

- 医薬品中での管理方法(エデト酸ナトリウムのような共力剤は対象外)
- 開口及び非開口の容器の保管基準
- 医薬品の表示に関する詳細

使用する酸化防止剤又は抗菌性保存剤が一般に知られておらず、一般に使用される濃度や投与経路と同じではない場合、酸化防止剤又は抗菌性保存剤の安全性は、文献および/または実験データにより裏付けられるべきである。

ANTIOXIDANTS

Antioxidants are used to reduce the oxidation of active substances and excipients in the medicinal product. Antioxidants should not be used to disguise poorly formulated products or inadequate packaging. The need to include an antioxidant should be explained and fully justified. Oxidative degradation can be accelerated by light and by the presence of mineral or metallic impurities, due to the formation of free radicals.

The effect obtained from an antioxidant depends on its nature, the stage at which it is incorporated into the medicinal product, the nature of the container and the formulation.

Types of antioxidants

Type	Definition	Example
True antioxidants	These are thought to block chain reactions by reacting with free radicals	Butylated hydroxytoluene (BHT)
Reducing agents	These have a lower redox potential than the drug or excipient they are protecting	Ascorbic acid
Antioxidants synergists	These enhance the effects of antioxidants	Sodium edetate

酸化防止剤

酸化防止剤は、医薬品中の原薬及び添加剤の酸化を抑えるために使用される。不十分な製剤化による製品又は不適切な包装をごまかすために酸化防止剤を使用すべきではない。酸化防止剤を添加する必要性は、説明され、十分な妥当性を示すべきであり。光やミネラル又は金属不純物の存在により、フリーラジカルが生成され、酸化的分解反応を加速する。

酸化防止剤から得られた効果は、その性質、医薬品に組み込まれる段階、容器の性質及び製剤に依存する。

酸化防止剤のタイプ

タイプ	定義	例
真の酸化防止剤	フリーラジカルとの反応により生じる連鎖反応を阻害する	ジブチルヒドロキシトルエン (BHT)
還元剤	保護する薬物や添加剤より低いレドックス(酸化還元)作用を有する	アスコルビン酸
共力剤	酸化防止剤の効果を増強する	エデト酸ナトリウム

ANTIMICROBIAL PRESERVATIVES

Antimicrobial preservatives are used to prevent or inhibit the growth of micro-organisms which could present a risk of infection to or degradation of the medicinal product. These micro-organisms may proliferate during normal conditions of use of the product by the patient, particularly in multidose preparations.

On no account should antimicrobial preservatives be used as an alternative to Good Manufacturing Practice (GMP).

Preparations at greatest risk of contamination are those which contain water such as solutions, suspensions and emulsions to be taken orally, solutions for external use, creams and sterile preparations used repeatedly (e.g. injectable multidose preparations and eye-drops).

The level of efficacy will vary according to the chemical structure of the antimicrobial preservative, its concentration, the physical and chemical characteristics of the medicinal product (especially pH) and the type and level of initial microbial contamination. The design of the pack and the temperature at which the product is stored will also affect the activity of any antimicrobial preservatives present.

The antimicrobial efficacy of the antimicrobial preservative in the medicinal product should be assessed during product development, and at the end of the proposed shelf-life, using the method described in the respective Ph. Eur. General Chapter 5.1.3.

If non-solid medicinal products do not contain an antimicrobial preservative and do not have self-preserving properties or the container closure system is not able to prevent microbial ingress into the formulation they should not be packaged in multidose presentations without a sound justification.

抗菌性保存剤

抗菌性保存剤は、感染のリスク又は医薬品の分解を引き起こす可能性のある微生物の成長を防止又は抑制するために使用される。これらの微生物は、特に多回投与製剤において、患者が製品を正常に使用する条件下においても増殖するおそれがある。

どんな場合にあっても、製造管理及び品質管理の基準(GMP)に代わる手段として抗菌性保存剤を使用すべきではない。

非常に大きな汚染リスク下での調製は、経口で摂取される溶液や懸濁液、エマルション、外用液剤、クリーム及び繰返し使用される無菌製剤（多回接種可能な注射剤や点眼薬）のような水を含むものがある。

抗菌性保存剤の化学構造、濃度、医薬品の物理的及び化学的特性(特にpH)及び初期の微生物汚染のタイプとレベルにより、効力のレベルが変化する。

また、包装デザインや製品が保管される温度も抗菌性保存剤の活性に影響を及ぼす。

医薬品中の抗菌性保存剤の抗菌効果は、製品開発時及び提示した有効期間の最終時点で、それぞれのPh. Eur. General Chapter 5.1.3にある方法を用いて、評価されるべきである。

非固形医薬品が抗菌性保存剤を含有せず、自己保存特性を持たない場合、また包装封緘システムが製剤への微生物進入を防止できない場合、確かな妥当性無しで製剤をマルチドーズ形式に包装すべきではない。

ANNEX 3

SOLUBILISERS AND PERMEATION ENHANCERS

可溶化剤及び膜透過性促進剤

Solubilisers and permeation enhancers incorporated in transdermal formulations (e.g. transdermal gel or patches) modify the delivery of an active substance into the systemic circulation via the transdermal application route.

経皮製剤(例えば、経皮用ゲル又はパッチ)に使用されている可溶化剤及び膜透過性促進剤は、経皮投与経路を介して活性薬物の体循環への送達を改善する。

Strategies to chemically enhance or modify the in-vivo flux comprise disruption of the stratum corneum structure (effect on diffusion), alter the solubility of the active substance in the stratum corneum (effect on partition) or influencing the thermodynamic activity of an active substance -the driving force for the passive diffusion process- within the formulation (vehicle).

in vivoの流束(in-vivo flux)を化学的に促進又は改善する方法としては、皮膚角質層の破壊(拡散へ影響)、活性薬物の皮膚角質層への溶解性を変える(分配へ影響)、又は活性薬物の製剤(賦形剤)中における熱力学的活量に影響—受動的拡散に対する推進力—を与える、などがある。

Chemical permeation enhancers can alter the barrier function and the effect can be either reversible or irreversible.

化学的な膜透過性促進剤はバリア機能を変更でき、その効果は可逆的又は不可逆的である場合がある。

Different types of substances are known for their ability to enhance the permeation through the skin and are commonly used in transdermal formulations. Although representing partly different mechanisms by which they alter the stratum corneum (e.g. extracting lipids from lipid bilayer, partition into bilayers and disrupting its order or fluidisation of the lipid structure), those substances have one property in common: they increase the active substance permeability through the skin.

皮膚透過を促進する能力を持つ様々なタイプの物質が知られており、経皮製剤に一般的に使用されている。皮膚角質層を変化させるメカニズムにはある程度違いがあるが(例えば、脂質二重層膜からの脂質抽出、二重層膜への分配及びその順序を崩壊、又は脂質構造の流動化)、それらの物質は1つ共通の特性を持つ：皮膚を通した活性薬物の透過性を増大させる。

Excipients able to modulate the in vivo performance of a transdermal formulation are often not identified and declared as substances with a distinctive influence on the permeation (e.g.: terpene containing oils, declared as fragrances; propylenglycol, declared as solubiliser although permeation enhancing effects can be observed).

経皮製剤のin vivo性能を調節できる添加剤は、膜透過の特色的な作用をもつ物質として特定・明示されているわけではない(例えば、香料として明示されたテルペン含有油、膜透過性促進が認められるが、可溶化剤として明示されたプロピレングリコール)。

Groups of chemical substances known for their ability to act as permeation enhancers or solubilisers in transdermal formulations are for example (list is not exhaustive) surfactants, fatty acids and their salts, fatty esters, alkyl amines, alcohols, azone like molecules, pyrrolidones, sulfoxides and terpenes.

経皮製剤において膜透過性促進剤か可溶化剤として作用することが知られている化学物質のグループには、例えば(リストは全てを網羅していない)、界面活性剤、脂肪酸およびそれらの塩、脂肪酸エステル、アルキルアミン、アルコール、アゾンのような分子、ピロリドン、スルホキシド及びテルペンがある。

If one of the above mentioned chemical substances is incorporated into a transdermal formulation, a permeation enhancing or influencing effect on the barrier function of the stratum corneum can be expected, unless otherwise shown by experimental data.

上記の化学物質の1つが経皮製剤に使用される場合、実験データにより示される場合を除いて、透過を促進しているか又は皮膚角質層のバリア機能の効果に対して影響を与えていることが考えられる。

The need to include a permeation enhancer or solubiliser and the amount necessary to guarantee adequate flux rates should be explained in detail and justified by skin permeation studies during pharmaceutical development.

膜透過性促進剤又は可溶化剤を使用する必要性と適切な膜透過速度(flux rate)を保証するために必要な量は、製剤開発時の皮膚透過試験により詳細な説明と妥当性が示されるべきである。

The degree of enhancement by a permeation enhancer is depending on its concentration, other excipients in the formulation and the physico-chemical properties of the respective active substance.

膜透過性促進剤による促進の度合いは、その濃度、製剤中の他の添加剤及びそれぞれの活性薬物の物理化学的特性に依存している。

It is necessary to evaluate those effects on a case by case basis; no generalization for a certain group of excipients is possible.

ある種の添加剤について一般化することは不可能であり、ケースバイケースでそれらの効果を評価する必要がある。

A release and shelf life specification based on the results of clinical or at least permeation studies needs to be established in order to ensure a reproducible in-vivo performance of the respective formulation.

それぞれの製剤において再現性のあるin-vivo性能を確実にするために、臨床試験または少なくとも透過性試験に基づく出荷及び有効期間の規格を設定する必要がある。

厚生労働科学研究「医薬品添加剤の海外における規制情報提供の在り方等に関する調査研究」

A perspective on testing of existing pharmaceutical excipients for genotoxic impurities

既存医薬品添加剤の遺伝毒性不純物についての試験の考え方

David J. Brusick

要 約

ヒト用医薬品委員会（CHMP）と米国研究製薬工業協会（PhRMA）によるガイダンスは、いくつかの医薬品原料には有毒な不純物が存在する可能性があることを認めており、臨床試験において患者を保護する、または承認された製品のマーケティングのために、遺伝毒性を有する不純物の限度を規定することを推奨している。最近、既存の製品を含む医薬品添加剤にも、有効成分について示されている同じ試験方法により摂取限度を規定することが提案されている。この報告では公衆衛生を保護あるいは向上する可能性の観点から、そのような提案を適切な考え方にすることを試みる。

目 次

1. はじめに
 2. 有効成分中の遺伝毒性不純物の同定と管理について提案されているガイダンス
 3. 医薬品添加剤の安全性を確立するために採用されている現在の手法
 - 3.1. 既存の添加剤
 - 3.2. 新添加剤
 4. 不純物への暴露を確認、制御するための遺伝試験の使用
 5. 添加剤の遺伝毒性不純物を調べるために考えられる試験についての IPEC の立場
 6. 添加剤の遺伝毒性試験が公衆衛生に与える影響
 7. 結論
- 謝辞
参考文献

1. はじめに

医薬品添加剤は長い使用経験があり、市販されている医薬品や製造工程の重要な成分である。米国 FDA が承認した一般用医薬品や処方せん医薬品に添加剤として使用されている化合物は 700 以上あり、米国薬局方／国立医薬品集には 400 品目以上の公式な添加剤の基準が収載されている（Brownlee, 2002）。

添加剤は医薬品の中では不活性な原料であると考えられる一方で、医薬品の製造、同定、デリバリー、味及び安定性に関連して重要な機能を提供する。添加剤は徐放薬の開発に重要であり、経皮投与される製品の浸透や吸収を促進することもある。現在の多くの薬物治療は、添加剤がなければ管理することは不可能またはかなり困難であろう（[Brownlee, 2002] 及び [US FDA, 2005]）。

新しい添加剤の製品では医薬品製造業者の医薬品開発プログラムの一部として決まって安全性試験を実施される。米国 FDA は医薬品添加剤の非臨床試験のガイダンスを発行している

（US FDA, 2005）。ヒトでの長い使用経験により、既存の医薬品添加剤は基本的にヒトに対して安全であると認められている。しかしながら FDA の 2005 年業界推奨ガイダンスに基づいて、安全性のデータベースを現在の標準に引き上げるために、例えば、遺伝毒性バッテリーのよう

な追加の試験を要求されるかも知れない。多くの既存の添加剤は、既にさまざまな規制当局により使用が認められている食品、直接の食品添加物又は GRAS(generally recognized as safe) 物質である。考えには添加剤の特性を含めるけれども、医薬品有効成分に対して提唱されているガイドランスを分析することは有用である。

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ドランス

ヒト用医薬品委員会 (CHMP) と米国研究製薬工業協会 (PhRMA) によるガイドランスは、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 ([CHMP, 2004] 及び [Müllerら, 2006])。製剤の不純物は、医薬品中に有効成分あるいは添加剤として記載されている化学的構成要素ではない物質と定義されている。医薬品の合成に用いられる反応原料は、遺伝毒性不純物のソースである可能性があると考えられている。ガイドランス文書では、遺伝毒性不純物の同定に、構造活性相関 (SAR) データベースの使用と/または Ames 試験による不純物の試験が含まれている。Ames 試験での反応性は、正確性の一般的な評価を提供する NTP carcinogen bioassay (Zeiger, 1998)を含むいくつかの大規模なデータにおける発がん応答性と比較されている。さらに、様々な試験バッテリーでの評価により、Ames 試験以外の *in vitro* の試験を追加しても Ames 試験単独の場合に比べて、全体を予測する性能が改善されないことが示されている ([Zeiger, 1998] 及び [Kirklandら, 2005])。構造活性相関の評価において遺伝毒性の可能性があると同定された不純物の Ames 評価の結果は、遺伝毒性を決定するものになる。

しきい値が予想できない遺伝毒性作用機構を有する発がん性化学物質を同定することが目的である。毒性学的懸念のしきい値 (Threshold of Toxicological Concern : TTC) と考えられる概念に基づいて表される一連の摂取限度を用いて遺伝毒性不純物は管理される。報告書で定義される摂取限度は、たとえ不純物が遺伝毒性発がん物質である可能性があっても、10万分の1以下の生涯の発がんリスクを100万分の1より低く保つと信じられている水準に設定される。医薬品有効成分中の遺伝毒性不純物のレベルに基づいて、表1に示されるように1日摂取レベルが管理されている。米国FDAは臨床試験のための遺伝毒性不純物の推奨を正式に採択していないが、医薬品原料と製品中の遺伝毒性不純物及び発がん性不純物を取り扱うドラフトガイドランスを発行している (US FDA, 2008)。FDAにより作成されたドラフトガイドランスは、CHMPにより開発された推奨と似ている。

表1. 米国FDAのドラフトガイドランスで提案されている遺伝毒性不純物の許容一日暴露量

	臨床試験での暴露期間					
	<14日間	14-30日	1-3ヶ月	3-6ヶ月	6-12ヶ月	>12ヶ月
許容摂取量, µg/日, 開発の全段階	120	60	20	10	5	1.5

EMAのガイドラインの確定後に、医薬品メーカーや特に添加剤メーカーを含む業界から、既に使用されている添加剤の販売や使用上の制限に関する懸念が表明されている。規制の観点における遺伝毒性不純物の懸念が、ヒトでの安全性を改善する認識に基づいている場合には、有効成分に提案されているガイドランスを添加剤に適用することに関心がもたれることになる。このような場合には、多くの既存の医薬品に深刻な懸念をもたらす特定の添加剤は使用できなくなるかも知れない。

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、既存の添加剤に適用されるそのような勧告を適切な考え方にすることを試みる。

3. 医薬品添加剤の安全性を確立するために採用されている現在の手法

3.1. 既存の添加剤

ほとんどの既存の医薬品添加剤は、医薬品添加剤としての安全性の十分な証拠となる、食品や食品添加物としての広く長い使用経験がある。

米国 FDA は、既存の添加剤のヒトにおける既存のデータが、ある種の非臨床安全性試験の代わりにできることを認識しており、新添加剤で推奨されているような完全な毒性学的評価が必要でないことを理解している (FDA, 2005) . 多くの添加剤材料は反応性の高い中間体を含む複雑な化学合成を用いずに生成されるので、生体反応性分子を生成する可能性は低い。添加剤製品としても使用される天然の製品や食品原料は、要求に基づいて、食品の安全性を確立するために国際的なガイダンスにより確立された評価を受けている。たとえば、米国 FDA の産業ガイダンス-Submitting Requests under 21 CFR 170.39 Threshold of Regulation for Substances Used in Food-Contact Articles では、不純物の毒性学的評価を提供する。

3.2. 新添加剤

2005年に米国 FDA の医薬品評価センター (CDER) と生物製剤評価センター (CBER) は医薬品添加剤の安全性評価のためのガイダンス (FDA, 2005) を発行した。ヒトに暴露されたことのないすべての新しい医薬品添加剤は、標準的な組合せの安全性薬理試験、吸収、分布、代謝と排泄 (ADME) の試験及び標準的組合せの遺伝毒性試験が行われる。予定される投与期間に応じて、さらに亜慢性、慢性、生殖及び(陽性の遺伝毒性データにより) 発がん性の動物試験が必要となる。例えば、吸入、外用あるいは注射のような特殊な状況で使用される添加剤では投与経路に応じて追加の *in vitro* と動物での試験を行う必要がある。

遺伝毒性のガイダンスに関して、FDA の文書では 1997 年の ICH S2B ガイドラインも引用している。現在 FDA が使用しているガイダンス (FDA, 2005) は、IPEC-アメリカと IPEC-ヨーロッパの安全性委員会が FDA のアドバイスをを受けて開発し、重要な内容を公表している以前のガイドラインに似ている ([Steinberg ら, 1996], [Steinberg, 1999] 及び [Weiner と Kotkoskie, 2000]) .

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

科学者は遺伝子の損傷とがんの間に相関があることに同意しており、これまで、潜在的な発がん性を確認するために遺伝毒性を短期間で測定する試験を使用している ([Ishidate ら, 1984] 及び [McCann ら, 1975]) . しかし、Ames らによる Ames 試験のような *Salmonella typhimurium* 変異株での突然変異試験を用いた報告により、サルモネラ菌での突然変異誘導とげっ歯類の発がん試験結果の間に強い相関 (~90%) があると示されていた 1970 年代初めから、遺伝毒性試験の結果とげっ歯類におけるがんの発生との関連は劇的な変化を遂げた (McCann ら, 1975) . 新しい試験プログラムでバリデーションに利用可能な化学物質の組合せが増えたため、Ames 試験の結果と動物での発がん性試験の結果間の一致は減少してきている ([Ashby と Purchase, 1988] 及び [Tennant ら, 1987]) . このことは、動物において化学物質ががんを引き起こしうる作用形態が複数あることを反映していると解釈される ([Anderson ら, 2000] 及び [Tennant ら, 1987]) .

1998年に Zeiger は、Ames 試験が、NTP (米国国家毒性プログラム) のげっ歯類での発がん性物質データベースの結果と 65%一致していると報告した。2000年に Zeiger により、別の 15 の化学物質の分析により、Ames 試験ではサンプル中の 12 件すべてで発がん性を確認できず、発がん性のない 3 物質の内、2 物質で陽性反応を生じることが示された。例えば、マウスリンフォーマや染色体異常の遺伝毒性試験を追加しても発がん性化学物質を予見する可能性が全体的に改善しないことが、げっ歯類での発がん性を検出する短期 *in vitro* 試験能力の広範囲な分析により示されている ([Zeiger, 1998] 及び [Kirkland ら, 2005]) .

in vitro の試験に関連した混乱因子 ([Galloway ら, 1987], [Ishidate ら, 1984] 及び [Hilliard ら, 1998]) や、化学物質の発がん作用の複雑性に関連した不確実性 (Zeiger, 2000) のために、これらの試験の陽性の結果を潜在的な発がん性のリスクに直接外挿することは簡単でも信頼できるものでもない。

添加剤として使用される既存物質のいくつかは、添加剤製品に TTC (Threshold of Toxicological Concern) アプローチを適用すると陽性の遺伝毒性反応に関係する。表2には遺伝毒性陽性の一般的な添加剤材料を示す。エリソルビン酸は Ames 試験で陽性の反応を示した (Ishidate ら, 1984)。その反応は、1プレートに高濃度の TA100 を用いることにより、汚染物質を含むことによるものであると考えられた。その他の添加剤は、in vitro での哺乳動物細胞の試験により陽性反応を示した。エリソルビン酸以外の化学物質による陽性反応は、処理溶媒中の高浸透圧や過大な毒性のような激しい処理条件による非関連 (偽) 陽性だと思われる。現在、添加剤として使用されている 400 以上の物質について遺伝毒性を行うと、似たような反応を予測できるかも知れない。特に懸念されていることは、表2に示すように、in vitro の試験で陽性反応を示すと言われているいくつかの添加剤物質が、事実上は遺伝毒性がある、あるいは遺伝毒性不純物を含むと分類され、TTC の管理を受けることである。

表2. 遺伝毒性反応陽性のいくつかの添加剤材料

添加剤	テストタイプ*	もっともらしい解釈	リファレンス
NaCl / KCl	in vitro CA	過剰な浸透圧	Ishidate ら. (1984)
ショ糖	in vitro CA	過剰な浸透圧	Galloway ら. (1987)
二酸化チタン	in vitro CA, SCE	過剰な毒性	Türkez と Geyikoglu (2007)
二酸化ケイ素	in vitro CA	過剰な浸透圧	Williams ら. (1996)
BHT / BHA	in vitro CA	過剰な毒性	Phillips ら. (1989)
サッカリンナトリウム	Comet Assay	高用量の毒性	Sasaki ら. (2002)
エリソルビン酸	Ames	未知のメカニズム	Ishidate ら. (1984)
バニリンエチル	SCE	過剰な毒性	Jansson ら. (1988)
Chlorocresol	Mutatox Assay	未知のメカニズム	Vismara と Garavaglia (1997)

*CA, 染色体異常; SCE, 姉妹染色分体交換

添加剤中の潜在的な発がん性不純物を同定し管理することは賞賛に値することであるが、遺伝毒性を最終的に決定する手段として Ames 試験を使用することの合理性を批判的に評価することにより、検討すべき懸念が生じる。

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

国際医薬品添加剤協会 (IPEC) は、もしも、新しい医薬品添加剤がヒトで安全に使用された歴史のない場合には、十分な安全性評価を行う必要があるとする勧告を支持しているが、医薬品有効成分中の不純物を同定し、管理するために提案されているガイドラインを既存の添加剤製品に適用することには反対している。IPEC では、医薬品添加剤の安全性評価に関する非臨床試験の概要を示した FDA の新しいガイダンス文書と一致した新添加剤の安全性評価のためのガイダンスを発行している ([Steinberg ら, 1996], [Steinberg, 1999] 及び [Weiner と Kotkoskie, 2000])。

6. 添加剤の遺伝毒性試験が公衆衛生に与える影響

表1に示すように、12ヶ月以上 (長期) 投与される医薬品有効成分の遺伝毒性不純物の限度として提案されている値はヒトで $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$ である。遺伝毒性発がん物質のこのレベルは、がんの生涯リスクの 10^{-5} の増分に相当すると仮定されている。しかしながら、発がん可能性を定めるために in vitro の遺伝毒性学を用いることには、以下の理由により、公衆衛生上のリスク・ベネフィットに対してよい影響がないかも知れない：

- ・げっ歯類の発がん物質と比較すると、Ames 試験での一致は、現在の推計では約 65% である ([Zeiger, 1998] 及び [Kirkland ら, 2005])。その結果、添加剤原料から得られる高い反応率は誤ったものとなる。

- ・医薬品添加剤で消費される遺伝毒性不純物により増加し得るリスクは、環境中の他の遺伝毒性製品への暴露により、小さくあるいは存在しないように見える。

2番目のポイントが Bruce Ames により広く議論されている (Ames と Gold, 1999) . Ames は、ヒトが摂取する食品の多くには、発がん性及び非発がん性の遺伝毒性物質が含まれていると報告した. Sugimura (2000) により同様の結果が報告されている. これら遺伝毒性物質のいくつかは、我々の食事の主要な部分を構成する食品に比較的高濃度で検出される. 米国, EU 及び日本で消費される食品中に存在することが知られている遺伝毒性物質のいくつかを表3に示す. ニトロソアミン, アクリルアミド, ベンゼン, サフロールのようないくつかの化合物は、げっ歯類とヒトの両方で遺伝毒性発がん物質であることが知られている.

表3. 食品中で確認されている遺伝毒性物質の例.

コーヒー/茶	ベンゼン, フルフラール, フラボノイド, ホルムアルデヒド
ポテトチップ/パン/クッキー	アクリルアミド, フルフラール
果物/野菜/木の実 (例えば, ブルーベリー)	フラボノイド, マイコトキシン (例えば, アフラトキシン)
ベーコン (調理済み)	ニトロソアミン
キノコ	ヒドラジン
野菜	カフェ酸, クロロゲン酸, フラボノイド
スパイス	サフロール
調理済みの肉	ベンゾ[a]ピレン, ilimaquinone
NaCl を高濃度含有する食品	

環境中に存在していて除去できない物質と新しい医薬品として加えられる物質を区別することが重要であるかも知れない. しかしながら、長年使用されている医薬品添加剤中の遺伝毒性不純物レベルの管理は、Ames 試験の性能に基づいて保証されるものではなく、ヒトに大きな健康上のベネフィットを提供する物質を排除することになるかも知れない.

これらの遺伝毒性発がん物質が我々の食事に含まれているだけでなく、表4に示すように、これら物質のいくつかの推定1日摂取量は、EMEA/CHMPやFDAのドラフト文書で提案されている最小摂取限度と同程度か、かなり上回っている. これらの例は我々の食事に含まれる遺伝毒性物質や発がん物質の一部であるけれども、それらの物質は、公衆衛生を所管する国際的な規制当局の監視下にある製品中にも含まれている. 例えば、アメリカ合衆国で平均的にコーヒーを飲む人は約2100 μ g/日のフルフラールを摂取している (Goldら, 2001) . フルフラールは Ames 試験で陽性反応を引き起こすことが報告されている (IPCS, 1999年) . この1つの情報だけからでは、コーヒーを飲む人の変異原誘発物質への1日暴露量は、12ヶ月以上摂取される医薬品中の不純物として許容される1日摂取量の1000倍超になる. 表4に示される事例から分かるように、食品だけに由来する遺伝毒性物質の全1日摂取量は、医薬品添加剤中の遺伝毒性不純物に暴露されることによる摂取量に比べてはるかに大きな規模である. もしも食事による摂取量を、大気中 (Lewtes, 1993) や処理された飲用水 (Gillerら, 1997) に存在する他の環境遺伝毒性物質と合わせて考えると、添加剤中に存在する可能性がある遺伝毒性不純物に由来する暴露量のわずかな増加は、特に、効果的な医薬品のデリバリーを促進することにより生じるベネフィットと比較する場合、公衆衛生上、重大な副作用を生じる可能性は低いと考えられる.

表4. ヒトの食事中的遺伝毒性/発がん性物質の平均1日摂取量の例

食品	汚染物質	平均1日摂取量**	試験***
ポテトチップ	アクリルアミド	2.7 μ g	Ames
コーヒー	フルフラール	2.1mg	Ames
セロリ/ジャガイモ*	カフェ酸	>850 μ g	CA in vitro
キノコ	p-hydrazinobenzoate	28 μ g	Ames

白パン	フルフラール	500 μ g	CA in vitro
香辛料	サフロール	1.2mg	Mutation

- * 他の野菜や果物も同様のレベル（例えば、トマト、リンゴ、レタス）。
- ** Goldら（2001）のデータ。
- *** CA, 染色体異常。

不純物のリスクを調べるためのガイダンス文書により提案された試験手順の発案者である Bruce Ames の公表意見では、変異原性物質/発がん性物質のヒトへの低レベルの暴露をさらに減少するための規制上の努力は費用効率が高くなく、公衆衛生を向上することにもならないと述べられている（Ames と Gold, 1999）。

7. 結論

医薬品添加剤は何十年も安全に使われており、市販医薬品の製造に不可欠な成分である。新しい添加剤製品は、遺伝毒性試験の組合せを含む広範囲な非臨床試験が行われ、既存の添加剤は豊富なヒトでの使用を通じて安全性が示されている。食品でもある添加剤は、毒性学的なリスクを確認するためにデザインされたアプローチが行われてきている（Kroes ら, 2000）。

安全性評価プロセスにおいて遺伝毒性学的方法を適用することは、広く使用され価値のある手段であることが証明されているが、既存の添加剤中に低いレベルで含まれる可能性のある発がん性のある化学物質のヒトへの暴露限度を設定するための方法としては、以下の理由で適切ではないかも知れない：

- ・食品、飲用水や大気からの Ames 試験陽性化学物質への暴露は、医薬品添加剤中の遺伝毒性不純物の暴露よりもはるかに大きな規模になるであろう。1日摂取量 1.5 μ g を超える遺伝毒性不純物を含む添加剤を除外して製造することにより増加する健康上のベネフィットは、数値で表すことはできそうにない。
- ・げっ歯類の発がん予測としての Ames 試験の正確性の評価により、正確なリスク情報を提供するにはあまりにもエラー率が高すぎることを示唆されている。添加剤に CHMP TTC の考え方を適用することは、ヒトでの安全性をほとんど増加させず、有益な特性を有する化学物質の開発や使用を制限することにより公衆衛生の向上を妨げるかも知れない。

ヒトの集団は、リスクを測定していない幅広い遺伝毒性物質にかなりのレベルで日々、暴露されている。現時点で、遺伝毒性学は関連反応と非関連反応を区別できる技術ではない。特に、医薬品添加剤の使用により生じるベネフィットと比較する場合、添加剤に認められる可能性のある遺伝毒性不純物への暴露が深刻な健康被害を引き起こすとは思われないので、リスクを規定するための Ames 試験の使用は保証されない。

結論として、医薬品有効成分の遺伝毒性不純物を調べるために提案されている試験を添加剤に拡大することは、科学的知見や公衆衛生上のベネフィットにはならないように思われる。



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

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

COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS (CHMP)

CHMP科学技術規制条項5(3) :
ヒトの医薬品添加物として用いられる発がん性、変異原性、生殖毒性
物質の潜在的なリスクへの見解

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

目次

要旨.....	3
1 緒言.....	4
1.1 欧州委員会(EC)の要請.....	4
1.2 添加物の定義.....	4
1.3 CHMP の実行計画.....	4
1.4 目的.....	5
2 方法.....	5
3 結果.....	5
3.1 法令及び規制における枠組み.....	5
3.1.1 法令の背景.....	5
3.1.2 規制の背景.....	6
3.2 評価手順.....	8
3.2.1 品質の評価.....	8
3.2.2 市販前（承認前）の安全性評価.....	8
4 考察.....	11
5 推奨指針.....	11
6 参考資料.....	11

要旨

欧州医薬品庁(EMA)は欧州委員会(EC)から発がん性物質、変異原性物質、生殖毒性物質がヒトの医薬品に添加物として用いられる際の潜在的なリスクについて規制条項(Articles 5(3) and 57(1) of Regulation (EC) No 726/2004)に基づいた見解を欧州医薬品委員会(CHMP)でまとめるように要請を2006年10月17日に受けた。

この要請をCHMPとその関連する作業班(Working Party)が検討した。

現行の法令及び規制上の枠組みで医薬品における添加物の安全な利用の基準を確立することになる。

欧州における医薬品のほとんどは、既存のよく知られた標準的な添加物を医薬品の処方に用いており、欧州又は各国の薬局方に収載されているものである。これらの既存の物質についての安全性データの蓄積は既に膨大となり、患者における長年の使用で大規模な立証が行われている。

新添加物の市販には、欧州指令(Directive 2001/83/EC改訂版及び別添 I)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。

添加物にCMR(発がん性、変異原性、生殖性)毒性が確認された場合には、規則では、その添加物の使用を禁止して他のものに代えることになる。これが実施できない稀な場合には、医薬品にCMR添加物を使用するにあたり、潜在的なリスクに比べて治療対象の患者における医薬品のベネフィットを注意深く評価、検討が行われる。

実際のところ、中央審査方式で直近12年間に400を超える申請書の審査をして標準的な評価方法でリスクを指摘した遺伝毒性(新)添加物は1例で特定されている。

2007年10月のCHMP総会において検討した結果、CHMPの見解を次にまとめる：

欧州指令(Directive 2001/83 EC、Directive 78/25/EEC、94/36/EC)改訂版及び数種のガイドラインにより、医薬品の添加物の安全な使用に関する厳格な評価への対応ができる。

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。

1 緒言

1.1 欧州委員会(EC)の要請

欧州医薬品庁(EMA)は欧州委員会(EC)から発がん性物質、変異原性物質、生殖毒性物質がヒトの医薬品に添加物として用いられる際の潜在的なリスクについて規制条項(Articles 5(3) and 57(1) of Regulation (EC) No 726/2004)に基づいた見解を欧州医薬品委員会(CHMP)でまとめるように要請を2006年10月17日に受けた。

この要請には小児へ適用する医薬品における規制 (Regulation (EC) No 1901/2006 of 12 December 2006) も委員会の陳述書(OJ L378, 27.12.2006, p.19)に添付され、次のように明示されていた。：

発がん物質、変異原性物質及び生殖毒性物質のリスクを考慮して、欧州委員会はヒト及び動物に使用される医薬品の承認や管理について欧州共同体の手順を決める2004年3月31日の規制条項 (Articles 5(3) and 57(1)(p) of Regulation (EC) No 726/2004) に基づいて、ヒトで適用される医薬品の添加物として、これらの分類物質の使用することへの見解を策定するよう欧州医薬品庁の欧州医薬品委員会(CHMP)に要請する。

欧州委員会(EC)は欧州議会及び欧州理事会に欧州医薬品委員会(CHMP)の見解を伝える。

欧州委員会 (EC) はCHMPの見解から6ヵ月以内に欧州議会及びこの見解に伴う (follow-up) 行動が必要な理事会に連絡をする。

欧州委員会 (EC) の要請による見解の内容は、ヒトの医薬品で使用される添加物に影響を及ぼす。

1.2 添加物の定義

医薬品の製造販売承認申請書における添加物のCHMPガイドライン(CHMP/QWP/39695/2006)では、添加物は医薬品製剤における有効成分以外の構成成分とされている。

添加物には賦形剤、崩壊剤、滑剤、着色剤、酸化防止剤、保存剤、アジュバント、安定剤、増粘剤、乳化剤、可溶化剤、透過促進剤、香料、芳香剤、ゲラチンカプセルのような医薬品製剤の皮膜等が含まれる。

一般に、添加物は医薬品に必須な成分との認識が重要となる。一部の例では、それらは有効成分の安定性、使用時の偶発的な汚染の保護、投与の最適化、有効成分の体内動態のために必須な成分であり、バイオアベイラビリティに重要な影響を及ぼす。

1.3 CHMPの実行計画

欧州委員会の2006年10月付要請を考慮して、CHMPは2006年11月の会議で議論を行い、次のような実行計画に合意した：

- ヒトの医薬品に用いられる添加物の評価のための法令及び規制の枠組み（法規定、科学的、技術的な要件を含める）を作る。
- 添加物の安全性について論議された既存のガイダンス及び他の科学的なCHMP文書を盛り込む。
- 市販の医薬品添加物の一部で既に取りられている安全性の対策事例を入れる。
- 結論を入れる。

また、この科学的な見解に關与するCHMP作業班（Working Party）は品質（QWP）、バイオテクノロジー（BWP）、安全性（SWP）作業班からなることに合意した。

その他、ファーマコビジランス作業班（PhWP）から支援を戴いた。

1.4 目的

この規制条項（Articles 5(3) and 57(1) of Regulation (EC) No 726/2004）の科学的な見解の目的は、現行の法令及び規制の枠組み内でヒトの医薬品における添加物の現在の評価方針（シナリオ）について検討することである。この背景として、医薬品の添加物における発がん性、変異原性、生殖への毒性（CMR）物質の使用条件を議論することである。

小児に適用する医薬品における現在の規制（2006年12月のRegulation (EC) No 1901/2006）は2007年1月に実施となるが、小児の処方用に使われる添加物の評価にも留意して行くことになる。

最終的には、この導入に伴う対策や実際に必要となるものについての提言を検討することにある。

2 方法

欧州における医薬品及びその成分（有効成分及び添加物）の評価を行う現行システムの点検は現在の法的必要条件を考慮して実施した。医薬品の品質・安全性に関するEMEA専門家のみならず安全性及びその他の作業班（working party）が参加して科学的な見解を指揮、作成した。

3 結果

3.1 法令及び規制における枠組み

3.1.1 法令の背景

ヒトの医薬品の製造販売承認申請における法的要領は欧州指令(Directive 2001/83/EC)、改訂版(Directive 2004/27/EC)及びその別添1(Directive 2003/63/EC)で規定されている。

その欧州指令では、添加物における要件は以下のように記載されている。

- 品目情報：規制条項11（Article 11）では、品目の特性の概要を添加物一覧6.1にまとめる。また、添付文書は規制条項59（Article 59）に定めた品目の特性の概要に基づいて作成する。
- 製造：規制条項46f（Article 46(f)）の第2段落では、GMPの原則が添加物のある種のもので適用できると提示されており、規制条項121(2)（Article 121(2)）に付託された手順に従って欧州委員会で採択された指令により申請書の特定な条件も同様に一覧に制定される。
- 医薬品の外装、又は外装のない場合には中間に包装に表示する事項。規制条項54（Article 54）では、段落(d)に次のように明記している。「作用又は影響が認められ、規制条項65（Article 65）に準拠して公表された詳細なガイダンスに含まれる添加物についての一覧。しかし、品目が注射剤又は外用、点眼剤の場合には、全ての添加物は記載しなければならない。」
- 規制条項59（Article 59）に記載されている添付文書に含める情報。また、参考資料は規制条項65（Article 65）に準拠する詳細な公表ガイダンスに合わせて作成する。

また、規制条項65には次のように明記されている：「加盟国及び関連作業班と協議して、欧州委員会（EC）は特に次に関連する詳細なガイダンスを作成、公表する：・・・(e) 医薬品表示

(labelling)に加えなければならない添加物の一覧並びにこれら表示しなければならない添加物の定義、(品質ガイドラインの項を参照)

製造販売承認申請書の科学的、技術的に詳細な要件は、欧州指令 (Directive 2001/83/EC) の別添1に記載されている。

新添加物についてモジュール3の3.2.2.4(d)項における添加物の管理要領をこの背景として浮き彫りにすることが重要となる。

「医薬品として最初に用いる、又は新規の投与経路の添加物では、非臨床と臨床における安全性データとの関連を相互参照できる製造、特性及び管理の詳細について以前に記載した有効成分の書式に従って提供する」

及び

「新添加物の毒性試験における追加資料はモジュール4で、臨床試験はモジュール5に提供する。」

モジュール2 (2.4 非臨床に関する概括評価) の要領は、「いかなる新添加物も個別の安全性評価の対象となること」である。

モジュール4の4.2.(3)項では、「医薬品領域で最初に使用される添加物の毒性及び体内動態を詳細に調べること」とされている。

一般的に、既知の添加物に関して、多くは欧州薬局方(PhEur)のモノグラフの収載品目で、長年用いられているものである。そのような添加物は欧州薬局方の関連モノグラフに合致して用いられて更新されるもので、欧州指令 (Directive 2001/83/EC) 改訂版に従った法的要領となっている。

また、着色料の特定の要領は欧州指令(Directives 78/25/EEC 及び/又は 94/36/EC)改訂版に記載されている。

3.1.2 規制の背景

緒言や一般原則について規定している欧州指令(Directive 2001/83/EC)の別添1の段落(4)では、「製造販売承認申請書の仕様について、申請者はCHMPで採択され、EMAから公表されたヒトの医薬品における品質、安全性及び有効性に関連する科学的なガイダンス並びに欧州共同体の医薬品の管理規定 (*The rules governing medicinal products*) の様々な章で欧州委員会の公表した他の薬剤委員会のガイドラインを参照する。」と改訂している。

品質に関するガイドライン

各添加物は定性的(機能的)、定量的(最適)の両方について検証しなければならないことが、製剤の評価における一般原則である。この原則はICHQ8 製剤開発に関するガイドライン (CHMP/ICH/167068/04)で述べられている。添加物の選択の根拠 (必要であれば適切なグレート) について説明しなければならない。添加物は有効成分や他の添加物との適合性について立証しなければならない。

医薬品の製造販売承認申請書における添加物のガイダンス (CHMP/QWP/396951/06)では、情報提供の要点を示し、製剤の一部の非有効成分と想定される品質基準を重要視している。これは添加物の品質面における主要なガイダンスで、既存及び新規の添加物の両方に対応している。

本ガイダンスは原則として市販時に最終製剤の添加物の分析や同一性テストの実施が常に必要としない立場に立っている。しかしながら、抗酸化防止剤や抗菌剤 (その他重要な機能的添加物) は上記のICHガイドラインに記載されている要領を準拠しなければならないし、同定による製剤規格での量的管理しなければならない。

注目すべきは、本ガイダンスは特定の添加物の使用に関して安全性の特定の課題を述べることはないことである。これは添加物に関連した特定の安全性警告に関する別途な委員会ガイドライン「ヒトの医薬品の添付文書及び表示における添加物(Eudralex 3BC7A)」に委ねている（以下参照）。

残留溶媒のCPMP/ICH/283/95ガイドラインでは、医薬品及び添加物の製造において既知の毒性溶媒（ベンゼン等）の使用を禁じており、安全性の観点から、その他の溶媒の使用/制限を管理するものである。これは品質・安全性共通のガイドラインである。

非臨床に関するガイドライン

一般原則

医薬品領域で最初に用いられる添加物では、欧州指令の別紙1（Annex I of the Directive）に示されているモジュール4の非臨床試験報告書における要領並びに反復投与毒性試験ガイダンスのSWP注釈及び一般原則に従って毒性及び体内動態を調べなければならない。

また、ガイダンスの留意事項に記載されていることではあるが、基本的に新規の有効成分と同じ重要な試験を新添加物についても実施しなければならないし、一部では、最終製剤で用いられた添加物と一緒に有効成分の試験が必要となることがある。特に、最終製剤について、以前の製剤と比較して有効成分の薬物動態並びに薬力学的な変化を生じる製剤（浸透促進剤、リポソーム、その他の多形性を変えるような必須の添加物による等）では、安全性薬理試験を実施しなければならない。

ワクチンでは、申請書にアジュバントと保存料の安全性について記載を行う（モックアップワクチン、即ち、抗原を含まないワクチン処方等を用いる）。

局所刺激性

一般に、局所刺激性は医薬品（有効成分及び添加物の両方）の接触する部位で判定することになる。欧州指令（Directive 2003/63/EC）では、局所刺激性試験は対照処置群での溶媒/添加物を用いて、ヒトに開発された製剤を検査することを指示している。局所刺激性試験計画では、有効成分及び添加物の薬力学的、毒性学的、薬物動態学的データの検討を盛り込まなければならないことを非臨床刺激性試験ガイダンスの注釈で述べている。

勿論、これらの刺激性試験デザイン（動物種の選択、投与期間、投与頻度、投与経路、投与量）は臨床適用における予定投与条件、毒性の程度、局所障害の回復性により異なる。皮膚（真皮、直腸、膣等）に適用する物質では、現在感作性を調べられる試験システムでの検討も求められている。

表示に関するガイドライン

欧州委員会ガイドライン「ヒトの医薬品の表示と添付文書における添加物」（Eudralex 3BC7A, July 2003）では、医薬品の有効で安全な使用のために既知の重要な作用や影響のある添加物が含まれていることの警告をすることとしている。このガイドラインの別添では、添加物一覧の安全性情報、影響の閾値、投与経路の情報が記載されている。これら添加物の添付文書で明記にしなければならない情報の要点や表示に記載しなければならない添加物の一覧を規定する。

関連ガイドラインの一覧は本書で提供する（6項：参考資料を参照）。

3.2 評価手順

3.2.1 品質の評価

医薬品の製造承認申請書における添加物に関するCHMPガイドライン(CHMP/QWP/39695/2006)では、添加物は医薬品製剤における有効成分以外の構成成分とされている。また、それは申請書の背景、又は中央集中方式に従った製造販売承認審査の過程で変化はあるかもしれないが、抗酸化剤及び抗菌保存剤を含めて添加物に関して申請の必要がある情報を記載している。

添加物の機能のいずれも、その製剤における妥当性を常に提示しなければならないし、期待した効果を得るための最小量としなければならない。一部の添加物では薬理学的作用（浸透促進剤等）に関して不活性と完全には言いきれないと認知されて以来、製剤処方内の添加物の可否は、対象患者の範囲、適応症の重篤度等を斟酌し、リスクとベネフィットの分析に基づいて審査される。小児に投与される医薬品では特に、製剤処方が必要としない添加物を組み替える、又は添加物の量及び種類を減量して最小化することが医薬品製剤の実施基準となる。（非臨床安全性評価部分も参照）

3.2.1.1 一般的要求事項

製造販売承認申請書(MAA)のモジュール3における医薬品の製剤開発に関して、添加物のみならず有効成分の化学的、製剤学的、生物学的情報の要領をまとめた。MAAのモジュールは有効成分の製造工程で用いられる出発物質、原材料及び最終医薬品製剤に組み込まれる添加物に関する詳細な情報の提供が期待されている。

その添加物が欧州薬局方モノグラフの収載されている場合には、申請者にMAA（モジュール3）での提供を期待される欧州医薬品評価局（EDQM）の適合性証明書を取得することを（義務ではないが）強く推奨する。しかし、添加物が欧州薬局方にも加盟国薬局方にも未収載の場合には、欧州委員会指令（Commission Directive 2003/63/EC）は第三国の薬局方のモノグラフに遵守していれば認可を検討するとしている。この場合、申請者はモノグラフの分析法のバリデーションとともにモノグラフの写しを申請することでよい。

新添加物の場合、情報提供の量は認可されている添加物より広範囲なものが求められる。基本原則及び要領について最終医薬品製剤に含有する新規の添加物における詳細な情報提供の要点をまとめている。

医薬品として最初に用いる、又は新規の投与経路の添加物では、非臨床と臨床における安全性データとの関連を相互参照できる製造、特性及び管理の詳細について以前に記載した有効成分の書式に従って提供する。新添加物の毒性試験における追加情報は申請書の非臨床部分（モジュール4）における提供が望ましい。

3.2.2 市販前（承認前）の安全性評価

3.2.2.1 品質における一般原則

一般的な既存の添加物

欧州における医薬品のほとんどであるが、製造販売承認申請者は既存のよく知られた標準的な添加物を製剤で用い、その添加物は欧州又は各国内薬局方に収載されていることを強調することが重要である。これらの既存の物質についての安全性データの蓄積は既に膨大となり、患者における長年の使用で大規模な立証が行われている。一般的なモノグラフの一部は、個々の物質のモノグラフ以外に欧州薬局方(PhEur)に収載されている既存の添加物に適用できる。特に、製剤学的用途の物質におけるPhEurの一般的なモノグラフは個別のモノグラフの対象添加物のみならず有効成分にも適用される。この一般的なモノグラフの要領は局方における個々の物質のモノグラ

フと併せて読まなければならない。特殊な処方や剤型で用いられる添加物の品質や使用方法の情報はホメオパシー薬剤、点眼薬剤、抽出物等の他の一般的なモノグラフでも見つけることができる。

品質と安全性の両方の観点から、PhEurモノグラフに遵守すると一般的には、さらに詳細な評価をすることなく、品質と安全性が担保されたものとされる。したがって、そのような定評のある添加物については一般に評価は行わない。

しかし、この一般的な受諾事項から次の場合は逸脱する。：

1. 標準的な添加物を既存の使用方法から新規の投与経路で用いる場合

ラクトースの事例：PhEurにより経口経路で認可された錠剤添加物であるが、最近、肺胞曝露のためドライパウダー吸入剤に用いられている。その結果として、新規の投与経路でラクトースに対するアレルギー反応の報告が一部で見られる。

この乳糖の品質特性並びに製造工程についての詳細な解析で、その反応は製造の精製工程によって除くことができなかつた残留乳たんぱく質によることが明らかとなった。したがって、製造条件に配慮しなければならない。

2. 標準的な添加物が既存の状況で用いられるが、異なる（高）濃度の場合

例えば、液状剤型における防腐剤や抗酸化剤は、通常長い年月をかけて認可され、Martindale等のような標準的な教科書に記載されている濃度で用いられる。通常より高い濃度では、どのような理由であれ、その濃度を減じることができなくても、安全性の観点から評価する必要がある。

3. 標準的な添加物は既存の状況で用いられるが、異なる対象患者の場合

例えば、添加物が成人では安全とみられていても、小児適用剤型における添加物では、その安全性プロファイルを新しい（感受性が高い可能性がある）対象患者で再評価する必要があるだろう。

新添加物

より特化した又は標的へのドラッグデリバリー並びにこれらの必要性に合う新技術の展開のために、より良い役割をもつ新しい添加物を用いる高度化されたデリバリーシステムを開発することが会社にとって日常的になっている。たとえば：

- ・ 排泄や動態に間接的に影響して体内で製剤から有効成分の放出を調節する高分子化合物
- ・ 排泄やクリアランス動態をも決定するリポソーム安定化剤

現行の欧州の規制によれば、最初に医薬品で使用される新添加物は新有効成分と同様な全ての評価を行わなければならない。それは有効成分と言われる活性がなくても新規の物質であることに変わりはない。申請者は製造、品質管理、純度の再現性及び重要な機能特性、動物における毒性試験等全てのデータを提供しなければならないし、これらのデータは受諾可能な品質と安全性を担保するための評価が行われる。

たとえば、点滴溶液のために粉末として処方された抗真菌剤の添加物シクロデキストリン（中央審査品目400以上）1例があげられる。この添加物はSBECD（スルホブチル ベータ シクロデキストリン ナトリウム）で、遺伝毒性発がん物質の可能性のある不純物が含まれていた。この潜在的に有害な添加物では、その他の適切なシクロデキストリンがなく、この不純物を完全に除去することができないことから、CHMPは申請者に医薬品における遺伝毒性物質の濃度を可能な限り低下するように求めた。この入手可能な安全性データについて広範囲な審査を行った結果、この特別な例の添加物に対する安全性への懸念（リスク）を上回る医薬品に期待されるベネフィット

トが総じて高いと判断して承認に至った。

3.2.2.2 非臨床安全性評価

新規の添加物は、欧州指令（Directive 2001/83/EC改訂版及びその別添 I）に従い物理化学的に適切な特性並びに一般毒性、遺伝毒性（変異原性を含む）、生殖毒性、長期間投与によるがん原性の評価を実施しなければならない。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あてはめられる。必要となるものとして、非臨床安全性追加試験が審査中にCHMPにより求められる可能性がある。

生殖毒性を惹起すると知られている、又は疑われる添加物が医薬品に含まれる場合、対象患者（年齢、妊娠状態、特別な感受性）、影響の回復性、予定治療期間に注意を払わなければならない。生殖毒性の可能性のある添加物を添加することを決定した場合、対象集団の生殖状態（性成熟過程、無受胎）について特別な考慮が必要となる。

稀な例として、遺伝毒性添加物が不可欠で代替がない（上記のシクロデキストリン参照）ため医薬品に添加する場合、病気の重篤度や投与期間を考慮して臨床におけるベネフィットに対するリスクを検討することになる。

げっ歯類における非遺伝毒性発がん物質（げっ歯類の生涯期間がん原性試験では化合物の約50%）では、腫瘍形成のメカニズム（投与経路を含めて）とヒトとの関連性について確認し、医薬品への添加を決定する前に注意深く検討しなければならない。がん原性試験における多くの陽性物質はヒトとの関連性のないげっ歯類特有の発がん物質であることを浮き彫りにすることが重要である。また、「安全係数」（げっ歯類における催腫瘍性曝露量と患者における量との関連等）を考慮に入れなければならない。

したがって、添加物のCMR（発がん性、変異原性、生殖発生）毒性が確認されている場合には、規則では、その添加物を換えて排除することである。これができない稀な場合には、医薬品におけるCMR添加物の使用は、潜在的なリスクに比べて治療目的の患者における医薬品のベネフィットを注意深く評価、検討を行う。

3.2.2.3 市販後の安全性評価

医薬品が市販された場合、通常の使用条件で好ましくない作用についての新しい情報は収集、照合し評価する必要がある。この目的からファーマコビジランスとリスク管理システムが設けられた。

ファーマコビジランスシステムの設置は欧州医薬品指令（Directive 2001/83/EC, as amended and Regulation (EC) No 726/2004）に従った法律上の義務である。ファーマコビジランスの要領は医薬品と医薬品に含まれる添加物の両方に適用される（Eudralex, Volume 9Aを参照）。

リスク管理システムには通常ファーマコビジランス活動並びにほとんどの場合にリスク管理計画が含まれ、新医薬品製造販売承認で求められる。リスク管理計画は、リスクを最小化する活動のみならず既知又は潜在的なリスクをさらに明確化する試験一覧からなる。

変異原性、がん原性又はヒトの生殖に及ぼす影響の可能性が判明した場合に、リスク管理計画が常に求められる。妊娠予防プログラムや出産登録のようなリスク最小化の指標を導入しなければならない。一般に、このようなリスクは安全な代替法がなく、生命に重大な影響を及ぼす疾患で用いられる医薬品の有効成分や必須の添加物でのみ許容される。その他の場合には、このような添加物は認可されないだろう。たとえば、外用医薬品の添加物として使われている一部のグリコールエステルは欧州国内で製造販売承認後に臨床及び非臨床データに基づき生殖毒性に関連した安全性への懸念が持ち上がった。その結果、この毒性に関連するファーマコビジランス対策が行われた（欧州国内の市場から排除）。