

daily intake (ADI) is used by the World Health Organization (WHO) and other national and international health authorities and institutes. Following the ICH Q3C guideline on residual solvents, a 'new' term was chosen to avoid confusion of terms and their meaning. As for the ICH Q3C guideline, the new term is called the Permitted Daily Exposure (PDE). For the purpose of this guideline, the PDE is defined as the pharmaceutically maximum acceptable exposure to a metal on a chronic basis that is unlikely to produce any adverse health effect.

#### 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。

Metal residues should be evaluated for their potential risk to human health and placed into one of the following three classes:

Class 1 Metals: Metals of significant safety concern. This group includes metals that are known or suspect human carcinogens, or possible causative agents of other significant toxicity.

Class 2 metals: Metals of low safety concern. This group includes metals with lower toxic potential to man. They are generally well tolerated up to exposures that are typically encountered with administration of medicinal products. They may be trace metals required for nutritional purposes or they are often present in food stuffs or readily available nutritional supplements.

Class 3 metals: Metals of minimal safety concern. This group includes metals with no significant toxicity. Their safety profile is well established. They are generally well tolerated up to doses that are well beyond doses typically encountered with the administration of medicinal products. Typically they are ubiquitous in the environment or the plant and animal kingdoms.

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。

#### 4.2 Exposure Limits

A general set of safety based limits is defined for residues of each particular class of metals, taking into account the route of administration.

Table 1 provides information on acceptable PDEs and concentration limits for residues of the currently included fourteen metals following oral, parenteral and/or inhalation exposure. The metals that are currently included in Class 1 are further subdivided into three subclasses called class 1A, 1B and 1C. The exposure limits in class 1A (platinoids) and 1C relate to the individual metals, whereas the exposure limits in class 1B (also platinoids) relate to the total amount of the listed metals. For the platinoid metals in class 1B, a conservative approach was adopted because the currently available toxicity data is rather limited. Therefore the indicated limit for Class 1B is the limit for the total amount of these platinoid metals that, based on the used synthesis procedures, is anticipated to be present.

#### 4.2 暴露限度

金属の各クラスの残留について、投与経路を考慮して、安全性に基づく限度を定めている。

表1は、経口、非経口や吸入暴露毎に、現在含まれている14金属の残留物について、許容できるPDEと濃度限度に関する情報を提供する。現在、クラス1に入る金属は、さらにクラス1A、1B、1Cと呼ばれる3つのサブクラスに、細分される。クラス1A（プラチノイド）と1Cの暴露限度は個々の金属に関するものであるが、クラス1B（同様にプラチノイド）の暴露限度は分類された金属の総量に関するものである。クラス1Bのプラチノイド金属については、現在利用できる毒性データが限られているので、保守的なアプローチが採用された。したがって、示されているクラス1Bの限度は、用いられる合成手順に基づいて、存在が予想されるプラチノイド金属の総量に関する限度である。

Table 1: Class Exposure and Concentration Limits for Individual Metal Catalysts and Metal Reagents

Classification	Oral Exposure		Parenteral Exposure		Inhalation exposure *
	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (ng/day)
<b>Class 1A:</b> Pt, Pd	100	10	10	1	Pt: 70 *
<b>Class 1B:</b> Ir, Rh, Ru, Os	100**	10**	10**	1**	
<b>Class 1C:</b> Mo, Ni, Cr, V Metals of significant safety concern	250	25	25	2.5	Ni: 100 Cr (VI): 10
<b>Class 2:</b> Cu, Mn Metals with low safety concern	2500	250	250	25	
<b>Class 3:</b> Fe, Zn Metals with minimal safety concern	13000	1300	1300	130	

\* see section 4.4 and the respective monographs, Pt as hexachloroplatinic acid

\*\* Subclass limit: the total amount of listed metals should not exceed the indicated limit

#### 4.5 Batch Results, Testing Frequency and Deleting of a Test from the Specification

If synthetic processes are known or suspected to lead to the presence of metal residues due to the use of a specific metal catalyst or metal reagent, element specific assays should be undertaken to determine the actual amount of these metal residues, particularly during the development of the synthetic process.

特定の金属触媒や金属試薬を使用することにより、金属残留物が存在すると知られている、または疑われる合成工程であれば、特に合成プロセスの開発期間中に、これらの金属残留物の実際の量を測定するため、元素特異的な分析を行うべきである。

If the synthetic or manufacturing processes have shown to result in the removal of a potential metal residue, routine testing of that metal residue may be replaced by non-routine (skip) testing. A metal residue can be considered adequately removed if, in 6 consecutive pilot scale batches or 3 consecutive industrial scale batches less than 30 % of the appropriate concentration limit was found. A change from routine to non-routine testing does not mean that the test may also be deleted from the specification.

合成や製造のプロセスが、潜在的金属残留物を除去することを示すならば、その金属残留物のルーチン分析はノンルーチン（スキップ）分析に替えられるかもしれない。もしも、6つの連続的なパイロットスケールバッチまたは3つの連続的な工業スケールバッチにおいて、適当な濃度限界の30%未満であれば、金属残留物は十分に取り除かれているとみなされます。ルーチンからノンルーチンテストへの変更は、テストを規格から削除するかもしれないことを意味するわけではない。

Only for class 3 metals, the test may be deleted from the relevant specification if the drug product manufacturer sufficiently demonstrates that the adequate removal of the metal residue from the pharmaceutical substance or the drug product is guaranteed.

クラス3の金属だけは、製薬物質または製剤から金属残留物が十分に除去されていることを製薬メーカーが保証できるのであれば、クラス3の金属についてのみ関連する規格から試験が削除されるかもしれない。

## IPEC-Americas のガイド「医薬品に使用する添加剤の必要要件」に関する研究報告

## 標題： QUALIFICATION OF EXCIPIENTS FOR USE IN PHARMACEUTICALS

## 医薬品に使用する添加剤の必要要件

## 概要

医薬品添加剤は、開発、製造、販売及び使用のそれぞれの段階で、遵守すべき規制内容、注意を払わなければならない事項、あるいは特有の慣行などは、医薬品のそれらとは異なり、更に一般化学製品のそれらともかなり異なる性格がある。医薬品添加剤は、生命関連商品であることから、品質や安全性の確保に特に配慮が必要である。したがって、その開発から、市販され、実際に使用され、更に製剤の形で患者に投与されるまでのあらゆる段階で、特に配慮しなければならない特有の事項が存在する。しかしながら、医薬品添加剤は、そのような重要な性格を持つものながら、従来そのあり方を総合的に解説した出版物は見られなかった。本ガイドは、従来顧みられることがあまりなかった医薬品添加剤の社会的な重要性に鑑み、IPEC-Americas が中心になり、その会員会社の添加剤製造業者、添加剤販売会社及び製薬会社の専門家メンバーが集まり、調査や討議を重ねて完成したものである。

本ガイドは、医薬品添加剤に関わる製造業者、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。このガイドに関しては、翻訳版で日本国内の事情を考慮した追加及び修正をした上で、日本国内の関係者に配布し、自己啓発あるいは研修用教材として利用してもらうことが、医薬品添加剤の品質確保の観点からも有意義と考えられる。

本ガイドは基本的に以下の内容で構成されている：

序文

目次

謝辞

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

第一相： 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

第二相： 医薬品添加剤の使用者（製薬企業）が関係する事項

第四相： 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

第三相： 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

本報告では、上記のうち、第一相（第二項、第三項）までの内容についての検討結果をまとめた。そのうち、本ガイドの導入部分としての、第一項の、目的、適用範囲、基本的な考え方および構成を概説した「はじめに」までは、全文を翻訳し、それ以降の本文部分については、内容の要約を記述した。第二相及び第三相の内容の検討及び本ガイドの全訳を今後の課題としている。

## 1. 本ガイド導入部分（第一項の「はじめに」まで）の翻訳

### 序文

IPEC は添加剤製造業者とユーザーによって、1991年に組織された国際的な工業協会であり、日米欧3極の医薬品添加剤協会（IPEC-アメリカ、IPEC ヨーロッパ、日本医薬品添加剤協会）で構成されている。IPECの目的は、国際的な添加剤基準（standards）の開発と調和、有益な新添加剤の市場への導入と、添加剤に関する最適の基準(best practice)及びガイダンスの開発に貢献することである。

IPEC の3つの主要な関係者グループ；

1. 本文書で供給者と考えられる添加剤製造者及び販売業者。
2. ユーザーと呼ばれる医薬品製造者。
3. 医薬品の規制当局。

本ガイドは、添加剤供給者と添加剤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。添加剤供給者は製造業者または販売業者（あるいは両方）である。本文書は、当事者間で起こり得る課題に着目し、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剤の使用及び規制当局に於ける添加剤の取り扱いをより簡便にするものである。

添加剤は多様であり、多くは医薬用途以外の他の用途を持っており、供給者は自社製品が、医薬品業界によって医薬品添加剤として使用されていることを見いだす場合がある。記載内容の多くは、これらの供給者にとって初めてなので、このような状況で本文書は特に有用である。

このように医薬品に使用されるすべての物質は、適切な GMP の下で生産され、GDP（最適流通基準）の下で供給されることが必要とされる。GMP あるいは GDP の正確な定義は問題の当該物質（例えば、添加剤、原薬、包装など）と添加剤の供給または販売の法規による。このガイドでは、GMP と GDP の用語は、種々の定義を包括して使用する。

全てのガイドと同じく本文書は規制ではなく、供給者とユーザーは、ガイドラインの記述に従うか、あるいはその課題に対し独自の対処法を見出しても良い。ガイドは包括的である様に意図されており、供給者とユーザーの関係の本質的な側面をカバーしている。この点で、全項目が全ての関係において適切ではないかもしれない。

理解を進める上で、添加剤の必要要件プロセスは、各実施項目とステップを論理的に結びつけたフローチャートとして提示した。これは、文中の各ステップの理解と見極めの助けとなる。

ユーザーにとって、このフローチャートは全ての側面を確認する為に役立つが、フローチャート中の詳細な一連の実施項目に厳密に従う事を要求されるものではない。添加剤必要要件は直接的に規制当局と関与していないが、ユーザーが医薬品に添加剤を使用する際には、当局はその必要要件を満たす多くの条件を設定する。

本文書は添加剤必要要件プロセスの3つの段階を記述している。構成と内容は以下の通り。

第一項	導入：本ガイドの適用範囲、目的、構成を記述している。
第1相	添加剤供給者プロセス
第二項	一般ガイダンス：添加剤の製造、法律、管理の背景を述べている。
第三項	添加剤の開発と規格化プロセス：添加剤製造業者が添加剤グレード製品を開発し規格化する際のガイドを提供する。
第2相	ユーザープロセス
第4項	添加剤ユーザー評価、選定、規格化プロセス：顧客が彼らの処方に組み込もうとする添加剤をどのように評価すべきかのガイダンスを提供する。
第3相	交渉プロセス
第5項	添加剤製造業者—顧客の交渉プロセス：添加剤製造業者と製薬企業の添加剤品質要件に関する相互合意形成に至るガイダンスを提供する。
用語集	用語集に定義されている用語が本文中で初めて使用される場合は太字で示される。
添付資料	添加剤として販売する物質の開発、剤形中に添加剤を使用することの承認、要件の適切性を評価するために使われる交渉プロセス、及び添加剤の特別な要件を図示したフローダイアグラム。

プロセスの各段階はフローチャートによっても記述される。

- 第一相 添加剤製造業者プロセスで、化学品製造業者が提案された添加剤の市場、法的要求事項を評価し、上市に到る過程を示す。
- 第二相 ユーザーのプロセスで、通常製薬企業が処方を使う場合に添加剤と製造業者を評価すべき道筋を示す。
- 第三相 交渉プロセスで、製造業者と顧客が品質要件について相互合意に到る過程を示す。

国際的ガイダンスとして、本ガイドは全ての国の法的要求事項を特定するものではなく、またすべての地域における添加剤必要要件の個々の特性を詳細に網羅するものではない。本ガイドは、欧州と米国での問題を詳細に扱うが、原理は世界中の添加剤供給者－使用者の関係に適用可能である。

添加剤必要要件における全てのステージを設定することによって、供給者とユーザーの双方が ICH Q9 品質リスクマネジメントツールが使い易くなる。なぜならば特定の状況に対して本ガイドのどのステップが最も適切で必要であるかをより良く評価できるからである。

## 目次

### 序文

### 謝辞

## 1. はじめに

### 1.1 目的

### 1.2 適用範囲

### 1.3 基本的な考え方

### 1.4 構成

## 2. 一般的ガイダンス

### 2.1 添加剤製造の特徴

#### 2.1.1 参考文献

### 2.2 添加剤のマーケティング決定

#### 2.2.1 ターゲットとなる市場と投与経路の決定

### 2.3 法規制上の評価

#### 2.3.1 安全性、毒性及び使用前例の問題

#### 2.3.2 新（新規）添加剤

#### 2.3.3 公定書要求事項

##### 一般的解説

##### 米国薬局方



- ヨーロッパ薬局方
- 日本薬局方
- 薬局方非収載の新及び新規添加剤
- 他の法的要求事項
- 2.3.4 使用用途のための望ましい性質
- 2.3.5 添加剤マスターファイル及び他のファイリングシステム
  - 米国のドラッグマスターファイル
  - 適合性に関するヨーロッパの証明(CEP)
  - 日本のドラッグマスターファイル
- 2.3.6 日米 EU 医薬品規制調和国际会議(ICH)
- 2.3.7 特定の安全性に関する問題
- 2.3.8 法規制上の評価に関する総合的解説
- 2.4 製造工程及び包装工程
  - 2.4.1 工程能力とバリデーション
  - 2.4.2 試験法とバリデーション
- 2.5 添加剤の規格
  - 2.5.1 添加剤の安定性
- 3. 添加剤開発及び仕様決定プロセス
  - 3.1 添加剤の一貫性及び管理
  - 3.2 性能指標
  - 3.3 製造規格及び原バッチ記録
  - 3.4 販売資料
    - 3.4.1 サンプルングガイドライン
  - 3.5 顧客フィードバック
  - 3.6 市販開始後
  - 3.7 秘密情報
- 4. 評価、選択及び規格決定プロセス
  - 4.1 プロジェクトの設定
  - 4.2 新処方開発プロジェクト
    - 4.2.1 添加剤の選択
    - 4.2.2 供給業者の選定
    - 4.2.3 法規制評価
    - 4.2.4 添加剤リストの最適化
    - 4.2.5 処方設計、検討、及び最適化
  - 4.3 代替添加剤供給元調査プロジェクト
  - 4.4 交渉プロセスへの影響

## 5. 交渉プロセス

## 5.1 添加剤ユーザーの必要条件の調査

## 5.2 品質契約

## 5.3 必要条件の変更

## 5.4 解決策の確認

## 5.4.1 ロット餞別

## 5.5.2 注文生産

## 5.5 他のアプローチ

## 5.5.1 自社生産

## 5.5.2 処方変え

## 5.5.3 特別仕様注文生産

## 5.6 最終的契約

添付資料 A：フローダイアグラム

添付資料 B：定義及び用語集

添付資料 C：参考文献

## 謝辞

本ガイドは、医薬品添加剤製造業者、販売業者及び製薬会社であるユーザーで構成される工業団体である、国際医薬品添加剤協会(IPEC)の多くの会員会社の代表により作られたものである。このガイドの作成に携わったメンバーは次の通りである：

## IPEC-AMERICAS

氏名	所属
Dale Carter, J.M.	Huber Engineered Materials-Silica Group
Raymond Croes	SPI Pharma, Inc.
Sidney A. Goode, Pharm.D	The Dow Chemical Company
Maria Guazzaroni Jacobs, Ph.D.	Phizer, Inc.
David B. Klug, M.S.	sanofi-aventis U.S. LLC
Brian McCarter	EMD Chemicals Inc.
Philip H. Merrell, Ph.D.	Jost Chemical Co.
R. Christian Moreton, Ph.D.	FinnBrit Consulting
Frank H. Murphy	The Dow Chemical Company
Londa L. Ritchey, M.S.	Wyeth Consumer Healthcare
David R. Schoneker, M.S.	Colorcon, Inc.
Rob Sulouff	Hercules Inc., Aqualon Division
Katherine L. Ulman	Dow Corning Corporation

Robert E. Wiens  
Priscilla Zawislak

Eli Lilly, & Co., Inc.  
Hercules, Inc.

## IPEC EUROPE

氏名

所属

Iain Moore, Ph.D.

Croda Europe Ltd

Ariane Etoc

Dow Corning

Doris Wangel

Flamel Technologies

## IPEC EUROPE QA TEAM

氏名

所属

Karen Hudson

Eli Lilly, & Co., Inc.

Adrian Bone

Eli Lilly, & Co., Inc.

## 職務上の協力者(EX OFFICIO CONTRIBUTORS)

氏名

所属

Irwin B. Silverstein, Ph.D.

IBS Consulting in Quality LLC

## 1. はじめに

### 1.1 目的

本文書は、添加剤供給業者及び医薬品企業ユーザーのために添加剤の必要要件を提示するものである。最終目標は、添加剤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剤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。

### 1.2 適用範囲

本ガイドは、医薬品製剤に用いられる全ての添加剤に適用できる。

### 1.3 基本的な考え方

本ガイドを使うにあたっては、各添加剤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剤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が、供給者とユーザーは、このプロセスに従うことを必ずしも要求するものではなく、また、記述された全ての局面がカバーされるわけではない。添加剤の多様性とは、

いくつかの主要なガイドがある種の物質とプロセスには適用できない可能性があることを指している。用語の「すべきである(should)」「推奨する(it is recommended)」は必ずしも「しなければならない(must)」を意味する訳ではない。

#### 1.4 構成

フローダイアグラムはこの文書中に詳述されたプロセスを図に示したものである。これらはステップ毎の論理的な道筋と添加剤の開発及びクオリフィケーションの過程で評価すべき適切な判断ポイントの概要を示したものである。判断ポイントは到達した判断によって次の評価フェーズが何になるかを示している。

フローダイアグラム中の枠内の引用数字は、このガイド中で更なる情報が記載されている対応セクション番号を示している。枠内の引用数字は本文中では山カッコ内の太字 (<番号>) で示している。

## II. 本ガイドの第一相部分のタイトル毎の内容の要約

### 2. 一般的ガイダンス

#### 2.1 添加剤製造の特徴

添加剤製品の特徴：

- ・ 多くは食品添加物、化粧品成分あるいは工業製品としての用途も持つ。
- ・ 出発原料は添加物 GMP が要求されない。
- ・ 添加剤として医薬品産業において使用される場合には GMP の原理が適用される必要がある。
- ・ 流通段階でも医薬品に使用される添加剤としての純度、完全性及び適合性が保証される必要がある。この場合の対応に GDP (適性流通基準) ガイドがある。

添加剤としての必要条件の特異性：

- ・ 臨床試験に使われた試験用バッチと生産用のスケールアップロットの間では、それを用いた医薬品の間には生物学的同等性が確保されなければならない。
- ・ 添加剤のロット内及びロット間における変動を最小にすることが重要。
- ・ 添加剤では純粋でないことで機能することがある。すなわち、共存成分が添加剤の機能をよくする方向に作用することがある。したがって、そのような共存成分の含量の管理も重要である。
- ・ 粒子径などの物理的特性が機能特性に影響することがあり、これらの管理も重要である。

## 2.2 添加剤のマーケティング決定

添加剤としてのマーケティング決定の在り方：

- ・ 添加剤製造業者は、特定の化学物質が医薬品に使用適性があることを確認し、その上で添加剤成分として医薬品市場に提供するプロセスを開始する。流通業者が非医薬品グレードのものを医薬成分として使用することを決定することは適切ではない。
- ・ 医薬品製造業者が添加剤供給者に接近し、添加剤として利用する希望を示す場合もあり得るが、添加剤としてその物質を供給するか否かの判断は、その安全性と品質の適合性、及び継続してその品質を供給する能力を持つか十分な理解を以って行われるべきである。

### 2.2.1 標的市場及び予定投与経路の決定

- ・ 目的とする添加剤の最終用途を特定し、その用途は当該添加剤及びその製造設備に関する規制及び GMP 要件に適合していることが必要である。
- ・ 患者に対するリスクは投与経路に依存し、次の順序でリスクが増大する：
  - ・ 局所投与、・ 経口、膈内及び直腸内投与、・ 肺、吸入投与、・ 注射剤、点眼剤など

## 2.3 規制上の評価

### 2.3.1 安全性、毒性及び使用前例に関する問題：

- ・ 医薬品製剤における目的の用途における使用前例、あるいは食品添加物、食品接触包装材料などへの使用例の有無について評価を行う必要がある。使用前例においては、剤形、最大使用量の確認も必要である。医薬製剤において使用前例がない場合、当該原材料は新規添加剤と判断される。
- ・ EU は「特定の添加剤」に対し GMP の原則を適用することを義務付けている。これらには TSE 関連動物由来の原材料から調製した添加剤、ウイルス汚染のリスクがあるヒト/動物由来の原材料を使用した添加剤などが含まれている。

### 2.3.2 新（新規）添加剤：

- ・ 医薬品製剤に初めて使用される、又は新規の投与経路で使用される添加剤は、ICH の M4 ガイドライン「医薬品の承認申請のための国際共通化資料 コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の構成」に従って新添加剤と分類される。
- ・ 新(New)添加剤と新規(Nobel)添加剤の用語を正確に定義することは困難である。添加剤成分の混合物のうち、その構成成分が過去に単独で使用されたことのないものを医薬品製剤に使用したときは新規添加剤となる。
- ・ 新規添加剤に必要な安全性試験のガイドラインについては、FDA が発行したものがあ。別に IPEC が公表した「新添加剤に関するガイドライン」があるが、これは USP/NF の一般試験法に含まれている「新添加剤の生物学的安全性評価」の基となった。IPEC ヨーロッパの安全性委員会も同様のガイドラインを発行している。新添加剤又は新規添加剤の製造業者は、目的とする用途に対し、該当する安全性情報を作成

しなければならない。

- ・ 添加剤の化学組成の変更は、それがマイナーな変更であっても新添加剤に該当する。

### 2.3.3 公定書要求事項：

薬局方の性格：

- ・ 世界的に引用されている公定書には米国薬局方(USP/NF)、欧州薬局方(EP)及び日本薬局方(JP)の3つがある。これらには医薬品製剤に通常使用される物質の品質、試験方法、及び医薬品原料の品質を保証する上で必要なその他の一般的な条件が記載されている。
- ・ 添加剤を上市するために、その物質のための公定書各条がなければならないという規制基準はない。ただし、ある添加剤の公定書各条が特定の地域の薬局方に存在するならば、規制当局は適合性を求めるため、当該添加剤は各条に準拠しなければならない。
- ・ 薬局方に準じたそれら以外の公定書として、米国では「Food Chemicals Codex (FCC)」、日本では「日本薬局方外医薬品規格」、「医薬品添加物規格」などがある。
- ・ 複数の公定書に記載され、世界各国での使用を目的として販売される可能性がある添加剤については、それら公定書の全てに適合することを確認することが推奨される。3薬局方の添加剤に関する各条の調和作業が行われている。しかし調和作業が終了した添加剤においても、調和に至っていない特性を有する可能性がある。

米国薬局方—国民医薬品集 (USP-NF)：

- ・ 米国薬局方(USP)及び国民医薬品集(NF)は、法律上では別々の、米国連邦医薬品化粧品法で公式に義務付けられた公定書であるが、1冊の本にまとめて発行されている。
- ・ USP-NF に添加剤が新規に記載されるためには、承認された医薬品製剤で使用されているか、あるいは別の薬局方に記載されていることが前提になる。そのモノグラフは、添加剤製造業者及び使用者である医薬品製造業者の双方からの情報提供に基づいて作成される。モノグラフのドラフトはUSPフォーラムで公表された後、USPに提出され、承認を得る。
- ・ 添加剤は、一般的にUSP-NFの一部を構成するNFに記載され、有効成分としても使われる場合にはUSPに記載される。これらモノグラフでは、試験方法及び規格限度値が、また一部のモノグラフでは表示や保存に関する要件などの追加情報も含まれている。
- ・ 添加剤を公定書グレードであることを表示するためには、モノグラフ及び該当する総則及び通則の要件を通常すべて満たさなくてはならない。

ヨーロッパ薬局方 (Ph.Eur.)：

- ・ 新添加剤をPh.Eur.に追加記載する場合、承認済みの医薬品製剤に使用されていることが前提になる。

- ・ 新添加剤を成分として用いて製造された医薬品製剤は、申請書が提出された加盟国によって審査、承認される。その新添加剤が Ph.Eur. に掲載されるためには、ヨーロッパ薬局方委員会の作業プログラムに含まれなければならない、そのためには、数カ国の加盟国の支持が必要である。添加剤供給業者は、規格及び試験方法の提出を求められ、それに基づいて専門家グループはモノグラフのドラフトを作成し、フォーラムで公表される。その後ヨーロッパ薬局方委員会から承認を得た上で、Ph.Eur. に追加掲載される。

#### 日本薬局方 (JP)

- ・ 新添加剤は、当該添加剤が配合された医薬品製剤の適用を承認した結果として承認される。医薬品製造企業は、各都道府県の担当部署を通じて医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に申請する。承認前例がない添加剤が配合されている場合は、申請書は中央薬事審議会の医薬品添加物調査会に提出される。当該医薬品製剤が承認されて初めて、日本薬局方におけるモノグラフ追加の検討が可能になる。

#### 薬局方に記載されていない新添加剤及び新規添加剤

- ・ 特定の添加剤は、規制当局がその添加剤を配合した医薬品の申請を承認すれば、当該添加剤は、承認された医薬品で使用した規格と同一の規格の場合には、承認された医薬品と同一の投与経路で、同一の含量を最大量とする範囲で承認されたものと判断される。
- ・ 新添加剤に関わる承認申請では、毒性に関する評価を行い、医薬品を用途として規定された含量での安全性を示さなければならない。USP の添加剤の生物学的安全性評価のガイドライン <1024> には、新規添加剤の安全性評価の実施に関するガイドラインが掲載されている。また、FDA は新添加剤の非臨床試験のガイドラインも発行している。
- ・ 添加剤製造業者は、新添加剤のモノグラフを公定書に記載するよう求める場合がある。薬局方に記載される添加剤のモノグラフの目的は、医薬品用途における添加剤の品質を保証する基準を示すことである。
- ・ 一般的に、添加剤のモノグラフには次の情報が記載されている：モノグラフ名、公式名称、定量法の判定基準、貯法としての容器及び保存条件、表示、性状、確認試験、純度試験、定量法、その他の試験
- ・ ヨーロッパ医薬品庁では、Ph.Eur. に記載されていない添加剤について、物理的特性及び製剤の性能に影響を及ぼす機能性関連特性の試験項目も要求している。

#### 2.3.4 目的とする用途に望ましい性質

- ・ 新添加剤を市場に導入する際の第一段階になすべきことは、目的とする医薬品製剤製造や投与方法、確認試験、安定性で要求される機能性を明確にすることである。

- ・ 添加剤として使用する予定の全く新しい原材料の場合は、該当するデータを作成し、目的とする用途における原材料の有用性を示す必要がある。

### 2.3.5 添加剤マスターファイル及びその他のファイル

- ・ ドラッグマスターファイル (DMF) は、添加剤製造に関する技術的詳細を編集して書式を整えたものであり、ICH のコモンテクニカルドキュメント(CTD)の書式に合わせることによって今後の申請を容易にしている。

#### 米国の DMF :

- ・ 米国では、添加剤供給者は FDA に DMF を提出し、添加剤の安全性及び該当する GMP 要件の適合に関する機密情報を提供しなければならないことが多い。
- ・ DMF 登録は、法律や FDA 規則により義務付けられているものではない。
- ・ FDA は医薬品申請の書式で FDA に提出又は申請された資料を審査するときのみに DMF を参照する。

#### ヨーロッパ薬局方適合証明書 (CEP):

- ・ ヨーロッパでは、原薬に対する DMF 制度は存在するが、添加剤についてはまだこの制度がない。
- ・ ヨーロッパにおける添加剤の承認前例を得るためには、関連する添加剤のデータは製薬企業に直接提供し、医薬品に関する申請資料に含めなければならない。
- ・ 医薬品製剤の製造販売承認審査には DMF 又は CEP を使用して行う (添加剤では CEP のみになる)。
- ・ CEP には二つのタイプがあり、Ph.Eur.に収載されている添加剤については、ヨーロッパ医薬品品質理事会(EDQM)に CTD の書式を用いて作成した書類を提出することで CEP が取得できる。CEP は米国の DMF のタイプIVとほとんど同じ役割を担っている。
- ・ もう一つの CEP は、TSE の恐れがなく、原薬や添加剤に利用可能であることを記載するために存在する。

#### 日本の DMF :

- ・ 日本では、医薬品申請書類は、通常製薬企業が添加剤に関連する詳細すべてを記載し、規制と当局に提出される。日本の新添加剤の DMF 制度は特定の状況下で利用可能である。
- ・ DMF の制度の設計では、異なるグレードの添加剤を扱う場合や、一つの添加剤群を構成する幅広い製品のラインナップの一部であるような複合添加剤を扱う場合には容易ではない。

### 2.3.6 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH)



- ・ ICH は医薬品製剤の申請に関するさまざまな技術面に対し、世界的に統一された要求事項を作成することを目的に組織された。
- ・ イクツカノガイドラインは、添加剤に影響があり、その販売を左右する。添加剤供給者は次の二つのガイドラインに精通すべきである。

#### 2.3.6.1 Q3A 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン

- ・ 原薬中の不純物を定量する方法を推奨している。このガイドラインは添加剤を特に目的としていないが、害を及ぼす可能性があるか、当該添加剤の性能に寄与しないその他の成分については、同定し、規定に従って報告することを推奨している。

#### 2.3.6.2 Q3A 不純物：医薬品の残留溶媒ガイドライン

- ・ このガイドラインに記載されたいずれの溶媒の添加剤における残存量も、目的とする用途に対してガイドラインで規定された限度内に収めるべきである。
- ・ 残留溶媒の濃度がガイドラインに記載された濃度を超えた場合、製造業者は残留溶媒残存量を測定して添加剤の各ロットにおける残存量を報告し、更に試験成績書に記載すべきである。
- ・ 残留溶媒に関する ICH ガイドラインは、Ph.Eur.では Chapter 5.4 として、また USP では General Chapter <467> として採用されている。

#### 2.3.7 特定の安全性に関する問題

- ・ BSE や TSE に関連する問題の発生の懸念の高まりから、添加剤供給者は原材料の由来を確認し、これを管理することが重要である。
- ・ ヒトや動物由来の原材料から生産される添加剤では、ウイルスに関する安全性情報が必要となり、安全性評価試験の結果が求められることもある。
- ・ 標準的でない製造条件が適用された場合、あるいは製品の配送段階における熱などのストレスにより、添加剤が変化して分解生成物を生成することがあり、このような知見を安定性試験などにより求めておき、その情報を使用者が入手できるようにすべきである。
- ・ 触媒残留物、分解性生物及び工程関連成分の存在の把握が重要である。
- ・ 殺菌剤、抗酸化剤、安定剤などの添加物や助剤は、使用者の安全性が懸念されることがあり、その選択は慎重を期すことと、目的とする用途における適合性を評価しなければならない。

#### 2.3.8 規制上の評価に関する取り扱い

- ・ 評価により当該原材料が目的とする用途に適した形で製造できるという結論が得られている必要がある。そうでない場合は、計画は中止すべきである。

### 2.4 生産及び包装

- ・ GMP の実施を始めた時点から、包装や流通を含めたすべての作業は該当する GMP 又は GDP の要件に準拠して実施されなければならない。

- ・ 専用設備が望ましいが、多目的設備も容認できる。ただし、他の化学薬品の製造に起因する汚染物質の偶発的なキャリーオーバーがないことが条件である。
- ・ 容器の表示には最低限以下のことを記載する：・ 製造業者の商号、・ グレード（該当する場合）、・ 製造業者及び/又は流通業者の名称、・ ロット番号、・ 添加剤の品質保証に必要な特別の保存条件
- ・ 容器の表示、試験成績所及び船荷証券を含めた添加剤表示には以下も記載すべきである：・ 保存剤や抗菌剤などのすべての添加物の表示、・ 通常の保存条件（室温保存）以外の推奨される保存条件、・ 顧客の原料コード、又はコーシャ又はハラールの遵守などの顧客から要求された特別の情報、・ 製造工場の所在地
- ・ 該当する GMP 要件への適合について評価を実施すべきである。
- ・ 添加剤容器は、メタルシールなどの改ざん防止装置で密封する。

#### 2.4.1 工程能力及びバリデーション

- ・ 添加剤の製造工程は、規定した規格に恒常的に適合した添加剤を製造できるものにするべきであり、これを「工程能力がある」ということが多い。
- ・ 工程能力の高さを示すことを、製薬工業では、「バリデーション試験」と言い、化学製品/添加剤業界では工程能力検査とも呼ばれている。
- ・ 工程能力は、製造指図書を用いていくつかのロットを製造することで測定されることが多い。
- ・ プロセスバリデーション試験は、実施計画書を作成し、それが検討・承認されてから開始される。試験及び結論を記録するために最終報告書が作成され、それは適切な品質担当者によって検討され、承認される。

#### 2.4.2 試験方法及びバリデーション

- ・ 添加剤製造業者は、適切な品質管理方法を開発すべきである。当該添加剤が公定書モノグラフに適合と表示されている場合は、その方法を用いるか、開発した当該試験方法によって同等の結果が得られることを示さなければならない。試験方法がモノグラフの記載事項すべてを遵守していない場合は、当該試験方法のバリデーションを実施すべきである。バリデーションでは、製造業者の方法によって当該添加剤が規定されたモノグラフの規格パラメーターに適合する科学的証拠を文書にまとめる必要がある。
- ・ 試験方法には、バリデーションを実施することができるものとそうでないものがある。例えば、かさ密度、粘度及び屈折率などは校正された装置を用いた直接測定に基づき、バリデーションを実施することができない。
- ・ バリデーションを実施できる場合、バリデーション実施計画書に基づいて試験を行い、試験結果と結論を記載した報告書が必要である。試験方法のバリデーションでは、真度、精度、特異性、方法の直線性及び頑健性、検出限界及び定量限界などの項目を評価する。

## 2.5 添加剤の規格

- ・ 規格とは、確立された物質のモノグラフにしたがって実施される試験及び満たすべき判断基準のリストである。
- ・ 規格を確立する場合には、添加剤の最終用途も考慮すべきであり、原料及び製造工程に関連する成分（有機成分、無機成分及び残留溶媒など）の管理も含むべきである。必要に応じて、総細菌数や各種微生物の限度値を、最近汚染の可能性及び細菌増殖を促す添加剤の能力に基づいて設定すべきである。非経口製剤に使用する予定ならば、エンドトキシンについても適切な限度値を設定すべきである。
- ・ 規格を開発する上で、顧客の要件、及び目的とする用途における添加剤の管理に必要なとされる要件が反映されることを考慮すべきである。

### 2.5.1 添加剤の安定性

- ・ 添加剤が、再評価期間やリテスト期間又は使用期限の終了まで販売規格を維持することが重要である。
- ・ 添加剤供給者は、包装形態及び規定の保存条件が、サプライチェーンを通じて添加剤が分解を起さないことを示すデータを提供しなければならない。安定性データが入手できない場合は、当該添加剤の使用者自身でこれを作成しなければならない。
- ・ ICH ガイドライン Q1A 安定性試験ガイドラインの加速安定性試験のプロトコール及び条件を用いて、予備的情報を作成することが出来る。本ガイドラインは、原薬及び医薬品製剤について作成されているが、新添加剤の安定性は本ガイドラインの理念に従って評価するのがよい。重要なのは、再評価期間、リテスト期間、又は使用期限と呼ばれる、開封前の包装された添加剤が確立された規格への適合を維持する期間を決定することである。
- ・ 添加剤が目的とする用途に十分な安定性がなければ、試験を実施し、工程の調整によって添加剤の安定性を改善する可能性を検討すべきである。安定性が十分に改善できない場合、製造業者には添加剤に関する戦略の再考が求められるだろう。
- ・ 実生産の3ロットを用いた安定性試験を設定することが理想的である。市販の包装形態又はワーストケースの包装材料で、推奨保存条件下で保存する。定期的にサンプリングして評価し、記載された使用期限まで適合性を維持することを示すべきである。
- ・ 推奨保存条件下で、記載の使用期限終了までかかる安定性試験を実施する代わりに、前記 ICH のガイドラインに従った定性試験を実施することも可能である。

## 3. 添加剤の開発及び規格に関する工程

### 3.1 添加剤の恒常性及び管理

- ・ 添加剤の製造工程の各段階を添加剤に必要な範囲で管理し、添加剤が恒常的に必要な規格に適合することを保証しなければならない。作業パラメーターを特定する手法の

- 一つは実験計画法の利用である。この実験は、工程能力試験実施の根拠を示し、プロセスバリデーションを裏付けることができる。
- ・ 添加剤は通常、製造工程が管理されていることを示すさまざまな工程内試験の対象である。操作パラメーターに基づき工程管理計画を作成する。工程内試験は、規定管理時点における、プロセスのモニタリング又は実際のサンプル分析によって行う。計画では、工程をモニターするためにどのような工程内測定を行い、どのような測定手法を用いるか、どこでどのように必要なプロセスサンプルを採取するか、及び誰が試験を実施するかを特定すべきである。
  - ・ 添加剤に含まれる成分を同定し、適切な限度値を設定することは重要である。それら成分は原材料に存在していたか、又は製造工程で副生成物あるいは触媒、溶媒、重合開始剤などから残留物として生じる。成分の限度値は該当する毒性データまたは公定書に記載された限度値に基づくべきである。
  - ・ 添加剤供給者は、この時点でターゲットの市場及び用途を評価するための情報を十分に持ち、事業上の可能性が添加剤の開発を進める上で十分であることを確認すべきである。これら情報により市場の可能性が確認できない場合、計画の中止を決定することもあり得る。

### 3.1 性能指標

- ・ 添加剤は、医薬製剤で一定の役割を果たすために加えられる。モノグラフの要件あるいは製品の規格に適合することは、添加剤の品質の一貫性を立証することに十分である。しかしながらそのような試験で、添加剤の製造工程の変更が、医薬製剤における添加剤の性能を変化させることを立証できない場合もある。このため、工程変更を評価する上で適切な性能指標を、目的とする用途について設定すべきである。
- ・ 添加剤の性能特性は、粒形、粒子径、粒度分布などの物理的特性と相関する場合がある。添加剤製造業者は、工程変更の影響について、これら添加剤の特性を変更前後で比較することにより、添加剤の性能の一貫性への影響を評価できる場合がある。

### 3.3 製造規格及びロット記録原本

- ・ 添加剤の製造及び販売規格を作成すべきである。販売規格は添加剤に関する規制上及び市場の要求事項に適合すべきである。製造規格は、販売規格に適合するばかりでなく、規制上の要件に適合することを保証する上で、添加剤が満たさなければならない要件が記載される。
- ・ バッチ処理により製造される原材料について、この段階でロット記録原本を作成すべきである。明確で完全な製造指図書は、製品品質の均一性を保証する上で役立つ。ロット記録原本には、原材料の内容、添加剤の製造工程、GMP 対応の機器及び製造装置とその操作パラメーター、工程サンプリング、試験の要件を記載し、更に添加剤