

2021 年度

慶應義塾大学大学院

薬学研究科修士課程入学試験問題

第一次募集

(専門科目)

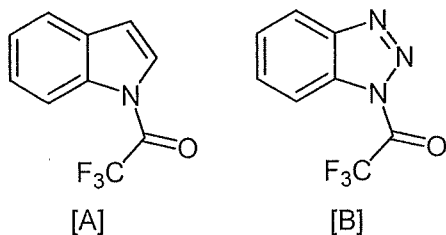
- 注意
1. 専門科目は下記の4系です。
〔有機化学系〕〔物理・分析系〕〔生命・生物系〕〔薬学系〕
このうちから2系を選択して解答してください。
 2. 解答用紙の専門科目欄に選択した系の名称を必ず記入してください。
 3. 解答用紙は裏を使用しないでください。
 4. 問題冊子は必ず持ち帰ってください。

《指示があるまでひらかないでください》

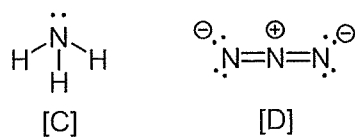
〔 I 〕 有機化学系

1. 問1～問7の問題に答えなさい。

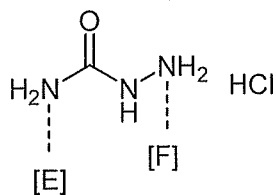
問1 [A] [B]それぞれに同一の第一級アミンを反応させた際、トリフルオロアセトアミドが生成する反応速度は[A] [B]のどちらが大きいか。正しい答を選び、そのように判断した理由を文章と図で説明しなさい。



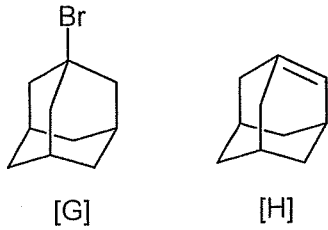
問2 アンモニア[C]とアジ化物イオン[D]に第一級ヨウ化アルキルを作用させた際、ヨウ化アルキルが二倍量以上反応するのは[C] [D]のうちどちらか。正しい答を選び、そのように判断した理由を文章と図で説明しなさい。



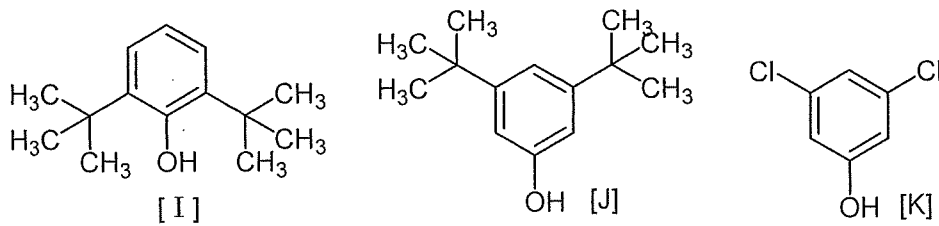
問3 図に示すセミカルバジド塩酸塩に、塩基性条件下ケトンを作用させてセミカルバゾン合成の際、優先的に反応するのは窒素原子[E] [F]のうちどちらか。正しい答を選び、そのように判断した理由を文章と図で説明しなさい。



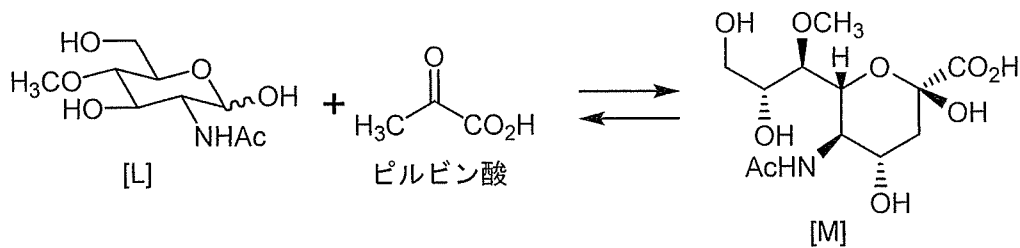
問4 臭化アダマンチル[G]にエタノール中ナトリウムエトキシドを作用させた時、炭化水素[H]は生じるか。そのように判断した理由を文章と図で説明しなさい。



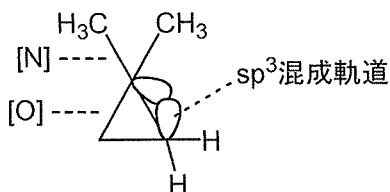
問5 置換フェノール類[I] [J] [K]を、酸性度の強い順番に並べなさい。その理由を説明しなさい。



問6 図に示す9単糖[M]をピルビン酸と糖質からアルドール反応で合成する際、用いる6単糖[L]の立体化学は正しいか。そのように判断した理由を文章と図で説明しなさい。

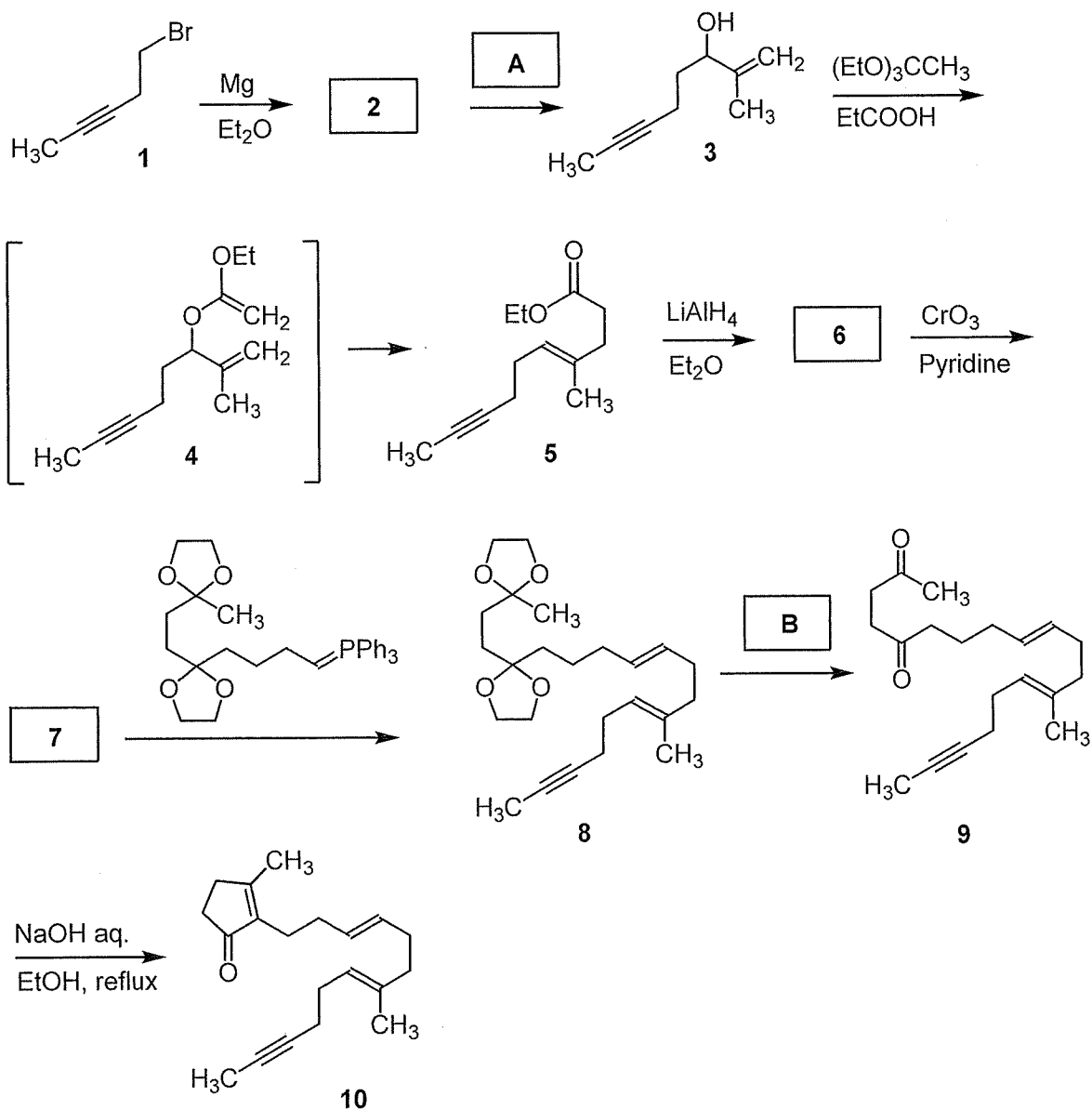


問7 図に示す1,1-ジメチルシクロプロパンの三員環骨格では、炭素原子の sp^3 混成軌道は、三角形のやや外側に広がっている。C-C結合[N]とC-C結合[O]はどちらが長い。正しい答を選び、その理由を説明しなさい。



(以下余白)

2. 下図の合成経路について、以下の問1～問5に答えなさい。



問1 **2**, **6** および **7** に入る構造式を、上記スキーム中の構造式にならぬ描きなさい。

問2 **A** に入る構造式を、上記スキーム中の構造式にならぬ描きなさい。

問3 **4** から **5** および **7** から **8** における反応名を、以下の選択肢からそれぞれ選びなさい。

- ア) Baeyer-Villiger 転位 イ) Beckmann 転位 ウ) Claisen 転位 エ) Curtius 転位
 オ) Diels-Alder 反応 カ) Mannich 反応 キ) Mitsunobu 反応 ク) Wittig 反応

問 4 **B** に入る適切な反応条件を記し、反応の種類を以下の選択肢から選びなさい。

ケ) 還元 コ) 酸化 サ) 加水分解 シ) 脱水

問 5 **9** から **10** における反応機構を、電子の動きがわかる矢印を用いて描きなさい。

(以下余白)

3. 1,3-ジケトン関連化合物の構造と反応について、以下の問1～問4に答えなさい。

ジベンゾイルメタン (M) をジエチルエーテル/メタノール混液中でジアゾメタンと反応すると、単一のメチル化物 A を与えた。化合物 A をシリカゲルに吸着させてしばらく放置した後、このシリカゲルを、別途用意したシリカゲルカラムの上端に載せて、適切な溶媒で溶出すると、化合物 B が得られた (図1)。

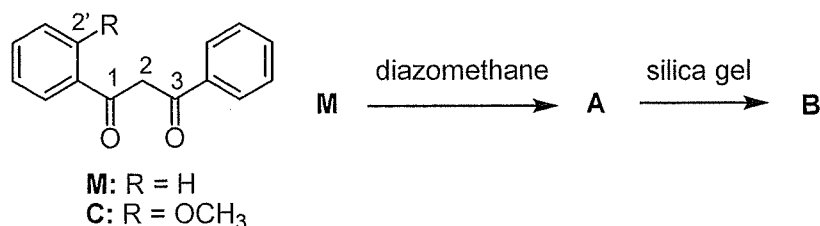


図1

ジベンゾイルメタン (M)、化合物 A、B、ならびに、ジベンゾイルメタンの一方のベンゾイル基の 2' 位にメトキシ基を有する化合物 C の重アセトン中の ¹H-NMR スペクトルデータを以下に示す。

M : δ 7.23 (1H, s), 7.36–7.65 (6H, m), 8.00–8.20 (4H, m), 17.22 (1H, s).

A : δ 3.93 (3H, s), 6.60 (1H, s), 7.36–7.58 (6H, m), 7.68–7.84 (2H, m), 7.90–8.08 (2H, m).

B : δ 3.89 (3H, s), 6.31 (1H, s), 7.16–7.48 (8H, m), 7.80–7.94 (2H, m).

C : δ 3.94 (3H, s), 6.88–7.12 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.32–7.52 (4H, m), 7.80–8.00 (3H, m), 16.84 (1H, s)

なお、ジアゾメタン (CH₂N₂) は、酸性基と速やかに反応してメチル化物を与える (図2)。

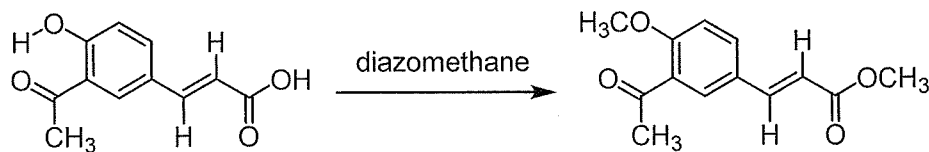


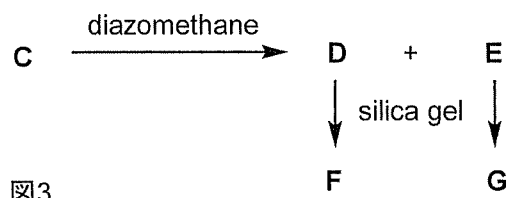
図2 (ジアゾメタンの反応例)

問1 ジベンゾイルメタン (M) がアセトン中で実際にとっている構造を、図1の構造式にならって描き、その根拠となる NMR スペクトルデータを構造式中に示しなさい。

問 2 化合物 A と B を比較すると、化合物 B にのみ、 $\delta 3.89$ と $\delta 6.31$ のシグナルの間に核オーバーハウザー効果 (NOE) が観察された。化合物 A と B の構造を、図 1 の構造式にならって描き、それぞれの構造を描いた根拠を NMR スペクトルデータを用いて説明しなさい。

問 3 化合物 A が最初に生成し、化合物 B に変化する理由を、反応の速さと化合物の安定性の観点から、100 字以内で説明しなさい。

問 4 ジベンゾイルメタン的一方のベンゾイル基の 2'位にメトキシ基を有する化合物 C を、同様に処理すると、最初に 2 つの化合物 (D, E) が生成し、各々が化合物 A と同様に变化した (図 3)。化合物 D と E の構造式を、図 1 の構造式にならって描きなさい。



(以下余白)

〔Ⅱ〕物理・分析系

以下の1.~3.に答えなさい。

1. 以下の問1、問2に答えなさい。

問1 次の設問(1)~(3)に答えなさい。

- (1) 次の記述(a)~(d)の空欄(①)~(⑨)に当てはまる適切な語句を解答用紙に記述しなさい。
- (a) 分子が紫外・可視領域の光を吸収すると、その原子価電子は(①)状態から(②)状態へと遷移する。
- (b) 単色光が試料溶液を通過するとき、入射光の強さを I_0 、透過光の強さを I とすると両者の比 I_0/I を(③)といい、この値の逆数の常用対数を(④)という。
- (c) 希薄な濃度範囲において、試料溶液の吸光度が、溶液層の長さ(層長)と試料濃度に比例することを(⑤)の法則という。
- (d) 吸収スペクトルの極大波長を、長波長側に移動させる効果を(⑥)といい、短波長側に移動させる効果を(⑦)という。また、モル吸光係数を増加させる効果を(⑧)といい、減少させる効果を(⑨)という。
- (2) ある化合物の水溶液の480 nmにおける吸光度を、層長1 cmのセルで測定したところ、吸光度は0.40であった。この溶液中の化合物のモル濃度を求めなさい。ただし、この化合物のモル吸光係数 ϵ は $8000 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ とする。
- (3) 化合物Aと化合物Bを溶解した水溶液がある。この溶液の波長360 nmの吸光度を、層長1 cmのセルで測定したところ、吸光度は0.39であった。また、同じセルを用いて、この溶液の波長550 nmの吸光度を測定したところ、吸光度は0.07であった。この溶液中の化合物A、化合物Bのモル濃度を求めなさい。ただし、化合物Aと化合物Bの各波長におけるモル吸光係数 ϵ の値は下表のとおりである。

表 化合物A、Bの各波長でのモル吸光係数 ϵ ($\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

化合物	360 nm	550 nm
A	900	100
B	7500	1500

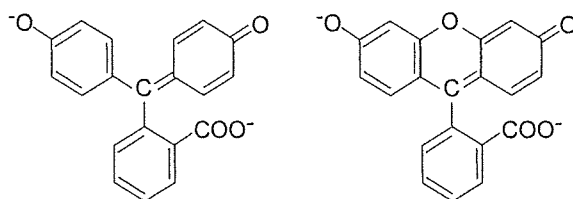
問2 次の設問(1)～(4)に答えなさい。

- (1) 物質が光を吸収して、その際に得たエネルギーを再び光として放出する現象をホトルミネセンスといい、放出された光のうち、光が放出される時間(寿命)の短い光が蛍光であり、寿命の長い光がりん光である。蛍光とりん光の寿命の違いが生じる理由を150字程度で以下の語句を用いて説明しなさい。

【一重項、三重項】

- (2) 蛍光の波長は、励起光の波長よりも長く、この波長差をストークスシフトという。この現象が起こる理由を100字程度で説明しなさい。

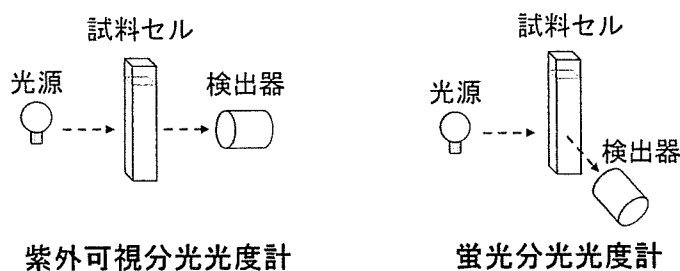
- (3) 以下の図にフェノールフタレインとフルオレセインの構造式を示す。これらの二つの化合物のうち、蛍光を示すのはどちらか。また、その化合物が蛍光を示す理由を、もう一方の化合物が蛍光を示さない理由と対比して、分子構造の観点から150字程度で説明しなさい。



フェノールフタレイン

フルオレセイン

- (4) 以下の図に示すように、紫外可視分光光度計では、光源、試料溶液の入ったセル、検出器が一直線上に配置されている。一方、蛍光分光光度計は、「光源と試料溶液の入ったセルの向き(入射光の向き)」と「試料溶液の入ったセルと検出器の向き(検出光の向き)」が直交するように設置されている。これらの分析法において、検出器がこのような配置される理由について150字程度で説明しなさい。



紫外可視分光光度計

蛍光分光光度計

2. 以下の問1～問3に答えなさい。

問1 化学反応の反応速度に関し、以下の設問(1)、(2)に答えなさい。

- (1) 化合物Aを水に溶解すると加水分解反応が進行し、化合物Bと化合物Cを生じる。この反応は、化合物Aと水が関わる二次反応であるが、見かけ上、化合物Aの濃度のみに依存する一次反応として取り扱うことができる。この理由を50~100字程度で説明しなさい。
- (2) 化合物Dと化合物Eから、化合物Fと化合物Gが生成する反応の反応速度は、化合物Dの濃度と化合物Eの濃度に比例する二次反応である。この反応の二次反応速度定数 k は、化合物Dに比べて多量の化合物Eを反応させて求めた化合物Dの反応速度定数 k_{obs} を利用して求めることができる。二次反応速度定数 k を求める方法を100字程度で説明しなさい。

問2 下記の文章を読み、以下の設問(1)～(3)に答えなさい。

化合物Hは、化合物Iを経て、化合物Jに変化する。各反応はいずれも一次反応で不可逆的に進行する。化合物Hが化合物Iに変化する反応速度定数を k_1 、化合物Iが化合物Jに変化する反応速度定数を k_2 とする。 k_2 が k_1 よりも小さいとき、化合物(①)が化合物(②)に変化する反応が律速段階である。化合物H、I、Jの濃度をそれぞれ[H]、[I]、[J]とすると、[I]の時間変化である $d[I]/dt$ は、 $d[H]/dt$ 、 $d[J]/dt$ を用いて、 $d[I]/dt =$ (③)と表される。また、 k_1 、 k_2 、[H]、[I]を用いると、 $d[I]/dt =$ (④)とも表される。

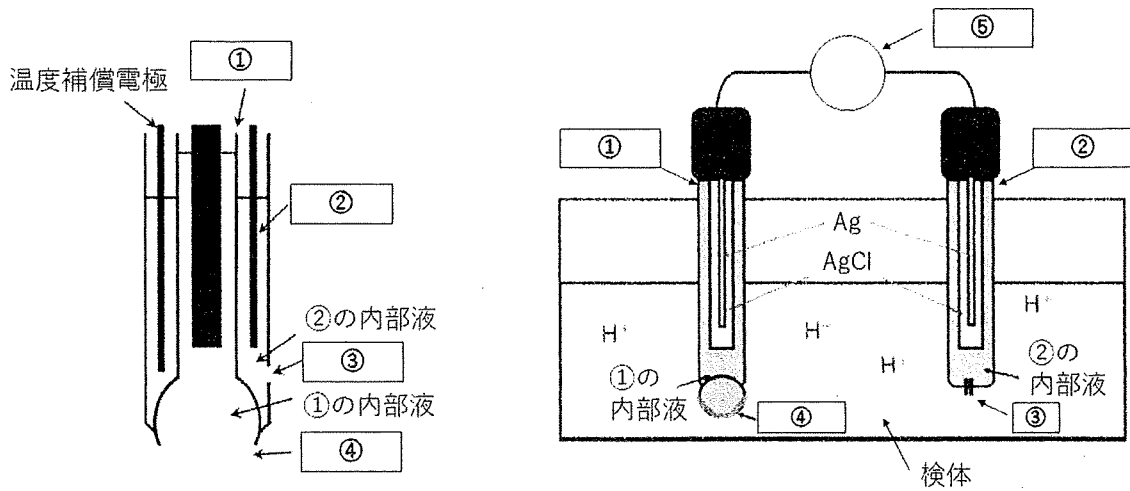
- (1) 文中の①、②にあてはまる化合物名、および③、④にあてはまる式を解答用紙に記述しなさい。
- (2) [I]の時間変化を示すグラフのおおよその形を書きなさい。縦軸を[I]、横軸を時間 t とし、反応開始時($t=0$ のとき)は化合物Hのみが存在するものとし、反応が終了するまでの変化をグラフに表すこと。
- (3) k_1 が k_2 よりも小さい場合では、 k_2 が k_1 よりも小さい場合に比べて[I]の時間変化を示すグラフはどのように異なるか、[I]の変化量の違いについて説明しなさい。

問 3 ある医薬品の主成分である化合物 K は一次反応で分解され、半減期は 77°C で 100 h、27°C で 1000 h である。以下の設問 (1) ~ (3) に答えなさい。必要があれば次の値を参考にし、有効数字 2 桁で答えなさい。 $\ln 2 = 0.69$ 、 $\ln 10 = 2.3$ 、気体定数 $R = 8.3 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$

- (1) この反応の活性化エネルギー E_a を求めなさい。(単位も記載すること)
- (2) 27°C における化合物 K の分解反応の反応速度 k を求めなさい。(単位も記載すること)
- (3) 27°C において化合物 K の 20% が分解する時間を求めなさい。(単位も記載すること)

(以下余白)

3. 図 1 は pH メーターの電極および測定系の模式図である。pH メーターの測定原理に関する以下の問 1、問 2 に答えなさい。



①と②（および温度補償電極）
をひとつにまとめた複合電極

①と②が独立したpH測定系

図 1 pH メーターの複合電極の拡大図（左）と、pH 測定系の模式図（右）

問 1 図 1 において、①と②は電極、⑤は④の内外に生じる物理量を測定する装置を指す。

- (1) ①～④の名称を答えなさい。また、④の内外に生じる物理量とは何か、答えなさい。
- (2) ①の内部液には、どのような性質を有することが求められるか。電極内部の金属部分には、銀と塩化銀が用いられていることに注意して、50 字以内で簡潔に述べなさい。
- (3) 実際の pH メーターには、②の上部に内部液の補充口とそれを塞ぐキャップがある。このキャップは、pH 測定を行う間、開けておく必要があるが、その理由を 50 字程度で述べなさい。
- (4) ④の主成分の物質名を答えなさい。また、その物質が用いられている理由を 50 字程度で述べなさい。

問2 ①の内部液より pH がおよそ 2 低い水溶液 (検体) の pH を測定することを目的として、電極①、②の先端を検体に浸けたところ、約 1 分後に pH メーターの示す pH の値が一定となり、平衡状態に達した。④の内外に生じる物理量が⑤で観測できるのは、pH 測定系全体で化学反応や物質移動が起き、⑤においても④の内外と同じ物理量が生じるためである。電極を検体に浸けてから平衡状態に達するまでに pH メーターの各部位に生じる物質移動や化学変化に関して、以下の設問 (1) ~ (3) に答えなさい。なお、②の内部液には、3.3 mol/L 塩化カリウム水溶液が用いられているものとする。

- (1) ④の表面の検体側と内部液側には、それぞれ異なる特定のイオンが集積する。④の表面の検体側と内部液側それぞれについて、集積するイオンを化学式で答えなさい。
- (2) (1)でのイオンの集積をきっかけとして、①の電気二重層 (Ag-AgCl 部分) ではどのような反応が起こるか。また、それに伴い、②の電気二重層 (Ag-AgCl 部分) ではどのような反応が起こるか。それぞれイオン反応式で表しなさい。
- (3) ③ではどのような物質移動が起こるか。(1)、(2)の物質移動や化学変化と関連させ、100 字程度で述べなさい。

(以下余白)

〔Ⅲ〕 生命・生物系

以下の 1.~3.に答えなさい。

1. 細胞内情報伝達に関する文章を読み、次の問 1～問 3 に答えなさい。

細胞膜表面の受容体に結合する物質のうち、生体物質（ホルモンなど）と同じ働きをし、受容体と結合することで細胞に応答を起こさせるものを（①）とよぶ。一方、受容体に結合はするが、生体物質と異なり生体反応を起こさず、またその結合により本来結合すべき生体物質と受容体との結合を阻害するものを（②）とよぶ。（②）には医薬品として重要なものが多く、乳がん治療薬タモキシフェンはエストロゲン受容体に対する（②）である。

受容体の中で、細胞膜（③）回貫通型受容体は、GTP 結合タンパク質（G タンパク質）を介して細胞内情報伝達を行う。G タンパク質は、Gq、Gs、Gi などのサブファミリーに分類される。

分泌タンパク質や細胞表面の膜タンパク質の多くは糖鎖修飾を受ける。糖鎖修飾には、（④）残基や（⑤）残基のヒドロキシ基に結合する O-糖鎖と、（⑥）残基のカルバミル基に結合する N-糖鎖があり、主にタンパク質の安定性や溶解性の上昇に関わる。細胞内情報伝達に関わるタンパク質の多くは、リン酸化によって活性調節を受ける。キナーゼにより ATP からリン酸が転移し、（⑦）によりリン酸が除去される。（④）残基、（⑤）残基、（⑧）残基のヒドロキシ基にリン酸は結合する。また、細胞内で変性したタンパク質の（⑨）残基には、ユビキチンが結合する。ポリユビキチン化されたタンパク質は ATP 依存性のタンパク質分解複合体である（⑩）によって分解される。

問 1 文章中の（①）～（⑩）にあてはまる適切な語句および数字を答えなさい。

問2 Gqタンパク質共役型受容体およびGsタンパク質共役型受容体の細胞内情報伝達経路について、以下より必要な用語を用いて、200～250字程度で説明しなさい。

[用語]

アデニル酸シクラーゼ、イノシトール1,4,5-三リン酸、グアニル酸シクラーゼ、ジアシルグリセロール、プロテインキナーゼA、プロテインキナーゼC、プロテインキナーゼG、ホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸、ホスホリパーゼA、ホスホリパーゼC、ATP、GTP、cAMP、cGMP

問3 Gqタンパク質共役型受容体はどれか。2つ選び、番号を記入しなさい。

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 1. アドレナリン α_1 受容体 | 2. アドレナリン β_2 受容体 |
| 3. ムスカリン M_2 受容体 | 4. ムスカリン M_4 受容体 |
| 5. ヒスタミン H_1 受容体 | 6. ヒスタミン H_2 受容体 |

(以下余白)

2. 代謝に関する以下の文章を読み、次の問 1～問 4 に答えなさい。

電子伝達系に関わる複合体 I、II、III、IV は (①) に存在する。複合体 I では、還元型補酵素である (②) の電子が CoQ に移動する。一方、複合体 II では、(③) の中間体である (④) がフマル酸に酸化される際に生じた電子が、FADH₂ を介して最終的に CoQ に移動する。複合体 I および II で生じた還元型 CoQ の電子は、複合体 III において可溶性タンパク質である (⑤) に受け渡され、複合体 IV に電子を運搬する。複合体 IV では還元型 (⑤) が酸化される一方、(⑥) が還元され H₂O が生じる。電子が複合体 I、III、IV を通過する過程と連動して、(⑦) が膜間部に汲み出される。(⑧) (複合体 V) は、電子伝達系により膜の内部と外部で生じた (⑦) 濃度勾配の電気化学的ポテンシャルを使って ATP を合成する。このように電子伝達系から ATP 合成に至る一連の反応を (⑨) と呼ぶ。

問 1 文章中の (①) ～ (⑨) に当てはまる最も適切な語句を下記の用語から選んで答えなさい。

[用語]

AMP キナーゼ、ATP シンターゼ、ATP レダクターゼ、Ca²⁺、Cl⁻、CO₂、H⁺、H₂、Na⁺、NAD⁺、NADH、NADP⁺、NADPH、O₂、OH⁻、エンドソーム、クエン酸、クエン酸回路、好氣的解糖、呼吸鎖、コハク酸、サイトゾル、細胞外、細胞膜、酸化的リン酸化、シトクロム a、シトクロム b、シトクロム c、小胞体、β 酸化、ペルオキシソーム、ペントースリン酸回路、マトリックス、ミトコンドリア内膜、ミトコンドリア外膜、リンゴ酸

問 2 UCP1 は褐色脂肪細胞において熱産生を担うタンパク質である。UCP1 による熱産生の仕組みについて、以下の用語をすべて用いて 100～150 字程度で説明しなさい。

[用語]

ATP、脱共役、ミトコンドリア

問 3 運動中の筋肉では酸素供給が不十分であるため、乳酸デヒドロゲナーゼの作用によってピルビン酸から乳酸が生成する。この反応は嫌気的条件下で解糖系を持続するために重要である。その理由について 50～70 字程度で簡潔に説明しなさい。

問 4 乳酸の過剰な産生は乳酸アシドーシスの原因となるため、乳酸はコリ経路で代謝される。コリ経路を、以下の用語をすべて用いて図示しなさい。なお、同じ用語を複数回用いてもよい。

[用語]

解糖系、肝臓、筋肉、グルコース、循環血、糖新生、乳酸、ピルビン酸

(以下余白)

3. 遺伝子発現の制御機構に関する以下の文章を読み、次の問 1～問 3 に答えなさい。

真核細胞において、ゲノムを細胞核内に適切に収納しつつ、その機能を維持するため、DNA は核内で (①) という構造で存在している。(①) の数は生物種により異なるが、ヒトでは 46 本である。DNA は (②) 8 量体のまわりに巻き付いて存在しており、この基本単位を (③) という。(③) が数珠状に連なり (④) を構成し、(④) が規則正しく折りたたまれて (①) となる。

遺伝子のプロモーター領域には、DNA のシトシン-グアニン配列の豊富な領域が存在しており、これは (⑤) と呼ばれる。通常、活発に発現している遺伝子の (⑤) では、シトシンは (⑥) されていない。また、(②) はアセチル化されており、(④) 構造は開放的になっていて、転写因子などが結合できる状態となっている。一方、発現が抑制されている遺伝子のプロモーター領域では、(⑤) のシトシンは (⑥) され、(②) は脱アセチル化されている。このような状態では、(④) 構造は凝縮しており、転写活性が低下している。以上のように、DNA の塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現を制御する (④) 構造の変化の総称をエピジェネティクスという。

問 1 文章中の (①) ～ (⑥) に当てはまる適切な用語を答えなさい。

問 2 細胞のがん化の過程における上記の遺伝子発現の制御機構の異常について、「がん抑制遺伝子」を用いて 100 字程度で説明しなさい。

問 3 悪性腫瘍に対する治療薬の中で、アザシチジンが骨髄異形成症候群の治療に使用されているが、エピジェネティクスの観点からその作用機序について 90 字程度で説明しなさい。

(以下余白)

〔Ⅳ〕薬学系

以下の1.~3.に答えなさい。

1. 以下の問1~問3に答えなさい。

問1 以下の文章を読み、(①)~(⑪)にあてはまる最も適切な用語を、以下の用語群から選んで記入しなさい。

治験は新医薬品の製造販売承認の取得のために行われる臨床試験であり、(①)を遵守して実施されなければならない。(①)は、人を対象とする治験の計画、実施、記録及び報告に関し、その(②)、(③)な質を確保するための国際的な基準である。

治験は第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相と、段階を追って試験が行われる。第Ⅰ相試験は、初めて人に投与する試験であり、通常(④)を対象に実施される。主に(⑤)と(⑥)が検討される臨床薬理試験である。

第Ⅱ相試験は、(⑦)を対象に実施される。治療仮説を支持する活性を示すことと、(⑧)を探索することを目的とした試験である。

第Ⅲ相試験は、(⑨)を対象として、これまでの試験結果をもとに、有効性と安全性を検証する試験である。既存薬またはプラセボを対照とし、二重盲検法を用いたランダム化比較試験で実施されることが多い。二重盲検法を用いることで、(⑩)を防ぐことができる。評価にあたり、治験の期間内で真のエンドポイントを評価することが難しい場合には、(⑪)が用いられる。

用語群

GCP、GLP、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、多数の患者、少数の患者、多数の健康成人、少数の健康成人、サロゲートエンドポイント、プライマリーエンドポイント、セカンダリーエンドポイント、情報バイアス、選択バイアス、思い出しバイアス、交絡、品質、至適用量、薬物動態、薬剤耐性、忍容性、薬物相互作用、依存性、効果的、倫理的、科学的、公的

問2 心筋梗塞発症後の患者を対象とした、ある薬剤Xの低用量投与による心血管イベント予防効果を評価したランダム化比較試験が行われた。薬剤X投与群およびプラセボ投与群には、それぞれ2375名、2400名が割り付けられ、23ヵ月(中央値)の追跡後、心血管イベントはそれぞれ133名、180名で認められた。プラセボ投与群に対する薬剤X投与群の、心血管イベント発症に関するリスク比を有効数字2桁で求めなさい。

問3 近年、Unmet medical needsに応える医薬品の開発に注目が集まっている。Unmet medical needsがあるとされている疾患はどれか、2つ選びなさい。

アレルギー性鼻炎、HIV/エイズ、アルツハイマー病、高血圧症、
膵がん、骨粗しょう症

2. 以下の問1～問3に答えなさい。

問1 有機リン系殺虫剤の誤摂取による中毒症状として適当なものを下の語群から4つ選びなさい。また、中毒症状を抑えるためには、どのような薬物を投与すればよいか、1つ挙げなさい。

散瞳、縮瞳、発汗亢進、発汗低下、気管支拡張、気管支収縮、
腸管運動亢進、腸管運動低下

(以下余白)

問2 次の抗血栓薬に関する文章を読んで、設問(1)～(2)に答えなさい。

血小板の活性化に伴って(①)や(②)、セロトニンなどが細胞外に放出されると、周囲の血小板をさらに活性化して血小板の凝集反応が進行する。抗血小板薬として、アスピリンやクロピドグレルなどが血栓症の予防に用いられる。アスピリンは(③)という酵素を阻害することによって、結果的に(①)の生合成を阻害する、クロピドグレルは(②)に対する受容体であるP2Y₁₂受容体を遮断する。一方、血液凝固因子の活性化に伴ってフィブリン血栓が形成される。経口抗凝固薬として、古くからビタミン(④)拮抗薬であるワルファリンが用いられてきたが、最近では直接トロンビン阻害薬であるダビガトランなども用いられる。ワルファリンとダビガトランは作用発現時間が大きく異なる。

- (1) 空欄①～④に当てはまる適切な用語を答えなさい。
- (2) 文中の下線部について、その理由を100字程度で説明しなさい。

問3 下の表は、イオンポンプやトランスポーターなどの膜輸送体を標的とする薬物①～⑤について、それぞれに対応する「標的分子」と「臨床応用」を記載したものである。表中の空欄①～⑤に該当する薬物を、下記の語群からそれぞれ1つ選んで書きなさい。

<薬物>

アロプリノール、イプラグリフロジン、エソメプラゾール、シメチジン、トリクロルメチアジド、フルボキサミン、フロセミド、ベンズブロマロン

薬物	標的分子	臨床応用
①	プロトンポンプ H ⁺ , K ⁺ -ATPase	胃潰瘍
②	セロトニントランスポーター-SERT	うつ病
③	Na ⁺ /K ⁺ /2Cl ⁻ トランスポーター-NKCC2	本態性高血圧
④	Na ⁺ /グルコーストランスポーター-SGLT2	糖尿病
⑤	尿酸トランスポーター-URAT1	高尿酸血症

3. 以下の問1～問3に答えなさい。

問1 不整脈に対するジゴキシンの作用機序について、以下の語句をすべて用いて50～100字で説明しなさい。

房室結節細胞、迷走神経、興奮伝達速度、房室結節の不応期

問2 不整脈を治療する上で、アミオダロン、キニジン、ベラパミルが併用される場合がある。これら薬物のジゴキシンの相互作用の機序を、薬物動態学的観点から50～100字で説明しなさい。

問3 66歳男性に対して、心房細動による頻脈のため、ジゴキシンの治療が開始された。この患者におけるジゴキシンの全身クリアランスは4.00 L/h、経口投与時のバイオアベイラビリティは60.0%である。

- (1) 定常状態平均血中濃度を700 ng/Lに維持するために必要な1日あたりの経口投与量($\mu\text{g}/\text{day}$)を求めなさい。
- (2) 定常状態平均血中濃度が700 ng/Lのとき、尿中ジゴキシンの濃度は70.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ で、尿量は500 $\mu\text{L}/\text{min}$ であった。この薬物の腎クリアランス(L/h)を求めなさい。
- (3) この患者の腎機能が50.0%低下した場合に必要な1日あたりの経口投与量($\mu\text{g}/\text{day}$)を求めなさい。

(以下余白)