

目的

薬物モニタリングのモデルカリキュラムでは、実際の患者例に基づきTDMのデータを速度論的に解析し、薬物治療の適正化について討議する。したがって、**薬物動態および薬物速度論の概念を理解することが重要**である。しかし、「薬物速度論」と聞くと堅いイメージを連想し、**敬遠する学生が多い**のが現状である。そこで、表計算ソフトのエクセルを用いて、**薬物速度論を学生が身近に感じ、有効に活用**するためのポイントを把握できる系統的な講義・演習カリキュラムを検討した。

発表のポイント

薬物速度論に対する学生の苦手意識を克服

1. 系統的な講義・演習カリキュラムの構築
2. 薬物速度論解析用エクセルテンプレートの開発

系統的な薬物速度論の教育

段階	ねらい	科目	サポート	No
講義	基礎知識の習得	薬剤学Ⅰ 薬剤学Ⅲ	講義ノート プレゼンテーション 質問(E-mail, Q & Aなど)	4, 5, 6, 添付1・2
練習問題	基礎知識の応用・確認		練習問題の解答例 国試対策ドリル(WebCT)	7
シミュレーション 実験	視覚的理解	薬剤学実習 (薬物速度論 実験・演習)	実習書 プレゼンテーション	3, 8, 添付 3
速度論的解析	速度論パラメータの理解		手書きグラフ エクセルテンプレート	9-12
投与計画演習	臨床応用への実践力		エクセルテンプレート	13, 14

WebCT:

Webによるコース管理システム(プラットフォーム)

No:

ポスターNo(右下ピンク数字)

講義・演習の概要

- 講義(薬剤学 I・III): 2・3年
 - ADME、薬物速度論(基礎・応用)、DDS、相互作用、薬物動態変動、etc
- 演習(薬剤学実習): 4年
 - 薬物速度論、安定性、崩壊・溶出試験



薬物動態のシミュレーション実験 (フラスコやポンプなどで組み立てた装置)

- 色素をモデルとして、薬物動態を視覚的に理解
- 血中濃度や尿中排泄に相当するデータを、グラフを書いて速度論的解析(kなどの計算)
- エクセルテンプレートの利用
 - ① モーメント解析
 - ② 残差法によりkaを算出(経口)
 - ③ 血中濃度シミュレーション(単回、繰り返し投与)

添付資料3

by エクセル

視覚的な理解
(シミュレーション実験)

↓
数学的な理解

↓
臨床応用力の養成

講義の流れ: 薬剤学 I・II

講義

- 配付物

今日の練習問題、追加資料、採点済みの練習問題

- プレゼンテーション(スライドショー)

講義ノート、動画コンテンツ(録画TV、ビデオ、DVDなど)

- **今日の練習問題**提出(兼 出席確認)

※ アンケート・感想など

5~10分程度

講義後

[学生] 予習・復習(電子ファイル)、
練習問題の復習(Web解答例)、ドリル(試験対策)、
質問(オフィスアワー、E-mail、Q & A)

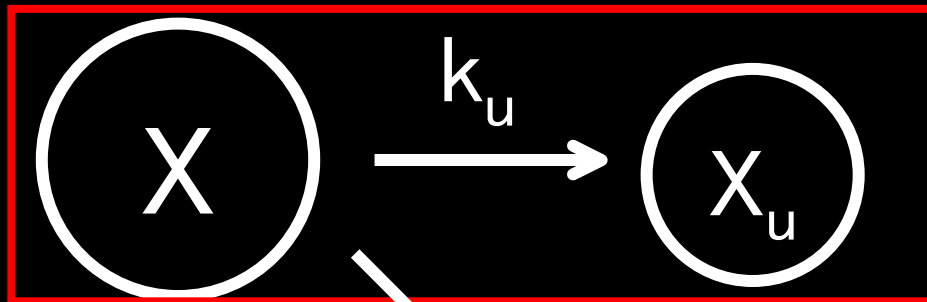
[教官] 練習問題の採点(学生の理解度チェック)、
講義内容のブラッシュアップ(アンケート・感想)

プレゼンテーションの紹介

講義ノートに基づいた
PowerPoint形式ファイル

※ 適度なアニメーション効果

$$k = k_u + k_m \quad \dots(3)$$



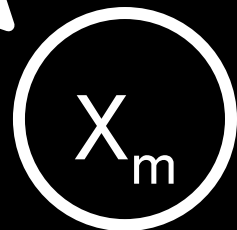
k: 全体の消失速度定数
ku: 尿中排泄速度定数
km: 代謝速度定数

体内

ku

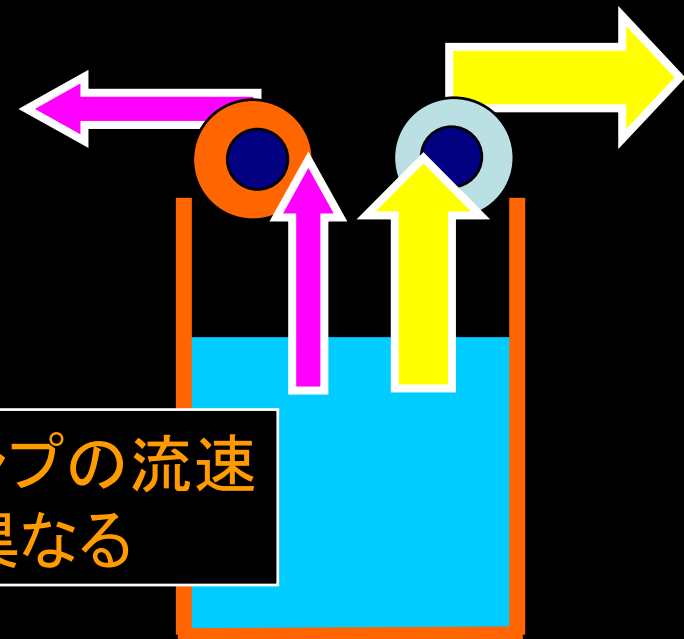
尿中排泄

$$\frac{dX}{dt} = -k \cdot X \quad \dots(1)$$



代謝

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= -k_u \cdot X - k_m \cdot X \quad \dots(2) \\ &= -(k_u + k_m) \cdot X \end{aligned}$$



ポンプの流速
が異なる

Webによる練習問題解答例の閲覧

投与量 (mg)	100
血漿中濃度時間曲線下面積 (hr · mg/L)	40
未変化体の尿中総排泄量 (mg)	25
代謝物の尿中総排泄量 (未変化体相当量に換算: mg)	75

1 0.10 2 0.25 3 0.40

手書きPDF

25% → 尿
75% → 代謝

(CL_r)
腎クリアランスは全身クリアランスの25%となる (CL_{tot})

$$CL_{tot} = \frac{D}{AUC} = \frac{100 \text{ mg}}{40 \text{ h} \cdot \text{mg/L}} = 2.5 \text{ L/h}$$

$$CL_r = 2.5 \times 0.25 \text{ L/h} \dots \textcircled{1}$$

糸球体3過クリアランス

$$GFR \times f_u = 100 \text{ mL/min} \times f_u = 100 \text{ mL/h} \times 60 \times f_u$$

$$= 6 \text{ L/h} \times f_u \dots \textcircled{2}$$

糸球体3過のみで排泄されるので、①=②

回	日付	内容	ページ数	配布物	解答例
1	10/04	イントロダクション	[4]-[5]	h01y3.pdf	-
2	10/11	放出制御、吸収改善	[6]-[15]	h02y3.pdf	ans02y3.pdf
3	10/18	ターゲティング	[16]-[22]	h03y3.pdf	ans03y3.pdf
		薬物相互作用イントロ	-	h04y3.pdf	ans04y3.pdf
5	11/01	薬力学的相互作用、動態学的相互作用(吸収、分布)	-	h05y3.pdf	ans05y3.pdf
6	11/08	動態学的相互作用(代謝、排泄)	-	h06y3.pdf	ans06y3.pdf
7	11/15	バイオアベイラビリティ、コンパートメント復習	-	h07y3.pdf	ans07y3.pdf
8	11/22	2-コンパートメントモデル、生理学的モデル	-	h08y3.pdf	ans08y3.pdf
9	11/29	小テスト1・2(予定)	-	h09y3.pdf	ans09y3.pdf
10	12/06	薬理効果速度論、臨床薬物速度論	-	h10y3.pdf	ans10y3.pdf
11	12/13	体内動態飽和、病態時	-	h11y3.pdf	ans11y3.pdf
12	12/20	各種生理的條件、薬剤耐性	-	h12y3.pdf	ans12y3.pdf
13	01/10	小テスト3(予定)、速度論課題	-	h13y3.pdf	ans13y3.pdf
14	01/17	速度論補習、授業アンケート	-	h14y3.pdf	ans14y3.pdf
15	01/31	定期テスト	-	h15y3.pdf	ans15y3.pdf

講義で課した練習問題の解答例(手書きのPDFファイル)をWebで公開し、学生の復習をサポート

演習の流れ：薬物速度論演習

演習

- 配付物(作業レジメ、追加資料)
- プレゼンテーション: 理論・演習内容説明
- 各自のペースで演習(作業レジメ)
- 演習のデモンストレーション・補足
- 演習内容(課題)提出(兼 出席確認)
by E-mail添付 ※ アンケート・感想など



随時質問
TAのサポート

演習後

- [学生] 演習の予習・復習、レポート課題、質問(オフィスアワー、E-mail)
- [教官] 課題のチェック(学生の理解度を把握)、演習内容などのブラッシュアップ、補足などの学生への周知(メーリングリスト, Web)



解析用エクセルテンプレート

ファイル名: pk.xls

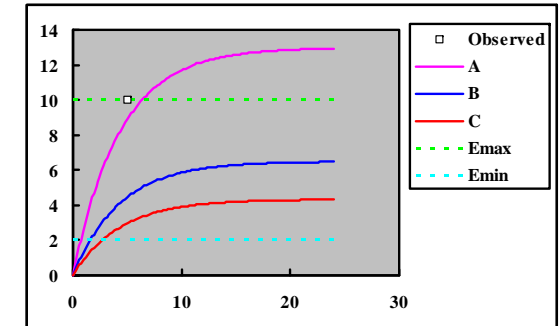
➤ One-Compartment

- 単回投与シミュレーション
(血中濃度: 静注・経口)
- 連続投与シミュレーション
(点滴、反復静注・経口)
- 当てはめ計算:
静注、経口(残差法)
- モーメント解析



Two-Compartment用は別ファイル(pk2.xls)

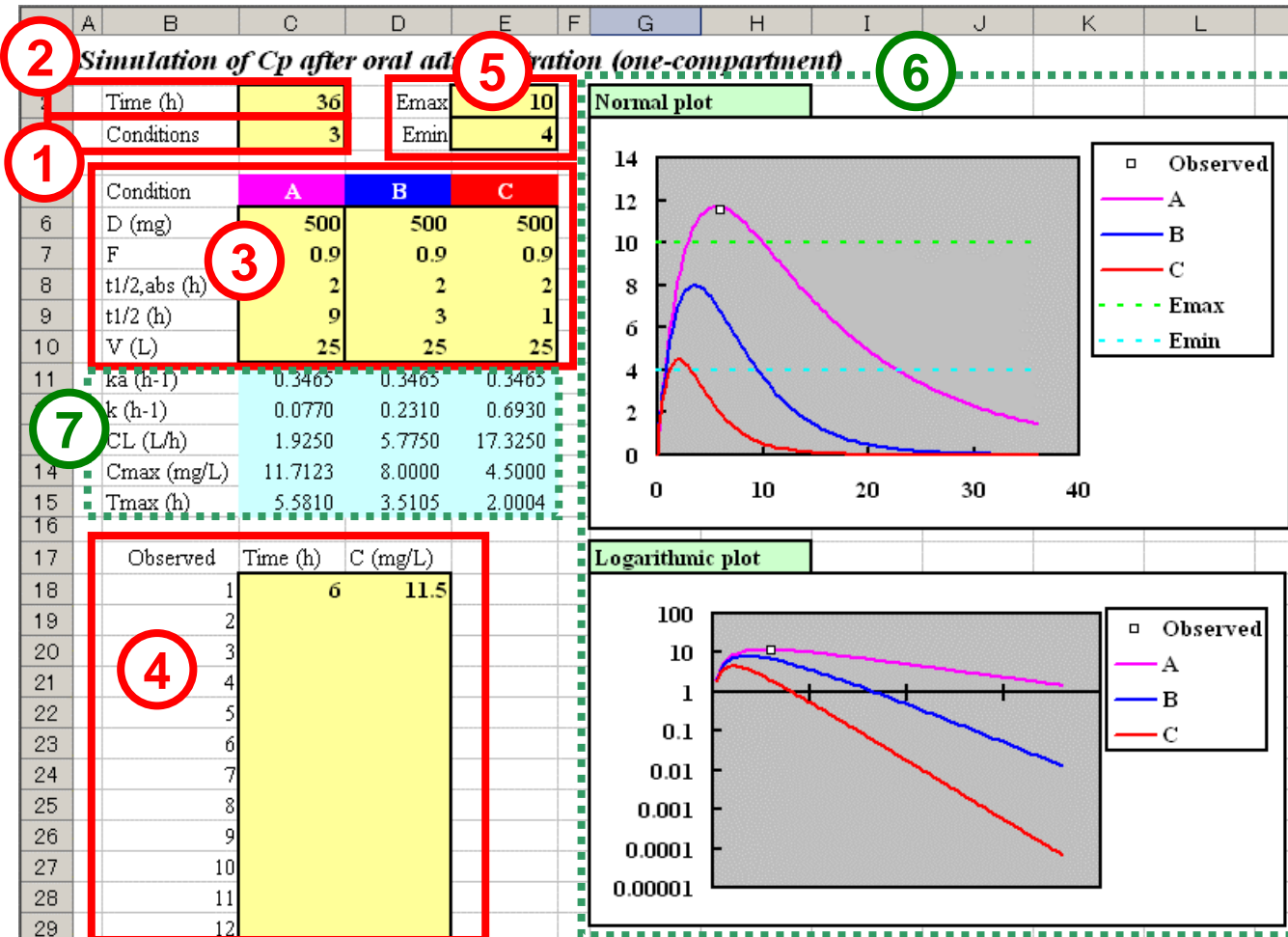
Condition	A	B	C
k0 (mg/h)	150	75	50
t1/2 (h)	3	3	3
V (L)	50	50	50
k (h ⁻¹)	0.2310	0.2310	0.2310
CLtot (L/h)	11.5500	11.5500	11.5500
Css (mg/L)	12.9870	6.4935	4.3290



➤ 特長

- 特別なソフトウェアのインストール不要
- 自分が設定した投与条件で簡便にシミュレーション
- 3条件を同時に比較
- マクロを用いていない
→ 自分でmodifyできる
- 統一的操作感

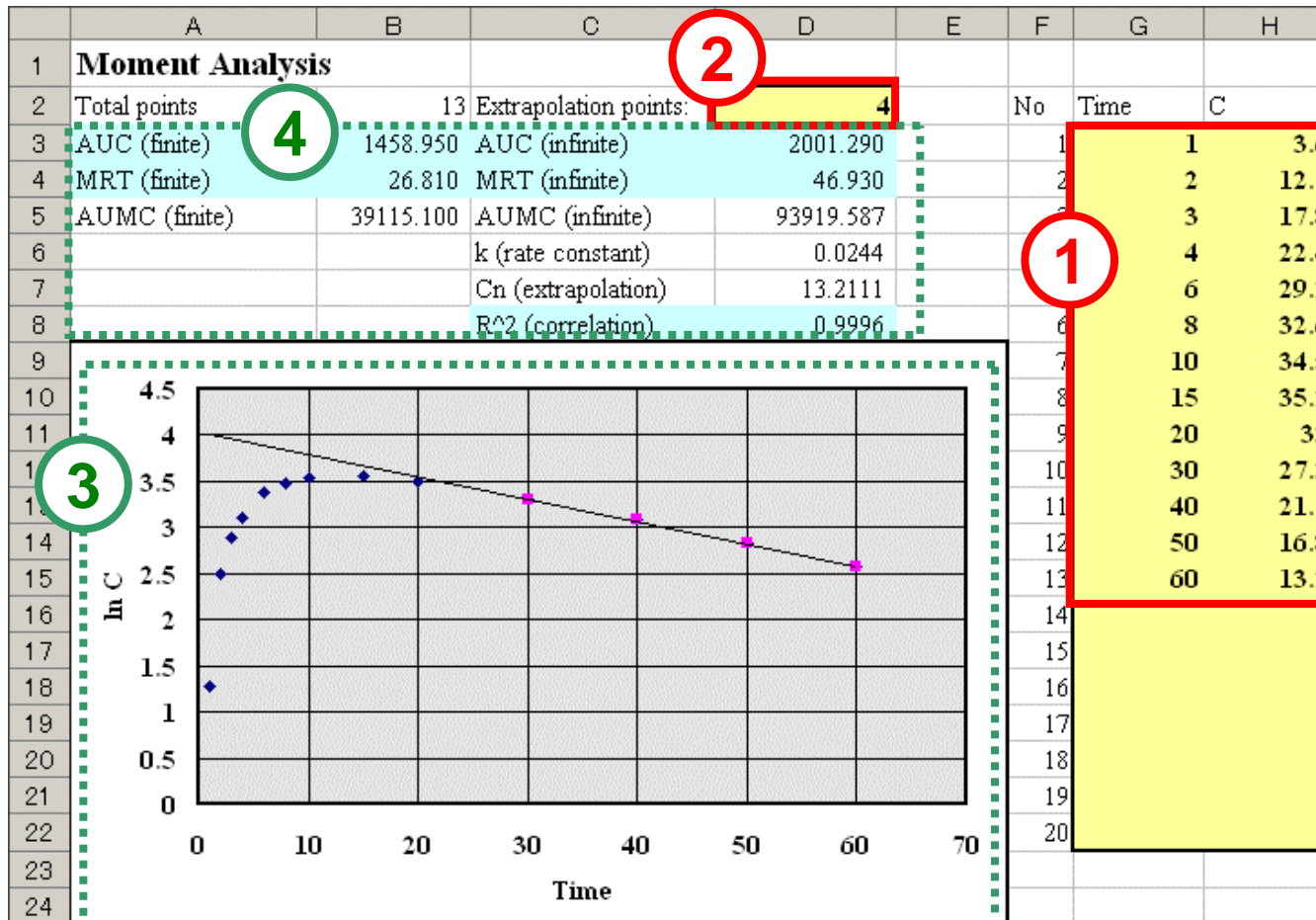
血中濃度シミュレーション(単回経口)



- ① 条件数入力(1-3)
- ② グラフの時間入力
- ③ パラメータ入力
 - 半減期など
- ④ 実測値入力
 - オプション項目
- ⑤ 治療域入力
 - オプション項目
- ⑥ グラフ表示
 - 普通軸と対数軸
- ⑦ パラメータ算出

経口投与時のkaやkなどの血中濃度パターンへの影響を簡便に調べることが可能
 ※ ここでは、消失半減期の影響を3条件でシミュレーション

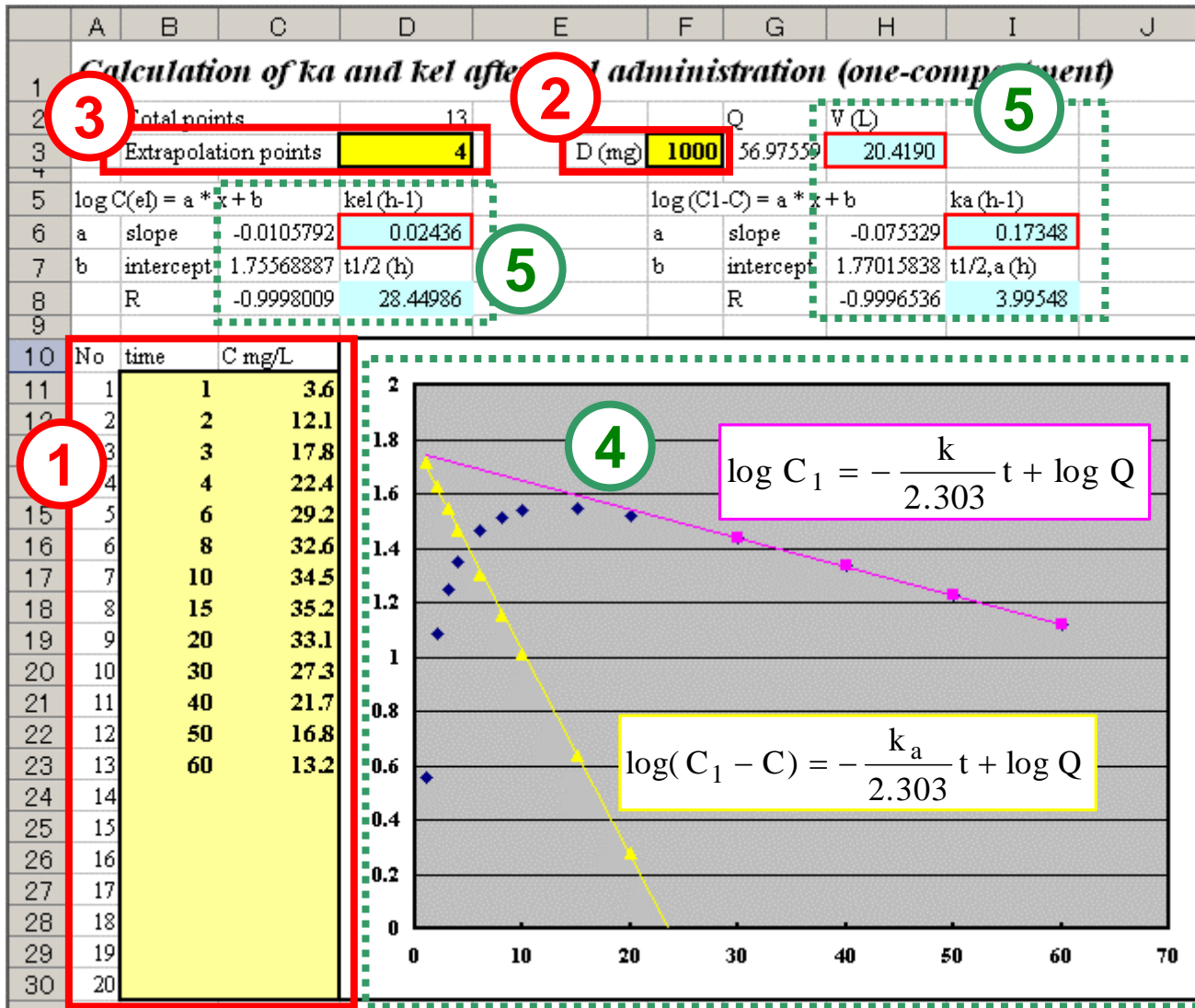
モーメント解析(経口時の血中濃度)



- ① 時間・濃度入力
 - 最大20ポイント
- ② 外挿点数入力
 - 対数補間に用いるデータ点数
- ③ グラフ表示
 - 外挿線の表示
 - 対数補間に用いた点をハイライト
- ④ パラメータ算出
 - finiteとinfinite
 - 外挿線の相関性

経口投与時のAUC, MRTを算出し、**バイオアベイラビリティを評価**
 ※ 血中濃度データ以外のモーメント解析に応用可能

残差法による当てはめ計算(経口)



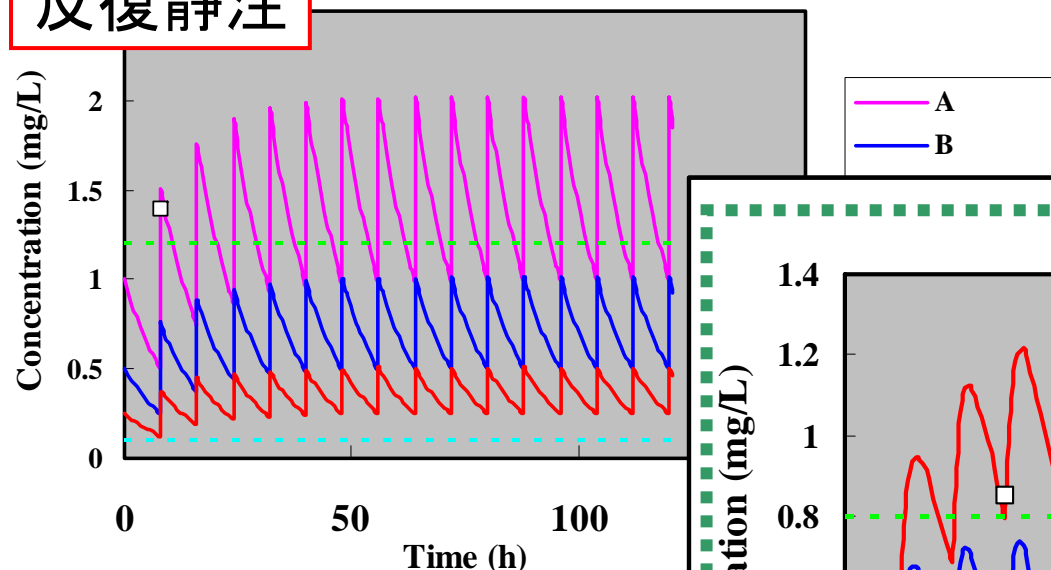
- ① 時間・濃度入力
 - 最大20ポイント
- ② 投与量入力
- ③ 外挿点数入力
 - k算出の外挿線
- ④ グラフ表示
 - 外挿点をハイライト
 - 残差法による k_a 算出
- ⑤ パラメータ算出
 - 外挿点数に応じて、 k_a , k , V を再計算

簡便に k_a , k を計算する際に有用

血中濃度シミュレーション(グラフ)

反復静注

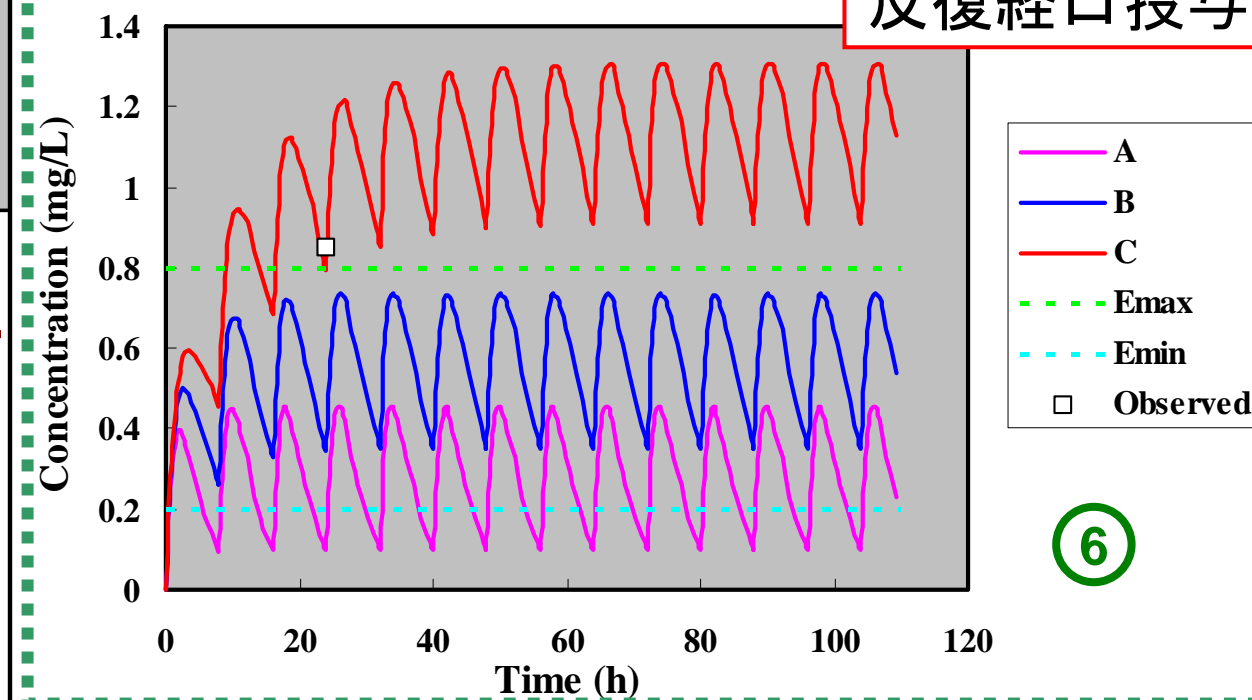
Repeat i.v. administration



薬物相互作用や病態時などの動態変動を把握して、**投与計画を適正化する総合演習**へ応用

反復経口投与

Repeat p.o. administration



教育での利用:

TDMの基礎演習

臨床での利用:

血中濃度予測ツール

⑥

※ エクセルと動態パラメータがあれば、**簡便にシミュレーション**できる！

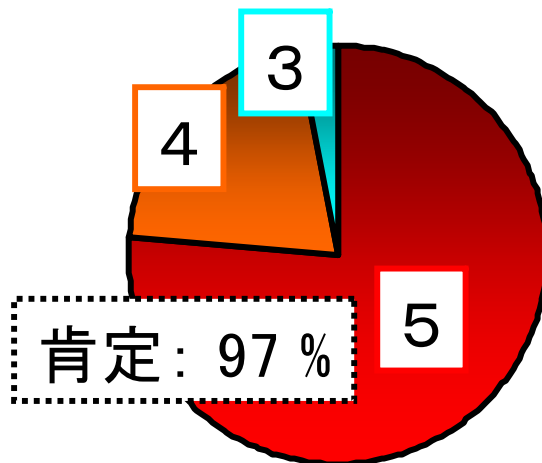
アンケート結果（薬物速度論演習）

1. **エクセルテンプレート**を薬物速度論演習に有効活用できた。
2. 薬物の体内動態を、薬物速度論に基づいて、エクセルで解析できることに**興味を感じた**。
3. 薬物速度論を、**系統的に学ぶ**ことは有意義だ。 対象：薬学部4年生
(無記名、N=85)

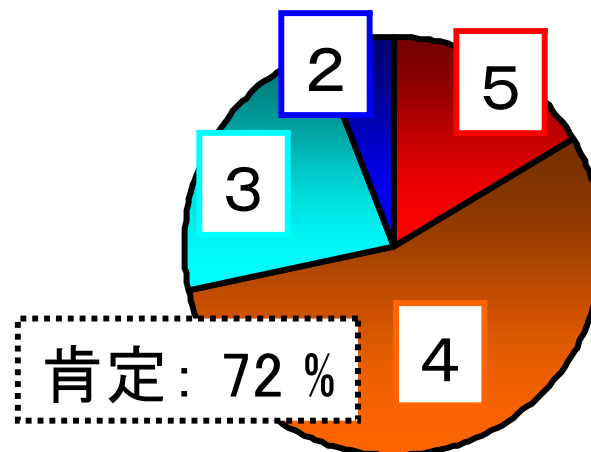
1. 全くそう思わない 2. そう思わない 3. どちらともいえない

4. そう思う 5. 強くそう思う 肯定

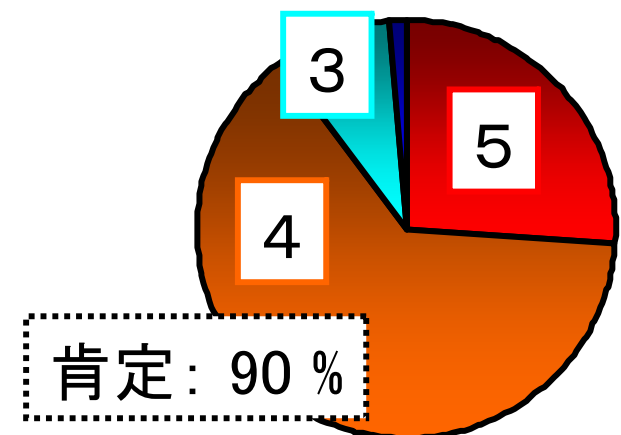
1. テンプレート



2. 動態への興味



3. 系統的な学習

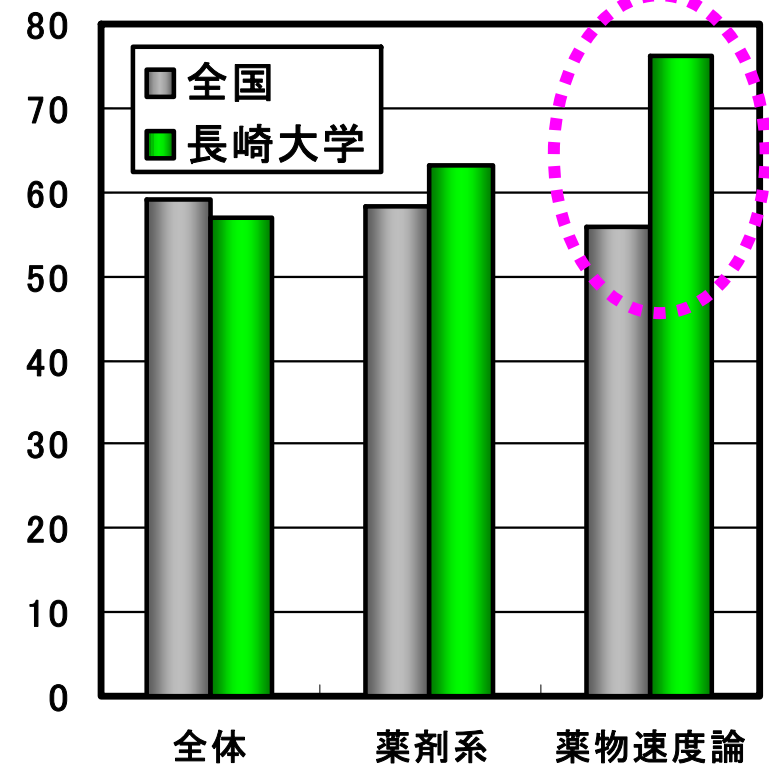


国試対策模擬試験の成績

薬学ゼミナール実施の第199回統一模擬試験(2006年2月)の結果

正解率	全体 (240問)	薬剤系 (30問)	薬物速度論 (7問)
全国平均	59.2 %	58.3 %	55.9 %
長崎大学	56.9 %	63.3 %	76.1 %
差	-2.3 %	+5.0 %	+18.9 %

正解率の全国平均との比較



長崎大学の薬物速度論に関する問題の正解率は、全国平均と比較して非常に高く、**系統的なカリキュラムが効果的だった**と推察される。

結果・考察

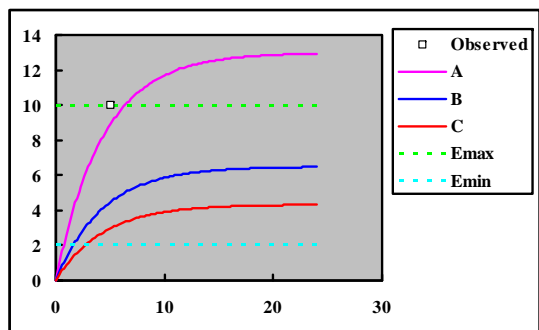
- **薬物速度論の系統的な講義・演習カリキュラム構築**
 - 系統的なカリキュラムの教育効果が、国試対策模擬試験の成績で明確となった。
 - 薬物速度論への理解が深まり、学生のモチベーションや**薬物動態に対する興味**も高まった。
- **薬物速度論に対する興味**
 - 薬物速度論に対する敷居を低くする。
 - **学生の苦手意識**を克服できた。
- **エクセルテンプレートの有用性**
 - 学生の**自主学習**を支援し、教育用コンテンツとしても有用。
 - **臨床でも簡便なツール**として活用できる。

臨床での応用
(動的センス)

添付参考資料

1. 薬剤学 I (薬物速度論) の講義ノート
2. 薬剤学 III (臨床薬物速度論) の講義ノート
3. 薬剤学実習の実習書

講義ノートが欲しい方はE-mailで連絡下さい



pk.xls

薬物速度論解析用エクセルテンプレート (pk.xls) は、研究室HPよりダウンロード可能

E-mail: koyo-n@nagasaki-u.ac.jp

Lab URL: <http://www.ph.nagasaki-u.ac.jp/lab/dds/index-j.html>

The screenshot shows the homepage of the Nagasaki University Pharmacy Research Lab. The header includes the university name and department. A navigation menu on the left lists: 研究内容, 研究室員, 研究業績, 担当科目, お知らせ. Below this are buttons for Top, 薬学部, and English. The main content area features a 'Menu' section with links to various resources: 薬剤学1, 薬剤学3, 薬効検定法, 情報処理入門, 応用情報処理, 薬物相互作用学, 薬剤学実習, e卒業教育(ダウンロード), 学会発表, 研究室の歴史, 写真館, 研究室ツアー, ホームページ, リンク集, 英語力, 同門会, PC関連情報. A dashed arrow points from the 'pk.xls' text to the '薬剤学実習' link.