

## 製薬水の品質に関するガイダンス・ノート

### 1. 緒言

水は製薬会社で用いられる主要な物質の一つである。それは添加剤でもあり、また合成中、最終製品の製造中に製品の再構築に用いられ、また反応釜、装置、一次包装材料等の洗浄剤として用いられる。

種々の製薬用途に応じて、いろいろなグレードの水の品質が要求される。水の品質管理、特に微生物学的な品質が重要な関心事であり、製薬企業は水の精製システムの開発とメンテナンスに大きな資源を投入している。

### 2. 背景

欧州薬局方 (Ph Eur) は、注射用水 (WFI) と精製水を含む製薬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記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。

委員会は、欧州薬局方各条自身が特定のグレードが使用されるべきとのいくつかの見解を扱っていないので、別のグレードの製薬水の使用に関する新たなガイダンスが企業にとって有用であるということで同意した。更にこの活動の結果として、‘高度精製水’ という名の新しい欧州薬局方各条が採用され、欧州薬局方に 2002 年 1 月 1 日から記載されるだろう。

CPMP/CVMP の品質検討部会及び査察検討部会は、最近 WFI 製造に RO 水を使用する件について再考した。彼らは有力な根拠に基づいて、RO による水の製造及び関連する技術は、蒸留の頑健性の欠落及び、例えば膜 (化学的及び生物学的) の汚染、膜の完全性の欠落及び有効なバリデーションの欠落に係る潜在的なリスクについて懸念が残ると結論した。それ故現在の見解は、高度精製水は WFI として認められていないということである。

### 3. 範囲

本書は、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。

#### 4. 欧州薬局方の要求

EP は以下のグレードの水の基準を提供している。

- ・ 注射用水
- ・ 精製水
- ・ 高度精製水

4. 1 飲料水は局方各条の範疇ではないが、所管当局で規定されている水の規制に従わなければならない。水の品質を確認するために、製造所で試験が行われるべきである。飲料水は化学合成で使用され、またもし高グレードの水としての特殊な技術的または品質上の要求がないならば、医薬品製造設備の洗浄初期段階にも使用される。飲料水は局方グレードの水の製造のために規定された起源水である。

4. 2 注射用水 (WFI) は、溶剤として用いられる場合（バルクとしての注射用水）、及び物質や使用時の非経口投与製剤の溶解または希釈のために用いられる場合（注射用滅菌水）の、非経口投与医薬品を調製するための水である。

##### 製造

WFI の化学的純度の管理にはほとんど大きな問題はない。重要な問題は、細菌及びエンドトキシン除去に関する一定した微生物学的品質の確保である。蒸留は長い歴史を持つ信頼性のある方法で単位操作としてバリデートでき、それ故にそれは現在 WFI の唯一の公的な方法とされている。

バルクとしての WFI は、所管当局により規定されているヒト用の水に関する規制に適合した水から得られるか、または水と接触する部分が中性ガラス、石英または適切な金属で、連続的な滴下を防止するための効果的な装置が付属した設備での蒸留水による精製水から得られる。適正な装置のメンテナンスが基本である。製造及び保管中には、総好気性菌数が適切に管理され監視されていることを確認するために、適切な測定が行われる。

WFI は、精製水の試験とともにエンドトキシン (0.25IU/ml 以下)、導電率及び総有機炭素の追加要求の試験に適合する。

4. 3 精製水は、無菌及び／または無ピロジェン水の使用が要求されている場合以外の医薬品の製造用水である。エンドトキシン試験を満足する精製水は、透析溶液の製造に使用される。

##### 製造

精製水は、所管当局により規定されているヒト用の水に関する規制に適合した水から、蒸留、イオン交換またはその他の適切な方法により製造される。

4. 4 高度精製水は、注射用水に要求される以外の高度な生物学的品質の水が必要と

される製品の製造の使用を意図されている。

#### 製造

高度精製水は、所管当局により規定されているヒト用の水に関する規制に適合した水から得られる。現在の製造法は、例えば二重限外ろ過膜と超ろ過及び脱イオンのような他の適切な技術を組み合わせたものである。高度精製水は WFI と同じ品質基準に適合するが、製造法が蒸留より信頼性が低いと考えられることから、WFI としての使用には不適合と考えられる。

### 5. 製薬水の品質

水の精製、保管及び送付システムのバリデーション及び適格性評価が、GMP の基本的な部分であり、GMP 査察の重要な部分を形成する。

医薬品有効成分及び医薬品製造の種々の段階で使用される水のグレードは、医薬品承認書の中で論じられるべきである。使用される水のグレードは、最終製品への意図的な用途及び水が使用される段階を考慮すべきである。

次表に、ガイダンスとしていくつかの一般的な例を示す。

#### 5. 1 最終製剤中に添加剤として存在する水

水は医薬品中に最も普通に使用される添加剤である：選択される水の最小品質は、製品の意図する用途に依存する。表1は無菌医薬品の主要なカテゴリーをまとめたものである。WFI は非経口投与製品に要求され、これには血液ろ過及び血液透析、腹膜透析のための溶液が含まれる。

便宜上、製薬企業はしばしば眼科用、無菌の耳鼻科用及び皮膚科用製品の製造に WFI を使用している。そのような場合には、高度精製水が大容量という企業の必要性を満足する付加価値を持つ有用な代替品とされる。

表1：無菌医薬品

無菌医薬品	水の最小許容品質
注射剤	WFI
眼科用製品	精製水
血液ろ過用溶液 血液透析用溶液	WFI
腹膜透析用溶液	WFI
灌注用溶液	WFI
耳鼻科用製品	精製水
皮膚科用製品	精製水

表2は非無菌医薬品の主要なカテゴリーをまとめたものである。いくつかの吸入剤を除いては、精製水が全ての非無菌医薬品用水のグレードとして許容される。

表2：非無菌医薬品

非無菌医薬品	水の最小許容品質
経口製品	精製水
吸入剤溶液	精製水*
皮膚科用製品	精製水**
耳鼻科用製品	精製水
直腸用／膣用製品	精製水

- \* 特定の病状、例えば嚢胞性繊維症では、吸入により投与される医薬品は無菌及び非パイロジェンが要求される。このような場合には、WFIか滅菌高度精製水が使用されるべきである。
- \*\* 家畜病治療用乳首浸漬液のようなある医薬品では、化学的組成及び微生物学的品質の変動を考慮して正当と認められる場合には、飲料水の使用が許容される。

#### 5. 2 最終製剤中に添加剤として存在する水以外の医薬品有効成分及び医薬品の製造に使用される水

水の許容されるグレードは、ひとえに製造中でそれが使用される段階、その後の工程ステップ及び最終製剤の性質に依存する。表3及び4は医薬品有効成分、無菌及び非無菌医薬品の製造に許容される水の性質をまとめたものである。

表3：医薬品有効成分（API）の製造に使用される水

製造のタイプ	製品の要求	水の最小許容品質
最終単離及び精製ステップ前のAPI中間体の合成	APIまたはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水*
醗酵培地	APIまたはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水*
生薬の抽出	APIまたはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水**
最終単離及び精製	APIまたはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水*

最終単離及び精製	APIは無菌ではなく、無菌非経口医薬品ではない医薬品に使用される	精製水
最終単離及び精製	APIは無菌であり、非経口医薬品には使用されない	精製水
最終単離及び精製	APIは無菌ではなく、無菌非経口医薬品に使用される	エンドトキシン限度が0.25/ml及び特定微生物が管理されている精製水
最終単離及び精製	APIは無菌で非バイオジェンである	注射用水

\*より厳しい化学的純度の技術的要求がある場合は、精製水が使用されるべきである。  
 \*\*申請者は水の品質の潜在的な変動（特にミネラル組成に関して）が、抽出物の組成に影響を及ぼさないことを証明する必要がある。

表4：医薬品の製造に使用される最終製剤中には存在しない水

製造	水の最小許容品質
顆粒化	精製水*
錠剤コーティング	精製水
非無菌凍結乾燥前の製剤化に使用	精製水
無菌凍結乾燥前の製剤化に使用	WFI

\*例えば顆粒化された濃縮物のようなある家畜病治療用プレミックス製剤では、化学的組成及び微生物学的品質の変動を考慮して正当と認められる場合には、飲料水の使用が許容される。

### 5.3 装置、容器及び栓の洗浄／リンス用水

一般に、装置、容器／栓に使用される最終リンス用水は、APIの製造最終段階で、または医薬品の添加剤として使用されるものと同等の品質の水を使用すべきである。

表5：洗浄／リンス用水

装置、容器、栓の洗浄／リンス	製品のタイプ	水の最小許容品質
初回リンス	中間体及びAPI	飲料水
最終リンス	API	APIの製造に使用されるものと同等の品質の水を使用
適切な場合は、装置、容器及び栓のCIP*を含む初回	医薬品－非無菌	飲料水

リンス		
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む最終リンス	医薬品—非無菌	精製水、または精製水より厳しい品質であれば医薬品の製造に使用されるものと同等の品質の水を使用
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む初回リンス**	無菌医薬品	精製水
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む最終リンス***	無菌非経口医薬品ではない医薬品	精製水、または精製水より厳しい品質であれば医薬品の製造に使用されるものと同等の品質の水を使用
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む最終リンス***	無菌非経口医薬品	WFI****

\* CIP=定置洗浄

\*\*例えば目薬用プラスチック容器のようなある容器では、結果として微粒子が増加するので初回リンスは必要ではなく、実際にこの場合は逆効果になる。ブロー・フィル成形工程のようなあるケースでは、リンスは適用できない。

\*\*\*70%アルコールでリンス後装置が乾燥される場合は、アルコールは最終リンスで使用される水と同等の品質の水で希釈されるべきである。

\*\*\*\*後に脱ピロジェン工程がある場合は、高度精製水の使用は適切な正当性及びバリデーションデータにより許容される。

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」

## Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03) (Text with EEA relevance)

ヒト用医薬品の GDP ガイドライン (94/C 63/03) (欧州経済領域関係テキスト)

### (要 約)

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。

欧州共同体の製薬企業は、GMP 遵守により高度の品質を保証された医薬品を製造しているが、この品質レベルは販売網を通じて保持され、末端の小売店まで品質の劣化なしに販売されなければならない。このような卸売業者により提供される医薬品及びサービスの品質を保持するために、上記指令 92/25/EEC は卸売業者に、欧州共同体委員会により監修された GDP の原則及びガイドラインの遵守を求めている。この中で、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

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。

1. 職員
2. 文書（注文、手順、記録）
3. 構造設備（受領、保管）
4. 顧客への配送
5. 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）
6. 自己点検
7. 卸売業者の活動に関するメンバー国への情報の提供

ヒト用医薬品の GDP ガイドライン  
(94/C 63/03)  
(欧州経済領域関係テキスト)

## 緒言

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。本ガイドラインは、医薬品の販売に関与する団体間の商業的關係にも業務上の安全性に関する疑念にも言及するものではない。

## 原則

共同体の製薬企業は、市場で規制を受ける医薬品を製造するために、GMP 遵守により高度の品質保証を実施し、医薬品の品質の目的を達成している。この方針は、販売のために出荷された製品が適切な品質を有していることを確実なものにしている。

この品質レベルは販売網を通じて保持されるべきであり、その結果として品質を保証された医薬品が、一般大衆に医薬品を販売する資格を持つ小売店の薬剤師やその他の人達に品質の劣化なしに販売される。製薬企業における品質マネジメントの概念は、医薬品 GMP の共同体ガイド第 1 章に記載されており、医薬品販売に関連する場合は考慮されるべきである。品質マネジメント及び品質システムの一般的概念は、CEN 基準 (29 000 シリーズ) に記載されている。

更に、卸売業者により提供される製品及びサービスの品質を保持するために、指令 92/25/EEC は、卸売業者が欧州共同体委員会により出版された GDP の原則及びガイドラインを遵守しなければならないことを求めている。

医薬品の販売業者 (卸売業者) により行われる品質システムは、以下の点を確保すべきである。

- ・ 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

これに加えて品質システムは、正しい医薬品が正確なあて先に満足すべき時間内で配送されることを確保すべきである。追跡システムは不良品を発見でき、効率的な回収法を持つべきである。

## 職員

1. 各販売所で管理責任者が任命され、彼は品質システムが実施され維持されることを



確保するために明確な権限及び責任を持つべきである。彼は自ら責任を果たすべきである。この人は適切な資格を有すべきである：薬学の学位が望ましいけれども、資格要求については卸売業者のある地域の欧州メンバー国により決められている。

2. 医薬品倉庫に関わる主要な職員は、医薬品や原薬が適切に保管され取り扱われることを保証するための十分な能力及び経験を有すべきである。
3. 職員は彼らに割り当てられた職務に関して教育・訓練を受け、教育・訓練項目が記録されるべきである

#### 文 書

4. 全ての文書は所管当局の要求に応じて開示できる形のものでなければならない。

#### 注 文

5. 卸売業者からの注文は、指令 92/25/EEC 第 3 項に従って医薬品を供給する権限のある人または指令 75/319/EEC 2 第 16 項に従って許可されている製造業または輸入業許可権者にだけ発送されるべきである。

#### 手 順

6. 文書化された手順には、医薬品または販売活動の品質に影響を及ぼす種々の対応方法を記載すべきである：例えば、配送品の受領及びチェック、保管、構造設備の清掃及びメンテナンス（防虫・防鼠管理を含む）、保管条件の記録、在庫品及び輸送中の積送品の安全性、販売可能な在庫品の引き取り、顧客の注文記録を含む記録、返送品、回収計画等。これらの手順は、品質システムの責任者により承認され、署名され、日付が記載されるべきである。

#### 記 録

7. 記録は各対応がなされた時点で、また全ての重要な活動または出来事が追跡可能な方法で行われるべきである。記録は明瞭ですぐに閲覧できるべきである。それらは少なくとも 5 年間保存すべきである。
8. 購買または供給日、受領または供給された医薬品名及び品質、及び供給業者または荷受人の名前及び住所を示す記録は、購買及び販売毎に保持されるべきである。製造業者と卸売業者間及び卸売業者間の処理のために（すなわち、公衆に医薬品を供給する権限を持つ人への出荷を除いて）、記録は、例えばバッチ番号を用いることにより、医薬品の販売元及び販売先についての追跡可能性を確保すべきである。その結果、全ての医薬品供給業者または供給された業者が確認できる。

### 構造設備

9. 構造設備は、医薬品の適切な管理及び販売を確保するために適したものであること。監視装置は校正されること。

### 受領

10. 荷受場所は、荷降ろし作業中に悪天候から配送品を保護できる構造であること。受け取り領域は、保管領域から分離されていること。配送品は、容器包装が損傷されていないこと及び積送品が注文通りであることを確認するために、受け取り時に検品されること。
11. 特別な保管制限の対象となる医薬品（例えば、麻薬、特別な保管温度が必要とされる医薬品）は、記載された指示及び関連する法規制に従って、区分され保管されること。

### 保管

12. 医薬品は普通、他の製品から区別して、また光、湿気、または温度による劣化を避けるために、製造業者により指定された条件下で保管されること。温度は監視され、定期的に記録されること。温度記録は定期的にレビューされること。
13. 特定温度の保管条件が必要とされる場合は、保管領域には特定温度が保持されなかった時にそれを示す温度記録計または他の装置が設置されること。管理は、関連保管領域の全ての部分が特定温度範囲内に保持されるのに適切なものであること。
14. 保管施設は清潔で、ゴミ、ほこり及び害虫がないこと。漏出や破損、微生物汚染及び交差汚染に対して、適切な予防手段が講じられること。
15. システムが正確に作動していることを、定期的及び随時チェックできる保管ローテーション（“先入れ先出し”）を確保できるシステムであること。品質保証期日または保証障期間の切れた医薬品は、使用可能な医薬品から分離し販売も供給もすべきではないこと。
16. 封緘破れ、包装の破損またはコンタミの可能性のある医薬品は、販売可能な在庫から回収すべきであり、それらがもし即座に廃棄できないなら、明確に区分して保管されるべきで、その結果間違って販売されたり他の製品に混在することがなくなる。

### 顧客への配送

17. 配送は、関係する欧州メンバー国内の公衆に医薬品を販売する権限のある他の卸売業者または人にだけ行われるべきである。
18. 公衆に医薬品を供給する権限のある、または資格のある人への全ての供給品に対して、日付け、医薬品の名前及び剤形、供給された品質、供給業者及び受け取り手の名前及び住所の確認を可能にする文書が同封されるべきである。

19. 卸売業者は、公衆に医薬品を供給する資格のある人に定常的に供給している医薬品を、緊急の場合には直ちに供給できる状態にしておくべきである。
20. そのような場合には、次のような方法で輸送されるべきである：
  - a) 確認票が失われない
  - b) 他の製品や原料とコンタミしたり、されたりしない
  - c) 漏出、破損及び窃盗に対して適切な予防が行われる
  - d) 安全であり、また許容できない程度の暑熱、寒冷、光、湿気またはその他の好ましくない影響に曝されず、また微生物や害虫の汚染を受けない
21. 管理された温度での保管が必要とされる医薬品も、特別な方法で適切に輸送されるべきである

## 返 品

### 欠陥のない医薬品の返品

22. 返品されてきた欠陥のない医薬品は、処分に関して決定が行われるまで、再販売を防止するために販売可能な在庫から切り離して保管すべきである。
23. 卸売業者の注意下に置かれた医薬品は、以下の場合にだけ販売可能な在庫に戻すべきである：
  - a) 商品が元の未開封の容器に入っており状態が良好な場合
  - b) 商品が適切な条件下で保管され取扱われていたことが分かる場合
  - c) 残存使用期限が受け入れられるものである場合
  - d) それらが権限のあるヒトにより試験され評価される場合。この評価は、製品の性質、要求される特殊な保管条件及び出荷後の経過時間を考慮すべきである。特殊な保管条件が必要とされる製品には、特に注意が払われるべきである。必要であれば、製品の製造販売承認保有者や製造業者の有資格者（QP）のアドバイスを請うべきである
24. 返品の記録が残されるべきである。責任者は、在庫に戻されるべき商品を正式に出荷すべきである。販売可能な在庫に戻された製品は、先入れ先出しのシステムが有効に機能するように配置されるべきである

### 緊急対応計画及び回収

25. 緊急回収及び非緊急回収方法のための緊急対応計画が、文書で記載されるべきである。回収の実施及び調整の責任者が指定されるべきである。
26. 回収が行われた時点で回収作業が記録されるべきであり、記録は製品が販売された地域の欧州メンバー国の所管当局に公開されるべきである。
27. 緊急対応計画の有効性を確実なものとするために、販売記録のシステムは即座に医薬品販売先の確認及び連絡を可能にすべきである。回収の場合には、卸売業者は全ての回収対象の顧客または回収されるバッチを受け取った顧客だけに情報伝達する

ことを決定する。

28. 同じシステは、卸売業者の許可を行ったメンバー国及びその他のメンバー国の出荷に対して同様に適用すべきである。
29. バッチ回収の場合には、バッチが販売された全ての顧客（卸売業者、小売業者または病院薬剤師及び公衆に医薬品を販売する資格のある個人）は、適切な緊急度で情報伝達を受けるべきである。これには卸売業者の許可を行ったメンバー国以外のメンバー国の顧客も含まれる。
30. 製造販売承認保有者により、また適切な場合には所管当局により承認された回収通知は、回収が小売業者レベルにも行われるべきかどうかを指示すべきである。通知は、回収された製品が直ちに販売可能な在庫から収去され、それらが製造販売承認保有者の指示に従って返送されるまで、厳重な場所に区分して保管されることを要求すべきである。

#### 偽せ医薬品

31. 販売網で見つけられた偽せ医薬品は、混乱を避けるために他の医薬品から分離して保管すべきである。それらは販売されないように明確に表示されるべきであり、また所管当局及び元の製品の製造販売承認保有者に速やかに伝達されるべきである。

#### 販売不可として分類される医薬品に関する特殊な規定

32. いかなる返品、拒絶品及び回収の実施、また偽せ医薬品の受領も、それが行われた時点で記録されるべきであり、記録は所管当局に公開されるべきである。各々のケースで、これらの医薬品の廃棄に関する正式な決定が行われるべきであり、この決定は文書化され記録されるべきである。卸売業者の品質システムに責任のある者が、また関連する場合は、製造販売承認保有者が決定を行うプロセスに含まれるべきである。

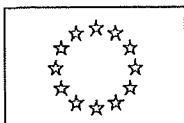
#### 自己点検

33. 本ガイドラインの実施及び遵守を監視するために、自己点検が行われ（記録されるべきである）。

#### 卸売業者の活動に関するメンバー国への情報の提供

34. 販売許可されたメンバー国以外のメンバー国に医薬品を販売しようとする、または販売する卸売業者は、その他のメンバー国の所管当局の要求に対して、元のメンバー国での販売許可、いわゆる卸売業者の活動の性質、保管及び販売拠点の住所、適切な場合には販売領域に関する情報に対処すべきである。適切な場合には、この（これらの）その他のメンバー国の所管当局は、彼らの地域での卸売業者での活動に関してあらゆる公共サービス義務を課せられた卸売業者に情報伝達するであろう。

a/a  
Dej



EUROPEAN COMMISSION  
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods  
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels,  
ENTR/F2/BL D(2003)

Revision 1

## NOTICE TO APPLICANTS

### VOLUME 3B

### Guidelines

Medicinal products for human use

Safety, environment and information

**Excipients in the label and package leaflet of  
medicinal products for human use**

**July 2003**

## 人用医療製品のラベル及びパッケージリーフレット中の医薬品添加剤

### 要約

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している。医薬品添加剤は、例えば保存料や安定剤など種々の用途・目的で医薬品に使用されており、作用又は効果を有するものもある。医薬品が注射可能な製剤又は局所用製剤、あるいは眼科製剤の場合、医薬品のラベル及びパッケージリーフレットに全ての医薬品添加剤を記載する。それは又医薬品の安全かつ効果的使用のためである。また医薬品添加剤の作用又は効果も表示すべきである。このガイドラインの附属書には医薬品添加剤の作用又は効果と投与経路及び閾値などが記載されている。

### 序文

これは、指令 2001/83/EC の第 65 条に拠ったコミッションガイドラインである。このガイドラインは医薬品中にある医薬品添加剤の存在に関連する警告事項を含む。第 65 条に従うと、特別の単一化された承認手順を通じて承認されたホメオパシー医薬品(同毒療法)には、特別なラベル表示の要求事項があるため、このガイドラインに記載されていない。

第 54 条(c)は、医薬品が注射可能な製剤又は局所用製剤、あるいは眼科製剤であれば、全ての医薬品添加物をラベル上に表示することを要求する。更に第 54 条(1) (c)は以下のことを規定する。第 65 条に拠ったコミッションにより公布されたガイドラインに含まれる認識されている作用又は効果を有することが知られている医薬品添加剤は全ての他の医薬品のラベル上に記載されていることが必要である。

第 59 条(1) (a) 第 2 段では、パッケージリーフレットに活性物質及び医薬品添加剤を全て申告することを要求する。第 59 条 (1) (c)は、医薬品を服用する前に、パッケージリーフレットには必要な情報リストを含まなければいけないことを規定する。第 59 条 (1) (c)、第 7 段では前述の情報には、それらの医薬品添加剤の情報、つまり医薬品の安全かつ効果的使用のため重要な情報及び第 65 条によるコミッションによって公布されたガイドラインの中に含まれる情報を含むべきであることを規定する。

第 59 条(1)は、パッケージリーフレットはSPC(Summary of Product Characteristics: 製品概要)に従って記載されるべきであることを要求する。そのため、一貫した情報は、両方の文書中に記載されるべきである。

### 目的

このガイドラインは製造販売承認ホルダーである管轄当局で使用されることを目的とする。医薬品添加剤としてラベル上に記載すべきであり、パッケージリーフレットに表示すべき情報の概略を記載した医薬品添加剤のリストが附属書に記載されている。このガイドラインは、医薬品添加剤が活性物質として使用される場合、これらの物質に適用されない。

## 定義及び例

一般的に、医薬品添加剤は、活性成分を除いて、患者に摂取され又は投与される製剤の構成物として定義されるだろう。

指令 2001/83/EC の附属書によると、そのような構成物には以下のものを含む場合がある。

- 着色剤、保存料、補助薬、安定剤、とろみ剤、乳化剤、香味剤及び香料物質等
- カプセル、ゼラチンカプセル、直腸カプセル等の医薬品の外側を覆う患者に摂取される構成物又は投与される別のもの

更に例として、以下のものを含む場合がある。

- 医薬品添加剤の混合物、例えば、投与剤形として直接圧縮、フィルムコート又は光沢剤の例として使用される医薬品添加剤
- pH調整剤
- 摂取用量を記載するために使用される印刷インクの構成物
- 例えばハーブ抽出物又はビタミン濃縮物の中にある濃縮現存物
- 成分に関係する化学薬品混合物中に存在する構成物(例えば、保存料)

しかし、このガイドラインは、製造工程から発生する物質の残留物、不純物、残留溶媒、分解性生物等は、この定義の中に含まれない。

一般的に、医薬品添加剤は、「不活性」と考えられている。一方、医薬品添加剤はそれ自身の薬剤活性が少ないか又はないことが望まれるが、いくつかはある状況下で実際に認識される作用又は効果を有する働きをする。そのため、附属書に含まれる情報に関して、製造承認申請者及び承認保有者は、医薬品添加剤が医薬品の処方の中で適切に使用されていることを保証すべきである。

## 命名法

以下はラベル上、パッケージリーフレット上及びSPCの中で全ての医薬品添加剤の名称に適用される。

1. 認可名称は、各医薬品添加剤に使用されるべきでない。医薬品添加剤は、推奨される国際一般名(INN)、ヨーロッパ薬局方の名称、又はこれに記載されていない通常の一般名によって表示すべきである。
2. 附属書にある医薬品添加剤の名称は、E 番号があれば、E 番号で表示しなければならない。十分な定性的組成が得られているセクションにおいて、完全名称とE 番号がユーザーのパッケージリーフレットに表示されていれば、E 番号は単独でラベル上で医薬品添加剤として使用されることがある。
3. 認可香味料または香料は、一般的な用語(例えば、「オレンジフレーバー」、「シトラスフレグランス/香料」)で表示すべきである。特にいくつかの知られている主な構成成分又は認識されている作用又は効果は明確に表示すべきである。
4. 化学的に修飾された医薬品添加剤は、修飾されていない医薬品添加剤(例えばゼラチン化前のでんぷん)との混同を避けるような方法で表示すべきである。

5. pH 調整剤は、名称で記載すべきであり、また、それらの機能は、例えば、pH 調整剤としての塩酸のように表示してもよい。
6. 全ての合成医薬品添加剤又は混合物の構成成分は、例えば、x,y,z を含む印刷用インクのように一般的な記述用語で列挙して表示すべきである。一般的な説明用語は、パッケージリーフレットで更に情報を提供するためラベル上で使用されることがある。認識された作用又は効果と一緒に構成成分はラベル上に表示すべきである。

#### ラベルの中の医薬品添加剤

指令 2001/83/EC によると、非経口、眼科用及び局所用医薬品の中の全ての医薬品添加剤は、ラベル上に表示しなければならない。すなわち、デリバリーが局所又は経皮に適用される皮膚用外用剤、吸入により肺に運ばれる吸入製品及び経口、直腸、または腔粘膜に運ばれる医薬品を含む局所用医薬品では摂取される可能性があるからである。

全ての他の医製品において、コミッションガイドに含まれる認識された作用又は効果を有することが知られている医薬品添加剤だけはラベル上に示すべきである。そのような医薬品添加剤は附属書にリスト化されている。

医薬品がこれらのいくつかを含む場合、その医薬品添加剤の名称は、「更なる情報はリーフレット参照」のような表記と一緒にラベル上に示さなければならない。

#### パッケージリーフレット中の医薬品添加剤

指令 2001/83/EC の第 59 条(1)(a)の第 2 段に従うと、全ての医薬品添加剤は、名称でパッケージリーフレット上に記載しなければならない。従って、上述の定義及び各セクションで述べられた全ての医薬品添加剤は、このガイドラインで定義されている命名法に従い示さなければならない。

指令 2001/83/EC の第 59 条(1)(c)、第 4 及び第 7 段落の条項と同じ行で、附属書の第 4 コラムには、各医薬品添加剤に対応する情報を提供する。この情報のテキストは患者にとって明確で理解しやすい用語である。パッケージリーフレットの各社の様式が申請者によって異なる場合があるが、附属書の情報は、パッケージリーフレットにおいて全く同一としなくてもよい。そのため、申請者は附属書中の情報を例えば「直接的」又は「非直接的」な様式で患者に示すため、各社で様式を選択することがある。注釈の内容又は意味は変更してはならない。

附属書は、警告又は情報の表示が必要な場合、パッケージリーフレット及びSPCにおいて、表示は特定の医薬品添加剤の情報元を明確にする。医薬品添加剤又は活性物質に関連する警告の有無を明らかにする。

附属書のいくつかの医薬品添加剤では、例えば、機械操作の際に眠くなる、妊娠、乳汁分泌などの望ましくない効果に関するパッケージリーフレットに含まれる情報は、リーフレットの一つ以上のセクションに関連することがある。パッケージリーフレットの体裁を簡略化するため、この情報は 1 回だけ表示すべきである。しかし、



患者が重要で関連のある情報を見落とさないために、パッケージリーフレットで他のセクションから医薬品添加剤の警告セクションを見直すことが必要になる場合がある。エタノールを例にとると、機械操作の際に眠くなる、妊娠、乳汁分泌の効果、子供に対する情報等の関連するセクションから医薬品添加剤の警告のセクションを見直すことを言及する必要があるだろう。

## 説明メモ

附属書は以下の事項から構成される。

### (1) 名称

これは、可能な場合、INN又は PhEur の命名法を使用する医薬品添加剤の名称であり、関連する E 番号を参考として含む。

### (2) 投与経路

情報は投与経路に依存するかもしれないので、投与経路は必要である。例えば、気管支痙攣に関係する塩化ベンザルコニウムの情報は吸入経路にのみ関連する。

### (3) 閾値

医薬品添加剤は上述のある「容量」でのみ効果を示すことが認められている。

別の記載の場合を除き、閾値は医薬品の成分として摂取すると問題となる医薬品添加剤の最大 1 日用量が記載される。

閾値は、上述の提示された情報を供給する必要がある値と等しいか又はそれ以上の値である。

閾値 0 は、医薬品添加剤が医薬品に存在する場合、全ての場合においてその情報を記載することが必要である。

### (4) パッケージリーフレットの情報

その情報は患者にとって単純な形式で、明確にそして理解できる用語でここに示される。

本文はしばしば医薬品の用量を意味する「投与ごと」の用語について言及する。

用量が極端に変わりやすい場合、申請者はセクション 4.2 の SPC 中に定義された医薬品の最大単回投与量を考慮しなければならない。

このため、情報はしばしば、例えば、「投与ごとに x mg まで」という表現を含む。

製剤が、例えばタブレット、カプセル、坐薬、香粉中の粉末のような固形製剤なら、タブレット、カプセル等ごとの総量を示す。

### (5) 説明

このコラムのテキストは、患者に対するものではない。

申請者と構成当局の参考に供するため、前述のコラム中でこのテキストで追加の情報を与えることを意図したものである。

いくつかの場合、これらの解説はSPCにおいて適切な方式で疑われる禁忌として表すことがある。

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」

## Functionality-Related Characteristics of Excipients 添加剤の機能性関連特性

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。

欧州では、2008年に General Chapter 5.15 Functionality-Related Characteristics of Excipients (機能性関連特性、FRC)を薬局方に追加した。USPにおいても Excipient Performance Chapter <1059>の作成など同様な動きがある。局方各条へのFRC導入は、欧州薬局方独自の取り組みであるが、General Chapter 5.15ではFRCの概念や利用方法等を解説している。各条に設けられたFRCセクションは mandatoryなものではなく、機能性に関する重要なパラメータ情報を提供し、試験方法や限度、許容範囲なども記載されることがある。このFRCセクションは、添加剤メーカーとユーザー間での共通言語となり、機能性に関連した特定の性質をもった添加剤の供給において有用であるとしている。

European Pharmacopoeia 6.1 General Text 5, General Chapter 5.15 Functionality-Related Characteristics of Excipients の翻訳を行ったので、以下に報告する。

### 5.15 添加剤の機能性関連特性

本チャプター及び特定の各条における FRC セクションは強制的なものではなく(not mandatory)、情報及び指針として公表されている。

#### 序文

これまでに安全性の評価されている添加剤は、製剤に機能性をもたらすものとして製剤処方中使用されている。添加剤に期待される機能性は、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る。

添加剤の機能性はその物理的及び化学的性質により決定され、時として副生成物や意図する機能性を強化するために使用される添加物の含量にも影響を受ける。さらに、その機能性は製剤処方を構成する成分間の複雑な相互作用や工程で受けるストレスに依存することもある。従って、添加剤の機能性は、特定の製剤及び製造工程の状況に即してのみの評価が可能であり、しばしば複数の分析方法が用いられる。添加剤の機能性に関する知識は、Process Analytical Technology (PAT)の応用を容易にできるだろう。

固形製剤に用いられる添加剤の粒子径や増粘剤として用いられる高分子物質の分子量といった添加剤の性質は、より一般的な意味で機能性に関わりがあると言えるだろう。製剤開発の際にその製造工程や品質特性に関わる重要な役割が明らかとなった場合、このような機能性関連特性 (FRC)を管理することが可能となり、特定製品の品質規格に即したものになり得る。添加剤の欧州薬局方の各条は、使用者にとって許容可能な品質を確保するために制定されたものである。

添加剤の外観及び特性に関する情報や、確認試験や化学的・微生物学的純度、及び旋光度のような化学構造に関連する物理的特性に関する要件は、特定の各条と general monograph Substances for pharmaceutical use (2034)に示されている。

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。

特定の各条にある FRC セクションには、規定の用途において添加剤の機能性に影響を及ぼすことが知られている FRC を含んでいる。

多くの添加剤に多様な用途があり、新たな用途も開発されているため、挙げられた用途及び FRC は、全てのものを完全に網羅しているものではない。

#### 規制ガイダンス

ICH Q8 製剤開発などの最新の規制ガイダンスによると、製造販売承認申請において選択された添加剤、それらの濃度、及び製剤の性能や製造性に影響する可能性のある添加剤の性質について、それぞれの添加剤の各機能に関連付けて考察する。添加剤が目的とする機能性を発揮し、かつ製剤の有効期間を通じて役割を果たし得る能力を示す。添加剤の性能に関する情報は、必要に応じて、添加剤の選択と品質特性を証明するため、さらには製剤の規格及び試験方法の妥当性を立証するために用いることができる。

添加剤は、通常はバッチ プロセスで製造されたため、同一製造業者においてもバッチ間変動の可能性がある。特定の製剤処方での使用において、異なる原材料から成る添加剤は性質が一致するとは限らない。化学的及び物理的性質における必然的な変動は、製剤の製造工程に影響を及ぼす最も重要な入力変数のひとつとなるが、それは添加剤が医薬品の構成上大きな割合を占めているためである。多くの添加剤は、天然原料由来であり化学的関連化合物の混合物からなる。他の添加剤は、製剤業界以外の産業用の化学製品製造用に設計された化学工場で製造されている。従って、添加剤製造業者の工程は、その主要市場向けである化学的特性及び物理的性質に焦点をあわせたものとなっているだろう。多くの場合、添加剤製造業者の製剤用途に関する製品知識は限られている。

ANNEX: Excipients and Information for the Package Leaflet  
 附属書: 医薬品添加剤及びパッケージリーフレットの情報

Name 名称	Route of Administration 投与経路	Threshold 閾値	Information for the Package Leaflet パッケージリーフレットの情報	Comments 説明
Aprotinin アプロチニン	Topical 局所	Zero 0	May cause hypersensitivity or severe allergic reactions 過敏症又は重篤なアレルギー反応を引き起こす場合がある	The topical route in this case refer to sites that may have access to the circulation (e.g. wounds, body cavities etc.) 体循環にアクセスする部位(例えば、傷、体腔等)に適用する場合における局所経路
Arachis oil (peanut oil) アラキス油(ピーナッツ油)	All 全て	Zero 0	(Medicinal product) contains arachis oil (peanut oil). If you are allergic to peanut or soya, do not use this medicinal product. (医薬品)アラキス油(ピーナッツ油)を含む。もし、あなたがピーナッツ又は大豆に対するアレルギーがあるなら、この医薬品を使用してはならない。	Purified arachis oil may contain peanut protein. The PhEur monograph dose not contain a test for residual protein. SPC: contraindication 精製アラキス油はピーナッツたんぱく質を含むことがある。PhEur 各条は残留たんぱく質試験を含まない。 SPC: 禁忌
Aspartame (E951) アスパルテーム(E951)	Oral 経口	Zero 0	Contains a source of phenylalanine. May be harmful for people with phenylketonuria フェニルアラニン源を含む。フェニルケトン尿症の人々に有害な場合がある。	