

2019 年 10 月入学・2020 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 10
③	生 物	P 11	～	P 15
④	薬 理	P 16	～	P 18
⑤	薬 剤	P 19	～	P 23

【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	天然医薬品開発学	(谷口 抄子 准教授)
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	生体膜生化学	(表 弘志 准教授)
生物	生体応答制御学	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	臨床病態診断学	大西 勝 教授 岩崎 良章 教授

試験科目	教育研究分野	担当教員
生物	健康機能解析学	(高山 房子 准教授)
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	腫瘍薬物療法学	(須野 学 准教授)
薬理	救急薬学	名倉 弘哲 教授
薬理	臨床薬剤学	(北村 佳久 准教授)
薬剤	製剤設計評価学	黒崎 勇二 教授
薬剤	薬物動態制御学	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	衛生微生物化学	三好 伸一 教授
生物	国際感染症制御学	(金 惠淑 准教授)
生物	分子毒性薬科学	(有元 佐賀恵 准教授)

物理

第 1 問

硝化細菌の一部では、基質として亜硝酸イオン (NO_2^-)、最終電子受容体として酸素 (O_2) が用いられる呼吸反応を行う。この酸化還元反応に関する以下の問 1 ～問 4 に答えよ。なお、計算問題については、必要に応じて以下に示す値および表 1 中の値を用いて解答せよ。

気体定数: $8.3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; ファラデー定数: $9.7 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}$

表 1 25 °C, pH 7.0 における標準電位 ($E^\ominus$)

還元半反応	$E^\ominus$ (V)
(式 A)	+0.42
(式 B)	+0.82
酸化型 (Fe^{3+}) タンパク質 C + $\text{e}^- \rightarrow$ 還元型 (Fe^{2+}) タンパク質 C	+0.25

問 1 $\text{O}_2(\text{g})$ によって亜硝酸イオン $\text{NO}_2^- (\text{aq})$ が酸化され、 $\text{H}_2\text{O}(\text{l})$ と硝酸イオン $\text{NO}_3^- (\text{aq})$ が生成する反応を、 $\text{NO}_2^- (\text{aq})$ または $\text{O}_2(\text{g})$ それぞれが関与する 2 つの還元半反応式で表せ。

問 2 問 1 における O_2 による NO_2^- の酸化は、外部から与えられるエネルギーなしで (自発的に) 進行する。表 1 における (式 A)、(式 B) は、それぞれ NO_2^- が関与する還元半反応式、あるいは O_2 が関与する還元半反応式のいずれかに該当する。式 A, B は問 1 で回答したいずれの還元半反応式に該当するか、理由も含めて記せ。

問 3 問 1 の反応によって 1 mol の NO_2^- が O_2 によって酸化され、 H_2O と NO_3^- が生成する場合、その酸化還元反応の 25 °C, pH 7.0 における標準電位と標準反応ギブズエネルギーを、有効数字 2 桁で、計算過程・単位も含め答えよ。

問 4 NO_2^- から NO_3^- への酸化反応によって遊離する電子は、分子内に Fe^{3+} または Fe^{2+} のいずれかの状態の鉄イオンを持つタンパク質 **C** に伝達される。25 °C, pH 7.0 の条件下での平衡状態において、タンパク質 **C** の酸化型 (Fe^{3+}) に対する還元型 (Fe^{2+}) の量比 ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) を求める式を立て、必要なパラメータを代入して計算せよ。なお、解答は最終的な値を求める必要はなく、 $\ln$, $\log$, e (自然対数の底) などの数学記号が含まれていてもよい。

第2問

タンパク質の立体構造や、タンパク質と医薬品などの各種リガンド分子との相互作用は、ポリペプチド鎖や各種リガンド分子を構成する異なる原子間の相互作用で形成されている。タンパク質の動きをコンピューターシミュレーションする分子動力学計算では、一例として、これらの相互作用の全ポテンシャルエネルギー E_{total} を、次のような式で規定している。

$$E_{total} = \underbrace{\sum_{bonds} k_r (r - r_{eq})^2}_{\text{第一項}} + \underbrace{\sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_{eq})^2}_{\text{第二項}} + \underbrace{\sum_{dihedrals} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]}_{\text{第三項}} + \underbrace{\sum \left[\underbrace{\left(\frac{C^*}{R_{ij}^{12}} - \frac{C}{R_{ij}^6} \right)}_{\text{①}} + \underbrace{\frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon R_{ij}}}_{\text{②}} \right]}_{\text{第四項}}$$

上の式において、第一項は結合の伸縮 (r は 2 つの原子間の結合長, k_r は力の定数, r_{eq} は平衡の結合長), 第二項は結合角の変化 (θ は 3 つの原子がなす結合角, k_θ は力の定数, θ_{eq} は平衡の結合角), 第三項は結合のねじれ (ϕ は隣接する 2 つの結合がなす二面角, V_n はエネルギー障壁の高さ, γ は位相) のポテンシャルエネルギーをそれぞれ表している。

以下の問 1 ～ 問 3 に答えよ。なお、計算問題については、必要に応じて以下に示す値を用いて解答せよ。

気体定数 : $8.3 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$; $\ln 10 = 2.3$; e (自然対数の底) : 2.7

問 1 以下の 1) ～ 3) に答えよ。なお, R_{ij} は原子 i と原子 j の間の距離であり, C^* , C は個々の原子によって異なる係数である。

- 1) 第四項の①および②は、それぞれ原子間に働くどのようなエネルギーを表しているか、数式の内容から判断して答えよ。
- 2) ②について、 ϵ , q_i , q_j がそれぞれ何のパラメータに該当するか答えよ。
- 3) 第四項のエネルギーは、第一項、第二項、第三項のエネルギーとはどのような違いがあるか、原子間相互作用の観点から述べよ。

問 2 タンパク質と極性リガンド分子との相互作用が、溶媒（水）に接しているタンパク質表面で起こる場合と、溶媒（水）から隔離されているタンパク質内部で起こる場合を比較すると、第四項②の絶対値はどのように変わると予想されるか、理由も含めて答えよ。

問3 タンパク質とあるリガンド分子が結合した状態について、温度 300 K におけるシミュレーションの結果、ある状態 A と、状態 A とは異なる結合状態で、状態 A よりもエネルギーが 5.0 kJ mol^{-1} 高い状態 B の 2 状態が得られたとする。計算した条件下での平衡状態において、リガンドを結合しているタンパク質分子のうち、状態 A をとっている分子種と状態 B をとっている分子種の存在比率 R を答えよ。解答は、有効数字 2 桁で、計算過程も含めて記せ。

第3問

分配平衡に関する以下の問1～問4に答えよ。なお、溶媒として使用する水と1-オクタノールは互いに混じり合わないものとする。解答の数値は有効数字2桁で答え、計算過程も解答用紙に記すこと。また、式を解答する場合は、導出過程も解答用紙に記すこと。式には任意の変数・定数を用いてよいが、それらの名称は全て記すこと。

問1 非解離性物質の水溶液 100 mL に 1-オクタノール 50 mL を加えてよく振り混ぜ、分配平衡に達したとき、真の分配係数 K_D は 4.0 であった。真の分配係数 K_D を定義する式を記し、このときの 1-オクタノール相への抽出率を求めよ。なお、水中および 1-オクタノール中に存在するこの物質の化学種は、1 つだけとする。

問2 弱酸性物質 HA が水溶液中で解離するとき、酸解離定数 K_a を定義する式を記せ。また、ある pH におけるこの物質の水相中濃度 C_w と 1-オクタノール相中濃度 C_o を求める式を記せ。なお、この物質は 1-オクタノールと相互作用せず、イオン形物質の 1-オクタノール相への分配は起こらないものとする。

問3 解離性物質の場合は、 K_D ではなく、見かけの分配係数（分配比ともいう） D を用いる必要がある。任意の pH における D を表す式を、分配係数 K_D 、酸解離定数 K_a 、および pH を用いて記せ。また、 $\text{pH} = \text{p}K_a$ のとき、 D と K_D の関係式を記せ。

問4 ある酸性薬物の種々の pH の水溶液 (50 $\mu\text{g/mL}$) を調製し、その 5.0 mL ずつに、それぞれ 1-オクタノール 5.0 mL を加えてよく振り混ぜ、分配平衡に達した後、水相中の薬物濃度を測定したところ、表2に示す結果が得られた。pH = 1 における D の値を計算せよ。また、この薬物の $\text{p}K_a$ に最も近い pH を表中より選べ。選択の根拠となる計算過程も記すこと。なお、この薬物は 1-オクタノールと相互作用せず、イオン形物質の 1-オクタノール相への分配は起こらないものとする。

表2 それぞれの pH における水相の薬物濃度

pH	1.0	2.0	3.0	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	7.0	8.0	9.0
薬物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	0.50	0.50	0.50	0.55	1.0	2.0	5.0	12	24	45.5	50

化学

第 1 問

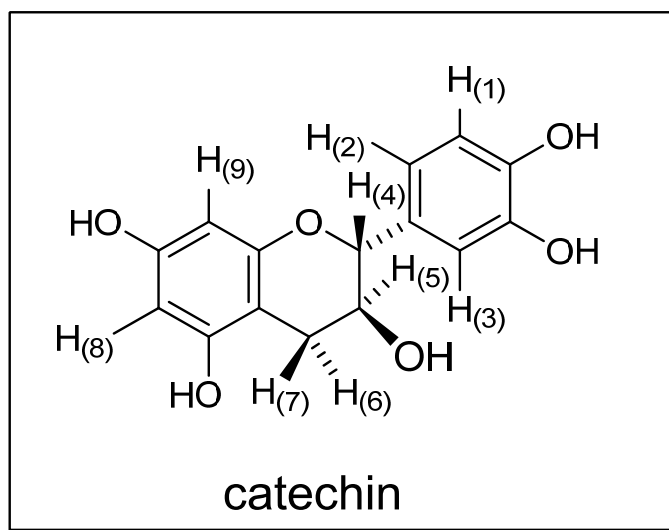
以下の問 1 および問 2 に答えよ。

問 1 以下の 1)～5) に答えよ。

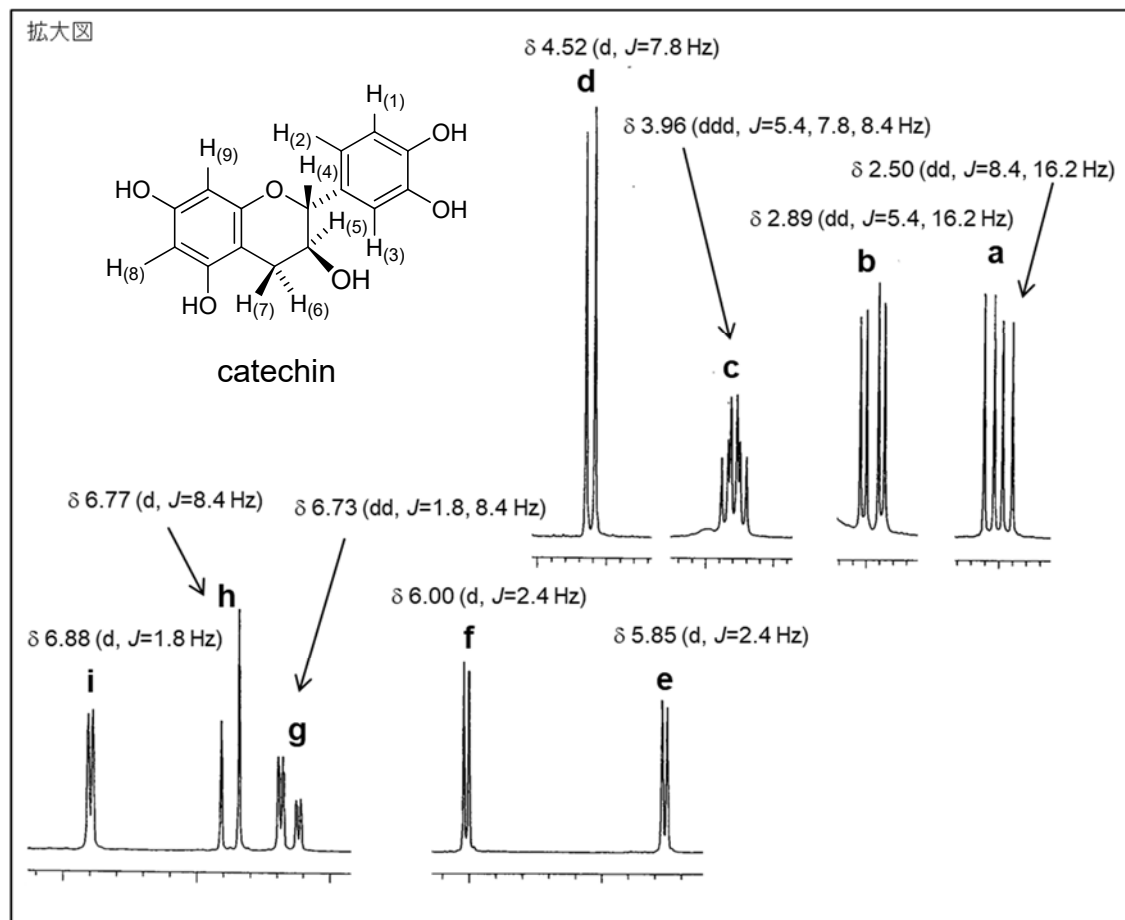
- 1) *N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide の化学構造式を記せ。
- 2) アジ化水素の共役塩基のルイス構造式(形式電荷を含む)を記せ。
- 3) 酒石酸のすべての立体異性体(配座異性体や同一物は除く)をフィッシャー投影式で記せ。
- 4) *cis*-3-*tert*-Butylcyclohexanol の最安定配座の構造式を記せ。
- 5) 酢酸の共役塩基の共鳴構造式の数がフェノールのそれより少ないにもかかわらず、酢酸がフェノールより強い酸性を呈する理由を記せ。

問 2 以下の 1) および 2) に答えよ。

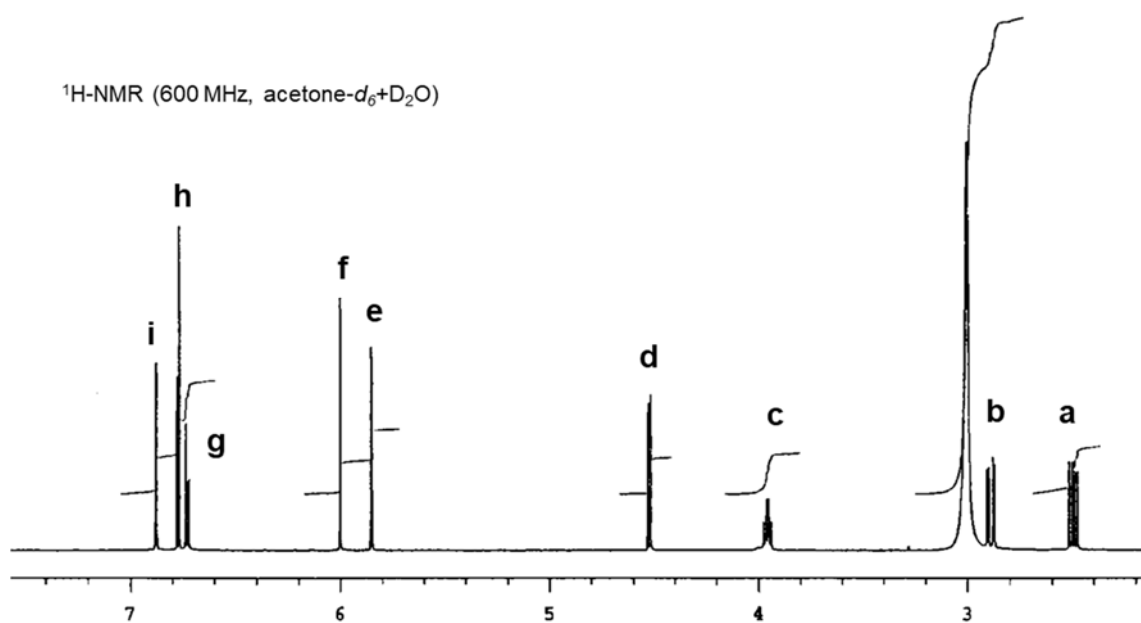
- 1) Catechin の $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, acetone- d_6 + D_2O) スペクトルを次ページに記載した。プロトン $\text{H}_{(1)}\sim\text{H}_{(9)}$ に由来するシグナル **a**～**i** を帰属せよ。ただし、シグナル **e** は、 $\text{H}_{(9)}$ である。
- 2) Catechin の絶対配置を決定するための方法を 2 つ挙げよ。



拡大図



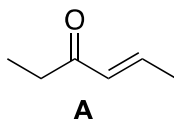
¹H-NMR (600 MHz, acetone-d₆+D₂O)



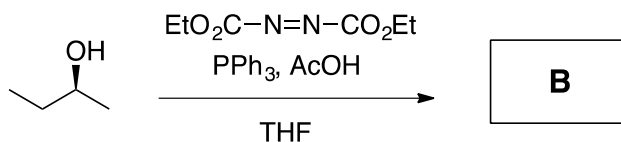
第2問

以下の問1～問3に答えよ。

問1 プロピオンアルデヒド、アセトアルデヒド、メチルマグネシウムブロミドを全て用いて、下の化合物 **A** を合成する経路を記せ。ただし、必要な試薬を明記せよ。

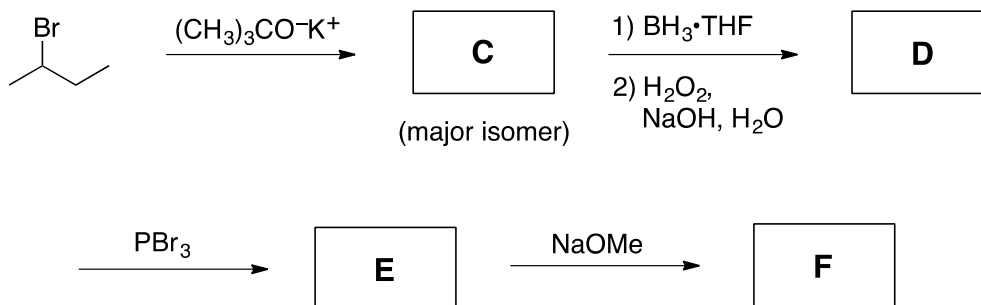


問2 下の反応式について以下の1)～3)に答えよ。



- 1) 生成物 **B** の構造式を記せ。
- 2) 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。
- 3) この反応では、原料のアルコール 2 分子によるエーテル化は進行しない。この理由を記せ。

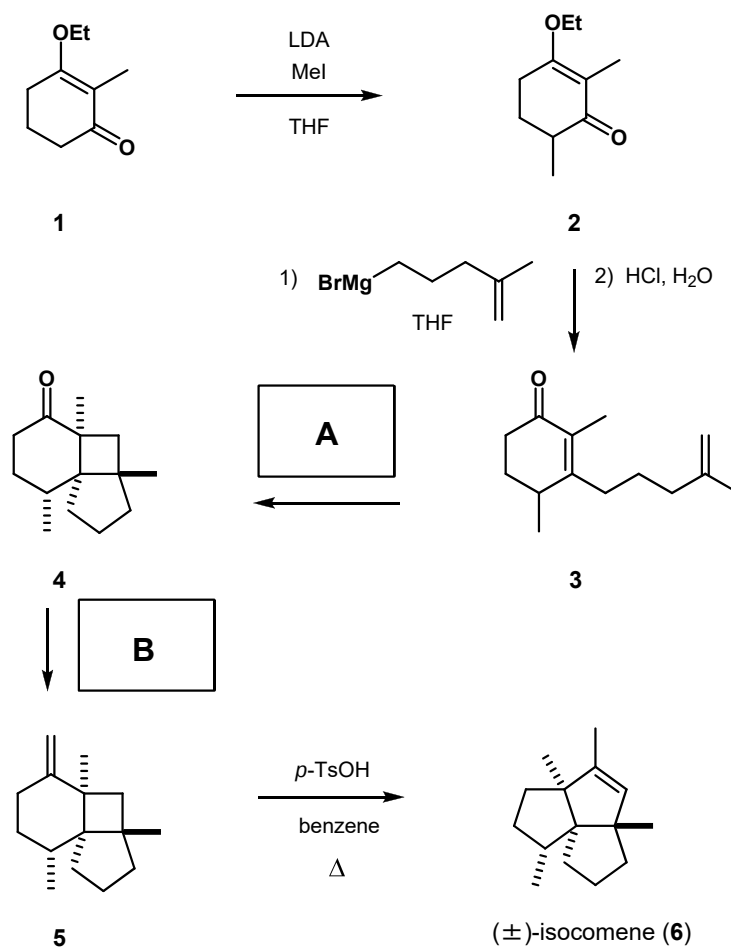
問3 下の合成スキームの空欄 **C**～**F** に適切な化合物の構造を記せ。



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、(±)-isocomene (6) 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、適切な後処理を施しているものとする。



問1 化合物1から化合物2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2から化合物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 3 化合物 **3** から化合物 **4** を合成するための反応条件 **A** を記せ。

問 4 化合物 **4** から化合物 **5** を合成するための反応条件 **B** を記せ。

問 5 化合物 **5** から化合物 **6** 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 6 に答えよ。

脂肪酸は①アシル CoA の形でミトコンドリアに輸送された後、 β 酸化によって分解される。生成されたアセチル CoA は TCA 回路を経て酸化のリン酸化によって ATP の生産に使用される。飢餓状態では β 酸化によるアセチル CoA の生産が TCA 回路による消費を上回り、余剰のアセチル CoA はケトン体となる。

- 問 1 下線部①で長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に輸送するシステムの名称を記せ。
- 問 2 1 分子のパルミチン酸 (C16) が β 酸化によって完全に分解される時に生成する $\text{NADH} + \text{H}^+$, FADH_2 および、アセチル CoA の分子数をそれぞれ記せ。
- 問 3 β 酸化はマロニル CoA によって阻害される。この代謝上の意義を記せ。
- 問 4 ケトン体は 3 つの分子の総称である。それらの分子の名称を全て記せ。
- 問 5 飢餓状態で肝臓がケトン体を生成する意義を記せ。
- 問 6 アセチル CoA はピルビン酸脱水素酵素を阻害する。この阻害の意義を記せ。

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問6に答えよ。

多細胞生物の大部分の細胞は組織を構成している。組織は細胞のみから構成されているのではなく、特に結合組織の細胞間には、細胞から分泌された細胞外マトリックスが多量に存在し、細胞同士が直接または細胞外マトリックスを介して結合している。

細胞外マトリックスのひとつはコラーゲンであり、コラーゲン分子が集合して形成されるコラーゲン線維は、組織に力学的強度を与える機能を持つ。コラーゲン分子は細胞内では細胞内小器官である（ア）で mRNA から翻訳され、①小胞輸送によって細胞外へと分泌される。典型的なコラーゲン分子は（イ）本鎖のらせん構造からなる。コラーゲン分子はそのアミノ酸配列に Gly-X-Y の繰り返し構造を持ち、X は②プロリン、Y はプロリンが修飾されたヒドロキシプロリンとなることが多い。

細胞はコラーゲン線維に直接は接着できず、（ウ）を介して結合する。（ウ）は、分子内にコラーゲン結合部位と細胞への付着部位をもつタンパク質であり、2本のポリペプチド鎖がシステイン残基同士の（エ）結合によって結合した構造をとる。細胞は膜タンパク質であるインテグリンを介して（ウ）と結合する。インテグリンは細胞膜貫通タンパク質であり、細胞内ドメインは細胞骨格のひとつである（オ）と結合する。また細胞は、この③インテグリンの働きによって細胞外マトリックス上を移動することもできる。

問1 文中の（ア）～（オ）に該当する語句を記せ。

問2 下線部①について、このような細胞内からの分泌を何と呼ぶか記せ。さらに分泌タンパク質が翻訳され分泌されるまでに細胞内でどのような輸送経路を経るかを説明せよ。

問3 下線部②について、プロリンの化学構造式を記せ。また、タンパク質ポリペプチド鎖の中にプロリンが存在するときに、タンパク質の二次構造にどのような影響を与えるか説明せよ。

問 4 下線部③について，細胞が細胞外マトリックス上を一方向に進む際に，細胞と細胞外マトリックスとの結合と解離がどのように制御されているか説明せよ。

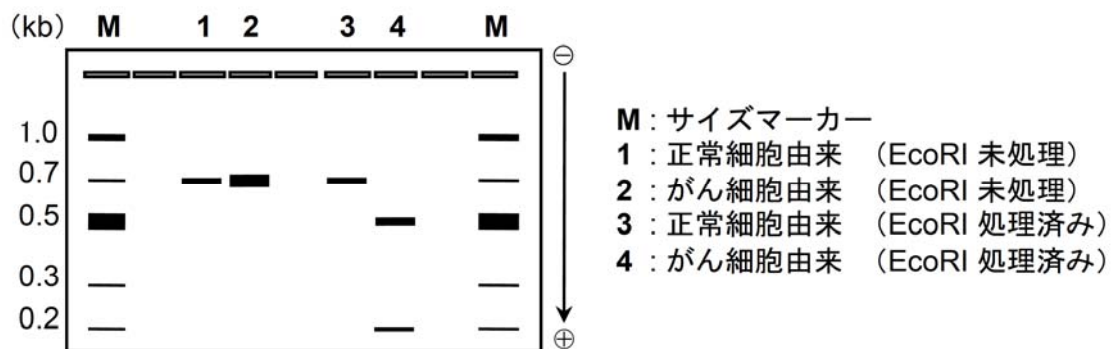
問 5 哺乳類細胞における，コラーゲンおよび（ **ウ** ）以外の細胞外マトリックス構成成分を 1 つ挙げ，その役割を説明せよ。

問 6 15 世紀頃に始まった大航海時代において，遠洋航海の船員にはコラーゲン線維の形成不全による結合組織の変性を特徴とする病気が多く見られた。病名を記し，さらにこの病気が船員に頻出した理由を述べよ。

第3問

次の文章を読み、以下の問1～問4に答えよ。

遺伝子工学の手法は疾病の診断をはじめ個別化医療に至る広範囲に使われている。正常細胞とがん細胞の DNA を鋳型として用いて PCR 法による DNA 増幅を行い、増幅された DNA 断片を制限酵素 EcoRI により処理した。EcoRI 未処理の DNA 断片と EcoRI 処理済みの DNA 断片を電気泳動し、泳動後のゲルをエチジウムブロマイドにより染色した。染色したゲルの像とサンプルの順番を下記に示した。



問1 PCR 法の原理を説明した以下の文中の (ア) ～ (エ) に該当する語句を記せ。

鋳型 DNA の (ア) による一本鎖 DNA 化, 人工合成したプライマーの鋳型への (イ), プライマーからの (ウ) を繰り返すことにより, DNA 断片を指数関数的に増幅する方法である。(ウ) のステップで用いられる酵素は (エ) である。

問2 レーン1とレーン2の両方で0.7 kb の DNA 断片が検出された。PCR 反応に用いた正常細胞とがん細胞の DNA 量は同じであった。レーン1とレーン2のバンドの異なる点について説明し、さらに、異なる点が生じた理由について説明せよ。

問3 レーン**3**とレーン**4**では、異なる移動度の DNA 断片が検出された。その理由について説明せよ。

問4 ヌクレアーゼを説明した以下の文中の（ **オ** ）と（ **カ** ）に該当する語句を記せ。

ヌクレアーゼは **EcoRI** を含む核酸分解酵素の総称で、DNA の 5' または 3' 末端から順にヌクレオチドを分解していく（ **オ** ）と、制限酵素のように DNA の内部を切断する（ **カ** ）に分類できる。

薬理

第1問

次の 1)~10)の各薬物の臨床応用と作用様式について、それぞれ下欄の group 1 および 2 より最も適当な語句を 1 つずつ選び、その語句を記せ。ただし、同じ語句を何度使用しても構わない。

- | | | |
|---------------|------------|-----------|
| 1) ダントロレン | 2) チモロール | 3) ラベタロール |
| 4) エドロホニウム | 5) プロパンテリン | 6) ミドドリン |
| 7) アミノ安息香酸エチル | 8) メチルドパ | 9) ベクロニウム |
| 10) イソクスプリン | | |

group 1

悪性高熱症，アルツハイマー型認知症，うつ，潰瘍，気管支喘息，局所麻酔，血栓症，高眼圧，高血圧，高脂血症，心不全，重症筋無力症診断，早産防止，鎮痙，鎮静，痛風，低血圧，てんかん，統合失調症，農薬中毒解毒，パーキンソン病，貧血，不眠，末梢性骨格筋弛緩，リウマチ

group 2

$\alpha 1$ 受容体刺激， $\alpha 1$ 受容体遮断， $\alpha 2$ 受容体刺激， $\alpha 2$ 受容体遮断，非選択的 α 受容体遮断， $\beta 1$ 受容体刺激， $\beta 1$ 受容体遮断， $\beta 2$ 受容体刺激， $\beta 2$ 受容体遮断，非選択的 β 受容体遮断， $\alpha \cdot \beta$ 受容体刺激， $\alpha \cdot \beta$ 受容体遮断， Na^+/K^+ ATPase 阻害， H^+/K^+ ATPase 阻害， Na^+ チャネル開口， Na^+ チャネル遮断， K^+ チャネル開口， K^+ チャネル遮断，リアノジン受容体刺激，リアノジン受容体遮断，ムスカリン受容体刺激，ムスカリン受容体遮断，ニコチン受容体刺激，ニコチン受容体遮断，可逆性コリンエステラーゼ阻害，非可逆性コリンエステラーゼ阻害，COMT 阻害，MAO 阻害

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問4に答えよ。

過度のストレスや不安は睡眠障害の原因となる。不安や睡眠障害に共通する薬物標的として（ア）イオンの透過に関わる（イ）受容体が挙げられる。（イ）受容体には、（ウ）系催眠薬、（ウ）系催眠薬より安全性が高い（エ）系催眠薬の各結合部位が存在する。（エ）系催眠薬の結合部位にはさらにサブタイプが存在し、非（エ）系催眠薬である①ゾルピデムは（オ）特異的作用薬である。

さらに、睡眠リズムは生理的には②松果体、③視床下部外側野で主に産生される分泌物によっても制御を受けるため、これらを標的とした新しいタイプの催眠薬が開発されている。

問1 （ア）～（オ）に最適な語句を記せ。

問2 （ウ）系催眠薬と（エ）系催眠薬に該当する薬物を1つずつ挙げ、受容体への作用、および副作用などの相違がわかるように薬理作用を説明せよ。

問3 下線部①ゾルピデムの薬理学的特徴について説明せよ。

問4 下線部②松果体、下線部③視床下部外側野で産生される分泌物を標的にした薬物を1つずつ挙げ、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。

ホルモン分泌の量的変化は①バセドウ病や②慢性甲状腺炎（橋本病）などの疾患原因となる。さらに、ホルモンの制御変化は、薬物の作用にも大きく影響する。例えば閉経後の女性では、乳がんの治療に用いられる③リュープロレリンの薬理作用が大きく低下する。内分泌作用は広い範囲に影響を与え、乳がんと骨粗しょう症は治療効果と罹患リスクが相反している。そのため、内分泌シグナルの各臓器での制御が重要であり、④SERM (selective estrogen receptor modulator)と呼ばれる薬物群が開発されている。

問1 下線部①、下線部②に有効な薬物を挙げ、それぞれ薬理作用を説明せよ。

問2 下線部③の薬理作用を説明せよ。

問3 SERM 以外の閉経後乳がんの有効な薬物を挙げ、薬理作用を説明せよ。

問4 下線部④のうち、乳がんおよび骨粗しょう症に有効な薬物をそれぞれ 1 つずつ挙げ、そ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。

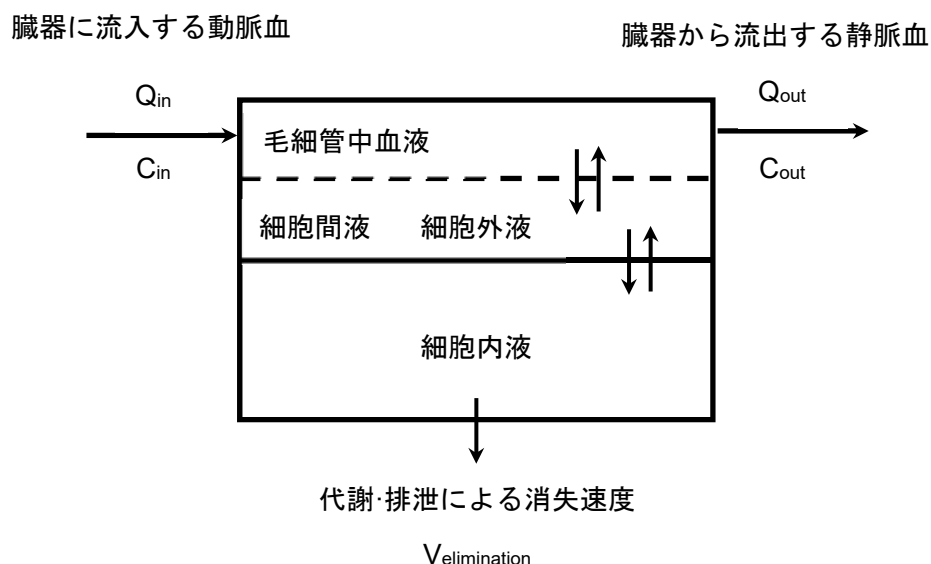
問 1 固形製剤として、以下の **1)**, **2)** あるいは **3)** のような特徴を持つ薬物を経口投与した後の吸収挙動に及ぼす食事の影響について、それぞれ下記の語句を用いて論述せよ。

語句：血漿中濃度－時間推移, bioavailability (F), C_{max} , T_{max}

- 1)** 難水溶性の薬物
- 2)** 水溶性で、膜透過性の高い薬物
- 3)** 水溶性で、限局的に十二指腸で輸送担体を介して吸収される薬物

問2 下図は、ある薬物の臓器における分布・消失を模式的に示したものである。下記1)～6)の仮定に基づき、薬物の臓器における消失に関する固有クリアランス (CL_{int}) を用いて臓器内薬物量変化に関する物質収支式を記せ。さらに、定常状態を仮定し、薬物の臓器クリアランス (CL_{org}) を表す式を導け。

ただし、下図中の Q_{in} および C_{in} は、それぞれ臓器に流入する動脈血の血流速度および動脈血中の薬物濃度を、 Q_{out} および C_{out} はそれぞれ臓器から流出する静脈血の血流速度および静脈血中の薬物濃度を表しており、 $V_{elimination}$ は代謝および排泄による臓器からの薬物の消失速度を表している。



- 仮定： 1) 薬物は血流によって臓器に運ばれる。
 2) 臓器内の毛細血管中に到達した薬物は、細胞間液、細胞外液と瞬時に平衡に達し、さらに瞬時に細胞内とも分布平衡に達する（血流律速）。
 3) 薬物の細胞内移行、細胞内代謝、あるいは細胞からの排泄は、血漿中あるいは組織中でタンパク結合していない薬物分子に起こる。
 4) 薬物のタンパク結合は瞬時に起こり、可逆的である。
 5) 薬物の臓器への分布は濃度勾配に従って起こる。
 6) 臓器中の薬物濃度は、均一である（well-stirred condition）。

第2問

次の文章を読み、以下の問1～問4に答えよ。

難水溶性医薬品の溶解性を改善させるために、溶解補助剤が用いられることがある。

図1に示す分子構造を有する溶解補助剤Aは、種々の難水溶性医薬品と複合体を形成し、溶解性を改善できる。難水溶性医薬品Bの溶解度について、溶解補助剤Aの添加濃度との関係を調べたところ、図2の結果が得られた。ただし、医薬品Bの溶解度は、固体状態の医薬品Bが常に試料溶液中に存在する条件下で測定したものである。

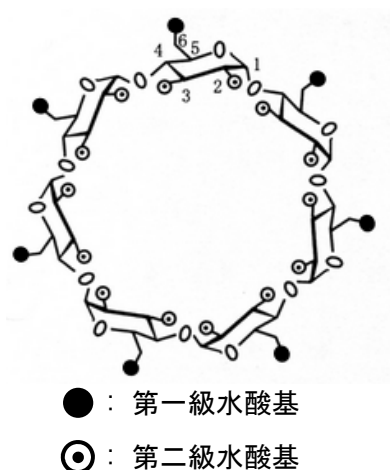


図1

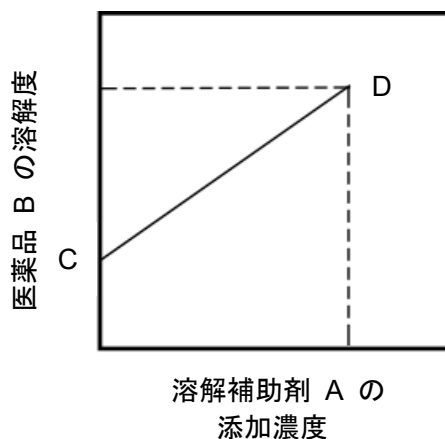


図2

問1 溶解補助剤Aの名称を記せ。

問2 溶解補助剤Aの添加により難水溶性薬物の溶解性が改善される理由を記せ。

問3 図2において、点Cは、医薬品B単独の溶解度を示しており、 $8.0 \times 10^{-3} \text{ M}$ であった。点Dでは、溶解補助剤Aが $1.3 \times 10^{-2} \text{ M}$ 添加されており、このときの医薬品Bの濃度は、 $1.2 \times 10^{-2} \text{ M}$ であった。溶解補助剤Aと医薬品Bは、1:1の複合体ABを形成するものとして、複合体の安定度定数を算出せよ(小数点以下第1位まで)。(計算過程も解答用紙に明確に記述すること)

問 4 医薬品 B の安定性を調べるため、医薬品 B 水溶液 (5.0 mg/mL) を調製し、冷蔵保存した。6 カ月後、医薬品 B の濃度を測定した結果、4.5 mg/mL となっていた。水溶液中の医薬品 B の分解が、1 次反応に従い、保存期間中の水の蒸発および溶解補助剤の影響は無視できるものとして、医薬品 B の半減期を算出せよ (小数点以下第 1 位まで)。ただし、 $\log_e 10 = 2.303$, $\log_{10} 9 = 0.95$ とする。
(計算過程も解答用紙に明確に記述すること)

第3問

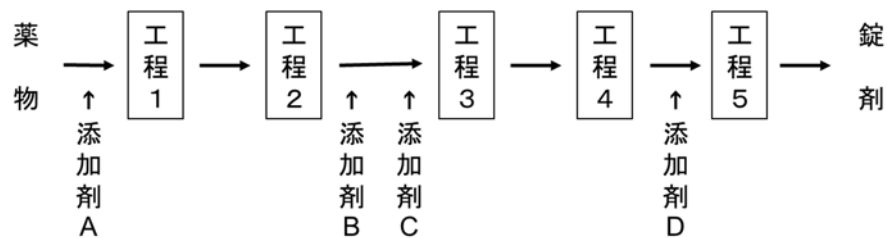
錠剤に関する以下の問1～問4に答えよ。

問1 錠剤が具備すべき製剤学的な特性を5つ挙げ、それぞれの特性を保証あるいは試験するための試験法を、日本薬局方に記載されている名称で記せ。

問2 錠剤に用いられる添加剤を添加目的に応じて4種に分類し、それぞれの目的と代表的な添加剤の物質名を記せ。

問3 湿式顆粒圧縮法（湿式顆粒打錠法）による錠剤の製造工程について、参考図にならい、工程図（フローチャート）を示せ。工程図中の原材料は、「薬物」とし、問2で示した4種類の「添加剤」を加える工程は図中に↑で記せ。なお、参考図の工程数は解答すべき製造工程数とは無関係である。

【参考図】



問4 湿式顆粒の製造に汎用される流動層造粒機による造粒法（流動層造粒）の利点を箇条書きで列挙せよ。