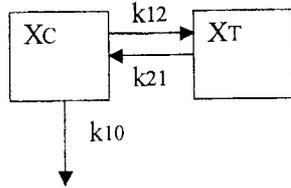


問題 5. 右の式は、組織での薬物処理の代表的なモデルのものである。以下の設問に答えなさい。なお、 CL_{org} は臓器クリアランス、 $f_{u,B}$ は非結合形分率、 CL_{int} は固有クリアランス、 Q は血流速度を表す。

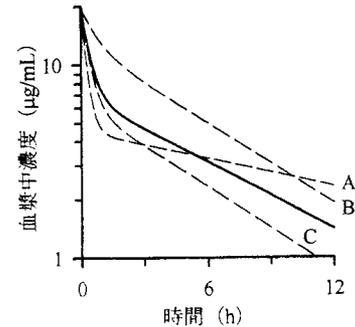
$$CL_{org} = \frac{Q \cdot f_{u,B} \cdot CL_{int}}{Q + f_{u,B} \cdot CL_{int}}$$

- (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。

$$\frac{r}{C_f} = n \cdot K - K \cdot r$$
- (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。