

令和8年度4月入学

熊本大学大学院薬学教育部博士前期課程創薬・生命薬科学専攻

一般・外国人留学生入試（第2期募集）

解答例（専門科目）

【臨床薬物動態学】

(1)腎障害・腎機能低下時

(解答例)

腎障害・腎機能低下時では、糸球体濾過量 (GFR) が低下し、腎排泄型薬物のクリアランスが低下するため、薬物血中濃度の半減期が延長する。そのため、通常量投与では血中に薬物が滞留・蓄積し中毒に至る可能性がある。個別投与設計では CrCl や eGFR を用いて腎機能を推定し、投与量の減量または投与間隔の延長を行う。特にバンコマイシンやアミノグリコシド系は腎障害・腎機能低下時で蓄積しやすく、治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) による薬物血中濃度の確認・検証が必須である。また、急性腎障害では腎機能が急速に変動するため、最新の検査値を用いて頻回に投与量を見直す必要がある。さらに、ARC (亢進した腎クリアランス) 症例では逆に薬剤濃度が低下するため、投与量の増加が必要となる場合がある。

(2)肝障害・肝機能低下時

(解答例)

肝障害・肝機能低下時においては、①肝細胞機能低下による代謝酵素 (CYP) 活性の低下、②肝血流量の減少、③胆汁排泄障害、④血漿アルブミン低下が主な変動要因となる。肝代謝型薬物ではクリアランスが低下し半減期が延長するため、過量投与により中毒に至る可能性がある。肝抽出率の高い薬物 (モルヒネ、プロプラノロールなど) は肝血流依存性であり、血流低下によりクリアランスが大きく低下する。一方、肝抽出率の低い薬物は CYP 活性に依存するため、肝細胞機能低下が影響する。投与設計では Child-Pugh スコアを参考に投与量を減ずることが多い。また、蛋白結合率低下で遊離型薬物が増えるため、活性や毒性が増大する点にも注意する。

(3)炎症・感染症時

(解答例)

炎症・感染症時においては、炎症性サイトカイン (IL-6 など) によって CYP 活性が抑制されるため、多くの薬剤で代謝が低下し、薬物血中濃度が上昇する。また、毛細血管透過性亢進と体液量増加により水溶性薬の分布容積が増大し、通常の初回投与量では目標濃度に達しないことがある。さらに重症例では ARC (亢進した腎クリアランス) が生じ、腎排泄型抗菌薬のクリアランスが増大する。したがって、抗菌薬では十分な初回投与量 (loading dose) を投与し、その後、治療薬物モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring: TDM) を用いて AUC/MIC やトラフ値を確認しながら用量を調整する。βラクタム系抗菌薬では $fT > MIC$ を確保するため、持続投与や延長点滴なども検討される。

【医薬品包装学】

問題1. 医薬品包装に求められる機能として、主要と考えられるものを4つ挙げ、それぞれの機能が求められる理由について説明してください。

解答例:

求められる機能	求められる理由
チャイルドレジスタンス・シニアフレンドリー適性	超少子高齢化社会での利便性確保は、国内包装仕様としては避けては通れない主要課題の一つであるため。
災害時適性(避難所での使用にも耐えられる仕様)	有事下での使用を想定した場合には、無照明状態でも容易に識別・所在位置特定が可能で、衛生面でも問題とならず、計数管理面でも支障ないことが要求されるため。
環境配慮仕様	包材調達～廃棄の各課程での環境負荷低減について、これまで以上に配慮したSDGsに繋がる包装仕様となっていることが、今後の世界標準となるため。
トレーサビリティ	適正品質管理・使用期限管理・偽造医薬品対策の観点から、今後その確実性がより厳格に求められることになると想定されるため。
劣悪条件搬送適性	有事下配送経路が亀裂・倒木・流木や地滑り等で寸断された場合にも医薬品を安全に搬送出来る包装仕様の確保は、平時からしっかり準備しておく必要があるため。
服薬遵守易認性(服用したことが容易に確認出来ること)	服薬遵守をより厳格に管理していくためには、確実に服薬されたかをより立証し易い包装仕様が求められるため。
包装小型減容化	病院薬局に比べてスペース的に制約の多い保険薬局、箱出し調剤時には服用者の住居において、より嵩張らない方が保管効率・廃棄コスト面から重要であるため。

問題2. 以下の設問に解答してください。

- 1) 現在、最も汎用されている医薬品の包装仕様である Press-Through Packaging(PTP 包装)について、その長所と課題点を、高齢者向けに広く用いられる一包化調剤仕様と対比しつつ、主な3つの機能面の観点から説明してください。

解答例:

比較観点	長所	課題点
集積・計数・収納適性	シート抱合状態での保管時に崩れ難く、計数もし易い。	複数の医薬品を服用される患者さんにとっては、その分だけ数量管理する対象物が増えてしまう。
識別性	錠剤の外観監査が容易であり、またアルミ箔も両面多色印刷が可能で十分な識別性の確保が容易である。	限られた面積で如何に特徴的なデザインを確保出来るかは各企業任せとなる。
防湿性	一包化調剤用包材に比べ、高い防湿性を有する包材の選択が可能で、防湿性の確保が容易である	高防湿性仕様は硬度が高いものが多いため、ピンチ力が低めの服用者には取出性確保が課題となる。
薬剤取出性	ピンチ力が少し不安な方でも、一包化調剤のようなヒートシール分包品より摘み取り易く、取出し易い。	高防湿性仕様は硬度が高いものが多いため、ピンチ力が低めの服用者には取出性確保が課題となる。
機械適性	時間 360 千錠以上の高速安定生産が標準的に実現でき、大量生産製品でも支障なく適用可能である。	高機能新材質の適用時には機械側の部分改良が必要でより高度な稼働管理が求められる場合がある。
環境配慮面	バイオマス・モノマテリアル包材の開発も進んでおり、充分実現可能な状態にある。	樹脂フィルム側は高防湿仕様の複層材となるケースも多くリサイクル面で層分離が課題である。

- 2) 医薬品の取り違え防止策の一つとして、バーコードによる管理が導入されている。しかし、薬局でのヒヤリ・ハット事例報告(医療事故には至らないものの、危険を感じた事例を医療安全情報として共有する仕組み)では、「製品名・含量の取り違え」が件数の最上位にある。このような過誤を誘発する要因とその背景として考えられるものを3項目挙げ、それぞれについて説明してください。

解答例:

誘発要因	背景
後発品デザインが先発品を踏襲するため	患者さんの抵抗感低減を目的とするため
バーコード読取器の普及率がまだそれ程高くないため	システム一式導入費用が数百万円の負担となるため
非薬剤師によるピッキング調剤補助が可能となったため	経験年数の差が無視できない面もあるため
集中力低下時は配色イメージに惑わされる場合もあるため	人間工学的に配色による影響が無視出来ないため

【薬学生化学】

問題[1] 渡り鳥が何日も食餌を摂らずに飛び続けることを可能にする糖・脂質の代謝経路について説明せよ。

解答例: 渡り鳥が食餌を摂らずに飛び続けるためには、飢餓時の糖脂質代謝機構を考えれば良い

- 1) 飢餓により血糖が下がると膵島 α 細胞からグルカゴンが分泌され肝細胞に作用する。
- 2) グルカゴンは cAMP 依存性プロテインキナーゼ(PKA)を介してグリコーゲン合成酵素やグリコーゲンホスホリラーゼキナーゼをリン酸化する。
- 3) その結果、前者を抑制、後者は活性化され、グリコーゲン合成は抑制、グリコーゲン分解は促進された結果、グリコーゲン分解が進み、糖新生も進むため、血糖が補われて筋肉で消費される。
- 4) グルカゴンは同時に脂肪細胞に作用し、PKA を介してペリリピンや HSL リパーゼをリン酸化することで脂肪分解を促進する。
- 5) グルカゴンは筋肉で脂肪酸合成の律速酵素アセチル CoA カルボキシラーゼをリン酸化により抑制し、マロニル CoA 産生を停止することで、脂肪酸のミトコンドリアマトリックスへの取込みを促進し、 β 酸化により ATP を補い、収縮に必要なエネルギーを得ることができる。

問題[2] NADH が呼吸鎖複合体に $2e^-$ を受け渡した時に ATP が産生されるまでのしくみと ATP 収支について説明せよ。

解答例: $2e^-$ の持つエネルギーが H^+ 濃度勾配に変換され、これを利用して ATP を産生する仕組みを述べる。

- 1) NADH が呼吸鎖複合体 I に $2e^-$ を受け渡すと複合体はマトリックスから膜間スペースに $4H^+$ を汲み出す。
- 2) $2e^-$ はその後、補酵素 Q を介して複合体 III へと受け渡され、複合体 III はマトリックスから膜間スペースに $4H^+$ を汲み出す。
- 3) $2e^-$ はさらに、複合体 IV へと受け渡され、複合体 IV は膜間スペースへ $2H^+$ を汲み出し、 $2e^-$ は酸素と反応して H_2O へと変換される。

- 4) 複合体V、つまり ATP 合成酵素は、 H^+ 勾配を利用して $4H^+$ がマトリックスへ流入するごとに1分子の ATP を産生する。つまり、NADH1 分子が供給した $2e^-$ は、 $(4+4+2)/4 = 2.5ATP$ を産生することになる。
- 5) 産生された ATP はアデニンヌクレオチドトランスロカーゼの働きで ADP と交換で膜間スペースに輸送され、無機リン酸はリン酸トランスロカーゼの働きで H^+ と共輸送の形でマトリックスに供給される。

問題[3]コレステロールの生合成経路と律速酵素、これを標的とする薬物の名称、効能、作用機序をそれぞれ説明せよ。

解答例:コレステロール産生経路とスタチン系薬剤の作用機序を概説する。

- 1) コレステロール合成経路は、アセチル CoA・3 分子から β ヒドロキシ β メチルグルタリル CoA(HMG-CoA)が産生され、次に HMG-CoA 還元酵素によってメバロン酸が産生される。本反応がコレステロール合成の律速段階であり、メバロン酸から活性化イソプレンを経て6分子結合してスクワレンとなり、コレステロールが合成される。
- 2) スタチン系薬物は、コレステロール合成の律速酵素 HMG-CoA 還元酵素を阻害し、肝細胞におけるコレステロール濃度を低下させる。
- 3) 肝臓でのコレステロール量が低下すると、ステロール制御因子結合タンパク質(SREBP)が欠乏を検知してゴルジに移動し、転写因子 SRE を活性化し核内に移行させる。
- 4) SRE の働きにより、LDL 受容体の転写が亢進し、肝細胞膜上に LDL 受容体発現が増加し、肝臓への LDL 取込が亢進し、血中 LDL 濃度が低下する。

問題[4]代表的なエイコサノイドの産生経路と生理活性を説明し、これを標的とする薬剤の作用機序を説明せよ。

解答例:生体膜リン脂質のアラキドン酸に由来する生理活性脂質をとその標的薬剤の作用機序を概説する。

- 1) エイコサノイドは細胞膜リン脂質からホスホリパーゼ A_2 の働きで切り出されるアラキドン酸を基質とし、産生される炭素数 20 の生理活性脂質の総称である。
- 2)アラキドン酸を基質としてシクロオキシゲナーゼとプロスタグランジン(PG)合成酵素により、PG やトロンボキサン(TX)が産生される。
- 3) PG には PGE_2 、 PGD_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGI_2 が存在し、それぞれ特異的な G タンパク質共役型受容体に作用して、発熱や痛覚過敏、炎症惹起を始め、睡眠作用(PGD_2)や黄体退縮($PGF_{2\alpha}$)、胃粘膜保護作用、排卵受精着床の促進、陣痛誘発 (以上 PGE_2)、血栓形成の促進 (TX)、抑制(PGI_2)など、多彩な作用を引き起こす。
- 4) アラキドン酸を基質としてリポキシゲナーゼとロイコトリエン(LT)合成酵素の働きにより、 LTB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 、 LTE_4 が産生される。なお、C、D、E の LT はシステイニル LT(Cys-LTs)と呼ばれる。
- 5) PG を標的とした薬物は、アスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬があり、これはシクロオキシ

ゲナーゼを阻害して、PGE₂産生を抑制し、解熱鎮痛や抗炎症作用を發揮する。

- 6) LT を標的とした薬剤は、Cys-LT1 受容体拮抗薬のモンテルカストが知られ、気管支平滑筋を弛緩させ、抗喘息薬として用いられる。

【生命分析化学】

問 1

- (a) 1.575 (1.58)
(b) 第 1 当量点 4.675 (4.68)、第 2 当量点 9.765 (9.77)
(c) 12.50 mL 滴定した時 2.15、37.50 mL 滴定した時 7.20、62.50 mL 滴定した時 12.33

問 2

- (a) 陽イオン交換基を固定化した担体を用いたクロマトグラフィーである。陽イオン交換基は負に帯電しており、正の電荷をもつイオン性物質を分離することができる。結合したイオン性物質の溶出はイオン強度を増大させたり、pH を上げることで行われ、電荷が小さいものから順に溶出される。電荷が同じ場合は、水和イオン半径が大きいものから順に溶出される。
- (b) ピーク A : 分子種③、ピーク B : 分子種②、ピーク C : 分子種①
- (c) サイズ排除クロマトグラフィー