

令和7年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	薬物動態学
受験番号	F-4

【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. 問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
3. 解答紙には、必ず氏名及び受験番号を記入してください。
4. 表紙を除いて問題紙1枚、解答紙2枚をセットにしていますので、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。

令和7年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
薬物動態学

1) 生体における薬物代謝酵素または薬物トランスポーターを二種類あげ、それぞれの生理学的機能と薬剤学的意義について説明しなさい。

Mention the names of two kinds of drug-metabolizing enzymes or drug-transporters in living body. Explain their physiological functions and pharmaceutical significances.

**解答例：**

**CYP3A4 (シトクロム P450 3A4)**

生理学的機能：肝臓や小腸に多く存在し、外来性異物（薬物・毒物）や内因性物質（ホルモンなど）の酸化反応を担う主要な代謝酵素。

薬剤学的意義：多くの薬物（約50%以上）の代謝に関与し、薬物の半減期や血中濃度に大きく影響する。CYP3A4 阻害薬や誘導薬との併用により、薬物相互作用のリスクが高まる。

**P-glycoprotein (P-gp, ABCB1)**

生理学的機能：小腸上皮、血液脳関門、肝臓、腎臓などに分布し、薬物を細胞外へ排出するATP依存性の輸送タンパク質。

薬剤学的意義：経口薬の吸収を制限したり、中枢神経系への薬物移行を防ぐなどのバリア機能を果たす。P-gpの阻害または誘導により薬物動態が大きく変化するため、併用薬に注意が必要。

2) 臨床応用されている製剤を二種類あげ、それぞれの薬剤学的また薬物動態学的特徴について説明しなさい。

Mention two formulations in clinical application. Explain their pharmacological and pharmacokinetic characteristics.

**解答例：**

徐放性製剤（例：コンスタン®：徐放型ジアゼパム）

薬剤学的特徴：製剤からの有効成分の放出を遅くすることにより、服用回数を減らし、血中の有効成分濃度を一定に長時間保つことにより、副作用を回避する。

薬物動態学的特徴：吸収が緩やかで持続性があり、C<sub>max</sub>を低く、AUCを安定に保つ

ことができる。副作用リスクの軽減にも有用。

口腔内崩壊錠（OD 錠、例：レペタン OD 錠）

薬剤学的特徴：唾液や少量の水で速やかに崩壊するため、嚥下困難な患者や高齢者へのアドヒアランス向上に有効。

薬物動態学的特徴：一部の薬剤では、口腔粘膜吸収により初回通過効果を回避し、速効性を発揮することができる。

令和7年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
薬物動態学

1) 生体における薬物代謝酵素または薬物トランスポーターを二種類あげ、それぞれの生理学的機能と薬剤学的意義について説明しなさい。

Mention the names of two kinds of drug-metabolizing enzymes or drug-transporters in living body. Explain their physiological functions and pharmaceutical significances.

**出題意図：**

薬物が体内でどのように代謝・排泄されるかという、ADME（吸収・分布・代謝・排泄）の理解度を確認。特に、CYP（シトクロム P450）やP-gpなどの酵素・トランスポーターが薬効・副作用・相互作用にどう影響するかを説明できること。生理学的背景と薬剤学的視点（臨床応用）をつなげて説明する力を評価。

2) 臨床応用されている製剤を二種類あげ、それぞれの薬剤学的また薬物動態学的特徴について説明しなさい。

Mention two formulations in clinical application. Explain their pharmacological and pharmacokinetic characteristics.

**出題意図：**

学生が実際の製剤を知識として持っており、その設計意図や患者への影響を理解しているかを確認する。たとえば、「徐放製剤は血中濃度を安定させ副作用を軽減する」「OD錠はアドヒアランス向上に有利」といった、製剤設計の目的と薬物動態上の特徴を説明できること。薬剤師・薬理研究者としての臨床現場における視点と理論的根拠のバランスを見る。

令和7年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	薬剤学
受験番号	F-3

【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. 問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
3. 解答紙には、必ず氏名及び受験番号を記入してください。
4. 表紙を除いて問題紙1枚、解答紙2枚をセットにしていますので、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。

令和7年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
薬剤学

1. 特定の時間帯での服用が推奨される医薬品の名称（一般名）を1つ挙げ、対象となる疾患名と至適服用時刻の設定根拠について説明しなさい。
2. 抗体-薬物複合体 (antibody-drug conjugate; ADC) は、抗体医薬品と低分子の抗がん剤の短所を補うとともに、それぞれの長所を活かすことを指向した製剤である。がん治療における抗体医薬品と低分子抗がん剤の短所と長所を挙げ、ADC製剤の利点について説明しなさい。

## 設問 1 解答例

医薬品名（一般名）：シンバスタチン、プラバスタチン

対象疾患名：高コレステロール血症（高脂血症）

至適服用時刻：夜（夕食後または就寝前）

設定根拠：コレステロールは主に夜間に肝臓で合成されるため、半減期の短いスタチン系薬は（例：シンバスタチンやプラバスタチン）、1日1回服用する場合、夕食後に投与することが望ましい。これは肝臓内での HMG-CoA 還元酵素の活性が夜間に高まるという知見に基づいている。

その他、特定の時間帯での服用が推奨される薬剤として、以下のようなものも挙げられる。

医薬品名（一般名）：副腎皮質ホルモン製剤（例：プレドニゾロンなど）

対象疾患名：関節リウマチ、全身性エリテマトーデス

至適服用時刻：朝

設定根拠：内因性の副腎皮質ホルモン（コルチゾール）の分泌は、早朝に最も高まる。この概日リズムに合わせて、副腎皮質ホルモン製剤の服用も朝に行うことで、副作用（特に副腎抑制や不眠）を抑えることが期待される。

医薬品名（一般名）：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（例：ロサルタンなど）

対象疾患名：高血圧症

至適服用時刻：夜（夕食後または就寝前）

設定根拠：正常な血圧リズムでは、夜間に血圧が低下する「ディッパー型」が理想とされる。しかし、高血圧患者の中には夜間の血圧低下が見られない「ノンディッパー型」や「逆ディッパー型」がみられ、心血管イベントのリスクが高まるとされている。夜間の降圧薬服用はこの夜間高血圧を是正し、日内変動を正常化することで心血管イベントの予防が期待できる。

医薬品名（一般名）スルホニルウレア系（例：グリクラジドなど）

対象疾患名：2型糖尿病

至適服用時刻：朝食前または朝食とともに

設定根拠：スルホニルウレア（SU）系薬は膵β細胞からのインスリン分泌を促進するため、食後高血糖を抑制するには食直前または食直後に服用することが望ましい。また、低血糖のリスクもあるため、空腹時の服用を避け、規則正しい食事との組み合わせが重要となる。

## 設問 2 解答例

抗体医薬品は、がん細胞特異的な抗原に対する高い選択性を持ち、標的細胞に対する特異的攻撃が可能であるという長所を有する。一方で、細胞内に取り込まれにくいことや、直接的な細胞毒性作用が弱いという短所がある。一方、低分子の抗がん剤は、細胞内に容易に移行し、細胞分裂や DNA 合成などを阻害する高い細胞毒性を示すという長所があるが、がん細胞と正常細胞の識別性が低いため、副作用が強く出やすいという短所を有する。

抗体-薬物複合体（ADC）は、抗体の高い標的選択性と低分子抗がん剤の強い細胞毒性を組み合わせた製剤であり、がん細胞に選択的に薬物を送達し、副作用を抑えつつ治療効果を高めることができる。また、ADC はがん細胞に抗体が結合した後、細胞内に取り込まれ、リソソームで分解されて薬物が放出されるため、がん細胞内で選択的に薬効を発揮することができる。

#### 設問 1 出題意図

薬物治療における服用タイミングの理解と応用力を評価することを目的としている。  
薬物の効果や副作用は、生体機能の概日リズムによって影響を受けるため、至適服用時刻の設定は臨床上重要な要素である。

#### 設問 2 出題意図

がん治療薬の設計思想と製剤学的応用に関する理解を評価することを目的としている。  
また、近年のドラッグデリバリーシステム (DDS) やバイオ医薬品の進展を踏まえた統合的理解を求めており、従来型の「化学療法剤」の枠を超えて、創薬・製剤・治療応用の接続を意識させることも意図している。

令和7年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	薬理学
受験番号	F-2

【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. 問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
3. 解答紙には、必ず氏名及び受験番号を記入してください。
4. 表紙を除いて問題紙1枚、解答紙2枚をセットにしていますので、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。

令和7年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
薬理学

1. モルヒネに関する以下の問いに答えなさい。

- (1) 脳から脊髄後角への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、モルヒネが結合する受容体、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。

解答例：モルヒネの鎮痛作用は、主にオピオイド $\mu$ 受容体を介する。 $\mu$ 受容体は、中脳水道周囲灰白質、大縫線核、傍巨大細胞網様核に存在するGABA作動性神経に発現している。モルヒネが $\mu$ 受容体に作用すると、GABA作動性神経が抑制され、大縫線核や傍巨大細胞網様核から脊髄後角へ投射するセロトニン作動性神経の活動が亢進する。脊髄後角で放出されたセロトニンは、一次求心性痛覚神経終末に作用して神経伝達物質の放出を抑制し、さらに脊髄後角神経に作用して神経興奮を抑制して痛覚伝達を遮断する。これらのセロトニンの作用には、5-HT1A受容体や5-HT2受容体などが関与する。さらに、モルヒネは $\mu$ 受容体を介したGABA作動性神経の抑制を通じて、青斑核から脊髄後角へ投射するノルアドレナリン作動性神経の活動も高める。脊髄後角で放出されたノルアドレナリンも、一次求心性痛覚神経終末および脊髄後角神経に作用し、痛覚伝達を遮断する。この作用には、 $\alpha 2$ 受容体が関与する。

- (2) モルヒネによる便秘症のメカニズムを説明しなさい。また、オピオイド誘発性便秘症の治療薬を一つ挙げ、その作用メカニズムも説明しなさい。

解答例：モルヒネによる便秘には消化管の $\mu$ 受容体の活性化が関与する。腸管の $\mu$ 受容体にモルヒネが作用すると、腸管神経叢でのアセチルコリン遊離が抑制され、胃腸管の蠕動運動を低下すると共に、腸管壁からのセロトニン遊離が促進し5-HT2受容体を介した腸管平滑筋の緊張が生じる。オピオイド誘発性便秘症の治療薬であるナルメデジンは、血液脳関門を通過しにくい末梢性 $\mu$ 受容体拮抗薬であり、消化管の $\mu$ 受容体でモルヒネの結合を阻害し、便秘を改善する。

2. アルツハイマー病に関する以下の問いに答えなさい。

- (1) 老人斑の形成メカニズムを説明しなさい。

解答例：アルツハイマー病患者の脳内で認められる老人斑は、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )タンパク質の蓄積によって形成される。 $A\beta$ は、神経細胞の膜に存在するアミ

ロイド前駆体タンパク質 (APP) から生成される。APP は  $\beta$  セクレターゼと  $\gamma$  セクレターゼにより切断され、 $A\beta$  が生成される (特に  $A\beta_{42}$  は凝集しやすい)。生成された  $A\beta$  は、オリゴマー形成や線維化し、さらにそれらが凝集し老人斑が形成される。

- (2) 日本で最近認可された認知症治療薬を一つ挙げ、老人斑に関連する作用メカニズムを説明しなさい。

解答例: レカネマブ。アミロイド  $\beta$  の凝集体 (線維化した  $A\beta$  や老人斑) に結合し、それを脳から除去することにより、アルツハイマー病の進行を遅らせる。

令和7年度春季（第Ⅱ期） 九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	薬物分子設計学
受験番号	N-1～N-2

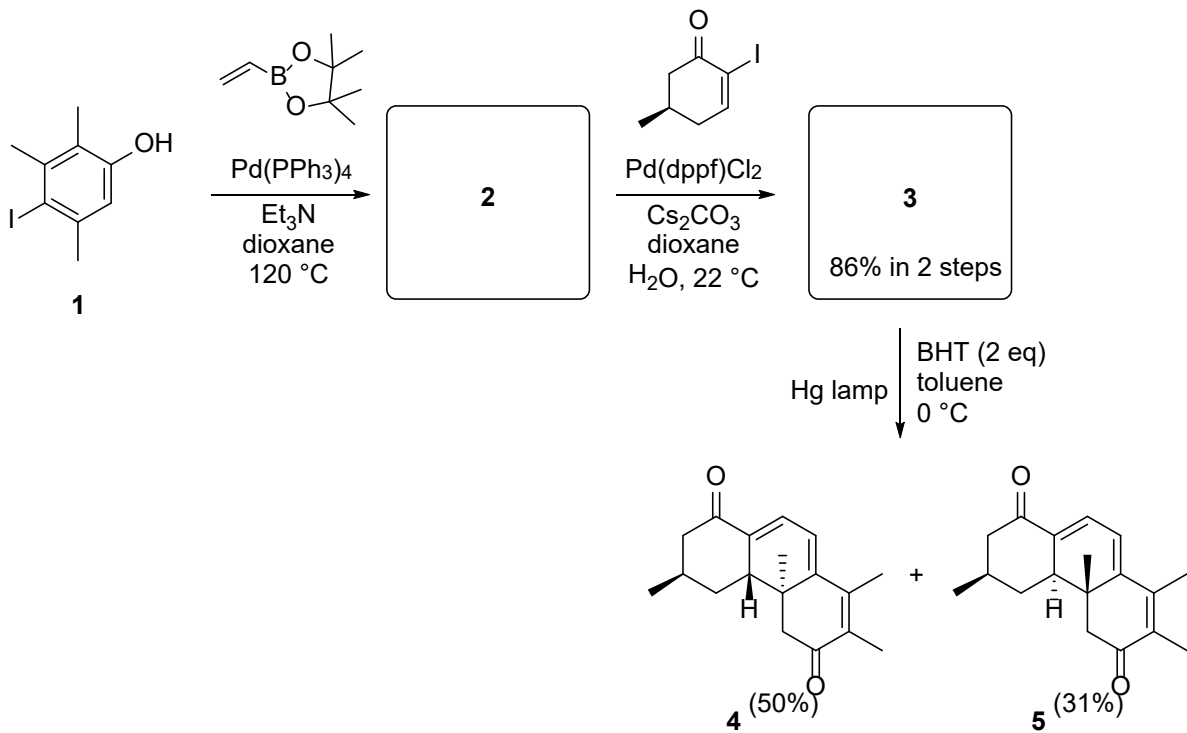
【注意事項】

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. 問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
3. 解答紙には、必ず氏名及び受験番号を記入してください。
4. 表紙を除いて問題紙2枚、解答紙2枚をセットにしていますので、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。

令和7年度春季（第Ⅱ期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
薬物分子設計学

以下のスキームは、2024年にJACS誌に報告された norzoanthamine の全合成の一部を抜粋したものである。各問に答えなさい。

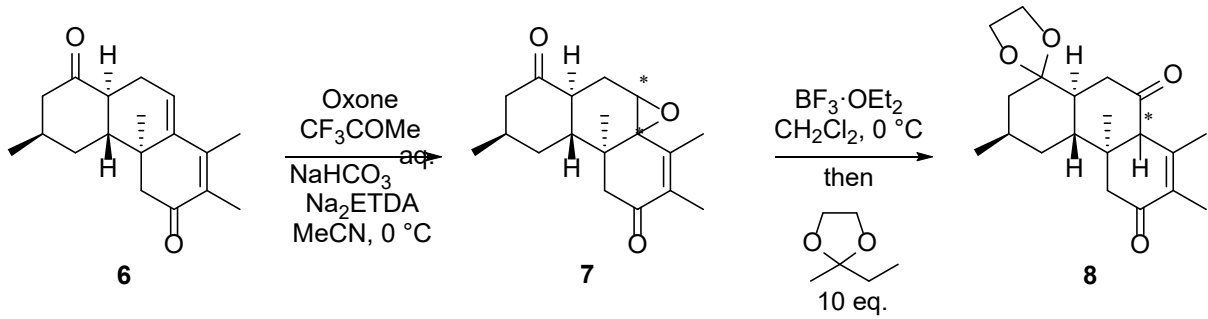
1. 生成物2と3の構造とその生成機構を可能な限り丁寧に答えなさい。



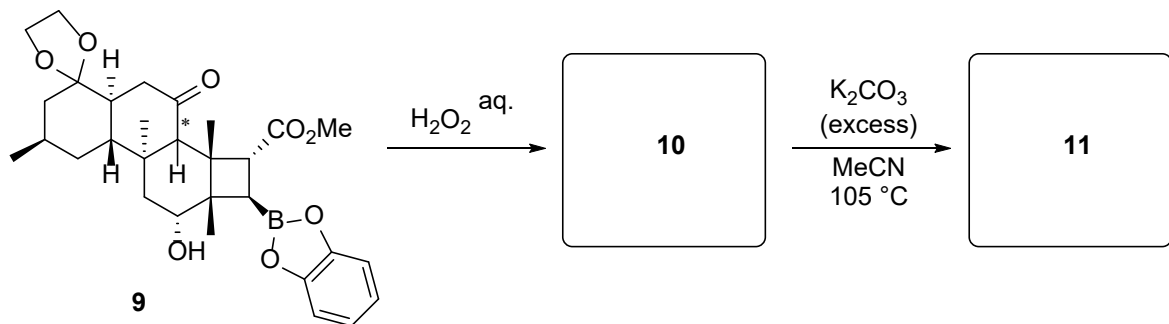
2. 化合物3から生成物4と5が生じるメカニズムを、p軌道を書いて説明しなさい。選択性を議論する必要はない。

(次のページへ続く)

3. 化合物 **7** と **8** は立体選択的に生成する。主生成物の立体化学を書きなさい。また化合物 **7** と化合物 **8** の生成機構を答えなさい。



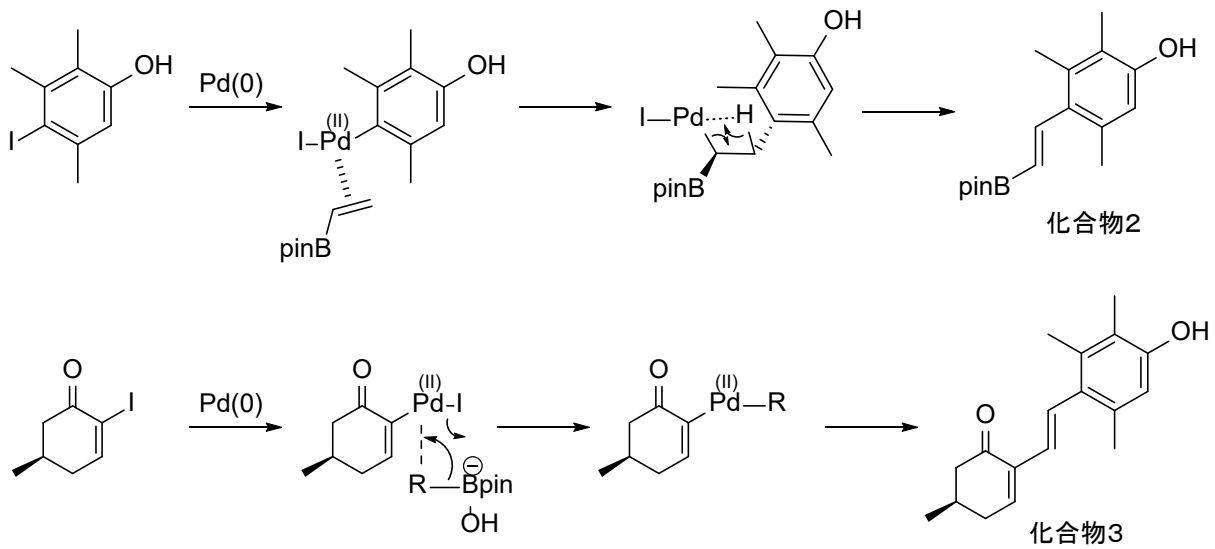
4. 生成物 **10** と **11** の構造およびその生成機構を答えなさい。



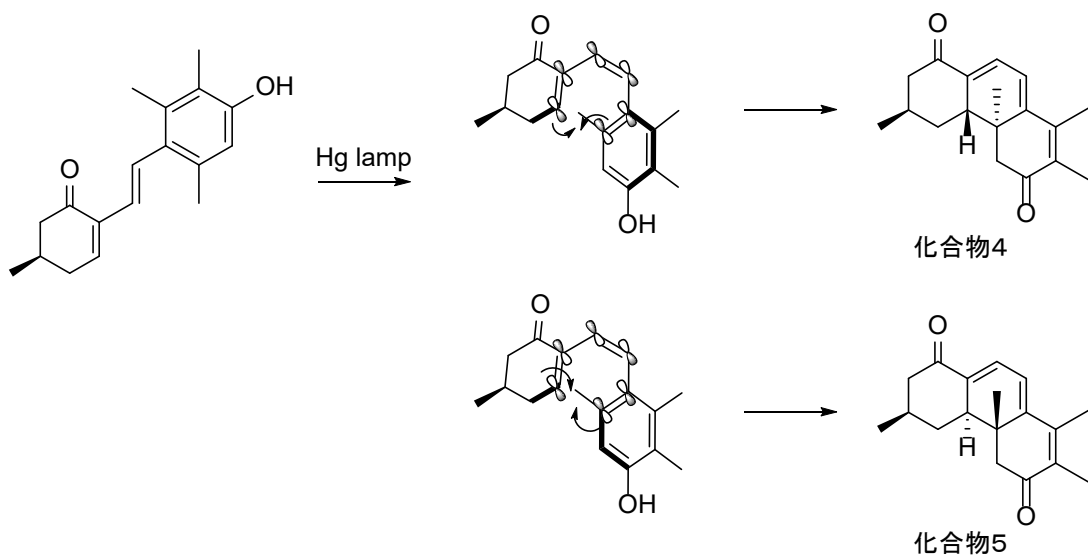
令和7年度春季（第II期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
薬物分子設計学

出題意図：薬物分子設計学分野での研究に必要な合成と立体化学制御に関する知識を問う。

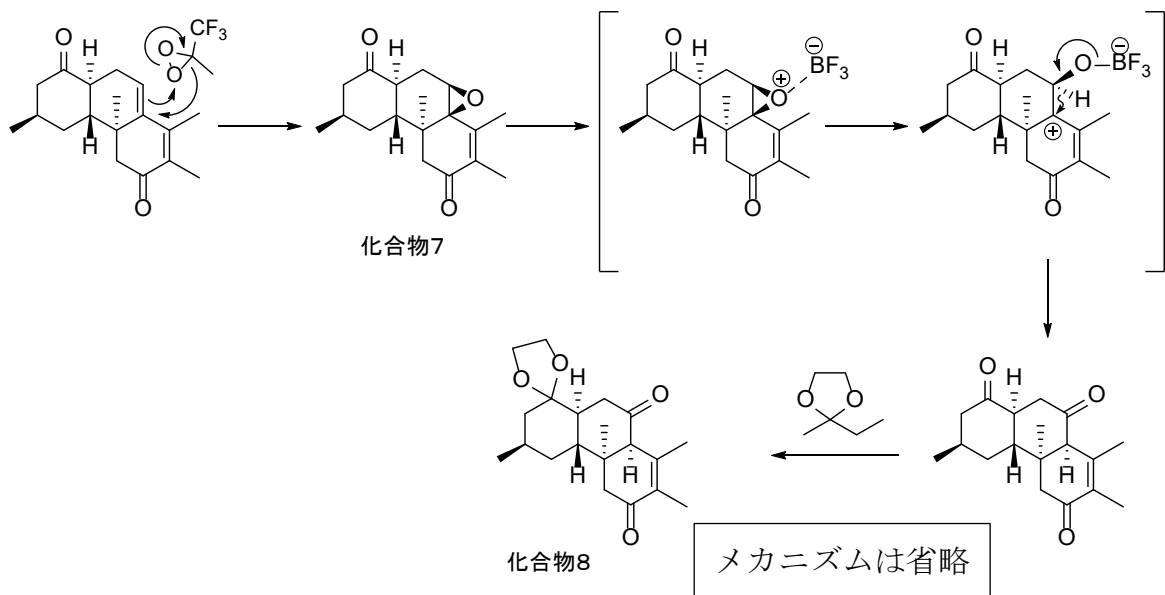
1.



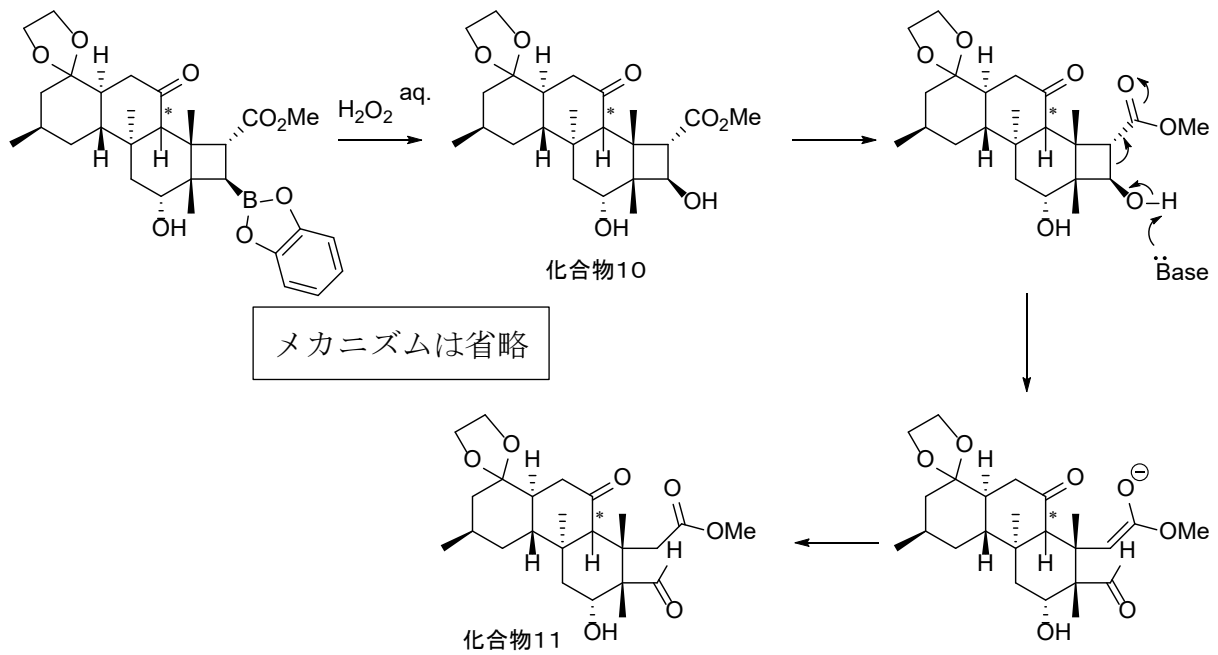
2.



3.



4.



令和7年度春季（第I期） 九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻 博士課程 一般選抜 入学試験問題

専門科目	精密分子変換化学
受験番号	F-1

【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. 問題冊子が選択した専門科目のものであることを確認してください。
3. 解答紙には、必ず氏名及び受験番号を記入してください。
4. 表紙を除いて問題紙3枚、解答紙2枚をセットにしていますので、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。

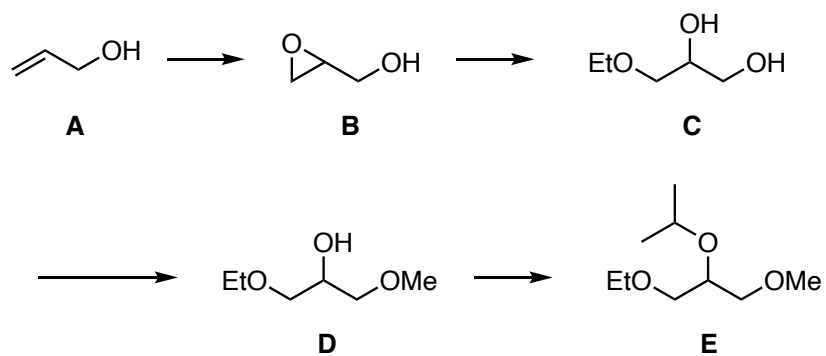
令和7年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
精密分子変換化学

専門科目

1. 以下の各問に答えなさい。

- (1) E1 反応と E2 反応の違いについて、具体的な例を挙げて説明しなさい。また、E2 反応で脱離する水素は脱離基のアンチペリプラナー位に位置する必要があるが、その理由を述べよ。
- (2) アセチレンはエチレンに比べて酸性度が高い。この理由をできるだけ詳細に説明しなさい。
- (3) エタノールの酸としての  $pK_a$  は、水中で 16、有機溶媒（ジメチルスルホキシド）中で 29 である。この溶媒効果を説明しなさい。
- (4) 一般にケトンの  $\alpha$  位の水素はエステル  $\alpha$  位の水素よりも酸性度が高い。この理由を説明しなさい。

2. 下図はエーテル **E** の合成ルート案である。示された全ての過程において必要な試薬を挙げ、それを用いた変換の反応機構を示せ。合成は多段階になっても良いが、全ての反応機構を示すこと。



3. パラジウム触媒を用いる鈴木・宮浦クロスカップリング反応（以下、本反応と呼称する）は、その有用性が高く評価され、2010年のノーベル化学賞の受賞対象に選出された。これについて、以下の各問に答えなさい。

- (1) 本反応の一般式と反応機構を書きなさい。
- (2) 本反応に用いる配位子が反応速度に与える影響を、反応機構と関連付けて説明せよ。ただし、本問ではリン配位子に議論を絞って良い。
- (3) 本反応の基質上の置換基が反応速度に与える影響を、具体例を挙げつつ説明しなさい。
- (4) 本反応で広く認識されている課題を、反応機構と関連付けて説明しなさい。
- (5) 本反応は「クロスカップリング反応」の代表としてしばしば議論される。これに関し、本反応以外のクロスカップリング反応を具体的に二つ挙げ、それらの特徴を鈴木・宮浦クロスカップリング反応と比較しつつ説明しなさい。

令和7年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
精密分子変換化学

専門科目

**出題意図：**

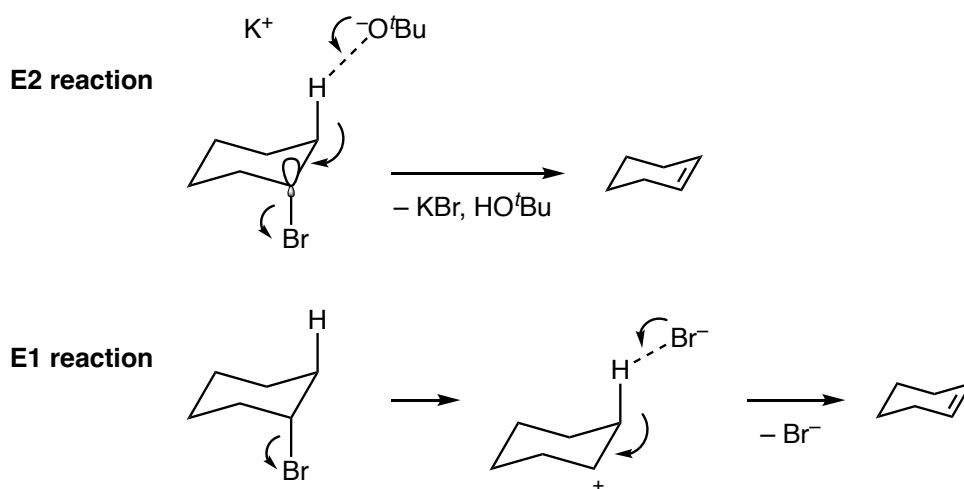
遷移金属などを用いて新規有機反応を開発し、これに基づき既存の問題点を克服した新たな有機合成法を創出するために必要となる、有機反応および有機合成化学分野の基礎知識についての理解度を問う。

令和7年度春季（第I期）九州大学大学院薬学府  
臨床薬学専攻博士課程 一般選抜 入学試験問題  
精密分子変換化学

専門科目

解答例：

1. (1)



ハロゲン化アルキルなど脱離基を有する脂肪族化合物において、脱離基に隣接する炭素に結合する水素と脱離基の脱離を伴いアルケンを生成する反応を脱離反応と呼ぶ。ここで、水素と脱離基が協奏的に脱離する形式を E2 反応と呼ぶ。これに対して、脱離基の自発的な脱離によりカルボカチオンを生じた後に隣接位の水素が脱離する段階的な機構を経るものを E1 反応と呼ぶ。

E2 反応においては、脱離する水素は脱離基 (X) のアンチペリプラナー位に位置する必要がある。この相対的位置の場合にのみ、脱離基隣接位の  $\sigma_{\text{C-H}}$  軌道と  $\sigma^*_{\text{C-X}}$  軌道が大きく重なり  $\sigma_{\text{C-H}}$  軌道の電子密度が大幅に低下するため、脱離が進行しやすくなる。

(2)

酸性度はそれぞれの共役塩基であるアセチリドとビニルアニオンの安定性の比較により議論できる。アセチリドはアニオンを構成する非共有電子対が  $\text{sp}$  混成軌道に占有するのに対し、ビニルアニオンでは  $\text{sp}^2$  混成に位置する。混成軌道を構成する  $2s$  軌道は  $2p$  軌道より安定であるため、 $s$  性が相対的に大きい  $\text{sp}$  混成軌道は、 $\text{sp}^2$  混成

軌道より安定である。このためアセチリドはビニルアニオンより安定であり、アセチレンは相対的に高い酸性度を示す。

(3)

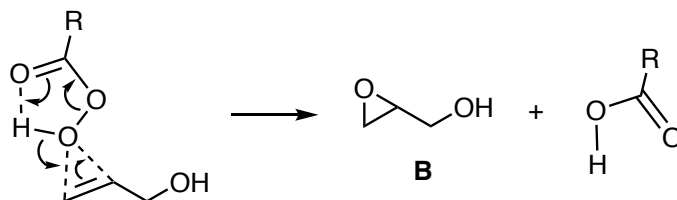
エタノールの共役塩基に相当するエトキシドの各溶媒中での安定性を議論する。エトキシドは水中で水と多数の水素結合を形成できるが、DMSO 中ではこれが形成できない。このためエトキシドは水中でより安定であり、エタノールの酸性度も水中のほうが高い。

(4)

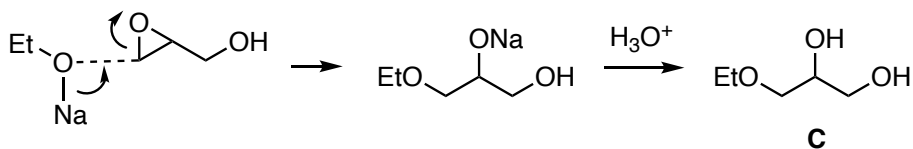
ケトンの共役塩基であるエノラートは、アニオンの共鳴による非局在化のために安定である。一方エステルは、酸素原子の共鳴によりカルボニル基の二重結合性が低下している。このため、生じたエノラートの共鳴安定化効果がケトンに比べて低下する。このためエステルの酸性度はケトンに比べてやや低下する。

2.

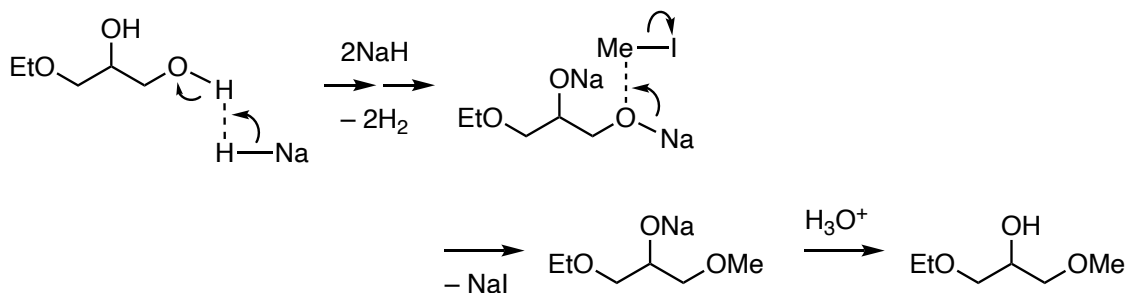
**A**→**B** : mCPBA



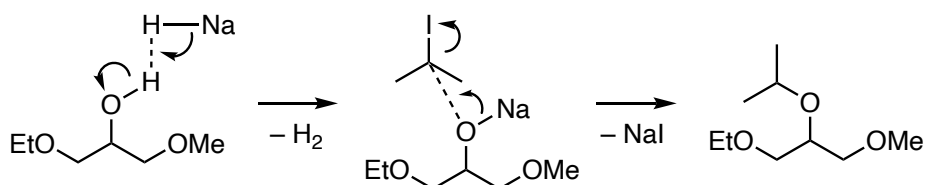
**B**→**C** : NaOEt



C→D : NaH, MeI

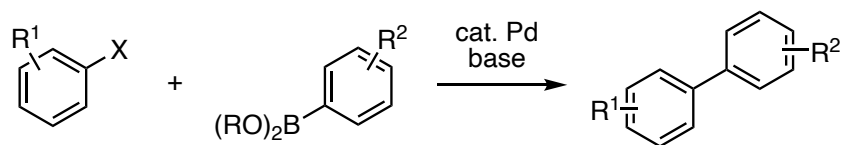


D→E : 2-iodopropane, NaH

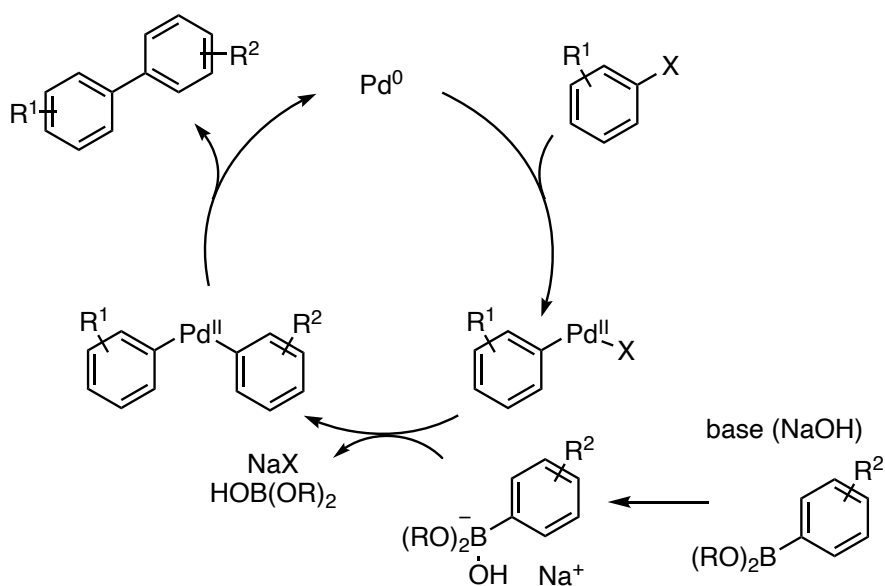


3. (1)

一般式:



反応機構 (塩基として水酸化ナトリウムを記載した例)



(2)

リン配位子のリン原子の電子密度が大きいほど、これが配位したパラジウム原子の電子密度が向上する。これにより、有機ハロゲン化物の酸化的付加の過程が加速される。逆に電子密度を低下させることで、ビアリール誘導体（生成物）の還元的脱離が促進される。ビアリール合成においては、還元的脱離は酸化的付加に比べて反応速度が高いことが多く、リン配位子による還元的脱離の加速効果を必要としないことから、触媒反応の加速を指向し電子豊富なリン配位子が使用される傾向が強い。一方、リン配位子に嵩高い置換基を導入すると、配位不飽和なパラジウム錯体が活性種として生じる。これによりパラジウム原子への基質の配位が促進されることから、酸化的付加および金属交換の過程が加速される。

(3)

芳香族ハロゲン化物にカルボニル基などの電子求引基を導入すると、パラジウム錯体への酸化的付加が加速する。一方で、有機ホウ素化合物にメトキシ基などの電子供与基を導入すると、塩基の作用によって生じるボラートの求核性が向上するため、金属交換の過程が加速する。

(4)

本反応は有機ホウ素化合物の求核的活性化のために塩基の添加が必須だが、塩基により有機ホウ素化合物のホウ素が脱離する脱ホウ素プロトン化が副反応として競合することが知られている。このため、一般に本反応を行う際は有機ホウ素化合物を過剰量用いる必要がある。また、この副反応の速度は基質依存性が大きく、ペルフルオロアリール基や一部のヘテロ環を有するホウ素化合物の場合などでは、脱ホウ素プロトン化が速やかに進行するために望みの生成物が全く得られないことがある。

(5)

熊田・玉尾・Corriu カップリング、菌頭・荻原カップリング、右田・小杉・Stille カップリング、根岸カップリング、檜山カップリング、Buchwald-Hartwig アミノ化反応などから選択し、鈴木・宮浦クロスカップリングと比較しつつその差を説明できれば良い。