

- ・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. ヒトの食事での遺伝毒性/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では、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、小児の処方に用いら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ド)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(その他重要な機能性添加物)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、陰等）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により。

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、無受精卵）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）。

リスク管理計画は通常、定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report）の申請時、活動計画の重要な目標に到達した時、又は新たに重要な安全性の懸念が持ち上がった時に定期的に改訂される。

4 考察

本資料の説明のように、医薬品の法律及び規制の背景並びに評価過程から有効成分に適応しているリスクアセスメントと同様な原則を添加物に適切な場合には適用することを示唆している。しかし、添加物は医薬品の一部として患者にとって間接的なベネフィットのみである。したがって、添加物で確認された全てのリスク、特に、CMR物質について、この添加物が他の安全な代替物に変更できない、又は動物モデルにおける毒性学的影響がヒトへの関連性がないと考えられる（種特異的、非常に大きな安全係数等）、又は製剤の安全性への懸念を上回る製剤のベネフィットのある場合にのみ許容される。

概して、既知の潜在的な毒性が知られているが、他で代替又は排除できない添加物は、その安全性プロファイルが臨床の使用条件で許容される、治療期間を制限する、対象母集団の感受性及び特異的な適応症におけるベネフィットがリスクを上回る場合に使用が認可される。

5 推奨指針

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供給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いかなる懸念も生じれば、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。

6 参考資料

品質に関するガイドライン

医薬品の残留溶媒ガイドライン

http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3c_98_3_30.pdf

Impurities: Residual Solvents (ICH Q3C) CPMP/ICH/ 283/95-ICH Q3C (R3)

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/028395en.pdf>

医薬品の製造販売承認申請書の資料における添加物に関するガイドライン

Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorization of a Medicinal Product

CHMP/QWP/396951/06

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/39695106enfin.pdf>

製剤開発に関するガイドライン

http://www.pmda.go.jp/ich/q/q8_06_9_1.pdf

Pharmaceutical Development (EMEA/CHMP/167068/2004-ICH Q8)

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/16706804en.pdf>

臨床試験における治験薬に関する化学的及び製剤学的品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン

Requirements to the Chemical and Pharmaceutical Quality Documentation Concerning Investigational

Medicinal Products in Clinical Trials CHMP/QWP/185401/2004

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/18540104en.pdf>

品質に関する文書における有効成分の概略作成要領に関するガイドライン
Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier CHMP/QWP/297/97
Rev. 1

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/029797en.pdf>

小児に適用する医薬品における製剤処方を選択肢に関するリフレクションペーパー
Reflection Paper on the formulations of choice for medicinal products for paediatric use

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/19481005en.pdf>

新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定

http://www.pmda.go.jp/ich/q/q3ar2_06_12_4.pdf

Impurities in new drug products (Revision) CPMP/ICH/2738/99

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/273899en.pdf>

表示に関するガイドライン

ヒトの医薬品の表示及び添付文書における添加物に関するガイドライン

Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use (EUDRALEX 3BC7A)

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/productinfo/3bc7a_200307en.pdf

非臨床に関するガイドライン

安全性薬理試験ガイドライン

http://www.pmda.go.jp/ich/s/s7a_01_6_21.pdf

Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals (ICH S7A) CPMP/ICH/539/00

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/053900en.pdf>

単回投与毒性試験ガイドライン

Single dose toxicity EUDRALEX 3BS1A

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/3bs1aen.pdf>

反復投与毒性試験ガイドライン

Repeated dose toxicity CPMP/SWP/1042/99

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/104299en.pdf>

医薬品における非臨床局所刺激性試験ガイドライン

Non-clinical local tolerance testing of medicinal products CPMP/SWP/2145/00

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/214500en.pdf>

ワクチンの前臨床薬理及び毒性試験ガイドライン

Pre-clinical pharmacological and toxicological testing of vaccines CPMP/SWP/465/95

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/046595en.pdf>

バイオテクノロジー応用医薬品のコンパラビリティ（同等性）-有効成分としての誘導たんぱく質
-非臨床及び臨床における課題に関するガイドライン

Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance -
annex on non-clinical and clinical issues CPMP/3097/02

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/309702en.pdf>

ファーマコビジランスに関するガイドライン

ヒトの医薬品のファーマコビジランス ガイドライン

EUDRALEX Volume 9A. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on
Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use –

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9_2007-07_upd07.pdf



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

遺伝毒性不純物の許容量のガイドライン

目次

要旨	3
1. 緒言	3
2. 適用範囲	3
3. 関連規制	3
4. 毒性学的背景	4
5. 推奨指針	4
5.1 閾値と関連した機序について十分な根拠のある遺伝毒性物質	4
5.2 閾値と関連した機序について十分な根拠のない遺伝毒性物質	4
5.2.1 製剤学的評価	5
5.2.2 毒性学的評価	5
5.2.3 毒性学的閾値の適用	5
5.3 5.3 遺伝毒性不純物の許容範囲の評価のための決定樹	7
参考文献	8

要旨

遺伝毒性不純物の毒性評価とその原薬における不純物の許容範囲を求めることは困難な課題であり、既存のICH Q3Xガイダンスには詳細が十分に示されていない。遺伝毒性不純物として一般的に利用可能なデータセットは種々あり、許容範囲を評価するプロセスを決める重要な要因にもなる。通常、リスクアセスメントの1つの方法として用いられる試験成績（がん原性長期試験成績又は遺伝毒性の閾値メカニズムを示すデータ等）のない場合、毒性学的閾値（TTC）による一般的で実用的な方法が用いられる。遺伝毒性不純物を1日当たり1.5 µgの摂取する場合のTTCは、ほとんどの医薬品にとって発がん性の生涯リスクは10万分の1以下となり、許容範囲内と考えられる。この閾値から原薬における許容濃度は予想摂取日量から算出することができる。最大限度は短期の曝露期間における一定の状況下で検証することになるだろう。

1. 緒言

不純物の安全性の確認に対する一般的な考え方は原薬（Q3A、新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物）、又は医薬品製剤（Q3B、新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物）のガイダンスに記載されており、安全性の確認は個別の不純物の生物学的な安全性又は規格値での不純物のプロファイルに関するデータから評価を行うプロセスが明確になっている。遺伝毒性の可能性のある不純物の場合、許容濃度を求めることは、現在のガイドラインで特定できないことから、ある意味、一般的に重要な課題と考えられる。

2. 適用範囲

このガイダンスでは、一般的な枠組み並びに新有効成分の原薬における遺伝毒性不純物への取組みについての実用的な方法について述べる。また、既存の有効成分の新薬申請では、合成経路、工程管理、不純物のプロファイルの評価をEUで現在承認されている同様な有効成分を含む製剤と比較して新規の不純物、又は遺伝毒性不純物濃度の増加のみられないことの検証が適切ではない。同様なことは合成に関連する既存の製造販売許可の一変申請にも当てはめられる。しかしながら、本ガイダンスは、特定の懸念のない限り、過去に遡って認可された品目に適用する必要はない。

本ガイダンスでは、一般的に遺伝毒性物質（不純物）とは、DNAに直接障害が見込まれるDNA反応化合物を主に検出する*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験で陽性所見がみれたものとする。*In vitro*試験でのみみられた所見は適切な検証試験を行い、*in vivo*との関連性を評価する。そのような試験成績のない場合、*in vitro*遺伝毒性物質は一般的に*in vivo*変異原性及びがん原性物質とみなす。

3. 関連規制

本ガイダンスは、以下の特に重要なすべての関連CHMPガイダンス並びに（修正版ではあるが）EC指針（Directive 2001/83/EC）と併せて検討しなければならない。

新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（CPMP/ICH/2737/99, ICHQ3A(R)）

新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（CPMP/ICH/2738/99, ICHQ3B(R)）

残留溶媒の不純物に関するガイドライン（CPMP/ICH/283/95）

医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス（CPMP/ICH/141/95, ICHS2A）

遺伝毒性試験：医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ（CPMP/ICH/174/95, ICHS2B）

4. 毒性的背景

現在の規制基準によれば、*in vivo*遺伝毒性物質は如何なる曝露量でもDNA障害が見込まれ、その障害は腫瘍発現を惹起させると想定されている。即ち、遺伝毒性発がん物質は明確な閾値はなく、如何なる用量もリスクがあるとみなされている。

しかしながら、生物学的に意義ある閾値効果を示すメカニズムが存在することは遺伝毒性事象でも広く認められつつある。これはDNAを標的としない特定の物質、また、主要な標的に接触する前に迅速に無毒化する変異原性物質が当てはまる。そのような化学物質への規制上への取組として、重大な影響を及ぼさない量 (NOEL) の特定並びに不確実係数 (UF) を用いることが出来る。

DNA分子に反応する化合物でも、高用量における試験成績からヒトにおける非常に低用量の曝露まで線形様式で外挿すると、低用量で種々の生体防御機構が働くためにできない可能性がある。一方で、現時点では変異原性物質の遺伝毒性の閾値を実験的に検証することは極めて難しい。したがって、安全量を定めることが難しく、遺伝毒性物質の閾値を示す適切な事象のない場合には、許容できるリスクでの曝露レベルの考え方を導入することが必要となる。

5. 推奨指針

Q3Aガイダンスのように新有効成分の原薬の合成、精製及び保管期間中に生じる並びに生じる可能性のある不純物は、劣化品や新有効成分の原薬の不純物プロフィールに係る原料中の不純物、合成に含まれる化学反応について信頼できる科学的評価に基づいて同定しなければならない。この評価は化学反応及びその条件に関する知見から予測される不純物に限定される。既存の遺伝毒性データ、又は警告部分構造 (structural alerts) より、遺伝毒性不純物を特定しなければならない。不純物に警告部分構造が含まれる可能性があれば、不純物の遺伝毒性試験 (細菌を用いる復帰突然変異試験等) を追加して検討しなければならない (Dobo et al. 2006, Müller et al. 2006)。原薬の規格内に含まれる不純物についてQ3Aガイダンスに従い試験を実施するのみならず、単離した不純物の試験を行うことは、今回の目的からも適切で、強く推奨する。

遺伝毒性がん原性物質の曝露許容濃度を定めるために作用機序並びに用量相関性の検討は重要なことである。上記より、遺伝毒性不純物は次の2つに区分できる。

- 閾値と関連した機序について十分な (実験的な) 根拠のある遺伝毒性物質
- 閾値と関連した機序について十分な (実験的な) 根拠のない遺伝毒性物質

5.1 閾値と関連した機序について十分な根拠のある遺伝毒性物質

非線形又は閾値と用量相関を示す遺伝毒性機序の例には、異数性を示す細胞分裂期の紡錘体、トポイソメラーゼ阻害、DNA合成阻害、過剰な生体防御反応、過剰な代謝、生理学的な摂動 (赤血球生成誘導、高又は低体温等) との相互作用が含まれる。

閾値のある遺伝毒性として明らかな事象を示す物質 (クラス) では、遺伝毒性の有意なリスクを認めない曝露レベルをQ3Cの不純物ガイドライン: 溶媒の注積のクラス2溶媒の概略のような手順にしたがい設定することができる。これは不確実係数 (UF) を用いて、最も適切な (動物) 試験におけるNOEL (無影響量)、又はLOEL (最小影響量) から「許容曝露日量 (PDE)」を算出する。

5.2 閾値と関連した機序について十分な根拠のない遺伝毒性物質

閾値の機序が特定できない遺伝毒性不純物の許容できるか否かの評価には、製剤学的及び毒理学

的な検討を加えなければならない。一般に製剤学的分析では「合理的かつ実用的な範囲で可能な限り低い量（ALARP原則）」の規格値を適用して言い逃れできないようにしなければならない。ALARP原則に沿う曝露量を毒性学的観点から許容範囲内かどうかを判断して製剤学的評価に供しなければならない（次の節並びに決定樹を参照）。

5.2.1 製剤学的評価

具体的な評価として不純物全体の評価（Q3A(R)参照）の一部ではあるが、遺伝毒性の可能性のある不純物に関しては申請書で明らかにしなければならない。

製剤や製造計画案の論拠は、最善の製剤処方オプション並びに科学技術に基づかなければならない。申請者は試薬や中間生成物、副成物、合成工程及び原薬の不純物プロフィール内の遺伝毒性又はがん原性物質（アルキル化剤等）として知られているすべての化学物質を明らかにしなければならない。簡明かすると、反応物質並びに原薬以外の遺伝毒性として警告されている構造をもつ物質は留意しなければならない（Dobo et al. 2006参照）。最終製剤では、遺伝毒性残留物が生じない他の方法を可能であれば用いるべきである。

合成開始材料、合成経路又は製剤処方を含めて実施可能な代替物質や方法について検証する必要がある。これには化学合成で必要とされる物質で遺伝毒性/がん原性に関与する構造（アルキル化反応等）の場合があてはまる。

遺伝毒性不純物が原薬で避けられない場合、現実的にできるだけ低いレベル又は安全性基準に従って最終製剤における遺伝毒性残留物を減少するための技術的な努力（純化工程等）を行わなければならない（安全性評価の項参照）。これには反応性中間体、反応物質並びに他の成分の化学的安定性のデータの評価も含めなければならない。

この残留物の検出や安全性確認の必要な閾値は最先端の分析技術で実施すべきである。

5.2.2 毒性学的評価

閾値のない遺伝毒性発がん物質について安全な曝露量（リスクゼロ概念）を明らかにすることや原薬から遺伝毒性不純物を完全に排除することが不可能な場合には、許容リスクの概念（ヒトの健康へのリスクを無視できる量ないし、それ以下のヒトの推定曝露日量等）を導入する必要がある。許容リスクレベルを決める手順としては、医薬品残留溶媒ガイドライン(Q3C)の別添3曝露限度値の設定法が参考となる。しかし、これらの設定にあたり、長期のがん原性試験における適切なデータの利用は不可欠となる。

遺伝毒性不純物の毒性学的評価を行う場合、ほとんどの不純物は*in vitro*試験（細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験等）のみの限られた試験成績で、許容摂取レベルの設定法を適用できない場合が多い。*In vitro*試験成績（復帰突然変異試験等）から安全係数(safety multiples)を算出しても、それが許容限度値の適切な根拠資料とはみなされない。さらに、不純物が低濃度（ppm レベル）な原薬におけるがん原性及び遺伝毒性試験の成績が陰性であったとしても、この試験方法では感度に欠けることから許容限度の設定に十分な資料とはならない。強力な変異原性及びがん原性物質であっても原薬の一部となるため（非常に低い曝露量等）試験時に検出されない可能性がある。したがって、非常に微量の遺伝毒性不純物が含まれていても許容範囲外のリスクとならないことを確認できる実用的なアプローチが必要となる。

5.2.3 毒性学的閾値の適用

試験を実施していない化学物質について、がん原性や他の毒性のリスクを有意に引き起こさない一般的な曝露量を設定するためにTTC（毒性学的閾値）が開発された(Munro et al. 1999, Kroes and Koziarowski 2002)。このTTC値はヒト一人あたり日量として1.5 µgと推定された。TTCは元来、FDAで食品容器のための「規制閾値」として生み出されたもので(Rulis 1989, FDA 1995)、がん原

性343物質についてCPDB(carcinogenic potency database)データベースから解析して設定(Gold et al. 1984)、その後、がん原性700物質以上についてデータベースを繰り返し評価して確認された(Munro 1990, Cheeseman et al. 1999, Kroes et al. 2004)。発がん性の確率分布では、ほとんどの発がん物質の発がん性の生涯リスクの上限(実質安全量[virtually safe dose])は100万分の1(1×10^{-6})未満の発現頻度となるヒト一人あたりの推定曝露日量[$\mu\text{g}/\text{person}$]が導き出された。さらに強力な発がん物質のサブセット分析では、遺伝毒性の可能性のある警告部分構造をもつ化学物質はTTCの1/10量(0.15 $\mu\text{g}/\text{日}$)が提案された(Kroes et al. 2004)。しかし、原薬における遺伝毒性不純物の許容限度の評価にTTCを適用する場合、発がん生涯リスクの100万分の1(10^{-5})に相当する1日あたり1.5 μg の曝露量を設定したことは医薬品としての利点を考慮したものである。TTC値を基準にする方法では、最も感受性の高い動物種と部位(一部の最悪例で想定)で50%発がん率(TD50)から100万分1の頻度の投与量を単純線形外挿するため一般的に非常に控えめな評価であることをこの章で認識しなければならない。

一部の構造群では、摂取量がTTC以下であっても発がん性リスクが有意に高い確率を示す強力な発がん性が特定された(Cheeseman et al. 1999, Kroes et al. 2004)。この強力な遺伝毒性発がん物質のグループにはアフラトキシン様のN-nitroso及びazoxy物質が含まれ、TTC試算から除外しなければならない。このような多くのグループのリスク評価には化合物固有の毒性データが必要となる。

これが遺伝毒性試験成績のプロファイルに基づくTTC値からの逸脱の理由である。*In vitro*試験で陽性結果がみられた場合、その所見と*in vivo*との関連がないことを科学的な重要度(weight-of-evidence)に基づいて示すことができれば、TTCレベルにおける不純物の限度量が許容される。このためには*in vivo*の追加試験や*in vivo*試験における不純物の陰性結果が通常求められる。

TTC値は特定の条件下で日量1.5 μg 以上が許容されることがあり、それは短期間の投与、生命に関わる状態における治療、余命が5年未満、又は不純物がよく知られた物質、ヒトへの曝露が医薬品以外からの摂取が多い(食品等)場合である。重要な代謝物である遺伝毒性不純物は代謝物の許容量に基づいて算定する。

原薬におけるTTCからの遺伝毒性不純物の最大濃度(ppm)は(1)式を用いて患者への予定投与日量に基づいて算出される。

$$(1)\text{最大濃度 (ppm)} = \frac{\text{TTC } [\mu\text{g}/\text{日}]}{\text{投与量 } [\text{g}/\text{日}]}$$

適切な毒性試験(長期試験)成績が得られ、固有のリスク評価が可能な発がん物質にはTTCを適用してはならない。

TTCは確率論法による実用的なリスク管理ツールであることに留意しなければならない。即ち、発がん性の可能性や程度の未知な遺伝毒性不純物の摂取日量がTTC値以下であっても、発がんの生涯リスクは100万分の1を超えない確率ということになる。TTCの考え方はリスクのない絶対的なものと解釈すべきではない。