

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 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 木嶋敬二

平成 23 年(2011 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
インターネットでの公表資料

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

医薬品添加物の海外における規制について平成20年度、平成21年度に、関係するガイドラインを調査して翻訳し本年度はそれらを活用しやすくした。

本研究の目的は;

- ① 医薬品添加物を国際的な視野で EU 及びアメリカの規制を知る。
- ② 各国及び各域、とくに EU とアメリカにおける規制の状況を把握しておくことが非常に重要なことであるが、医薬品添加物においてはこれらの情報の収集や伝達が迅速、正確とは言えない現状である。そこで、医薬品先進諸国の情報を添加物レベルで調査し迅速かつ正確に対応する活動に貢献する。

である。

この研究により情報を提供することで、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)間の情報の共有化を図ることができる。さらには、より良い品質の製品の製造、管理された流通システム、原料供給者と製薬企業のユーザー及び規制当局への相互情報の通知など、実用的な運用に生かすことができる。

情報の共有化および実用的な運用を図るために、インターネットなどによる提供方法の構築と、提供できるシステムの構築を行い、公表するための各資料間の関連付けをおこなった。インターネット上での公開をおこなうため、各資料は、紙ベースとは異なる方法をとることで、幅広く情報を同時に関連付けできるようにした。

日本語版の解説書として翻訳した資料ガイドライン等は 20 年度 IPEC Americas 13 件、21 年度 IPEC Americas 3 件、ヨーロッパ 10 件、22 年度 IPEC Americas 2 件、合計 28 件である
要約にあたり、統合できる資料は要約時にまとめた。

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

国際的な視野に立つ医薬品開発においては、添加物にかかわる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非常に重要なことである。

しかし、医薬品添加物においてはこれらの情報の収集伝達がまだ迅速、正確にはなし得ていない。特に、医薬品先進諸国であるEU、アメリカにおける情報を添加物レベルで調査して迅速・正確に対応する必要がある。さらに、日本における規制、自主的な管理情報との関連性を調査し、関連性を調べて情報の共有化を図ることを目標とする。このように、世界的な市場をみた医薬品の開発においては、医薬品添加物は、迅速な情報伝達、対応がなされていかななくてはならない。医薬品添加物の規格の国際調和は行われているものの、規格以外の要素に関しての情報が適格に伝達されているとは言いがたい。このために、EU、アメリカの情報を収集し、利用しやすいように翻訳され、さらにインターネットを介して調べることが出来ることは、今までにない独創的なことであり、添加物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。現在の事務環境においては、インターネット上で情報の収集は日常的であり、このような形で情報を提供することにより、研究の現場で見ることによって開発が促進される。

さらに、医薬品添加物の海外における規制やガイドラインの情報、及び医薬品メーカーへの情報の提供方法と日本における規制などの情報を整理比較することで、より、わかりやすい

提供法となる。規制当局のみならず、添加物メーカーだけでなく医薬品メーカーにおいても医薬品添加物に関する有用な情報源となる。

20年度、21年度に調査、翻訳したガイドラインのそれぞれの要約を作成した。アメリカ及びヨーロッパにおいて医薬品添加物がどのようなガイドラインにより運用されているかの情報として、この要約を一次的な入り口とする、この要約を見ることでアメリカ及びヨーロッパのガイドラインの概要を知ることができ、作成した関連図から、翻訳文および原文の参照ができるようにしてより詳細に知りたい場合の対応とした。

B. 研究方法

主に IPEC Americas と IPEC Europe の現在運用しているガイドラインを収集する。内容を理解するために日本語の解説書を作る。初年度に IPEC Americas の資料を中心に翻訳し、次年度は IPEC Europe の資料を中心に翻訳した。訳した解説書の使用法をより一層理解するために、それぞれのガイドラインを医薬品製造会社、医薬品添加物製造会社、安全性、GMP 関係などといったグループに分け全体像を作った。それらを特にインターネットによる提供方法で公表するために、システムの構築を行い、各資料間の関連付けをおこなった。

C. 研究結果

各ガイドラインの要約を以下の通り作成した。翻訳したガイドラインはガイドライン毎に内容をまとめた。要約にあたり、統合できる資料は要約時でまとめた。

IPEC Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals

本ガイドの目的: 本ガイドは、医薬品添加物に

関わる製造業者、販売業者及びそのユーザーである製薬会社、規制当局などのメンバーが知識として持つべき内容が網羅されている。

さらに、添加物供給者と添加物ユーザーが関係を結ぶ上で、最適の基準とガイダンスを提供する。

第一項：導入部分としての、本ガイドの適用範囲、目的及び構成

Phase1： 医薬品添加物供給者が関係する事項

第二項：医薬品添加物の製造、法律及び管理事項に関する一般的事項

第三項：医薬品添加物の開発における、規格化までのプロセスのあり方

Phase2： 医薬品添加物の使用者（製薬企業）が関係する事項

第四項：医薬品添加物の評価、選定、規格化など、医薬品の処方に組み込む際に取り組むべき事項

Phase3： 医薬品添加物供給業者と使用者（製薬企業）の交渉に関する事項

第五項：医薬品添加物の品質要件に関して、供給者と使用者が相互合意に至る交渉のあり方

Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

本ガイドはバルク医薬品添加物の分析証明書（COA）の準備と適切な使用に対するガイドを提供することである。添加物のCOAの構成とフォーマットの標準化及び添加物製造者、販売業者、ユーザーのための規則と責任を明らかにすることを目標とする。共通の理解のための基礎を準備することは、医薬品の製造に使用される添加物に関して規程された承諾事項の保証となる。

① 医薬品に用いられる全ての添加物に適用。

② 各添加物製造業者は、製品及び製造工程にどのように適用されるかを考える必要がある。

Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

本ガイドは、医薬品添加物の製造に関わる変更の重要度を評価するための統一的な条件の確立を意図している。ここでの評価とは、変更事項の内容について添加物の使用者と規制当局への報告が必要かどうかを決定することを目的としている。

本ガイドは医薬品製品の製造に用いられる全ての添加物に適用される。GMPの適用される製造工程より適用されねばならない。

FDA Guideline for Master File

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。

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： 添加物、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る。

CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use

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

The IPEC Excipient Composition Guide

本ガイドは添加物製造業者が医薬品添加物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物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。

○ ガイドライン概要

- ① 添加物と薬効成分の違い
- ③ 添加物の定義
- ③ 添加物の使用目的に従って解説。

○ 添加物の種類

- ① 標準的な添加物
- ② 混合添加物
- ③ コプロセス添加物 に分類

EudraLex Vol. 3B Guidelines Human Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use

当該ガイドラインは、医薬品に含まれる医薬品

添加物の表示内容、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。

構成は

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

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

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物に関わる変更申請の際に、添加物(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物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物に適用される。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物には適用しない。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)
 - i) 欧州薬局方又は EU 加盟国の局方に収載されている添加物
 - ii) 他の国の薬局方に収載されている添加物
 - iii) 薬局方に収載されている添加物
 - iv) 規格の妥当性(3.2.P.4.4)
 - v) ヒト又は動物由来添加物
 - vi) 新規添加物 (3.2.P.4.6)
 - vii) 医薬品の管理 (3.2.P.5)

viii) 安定性 (3.2.P.8) (9 表示)

Good Distribution Practices for Pharmaceutical Excipients

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。

具体的な要件として

- 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

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline

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。この査察ガイドは IPEC Good Distribution Practice Guide (WHO Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical Starting Materials をベースとしている)とリンクしており、それ故に同じ構成となっている。

この査察ガイドは、医薬品添加物が製造元の製品管理システムの管理下より出荷された時点を初めとして全ての流通・サプライチェーンのステップに適用される。この文書は査察に於ける調査内容並びに査察目的の基準を決定する査察者へのフレームワークを与える事を目的とする。

それ故に、この文書は流通業者・供給者により作成される質問集として、また査察のチェックリストの両方の用途で使用することができる。

Standardized Excipient Information

Protocol User Guide (EIP)

医薬品添加物に関する、添加物メーカー側とユーザー側における、情報の標準化のためのプロトコルのガイドである。多くの必要な情報が双方に有意義に交換できるような標準書を制定する。

The IPEC Quality Agreement Guide and Template

本ガイドは、添加物供給者と添加物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。

添加物供給者は製造業者または販売者(あるいは両方)である。

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物の使用及び規制当局に於ける添加物の取り扱いをより簡便にするものである。

(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

Functionality-Related characteristics of Excipient

添加物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物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物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 の添加物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、添加物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物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物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。

USP35(5) <1054> Excipient Performance

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。

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

A) 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

B) 内用液剤用途

- ① pH 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

C) 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

D) 吸入剤用途

- ① 噴射剤

The safety of pharmaceutical excipients (IL FRAMCO)

添加物の主要分類とその副作用について検討を行う。毒性学的評価は、

①固有の毒性、又は対象者全体から求めた有害事象、

②遺伝性疾患を持つ保因者で認められる、又はアレルギー、過敏症の方に一般的にかかりやすい特有の毒性に分けて行った。

報告書の項目は

A 添加物の定義 B. 添加物の由来及び供給元 C 添加物に求められる主なもの D. 添加物の製造、販売及び使用 E. 医薬品-添加物の相互作用 F. 添加物の毒性について報告されている。

Excipient biological Safety Evaluation Guideline

医薬品として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全性を確保するために、適切なデータベースを作るプロトコールをしめた。

プロトコールの内容は

- ①安全性評価ガイドライン
- ② 必須データ
- ③ 基礎的な毒性試験
- ④ 特定の投与経路における追加試験

Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients

医薬品または生物製品の構成成分としての新添加物の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関するガイダンスを提供する。医薬品評価研究センター (Center for Drug

Evaluation and Research, CDER)及び生物製品評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)の審査担当者,並びに業界関係者の使用を目的としている。添加物開発のために実施しなければならない非臨床安全性試験に対するCDER及びCBERの現時点の考え方を製薬企業及び添加物企業に伝えること,並びに添加物の非臨床安全性評価に対する期待をCDER及びCBER内で統一することにより新添加物の開発を促進し効率良く行うことも目的としている。

CHMP for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities

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組みについての実用的な方法について記載されている。

このガイダンスにおいては、一般的に遺伝毒性物質(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 vitro及びin vivo遺伝毒性試験で陽性所見があったものとした。

CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks

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。

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

欧州医薬品庁(EMA)は欧州委員会(EC)から発がん性物質、変異原性物質、生殖毒性物質がヒトの医薬品に添加物として用いられる際の潜在的なリスクについて規制条項(Articles 5(3) and 57(1) of Regulation (EC) No

726/2004)に基づいた見解を欧州医薬品委員会(CHMP)でまとめるように要請を2006年10月17日に受けた。

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。

Regulatory Toxicology and Pharmacology, A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities

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物にも、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を試みる。

D. 考察

それぞれのガイドライン資料や安全性の資料などを公表するために、個々の資料をデジタル化してシステム上に移し動作確認を行った。また、利便性も確認した。これと並行してこれまでの研究に引き続き専門的な立場から記載内容の検討を行った。

E. 結論

アメリカ及び EU のガイドライン及び安全性や一部 GMP に関する情報をインターネットを介した提供のための情報の整理と提供を行い、このデータを医薬品添加剤協会のホームページ上で閲覧できるようにした。アクセスにあたり当分の間、医薬品添加剤協会の会員及び協会が適切であろうと思われる機関には ID 及びパスワードを発行し閲覧可能とする。その後は閲覧状況及び閲覧者からの評価等をもとに閲覧範囲を拡大することを検討する。資料としてホームページ上に掲載されているデータを添付する。

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

アメリカ及びヨーロッパにおける医薬品添加物に関連するガイドラインについて、平成20年度、21年度において資料の収集と収集した資料の日本語への翻訳を行った。収集した資料の相互の関連を調べて系統図を作成した。この系統図から医薬品添加物を品質管理、市場へ導入する際の供給者と使用するユーザーとの間の取り決めを作成する際のマニュアル及びテンプレートの作成、市場での流通時の適切な流通のルール、規制当局への報告などそれぞれの関連がどのようになっているかの理解をしやすくした。

この研究により情報を提供することで、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)間の情報の共有化を図ることができる。さらには、より良い品質の製品の製造、管理された流通システム、原料供給者と製薬企業のユーザー及び規制当局への相互情報の通知など、実用的な運用に生かすことができる。

情報の共有化および実用的な運用を図るために、基準となるガイドラインを **Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals**「医薬品に用いられる添加物の適格性評価」として、それぞれの章又は項に関連するガイドラインを結びつけた。このガイドラインをベースに選択した理由は以下のとおりである。

本ガイドラインの序文に、以下の文章が記載されている。

「本ガイドラインは、添加物供給者と添加物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。添加物供給者は製造業者または販売者(あるいは両方)である。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物の使用及び規制当局に於ける添加物の取り扱いをより簡便にするものである。」

添加物の供給側と添加物を使用するユーザー側を適切に結びつけるためのガイドラインであり、ここに記載されている各項目と関連つけることでより理解が深まる。

協力研究者

ガイドライン委員会

三井 浩(エボニックデグサジャパン(株))

和泉 昇(株林原)

小笠原由明(日本カラコン合同会社)

枝澤勝巳(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))

関川富士夫(日本医薬品添加剤協会)

A. 研究目的

アメリカ及びヨーロッパにおける医薬品添加物に関連するガイドラインについて、平成20年度、21年度において資料の収集と収集した資料の日本語への翻訳を行った。収集した資料の相互の関連を調べて系統図を作成した。この系統図から医薬品添加物を品質管理、市場へ導入する際の供給者と使用するユーザーとの間の取り決めを作成する際のマニュアル及びテンプレートの作成、市場での流通時の適切な流通のルール、規制当局への報告などそれぞれの関連がどのようになっているかの理解をしやすくした。

B. 研究方法

IPEC Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals の構成は以下の通りでありそれぞれの項目に関連付けられる、ガイドラインを結びつけた。

第一項: 導入部分としての、本ガイドの適用範囲、目的及び構成

Phase1: 医薬品添加物供給者が関係する事項

第二項: 医薬品添加物の製造、法律及び管理事項に関する一般的事項

第三項: 医薬品添加物の開発における、規格化までのプロセスのあり方

Phase2: 医薬品添加物の使用者(製薬企業)が関係する事項

第四項: 医薬品添加物の評価、選定、規格化など、医薬品の処方に組み込む際に取り組むべき事項

Phase3: 医薬品添加物供給業者と使用者(製薬企業)の交渉に関する事項

第五項: 医薬品添加物の品質要件に関して、供給者と使用者が相互合意に至る交渉のあり方インターネット上では階層をつくり、リンクする形で表現をするが以下のような関連とした。

1. 医薬品添加物供給者が関係する事項
に関しては、

① Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

② Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

③ FDA Guideline for Master File

④ CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use
の各ガイドラインを関連付けた。

① 医薬品添加物の分析証明書の準備と適切な使用に対するガイドであり管理事項に関わるガイドラインである。

② 医薬品添加物の製造に関わる変更の重要度を評価するためのガイドラインである。

③ 添加物の登録にかかわるガイドラインである。

④ 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に関わるガイドラインである。

2. 医薬品添加物の使用者(製薬企業)が関係する事項 Phase2

① Good Distribution Practices for Pharmaceutical Excipients

② The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline

③ Standardized Excipient Information

Protocol User Guide (EIP)

④ The IPEC Quality Agreement Guide and Template

⑤ Functionality-Related characteristics of Excipient

⑥ USP35(5) <1054> Excipient Performance
の各ガイドラインを関連付けた。

① 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に関わるガイドラインである。② ①とリンクしており流通業者・供給者により作成される質問集として、また査察のチェックリストの両方の用途で使用される。

③ 添加物メーカー側とユーザー側における、情報の標準化のためのプロトコルのガイドラインである。

④ 添加物供給者と添加物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ガイドラインである。

⑤ 添加物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る。このことから添加物の特性を規定するガイドラインである、

⑥ 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。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ためのガイドラインである。

3. 医薬品添加物供給業者と使用者(製薬企業)の交渉に関する事項 Phase3

① The IPEC Excipient Composition Guide

② EudraLex Vol.3B Guidelines Human

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

③ CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product

の各ガイドラインを結びつけた。

① 添加物製造業者が医薬品添加物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ガイドラインである。

② 医薬品に含まれる医薬品添加物の表示内容、表示方法について規定するためのガイドラインである。

③ 販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加物に関わる変更申請の際に、添加物(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したガイドラインである。

4. 米国における医薬品添加物の投与経路別添加物の種類と投与量の資料を改定して、日本における投与経路・投与量(公表されている)との対比を行なった。

米国における医薬品添加物の利用の実態を知ること、添加物メーカーとしての米国におけるマーケティング、医薬品メーカーにおいては米国に対する医薬品の許認可における情報ともなる。

C. 研究結果

WEB 上の例として示す。

Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals

第一項: 導入部分としての、本ガイドの適用範囲、目的及び構成

Phase1: 医薬品添加剤供給者が関係する事項

第二項: 医薬品添加剤の製造、法律及び管理事項に関する一般的事項

第三項: 医薬品添加剤の開発における、規格化までのプロセスのあり方

Phase2: 医薬品添加剤の使用者(製薬企業)が関係する事項

第四項: 医薬品添加剤の評価、選定、規格化など、医薬品の処方に組み込む際に取り組むべき事項

Phase3: 医薬品添加剤供給業者と使用者(製薬企業)の交渉に関する事項

第五項: 医薬品添加剤の品質要件に関して、供給者と使用者が相互合意に至る。交渉のあり方

Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

本ガイドはバルク医薬品添加剤の分析証明書の準備と適切な使用に対するガイドを提供することである。添加剤の COA の構成とフォーマットの標準化及び添加剤製造者、販売業者、ユーザーのための規則と責任を明らかにすることを目標とする。共通の理解のための基礎を準備することは、医薬品の製造に使用される添加剤に関して規定された承諾事項の保証となる。

1. 医薬品に用いられる全ての添加剤に適用。
2. 各添加剤製造業者は、製品及び製造工程にどのように適用されるかを考える必要がある。

D. 考察

それぞれのガイドライン資料を公表するために、個々の資料をデジタル化してシステム上に移し動作確認を行った。また、利便性も確認した。これと並行してこれまでの研究に引き続き専門的な立場から記載内容の検討を行った。

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)が医薬品添加物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

安全性については、医薬品添加剤に関わる安全性の資料をまとめた。これらの資料を参考に医薬品添加剤の安全性に関わる情報の提供を行った。

まとめた安全性に関する資料は以下の通りである。

- 1) The safety of pharmaceutical excipients (IL FRAMCO)
: 添加物の主要分類とその副作用について。
- 2) Excipient biological Safety Evaluation Guideline
: 医薬品として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全性を確保するために、適切なデータベースを作るプロトコールをしめした。
- 3) Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients
: 医薬品または生物製品の構成成分としての新添加剤の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関するガイダンスを提供する。
- 4) CHMP for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities
: 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組みについての実用的な方法について記載されている。
- 5) CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks
: 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
- 6) Regulatory Toxicology and Pharmacology, A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities
: 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、
これらの資料を各ガイドラインと同列に関連図上に示すことで公表する。

協力研究者

飯島讓丈(前ファイザー(株))

山下博之(ノバルティスファーマ(株))

大沼俊雄(前日光ケミカルズ(株))

A. 研究目的

3年間に医薬品の安全性に関するガイドラインを含めた資料の調査と翻訳を行った。この情報を医薬品添加剤供給側である製造者や、それを使用する医薬品メーカーに公表することである。公表する手段としてインターネットにより公表することを目的に資料の整理を行った。

B. 研究方法

医薬品添加剤の安全性にかかわる不純物の影響と医薬品添加物の安全性評価にかかわる

資料について調査し、分類をした。公表に際しては他のガイドラインと同列にして同じページ上でインターネット上に公表した。

1. 不純物係わるものとしては

CHMP for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities

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組みについての実用的な方法について記載されている。

このガイダンスにおいては、一般的に遺伝毒性物質(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 vitro 及びin vivo 遺伝毒性試験で陽性所見があったものとした。

Regulatory Toxicology and Pharmacology, A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities

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。

CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks

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。

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

欧州医薬品庁(EMA)は欧州委員会(EC)から発がん性物質、変異原性物質、生殖毒性物質がヒトの医薬品に添加物として用いられる際の潜在的なリスクについて規制条項(Articles 5(3) and 57(1) of Regulation (EC) No 726/2004)に基づいた見解を欧州医薬品委員会(CHMP)でまとめるように要請を2006年10月17日に受けた。

新添加物の市販には、欧州指令(Directive 2001/83/EC 改訂版及び別添 I)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。

2. 医薬品添加物の安全性にかかわる資料として

The safety of pharmaceutical excipients (IL FRAMCO)

添加物の主要分類とその副作用について検討を行う。毒性学的評価は、

(a)固有の毒性、又は対象者全体から求めた有害事象、

(b)遺伝性疾患を持つ保因者で認められる、又はアレルギー、過敏症の方に一般的にかかりやすい特有の毒性に分けて行った。

報告書の項目は;

1. 添加物の定義
2. 添加物の由来及び供給元
3. 添加物に求められる主なもの
4. 添加物の製造、販売及び使用
5. 医薬品-添加物の相互作用
6. 添加物の毒性

について報告されている。

Excipient biological Safety Evaluation Guideline

医薬品として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全性を確保するために、適切なデータベースを作るプロトコールをしめた。

プロトコールの内容は

- (1)安全性評価ガイドライン
- (2)必須データ
- (3)基礎的な毒性試験

(4)特定の投与経路における追加試験

Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients

医薬品または生物製品の構成成分としての新添加剤の使用する時の、安全性プロファイルの作成に関するガイダンスを提供する。医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 及び生物製品評価研究センター (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) の審査担当者、並びに業界関係者の使用を目的としている。添加剤開発のために実施しなければならない非臨床安全性試験に対する CDER 及び CBER の現時点の考え方を製薬企業及び添加剤企業に伝えること、並びに添加剤の非臨床安全性評価に対する期待を CDER 及び CBER 内で統一することにより新添加剤の開発を促進し効率良く行うことも目的としている。

C. 研究結果

インターネット上のプロフィール

安全性に関するガイドライン

The safety of pharmaceutical excipients
(IL FRAMCO)

Excipient biological Safety Evaluation Guideline

Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of
Pharmaceutical Excipients

CHMP for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities

CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks

Regulatory Toxicology and Pharmacology, A perspective on testing of existing
pharmaceutical excipients for genotoxic impurities

IPEC-Americas Novel Excipient Safety Evaluation Procedure

D. 考察

それぞれの安全性資料を公表するために、
個々の資料をデジタル化し利便性を確認し
た。これと並行して投与に関する安全性デ
ータを日米と比較したデータの更新を行っ
た。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

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)が医薬品添加剤の安全性資
料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。