



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

VOL. 3B ガイドライン

人用医療製品のラベル及びパッケージリーフレットでの医薬品添加剤

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。



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 20 February 2003
CPMP/QWP/419/03

**COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS
(CPMP)**

<DRAFT>

**NOTE FOR GUIDANCE ON EXCIPIENTS, ANTIOXIDANTS AND
ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES IN THE DOSSIER FOR
APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A
MEDICINAL PRODUCT**

DISCUSSION IN THE QUALITY WORKING PARTY	April 2002, January 2003
TRANSMISSION TO CPMP	February 2003
RELEASE FOR CONSULTATION	February 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	August 2003

Note:

This Note for Guidance replaces 3AQ9a Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products and CPMP/CVMP/QWP/115/95 Note for Guidance on Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products

**GUIDELINE ON EXCIPIENTS IN THE DOSSIER FOR
APPLICATION FOR MARKETING AUTHORISATION OF A
MEDICINAL PRODUCT**

医薬品の販売承認申請資料における添加剤に関するガイドライン

(1078)医薬品添加物バルクの医薬品適正製造規準(GMP)

背景

本章における一般的な原則の多くは、適切な医薬品適正製造規準(GMP)の実施並びに適用範囲について国際ガイドラインに由来するものである。添加物が有する品質、純度、安全性、適正使用を製品として適切に推進するために、その使用方法、施設及び製造管理方法について添加物製造者を支援することにある。

本章における原則、情報はヒト用医薬品、動物用医薬品、生物製剤での使用を念頭に全ての医薬品添加物(以下添加物)製造業者に適用することができる。顧客への配送まで一連の製品を通して必要な品質管理システム、医薬品適正製造規準(GMP)の及ぶ限りの範囲となる。国際的なガイドライン書として、全ての国々の法的要件に対応するものではなく、全ての添加物の詳細な特定の特性を補うこともない。本章の構成である品質管理システム基準は、製造のために適切なISO9002としている。添加物に特定な情報も加えている。添加物は多様であることから本章の情報の原則では、一部の製品や処理工程には適用できない可能性もある。この章では、現在の行政機関の規制である医薬品適正製造規準(GMP)の原則と国際標準化機構(ISO)によって展開された国際品質管理システム要件を合わせたものである。医薬品産業のグローバル化の拡大及び医薬品登録要件の調和を考慮して、両者の考えに従うことが必要となる。従って、この章を通じて両者の製造に対する考え方における関連部分を用いた。

一般的なガイドライン部分は添加物製造業者に適用できる適切な製造基準の概要、添加物適正製造規準(GMP)及び品質管理システムの適用する場合のポイントを提供するものである。また、この項では、別紙1に本章で用いた用語一覧と定義、添加物の限界汚染についての対策を提言している。添加物品質管理システムの項では、添加物品質システムの実施と該当するGMPに遵守するために必要な要件の情報を提供している。製造施設の要件に関する情報は工程管理の項に記載している。特定の添加物に特有な事項を記載することはない。別紙2では、一般的な監査(Audit)の考慮すべき点を添加物製造施設の監査における重要な基準を用いて説明する。

一般的なガイドライン

医薬品規制についての国際規約では、医薬品の成分はGMP基準に従って製造、加工、包装することを求めている。その他の医薬品製品及び成分とは異なり、医薬品添加物バルクの製造に対するガイドラインは特にない。

添加物は最終製剤の薬理活性成分以外の物質で、ドラッグ・デリバリー・システムを含めて安全性が適切と評価され、1) 製造中のドラッグ・デリバリー・システムの処理、2) 安定性・バイオアベイラビリティ・特許受諾の確保、支援、向上、3) 製剤の識別、4) その他の全般的な安全性、有効性、保存・使用時の薬物のデリバリーの向上が目的である。

Guidance for Industry

Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**

**May 2005
Pharmacology/Toxicology**

Guidance for industry ¹

Nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients

このガイダンスは、標記の件に関する食品医薬品局（FDA）の考え方を示したものである。本ガイダンスは、いずれの権利を付与するものではなく、FDA または国民を拘束するものでもない。関連する法規と規則を満たす場合は、他の手段を用いることも可能である。別の手段についての話を希望する場合は、本ガイダンスの施行に関与する FDA の担当者に連絡すること。適切な FDA 担当者が不明な場合、本ガイダンスのタイトルページに掲げた電話番号のうち適当な番号に電話すること。

I. 序論

この文書は、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を支持する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ものであり、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。さらに、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。

本ガイダンスを含む FDA のガイダンスでは、法的強制力のある責任については規定していない。その代わりに、具体的な規制上もしくは法的な要件が示されていない限り、ガイダンスにはトピックに対するその時点における当局の考え方が述べられ、提言が示されるのみである。規制当局のガイダンスにおける“should”は、「提案」もしくは「推奨」を意味するものであり、「要求」を意味するものではない。

II. 背景

本ガイダンスにおける“new excipients”は、治療薬及び診断薬に配合されるすべての非活性成分を意味するが、(1) 薬物送達の改善（例えば、薬物の吸収または放出制御の改善）に働いたとしても、予定した用量において治療効果を発揮しないもの；(2) 予定している曝露量、曝露期間、もしくは投与経路に関して、既存の安全性データでは十分な評価が行われていないものを指す。添加剤の例としては、賦形剤、増量剤、希釈剤、湿潤剤、溶解剤、乳化剤、保存剤、着香剤、吸収促進剤、徐放化剤及び着色剤がある。本ガイダンスにおける添加剤には高分子化合物（例えばアルブミン、並びに医薬品及び生物製品に使用するア



European Medicines Agency

London, 21 February 2008
Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

**GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL
CATALYSTS OR METAL REAGENTS**

DRAFT AGREED BY THE SAFETY WORKING PARTY	June 1998 -November 2000
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	January 2001
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	July 2001
DISCUSSION IN THE SWP	October 2001 – June 2002
ADOPTION BY CHMP FOR RE- RELEASE FOR CONSULTATION	June 2002
DISCUSSION IN THE SWP	February 2003 – December 2006
ADOPTION BY CHMP FOR RE- RELEASE FOR CONSULTATION	January 2007
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	23rd May 2007
DRAFT AGREED BY THE SAFETY WORKING PARTY	December 2007
ADOPTION BY CHMP	21 February 2008
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 September 2008

KEYWORDS	<i>metal catalysts, classification, concentration limits of metals, drug substance, excipients, PDE, administration routes, testing strategies, reporting levels</i>
-----------------	--

GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENTS

金属触媒または金属試薬の残留についての限度規格に関するガイドライン

欧州医薬品審査庁 (The European Medicines Agency : EMEA) により作成された本ガイドラインは、2008 年 3 月に公布され、2008 年 9 月に施行された。

要旨

このガイドラインの目的は、製薬物質や製剤中に存在する可能性のある、金属触媒や金属試薬の残留に関する最大許容濃度限界を勧告することである。ここで、製薬物質は、有効成分あるいは添加剤のいずれかである物質と定義される。

このガイドラインにおいて扱う金属は、通常、製薬物質の合成段階で、プロセス触媒または試薬として使われる。それらの使用により、最終的な製薬物質に、さらに、その結果として最終製剤に残存することになるかもしれない。そのような金属残留物は患者に対して少しの治療効果を与えることもない。したがって、安全性と品質の基準に基づいて評価され、制限されるべきである。ガイドラインは、そのうちに他の金属残留物を含むために更新されるかもしれない。

このガイドラインでは、金属残留物を個々の安全性への懸念に基づいて 3 つのカテゴリーに分類し、濃度限界を設定している。その限度は、金属残留物の一日許容暴露量と同様に、製剤の一日最大使用量、投与期間と投与経路に基づいている。ガイドラインには、製薬物質または製剤中での、試験方法、解析手順と報告濃度に関する勧告も含まれる。

4. 主なガイドラインテキスト

4.1 分類

国際化学物質安全性計画 (IPCS) では、「Tolerable Daily Intake (TDI)」という用語が用いられており、一方、世界保健機構 (WHO)、その他各国及び国際的な保健担当部局並びに関連団体などは、

「Acceptable Daily Intake (ADI)」という用語を用いている。残留溶媒に関する ICH Q3C ガイドラインの後に、用語とその意味の混乱を避けるため「新しい」用語が選択された。ICH Q3C ガイドラインに関しては、新しい用語は「Permitted Daily Exposure (PDE)」であった。このガイドラインの目的として、健康にどのような悪影響も及ぼさない観点から、薬学的に最大許容のできる金属への暴露として PDE を定義し用いることとした。

金属残留物は人間の健康に対する潜在的な危険性を評価され、以下の 3 つのクラスの 1 つに分類されるべきである。：

クラス 1 金属：安全性に重要な懸念のある金属。このグループは、知られているか、ヒトでの発癌性が知られている、または疑われる物質、あるいは、他のかなりの毒性を示す可能性のある原因物質を含む。

クラス 2 金属：安全性に少し懸念のある金属。このグループは、人に対して低い毒性を示す可能性のある金属を含む。通常、それらは、典型的に医薬品の投与で暴露量まで十分に許容される。それらは、栄養のために必要な金属の残りであるかもしれない、あるいは、しばしば、食料品に含まれていたり、栄養補給剤として容易に利用できたりする。

クラス 3 金属：安全性に少ない懸念のある金属。このグループは、重要な毒性のない金属を含む。それらの安全性プロファイルは十分に確立されている。通常、それらは、典型的に医薬品で投与される量を大きく超える量まで十分に許容される。一般的に、それらは環境や植物・動物界のいたるところにある。

The safety of pharmaceutical excipients

Giorgio Pifferi^{a,*}, Patrizia Restani^b

^a *Institute of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, V.le Abruzzi 42, Milan, Italy*

^b *Department of Pharmacological Sciences, Via Balzaretti 9, Milan, Italy*

Received 30 June 2002; accepted 30 September 2002

Abstract

The most important part of a medicine as far as its weight is concerned, is constituted by its excipients, which have the important functions of guaranteeing the dosage, stability and bioavailability of the active principle. The components employed as excipients must present the characteristics required by their technological function but, as with any substance administered to man, they must also correspond to suitable safety requirements. In fact, in the past the importance of evaluating the possible adverse effects of excipients was underestimated, because their inertia and innocuity were taken for granted. The safety profile of these substances is more deeply researched as regards the toxicological aspect only if they are also employed in the food industry (anti-oxidants, sweeteners, colouring agents, etc.). Indeed, in this case, the International Toxicological Committees (among which the Joint Expert Committee on Food Additives, a mixed committee of the WHO/FAO) demand thorough studies in laboratory animals, with the intent of protecting the consumer's safety. Tackling the question of the toxicity of excipients thoroughly is not a simple matter for several reasons: the large number of substances on the market and the diversity of their chemical profiles, their sources, their technological functions, and the presence of secondary products and/or contaminants that may be the true causes of adverse effects. In this article we shall review the principal classes of excipients and their respective side effects. Then we shall proceed to their toxicological evaluation, giving examples of: (a) intrinsic toxicity, or adverse effects that may be encountered in the whole population; and (b) specific toxicity, which manifests only in people who are carriers of a transmissible disease or who are genetically predisposed, such as people with allergies and intolerances.

© 2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

Keywords: Safety; Pharmaceutical excipients; Toxicity

1. Definition of excipient

The term comes from the Latin word *excipiens*, present participle of the verb *excipere* which means to receive, to gather, to take out. This refers to one of the properties of an excipient, which is to ensure that a medicinal product has the weight, consistency and volume necessary for the correct administration of the active principle to the patient. In 1957, excipients were defined as 'the substance used as a medium for giving a medicament', that is to say with simply the functions of an inert support of the active principle or principles [1]. Again, in 1974 they are described as 'any more or less inert substance added to a prescription in order to

confer a suitable consistency or form to the drug: a vehicle' [2].

This historically somewhat limiting definition referred to those substances employed in the preparation of pills, a now obsolete pharmaceutical dosage form later replaced by tablets and capsules. Natural products, such as molasses and honey, were long employed in the preparation of pills up to 1940 and USP 10 also mentioned lactose, glucose, lycopodium, glycerin and gelatin [3].

To the function of simple vehicle, galenic science then added that of adjuvant in the carrying and release of the active principle of the formulation. Looking at the matter from this angle, the United States' National Formulary of 1994 states that an excipient is any component other than the active principle added intentionally to the medicinal formulation, or 'everything in the formulation except the active drug' [4]. The

* Corresponding author.

E-mail address: pifferi@mailserver.unimi.it (G. Pifferi).



医薬品添加物の安全性

Giorgio Pifferi ^{a,*}, Patrizia Restani ^b

^aInstitute of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, V.le Abruzzi 42, Milan, Italy

^bDepartment of Pharmacological Sciences, Via Balzaretti 9, Milan, Italy

Received 30 June 2002; accepted 30 September 2002

要旨

医薬品の最も重要な部分を重量で考えると添加物であり、有効成分の用量、安定性、バイオアベイラビリティを担保する重要な役割を担う。添加物として使用される成分は技術的な用途を表示しなければならないが、ヒトに投与する場合には、いかなる物質も安全性を適切に担保することが必要となる。事実、添加物は過去における慣例から無害とされたため、添加物の有害作用について過小評価されていた。食品会社で添加物（抗酸化剤、甘味料、着色料等）を用いる場合も、これら物質の安全性プロファイルを毒性学的観点にたって慎重に調査することが望まれる。事実、今回の場合、国際トキシコロジー委員会（WHO/FAO合同食品添加物専門家会議）は消費者の安全性を担保するために実験動物を用いた試験を求めている。添加物の毒性に関する事象に完全に取り組むことは様々な事情により簡単ではなく、市場には膨大な物質が販売され、その化学的プロファイル、供給先、技術的用途、二次的製品も多様で、有害作用の真の原因の可能性のある汚染混入物質も考慮しなければならない。本章では、添加物の主要分類とその副作用について検討を行う。したがって、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。

2003 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. All rights reserved.

キーワード：安全性、医薬品添加物、毒性

1. 添加物の定義

添加物 (excipients) はラテン語の「excipiens」に由来する用語で、「受け取る (receive)」、「集める (gather)」、「取得する (take out)」を意味する動詞「exciper」の現在分詞である。これは添加物の性状の1つを言い表すもので、医薬品を患者に有効成分を正しく投与されるために必要な重量、濃度、容量を確実にするものである。1957年に添加物は「薬剤の媒体用いられるもの」と定義され、それは単純に活性成分、活性本体の不活性担体と言われている[1]。また、1974年には、添加物は「製剤、又は処方に適切な濃度となるよう加える不活性な物質のそれ以上でも、それ以下でもない媒体」と記載されている[2]。

この歴史的で、いささか限定的な定義は丸薬（ピル）の調製に用いる物質に由来しているが、錠剤やカプセルに置換わった今では時代遅れの医薬品剤型である。1940年代まで糖蜜や蜂蜜のような天然物が丸薬の調製に長く用いられ、米国薬局方第10局（USP 10）では、ラクトース、グルコース、石松子、グリセリン、ゼラチンについても記載されていた[3]。

製剤科学は単純な媒体の用途に製剤の活性成分の放出及び保持のための補助剤としての用途を添加物に追加した。この視点からみると、1994年米国国民医薬品集（National Formulary）では、添加物は医薬品製剤に意図的に添加した活性成分以外の成分、又は活性薬物以外のすべての剤型成分と記載されている[4]。この「意図的に」という副詞の意味には、今日、添加物は腸管内、非経口的、局所的に適切な投与を行う近代医薬品剤型に対応する多様な役割への配慮が感じられる。これらの役割には、安定性、用量の精度及び正確性、官能特性の改善、患者のコンプライアンスを担保することが念頭におかれる。現代の医薬品技術は添加物の物理学的性状の検証 (verification) を求めており、これは製造段階及び活性本体の放出を制御する上で重要であり、医薬品のバイオアベイラビリティ、その結果としての薬効、忍容性の改善の目的につながる[5]。

2. 添加物の由来及び供給元

一般的に添加物は医薬品製剤の大半の重量と容量を占めると言われている。世界の医薬品市場では、約2150億ポンドで約15億ポンドが添加物であり、北米が42%、ヨーロッパが33%、残りの世界が25%を占めている[6]。1999年には、これらすべて60万トンに達し、用途は食品、化粧、化学工業がほとんどを占めて医薬品工業用はわずかであった。添加物の由来は色々で、動物（ラクトース、ゼラチン、ステアリン酸等）、植物（スターチ、糖、セルロース、アルギ

(1074)医薬品添加物の生物学的安全性評価に関するガイドライン

はじめに

本章では、科学的根拠に基づいた医薬品新添加物（使用前例のない、又は医薬品としての適用経験のない添加物）の安全性評価の指針を示す。本ガイドラインは、製剤として種々の投与経路で用いられる新添加物の安全な使用を確保するために、適切なデータベースを構築するプロトコールを茲に示した（注：本章の最後に本章の用語の定義を示す。）。

添加物は医薬品製剤で色々な機能的役割を担うが、薬理学的な活性／作用はなく、薬理学的に不活性、又は極めて限られた直接作用の物質である。添加物は薬理活性のある薬物とはリスクとベネフィットの観点が異なるため、添加物と薬理活性本体とは安全性の評価方法も異なる。したがって、本ガイドラインは薬理活性のある物質の安全性評価ではなく、添加物の安全性評価のための情報提供のガイドラインとしての記載が大切な点である。

これら試験ガイドラインの本来の目的は情報提供であり、毒性学及び関連科学に知識のある専門家が利用することを意図している。また、それは規制当局の専門家から求められる適切な安全性試験方法でもあり、販売承認申請書に用いられる。例えば、米国食品医薬品局（FDA）に承認申請をした場合、その規制当局の安全性試験基準に準拠していることになる。これらのガイドラインには、試験方法やデータの解釈に関する特定の詳細な記載はない。そのため試験方法は専門家や規制当局担当者が広く認めているものを用いなければならない。生きた動物を用いる代わりに代替法が対象とする試験目的に合うことを検証していれば、代替法は安全性を評価する上で十分なデータとなることが知られており、推奨する。米国トキシコロジー学会における「毒性試験における動物の利用と管理に関する原則（*Guiding Principles on the Use of Animals in Toxicology*）」、その他の国における適切な法規制及び専門家規範でも、すべての試験方法で代替法が実施されることを推奨している。いずれの試験も、試験を実施した国で発効されているGLPガイドラインを適切に遵守しなければならない。

食品添加物として用いられ、ヒトでの経験がある場合には、経口投与における添加物のガイドラインを満たす十分な資料となる可能性が高い。さらに、他の目的で開発されたものであったとしても、それらは動物を用いたデータであり、試験実施ガイドラインの基準を満たすものとなる可能性が高い。そのデータが前臨床経験の基準を満たし、ヒトにおけるデータが科学的で適切に収集されたものであれば、前臨床経験のための評価基準である動物試験成績は必要としない。

ある種の投与経路では、経路特有の毒性学的な困難があり、ガイドラインではこれらの投与経路（例えば、吸入経路）における手引きを付している。また、さらに動物種数及び他の基本的な情報（例えば、2種の動物、1種はげっ歯類、他の種は非げっ歯類）も加えた。

PHARMACOPEIAL FORUM

33

NUMBER 6

BIMONTHLY: November-December 2007

Featured in This Issue

USP has identified the following content area in the November-December 2007 issue of *Pharmacopeial Forum* as noteworthy for the pharmaceutical industry worldwide.

■ Policies and Announcements

- USP Announces New Officers
- USP Issues Postponement for Norgestimate and Ethinyl Estradiol Tablets Monograph
- Fexofenadine Hydrochloride Capsules and Tablets Dissolution Direct IRA
- Tizanidine Tablets Dissolution Direct IRA

■ Stimuli article

- The Application of Uncertainty to USP's Compendial Reference Standards Program: Certified Reference Materials
- Proposed New USP General Information Chapter, *Excipient Performance* <1059>

■ Interim Revision Announcement Pertaining to USP 30-NF 25

A detailed listing of the Table of Contents of the November-December Issue of *Pharmacopeial Forum* follows.

USP U.S. PHARMACOPEIA
The Standard of QualitySM

1. 用途：錠剤・カプセル賦形剤

錠剤・カプセル賦形剤

炭酸カルシウム	カオリン	トウモロコシデンプン
第二リン酸カルシウム	ラクチトール (Lactitol)	バレイショデンプン
第三リン酸カルシウム	無水乳糖	アルファー化デンプン
硫酸カルシウム	乳糖	変性アルファー化デンプン
微結晶セルロース	マルチトール	タピオカデンプン
粉末セルロース	マルトデキストリン (Maltodextrin)	コムギデンプン
デキストレート類 (Dextrates)	マルトース	精製白糖
デキストリン	マンニトール	圧縮糖
ブドウ糖添加剤 (Dextrose Excipient)	ソルビトール	精製粉末砂糖 (Sugar, Confectioner's)
果糖	デンプン	

概要： 賦形剤は製剤に容量や重量を増す目的で錠剤やカプセル製剤に加えられる成分である。 時として、増量目的に注目すると、賦形剤は製剤のかかなりの部分を占める場合があり、製剤の物理化学的性状は賦形剤の量と種類への依存が見受けられる。 賦形剤は製剤の多くの部分を占めるものであり、優秀で頑健な製造、剤形は、これらの性状の管理と測定が重要になる。

用途と機序： 賦形剤の最も重要な用途としての役割は、製造上の良好な性状（粉体流、錠剤圧縮強度、湿潤・乾燥顆粒形成、均一性）及び特性（含量均一性、粉末化、溶解、錠剤の完全性、もろさ、物理的・化学的安定性）を得ることにある。 一部の賦形剤（微結晶セルロース）では、最終圧縮錠剤のために錠剤の強度を増すドライバインダーとして時々用いられる。

物理的性状： 錠剤/カプセルの賦形剤に関係した一次物理的性状は、賦形剤及び製剤特性に直接関わるものである。 これらには、(1) 粒径及び粒度分布、(2) 粒子形状、(3) バルク/タップ/真密度、(4) 比表面積、(5) 結晶化度、(6) 含水量、(7) 粉体流、(8) 溶解度、(9) 錠剤型の圧縮性が含まれる。

化学的性状： 錠剤の賦形剤は多様で、無機物（リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム）、単一の有機物質（乳糖水和物、マンニトール）及び多成分、又は複合有機物質（微結晶セルロース、デンプン）を含む構成成分となっている。 これらは水溶性、あるいは不溶性で、中性、酸性、又はアルカリ性を示す。 製剤設計担当者は賦形剤の化学的性状が有効成分の物理、化学的安定性及び特性にマイナスに作用しないものを選択しなければならない。 良好な物理及び化学的性状の添加物を適切に選択することは、有効成分の効果と同様に物理・化学的安定性を高めることになる。 添加物の不可欠な特性が微量の含有成分によって影響を受ける可能性があることから、添加物の詳細な組成は重要な情報となる。 製剤設計担当者は製剤の良好な安定性及び特性を確保するために、好ましくない成分（重金属、過酸化物）を管理する必要がある。

一般事項： 添加物に一定の特性を確保する規格や試験法を開発する製剤担当者は、次に示す一般事項も助けとなる：かさ密度及びタップ密度（616）、密度（699）、結晶化度（695）、溶液熱量測定による結晶化度定量（696）、結晶化度、乾燥減量（731）、水分測定（921）、光学顕微鏡法（776）、篩分析による粒度分布の推定（786）、粒子径の光回折分析（429）、粉末度（811）、比表面積（846）、粉体流（1174）

2. 用途：錠剤・カプセル結合剤

錠剤/カプセル結合剤

アラビアゴム	デキストリン	ポリエチレンオキシド
アルギン酸	エチルセルロース	ポビドン
メタクリル酸アンモニウムコポリマー (Ammonio Methacrylate Copolymer)	ゼラチン	トウモロコシデンプン
メタクリル酸アンモニウムコポリマー分散液 (Ammonio Methacrylate Copolymer Dispersion)	ブドウ糖液糖	バレイショデンプン
カルボキシビニル共重合物	グァーガム	アルファー化デンプン
カルボキシビニル単独重合物	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	変性アルファー化デンプン
Carbomer Interpolymer	ヒドロキシプロピルメチルセルロース (ヒプロメロース)	タピオカデンプン
カルメロースナトリウム	ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS)	コムギデンプン
微結晶セルロース	マルトデキストリン (Maltodextrin)	シロップ
酢酸ビニル共重合物 (Copovidone)	マルトース	
精製白糖	メチルセルロース	

概要： 錠剤/カプセル用結合剤は水、水性アルコール混液、他の溶媒等の造粒形成液と混合中にできる顆粒に粉末塊を加えて、製剤の結合促進をさせる。 結合剤は造粒形成液に溶解、又は分散、あるいは他の成分との乾式粉末



The IPEC Novel Excipient Safety Evaluation Procedure
IPEC-Americas Safety Committee
April 2007

Introduction

The Regulatory Affairs and Safety Committee of the International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas (IPEC) have been charged with developing a proposal for a global Novel Excipient Safety Evaluation Procedure. At present, "new" excipients can only be reviewed in the US as a component of a New Drug Application, Abbreviated New Drug Application or Biologics License Application, and the definition of "newness" is unclear. For example, the degree of "newness" for a previously approved excipient proposed for an unapproved use or a minor chemical modification of a previously approved excipient might be different than that for a new chemical entity. The regulatory environment appears to be similar in other parts of the world, but in most countries, guidelines on this subject simply do not exist.

The uncertain regulatory environment is a substantial barrier to development and introduction of new excipients to the marketplace: Pharmaceutical manufacturers are reluctant to include potentially "new" excipients in their drug applications. Potentially more beneficial excipients can be researched or may have been developed but excipient manufacturers have no incentive to further develop and commercialize them. The proposed IPEC Novel Excipient Evaluation Procedure attempts to remedy this situation by instituting an independent evaluation procedure for assessing the safety of new excipients.

Overview

To fill the regulatory gap in the area of new excipient regulation, IPEC has contracted with Aclairo Pharmaceutical Development Group, Inc., (Aclairo) a consulting firm headquartered in Vienna, Virginia to form, administer, and manage a "Novel Excipient Evaluation Committee" ("NEEC") whose primary function will be to evaluate compliance with "Guidance for Industry: Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients (<http://www.fda.gov/cder/guidance/5544fnl.htm>)" published by FDA in May 2005. The ICH has no specific excipient safety evaluation guidelines, but the FDA guidance cites ICH safety testing guidance documents as reference materials for the conduct of safety tests.

Excipient manufacturers (sponsors) will submit, to Aclairo and the committee, a dossier in CTD format containing available safety information for a specific excipient on a fee-for-service basis. A committee review panel will then evaluate the information in the context of the FDA and/or appropriate ICH guidance documents, issuing a statement of conformance or nonconformance to the sponsor. The evaluation will be limited to safety and chemical characterization only as it relates to safety.



IPEC（医薬品添加物国際協議会）における新添加物の評価法
IPEC－米国安全性委員会
2007年4月

緒言

IPEC米国の安全性委員会及び規制当局はグローバルな新添加物評価法案の作成の責任を担っている。現在、米国では、"新"添加物は新有効成分含有医薬品の申請資料（呼称New Drug Application or Biologics License Application）の一部の成分として審査され、"新"の定義は明らかではない。例えば、承認外の用途に用いる既承認添加物や既承認添加物の一部を改変した構造の化合物についての新規性は、新たな構造を有する化合物（new chemical entity）と区別されている。このような規制環境は世界中の他の国々でも同様であり、殆どの国ではこの課題に関するガイドラインが全く存在しない。

不明確な薬事環境は市場に新添加物の開発、導入を進める上での重要な障壁となる。医薬品製造業者は医薬品申請で、"新"添加物の可能性のあるものが含まれることを好まない。有用性の高い添加物を研究、又は開発することは可能だが、添加物製造業者にとって添加物を開発して商品化を進めることのメリットがない。IPEC新添加物評価法案は新添加物の安全性を評価するために独自の評価法を設けて、従来の規制環境を改善しようとするものである。

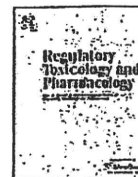
概要

各国の新添加物に関する薬事規制を補完するために、IPECはウィーンに本社のあるコンサルタント会社でバージニアのAclairo Pharmaceutical Development Group

（Aclairo）社と契約して「新添加物評価委員会（NEEC）の結成、運営、管理を行う。ここでは、2005年5月にFDAより公表された医薬品添加物の安全性評価のための非臨床試験ガイダンス（[http://www.bcg-](http://www.bcg-usa.com/regulatory/docs/2005/FDA20055C.pdf)

[usa.com/regulatory/docs/2005/FDA20055C.pdf](http://www.bcg-usa.com/regulatory/docs/2005/FDA20055C.pdf)）に従って評価することが最初の業務となる。ICHには特定の添加物の安全性評価ガイドラインは存在しないが、FDAガイダンスは安全性試験実施のための参考資料としてICH安全性試験ガイダンスを引用している。

添加物製造業者（スポンサー）は該当の添加物に関する安全性試験情報をCTD型式の資料にしてAclairo社及び委員会に申請を行い、案件毎に費用を支払う。その後、調査委員会（committee review panel）はFDA又は該当するICHガイドラインに基づいた資料内容を評価して、スポンサーに適合又は不適合の陳述書を発行する。その評価は安全性や安全性に関連した化学構造に限られる。



A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities

David J. Brusick

123 Moody Creek Road, Bumpass VA 23024, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 January 2009

Available online 14 July 2009

Keywords:

Genotoxicity

Ames test

Impurities

Drug Excipients

Risk

ABSTRACT

Guidance recommendations by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) acknowledge the presence of potential toxic impurities in some pharmaceutical ingredients and have proposed setting limits on impurities with genotoxic activity as a means to protect patients in clinical trials and for marketing of the approved products. Recently, there have been suggestions that drug excipients, including existing products, should also be subjected to the same testing procedures and intake limits as proposed for active ingredients. This report is an attempt to put such recommendations into the proper perspective regarding the likelihood of protecting or improving public health.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Pharmaceutical excipients have a long history of use and are important components of commercial drug products and manufacturing processes. There are more than 700 compounds used as excipients in US FDA approved over-the-counter and prescription drug products and official excipient standards for over 400 articles are listed in the United States Pharmacopoeia/National Formulary (Brownlee, 2002).

While excipients are considered inactive ingredients in drugs, they serve important functions associated with drug manufacture, identification, delivery, palatability and stability. Excipients are critical to the development of sustained release drugs and may facilitate dermal penetration and absorption for products administered dermally. Many current pharmaceutical therapies would not be possible or considerably more difficult to administer without excipients (Brownlee, 2002; U.S. FDA, 2005).

New excipient products routinely undergo safety testing as part of a drug development program by the pharmaceutical manufacturer. The US FDA has published guidance for nonclinical testing of pharmaceutical excipients (U.S. FDA, 2005). Existing drug excipients are accepted as safe for humans primarily because of long-term human use; however, under the FDA, 2005 Guidance for Industry recommendations, additional studies may be requested (e.g. genetic toxicology battery) to bring the safety database up to current standards. Many existing excipients are foods, direct food additives or GRAS (generally recognized as safe) substances already approved for use by various regulatory authorities.

Although the perspective involves properties of excipients, it is useful to examine proposed guidance for active drug ingredients.

2. Proposed guidance for identification and control of genotoxic impurities in active ingredient

Guidance recommendations by the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) and Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) acknowledge the presence of potential toxic impurities in some pharmaceutical ingredients and have proposed setting limits on impurities with genotoxic activity as a means to protect patients in clinical trials and for marketing of the approved products (CHMP, 2004; Müller et al., 2006). Drug product impurities are defined as substances that are not the chemical entity described as the drug substance or an excipient in the drug product. Reactive ingredients involved in drug synthesis is acknowledged as a probable source of genotoxic impurities. Identification of genotoxic impurities under the guidance documents involves the use of structure activity (SAR) databases and/or testing of impurities in the Ames test. Ames test responses have been compared to carcinogenic responses in several large data sets including the NTP carcinogen bioassay (Zeiger, 1998) providing a general estimate of its accuracy. Further, evaluations of various test batteries indicate that addition of other *in vitro* assays to the Ames test in a battery does not improve the overall predictive performance compared to the Ames test alone (Zeiger, 1998; Kirkland et al., 2005). Results from an Ames evaluation of an impurity identified as possibly genotoxic in SAR evaluations would be the definitive determiner of genotoxicity.

E-mail address: brusick41@aol.com

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

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



European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 18 October 2007
Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/146166/2007

**COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS
(CHMP)**

**CHMP SCIENTIFIC ARTICLE 5(3) OPINION ON
THE POTENTIAL RISKS OF CARCINOGENS, MUTAGENS AND
SUBSTANCES TOXIC TO REPRODUCTION WHEN THESE
SUBSTANCES ARE USED AS EXCIPIENTS OF MEDICINAL
PRODUCTS FOR HUMAN USE**



European Medicines Agency
Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 18 October 2007
Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/146166/2007

COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS (CHMP)

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

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 86 13
E-mail: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>
© European Medicines Agency, 2008. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.