

# 物理薬剤学

**第1問** 固体薬物 A は液体中で拡散律速によって溶解し、溶解速度は以下に示すノイエス・ホイットニー-Noyes-Whitney の式に従う。

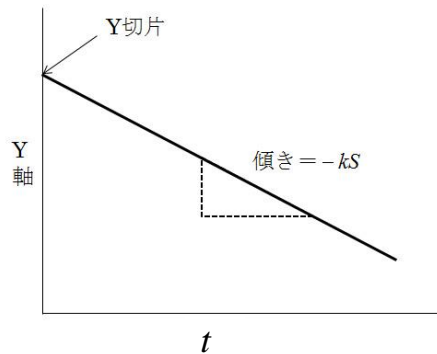
$$\frac{dC}{dt} = kS(C_s - C)$$

$dC/dt$  : 溶解速度,  $k$  : みかけの溶解速度定数,  $S$  : 固体薬物 A の有効表面積,

$C_s$  : 薬物 A の溶解度,  $C$  : 時間  $t$  における溶液中の薬物 A の濃度

固体薬物 A を円盤状に圧縮成形し、片面だけを液体に接触させるようにして回転円盤法を用いて 37°C で溶解実験を行った結果をグラフに示した。Y 軸及び Y 切片として正しいものの組合せはどれか。

ただし、 $t=0$  のとき  $C=0$  とする。



	Y 軸	Y 切片
1	$C_s$	$\ln C_s$
2	$C_s - C$	$\ln C_s$
3	$\ln C_s$	$\ln k$
4	$\ln (C_s - C)$	$\ln k$
5	$\ln (C_s - C)$	$\ln C_s$

**第2問** 界面活性剤及びその水溶液の現象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 界面活性剤は臨界ミセル濃度 (CMC) 以上ではすべての分子がミセル状態で存在する。
- b 界面活性剤は HLB (hydrophile-lipophile balance) 値が大きいほど親水性である。
- c イオン性界面活性剤の水に対する溶解度は、クラフト点以上の濃度になると急激に上昇する。
- d 非イオン性界面活性剤の水溶液は、曇点以上の温度では 2 相分離し、白濁が起きる。

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

**第3問** 懸濁液中における個々の粒子の沈降速度と正比例関係にあるものはどれか。次のうち正しいものを1つ選べ。ただし、粒子は球状であり、沈降に際してストークス Stokes の法則が成り立つものとする。

- 1 分散媒の密度
- 2 分散媒の粘度
- 3 粒子の密度
- 4 粒子径
- 5 粒子径の2乗

**第4問** 液体の流動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 ニュートン流動では、粘度はせん断速度の増加に比例して増加する。
- b 塑性流動では、降伏値よりも大きなせん断応力が与えられると、粘度はせん断速度に無関係に一定の値になる。
- c ダイラタント流動では、みかけの粘度はせん断速度の増加とともに減少する。
- d チキソトロピーを示すものでは、流動曲線（レオグラム）における上昇曲線と下降曲線は同一とはならない。

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

**第5問** 真密度  $1.5 \text{ g/cm}^3$  の粉体  $4.0 \text{ g}$  を圧縮して空隙率  $0.40$  の粉体層を得た。得られた粉体層のかさ密度は何  $\text{g/cm}^3$  か。

- |        |        |        |
|--------|--------|--------|
| 1 0.40 | 2 0.60 | 3 0.80 |
| 4 0.90 | 5 1.00 |        |

**第6問** 酸解離定数  $pK_a=4$  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 pH 3 では、[分子形] : [イオン形] = 1 : 10 である。
- b pH 4 では、分子形分率は 50% である。
- c 塩基解離定数を  $pK_b$  としたとき、 $K_a + K_b = 10^{-14}$  が成り立つ。
- d この弱酸性薬物の共役塩基の  $pK_b$  は 10 である。

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

**第7問** 2種類の薬物 A 及び B の分解反応について、種々の絶対温度  $T$  で反応速度定数  $k$  を測定し、横軸  $1/T$  に対して縦軸  $\ln k$  の値をプロットした。その結果、温度  $T_0$  で交わる 2本の直線が得られ、直線の傾きの値（絶対値）は  $A > B$  であった。次の記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a アレニウス Arrhenius 式における頻度因子は直線の勾配から求められる。
- b 頻度因子と反応速度定数は同じ次元の単位を有する。
- c B の分解反応の活性化エネルギーは A よりも小さい。
- d 温度  $T_0$  より低い温度では、一般に B の方が A よりも安定である。

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

**第8問** 薬物の安定性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 反応速度は絶対温度の上昇とともに増加し、活性化エネルギーが大きいほど速度定数の温度依存性は大きくなる。
- b 一次反応で分解する薬物は、初濃度が高いほど半減期は長くなる。
- c 特殊酸触媒反応に従って分解する薬物は、pH が高くなるほど分解速度は低下する。
- d 薬物 X が物質 Y へ分解する反応が二次反応速度式に従うとき、分解速度は X の濃度と Y の濃度の積に比例する。

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

## 生物薬剤学

**第9問** ヒト消化管上皮細胞における物質の膜透過，輸送に関する次の記述のうち，正しいものはどれか。

- 1 能動輸送に関与するトランスポーターは，一次能動輸送担体の ABC transporter family と，二次能動輸送担体の SLC transporter family に分類され，後者は更に共輸送，逆輸送，単輸送に分類される。
- 2 D-glucose は，apical membrane 側に発現しているトランスポーターGLUT1 に認識され， $H^+$ 濃度勾配を駆動力にして上皮細胞内に取り込まれる。
- 3 セファレキシムやセフトチエンなどの抗生物質は，apical membrane 側に発現しているオリゴペプチド・トランスポーター PEPT1 に認識され， $Na^+$ 濃度勾配を駆動力にして上皮細胞内に取り込まれる。
- 4 サリチル酸や乳酸などカルボキシル基を持つモノカルボン酸は，basolateral membrane（側底膜）側に発現しているトランスポーターNaDC4 に認識され， $Na^+$ 濃度勾配を駆動力にして上皮細胞内に取り込まれる。

**第10問** 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分布容積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 分布容積の増大は，消失半減期を延長させる要因である。
- b 血漿中タンパク質への非結合形分率の上昇は，分布容積を増大させる要因である。
- c 組織中タンパク質への非結合形分率の上昇は，分布容積を増大させる要因である。
- d 細胞内に分布できない薬物の分布容積は，血漿容積と組織細胞間隙容積の和に相当する値となる。

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

**第11問** 抗菌薬の消化管吸収と代謝に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 スルタミシリンはスルバクタムとアンピシリンのミューチュアルプロドラッグであるが、アンピシリンの腎排泄抑制を目的としたプロドラッグである。
- 2 アモキシシリンとクラブラン酸カリウムとの配合剤が臨床的に繁用されているが、これは消化管内でアモキシシリンの溶解度を上げ、吸収速度を増加させることが目的である。
- 3 セフジトレン、セフカペン、セフテラムのプロドラッグ化修飾にピボキシルエステルが繁用されるが、これらは全て消化管吸収改善が目的である。
- 4 トブラマイシンやジベカシンは肝初回通過効果が大きいため、専ら注射剤として投与される。

**第12問** 肺からの薬物吸収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 小腸上皮に比べて粘膜層が薄いので、単純拡散による粘膜透過性の点で薬物吸収に有利である。
- b 小腸上皮に比べて表面積が 1/10 程度であるので、吸収表面積の面で薬物吸収に不利である。
- c 血管系は肝臓を経て循環血に至るが、小腸に比べてリンパ系を経て循環血へ至る経路の寄与が大きいので、肝初回通過効果の影響を低減できる。
- d 薬物粒子の肺胞への効率的な到達に最適な粒子径の範囲があるため、その範囲外の大粒子及び小粒子を用いた場合は、肺胞到達性の点で薬物吸収に不利である。

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (a, d)

4 (b, c)

5 (c, d)

**第13問** ある医薬品の腎クリアランスを求めるため、健康成人被験者に 60 mg/hr の一定速度で、静脈内 infusion 投与を行った。血漿中濃度が定常状態に到達したので尿を 2 時間にわたって採取したところ、尿量は 480 mL、尿中薬物未変化体濃度は 185 µg/mL、そのときの血漿中濃度は 3.607 µg/mL であった。この医薬品の腎クリアランス (L/hr) として正しい値は次のどれか。

1 6.155

2 12.31

3 16.63

4 24.62

5 33.26

**第14問** シプロフロキサシンの腸管吸収は、水酸化アルミニウム含有制酸剤との併用により阻害される。そのメカニズムに関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 小腸上皮細胞へのシプロフロキサシン取込みに働くトランスポーターの機能阻害
- 2 小腸上皮細胞からのシプロフロキサシン排出に働くトランスポーターの機能促進
- 3 腸管内でのシプロフロキサシンの安定性の低下
- 4 腸管内での製剤からのシプロフロキサシンの溶出抑制
- 5 腸管内でのキレート形成によるシプロフロキサシンの不溶化

**第15問** グレープフルーツジュースと同時に薬を服用した場合に、cytochrome P450 (CYP) の阻害により初回通過代謝が低下する相互作用を生じる場合がある。阻害される CYP アイソザイム (a) と相互作用を受ける薬物 (b) の正しい組合せはどれか。

	a	b
1	CYP1A2	テオフィリン
2	CYP2C9	フェロジピン
3	CYP2C9	ワルファリン
4	CYP3A4	フェロジピン
5	CYP3A4	ワルファリン

**第16問** バンコマイシンの反復静脈内投与を受けている敗血症患者について、定常状態における TDM (治療薬物モニタリング) を実施したところ、血漿中ピーク濃度が 40.0 µg/mL、トラフ濃度が 10.0 µg/mL、消失速度定数  $k_e$  が 0.1155 hr<sup>-1</sup> であることが判明した。これらの値はバンコマイシンの推奨治療域にある。しかしその後、この患者は腎不全を併発し、同じ投与量・投与間隔で投与を続けると、血漿中ピーク濃度は 81.0 µg/mL、トラフ濃度は 51.0 µg/mL、消失速度定数  $k_e$  は 0.0385 hr<sup>-1</sup> となり、聴覚障害、腎障害等の副作用が発現する可能性が示唆された。このため投与計画の変更が指示され、投与量の変更は行わず、投与間隔のみの変更を行うこととなった。

ここで、バンコマイシン反復静脈内投与時の投与間隔を次式で算定できるものとする、適切な投与間隔 (hr) は次のどれか。ln 2=0.693 とする。

$$\tau = \frac{1}{k_e} \ln \left\{ \frac{C_{SS,max}}{C_{SS,min}} \right\}$$

$\tau$  : 投与間隔,  $C_{SS,max}$  : 定常状態での血漿中ピーク濃度,  $C_{SS,min}$  : 定常状態でのトラフ濃度

- |         |         |         |
|---------|---------|---------|
| 1    6  | 2    8  | 3    12 |
| 4    18 | 5    36 |         |

## 製剤学

**第17問** 日本薬局方通則及び製剤総則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 医薬品等の試験に用いる水は、「精製水」を用いる。
- b 溶液の濃度を(1→3)と示したものは、固形の薬品は、1gを3mLの溶媒に溶かすことを示す。
- c 医薬品各条の定量法で得られる成分含量の値について、単にある%以上を示し、その上限を示さない場合は、105.0%を上限とする。
- d 製剤総則の製剤各条に示された以外の剤形についても、必要に応じて、適切な剤形とすることができる。
- e 製剤は、別に規定するもののほか、常温で保存しなければならない。

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

**第18問** 添加剤とその主な用途の対応について、正しいものの組合せはどれか。

	添加剤	用途
<b>a</b>	エチルセルロース	結合剤
<b>b</b>	カルメロースカルシウム	崩壊剤
<b>c</b>	ポビドン	腸溶性コーティング基剤
<b>d</b>	アラビアゴム末	懸濁化剤
<b>e</b>	カオリン	滑沢剤

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

**第19問** 日本薬局方に記載された固形製剤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 分散錠は、水に溶解して服用する錠剤である。
- b 散剤は、経口投与する粒状に造粒した製剤である。
- c チュアブル錠は、咀嚼して服用する錠剤で、服用時の窒息を防止できる形状とする。
- d ドライシロップ剤は、シロップ剤を乾燥させて調製した製剤で、粉末の状態で服用する。

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

**第20問** 皮膚などに適用する製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 リニメント剤は、皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解又は分散させた半固形の製剤である。
- b テープ剤のうち、経皮吸収型製剤として用いるものは、溶出試験法に適合する。
- c クリーム剤の基剤には、「親水クリーム」のような水中油型基剤がある。
- d ローション剤には、澄明なもののみでなく、懸濁や乳濁したものもある。

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

**第21問** 日本薬局方溶出試験法に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 カプセル剤及び顆粒剤には、回転バスケット法を用いる。
- 2 フロースルーセル法は、崩壊しないタイプの錠剤にのみ用いることができる。
- 3 即放性製剤で、1 時点での測定が規定されているときは、その時間よりも早く規定された溶出率に達しても、規定の時間での溶出率を測定する必要がある。
- 4 腸溶性製剤においては、溶出試験第1液と溶出試験第2液を用いた試験をそれぞれ行う。
- 5 試料 6 個について試験を行い、平均の溶出率が医薬品各条で規定されている値を超えるとき、適合とする。



**第22問** 放出制御型製剤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 レジネート型徐放性製剤は、薬物をイオン交換樹脂に吸着させた製剤である。
- b リュープロリン酢酸塩の皮下注入型放出制御型製剤は、ビニルピロリドン共重合体のマイクロスフェアを利用した懸濁性注射剤である。
- c オロス OROS は、消化管の pH 変動に応じて薬物の放出が変化するよう設計された製剤である。
- d スパンタブは、2～3 層の徐放層と速放層からなる多層錠剤である。

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (a, d)

4 (b, c)

5 (c, d)

**第23問** 次に示す DDS 技術のうち、受動的ターゲティングを目的とするものの組合せはどれか。

- a リピッドマイクロスフェア
- b ポリエチレングリコール被覆リポソーム
- c イオントフォーシス
- d イムノコンジュゲート

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (a, d)

4 (b, c)

5 (c, d)

**第 24 問** 遺伝子治療製剤に用いられる核酸医薬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** siRNA (small interfering RNA) は、主に 21-23 塩基対から成る二本鎖 RNA で、細胞内で翻訳されてコードされたタンパク質を産生する。
- b** プラスミド DNA は、染色体以外に存在する、環状などの構造を示す DNA 分子の総称で、細胞内で転写、翻訳されて目的とするタンパク質が生成される。
- c** アプタマーとは、標的タンパク質に結合してその機能を阻害するもので、細胞内に取り込まれなくても作用する。
- d** デコイとは、二本鎖 DNA で、核内 DNA の転写因子をトラップして RNA への転写を阻害し、タンパク質産生を抑制する。

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

## レギュレーション

**第25問** 医薬品の承認権限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 医薬品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。
- b 都道府県知事に承認権限が委任されているものは、その有効成分の種類、配合割合及び分量、用法及び用量、効能及び効果について、種類ごとに厚生労働大臣が定める範囲内のものである。
- c 解熱鎮痛薬、鎮咳去痰薬、胃腸薬、瀉下薬、鎮暈薬など 15 薬効群について、厚生労働大臣が指定する範囲内のものを使用する場合は、都道府県知事に承認権限が委任されている。
- d 専ら動物のために使用されることが目的とされる医薬品は、厚生労働大臣と農林水産大臣の承認を受けなければならない。
- e 薬局開設者が当該薬局における設備及び器具をもって製造し、当該薬局において直接消費者に販売し、又は授与する医薬品であって、厚生労働大臣の指定する有効成分以外の有効成分を含有しないものは、製造販売承認権限が都道府県知事に委任されている。

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

**第26問** 非臨床試験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 医薬品毒性試験法ガイドラインは、医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性に関する試験について、標準的な実施方法を示し、医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とする。
- b 単回投与毒性試験の目的は、被験物質を哺乳動物に単回投与したときの毒性を質的量的に明らかにすることである。
- c 単回投与毒性試験では、2種類以上の動物を使うことを求めており、そのうち1種はげっ歯類、もう1種はイヌ以外のげっ歯類の中から選ぶこととされている。
- d 単回投与毒性試験の投与経路は、原則として臨床適用経路とする。経口投与は、原則として強制投与とし、通常、投与前一定時間動物を絶食させる。
- e 単回投与毒性試験の用量段階は、急性の毒性兆候を把握できる適切な用量段階を設ける。なお、げっ歯類では概略の致死量を求めるに足る用量段階を、非げっ歯類では毒性兆候が明らかに観察できる用量段階を設ける。

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

**第27問** 医薬品の再審査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 医薬品の再審査は、新医薬品等について一定期間後に再度、有効性及び安全性について審査を行うものである。
- b 希少疾病用医薬品として厚生労働大臣が指定するものについては、再審査期間は、その承認のあった日後6年を超え15年を超えない範囲である。
- c 既に承認を与えられている医薬品と、効能又は効果のみが明らかに異なる医薬品として厚生労働大臣が指定するものについては、再審査期間は、その承認のあった日後4年に満たない期間である。
- d 厚生労働大臣は、新医薬品の再審査を適正に行うため特に必要があると認めたときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、調査期間を、その承認のあった日後10年を超えない範囲内において延長することができる。
- e 再審査対象外の新医薬品としては、人体に直接使用しない体外診断薬、殺虫剤、パッチテスト用医薬品がある。

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

**第28問** ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）による「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」、「医薬品品質システムに関するガイドライン」の考え方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 「製剤開発に関するガイドライン」では、品質リスクマネジメントによらない手法を最小限の手法として認めている。
- b 一連の製造工程において、最小限の手法とより進んだ QbD（quality by design）手法の両方が含まれる場合、継続的工工程確認を適用する工程の場合でも、その工程に対するプロセスバリデーションは、実生産規模で3ロット実施する。
- c プロセスバリデーションにもライフサイクルがある。その中で行う継続的モニタリング（例えば、継続的工工程確認など）により、更に、工程の一貫性の実際の保証水準を示し、製品の継続的改善の根拠を提示することが可能となる。
- d 設備及び装置の運転条件は、バリデーション基準に規定する適格性評価で確認することから、「医薬品品質システムに関するガイドライン」で定義する管理戦略には含まれない。
- e ガイドラインで定義されるデザインスペース外への入力変数や工程パラメータの移動は変更とみなされ、通常は承認事項一部変更のための規制手続きが開始される。

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

**第29問** 医薬品の特許に関する次の記述について、誤っているものはどれか。

- 1 医薬品に関する特許のうち、効能・効果に係る特許を用途特許という。
- 2 医薬品の場合、安全性等を確保するための試験の実施及び審査等により特許権存続期間の侵害があるため、特許期間延長制度が設けられている。
- 3 先発医薬品の一部の効能・効果、用法・用量（効能・効果等）に特許が存在し、その他の効能・効果を標ぼうする医薬品の製造が可能である場合についても、後発品は承認されない。
- 4 日本の場合、再審査制度により実質特許有効期間が8年に満たない成分においても、再審査期間中は先発医薬品と同等の資料が要求されることから、実質的に後発医薬品の市場参入は制限される。
- 5 特許権延長は、日本の場合、特許登録日から製造販売承認取得日、臨床試験開始日から製造販売承認取得日のいずれか短い期間で、最長5年が認められる。

**第30問** 臨床試験及び治験薬等の取扱いについて、誤っているものはどれか。

- 1 ICH Q3C「医薬品の残留溶媒ガイドライン」は、新原薬、新医薬品添加物又は新製剤として開発中のもので、臨床試験の段階で使用されるものには適用しない。
- 2 治験薬 GMP は、治験薬を製造する際に遵守すべき製造管理及び品質管理の方法、構造設備に係る事項を定めるものであり、GCP 省令に基づく。
- 3 データモニタリング委員会は、試験実施中の中間データについて中立的な評価を行う組織で、通常、治験依頼者や治験医師等から独立している。
- 4 新投与経路薬物は、治験計画書の届出を要するが、生物学的同等性試験は含まれない。
- 5 条件及び期限付承認を受け期限内に改めて行う新再生医療等製品の承認申請においては、初回の承認申請とは異なり、臨床試験等の試験成績に関する資料の添付の可否は製品個別に判断される。