

2021 年 10 月入学・2022 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）

- | | | | | |
|---|-----|------|---|------|
| ① | 物 理 | P 1 | ～ | P 3 |
| ② | 化 学 | P 4 | ～ | P 9 |
| ③ | 生 物 | P 10 | ～ | P 13 |
| ④ | 薬 理 | P 14 | ～ | P 16 |
| ⑤ | 薬 剤 | P 17 | ～ | P 19 |

【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 枚綴り×1 組です。
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 志望の教育研究分野が指定する科目を必ず選択しなさい。教育研究分野が指定する科目は，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，大問につき 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。
- 5 解答用紙の所定欄に「試験科目名」及び「受験番号」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。

教育研究分野が指定する試験科目

試験科目	教育研究分野	担当教員
化学	創薬有機化学	好光 健彦 教授
化学	合成医薬品開発学	(加来田 博貴 准教授)
化学	生薬化学	久保田 高明 教授
物理	構造生物薬学	山下 敦子 教授
化学	精密有機合成化学	澤田 大介 教授
物理	生体物理化学	須藤 雄気 教授
物理	生体機能分析学	上田 真史 教授
生物	生体膜生理化学	(表 弘志 准教授)
生物	分子生物学	垣内 力 教授
生物	膜輸送分子生物学	(宮地 孝明 准教授)
生物	毒性学	小野 敦 教授
生物	病態機能診断学	岩崎 良章 教授 大西 勝 教授

試験科目	教育研究分野	担当教員
薬理	薬効解析学	上原 孝 教授
薬理	炎症薬物学	(杉本 幸雄 准教授)
薬理	救急薬学	名倉 弘哲 教授
薬理	健康情報科学	(小山 敏弘 准教授)
薬剤	生物薬剤学	檜垣 和孝 教授
薬剤	臨床薬物動態学	(合葉 哲也 准教授)
薬理	疾患薬理制御科学	有吉 範高 教授
生物	環境生物薬学	三好 伸一 教授
生物	国際感染症制御学	(金 惠淑 准教授)
薬理	医薬品評価学	諫田 泰成 客員教授
化学	生物有機化学	出水 庸介 客員教授
薬剤	医薬安全科学	斎藤 嘉朗 客員教授
生物	安全性予測評価学	平林 容子 客員教授 広瀬 明彦 客員教授

物理

第 1 問

ファンデルワールスの状態方程式は、実在気体の振る舞いが完全気体の法則に基づく予測からはずれることを考慮したもので、以下のように表される。

$$p = \frac{nRT}{V - nb} - a\left(\frac{n}{V}\right)^2$$

ここで、 p は圧力、 V は体積、 n は物質量、 R は気体定数、 T は絶対温度、 a と b はファンデルワールスのパラメーターである。以下の問 1 ～ 問 3 に答えよ。

問 1 実在気体では分子間相互作用を考慮する必要がある。完全気体の状態方程式 $pV = nRT$ と比較するために、上で与えたファンデルワールスの状態方程式を右辺が nRT となるように変形せよ。次いで、変形で得られた式において、ファンデルワールスのパラメーターを含む項を a と b それぞれについて示し、それらにどのような分子間相互作用の効果が反映されているのかを説明せよ。

問 2 モル体積 V_m を、その定義にしたがい n と V を用いて表せ。また、ファンデルワールスの状態方程式を、 V_m を用いて表せ。

問 3 次に、実在気体の臨界定数（臨界温度 T_c 、臨界モル体積 V_c および臨界圧力 p_c ）とファンデルワールスのパラメーターの関係について考えることにする。そこで、臨界点（ $T = T_c$ および $V_m = V_c$ ）において、以下の 2 つの式が同時に成立するという条件を用いることにより、 T_c 、 V_c および p_c を導出し、ファンデルワールスのパラメーターおよび気体定数の中から必要な定数を用いてそれぞれ表せ。導出過程も記すこと。

$$\frac{dp}{dV_m} = 0$$

$$\frac{d^2p}{dV_m^2} = 0$$

第2問

濃度 x_0 (mM) の電解質水溶液 A^+B^- と、濃度 y_0 (mM) の電解質水溶液 C^+D^- を混合すると、イオン B^- とイオン D^- が等モルで反応し、速度定数 k の二次反応を示した。気体定数 R 、ボルツマン定数 k_B 、電気素量 e 、水の粘性率 η として、以下の問1～問6に答えよ。ただし、イオン間や分子間の相互作用は無視できるものとする。数式の導出過程も記すこと。

問1 電解質水溶液 A^+B^- と C^+D^- を等量混合した直後のイオン強度を記せ。

問2 時間 t におけるイオン B^- の濃度を $[B^-]$ (mM)、イオン D^- の濃度を $[D^-]$ (mM) とする。本反応におけるイオン B^- の減少速度を表す微分型速度式を記せ。

問3 電解質水溶液の混合時、電解質 C^+D^- に対して電解質 A^+B^- を大過剰にすると、本反応は擬一次反応となる。本条件下において、時間 t 経過後における濃度 $[D^-]$ (mM) を表す積分型速度式を記せ。

問4 ストークスの式から得られる分子半径は「流体力学的半径」と呼ばれる。ストークス・アインシュタインの式に基づき、電解質水溶液 A^+B^- 中(絶対温度 T)における、イオン B^- の流体力学的半径を記せ。なお、水中での B^- の拡散係数を D とする。

問5 電解質水溶液 A^+B^- に電場 E をかけると、イオン B^- には電場による力と、ストークスの式に基づく摩擦力が生じ、やがて釣り合う。平衡状態におけるイオン B^- の速さを記せ。なお、水中での B^- の流体力学的半径を r とする。

問6 問5の現象を利用した巨大分子分離法が「電気泳動」である。分子量が同じである二種類のタンパク質 E と F を、アルカリ性水溶液中で電気泳動したところ、共に正極方向に移動し、その移動距離は $E > F$ であった。本実験から推定されるタンパク質 E と F の特性の違いについて記せ。

第3問

核磁気共鳴分光法 (NMR) の測定原理に関する文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

①NMR の測定対象核である ^1H を外部磁場中に置くと、原子核のスピンが整列して (ア) 運動を始める。この時、原子核はボルツマン分布に従って②2つのエネルギー準位に分裂し、(イ) エネルギー準位に属するものがわずかに多くなる。また、(ア) 運動の周波数を (ウ) 周波数といい、それに等しい振動数の電磁波を照射すると、原子核は共鳴して励起される。電磁波の照射をやめると、スピンの (エ) である (オ) とスピンの (カ) である (キ) の2つの過程を経て基底状態に戻る。

問1 文中の (ア) ～ (キ) に適切な語句を記せ。

問2 ^2H , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}N , ^{16}O , ^{19}F の中から NMR の測定対象核をすべて選べ。

また下線部①の観点から、選んだ核種に共通する性質を答えよ。

問3 ^1H 原子核の共鳴周波数が 400 MHz である分光器の外部磁場強度を有効数字 3 ケタで答えよ。単位を明記し、計算過程も記すこと。ただし、 ^1H 原子核の磁気回転比は $2.70 \times 10^8 \text{ T}^{-1}\text{s}^{-1}$ とする。

問4 下線部②に関して、エネルギー準位差 ΔE を、磁気回転比 γ 、外部磁場強度 B_0 、およびプランク定数 h を用いて表せ。

問5 NMR 信号を適切に取得できる測定条件下で、温度のみを変化させると得られる信号がどうか、ボルツマン分布の観点から、理由とともに答えよ。なお、必要であれば $e^x \approx 1 + x$ ($x \ll 1$) の近似式を用いてよい。また、同様にボルツマン分布の観点から、NMR 信号を高める別の方策についても、理由とともに答えよ。

化学

第 1 問

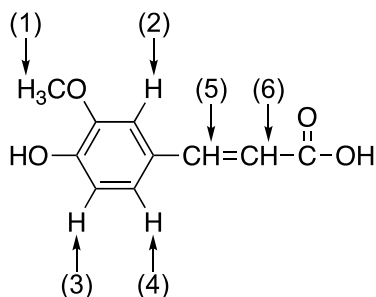
以下の問 1 および問 2 に答えよ。

問 1 以下の 1) ～ 4) に答えよ。

- 1) (5*S*,6*R*,*Z*)-5,6-dimethylnon-2-en-7-yne の構造式を記せ。
- 2) ニトロメタンのルイス構造式（形式電荷を含む）を記せ。
- 3) 以下の化合物を塩基性の強い順に構造式で記せ。
aniline, 4-methoxyaniline, 3-nitroaniline, 4-nitroaniline
- 4) シクロヘキサン誘導体である 2-isopropyl-5-methylcyclohexan-1-ol には、置換基の立体配置の違いによる複数の立体異性体が存在する。それらすべての構造式を記し、不斉炭素の立体配置を *R*, *S* による表記法で記せ。また、1*R*,2*S*,5*R* 配置をもつ異性体の最も安定な配座異性体の構造を記せ。

問 2 天然有機化合物 **A** に関する以下の 1) ～ 3) に答えよ。

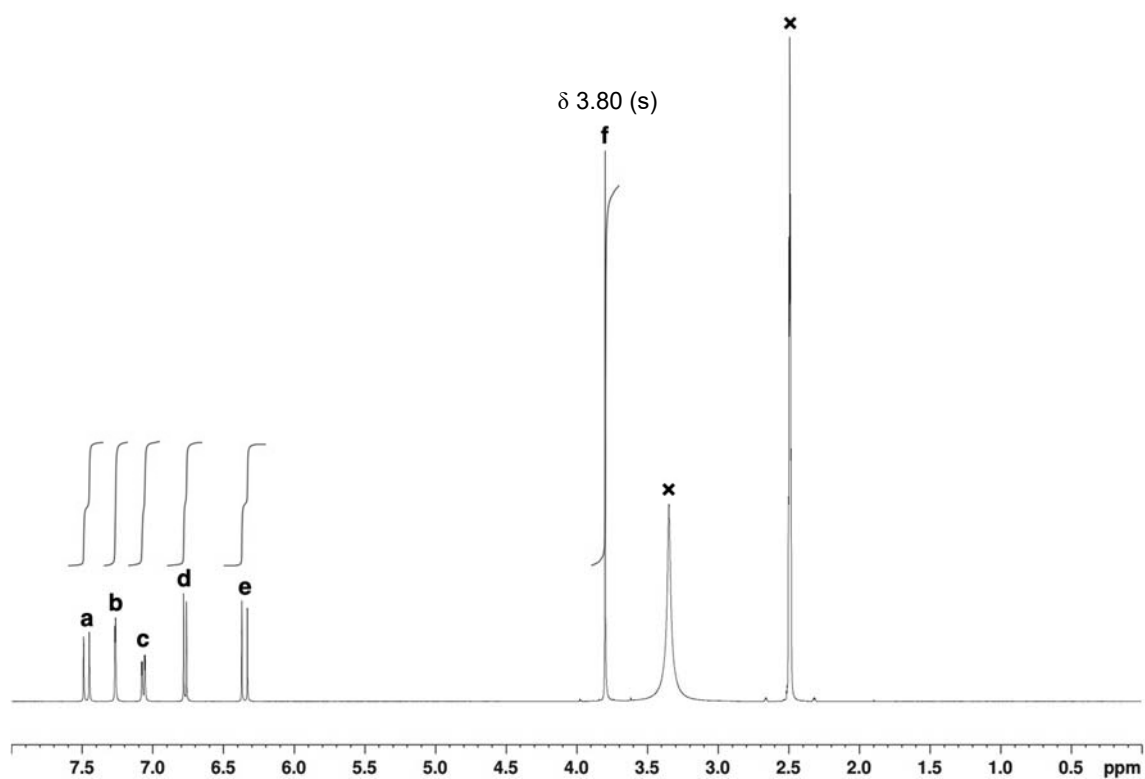
- 1) 化合物 **A** の ^1H NMR スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) の一部を次ページに掲載した。プロトン $\text{H}_{(1)} \sim \text{H}_{(6)}$ に由来するシグナル **a**～**f** を帰属せよ。なお、12.14 ppm および 9.57 ppm 付近には、それぞれ重水の添加により消失する幅広い 1H 分のシグナルが観測されている。また、×印のシグナルは $\text{DMSO-}d_6$ 中に含まれる $\text{DMSO-}d_5$ または水に起因するシグナルである。



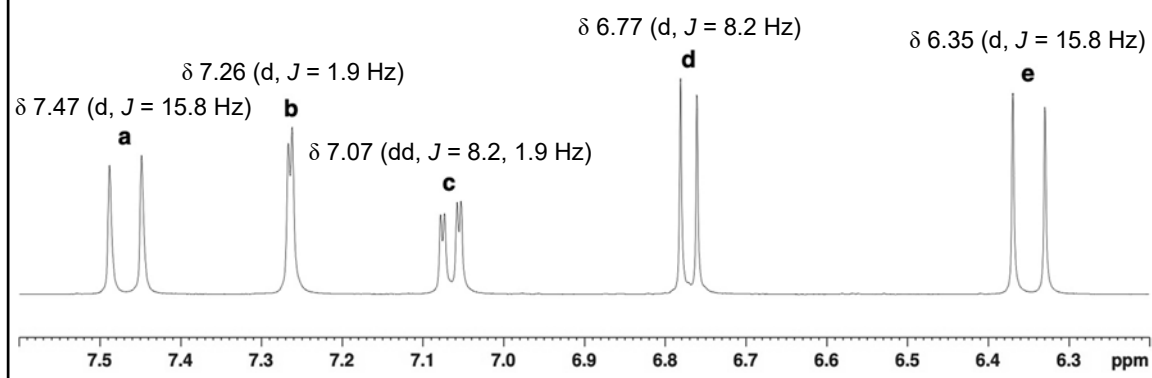
化合物 **A**

- 2) 化合物 **A** の二重結合の立体配置を *E*, *Z* による表記法で記せ。
- 3) 化合物 **A** の推定される生合成経路名を記せ。

化合物 **A** の ^1H NMR スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



拡大図

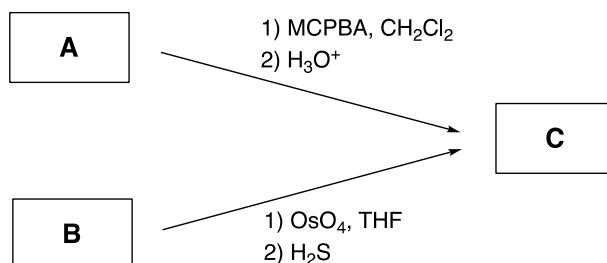


第2問

以下の問1～問6に答えよ。

問1 *cis*-1-ブロモ-4-*tert*-ブチルシクロヘキサンおよび *trans*-1-ブロモ-4-*tert*-ブチルシクロヘキサンを、それぞれメタノール中、ナトリウムメトキシドと反応させると同一の生成物を与えたが、一方の反応は速やかに進行し、もう一方の反応は進行が非常に遅かった。これについて、生成物を記すとともに両者の反応速度に差が生じる理由を構造式を用いて説明せよ。ただし、エナンチオマーは区別しないものとする。

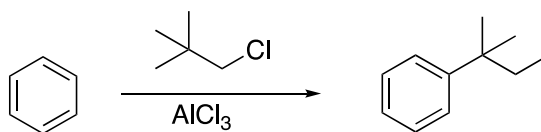
問2 炭素と水素のみからなる炭素数4のアルケン **A** および **B** に対して、それぞれ下のような反応を行ったところ同一の生成物 **C** が得られた。生成物 **C** はメソ化合物であった。アルケン **A**, **B**, および生成物 **C** の構造式を記せ。



問3 下に示す化合物 **D** および **E** の脱離反応に関する反応速度の違いを調べた。反応条件 **a** では両者に大きな差は見られなかったが、反応条件 **b** では化合物 **D** の方が化合物 **E** よりも反応速度が顕著に低下した。反応条件 **a** および **b** に用いる試薬、溶媒等を示すとともに、その理由を説明せよ。また、反応条件 **b** において反応速度の差が生じる現象を何というか答えよ。

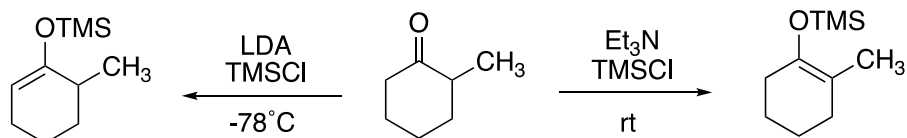


問4 下の反応の反応機構を、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて記せ。



問5 ベンゼンを塩化アルミニウム存在下で塩化エチルと反応させると、エチルベンゼンを低収率でしか与えないが、ベンゼンを塩化アルミニウム存在下で塩化アセチルと反応させると、アセトフェンを高収率で与える。これらの収率の違いが生じる理由を反応機構をもとに説明せよ。

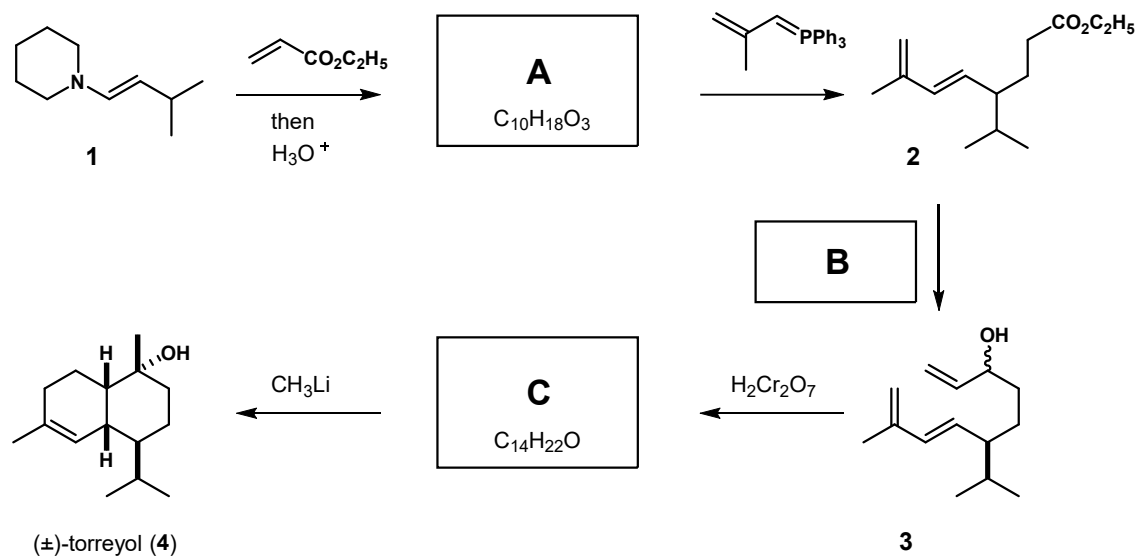
問6 下図のように 2-メチルシクロヘキサノンを通りの反応条件で反応させたところ、異なるシリルエノールエーテルが得られた。この結果を「熱力学支配」および「速度論支配」の二語を用いて説明せよ。



第3問

次の文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

下記のスキームは、(±)-torreyol (**4**) の合成経路を示している。なお、各工程については、反応終了後、適切な後処理を行っているものとする。



問1 化合物 **1** から化合物 **A** (分子式 $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$) が生成する反応機構について、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて記せ。

問2 化合物 **A** から化合物 **2** が生成する工程は、人名反応として知られている。その名称を述べよ。

問3 化合物 **2** から複数の反応を順次適用して化合物 **3** を合成したい。**B** に該当する合成経路を記せ。なお、化合物 **2** から化合物 **3** への合成には何工程を経てもよい。

問4 化合物 **3** から得られた化合物 **C** (分子式 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$) は、以下の ^1H NMR および IR シグナルを示した。化合物 **C** の構造式を記せ。

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.5 (s, 1H), 2.8-1.2 (m, 12H), 1.75 (s, 3H), 1.05 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 0.95 (d, 3H, $J = 7$ Hz); IR (CCl_4) ν 2960, 2935, 2880, 1705, 1448, 1370, 1253, 1129, 1094, 940 cm^{-1} .

問5 化合物 **3** から化合物 **C** (分子式 $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$) が生成する反応機構について、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて記せ。

生物

第 1 問

次の文章を読み、以下の問 1～問 4 に答えよ。

単細胞生物では細胞の死はそのまま個体の死を意味するが、多細胞生物では細胞の死と個体の死は必ずしも同じではない。多細胞生物では細胞の死をコントロールして個体をつくりあげている。細胞死には①アポトーシスとネクロシスがあり、アポトーシスは、プログラムされた細胞死とも呼ばれる現象で、線虫の発生過程から高等生物の手や足の 5 本の指の作られる過程など、多細胞生物の発生過程で広くみられる。一方、ネクロシスは、薬物や外力による細胞の損傷が原因で起こる。細胞がネクロシスすると細胞膜が破壊されて細胞の内容物が周囲に放出され炎症を起こす。これに対して②アポトーシスの際には、細胞内容物は周囲に散逸しない。

アポトーシスは、DNA 損傷が修復不可能になった細胞を排除する役割もあり、突然変異によりアポトーシスが正常に起こらなくなると、細胞は③がん化することがある。

問 1 下線部①について、アポトーシスにより細胞死した細胞の形態学的特徴をネクロシスとの違いが分かるように説明せよ。

問 2 下線部②について、どのような機構が働いているのか説明せよ。

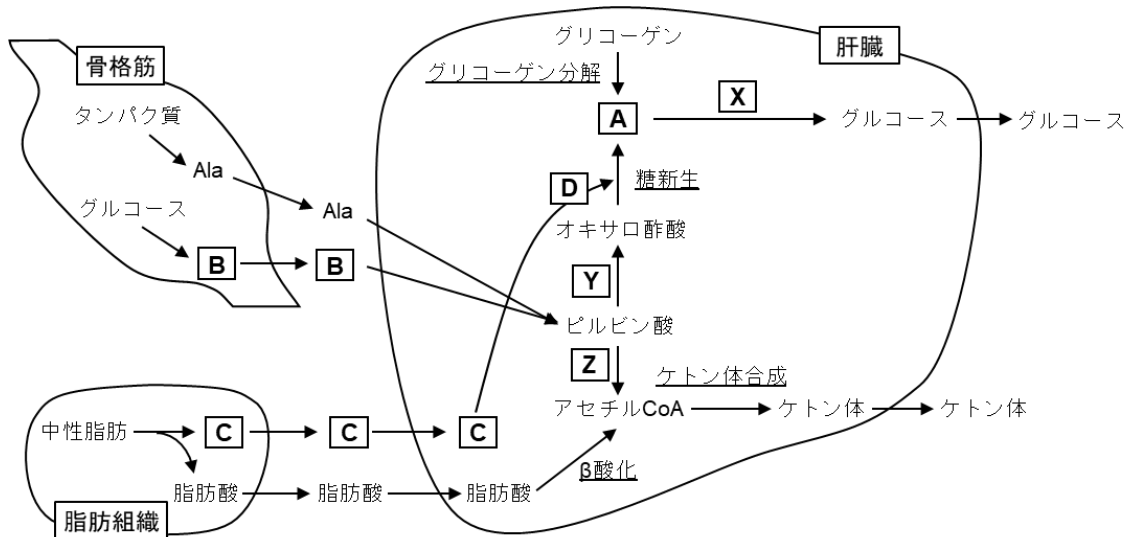
問 3 細胞周期の 4 つの段階（期）とチェックポイントの役割について説明せよ。

問 4 下線部③について、多くのがん細胞では、がん遺伝子およびがん抑制遺伝子と呼ばれる遺伝子に変異が確認されている。がん遺伝子およびがん抑制遺伝子の例をそれぞれ 1 つ挙げ、それらの遺伝子の変異によるがん化のメカニズムを説明せよ。

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問8に答えよ。

空腹時、肝臓は、下図に示すように、①グルコースをほぼ唯一のエネルギー源として利用する組織・細胞などの活動を保つために、血糖の維持を担う。また、末梢組織の血糖に替わるエネルギー源として、脂肪酸から②ケトン体を合成して供給する。



問1 図において、物質 A～D の名称を記せ。ただし、脂肪組織の中性脂肪に由来する C は、2 段階の酵素反応を経て解糖系中間体 D となり、糖新生経路に入る。

問2 図において、酵素 X～Z の名称を記せ。

問3 下線部①について、該当する組織または細胞を 2 つ記せ。

問4 下線部②について、末梢組織において 3-ヒドロキシ酪酸が、アセチル CoA に変換され、エネルギー源として利用される過程を説明せよ。

問5 肝臓は、ケトン体をエネルギー源として利用することができない。その理由を説明せよ。

問6 図において、4つの代謝経路（グリコーゲン分解、糖新生、 β 酸化、ケトン体合成）を正に調節する膵臓由来ホルモンを記せ。

問7 脂肪酸の β 酸化によって生じたアセチル CoA は、図中の酵素 **Y** と **Z** のアロステリック調節因子である。これら 2 つの酵素のアセチル CoA によるアロステリック調節の生物学的な意義を説明せよ。

問8 以下の括弧内の語句をすべて用いて、グルコースーアラニン回路の反応を説明せよ。
[アラニンアミノトランスフェラーゼ、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ、尿素回路]

第3問

次の文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

細胞の周囲を覆い、細胞内と周辺を隔離する細胞膜は、①細胞内外の物質透過を制限している。細胞内外のイオンが細胞膜を透過するためには、イオンチャネルなどの細胞膜を貫通するタンパク質が利用される。②イオンチャネルは開口すると、細胞内外の環境の差によって、一方向にイオンを受動的に透過させる。イオンチャネルの機能は神経細胞のシグナル伝達などに必要である。

神経細胞は、放射状に伸びた多数の細長い突起を持つ。神経細胞には標的細胞へと伸びシグナルを伝達する（ア）と呼ばれる長い突起1本があり、その他に数本の枝分かれした（イ）が放射状に伸びて他の神経細胞からシグナルを受け取る。標的細胞には、神経細胞や（ウ）があり、シグナルは（エ）と呼ばれる神経細胞と標的細胞の接合部を介して伝達される。神経細胞において神経伝達物質は小胞内に貯蔵されている。この③小胞は神経細胞内の細胞体側で生成し、接合部へと輸送される。神経細胞が活性化されると、④神経末端の小胞に貯蔵された神経伝達物質が（エ）に放出される。放出された神経伝達物質は標的細胞の受容体に結合し、シグナルを伝達する。

問1 文中の（ア）～（エ）に該当する語句を記せ。

問2 下線部①について、細胞膜が物質の透過を制限できるのはなぜか、細胞膜の構造と関連付けて説明せよ。また、特別な機構がなくても細胞膜を透過できる分子はどのようなものか、その特徴を説明せよ。

問3 下線部②について、イオンチャネルがイオンを受動的に一方向に透過させる要因となる細胞内外の環境の差を2つあげよ。

問4 下線部③について、小胞が細胞体から接合部まで輸送される機構を、以下の括弧内の必要な語句を用いて説明せよ（すべての語句を用いる必要はない）。

[微小管、アクチン、ダイニン、キネシン、プラス端、マイナス端、ATP、GTP]

問5 下線部④について、この小胞内容物の放出は、SNARE タンパク質の機能を介して起こる。この放出機構を SNARE の役割と関連付けて説明せよ。

薬理

第1問

次の文章を読み、以下の問1～問5に答えよ。

セロトニンやドパミンは血液脳関門を通過しないため、脳内で生合成される必要がある。セロトニンは必須アミノ酸である（ **ア** ）から中間代謝物を経て、酵素（ **イ** ）の働きにより産生される。セロトニンの代謝物には日内周期を調節する（ **ウ** ）などもある。脳内セロトニン量の変化は、①うつ病や②片頭痛の原因となる。リスペリドンなどの非定型抗精神病薬は弱いドパミン D₂ 受容体拮抗作用の他にセロトニン（ **エ** ）作用を有し、定型抗精神病薬と比べ（ **オ** ）の改善効果を発揮するとともに、副作用である（ **カ** ）や（ **キ** ）などを軽減する。セロトニン受容体を標的とする薬物としては③タンドスピロンやグラニセトロンなどが知られている。

問1 （ **ア** ）～（ **キ** ）に最適な語句を記せ。

問2 セロトニン、ドパミンの化学構造をそれぞれ記せ。

問3 下線部①について、**SSRI** および **NaSSA** に分類される薬物を1つずつあげ、両薬物を比較しながら、薬理作用を詳細に説明せよ。

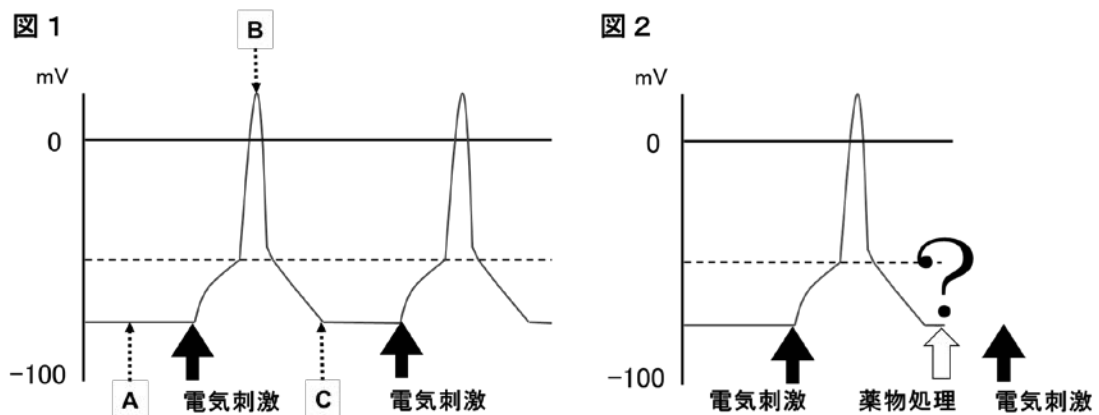
問4 下線部②について、セロトニン受容体を標的とした片頭痛治療薬を1つあげ、その薬理作用について説明せよ。

問5 下線部③タンドスピロンとグラニセトロンについて、それぞれ薬理作用を説明せよ。

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問4に答えよ。

運動神経との接続が保たれるようラット神経―骨格筋標本を摘出した。筋肉終盤の膜電位を測定しながら運動神経を電気刺激し、図1の結果が得られている。次に筋弛緩作用薬の薬効評価のため、筋弛緩を得らえる十分な量の薬物を神経筋接合部に添加した。図2は薬物処理の時点までの測定結果である。



問1 図1のA時点での電位維持機構を説明せよ。

問2 図1のA～C間での膜電位変化について、その機構を説明せよ。

問3 図2について、ダントロレン、ベクロニウム、スキサメトニウム処理により、それぞれ膜電位はどのように変化するかを予想し、略図を書いてその機構を説明せよ。なお、電気刺激のタイミングは図1と同じである。

問4 GABA_A 、 GABA_B 、 α_2 受容体をそれぞれ標的とする特異的な中枢性筋弛緩薬を1つずつあげ、その薬理作用を説明せよ。

第3問

次の文章を読み、以下の問1～問4に答えよ。

血管損傷時の血栓形成による止血，または修復後の血栓溶解は生体防御に必須な止血機構である。一方，血栓形成が病的に作用して血栓による狭窄や血流の低下などの病態を惹起する場合がある。一般に，動脈硬化に基づく血栓には（ ア ）薬を，静脈の血栓や肺塞栓には（ イ ）薬が用いられる。（ ア ）薬はさらに **ATP** 受容体拮抗薬，（ ウ ）関連薬，ホスホジエステラーゼ阻害薬，**5-HT₂** 受容体拮抗薬に分類される。（ イ ）薬には非経口薬である（ エ ）や経口薬である（ オ ）が含まれる。

問1 （ ア ）～（ オ ）に最適な語句を記せ。

問2 （ ウ ）関連薬に該当する薬物を1つあげ，その薬理作用を説明せよ。

問3 薬物（ エ ）の薬理作用を説明せよ。

問4 薬物（ オ ）の薬理作用を説明せよ。

薬剤

第 1 問

以下の問 1 および問 2 に答えよ。

問 1 錠剤を経口投与した後の薬物吸収が、胃排出律速となる場合について、胃排出速度、溶解速度、膜透過速度の關係に焦点を当て論述せよ。なお、胃内での吸収は無視できるものとする。

問 2 ある患者に、けいれん発作予防を目的に、フェニトインを 1 回 80 mg、1 日 3 回経口服用として、1 週間継続した。その結果、定常状態における平均血漿中濃度が 40 $\mu\text{g/mL}$ となった。しかし、副作用として、せん妄様作用がみられたので、定常状態における平均血漿中濃度を 15 $\mu\text{g/mL}$ に抑えることとした。1 回あたりの投与量 (mg, 小数点以下第 1 位まで) をいくらにすればよいか。ただし、フェニトインの血漿中からの消失速度は、ミカエリス-メンテン式で表され、ミカエリス定数は 5 $\mu\text{g/mL}$ 、バイオアベイラビリティは 100%とする。なお、計算過程も明確に記述すること。

第2問

以下の問1～問4に答えよ。なお、計算過程も明確に記述すること。

問1 種々のpHに調整した緩衝液に対する医薬品Aの溶解度を調べた結果、下表に示す結果が得られた。表を見て、以下の1)～2)に答えよ。

pH	6	8	10	12
溶解度(mg/mL)	4.5	0.09	0.045	0.045

1) 表から、医薬品Aが酸性あるいは塩基性医薬品のいずれであるかを解答した上で、酸性医薬品であれば酸解離定数 K_a を、塩基性医薬品であれば塩基解離定数 K_b の値を算出せよ。なお、水溶液中で解離した医薬品Aは、1価のイオンとして存在するものとする。

2) pH7において、医薬品Aを表面積一定 (5.0 cm^2) の状態で溶解させると、12分後のAの溶液中濃度は 0.396 mg/mL であった。この時の溶解速度定数 K ($\text{hr}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$) を算出せよ (小数点以下第2位まで)。ただし、溶解は、拡散律速で進行するものとする。また、 $\log_e 5 = 1.61$ とする。

問2 薬物の溶解が拡散律速であり、拡散層における溶質の拡散にFickの法則が適用できるとき、溶解速度を増大させる具体的な方法を3つ記せ。

問3 医薬品Bは、水溶液中で分解し、2つの分解物P1およびP2を同時に生成する。P1およびP2は、いずれも1次反応で生成され、それぞれの反応速度定数は、 K_1 および K_2 で表される。医薬品Bを水に溶かして、時間 t が経過したときの医薬品B濃度を $[B]$ 、生成した分解物P1濃度を $[P1]$ と表したとき、 $[B]$ および $[P1]$ を、 $[B_0]$ (医薬品Bの初濃度)、 K_1 、 K_2 、 t を用いて表せ。ただし、医薬品Bは瞬時に溶解し、分解物P1、P2も、水溶液中に完全に溶解しているものとする。

問4 次の1)～6)の語句について説明せよ。

- | | |
|---|---------------|
| 1) 製剤均一性試験 | 4) 臨界相対湿度 |
| 2) Transdermal Therapeutic System (TTS) | 5) ダイラタント流動 |
| 3) 安息角 | 6) エンドトキシン試験法 |

第3問

薬物 **C** を、同一のイヌに、十分な休薬期間を設けたのち、静脈内投与 (iv)、錠剤の経口投与 (po-t)、あるいは溶液剤の経口投与 (po-s) を行った。投与後には経時的に採血を行い、薬物 **C** の血漿中濃度を定量した。得られた定量結果を用いてモーメント解析を行うことにより、以下に示す血漿中濃度に関する AUC および AUMC を得た。

静脈内投与: $\text{Dose}^{\text{iv}} = 2 \text{ mg}$; $\text{AUC}^{\text{iv}} = 8 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; $\text{AUMC}^{\text{iv}} = 64 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr}^2/\text{mL}$

経口投与 (溶液製剤) : $\text{Dose}^{\text{po-s}} = 5 \text{ mg}$; $\text{AUC}^{\text{po-s}} = 12 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$;

$$\text{AUMC}^{\text{po-s}} = 100.8 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr}^2/\text{mL}$$

経口投与 (錠剤) : $\text{Dose}^{\text{po-t}} = 10 \text{ mg}$; $\text{AUC}^{\text{po-t}} = 24 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$; $\text{AUMC}^{\text{po-t}} = 249.6 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{hr}^2/\text{mL}$

薬物 **C** の体内動態は線形で、1-コンパートメントモデルにより記述可能であるものとする。また、溶液製剤投与後、消化管内での析出は無いものとする。

以下の問 1 ～問 4 に答えよ。なお、計算過程も明確に記述すること。

問 1 薬物 **C** の全身クリアランス (mL/hr) を求めよ。

問 2 薬物 **C** を経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティを求めよ。

問 3 薬物 **C** の吸収速度定数 (hr^{-1}) を求めよ。

問 4 薬物 **C** の錠剤を経口投与した際の平均溶出時間 (hr) を求めよ。なお、この平均溶出時間は、錠剤の崩壊、分散、溶解にかかる平均時間を含んだものとする。