

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

原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究

研究分担者 奥田晴宏 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

研究要旨

日米 EU 医薬品規制調和会議(ICH)は、医薬品規制に品質システムを導入し、最新の科学と品質リスク管理(QRM)に基づく、開発から市販後まで一貫した品質管理システムを導入し、規制の柔軟な運用を可能とする政策を打ち出した。その主要な柱がクオリティーバイデザイン(QbD)と呼ばれる開発手法であり、開発段階における QRM の活用、プロセス解析工学(PAT)による製造過程の科学的な解析と制御及びデザインスペースの設定などが積極的に実施されつつある。

QbD の概念は製造プロセスの構築のみならず、試験法の開発や安定性評価にも拡張されつつあり、従来の画一的な規制は変更が求められようとしている。一方で、新しい科学の進展に伴い、金属不純物や遺伝毒性不純物 (GTI) に関するガイドラインが新たに作成中であり、製造方法や品質はより厳密な管理が要求されることとなる。

新薬は世界同時開発を志向する時代となっている。我が国は、日本独自の承認制度を踏まえつつも、国際的な新方針に対応し、科学的な品質管理を可能にする製品研究開発とその評価手法の確立が求められている。

本研究では原薬を対象とし、現在の原薬開発が直面する課題として、1. 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理および、2. スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述に関して研究を実施した。

1. 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) の管理

不純物は医薬品の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる重要品質特性 (potential CQA) の重要な項目である。現在、遺伝毒性不純物や金属残留物が ICH (M7 および Q4D) で議論され、ガイドライン制定に向けた協議が行われている。遺伝毒性不純物に関しては米・EU ではガイドラインが発行され (米国はドラフト段階)、管理が実施されつつある。従来の品質ガイドラインは市販後の医薬品の品質を対象としているのに対して、遺伝毒性不純物に関しては、治験段階からの管理を求めているところに特徴がある。

ICH M7 ガイドラインが発行された後は、このガイドラインに基づき治験薬の遺伝毒性不純物に関する管理を規制当局に報告することが想定されるため、ICH M7 に対応し、規制当局に提出する治験薬の品質情報の種類と程度およびその提出方法に関して検討する必要がある。

ある。

本研究では、①米・EUにおける遺伝毒性不純物ガイドラインの解析、②ICH M7 ガイドライン Step 2 文書の解析と翻訳および、③ICH M7 ガイドラインに対応した治験薬の遺伝毒性不純物の管理戦略と規制当局への申請のあり方について検討した。③に関してはサクラミル原薬 S2 モックのシナリオを準用し、ICH M7 ガイドラインの治験の区分に応じて3種類の投与期間を想定し、それぞれの治験に必要な遺伝毒性不純物の管理戦略を構築し、さらに規制当局に提出する治験届のモック（案）を作成した。

2. スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

原薬の製造量はそのライフサイクルに応じて変動する（通常、販売開始直後は製造量が少なく、次第に増加し、その後、終売に向けて減少する）ために、規制当局に製造量に応じた製造方法の変更を提出し、審査を経るなどの薬事プロセスが生じることがある。本研究は、製造販売承認申請書の製造方法欄に製造プロセスをより科学的かつ合理的に記載をすることを目的とし、原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力（Pv 値）で記述することの妥当性を検討した。さらにこのパラメータを用いて製造プロセスを記述した場合の規制上生じる事項を考察した。

Pv 値を使用した製造プロセスの記述はスケール非依存的であり、薬事プロセスを合理化し得る可能性があること、また本パラメータの使用は ICH の Q-IWG が指摘する「影響が中程度のモデル」と考えられることから、モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約等を申請時に規制当局に提出すべきであること、GMP 査察が円滑に実施できる情報提供の手段を講じるべきであることが推察された。

分担研究報告書 1

高リスク不純物（遺伝毒性不純物）の管理

研究協力者	山田 純	ファイザー(株)	
*長谷川 隆	大塚製薬(株)	黒田 賢史	武田薬品工業(株)
*中村 博英	合同酒精(株)	寶田 哲仁	持田製薬(株)
*長山 敏	ファイザー(株)	常松 隆男	(株)トクヤマ
*板倉 正和	塩野フィネス(株)	井伊 斉昭	セントラル硝子(株)
*鷺見 武志	住友化学(株)	岸本 康弘	日本ベーリンガーインゲル ハイム(株)
*小紫 唯史	塩野義製薬(株)	筵井 武	日本新薬(株)
*木田 仁史	旭化成ファーマ(株)	仲川 知則	大塚製薬(株)
*高木 和則	医薬品医療機器総合機構	林 明広	アステラス製薬(株)
*鈴木 浩史	医薬品医療機器総合機構		

米ノ井 孝輔 アステラス製薬(株)
井口 富夫 財)ヒューマンサイエンス
振興財団
福地 準一 医薬品医療機器総合機構
森岡 建州 医薬品医療機器総合機構
安藤 剛 医薬品医療機器総合機構
森末 政利 医薬品医療機器総合機構
松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構
大野 勝人 医薬品医療機器総合機構
坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所
(敬称略、順不同)

* : 高リスク不純物 (遺伝毒性不純物) 分
科会参加者

A 研究目的

不純物は医薬品の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる重要品質特性 (potential CQA) の重要な項目である。化学薬品では不純物として、有機不純物 (遺伝毒性 (変異原性) を有する不純物を含む)、無機不純物 (例えば、金属残留物) および残留溶媒を含む。これらの不純物のうち、有機不純物については、新有効成分含有医薬品のうち原薬または製剤の不純物に関するガイドライン (Q3A、Q3B) が制定されている。一方、テクノロジーの進歩に伴い、従来困難であった微量成分の分析が可能となり、その強い毒性から新たに遺伝毒性不純物や金属残留物についても ICH (M7 および Q3D) で議論され、ガイドライン制定に向けた協議が行われている。また、残留溶媒については、既に ICH ガイドライン (Q3C) が制定されているものの、Class 1 溶媒は遺伝毒性不純物や金属残留物と同等レベルの強い毒性があるため、同様

な管理が必要である。

今年度は、上記の新たな不純物の中から、特に緊急性の高い遺伝毒性不純物の研究を行った。EU では、既に遺伝毒性不純物のガイドラインが制定され、米国でもドラフトガイダンスが発行されている。また、ICH においても変異原性を有する不純物ガイドラインの策定に向けた議論が行われている。これらの規制の特徴は、適用範囲が市販製品のみならず臨床開発で用いる治験薬にも適用されることである。本邦においては、遺伝毒性不純物に関するガイダンスはなく、ICH M7 ガイドラインが公布された場合に備え、遺伝毒性不純物そのものの理解を広める活動や治験薬に混在する遺伝毒性不純物に関する評価システムの検討/構築が必要であると考えられる。

本研究では、①米・EU における遺伝毒性不純物ガイドラインの解析、②ICH M7 ガイドライン Step 2 文書の解析と翻訳および、③本邦における ICH M7 ガイドラインに対応した治験薬の遺伝毒性不純物の管理戦略と行政当局への申請のあり方を取り扱うことを目的とした。

B 研究方法

遺伝毒性不純物の管理について、原薬開発の立場・視点から整理するために、今年度は以下のことを実施した。

1. 米・EU のガイドラインおよび参考文献の内容の確認
 - Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA/CHMP/QWP/251344/2006
 - Question & Answer on the CHMP

Guideline on the limits of Genotoxic Impurities

- Quality of medicines questions and answers: Part 1, Impurities - Harmonisation of policies on setting specifications for potentially genotoxic impurities, heavy-metal-catalyst residues and class-1 solvent residues
- Guidance for Industry, Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches, December 2008
- A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity

2. ICH M7 ガイドラインの Step 2 文書の翻訳

3. 治験届モックのドラフトの作成

ICH M7 ガイドラインの Step 2 文書の翻訳や治験届モックドラフトの作成のために、ICH M7 ガイドラインの厚生労働省の EWG メンバーである国立医薬品食品衛生研究所本間変異原部長および阿曾薬品部第二室室長を研究班会議に招待し、現在作成中のガイドラインの背景や今後の見通しに関して詳細な講義を受けた。

C 研究結果

1. 米・EU のガイドラインおよび参考文献の内容の確認

1.1 EMA ガイドラインおよび Q&A (EU) について

欧州医薬品庁 (EMA) は遺伝毒性不純物に関するガイドラインを 2006 年に最終化

し、2007 年から運用を開始している。

EMA のガイドラインでは、まず、遺伝毒性を示す不純物について「閾値に関連した遺伝毒性メカニズム」があるかどうかを判断する。この閾値に関連したメカニズムの証拠がある場合には、1 日許容曝露量 (PDE) を無影響量 (NOEL) と安全係数 (UF) から求め、安全性を評価する。メカニズムの証拠がない場合にはまず製剤学的に検討し、その不純物が除去できるかどうかを評価し、それ以上に下げられないレベルであれば、その値が 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ を超えるかどうかを評価する。この 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ を毒性学的懸念の閾値 (thresholds of toxicological concern、TTC) としている。1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ を超えなければ、その不純物は無視できる程度のリスクとされ、超える場合は、それが当該医薬品の用法・用量や特性などから許容できるかどうか、リスク/ベネフィット解析を行い判断する。

TTCとは、それ以下ではヒトの健康にリスクを与えない1日許容摂取量のことをいい、通常、ヒト生涯の発がんリスクが100 万分の1を超えない“実質安全量”を推定した値である。これは、食品汚染化学物質や食品添加物の評価のために開発され、FDAやFAO/WHO合同食品添加物専門家委員会 (JECFA) などで利用されている。そのコンセプトは、毒性試験が実施されていない場合でも、既存毒性データや化学構造などから、問題となっている化学物質について有害性リスクのないヒト曝露量の閾値を確立することである。数百の発がん物質および非発がん物質のデータに基づき、TTC の値は、非発がん物質や非遺伝毒性発がん物

質については一人当たり1.5 µg/day、遺伝毒性発がん物質では0.15 µg/day とされている。

医薬品の遺伝毒性不純物でのTTC 値とした1.5 µg/day は、遺伝毒性物質ではあるものの医薬品としてのベネフィットを考慮して10 倍ゆるいTTC を設定している。

また、本ガイドラインを実行していく上で、理解しにくい点や適用できる考え方について記載したQ&Aが2008年に発表され、その後、2009年、2010年に事例が追加されている。開発段階におけるStaged TTCの考え方はこのQ&Aに示されている。また、Class 1溶媒やClass 1金属は遺伝毒性不純物と同等レベルの強い毒性を示す不純物であるが、その規格の設定、運用の仕方が統一されていなかったため、2010年のQ&Aに高毒性不純物の規格設定方針の調和に関する考え方が盛り込まれた。

EMA ガイドラインの Q&A のうち規格設定方針の調和について添付資料-1 に示した。

1.2 FDA ドラフトガイダンスについて

米国 FDA は遺伝毒性不純物に関するドラフトガイダンスを 2008 年に発表し、現在に至っている。FDA のドラフトガイダンスは、以下の事項が EMA ガイドラインと異なるが、その他の事項については、ほぼ EMA のガイドラインおよび Q&A の内容と同様である。

- ・ 既承認品目に対しても一部変更申請の際に適用
- ・ 警告構造が原薬と共通する場合に関する記載
- ・ 弾力的なアプローチ

- ・ 若年層に対してより厳しい閾値を考慮

(小児は、がん原性物質への感受性が強いことを考慮することが推奨されており、0～2 歳には調整係数として 10 (0.15 µg/day) を、2～16 歳には調整係数として 3 (0.5 µg/day) を用いる)

- ・ 既知のがん原性化合物との構造の類似性

なお、ICH M7 ガイドラインが正式に公布された場合には、ドラフトガイダンスを取り下げ、M7 に置き換えることが予想される。

FDA ドラフトガイダンスの概要を添付資料-2 に示した。

1.3 参考資料について

遺伝毒性不純物を考える場合、2006 年に米国 PhRMA のグループが発表した” A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity”の文献の内容は大いに参考になり、EMA の Q&A や FDA のドラフトガイダンスにも取り入れられ、ICH M7 ガイドラインの作成の際にもこの文献の内容が議論されているものと考えられる。

この文献の概要を添付資料-3 に示した。

2. ICH M7 ガイドラインの Step 2 文書の翻訳

ICH M7 ガイドラインの Step 2 文書について、本分科会においても独自に翻訳を行った。

本分科会で行った翻訳を添付資料-4 に示

した。

EMA ガイドラインおよび FDA ドラフトガイダンスと異なる主な点は以下のとおりである。

- ・ 進行がんを適応症とする原薬および製剤は本ガイドラインの対象外
- ・ 既承認品目にも一部変更申請の際に適用 (FDA ドラフトガイダンスと同様)
- ・ 個々の不純物に対する許容摂取量
- ・ 不純物総計の許容摂取量
- ・ 相補的な二つの (定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR、専門的な経験に基づくルールベースおよび統計ベース) による評価が必要
- ・ 臨床試験のステージに応じた不純物評価

3. 治験届モックのドラフトの作成

ICH M7 ガイドラインは他の ICH ガイドラインと異なり、臨床開発段階から適用される。本邦では臨床試験を開始する際に CMC の内容については評価されていないが、ICH M7 ガイドラインが公布された場合には CMC の評価が必要になってくるものと考えられる。そこで、ICH M7 ガイドラインの施行に対応する治験届モックの内容について検討を行った。

本研究で作成した治験届モックのドラフトを添付資料-5 に示した。

本モックの作成に際して、先行する厚生労働科学研究班の前年度成果である原薬開発のモック「サクラミル原薬 S2 モック」のシナリオを準用した。ICH M7 ガイドライン (Step 2) では、臨床開発における治験薬中

に混在する遺伝毒性不純物の管理を治験薬の投与期間に応じて3段階 (1 ヶ月以下、1 ~12 ヶ月、1 年を超える場合) に区分している。また、14 日以内の第 I 相臨床試験については、代替アプローチも適用できるとしている。本モックは、その区分のうち、初回に提出する治験届に記載する内容を想定して3種類のケース (ケース I : 投与期間 14 日以下、ケース II : 投与期間 1 ヶ月以下、ケース III : 投与期間 1 年以下) に関して作成した。サクラミルのシナリオでは、原薬の製造プロセスは開発段階に応じて改良され、開発初期にはルート A が採用され、次いでルート B に変更され、市販薬はルート C が用いられている。今回作成した治験届モックのドラフトは初回の治験届を提出する際のことを想定したので、ケース I、II、IIIともにルート A のシナリオを前提にして構築した。

それぞれのケースに関して、留意点を記載する。なお、構造活性相関 (SAR) による変異原性の予測は実際に実施した結果でなく、想定結果を記載した。

ケース I :

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い、ICH M7 ガイドラインの定義に従い、Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんど得られていないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒 (ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合) および

製造工程の中間体を、ハザード評価の主な対象とした。適切な毒性情報がなかった不純物は、「Class 1、2 に該当しない」とし、本ケース（14 日以下の第一相臨床試験）では、通常の不純物として取り扱うことができることとした。

ケースⅡ

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。

十分な毒性情報が無い有機不純物については構造活性相関（SAR）により変異原性について予測を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 または Class 5 に分類した。開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんどないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）および製造工程の中間体が、ハザード評価の主な対象となった。計画されている一日最大投与量（MDD）が 100 mg、許容摂取量（AI）として 120 $\mu\text{g/day}$ を使用すれば、許容限度は 0.12% であり、通常の種類物質の試験方法で対応が可能であるが、一日最大投与量が増加すれば、検出感度を上げた試験方法が必要となるだろう。

ケースⅢ

構造が明らかになっているすべての有機不純物についてデータベースや文献検索を行い、得られた毒性情報に基づいてハザード評価を行い Class 1、Class 2 または Class 5 に分類した。

十分な毒性情報が無い有機不純物については構造活性相関（SAR）により変異原性について予測を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 または Class 5 に分類した。開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解生成物の構造に関する情報はほとんどないため、製造工程で使用する原料、試薬、溶媒（ICH Q3C で規定されていない溶媒が使用される場合）および製造工程の中間体が、ハザード評価の主な対象となった。計画されている一日最大投与量（MDD）が 100 mg、許容摂取量（AI）として 20 $\mu\text{g/day}$ を使用すれば、許容限度は 0.02% であり、通常の種類物質の試験方法では対応が困難であると考えられるため、検出感度を上げた試験方法が必要となるだろう。

D 考察

ICH M7 ガイドラインの状況：米・EU の遺伝毒性不純物ガイドラインをベースに、ICH（日米 EU）の専門家により議論され、2013 年 1 月には ICH M7 ガイドラインの Step 2 文書を公表し、現在パブリックコメントの募集が行われている。2010 年に開催された ICH M7 の kick off から、わずか 3 年という短期間での成果であり、本ガイドラインの公布に向けた動きは速い。

EU はすでに遺伝毒性不純物に関するガイドラインを通知するとともに、Q & A も整備している。また、米国もドラフト案の段階であるが、事実上、遺伝毒性不純物に関する規制の取り組みを進めている。このように米・EU では遺伝毒性不純物の理解やその管理戦略が既に浸透しており、また、

臨床開発の段階から遺伝毒性不純物を評価するシステムも既に整っている。

一方、本邦においては、遺伝毒性不純物そのものの検討が始まったばかりであり、産業界および行政当局ともに、ICH M7 ガイドラインを前提とした開発および評価体制をこれから構築しなければいけない段階である。特に我が国は米・EU と異なり、開発段階では CMC の評価は基本的に実施されず、承認申請時に上市予定の医薬品を審査している。ICH M7 ガイドラインは開発段階の医薬品の遺伝毒性不純物に関する品質規制も含んでおり、本ガイドラインを通知することによるインパクトは極めて大きいと考えられる。

添付資料 5 のモックドラフトは日本における治験薬の遺伝毒性不純物の管理を実施するための方策を考えるうえの道具として作成したものである。行政当局に提出する文書を可視化することにより、治験薬の規制に関する議論が深まることを期待している。なお、ICH M7 の施行後には治験届の毒性のセッションにも遺伝毒性不純物に関する情報が記載されることが予想されるが、今後毒性のセッションとの関連に関しても検討する必要がある。

我が国に取り入れるときにも、米・EU との整合性および承認申請へとつながる文書の一貫性が保たれることが望ましいと考えられる。今回作成したケース I、II および III は初回の治験届に含める内容について、弾力的な運用ができるように投与期間に応じて 3 種類のケースを想定し、米・EU における治験薬に関する文書を参考に CTD 形式で記載した。今後、開発の中期における

製造方法変更時および承認申請時におけるケースについて、連続性があるように検討していく予定である。

また、遺伝毒性不純物の管理戦略の妥当性を説明するには、遺伝毒性不純物以外の不純物の記載があったほうが、合理的な説明や理解が容易になるとの判断から、かなり詳細に不純物の解析結果が記載されている。加えて、一部の残留溶媒や金属不純物についても遺伝毒性不純物と同等レベルの強い毒性を示すことから、開発段階から考慮されつつあるグローバルの潮流を踏まえて本モックドラフトに含めたが、我が国における実現可能性も含めて、今後慎重な検討が必要と考える。

報告書をモックドラフトも含めて国衛研 HP で公開し、広くコメントを求め、我が国に適した、治験薬に混在する遺伝毒性不純物等の規制システムに関する提案を次年度以降も継続する予定である。

Reference:

サクラミル原薬 S2 モック (日本語版)
(<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>)

E 結論

国立医薬品食品衛生研究所の薬品部に掲載しているサクラミル原薬 S2 モック*) において紹介している遺伝毒性不純物の管理戦略をベースに、本研究による遺伝毒性不純物の理解の一助となる資料の作成、管理戦略手引きの作成、治験期間に応じた治験届モックの作成を実施した。治験届モックは、想定される治験届を可視化し、規制当局および製薬企業の薬事システムの構築に

資することを目的としている。今後、国立医薬品食品衛生研究所 HP 等で公開し、広く実現可能性について検討する必要がある。ICH M7 は比較的時期をおかずに Step 4 合意に達することが予想され、早急な対応が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- ・ 奥田晴宏、医薬品の国際化に対応した CMC の課題—QbD (quality by Design) の課題と実践を中心に 第 2 回 QbD (quality by Design) オーパービュー、PHRAM. TECH. JAPAN, 28 (12) 2469 –2472 2012
- ・ 川崎ナナ, 石井明子, 奥田晴宏、バイ

オ医薬品の品質・安全性評価シリーズ (第 11 回) バイオ医薬品のクオリティバイデザイン、PHRAM. TECH. JAPAN, 28(12)、2491–2501、2012

- ・ 奥田晴宏, クオリティバイデザインによる医薬品品質保証の動向と展望、レギュラトリーサイエンス学会誌、3, 1-7, 2013

学会発表

- ・ 奥田晴宏 QbD (Quality by Design) オーパービュー 日本薬学会主催 第 9 回医薬品評価フォーラム、(201.4) (東京都)
- ・ 奥田晴宏 サクラミルモック : Q11 の円滑な運用のための厚生労働科学研究の成果 ISPE 日本本部第 10 回記念大会、(2012. 4) (広島市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

毒性不純物の規格設定方針の調和 —Quality of medicines Q&A, EMA—

厚生労働科学研究、高リスク不純物分科会

本日の内容

- 不純物に関するICHガイドライン
- 不純物に関するEMAガイドライン
- EMAの品質に関するQ&A
 - 遺伝毒性不純物
 - 金属不純物
 - クラス1残留溶媒



2

本日の内容

- 不純物に関するICHガイドライン
- 不純物に関するEMAガイドライン
- EMAの品質に関するQ&A
 - 遺伝毒性不純物
 - 金属不純物
 - クラス1残留溶媒



3

はじめに

- すべての原薬には不純物が存在する
- 不純物は副作用を引き起こす可能性があり、患者にとってベネフィットは全くない
- 出発物質及び中間体が通常の不純物
 - その本質として反応性あり(反応性を利用)
 - 遺伝毒性の可能性
 - 完全に使用しないことは不可能

毒性の非常に強い不純物を適切に管理する必要がある

4

原薬の不純物

- 原薬の不純物プロファイルに影響する不純物又はその前駆体
 - 有機不純物
 - 類縁物質
 - 光学異性体
 - 残留溶媒
 - 特に Class 1 & Class 2
 - 無機不純物
 - 金属触媒、金属試薬
 - 無機塩類

毒性不純物

5

ICH Q3A; 不純物の閾値

1日最大投与量 ¹	報告の必要な閾値 ^{2,3}	構造決定の必要な閾値 ³	安全性確認の必要な閾値 ³
≤ 2 g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg/day ⁴	0.15% or 1.0 mg/day ⁴
> 2 g/day	0.03%	0.05%	0.05%

¹ 1日当りの原薬の摂取量

² これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。

³ 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

⁴ どちらか低い方

構造が判らなければ
毒性は推測できない

約1000倍低い
1.5 µg/day を担保

ICH Q3A(R2), Impurities in New Drug Substances

6

ICH Q3C; 残留溶媒の分類

- Class 1 solvents
 - ベンゼン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1-ジクロロエテン、1,1,1-トリクロロエタン
- Class 2 solvents
 - メタノール、DMF、トルエン、...
- Class 3 solvents
 - エタノール、酢酸エチル、アセトン、...

Class 1 溶媒の濃度限度値

溶媒	濃度限度値
ベンゼン	2 ppm
四塩化炭素	4 ppm
1,2-ジクロロエタン	5 ppm
1,1-ジクロロエテン	8 ppm
1,1,1-トリクロロエタン	1500 ppm

本日の内容

- 不純物に関するICHガイドライン
- 不純物に関するEMAガイドライン
- EMAの品質に関するQ&A
 - 遺伝毒性不純物
 - 金属不純物
 - クラス1 残留溶媒



EMA Guidelines

- Specifications for Class 1 and Class 2 Residual Solvents in Active Substances
 - Annex to CPMP/ICH/283/95 Impurities: Guideline for Residual Solvents CHMP/QWP/450/03, January 2005
- Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities
 - EMEA/CHMP/QWP/251344/2006, January 2007
- Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents
 - EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, September 2008

Specifications for Class 1 Solvents

- 出発原料として使用
 - 不純物として混入
 - 反応の副生成物
 - 使用する溶媒の不純物
- ベンゼンの混入:
トルエン、アセトン等
- ICH Q3C の濃度限度値に適合すべき
- 適切な中間体又は原薬においてルーチン試験しなければならない

Class 1 solvent as an impurity

- 中間体/原薬において管理しなくて良い場合
- 溶媒の規格に Class 1 溶媒の基準を適用
 - 溶媒中の Class 1 溶媒により原薬が汚染される最大量がガイドラインの濃度限度値以下
 - ガイドラインの濃度限度値の30%以下を担保
 - パイロットスケールでは連続した6バッチ
 - 実生産スケールでは連続した3バッチ
 - オリジナルの溶媒は Class 1 溶媒の規格を含み、ルーチン試験

アセトン、トルエンの使用:
原薬での管理が必要

Class 2 solvent

- 最終の合成工程で Class 2 溶媒を使用：
 - 原薬においてルーチン試験
- 最終の合成工程より前の工程で使用：
 - ICH ガイドラインの濃度限度値の10%以下であることが適切な中間体／原薬で担保できれば、ルーチン試験は免除

Class 1 溶媒は30%以下

金属触媒・試薬の分類

- Class 1 Metals
 - Metals of significant safety concern
 - Class 1A: Pt, Pd
 - Class 1B: Ir, Rh, Ru, Os
 - Class 1C: Mo, Ni, Cr, V
- Class 2 Metals
 - Metals of low safety concern: Cu, Mn
- Class 3 Metals
 - Metals of minimal safety concern: Fe, Zn

金属触媒・試薬の濃度限度値

Classification	Oral Exposure		Parenteral Exposure		Inhalation Exposure
	PDE (µg/day)	Conc. (ppm)	PDE (µg/day)	Conc. (ppm)	PDE (ng/day)
Class 1A: Pt, Pd	100	10	10	1	Pt: 70
Class 1B: Ir, Rh, Ru, Os	100**	10**	10**	1*	
Class 1C: Mo, Ni, Cr, V	250	25	25	2.5	Ni: 100 Cr (VI): 10
Class 2: Cu, Mn	2500	250	250	25	
Class 3: Fe, Zn	13000	1300	1300	130	

金属触媒・試薬の規格設定

- 元素特異的な定量法で残存量を決定
- 除去できることが担保できれば、ルーチン試験でなくスキップ試験を適用
 - パイロットスケールでは連続した6バッチ、又は、実生産スケールでは連続した3バッチ
 - 濃度限度値の30%未満であること
 - 規格から削除することはできない
- Class 3 金属のみの場合、担保できれば規格から削除することができる

Application of Threshold of Toxicological Concern (TTC)

- 一般的な曝露レベルを定義する毒物学的な閾値 (TTC)
- 食品に由来する発癌性物質の規制上の閾値を求めるために FDA が設定
 - 700 種以上の発癌性物質により再評価
 - 食品に関しては、
 - 非遺伝毒性発癌性物質等: 1.5 µg/day
 - 遺伝毒性発癌性物質: 0.15 µg/day

Application of Threshold of Toxicological Concern (TTC)

- 一般的な曝露レベルを定義する毒物学的な閾値 (TTC)
- 食品に由来する発癌性物質の規制上の閾値を求めるために FDA が設定
 - 700 種以上の発癌性物質により再評価
- 医薬品に関しては、癌の 10^{-5} 生涯リスクに対応した 1.5 µg/day を適用

EMAガイドラインにおける規格設定の考え方の相違

- 残留溶媒GL (Class 1 solvent)
 - 上流の管理に言及しているが、その場合もICHの濃度限度値を適用し、ルーチン管理
- 金属残留物GL
 - スキップ試験に言及しているが、上流の管理には言及していない
- 遺伝毒性不純物GL
 - スキップ試験や上流の管理への言及なし

原薬規格に設定!

原薬規格に設定することが大前提?

19

本日の内容

- 不純物に関するICHガイドライン
- 不純物に関するEMAガイドライン
- EMAの品質に関するQ&A
 - 遺伝毒性不純物
 - 金属不純物
 - クラス1残留溶媒



20

Quality of medicines Q&A: Part 1

- Active Substance - ASMF procedure
- Active Substance - Declaration by the Qualified Person on the GMP status of the active substance manufacturer
- Active Substance - GMP Compliance for Sterilisation of an Active Substance
- European Pharmacopoeia - Harmonised Ph. Eur. Chapters 2.6.12, 2.6.13 and 5.1.4
- European Pharmacopoeia - HPh, Eur. Monograph on Tablets
- European Pharmacopoeia - Harmonised Ph. Eur. Chapter Uniformity of Dosage Units
- Impurities - Calculation of Thresholds for Impurities
- Impurities - Harmonisation of Policies on Setting Specifications for Potentially Genotoxic Impurities, Heavy metal Catalysts Residues and Class 1 Solvents Residues
- Impurities - Residual Solvents
- Manufacture of the medicinal products - Process control
- Variation

July 2010

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?url=/pages/regulation/general_quality_qa_part1.jsp&url=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0001605801160c2

21

遺伝毒性不純物

- 原薬の製造プロセスにおいて理論的に存在する又は実際に混入する遺伝毒性の可能性のある不純物 (PGI; potentially genotoxic impurities) の規格を設定するための合理的な方針とは?



- 三種類のシナリオ (Example 1, 2, 3)

Genotoxic Impurities

22

用語の定義(1)

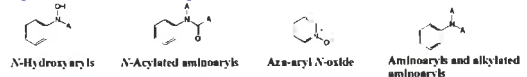
- 遺伝毒性不純物: Genotoxic impurity (GTI)
 - 適切な遺伝毒性試験モデル (例えば、細菌を用いる遺伝子突然変異 (Ames) 試験) において遺伝毒性があることが示された不純物
- 遺伝毒性の可能性のある不純物: Potentially genotoxic impurity (PGI)
 - 実験的な試験モデル (例えば Ames 試験等) による試験が行われていないが、遺伝毒性が懸念される警戒すべき構造 (structural alert) を有する不純物



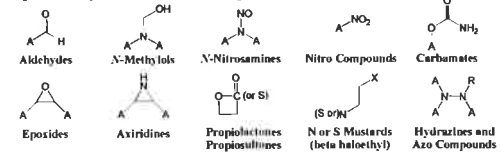
23

Alerting Functional Groups Genotoxic Impurities

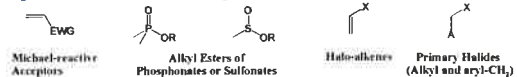
Group 1: Aromatic Groups



Group 2: Alkyl and Aryl Groups

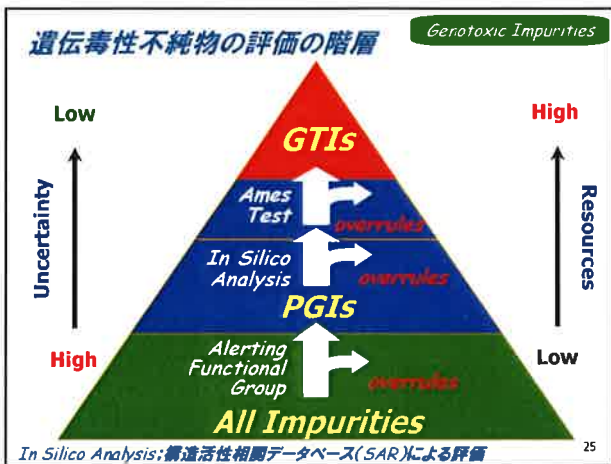


Group 3: Heteroatomic Groups



Guidance for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that present potential for genotoxicity. I. Miller et al., Regulation, Toxicology and Pharmacology, 44(2006) 146-211

24



Genotoxic Impurities

用語の定義(2)

- 存在する可能性のある遺伝毒性不純物: (potential genotoxic impurity)
 - ICH Q3A の定義に由来
 - 存在する可能性のある不純物 (Potential impurity): 理論的に考えて、原薬の合成中あるいは保存中に生成する可能性がある不純物。これらは、実際に(新)原薬中に現れることもあるし、現れないこともある。

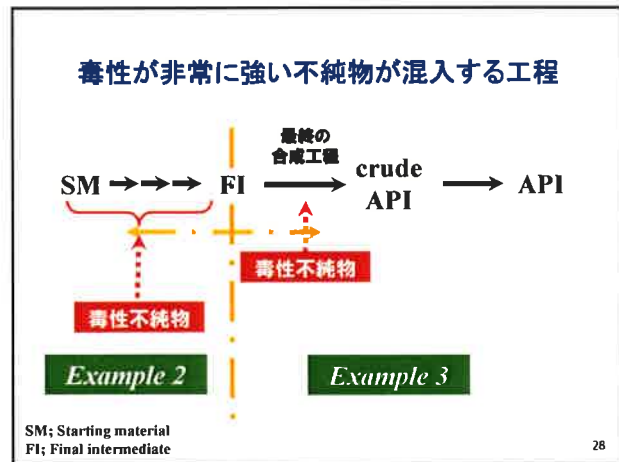
26

Example 1 – 存在する可能性のある遺伝毒性不純物

- 理論的な不純物、言い換えれば理論的な考察に基づく不純物であり、製造法の開発における研究において実際に(原薬に)検出されなければ、その不純物を原薬の規格に設定する必要なし。

【例】スルホン酸が存在し、アルコールが使用される場合、理論的にはスルホン酸のアルキルエステルが生成する可能性が考えられる。しかし、生成しないことが実証できれば規格設定する必要なし

Genotoxic Impurities 27



Example 2 – 最終の合成工程より前の工程で生成／導入

- 原薬の規格に設定する必要がない場合
 - 中間体において適切な限度値により管理
 - 原薬において、TTC又は適切に設定された濃度限度値等の30%以下であることを明確に実証(添加実験の使用を奨励)
- 上記条件を満たさなければ、原薬の規格に含め、ルーチン試験
- 中間体で管理されなければ、example 3を適用

Genotoxic Impurities 29

Example 3 – 最終の合成工程で生成／導入

- 遺伝毒性(の可能性のある)不純物が最終の合成工程において生成する、又は、導入される場合
- 原薬の規格に設定
- しかしながら、……

Genotoxic Impurities 30

Example 3—最終の合成工程で生成／導入

- スキップ試験を適用可能
 - 不純物のレベルが原薬のTTC又は適切に設定された濃度限度値等の30%以下
 - パイロットスケールであれば少なくとも連続した6バッチ、実生産スケールであれば連続した3バッチのデータが必要
- 上記条件を満たさなければ、原薬の規格に設定し、ルーチン試験を行う

Genotoxic Impurities

31

本日の内容

- 不純物に関するICHガイドライン
- 不純物に関するEMAガイドライン
- EMAの品質に関するQ&A
 - 遺伝毒性不純物
 - 金属不純物
 - クラス1残留溶媒



32

注意

- 金属残留物GLの適用範囲は製剤であるが、このQ&Aでは原薬に特化して議論
 - 新医薬品及び既存の医薬品に適用
 - 既存の医薬品については5年の猶予期間
 - 臨床試験段階の原薬及び賦形剤は不適用
 - 臨床試験段階はより高い限度も許容される
 - 全ての剤形に適用
 - 投与ルートに応じて異なる限度を適用

33

Class 1 Metals

金属不純物

- 遺伝毒性不純物と金属不純物の残留の規格設定に適用する方針を調和させるために、金属不純物の規格を設定するための合理的な方針とは？

最も毒性が強い class 1 metal の PDE が、遺伝毒性不純物に適用される TTC のレベルに匹敵するため、class 1 metal を GTI の規格設定方針と調和させるための主要な焦点とすることは合理的

34

Example 1—合成工程において使用しない場合

- 使用しない、又は、存在することが予想されなければ、その金属を原薬の規格に設定する必要なし
 - 金属は合成プロセスにおいて生成することがない。
 - 意図的に導入するか、他の理由のために存在すると思われる場合だけ、金属が残留することが予想される。

Class 1 Metals

35

Example 2—最終の合成工程より前の工程で導入

- 原薬の規格に設定する必要がない場合
 - 中間体において適切な限度値により管理
 - 原薬において、当該Class 1 metalがガイドラインの濃度限度値の30%以下であることを明確に立証
- 上記条件を満たさなければ、この金属を原薬の規格に含め、ルーチン試験
- 中間体で管理されなければ、example 3を適用

Class 1 Metals

36

Example 3—最終の合成工程で導入

- Class 1 metalが最終の合成工程において導入される場合
- 原薬の規格に設定
- しながら、……



Class 1 Metals

37

Example 3—最終の合成工程で導入

- スキップ試験を適用可能
 - Class 1 metalの濃度が原薬のガイドラインの濃度限度値等の30%以下
 - パイロットスケールであれば少なくとも連続した6バッチ、実生産スケールであれば連続した3バッチのデータが必要
- 上記条件を満たさなければ、原薬の規格に設定し、ルーチン試験を行う

Class 1 Metals

38

本日の内容

- 不純物に関するICHガイドライン
- 不純物に関するEMAガイドライン
- EMAの品質に関するQ&A
 - 遺伝毒性不純物
 - 金属不純物
 - クラス1残留溶媒



39

Class 1 Solvents

Class 1 溶媒

- 遺伝毒性不純物と class 1 溶媒の規格設定に適用する方針を調和させるために、class 1 溶媒の規格を設定するための合理的な方針とは？

最も毒性が強い溶媒の class 1 溶媒の PDE が、遺伝毒性不純物に適用される TTC のレベルに匹敵するため、class 1 溶媒を GTI の規格設定方針と調和させるための主要な焦点とすることは合理的

Example 1—合成工程において使用しない場合

- class 1 solvent が存在する可能性のある不純物であり、直接使用しない又は製造法の開発のあいだの研究において実際に（原薬に）検出されなければ、原薬の規格に設定する必要なし

Class 1 Solvents

41

Example 2—最終の合成工程より前の工程で生成／導入

- 原薬の規格に設定する必要がない場合
 - 中間体において適切な限度値により管理
 - 原薬において、この溶媒がガイドラインで示された濃度限度値の30%以下であることを明確に立証
- 上記条件を満たさなければ、原薬の規格に含め、ルーチン試験
- 中間体で管理されなければ、example 3を適用

Class 1 Solvents

42

Example 3—最終の合成工程で生成／導入

- Class 1 solvent が最終の合成工程において導入される場合
- 原薬の規格に設定
- しかしながら、……



Class 1 Solvents

43

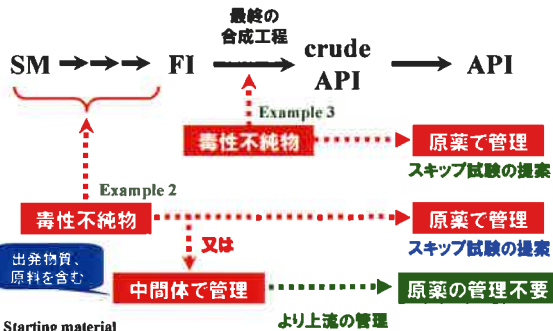
Example 3—最終の合成工程で生成／導入

- スキップ試験を適用可能
 - Class 1 solvent が原薬のガイドラインの濃度限度値等の30%以下
 - パイロットスケールであれば少なくとも連続した6バッチ、実生産スケールであれば連続した3バッチのデータが必要
- 上記条件を満たさなければ、原薬の規格に設定し、ルーチン試験を行う

Class 1 Solvents

44

毒性が非常に強い不純物が混入する工程と規格設定 まとめ



45

まとめ



- EMA の Q&A は毒性が非常に強い不純物の管理戦略を構築する上で多いに参考になる
 - 原薬規格(原薬CQA)への設定
 - ルーチン試験とスキップ試験の選択
 - 出発物質、原材料、中間体等における、より上流の管理

46

毒性が非常に強い不純物の適切な管理とは……？



47



48

Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches

DRAFT GUIDANCE, Dec. 2008

厚生労働科学研究 高リスク不純物分科会

Table of Contents

- I. 序文
- II. 背景
- III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価の推奨するアプローチ
- IV. 遺伝毒性及びがん原性不純物の取り扱いに関する推奨するアプローチ
 - A. 遺伝毒性及びがん原性不純物の生成の防止
 - B. 遺伝毒性及びがん原性不純物レベルの減少
 - C. 遺伝毒性及び発癌リスクの追加特性
 - D. 柔軟なアプローチのための考察

2

Table of Contents

- I. 序文
- II. 背景
- III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価の推奨するアプローチ
- IV. 遺伝毒性及びがん原性不純物の取り扱いに関する推奨するアプローチ
 - A. 遺伝毒性及びがん原性不純物の生成の防止
 - B. 遺伝毒性及びがん原性不純物レベルの減少
 - C. 遺伝毒性及び発癌リスクの追加特性
 - D. 柔軟なアプローチのための考察

3

I. 序文:適用範囲

- 遺伝毒性及びがん原性のある不純物の安全性を評価する方法の推奨事項
 - 研究用新薬申請 (INDs)
- 販売申請:
 - 新薬申請 (NDAs)
 - 生物学的製剤ライセンス申請 (BLAs)
 - 簡略新薬申請 (ANDAs)

4

I. 序文:既承認品目

- 発癌リスクが増加する可能性が示唆された特別な安全性に関する危険信号がある場合
- 発癌リスクが増加する可能性を示す製剤のラベル表示の著しい変更を提案する一変申請
 - 新適応症、新用量の投薬計画、より長い投薬期間等
- 新しい製剤処方や新しい製造ルートを提案するNDAs、BLAs 及び ANDAs 等の一部変更申請

5

I. 序文:位置づけ

- ICH Q3A、B、C の付属書
 - 遺伝毒性又はがん原性の可能性が知られている不純物又は疑われる不純物の安全性評価に関する特定の推奨事項
 - 原薬中の合成不純物及び分解物
 - 既知の出発物質又は予期される反応生成物
- 原薬及び製剤の賦形剤そのものの自体の遺伝毒性又はがん原性は取り扱わない

6

I. 序文: アプローチの方法

- 関連する不純物の生成を最小にする及び／又は除去を最大にするための合成ルート及び／又は精製ルートの変更
- 販売される製品に対する一般的な目標値として関連する不純物の一日最大曝露量の目標値として $1.5 \mu\text{g/day}$ を許容
- より適切な不純物の規格を支持するための作用機序、証拠の重み付け (weight-of-evidence) アプローチ、又は追加研究を通じた遺伝毒性及び発癌リスクの更なる特徴付け

7

Table of Contents

- I. 序文
- II. 背景
- III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価の推奨するアプローチ
- IV. 遺伝毒性及びがん原性不純物の取り扱いに関する推奨するアプローチ
 - A. 遺伝毒性及びがん原性不純物の生成の防止
 - B. 遺伝毒性及びがん原性不純物レベルの減少
 - C. 遺伝毒性及び発癌リスクの追加特性
 - D. 柔軟なアプローチのための考察

8

II. 背景

- 人間に対する発癌の可能性
 - 遺伝子突然変異、染色体切断、染色体再構成等を惹起することを示す化合物
- ICH Q3A(R2) 及び ICH Q3B(R2) に示された構造決定の限度は許容できない
- 遺伝毒性又はがん原性不純物を技術的に可能な最も低いレベル、重篤な発癌リスクがないレベルを達成するように努力すべき

Max. 3000 $\mu\text{g/day}$

9

Table of Contents

- I. 序文
- II. 背景
- III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価の推奨するアプローチ
- IV. 遺伝毒性及びがん原性不純物の取り扱いに関する推奨するアプローチ
 - A. 遺伝毒性及びがん原性不純物の生成の防止
 - B. 遺伝毒性及びがん原性不純物レベルの減少
 - C. 遺伝毒性及び発癌リスクの追加特性
 - D. 柔軟なアプローチのための考察

10

III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価(1)

- ICH ガイドンスの安全性確認の閾値よりも低いレベルの不純物
- 構造活性相関(SAR)に基づく遺伝毒性及びがん原性の評価(警戒すべき構造の有無)
 - 利用可能な文献のレビュー
 - コンピュータによる毒物学的評価
 - MDL-QSAR, MC4PC, Derek 等

SAR; Structural Activity Relationship

11

III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価(2)

- 初回評価の結果が陰性
 - さらなる遺伝毒性の研究は不要
 - 遺伝毒性に関して適切に安全性評価
- 警告すべき構造が原薬(API)と共通
 - 化学的な環境が(原薬の)反応の可能性と同程度であると考えられるなら、原薬の標準的な試験により遺伝毒性の強さを評価

12

Table of Contents

- I. 序文
- II. 背景
- III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価の推奨するアプローチ
- IV. 遺伝毒性及びがん原性不純物の取り扱いに関する推奨するアプローチ
 - A. 遺伝毒性及びがん原性不純物の生成の防止
 - B. 遺伝毒性及びがん原性不純物レベルの減少
 - C. 遺伝毒性及び発癌リスクの追加特性
 - D. 柔軟なアプローチのための考察

13

IV. A. 遺伝毒性及びがん原性不純物の生成の防止

- 原薬の合成又は製剤の製造における遺伝毒性又はがん原性化合物の生成を防ぐための可能な限りの技術的な努力をすべき
 - 不純物は治療上のベネフィットがなく、人に癌を惹起するリスクの可能性はある
- 懸念される不純物の生成を完全に防ぐ、あるいは不純物を除去することは、多くの場合において不可能

14

IV. B. 遺伝毒性及びがん原性不純物レベルの減少

- 原薬又は製剤中の現在の不純物のレベルを減少させるステップを考慮すべき
- 安全性を支持するための許容できる閾値
- 適切な安全性確認の閾値に関連するレベルで重要な不純物を特定できる分析方法を使用すべき

15

IV. B. 1. 販売申請を支援するための許容レベル(1)

- 不純物毎に $1.5 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$
- この閾値以下のレベルの不純物は、遺伝毒性及びがん原性の懸念のためのさらなる安全性確認を必要としない
- 閾値アプローチの適用外
 - 非常に強いがん原性を示す構造的なグループ
afatoxin-like-, N-nitroso-, and azoxy-structures

EMA とほぼ同じ内容

16

Application of Threshold of Toxicological Concern (TTC)

- 一般的な曝露レベルを定義する毒物学的な閾値 (TTC)
- 食品に由来するがん原性物質の規制上の閾値を求めるために設定
 - 700 種以上のがん原性物質により再評価
- 医薬品に関しては、**癌の 10^{-5} 生涯リスクに対応した $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ を適用**

Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities

17

IV. B. 1. 販売申請を支援するための許容レベル(2)

- 経口以外の投与経路
 - 経皮投与、点眼等はデータベース不足のため、関連するレビュー部門に相談
- 構造活性相関の評価を FDA に提供
 - 既知がん原性物質に対する構造的な類似性
 - 発癌リスクを見積もることができる
 - 比較的弱いがん原性物質—高い TTC 値の設定
 - 比較的強いがん原性物質—低い TTC 値の設定

18

IV. B. 1. 販売申請を支援するための許容レベル(3)

- 小児科集団はがん原性物質への感受性が強いことを考慮することを推奨
 - 0～2歳: 調整係数10
 - 10倍のリスク → 0.15 μ g/day
 - 2～16歳: 調整係数3
 - 3倍のリスク → 0.5 μ g/day

19

IV. B. 2. 臨床開発段階における許容レベル(3)

- Bosらにより説明された直線的外挿アプローチに基づく

	<14D	14D to 1M	1M to 3M	3M to 6 M	6M to 12M	>12M
Threshold (μ g/day)	120	60	20	10	5	1.5
EMA Q&A (June 2008)	Single dose	$\leq 1M$	$\leq 3M$	$\leq 6M$	$\leq 12M$	(>12M)

EMA とほぼ同じ Staged TTC

20

Table of Contents

- I. 序文
- II. 背景
- III. 遺伝毒性の可能性のある不純物の初回評価の推奨するアプローチ
- IV. 遺伝毒性及びがん原性不純物の取り扱いに関する推奨するアプローチ
 - A. 遺伝毒性及びがん原性不純物の生成の防止
 - B. 遺伝毒性及びがん原性不純物レベルの減少
 - C. 遺伝毒性及び発癌リスクの追加特性
 - D. 柔軟なアプローチのための考察

21

IV. C. 遺伝毒性及びがん原性リスクの追加特性(1)

臨床試験 (IND)

- 特定された不純物の遺伝毒性及びがん原性を SAR により評価
- 予想された遺伝毒性及びがん原性不純物を確認するための遺伝毒性試験の実施

単離した不純物の使用を推奨

原薬中に存在する不純物の遺伝毒性アッセイでは感度不足

22

IV. C. 遺伝毒性及びがん原性リスクの追加特性(2)

- 不純物に遺伝毒性及びがん原性が特定:
 - もし可能であれば、合成ルートの変更
 OR
 - もしまだ知られていなかったら遺伝毒性試験の実施
 AND/OR
 - 化合物特有のリスク評価又は関連する安全性確認の閾値により支持される潜在的な不純物の一日曝露量に関連づけた規格設定

23

IV. C. 遺伝毒性及びがん原性リスクの追加特性(3)

販売申請 (NDA、BLA、ANDA 等)

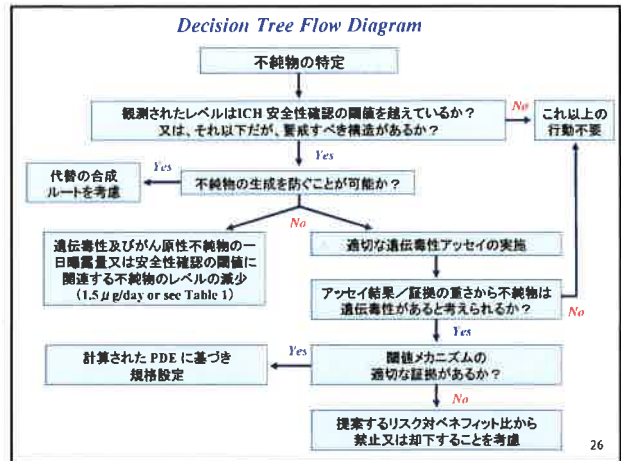
- 特定された不純物の遺伝毒性及び発癌性を SAR により評価
- 不純物に遺伝毒性及び発癌性が特定:
 - もしまだ知られていなかったら遺伝毒性アッセイの実施
 AND/OR
 - 化合物特有のリスク評価又は 1.5 μ g/day の閾値により支持される潜在的な不純物の一日曝露量に関連づけた規格設定

24

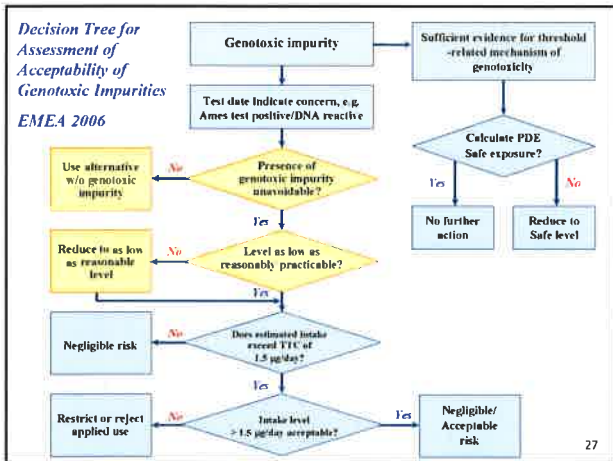
IV. D. 柔軟なアプローチのための考察

- 製剤の臨床開発のステージ
- その段階の投薬の最大期間
- 提案された適応症
 - 生命が危険 vs それ程重篤でない
- 患者集団
 - 成人 vs 小児
- 既知のがん原性化合物との類似性

25



26



27

基本的にはほぼ同様の内容

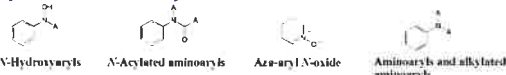
EMA GL との相違点

- 既承認品目にも一部変更申請時に適用
 - 投与期間の変更等のラベル表示、新しい製剤処方、原薬の製造ルート等
- 警戒すべき構造が原薬と共通の場合
- 柔軟なアプローチ
- 若年層に対してより厳しい閾値を考慮
 - 0~2歳:10倍、2~16歳:3倍
- 臨床段階は Staged TTC
 - EMA とほぼ同様 (Single dose → ≤ 14 days)

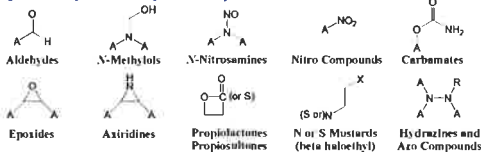
28

Alerting Functional Groups

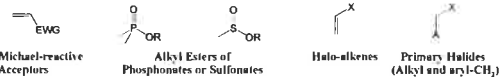
Group 1: Aromatic Groups



Group 2: Alkyl and Aryl Groups



Group 3: Heteroatomic Groups



1. Factors for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that present potential for genotoxicity. J. Pharm. Sci. Biopharm. Technol. and Pharmacol., 44 (2005) 199-211

29

A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity

Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 198-211
Lutz Müller et al

厚生労働科学研究、高リスク不純物分科会

1

遺伝毒性不純物とは？

- 遺伝毒性 (Genotoxicity): DNAや染色体などの遺伝形質を担う物質に影響を及ぼす作用
 - 突然変異を直接検出するわけではないが、指標となるようなもの(例えばDNA損傷など)を検出する試験系が開発され、それが遺伝毒性 (Genotoxicity) と呼ばれた
- 変異原性 (Mutagenicity): 突然変異を発生させる性質

ICH M7: 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理

不純物の閾値

Maximum Daily Dose ¹	Reporting Threshold ^{2,3}	Identification Threshold ³	Qualification Threshold ³
≤ 2 g/day	0.05%	0.10% or 1.0 mg/day ⁴	0.15% or 1.0 mg/day ⁴
> 2 g/day	0.03%	0.05%	0.05%

¹ The amount of drug substance administered per day

² Higher reporting threshold should be scientifically justified

³ Lower threshold can be appropriate if the impurity is unusually toxic

⁴ Whichever is lower

ICH Q3A(R), Impurities in New Drug Substances

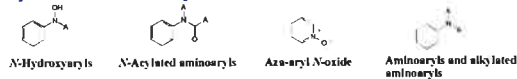
TTC 1.5 µg/day: 約 1,000 倍低いレベル

3

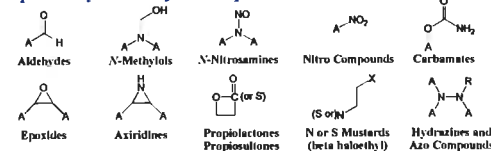
Alerting Functional Groups

Genotoxic Impurities

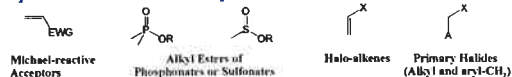
Group 1: Aromatic Groups



Group 2: Alkyl and Aryl Groups



Group 3: Heteroatomic Groups



A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. L. Müller et al., Regulatory Toxicology and pharmacology, 44 (2006) 198-211

4

不純物の安全性評価 (Qualification of Impurities)

- 毒性の懸念が無い場合は ICH Q3A、Q3B に従う
- 潜在的な遺伝毒性不純物は case-by-case assessment (TTC concept)
- 科学的、リスクベースで許容限度を決定

5

不純物の安全性評価 (Qualification of Impurities)

Step 1:

- 潜在的な不純物を **Class 1 - Class 5** に分類
 - 警戒すべき構造を特定

Step 2:

- 分類に基づき、検証する戦略を確立

Step 3:

- API 中の不純物の許容限度を確立
 - ADI (許容1日摂取量) 及び TTC コンセプトに基づく、リスク評価により確立

6

Step 1: 原薬及び不純物の警戒すべき構造の決定

- 合成ルートを科学的にレビュー
 - 製造工程における不純物(類縁物質、副生成物等)、試薬、試液及び中間体をリストアップ
- 潜在的な毒性が懸念される不純物を特定
 - 既存の毒性データ
 - 構造活性相関(SAR)データベース等

DEREK (<http://www.chem.leeds.ac.uk/derek/>),
MCase (<http://www.multicase.com/products/prod01.htm>),
TOPKAT (<http://www.accelrys.com/products/topkat/>) etc.

- Class 1 - Class 5 に分類

7

不純物の分類 (Impurity classification)

Class 1 - Class 5

- Class 1** 遺伝毒性(変異原性)及び発癌性の両者を有することが知られている不純物
- Class 2** 発癌性は不明であるが、遺伝毒性(変異原性)を有することが知られている不純物
- Class 3** 原薬とは異なる警戒すべき構造の不純物であり、遺伝毒性(変異原性)が未知の不純物
- Class 4** 警戒すべき構造が原薬と共通の不純物
- Class 5** 警戒する必要がある構造、または、遺伝毒性がないことを示す十分な証拠がある不純物

例えば、Ames 試験で陰性

8

Class 1 遺伝毒性及び発がん性のある不純物

- 文献又は内部の試験結果により発がん性があることが特定
- 発がん性の強さを決定することができる、げっ歯類の2年の十分な情報がある場合
 - 化合物固有の計算
- 十分な安全性の情報がない場合
 - TTC(0.3µg/day)に基づく計算

9

Class 2 遺伝毒性のある不純物 (発がん性は不明)

- 文献又は遺伝毒性試験により遺伝毒性があることが特定
- 閾域関連メカニズムがある場合
 - 曝露レベル(例:PDE)を計算
- 閾域関連メカニズムがない場合
 - TTCに基づく計算

10

Class 3 原薬とは異なる警戒すべき構造の不純物

- 警戒すべき構造があるが遺伝毒性試験が行われていない不純物
- 遺伝毒性(変異原性)の有無は不明
 - TTCに基づく計算により管理
- 遺伝毒性試験が行われた場合
 - 変異原性があれば、Class 2として取扱う
 - 変異原性がなければ、ICH Q3Aで規定された不純物として取扱う

11

Class 4 警戒すべき構造が原薬と共通の不純物

- 警戒すべき構造が原薬と共通の不純物
- 原薬の徹底的な遺伝毒性試験は通常、構造的に類似した不純物の安全性を評価するのに十分
- 原薬が遺伝毒性が陰性であれば、「通常の不純物」(ICH Q3A)として取扱う

12

Class 5 警戒すべき構造がない不純物

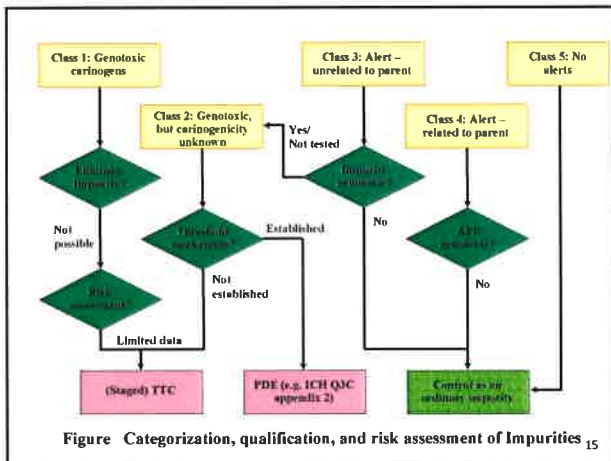
- 警戒すべき構造がない、又は、遺伝毒性がない十分な証拠のある不純物
 例え、Ames 試験で陰性
- 「通常の不純物」(ICH Q3A)として取扱う

13

Step 2: 不純物の安全性評価戦略 (qualification strategy for impurities)

- 不純物の遺伝毒性の強さ又は製剤における不純物の許容される規格限度から安全性評価戦略を分類に従い定義
- 不純物の分類による安全性評価戦略の概略は図参照

14



Step 3: リスク評価の方法及び変異原性/発がん性化合物のADIの決定

- 不純物の分類に従って、図に要約した検証及びリスク評価に基づき、原薬及び製剤中の許容限度を決定
- 発癌性についてげっ歯類の2年間の十分なデータがあれば、化合物-特定リスクを計算
- 発癌性について十分なデータがなければ TTC コンセプトに従い計算

16

ICH M7は・・・?



Staged TTC の変遷

Müller et al		≤ 1M	>1-3M	>3-6M	>6-12M	>12M
		120	40	20	10	1.5
EMA guideline	Single	≤ 1M	≤ 3M	≤ 6M	≤ 12M	> 12M
		120	60	20	10	5
FDA Draft guidance		<14D	≥14-1M	1-3M	3-6M	6-12M
		120	60	20	10	5
ICH M7 ???		<14D	<1M	1-12M	>12M (<10Y)	>10Y
	*	120	20	10	(10)	1.5

*Phase 1で14日以下の場合、Class 1, 2, "Cohort of Concern" Chemical Class(懸念される化合物構造クラス)を降き、通常の不純物として扱える

18

1 ICH M7：潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理

1. 緒言

原薬の合成は、反応性の化学物質、試薬、溶媒、触媒及び他のプロセス助剤の使用を含む。化学合成又はそれに続く分解の結果として、不純物はすべての原薬とそれに関連する製剤に存在する。ICH Q3A (R2)：新原薬の不純物、Q3B (R2)：新製剤の不純物には、大部分の不純物のための安全性確認及び管理に関する指針が示されているものの、DNA 反応性の不純物の安全性確認及び管理に関する指針は限られている。本ガイドラインの目的は、潜在的発がんリスクを低減するために、これらの変異原性不純物の特定、分類、安全性確認及び管理に適用できる実用的な枠組みを提供することである。本ガイドラインは、ICH Q3A (R2)、Q3B (R2)（注 1）及び ICH M3 (R2)：医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験を補完することを目的とする。本ガイドラインは、発がんリスクとなることが無視できる変異原性不純物のレベルを確立する際に、安全性及び品質リスクマネジメントの両者による考慮すべき事項を強調する。最終の原薬又は製剤中に存在する又は存在することが合理的に予想される変異原性不純物の評価と管理について、ヒトに使用することを意図した状況を考慮に入れた推奨事項を概説する。

2. ガイドラインの適用範囲

本文書は、臨床開発及びそれに続く販売用申請における新原薬及び新製剤のための指針を提供することを目的とする。また、以下の場合に限り、市販製品（上市品）の新しい販売申請及び承認後申請にも適用する。

- 新規不純物をもたらす、又は、既存の不純物の許容限度を増加させるような原薬の合成方法の変更
- 新しい分解生成物をもたらす、又は、既存の分解生成物の許容限度を増加させるような製剤設計、成分又は製造プロセスの変更
- 許容された発がんリスクに著しい影響を及ぼす適応症又は投与量の変更

本ガイドラインは、以下の種類の原薬には適用しない：生物起源由来／バイオテクノロジー応用医薬品、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、発酵製品、生薬製品及び動物又は植物由来の粗製品。但し、生物起源由来及びペプチドのような製品が化学的に合成されるか、修飾される（例えば、有機化学リンカーの追加、半合成製品）場合は例外とする。そのような場合、製剤に不純物／分解生成物として存在しそうな化学物質に対して、変異原性の可能性の評価が必要である。

ICH S9 の適用範囲で定められたように、進行がんを適応症とする原薬及び製剤に本ガイドラインは適用しない。さらに、他の適応症を目的とする原薬において、臨床用量で原薬自身の遺伝毒性が発がんリスクの増加と関係することが予想されるケースがあるだろう。このようなケースにおける変異原性不純物への曝露は、原薬の発がんリスクをそれ程増加させず、そして、不純物は変異原性のない不純物の許容レベルで管理することができる。

香料及び既存の市販製品（上市品）で使用される医薬品添加剤は、本ガイドラインの対象外である。製剤の包装に関連する溶出物に本ガイドラインを適用することは意図していないが、もし必要であれば、潜在的発がんリスクを制限するために、本ガイドラインで概説される安全リスク評価の原則を使用することができる。本ガイドラインで示す安全性に関するリスク評価の原則は、必要であれば、製剤で初めて使用される化学合成された添加剤に含まれる不純物に適用可能である。

45 3. 一般原則

46 本ガイドラインの焦点は、ごく低用量でも直接 DNA の損傷の原因となり、突然変異を誘発し、そ
47 れゆえ発がん性の可能性がある DNA 反応性物質である。この種の変異原性発がん物質は、通常、
48 細菌の復帰突然変異（変異原性）試験において検出される。突然変異誘発性とは異なる他のタイプ
49 の遺伝毒性物質には、一般的に閾値のメカニズムが存在し（Müller and Kasper, 2000; Kirkland
50 and Müller, 2000; Bergmann *et al.*, 1996; Lynch *et al.*, 2003; Elhajouji *et al.*, 2011）、不純物と
51 して通常存在しているレベルでは、普通はヒトに発がんリスクをもたらしさない。したがって、潜在
52 的な変異原性不純物に対する曝露に関連するヒトの発がんリスクの可能性を制限するために、細菌
53 を用いる変異原性試験は、変異原性の可能性／影響と管理の必要性を評価するために用いる。細菌
54 を用いる変異原性試験結果を予測するために、確立した知識ベースに基づく構造ベースの評価は役
55 立つ。この評価を行うには、入手可能な文献の調査、及び／又は、コンピュータによる毒性学的評
56 価を含むさまざまな手法がある。

57 毒性試験が行われていないあらゆる化学製品についても、発がん性又は他の毒性作用のリスクをも
58 たらしめない許容摂取量を定めるために、毒性学的な懸念の閾値（TTC）の概念が開発された
59 （Munro *et al.*, 1999; Kroes and Kozianowski, 2002）。原薬及び製剤中の変異原性不純物の許容
60 限度（acceptable limits）の評価において TTC を適用するために、がんの 10^{-5} 生涯リスクに対応す
61 る $1.5 \mu\text{g/day}$ が正当化できる。腫瘍の誘発に最も敏感な種と最も敏感な部位（いくつかの「ワース
62 トケース」の仮定）（Munro *et al.*, 1999）の TD_{50} データを使用して、 $1/10^6$ の発生率に対する 50%
63 の腫瘍発生率を与える投与量からの単純な線形的外挿を含むので、TTC の基礎を形成する方法は、
64 通常、非常に控えめであると思われる。TTC を下回る摂取量であっても、理論上、潜在的な著しい
65 発がんリスクに関連し得る、高活性な一部の構造グループが特定された（Cheeseman *et al.*, 1999;
66 Kroes *et al.*, 2004）。強い変異原性発がん物質（“cohort of concern”）のこのグループは、アフラ
67 トキシン類似化合物、N-ニトロソ化合物及びアゾキシ化合物から成る。

68 臨床開発において、全体的な開発経験が限られている初期の段階では、管理戦略と手法はほとんど
69 開発されていないことが予想される。本ガイドラインは、確立されたリスク評価戦略における変異
70 原性不純物の許容摂取量（AI）の基礎を形成する。開発の初期の段階における許容できるリスクは、
71 理論的な計算によるおよそ100万人に1人の割合（ $1/10^6$ ）での発がんの増加のレベルに設定される。
72 開発の遅い段階及び有効性が示された市販製品（上市品）に対しては許容できる発がんリスクは引
73 き上げられ、理論的に計算されたおよそ10万人に1人の割合（ $1/10^5$ ）のレベルに設定される。ヒト
74 の生涯におけるあらゆる種類のがんの発生率である3分の1強と比較するとき、これらのリスクレ
75 ベルは理論的に低いリスクに相当する（American Cancer Society, 2011; Howlader *et al.*, 2012）。

76 確立された発がんリスク評価は、一生涯曝露されることに基づく。開発段階及び市販後の両方にお
77 ける、生涯より短い期間の曝露は、不純物の許容摂取量（AI）をより高くしても、同程度のリスク
78 レベルを維持することができる。数値化された発がんリスクの値（ $1/10^5$ ）とそれを換算したリスク
79 に基づく服用量（TTC）の適用は、実在するリスクを現実的に示しているとはみなしてはならない
80 非常に仮想的な概念である。TTCの概念は、どんな変異原性化合物に対しても安全な曝露量の推定
81 を提供する。しかし、TTC値を求めるときに用いられた控えめな仮定を考慮すると、TTCを上回る
82 ことが発がんリスクの増加と必ずしも関係しているというわけではない。最も現実的ながん発生率
83 の増加は、実際は $1/10^5$ よりもかなり小さい値である（Kroes *et al.* 2004）。さらに、変異原性化合
84 物がげっ歯類のバイオアッセイにおいて非発がん性物質である場合、発がんリスクの増加はないと
85 予測されるだろう。これらの考察に基づくと、変異原性があると後で特定された不純物への曝露は、
86 すでにその不純物にさらされた患者の発がんリスクの増加と必ずしも関係があるわけではない。リ
87 スク評価によって、更なる措置が必要かどうかを決定すべきである。

88 ある不純物に潜在的リスクが特定されたら、変異原性不純物が許容できる発がんリスクレベル以下
89 になることを確実にするために、プロセス理解や分析的管理を活用した適切な管理戦略を開発すべ
90 きである。

91 不純物が原薬の代謝物でもあるようなケースもあるだろう。そのような場合、原薬の適切な非臨床
92 試験におけるその代謝物の曝露量が、投与された原薬中のその不純物の量より高ければ、その不純
93 物は安全性評価されていると考えられる (ICH Q3A/Q3B)。
94

95 4. 市販製品に対する検討事項

96 本ガイドラインは、回顧的 (すなわち、本ガイドラインの採用の前に上市された製品) に適用する
97 ことを目的としないものの、ある種の承認後変更申請においては変異原性不純物の安全性を再評価
98 することを必要とする。本ガイドラインの採用の前に、又は、それ以降に上市される製品に適用す
99 ることを、本章は目的とする。第 8.5 節 (ライフサイクルマネジメント) は、本ガイドラインの採
100 用以降に上市される製品のさらなる推奨事項を含む。
101

102 4.1 原薬の化学、製造及び管理に対する承認後変更

103 原薬の化学、製造及び管理 (合成経路、試薬、溶媒、プロセスの条件等の変更) を含む承認後変更
104 申請は、変異原性不純物に関連する潜在的なリスクの影響の評価を含むべきである。特に、変更が
105 新規の変異原性不純物をもたらすか、又は、既存の変異原性不純物のより高い判定基準
106 (acceptance criteria) をもたらすかどうかを確定するために、変更は評価すべきである。変更に影響
107 を受けない不純物の再評価は、要求されない。たとえば、一部の製造プロセスだけが変わる時
108 変異原性不純物からのリスクの評価は、新しい変異原性不純物によって生じるかどうか、影
109 響を受けたステップで生成する変異原性不純物が増加するかどうか、そして、上流工程からの既知
110 の変異原性不純物が増加するかどうかに限定される。そのような変更に関連する行政当局への申請
111 には、評価の概要を含むべきであり、適切な場合には、更新された管理戦略を含むべきである。製
112 造サイトの変更は、変異原性不純物のリスクの再評価を一般的に必要としない。

113 新原薬の供給業者を提案するとき、評価者の地域で販売されている既存の製剤のために、この供給
114 業者 (同じ合成ルートを使う) によって生産される原薬が承認されたという証拠は、変異原性不純
115 物に関する許容できるリスク/ベネフィットの十分な証拠であると考えられ、本ガイドラインによ
116 る評価は必要とされない。このようなケースでなければ、本ガイドラインにもとづく評価が期待さ
117 れる。
118

119 4.2 製剤の化学、製造及び管理に対する承認後変更

120 製剤 (例えば、組成、製造プロセス、剤形の変更) を含む承認後変更申請は、新規の変異原性分解
121 生成物又は既存の変異原性分解生成物の高い判定基準 (acceptance criteria) に関連した潜在的リス
122 クの評価を含むべきである。適切な場合には、行政当局への申請には更新した管理戦略を含むだろ
123 う。原薬に対する変更がなければ、製剤に関連した原薬の再評価は要求されず、期待されない。製
124 造サイトの変更は、変異原性不純物のリスクの再評価は一般的に必要でない。
125

126

127 4.3 市販製品の臨床用途への変更

128 市販製品（上市品）の臨床用途への変更は、一般的に変異原性不純物の限度の再評価が必要になる
129 だろう。そのような変更には、臨床服用量の著しい増加や、臨床期間の延長（特に、変異原性不純
130 物が、以前の投与期間において生涯許容摂取量を越えているような場合、新しい適応症に関連する
131 長い投与期間はもはや適切ではない）、又は、より高い許容摂取量が妥当であったより重篤な又は
132 生命を脅かす疾患（第 7.5 項）から、それほど重篤でない状態に対して適用が変更になり、既存の
133 不純物の許容摂取量がもはや適切でなくなる場合がある。新しい投与ルートあるいは妊婦及び／又
134 は小児を含む患者群への拡大に関連する市販製品（上市品）の変更は、一日投与量や投薬期間の変
135 更が無ければ、再評価を必要としない。

136

137 4.4 市販製品に対する他の考慮点

138 特定の懸念の理由があれば、市販製品（上市品）に対して本ガイドラインを適用する必要があるだ
139 ろう。懸念の一群の構造（第 3 節参照）でない限り、警告構造（structural alerts）の不純物が存在
140 するだけでは、引き続き対策の引き金となるには不十分であると考えられる。しかし、販売許可に
141 対する全体的な管理戦略と規格が確立された後に発生した新たな不純物に特異的なハザードデータ
142 （クラス 1 又は 2 に分類、第 6 節）は特定の懸念の理由になるだろう。この新たな関連不純物のハ
143 ザードデータは、販売承認の所有者がすぐに利用できるデータの記録又は報告書として、関連する
144 行政当局の試験ガイドラインに調和する高い品質の科学的な研究に由来すべきである。申請者が、
145 この新たな不純物のハザードデータが判ったときには、評価すべきであり、そして、申請者によっ
146 て許容できる発がんリスク／ベネフィットに影響すると結論付けられるなら、最新の管理戦略案と
147 ともに行政当局へ通知すること（第 9 節）が必要となるであろう。

148

149 5. 原薬及び製剤の不純物の評価

150 新原薬の合成、後処理及び保管の間、そして、新製剤の製造及び保管の間に発生する実在する不純
151 物及び存在する可能性のある不純物を評価すべきである。

152 不純物は、2 段階のプロセスで評価する。最初に、構造決定された実在する不純物は、それらの変
153 異原性の可能性について考慮すべきである。併行して、最終の原薬に持ち越されて存在する可能性
154 のある不純物の評価を行い、それらの変異原性の可能性の更なる評価が必要かどうかを決定する。
155 合成不純物と分解生成物に対して適用するステップは、それぞれ第 5.1 節及び第 5.2 節に記述する。

156

157 5.1 合成における不純物

158 実在する不純物には、原薬で観察された ICH Q3A の報告の閾値を越える不純物を含む。ICH Q3A の
159 構造決定の閾値を越えるレベルのとき、実在する不純物の構造を決定することが期待される。構造
160 決定の閾値より下の幾つかの不純物も構造決定が行われている場合もある。

161 原薬の合成に起因し、原薬に存在する可能性のある不純物には、出発物質、試薬及び中間体、出発
162 物質及び中間体に含まれる構造決定された不純物、及び、化学反応と関連する条件の知識に基づき
163 合理的に予想される反応副生成物を含む。出発物質の合成に関する知識、特に、変異原性の試薬の
164 使用は、とりわけそのような不純物が合成を通して原薬に持ち越されるという合理的な予測がある
165 ような場合、出発物質に存在する可能性のある不純物を理解する重要な要因である。

166 構造が判明している（実在する及び存在する可能性のある）すべての不純物は、第 6 節で記載され
167 ている変異原性の可能性を評価すべきである。

168

169 5.2 分解生成物

170 実在する原薬の分解生成物は、提示する長期保存試験の条件で直接包装及び二次包装における原薬
171 の保管中に ICH Q3A の報告の閾値を越えるものを含む。実在する製剤の分解生成物には、提示する
172 長期保存試験の条件で直接包装及び二次包装における製剤の保管中に ICH Q3B の報告の閾値を越え

173 るものを含み、さらに製剤の製造工程で生じる分解生成物も含む。ICH Q3A/Q3B によって概説され
 174 る構造決定の閾値を上回るレベルのとき、実在する分解生成物の構造を決定することが期待される。
 175 構造決定の閾値より下の幾つかの分解物も構造決定が行われている場合もある。
 176 原薬及び製剤に存在する可能性のある分解生成物は、長期保存中に生成することが当然予想される
 177 だろう。存在する可能性のある分解生成物には、直接包装の原薬又は製剤中に確認されていないも
 178 のでも、加速試験（例えば、40°C/75%相対湿度、6 ヶ月）や ICH Q1B に記載されている光安定性
 179 試験において、ICH Q3A/B の構造決定の閾値を越えるものを含む。

180
 181 例えば、分解する時の化学原理や関連する苛酷試験、開発段階の安定性試験等、関連する分解経路
 182 の知識は、変異原性に対して評価すべき存在する可能性のある分解物を選択する際の決定を導くた
 183 めに使用することができる。

184
 185 最終的な原薬又は製剤に実在する分解生成物及び存在する可能性のある分解生成物で構造が既知の
 186 ものは、第 6 節に記述した変異原性の可能性を評価すべきである。

187
 188 **5.3 臨床開発における考慮点**
 189 臨床開発中の製品については、ICH Q3A/B で概説される閾値は適用されず、そして、実在する不純
 190 物及び分解生成物の閾値は、ICH Q3A/B で概説される閾値よりも一般的に高いことが認識されてい
 191 る。

192
 193 **6. ハザード評価の要素**
 194 ハザード評価では、実在する不純物及び存在する可能性のある不純物を Table 1 に示した Class 1、2
 195 又は 5 に分類するために、それらの不純物の発がん性や細菌に対する変異原性をデータベースや文
 196 献の検索によって初期分析をする必要がある。もし、そのような分類のためのデータがなければ、
 197 細菌を用いた変異原性を予測する構造活性相関（SAR）の評価を実施すべきである。これにより
 198 Class 3、4 又は 5 に分類することができる。

199
 200 **Table 1 変異原性及び発がん性の可能性に関する不純物の分類及びその管理（Müller *et al.*, 2006**
 201 **一部修正）**

Class	定義	管理のための提案する活動 (詳細は第 7 節)
1	既知の変異原性発がん物質	化合物の特徴に応じた許容限度以下に 管理
2	変異原性が既知、発がん性は未知（細菌を用 いる変異原性が陽性*、げっ歯類の発がん性 データなし）	許容限度（一般的又は調節した TTC） 以下に管理する
3	原薬の構造とは異なる警告構造あり、変異原 性データなし	許容限度（一般的又は調節した TTC） 以下で管理する 又は、細菌を用いる変異原性試験を行 う； 変異原性が陰性=Class 5 変異原性が陽性=Class 2
4	原薬の構造と類似した警告構造、原薬は試験 で変異原性がないことが確認	変異原性がない不純物として扱う

5	警告構造がない 又は、警告構造はあるが、変異原性がないことを示す十分なデータがある	変異原性がない不純物として扱う
---	--	-----------------

202 *又は、DNA-反応性に関連した遺伝子突然変異（例えば、*in vivo* 遺伝子突然変異試験の陽性の結
203 果）を示唆する他の関連した変異原性陽性のデータ
204

205 細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）の方法論を使用し
206 たコンピュータを用いた毒性学的評価を実行すべきである。2つの相補的な（定量的）構造活性相
207 関の予測方法論を適用すべきである。第一の方法論は規則ベースのエキスパートシステムであり、
208 第二の方法論は統計ベースの方法論とすべきである。これらの予測方法論を利用する（定量的）構
209 造活性相関（(Q)SAR）モデルは、OECD（OECD、2007）によって設定されたバリデーションの原
210 則に従うべきである。

211 コンピュータ化システムに基づく分析結果は、陽性/陰性の予測に関して付加的な支持証拠を得る
212 ため、及び、矛盾する結果がある際に原因を説明するために、専門的知識により審査すべきである。
213

214 2種類の相補的な（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）の方法論（エキスパート規則ベースと統計ベ
215 ース）から警告構造が認められなかったことは、不純物が懸念されるものでなく、追加試験は不要
216 と結論するのに十分である（表1のClass 5）。

217 警告構造（表1のClass 3）についてより正確な評価をするために、細菌を用いる変異原性試験を適
218 用することができる。適切に行われた細菌を用いる変異原性試験の結果が陰性の場合（注2）は、
219 警告構造に関するすべての懸念を無視することができ、更なる遺伝毒性評価を必要としない（注
220 1）。これらの不純物（表1のClass 5）は、変異原性のない不純物とみなすべきである。細菌を用
221 いる変異原性試験の結果が陽性の場合、更なるハザード評価及び/又は抑制対策を必要とする（表
222 1のClass 2）。これとは別の方法として、陽性の警告構造のみがある場合には、細菌を用いる変異
223 原性試験の代わりに、適切な抑制対策を適用することができる。

224 もし、原薬の細菌を用いる変異原性試験が陰性であれば、原薬と共通する警告構造（例えば、不純
225 物と原薬において、警告構造が原薬と同じ位置で同じ環境）をもつ不純物は、変異原性がないと考
226 えることができる（表1のClass 4）。

227 細菌を用いた変異原性試験が陽性の不純物（表1のClass 2）で、不純物が適切な許容限度
228 （acceptable limit）で管理することができないとき、さらなるハザード評価を行うことが適切な場
229 合もある。細菌を用いる変異原性試験の結果との関連性を *in vivo* の条件下で理解するために、不純
230 物を *in vivo* 遺伝子突然変異試験を行うことを推奨する。不純物の作用とその器官部位との接触（注
231 3）のメカニズムの知識に基づいて、他の *in vivo* の遺伝毒性試験の選択は、科学的に正当化すべき
232 である。*in vivo* の研究は、ICH S2Rに従って既存のガイダンスを考慮に入れて設計すべきである。
233 適切な *in vivo* 試験の陰性の結果は、不純物の限度値を許容限度（acceptable limit）以上に設定す
234 ることの裏づけとなる場合もある。
235

236 7. リスクの特性解析

237 第6節で記述したハザード評価の結果として、各々の不純物は、表1の5つの分類の1つに割り当てら
238 れる。Class 1、Class 2及びClass 3（Class 3は警告構造の存在が、細菌を用いる変異原性試験により
239 追跡調査されない場合）に属している不純物について、許容摂取量（AI）を導き出すために用いる
240 リスクの特性評価の原則を本セクションに記述する。
241

242 7.1 一般的な TTC に基づく許容摂取量

243 変異原性不純物の TTC に基づく許容摂取量（AI）1.5 µg/person/day が、無視できるリスク（生涯曝
244 露の 1/10⁵ 以下の理論的に過剰な発がんリスク）として考えられ、大部分の医薬品を管理するための

245 許容限度 (acceptable limit) を導き出すために、初期設定値として一般的に使用することができる。
 246 通常、10 年を超える長期治療に使用する医薬品に存在する変異原性不純物で発がん性データがない
 247 場合 (Class 2 及び 3) に、この一般的なアプローチを使用する。

248

249 7.2 化合物の特徴に応じた許容摂取量

250

251 7.2.1 発がんデータのある変異原性不純物 (表 1 の Class 1)

252 十分な発がん性データがある場合には、TTC に基づく許容摂取量 (AI) の代わりに、許容摂取量
 253 (AI) を導き出すために化合物の特徴に応じたリスク評価を適用すべきである。既知の変異原性発
 254 がん物質のために、化合物の特徴に応じた許容摂取量 (AI) は、デフォルト・アプローチとして発
 255 がん作用と線形的外挿に基づいて計算することができる。あるいは、国際的規制当局が使用する他
 256 の確立されたリスク評価の方法を許容摂取量 (AI) の計算や、規制当局が発表した既存の値を使用
 257 することができるかもしれない (注 4)。

258 化合物の特徴に応じた許容摂取量 (AI) の計算方法は、化学的類似性と支持するデータに基づく妥
 259 当な説明があれば、既知の発がん化合物の分類 (分類に特異的な許容摂取量) に化学的に類似する
 260 不純物に対して、ケースバイケースで適用することができる (注 5)。

261

262 7.2.2 実用的な閾値の証拠がある変異原性不純物

263 DNA でない標的に相互作用する化合物群だけでなく、DNA 反応性化合物群であっても、例えば、
 264 DNA と接触する前に急激に解毒されること、又は、誘発損傷の効果的な修復によりその影響が調整
 265 される可能性があり、用量反応性が非線形、もしくは実質的な閾値を持つことにつながるようなメ
 266 カニズムがあることが、ますます認識されてきている。そのような化合物群に対する規制アプロ
 267 ーチは、データが利用できる (注 6) 場合には、重要な最大無作用量 (NOEL) を特定し、不確実係数
 268 (ICH Q3C) を使用することに基づくことが可能である。

269 以下のセクション (第 7.3.1 節及び 7.3.2 参照) の定義に従い、化合物の特徴に応じたリスク評価に
 270 由来する許容摂取量 (AI) は、より短い期間の使用のために調節することができる。

271

272 7.3 ライフタイムよりも短期間の曝露 (LTL 曝露) に関連する許容摂取量

273 TTC に基づく 1.5 µg/day の許容摂取量 (AI) は、生涯における 1 日あたりの曝露量に対して保護的
 274 であると考えられる。医薬品中の変異原性不純物に対する LTL 曝露に対処するため、許容できる累
 275 積的な生涯の服用量 (1.5 µg/day x 25,550 days = 38.3 mg) を LTL 曝露期間における曝露日の総
 276 数に均一に分配するアプローチが適用されている (Felter *et al.*, 2011)。これは、生涯曝露よりも
 277 高い変異原性不純物の一日摂取量を許容し、継続的 (毎日) 及び断続的 (毎日でない) な治療計画
 278 において同等なリスクレベルを維持している。断続的な (毎日でない) 投与の場合、許容摂取量
 279 (AI) は、総累積服用量、又は、最大許容摂取量 (すなわち、120 µg/day) のどちらか低い方に制限
 280 する。臨床開発及び販売のための生涯の曝露時間に対する LTL の許容摂取量 (AI) を表 2 に例示す
 281 る。

282

283 **Table 2: 個々の不純物に対する許容摂取量 (AI)**

284

治療期間	≤1 ヶ月	>1 - 12 ヶ月	>1 - 10 年	>10 年～生涯
許容摂取量 (µg/day)	120	20	10	1.5

285

286

287

288 7.3.1 臨床開発

289 この LTL 概念を使って、Phase III 臨床試験（表 2）の完了までが、1 ヶ月まで、1~12 ヶ月及び 1 年
 290 を超える場合の臨床開発における、限定された処置期間に対する変異原性不純物の許容摂取量
 291 (AI) が推奨される。これらの調整された許容摂取量 (AI) は、ベネフィットがまだ確立されてい
 292 ない初期の臨床開発においては 10^{-6} のリスクレベルを、そして、開発の後期においては、 10^{-5} のリ
 293 スクレベルを維持している（注 7）。

294 変異原性不純物のための調節された許容摂取量 (AI) の厳密な利用に対する代替的な手法は、14 日
 295 までの Phase I 臨床試験に対して適用することができる。懸念の一群の化学分類の不純物と同様に、
 296 既知の変異原性発がん物質 (Class 1)、及び、変異原性が既知であるが発がん性は未知の化合物
 297 (Class 2) だけは、第 7 節で定める許容限度 (acceptable limits) で管理すべきである（第 8 節を参
 298 照）。これ以外の全ての不純物は、変異原性がない不純物として取り扱う。これには警告構造
 299 (Class 3) がある不純物を含み、この限定された Phase I 期間に対して、（不純物を）評価するため
 300 の行動の引き金とはならない。

301

302 7.3.2 市販製品

303 累積的な服用の作用として発がんリスクが増加するという仮定において、既知の発がん性物質の標
 304 準的なリスク評価が機能する。このように、生涯における連続的な低い服用量の発がんリスクは、
 305 より短い期間又は生涯における平均一日服用量における累積的な曝露に関連した発がんリスクに相
 306 当する。この仮定は他の規制機関 (USEPA 2005) によって主唱され、そして、他でも提案されてい
 307 る (Felter *et al.* 2011)。

308 10 年未満（連続的又は断続的な治療）の累積的な摂取量で処置する市販製品（上市品）のためには、
 309 許容摂取量 (AI) は、 $10 \mu\text{g/day}$ 以下に調整することができる。非常に短い治療期間の適応症の市販
 310 製品（上市品）については、表 2 の許容摂取量を適用できる。提案された摂取量は 10^{-5} の発がんリ
 311 スクレベルを超えないとの原則にすべて適合している（注 7）。

312

313 7.4 複数の変異原性不純物の許容摂取量

314 TTC に基づく許容摂取量 (AI) は、個々の不純物に適用すべきである。原薬の規格において特定さ
 315 れた複数の変異原性不純物があるとき、変異原性不純物の総量は、臨床開発と市販製品（上市品）
 316 に対して表 3 に記載されているように制限すべきである：

317

318 **Table 3: 不純物総計の許容摂取量**

319

処置期間	≤1 ヶ月	>1 - 12 ヶ月	>1 - 10 年	>10 年から生涯
一日摂取量 ($\mu\text{g/day}$)	120	60	10 (30*)	5

320 * 3 年までの臨床開発に対して。同様な原則は、その根拠とともに市販製品（上市品）に適用するこ
 321 とができる。

322

323 原薬の規格に個別規格を設定した不純物だけが総量の計算に寄与する。製剤で生成する分解生成物
 324 は個々に管理され、そして、総量の限度は適用しない。上記のアプローチは、類似したあるいは異
 325 なる化学分類の複数の不純物の組み合わせの効果の詳細な分析、TTC に組み込まれた控え目な仮定、
 326 そして変異原性不純物の非常に低いレベルでの相乗的な発がん作用の可能性が低いことにより支持
 327 されている (Bercu *et al.*, 2008)。

328

329

330

331

332 7.5 手法の例外事項及び弾力性

- 333
- 334 ● 不純物のヒトへの曝露が他の起源、例えば、食品又は内因性代謝（例えば、ホルムアルデヒド）からのほうが大きいとき、より高い許容摂取量が正当化されるだろう。
- 335
- 336 ● 適切な許容摂取量（AI）の利用に対するケースバイケースの例外は、重症疾患、平均余命の減少、慢性疾患であるが後期に発症するもの、又は、治療の選択肢が限られる場合、正当化することができる。
- 337
- 338
- 339 ● 過度に多いある種の変異原性構造クラスの一群、すなわちアフラトキシン類似の構造、N-ニトロソ構造及びアゾキソ構造の化合物は、医薬品の不純物となる場合があり、非常に強い発がん作用を示す。これらの強力な発がん物質のための許容摂取量（AI）は、恐らく、本ガイドラインにおいて定義した許容摂取量より大幅に低くなる。本ガイドラインの原則を使用することができる一方で、もし利用できるならば、例えば、密接に関連した構造からの発がんデータを使用したケースバイケースのアプローチは、通常、医薬品開発と市販製品（上市品）の許容摂取量の妥当性を説明するために必要である。
- 340
- 341
- 342
- 343
- 344
- 345
- 346

347 上記のリスク手法はすべての投与ルートに適用でき、そして、許容摂取量（AI）の訂正は、通常、正当化されない。考慮すべき例外としては、ケースバイケースで評価が必要な投与ルート特有の懸念を正当化するデータがある状況であろう。これらの手法は、適用されているリスク手法の控えめな性質に基づき、すべての患者集団に適用できる。

348

349

350

351

352

353 8. 管理

354

355 管理戦略は、最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式である（ICH Q10）。管理戦略には以下を含むが、これに限定されるものではない：

356

357

358

- 359 ● 物質特性（原料、出発物質、中間体、試薬、溶媒、直接包装材料を含む）に関する管理
- 360 ● 施設及び設備の動作状況
- 361 ● 製造プロセスの設計に含まれる管理
- 362 ● 工程内管理（工程内試験と工程パラメータを含む）
- 363 ● 原薬及び製剤の管理（例えば、出荷試験）
- 364

365 不純物の変異原性があると特徴付けられたとき、原薬及び製剤中のこの不純物のレベルが許容限度（acceptable limit）内にあることを保証する管理戦略を開発することが重要である。原薬及び製剤の総合的な安定性の理解とともに、原薬の製造プロセス及び製剤の製造プロセスに関連した化学の完全な知識は、適切な管理を開発することの基本である。製剤の変異原性不純物を軽減化するために戦略を開発することは、ICH Q9で確認されるリスクマネジメントのプロセスと一致している。製品とプロセス理解に基づく管理戦略とリスクマネジメントの原則の利用は、プロセス設計、管理及び適切な試験の組合せを導き、そして、それは管理を上流に移して、必要な最終製品の試験を最小にする機会を提供することもできる。

366

367

368

369

370

371

372

373

374 8.1 プロセスに関連する不純物の管理

375

376 原薬の管理戦略を開発するために4つの可能なアプローチがある：

377

Option 1

378 適切な試験方法を使用することにより、許容限度 (acceptable limit) 又はそれ以下の判定基準
379 (acceptance criterion) とする不純物の試験を原薬の規格に含める。ICH Q6Aの定期的な (検証)
380 試験を適用することが可能と考えられる。

381
382 **Option 2**
383 適切な試験方法を使用することにより、許容限度 (acceptable limit) 又はそれ以下の判定基準
384 (acceptance criterion) とする不純物の試験を原料、出発物質、中間体又は工程内管理として含め
385 る。

386
387 **Option 3**
388 追加の試験をすることなしに、原薬におけるレベルが許容限度 (acceptable limit) 以下となること
389 を確実にする工程内管理とともに不純物の挙動及び除去に関する理解を示すことにより、適切な試
390 験方法を使用し、許容限度 (acceptable limit) よりも高い判定基準 (acceptance criterion) とする
391 不純物の試験を原料、出発物質、中間体又は工程内管理として含める。

392
393 **Option 4**
394 この不純物に対する試験を必要としないように、原薬中の不純物の濃度が許容限度 (acceptable
395 limit) よりも低くなることを十分に確信できる工程パラメータと残留不純物レベルへの影響を理解
396 する (不純物の挙動と除去に関する知識を含む)。

397
398 **8.2 管理手法の考察**
399 変異原性不純物のレベルに影響を与えるプロセス化学と工程パラメータが理解され、そして、最終
400 の原薬又は製剤に含まれる不純物が許容限度を超えるリスクが無視できることが確定されていれば、
401 分析的な試験の代わりに工程内管理による管理戦略 (オプション4) は適切であり得る。
402 科学的なリスク評価/化学的な論理的根拠の要素には、化学的な反応性、溶解度、揮発性、イオン
403 化及び不純物を除去するために設計した物理的な工程段階等の不純物の挙動及び除去に影響する
404 様々な要素の評価を含むべきである。このオプションは、本質的に不安定な不純物 (例えば、チオ
405 ニルクロリドは水と瞬間的に完全に反応)、又は、合成の初期の段階で導入され、効果的に除去で
406 ける不純物に特に有用である。
407 オプション3の手法と同様に、科学的原理だけにに基づく妥当性だけでは不十分であると思われる場合、
408 オプション4の手法では管理手法を支援する分析データが期待される。下流における化学に起因する
409 不純物の構造の変化 (「挙動 (運命)」)、パイロットスケールのバッチの分析データ、場合によ
410 っては、不純物を意図的に追加した実験室スケールの研究 (「添加実験」) などに関する適切な情
411 報を含むことができる。これらの場合において、不純物の挙動/除去が頑健であり、許容限度を超
412 えた不純物が最終原薬に含まれる可能性が無視できることを一貫して保証することを示し、実証す
413 ることが重要である。除去の要因が開発段階のデータに基づく場合、予想されるスケール依存性又
414 は独立性に対処することは重要である。開発段階に使用した小さなスケールモデルが商業規模を反
415 映しないと考えられる場合には、パイロットスケールや最初の商業用バッチにおいて、適切な管理
416 による確認が必要である。パイロット/商業用バッチのデータの必要性は、研究所又はパイロット
417 スケールのデータから計算される除去の要因の大きさ、不純物が混入する場所、下流のプロセスに
418 おける除去のポイントの知識によって影響される。
419 オプション3及びオプション4が正当化することができなければ、原料、出発物質、中間体又は工程
420 内管理として (オプション2)、あるいは原薬 (オプション1) の規格に、不純物が許容できる限度
421 か試験することを含めるべきである。合成ステップの最後に導入される不純物は、正当化されない
422 限り、オプション1の管理手法が期待される。

423 変異原性不純物のレベルが許容限度 (acceptable limits) よりも低い場合は、ALARP則 (合理的に
424 実行可能な限りできるだけ低くしなければならない) の適用は不要である。同様に、合成の代替経
425 路を調査したことを示す必要もない。

426 努力しても変異原性不純物のレベルを許容限度 (acceptable limits) よりも低く低減化できず、そ
427 のレベルが合理的に実行可能な限りできるだけ低くなっている場合には、より高い限度がリスク/
428 ベネフィット解析に基づいて正当化されるかもしれない。

429

430 8.3 定期的試験に関する考慮点

431 試験を規格に含めることを推奨された場合でも、出荷するためのバッチ毎の日常的な測定が必ずし
432 も必要ではないことを、上記のオプションには含む。ICH Q6Aの定期的試験/スキップ試験と呼ば
433 れるこのアプローチは、「定期的検証試験」とも言うことができる。不純物の生成/導入に引き続
434 く不純物の推移を明確に証明できるとき、このアプローチが適切な場合もある。「定期的検証試
435 験」の容認は、プロセスが管理できた状態 (state of control、すなわち、一貫して規格を満たす品
436 質の製品を生産し、適切に確立した施設、設備、処理と操作管理の方法に合致する) にあるプロセ
437 スの使用を条件とする点に注意すべきである。もし、試験を行った際に、原薬又は製剤が確立した
438 規格を逸脱したら、逸脱の原因が最終的に特定され、是正措置が実行され、そして、プロセスが管
439 理できた状態 (state of control) になったことが報告されるまで、医薬品の製造業者は完全な試験
440 (すなわち、規定された項目に対してバッチ毎の試験) にすぐに戻すべきである。ICH Q6Aにみら
441 れるように、逸脱の前に試験せずに出荷したバッチのリスク/ベネフィットを評価するために、
442 「定期的検証試験」の逸脱は行政当局に報告すべきである。

443

444 8.4 分解生成物の管理

445 変異原性として特徴づけられた存在する可能性のある分解生成物のために、分解経路が原薬と製剤
446 の製造プロセスや包装形態及び保管条件に関連するかどうかについて理解することが重要である。
447 提案する包装形態における適切に設計された加速条件の安定性試験 (例えば、40°C/75%相対湿度、
448 6 ヶ月) を適切な分析方法を用いて実施することは、潜在的な分解生成物の関連を決定するために
449 推奨される。あるいは、長期保存試験を開始する前に、分解経路の関連を決定するために、提案す
450 る商業用包装を用いて速度論的に等しくなるように設計した高い温度で短期の安定性試験を使用す
451 ることができるだろう。潜在的な分解経路の知識に基づくが、製品でまだ観察されていない潜在的
452 な分解生成物の関連を理解するために、この種の研究は特に役に立つだろう。

453 これらの加速試験の結果に基づいて、もし提案する包装形態と保管条件において許容限度
454 (acceptable limit) に近づくレベルで分解生成物が生成することが予想されるならば、分解生成物
455 の生成を管理する努力が期待される。湿度、光又は酸素から保護するように設計された製剤開発や
456 包装設計によって、分解の程度をしばしば低くすることができる。(提案する商業用包装形態で
457 の) 提案する保管条件での長期保存試験で原薬又は製剤の分解生成物のモニタリングは、通常、こ
458 れらの場合において期待される。変異原性分解生成物に対する規格の必要性の決定は、通常、これ
459 らの安定性試験の結果に依存する。

460 もし、製剤開発と包装設計のオプションが、許容限度 (acceptable limit) よりも低いレベルで変異
461 原性分解生成物を管理することができないことが予想され、合理的に実行可能な限りできるだけ低
462 いレベルであれば、リスク/ベネフィット解析に基づいてより高い限度を正当化することができる。

463

464 8.5 ライフサイクルマネジメント

465 本セクションは、本ガイドラインが発行された後に承認される製品に適用することを目的とする。

466

467 ICH Q10に記述される品質システムの要素と経営責任は、ライフサイクルの各ステージにおいて科
468 学ベース及びリスクベースの手法の使用を促進させることを目的とし、それによって製品ライフサ

469 イクル全体で継続的な改善を促進する。製品とプロセス知識は、開発から製品の終売までを含めた
470 製品の商業的な寿命を通して管理すべきである。

471
472 原薬又は製剤製造プロセスの開発と改良は、通常そのライフサイクルをとおして継続する。管理戦
473 略の有効性を含む製造プロセスの能力は、定期的に評価すべきである。プロセスの理解とプロセス
474 の能力をさらに向上させ、管理戦略を調節するために、商業製造から得られる知識を使用すること
475 ができる。

476
477 製造プロセスに対して提案するどのような変更も、原薬及び製剤の品質への影響を評価すべきであ
478 る。この評価は製造プロセスの理解に基づくべきであり、提案する変更の影響を分析する適切な試
479 験が必要かどうか決定すべきである。さらに、分析法の改良は、既存不純物又は新規不純物の特定
480 につながるかもしれない。そのような場合には、新しく得られた構造は、本ガイドラインに記載す
481 る変異原性に対して評価する。

482
483 製品のライフサイクルを通して、プロセスにおいて意図した又は予想外の変更が発生したとき、試
484 験が必要かどうかについて再評価することが重要である。再評価は、許容できる基準に対する日常
485 的なモニタリングがない場合（オプション3又はオプション4の手法で管理）、あるいは、バッチ毎
486 の試験よりも定期的な試験を適用している場合にあってはまる。提案された変更の影響を分析する適
487 切な試験には、既存の不純物及び存在する可能性のある新規不純物の評価と新規不純物を検出する
488 分析方法の能力の評価を含むが、これらに限定されるものではない。この試験は、製造プロセスの
489 適切なポイントにおいて実行すべきである。

490
491 場合によっては、オプション3又はオプション4の手法のために重要である統計的な工程内管理やプ
492 ロセス測定への傾向分析の使用は、不純物の適切な管理をするためにプロセスの継続的な適合性や能
493 力のために役立つことがあり得る。

494
495 すべての変更は、品質システムの一部として、内部の変更マネジメントのプロセスを経るべきであ
496 る（ICH Q10）。申請され承認された情報の変更は、地域の規則とガイドラインに従って行政当局
497 に報告すべきである。

498
499 **8.6 臨床開発における考慮点**
500 開発段階よりも製品とプロセスの知識がより増加することが認識され、したがって、臨床開発段階
501 における管理戦略を支援するデータが販売登録段階より少ないことが予想される。プロセス化学の
502 基礎に基づくリスクベースのアプローチは、原薬又は製剤に存在する最も高い可能性の不純物につ
503 いて分析の努力を優先させることを奨励する。不純物が存在する可能性が低いとき、早い段階の臨
504 床開発を支援するために分析データは必要でないかもしれないが、類似した状況では、分析データ
505 は販売申請において管理手法を支援するために必要かもしれない。商業用の製剤の設計は臨床開発
506 の後半に起こることが認識され、したがって製剤の分解生成物に関連する取り組みは、初期の段階
507 では限られる。

508
509 **9. 文書化**
510 本ガイドラインの適用に関連する情報は、以下の段階で提供すべきである：

511
512 **9.1 臨床試験申請**

513
514 • 変異原性を評価する構造の数と分析データの収集は、臨床開発期間を通して増加することが予
515 想される。

- 516 • 14 日以下の第 1 相臨床試験では、変異原性不純物のリスクを減少させる努力の概要には、クラス 1 及び 2、そして第 7 節で概説される懸念の一群 (cohort of concern) の不純物を含めるべきである。
- 517
- 518
- 519 • 14 日を超える Phase I 試験を含む他の臨床開発では、(Q)SAR によって評価された構造のリストを含めるべきであり、そして、クラス 1、2 又は 3 の実在する又は存在する可能性のある不純物は、管理の計画とともに記述すべきである。評価を行った *in silico* (Q)SAR システムも記述すべきである。
- 520
- 521
- 522
- 523 • 第 8.6 節に記載されているように、存在する可能性が低い潜在的な不純物の分析データの代わりに、化学的な議論が適切な場合もある。
- 524
- 525
- 526

527 9.2 コモンテクニカルドキュメント (承認販売申請)

528

- 529 • 本ガイドラインに従う評価が実行されるすべての実在する又は存在する可能性のあるプロセス関連の不純物と分解生成物に対して、変異原性不純物の分類とその論理的根拠を提供すべきである。
- 530
- 531
- 532 ○ これには、使用した *in silico* (Q)SAR システムの結果と説明を含み、もし適切であれば、クラス 4 及びクラス 5 の不純物とした最終的な結論に達するための情報を含む。
- 533
- 534 ○ 不純物に対して細菌を用いる変異原性試験を実行したとき、細菌に対する変異原性が陰性の不純物に対するすべての結果と試験報告書を提供すべきである。
- 535
- 536 • 提案する規格と管理の手法の妥当性を提供すべきである (例えば、Q11 例 5b)。例えば、この情報には、許容摂取量や、関連する日常的なモニタリングの場所と (分析) 感度等を含み得るだろう。オプション 3 及びオプション 4 の管理手法のために、(不純物の) 除去の要因と管理 (例えば、プロセス・ステップ、洗浄溶液への溶解度など) を提供している要因の特定に関する知識の概要が重要である。
- 537
- 538
- 539
- 540
- 541
- 542

543 10. 注記

544

545 Note 1

546 ICH M7ガイドラインの推奨事項は、変異原性を誘発する潜在的な不純物を評価する最新技術の手法を提供し、安全性確認の閾値の下、又はそれより上であっても、安全なレベルでそのような不純物を管理できることを保証しているため、変異原性の可能性のさらなる安全性確認が必要とされない。これには、細菌を用いる変異原性を予測するための(Q)SARツールを最初に使用することを含む。長期投与のために不純物の量が 1 mg/day を超える場合、ICH Q3 A/Bで推奨される遺伝毒性の可能性の評価を考慮することができる。

547

548

549

550

551

552

553 Note 2

554 不純物の変異原性の可能性を評価するために、一つの細菌を用いた変異原性試験が、ICH S2Rと OECD 471ガイドラインに従った十分に完全なプロトコールで行うことができる。試験は、GLP規則に従って実行することが期待されるが、しかし、被検物質がGLP規則に従って準備されない、又は、分析されないことがある。完全なGLP適合性の欠如が、臨床試験と販売許可を支援するために、そのデータを使用することができないということを必ずしも意味する訳ではない。そのような逸脱は、試験報告書に記述すべきである。場合によっては、細菌の試験の種の選択が、ある警報に対して感度が良いと証明されたものに限定されるかもしれない。単離すること又は合成することが実現できない、又は、化合物の量が限られているような分解生成物に対しては、現行の試験のガイドラインに従うICH対応の細菌を用いる変異原性試験で推奨されている最も高い試験濃度を達成できない場

555

556

557

558

559

560

561

562

563 合がある。このような場合、妥当性を伴った上でより高い濃度での試験を可能にするために、ICH
 564 対応の試験に対して、実証済みの高い一致性を持つ小規模な試験形態を用いて細菌を用いる変異原
 565 性試験を実施することが可能である。変異原性の検出に信頼性を持たせるには、250 µg/plate以上の
 566 試験濃度が必要となる (Kenyon et al. 2007)。

567

Note 3

569 試験管内 (*in vitro*) 変異原性 (細菌変異原性の陽性) の生体内 (*in vivo*) との関連を調査する試験

570

571

<i>In vivo</i> 試験	試験の選択の妥当性の機構データ 目的に適合するように
トランスジェニック変異原性試験 <i>Pig-a</i> 試験 (血液)	<ul style="list-style-type: none"> 細菌の変異原性が陽性。試験組織/器官の選択の妥当性 直接作用する変異原性 (S9 非存在下で細菌の変異原性の陽性) *
小核試験 (血液又は骨髄)	<ul style="list-style-type: none"> 直接作用する変異原性 (S9 非存在下で細菌の変異原性の陽性) 又は染色体異常誘発*が知られている化合物
ラット肝細胞 UDS 試験	<ul style="list-style-type: none"> 特に S9 存在かの細菌変異原性 既知の肝代謝物に対応 <ul style="list-style-type: none"> ○ 使用した試験種で発生 ○ 嵩高い付加物を形成
コメント試験	<ul style="list-style-type: none"> 妥当性が必要 (突然変異を引き起こす可能性のある DNA 損傷に先行するアルカリ感受性部位又は一本鎖切断を形成する化学的分類に特有の作用機序) 試験組織/器官の選択の妥当性
その他	<ul style="list-style-type: none"> 納得のいく妥当性

572 *間接的に作用する変異原性 (代謝的な活性化を必要とする) には、代謝物質への十分な曝露がされた妥
 573 当性が必要

574

575

Note 4TD₅₀値からの直線的外挿の例

578 TD₅₀値 (1:2の発がんリスクの可能性のレベルに同等の50%の発がん発生率を与える投与量) のよう
 579 なげっ歯類の発癌力データに基づいて化合物の特徴に応じた許容摂取量を計算することができる。
 580 1/10⁵の可能性 (すなわち、許容できる生涯リスクレベル) への線形外挿法は、TD₅₀を単に50,000で
 581 割ることによって提供される。この手順は、TTCを導出するために使用された手順と類似している。

582

エチレンオキサイドの計算例

584

585 発がん性データベース (文献を参照) によるエチレンオキサイドのTD₅₀値は、21.3 mg/kg body
 586 weight/day (ラット) と63.7 mg/kg body weight/day (マウス) である。許容摂取量の計算には、ラッ
 587 トの低い値 (すなわち、より控えめな値) を使用する。

588 1/10⁵匹の動物で腫瘍を引き起こす投与量を得るために、50,000で割る :

589 $21.3 \text{ mg/kg} \div 50,000 = 0.42 \text{ } \mu\text{g/kg}$

590 ヒトにおける一日投与量を得るために :

591 $0.42 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg body weight} = 21.3 \text{ } \mu\text{g/person/day}$

592 それゆえに、原薬中の不純物として存在するとき、エチレンオキサイドの生涯1日摂取量21.3 μg は
593 10^{-5} の理論的な発がんリスクと一致し、したがって許容摂取量である。

594

595 発がんリスク評価の代替法及び公開された規制限度

596 ヒトに対する関連性に係わりなく、げっ歯類の発がん試験から最も控えめな TD_{50} 値を使用する方法
597 の代替法として、線形外挿法を行うための参照点を引き出すための根拠としてヒトへのリスク評価
598 に最も関連性の高い調査結果（種、器官等）を最初に特定することを目的に、利用可能な発がんデ
599 ータの専門家による徹底的な毒性学的な評価を実施する方法がある。また、直接、用量反応曲線の
600 形状をよりよく考慮するために、下側信頼限界10%のベンチマーク用量（ BMDL_{10} 、げっ歯類にお
601 けるがん発生率が10%以下しか引き起こさないことが95%確実である最も低い推定服用量）のよう
602 なベンチマークとしての用量を、発がん作用のための数値インデックスとして、 TD_{50} 値の代わりに
603 使用しても良い。それから、 $1/10^5$ （すなわち、認められた許容生涯リスクレベル）の確率への線形
604 外挿法は、単に BMDL_{10} を10,000で割ることによって得られる。

605

606 WHOのような国際的に認められた機関（IPCS 発がんリスクプログラム、文献参照）から発表され
607 た推奨値及び適切な 10^{-5} の生涯リスクレベルを使用する他の値からも、化合物の特徴に応じた許容
608 摂取量を導出することができる。一般的に、適用される規制限度は、最新で科学的にサポートされ
609 たデータや方法論に基づくべきである。

610

611 **Note 5**

612 変異原性不純物の許容摂取量（AI）の化合物の特徴に応じた計算は、既知の発がん物質の化学的に
613 定義されたクラスと構造的に類似している変異原性不純物（発がん性データなし）に適用してもよ
614 い。たとえば、ハロゲン化アルキルの発がん作用と関係している要因は特定されてきており
615 （Brigo and Müller, 2011）、その要因は単官能のハロゲン化アルキルの安全な許容摂取量（AI）
616 を修正するのに用いることができる。一群のハロゲン化アルキルは原薬の合成において一般的に使
617 われている。多官能のハロゲン化アルキルと比較して、単官能の化合物は、 TD_{50} 値は36~1810
618 mg/kg/day の範囲のそれほど強力でない発がん性の可能性の高くない物質である（ $n=15$ 、二つの明確
619 に異なる官能基を持つエピクロロヒドリンは除外）（Brigo and Müller, 2011）。 TD_{50} 値として36
620 mg/kg/day が、単官能基ハロゲン化アルキルの許容摂取量（AI）の計算のために、非常に控えめなク
621 ラスに固有の発がん性の可能性の参照として使用することができる。この可能性のレベルは、生涯
622 におけるデフォルトTTC（ $1.5 \mu\text{g/day}$ ）に対応する TD_{50} 値 1.25 mg/kg/day より少なくとも10倍低く、し
623 たがって単官能ハロゲン化アルキルの生涯における及び生涯より短期間の1日摂取量を、それらのデ
624 フォルト値の10倍のレベルで正当化できる。

625

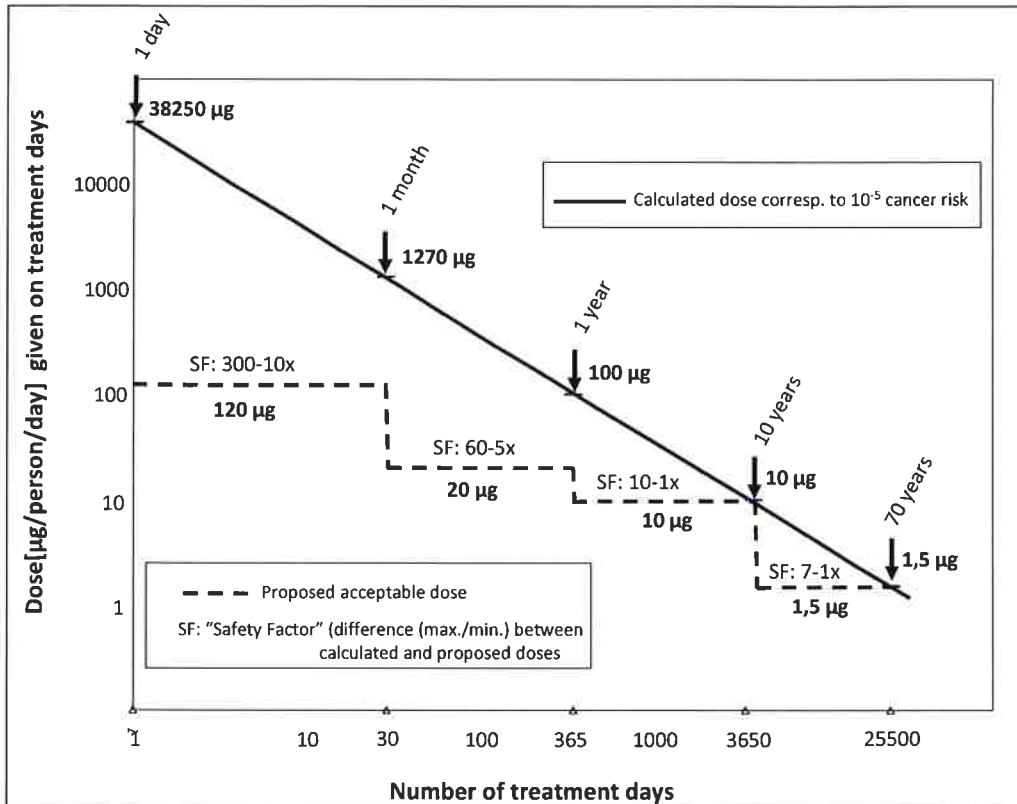
626 **Note 6**

627 いくつかの公表されたデータは、細菌を用いた変異原性が陽性である化合物に対して、化合物の用
628 量反応的な（実用的な）閾値の信頼できる実験事実を提供する。変異原性のDNA-エチル化試薬の
629 メタンスルホン酸エチル（EMS）（Müller *et al.*, 2009）や、同様なメチル化剤（Wirtz, 2010）の
630 誤差のない修復能の閾値の例を含む。代謝的な解毒プロセスを含む閾値も、1,3-ブタジエンに対し
631 て存在するように思われる。さらに、ヘモンデリンの蓄積に関連した酸化性のDNA損傷の閾値は、
632 塩酸 p-クロロアニリンに示された（Gehlhaus, 2011）。実験的に観察された閾値をサポートする機
633 構論的な考察とともに、適切な統計解析がこの仮定も同様に支持することが重要である（Lutz,
634 2009）。

635

636 **Note 7**

637 医薬品中の変異原性不純物に対する生涯より短い期間における許容摂取量 (AI) の確立には、臨床
 638 開発のために、段階的 TTC 限度を確立する際の先例がある。生涯より短い期間 (less-than-
 639 lifetime) における許容摂取量 (AI) の計算は、濃度 (C) × 時間 (T) = 一定 (K) であるという
 640 毒性学の基本的な概念であるハーバーの規則の原則に基づく。したがって、発がん作用は服用量と
 641 曝露期間の両者に基づく。
 642



643
 644
 645 **Figure 1:** Illustration of calculated daily dose of a mutagenic impurity
 646 corresponding to a theoretical 1:100,000 cancer risk as a function of duration of
 647 treatment in comparison to the acceptable intake levels as recommended in
 648 Section 7.3.
 649

650 図 1 の実線は、 10^{-5} の発がんリスクに相当する変異原性不純物の 1 日摂取量の量と服用日数の直線
 651 関係を表している。生涯服用する場合に、本ガイドラインにおいて適用されるように、計算は TTC
 652 レベル、すなわち $1.5 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ に基づく。
 653

654
$$\text{Less-than-lifetime AI} = \frac{1.5 \mu\text{g} \times (365 \text{ days} \times 70 \text{ years lifetime} = 25,550)}{\text{Total number of treatment days}}$$

655
 656
 657 計算された 1 日摂取レベルは、70 年の期間の服用で $1.5 \mu\text{g}$ 、10 年間で $10 \mu\text{g}$ 、1 年間で $100 \mu\text{g}$ 、1 カ
 658 月間では $1270 \mu\text{g}$ 、単回の服用ではおよそ 38.3 mg であり、すべてが同じ累積摂取量に基づいている。
 659 したがって理論的に同じ発がんリスク ($1/10^5$) である。
 660

661 臨床開発及び市販製品（上市品）のための本ガイドラインの第 7 節で推奨されているように、階段
662 形の破線は、生涯よりも短い期間の曝露（less-than-lifetime exposure）に対して調節された実際の
663 1 日摂取レベルを表す。これらの提案されたレベルは、計算された値よりも一般にかなり低く、服
664 用期間が短くなるにつれて安全係数（SF）を高くしている。

665 提案された 1 日許容摂取量は、服用期間が 6 ヶ月以下の場合は、 10^{-6} の発がんリスクレベルに適合
666 しており、ベネフィットがまだ確立されていないときのボランティア／患者での初期の臨床試験に
667 において適用できる。この場合、上のグラフで示されているように安全係数は 1/10 に減少している。

668
669 * 10^{-6} リスクレベルの 6 ヶ月の計算された服用量は 20 μg であり、これは推奨する許容服用量（すなわち、
670 余分な安全係数はなく、より長い期間で、理論的な 10^{-6} のリスクレベルを越える）と一致する。

671 672 673 11. 用語集

674
675 許容摂取量（AI、Acceptable intake）：本ガイドラインにおいて、発がんリスクが感知できない
676 摂取量。

677 許容限度（Acceptable limit）：許容摂取量（AI）と医薬品の一日投与量に由来する原薬又は製剤
678 中の不純物の最大許容濃度。

679 判定基準（Acceptance criterion）：試験結果が受け入れられるかどうかを判定するための限度値、
680 許容範囲、その他の適切な基準。（ICH Q6A）

681 BMDL10：10%の反応（例えば、生涯曝露の腫瘍反応）、すなわち BMD10 の 95%下限信頼区間を
682 意味する Benchmark-投与量の 95%の信頼区間。BMD10 は、バックグラウンドで調節された 10%の応
683 答と関連する Benchmark-投与量（BMD）である。

684 管理戦略（Control strategy）：最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼
685 動性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資
686 材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程内管理、完成品規格及び関連す
687 るモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。（ICH Q10）

688 累積摂取量（Cumulative intake）：人が時間とともに曝露される物質の総摂取量。

689 分解生成物（Degradant）：ICH Q3B で定義される分解生成物（Degradation product）。

690 光、熱、pH 及び水の作用、あるいは医薬品添加物や直接容器／施栓系との反応により、新製剤の製
691 造中あるいは保存中に原薬が化学変化を起こして生成した不純物（ICH Q3B）。

692 DNA 反応性（DNA-reactive）：DNA と化学反応を起こすことにより、直接 DNA の損傷を引き起
693 こす可能性がある化学物質。

694 専門的知識（Expert knowledge）：本ガイドラインにおいて、専門的知識というのは、既存のデー
695 タを見直すことやその他関連する情報を用いて変異原性に対する in silico モデル予測の正確さを評価
696 することで、一般化されうる。

697 遺伝毒性（Genotoxicity）：誘発の機序に関係なく、遺伝物質に生じた有害な変化の総称。（ICH
698 S2）

699 工程内管理（工程内管理、In-process control）：工程をモニターするため、適切な場合には工程
700 を調整するため、又は、中間体・原薬が規格に適合することを保証するため、製造中に実施するチ
701 ャック。（ICH Q7）

702 変異原性不純物（Mutagenic impurity）：適切な変異原性試験モデル、例えば、細菌を用いる変異
703 原性試験において変異原性があることが証明された不純物。

704 NOEL：最大無作用量（no-observed-effect level）の略。曝露を受けたヒト又は動物において、い
705 かなる作用についても、その発生頻度又は程度が生物学的に有意な増加を示さなかった最大の投与
706 量。（ICH Q3C）

- 707 定期的（検証）試験（**Periodic (verification) testing**）：ICH Q6Aにおいて規定の定期的試験／ス
708 キップ試験。
- 709 **(Q) SAR 及び SAR**：本ガイドラインにおいて、化合物の分子構造（サブ構造）と実験データに由来
710 する（定量的）構造活性相関を使用した変異原性の活性との関係を参照。
- 711 **除去係数（Purge factor）**：除去は不純物のレベルを減らすプロセスの能力を反映し、そして、除
712 去係数は、プロセスの上流のポイントでの不純物のレベルをプロセスの下流のポイントの不純物の
713 レベルで割ったものと定義する。除去係数は、測定されることもあるし、予測されることもある。
- 714 **統計的工程管理（Statistical process control）**：プロセスの固有の変動を測定するための統計的
715 な方法論と手順の適用。
（製造工程を視覚的に監視する手法である。管理図を用い、少数の標本を頻繁に採取する
716 ことで、品質に影響のあるような工程の変化を検出する。製品にはばらつきがあり、その
717 ばらつきはいくつかの工程のパラメータに起因しているという考え方で、SPC ではそれら
718 パラメータを制御することで最終的な製品の品質を制御しようとする。Wikipedia から）
- 719 **警告構造（Structural alert）**：本ガイドラインにおいて、変異原性に関連する化学グループ又は
720 分子構造（サブ構造）。
- 721 **TD₅₀**：種の標準的な生涯期間において慢性的に投与した場合に、その期間を通して腫瘍のないまま
722 の可能性が半分なる投与量（mg/kg body weight/day で表示）。
- 723 **閾値（Threshold）**：断定的に、定まった影響が観察されないか、起こらない化合物の投与量又は
724 曝露濃度。
725
726
727

728 Appendix 1: ICH M7 Guideline を適用するシナリオ

729

シナリオ	原薬への適用	製剤への適用	コメント
新原薬及び含有製剤の承認申請	Yes	Yes	M7 ガイドラインの主たる目的
新原薬及び含有製剤の治験申請	Yes	Yes	M7 ガイドラインの主たる目的
ICH S9 に該当する抗がん剤の新原薬の治験申請	No	No	M7 ガイドラインの適用範囲外
オーファンドラッグの新原薬の治験申請	Yes	Yes	ケースバイケースで、不純物の高い許容限度設定について例外が認められる場合がある
原薬の製造工程に変更がない既存の原薬を使用した新製剤の治験申請	No	Yes	製法変更がない市販製品には M7 ガイドラインは回顧的に適用されない。 原薬製造に変更がないことから、原薬は再評価を必要としない。 製剤は新規であることから、本ガイドラインが適用される。
既承認原薬を使用した新製剤の承認申請	No	Yes	セクション 4.2 参照
一つの (ICH) 加盟地域にて既に承認された製品を、他の加盟地域で初めて承認申請する場合。当該製品に変更点はない。	Yes	Yes	相互認証が行われていないため、ある加盟地域において既承認の製品について、他の加盟地域での初回承認申請は新規製品とみなされる。
原薬の新たな供給業者又は新たな製造所の登録。 この登録申請に用いる製造工程に変更はない	No	No	原薬の合成方法が既承認の製法と一致している限り、変異原性不純物リスクの再評価は不要である。 申請者は既承認の製法/製品からの変更がないことを証明する必要がある。 セクション 4.1. 参照
進行がんの適応症に対する既存の製品 (ICH M7 ガイドライン発出後に承認され、ICH S9 ガイドラインに基づき、高い許容限度が設定されている) を、生命を脅かさない適応症に使用するために新たに登録する場合	Yes	Yes	患者集団及び許容可能な癌のリスクが異なるため、過去に承認を受けた不純物管理戦略及び許容限度について再評価を行う必要がある。 セクション 4.3. 参照
新原薬と既存原薬 (製法の変更なし) の新たな配合剤の承認申請	Yes (新原薬) No (既存原薬)	Yes	M7 ガイドラインは新原薬に対して適用される。 既存の原薬に対しては、既承認製品について M7 ガイドラインの回顧的な適用は意図していない。 当該製剤に対しては新製剤に分類されるため、分解物の新たな又はより高いレベルについて本ガイドラインが適用される。

730

731

732 Appendix 2: 可能性のある管理手法の例示

733

734 Case 1: オプション 3 の管理戦略の例

735

736 不純物 A: 中間体 X は合成の最後から二番目のステップに導入され、そして、不純物 A は、通常、
737 中間体 X で検出される。不純物 A は安定な化合物であり、原薬に持ち越される。不純物 A の異なる
738 濃度のレベルによる不純物 A の添加実験 (spike study) を行った。これらの研究の結果、中間体 X

739 中の不純物 A は最高 1.0%まで一貫して TTC (このケースの場合、100 ppm) の 30%未満に除去でき
740 た。この除去は、不純物のプロセスの溶媒への溶解度と一致している。プロセスのこの除去能力は
741 複数のパイロットスケールのバッチの原薬中の不純物 A の残留の決定において確認でき、その結果
742 は 16~29 ppm の範囲であった。したがって、中間体 X における不純物 A が 1.0%の濃度限度値
743 (acceptance limit) による管理が確立した。不純物 A の除去は、プロセス溶媒における不純物の
744 溶解度に基づき、スケール依存性はないことが決定されたので、最初の商業生産バッチにおけるデ
745 ータの提示は要求されない。

746
747 Case 2: 標準的な分析方法を使用した添加実験から除去効率を予測したオプション 3 の
748 管理戦略の例

749
750 不純物 B : 出発物質 Y は 5 ステップの合成のステップ 3 で導入され、不純物 B は標準的な分析方法
751 を用いて、出発物質 Y に通常 0.1%未満で検出される。出発物質の 0.1%の規格が許容できるかどう
752 か決定するために、出発物質 Y に不純物 B を 10%までの異なる濃度レベルで添加して、最後の 3 工
753 程を通して除去係数が 500 以上になることが決定された。原薬におけるこの不純物の TTC に基づく
754 限度 50 ppm よりもこれは小さく、出発物質 Y における不純物 B の 0.1%の規格は、パイロットスケ
755 ール又は商業用バッチの原薬で試験の必要なしで正当化される。

756
757 Case 3: オプション 2 及び 4 の管理戦略の例。構造が類似した変異原性不純物の管理

758
759 5 ステップの合成のステップ 1 の中間体は、芳香族ニトロ化合物であり、その中間体の位置異性体
760 で、芳香族ニトロ化合物である微量の不純物 C を含むだろう。ステップ 1 の中間体中の不純物 C の
761 含量は通常の分析法によって検出されなかったが、低いレベルで存在するだろう。ステップ 1 の中
762 間体は、細菌を用いる変異原性試験において陽性であった。ステップ 2 の水素添加反応は、ステッ
763 プ 1 の中間体を対応する芳香族アミンに 99%転換させる。これは、工程内試験を通して確認する。
764 ステップ 1 の芳香族ニトロ化合物の残留物の除去の評価が実行され、そして、高い除去要因は以降
765 のステップ 3 及びステップ 4 の処理工程の除去するポイントに基づいて予測された。ステップ 5 の
766 処理工程を通して除去は期待されず、そして、TTC レベルでステップ 1 の中間体のための規格をス
767 テップ 4 の中間体に確立した (オプション 2 の管理手法)。位置異性体の不純物 C はステップ 1 の
768 中間体と同じ除去ポイントを通して除去されることが予想され、したがって、常にステップ 1 中間
769 体自体よりも非常に低く、したがって、試験は必要とされず、不純物 C に対するオプション 4 の管
770 理戦略は、さらなる研究所又はパイロットスケールのデータがなくてもサポートすることができる。

771
772 Case 4: オプション 4 不純物の管理戦略の例。反応性が高い不純物

773
774 チオニルクロリドは、変異原性がある非常に反応性が高い化合物である。この試薬は、5 ステップ
775 の合成のステップ 1 で導入される。合成の複数の点において、かなりの量の水を使用する。チオニ
776 ルクロリドは水と瞬時に反応するので、原薬にチオニルクロリドが存在する機会はまったくない。
777 オプション 4 の管理手法は、研究所又はパイロットスケールのデータがなくても適切である。

778
779 Case 5: オプション 1 管理戦略。定期的検証試験の適用

780
781 変異原性の試薬を原薬の合成の最後のステップにおいて使用する。この試薬は室温で液体であり、
782 過剰量は使用されず、反応及び単離する溶媒に溶ける。最後の合成ステップにおいてこの試薬が使
783 用されるという事実によって、原薬規格にこの試薬に対する試験及び判定基準が含まれる。この不

- 784 純物は最初の商業用バッチ 10 バッチで試験され、すべての試験結果は判定基準の 5%未満であった。
- 785 このような状況において、定期的検証試験が許容できる。

分担研究報告書 2

スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述

研究者

- *黒田 賢史 武田薬品工業(株)
- *山田 純 ファイザー(株)
- *長谷川 隆 大塚製薬(株)
- *長山 敏 ファイザー(株)
- *寶田 哲仁 持田製薬(株)
- *常松 隆男 (株)トクヤマ
- *小紫 唯史 塩野義製薬(株)
- *木田 仁史 旭化成ファーマ(株)
- *岸本 康弘 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
- *高木 和則 医薬品医療機器総合機構
- *松田 嘉弘 医薬品医療機器総合機構
- *大野 勝人 医薬品医療機器総合機構
- 中村 博英 合同酒精(株)
- 板倉 正和 塩野フィネス(株)
- 井伊 斉昭 セントラル硝子(株)
- 鷺見 武志 住友化学(株)
- 蒔井 武 日本新薬(株)
- 仲川 知則 大塚製薬(株)
- 林 明広 アステラス製薬(株)
- 米ノ井 孝輔 アステラス製薬(株)
- 井口 富夫 財)ヒューマンサイエンス振興財団
- 安藤 剛 医薬品医療機器総合機構
- 森末 政利 医薬品医療機器総合機構
- 鈴木 浩史 医薬品医療機器総合機構
- 坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所
(敬称略、順不同)

* : ライフサイクルマネジメント分科会参加者

A 研究目的

原薬のライフサイクルでは、承認直後には、原薬の生産量が少ないが、医薬品として認知されるに従い原薬の生産量も増加し、場合によっては、新たなプラントを導入する、あるいは同一プラントであったとしてもパラメータを変更して、生産量を増加させる必要が生じることが多い。スケールの増大に伴い、攪拌に関するパラメータを変更する必要がある、その際に、しばしば問題となるのは、パラメータの変更が薬事上の変更手続きの対象となる場合があることである。

製造販売承認申請書の製造方法欄に製造プロセスをより科学的かつ合理的に記載することを目的とし、本研究では、原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力 (P_v 値) で記述すること、および記述した場合の規制上生じる事項を考察した。

また、「原薬の開発及び製造」を円滑に実施するための研究の一つとして、化学合成医薬品の品質評価手法に関する研究を合わせて実施した。

B 研究方法

P_v 値に関してプレゼンテーションを協力研究者から受けたのちに、規制に与える影響を考察した (添付資料 1)。考察に際しては、Q8, Q11 ガイドラインおよび「ICH によって承認された ICH Q8/Q9/Q10 の実

施に関する指針」(PtC)を参考とした。

C 研究結果

1 スケール非依存的なパラメータによる 攪拌操作の記述

1-1 Pv 値を用いた攪拌操作の記述

攪拌回転数は、装置に依存するパラメータである。そのため、攪拌回転数が重要プロセスパラメータ(CPP)の場合、承認申請書に実機での回転数を記載すると、スケールアップの度に薬事規制上の手続き(一変あるいは届出)が必要となる。スケールに依存しないパラメータを用いて攪拌操作を記述できれば、スケールアップの際に生じる薬事上の手続きを不要とすることができる。

化学工学的には、スケールアップを行う際には、単位体積当たりの攪拌所要動力である Pv 値を一定に設定して攪拌回転数を算出することが一般的である。装置依存的な攪拌回転数の代わりに、Pv 値そのものを承認申請書に記載することが可能になれば、スケールアップを実施するごとに必要となる規制手続きを削減することができる。

攪拌所要動力とは攪拌翼が流体に対して消費した動力を意味し、幾何学的相似性がある装置間では、単位体積当たりの攪拌所要動力(動力係数、Pv 値)は次式であらわされる。Pv 値が同一であれば、同一の攪拌効率を有することとされている。

$$Pv = N_p \rho N^3 d^5 / V$$

Np: 動力数(攪拌機を持つ固有値(無次元数))

ρ: 液比重

N: 攪拌速度

d: 攪拌翼スパン

V 液量

上記式を攪拌操作の設計に使用し、例え

ば実験室で行った時の攪拌速度から、Pv 値を算出し、同じ Pv 値となるように工場 A,B の攪拌速度を設定することにより、目的の効率を有する攪拌性能を設定することができる。

1-2 Pv 値以外の攪拌操作記述に使用可能な指標に関して:

攪拌操作をスケールアップする際に、Pv 値以外に攪拌の性能の恒常性を保証するために使用可能と考えられる指標には以下のものがある。

①フルード数基準

- 表面ガス吸収に関する製造プロセスのスケールアップに関しては、フルード数一定としてスケールアップを実施することが可能
- Pv 値一定でのスケールアップと同様、攪拌機の相似形が維持されることが原則必要
- このモデルで算出される回転数は、Pv 値基準による計算値よりも高くなる傾向

②周速度基準

- 結晶の破碎を抑制するように設計された製造プロセスのスケールアップのケースでは、低速域での周速度一定で、スケールアップを実施することが可能
- Pv 値一定でのスケールアップと同様、攪拌機の相似形が維持されることが原則必要
- このモデルで算出される回転数は、Pv 値基準による計算値よりも低くなる傾向

③液側容量係数基準 (KLa 値基準)

- 気液反応に関する製造プロセスのスケ

ールアップのケースでは、 KLa 値一定としたスケールアップを実施することが可能

- ・ 攪拌装置が相似形でなくてもスケールアップ可能

最近の攪拌装置においては、ほとんどの場合、フルード数一定や周速度一定よりも Pv 値一定でのスケールアップ評価が可能であるタイプとなっている。 Pv 値一定の場合、 d/D は計算式上では、同じ比率にする必要性はないが、同じ比率である方がより正確な結果が得られる。 Pv 値に基づくスケールアップは、実機での実験が不要であるが、 KLa 値一定に基づく場合は、実機での実験が必要である。

2 Pv 値を用いる製造方法の記述の利点

攪拌操作を記述する際に装置やスケールに依存する回転速度を用いる代わりに、スケールに依存しない Pv 値を用いることにより、スケールアップを伴う製造工程の変更を実施する際に規制上および製造プロセスの開発上のメリットが生じる。メリットが生じる可能性のある対象としては、例えば以下の様な事項が考えられる。

2-1 デザインスペース(DS)の設定

ICH Q8(R2)は 2.4.4 「デザインスペースとスケール及び装置との関係」において、「複数の操作スケールに適用可能なデザインスペースを提案する場合、申請者は、スケールと無関係なパラメータで当該デザインスペースを記述すべきである。例えば、ある製剤について、混合操作で剪断の影響を受けやすいことが判明していた場合、デザインスペースには、攪拌速度ではなく剪断速度が組み入れられることもある。また、

スケールに関する無次元数及び／又は無次元モデルがデザインスペースの記述の一部に組み入れられる場合もある。」として、スケールに無関係なデザインスペースの記述を推奨している。

例えば Pv 値を用いるデザインスペースとして、原薬の最終の再結晶工程における原薬の粒度に関して、 Pv 値と結晶化温度から設定されるデザインスペースが想定される（添付資料 2 および 4 頁）。

2-2 同一施設における設備の更新

同一製造所内での設備変更が実施される場合であって、製造方法の変更内容が「一変事項」に該当する場合は、事前の変更承認申請が必要となり、変更までに時間を要する。予め開発時に Pv 値を求めておき、製造方法を Pv 値を用いて記述することにより、スケールアップを実施した場合にも、変更の範囲が「届出事項」の範囲にとどまるならば、薬事規制上の弾力性が生じる。

2-3 プロセスバリデーション (PV) の合理化の可能性

スケールアップに関連するパラメータの影響を QbD の方法論で理解できていれば、設備変更にとまらぬ PV の在り方に自由度を持たせることができるようになる可能性がある。

3 Pv 値を用いる製造方法を記述した場合の規制上考慮すべき点

Pv 値で記述する攪拌モデルはプロセス設計を支援するモデルであるとともに、 Pv 値を工程内管理にも用いるので、影響が中程度のモデルととらえるべきである。した

がって、Q-IWC PtC で述べられているように、申請に際しては、「モデルの仮定、モデルの入出力変数に関する図表形式での要約、申請資料中又は参考文献のいずれかにおける（機構的モデルなどの）関連モデル式、必要に応じて統計学的解析、モデルの予測データと実測データとの比較、並びに、必要に応じて、いかに管理戦略のその他の要素がモデルの不確実性の低減に寄与しているのかに関する考察。」を提出する必要がある。

Pv 値で管理していることを規制当局に伝達する方法および査察時 Pv 値管理に関するコミュニケーションの方法を整備しておくべきである。GMP 適合性調査を実施する上で、Pv 値と回転数およびそれらの関係に関して情報を提示する必要がある。Pv 値を用いて承認申請する場合に、例えば、承認申請添付資料あるいは製品標準書に攪拌速度への変換方法について記載するなどの工夫が必要になろう。承認申請書、承認申請添付資料あるいは製品標準書のどこに記載するのが最も効果的であるかについては今後検討する課題の一つである。

品質評価手法に関する研究としては、原薬のリアルタイムな工程内管理に使用可能なプロセス解析工学(PAT)技術として、HPLC を用いた短時間分析手法を開発した。

D 考察

スケールアップ時に一定にする要素の中には、Pv 値や KLa 値といった化学工学的

なパラメータが適切である場合があり、その場合は、そのパラメータを申請書に記載しても良いのではないかと考えられる。

スケールアップに関連するパラメータの影響を QbD で理解できていれば、設備変更にとまなう PV のアプローチにも自由度を持たせることができるようになる。例えば、PQ2 回+PV1 回や継続的工程確認 (CPV) を用いる方法も今後検討する必要がある。

E 結論

製造方法のライフサイクルマネジメントの一つとして、原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力 (Pv 値) を開発時に検討し、Pv 値で製造方法を記述することにより、合理的な薬事規制が可能になると考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文・学会発表

原薬のライフサイクルにわたる品質保証に関する研究、1. 高リスク不純物（遺伝毒性不純物）管理に記載

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

