

吸収・分布・代謝・排泄/動態 (ADME/PK) : 単回投与、又は反復投与。

遺伝毒性試験 : 例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames試験)、*in vitro*染色体異常試験、哺乳類の細胞を用いる突然変異試験。

動物2種を用いる適切な投与経路の28日間反復投与試験 (げっ歯類1種、哺乳類非げっ歯類1種) : 投与経路にもよるが、投与局所の評価、ないし同様な検討が必要となる。

NOTES-1. 注 1. 当該投与経路における制約 (例えば、投与量、投与濃度) が添加物の適切な毒性評価の障害となる場合には、他の代替経路における毒性プロファイルの整備が必要となる可能性が高い。 2. 経口投与及び予定投与経路における毒性及びADME/PK試験成績の比較は重要で、即ち、この情報は将来の毒性試験 (例えば、予定投与経路より経口投与経路における生殖毒性試験を実施) を左右する可能性が高い。 さらに、予定投与経路並びに予定曝露期間における関連試験により、追加試験の実施を避けることも可能となる。

特定の投与経路における追加試験

経口投与 : 「基礎的な毒性データ (Baseline Toxicity Data)」を超える追加試験はない。

表 1 医薬品添加物安全性評価ガイドラインの一覧

試験項目	ヒトにおける投与経路					
	経口	粘膜	皮膚/局 所/経皮	注射剤	吸入/点 鼻	点眼
基礎的な毒性試験						
経口急性毒性	○	○	○	○	○	○
経皮急性毒性	○	○	○	○	○	○
吸入急性毒性	△	△	△	△	○	△
眼粘膜刺激性	○	○	○	○	○	○
皮膚刺激性	○	○	○	○	○	○
皮膚感受性	○	○	○	○	○	○
注射による急性毒性	—	—	—	○	—	—
投与局所の評価	—	—	○	○	—	—
呼吸器感受性	—	—	—	—	△	—
光毒性/光アレルギー	○	—	○	○	○	—
遺伝毒性試験	○	○	○	○	○	○
予定投与経路におけるADME/PK	○	○	○	○	○	○
動物2種を用いる28日間予定投与経路毒性	○	○	○	○	○	○
追加資料：短期、又は中長期の反復適用						
適切な動物種における90日間投与毒性	○	○	○	○	○	○
胚・胎児毒性	○	○	○	○	○	○
追加試験	△	△	△	△	△	△
遺伝毒性試験	○	○	○	○	○	○
免疫抑制に関する試験	○	△	△	○	△	△
追加資料：中・長期、又は慢性投与						
慢性毒性（げっ歯類、非げっ歯類）	△	△	△	△	△	△
生殖毒性	○	○	○	○	○	○
光がん原性	△	—	△	△	△	—
がん原性	△	△	△	△	△	△

○：記載する項目

△：必要に応じて記載する項目

- ・ 静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、気管内投与等。

経口投与：「基礎的な毒性データ (Baseline Toxicity Data)」を超える追加試験はない。

皮膚、局所、経皮投与：

基礎的な毒性試験：

- ・ 経皮投与における急性曝露の影響：反復投与における皮膚感作性試験
- ・ 経皮投与における反復投与の影響
 1. 光アレルギー/光毒性試験
 2. 動物2種を用いる経皮投与試験 (1種はげっ歯類、他の1種は哺乳類の非げっ歯類)
- ・ 亜慢性投与、生殖毒性における影響：添加物の毒性プロファイルを適切に得るためには、初期評価試験は静脈内投与が良く行われる。これにより、十分な量の添加物を経皮投与することが困難な場合には、標的器官の評価が可能となる。これは、ADME/PK試験の成績とも関連する。
生殖試験は経口投与、又は静脈内投与で行われることが多く、経皮投与の代替経路における添加物の動態及び(経口投与による)吸収で評価する。
皮膚が紫外光に長期間曝露される予定の製剤(例えば、日焼け止め)であれば、光がん原性試験を求められる可能性が高く、その実施を考慮しなければならない。また、この試験は、皮膚の薬物濃度が血漿中濃度を超える場合、候補品目が光活性の可能性のある、又は光活性を示す場合には、経口投与、非経口投与、吸入製剤でも行う。

注射剤

背景

1. 必要に応じて投与経路に基づく、血液と剤型との親和性を明らかにすること。
2. 必要に応じて投与経路に基づく、注射剤型のpH及び毒性を明らかにすること。

基礎的な毒性試験：

- ・ 注射剤の予定投与経路における急性曝露の影響
 1. ウサギ、イヌにおける注射局所の刺激性の評価を含めること。
 2. 投与速度についての評価を含めること。

吸入、点鼻投与：

基礎的な毒性試験：

- ・ 吸入急性毒性：限度試験、例えば、投与可能最大濃度で4時間、気化/噴霧/固体粒子を曝露する。呼吸器感作性について別途に適切な試験で行われる。投与を噴霧や固体粒子で行う場合、適切な中央粒子径の粒子物質を調製する。
- ・ 吸入、点鼻、経口経路における単回及び反復投与ADME/PK
- ・ 動物2種における気化物、又は適切な中央粒子径を用いる28日間反復吸入投与試験：同様な経口投与毒性と比較する。

点眼：

背景情報：点眼製剤のpH、浸透圧を明らかにすること。

基礎的な毒性試験：

- ・点眼による急性曝露の影響：細胞毒性試験（例えば、寒天重層）
- ・点眼による反復曝露の影響
 1. 動物2種を用いる試験（1種はげっ歯類、他の1種は哺乳類の非げっ歯類）
 2. 前眼及び後眼部の検査
 3. アレルギー性試験

その他の資料：生殖試験に設定した投与経路及び点眼経路における薬物動態パラメータを比較することは、点眼による毒性の外挿に極めて重要である。

用語の定義

急性：被験物質を24時間以内に単回投与。投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

亜急性：被験物質の29日間以内の反復投与。連日の投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

亜慢性：30日から試験動物種の寿命の10%に相当する日数（げっ歯類では90日間）の反復投与。連日の投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

慢性：試験動物種の寿命の10%以上の日数（げっ歯類では90日間以上）の反復投与。連日の投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

ⁱ 吸入、又は点鼻経路が予定の経路の製剤で試験を評価する時、ヒトにおける投与計画を考慮しなければならない。長時間曝露（例えば、1日数時間）となる吸入治療を予定する製剤では、適切な試験計画は1日あたり、いくらかの定量暴露する製剤を評価する場合とは異なる。

厚生労働科学研究「医薬品添加剤の海外における規制情報提供の在り方等に関する調査研究」

Excipient Master File Guide 添加剤マスターファイルガイド

本ガイドは米国の添加剤製造業者及び医薬品メーカーから構成される産業団体である国際医薬品添加剤協会 - アメリカ (IPEC-America) の会員各社の代表者によって作成されたものである。

本ガイドの作成者は以下のとおりである。

Christopher C. DeMerlis, Chair - Colorcon
Eunice Cuirle - FMC Biopolymer
Connie Dillon - Noveon, Inc.
John Fratus - Roquette America, Inc.
Mitchell B. Friedman, Ph.D. - Abbott Laboratories
Sidney A. Goode, Pharm. D. - Dow Chemical Company
Rodney J. H. Gray, Ph.D. - Hercules
Robert K. Hinderer, Ph.D. - Noveon, Inc.
Elaine Knight, Ph.D. - Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, LLC
R. Christian Moreton, Ph.D. - Idenix Pharmaceuticals, Inc.
David R. Schoneker - Colorcon
Marshall Steinberg, Ph.D. - International Pharmaceutical Excipients Auditing, Inc.
Bruce Trela - Abbott Laboratories
Katherine Ulman - Dow Corning Corporation

【本ガイド作成の背景】

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。その後、2000年6月にマイナーな改訂が行われ、現在に至っている。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 : 添加剤、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、その登録情報は表1に示すとおりである。

一方、2000年11月に医薬品の承認申請に添付すべき資料の様式と内容を示すガイドラインであるコモンテクニカルドキュメント (CTD) がICHにて合意された。そのCTDの「モジュール3.P4 添加剤の管理 (Control Excipients)」に製剤に使用する医薬品添加剤に関する項目が規定され、その項目と現行のDMF Type IVの内容を比較するとき (表1参照)、DMFの内容は充分なものとは言えないのが現状であった。

このような背景をもとに、IPECアメリカでは医薬品添加剤供給者の秘密情報を守りながら、3極すべてでICH CTD P4の要求を満たす添加物情報の矛盾のない提出を可能にする添加剤マスターファイルガイド (Excipient Master File Guide) の作成を行った。

本ガイドの冒頭には、本ガイドの対象はアメリカ合衆国であるが、意図するところは全世界への適用である旨が記載されている。

尚、IPECアメリカでは既に登録済みの添加剤については必要に応じて本ガイドに合わせて変更すること及び新規にDMF登録する添加剤については本ガイドを参照することを薦めている。

以下、本報告の「第一報」として、IPEC-アメリカで作成した添加剤マスターファイルガイドの Administrative Section (提出手続に関する章)及び Core Technical Document (主な技術資料)のうち第11節 添加剤ラベルまでを原文に沿って翻訳した内容について報告する。

表1. アメリカにおける医薬品添加剤に関するガイドラインの比較

制定	FDA	ICH	IPEC-アメリカ
タイトル	ドラッグマスターファイルガイドライン	コモンテクニカルドキュメント	添加剤マスターファイルガイド
制定年	1989年9月	2000年11月	2004年
関連章	タイプIV: 添加剤、着色剤、香料、エッセンス或いはそれに使用する物質	モジュール3: 品質 3.2.P.4 添加剤の管理	提出手続に関する章 主な技術資料
内容項目	<p>—各添加剤の製造方法、出荷規格及び試験方法</p> <p>—毒性資料或いはクロスレファレンス資料</p> <p>—公定書、FDAで規制している着色剤(21CFR Part 170-82)、食品添加物(21CFR Part 170-173)、間接的な食品添加物(CFR Part 174-178)及び食品素材(21CFR Part 181-186)は、それらの規格及び試験方法及び安全性を使用してもよい。</p> <p>—資料作成のために Type II DMF に記載した各ガイドラインを使用すること。</p> <p>—クロスレファレンス或いは他の資料では得られないサポート情報及びデータを含めること。</p> <p>Guidelines suggested for a Type II DMF: Guideline for Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances.</p> <p>- Guideline for the Format and Content of the Chemistry, Manufacturing, and Controls Section of an Application.</p> <p>- Guideline for Submitting Samples and Analytical Data for Methods Validation.</p> <p>- Guideline for Submitting Documentation for the Manufacture of and Controls for Drug Products</p>	<p>3.2.P.4.1 規格及び試験方法 添加剤の規格及び試験方法(参照: Q6A 及び Q6B)</p> <p>3.2.P.4.2 試験方法(分析法) 添加剤の規格及び試験方法における試験方法の詳細(参照: Q2A 及び Q6B)</p> <p>3.2.P.4.3 試験方法(分析方法)のバリデーション 添加剤の試験方法の分析バリデーションについて、試験成績を示し、記述すること。 (参照: Q2A, Q2B 及び Q6B)</p> <p>3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 添加剤の規格設定の妥当性を記述すること。 (参照: Q3C 及び Q6B)</p> <p>3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 ヒト及び動物起源の添加剤について、外来因子に関する情報(起原、規格及び試験方法、実施された試験に関する記述、ウイルス安全性データ等)を示す。 (参照: Q5A, Q5D 及び Q6B)</p> <p>3.2.P.4.6 新規添加剤 製剤に初めて使用される添加剤又は新投与経路で使用される添加剤について、安全性データ(非臨床/臨床)を参照しつつ、製造方法、特性及び品質管理法を原薬と同さま、記述する。 (参照: 3.2.A.3)</p>	<p>1. 要約</p> <p>2. 性状、特性及び対象とする用途</p> <p>2.1 対象とする用途</p> <p>2.2 添加剤の特性</p> <p>3. 施設の説明</p> <p>4. 製造</p> <p>4.1 出発原料の起源</p> <p>4.2 製造工程</p> <p>5. 製造及び包装の工程管理</p> <p>6. 規格</p> <p>7. 基準標準品或いは物質</p> <p>8. バッチ分析</p> <p>9. 試験成績書</p> <p>10. 安定性</p> <p>11. 添加剤のラベル</p> <p>12. 非臨床の安全性評価</p> <p>12.1 安全性評価ガイドラインの紹介と選択</p> <p>12.2 投与経路と推定1日投与量</p> <p>12.3 不純物</p> <p>12.4 非臨床安全性の概要と表による要約</p> <p>12.5 毒性要約</p> <p>12.6 情報の提示順序</p> <p>12.6.1 投与経路の順序</p> <p>12.6.2 非臨床での安全性要約</p> <p>12.6.3 毒性学的研究報告</p> <p>12.7 毒性データ論文の利用</p> <p>12.8 安全域(Margin of Safety)</p> <p>12.9 結論</p> <p>13. 環境アセスメント</p> <p>14. 用語解説</p> <p>15. 参考文献</p> <p>16. 付録I. 香料及び着色剤</p>

添加剤マスターファイルガイド (Excipient Master File Guide)

目次

ADMINISTRATIVE SECTION (提出手続に関する章)

1. スコープ
2. 一般的な情報
3. 維持及び変更管理
4. 送達状
 - 4.1.1 オリジナル申請
 - 4.1.2 訂正
 - 4.1.3 年次更新
5. 承諾書

CORE TECHNICAL DOCUMENT (主な技術資料)

1. 要約
2. 性状、特性及び対象とする用途
 - 2.1.1 対象とする用途
 - 2.1.2 添加剤の特性
3. 施設の説明
4. 製造
 - 4.1.1 出発原料の起源
 - 4.1.2 製造工程
5. 製造及び包装の工程管理
6. 規格
7. 基準標準品或いは物質
8. バッチ分析
9. 試験成績書
10. 安定性
11. 添加剤のラベル
12. 非臨床の安全性評価
 - 12.1.1 安全性評価ガイドラインの紹介と選択
 - 12.1.2 投与経路と推定1日投与量
 - 12.1.3 不純物
 - 12.1.4 非臨床安全性の概要と表による要約
 - 12.1.5 毒性要約
 - 12.1.6 情報の提示順序
 - 12.1.7 投与経路の順序
 - 12.1.8 非臨床での安全性要約
 - 12.1.9 毒性学的研究報告
 - 12.1.10 毒性データ論文の利用
 - 12.1.11 安全域(Margin of Safety)
 - 12.1.12 結論
13. 環境アセスメント
14. 用語解説
15. 参考文献
16. 付録I. 香料及び着色剤

提出手続に関する章 (ADMINISTRATIVE SECTION)

1. スコープ

本ガイドの対象はアメリカ合衆国であるが、意図するところは全世界への適用である。

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。

添加剤 DMF は化学、製造、管理及び安全性情報を示す ICH コモンテクニカルドキュメント (CTD) のハーモナイズされた構成と書式に従うべきである。このような情報は世界中の承認申請のために用いられることが出来る。

添加剤とは安全性と有効性を適切に評価した医薬品中の有効成分 (API) 以外の物質と定義され、また薬物送達システムにも含まれる。添加剤は製造での原薬の工程を助けたり、安定性やバイオペラビリティを保護、維持及び増強するために用いられる。DMF は単一成分、混合物或いはコプロセス物質から成る添加剤を対象とする。FDA (政府機関) による審査プロセスを容易にするために、その DMF のデザインを作成するとき、添加剤のタイプによってわずかに異なったアプローチが必要であるかもしれない。

2. 一般的な情報

当局及び DMF 所有者には DMF 書類の作成や承諾書 (Letter of authorization) のファイリングや年次更新のような多くの手続の責任がある。

添加剤 DMF は法律や FDA 規制を必要とされない。それは所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剤の安全性と品質を裏付けるける技術データを含む。代理人が指名され (DMF ホルダーによって指名されホルダーへの連絡を勤める人) ならば、DMF にはその代理人の氏名、住所、責任の範囲が記述された FDA へ提出した署名文が含まれていなければならない。

署名宣誓書 (Statement of Commitment) はその DMF が最新のものであり、DMF ホルダーがその中の記載に従うことを保証することを保証する DMF ホルダーによって署名された陳述書である。

最初の提出時に DMF ホルダーはその DMF が登録されたときにその DMF 番号を割り当てられた FDA からの受領確認書を受け取る。

DMF は英語でなければならない。他の言語での情報を含む場合は正確な英語で翻訳したものを含まなければならない。

3. 維持及び変更の管理

DMF ホルダーの規制上の責任は 21CFR 314.420 に言及されている。DMF には DMF を引用する権限を与えられた人のリスト含むことを要求されている。もし DMF ホルダーがそ

のファイルに追加、変更或いは重要な情報を削除する場合（権限付与者の年次更新を除く）、ホルダーはその情報を引用することを承諾した人に文書にて通知する。

DMFに関する当局への事後の伝達には2つのタイプがある；製造工程における重要変更の当局への通知報告と年次報告。DMFホルダーは添加剤の製造におけるすべての変更について IPEC アメリカのバルク医薬品添加物の重要変更ガイド（IPEC—America Bulk Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients）の条項に従って評価すべきである。もしその変更が重要であると判った場合、当局は速やかに知らされなければならない。そのほか、直近の報告がファイルされて以後のすべての変更及び DMF に追加した事項を当局が明確に確認するための年次報告がある。当局への報告は、重要変更の報告或いは年次報告とも更新内容の明細に関する送付状を含まなければならない、また完全な承諾書を含むべきである。もし2年連続して DMF の年次報告が無い場合、FDA はその DMF を無効なものとなす権利を有する。

IPEC アメリカのバルク医薬品添加物の重要変更ガイド（Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients）はバルク医薬品添加物（BPE）の製造に係る重要変更を評価する上での一定の考えを定めている。その評価の目的は変更の本質について添加剤の顧客及び規制当局に知らせる必要性を決定することである。

重要変更とはその標準的な添加剤の物理的・化学的性質を変えるような変更或いは製剤における添加剤のパフォーマンスを代えるような変更である。さらに、添加剤の安全性における可能性への影響は評価されるべきである。

IPEC-アメリカのガイドは変更の程度について論じており、その変更を評価するための参考とされるべきである。

IPEC-アメリカのガイドの利用は変更リスクレベルを決定し、その結果として書類や通知の必要性を決める手助けとなるであろう。

4. 送付状

FDA への送付状は当局への DMF に添付し、提出の本質に関して当局へ知らせる。伝達文書は3つの目的のひとつの役目をする。それは当局に以下の指示する：

1. オリジナルの提出と当局が DMF ナンバーを割り当て、その DMF を医薬品の申請出願に将来参照するために保持する。
2. その提出が当局のファイルの DMF の修正であること。レターは DMF をアップデートする説明を提供する。
3. レターは DMF ホルダーがその DMF をレビューしたこと及び訂正が必要でないことを確認するものであること。

4.1 オリジナル提出書

オリジナル提出書は以下の情報を含むべきである。

- 提出の特定：オリジナル、DMF のタイプ（Type IV）及び題目
- もしわかっているならば、DMF がサポートする予定の申請の特定。各スポンサー、申請者或いはホルダーの名前、住所及びすべての関連文書番号。
- ホルダー又は委託代行者の署名
- 署名者のタイプで打った名前と肩書
- DMF のオリジナル提出書は以下の名前と住所を含むべきである。

1. DMFホルダー
2. 本社
3. 製造/工程施設
4. FDAとのやりとりのための窓口
5. 代理人、もしあれば
6. 上記リスト人の特別な責任

4.2 修正

- 提出書の特定：修正、DMFナンバー、DMFのタイプ（Type IV）及び修正の題目
- 提出の目的の説明、例えば、更新、処方改訂或いは工程改訂
- ホルダー又は委託代行者の署名
- その添加剤を使用した適用のための補足を必要とすることが予測される重要変更を提出するときには、新しい承諾書（LOA）がその変更によって影響する各事項に提出されるかもしれない。

4.3 年次更新

年次更新はたとえ報告すべき変更がなかったとしても提出されるべきである。その更新にはDMFを参照する全ての会社リスト、LODの日付及び参照する品目（DMFが複数の品目を含む場合）を含むべきである。

5. 承諾書

DMFホルダーは医薬品に適用する添加剤を含んだ製薬スポンサーの代わりにDMFを参照することをFDAに許可する承諾書（LOA）を2部提出すべきである。そのLOAは以下の事項を含むべきである。

1. 日付
2. DMFホルダーの名前
3. DMF番号
4. 参照によってDMF中の情報を取得することを認められた人の名前
5. DMFによってカバーされる特定の製品
6. 5.の提出日
7. 参照される章及び又はページ番号
8. DMFが最新のものであり、DMFホルダーがその中の記述に適合することの署名宣誓書。
9. 公的に認められた書名
10. DMFを参照することを公的に認められた人のタイプした名前と肩書き

- また、ホルダーは影響する申請者、スポンサー或いはDMFに含まれる特定の情報を参照することによって連携することを認めた他のホルダーにLOAの写しを送るべきである。申請者、スポンサー或いはDMFを参照する他のホルダーはDMFホルダーのLOAの写しを申請時に添付する必要がある。

主要技術文書(CORE TECHNICALDOCUMENT)

1. 要約

本章の目的は DMF の品質に関する章の構成を調和させることであり、したがって、この章は CTD フォーマットにおいても受け入れられるであろう。

CTD のための ICH ガイドでは用紙は A4 (EU と日本) と 8.5×11" (US)、Times New Roman フォントで 12-ポイント、バインダーは FDA が規定したものを。

2. 性状、特性及び用途

医薬品添加剤の意味のある物理化学的プロファイルの確立は、それらの使用の妥当性の評価や添加剤及びそれらを成分とした製品の両方の品質を維持にとって基本である。DMF は必要に応じて化学構造を含む物質の化学的な特徴を含む。一般的にはこれらのプロファイルを確立するために使用した方法がルーチンベースでの添加剤の確認、品質及び純度のコントロールに使用される方法より広範囲に及ぶことを期待されているが、参照標準品の特性を示すのに使用される方法と同様であるかもしれない。

生物由来添加剤はその特性化に特別なチャレンジが存在する。その添加剤の品質を一定にするために、しばしば完全に特性化した参照標準品を作成或いはその天然の対象添加剤と比較する必要がある。生物由来添加剤の物理化学的特性は組成物、物理的性質及び構造を含むべきである。添加剤が異種成分から成る場合は、ICH のバイオテクノロジー/生物由来製品のガイドラインを参照すること。

2.1 目的用途

目的用途の記述は含まれるべきである。製造業者がその添加剤が使用されるべきでない適用がある場合には、それを述べるべきである。

目的用途の記載には、以下のことを含めることができる：

1. ヒト或いはまた動物用
2. 意図する投与経路
3. その医薬品添加剤のヒト或いは動物の投与経路における最大投与量
4. 意図する機能と作用メカニズムに関する一般的な記述

2.2 添加剤の特性

可能であれば、USP/NF、FCC 又は他の公的出典物からの添加剤各条の参照が適当であり、それ以上の特性は一般的には必要としない。しかしながら、製造方法が新しく或いは実質的に異なったり、或いは原料物質が変更された場合は、添加剤不純物プロファイルの確認や評価を行うべきである。そのような確認は構造の証明（必要に応じて異性化及び多形を含む）や工程や出発原料の不純物の定量的評価に限定されるかもしれない。そのような不純物データを提出する場合、詳細な方法及びそれをサポートするバリデーションは非公式な分析方法として提出されるべきである。もしあるスタンダードの出典が FDA によって公的な出典であるとみなされるかどうかについて疑問があるならば、申請者は FDA の化学評価スタッフと相談すべきである。

動物或いはまた植物由来の高度に複雑な混合物を含む、医薬品添加物として組み込

まれる物質の多様性のために、これらの性質を明らかにするための異なったアプローチを必要とするかもしれない。医薬品添加物は個別成分か或いは個別の/特定可能な分子物質（非複合体）からなるか、個々か動物、植物、合成或いは半合成物質からの個々或いは混合物（複合体）からなる。

USP/NF、FCC 又は他の公的出典物に各条のない添加剤は十分に特性を示すべきである。一般的には、以下の特性情報をが考えられる：

1. 1成分以上の個別又は特定可能な物質からなる医薬品添加物は、その混合物の定量的及び定性的記述。これにはコプロセス或いはコーティングのようなものの特性化も含まれる。
2. 適切な化学特性情報、構造式、示性式、分子量或いは分子量範囲、異性及びまた多形。構造の証明に関する情報は適当な分析データ 例えば、元素分析、赤外吸収スペクトル (IR)、紫外吸収スペクトル (UV)、旋光度、核磁気共鳴スペクトル (NMR)、質量スペクトル、官能基分析などを含むべきである。主張した構造を補足するための試験データの詳細な説明は提供されるべきである。
3. 関連スペクトル（クロマトグラム、薄層クロマトグラム）の明瞭な複写、或いは他の適当な機器による記録。
4. 純度を確立するデータ。 データは TLC、ガスクロマトグラム (GC)、高速液体クロマトグラム (HPLC)、相溶解度分析、熱分析、その他の適当な試験によって得られるべきである。
5. 色及び物理的形状を含む物質の物理的記述
6. 適当な物理的定数。融点範囲、沸点、屈折率、解離定数 (pK 値) 及び旋光度
7. 医薬品添加剤の各成分の特性化に使用した分析操作の詳細な記述

添加剤の中には分析手段によって十分に特性化が困難か或いは不可能なものがあることある。そのような場合は、原料物質や製造方法の管理を確立し、維持することにより大きな注意を払われる。生物学的添加剤生物学的工程から得られる添加剤には基本的な物理化学的及び生物学的情報を含むことが適当である。更に詳細なことは FDA のガイダンス文書を調査すること。

3. 施設の記述 (FACILITIES DESCRIPTION)

含むべき情報は、実際の場所（住所）と連絡担当者のみである。

4. 製造

4.1 出発原料の起原

すべての出発原料の起原の要約は適度に詳しく提出すべきである。可能性のある病原菌及び/又は汚染物質を不活化する出発原料の工程の要約は提出すること。

4.2 製造工程

本章には、製造工程と添加剤の製造に用いる原料を詳細に述べるべきである。その工程の記述はフローダイアグラムとその詳細が理解しやすいような記述であらわすべきである。すべての重要工程はサンプリングする工程ポイントとともに示すべきである。

添加剤のタイプ及び用いた特別な製造工程は添加剤 DMF に含めるべき情報を開発するときに評価することは重要である。必要な詳細レベルや提出すべき情報のタイプは製造工程の複雑さに応じて決めるべきである。DMF の本章の目的は添加剤の製造方法に関して FDA の検閲者にはっきりとした理解を与えることである。また、その工程がオープンなのかクロード系か、バッチか連続か或いはそれらの組み合わせなのかを参照させることである。工程は主要操作ステップや使用する主装置を明確に表すように十分詳細に記述すべきであり、主要な管理ポイントを明確にすべきである。

包装操作は工程の一部として含まれるべきであり、それは別の場所で行われてもよい。これらの場所と工程の表示は含まれるべきであり、もしそれらが他のマスターファイルの一部であるならばレファレンスすべきである。製品の貯蔵及び配送で使用される包装形態は製造工程の重要部分である。

DMF に記述した工程へのいかなる部分の重要変更もドラッグマスターファイルの改訂及び修正に反映されるべきである。IPEC バルク医薬品添加剤のための重要変更ガイド(IPEC Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients)はある変更が重要と見なされるとき、その決定の判断に使用されるべきである。

5. 製造と包装の工程管理

製造工程及び原材料を管理する場所とともにその原材料管理に関する包括的な記述を提出すべきである。容器、密閉及び内容物の保護と安全を決める基準と結果はラベル管理システムと共に記載されるべきである。

6. 規格

添加剤はその規格によって確認され、特性を明らかにされるべきである。

これらの規格は製品表示（要求される概要要求を含む）或いは/またはその使用目的と一致すべきである。その規格は科学的に妥当な開発作業に基づいたものであり、物質の確認、純度、物理的性状、安定性及び必要に応じて無菌性を十分に確かめられるものであること。

“規格は試験のリスト、分析手順の参考及び適切に許容できる基準、それは数値での限度値或いは試験に記載されている他の基準を規定されている”添加剤が各条に適合して製造されるとき、その添加剤の規格は各条のすべての試験項目を含むべきである。更に製造業者によって用いられた試験法はそれらが各条の試験法と同等の結果を与えることを示すためにバリデートされるべきである。

公定書要求事項に合致しないで製造される添加剤の規格には、少なくとも以下の内容が含まれるべきである：

1. 性状：常温における添加剤の物理的性状に関する記述

2. 確認：類似の物質と添加剤を識別することができる試験。適当な確認試験として赤外吸収スペクトル、HPLC/MS, GC/MS などを含む。
3. 定量：添加剤の純度を示すことができる特異的な方法或いは組み合わせた方法。直接純度を測定できない場合は、不純物の測定が適当かもしれない。
4. 不純物：有機及び無機不純物の存在を測定する方法、必要に応じて残留溶媒の存在も。
5. 水分：水分の存在が添加剤及び医薬品の機能性に影響する場合は、カールフィッシャー水分或いは乾燥減量で規格化すべきである。

pH、粘度、強熱減量、特定の重金属のような物理化学的試験は、保証されるべき場合には含むべきである。粒子径、皮膜精度或いはその他の適当な物理的特性試験もまた考慮されるべきである。

微生物限度試験は菌増殖しやすい添加剤や目或いは非経口投与のような体の自然防御をバイパスする医薬品のために売られる添加剤には、考慮されるべきである。微生物技法はその添加剤が微生物増殖させないのでこの試験をする必要が無いことを示すために用いることができる。

7. 物質の参照標準 (Reference Standard)

必要に応じて、レファレンススタンダードのソース及び詳細を提供する。

8. バッチ分析

代表的なバッチ分析の情報は確定した製品規格に基づいて提出されるべきである。含まれるべきその他の典型的な情報として：バッチ番号、製造日バッチサイズなどである。

9. 試験成績書

試料の試験成績書 (COA) は含まれるべきである。その COA はバッチ記録データ又は最終バッチから作成されるべきである。COA のデータソースの参照を付けるべきである。COA のデザイン及び内容を決定するために IPEC の Certificate of Analysis Guide を基本とすること。また、それは付加的な情報の参照とすることができる。

10. 安定性

多くの添加剤製品は非常に安定であり、安定性を保証するための広範な試験を必要としないかもしれない反面、添加剤の安定性が最終投与剤形の安定性に寄与する重要な要素である。

添加剤の中には経時的に化学的、物理的及び/又は微生物的変化を起こし、規定した規格から外れる原因となることがある。添加剤の安定性は原料規格中の検出できない変化や製造工程の微妙な変化によって影響を受けることがある。添加剤はその安定性に影響される種々の包装形態で出荷される (例えば、金属やプラスチックのドラム、袋、プラスチック又はガラス瓶、タンカーなど)。

通常、添加剤の安定性プログラムには添加剤の物理的及び化学的性質の評価が含まれる。

安定性試験は可能性のある分解、水分の増加或いは減少、粘度変化、或いはその他の可能性のある変化がその添加剤を使用するのに受け入れられない変化が起こるかどうかを判断すべきである（例えば、不安定或いは吸湿性のある物質）。

安定性の文書にはその添加剤の適用を含めるべきである。関連する ICH ガイドラインを参照すべきである。IPEC GMP Guide for Bulk Pharmaceutical Excipient は類似の添加剤の安定性を評価する上での“モデル製品”アプローチのための参考になるかもしれない。

正式な安定性試験のデータは少なくとも3バッチの添加剤で提供されるべきである。そのバッチは製造バッチに使用される最終的な工程をシミュレートする同じ合成経路と製造方法による最小パイロットスケールで製造されるべきである。正式な安定性試験に設定したバッチの総合的な品質は製造スケールで製造される物質の品質を代表するものであるべきである。その他のサポートデータも提供することが出来る。

安定性試験は保管及び流通で使用される包装と同じ又は同等の容器で包装された添加剤で実施されるべきである。

安定性試験は保存中に変化を受けやすい、また品質や安全性に影響しそうな不純物プロフィールを含んだ添加剤の特性(属性)を規格試験に含むべきである。試験は適当な物理的、化学的、生物学的及び微生物学的属性をカバーすべきである。IPEC の不純物プロフィールの開発のためのガイドは、その他の情報のための参考とするべきである。

試験頻度は変化する対象である製品の属性に依存したプロトコルであるべきである。試験頻度は予想される変化の最もよく知られた科学に依存する。

試験計画には、製品が部分的に変化すると考えられる温度、湿度及びその他の条件を明確にコントロールした保存条件を含むべきである。ICH ガイドラインで推奨する条件を参考にすべきである。もし、保存中に重大な変化が起こった場合、IPEC ガイドを参考にすべきである。

もし特別な保存条件が必要であれば（例えば、遮光、熱保護など）、そのような制限はラベル上に表示すべきである。

保管に関する記述は当該国/地域の規制要求に従ってラベルに表示するべきである。安定性試験の結果は適当な保管条件、再評価或いは使用期限を決定するために使われるべきである。IPEC 分析証明書ガイド (Certificate of Analysis Guide) は使用期限や推奨再評価日に関する付加的な情報を得るために参考とすること。

1.1. 添加剤のラベル

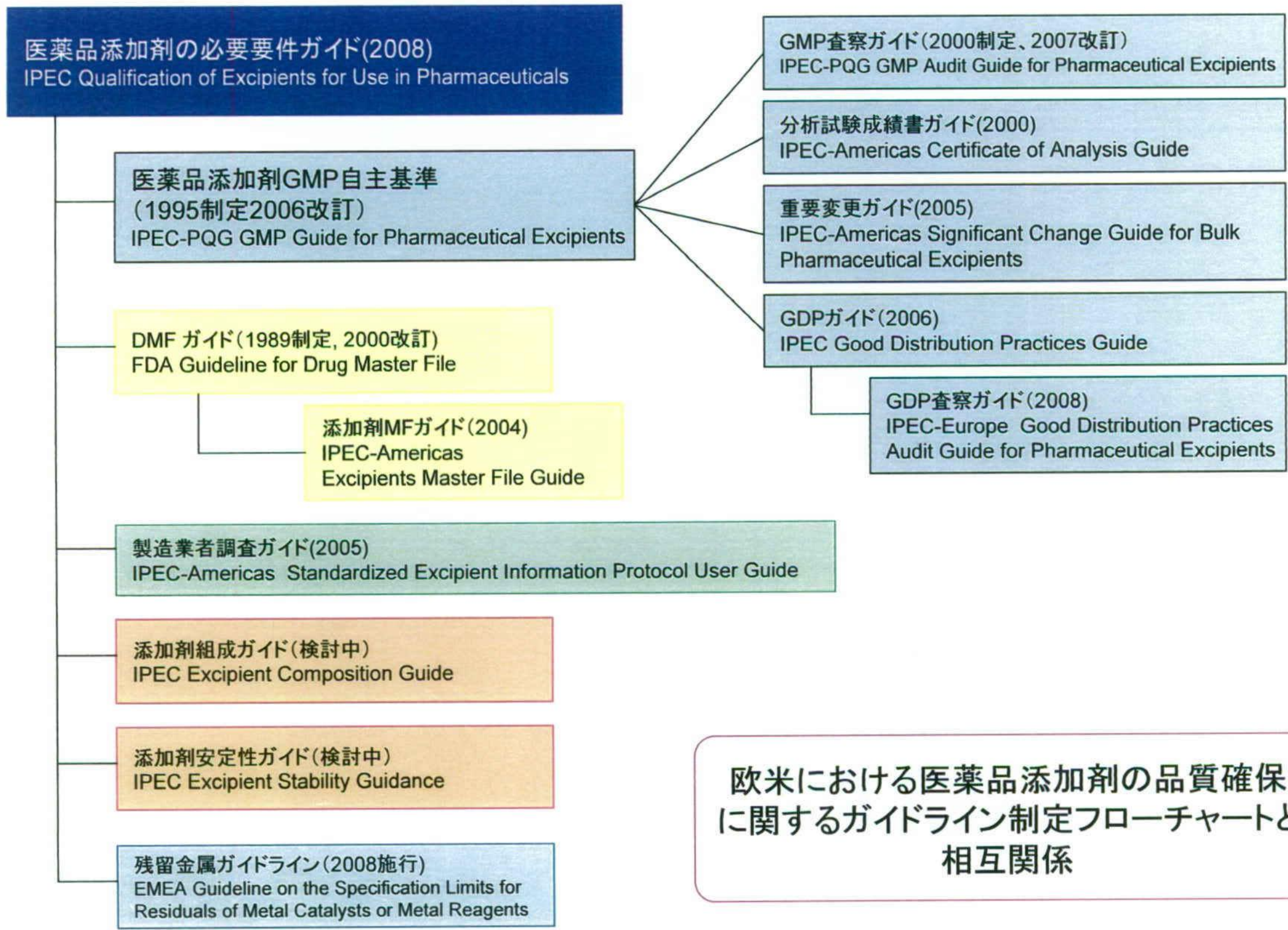
タイプ IV DMF には添加剤を輸送するために使用する直接容器に表示するラベルのコピーを含むべきである。DMF によってカバーされる各グレードの個々のラベルが必要である。添加剤混合物では、類似の混合物の製品群の代表的なサンプルラベルのみを含むことが適当である。ラベルは類似の製品と識別することが出来るように十分鮮明であるべきである。

一般的に、添加剤容器のラベルには最低限、以下の情報を含むべきである（必要に応じて）：

1. 添加剤の商品名
2. 添加剤の公定書表示
3. 添加剤のグレード、複数のグレードがある場合
4. 添加剤製造所及び/また販売業者の名称
5. 製造工場の住所
6. 完全なロット履歴のわかるロット/バッチ番号
7. 容器の総重量/風袋重量/正味重量

また、容器のラベルには適用される法律及び規制に基づいて輸送と安全の情報も含むべきである。

特別な要求事項に関しては CFR を、また特別な添加剤の表示情報については USP/NF を参照すること。



欧米における医薬品添加剤の品質確保
に関するガイドライン制定フローチャートと
相互関係

アメリカにおける調査活動 (資料A、B-1、B-2、C)

最近、医薬品業界のグローバル化において特定の地域のみでは、安全性、品質管理、規制関係など捉えきれなくなっている。今回、先進国のアメリカにおける医薬品レベルの情報を調査するため(1)USP、(2)FDA、(3)IPEC-Americasからの情報を収集した。

収集した情報の概要を以下にまとめた。

(1) IPEC-アメリカ

IPEC-Americasの出席者

Dr. David Schoneker

Dr. Alan Mercill

概要

IPEC-Americas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。

提供を受けた情報及び資料の概要を資料Aに示した。この資料は

1. Published Guidanceと“。Guidance Under Developmentに分類されている。

(2) FDA

Dr. Janet Woodcock

概要

FDA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剤に与える影響についての話を聞くことができた。

そのメモをまとめた：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。

提供を受けた資料の中で

① [Globalization of Pharmaceutical Manufacturing :Impact on Excipients]の資料の概要を資料B1にまとめた。

② 「Performance Related Tests in Excipients : Kevin Moore著」の資料の概要を資料B2にまとめた。

(3) USP

USPの出席者

Dr. R.L. William

Dr. Catherin Sheahan (その他 7名参加)

会議概要

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。

USPにおける会議のアジェンダを添付した。

また、USPにおける活動状況を資料Cにまとめた

また、IPEC-アメリカから提供を受けた資料のなかで「COA(Certificate of Analysis) Guide」とその全訳について一例として示した。全訳部は分担研究報告書 分担研究者 木嶋敬二の報告書の資料9に示してある。



*International Pharmaceutical Excipients Council
Of The Americas*

Published and Planned IPEC Guidance
(as of September 2008)

I Published Guidance

A. IPEC-PQG

1. GMP Guide for Pharmaceutical Excipients (2006)
2. GMP Audit Guide for Pharmaceutical Excipients (2007)

B. IPEC

1. Good Distribution Practices Guide (2006)
2. Qualification of Excipients For Use In Pharmaceuticals (2008)
Phase One – The Excipient Supplier's Process
Phase Two – The User's Process
Phase Three – The Negotiation Process

C. IPEC-Americas

1. Certificate of Analysis Guide (2000)
2. Excipient Master File Guide (2004)
3. Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients (2005)
4. Standardized Excipient Information Protocol User Guide (2005)

D. IPEC Europe

1. Good Distribution Practices Audit Guide for Pharmaceutical Excipients (2008)

II Guidance Under Development

A. IPEC

1. Quality Agreement Template and Usage Guide
2. QbD Product Development guidance
3. Excipient Composition Guide
4. Excipient Pedigree guidance
5. Excipient Stability guidance
6. Equipment Qualification
7. Validation of manufacturing and manufacturing processes, analytical methods, cleaning, etc.