

問題 1

トラスツズマブの標的はヒト上皮増殖因子受容体 2 型（HER2）である。HER2 は上皮増殖因子受容体（EGFR）ファミリーに属する増殖因子受容体であり、細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する膜貫通型タンパク質である。HER2 は細胞膜上で他の EGFR ファミリー受容体（HER1～4）とダイマーを形成し、増殖因子（リガンド）が結合すると、細胞内の特定のチロシン残基がリン酸化して活性化型となり、細胞増殖シグナルが伝達される。HER2 が過剰発現した細胞ではリガンド非依存的にシグナルが継続的に伝達され、その結果として増殖の調節異常が生じてがん化に至ると考えられる。乳がんや胃がんの一部では HER2 を過剰発現する細胞が認められている。

抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブは、HER2 の細胞外領域に特異的に結合し、受容体のダイマー形成および細胞内チロシンキナーゼ活性化を阻害する。これにより、細胞増殖シグナル伝達（MAPK および PI3K 経路を介するシグナル伝達）が低減し、直接的に細胞増殖を抑制すると考えられている。また、HER2 に結合したトラスツズマブは抗体の Fc 領域を介してエフェクター細胞（NK 細胞や単球）を動員し、抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）を誘導する。これによりエフェクター細胞が活性化されて炎症性および細胞傷害性の免疫調節物質が放出され、がん細胞を死滅させる。

トラスツズマブ エムタンシンはトラスツズマブとエムタンシン（DMI）を結合させた抗体薬物複合体である。上記のトラスツズマブの抗腫瘍効果に加え、HER2 に結合して細胞に取り込まれた後で DMI 部分を遊離し、細胞分裂に必要な微小管を構成するチューブリンの重合阻害により、がん細胞の G2/M 期での細胞周期停止およびアポトーシスを誘導する。トラスツズマブとの結合により DMI を腫瘍選択的に送達することが可能となり、有害反応を最小限に抑えながら抗腫瘍効果を発揮することが可能となった。

問題 2

常染色体顕性遺伝疾患は、ハンチントン病や家族性高コレステロール血症などが該当し、常染色体上の対立遺伝子の一方に変異があるだけで発症する遺伝疾患のことである。協調運動の障害や失調性歩行を特徴とするハンチントン病の患者では、原因遺伝子のエキソン中の CAG トリプレットの繰り返し配列数が増加しているため、過剰に伸長されたポリグルタミンがタンパク質の凝集を促進し神経毒性を誘発する。

常染色体潜性遺伝疾患には、フェニルケトン尿症やウイルソン病、鎌形赤血球貧血などが該当する。原因遺伝子が潜性で、常染色体上の対立遺伝子の両方に変異がある場合（ホモ接合体）にのみ発症する遺伝疾患である。対立遺伝子の片方が正常なヘテロ接合体では発症せず、保因者となる。

### 問題 3

#### 問 1

疾患名：ネフローゼ症候群

理由：尿タンパク（4+）、8.2 g/g Cre（3.5 g/day 以上に相当する）、低アルブミン血症（2.0 g/dL）、浮腫、高コレステロール血症（420 mg/dL）がネフローゼ症候群の診断基準に合致するため。

#### 問 2

尿タンパクの増加、低アルブミン血症によって生体のタンパク質供給が滞っているので、肝臓においてタンパク合成が著明に亢進する。その結果、リポタンパク質生成量も上昇することによって LDL-C が増加する。

➡ 高コレステロール血症を呈する。（ネフローゼ症候群の診断基準の一つである）

#### 問 3 2. SLE

#### 問 4

ランソプラゾールは、胃酸分泌の最終段階である H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase（プロトンポンプ）を阻害し、胃酸分泌を強力に抑制して消化性潰瘍の治療薬として使用する。副腎皮質ステロイド薬のプレドニゾロンの注意すべき副作用に消化性潰瘍があるので、処方Ⅰにおいて消化性潰瘍発症予防の目的で処方された。

#### 問 5 5. 骨粗鬆症

### 問題 4

#### 問 1

2 型糖尿病は、食事療法と運動療法を十分に実施（診断後 4 週間くらい）することが重要である。その上で、抗糖尿病薬を使用する。当然、食事療法と運動療法は継続して行う。

#### 問 2

リナグリプチンは、腸管のジペプチジルペプチダーゼ - 4 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 活性を阻害する。➡ グルカゴン様ペプチドⅠ glucagon-like peptideⅠ (GLPⅠ) およびグルコース依存性インスリン分泌刺激物質 glucose-dependent insulin-stimulating peptide (GIP) はインクレチンとよばれ、消化管から分泌され、B 細胞からのインスリン分泌を促進させる消化管ホルモンである。➡ 血糖値の上昇に伴ってインクレチンが分泌されるので、DPP-4 阻害薬は高血糖時のみに作用する。したがって、単独投与では低血糖をおこしにくい。

問 3

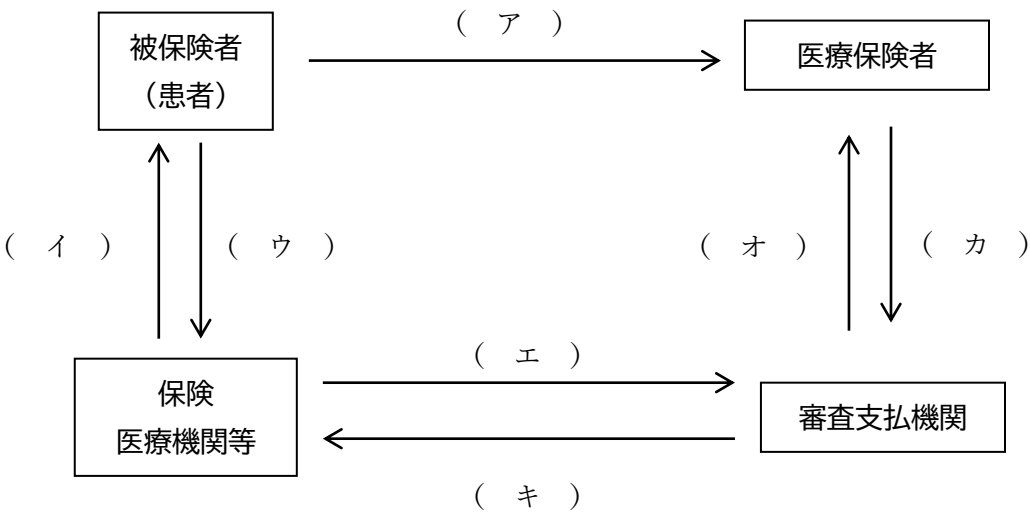
適応は、急性および慢性腎不全による高K血症（5.5 mEq/L 以上）である。➡ 不整脈、心停止（心不全）、筋力低下などがおきていると考えられる。➡ 本薬は、腸管内で陽イオン交換により K<sup>+</sup>を体外に除去し、急性および慢性腎不全による高カリウム血症を改善する。

問 4

リナグリプチン単剤での血糖コントロールが不十分な場合は、インスリン製剤の併用を検討。  
ポリスチレンスルホン酸 Na の副作用（腸管障害）に注意し、下剤併用や便通管理を推奨。  
リン吸着薬の併用（カルシウム系＋非カルシウム系）は、血清 Ca 値と副甲状腺ホルモン（PTH）値のモニタリングが必要。  
ニフェジピンの血圧効果は透析前後で変動するため、透析日と非透析日の血圧記録が有用。

問題 5

問 1



問 2

|         | 該当する施設・機関又は組織の名称                                                       |
|---------|------------------------------------------------------------------------|
| 医療保険者   | 全国健康保険協会<br>健康保険組合<br>全国健康保険協会<br>各種共済組合<br>都道府県・市（区）町村<br>後期高齢者医療広域連合 |
| 保険医療機関等 | 保険医療機関：病院、診療所<br>保険薬局：薬局                                               |
| 審査支払機関  | 社会保険診療報酬支払基金<br>国民健康保険団体連合会                                            |

## 問題 6

国民医療費とは、保険医療の対象となる疾病や負傷の治療に要した費用を集計したものであり、一般用医薬品の購入費や健康診断、予防接種などの保険医療の対象とならない費用は含まれない。

国民医療費は年々増加傾向にあり、令和 4 年度（2022 年度）には約 46 兆 7 千億円となっている。

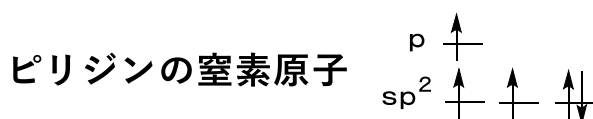
財源別にみると、保険料、公費、患者負担等のその他のうち、保険料が約 50% を占め、最も多い。

診療種別別にみると、内科診療医療費、歯科診療医療費、薬局調剤医療費のうち、内科診療医療費が約 70% を占め、最も多い。

年齢階級別にみると、65 歳以上の医療費が全体の約 60% を占めており、65 歳未満に比べて多い。

## 問題 7

### 問 1



ピリジン窒素の  $sp^2$  混成軌道に收容されている非共有電子対は、芳香族性の形成（ $6\pi$  系の形成）に寄与しておらず、局在化しているため塩基性を示す。一方、ピロールの非共有電子対は  $p$  軌道に收容されており、芳香族の  $6\pi$  系に含まれていて非局在化しているため塩基性を示さない。

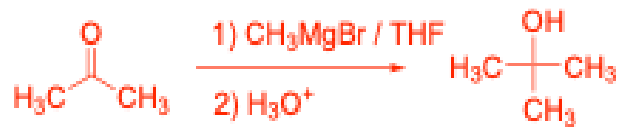
### 問 2

①が最も強い

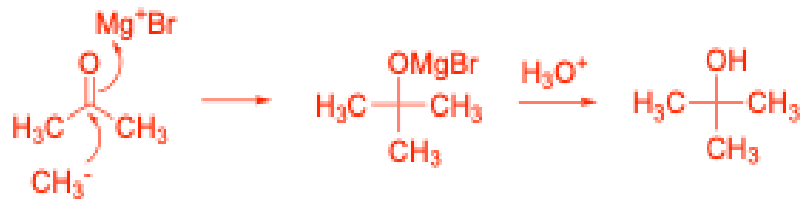
①の窒素の非共有電子対は  $sp^3$  混成軌道に、②の窒素の非共有電子対は  $sp^2$  混成軌道に收容されており、②の窒素の非共有電子対はベンゼン環と共鳴しているため、②の塩基性は①の塩基性より低下している。また、③と④の窒素の非共有電子対は、カルボニル基との共鳴によって非局在化しているため塩基性をほとんど示さない。よって、①の窒素の塩基性が最も強いと考えられる。

問題 8

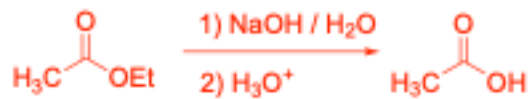
問 1



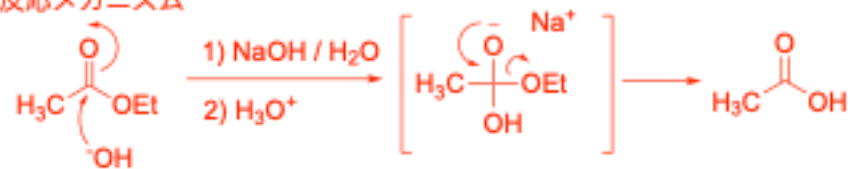
反応メカニズム



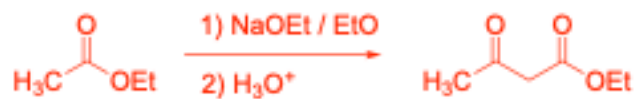
問 2



反応メカニズム



問 3



反応メカニズム

