

問題 1

10-ホルミルテトラヒドロ葉酸 (10-Formyl-THF) はプリンヌクレオチド生合成の de novo 経路において 5-ホスホリボシル 1-ピロリン酸 (PRPP) からイノシン酸 (IMP) を合成する過程に含まれる 2 つのホルミル化反応 (プリン環 C8, C2 原子付加) のホルミル基供与体である。

5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸 (5, 10-Methylene-THF) はチミジル酸シターゼによるデオキシウリジル酸 (dUMP) からのチミジル酸 (dTMP) 合成反応におけるメチル基供与体である。

細菌の増殖には遺伝情報を含む DNA の複製が必要であり、DNA 合成過程には葉酸補因子が必要である。ヒトは食事などで葉酸を外から取り込めるが、細菌は外から取り込むことができず、自らパラアミノ安息香酸などの物質からジヒドロ葉酸 (DHF) をつくり、さらにテトラヒドロ葉酸 (THF) という活性物質へ変換する過程を経て DNA の複製を行う。

スルファメトキサゾールは細菌の葉酸合成の出発物質であるパラアミノ安息香酸の構造類似体で、基質アナログとして競合し、ジヒドロプテロイン酸合成酵素を阻害することによりジヒドロ葉酸の合成を阻害する。一方、トリメトプリムはジヒドロ葉酸からテトラヒドロ葉酸への還元過程を触媒するジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) を阻害する。これによりチミジル酸シターゼ反応で生じる DHF が THF に戻れず、THF 依存の生体内反応が止まる。5, 10-メチレンテトラヒドロ葉酸の再生が抑えられると dTMP の供給が止まり、10-ホルミルテトラヒドロ葉酸がないとプリンヌクレオチド合成 (IMP 合成) 過程も止まり、DNA 合成が抑えられる。両薬の併用により細菌の葉酸代謝の連続した 2 ヶ所をそれぞれ阻害するため相乗的な抗菌作用の増大が認められる。

問題 2

タンパク質は、一次構造から四次構造まで階層的に構造分類されている。一次構造はアミノ酸配列であり、二次構造は水素結合によって安定化されている部分結合で、らせん状の α ヘリックス構造や屏風を折りたたんだような β シート構造の立体構造をとる。三次構造は、タンパク質を構成するポリペプチド鎖が複数に折りたたまれた立体構造を示し、三次構造のもつ複数のポリペプチド鎖が集合し形成したものが四次構造である。四次構造を形成する各ペプチド鎖はサブユニットとよばれる。

問題 3

問 1 (肺) 結核

問 2 リファンピシン

問 3 エタンブトール塩酸塩

問題 4

結核菌特異抗原で刺激されたリンパ球が賛成する IFN- γ を測定する検査。主に結核の補助診断やスクリーニングに用いられる。ツベルクリン反応検査と異なり BCG 接種の影響を受けない。IFN- γ の濃度を測定する QFT-4G と IFN- γ 産生細胞数を測定する T-SPOT が代表的。

問 5

結核菌はどの抗結核薬に対しても一定の確率で耐性菌が存在する。菌量が多い時期に単剤で治療を行うと、耐性菌が生き残り、増殖して薬剤耐性結核を発症する可能性がある。そのため、感受性のある抗結核薬を用いて多剤併用療法が行われる。

不完全、不適切な治療が行われると、耐性菌の出現率が著増し、治療困難例が増加する原因となる。そのため WHO は DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) を推奨している。DOTS は短期で有効な治療法を用い、医療従事者の目前で薬を飲んでもらうなど患者に確実に服薬してもらう直接服薬確認療法(DOT)を主軸とする、包括的な結核対策である。

問題 4

問 1

疾患名：(家族性) 高 LDL-コレステロール血症 (高脂血症、脂質異常症)

根拠：TC 383 mg/dL (120~220), TG 76 mg/dL (30~150), HDL-C 61 mg/dL (40~70), LDL-C 291 mg/dL (70~140)、アキレス腱肥厚 (黄色腫) の検査結果、母親が脂質異常症であることから推定される。

問 2

酵素名：HMG-CoA 還元酵素

基質：3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)

生成物：メバロン酸 mevalonic acid (mevalonate)

問 3

作用機序：小腸壁に存在するコレステロールトランスポーターNPC1L1 を特異的に阻害する。→小腸からのコレステロール吸収を阻害する。→脂質異常症を改善する。

特徴：本薬は、スタチン系高脂血症治療薬と併用することによって相加的に血中コレステロール低下作用を示す。→スタチン系薬を増量するよりも本薬と併用する方が高脂血症改善効果は高い。→スタチン系薬と本薬の併用によって横紋筋融解症が認められることがあるので、観察を十分に行う。

問題 5

(1) 薬局医薬品

薬局医薬品とは、医療用医薬品及び薬局製造販売医薬品を指す。医療用医薬品のうち処方箋医薬品は、医師、歯科医師又は獣医師から処方箋の交付を受けた者以外の者に対して、正当な理由なく、販売又は授与することはできない。処方箋医薬品以外の医療用医薬品は、一般用医薬品として販売されている製品と同じ成分を有する等の医療用医薬品であり、法律上は処方箋の交付を受けた者以外の者への販売・授与は禁じられていないが、通知により、一定のルールの下での対応が求められている。

(2) 要指導医薬品

要指導医薬品とは、医療用医薬品の成分が転用されたスイッチ OTC、又は、医療用医薬品を経ずにダイレクト OTCとして、初めて一般に販売される医薬品である。需要者の選択により広範に使用された場合に健康被害等の発生を低減するための方策が明確となっていないことから、保健衛生上のリスク評価が確定していない医薬品と位置づけられており、一定期間の調査を経て一般用医薬品へ移行する。毒薬・劇薬である要指導医薬品は一般用医薬品に移行しないこととされている。要指導医薬品の販売者は薬剤師である。

(3) 一般用医薬品

一般用医薬品とは、医薬品のうち、その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであつて、薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているものをいう。第1類医薬品、指定第2類医薬品、第2類医薬品、第3類医薬品に分類されており、販売者は、第1類医薬品は薬剤師、第1類以外は薬剤師又は登録販売者である。

問題 6

医薬品の再審査制度と再評価制度は、いずれも医薬品の製造販売承認後における有効性及び安全性を確認するための制度であり、医薬品の品質、有効性及び安全性の確保を目的として実施されている制度である。医薬品は承認審査の段階で品質、有効性及び安全性が確認された上で承認されるが、承認時の臨床試験は対象患者数が限られており、また使用条件も限定されていることから、製造販売後に得られる情報を基に、より多くの患者に使用された際の有効性及び安全性を改めて確認することが重要である。医薬品は市販後において、まれではあるが重篤な副作用が判明する場合や、実際の医療現場での使用実態が承認時の臨床試験と異なる場合もあるため、製造販売後に継続して情報を収集し評価することが重要である。

再審査制度は、新医薬品を対象として、製造販売承認後一定期間の後に実施される制度である。製造販売業者は、製造販売後調査や副作用報告等により情報を収集し、その結果を取りまとめて申請し、厚生労働大臣が当該医薬品の有効性及び安全性等について再度確認を行う。製造販売後調査では、実際の医療現場における使用状況下での副作用の発現状況や有効性に関する情報が収集され、これらの結果が評価に用いられる。再審査の結果に基づき、承認事項の変更や承認の取消し等の措置がとられることがある。

一方、再評価制度は、既に承認され長期間使用されている医薬品を対象として、医学・薬学の進歩等により、有効性及び安全性を改めて見直す必要が生じた場合に実施される制度である。再評価は、厚生労働大臣が必要と認めた医薬品について、薬事審議会の意見を聴いて指定した上で実施され、最新の医学・薬学の水準に基づいて、有効性及び安全性の再確認が行われる。また、再評価の結果に基づき、効能・効果や用法・用量の変更、承認の取消し等の措置がとられることもある。

このように、再審査制度は新医薬品を対象として製造販売承認後一定期間に実施される制度であり、再評価制度は既承認医薬品のうち必要なものについて実施される制度である。両制度はいずれも、医薬品の製造販売承認後に得られる情報や最新の科学的知見に基づいて、有効性及び安全性を再確認し、医薬品の適正使用を図るための制度であるという共通点がある。

注 解答例の一例であり、これ以外の解答であっても、設問の趣旨に沿って再審査制度と再評価制度について適切に説明されている場合には評価の対象としています。

問題7

問1

① バイオアイソスター

標的とする生体分子との相互作用が大きく変わらない性質のことであり、分子設計において、薬理活性の発現に関与して置き換えが可能な部分構造あるいは置換基である。例えば、カルボキシ基のバイオアイソスターとしては、同じ酸性プロトンをもつテトラゾールなどが代表的な例としてあげられる。

② キラルスイッチ

ラセミ体として開発されていた医薬品を、有効性・安全性が高い一方の光学活性体として開発する手法のことをいう。例えば、ニューキノロン抗菌薬のオフロキサシンはラセミ体として開発され、市販されていたが、S-異性体の方がR-異性体よりも抗菌力が強く、安全性も高いことがわかり、レボフロキサシンとして開発、市販された例がある。

③ ファーマコフォア

薬と生体成分の相互作用に必要な官能基、官能基間の距離、角度、電子的な特徴などの総合的な情報であって、薬理作用発現に必要なコア構造のことである。例えば、オピオイド受容体に対し、モルヒネとエンケファリンは、プロトン化した窒素原子のカチオン、フェノール性のヒドロキシ基、芳香環が同じ電子的および位置的な関係にあり、共通のファーマコフォアを持っている。

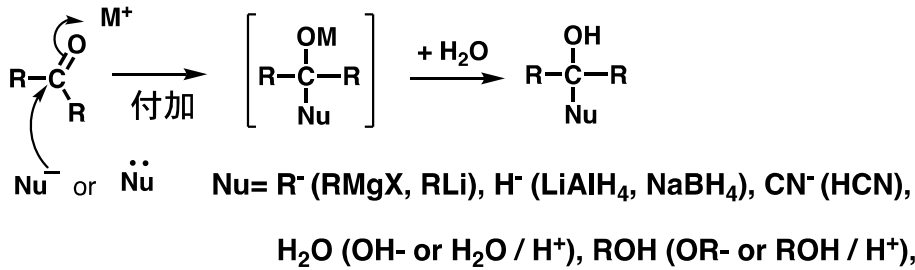
問2

スニチニブの塩基性は、④の窒素に由来するものと考えられる。①の窒素と③の窒素はアミドの窒素原子であり、窒素原子上の非共有電子対は隣接するカルボニル基との相互作用により非局在化しているため塩基性を示さない。②の窒素はピロールの窒素原子であり、非共有電子対はp軌道に収容されていて芳香族の6π系に含まれており、非局在化しているため塩基性を示さない。④の窒素原子はsp³混成軌道に収容されており、局在化しているため塩基性を示す。

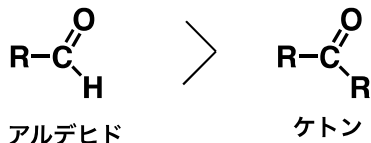
問題 8

問 1

1) 特徴：カルボニル炭素に炭素もしくは電気陰性度が炭素に近い水素が結合している。また下記の一般反応性を有する。

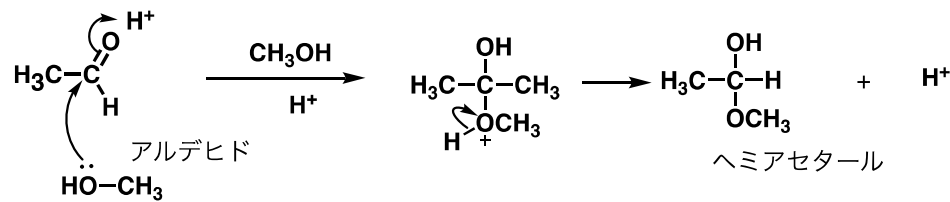
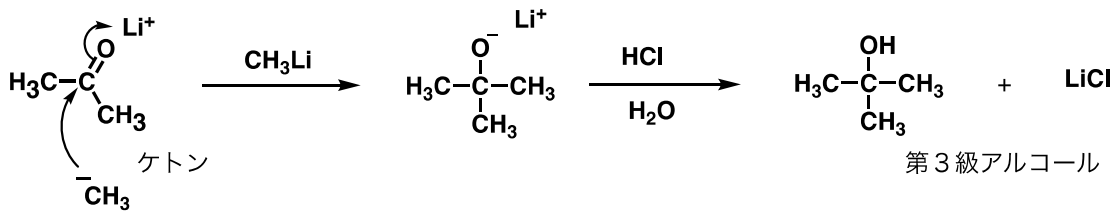


2)



理由：ケトンはカルボニル炭素に電子供与性のアルキル基が両方についておりカルボニル炭素上の $\delta +$ 性が弱められるため、マイナス性の求核剤との反応性が低下する。更にケトンは片方が水素原子と結合しているアルデヒドに比べ立体的に混んでいるため。

3)

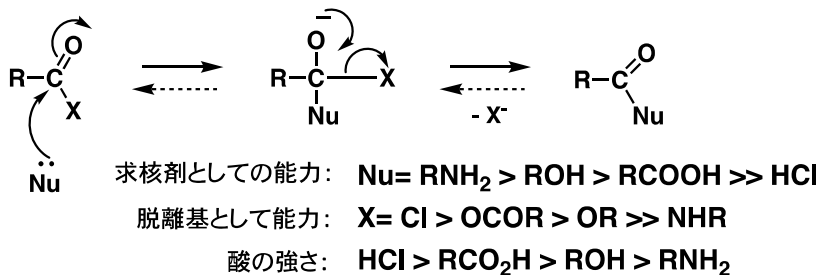


etc.

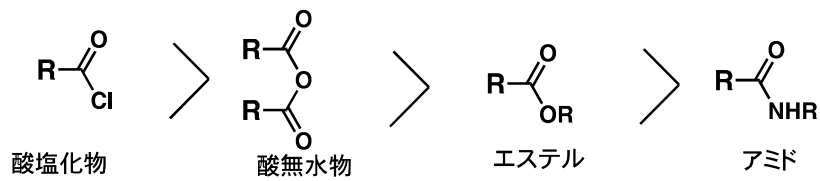
問 2

1) 特徴：カルボニル炭素に電気陰性度が炭素より大きいハロゲン、酸素、窒素が結合している。また下記の一般反応性を有する。

置換反応



2)



理由：カルボニル炭素に結合している原子の電気陰性度が大きいほど炭素の $\delta+$ 性が大きく、マイナス性の求核剤との反応性が高いため。

3)

