

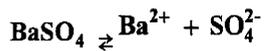
【正 解】 問1 : b, e

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、 $K_{\text{sp}} = [\text{Ba}^{2+}][\text{SO}_4^{2-}]$ 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°C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）が処方された。

処方 1)

5%ブドウ糖注射液

250 mL

ドキシル注 20 mg

30 mg

30分以上かけて点滴静注

問1 (実務) 上記ドキシ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シ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シ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) ドキシ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、pH 勾配を利用することがある。ドキシソルビシンの 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。ドキシ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、血中の遊離型ドキシ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		

問1（実務）薬剤交付の際に行う服薬指導に関して、正しいものを2つ選びなさい。

- a. 発作が起こらないときは服薬しなくてもよい。
- b. 歯肉肥厚を予防するためにこまめに歯を磨く。
- c. 健康食品との相互作用には注意を払う必要はない。
- d. 服薬し忘れたことに気付いたときは、次回服薬時に2回分服用する。
- e. 自己判断による急激な減量ないし中止により、てんかん重積発作が現れることがあるので勝手に中止しない。

問2（物理）処方1）を半年間服用し続け、てんかん発作症状もかなり改善してきたが、3週間前ぐらいから週に1回の頻度で、再び発作が起こるようになっていた。本日早朝、おう吐を伴うけいれん発作を起こして緊急入院したので、主治医はフェニトイン注射液の1アンプル（5 ml/A）の3 mlを静脈内投与するように指示した。本患者に対するフェニトイン注射液の投与方法で、重要な点は次のどれか。2つ選びなさい。

- a. 血中濃度が急激に上昇する恐れがあるので、皮下注射への変更を疑義照会する。
- b. 希釈しないでそのまま静脈内投与する。
- c. 5%ブドウ糖注射液 100 ml に希釈して点滴投与する。
- d. 注射液は酸性に調整されているので、アルカリ性の注射剤との混合は避ける。
- e. 薬液が血管外に漏れると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、慎重に投与する。

【正 解】 問1 : b, e

問2 : b, e

【解 説】

問1 抗てんかん薬の服薬指導に関する設問である。

a 抗てんかん薬は、てんかん発作を予防する目的で服用するため、発作が起こらないからといって勝手に服用を中止するとてんかん発作が誘発されることがある。患者には服薬の意義をきちんと理解させる指導が必要である。

b 正解

c セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)含有食品によりフェニトインおよびフェノバルビタールの代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがあるため、摂取しないように指導しなければならない。

d 抗てんかん薬を服薬し忘れた場合は、気づいたときにすぐ1回分を飲み、次の服薬時間が近いときには、次の分を1～数時間遅らせて飲むよう指導する。

e 正解

問2 フェニトイン注射液は強アルカリのため、皮下注射すると疼痛、発赤、腫脹等の炎症、壊死を起こすことがあるので、静脈内投与以外は絶対にしてはならない。また、酸性薬物であるフェニトインは pH 低下より、溶解度が低下し結晶が析出する。中性の注射剤との混合はできるだけ避け単独投与とする。

複合問題化学分野（1）

（1）分野：化学

出題範囲の細目：化学物質の性質と反応

出題範囲のユニット：官能基

（2）分野：実務

出題範囲の細目：病院実習

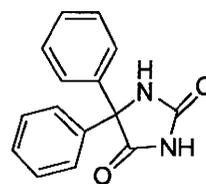
出題範囲のユニット：病院調剤を实践する

【作成意図】

注射剤の配合変化を題材に、病院で医師に医薬品の適切な使用法を説明できるか問うている。問1は、問題文中にある化学構造式及び物性情報(pKa)から答えを導き出すことができる。配合変化しやすい医薬品を知識としておぼえるのではなく、化学構造式及び物性を理解すれば、配合変化の可能性を考慮することは容易になる。問2は、問1がヒントになっており、医薬品の物性(強塩基性)に基づいて適切な使用をするよう医師に説明できるか問うている。2つの設問の“つながり”は深く、「化学-実践複合問題」である。

問題(1) フェニトインナトリウムの注射剤(50 mg/mL)の取り扱いについて、医師から問い合わせがあった。以下の問いに答えよ。としてふさわしいものはどれか。

- a. pH2
- b. pH4
- c. pH7
- d. pH8
- e. pH12



フェニトイン

問2 (実務) 注射剤フェニトインナトリウムの説明として誤っているもの1つを選べ。

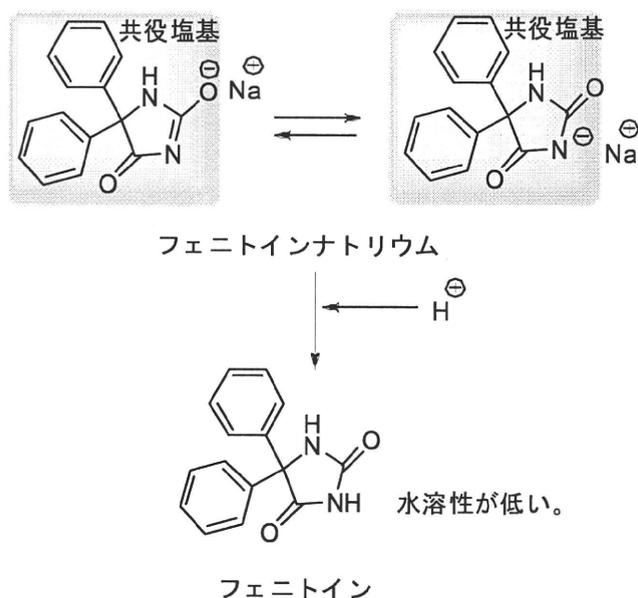
- a. 静脈内注射に使用する。
- b. pHが低くなると結晶を析出する。
- c. 他剤と配合してはいけない。
- d. 筋肉注射に使用しても良い。
- e. フェニトインナトリウムはフェニトインより水溶性が高い。

【正解】 問1 : e
問2 : d

【解説】

問1 $pK_a = 8.3$ であることからフェニトインの酸性度はフェノール (pK_a は約 10) と酢酸 (pK_a は約 4.7) の間にある。したがってフェニトインは弱い酸である。「弱い酸の共役塩基は強い塩基になる」ので、フェニトインナトリウムが水に溶けて生じるフェニトインの共役塩基は強い塩基になる。また、フェニトインの $pK_a = 8.3$ より、フェニトインナトリウムの注射剤 (フェニトインが共役塩基として存在している) の pH は 8.3 よりも大きいことは容易にわかる。選択肢の中で pH が 8.3 より大きいものは選択肢 e (pH12) のみであるので、正解は e となる。なお、フェニトインの共役塩基は一価のアニオンであり、図のような平衡状態にあると推定される。

問2 フェニトインナトリウムは脂溶性が高い (水溶性が低い) フェニトインをナトリウム塩にすることで水溶性にし、注射剤としたものである。上述のように強塩基性のため、筋肉注射や動脈注射などを行うと組織障害を起こす恐れがある。これと同じ理由で pH が低くなる場合、もしくは他剤と混合した場合、フェニトインが析出する恐れがある。



複合問題化学分野（2）

（1）分野：化学

出題範囲の細目：生体分子・医薬品を化学で理解する

出題範囲のユニット：生体分子のコアとパーツ

（2）分野：実務

出題範囲の細目：実務実習事前教育

出題範囲のユニット：服薬指導と患者情報

【作成意図】

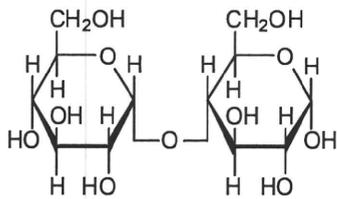
調剤薬局で患者への服薬指導を行う場面を想定し、医薬品の薬理作用や副作用に配慮した服薬指導を適切に行えるか問うている。問1は、実践的な服薬指導について、その理由も含め、正確に理解していれば正解を導くことができる。問2は問1の服薬指導をする理由を化学構造式に基づいて理解しているかを問うている。糖類の立体構造を問うのはやや難問かもしれないが、問題文中にヒントもあるため正解を導くことができるだろう。2つの設問の“つながり”は深く、「化学-実践複合問題」である。

問題（1）患者（45歳、女性）が糖尿病と診断され、ボグリボースを処方された。ボグリボースは α -グルコシダーゼ阻害剤である。以下の問いに答えよ。

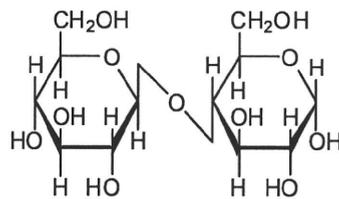
問1（実務） この患者への服薬指導として適切でないもの1つを選べ。

- a. 副作用でおなかが張ったような感じがすることがある。
- b. 一日三回、毎食直前に服用する。
- c. 多糖類の分解・吸収を遅延する薬剤である。
- d. ボグリボースを服用して低血糖になった場合は、ショ糖をなめると良い。

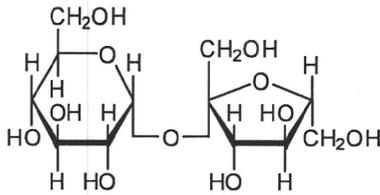
問2（実務） ボグリボースによって消化吸収が妨げられる糖はどれか、正しいもの2つを選べ。



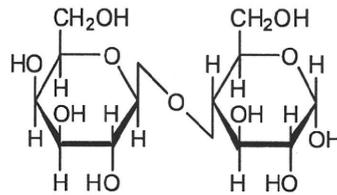
a マルトース



b セロビオース



c スクロース



d ラクトース

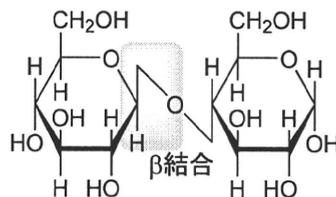
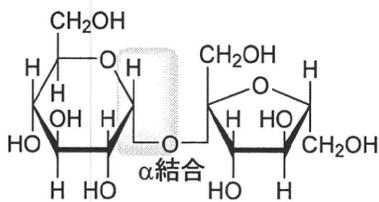
【正 解】 問1 : d

問2 : a, c

【解 説】

問1 ボグリボースは、食後高血糖を抑制する。したがって、毎食直前に服用する必要がある。ボグリボースは α -グルコシダーゼ阻害作用を示すため、砂糖（ショ糖）の分解が抑制される。腸内に糖質が留まることによるガスの発生などが便秘、下痢、おなかの張り、おならにつながる。また、ボグリボースを服用した患者は α -グルコシダーゼが阻害されているので、 α 結合しているショ糖の消化吸収が妨げられる。したがって、ボグリボースを服用して低血糖となった場合は、単糖であるブドウ糖を服用することが必要である。

問2 α -グルコシダーゼは α -D-グルコシド結合している糖に作用する酵素である。a~dの中で、 α -D-グルコシド結合（グルコースが α 結合）しているものはa（マルトース）とc（スクロース=ショ糖）である。糖の構造式はやや複雑であるが、 α 結合と β 結合を見分けることさえできれば正解に容易にたどりつく。bのセロビオースはグルコースが β 結合している。dのラクトースはガラクトースが β 結合している。



複合問題化学分野（3）

（1）分野：化学

出題範囲の細目：化学物質の性質と反応

出題範囲のユニット：官能基

（2）分野：実務

出題範囲の細目：実務実習事前教育

出題範囲のユニット：処方せんと調剤

【作成意図】

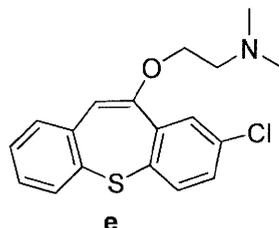
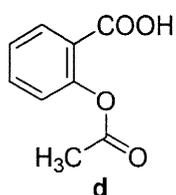
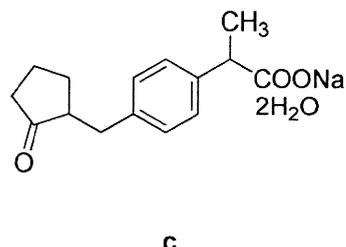
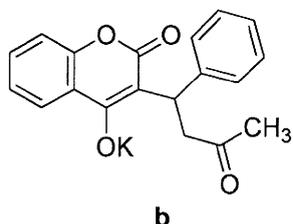
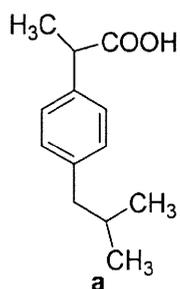
調剤薬局で患者への服薬指導を行う場面を想定し、授乳婦を題材に個々の患者の事情に配慮した服薬指導を適切に行えるか問うている。問1は、授乳婦に対する実践的な服薬指導について、薬物動態を医薬品の物性に基づいて適切に考察できるか問うている。問2は問1の薬物動態を化学構造式に基づいて適切に判断できるか問うている。薬物動態を化学構造式に基づいて考察できることは薬剤師にとって大変重要であり、2つの設問の“つながり”は深く、「化学-実践複合問題」である。

問題（1）授乳婦においては、薬物の「乳汁中濃度/母体血中濃度の比（A）」に注意する。以下の問いに答えよ。

問1（実務） 授乳婦における（A）についてふさわしいもの1つを選べ。

- a. 乳汁は血漿より酸性度が低いので、一般に弱塩基性の薬物では高い。
- b. 乳汁は血漿より酸性度が低いので、一般に弱酸性の薬物では高い。
- c. 乳汁は血漿より酸性度が低いので、一般に弱酸性の薬物では低い。
- d. 乳汁は血漿より酸性度が高いので、一般に弱塩基性の薬物では高い。
- e. 乳汁は血漿より酸性度が高いので、一般に弱酸性の薬物では高い。

問2（化学） 次の薬物のうち、「乳汁中濃度/母体血中濃度の比（A）」が最も高いと予想されるものはどれか。



【正 解】 問1 : d
問2 : e

【解 説】

問1 多くの薬物が母体血中から乳汁に単純拡散で移行する。このため、脂溶性で血漿タンパク結合性の低い薬物が乳汁へ移行しやすい。また、乳汁のpHは6.8-7.3なので血漿(pH7.4)より低い。そのため、弱塩基性の薬物は乳汁中でイオン化率が増加し、乳汁中に留まりやすい。したがって、脂溶性が高く、血漿タンパク結合率が低い弱塩基性薬物が乳汁へ移行しやすい。

問2 構造式から、脂溶性・塩基性を示す化合物は e (ゾテピン) であることがわかる。a (イブプロフェン) 及び d (アスピリン) はカルボン酸なので酸性である。b (ワルファリンカリウム) 及び c (ロキソプロフェンナトリウム) は塩を形成しているので水溶性が高い。このように医薬品の構造式を理解できればその物性を知ること容易である。

複合問題化学分野（4）

（1）分野：化学

出題範囲の細目：生体分子・医薬品を化学で理解する

出題範囲のユニット：医薬品のコアとパーツ

（2）分野：実務

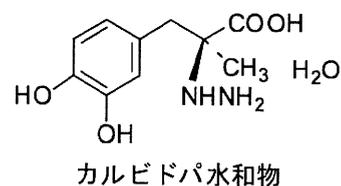
出題範囲の細目：病院実習

出題範囲のユニット：情報を正しく扱う

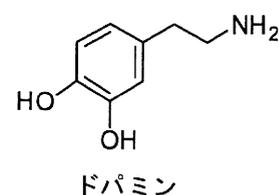
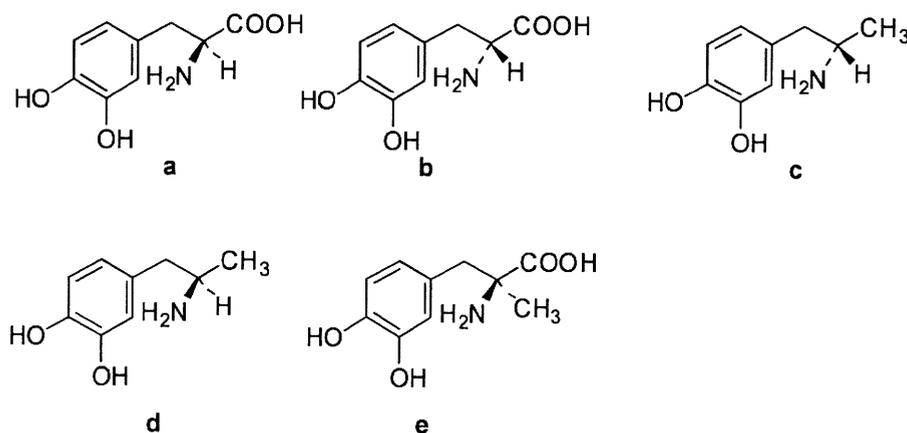
【作成意図】

病院で医師に医薬品情報を伝える場面を想定し、化学構造式に基づいた医薬品の作用を適切に説明できるか問うている。問1は、問題文中にある化学構造式や酵素名から考察すれば答えを導き出すことができる。プロドラッグを知識としておぼえるのではなく、構造式の意味するところを理解することが必要である。問2は、問1がヒントになっており、薬物の構造式や動態に関して十分理解したうえで医師への適切な説明ができるか問うている。2つの設問の“つながり”は深く、「化学-実践複合問題」である。

問題（1）医師からパーキンソン病の患者に投与しているレボドパとカルビドパ水和物の配合剤について問い合わせがあった。レボドパは血液脳関門を通過して脳内に移行する。また、カルビドパ水和物は芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害作用をもつ。以下の問いに答えよ。



問1（化学）レボドパは、芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素により変換され、ドパミンになる。レボドパの正しい構造を選べ。



問2 (実務) レボドパとカルビドパ水和物の配合剤について医師に説明する内容として最もふさわしいものを選び。

- a. カルビドパも体内でドパミンに変換されるので配合剤によって相乗的に作用が増強される。
- b. カルビドパによりレボドパが血液・脳関門を通過しやすくなるのでレボドパの量を節減できる。
- c. カルビドパは血液・脳関門を通過して脳内でレボドパのドパミンへの変換を増強するのでレボドパの量を節減できる。
- d. カルビドパは血液・脳関門を通過して脳内でレボドパのドパミンへの変換を抑制するのでレボドパの作用時間が長くなる。
- e. カルビドパは血液・脳関門を通過せず、末梢組織でのレボドパのドパミンへの変換を抑制するのでレボドパの量を節減できる。

【正 解】 問1 : a
問2 : e

【解 説】

問1 L-アミノ酸脱炭酸酵素が作用することから、L-アミノ酸の構造をもつ a を選ぶ。

問2 レボドパがL-アミノ酸の能動輸送を利用して脳内に取り込まれたのちにL-アミノ酸脱炭酸酵素によってドパミンに変換される、いわばプロドラッグであることを理解していれば正解にたどりつく。また、カルビドパの構造及び、酵素阻害剤という記述から、カルビドパはドパミンに変換されず、脳へも移行しないことがわかる。このようにカルビドパは脳へ移行しない酵素阻害剤であるため、末梢での芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素によるレボドパのドパミンへの変換を抑制することができる。配合剤の作用機序としてはやや複雑かもしれないが、問題文中のヒントから配合剤の意義を考察することにより正解を見出すことができる。

複合問題化学分野（5）

（1）分野：化学

出題範囲の細目：生体分子・医薬品を化学で理解する

出題範囲のユニット：生体分子のコアとパーツ

（2）分野：実務

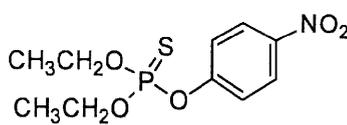
出題範囲の細目：病院実習

出題範囲のユニット：薬剤を造る・調べる

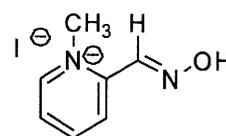
【作成意図】

病院のICUで薬剤を投与する場面を想定した。問1は、生体内での中毒症状の機構について正確に理解し、解毒剤の使用法などについて医師に十分な情報提供ができるか問うている。問2は、問1及び問題文中の化学構造式がヒントになっており、医薬品の化学構造に基づき作用機序を理解することは容易である。2つの設問の“つながり”は深く、「化学-実践複合問題」である。

問題（1）農薬Aの中毒症状を示す患者にプラリドキシムヨウ化メチルが投与され、医師からこれら二つの化合物について問い合わせがあった。以下の問いに答えよ。農薬Aは体内に吸収された後、P450によって代謝され、リン酸エステルとして標的分子に作用する。



農薬A



プラリドキシムヨウ化メチル

問1（実務） 医師への説明として正しいもの1つを選べ。

- 農薬Aの代謝物はコリンエステラーゼを可逆的に活性化する。
- 農薬Aの代謝物はコリンエステラーゼを非可逆的に不活性化する
- 農薬Aの代謝物は脳内に移行しないため、患者には最初に運動失調が認められる。
- プラリドキシムヨウ化メチルの薬効発現を早くするためにアトロピンと混注する。

問2（化学） プラリドキシムヨウ化メチルの解毒作用について正しいもの1つを選べ。

- 強酸性によって農薬Aの代謝物を加水分解し、酵素から解離させる。
- オキシムのヒドロキシ基が農薬Aの代謝物に作用して酵素から解離させる。
- 酵素をメチル化して農薬Aの代謝物を酵素から解離させる。
- ヨウ化物イオンが酵素に作用して農薬Aの代謝物を酵素から解離させる。

【正 解】 問1 : b

問2 : b

【解 説】

問1 農薬 A は有機リン系殺虫剤のパラチオンである。パラチオンはチオリン酸エステル構造をもっているが、体内では P450 により脱硫され、リン酸エステル構造へと代謝される。この代謝物は標的分子であるコリンエステラーゼの活性中心にあるセリン残基のヒドロキシ基と反応し、リン酸エステルを形成してこれを非可逆的に不活性化する。有機リン剤は脳に到達して初めは中枢神経興奮作用を示す。アトロピンをプラリドキシムヨウ化メチルと混注してはいけない。



問2 コリンエステラーゼのセリン残基由来のヒドロキシ基とパラチオン代謝物がリン酸エステルを形成していることから、パラチオン代謝物を酵素から解離させるには、代わりになるヒドロキシ基をリン酸エステルに作用させればよいことがわかる。これにはプラリドキシムのオキシムのヒドロキシ基がふさわしい。有機リン系殺虫剤による中毒の機構を上記のような化学反応式として正確に理解していれば、解毒作用についても容易に考察できる。この問題では、問1及びプラリドキシムヨウ化メチルの化学構造式がヒントとなり、正解を導くことができる。

複合問題生物学分野（1）

（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：リスクマネジメント

（2）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：生理活性分子とシグナル分子

【作成意図】

ゲフィチニブ（イレッサ）は、有名な分子標的治療薬の一つであり、副作用として肺障害が良く知られているので、問1は平易な問題である。問2は、ゲフィチニブの標的分子である上皮成長因子受容体（EGFR）の基本的性質を問う問題である。ゲフィチニブの作用メカニズムを知っていることを前提として、受容体の分類についての知識を問う複合問題を意図した。

問題1

57歳、体重64kgの男性。咳と血痰が主訴で内科を受診したところ、胸部のX線検査で異常陰影が認められた。精査により肝臓への転移を伴う非小細胞癌と診断され、ゲフィチニブによる化学療法が施行されることになった。

問1（実務）ゲフィチニブの医療用医薬品添付文書には、「警告」として記載されている副作用がある。本症例でゲフィチニブを用いて治療を開始した後、この副作用の初期症状として留意すべきものは次のうちどれか。

- a. 多発する紅班
- b. 口唇びらん
- c. 息切れ
- d. 赤褐色尿
- e. 歩行時のふらつき

問2（生物）この薬剤が標的とする受容体は、次のうちにどれに分類されるか。

- a. イオンチャネル型受容体
- b. Gタンパク質共役型受容体
- c. 核内受容体
- d. チロシンキナーゼ型受容体
- e. セリン/トレオニンキナーゼ型受容体