

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、溶解して一気に放出する。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。これらの物質は溶融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	バレイショデンプン
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)	キサントガム
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、賦物成分において、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は(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、キサントガム)、(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 ポリオキシシリセリド	白色軟膏	白色ワセリン
ジエ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 ポリオキシグリセリル	スクワレン
ラウロイル ポリオキシグリセリル	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 ポリオキシグリセリル
リノレオイル ポリオキシグリセリル	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充進し、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セトステアリアルエーテル	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	セキソ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アルエーテル	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能でガス-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能は乳化、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。親液性高分子物質、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であったが、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繁に用いられる。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、セキソ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*. 5<sup>th</sup> ed. Chicago:

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

**概要：**可塑剤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。最近の可塑剤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：**可塑剤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剤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。可塑剤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。可塑剤の無添加では、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。可塑剤はクリーム、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：**最も一般的な可塑剤は低分子量（<500ダルトン）の固体または液体である。それらは典型的に低融点（<100°C）で、常温で揮発性（かなりの気圧で惹起）を示す。可塑剤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、多くの最近の可塑剤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剤には、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：**適切な可塑剤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剤の溶解度パラメータ及び可塑化するポリマーシステムを出来るだけしっかり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、膣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<sup>+</sup>とCl<sup>-</sup>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
	医療用油薬	セラック
カルメロースナトリウム	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
Cellaburate	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
Cellacafate (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 (Cellacafate 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°Cの凍結温度で氷となり、100°C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、空気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CO<sub>2</sub>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
11b. Simplify regulatory filings?	40	30	5
11c. 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



# 厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

医薬品添加物の海外における規制や情報提供の在り方等に関する調査研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 木嶋敬二

平成 22 年(2010 年)3 月

## 目 次

- I. 総括研究報告書  
医薬品添加物の海外における規制や情報提供の在り方等  
に関する調査研究  
木嶋敬二
  
- II. 分担研究報告書
  - 1. 海外における規制等に関するガイドライン情報についての  
調査研究  
木嶋敬二
  - 2. 海外における安全性に関する情報等についての調査研究  
手島邦和
  
- III. 資料  
ガイドラインの概要  
国内のガイドラインの状況  
海外のガイドラインの翻訳解説資料

# 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)**  
**総括研究報告書**

**医薬品添加物の海外における規制や情報提供の在り方等に関する調査研究**

主任研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

**研究要旨**

最近の医薬品業界のグローバル化においては、日本の医薬品添加物メーカーや医薬品メーカーは海外に対しての情報を持たないと製品の開発、営業政策の立案などに支障をきたすことになる。また、単に一地域だけの問題(安全性、品質管理の問題、規制の問題など)では捉えきることが出来なくなっている。特に EU,アメリカにおいての医薬品先進諸国の添加剤レベルの情報を調査し、これで得た情報の共有化を図ることで、事業としての発展がある。医薬品添加物における、開発、規制、製造、品質管理、市場に流通するときに備える要件などを海外の情報、本年度は特に IPEC-EU で作成した情報を調査した。このことにより、日本における添加物の規制、開発や医薬品製剤の設計に役立つ情報を伝えることである。

この、ガイドラインを知ることにより、医薬品添加物のユーザー(製薬メーカー)医薬品添加物の供給者(医薬品添加物製造者、ディストリビューターなど)、規制当局の情報の共有化を図る目的で調査、整理した。

また、日本における、現状を最近の厚労省の通知から、調査したガイドラインとの関連性を調べた。

**今年度研究したガイドラインの概要と国内の状況**

**日本語解説書として訳した資料; IPEC-Americas**

- Significant Change Guide 2<sup>nd</sup> Revision
- Guidelines on the limits of genotoxic impurities
- USP35(5) <1059> Excipient Performance

**日本語解説書として訳した資料; IPEC-EU**

- The IPEC GDP Audit Guideline attachment
- The IPEC Excipient Composition Guide
- The IPEC Quality Agreement Guide and Template
- CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use
- Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use
- EudraLex Vol.3B Guidelines Human
- Functionality-Related characteristics of Excipient
- CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product
- Regulatory Toxicology and Pharmacology, a perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities
- CHPM Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks

ガイドラインに加えて、FDA より公表されている「医薬品添加剤の投与経路と配合量」の資料に日本での実績(医薬品添加物辞典より)を加えて比較した情報の提供を行った。

さらに、医薬品添加物の情報提供として、医薬品添加物を医薬品に配合する上で安全性の評価がどのような水準で行われているかについての情報の研究も行った。

分担研究者

木嶋敬二(日本医薬品添加剤協会)

手島邦和(日本医薬品添加剤協会)

#### A. 研究目的

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。グローバルな医薬品を提供するためには、各国の情報及び各地域における規制の状況を把握しておくことが迅速な開発と市場導入を行うことに役立つ。

医薬品添加剤を海外も含めた国際的な医薬品開発に使用する場合、或いは添加剤を海外の医薬品メーカーへ販売するときに必要な要件を知るためには、各国及び各域における規制の状況を把握しておくことが重要なことである。特に医薬品添加剤においてはこれらの情報の収集及び伝達が迅速・正確にはなし得ていない。特に EU, アメリカの医薬品先進諸国の添加剤に関する情報の調査を迅速・正確に行い対応する必要がある。医薬品においては国際間のハーモナイゼーションがなされ、迅速な情報伝達、対応がなされている一方で、添加剤については、規格の国際調和は行われているものの医薬品のようなアプローチ方法には至っていない。海外における医薬品添加剤が関係するガイドラインを知ることは、添加剤メーカーだけでなく医薬品メーカーにおいても有用な情報となる。

本研究の目的は、アメリカ、EUにおいて、医薬品添加物のガイダンスが示されており、医薬品添加物の品質管理、市場への導入、導入に当たっての製品に関連する情報の伝達・周知のマニュアル、規制当局からの情

報など各ガイダンスの概要を調べる。それぞれのガイダンスの制定目標から医薬品添加物がどのようにかかわっているのかを調査・まとめを行う。さらに、添加剤の安全性に関する評価基準も調べて情報の提供を行う。また、日本においては、厚労省より通知などの形で医薬品添加剤に関わる規制が発信されており、これらと海外のガイドラインとの係わりについても考察する。

USに関しては医薬品に使用されている添加剤の投与経路、投与量を調べ、日本と比較を行い情報としての提供を行った。

#### B. 研究方法

各ガイドラインを適切に調査するために又、各ガイドラインの内容の把握を容易にするために各ガイドラインの概要を作成し、それぞれのガイドラインを翻訳する。翻訳されたガイダンスから、各ガイドラインに含まれる以下の内容についてまとめ、それぞれが何を目的とするのかを明らかにする。さらにこのまとめから医薬品添加物の開発、製造、販売に携わる人、企業に情報として提供する。これについては、全年度の研究と同じ方法である。

- 1) 制定の背景
- 2) 制定により発生する事象の抽出
- 3) 添加剤の品質管理に関する要件
- 4) 情報管理に関する要件
- 5) 変更管理に関する要件
- 6) 流通に関する要件

また、日本における、医薬品添加剤に関連する法令、通達などを調べた。日本においては規制当局(国)によるものであり、工業団体などからの、通達などはなく、欧米との違いがある。

日本においては、平成14年の「薬事法及び

採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律(平成14年法律第96号)により、製造業(輸入販売業)の許可制度を基本とする体系から製造業と製造販売業の許可制度を基本とする体系へ移行することとなった。

これに伴い、製造販売業の許可要件として医薬品等の品質管理の方法に関する基準である「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第136号)」(以下「GQP省令」という。)と医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第135号)を「GVP省令」が公布され、平成17年4月1日より施行されることとなった。

この法改正に伴って医薬品の管理体制が変わった。

昨年度、および今年度の海外の規制とは対応するものはないが、品質管理などに関しては基本的な考えは基本的には類似する。

日本における概要は

- (1) 製造販売業に係る法律
  - (2) 品質管理に係る法律、通達
  - (3) 医薬品添加剤の登録
  - (4) 医薬品の安全性評価 : 非臨床試験
- また、(3)の医薬品添加物の登録に関してはアメリカのマスターファイルとの比較を行った。【資料A】

アメリカに関してはFDA「Inactive ingredient」を調べ、翻訳し日本の投与量、投与経路を比較して情報の提供を行った。【資料14】

## C. 研究結果

### C-1 添加剤の安全性に関するガイドライン

安全性に関する遺伝毒性についての情報を集めた。

◆ CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product 承認申請時における情報の提供【資料 9】

● USP35(5) <1059> Excipient Performance 添加物の特性【資料 13】

◆ CHMP (Committee for Human Medicinal Products) for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities 遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン【資料 12】

◆ CHPM Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks ヒトの医薬品添加物として用いられる発がん性、変異原性、生殖毒性物質の潜在的なリスクの見解【資料 11】

◆ Regulatory Toxicology and Pharmacology, A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities 既存医薬品添加剤の遺伝毒性不純物についての試験の考え方【資料 10】

### C-2 医薬品添加物の製造及び品質管理に関するガイドライン

医薬品に使用する、水についてのガイドライン、医薬品の製造に係る変更の重要度に関するガイドライン、規格におけるFRCについてのガイドライン、組成プロファイルを確立するための手引きを提供の情報を提供した。

◆ CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use 製薬用水の品質に関するガイダンスノート【資料 5】

◆ Functionality-Related characteristics of Excipient 添加剤の機能性関連特性【資料 8】

◆ Significant Change Guide 2nd Revision

医薬品添加剤のための変更管理ガイド(第2版,2009年3月発行)【資料1】

◆ The IPEC Excipient Composition Guide IPEC 添加剤組成ガイド2009【資料3】

C-3 医薬品添加物の情報、適格性について

当事者間でおこりうる課題に着目し、それらの対処方法に関する助言と最適な基準を提供する、医薬品に含まれる医薬品添加剤の表示内容、表示方法について規定に関する情報を提供した。

◆ The IPEC Quality Agreement Guide and Template IPEC 品質協定テンプレートガイド【資料4】

◆ EudraLex Vol.3B Guidelines Human ラベル及びパッケージリーフレットで使用される医薬品添加剤の表記【資料7】

C-4 医薬品添加物のレギュレーションに関する情報

FDAが公表している、添加物の承認の投与経路、投与量に関して調査した。【資料14】

◆ GDP Audit guideline attachment 医薬品添加物の流通に関するガイドライン【資料2】

◆ Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use 人用医薬品の GDP ガイドライン(医薬品添加物を製造したのち市場における扱い方の基準、品質システムを評価に関するガイド)【資料6】

C-5 EU の現状の現地調査

現地調査を行い、EU におけるガイドライン等を収集した。【資料B】

また、EPの現状についての考察の講演内容をしらべ、EPの今後の取り組みについての情報を提供した。

#### D. 考察

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。このとき各国の状況及び各域における規制の状況を把握しておくことが迅速な開発を行うことに役立つ。この目的のために6つのカテゴリーに分類して情報の整理、及び日本語への翻訳をすることでより便利に正確な情報を伝えることが出来た。また、日本における医薬品添加剤にかかわる、通知などを調べた。これを参考に日本における状況を把握しながら、EUのガイドラインを見ることができるよう情報の提供をおこなった。

#### E. 結論

主に EU のガイドライン及び安全性に関する情報の提供を行った。また日本における状況を参考にできるように、日本の医薬品添加剤にかかわる情報の提供も行った。

#### F. 健康被害情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

# 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書



**厚生労働科学研究費補助金**  
**(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)**  
**分担研究報告書**

医薬品添加剤の海外における規制や情報提供の在り方等に関する調査研究  
分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

**研究要旨**

医薬品添加物は、医薬品を製造する上では、剤型の保持など必須の成分である。また、最近の医薬品業界のグローバル化においては、単に一地域だけの問題(安全性、品質管理の問題、規制の問題など)では捉えきることが出来なくなっている。特に EU,アメリカにおける医薬品先進諸国の添加剤レベルの情報を調査し、これで得た情報の共有化を図る必要がある。

医薬品添加物における、開発、製造、品質管理、市場に流通するときに備える要件など、医薬品添加物を製造し市場に出すに当たっての海外の情報、特にEUで作成した情報を調査した。このことにより、日本における添加剤の開発や医薬品製剤の設計に役立つ情報を伝えることである。

この、ガイドラインを知ることで、医薬品添加物のユーザー(製薬メーカー)医薬品添加物の供給者(医薬品添加物製造者、ディストリビューターなど)、規制当局の情報の共有化を図る目的で調査、整理した。

また、EUにおける情報・資料を調査する目的でEDQMの研究者から情報の収集を行った。調査したガイドラインは、

- Significant Change Guide 2nd Revision【資料 1】
- The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline【資料 2】
- The IPEC Excipient Composition Guide【資料 3】
- The IPEC Quality Agreement Guide and Template【資料 4】
- CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use【資料 5】
- Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use【資料 6】
- EudraLex Vol.3B Medicinal products for human use Safty, environment and information【資料 7】
- Functionality-Related characteristics of Excipient【資料 8】
- Guidelines on the limits of genotoxic impurities【資料 12】

上記ガイドラインに加えて、FDA より公表されている「医薬品添加剤の投与経路と配合量」の資料に日本での実績(医薬品添加物辞典より)を加えて比較した情報の提供を行った。

- FDA 「Inactive ingredient」と日本の実績の比較【資料 14】

研究協力者

ガイドライン委員会

三井 浩(エボニックテグサジャパン(株))

和泉 昇(株林原)

小笠原由明(日本カラコン合同会社)

御宮知孝仁(日本合成化学工業(株))

関口裕康(アステラス製薬(株))

松寺栄一(五協産業(株))

渡部絵里(上野製薬(株))

藤野美弘(DMV フォンテライクシビエンツ(株))

## A. 研究目的

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。このとき各国の情報及び各地域における規制の状況を把握しておくことが迅速な開発と市場導入を行うことに役立つ。特に医薬品添加物のレベルにおいてはこれらの情報の収集伝達がまだ迅速、正確になし得ていないのではと思える。特に EU における医薬品先進諸国の情報を添加剤レベルで調査して、添加剤供給者、使用者、規制当局ともども情報の共有化を図る必要がある。

本研究の目的は、EU において、医薬品添加物のガイダンスが示されており、医薬品添加物の試験法に関する情報収集、変更管理などの品質管理を初めとした、各ガイダンスの概要を調べる。それぞれのガイダンスの制定目標から医薬品添加物がどのようにかかわっているのかを調べる。さらに、その結果として影響や実施の事象をしらべる。

また、日本における医薬品添加物にかかわる規制などの通知を調べた。直接関係するものはないが、日本の状況を参考にするため

の情報提供と、日本においてはどのように参考にすべきかの情報を調べた。

また、アメリカに関しては FDA 「Inactive ingredient」を調べ、翻訳し日本の投与量、投与経路を比較して情報の提供を行った。

【資料 14】

## B. 研究方法

各ガイドラインを適切に調査するために、直接EDQMやIPEC-Europeの研究者から情報の収集を行った。さらに、EPの現状とこれからの課題についての情報を収集した。昨年と同様各ガイドラインの内容の把握を容易にするためにそれぞれのガイドラインを翻訳する。翻訳されたガイダンスから、各ガイドラインに含まれてくる内容についてまとめ、それぞれが何を目的とするのかを明らかにする。さらにこのまとめから医薬品添加物の開発、製造、販売に携わる人、企業、規制当局に情報として提供する。まとめの概要として次の項目について調べた。

- 1) 制定の背景
- 2) 制定により発生する事象の抽出
- 3) 添加物の品質管理に関する要件
- 4) 情報管理に関する要件
- 5) 変更管理に関する要件
- 6) 流通に関する要件

## C. 研究結果

C-1 EUにおける情報の収集。各ガイドラインの概要とそれによる影響や実施の事象

### I. 医薬品添加物の製造及び品質管理に関するガイドライン

◆Significant Change Guide 2nd Revision【資料1】

#### ①目的

本ドキュメントは、医薬品添加剤の製造にかかわる変更の重要度を評価するために統一的な考察の確立を意図している。この評価の目的は、医薬品添加剤ユーザーへの情報伝達が必要かどうかを決定することにある。

## ②適用範囲

本ガイドは医薬品製造に使用されるすべての医薬品添加剤に適用される。Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical Excipients を参照して、リスク分析と製造工程に関する十分な知識に基づいて、GMP 管理の適用範囲の工程を決定する。

## ③重要な変更

- i) 評価基準
- ii) 重要度の決定
- iii) 変更リスクレベル
- iv) プロトコールの作成
- v) 根拠データ

## ④変更の種類

- i) 製造場所変更
- ii) スケール
- iii) 設備
- iv) 製造工程
- v) パッケージ及びラベリング
- vi) 仕様
- vii) 複数の変更

## ⑤レポートに関する要件

- i) 文書化
- ii) 通知連絡

## ◆ The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline【資料 2】

### ①概要

製薬工業において、医薬品製造者は全ての出発原料と投与形態での最終製

品の製造に使用、配合する他の組成物の品質を保証する責務がある。監査を通して医薬品添加物の生産者、ユーザーは適切な保障に替えることを可能にする。生産者が適切な品質の製品を製造することを目的とした、GMP 監査に関するガイドライン

## ②具体的な要件として

- i) 品質マネジメント
- ii) 組織並びに従業員
- iii) 施設
- iv) 倉庫保管並びに保存
- v) 設備
- vi) 文書管理
- vii) 小分け習いに再ラベリング
- viii) 苦情
- ix) リコール(回収)
- x) 返品
- x i) 不適合品の取り扱い
- x ii) 出荷と運送
- x iii) 委託業務

## ◆ The IPEC Excipient Composition Guide 【資料 3】

### ①目的

本ガイドは添加剤製造業者が医薬品添加剤の組成プロファイルを確立するための手引きを提供するものである。組成プロファイルは添加剤供給業者或いはユーザーによる規制の目的、品質の一貫性、製造工程のモニタリングや変更管理、製品規格設定或いは安全性評価に使用することができる。

### ②範囲(スコープ)

このガイドラインは既存及び新規の化学物質の両方を含むすべての添加剤をカバーするように意図されている。本ガイド

は添加剤の全般的な組成の評価のための方針とその情報をどのようにユーザーや規制当局に開示するかを添加剤製造業者に提供することを意図したものである。また、それは添加剤ユーザーに添加剤の組成が影響するもの及びこれが医薬品に如何に影響を与えるかを理解する手段を提供することができる。しかしながら、ガイドは各適用のためのケースバイケースで評価しなければならない添加剤の投与ルートや機能を考慮していない。さらに、本ガイドはそれらがたとえ薬効成分としての機能を有するものであっても、本ガイドは添加剤として使用される物質にのみに適用される。

◆ The IPEC Quality Agreement Guide and Template【資料 4】

①目的

本ガイドは、添加剤供給者と添加剤ユーザーが関係を結ぶ上で、最適な基準とガイダンスを提供するものである。

IPEC品質協定テンプレートは、合意が必要である品質協定を精巧に作るために柔軟なモデルになるよう設計されている。それは医薬品添加剤に関連した品質協定に記述すべき適切な項目を定義することを意図している。そのテンプレートはグローバルな範囲になるように設計されており、それ故に多くの地域での使用に適している。その中には製造業者テンプレートとディストリビューターテンプレートの二つがある。以下の情報は、テンプレートが個々の状況において適切であると決定することを促進するために提供される。

②範囲

製造業者テンプレート:オリジナルの製造業者とエンドユーザーあるいはディストリビューター、もしくは両方の間で使用するために設計されている。オリジナルの製造業者とは、製剤出発物質として設計されている原料を製造している会社を指す。

ディストリビューターテンプレート:ディストリビューターとユーザーの間で使用するために設計されている。ディストリビューターとは医薬品添加剤がオリジナルの製造業者の原料マネジメントシステム管理外に移されたところから取り扱う会社の事を示す。ディストリビューターには、小売り、物流、再処理、再包装、輸送および倉庫会社、通運業、ブローカー、トレーダーならびにオリジナルの製造業者以外の供給者が含まれる。

◆ CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use【資料 5】

①背景

欧州薬局方(Ph Eur)は、注射用水(WFI)と精製水を含む製薬用水のグレードに基準を設けている。WFI調製の方法として逆浸透膜(RO)の使用は、長年にわたって欧州薬局方委員会内での継続した議論の対象であった。1999年に、国家代表団からWFI製造のためにROの使用を認めるようにとの要請に対する回答として、この件を議論するための主要国シンポジウムが組織された。委員会は、現時点ではWFIを製造するためにROの使用を支持する根拠が不十分であること、及び安全性の見地から欧州薬局方に収載されるものとしてWFIは蒸留によって