



VII.DDS(薬物送達システム)



【問題解説①】

問1 薬物送達システム(DDS)の概念に基づいて製剤を開発する際の利点として、誤っているのはどれか。1つ選べ。(107回問54)

- | | |
|---------------|----------|
| 1 病巣部位への薬物の集積 | 2 薬効の持続化 |
| 3 血液脳関門の透過性改善 | 4 腎排泄の増大 |
| 5 副作用の軽減 | |

問2 経口徐放性製剤の利点として適切なのはどれか。1つ選べ。(103回問55)

- 1 作用発現開始時間の短縮
- 2 肝初回通過効果の減少
- 3 最高血中濃度の増大
- 4 副作用発現頻度の低下
- 5 最小有効濃度の低下

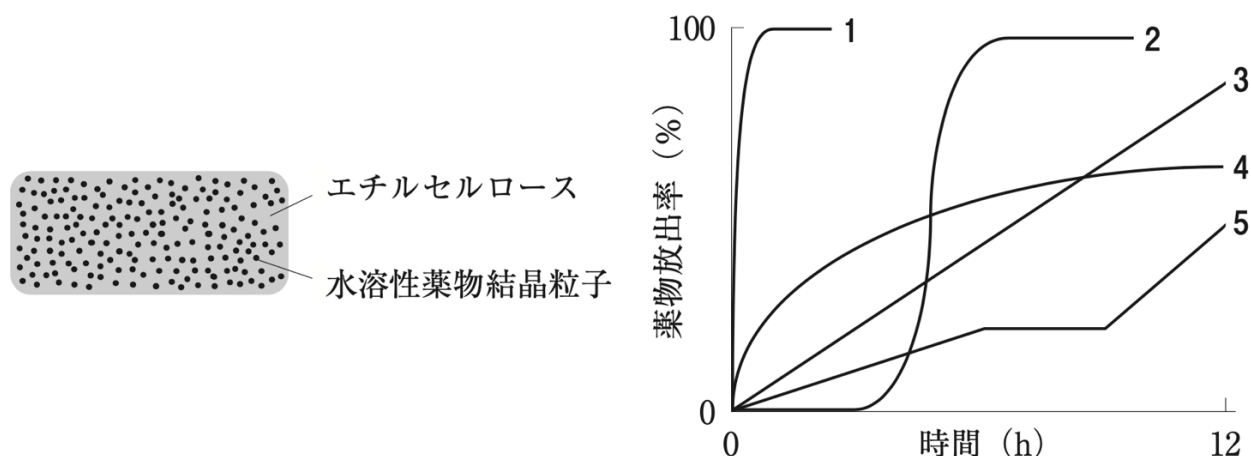
問3 マトリックス型放出制御製剤からの薬物放出が Higuchi 式に従うとき、時間 t までの単位面積当たりの累積薬物放出量について、正しい記述はどれか。1つ選べ。(101回問55)

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 1 t に比例する。 | 2 t の平方根に比例する。 |
| 3 t の立方根に比例する。 | 4 t に反比例する。 |
| 5 t の平方根に反比例する。 | 6 t の立方根に反比例する。 |

問4 受動的ターゲティングを目的とする製剤はどれか。1つ選べ。(108回問54)

- 1 乳酸グリコール酸共重合体微粒子製剤
- 2 浸透圧ポンプ型製剤
- 3 ポリエチレングリコール修飾リポソーム製剤
- 4 抗体薬物複合体製剤
- 5 リザーバー型経皮吸収型製剤

問5 図の構造をもつ経口固形製剤が示すと考えられる、水中での水溶性薬物の放出パターンはどれか。
1つ選べ。(106回問49)



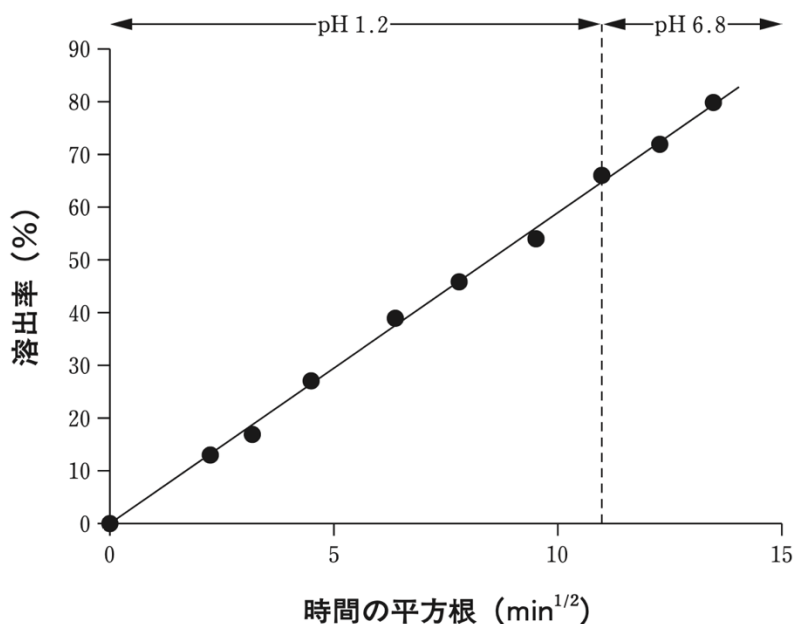
問6 放出制御型薬物送達システムに関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 マトリックス型製剤は、膜制御型製剤に比べて一定の薬物放出速度を示す。
- 2 時限放出型製剤は、特定の消化管部位での薬物放出を目的として利用される。
- 3 マトリックスからの薬物放出が Higuchi 式に従う場合、累積薬物放出量は、時間の2乗に対して比例する。
- 4 水に不溶性の高分子で皮膜を施した製剤では、リザーバー内の薬物濃度が飽和状態にある期間は、薬物が一定速度で放出される。

問7 生体に投与後、長時間0次放出を示す製剤はどれか。1つ選べ。(100回問55)

- 1 腸溶性高分子コーティング顆粒
- 2 胃溶性高分子コーティング顆粒
- 3 腸溶性高分子固体分散体顆粒
- 4 ワックスマトリックス型錠剤
- 5 浸透圧ポンプ型錠剤

- 問8 グラフは、ある放出制御型製剤についての溶出試験を下に示す条件で実施した結果である。このグラフから推察される製剤的な特徴に関する記述のうち、適切なのはどれか。1つ選べ。
ただし、薬物の溶解度はpHによって変化しないものとする。(98回問179)



溶出試験の条件

試験サンプル：放出制御型製剤 1錠

試験装置：溶出試験法 第2法（パドル法）

試験温度：37℃

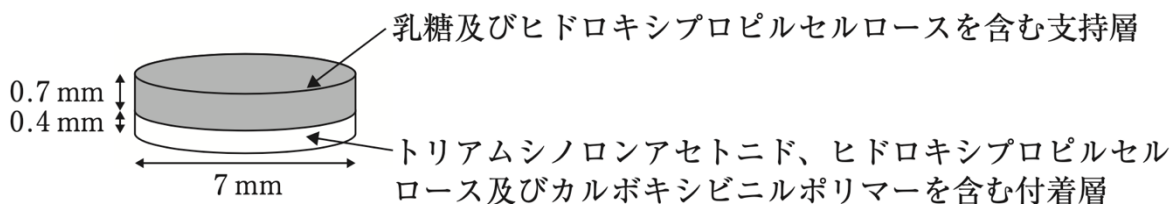
試験液： 0分～120分 - 溶出試験第1液（pH1.2）

120分～180分 - 溶出試験第2液（pH6.8）

- 1 腸溶性製剤からの薬物溶出で、pHに依存して溶出量が増えている。
- 2 不溶性マトリックス型製剤からの薬物溶出で、マトリックス中の拡散が薬物溶出の律速となっている。
- 3 浸食（エロージョン）型製剤からの薬物溶出で、水溶性マトリックスの溶解もしくは浸潤に伴って薬物が溶出する。
- 4 リザーバー型製剤からの薬物溶出で、水溶性成分からなる錠剤を被覆している不溶性高分子膜を介して薬物が溶出する。
- 5 浸透圧ポンプ型製剤からの薬物溶出で、錠剤内への水の侵入に伴って薬物が溶出する。

問9 図に示す構造を有し、医療用医薬品として用いられる製剤の適用部位はどれか。1つ選べ。

(105回問54)



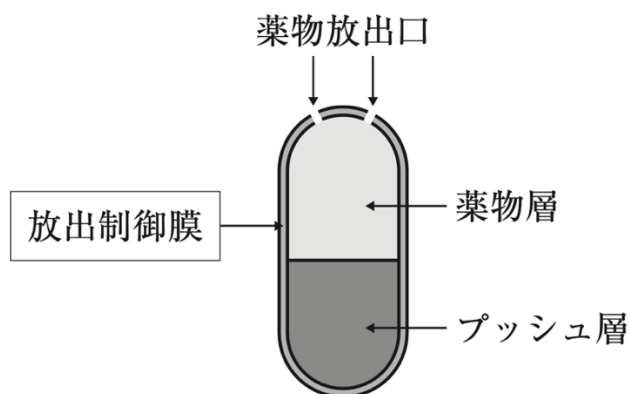
- 1 口腔 2 子宮 3 直腸 4 皮膚 5 眼

問10 DDSに関する記述のうち、正しいのはどれか。1つ選べ。

- 1 マトリックス型放出制御製剤では、薬物が高分子やワックスなどの基剤中に分散されており、基剤中の薬物分子の拡散や基剤の侵食（エロージョン）、溶解によって薬物が放出制御される。
- 2 ロンタブは、半透膜で被覆された錠剤であり、浸透圧を利用して徐放性を示す。
- 3 スパンタブは、フィルムコーティングした徐放性部を核とし、その外側を速放性部で囲み糖衣錠としたものである。
- 4 スパスタブは、徐放層と速溶層の2層からなる錠剤である。

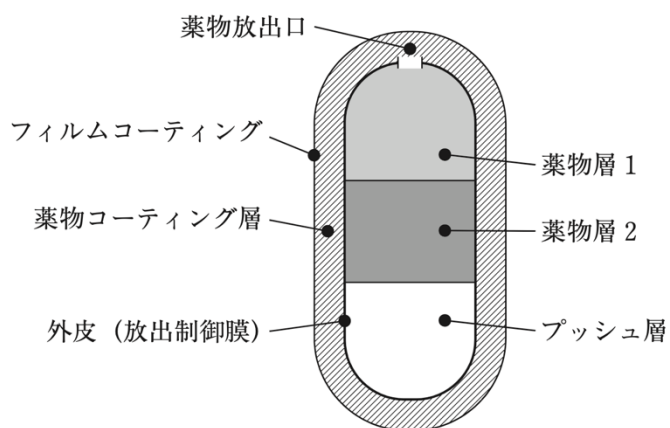
問11 下の模式図で表される経口徐放性製剤の放出制御膜として、適切なのはどれか。1つ選べ。

(109回問55)



- 1 糖衣 2 半透膜 3 腸溶性皮膜
- 4 生分解性皮膜 5 イオン交換樹脂膜

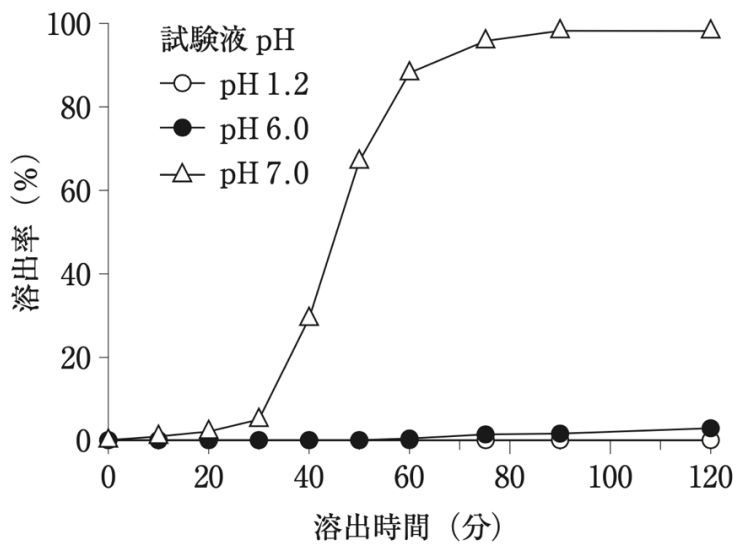
問12 下図は、浸透圧を利用した放出制御システム（OROS®*）が応用されたメチルフェニデート塩酸塩徐放錠の断面図である。以下の記述のうち、誤っているのはどれか。1つ選べ。（102回問179）



* : Osmotic controlled release oral delivery system

- 1 溶出の初期では、外皮（放出制御膜）を覆っている薬物コーティング層から薬物放出がおこる。
- 2 体内の水分が外皮を通じて内側に浸透する。
- 3 プッシュ層の膨張に伴って、薬物放出口から薬物層1、2中の薬物が放出される。
- 4 外皮の膜全体から、内部の薬物が徐々に放出される。
- 5 外皮は内部の不溶性成分と一緒に糞便中に排泄される。

問13 コーティングを施した固形剤の溶出性を調べたところ、下図の結果が得られた。この薬物溶出を示す製剤として最も適切なのはどれか。1つ選べ。ただし、薬物の溶解度は試験液のpHに依存せず、薬物と添加物の相互作用はないものとする。(104回問175)



- 1
 - 薬物を含む即放性顆粒
 - 薬物を含み、ヒプロメロースフタル酸エステルをコーティングした顆粒
- 2
 - 薬物を含む即放性顆粒
 - 薬物を含み、ヒプロメロースフタル酸エステルをコーティングした顆粒
 - ゼラチンカプセル
- 3
 - 薬物を含む素錠
 - メタクリル酸コポリマー S のコーティング膜
- 4
 - 薬物を含む素錠
 - ヒプロメロースのコーティング膜
- 5
 - 薬物を含む内核
 - メタクリル酸コポリマー S のコーティング膜
 - 薬物を含む即放性外層

問14 図1に示すニフェジピン徐放錠を8分割又は分割せずに、1錠分をヒトに経口投与したときの血漿中ニフェジピン濃度の推移を図2に示す。この錠剤に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。(109回問184)

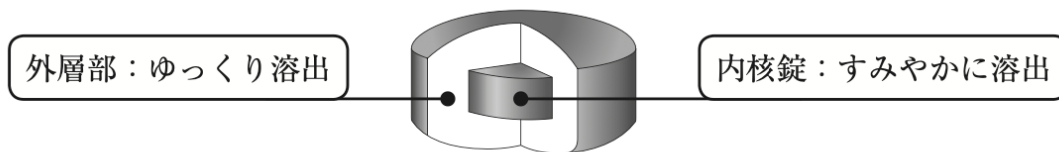


図1 ニフェジピン徐放錠の構造と溶出特性

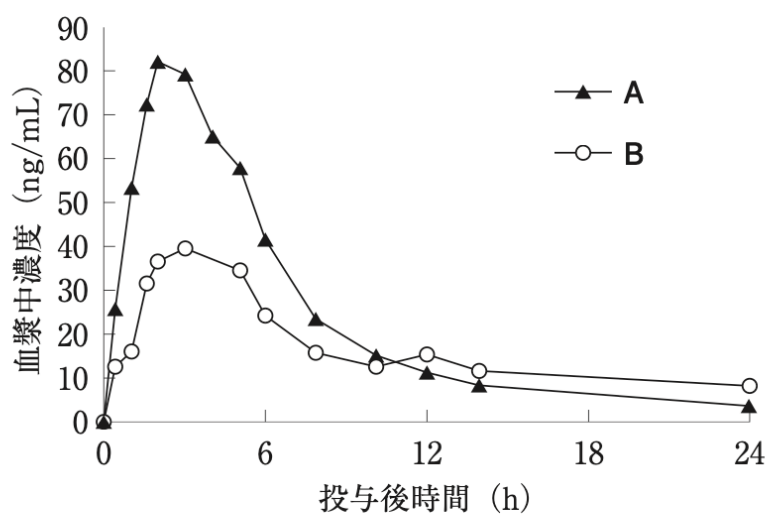
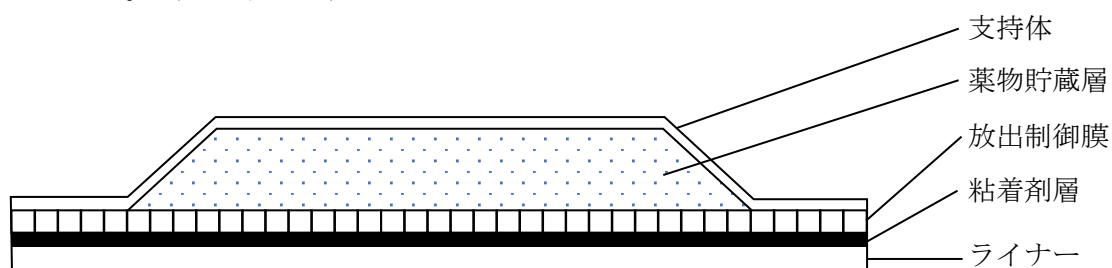


図2 血漿中ニフェジピン濃度推移

- 1 スパンタブ型の錠剤である。
- 2 8分割した錠剤の血中濃度推移はAである。
- 3 外層部は徐放性マトリックスである。
- 4 内核錠は徐放性コーティングされている。
- 5 錠剤全体が腸溶性コーティングされている。

問15 図はある経皮吸収型製剤の模式図（断面図）である。本剤に関する記述のうち、正しいのはどれか。1つ選べ。（95回問165）

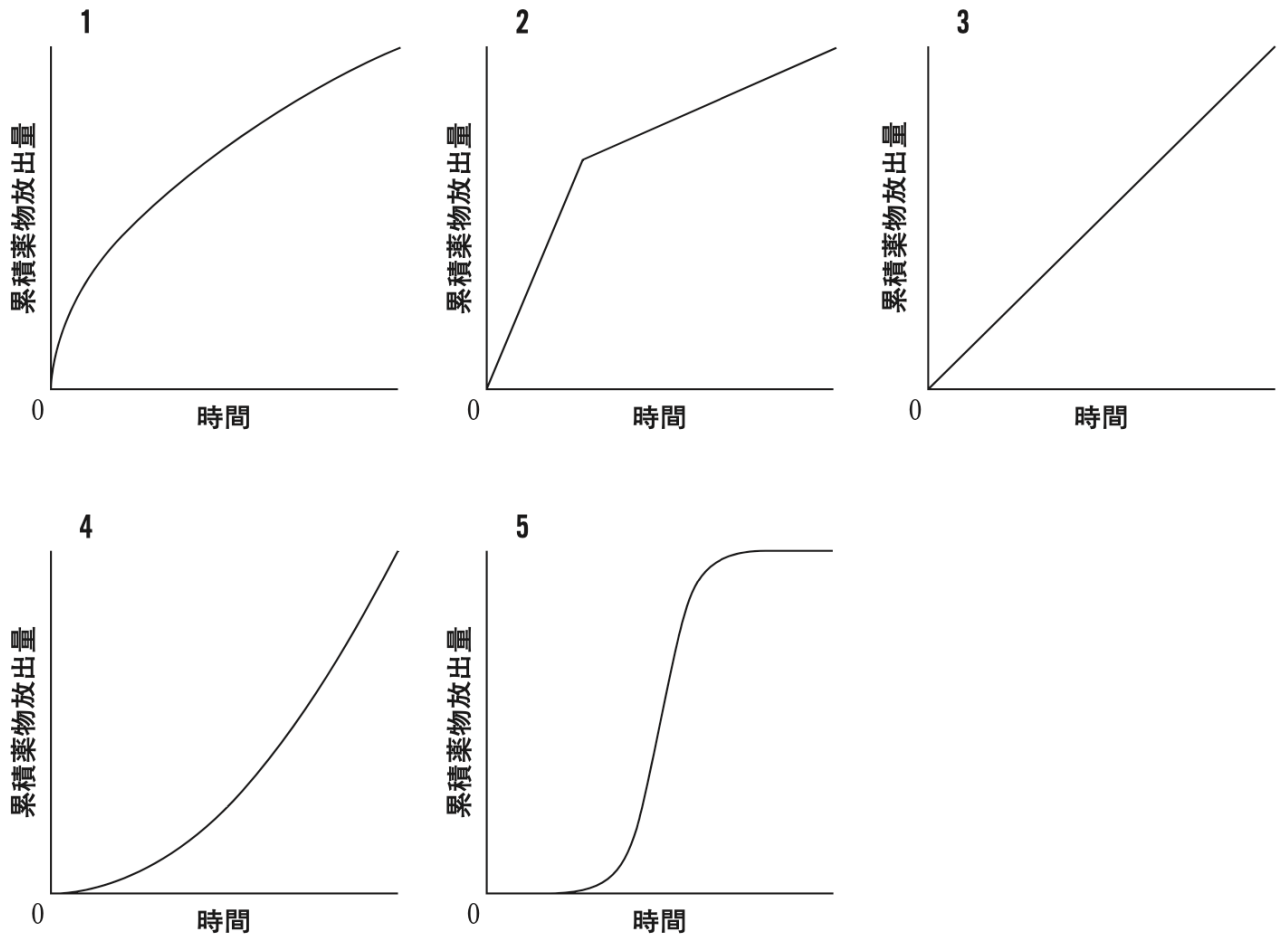
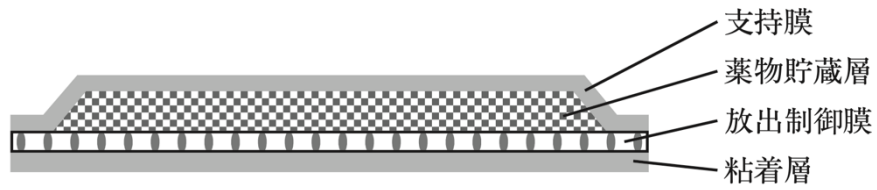


- 1 薬物貯蔵層内の薬物が飽和濃度に保たれているとき、定常状態での薬物の放出制御膜透過速度は Fick の法則に従う。
- 2 水溶性薬物の皮膚透過性改善が期待できる。
- 3 放出制御膜には乳酸-グリコール共重合体が用いられる。
- 4 ニトログリセリンを主薬とした本剤を狭心症発作時に貼付することで、速やかな症状寛解が期待できる。

問16 放出制御型製剤に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。（104回問177）

- 1 硫酸鉄を含むグラデュメット型製剤は、イオン交換樹脂に鉄を吸着させて、消化管内のイオンとの交換反応により徐放させる製剤である。
- 2 パリペリドンを含む浸透圧ポンプ型製剤は、薬物とそれを押し出す駆動力となる電解質を高分子マトリックスに分散させた徐放性製剤である。
- 3 チモロールマレイン酸塩と添加物であるメチルセルロースを含む持続性点眼剤は、熱可逆的ゾル-ゲル相転移特性を利用して、結膜囊での薬物の長時間滞留を可能にした製剤である。
- 4 オキシブチニン塩酸塩を含む経皮吸収型貼付剤は、マトリックス型構造を有し、貼付後、血中薬物濃度を長時間維持できる製剤である。
- 5 プセレリン酢酸塩を含むエチレン・酢酸ビニル共重合体からなる生分解性マイクロカプセルは、皮下投与後、長期にわたり薬効を持続できる製剤である。

問17 ある経皮吸収型製剤の断面図（模式図）を以下に示す。*in vitro* 放出試験における本製剤からの累積薬物放出量と時間の関係を示したグラフとして、正しいのはどれか。1つ選べ。ただし、放出試験中、薬物貯蔵層内、放出制御膜内及び粘着層内の薬物濃度は一定に保たれ、かつシンク条件が成立しているものとする。（101回問179）



問18 35歳男性。てんかんの持病があり、処方1によりコントロールされていた。

(処方1)

デパケンR錠200^(注) 1回2錠(1日2錠)
1日1回 朝食後 30日分

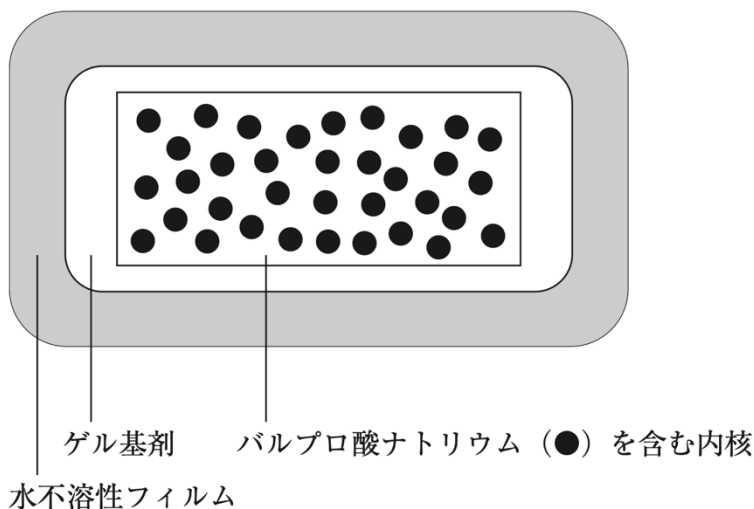
(注：バルプロ酸ナトリウム200mgを含む徐放錠)

デパケンR錠は、マトリックス型の徐放錠である。マトリックス型徐放錠の特徴に関する記述のうち、正しいのはどれか。1つ選べ。

- 1 服用後速やかに崩壊し、内包された徐放性顆粒から薬物が放出される。
- 2 速放性顆粒と徐放性顆粒を混合し、打錠した製剤である。
- 3 徐放層と速放層の2層からなる錠剤である。
- 4 速放性の外殻層と徐放性の内殻錠からなる錠剤である。
- 5 基剤中に薬物が均一に分散している。

問19 セレニカR顆粒40% (1g中バルプロ酸ナトリウムを400mg含有する徐放性顆粒)は、以下の添加剤を含み、図のような構造をしている。この製剤に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。(109回問281)

添加剤：ステアリン酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース



- 1 水不溶性フィルムとしてヒドロキシプロピルセルロースが用いられている。
- 2 消化液によって膨潤するゲル基剤としてエチルセルロースが用いられている。
- 3 製剤内部の薬物が飽和濃度で、シンク条件が保たれる間は、薬物が一定速度で放出される。
- 4 製剤からの累積薬物放出量の時間推移は、Higuchi式に従う。
- 5 薬物を放出した後の残渣が便中に排出される。

問20 55歳男性。体重67kg。C型慢性肝炎の治療のため、以下の薬剤が処方された。

(処方1)

注射用ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 100 µg/0.5 mL 用
(溶解液：日本薬局方「注射用水」0.7 mL 添付)
皮下注射 1バイアル

(処方2)

リバビリンカプセル 200 mg 1回2カプセル (1日4カプセル)
1日2回 朝夕食後 7日分

ペグインターフェロン アルファ-2b は、インターフェロン アルファ-2b にメトキシポリエチレングリコールを結合させたものである。この結合の目的として、誤っているのはどれか。1つ選べ。

- 1 水溶性の向上
- 2 抗原性の低下
- 3 タンパク質分解酵素に対する安定性の向上
- 4 肝臓への標的指向化
- 5 糸球体ろ過の抑制

問21 EPR (Enhanced Permeability and Retention) 効果の説明として、正しいのはどれか。1つ選べ。

- 1 腫瘍組織で活性の高い酵素によって薬物が代謝活性化を受け、腫瘍組織特異的に効果が発現する。
- 2 腫瘍組織特異的なトランスポーターの利用により、薬物の腫瘍組織への移行性と滞留性が向上する。
- 3 薬物を含む微粒子がマクロファージに貪食され、薬物が長時間血液中に滞留する。
- 4 アンジオテンシンⅡの併用投与により、腫瘍組織の血管透過性が選択的に上昇し、薬物の移行性が向上する。
- 5 腫瘍組織では、通常組織と比較して毛細血管の透過性が亢進し、リンパ管が未発達なので、薬物を含む微粒子の腫瘍組織への移行性と滞留性が向上する。

問22 66歳男性。排尿困難となり病院を受診したところ、ホルモン感受性の前立腺癌と診断された。主な検査値は以下のとおり。

(検査値)

ALT 38 IU/L、AST 28 IU/L、血清クレアチニン値 1.1 mg/dL、BUN 12 mg/dL、PSA 値 28.0 ng/mL、グリーソンスコア 9

この患者は、以下の処方による治療が計画されている。

(処方)

リュープリン®PRO 注射用キット^(注) 22.5 mg 24週に1回皮下投与
(注：注射用リュープロレリン酢酸塩)

リュープリン®PRO 注射用キットに関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 本剤は乳濁性注射剤である。
- 2 本剤のマイクロカプセルは、乳酸重合体を主たる基剤としている。
- 3 投与後、マイクロカプセルが体内でゆっくりと分解することでリュープロレリン酢酸塩を徐放出する。
- 4 本剤のマイクロカプセルの平均粒子径は、約 600 μm である。
- 5 本剤には、分散剤としてレシチンが含まれている。

【問題解説②】

問1～2

65歳男性。体重53kg。疼痛緩和治療を受けているがん患者である。モルヒネの副作用としての便秘がひどくなり、処方変更がなされた。

(従来処方)

モルヒネ硫酸塩水和物徐放錠 30 mg 1回1錠 (1日2錠)
1日2回 朝夕食後 3日分

(変更処方)

フェントステープ 2 mg^(注) 1回1枚 (1日1枚)
1日1回 就寝前 3日分 (全3枚)

(注：フェンタニルクエン酸塩 2 mg を含む経皮吸収型製剤)

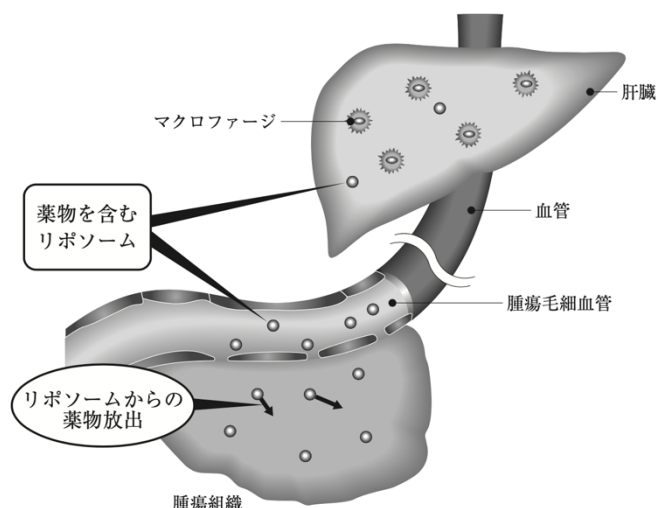
問1 疼痛緩和治療に関する記述のうち、適切なのはどれか。2つ選べ。

- 1 上記の処方変更は、オピオイドローテーションの一例である。
- 2 WHO方式3段階がん疼痛治療ラダーの第1段階では、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) かペンタゾシンのいずれかが用いられる。
- 3 フェンステープへの切り替えの際は、レスキュードーズを考慮する必要がある。
- 4 フェンステープ使用時には、NSAIDsなどの鎮痛補助剤の併用は避けるべきである。

問2 今回処方されたフェンステープに関する記述のうち、誤っているのはどれか。1つ選べ。

- 1 支持体、薬物を含む膏体及びライナーから構成される。
- 2 貼付24時間後も、製剤中に薬物が残存している。
- 3 膏体を構成するスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体は、水に不溶である。
- 4 高温とならない所に保管する。
- 5 ハサミ等で切って使用しても差しつかえない。

問3 図に示す受動的ターゲティングを利用した製剤はどれか。1つ選べ。(106回問55)



- 1 ドキシル®注 20 mg (ドキシソルビシン塩酸塩)
- 2 パルクス®注 5 μ g (アルプロスタジル)
- 3 オンパットロ®点滴静注 2 mg/mL (パチシランナトリウム)
- 4 アムビゾーム®点滴静注用 50 mg (アムホテリシン B)
- 5 リメタゾン®静注 2.5 mg (デキサメタゾンパルミチン酸エステル)

問4 ターゲティングに関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 受動的ターゲティングとは、標的部位を特異的に認識できる抗体や糖タンパク質などを薬物に結合させて体内分布を制御する手法である。
- 2 逆ターゲティングとは、副作用を発現する部位への薬物分布を回避する手法である。
- 3 リポソームは、内部の疎水性コアに薬物を含有させた高分子ミセル製剤である。
- 4 昇圧化学療法とは、抗がん薬をマイクロカプセルなどのキャリアーに封入して、腫瘍の栄養動脈に注入する治療法である。
- 5 標的細胞内で特異的に発現する酵素により親薬物に変換されるプロドラッグを用いることで、薬物の標的細胞への選択的作用が得られる。

問5 リポソームに関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 大豆油とレシチンで調製される閉鎖小胞であり、静脈内投与後、炎症部位へ選択的に移行する薬物運搬体として利用される。
- 2 脂質二重膜からなる閉鎖小胞であり、水溶性及び脂溶性いずれの薬物も含有することができる。
- 3 通例、直径数 μm ～数百 μm の大きさで、薬物を芯物質としてこれを高分子物質で被覆したものであり、薬物の安定化や放出制御に利用される。
- 4 ポリエチレングリコールで表面を修飾することで、血中滞留性が向上する。

問6 DDS 製剤とその目的について、正しいのはどれか。2つ選べ。

	DDS 製剤	目的
1	硝酸イソソルビドの経皮吸収型製剤	主薬の吸収促進
2	ポリエチレングリコールで化学修飾したインターフェロンの注射剤	主薬の作用時間延長
3	アムホテリシン B の注射用リポソーム製剤	病巣部位への移行性の向上
4	デキサメタゾンパルミチン酸エステルを含有させたリピッドマイクロスフェア製剤	腫瘍組織への指向性の向上

問7 薬物とその効果等を向上させる目的及び目的を達成するために実用化されている薬物送達システム (DDS) の組合せとして、正しいのはどれか。2つ選べ。

	薬物	目的	DDS
1	アルプロスタジル	血液脳関門透過性の増大	高分子マトリックス
2	チモロールマレイン酸塩	有効血中濃度の持続化	リピッドマイクロスフェア
3	硝酸イソソルビド	有効血中濃度の持続化	経皮吸収治療システム
4	ドキソルビシン塩酸塩	がん病変部への薬物の集積	リポソーム
5	プロポフォール	がん病変部への薬物の集積	抗体薬物複合体

問8 我が国で実用化されている薬物送達システム（DDS）に関する記述のうち、正しいのはどれか。
2つ選べ。

- 1 ニトログリセリンのテープ剤は、投与薬物の肝初回通過効果を回避して、薬効の持続を期待できる経皮吸収型製剤である。
- 2 ファモチジンの口腔内崩壊錠は、薬物の苦味を抑えるため、水溶性高分子を担体とする固体分散体を利用して薬物溶出が抑えられている。
- 3 直腸粘膜からのセフチゾキシムナトリウムの吸収を高めるため、カプリン酸ナトリウムを添加した坐剤が実用化されている。
- 4 鼻粘膜からの薬物吸収を高めるため、付着性を有する高分子を添加したトリアムシノロンアセトニドの製剤がある。
- 5 プロポフォール注射剤は、薬物が脂質二重膜に包まれることで、血中での滞留性が高まり、治療効果を発揮する。

問9 68歳男性。慢性閉塞性動脈硬化症における安静時疼痛に対し、アルプロスタジル注射液 10 μ g（リピッドマイクロスフェア製剤）を輸液と混合し、持続投与することになった。病棟の看護師から、本剤の使用上の注意事項について薬剤師に問い合わせがあった。本剤の特徴に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 リン脂質の二重膜構造からなる閉鎖小胞で、脂溶性のアルプロスタジルはリン脂質二重膜の疎水部に封入されている。
- 2 植物性油をレシチンで乳化した o/w 型エマルションであり、脂溶性のアルプロスタジルは油滴内に封入されている。
- 3 血中滞留性の向上を目的として、粒子表面がポリエチレングリコールで修飾されている。
- 4 能動的に炎症部位へ薬物を送達させるために、粒子表面が炎症細胞を認識する抗体で修飾されている。
- 5 受動的ターゲティングにより、炎症部位へ薬物が送達される。

問10 薬物とターゲティング技術に関する記述として、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 レボトパは、主に P-糖タンパク質により選択的に脳内に取り込まれる。
- 2 サラゾスルファピリジンは、腸内細菌により 5-アミノサリチル酸に変換される。
- 3 フルシトシンは、腫瘍細胞内の酵素により 5-フルオロウラシルに変換される。
- 4 アルプロスタジルは、乳酸・グリコール酸共重合体マイクロスフェアを担体として病変部位にターゲティングされる。
- 5 ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウムは、肝細胞膜上のアシアロ糖タンパク質受容体に強く結合する。

問11 73歳女性。卵巣がん StageIIIc に対して TC (パクリタキセル+カルボプラチン) 療法を施行していたが6ヶ月後に再発した。そこで2次療法として、ドキソルビシン塩酸塩を MPEG-DSPE^(注) 修飾リポソームに封入した注射剤 (ドキソルビシン[®]注) を導入することとなった。

〔 注 : N-(Carbonyl-methoxypolyethylene glycol 2000) -1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine sodium salt 〕

ドキシル[®]注に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 添加物に卵由来の成分が含まれているので、卵アレルギーの患者には慎重に投与する。
- 2 ステルス機能を有する能動的ターゲティング製剤である。
- 3 希釈には生理食塩液を使用する。
- 4 従来のドキソルビシン塩酸塩製剤に比べて、インフュージョンリアクションが現れやすい。
- 5 リポソームへの MPEG-DSPE^(注) 修飾により、細網内皮系に異物として認識されにくい。

問 12～13

76 歳男性。身長 165 cm、体重 70 kg。IV 期非小細胞肺癌に対する 2 次治療として、ドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法の 1 コース目を施行したところ、7 日後に 38℃の発熱がみられた。担当医は 2 コース目（1 コース目施行 3 週間後）を施行するにあたり、カンファレンスを実施した。そこで、ペグフィルグラスチム（遺伝子組換え）注射液について、病棟担当薬剤師に質問した。（108 回問 284～285）

検査値（1 コース施行後 7 日目）

赤血球 $380 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Hb12.2g/dL、Ht39%、
白血球 $720/\mu\text{L}$ 、好中球 $380/\mu\text{L}$ 、血小板 $10.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、CRP 4.8 mg/dL

薬剤	添加剤
ドセタキセル注射液	ポリソルベート 80、エタノール
ラムシルマブ注射液	L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、グリシン、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80
ペグフィルグラスチム注射液	D-ソルビトール、氷酢酸、水酸化ナトリウム ポリソルベート 20

問 12 2 コース目の化学療法実施時に、ペグフィルグラスチムを使用する際の注意点として、適切なのはどれか。2つ選べ。

- 1 ドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法当日に、1 日 1 回単回皮下投与する。
- 2 ドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法当日から、1 日 1 回連日皮下投与する。
- 3 ドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法終了後 24 時間あけて、1 日 1 回単回皮下投与する。
- 4 ドセタキセル＋ラムシルマブ併用療法終了後 24 時間あけて、1 日 1 回連日皮下投与する
- 5 副作用として骨痛や腰痛等が現れた場合は、非ステロイド性抗炎症薬を投与する。
- 6 副作用として骨痛や腰痛等が現れた場合は、化学療法を中止する。

問 13 本症例に処方された製剤に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 ペグフィルグラスチムは、フィルグラスチムのバイオシミラー（バイオ後続品）である。
- 2 ラムシルマブ注射液は、凍結を避けて冷蔵保存する。
- 3 ペグフィルグラスチムは、メトキシポリエチレングリコール分子で修飾されていることにより、好中球及びその前駆細胞へ能動的ターゲティングされる。
- 4 ドセタキセル注射液には、アルコールによる過敏性反応を低減するためにポリソルベート 80 が添加されている。
- 5 ペグフィルグラスチムは、フィルグラスチムに比べてプロテアーゼによる分解を受けにくい。

問 14~15

68 歳女性。肝及び腎機能の検査値は正常範囲内であった。変形性関節症と膀胱炎のため、処方 1 の薬剤で治療を受けていた。

(処方 1)

ヤクバン®テープ 40 mg^(注1) 1 回 1 枚
1 日 2 回 両膝に各 1 枚貼付 7 日分 (全 28 枚)

〔注 1: 1 枚中に有効成分としてフルルビプロフェンを 40 mg 含有する。14 時間単回貼付時の C_{max} は 39 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 902 ng·h/mL。〕

ロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)
ノルフロキサシン錠 100 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)
1 日 3 回 朝昼夕食後 7 日分

外来診察時に患者より、「痛みが治らず、もっと効く薬が欲しい。」と訴えがあり、以下の処方 2 に変更された。

(処方 2)

ロコア®テープ^(注2) 1 回 1 枚
1 日 1 回 両膝に各 1 枚貼付 7 日分 (全 14 枚)

〔注 2: 1 枚中に有効成分としてエスフルルビプロフェンを 40 mg、ハッカ油を 36.2mg 含有する。24 時間単回貼付時の C_{max} は 751 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 19,000 ng·h/mL。〕

ロキソプロフェンナトリウム錠 60 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)
ノルフロキサシン錠 100 mg 1 回 1 錠 (1 日 3 錠)
1 日 3 回 朝昼夕食後 7 日分

問 14 ロコア®テープには、フルルビプロフェンの光学異性体のうち活性体のみが配合されており、従来のフルルビプロフェン貼付剤とし比較して鎮痛効果が高い製剤として臨床で使用されている。この高い鎮痛効果を示す薬剤学的な理由として考えられる最も適切なのはどれか。1 つ選べ。

- 1 ハッカ油の配合で、エスフルルビプロフェンの基剤/皮膚間の分配係数が高くなるため。
- 2 ハッカ油の配合で、エスフルルビプロフェンの揮発性が高くなるため。
- 3 ハッカ油の配合で、テープ剤の皮膚粘着性が低くなるため。
- 4 ハッカ油の配合で、エスフルルビプロフェンの経皮吸収性が高くなるため。
- 5 基剤中に大量の水を含むことで、エスフルルビプロフェンの溶解性が低下するため。

問 15 処方を受け取った薬剤師が行う内容として、優先度が高いのはどれか。2 つ選べ。

- 1 ロコア®テープの用法・用量について医師に照会する。
- 2 ロキソプロフェンナトリウム錠とロコア®テープの併用について医師に照会する。
- 3 ノルフロキサシンとエスフルルビプロフェンの相互作用について医師に照会する。
- 4 妊娠の有無について患者に確認する。
- 5 ノルフロキサシン錠からロメフロキサシン塩酸塩錠への変更について医師に照会する。

問 16～17

抗悪性腫瘍薬であるイリノテカンプロドドラッグである。この薬物の製剤と代謝に関する以下の問に答えよ。(109 回問 177～178)

問 16 イリノテカン塩酸塩水和物を有効成分とするオニバイド点滴静注に関する記述のうち、正しいのはどれか。2つ選べ。なお、本製剤は以下の添加物を含む。

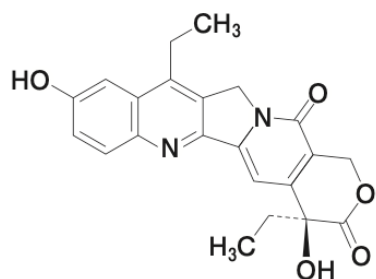
添加物

1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホコリン、コレステロール、
N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール-2000)-1,2-ジステアロイル-*sn*-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩、
4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸

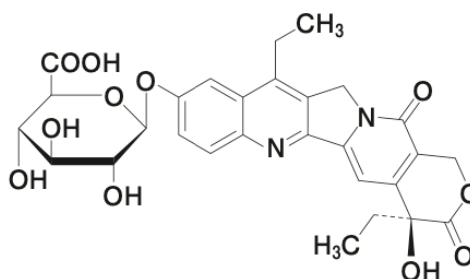
- 1 イリノテカンプロドドラッグをポリエチレングリコール誘導体で可溶化した製剤である。
- 2 ポリエチレングリコールで表面が修飾されたリポソーム製剤である。
- 3 能動的ターゲティングにより腫瘍に集積する。
- 4 細網内皮系を回避することにより血中に滞留する。
- 5 製剤中に含まれる微粒子は 150 μm 程度である。

問17 イリノテカン(irinotecan)は酵素(ア)によって活性代謝物(イ)に変換され、さらに酵素(ウ)によって代謝物(エ)に変換され不活化される。(ア)の酵素及び(イ)の構造式、(ウ)の酵素及び(エ)の構造式のそれぞれの組合せとして、正しいのはどれか。1つ選べ。

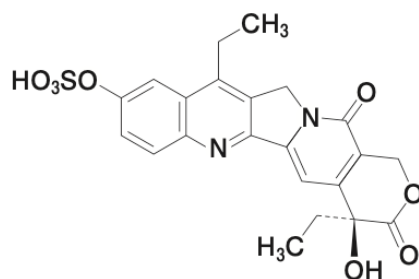
A



B



C



	酵素(ア)	代謝物(イ)	酵素(ウ)	代謝物(エ)
1	CYP3A4	A	硫酸転移酵素	C
2	UDP-グルクロン酸転移酵素	A	CYP3A4	B
3	カルボキシエステラーゼ	A	UDP-グルクロン酸転移酵素	B
4	CYP3A4	B	硫酸転移酵素	C
5	UDP-グルクロン酸転移酵素	B	カルボキシエステラーゼ	A
6	カルボキシエステラーゼ	B	UDP-グルクロン酸転移酵素	A

問 18～19

6歳女児。体重 20 kg。5日前より咳嗽の症状があり、夜間に 37.5℃程度の微熱が続いていた。市販の解熱剤と咳止め用シロップ剤などを服用させて様子を見ていたが、3日前から夜になると咳が止まらなくなり、本日、38.0℃まで熱が上がったため、近医を受診した。診察及び検査の結果、以下の薬剤が処方され、患児の母親が処方箋を持って薬局を訪れた。(109回問 282～283)

(処方 1)

アジスロマイシン顆粒 10%	1回 2.0 g (1日 2.0 g)
	1日 1回 朝食後 3日分

(処方 2)

カルボシステインシロップ用 50%	1回 0.4 g (1日 1.2 g)
	1日 3回 朝昼夕食後 5日分

(処方 3)

ツロブテロールテープ 1 mg	1回 1枚
	1日 1回 就寝前 5日分 (全 5枚)

(処方 4)

アセトアミノフェン細粒 20%	1回 1.0 g
	38.0℃以上の発熱時 5回分

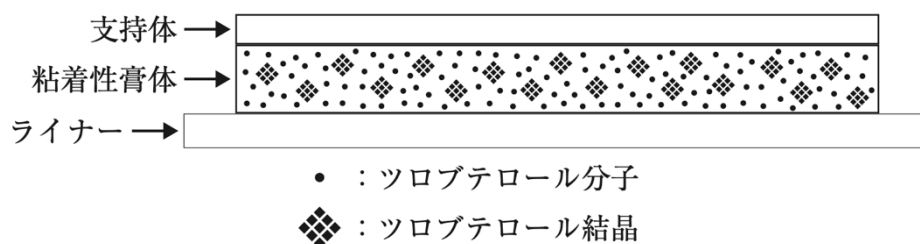
問 18 薬剤師が患児の母親に、処方薬剤の使用方法について説明した。その説明内容として、適切なものはどれか。2つ選べ。

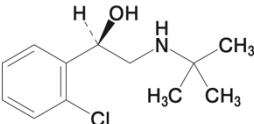
- 1 処方 1 の薬剤は、オレンジジュースに混ぜると服用しやすくなります。
- 2 処方 1 と 2 の薬剤は、混ぜると服用しやすくなります。
- 3 処方 3 の薬剤は、お子さんが剥がしてしまう場合、背中手の届きにくい場所に貼付してください。
- 4 処方 3 の薬剤は、起床時に咳が治まっていれば、剥がしてください。
- 5 処方 4 の薬剤は、4～6 時間以上の間隔をあけて服用してください。

問19 患児の母親への服薬指導にあたって、事前に処方3のツロブテロールテープ剤に関する医薬品情報を調べたところ、有効成分及び製剤に関して、以下の情報が得られた。

ツロブテロール経皮吸収型テープ

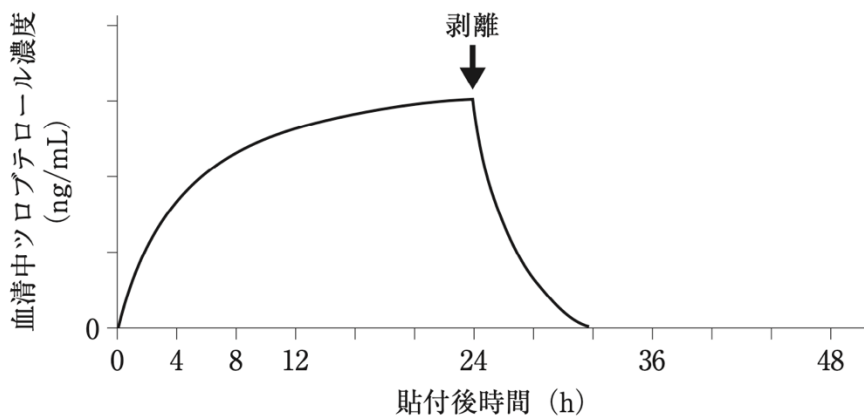
製剤断面図（模式図）



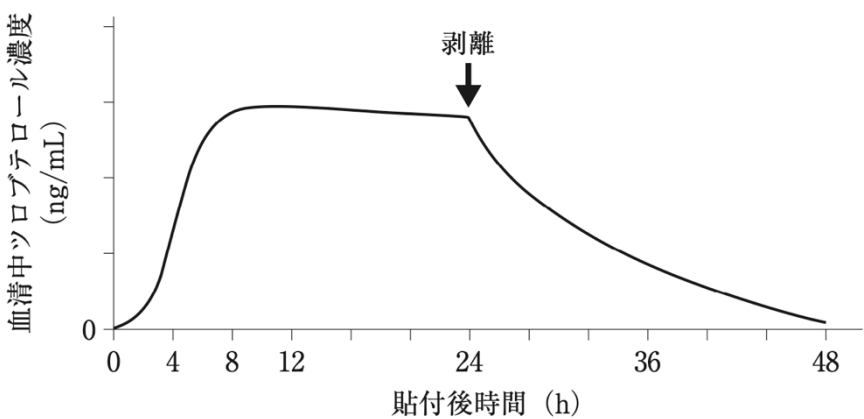
有効成分	ツロブテロール
構造式	 <p>及び鏡像異性体</p> <p>分子量：227.73</p>
物理化学的性質	<ul style="list-style-type: none"> ・融点：90～93℃ ・pKa：9.74 ・分配係数（37℃）：6.66（1-オクタノール/pH7.40 緩衝液） ・血清タンパク質結合率（<i>in vitro</i>）：28.1%

上記の情報に基づいて、本製剤を患児に単回貼付して24時間後に剥離した場合の血清中薬物濃度の時間推移のパターンを予測したグラフとして、最も適切なのはどれか。1つ選べ。なお、小児（喘息児5名）にツロブテロールドライシロップ剤20 mg/kg（ツロブテロール塩酸塩とし0.02 mg/kg）を経口投与した場合の体内半減期は、インタビューフォームから3.56時間であった。

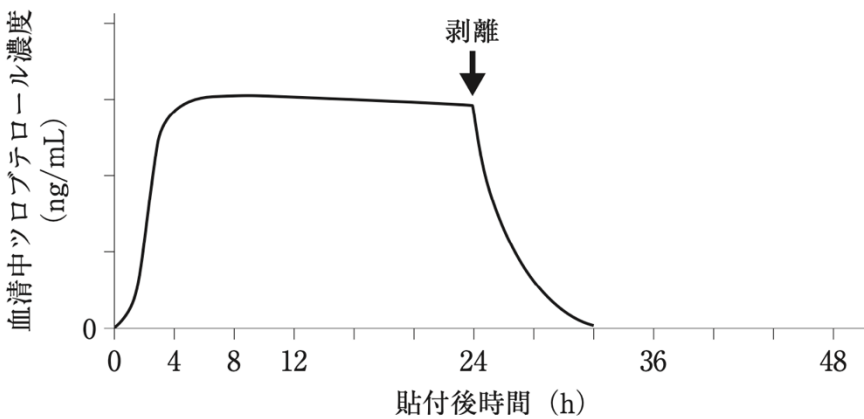
1



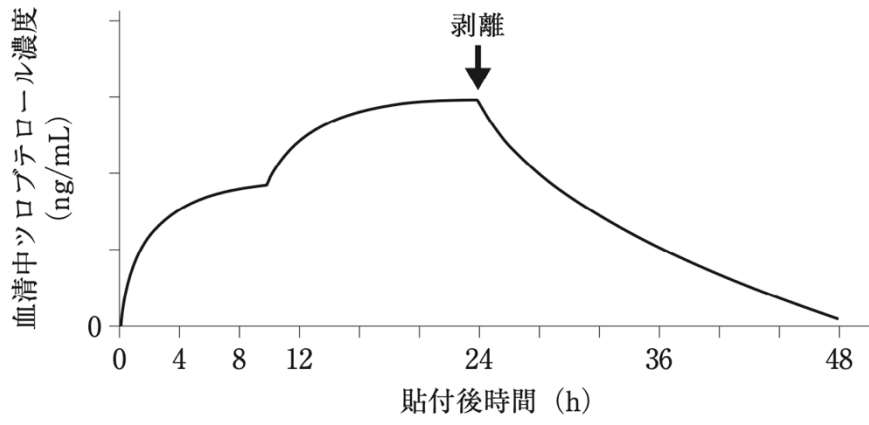
2



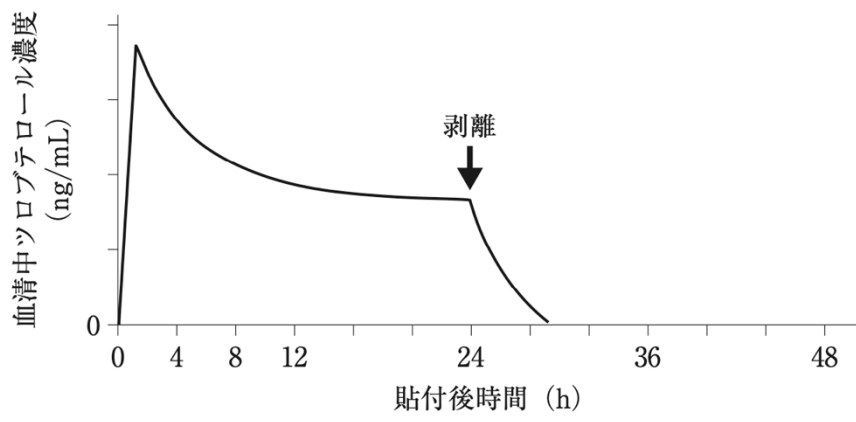
3



4



5



問 20～21

68 歳女性。15 年前、乳がんにより右乳房の切除術を受けた。再発なく経過していたが、3 年前に腰痛が出現し、骨転移、胸膜転移及び右胸水を認めたため、再発と診断された。オピオイドによる疼痛管理が開始され、1 年前からは緩和医療に移行し、処方 1 及び処方 2 の薬剤を使用していた。

(110 回問 276～277)

(処方 1)

フェンタニルクエン酸塩テープ 4 mg (1 日用)^(注1)

1 回 1 枚 (1 日 1 枚)

1 日 1 回 24 時間毎 7 日分

(処方 2)

モルヒネ塩酸塩水和物内用液 10 mg

1 回 2 包 (10 mg/包)

疼痛時内服 10 回分 (全 20 包)

その後、皮膚に対する副作用が強く出現したため、処方 1 の薬剤の貼付部位の変更や保湿を行ったが改善されず、処方 1 を処方 3 に変更した。

(処方 3)

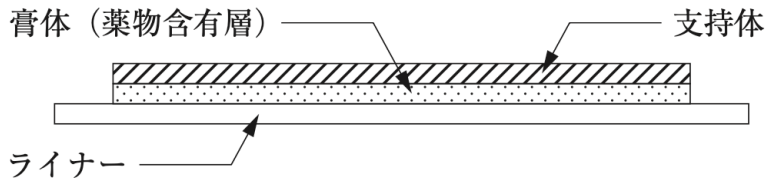
ヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠 24 mg^(注2)

1 回 1 錠 (1 日 1 錠)

1 日 1 回 朝食後 7 日分

注1 製剤の断面図と有効成分の構造式及び物性

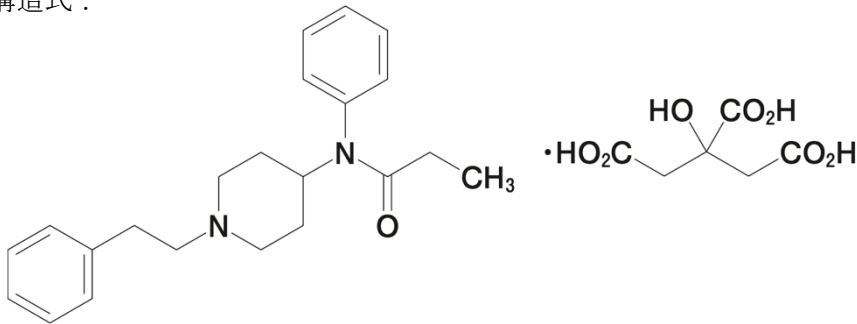
- ・フェンタニルクエン酸塩テープ (断面図)



- ・フェンタニルクエン酸塩の化学構造及び性状

分子量：528.59 (塩係数：1.57)

構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸 (100) に溶けやすく、水又はエタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。

注2 ヒドロモルフォン塩酸塩徐放錠 24 mg の組成及び性状

- ・有効成分：1錠中ヒドロモルフォン塩酸塩 27.1 mg (ヒドロモルフォンとして 24 mg)
- ・添加物：D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム
- ・剤形：素錠 (徐放錠)

問20 処方1及び処方3の薬剤に関する記述として、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 処方1の薬剤は、定常状態で薬物を0次放出する。
- 2 処方1の薬剤の1枚当たりの有効成分含量は、フェンタニルに換算して2.55 mgである。
- 3 処方1の薬剤からの有効成分の吸収量は、貼付部位の温度が上昇すると増大する。
- 4 処方3の薬剤は、シングルユニット型のリザーバー型製剤である。
- 5 処方3の薬剤は、初回分を処方1の薬剤の剥離直後に服用する。

問21 処方3の薬剤に変更後、持続痛は適切に管理されていた。しかし、6ヶ月を過ぎた頃、突出痛に対する処方2の薬剤の効果が不十分となった。医師は、処方2の薬剤の投与量を増量したが、服用後に不快な眠気が続くようになったため、処方2を処方4に変更した。

(処方4)

フェンタニルクエン酸塩舌下錠 100 μ g 1回1錠
疼痛時 舌下投与 10回分

薬剤師が患者に伝える内容として、適切なのはどれか。2つ選べ。

- 1 処方2の薬剤に比べ作用の発現が速いので、突出痛に対し迅速に対応できる。
- 2 最小用量から開始し、1回の最適量は、症状に応じて医師が段階的に調節する。
- 3 痛みが強いつきは、錠剤を噛み砕いてから舌下におく。
- 4 口の中が乾燥している場合は、口に水を含み、含んだ水で溶かすように使用する。
- 5 突出痛に加え、持続性疼痛が増強されたときにも使用する。

問 22～23

65歳男性。带状疱疹の予防のためにワクチン接種を希望した。男性は、かかりつけの病院で接種可能かを確認し、接種の予約を行った。接種の当日は平熱で、問診の結果からワクチン接種が可能と判定され、以下のワクチン製剤の1回目の接種を行うことになった。(110回問282～283)

シングリックス筋注用^(注) 1 バイアル (専用溶解用液 0.5 mL 1 本添付)
1 回 0.5 mL を筋肉内注射

注：乾燥組換え带状疱疹ワクチン。水痘带状疱疹ウイルス糖タンパク質E抗原を有効成分とする凍結乾燥製剤と専用溶解用液からなる。前者は、添加物として精製白糖及びポリソルベート80等を含む。後者は、グラム陰性菌 *Salmonella minnesota* R595 株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドAと精製キラヤサポニンを含むリポソームからなるアジュバントを含む。

問22 このワクチン製剤に関する記述として、正しいのはどれか。2つ選べ。

- 1 専用溶解用液中の脂質粒子は、内水層を有する。
- 2 ポリソルベート80は、微生物の発育を阻止する目的で添加されている。
- 3 精製白糖は、無痛化を目的に添加されている。
- 4 凍結を避けて、2～8℃で保存する。
- 5 血液中に移行後、製剤が徐々に分解されて有効成分を放出する。

問23 ワクチン接種後、被接種者が待合室に向かう途中で気分が悪いとその場に倒れこんだ。その場に居合わせた薬剤師と看護師は、待機している医師に対応を要請した。患者は呼びかけには反応するが、頻脈と蒼白が観察された。駆けつけた医師は被接種者の症状からアナフィラキシーを疑ったため、その場に居合わせた薬剤師と看護師とともにチームとして患者に対応した。この患者に対する迅速な対応として、適切なのはどれか。2つ選べ。

- 1 患者を仰臥位に保持
- 2 アドレナリンの静脈内投与
- 3 急速輸液に使用する等張電解質液の準備
- 4 二相性反応予防に使用する抗ヒスタミン薬の準備
- 5 胸骨圧迫と人工呼吸の実施

