

2018 年 10 月入学・2019 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 5 |
| ② 化 学 | P 6 ～ P 11 |
| ③ 生 物 | P 12 ～ P 15 |
| ④ 薬 理 | P 16 ～ P 20 |
| ⑤ 薬 剤 | P 21 ～ P 24 |

【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。

2018 年 10 月入学・2019 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】

試 験 科 目（1 科目選択）

- | | | | |
|-------|------|---|------|
| ① 物 理 | P 1 | ～ | P 5 |
| ② 化 学 | P 6 | ～ | P 11 |
| ③ 生 物 | P 12 | ～ | P 15 |
| ④ 薬 理 | P 16 | ～ | P 20 |
| ⑤ 薬 剤 | P 21 | ～ | P 24 |

【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 志望の教育研究分野が指定する試験科目を選択しなさい。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。

物理

第 1 問

物質 **A** (濃度 $[A]$) と物質 **B** (濃度 $[B]$) からなる可逆反応を考える。正反応 $A \rightarrow B$ の速度定数が k_1 で活性化エネルギーが E_{a1} , 逆反応 $B \rightarrow A$ の速度定数が k_2 で活性化エネルギーが E_{a2} で, 正逆両反応ともアレニウス型の一次反応とする。なお断りのない限り, 定温下での反応とする。気体定数を R とし, 以下の問 1 ~ 問 6 に答えよ。数式の導出過程も解答用紙に記すこと。

問 1 一次反応におけるアレニウスの式を記せ。式中には任意の変数・定数を用いてよいが, それらの名称は全て記すこと。さらに, SI 単位と J (ジュール) を用いて, 単位も全て記すこと。

問 2 本可逆反応における物質 **A** の減少速度 ($-d[A]/dt$) に関する微分型速度式を記せ。ただし, 必要に応じて $[A]$, $[B]$, k_1 , k_2 を用いてよい。

問 3 本可逆反応は, 反応開始時には物質 **A** しか存在せず, その濃度は $[A]_0$ であった。時間経過により平衡状態に達した際の物質 **A** の濃度 $[A]_{eq}$ を数式で記せ。ただし, 必要に応じて $[A]_0$, k_1 , k_2 を用いてよい。

問 4 本可逆反応において, 初濃度 $[A]_0$ から時間 t 経過後における濃度 $[A]$ を表す積分型速度式を記せ。ただし, 必要に応じて $[A]_0$, k_1 , k_2 , t を用いてよい。

問 5 本可逆反応における平衡状態の濃度 $[A]_{eq}$ は, 反応時の温度を上げるとどのように変化するか説明せよ。まず, 絶対温度 T における平衡定数 K を, アレニウスの式を用いて E_{a1} , E_{a2} , R , T 及び任意の定数を用いて数式で記した後, それに基づき説明を記せ。

問 6 絶対温度 T と平衡定数 K の関係を示すファンツホッフの式を記せ。必要に応じて任意の変数・定数を用いて良い。さらに, 問 5 で誘導した数式を標準状態に適用す

ることで、ファントホッフの式を誘導せよ。なおアレニウスパラメーターは、温度に依らず一定とみなしてよい。

第2問

エタン $\text{C}_2\text{H}_6(\text{g})$ の完全燃焼に関し、以下の問1～問3に答えよ。必要に応じて、下記の熱力学データ (1 bar, 298.15 K) を用いること。解答の数値は有効数字3桁で答え、単位も付記すること。また、数値の計算過程および数式の導出過程も解答用紙に記すこと。

	$\text{C}_2\text{H}_6(\text{g})$	$\text{CO}_2(\text{g})$	$\text{H}_2\text{O}(\text{l})$
標準モルエントロピー $S_{\text{m}}^\ominus (\text{J K}^{-1} \text{mol}^{-1})$	229.6	213.7	69.91
標準生成ギブズエネルギー $\Delta_f G^\ominus (\text{kJ mol}^{-1})$	-32.82	-394.4	-237.1

問1 2 mol の $\text{C}_2\text{H}_6(\text{g})$ 完全燃焼に関し、298.15 K における標準反応エントロピーを数値で記せ。なお、同温度における $\text{O}_2(\text{g})$ の標準モルエントロピーは $205.1 \text{ J K}^{-1} \text{mol}^{-1}$ とする。

問2 298.15 K における $\text{C}_2\text{H}_6(\text{g})$ の標準燃焼エンタルピーを数値で記せ。

問3 本反応における標準燃焼エンタルピーの絶対値は、温度が高くなると小さくなる。熱容量に関して成立する不等式 (ア) < (イ) に該当する数式を記せ。必要に応じて任意の定数を用いてよいが、それらの名称は全て記すこと。本温度範囲内では、熱容量は一定とする。

第3問

分光分析法に関する次の文章を読み、問1～問5に答えよ。解答の数値は有効数字3桁で答え、単位を付記すること。また、数値の計算過程も解答用紙に記すこと。
なお、必要に応じて $\log 2 = 0.301$, $\log 5 = 0.699$, $\ln 2 = 0.693$, $\ln 5 = 1.61$, $\ln 10 = 2.30$ として計算してよい。

単一波長の光が一定光路長の試料溶液を通過した時に、①その強度がどの程度減弱されるかを表す値が吸光度であり、②吸光度 (A) は測定に用いるセルの長さ (l) と溶液の濃度 (c) に比例することが知られている。この性質を利用して、溶液の吸光度からそこに含まれる物質の濃度を定量するのが吸光光度法である。また、③溶液中の蛍光物質から放出される蛍光の強度も吸収した励起光の強度に比例することから、④励起光の吸光度ではなく、溶液の蛍光強度を測定して溶液中の物質の濃度を定量するのが蛍光光度法である。

問1 下線部①に関して、入射光の強度を I_0 、透過光の強度を I とする時、吸光度 A を I_0 と I を用いて表せ。

また、入射光の強度を 75.0% 減弱させる溶液の吸光度を計算せよ。

問2 下線部②に関して、吸光度 A をその測定波長におけるモル吸光係数 ϵ 、および l と c を用いて表せ。ただし、 ϵ 、 l 、 c それぞれの単位についても明記せよ。

また、メタノールに溶解したメチルプレドニゾロン（分子量 374）の 243 nm における吸光係数が $40.0 \text{ cm}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ L}$ である時、その測定条件におけるモル吸光係数を計算せよ。

問3 メチルプレドニゾロンを含む試料 10.0 mg を秤量してメタノールに溶解し、正確に 100 mL とした。その溶液から 0.500 mL を正確に量り、全体の液量が正確に 5.00 mL となるようにメタノールで希釈した後、2.00 mL を光路長 1.00 cm のセルに移して 243 nm の吸光度を測定したところ、0.390 であった。問2で求めたモル吸光係数を用いて、秤量した試料中に含まれるメチルプレドニゾロンの純度を求めよ。なお、試料中にはメチルプレドニゾロン以外に 243 nm に吸収を持つ物質は含まれていないものとする。

問4 下線部③に関して、蛍光強度 F を、蛍光量子収率 Φ 、入射した励起光の強度 I_0 、 ϵ 、 l 、 c 、および e を底とする指数関数を用いて表せ。必要に応じて $10^x = e^{2.30x}$ として計算してよい。

さらに、 x が十分に小さい時に成立する近似式 $e^x = 1 + x$ あるいは $e^x = 1 - x$ を利用し、指数関数を用いずに、 F を Φ 、 I_0 、 ϵ 、 l 、 c を用いて近似的に表し、蛍光強度が物質の濃度に比例することを示せ。

問5 下線部④に関して、蛍光量子収率が十分に高い蛍光色素を希薄溶液中、かつ消光や退色が起こらない理想的な条件で測定する場合、吸光度を測定するよりも蛍光強度を測定する方が高感度に検出できる。その理由について、両測定法を比較しながら2つ答えよ。

化学

第 1 問

以下の問 1 ～問 3 に答えよ。

問 1 以下の 1), 2) に答えよ。

- 1) 2-{4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl}propanoic acid の化学構造式を記せ。
- 2) ボランアンモニア錯体 ($\text{NH}_3 \cdot \text{BH}_3$) のルイス構造式 (形式電荷を含む) を記せ。

問 2 以下の 1)～3) で命名された化合物の化学構造式を酸性度の高い順に記せ。また,
4) で命名された化合物の化学構造式を塩基性度の高い順に記せ。

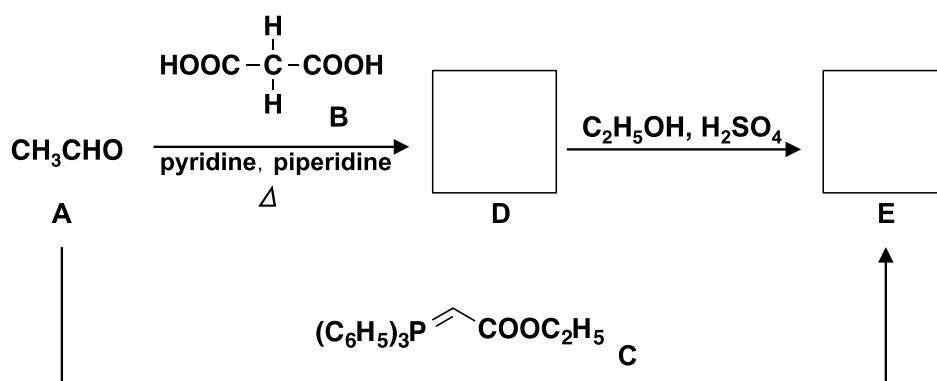
- 1) acetic acid, chloroacetic acid, methoxyacetic acid
- 2) benzoic acid, 3-methoxybenzoic acid, 4-methoxybenzoic acid
- 3) phenol, 3-chlorophenol, 4-chlorophenol
- 4) pyridine, pyrrole, pyrrolidine

問 3 以下の 1), 2) に答えよ。

- 1) ラセミ体の (RS)-2-octanol から, (S)-2-octanol ($[\alpha]_{\text{D}}=+9.5^\circ$) を得たい。この方法の概略, および, 得られた化合物の光学純度の決定方法を記せ。
- 2) (S)-2-octanol から (S)-2-bromooctane を合成する方法について記せ。ただし, 工程数は問わない。

第2問

化合物 **E** は、化合物 **A** と化合物 **B** から化合物 **D** を経て得られる。また化合物 **E** は、化合物 **A** と化合物 **C** から得られる。化合物 **D** および化合物 **E** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータについては、次ページに示す。以下の問1～問4に答えよ。なお、各工程については、反応終了後、適切な後処理を施しているものとする。

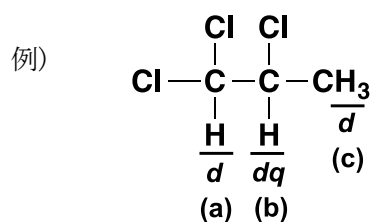


問1 化合物 **A** と化合物 **C** から化合物 **E** が得られる反応名(人名反応)を記せ。また化合物 **A** と化合物 **C** から化合物 **E** が生成する反応機構について、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて記せ。

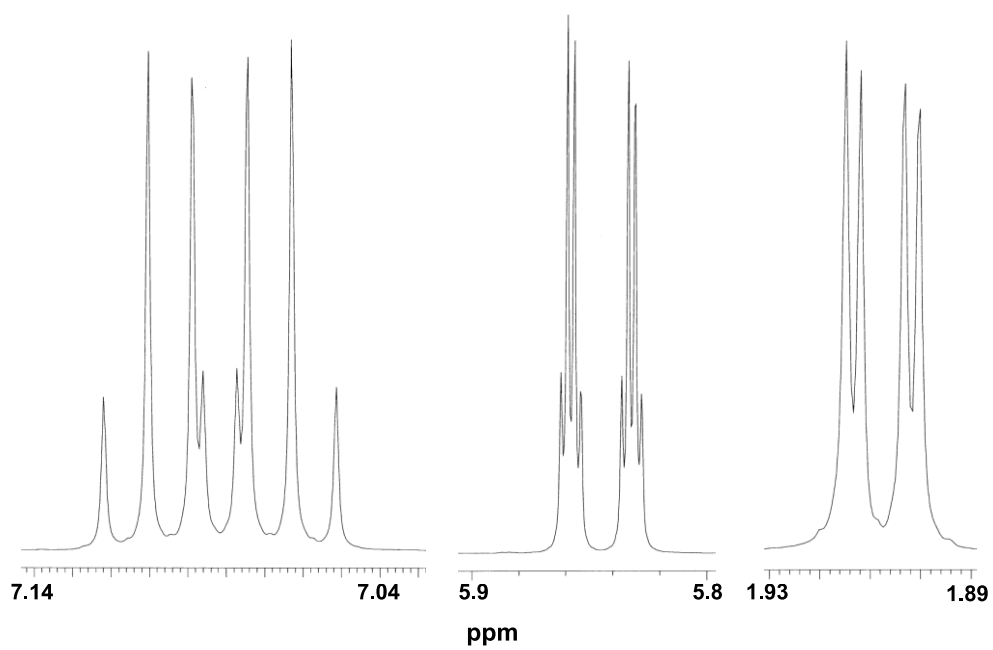
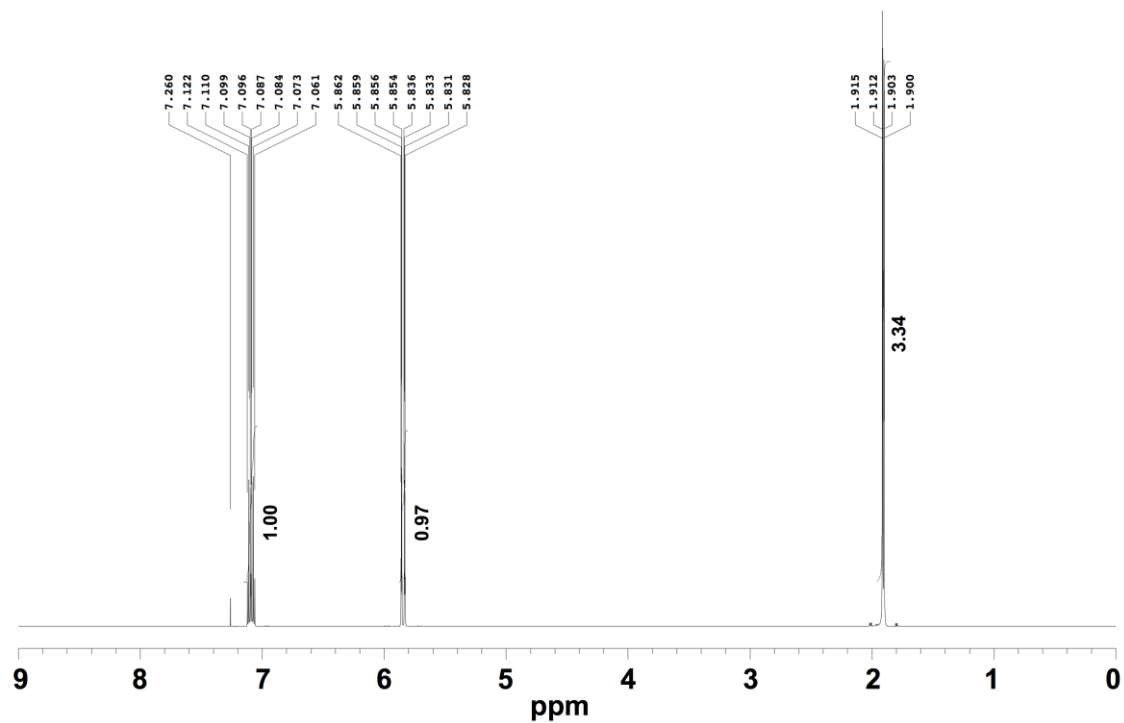
問2 化合物 **D** の化学構造式を記せ。

問3 化合物 **D** から化合物 **E** が得られる反応名(人名反応)を記せ。また、化合物 **D** から化合物 **E** 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4 化合物 **E** の化学構造式を記せ。また、下の例に従って、化合物 **E** の $^1\text{H-NMR}$ で観測されるスピン-スピン結合の分裂パターンを記すとともに、ピーク (a)～(e) の帰属を記せ。

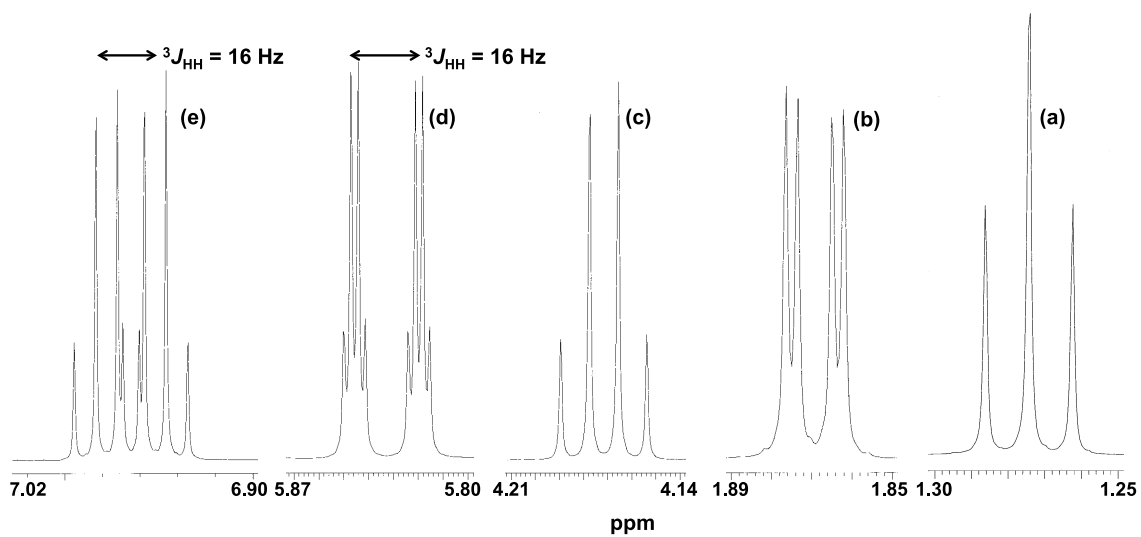
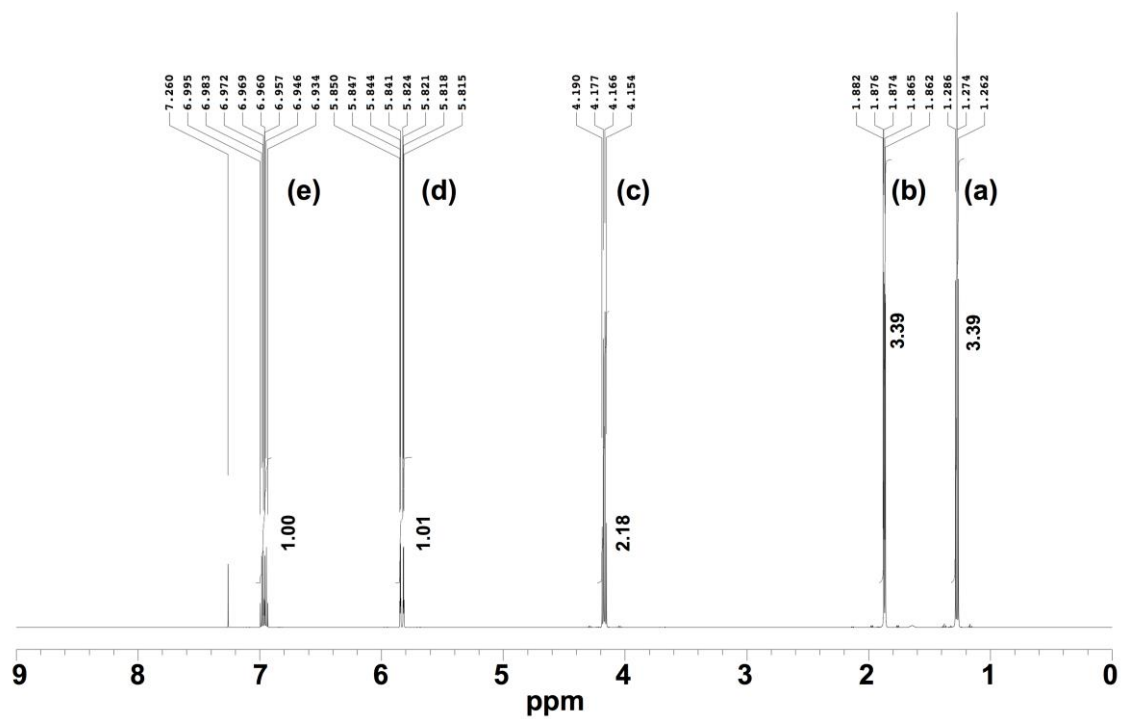


化合物 **D** ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)



^1H -NMR スペクトル (拡大)

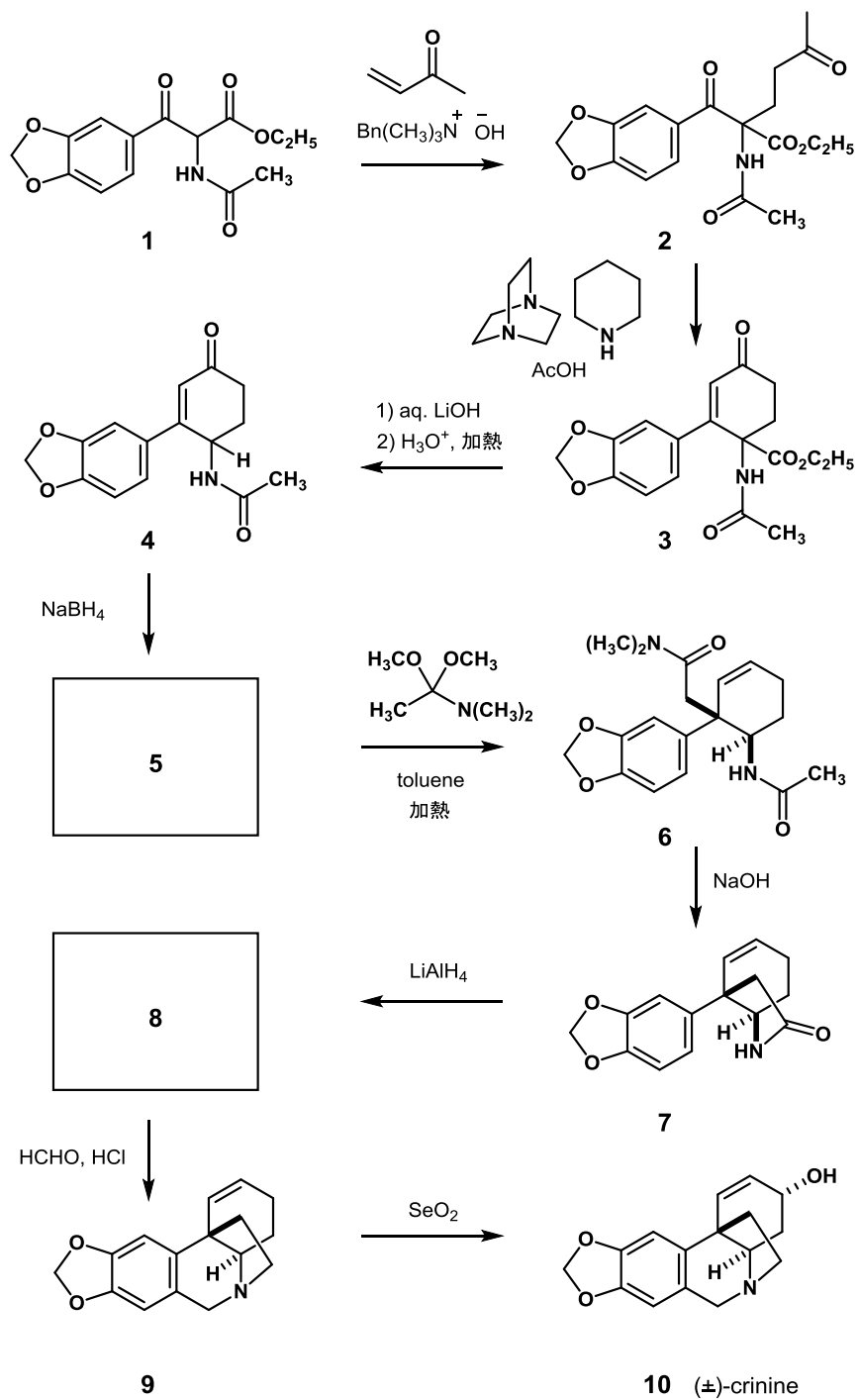
化合物 **E** ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3)



^1H -NMR スペクトル (拡大)

第3問

下記のスキームは、ラセミ体 (±)-crinine (**10**) の合成経路を示している。以下の問 **1** ～問 **5** に答えよ。なお、各工程については、反応終了後、適切な後処理を施しているものとする。また、図中の Bn は、Benzyl (ベンジル) 基を意味している。



問 1 化合物 **1** 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。その名称を記せ。

問 2 化合物 **3** から化合物 **4** が生成する反応の機構を、電子の移動を示す曲がった矢印を用いて記せ。

問 3 化合物 **5** の化学構造式を記せ。

問 4 化合物 **8** の化学構造式を記せ。

問 5 化合物 **8** から化合物 **9** が生成する反応の機構を、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

以下の文を読み，問 1～問 6 に答えよ。

解糖系やクエン酸回路（TCA 回路）で生成された NADH はミトコンドリアの呼吸鎖（電子伝達系）で酸化される。呼吸鎖は NADH から電子を受け取り，複合体 I，補酵素 Q（ユビキノン），複合体 III，シトクロム c，複合体 IV へと電子を伝達する。複合体 IV は受け取った電子，酸素と H^+ から H_2O を生成する。呼吸鎖はこの過程で得られたエネルギーを駆動力として H^+ を輸送する。 ATP 合成酵素は呼吸鎖によって形成された H^+ の電気化学的勾配を駆動力として ADP と無機リン酸から ATP を合成する。生成された ATP は①ミトコンドリア内膜にある輸送体によって細胞質へと運ばれる。

問 1 呼吸鎖が存在するミトコンドリア内の構造の名称を記せ。

問 2 解糖によって得られた NADH はミトコンドリア内で酸化され， ATP の産生に利用される。しかし， NADH はミトコンドリア内膜を通過できないため， NADH の持つ還元当量のみを内部に輸送する。このシステムの名称を記せ。

問 3 アンチマイシン A は複合体 III からシトクロム c への電子伝達を阻害する。アンチマイシン A によって，呼吸鎖の酸素消費量はどのように変化するか記せ。

問 4 CCCP (carbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone) はミトコンドリア内膜の H^+ 透過性を高めるイオノフォアである。CCCP の添加によって呼吸鎖の酸素消費速度はどのように変化するか記せ。また，その理由を説明せよ。

問 5 呼吸鎖と ATP 合成酵素による ATP 生合成法の名称を記せ。

問 6 下線①の輸送体の名称を記せ。

第2問

以下の文を読み、問1～問4に答えよ。

真核生物の細胞において、DNA から RNA を経てタンパク質が合成され、その機能の発現に至る過程は、mRNA 転写を含めて①様々な段階で制御を受ける。mRNA への転写の調節は通常、転写開始の段階で行われ、転写調節因子が、エンハンサーや（ ア ）に結合して標的遺伝子のプロモーターでの（ イ ）の形成を直接的に促進および抑制するほか、クロマチン構造を変化させて転写のオン・オフを行う。後者の場合、②転写調節因子の多くは、クロマチン修飾タンパク質をプロモーターへ引き寄せて、素早く局所的にクロマチンの構造変化を誘導する。クロマチンレベルでの主な転写調節の仕組みとして、ATP 依存性の（ ウ ）の働きによる（ エ ）の再配置と特定の修飾酵素群の働きによるヒストンの③アセチル化やメチル化などが知られている。

また最近の研究から、調節 RNA と呼ばれる非翻訳 RNA が遺伝子発現の負の調節に重要な役割を担うことが明らかになってきた。調節 RNA のなかで、マイクロ RNA (miRNA) はコードする遺伝子から転写された前駆体が特殊なプロセッシングを受けたのち成熟 miRNA となり、（ オ ）複合体に組み込まれて、標的 mRNA の分解と（ カ ）を介して遺伝子発現を制御する。

問1 文中の（ ア ）～（ カ ）に該当する語句を記せ。

問2 下線部①について、転写や翻訳以外の制御段階を3つ挙げよ。

問3 下線部②について、クロマチン構造を説明せよ。また、クロマチン構造が転写調節因子による転写制御の標的となる理由を説明せよ。

問4 下線部③について、ヒストンのアセチル化は一般的に転写を活性化する。その理由を説明せよ。

第3問

以下の文を読み、問1～問5に答えよ。

真核細胞の小胞体は、膜でできた袋状や管状のひとつながりの構造で、細胞全体に広がるオルガネラである。小胞体には（ ア ）が結合した領域があり、粗面小胞体とよばれる。一方、（ ア ）が結合していない領域を①滑面小胞体とよぶ。②粗面小胞体では膜タンパク質や分泌タンパク質が合成される。これらのタンパク質はアミノ末端側に小胞体シグナル配列と呼ばれる配列を持つ。小胞体で合成された膜タンパク質や分泌タンパク質は、層板構造をもつオルガネラである（ イ ）へ移行し、多くは細胞表面まで輸送される。これらのタンパク質の中には、③小胞体内腔でいくつかのアミノ酸残基が修飾を受けるものがある。

一方、核に局在するタンパク質は別の様式で輸送される。真核細胞の核は二層の脂質膜からなる核膜によって形成されている。核の内膜には染色体との結合部位となるタンパク質や、（ ウ ）をつなぎとめるタンパク質などが含まれる。（ ウ ）は細かい網目構造で内膜を内側から裏打ちする。核膜には核に出入りする分子が通過する穴である（ エ ）がある。この穴は、小さな分子は自由に通過できるが、大きな分子は自由には通過できない。核内で働くタンパク質は（ オ ）とよばれるアミノ酸配列を持つ。核輸送受容体は（ オ ）を認識し、タンパク質を（ エ ）を通して細胞質から核内へ輸送する。この一連の核輸送においては、単量体（低分子量）Gタンパク質である（ カ ）の働きが必要である。

問1 文中の（ ア ）～（ カ ）に該当する語句を記せ。

問2 下線部①について、滑面小胞体はどのような機能を持つか、ひとつ例を挙げ説明せよ。

問3 下線部②について、分泌タンパク質が小胞体シグナル配列を介して合成される機構を説明せよ。

問4 下線部③について、修飾を受ける可能性のあるアミノ酸残基を2つ挙げ、それぞれどのような修飾を受けるのか説明せよ。

問5 あるタンパク質が細胞内のどのオルガネラに局在するかを解析したい。どのような実験を行えばよいか実験手法の名称を挙げ，その実験操作を説明せよ。

薬理

第1問

下記の文章を読み、問1～問5に答えよ。

自律神経系におけるシナプスは自律神経節で形成されている。これより中枢に位置する神経を節前神経、末梢に位置する神経を節後神経という。交感神経の節前神経は、脊髄の（ ア ）と（ イ ）を起始核とする。一方、副交感神経の節前神経は（ ウ ）、（ エ ）および脊髄の（ オ ）を起始核とする。

自律神経節における刺激伝達のうち、交感神経節、特に上顎神経節におけるアセチルコリンによる節後性シナプス電位の発生機構は以下のようになっている。まず、コリン作動性節前神経が興奮すると、神経終末からアセチルコリンが遊離される。それにより、①節後神経では速い興奮性後シナプス電位（fast EPSP）と遅い興奮性後シナプス電位（slow EPSP）が発生する。この他に、神経節内の（ カ ）を介して、節後神経の（ キ ）発生も生じる。この介在神経は神経伝達物質（ ク ）あるいは（ ケ ）の遊離を引き起こす。（ ク ）は節後神経の（ コ ）受容体に作用して、（ サ ）の生成を促進し、slow EPSP を（ シ ）する。また、（ ケ ）は（ ス ）受容体を介して細胞を（ セ ）状態にし、（ キ ）を惹起する。

副交感神経節、とくに（ ソ ）における化学伝達では、血管とともに内臓へ入り込んだ節前神経は壁内神経節で節後神経とシナプスを形成している。節後神経は副交感神経支配臓器に終わっている。また、胃腸管は多種類の壁内神経細胞を有し、分泌や運動の制御に関わっている。これらは、アセチルコリン、②GABA、および③ニューロペプチドを伝達物質として使い、局所自動能も担っている。

問1 文章中の空欄（ ア ）～（ ソ ）に最も適切な語句を入れよ。ただし、（ コ ）および（ ス ）はサブタイプ名を記せ。

問2 下線部①の現象について、節後神経に存在するどの受容体サブタイプが刺激され、どのような細胞内情報伝達系が活性化するのかをそれぞれ簡潔に説明せよ。また、

それぞれの現象を特異的に遮断する受容体拮抗薬も記せ。

問3 下線部②GABA の主要生合成経路に関して，原料となるアミノ酸，酵素名，補酵素名をあげて記せ。

問4 下線部③ニューロペプチドのうち，腸管収縮を促進するもの，および抑制するものをそれぞれひとつずつあげよ。

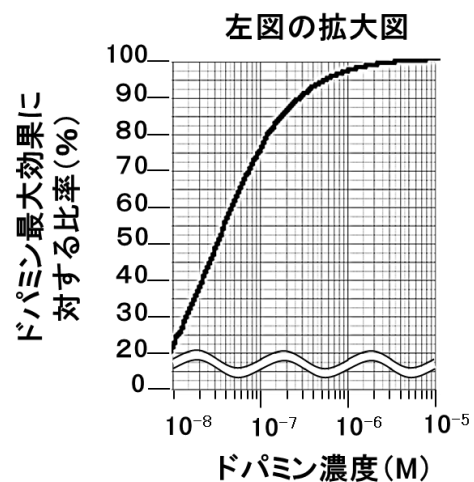
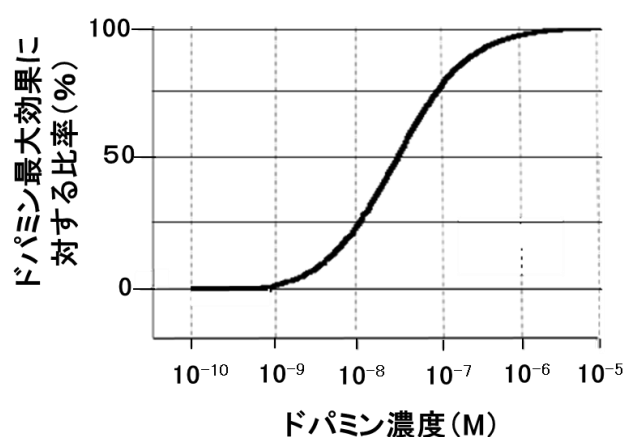
問5 異なる2種の神経筋接合部遮断薬をあげ，それらの作用様式を比較しながら説明せよ。なお，神経刺激した際に観察される活動電位に対する薬物による影響を図示しながら解答しても良い。

第2問

下記の文章を読み、問1～問4に答えよ。

抗精神病薬の歴史はクロルプロマジンの発見に端を発する。クロルプロマジンは陽性症状を抑制する強い（ア）作用を有するが、（ア）作用に由来する血中（イ）濃度の上昇、①薬剤性パーキンソニズム（錐体外路障害）、致死性が高くダントロレンを治療薬とする（ウ）などの副作用が問題となるほか、かすみ目、口渇、尿貯留、便秘などの原因となる（エ）作用なども有する。また、統合失調症の陰性症状に有効な薬物が必要とされ、②非定型抗精神病薬が開発された。そのなかで、アリピプラゾールは他の非定型抗精神病薬で問題となる副作用の出現頻度も低く、第三世代の抗精神病薬として注目されている。

下図はドパミン受容体を発現する培養細胞を用いてドパミンの濃度-反応の関係を測定した結果である。



問1 文章中の空欄（ア）～（エ）に最も適切な語句を入れよ。

問2 下線部①薬剤性パーキンソニズムの治療薬の代表薬と作用機序を答えよ。

問3 下線部②について，アリピプラゾール以外の非定型抗精神病薬の種類（カテゴリー）をあげ，それぞれの代表薬と作用機序について説明せよ。

問4 化合物 **A** はアリピプラゾールと同様の性質を有する薬物である。いま，ドパミン 100 nM と各濃度の化合物 **A** (1×10^{-7} M または 1×10^{-5} M) を同時に添加した際の反応率（ドパミン最大効果の比率）をそれぞれ計算して求めよ。なお，化合物 **A** の結合親和性は 1，固有活性は 0.25 とする。また，図における測定系はドパミン受容体シグナルのみに依存する。

第3問

下記の文章を読み、問1～問3に答えよ。

糖尿病は（ ア ）作用不足を原因とし慢性的な（ イ ）状態と、これによる血管障害や神経障害をきたす代謝性疾患である。1 型糖尿病は主に（ ウ ）細胞の破壊がおこり、（ ア ）製剤による補給が必須である。米国では、2 型糖尿病の薬物治療の第一選択薬として①ビグアニド薬の使用が増加し、②スルホニル尿素薬の使用は漸減していることが報告されている。近年、さらに③インクレチン関連薬や（ エ ）などに代表される腎の近位尿細管におけるグルコースの（ オ ）を阻害する（ カ ）阻害薬など、新たな作用機序を持つ薬物が複数上市されることにより選択肢が増えており、今後これらの薬物を横断的に評価することが必要とされている。

問1 文章中の空欄（ ア ）～（ カ ）に最も適切な語句を入れよ。ただし、（ エ ）は代表薬物名を記せ。

問2 下線部①ビグアニド薬、下線部②スルホニル尿素薬について、それぞれの代表薬をあげ、その作用機序について説明せよ。

問3 下線部③インクレチン関連薬を2種あげ、その代表薬、作用機序について説明せよ。

薬剤

第1問

ある薬物を経口投与あるいは静脈内投与した後の $AUC/Dose$ （血漿中濃度－時間曲線下面積/投与量）が，投与量の増大に伴って減少した。この非線形性が，ひとつの要因に起因しているものと仮定した場合，以下の **1)～5)** について， $AUC/Dose$ 減少の要因として適切なものに○，不適切なものに×をつけ，その理由をそれぞれ簡単に説明せよ。ただし，薬物は，いずれの場合も水溶液投与とし，投与後の薬物の析出はないものとして考えよ。

- 1) 小腸における吸収の飽和（投与経路；経口投与）
- 2) 小腸における代謝の飽和（投与経路；経口投与）
- 3) 肝臓における代謝および胆汁中排泄の飽和（投与経路；経口投与）
- 4) 血漿中タンパク結合の飽和（投与経路；静脈内投与）
- 5) 腎尿細管分泌の飽和（投与経路；静脈内投与）

第2問

以下の製剤化に関する問1～問7に答えよ。

問1 難溶性薬物を可溶化して溶液製剤とする場合に、薬物分子と可溶性複合体を形成する溶解補助剤を添加することがある。水溶液中で薬物 **A** と溶解補助剤 **B** がモル比 1 : 1 の複合体 **AB** を形成する場合について、溶解補助剤 **B** の添加量を変化させた場合の薬物 **A** の溶解度を測定したところ、図1の結果を得た。なお、溶解度の測定は、固体状態の薬物 **A** が常に溶液中に存在する条件で行ったものとする。水溶液中で (1) 式の平衡が成り立っている場合の複合体 **AB** の安定度定数（生成定数） K を、図1の下に示した略号を用いて記せ。

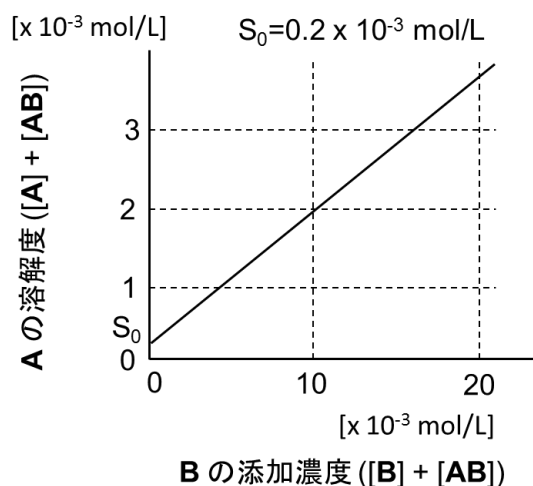


図1 溶解補助剤**B**の添加量を変化させた場合の**A**の溶解度

S_0 : **B** を添加しない条件での薬物 **A** の溶解度

$[A]$: 溶液中の薬物 **A** の濃度

$[B]$: 溶液中の溶解補助剤 **B** の濃度

$[AB]$: 溶液中の複合体 **AB** の濃度



問2 図1のグラフから複合体 **AB** の安定度定数（生成定数） K を算出せよ。ただし、薬物 **A** の溶解度 (S_0) は 0.2×10^{-3} [mol/L] であり、溶解補助剤 **B** の溶解度は 20×10^{-3} [mol/L] よりも十分大きいものとする。

問3 可溶性複合体 **AB** の用時溶解型の注射剤を製造したい。可溶性複合体 **AB** が熱に不安定で加熱最終滅菌が不可能である場合、想定される注射剤の製造工程フローチャート（図2）の空欄（**ア**）および空欄（**イ**）にあてはまる適切な工程名を答えよ。

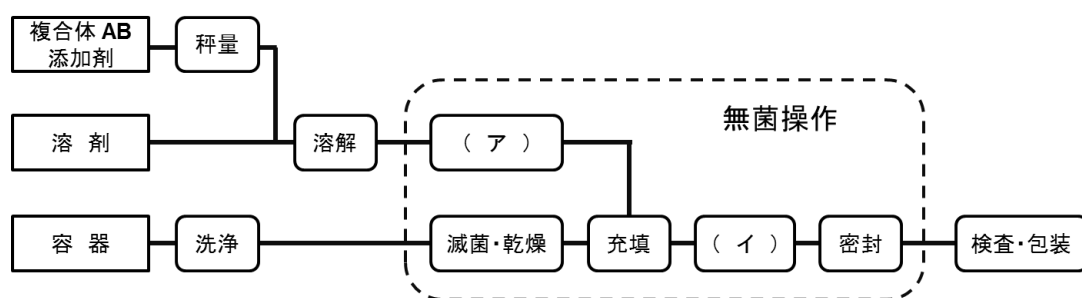


図2 可溶性複合体 **AB** の注射剤の製造法（フローチャート）

問4 作用時間の持続化を期待し、薬物 **A** の水性懸濁注射剤を製造したい。代表的な懸濁化剤を答えよ。

問5 懸濁注射剤のケーキング (caking) とその防止のための製剤学的手段について簡単に説明せよ。

問6 注射剤の最終滅菌法として汎用される高圧蒸気滅菌法について簡単に説明せよ。

問7 エンドトキシンについて説明し、さらに注射剤の製造工程でエンドトキシンを除去する方法について簡単に説明せよ。

第3問

以下の問1，問2に答えよ。

問1 薬物 **A** をラットに 52 mg 静脈内投与した後の血漿中濃度の AUC は $104 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。また，薬物 **A** を 100 mg 経口投与した後の AUC は $32 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり，80 mg を門脈内投与した後の AUC は $64 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。さらに，別途，放射性同位体標識した薬物 **A** を用いて経口投与実験を行い，放射活性に基づいて尿中排泄率を算出したところ 50%であった。ラットにおける薬物 **A** の小腸利用率 (F_g) を求めよ。なお，薬物 **A** の体内動態には線形性が成り立つものとし，消化管管腔中での代謝・分解，消化管管腔中への分泌および胆汁中排泄は無視できるものとする。また，使用したラットの体重は全て等しいものとする。計算の過程を明確に記述すること。

問2 薬物 **B** をある患者に $k_0 = 15 \text{ mg/hr}$ の速度で点滴静注した際，得られる定常状態における血漿中濃度は $C_{\text{pss}} = 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また，点滴中止後 12 時間での血漿中濃度は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。この患者において，薬物 **B** を 1 日 1 回の急速静注による繰り返し投与により，定常状態における平均血漿中濃度を $\overline{C_{\text{pss}}} = 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ としたい。急速静注の投与量 (g ，小数点以下第 2 位まで) および繰り返し投与時の蓄積比 (小数点以下第 2 位まで) を求めよ。計算の過程を明確に記述すること。