

◆3 分野（固形製剤・無菌製剤・その他の製剤）

全 12 問全てに解答してください

必須問題／固形製剤

第 31 問 製剤及び剤形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 医療用配合剤として国内で製造販売承認を取得するには、輸液等用時調製が困難なもの、副作用（毒性）軽減又は相乗効果があるもの、患者の利便性の向上に明らかに資するもの、その他配合意義に科学的合理性が認められるもの、などのいずれかの事由に該当する必要がある。
- b 乳幼児に望まれる経口投与製剤の剤形は、液剤、シロップ剤、懸濁剤などである。
- c 口腔内崩壊錠について FDA ガイダンスにおいては、USP 崩壊試験器で 30 秒又はそれ以内に崩壊することが推奨されているが、日局 17 の製剤総則においては、「適切な崩壊性を有する」とのみ記載され、具体的な崩壊試験の方法や崩壊時間は規定されていない。
- d 新薬開発の初期臨床試験の製剤として簡易製剤（API（原薬）-in-Capsule など）がよく用いられ、開発初期の原薬・製剤・分析研究の軽量化・迅速化に貢献するが、初期臨床試験の細かな用量変更には適していない。

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

**第32問** 口腔内崩壊錠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 日局 17 の製剤総則中で、経口投与する製剤と口腔内に適用する製剤に分類されている。
- b 全ての口腔内崩壊錠は、口腔内で速やかに溶解又は崩壊させて服用する。
- c 全ての口腔内崩壊錠は、その高い空隙率によって崩壊機能を発現する。
- d 全ての口腔内崩壊錠は、つまみやすさを優先して大きく設計する。
- e 日本において、口腔内崩壊錠を剤形追加する際の生物学的同等性試験では、口腔内崩壊錠は水なしでの服用時の同等性試験のみが求められる。

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

**第33問** 原薬、製剤物性及び製剤評価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 先発品（錠剤）の有効成分に結晶多形が存在する場合、後発品（錠剤）の有効成分として、先発品と異なる結晶形を用いることはできない。
- b 錠剤中の成分が潮解して表面に漏出する現象をウイスキー（whisker）と呼ぶ。
- c 難溶性薬物とキャリアー（添加剤ポリマー等）からなる固体分散体は、薬物の溶解度以上に溶解する過飽和現象を示し、かつ過飽和現象は熱力学的に安定で長時間継続する。
- d BCS（Biopharmaceutics Classification System）のカテゴリー区分において、低い溶解度で高い生体膜透過性を示す原薬はクラスⅢに分類され、可溶化の成否が製剤化のキーとなる場合がある。
- e ビーグル犬はヒトと比較して消化管が短いものの、胃酸度の変動が個体間・個体内で小さく、即放性製剤のバイオアベイラビリティの評価には有用である。

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

**第34問** 固形製剤の包装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** 密閉容器とは、日常の取り扱いをし、通常の保存状態において気体又は微生物の侵入する恐れのない容器をいい、密封容器とは日常の取り扱いをし、通常の保存状態において、固形の異物が侵入することを防ぎ、内容医薬品が損失しないよう保護することができる容器をいう。
- b** シリアライゼーションとは、1つの製品に固有の識別コードを割り当てて医薬品の管理を行うもので、工場の生産管理、流通過程や医療機関・薬局でのトレーサビリティに貢献し、最終的には服用する患者の安全性に寄与することから世界各国で検討が進められ、シリアライゼーションに関する法律が制定され始めている。
- c** Aclar（ポリクロロトリフルオロエチレン）は、透明な熱成形フィルムで最高レベルの防湿性を有し、医薬品包装にはPVC（ポリ塩化ビニル）やCPP（無延伸ポリプロピレン）とのラミネートフィルムとして使用される。
- d** ストリップ包装（SP）は、アルミ箔あるいはセロファンに低密度ポリエチレンなどの熱可塑性高分子フィルムを重ねたラミネートフィルムで作られたヒートシール型の包装形態で、一次包装に分類される。散剤や顆粒剤の分包品にはこの包装が採用されることが多い。

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

## 必須問題／無菌製剤

**第35問** 第17改正日本薬局方に記載された無菌製剤の定義に関する次の記述の [       ] 内に適する語句の正しい組合せはどれか。

無菌製剤とは、無菌であることを [    **a**    ] した製剤である。

最終滅菌法は、製剤を容器に充填した後、滅菌する方法をいう。本製造法では、滅菌後の微生物の死滅を定量的に測定又は推測し、通例、適切な滅菌指標体を用いるなどして、[    **b**    ] 以下の無菌性保証水準を担保する条件において行う。

無菌操作法は、微生物の混入リスクを適切に管理する方法で、原料段階又はろ過滅菌後から、一連の無菌工程により製剤を製造する方法をいう。本製造法は、通例、あらかじめ使用する全ての器具及び材料を [    **c**    ] した後、環境微生物及び微粒子が適切に管理された清浄区域内において、適切な操作法を用いて一定の無菌性保証が得られる条件で行う。

	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>
<b>1</b>	保証	$10^{-6}$ 以下	殺菌
<b>2</b>	保証	$10^{-3}$ 以下	殺菌
<b>3</b>	保証	$10^{-6}$ 以下	滅菌
<b>4</b>	検証	$10^{-3}$ 以下	滅菌
<b>5</b>	検証	$10^{-6}$ 以下	滅菌

**第36問** タンパク質注射剤の処方及び安定化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** 中性からアルカリ性 (pH6 以上) の処方溶液において、アスパラギン残基の脱アミドを抑制するために処方溶液の pH を上げた。
- b** 溶液での保存安定性が確保できないため、凍結乾燥製剤を選択した。
- c** タンパク質の凝集体は、免疫原性を引き起し、過剰な免疫応答や抗体による有効性の低下を引き起す可能性があるため、その生成が最少となるように、製造や処方、保存条件を選択した。
- d** タンパク質の金属触媒酸化反応を抑制するために、アスコルビン酸を添加した。

**1** (a, b)

**2** (a, c)

**3** (a, d)

**4** (b, c)

**5** (c, d)

**第37問** 反応速度論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 半減期は、一次反応の場合のみ初濃度に無関係である。
- b 複数の素反応が組み合わさった反応では、反応に関与する分子数と反応の次数は一致する
- c pH が同じであれば、緩衝液成分を変更しても分解速度は変化しない。
- d 活性化エネルギーの大きい反応は、温度に関係なく反応速度が小さい。
- e 加水分解する化合物の水溶液に低極性溶媒を添加すると、分解速度は、必ず小さくなる。
- f 全ての化合物で、Arrhenius プロットにより室温での反応速度定数を予測可能である。

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

**第38問** 眼は人間の中で最も刺激に敏感な組織である。ある程度の範囲内で浸透圧の変化に耐えられるが、点眼剤は涙液とほぼ等張であることが望ましい。プロカイン塩酸塩の2%点眼液 200 mL を等張化するのに必要な塩化ナトリウム量 (g) として正しい値はどれか。ただし、プロカイン塩酸塩の食塩価は 0.21 とする。

- |               |               |               |
|---------------|---------------|---------------|
| <b>1</b> 0.24 | <b>2</b> 0.48 | <b>3</b> 0.96 |
| <b>4</b> 1.20 | <b>5</b> 1.44 |               |

## 必須問題／その他の製剤

**第39問** 日本薬局方製剤総則の皮膚などに適用する製剤に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 皮膚などに適用する製剤は、外用散剤、外用液剤、スプレー剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤及び貼付剤の7種の製剤に分類されている。
- 2 クリーム剤のうち油中水型に乳化した製剤を水性クリームと称する。
- 3 皮膚に適用する製剤は、皮膚のほか、皮膚に類似する頭皮、爪などに適用する場合もある。
- 4 ゲル剤とは、水溶性高分子等を用いて製した水性ゲルを指す。
- 5 全身作用を期待する経皮吸収型製剤は、貼付剤に限定される。

**第40問** 経皮投与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 経皮吸収された薬物は全身循環に移行したのちに肝臓を通過するため、肝代謝されやすい薬物を経皮投与した場合と経口投与した場合とで、代謝物/未変化体比率はほとんど変わらない。
- b 経皮投与された薬物の吸収過程においては、一般的に角質層中の拡散が律速過程となる。
- c 日本薬局方の製剤総則において、「11. 皮膚などに適用する製剤」には全身作用を発揮する製剤は含まれない。
- d パップ剤に用いられる基剤は非水溶性高分子のものが多く、例えばゴム系高分子などが選択される。
- e マイクロニードル技術は、抗原提示細胞が豊富に存在する表皮内に薬物を効率的に送達できるため、特にワクチン製剤に適すると考えられている。

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (b, e)

4 (c, d)

5 (d, e)

**第41問** 直腸及び膣に適用する製剤に関する記述のうち、正しいものの組合せはどれか。

- a 坐剤の基剤としては、水溶性基剤、油脂性基剤及び乳剤性基剤がある。
- b 注腸剤とは、肛門周囲又は肛門内に適用するクリーム剤のことである。
- c 全ての坐剤の基剤は体温により溶融し薬物を放出するため、基剤の融点は体温以下にする必要がある。
- d 膣に適用する製剤には、膣錠と膣用坐剤がある。

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (a, d)

4 (b, c)

5 (b, d)

**第42問** 吸入剤及び点鼻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 低分子化合物を吸入剤で肺末梢部や点鼻剤で鼻腔内へと局所投与した場合、化合物の溶解性や粘膜透過性に依存するものの、比較的短時間で全身循環系へと移行して、注射剤に近い即効性が期待できる。
- b 吸入剤や点鼻剤は、局所投与剤として直接患部に薬物送達が可能のため、投与量を減らすことで全身性の副作用が回避でき、治療効果を最大化できるという利点がある。
- c 吸入剤や点鼻剤に使用されるステロイド剤は、肝代謝による不活性化で全身暴露量低減に成功したが、異なる投与経路での併用で累積し、血中コルチゾール濃度上昇による副作用発現に注意する必要がある。
- d 吸入剤により薬物を全身循環系へ移行させる場合は、沈着後の動態に加えて、製剤の粒子設計による沈着部位の違いが  $C_{max}$  や  $T_{max}$  にも影響するので注意を要する。

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

ここまでの第31～42問の12問は、全問必須です。

◆3 分野（固形製剤・無菌製剤・その他の製剤）・全 30 問から  
任意に 18 問を選択して解答してください

**選択問題／固形製剤**

**第 43 問** 錠剤及び錠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 ラミネーション（ラミネーティング）は、製錠時に錠剤上面ではなく、圧縮面に平行して層状に剥離する現象である。
- b キャッピングしやすい原薬を錠剤化する場合、杵の曲率半径（R）はできるだけ小さくした方がよい。
- c 打錠において、ダイフリクション（die friction）とバインディング（binding）は同じ現象を指す用語である。
- d 錠剤内部に混入した異物のうち、金属以外は検出不可能である。
- e 二層錠（複層錠）あるいは有核錠の適用として、どちらかと言えば、前者は徐放性製剤、後者は配合剤に適している。

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

**第 44 問** 製剤設計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 製剤設計においては、薬剤の有効性、安全性、生物学的利用能、生物学的同等性、製剤の高品質性を考慮することはもちろんのこと、患者の服用のしやすさ、医療従事者の取り扱いやすさや実際の製剤製造における生産性や経済性にも十分配慮しなければならない。
- b 原薬物性の分類として、溶解度と生体膜透過性の観点から BCS (Biopharmaceutics Classification System) による分類が用いられている。近年のスクリーニング法の進展などにより、前臨床段階で難水溶性である Class II や Class IV の合成原薬がスクリーニングされて新薬候補となる割合は小さくなった。
- c 製剤設計においては、製剤の生物学的特性を理解しておくことは重要であり、錠剤や顆粒剤の胃からの排出時間は炭水化物を含む食物摂取で短く、脂肪を多く含む食事の摂取では長くなる。
- d 非晶質固体分散体の実用化への大きな障壁の一つは、長期（例えば 24 ヶ月）安定性を短期（例えば 6 ヶ月）で予測する方法が確立されていないため、開発リスクが高く、時間やコストを浪費する可能性が高いことにある。



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

**第45問** ICH, 特許及び新薬開発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 ICH Q8 (R2) では, 製剤開発の手法として, QbD (Quality by Design) の考えに基づく Enhanced Approach (より進んだアプローチ) に加え, Minimum Approach (従来からのアプローチ) も認めている.
- b QbD で実験計画法等に基づくデザインスペースの設定が承認されれば, この範囲内での条件変更は軽微変更届出で実施が可能となる.
- c 特許出願から1年半後に出願公開され, 出願から5年以内に出願審査請求を行うと審査が開始される.
- d 製剤特許は製法特許の範疇であり, 製剤組成 (医薬品組成物) としての特許は認められない.
- e 新薬を開発する場合, 欧米では, 原則として小児用製剤開発は義務化されているが, 日本には小児用製剤開発に関する法的義務はない.

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

**第46問** 苦みを有する薬剤を含有する一定量の造粒物に、一定量の被膜をコーティングした際の苦みマスキング効果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 コーティングされる造粒物の平均粒子径が大きいほど効果が大きい。
- b コーティングされる造粒物の球形度は効果に影響しない。
- c コーティングされる造粒物の比重は効果に関係しない。
- d コーティングされる造粒物の比表面積が小さいほど効果が大きい。
- e 苦みを有する化合物のコーティング溶媒への溶解度が高いほど効果が大きい。

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

**第47問** 経口固形剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに関する次の記述の [       ] 内に適する語句の正しい組合せはどれか。

本ガイドラインは、経口固形剤について有効成分以外の成分及び分量を、承認後に一部変更（以下、「処方変更」という）する場合の生物学的同等性試験の実施方法の原則を示したものであり、承認されている処方変更前の製剤と処方変更後の製剤との間の生物学的同等性を保証することを目的としている。臨床試験で有効性及び安全性が確認された、又はヒトを対象とした生物学的同等性試験により先発医薬品との同等性が確認された製剤（この製剤の処方を [    **a**    ] 処方と呼ぶ）からの処方変更の程度に応じて、処方変更後の製剤である試験製剤と処方変更前の製剤である [    **b**    ] 製剤を用いて異なる試験を実施する。

	a	b
<b>1</b>	標準	標準
<b>2</b>	基本	標準
<b>3</b>	基準	基準
<b>4</b>	標準	基本
<b>5</b>	基準	標準

**第48問** 経口固形製剤に用いられる医薬品添加物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 還元糖である乳糖は、アミノ基を有する薬物とメイラード反応を生じて着色するので配合禁忌であるが、白糖は還元糖ではないので、アミノ基を有する薬物と配合してもメイラード反応は起こらない。
- b コーティングの際に形成されるフィルムに柔軟性を与え、付着特性などの加工性を改善するための可塑剤として、水系コーティングにはマクロゴールやプロピレングリコール、非水系コーティングにはヒマシ油やトリアセチンが添加される。
- c 腸溶性皮膜剤であるセラセフェート（一般名：酢酸フタル酸セルロース）は pH 6 以上でしか溶解しないので、薬物の吸収が遅れるという欠点がある。一方、ヒプロメロースフタル酸エステル（一般名：ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）は pH 5～5.5 で溶解するので、薬物によってはより高いバイオアベイラビリティを期待できるが、セラセフェートより安定性が劣るのが欠点である。
- d クロスカルメロースナトリウムはクロスポビドンにカルボキシメチル基を導入したもので、液の pH にはあまり影響を受けず、各種崩壊剤の中では最も強い部類に属するのでスーパー崩壊剤と呼ばれている。

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

**第 49 問** 医薬品の添加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 医薬品添加物事典は、各種剤形の医薬品に、添加剤として使用前例のある成分について投与経路、最大使用量、用途などを収載した総覧である。
- b 局外規は日本薬局方外医薬品規格、また、薬添規は医薬品添加剤規格の略である。
- c ヒプロメロースは、メトキシ基とヒドロキシプロポキシ基の置換度タイプが異なる複数種類が市販されており、「ヒプロメロース (2910)」はフィルムコーティング剤として、また「ヒプロメロース (2208)」の高分子量タイプは徐放化剤として好適である。
- d  $\alpha$ -乳糖一水和物の水溶液を高温で速やかに乾燥させることで得られる  $\beta$ -無水乳糖は、圧縮成形性に富み、かつ無水乳糖として日局に収載されている。
- e 製造販売承認申請書の成分分量の記載に際し、賦形剤のように製剤組成の 30%以上を占める場合に限り、その成分の分量を「適量」として記載できる。

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

**第 50 問** 製剤の試験法に関する次の記述について、正しいものの組合せはどれか。

- a 他の有効成分及び添加剤を含まず、単一の成分のみからなる顆粒剤、散剤の分包品には、質量偏差試験法が適用できるが、それ以外の顆粒剤、散剤には含量均一性試験法を適用しなければならない。
- b 崩壊試験法において 6 個全ての製剤試料が基準時間内に崩壊した場合の判定は適合であるが、1 個又は 2 個が崩壊しなかった場合は、更に 12 個の製剤試料について試験を行い、計 18 個のうち 15 個以上の製剤試料が基準時間内に崩壊した場合は適合となる。
- c 錠剤の硬度は、錠剤の品質を確保する上であるいは工程管理上極めて重要な特性値であるため、硬度は日本薬局方に規定されている。
- d 錠剤の摩損度試験法は、JP (日本薬局方)、USP、EP の 3 薬局方で調和合意された試験法で、1 錠が 650 mg 以下のときは 6.5 g 相当、1 錠が 650 mg を超えるときは 10 錠を試験器に入れ、25  $\pm$  1 rpm で 100 回転させる。終了後、錠剤に明らかなひび、割れ及び欠けを認めないことを確認後、全錠剤の質量を精密に量り、摩損度を求める。

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

**第51問** 医薬品包装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 ダイオキシン問題により、PTP シート基材は PVC (ポリ塩化ビニル) から PP (ポリプロピレン) への切り替えが急速に進み、医薬品分野では現在大多数が PP である。
- b PTP シート基材として PVC と PP の特性を比較した場合、PP の方が成形可能な温度領域が狭く、かつカールしやすいなど、条件設定が難しい。
- c PTP シート基材として、PCTFE (三フッ化塩化エチレン樹脂) の方が PP より水蒸気透過率、酸素透過率とも低い。
- d 子どもによる医薬品誤飲事故の防止のために、包装容器による対策について厚生労働省から具体的な考えが示された。
- e バーコード表示の対象となるのは、調剤包装単位、販売包装単位、元梱包装単位の3つである。

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

**第52問** サプライチェーン及び輸送体制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 GDP (Good Distribution Practice) は、欧米では法規あるいは公的ガイドラインとされているが、日本でも PIC/S 加盟と同時に公的ガイドラインが通知された。
- b GDP の目的の一つに、サプライチェーンへの偽造医薬品の混入防止がある。
- c 実輸送テストでは、温度ロガーを用いて輸送中の温度管理をクオリフィケーションすることだけで十分である。
- d 倉庫の温度マッピングは夏季と冬季のそれぞれに行うべきである。

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

## 選択問題／無菌製剤

第53問 無菌製剤の製造設備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 重要区域並びに直接支援区域の HEPA フィルターの完全性は、最低でも半年に 1 回確認する。
- b 無菌操作法を用いた製造において、キャップの巻締め工程を無菌操作区域以外で実施する場合は、打栓されたバイアルが重要区域（グレード A）から搬出された後、巻締めが完了するまではグレード B 相当の空気を供給することで保護されなければならない。
- c RABS (Restricted Access Barrier System, アクセス制限バリアシステム) のうち強固な障壁と隔離性能を有するものは、アイソレーターと同等の高度な無菌性環境が達成されていると見なされるため、設置する環境の空気の清浄度レベルはグレード C として良い。
- d 最終滅菌製剤の充填・閉塞区域の清浄度はグレード C で良いが、この区域での職員の介入は最小限とすることが求められる。

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

第54問 廃問

**第55問** 最終滅菌法及びろ過滅菌法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 最終滅菌法におけるオーバーキル法とは被滅菌物上のバイオバーデンや検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性に関係なく、目的とする無菌性保証水準 (SAL) が得られる条件下で滅菌を行う方法である。
- b 最終滅菌法における絶対バイオバーデン法を採用する場合には、バイオバーデン管理において、菌数計測及び検出菌の当該滅菌法に対する抵抗性測定を最低半年に1回は行う必要がある。
- c パラメトリックリリース (parametric release) とは、製品サンプルの無菌試験結果によらず、あらかじめ定めた管理項目による滅菌工程の管理の結果に基づいて製品の無菌性を保証し、出荷判定を行うことである。
- d ろ過滅菌の対象となる薬液の粘度、pH あるいは界面活性作用といった物理化学的性質は、フィルターの微生物除去能に影響を与える可能性がある。また、対象となる薬液の抗菌性についても考慮する必要がある。
- e ろ過滅菌法におけるフィルターの完全性試験は、フィルターアセンブリーを分解せずに、ろ過(使用)前に実施する。

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

**第56問** 培地充填試験（プロセスシミュレーション）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 本法は、医薬品の無菌性保証の適切性を充填医薬品の代わりに、無菌培地等を用いて検証するプロセスバリデーションの一方法であり、高圧蒸気滅菌により最終滅菌を行う製剤にも適用される。
- b ヘッドスペースを窒素ガスで置換している製品を対象としたプロセスシミュレーションでは、実際の製造工程を反映するため、培地充填品のヘッドスペースを窒素ガスで置換する。
- c 薬液調製タンクと、ろ過受けタンクの間で一段目ろ過、ろ過受けタンクと充填機の間で二段目ろ過を行う製造工程において、一段目ろ過工程のリプロセスを行うことがある場合、そのリプロセス工程をプロセスシミュレーションに組み込むことが望ましい。
- d 新規導入した製造ラインの適格性を確認する場合は、連続した3回以上のプロセスシミュレーションを実施する。その後の定期的なプロセスシミュレーションは、原則として年に1回以上の頻度で実施する。
- e 凍結乾燥製剤を対象としたプロセスシミュレーションでは、半打栓した培地充填品を凍結乾燥機内に搬入した後、実生産工程と同じ凍結乾燥プログラムを用いて凍結乾燥工程を実施する。

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

**第57問** タンパク質注射剤の処方及び安定化に関する次の記述について、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、タンパク質の酸化の抑制や、メカニカルストレス（振とう、攪拌、凍結融解など）により生成するタンパク質凝集体の抑制に有効である。
- b ポリソルベート 80 に含まれる過酸化物は、タンパク質の酸化を引き起こす。
- c サイズ排除高速液体クロマトグラフィーは可逆的なタンパク質凝集体の評価に用いられる。
- d アスパラギン酸残基において認められるスクシイミド構造の形成には、Asp-Gly といったアミノ酸配列の特異性がある。

1 (a, b)

2 (a, d)

3 (b, c)

4 (b, d)

5 (c, d)



**第58問** 無菌製剤の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 凍結乾燥製剤においてD-マンニトールは結晶化による膨張によりバイアル破損の恐れがあるため、賦形剤として使用することはできない。
- b 水性注射剤において、有効成分の酸化分解を防ぐために抗酸化剤が添加されるが、亜硫酸ナトリウム類は塩基性になると分解するため酸性で用いる。
- c 保存剤として用いられるパラオキシ安息香酸エステル類は、親水性と親油性の異なるエステルを組み合わせると抗菌スペクトルが広がり、効果の増強が期待できる。
- d クロロブタノールは、注射剤の保存剤としてだけでなく、無痛化剤としても使用される。
- e 還元糖とアミノ酸は、重合して褐色色素を生成する。このメイラード反応はpHが低くなるほど速やかとなり、温度やリン酸塩、有機酸の共存により促進される。

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

**第59問** 点眼剤に使用される代表的な添加剤名と用途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 等張化剤には塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトールなどがあり、浸透圧を等張よりも高める目的で使用される。
- b 緩衝剤にはリン酸塩、ホウ酸、酢酸塩などがあり、pH変化を抑制する目的で使用される。
- c 保存剤にはベンザルコニウム塩化物、パラオキシ安息香酸エステル類などがあり、製造時の微生物汚染を防ぐ目的で使用される。
- d 安定化剤にはエデト酸塩、亜硫酸塩などがあり、保存期間中の分解を防ぐ目的で使用される。
- e 粘稠剤にはヒプロメロース、ポリビニルピロリドンなどがあり、懸濁性点眼液の懸濁安定化のみに使用される。

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

**第60問** 乳濁性点眼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 乳濁性点眼剤の製剤設計のポイントは、(1) 油成分の選択、(2) 粒子径の制御と(3) 保存剤の選択である。
- b 乳化に使用する界面活性剤には、イオン性、非イオン性を問わずどのような種類を用いても良い
- c 乳濁性点眼剤に使用する保存剤は、油相と水相の両方に溶解するものを使用すべきである。
- d 乳濁性点眼剤の粒子径は、クリームングなどを生じなければどのような大きさであっても良い。
- e 油相成分には、酸化などによる分解が少なく眼刺激性のない油を選択する。

1 (a, b)

2 (a, e)

3 (b, d)

4 (c, d)

5 (c, e)

**第61問** 点眼剤の眼内動態に関する次の記述のうち、正しいものの組み合わせはどれか。

- a 点眼投与により薬物が房水に到達する確率は20分の1程度である。その原因は、(1) 涙液による希釈と排泄、(2) 角膜の薬物拡散抵抗と角膜内酵素による代謝及び(3) 房水の流れによる排泄などの防御機能である。
- b 点眼剤に粘稠剤や生体接着性を有する高分子を添加することで、薬物を涙液層に完全に留めておくことができる。
- c 薬物の角膜透過性は、オクタノール/水分配係数の逆数に比例する。
- d 涙液層での薬物消失半減期は、30秒から90秒である。
- e 角膜には、薬物代謝酵素は存在しない。

1 (a, b)

2 (a, d)

3 (b, e)

4 (c, d)

5 (c, e)

**第62問** コンビネーション製品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** コンビネーション製品は、単独で流通した場合には医薬品、医療機器又は再生医療等製品に該当することが想定される薬物、機械器具又は加工細胞等（以下「薬物等」という。）のうち、二以上の異なる種類のものを組み合わせて一の医薬品、医療機器又は再生医療等製品として製造販売する製品のことを指す。
- b** プレフィルドシリンジ入りの注射剤やヘパリンコーティングカテーテルは医薬品たるコンビネーション製品に分類される。
- c** 皮膚の消毒を目的とした消毒剤を医療機器と組合せ全体を包装して滅菌した製品は、医療機器たるコンビネーション製品に分類されない。
- d** 主たる目的や作用が医療機器である製品を医療用医薬品とコンビネーション製品とする場合は、医薬品たるコンビネーション製品に分類される。

**1** (a, b)

**2** (a, c)

**3** (a, d)

**4** (b, c)

**5** (c, d)

## 選択問題／その他の製剤

**第63問** 皮膚に適用する製剤の添加物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 クリーム剤は、水と油を乳化させるための乳化剤のほかに、保存剤としてパラオキシ安息香酸エステル類等の防腐剤の添加も必要である。
- b 日局マクロゴール軟膏は、マクロゴール 400 とマクロゴール 4000 の混合物である。
- c ローション剤には、界面活性剤を用いることはない。
- d ポンプスプレー剤には、噴射剤として液化ガス又は二酸化炭素や窒素などの圧縮ガスが用いられる。
- e カルボキシビニルポリマーは、水性ゲル剤のゲル化剤として用いられる。

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

**第64問** クリーム剤の特長に関する次の記述の [            ] 内に入れるべき語句の正しい組合せはどれか。

クリーム剤は、油性成分と水性成分を [ a ] で乳化することにより製する。基剤中には水分を含むため、保存剤として [ b ] などの防腐剤の添加が必要となる。また、品質試験として粘度は [ c ] などの装置を用いて測定することができる。

	a	b	c
<b>1</b>	アジホモミキサー	パラオキシ安息香酸エステル類	毛細管粘度計
<b>2</b>	プロペラ攪拌機	トコフェロール	回転粘度計
<b>3</b>	アジホモミキサー	パラオキシ安息香酸エステル類	回転粘度計
<b>4</b>	プロペラ攪拌機	パラオキシ安息香酸エステル類	毛細管粘度計
<b>5</b>	アジホモミキサー	トコフェロール	回転粘度計

**第65問** 外用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 ゲル剤は、アルコールや精製水を含むものが多いため、通例、密閉容器を用いる。
- b 軟膏剤は、通常、薬物が基剤に溶解又は分散しているため、薬物の経時的な結晶析出あるいは結晶成長を考慮する必要はない。
- c 坐剤の加速試験は、基剤の融点を考慮して 35 °C/75%RH で実施しても良い。
- d ワセリン軟膏の安定性試験において、経時的に油が浮き出るブリーディングは重要な観察項目である。

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

**第66問** 皮膚に適用する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 ステロイド外用剤の投薬量として使われている FTU とは、finger-tip-unit のことであり、大人の人差し指の先端から第一関節まで直径 5 mm のチューブから軟膏を絞り出した量を指す。
- b ゲル剤は局所作用を目的とするもので、全身作用を目的とするものではない。
- c 医薬品添加物によっては接触皮膚炎を起こす場合があるため、製剤化に際しては皮膚安全性に十分留意する必要がある。
- d 乾燥皮膚は痒みを生じる場合が多いが、薬物の吸収性には影響を及ぼさない。
- e 外用剤の皮膚安全性試験の方法の一つとして、ウサギを用いる Draize 法があるが、近年は動物愛護の観点から代替試験法の検討も盛んに行われている。
- f アトピー性皮膚炎では、角質層のバリア能が低下しているため、一般的に TEWL (transepidermal water loss) は高値を示すことが多い。

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

**第67問** 貼付剤の製剤設計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 テープ剤において、水蒸気透過性の低い支持体から高い支持体に変更する場合、薬物の経皮吸収速度は一般に向上する。
- b パップ剤にはメントールやハッカ油が配合されることがあるが、これら添加剤は患者皮膚に適用したときに温感を与える。
- c ロジン系樹脂やポリテルペン樹脂は、テープ剤の粘着力向上のために用いられる。
- d 薬物を多量に含有する貯留層と、皮膚に接し放出速度を調節する粘着層とを備えるマトリックス型積層製剤が上市されている。

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

**第68問** 貼付剤の品質及び性能評価に関する次の記述のうち、正しいものはどれか。

- 1 テープ剤の放出試験結果から、皮膚中の薬物拡散係数を算出できる。
- 2 貼付剤を用いた皮膚透過試験において、製剤からの薬物放出が皮膚透過過程の律速段階とならない場合、皮膚透過速度が定常状態に達するまでのラグタイムから、製剤中の薬物拡散係数を算出できる。
- 3 日局 17 に新たに収載された貼付剤の粘着力試験法は、ピール粘着力試験法、傾斜式ボールタック試験法及びローリングボールタック試験法の3つである。
- 4 経口剤と比べて貼付剤に含まれる薬物の生物学的利用率は一般に低いため、貼付剤では主薬の分解生成物の安全性について考慮しなくても良い。
- 5 皮膚透過過程を含めた薬物の体内動態に線形性が成り立つ場合、薬物の *in vitro* ヒト皮膚透過速度の時間推移と、静脈注射時の薬物動態パラメータから、Convolution 法により経皮投与時の血漿中濃度時間推移を予測できる。

**第 69 問** 皮膚などに適用する製剤の局所安全性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 皮膚感作性試験では、ヒトに近いイヌなどの非げっ歯類を用いる。
- b Repeated Insult Patch Test は、皮膚などに適用する製剤の累積刺激性と感作性を評価する試験である。
- c 290～700 nm の波長において、モル吸光係数が  $1,000 \text{ Lcm}^{-1}\text{mol}^{-1}$  未満の薬物の皮膚光毒性リスクは低いと考えて良い。
- d ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では、一般に Draize 法が汎用され、投与後 24 時間の 1 時点の皮膚反応の評点を基に、一次刺激性指数の算出を行う。

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

**第 70 問** 「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」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 標準製剤の選択においては、先発医薬品 3 ロットの *in vitro* 放出試験で最も高い放出性を示すロットを標準製剤とする。
- b 後発医薬品の試験製剤は、実生産ロットと同じスケールで製造されなければならない。
- c 皮膚薬物動態学的試験は、製剤適用後の角質層内に存在する薬物量から生物学的同等性を評価する方法であり、試験時の角質層内の薬物分布は定常状態でなくても良い。
- d コルチコステロイドの場合、血管収縮作用による皮膚蒼白化反応の程度を色差計により数値化し、それを指標として同等性を評価することができる。
- e 本ガイドラインが定める貼付剤の後発医薬品の定義は、先発医薬品と同一の有効成分を同一含量含む同一剤形の製剤であって用法用量が同一の医薬品であることに加え、先発医薬品と面積が同一で、かつ単位面積当たりの薬物量が同一であることである。

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

**第71問** 吸入剤及び点鼻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 吸入剤の粒子径評価には、一般的に粒子間で密度が異なることを重視して、ストークス径を用いる。
- b 点鼻剤は、肺内への送達を避けるために、粒子径で 10 μm 以下の領域は避けて設計するべきである。
- c 担体を用いた吸入粉末剤の粒子設計では、van der Waals 力、静電引力、液架橋、粉架橋といった因子群と重力とのバランス関係を利用して、微粒子化した薬剤を担体上に分散させて安定化させる。
- d 現在、国内では吸入エアゾール剤のクロロフルオロカーボン (CFC) から代替フロン (HFA) への転換が完了し、更に吸入粉末剤の普及などにより HFA の削減にも努めている。
- e 吸入粉末剤のデバイスは、肺内へと送達される薬剤の発生量について、使用する患者側の因子である吸気流量への依存性が少ない設計が求められる。

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

**第72問** 吸入剤及び点鼻剤に関する次の記述のうち、誤っているものの組合せはどれか。

- a 点鼻剤は、点眼剤と同様に粘膜適用製剤であり、無菌性の保証が求められる。
- b 吸入エアゾール剤は、密封容器に収納されるため、通常、微生物学的品質を考慮する必要はない。
- c 吸入エアゾール剤に使用されるアクチュエーターの開口角は、噴射角度に影響を及ぼす。
- d 吸入剤や点鼻剤の噴霧薬物量については、ロット内の均一性に加えて、多回使用容器の場合には、1つの容器内の均一性を担保する必要がある。
- e 吸入器（吸入量調整機能付き）付き喘息用薬剤は、医薬品たるコンビネーション製品として指定されている。

1 (a, b)

2 (a, c)

3 (b, e)

4 (c, d)

5 (d, e)