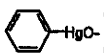
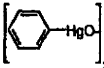
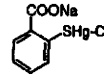
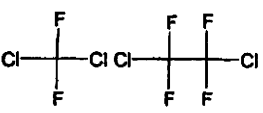
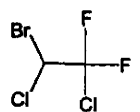
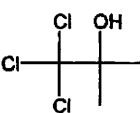


表4 有機水銀塩

Organic mercurial salts		
	antibacterial, antifungal (conc. 0.001% ip, 0.004%)	teratogenic effects on animals mercurialentis, hypersensit.
	ophthalmics (0.02% v/v)	primary irritants at low concen.
	antiseptic, antimicrobial (conc. 0.01% eye drops,	hypersensitivity (10% lens weavers) contact dermatitis, mercurial toxicity
Thimerosal	0.02% in biologicals)	due to manufacturing error

化学的に非常に安定な（オゾンへの影響は除く）メタン及びエタンから生成する主なハロゲン化炭化水素を表5に示す。フレオンはβ交感神経刺激剤や副腎皮質ホルモンのコルチゾンのスプレー噴霧剤として用いられ、揮発性で親油性添加物である。若い患者に高濃度で投与すると、まれに突然死を引き起こすことがあり[33]、これは、ハロタンで観察される著しい不整脈のような心臓への影響によると考えられる[34]。クロルブトールは抗菌作用、無刺激歯科鎮痛作用で用いられる揮発性添加物である。

表5 ハロゲン化炭化水素添加物

Halogenated hydrocarbons excipients	
	-cardiac effects at high conc. -sudden death
Freons as aerosol propellants	
	-cardiac effects -bradycardia -arrhythmias in dogs
Halotane as anesthetic	
	-drop pressure -CNS effects, somnolence
Chlorbutol as dental analgesic and as antimicrobial	

特殊クラスの添加物には着色料があり、薬剤の外観を改良し、製造工程や投与時の取り違えを避けるために用いられる。化学的な観点からも、このクラスは非常に異質な植物、動物、鉱物（赤及び黄色の酸化鉄等）由来の着色料が含まれる。合成化合物（表6）であるアゾイックは優れた着色性を示すが、製造中の労働者が製造中間体や毒性のある芳香族アミンとの接触曝露により死亡することで有名である。一部の国（イタリア等）では、一部の着色料はヒトで確認されていないにもかかわらず、実験動物で発がん性がみられたことから使用が禁じられている。

1971年、エストローゲンのほかに28種の添加物を含むプレマリンの過敏症数例が報告された。これらの1つはタートラジンで有害作用への関与がみられた[35]。

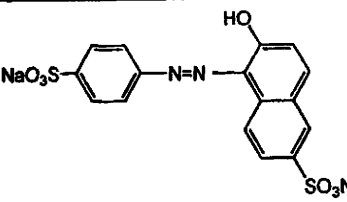
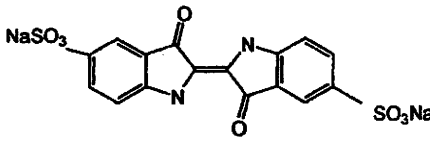
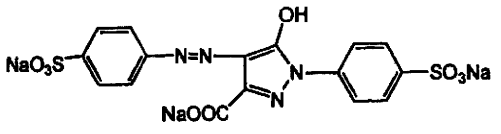
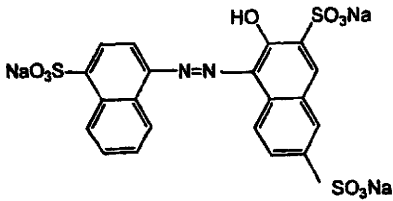
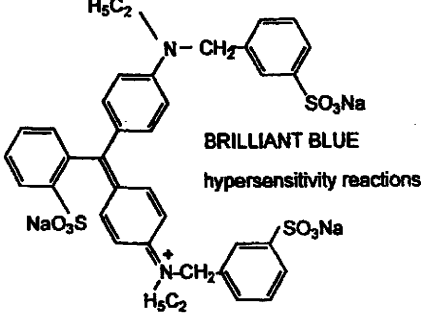
## 6.2. 特定の対象者に限られる毒性

食品及び医薬品の両企業で使用されるプレマリンや着色料の場合[36]、一般的には使用されず、特にアレルギー患者を主体とする抗ヒスタミン剤では、製剤に含まれている成分の表示を行う。以下に示すように、これら毒性は一部の対象者にのみ懸念されることではあるが、これらの作用の重要性が低いことではない。

使用上の注意が必要なリスク群はアレルギーや過敏症の方々である。前者は免疫性システムによるもので、後者は遺伝性代謝疾患（フェニールケトン尿症、ガラクトース血症等）、家系素因（セリアック病、糖尿病等）によってみられる。

一般的な予想に反して、着色料の最大のリスクは天然由来の製剤と関わりがあることで、主にアレルギー症と関連する痕跡程度のプロテインを抽出過程で分離する可能性がある。文献におけるエリスロマイシン シロップの事例では、患者の一部で香料のオレンジ チンキにより吐き気、嘔吐を伴う腹痛が観察されたと記載されている[37]。医薬品製剤における着色料及び香料の役割は重要なものではないので、これらの使用はアレルギー病で苦しんでいる患者を対象とした製剤では避けるべきである。

表6 染色及び着色料

Dyes and colouring agents	
 <p><b>SUNSET YELLOW</b> Urticaria exacerbation</p>	 <p><b>INDIGO CARMINE</b></p>
 <p><b>TARTRAZINA</b> Headaches, g.i. disturbance, exacerbation of asthma, dangerous in Aspirin intolerant individuals</p>	
 <p><b>AMARANTH</b> potential carcinogenicity (banned)</p>	 <p><b>BRILLIANT BLUE</b> hypersensitivity reactions</p>

化粧品に用いられている4000種以上の品目の多くは、天然物からの抽出及び合成の両方の由来で、局所への処方香料として用いられる。本章では、多くの有害事象は感受性の高い対象者で起こることが知られており、最も一般的な臨床症状は湿疹性皮膚炎である[38]。感受性の高い対象者を守るためには、ラベルで香料を明確に識別可能にすべきで、前にも述べたが、アレルギー症状を減少させるために少なくとも抗ヒスタミン製剤ではいかなる場合にも香料の使用を避けるべきである。

グルテンは小麦のタンパク成分で、セリアック疾患のある方は過敏になる。これらの患者の過敏症の代表的な徴候は腸疾患（吸収不全症候群）であるが、疱疹状皮膚炎、鉄欠乏性貧血、脱毛、骨粗鬆症のような非定型な症状にもなる。その病因は種々のプロテイン画分よりなるグリアジンと主に関連し、最も毒性の強いのはα画分である[39]。セリアック患者の治療は患者の食事からグルテンを単に全て排除することである。もちろん、グルテンの排除は添加物中にグルテンを含む医薬品製剤でも行わなければならない。

一般的な医薬品添加物であるラクトースも、ラクトース活性の生理的減退した成人で過敏症を惹起させる。症状は種々様々な量を摂取した後に明らかとなるにしても、多くの患者はラクトースへの耐性を得ることの困難を経験している（イタリアでは約70%の対象者）[40]。臨床症状：極めて微量なラクトースで重篤な腸クリーゼを引き起こす。この結果から、ラクトースは鎮痛剤に添加すべきではない。

ラクトースばかりではなく、BSE（牛海綿状脳症）の発見、そのヒトへの伝播性により、牛のゲラチン及び獣脂の使用に関する規制を最近設けられている。

## 7. 結論

医薬品製剤は有効成分及び添加物の2種類の構成成分の配合物と考えられる。後者は固型、懸濁、溶液のいずれであれ、重量から考える限り、重要性が高い。理想的な添加物は投与用量、安定性、有効成分の放出の担保から患者のコンプライアンスの確保など多様で重要な機能を満たさなければならない。さらに、製剤のパフォーマンスを製造工程（製造性）並びに患者の使用時の両方で最適化できるように特定の化学的、物理学的、機械的な性状をもたなければならない。この多様な役割を化学的及び薬理毒性学的に不活性として従来の生薬的（galenic）観点から「医薬品外成分（non-medicinal ingredients）」とすると非常に不健全なものになる[42]。

今までの長い期間、有効成分の品質、有効性、安全性について多くの配慮が行われてきたが、これからは品質と効率ばかりでなく、添加物の安全性について検討する必要がある。米国、日本、ヨーロッパのような国々では、現在、多くの由来成分、多少とも複雑な構造、多くの化学分類に属する無数の添加物が用いられていること1つを考へても問題は単純ではない。それら添加物の約1/5についてはそれぞれの薬局方に記載され、医薬品品質基準は規定されているが、物理化学的な規定はなく、まして安全性に関する論点はみられない。これらに関する情報はそれぞれ文面から収集することで一部は可能である[11, 43]。この安全性に対する過小評価は、最初の添加物が食品工業から採用されたことから安全と考えられたこと、他に長い期間医薬品として治療に用いられていたことの実の積み重ねによる。今日、新しい化学物質のヒトへの影響は不明であり、添加物として承認される前に有効成分で行われる種類の全ての毒性試験を実施し、安全性を担保しなければならない。

この文献では、添加物の安全性を脅かす主な原因として最初に医薬品使用時に不適切なものがみられる市販の原材料の品質に着目した[42]。さらに、これら一般に言われる「不活性成分」は有効成分と相互作用を示す場合もあり、力価を下げ、好ましくない不純物を生成し、同化作用及び薬物のバイオアベイラビリティを変化させる。これらの問題は有効成分と同様にGMP（医薬品製造管理及び品質管理基準）の適用、注意深く遵守することによって打開できる。

患者への重度なリスクは原料の流通網や輸送時の不適切な状態により引き起こされる場合がある。本章では、製造業者から最終使用者まで、何時でもロットの識別、品質、トレーサビリティを保証するためのガイドラインをいくつか策定している。

また、医薬品の不適切な使用は危険であることも述べている。これを避けるため、患者の情報リーフレット及び医薬品包装における添加物の情報を改善し、処方に含まれる全ての成分を医師、薬剤師、患者が知ることが必要である。さらに、患者は処方箋を身近に理解できるように指導されなければならない。

また、医薬品の安全性は添加物自身の固有の毒性によっても危険にさらされる。幸運にも、このようなことは稀で、定義によれば、添加物は薬理毒性的に極めて不活性な原材料から通常選択される。本文献では、可能な限り、それぞれの活性が参照できるように特定の化学的機能ごとに特徴のある数種のクラスにそれらを再分割（ハロゲン系、フェノール系等）した。さらに、添加物の固有の毒性による有害反応の事例と患者の特異性によるものとは分けて一覧にした。後者は頻繁にみられるアレルギーのような代謝由来の遺伝病変、遺伝素因による病変が含まれる。

ここにおける事例は、可能な限り単純化処方を目指し、医薬品に必要な機能を実現するために必要なものだけに添加物数を減少させるためのものである。有効成分と同様な方法で添加物のリスク/ベネフィット比を効率ばかりでなく、安全性についても評価すべきである。また、既承認添加物の一覧、明解な国際命名法（INNシステム）による識別、各投与経路ごとの最大投与量の一覧は医薬品技術者にとって有用である。

その他の重要な点は、添加物の既通知規制及びガイドライン、又は有効成分で入手可能な正規通知版、ある程度の検討中、最終合意の改訂版を参照することである。現在は工場労働の向上、間近に迫ったハーモナイゼーションについて、専門家による協議の詳細が多くの概説に記載されている状態である[43, 47]。

添加物の安全性に関する公表論文は多く、継続的に増加しており、数年前まであまり興味のなかったこのテーマが現在はいかに重要かについて記載している。本論文では、医薬品の基本的な安全性側面と毒性学的観点から関連した課題への総合的な新しい見方を試みた。

## 参考文献

- [1] Morton's, The Nurse Dictionary, 24th ed., Faber & Faber, London, 1957.
- [2] Dorland's Medical Dictionary, 25th ed., W.B. Saunders, Philadelphia, PA, 1974.
- [3] C.L. Winek, History of excipient safety and toxicity, *Drugs Pharm.Sci.* 103 (2000) 59.
- [4] L. Blecher, *Pharm. Technol.* 15 (1991) 54.
- [5] G. Pifferi, *Eccipienti ieri e oggi, Rapporti GSIRS no. 96-97, Milan, 27 November, 1996.*
- [6] M.G. Velve', The global excipient market: future trends and challenges, *Pharmaceutical Techn. Europe*, June 2000, pp. 20 24.
- [7] P. Crowley, C. Martini, Drug excipient interactions, *Pharmaceutical Techn. Europe*, March 2001, pp. 26 34.
- [8] P. Baldrick, Pharmaceutical excipient development: the need for clinical guidance, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 32 (2000) 210.
- [9] M.S. Lesney, More than just the sugar in the pill, *Today's Chemist at Work*, January 2001, pp. 38 43.
- [10] G. Pifferi, P. Santoro, M. Pedrani, Quality and functionality of excipients, *Farmaco* 54 (1999) 1.
- [11] M.L. Weiner, L.A. Katkoskie, Excipient toxicity and safety, in: *Drugs and Pharmaceutical Sciences*, Marcel Dekker, New York, 1999.
- [12] G. Pifferi, La sicurezza degli eccipienti, *Rapporti GSIRS no. 9-10, Milan, 22 May, 2001.*
- [13] E.M.K. Geiling, P.R. Cannon, *J. Am. Med. Assoc.* (1938) 916.
- [14] *Starting Materials for Pharmaceuticals: Control and Safe Trade*, WHO PHARM/98.605.
- [15] R.C. Moreton, Aspects relating to excipient quality and specifications, *Pharmaceutical Techn. Europe*, December 1999, pp. 26 31.
- [16] *Int. Pharm. Excipients Council, Practice Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*, 1997.
- [17] GMP: Supplementary Guidelines for the Manufacture of Pharmaceutical Excipients, WHO Technical Report Series no. 885.
- [18] *Impurities: Guideline for Residual Solvents*, ICH Harmonized Tripartite Guideline, July 1997.
- [19] G. Pifferi, A. Mannucci, Drug impurities: problems and regulations, *Boll. Chim. Farm.* 138 (1999) 500.
- [20] *Ipec Europe, Good Distribution Practice \*A New Challenge to Improve Excipient Safety*, *Pharmaceutical Techn. Europe*, October 2000, pp. 21 24.
- [21] G. Pifferi, Compatibilita' chimico-fisica tra tiocolchicoside e farmaci antifiammatori non steroidei, *Boll. Chim. Farm.* 132 (1993) 203.
- [22] G. Indrayanto, M. Mugihardjo, R. Handanyi, *Drugs Dev. Int. Pharm.* 20 (1994) 911.
- [23] S. Botha, A. Lotter, *Drugs Dev. Int. Pharm.* 16 (1990) 1945.
- [24] J. Czaja, J.B. Mielck, *Pharm. Acta Helv.* 57 (1982) 153.
- [25] The Safety Committee of the Int. Pharmaceutical Excipients Council, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 24 (1996) 149.
- [26] *IPEC-Europe, European Pharmaceutical Review*, November 1997, pp. 13 20.
- [27] (a) JEFCA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 22nd Technical Report Series (1989) 776.;  
(b) JEFCA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 33rd Technical Report Series, 1995, p. 859.;  
(c) JEFCA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 51st Technical Report Series, 2000, p. 891.

- [28] W.A. Jameson, M.F. Guill, B.B. Wray, Metabisulfite sensitivity: case report and literature review, *Annals of Allergy* 54 (1985) 115.
- [29] American Academy of Pediatrics, 'Inactive' ingredients in pharmaceutical products, *Pediatrics* 99 (1997) 268.
- [30] (a) L.K. Golightly, S.S. Smolinske, M.L. Bennett, E.W. Sutherland, III, B.H. Rumack, Pharmaceutical excipients: adverse effects associated with inactive ingredients in drug products, *Med. Toxicol (Pt. I)* 3 (2000) 126;  
(b) L.K. Golightly, S.S. Smolinske, M.L. Bennett, E.W. Sutherland, III, B.H. Rumack, Pharmaceutical excipients: adverse effects associated with inactive ingredients in drug products, *Med. Toxicol (Pt. II)* 3 (1988) 209.
- [31] J.R. Miller, Sensitivity to contact lens solutions, *West. J. Med.* 140 (1984) 791.
- [32] D.G. Fagan, J.S. Pritchard, T.W. Clarkson, Organ mercury levels in infants with omphaloceles treated with organic mercurial antiseptic, *Arch. Dis. Childhood* 52 (1977) 962.
- [33] J. Garriot, C.S. Petty, *Clin. Toxicol.* 16 (1980) 305.
- [34] D.M. Aviado, *Toxicology* 3 (1975) 321.
- [35] S.D. Lockey, *Am. Allergy* 29 (1971) 461.
- [36] I. Pollock, E. Young, M. Stoneham, N. Slater, J.D. Wilkinson, J.O. Warner, Survey of colouring and preservatives in drugs, *Br. Med. J.* 299 (1989) 649.
- [37] E. Napke, D.G.H. Stevens, Excipients and additives: hidden hazards in drug products and in product substitution, *Can. Med. Assoc. J.* 131 (1984) 1449-1451.
- [38] W.G. Larsen, Perfum dermatitis, *J. Am. Acad. Dermatol.* 12 (1985) 1.
- [39] S.D. Levenson, et al., *Gastroenterology* 89 (1985) 1.
- [40] S. Ettinger, *Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy*. Chapter 3, Saunders Company Philadelphia, 2000, p. 37.
- [41] European Commission, 97/534/EC, Brussels (1997).
- [42] H.J. de Jong, The safety of pharmaceutical excipients, *Therapie* 54 (1999) 11.
- [43] A.W. Scott, Non-medicinal ingredients, *Drug Saf.* 5 (Suppl. 1) (1990) 95.
- [44] A. Wade, P. Weller, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd ed., American Pharmaceutical Association, Washington, DC, 1994.
- [45] A. Artiges, Excipients: regulatory aspects, *Therapie* 54 (1999) 15.
- [46] M. Steinberg, J.F. Barzelleca, E.K. Enters, F.K. Kinashita, A. Lopez, D.B. Mitchell, C.B. Tamulinas, M.L. Weiner, A new approach to the safety assessment of pharmaceutical excipients, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 24 (1996) 149.
- [47] J.F. Barzelleca, Development of safety evaluation guidelines, *Drugs Pharm. Sci.* 103 (2000) 101.

## Guidance for industry <sup>1</sup>

### 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し合いを希望する場合は、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な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

ミノ酸及び糖類)を含むが、製造過程または製剤由来の不純物(例えば分解物、浸出液、残留溶媒)または外部混入物質は対象外である。

すべての添加剤が非活性物質であるわけではなく、トキシカント(毒性物質)となり得る化合物もある。1937年、スルファニルアミドのエリキシル剤を投与された多くの子供が死亡し、その原因は安全性の確認されていない添加剤であった。この悲劇の後、1938年に連邦食品医薬品化粧品法(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA)が制定された。この法令は、企業に対して医薬品の安全性試験を実施すること、及び市販に先立ち安全性を証明する新薬申請書(New Drug Applications, NDA)を提出することを要求している。その時以来、商業用として使用されるある種の添加剤が、米国及び他の国において、ブランド医薬品及び非処方箋薬(OTC薬)の消費者に重大な毒性を引き起こす可能性があることを規制当局は認識するようになった。

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剤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。OTC薬及びジェネリック医薬品で使用する予定の添加剤に対して推奨される安全性評価について論じ、医薬品の予定投与期間(短期、中期、長期)毎に必要なと考える試験戦略について記載した。また、吸入剤、注射剤及び局所適用剤に配合する添加剤に対して推奨される毒性試験についても記載した。

### III. 安全性データの提出

全てではないが、大部分の製剤は添加剤の配合なしでは作製できない。錠剤、カプセル剤及び懸濁剤等の製剤には、いずれも一つ以上の添加剤の配合が必要である。例えば、徐放性製剤あるいは薬剤の皮膚透過性亢進に関する機能を添加剤が有する場合がある。

製剤に配合予定の新添加剤のリスク-ベネフィット評価を行うこと、並びにそれらの化合物の許容限度及び安全限界を確立することが重要である。このことは安全性データベースの評価を要求している。しかしながら、適切な計画を設定することにより、比較的効果的に添加剤の毒性評価を行うことは可能である。例えば、薬剤開発の一環として実施する試験に添加剤群を追加することにより、企業は新規の医薬品及び生物製品の安全性評価と並行して、新添加剤の開発を行うことができる。一部の添加剤におけるヒトのデータは特定の非臨床安全性データの代わりとすることが可能であり、予定している使用状況におけるヒトへの曝露がすでに確認されている場合は、本ガイダンスで概略を述べる一連の毒性試験は必要ではないことを、規制当局は認めている。例えば、規制当局は、既承認薬における使用もしくは食品添加物におけるGRAS分類等の要因を考慮する予定である。ある条件下(例えば、同一の投与経路、曝露量、患者集団及び投与期間)における使用経験は、添加剤の条件として十分な場合がある。しかしながら、その添加剤に関連する安全性データベースを現行基準に揃えること(例えば、追加の遺伝毒性データの提出)は必要である。使用前例を支持する入手可能な情報は、提案されているすべての新規使用を考慮して、適

切な審査担当部署により検討される。米国薬局方（USP）及び国民医薬品集（NF）のモノグラフまたは FDA 発行以外の文書に記載されている添加剤は、FDA により審査され、使用上の安全性が確認された化合物ではないことを注意しなくてはならない。

## A. OTC 薬（非処方箋薬）

OTC 薬モノグラフに基づいて市販される医薬品に対して、21 CFR 330.1(e)では「医薬品は、用量までの安全性が確認され医薬品の有効性を妨げない、かつ、医薬品の同一性、力価、特性及び純度に関する試験もしくは測定に干渉しない、適切な添加剤のみを含む。着色剤に関しては、本法令第 721 項及び本章 A 節に準拠したもののみが使用可能である。」と規定されている。これらの基準に準拠すること、並びに申請書類に適切な添付資料を含めることは企業の義務である。新薬申請書（NDA）もしくは簡略新薬申請書（ANDA）に準じて市販される OTC 薬に対して CFR 330.1(e) は適用されない。NDA 承認薬で使用される一部の添加剤には、OTC 薬では安全に使用できないものもある（例えば、癌化学療法剤に使用される一部の毒性のある添加剤）。

## B. ジェネリック医薬品

ジェネリック医薬品の ANDA において要求される添加剤の安全性情報に関する資料については、21 CFR 314.94(a)(9) に規定されている。この規定に従い、非経口、眼科もしくは耳科用医薬品においては、ブランド医薬品（Reference Listed Drug, RLD）と同一の添加剤を同一濃度で使用しなければならない。ただし、申請者がその差異を特定しかつ特性を示し、その違いが申請した医薬品の安全性に影響を及ぼさないことを示す情報を提供する場合、緩衝剤、酸化防止剤及び保存剤は除くものとする。他の投与経路（例えば、皮膚局所、経口）用医薬品においては、申請者は非活性成分が申請医薬品の安全性及び有効性に影響を及ぼさないことを示さなければならないが、最終製剤の添加剤をブランド医薬品（RLD）と同一にする必要はない（21 CFR 314.94(a)(9)(ii)）。しかしながら、申請者が添加剤の差異を特定しかつ特性を示し、その違いが申請した医薬品の安全性に影響しないことを示す情報を提供することを推奨する。その添加剤を安全と判断した際の医薬品の適応症及び患者集団を考慮しなければならない。あるいは、予定している新規の使用を支持する新規もしくは追加の情報を参考資料として添付しなくてはならない。

## C. 新薬申請書または生物製品申請書

NDA、バイオロジックス許可申請書（BLA）または ANDA に準拠して市販される医薬品において、新規もしくは評価不十分な非活性成分の使用を申請する際は、十分なデータによる裏付けが必要である。これらのデータは、申請書に直接添付するか、もしくは医薬品マスターファイル（Drug Master File, DMF）に記載することが可能である。ヒトにおける使用前例が十分に証明できていない場合、予定用量における申請添加剤の安全性確認のために提出が必要と考える非臨床データを本ガイダンスでは記載している。

## D. 安全性に関する追加データの要求

提案された使用条件を提出資料では完全に裏付けることができないと判断した場合、当局は安全性に関する更なるデータを要求する。吸収率が高く、体内変換される添加剤においては、薬物動態プロファイルに関する資料を要求する場合がある。必要に応じて、薬剤-添加剤相互作用に関する資料も要求する。提案する新添加剤の使用条件（例えば小児患者における使用）<sup>2</sup>は、必要とする毒性データに影響する。ガイダンスに関しては、関係する審査担当部署に申請者が確認することを奨励する。

## E. 例外処置

すべての添加剤は他とは異なるものであること、並びに、予定している添加剤の併用及び使用条件に対して本ガイダンスが推奨する毒性試験を変更及び省略する場合には、科学的に妥当な理由があることを当局は認識している。例えば、救命治療に使用する添加剤においては（罹患率の低い適応症のための医薬品に使用される添加剤の評価に比較して）、安全性評価の省略もしくは承認後の提出が必要と考えることが妥当な場合がある。他の例として、すでに特性が明らかな添加剤と分子量（鎖長）のみが異なる高分子ポリマーを新添加剤とする場合、新添加剤と先に評価した添加剤が、物理的状态、薬物動態プロファイル、非反応性モノマー量及びその他の不純物に関して十分に類似していることを条件として、少数の安全性データを用いた簡略方法により十分にその特性を示すことが可能である。当局は、このような添加剤については個別に検討する。必要に応じて、特別な指示を受けるために、申請者が関係する審査担当部署に確認することを奨励する。

## IV. 医薬品に配合される新添加剤の推奨される市販戦略

すべての主要な毒性試験は、最新の試験計画及び GLP 基準に従って実施することを推奨する。以下に示す提言は、主としてヒトへの曝露に関する十分な資料をこれまでに提出していない添加剤を対象としている。

### A. 安全性薬理

すべての新添加剤候補化合物は、標準的組合せの試験（ICH S7A ガイドライン<sup>3</sup>参照）により薬理作用について評価されなければならない。これらは、一連の毒性試験の一部もしくは独立した安全性薬理試験として評価することが可能である。添加剤に薬理活性が確認された場合、その後の開発に影響を及ぼすことから、初期の安全性評価においてこの情報を得ることは有用である。適切な規制上の指示は、審査担当部門により与えられる。



## B. 短期使用を目的とした添加剤候補化合物

1 回の治療期間が 14 日間までに限定されている医薬品及び使用頻度の低い医薬品での使用を予定している新添加剤候補化合物の安全性評価には、少なくとも以下の項目が含まれていることを推奨する：

1. 臨床適用経路によるげっ歯類及び非げっ歯類を用いた急性毒性試験（企業のための CDER ガイダンス「医薬品の単回投与による急性毒性試験」参照）。添加剤の LD<sub>50</sub> 値を求める必要はない<sup>4</sup>。特定の状況下では、新添加剤の安全性評価から急性毒性を省略することが妥当な場合もある。例えば、反復投与毒性試験の高用量が限界用量（例えば、2 g/kg もしくは飼料中濃度 2%）で実施され、その用量において毒性徴候が若干みられたか、もしくは全く観察されなかった場合、急性毒性は十分に評価されたものと考えることができる。場合によっては、用量漸増試験を単回投与毒性試験として利用することが受け入れられている（ICH M3 ガイドライン<sup>5</sup>参照）。
2. 非臨床安全性試験に使用した動物種を用いた臨床適用経路による添加剤の吸収、分布、代謝、及び排泄について検討することを推奨する（ICH S3A 及び S3B ガイドライン<sup>6</sup>参照）。
3. ICH S2B ガイドライン<sup>7</sup>に記載されている標準的組合せによる遺伝毒性試験により評価することを推奨する。
4. 臨床適用経路によるげっ歯類及び非げっ歯類を用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験を推奨する。その試験では、完全な臨床検査、病理組織学的検査、及びトキシコキネティクス試験の実施が必要である。
5. ICH S5A 及び S5B ガイドライン<sup>8</sup>に記載されているように、添加剤の生殖発生毒性については以下の項目の評価が必要である：(1) 受胎能及び初期胚発生への影響に関する評価；(2) げっ歯類及び非げっ歯類における催奇形性；(3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響。もし、得られる結果が添加剤の軽微な毒性を予測するのであれば、これらの生殖発生過程における異なる指標について評価する最も効率的な方法は、すべての発生過程の生殖発生毒性を評価するげっ歯類を用いた単一試験計画法（ICH S5A ガイドライン収載）及び非げっ歯類を用いた催奇形性試験を実施することである。

## C. 中期使用を目的とした新添加剤候補化合物

1 回の治療期間が 2 週間以上 3 ヶ月以下を予定している医薬品での使用を予定している新添加剤候補化合物の非臨床安全性評価には、少なくとも以下の内容が含まれていることを推奨する：

1. 1 ヶ月間反復投与毒物試験を除く、本ガイダンス第 IV 節 A 及び B に記載した全ての試験。注：短期試験において毒性または明らかな生物活性が認められた場合、1 ヶ月間反復投与毒性試験は 3 ヶ月間反復投与毒性試験の用量設定に有用となる場合がある。

2. 臨床適用経路によるげっ歯類及び非げっ歯類を用いた3ヵ月間反復投与毒性試験を推奨する。完全な臨床検査、病理組織学的検査、及びトキシコキネティクス試験の実施を含めること。
3. 追加試験（例えば、非経口投与試験）の実施を要求する場合がある。通常、この要求は、終了した試験で提起された疑問により決定される。

#### D. 長期使用を目的とした新添加剤候補化合物

特定の患者における3ヵ月を超える臨床使用（1回の治療期間、または、慢性疾患もしくは再発に対する治療に対する複数のサイクル投与の結果として）を予定している医薬品での使用を予定している新添加剤候補化合物の安全性評価には、少なくとも以下の内容が含まれていることを推奨する：

1. 本ガイダンス第IV節A、B及びCに記載した全ての試験。1及び3ヵ月間反復投与毒性試験は必須ではないが、用量選択に関する有用なデータを提供する場合もあることを留意すべきである。
2. 臨床適用経路によるげっ歯類1種を用いた6ヵ月間反復投与毒性試験を推奨する。完全な臨床検査、病理組織学的検査、及びトキシコキネティクス試験の実施を含めること。一般に、低毒性の添加剤の試験の高用量には、限界用量を設定することを推奨する。
3. 適切な投与経路による非げっ歯類を用いた慢性毒性試験が必要である。毒性及び薬理作用が最新の亜急性毒性試験で認められない場合、6ヵ月間反復投与毒性試験で十分な場合もある。短期投与試験もしくはげっ歯類を用いた試験において毒性が確認された場合は、非げっ歯類を用いた9ないし12ヵ月間慢性毒性試験が妥当と考える。申請者が、関係する審査担当部署の指示を確認することを奨励する。
4. 該当する場合（ICH S1A ガイドライン<sup>9</sup>参照）、以下に示す手段の1つを用いてがん原性の評価を行っても差し支えない：
  - a. 適切な投与経路による、適当な動物種2種を用いた2年間がん原性試験<sup>10</sup>
  - b. げっ歯類1種を用いた2年間がん原性試験、及び他のげっ歯類を用いた代替法試験（例えば、新生児もしくはトランスジェニック動物の適切な使用）。代替法の使用に関しては、関係する審査担当部署に確認することを推奨する。
  - c. がん原性試験を不要とする科学的妥当性を示す文書の提出。例えば、遺伝毒性陰性を示すデータ（推奨される試験についてはICH S2B ガイドライン参照）、限られた全身曝露量、非臨床及び臨床の薬物動態試験結果に基づく非蓄積性、技術的に投与可能な最大用量（Maximum Feasible Dose, MFD）を用いた慢性毒性試験の病理組織学的検査における陰性結果（前癌病変及び他の毒性変化が認められないこと）、並びに類似する他の添加剤の情報に基づく資料。このアプローチの妥当性については、科学的根拠の重要度に基づく評価法を用いてケースバイケースに判断する。別のケースでは、いずれの試験も陰性の場合、適切に実施された細胞

形質変換試験，ラットを用いた 2 年間がん原性試験 1 試験，またはトランスジェニック試験 1 試験は，添加剤のがん原性に関する科学的根拠の重要度に基づいた評価に十分に寄与するものと考えられる。ここに示した申請方法に関しては，審査担当部門の担当者と協議することを強く提言する。

## E. 吸入，注射もしくは局所適用製剤に使用される添加剤候補化合物

注射剤，局所適用剤（皮膚，鼻腔，口腔，眼科，直腸内，腔内），もしくは吸入剤における使用を予定している新添加剤候補化合物の安全性評価には，少なくとも以下の内容が含まれていることを推奨する<sup>11</sup>：

1. 必要な場合，適切な投与経路を用いた第 IV 節 A，B，C または D に示す全ての試験。添加剤の評価時に市販用製剤に関する情報が入手可能な場合は，その製剤を使用した試験の実施が望ましい。
2. 感作性試験（例えば，モルモットを用いた Maximization test，げっ歯類を用いた局所リンパ節試験）。詳細は，企業のための CDER ガイダンス「Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs」を参照のこと。
3. 注射剤に使用する添加剤では，以下の事項が該当する場合がある：
  - a. 溶血性を検討するための *in vitro* 溶血性試験は，静脈内投与（急速静注及び点滴）で使用する濃度における実施が可能である。
  - b. 筋肉内投与及び皮下投与による添加剤の使用予定濃度における血漿中クレアチニンキナーゼ濃度から，添加剤の筋肉傷害性の予測が可能である。
  - c. 局所忍容性に関連して，たん白結合の評価を行うことが可能である。
4. 局所適用による使用を予定している添加剤では，最大曝露条件下で実施された臨床薬物動態試験の患者において添加剤もしくはその代謝物による全身曝露が認められた場合，特に，臨床適用経路により実施された非臨床試験における全身曝露が低い場合は，臨床適用経路及び経口もしくは非経口投与の両投与経路による毒性試験が必要と考える。この方法が特定の添加剤に該当するか否かについては，新添加剤候補化合物の申請者が審査担当部署に相談することを推奨する。
5. 局所経皮適用製剤及び眼科用製剤においては，眼刺激性試験の実施が必要な場合がある。

## F. 光毒性

添加剤において，CDER ガイダンス「Photosafety Testing」に記述されている光毒性試験の必要性について検討することを提言する。添加剤もしくは医薬品の市販用製剤を用いて試験を実施する。試験開始前に関係する審査担当部署に相談することを推奨する。

## V. 総括

新添加剤の開発の必要性を認め、既承認医薬品で使用される添加剤の種類、並びに化合物の生物活性及び物理的特性の両方を考慮する当局の柔軟な対応を提案した。評価の過程において、追加データの必要性もしくはいくつかの省略可能な試験が明らかになってくる。そのような場合、添加剤の使用に遅延が生じないようにするために、関係する審査担当部署に相談することを推奨する。

### 注

1. 本ガイダンスは、食品医薬品局 医薬品評価研究センター（CDER）及び生物製品評価研究センター（CBER）が作成した。
2. 小児患者における使用に関しては、CDER の企業のためのガイダンス案「Nonclinical Safety Evaluation of Pediatric Drug Products」を参照のこと。最終版では、FDA のこの話題に対する現在の考え方が示される。最新版のガイダンスは、CDER のガイダンスページ <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> を確認のこと。
3. 企業のための ICH S7A ガイダンス「Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals」
4. 53FR 39650（1988 年 10 月 11 日付）
5. 企業のための ICH M3 ガイダンス「Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)」
6. 企業のための ICH S3A ガイドライン「Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies」、S3B ガイドライン「Pharmacokinetics: Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
7. 企業のための ICH S2B ガイダンス「Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
8. 企業のための ICH S5A「Detection of Toxicity for Medicinal Products」、S5B ガイドライン「Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products: Addendum on Toxicity to Male Fertility」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
9. 企業のための ICH S1A ガイドライン「The Need for Long-term Rodent Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals」(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>)
10. 最も費用効率の良い添加剤のがん原性に関する評価方法は、有効成分をサポートするために行われる試験に組入れることである。もし、その用量が最大耐量（MTD）もしくは技術的に投与可能な最大用量（MFD）であるならば、添加剤のがん原性評価は 1 動物種につき 1 用量（各試験に試験群を 1 群追加）とすることが適切な場合がある。

11. 特定の医薬品に関連して新添加剤を開発している場合、更なる指示の有無を確認するために、関係する審査担当部署に企業が相談することを推奨する。



## (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。

毒性学的及び化学的データベースに基づいた一連の基準値 (baseline data) の情報は、添加物候補物質の投与方法、投与期間、投与量毎に広範囲に及んだ。試験管理の始まる前に背景情報の徹底的な検討を行うことが重要である。文献データベースの検閲に加えて、化合物の物理化学的な性状、その製造方法 (又は製法)、不純物の限度量を含めた剤型規格、薬理作用、曝露条件 (例えば、投与量、投与期間、投与回数、投与処方、投与経路) 及び想定される対象者数についての情報を収集しなければならない。また、話題となる主要な毒性情報は欠かさない。特に注目しなければならない点は、吸収/分布/代謝/排泄/ファーマコキネティクス (ADME/PK) の試験で、後日の判定時にこれらの試験成績が役に立つ。

これらのガイドラインでは、いずれの添加物候補物質についても一連の基準値の求め方が記載されている。背景情報並びに基礎的な毒性 (baseline toxicity) 情報は、体内に添加物が残留しない投与頻度で半減期の短い製剤、又は診断薬のように生涯1度か2度の製剤であっても、添加物候補品の評価に役立つ可能性が高い。安全性評価ガイドライン (*Safety Assessment Guidelines*) ステップ4における追加試験は、ヒトにおいて10日間未満、30日から90日間連日投与する医薬品で、それぞれ短期、又は中間検査を目的とした反復投与試験を行っており、これを添加物候補品に当てはめることが不可欠である。乾癬治療、インスリン投与のような間欠投与、又は長期間投与される医薬品における添加物候補品では、別途な試験が必要となる。このような試験はガイドライン ステップ7及び特定投与経路における追加基準 (*Additional Requirements for Specific Exposure Routes*) の所定の項に示す。一般の方を対象とした安全性ガイドラインではあるが、必須試験の一部は製造従事者の安全性 (例えば、皮膚及び眼粘膜刺激性) も考慮した情報提供となっている。

## 安全性評価ガイドライン

### 背景

必須データと留意点 (*Data Requirements and Checkpoints*) の各ステップを始める前に、以下の点について検討して、明らかにしなければならない。

- ・適切なデータベースのすべてについて文献情報を検討すること。
- ・物理化学的性状を明らかにすること。
- ・製造方法を明らかにすること。
- ・不純物及び残留溶媒を含めた製剤の規格を明らかにすること (該当するICHガイドラインを参照)。
- ・臨床適用条件 (投与量、投与期間、主な投与経路) を推定すること。
- ・適用対象者を明らかにすること。
- ・薬理活性を評価すること。

この時点で、既知の項目の評価、試験の初期評価を進めること。

### 必須データと留意点

ステップ1： 毒性試験成績（基礎的な毒性データ (Baseline Toxicity Data) の項を参照）

毒性データは以下の情報について考慮しなければならない。

- ・経口及び予定経路における急性曝露の影響
- ・予定経路における反復曝露の影響
- ・*In vitro* 遺伝毒性試験の成績
- ・経口投与、又は予定経路における吸収・分布・代謝・排泄/動態(ADME/PK)；単回、又は反復投与

ステップ2： 上記試験成績にもよるが、ヒトにおける単回投与の影響を評価すること。

ステップ3： 留意点： 上記及び予定条件の試験成績並びに適用対象者について評価すること。上記の試験成績は半減期の短い単回投与製剤（例えば、診断製剤）にも適用されうる。

ステップ4： 以下の追加資料を収集すること。

- ・適切な動物種と投与経路における亜慢性投与の影響
- ・適切な動物種と投与経路における胚・胎児、発生試験
- ・*In vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性追加試験

ステップ5： 上記の成績にもよるが、有効成分の臨床試験の一部、又は添加物の単独試験で、ヒトにおける試験を検討しなければならない。

ステップ6： 留意点： 上記情報のすべてについて評価すること。成績は短期間の反復投与（例えば、抗生剤）の種々の製剤に用いることができる。注射剤型以外の添加物のADME/PK試験で吸収が認められない場合は、製剤の30日から80日間連日投与試験成績で容認される可能性が高い。

ステップ7： 追加試験成績として、製剤を長期間、慢性的に連日あるいは間欠投与される場合、次のような試験が求められる。

- ・適切な非げっ歯哺乳類における亜慢性及び長期間投与毒性試験成績
- ・生殖毒性試験
- ・その他の毒性試験成績、ヒトにおける曝露試験成績及び長期投与毒性試験、又はげっ歯類におけるがん原性試験

### 基礎的な毒性試験資料

次の試験成績を盛り込まなければならない。

**予定投与経路における適切な急性毒性：** 皮膚感作性、適切な方法による致死量測定、限度量試験等。

**その他の適切な急性毒性試験：** 限度量試験による経口投与毒性、又は適切な方法による致死量、皮膚感作性等。



吸収・分布・代謝・排泄/動態 (ADME/PK) : 単回投与、又は反復投与。

遺伝毒性試験 : 例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames試験)、*in vitro*染色体異常試験、哺乳類の細胞を用いる突然変異試験。

動物2種を用いる適切な投与経路の28日間反復投与試験 (げっ歯類1種、哺乳類非げっ歯類1種) : 投与経路にもよるが、投与局所の評価、ないし同様な検討が必要となる。

NOTES--1. 注 1. 当該投与経路における制約 (例えば、投与量、投与濃度) が添加物の適切な毒性評価の障害となる場合には、他の代替経路における毒性プロファイルの整備が必要となる可能性が高い。 2. 経口投与及び予定投与経路における毒性及びADME/PK試験成績の比較は重要で、即ち、この情報は将来の毒性試験 (例えば、予定投与経路より経口投与経路における生殖毒性試験を実施) を左右する可能性が高い。 さらに、予定投与経路並びに予定曝露期間における関連試験により、追加試験の実施を避けることも可能となる。

## 特定の投与経路における追加試験

経口投与 : 「基礎的な毒性データ (Baseline Toxicity Data)」を超える追加試験はない。

表 1 医薬品添加物安全性評価ガイドラインの一覧

試験項目	ヒトにおける投与経路					
	経口	粘膜	皮膚/局 所/経皮	注射剤	吸入/点 鼻	点眼
<b>基礎的な毒性試験</b>						
経口急性毒性	○	○	○	○	○	○
経皮急性毒性	○	○	○	○	○	○
吸入急性毒性	△	△	△	△	○	△
眼粘膜刺激性	○	○	○	○	○	○
皮膚刺激性	○	○	○	○	○	○
皮膚感作性	○	○	○	○	○	○
注射による急性毒性	-	-	-	○	-	-
投与局所の評価	-	-	○	○	-	-
呼吸器感作性	-	-	-	-	△	-
光毒性/光アレルギー	○	-	○	○	○	-
遺伝毒性試験	○	○	○	○	○	○
予定投与経路におけるADME/PK	○	○	○	○	○	○
動物2種を用いる28日間予定投与経路毒性	○	○	○	○	○	○
<b>追加資料：短期、又は中長期の反復適用</b>						
適切な動物種における90日間投与毒性	○	○	○	○	○	○
胚・胎児毒性	○	○	○	○	○	○
追加試験	△	△	△	△	△	△
遺伝毒性試験	○	○	○	○	○	○
免疫抑制に関する試験	○	△	△	○	△	△
<b>追加資料：中・長期、又は慢性投与</b>						
慢性毒性（げっ歯類、非げっ歯類）	△	△	△	△	△	△
生殖毒性	○	○	○	○	○	○
光がん原性	△	-	△	△	△	-
がん原性	△	△	△	△	△	△

○：記載する項目

△：必要に応じて記載する項目

- ・ 静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、気管内投与等。

経口投与：「基礎的な毒性データ (Baseline Toxicity Data)」を超える追加試験はない。

皮膚、局所、経皮投与：

**基礎的な毒性試験：**

- ・ 経皮投与における急性曝露の影響：反復投与における皮膚感作性試験
- ・ 経皮投与における反復投与の影響
  1. 光アレルギー/光毒性試験
  2. 動物2種を用いる経皮投与試験 (1種はげっ歯類、他の1種は哺乳類の非げっ歯類)
- ・ 亜慢性投与、生殖毒性における影響：添加物の毒性プロファイルを適切に得るためには、初期評価試験は静脈内投与が良く行われる。これにより、十分な量の添加物を経皮投与することが困難な場合には、標的器官の評価が可能となる。これは、ADME/PK試験の成績とも関連する。

生殖試験は経口投与、又は静脈内投与で行われることが多く、経皮投与の代替経路における添加物の動態及び（経口投与による）吸収で評価する。

皮膚が紫外光に長期間曝露される予定の製剤（例えば、日焼け止め）であれば、光がん原性試験を求められる可能性が高く、その実施を考慮しなければならない。また、この試験は、皮膚の薬物濃度が血漿中濃度を超える場合、候補品目が光活性の可能性のある、又は光活性を示す場合には、経口投与、非経口投与、吸入製剤でも行う。

**注射剤**

**背景**

1. 必要に応じて投与経路に基づく、血液と剤型との親和性を明らかにすること。
2. 必要に応じて投与経路に基づく、注射剤型のpH及び毒性を明らかにすること。

**基礎的な毒性試験：**

- ・ 注射剤の予定投与経路における急性曝露の影響
  1. ウサギ、イヌにおける注射局所の刺激性の評価を含めること。
  2. 投与速度についての評価を含めること。

**吸入、点鼻投与：**

**基礎的な毒性試験：**

- ・ 吸入急性毒性：限度試験、例えば、投与可能最大濃度で4時間、気化/噴霧/固体粒子を曝露する。呼吸器感作性について別途に適切な試験で行われる。投与を噴霧や固体粒子で行う場合、適切な中央粒子径の粒子物質を調製する。
- ・ 吸入、点鼻、経口経路における単回及び反復投与ADME/PK
- ・ 動物2種における気化物、又は適切な中央粒子径を用いる28日間反復吸入投与試験：同様な経口投与毒性と比較する。

**点眼：**

**背景情報：**点眼製剤のpH、浸透圧を明らかにすること。

**基礎的な毒性試験：**

- ・点眼による急性曝露の影響：細胞毒性試験（例えば、寒天重層）
- ・点眼による反復曝露の影響
  1. 動物2種を用いる試験（1種はげっ歯類、他の1種は哺乳類の非げっ歯類）
  2. 前眼及び後眼部の検査
  3. アレルギー性試験

**その他の資料：**生殖試験に設定した投与経路及び点眼経路における薬物動態パラメータを比較することは、点眼による毒性の外挿に極めて重要である。

### 用語の定義

**急性：**被験物質を24時間以内に単回投与。投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

**亜急性：**被験物質の29日間以内の反復投与。連日の投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

**亜慢性：**30日から試験動物種の寿命の10%に相当する日数（げっ歯類では90日間）の反復投与。連日の投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

**慢性：**試験動物種の寿命の10%以上の日数（げっ歯類では90日間以上）の反復投与。連日の投与は24時間以内に単回、反復、又は持続的に行われる。

---

i 吸入、又は点鼻経路が予定の経路の製剤で試験を評価する時、ヒトにおける投与計画を考慮しなければならない。長時間曝露（例えば、1日数時間）となる吸入治療を予定する製剤では、適切な試験計画は1日あたり、いくらかの定量暴露する製剤を評価する場合とは異なる。