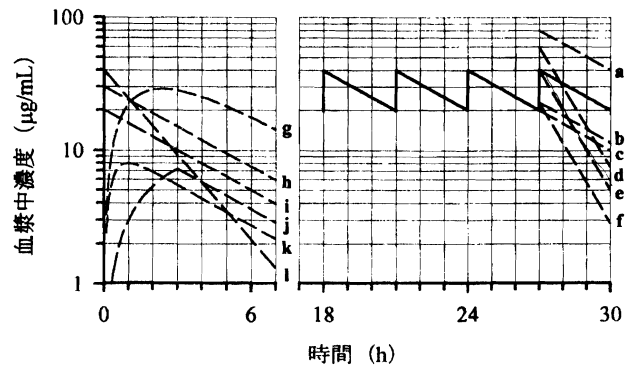


# 薬剤学 I 試験問題 (2005 年度)

計算問題では、 $\ln 2 = 0.693$ ,  $\ln 10 = 2.303$  とし、有効数字 2 桁で答えなさい。

問 1. 体内動態が線形 1-コンパートメントモデルに従う薬物がある。この薬物 200 mg を 3 h 間隔で繰り返し急速静脈内投与したところ、18 時間後にはほぼ定常状態に達していた (右図)。ピーク濃度 ( $C_{ss,max}$ ) は  $40 \mu\text{g/mL}$ 、トラフ濃度 ( $C_{ss,min}$ ) は  $20 \mu\text{g/mL}$  であった。以下の設問に答えなさい。なお、毎回等量を急速静脈内投与した場合、定常状態での各投与間隔内の血漿中濃度 ( $C_{ss}$ ) の時間 ( $t$ ) 推移は、右式で表される。D は毎回の投与量、V は分布容積、 $k_{el}$  は消失速度定数、 $\tau$  は投与間隔である。



- (1) 次のパラメーターを求めなさい (式や手順も含む)。
  - a) 消失速度定数 ( $k_{el}$ )    b) 消失半減期 ( $t_{1/2}$ )    c) 分布容積 (V)
- (2) 初回のみ投与量を増量して、直ちに定常状態を達成できるようにしたい。初回投与量 (負荷投与量,  $D_L$ ) を求めなさい (式や手順も含む)。
- (3) 次の場合に対応する濃度推移を、図中の破線 (a~f) から選びなさい。ただし、指定の条件以外に変化はないとする。また、最後の投与の後の濃度推移のみを示している。
  - a) 分布容積に変化はなく、全身クリアランスが 3 倍になった。
  - b) 分布容積と全身クリアランスが共に 2 倍になった。
- (4) 次の場合に対応する濃度推移を、図中の破線 (g~l) から選びなさい。
  - a) この薬物 300 mg を単回急速静注した。
  - b) この薬物 300 mg を単回経口投与した。

$$C_{ss} = \frac{D}{V} \frac{e^{-k_{el}t}}{1 - e^{-k_{el}\tau}}$$

問 2. 体内動態が線形 1-コンパートメントモデルに従う薬物がある。この薬物は、肝代謝と尿中排泄のみによって消失する。また、代謝物は全て尿中に排泄される。この薬物 30 mg ( $D_{iv}$ ) を静脈内投与したときの血漿中濃度曲線下面積 ( $AUC_{iv}$ ) は  $1.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、その尿中総排泄量 ( $X_{iv,e,\infty}$ ) は 12 mg であった。この薬物 60 mg ( $D_{po}$ ) を経口投与したときの AUC ( $AUC_{po}$ ) は  $0.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。以下の設問に答えなさい (式や手順も含む)。なお、尿中の代謝物量は未変化体に換算した量であり、AUC は時間無限大までの外挿値である。肝血流速度 ( $Q_H$ ) は 90 L/h とする。

- (1) 次のクリアランス値を求めなさい。
  - a) 全身クリアランス (CL)    b) 腎クリアランス ( $CL_R$ )    c) 肝クリアランス ( $CL_H$ )
- (2) 肝抽出率 ( $E_h$ ) を求めなさい。
- (3) 次の値を求めなさい。
  - a) バイオアベイラビリティ ( $F$ )    b) 消化管からの吸収率 ( $F_a$ )
- (4) 経口投与時の初回通過代謝量 ( $X_{po,fp,\infty}$ ) を求めなさい。

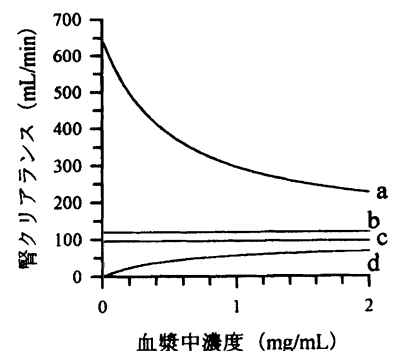
問 3. 薬物 A, B 及び C の腎排泄は次のような特徴を示す。以下の設問に答えなさい。なお、いずれの薬物も、血漿タンパクには結合しない。また、糸球体ろ過速度 (GFR) は 120 mL/min とする。

薬物 A : 糸球体ろ過のみによって排泄され、尿細管での分泌及び再吸収はない。

薬物 B : 糸球体ろ過のほか、飽和性の尿細管分泌により排泄される。尿細管再吸収はない。

薬物 C : 糸球体ろ過のほか、飽和性の尿細管分泌により排泄される。また、非飽和性の尿細管再吸収を受ける (再吸収率 ( $R_r$ ) は 20% で、濃度に依存せず一定)。

- (1) A 及び B に該当する薬物を下記から一つずつ選び、記号 (アルファベット) で答えなさい。
  - (a) イヌリン    (b) グルコース    (c) p-アミノ馬尿酸
  - (d) アンピシリン
- (2) C について、血漿中濃度 ( $C_p$ ) が  $4 \mu\text{g/mL}$  の定常状態での尿中排泄速度 ( $v_e$ ) が  $2.6 \text{ mg/min}$  であった。尿細管分泌速度 (S) を求めなさい (式や手順も含む)。
- (3) C について、尿細管分泌を完全に阻害したときの腎クリアランスと濃度との関係を図中の線 (a~d) から選びなさい。



問 4. 体内動態が線形 2-コンパートメントモデルに従う薬物の血中濃度 (C) の推移は下記の式で表される. A, B, c,  $\beta$  は定数であり, t は時間を表す. 投与量を D として, 中枢コンパートメントの分布容積 ( $V_c$ ) 及び全身クリアランス (CL) を表す式を誘導しなさい.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

問 5. 下記の式は, 組織での薬物処理の代表的なモデルのものである. 以下の設問に答えなさい. なお,  $CL_{org}$  は臓器クリアランス,  $f_{u,B}$  は非結合形分率,  $CL_{int}$  は固有クリアランス, Q は血流速度を表す.

(1) モデルの名称を答えなさい.

(2) 血流律速について説明しなさい.

$$CL_{org} = \frac{Q \cdot f_{u,B} \cdot CL_{int}}{Q + f_{u,B} \cdot CL_{int}}$$

問 6. 薬物の体内動態が線形 1-コンパートメントモデルに従うとして, 以下の設問に答えなさい (式や手順は不要). 消失は腎排泄と肝代謝のみによるとする. 測定値及びパラメーターについては, 特にことわらない限り, 血漿中でのものあるいは血漿中濃度基準とする.

(1) 分布容積が 20 L/kg である. 50 mg/kg を急速静脈内投与したときの初濃度を求めなさい.

(2) 消失半減期が 8 h である. 消失速度定数を求めなさい.

(3) 消失半減期が 4 h である. 200 mg を急速静脈内投与したとき, 12 h 後までの体内からの消失量を求めなさい.

(4) 全身クリアランスが 4.5 L/h/kg で, 消失速度定数が  $0.3 \text{ h}^{-1}$  である. 分布容積を求めなさい.

(5) 60 mg を急速静脈内投与後の初濃度が  $1.2 \mu\text{g/mL}$  で, 消失半減期が 3 h であった. 全身クリアランスを求めなさい.

(6) 200 mg を静脈内投与したとき, AUC が  $8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  で, 総尿中排泄量が 70 mg であった. 肝クリアランスを求めなさい.

(7) 全身クリアランスが 25 L/h で, 100 mg を経口投与したときの AUC が  $3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  をであった. バイオアベイラビリティを求めなさい.

(8) 全身クリアランスが 6 L/h である. 静脈内定速注入によって定常状態濃度を  $0.8 \mu\text{g/mL}$  にしたい. 注入速度を求めなさい.

(9) 腎クリアランスが 40 L/h であり, 静脈内定速注入での定常状態濃度が  $1.2 \mu\text{g/mL}$  であった. 定常状態における 2 h の尿中排泄量を求めなさい.

(10) 消失速度定数が  $0.2 \text{ h}^{-1}$  である.  $1.5 \text{ mg/h}$  で静脈内定速注入するとき, 投与開始当初から定常状態にするための負荷投与量を求めなさい.

問 7. 以下の記述の正 (○) 誤 (×) を答えなさい.

(1) モーメント解析での平均滞留時間は, 体内量の約 63% が消失するのに要する時間に相当する.

(2) 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, 急速静脈内投与後の平均滞留時間は消失半減期の 2 乗の逆数に相当する.

(3) 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急速静脈内投与後の尿中排泄データの rate plot 法では, グラフの傾きから, 尿中排泄速度定数が算出される.

(4) 薬物の血中からの消失が遅延すると, 経口投与後の最高血中濃度到達時間は遅くなる.

(5) 経口投与の場合, 残差プロットの傾きから吸収速度定数を算出できる.

(6) 相対的バイオアベイラビリティとは, 試験製剤の経口投与での AUC (投与量で規格化) を基準製剤の経口投与での AUC (投与量で規格化) で除することによって算出したものである.

(7) アンチピリンの分布容積はほぼ全体液体積に相当する.

(8) 薬効強度と血中濃度との関係が clockwise hysteresis を示すケースでは, 血漿中から作用部位への薬物移行に時間を要するなどの原因が考えられる.

(9) Sheiner らによる effect compartment モデルは, 薬効強度と血中濃度との関係が clockwise hysteresis を示すケースに適用できる代表的なモデルである.

(10) アミノグリコシド系抗生物質の全身クリアランスは一般に肝代謝に依存するので, 肝機能検査値を参照して投薬計画を立てる.