

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 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 木嶋敬二

平成 21 年(2009 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. 海外における安全性に関する規制等についての調査研究
手島邦和
 - 2. 海外におけるガイドラインに関する規制等についての調査研究
木嶋敬二

- III. 資料
ガイドラインのフローチャート
翻訳資料

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

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きている。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、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、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、本年度は特に IPEC-Americas 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）の情報の共有化を図る目的で調査、整理した。

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。

また、米国における規制情報を調査する目的で FDA, USP および IPEC アメリカの研究者から情報の収集を行った。

1. Significant Change Guide
2. COA(Certificate of Analysis) Guide
3. The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline 2008
4. Good Distribution Practices Guideline
5. Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1
6. Excipient Master file guide
7. Guideline on the specification limits for residues of metal
8. The Safety of pharmaceutical excipients (IL FARMACO)
9. Excipient biological Safety Evaluation Guideline
10. Good Manufacturing Practices for bulk pharmaceutical Excipients
11. Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients
12. Stimuli to the revision process (Pharmacopeial Forum – Excipient Performance)
13. Standardized Excipient Information Protocol User Guide (EIP)

である。この内翻訳（抄録を含む）をしたものは、1～12 の項目である。

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。

原薬においては、原薬の持つ有効性により評価、承認され医薬品として市場に導入され、これに係る医薬品としての規制、評価などの周辺情報は迅速に伝わる。医薬品添加物も同時に配合されているわけだが、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、アメリカにおいての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、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。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量る。

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てく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。

- 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

C. 研究結果

(1) 添加剤の安全性に関するガイドライン
安全性に関する情報として以下の 3 情報の収集を行った。

添加物の主要分類とその副作用について検討、医薬品または生物製品の構成成分としての新添加剤の使用する時の、安全性プロファイルの作成、及び医薬品または生物製品の構成成分としての新添加剤の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関する資料である。

- 1) The safety of pharmaceutical excipients.
- 2) Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients
- 3) Excipient biological Safety

(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

GMP および GMP 査察にかんするガイドライン、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、医薬品添加物の分析証明書

の準備と適切な使用に関するガイドライン、製薬物質や製剤中に存在する可能性のある金属触媒や金属試薬の残留に関する最大許容濃度限界の勧告に関するガイドラインの情報を提供した。

1) Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients

2) The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline 2008

3) Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

4) Certificate of Analysis (COA) Guide

5) Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents

(3) 医薬品添加物の情報、適格性について添加剤成分の適格性を判定するガイドライン、医薬品添加物に関する、添加剤メーカー側とユーザー側における、情報の標準化のためのプロトコールに関するガイドライン、添加剤の必要要件を提示するためのガイドラインに関する情報を提供した。

1) Standardized Excipient Information Protocol User Guide (EIP)

2) Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1

(4) 医薬品添加物のレギュレーションに関するガイドライン

米国のドラッグマスターファイル (DMF) 制度に関するガイドラインを提供した。

1) Excipient Master file guide

(5) 医薬品添加物の流通に関するガイドライン

医薬品添加物を製造したのち市場においての扱い方の基準、品質システムを評価に関する

ガイドラインに関する情報を提供した。

1) The IPEC Good Distribution

Practices Audit Guideline 2008

(6) 米国の現状の現地調査

米国における規制情報を調査する目的で FDA, USP および IPEC アメリカの研究者から情報の収集を行った。

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、治療に役立つことである。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5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。

次年度は欧米のガイドライン等と我が国における現状で比較検討することとする。なお、平成20年11月24日主任研究者死亡のため、12月12日研究者交代届を提出。

E. 結論

12件のEU及びアメリカ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。

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

分担研究者 手島邦和 日本医薬品添加剤協会

研究要旨

医薬品添加剤は、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きている。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必要がある。

1. 医薬品添加剤の情報提供として、医薬品添加剤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。情報を集め調査した資料はつぎのとおりある。

1) The safety of pharmaceutical excipients

添加物の主要分類をこない、副作用について検討を行っている。毒性学的評価は、(a)固有の毒性、又は対象者全体から求めた有害事象、(b)遺伝性疾患を持つ保因者で認められる、又はアレルギー、過敏症の方に一般的にかかりやすい特有の毒性に分類されている。

2) Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients

医薬品または生物製品の構成成分としての新添加剤の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関するガイダンスが提供されている。医薬品評価研究センターの審査担当者、並びに業界関係者の使用を目的としている。添加剤開発のために実施しなければならない非臨床安全性試験に対する CDER 及び CBER の現時点の考え方を製薬企業及び添加剤企業に伝えること、並びに添加剤の非臨床安全性評価に対する期待を CDER 及び CBER 内で統一することにより新添加剤の開発を促進し効率良く行うことも目的としている。

3) Excipient biological Safety Evaluation Guideline

医薬品として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全性を確保するために、適切なデータベースを作るプロトコールを示した。

2. 医薬品添加剤のレギュレーションに関する情報で米国のドラッグマスターファイル (DMF) 制度について調べた。

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。

研究協力者

飯島謙丈 ((前) ファイザー(株))

古泉秀夫 医薬品情報 21

大沼俊雄 ((前) 日光ケミカルズ(株))

山下博之 (ノバルティスファーマ(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。医薬品添加物は医薬品を構成するときに多くの比率で配合される。医薬品の原薬(主剤)は医薬品添加物により構成された剤型の中に存在する。医薬品の中で多くの割合を占める添加物の安全性はEU,アメリカで、どのような基準で評価されているのかを調査することを目的とし、これら情報を提供することである。

B. 研究方法

医薬品添加物の安全性評価に関する資料の収集を行った。これら資料の内容を容易に把握できるようにするために日本語に翻訳した。翻訳された資料から、それぞれが何を目的とするのか、どのように資料が影響してい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。

C. 研究結果

1. 安全性に関する資料の概要とそれによる影響や実施の事象

(1) The safety of pharmaceutical excipients

① 概要

添加物の主要分類とその副作用について検討を行う。毒性学的評価は、(a)固有の毒性、

又は対象者全体から求めた有害事象、(b)遺伝性疾患を持つ保因者で認められる、又はアレルギー、過敏症の方に一般的にかかりやすい特有の毒性に分けて行った。

報告書の項目は

- i 添加物の定義
- ii 添加物の由来及び供給元
- iii 添加物に求められる主なもの
- iv 添加物の製造、販売及び使用
- v 医薬品-添加物の相互作用
- vi 添加物の毒性 について報告されている。

② 影響又は実施の事象

医薬品添加物の安全性についての全般的な評価、考え方のレビュー。

(資料 1)

(2) Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients

① 概要

医薬品または生物製品の構成成分としての新添加剤の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関するガイダンスを提供する。医薬品評価研究センター(Center for Drug Evaluation and Research, CDER)及び生物製品評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)の審査担当者、並びに業界関係者の使用を目的としている。添加剤開発のために実施しなければならない非臨床安全性試験に対するCDER及びCBERの現時点の考え方を製薬企業及び添加物企業に伝えること、並びに添加剤の非臨床安全性評価に対する期待をCDER及びCBER内で統一

することにより新添加剤の開発を促進し効率良く行うことも目的としている。

② 影響又は実施の事象

本ガイダンスでは、規制当局がヒト医薬品に使用する新添加物の安全性を評価するために必要とする毒性データの種類を記載した。

(資料 2)

(3) Excipient biological Safety Evaluation Guideline

① 概要

医薬品として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全性を確保するために、適切なデータベースを作るプロトコルを示した。

② 影響又は実施の事象

プロトコルの内容は

- i 安全性評価ガイドライン
- ii 必須データ
- iii 基礎的な毒性試験
- iv 特定の投与経路における追加試験

(資料 3)

2. 医薬品添加物のレギュレーションに関する

1) Excipient Master file guide

① 概要

米国のドラッグマスターファイル(DMF)制度は、連邦規則 § 314.420(21 CFR § 314.420)により規定されている。その制度利用に関するガイドラインは1989年9月にドラッグマスターファイルガイドライン(Guideline for Drug Master Files)としてFDAより通知された。

本制度では、DMFに登録できるタイプを以下の4種類に規定している。

Type II : 原薬、原薬中間体、及びそれらの原料、または医薬品(製剤)に関する

情報

Type III: 包装資材に関する情報

Type IV: 添加物、着色剤、香料、エッセンス及びこれらに使用される物質に関する情報

Type V : FDAの承認した参考情報
医薬品添加物は Type IV に登録することができる。

タイプ IV 添加剤マスターファイル(Type IV DMF)はFDAへの提出書類であり、臨床試験承認申請(Investigational New Drug Application, IND)、新薬承認申請(New Drug Application, NDA)、簡略承認申請(Abbreviated New Drug Application, ANDA)、生物学的ライセンス承認申請(Biological License Application, BLA)、動物薬承認申請(Veterinary Drug Application、他のDMF 或いは輸出承認申請をサポートするために使用される情報を含んでいる。

② 影響又は実施の事象

添加剤DMFは法律やFDA規制を必要とされない。それは保有者の自由裁量だけで提出される。それは許可或いは拒絶されるものでもない。DMFは添加剤製造業者の文書による同意なくして第三者に提出できない秘密文書として維持される。DMFは製造と管理に関する情報及び添加物の安全性と品質を裏付ける技術データを含む。

(資料 4)

D. 考察

広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立terることである。医薬品添加物の安全性及びレギュレーションに関する情報の提供を行った。

1. 添加物の安全性に関するしては

① The safety of pharmaceutical excipients;

医薬品添加物の安全性についての一般的な評価、考え方のレビューであり、安全性を確認する上で参考にすべき資料である。

② Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of

Pharmaceutical Excipients;

医薬品または生物製品の構成成分としての新添加物の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関する資料であり、規制当局がヒト医薬品に使用する新添加物の安全性を評価するために必要とする毒性データの種類を記載したものであり、医薬品製造者、添加剤製造者が新規の製品を開発する上で知っておく必要がある。

③ Excipient biological Safety Evaluation Guideline;

医薬品として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全性を確保するために、適切なデータベースを作るプロトコールを示してある。医薬品の開発において知っておく必要がある。2. 添加剤のレギュレーションに関するガイドライン

① Excipient Master file guide;

米国において医薬品添加物が医薬品に使用されるまで登録に関するものであり、日本における添加剤製造者がアメリカにおいて販売活動を行うためには知っておくべき情報のひとつである。

E. 結論

アメリカおよび EU における安全性およびレギュレーションに関する資料から得た情報から、日本の添加物を扱う企業(メーカー及び商社)が医薬品添加物をグローバ

ルな観点で添加物の安全性を知ることに大きく貢献する。

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
(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きている。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、これを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 IPEC-アメリカ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）の情報の共有化を図る目的で調査、整理した。

また、米国における情報・資料を調査する目的で FDA,USP および IPEC アメリカ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

1. Significant Change Guide
2. COA(Certificate of Analysis) Guide
3. The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline 2008
4. Good Distribution Practices Guideline
5. Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1
6. Guideline on the specification limits for residues of metal
8. Good Manufacturing Practices for bulk pharmaceutical Excipients
9. Stimuli to the revision process (Pharmacopeial Form Excipient Performance)
10. Standardized Excipient Information protocol User Guide

である。

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㈱)

和泉 昇 (㈱林原)

小笠原由明 (日本カラコン㈱)

枝澤勝巳 (日本合成化学工業㈱)

関口裕康 (アステラス製薬㈱)

松寺栄一 (五協産業㈱)

関川富士夫 (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。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、アメリカにおいての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、アメリカ、EUにおいて、医薬品添加物のガイドラ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、各ガイドランスの概要を調べる。それぞれのガイドラ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。

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FDA、USP、IPECアメリカの研究者から情報の収集を行った。又、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。翻訳されたガイドランスから、各ガイドラインに含まれるてく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。

- 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

1. 米国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近代我が国においても食の安全に関する社会的関心が高まり、これには生産・流通に関して農薬の混入、生産段階での問題などが指摘され、これまでの規制やルールの見直しがなされていると言われていた。アメリカにおいて中国の練り歯磨きからジエチレングリコールが検出されるなど中国製品を含む輸入原料が社会的に問題とされアメリカ国内では規制の動きがある。これにはアメリカへ輸入される医薬品添加物も例外でないと言われている。ジエチレングリコールの事件を例にとると次のようである。

1962年医薬品の修正法案→GMPの実施
1995-1996年ハイチにおいてアセトアミノフェンシロップ剤中のグリセリ

ンにジェチレングリコールが混入し幼児 88 人死亡。

2007 年パナマ 風邪薬シロップに用いたグリセリン (中国の業者ジェチレングリコールをグリセリンと偽って輸出)

WHO の専門委員会により医薬品原料の安全な取引と品質確保に関して 1998 年に勧告が出された。これは生産者、規制当局、全当事者等に対するものである。この WHO の専門委員会勧告は医薬品添加物の品質確保にターゲットが当てられている。これを受け IPEC 特に IPEC-Americas を中心に医薬品添加物向けのガイドラインの作成が開始されたと考えられる。前述のハイチ事件に関連して、1994 年 IPEC-Americas, Europe は医薬品添加剤 GMP ガイドラインの作成を開始した。現在は IPEC/PQG GMP for Pharmaceutical Excipients (2006 年版) が欧米にある。(注:PQG は Institute of Quality Assurance, Pharmaceutical Quality Group(UK)の略)

更に、配送、保管、包装等に関する GMP で品質管理システム、組織：人員、保管などに関する基準である。IPEC/PQG Good Distribution Practices Guide (2006 年)がある。また、WHO の専門委員会の勧告により、Certificate of Analysis Guide (COA) (試験成績表ガイドを IPEC Americas は作成、更に Excipients Information protocol (EIP)がある。これは製薬メーカーは医薬品添加物メーカーの品質管理状況のオーディットを行っているが、これだけではカバーしきれず、情報を得るためにいわゆる質問表を提出し

ている。ところがこの質問表は多岐にわたるため標準化した Excipients Information Protocol (EIP) (医薬品添加剤情報標準)がある。今回の出張の目的は前述のように医療事故の防止に WHO の特別委員会の勧告、これを受けた IPEC の医薬品添加物に関する各種ガイドラインの状況の具体的な状況を把握、必要なガイドライン最新版の入手、FDA や USP における情報などを得るためのものである。それぞれで得ることが出来た情報はそれぞれ、

①IPEC-アメリカにおいては、IPEC-アメリカのガイドラインの進捗状況について議論し、且つ、最近のガイドラインを入手し本研究のために有益であった。

②FDA の Dr. Janet Woodcock から医薬品製造のグローバル化に関し特に添加物に与える影響についての話を聞くことができた。国際調和としてはグローバル規制への協調、GMP の問題、サプライチェーンの方法などである。

③USP においては標準品、規格に関して議論し併せて最近の PDG の USP が CP 品目の進捗状況等議論した。新しい標準品の検定部門を案内してもらい有益な情報を得ることができた。これらの概要は資料 A, B1, B2,C として示した。特に提供されたガイドラインの内 COA のガイドラインを資料 C に示した。なお、この翻訳は別に示した。医薬品添加物の品質保証体系として、各ガイドラインを位置づけそれぞれが制定された時期を示した。さらに各ガイドラインの係りを示した。(図-1) 各ガイドラインの内容を整理するために次のように分類した。それぞれに該当するガイド

ラインの概要を以下に概説する。

(資料 5)

(1) 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

1) Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients]

① 概要

一般的な原則の多くは、適切な医薬品適正製造規準 (GMP) の実施並びに適用範囲について国際ガイドラインに由来するものである。添加物が有する品質、純度、安全性、適正使用を製品として適切に推進するために、その使用方法、施設及び製造管理方法について添加物製造者を支援。添加剤GMPの目的は適切な品質特性の添加物の製造を確保することである。また、本章の構成である品質管理システム基準は、製造のために適切なISO9002としている。

適用範囲

一連の製品を通して、GMPの及ぶ限りの範囲において、本GMPの原則、情報はヒト用医薬品、動物用医薬品、生物製剤で使用される全ての医薬品添加物(以下添加物)製造業者に適用する。一般的なガイドライン部分は添加物製造業者に適用できる適切な製造基準の概要、GMP及び品質管理システムが適用される場合の要点を提供するものである。

② 内容

次に示す内容から構成されている。

- i 管理者と従業員の責務
- ii 製造業者と顧客の責務
- iii 査察・測定・計測装置
- iv 取扱、保管、保存、包装、出荷
- v 品質管理記録
- vi 内部品質管理監査

vii 教育訓練

(資料 6)

2) The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients 2006

① 概要

この査察ガイドは医薬品添加物が製造元の製品管理システムのコントロール下より出荷された時点を初めとし全ての流通・サプライチェーンステップに適用される。このサプライチェーンに関与する業者は医薬品グレードと、その添加物が局方規格、該当する法規制を遵守して製造小分され、添加物GMPに基づいて取り扱われる製品を指すことを認識する必要がある。

② 影響又は実施の事象

このガイドラインは流通業者・供給者により作成される質問集又は査察のチェックリストの両方に使用することができる。

(資料 7)

3) Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

① 概要

本ガイドは、医薬品添加物の製造に関わる変更の重要度を評価するための統一的な条件の確立を意図している。ここでの評価とは、変更事項の内容について添加物の使用者と規制当局への報告が必要かどうかを決定することを目的としている。影響又は実施の事象

適用範囲

本ガイドは医薬品製品の製造に用いられる全ての添加物に適用される。GMPの適用される製造工程より適用されねばならない。

本ガイドは国際的な指針としては、全ての国家の規制要件を特定したものではなく、又全ての医薬品添加物の詳細な特性を網羅したものではない。

③ 内容

次に示す内容から構成されている。

i 総論

ii 添加物製造の有効成分との違い

iii 重要な変更の定義

変更のタイプとして

i 製造場所変更

ii 製造スケール

iii 製造設備

iv 製造工程

v パッケージとラベリング

vi 規格

がある。

(資料8)

4) Certificate of Analysis (COA) Guide

① 概要

本ガイドはバルク医薬品添加物の分析証明書準備と適切な使用に対するガイドを提供することである。添加物のCOAの構成とフォーマットの標準化及び添加物製造者、販売業者、ユーザーのための規則と責任を明らかにすることを目標とする。共通の理解のための基礎を準備することは、医薬品の製造に使用される添加物に関して規定された承諾事項の保証となる。

② 影響又は実施の事象

i 医薬品に用いられる全ての添加物に適用。

ii 各添加物製造業者は、製品及び製造工程にどのように適用されるかを考える必要がある。

iii 本ガイドにおける「すべき」「勧告する」は[must]を意味するものではない。

③ 内容

i 一般ガイダンス

ii 試験成績書のデザイン及び必要な要素

iii 試験成績書テンプレート

iv 公定書指定

v 試験成績書の日付け

vi 試験の頻度

vii 電子署名の使用

viii 販売業者の情報

(資料9)

5) Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents

① 概要

このガイドラインの目的は、製薬物質や製剤中に存在する可能性のある金属触媒や金属試薬の残留に関する最大許容濃度限界を勧告することである。ここでの製薬物質とは、有効成分あるいは添加物のいずれかである物質と定義される。

② 影響又は実施の事象

金属残留物を個々の安全性への懸念に基づいて3つのカテゴリーに分類し、濃度限界を設定している。その限度は、金属残留物の一日許容暴露量と同様に、製剤の一日最大使用量、投与期間と投与経路に基づいている。ガイドラインには、製薬物質または製剤中での、試験方法、解析手順と報告濃度に関する勧告も含まれる。

③ 内容

i 分類：クラス別に3タイプに分類

ii 曝露限度：それぞれのクラスの曝露限度

(資料10)

(2) 医薬品添加物の情報、適格性について

1) Standardized Excipient Information Protocol User Guide (EIP)

① 概要

医薬品添加物に関する、添加物メーカー側とユーザー側における、情報の標準化のためのプロトコルのガイド。多くの必要な情報が双方に有意義に交換できるような標準書を制定する。

② 影響又は実施の事象

添加物供給者と添加物ユーザーとの間で意味のある課題を解決することが出来る。

2) Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1

① 概要

添加物供給業者及び医薬品企業ユーザーのために添加物の必要要件を提示するものである。必要要件として考えられる事項は

- i 添加物のマーケティングの決定、
- ii 安全性と毒性の問題、
- iii 添加物ドラッグマスターファイル、
- iv 使用用途のための望ましい性質、
- v 公定書の要求事項、
- vi 影響又は実施の事象

最終目標は、添加物として販売される物質の医薬品業界への導入を支援するための情報を確立すること及び医薬品企業が添加物として使用する際の要望事項を確立するための手順を示すことにある。

- 本ガイドを使うにあたっては、各添加物製造業者自身がこれをどのように製品やプロセスに適用できるかを考えなければならない。
- これに加え製薬企業は彼らの処方の中で添加物を適正に使う方法を考えねばならない。

本ガイドでは、ステップを一連の流れと

して提示している。

(資料 11)

(3) 医薬品添加物の流通に関する

1) The IPEC Good Distribution Practices Guideline 2006

① 概要

このガイドラインは医薬品添加物のサプライチェーンに係る会社へのアドバイスと提供するためのものである。このガイドが目的とする流通業者とは輸入・販売業者、再加工業者、小分け業など、並びに製造者以外の供給者を含むものとする。マトリックスでは保管・流通に含まれる活動とバルク保管供給者、小分けなどで更なる処理を添加物に対して行う活動とを異なる管理レベルとして区分している。このガイドは Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials (1) (WHO) Technical Report Series の追加の注釈である。

② 影響又は実施の事象

このサプライチェーンに関与する業者は、医薬品グレードとはその添加物が局方規格、該当する法規制（もし関連する添加物があれば）を遵守して製造、小分けされ、添加物 GMP(例えば IPEC PQG GMP [2], WHO Excipient GMP [6]等)に基づいて取り扱われる製品をさす事を認識しなければならない。

(資料 12)

(4) 医薬品添加物の用途に関する

Stimuli to the revision process Proposed New USP General Information Chapter, Excipient Performance (1059) 固形製剤の製造技術

① 概要

添加物を用途別に以下のように分類し、

それぞれについて a) 概要 b) 用途と機序 c) 物理的性状 d) 一般事項について解説してある。

1) 錠剤・カプセル賦形剤 2) 錠剤・カプセル結合剤 3) 滑沢剤 4) 着色剤
5) 坐剤基剤 6) 懸濁(化)剤・粘着剤
7) 軟膏基剤 8) 流動化剤・固化防止剤
9) 界面活性剤(乳化剤、湿潤剤、可溶(化)剤)
10) 可塑剤 11) 等張化剤 12) 甘味剤
13) コーティング剤 14) 医療用水

② 影響又は実施の事象

用途別の添加物がある用途において共通して備えている作用機序、物性、化学的性質をまとめて解説されているため添加物の評価に寄与する資料である。

(資料 13)

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。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、正確になしえていないのではと思える。特に EU、アメリカにおいての医薬品先進諸国の情報を添加物レベルで調査して、情報の共有化を図る必要がある。

この、情報共有化において、次の5項目に分類しその影響を考察した。

(1) 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

① Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients;

重要変更に関して、GMP との関連で考慮すべきことである。

② Certificate of Analysis (COA) Guide; 分析証明書の準備において供給者と使用者が共通の理解をして運用されるべきであり、添加物の品質な正しい相互理解をするために有用である。

③ The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline;

この査察ガイドは IPEC Good Distribution Practice Guide とリンクしており構成は同じである。また、混合、粉碎、微細化などで製造上の査察に関しては IPEC PQG GMP Guide for Pharmaceutical Excipients を参照することになっている。

テクニカルグレードもしくは工業グレード品の、局方モノグラフの要求規格に基づく分析値のみの適合性による医薬品グレードへのアップグレードは受け入れられない基準である。

(2) 医薬品添加物の情報、適格性について

① Excipient Qualification Guide ;

添加物製造業者及び医薬品企業添加剤ユーザーによる、添加物成分の適格性を判定するものであり、これにより添加物の配合するときに必要な支援する。

② Standardized Excipient Information Protocol User Guide (EIP) ;

医薬品添加物に関する、添加物メーカー側とユーザー側における、情報の標準化のためのプロトコルを制定することで相互に有意義な情報が伝わるようになる。

- ③ Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1 ; 添加物として販売される物質の医薬品業界への導入を支援するための情報を確立することが最終目標であり、要望事項を確立するための手順を示すことにある。

(3) 医薬品添加物の流通に関するガイドライン

① The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline 2008 ;

医薬品添加物が製造元の製品管理システムの管理下より出荷された時点から、全ての流通・サプライチェーンのステップに適用される。市場での流通を観察しておくことは、製品が正しくユーザーに渡るかを確認するうえで重要である。この文書は流通業者・供給者により作成される質問集、査察のチェックリストの両方の用途で有用で

(4) 医薬品添加物の用途に関するガイドライン

① Stimuli to the revision process

Proposed New USP General Information Chapter, Excipient Performance (1059)

添加物の用途ごとに、必要な要件をまとめ、整理している資料であり、添加物を評価するに当たり有用な資料である。

E. 結論

アメリカおよびEUにおけるガイダンスから得た情報から、日本の添加物を扱う企業（メーカー及び商社）が医薬品添加剤をグローバルな観点で販売するときに大きく貢献する。

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



医薬品添加物の安全性

Giorgio Pifferi^{a,*}, Patrizia Restani^b

^aInstitute of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, V.le Abruzzi 42, Milan, Italy

^bDepartment of Pharmacological Sciences, Via Balzaretti 9, Milan, Italy

Received 30 June 2002; accepted 30 September 2002

要旨

医薬品の最も重要な部分を重量で考えると添加物であり、有効成分の用量、安定性、バイオアベイラビリティを担保する重要な役割を担う。添加物として使用される成分は技術的な用途を表示しなければならないが、ヒトに投与する場合には、いかなる物質も安全性を適切に担保することが必要となる。事実、添加物は過去における慣例から無害とされたため、添加物の有害作用について過小評価されていた。食品会社で添加物（抗酸化剤、甘味料、着色料等）を用いる場合も、これら物質の安全性プロファイルを毒性学的観点にたって慎重に調査することが望まれる。事実、今回の場合、国際トキシコロジー委員会（WHO/FAO合同食品添加物専門家会議）は消費者の安全性を担保するために実験動物を用いた試験を求めている。添加物の毒性に関する事象に完全に取り組むことは色々な事情により簡単ではなく、市場には膨大な物質が販売され、その化学的プロファイル、供給先、技術的用途、二次的製品も多様で、有害作用の真の原因の可能性のある汚染混入物質も考慮しなければならない。本章では、添加物の主要分類とその副作用について検討を行う。したがって、毒性学的評価は、(a)固有の毒性、又は対象者全体から求めた有害事象、(b)遺伝性疾患を持つ保因者で認められる、又はアレルギー、過敏症の方に一般的にかかりやすい特有の毒性に分けて行った。

2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

キーワード：安全性、医薬品添加物、毒性

1. 添加物の定義

添加物 (excipients) はラテン語の「excipiens」に由来する用語で、「受け取る (receive)」、「集める (gather)」、「取得する (take out)」を意味する動詞「exciper」の現在分詞である。これは添加物の性状の1つを言い表すもので、医薬品を患者に有効成分を正しく投与されるために必要な重量、濃度、容量を確実にするものである。1957年に添加物は「薬剤の媒体用いられるもの」と定義され、それは単純に活性成分、活性本体の不活性担体と言われている[1]。また、1974年には、添加物は「製剤、又は処方に適切な濃度となるよう加える不活性な物質のそれ以上でも、それ以下でもない媒体」と記載されている[2]。

この歴史的で、いささか限定的な定義は丸薬 (ピル) の調製に用いる物質に由来しているが、錠剤やカプセルに置換わった今では時代遅れの医薬品剤型である。1940年代まで糖蜜や蜂蜜のような天然物が丸薬の調製に長く用いられ、米国薬局方第10局 (USP 10) では、ラクトース、グルコース、石松子、グリセリン、ゼラチンについても記載されていた[3]。

製剤科学は単純な媒体の用途に製剤の活性成分の放出及び保持のための補助剤としての用途を添加物に追加した。この視点からみると、1994年米国国民医薬品集 (National Formulary) では、添加物は医薬品製剤に意図的に添加した活性成分以外の成分、又は活性薬物以外のすべての剤型成分と記載されている[4]。この「意図的に」という副詞の意味には、今日、添加物は腸管内、非経口的、局所的に適切な投与を行う近代医薬品剤型に対応する多様な役割への配慮が感じられる。これらの役割には、安定性、用量の精度及び正確性、官能特性の改善、患者のコンプライアンスを担保することが念頭におかれる。現代の医薬品技術は添加物の物理学的性状の検証 (verification) を求めており、これは製造段階及び活性本体の放出を制御する上で重要であり、医薬品のバイオアベイラビリティ、その結果としての薬効、忍容性の改善の目的につながる[5]。

2. 添加物の由来及び供給元

一般的に添加物は医薬品製剤の大半の重量と容量を占めると言われている。世界の医薬品市場では、約2150億ポンドで約15億ポンドが添加物であり、北米が42%、ヨーロッパが33%、残りの世界が25%を占めている[6]。1999年には、これらすべて60万トンに達し、用途は食品、化粧、化学工業がほとんどを占めて医薬品工業用はわずかであった。添加物の由来は色々で、動物 (ラクトース、ゼラチン、ステアリン酸等)、植物 (スターチ、糖、セルロース、アルギ