

リスク管理計画は通常、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）の申請時、活動計画の重要な目標に到達した時、又は新たに重要な安全性の懸念が持ち上がった時に定期的に改訂される。

## 4 考察

本資料の説明のように、医薬品の法律及び規制の背景並びに評価過程から有効成分に適応しているリスクアセスメントと同様な原則を添加物に適切な場合には適用することを示唆している。しかし、添加物は医薬品の一部として患者にとって間接的なベネフィットのみである。したがって、添加物で確認された全てのリスク、特に、CMR物質について、この添加物が他の安全な代替物に変更できない、又は動物モデルにおける毒性学的影響がヒトへの関連性がないと考えられる（種特異的、非常に大きな安全係数等）、又は製剤の安全性への懸念を上回る製剤のベネフィットのある場合にのみ許容される。

概して、既知の潜在的な毒性が知られているが、他で代替又は排除できない添加物は、その安全性プロファイルが臨床の使用条件で許容される、治療期間を制限する、対象母集団の感受性及び特異的な適応症におけるベネフィットがリスクを上回る場合に使用が認可される。

## 5 推奨指針

欧州指令（Directive 2001/83 EC、Directive 78/25/EEC、94/36/EC）改訂版及び数種のガイドラインにより、医薬品の添加物の安全な使用に関する厳格な評価への対応ができる。

リスクとベネフィットの評価は、医薬品とその添加物の安全性に関する新しいデータを規制にしたがって供給して評価する継続的なプロセスである。この評価から安全性に関わるいかなる懸念も生じれば、ヒトの健康を守るために現行の法令及び規制の枠組みで医薬品を適切な安全性の尺度で検討することになる。

## 6 参考資料

### 品質に関するガイドライン

医薬品の残留溶媒ガイドライン

[http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3c\\_98\\_3\\_30.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3c_98_3_30.pdf)

Impurities: Residual Solvents (ICH Q3C) CPMP/ICH/ 283/95-ICH Q3C (R3)

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028395en.pdf>

医薬品の製造販売承認申請書の資料における添加物に関するガイドライン

Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product

CHMP/QWP/396951/06

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/39695106enfin.pdf>

製剤開発に関するガイドライン

[http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8\\_06\\_9\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1.pdf)

Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004-ICH Q8)

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804en.pdf>

臨床試験における治験薬に関する化学的及び製剤学的品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン

Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational Medicinal Products in Clinical Trials CHMP/QWP/185401/2004

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/18540104en.pdf>

品質に関する文書における有効成分の概略作成要領に関するガイドライン  
Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier CHMP/QWP/297/97  
Rev. 1

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/029797en.pdf>

小児に適用する医薬品における製剤処方を選択肢に関するリフレクションペーパー  
Reflection Paper on the formulations of choice for medicinal products for paediatric use

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/19481005en.pdf>

新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定

[http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3ar2\\_06\\_12\\_4.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3ar2_06_12_4.pdf)

Impurities in new drug products (Revision) CPMP/ICH/2738/99

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/273899en.pdf>

### 表示に関するガイドライン

ヒトの医薬品の表示及び添付文書における添加物に関するガイドライン

Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (EUDRALEX 3BC7A)

[http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a\\_200307en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.pdf)

### 非臨床に関するガイドライン

安全性薬理試験ガイドライン

[http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7a\\_01\\_6\\_21.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7a_01_6_21.pdf)

Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (ICH S7A) CPMP/ICH/539/00

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/053900en.pdf>

単回投与毒性試験ガイドライン

Single dose toxicity EUDRALEX 3BS1A

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/3bs1aen.pdf>

反復投与毒性試験ガイドライン

Repeated dose toxicity CPMP/SWP/1042/99

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/104299en.pdf>

医薬品における非臨床局所刺激性試験ガイドライン

Non-clinical local tolerance testing of medicinal products CPMP/SWP/2145/00

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/214500en.pdf>

ワクチンの前臨床薬理及び毒性試験ガイドライン

Pre-clinical pharmacological and toxicological testing of vaccines CPMP/SWP/465/95

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/046595en.pdf>

バイオテクノロジー応用医薬品のコンパラビリティ（同等性）-有効成分としての誘導たんぱく質  
-非臨床及び臨床における課題に関するガイドライン

Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance -  
annex on non-clinical and clinical issues CPMP /3097/02

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/309702en.pdf>

### ファーマコビジランスに関するガイドライン

ヒトの医薬品のファーマコビジランス ガイドライン

EUDRALEX Volume 9A. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on  
Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use –

[http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9\\_2007-07\\_upd07.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9_2007-07_upd07.pdf)



European Medicines Agency  
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 28 June 2006  
CPMP/SWP/5199/02  
EMEA/CHMP/QWP/251344/2006

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン**

安全性運営委員会における協議期間	2002年6月～2002年10月
CPMPへの提案	2002年12月
意見・情報の募集のための公表	2002年12月
意見集約の締切	2003年3月
安全性及び品質運営委員会における協議期間	2003年6月～2004年2月
CPMPへの提案	2004年3月
意見・情報の募集のための再公表	2004年6月
意見集約の締切	2004年12月
安全性及び品質運営委員会における協議期間	2005年2月～2006年5月
CHMPによる採択日	2006年6月28日
効力発行日	2007年1月1日

<b>KEYWORDS</b>	Impurities; Genotoxicity; Threshold of toxicological concern (TTC); Structure activity relationship (SAR)
-----------------	--

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK  
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 13  
E-mail: mail@emea.eu.int http://www.emea.eu.int

©EMEA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン
--------------------

## 目次

要旨 .....	3
1. 緒言 .....	3
2. 適用範囲 .....	3
3. 関連規制 .....	3
4. 毒性学的背景 .....	4
5. 推奨指針 .....	4
5.1 閾値と関連した機序について十分な根拠のある遺伝毒性物質 .....	4
5.2 閾値と関連した機序について十分な根拠のない遺伝毒性物質 .....	4
5.2.1 製剤学的評価 .....	5
5.2.2 毒性学的評価 .....	5
5.2.3 毒性学的閾値の適用 .....	5
5.3 5.3 遺伝毒性不純物の許容範囲の評価のための決定樹 .....	7
参考文献 .....	8

## 要旨

遺伝毒性不純物の毒性評価とその原薬における不純物の許容範囲を求めることは困難な課題であり、既存のICH Q3Xガイダンスには詳細が十分に示されていない。遺伝毒性不純物として一般的に利用可能なデータセットは種々あり、許容範囲を評価するプロセスを決める重要な要因にもなる。通常、リスクアセスメントの1つの方法として用いられる試験成績（がん原性長期試験成績又は遺伝毒性の閾値メカニズムを示すデータ等）のない場合、毒性学的閾値（TTC）による一般的で実用的な方法が用いられる。遺伝毒性不純物を1日当たり1.5 µgの摂取する場合のTTCは、ほとんどの医薬品にとって発がん性の生涯リスクは10万分の1以下となり、許容範囲内と考えられる。この閾値から原薬における許容濃度は予想摂取日量から算出することができる。最大限度は短期の曝露期間における一定の状況下で検証することになるだろう。

### 1. 緒言

不純物の安全性の確認に対する一般的な考え方は原薬（Q3A、新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物）、又は医薬品製剤（Q3B、新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物）のガイダンスに記載されており、安全性の確認は個別の不純物の生物学的な安全性又は規格値での不純物のプロファイルに関するデータから評価を行うプロセスが明確になっている。遺伝毒性の可能性のある不純物の場合、許容濃度を求めることは、現在のガイドラインで特定できないことから、ある意味、一般的に重要な課題と考えられる。

### 2. 適用範囲

このガイダンスでは、一般的な枠組み並びに新有効成分の原薬における遺伝毒性不純物への取組みについての実用的な方法について述べる。また、既存の有効成分の新薬申請では、合成経路、工程管理、不純物のプロファイルの評価をEUで現在承認されている同様な有効成分を含む製剤と比較して新規の不純物、又は遺伝毒性不純物濃度の増加のみられないことの検証が適切ではない。同様なことは合成に関連する既存の製造販売許可の一変申請にも当てはめられる。しかしながら、本ガイダンスは、特定の懸念のない限り、過去に遡って認可された品目に適用する必要はない。

本ガイダンスでは、一般的に遺伝毒性物質（不純物）とは、DNAに直接障害が見込まれるDNA反応化合物を主に検出する*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験で陽性所見がみれたものとする。*In vitro*試験でのみみられた所見は適切な検証試験を行い、*in vivo*との関連性を評価する。そのような試験成績のない場合、*in vitro*遺伝毒性物質は一般的に*in vivo*変異原性及びがん原性物質とみなす。

### 3. 関連規制

本ガイダンスは、以下の特に重要なすべての関連CHMPガイダンス並びに（修正版ではあるが）EC指針（Directive 2001/83/EC）と併せて検討しなければならない。

新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（CPMP/ICH/2737/99, ICHQ3A(R)）

新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（CPMP/ICH/2738/99, ICHQ3B(R)）

残留溶媒の不純物に関するガイドライン（CPMP/ICH/283/95）

医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス（CPMP/ICH/141/95, ICHS2A）

遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ（CPMP/ICH/174/95, ICHS2B）

#### 4. 毒性学的背景

現在の規制基準によれば、*in vivo*遺伝毒性物質は如何なる曝露量でもDNA障害が見込まれ、その障害は腫瘍発現を惹起させると想定されている。即ち、遺伝毒性発がん物質は明確な閾値はなく、如何なる用量もリスクがあるとみなされている。

しかしながら、生物学的に意義ある閾値効果を示すメカニズムが存在することは遺伝毒性事象でも広く認められつつある。これはDNAを標的としない特定の物質、また、主要な標的に接触する前に迅速に無毒化する変異原性物質が当てはまる。そのような化学物質への規制上への取組として、重大な影響を及ぼさない量（NOEL）の特定並びに不確実係数（UF）を用いることが出来る。

DNA分子に反応する化合物でも、高用量における試験成績からヒトにおける非常に低用量の曝露まで線形様式で外挿すると、低用量で種々の生体防御機構が働くためにできない可能性がある。一方で、現時点では変異原性物質の遺伝毒性の閾値を実験的に検証することは極めて難しい。したがって、安全量を定めることが難しく、遺伝毒性物質の閾値を示す適切な事象のない場合には、許容できるリスクでの曝露レベルの考え方を導入することが必要となる。

#### 5. 推奨指針

Q3Aガイダンスのように新有効成分の原薬の合成、精製及び保管期間中に生じる並びに生じる可能性のある不純物は、劣化品や新有効成分の原薬の不純物プロフィールに係る原料中の不純物、合成に含まれる化学反応について信頼できる科学的評価に基づいて同定しなければならない。この評価は化学反応及びその条件に関する知見から予測される不純物に限定される。既存の遺伝毒性データ、又は警告部分構造（structural alerts）より、遺伝毒性不純物を特定しなければならない。不純物に警告部分構造が含まれる可能性があれば、不純物の遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験等）を追加して検討しなければならない(Dobo et al. 2006, Müller et al. 2006)。原薬の規格内に含まれる不純物についてQ3Aガイダンスに従い試験を実施するのみならず、単離した不純物の試験を行うことは、今回の目的からも適切で、強く推奨する。

遺伝毒性がん原性物質の曝露許容濃度を定めるために作用機序並びに用量相関性の検討は重要なことである。上記より、遺伝毒性不純物は次の2つに区分できる。

- 閾値と関連した機序について十分な（実験的な）根拠のある遺伝毒性物質
- 閾値と関連した機序について十分な（実験的な）根拠のない遺伝毒性物質

##### 5.1 閾値と関連した機序について十分な根拠のある遺伝毒性物質

非線形又は閾値と用量相関を示す遺伝毒性機序の例には、異数性を示す細胞分裂期の紡錘体、トポイソメラーゼ阻害、DNA合成阻害、過剰な生体防御反応、過剰な代謝、生理学的な摂動（赤血球生成誘導、高又は低体温等）との相互作用が含まれる。

閾値のある遺伝毒性として明らかな事象を示す物質（クラス）では、遺伝毒性の有意なリスクを認めない曝露レベルをQ3Cの不純物ガイドライン：溶媒の注釈のクラス2溶媒の概略のような手順にしたがい設定することができる。これは不確実係数（UF）を用いて、最も適切な（動物）試験におけるNOEL（無影響量）、又はLOEL（最小影響量）から「許容曝露日量（PDE）」を算出する。

##### 5.2 閾値と関連した機序について十分な根拠のない遺伝毒性物質

閾値の機序が特定できない遺伝毒性不純物の許容できるか否かの評価には、製剤学的及び毒性学

的な検討を加えなければならない。一般に製剤学的分析では「合理的かつ実用的な範囲で可能な限り低い量（ALARP原則）」の規格値を適用して言い逃れできないようにしなければならない。ALARP原則に沿う曝露量を毒性学的観点から許容範囲内かどうかを判断して製剤学的評価に供しなければならない（次の節並びに決定樹を参照）。

### 5.2.1 製剤学的評価

具体的な評価として不純物全体の評価（Q3A(R)参照）の一部ではあるが、遺伝毒性の可能性のある不純物に関しては申請書で明らかにしなければならない。

製剤や製造計画の論拠は、最善の製剤処方オプション並びに科学技術に基づかなければならない。申請者は試薬や中間生成物、副成物、合成工程及び原薬の不純物プロファイル内の遺伝毒性又はがん原性物質（アルキル化剤等）として知られているすべての化学物質を明らかにしなければならない。簡明かすると、反応物質並びに原薬以外の遺伝毒性として警告されている構造をもつ物質は留意しなければならない（Dobo et al. 2006参照）。最終製剤では、遺伝毒性残留物が生じない他の方法を可能であれば用いるべきである。

合成開始材料、合成経路又は製剤処方を含めて実施可能な代替物質や方法について検証する必要がある。これには化学合成で必要とされる物質で遺伝毒性/がん原性に関与する構造（アルキル化反応等）の場合があてはまる。

遺伝毒性不純物が原薬で避けられない場合、現実的にできるだけ低いレベル又は安全性基準に従って最終製剤における遺伝毒性残留物を減少するための技術的な努力（純化工程等）を行わなければならない（安全性評価の項参照）。これには反応性中間体、反応物質並びに他の成分の化学的安定性のデータの評価も含めなければならない。

この残留物の検出や安全性確認の必要な閾値は最先端の分析技術で実施すべきである。

### 5.2.2 毒性学的評価

閾値のない遺伝毒性発がん物質について安全な曝露量（リスクゼロ概念）を明らかにすることや原薬から遺伝毒性不純物を完全に排除することが不可能な場合には、許容リスクの概念（ヒトの健康へのリスクを無視できる量ないし、それ以下のヒトの推定曝露日量等）を導入する必要がある。許容リスクレベルを決める手順としては、医薬品残留溶媒ガイドライン(Q3C)の別添3曝露限度値の設定法が参考となる。しかし、これらの設定にあたり、長期のがん原性試験における適切なデータの利用は不可欠となる。

遺伝毒性不純物の毒性学的評価を行う場合、ほとんどの不純物は*in vitro*試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験等）のみの限られた試験成績で、許容摂取レベルの設定法を適用できない場合が多い。*In vitro*試験成績（復帰突然変異試験等）から安全係数(safety multiples)を算出しても、それが許容限度値の適切な根拠資料とはみなされない。さらに、不純物が低濃度（ppm レベル）な原薬におけるがん原性及び遺伝毒性試験の成績が陰性であったとしても、この試験方法では感度に欠けることから許容限度の設定に十分な資料とはならない。強力な変異原性及びがん原性物質であっても原薬の一部となるため（非常に低い曝露量等）試験時に検出されない可能性がある。したがって、非常に微量の遺伝毒性不純物が含まれていても許容範囲外のリスクとならないことを確認できる実用的なアプローチが必要となる。

### 5.2.3 毒性学的閾値の適用

試験を実施していない化学物質について、がん原性や他の毒性のリスクを有意に引き起こさない一般的な曝露量を設定するためにTTC（毒性学的閾値）が開発された(Munro et al. 1999, Kroes and Kozianowski 2002)。このTTC値はヒト一人あたり日量として1.5 µgと推定された。TTCは元来、FDAで食品容器のための「規制閾値」として生み出されたもので(Rulis 1989, FDA 1995)、がん原

性343物質についてCPDB(carcinogenic potency database)データベースから解析して設定(Gold et al. 1984)、その後、がん原性700物質以上についてデータベースを繰り返し評価して確認された(Munro 1990, Cheeseman et al. 1999, Kroes et al. 2004)。発がん性の確率分布では、ほとんどの発がん物質の発がん性の生涯リスクの上限(実質安全量[virtually safe dose])は100万分の1( $1 \times 10^{-6}$ )未満の発現頻度となるヒト一人あたりの推定曝露日量[ $\mu\text{g}/\text{person}$ ]が導き出された。さらに強力な発がん物質のサブセット分析では、遺伝毒性の可能性のある警告部分構造をもつ化学物質はTTCの1/10量(0.15  $\mu\text{g}/\text{日}$ )が提案された(Kroes et al. 2004)。しかし、原薬における遺伝毒性不純物の許容限度の評価にTTCを適用する場合、発がん生涯リスクの100万分の1( $10^{-5}$ )に相当する1日あたり1.5  $\mu\text{g}$ の曝露量を設定したことは医薬品としての利点を考慮したものである。TTC値を基準にする方法では、最も感受性の高い動物種と部位(一部の最悪例で想定)で50%発がん率(TD50)から100万分1の頻度の投与量を単純線形外挿するため一般的に非常に控えめな評価であることをこの章で認識しなければならない。

一部の構造群では、摂取量がTTC以下であっても発がん性リスクが有意に高い確率を示す強力な発がん性が特定された(Cheeseman et al. 1999, Kroes et al. 2004)。この強力な遺伝毒性発がん物質のグループにはアフラトキシン様のN-nitroso及びazoxy物質が含まれ、TTC試算から除外しなければならない。このような多くのグループのリスク評価には化合物固有の毒性データが必要となる。

これが遺伝毒性試験成績のプロファイルに基づくTTC値からの逸脱の理由である。In vitro試験で陽性結果がみられた場合、その所見とin vivoとの関連がないことを科学的な重要度(weight-of-evidence)に基づいて示すことができれば、TTCレベルにおける不純物の限量が許容される。このためにはin vivoの追加試験やin vivo試験における不純物の陰性結果が通常求められる。

TTC値は特定の条件下で日量1.5  $\mu\text{g}$ 以上が許容されることがあり、それは短期間の投与、生命に関わる状態における治療、余命が5年未満、又は不純物がよく知られた物質、ヒトへの曝露が医薬品以外からの摂取が多い(食品等)場合である。重要な代謝物である遺伝毒性不純物は代謝物の許容量に基づいて算定する。

原薬におけるTTCからの遺伝毒性不純物の最大濃度(ppm)は(1)式を用いて患者への予定投与日量に基づいて算出される。

$$(1)\text{最大濃度 (ppm)} = \frac{\text{TTC } [\mu\text{g}/\text{日}]}{\text{投与量 } [\text{g}/\text{日}]}$$

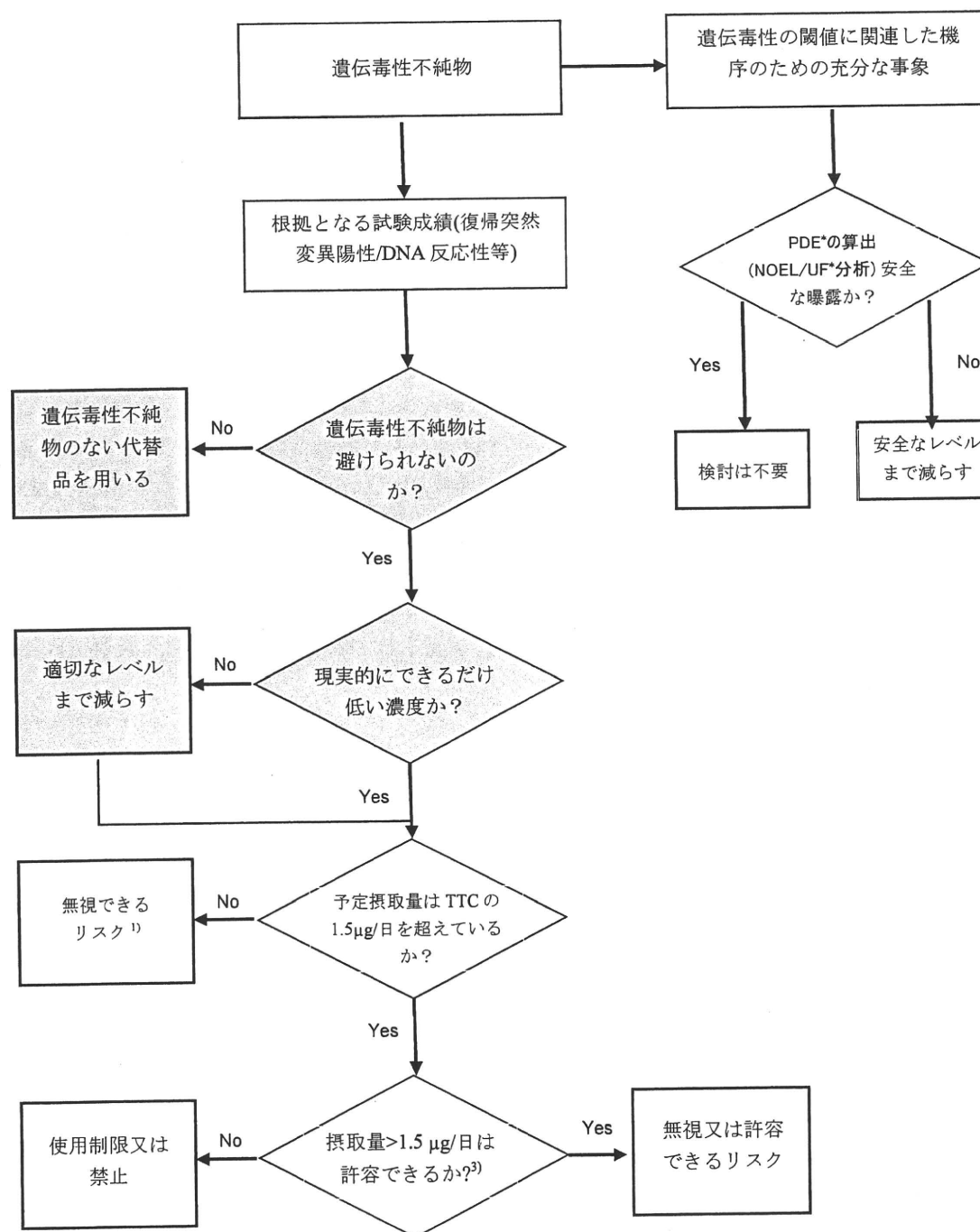
適切な毒性試験(長期試験)成績が得られ、固有のリスク評価が可能な発がん物質にはTTCを適用してはならない。

TTCは確率論法による実用的なリスク管理ツールであることに留意しなければならない。即ち、発がん性の可能性や程度の未知な遺伝毒性不純物の摂取日量がTTC値以下であっても、発がんの生涯リスクは100万分の1を超えない確率ということになる。TTCの考え方はリスクのない絶対的なものと解釈すべきではない。



## 5.3 5.3 遺伝毒性不純物の許容範囲の評価のための決定樹

(斜線枠内は製剤学的評価、空白枠内は毒性学的評価)



1) 強力な発がん物質と関連する構造の不純物 (本文参照) はTTCの試算から除外すること。

2) がん原性試験成績が得られる場合：摂取量は算定された発がん生涯リスク $10^{-5}$ を超えるか？

3) Case-by-caseの評価に治療期間、適応症、患者数等 (本文参照) を含めること。

\*) 略語 NOEL/UF – No Observed Effect Level(無影響量)/Uncertainty Factor(不確実係数積)、  
PDE – Permitted Daily Exposure(許容曝露日量), TTC – Threshold of Toxicological Concern(毒性学的閾値)

## 参考文献

- Cheeseman MA, Machuga EJ, Bailey AB, A tiered approach to threshold of regulation, *Food Chem Toxicol*, 1999; 37: 387-412
- Dobo KL, Greene N, Cyr MO, Caron S, Ku WW, The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to manage genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 2006 ; 44: 282-293
- Gold LS, Sawyer CB, Magaw R, Backman GM, de Veciana M, Levinson R, et al., A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays, *Environ. Health Perspect.*, 1984; 58: 9-319
- Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, et al., Structure-based threshold of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet, *Food Chem. Toxicol.*, 2004; 42: 65-83
- Kroes R, Kozianowski G, Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment, *Toxicol. Letters* 127, 43-46, 2002.
- Müller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, De Antonis D, Beels C, et al., A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity, *Reg. Tox. Pharm.*, 2006; 44: 198-211
- Munro IC, Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 1990; 12: 2-12
- Munro IC, Kennepohl E, Kroes R, A procedure for the safety evaluation of flavouring substances, *Food Chem. Toxicol.*, 1999; 37: 207-232
- Rulis AM, Establishing a threshold of regulation. In *Risk Assessment in Setting National Priorities* (J.J. Bonin and D.E. Stevenson, Eds.) Plenum, New York, 271-278, 1989.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA), Food additives: Threshold of regulation for substances used in food-contact articles (final rule), *Fed. Regist.*, 1995; 60: 36582-36596

© 2009 USPC, Inc. 35(5) In-Process Revision: 1059 EXCIPIENT PERFORMANCE

1059 添加物の特性 (案)

## 目次

概要報告 .....	3
<1059>添加物の特性 .....	3
緒言 .....	3
錠剤及びカプセル .....	4
用途：賦形剤 .....	4
用途：結合剤 .....	5
用途：崩壊剤 .....	5
用途：滑沢剤 .....	6
用途：流動化剤・固化防止剤 .....	7
用途：着色剤 .....	7
用途：カプセル皮膜 .....	8
用途：コーティング剤 .....	9
用途：可塑剤 .....	10
内用液剤 .....	11
用途：pH調節剤（酸性化剤・アルカリ化剤・緩衝剤） .....	11
用途：湿潤剤・可溶化剤 .....	12
用途：抗菌性保存剤 .....	12
用途：キレート剤・錯化剤 .....	13
用途：抗酸化剤 .....	14
用途：甘味剤 .....	15
半固形剤・外用剤・坐剤 .....	16
用途：坐剤基剤 .....	16
用途：懸濁（化）剤・粘着剤 .....	16
用途：軟膏基剤 .....	17
用途：硬化剤 .....	17
用途：軟化剤 .....	18
非経口剤 .....	18
用途：医療用水 .....	18
用途：賦形剤 .....	19
用途：等張化剤 .....	20
吸入剤 .....	21
用途：噴射剤 .....	21

## 概要報告

<1059>添加物の特性：次の一般情報の項（general information chapter）は、添加物の一般事項（Excipient General Chapters）、添加物モノグラフ（各条）1及び添加物モノグラフ2の専門家委員会の合同諮問機関で添加物の特性についてまとめたものである。一般的には医薬品製剤は有効成分と添加物との両方からなる。後者は製造、安定性及び特性と重要な関わり合いをもつ。一定の満足のいく特性を担保できる添加物の性状は剤型、製剤、製造工程及び特性の条件に依存する。米国国民医薬品集（NF）の添加物モノグラフでは、添加物の特定、品質、純度を確立するための方法及び規格が示されている。NFにおける一般試験法、手順及び許容基準を添加物の物質特性の評価に用いる。

製剤の特性に重要な添加物の性状は公定書モノグラフで特定して定められていない。この章の改正案では、米国薬局方-国民医薬品集（USP-NP）で特定される多くの用途別分類に注釈を加えることで、この不足分を解消する。この情報には、添加物の用途の概要のみならず、一定の好まれる添加物の特性を確保するために有用な添加物の物理化学的性状についての情報を盛り込む。必要に応じて項目を追加する。

この改正案にまとめた試験、手順及び許容基準は公定書の要件ではないが、供給者と購入者間の暗黙の了解、必要に応じて規制上の要求である添加物及び製剤の規格のために有用な情報提供の助けとなる。専門家委員会はこの章の型式や内容について薬局方フォーラム及びUSP-NFの読者から意見を求めます。

(EGC: K. Moore.)

RTS—C76303

以下を追加：

### <1059>添加物の特性

#### 緒言

添加物は実質的に全ての医薬品製剤に用いられ、製剤の特性に不可欠なものである。従って、頑強な製剤の製造を成功させるためには、性状の明らかな添加物の使用と製剤の一定の歩留まりの両方が求められる。一般的には、添加物は公定書基準に適合するように製造、供給される。医薬品製剤の開発、製造及び特性には、米国医薬品集（NF）モノグラフに記載されていない添加物の物理化学的性状に依存することがしばしば見受けられる。また、NFモノグラフでは、官能性試験は一般に提供されていない。

添加物は様々な用途で、製剤処方や製造工程に依存した種々の特性（粒度、粒度分布、又は表面積等）が求められている。用途毎に分類された添加物の一覧では、医薬品製剤に供給される添加物の最も一般的な特定の目的をまとめたものである。各分類における添加物の一覧は広範囲なものではなく、添加物の選択や使用方法をいずれかに限定するためのものでもない。完全な一覧は、USP-NF添加物の目次の米国医薬品集の分類一覧を参照すること。

添加物の用途は広く、質的で、その目的や役割を記述用語で示すと、添加物は製剤で役割を担うとなる。しかしながら、より重要なことは添加物の定量的な達成基準（重要な物質特性等）であり、製剤のライフサイクルを通して一定の特性を確保するために評価や管

理を行わなければならない。全てではないが、添加物の重要な物質特性はNFモノグラフにおける試験法、操作手順、判定基準で評価、確認できる。添加物供給業者及び使用者はモノグラフ規格を超える重要な添加物特性を維持・管理することを折にふれて望んでいる。これには処方設計、製造工程、各成分の物理化学的性状を完全に理解することが必要となる。製造業者は添加物の特性についてロットからロット、供給業者から供給業者まで関与しなければならない。一定の添加物特性を維持する必要がある場合には、その場で適切な管理をしなければならない。この一般事項では、添加物の重要な機能別分類の概略、添加物の用途の評価試験、公定書モノグラフには掲載されていない試験手順を提供する。各用途の特異性を大局的に見極めるため一般的な医薬品製剤（錠剤、カプセル、内用液剤、半固形、外用及び坐剤）で通常の使用法における用途を生理した。数種の用途（抗酸化剤等）の添加物を複数の剤型に用いることができる。この章における特定の製剤の用途との関連性は絶対的なものではなく、単純な製剤での添加物の使用を制限するものではない。製剤成分の相互作用及び複合組成、工程、製剤特性基準から、この章で提供する情報は決定的なこと、又は完全に網羅したものともみなすことはできない。個別の用途は一般事項に含め、添加物の機能の機序、添加物の一般的な物理的性状、化学的性状、薬局方収載の一般事項一覧で、特定の試験の開発、操作手順、判定基準に役立ち、重要な物質特性を適切にモニター管理する助けとなる。

## 錠剤及びカプセル

### 用途：賦形剤

**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、これら原料の特性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) パルク/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。これらの賦形剤の化学的性状は原薬の物理的又は化学的安定性並びにポジティブ又はネガティブ効果を与える。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、原薬及び剤型の効果のみならず物理・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。製剤に関わる研究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、過酸化物等）

を管理することが必要となる。

**一般事項：**次の一般事項は賦形剤の特性を一定に確保するために有益となる：かさ密度・タップ密度<616>、結晶化度<695>、溶液熱量測定法による結晶化度分布<696>、乾燥減量<731>、水分測定<921>、光学顕微鏡法<776>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、粒度の光回折測定<429>、粉末度<811>、比表面積<846>及び粉体流<1174>

#### 用途：結合剤

**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、外観、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：**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こり、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、粘度は用途により重要な性状である。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こ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：**次の一般事項は結合剤の特性を一定に確保するために有益となる：かさ密度・タップ密度<616>、結晶化度<695>、固体密度<699>、乾燥減量<731>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、比表面積<846>、粘度<911>、粉体流<1174>及びクロマトグラフィー<621>

#### 用途：崩壊剤

**概要：**崩壊剤は製剤を迅速に崩壊して小さくし、原薬を迅速に溶解を促進させるため添加する機能性成分である。崩壊剤は天然、合成、又は化学修飾を施した天然の重合物質である。崩壊剤は水、胃、又は腸液に接触して液体を吸収して機能を発揮し、膨潤、溶解、又はゲルを形成する。これは錠剤構造を破壊・崩壊し、原薬の溶解促進のために表面積を増加させる。

**用途と機序：**強力に水と作用する能力が崩壊剤の機能に不可欠である。種々の崩壊剤

の機能の主な4つの機序は膨潤による容量の増加、変形、毛管現象（湿潤性）及び反発作用である。錠剤処方では、崩壊剤の機能はこれらの2つ以上の作用を組み合わせる最も良いものとする。局所における作用の発現や程度は、その化学的性質、粒度分布、粒子の形のような崩壊剤の種々のパラメータばかりでなく、硬度や多孔性のような重要な錠剤パラメータによって決まる。

**物理的性状：**崩壊剤に関連する一次的な物理的性状は、乾燥粉末としての製剤の粒子構造、又は水と接触する時の構造である。これらの性状には、(1)粒度分布、(2)吸水率、(3)膨潤比又は膨潤指数、(4)結果としてそれが微粒子を維持しているか、ゲル状になるかの特性が含まれる。

**化学的性状：**崩壊剤として用いる重合体（ポリマー）は非イオン系、又はナトリウム、カルシウムやカリウムのような対イオンのイオン系である。非イオン系重合体はデンプン（スターチ）、セルロース、プルラン、架橋型ポリビニルピロリドンのような天然物、又は物理的な修飾を施した多糖類である。イオン系重合体は主に化学的に修飾したセルロース又は低架橋型ポリアクリル酸塩である。これらの化学的性状はイオン系重合体の場合に検討しなければならない。崩壊剤の特性は胃腸管のpHの変化、又はイオン系医薬品有効成分（APIs）によって影響を受ける。

**一般事項：**次の一般事項は崩壊剤の特性を一定に確保するために有益となる：粒度の光回折測定<429>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、光学顕微鏡法<776>及び粉体流<1174>

#### 用途：滑沢剤

**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。最適なパフォーマンスをえるために境界滑沢剤粒子は小さく、板状結晶、又は板状結晶の集積からならねばならない。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。それらは加圧を解除しても再固化しないが、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/パルミチン酸比等）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固相/熱挙動となる。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：タイプ1等）グリセリド（グリセリルベヘネート、ジステアリン酸グリセリン）、又は加圧時融解する脂肪酸（ステアリン酸等）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：**次の一般事項は滑沢剤の特性を一定に確保するために有益となる：粒度の光回折測定<429>、ふるい分け法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>、溶液熱量測定法による結晶化度分布<696>、光学顕微鏡法<776>及び熱分析<891>

**その他：**特に、発泡剤型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。これらの物質は専門的な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。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て一般に用いられる。

#### 用途：流動化剤・固化防止剤

**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け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にとって潜在的に重要な主要物理的性状は粒度、粒度分布及び表面積である。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：**次の一般事項は流動化剤・固化防止剤の特性を一定に確保するために有益となる：粒度の光回折測定<429>、ふるい分け法による粒度分布の推定<786>、比表面積<846>、乾燥減量<731>及び水分測定<921>

#### 用途：着色剤

**概要：**着色剤は物理的性状が同様な他の剤型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。これらの物質は染料（水溶性物質）、レーキ（金属水和酸化物に不可逆的な吸着を惹起した染料の不溶形）、無機顔料（酸化チタンや酸化鉄のような物質）及び天然色素（リボフラビンのようにそれ自体染料ではない着色化合物）に細分できる。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。

連邦食品医薬品化粧品法（FFDCA）は着色剤を3つに分類定義している。

- 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を格付けできる。着色剤は原薬及び他の添加物と物理的及び化学的に反応してはならない。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：**2つの一般事項は選択した着色剤の特性を一定に確保にするため有益である。色の計器測定<1061>及び粒度の光回折測定<429>計器測定法は着色剤の絶対色感を決めるために使うべきである。

**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
食用赤色40号 (FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminum Lake)	21 CFR 74.340 & 21 CFR
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

#### 用途：カプセル皮膜

**概要：**カプセルという言葉は小さな容器を意味するラテン語のCapsulaからきている。その他の利点として、カプセルは医薬品粉末及び液体を正確な用量で投与できるばかりでなく、容易に輸送することを可能にしている。カプセルの材料は製剤における全ての他の成分と適合性が良好でなければならない。ハードカプセルは一般に2つの部分からなり、両方とも円筒状で、1つは他方より本体と呼ばれる部分がわずかに長い。そのキャップはカプセルを取り囲むように本体にしっかりと噛み合う。対照的にソフトカプセルはワンピースとなっており、長軸に沿って縫い目があるか、縫い目がない。カプセル原料は豚、牛、魚由来のコラーゲンの加水分解物、又は動物以外の起原（セルロースや多糖類の化学物質等）からできている。カプセル皮膜には可塑剤、着色剤、防腐剤のような他の添加物も含まれる。ある例では、カプセル皮膜は微生物の成育を防ぐため滅菌する。カプセル皮膜は製剤の欠くことができない部分であり、従って、頑強な製造及び製剤を得るには重要な特性の管理と測定に依存する。

**用途と機序：**カプセルは固体ばかりではなく、半固体、液体処方でも封入できる。カプセルには、好ましくない味のマスク、治験におけるブラインドの簡略化、容易な嚥下の実現、ユニークな外観のように種々の利点がある。伝統的なカプセル皮膜は胃や腸の体液の37°Cで迅速に溶解しなければならない。しかしながら、皮膜の溶解特性はカプセル内容の放出を調節するために腸内や制御放出性重合体等で改良できる。

**物理的性状：**カプセル皮膜に関係した一次物理的性状は1)含水量、2)ガス透過性、3)保存における安定性、4)崩壊性、5)緊密性、6)脆弱性で、製剤特性に直接関わる。含水量はカプセルの種類により異なる。一般的な硬ゼラチンカプセルは通常の含水量4-7%のヒプロメロース（ヒドロキシメチルセルロース：HPMC）カプセルと比べて13-16%の水分を含んでいる。軟ゼラチンカプセルの水分含量は6-8%である。含水量はカプセルの脆弱性に重大な影響を与える。また、平衡含水量は、剤型の安定性に不可欠であり、水分移動は皮膜とカプセル内容との間で起こるためである。ガス透過率は重要で、一般的なゼラチンカプセルよりHPMCカプセルは解放構造のために透過率は大きい。ゼラチンカプセルは温度や湿度（40°C/75%相対湿度等）が上がる倉庫で架橋結合を保つが、これらの条件でHPMCカプセルは架橋しない。粉末充填におけるアルデヒド含量は配慮しなければならない。なぜなら、それはゼラチン皮膜原料の架橋結合を促進するためである。ゼラチンカプセルは30°Cから36-38°Cで0.5%塩酸に曝露すると15分以内で分解しなければならない。また、HPMCカプセルは30°C未満でも分解することができる。

**化学的性状：**ゼラチンは天然のたんぱく質コラーゲンに由来する市販のたんぱく質である。ゼラチンは皮膚、白色の結合組織、動物の骨に由来するコラーゲンの部分加水分解によって作られる。ゼラチンAタイプは酸処理により生成され、ゼラチンBタイプは塩基処理で生じる。市販のゼラチンの一般的な供給源は豚の皮、牛皮革、牛の骨、タラの皮及びテラピアの皮である。ゼラチンカプセル皮膜には着色剤、多価アルコールのような可塑剤、天然ガム及び糖、ピロ亜硫酸ナトリウム（メタ重亜硫酸ナトリウム）やパラヒドロキシ安息香酸のような防腐剤も一般に含まれる。今日では、さらに一般的に非ゼラチンカプセルがHPMCより作られている。種々のタイプのカプセルはそれぞれの水分含量をもち、医薬品製剤の安定性に影響を与える可能性がある。添加物の詳細な成分は重要となり、カプセルと架橋結合する添加物の不純物（油脂中の過酸化物質、ラクトース及びスターチ中のアルデヒド等）は少量でも皮膜の機能に影響を及ぼすためである。カプセル皮膜に金属、着臭剤、不溶性物質、二酸化硫黄のような好ましくない物質が含まれていないか、安定性及び特性を確保するために検討しなければならない。

**一般事項：**次の一般事項は選択したカプセル皮膜の特性を一定に確保するために有益となる：微生物計数試験<61>、特定有機物の試験<62>、強熱残留物<281>、ヒ素<211>、重金属<231>、水分測定<921>、色の計器測定<1061>、崩壊<701>、溶解<711>及びゼラチンのゲル強度<1081>

#### 用途：コーティング剤

**概要：**医薬品製剤のコーティングは好ましくない味覚又は臭いのマスキング、嚥下及び外観の改善、有効成分の外界からの保護、有効成分の放出調節（制御放出率又は胃腸管の標的部位等）のために行われる。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。これらは粉末又はコロイド分散（ラテックス又は偽ラテックス）で一般に水性又は非水性システムにおける溶液又は分散に用いられる。ワックス及び脂質は溶媒を使用せずに熔融状態でコーティングを行う。

**用途と機序：**コーティング剤は外観、患者の嗜好、容易な嚥下のような医薬品の好ましい性状とするために被膜形成剤で作成する。また、コーティング剤は他の目的として好ましくない化学反応や薬剤の成分の予期せぬ放出の防御を行う。摂取後、コーティング剤は使用した材料の性状により、水和、可溶化、崩壊の過程を経て溶解する。腸溶コーティングは酸性（低いpH）媒体中では不溶性で、中性pH状態で容易に溶解する。しかしながら、ほとんどの一般的なコーティングはpH依存の溶解性を示さない。コーティングの

厚さはコーティング剤の性状や適用により異なる。コーティング工程中に、高分子鎖は中心表面に広がり、溶剤の気化により連続薄膜と融合する。プラスチック高分子化合物、ワックス、脂質ベースのコーティングは溶媒を用いず、融解や噴霧により実施する。その融解液滴を液状にした薬物粒子の表面に拡散、再凝固させて塗膜層（フィルム層）を形成する。従って、コーティング剤は一般に基質周囲に安定した強固なフィルムを形成し、コーティングするものでなければならない。コーティングの調合は一般的に均一に行い、一定の製剤を作るために注意深く乾燥する。適切な可塑剤は重合体のフィルム層形成最低温度を下げるために必要で、その薬物放出の潜在的な作用も検討しなければならない。

**物理的性状：**フィルムコーティングは複合工程となり、フィルム形成重合体の特性は重要な役割を演じ、原材料（ラテックス、偽ラテックス又は再分散粉末）に伴うコロイド分散の粒度、フィルム形成機序に及ぼす影響が大きい。重合体の溶液や低粘度で高い色素結合能の分散液は、コーティング時間を短縮し、比較的単純で費用対効果の高い製造を可能にする。フィルムコーティング剤の粘度と濃度との関連は工程の最適化のために検討しなければならない。コーティング調合液の表面張力は製造工程の噴霧パターンに影響を及ぼす。コーティングの適用にはコーティング又は包装操作時の機械的ストレスに耐えるものでなければならない。従って、そのフィルムは高弾性で適切な機械的強度がなければならない。分離したフィルムの引張特性を分析することが有用となる。溶媒を用いない熔融状態（プラスチック重合体、ワックス、脂質ベースのコーティング）で行うコーティングでは、融解範囲及び熔融粘度は最初に検討する特性である。

**化学的性状：**フィルム形成剤は天然、半合成又は合成起源であり、種々の化学的なグレードが利用できる。NFモノグラフでは、組成、構造又は分子量の条件範囲についての高分子材料のクラスがしばしば記載されている。これらの要因を製剤研究者は一定の特性を確保するため重要な原料の特性を確認、測定して検討しなければならない。

**一般事項：**次の一般事項は選択した添加物の特性を一定に確保するために有益となる：粘度<911>、引張強度<881>、粒度の光回折測定<429>、脂肪・不揮発性油<401>、熱分析<891>及び溶解<711>

**追加情報：**添加物はコーティング処方にしばしば含まれている。賦形剤（糖アルコール、微結晶性セルロース等）は粘度を増加させることなくコーティング剤の固体分を増量するために添加される。ステアリン酸はコーティングの保護機能や防湿層を改善するために用いられる。徐放性製剤の放出パターンを調整するフィルムの微細孔を作成するために水溶性、又は水不溶性成分を添加する。着色剤（二酸化チタン、カオリン等）を外観の修飾のために添加する。

#### 用途：可塑剤

**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、一般的には5%w/w以下となる。通常は可塑剤をフィルムコーティング（水性及び非水性システム）、カプセル皮膜（硬質及び軟質）に加えて加工性や機械的耐久性の改善を行う。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