

医用ナノテクノロジー 追試験(福森・市川)16.08.31

特に指示されない限り正解は一つとは限らない。正解すべてにマークしなさい。
 単純な変換ミス、誤字を含む語句は誤りとしなさい。

問1 フェニトイン 250 mg を含む 5 mL の注射液の調製に関する次の記述のうち、正しいのはどれか。フェニトインの pH=3 での溶解度を 28 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{pKa}=8.3$ とする。

- 1 pH が 11.3 で溶液を調製することができた。
- 2 pH が 12.3 で溶液を調製することができた。
- 3 pH が 13.3 で溶液を調製することができた。
- 4 結晶の析出を抑制するためにエタノールを加えた。
- 5 結晶の析出を抑制するために流動パラフィンを加えた。

分子型溶解量 = $0.028 \times 5 = 0.14$ (mg)

pH=8.3 での溶解量 0.140+0.14 (mg)	pH=10.3 での溶解量 0.140+0.14*100 (mg)	pH=11.3 での溶解量 0.140+0.14*1000 (mg)	pH=12.3 での溶解量 0.140+0.14 *10000 (mg)
---------------------------------	---	--	--

問2 真密度が 1.5 g/cm^3 の粉体を 400 mL の容器にすり切り充てんしたところ、粉体層の空隙率は 70%であった。この容器をタッピングしたところ、粉体層の空隙率は 30%となった。タッピング後の粉体層の体積 (cm^3) に最も近い値はどれか。

- 1 85 2 120 3 170 4 250 5 290

粉体の質量 W_m (g). タップ後体積 V_t (cm^3).

(初期空隙率) = $1 - W_m / 1.5 / 400 = 0.7 \therefore W_m = (1 - 0.7) \times 400 \times 1.5$

(タップ空隙率) = $1 - W_m / 1.5 / V_t = 0.3 \therefore V_t = W_m / (1.5 \times (1 - 0.3)) = (1 - 0.7) \times 400 \times 1.5 / (1.5 \times (1 - 0.3))$

問3—4 以下の A~E の注射剤について、以下の質問に答えなさい。

	A	B	C	D	E
製剤名	注射用アムホテリシン B	アルプロスタジル注射液	ジゴキシン注射液	タクロリムス水和物注射液	ジアゼパム注射液
添加物	デスオキシコール酸ナトリウム 無水リン酸一水素ナトリウム 無水リン酸二水素ナトリウム	精製ダイズ油 高度精製卵黄レシチン オレイン酸 濃グリセリン 水酸化ナトリウム	エタノール プロピレングリコール ベンジルアルコール pH 調整剤	無水エタノール ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ペンジルアルコール プロピレングリコール 無水エタノール 安息香酸 水酸化ナトリウム pH 調整剤

問3 添加物の中に界面活性剤が可溶化剤として含まれているのはどれか。

- 1 A 2 B 3 C 4 D 5 E

問4 添加物の中にコソルベンシーによる溶解性向上が図られているのはどれか。

- 1 A 2 B 3 C 4 D 5 E

問5 球状の医薬品懸濁粒子は、溶媒中を次式で表される速度で沈降する。次の記述のうち正しいのはどれか。ただし、設問中のパラメータ以外は変化しないものとする。

$$V_s = \frac{2r^2(\rho_p - \rho_f)g}{9\eta}$$

V_s : 沈降速度 (m/s), r : 粒子の半径 (m), ρ_p : 粒子密度 (kg/m^3),

ρ_f : 溶媒の密度 (kg/m^3), g : 重力加速度 (m/s^2), η : 溶媒の粘度 ($\text{Pa}\cdot\text{s}$)

- 1 本式は、等加速度沈降している場合に成立する。
- 2 等速沈降しているときは、粒子に働く重力が浮力と流体抵抗の合力に等しくなっている。
- 3 粒子径が 1/3 になれば、粒子の沈降速度は 1/9 倍になる。
- 4 溶媒の粘度が上昇すれば、粒子の沈降速度は増大する。
- 5 粒子密度が小さくなれば、粒子の沈降速度は低下する。

問6 医薬品粉体のぬれ及び吸湿に関する記述として、正しいのはどれか。

- 1 ぬれやすいほど粉体に対する液体の接触角が大きい。
- 2 水溶性の結晶性粉体では、臨界相対湿度(CRH)未満において急激な吸湿は起こらない。
- 3 CRH では、粉体粒子表面を覆う薬物の飽和水溶液の水蒸気圧と、空気中の水蒸気圧が等しい。
- 4 粉体は、吸湿により安息角が減少する。
- 5 粉体は、吸湿によりかさ密度が増大する。
- 6 2 種類の水溶性の結晶性粉体を混合して得られた粉体の CRH は、個々の粉体の CRH と比べて高い。

問7 局所作用を目的とした製剤はどれか。

- | | |
|----------------|--------------------|
| 1 プレノルフィン塩酸塩坐剤 | 2 エポセリン坐剤 |
| 3 バンコマイシン塩酸塩散 | 4 デスモプレシン酢酸塩水和物点鼻液 |
| 5 ブデソニド吸入液 | 6 ツロブテロール貼付剤 |

問8 70 歳男性。同居している家族がインフルエンザを発症したので、予防のために近医を受診したところ以下の処方が出された。

(処方) ザナミビル水和物ドライパウダーインヘラー 全 20 ブリスター

1 回 2 ブリスター、1 日 1 回 10 日間吸入

本吸入剤に関する記述のうち、正しいのはどれか

- 1 添加されている乳糖粒子は、薬物粒子同士の過度な凝集を抑える働きがある。
- 2 薬物粒子は、吸入時に効率よく気道に到達する空気力学径である $20 \mu\text{m}$ 前後の粒子径に設計されている。
- 3 薬物粒子が吸湿すると流動性が低下するため、防湿性の包装が施されている。
- 4 吸入時に、薬物粒子が二次粒子を形成するように設計されている。
- 5 血中濃度は速やかに上昇し、尿中排泄率は約 60% である。

問 9—10 下記に親水クリーム of 処方を示す。これについて以下の質問に答えなさい。

処方	白色ワセリン	250 g
	ステアリルアルコール	200 g
	プロピレングリコール	120 g
	親水性界面活性剤 A	40 g
	疎水性界面活性剤 B	10 g
	パラオキシ安息香酸メチル	1 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	1 g
	精製水	適量
	全量	1000 g

問9 界面活性剤 A, B の HLB 値は、それぞれ 14.0, 3.5 である。上記処方 of A, B 混合物 of HLB 値として、最も近いのは次のうちどれか。

- 1 3.5 2 5.9 3 8.8 4 11.9 5 14.0

問10 親水クリーム of 製法に関する次の記述のうち、正しいはどれか。

- 1 白色ワセリン、プロピレングリコール、界面活性剤 A、B を容器に入れ、75°C に加熱して溶かして油相とする。
- 2 ステアリルアルコールと保存剤を 75°C に加熱した水に溶かして水相とする。
- 3 75°C で油相に水相を徐々に加え、攪拌して w/o 型エマルションを作る。
- 4 攪拌しながら冷却すると転相して o/w 型エマルションが形成される。
- 5 転相するのは、油相や水相における界面活性剤 of 溶解性 of 濃度依存性が原因である。

問11 68 歳女性。体重 51 kg。副腎皮質ステロイド薬 of 吸入エアゾール剤で気管支ぜん息 of 治療を受けていた。しかし、噴霧と吸気 of タイミングを合わせることができず、以下の処方に変更された。

(処方) パルミコート 200 µg タービュヘイラー-56 吸入 (注) 1 回 1 吸入
1 日 2 回 朝夕食後 吸入 全 1 本

(注: ブデソニド 1 回吸入量 200 µg of ドライパウダー吸入式ステロイド薬)

この薬剤とピークフローメーターに関する指導内容として、適切なのはどれか。

- 1 まず息を吐いてから、薬物を深く吸い上げるように指導した。
- 2 吸入が終わったら最後にうがい、または口すすぎをするように指導した。
- 3 この薬剤 of マウスピースが汚れた場合には、乾燥した布などで拭くように指導した。
- 4 この薬剤 of 有効成分は、肺内に到達後、活性体になることを説明した。
- 5 ピークフローメーターは、最大吸気流量を簡便に測定するものであることを説明した。
- 6 ピークフロー値は、気管閉塞 of 状態 of 客観的な指標なので、毎月測定するように指導した。

問12 高分子材料に関する記述のうち、正しいのはどれか。

- 1 ゼラチン水溶液に貧溶媒のエタノールを加え続けると、ゼラチンの低濃度相 (コアセルベート) が分離する。
- 2 ヒアルロン酸ナトリウムは、優れた保水性を有する天然高分子である。
- 3 マクロゴール 400 は、常温で液体である。
- 4 セラセフェートは、pH2 付近で溶解する胃溶性高分子である。
- 5 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。

問13 注射剤の投与に際して使用する医療器材に関する記述のうち、正しいのはどれか。

- 1 プロポフォールの脂肪乳剤を点滴静注する際に、ポリプロピレン製の輸液セットを使用する。
- 2 ニトログリセリン注射液を乳酸リンゲル液で希釈して点滴静注する際に、ポリエチレン製の輸液セットを使用する。
- 3 硝酸イソソルビド注射液を 5%ブドウ糖注射液で希釈して点滴静注する際に、ポリエチレン製の輸液セットを使用する。
- 4 ダイズ油を主成分とする脂肪乳剤を点滴静注する際に、輸液ラインに微生物ろ過フィルターを装置する。
- 5 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を含有するタクロリムス注射液を生理食塩液に希釈して点滴静注する際に、ポリ塩化ビニル製の輸液セットを使用する。

問14 リポ化製剤であるアルプロスタジル注射液は、ダイズ油を分散体の主成分とする油滴分散体である。この分散体を球体としたとき、分散体の内圧は、外圧に対してどの程度高いか。最も近い値はどれか。1つ選べ。ただし、以下に示すヤング・ラプラスの式が成り立つとし、油滴分散体の直径は、約 180 nm、分散体の主成分であるダイズ油の注射液界面に対する界面ギブズエネルギーは、25 mJ/m² とする。ただし、分散体中の界面活性剤の影響はないものとする。

$$\Delta P = \gamma \cdot 2/r \quad (\Delta P: \text{液滴内外の圧力差}, \gamma: \text{界面張力}, r: \text{液滴の半径})$$

- | | | | | | |
|---|------------------------|---|------------------------|---|------------------------|
| 1 | 4.2×10 ⁴ Pa | 2 | 4.2×10 ⁵ Pa | 3 | 5.6×10 ⁵ Pa |
| 4 | 8.3×10 ⁵ Pa | 5 | 5.6×10 ⁶ Pa | | |

$$Pa = N/m^2, N = kg \cdot m/s^2, \therefore Pa = kg/m \cdot s^2, J = kg \cdot m^2/s^2$$

$$25 \text{ mJ/m}^2 = 25 \cdot 0.001 \cdot kg \cdot m^2/s^2/m^2 = 0.025 \cdot kg/s^2$$

$$\Delta Pa = 0.025 \cdot 2 / (90 \cdot 10^{-9}) \text{ kg/s}^2/m$$

問15 滅菌に関する記述のうち、正しいのはどれか。

- 1 最終滅菌法を適用できる医薬品には、通例、10⁻⁶ 以下の無菌性保証水準が得られる条件で滅菌が行われる。
- 2 通常、医薬品の分解における活性化エネルギーは、滅菌の活性化エネルギーに比べて大きい。
- 3 加熱滅菌における微生物の死滅は、見かけ上一次速度過程となる。
- 4 発熱性物質 (パイロジェン) は、120°C、30 分以上の乾熱滅菌で破壊される。
- 5 医療器具や衛生材料の滅菌には、酸化エチレンガスが広く用いられる。

問16 注射用アルプロスタジルアルファデクス中の α -シクロデキストリンは、プロスタグランジン E₁ をモル比 1: 1 で包接する。注射用アルプロスタジルアルファデクスを 25℃、1 mL 注射用水に溶解した。この時、70%のプロスタグランジン E₁ が α -シクロデキストリンから解離していた。プロスタグランジン E₁ の α -シクロデキストリンへの包接化の平衡定数 (L・mol⁻¹) として最も近いのはどれか。1 つ選べ。ただし、この注射用粉末にはプロスタグランジン E₁ が 70 nmol、 α -シクロデキストリンが 800 nmol 含まれるとする。

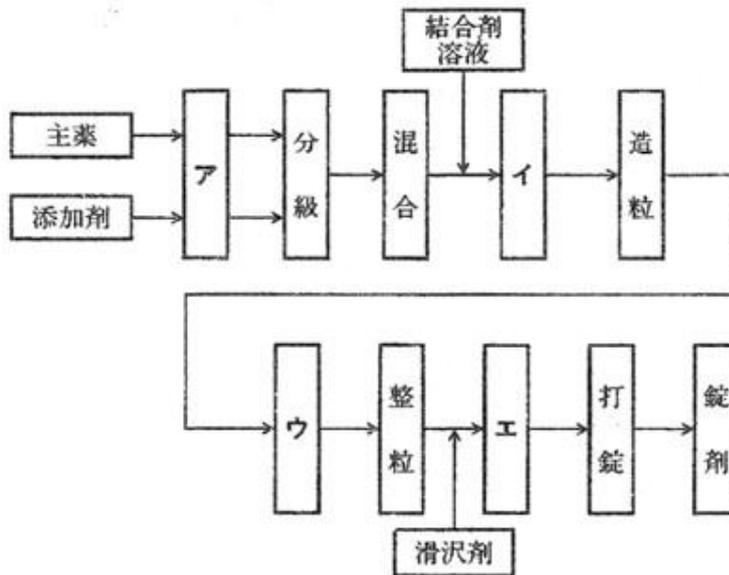
- 1 4.0 2 55 3 3.2×10^2 4 4.0×10^2 5 5.5×10^2 6 8.1×10^2

$$PG(70 \cdot 0.7 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) + DEX(800 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3 - 70 \cdot 0.3 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3)$$

$$= PG-DEX(70 \cdot 0.3 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3)$$

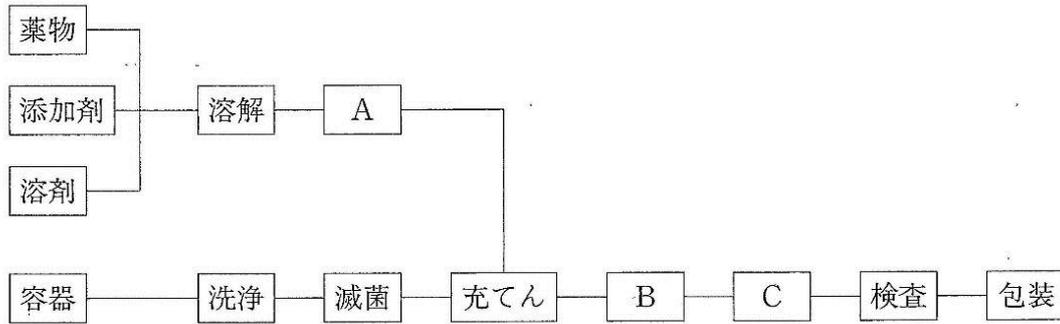
$$K = (70 \cdot 0.3 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) / ((70 \cdot 0.7 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3) / (800 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3 - 70 \cdot 0.3 \cdot 10^{-9} \cdot 10^3))$$

問17 湿式顆粒圧縮法による錠剤の製造プロセスにおいて、ア～エに当てはまる単位操作の組合せとして適切なのはどれか。



	ア	イ	ウ	エ
1	練合	コーティング	乾燥	混合
2	練合	コーティング	混合	乾燥
3	粉碎	粉碎	コーティング	粉碎
4	粉碎	練合	乾燥	混合
5	乾燥	粉碎	混合	練合
6	乾燥	練合	混合	コーティング

問18 凍結乾燥注射剤を製造するプロセス中の A、B、C にあてはまる単位操作の正しい組合せはどれか。



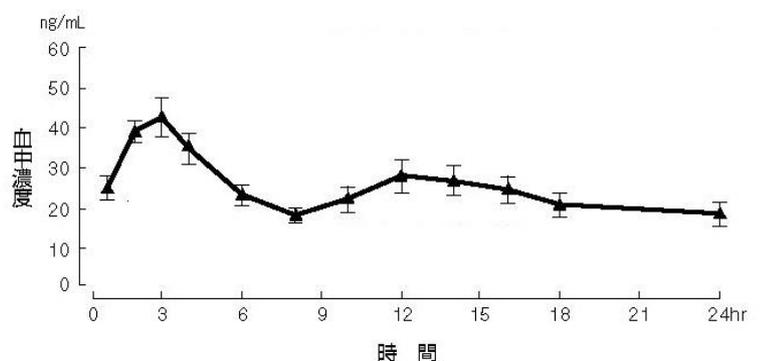
	A	B	C
1	凍結乾燥	ろ過滅菌	密封
2	凍結乾燥	密封	ろ過滅菌
3	ろ過滅菌	密封	凍結乾燥
4	ろ過滅菌	凍結乾燥	密封
5	密封	ろ過滅菌	凍結乾燥
6	密封	凍結乾燥	ろ過滅菌

問19 日本薬局方において、腸溶性製剤の崩壊試験に用いられる崩壊試験第 1 液と崩壊試験第 2 液の pH の組合せとして、正しいのはどれか。

	第 1 液の pH	第 2 液の pH
1	約 1.2	約 7.4
2	約 1.2	約 6.8
3	約 6.8	約 1.2
4	約 6.8	約 7.4
5	約 7.4	約 1.2
6	約 7.4	約 6.8

問20 ニフェジピン徐放錠(アダラート CR 錠)40 mg を単回投与した場合の薬物血中濃度の経時変化を図に示す。この製剤に関する次の記述のうち、正しいのはどれか。

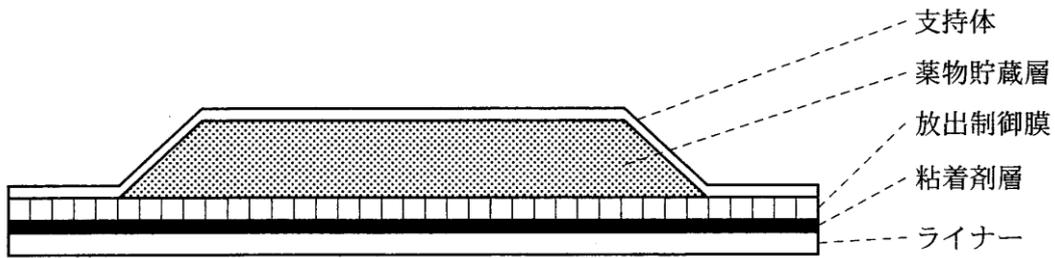
- この錠剤は2層錠である。
- この錠剤は2層からなる有核錠である。
- 各層は浸食性マトリックスからなる。
- ニフェジピンの放出速度が緩やかな層と、比較的速やかな層からなる。
- 溶出試験では溶出後半で溶出速度が小さくなる。
- 血中濃度プロファイルの第 2 のピークの出現は、速やかな溶出を示す層の胃からの排出による。



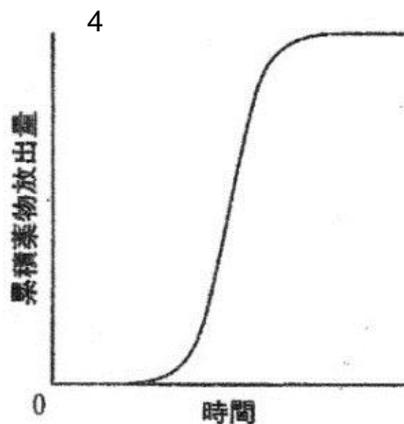
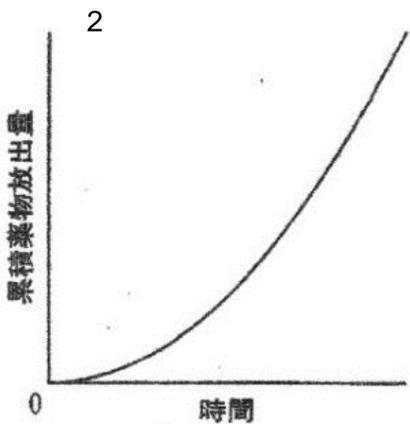
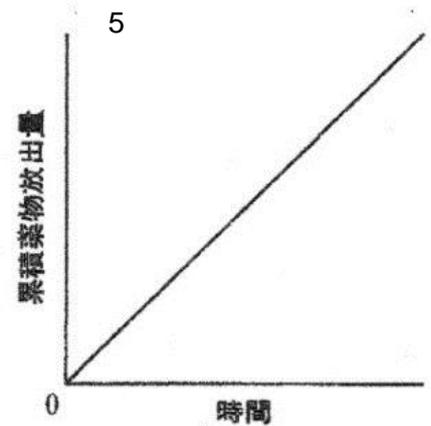
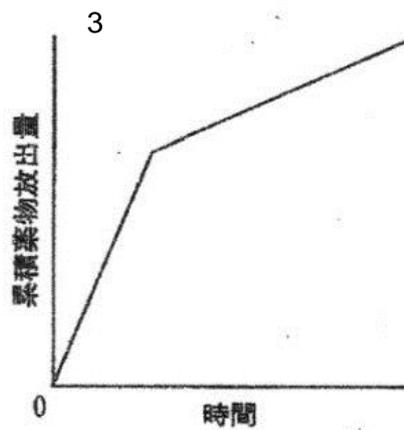
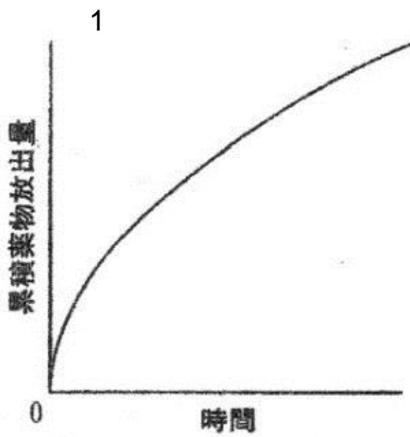
問21 マトリックス型徐放性製剤のマトリックス基剤として不適切なものはどれか。

- | | |
|------------------|--------------|
| 1 ワックス | 2 マクロゴール |
| 3 ヒドロキシプロピルセルロース | 4 プロピレングリコール |
| 5 エチルセルロース | 6 オイドラギット RS |
| 7 乳糖 | 8 クロスポビドン |

問22 ある経皮吸収型製剤の断面図(模式図)を以下に示す。in vitro 放出試験における本製剤からの累積薬物放出量と時間の関係を示したグラフとして、正しいのはどれか。ただし、放出試験中、薬物貯蔵層内、放出制御膜内及び粘着層内の薬物濃度は一定に



保たれ、かつシンク条件が成立しているものとする。



問23 経口放出制御製剤及びその対象薬物に関する次の記述のうち、誤っているのはどれか。

- 1 通常の製剤に比べ、薬効をより長時間持続させることが期待できる。
- 2 通常の製剤に比べ、副作用の発現を低減させることが期待できる。
- 3 徐放性製剤では、薬物の吸収率の向上が期待できる。
- 4 初回通過効果の低減が期待できる。
- 5 投与回数を減らすことによって、服薬コンプライアンスの向上が期待できる。
- 6 大腸への選択的薬物送達が可能である。
- 7 口腔内崩壊錠の苦みをマスクすることが期待できる。

問24 ターゲティング、プロドラッグに関する記述のうち、正しいのはどれか。

- 1 能動的ターゲティングの例として、標的部位を特異的に認識できる抗体や糖タンパク質などを薬物に結合させて体内分布を制御する方法が挙げられる。
- 2 リポソームは、内部の疎水性コアに薬物を含有させた高分子ミセル製剤である。
- 3 昇圧化学療法とは、抗がん薬をマイクロカプセルなどのキャリアーに封入して、腫瘍の栄養動脈に注入する治療法である。
- 4 活性薬物にアミノ酸を結合させたプロドラッグを用いることで、消化管からの吸収率を上げることができる場合がある。
- 5 標的細胞内で特異的に発現する酵素により親薬物に変換されるプロドラッグを用いることで、薬物の標的細胞への選択的作用が得られる。

問25 75歳男性。2日前から腹部に痛みを伴う赤い発疹が認められた。この発疹は小さな水ぶくれとなり帯状に広がり、激しい痛みとなった。近医を受診し、帯状疱疹と診断され、病院に入院となり、以下の薬剤が処方された。

(処方1) バラシクロビル錠 500 mg 1回2錠(1日6錠)
1日3回 朝昼夕食後 7日分

(処方2) ナプロキセン錠 100 mg 1回1錠(1日3錠)
1日3回 朝昼夕食後 7日分

アシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビルに関する記述のうち、正しいのはどれか。

- 1 アシクロビルにエチレングリコールを結合させた化合物で、体内吸収後の血中滞留性はアシクロビルより優れている。
- 2 主に肝臓のエステラーゼで加水分解されてアシクロビルに変換される。
- 3 アシクロビルもまたプロドラッグであり、単純ヘルペスウイルスなどに感染した細胞内で代謝されて活性を示す。
- 4 経口投与後のアシクロビルとしてのバイオアベイラビリティは、消化管からの吸収率が高まるため、アシクロビル経口投与時のそれより高くなる。
- 5 経口投与後のアシクロビルとしてのバイオアベイラビリティは、肝臓での代謝を回避できるため、アシクロビル経口投与時のそれより高くなる。

医用ナノテクノロジー(福森、市川)16.08.31

問	正解	問	正解	問	正解
1	2,4	11	1,2,3	21	2,4,7,8
2	3	12	2,3	22	5
3	1,4	13	1,2,3	23	3,4
4	3,4,5	14	3	24	1,4,5
5	2,3,5	15	1,3,5	25	2,3,4
6	2,3	16	5		
7	3,5	17	4		
8	1,3	18	4		
9	4	19	2		
10	3,4	20	2,3,4		