

のみ製造されるべきと結論した。

## ②範囲

ヒト用及び動物用の医薬品有効成分及び医薬品の製造で、種々のグレードの水の製薬企業の使用に関して企業にガイダンスを提供することを意図している。本ガイダンスは、例えば、医薬品が即席に製造される場合、または製剤が使用前に薬剤師により、あるいは動物用医薬品の場合（例えば、sheep dips）は使用者により、水で溶解／希釈される場合（例えば、経口抗生物質製剤）のような状況をカバーすることを意図していない。

### ◆ Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use【資料 6】

#### ①目的

本ガイドラインは、ヒト用医薬品の卸売販売に関する 1992 年 3 月 31 日の閣僚理事会指令 92/25/EEC 第 10 項に従って作成されたものである。

医薬品の販売業者（卸売業者）により実施される品質システムは、以下の点を確保すべきこととされている。

- ・販売する医薬品は、欧州共同体の規制に従って保証されること
- ・輸送中を含めた全ての時間の保管条件が観察されること
- ・他の医薬品とのコンタミが避けられること
- ・保管されている医薬品の適切な回転（先入れ・先出し）が行われること

医薬品は安全で堅固な場所に適切に保管されること

#### ②内容

本ガイドラインは、これらを達成するため

の GDP について、以下の項目ごとに簡潔にまとめられている。

- i) 職員
- ii) 文書（注文、手順、記録）
- iii) 構造設備（受領、保管）
- iv) 顧客への配送
- v) 返品（欠陥のない医薬品の返品、緊急対応計画及び回収、偽せ医薬品、販売不可として分類される医薬品に関する特殊な規定）
- vi) 自己点検
- vii) 卸売業者の活動に関するメンバー国への情報の提供

### ◆ EudraLex Vol.3B Medicinal products for human use Safty, environment and information【資料 7】

#### ①目的

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、このガイドラインは製造販売承認者である管轄当局で使用されることを目的とする。

#### ②構成

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

### ◆ Functionality-Related characteristics of Excipient 【資料 8】

#### ①目的

添加剤に期待される機能性とは、製剤に必要な物理的及び生物薬剤学的な性質を保証することであり、ICH Q8 製剤開発などのガイドラインにおいても添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質

を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択について検討することが求められている。FRC の添加剤各条への取り込みは、医薬品製造業者が標準的な分析方法に基づいた規格の設定をする際の支援となることが目的である。FRC は、添加剤の製造業者やユーザーに共通言語によって特定の性質を持った添加剤の供給を支援すべく提供されている。FRC は、局方各条を参照して添加剤製造業者により試験成績表中などに表記されるが、それによって特定の特性を試験するために用いた方法も示される。

#### ②内容

FCR として、結晶形などの物理的な要素と重合度などの化学的な要素により変化する粘度などの機能変化がありこれらの機能を特定していくことにある。

◆ CHMP (Committee for Human Medicinal Products) for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities 遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン【資料 12】

このガイダンスでは一般的な枠組み並びに新有効成分の原薬における遺伝毒性不純物への取り組みについての実用的な方法が述べられている。また、本ガイダンスは他の重要な関連 CHMP ガイダンス並びに EC 指針と併せて検討するべきものである。

#### C-2 海外の情報調査

EUIにおける情報を調査する目的でEDQMを訪問し情報の収集を行った。

#### D. 考察

#### 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。

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。

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。

[資料 9] CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product

[資料 10] Regulatory Toxicology and Pharmacology, a perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities

[資料 11] CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks

[資料 13] USP35(5) <1059>Excipient Performance

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))

いるかを調べる。このような対応が日本においても考えていくべき事項であるため、これらの情報を提供することを目的とした。

B. 研究方法

医薬品添加剤に関して、添加剤に含まれる(混入してくる)不純物に対して、それぞれ収集した資料において、何を警告または注意喚起をしているかをしらべた。とくに、遺伝毒性の潜在的なリスクについて、述べられている、ガイドラインを調べた。日本語に翻訳することで、医薬品添加物の開発、製造、販売に携わ

A. 研究目的

医薬品添加物は医薬品の構成成分の中でも多くの比率で配合されている。医薬品添加剤としてEU、アメリカにおいて安全性、物理化学的な情報、医薬品添加物に混入する不純物の影響についての対応がどのようになされて

る人に、情報を理解しやすくして提供する。さらに承認申請時において、提供する資料の文書の指針、添加物に関する公定書のモノグラフで定められない不足分についての情報を調べて提供する。

## C. 研究結果

### C-1 遺伝毒性のリスク

● CHMP Scientific Article 5(3) opinion on the potential risks(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)【資料 11】

#### 1) 概要

遺伝毒性不純物の毒性評価とその原薬における不純物の許容範囲を求めることは困難な課題である。ICHのQ3Xガイダンスには詳細が示されていない。遺伝毒性の可能性のある不純物の場合、許容濃度を求める場合、現在のガイドラインで特定できないことから、重要な課題である。このガイダンスは、一般的な枠組み並びに新有効成分の原薬における遺伝毒性不純物への取り組みの実用的な方法について述べられている。

#### 2) 内容

新添加物の市販には、欧州指令(Directive 2001/83/EC 改訂版及び別添 1)による適切な物理化学的特性並びに一般毒性、遺伝毒性(変異原性を含む)、生殖発生毒性、長期間投与によるがん原性の評価が実施されなければならない。いずれの有効成分にも適用されているリスクとベネフィットの原則は医薬品に含まれる添加物にも適用される。

リスクとベネフィットの評価は医薬品とその添加物の安全性に関する新しいデータを規制にしたがって提供して評価する継続的なプ

ロセスである。この評価から安全性に関わる懸念が生じれば、ヒトの健康を守るために現行の法令及び規制の枠組みで医薬品を適切な安全性の尺度で検討することになる。

#### 3) 影響又は実施の事象

本ガイドラインでは、遺伝毒性物質(不純物)とは、DNAに直接障害が見込まれるDNA反応化合物を主に検出する in vivo との関連性を評価する。

● Regulatory Toxicology and Pharmacology, a perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities C-2 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【資料 10】

#### 1) 概要

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のを試みる。

#### 2) 構成

本ガイドラインは以下構成からなっている

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

i) 既存の添加剤

ii) 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

#### C-2 承認申請時における情報の提供

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

【資料 9】

##### 1) 概要

本ガイドラインは、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤に関わる変更申請の際に、添加剤(酸化防止剤と抗菌性保存剤を含む)について提出が要求される情報を示す。

本ガイドラインの適用範囲は、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤の変更申請に関連する、ヒト用医薬品に用いられる全ての添加剤に適用される。本ガイドラインは、医薬品開発における臨床試験段階の製品に使用された添加剤には適用しない。

##### 2) 構成

本ガイドラインの主となる指針文章は以下の構成である。

###### 1. 医薬品の性状及び組成

2. 製剤開発(3.2.P.2)

3. 規格(3.2.P.4.1)

①欧州薬局方又はEU加盟国の局方に収載されている添加剤

②他の国の薬局方に収載されている添加剤

③薬局方に収載されている添加剤

4. 規格の妥当性(3.2.P.4.4)

5. ヒト又は動物由来添加剤

6. 新規添加剤 (3.2.P.4.6)

7. 医薬品の管理 (3.2.P.5)

8. 安定性 (3.2.P.8)

9. 表示

#### C-3 添加物の特性

● USP35(5) <1059> Excipient Performance 【資料 13】

##### 1) 概要

製剤の特性に重要な添加物の性状は公定書モノグラフで特定して定められていない。この章の改正案では、米国薬局方-国民医薬品集(USP-NP)で特定される多くの用途別分類に注釈を加えることで、この不足分を解消する。この情報には、添加物の用途の概要のみならず、一定の好まれる添加物の特性を確保するために有用な添加物の物理化学的性状についての情報を盛り込む。必要に応じて項目を追加する。

##### 2) 内容

本ガイドは以下の項目から構成される。

###### 概要報告

○添加物の特性

(1)錠剤及びカプセル

###### 用途

①賦形剤

②結合剤

③崩壊剤

- ④滑沢剤
- ⑤流動化剤・固化防止剤
- ⑥着色剤
- ⑦カプセル皮膜
- ⑧コーティング剤
- ⑨可塑剤

(2)内用液剤

用途

- ①pH調節剤(酸性化剤・アルカリ化剤・緩衝剤)
- ②湿潤剤・可溶化剤
- ③抗菌性保存剤
- ④キレート剤・錯化剤
- ⑤抗酸化剤
- ⑥甘味剤

(3)半固形剤・外用剤・坐剤

用途

- ①坐剤基剤
- ②懸濁(化)剤・粘着剤
- ③軟膏基剤
- ④硬化剤
- ⑤軟化剤

(4)非経口剤

用途

- ①医療用水
- ②賦形剤
- ③等張化剤

(5)吸入剤

用途

- ①噴射剤

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

なし。

## 調査したガイドラインの概要 (21年度)

調査したガイドラインの概要を以下の表にまとめた。上段には各ガイドラインの [目的] 又は [ 制定の背景] を下段にはそれによる影響や実施の事象をまとめた。

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Significant Change Guide 2nd Revision</b><br/>(資料 1)<br/>国際医薬品添加剤協会-アメリカ (IPEC-アメリカ) 医薬品添加剤のための変更管理ガイド<br/>(第二版、2009年3月発行)</p> | <p>目的と適用範囲</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本ドキュメントは、医薬品添加剤の製造にかかわる変更の重要度を評価するために統一的な考察の確立を意図している。この評価の目的は、医薬品添加剤ユーザーへの情報伝達が必要かどうかを決定することにある。</li> <li>2. 本ガイドは医薬品製造に使用されるすべての医薬品添加剤に適用される。</li> </ol> <p>適用原則</p> <p>本ガイドは医薬品添加剤における変更の影響を評価する際の最小限の推奨事項を提供</p>   |
| <p><b>The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline attachment</b> (資料 2)</p>   | <p>GDPは：<br/>医薬品添加物を販売、貯蔵、もしくは小分け (いずれの組合せを含む) を行う流通業者の基準並びに品質システムを評価する為の手段とされている。</p> <p>具体的な要件として</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 品質マネジメント</li> <li>2. 組織並びに従業員</li> <li>3. 施設</li> <li>4. 倉庫保管並びに保存</li> <li>5. 設備</li> <li>6. 文書管理</li> <li>7. 小分け習いに再ラベリング</li> <li>8. 苦情</li> <li>9. リコール (回収)</li> <li>10. 返品</li> <li>11. 不適合品の取り扱い</li> <li>12. 出荷と運送</li> <li>13. 委託業務</li> </ol> |
| <p><b>The IPEC Excipient Composition Guide</b><br/>(資料 3)<br/>IPEC 添加剤組成ガイド 2009</p>   | <p>本ガイドは添加剤製造業者が医薬品添加剤の組成プロファイルを確立するための手引きを提供するものである。組成プロファイルは添加剤供給業者或いはユーザーによる規制の目的、品質の一貫性、製造工程のモニタリングや変更管理、製品規格設定或いは安全性評価に使用することができる。</p> <p>○ ガイドライン概要</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 添加剤と薬効成分の違い</li> <li>2. 添加剤の定義</li> <li>3. 添加剤の使用目的</li> </ol>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>に従って解説。</p> <p>○ 添加剤の種類</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 標準的な添加剤</li> <li>2. 混合添加剤</li> <li>3. コプロセス添加剤</li> </ol> <p>に分類</p>  |
| <p>The IPEC Quality Agreement Guide and Template (資料 4)<br/>IPEC 品質協定テンプレートガイド</p>                            | <p>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、最適な基準とガイダンスを提供するものである。</p> <p>添加剤供給者は製造業者または販売者（あるいは両方）である。</p> <p>本文書は、当事者間でおこりうる課題に着目し、それらの対処方法に関する助言と最適な基準を提供し、その結果、当事者間の円滑な関係の確保、ユーザーによる添加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。</p> <p>IPEC 品質協定テンプレートは、合意が必要である品質協定を精巧に作るために柔軟なモデルになるよう設計されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 製造業者テンプレート：<br/>オリジナルの製造業者とエンドユーザーあるいはディストリビューター、もしくは両方の間で使用するために設計</li> <li>2. ディストリビューターテンプレート：<br/>ディストリビューターとユーザーの間に使用するために設計</li> </ol> |
| <p>CPMP CVMP Note for Guidance on Quality of water for pharmaceutical use (資料 5)<br/>製薬用水の品質に関するガイダンス・ノート</p> | <p>水は製薬企業で使用される主要な物質であり、種々の製薬用途に応じていろいろなグレードの品質の水が用いられている。しかし、その使用に関する指針がなかったことから、欧州医薬品委員会 (CPMP) 及び欧州動物用医薬品委員会 (CVMP) により、製薬企業に製薬用水の使用に関する指針を示す目的で、本ガイダンスが作成された。</p> <p>現在、欧州薬局方には、注射用水 (WFI)、精製水、高度精製水の3つのグレードの水が記載されている。注射用水 (WFI) については、逆浸透膜 (RO) により製造された水の使用可否について議論があったが、結論として蒸留により製造された水だけが注射用水 (WFI) として認められている。</p> <p>本ガイダンスでは、製薬用途に応じてこれらのどの品質の水が使用されるべきかが、分かり易く5つの表にまとめられている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無菌医薬品の製造に使用される水の品質</li> </ul>          |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非無菌医薬品の製造に使用される水の品質</li> <li>・ 医薬品有効成分 (API) の製造に使用される水の品質</li> <li>・ 医薬品の製剤化工程で使用される水の品質</li> <li>・ 装置、容器及び栓の洗浄/リンス用水の品質</li> </ul>  |
| <p>Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Product for Human use (資料 6)<br/>ヒト用医薬品の GDP ガイドライン</p> | <p>本ガイドラインは、ヒト用医薬品の卸売販売に関する 1992 年 3 月 31 日の閣僚理事会指令 92/25/EEC 第 10 項に従って作成されたものである。</p> <p>医薬品の販売業者 (卸売業者) により実施される品質システムは、以下の点を確保すべきこととされている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 販売する医薬品は、欧州共同体の規制に従って保証されること</li> <li>・ 輸送中を含めた全ての時間の保管条件が観察されること</li> <li>・ 他の医薬品とのコンタミが避けられること</li> <li>・ 保管されている医薬品の適切な回転 (先入れ・先出し) が行われること</li> <li>・ 医薬品は安全で堅固な場所に適切に保管されること</li> </ul> <p>本ガイドラインは、これらを達成するための GDP について、以下の項目ごとに簡潔にまとめられている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 職員</li> <li>2. 文書 (注文、手順、記録)</li> <li>3. 構造設備 (受領、保管)</li> <li>4. 顧客への配送</li> <li>5. 返品 (欠陥のない医薬品の返品、緊急対応計画及び回収、偽せ医薬品、販売不可として分類される医薬品に関する特殊な規定)</li> <li>6. 自己点検</li> <li>7. 卸売業者の活動に関するメンバー国への情報の提供</li> </ol> |
| <p>EudraLex Vol.3B Guidelines Human (資料 7)<br/>人用医療製品のラベル及びパッケージリーフレット中の医薬品添加剤</p>                               | <p>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</p> <p>このガイドラインは製造販売承認者である管轄当局で使用されることを目的とする。</p> <p>構成は</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 定義及び例</li> <li>2. 命名法</li> </ol>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>3. ラベルの中の医薬品添加剤<br/>4. パッケージリーフレット中の医薬品添加剤<br/>から構成されている。</p>  |
| <p>Functionality-Related characteristics of Excipient (資料 8)<br/>添加剤の機能性関連特性</p>   | <p>添加剤に期待される機能性とは、製剤に必要な物理的及び生物薬剤学的な性質を保証することであり、ICH Q8 製剤開発などのガイドラインにおいても添加剤などの品質特性の特定及び望ましい品質を製剤に付与する添加剤の種類と量の選択について検討することが求められている。FRC の添加剤各条への取り込みは、医薬品製造業者が標準的な分析方法に基づいた規格の設定をする際の支援となることが目的である。FRC は、添加剤の製造業者やユーザーに共通言語によって特定の性質を持った添加剤の供給を支援すべく提供されている。FRC は、局方各条を参照して添加剤製造業者により試験成績表中などに表記されるが、それによって特定の特性を試験するために用いた方法も示される。</p> <p>FCR として、結晶形などの物理的な要素と重合度などの化学的な要素により変化する粘度などの機能変化がありこれらの機能を特定していくことにある。</p>   |
| <p>CHMP Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a medicinal Product (資料 9)<br/>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</p> | <p>本ガイドラインは、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤に関わる変更申請の際に、添加剤(酸化防止剤と抗菌性保存剤を含む)について提出が要求される情報を示す。</p> <p>本ガイドラインの適用範囲は、販売承認申請、又は既承認医薬品に使用されている添加剤の変更申請に関連する、ヒト用医薬品に用いられる全ての添加剤に適用される。本ガイドラインは、医薬品開発における臨床試験段階の製品に使用された添加剤には適用しない。</p> <p>本ガイドラインの主となる指針文章は以下の構成である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 医薬品の性状及び組成</li> <li>(2) 製剤開発(3.2.P.2)</li> <li>(3) 規格(3.2.P.4.1)</li> </ul> <p>①欧州薬局方又はEU加盟国の局方に記載されている添加剤<br/>②他の国の薬局方に記載されている添加剤<br/>③薬局方に記載されている添加剤</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(4) 規格の妥当性(3.2.P.4.4)</li> <li>(5) ヒト又は動物由来添加剤</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>(6) 新規添加剤 (3.2.P.4.6)<br/> (7) 医薬品の管理 (3.2.P.5)<br/> (8) 安定性 (3.2.P.8)<br/> (9) 表示</p>   |
| <p>Regulatory Toxicology and Pharmacology,<br/> A perspective on testing of existing<br/> pharmaceutical excipients for genotoxic<br/> impurities (資料 10)<br/> 既存医薬品添加剤の遺伝毒性不純物につ<br/> いての試験の考え方</p> | <p>ヒト用医薬品委員会 (CHMP) と米国研究<br/> 製薬工業協会 (PhRMA) によるガイダンス<br/> は、いくつかの医薬品原料には有毒な不純<br/> 物が存在する可能性があることを認めて<br/> おり、臨床試験において患者を保護する、<br/> または承認された製品のマーケティング<br/> のために、遺伝毒性を有する不純物の限度<br/> を規定することを推奨している。最近、既<br/> 存の製品を含む医薬品添加剤にも、有効成<br/> 分について示されている同じ試験方法に<br/> より摂取限度を規定することが提案され<br/> ている。この報告では公衆衛生を保護ある<br/> いは向上する可能性の観点から、そのよう<br/> な提案を適切な考え方にするを試みる。</p>   |
| <p>CHMP Scientific Article 5(3) opinion on<br/> the potential risks (資料 11)<br/> CHMP 科学技術規制条項 5(3) ヒトの医薬<br/> 品添加物として用いられる発がん性、変異<br/> 原性、生殖毒性物質の潜在的なリスクへの<br/> 見解</p>                              | <p>本ガイドラインでは、遺伝毒性物質 (不純<br/> 物) とは、DNA に直接障害が見込まれる<br/> DNA 反応化合物を主に検出する <i>in vivo</i><br/> との関連性を評価する。</p> <p>CHMP 科学技術規制条項 5(3) : ヒトの医<br/> 薬品添加物として用いられる発がん性、変<br/> 異原性、生殖毒性物質の潜在的なリスクへ<br/> の見解</p> <p>欧州医薬品庁 (EMA) は欧州委員会 (EC) か<br/> ら発がん性物質、変異原性物質、生殖毒性<br/> 物質がヒトの医薬品に添加物として用い<br/> られる際の潜在的なリスクについて規制<br/> 条項 (Articles 5(3) and 57(1) of Regulation<br/> (EC) No 726/2004) に基づいた見解を欧州<br/> 医薬品委員会 (CHMP) でまとめるように要<br/> 請を2006年10月17日に受けた。</p> <p>新添加物の市販には、欧州指令 (Directive<br/> 2001/83/EC改訂版及び別添 1) による適<br/> 切な物理化学的特性並びに一般毒性、遺伝<br/> 毒性 (変異原性を含む)、生殖発生毒性、<br/> 長期間投与によるがん原性の評価が実施<br/> されなければならない。いずれの有効成<br/> 分にも適用されているリスクとベネフィ<br/> ットの原則は医薬品に含まれる添加物に<br/> も適用される。<br/> リスクとベネフィットの評価は医薬品と</p> |

|   |   |
|---|---|
|   | その添加物の安全性に関する新しいデータを規制にしたがって提供して評価する継続的なプロセスである。この評価から安全性に関わる懸念が生じれば、ヒトの健康を守るために現行の法令及び規制の枠組みで医薬品を適切な安全性の尺度で検討することになる。  |
| <p>CHMP for Human use, Guidelines on the limits of genotoxic impurities (資料 12)<br/> 遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン</p> | <p>このガイダンスでは、一般的な枠組み並びに新有効成分の原薬における遺伝毒性不純物への取組みについての実用的な方法について記載されている。</p> <p>このガイダンスにおいては、一般的に遺伝毒性物質（不純物）とは、DNAに直接障害が見込まれるDNA反応化合物を主に検出する <i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験で陽性所見があったものとした。</p> <p>関連規制<br/> 以下の規制と併せて検討する必要がある。</p> <p>(1) 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<br/> (CPMP/ICH/2737/99, ICHQ3A(R))</p> <p>(2) 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン<br/> (CPMP/ICH/2738/99, ICHQ3B(R))</p> <p>(3) 残留溶媒の不純物に関するガイドライン (CPMP/ICH/283/95)</p> <p>(4) 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス<br/> (CPMP/ICH/141/95, ICHS2A)</p> <p>(5) 遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ<br/> (CPMP/ICH/174/95, ICHS2B)</p> <p>推奨の指針</p> <p>(1) 閾値と関連した機序について十分な根拠のある遺伝毒性物質</p> <p>(2) 閾値と関連した機序について十分な根拠のない遺伝毒性物質</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 製剤学的評価</li> <li><input type="checkbox"/> 毒性学的評価</li> <li><input type="checkbox"/> 毒性学的閾値の適用</li> </ul> <p>(3) 遺伝毒性不純物の許容範囲の評価のための決定樹</p> |
| <p>USP35(5) &lt;1054&gt; Excipient<br/> Performance (資料 13)<br/> 1059 添加物の特性 (案)</p>                        | <p>製剤の特性に重要な添加物の性状は公定書モノグラフで特定して定められていない。この章の改正案では、米国薬局方国民医薬品集 (USP-NP) で特定される多くの用途別分類に注釈を加えることで、この不足分を解消する。この情報には、添加物の用途の概要のみならず、一定の</p>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>好まれる添加物の特性を確保するために有用な添加物の物理化学的性状についての情報を盛り込む。必要に応じて項目を追加する。</p>   |
|  | <p>本ガイドは以下の項目から構成される。</p> <p>概要報告</p> <p>○ 添加物の特性</p> <p>(1) 錠剤及びカプセル</p> <p>用途</p> <p>① 賦形剤</p> <p>② 結合剤</p> <p>③ 崩壊剤</p> <p>④ 滑沢剤</p> <p>⑤ 流動化剤・固化防止剤</p> <p>⑥ 着色剤</p> <p>⑦ カプセル皮膜</p> <p>⑧ コーティング剤</p> <p>⑨ 可塑剤</p> <p>(2) 内用液剤</p> <p>用途</p> <p>① pH調節剤（酸性化剤・アルカリ化剤・緩衝剤）</p> <p>② 湿潤剤・可溶化剤</p> <p>③ 抗菌性保存剤</p> <p>④ キレート剤・錯化剤</p> <p>⑤ 抗酸化剤</p> <p>⑥ 甘味剤</p> <p>(3) 半固形剤・外用剤・坐剤</p> <p>用途</p> <p>① 坐剤基剤</p> <p>② 懸濁（化）剤・粘着剤</p> <p>③ 軟膏基剤</p> <p>④ 硬化剤</p> <p>⑤ 軟化剤</p> <p>(4) 非経口剤</p> <p>用途</p> <p>② 医療用水</p> <p>② 賦形剤</p> <p>③ 等張化剤</p> <p>(5) 吸入剤</p> <p>用途</p> <p>① 噴射剤</p> |

## 日本におけるガイドラインの動向

日本においては、平成14年の「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号）」により、製造業（輸入販売業）の許可制度を基本とする体系から製造業と製造販売業の許可制度を基本とする体系へ移行することとなった。これに伴い、製造販売業の許可要件として医薬品等の品質管理の方法に関する基準である「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第136号）」（以下「GQP省令」という。）と医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第135号）を「GVP省令」が公布され、平成17年4月1日より施行されることとなった。この法改正に伴って医薬品の管理体制が変わった。

### 1. 製造販売業に係る法律

(1) GQP省令 : 品質管理の基準

○ 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令の施行について  
(平成16年9月22日)

(薬食発第0922001号)

(各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知)

(2) GVP省令 : 安全管理の基準

○ 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令及び薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について

(平成16年9月22日)

(薬食発第0922005号)

(各都道府県知事・各政令市長・各特別区長あて厚生労働省医薬食品局長通知)

これらについては日本の薬事行政に係る法規制であり海外の規制との関連性は少ない。

### 2. 品質管理に係る法律、通達

GQPが製造販売業者の品質管理の基本を定めたものであるが、実際に製造する製造業者に対する品質管理の基本であるGMPも次のように変更された。

○ 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令

(平成十六年十二月二十四日)

(厚生労働省令第百七十九号)

薬事法(昭和三十五年法律第百四十五号)第十四条第二項第四号及び第十九条の二第五項において準用する第十四条第二項第四号の規定に基づき、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(平成十一年厚生省令第十六号)の全部を改正する省令を次のように定める。「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」

一方医薬品添加剤においては、「薬事法第14条第1項の規定に基づき製造販売の承認を要

しないものとして」[(平成 17 年 3 月 31 日)(薬食発第 0331012 号)]

110 成分があげられており(新指定告示成分)、いわゆるソフト GMP の対象外の成分でとされている。医薬品添加剤においては局方品も含めて殆どの成分が法的なソフト GMP の拘束を受けない状況である。

GQP において、製薬会社の原料メーカーの品質管理に関する査察が義務付けられ、または、添加剤メーカーの品質管理に関する指針が必要であることから、医薬品添加剤 GMP 自主基準に関する基準書の作成が医薬品添加剤協会で行われた。また、日薬連 品質委員会と医薬品添加剤協会との共同で「医薬品添加剤製造業者調査ガイド」が発行された。

発行の目的は以下のとおりである。「日薬連発第 787 号 平成 20 年 12 月 4 日」

今回、製薬企業が添加剤企業を調査する際の、双方の業務を効率的に進めることの参考として、基本的な調査についての標準様式を示した。ただし、個別の添加剤の機能性を含めた規格・試験方法等は別途定める必要があるとともに、実地査察が必要な状況における代替となるものではない。

なお、様式の最後に示した「製造所及びサプライチェーン安全確保概要」については、GQP に関連する事項とは係わりはないが、必要に応じて使用するための参考として添付した。

### 3. 医薬品添加剤の登録

「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律」律第 96 号において、原薬等登録原簿制度の導入がなされ

「原薬等の製造企業等の知的財産としての製造情報等を最終製品の製造業者、製造販売業者等から保護するとともに、承認申請のための添付資料の簡略化を図るため、当該製造情報等について、原薬等の製造企業等が原薬等登録原簿に登録することができる仕組み(いわゆるマスターファイル制度)を導入することとしたこと。」

○原薬等登録原簿の利用に関する指針について (薬食審査発第 0210004 号)

(平成 17 年 2 月 10 日)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

に

1. MF 制度について
2. MF の利用範囲
3. MF 登録情報の様式等について
4. MF 登録者が医薬品の承認申請者及び承認取得者に開示すべき情報
5. MF の登録等の手続きについて

の項目でまとめられている。

又これに伴い、マスターファイルへの登録の成分が公表された。

下記アドレスに登録成分リストがある。

<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/mf/mfkouji/file/mf20090331.pdf>

## 医薬品マスターファイル登録項目と記載内容の関係及び開示の有無

| 登録項目の範囲                                     | 資料として登録できるデータの項目                                   | 制限パート<br>の例 | 開示パート<br>の例 |
|---|--|-------------|-------------|
| 法第14条の11第1項に規定する<br>原薬等登録原簿への登録事項は<br>次のとおり |  |             |             |
|   | 原薬等の製造及び管理に関し、いかなる変更についても報告する旨の誓約書                 |             |             |
|   | CTDを基にしたデータ項目                                      |             |             |
| 原薬等の名称                                      |  |             |             |
|   | 3.2.S.1 一般情報                                       |             |             |
| 製造所の名称                                      | 名称(INN、化学名、開発コード等)                                 |             | ○           |
| 製造所の所在地                                     | 構造(構造式、分子式、分子量)                                    |             | ○           |
| 製造業許可・認定区分、許可・認定番号(あれば)                     | 一般特性(性状、溶解性等物理的・化学的性質)                             |             | ○           |
|   | 3.2.S.2 製造   |             |             |
| 成分及び分量又は本質                                  | 製造業者   |             | ○           |
|   | 3.2.S.2.1 製造方法及びプロセス・コントロール<br>(製造フローとその説明、工程管理など) | ○           | ○           |
| 製造方法  | 原材料の管理   | ○           |             |
|   | 3.2.S.2.3 重要工程及び重要中間体の管理                           | ○           |             |
| 規格及び試験方法                                    | プロセスバリデーション/プロセス評価                                 | ○           |             |
|   | 3.2.S.2.4 製造工程の開発の経緯                               | ○           |             |
| 安定性に関する情報                                   | 特性   |             |             |
|   | 3.2.S.2.5 特性                                       |             |             |
|   | 3.2.S.2.6 特性                                       |             |             |
|   | 3.2.S.3 特性   |             |             |
|   |  |             | 注)          |

|                         |               |                                   |   |   |    |
|-------------------------|---------------|-----------------------------------|---|---|----|
| 貯蔵方法及び有効期限              | 3. 2. S. 3. 1 | 構造及びその他の特性の解明(構造決定に関する元素分析、NMR 等) |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 3. 2 | 不純物(類縁物質、分解経路、残留溶媒等)              |   | ○ |    |
| 安全性に関する情報               | 3. 2. S. 4    | 原薬の管理                             |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 4. 1 | 規格及び試験方法                          |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 4. 2 | 試験方法(分析方法)                        |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 4. 3 | 試験方法(分析方法)のパリテーション                |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 4. 4 | ロット分析                             | ○ | ○ | 注) |
|                         | 3. 2. S. 4. 5 | 規格及び試験方法の妥当性(設定根拠)                | ○ | ○ | 注) |
|                         | 3. 2. S. 5    | 標準品又は標準物質                         |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 6    | 容器及び施栓系                           |   |   |    |
|                         | 3. 2. S. 7    | 安定性                               |   |   |    |
|                         | 3. 2. S. 7. 1 | 安定性のまとめ及び結論                       |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 7. 2 | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施                |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. S. 7. 3 | 安定性データ                            |   | ○ |    |
| 添加剤製造業者の氏名及び住所          | 3. 2. P. 4    | 添加剤の管理                            |   |   |    |
| 製造業許可・認定区分、許可・認定番号(あれば) | 3. 2. P. 4. 1 | 規格及び試験方法                          |   | ○ |    |
| 連絡担当責任者                 | 3. 2. P. 4. 2 | 試験方法(分析方法)                        |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. P. 4. 3 | 試験方法(分析方法)のパリテーション                |   | ○ |    |
|                         | 3. 2. P. 4. 4 | 規格及び試験方法の妥当性(設定根拠)                | ○ | ○ | 注) |
|                         | 3. 2. P. 4. 5 | ヒト又は動物起源の添加剤                      | ○ | ○ | 注) |

|                 |  |               |                   |   |   |    |
|-----------------|--|---------------|-------------------|---|---|----|
|                 |  | 3. 2. P. 4. 6 | 新添加剤              |   | ○ |    |
| 添加剤の名称          |  |               |                   |   |   |    |
| 添加剤の性状          |  |               | 性状等               |   | ○ |    |
|                 |  |               | 製造方法及びプロセス・コントロール | ○ | ○ | 注) |
| 製造方法及び製造工程管理    |  |               |                   |   |   |    |
| 品質管理試験、規格及び試験方法 |  |               |                   |   |   |    |

注) 制限パートと申請者(開示)パートの両項目に○が記載されているのは、開示パート事項であるが、MF 登録者の知的財産等に係る情報については制限パートとすることを示している。

| アメリカの場合  |  | 日本の場合            |                    |
|--|--|------------------|--------------------|
| 提出手続に関する主な技術資料                                 | 登録項目の範囲  | 資料として登録できるデータの項目 |                    |
| 1. 要約  |  |                  |                    |
| 2. 性状、特性及び対象とする用途<br>2.1 対象とする用途<br>2.2 添加剤の特性 | 添加剤の名称<br>添加剤の性状   |                  |                    |
| 3. 施設の説明                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 添加剤製造業者の氏名及び住所</li> <li>・ 製造業許可・認定区分、許可・認定番号(あれば)</li> <li>・ 連絡担当者</li> </ul> |                  |                    |
| 4. 製造<br>4.1 出発原料の起源<br>4.2 製造工程               | 製造方法及び製造工程管理   |                  | 製造方法及びプロセス・コントロール  |
| 5. 製造及び包装の工程管理                                 | 品質管理試験、規格及び試験方法  |                  | 規格及び試験方法           |
| 6. 規格  |  |                  | 試験方法(分析方法)         |
| 7. 基準標準品或いは物質                                  |  |                  | 試験方法(分析方法)のバリデーション |
| 8. バッチ分析                                       |  |                  | 規格及び試験方法の妥当性(設定根拠) |
| 9. 試験成績書                                       |  |                  |                    |
| 10. 安定性  |  |                  |                    |
| 11. 添加剤のラベル                                    |  |                  |                    |
| 12. 非臨床の安全性評価<br>12.1 安全性評価ガイドラインの紹介           |  |                  |                    |

|   |  |              |
|---|--|--------------|
| <p>と選択</p> <p>12.2 投与経路と推定1日投与量</p> <p>12.3 不純物</p> <p>12.4 非臨床安全性の概要と表による要約</p> <p>12.5 毒性要約</p> <p>12.6 情報の提示順序</p> <p>12.6.1 投与経路の順序</p> <p>12.6.2 非臨床での安全性要約</p> <p>12.6.3 毒性的研究報告</p> <p>12.7 毒性データ論文の利用</p> <p>12.8 安全域 (Margin of Safety)</p> <p>12.9 結論</p> |  |              |
| 13. 環境アセスメント  |  |              |
| 14. 用語解説  |  |              |
| 15. 参考文献  |  |              |
| 16. 付録I. 香料及び着色剤  |  | ヒト又は動物起源の添加剤 |
|   | <p>① 次に掲げる医薬品及び医療機器の製造の用に供される原材料について登録対象とすることができること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医薬品原薬、中間体及び製剤原料(バルクのうち特殊な剤型等)</li> <li>2. 新添加剤及びこれまでと配合割合が異なるプレミックス添加剤</li> <li>3. 医療機器原材料</li> </ol> |              |