

分担研究者

木嶋敬二（日本医薬品添加剤協会）

手島邦和（日本医薬品添加剤協会）

A. 研究目的

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。グローバルな医薬品を提供するためには、各国の情報及び各地域における規制の状況を把握しておくことが迅速な開発と市場導入を行うことに役立つ。

原薬においては、原薬の持つ有効性により評価、承認され医薬品として市場に導入され、これに係る医薬品としての規制、評価などの周辺情報は迅速に伝わる。医薬品添加物も同時に配合されているわけだが、医薬品添加物のレベルにおいてはこれらの情報の収集伝達がまだ迅速、正確になし得ていないのではと思える。特に EU, アメリカにおいての医薬品先進諸国の情報を添加剤レベルで調査して、添加剤供給者、使用者ともども情報の共有化を図る必要がある。

本研究の目的は、アメリカ、EU において、医薬品添加物のガイダンスが示されており、医薬品添加物の試験法に関する情報収集、変更管理などの品質管理を初めとした、各ガイダンスの概要を調べる。それぞれのガイダンスの制定目標から医薬品添加物がどのようにかかわっているのかを調べる。さらに、その結果として影響や実施の事象をしらべる。さらに、添加剤の安全性に関する評価基準も調べて情報の提供を量る。

B. 研究方法

各ガイドラインを適切に調査するために

又、各ガイドラインの内容の把握を容易にするためにそれぞれのガイドラインを翻訳する。翻訳されたガイダンスから、各ガイドラインに含まれるてくる以下の内容についてまとめ、それぞれが何を目的とするのかを明らかにする。さらにこのまとめから医薬品添加物の開発、製造、販売に携わる人、企業に情報として提供する。

- 1) 制定の背景
- 2) 制定により発生する事象の抽出
- 3) 添加剤の品質管理に関する要件
- 4) 情報管理に関する要件
- 5) 変更管理に関する要件
- 6) 流通に関する要件

C. 研究結果

(1) 添加剤の安全性に関するガイドライン
安全性に関する情報として以下の 3 情報の収集を行った。

添加物の主要分類とその副作用について検討、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、及び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資料である。

- 1) The safety of pharmaceutical excipients.
- 2) Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients
- 3) Excipient biological Safety

(2) 医薬品添加物の製造及び品質管理に関するガイドライン

GMP および GMP 査察にかんするガイドライン、医薬品の製造に係る変更の重要度に関するガイドライン、医薬品添加物の分析証明書

の準備と適切な使用に関するガイドライン、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の勧告に関するガイドラインの情報を提供した。

1) Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients

2) The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline 2008

3) Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

4) Certificate of Analysis (COA) Guide

5) Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents

(3) 医薬品添加物の情報、適格性について添加剤成分の適格性を判定するガイドライン、医薬品添加物に関する、添加剤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ールに関するガイドライン、添加剤の必要要件を提示するためのガイドラインに関する情報を提供した。

1) Standardized Excipient Information Protocol User Guide (EIP)

2) Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1

(4) 医薬品添加物のレギュレーションに関するガイドライン

米国のドラッグマスターファイル (DMF) 制度に関するガイドラインを提供した。

1) Excipient Master file guide

(5) 医薬品添加物の流通に関するガイドライン

医薬品添加物を製造したのち市場においての扱い方の基準、品質システムを評価に関する

ガイドラインに関する情報を提供した。

1) The IPEC Good Distribution

Practices Audit Guideline 2008

(6) 米国の現状の現地調査

米国における規制情報を調査する目的でFDA, USP および IPEC アメリカの研究者から情報の収集を行った。

D. 考察

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立つことである。このとき各国の状況及び各域における規制の状況を把握しておくことが迅速な開発を行うことに役立つ。この目的のために5つのカテゴリーに分類して情報の整理、及び日本語への翻訳をすることでより便利に正確な情報を伝えることが出来た。

次年度は欧米のガイドライン等と我が国における現状で比較検討することとする。なお、平成20年11月24日主任研究者死亡のため、12月12日研究者交代届を提出。

E. 結論

12件のEU及びアメリカのガイドライン及び安全性に関する情報の提供を行った。

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

医薬品添加物の海外における規制や情報提供の在り方等に関する調査研究

分担研究者 手島邦和 日本医薬品添加剤協会

研究要旨

医薬品添加剤は、医薬品を製造する上では、剤型の保持など必須の成分である。また、最近の医薬品業界のグローバル化においては、単に一地域だけの問題（安全性、品質管理の問題、規制の問題など）では捉えきることが出来なくなっている。特に EU, アメリカにおいての医薬品先進諸国の添加剤レベルの情報を調査し、これで得た情報の共有化を図る必要がある。

1. 医薬品添加剤の情報提供として、医薬品添加剤を医薬品に配合する上で安全性の評価がどのような水準で行われているかについての情報の研究も行った。情報を集め調査した資料はつぎのとおりある。

1) The safety of pharmaceutical excipients

添加物の主要分類をこない、副作用について検討を行っている。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類されている。

2) 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が提供されている。医薬品評価研究センターの審査担当者、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。

3) 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示した。

2. 医薬品添加剤のレギュレーションに関する情報で米国のドラッグマスターファイル (DMF) 制度について調べた。

このことにより、日本における添加剤の開発や医薬品製剤の設計に役立つ情報を伝えることである。

研究協力者

飯島譲丈 ((前) ファイザー(株))

古泉秀夫 医薬品情報 21

大沼俊雄 ((前) 日光ケミカルズ(株))

山下博之 (ノバルティスファーマ(株))

A. 研究目的

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。医薬品添加物は医薬品を構成するときに多くの比率で配合される。医薬品の原薬(主剤)は医薬品添加物により構成された剤型の中に存在する。医薬品の中で多くの割合を占める添加剤の安全性はEU,アメリカで、どのような基準で評価されているのかを調査することを目的とし、これら情報を提供することである。

B. 研究方法

医薬品添加物の安全性評価に関する資料の収集を行った。これら資料の内容を容易に把握できるようにするために日本語に翻訳した。翻訳された資料から、それぞれが何を目的とするのか、どのように資料が影響しているのかを明らかにする。さらにこのまとめから医薬品添加物の開発、製造、販売に携わる人、企業に情報として提供する。

C. 研究結果

1. 安全性に関する資料の概要とそれによる影響や実施の事象

(1) The safety of pharmaceutical excipients

① 概要

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

- i 添加物の定義
- ii 添加物の由来及び供給元
- iii 添加物に求められる主なもの
- iv 添加物の製造、販売及び使用
- v 医薬品-添加物の相互作用
- vi 添加物の毒性 について報告されている。

② 影響又は実施の事象

医薬品添加物の安全性についての全般的な評価、考え方のレビュー。

(資料 1)

(2) Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients

① 概要

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物企業に伝えること、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。

② 影響又は実施の事象

本ガイダンスでは、規制当局がヒト医薬品に使用する新添加物の安全性を評価するために必要とする毒性データの種類を記載した。

(資料 2)

(3) Excipient biological Safety Evaluation Guideline

① 概要

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ルを示した。

② 影響又は実施の事象

プロトコルの内容は

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

(資料 3)

2. 医薬品添加物のレギュレーションに関する

1) Excipient Master file guide

① 概要

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。

タイプ IV 添加剤マスターファイル(Type IV DMF)はFDAへの提出書類であり、臨床試験承認申請(Investigational New Drug Application, IND)、新薬承認申請(New Drug Application, NDA)、簡略承認申請(Abbreviated New Drug Application, ANDA)、生物学的ライセンス承認申請(Biological License Application, BLA)、動物薬承認申請(Veterinary Drug Application、他のDMF 或いは輸出承認申請をサポートするために使用される情報を含んでいる。

② 影響又は実施の事象

添加剤DMFは法律やFDA規制を必要とされない。それは保有者の自由裁量だけで提出される。それは許可或いは拒絶されるものでもない。DMFは添加剤製造業者の文書による同意なくして第三者に提出できない秘密文書として維持される。DMFは製造と管理に関する情報及び添加物の安全性と品質を裏付ける技術データを含む。

(資料 4)

D. 考察

広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。医薬品添加物の安全性及びレギュレーションに関する情報の提供を行った。

1. 添加物の安全性に関するしては

① The safety of pharmaceutical excipients;

医薬品添加物の安全性についての全般的な評価、考え方のレビューであり、安全性を確認する上で参考にすべき資料である。

② 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資料であり、規制当局がヒト医薬品に使用する新添加物の安全性を評価するために必要とする毒性データの種類を記載したものであり、医薬品製造者、添加剤製造者が新規の製品を開発する上で知っておく必要がある。

③ 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示してある。医薬品の開発において知っておく必要がある。2. 添加剤のレギュレーションに関するガイドライン

① Excipient Master file guide;

米国において医薬品添加物が医薬品に使用されるまで登録に関するものであり、日本における添加剤製造者がアメリカにおいて販売活動を行うためには知っておくべき情報のひとつである。

E. 結論

アメリカおよび EU における安全性およびレギュレーションに関する資料から得た情報から、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

ルな観点で添加物の安全性を知ることにより大きく貢献する。

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

医薬品添加剤の海外における規制や情報提供の在り方等に関する調査研究
分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

研究要旨

医薬品添加物は、医薬品を製造する上では、剤型の保持など必須の成分である。また、最近の医薬品業界のグローバル化においては、単に一地域だけの問題（安全性、品質管理の問題、規制の問題など）では捉えきることが出来なくなってきている。特に EU,アメリカにおいての医薬品先進諸国の添加剤レベルの情報を調査し、これで得た情報の共有化を図る必要がある。

医薬品添加物における、開発、製造、品質管理、市場に流通するときに備える要件など、医薬品添加物を製造し市場に出すに当たっての海外の情報、特に IPEC-アメリカで作成した情報を調査した。このことにより、日本における添加剤の開発や医薬品製剤の設計に役立つ情報を伝えることである。

この、ガイドラインを知ること、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）の情報の共有化を図る目的で調査、整理した。

また、米国における情報・資料を調査する目的で FDA,USP および IPEC アメリカの研究者から情報の収集を行った。

調査したガイドラインは

1. Significant Change Guide
2. COA(Certificate of Analysis) Guide
3. The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline 2008
4. Good Distribution Practices Guideline
5. Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1
6. Guideline on the specification limits for residues of metal
8. Good Manufacturing Practices for bulk pharmaceutical Excipients
9. Stimuli to the revision process (Pharmacopeial Form Excipient Performance)
10. Standardized Excipient Information protocol User Guide

である。

研究協力者

ガイドライン委員会

三井 浩 (エボニクテグサジャパン(株))

和泉 昇 (株林原)

小笠原由明 (日本カラコン(株))

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

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。このとき各国の情報及び各地域における規制の状況を把握しておくことが迅速な開発と市場導入を行うことに役立つ。特に医薬品添加物のレベルにおいてはこれらの情報の収集伝達がまだ迅速、正確になし得ていないのではと思える。特に EU、アメリカにおいての医薬品先進諸国の情報を添加剤レベルで調査して、添加剤供給者、使用者ともども情報の共有化を図る必要がある。

本研究の目的は、アメリカ、EUにおいて、医薬品添加物のガイダンスが示されており、医薬品添加物の試験法に関する情報収集、変更管理などの品質管理を初めとした、各ガイダンスの概要を調べる。それぞれのガイダンスの制定目標から医薬品添加物がどのようにかかわっているかを調べる。さらに、その結果として影響や実施の事象をしらべる。

B. 研究方法

各ガイドラインを適切に調査するために

直接FDA、USP、IPECアメリカの研究者から情報の収集を行った。又、各ガイドラインの内容の把握を容易にするためにそれぞれのガイドラインを翻訳する。翻訳されたガイダンスから、各ガイドラインに含まれるてくる以下の内容についてまとめ、それぞれが何を目的とするのかを明らかにする。さらにこのまとめから医薬品添加物の開発、製造、販売に携わる人、企業に情報として提供する。

- 1) 制定の背景
- 2) 制定により発生する事象の抽出
- 3) 添加物の品質管理に関する要件
- 4) 情報管理に関する要件
- 5) 変更管理に関する要件
- 6) 流通に関する要件

C. 研究結果

1. 米国における情報の収集。各ガイドラインの概要とそれによる影響や実施の事象近代我が国においても食の安全に関する社会的関心が高まり、これには生産・流通に関して農薬の混入、生産段階での問題などが指摘され、これまでの規制やルールの見直しがなされていると言われている。アメリカにおいて中国の練り歯磨きからジエチレングリコールが検出されるなど中国製品を含む輸入原料が社会的に問題とされアメリカ国内では規制の動きがある。これにはアメリカへ輸入される医薬品添加物も例外でないとされている。ジエチレングリコールの事件を例にとると次のようである。

1962年医薬品の修正法案→GMPの実施
1995-1996年ハイチにおいてアセトアミノフェンシロップ剤中のグリセリ

ンにジェチレングリコールが混入し幼児 88 人死亡。

2007 年パナマ 風邪薬シロップに用いたグリセリン（中国の業者ジェチレングリコールをグリセリンと偽って輸出）

WHO の専門委員会により医薬品原料の安全な取引と品質確保に関して 1998 年に勧告が出された。これは生産者、規制当局、全当事者等に対するものである。この WHO の専門委員会勧告は医薬品添加物の品質確保にターゲットが当てられている。これを受け IPEC 特に IPEC-Americas を中心に医薬品添加物向けのガイドラインの作成が開始されたと考えられる。前述のハイチ事件に関連して、1994 年 IPEC-Americas, Europe は医薬品添加剤 GMP ガイドラインの作成を開始した。現在は IPEC/PQG GMP for Pharmaceutical Excipients (2006 年版)が欧米にある。(注:PQG は Institute of Quality Assurance, Pharmaceutical Quality Group(UK)の略)

更に、配送、保管、包装等に関する GMP で品質管理システム、組織：人員、保管などに関する基準である。IPEC/PQG Good Distribution Practices Guide (2006 年)がある。また、WHO の専門委員会の勧告により、Certificate of Analysis Guide (COA)（試験成績表ガイドを IPEC Americas は作成、更に Excipients Information protocol (EIP)がある。これは製薬メーカーは医薬品添加物メーカーの品質管理状況のオーディットを行っているが、これだけではカバーしきれず、情報を得るためにいわゆる質問表を提出し

ている。ところがこの質問表は多岐にわたるため標準化した Excipients Information Protocol (EIP)（医薬品添加剤情報標準）がある。今回の出張の目的は前述のように医療事故の防止に WHO の特別委員会の勧告、これを受けた IPEC の医薬品添加物に関する各種ガイドラインの状況の具体的な状況を把握、必要なガイドライン最新版の入手、FDA や USP における情報などを得るためのものである。それぞれで得ることが出来た情報はそれぞれ、

①IPEC-アメリカにおいては、IPEC-アメリカのガイドラインの進捗状況について議論し、且つ、最近のガイドラインを入手し本研究のために有益であった。

②FDA の Dr. Janet Woodcock から医薬品製造のグローバル化に関し特に添加物に与える影響についての話を聞くことができた。国際調和としてはグローバル規制への協調、GMP の問題、サプライチェーンの方法などである。

③USP においては標準品、規格に関して議論し併せて最近の PDG の USP が CP 品目の進捗状況等議論した。新しい標準品の検定部門を案内してもらい有益な情報を得ることができた。これらの概要は資料 A, B1, B2,C として示した。特に提供されたガイドラインの内 COA のガイドラインを資料 C に示した。なお、この翻訳は別に示した。医薬品添加物の品質保証体系として、各ガイドラインを位置づけそれぞれが制定された時期を示した。さらに各ガイドラインの係りを示した。(図-1) 各ガイドラインの内容を整理するために次のように分類した。それぞれに該当するガイド

ラインの概要を以下に概説する。

(資料 5)

(1) 医薬品添加物の製造及び品質管理に関するガイドライン

1) Good Manufacturing Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients」

① 概要

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。添加剤GMPの目的は適切な品質特性の添加物の製造を確保することである。また、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。

適用範囲

一連の製品を通して、GMPの及ぶ限りの範囲において、本GMPの原則、情報はヒト用医薬品、動物用医薬品、生物製剤で使用される全ての医薬品添加物(以下添加物)製造業者に適用する。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、GMP及び品質管理システムが適用される場合の要点を提供するものである。

② 内容

次に示す内容から構成されている。

- i 管理者と従業員の責務
- ii 製造業者と顧客の責務
- iii 査察・測定・計測装置
- iv 取扱、保管、保存、包装、出荷
- v 品質管理記録
- vi 内部品質管理監査

vii 教育訓練

(資料 6)

2) The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients 2006

① 概要

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コントロール下より出荷された時点を初めとし全ての流通・サプライチェーンステップに適用される。このサプライチェーンに関与する業者は医薬品グレードと、その添加物が局方規格、該当する法規制を遵守して製造小分され、添加物GMPに基づいて取り扱われる製品を指すことを認識する必要がある。

② 影響又は実施の事象

このガイドラインは流通業者・供給者により作成される質問集又は査察のチェックリストの両方に使用することができる。

(資料 7)

3) Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients

① 概要

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。

影響又は実施の事象

適用範囲

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。

本ガイドは国際的な指針としては、全ての国家の規制要件を特定したものではなく、又全ての医薬品添加物の詳細な特性を網羅したものではない。

③ 内容

次に示す内容から構成されている。

- i 総論
- ii 添加物製造の有効成分との違い
- iii 重要な変更の定義
変更のタイプとして
 - i 製造場所変更
 - ii 製造スケール
 - iii 製造設備
 - iv 製造工程
 - v パッケージとラベリング
 - vi 規格

がある。

(資料8)

4) Certificate of Analysis (COA) Guide

① 概要

本ガイドはバルク医薬品添加物の分析証明書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定された承諾事項の保証となる。

② 影響又は実施の事象

- i 医薬品に用いられる全ての添加物に適用。
- ii 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。

iii 本ガイドにおける「すべき」「勧告する」は[must]を意味するものではない。

③ 内容

- i 一般ガイダンス
- ii 試験成績書のデザイン及び必要な要素
- iii 試験成績書テンプレート
- iv 公定書指定
- v 試験成績書の日付け
- vi 試験の頻度
- vii 電子署名の使用
- viii 販売業者の情報

(資料9)

5) Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents

① 概要

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。ここでの製薬物質とは、有効成分あるいは添加物のいずれかである物質と定義される。

② 影響又は実施の事象

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。

③内容

- i 分類：クラス別に3タイプに分類
 - ii 曝露限度：それぞれのクラスの曝露限度
- (資料10)

(2) 医薬品添加物の情報、適格性について

1) Standardized Excipient Information Protocol User Guide (EIP)

① 概要

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。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。

② 影響又は実施の事象

添加物供給者と添加物ユーザーとの間で意味のある課題を解決することが出来る。

2) Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1

① 概要

添加物供給業者及び医薬品企業ユーザーのために添加物の必要要件を提示するものである。必要要件として考えられる事項は

- i 添加物のマーケティングの決定、
- ii 安全性と毒性の問題、
- iii 添加物ドラッグマスターファイル、
- iv 使用用途のための望ましい性質、
- v 公定書の要求事項、
- vi 影響又は実施の事象

最終目標は、添加物として販売される物質の医薬品業界への導入を支援するための情報を確立すること及び医薬品企業が添加物として使用する際の要望事項を確立するための手順を示すことにある。

- 本ガイドを使うにあたっては、各添加物製造業者自身がこれをどのように製品やプロセスに適用できるかを考えなければならない。
- これに加え製薬企業は彼らの処方の中で添加物を適正に使う方法を考えねばならない。

本ガイドでは、ステップを一連の流れと

して提示している。

(資料 11)

(3) 医薬品添加物の流通に関する

1) The IPEC Good Distribution Practices Guideline 2006

① 概要

このガイドラインは医薬品添加物のサプライチェーンに係る会社へのアドバイスと提供するためのものである。このガイドが目的とする流通業者とは輸入・販売業者、再加工業者、小分け業など、並びに製造者以外の供給者を含むものとする。マトリックスでは保管・流通に含まれる活動とバルク保管供給者、小分けなどで更なる処理を添加物に対して行う活動とを異なる管理レベルとして区分している。このガイドは Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials (1) (WHO) Technical Report Series の追加の注釈である。

② 影響又は実施の事象

このサプライチェーンに関与する業者は、医薬品グレードとはその添加物が局方規格、該当する法規制（もし関連する添加物があれば）を遵守して製造、小分けされ、添加物 GMP(例えば IPEC PQG GMP [2], WHO Excipient GMP [6]等)に基づいて取り扱われる製品をさす事を認識しなければならない。

(資料 12)

(4) 医薬品添加物の用途に関する Stimuli to the revision process Proposed New USP General Information Chapter, Excipient Performance (1059) 固形製剤の製造技術

① 概要

添加物を用途別に以下のように分類し、

それぞれについて a) 概要 b) 用途と機序 c) 物理的性状 d) 一般事項について解説してある。

1) 錠剤・カプセル賦形剤 2) 錠剤・カプセル結合剤 3) 滑沢剤 4) 着色剤
5) 坐剤基剤 6) 懸濁(化)剤・粘着剤
7) 軟膏基剤 8) 流動化剤・固化防止剤
9) 界面活性剤(乳化剤、湿潤剤、可溶(化)剤)
10) 可塑剤 11) 等張化剤 12) 甘味剤
13) コーティング剤 14) 医療用水

② 影響又は実施の事象

用途別の添加物はその用途において共通して備えている作用機序、物性、化学的性質をまとめて解説されているため添加物の評価に寄与する資料である。

(資料 13)

D. 考察

医薬品のグローバル化は製薬会社の国際的な吸収合併だけではなく、広く世界的に同等な医薬品を展開し、治療に役立てることである。このとき各国の状況及び各域における規制の状況を把握しておくことが迅速な開発を行うことに役立つ。特に医薬品添加物のレベルにおいてはこれらの情報の収集伝達がまだ迅速、正確になしえていないのではと思える。特に EU、アメリカにおいての医薬品先進諸国の情報を添加物レベルで調査して、情報の共有化を図る必要がある。

この、情報共有化において、次の5項目に分類ししその影響を考察した。

(1) 医薬品添加物の製造及び品質管理に関するガイドライン

① Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients;

重要変更に関して、GMP との関連で考慮すべきことである。

② Certificate of Analysis (COA) Guide; 分析証明書の準備において供給者と使用者が共通の理解をして運用されるべきであり、添加物の品質な正しい相互理解をするために有用である。

③ The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline;

この査察ガイドは IPEC Good Distribution Practice Guide とリンクしており構成は同じである。また、混合、粉碎、微細化などで製造上の査察に関しては IPEC PQG GMP Guide for Pharmaceutical Excipients を参照することになっている。

テクニカルグレードもしくは工業グレード品の、局方モノグラフの要求規格に基づく分析値のみの適合性による医薬品グレードへのアップグレードは受け入れられない基準である。

(2) 医薬品添加物の情報、適格性について

① Excipient Qualification Guide ;

添加物製造業者及び医薬品企業添加剤ユーザーによる、添加物成分の適格性を判定するものであり、これにより添加物の配合するときに必要な支援する。

② 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ールを制定することであり相互に有意義な情報が伝わるようになる。

③ **Qualification of Excipients for use in Pharmaceuticals Phase1** ;
添加物として販売される物質の医薬品業界への導入を支援するための情報を確立することが最終目標であり、要望事項を確立するための手順を示すことにある。

(3) 医薬品添加物の流通に関するガイドライン

① **The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline 2008** ;

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から、全ての流通・サプライチェーンのステップに適用される。市場での流通を観察しておくことは、製品が正しくユーザーに渡るかを確認するうえで重要である。この文書は流通業者・供給者により作成される質問集、査察のチェックリストの両方の用途で有用で

(4) 医薬品添加物の用途に関するガイドライン

① **Stimuli to the revision process**

Proposed New USP General Information Chapter, Excipient Performance (1059)

添加物の用途ごとに、必要な要件をまとめ、整理している資料であり、添加物を評価するに当たり有用な資料である。

E. 結論

アメリカおよびEUにおけるガイダンスから得た情報から、日本の添加物を扱う企業（メーカー及び商社）が医薬品添加剤をグローバルな観点で販売するときに大きく貢献する。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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色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、活性本体の不活性坦体と言われている[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

ネートな等)、鉱物(リン酸カルシウム、シリカ等)、合成物(PEG、ポリソルベート、ポビドン等)があげられ、商標名のないこともめずらしくない。これら由来物の使用は医薬品工業における品質に耐えられないものも見受けられることから、十分な分析管理を行って申請しなければならない。多くの用途を満たすために、新旧の由来の物質、単品又は配合による新しい種類の添加物が高性能医薬品剤型の製造方法に対応することが可能となる。この視点からみると、添加物は活性成分の単なる不活性媒体というより、現代医薬品製剤における必須の機能成分である。有効成分との重量比では、添加物は剤型中で通常高い比率を占めており、その大量ゆえ何らかの作用を起こす可能性も考えられる。医薬品のように、添加物の熱力学活性は一般的には低いとされているが、分解物の生成、又は薬物と添加物との相互作用に關与する可能性がある。[7] 表1に添加物の分類と反応性による化学的な用途を示す。

表1 医薬品添加物の化学的分類及び役割

化学的分類	機能の改善
水、アルコール	服用遵守(コンプライアンス)
エステル、エーテル、カルボン酸	用量精度及び正確性
グリセリド及びワックス	安定性
糖質(モノ、ジ及びポリサッカリド)	製造性
炭化水素及びハロゲン誘導体	忍容性
高分子化合物(天然及び合成)	解離性
ミネラル	溶解性
プロテイン	徐放性
その他: 保存料、着色料、甘味料、界面活性剤、...	吸収性

今日、1000種以上の物質が希釈剤、膨潤剤、潤滑剤、着色剤、種々の用途を満たすために医薬品工業で使用されている。この種の物質で、単純な分子(水)から天然、半合成、合成物の複合混合物まで規制当局の観点から3種に分類される[8]。クラス1(承認添加物)では、食品工業からの化合物(GRAS: 一般に安全と認められる)、又は古くから用いられている医薬品である。クラス2(原則的に新添加物)は、既存の承認添加物を構造的に変化させた物質、又は食品や化粧品工業で用いられている物質である。クラス3は新しい物質で、医薬品分野で使われたことのないもので、徐放剤処方、近代的な高性能圧縮/打錠装置の用途として急速に成長が見込まれる。

3. 添加物に求められる主なもの

医薬品における添加物の重要度は、歴史的には薬剤の不活性な担体で、単に安価な成分として一般的に知られている。この観点は時代遅れで、上記からすると、今日の添加物は丸薬中の糖を超えていると言える。

こうなると、現代の添加物が基本的に求められるものを自問してみよう。有効成分の基本的な3要件と添加物のそれとの比較を図1に示す。基本的な2要件は品質と安全性である。薬物の治療効果(有効性)の要件は、添加物の機能性(用途)の要件と置き換えられ、「物理的、物理化学的及び生物薬剤学的性状」と定義される。品質と機能性の概念は、この雑誌の最近の概説の著者の一人によって再検討され、これらの性状についての考察をより深く求めている[10]。

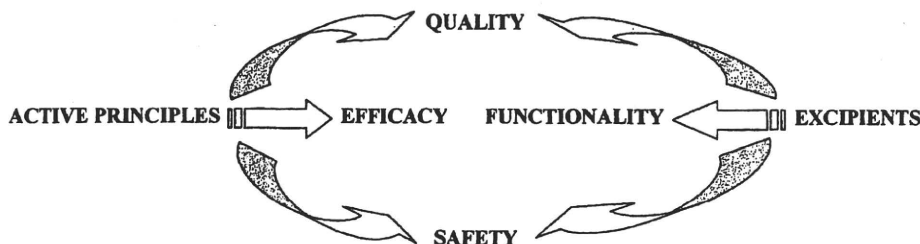


図1 医薬品添加物に求められる主なもの

安全性は常に最も重要な要件であり、医薬品に関して最も行われている試験でもある。しかし、添加物の安全性は、その活性や毒性のないことが保証されているとして、蔑ろにされている。前節における考え方や医薬品製造技術の弛まぬ進歩から「患者の遺伝体質に合わせた(Tailor-made)」新しい原材料の使用が増加し、所謂薬理毒性学的不活性な新しい医薬品成分が順次出てくることが示唆される[11,12]。この章の最後として、医薬品の安全性について頻繁に、時に著明に引き起こす可能性のある問題点を(a)製造、販売及び使用、(b)医薬品添加物の相互作用、(c)毒性の3点について調べる。

4. 添加物の製造、販売及び使用

添加物によると考えられる副作用は既に1930年代からスルファニルアミドのエリキシル剤で知られていた[13]。ナイジェリアやインド（1990年）、バングラディシュ（1992年）、ハイチ（1996年）で起きた多数の死者はグリセリンに含まれるエチレングリコールのような溶媒の混入物質によるものであった[14]。

添加物のほとんどは、医薬品製造業者以外の製造工場でバルクとして生産されている。これらの製造工場では、一定の間隔で継続的に製造され、このことが製造品の追跡調査を複雑にし、品質が医薬品レベルに合致しない場合も生じた。その他、合成生産に弊害のある植物や無機化合物原材料との隔離することである[15]。両方の場合とも、認可された製造ガイドライン[16.17]及びISO9002規格品質管理システムへの遵守について検証しなければならない。

不純物は検証により最小許容レベルを維持するよう特別の留意を払わなければならない。微結晶セルロース中の不純物へミセルロースのように毒性がなく、機能的に必然性のある場合にはあまり憂慮すべきではない。最近の公表文献では、危険性の観点から残留溶媒の許容レベル等を含めて、不純物の定義、分類、由来、耐量の検証が主題になっている[19]。

原料や最終産物の販売段階で管理が充分に行われないと、品質の悪い原材料となり、添加物の真の毒性とは言えない。この例としては、既に述べた80名の子供が急性無尿性腎不全により死亡したグリセリンの混入物があげられる。製造者から販売者及び最終の患者まで、長い道程の間に添加物の性状は、不適切な保管管理及び運送条件、相互汚染、ラベル付け及びロットの追跡の過誤による危険にさらされる。

最終段階では、卵白アルブミンを含む経口投与医薬品を非経口投与するなど、不適切な使用の問題も生じている。ジェネリック医薬品が製剤を変更した場合、特に、放出調整処方では、新添加物の特性を注意深く検討しなければならない。さらに、注射剤の多剤併用療法の再設定は、有効成分、その溶液との物理化学的適合性を個別に注意深く検証した後に実施すべきである[21]。

5. 医薬品-添加物の相互作用

添加物は一般的な経腸処方、又は非経口処方で大量、膨大な量を占め、表1から推定されるが、物理化学的変化を惹起させる反応性官能基がしばしば含まれる。相互作用は添加物間より添加物と有効成分との間でより頻繁に起こり、2種類の相互作用が考えられる。物理的タイプの相互作用は、例えば、溶解速度、又は固型製剤の用量の均一性について変化を及ぼす。事実、ある物質では、薬物の表面に吸着するため、活性表面が増加し、結果として湿潤性及び溶解速度が増す。親和性が強い場合、薬物の放出が困難となり、同化が阻害され、正反対の作用に遭遇する可能性がある。1例として脂溶性潤滑剤（ステアリン酸マグネシウム等）があげられ、有効成分の粒子が細かく分散した場合、溶解速度が落ち、バイオアベイラビリティが低くなる。化学的タイプの相互作用は、一方で、薬物の分解、いわゆる分解生成による不純物を誘導する。液剤では、水は一般的に好まれる溶媒であり、最も頻繁に遭遇する反応は加水分解である。吸湿性成分が含まれる固型剤型では、湿度の低下のための管理をしなければならない。微量な触媒（重金属イオン、光、熱等）により活性化され場合、酸素が存在すれば、酸化物の減少、活性酸素の生成（過酸化脂質等）を引き起こす可能性がある。その他、頻繁ではないが、光分解、異性化、重合反応があげられ、ある種の添加物で惹起し、有効成分の低下、危険な不純物の生成する可能性がある。1例をあげると、アンピシリンのようなベータラクタム環薬物における多量体で、危険なアレルギー反応に関与すると考えられている。イオン化した医薬品は、イオン化可溶性添加物と電荷相互作用により不溶性の物質を生じる可能性がある。このような理由により、アルギン酸ナトリウムとネオマイシン陽イオンは水性液で沈降する。

その他の相互作用は、ポリビニルピロリドンのように広く用いられている添加物のカルボニリック グループとファミモチジン[22]、アテノロール[23]のような水素供給（ドナー）グループ医薬品で惹起され、配合禁忌の問題が生じる。均一な二酸化ケイ素（SiO₂）無水和物は加水分解、エピマー化反応、エーテル交換反応を起こすルイス酸のような作用を起こす。1例をあげると、薬物の不活性化を惹起させるニトラゼパムのイミノ基窒素結合の加水分解があげられる。

しかしながら、医薬品と添加物の相互作用の評価を行うと、溶液では化学的反応の速度が非常に速いことを考慮しなければならない。固型処方の場合には、それは遅いが無視すべきものとはならない。

6. 添加物の毒性

医薬品製剤に用いる添加物の毒性の審議には必ず困難が伴い、極めて多様な任務となる。問題を単純化すると、全ての方を対象とした毒性と特定の方を対象とした毒性に整理することができる。

最初の対象は、ある用量を超えると化学物質、天然物、合成物質に特有な有害作用がそれぞれ惹起される。しかし、2番目の対象は、多くは用量に関係のない作用、又は極めて限定的な作用である。このことは、対象者の特異性、すなわち、遺伝に関連した病変（フェニールケトン尿症及び乳糖不耐症のような代謝病）、又は遺伝性素因（糖尿病及びアレルギー性病変のようなもの）と関連した変化と行うことができる。

原則として、望まない作用から対象者を守るため、添加物は有効成分に求められるものと同じ毒性試験で検討する

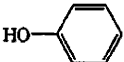
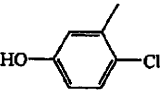
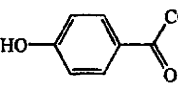
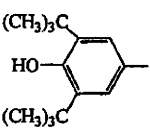
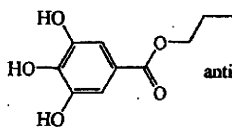
義務がある[25, 26]。このことは多くの添加物、特に食品添加物に当てはめることができると確信している。しかし、その他の添加物、現在まで10年以上使われているものは、ヒトで有害な作用は起こっていないと考えられ、「安全」と考えられる。

食品添加物として認可されている添加物は、JECFA (FAO/WHO合同食品添加物専門家委員会) により、添加物を摂取する場合のリスクの評価、食品中の混入物についても、毒性学的に評価されている[27ad]。添加物の場合、特に医薬品添加物では、混入物質は食物連鎖により媒介されるため、環境中に汚染物質として広く流布されることから、その使用は任意的ではあるが、技術的な根拠が必要である。この論文における我々の選択した毒性データの情報源は、長期毒性試験の結果について特に考察が行われているJECFAのものとする。JECFAにおける毒性学的評価は、通常、ヒトが毎日一生摂取した場合でもリスクのない用量を示す一日摂取許容量(ADI)の公開することで終わる。この用量はmg (μ g)/kg/日で示す。1日あたりの総量を定めるには、数値に体重(通常60kgに固定されている)を乗じなければならない。ADIの値は、実験動物で実施した試験成績から毒性の認められない最高用量を安全係数(一般に100)で割って求める。

6.1. 一般対象者で見受けられる有害作用

一般に、いずれの化合物、即ち、いずれの添加物も十分な高い用量を摂取した場合には、有毒な作用を示すと言われている。この考え方はParacelsiusが“Omnia venenum sunt, nec sine veneno quicquam existit; dosis sola facit ut venenum non sit.”と15世紀に述べて、既に良く知られていることである。原則として、すべての物質は、ある用量では毒物である

表2 フェノール系添加物

Phenolic excipients		
	carbolated vaseline (0.2%)	-irritant, dermatitis
	bactericidal, fungicidal preservative	-irritancy, delayed contact dermatitis
	Parabens antimicrobial (0.01-0.3%)	-contact dermatitis -hypersensitivity
	BHT (and BHA) antioxidant	-animal toxicity data -one case contact derm.
	PG antioxidant (0.002-0.01%)	-methaemoglobinemia -sensitisation, pruritus

添加物は一般にその毒性が低いことから選択されているため、添加物による有害作用は、幸運にも、頻繁でなく、軽度である。これらの有害作用は直接的な毒性、免疫毒性、アレルギー、又は過敏症ということになる。市販されている添加物のすべての毒性を検討できないため、添加物を分類して、その主な化学的分類内のいくつかの例について検討を行う[28]。事実、特有な化学構造、置換基は、添加物の解離定数、分配係数、反応性(酸化還元電位等)のような物理学的及び化学的性状を共に決定づける。

第1グループとして、表2にフェノール基1つ以上の添加物、化学構造式、最も頻繁に起こる副作用を列挙する。これらの添加物は、その酸化防止、抗フリーラジカル作用から防腐剤/殺菌剤として非常に低濃度(0.01-0.3%)で製剤に添加される。抗酸化防止効果のために、このクラスは常に生物学的活性の著しい分子を含む。これらの一部を実験動物で試験した結果は、食料品として添加物が広く使われているにもかかわらず、いくつかの難問を生む。

BHA(ブチル化ヒドロキシアニソール)関連の難問は、ラットにBHAを20g/kg飼料/日の用量を長期間投与すると前胃の過形成、腺癌の発現のみられることであった。しかし、ヒトのような前胃のない他の動物種、ブタ、イヌ、サルで実施した試験では、BHAは非常に高い用量を長期間投与しても胃に過形成ができる可能性は認められなかった。

いずれであれ、ラットにおける発がん性は排除されるべきではないことから、JECFAは一日摂取許容量(ADI)を0-0.5 mg/kg体重/日(約30 mg/日相当)とした[27b]。最近の評価[27d]では、平均的な飼料におけるBHA摂取量は1日許容摂取量に近くなっていることが記載されている。このことは、一部の医薬品製剤でBHAの摂取が重なり、毒性学会により推奨された限界を超えることを意味する。従って、少なくとも医薬品の経口剤型では、この酸化防止剤の使用には特別に留意する義務がある。

BHT(ブチル化ヒドロキソトルエン)では、実験動物に長期間投与した場合の毒性は主に肝酵素誘導による肝細胞の障害である。種々の試験成績の考察に基づいて、JECFAは1日摂取許容量(ADI)を0-0.3 mg/kg体重/日(18 mg/日相当)と規定した[27c]。BHAで述べてきたことをBHTに当てはめると、医薬品製剤におけるBHTの使用がADIを超える可能性について検証する必要がある。

特定の抗酸化剤グループは、重亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、亜硫酸ナトリウム、無水亜硫酸のような亜硫酸塩からなる。医薬品及び食品添加物では、亜硫酸塩は抗酸化剤として広く用いられている。このグループの物質について、JECFAは1日摂取許容量(ADI)を0-0.7 mg/kg体重/日、又は42 mg/日と定めている[27d]。BHA及びBHTでの評価はこの物質グループの食品中平均摂取量で行っている。再度、最も控えめな見積に基づいても、食品からの摂取量は1日許容摂取量(ADI)に極めて近い、従って、この場合、医薬品製剤により添加された量は総摂取量を綿密に推定して評価しなければならない。

亜硫酸塩では、リスクとして対象者の過敏症を心に刻まなければならない(以下参照)。過敏性反応として、気管支収縮、心因性そう痒、じんま疹、胸痛、血管性浮腫、低血圧がみられ、時には意識の喪失を招く。本来なら、これらの反応は既に喘息発作に苦しんでいる患者に影響し、亜硫酸塩が添加された食品を食べて常に発現する。医薬品における亜硫酸の使用を伴う有害事象は多くはなく[28]、しばしば逆説的気管支攣縮により発現する[29]。

表3 アルコール系添加物

C_2H_5OH 数百種の医薬品液剤に含む。	-薬物相互作用 -エタノール中毒(濃度25 mg/dL) -心臓病患者に非経口点滴による心臓への作用
$C_6H_5-CH_2OH$ 保存料として低濃度(0.9-2%) 可溶化剤として高濃度(5%を超える)	-神経系への作用 -99-234 mg/kg/日(安息香酸?)で未熟児の致死症候群
$CH_3-CH(OH)-CH_2OH$ 腹腔内、経口、局所エアゾール製剤の溶媒として 保存料として	-非経口点滴による心血管系への作用 -神経系への作用 -ピルビン酸及び乳酸への代謝作用 -耳鼻科的作用 -ジアゼパム静脈内投与による血栓性静脈炎
$HOCH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$ 経鼻吸収補助剤として	-軽度な局所毒性のみ(シュウ酸でない場合)

多くのアルコール系化学物質は、溶媒及び保存料の医薬品添加物に含まれている。表3に4種の添加物と関連性の知られている毒性を示す。この場合、毒性評価として1事例をあげるのは憚られるが、ポリエチレングリコールについて検討する。これらの添加物では、種々の動物種を用いて膨大な短期及び長期試験が行われている。毒性は分子量と反比例すること(低分子量で毒性徴候が著明)が観察されている。この事象は部分的ではあるが、少なくとも高分子量のグリコールでは腸内吸収が少ないことによる。このグループの添加物は、JECFAでは1日摂取許容量(ADI)を0-10 mg/kg/日、0.6 g/日と定めている[27a]。上記に示した観点から、医薬品製剤に含まれるグリコールの種類、量を注意深く検討しなければならない。

有機水銀系グループに属する添加物は、定義によれば、生物学的観点から不活性分子ではなく、その主な役割は微生物の阻害、又は阻害作用である。これらの多く(表4)は古くから用いられており、一部はヒトで有害作用を引き起こすことも良く知られている。抗菌性で最も議論の多いのは、コンタクトレンズの保存、消毒として液剤によく含まれる抗菌剤チメロサルとしても間違いではない。角膜や上皮細胞に有意な毒性徴候は認められないにもかかわらず、コンタクトレンズの着用者では、過敏症の事例がしばしば認められている(コンタクトレンズ対象者の約10%) [31]。この添加物の他のマイナス側面は、毒性が良く知られている金属の水銀の媒体になることである。例えば、チメロサル含有製剤で眼科学的療法中の患者では、血中及び組織中水銀濃度の上昇が認められる。上記に記載したマイナス側面の全てから、この抗菌性による使用は大幅に減少し、多くの医薬品製剤での使用は禁じられている。