

令和6年度秋季 九州大学大学院薬学府  
修士課程 外国人特別選抜 入学試験問題

2024 Autumn Semester Entrance Examination Questions – Master's Program  
Department of Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

【注意事項】

1. 問題冊子は、「はじめ」の合図があるまで開かないでください。
2. 解答紙には、必ず氏名、受験番号及び問題番号を記入してください。
3. 試験科目は8題出題します。受験者は、8題の中から3題を選択し、解答してください。ただし、志望する専攻分野が指定する専門科目の解答は必須です。各専攻分野が指定する必須科目は下表のとおりです。
4. 表紙を除いて、問題紙は26枚（注：問題番号6は1枚、問題番号3、5は各2枚、問題番号4、7、8は各3枚、問題番号1は5枚、問題番号2は7枚）、解答紙は3枚をセットにしています。試験開始後に必ず確認し、落丁、乱丁、印刷の不鮮明な箇所があったときは、挙手して試験監督に申し出てください。
5. 解答は日本語または英語とし、解答紙の表面に書ききれない場合は、解答紙の裏面に記入しても構いません。

(Notice)

1. Don't open this booklet until the start of test.
2. Be sure that you should write subject number which you chose as well as your name and examinee number on each answer sheet.
3. There are eight specialized subjects in the examination. You have to select and answer three subjects out of the eight. However, it is mandatory to answer the specialized subject specified by your desired Laboratory. The required subjects specified by each Laboratory are as follows in the table below.
4. Excluding the cover page, the exam booklet consists of 26 pages (Note: there is 1 page for subject 6, 2 pages each for subjects 3 and 5, 3 pages each for subjects 4, 7, and 8, 5 pages for subject 1, and 7 pages for subject 2). The answer sheet set comprises 3 pages. Please make sure to check for any missing pages, misprints, or unclear print after the start of the exam. If you find any, raise your hand and report to the exam proctor.
5. You can answer questions in either English or Japanese. If your answer does not fit within the space provided on the front page of the answer sheet, you may continue your response on the reverse side.

【各専攻分野が指定する必須の専門科目】 Required subjects as designated by the laboratory

番号 No.	専門科目 Specialized subjects	解答を必須とする専攻分野 Laboratory
1	医療A Medical A	・薬理学 Molecular and System Pharmacology ・生理学 Physiology ・生薬学 Pharmacognosy
2	医療B Medical B	・薬物動態学 Clinical Pharmacokinetics ・薬剤学 Pharmaceutics
3	生物A Biology A	・蛋白質創薬学 Protein Drug Discovery ・分子生物薬学 Molecular Biology ・医薬細胞生化学 Cellular Biochemistry
4	生物B Biology B	・細胞生物薬学 Pharmaceutical Cell Biology
5	物理薬学A Physical Pharmaceutical Sciences A	
6	物理薬学B Physical Pharmaceutical Sciences B	・分子病態解析学 Molecular Pathobiology ・創薬育薬産学官連携 Drug Discovery and Evolution ・創薬ケミカルバイオロジー Medicinal Chemistry & Chemical Biology
7	有機化学A Organic Chemistry A	・国際化学物理薬学 International Chemical and Physical Pharmacy
8	有機化学B Organic Chemistry B	・薬物分子設計学 Pharmaceutical Synthetic Chemistry ・環境調和創薬化学 Green Pharmaceutical Chemistry ・精密分子変換化学 Molecular Transformation Chemistry

**医療 A**  
**Medical A**

**問題番号**  
**Subject number**

**1**

1. 以下の各文章について、正しい場合は○、誤っている場合は×を回答しなさい。

Answer "○" for the correct or "×" for the incorrect statements.

- (1) 心臓の収縮力は、三量体  $G_q$  タンパク質共役型受容体刺激によって増強する。  
Cardiac contractility is enhanced by heterotrimeric  $G_q$  protein-coupled receptor stimulation.
- (2) ジルチアゼムに特徴的な副作用として、反射性頻脈がある。  
A characteristic side effect of diltiazem is reflex tachycardia.
- (3) クロピドグレルは静脈血栓よりも動脈血栓に対して有効な治療薬である。  
Clopidogrel is a more effective treatment for arterial thrombus than venous thrombus.
- (4) リドカインは活動電位持続時間を短縮させることで抗不整脈作用を発揮する。  
Lidocaine exerts its antiarrhythmic effect by shortening action potential duration.
- (5) 脳梗塞のリスクが高い不整脈は、心室細動である。  
The arrhythmia with the highest risk of cerebral infarction is ventricular fibrillation.
- (6) 中脳-辺縁系ドパミン作動性神経は腹側被蓋野から側坐核に投射している。  
Mesolimbic dopaminergic neurons project from the ventral tegmental area to the nucleus accumbens.
- (7) リスペリドンには  $D_2$  受容体拮抗作用と強い  $5-HT_{2A}$  受容体拮抗作用を有する。  
Risperidone has an antagonistic effect on  $D_2$  receptors and a potent antagonistic effect on  $5-HT_{2A}$  receptors.
- (8) アリピプラゾールとブレクスピプラゾールは  $D_2$  受容体に対する部分作動活性を有する。  
Aripiprazole and brexpiprazole have a partial agonist effect on  $D_2$  receptors.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

- (9) クロルプロマジンの副作用である高プロラクチン血症には黒質-線条体ドパミン作動性神経系が関わる。  
**Hyperprolactinemia, a side effect of chlorpromazine, involves the nigrostriatal dopaminergic system.**
- (10) オランザピンには血糖値を下げる作用があり糖尿病を併発した統合失調症患者へも投与できる。  
**Olanzapine lowers blood glucose levels and can be administered to schizophrenia patients with diabetes mellitus.**
- (11) 葛根湯は、自然発汗した人のかぜの初期の症状を解消するが、かぜの症状がなくとも、肩こり症状の解消にも使用できる。  
**Kakkonto relieves early symptoms of a cold in people with spontaneous sweating, but it can also be used to relieve stiff shoulders even without cold symptoms.**
- (12) 甘草に含まれるグリチルリチン酸の代謝産物は、鉍質コルチコイド受容体を介して高カリウム血症を引き起こす。  
**Metabolites of glycyrrhizic acid in Glycyrrhizae Radix cause hyperkalemia via mineralocorticoid receptors.**
- (13) 小柴胡湯は、間質性肺炎の発症頻度が上がるため、インターフェロン製剤を投与中の患者には使用禁忌である。  
**Shosaikoto is contraindicated in patients receiving interferon because of an increased incidence of interstitial pneumonia.**
- (14) 大黃の瀉下作用は、抗生物質との併用で増強される。  
**The laxative effect of Rhei Rhizoma is enhanced when combined with antibiotics.**
- (15) 黄柏は、ミカン科キハダの周皮を除いた樹皮であり、抗菌作用の強いベンジルイソキノリンアルカロイドのベルベリンを含んでいる。  
**Phellodendron Bark is the bark without the pericarp of *Phellodendron amurense* (Rutaceae), and contains berberine, a benzyloquinoline alkaloid with potent antimicrobial activity.**

(次のページへ続く)  
(Continue to the next page)

2. 以下の (1) ~ (3) の中から 1 問を選択し、選択した問題番号を明記して解答しなさい。

Select one of the following three questions (1) ~ (3), indicate the selected question number, and describe your answers.

(1) 血管及び血圧調節に関する以下の問いに答えなさい。

(1) Answer the following questions regarding blood vessels and blood pressure regulation.

(a) ヒトの血圧調節の仕組みを、急速型・中間型・長時間型に分けて説明しなさい。

Explain the mechanism of human blood pressure regulation, dividing it into rapid, intermediate, and prolonged types.

(b) 動脈と静脈の形態機能的な違いを説明しなさい。

Explain the morphological and functional differences between arteries and veins.

(2) モルヒネに関する以下の問いに答えなさい。

(2) Answer the following questions regarding morphine.

(a) 下行性疼痛抑制系を介するモルヒネの鎮痛作用メカニズムについて、モルヒネが作用する受容体、関連脳部位、神経伝達物質とその受容体を含めて詳しく説明しなさい。

Explain in detail the mechanism of analgesic action of morphine via the descending pain suppression system, including the receptors on which morphine acts, and the relevant brain regions, neurotransmitters and their receptors that are involved in the morphine's analgesia.

(b) モルヒネの便秘を改善する治療薬をひとつ挙げ、その作用機序を記述しなさい。

Name one therapeutic drug that relieves constipation by morphine, and describe its mechanism of action.

(次のページへ続く)  
(Continue to the next page)

(3) 漢方処方に関する以下の問いに答えなさい。

(3) Answer the following questions regarding Kampo medicines (Japanese traditional medicines).

(a) 桃核承気湯について

About Tokakujokito

(i) 桃核承気湯の構成生薬を以下の構成生薬リストから選び、本処方の効果・効能について説明しなさい。

Select the ingredients of Tokakujokito from the list of crude drugs below, and explain the indications.

構成生薬リスト (List of crude drugs)

大黄 (Rhei Rhizoma)、蒼朮 (Atractylodis Lanceae Rhizoma)、防己 (Sinomeni Caulis et Rhizoma)、桂皮 (Cinnamomi Cortex)、杏仁 (Armeniaca Semen)、甘草 (Glycyrrhizae Radix)、大棗 (Zizyphi Fructus)、黄耆 (Astragali Radix)、芒硝 (Sal Mirabilis)、生姜 (Zingiberis Rhizoma)、桃仁 (Persicae Semen)

(ii) 本処方の適応証となる腹証について、その位置も含めて説明しなさい。

Explain the abdominal signs of indications for Tokakujokito, including its location in the abdomen.

(iii) 本処方の構成生薬のうち、妊婦または妊娠している可能性のある婦人に投与しないことが望ましい生薬を3つ挙げなさい。

Among the crude drugs used in Tokakujokito, select three crude drugs that should not be administered to pregnant women or women who may be pregnant.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

(b) 真武湯について

About Shinbuto

- (i) 真武湯に関する説明の ① ~ ⑤ に当てはまる生薬名を答えなさい。

Answer the crude drugs that apply to ① ~ ⑤ in the explanation of Shinbuto.

真武湯は、附子、生姜、蒼朮、芍薬、茯苓より構成される。① と ② は協力して水滯を解消し、③ は筋の緊張を緩和して腸管の水滯をとり、同時に鎮痛効果を発揮する。④ は脾胃を温めて消化機能を向上させる。これらに、鎮痛、強心効果と新陳代謝を亢進させ、体を強く温める作用のある ⑤ を加えたものである。したがって、新陳代謝が消沈し、水滯があって体がひどく冷え、体が痛み、消化機能はもとより全身が衰退した人に適する。

Shinbuto consists of *Aconiti Radix Processa*, *Zingiberis Rhizoma*, *Atractylodis Lanceae Rhizoma*, *Paeoniae Radix*, and *Poria*. ① and ② work together to improve fluid retention, ③ relieves muscle tension and removes intestinal fluid retention, and at the same time has an analgesic effect. ④ warms the spleen and stomach and improves digestive function. To these is added ⑤, which has analgesic and cardiogenic effects, increases metabolism, and strongly warms the body. Therefore, Shinbuto is suitable for people with depressed metabolism, fluid retention, severe cold, body aches, and general weakness of the body as well as digestive function.

- (ii) 本処方の構成生薬の附子は、昔から様々な修治（加工）が施されてきた。附子の修治について、成分名を挙げ説明しなさい。

The *Aconiti Radix*, an ingredient of Shinbuto, needs to be processed before use. Explain the specific processing of *Aconiti Radix*, with the name of the compounds.

- (iii) 本処方の構成生薬の生姜を蒸した後、乾燥させることで新たに生成する成分名を答えなさい。

Answer the name of the compounds newly produced by steaming and drying the *Zingiberis Rhizoma*, which is an ingredient of Shinbuto.

医療 B  
Medical B

問題番号  
Subject number

2

1. 以下の各文章の下線部について、正しい場合は○、誤っている場合は 正しく直さない。

For each underlined part of the following sentences, place a "○" in the correct and correct if incorrect.

- (1) 非攪拌水層が存在する消化管からの吸収において、脂溶性が高い薬物の吸収速度は膜の透過性が律速になる。  
In the absorption process from the gastrointestinal tract, where an unstirred water layer is present, membrane permeability serves as the rate-limiting factor for the absorption rate of highly lipophilic drugs.
- (2) トランスポーターが介在する一次性能動輸送は、エネルギー代謝の影響を受けない。  
Transporter-mediated primary active transport of drugs across cell membranes is not affected by energy metabolism.
- (3) 薬物 A と血漿タンパクとの結合が Langmuir 式で説明できる場合、薬物 B による血漿タンパクへの競合阻害が起きると薬物 A とタンパクとの結合部位数は減少する。  
If the binding of drug A to plasma proteins can be described by the Langmuir equation, competitive inhibition of plasma proteins by drug B reduces the number of binding sites for drug A on the proteins.
- (4) 肝固有クリアランスの小さい薬物は、肝血流量が変動すると肝クリアランスも大きく変動する。  
Drugs with small hepatic intrinsic clearance also fluctuate in hepatic clearance when hepatic blood flow fluctuates.
- (5) 尿細管での受動的再吸収は、pH 分配仮説に従うので、尿がアルカリ性になれば、塩基性薬物の腎排泄速度は減少する。  
Passive reabsorption in the renal tubules follows the pH partitioning hypothesis, whereby the renal excretion rate of basic drugs is reduced if the urine becomes more alkaline.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

- (6) 体内動態が線形 1-コンパートメントモデルに従う薬物の消失速度は、投与量に比例し変化する。

The elimination rate of drugs whose pharmacokinetics follow a linear one-compartment changes proportionally depending on the dose.

- (7) 一般に脂溶性の高い薬物の組織移行性は低く、その分布容積は大きい。

In general, highly liposoluble drugs have low tissue translocability, and their volume of distribution is large.

- (8) 体内動態が線形 1-コンパートメントモデルに従う薬物では、全身クリアランスと分布容積がともに 2 倍に上昇すると、消失半減期は 2 倍になる。

In the case of drugs whose pharmacokinetics follow a linear one-compartment model, a two-fold increase in both systemic clearance and volume of distribution leads to a doubling of the elimination half-life.

- (9) 薬物を除去する能力を示すクリアランスは、血流速度と同じ単位を示す。

Clearance, which indicates the ability to remove drugs, is given in the same units as blood flow velocity.

- (10) 腎排泄と肝代謝でのみ体内から消失する薬物の場合、全身クリアランスは腎クリアランスと肝クリアランスの積で求まる。

In the case of drugs that are eliminated from the body by renal excretion and hepatic metabolism, systemic clearance is determined by the multiplying of renal and hepatic clearance.

2. 以下の「(1) ~ (4) の」中から 2 問を選択し、選択した問題番号を明記して解答しなさい。

Select two of the following four questions (1) ~ (4), indicate the selected question numbers, and describe your answers.

- (1) 次の文章の(①)~(⑧)にあてはまる最も適切な語句または数値を答えなさい。また、(a)~(d)にあてはまる最も適切な数式を答えなさい。

Answer the most appropriate word or number that applies to (①) - (⑧) in the following explanation. Additionally, give the most appropriate mathematical formula that applies to (a) - (d).

(次のページへ続く)  
(Continue to the next page)

医薬品の多くは弱酸性または弱塩基性の( ① )物質であり、溶液中ではイオン形と非イオン形の薬物が共存している。薬物の膜透過性が pH 分配仮説に従う場合、非イオン形分子は( ② )が高いために細胞膜の透過性が亢進するが、イオン形分子は( ③ )が高いために膜透過性は低下する。そのため、( ① )薬物の膜透過速度は、膜透過部位における非イオン形として存在する薬物の割合と、その非イオン形物質の( ② )によって影響を受ける。溶液中での薬物の解離が( ④ )状態にある場合、イオン形薬物と非イオン形薬物の存在比は、溶液の pH と薬物の pKa を用いて以下のように表すことができる。

Most drugs are weakly acidic or weakly basic ( ① ) substances, and ionized and non-ionized forms of the drug coexist in solution. If the membrane permeability of drugs follows the pH partitioning hypothesis, the non-ionized form of the drug is more permeable to the cell membrane due to its higher ( ② ), whereas the ionized form of the drug is less permeable due to its higher ( ③ ). Therefore, the membrane permeation rate of ( ① ) drugs is dependent on the proportion of the drug present as the non-ionized form at the site of membrane permeation and the ( ② ) of the non-ionized form. If the dissociation of the drug in solution is in the ( ④ ) state, the ratio of ionic to non-ionic drug present can be expressed using the pH of the solution and the pKa of the drug as follows.

弱酸性薬物の場合  $\frac{[A^-]}{[HA]} = ( a )$   
For weakly acidic drugs

弱塩基性の薬物の場合  $\frac{[BH^+]}{[B]} = ( b )$   
For weakly basic drugs

ここで、 $[A^-]$ と $[HA]$ は弱酸性薬物のイオン形と非イオン形の濃度を、 $[BH^+]$ と $[B]$ は弱塩基性薬物のイオン形と非イオン形の濃度を表す。

Where  $[A^-]$  and  $[HA]$  represent the concentration of ionized and non-ionized forms of weakly acidic drugs, and  $[BH^+]$  and  $[B]$  represent the concentration of ionized and non-ionized forms of weakly basic drugs.

薬物の膜透過速度を考えた場合、膜表面で非イオン形薬物がどの程度の比率で存在するのかわかることが重要であり、非イオン形の割合 ( $fu$ ) は、溶液の pH と薬物の pKa を用いて以下のように表すことができる。

When considering the membrane permeation rate of a drug, it is important to know the proportion of the non-ionized form of the drug present at the membrane surface. The fraction of the non-ionized form ( $fu$ ) can be expressed as a function of the pH of the solution and the pKa of the drug as follows.

(次のページへ続く)  
(Continue to the next page)

弱酸性薬物の場合  $f_u(\text{acid}) = \frac{[\text{HA}]}{[\text{HA}] + [\text{A}^-]} = ( \text{ c } )$   
 For weakly acidic drugs

弱塩基性薬物の場合  $f_u(\text{base}) = \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+] + [\text{B}]} = ( \text{ d } )$   
 For weakly basic drugs

サリチル酸(pKa=3.0)の吸収過程における膜透過性が pH 分配仮説に従う場合、その受動的な吸収は非イオン形の割合に依存すると考えられる。pH=4.0 ではサリチル酸の非イオン形の割合は( ⑤ )%であるのに対し、pH=7.0 では( ⑥ )%となる。したがって、吸収部位の pH が中性付近の場合、弱酸性薬物は pKa が( ⑦ )ものほど、弱塩基性薬物は pKa が( ⑧ )ものほど膜透過性は上昇する。

If the membrane permeability of salicylic acid (pKa=3.0) during the absorption process follows the pH partitioning hypothesis, its passive absorption would depend on the proportion of the non-ionized form. At pH=4.0, the proportion of the non-ionized form of salicylic acid is ( ⑤ ) %, while at pH=7.0, it is ( ⑥ ) %. Therefore, when the pH at the absorption site is near neutral, the membrane permeability increases for weakly acidic drugs with a pKa of ( ⑦ ) and for weakly basic drugs with a pKa of ( ⑧ ).

- (2) 下の表に示す薬物動態パラメータをもつ薬物 A、薬物 B、薬物 C がある。これらの薬物はいずれも薬物 X と併用することによって血清中タンパク結合が阻害される。また、薬物 A、薬物 B、薬物 C はいずれも肝臓で代謝をうけることによるのみ消失し、これら薬物の体内動態は 1-コンパートメントモデルに従う。肝血流速度および血液の容積は、それぞれ 1.4 L/hr/kg および 0.077 L/kg であることを考慮し、次の質問に答えなさい。

Drug A, drug B, and drug C have the pharmacokinetic parameters shown in the table below. Serum protein binding to all these drugs are inhibited when used in concomitant with Drug X. Drug A, B, and C are eliminated only through hepatic metabolism, and their disposition follows a one-compartment model. The hepatic blood flow rate and blood volume are 1.4 L/hr/kg and 0.077 L/kg, respectively. Answer the following questions.

(次のページへ続く)  
 (Continue to the next page)

	Drug A 薬物 A	Drug B 薬物 B	Drug C 薬物 C
Total body clearance 全身クリアランス $CL$ ( L/hr/kg )	0.10	0.05	1.3
Volume of distribution 分布容積 $V_d$ ( L/kg )	10	0.08	10
Unbound fraction in serum 血清中非結合型分率 $f_u$	0.1	0.1	0.1

- (a) 薬物 A、薬物 B、薬物 C をそれぞれ定速静注し、投与開始から 24 時間後に血清中薬物濃度は定常状態に達した。この状態において、薬物 X を急速静脈内投与したところ、薬物 A、薬物 B、薬物 C の血清中非結合型分率は、いずれも 2 倍に上昇した。このとき薬物 A、薬物 B、薬物 C の血清中非結合型濃度の変化について、計算過程を示して説明しなさい。

Drugs A, B, and C were each administered intravenously at a constant rate, and the serum drug concentration reached a steady state 24 hours after the initiation of administration. When drug X was rapidly administered intravenously, the serum unbound fractions of drug A, drug B, and drug C all increased two-fold. Explain the changes in the serum concentrations of unbound fractions of drug A, drug B, and drug C, showing the calculation process.

- (b) 薬物 X が定速静注によって血清中に一定濃度で存在する際に、薬物 A、薬物 B、薬物 C をそれぞれ経口投与したところ、血清中非結合型分率はいずれも単独投与時(薬物 X と併用しない場合)と比べ 2 倍に上昇した。このとき、薬物 X の影響によって、薬物 A、薬物 B、薬物 C の半減期はそれぞれどのように変化するか、計算過程を示して説明しなさい。

When drug X was administered intravenously at a constant rate, maintaining a constant concentration in the serum, oral administration of drugs A, B, and C resulted in a two-fold increase in their serum unbound fractions compared to when they were administered alone (without concomitant administration with drug X). Explain how the half-lives of drug A, drug B, and drug C are affected by drug X, showing the calculation process.

(次のページへ続く)  
(Continue to the next page)

- (3) 体内動態が線形性を示す薬物 D は、肝代謝と腎排泄によってのみ体内から消失し、正常時における肝代謝クリアランスは全身クリアランスの 20% である。また、腎疾患時に薬物 D の肝代謝クリアランスは変化しないが、腎排泄クリアランスは糸球体ろ過速度 (GFR) に比例して変化する。薬物 D を投与中の患者において、GFR が正常時の 25% に低下した時、薬物 D の血中濃度時間曲線下面積 (AUC) を腎機能正常時と同じにするには、投与量を腎機能正常時の何%に変更すればよいか計算しなさい。

Drug D, which exhibits linear pharmacokinetics, is eliminated from the body clearance being 20% of systemic clearance. While hepatic clearance of drug D does not change during renal disease, renal clearance changes in proportion to the glomerular filtration rate (GFR). In a patient receiving drug D, when GFR falls to 25% of normal, what percentage of the normal renal function should the dose of drug D be changed to achieve the same area under the blood concentration-time curve (AUC) as that of normal renal function?

- (4) ある患者 E に薬物 D 8 mg を静脈内投与したところ、薬物 D は、尿中に未変化体として 5 mg が排泄され、血中濃度時間曲線下面積 (AUC) は  $120 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  であった。また、8 mg を経口投与した後の AUC は  $30 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  であり、糞便中に未変化体として 4 mg が排泄された。ただし、薬物 D は小腸のみで吸収され、消化管の管腔中での代謝や分解は無く、静脈内投与後は肝代謝と腎排泄によってのみ消失し、消化管の管腔中への分泌、胆汁中排泄は無いものとする。また、薬物 D の体内動態には線形性が成り立つものとし、肝血流速度は  $100 \text{ L}/\text{hr}$  とする。以下の問いに答えよ。

When 8 mg of drug D was administered intravenously to a patient E, 5 mg of drug D was excreted as the unchanged drug in the urine and the area under the blood concentration-time curve (AUC) was  $120 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ . The AUC after oral administration of 8 mg was  $30 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  and 4 mg was excreted as the unchanged drug in feces. Remark, it is assumed that drug D is not metabolized or degraded in the lumen of the gastrointestinal tract and is eliminated only by hepatic metabolism and renal excretion after intravenous administration, and there is no secretion into the lumen of the gastrointestinal tract or excretion in the bile. The pharmacokinetics of drug D is assumed to be linear, and the hepatic blood flow rate is assumed to be  $100 \text{ L}/\text{hr}$ .

(次のページへ続く)  
(Continue to the next page)

- (a) 薬物 D のアベイラビリティ (F) を求めよ。  
Calculate the availability (F) of drug D.
- (b) 薬物 D の消化管粘膜透過率 ( $F_a$ ) を求めよ。  
Calculate the gastrointestinal mucosal permeability ( $F_a$ ) of drug D.
- (c) 薬物 D の全身クリアランス ( $Cl_{tot}$ ) を求めよ。  
Calculate the systemic clearance ( $Cl_{tot}$ ) of drug D.
- (d) 薬物 D の肝クリアランスを ( $Cl_h$ ) を求めよ。  
Calculate the hepatic clearance ( $Cl_h$ ) of drug D.
- (e) 薬物 D の腎クリアランスを ( $Cl_r$ ) を求めよ。  
Calculate the renal clearance ( $Cl_r$ ) of drug D.
- (f) 薬物 D の肝抽出率 ( $E_h$ ) を求めよ。  
Calculate the hepatic extraction rate ( $E_h$ ) of drug D.
- (g) 薬物 D の肝アベイラビリティ ( $F_h$ ) を求めよ。  
Calculate the liver availability ( $F_h$ ) of drug D.
- (h) 患者 E の腎機能が 50%低下した場合、薬物 D の AUC を腎機能正常時と同じにするには投与量を正常時の何%に変更すればよいか求めよ。  
If the renal function of patient E is reduced by 50%, calculate what percentage of the normal dose should be changed in order for the AUC of drug D to be the same as when renal function is normal.

生物 A  
Biology A

問題番号  
Subject number

3

1. 大腸菌の複製フォークにおけるレプリソームの全体構造と各構成因子の分子機能、およびミスマッチ(不適合)修復の分子機構について、指定の用語をすべて用いて正しく説明しなさい。また解答のなかで用いた指定の用語には下線を引きなさい。図を用いても良い。

Explain overall structure of the replisome at the replication fork, the molecular functions of each component, and mechanisms of mismatch repair in *E. coli*, using all the indicated words correctly. Underline the indicated words in your answer. You may use figures in your answer.

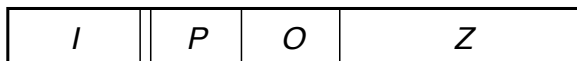
指定の用語 : DnaB ヘリカーゼ、プライマーゼ、ラギング鎖、DNA ポリメラーゼ III、DNA ポリメラーゼ I、校正機能、メチル化、GATC 配列

Indicated words: DnaB helicase, primase, the lagging strand, DNA polymerase III, DNA polymerase I, proofreading, methylation, GATC sequence.

2. 下図は大腸菌 *lac* オペロンの概略図である。この図を参照にして、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ遺伝子の転写制御機構について説明しなさい。

The following is a schema for *lac* operon in *E. coli*. Using the schema, briefly explain the mechanism for transcriptional regulation of  $\beta$ -galactosidase gene.

*Schema for lac operon*



I : repressor gene

P: promoter

O: operator

Z:  $\beta$ -galactosidase gene

(次のページへ続く) (continue to the next page)

3. タンパク質が折りたたまれる物理的な原理を指定の用語をすべて用いて説明しなさい。

**Describe the physical principles of protein folding using all the indicated words.**

指定の用語：変性状態、天然状態、自由エネルギー、エントロピー、エンタルピー、非共有結合

**Indicated words: denatured state, natural state, free energy, entropy, enthalpy, non-covalent bonds.**

4. タンパク質の立体構造を調べる方法を 1 つ挙げ、その原理と短所および長所を説明しなさい。

**Describe one method for studying the conformation of proteins and explain its principles, disadvantages and advantages.**

**生物 B**  
**Biology B**

**問題番号**  
**Subject number**

**4**

1. (1)~(10) の用語と密接に関係する語句を次のページの語句欄 (A~N) の中から一つだけ選びなさい。ただし、同じ語句の複数回選択は不可とする。

Select only one word from the word columns (A ~ N) below that is closely related to the terms (1) ~ (10). The same word may not be selected.

- (1) グルコース-6-ホスファターゼ  
Glucose-6-phosphatase
- (2) 終末糖化産物  
Advanced glycation end products
- (3) アナプレロティック反応  
Anaplerotic reaction
- (4) ユビキノン  
Ubiquinone
- (5) 脱共役剤  
Uncoupler
- (6) 脂質ラフト  
Lipid raft
- (7) 脂肪酸合成  
Fatty acid synthesis
- (8) リポ酸  
Lipoic acid
- (9) 高コレステロール血症  
Hypercholesterolemia
- (10) S-アデノシルメチオニン  
S-Adenosylmethionine

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

語句欄 (Word columns)

- (A) ロテノン Rotenone ; (B) ホスファチジルコリン Phosphatidylcholine ;  
(C) NADPH ; (D) ピルビン酸カルボキシラーゼ Pyruvate carboxylase ;  
(E) ミトコンドリア外膜 Mitochondrial outer membrane ;  
(F) スフィンゴ脂質 Sphingolipid ; (G) メチル基供与体 Methyl donor ;  
(H) 小胞体膜 Endoplasmic reticulum membrane ;  
(I) ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体 Pyruvate dehydrogenase complex ;  
(J) ロバスタチン Lovastatin ; (K) NADH ; (L) メイラード反応 Maillard reaction ;  
(M) 電子運搬体 Electron carrier ; (N) 2,4-ジニトロフェノール 2,4-Dinitrophenol

2. 下記の事象について簡潔に説明しなさい。

Explain briefly the following subjects.

(1) ダイオキシン類の耐容 1 日摂取量 (4 pg TEQ/kg 体重/日)の意味

The meaning of 'tolerable daily intake of dioxins (4 pg TEQ/kg body weight/day)'

(2) 疫学におけるコホート研究の意味

The meaning of 'a cohort study' in epidemiology

3. 薬物代謝第二相反応に分類される抱合反応を 3 つ挙げ、それぞれに関与する酵素と補酵素の名称を記しなさい。

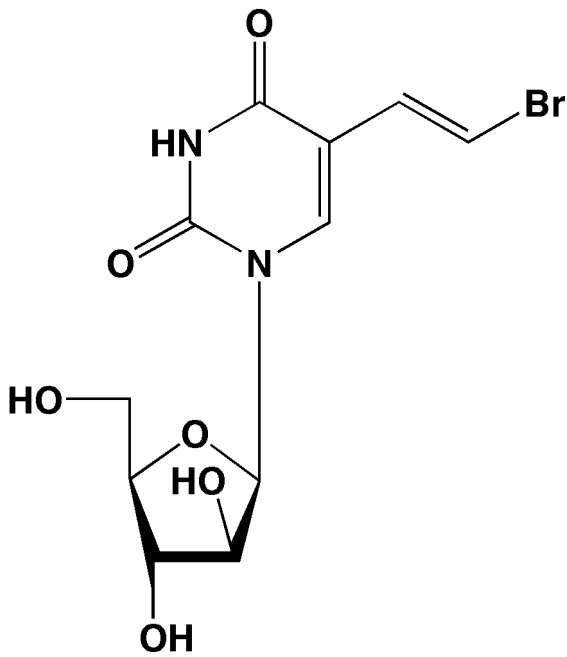
Answer the three types of conjugating reactions in phase II drug metabolisms. Then, answer the enzyme and co-enzyme involved in each reaction.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

4. ソリブジンと5-フルオロウラシルの薬物間相互作用により生じた薬害のメカニズムについて生化学的側面から説明しなさい。ただし、ソリブジンの構造式は下記の通り。

Explain the mechanism of the adverse effect caused by drug-drug interaction between sorivudine and 5-fluorouracil with the biochemical aspect. The structure of sorivudine is shown below.



ソリブジンの構造式

Structure of sorivudine

物理薬学 A  
Physical Pharmaceutical Sciences A

問題番号  
Subject number

5

必要であれば、以下の値を用いなさい。If necessary, use the following values.

Gas constant =  $8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ 、 $\ln 2 = 0.693$ 、 $\log 2 = 0.301$ 、 $\ln 3 = 1.099$ 、 $\log 3 = 0.477$

1. 熱力学第二法則について以下の問いに答えなさい。ただし、全エントロピー変化を $\Delta S_{total}$ 、系のエントロピー変化を $\Delta S_{sys}$ 、外界のエントロピー変化を $\Delta S_{sur}$ とする。

Answer the following questions about the second law of thermodynamics.

Note:

- $\Delta S_{total}$  : the total (universal) entropy change
- $\Delta S_{sys}$  : the entropy change of the system
- $\Delta S_{sur}$  : the entropy change of the surroundings

- (1) 熱力学第二法則の定義について簡単に説明しなさい。

Briefly explain the definition of the second law of thermodynamics.

- (2) ギブズエネルギー変化 ( $\Delta G$ ) が系に属する値だけで表せることを、全エントロピー変化をもとに誘導しなさい。また、自発変化の時、一定圧力、一定温度では、 $\Delta G < 0$ となることも示しなさい。

Induce that the Gibbs energy change ( $\Delta G$ ) can be expressed only in terms of values belonging to the system, based on the total entropy change. Also, under the spontaneous condition, show the  $\Delta G < 0$  under constant pressure and temperature.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

2.  $A \rightleftharpoons 2B$ の反応において、全圧 1.00 atm、温度 310 K の平衡時には、基質Aの 20% が分解している。このときの、a) 平衡定数 K、b) 標準状態ギブズエネルギー変化 ( $\Delta G^\circ$ )、c) ギブズエネルギー変化 ( $\Delta G$ )、を計算しなさい。

In the reaction  $A \rightleftharpoons 2B$ , 20% of the substrate A is decomposed at equilibrium under a total pressure of 1.00 atm and a temperature of 310 K.

Calculate the following values: a) the equilibrium constant K, b) the standard state Gibbs energy change ( $\Delta G^\circ$ ), and c) the Gibbs energy change ( $\Delta G$ ).

3. 吸収線量と線量当量について説明しなさい。

Explain absorbed dose and dose equivalent.

4. 放射線の人体に対する確定的影響について例を挙げながら説明しなさい。

Explain deterministic radiation effect with examples.

**物理薬学 B**  
**Physical Pharmaceutical Sciences B**

問題番号  
Subject number

6

1. 分光分析に関わる以下の事項について、それぞれ説明しなさい。説明には図を用いてもよい。

Explain the following terms used in spectrophotometric analysis. You may use figures for explanation if necessary.

- (1) 紫外可視吸光光度測定法におけるランベルト-ベールの法則  
Lambert-Beer law in ultraviolet-visible spectroscopy
- (2) フルオレセインの蛍光発光機構  
Fluorescence generation mechanism of fluorescein
- (3) 誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) の測定原理  
Principle of inductively coupled plasma-mass spectroscopy (ICP-MS) measurement
- (4) 核磁気共鳴(NMR)におけるゼーマン分裂  
Zeeman effect in nuclear magnetic resonance (NMR)

2. クロマトグラフィーに関する以下の問いに答えなさい。

Answer the following questions about chromatography.

- (1) 逆相 HPLC の分離機構を説明し、分析対象化合物の質量分布比 ( $k$ ) を増大させる手段を示しなさい。  
Explain the separation principles of reversed-phase chromatography, and explain how to increase the capacity factor ( $k$ ) of the target molecule.
- (2) クロマトグラフィーで高性能分析を目的として行われる誘導体化について、実例を挙げながら説明しなさい。  
Explain the derivatization reactions used for the high-performance chromatographic analysis.

有機化学 A  
Organic Chemistry A

問題番号  
Subject number

7

1. (1) から (4) の各問に答えなさい。

Answer each question from (1) to (4).

(1) エチレンとアセチレンではいずれの酸性度が高いか。また、その理由を 50 字程度で説明しなさい。

Which is more acidic, ethylene or acetylene? Explain the reason in about 25 words.

(2) (3*R*,4*R*)-4-bromo-5-methylhexan-3-ol (**A**) の化学構造式を書きなさい。

Draw the chemical structure of (3*R*,4*R*)-4-bromo-5-methylhexan-3-ol (**A**).

(3) 化合物 **A** の炭素 4 位から炭素 3 位を見たとき、考えられる 3 つのねじれ型配座を Newmann 投影式で記述しなさい。

Looking at carbon 3 from carbon 4 of compound **A**, describe the three possible staggered conformations using Newman projections.

(4) 化合物 **A** を強塩基で処理したときに生成するエポキシド **B** の化学構造式を 立体化学がわかるように 書きなさい。

Draw the chemical structure of epoxide **B**, formed when compound **A** is treated with a strong base, indicating the stereochemistry clearly.

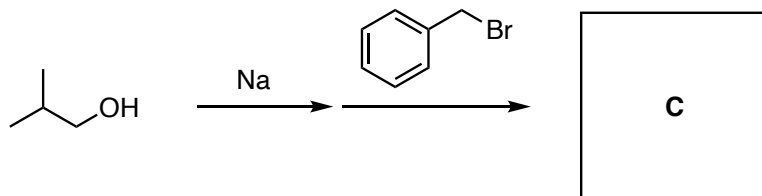
(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

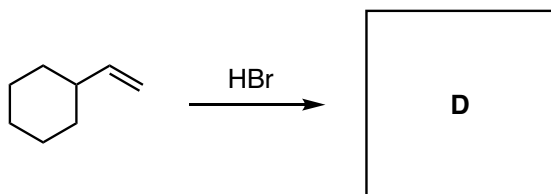
2. 次の反応 (1) から (4) における主生成物 **C–F** の化学構造式を示しなさい。ただし、化合物の立体化学は無視して良い。

Draw the chemical structures of main products **C–F**. The stereochemistry of the compounds can be ignored.

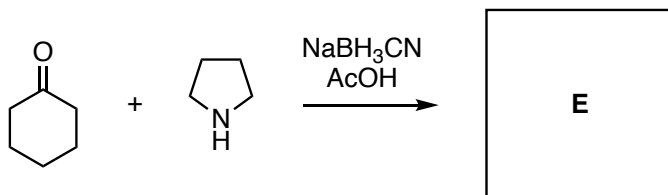
(1)



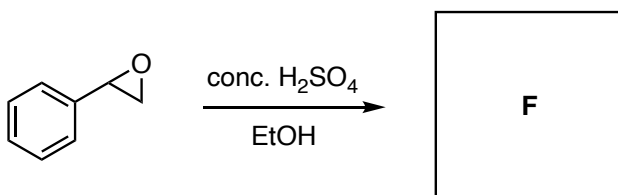
(2)



(3)



(4)

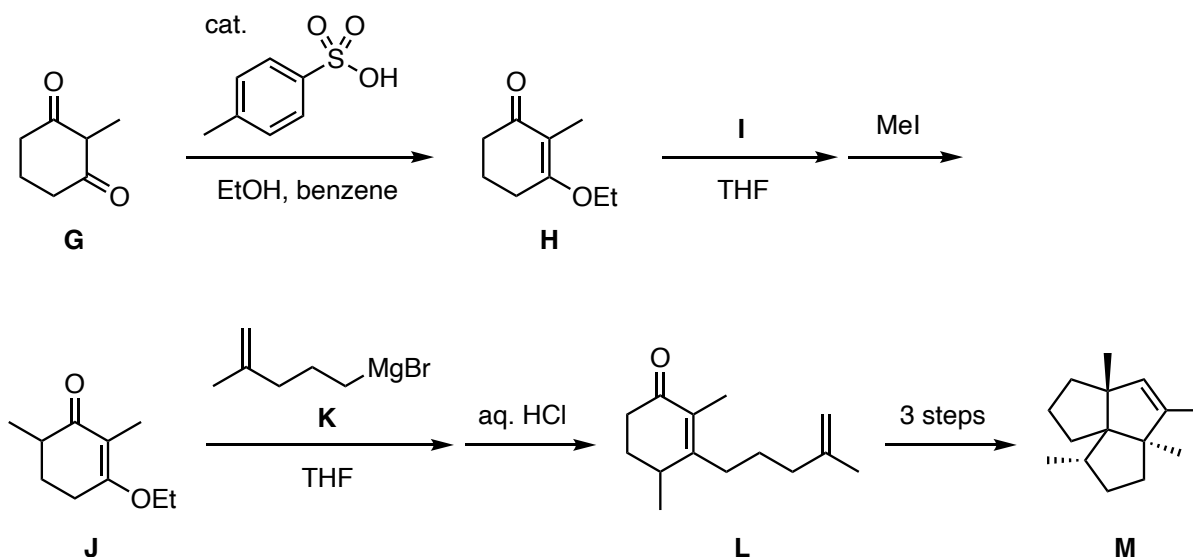


(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

3. (±)-isocomene (**M**) の合成スキーム (抜粋) を以下に示す。これについて以下の各問に答えなさい。化合物の立体化学は無視して良い。

Here is shown a scheme for the synthesis of (±)-isocomene (**M**). Answer the following questions. The stereochemistry of the compounds can be ignored.



(1) 化合物 **G** から **H** を得る反応の機構を示しなさい。

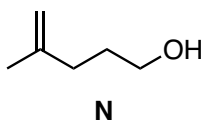
Draw the mechanism of the reaction from **G** to **H**.

(2) 化合物 **H** から **J** を得るメチル化反応において、必要な試薬 **I** の化学構造式を示しなさい。

Draw the chemical structure of reagent **I** required for the methylation.

(3) 有機マグネシウム反応剤 **K** を下に示すアルコール **N** から得る合成ルート

を、必要な試薬および中間体の構造を含めて示しなさい。  
 Draw a synthetic scheme for **K** using **N** with appropriate reagents and the chemical structure of intermediates.



(4) 化合物 **J** から **L** を得る反応の機構を示しなさい。

Draw the mechanism of the reaction from **J** to **L**.

有機化学 B  
Organic Chemistry B

問題番号  
Subject number

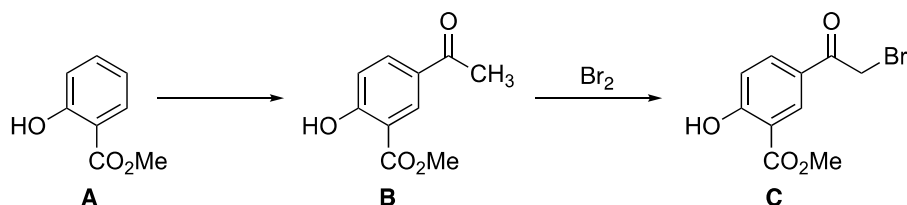
8

1. 以下の問い (1) ~ (3) に答えなさい。

Answer the following questions (1) to (3):

- (1) 化合物 **A** から化合物 **B** への変換反応に必要な試薬を答えなさい。また、化合物 **B** から化合物 **C** への変換反応を塩基性条件で行ってはならない理由を説明しなさい。

Propose the reagents required for the conversion of compound **A** to compound **B**. Additionally, explain why the conversion of compound **B** to compound **C** should not be conducted under basic conditions.



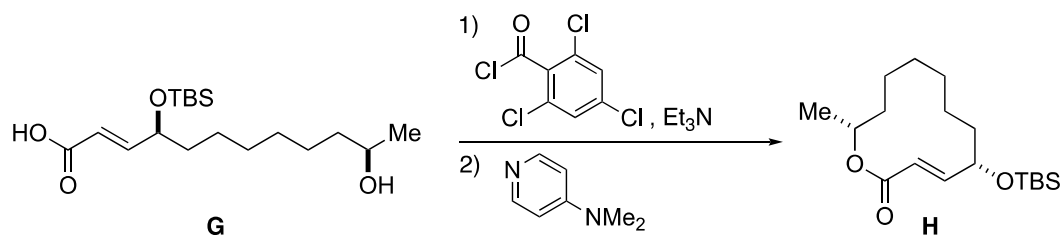
- (2) 下記の反応の中間体 **E** と生成物 **F** の化学構造式を描きなさい。

Draw the chemical structures of the intermediate **E** and the product **F** in the following reaction.



- (3) 化合物 **G** から化合物 **H** への変換反応の反応機構を示しなさい。また、反応条件として下記の 1) および 2) の代わりに、EtOOC-N=N-COOEt と PPh<sub>3</sub> を用いた場合の主生成物の化学構造式を描きなさい。

Draw the reaction mechanism for the conversion of compound **G** to compound **H**. Furthermore, draw the chemical structure of the main product when EtOOC-N=N-COOEt and PPh<sub>3</sub> are used instead of the conditions 1) and 2).

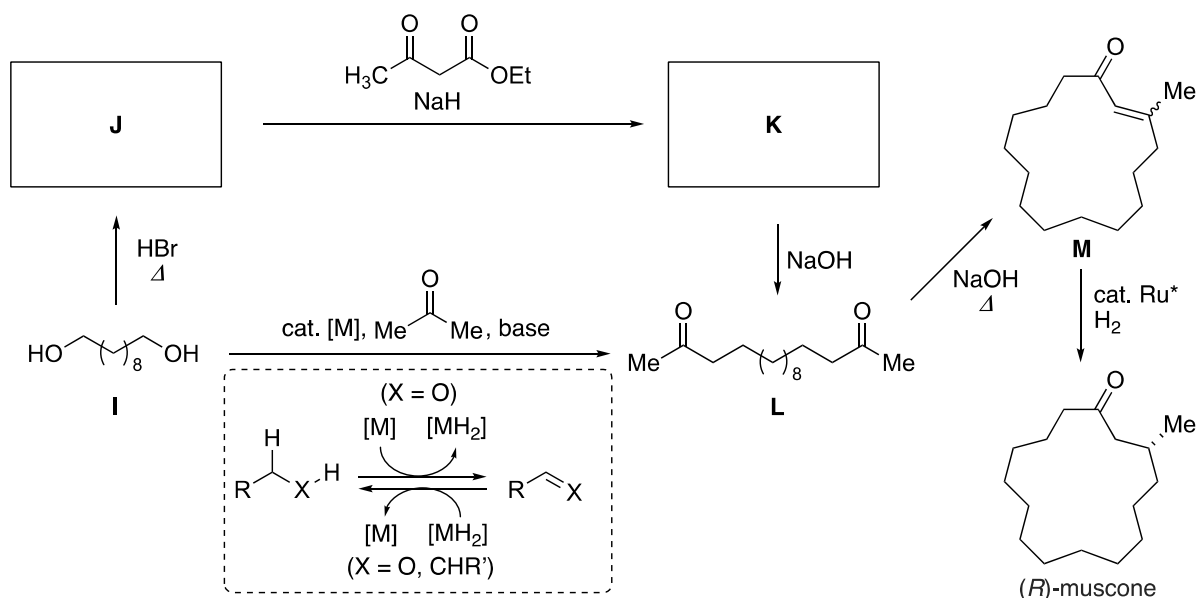


(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

2. 下記の 1,10-decanediol (**I**) から (*R*)-muscone への変換反応に関する以下の問い (1) ~ (3) に答えなさい。

Answer the following questions (1) to (3) concerning the conversion of 1,10-decanediol (**I**) to (*R*)-muscone.



- (1) 中間体 **J** と中間体 **K** の化学構造式を描きなさい。

Draw the chemical structures of intermediates **J** and **K**.

- (2) 化合物 **L** から化合物 **M** への変換反応の反応機構を示しなさい。

Draw the reaction mechanism for the conversion of compound **L** to compound **M**.

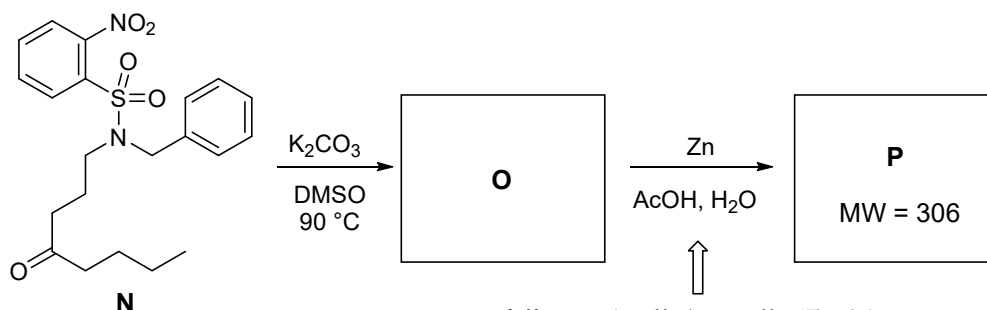
- (3) 適切な遷移金属触媒 [M] を用いることで化合物 **I** から化合物 **L** へ直接変換することができる。この [M] と、[M] から生じる [MH<sub>2</sub>] は点線で囲まれた反応を触媒する。この変換反応の主要な3つの中間体の化学構造式を描きなさい。ただし、対称性を有する化合物 **I** の構造を RCH<sub>2</sub>OH と簡略化して表記すること。Using an appropriate transition metal catalyst [M], compound **I** can be directly converted to compound **L**. [M] and the resulting [MH<sub>2</sub>] catalyze the reactions enclosed by dashed lines. Draw the chemical structures of the three main intermediates in this conversion. Note that the structure of the symmetrical compound **I** should be simplified and represented as RCH<sub>2</sub>OH.

(次のページへ続く)

(Continue to the next page)

3. 化合物 **N** を下図に示す条件で処理したところ、化合物 **O** を経由し化合物 **P** が生じた。化合物 **P** の分子量は 306 であり、NMR スペクトルは以下の通りである (分子量は C=12、H=1、N=14 で計算 ;  $^1\text{H-NMR}$  は実測値から  $^4J$  値を省略し簡略化して記載しており、水素 1 つ分がブロードニングしており観測されていない ;  $^{13}\text{C-NMR}$  は ChemDraw を用いた予測値)。なお化合物 **O** には硫黄原子はなく、**P** には硫黄原子と酸素原子はない。化合物 **P** の化学構造式を答え、 $^1\text{H-NMR}$  を帰属しなさい。また、化合物 **N** から化合物 **P** の生成機構を説明しなさい。なお、ニトロ基のアミノ基への還元のみカニズムは省略してよい。

Compound **N** was treated under the conditions shown in the figure below, resulting in the formation of compound **P** via compound **O**. The molecular weight of compound **P** is 306, and the NMR spectra are as follows (The molecular weight is calculated using C=12, H=1, and N=14.  $^1\text{H-NMR}$  values are simplified and exclude  $^4J$  values from actual measurements; one hydrogen signal is broadened and not observed.  $^{13}\text{C-NMR}$  values are predicted using ChemDraw.). Compound **O** does not contain a sulfur atom, and compound **P** does not contain sulfur or oxygen atoms. Determine the chemical structure of compound **P** and assign the  $^1\text{H-NMR}$  signals. Additionally, explain the mechanism of the formation of compound **P** from compound **N**. The reduction mechanism of the nitro group to the amino group can be omitted.



この条件で、ニトロ基がアミノ基に還元される

Under these conditions, the nitro group is reduced to an amino group.

### Compound **P**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.76 (1H, br), 7.48 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz); 7.25-7.23 (5H, m), 7.10 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.04 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.81 (2H, s), 3.00-2.88 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.57 (2H, quintet,  $J = 7.0$  Hz), 1.34 (2H, sextet,  $J = 7.0$  Hz), 0.89 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$  (predicted)  $\delta$  140.2, 136.2, 134.6, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.3, 127.0, 121.7, 119.8, 118.8, 111.1, 108.2, 52.6, 48.3, 32.2, 30.1, 24.4, 22.3, 14.1.