

2022 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。

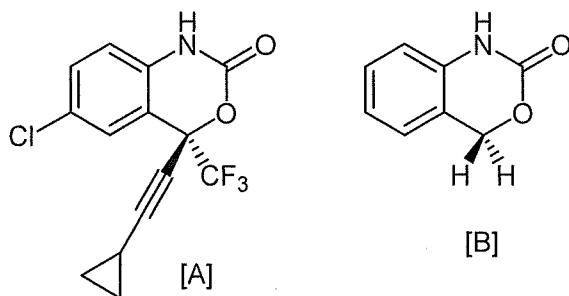
《指示があるまでひらかないでください》

〔 I 〕 有機化学系

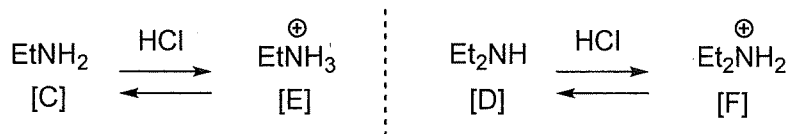
以下の 1.~3. に答えなさい。

1. 問 1~問 5 の問題に答えなさい。

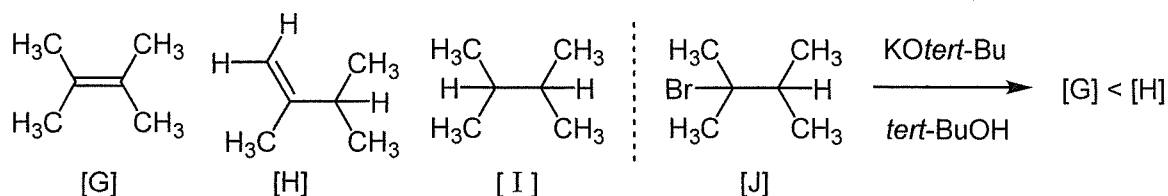
問 1 HIV-感染症治療薬エファビレンツ [A] の IUPAC 組織名として (R)-7-chloro-1-(cyclobutylethenyl)-1,4-dihydro-1-(trifluoromethyl)-2H-3,1-benzoxazin-2-one には誤りがある。解答用紙に [A] の構造式を描き、命名が誤っている箇所を構造式上で指摘しなさい。ただし母核化合物 [B] の正しい IUPAC 組織名は 1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-one である。



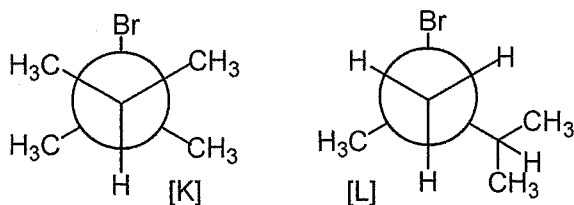
問 2 下式の酸塩基平衡における、共役酸 [E]、[F] のうち pK_a が小さいのはどちらか。塩基または共役酸の構造を描き、構造上の特徴をもとに簡潔に理由を説明しなさい。



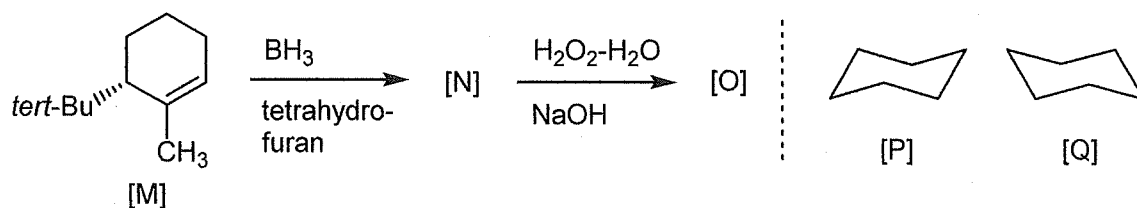
問 3 構造異性体の関係にある [G] と [H] を水素化して同一の [I] に変換する際、水素化熱はそれぞれ約 -110 kJ/mol 、 -116 kJ/mol である。一方ハロゲン化物 [J] を強い塩基で処理すると [G] に比べ [H] の生成が優先する。



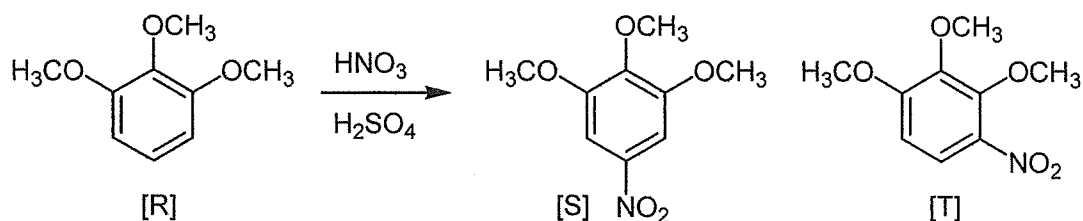
前ページ式中の[J]の二種類の立体配座 [K]、[L]を下図に Newman 投影式で示した。これらを参考に、[H]が優先した理由を、反応の遷移状態の図を描き簡潔に説明しなさい。



問 4 下式のように化合物[M]を 1) ヒドロホウ素化 2) 酸化して得られる[N]、[O]について、それぞれ最も安定な立体配座をシクロヘキサン環の立体式[P]、[Q]にならって描きなさい。ただし[N]、[O]ともかさ高い第三級ブチル基は equatorial 位を占める。

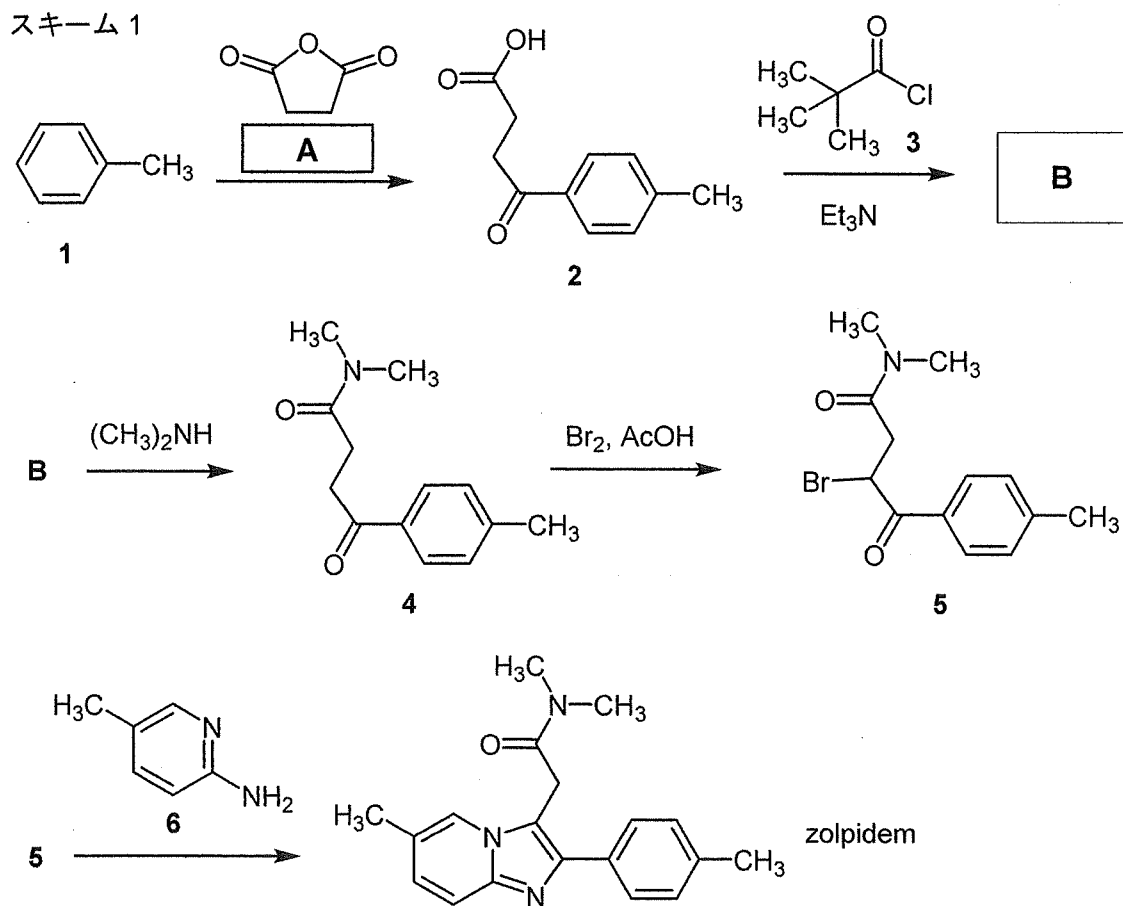


問 5 下式のように芳香族化合物[R]をモノニトロ化した際、優先的に生成するのは [S]、[T]のどちらか。選んだ理由を、反応中間体の共鳴構造式を描き簡潔に説明しなさい。



(以下余白)

2. 化合物 **1** ならびに **7** を出発原料とする睡眠導入剤 **zolpidem** の合成ルート二例 (このページ上のスキーム 1 および次ページ上のスキーム 2) を示した。まずスキーム 1 について、以下の問 1 および問 2 に答えなさい。



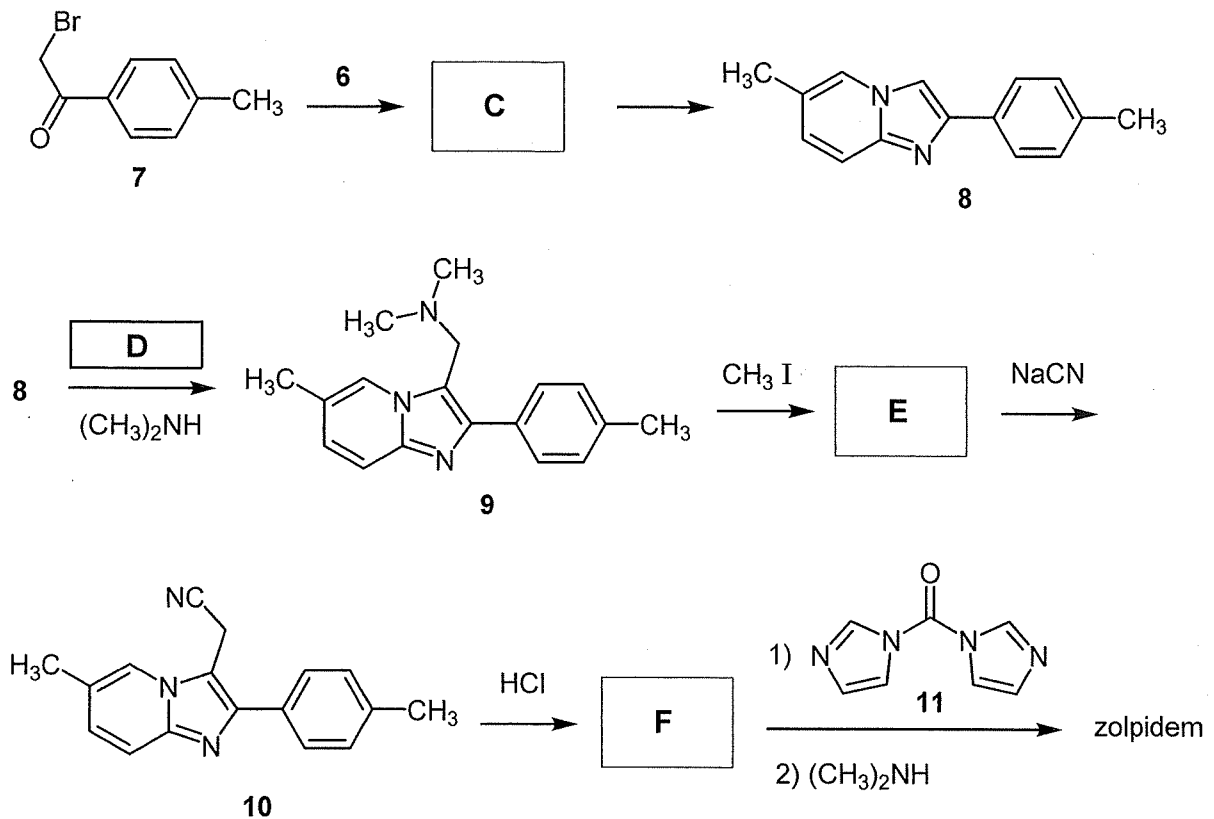
問 1 **1** から **2** の Friedel-Crafts 反応に最も適切な試薬を以下から選び、その記号を書きなさい。

ア) HBr イ) AlCl_3 ウ) K_2CO_3 エ) ピリジン オ) CrO_3

問 2 **B** に入る構造式を、スキーム中の構造式にならって描きなさい。

試薬として塩化アセチルではなく塩化ピバロイル (**3**) を用いる理由を簡潔に答えなさい。

スキーム2



スキーム2について、以下の問3～問5に答えなさい。

- 問3 原料**6**と**7**の環形成反応において二段階のC-N結合形成のうち、第一の段階を経て生じる中間体**C**の構造を、スキーム中の構造式にならって描きなさい。なおこの反応は、前ページのスキーム1中**5**に**6**を作用させzolpidemに至るイミダゾピリジン環構築反応と同様の経路で進行する。
- 問4 **8**から**9**に至るMannich型反応において必要とされる、炭素原子1個を含む試薬**D**の名称を答えなさい。
- 問5 **E**, **F**に入る構造式を、スキーム中の構造式にならって描きなさい。

(以下余白)

3. 以下に示した天然化合物の構造決定の過程 (a)~(e) を読み、問 1~問 4 の問題に答えなさい。

- (a) ある植物より単離された天然化合物 [A] は分子式 $C_{15}H_{10}O_6$ で、フラボン骨格を有する。化合物 [A] の 1H NMR スペクトルを、重ジメチルスルホキシドを溶媒として測定したところ、そのデータは以下の通りであった。

化合物 [A]: 1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.97* (1H, s), 10.80* (1H, br.s), 9.90* (1H, br.s), 9.39* (1H, br.s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.43 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

ただし、* を付した4つのシグナルは、重ジメチルスルホキシド溶液に少量の重水を添加して 1H NMR スペクトルを測定した際にいずれも消失した。

- (b) 化合物 [A] を *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶かし、それぞれ大過剰量のヨウ化メチルと炭酸カリウムを加えヒドロキシ基を全てメチル化したところ、化合物 [B] が得られた。化合物 [B] の 1H NMR スペクトルを、重クロロホルムを溶媒として測定したところ、そのデータは以下の通りであった。

化合物 [B]: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.52 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.98 (3H, s), 3.97 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s).

- (c) 化合物 [B] を水酸化カリウム水溶液(10 M)に懸濁し加熱還流したところ、2種類の化合物 [C] および [D] が得られた。化合物 [C] は三置換芳香族モノカルボン酸であり、その分子式は $C_9H_{10}O_4$ であった。化合物 [D] は四置換芳香族ケトンであり、その分子式は $C_{10}H_{12}O_4$ であった。化合物 [C] および [D] の 1H NMR スペクトルを、重クロロホルムを溶媒として測定したところ、そのデータはそれぞれ以下の通りであった。

化合物 [C]: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 12.28* (1H, br.s), 7.78 (1H, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 3.95 (3H, s), 3.93 (3H, s).

化合物 [D]: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 14.04* (1H, s), 6.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.49 (3H, s).

ただし、* を付したシグナルは、重クロロホルム溶液に少量の重水を添加して 1H NMR スペクトルを測定した際にいずれも消失した。

- (d) 化合物 [C] に塩化オキサリルを作用させ酸塩化物に変換した(ヒント追加)後、トリエチルアミンの存在下化合物 [D] と反応させたところ、化合物 [E] が得られた。化合物 [E] の分子式は $C_{19}H_{20}O_7$ であった。
- (e) 化合物 [E] をトルエンに溶かし水素化ナトリウムを加えて加熱した。次いで、大過剰量のトリフルオロ酢酸を加え加熱したところ、化合物 [B] が得られた。

- 問 1 NMR スペクトルデータから得られる情報などを用い、化合物 [C] の化学構造を決定しなさい。化合物 [C] の構造式に加え、その構造を決定した過程を簡潔に記しなさい。
- 問 2 NMR スペクトルデータから得られる情報などを用い、化合物 [D] の化学構造を決定しなさい。化合物 [D] の構造式に加え、その構造を決定した過程を簡潔に記しなさい。
- 問 3 化合物 [E] の構造式を書きなさい。
- 問 4 化合物 [A] の構造式を書きなさい。問題文中で行われた化学反応の結果などをもとに、構造を決定した過程を簡潔に記しなさい。

(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 下記の文章を読み、以下の設問 (1) ~ (5) に答えなさい。

ベンゼン、トルエン、安息香酸の混合物を高速液体クロマトグラフィーにより分析した。オクタデシルシリル(ODS)化シリカゲルが固定相として充填された長さ 10 cm のカラムを用い、移動相としてアセトニトリルと緩衝液(pH 3.0)の混合溶媒を用いて、各成分が分離されたクロマトグラムを得た。

- (1) ベンゼン、トルエン、安息香酸について、カラムから溶出する順番を答えなさい。
- (2) このクロマトグラフィーでは、どのような相互作用に基づいて化合物が分離されるか。その相互作用の名称を答えなさい。
- (3) 移動相中に含まれるアセトニトリルの相対的比率を増やすと、トルエンの保持時間はどのように変化するか。理由と共に 70 字程度で答えなさい。
- (4) 移動相中に含まれる緩衝液の pH を 3.0 から 7.0 に上げると、安息香酸の保持時間はどのように変化するか。理由と共に 70 字程度で答えなさい。
- (5) カラム長を 10 cm から 20 cm に変更した場合、ベンゼンの保持時間、質量分布比、カラムの理論段数、理論段高さはどのように変化するか。それぞれについて、以下の選択肢から最も適切なものを選びなさい。
【2 倍になる、変わらない、半分になる】

(以下余白)

問2 下記の文章を読み、以下の設問(1)～(2)に答えなさい。

化合物Xは紫外線領域の電磁波に対し吸収を示し、波長290 nmにおける比吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ は480である。ある量の化合物Xをはかりとり、これを純水に溶解して全量を500 mLとした。この水溶液を10 mLはかりとり、純水を加えて正確に200 mLに希釈した。この希釈した水溶液を光路長1.0 cmのセルに入れ、波長290 nmの吸光度 A を測定すると、最初にはかりとった化合物Xの量と吸光度 A には以下のような関係式が成立する。

$$\text{化合物 X の量 (mg)} = A / 480 \times \boxed{a}$$

- (1) 空欄 a に入れるべき数値を有効数字3桁で答えなさい。
- (2) 化合物Xを主成分とする医薬品50.0 mgを採取し、標記の方法で調製した試料の吸光度 A を測定したところ、0.230となった。この医薬品中の化合物Xの含量(%)を有効数字3桁で求めなさい。ただし、この医薬品に含まれる化合物X以外の物質は、波長290 nmに吸収を示さない。

(以下余白)

2. 以下の間に答えなさい。

下図は二酸化炭素の状態図である。以下の設問(1)～(6)に答えなさい。

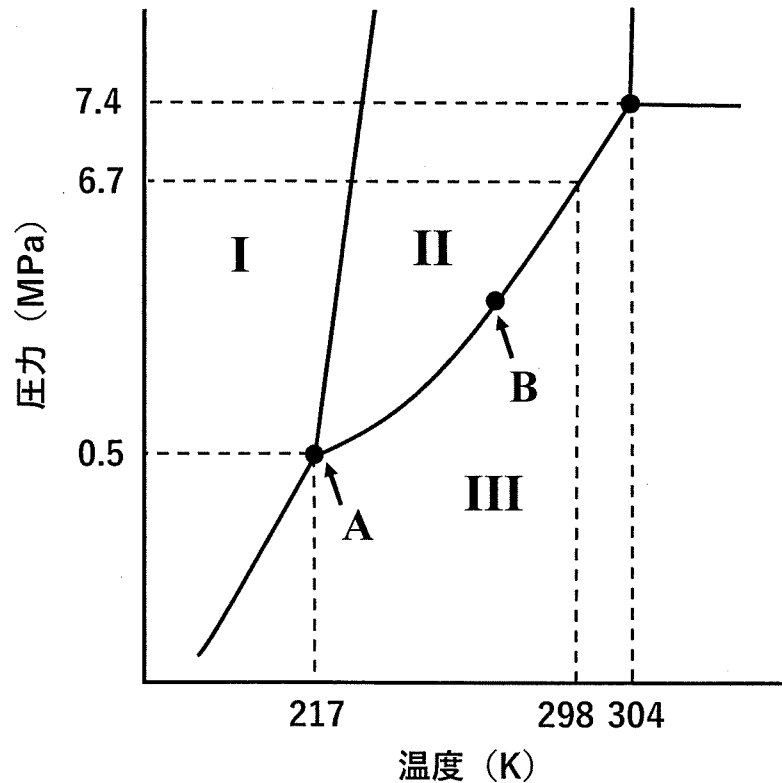


図 二酸化炭素の状態図

- (1) 図中の I、II、III の相の状態をそれぞれ答えなさい。また、A 点を何というか答えなさい。
- (2) ギブズの相律は、系の自由度 F を規定する式である。 F の値は以下の式により求めることができる。、 にあてはまる適切な語句を答えなさい。

$$F = C - P + 2$$

C : の数 P : の数

- (3) 図中の A 点および B 点の状態について、系の自由度 F の値をそれぞれ答えなさい。また、求めた A 点および B 点の F の値はどのようなことを意味しているかをそれぞれ 80 字以内で答えなさい。

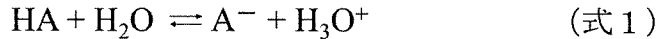
- (4) ドライアイスは実験室内で放置すると、昇華して気体状態の二酸化炭素になる。室温 (298 K) にて、ドライアイスを融解による液体状態を経て気体に変えるにはどのような条件を加えればよいか、図をもとに 30 字以内で説明しなさい。
- (5) アイススケートがよく滑る理由は、スケートの刃から氷にかかる圧力によって氷の表面が融解するためである。これは水の特別な性質の一つであり、二酸化炭素にはみられない。二酸化炭素がこのような性質を持たないのは、図中の曲線のどの部分に反映されているか、水の状態図ではその部分が二酸化炭素の曲線とどのように異なるのかを 100 字程度で論じなさい。
- (6) 二酸化炭素の超臨界流体は、幅広い分野で実用化されている。
- (a) 水の臨界点(臨界温度 : 647 K, 臨界圧力 : 22.1 MPa)と比較して、二酸化炭素の超臨界流体が扱いやすい理由を図をもとに 80 字以内で述べなさい。
- (b) 二酸化炭素の超臨界流体の実用例を一つ、その役割とともに 40 字以内で簡潔に述べなさい。

(以下余白)

3. 以下の問に答えなさい。すべて温度は一定とする。

問 酸 HA の水溶液について、以下の文章を読み、次の設問 (1) ~ (6) に答えなさい。

HA を初濃度 c (mol/L) で水に溶解すると、以下の式 1 に従って電離平衡に達する。



その結果、この水溶液は電気伝導性をもつ。HA の極限モル伝導率を Λ_0 、 H_3O^+ と A^- の極限モル伝導率をそれぞれ λ_0^+ 、 λ_0^- とすると、 Λ_0 、 λ_0^+ 、 λ_0^- には以下の式 2 で示す関係が成り立つ。

$$\Lambda_0 = \boxed{\text{ア}} \quad (\text{式 2})$$

Arrhenius の定義に従うと、初濃度 c (mol/L) の HA 水溶液における HA の電離度 α は、極限モル伝導率 Λ_0 とモル電気伝導率 Λ を用いて

$$\alpha = \boxed{\text{イ}} \quad (\text{式 3})$$

と書ける。

- (1) $\boxed{\text{ア}}$ 、 $\boxed{\text{イ}}$ にあてはまる式をそれぞれ答えなさい。
- (2) 式 2 は、ある限られた状況でのみ成り立つ。どのような状況か 10 字程度で答えなさい。
- (3) HA が強酸である場合、式 2 は設問 (2) における限られた状況以外では成り立たない。その理由を 20 字程度で答えなさい。
- (4) H_3O^+ の極限モル伝導率は、他のイオンよりも顕著に大きい。その理由を 50 字程度で答えなさい。説明に図を含めてもよい。

- (5) HAが弱酸である場合、HAの初濃度 c ($< 0.04 \text{ mol/L}$)におけるモル電気伝導率を Λ とするとき、 Λ と $c^{0.5}$ との関係を、x軸、y軸をそれぞれ $c^{0.5}$ 、 Λ とするグラフで表しなさい。グラフ中に極限モル電気伝導率 Λ_0 を明記しなさい。
- (6) HAの酸解離定数 K_a を評価するために、初濃度を c (mol/L)としてHA水溶液のモル電気伝導率 Λ を測定した。 K_a を c 、 Λ_0 、 Λ で表しなさい。導出の過程も書きなさい。

(以下余白)

〔Ⅲ〕生命・生物系

以下の1.~3.に答えなさい。

1. アミノ酸に関する次の問1、問2に答えなさい。

問1 以下の文章を読み、設問(1)、(2)に答えなさい。

タンパク質は20種類のアミノ酸から構成される。そのうち、ヒトの生体内で十分な量を合成できず、外部から摂取する必要のあるアミノ酸は(①)と呼ばれる。

(①)は、メチオニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、トレオニン、トリプトファン、イソロイシン、ロイシン、バリン、リシンの9種類である。

アミノ基転移反応(図1)は、アミノ酸と α -ケト酸との間でアミノ基を転移させ、新しいアミノ酸と α -ケト酸を生成する反応である。この反応はアミノトランスフェラーゼと補酵素(②)が関与する可逆的な反応である。アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)は、グルタミン酸のアミノ基を酸化的に加水分解して α -ケトグルタル酸に変換し、一方、(③)からアラニンを生じる。

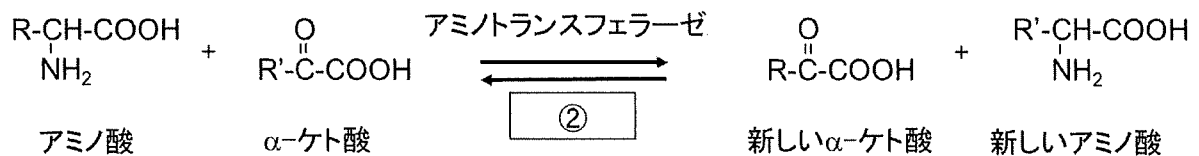


図1 アミノ基転移反応

- (1) 文章中の(①)~(③)にあてはまる適切な語句を答えなさい。
- (2) (①)として記載されている9種類のアミノ酸の中で、1)芳香族アミノ酸、2)塩基性アミノ酸、3)側鎖にヒドロキシ基を含むアミノ酸はどれか。あてはまるアミノ酸をすべて答えなさい。

問2 尿素回路に関する以下の文章を読み、設問(1)、(2)に答えなさい。

アミノ酸は、酸化的脱アミノ反応により、 α -ケトグルタル酸に変換され、強い細胞毒性を示す(①)を遊離する。(①)は、肝臓の尿素回路(図2)によって無毒化され、最終的に尿素に変えられ尿中に排泄される。ミトコンドリア内で生じた(①)が、(②)を消費して CO_2 と共に、(③)を生じる。(③)はオルニチンと反応して(④)になる。(④)はミトコンドリア膜を透過し、細胞質内で(②)存在下、アスパラギン酸と結合し、アルギノコハク酸を形成し、次にフマル酸を離脱して、(⑤)となる。(⑤)はアルギナーゼにより加水分解されて、尿素とオルニチンになる。

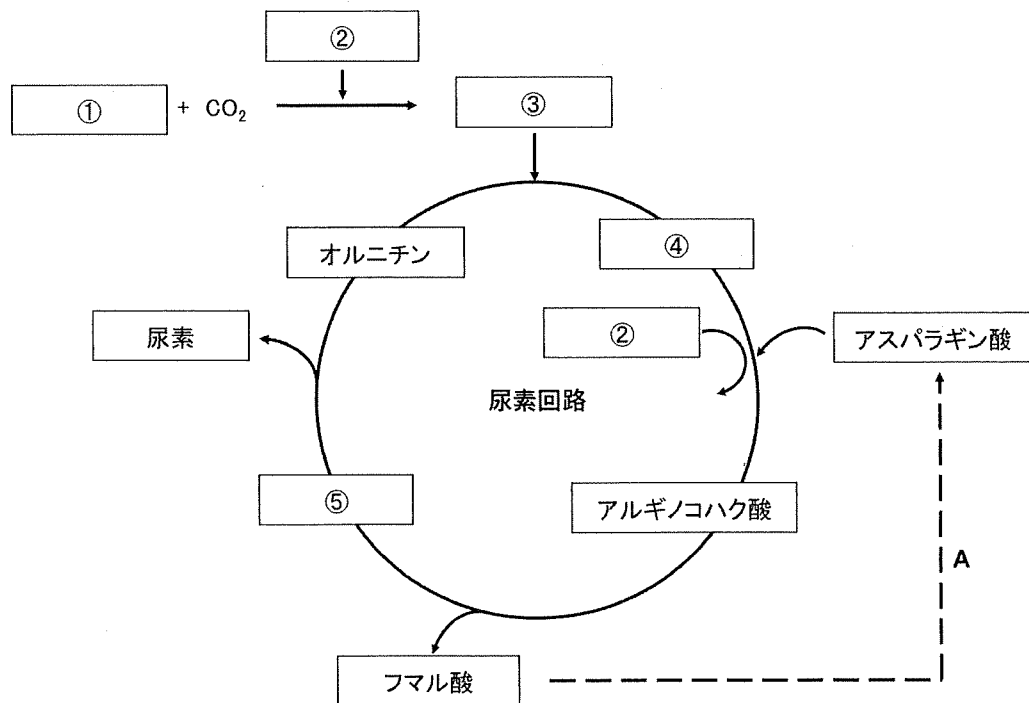


図2 尿素回路

- (1) 文章中および図2の(①)～(⑤)にあてはまる適切な語句を答えなさい。
- (2) 図2の矢印A(点線)で示すように、フマル酸はTCA回路に入り、生体内で代謝されてアスパラギン酸になる。この代謝経路を100字程度で説明しなさい。

(以下余白)

2. 自然免疫に関する以下の問1～問4に答えなさい。

自然免疫における体液性免疫では、古典経路、⁽¹⁾レクチン経路、(①) と呼ばれる3つの補体活性化経路が存在する。古典経路では抗体または(②) の病原体表面への結合が必要となる。これらの補体経路は共通して(③) 酵素の活性化を通じ、生体防御機能を発揮する。補体の生理的役割は、病原体への結合によって食細胞に取り込まれやすくする(④) 化、病原体の破壊、炎症の誘導と免疫細胞の遊走である。補体経路で産生される補体小片は、細胞遊走因子として働き、急性炎症反応を引き起こすことから(⑤) とも呼ばれる。

マクロファージは自然免疫における細胞性免疫に働く。マクロファージは血中に存在する(⑥) が組織に浸潤することで分化する。⁽²⁾細胞表面に存在する受容体が細菌を認識すると、⁽³⁾マクロファージは活性化しサイトカインを活発に放出する。そして細菌を(⑦) により取り込み消化する。

問1 (①) ～ (⑦) にあてはまる最も適切な語句を書きなさい。

問2 下線部(1)について、マンノース結合レクチンがヒト細胞の糖鎖を認識しない理由を20～30字程度で説明しなさい。

問3 下線部(2)について、Toll様受容体(TLR)は異物の認識に重要な役割を果たす。各受容体が認識するリガンドをそれぞれ答えなさい。

受容体	TLR3、TLR4、TLR5、TLR9
-----	---------------------

〔 リガンド	CpG リッチ DNA、ウイルス二本鎖 RNA、	〕
	フラジェリン、リポ多糖	

問4 下線部(3)について、敗血症ショックを引き起こすサイトカインを1つ挙げ、サイトカイン放出から多臓器不全に至る病理メカニズムについて100字程度で説明しなさい。

(以下余白)

3. 以下の文章を読み、問1～問4に答えなさい。

- (a) ヒト細胞のDNA複製を行う酵素であるDNAポリメラーゼ δ 、 ϵ などは、3' → 5' (①) 活性をもち、DNA複製中に新しいDNA鎖の3'末端に間違っただヌクレオチドが結合した場合、そのヌクレオチドを除去してからDNA合成を再開させる。この(②)機能により、DNA複製の誤りが修復される。一方、HIV(ヒト免疫不全ウイルス)の(③)酵素は、3' → 5' (①) 活性をもたない。
- (b) ヒト細胞のゲノムDNAに誤ったヌクレオチドが導入されて2本鎖DNAが形成された場合は、(④)修復機構が働く。(④)修復では、DNAより誤ったヌクレオチドを含む断片を切り出して、その部分のDNAを新たに合成する。(④)修復機構の遺伝子の(⑤)細胞変異は、遺伝性非ポリポーシス(⑥)がんなどを発症するリンチ症候群の原因となる。
- (c) ヒト細胞のDNAの(⑦)切断の修復には、(⑧)による修復と非同末端結合による修復がある。BRCA1/2はDNAの修復に働くタンパク質であり、BRCA1/2の遺伝子の変異・欠失は、発がんの原因となる。
- (d) ヒト細胞のDNAが修復不能な損傷を受けた場合は、p53が働いて、細胞死の1種である(⑨)が起こる。BRCA1の遺伝子、p53の遺伝子は、その変異・欠失が発がんの原因となることから、がん(⑩)遺伝子に分類される。

問1 文章中の(①)～(⑩)にあてはまる適切な語句を答えなさい。

問2 BRCA1/2の遺伝子の変異・欠失が原因となる代表的な家族性腫瘍を一つ答えなさい。

問3 BRCA1/2の遺伝子の変異・欠失が発がんの原因となる理由について、DNA修復のメカニズムの観点を含めて、100～200字で説明しなさい。

問4 HIV感染症の治療では、多剤併用療法が行われる。この理由を、上記の文章の(a)の記述との関連を含めて、100～200字で説明しなさい。

(以下余白)

〔Ⅳ〕薬学系

以下の1.~3.に答えなさい。

1. 糖尿病に関する以下の文章を読み、問1～問3に答えなさい。

糖尿病とは、(①) の作用不足により生じる慢性の高血糖を主徴とする代謝症候群である。(②) 糖尿病は若年者に多く、(③) 糖尿病は40歳以上の成人に多い。(②) 糖尿病は、自己免疫機序により、膵臓のランゲルハンス島の(④) が破壊・消失されることで(①) が枯渇し、血糖値が上昇する。一方で、(③) 糖尿病では、過食、運動不足、肥満、ストレスなどが原因となり、膵臓からの(①) 分泌量が減少する。また、(①) 抵抗性により、肝臓、(⑤)、脂肪組織への(⑥) の取り込み能が低下するため、血糖値が上昇する。

消化管ホルモンである(⑦) は、栄養素の摂取に伴い消化管から分泌され、膵臓の(①) 分泌促進作用を有する。代表的な(⑦) としては、(⑧) とGIPの2種類がある。

問1 (①) ～ (⑧) に当てはまるもっとも適切な語句を答えなさい。

問2 下線部の消化管ホルモンを分解する酵素を標的とした経口血糖降下薬について、以下の設問(1)および(2)に答えなさい。

(1) この経口血糖降下薬の一般名を一つ挙げ、その作用機序と関与する酵素について60字程度で答えなさい。

(2) この経口血糖降下薬は、スルホニル尿素剤などの従来の経口血糖降下薬に比べて、低血糖のリスクが低いことが特徴であるが、その理由について80字程度で答えなさい。

問3 糖尿病の3大合併症について答えなさい。また、なぜ糖尿病が進行するとそのような合併症が生じるのか、その理由について80字程度で答えなさい。

(以下余白)

2. 以下の問 1～問 2 に答えなさい。

問 1 薬剤の吸収に関する次の設問 (1)～(5) に答えなさい。

錠剤は服用後胃内において崩壊し、薬物が溶解する。併用薬の作用により胃内 pH が上昇した場合、一般に、塩基性薬物の溶解度は (①) する。薬物が胃を通過して小腸へ移行する時間を胃内容物排出時間 (GET) と呼ぶ。抗コリン作用薬は GET を (②) させ、メトクロプラミドは GET を (③) させる要因である。薬物が小腸に移行後、吸収速度が (④) 薬物は、GET が消化管吸収速度の律速になる。

- (1) 文章中の (①) ～ (④) にあてはまるもっとも適切な語句を答えなさい。
- (2) 塩基性薬物 B (共役酸の pK_a 4.7) の溶解度は、pH 1.7 において 4.3 mg/mL である。pH 5.7 のとき、溶解度を有効数字 2 桁で答えなさい。
- (3) 胃内 pH を上昇させ、胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対して適用される薬物として誤っているものを下記から全て選びなさい。

炭酸水素ナトリウム

スクラルファート水和物

ファモチジン

ボノプラザンフマル酸塩

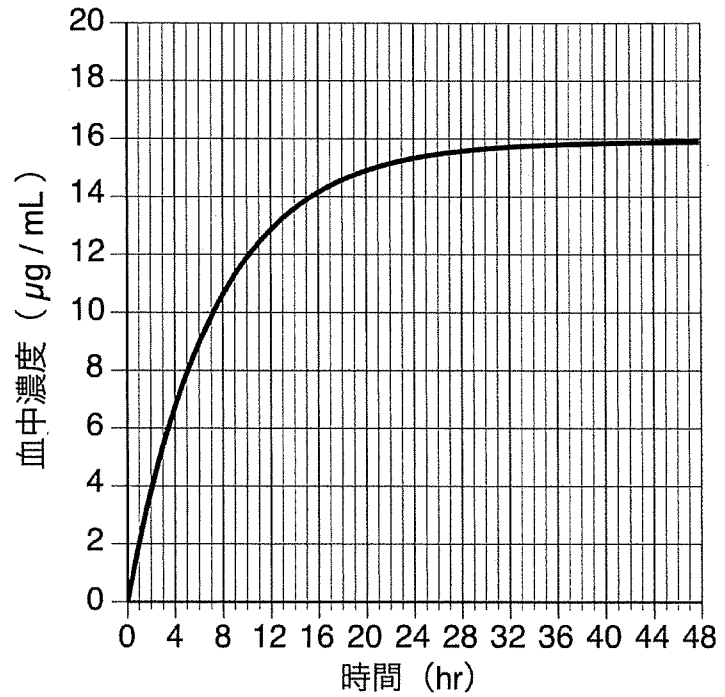
ランソプラゾール

ロキソプロフェンナトリウム水和物

- (4) メトクロプラミドが GET を (③) させる機序を 20 字程度で答えなさい。
- (5) GET が遅延した場合、アセトアミノフェンの経口投与後の最高血中濃度 (C_{max}) は低下するが、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) はほぼ変動しない。この機序を答えなさい。

問2 線形1-コンパートメントモデルにしたがう薬物Xを100 mg/hrの速度にて静脈内持続投与し、薬物Xの血中濃度を経時的に測定したところ、下図に示す血中濃度推移を得た。薬物Xの薬物動態特性(1)～(4)の値をそれぞれ有効数字2桁で答えなさい。ただし、 $\ln 2 = 0.693$ とする。

- (1) 全身クリアランス
- (2) 半減期
- (3) 消失速度定数
- (4) 分布容積



(以下余白)

3. 薬物相互作用に関する以下の問 1～問 4 に答えなさい。

問 1 ソリブジンと 5-フルオロウラシルの薬物相互作用機序を下記の用語をすべて使用して説明しなさい。

【語群】

ブromoビニルウラシル、ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ、血中濃度

問 2 イトラコナゾールがキノジンの血中濃度を上昇させる機序について、30～50 文字程度で説明しなさい。

問 3 酵素誘導機構に関する以下の文章を読み、(①)～(③) にあ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。

チトクローム P450 (CYP) 誘導は多くの場合、核内受容体を介した mRNA 量の増大に伴う酵素量の増大による。核内受容体は CYP 分子種により異なり、CYP1A には (①)、CYP2B には (②)、CYP3A には (③) が主に関与する。

【用語】

常在性アンドロスタン受容体 CAR、芳香族炭化水素受容体 AhR、
プレグナン X 受容体 PXR

問 4 ジゴキシシンとリファンピシンの薬物相互作用に関する以下の文章を読み、(①)～(④) に当てはまる最も適切な語句を答えなさい。

経口投与されたジゴキシシンの一部は小腸上皮に発現している (①) によって消化管管腔に排泄される。リファンピシンは、(①) の発現を (②) するため、ジゴキシシンの消化管への排泄量が (③) し、ジゴキシシンの血中濃度は (④) すると考えられる。

(以下余白)