

務領域の複合問題として作成された問題に薬剤領域との重複が多く見られ、全体として薬剤領域の問題数が多くなることが懸念された。今後、「実務領域」の明確な定義づけが必要であると考えられる。

#### E. 結論

モデル問題の作成にあたり、薬剤学と実務の両方にある程度精通している複数の担当者が協力体制をとることにより、2領域を関連させた複合的な問題を作成することができた。次年度は、今回作成したモデル問題を公表し、大学関係者や医療従事者等との意見交換の結果を参考にして、新たな

薬剤師国家試験としてよりよい問題例となるよう精査し、引き続き適切な問題作成方法を検討する。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

製剤学分野を中心とした試験問題の出題例、作成方法、体制などの在り方  
及び出題の標準化に関する研究

分担研究者 (製剤学) 檀上 和美 (名城大学薬学部)

研究協力者 岡本浩一 (名城大学薬学部)、寺田 勝英 (東邦大学薬学部)、渡辺 善照 (昭和薬科大学薬学部)、岡本 光美 (名城大学薬学部)、後藤 伸之 (名城大学薬学部)

### 【研究要旨】

平成23年度から実施される薬学教育6年制に対応した薬剤師国家試験の在り方を検討することを目的として、製剤領域と実務領域の担当者とが連携して、薬学実践問題の作成方法の検討及びモデル問題の作成を行った。適切な薬学実践問題作成にあたっては、実務家教員の協力が必要であると考えられた。

#### A. 研究目的

製剤領域と実務領域とを複合させた薬学実践問題(以下、複合問題。)の作成方法を検討するとともに、モデル問題を作成し、臨床にかかる実践的な能力を有する薬剤師を輩出する薬学教育6年制の趣旨を踏まえ、こういった体制で適切な問題を出題すべきかなどについて検討することを目的とする。

#### B. 研究方法

製剤領域と実務領域との複合問題作成のため、製剤領域の担当者4名の他、実務領域担当として病院勤務経験薬剤師1名、実務家教員1名に協力を求めた。

問題作成にあたっては、領域担当者会議を開き、製剤材料の性質、剤形をつくる、DDSの3分野からの問題を提案し、実務担当者と協力して実務と関連性をもつ問題の作

成を行った。

(倫理面への配慮) 問題作成にあたり個人情報等は扱っておらず、倫理的問題はない。

#### C. 結果

別添のとおり複合問題を作成した。

#### D. 考察

製剤は実務に近い領域であると考えていたが、実際に複合問題を作成してみると、製剤の基礎的な分野と実務で取り扱われている問題とは微妙に隔たりがあるように感じられた。問題作成には初めから実務家教員と合同で行う必要がある。

## E. 結論

モデル問題の作成にあたり、製剤領域担当者と実務領域担当者が協力体制をとることにより、2領域を関連させた複合的な問題を作成することができた。次年度は、今回作成したモデル問題を公表し、大学関係者や臨床現場の従事者等との意見交換の結果を参考にして、新たな薬剤師国家試験としてよりよい問題例となるよう精査し、引き続き適切な問題作成方法の検討を検討する。

## F. 健康危険情報

該当せず

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

病態・薬物治療学分野を中心とした試験問題の出題例、作成方法、体制などの在り方  
及び出題の標準化に関する研究

分担研究者 (病態・薬物治療学分野) 山田 安彦 (東京薬科大学薬学部)  
研究協力者 大滝 純司 (東京医科大学 医学部)、大津 史子 (名城大学薬学部)、片岡 泰  
文 (福岡大学薬学部)、小池 勇一 (奥羽大学薬学部)、後藤 直正 (京都薬科  
大学薬学部)

### 【研究要旨】

平成23年度から実施される薬学教育6年制に対応した薬剤師国家試験の在り方を検討することを目的として、病態・薬物治療学領域と実務領域の担当者とが連携して、薬学実践問題の作成方法の検討及びモデル問題の作成を行った。適切な薬学実践問題作成にあたっては、臨床経験者が必要であると考えられた。

#### A. 研究目的

病態・薬物治療学領域と実務領域とを複  
合させた薬学実践問題 (以下、複合問題。)の  
作成方法を検討するとともに、モデル問  
題を作成し、臨床にかかる実践的な能力を  
有する薬剤師を輩出する薬学教育6年制  
の趣旨を踏まえ、こういった体制で適切な  
問題を出題すべきかなどについて検討す  
ることを目的とする。

問題作成にあたっては、領域担当者会議  
を開催し、薬学教育モデル・コアカリキュ  
ラムのC14薬物治療およびC15薬物治療に  
役立つ情報の分野に則した問題を設定し、  
その設定に応じて関連する実務の問題を  
実務実習モデル・コアカリキュラムに従っ  
て作成した。

(倫理面への配慮) 問題作成にあたり個人  
情報等は扱っておらず、倫理的問題はない。

#### B. 研究方法

病態・薬物治療学領域と実務領域との複  
合問題作成のため、病態・薬物治療学領域  
の担当者3名の他、医薬品情報学領域担当  
者1名、感染制御学領域担当者1名に協力  
を求めた。尚、分担研究者を含めた構成員  
6名のうち、3名は実務経験者、2名は医師  
である。

#### C. 結果

別添のとおり複合問題を作成した。

#### D. 考察

病態・薬物治療学分野は実務に直結した  
領域であるので、本領域と実務領域とを明

確にしておく必要性が認められた。問題作成においては、対象疾患の設定、症例および検査値の提示方法等の検討が必要と思われた。また、本領域においては、臨床経験者の協力が不可欠であると考えられた。

#### E. 結論

モデル問題の作成にあたり、臨床経験を有する病態・薬物治療学領域担当者が相互に協力体制をとることにより、2領域を関連させた複合的な問題を作成することができた。次年度は、今回作成したモデル問題を公表し、大学関係者や臨床現場の従事者等との意見交換の結果を参考にして、新

たな薬剤師国家試験としてよりよい問題例となるよう精査し、引き続き適切な問題作成方法の検討を検討する。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成21年度 厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)  
分担研究報告書

法規・制度・倫理学分野を中心とした試験問題の出題例、作成方法、体制などの在り方  
及び出題の標準化に関する研究

分担研究者 (法規・制度・倫理学) 亀井 美和子 (昭和大学薬学部)  
研究協力者 井手口 直子 (日本大学薬学部)、篠原久仁子 (フローラ薬局)、白神 誠 (日  
本大学薬学部)、福島 紀子 (慶應義塾大学薬学部)、藤上 雅子 (医薬品医療  
機器総合機構)、真下 順一 (昭和大学薬学部)、佐々木 圭子 (昭和大学薬学  
部)、斉藤 勲 (昭和大学薬学部)

### 【研究要旨】

平成23年度から実施される薬学教育6年制に対応した薬剤師国家試験の在り方を検討することを目的として、法規・制度・倫理分野と実務分野の担当者とが連携して、薬学実践問題の作成方法の検討及びモデル問題の作成を行った。薬剤師実務は法・制度・倫理に基づいて行われており、分野を明確に分けることは難しい場合がある。適切な薬学実践問題作成にあたっては、まず実務における場面を明確に設定したうえで、法・制度・倫理の観点での関連づけを行うことで、両分野の棲み分けを図ることが可能と考えられた。

#### A. 研究目的

法・制度・倫理領域と実務領域とを複合させた薬学実践問題（以下、複合問題。）の作成方法を検討するとともに、モデル問題を作成し、臨床にかかる実践的な能力を有する薬剤師を輩出する薬学教育6年制の趣旨を踏まえ、どのような体制で適切な問題を出題すべきかなどについて検討した。

#### B. 研究方法

法・制度・倫理分野には「薬学と社会」「医薬品の開発と生産」「ヒューマニズム」「イントロダクション」の4つの細目が含まれている。「イントロダクション」は他の大項目と重複する内容が多く含まれて

いるため、「薬学と社会」「医薬品の開発と生産」「ヒューマニズム」の3つの細目でほぼ法・制度・倫理分野が構成されたと考えられた。問題作成作業は、法・制度・倫理分野担当として分担研究者を含む4名（うち1名は薬局薬剤師としての実務経験を有する）、実務分野担当として病院または薬局で薬剤師として実務経験を有する者2名で行った。問題作成後の精選作業においては、さらに薬剤師実務経験のある大学教員2名と大学教員1名の協力を得た。

問題作成にあたっては、まず、実務担当者に実務に即した出題すべきテーマの提案を求め、2名の実務担当者が実務問題案（各10問程度）を作成した。次に、実務問題案のそれぞれについて、法・制度・倫理領域との関連づけを検討した。各問題ご

とに関連づけが可能なテーマを整理し、法・制度・倫理担当者の分担を決めた上で、複合問題案を作成した。作成した複合問題案は16問であり、これらについて全員参加のうえでブラッシュアップ作業を行った。ブラッシュアップ作業の過程で、実務の場面設定を明確にするよう心がけた。

さらに、研究班会議の意見を踏まえてブラッシュアップ作業を繰り返し、他領域との出題および回答形式を統一する作業を行った。

(倫理面への配慮) 問題作成にあたり個人情報等は扱っておらず、倫理的問題はない。

### C. 結果

別添の複合問題を作成した。複合問題案を作成した段階では、実務領域、法・制度・倫理領域ともにより多くの細項目の問題案が含まれていたが、5題を精選した、実務分野の細項目は「病院実習」1題、「薬局実習」4題、法・制度・倫理分野の細項目は、「薬学と社会」5題となった。

### D. 考察

薬剤師実務は法・制度・倫理に基づいて行われており、分野を明確に分けることは難しい場合がある。適切な薬学実践問題作

成にあたっては、まず実務における場面を明確に設定したうえで、法・制度・倫理の観点での関連づけを行うことで、両分野の棲み分けを図ることが可能と考えられた。

### E. 結論

モデル問題の作成にあたり、法・制度・倫理分野担当者と実務分野担当者が協力体制をとることにより、2領域を関連させた複合的な問題を作成することができた。次年度は、今回作成したモデル問題を公表し、大学関係者や臨床現場の従事者等との意見交換の結果を参考にして、新たな薬剤師国家試験としてよりよい問題例となるよう精査し、引き続き適切な問題作成方法の検討を検討する。

### F. 健康危険情報

該当せず

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし結果

別 添

「薬学6年制に対応した国家試験のモデル問題」

「薬学実践問題（複合問題）」



## 注 意

- 1) このモデル問題は、薬学教育6年制に対応した薬剤師国家試験問題のモデル問題として作成したものであり、国家試験にこのままの形式で出題されるものではありません。
- 2) 本報告書における薬学実践問題のモデル問題は、その作成過程や各領域と「実務」との関連性に主眼を置いたものであり、その難易度や出題される範囲等の妥当性については、十分な確認は行っていません。
- 3) 平成22年1月29日付け厚生労働省医政局長・医薬食品局長通知により、内服薬処方せん記載の在るべき姿が示されていますが、本報告書におけるモデル問題はそれには準じていません。来年度は問題作成時より配慮する予定です。
- 4) 臨床検査値や症例の記載方法についても、医師国家試験等を参考に今後検討する予定です。

## 複合問題物理学分野（1）

### （1）分野：病態・薬物治療

出題範囲の細目：薬物治療

出題範囲のユニット：（3）疾患と薬物治療（腎臓疾患等）

（5）病原微生物・悪性新生物と戦う

分野：実務

出題範囲の細目：実務実習事前学習

出題範囲のユニット：疑義照会、服薬指導と患者情報

出題範囲の細目：薬局実習

出題範囲のユニット：薬局調剤を実践する

### （2）分野：物理

出題範囲の細目：物質の物理的性質

出題範囲のユニット：（1）物質の構造

出題範囲の細目：生体分子の姿・かたちをとらえる

出題範囲のユニット：（2）生体分子の立体構造と相互作用

分野：生物

出題範囲の細目：生命をミクロに理解する

出題範囲のユニット：（3）生命活動を担うタンパク質

分野：薬剤

出題範囲の細目：薬の効くプロセス

出題範囲のユニット：（4）薬物の臓器への到達と消失

### 【作成意図】

この問題は、薬物相互作用の作用機序を考える上で重要な要因となっている物理化学的相互作用を理解しているかを問う問題である。化学構造式から薬物相互作用を予測する問題を織り交ぜている。CYPによる酸化反応では、酸素の孤立電子対がヘムへ配位し反応が進行する。この過程は重要な反応過程の一つである。問1は、フェニトインによる酵素誘導によるイトラコナゾールの薬効の減弱に関する基礎的な問題である。問2は、イミダゾール環やトリアゾール環を有する薬物が酸素のヘムへの配位を阻害することにより、CYPの阻害が引き起こされていることを理解しているかを問う問題である。

問題（1）体重 65 kg の 35 歳の男性患者は大学病院の神経内科で、てんかんの治療のため処方1）の薬剤を服用してきた。最近、この患者は足爪白癬症にかかり、皮膚科医院で治療ため処方2）の薬剤を服用することになった。

処方1)

フェニトイン錠 (100 mg) 3錠  
1日3回 毎食後 14日分

処方2)

イトラコナゾールカプセル (50 mg) 8カプセル  
1日2回 朝・夕食直後 7日分

問1 (実務) 皮膚科医院の治療が開始されることにより、もっとも起こりうることを以下の  
中から選びなさい。

- イトラコナゾールの服用により、フェニトインの血中濃度が顕著に上昇し、再生不良性貧血や無顆粒球症など血液関係の障害が引き起こされる。
- イトラコナゾールの服用により、フェニトインの血中濃度が低下し、てんかんの発作が頻発する可能性がある。
- イトラコナゾールの血中濃度が通常と比べて低くなり、十分な治療効果が得られない可能性がある。
- この患者はてんかん既往歴があるので、イトラコナゾールの副作用の睡眠障害が起こりやすい。
- フェニトインは、イトラコナゾールの血中濃度を増大させ、イトラコナゾールの副作用を引き起こす。

問2 (物理) 主に肝臓や腸に存在する CYP3A4 は、医薬品を含め、多くの物質の代謝に関与している CYP の中心的存在である。イトラコナゾールはこの CYP3A4 の強力な阻害剤の一つであるが、その阻害に関与する物理化学的相互作用として適当なものを2つ選びなさい。

- a. 水素結合   b. 疎水性相互作用   c. 水和   d. イオン結合   e. 配位結合

【正 解】 問1 : c  
問2 : b, e

【解 説】

問1 フェニトインは連用により肝薬物代謝酵素の CYP3A を誘導することが知られており、主に CYP3A4 で代謝される薬剤の血中濃度が低下することがある。イトラコナゾールは主に CYP3A4 で代謝されるため、フェニトインとの併用により十分な治療効果が得られない可能性がある。

問2 イミダゾール環やトリアゾール環を有する薬物は、それらの孤立電子対を CYP の活性中心のヘムへ配位させ、酸素のヘムへの配位を阻害する。これにより、CYP3A4 による様々な薬物の代謝を阻害する。また、薬物の CYP への結合において、疎水性相互作用も重要な作用の一つである。

## 複合問題物理学分野（2）

### （1）分野：実務

出題範囲の細目：実務実習事前学習

出題範囲のユニット：服薬指導と患者情報

出題範囲の細目：病院実習

出題範囲のユニット：ベッドサイドで学ぶ

### （2）分野：物理

出題範囲の細目：化学物質の分析

出題範囲のユニット：（1）化学平衡、（3）分析技術の臨床応用

分野：薬剤

出題範囲の細目：薬の効くプロセス

出題範囲のユニット：（4）薬物の臓器への到達と消失

### 【作成意図】

臨床に应用されている分析技術の原理と用いる医薬品の物理化学的特徴（難溶解性）を理解しているかを問う問題である。問1は、造影剤を用いたレントゲン検査の原理に関する問題である。この原理を理解し、患者に対して服用する造影剤の働き及び造影補助剤の意義を的確に説明できるかを問う問題である。問2は、造影剤の硫酸バリウムの物理化学的性質に関する問題である。

問題（2）硫酸バリウムは、食道・胃・十二指腸などの消化管検査に最も用いられているX線造影剤である。以下の問いに答えなさい。

問1（実務）硫酸バリウム造影剤を服用するまえに、酒石酸・炭酸水素ナトリウム剤を服用する。この理由として、適切なものを2つ選びなさい。

- a. 胃壁の保護のため    b. 胃をふくらませるため    c. バリウムの毒性の軽減のため  
d. 硫酸バリウムの固化を防ぐため    e. 造影のコントラストをつけるため

問2（物理）硫酸バリウムが胃の造影剤として安全に用いられる理由の一つは、その溶解度積が非常に小さいことにある。食道・胃の検査のために、硫酸バリウム 100 % (w/v) の懸濁液を調製した。Ba<sup>2+</sup> の濃度は、次のうちどれか。ただし、硫酸バリウムの溶解度積は、 $1.0 \times 10^{-10} \text{ (mol/L)}^2$  とする。

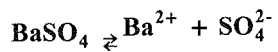
- a.  $5.0 \times 10^{-9}$     b.  $3.3 \times 10^{-9}$     c.  $2.5 \times 10^{-9}$     d.  $1.0 \times 10^{-5}$     e.  $5.0 \times 10^{-5}$

【正 解】 問1 : b, e  
問2 : d

【解 説】

問1 X線造影剤や造影補助剤は医薬品であり、薬剤師はそれらの管理はもとより使用目的、起こりうる副作用等に対して理解しておく必要がある。酒石酸・炭酸ナトリウムは、胃の中で炭酸ガスを発生させ、胃を膨らませる効果がある。これにより、胃の表面に付着した硫酸バリウムと空気の層が明確になり、造影のコントラストが増強される。

問2 硫酸バリウムは以下のように解離する。



この場合の溶解積は、 $K_{sp} = [\text{Ba}^{2+}][\text{SO}_4^{2-}]$ として表される。 $[\text{Ba}^{2+}]$ を $x$ とおくと、次式が成り立つ。

$$x^2 = 1.0 \times 10^{-10} \quad \text{従って、} \quad x = 1.0 \times 10^{-5} \text{ (mol/L)}$$

## 複合問題物理学分野（3）

（1）分野：病態・薬物治療

出題範囲の細目：薬物治療

出題範囲のユニット：（3）疾患と薬物治療（腎臓疾患等）

（5）病原微生物・悪性新生物と戦う

分野：実務

出題範囲の細目：実務実習事前学習

出題範囲のユニット：処方せんと調剤、疑義照会

（2）分野：物理

出題範囲の細目：化学物質の分析

出題範囲のユニット：（1）化学平衡

分野：薬剤

出題範囲の細目：薬の効くプロセス

出題範囲のユニット：（1）薬の作用と生体内運命

### 【作成意図】

pH や pKa について基本的な理解を問うとともに、薬物の吸収とのかかわりへと展開させる問題。問1は、処方された薬剤に対する知識、服薬指導を問う基礎的な問題である。問2は、分子型とイオン型と薬物吸収の間の基本的な関係（pH 分配仮説）を問うものである。

問題（3）60歳女性患者がかかりつけ薬局へ来局し、定期処方のシンバスタチン錠に加えて、セフカペン ピボキシル塩酸塩錠とロキソプロフェンナトリウム錠が処方された処方せんを持参した。以下の問いに答えなさい。

処方1)

シンバスタチン錠 (5 mg) 1 錠

1日1回 夕食後 14日分

セフカペン ピボキシル塩酸塩錠 (100 mg) 3 錠

1日3回 毎食後 4日分

ロキソプロフェンナトリウム錠 (60 mg) 1 錠

頓用 発熱 (38.0℃以上) 時 4回分 (1日2回まで)

問1（実務）今回の処方で、薬剤に関する内容および服薬指導について正しいものを2つ選びなさい。

- a. セフカペン ピボキシルとロキソプロフェンの併用は痙攣を誘発する可能性があるので、注意が必要である。
- b. ロキソプロフェンはプロドラッグであり、trans 水酸化により活性化される。
- c. ロキソプロフェンは胃潰瘍の発症しづらい解熱鎮痛抗炎症薬なので、副作用なく安心して使用できることを指導する。
- d. シンバスタチンは、イトラコナゾールやアタザナビルなどの CYP3A4 阻害作用をもつ薬物とは併用しない。
- e. セフカペンピボキシルの消失臓器は肝臓であり、腎障害のある患者でも安心して用いることができる抗生物質である。

問2 (物理) ロキソプロフェンの吸収は pH 分配仮説に従い、単純拡散により胃からも吸収される。ロキソプロフェンの吸収率と pH はどのような関係になるか。

- a. pH が高いほど吸収率は高くなる。
- b. pH が高いほど吸収率は低くなる。
- c. pH がロキソプロフェンの pKa と等しいとき、吸収率が最大となる。
- d. pH がロキソプロフェンの pKa と等しいとき、吸収率が最小となる。
- e. 吸収率は pH に依存せず、ほぼ一定である。

【正 解】 問1 : b, d  
問2 : b

【解 説】

問1

a セフカペン ピボキシルは第三世代セフェム系抗生物質であり、ロキソプロフェンとの併用は特に問題ない。非ステロイド性抗炎症薬との併用に注意が必要なのはニューキノロン系抗菌剤で、痙攣誘発作用が増強する可能性がある。

b 正解

c ロキソプロフェンは非ステロイド性抗炎症薬の中では消化管障害の少ない薬剤ではあるが、全く起きないというわけではないので患者には副作用発現時の対処についてきちんと指導すべきである。

d スタチン系の薬物は、CYP3A4 の代謝を阻害することにより薬物相互作用を引き起こす。

e セフカペン ピボキシルの消失臓器は腎臓であり、腎障害のある患者では血中濃度が持続するので、投与量を減らすか、投与間隔をあける等考慮しなければならない。

問2 ロキソプロフェンはカルボン酸をもつので、弱酸性薬物である。pH が低いほど分子形の濃度が増す。従って、pH 分配仮説に従うと b が正しい。



## 複合問題物理学分野（4）

### （1）分野：薬剤

出題範囲の細目：製剤化のサイエンス

出題範囲のユニット：（3）DDS

出題範囲の細目：薬の効くプロセス

出題範囲のユニット：（4）薬物の臓器への到達と消失

分野：病態・薬物治療

出題範囲の細目：薬物治療

出題範囲のユニット：（5）病原微生物・悪性新生物と戦う

分野：実務

出題範囲の細目：実務実習事前学習

出題範囲のユニット：疑義照会、医薬品の管理と供給

### （2）分野：物理

出題範囲の細目：化学物質の分析

出題範囲のユニット：（1）化学平衡

分野：薬剤

出題範囲の細目：製剤化のサイエンス

出題範囲のユニット：（3）DDS

出題範囲の細目：薬の効くプロセス

出題範囲のユニット：（4）薬物の臓器への到達と消失

### 【作成意図】

リポソーム製剤における物理化学的性質および体内動態の特徴を理解しているかを問い、さらに、pHによる薬物のイオン形と分子形の変化を利用して、リポソーム内へ薬物を濃縮させていることを理解しているかを問う問題へと展開している。問1は、リポソーム製剤の特徴を問う問題。問2は、リポソーム内外のpH差を利用してリポソーム内に薬物を濃縮させている原理がpH分配仮説であることを理解しているかを問う問題である。

問題（4）54歳の男性は、エイズ関連カポジ肉腫の治療として、下記の処方1）にあるようなドキシソルピシンのポリエチレングリコール（PEG）修飾リポソーム製剤であるドキシル（市販名）が処方された。

処方 1)

5%ブドウ糖注射液  
ドキシル注 20 mg

250 mL  
30 mg

30分以上かけて点滴静注

問1 (実務) 上記ドキソルビシンのリポソーム製剤について、正しいものを2つ選びなさい。

- a. リポソームは投与後すぐに崩壊し、すみやかに血中にドキソルビシンが放出される。
- b. 投与後の血中濃度の経時変化は、リポソーム製剤でないドキソルビシン塩酸塩製剤とほぼ同じである。
- c. ポリエチレングリコールによる修飾により、細網内皮系による捕捉を回避でき、血中滞留性が向上した。
- d. リポソームはサイズが大きいため、通常血管からは漏出しにくいですが、腫瘍組織では血管透過性が亢進しているため、結果として腫瘍組織に集積する。
- e. リポソームに封入されているので、他の薬剤との配合や同じ静注ラインでの同時注入がよく行われる。

問2 (物理) ドキソルビシンをリポソーム内に封入する方法として、リポソーム内外の pH をそれぞれ約4と7として、pH 勾配を利用することがある。ドキソルビシンの pKa は次のどれにもっとも近いのか。

- a. 3.0      b. 4.0      c. 5.5      d. 7.0      e. 8.0

【正 解】 問1 : c, d  
問2 : c

【解 説】

問1 リポソームは生体適合性が高く、薬剤を内包できるという特徴から薬剤運搬物質として臨床応用されたが、細網内皮系の貪食細胞に取り込まれやすいという欠点があった。ドキソルビシンのポリエチレングリコール (PEG) 修飾リポソーム製剤であるドキシル (市販名) は、水溶性の高分子ポリエチレングリコールで被覆することにより細網内皮系への捕獲を制限し、長時間体内に滞留することを可能にした製剤である。また、血中の遊離型ドキソルビシン濃度を低く抑えることにより副作用軽減をした製剤でもある。

一般に、腫瘍細胞の周りの血管は透過性が亢進している。このため、リポソームは血管を容易に透過し、腫瘍細胞の近傍で内容物を漏出し易い性質がある。結果として腫瘍組織へ集積する DDS も兼ね備えた製剤となっている。

問2 ドキソルビシンは、塩基性薬物であり、pHを低下させるとイオン形濃度が上昇し、逆にpHを上げると分子形濃度が上昇する。従って、リポソーム内外のpHを変えることで、リポソーム外では分子形の状態でリポソームの脂質二分子膜を透過し、その後リポソーム内ではイオン形になり膜透過が起こらない状態を作ることができれば、リポソーム内にドキソルビシンを濃縮することができる。問題ではリポソーム内外を4と7にして、効率濃縮することができるので、この中間のpHにおいて分子形とイオン形の割合が逆転する。このイオン形と分子形が逆転するpHがpKaに相当する。従って、pKaは、5.5付近であろうと予想される。pH分配仮説の考え方が理解されていれば、容易に解ける問題である。

## 複合問題物理学分野（５）

### （１）分野：病態・薬物療法

出題範囲の細目：薬物治療

出題範囲のユニット：（４）疾患と薬物治療（精神疾患等）

分野：実務

出題範囲の細目：実務実習事前学習

出題範囲のユニット：疑義照会、服薬指導と患者情報

出題範囲の細目：病院実習

出題範囲のユニット：病院調剤を実践する

### （２）分野：物理

出題範囲の細目：物質の物理的性質

出題範囲のユニット：（３）物質の状態Ⅱ

出題範囲の細目：化学物質の分析

出題範囲のユニット：（１）化学平衡

### 【作成意図】

注射剤調剤は OSCE の課題の一つでもあるように、これからの薬剤師業務において重要であるが、その際には溶解度や安定性などの物理化学的知識は必要不可欠である。そこで、本問題では TDM 対象薬剤であり、かつ注射剤調剤で物理的配合変化に注意すべき代表的薬剤であるフェニトインを取り上げた。なお、設問には医療現場での判断力を問うために患者情報を付与した。まず問 1 では、フェニトインの服薬指導に関する基本的事項を答えさせる。次に問題 2 では、フェニトインの物性を良く理解したうえで、適切に投与するにはどのような様であれば良いかを考えさせる。フェニトインは酸性薬物で中性の生理食塩水に溶けづらいため、注射液は pH12 に調整されていることを理解していれば、容易に答えることができる。

問題（５）11 歳の男性（体重 35 kg）は、強直間代発作にて治療中のため、処方 1）の薬剤を半年間にわたり服用している。

### 処方 1）

フェニトイン散 10%	200 mg
フェノバルビタール散 10%	100 mg
1 日 3 回 毎食後	14 日分