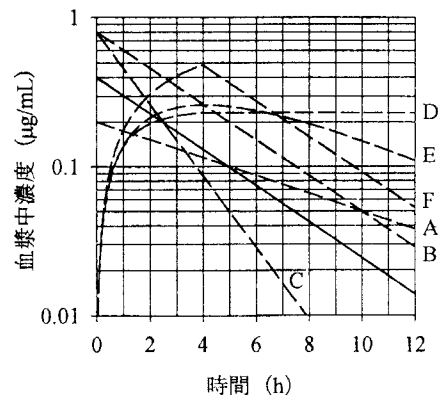


薬剤学 I 試験問題 (2007 年度)

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。

問題 1. ある薬物 10 mg (D, 投与量) を急速静脈内投与したときの血漿中濃度推移を図中に実線で示した。このとき、尿中への未変化体の総排泄量 ($X_{e,\infty}$) は 4 mg であった。この薬物の体内動態は線形 1-コンパートメントモデルに従い、腎排泄と肝代謝のみによって消失する。以下の設問に答えなさい。



- (1) 以下の薬物速度論パラメーターを求めなさい(式や手順を含む)。
 - a) 分布容積 (V)
 - b) 消失速度定数 (k_{cl})
 - c) 全身クリアランス (CL)
 - d) 肝クリアランス (CL_H)
- (2) 分布容積が 1/2 に低下したときの血漿中濃度推移を図中の A - C の破線から選びなさい。全身クリアランスと投与量に変化はないとする。
- (3) 20 mg を 4 h かけて定速静脈内投与した。ただし、薬物速度論パラメーターに変化はないとする。
 - a) 血漿中濃度推移を、図中の D - F の破線から選びなさい。
 - b) 血漿中濃度曲線下面積 (AUC ; 時間無限大までの外挿値) を求めなさい。

問題 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 30 mg (D_{iv}) を静脈内投与したときの血中濃度曲線下面積 (AUC_{iv}) は $2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、未変化体の尿中総排泄量 ($X_{iv,e,\infty}$) 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血中濃度曲線下面積 (AUC_{po}) は $1.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。以下の設問に答えなさい (式や手順を含む)。なお、AUC は時間無限大までの外挿値であり、肝血流速度 (Q_H) は 90 L/h とする。

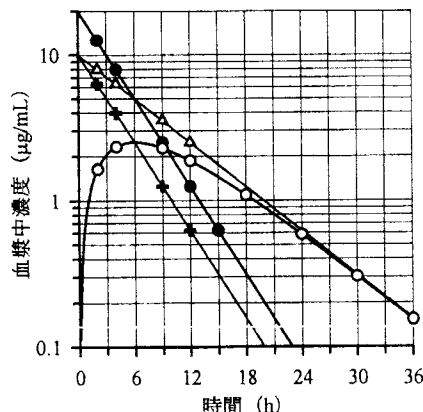
- (1) 消失に関わる次のパラメーター値を求めなさい。
 - a) 全身クリアランス (CL)
 - b) 肝クリアランス (CL_H)
 - c) 肝抽出率 (E_H)
- (2) 吸収に関わる次のパラメーター値を求めなさい。
 - a) バイオアベイラビリティ (F)
 - b) 消化管からの吸収率 (F_a)
- (3) 30 mg の静脈内投与時の $X_{iv,e,\infty}$ が 18 mg に増大したが、腎クリアランスに変化はなかった。このときの肝クリアランスを求めなさい。

問題 3. 薬物 A, 薬物 B, クレアチニン (Cr) の腎排泄について調べ、定常状態での血漿中濃度 (C_p) と尿中排泄速度 (v_e) のほか、血漿中非結合形分率 (f_u) のデータを得た (表)。以下の設問に答えなさい。

薬物	A	B	Cr
C_p ($\mu\text{g/mL}$)	8	25	8
v_e (mg/min)	1.8	1	0.72
f_u	0.5	0.2	1

- (1) 糸球体ろ過速度を求めなさい (式や手順を含む)。
- (2) 薬物 A の尿細管での再吸収率 (R_r) は 0.25 である。分泌速度 (S) を求めなさい (式や手順を含む)。
- (3) 薬物 B の腎排泄における尿細管での分泌と再吸収の関与について、適する記述を選びなさい。
 - a) 分泌の関与あり
 - b) 再吸収の関与あり
 - c) 分泌と再吸収共に関与あり
 - d) 分泌と再吸収共に関与なし
 - e) 判断不能
- (4) 糸球体ろ過、分泌、再吸収の関与について、クレアチニンと同様の特性を示すものを選びなさい。
 - a) セファレキシム
 - b) グルコース
 - c) p-アミノ馬尿酸
 - d) イヌリン

問題 4. ある薬物の経口投与後の血漿中濃度推移を図に示した (○)。十分に時間が経過した後の下降相での濃度推移を時間 0 に外挿して得た濃度値 (Δ) から実測値 (○) を引いてプロット (+) を作成した。なお、急速静脈内投与後の濃度推移も示した (●)。また、この薬物の体内動態は線形 1-コンパートメントモデルに従う。



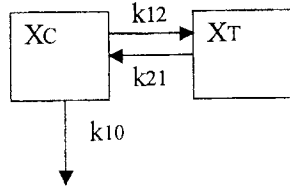
- (1) この経口投与データの処理方法の名称を答えなさい。
- (2) 吸収速度定数を求めなさい。
- (3) 消失速度定数が上昇した時の最高血漿中濃度 (C_{max}), C_{max} 到達時間 (t_{max}), バイオアベイラビリティ (F) の変化について、適するものを選びなさい。
 - a) 上昇
 - b) 不変
 - c) 低下

問題 5. 右の式は、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。

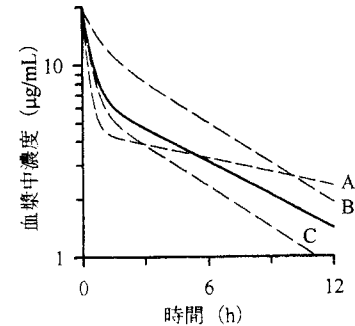
$$CL_{org} = \frac{Q \cdot f_{u,B} \cdot CL_{int}}{Q + f_{u,B} \cdot CL_{int}}$$

- (1) モデルの名称を答えなさい。
- (2) ある薬物の肝クリアランスは 4.5 L/h である。この薬物の肝クリアランスは、 $f_{u,B}$ 、 CL_{int} 、 Q のうちのどのパラメータの変動の影響を受け易いか。説明しなさい。肝血流速度は 90 L/h とする。

問題 6. 体内動態が線形 2-コンパートメントモデルに従うある薬物を急速静脈内投与したときの血漿中濃度推移を図中に実線で示した。 k_{12} が上昇した場合について、以下の設問に答えなさい。ただし、他のマイクロスコピック定数、分布容積、投与量に変化はないとする。



X_C : 血漿コンパートメント中の薬物量
 X_T : 組織コンパートメント中の薬物量
 k_{10} , k_{12} , k_{21} : マイクロスコピック定数



- (1) 血漿中濃度推移を、図中の A - C の破線から選びなさい。
- (2) AUC の変化について、適するものを選びなさい。
a 上昇 b 不変 c 低下

問題 7. 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。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、特に断らない限り、血漿中でのものあるいは血漿中濃度基準とする。

- (1) 急速静脈内投与したとき、濃度曲線下面積 (AUC) が $130 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、AUMC が $780 \mu\text{g}\cdot\text{h}^2/\text{mL}$ であった。消失半減期を求めなさい。
- (2) 消失半減期が 8 h である。120 mg を急速静脈内投与したとき、24 h 後までの体内からの消失量を求めなさい。
- (3) 50 mg/h で静脈内定速注入した時の定常状態濃度が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。全身クリアランスを求めなさい。
- (4) 100 mg を急速静脈内投与したときの AUC が $20 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。12 h 間隔での毎回等量の繰り返し経口投与で、定常状態での平均濃度を $1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ にしたい。バイオアベイラビリティは 60% である。1 回あたりの投与量を求めなさい。
- (5) 毎回 10 mg を繰り返し急速静脈内投与したとき、定常状態での最高濃度が $0.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、最低濃度が $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。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。なお、定常状態での各投与間隔内での濃度 (C_{ss}) 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、t は時間、 τ は投与間隔である。

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

問題 8. 以下の記述の正 (○) 誤 (×) を答えなさい。

- (1) モーメント解析法は生理学的モデル解析法の一つである。
- (2) 台形法は、モデル非依存的な解析において利用可能な血中濃度曲線下面積 (AUC) 算出法である。
- (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 sigma-minus plot 解析では、グラフの傾きより、血中からの消失速度定数が算出される。
- (4) 静脈内定速注入では、注入速度の上昇によって定常状態に達するまでに要する時間を短縮できる。
- (5) フェニトインの投与量を増大させると、AUC の投与量に対する比は増大する。
- (6) 製剤学的同等性が確認できれば治療効果の同等性が保証できるため、製剤学的同等性試験は、後発医薬品開発における必須の試験項目となっている。
- (7) β -ラクタム系抗生物質の分布容積は、一般に、ほぼ全体液体積に相当する。
- (8) 血漿中タンパク結合の置換を生じると、置換された薬物の血漿中総濃度は低下する。
- (9) 血漿タンパク結合の解析に用いられる右式は、Langmuir 式と呼ばれる。ただし、 K は結合定数、 n はアルブミン分子あたりの結合部位数、 r は結合形薬物濃度の総タンパク濃度に対する比、 C_f は非結合形薬物濃度である。
- (10) Sheiner らによる effect compartment モデルは、薬効対血中濃度の関係が左回りの履歴特性 (counter-clockwise hysteresis loop) を示す場合に適用できる代表的なモデルである。