



V.製剤化と製剤試験



1 経口投与する製剤

経口投与する製剤には、製剤からの有効成分の放出性を特に調節していない**即放性製剤**と、放出性を調節した**放出調節製剤(放出制御製剤)**がある。また、経口投与する製剤のうち、カプセル剤、顆粒剤及び錠剤などでは、服用を容易にする、又は有効成分の分解を防ぐなどの目的で、糖類又は糖アルコール類、高分子化合物など適切なコーティング剤で剤皮を施すことができる。

経口投与する**放出調節製剤**は、固有の製剤設計及び製法により放出性を目的に合わせて調節した製剤で、**腸溶性製剤**、**徐放性製剤**などが含まれる。

製剤	規定
腸溶性製剤	腸溶性製剤は、有効成分の胃内での分解を防ぐ、又は有効成分の胃に対する刺激作用を低減させるなどの目的で、有効成分を胃内で放出せず、主として小腸内で放出するよう設計された製剤である。本剤を胃内と小腸内における pH の違いを利用して有効成分を放出する製剤である。
徐放性製剤	徐放性製剤は、投与回数の減少又は副作用の低減を図るなどの目的で、製剤からの有効成分の放出速度、放出時間、放出部位を調節した製剤である。本剤を製するには、通例、適切な徐放化剤を用いる。

2 固形製剤

1) 固形製剤の規定

(1) 錠剤・口腔用錠剤

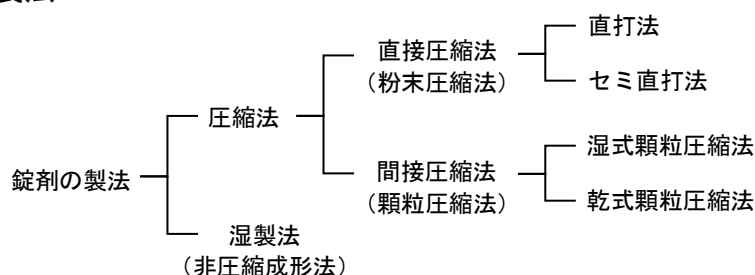
錠剤には、口腔内崩壊錠、チュアブル錠、発泡錠、分散錠、溶解錠がある。以下、錠剤の規定である。

製法	錠剤の製法には、直接圧縮法(粉末圧縮法)、間接圧縮法(顆粒圧縮法)、湿製法がある。
試験	・製剤均一性試験法に適合する ・溶出試験法又は崩壊試験法に適合する
容器	通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。

口腔用錠剤にはトローチ剤、舌下錠、バツカル錠、付着錠、ガム剤がある。以下、口腔用錠剤の規定である。

製法	「錠剤」の製法に準じる。
試験	・製剤均一性試験法に適合する
容器	通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。

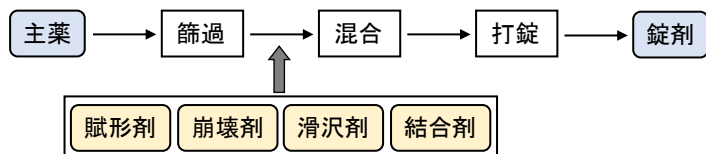
・錠剤の製法



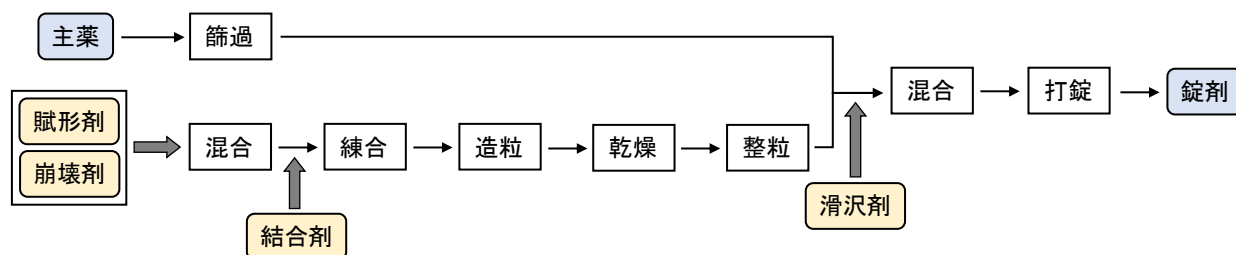
① 直接圧縮法

有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤を加えて混和して均質としたものを、直接圧縮成形（直打法）して製するか、又はあらかじめ添加剤で製した顆粒に有効成分及び滑沢剤などを加えて混和して均質としたのち、圧縮成形（セミ直打法）する

・直打法



・セミ直打法

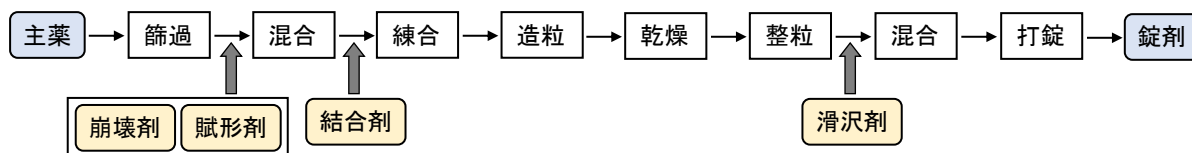


② 間接圧縮法

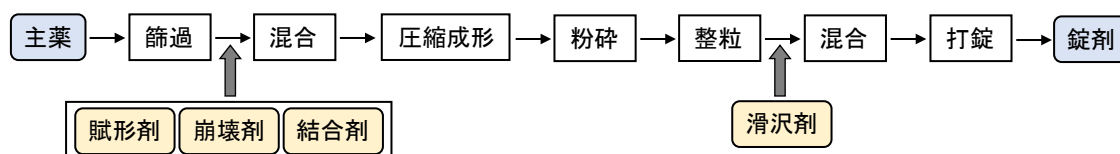
有効成分に賦形剤、結合剤、崩壊剤などの添加剤を加えて混和して均質とし、水又は結合剤を含む溶液を用いて適切な方法で粒状としたのち、滑沢剤などを加えて混和し、圧縮成形する。

・湿式顆粒圧縮法

加熱乾燥工程があるため、水や熱に不安定な医薬品に適さない。

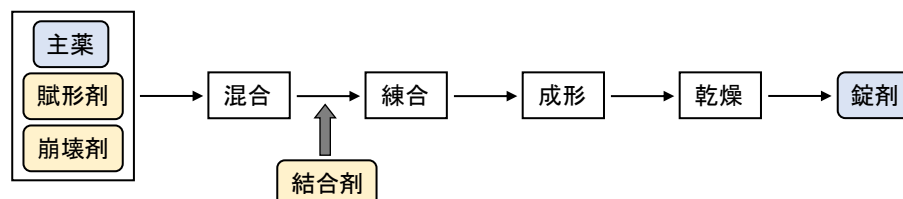


・乾式顆粒圧縮法(slug 法)



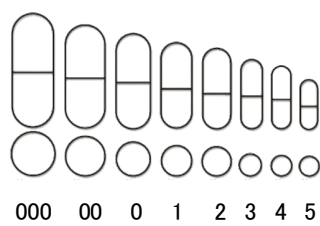
③ 湿製法

有効成分に賦形剤、結合剤などの添加剤を加えて混和して均質とし、溶媒で湿潤させた練合物を一定の形状に成形したのち、又は練合物を一定の型に流し込んで成形したのち、適切な方法で乾燥する口腔内崩壊錠などの製法である。



(2) カプセル剤

カプセル剤には、硬カプセル剤及び軟カプセル剤がある。

製法	① 硬カプセル剤 有効成分に賦形剤などの添加剤を加えて混和して均質としたもの、又は適切な方法で粒状若しくは成形物としたものを、カプセルにそのまま又は軽く成形して充填して製する。 硬カプセル剤の大きさは、号数で示され、000 号～5 号まで 8 種類のサイズがあり、000 号が最も大きく、5 号が最も小さい。	
	② 軟カプセル剤 軟カプセル剤は、有効成分に添加剤を加えたものを、グリセリン又は D-ソルビトールなどを加えて塑性を増したゼラチンなどの適切なカプセル基剤で、一定の形状に被包成形して製する。	
試験	・ 製剤均一性試験法に適合する ・ 溶出試験法又は崩壊試験法に適合する	
容器	通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。	

(3) 散剤

散剤は、経口投与する粉末状の製剤（造粒していない製剤）である。

製法	有効成分に賦形剤又はその他の添加剤を加えて混和して均質とする。
試験	・分包品は、製剤均一性試験法に適合する ・溶出試験法に適合する
容器	通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。

(4) 顆粒剤

顆粒剤は、経口投与する粒状に造粒した製剤である。本剤には発泡顆粒剤が含まれる。

製法	造粒法には、乾式法と湿式法がある。乾式造粒法には破碎造粒法がある。湿式造粒法には押し出し造粒法、転動造粒法、攪拌造粒法、噴霧乾燥造粒法、流動層造粒法などがある。
試験	・粒度の試験法 18 号(850 μg)ふるいを全量通過し、30 号(500 μg)ふるいに残留するものが 10%以下のものを細粒剤と称することができる。 ・分包品は、製剤均一性試験法に適合する ・溶出試験法又は崩壊試験法に適合する
容器	通例、密閉容器とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。

2) 固形製剤用の添加剤

種 類		添加剤	特徴
賦形剤		・結晶セルロース、 ・乳糖 ・デンプン ・白糖 ・マンニトール	・微量の有効成分にかさを与える
結合剤		・結晶セルロース ・メチルセルロース (MC) ・ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) ・ヒプロメロース (HMPC：ヒドロキシプロピルメチルセルロース) ・カルメロースナトリウム (カルボキシメチルセルロースナトリウム) ・ポビドン (PVP：ポリビニルピロリドン)	・薬物と添加剤の混合粒子に結合性をもたせる
崩壊剤		・結晶セルロース ・低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ・クロスカルメロースナトリウム ・カルメロースカルシウム	・消化管液中で製剤を崩壊・分散させる ・水に溶解しないものが望ましい
滑沢剤		・タルク ・ステアリン酸マグネシウム ・ステアリン酸カルシウム ・マクロゴール 4000 又は 6000	・杵、臼への付着防止 ・流動性や圧縮成型性の向上 ・添加量が多すぎると流動性が低下する
コーティング剤	胃溶性	・ヒドロキシプロピルセルロース (HPC) ・ヒプロメロース	・主薬の安定化
	徐放性	・エチルセルロース	・薬物を徐々に放出させる
	腸溶性	・セラセフェート ・メタクリル酸コポリマー ・ヒプロメロースフタル酸エステル	・胃内(酸性条件)で溶解せず、腸内(中性付近)で溶解させる

※コーティング剤中の酸化チタンは主薬の光安定性を高める。

デンプンで賦形「アイラブデンプン」

アイ：アミノフィリン、イソニアジド、ラブデンプン：デンプンで賦形 + β -ガラクトシダーゼ（ラクターゼの一種）

崩壊剤「軽めの痴漢でクラス崩壊」

軽めの：カルメロースカルシウム、痴漢：低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クラス：クロスカルメロースナトリウム、崩壊：崩壊剤

「仲良く結合、悲しく崩壊」

仲良く結合：カルメロースナトリウム、結合剤、悲しく崩壊：カルメロースカルシウム、崩壊剤

滑沢剤「勝手にタルを捨てまくる」

勝手：滑沢剤、タル：タルク、ステ：ステアリン酸、まくる：マクロゴール

コーティング剤「エッチな女子高生、良いヒップを披露！

ちょっとやらせて！と告白。振ったら、めっちゃ怒(おこ)り！」

エッチ：エチルセルロース、女子高生：徐放性コーティング剤

良い：胃溶性コーティング剤、ヒップ：ヒプロメロース、披露：ヒドロキシプロピルセルロース

ちょ：腸溶性コーティング剤、らせ：セラセフェート、告白：ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、

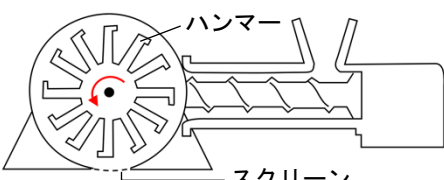
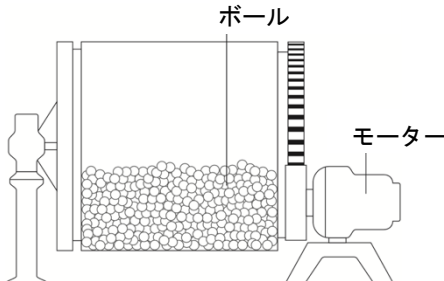
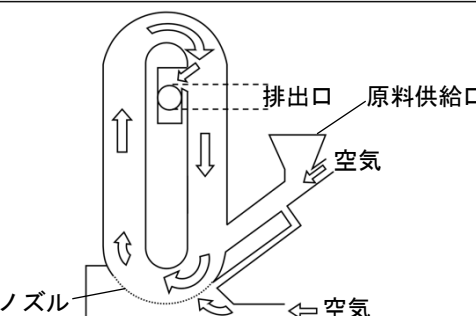
振った：ヒプロメロースフタル酸エステル、めっちゃ怒(おこ)り：メタクリル酸コポリマー

3) 固形製剤の製剤化の単位操作及び製剤機械

固形製剤は、基本的な操作を組み合わせることにより製造される。粉碎、分級、混合、造粒、乾燥、打錠、コーティング、充填などの操作を単位操作とよび、これらを行う際にさまざまな機械が用いられる。以下、製剤機械の使用目的と特徴を示す。

(1) 粉碎

粉碎は、固体粒子の粒子径を小さくするための操作である。

ハンマーミル 供給される原料を、高速回転するハンマーによる強烈な衝撃により粉碎する。粉碎時に熱が発生するため、熱に弱い医薬品の粉碎には適さない。	
ボールミル 容器本体が回転し、容器内の粉碎原料がボールの衝撃と摩擦により粉碎される。操作中に容器の中が汚染される心配がなく、注射剤や点眼剤の粉末を処理するのに適している。	
ジェットミル 噴出する圧縮空気の気流により粒子を加速させて、粒子どうしあるいは粒子と容器壁との衝突により粒子を粉碎する。 ジュール・トムソン効果(空気の膨張による冷却効果)により粉碎時の温度の上昇を抑えられるので、熱に不安定な化合物や低融点化合物の粉碎に適している。	

(2) 分級

分級は、粉粒体をそれぞれの大きさの粒子径に分別することである。

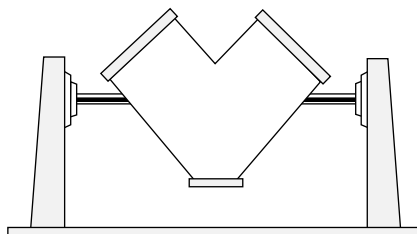
（３）混合・練合

混合は、２種類以上の粉体を混ぜ合わせて均質化することである。混合装置には、容器が回転するタイプと固定されているタイプがある。また、混合時に用いる結合剤は、粉末の結合剤を用いるより、水溶液の結合剤を用いた方が、混合後の造粒物は均質なものが得られる。

・ 容器回転型混合機

V 型混合機

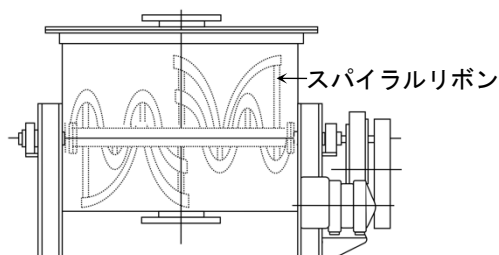
V 字型の本体容器が回転することにより、粉粒体の集合と分割を交互に繰り返すことで混合が進行する。速やかに混合が達成されるが、混合時間が長いと混合物が分離する場合がある。また、粉体の性質（形状や大きさなど）により混合性は影響を受けることがある。



・ 容器固定型混合機

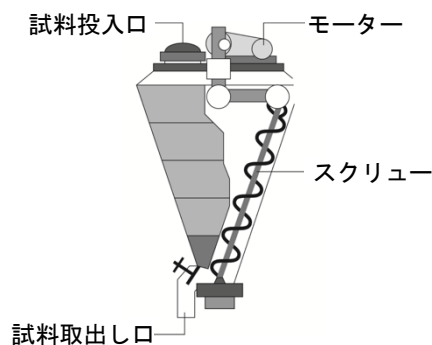
リボン型混合機

容器内で回転する二重リボン型の羽根により混合が行われる。混合には長時間を要する。



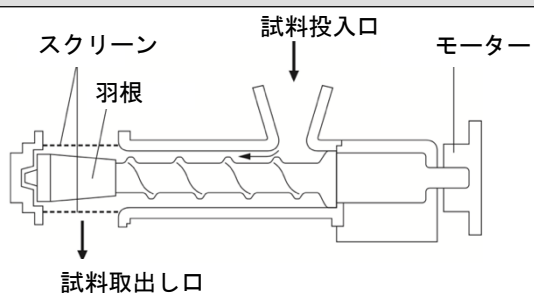
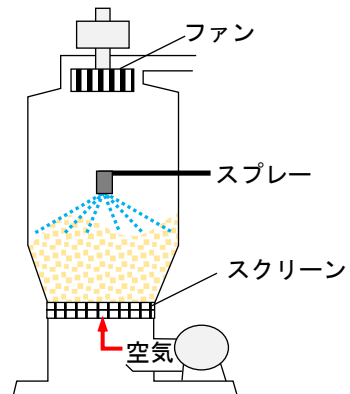
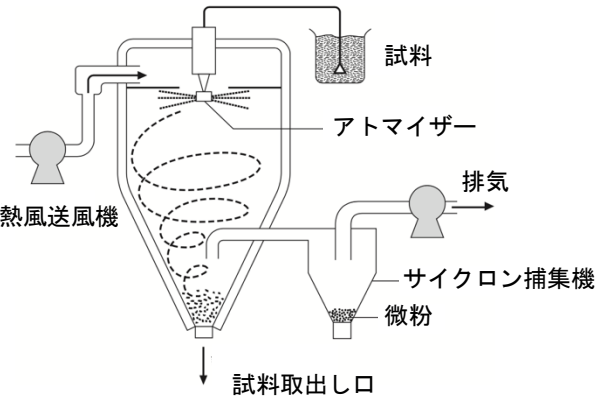
旋回スクリー型混合機

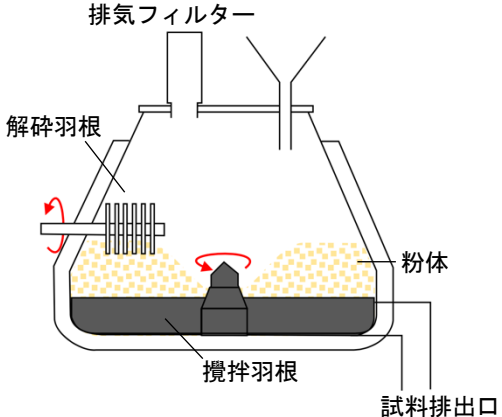
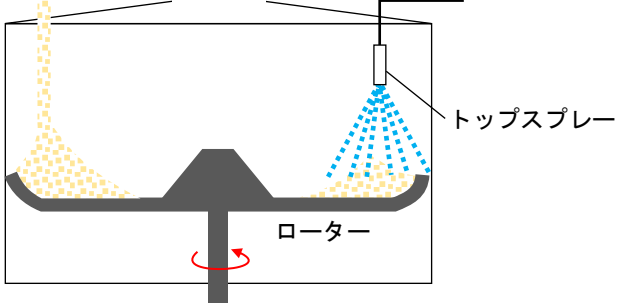
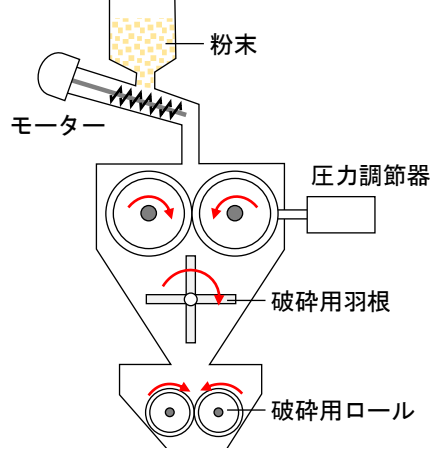
スクリーが逆円錐型容器の内側に沿って回転し、粉体はらせん上に上昇しながら容器の内壁を旋回する。



(4) 造粒

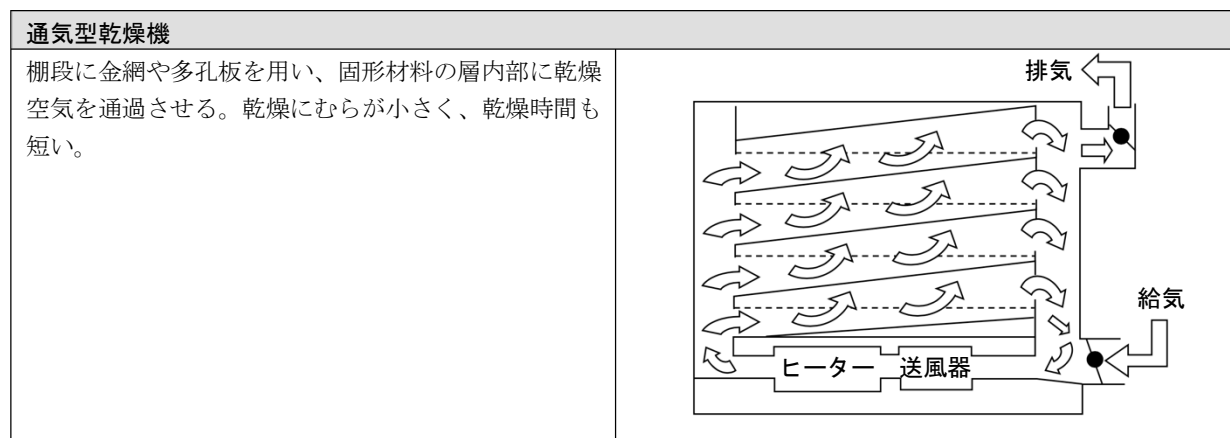
造粒は、粉体、溶液などの原料を用いて、ほぼ均一な形状と大きさをもつ粒子をつくる単位操作である。

押し出し造粒機 一定孔径のスクリーンから薬物と添加剤からなる混練物を押し出し、適当なサイズでカットして円柱状の造粒物が得られる。比較的密度の高い粒子が得られる。	
流動層造粒機 熱風気流中に吹き上げた粉末に結合剤を噴霧して造粒する方法である。粉末に機械的な圧力は作用しないため、比較的かさ高い不定形な造粒物が得られる。また、混合、造粒、乾燥を1つの装置内で行うことができる。	
噴霧乾燥造粒機 熱風気流中に薬物と添加剤からなる溶液もしくは懸濁液を噴霧し、急速に乾燥させる造粒法である。比較的小さな球形の造粒物が得られる。また、濃縮、造粒、乾燥を一工程で完了することができる。	

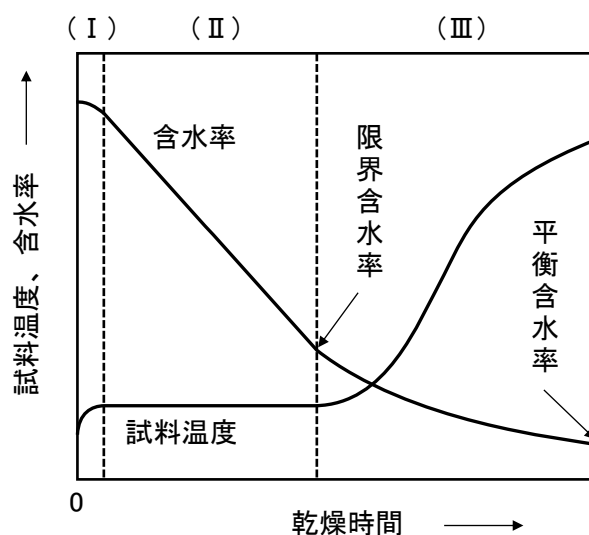
攪拌造粒機 容器に入れた粉体を、攪拌翼を高速回転させながら、結合剤溶液を噴霧して凝集させ、造粒する方法である。強力なせん断応力によって重質で球形の造粒物が得られる。	
転動造粒機 転動している粉体に結合剤溶液を噴霧するもので、球形の粒子が得られる。	
乾式破砕造粒機 粉体に強圧を加えて乾燥状態のまま塊状とし、それを粉砕し適切な粒子径をもつ粉体とする。混合した粉末状の原料を圧縮成形後に粉砕するため、不定形の造立物が得られる。水や熱に不安定な医薬品の造粒に適している。	

(5) 乾燥

乾燥は、湿った固体物質から液体を取り除く単位操作である。



・乾燥時間と試料温度及び含水率の関係



(Ⅰ) 予期熱

試料温度は、熱風温度より低いため、乾燥開始直後は試料温度が一時的に上昇し、乾燥速度は増加する。

(Ⅱ) 恒率乾燥期

試料表面からの水分の蒸発が始まるが、加える熱量と水分の蒸発に伴う気化熱が等しくなるため、乾燥速度及び試料温度はほぼ一定(含水率は直線的に減少)となっている。

(Ⅲ) 減率乾燥期

表面の水分がなくなり、内部の水分の移動が蒸発量においつかず、試料温度は上昇し、乾燥速度は低下する。

含水率：乾燥試料の質量に対する水分量の割合

乾燥速度：単位時間あたりの含水率の減少量

限界含水率：乾燥速度が一定の状態から減少し始めるときの含水率を限界含水率

平衡含水率：乾燥が終了して乾燥速度が0(平衡状態)となったときの含水率を平衡含水率という。

(6) 打錠

単発式打錠機（エキセントリック型打錠機）	
原料が充填されると上杵が下降し、粉末層を圧縮される。圧縮が終わると上杵が上昇したあとに下杵が上昇して錠剤が排出される。また、錠剤の質量は、充填時の下杵の位置で調整できる。	
ロータリー型打錠機	
臼と杵がターンテーブルに等間隔に取り付けられており、ターンテーブルが1回転するごとに、充填、圧縮、抜圧、排出の操作が連続的に行われるため、単発式打錠機よりも製錠速度が速い。また、錠剤の質量は、充填時の下杵の位置で調整できる。	

・打錠障害

種類	状態	原因
キャッピング	剥離 上面又は下面が帽子状に剥離	・顆粒剤の過乾燥 ・結合剤の不足 ・滑沢剤の過剰 ・圧縮応力の不均一
ラミネーション	剥離 中間部が層状に剥離	
バインディング	擦り傷 側面に縦に傷がつく	
ピッキング	上杵 小斑点状凸凹が錠剤表面につく	・顆粒剤の乾燥不足 ・結合剤の過剰 ・滑沢剤の不足
スティッキング	上杵 杵面に錠剤の一部が付着	

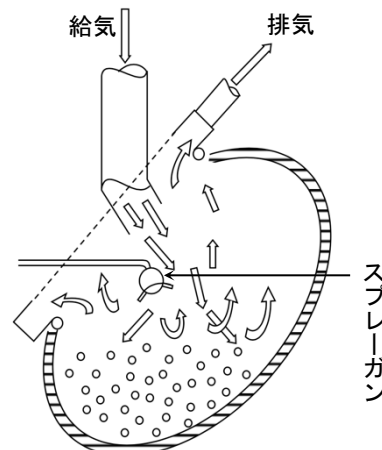
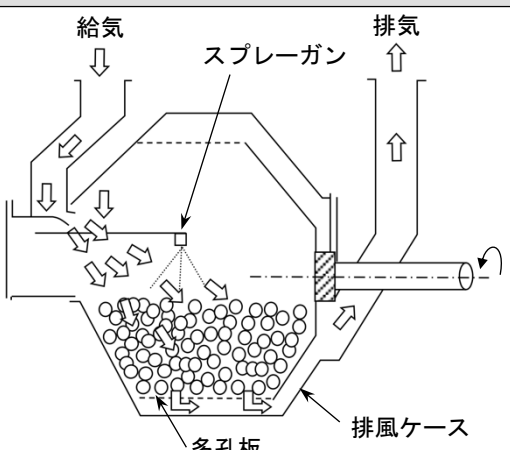
(7) コーティング

コーティングとは、錠剤、顆粒剤、カプセル剤の表面を糖類又は糖アルコール類、高分子化合物などで被覆する操作である。コーティングの目的は、味や臭いのマスキング、光や酸素などによる変質及び劣化の防止、消化管内での薬物の放出制御などがある。

・コーティングの種類

種類	特徴
糖衣(シュガーコーティング)	白糖を主成分とするシロップを繰り返してコーティングして製する。コーティング工程における単位操作が多いため、完成までに長時間を要する。また、素錠への水分移行を防ぐために防水膜で被覆した後に行う。
フィルムコーティング	高分子溶液を錠剤に噴霧し、乾燥して薄い皮膜を生成させる方法である。 糖衣に比べて操作が簡単で、工程時間が短い。
腸溶性コーティング	腸溶性コーティングは、胃腸障害の防止、胃内での不活化の防止を目的とし、胃内で溶解せず小腸で溶解するように設計したコーティング方法である。

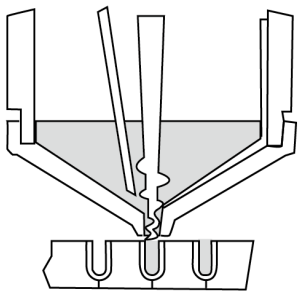
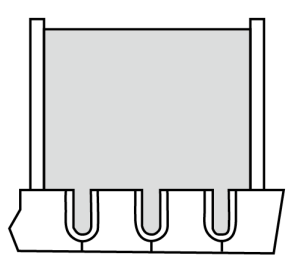
・コーティング装置

パンコーティング装置	
水平面に大して浅い傾斜角で置かれたパンに多量の錠剤を入れ、回転させながらコーティング液をふきかけ、送風しながら乾燥させる。	
通気乾燥型パンコーティング装置	
円柱状のパンに多量の錠剤を入れ、多孔板上を転動させる。多孔板上の錠剤層の間隙に加温された乾燥空気を透過させるため、乾燥効率が高く、短時間でのコーティングを可能とする。	

(8) カプセル剤の充填

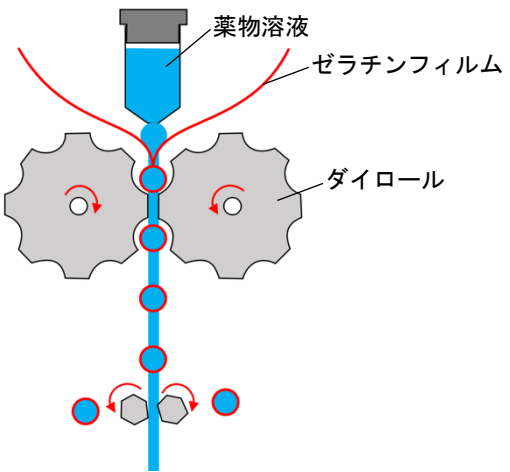
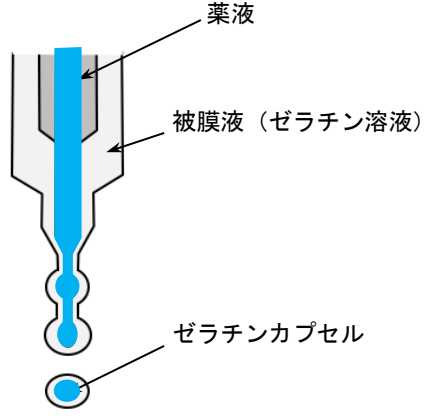
カプセルへの医薬品充填の方法は硬カプセル剤と軟カプセル剤の場合とで異なる。

・硬カプセル剤の充填機構

Auger 式	Disc 式
	
カプセル内にスクリューで粉末を押し込む方式	粉末がカプセル内に自重により充填される方式

そのほか、あらかじめ圧縮成形したものを充填する Press 式がある。

・軟カプセル剤の充填機構

ロータリーダイス法	滴下法（二重ノズル法）
	
ダイロールの各々の凹みに定量ポンプにより規定量の薬液を圧入する方法	同心二重ノズルの内側ノズルから核液、外側ノズルから皮膜液を吐出させる方法

3 半固形製剤

1) 半固形製剤の規定

(1) 軟膏剤

軟膏剤は、皮膚に塗布する、有効成分を基剤に溶解又は分散させた半固形の製剤である。本剤には、**油脂性軟膏剤**及び**水溶性軟膏剤**がある。

製法	油脂性軟膏剤を製するには、通例、油脂類、ろう類、パラフィンなどの炭化水素類などの油脂性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、混和して溶解又は分散させ、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせる。 水溶性軟膏剤を製するには、通例、マクロゴールなどの水溶性基剤を加温して融解し、有効成分を加え、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせる。 本剤のうち、変質しやすいものは、用時調製する。
容器	通例、 気密容器 とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

(2) クリーム剤

クリーム剤は、皮膚に塗布する、**水中油型**又は**油中水型**に乳化した半固形の製剤である。油中水型に乳化した親油性の製剤については油性クリーム剤と称することができる。

製法	本剤を製するには、通例、ワセリン、高級アルコールなどをそのまま、又は乳化剤などの添加剤を加えて油相とし、別に、精製水をそのまま、又は乳化剤などの添加剤を加えて水相とし、そのいずれかの相に有効成分を加えて、それぞれ加温し、油相及び水相を合わせて全体が均質になるまでかき混ぜて乳化する。 本剤のうち、変質しやすいものは、用時調製する。
容器	通例、 気密容器 とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

(3) ゲル剤

ゲル剤は、皮膚に塗布するゲル状の製剤である。本剤には、水性ゲル剤及び油性ゲル剤がある。

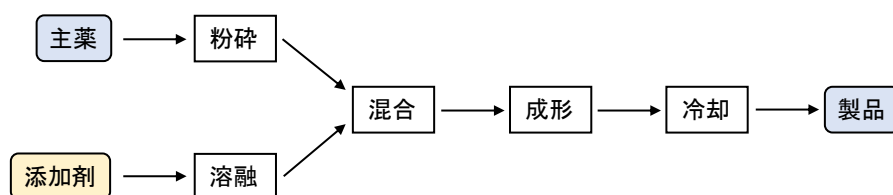
製法	水性ゲル剤は、有効成分に高分子化合物、そのほかの 添加剤及び精製水を加えて溶解又は懸濁させ、加温及び冷却、又はゲル化剤を加えることにより架橋させる。 油性ゲル剤は、有効成分にグリコール類、高級アルコールなどの液状の油性基剤及びそのほかの添加剤を加えて混和する。
容器	通例、 気密容器 とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

(4) 坐剤

坐剤は直腸内に適用する、体温によって熔融するか、又は水に徐々に溶解若しくは分散することにより有効成分を放出する一定の形状の半固形の製剤である。

製法	有効成分に分散剤、乳化剤などの添加剤を加えて混和して均質としたものを、加熱するなどして液化させた基剤中に溶解又は均一に分散させ、容器に一定量充填し、固化・形成する。基剤として、通例、 油脂性基剤 又は 親水性基剤 を用いる。
試験	・製剤均一性試験法に適合する
容器	通例、 密閉容器 とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。

・坐剤の製法



坐剤は、あらかじめ主薬と基剤を融解混和したものを**金属製又はプラスチックの容器**に注入し、冷却固化させて製造する。

・坐剤の作用目的による分類

作用	特徴	医薬品例
全身作用	直腸下部から吸収され、直接循環血中に入るため、 肝初回通過効果を回避 することができる。	アセトアミノフェン、テガフル、モルヒネ、インドメタシンなど
局所作用	肛門坐剤などで痔疾患に用いる(収れん、鎮痛、消炎)。吸収による副作用に注意が必要。	ピサコジル、ベタメタゾン、サラゾスルファピリジンなど

(5) 経口ゼリー剤

経口ゼリー剤は、経口投与する、流動性のない成形したゲル状の製剤である。

製法	本剤を製するには、通例、有効成分に添加剤及び高分子ゲル基剤を加えて混和し、適切な方法でゲル化させ一定の形状に成形する。
試験	・製剤均一性試験法に適合する ・溶出試験法に適合する。又は適切な崩壊性を有する。
容器	通例、 気密容器 とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

経口ゼリー剤の添加剤に用いられる高分子ゲル化剤として、カンテン、ゼラチン、ペクチン、カラギーナン、ポリアクリル酸ナトリウム、ジェランガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム、アルギン酸などが一般的に使用される。**カラギーナン、ジェランガム、ペクチン、アルギン酸**には複数のタイプが存在し、ゲル化に**陽イオン**が関与するものがある。

陽イオンでゲル化「陽キャラのペアルックにジェラシー」
陽：陽イオンでゲル化、キャラ：カラギーナン、ペ：ペクチン、
アル：アルギン酸、ジェラシー：ジェランガム

2) 半固形製剤の添加剤

(1) 軟膏剤・クリーム剤・ゲル剤の添加剤

分類		特徴	例
油脂性基剤		・皮膚被覆保護作用 ・皮膚刺激が弱い ・皮膚への浸透性が低い ・乾燥皮膚、湿潤皮膚に適用 ・水洗除去が困難	・白色ワセリン ・流動パラフィン ・プラスチックベース ・シリコン ・白色軟膏 ・単軟膏
		・水を添加すると w/o 型乳剤となる ・水相を欠く乳剤性基剤とも呼ばれる	・精製ラノリン ・親水ワセリン
水溶性基剤		・皮膚への浸透性が低い ・湿潤皮膚に適用(分泌物を吸収) ・水洗除去が容易	・マクロゴール
乳剤性基剤	吸水性基剤(w/o 型) (コールドクリーム)	・乾燥皮膚に適用	・吸水クリーム ・加水ラノリン
	親水性基剤(o/w 型) (バニシングクリーム)	・乾燥皮膚に適用 ・水洗除去が容易	・親水クリーム
懸濁性基剤(ゲル)		水性	・ベントナイト ・ビーガム
		油性	・皮膚への刺激が強い

油脂性基剤「油はプラスチックのタワシで流せ」

油：油脂性基剤、は：白色軟膏、プラスチ：プラスチックベース、タ：単軟膏、ワ：ワセリン、シ：シリコン、流：流動パラフィン

水相を欠く乳剤性基剤「セーラー服の親はいない」

セーラー：精製ラノリン、親は：親水ワセリン、ない：水相を欠く

① 油脂性基剤

皮膚に対して、低刺激、保護作用を有する。乾燥型皮膚疾患及び湿潤型皮膚疾患に適用され、水洗除去は困難である。

基 剤	特 徴		
白色ワセリン	石油から得られる炭化水素類の混合物		
流動パラフィン	石油から得られる液状の飽和炭化水素		
プラスチベース	流動パラフィンにポリエチレン樹脂を熱時溶解したもの 温度により稠度がほとんど変化しない		
白色軟膏	【処方】	サラシミツロウ ソルピタンセスキオレイン酸エステル 白色ワセリン	50 g 20 g 適量 1000 g
単軟膏	【処方】	ミツロウ 植物油	330 g 適量 1000 g
精製ラノリン	・羊毛脂（ラノリン）の抽出物を精製したもので、主成分はコレステロールである。 ・水にほとんど溶けず、吸水性に優れている。		
親水ワセリン	【処方】	サラシミツロウ ステアリルアルコール又はセタノール コレステロール 白色ワセリン	80 g 30 g 30 g 適量 1000g ・吸水性に優れている。

② 水溶性基剤

分泌物を吸着するため、湿潤型皮膚疾患に適用される。水洗除去は容易である。

基 剤	特 徴						
マクロゴール軟膏 (ポリエチレングリコール)	・マクロゴール軟膏はマクロゴール 4000 とマクロゴール 400 の等量混合物 【処方】 <table> <tr> <td>マクロゴール 4000</td><td>500 g</td></tr> <tr> <td>マクロゴール 400</td><td>500 g</td></tr> <tr> <td></td><td>1000 g</td></tr> </table> ・エチレンオキシドと水との付加重合体 ・平均分子量が 1000 より小さいものは液体で、1000 より大きいものは固体 ・水溶性は分子量に関わりなく、極めて高い ・重合度が異なる各種のマクロゴールを組み合わせて目的に応じた稠度の軟膏基剤をつくることことができる	マクロゴール 4000	500 g	マクロゴール 400	500 g		1000 g
マクロゴール 4000	500 g						
マクロゴール 400	500 g						
	1000 g						

③ 乳剤性基剤

皮膚への浸透性があり、乾燥型皮膚疾患に適用される。o/w 型は水洗除去は容易である。

・ w/o 型

基 剤	特 徴		
加水ラノリン	・ 精製ラノリンに水を 20～25%加えたものである		
吸水クリーム	【処方】	白色ワセリン	400 g
		セタノール	100 g ……乳化補助剤
		サラシミツロウ	50 g
		ラウロマクロゴール	5 g ……乳化剤
		ソルビタンセスキオレイン酸エステル	50 g ……乳化剤
		パラオキシ安息香酸エチル又はメチル	1 g ……保存剤
		パラオキシ安息香酸ブチル又はプロピル	1 g ……保存剤
		精製水	適量
			1000 g

・ o/w 型

基 剤	特 徴		
親水クリーム	【処方】	白色ワセリン	250 g
		ステアリルアルコール	200 g ……乳化補助剤
		プロピレングリコール	120 g ……保湿剤
		ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	40 g ……乳化剤
		モノステアリン酸グリセリン	10 g ……乳化剤
		パラオキシ安息香酸メチル	1 g ……保存剤
		パラオキシ安息香酸プロピル	1 g ……保存剤
		精製水	適量
			1000 g
		・ 転相現象を利用して調製する	

(2) 坐剤の添加剤

分類	種類
油脂性基剤 ・ 体温により溶解（冷所保存）	カカオ脂（天然品） ハードファット（ウイテプゾール※）
乳剤性基剤	油中水型 (w/o 型) 水中油型 (o/w 型)
水溶性基剤 ・ 体液により溶解（室温保存）	マクロゴール グリセロゼラチン

※ウイテプゾールは、飽和脂肪酸のモノ、ジ、トリグリセリドの混合物である。また、結晶多型はほとんど存在しない。

4 貼付剤

1) 貼付剤の規定

貼付剤は、皮膚に貼付する製剤である。本剤には、テープ剤及びパップ剤がある。

製法	本剤を製するには、通例、高分子化合物又はこれらの混合物を基剤とし、有効成分を基剤と混和し均質として、支持体又はライナー（剝離体）に展延して成形する。また、放出調節膜を用いた経皮吸収型製剤とすることができる。必要に応じて、粘着剤、吸収促進剤などを用いる。
試験	・経皮吸収型製剤は、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法に適合する ・本剤は、別に規定するもののほか、粘着力試験法、皮膚に適用する製剤の放出試験法に適合する

(1) テープ剤

テープ剤は、ほとんど水を含まない基剤を用いる貼付剤である。本剤には、プラスター剤及び硬膏剤を含む。

製法	通例、樹脂、プラスチック、ゴムなどの非水溶性の天然又は合成高分子化合物を基剤とし、有効成分をそのまま、又は有効成分に添加剤を加え、全体を均質とし、布に展延又はプラスチック製フィルムなどに展延若しくは封入して成形する。また、有効成分と基剤又はそのほかの添加剤からなる混合物を放出調節膜、支持体及びライナー（剝離体）でできた放出体に封入し成形して製することができる。
容器	通例、 密閉容器 とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。

(2) パップ剤

パップ剤は、水を含む基剤を用いる貼付剤である。

製法	有効成分を精製水、グリセリンなどの液状の物質と混和し、全体を均質にするか、水溶性高分子、吸水性高分子などの天然又は合成高分子化合物を精製水と混ぜて練り合わせ、有効成分を加え、全体を均質にし、布などに展延して成形する。
容器	通例、 気密容器 とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

・貼付剤の作用目的による分類

作用	特徴	医薬品例
局所作用	経皮吸収により薬物が適用部位の組織に到達	ケトプロフェン（鎮痛消炎） フルドロキシコルチド（湿疹・皮膚炎） リドカイン（静脈留置針穿刺時の疼痛緩和）
全身作用 （経皮吸収型製剤）	経皮吸収により薬物が血流に到達 肝初回効果を受けずに薬物が血中に到達	硝酸イソソルビド（狭心症） ニトログリセリン（狭心症） ツロブテロール（気管支拡張） ニコチン（禁煙補助） フェンタニル（がん性疼痛、慢性疼痛） リバスタグミン（アルツハイマー型認知症） ロチゴチン（パーキンソン病）

5 無菌製剤

無菌製剤とは、無菌であることを検証した製剤であり、注射剤、腹膜透析用剤、点眼剤、眼軟膏剤が該当する。無菌製剤の製造法には、最終滅菌法と無菌操作法がある。滅菌の適否は、無菌試験法によって判定する。

1) 滅菌法

滅菌とは、物質中の全ての微生物を殺滅又は除去することである。

方法			特徴
最終滅菌法	加熱法	乾熱滅菌法	・加熱乾燥気体で微生物を殺滅する方法 ・熱に安定なガラス製、磁製、金属製の物品、鉱油、油脂類又は粉体の試料などに用いられる ・加熱による微生物の死滅は、見かけ上、一次反応過程に従う ・高温、短時間の滅菌が効率的 (医薬品の分解における E_a よりも、細菌の死滅に関する E_a は大きいため) ・250℃、30分以上でエンドトキシンを不活化できる
		湿熱滅菌法 (高圧蒸気滅菌)	・高圧飽和水蒸気中で微生物を殺滅する方法 ・プラスチック容器、ゴム栓などに適用
		高周波滅菌法	・高周波を照射し、発生する熱により滅菌する
	照射法	放射線滅菌法	・^{60}Co から放出される γ 線を照射する ・加熱法やガス法の適用が困難な医療器具に利用
	ガス法		・酸化エチレンなどのガスを用いる ・熱に弱い医療器具や衛生材料の滅菌に利用
	ろ過法		・滅菌用フィルターで微生物を除去する ・水又は熱に不安定なものの滅菌に利用

(1) 最終滅菌法

最終滅菌法は、製剤を容器に充填した後に滅菌する方法である。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。その際に、微生物の死滅率の指標として、D値(生菌数が1/10に減少するのに必要な時間)が用いられる。

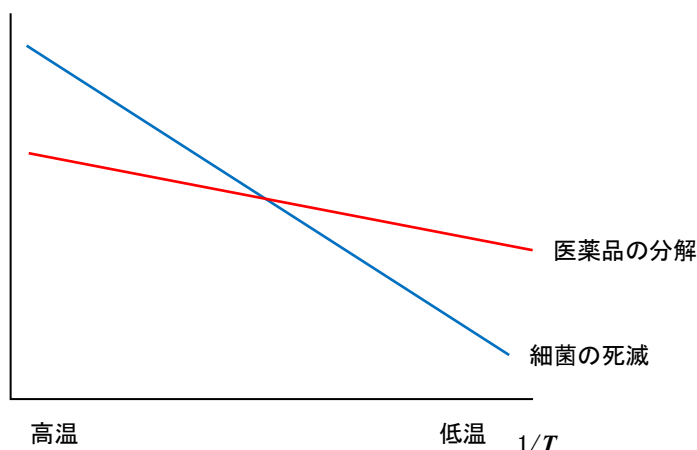
加熱滅菌による微生物の死滅は、見かけ上、一次反応過程に従うため、高温、短時間の滅菌が効率的である(医薬品の分解における E_a よりも、細菌の死滅に関する E_a は大きいため)。

・医薬品の分解と細菌の死滅の温度依存性

アレニウスの式に従う。

$$\ln k = -\frac{E_a}{RT} + \ln A$$

$\ln k$



（２）無菌操作法

無菌操作法は、あらかじめ使用する全ての器具及び材料を滅菌した後、清浄区域内において、適切な操作法を用いて一定の無菌性保証が得られる条件で行う。

（３）超ろ過法

超ろ過法とは、全ての種類の微生物及びエンドトキシンを除去できる能力をもつ逆浸透膜、限外ろ過膜又はこれらの膜を組み合わせた膜ろ過装置を用い、十字流ろ過方式で水をろ過する方法であり、「精製水」又は「注射用水」の製造に使われる。

２） 注射剤の規定

注射剤は、皮下、筋肉内又は血管などの体内組織・器官に直接投与する、通例、溶液、懸濁液若しくは乳濁液、又は用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。

本剤には、輸液剤、埋め込み注射剤、持続性注射剤及びリボソーム注射剤が含まれる。

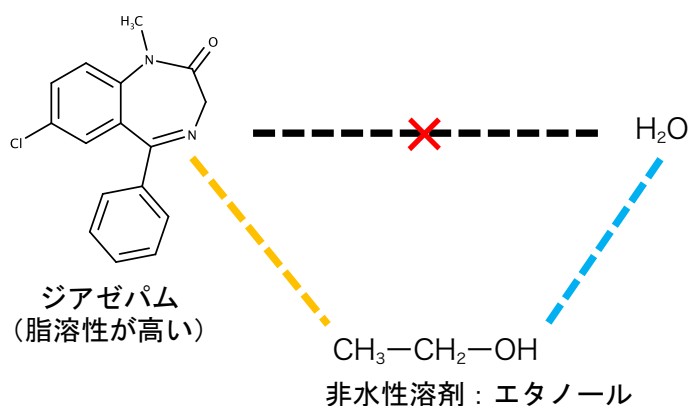
各種規定	輸液剤	静脈内投与する、通例、100 mL 以上の注射剤である。主として、水分補給、電解質補正、栄養補給などの目的で投与されるが持続注入による治療を目的にほかの注射剤と混合して用いることもある。
	埋め込み注射剤	長期にわたる有効成分の放出を目的として、皮下、筋肉内などに埋め込み用の器具を用いて、又は手術により適用する固形又はゲル状の注射剤である。本剤を製するには、通例、生分解性高分子化合物を用い、ペレット、マイクロスフェア又はゲル状の製剤とする。
	持続性注射剤	長期にわたる有効成分の放出を目的として、筋肉内などに適用する注射剤である。
	リボソーム注射剤	リボソーム注射剤は、有効成分の生体内安定性向上や標的部位への送達、放出制御などを目的として、静脈内などに適用する注射剤である。
試験	・皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き、別に規定するもののほか、エンドトキシン試験法に適合する。ただし、エンドトキシン試験法の適用が困難な場合は、発熱性物質*試験法を適用できる ※発熱性物質（ピロジェン）…静注時、発熱を起こす物質の総称 ・無菌試験法に適合する ・注射剤の不溶性異物検査法に適合する ・注射剤の不溶性微粒子試験法又はタンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法に適合する ・注射剤の採取容量試験法に適合する ・本剤で用時溶解又は用時懸濁して用いるものは、別に規定するもののほか、製剤均一性試験法に適合する	
容器	本剤に用いる容器は、 密封容器 又は微生物の混入を防ぐことのできる気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。	

(1) 形態別規定

形態		特徴
溶 液 性	水性溶剤	・水性溶剤には注射用水を用いるが、生理食塩液、リンゲル液、その他の適切な水性溶液で代用することができる ・溶剤に注射用水若しくは0.9%以下の塩化ナトリウム液、又はpHを調節するための酸若しくはアルカリを用いた場合、溶剤の名称を省略することができる
	非水性溶剤	・油性注射剤の溶剤には、通例、植物油(鉱油試験法に適合)を用いる ・親水性注射剤には、エタノールやプロピレングリコールなどの有機溶剤を用いる
懸濁性注射剤		・粒子は通例、150 μm 以下 ・血管内または脊髄腔内に使用しない
乳濁性注射剤		・粒子は通例、7 μm 以下 ・脊髄腔内に使用しない
用時溶解又は懸濁して用いる固形注射剤		・その名称に「注射用」の文字を冠する ・溶解液又は懸濁用液を添付する ・凍結乾燥注射剤又は粉末注射剤として製する

ジアゼパムのような脂溶性と高い医薬品は水にほとんど溶けないため、非水性溶剤のプロピレングリコールやエタノールによって可溶化(コソルベンシー※)することで製剤化している。そのため、他の注射液との混合や希釈により非水性溶剤への溶解性が低下して析出する。

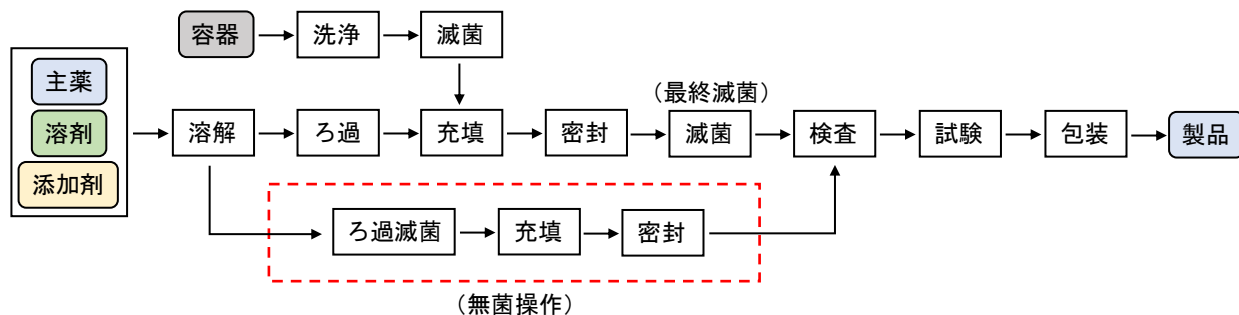
※ 2種類以上の溶媒を組み合わせることで溶質の溶解性を高めることをコソルベンシーといい、このときに用いる溶媒をコソルベントという。



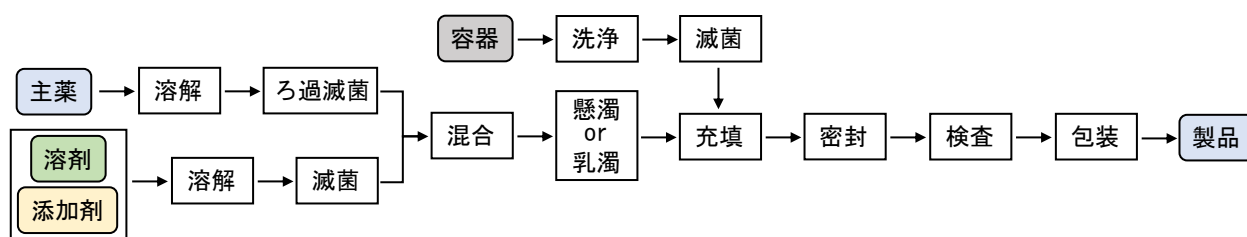
(2) 調製

微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌に至る操作は注射剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。

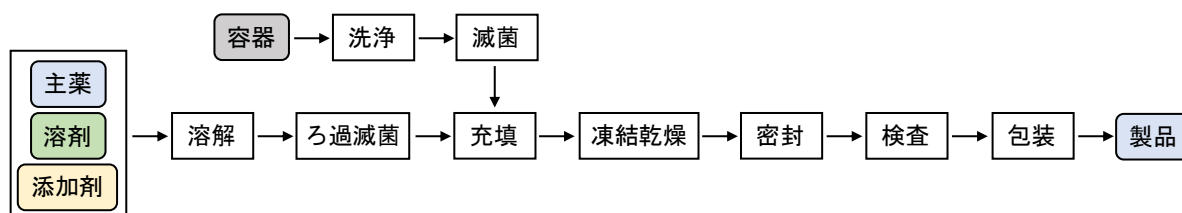
① 溶液性注射剤



② 懸濁性又は乳濁性注射剤

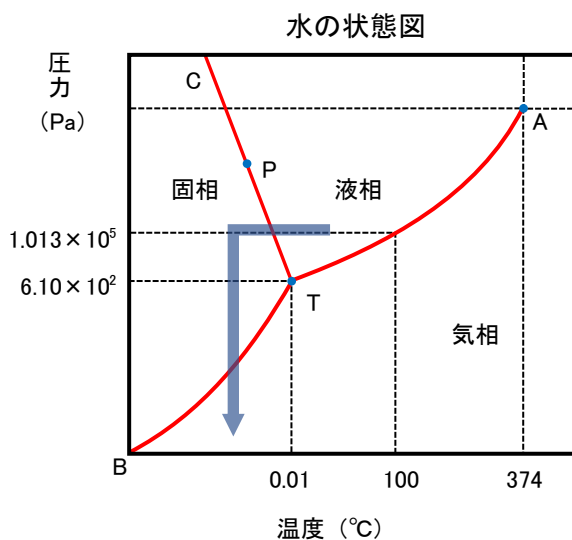


③ 用時溶解又は懸濁して用いる注射剤（凍結乾燥注射剤）



・凍結乾燥

低温条件下、凍結状態のまま、圧力を下げること
で昇華により水分を除去させる方法



3) 点眼剤の規定

点眼剤は、結膜嚢などの眼組織に適用する、液状、又は用時溶解若しくは用時懸濁して用いる固形の無菌製剤である。

製法	通例、有効成分に添加剤を加え、溶剤などに溶解若しくは懸濁して一定容量としたもの、又は有効成分に添加剤を加えたものを容器に充填する。ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌までの操作は製剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。
試験	・無菌試験法に適合する ・点眼剤の不溶性異物検査法に適合する ・点眼剤の不溶性微粒子試験法に適合する
粒子径	懸濁性点眼剤中の粒子は、通例、最大粒子径 $75\ \mu\text{m}$ 以下である
容器	通例、点眼剤の不溶性異物検査法の試験に支障をきたさない透明性のある気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

4) 眼軟膏剤の規定

眼軟膏剤は、結膜嚢などの眼組織に適用する半固形の無菌製剤である。

製法	通例、ワセリンなどの基剤と有効成分の溶液又は微細な粉末を混和して均質とし、容器に充填する。ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌までの操作は製剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。
試験	・無菌試験法に適合する。ただし、別に規定するもののほか、メンブランフィルター法により試験を行う ・眼軟膏剤の金属性異物試験法に適合する
基剤	ワセリン、プラスチックベース、流動パラフィンが用いられる
粒子径	粒子の最大粒子径は、通例、 $75\ \mu\text{m}$ 以下である
容器	通例、微生物の混入を防ぐことのできる気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

5) 腹膜透析用剤の規定

腹膜透析用剤は、腹膜透析に用いる無菌の透析用剤である。

製法	通例、有効成分に添加剤を加え、溶剤に溶解して一定容量としたもの、又は有効成分に添加剤を加えたものを容器に充填し、密封する。必要に応じて滅菌する。ただし、微生物による汚染に十分に注意し、調製から滅菌に至る操作は製剤の組成や貯法を考慮してできるだけ速やかに行う。
添加剤	pH 調節剤、等張化剤などの添加剤を加えることができる。
試験	・無菌試験法に適合する。 ・注射剤の採取容量試験法の「輸液剤」に適合する。ただし、内容量の質量 (g) を密度で除して容量 (mL) に換算してもよい。 ・注射剤の不溶性異物検査法に適合する ・注射剤の不溶性微粒子試験法に適合する。
容器	通例、密封容器、又は必要に応じて、微生物の混入を防ぐことのできる気密容器とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

6) 無菌製剤用の添加剤

無菌製剤に用いられる添加剤の留意事項として、注射剤、点眼剤は着色だけを目的とする物質を加えてはならないとなっている。

・無菌製剤に用いる添加剤

種類	例		
溶剤	注射剤に使用	水性溶剤	注射用水、生理食塩水、リンゲル液
		非水性溶剤	油性注射剤：植物油 親水性注射剤：エタノール、プロピレングリコール
	点眼剤に使用	水性溶剤	精製水、滅菌精製水
		非水性溶剤	植物油
等張化剤	塩化ナトリウム、ブドウ糖、グリセリン、ホウ酸（溶血性があるため注射剤には使用しない）		
緩衝剤及び pH 調節剤	塩酸、クエン酸塩、リン酸塩、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、 ホウ酸（注射剤には使用しない）		
溶解補助剤	医 薬 品	溶解補助剤	可溶化機構
	カフェイン	安息香酸ナトリウム	可溶性複合体形成
	テオフィリン	エチレンジアミン	
	リボフラビン	ニコチン酸アミド	
	ビタミンA	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	ミセル内取り込み
	プロスタグランジンE ₁	α-シクロデキストリン	包接化合物形成
	イトラコナゾール	β-シクロデキストリン	
安定剤	・アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム：抗酸化作用 ・エデト酸ナトリウム水和物(EDTA)：キレート剤として作用 ・窒素、二酸化炭素：医薬品と酸素の接触を遮断するための不活化ガス		
保存剤	大量に投与する可能性のあるリンゲル液などの輸液製剤には用いない ・パラオキシ安息香酸エステル類 ・ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物 ・ベンジルアルコール、クロロブタノール：無痛化剤としても利用		
懸濁化剤及び 粘稠剤	・メチルセルロース：高温でゲル化 ・ヒドロキシセルロース：水和によりゲル化 ・アルギン酸ナトリウム：カルシウムイオンでゲル化 ・ジェランガム：ナトリウムイオンでゲル化		
乳化剤	レシチン(脂肪乳剤に用いる)、ポリソルベート 80、モノステアリン酸グリセリン		

可溶性複合体を形成する溶解補助剤「妖怪が安いカフェでニコリとエッチな手」

妖怪：溶解補助剤、安いカフェ：カフェイン、安息香酸ナトリウム

ニコリ：リボフラビン、ニコチン酸アミド、エッチな手：テオフィリン、エチレンジアミン

安定化剤「明日はアリさんと安定のデート」

明日はアリさん：アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、安定：安定剤、デート：エデト酸ナトリウム

保存剤「黒豚弁当、早起きして保存」

黒豚：クロロブタノール、弁：ベンジルアルコール、ベンザルコニウム塩化物、ベンゼトニウム塩化物、

早起きし：パラオキシ安息香酸エステル類、保存：保存剤

・インスリン製剤に用いる添加剤

等張化剤	濃グリセリン
安定化剤	酢酸亜鉛 プロタミン硫酸塩（インスリンと溶解性の低い複合体を形成し、溶解時間を延長する）
保存剤	フェノール、クレゾール

6 吸入剤

1) 吸入剤の規定

吸入剤は、有効成分をエアゾールとして吸入し、気管支または肺に適用する製剤である。本剤は、吸入粉末剤、吸入液剤、吸入エアゾール剤の三つの剤形に分類される。

(1) 吸入粉末剤

吸入粉末剤は、吸入量が一定となるように調製された、**固体粒子**のエアゾールとして吸入する製剤である。

製法	有効成分を微細な粒子とし、必要に応じて乳糖などの適切な添加剤と混和して均質とする。
試験	・ 定量吸入式の製剤は、別に規定するもののほか、吸入剤の送達量均一性試験法に適合する ・ 別に規定するもののほか、吸入剤の空気力学的粒度測定法に適合する
容器	通例、 密閉容器 とする。製剤の品質に湿気が影響を与える場合は、防湿性の容器を用いるか、防湿性の包装を施す。

(2) 吸入液剤

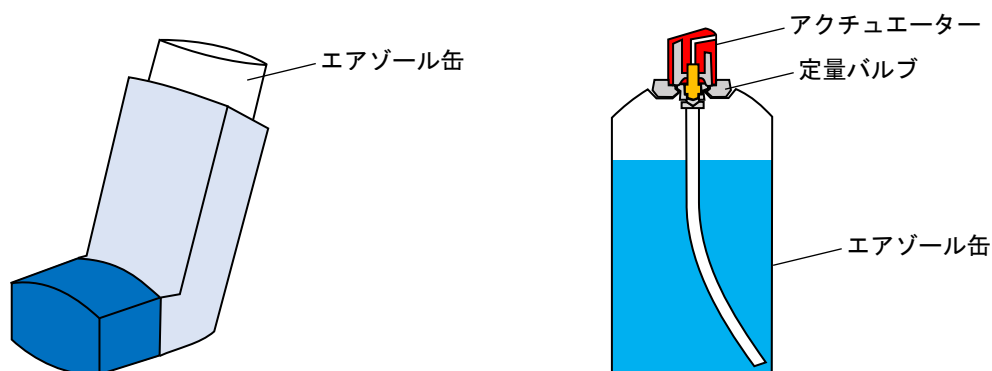
吸入液剤は、**ネブライザ**などにより適用する**液状**の吸入剤である。

製法	有効成分に溶剤及び適切な等張化剤、pH 調節剤などを加え、混和して均質に溶解又は懸濁し、必要に応じて、ろ過する。
容器	通例、 気密容器 とする。製剤の品質に水分の蒸散が影響を与える場合は、低水蒸気透過性の容器を用いるか、又は低水蒸気透過性の包装を施す。

(3) 吸入エアゾール剤

吸入エアゾール剤は、容器に充填した噴射剤と共に、一定量の有効成分を噴霧する**定量噴霧式吸入剤**である。

製法	有効成分に溶剤及び適切な分散剤、安定化剤などを加えて、溶液又は懸濁液とし、液状の噴射剤と共に耐圧性の容器に充填し、定量バルブを装着する。
試験	・ 別に規定するもののほか、吸入剤の送達量均一性試験法に適合する ・ 別に規定するもののほか、吸入剤の空気力学的粒度測定法に適合する。
容器	通例、 耐圧性の密封容器 とする。



薬剤を含むエアゾール缶、**定量バルブ**と**アクチュエーター**などから構成される。

2) 吸入剤の粒子型

空気力学的粒子径と吸入された粉末の到達部位には相関性があるとされており、吸入剤では、噴霧した粒子が目的の細気管支、肺胞に送達され沈着するように薬物粒子あるいは薬物を含んだ液滴が $0.5 \sim 7 \mu\text{m}$ になるように設計されている。

空気力学的粒子径	吸入後の沈着部位
$70 \sim 30 \mu\text{m}$	鼻腔
$30 \sim 20 \mu\text{m}$	咽頭
$20 \sim 10 \mu\text{m}$	喉頭
$10 \sim 8 \mu\text{m}$	気管
$8 \sim 5 \mu\text{m}$	気管支
$5 \sim 3 \mu\text{m}$	細気管支
$3 \sim 0.5 \mu\text{m}$	肺胞

吸入粉末剤では、一般に薬物粒子同士の過度な凝集を抑えるために乳糖などを用いて二次粒子として製剤化している。これらの製剤は吸入時に、もとの一次粒子に分散されるように設計されている。

7 日本薬局方の製剤に関連する試験法

医薬品となった製剤の品質を保証するために、日本薬局方では製剤に適用すべき試験法が示されている。以下、主な製剤に適用される日本薬局方一般試験法である。

剤形	試験法
錠剤	製剤均一試験法、溶出試験法、崩壊試験法
カプセル剤	製剤均一試験法、溶出試験法、崩壊試験法
顆粒剤	製剤均一試験法(分包品)、溶出試験法、崩壊試験法
散剤	製剤均一試験法(分包品)、溶出試験法
丸剤	崩壊試験法
口腔内錠	製剤均一試験法
坐剤	製剤均一試験法
エキス剤 流エキス剤	重金属試験法
シロップ剤	製剤均一試験法(分包品)、溶出試験法(懸濁した製剤、シロップ用剤)、崩壊試験法(シロップ用剤)
注射剤	製剤均一試験法(用時溶解又は懸濁して用いるもの)、注射剤の採取容量試験法、無菌試験法、エンドトキシン試験法(皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除く)、輸液用ゴム栓試験法、発熱性物質試験法(エンドトキシン試験法の適用が困難な場合)、注射剤用ガラス容器試験法、プラスチック製医薬品容器試験法、鉱油試験法、タンパク質医薬品注射剤の不溶性微粒子試験法、注射剤の不溶性異物検査法、注射剤の不溶性微粒子試験法、
点眼剤	点眼剤の不溶性異物検査法、点眼剤の不溶性微粒子試験法、無菌試験法
眼軟膏剤	眼軟膏剤の金属性異物試験法、無菌試験法
貼付剤	皮膚に適用する製剤の放出試験法、粘着力試験法、製剤均一試験法(経皮吸収型製剤)
吸入剤	吸入剤の送達量均一性試験法、吸入剤の空気力学的粒度測定法

・日本薬局方一般試験法のまとめ

一般試験法	特徴
製剤均一性試験法	- 個々の製剤の間での有効成分含量の均一性の程度を示すための試験法 - 含量均一性試験又は質量偏差試験のいずれかの方法で試験される
崩壊試験法	錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ用剤、丸剤が試験液中、定められた条件で規定時間内に崩壊するかどうかを確認する試験法
溶出試験法	- 経口製剤について溶出試験規格に適合しているかどうかを判定するために行うものであるが、併せて著しい生物学的非同等性を防ぐことを目的としている - 回転バスケット法、パドル法、フロースルーセル法がある
無菌試験法	- 培養法によって増殖しうる微生物(細菌又は真菌)の有無を試験 - メンブランフィルター法と直接法がある
鉱油試験法	注射剤及び点眼剤に用いる非水性溶剤中の鉱油を試験する方法
エンドトキシン試験法	- カプトガニの血球抽出成分より調製されたライセート試薬を用いて、グラム陰性菌由来のエンドトキシンを検出又は定量する方法 - ゲル化法、比濁法又は比色法によって行う。
発熱性物質試験法	- 発熱性物質の存在をウサギを用いて試験する方法 - エンドトキシン試験の適用が困難な注射剤などに適用

一般試験法	特徴
注射剤の不溶性異物検査法	・注射剤中の不溶性異物の有無を調べる検査法 ・白色光源直下、約 2000～3750 lx の明るさの位置で観察 ・プラスチック性水性注射剤容器を用いた注射剤では、8000～10000 lx の明るさの位置で観察
注射剤の不溶性微粒子試験法	・混在してはならない不溶性微粒子を試験する方法 ・光遮蔽粒子計数法と顕微鏡粒子計数法がある
点眼剤の不溶性異物検査法	・点眼剤中の不溶性異物の有無を調べる検査法 ・白色光源を用い、3000～5000 lx の明るさの位置で、肉眼で観察
点眼剤の不溶性微粒子試験法	・点眼剤中の不溶性微粒子の大きさ及び数を試験する方法 ・顕微鏡法がある
眼軟膏剤の金属性異物試験法	・眼軟膏剤の金属性異物を試験する方法 ・製剤中の 50 μm 以上の金属性異物の数を数える
注射剤の採取容量試験法	・表示量よりやや過剰に採取できる量が容器に充てんされていることを確認する試験法
プラスチック製医薬品容器試験法	・プラスチック製医薬品容器の設計及び品質評価に用いる ・透明性試験の第 1 法と第 2 法がある 第 1 法：容器表面に凹凸やエムボス加工などなく、比較的湾曲の少ない容器の試験に適用 第 2 法：容器表面に凹凸やエムボス加工などがある容器の試験に適用
輸液用ゴム栓試験法	・輸液として用いる注射剤に使用する内容 100 mL 以上の容器に用いるゴム栓に関する試験法 ・カドミウム、鉛、溶出物試験、細胞毒性試験、急性毒性試験がある
注射用ガラス容器試験法	・アルカリ溶出試験、着色容器の鉄溶出試験、着色容器の遮光性試験がある
アルコール数測定法	・チンキ剤又はその他のエタノールを含む製剤について、蒸留法、ガスクロマトグラフィーで測定した 15℃における試料 10 mL 当たりのエタノール層の量(mL)を測定する方法
カールフィッシャー法（水分測定法）	・メタノールなどの低級アルコール及びピリジンなどの有機塩基の存在で、水がヨウ素及び二酸化イオウと定量的に反応することを利用して水分を測定する方法
収着-脱着等温線測定法	・固体への水蒸気を取込みを収着又は脱着が本質的に時間に依存せず起こる平衡条件下で、一定の温度における相対湿度の関数として測定する
浸透圧測定法（オスモル濃度測定法）	・試料のオスモル濃度を凝固点降下法で測定する方法
粘着力試験法	・貼付剤の粘着力を測定する方法
皮膚に適用する製剤の放出試験法	・皮膚に適用する製剤からの医薬品の放出性を測定する方法を示し、放出試験規格に適合しているかどうかを判定 ・パドルオーバーディスク法、シリンダー法、縦型拡散セル法がある
吸入剤の送達量均一性試験法	・吸入剤(吸入エアゾール剤や吸入粉末剤)から噴霧、放出される薬物量の均一性を定量的に評価
吸入剤の空気力学的粒度測定法	・吸入剤から生成するエアゾールの微粒子特性を評価 ・マルチステージリキッドインピンジャー法、アンダーセンカスケードインパクト法、ネクストジェネレーションインパクト法がある。
半固形製剤の流動学的測定法	・ペネトロメーターを用いて、半固形製剤の硬さ・軟らかさを測定する試験法 ・スプレッドメーターを用いて、半固形製剤の流動性を測定する試験法
粉体の粒子密度測定法	・粉末状医薬品又は医薬品原料の粒子密度を測定する方法であり、通例、気体置換型ピクノメーターを用いて測定する。 ・粉体により置換される気体の体積が、質量既知のその粉体の体積に等しいとみなすことによりもとめられる。 ・閉じた空隙又は気体が浸入できないような空隙は、粉体の体積として評価される
レーザー回折・散乱法	液体中又は気体中に分散している粒子に単色光のビームを照射した際の回折パターンを解析することにより粒子径を測定する方法

1) 製剤均一性試験法

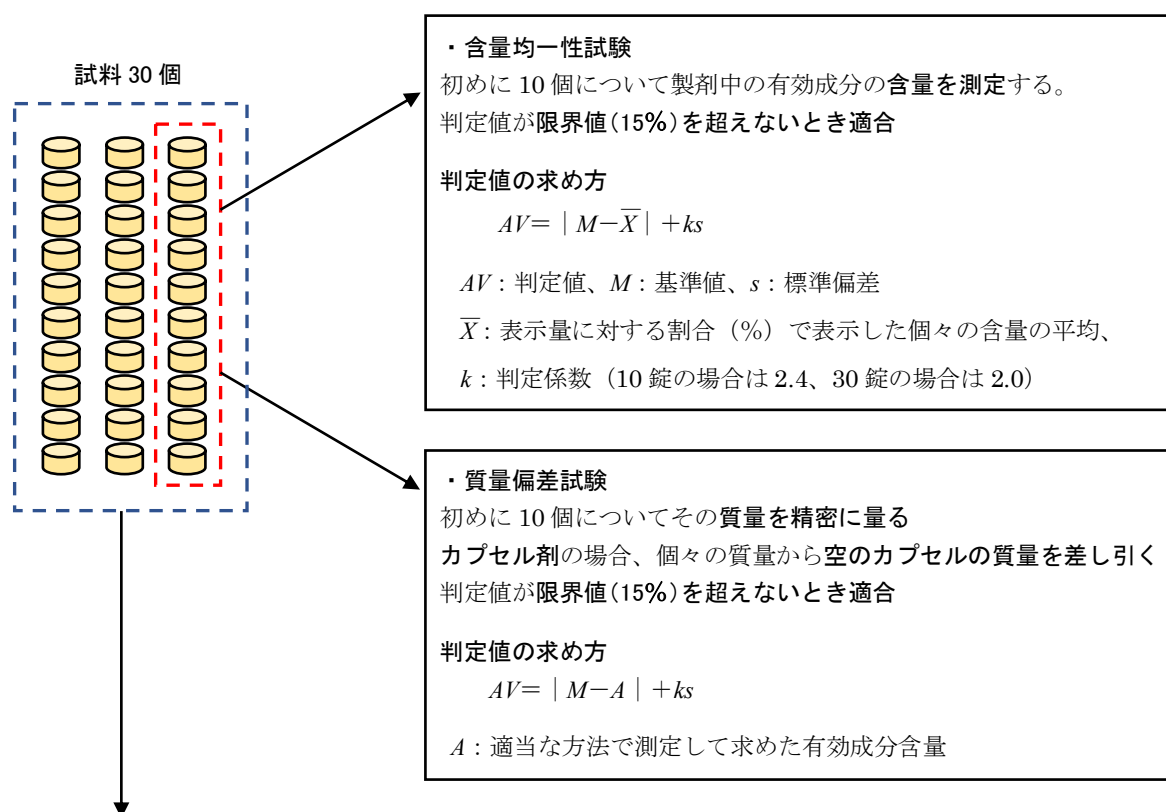
個々の製剤の間での有効成分含量の均一性の程度を示すための試験法である。本試験は、単剤又は配合剤に含まれる個々の有効成分に対して適用される。ただし、液剤、懸濁剤、乳剤又はゲルから成る局所皮膚適用製剤へは本試験を適用しない。

・適用する製剤

錠剤、カプセル剤、経口ゼリー剤、口腔用錠剤、坐剤、膣錠、膣用坐剤、貼付剤(経皮吸収型製剤)、注射剤(用時溶解若しくは懸濁して用いるもの、埋め込み注射剤)、分包品(顆粒剤、散剤、口腔用液剤、外用固形剤、経口液剤、シロップ剤、外用液剤(乳化又は懸濁したものを除く))

製剤均一性試験法は、含量均一性試験又は質量偏差試験のいずれかの方法で試験される。

含量均一性試験	製剤個々の有効成分の含量を測定し、それぞれの成分の含量が許容域内にあるかどうかを確認する試験である。
質量偏差試験	有効成分濃度（有効成分質量を製剤質量で割ったもの）が均一であるという仮定で行われる試験であり、次の製剤に適用できる。 ① 成分が完全に溶解した液を個別容器に封入した製剤（軟カプセル剤を含む） ② 他の有効成分及び添加剤を含まず、単一の有効成分のみから成る散剤、顆粒及び用時溶解の注射剤等の固形製剤を個別容器に封入したもの ③ 最終容器内で凍結乾燥することにより製した用時溶解の注射剤等の固形製剤 ④ 硬カプセル、素錠又はフィルムコーティング錠で、有効成分含量が 25 mg 以上で、かつ製剤中の有効成分が質量比で 25% 以上のもの。



初めの 10 個について、判定値が限界値(15%)を超えた場合
合計 30 個について判定値を計算して適合性を判断する

2) 崩壊試験法

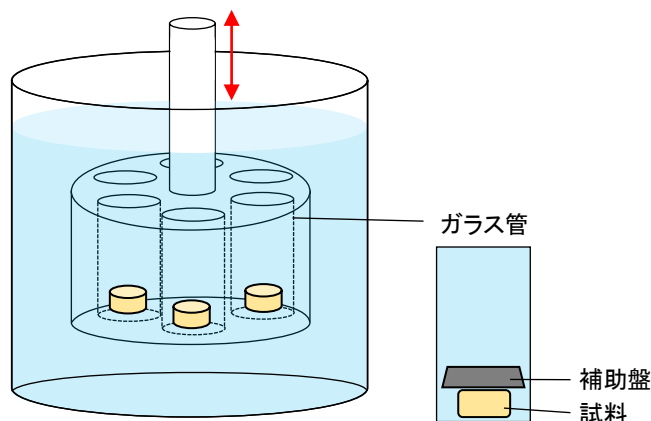
錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ用剤、丸剤が試験液中、定められた条件で規定時間内に崩壊するかどうかを確認する試験法である。崩壊試験法は、製剤中の有効成分が完全に溶解するかどうかを確認することを目的としていない。

ステンレス網を取りつけた 6 個のガラス管に試料を入れ、 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ の試験液中で上下運動させる。必要に応じて補助盤を用いる。

・崩壊試験の試験液

種類	試験液
即放性製剤	水
腸溶性製剤	崩壊試験第 1 液 (pH1.2) 崩壊試験第 2 液 (pH6.8)

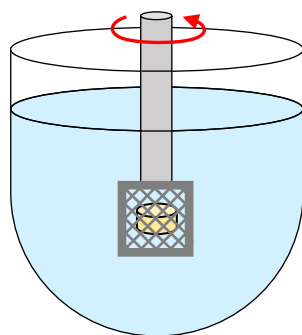
腸溶性製剤は、第 1 液、第 2 液においてそれぞれ独立して試験を行う。



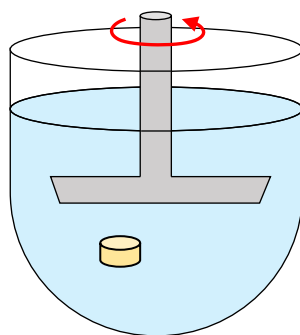
3) 溶出試験法

溶出試験法は、経口製剤からの主成分の溶出を試験する方法である。経口製剤において溶出試験規格に適合しているかどうかを判定するために行うものであるが、併せて著しい生物学的非同等を防ぐことを目的としている。

溶出試験法には、回転バスケット法、パドル法、フロースルーセル法がある。



回転バスケット法



パドル法

「カップ風呂で溶ける」

カップ風呂：回転バスケット法、パドル法、フロースルーセル法、溶ける：溶出試験

・溶出試験の試験液

種類	試験液
即放性製剤 徐放性製剤	医薬品各条に規定された試験液
腸溶性製剤	溶出試験第 1 液 (pH1.2) 溶出試験第 2 液 (pH6.8)

腸溶性製剤は、第 1 液、第 2 液においてそれぞれ独立して試験を行う。

＜崩壊試験法と溶出試験法のまとめ＞

	崩壊試験法	溶出試験法
目的	・規定時間内に崩壊するかどうかを確認 ※製剤中の有効成分が完全に溶解するかどうかを確認することを目的としていない	・経口製剤について溶出試験規格に適合しているかどうかを判定 ・著しい生物学的非同等性を防ぐ
適用	錠剤、カプセル剤、顆粒剤、シロップ用剤、丸剤	錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、懸濁剤、シロップ剤（懸濁液、シロップ用剤）、経口ゼリー剤など
試験法	—	回転バスケット法、パドル法、フロースルーセル法

4) 無菌試験法

無菌試験法は、培養法によって増殖する微生物の有無を試験する方法であり、無菌であることが求められる原薬又は製剤（注射剤、点眼剤、眼軟膏剤、腹膜透析用剤）に適応される。本試験にはメンブランフィルター法と直接法がある。

5) エンドトキシン試験法

エンドトキシン試験法はカプトガニの血球抽出成分より調製されたライセート試薬を用いて、グラム陰性菌由来のエンドトキシンを検出又は定量する方法である。

本試験にはゲル化法、光学的定量法（比濁法及び比色法）があり、試験結果に疑義がある場合はゲル化法の限度試験法によって最終の判定を行う。

注射剤は、皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除き、エンドトキシン試験法に適合する必要がある。エンドトキシン試験法の適用が困難な場合は、発熱性物質試験法を用いることができる。

6) 発熱性物質試験法

発熱性物質試験法は、発熱性物質の存在をウサギを用いて試験する方法である。エンドトキシンの検出感度は、エンドトキシン試験法に比べて低い。本試験はエンドトキシン以外の発熱性物質を検出することができる。

試験には、体重 1.5 kg 以上の健康なウサギを用いる。また、試験に用いたウサギを再び使用するには、48 時間以上休養させる。陽性と判定されたウサギは再び試験に使用してはならない。

＜エンドトキシン試験法と発熱性物質試験法のまとめ＞

	エンドトキシン試験法	発熱性物質試験法
適用	注射剤及びその水性溶剤（皮内、皮下及び筋肉内投与のみに用いるものを除く）、透析用剤	エンドトキシン試験法の適用が困難な場合
試料	カプトガニの血球抽出成分（ライセート試薬）	ウサギ
試験法	①ゲル化法、②比濁法、③比色法 結果に疑義がある場合はゲル化法で最終判定	ウサギの耳に試料を注射し、肛門より温度計を挿入し、体温を測る。

7) 半固形製剤の流動学的測定法

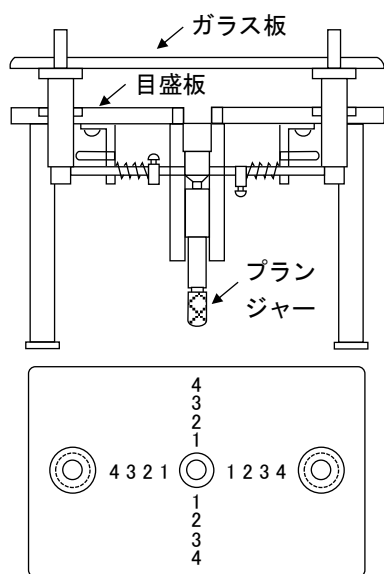
半固形製剤の流動学的測定法は、口腔用半固形剤、眼軟膏剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤などの反固形製剤に対し、力を加えることで流動性と変形を測定する方法である。本測定法には、展延性試験法と稠度性試験法がある。

(1) 展延性試験法

スプレッドメーターを用いて、半固形製剤の**流動性**を測定する試験法である。

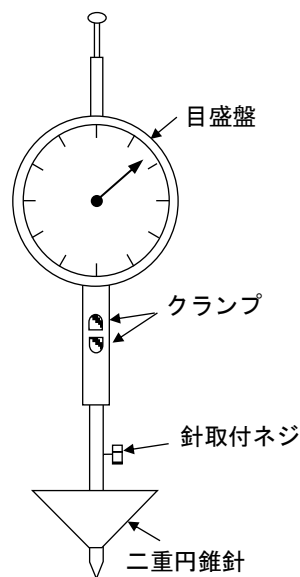
(2) 稠度性試験法

ペネトロメーターを用いて、半固形製剤の**硬さ・軟らかさ**を測定する試験法である。



装置を上から見た図

スプレッドメーター



ペネトロメーター

8) 品質管理に適用される代表的な試験法

(1) 錠剤の硬度試験法

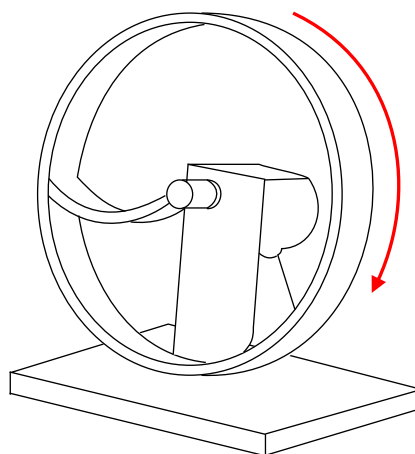
硬度試験には、モンサント硬度計を使用される。錠剤では、3～7 kg の硬度が適当である。

(2) 磨損度試験法

磨損度試験法は、錠剤の衝撃に対する磨損性やもろさを試験する方法である。ただし、剤皮を施したのものには適用しない。



モンサント硬度計



磨損度試験器

9) 安定性試験

製剤全般に関する安定性の試験には、長期保存試験、加速試験並びに苛酷試験がある。

安定性試験	特徴
長期保存試験	・ 通常の製剤は 25℃、相対湿度 60% で評価する ・ 申請時点での最小試験期間は 12 ヶ月
加速試験	・ 有効期間にわたって表示された貯蔵条件で保存されたときの安定性を短期間で予測する ・ 通常の製剤は 40℃、相対湿度 75% で評価する ・ 申請時点での最小試験期間は 6 ヶ月
苛酷試験	・ 通常、加速試験よりも苛酷な保存条件を用いて行われる ・ 生成の可能性がある分解生成物の同定に利用される ・ 光、温度、湿度の苛酷条件を設定して評価する

