

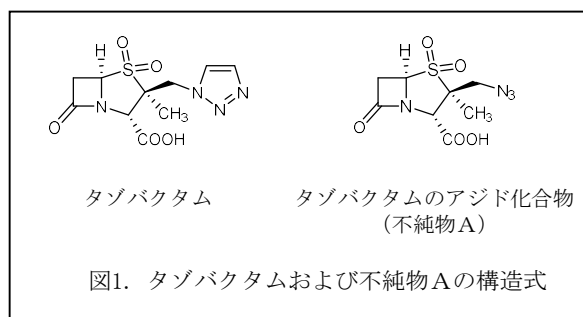
## 第 21 回検討会で報告されたタゾピペ配合静注用製剤中の 変異原性不純物の調査

ジェネリック医薬品品質情報検討会事務局

### 1. 背景

第 21 回ジェネリック医薬品品質情報検討会の後発医薬品相談窓口相談受付状況において、タゾピペ配合静注用製剤（先発品：ゾシン静注用）の後発品の不純物の一部に *in silico* 評価で変異原性が認められたとの論文情報（Fujimura *et al.*, *J Antimicrob Agents* 2017, 3:2）に関する相談が報告され、薬価収載されている全後発医薬品（10 社 28 品目）について、詳細な調査が実施されることとなった（資料 21-3）。論文は、主薬の 1 つであるタゾバクタムのアジド化合物（不純物 A、図 1）について、QSAR（定量的構造活性相関）を用いた *in silico* 評価で、警告にあたる結果が示されたとするものであった。

なお、現時点で後発医薬品は 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ガイドラインについて、薬生薬審発 0627 第 1 号、平成 30 年 6 月 27 日）の対象外である。



### 2. 経過

○ ICH-M7 では、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について、下記の分類をしている（表 1）。

表 1：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 (詳細は 7 項及び 8 項に記載)
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を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

- 不純物 A の変異原性データは存在しないため、クラス 2 またはクラス 3 と仮定し、本剤の一日最大投与量から管理に必要な閾値 (TTC) を求めたところ、TTC は 0.006% (60 ppm) と算出された。また、後発各社の分析により、一部の後発品中の不純物 A 含量は、TTC を超える結果となった。
- 国衛研変異遺伝部において検討された QSAR においても、不純物 A は警告構造を有することが確認された。
- QSAR で警告構造が検出されたことから、各社において細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) が実施され、陽性が確認された。
- Ames 試験結果を受け、M7 ガイドラインに記載の *in vivo* 試験 (トランスジェニック突然変異試験) が企業により計画され、外部の試験検査機関により試験が実施された。その結果、不純物 A は変異原性を示さないことが報告された。また試験の妥当性及び結果について、国衛研で確認した。

### 3. まとめ

タゾピペ配合静注用製剤に混入が報告された不純物 A は、*in vivo* 試験により変異原性が無いことが確認されたことから、M7 に照らしクラス 5 に分類され、非変異原性不純物として扱うことが妥当と判断された。