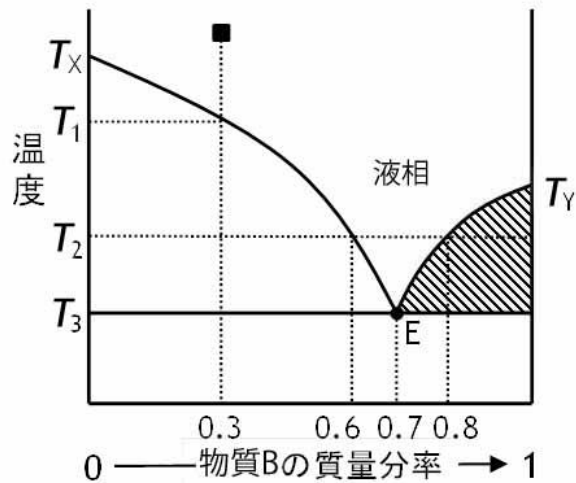


## 物理薬剤学

**第1問** 圧力一定のもと、固溶体を形成せず、共融混合物を形成する物質 A と物質 B からなる混合物の液相固相平衡図（融解・凝固曲線）を下図に示す。物質 A 及び物質 B の融点をそれぞれ  $T_X$  及び  $T_Y$  とし、E は共融点である。以下の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- a 斜線で示す領域（境界線を除く）には、固相 A と液相が存在する。
- b ■で示す共融混合状態から降温すると、温度  $T_1$  で凝固が始まり、共融混合物組成の固体が析出し始める。
- c 上記 b から更に降温すると、温度  $T_2$  では質量比 = 7 : 3 の固相と液相の混合物となる。
- d 上記 c の温度  $T_2$  における液相は、質量比 A : B = 4 : 6 である。
- e 上記 c から更に降温し、温度  $T_3$  に達すると、液相全体が一度に凝固し、質量比 A : B = 3 : 7 の割合で、固体 A と固体 B がそれぞれ単体となって析出する。



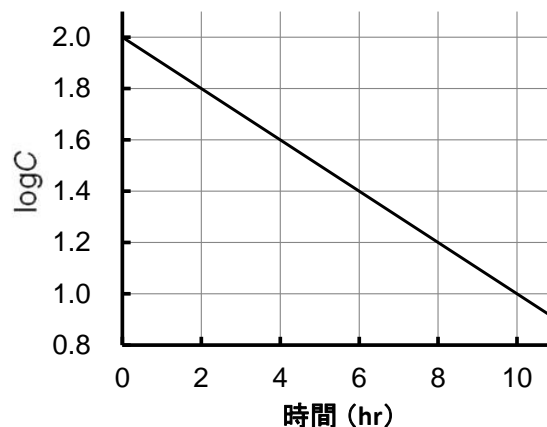
	a	b	c	d	e
1	正	誤	正	誤	正
2	誤	誤	誤	正	正
3	誤	正	誤	正	誤
4	誤	正	誤	誤	正
5	正	誤	正	誤	誤

**第2問** 酸解離定数  $K_a=10^{-4}$  の弱酸性薬物に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。  
ただし、水のイオン積は  $10^{-14}$  とする。

- a pH3 では、[イオン形] : [分子形] = 1 : 10 である。
- b pH4 では、分子形分率は 50% である。
- c pH5 では、[イオン形] : [分子形] = 1 : 10 である。
- d この薬物の共役塩基の解離定数を  $K_b$  としたとき、 $K_a + K_b = 10^{-14}$  が成り立つ。

- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1 (a, b) | 2 (a, c) | 3 (a, d) |
| 4 (b, c) | 5 (c, d) |          |

**第3問** 水溶液中での薬物 X の分解過程について、時間 (hr) に対して濃度  $C$  の常用対数値をプロットしたところ、下のグラフのようになった。この反応の半減期 (hr) として最も近い数値はどれか。  
ただし、 $\log 2 = 0.3$ ,  $\log 5 = 0.7$  とする。



- 1 2
- 2 3
- 3 4
- 4 6
- 5 10

**第4問** 水溶液中における界面活性剤によるミセル形成に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 非イオン性界面活性剤は、ミセルを形成しない。
- b ミセルはコロイド粒子の一種である。
- c 浸透圧は、臨界ミセル濃度以降、濃度の増加とともに著しく上昇する。
- d 界面張力は、臨界ミセル濃度までは濃度の増加とともに著しく低下する。

1 (a, b)

2 (a, c)

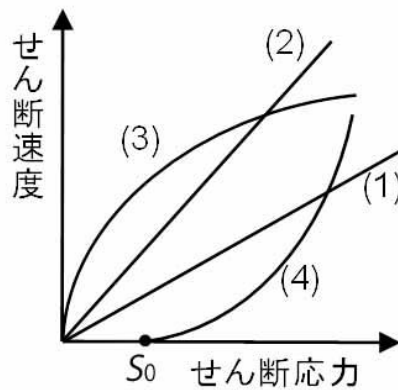
3 (a, d)

4 (b, c)

5 (b, d)

**第5問** 液剤あるいは半固形製剤の流動曲線（レオグラム）に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか.

- a 流動曲線 (1) 及び (2) はニュートン流動であり、同一物質であれば (1) が低温、(2) が高温時の測定結果となる.
- b 流動曲線 (3) を示す試料として高濃度デンプン懸濁液があり、せん断応力の増加に伴い、粒子の充填構造が緻密になることで粘度が上昇する.
- c 流動曲線 (4) を準（擬）塑性流動といい、代表例として 2~3 %程度の鎖状高分子溶液（例えば、アルギン酸ナトリウム）がある.
- d 流動曲線 (4) の  $S_0$  を臨界抵抗値といい、流動し始める限界せん断応力を表している.
- e 流動曲線 (3) を測定する装置として、毛細管粘度計が挙げられる.



	a	b	c	d	e
1	正	誤	誤	正	誤
2	正	誤	正	誤	誤
3	誤	正	誤	正	誤
4	誤	正	誤	誤	正
5	誤	誤	正	誤	正

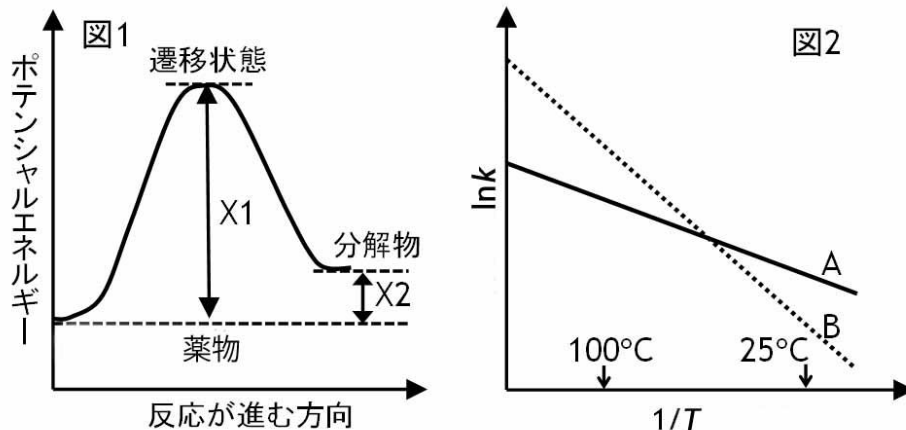
**第6問** 高分子材料に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- a ポビドンは固形剤の結合剤などとして用いられる天然高分子である。
- b ヒアルロン酸ナトリウムは優れた保湿性を有する合成高分子である。
- c カルメロースカルシウムは水に容易に溶解し、増粘剤として用いられる。
- d セラセフェートは酸性溶液にほとんど溶けない腸溶性高分子である。
- e ゼラチン水溶液に貧溶媒のエタノールを加え続けると、ゼラチンのコアセルベートが分離する。

	a	b	c	d	e
1	正	正	誤	正	正
2	正	誤	正	誤	誤
3	誤	正	正	正	誤
4	正	正	誤	誤	正
5	誤	誤	誤	正	正

**第7問** 製剤中で薬物の分解及び滅菌に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 図1に示す反応のエネルギー状態図において、薬物の分解は発熱反応である。
- b 図1において、X1はこの反応の活性化エネルギー、X2は反応エンタルピーを表す。
- c 図2に示す絶対温度  $T$  の逆数と反応速度定数  $k$  の対数値の関係を示したアレニウスプロットにおいて、反応Aと反応Bを比べた場合、頻度因子が大きいのは反応Bである。
- d 製剤の滅菌において、図2の2つの直線が滅菌の速度定数の温度依存性を表している場合、薬物の分解をより少なく滅菌できるのは直線Aである。
- e 図2で示すプロットは、反応が1次反応速度式に従う場合のみ直線関係となる。



- |   |        |   |        |   |        |
|---|--------|---|--------|---|--------|
| 1 | (a, c) | 2 | (a, e) | 3 | (b, c) |
| 4 | (b, d) | 5 | (d, e) |   |        |

**第8問** 液体クロマトグラフィーに関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか.

- a 固定相としてシリカゲルを用いる順相吸着クロマトグラフィーでは、極性の大きい溶質が先に溶出する.
- b 固定相としてオクタデシルシリル化したシリカゲルを用いる逆相分配クロマトグラフィーでは、極性の大きな溶質が先に溶出する.
- c 陽イオン交換クロマトグラフィーでは、陽イオンの価数の大きな溶質が先に溶出する.
- d サイズ排除クロマトグラフィーでは、分子量の大きな溶質が先に溶出する.

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (a, d)

4 (b, c)

5 (b, d)

## 生物薬剤学

**第9問** 薬物の生体膜透過機構に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 単純拡散による膜透過は、Michaelis-Menten の式に従い、透過速度は濃度勾配に比例する。
- 2 能動輸送は担体介在性の輸送系であり、濃度勾配に逆らった輸送が起こる。
- 3 促進拡散は濃度勾配に逆らった輸送であるが、担体を必要としない輸送系である。
- 4 エンドサイトーシスは、主に低分子薬物を細胞に取り込む機構である。
- 5 P-糖タンパク質を介する薬物の排出輸送は、促進拡散により起こる。

**第10問** 消化管の構造と機能に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 胃粘膜には柔毛がないので小腸に比べて吸収性は劣る。
- b 物質透過に対するバリアー機能は主に内皮細胞が担っている。
- c 胃内容排出速度（GER）は小腸での吸収速度を大きく左右する。
- d 薬物吸収の細胞間経路とは、消化管上皮細胞の刷子縁膜と基底膜を横切る経路を指す。
- e 生体膜は主にタンパク質で構成されているため、分子形薬物よりもイオン形薬物の方が吸収されやすい。

- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1 (a, c) | 2 (a, d) | 3 (b, d) |
| 4 (b, e) | 5 (c, e) |          |

**第11問** 薬物の消化管吸収に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- a アミノグリコシド系抗生物質は、小腸に存在するペプチド輸送担体を介して吸収される。
- b リボフラビンの吸収部位は小腸上部に局限されており、食後投与の方が絶食時に比べ吸収が増大する。
- c 脂溶性の高いジギトキシンの消化管吸収性は、水溶性の高いウアバインよりも血流の影響を受けにくい。
- d 小腸上皮細胞には P-糖タンパク質が発現しており、P-糖タンパク質の基質となる薬物を能動的に細胞内に取り込む作用を有する。

	a	b	c	d
<b>1</b>	誤	誤	正	誤
<b>2</b>	正	正	誤	誤
<b>3</b>	誤	正	正	正
<b>4</b>	正	誤	誤	正
<b>5</b>	誤	正	誤	誤

**第12問** 薬物のタンパク結合について、結合定数やタンパク質1分子当りの薬物結合部位数を求めるための解析として正しいものはどれか。

- 1 Arrhenius プロット
- 2 Cockcroft-Gault 式
- 3 Langmuir 式
- 4 Sigma-minus プロット
- 5 Nernst-Noyes-Whitney 式

**第13問** 薬物の分布に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 循環血液中に到達した薬物の各組織への移行は、対象臓器における血流に支配されるため、血液循環のきわめて良好な皮膚や脂肪組織への移行性が高い。
- b 毛細血管の構造は臓器によって異なり、連続内皮、有窓内皮及び不連続内皮の3種類に分類される。これらのうち、肝臓の毛細血管は有窓内皮に分類される。
- c 薬物の血漿タンパク質との結合で最も重要なタンパク質はアルブミンであるが、 $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質も塩基性薬物の結合タンパク質として知られている。
- d 筋肉内及び皮下に注射した場合、分子量約5,000より大きい分子は血管内に、小さい分子はリンパ管内に移行する傾向が強い。
- e 薬物が脳に移行する経路として、血液から直接脳組織へ移行する経路と、一旦脳脊髄液に移行してから脳組織に移行する経路の2つがあるが、前者の寄与が大きい。

- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1 (a, b) | 2 (a, c) | 3 (b, d) |
| 4 (c, e) | 5 (d, e) |          |

**第14問** 薬物と主な消失経路の組合せとして、正しいものはどれか。

	薬物	消失経路
1	イリノテカン	尿中
2	インドシアニングリーン	胆汁中
3	バンコマイシン	代謝
4	プロプラノロール	胆汁中
5	メトホルミン	代謝

**第15問** 薬物の腎排泄に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a アミノ酸やグルコースなどの栄養成分は糸球体を過されるが、生体にとって重要な物質なので近位尿細管から再吸収される。
- b 近位尿細管を構成する上皮細胞は血管側に刷子縁構造が発達しており、小腸と同様に能動輸送により栄養物質や薬物の再吸収を行っている。
- c サリチル酸の尿中排泄は、制酸剤の併用で低下する。
- d 尿細管分泌の過程は能動的機構によって進行するとされており、その競合阻害のためペニシリンGの生物学的半減期は、プロベネシドの併用により長くなる。
- e 近位尿細管における有機アニオン及び有機カチオンの輸送系の基質に対する認識は厳密であり、特定の構造を有する薬物のみが尿細管から能動的に分泌される。

1 (a, b)

2 (a, d)

3 (b, c)

4 (c, e)

5 (d, e)

**第16問** 薬物の消化管吸収過程における薬物相互作用に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a イトラコナゾールは、ファモチジンなどのH<sub>2</sub>阻害薬との併用によって吸収率が低下する。
- b エルロチニブは、オメプラゾールなどのプロトンポンプ阻害薬との併用によってAUCが上昇する。
- c セフジニルは、アルミニウムやマグネシウムを含有する制酸剤と併用することによって吸収率が增加する。
- d テトラサイクリンは、2価鉄とキレートを形成し吸収が低下する。
- e フェキシフェナジンは、エリスロマイシンとの併用によってC<sub>max</sub>が低下する。

1 (a, c)

2 (a, d)

3 (b, d)

4 (b, e)

5 (c, e)



## 製剤学

**第17問** 日本薬局方製剤通則に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 無菌操作法は、製剤を容器に充填した後、滅菌する方法をいう。
- b 製剤は、別に規定するもののほか、常温で保存する。
- c 生薬又は生薬関連製剤を原料とする製剤中の生薬成分には、溶出試験法が適用される。
- d 製剤に用いる植物油とは、医薬品各条に記載する植物性脂肪油中、通例、食用に供するものをいう。
- e 製剤に用いる添加剤は、その製剤の投与量において無害でなければならない。

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (b, d)

4 (c, e)

5 (d, e)

**第18問** 軟膏・クリーム基剤に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 創傷面に水分を補給したいときには、水溶性基剤を用いる。
- b 吸水クリームは水相を有する乳剤性基剤である。
- c 乳剤性基剤は皮膚刺激性が少なく、びらんへの使用に適している。
- d 油脂性基剤は皮膚刺激性が大きいため、アトピー性皮膚炎には用いられない。
- e w/o 型の乳剤性基剤と水溶性基剤との混合は避けるべきである。

1 (a, c)

2 (a, d)

3 (b, d)

4 (b, e)

5 (c, e)

**第19問** 製剤機械とその特徴に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a リボン型混合機は、容器内で回転する二重リボン型の羽により粉体をあらゆる方向に移動させて均一混合させるもので、微粉末を短時間で混合するのに適している。
- b 破碎造粒機は、粉体に圧縮ローラーで高圧を加えて塊状とした後、破碎して適切な粒子径を持つ造粒物を得るもので、吸湿性の高い生薬エキスなどの造粒品の製造に用いられる。
- c 流動層コーティング機は、温風により流動化させた原料へコーティング剤をスプレーするもので、乾燥効率が高く、所要時間を大幅に短縮できるため、糖衣錠の製造に適している。
- d コロイドミルは、ステーターと高速回転するローターの間隙で強い剪断力を作用させて湿式条件下で原料を粉砕するもので、主に懸濁剤や乳剤などの製造に用いられる。
- e Auger 式充填機は、薬物を含む内容物をカプセルのボディにスクリューで押し込むもので、軟カプセル剤の製造に用いられる。

- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1 (a, b) | 2 (a, e) | 3 (b, d) |
| 4 (c, d) | 5 (c, e) |          |

**第20問** 医薬品製剤の容器及び包装に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 セロファンは透湿性が低いため、吸湿性の高い医薬品の防湿用包装材料に適している。
- 2 ストリップ包装は、ラミネートフィルムを用いて顆粒剤などを1回服用量ごとに充填したものである。
- 3 プレフィルドシリンジは、薬液が充填されたカートリッジを装着してノブを押すだけで自己注射可能な注射器である。
- 4 アンプルは分割使用を目的とした注射剤の密封容器で、材質は主にガラスである。
- 5 タンパープルーフ包装は、小児が開封し誤飲するのを防ぐため、特定の操作によってのみ開くように工夫された包装形態である。

**第21問** 注射剤に適用される試験法及び検査法に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 注射剤の採取容量試験法は、表示量よりやや過剰に採取できる量が容器に充填されていることを確認する試験法である。
- b 発熱性物質試験法の適用が困難な場合に、エンドトキシン試験法を用いることができる。
- c 注射剤の不溶性異物検査法では、肉眼で不溶性異物の観察を行う。
- d 鉱油試験法は非水性溶剤中の鉱油を定量する方法である。
- e 注射剤に無菌試験法を適用するには、メンブランフィルター法で行わなければならない。

- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1 (a, c) | 2 (a, d) | 3 (b, d) |
| 4 (b, e) | 5 (c, e) |          |

**第22問** DDS 製剤に用いられる添加剤に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a エチルセルロースは酸に不溶であり、腸溶性の基剤として用いられる。
- b ヒプロメロースは水に不溶であり、徐放性コーティング基剤として用いられる。
- c ヒドロキシプロピルセルロースは水和によりゲル化するため、0次放出を示す速放性のマトリックス基剤として用いられる。
- d エチレン・酢酸ビニル共重合体は経皮治療システムの放出制御膜基剤として用いられる。
- e 乳酸・グリコール酸共重合体は生体内分解性であり、持続性注射剤用マイクロスフェアの基剤として用いられる。

- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1 (a, b) | 2 (a, e) | 3 (b, c) |
| 4 (c, d) | 5 (d, e) |          |

**第23問** ドラッグキャリアに関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a リポソームは主にリン脂質二重膜からなる閉鎖小胞であり、その表面をポリエチレングリコールで修飾すると静注後の血中滞留性が低下する。
- b 高分子ミセルは、親水性鎖と疎水性鎖をもつブロック共重合体が水中で疎水性の内核と親水性の外殻を形成した集合体であり、細網内皮系の取込み回避と EPR 効果により腫瘍組織へ集積しやすい。
- c  $\alpha$ -シクロデキストリンは、 $\alpha$  (1→4) グリコシド結合を介して6分子のD-グルコースが結合した環状オリゴ糖であり、難水溶性薬物との包接錯体形成により薬物の標的指向性を高める。
- d プロスタグランジ E1 を配合したリピッドマイクロスフェア製剤は、水と大豆油を卵黄レシチンで乳化して得られる粒子径約 0.2  $\mu\text{m}$  の w/o 型エマルションであり、静注後、炎症部位に集積しやすい。
- e モノクローナル抗体は、単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた免疫グロブリンであり、その抗原を提示している病巣部位へ特異的に薬物を送達するのに利用される。

- |          |          |          |
|----------|----------|----------|
| 1 (a, b) | 2 (a, d) | 3 (b, e) |
| 4 (c, d) | 5 (c, e) |          |

第24問 プロドラッグとプロドラッグ化の目的の対応のうち、正しいものの組合せはどれか。

	プロドラッグ	目的
a	ドキシフルリジン	標的細胞内での選択的活性化
b	テモカプリル塩酸塩	トランスポーターの利用
c	テストステロンプロピオン酸エステル	水溶性の増大
d	インドメタシンフェルネシル	胃内安定性の改善
e	バカンピシリン塩酸塩	受動拡散の促進

1 (a, b)

2 (a, e)

3 (b, c)

4 (c, d)

5 (d, e)

## レギュレーション

**第 25 問** 希少疾病用医薬品（以下、「オーファンドラッグ」という）に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- a オーファンドラッグの指定には、当該医薬品の用途に係る対象者数が本邦において 5 千人未満であることなどが必要とされる。
- b オーファンドラッグの指定はその申請に基づき、医薬品医療機器総合機構が行う。
- c オーファンドラッグとして指定されたものについては、試験研究に関する指導・助言・助成金の交付、税制優遇処置、優先審査、再審査期間の延長等の支援措置が講じられる。
- d 原則として、重篤な疾病を対象とするとともに、代替する適切な医薬品又は治療法がないこと、既存の医薬品と比較して、著しく高い有効性又は安全性が期待されることなどが求められている。

	a	b	c	d
<b>1</b>	正	正	正	誤
<b>2</b>	誤	誤	正	正
<b>3</b>	誤	誤	誤	正
<b>4</b>	正	誤	正	誤
<b>5</b>	正	正	誤	誤

**第 26 問** 日本における日本人の死因、疾病に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- a 死因の上位には、がん（悪性新生物）、急性心筋梗塞（心疾患）、肺炎、脳血管疾患が占める。
- b 死因の第一位は、がんであり一貫して増え続けている。
- c 生活習慣病とは、がん、心疾患、肺炎、脳血管疾患に加えて、糖尿病、高血圧性疾患（高血圧症）、肝硬変などを言う。
- d 肺炎は高齢者の死亡原因の第一位である。
- e 結核は昭和 25 年までは死亡原因の第一位であったが、現在ではほぼ撲滅されている。

	a	b	c	d	e
<b>1</b>	正	正	誤	誤	誤
<b>2</b>	誤	誤	正	正	正
<b>3</b>	正	誤	誤	正	正
<b>4</b>	誤	正	正	正	誤
<b>5</b>	正	正	正	誤	誤

**第27問** 治験薬の製造管理，品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）に関する次の記述の正誤について，正しい組合せはどれか。

- a 本基準は，GCP 省令に基づき実施される治験に用いる治験薬に適用される。
- b 本基準は，治療薬の品質保証による被験者の保護，ロット間などの均質性保証による臨床試験の信頼性の確保，さらに治験薬と市販後製品との一貫性・同等性などを確保することを目的とする。
- c 本基準は，臨床試験第一相から第三相までのすべての段階において，当該治験薬と市販後製品の同等性を保証することを求めている。
- d 治験依頼者は，治験薬製造施設ごとに，治験薬の製造管理に係る部門及び治験薬の品質管理に係る部門をおこななければならない。
- e 治験依頼者は，治験薬の品目ごとに，成分，分量を記載した治験薬に関する文書を作成し，また，規格及び試験法，製造手順については必要に応じて文書を作成し，これを保管しなければならない。

	a	b	c	d	e
1	誤	正	誤	正	正
2	正	誤	正	誤	誤
3	正	誤	正	正	誤
4	正	正	誤	正	正
5	正	正	誤	正	誤

**第28問** MF（マスターファイル，原薬等登録原簿）の手続きに関する次の記述の正誤について，正しい組合せはどれか。

- a MF 制度は，医薬品，医療機器及び再生医療等製品の承認審査において，申請者以外の者（MF 登録者）が保有する製造方法等の審査に必要な情報を利用し，審査事務の効率化を図るものである。
- b MF は，当該 MF 登録者の知的財産を保護することを目的としているため，その登録内容は製剤などの承認申請者に対してはすべて非開示である。
- c 国内外の原薬等製造業者等が，医薬品医療機器総合機構（以下，「PMDA」という）の MF 登録業者担当部門に登録の申請，登録事項の変更の申請，登録事項の軽微な変更の届出等を行う。
- d MF の登録対象品目は，医薬品原薬，中間体及び製剤原料，新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤，医療機器原材料，再生医療等製品原材料，容器・包装材がある。
- e 承認審査において，MF 登録事項について照会がある場合は申請者を通して，間接的に当該登録者に PMDA から照会が行われる。

	a	b	c	d	e
1	正	正	誤	正	誤
2	正	誤	正	誤	正
3	誤	誤	正	正	正
4	正	正	誤	誤	誤
5	正	誤	正	正	誤

**第29問** 日本の知的財産権に関する次の記述の正誤について、正しい組合せはどれか。

- a 特許権は、その設定登録日に権利が発生し、登録日から20年間保護される。
- b 複数の薬物を配合した医薬品の発明は特許として認められるが、薬剤師が処方箋による混合医薬を調剤する行為は、特許権の侵害には該当しない。
- c 知的財産権のうち、特許権、実用新案権、意匠権及び商標権の4つを「産業財産権」といい、特許庁が所管している。
- d 人間の手術方法は特許を受けることはできないが、動物の手術方法は特許を受けることができる。
- e 日本の特許権延長制度では、特許登録日又は臨床試験を開始した日のいずれか早い方の日から、製造販売承認取得日までの期間で、5年間を限度として延長が認められる

	a	b	c	d	e
1	正	正	誤	正	正
2	正	誤	正	誤	誤
3	誤	正	正	正	誤
4	正	正	誤	誤	正
5	誤	誤	誤	正	誤

**第30問** 非臨床試験に関する次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 非臨床試験は、有効性と安全性を評価・証明するための科学的データを提供するものである。
- b 近年では動物実験の代わりに細胞を使った試験やコンピュータによるシミュレーションを用いた医薬品候補化合物の評価も行われているが、これらは非臨床試験には入らない。
- c 全ての非臨床試験は、GLPを遵守して実施される。
- d GLP試験施設における主計画表は、当施設で実施されている非GLP試験も含めて作成される。
- e GLP試験に使用するコンピュータに関しては、バリデーションは要求されていない。

1 (a, b)

2 (a, d)

3 (b, e)

4 (c, d)

5 (c, e)