

200940037A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 木嶋敬二

平成 22 年(2010 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. 海外における規制等に関するガイドライン情報についての
調査研究
木嶋敬二
 - 2. 海外における安全性に関する情報等についての調査研究
手島邦和

- III. 資料
ガイドラインの概要
国内のガイドラインの状況
海外のガイドラインの翻訳解説資料

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

最近の医薬品業界のグローバル化においては、日本の医薬品添加物メーカーや医薬品メーカーは海外に対しての情報を持たないと製品の開発、営業政策の立案などに支障をきたすことになる。また、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ことで、事業としての発展がある。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を海外の情報、本年度は特に IPEC-EU 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により、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)、規制当局の情報の共有化を図る目的で調査、整理した。

また、日本における、現状を最近の厚労省の通知から、調査したガイドラインとの関連性を調べた。

今年度研究したガイドラインの概要と国内の状況

日本語解説書として訳した資料; IPEC-Americas

- Significant Change Guide 2nd Revision
- Guidelines on the limits of genotoxic impurities
- USP35(5) <1059> Excipient Performance

日本語解説書として訳した資料; IPEC-EU

- The IPEC GDP Audit Guideline attachment
- The IPEC Excipient Composition Guide
- The IPEC Quality Agreement Guide and Template
- CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use
- Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use
- EudraLex Vol.3B Guidelines Human
- Functionality-Related characteristics of Excipient
- CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product
- Regulatory Toxicology and Pharmacology, a perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities
- CHPM Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks

ガイドラインに加えて、FDA より公表されている「医薬品添加剤の投与経路と配合量」の資料に日本での実績(医薬品添加物辞典より)を加えて比較した情報の提供を行った。

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。

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。

医薬品添加剤を海外も含めた国際的な医薬品開発に使用する場合、或いは添加剤を海外の医薬品メーカーへ販売するときに必要な要件を知るためには、各国及び各域における規制の状況を把握しておくことが重要なことである。特に医薬品添加剤においてはこれらの情報の収集及び伝達が迅速・正確にはなし得ていない。特に EU、アメリカの医薬品先進諸国の添加剤に関する情報の調査を迅速・正確に行い対応する必要がある。医薬品においては国際間のハーモナイゼーションがなされ、迅速な情報伝達、対応がなされている一方で、添加剤については、規格の国際調和は行われているものの医薬品のようなアプローチ方法には至っていない。海外における医薬品添加剤が関係するガイドラインを知ることは、添加剤メーカーだけでなく医薬品メーカーにおいても有用な情報となる。

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、医薬品添加物の品質管理、市場への導入、導入に当たっての製品に関連する情報の伝達・周知のマニュアル、規制当局からの情

報など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のかを調査・まとめを行う。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行う。また、日本においては、厚労省より通知などの形で医薬品添加剤に関わる規制が発信されており、これらと海外のガイドラインとの係わりについても考察する。

US に関しては医薬品に使用されている添加剤の投与経路、投与量を調べ、日本と比較を行い情報としての提供を行った。

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各ガイドラインの概要を作成し、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。これについては、全年度の研究と同じ方法である。

- 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

また、日本における、医薬品添加剤に関連する法令、通達などを調べた。日本においては規制当局(国)によるものであり、工業団体などからの、通達などはなく、欧米との違いがある。

日本においては、平成14年の「薬事法及び

採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律(平成14年法律第96号)」により、製造業(輸入販売業)の許可制度を基本とする体系から製造業と製造販売業の許可制度を基本とする体系へ移行することとなった。

これに伴い、製造販売業の許可要件として医薬品等の品質管理の方法に関する基準である「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第136号)」(以下「GQP省令」という。)と医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成16年厚生労働省令第135号)を「GVP省令」が公布され、平成17年4月1日より施行されることとなった。

この法改正に伴って医薬品の管理体制が変わった。

昨年度、および今年度の海外の規制とは対応するものはないが、品質管理などに関しては基本的な考えは基本的には類似する。

日本における概要は

- (1) 製造販売業に係る法律
 - (2) 品質管理に係る法律、通達
 - (3) 医薬品添加剤の登録
 - (4) 医薬品の安全性評価 : 非臨床試験
- また、(3)の医薬品添加物の登録に関してはアメリカのマスターファイルとの比較を行った。【資料A】

アメリカに関してはFDA「Inactive ingredient」を調べ、翻訳し日本の投与量、投与経路を比較して情報の提供を行った。【資料14】

C. 研究結果

C-1 添加剤の安全性に関するガイドライン

安全性に関する遺伝毒性についての情報を集めた。

◆ CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product 承認申請時における情報の提供【資料 9】

● USP35(5) <1059> Excipient Performance 添加物の特性【資料 13】

◆ CHMP (Committee for Human Medicinal Products) for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities 遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン【資料 12】

◆ CHPM Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks ヒトの医薬品添加物として用いられる発がん性、変異原性、生殖毒性物質の潜在的なリスクの見解【資料 11】

◆ Regulatory Toxicology and Pharmacology, A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities 既存医薬品添加剤の遺伝毒性不純物についての試験の考え方【資料 10】

C-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

医薬品に使用する、水についてのガイドライン、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、規格におけるFRCについてのガイドライン、組成プロファイルを確立するための手引きを提供の情報を提供した。

◆ CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use 製薬用水の品質に関するガイダンスノート【資料 5】

◆ Functionality-Related characteristics of Excipient 添加剤の機能性関連特性【資料 8】

◆ Significant Change Guide 2nd Revision

医薬品添加剤のための変更管理ガイド(第2版,2009年3月発行)【資料1】

◆ The IPEC Excipient Composition Guide IPEC 添加剤組成ガイド 2009 【資料3】

C-3 医薬品添加物の情報、適格性について
当事者間でおこりうる課題に着目し、それらの対処方法に関する助言と最適な基準を提供する、医薬品に含まれる医薬品添加剤の表示内容、表示方法について規定に関する情報を提供した。

◆ The IPEC Quality Agreement Guide and Template IPEC 品質協定テンプレートガイド 【資料4】

◆ EudraLex Vol.3B Guidelines Human ラベル及びパッケージリーフレットで使用される医薬品添加剤の表記【資料7】

C-4 医薬品添加物のレギュレーションに関する情報

FDAが公表している、添加物の承認の投与経路、投与量に関して調査した。【資料14】

◆ GDP Audit guideline attachment 医薬品添加物の流通に関するガイドライン【資料2】

◆ Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use 人用医薬品の GDP ガイドライン(医薬品添加物を製造したのち市場における扱い方の基準、品質システムを評価に関するガイド) 【資料6】

C-5 EU の現状の現地調査

現地調査を行い、EU におけるガイドライン等を収集した。【資料B】

また、EPの現状についての考察の講演内容をしらべ、EPの今後の取り組みについての情報を提供した。

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。この目的のために6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。また、日本における医薬品添加剤にかかわる、通知などを調べた。これを参考に日本における状況を把握しながら、EUのガイドラインを見ることができるよう情報の提供をおこなった。

E. 結論

主に EU 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。また日本における状況を参考にできるように、日本の医薬品添加剤にかかわる情報の提供も行った。

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、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EU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)、規制当局の情報の共有化を図る目的で調査、整理した。

また、EUにおける情報・資料を調査する目的でEDQM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、

- Significant Change Guide 2nd Revision【資料 1】
- The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline【資料 2】
- The IPEC Excipient Composition Guide【資料 3】
- The IPEC Quality Agreement Guide and Template【資料 4】
- CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use【資料 5】
- Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use【資料 6】
- EudraLex Vol.3B Medicinal products for human use Safty, environment and information【資料 7】
- Functionality-Related characteristics of Excipient【資料 8】
- Guidelines on the limits of genotoxic impurities【資料 12】

上記ガイドラインに加えて、FDA より公表されている「医薬品添加剤の投与経路と配合量」の資料に日本での実績(医薬品添加物辞典より)を加えて比較した情報の提供を行った。

- FDA 「Inactive ingredient」と日本の実績の比較【資料 14】

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(株))

和泉 昇(株林原)

小笠原由明(日本カラコン合同会社)

御宮知孝仁(日本合成化学工業(株))

関口裕康(アステラス製薬(株))

松寺栄一(五協産業(株))

渡部絵里(上野製薬(株))

藤野美弘(DMV フォンテライクシビエツ(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。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 における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、規制当局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、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。

また、日本における医薬品添加物にかかわる規制などの通知を調べた。直接関係するものはないが、日本の状況を参考にするため

の情報提供と、日本においてはどのように参考にすべきかの情報を調べた。

また、アメリカに関しては FDA 「Inactive ingredient」を調べ、翻訳し日本の投与量、投与経路を比較して情報の提供を行った。

【資料 14】

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EDQMやIPEC-Europeの研究者から情報の収集を行った。さらに、EPの現状とこれからの課題についての情報を収集した。昨年と同様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、規制当局に情報として提供する。まとめの概要として次の項目について調べた。

- 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

C-1 EU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

I. 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

◆ Significant Change Guide 2nd Revision【資料1】

① 目的

本ドキュメントは、医薬品添加剤の製造にかかわる変更の重要度を評価するために統一的な考察の確立を意図している。この評価の目的は、医薬品添加剤ユーザーへの情報伝達が必要かどうかを決定することにある。

②適用範囲

本ガイドは医薬品製造に使用されるすべての医薬品添加剤に適用される。Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for pharmaceutical Excipients を参照して、リスク分析と製造工程に関する十分な知識に基づいて、GMP 管理の適用範囲の工程を決定する。

③重要な変更

- i) 評価基準
- ii) 重要度の決定
- iii) 変更リスクレベル
- iv) プロトコルの作成
- v) 根拠データ

④変更の種類

- i) 製造場所変更
- ii) スケール
- iii) 設備
- iv) 製造工程
- v) パッケージ及びラベリング
- vi) 仕様
- vii) 複数の変更

⑤レポートに関する要件

- i) 文書化
- ii) 通知連絡

◆ The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline【資料 2】

①概要

製薬工業において、医薬品製造者は全ての出発原料と投与形態での最終製

品の製造に使用、配合する他の組成物の品質を保証する責務がある。監査を通して医薬品添加物の生産者、ユーザーは適切な保障に替えることを可能にする。生産者が適切な品質の製品を製造することを目的とした、GMP 監査に関するガイドライン

②具体的な要件として

- i) 品質マネジメント
- ii) 組織並びに従業員
- iii) 施設
- iv) 倉庫保管並びに保存
- v) 設備
- vi) 文書管理
- vii) 小分け習いに再ラベリング
- viii) 苦情
- ix) リコール(回収)
- x) 返品
 - x i) 不適合品の取り扱い
 - x ii) 出荷と運送
 - x iii) 委託業務

◆ The IPEC Excipient Composition Guide 【資料 3】

①目的

本ガイドは添加剤製造業者が医薬品添加剤の組成プロファイルを確立するための手引きを提供するものである。組成プロファイルは添加剤供給業者或いはユーザーによる規制の目的、品質の一貫性、製造工程のモニタリングや変更管理、製品規格設定或いは安全性評価に使用することができる。

②範囲(スコープ)

このガイドラインは既存及び新規の化学物質の両方を含むすべての添加剤をカバーするように意図されている。本ガイド

は添加剤の全般的な組成の評価のための方針とその情報をどのようにユーザーや規制当局に開示するかを添加剤製造業者に提供することを意図したものである。また、それは添加剤ユーザーに添加剤の組成が影響するもの及びこれが医薬品に如何に影響を与えるかを理解する手段を提供することができる。しかしながら、ガイドは各適用のためのケースバイケースで評価しなければならない添加剤の投与ルートや機能を考慮していない。さらに、本ガイドはそれらがたとえ薬効成分としての機能を有するものであっても、本ガイドは添加剤として使用される物質にのみに適用される。

◆ The IPEC Quality Agreement Guide and Template【資料 4】

①目的

本ガイドは、添加剤供給者と添加剤ユーザーが関係を結ぶ上で、最適な基準とガイダンスを提供するものである。

IPEC品質協定テンプレートは、合意が必要である品質協定を精巧に作るために柔軟なモデルになるよう設計されている。それは医薬品添加剤に関連した品質協定に記述すべき適切な項目を定義することを意図している。そのテンプレートはグローバルな範囲になるように設計されており、それ故に多くの地域での使用に適している。その中には製造業者テンプレートとディストリビューターテンプレートの二つがある。以下の情報は、テンプレートが個々の状況において適切であると決定することを促進するために提供される。

②範囲

製造業者テンプレート:オリジナルの製造業者とエンドユーザーあるいはディストリビューター、もしくは両方の間で使用するために設計されている。オリジナルの製造業者とは、製剤出発物質として設計されている原料を製造している会社を指す。

ディストリビューターテンプレート:ディストリビューターとユーザーの間で使用するために設計されている。ディストリビューターとは医薬品添加剤がオリジナルの製造業者の原料マネジメントシステム管理外に移されたところから取り扱う会社の事を示す。ディストリビューターには、小売り、物流、再処理、再包装、輸送および倉庫会社、通運業、ブローカー、トレーダーならびにオリジナルの製造業者以外の供給者が含まれる。

◆ CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use【資料 5】

①背景

欧州薬局方(Ph Eur)は、注射用水(WFI)と精製水を含む製薬用水のグレードに基準を設けている。WFI調製の方法として逆浸透膜(RO)の使用は、長年にわたって欧州薬局方委員会内での継続した議論の対象であった。1999年に、国家代表団からWFI製造のためにROの使用を認めるようにとの要請に対する回答として、この件を議論するための主要国シンポジウムが組織された。委員会は、現時点ではWFIを製造するためにROの使用を支持する根拠が不十分であること、及び安全性の見地から欧州薬局方に収載されるものとしてWFIは蒸留によって

のみ製造されるべきと結論した。

②範囲

ヒト用及び動物用の医薬品有効成分及び医薬品の製造で、種々のグレードの水の製薬企業の使用に関して企業にガイダンスを提供することを意図している。本ガイダンスは、例えば、医薬品が即席に製造される場合、または製剤が使用前に薬剤師により、あるいは動物用医薬品の場合（例えば、sheep dips）は使用者により、水で溶解／希釈される場合（例えば、経口抗生物質製剤）のような状況をカバーすることを意図していない。

◆ Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use【資料 6】

①目的

本ガイドラインは、ヒト用医薬品の卸売販売に関する 1992 年 3 月 31 日の閣僚理事会指令 92/25/EEC 第 10 項に従って作成されたものである。

医薬品の販売業者（卸売業者）により実施される品質システムは、以下の点を確保すべきこととされている。

- ・販売する医薬品は、欧州共同体の規制に従って保証されること
- ・輸送中を含めた全ての時間の保管条件が観察されること
- ・他の医薬品とのコンタミが避けられること
- ・保管されている医薬品の適切な回転（先入れ・先出し）が行われること

医薬品は安全で堅固な場所に適切に保管されること

②内容

本ガイドラインは、これらを達成するため

の GDP について、以下の項目ごとに簡潔にまとめられている。

- i) 職員
- ii) 文書（注文、手順、記録）
- iii) 構造設備（受領、保管）
- iv) 顧客への配送
- v) 返品（欠陥のない医薬品の返品、緊急対応計画及び回収、偽せ医薬品、販売不可として分類される医薬品に関する特殊な規定）
- vi) 自己点検
- vii) 卸売業者の活動に関するメンバー国への情報の提供

◆ EudraLex Vol.3B Medicinal products for human use Safty, environment and information【資料 7】

①目的

当該ガイドラインは、医薬品に含まれる医薬品添加剤の表示内容、表示方法について規定、このガイドラインは製造販売承認者である管轄当局で使用されることを目的とする。

②構成

- 1) 定義及び例
- 2) 命名法
- 3) ラベルの中の医薬品添加剤
- 4) パッケージリーフレット中の医薬品添加剤から構成されている。

◆ Functionality-Related characteristics of Excipient 【資料 8】

①目的

添加剤に期待される機能性とは、製剤に必要な物理的及び生物薬剤学的な性質を保証することであり、ICH Q8 製剤開発などのガイドラインにおいても添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質

を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択について検討することが求められている。FRC の添加剤各条への取り込みは、医薬品製造業者が標準的な分析方法に基づいた規格の設定をする際の支援となることが目的である。FRC は、添加剤の製造業者やユーザーに共通言語によって特定の性質を持った添加剤の供給を支援すべく提供されている。FRC は、局方各条を参照して添加剤製造業者により試験成績表中などに表記されるが、それによって特定の特性を試験するために用いた方法も示される。

②内容

FCR として、結晶形などの物理的な要素と重合度などの化学的な要素により変化する粘度などの機能変化がありこれらの機能を特定していくことにある。

◆ CHMP (Committee for Human Medicinal Products) for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities 遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン【資料 12】

このガイダンスでは一般的な枠組み並びに新有効成分の原薬における遺伝毒性不純物への取り組みについての実用的な方法が述べられている。また、本ガイダンスは他の重要な関連 CHMP ガイダンス並びに EC 指針と併せて検討すべきものである。

C-2 海外の情報調査

EUにおける情報を調査する目的でEDQMを訪問し情報の収集を行った。

D. 考察

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。

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。

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。

[資料 9] CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product

[資料 10] Regulatory Toxicology and Pharmacology, a perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities

[資料 11] CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks

[資料 13] USP35(5) <1059>Excipient Performance

研究協力者

飯島譲丈((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))

いるかを調べる。このような対応が日本においても考えていくべき事項であるため、これらの情報を提供することを目的とした。

B. 研究方法

医薬品添加剤に関して、添加剤に含まれる(混入してくる)不純物に対して、それぞれ収集した資料において、何を警告または注意喚起をしているかをしらべた。とくに、遺伝毒性の潜在的なリスクについて、述べられている、ガイドラインを調べた。日本語に翻訳することで、医薬品添加物の開発、製造、販売に携わ

A. 研究目的

医薬品添加物は医薬品の構成成分の中でも多くの比率で配合されている。医薬品添加剤としてEU、アメリカにおいて安全性、物理化学的な情報、医薬添加物に混入する不純物の影響についての対応がどのようになされて

る人に、情報を理解しやすくして提供する。さらに承認申請時において、提供する資料の文書の指針、添加物に関する公定書のモノグラフで定められない不足分についての情報を調べて提供する。

C. 研究結果

C-1 遺伝毒性のリスク

● CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks (CHMP 科学技術規制条項 5(3): ヒトの医薬品添加物として用いられる発がん性、変異原性、生殖毒性物質の潜在的なリスクへの見解)【資料 11】

1) 概要

遺伝毒性不純物の毒性評価とその原薬における不純物の許容範囲を求めることは困難な課題である。ICHのQ3Xガイダンスには詳細が示されていない。遺伝毒性の可能性のある不純物の場合、許容濃度を求める場合、現在のガイドラインで特定できないことから、重要な課題である。このガイダンスは、一般的な枠組み並びに新有効成分の原薬における遺伝毒性不純物への取り組みの実用的な方法について述べられている。

2) 内容

新添加物の市販には、欧州指令(Directive 2001/83/EC 改訂版及び別添 1)による適切な物理化学的特性並びに一般毒性、遺伝毒性(変異原性を含む)、生殖発生毒性、長期間投与によるがん原性の評価が実施されなければならない。いずれの有効成分にも適用されているリスクとベネフィットの原則は医薬品に含まれる添加物にも適用される。

リスクとベネフィットの評価は医薬品とその添加物の安全性に関する新しいデータを規制にしたがって提供して評価する継続的なプ

ロセスである。この評価から安全性に関わる懸念が生じれば、ヒトの健康を守るために現行の法令及び規制の枠組みで医薬品を適切な安全性の尺度で検討することになる。

3) 影響又は実施の事象

本ガイドラインでは、遺伝毒性物質(不純物)とは、DNAに直接障害が見込まれるDNA反応化合物を主に検出する in vivo との関連性を評価する。

● Regulatory Toxicology and Pharmacology, a perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities C-2 既存医薬品添加剤の遺伝毒性不純物についての試験の考え方【資料 10】

1) 概要

ヒト用医薬品委員会(CHMP)と米国研究製薬工業協会(PhRMA)によるガイダンスは、いくつかの医薬品原料には有毒な不純物が存在する可能性があることを認めており、臨床試験において患者を保護する、または承認された製品のマーケティングのために、遺伝毒性を有する不純物の限度を規定することを推奨している。最近、既存の製品を含む医薬品添加剤にも、有効成分について示されている同じ試験方法により摂取限度を規定することが提案されている。この報告では公衆衛生を保護あるいは向上する可能性の観点から、そのような提案を適切な考え方にするのを試みる。

2) 構成

本ガイドラインは以下構成からなっている

①はじめに

②有効成分中の遺伝毒性不純物の同定

と管理について提案されているガイダンス

③医薬品添加剤の安全性を確立するために採用されている現在の手法

i) 既存の添加剤

ii) 新添加剤

④不純物への暴露を確認、制御するための遺伝試験の使用

⑤添加剤の遺伝毒性不純物を調べるために考えられる試験についての IPEC の立場

⑥添加剤の遺伝毒性試験が公衆衛生に与える影響

⑦結論

C-2 承認申請時における情報の提供

● CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product

【資料 9】

1) 概要

本ガイドラインは、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤に関わる変更申請の際に、添加剤(酸化防止剤と抗菌性保存剤を含む)について提出が要求される情報を示す。

本ガイドラインの適用範囲は、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤の変更申請に関連する、ヒト用医薬品に用いられる全ての添加剤に適用される。本ガイドラインは、医薬品開発における臨床試験段階の製品に使用された添加剤には適用しない。

2) 構成

本ガイドラインの主となる指針文章は以下の構成である。

1. 医薬品の性状及び組成

2. 製剤開発(3.2.P.2)

3. 規格(3.2.P.4.1)

①欧州薬局方又はEU加盟国の局方に記載されている添加剤

②他の国の薬局方に記載されている添加剤

③薬局方に記載されている添加剤

4. 規格の妥当性(3.2.P.4.4)

5. ヒト又は動物由来添加剤

6. 新規添加剤 (3.2.P.4.6)

7. 医薬品の管理 (3.2.P.5)

8. 安定性 (3.2.P.8)

9. 表示

C-3 添加物の特性

● USP35(5) <1059> Excipient Performance 【資料 13】

1) 概要

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

2) 内容

本ガイドは以下の項目から構成される。

概要報告

○ 添加物の特性

(1) 錠剤及びカプセル

用途

① 賦形剤

② 結合剤

③ 崩壊剤

- ④滑沢剤
- ⑤流動化剤・固化防止剤
- ⑥着色剤
- ⑦カプセル皮膜
- ⑧コーティング剤
- ⑨可塑剤

(2)内用液剤

用途

- ①pH調節剤(酸性化剤・アルカリ化剤・緩衝剤)
- ②湿潤剤・可溶化剤
- ③抗菌性保存剤
- ④キレート剤・錯化剤
- ⑤抗酸化剤
- ⑥甘味剤

(3)半固形剤・外用剤・坐剤

用途

- ①坐剤基剤
- ②懸濁(化)剤・粘着剤
- ③軟膏基剤
- ④硬化剤
- ⑤軟化剤

(4)非経口剤

用途

- ①医療用水
- ②賦形剤
- ③等張化剤

(5)吸入剤

用途

- ①噴射剤

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

F. 健康被害情報
なし。

G. 研究発表
なし。

調査したガイドラインの概要 (21年度)

調査したガイドラインの概要を以下の表にまとめた。上段には各ガイドラインの [目的] 又は [制定の背景] を下段にはそれによる影響や実施の事象をまとめた。

<p>Significant Change Guide 2nd Revision (資料 1) 国際医薬品添加剤協会-アメリカ(IPEC-アメリカ) 医薬品添加剤のための変更管理ガイド (第二版、2009年3月発行)</p>	<p>目的と適用範囲 1. 本ドキュメントは、医薬品添加剤の製造にかかわる変更の重要度を評価するために統一的な考察の確立を意図している。この評価の目的は、医薬品添加剤ユーザーへの情報伝達が必要かどうかを決定することにある。 2. 本ガイドは医薬品製造に使用されるすべての医薬品添加剤に適用される。</p> <p>適用原則 本ガイドは医薬品添加剤における変更の影響を評価する際の最小限の推奨事項を提供</p>
<p>The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline attachment (資料 2)</p>	<p>GDPは： 医薬品添加物を販売、貯蔵、もしくは小分け (いずれの組合せを含む) を行う流通業者の基準並びに品質システムを評価する為の手段とされている。</p> <p>具体的な要件として</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 品質マネジメント 2. 組織並びに従業員 3. 施設 4. 倉庫保管並びに保存 5. 設備 6. 文書管理 7. 小分け習いに再ラベリング 8. 苦情 9. リコール (回収) 10. 返品 11. 不適合品の取り扱い 12. 出荷と運送 13. 委託業務
<p>The IPEC Excipient Composition Guide (資料 3) IPEC 添加剤組成ガイド 2009</p>	<p>本ガイドは添加剤製造業者が医薬品添加剤の組成プロファイルを確立するための手引きを提供するものである。組成プロファイルは添加剤供給業者或いはユーザーによる規制の目的、品質の一貫性、製造工程のモニタリングや変更管理、製品規格設定或いは安全性評価に使用することができる。</p> <p>○ ガイドライン概要</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 添加剤と薬効成分の違い 2. 添加剤の定義 3. 添加剤の使用目的

	<p>に従って解説。</p> <p>○ 添加剤の種類</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 標準的な添加剤 2. 混合添加剤 3. コプロセス添加剤 <p>に分類</p>
<p>The IPEC Quality Agreement Guide and Template (資料 4)</p> <p>IPEC 品質協定テンプレートガイド</p>	<p>本ガイドは、添加剤供給者と添加剤ユーザーが関係を結ぶ上で、最適な基準とガイダンスを提供するものである。</p> <p>添加剤供給者は製造業者または販売者（あるいは両方）である。</p> <p>本文書は、当事者間でおこりうる課題に着目し、それらの対処方法に関する助言と最適な基準を提供し、その結果、当事者間の円滑な関係の確保、ユーザーによる添加剤の使用及び規制当局に於ける添加剤の取り扱いをより簡便にするものである。</p> <p>IPEC 品質協定テンプレートは、合意が必要である品質協定を精巧に作るために柔軟なモデルになるよう設計されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 製造業者テンプレート： オリジナルの製造業者とエンドユーザーあるいはディストリビューター、もしくは両方の間で使用するために設計 2. ディストリビューターテンプレート： ディストリビューターとユーザーの間で使用するために設計
<p>CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use (資料 5)</p> <p>製薬用水の品質に関するガイダンス・ノート</p>	<p>水は製薬企業で使用される主要な物質であり、種々の製薬用途に応じていろいろなグレードの品質の水が用いられている。しかし、その使用に関する指針がなかったことから、欧州医薬品委員会 (CPMP) 及び欧州動物用医薬品委員会 (CVMP) により、製薬企業に製薬用水の使用に関する指針を示す目的で、本ガイダンスが作成された。</p> <p>現在、欧州薬局方には、注射用水 (WFI)、精製水、高度精製水の3つのグレードの水が収載されている。注射用水 (WFI) については、逆浸透膜 (RO) により製造された水の使用可否について議論があったが、結論として蒸留により製造された水だけが注射用水 (WFI) として認められている。</p> <p>本ガイダンスでは、製薬用途に応じてこれらのどの品質の水が使用されるべきかが、分かり易く5つの表にまとめられている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 無菌医薬品の製造に使用される水の品質