

附則1  
附則2  
附則3

## EXECUTIVE SUMMARY

This guideline describes the information that needs to be submitted in relation to excipients including antioxidants and antimicrobial preservatives, in the context of applications for marketing authorisations or variations relating to an excipient in authorised medicinal products.

### エグゼクティブ・サマリー

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。

## 1. INTRODUCTION (BACKGROUND)

Excipients are the constituents of a pharmaceutical form apart from the active substance.

Excipients include e.g. fillers, disintegrants, lubricants, colouring matters, antioxidants, preservatives, adjuvants, stabilisers, thickeners, emulsifiers, solubilisers, permeation enhancers, flavouring and aromatic substances etc., as well as the constituents of the outer covering of the medicinal products, e.g. gelatine capsules.

Examples of different types of excipients are given in annex 1. Information on the excipients used in a medicinal product should be provided in part 3.2.P.1, 3.2.P.2, 3.2.P.4 and 3.2.A.3 of the dossier.

Excipients to be used in formulations for the paediatric population should be selected with special care. Possible sensitivities of the different age groups should be taken into consideration. For example, colouring agents with documented safety risks, e.g. azo dyes and other synthetic colouring agents, should not be used in medicinal products for paediatric use when only intended for aesthetic purposes.

Antioxidants are excipients which are used to improve stability of medicines by delaying the oxidation of active substances and other excipients. Antimicrobial preservatives are normally added to prevent microbial proliferation arising under in use conditions. These properties are due to certain chemical groups which are usually harmful to living cells and might therefore be associated with certain risks when used in humans. Thus inclusion of antimicrobial preservatives or antioxidants in a medicinal product needs special justification. Wherever possible the use of these substances should be avoided, particularly in case of paediatric formulations. The concentration used should be at the lowest feasible level. Further information is given in annex 2.

Parenteral infusions should not contain added antimicrobial preservatives. Antimicrobial preservatives must not be added to medicinal products intended for use by any route of administration that will give access to the cerebrospinal fluid or in products that will be injected retro-ocularly.

Permeation enhancers are excipients which have the ability to modify the penetration of active substances through the skin and therefore could influence significantly the in-vivo performance of a transdermal formulation. Information and control of these substances is essential for all transdermal formulations, where a constant and persistent release of active substances over several hours, or even days, is necessary for therapeutic efficacy. Further information is given in annex 3.

### 1. 緒言(背景)

添加剤は、原薬を除く医薬品製剤の構成成分である。

添加剤には、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、酸化防止剤、保存剤、アジュバント、安定化剤、粘稠剤、乳化剤、可溶化剤、膜透過性促進剤、矯味矯臭剤及び芳香剤のほか、ゼ

ラチンカプセルのような医薬品の外装成分も同様に含まれる。

様々なタイプの添加剤の例を附則1に示した。医薬品に使用される添加剤の情報は、申請書類の3.2.P.1 製剤及び処方、3.2.P.2 製剤開発の経緯、3.2.P.4 添加剤の管理及び3.2.A.3 添加剤に記載されるべきである。

小児向け製剤に使用される添加剤は、特別の注意を払って選択するべきである。異なる年齢群で想定される感受性を考慮するべきである。アゾ色素やその他の合成色素のように安全リスクの文書化された着色剤は、美観のみの目的のために小児用医薬品に使用されるべきではない。

酸化防止剤は、原薬及び他の添加剤の酸化を遅らせることによって、医薬品の安定性を改善するために使用される添加剤である。これらの性質は、ある化学基によるものであり、通常、生細胞に有害で、ヒトに使用すると特定のリスクを伴うおそれがある。従って、医薬品に抗菌性保存剤又は酸化防止剤を使用するためには特別な正当性が必要となる。可能な限り、これらの物質の使用は避けるべきであり、小児向け製剤の場合は特にである。使用される濃度は、効果の認められる最も低いレベルに設定するべきである。附則2で詳細を示す。

静脈注射剤には添加された抗菌性保存剤を含むべきではない。抗菌性保存剤は、脳脊髄液を通る投与経路に使用されるいかなる医薬品又は眼内後方(retro-ocular)に注射される製品に添加されてはいけない。

膜透過性促進剤は、原薬の皮膚透過性を変更する能力を持つ添加剤であり、従って経皮製剤のin vivoにおける性能に大きな影響を及ぼす。治療効果において数時間、または数日にわたる一定で持続的な原薬の放出が必要とされる場合、これらの物質の情報と管理は、全ての経皮製剤において不可欠である。詳細は附則3に示す。

## 2. SCOPE

This guideline is applicable to all excipients in medicinal products for human use, in the context of applications for marketing authorisations or variations relating to an excipient in authorised medicinal products.

The guideline does not apply to excipients used in products in the clinical research stages of drug development. However, the principles in this guideline are important to consider during those stages as well.

The data should be presented according to the standard format described in the Common Technical Document (CTD) Module 3 sections P.1, P.2, P.4, P.5, P.8 and A.3.

### 2. 適用範囲

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。しかしながら、臨床試験段階においても本ガイドラインの原則を考慮することは重要である。

コモンテクニカルドキュメント(CTD)モジュール3、セクションP.1 (製剤及び処方)、P.2 (製剤開発の経緯)、P.4 (添加剤の管理)、P.5 (製剤の管理)、P.8 (安定性) 及びA.3 (添加剤)にある標準書式に従い、データを提出するべきである。

### 3. LEGAL BASIS

Directive 2001/83/EC, as amended

#### 3. 法的根拠

理事会指令 Directive 2001/83/EC、改定

### 4. MAIN GUIDELINE TEXT

#### 4. 主となる指針文章

##### 4.1 Description and Composition of the Drug Product (3.2.P.1)

Excipients should be listed specifying their common name, the quantity present, their function and a reference to a relevant standard. When the common name is not sufficient to indicate functional properties, the brand name with commercial grade should be specified. In the case of excipients presented as a mixture of compounds, details of the composition should be provided in qualitative and quantitative terms. However, for flavouring agents it is allowed to state the qualitative composition only.

##### 4.1 製剤及び処方(3.2.P.1)

添加剤は、一般名、添加量、機能、および関連規格への参照を明示し、記載されるべきである。一般名が機能性を十分に表現していない場合、商品のグレードと共にブランド名を明示するべきである。化合物の混合物として存在する添加剤の場合、構成の詳細は定性的かつ定量的な表現を用いるべきである。しかしながら、矯味矯臭剤については、定性的な構成を示すことでよいものとする。

##### 4.2 Pharmaceutical Development (3.2.P.2)

According to the Notes for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/04 and CHMP/QWP/055/96), this section should include an explanation of the choice of the excipient(s) (and grade where necessary). Compatibility of the excipients with active substances and, where relevant, with other excipients, should be established. The excipients chosen, their concentration, and the characteristics that can influence the drug product performance (e.g., stability, bioavailability) or manufacturability should be discussed in relation to the respective function of each excipient. Tests in addition to the pharmacopoeial ones, identified through development, should be described in section 3.2.P.4.2 and 3.2.P.4.3.

##### 4.2 製剤開発(3.2.P.2)

Notes for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/04 and CHMP/QWP/055/96)によると、このセクションは添加剤の選択(必要な場合はグレードも)に関する説明が含まれるべきである。薬物及び他の添加剤との配合変化についても実証されるべきである。選択された添加剤、それらの濃度、及び製剤の性能(例えば、安定性、生物学的利用能など)や製造性に影響を及ぼす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べきである。開発時に特定され、局方試験に追加した試験については、セクション3.2.P.4.2 (試験方法(分析方法)(品名、剤型))と3.2.P.4.3(試験方法(分析方法)のバリデーション(品名、剤型))に記載されるべきである。

##### 4.3 Specifications (3.2.P.4.1)

Colouring matters shall, in all cases, satisfy the requirements of Directives 78/25/EEC, as amended and/or 94/36/EC (colours for use in foodstuffs). In addition, colouring matters in medicinal products have to comply with the specifications of the Annex of Directive 95/45/EC, laying down specific

purity criteria concerning colours for use in foodstuffs.

The references in Directive 78/25/EEC, as amended are interpreted in a way, which permits the use in medicinal products of all colourants mentioned in Annex I of Directive 94/36/EC.

The bioburden and, where relevant, the endotoxin limits for excipients used in the manufacture of sterile medicinal products shall be stated. However, if bioburden/endotoxin content of the bulk solution prior to sterilisation is checked using appropriate in process controls, the testing of the individual excipient may be omitted.

Data concerning residual solvents in excipients should be submitted in accordance with the Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95).

#### 4.3 規格(3.2.P.4.1)

着色剤は、すべての場合において、Directives 78/25/EEC、改定及び94/36/EC(食品に使用される着色料)の要件を満たさなければならない。さらに、医薬品中の着色剤は、食品に使用される着色料に関する特定の純度基準を定めたDirective 95/45/ECの附則の規格に合致する必要がある。

Directive 78/25/EEC、改定の参照は、Directive 94/36/ECの附則1にある全ての着色料を医薬品に使用を可能にすると解釈される。

無菌医薬品の製造に使用される添加剤のバイオバーデンと関連するエンドトキシンの限度が記載される。しかしながら、滅菌の前のバルク溶液のバイオバーデン/エンドトキシンの量が工程管理で適切に確認されている場合、個々の添加剤の試験は省略される。

医薬品添加物の中の残留溶媒に関するデータは、the Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)に基づき提出されるべきである。

#### a) Excipients described in the European Pharmacopoeia or in the pharmacopoeia of an EU Member State

Reference to the current edition of the pharmacopoeia should be included in the dossier for marketing authorisation. When the monograph covers a group of related materials (i.e. polymers), the particular specification chosen for the excipient, should be submitted, together with the rationale for its selection. If tests other than those mentioned in the pharmacopoeia are used, proof should be supplied that the test methods are at least equivalent to those described in the pharmacopoeia (see European Pharmacopoeia, 1.1. General Statements). It may be necessary to add tests and acceptance criteria to the pharmacopoeial specification, depending on the intended use of the excipient (functionality-related characteristics).

#### a) 欧州薬局方又はEU加盟国の局方に収載されている添加剤

現行版の薬局方の参考は、販売承認申請書に記載されるべきである。各条が関連物質(すなわち、ポリマー)のグループをカバーする場合、根拠と共に選択した添加剤の規格を提出するべきである。薬局方に収載された試験以外の試験が使用されている場合、試験方法が薬局方に記載されている方法と少なくとも同等である証拠を示すべきである(European Pharmacopoeia, 1.1. General Statementsを参照)。添加剤の意図している使用に応じて、局方規格に試験及び判定基準を追加する必要がある(機能性関連特性)。

#### b) Excipients described in a third country pharmacopoeia

Where an excipient is neither described in the European Pharmacopoeia nor in the pharmacopoeia of a Member State, compliance with the monograph of a third country pharmacopoeia (e.g. United States Pharmacopoeia/National Formulary and Japanese Pharmacopoeia) can be accepted.

The applicant should justify the reference to such pharmacopoeia and submit justified specifications in accordance with the general monograph of the European Pharmacopoeia: Substances for Pharmaceutical use.

#### b) 第三国の薬局方に収載されている添加剤

添加剤が欧州薬局方及び加盟国の薬局方に収載されていない場合、第三国の薬局方(例えば、米国薬局方/国民医薬品集及び日本薬局方)の各条に適合することで認めることができる。

申請者は、それらの薬局方の参照が正当なものであることを説明し、欧州薬局方のgeneral monograph : Substances for Pharmaceutical useに従い、根拠のある規格を提出するべきである。

#### c) Excipients not described in any pharmacopoeia

An appropriate specification for the excipient should be established, based on the following types of tests:

- Physical characteristics
- Identification tests
- Purity tests, including limits for total and individual impurities, which should be named, e.g. by reference to a chromatographic relative retention time. Purity tests may be physical, chemical, biological and, if appropriate, immunological.
- Assay or limit tests if necessary and corresponding validation parameters.
- Other relevant tests e.g. tests on parameters (quantitative), which have been determined to influence the performance of the dosage form.

#### c) 薬局方に収載されていない添加剤

以下のような試験に基づき、添加剤の適切な規格が設定されるべきである。

- 物理的な特性
- 確認試験
- 純度試験。全ての不純物及び個々の不純物の限度を含む。それらの不純物は、クロマトグラフィーの保持時間を参照するなどし、識別名を設定するべきである。純度試験は物理的、化学的、生物学的、適切な場合は免疫学的に実施される
- 定量試験又は必要な場合には限度試験及び関連バリデーション・パラメータ
- 他の関連試験、例えば、製剤の性能に影響を及ぼすと確認されたパラメータ(定量的)の試験。

#### 4.4 Justification of Specifications (3.2.P.4.4)

Justification of a specification takes into account the choice and particular use of the excipient (see Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)).

For excipients described in the European Pharmacopoeia, or in the pharmacopoeia of an EU Member State, justification of specifications will normally not be required. However, any particular acceptance criteria concerning the characteristics, as defined in Section 3.2.P.2.1.2, should be justified (e.g. particle size testing of a micronised substance). In addition, justification of a specification is not systematically required for well-known excipients. For example, it is not required for excipients which have been used in similar medicinal products for a long period of time and when their characteristics and properties have not changed significantly.

Where critical, the justification of specifications should provide information on excipient characteristics relevant to the medicinal product performance. For example, for solid and semi-solid dosage forms, special tests may be necessary to demonstrate the capability of the excipient to emulsify and disperse, or to provide appropriate viscosity (Functionality related characteristics).

#### 4.4 規格の妥当性(3.2.P.4.4)

規格の妥当性は、添加剤の選択及び特定の用途を考慮に入れる(Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug

Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)を参照)。

欧州薬局方またはEU加盟国の薬局方に収載された添加剤については、通常、規格の妥当性は必要でない。しかしながら、セクション3.2.P.2.1.2 (添加剤(品名、剤型))で定義された特性に関する特定の判定基準は根拠のあるものであるべきである (例えば、微粉碎した物質の粒度試験)。さらに、良く知られている添加剤については、規格の妥当性は体系的に求められない。例えば、長い期間、同様の医薬品に使用された添加剤でそれらの特性及び性質に重大な変更がない場合、必要ない。

重大な場合、規格の妥当性は、医薬品の性能に関連している添加剤の特性の情報を提供するべきである。例えば、固形製剤及び半固形製剤において、乳化や分散又は適切な粘性を示す添加剤の能力を実証する特殊な試験が必要な場合がある(機能性関連特性)。

#### 4.5 Excipients of Human or Animal Origin (3.2.P.4.5)

Viral Safety and TSE Risk should be documented in accordance with the relevant directives and guidelines (see European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety and 5.2.8. Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products).

#### 4.5 ヒト又は動物起源の添加剤(3.2.P.4.5)

関連指令及びガイドライン(European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety及び5.2.8. Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Productsを参照)に従って、ウイルス安全性及びTSEリスクは文書化されるべきである。

#### 4.6 Novel Excipients (3.2.P.4.6)

Full details of manufacture, characterisation and controls with cross references to supporting safety data should be provided for novel excipients, according to the drug substance format.

- a) A detailed description of the excipient, its function and its conditions of use should be provided. If the excipient is complex or consists of a mixture of compounds, the composition should be specified in qualitative and quantitative terms.
- b) For novel excipients and for excipients presented as a mixture of compounds the following should be taken into consideration:
  - Any bibliographical data on the chemistry and on the toxicology and the field in which the product is already used.
  - The Community provisions concerning additives in foodstuffs: any criteria which are based on the toxicological data, with cross-references to these data. The quality specifications which have been laid down in the directives are satisfactory as long as the routine control tests used are validated.
  - The international specifications (FAO/WHO/JECFA), and other publications, such as the Food Chemical Codex.
  - For medicinal products for cutaneous use, data on the ingredient used in cosmetic products (see Directive 76/768/EEC, as amended).
  - Data concerning the toxicology of the novel excipient according to the dosage form and the route of administration of the medicinal product (if applicable) in Module 4, the safety section of the dossier.
- c) Documentation on chemistry of excipients is required for all novel excipients, taking as its basis the CPMP Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96) and should include:
  - The origin of the excipient, including the name and address of manufacturer.
  - A general outline of the manufacturing and purification procedures.

- Structure.
- Physical, chemical properties, identification and purity tests.
- Validated methods of analysis with a presentation of batch results.
- Miscellaneous information (microbiological tests, etc).
- Contamination, presence of foreign substances, residual solvents, etc.
- In the case of an excipient obtained from a mixture of several components, the quality of each component and the physico-chemical tests for the mixture should be described.
- Stability data should be provided as required for the active substances in the Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99).

The routine test procedures and limits should be established on the basis of the documentation given in the dossier.

#### 4.6 新規添加剤 (3.2.P.4.6)

新規添加剤について、安全データを裏付けるために相互参照による製造、特性評価及び管理の全詳細を原薬の書式に従って記載されるべきである。

- 添加剤の詳細な概要、機能及びその使用条件を記載する。添加剤が複合体または化合物の混合物から成る場合、その構成は定性的かつ定量的な用語で特定されるべきである。
- 新規添加剤及び化合物の混合物として存在する添加剤に関しては、以下に内容について考慮に入れるべきである：
  - 化学及び毒物学に関する書誌データと製品が既に使用されている分野。
  - 食品中の添加物に関するCommunity provisions：相互参照がある毒性学的データに基づく基準。日常管理試験がバリデートされている限り、指令で定められた品質規格は満足のいくものである。
  - 国際規格(FAO/WHO/JECFA)、及びFood Chemical Codexなどの他の出版物。
  - 皮膚に用いられる医薬品については、化粧品で使用される添加物に関するデータ(Directive 76/768/EEC、改定を参照)。
  - 申請書の安全性に関するセクション、モジュール4にある医薬品の剤形及び投与経路に応じた新規添加剤の毒性データ
- 添加剤の化学的性質に関する書面は、CPMP Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96)を基本とし、全ての新規添加剤に求められる。また以下の内容を含むべきである
  - 製造業者の名称と住所を含む添加剤の起源
  - 製造と精製法に関する概要
  - 構造
  - 物理的、化学的性質、確認試験、および純度試験
  - バリデートされた分析方法及び製品のバッチでの実測結果
  - その他の情報(微生物学的試験など)。
  - 汚染、異物の存在、残留溶媒など
  - 数個の成分からなる混合物から得られた添加剤の場合、各構成成分の品質及び混合物の物理化学試験を記載するべきである
  - Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)で原薬に要求されているような安定性データを示すべきである

日常試験手順と限度は申請書に記載された資料に基づき、設定されるべきである。

#### 4.7 Control of Drug Product (3.2.P.5)

Apart from those situations envisaged in the Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96), it is not necessary to carry out identity testing and an assay of the excipients in the medicinal product at release. The control of antioxidants and antimicrobial preservatives, however, should comply with the requirements outlined in the guideline mentioned above.

The medicinal product release specifications should include an identification test and a content determination test with acceptance criteria and limits for each antioxidant and antimicrobial preservative present in the formulation. The medicinal product shelf-life specification should also include limits for antimicrobial preservatives when present.

Where antioxidants are used during the manufacture of the medicinal product, the release limits should be justified by batch data or a sound justification has to be provided, if the proposed specifications do not include an identification test and a content determination test for the antioxidant. If needed, the adequacy of the specified limits should be justified on the basis of controlled conditions and (in-use) stability testing, to ensure that sufficient antioxidant remains, to protect the medicinal product throughout its entire shelf-life and during the proposed in-use period.

#### 4.7 医薬品の管理 (3.2.P.5)

Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)において想定される状況は別として、出荷時に医薬品中の添加剤の確認及び定量試験を実施する必要はない。しかしながら、酸化防止剤と抗菌性保存剤の管理は、上記のとおりガイドラインに概説された要件を満たすべきである。

製剤中の酸化防止剤及び抗菌性保存剤の各々につき、判定基準及び限度を設定した確認試験及び定量試験を医薬品の出荷規格に含めるべきである。抗菌性保存剤が存在するとき、医薬品の有効期間を考慮した規格にその限度も含めるべきである。

医薬品の製造中に酸化防止剤が使用され、提案された規格に酸化防止剤の確認試験及び定量試験が含まれていない場合、実測データにより出荷限度の妥当性を示すか、信頼できる正当性を示すべきである。必要なら、有効期間及び提案された使用期間の間、医薬品を保護する十分な酸化防止剤が維持していることを保証するため、規定した限度の妥当性を管理条件と(使用中の)安定性試験を基に説明するべきである。

#### 4.8 Stability (3.2.P.8)

The maintenance of the physico-chemical properties of the medicinal product is partly dependent upon the properties and the stability of the excipients.

For the medicinal product the application should follow current CHMP/ICH stability guidelines and should ensure that antimicrobial preservative and, if appropriate, antioxidant levels are quantified periodically throughout the shelf-life. The antimicrobial preservative content should be monitored throughout the shelf-life to ensure that antimicrobial preservative levels remain above the level challenged for preservative efficacy and within the specifications.

In the case of non-solid medicinal products presented in multidose containers that contain preservatives, the efficacy of the antimicrobial preservative under simulated in-use conditions should be established. The tests should be performed under conditions simulating the dosage recommendations, as stated in the SPC.

#### 4.8 安定性 (3.2.P.8)

医薬品の物理化学的性質の維持には、一部、添加剤の性質及び安定性に依存する。

医薬品の申請は、現行のCHMP/ICH安定性ガイドラインに従うべきであり、抗菌性保存剤と酸化防止剤の濃度が有効期間の間、定期的に定量されることを保障されるべきである。保存効果が下がらない濃度内で規格に適合する抗菌性保存剤濃度を維持していることを保証するため、抗菌性保存剤の含有量は有効期間中、モニターされるべきである。

保存剤を含む多回投与用容器に入った非固形製剤では、使用を模擬した条件において抗菌保存剤の効果を確認するべきである。医薬品の製品概要(SPC)に記載された推奨投与量をシミュレートした条件化で試験が行われるべきである。

#### 4.9 Labelling

For all excipients included in a medicinal product, the relevant guidance documents: Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use (Eudralex 3BC7A) and CPMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation (CPMP/2612/99) have to be taken into account.

#### 4.9表示

医薬品に含まれる全ての添加剤に関して、関連ガイダンスであるExcipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use (Eudralex 3BC7A)及びCPMP Position Paper on Thiomersal, Implementation of the Warning Statement Relating to Sensitisation (CPMP/2612/99)を考慮する必要がある。

#### DEFINITIONS

Novel excipient: A novel excipient is an excipient which is being used for the first time in a drug product, or by a new route of administration (ICH). It may be a new chemical entity or a well established one which has not yet been used for human administration and /or for a particular human administration pathway in the EU and/or outside the EU.

#### 定義

新規添加剤：新規添加剤は、医薬品に初めて使用される又新たな投与経路において使用される添加剤を指す(ICH)。新規化学物質、ヒトに投与されたことのない既知の物質やEUもしくはEU域外でヒトの特定投与経路において使用前例がないもの。

#### REFERENCES

This guideline should be read in conjunction with:

- Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)
- Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)
- Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)
- Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96)
- European Pharmacopoeia General Monograph, Substances for Pharmaceutical Use (2034)
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.3 Efficacy on Antimicrobial Preservation
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.2.8 Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products
- Individual monographs of the European Pharmacopoeia
- Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96)
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/2004)

- Rules governing Medicinal Products in the European Community, Notice to Applicants, Volume 3B – “Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use” (Eudralex 3BC7A)
- Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96 corr)
- Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99).

#### 参照

本ガイドラインは以下のものと併せて読まれるべきである。

- Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96)
- Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95)
- Note for Guidance on Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99)
- Guideline on the Chemistry of New Active Substances (CPMP/QWP/130/96)
- European Pharmacopoeia General Monograph, Substances for Pharmaceutical Use (2034)
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.3 Efficacy on Antimicrobial Preservation
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.1.7 Viral Safety
- European Pharmacopoeia General Chapter 5.2.8 Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents via Human and Veterinary Medicinal Products
- Individual monographs of the European Pharmacopoeia
- Note for Guidance on Development Pharmaceutics (CPMP/QWP/155/96)
- Note for Guidance on Pharmaceutical Development (CHMP/ICH/167068/2004)
- Rules governing Medicinal Products in the European Community, Notice to Applicants, Volume 3B – “Excipients in the Label and Package leaflet of Medicinal Products for Human Use” (Eudralex 3BC7A)
- Note for Guidance on Maximum Shelf-life for Sterile Products for Human Use After First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96 corr)
- Note for Guidance on In-use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99).

## ANNEX 1

## DIFFERENT TYPES OF EXCIPIENTS AND THEIR REQUIREMENTS

1. Excipients that are a single chemical entity include, for example, organic and inorganic acids and their salts, sugars and alcohols.

They may have undergone physical treatments, which gave them special technological characteristics (e.g. micronisation).

2. Chemically transformed excipients include excipients which have undergone a special chemical treatment in order to confer certain technological characteristics (e.g. modified starch).

The name and quality of such excipients should be defined in such a way as to avoid confusion with an unmodified excipient.

3. Mixtures of chemically related components include, for example, polyol esters (mixture of mono, di and tri esters), hydrogenated glucose syrup, maltitol syrup.

For these products the dossier should specify the following characteristics of the excipient:

- the nature and content of each component with a statement of its acceptable limits;
- technological criteria (appropriate criteria to the performance of dosage form);
- any additive which may be present and their quality if appropriate.

4. Mixed excipients are ready-for-use preparations, to be used for example for direct compression or film coating.

- The qualitative and quantitative composition of the mixed excipient should be submitted, the specifications of the mixture as a whole and of each component should be stated.

5. Excipients of natural origin, so called "natural" products have often undergone some kind of chemical treatment.

In general and if relevant for the quality control of the product, data should give an outline of the operations carried out to obtain and to purify the product, and any special characteristics: decomposition products, specific impurities, chemical substances used during the treatment with residual limits, methods of sterilisation or decontamination, with a description of the effect of these processes on the excipient (e.g. modification of the physical structure).

6. Flavouring agents (flavours and aromatic substances) are either natural products and/or products obtained by chemical synthesis. Because of the complexity of their composition, it is only necessary to describe the general qualitative composition mentioning the main constituents with an appropriate process of identification to ensure the consistency of the composition (in particular, identification of the main constituents and if necessary carriers). Most constituents of artificial flavours have internationally accepted purity criteria in food use (FAO/WHO). Reference to these standards is acceptable for medicinal products.

7. An adjuvant is a substance that helps and enhances the pharmacological effect of a drug or increases the ability of an antigen to stimulate the immune system.

## 附則1

## 添加剤の種類及びそれらに対する要求事項

1. 単一化学物質である添加剤。例えば、有機酸、無機酸及びそれらの塩、糖類及びアルコール類。

それらは、特別な技術的特性を付与する物理的处理を施されたものかもしれない(例えば、微粉碎化)。

2. 技術的な特性を付与するために特別な化学処理を受けたもの含む、化学的に変化した添加剤。(例えば、加工でんぷん)。

このような添加剤については、処理が施されていない添加剤と混同をさけるために名称及び品質を定義するべきである。

3. 化学的に関連した物質の混合物、例えば、ポリオールエステル類(モノ、ジ、トリ エステルの混合物)、水素化グルコース・シロップ、マルチトール・シロップ
  - 許容限界に関する記載と共に各構成成分の性質及び含量
  - 技術的な基準(製剤の性能に対する適切な基準)
  - 適切な場合においては、存在する可能性のある添加物及びそれらの品質
4. 直打法又はフィルムコーティング等に用いられ、直に使用できるように調製された混合添加剤
  - 混合添加剤の定性的及び定量的な構成が提出されるべきである。混合物の規格は全体及び各構成成分について記載されるべきである。
5. 天然起源の添加剤、いわゆる天然品("natural" products)は、しばしばある種の化学処理が施される。
 

一般に、及び製品の品質管理において適切な場合、製品を得るため及び精製のために行われた操作の概要、並びに特性：分解物、特定の不純物、処理に使用された化学物質と残留の限度、滅菌又汚染除去の方法について、添加剤に及ぼすこれら工程の影響(例えば、物理構造の変化)に関する説明と共に、データを示すべきである。
6. 矯味矯臭剤(香料及び芳香剤)は、天然品又は化学合成で得られた製品である。構成が複雑であることから、構成の一貫性を保証するための適切な同定プロセス(特に主成分及び必要ならば担体の確認)を含め、主成分に言及した一般的な定性的構成のみ記載する必要がある。人工香料の多くの成分は、食品用途(FAO/WHO)の純度基準が国際的に適応されている。医薬品においてもこれらの基準を参照することが許容される。
7. アジュバントは、医薬品の薬理学的効果を促進又は増強、あるいは、免疫系を刺激するための抗原の能力を増強させる物質である。

## ANNEX 2

### 附則2

#### ANTIOXIDANTS & ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES

##### 酸化防止剤及び抗菌性保存剤

For each antioxidant and antimicrobial preservative the application should contain:

- reason for inclusion and justification of level of inclusion
- proof of safety and efficacy
- the method of control in medicinal product (not applicable for synergists e.g. sodium edetate)
- levels on storage of broached and unbroached containers
- details on the labelling of the medicinal product

The safety of the antioxidant or antimicrobial preservatives should be supported by bibliographic and/or experimental data unless the antioxidant or antimicrobial preservative is well known and generally used at same concentrations and by the same route of administration.

酸化防止剤及び抗菌性保存剤について、申請書には以下の内容を含むべきである。

- 添加の理由及び添加量の妥当性
- 安全性と有効性の証明

- 医薬品中での管理方法(エデト酸ナトリウムのような共力剤は対象外)
- 開口及び非開口の容器の保管基準
- 医薬品の表示に関する詳細

使用する酸化防止剤又は抗菌性保存剤が一般に知られておらず、一般に使用される濃度や投与経路と同じではない場合、酸化防止剤又は抗菌性保存剤の安全性は、文献および／または実験データにより裏付けられるべきである。

## ANTIOXIDANTS

Antioxidants are used to reduce the oxidation of active substances and excipients in the medicinal product. Antioxidants should not be used to disguise poorly formulated products or inadequate packaging. The need to include an antioxidant should be explained and fully justified. Oxidative degradation can be accelerated by light and by the presence of mineral or metallic impurities, due to the formation of free radicals.

The effect obtained from an antioxidant depends on its nature, the stage at which it is incorporated into the medicinal product, the nature of the container and the formulation.

### Types of antioxidants

Type	Definition	Example
True antioxidants	These are thought to block chain reactions by reacting with free radicals	Butylated hydroxytoluene (BHT)
Reducing agents	These have a lower redox potential than the drug or excipient they are protecting	Ascorbic acid
Antioxidants synergists	These enhance the effects of antioxidants	Sodium edetate

### 酸化防止剤

酸化防止剤は、医薬品中の原薬及び添加剤の酸化を抑えるために使用される。不十分な製剤化による製品又は不適切な包装をごまかすために酸化防止剤を使用すべきではない。酸化防止剤を添加する必要性は、説明され、十分な妥当性を示すべきであり。光やミネラル又は金属不純物の存在により、フリーラジカルが生成され、酸化的分解反応を加速する。

酸化防止剤から得られた効果は、その性質、医薬品に組み込まれる段階、容器の性質及び製剤に依存する。

### 酸化防止剤のタイプ

タイプ	定義	例
真の酸化防止剤	フリーラジカルとの反応により生じる連鎖反応を阻害する	ジブチルヒドロキシトルエン (BHT)
還元剤	保護する薬物や添加剤より低いレドックス(酸化還元)作用を有する	アスコルビン酸
共力剤	酸化防止剤の効果を増強する	エデト酸ナトリウム

## ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES

Antimicrobial preservatives are used to prevent or inhibit the growth of micro-organisms which could present a risk of infection to or degradation of the medicinal product. These micro-organisms may proliferate during normal conditions of use of the product by the patient, particularly in multidose preparations.

On no account should antimicrobial preservatives be used as an alternative to Good Manufacturing Practice (GMP).

Preparations at greatest risk of contamination are those which contain water such as solutions, suspensions and emulsions to be taken orally, solutions for external use, creams and sterile preparations used repeatedly (e.g. injectable multidose preparations and eye-drops).

The level of efficacy will vary according to the chemical structure of the antimicrobial preservative, its concentration, the physical and chemical characteristics of the medicinal product (especially pH) and the type and level of initial microbial contamination. The design of the pack and the temperature at which the product is stored will also affect the activity of any antimicrobial preservatives present.

The antimicrobial efficacy of the antimicrobial preservative in the medicinal product should be assessed during product development, and at the end of the proposed shelf-life, using the method described in the respective Ph. Eur. General Chapter 5.1.3.

If non-solid medicinal products do not contain an antimicrobial preservative and do not have self-preserving properties or the container closure system is not able to prevent microbial ingress into the formulation they should not be packaged in multidose presentations without a sound justification.

### 抗菌性保存剤

抗菌性保存剤は、感染のリスク又は医薬品の分解を引き起こす可能性のある微生物の成長を防止又は抑制するために使用される。これらの微生物は、特に多回投与製剤において、患者が製品を正常に使用する条件下においても増殖するおそれがある。

どんな場合にあっても、製造管理及び品質管理の基準(GMP)に代わる手段として抗菌性保存剤を使用すべきではない。

非常に大きな汚染リスク下での調製は、経口で摂取される溶液や懸濁液、エマルション、外用液剤、クリーム及び繰返し使用される無菌製剤（多回接種可能な注射剤や点眼薬）のような水を含有するものがある。

抗菌性保存剤の化学構造、濃度、医薬品の物理的及び化学的特性(特にpH)及び初期の微生物汚染のタイプとレベルにより、効力のレベルが変化する。

また、包装デザインや製品が保管される温度も抗菌性保存剤の活性に影響を及ぼす。

医薬品中の抗菌性保存剤の抗菌効果は、製品開発時及び提示した有効期間の最終時点で、それぞれのPh. Eur. General Chapter 5.1.3にある方法を用いて、評価されるべきである。

非固形医薬品が抗菌性保存剤を含有せず、自己保存特性を持たない場合、また包装封緘システムが製剤への微生物進入を防止できない場合、確かな妥当性無しで製剤をマルチドーズ形式に包装すべきではない。

## ANNEX 3

## SOLUBILISERS AND PERMEATION ENHANCERS

## 可溶化剤及び膜透過性促進剤

Solubilisers and permeation enhancers incorporated in transdermal formulations (e.g. transdermal gel or patches) modify the delivery of an active substance into the systemic circulation via the transdermal application route.

経皮製剤(例えば、経皮用ゲル又はパッチ)に使用されている可溶化剤及び膜透過性促進剤は、経皮投与経路を介して活性薬物の体循環への送達を改善する。

Strategies to chemically enhance or modify the in-vivo flux comprise disruption of the stratum corneum structure (effect on diffusion), alter the solubility of the active substance in the stratum corneum (effect on partition) or influencing the thermodynamic activity of an active substance -the driving force for the passive diffusion process- within the formulation (vehicle).

in vivoの流束(in-vivo flux)を化学的に促進又は改善する方法としては、皮膚角質層の破壊(拡散へ影響)、活性薬物の皮膚角質層への溶解性を変える(分配へ影響)、又は活性薬物の製剤(賦形剤)中における熱力学的活量に影響—受動的拡散に対する推進力—を与える、などがある。

Chemical permeation enhancers can alter the barrier function and the effect can be either reversible or irreversible.

化学的な膜透過性促進剤はバリア機能を変更でき、その効果は可逆的又は不可逆的である場合がある。

Different types of substances are known for their ability to enhance the permeation through the skin and are commonly used in transdermal formulations. Although representing partly different mechanisms by which they alter the stratum corneum (e.g. extracting lipids from lipid bilayer, partition into bilayers and disrupting its order or fluidisation of the lipid structure), those substances have one property in common: they increase the active substance permeability through the skin.

皮膚透過を促進する能力を持つ様々なタイプの物質が知られており、経皮製剤に一般的に使用されている。皮膚角質層を変化させるメカニズムにはある程度違いがあるが(例えば、脂質二重層膜からの脂質抽出、二重層膜への分配及びその順序を崩壊、又は脂質構造の流動化)、それらの物質は1つ共通の特性を持つ：皮膚を通した活性薬物の透過性を増大させる。

Excipients able to modulate the in vivo performance of a transdermal formulation are often not identified and declared as substances with a distinctive influence on the permeation (e.g.: terpene containing oils, declared as fragrances; propylenglycol, declared as solubiliser although permeation enhancing effects can be observed).

経皮製剤のin vivo性能を調節できる添加剤は、膜透過の特色的な作用をもつ物質として特定・明示されているわけではない(例えば、香料として明示されたテルペン含有油、膜透過性促進が認められるが、可溶化剤として明示されたプロピレングリコール)。

Groups of chemical substances known for their ability to act as permeation enhancers or solubilisers in transdermal formulations are for example (list is not exhaustive) surfactants, fatty acids and their salts, fatty esters, alkyl amines, alcohols, azone like molecules, pyrrolidones, sulfoxides and terpenes.

経皮製剤において膜透過性促進剤か可溶化剤として作用することが知られている化学物質のグループには、例えば(リストは全てを網羅していない)、界面活性剤、脂肪酸およびそれらの塩、脂肪酸エステル、アルキルアミン、アルコール、アゾンのような分子、ピロリドン、スルホキッド及びテルペンがある。

If one of the above mentioned chemical substances is incorporated into a transdermal formulation, a permeation enhancing or influencing effect on the barrier function of the stratum corneum can be expected, unless otherwise shown by experimental data.

上記の化学物質の1つが経皮製剤に使用される場合、実験データにより示される場合を除いて、透過を促進しているか又は皮膚角質層のバリア機能の効果に対して影響を与えていることが考えられる。

The need to include a permeation enhancer or solubiliser and the amount necessary to guarantee adequate flux rates should be explained in detail and justified by skin permeation studies during pharmaceutical development.

膜透過性促進剤又は可溶化剤を使用する必要性と適切な膜透過速度(flux rate)を保証するために必要な量は、製剤開発時の皮膚透過試験により詳細な説明と妥当性が示されるべきである。

The degree of enhancement by a permeation enhancer is depending on its concentration, other excipients in the formulation and the physico-chemical properties of the respective active substance.

膜透過性促進剤による促進の度合いは、その濃度、製剤中の他の添加剤及びそれぞれの活性薬物の物理化学的特性に依存している。

It is necessary to evaluate those effects on a case by case basis; no generalization for a certain group of excipients is possible.

ある種の添加剤について一般化することは不可能であり、ケースバイケースでそれらの効果を評価する必要がある。

A release and shelf life specification based on the results of clinical or at least permeation studies needs to be established in order to ensure a reproducible in-vivo performance of the respective formulation.

それぞれの製剤において再現性のあるin-vivo性能を確実にするために、臨床試験または少なくとも透過性試験に基づく出荷及び有効期間の規格を設定する必要がある。

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」

## 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

David J. Brusick

#### 要 約

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ことを試みる。

#### 目 次

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
    - 3.1. 既存の添加剤
    - 3.2. 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
- 謝辞  
参考文献

#### 1. はじめに

医薬品添加剤は長い使用経験があり、市販されている医薬品や製造工程の重要な成分である。米国 FDA が承認した一般用医薬品や処方せん医薬品に添加剤として使用されている化合物は 700 以上あり、米国薬局方／国立医薬品集には 400 品目以上の公式な添加剤の基準が収載されている (Brownlee, 2002)。

添加剤は医薬品の中では不活性な原料であると考えられる一方で、医薬品の製造、同定、デリバリー、味及び安定性に関連して重要な機能を提供する。添加剤は徐放薬の開発に重要であり、経皮投与される製品の浸透や吸収を促進することもある。現在の多くの薬物治療は、添加剤がなければ管理することは不可能またはかなり困難であろう ([Brownlee, 2002] 及び [US FDA, 2005])。

新しい添加剤の製品では医薬品製造業者の医薬品開発プログラムの一部として決まって安全性試験を実施される。米国 FDA は医薬品添加剤の非臨床試験のガイダンスを発行している (US FDA, 2005)。ヒトでの長い使用経験により、既存の医薬品添加剤は基本的にヒトに対して安全であると認められている。しかしながら FDA の 2005 年業界推奨ガイダンスに基づいて、安全性のデータベースを現在の標準に引き上げるために、例えば、遺伝毒性バッテリーのよう

な追加の試験を要求されるかも知れない。多くの既存の添加剤は、既にさまざまな規制当局により使用が認められている食品、直接の食品添加物又は GRAS(generally recognized as safe) 物質である。考えには添加剤の特性を含めるけれども、医薬品有効成分に対して提唱されているガイドランスを分析することは有用である。

## 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ドランス

ヒト用医薬品委員会 (CHMP) と米国研究製薬工業協会 (PhRMA) によるガイドランスは、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 ([CHMP, 2004] 及び [Müllerら, 2006])。製剤の不純物は、医薬品中に有効成分あるいは添加剤として記載されている化学的構成要素ではない物質と定義されている。医薬品の合成に用いられる反応原料は、遺伝毒性不純物のソースである可能性があると考えられている。ガイドランス文書では、遺伝毒性不純物の同定に、構造活性相関 (SAR) データベースの使用と/または Ames 試験による不純物の試験が含まれている。Ames 試験での反応性は、正確性の一般的な評価を提供する NTP carcinogen bioassay (Zeiger, 1998) を含むいくつかの大規模なデータにおける発がん応答性と比較されている。さらに、様々な試験バッテリーでの評価により、Ames 試験以外の *in vitro* の試験を追加しても Ames 試験単独の場合に比べて、全体を予測する性能が改善されないことが示されている ([Zeiger, 1998] 及び [Kirklandら, 2005])。構造活性相関の評価において遺伝毒性の可能性があると同定された不純物の Ames 評価の結果は、遺伝毒性を決定するものになる。

しきい値が予想できない遺伝毒性作用機構を有する発がん性化学物質を同定することが目的である。毒性学的懸念のしきい値 (Threshold of Toxicological Concern : TTC) と考えられる概念に基づいて表される一連の摂取限度を用いて遺伝毒性不純物は管理される。報告書で定義される摂取限度は、たとえ不純物が遺伝毒性発がん物質である可能性があっても、10 万分の 1 以下の生涯の発がんリスクを 100 万分の 1 より低く保つと信じられている水準に設定される。医薬品有効成分中の遺伝毒性不純物のレベルに基づいて、表 1 に示されるように 1 日摂取レベルが管理されている。米国 FDA は臨床試験のための遺伝毒性不純物の推奨を正式に採択していないが、医薬品原料と製品中の遺伝毒性不純物及び発がん性不純物を取り扱うドラフトガイドランスを発行している (US FDA, 2008)。FDA により作成されたドラフトガイドランスは、CHMP により開発された推奨と似ている。

表 1. 米国 FDA のドラフトガイドランスで提案されている遺伝毒性不純物の許容一日暴露量

	臨床試験での暴露期間					
	<14 日間	14-30 日	1-3 ヶ月	3-6 ヶ月	6-12 ヶ月	>12 ヶ月
許容摂取量, µg/日, 開発の全段階	120	60	20	10	5	1.5

EMA のガイドラインの確定後に、医薬品メーカーや特に添加剤メーカーを含む業界から、既に使用されている添加剤の販売や使用上の制限に関する懸念が表明されている。規制の観点における遺伝毒性不純物の懸念が、ヒトでの安全性を改善する認識に基づいている場合には、有効成分に提案されているガイドランスを添加剤に適用することに関心もたれることになる。このような場合には、多くの既存の医薬品に深刻な懸念をもたらす特定の添加剤は使用できなくなるかも知れない。

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、既存の添加剤に適用されるそのような勧告を適切な考え方にすることを試みる。

## 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

### 3.1. 既存の添加剤

ほとんどの既存の医薬品添加剤は、医薬品添加剤としての安全性の十分な証拠となる、食品や食品添加物としての広く長い使用経験がある。

米国FDAは、既存の添加剤のヒトにおける既存のデータが、ある種の非臨床安全性試験の代わりにできることを認識しており、新添加剤で推奨されているような完全な毒性学的評価が必要でないことを理解している (FDA, 2005)。多くの添加剤材料は反応性の高い中間体を含む複雑な化学合成を用いずに生成されるので、生体反応性分子を生成する可能性は低い。添加剤製品としても使用される天然の製品や食品原料は、要求に基づいて、食品の安全性を確立するために国際的なガイダンスにより確立された評価を受けている。たとえば、米国FDAの産業ガイダンス-Submitting Requests under 21 CFR 170.39 Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articlesでは、不純物の毒性学的評価を提供する。

### 3.2. 新添加剤

2005年に米国FDAの医薬品評価センター (CDER) と生物製剤評価センター (CBER) は医薬品添加剤の安全性評価のためのガイダンス (FDA, 2005) を発行した。ヒトに暴露されたことのないすべての新しい医薬品添加剤は、標準的な組合せの安全性薬理試験、吸収、分布、代謝と排泄 (ADME) の試験及び標準的組合せの遺伝毒性試験が行われる。予定される投与期間に応じて、さらに亜慢性、慢性、生殖及び(陽性の遺伝毒性データにより) 発がん性の動物試験が必要となる。例えば、吸入、外用あるいは注射のような特殊な状況で使用される添加剤では投与経路に応じて追加の *in vitro* と動物での試験を行う必要がある。

遺伝毒性のガイダンスに関して、FDAの文書では1997年のICH S2Bガイドラインも引用している。現在FDAが使用しているガイダンス (FDA, 2005) は、IPEC-アメリカとIPEC-ヨーロッパの安全性委員会がFDAのアドバイスをを受けて開発し、重要な内容を公表している以前のガイドラインに似ている ([Steinbergら, 1996], [Steinberg, 1999] 及び [WeinerとKotkoskie, 2000])。

### 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

科学者は遺伝子の損傷とがんの間に相関があることに同意しており、これまで、潜在的な発がん性を確認するために遺伝毒性を短期間で測定する試験を使用している ([Ishidateら, 1984] 及び [McCannら, 1975])。しかし、AmesらによるAmes試験のような *Salmonella typhimurium* 変異株での突然変異試験を用いた報告により、サルモネラ菌での突然変異誘導とげっ歯類の発がん試験結果の間に強い相関 (~90%) があると示されていた1970年代初めから、遺伝毒性試験の結果とげっ歯類におけるがんの発生との関連は劇的な変化を遂げた (McCannら, 1975)。新しい試験プログラムでバリデーションに利用可能な化学物質の組合せが増えたため、Ames試験の結果と動物での発がん性試験の結果間の一致は減少してきている ([AshbyとPurchase, 1988] 及び [Tennantら, 1987])。このことは、動物において化学物質ががんを引き起こしうる作用形態が複数あることを反映していると解釈される ([Andersonら, 2000] 及び [Tennantら, 1987])。

1998年にZeigerは、Ames試験が、NTP (米国国家毒性プログラム) のげっ歯類での発がん性物質データベースの結果と65%一致していると報告した。2000年にZeigerにより、別の15の化学物質の分析により、Ames試験ではサンプル中の12件すべてで発がん性を確認できず、発がん性のない3物質の内、2物質で陽性反応を生じることが示された。例えば、マウスリンフォーマや染色体異常の遺伝毒性試験を追加しても発がん性化学物質を予見する可能性が全体的に改善しないことが、げっ歯類での発がん性を検出する短期 *in vitro* 試験能力の広範囲な分析により示されている ([Zeiger, 1998] 及び [Kirklandら, 2005])。

*in vitro* の試験に関連した混乱因子 ([Gallowayら, 1987], [Ishidateら, 1984] 及び [Hilliardら, 1998]) や、化学物質の発がん作用の複雑性に関連した不確実性 (Zeiger, 2000) のために、これらの試験の陽性の結果を潜在的な発がん性のリスクに直接外挿することは簡単でも信頼できるものでもない。

添加剤として使用される既存物質のいくつかは、添加剤製品に TTC (Threshold of Toxicological Concern) アプローチを適用すると陽性の遺伝毒性反応に関係する。表 2 には遺伝毒性陽性の一般的な添加剤材料を示す。エリソルビン酸は Ames 試験で陽性の反応を示した (Ishidate ら, 1984)。その反応は、1 プレートに高濃度の TA100 を用いることにより、汚染物質を含むことによるものであると考えられた。その他の添加剤は、in vitro での哺乳動物細胞の試験により陽性反応を示した。エリソルビン酸以外の化学物質による陽性反応は、処理溶媒中の高浸透圧や過大な毒性のような激しい処理条件による非関連 (偽) 陽性だと思われる。現在、添加剤として使用されている 400 以上の物質について遺伝毒性を行うと、似たような反応を予測できるかも知れない。特に懸念されていることは、表 2 に示すように、in vitro の試験で陽性反応を示すと言われているいくつかの添加剤物質が、事実上は遺伝毒性がある、あるいは遺伝毒性不純物を含むと分類され、TTC の管理を受けることである。

表 2. 遺伝毒性反応陽性のいくつかの添加剤材料

添加剤	テストタイプ*	もっともらしい解釈	リファレンス
NaCl / KCl	in vitro CA	過剰な浸透圧	Ishidate ら. (1984)
ショ糖	in vitro CA	過剰な浸透圧	Galloway ら. (1987)
二酸化チタン	in vitro CA, SCE	過剰な毒性	Türkez と Geyikoglu (2007)
二酸化ケイ素	in vitro CA	過剰な浸透圧	Williams ら. (1996)
BHT / BHA	in vitro CA	過剰な毒性	Phillips ら. (1989)
サッカリンナトリウム	Comet Assay	高用量の毒性	Sasaki ら. (2002)
エリソルビン酸	Ames	未知のメカニズム	Ishidate ら. (1984)
バニリンエチル	SCE	過剰な毒性	Jansson ら. (1988)
Chlorocresol	Mutatox Assay	未知のメカニズム	Vismara と Garavaglia (1997)

\*CA, 染色体異常; SCE, 姉妹染色分体交換

添加剤中の潜在的な発がん性不純物を同定し管理することは賞賛に値することであるが、遺伝毒性を最終的に決定する手段として Ames 試験を使用することの合理性を批判的に評価することにより、検討するべき懸念が生じる。

## 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

国際医薬品添加剤協会 (IPEC) は、もしも、新しい医薬品添加剤がヒトで安全に使用された歴史のない場合には、十分な安全性評価を行う必要があるとする勧告を支持しているが、医薬品有効成分中の不純物を同定し、管理するために提案されているガイドラインを既存の添加剤製品に適用することには反対している。IPEC では、医薬品添加剤の安全性評価に関する非臨床試験の概要を示した FDA の新しいガイダンス文書と一致した新添加剤の安全性評価のためのガイダンスを発行している ([Steinberg ら, 1996], [Steinberg, 1999] 及び [Weiner と Kotkoskie, 2000])。

## 6. 添加剤の遺伝毒性試験が公衆衛生に与える影響

表 1 に示すように、12 ヶ月以上 (長期) 投与される医薬品有効成分の遺伝毒性不純物の限度として提案されている値はヒトで  $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$  である。遺伝毒性発がん物質のこのレベルは、がんの生涯リスクの  $10^{-5}$  の増分に相当すると仮定されている。しかしながら、発がん可能性を定めるために in vitro の遺伝毒性学を用いることには、以下の理由により、公衆衛生上のリスク・ベネフィットに対してよい影響がないかも知れない：

- ・げっ歯類の発がん物質と比較すると、Ames 試験での一致は、現在の推計では約 65% である ([Zeiger, 1998] 及び [Kirkland ら, 2005])。その結果、添加剤原料から得られる高い反応率は誤ったものとなる。