

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section...	Refer to SQAS Distributor ESAD II section...	Notes
Q 13.6	Are contract acceptors periodically re-evaluated according to GTDP principles?	13.3	G13.5	契約請負者は、GTDP 原理に従って定期的に再評価をされますか？
Q 13.7	Are contracts specifying the distribution of GTDP related task between contract giver and contract acceptor?	13.1, 13.4	G13.6	契約は、委託者と請負者の間の GTDP に関する作業分担を指定していますか？
Q 13.8	Is sub-contracting prohibited unless specific controls are performed?	13.5	F4.1.2	規定の管理が行なわれない場合、下請け契約は禁止されますか？

1. 用途：錠剤・カプセル賦形剤

錠剤・カプセル賦形剤		
炭酸カルシウム	カオリン	トウモロコシデンプン
第二リン酸カルシウム	ラクチトール (Lactitol)	バレイショデンプン
第三リン酸カルシウム	無水乳糖	アルファ化デンプン
硫酸カルシウム	乳糖	変性アルファ化デンプン
微結晶セルロース	マルチトール	タピオカデンプン
粉末セルロース	マルトデキストリン (Maltodextrin)	コムギデンプン
デキストレート類 (Dextrates)	マルトース	精製白糖
デキストリン	マンニトール	圧縮糖
ブドウ糖添加剤 (Dextrose Excipient)	ソルビトール	精製粉末砂糖 (Sugar, Confectioner's)
果糖	デンプン	

概要： 賦形剤は製剤に容量や重量を増す目的で錠剤やカプセル製剤に加えられる成分である。時として、増量目的に注目すると、賦形剤は製剤のかかなりの部分を占める場合があり、製剤の物理化学的性状は賦形剤の量と種類への依存が見受けられる。賦形剤は製剤の多くの部分を占めるものであり、優秀で頑健な製造、剤形は、これらの性状の管理と測定が重要になる。

用途と機序： 賦形剤の最も重要な用途としての役割は、製造上の良好な性状（粉体流、錠剤圧縮強度、湿潤・乾燥顆粒形成、均一性）及び特性（含量均一性、粉末化、溶解、錠剤の完全性、もろさ、物理的・化学的安定性）を得ることにある。一部の賦形剤（微結晶セルロース）では、最終圧縮錠剤のために錠剤の強度を増すドライバインダーとして時々用いられる。

物理的性状： 錠剤/カプセルの賦形剤に関係した一次物理的性状は、賦形剤及び製剤特性に直接関わるものである。これらには、(1) 粒径及び粒度分布、(2) 粒子形状、(3) バルク/タップ/真密度、(4) 比表面積、(5) 結晶化度、(6) 含水量、(7) 粉体流、(8) 溶解度、(9) 錠剤型の圧縮性が含まれる。

化学的性状： 錠剤の賦形剤は多様で、無機物（リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム）、単一の有機物質（乳糖水和物、マンニトール）及び多成分、又は複合有機物質（微結晶セルロース、デンプン）を含む構成成分となっている。これらは水溶性、あるいは不溶性で、中性、酸性、又はアルカリ性を示す。製剤設計担当者は賦形剤の化学的性状が有効成分の物理、化学的安定性及び特性にマイナスに作用しないものを選択しなければならない。良好な物理及び化学的性状の添加物を適切に選択することは、有効成分の効果と同様に物理・化学的安定性を高めることになる。添加物の不可欠な特性が微量の含有成分によって影響を受ける可能性があることから、添加物の詳細な組成は重要な情報となる。製剤設計担当者は製剤の良好な安定性及び特性を確保するために、好ましくない成分（重金属、過酸化物）を管理する必要がある。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助ける：かさ密度及びタップ密度（616）、密度（699）、結晶化度（695）、溶液熱量測定による結晶化度定量（696）、結晶化度、乾燥減量（731）、水分測定（921）、光学顕微鏡法（776）、篩分析による粒度分布の推定（786）、粒子径の光回折分析（429）、粉末度（811）、比表面積（846）、粉体流（1174）

2. 用途：錠剤・カプセル結合剤

錠剤/カプセル結合剤		
アラビアゴム	デキストリン	ポリエチレンオキシド
アルギン酸	エチルセルロース	ポビドン
メタクリル酸アンモニウムコポリマー (Ammonio Methacrylate Copolymer)	ゼラチン	トウモロコシデンプン
メタクリル酸アンモニウムコポリマー分散液 (Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion)	ブドウ糖液糖	バレイショデンプン
カルボキシビニル共重合物	グァーガム	アルファ化デンプン
カルボキシビニル単独重合物	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	変性アルファ化デンプン
Carbomer Interpolymer	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース)	タピオカデンプン
カルメロースナトリウム	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)	コムギデンプン
微結晶セルロース	マルトデキストリン (Maltodextrin)	シロップ
酢酸ビニル共重合物 (Copovidone)	マルトース	
精製白糖	メチルセルロース	

概要： 錠剤/カプセル用結合剤は水、水性アルコール混液、他の溶媒等の造粒形成液と混合中にできる顆粒に粉

末塊を加えて、製剤の結合促進をさせる。結合剤は造粒形成液に溶解、又は分散、あるいは他の成分との乾式粉末に混合し、造粒液は別途に攪拌中に加える。造粒液が蒸発後、結合剤は粒子径、粒度分布、型、含有量、塊、有効成分量における良好な性状をもった乾式顆粒を形成する。湿式造粒法は流量、取扱、強度、分離抵抗性、粉化、外觀、溶解度、圧縮度、薬物放出性における1つ、又は複数の造粒性状を改善して顆粒の工程をさらに簡便化する。

用途と機序：錠剤/カプセル用結合剤は溶けやすく、顆粒化溶媒にやや溶けやすい、あるいは天然デンプンには溶けやすい。また、結合剤濃縮液には接着性がみられる。結合剤は液体を追加することにより、粒子間付着力に変化が起り、通常は湿潤顆粒（アグロメレート）の形成を促進する。また、それらは界面特性、粘度、その他の性状に変化させる可能性がある。乾燥中、有意な残余乾燥顆粒強度となる固体架橋を形成する可能性がある。

物理的性状：造粒液中の結合剤の分散、溶解度はその物理的性状に依存し、界面張力、粒子径、粒度分布、溶解度、粘度は中でも重要である。また、結合剤の乾式混合物への均一な混合状態にするには粒子径、形状、粒度分布のような物理的性状に依存する。結合剤の検討をする場合、粘度はしばしば重要な性状となり、高分子化合物では、高分子構造の特性、分子量、分子量分布により影響を受ける。高分子結合剤はゲルを形成する可能性がある。

化学的性状：錠剤/カプセル用結合剤は、(1)天然高分子、(2)合成高分子、(3)糖に分類される。高分子構造、単量体の性状及び配列、用途別群、置換の程度、架橋結合を含めた高分子化合物の化学的性状は造粒中における複合体相互作用に影響を与える。天然の高分子化合物は、特にその供給源のバラツキにより、その性状に大きなバラツキが生じることから、組成を示すことがある。

一般事項：添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：かさ密度及びタップ密度（616）、結晶化度（695）、密度（699）、乾燥減量（731）、篩分析による粒度分布の推定（786）、比表面積（846）、粘度（911）、粉体流（1174）、クロマトグラフィー（611）

3. 用途：滑沢剤

錠剤・カプセル滑沢剤		
ステアリン酸カルシウム	ラウリル硫酸ナトリウム	タルク
ベヘン酸グリセリル	フマル酸ステアリルナトリウム	水素添加植物油タイプ I
ステアリン酸マグネシウム	デンプン	ステアリン酸亜鉛
軽質鉱油	ステアリン酸	
マクロゴール	精製ステアリン酸	

概要：固体製剤の製造に用いられる型や打錠のような製造装置の金属接触表面、粒子間の摩擦力を減少させるために滑沢剤は通常使われる。液状滑沢剤は圧縮前に顆粒基質内に吸収されることもある。また、液状滑沢剤は製造装置の金属と金属の摩擦力を低減するために用いられる。

用途と機序：境界滑沢剤は固体表面（顆粒と機械部分）に付着して機能を発揮し、粒子と粒子の摩擦力、又は粒子と金属の摩擦を低減する。接着性滑沢剤粒子の位置は物質の表面の性状により異なる。最適特性を得るためには、境界滑沢剤粒子は小さく、板状結晶、又は板状結晶の集積状態にしなければならない。液状フィルム滑沢剤は加圧下で融解し、打錠機の型や穿孔器の表面及び粒子の周囲に薄い液状フィルムを作り、摩擦力の低減を助ける。加圧後、再固化した液状フィルム滑沢剤は除去する。液状滑沢剤は加圧下で顆粒から放出され、液状フィルムを形成する。しかし、それらは加圧を解除しても再固化をしないが、時間の経過とともに錠剤基質を通して再吸収、又は再分布する。

物理的性状：境界滑沢剤で重要となる一次物理的性状は、粒子径、表面積、水和状態、多形相となる。また、純度（ステアリン酸塩/パルミチン酸比）及び含水量も重要となる。液状フィルム滑沢剤にとって予想される重要な一次物理的性状は粒子径及び多形相、偽多形相となる。また、純度も重要となる。

化学的性状：滑沢剤は境界滑沢剤、液状フィルム滑沢剤、液状滑沢剤に分類される。境界滑沢剤は長鎖脂肪酸塩（ステアリン酸マグネシウム）、又は極性頭部と脂肪酸尾部を持つ脂肪酸エステル（フマル酸ステアリルナトリウム）である。液状フィルム滑沢剤は固形脂肪（水素添加植物油タイプ I）、又は加圧時融解する脂肪酸（ステアリン酸）である。液状滑沢剤は加圧下で顆粒から液状物質となる。

一般事項：添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：粒子径の光回折分析（429）、篩分析による粒度分布の推定（786）、比表面積（846）、X線回折（941）、乾燥減量（731）、水分測定（921）、結晶化度（695）、（696）溶液熱量測定による結晶化度定量（695）、光学顕微鏡法（776）

その他：特に、発泡用途に用いられるある種の滑沢剤は上記の化学分類に当てはまらない。しかし、これらの物質は専門技術者環境では用いられるが、一般的な応用には適切ではない。タルクは無機物で、ある種の滑沢剤の性状をもつ。しかし、打錠と金型との粘着を少なくするために液状フィルム滑沢剤と組み合わせる一般に用いられる。

4. 用途：着色剤

USP-NF収載の着色剤

三酸化鉄

黄色三酸化鉄

三酸化鉄混合物 (Ferric Oxide Blends)

USP-NF以外の着色剤

FD&C Colors and Lakes

D&C Colors

Ext. D&C Colors (外用のみ)

概要: 着色剤は物理的性状が同様な他の剤型フィルムと違いが明確で特徴のある外観にするために製剤剤型に組み込まれる。これらの着色剤は染料 (dyes: 水溶性物質)、レーキ (lakes: 不可逆的に吸着した含水金属酸化物となる不溶性染料)、無機顔料 (二酸化チタンや酸化鉄のような物質)、天然着色料 (リボフラビンのようなそれ自体は染料とは考えられない着色化合物) に分けられる。着色剤は米国連邦規定に従い、予定の物質について現在の規制状況を使用前に確認しなければならない。

1938年米国連邦食品・医薬品・化粧品法では、着色剤を3分類している。

- ・ FD&C colors: 食品、医薬品、化粧品における着色剤の使用が認められている。
- ・ D&C colors: 医薬品、化粧品において、内服あるいは粘膜と接触しても安全と考えられる染料及び顔料。
- ・ Ext. D&C colors: 経口毒性のために内服での使用が認可されなかったが、外用における製剤としての使用が安全と考えられる着色剤。

用途と機序: 水溶性染料は水性溶液、アルコール溶液としてデンプン、乳糖、糖のような担体にも吸着されるが、一般に使用時に造粒液で溶解する。これら後者はしばしば乾燥状態で製剤成分として用いられる。レーキは、不溶性のため製剤中の他の乾燥添加物と常に混合される。この理由から、直接法による圧縮錠剤はレーキでしばしば着色される。

物理的性状: 染料及びレーキの粒子径及び分布は製剤の処理時間 (混合、溶解)、色彩の強度、外観の均一性に影響を及ぼす。

化学的性状: 着色剤における最も重要な性状は、色彩の深度、経時退色耐性である。着色剤毎に特徴的な吸光度波長のモル吸光係数と同様に可視光下で希望の色彩の反射効率で格付けできる。明らかに、着色剤は製剤成分及び薬物と物理化学的に反応性のないものでなければならない。着色剤の品質は通常、その強度、パフォーマンス、分析の基準で測定される。不純物のプロファイルは不溶性成分、無機塩含量、金属含量、有機不純物の測定により成立する。

一般事項: 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者には、2つの一般事項は助けとなる。機器による方法は着色剤の絶対色を決定するために使用されるべきである: 色調の機器測定 (1061)、粒子径の光回折分析 (429)

その他: 着色剤は米国連邦規定に従い、予定の物質について現在の規制状況を使用前に確認しなければならない。着色剤の一覧及び米国連邦規制コード (CFR) を以下に示す。

着色剤	CFR (米国連邦規制基準)
酸化鉄類 (Ferric Oxides)	21 CFR 73.1200
酸化チタン	21 CFR 73.575 & 21 CFR 73.1575
食用青色1号 (FD&C Blue #1/Brilliant Blue FCF Aluminum Lake)	21 CFR 82.51 & 21 CFR 82.101
食用青色2号 (FD&C Blue #2/Indigo Carmine Aluminum Lake)	21 CFR 82.51 & 21 CFR 82.102
食用赤色40号 (FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake)	21 CFR 74.340 & 21 CFR 74.1340
食用黄色4号 (FD&C Yellow #5/Tartrazine Aluminum Lake)	21 CFR 82.51 & 21 CFR 82.705
食用黄色5号 (FD&C Yellow #6/Sun Set Yellow FCF Aluminum Lake)	21 CFR 82.51 & 21 CFR 82.706
黄色203号 (D&C Yellow #10 Aluminum Lake)	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1710
赤色226号 (D&C Red #30/Helendon Pink Aluminum Lake)	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1330
赤色202号 (D&C Red #7/Lithol Rubin B Calcium Lake)	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1307
赤色218号 (D&C Red #27/Phloxine, Aluminum Lake)	21 CFR 82.1051 & 21 CFR 82.1327

5. 用途: 坐剤基剤

坐剤基剤

カカオ脂	ハードファット	マクロゴール
------	---------	--------

概要: 坐剤基剤は坐剤 (直腸内投与)、膣坐剤 (膣内投与) の製造に用いる。それらは疎水性、又は親水性である。

用途と機序: 坐剤は、薬物を基剤に懸濁させた場合、又は薬物を基剤で溶解させた場合、いずれも坐剤の浸食及び分解により薬物を放出させるためには、体温 (37°C) 以下で融解しなければならない。ハードファット坐剤基剤はほぼ体温で融解する。また、親水性坐剤基剤は体温で融解し、通常は水性媒体に溶解、又は分散する。したがって、薬物の放出は坐剤の浸食及び溶解の連携により起こる。

物理的性状: 坐剤基剤の重要な物理的性状は融点の範囲にあることである。一般的に坐剤基剤は27~45°Cで融解する。しかし、個々の基剤では、これらの境界温度よりはるかに狭い融解温度範囲の2-3°Cが一般である。他の製剤成分により最終製剤の融解温度範囲が影響を受けることから、特定の融解温度範囲の基剤を選択する。

化学的性状: ハードファット坐剤基剤は長鎖脂肪酸の半合成トリグリセリドエステル混合物である。それら

はさまざまな割合のグリセリン脂肪酸エステル (mono-and di-glycerides) が含まれ、エトキシ化脂肪酸も含まれる。それらは融解温度範囲、ヒドロキシル価、酸価、ヨウ素価、凝固範囲、けん化価により種々のグレードに差別化された基剤が入手できる。

親水性坐剤基剤は親水性半固型物質の混合物であり、室温では固体で、患者への投与で融解、浸食、溶解して一般に放出する。親水性坐剤基剤はハードファット坐剤基剤より水酸基、又は他の親水基が高い水準となる。一般的な親水性坐剤基剤は良好な融解様式のマクロゴールを含む。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：油脂及び不揮発性油脂 (401)、凝固温度 (651)、融解温度範囲・融解温度(741)、医薬品製剤 (1151)

その他： ハードファットの坐剤基剤に含まれる物質が融解温度範囲をかなり上昇させる。これらの物質は溶解懸濁製剤を安定化に役立つ一般的な微結晶ワックスである。また、坐剤はグリセリンゼラチンから製造されることがある (註：後者は米国薬局方(USP)には収載されていないことから、上記表には記載していない)。

6. 用途：懸濁(化)剤・粘着剤

懸濁(化)剤・粘着剤

アラビアゴム	カルボキシビニル単独重合体	ペクチン
カンテン	カルボキシビニル共重合体 (Interpolymer)	ポリエチレンオキシド
アラミン酸 (Alamic Acid)	カルメロースカルシウム	ポリビニルアルコール
アルギン酸	カルメロースナトリウム	ポビドン
モノステアリン酸アルミニウム	カルメロースナトリウム12	アルギン酸プロピレングリコールエステル
活性アタパルジャイト	カラギーナン	二酸化ケイ素
コロイド性活性化アタパルジャイト	微結晶セルロース	コロイド性二酸化ケイ素
ベントナイト	デキストリン	アルギン酸ナトリウム
精製ベントナイト	ゼラチン	トウモロコシデンプン
ベントナイトマグマ	ジェランガム	パレイシヨデンプン
カルボキシビニルポリマー910	グァーガム	タピオカデンプン
カルボキシビニルポリマー934	ヒドロキシエチルセルロース	コムギデンプン
カルボキシビニルポリマー934P	ヒドロキシプロピルセルロース	トラガント
カルボキシビニルポリマー940	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース)	キサンタンガム
カルボキシビニルポリマー941	ケイ酸アルミニウムマグネシウム	
カルボキシビニルポリマー1342	マルトデキストリン (Maltodextrin)	
カルボキシビニル共重合体 (Copolymer)	メチルセルロース	

概要： 懸濁(化)剤、粘着剤は分散系(懸濁、乳化)の安定化、溶質率の減少、微粒子の内部移動の減少、液剤の流動性の減少を目的に医薬品製剤で用いられる。

用途と機序： これら添加剤の分散安定化、粘度増強作用には多くの機序が関与している。最も一般的には高分子鎖、粘度小板、層流の排除による溶剤の取り込みで粘性を増強させる。その他の機序としては添加物分子、粒子の3次元ネットワークによるゲル形成であり、分散相の小滴や粒子の表面に吸着する分散媒体の高分子成分、鉱物成分において、溶媒連続体及びステアリン安定化を行う。後者の2つの機序は分散相を固定することにより製剤の安定性を増強させる。

物理的性状： 各々の作用機序は、粘度増加、ゲル形成の増加、ステアリン酸固定化の増加であり、添加物の流動学的特性の表れである。これら添加物の分子量及び粒子径のために、分散の流動学的特性は非ニュートンとなる。これらの添加物の分散は粘弾性特性を示す。このカテゴリーの高分子添加物の多分散性及び分子量分布は製剤担当者が評価する上で重要な基準となる。

化学的性状： 米国薬局方 (USP-NF) の懸濁(化)剤、粘着剤の主要なもの(a) 親水性高分子炭水化物(アラビアゴム、カンテン、アルギン酸、カルボキシビニル、カルメロース、カラギーナン、デキストリン、ジェランガム、グァーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)、マルトデキストリン、メチルセルロース、ペクチン、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、アルギン酸プロピレングリコールエステル、デンプン、トラガント、キサンタンガム)、(b) ゼラチン、ポビドンを含む親水性高分子炭水化物である。無機物(アタパルジャイト、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、二酸化ケイ素)は米国薬局方/国民医薬品集 (USP-NF) の懸濁(化)剤、粘着剤における2番目に大きなグループを構成する。モノステアリン酸アルミニウムはこの用途のカテゴリーにおける非高分子、非無機添加物である。それは主にモノステアリン酸アルミニウム、モノパルミチン酸アルミニウムのさまざまな比率から得られる。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：粘度 (911)

7. 用途：軟膏基剤

軟膏基剤

カプリロカプロイル ポリオキシルリセリド	白色軟膏	白色ワセリン
ジェチレングリコールモノエチルエーテル	黄色軟膏	ローズ水軟膏
ラノリン	オレオイル ポリオキシルグリセリル	スクワレン
ラウロイル ポリオキシルグリセリル	ポリエチレングリコールモノエチルエーテル	ステアロイル ポリオキシルグリセリル
リノレオイル ポリオキシルグリセリル	ワセリン	水素添加植物油タイプ II
親水軟膏	親水ワセリン	

概要：軟膏は粘性のある半固形の製剤であり体表面の色々な場所に局所的に適用される。軟膏基剤は軟膏の主要成分で、その物理的性状を左右する。

用途と機序：軟膏基剤は薬剤の局所適用の媒体として提供され、皮膚の軟化・保護剤でもある。

物理的性状：軟膏基剤は相対的に粘度が高い液体であることから、固体は安定した混合物として浮遊する。

軟膏基剤は次のように分類される：

- ・油脂性軟膏基剤は無水で、容易に水を吸収せず、水に溶けにくく、水で洗い落としにくい（パラフィン等）。
- ・吸水軟膏基剤は無水で水をわずかに吸収するが、水に溶けにくく、水で洗い落としにくい（ラノリン等）。
- ・乳剤性軟膏基剤は水中油性、又は油中水性の乳剤であり、無水で水を吸収し、水に溶けにくい（水性、油性、ワックス、パラフィンのクリーム）。
- ・水溶性軟膏基剤は無水で、水を吸収し、水溶性であり、水で洗い落としができる（ポリエチレングリコール）。

化学的性状：軟膏基剤は化学的に安定で不活性なものが選択される。

一般事項：添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：粘度（911）

8. 用途：流動化剤・固化防止剤

流動化剤・固化防止剤

ケイ酸カルシウム	コロイド性二酸化ケイ素
ケイ酸マグネシウム	タルク

概要：流動化剤、固化防止剤は粉体流を亢進し、粉体をバルクで貯蔵するときにおこる固化や塊を減少させるために用いる。さらに、流動化剤及び固化防止剤は粉体ホッパー排出時や粉体工程中に架橋頻度を減少させる。

用途と機序：流動化剤は比較的大きな粒子の表面に吸着して複合体を形成して作用すると考えられ、粒子が容易に関連粒子に移動し、粒子間の付着力及び他との凝集力を減少させる。さらに、流動化剤は比較的大きな粒子間に分散する可能性があることから、比較的大きな粒子間の摩擦力を減少させると考えられる。固化防止剤は自由水を吸収することにより作用すると考えられ、そうでなければ固化状態に関与する粒子間架橋の発達を許すことになる。

物理的性状：流動化剤及び固化防止剤の一次物理的性状として粒子径、粒子粒度分布、表面積が重要と考えられる。それらは軽度な吸湿性がある。

化学的性状：流動化剤及び固化防止剤は一般的に微粉化した無機物質である。それらは水に溶けにくい、疎水性ではない。これらの一部は複合性水和物である。

一般事項：添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：粒子径の光回折分析（429）、篩分析による粒度分布の推定（786）、比表面積（846）、乾燥減量（731）、水分測定（921）

9. 用途：界面活性剤(乳化剤、湿潤剤、可溶(化)剤)

乳化剤、湿潤剤、可溶(化)剤

アラビアゴム	グリセリド類 (Mono-and Diglycerides)	ポリソルベート 60
塩化ベンザルコニウム	モノエタノールアミン (補助剤)	ポリソルベート 80
塩化ベンゼトニウム	ノノキシノール9	モノステアリン酸プロピレングリコール
カルボキシビニル共重合物 (Copolymer)	オクトキシノール9	セトステアリン酸硫酸ナトリウム
カルボキシビニル共重合物 (Interpolymer)	オレイン酸 (補助剤)	ラウリル硫酸ナトリウム
塩化セチルピリジニウム	オレイルアルコール (安定化剤)	ステアリン酸ナトリウム
コレステロール	ポロキサマー	モノラウリン酸ソルピタン

ジエタノールアミン (補助剤)	ステアリン酸ポリオキシエチレン50	モノオレイン酸ソルビタン
ステアリン酸ジエチレングリコール類	ポリオキシシル10オレイルエーテル	モノパルミチン酸ソルビタン
ジオクチルソジウムスルホサクシネート	ポリオキシシル20セトステアリルエーテル	モノステアリン酸ソルビタン
ステアリン酸エチレングリコール類	ポリオキシシル35ヒマシ油	セキスオレイン酸ソルビタン
ジステアリン酸グリセリン	ポリオキシシル40水素添加ヒマシ油	トリステアリン酸ソルビタン
モノリノール酸グリセリン	ステアリン酸ポリオキシシル40	ステアリン酸
モノオレイン酸グリセリン	ポリオキシシルラウリルエーテル	トリエタノールアミン
モノステアリン酸グリセリン	ポリオキシシルステアリルエーテル	チロキサポール
ラノリンアルコール類	ポリソルベート20	乳化ワックス
レシチン	ポリソルベート40	

概要： 界面活性剤、表面活性剤は極性及び非極性領域の両方をもつ両親媒性分子である。界面活性剤は多様性のある機能を持ち、医薬品剤型及びデリバリーシステムにおいて乳化剤、湿潤剤、可溶化剤としての役目をする。その他、懸濁剤、粘稠化剤に限らず含まれる多様な物質はエマルジョン形成の促進、エマルジョンシステムの安定化に用いられる。後者の物質は界面活性剤とは対照的に二次的な乳化剤、乳化安定剤として、しばしば注目される。

用途と機序： 界面活性剤の両親媒性の性質は色々な界面現象からなる2つの重要な化合物の性状に関与し、その1つは界面活性剤分子でガス-液体、液体-液体、固体-固体の界面で吸着して界面張力を減少させる。2番目は界面活性剤の濃度が臨界ミセル濃度を越えた場合はミセル、あるいは自己会合及び凝集構造となる傾向がある。界面張力を減少させる両親媒性は乳化、湿潤に重要な意義を持ち、凝集、又は疎水性化合物の可溶化を可能にするミセルを形成にかかわる。親水性高分子物質、又は微粉化固体のような二次的な乳化剤は接触面への吸着、又は蓄積する可能性があり、その結果、機械的に安定で癒着に耐性を示す凝縮膜を形成する。

物理的性状： 親水・親油平衡(HLB)数は乳化システムでは、しばしば界面活性剤の機能性を表すことに用いられるが、他のアジュバントの存在、温度、界面活性剤濃度、エマルジョン位相体積、不混和相の状態、処理方法によって影響を受ける。HLBの概念は元々ポリエチレン系界面活性剤の特性を明らかにするためにあつたが、界面活性剤分子の広範囲な配列にまで拡大されている。それにもかかわらず、HLBが0~10までの界面活性剤は親油性界面活性剤とみなされ、消泡剤、油中水乳化に用いられる。HLBが10~20までの界面活性剤は親水性界面活性剤とみなされ、水中油システムの乳化剤として用いられることが多い。その他の重要な物理的性状には、水性界面活性剤分散のpH、けん化価、酸価、微量の不純物(重金属、有機揮発性不純物)がある。

化学的性状： 界面活性剤は電荷の基準、化学構造により分類され、陰イオン界面活性剤は、カルボン酸塩(ステアリン酸ナトリウム、カルシウム)、硫酸塩(ラウリル硫酸ナトリウム)、スルホン酸塩(ジオクチルソジウムスルホサクシネート)イオンに含まれる親水性成分に負電荷を与える。第4級アンモニウム塩(塩化ベンザルコニウム、臭化セトリモニウム)で代表される陽イオン界面活性剤は、組織刺激性が疑われるため乳化剤としての使用は多くはない。しかしながら、その殺菌性から保存料として頻りに用いられる。非イオン界面活性剤は非イオン特性、低毒性、溶けにくい化合物を可溶化する能力があるために多くの医薬品に応用されている。非イオン界面活性剤はその化学構造に基づいて(a) ポリエステル(ステアリン酸グリセリン、ステアリン酸プロピレングリコールのようなグリセロールエステル、グリコール)及びソルビタン誘導体(モノラウリン酸ソルビタン、セキスオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート20、60、80)、(b) ポリオキシエチレンエステル(マクロゴール40[PEG-40]のようなマクロゴールエステル及びポリオキシシルエステル)及びポリオキシエチレンエーテル、(c) ポロキサマー(ポロキサマー-188、407)、(d) ショ糖エステルに分類される。その他の界面活性剤は胆汁塩、コレステロール、リン脂質(レシチン)のような生体分子及び両性分子を含む。二次的乳化剤の多様性として、電荷、単に化学構造に基づいた特性を除くことができる。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：pH(791)、けん化価(401)、酸価(401)

10. 用途：可塑剤

可塑剤

クエン酸アセチルトリブチル	フタル酸ジエチル	ソルビトールソルビタン液
クエン酸アセチルトリエチル	グリセリン	トリアセチン
ヒマシ油	マクロゴール	クエン酸トリブチル
ジアセチル化モノグリセリド	ポリエチレングリコールモノエチルエーテル	クエン酸トリエチル
セバシン酸ジブチル	プロピレングリコール	クロルブタノール*
ソルビトール*	安息香酸ベンジル	その他の溶剤*
デキストリン*	精製水*	

*参考のためにその他の可塑剤は「Handbook of Pharmaceutical Excipients」や「Handbook of Pharmaceutical Additives Handbook (Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC eds. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5th ed. Chicago:

Pharmaceutical Press; 2006; Ash M, Ash I eds. *Handbook of Pharmaceutical Additives*. 3rd ed. Endicott, NY: Synapse Information Resources; 2007) のような教科書に掲載されている。

概要: 可塑性は低分子量の物質で、他の物質(一般には高分子化合物)に添加すると、柔らかくなり、弾力的で、扱いが楽になる。最近の可塑性は合成有機化合物で、クエン酸、フタル酸のようなエステルが主流である。これらは、錠剤のフィルム、コーティングやカプセル殻のような医薬品重合体システムの物理的性状を決定する重要な要素でもある。

用途と機序: 可塑性は重合体からなる高分子の分子内及び分子間の移動度を増加させる。これらは通常分子間、分子内結合の機序を妨害するシステムと言える。最も効力の高い可塑性は低濃度から作用し、典型的なものでは5%w/w以下となる。可塑性は通常フィルムコーティング(水性、非水性システム)、カプセル殻(ハードからソフトまで)に加えて加工性、機械的耐久性を改善する。可塑性の無添加では、このような物質は予想より早く分離や破砕することになる。可塑性はクリーム、軟膏のような半固形の医薬品製剤にも流動学的性状を亢進するために添加される。

物理的性状: 最も一般的な可塑性は低分子量(<500ダルトン)の固体または液体である。それらは典型的に融点(<100°C)で、常温で揮発性(かなりの気圧で蒸起)を示す。可塑性を添加するとシステムのガラス転移温度を有意に低下する。

化学的性状: 既に記載のとおり、多くの最近の可塑性はクエン酸やフタル酸のような合成エステルである。伝統的な医薬品可塑性には、油、糖及びこれらの誘導体が含まれる。

一般事項: 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる: 融解温度範囲・融解温度(741)、水分の測定(921)、残留溶媒(467)、比重(841)、屈折率(831)、熱分析(891)

その他: 適切な可塑性の選択にはその凝集エネルギー密度と関連する「溶解度パラメータ」を参照する。多くの一般的な物質の溶解度のパラメータ値は標準的な文献教科書に掲載されている。効果を最大にするために可塑性の溶解度パラメータ及び可塑性化するポリマーシステムを出来るだけしっかりと最適化しなければならない。

11. 用途: 等張化剤

等張化剤

ブドウ糖	マンニトール	塩化ナトリウム
グリセリン	塩化カリウム	

概要: 液剤の注射、点眼、又は点鼻を行った場合、異型赤血球(Crenation)や赤血球の溶血を避け、疼痛や不快感を緩和するために液剤は等張圧にしなければならない。このことは注射用液剤の実効浸透圧は血液の浸透圧と大体同じ状態であることを意味する。医薬品製剤は眼粘膜、鼻粘膜、膈粘膜に投与される時、液剤はこれらの組織と等張にしなければならない。

用途と機序: 等張性は有効浸透圧である。それは粘膜の浸透圧に及ぼす最大溶質濃度の合計に等しい。透過性の溶質と非透過性の溶質の両方を考慮して、等張性は浸透圧に対比する溶媒内の非透過性溶質にも適用する。例えば、尿素は透過性の溶質で細胞膜を自由に透過するため、液剤の等張性を決めるときのファクターではない。対照的に塩化ナトリウム(NaCl)は非透過性で、濃度勾配の助けなくして粘膜を透過することができないため、液剤の等張性に寄与する。

物理的性状: 塩化ナトリウム、ブドウ糖液、乳酸リンゲル液は等張化剤を含む代表的な医薬品処方である。すべての液剤が等張性に寄与するものではないが、一般的に溶質粒子の種類ではなく、溶質粒子数が影響を与える。例えば、モル対モルで塩化ナトリウム液は同じモル濃度のブドウ糖液より浸透圧は高い。これはブドウ糖が溶解するとき1粒子を保持しているが、塩化ナトリウムが溶解するときは、Na⁺とCl⁻の2粒子となる。

化学的性状: 等張化剤はイオン型、非イオン型で存在する。イオン型等張化剤の事例として、アルカリ金属や土類金属、塩化カルシウム、臭化カリウム、塩化カリウム、塩化リチウム、沃化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化ナトリウム、硫化ナトリウム、ホウ酸などのハロゲン化物がある。非イオン型等張化剤にはグリセリン、ソルビトール、マンニトール、プロピレングリコール、ブドウ糖等が含まれる。

一般事項: 一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者には、次に示す一般事項は便利となる: 注射(1)バイオテクノロジー応用医薬品製剤(1045)、医薬品製剤-眼科適用(1151)、医薬品見積-処方薬配合(1160)

12. 用途: 甘味剤

甘味剤

アセスルファムカリウム	マルチトール	スクラロース
アスパルテーム	マルトース	精製白糖
アスパルテーム・アセスルファムカリウム塩	マンニトール	圧縮糖
デキストレート類(Dextrates)	サッカリン	精製粉末砂糖(Sugar, Confectioner's)
ブドウ糖	サッカリンカルシウム	シロップ
ブドウ糖添加剤(Dextrose Excipient)	サッカリンナトリウム	タガトース

果糖
ガラクトース

ソルビトール
ソルビトール液

概要： 甘味剤は経口剤型に甘味を加えることと、好まれない香味を隠すために用いられている。

用途と機序： 甘味剤は舌の甘味を感じる味蕾受容体と結合する。甘味剤分子が受容体に付着する時間が長いほど、甘味剤の甘味をより甘く感じる。甘味の標準は白糖である。

物理的性状： 甘味剤に関連する一次物理的性状は剤型中の他の成分（酸性成分等）との親和性、製造工程の状態（加熱等）、粒子径及び分散性、含水量、異性、甘味、（剤型によるが）味覚隠ぺい能と関連する。

化学的性状： 甘味剤は主に糖（環状構造）、糖アルコール（環状構造を持たない糖）、人口甘味料の3つに分類される。すべての甘味剤は水溶性である。多くの甘味剤の安定性はpHや剤型中の他の成分によって左右される。甘味剤の一部では、特に液体や製造工程に加熱が加わる場合に、ある活性成分の分解を触媒することがある。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：旋光度、比旋光度（781）、水分の測定（921）、乾燥減量（731）、融解温度範囲（741）

その他： アスパルテームを含む製剤は使用上の注意にフェニールアラニンが含まれることを明示しなければならない。

糖アルコールの血糖インデックスはブドウ糖よりはるかに低い。しかしながら、ソルビトールは緩徐に果糖とブドウ糖に代謝され、血糖値を上昇させる。液状製剤では、特に糖アルコールは浸透圧緩下剤として20 g/d以上の量が一般的に含まれる。

一部の甘味剤では、ある保存料と相性が悪く、この甘味剤との相性の悪さを避けるため、防腐のためには注意深く選択しなければならない。

13. 用途：コーティング剤

コーティング剤		
メタクリル酸アンモニウムコポリマー (Ammonio Methacrylate Copolymer)	エチルセルロース	メチルセルロース
メタクリル酸アンモニウムコポリマー分散液 (Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion)	エチルセルロース水分散液	マクロゴール
	ゼラチン	酢酸フタル酸ビニル樹脂
カルメロースナトリウム	医療用油薬	セラック
Cellulurate	ヒドロキシプロピルセルロース	変性アルファー化デンプン
Cellacate (旧名称：酢酸フタル酸セルロース)	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース)	精製白糖
Cellacate (旧名称：酢酸フタル酸セルロース)	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)	酸化チタン
酢酸セルロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	カルナウバロウ
酢酸フタル酸セルロース (Cellacate 参照)	マルトデキストリン (Maltodextrin)	マイクロクリスタリンワックス
	メタクリル酸コポリマー	ゼイン
酢酸ビニル共重合体 (Copolydione)	メタクリル酸コポリマー分散液	

概要： 医薬品のドラッグデリバリーシステムでコーティングを行う理由は、好ましくない味や香のマスク、摂取の改善、外観の改善、外部環境から有効成分の保護、有効成分の放出率の調整、（腸溶コーティングにより）胃腸管における薬物放出性の調整がある。コーティングに用いる原材料には天然物、合成物、半合成物が含まれる。適用される原材料のすべては高純度で作られている。一部のコーティング剤はコロイド分散に用いられる。無機物質の二酸化チタンは乳白剤としてコーティングに用いられる。

用途と機序： コーティングは1回の服用量の剤型、粒子等の基剤層の形成において、製剤の外観を変えることができる。胃腸管の水溶性分泌物を介してコーティングは製剤の粘膜表面の移動を容易にして、薬物の放出部位及び放出率の調節に役立つ。コーティング剤は製剤周囲を安定で強固なフィルムを形成するが、コーティングするものでなければならない。コーティング剤は均一な適用ができなければならないし、良好な蒸発率で乾燥しなければならない。コーティングは平滑な膜状に広がり、結合しなければならない。これは天然物、合成物由来に関係なく、すべての高分子材料にとって最も重要である。コーティング剤に収載された一部には、最終製剤表面の艶出しのために使われるものがあり、適用時に完全な膜を形成しなくてはならない。

物理的性状： コーティングに必要な物理的性状は適切な機械的強度を持つことである。膜（フィルム）はコーティング工程中のタンプリング（回転・転がり）や膜の浸食に充分耐える強度がなければならない。コーティング剤の溶解性は物質の性状にもよるが、水性溶剤か非水性溶剤のいずれか適切なものにならなければならない。水性分散液のコーティングは被膜構造中で均一性を保たねばならない。腸溶コーティング剤は胃酸に対して完全性を保たなければならない。

化学的性状： コーティングに用いる原材料はセルロース由来の種々の天然物とは異なる化学的性状となる。天然物、化合物ともに原材料の純度は公式のモノグラム記載されている事項と詳しく監視しなければならない。固形

物と固形物との相互作用は医薬品製剤とコーティングとの間で起こる可能性があるため、適合性を製剤研究予備試験で調べる必要がある。例えば、コーティングの微量な酸性成分は感受性のある有効成分の表面で相互作用を起こす可能性がある。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：残留溶媒 (467)、重金属 (231)、かさ密度及びタック密度 (616)、密度 (699)、結晶化度 (695)、乾燥減量 (731)、水分測定 (921)、篩分析による粒度分布の推定 (786)、粉末度 (811)、ゼラチンのゲル強度 (1081)、正味の溶解度 (1087)、相溶解度分析 (1171)、粉体流 (1174)

14. 用途：医療用水

医療用水	
精製水 (PW)	静菌注射用水
滅菌精製水	血液透析用水
注射用水 (WFI)	吸入用滅菌水
滅菌注射用水	洗浄用滅菌水

概要： 水は多くの医薬品製剤の溶剤、希釈剤、充填剤として用いられ、特に液剤として供給される。これらには、注射剤、眼科用剤、経口液、吸入液等が含まれる。水は緩衝液、抗菌剤の溶媒でもあり、点滴液の増量剤でもある。製剤調製における用途としては、固形経口製剤の造粒調製、軟膏及びジェルの調製への応用も含まれる。

米国薬局方 (USP) では、医療用水に8段階のモノグラフが含まれている。これらUSPにおける水のタイプは、ヒト又は動物用の医薬品製剤の調製時の水の種類の一つとなる。しかし、USPは蒸留水、脱イオン水等の他の種類の水の基準も医薬品用水 (1231) の章の一般事項に、その特定使用のために含まれる。

用途と機序： 溶媒は分子間引力を分離することができ、それぞれの分子をバルクの溶媒に分散することにより物質を溶解できる。水は取扱が容易で、安全で安価であることから、多くの用途で好ましい溶媒、媒体となる。

物理的性状： 水は標準温度、標準圧力で液体である。水は気圧によるが、0℃の凍結温度で氷となり、100℃の標準沸点で気化する。沸騰水より蒸気の潜熱は有意に高いことから、蒸気の形で気化した水は殺菌用に用いられる。

化学的性状： 精製された水のpHは中性で、導電率及び有機体炭素 (TOC) は非常に低い。しかし、pH、導電率、有機体炭素 (TOC) は保存条件、空气中に気体として蒸発する水によって影響を受ける。大気中のCO₂に水が曝露されると水のpHが低下する。プラスチック容器に水を保存すると時間の経過とともに水中の有機体炭素が増加する。ガラス容器に保存した水は時間とともに水の電導率、pHが上昇することになる。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：注射(1)、医薬品用水(1231)、健康用水(1230)、細菌エンドトキシンテスト(85)、有機炭素総量(643)、水の電気伝導率(645)

文献

1. USP. USP 30-NF 25, *Excipient Performance* (1059). USP, Rockville, MD: 2007; 1045-1049.

APPENDIX: EXCIPIENT MONOGRAPHS AND PERFORMANCE TESTING SURVEY CONDUCTED AT THE USP 2005 ANNUAL SCIENTIFIC MEETING, SEPTEMBER 2005, SAN DIEGO, CA

Approximately 75 Respondents

Demographics	
Research-based Pharmaceutical Companies	33%
Generic Pharmaceutical Companies	9%
OTC Manufacturers	3%
Nutraceutical Manufacturers	4%
Excipient Manufacturers	29%
Excipient Distributors	7%
Academia	3%
Regulatory	0%
Compendial	1%
Other	10%

Primary Responsibility

Formulation	Analytical	Regulatory	Other
21%	24%	26%	29%

	Agree	Disagree	Did Not Respond
1. Do current excipient monographs need revision?	52	13	10
1a. Do the following areas require revision?			
Existing Acceptance Criteria (AC)	35	20	20
1b. Test methods	62	10	3
1c. Reduce number of unnecessary methods?	68	5	2
2. Should methods (but not AC) be added to distinguish grades of excipients?	44	29	2
3a. Will Question #2 above help users address: Manufacturing process variability or reliability?	39	32	4
3b. Lot-to-lot variability?	38	35	2
3c. Multisource excipients?	44	22	9
3d. Other?	0	3	72
4. Should AC be included with test methods in excipient monographs?	55	16	4
5a. How will additional test methods impact excipient supply and suppliers? Increase excipient cost?	63	10	2
5b. Increase number of excipient suppliers?	25	46	4
5c. Improve excipient quality?	45	30	0
5d. Facilitate communication between supplier and user?	49	22	4
5e. Increase competition between suppliers?	36	33	6
6. Should additional tests (not AC) that relate to excipient function (sometimes called functionality) such as lubricity, compressibility, or disintegrant efficiency be included in monographs?	35	40	0
7. Would a USP general information chapter discussing excipient characterization, including functionality, be beneficial?	62	12	1
8. Would it be desirable to include functionality tests as General Chapters but not include them in monographs unless they were needed to differentiate between different grades of the same excipient?	57	16	2
11. How would additional excipient test methods in USP be beneficial?			
11 a. Improve excipient quality?	43	23	9
11 b. Simplify regulatory filings?	40	30	5
11 c. Decrease drug product costs?	18	47	10
11 d. Increase drug product quality?	37	25	13

11 e. Do you currently test excipients to distinguish grades?

Yes	No	Don't Know	Other
34	18	N/A	20

11 f. For your specific needs, would you pay to have additional tests done by the excipient supplier?

Yes	No	Don't Know	Other
27	10	N/A	36

11 g. If there are additional tests included in excipient monographs to distinguish grades, would you do the tests or pay to have

them done?

Do Test	Pay	Don't Know	other
36	10	22	10

13. How many excipients does your Company/Division multisource?

Answered	No Response	Don't Know	Other
28	8	25	11

14. How many different excipients/grades does your Company/Division routinely hold in stock?

Answered	No Response	Don't Know	Other
30	9	24	10

15. Does your Company purchase custom grades (i.e., grades specifically produced for your Company and not generally available in the market) of any excipient?

Yes	No	Don't Know	Other
22	24	18	9

16. Are the terms *additive*, *impurity*, *processing aid*, *concomitant component*, *contaminant*, and *co-processing* adequately defined?

Yes	No	Don't Know	Other
11	30	23	11