

ネートな等)、鉱物(リン酸カルシウム、シリカ等)、合成物(PEG、ポリソルベート、ポビドン等)があげられ、商標名のないこともめずらしくない。これら由来物の使用は医薬品工業における品質に耐えられないものも見受けられることから、十分な分析管理を行って申請しなければならない。多くの用途を満たすために、新旧の由来の物質、単品又は配合による新しい種類の添加物が高性能医薬品剤型の製造方法に対応することが可能となる。この視点からみると、添加物は活性成分の単なる不活性媒体というより、現代医薬品製剤における必須の機能成分である。有効成分との重量比では、添加物は剤型中で通常高い比率を占めており、その大量ゆえ何らかの作用を起こす可能性も考えられる。医薬品のように、添加物の熱力学活性は一般的には低いとされているが、分解物の生成、又は薬物と添加物との相互作用に因与する可能性がある。[7] 表1に添加物の分類と反応性による化学的な用途を示す。

表1 医薬品添加物の化学的分類及び役割

化学的分類	機能の改善
水、アルコール	服用遵守(コンプライアンス)
エステル、エーテル、カルボン酸	用量精度及び正確性
グリセリド及びワックス	安定性
糖質(モノ、ジ及びポリサッカリド)	製造性
炭化水素及びハロゲン誘導体	忍容性
高分子化合物(天然及び合成)	解離性
ミネラル	溶解性
プロテイン	徐放性
その他:保存料、着色料、甘味料、界面活性剤、	吸収性

今日、1000種以上の物質が希釈剤、膨潤剤、潤滑剤、着色剤、種々の用途を満たすために医薬品工業で使用されている。こ

甘味剤等のような
れらは化学的に異

種々の物質で、単純な分子(水)から天然、半合成、合成物の複合混合物まで規制当局の観点から3種に分類される[8]。クラス1(承認添加物)では、食品工業からの化合物(GRAS:一般に安全と認められる)、又は古くから用いられている医薬品である。クラス2(原則的に新添加物)は、既存の承認添加物を構造的に変化させた物質、又は食品や化粧品工業で用いられている物質である。クラス3は新しい物質で、医薬品分野で使われたことのないもので、徐放剤処方、近代的な高性能圧縮/打錠装置の用途として急速に成長が見込まれる。

3. 添加物に求められる主なもの

医薬品における添加物の重要度は、歴史的には薬剤の不活性な担体で、単に安価な成分として一般的に知られている。この観点は時代遅れで、上記からすると、今日の添加物は丸薬中の糖を超えていると言える。

こうなると、現代の添加物が基本的に求められるものを自問してみよう。有効成分の基本的な3要件と添加物のそれとの比較を図1に示す。基本的な2要件は品質と安全性である。薬物の治療効果(有効性)の要件は、添加物の機能性(用途)の要件と置き換えられ、「物理的、物理化学的及び生物薬剤学的性状」と定義される。品質と機能性の概念は、この雑誌の最近の概説の著者の一人によって再検討され、これらの性状についての考察をより深く求めている[10]。



図1 医薬品添加物に求められる主なもの

安全性は常に最も重要な要件であり、医薬品に関して最も行われている試験でもある。しかし、添加物の安全性は、その活性や毒性のないことが保証されているとして、蔑ろにされている。前節における考え方や医薬品製造技術の弛まぬ進歩から「患者の遺伝体質に合わせた(Tailor-made)」新しい原材料の使用が増加し、所謂薬理毒性的不活性な新しい医薬品成分が順次出てくること示唆される[11,12]。この章の最後として、医薬品の安全性について頻繁に、時に著明に引き起こす可能性のある問題点を(a)製造、販売及び使用、(b)医薬品添加物の相互作用、(c)毒性の3点について調べる。

4. 添加物の製造、販売及び使用

添加物によると考えられる副作用は既に1930年代からスルファニルアミドのエリキシル剤で知られていた[13]。ナイジェリアやインド(1990年)、バングラディッシュ(1992年)、ハイチ(1996年)で起きた多数の死者はグリセリンに含まれるエチレングリコールのような溶媒の混入物質によるものであった[14]。

添加物のほとんどは、医薬品製造業者以外の製造工場でバルクとして生産されている。これらの製造工場では、一定の間隔で継続的に製造され、このことが製造品の追跡調査を複雑にし、品質が医薬品レベルに合致しない場合も生じた。その他、合成生産に弊害のある植物や無機化合物原材料との隔離することである[15]。両方の場合とも、認可された製造ガイドライン[16,17]及びISO9002規格品質管理システムへの遵守について検証しなければならない。

不純物は検証により最小許容レベルを維持するよう特別の留意を払わなければならない。微結晶セルロース中の不純物へミセルロースのように毒性がなく、機能的に必然性のある場合にはあまり憂慮すべきではない。最近の公表文献では、危険性の観点から残留溶媒の許容レベル等を含めて、不純物の定義、分類、由来、耐量の検証が主題になっている[19]。

原料や最終産物の販売段階で管理が充分に行われないと、品質の悪い原材料となり、添加物の真の毒性とは言えない。この例としては、既に述べた80名の子供が急性無尿性腎不全により死亡したグリセリンの混入物があげられる。製造者から販売者及び最終の患者まで、長い道程の間に添加物の性状は、不適切な保管管理及び運送条件、相互汚染、ラベル付け及びロットの追跡の過誤による危険にさらされる。

最終段階では、卵白アルブミンを含む経口投与医薬品を非経口投与するなど、不適切な使用の問題も生じている。ジェネリック医薬品が製剤を変更した場合、特に、放出調整処方では、新添加物の特性を注意深く検討しなければならない。さらに、注射剤の多剤併用療法の再設定は、有効成分、その溶液との物理化学的適合性を個別に注意深く検証した後に実施すべきである[21]。

5. 医薬品-添加物の相互作用

添加物は一般的な経腸処方、又は非経口処方で大量、膨大な量を占め、表1から推定されるが、物理化学的変化を惹起させる反応性官能基がしばしば含まれる。相互作用は添加物間より添加物と有効成分との間でより頻繁に起こり、2種類の相互作用が考えられる。物理的タイプの相互作用は、例えば、溶解速度、又は固型剤の用量の均一性について変化を及ぼす。事実、ある物質では、薬物の表面に吸着するため、活性表面が増加し、結果として湿潤性及び溶解速度が増す。親和性が強い場合、薬物の放出が困難となり、同化が阻害され、正反対の作用に遭遇する可能性がある。1例として脂溶性潤滑剤(ステアリン酸マグネシウム等)があげられ、有効成分の粒子が細かく分散した場合、溶解速度が落ち、バイオアベイラビリティが低くなる。化学的タイプの相互作用は、一方で、薬物の分解、いわゆる分解生成による不純物を誘導する。液剤では、水は一般的に好まれる溶媒であり、最も頻繁に遭遇する反応は加水分解である。吸湿性成分が含まれる固型剤型では、湿度の低下のための管理をしなければならない。微量な触媒(重金属イオン、光、熱等)により活性化され場合、酸素が存在すれば、酸化物の減少、活性酸素の生成(過酸化脂質等)を引き起こす可能性がある。その他、頻繁ではないが、光分解、異性化、重合反応があげられ、ある種の添加物で惹起し、有効成分の低下、危険な不純物の生成する可能性がある。1例をあげると、アンピシリンのようなベータラクタム環薬物における多量体で、危険なアレルギー反応に関与すると考えられている。イオン化した医薬品は、イオン化可溶性添加物と電荷相互作用により不溶性の物質を生じる可能性がある。このような理由により、アルギン酸ナトリウムとネオマイシン陽イオンは水性液で沈降する。

その他の相互作用は、ポリビニルピロリドンのように広く用いられている添加物のカルボニリック グループとファモチジン[22]、アテノロール[23]のような水素供給(ドナー) グループ医薬品で惹起され、配合禁忌の問題が生じる。均一な二酸化ケイ素(SiO₂)無水和物は加水分解、エビマー化反応、エーテル交換反応を起こすルイス酸のような作用を起こす。1例をあげると、薬物の不活性化を惹起させるニトラゼパムのイミノ基窒素結合の加水分解があげられる。

しかしながら、医薬品と添加物の相互作用の評価を行うと、溶液では化学的反応の速度が非常に速いことを考慮しなければならない。固型処方の場合には、それは遅いが無視すべきものとはならない。

6. 添加物の毒性

医薬品製剤に用いる添加物の毒性の審議には必ず困難が伴い、極めて多様な任務となる。問題を単純化すると、全ての方を対象とした毒性と特定の方を対象とした毒性に整理することができる。

最初の対象は、ある用量を超えると化学物質、天然物、合成物質に特有な有害作用がそれぞれ惹起される。しかし、2番目の対象は、多くは用量に関係のない作用、又は極めて限定的な作用である。このことは、対象者の特異性、すなわち、遺伝に関連した病変(フェニールケトン尿症及び乳糖不耐症のような代謝病)、又は遺伝性素因(糖尿病及びアレルギー性病変のようなもの)と関連した変化と言うことができる。

原則として、望まない作用から対象者を守るため、添加物は有効成分に求められるものと同じ毒性試験で検討する

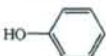
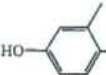

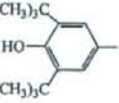
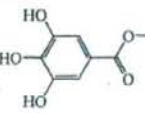
義務がある[25, 26]。このことは多くの添加物、特に食品添加物に当てはめることができるかと確信している。しかし、その他の添加物、現在まで10年以上使われているものは、ヒトで有害な作用は起こっていないと考えられ、「安全」と考えられる。

食品添加物として認可されている添加物は、JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会) により、添加物を摂取する場合のリスクの評価、食品中の混入物についても、毒性学的に評価されている[27ad]。添加物の場合、特に医薬品添加物では、混入物質は食物連鎖により媒介されるため、環境中に汚染物質として広く流布されることから、その使用は任意的ではあるが、技術的な根拠が必要である。この論文における我々の選択した毒性データの情報源は、長期毒性試験の結果について特に考察が行われているJECFAのものとする。JECFAにおける毒性学的評価は、通常、ヒトが毎日一生摂取した場合でもリスクのない用量を示す一日摂取許容量(ADI)の公開することで終わる。この用量はmg (μ g)/kg/日で示す。1日あたりの総量を定めるには、数値に体重(通常60kgに固定されている)を乗じなければならない。ADIの値は、実験動物で実施した試験成績から毒性の認められない最高用量を安全係数(一般に100)で割って求める。

6.1. 一般対象者で見受けられる有害作用

一般に、いずれの化合物、即ち、いずれの添加物も充分な高い用量を摂取した場合には、有毒な作用を示すと言われている。この考え方はParacelsiusが“Omnia venenum sunt, nec sine veneno quicquam existit; dosis sola facit ut venenum non sit.”と15世紀に述べて、既に良く知られていることである。原則として、すべての物質は、ある用量では毒物である。

表2 フェノール系添加物

Phenolic excipients		
	carbolated vaseline (0.2%)	-irritant, dermatitis
	bactericidal, fungicidal preservative	-irritancy, delayed contact dermatitis
	Parabens antimicrobial (0.01-0.3%)	-contact dermatitis -hypersensitivity
	BHT (and BHA) antioxidant	-animal toxicity data -one case contact derm.
	PG antioxidant (0.002-0.01%)	-methaemoglobinemia -sensitisation, pruritus

添加物は一般にその毒性が低いことから選択されているため、添加物による有害作用は、幸運にも、頻繁でなく、軽度である。これらの有害作用は直接的な毒性、免疫毒性、アレルギー、又は過敏症ということになる。市販されている添加物のすべての毒性を検討できないため、添加物を分類して、その主な化学的分類内のいくつかの例について検討を行う[28]。事実、特有な化学構造、置換基は、添加物の解離定数、分配係数、反応性(酸化還元電位等)のような物理学的及び化学的性状を共に決定づける。

第1グループとして、表2にフェノール基1つ以上の添加物、化学構造式、最も頻繁に起こる副作用を列挙する。これらの添加物は、その酸化防止、抗フリーラジカル作用から防腐剤/殺菌剤として非常に低濃度(0.01-0.3%)で製剤に添加される。酸化防止効果のために、このクラスは常に生物学的活性の著しい分子を含む。これらの一部を実験動物で試験した結果は、食料品として添加物が広く使われているにもかかわらず、いくつかの難問を生む。

BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)関連の難問は、ラットにBHAを20g/kg飼料/日の用量を長期間投与すると前胃の過形成、腺癌の発現のみられることであった。しかし、ヒトのような前胃のない他の動物種、ブタ、イヌ、サルで実施した試験では、BHAは非常に高い用量を長期間投与しても胃に過形成ができる可能性は認められなかった。

いずれであれ、ラットにおける発がん性は排除されるべきではないことから、JECFAは一日摂取許容量(ADI)を0-0.5 mg/kg体重/日(約30 mg/日相当)とした[27b]。最近の評価[27d]では、平均的な飼料におけるBHA摂取量は1日許容摂取量に近づいていることが記載されている。このことは、一部の医薬品製剤でBHAの摂取が重なり、毒性学会により推奨された限界を超えることを意味する。従って、少なくとも医薬品の経口剤型では、この酸化防止剤の使用には特別に留意する義務がある。

BHT(ブチル化ヒドロキシトルエン)では、実験動物に長期間投与した場合の毒性は主に肝酵素誘導による肝細胞の障害である。種々の試験成績の考察に基づいて、JECFAは1日摂取許容量(ADI)を0-0.3 mg/kg体重/日(18 mg/日相当)と規定した[27c]。BHAで述べてきたことをBHTに当てはめると、医薬品製剤におけるBHTの使用がADIを超える可能性について検証する必要がある。

特定の抗酸化剤グループは、重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム、無水亜硫酸のような亜硫酸塩からなる。医薬品及び食品添加物では、亜硫酸塩は抗酸化剤として広く用いられている。このグループの物質について、JECFAは1日摂取許容量(ADI)を0-0.7 mg/kg体重/日、又は42 mg/日と定めている[27d]。BHA及びBHTでの評価はこの物質グループの食品中平均摂取量で行っている。再度、最も控えめな見積りに基づいても、食品からの摂取量は1日許容摂取量(ADI)に極めて近い、従って、この場合、医薬品製剤により添加された量は総摂取量を綿密に推定して評価しなければならない。

亜硫酸塩では、リスクとして対象者の過敏症を心に刻まなければならない(以下参照)。過敏性反応として、気管支収縮、心因性そう痒、じんま疹、胸痛、血管性浮腫、低血圧がみられ、時には意識の喪失を招く。本来なら、これらの反応は既に喘息発作に苦しんでいる患者に影響し、亜硫酸塩が添加された食品を食べて常に発現する。医薬品における亜硫酸の使用を伴う有害事象は多くはなく[28]、しばしば逆説的気管支支縮により発現する[29]。

表3 アルコール系添加物

C_2H_5OH 数百種の医薬品液剤に含む。	-薬物相互作用 -エタノール中毒(濃度25 mg/dL) -心臓病患者に非経口点滴による心臓への作用
$C_6H_5-CH_2OH$ 保存料として低濃度(0.9-2%) 可溶化剤として高濃度(5%を超える)	-神経系への作用 -99-234 mg/kg/日(安息香酸?)で未熟児の致死症候群
$CH_3-CH(OH)-CH_2OH$ 腹腔内、経口、局所エアゾール製剤の溶媒として 保存料として	-非経口点滴による心血管系への作用 -神経系への作用 -ピルビン酸及び乳酸への代謝作用 -耳鼻科的作用 -ジアゼパム静脈内投与による血栓性静脈炎
$HOCH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$ 経鼻吸収補助剤として	-軽度な局所毒性のみ(シュウ酸でない場合)

多くのアルコール系化学物質は、溶媒及び保存料の医薬品添加物に含まれている。表3に4種の添加物と関連性の知られている毒性を示す。この場合、毒性評価として1事例をあげるのは憚られるが、ポリエチレングリコールについて検討する。これらの添加物では、種々の動物種を用いて膨大な短期及び長期試験が行われている。毒性は分子量と反比例すること(低分子量で毒性徴候が著明)が観察されている。この事象は部分的ではあるが、少なくとも高分子量のグリコールでは腸内吸収が少ないことによる。このグループの添加物は、JECFAでは1日摂取許容量(ADI)を0-10 mg/kg/日、0.6 g/日と定めている[27a]。上記に示した観点から、医薬品製剤に含まれるグリコールの種類、量を注意深く検討しなければならない。

有機水銀系グループに属する添加物は、定義によれば、生物学的観点から不活性分子ではなく、その主な役割は微生物の阻害、又は阻害作用である。これらの多く(表4)は古くから用いられており、一部はヒトで有害作用を引き起こすことも良く知られている。抗菌性で最も議論の多いのは、コンタクトレンズの保存、消毒として液剤によく含まれる抗菌剤チメロサルとしても間違いではない。角膜や上皮細胞に有意な毒性徴候は認められないにもかかわらず、コンタクトレンズの着用者では、過敏症の事例がしばしば認められている(コンタクトレンズ対象者の約10%) [31]。この添加物の他のマイナス側面は、毒性が良く知られている金属の水銀の媒体になることである。例えば、チメロサル含有製剤で眼科学的療法中の患者では、血中及び組織中水銀濃度の上昇が認められる。上記に記載したマイナス側面の全てから、この抗菌性による使用は大幅に減少し、多くの医薬品製剤での使用は禁じられている。

表4 有機水銀塩

Organic mercurial salts		
	antibacterial, antifungal (conc. 0.001% ip, 0.004%)	teratogenic effects on animals
	mercurialentia, hypersensit.	
	ophthalmics (0.02% v/v.)	primary irritants at low concen.
	antiseptic, antimicrobial (conc. 0.01% eye drops,	hypersensitivity (10% lens weavers) contact dermatitis, mercurial toxicity
Thimerosal	0.02% in biologicals)	due to manufacturing error

化学的に非常に安定な(オゾンへの影響は除く)メタン及びエタンから生成する主なハロゲン化炭化水素を表5に示す。フロンはβ交感神経刺激剤や副腎皮質ホルモンのコルチゾンのスプレー噴霧剤として用いられ、揮発性で親油性添加物である。若い患者に高濃度で投与すると、まれに突然死を引き起こすことがあり[33]、これは、ハロタンで観察される著しい不整脈のような心臓への影響によると考えられる[34]。クロロブトールは抗菌作用、無刺激歯科鎮痛作用で用いられる揮発性添加物である。

表5 ハロゲン化炭化水素添加物

Halogenated hydrocarbons excipients		
	-cardiac effects at high conc.	
	-sudden death	
Freons as aerosol propellants		
	-cardiac effects	
	-bradycardia	
	-arrhythmias in dogs	
Halotane as anesthetic		
	-drop pressure	
	-CNS effects, somnolence	
Chlorbutol as dental analgesic and as antimicrobial		

特殊クラスの添加物には着色料があり、薬剤の外観を改良し、製造工程や投与時の取り違えを避けるために用いられる。化学的な観点からも、このクラスは非常に異質な植物、動物、鉱物(赤及び黄色の酸化鉄等)由来の着色料が含まれる。合成化合物(表6)であるアゾイックは優れた着色性を示すが、製造中の労働者が製造中間体や毒性のある芳香族アミンとの接触曝露により死亡することによって有名である。一部の国(イタリア等)では、一部の着色料はヒトで確認されていないにもかかわらず、実験動物で発がん性がみられたことから使用が禁じられている。

1971年、エストロゲンのほかに28種の添加物を含むプレマリンの過敏症数例が報告された。これらの1つはタートラジンで有害作用への関与がみられた[35]。

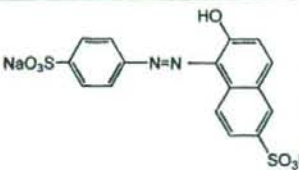
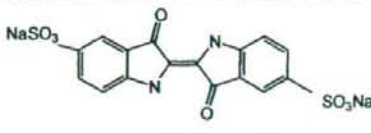
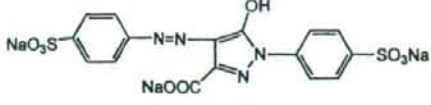
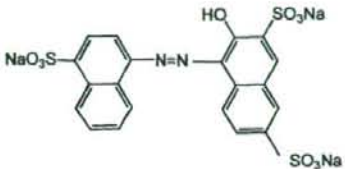
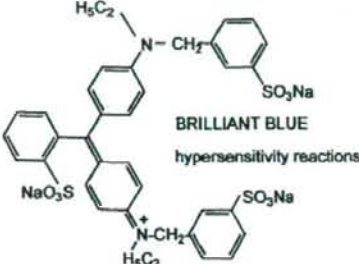
6.2. 特定の対象者に限られる毒性

食品及び医薬品の両企業で使用されるプレマリンや着色料の場合[36]、一般的には使用されず、特にアレルギー患者を主体とする抗ヒスタミン剤では、製剤に含まれている成分の表示を行う。以下に示すように、これら毒性は一部の対象者にのみ懸念されることではあるが、これらの作用の重要性が低いことではない。

使用上の注意が必要なリスク群はアレルギーや過敏症の方々である。前者は免疫性システムによるもので、後者は遺伝性代謝疾患(フェニールケトン尿症、ガラクトース血症等)、家系要因(セリアック病、糖尿病等)によってみられる。

一般的な予想に反して、着色料の最大のリスクは天然由来の製剤と関わりがあることで、主にアレルギー症と関連する痕跡程度のプロテインを抽出過程で分離する可能性がある。文献におけるエリスロマイシン シロップの事例では、患者の一部で香料のオレンジ チンキにより吐き気、嘔吐を伴う腹痛が観察されたと記載されている[37]。医薬品製剤における着色料及び香料の役割は重要なものではないので、これらの使用はアレルギー病で苦しんでいる患者を対象とした製剤では避けるべきである。

表6 染色及び着色料

Dyes and colouring agents	
 <p>SUNSET YELLOW Urticaria exacerbation</p>	 <p>INDIGO CARMINE</p>
 <p>TARTRAZINA Headaches, g.i. disturbance, exacerbation of asthma, dangerous in Aspirin intolerant individuals</p>	
 <p>AMARANTH potential carcinogenicity (banned)</p>	 <p>BRILLIANT BLUE hypersensitivity reactions</p>

化粧品に用いられている4000種以上の品目の多くは、天然物からの抽出及び合成の両方の由来で、局所への処方香料として用いられる。本章では、多くの有害事象は感受性の高い対象者で起こることが知られており、最も一般的な臨床症状は湿疹性皮膚炎である[38]。感受性の高い対象者を守るためには、ラベルで香料を明確に識別可能にすべきで、前にも述べたが、アレルギー症状を減少させるために少なくとも抗ヒスタミン製剤ではいかなる場合にも香料の使用を避けるべきである。

グルテンは小麦のタンパク成分で、セリアック疾患のある方は過敏になる。これらの患者の過敏症の代表的な徴候は腸疾患（吸収不全症候群）であるが、疱疹状皮膚炎、鉄欠乏性貧血、脱毛、骨粗鬆症のような非定型な症状にもなる。その病因は種々のプロテイン画分よりなるグリアジンと主に関連し、最も毒性の強いのはα画分である[39]。セリアック患者の治療は患者の食事からグルテンを単に全て排除することである。もちろん、グルテンの排除は添加物中にグルテンを含む医薬品製剤でも行わなければならない。

一般的な医薬品添加物であるラクトースも、ラクトース活性の生理的減退した成人で過敏症を惹起させる。症状は種々様々な量を摂取した後には明らかとなるにしても、多くの患者はラクトースへの耐性を得ることの困難を経験している（イタリアでは約70%の対象者）[40]。臨床症状：極めて微量なラクトースで重篤な腸クリーゼを引き起こす。この結果から、ラクトースは鎮痛剤に添加すべきではない。

ラクトースばかりではなく、BSE（牛海綿状脳症）の発見、そのヒトへの伝播性により、牛のゲラチン及び獣脂の使用に関する規制を最近設けられている。

7. 結論

医薬品製剤は有効成分及び添加物の2種類の構成成分の配合物と考えられる。後者は固型、懸濁、溶液のいずれであれ、重量から考える限り、重要性が高い。理想的な添加物は投与用量、安定性、有効成分の放出の担保から患者のコンプライアンスの確保など多様で重要な機能を満たさなければならない。さらに、製剤のパフォーマンスを製造工程（製造性）並びに患者の使用時の両方で最適化できるように特定の化学的、物理学的、機械的な性状をもたなければならない。この多様な役割を化学的及び薬理毒性的に不活性として従来の生薬的（galenic）観点から「医薬品外成分（non-medicinal ingredients）」とすると非常に不健全なものになる[42]。

今までの長い期間、有効成分の品質、有効性、安全性について多くの配慮が行われてきたが、これからは品質と効率ばかりでなく、添加物の安全性について検討する必要がある。米国、日本、ヨーロッパのような国々では、現在、多くの由来成分、多少とも複雑な構造、多くの化学分類に属する無数の添加物が用いられていること1つを考へても問題は単純ではない。それら添加物の約1/5についてはそれぞれの薬局方に収載され、医薬品品質基準は規定されているが、物理化学的な規定はなく、まして安全性に関する論点はみられない。これらに関する情報はそれぞれ文面から収集することで一部は可能である[11, 43]。この安全性に対する過小評価は、最初の添加物が食品工業から採用されたことから安全と考えられたこと、他に長い期間医薬品として治療に用いられていたことの事実の積み重ねによる。今日、新しい化学物質のヒットへの影響は不明であり、添加物として承認される前に有効成分で行われる種類の全ての毒性試験を実施し、安全性を担保しなければならない。

この文献では、添加物の安全性を脅かす主な原因として最初に医薬品使用時に不適切なものがみられる市販の原材料の品質に着目した[42]。さらに、これら一般に言われる「不活性成分」は有効成分と相互作用を示す場合もあり、力価を下げ、好ましくない不純物を生成し、同化作用及び薬物のバイオアベイラビリティを変化させる。これらの問題は有効成分と同様にGMP(医薬品製造管理及び品質管理基準)の適用、注意深く遵守することによって打開できる。

患者への重度なリスクは原料の流通網や輸送時の不適切な状態により引き起こされる場合がある。本章では、製造業者から最終使用者まで、何時でもロットの識別、品質、トレーサビリティを保証するためのガイドラインをいくつか策定している。

また、医薬品の不適切な使用は危険であることも述べている。これを避けるため、患者の情報リーフレット及び医薬品包装における添加物の情報を改善し、処方に含まれる全ての成分を医師、薬剤師、患者が知る必要がある。さらに、患者は処方箋を身近に理解できるように指導されなければならない。

また、医薬品の安全性は添加物自身の固有の毒性によっても危険にさらされる。幸運にも、このようなことは稀で、定義によれば、添加物は薬理毒性的に極めて不活性な原材料から通常選択される。本文献では、可能な限り、それぞれの活性が参照できるように特定の化学的機能ごとに特徴のある数種のクラスにそれらを再分割(ハロゲン系、フェノール系等)した。さらに、添加物の固有の毒性による有害反応の事例と患者の特異性によるものとは分けて一覧にした。後者は頻繁にみられるアレルギーのような代謝由来の遺伝病変、遺伝素因による病変が含まれる。

ここにおける事例は、可能な限り単純化処方を目指し、医薬品に必要な機能を実現するために必要なものだけに添加物数を減少させるためのものである。有効成分と同様な方法で添加物のリスク/ベネフィット比を効率ばかりでなく、安全性についても評価すべきである。また、既承認添加物の一覧、明解な国際命名法(INNシステム)による識別、各投与経路ごとの最大投与量の一覧は医薬品技術者にとって有用である。

その他の重要な点は、添加物の既通知規制及びガイドライン、又は有効成分で入手可能な正規通知版、ある程度の検討中、最終合意の改訂版を参照することである。現在は工場労働の向上、間近に迫ったハーモナイゼーションについて、専門家による協議の詳細が多くの概説に記載されている状態である[43, 47]。

添加物の安全性に関する公表論文は多く、継続的に増加しており、数年前まであまり興味のなかったこのテーマが現在はいかに重要かについて記載している。本論文では、医薬品の基本的な安全性側面と毒性学的観点から関連した課題への総合的な新しい見方を試みた。

参考文献

- [1] Morton's, The Nurse Dictionary, 24th ed., Faber & Faber, London, 1957.
- [2] Dorland's Medical Dictionary, 25th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, PA, 1974.
- [3] C.L. Winek, History of excipient safety and toxicity, *Drugs Pharm.Sci.* 103 (2000) 59.
- [4] L. Blecher, *Pharm. Technol.* 15 (1991) 54.
- [5] G. Pifferi, *Excipienti ieri e oggi, Rapporti GSIRS no. 96-97*, Milan, 27 November, 1996.
- [6] M.G. Velly, 'The global excipient market: future trends and challenges', *Pharmaceutical Techn. Europe*, June 2000, pp. 20-24.
- [7] P. Crowley, C. Martini, *Drug excipient interactions, Pharmaceutical Techn. Europe*, March 2001, pp. 26-34.
- [8] P. Baldrick, *Pharmaceutical excipient development: the need for clinical guidance*, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32 (2000) 210.
- [9] M.S. Lesney, *More than just the sugar in the pill*, *Today's Chemist at Work*, January 2001, pp. 38-43.
- [10] G. Pifferi, P. Santoro, M. Pedrani, *Quality and functionality of excipients*, *Farmaco* 54 (1999) 1.
- [11] M.L. Weiner, L.A. Katkoskie, *Excipient toxicity and safety*, in: *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, Marcel Dekker, New York, 1999.
- [12] G. Pifferi, *La sicurezza degli eccipienti, Rapporti GSIRS no. 9-10*, Milan, 22 May, 2001.
- [13] E.M.K. Geiling, P.R. Cannon, *J. Am. Med. Assoc.* (1938) 916.
- [14] *Starting Materials for Pharmaceuticals: Control and Safe Trade*, WHO PHARM/98.605.
- [15] R.C. Moreton, *Aspects relating to excipient quality and specifications*, *Pharmaceutical Techn. Europe*, December 1999, pp. 26-31.
- [16] *Int. Pharm. Excipients Council, Practice Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*, 1997.
- [17] *GMP: Supplementary Guidelines for the Manufacture of Pharmaceutical Excipients*, WHO Technical Report Series no. 885.
- [18] *Impurities: Guideline for Residual Solvents*, ICH Harmonized Tripartite Guideline, July 1997.
- [19] G. Pifferi, A. Mannucci, *Drug impurities: problems and regulations*, *Boll. Chim. Farm.* 138 (1999) 500.
- [20] *Ipec Europe, Good Distribution Practice *A New Challenge to Improve Excipient Safety*, *Pharmaceutical Techn. Europe*, October 2000, pp. 21-24.
- [21] G. Pifferi, *Compatibilita' chimico-fisica tra tiocolchicoside e farmaci antinfiammatori non steroidei*, *Boll. Chim. Farm.* 132 (1993) 2003.
- [22] G. Indrayanto, M. Mugihardjo, R. Handayani, *Drugs Dev. Int. Pharm.* 20 (1994) 911.
- [23] S. Botha, A. Lotter, *Drugs Dev. Int. Pharm.* 16 (1990) 1945.
- [24] J. Czaja, J.B. Mielck, *Pharm. Acta Helv.* 57 (1982) 153.
- [25] *The Safety Committee of the Int. Pharmaceutical Excipients Council*, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 24 (1996) 149.
- [26] *IPEC-Europe, European Pharmaceutical Review*, November 1997, pp. 13-20.
- [27] (a) JEFCA, *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, 22nd Technical Report Series (1989) 776; (b) JEFCA, *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, 33rd Technical Report Series, 1995, p. 859; (c) JEFCA, *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*, 51st Technical Report Series, 2000, p. 891.

- [28] W.A. Jameson, M.F. Guill, B.B. Wray, Metabisulfite sensitivity: case report and literature review, *Annals of Allergy* 54 (1985) 115.
- [29] American Academy of Pediatrics, 'Inactive' ingredients in pharmaceutical products, *Pediatrics* 99 (1997) 268.
- [30] (a) L.K. Golightly, S.S. Smolinske, M.L. Bennett, E.W. Sutherland, III, B.H. Rumack, Pharmaceutical excipients: adverse effects associated with inactive ingredients in drug products, *Med. Toxicol (Pt. I)* 3 (2000) 126;
(b) L.K. Golightly, S.S. Smolinske, M.L. Bennett, E.W. Sutherland, III, B.H. Rumack, Pharmaceutical excipients: adverse effects associated with inactive ingredients in drug products, *Med. Toxicol (Pt. II)* 3 (1988) 209.
- [31] J.R. Miller, Sensitivity to contact lens solutions, *West. J. Med.* 140 (1984) 791.
- [32] D.G. Fagan, J.S. Pritchard, T.W. Clarkson, Organ mercury levels in infants with omphaloceles treated with organic mercurial antiseptic, *Arch. Dis. Childhood* 52 (1977) 962.
- [33] J. Garriot, C.S. Petty, *Clin. Toxicol.* 16 (1980) 305.
- [34] D.M. Aviado, *Toxicology* 3 (1975) 321.
- [35] S.D. Lockey, *Am. Allergy* 29 (1971) 461.
- [36] I. Pollock, E. Young, M. Stoneham, N. Slater, J.D. Wilkinson, J.O. Warner, Survey of colouring and preservatives in drugs, *Br. Med. J.* 299 (1989) 649.
- [37] E. Napke, D.G.H. Stevens, Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution, *Can. Med. Assoc. J.* 131 (1984) 1449-1451.
- [38] W.G. Larsen, Perfum dermatitis, *J. Am. Acad. Dermatol.* 12 (1985) 1.
- [39] S.D. Levenson, et al., *Gastroenterology* 89 (1985) 1.
- [40] S. Ettinger, *Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy*. Chapter 3, Saunders Company Philadelphia, 2000, p. 37.
- [41] European Commission, 97/534/EC, Brussels (1997).
- [42] H.J. de Jong, The safety of pharmaceutical excipients, *Therapie* 54 (1999) 11.
- [43] A.W. Scott, Non-medicinal ingredients, *Drug Saf.* 5 (Suppl. 1) (1990) 95.
- [44] A. Wade, P. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd ed., American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1994.
- [45] A. Artiges, Excipients: regulatory aspects, *Therapie* 54 (1999) 15.
- [46] M. Steinberg, J.F. Barzelleca, E.K. Enters, F.K. Kinashita, A. Lopez, D.B. Mitchell, C.B. Tamulinas, M.L. Weiner, A new approach to the safety assessment of pharmaceutical excipients, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 24 (1996) 149.
- [47] J.F. Barzelleca, Development of safety evaluation guidelines, *Drugs Pharm. Sci.* 103 (2000) 101.

Guidance for industry¹

Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients

このガイダンスは、標記の件に関する食品医薬品局 (FDA) の考え方を示したものである。本ガイダンスは、いずれの権利を付与するものではなく、FDA または国民を拘束するものでもない。関連する法規と規則を満たす場合は、他の手段を用いることも可能である。別の手段についての話合いを希望する場合は、本ガイダンスの施行に関与する FDA の担当者に連絡すること。適切な FDA 担当者が不明な場合、本ガイダンスのタイトルページに掲げた電話番号のうち適当な番号に電話すること。

I. 序論

この文書は、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を支持する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ものであり、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。さらに、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。

本ガイダンスを含む FDA のガイダンスでは、法的強制力のある責任については規定していない。その代わりに、具体的な規制上もしくは法的な要件が示されていない限り、ガイダンスにはトピックに対するその時点における当局の考え方が述べられ、提言が示されるのみである。規制当局のガイダンスにおける “should” は、「提案」もしくは「推奨」を意味するものであり、「要求」を意味するものではない。

II. 背景

本ガイダンスにおける “new excipients” は、治療薬及び診断薬に配合されるすべての非活性成分を意味するが、(1) 薬物送達の改善 (例えば、薬物の吸収または放出制御の改善) に働いたとしても、予定した用量において治療効果を発揮しないもの; (2) 予定している曝露量、曝露期間、もしくは投与経路に関して、既存の安全性データでは十分な評価が行われていないものを指す。添加剤の例としては、賦形剤、増量剤、希釈剤、湿潤剤、溶解剤、乳化剤、保存剤、着色剤、吸収促進剤、徐放化剤及び着色剤がある。本ガイダンスにおける添加剤には高分子化合物 (例えばアルブミン、並びに医薬品及び生物製品に使用するア

ミノ酸及び糖類)を含むが、製造過程または製剤由来の不純物(例えば分解物、浸出液、残留溶媒)または外部混入物質は対象外である。

すべての添加剤が非活性物質であるわけではなく、トキシカント(毒性物質)となり得る化合物もある。1937年、スルファニルアミドのエリキシル剤を投与された多くの子供が死亡し、その原因は安全性の確認されていない添加剤であった。この悲劇の後、1938年に連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA)が制定された。この法令は、企業に対して医薬品の安全性試験を実施すること、及び市販に先立ち安全性を証明する新薬申請書(New Drug Applications, NDA)を提出することを要求している。その時以来、商業用として使用されるある種の添加剤が、米国及び他の国において、ブランド医薬品及び非処方箋薬(OTC薬)の消費者に重大な毒性を引き起こす可能性があることを規制当局は認識するようになった。

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剤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。OTC薬及びジェネリック医薬品で使用する予定の添加剤に対して推奨される安全性評価について論じ、医薬品の予定投与期間(短期、中期、長期)毎に必要なと考える試験戦略について記載した。また、吸入剤、注射剤及び局所適用剤に配合する添加剤に対して推奨される毒性試験についても記載した。

III. 安全性データの提出

全てではないが、大部分の製剤は添加剤の配合なしでは作製できない。錠剤、カプセル剤及び懸濁剤等の製剤には、いずれも一つ以上の添加剤の配合が必要である。例えば、徐放性製剤あるいは薬剤の皮膚透過性亢進に関する機能を添加剤が有する場合がある。

製剤に配合予定の新添加剤のリスクベネフィット評価を行うこと、並びにそれらの化合物の許容限度及び安全限界を確立することが重要である。このことは安全性データベースの評価を要求している。しかしながら、適切な計画を設定することにより、比較的効果的に添加剤の毒性評価を行うことは可能である。例えば、薬剤開発の一環として実施する試験に添加剤群を追加することにより、企業は新規の医薬品及び生物製品の安全性評価と並行して、新添加剤の開発を行うことができる。一部の添加剤におけるヒトのデータは特定の非臨床安全性データの代わりとすることが可能であり、予定している使用状況におけるヒトへの曝露がすでに確認されている場合は、本ガイダンスで概略を述べる一連の毒性試験は必要ではないことを、規制当局は認めている。例えば、規制当局は、既承認薬における使用もしくは食品添加物におけるGRAS分類等の要因を考慮する予定である。ある条件下(例えば、同一の投与経路、曝露量、患者集団及び投与期間)における使用経験は、添加剤の条件として十分な場合がある。しかしながら、その添加剤に関連する安全性データベースを現行基準に揃えること(例えば、追加の遺伝毒性データの提出)は必要である。使用前例を支持する入手可能な情報は、提案されているすべての新規使用を考慮して、適

切な審査担当部署により検討される。米国薬局方 (USP) 及び国民医薬品集 (NF) のモノグラフまたは FDA 発行以外の文書に記載されている添加剤は、FDA により審査され、使用上の安全性が確認された化合物ではないことを注意しなくてはならない。

A. OTC 薬 (非処方箋薬)

OTC 薬モノグラフに基づいて市販される医薬品に対して、21 CFR 330.1(e)では「医薬品は、用量までの安全性が確認され医薬品の有効性を妨げない、かつ、医薬品の同一性、力価、特性及び純度に関する試験もしくは測定に干渉しない、適切な添加剤のみを含む。着色剤に関しては、本法令第 721 項及び本章 A 節に準拠したもののみが使用可能である。」と規定されている。これらの基準に準拠すること、並びに申請書類に適切な添付資料を含めることは企業の義務である。新薬申請書 (NDA) もしくは簡略新薬申請書 (ANDA) に準じて市販される OTC 薬に対して CFR 330.1(e) は適用されない。NDA 承認薬で使用される一部の添加剤には、OTC 薬では安全に使用できないものもある (例えば、癌化学療法剤に使用される一部の毒性のある添加剤)。

B. ジェネリック医薬品

ジェネリック医薬品の ANDA において要求される添加剤の安全性情報に関する資料については、21 CFR 314.94(a)(9) に規定されている。この規定に従い、非経口、眼科もしくは耳科用医薬品においては、ブランド医薬品 (Reference Listed Drug, RLD) と同一の添加剤を同一濃度で使用しなければならない。ただし、申請者がその差異を特定しかつ特性を示し、その違いが申請した医薬品の安全性に影響を及ぼさないことを示す情報を提供する場合、緩衝剤、酸化防止剤及び保存剤は除くものとする。他の投与経路 (例えば、皮膚局所、経口) 用医薬品においては、申請者は非活性成分が申請医薬品の安全性及び有効性に影響を及ぼさないことを示さなければならないが、最終製剤の添加剤をブランド医薬品 (RLD) と同一にする必要はない (21 CFR 314.94(a)(9)(ii))。しかしながら、申請者が添加剤の差異を特定しかつ特性を示し、その違いが申請した医薬品の安全性に影響しないことを示す情報を提供することを推奨する。その添加剤を安全と判断した際の医薬品の適応症及び患者集団を考慮しなければならない。あるいは、予定している新規の使用を支持する新規もしくは追加の情報を参考資料として添付しなくてはならない。

C. 新薬申請書または生物製品申請書

NDA、バイオロジックス許可申請書 (BLA) または ANDA に準拠して市販される医薬品において、新規もしくは評価不十分な非活性成分の使用を申請する際は、十分なデータによる裏付けが必要である。これらのデータは、申請書に直接添付するか、もしくは医薬品マスターファイル (Drug Master File, DMF) に記載することが可能である。ヒトにおける使用前例が十分に証明できていない場合、予定用量における申請添加剤の安全性確認のために提出が必要と考える非臨床データを本ガイダンスでは記載している。

D. 安全性に関する追加データの要求

提案された使用条件を提出資料では完全に裏付けることができないと判断した場合、当局は安全性に関する更なるデータを要求する。吸収率が高く、体内変換される添加剤においては、薬物動態プロファイルに関する資料を要求する場合がある。必要に応じて、薬剤-添加剤相互作用に関する資料も要求する。提案する新添加剤の使用条件（例えば小児患者における使用）²は、必要とする毒性データに影響する。ガイダンスに関しては、関係する審査担当部署に申請者が確認することを奨励する。

E. 例外処置

すべての添加剤は他とは異なるものであること、並びに、予定している添加剤の併用及び使用条件に対して本ガイダンスが推奨する毒性試験を変更及び省略する場合には、科学的に妥当な理由があることを当局は認識している。例えば、救命治療に使用する添加剤においては（罹患率の低い適応症のための医薬品に使用される添加剤の評価に比較して）、安全性評価の省略もしくは承認後の提出が必要と考えることが妥当な場合がある。他の例として、すでに特性が明らかな添加剤と分子量（鎖長）のみが異なる高分子ポリマーを新添加剤とする場合、新添加剤と先に評価した添加剤が、物理的状態、薬物動態プロファイル、非反応性モノマー量及びその他の不純物に関して十分に類似していることを条件として、少数の安全性データを用いた簡略方法により十分にその特性を示すことが可能である。当局は、このような添加剤については個別に検討する。必要に応じて、特別な指示を受けるために、申請者が関係する審査担当部署に確認することを奨励する。

IV. 医薬品に配合される新添加剤の推奨される市販戦略

すべての主要な毒性試験は、最新の試験計画及び GLP 基準に従って実施することを推奨する。以下に示す提言は、主としてヒトへの曝露に関する十分な資料をこれまでに提出していない添加剤を対象としている。

A. 安全性薬理

すべての新添加剤候補化合物は、標準的組合せの試験（ICH S7A ガイドライン³参照）により薬理作用について評価されなければならない。これらは、一連の毒性試験の一部もしくは独立した安全性薬理試験として評価することが可能である。添加剤に薬理活性が確認された場合、その後の開発に影響を及ぼすことから、初期の安全性評価においてこの情報を得ることは有用である。適切な規制上の指示は、審査担当部門により与えられる。

B. 短期使用を目的とした添加剤候補化合物

1 回の治療期間が 14 日間までに限定されている医薬品及び使用頻度の低い医薬品での使用を予定している新添加剤候補化合物の安全性評価には、少なくとも以下の項目が含まれていることを推奨する：

1. 臨床適用経路によるげっ歯類及び非げっ歯類を用いた急性毒性試験（企業のための CDER ガイダンス「医薬品の単回投与による急性毒性試験」参照）。添加剤の LD₅₀ 値を求める必要はない⁴。特定の状況下では、新添加剤の安全性評価から急性毒性を省略することが妥当な場合もある。例えば、反復投与毒性試験の高用量が限界用量（例えば、2 g/kg もしくは飼料中濃度 2%）で実施され、その用量において毒性徴候が若干みられたか、もしくは全く観察されなかった場合、急性毒性は十分に評価されたものと考えることができる。場合によっては、用量漸増試験を単回投与毒性試験として利用することが受け入れられている（ICH M3 ガイドライン⁵参照）。
2. 非臨床安全性試験に使用した動物種を用いた臨床適用経路による添加剤の吸収、分布、代謝、及び排泄について検討することを推奨する（ICH S3A 及び S3B ガイドライン⁶参照）。
3. ICH S2B ガイドライン⁷に記載されている標準的組合せによる遺伝毒性試験により評価することを推奨する。
4. 臨床適用経路によるげっ歯類及び非げっ歯類を用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験を推奨する。その試験では、完全な臨床検査、病理組織学的検査、及びトキシコキネティクス試験の実施が必要である。
5. ICH S5A 及び S5B ガイドライン⁸に記載されているように、添加剤の生殖発生毒性については以下の項目の評価が必要である：(1) 受胎能及び初期胚発生への影響に関する評価；(2) げっ歯類及び非げっ歯類における催奇形性；(3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響。もし、得られる結果が添加剤の軽微な毒性を予測するのであれば、これらの生殖発生過程における異なる指標について評価する最も効率的な方法は、すべての発生過程の生殖発生毒性を評価するげっ歯類を用いた単一試験計画法（ICH S5A ガイドライン収載）及び非げっ歯類を用いた催奇形性試験を実施することである。

C. 中期使用を目的とした新添加剤候補化合物

1 回の治療期間が 2 週間以上 3 ヶ月以下を予定している医薬品での使用を予定している新添加剤候補化合物の非臨床安全性評価には、少なくとも以下の内容が含まれていることを推奨する：

1. 1 ヶ月間反復投与毒物試験を除く、本ガイダンス第 IV 節 A 及び B に記載した全ての試験。注：短期試験において毒性または明らかな生物活性が認められた場合、1 ヶ月間反復投与毒性試験は 3 ヶ月間反復投与毒性試験の用量設定に有用となる場合がある。

2. 臨床適用経路によるげっ歯類及び非げっ歯類を用いた3ヵ月間反復投与毒性試験を推奨する。完全な臨床検査、病理組織学的検査、及びトキシコキネティクス試験の実施を含めること。
3. 追加試験（例えば、非経口投与試験）の実施を要求する場合がある。通常、この要求は、終了した試験で提起された疑問により決定される。

D. 長期使用を目的とした新添加剤候補化合物

特定の患者における3ヵ月を超える臨床使用（1回の治療期間、または、慢性疾患もしくは再発に対する治療に対する複数のサイクル投与の結果として）を予定している医薬品での使用を予定している新添加剤候補化合物の安全性評価には、少なくとも以下の内容が含まれていることを推奨する：

1. 本ガイダンス第IV節A、B及びCに記載した全ての試験。1及び3ヵ月間反復投与毒性試験は必須ではないが、用量選択に関する有用なデータを提供する場合もあることを留意すべきである。
2. 臨床適用経路によるげっ歯類1種を用いた6ヵ月間反復投与毒性試験を推奨する。完全な臨床検査、病理組織学的検査、及びトキシコキネティクス試験の実施を含めること。一般に、低毒性の添加剤の試験の高用量には、限界用量を設定することを推奨する。
3. 適切な投与経路による非げっ歯類を用いた慢性毒性試験が必要である。毒性及び薬理作用が最新の亜急性毒性試験で認められない場合、6ヵ月間反復投与毒性試験で十分な場合もある。短期投与試験もしくはげっ歯類を用いた試験において毒性が確認された場合は、非げっ歯類を用いた9ないし12ヵ月間慢性毒性試験が妥当と考える。申請者が、関係する審査担当部署の指示を確認することを奨励する。
4. 該当する場合（ICH S1A ガイドライン⁹参照）、以下に示す手段の1つを用いてがん原性の評価を行っても差し支えない：
 - a. 適切な投与経路による、適当な動物種2種を用いた2年間がん原性試験¹⁰
 - b. げっ歯類1種を用いた2年間がん原性試験、及び他のげっ歯類を用いた代替法試験（例えば、新生児もしくはトランスジェニック動物の適切な使用）。代替法の使用に関しては、関係する審査担当部署に確認することを推奨する。
 - c. がん原性試験を不要とする科学的妥当性を示す文書の提出。例えば、遺伝毒性陰性を示すデータ（推奨される試験についてはICH S2B ガイドライン参照）、限られた全身曝露量、非臨床及び臨床の薬物動態試験結果に基づく非蓄積性、技術的に投与可能な最大用量（Maximum Feasible Dose, MFD）を用いた慢性毒性試験の病理組織学的検査における陰性結果（前癌病変及び他の毒性変化が認められないこと）、並びに類似する他の添加剤の情報に基づく資料。このアプローチの妥当性については、科学的根拠の重要度に基づく評価法を用いてケースバイケースに判断する。別のケースでは、いずれの試験も陰性の場合、適切に実施された細胞

形質変換試験，ラットを用いた2年間がん原性試験1試験，またはトランスジェニック試験1試験は，添加剤のがん原性に関する科学的根拠の重要度に基づいた評価に十分に寄与するものと考えられる。ここに示した申請方法に関しては，審査担当部門の担当者と協議することを強く提言する。

E. 吸入，注射もしくは局所適用製剤に使用される添加剤候補化合物

注射剤，局所適用剤（皮膚，鼻腔，口腔，眼科，直腸内，膈内），もしくは吸入剤における使用を予定している新添加剤候補化合物の安全性評価には，少なくとも以下の内容が含まれていることを推奨する¹¹：

1. 必要な場合，適切な投与経路を用いた第IV節A，B，CまたはDに示す全ての試験。添加剤の評価時に市販用製剤に関する情報が入手可能な場合は，その製剤を使用した試験の実施が望ましい。
2. 感作性試験（例えば，モルモットを用いたMaximization test，げっ歯類を用いた局所リンパ節試験）。詳細は，企業のためのCDERガイダンス「Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs」を参照のこと。
3. 注射剤に使用する添加剤では，以下の事項が該当する場合がある：
 - a. 溶血性を検討するための*in vitro*溶血性試験は，静脈内投与（急速静注及び点滴）で使用する濃度における実施が可能である。
 - b. 筋肉内投与及び皮下投与による添加剤の使用予定濃度における血漿中クレアチニンキナーゼ濃度から，添加剤の筋肉傷害性の予測が可能である。
 - c. 局所忍容性に関連して，たん白結合の評価を行うことが可能である。
4. 局所適用による使用を予定している添加剤では，最大曝露条件下で実施された臨床薬物動態試験の患者において添加剤もしくはその代謝物による全身曝露が認められた場合，特に，臨床適用経路により実施された非臨床試験における全身曝露が低い場合は，臨床適用経路及び経口もしくは非経口投与の両投与経路による毒性試験が必要と考える。この方法が特定の添加剤に該当するか否かについては，新添加剤候補化合物の申請者が審査担当部署に相談することを推奨する。
5. 局所経皮適用製剤及び眼科用製剤においては，眼刺激性試験の実施が必要な場合がある。

F. 光毒性

添加剤において，CDERガイダンス「Photosafety Testing」に記述されている光毒性試験の必要性について検討することを提言する。添加剤もしくは医薬品の市販用製剤を用いて試験を実施する。試験開始前に関係する審査担当部署に相談することを推奨する。

V. 総括

新添加剤の開発の必要性を認め、既承認医薬品で使用される添加剤の種類、並びに化合物の生物活性及び物理的特性の両方を考慮する当局の柔軟な対応を提案した。評価の過程において、追加データの必要性もしくはいくつかの省略可能な試験が明らかになってくる。そのような場合、添加剤の使用に遅延が生じないようにするために、関係する審査担当部署に相談することを推奨する。

注

1. 本ガイダンスは、食品医薬品局 医薬品評価研究センター (CDER) 及び生物製品評価研究センター (CBER) が作成した。
2. 小児患者における使用に関しては、CDER の企業のためのガイダンス案「Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products」を参照のこと。最終版では、FDA のこの話題に対する現在の考え方が示される。最新版のガイダンスは、CDER のガイダンスページ <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> を確認のこと。
3. 企業のための ICH S7A ガイダンス「Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals」
4. 53FR 39650 (1988 年 10 月 11 日付)
5. 企業のための ICH M3 ガイダンス「Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
6. 企業のための ICH S3A ガイドライン「Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies」、S3B ガイドライン「Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
7. 企業のための ICH S2B ガイダンス「Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
8. 企業のための ICH S5A「Detection of Toxicity for Medicinal Products」、S5B ガイドライン「Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products: Addendum on Toxicity to Male Fertility」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
9. 企業のための ICH S1A ガイドライン「The Need for Long-term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
10. 最も費用効率の良い添加剤のがん原性に関する評価方法は、有効成分をサポートするために行われる試験に組入れることである。もし、その用量が最大耐量 (MTD) もしくは技術的に投与可能な最大用量 (MFD) であるならば、添加剤のがん原性評価は 1 動物種につき 1 用量 (各試験に試験群を 1 群追加) とすることが適切な場合がある。

11. 特定の医薬品に関連して新添加剤を開発している場合、更なる指示の有無を確認するために、関係する審査担当部署に企業が相談することを推奨する。

(1074) 医薬品添加物の生物学的安全性評価に関するガイドライン

はじめに

本章では、科学的根拠に基づいた医薬品新添加物（使用前例のない、又は医薬品としての適用経験のない添加物）の安全性評価の指針を示す。本ガイドラインは、製剤として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全な使用を確保するために、適切なデータベースを構築するプロトコールを茲に示した（注：本章の最後に本章の用語の定義を示す。）。

添加物は医薬品製剤で色々な機能的役割を担うが、薬理学的な活性／作用はなく、薬理学的に不活性、又は極めて限られた直接作用の物質である。添加物は薬理活性のある薬物とはリスクとベネフィットの視点が異なるため、添加物と薬理活性本体とは安全性の評価方法も異なる。したがって、本ガイドラインは薬理活性のある物質の安全性評価ではなく、添加物の安全性評価のための情報提供のガイドラインとしての記載が大切な点である。

これら試験ガイドラインの本来の目的は情報提供であり、毒性学及び関連科学に知識のある専門家が利用することを意図している。また、それは規制当局の専門家から求められる適切な安全性試験方法でもあり、販売承認申請書に用いられる。例えば、米国食品医薬品局（FDA）に承認申請をした場合、その規制当局の安全性試験基準に準拠していることになる。これらのガイドラインには、試験方法やデータの解釈に関する特定の詳細な記載はない。そのため試験方法は専門家や規制当局担当者が広く認めているものを用いなければならない。生きた動物を用いる代わりに代替法が対象とする試験目的に合うことを検証していれば、代替法は安全性を評価する上で十分なデータとなることが知られており、推奨する。米国トキシコロジー学会における「毒性試験における動物の利用と管理に関する原則（Guiding Principles on the Use of Animals in Toxicology）」、その他の国における適切な法規制及び専門家規範でも、すべての試験方法で代替法が実施されることを推奨している。いずれの試験も、試験を実施した国で発効されているGLPガイドラインを適切に遵守しなければならない。

食品添加物として用いられ、ヒトでの経験がある場合には、経口投与における添加物のガイドラインを満たす十分な資料となる可能性が高い。さらに、他の目的で開発されたものであったとしても、それらは動物を用いたデータであり、試験実施ガイドラインの基準を満たすものとなる可能性が高い。そのデータが前臨床経験の基準を満たし、ヒトにおけるデータが科学的で適切に収集されたものであれば、前臨床経験のための評価基準である動物試験成績は必要としない。

ある種の投与経路では、経路特有の毒性学的な困難があり、ガイドラインではこれらの投与経路（例えば、吸入経路）における手引きを付している。また、さらに動物種数及び他の基本的な情報（例えば、2種の動物、1種はげっ歯類、他の種は非げっ歯類）も加えた。

毒性学的及び化学的データベースに基づいた一連の基準値 (baseline data) の情報は、添加物候補物質の投与方法、投与期間、投与量毎に広範囲に及んだ。試験管理の始まる前に背景情報の徹底的な検討を行うことが重要である。文献データベースの検閲に加えて、化合物の物理化学的な性状、その製造方法 (又は製法)、不純物の限度量を含めた剤型規格、薬理作用、曝露条件 (例えば、投与量、投与期間、投与回数、投与処方、投与経路) 及び想定される対象者数についての情報を収集しなければならない。また、話題となる主要な毒性情報は欠かさない。特に注目しなければならない点は、吸収/分布/代謝/排泄/ファーマコキネティクス (ADME/PK) の試験で、後日の判定時にこれらの試験成績が役に立つ。

これらのガイドラインでは、いずれの添加物候補物質についても一連の基準値の求め方が記載されている。背景情報並びに基礎的な毒性 (baseline toxicity) 情報は、体内に添加物が残留しない投与頻度で半減期の短い製剤、又は診断薬のように生涯1度か2度の製剤であっても、添加物候補品の評価に役立つ可能性が高い。安全性評価ガイドライン (Safety Assessment Guidelines) ステップ4における追加試験は、ヒトにおいて10日間未満、30日から90日間連日投与する医薬品で、それぞれ短期、又は中間検査を目的とした反復投与試験を行っており、これを添加物候補品に当てはめることが不可欠である。乾癬治療、インスリン投与のような間欠投与、又は長期間投与される医薬品における添加物候補品では、別途な試験が必要となる。このような試験はガイドライン ステップ7及び特定投与経路における追加基準 (Additional Requirements for Specific Exposure Routes) の所定の項に示す。一般の方を対象とした安全性ガイドラインではあるが、必須試験の一部は製造従事者の安全性 (例えば、皮膚及び眼粘膜刺激性) も考慮した情報提供となっている。

安全性評価ガイドライン

背景

必須データと留意点 (Data Requirements and Checkpoints) の各ステップを始める前に、以下の点について検討して、明らかにしなければならない。

- ・適切なデータベースのすべてについて文献情報を検討すること。
- ・物理化学的性状を明らかにすること。
- ・製造方法を明らかにすること。
- ・不純物及び残留溶媒を含めた製剤の規格を明らかにすること (該当するICHガイドラインを参照)。
- ・臨床適用条件 (投与量、投与期間、主な投与経路) を推定すること。
- ・適用対象者を明らかにすること。
- ・薬理活性を評価すること。

この時点で、既知の項目の評価、試験の初期評価を進めること。

必須データと留意点

ステップ1： 毒性試験成績（基礎的な毒性データ (Baseline Toxicity Data) の項を参照）

毒性データは以下の情報について考慮しなければならない。

- ・経口及び予定経路における急性曝露の影響
- ・予定経路における反復曝露の影響
- ・*In vitro*遺伝毒性試験の成績
- ・経口投与、又は予定経路における吸収・分布・代謝・排泄/動態(ADME/PK)；単回、又は反復投与

ステップ2： 上記試験成績にもよるが、ヒトにおける単回投与の影響を評価すること。

ステップ3： 留意点： 上記及び予定条件の試験成績並びに適用対象者について評価すること。上記の試験成績は半減期の短い単回投与製剤（例えば、診断製剤）にも適用されうる。

ステップ4： 以下の追加資料を収集すること。

- ・適切な動物種と投与経路における亜慢性投与の影響
- ・適切な動物種と投与経路における胚・胎児、発生試験
- ・*In vitro*及び*in vivo*遺伝毒性追加試験

ステップ5： 上記の成績にもよるが、有効成分の臨床試験の一部、又は添加物の単独試験で、ヒトにおける試験を検討しなければならない。

ステップ6： 留意点： 上記情報のすべてについて評価すること。成績は短期間の反復投与（例えば、抗生剤）の種々の製剤に用いることができる。注射剤型以外の添加物のADME/PK試験で吸収が認められない場合は、製剤の30日から80日間連日投与試験成績で容認される可能性が高い。

ステップ7： 追加試験成績として、製剤を長期間、慢性的に連日あるいは間欠投与される場合、次のような試験が求められる。

- ・適切な非げっ歯哺乳類における亜慢性及び長期間投与毒性試験成績
- ・生殖毒性試験
- ・その他の毒性試験成績、ヒトにおける曝露試験成績及び長期投与毒性試験、又はげっ歯類におけるがん原性試験

基礎的な毒性試験資料

次の試験成績を盛り込まなければならない。

予定投与経路における適切な急性毒性： 皮膚感作性、適切な方法による致死量測定、限量試験等。

その他の適切な急性毒性試験： 限量試験による経口投与毒性、又は適切な方法による致死量、皮膚感作性等。