

2024年5月19日実施

クリエイトエス・デー

複合問題対策講座



PharmAssist Lab

代表 黒木 央

kuroki@pharm-assist-lab.jp

100回 問 202-203

43歳男性、体重53kg。呼吸器内科に入院中、肺炎を繰り返すようになり、気管支アスペルギルス症と診断され、入院となった。入院時の持参薬は以下のとおりであり、入院中も継続して服用した。

(持参薬)

メシル酸ガレノキサシン水和物錠 200 mg	1回2錠 (1日2錠)
	1日1回 朝食後
アンブロキシロール塩酸塩錠 15 mg	1回1錠 (1日3錠)
	1日3回 朝昼夕食後
コデインリン酸塩散 1%	1回2g (1日6g)
	1日3回 朝昼夕食後

注射用ポリコナゾールを初日に600mg、2日目以降は400mgを1日2回に分けて点滴静注し、投与開始4日目と8日目に血中濃度を測定した。その後、点滴静注からポリコナゾール錠200mgを1回1錠(1日2錠)1日2回の内用剤に切り換えることになった。

問 202 (実務)

病棟の薬剤師が行うこととして、適切でないのはどれか。1つ選べ。

- 1 ポリコナゾール錠は、現在服用中の他の薬剤と一緒に食後に服用するよう患者に指導した。
- 2 ポリコナゾールを、内用剤に切り換えた後、必要に応じて血中濃度を測定するよう医師に提案した。
- 3 肝機能検査値の変化に注意するようカルテに記載した。
- 4 咳がおさまったので、持参薬のうちコデインリン酸塩散の中止を医師に提案した。
- 5 ポリコナゾール錠を服用し忘れたときは、次回にまとめて2錠を服用しないよう患者に指導した。

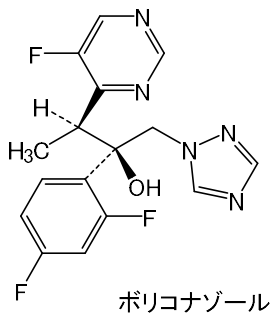
解答：1

- 1 ×：ポリコナゾール錠は、消化管からの吸収に優れバイオアベイラビリティも高いが、高脂肪食摂取後の投与では、吸収速度の遅延がみられるため、食間投与である。
- 2 ○：ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に有意な関連性が認められている。そのため、投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。
- 3 ○：肝障害はアゾール系抗真菌薬投与中に懸念される副作用のひとつである。重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査（月に1～2回）を行うこととされている。
- 4 ○：コデインリン酸塩は、連用により薬物依存を生じることがあるので、観察を十分に行い慎重に投与する。本患者の咳がおさまったのであれば、中止することが望ましい。
- 5 ○：副作用の危険性が高まるため、まとめて2回分を服用してはならない。服用を忘れた場合は、気が付いたときにすぐに服用するが、次の服用時間が近い場合は次の服用時間から1回分を服用する。

《MEMO》

問 203 (物理・化学・生物)

血漿中ポリコナゾール濃度の定量に際し、下記の除タンパク操作を行った。□に入る最も適切な試薬はどれか。1つ選べ。



「血漿試料に内標準物質、□、および酢酸エチルを加えて振とう・混和し、遠心分離を行って上層の有機層を回収する。溶媒を留去し、液体クロマトグラフィー用移動相に溶解して液体クロマトグラフィー／質量分析法 (LC/MS) で分析する」

- 1 希塩酸
- 2 エタノール
- 3 エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 水溶液
- 4 過酸化水素水
- 5 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

《MEMO》

◆溶媒抽出法

水・有機溶媒からなる溶媒抽出法では、水と有機溶媒を一定の割合で混合した中に試料溶液を加え、有機溶媒相と水相それぞれに分配させ、目的物質を濃縮する。有機溶媒相に目的物質を抽出することが多い。

抽出溶媒としては、水と混和しないヘキサン、ベンゼン、酢酸エチル、クロロホルム、ブタノールなどが用いられる。(メタノールやエタノール、アセトニトリル、アセトンなどは水と混和するため、使用できない。)

抽出効率をあげる方法	<ul style="list-style-type: none">・抽出の操作を複数回繰り返す。・解離基をもつ物質の場合は、極性を下げる (=分子形)。 ※酸性化合物ではpHを低く、塩基性化合物ではpHを高くする。・塩化ナトリウムなどの無機塩類を飽和濃度まで加える。(塩析)
------------	--

◆除タンパク法

生体試料中の目的物質を分析する際、生体由来のタンパク質のために正確に分析できない場合が多い。このため、タンパク質を除去するために除タンパク法が用いられる。

【タンパク質変性沈殿法】

酸変性法	酸を加えることでイオン結合を開裂し、タンパク質を変性させて沈殿除去する。トリクロロ酢酸や過塩素酸などの、比較的高い酸が用いられる。
有機溶媒変性法	有機溶媒を加えることで疎水結合や π - π 相互作用を開裂し、タンパク質を変性させて沈殿除去する。水に可溶性メタノールやエタノール、アセトニトリルなどが用いられる。

【分子の大きさに基づく除タンパク法】

限外ろ過法やサイズ排除クロマトグラフィーによりタンパク質を除去する。

106回 問 202-203

地域医療支援病院として、住民に医療情報を提供するために健康フェアを開催することになった。勤務する薬剤師は、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 検査に不安を持つ患者が多いと感じていたため、MRI 検査の原理と検査時の注意事項についてのリーフレットを作成することにした。

問 202 (物理・化学・生物)

リーフレット中の MRI 検査に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 高い磁場中で測定が行われるので、ペースメーカーを植え込んでいる人は検査前に申し出て下さい。
- 2 紫外線よりも波長が短い電磁波が身体に照射されますので、被ばくに注意する必要があります。
- 3 検査に影響するものとして、金属を含んでいる化粧品や刺青があります。
- 4 脳のような骨に覆われている組織の観察は困難です。
- 5 ドップラー効果の原理を利用して心臓の動きを観察することもできます。

《MEMO》

問 202 (実務)

貼付剤を貼ったまま MRI 検査を受けても大丈夫かどうかという質問が多いため、リーフレット中に注意すべき製品を記載することにした。以下の経皮吸収型製剤のうち、貼付したまま MRI 検査を行うと貼付部位に火傷を起こす可能性が最も高いのはどれか。1つ選べ。

	製品名	薬物名	主な添加剤
1	ホクナリン®テープ	ツロブテロール	ポリイソブチレン、ポリブテン
2	リバスタッチ®パッチ	リバスチグミン	流動パラフィン、ポリエチレンテレフタレートフィルム
3	デュロテップ®パッチ	フェンタニル	ポリエステル／エチレン酢酸ビニル、ポリエチレンテレフタレートセパレータ
4	ニュープロ®パッチ	ロチゴチン	ポリエチレンテレフタレートフィルム、ポリエチレンテレフタレート／アルミニウムフィルム
5	フランドル®テープ	硝酸イソソルビド	アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、ミチスチン酸イソプロピル

《MEMO》

104 回 問 212-213

60 歳男性。喘息のため吸入ステロイド薬と共にテオフィリンを服用している。今回、右腰のまわりに痛みを伴う水疱が出現したので皮膚科を受診したところ、帯状疱疹と診断され、以下の処方箋を持って薬局を訪れた。

(処方 1)

アシクロビル錠 400mg 1 回 2 錠 (1 日 10 錠)
1 日 5 回 朝食後・昼食後・おやつどき・夕食後・就寝前 7 日分

面談により、この患者には口唇ヘルペスでバラシクロビル錠の服用の経験があることが分かった。また、営業職であるため忙しく、1 日 5 回の服用を守ることは困難であると訴えた。そこで、皮膚科の医師に疑義照会したところ、以下の処方に変更となった。

(処方 2)

バラシクロビル錠 500mg 1 回 2 錠 (1 日 6 錠)
1 日 3 回 朝昼夕食後 7 日分

なお、この患者のクレアチンクリアランスは 50 mL/min であった。

問 212 (実務)

この患者に処方されたバラシクロビル錠に関する記述のうち、適切なのはどれか。 2つ 選べ。

- 1 口唇ヘルペスと帯状疱疹に対する用法・用量・投与日数は異なる。
- 2 テオフィリンと併用しても、テオフィリンの中毒症状が現れることはない。
- 3 アシクロビルに比べて副作用が現れにくい。
- 4 腎機能が低下した時には、投与間隔の延長あるいは減量を伴った投与間隔の延長の措置を行う。
- 5 7 日間服用することで痛みは消失するが水疱は消失することはない。

解答：1・4

- 1 ○：口唇ヘルペス（単純疱疹）に対してはバラシクロビルとして1回500mgを1日2回、帯状疱疹に対してはバラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。
- 2 ×：本剤の活性代謝物のアシクロビルとの併用により、テオフィリンの中毒症状があらわれることがある。機序は不明であるが、アシクロビルがテオフィリンの代謝を阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇することが考えられる。
- 3 ×：バラシクロビルはアシクロビルの吸収性を改善したプロドラッグであり、副作用発現頻度に差はないと考えられる。
- 4 ○：バラシクロビルは帯状疱疹に対しては通常、バラシクロビルとして1回1000mgを1日3回経口投与する。ただし、腎障害のある患者、高齢者では精神神経系の副作用があらわれやすいので、投与間隔を延長するなど注意が必要である。帯状疱疹に対する投与量、投与間隔の目安は以下の通りである。

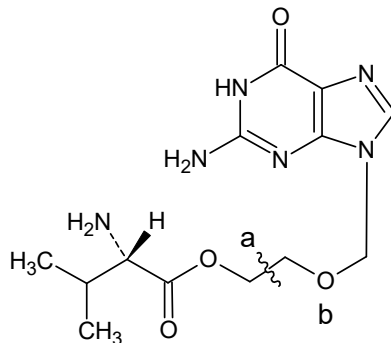
クレアチニンクリアランス (mL/min)	投与量、投与間隔
≧50	1000mgを8時間毎
30～49	1000mgを12時間毎
10～29	1000mgを24時間毎
<10	500mgを24時間毎

- 5 ×：皮疹は7～10日以内に消失することが多いが、急性神経痛は通常少なくとも2週間、多くの場合数週間かかって徐々に消失する。

《MEMO》

問 213 (物理・化学・生物)

バラシクロビルに関する記述のうち正しいのはどれか。2つ選べ。

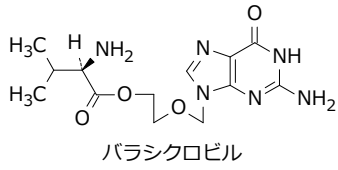


バラシクロビル

- 1 アシクロビルの脂溶性を増大させることを意図して創出されたプロドラッグである。
- 2 アシクロビルとL-バリンがエステル結合を介して連結した構造をもつ。
- 3 生体内に存在する酵素の作用により、破線部 a において結合が切断される。
- 4 生体内で b に示す酸素原子がリン酸化されることによって薬理活性を示す。
- 5 小腸のペプチドホルモントランスポーターを介して吸収される。

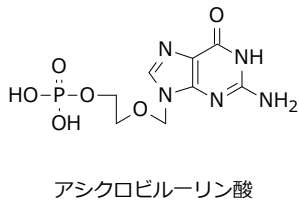
《MEMO》

《参考：バラシクロビル（アシクロビル）の活性化》

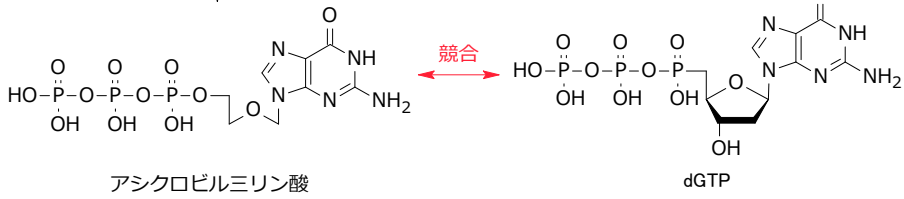


ヘルペスウイルス感染細胞

← ウイルス由来チミジンキナーゼ



← 細胞内チミジンキナーゼ



102回 問 210-211

1歳男児。耳鼻科を受診し中耳炎と診断され、以下の薬剤が処方された。母親が処方箋を持参し、薬局を訪れた。

(処方)

セフジトレン ピボキシル細粒 10% 1回 0.5 g (1日 1.5 g)
1日 3回 朝昼夕食後 5日分

問 210 (実務)

この薬剤についての母親への説明として適切なのはどれか。 2つ 選べ。

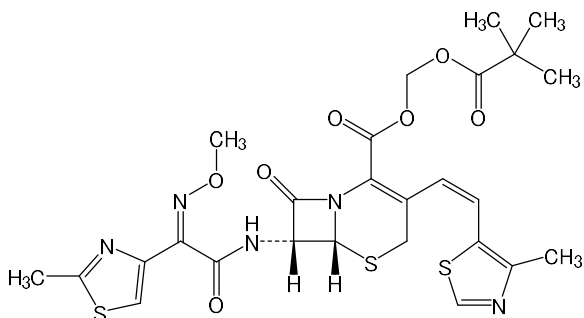
- 1 症状の有無にかかわらず、5日間は飲み続けてください。
- 2 まれに痙攣したり、意識を失うようなことがありますので、その際は直ちに受診してください。
- 3 下痢が起こることがありますが、よくある副作用なので心配ありません。
- 4 尿が赤くなるがありますが、心配ありません。
- 5 甘味がついてあり、苦味を感じることはありません。

解答：1・2

- 1 ○：抗菌薬は、耐性菌出現の恐れがあるため、症状の有無にかかわらず原則として飲み切るように指導する。
- 2 ○：低カルニチン血症に伴う低血糖が、小児（特に乳幼児）に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例であらわれることがあるので、痙攣、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う必要がある。
- 3 ×：本剤により下痢が起こる事があるが、小児は脱水が起こしやすいため、下痢がみられた場合は、水分補給をし、悪化時は受診勧奨するなど対応策を伝える。
- 4 ×：本剤により尿が赤くなるとの報告はない。セフェム系抗菌薬のうち、セフジニルでは尿が赤くなることもある。
- 5 ×：セフジトレン ピボキシル細粒 10%（商品名：メイアクト MS 小児用細粒 10%）は、バナナ風味で甘味及びわずかな苦味があるが、原薬は苦みが強いため、苦みを感じる場合がある。

問 211 (物理・化学・生物)

セフジトレン ピボキシルに関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。



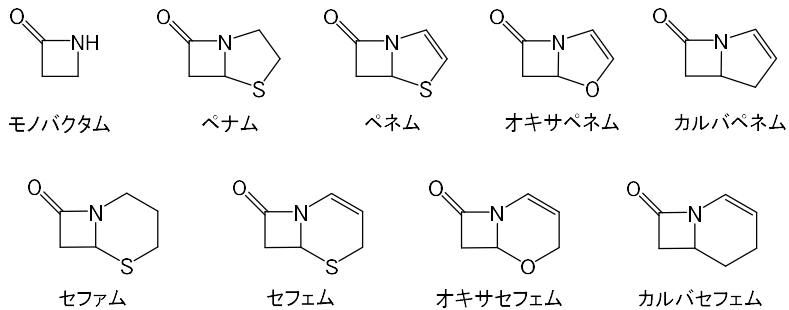
セフジトレン ピボキシル

- 1 ベネム骨格を有している。
- 2 β -ラクタム環のカルボニル基の炭素の求電子性は、一般的な鎖状アミドのカルボニル基の炭素に比べて低くなっている。
- 3 細菌中のペプチドグリカン合成酵素との間で、 β -ラクタム環の開環を伴って共有結合を形成することにより、細胞壁の生合成を阻害する。
- 4 セフジトレンのカルボキシ基を構造修飾することにより、経口吸収性が改善されたプロドラッグである。
- 5 生体内での加水分解反応によって、セフジトレン、酢酸及びピバル酸 (2,2-dimethylpropanoic acid) を生じる。

《MEMO》

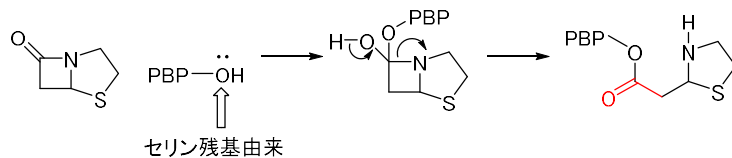
◆βラクタム系

【基本骨格】



【作用機序】

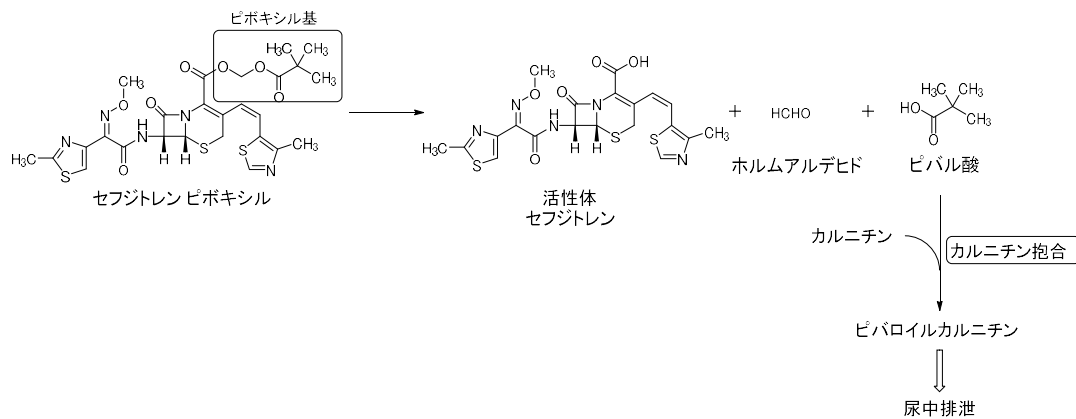
細菌細胞壁合成酵素であるトランスペプチダーゼ（ペニシリン結合タンパク質：PBP）のセリン残基を、β-ラクタム環の開環を伴ってアシル化（共有結合）し、細胞壁（ペプチドグリカン）合成を阻害することにより殺菌的に作用する。



《MEMO》

【ピボキシル基】

セフトレン ピボキシルは、吸収時、消化管壁のエステラーゼにより加水分解を受けて活性体となる。また、ピボキシル基は、ホルムアルデヒドとピバル酸に分解される。



ピバル酸はカルニチン抱合をうけピバロイルカルニチンとなる。これが尿中へ排泄される結果、血清カルニチン値が低下する。小児（特に乳幼児）においては、低カルニチン血症に伴う**低血糖**があらわれることがあるので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際しては、血清カルニチン値の低下に注意する必要がある。

《MEMO》

108回 問 212-213

1歳男児。体重10kg。中等度の急性副鼻腔炎と診断され、アモキシシリン水和物散が処方されたが効果不十分と判断され、薬剤感受性を考慮し以下の処方へ変更になった。

(処方)

セフカペンピボキシル塩酸塩細粒 10% 1日 0.3g (1日 0.9g)
1日 3回 朝昼夕食後 5日分

問 212 (実務)

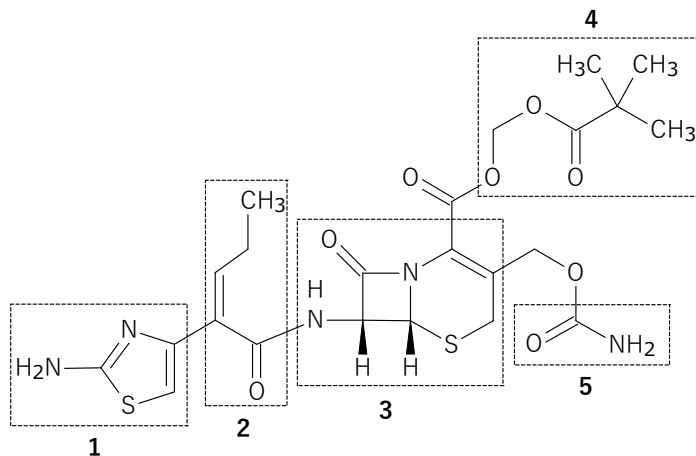
本症例において、薬剤師が留意すべき重大な副作用はどれか。1つ選べ。

- 1 甲状腺組織の直接的傷害による甲状腺機能低下症
- 2 糖新生抑制による乳酸アシドーシス
- 3 ヒスタミン遊離によるレッドネック症候群
- 4 ビタミンA欠乏症による視覚障害
- 5 血清カルニチン低下による低血糖

問 213 (物理・化学・生物)

以下は、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物の化学構造である。前問の副作用の原因となる構造を含む部分はどれか。1つ選べ。

なお、前問の副作用は本品がプロドラッグであることに由来する。



105回 問 206-207

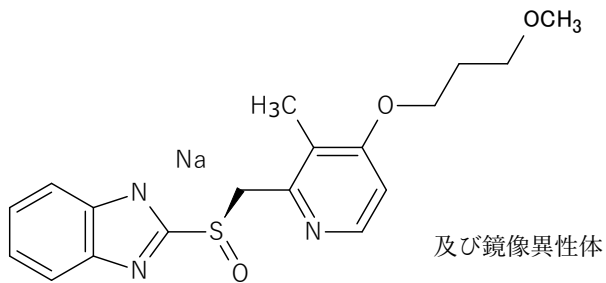
98歳女性。体重 30kg。逆流性食道炎のため、薬物**ア**が処方された。

(処方)

薬物**ア**錠 10mg 1回 0.7錠 (1日 0.7錠)
1日 1回 朝食後 14日分

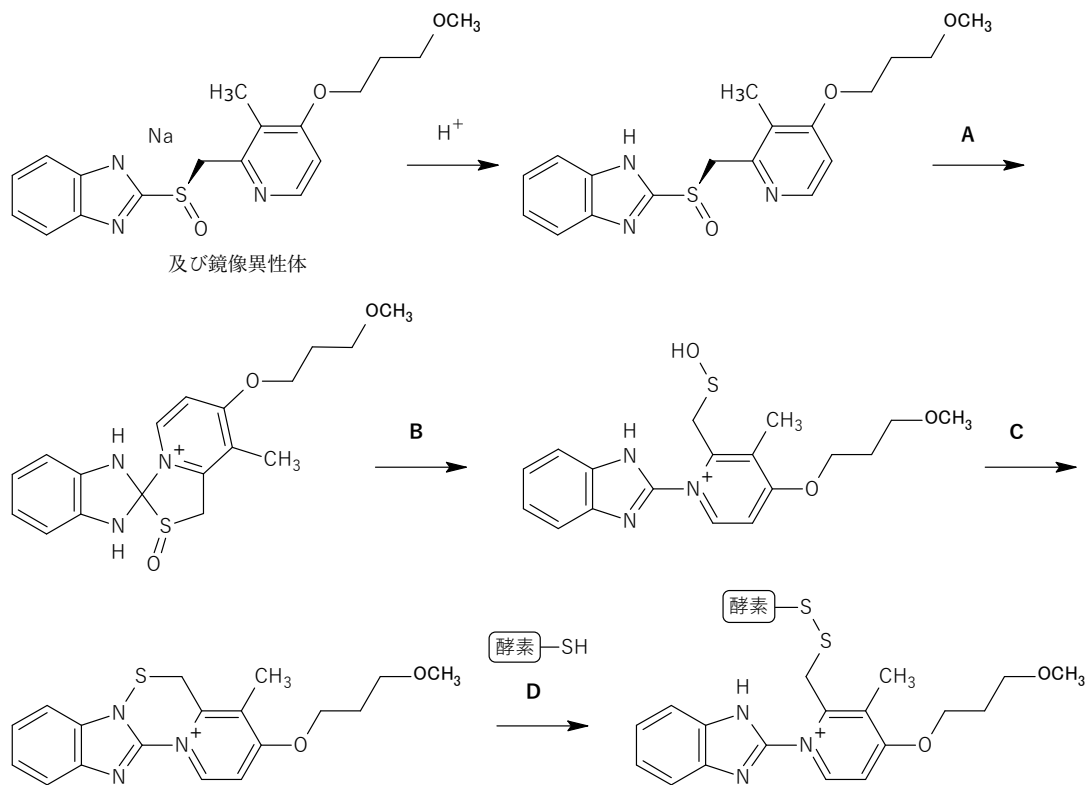
薬剤師が処方監査を行ったところ、粉碎して服用すると問題があることが判明したため、処方の変更を医師に提案することとなった。

薬物**ア**の構造式



問 206 (物理・化学・生物)

薬物 **A** が生体内において受ける変化 (**A**~**D**) に関する記述のうち、粉碎した後に服用すると問題が起こる理由と深く関連しているのはどれか。1 つ選べ。



- 1 **A** の反応が胃内の環境において加速される。
- 2 **B** の過程で不斉中心が消失する。
- 3 **C** の過程で硫黄中心上における求核置換反応が進行する。
- 4 **D** の過程で薬物が酵素のシステイン残基と反応する。
- 5 **A**~**D** の反応が胃壁細胞のプロトンポンプ付近で起こる。

