

Regulatory Toxicology and Pharmacology, 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



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 SCIENTIFIC ARTICLE 5(3) OPINION ON
THE POTENTIAL RISKS OF CARCINOGENS, MUTAGENS AND
SUBSTANCES TOXIC TO REPRODUCTION WHEN THESE
SUBSTANCES ARE USED AS EXCIPIENTS OF MEDICINAL
PRODUCTS FOR HUMAN USE**



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.



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 28 June 2006
CPMP/SWP/5199/02
EMA/CHMP/QWP/251344/2006

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	June 2002 – October 2002
TRANSMISSION TO CPMP	December 2002
RELEASE FOR CONSULTATION	December 2002
DEADLINE FOR COMMENTS	March 2003
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY AND QUALITY WORKING PARTY	June 2003 - February 2004
TRANSMISSION TO CPMP	March 2004
RE-RELEASE FOR CONSULTATION	June 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	December 2004
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY AND QUALITY WORKING PARTY	February 2005 - May 2006
ADOPTION BY CHMP	28 June 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 January 2007

KEYWORDS	Impurities; Genotoxicity; Threshold of toxicological concern (TTC); Structure activity relationship (SAR)
-----------------	---

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.eu.int http://www.emea.eu.int



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 28 June 2006
CPMP/SWP/5199/02
EMEA/CHMP/QWP/251344/2006

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン

安全性運営委員会における協議期間	2002年6月～2002年10月
CPMPへの提案	2002年12月
意見・情報の募集のための公表	2002年12月
意見集約の締切	2003年3月
安全性及び品質運営委員会における協議期間	2003年6月～2004年2月
CPMPへの提案	2004年3月
意見・情報の募集のための再公表	2004年6月
意見集約の締切	2004年12月
安全性及び品質運営委員会における協議期間	2005年2月～2006年5月
CHMPによる採択日	2006年6月28日
効力発行日	2007年1月1日

KEYWORDS	Impurities; Genotoxicity; Threshold of toxicological concern (TTC); Structure activity relationship (SAR)
-----------------	--

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.eu.int http://www.emea.eu.int

©EMEA 2006 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

