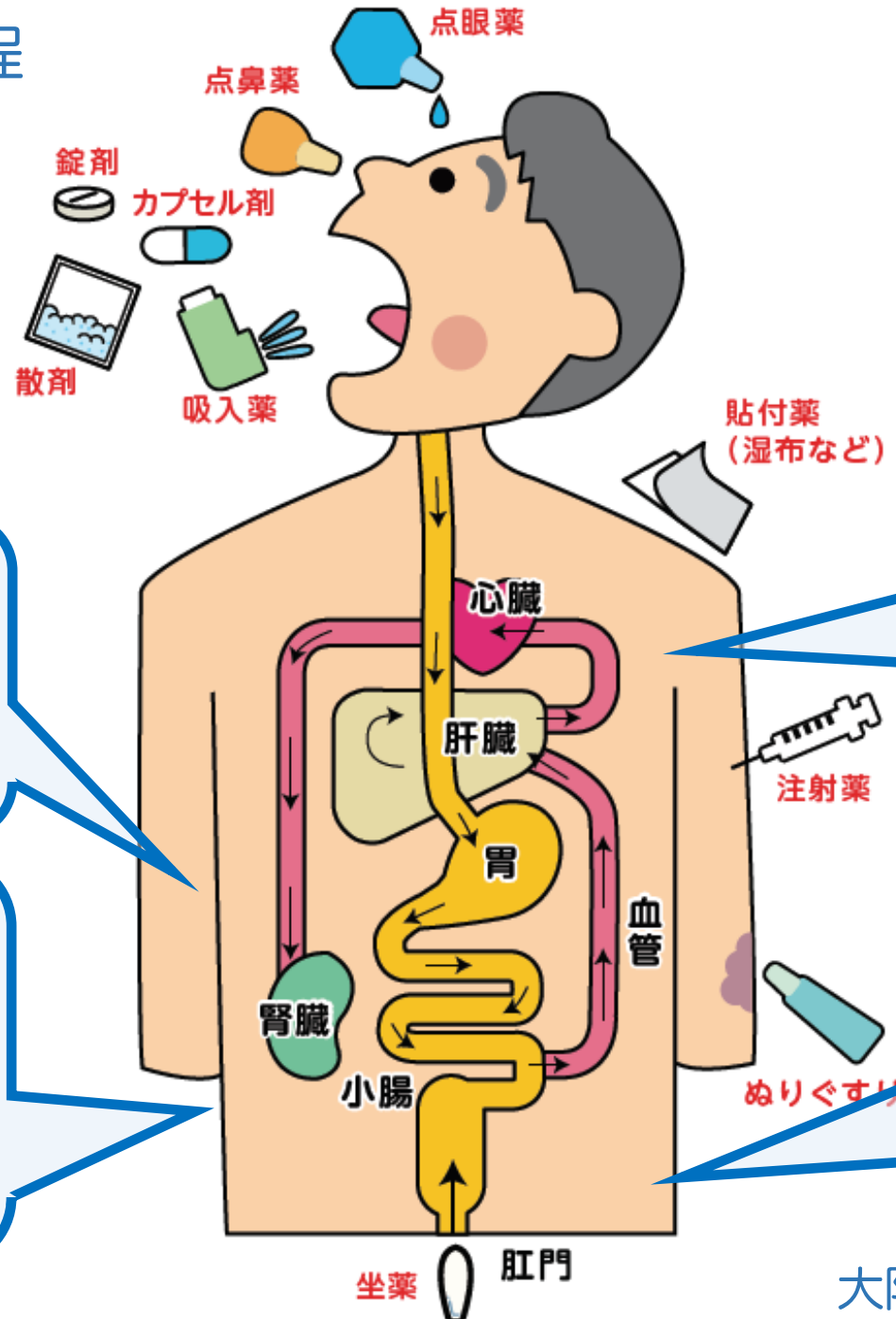
用法・用量—薬物濃度—薬効発現の関係



PKとPDの両方の個体差が合わさり、表現系の個体差がより大きくなる。

薬物動態の4つの主要な過程

吸収：Absorption
分布：Distribution
代謝：Metabolism
排泄：Excretion



代謝
血流により代謝部位（小腸、肝臓など）へ運ばれた薬物が水に溶けやすい別の物質に変換されること。

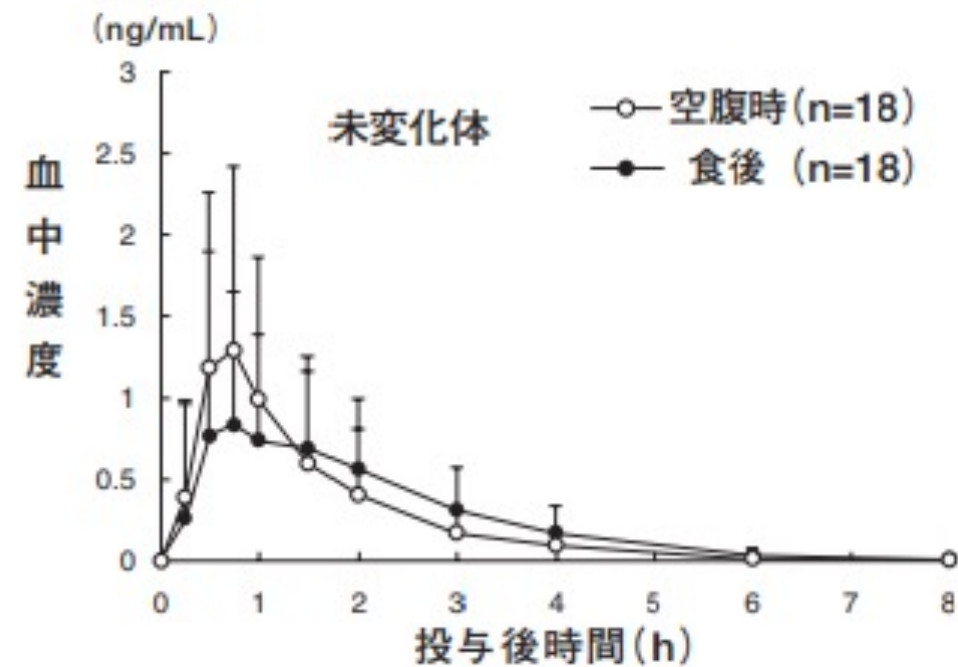
吸収
薬物が吸収部位（口腔、小腸、直腸、皮膚、筋肉肺など）から循環血やリンパへ移行する過程のこと。注射薬ではこの過程がない。

分布
薬物（または代謝物）が各組織へ移行する過程のこと。

排泄
薬物（または代謝物）が血流から尿、胆汁、唾液、汗などに移行すること

吸収（食事との相互作用）

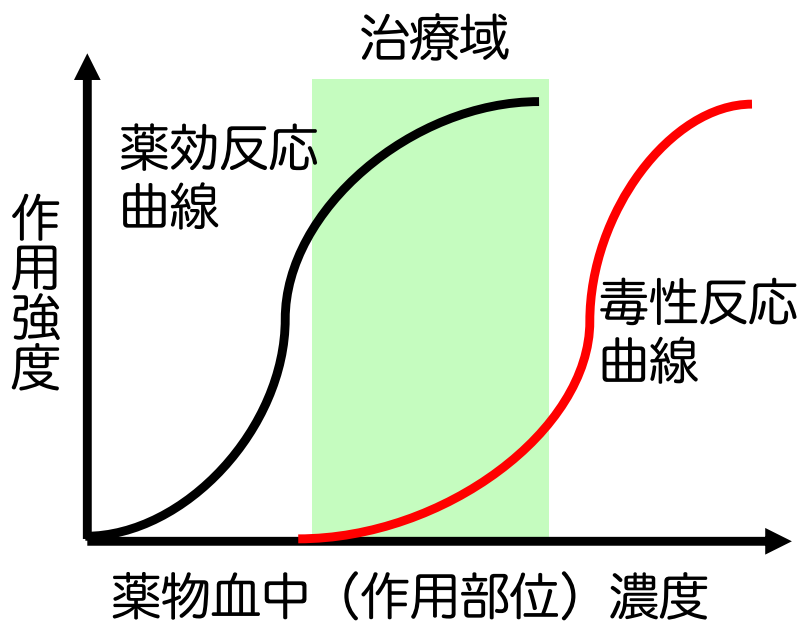
薬剤名	用法	理由
ビスホスホネート系骨粗鬆症治療薬	起床時（服用後30分は横にならない）	カルシウム、マグネシウムと反応して吸収低下
テトラサイクリン系抗菌薬	空腹時	カルシウム、マグネシウムと反応して吸収低下
テモゾロミド（抗腫瘍薬）	朝食2時間後など（食後2時間程空ける）	食事との共存で吸収低下
リファンピシン（抗菌薬）	朝食前空腹時	食事との共存で吸収低下
ラメルテオン（不眠症治療薬）	就寝前（食後2時間程空ける）	食事との共存で吸収低下



ロゼレム®錠インタビューフォーム

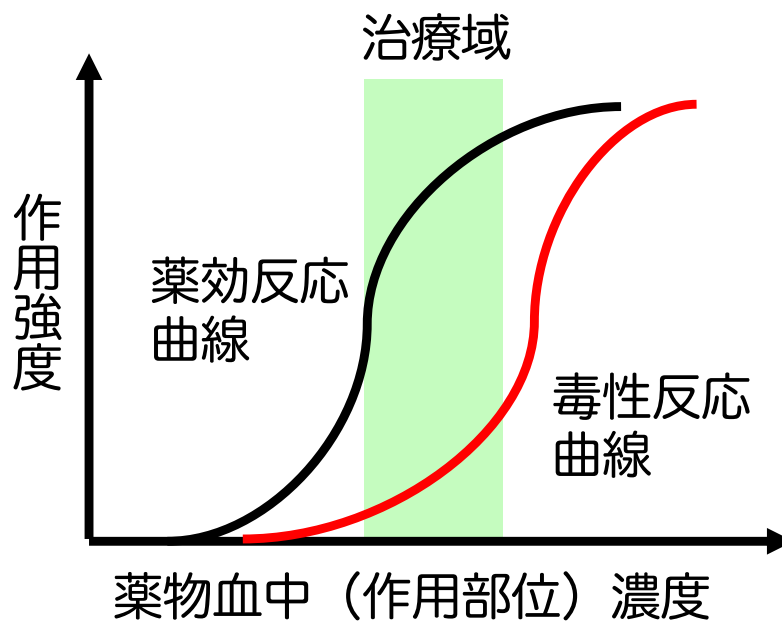
薬効反応曲線と薬物特性

一般的な薬物



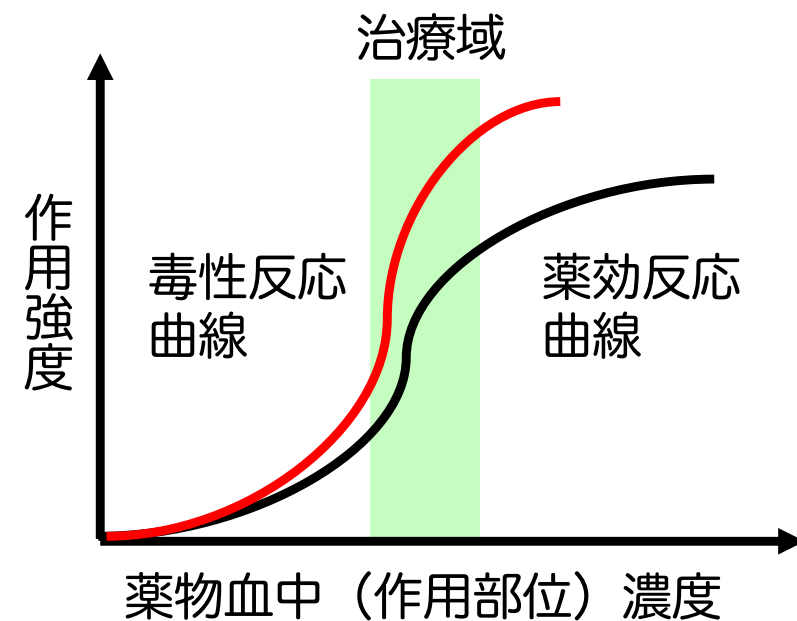
薬効反応曲線と毒性曲線が乖離し、治療域の濃度範囲が広い。

診療で薬物濃度の測定が必要な薬物



薬効反応曲線と毒性曲線が近く、治療域の濃度範囲が狭い。

抗がん薬（殺細胞性など）



薬効反応曲線と毒性曲線が並行し、治療域の濃度範囲が不明瞭である。

遺伝子検査のタイプ

Somatic mutation

体細胞変異検査

がん細胞の発生や治療過程に生じるがん細胞内の遺伝子変異

検査例

- *EGFR*
- *KRAS*
- *BRAF*
- *ALK*

がん細胞内に特異的な生じた変異を検出する
(子孫には引き継がれない遺伝子変異)

Germline mutation

生殖細胞系列変異検査

その人が本来有する子孫に受け継がれ得る
遺伝子配列上の変異

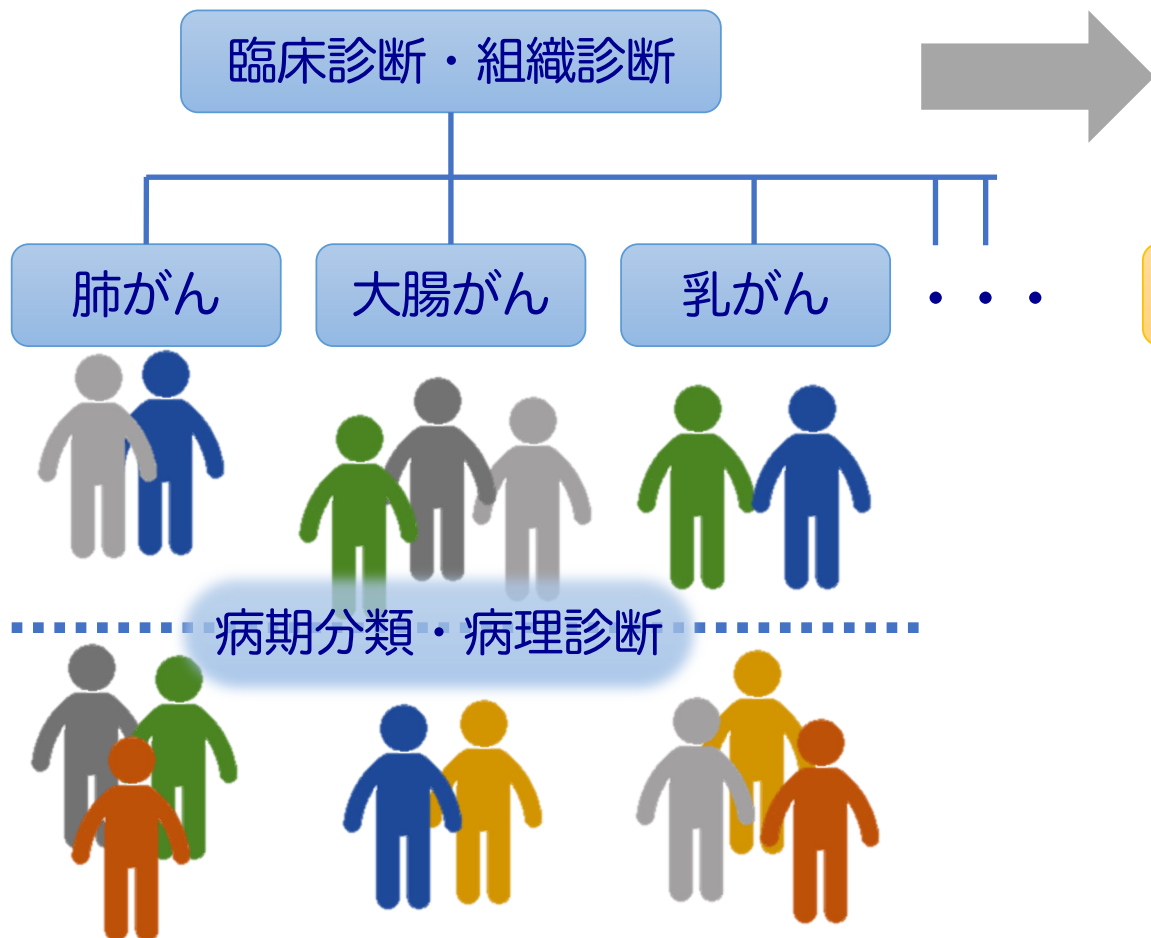
検査例

- *UGT1A1*
- *BRCA1*
- *CYP2C9*
- *HLA-B*

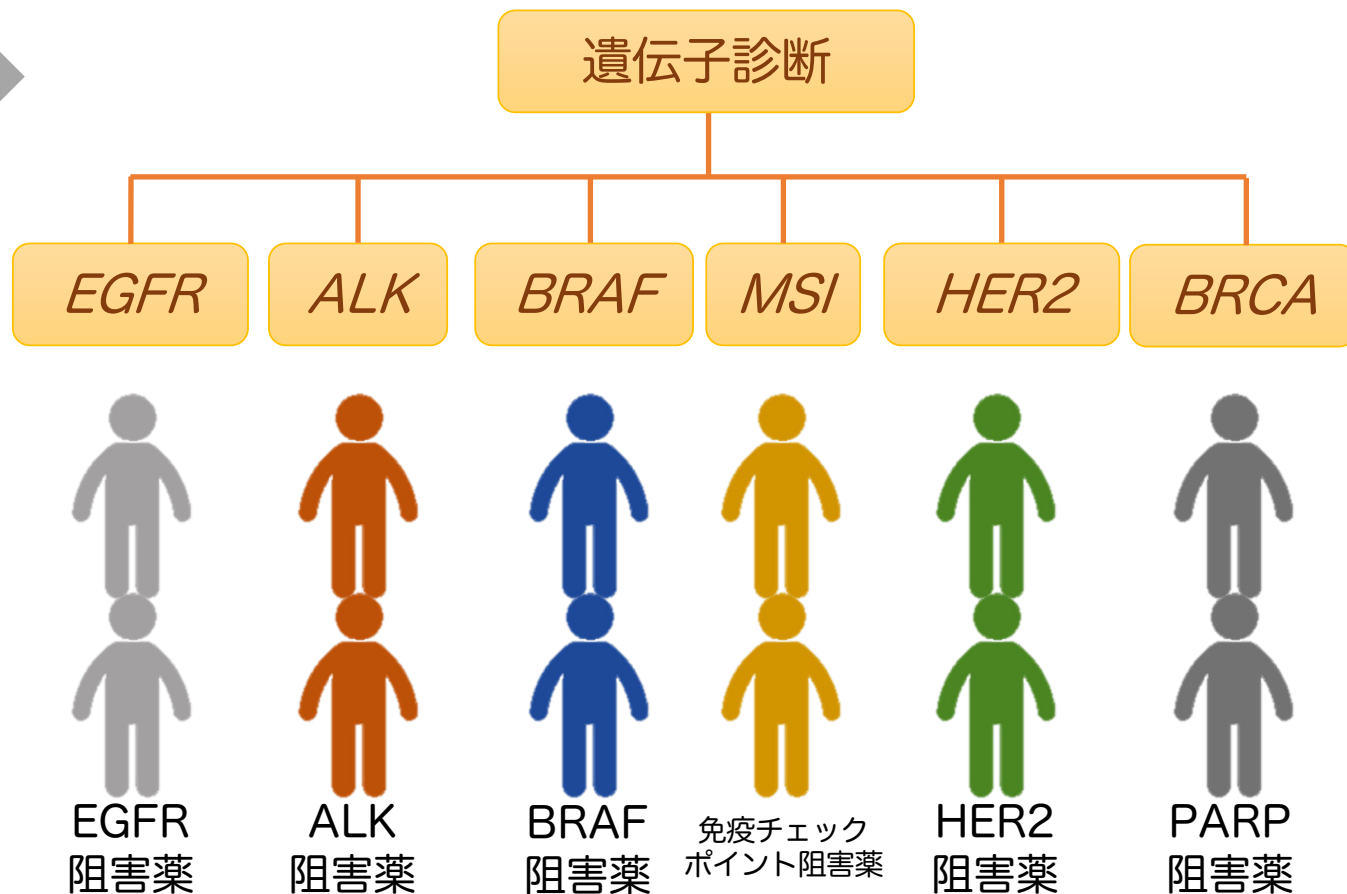
個体を形成する全細胞で共通かつ生涯に渡り
普遍

がんゲノム医療（感受性の遺伝学的スクリーニング）

従来の抗がん薬選択



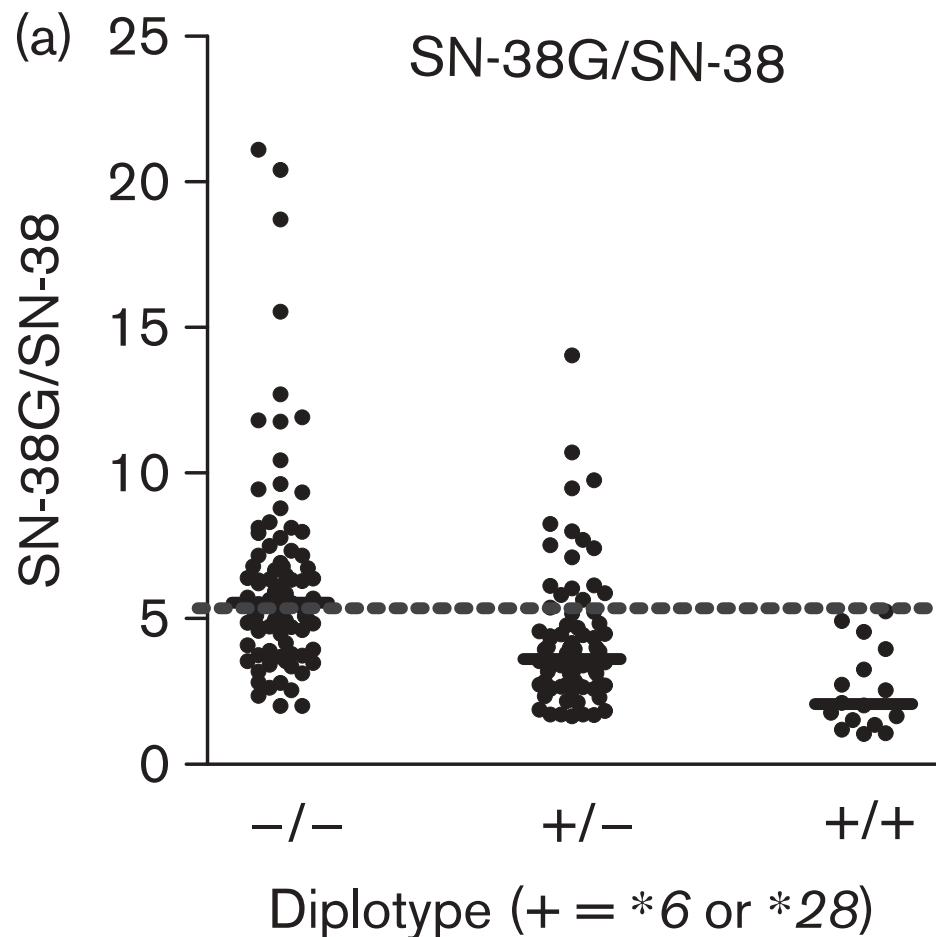
がんゲノム医療における抗がん薬選択



がん細胞・組織の生物学的特性に基づく治療薬選択

土屋一哉：がん治療の流れを変える『がんゲノム医療』の基礎知識から 今後の新たな展開まで。第1回がんゲノム医療に関する基礎メディアセミナー（2019年4月16日）より抜粋（一部改変）

UGT1A1遺伝子型のイリノテカン治療に及ぼす影響



Minami H, *et al*, Pharmacogenet Genomics, 17:497-504, 2007

表4 有害事象の発現率 (CPT-11 : 150mg/m²、グレード3/4)

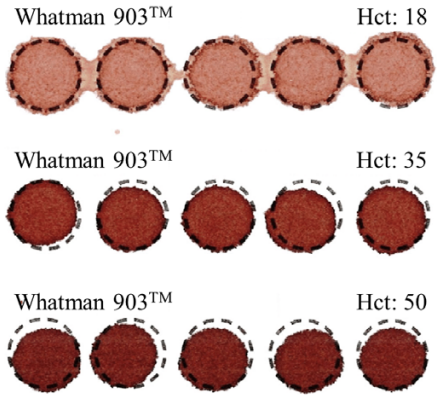
	ワイルド群 (n=41)	ヘテロ群 (n=16)	ホモ群 (n=16)
好中球減少			
1クール	9.8% (4/0)	18.8% (3/0)	62.5% (4/6)
2クールまで	22.0% (9/0)	25.0% (3/1)	81.3% (6/7)
下痢			
1クール	0.0% (0/0)	0.0% (0/0)	6.3% (1/0)
2クールまで	0.0% (0/0)	0.0% (0/0)	6.3% (1/0)

()内はグレード3/4の発現例数

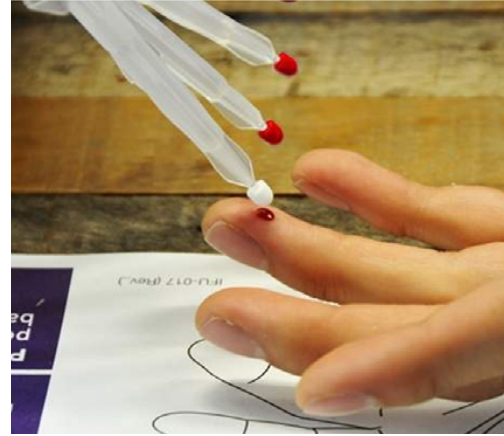
ヤクルト：カンプト®点滴静注適正使用ガイド
(Sato T, *et al*, Cancer Sci. 102:1868-73, 2011)

-/- (ワイルド型) ではSN-38GとSN-38のAUC比が標準的であり、*6または*28を有する患者はAUC比が低くなる。この体内動態により+/+では有害事象の頻度が高くなる。

Microsampling (在宅での血液検体採取やモニタリング)

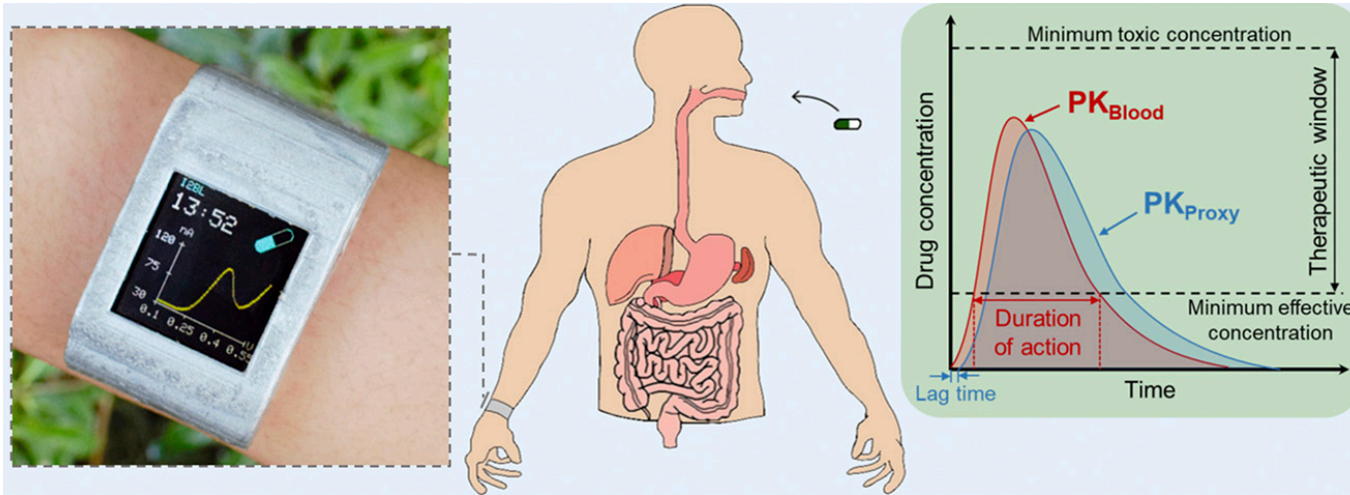


Dried Blood Spot



Volumetric Absorptive Microsampling (VAMS®)

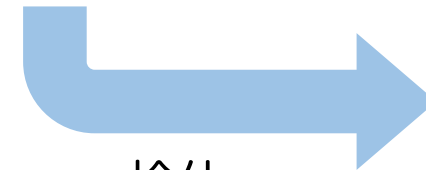
Thangavelu MU, et al. *Anal Sci Adv*, 4:154–180, 2023



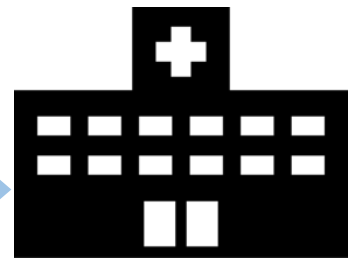
Biosensor & Wearable device

Lin S, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 117:19017-19025, 2020

ブランチラボ

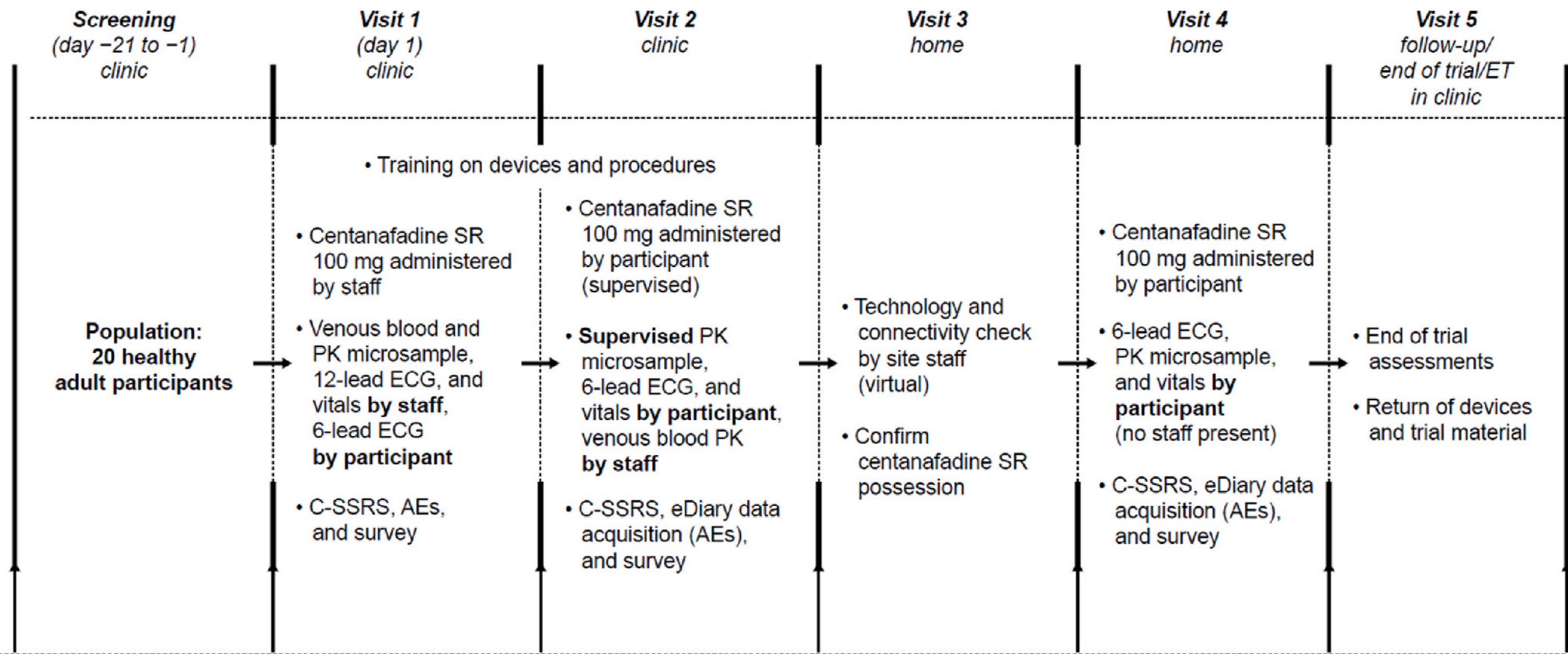


検体・
検査値



臨床研究実施
医療機関
(代表)

DCTの実例



Take home messages

いま話題のDCTをご存知ですか（講義タイトル）

✓ DCTの導入

デジタルツールとサンプリングデバイスの活用により、来院に依存しない臨床試験の実施が進められている。臨床試験の質を担保するために、新たに関わる医療スタッフも臨床薬理学を理解する必要がある。

✓ 薬物の効果を測る

治療効果（試験におけるアウトカム）には、真の薬物の効果に真のプラセボ効果と自然変動が上乗せされている。薬物の効果を測る臨床試験では、プラセボ効果と自然変動の条件を可能な限り揃えるとともに、正確で均一な薬物効果の定量が必要となる（臨床薬理学的知識に基づく適切な投薬・サンプル・データの収集とプロトコルの遵守が重要）

✓ 薬物の効果に影響を及ぼす因子

薬物の効果は、生体側と薬物側の多様な因子が薬物動態や薬物感受性を変化させることによって変動する。