

薬物動態学2

| | | | |
|--------------|--------------------|--------|------------|
| 責任者・コーディネーター | 薬物代謝動態学分野 小澤 正吾 教授 | | |
| 担当講座・学科(分野) | 薬物代謝動態学分野 | | |
| 対象学年 | 3 | 区分・時間数 | 講義 16.5 時間 |
| 期 間 | 後期 | | |
| 単 位 数 | 1 単位 | | |

・学習方針（講義概要等）

薬物の効果や副作用には個人差がある。個人差の要因のうち、薬物の体内での動きの個人差に関係する主なものは、年齢、疾病、遺伝的要因、併用医薬品、食品成分、など複雑である。遺伝的要因は、先天的なものであるが、疾病や併用医薬品による薬物間相互作用、食品成分と薬物との相互作用は、薬物の体内での動きを変動させる後天的な要因である。本科目の内容を修得することにより、2 学年後期から、薬学部で学ぶべき薬物動態の基礎固めができることになる。また、同時期に行われる薬物代謝学実習で技能を修得するが、本科目でとりあげる内容を実習するので、知識と技能をマスターする方針で実習にも関連した講義を行う。薬物の体内動態を変動させる要因がどのように薬物治療に重要であるかを知り、より高学年で学ぶ実践的な薬物治療を扱う科目や、実務実習等、臨床への橋渡しになる重要なものである。

・教育成果（アウトカム）

薬物動態および薬物作用点となるタンパク質は、質的にも量的にも個人間での差が大きい。先天的な原因で、個人間の差が生じている場合と、疾病や併用医薬品等により薬物の体内での動きが変動する場合とがあり、結果的に個人間の差が現れている。これらの個人間差が生じる原因の多くは、3 学年以前の教養教育科目、薬学専門科目で学んできた知識で理解しうるものである。疾病に罹ることによって、特定のタンパク質の働き（機能）を抑制する物質が生成されたり、タンパク質そのものの発現が抑制されて量が減ったりすることは、生化学や遺伝子の転写・翻訳で学んだことである。これらの知識に基づき薬物の体の中での動きに影響を及ぼす要因を理解することにより、薬物治療の担い手としての基盤を形成することができる。目の前の患者の薬物療法に責任をもち、薬物治療提案の中心となる医療人であることの意識づけができる。
(ディプロマ・ポリシー：2,4)

・到達目標（SBO）

1. 薬物の体内動態（吸収、分布、代謝、排泄）と薬効発現の関わりについて説明できる（☆）。
2. 薬物の生体膜透過における単純拡散、促進拡散および能動輸送の特徴を説明できる（816, 817）。
3. 薬物の生体膜透過に関わるトランスポーターの特徴と薬物動態における役割を説明できる（804）。
4. 薬物の吸収に影響する因子（薬物の物性、生理学的要因など）を列挙し、説明できる（820）。
5. 薬物動態学的相互作用について例を挙げ、説明できる（821, 828, 833, 838）。
6. 薬物が結合する代表的な血漿タンパク質を挙げ、タンパク結合の強い薬物を列挙できる（823）。
7. 薬物の組織移行性(分布容積)と血漿タンパク結合ならびに組織結合との関係について説明できる（824, 825）。
8. 血液-組織関門の構造・機能と、薬物の脳や胎児等への移行について説明できる（824）。
9. 薬物の尿中、胆汁中排泄に関わる細胞の極性と薬物の移行との関係を説明できる（☆）。
10. 薬物のリンパおよび乳汁中への移行について説明できる（827）。
11. 代表的な薬物代謝酵素（分子種）により代謝される薬物を列挙できる（830）。
12. 初回通過効果について説明できる（822）。

13. 薬物の胆汁中排泄と腸肝循環について説明できる (837)。
 14. 新生児、小児、高齢者など、年齢や性別が薬物動態に与える影響と、薬物治療で注意すべき点を説明できる (806,807)。
 15. 肝・腎疾患罹患時における薬物動態の変動と、薬物治療・投与設計において注意すべき点を説明できる (808-810)。
 16. 妊娠・授乳期における薬物動態と、妊娠女性・授乳中の女性の薬物治療で注意すべき点を説明できる (811-813)。

・ 講義日程

(矢) 西 103 1-C 講義室

| 月日 | 曜日 | 時限 | 講座・分野 | 担当教員 | 講義内容/到達目標 |
|-----|----|----|-----------|----------|---|
| 9/2 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物の体内動態と薬効・副作用発現との関連</p> <p>1. 薬物の吸収、分布、代謝、排泄の各過程と薬効・副作用発現との関係を理解することで、薬物の体内動態の薬物治療との関連を理解し、概説できるようになる。</p> <p>【グループワーク】 経口投与後、小腸に存在する薬物代謝酵素による代謝の寄与が大きい薬に起こりうる薬物相互作用について学生同士が共同して解答を作成する時間を設け、全体及び個々の理解を深める。 事後学習：配布プリントを見直し、吸収、分布、代謝、排泄が上昇した場合、低下した場合と血中濃度や薬効・副作用との関係の理解に努めること。 事前学習：指定教科書の第1章の初めからA～Cまでを読んでおくこと。 事後学習：薬物血中濃度と効果、副作用との関連についての理解に努めること。</p> |
| 9/9 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物の物性と薬物が生体膜を透過する過程および関与するトランスポーター</p> <p>1. 薬物の生体膜透過における単純拡散、促進拡散および能動輸送の特徴を理解することで薬物ごとの体内動態の特徴を理解し概説できるようになる。</p> <p>2. 薬物の生体膜透過に関わるトランスポーターを知り、その特徴と薬物動態における役割を理解し、説明できるようになる。</p> <p>【グループワーク】 単純拡散と能動輸送の定義と、それぞれに関連する事項に関する問題に対し、学生同士が共同して解答を作成する。</p> |

| | | | | | |
|------|---|---|-----------|----------|--|
| | | | | | <p>このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：指定教科書の生体膜透過や関与するトランスポーターについての記載を読んでおくこと。トランスポーターを介さない単純拡散と、トランスポーターを介する促進拡散や能動輸送の特徴を予め調べて置くこと。</p> <p>事後学習：事前学習で整理した3種の輸送機構と担体介在輸送との関係の理解に努めること。</p> |
| 9/16 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物吸収に影響する因子と吸収過程に基づく薬物相互作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬物の吸収に影響する因子（薬物の物性、生理学的要因など）を理解し、薬物の体内動態との関係を説明できるようになる。 2. 薬物の吸収過程における相互作用の起こり方を理解し、薬物治療上の問題点として説明できるようになる。 <p>【グループワーク】</p> <p>骨粗しょう症治療薬の吸収に影響する食物成分や薬物に関する問題に対し、学生同士が共同して解答を作成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：1回目と2回目の配布プリントをみて、弱酸性または弱塩基性薬物の単純拡散に大きな影響を与えるpHとヘンダーソンハッセルバルヒ式の意味を日本語で表現できるまで理解を深めて3回目の授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：吸収過程における薬物相互作用の実際例のメカニズムを理解すること。</p> |
| 9/30 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物の組織分布、血液脳関門や血液胎盤関門、薬物の血漿タンパク結合と体内動態</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 血液-組織関門の構造・機能と、薬物の脳や胎児等への移行について理解し、薬物治療上の問題点と認識できるようになる。 2. 薬物の組織移行性（分布容積）と血漿タンパク結合ならびに組織結合との関係を説明できる。 <p>【グループワーク】</p> <p>①薬物の血漿タンパク結合ならびに②血液脳関門に関する問題に対し、学生同士が共同して解答を作成する。この</p> |

| | | | | | |
|-------|---|---|-----------|----------|--|
| | | | | | <p>グループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：血液脳関門、血液胎盤関門に関する指定教科書の記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：各自、薬物の分布容積と薬物の血漿タンパク結合との関係を説明する文章を作成すること。</p> |
| 10/7 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物の物性と組織分布（リンパ管系および乳汁中移行）、分布過程における薬物相互作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 薬物のリンパおよび乳汁中への移行について理解し、薬物の体内動態の過程と認識し、説明できるようになる。 2. 薬物の分布過程における相互作用を理解し、薬物治療上の問題点として説明できるようになる。 <p>【グループワーク】</p> <p>ワルファリンならびにアミトリプチリンの物性と薬物動態上の特徴関連を説明させる問題に対し、学生同士が共同して解答を作成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：薬物の母乳中移行に関する指定教科書の記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：薬物のリンパ管系移行について、授業プリントを復習し、リンパ管系に移行しやすい投与経路と薬物の性質（分子量など）について理解すること。母乳中移行しやすい薬の性質と血漿の pH、母乳の pH との関係を理解すること。</p> |
| 10/14 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物代謝酵素分子種の機能、初回通過効果とバイオアベイラビリティ</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 代表的な薬物代謝酵素（分子種）により代謝される薬物を理解し、薬物の体内動態の要因として捉え、説明できるようになる。 2. 初回通過効果とバイオアベイラビリティについて、薬物の具体例を知り、体内動態や薬効との関係について説明できるようになる。 <p>【グループワーク】</p> <p>経口投与された薬物のバイオアベイラビリティを①小腸管壁への移行段階、②小腸管壁の通過時に受ける代謝の段階、③肝代謝の段階に関連するパラメータ Fa, Fg, Fh を用いて説明する問題に対し、学生同士で共同して解答を作</p> |

| | | | | | |
|-------|---|---|-----------|----------|--|
| | | | | | <p>成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：薬物のバイオアベイラビリティに関する指定教科書の記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：経口投与の場合の消化管壁移行に関するバイオアベイラビリティ、消化管壁での代謝に関するバイオアベイラビリティ、肝代謝に関するバイオアベイラビリティをよく理解し、静脈内投与後の AUC、経口投与後の AUC、ならびにそれぞれの投与経路の投与量から定義される「経口投与薬の量的バイオアベイラビリティ」との関係の理解に努めること。</p> |
| 10/21 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物代謝過程における薬物相互作用</p> <p>1. 薬物代謝酵素の阻害および誘導のメカニズムと、それらに関連して起こる相互作用について理解し薬物治療上の問題点として概説できるようになる。</p> <p>【グループワーク】</p> <p>スマートフォン等を利用して医薬品添付文書が収納されているインターネットサイトにアクセスし、添付文書を開覧し、CYP3A4 で代謝されやすいスタチン系薬物を 2 つ選択する。それらと、CYP3A4 を阻害しうる薬物との併用したときに起こりうる臨床上的問題について、学生同士が共同して解答を作成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：シトクロム P450 (CYP) を介した薬物相互作用に関する指定教科書の記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：薬物代謝酵素の阻害および誘導例の一部は二学年・薬物動態学 1 の最終コマでとりあげた。三年生では、臨床で起こりうる具体的な薬物相互作用の問題として理解に努めること。</p> |
| 10/28 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物の物性と尿中排泄、胆汁中排泄、薬物の腸肝循環、排泄過程における薬物相互作用</p> <p>1. 排泄過程における薬物相互作用を理解し、薬物治療上の問題点ととらえ、説明できるようになる。</p> <p>2. 薬物の物性と薬物の胆汁中排泄ならびに尿中排泄との関係を理解し、薬物治療上の特徴としてとらえ、概説できるようになる。</p> |

| | | | | | |
|-------|---|---|-----------|----------|--|
| | | | | | <p>3. 薬物の腸肝循環について理解し、薬物の体内動態上の特徴ととらえ、説明できるようになる。</p> <p>【グループワーク】</p> <p>薬物の尿中排泄に関する 20 問～30 問の正誤問題に対し、学生同士が共同して解答を作成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：薬物の尿中排泄、胆汁中排泄、および腸肝循環に関する指定教科書の記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：配布プリントや指定教科書の記述を確認し、プリントに載せている問題の解答を独力で作成すること。</p> |
| 11/4 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>年齢、性、妊娠、疾患などによる薬物体内動態の変化と薬物治療</p> <p>1. 年齢、性、妊娠、などによる薬物体内動態の変化について理解し、薬物治療上の注意点としてとらえ、説明できるようになる。</p> <p>2. 肝疾患、腎疾患時の薬物の血漿タンパク結合の変動について理解し、薬物代謝・排泄能の変動と薬物治療上注意すべき点ととらえ、説明できるようになる。</p> <p>【グループワーク】</p> <p>年齢、性、妊娠時の薬物の体内動態の変動に関する問題ならびに、肝疾患時、腎疾患時の薬物動態の変動に関する問題を講義中に出題する。それに対し、学生同士が共同し、解答を作成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：薬物動態の年齢による発達、高齢者の薬物動態、妊娠時における薬物動態、および疾患罹患時における薬物動態に関する指定教科書の記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：授業でとりあげた肝疾患と血漿中アルブミンの関係、腎疾患の腎機能の指標について理解を深めること。</p> |
| 11/25 | 木 | 1 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物の吸収、分布、代謝、排泄過程の総合的理解、薬物代謝酵素遺伝子配列のわずかな個人差による薬物体内動態の個人差と薬物治療（1）</p> <p>1. 薬物の生体膜透過、吸収、分布、代謝、排泄の各過程、および薬物動態学的相互作用について理解を深め、</p> |

| | | | | | |
|-------|---|---|-----------|----------|---|
| | | | | | <p>臨床での薬物治療上の注意点としてとらえることができる。</p> <p>2.薬物代謝酵素遺伝子配列のわずかな個人差による薬物体内動態の個人差について理解し、薬物治療上の注意点としてとらえることができる。</p> <p>【グループワーク】</p> <p>薬物動態の遺伝因子による変動に関する問題、ならびに、本科目の知識を活用して解答しうる問題を講義中に出題する。それに対し、学生同士が共同し、解答を作成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：薬物代謝酵素遺伝子配列のわずかな個人差と薬物動態に関する指定教科書の記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：授業プリントに載せた各回の授業の要点を中心に、それらの事項を他人に説明できるように努めること。</p> |
| 11/25 | 木 | 4 | 薬物代謝動態学分野 | 小澤 正吾 教授 | <p>薬物の吸収、分布、代謝、排泄過程の総合的理解、薬物代謝酵素遺伝子配列のわずかな個人差による薬物体内動態の個人差と薬物治療（2）</p> <p>1.薬物動態の能力の個人差について理解し、臨床での薬物治療上の注意点としてとらえることができる。</p> <p>【グループワーク】</p> <p>臨床上薬物動態が関連して患者に生じる諸問題について、本科目の知識を活用して解答しうる問題をとりあげる。それに対し、学生同士が共同し、解答を作成する。このグループワークを通じ、全体及び個々の理解を深める。</p> <p>事前学習：前回の配布プリントの記述を読んで授業に臨むこと。</p> <p>事後学習：授業プリントに載せた各回の授業の要点を中心に、それらの事項を他人に説明できるように努めること。</p> |

・教科書・参考書等（教：教科書 参：参考書 推：推薦図書）

| | 書籍名 | 著者名 | 発行所 | 発行年 |
|---|---------------------------------------|---------|-----|------|
| 教 | 臨床薬物動態学：臨床薬理学・薬物療法の基礎として改訂第5版 | 加藤 隆一 著 | 南江堂 | 2017 |
| 参 | 図解よくわかる TDM：基礎から実践まで学べる Lesson125 第3版 | 木村 利美 著 | じほう | 2014 |

・成績評価方法

定期試験（100％）で評価する。

・特記事項・その他

授業に対する事前学習に 30 分、事後学習に 60 分程度を要する。定期試験の準備のために、10 時間程度を必要とする。

予習・復習のポイント

本科目で扱われる内容は、薬の体の中での動きであり、実感することが難しく、イメージがわきにくい。二学年の薬物動態学 1、三学年前期の薬物動態解析 1 で、薬物動態学の基礎を身につけたと考えている。従って、各コマで提示した指定教科書の記述を読む事前学習は各自で実施可能と考える。毎回の講義後に配布プリントと相当する箇所につき、指定教科書を用いて復習すると、講義で扱われた内容の理解が進むと考える。さらに、配布プリントに出題された問題の解答を自力で作成するとよいと思われる。解答例は、後の回の授業プリントに示し、解説を行う。描画や文章表現で一般の人に説明できることを目標にした復習が望まれる。各回の講義内容に関連して出題されるクイズに対する解答をグループワークとして作成し、スマートフォン等を利用して指定した URL 等に送付する。