

平成 28 年 10 月入学及び平成 29 年 4 月入学(第 1 回)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士前期課程

専門科目試験問題

一般入試【本学薬学部出身者】

試験科目(2科目選択)

問題数

①	物理	P 1 ~ P 5	第1問~第4問
②	化学	P 6 ~ P 9	第1問, 第2問, [第3問, 第4問から1]
③	生物	P 10 ~ P 16	第1問, 第2問, [第3問, 第4問から1]
④	薬理	P 17 ~ P 19	第1問~第3問
⑤	薬剤	P 20 ~ P 25	第1問~第3問, [第4問~第6問から1]

【答案作成上の注意】

- 1 問題冊子は1冊, 解答用紙は4枚綴り×2組, 下書き用紙は2枚です。
解答を始めるよう合図があるまでは, 表紙の注意を読むだけで, 問題冊子, 解答用紙, 下書き用紙に触れてはいけません。
- 2 上記①~⑤の試験科目から2科目を選択しなさい。そのうち1科目は, 第1志望の研究室が指定する科目を必ず選択しなさい。研究室が指定する科目は, 表紙の裏面に記載しています。
- 3 試験中に問題冊子の印刷不鮮明, ページの落丁・乱丁及び解答用紙の汚れ等により解答できない場合は, 手を高くあげて監督者に知らせなさい。
- 4 解答用紙は, 1題につき1枚(裏面使用可)使用しなさい。ホッチキス止めは, はずさないでください。試験科目によっては, 解答用紙をすべて使用しない場合があります。
- 5 解答用紙の所定欄に【試験科目名】, 【受験番号】および第3問以降については【問題番号】を記入しなさい。
- 6 試験終了後, 問題冊子と下書き用紙は必ず持ち帰りなさい。

平成 28 年 10 月入学及び平成 29 年 4 月入学(第 1 回)
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士前期課程
専門科目試験問題

一般入試【本学薬学部出身者以外】，外国人留学生特別入試

試験科目(1科目選択)

			問題数
①	物理	P 1 ~ P 5	第1問~第4問
②	化学	P 6 ~ P 9	第1問, 第2問, [第3問, 第4問から1]
③	生物	P 10 ~ P 16	第1問, 第2問, [第3問, 第4問から1]
④	薬理	P 17 ~ P 19	第1問~第3問
⑤	薬剤	P 20 ~ P 25	第1問~第3問, [第4問~第6問から1]

【答案作成上の注意】

- 1 問題冊子は1冊，解答用紙は4枚綴り×1組，下書き用紙は1枚です。
解答を始めるよう合図があるまでは，表紙の注意を読むだけで，問題冊子，解答用紙，下書き用紙に触れてはいけません。
- 2 上記①~⑤の試験科目から第1志望の研究室が指定する試験科目を選択しなさい。研究室が指定する科目は，表紙の裏面に記載しています。
- 3 試験中に問題冊子の印刷不鮮明，ページの落丁・乱丁及び解答用紙の汚れ等により解答できない場合は，手を高くあげて監督者に知らせなさい。
- 4 解答用紙は，1題につき1枚（裏面使用可）使用しなさい。ホッチキス止めは，はずさないでください。試験科目によっては，解答用紙をすべて使用しない場合があります。
- 5 解答用紙の所定欄に【試験科目名】，【受験番号】および第3問以降については【問題番号】を記入しなさい。
- 6 試験終了後，問題冊子と下書き用紙は必ず持ち帰りなさい。

物理

第1問

タンパク質 **A** に関する以下の問1～問5に答えよ。タンパク質 **A** はポルフィリン環に Fe^{2+} を配位したヘム(図1)を持ち、ヘムに酸素が結合していない状態(**A**)と、結合している状態(**AO₂**)の2状態をとるものとする。

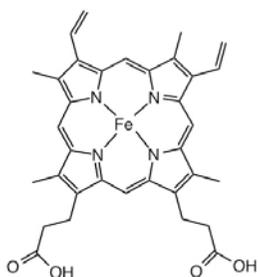


図1. ヘムの化学構造

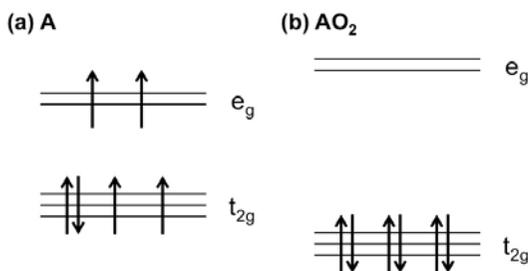


図2. Fe^{2+} の d 電子の電子状態。(a) 酸素非結合状態(**A**), (b) 酸素結合状態(**AO₂**)。

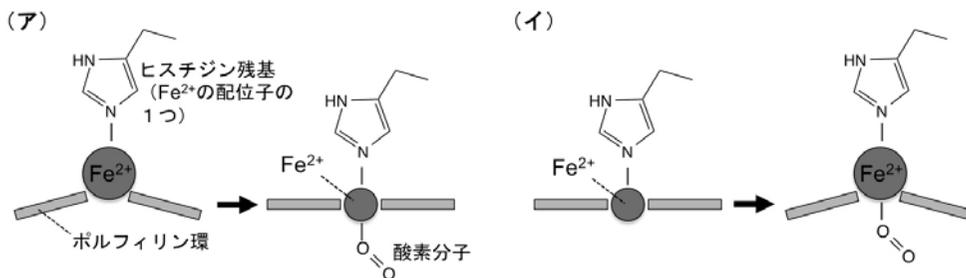


図3. ヘムが酸素分子を結合するとき起こる構造変化の模式図。図では、図1で示したものに対し、紙面に水平の方向(ポルフィリン環に対し水平の方向)から見た場合の略図を示す。なお、図中では配位結合も実線で示されている。

問1 図2はタンパク質 **A** の酸素非結合状態(**a, A**)および酸素結合状態(**b, AO₂**)における Fe^{2+} の d 電子の状態を表したエネルギー準位図である。酸素非結合状態(**A**)および酸素結合状態(**AO₂**)について、それぞれ常磁性か反磁性か答えよ。

(次頁につづく)

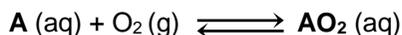
問2 タンパク質 **A** のへムに酸素分子が結合すると、タンパク質 **A** に構造変化が引き起こされた。このときに起こる構造変化は、**図3**で示す (**ア**) または (**イ**) のいずれであると推測されるか、**図2**で示した電子状態の違いを中心に考察し、理由も含めて答えよ。

問3 タンパク質 **A** の酸素非結合状態 (**A**) および酸素結合状態 (**AO₂**) の混合溶液について、吸光度を光路長 1 cm のセルで測定したところ、波長 762 nm における吸光度が 0.66、波長 818 nm における吸光度が 0.68 であった。この溶液中での酸素結合状態 (**AO₂**) の割合は全体の何%か、有効数字 2 桁で答えよ。計算過程も必ず解答用紙に記せ。なお、各波長における酸素非結合状態 (**A**) と酸素結合状態 (**AO₂**) のモル吸光係数 ϵ_A , ϵ_{AO_2} は以下の値を用いよ。

$$\text{波長 } 762 \text{ nm: } \epsilon_A = 1.5 \text{ cm}^{-1}\text{mM}^{-1}, \epsilon_{AO_2} = 0.60 \text{ cm}^{-1}\text{mM}^{-1}$$

$$\text{波長 } 818 \text{ nm: } \epsilon_A = 0.70 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}, \epsilon_{AO_2} = 0.90 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$$

問4 タンパク質 **A** の酸素非結合状態 (**A**) と酸素結合状態 (**AO₂**) は、次の平衡状態にある。



この反応の 28°C での標準反応ギブズエネルギーを -10 kJmol^{-1} とすると、酸素分圧 0.10 bar の条件下では、**A** と **AO₂** のいずれの状態をとる分子が多いか、理由も含めて答えよ。(ただし、両者の正確な割合を回答する必要はない。) 計算には必要に応じ次の値を用いよ。

$$\text{気体定数: } 8.3 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}; \text{ ネイピア数 (自然対数の底) } e = 2.7$$

第2問

水の相平衡に関する以下の問1～問2に答えよ。

問1 凍結乾燥とは、生体試料など、熱に対して不安定な物質の水溶液を凍結し、凍結状態のまま水分を気化させ乾燥させる方法である。大気圧条件にある試料水溶液を凍結乾燥するには、試料水溶液をどのような温度・圧力条件にする必要があるか、下に示す水の相図を参考に、具体的な条件を挙げながら説明せよ。

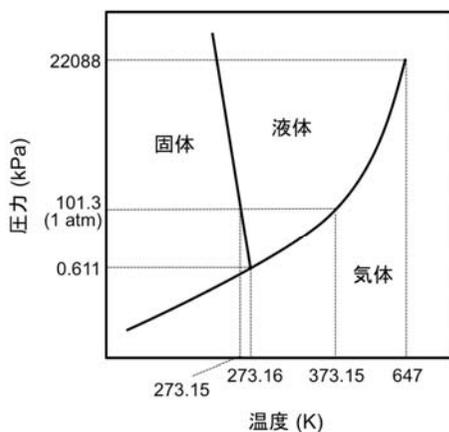


図 水の相図 (注: 図は特性点をわかりやすく示すため誇張して示されている。)

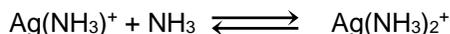
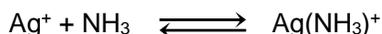
問2 上に示した水の相図から、水のモル昇華エンタルピー $\Delta_{\text{sub}}H$ を求めたい。水の相図のグラフから、どのような値を読み取れば、モル昇華エンタルピー $\Delta_{\text{sub}}H$ を求めることができるか、理由も含め答えよ。

第3問

塩化銀に関する以下の問1～問4に答えよ。有効数字は2桁とし、計算過程も必ず解答用紙に記せ。なお、それぞれのイオンの活量係数は1とみなしてよく、温度は25°Cに保たれているものとする。塩化銀の溶解度積は 1.0×10^{-10} とする。

問1 塩化銀の飽和溶液50 mLに0.10 mol/Lの塩酸0.10 mLを添加した。この場合の塩化銀の溶解度を求めよ。なお、添加された塩酸は溶解度に対して十分に多いとみなしてよい。

問2 塩化銀が沈殿した溶液にアンモニアを加えると、



の2段階の反応を経て錯体を形成し、溶解する。1段階目の反応の生成定数を K_{f1} 、2段階目の反応の生成定数を K_{f2} とする場合、溶液中に存在する銀の全化学種の総濃度 C_{Ag} を $[\text{Ag}^+]$ 、 $[\text{NH}_3]$ 、 K_{f1} 、 K_{f2} を用いて表せ。

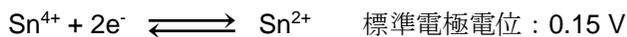
問3 問2の溶液中に存在する $[\text{Ag}^+]$ の比率を β_0 とする。0.10 mol/Lのアンモニア溶液に終濃度 0.10×10^{-3} mol/Lとなるように塩化銀を溶解させた際の β_0 を求めよ。 K_{f1} は 2.5×10^3 、 K_{f2} は 1.0×10^4 とする。

問4 0.10 mol/Lのアンモニア溶液における塩化銀の溶解度を求めよ。なお、 β_0 は問3で求めた値を使用し、錯形成によるアンモニア溶液の濃度変化は無視できるものとする。

第4問

スズイオン溶液と鉄イオン溶液で行う酸化還元滴定に関する以下の問1～問3に答えよ。有効数字は2桁とし、計算過程も必ず解答用紙に記せ。なお、温度は25°Cに保たれているものとし、 $(RT/F) \ln x$ は $0.060 \log x$ とみなしてよいものとする。また、 $\log 9 = 0.95$ 、 $\log 19 = 1.3$ とする。

問1 スズイオンと鉄イオンを含む溶液中で生じる電極反応は



である。この時、溶液中で成立している平衡反応の反応式および、平衡が傾いている向きを簡単な理由とともに記せ。

問2 0.10 mol/L のスズ (II) イオン溶液 10 mL に 0.10 mol/L の鉄 (III) イオン溶液を滴下した時、当量点における電位を求めよ。

問3 問2で、当量点に至るよりも滴下量が 1 mL 少ない時の電位を、ネルンストの式から求めよ。

化学

「解答上の注意」

第3問と第4問は選択問題である。いずれか一つだけを選び、解答すること。第3問と第4問の両方を解答した場合は、第3問と第4問のいずれも採点の対象とならないので注意すること。

第1問

以下の問1～問8に答えよ。

- 問1 オゾンの共役酸のルイス構造式（形式電荷を含む）を記せ。
- 問2 硝酸の共役塩基とその共鳴構造式を電子の流れを表す矢印を添えて記せ。
- 問3 安息香酸、4-クロル安息香酸、4-ニトロ安息香酸、4-メチル安息香酸、および4-メトキシ安息香酸を酸性の強い順に構造式を記せ。
- 問4 メソ酒石酸のカルボキシ基間の立体配置がアンチ型の構造をニューマン投影図で記せ。
- 問5 1-メチルシクロヘキセンをヒドロホウ素化後、塩基性過酸化水素と反応させて得られる主成績体の最安定配座構造式を記せ。
- 問6 1-メチルシクロヘキセンを四酸化オスミウムと反応後、加水分解処理して得られる化合物を過ヨウ素酸ナトリウムで酸化して得られる化合物の構造式を記せ。
- 問7 2-ブチンをバーチ還元後、臭素を付加して得られる化合物の構造式をフィッシャー投影式で記せ。
- 問8 分子式 $C_9H_{10}O$ でベンゼン環を有し、 ^1H-NMR のピーク (δ , ppm) が、9.9 (1H, s), 7.7 (2H, d), 7.3 (2H, d), 2.7 (2H, q), 1.2 (3H, t) を示す化合物の構造式を記せ。

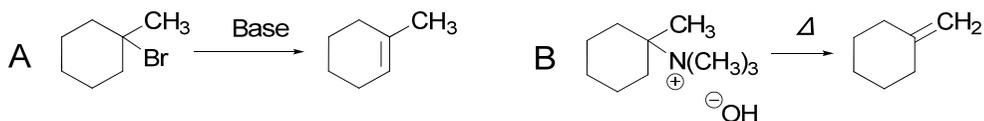
第2問

以下の問1～問3に答えよ。

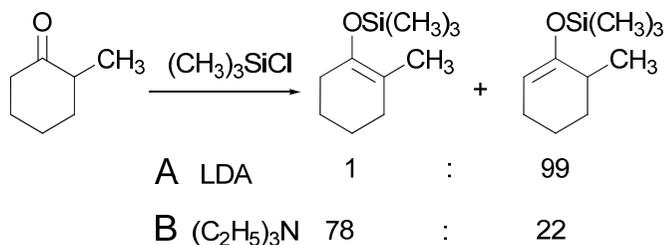
問1 下記の化合物(A～D)を例にとって、「芳香族化合物」、「反芳香族化合物」、および「非芳香族化合物」について説明せよ。



問2 下記の反応(A, B)を例にとって、脱離反応における「ザイツェフ則(セイチエフ則)」と「ホフマン則」について説明せよ。



問3 下記の反応(A, B)を例にとって、エノラート生成における「速度論支配反応」と「熱力学支配反応」について説明せよ。



第3問 (選択問題)

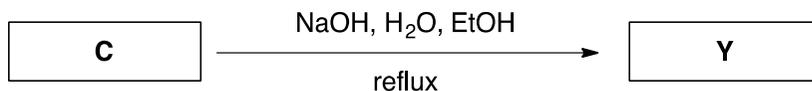
以下の問1～問4に答えよ。

問1 下記は医薬品 **X** の合成中間体 **Y** の合成に関する記述である。中間体 **Y** の合成法はいくつか報告されているが、下記は2段階の反応を経て合成する方法である。

[Step 1]



[Step 2]



1) 化合物 **A** は、5,6-dimethoxy-2-ethoxycarbonyl-1-indanone である。

1-Indanone の構造および番号付けは右の通りである。

化合物 **A** の構造式を記せ。

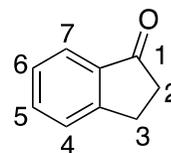
2) 化合物 **B** は 4-(chloromethyl)pyridine である。化合物 **B** の構造式を記せ。

3) **Step 1** により得られる合成中間体 **C** の構造式を記せ。

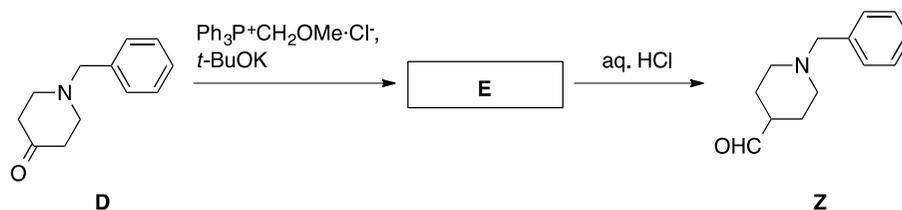
4) **Step 1** の反応機構を説明せよ。

5) 中間体 **Y** の構造式を記せ。

6) **Step 2** の反応について、その反応機構を説明せよ。



問2 医薬品 **X** の問1 の別途合成法として以下の方法が知られている。



- 1) 化合物 **E** の構造式を記せ。
- 2) 化合物 **D** から **E** への反応について、その人名反応名を答えよ。

問3 医薬品 **X** は、1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon)-2-yl]methylpiperidine の塩酸塩である。

- 1) 医薬品 **X** の構造式（フリー体）を記し、不斉炭素に * を記せ。
- 2) 医薬品 **X** は不斉炭素を有するが、ラセミ体で供されている。その理由として考えられることを記せ。

問4 中間体 **Z** と原料 **W** との aldol 縮合成績体を、還元することで、医薬品 **X**（フリー体）を得ることができる。原料 **W** の構造式を記せ。

第4問（選択問題）

フェニルプロパノイド、リグナン、および加水分解性タンニンについて、それぞれどのような構造を持つ化合物群であるかを、これら 3 つの化合物群相互の生合成上の関係を含めて、説明せよ。

生物

第3問と**第4問**は選択問題である。いずれかひとつを選び、解答すること。**第3問**と**第4問**の両方を解答した場合は、**第3問**と**第4問**のいずれも採点の対象とならないので注意すること。

第1問

次の文章を読み、**問1～問8**に答えよ。なお、文章中の下線①～③は図中①～③と対応する。

解糖系で生成されたピルビン酸は、ミトコンドリアに取り込まれ、①ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体によってアセチル CoA に変換される。

TCA 回路 (**図1**) の出発点であるクエン酸シンターゼは、アセチル CoA とオキサロ酢酸からクエン酸を生成する。その後、クエン酸は複数の中間体を経て、オキサロ酢酸になる。この経路では一回転して元に戻ることから、TCA (クエン酸) 回路と呼ばれている。この回路にはピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体の他にも、②ピルビン酸カルボキシラーゼや③PEP カルボキシキナーゼによっても基質が供給されている。

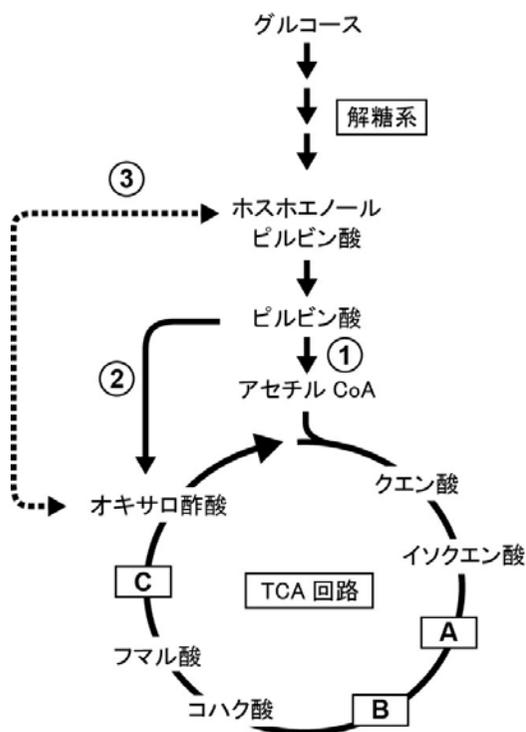


図 1

- 問 1** TCA 回路の最初の生産物であるクエン酸は、イソクエン酸に変換された後、複数の中間体を経てオキサロ酢酸になる。図中 **A**~**C** に相当する中間代謝物の名称を記せ。
- 問 2** TCA 回路ではアセチル CoA を酸化し、NADH、FADH₂、CO₂ および GTP を産生する。1 分子のアセチル CoA から、それぞれ何分子が生成されるか記せ。
- 問 3** Krebs は 1930 年代に TCA 回路の仕組みに関する研究を行った。この過程で、筋抽出液にオキサロ酢酸を添加すると酸素の消費が増大することを発見した。しかし、増大した酸素の消費量は添加したオキサロ酢酸の完全酸化に必要な量を大きく上回っていた。その理由を記せ。

- 問4** ピルビン酸から CO_2 への酸化は解糖系と同じように直線状の経路になっていると想定されていた。しかし、Krebs はマロン酸を用いた阻害実験から、ピルビン酸の酸化が回路を形成していることを発見した。マロン酸はコハク酸と構造が似ているため、コハク酸脱水素酵素を競合的に阻害する物質である。どのようにして、回路の形成を証明したか記せ。
- 問5** チアミン (ビタミン B1) の欠乏は代謝性アシドーシスを引き起こす。その理由を記せ。
- 問6** アセチル CoA は解糖系や β 酸化の亢進によって蓄積される中間代謝物である。ピルビン酸カルボキシラーゼによるピルビン酸からオキサロ酢酸の生成は、アセチル CoA によって強く促進される。その生物学的意義を考察せよ。
- 問7** 糖新生において、ピルビン酸は TCA 回路のオキサロ酢酸を経由して、ホスホエノールピルビン酸に変換される。このように、オキサロ酢酸を経由する理由を説明せよ。
- 問8** 解糖系等で生じた NADH はミトコンドリアに輸送された後、酸化リン酸化で消費される。このため、ミトコンドリア内膜には NADH の還元当量を内側に運ぶための輸送系がある。その輸送系の名称をひとつ記せ。

第2問

次の文章を読み、問1～問6に答えよ。

動物細胞は、高度に組織化された共同体の一員であり、①状況によってプログラム細胞死とよばれる機構を活性化して死滅する。最も一般的なプログラム細胞死は、アポトーシスとよばれる。一方、偶発的な細胞死は（ **ア** ）とよばれる。

アポトーシスを誘導する機構のひとつにミトコンドリアを介したものがある。この機構では、アポトーシスを誘導する刺激によって、通常は②ミトコンドリアに存在するシトクロム cが細胞質へと放出される。放出されたシトクロム c は、Apaf-1 への結合を介してシステインプロテアーゼであるカスパーゼ（ **イ** ）を活性化する。この活性化されたカスパーゼ（ **イ** ）は、次にカスパーゼ（ **ウ** ）を活性化する。活性化したカスパーゼ（ **ウ** ）は、様々な基質を分解することで③アポトーシスを誘導する。

一方、（ **エ** ）ファミリーのタンパク質は、ミトコンドリアからのシトクロム c 放出抑制などを介してアポトーシスを制御する。

問1 空欄（ **ア** ）～（ **エ** ）に適切な語句，あるいは数字を記せ。

問2 下線部①について，プログラム細胞死が誘導される状況を2つあげ，それぞれについて，その生理的役割を記せ。

問3 下線部②について，シトクロム c はミトコンドリアにおいて，アポトーシス以外の機能を持つ。このアポトーシス以外の機能に関して，シトクロム c の役割および生理的な意義を記せ。

問4 下線部③について，アポトーシスした細胞の特徴を3つ記せ。

問5 アポトーシスには、ミトコンドリアを介さずに誘導される経路も存在する。この経路について、アポトーシスを誘導する刺激をひとつあげ、その刺激によるアポトーシスの誘導機構を記せ。

問6 ある組織切片上のアポトーシス細胞を選択的に検出する方法として、TUNEL (TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase)-mediated dUTP nick end labeling) 法がある。この方法によるアポトーシス細胞の検出原理、および実験方法を記せ。

第3問（選択問題）

次の文章を読み、問1～問4に答えよ。

DNAの修復は、細胞の生存、機能維持に極めて重要である。修復が正常に完了しなかった場合、DNAのヌクレオチド配列には恒久的な変化が生じる。これを（ア）という。哺乳類では（ア）の蓄積と（イ）との間には強い相関があり、個体の生命の維持に影響を及ぼしている。

DNAの修復は、DNAの二本鎖が（ウ）的であるために可能となっている。大腸菌では、複製後にミスマッチが修復されるが、これは鋳型鎖の情報に基づいて行われる。すなわち、大腸菌は鋳型鎖と新規に合成された鎖とを区別している。DNAの一塩基損傷としては、（エ）反応や脱アミノ反応の頻度が高い。（エ）反応では、塩基部分が脱落する。脱アミノ反応では、シトシンからアミノ基が脱離し、（オ）が生じる。

問1 空欄（ア）～（オ）に適切な語句を記せ。

問2 下線部について、どのような仕組みで区別しているのかを説明せよ。

問3 DNA上にチミンダイマーが生じた場合、主に働く修復機構を記せ。また、その修復の機構を大腸菌について説明せよ。

問4 除去修復機構の欠損による遺伝病の例をひとつあげよ。

第4問（選択問題）

核酸に関して、以下の問1～問2に答えよ。

問1 次の酵素1～5について、その作用を簡潔に記せ。

- 1 S1 ヌクレアーゼ
- 2 ポリヌクレオチドキナーゼ
- 3 DNA リガーゼ
- 4 アルカリホスファターゼ
- 5 制限酵素

問2 動物細胞の total RNA を用いて、ある遺伝子の発現量を定量する際に用いる研究手法について、その原理を述べよ。ただし、下記の語句を必ず説明に用いること。

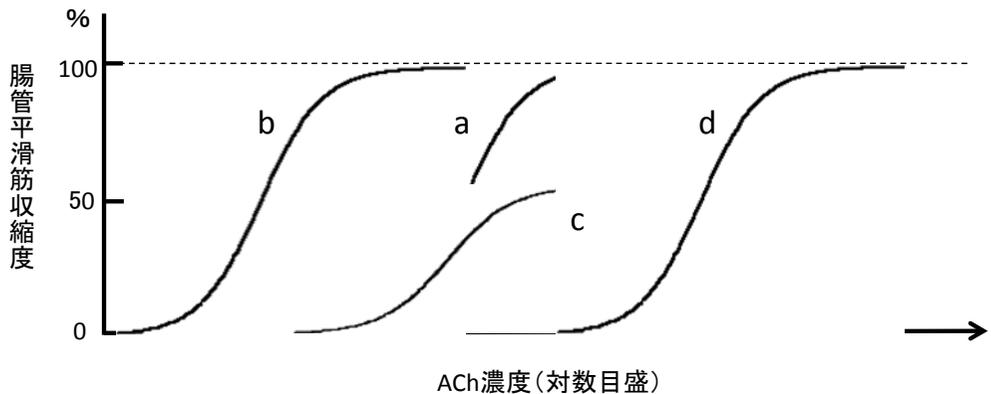
mRNA, cDNA, プライマー, dNTP, qPCR

薬理

第1問

次の文章を読み、問1～問4に答えよ。

下図はモルモット摘出回腸の収縮作用における濃度反応曲線を示している。アセチルコリン (ACh) で刺激すると **a** のような濃度反応曲線を得た。一方、あらかじめ薬物 **b**、薬物 **c**、薬物 **d** で処理した後にアセチルコリンで刺激するとそれぞれが下のよ
うな反応を示した。



問1 薬物 **b**、薬物 **c**、薬物 **d** によって起こる反応を薬理的に何作用と呼ぶか。それぞれについて記せ。

問2 薬物 **b**、薬物 **c**、薬物 **d** に該当する薬物名をそれぞれ記せ。

問3 上記3つの薬物の作用機序をそれぞれ記せ。

問4 pD_2 値および pA_2 値について簡潔に説明せよ。

第2問

循環器系作用薬について、以下の問1～問4について答えよ。

- 問1** 抗不整脈薬のうち、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} チャネル遮断薬に属する薬物をそれぞれ一つずつ記せ。
- 問2** 上記3種の薬物の薬理作用（心臓にどのような影響を及ぼすか）についてそれぞれ記せ。
- 問3** 心不全治療薬ジゴキシンの作用機序を記せ。
- 問4** ミルリノン、ピモベンダンおよびコルホルシンダロパートの作用機序をそれぞれ簡潔に記せ。

第3問

抗精神病薬・抗うつ病薬について、以下の問1～問3について答えよ。

問1 統合失調症治療において、ハロペリドールなどを含む定型抗精神病薬の作用機序と副作用について記せ。ただし、下記の語句を全て用い、それぞれについて説明し、文中に入れること。

語句：陽性症状、陰性症状、ドパミン仮説、錐体外路症状

問2 非定型抗精神病薬に分類されるアリピプラゾールについて、定型抗精神病薬より優れている点を作用機序に基づき説明せよ。

問3 異なる作用機序を有する抗うつ薬を4種類あげ、それぞれの作用機序と特徴について簡潔に説明せよ。

薬剤

「解答上の注意」

第4問～第6問は選択問題である。いずれかひとつだけを選び、解答すること。複数の問題に解答した場合は、いずれも採点の対象とならないので注意すること。

第1問

以下の問1と問2に答えよ。

問1 単純拡散、促進拡散および能動輸送による薬物の膜輸送の特徴について、下表の形式にならい、以下のa～eの観点から簡潔に説明せよ。

- a 輸送担体の利用 b 輸送の駆動力
c 薬物の濃度勾配と輸送方向の関係 d 輸送速度と基質濃度の関係
e 構造類似化合物共存の影響

項目	単純拡散	促進拡散	能動輸送
a			
b			
c			
d			
e			

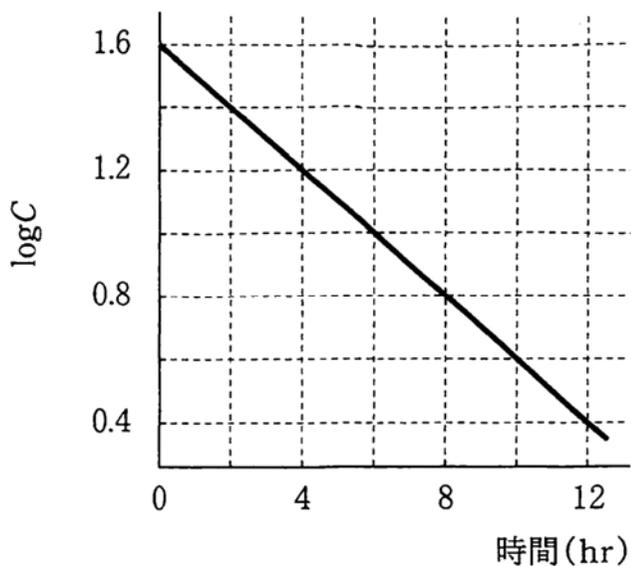
問2 下記の臨床事例について、病態変化の原因を薬剤学的見地から説明せよ。

患者Aに対し、ワルファリンカリウムを5 mg/day投薬することにより、プロトロンビン活性を正常値に対して15～30%となるようにコントロールしていた。この患者Aに消化性潰瘍の症状が認められたので、シメチジン（800 mg/day）を5日間、併用したところ、プロトロンビン時間の延長を認める事態となった。

第2問

次の文章を読み、問1～問4に答えよ。ただし、 $\log 2 = 0.3$ とする。

薬物 **A** の水溶液中（初濃度 40 mg/mL）での分解過程について、時間（hr）に対して濃度 **C**（mg/mL）の常用対数値をプロットしたところ、下のグラフのようになった。



- 問1 この分解反応の次数を答えよ。
- 問2 この分解反応の半減期を算出せよ。
- 問3 この分解反応の反応速度定数を算出せよ。
- 問4 反応開始から、20時間経過後の薬物 **A** の残存率を算出せよ。

第3問

エマルション製剤に関する以下の問1～問3に答えよ。

問1 下記の (a) ～ (e) に当てはまる語句を答えよ。なお、(a) には全て同じ語句が当てはまる。(d) には数値を小数点第1位まで解答せよ。

エマルション製剤の調製にはしばしば界面活性剤が使用される。界面活性剤の親油部と親水部のバランスを表す指標は (a) 値と呼ばれる。親油性が高い界面活性剤は、この値が (b) く、(c) 型のエマルションを形成しやすい。(a) 値が 4.0 と 12.0 の2種類の界面活性剤を 1 : 2 で混合した場合の混合物の (a) 値はおおよそ (d) となる。非イオン性の界面活性剤は、低温では親水基が十分に水和して微細なミセルを形成しているが、温度上昇とともに非イオン性親水性基の水和の程度が低下し、一定の温度以上になると白濁することがある。この温度のことを (e) と呼ぶ。

問2 沈降がストークスの式に従うエマルション製剤のクリーミングを防ぐための製剤学的な方策を 3 つ挙げ、ストークスの式中のパラメータに言及しながら説明せよ。

問3 リピッドマイクロソフェアについて、①本製剤の製剤学的特徴（調製方法の概要を含む）、②薬物を含まないリピッドマイクロソフェア単独での臨床使用例、および③薬物搭載型製剤としての臨床応用例、について説明せよ。

第4問（選択問題）（第4問～第6問からひとつを選び、解答すること）

次の文章を読み、問1～問4に答えよ。

体内動態が線形1-コンパートメントモデルに従う薬物Aの医薬品情報として、薬物Aをヒトに50mg 静脈内投与した後の血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が $25 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であること、さらに、薬物Aをヒトに100mg 経口投与した後のAUCが $40 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であることが示されている。以下の問に答えよ（必ず計算の過程を解答用紙に記載すること）。

問1 薬物Aを経口投与したときのバイオアベイラビリティ（F）を算出せよ。

問2 薬物Aの全身クリアランス（ CL_{tot} [L/hr]）を算出せよ。

問3 薬物Aをヒトに50mg 静脈内投与した後に、未変化体として尿中に排泄される薬物Aは、45mgであった。薬物Aの腎クリアランス（ CL_r [L/hr]）を算出せよ。

問4 薬物Aを12時間ごとに繰り返し経口投与して、定常状態における平均血中濃度を $5 \mu\text{g/mL}$ にしたい。薬物Aの1回の投与量（mg）を算出せよ。

第5問（選択問題）（第4問～第6問からひとつを選び、解答すること）

次の文章を読み、以下の **問1**と**問2** に答えよ。

製薬企業 **A** 社では、これまで経口投与の剤型が市販されてきた薬剤について、同一の成分を含有する新たな剤型の開発について検討する方針となった。

問1 経口投与以外の投与経路として点鼻投与を検討することになった。点鼻投与が有する薬物動態的特徴を **4** つ挙げ、それぞれの特徴を経口投与と比較しながら説明せよ。なお、挙げる特徴は、経口投与と比較して長所であっても短所であってもよい。

問2 経口投与以外の投与経路として経皮投与を検討することになった。経皮投与が有する薬物動態的特徴を **4** つ挙げ、それぞれの特徴を経口投与と比較しながら説明せよ。なお、挙げる特徴は、経口投与と比較して長所であっても短所であってもよい。

第6問（選択問題）（第4問～第6問からひとつを選び、解答すること）

薬物の全身クリアランスに関する次の文章を読み、**問1～問2**に答えよ。

下図は、抗凝固薬ワルファリンと β 遮断薬プロプラノロールの血液中における遊離形分率と全身クリアランスとの関係を検討した結果である。本問では、これらの薬物は、いずれも肝臓のみで代謝を受け、肝臓以外の臓器は薬物の血中濃度推移に関与しないものとして解答せよ。

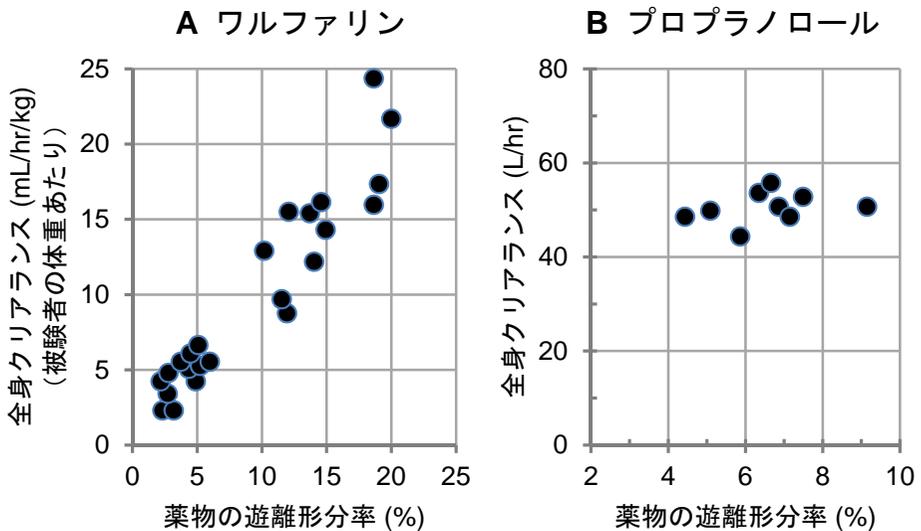


図 薬物の遊離形分率と全身クリアランスの変化

問1 ワルファリンの全身クリアランスに上図 **A** のような特徴が認められた理由を考察せよ。

問2 プロプラノロールの全身クリアランスに上図 **B** のような特徴が認められた理由を考察せよ。