これからの医薬品添加剤審査に向けた取り組み

医薬品医療機器総合機構
笛木　修

はじめに

本発表は発表者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではありません。

これからの添加剤審査に求められるものは何か？

- 審査の迅速化。
- 審査の質の向上。
- 審査時の不公平感の解消。
  - ✓ 使用前例として取り扱うために無理が生じている部分がある。
- 添加剤データベースの信頼性向上。
  - ✓ データのリアルタイムなアップデート。
- 情報公開。
  - ✓ FDA並に添加剤の使用情報を公開できないか。

PMDAで現在検討中の取り組み

- 添加剤データベースのリアルタイムアップデート。
  - ✓ 添加剤データベースの信頼性向上。
  - ✓ データベースが完全になれば、公開についても検討。
- 特殊な添加剤に対する要求事項緩和。
  - ✓ 使用前例とすべき量と使用実態との整合を図る。
  - ✓ 特殊かつ、短期間しか使用しない添加剤に関しては、使用状況に応じた承認を行うことを検討。
- 再生医療等製品の添加剤安全性評価に関する取り扱い。
  - ✓ 既存の医薬品添加剤との関係をどのようにするのか？

注：検討中の内容ですので、全てが実現しない可能性があることをご留意ください。

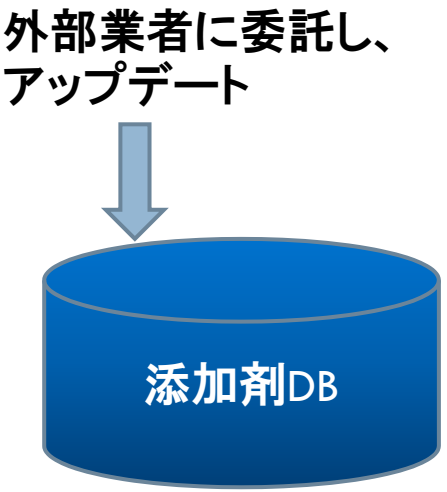
5

添加剤DBのリアルタイムアップデートに関する取り組み

添加剤DBのリアルタイムアップデートに関する取り組み

現状の問題点

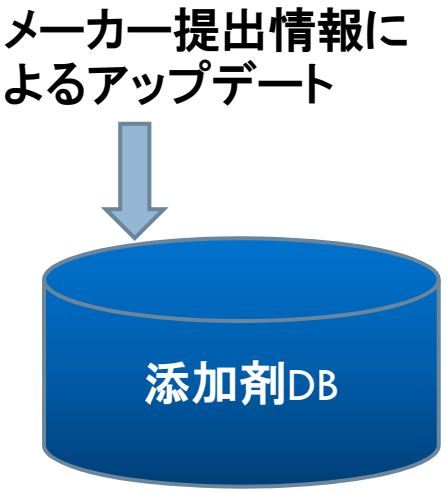
- 添加剤データベースは存在するが、アップデートについては1～数年サイクルで、その間のデータについては、手作業で対応し、前例検索等を実施している。
- アップデートを行うたびに予算の計上が必要である。



添加剤DBのリアルタイムアップデートに関する取り組み

今後の改善案

- 医薬品の申請に併せて、添加剤使用量に関する情報をメーカーに提出して頂く。
- 医薬品の承認と共にデータをアップデート。



本取り組みについては、日薬連及び厚生労働省と協議を行っており、早ければ来年度中にも施行予定である。

添加剤DBのリアルタイムアップデートに関する取り組み

メーカーとして提出すべきデータは何か？

- 添加剤一日最大使用量算出のための「換算係数」およびその「算出方法」となる。

換算係数とは？

製剤：XX錠10mg
用法用量：1回2錠、1日3回投与

の場合

1日最大使用量は
10mg×2×3＝60mgなので、
60mg÷10mg＝6であり、
この場合「6」が換算係数となる。

製剤：XX点滴静注用0.25g
用法用量：1日最大1gまで投与

の場合

1日最大使用量は1gなので、
1g÷0.25g＝4であり、
この場合「4」が換算係数となる。

添加剤DBのリアルタイムアップデートに関する取り組み

提出データのイメージ

申請書データから、Excelのフォームを生成（ツールはPMDAから配布予定）

システム受付番号	投与経路	成分及び分量又は本質番号	構成番号	成分番号	換算係数	成分名	用法・用量	換算係数算出理由
5122107XXXXXX	11	1	1	1	4	クラリスロマイシン	1日800mgを2回に分割投与	1回2錠、1日2回投与なので、2×2＝4
5122107XXXXXX	11	1	1	2	4	リン酸水素カルシウム水和物		
5122107XXXXXX	11	1	1	3	4	ポリビニルアルコール（部分けん化物）		
5122107XXXXXX	11	1	1	4	4	クロスポビドン		
5122107XXXXXX	11	1	1	5	4	軽質無水ケイ酸		
5122107XXXXXX	11	1	1	6	4	ステアリン酸マグネシウム		
5122107XXXXXX	11	1	1	7	4	ヒプロメロース		

Excelフォームから、CSVファイルとして保存し、データをPMDAに送付。

添加剤DBのリアルタイムアップデートに関する取り組み

データの提出時期や、提出が必要な条件は？

- データの提出は、申請後の任意の時期（可能であれば早めの時期）。
- データの提出が必要な品目は、新薬及び後発医薬品（一般薬は自動取り込みで対応）。
- データ提出が必要なのは、新規申請時及び成分・分量欄あるいは用法・用量欄の変更等、換算係数に影響しうる変更を伴う一変申請時。
- 提出はCSVファイルとし、当面はCD等のメディアあるいはメール送付にて対応予定（将来的にはオンラインでの受付も検討中）。

添加剤DBのリアルタイムアップデートに関する取り組み

今後のスケジュール

- 早ければ、来年度中の運用開始を検討中。
- 運用に先だって、換算係数の算出マニュアル等の提供を行う予定である。
- データベースの運用が安定してきた時点で、データの公開についても検討している（知財保護の観点から、業界とのすり合わせが必要）。

12

特殊な添加剤に対する要求事項緩和

特殊な添加剤に対する要求事項緩和(1)

- 硫酸バリウムを成分とする消化管造影剤では、1982年当時の検査手技に基づき、用法・用量が包括的に規定されており、現在の臨床における使用量と合致していない。

検査部位	検査方法	硫酸バリウム濃度(w/v%)	用量(mL)
食道	経口	50～200	10～150
胃・十二指腸	経口	30～200	10～300
小腸	経口	30～150	100～300
大腸	注腸	20～130	200～2000

最大は130w/v%、2000mL=2.6kgとなるが、現在このような高用量が使用されることはなく、この数値を基にした場合、添加剤の安全性担保が困難な場合も生じる。

特殊な添加剤に対する要求事項緩和(1)

検討事例1:消化管造影剤の添加剤

- 硫酸バリウム製剤の現状の臨床使用実態を調査し、その上限を審査時の最大使用量とすることができないか。
- 上記最大使用量に基づいた安全性評価を実施。

十分な調査に基づいて得られたデータを基にし、上限値を見直すことを検討中である。

特殊な添加剤に対する要求事項緩和(2)

- 現状では、「前例」として取り扱うために、短期使用の添加剤でも、長期安全性の担保を求めている。
- FDAでは、医薬品の適用期間(短期、中期、長期)に応じた安全性評価を実施。

FDA方式にすれば、一気に問題解決なのだが…
データベースの新規作成や新たなルール作りが必要。

長期安全性の担保が困難な特殊事例だけでも救済できないか？

特殊な添加剤に対する要求事項緩和(2)

検討事例2:特殊かつ短期使用に限定される添加剤

- 一般的な用途に用いられず、かつ短期使用に限定されるような製剤については、使用実態に応じた安全性評価を行い、製剤に限定した添加剤(一般的な前例としない)として承認することも可能ではないか?

どのような製剤が該当するかという点と、実現可能性を含めた上で検討が進行中である。

特殊な添加剤に対する要求事項緩和

- これらの添加剤の取り扱いについては、現在PMDA内で検討中であり、業界団体及び厚生労働省との意見交換を行った後に実施の可否を決定する予定としている。

これから解決すべき問題も多く残っており、実現可能性については未定であることをご留意頂きたい。

18

再生医療等製品の添加剤安全性評価に関する取り扱い

再生医療等製品の添加剤安全性評価に関する取り扱い

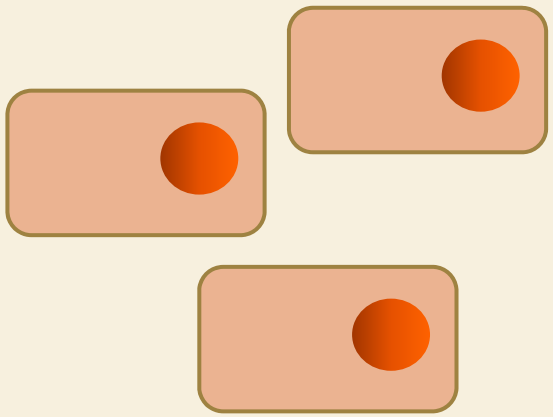
再生医療等製品とは？

- 「ヒト細胞加工製品（ES細胞、iPS細胞等）」、「動物細胞加工製品」、「遺伝子治療製品」が含まれ、ヒト組織の再生等を目的として投与（移植）される製品。

- 今までの医薬品（バイオ含む）とは、かなり異なる性格を持っている。

再生医療等製品の添加剤安全性評価に関する取り扱い

再生医療等製品



構成体（細胞等）

副成分
（スキャフォールド等）

副成分のうち、意図して添加される秤量可能な成分が「添加物」（安定化剤等）

再生医療等製品の添加剤安全性評価に関する取り扱い

平成26年8月12日薬食機参発0812第5号
「再生医療等製品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」

- 細胞や遺伝子以外の副成分については、当該再生医療等製品全体としての安全性評価によって、副成分の安全性を担保することも可能。
- 副成分のうち、秤量可能な方法で添加するものを「添加物」とし、医薬品等で使用前例のない添加物については安全性評価が必要。
- 医薬品添加剤としての使用前例から安全性担保が可能なものについては、評価資料は不要。
- 個々の安全性評価が困難な添加物（アジュバント等）については、製品全体としての安全性評価も受け入れ可能。
- 再生医療等製品の添加物の安全性評価は、個々の製品の投与方法、投与期間、対象疾患等を考慮した上で行われるので、医薬品添加剤の使用前例とはなり得ない。

再生医療等製品の添加剤安全性評価に関する取り扱い

まとめ

- 再生医療等製品の添加剤安全性評価は、従来の医薬品添加剤と異なる部分も多い。
- 細かな運用方針については、現在PMDAで検討中である。
- 不明な点についてはPMDAに適時相談していただきたい。

23

ICHガイドラインにおける最近の添加剤トピック

ICH M7における添加剤の扱い

- ICH M7：医薬品中の変異原性不純物の管理。
- 2014年7月23日にStep4合意（本邦では未発出）。

ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインに示される不純物の変異原性についての評価は、矯味剤、着色剤、香料、及び既存の市販製品に用いられている医薬品添加剤を対象としていない。製剤の包装に関連する溶出物は本ガイドラインの適用対象ではないが、本ガイドラインで示している潜在的発がんリスクを制限するための安全性リスク評価の原則は、必要に応じて利用することができる。本ガイドラインの安全性リスク評価の原則は、製剤に初めて使用され、かつ化学合成された医薬品添加剤中の不純物に対し、必要に応じて利用することができる。

ICH M7における添加剤の扱い

ICH M7のコンセプト

不純物をハザードの程度に応じて分類し、適切な許容限度値を設定して管理する。

- ハザード分類には、既知の発がん性に関する情報や変異原性試験データ等に加え、コンピュータを用いた構造活性相関(SAR：structure-activity relationship)も活用する。
- 許容限度値については、既知の発がん性に基づく、許容一日曝露量(PDE：permissible daily exposure)や、毒性学的懸念の閾値(TTC：threshold of toxicological concern)に基づいて設定される。

ICH M7における添加剤の扱い

潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類と管理措置

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的な許容限度値以下で管理する
2	発がん性が不明の既知の変異原性物質（細菌を用いる変異原性試験で陽性であり、げっ歯類の発がん性データがない物質）	許容限度値（適切なTTC）以下で管理する
3	警告構造を有し、原薬の構造とは関連しない警告構造であり、変異原性試験のデータが存在しない	許容限度値（適切なTTC）以下で管理する、又は細菌を用いる変異原性試験を実施する 変異原性がない場合はクラス5 変異原性がある場合はクラス2
4	警告構造を有するが、試験によって変異原性がないことが示されている原薬又は原薬に関連する化合物（工程中間体など）と同じ警告構造である	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を有しないか、警告構造を有するが変異原性もしくは発がん性のないこと示す十分なデータが存在する	非変異原性不純物として扱う

ICH Q3Dにおける添加剤の扱い

- ICH Q3D：医薬品中の金属不純物の管理。
- 2014年12月16日にStep4合意（本邦では未発出）。

ガイドラインの適用範囲に添加剤単独の記載はないものの、製剤全体としての金属不純物の管理を行うこととなっており、金属不純物の由来の一つとして添加剤も含まれている。

ICH Q3Dにおける添加剤の扱い

ICH Q3Dのコンセプト

金属不純物の毒性データを評価し、毒性学的に懸念のある金属については、1日許容曝露量（PDE：permitted daily exposure）を設定し、管理する。

- **金属不純物のPDE算出は、公知の科学データを活用し、適切な条件設定に基づいて行われた。なお、金属の種類毎の具体的なPDE値はガイドラインの付録として記載されている。**