

応用編 正解及び解説

第 31 問

正 解	4
説 明	b, c は名称が似ていて混乱することが多いが、 c は結合剤である。また、 d は結合剤として使うこともできるが、崩壊剤の機能も併せ持つ。

第 32 問

正 解	5
説 明	a, b, d は局方の一般試験法で試料数も規定があるが、 c, e は錠剤の評価によく使われるものの局方の一般試験法に規定がない。

第 33 問

正 解	4
説 明	a) 必要である。 b)× コーティング用錠剤のエッジ部分は、丸みをもっていなければ、欠けの発生やエッジ部の被膜強度の不良が起こる。 c) 徐放性製剤では疎水性のものがあるが一般にはこのような特性が求められる。 d) × 滑沢剤の量としては多すぎて打錠性の低下や溶解性の低下が起こる。 e) 医薬品の回収の原因で異物混入によるものが多いのでこのようなことにも気をつけることが必要。

第 34 問

正 解	5
説 明	a) 医薬品の製造工場には多くの異物が存在するので発生させないことが重要。 b) 防虫対策は重要な課題である。 c)× 電撃殺虫機は飛来する害虫に有効であるが設置には注意すべき点もある。 d) SEM 写真は異物の形状に関する特徴をつかむことができ、FTIR スペクトルは植物繊維やプラスチックの特定、EDX (エネルギー分散型 X 線分析) スペクトルは金属の特定にきわめて有用である。 e)× 工場内に有機物を含む塵埃などが多いとダニが発生しこれを食べるチャタテ虫などが発生し、さらにクモなどの大型の虫が発生し異物混入の原因につながる。

第 35 問

正 解	5
説 明	a, b, c はいずれも錠剤の強度を示すもので、本質的には同じ特性と言えるが、 d は錠剤の脆さを示す特性、 e は錠剤の強度そのものとは直接結びつかない。

第 36 問

正 解	3
説 明	a, d の 2 つが高速攪拌造粒機に分類される。 c も攪拌造粒ではあるが、シエアがかからない。 e は乾式造粒に用いられる。

第 37 問

正 解	5
説 明	a 溶血性の有無については、薬液の浸透圧のみならず、pH、濃度、薬物特性など、様々な要因が関与する。 b アレルギー問題のため。 c 防腐剤（保存剤）は分割使用を目的とした注射剤に添加されるものであり、無菌性保証の目的で添加されるものではない。

第 38 問 削除**第 39 問**

正 解	5
説 明	a : 誤 : 注射剤には着色剤の添加が禁止されている。 b : 正 c : 誤 : 鉱油は生体内で代謝排泄されないので使用が禁止されている。 d : 正 e : 誤 : 分割使用を目的とした注射剤や生物学的製剤などの滅菌に完全を期し難い注射剤には配合を認められているが多量に注射する注射剤には禁止されている。

第 40 問

正 解	1
説 明	20%ブドウ糖溶液の浸透圧比は約 5, 10%ショ糖溶液の浸透圧比は約 1, 1 対 1 の混合で 2 倍に希釈され, また, 加成性が成り立つので, 混合溶液の浸透圧比は, 3, それを 5 倍希釈して, 溶液の浸透圧は 0.6 となる。

第 41 問

正 解	5
説 明	<p>a : 誤 : 輸液用ゴム栓試験法に適合する必要があるのは 100ml 以上の注射剤用ガラス容器に用いるゴム栓である.</p> <p>b : 正 : ラベルの接着剤やインクの重金属などがプラスチック容器を介して薬液の安定性に影響を及ぼす可能性があるため.</p> <p>c : 誤 : 点眼剤は気密容器でよい.</p> <p>d : 正 : 用時溶解型注射剤では, 固体の薬物が直接ゴム栓と接していない場合でも, 例えば, ゴム栓の遊離硫黄が薬物に吸着し, 品質に影響を及ぼすことがある.</p>

第 42 問

正 解	3
説 明	<p>a : 誤 : JP14 まではこの記載があったが JP15 ではずれたため.</p> <p>b : 誤 : JP15 製剤総則</p> <p>c : 正 : GMP 事例集 24-15</p> <p>d : 正 : GMP 省令第 24 条</p>

第 43 問

正 解	1
説 明	<p>a)、b)は正解</p> <p>c)は現在使用されない。</p> <p>d)5 つの要素のうち「溶媒」は「噴射剤」となる (局方の解説に記載)</p>

第 44 問

正 解	4
説 明	<p>a. プラスチベースは加温すると物性が悪くなるので, 加温・溶融しない. またワセリンは 35℃以下で長時間攪拌するとブリーディングが多くなる.</p> <p>b. 必ずではない. 日局では油相成分に水相成分を加えていく.</p> <p>c. 正しい記述</p> <p>d. マトリックス型においても薬物吸収は皮膚で制御されるため, 持続した血中濃度が得られる.</p>

第 45 問

正 解	5
説 明	イ) : (×) 医療用医薬品において全身作用を目的とする坐剤の例がむしろ多い。ロ) : (○) 油脂特有の多形転位現象により融点に変化する。ハ) : (×) マクロゴールは水溶性基剤に分類される。ニ) : (○) 融解した基剤の温度が高い場合、粘度が下がり、分散された薬物粒子は沈降しやすい。ホ) : (○) 半合成油脂基剤はモノ、ジ、トリグリセライドの混合物であるが、水酸基価が高いほどモノ、ジグリセリド含量が高く、親水性が高まる。

第 46 問

正 解	2
説 明	a. 正解。 b. 気密容器に保存する。 c. 正解。 d. 軟エキス剤と乾燥エキス剤とに分類される。 e. 重金属試験法が適用される。 (漢方薬メーカーからの受験者も多いとみて出題した。)

第 47 問

正 解	4
説 明	a. 精製水でよい。 b. プロピレングリコール、マクロゴールなども使用できる。 c. 正解。 d. 使用してよい。 e. 正解。

第 48 問

正 解	3
説 明	成分 (A) は主たる軟膏基剤であり、用時加温融解される物質であることから、設問に与えられた成分中では白色ワセリンのみが該当する。成分 (C) は配合量が少ないことから主薬である硫酸ゲンタマイシンであることは明らかである。成分 (B) は成分 (A) の調整と共に成分 (C) の分散媒として用いられることから、油性の液体であり、設問に与えられた成分中では流動パラフィンのみが該当する。

第 49 問

正 解	5
説 明	(1) はヒトの舌による味見試験のこと、(2) は粒子全体が均一である状態をマトリックス (マイクロスフェア) という、(3) はエチルセルロースが界面活性剤などで微粒子として乳状に安定して分散した状態のエマルジョンで、ラテックスとも言われている、(4) は被膜内の添加物が溶解し浸透圧が高いほど吸水性が増し薬物放出性も増加する

第 50 問

正 解	3
説 明	C 成分の混合時間が長すぎるので 3 が正解である。1 も正解に近いが C 成分を 0.2%まで下げて打錠障害が起きない保証はない。2 は C 成分の過混合の上に含量均一性が心配、4 は硬度を下げすぎでもろくなる危険がある、5 は含量均一性、崩壊時間共に問題が出やすい。

第 51 問

正 解	2
説 明	上の式で $h_L = 1.5 h_s$ 、 $M_L = 2.2 m_s$ なので $F_L = 1.5 \times 2.2 F_s$ 、粒子を持ち上げる仕事量 F はスケールが違って同じなので $\frac{1}{2} \cdot m_A \cdot V_L^2 = 1.5 \times 2.2 \cdot \frac{1}{2} \cdot m_A \cdot V_s^2$ から $V_L \doteq \sqrt{3.3} V_s$ 、1.5 倍の高さまで粒子を持ち上げるには $\sqrt{3.3}$ 倍の風速が必要なので風量としては断面積の倍率を掛けて、 $\sqrt{3.3} \times 4.8 \doteq 8.7$ 倍となることから 2 が正解

第 52 問

正 解	2
説 明	力学的なキャッピングは、臼壁残留応力により錠剤内部に形成される応力破断面にさまざまな力が作用して発生する。臼壁残留応力を小さくするには打錠圧力を低下させることが有効であるし、応力破断面の形成に対しては、圧縮時間を延長する (打錠機回転数を落とす)、あるいは予圧圧力と本圧圧力のバランスを最適化するなどが有効であり、いきなり予圧を本圧並にかけることはキャッピングの誘発要因となる。また臼が摩損していると、臼壁に段差が生じ、錠剤放出時に大きな力が応力破断面に作用することから、臼の使用時間を適正に管理することもキャッピング防止には重要である。

第 53 問

正 解	5
説 明	a : 正しい。粉碎すると溶解する表面積が増大する。b : 正しくない。一般的に原薬を微粉碎処理すると、付着凝集性が増大して流動性が低下するため、流動層造粒には適さない粉体物性となる。この場合は攪拌造粒法などを採用することが適切である。c : 正しい。粉碎処理をすると結晶形に変化が起こることが多く、溶出性や安定性が異なってしまうことがある。d : 正しくない。特に主薬の含有量大きい錠剤では、結晶が細かい方が錠剤が緻密な成型体になり硬度が上昇する。e : 正しい。特に主薬濃度の低い製剤では、原薬が粗いと、製剤中に均一に分散しにくいいため、粉碎処理されることが多い。

第 54 問

正 解	4
説 明	a ○ 徐放化技術は、薬物の溶出速度を調節することであり、難溶性の薬物では、まず溶出性を高めなければ、溶出速度の調節ができない。b ○ 吸収部位が広いと、製剤が消化管を移動する時間を徐放化に利用することができる。c ×薬物の性質により、開発初期から徐放性製剤とすることがある。d× 一般にマトリックス型徐放性製剤の溶出プロファイルの再現性は良好である。e ×製剤の胃排出速度は個人差が大きく、薬物にもよるが、錠剤の徐放性製剤はシングルユニットであるため、主薬の血中濃度パターンに個人差が出やすい。

第 55 問

正 解	4
説 明	a)×遮光剤など水不溶性の無機物が加えられることが多い。b)×この他、投与量、吸収部位、溶解度の PH 依存性、有効血中濃度範囲、など多くの情報が必要。c) 特に微粉に高濃度の薬物が含まれることがあるので、含量均一性や含量偏析の評価は必須。d)水分活性で測定される水は製剤内で動きやすく不安定な薬物の安定性を低下させる。e)×まず、微粉碎や親水性の添加剤などが検討される。

第 56 問

正 解	3
説 明	a)品質の一貫性は必須である。b) ×許容幅は一般に狭くなることが多い。c) 攪拌力などモノに加わる力の変化も重要。d) 打錠時間が長時間になると打錠機の発熱による打錠障害が発生することがある。e)×スプレーミスト径が異なると乾燥速度、被膜のち密さなどが異なる。

第 57 問

正 解	5
説 明	<p>a 正しい。打錠機内で滞留する打錠用の顆粒または混合末は、フィーダーや回転盤の回転により混合されるため、過剰滑沢が発生する場合がある。滑沢剤混合工程では、打錠機における追加混合を想定して、混合条件を設定する必要がある。b 正しくない。打錠圧力は杵の長さのバラツキなどの影響も強く受けるため、錠剤重量のCV値よりも打錠圧力のCV値の方が大きくなる。c 正しくない。打錠圧力は、杵の熱膨張や顆粒物性の変動により錠剤重量との相関が変動するため、錠剤の重量を実測してPCDを補正するAWC（またはWAC）装置が必要である。d 正しくない。製品ごとに最適化する必要がある。特に低融点物質を含有するような顆粒は、適切な隙間を設定しなければ回転盤に固着が発生する原因となる。E 正しい。圧縮ローラーの直径が大きいほど圧縮時間が長くなり錠剤の応力緩和に有利である。また、回転盤の直径が大きいほど圧縮ローラーの回転方向と回転盤の回転方向の歪が少なくなる。</p>

第 58 問

正 解	5
説 明	<p>a 正しい。メイラード反応である。 b 正しくない。一般に薬物濃度が低下すると不安定化する。c 正しい。ビタミン剤などで糖衣を施すと不安定化することが多く、HA三共などの防湿コーティングは必須である。 d 正しくない。バンドシールカプセルは酸素に対して遮蔽効果があるが、防湿効果は期待できない。 e 正しい。薬剤学に次の論文がある。 武田豊彦ら、薬剤学,36, 212(1976)</p>

第 59 問

正 解	5
説 明	<p>a 正しい。この目的のために赤外線水分系などがPATツールとして使用される。b 正しくない。絶対湿度が同一の場合、送風温度が異なると相対湿度が異なる。一般に減率乾燥過程では、排気温度と乾燥物の水分には良好な相関関係が成立するが、相対湿度が異なるとこの関係がシフトする。c 正しくない。恒率乾燥は供給された熱がすべて乾燥に使用され、一定の乾燥速度を示す。品温は湿球温度で一定となる。しかし、減率乾燥では時間とともに乾燥速度が減少し、供給された熱は乾燥と品温上昇の双方に使用される。d 正しくない。流動を開始したあと、安定な流動状態となるまでスプレーを遅延させるほうが好ましい。不完全な流動状態でスプレーすると団粒発生の原因となることがある。e 正しい。水分が上昇すると、造粒物が重質化し、徐々に流動状態が悪くなるので、送風量を増やし、適正な流動状態を維持しなければならない。</p>

第 60 問

正 解	5
説 明	1 は押し出し造粒法、2 は流動層造粒法、3 は主薬が微粉の場合含量が低下する場合が多い、4 で硬い顆粒は押し出し造粒や高速拡販造粒の方ができ易い。

第 61 問

正 解	5
説 明	a : 正 : GMP 事例集 2 4 - 5 b : 誤 : 無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 (平成 18 年 7 月 4 日) c : 正 : 同上 d : 誤 : GMP 事例集 2 3 - 7 e : 誤 : 薬局等構造設備規則の特定生物医薬品の記述

第 62 問

正 解	4
説 明	a. 誤 : この条件では最大 0.50% となってしまう、許容値を超えてしまう。 b. 誤 : 酸化反応ではないので、ガスの置換は効果が無い。 c. 正 : この条件であれば、最大でも 0.40% に収まる。 d. 誤 : 加水分解であるので、溶存している気体の影響を受けない。 e. 正 : 配管は空調の影響を受け易いので、熱に弱い薬物の場合は配管も温度管理する方が望ましい。

第 63 問

正 解	1
説 明	a : 正 b : 誤 : 氷晶が小さくなり水の通り道が少ない。 c : 誤 : 真空度が高くなると熱伝導が悪くなる。 d : 正 e : 正

第 64 問

正 解	2
説 明	<p>等張化のために添加する物質の 1w/v%溶液の氷点降下度を b °C、それ以外の成分（主薬及びリン酸塩）を含む溶液の氷点降下度を a °C、とすれば、溶液 100mL を調製するために加える添加物の量 W g は、</p> $0.52 = a + bW \quad \text{すなわち、} \quad W = (0.52 - a) / b$ <p>ここでは、$a = 0.2 \times 0.08 + 0.77 \times 0.20 + 0.70 \times 0.14$, $b = 0.58$ したがって、$W = (0.52 - 0.268) / 0.58 = 0.4344$ (g/100mL) 本処方では、$w(\text{g}/10\text{mL}) = 43.4$ (mg/10mL)</p>

第 65 問

正 解	4
説 明	<p>a. 正 b. 正 c. 誤：製造用仕込水及びファイナル洗浄水の配管ラインには固定除菌フィルターを設置しないこと。 d. 誤：蒸留水、RO 水、UF 水等の高純度水の配管は配管の中の液だまりをなくすために、1/100～1/200 の勾配を有すること。 e. 正</p>

第 66 問

正 解	4
説 明	<p>出典 FDA：Sterile drug products produced by aseptic processing (2004) EU-GMP：EU-GMP annex 1 (2008) 日本：無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（2006）</p>

第 67 問

正 解	1
説 明	<p>c 輻射熱の影響は製造スケールが大きいほど小さい。結果としてスケールが大きいほど乾燥時間が遅延する。 d 凍結溶液の乾燥面とコールドトラップ表面の飽和水蒸気圧の差が物質移動の駆動力となり、氷晶が除去される。高真空排気は物質移動の滞留を防ぐものである。</p>

第 68 問

正 解	4
説 明	アレニウス式： $\ln k = \ln A - E_a/R \times 1/T$ (速度定数： k ，頻度因子： A ，活性化エネルギー： E_a ， T ：絶対温度，反応定数： $R=8.3$) 直線式の傾き = $-E_a/8.3 = -6 \times 10^3$ $E_a = 4.98 \times 10^4 \text{ Jmol}^{-1}$

第 69 問

正 解	4
説 明	a：正 b：誤：溶解時の溶存酸素が影響するため，成分の溶解前に窒素置換を行う。 c：誤：空間部酸素が安定性に影響する。 d：正

第 70 問

正 解	3
説 明	バイオバーデン量： A ，生残確率： B とすると，最低所要時間 (F_0) は，次式から算出される。 $F_0 = D_{121} (\text{Log}_{10} A - \text{Log}_{10} B) = 0.5 \times [2 - (-6)]$ $= 4.0 \text{ 分}$

第 71 問

正 解	2
説 明	a：誤：硼珪酸ガラスの方が化学的耐久性に優れている。 b：正 c：誤：内表面に透明な SiO_2 膜を形成させる。 d：誤：褐色アンプルは 290nm～490nm の光線を遮蔽する効果がある。 e：誤：ポリエチレン製容器及びプロピレン製容器であり，現在は塩化ビニル製容器は使用されない。

第 72 問

正 解	1
説 明	<p>a. 正</p> <p>b. 誤：蒸気の温度調節は、圧力の変化によってではなく温度の変化によって作動するように設計されていること。</p> <p>c. 正</p> <p>d. 正</p> <p>e. 誤：被滅菌物の形態にもよるが圧力計にはダイアフラムシール型のものを用いる。ブルドン管式の圧力計は、パイプ内に液がたまり汚染の原因となることが懸念される。</p>

第 73 問

正 解	3
説 明	<p>a) 局方の解説に記述されている内容</p> <p>b) ガラス容器は内容液によって pH が変動する場合がある。</p> <p>c) プラスチック容器では確認を必要とする場合がある。</p> <p>d) 局方に気密容器と規定されている。</p>

第 74 問

正 解	5
説 明	<p>a、b は粉末吸入剤です。</p> <p>e インフルエンザ治療薬で吸入剤です。</p> <p>c は外用噴霧剤</p> <p>d は軟膏剤です。</p>

第 75 問

正 解	5
説 明	d は吸入剤の添加剤には使用されていない。

第 76 問

正 解	4
説 明	<p>経皮投与製剤の性能を試験する方法として <i>in vitro</i> 皮膚透過試験は汎用されている。その結果からは、定常状態の傾きから薬物の皮膚透過速度が、ラグタイムからは皮膚中の薬物拡散定数 (D) が算出される ($LT=(\text{皮膚の厚み})^2/6D$ という関係式が成り立つため)。また、その他の選択肢は算出出来ない。</p>

第 77 問

正 解	2
説 明	試験器を用いて、水平に対し [a : 30℃] の斜面上に製剤の粘着面を上に向けて置く。上部 10 cm, 下部 15 cm の部分を適当な紙で覆い、中央に [b : 5 cm] の粘着面を残す。 表のように径 3.2mm~15.9mm の一連のスチールボールを斜面の上端より転がして、中央の粘着面で転落を止め得るボールのナンバーがいくつであるのかを調べるのである。通常 [c : No. 4] 以上の重いボールが停止した場合に粘着力が良好であるといわれている。

第 78 問

正 解	4
説 明	エステルガムはロジンとグリセリンからなる樹脂であり、 β -ピネン及び α -ピネンの共重合体よりなる樹脂はテルペン樹脂である。スチレン・イソプレン・スチレンブロックコポリマーはゴム系粘着剤の代表的な樹脂である。

第 79 問

正 解	1
説 明	粘着力は粘着剤層の厚みによっても変動する物性値である。粘着製品が正常に機能を果たすためには投錨力 > 凝集力 (保持力) > 粘着力の力関係を保つことが望ましい。

第 80 問

正 解	4
説 明	a 10 μ m より小さい粒子は鼻腔を通過すると言われている。 b 繊毛により奥へクリアランスされ、最終的には胃腸管へ移動する。 c 正解。 d 回避される e 正解

第 81 問

正 解	3
説 明	イ) : (○) 『医薬品の開発』 第 11 巻。ロ) : (○) ハ) : (×) 融点測定法第 2 法が実施される。ニ) : (×) 放出試験、軟化点、熔融温度試験のいずれかが求められるが、必ずしも放出試験でなくても良い。ホ) : (○) 安定性試験ガイドライン。

第 82 問

正 解	3
説 明	エキス剤、チンキ剤、浸剤・煎剤は通例、生薬を浸出して製する製剤である。 (漢方薬メーカーからの受験者も多いとみて出題した。)

第 83 問

正 解	1
説 明	1) :正解 (『経口投与製剤の剤形と処方設計』橋田充 P.218 より引用)。2) :マクロゴールは分散剤として使用されない。 3) 乳糖が甘味剤として使用されることはほとんどない。4) サッカリンナトリウムは甘味料であるが配合量が適合しない。 5) ポリビニルピロリドンは分散剤として使用されない。 ※保存剤はオキシ安息香酸メチル、オキシ安息香酸エチルも使用可能であるが、この場合は安息香酸ナトリウムが最適。

第 84 問

正 解	5
説 明	イ) : (○) 15 局製剤総則。 ロ) : (○) 15 局製剤総則。 ハ) : (×) ハンマーミルは乳 化には用いない。 ニ) : (×) ポリソルベート 80 は O/W 型乳化剤 ホ) (○) 『医薬品の 開発』第 11 巻 (廣川書店)