

ライン文書と併せて読むこと。特に、以下についてはよく読むこと:

不純物試験ガイドライン:新原薬中の不純物(CPMP/ICH/2737/99、ICHQ3A(R))

新医薬品製剤の不純物に関するガイダンスのための注釈(CPMP/ICH/2738/99、ICHQ3B (R))

不純物に関するガイダンスのための注釈:残留溶媒(CPMP/ICH/283/95)

遺伝毒性に関するガイダンスのための注釈: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)

遺伝毒性に関するガイダンスのための注釈:医薬品の規制遺伝毒性試験の標準的組み合わせ(CPMP/ICH/174/95、ICHS2B)

4. 毒性の背景

現行の規制実施では、(in vivo において)遺伝毒性化合物はいかなる濃度の曝露によっても DNA に損傷を与える可能性があり、そのような損傷は腫瘍発生の誘因/一因になる可能性があると考えられている。したがって、遺伝毒性発癌物質については、識別できる閾値は存在せず、あらゆる濃度の曝露によってリスクが生じるとみなすことが賢明である。

しかし、遺伝毒性イベントについても、生物学的意義のある閾値効果を導くメカニズムが存在することが徐々に認識されてきている。これは特に、非 DNA 標的と相互作用する化合物や可能性のある変異原(決定標的に作用する前に速やかに無毒化される)に対して当てはまる。このような化合物に対する規制アプローチは、重要な無影響量(NOEL)の同定や不確実係数の使用に基づいている場合がある。

DNA 分子と反応しうる化合物でも、高用量試験における作用から極めて低濃度の(ヒト)曝露への直線的な外挿については、複数の防御機構が低用量で効果的に作用するために妥当性が示されない可能性がある。しかし、現時点では特定変異原の遺伝毒性化合物に閾値が存在することを実験的に証明することは極めて難しい。このように、遺伝毒性に閾値が存在することを裏付ける適切なエビデンスがない場合には安全量を設定することが難しくなるため、許容リスクを決定する曝露量の概念を採用する必要がある。

5. 提言

Q3A ガイドラインで述べられているように、実際の不純物および存在する可能性のある不純物は合成中に生成される可能性が高いため、合成に関与する化学反応の正しい科学的評価や、新原薬の不純物プロファイルの一因となりうる原料に関連する不純物、考えられる分解産物に基づき、新原薬の精製と保存について確認する必要がある。この考察は、化学反応および関連する条件の知見に基づいて合理的に予測される不純物に限定されると考えられる。既存の遺伝毒性データまたは警告部分構造が存在する場合には、考えられる遺伝毒性不純物を特定すること。考えられる不純物が警告部分構造を含有する場合には、不純物の追加的な遺伝毒性試験(一般的には微生物復帰突然変異試験)を考慮すること(Dobo et al. 2006、Muller et al. 2006)。Q3A ガイドラインによれ

ば、このような試験は制御可能な不純物を含有する原薬について通常実施されるが、単離した不純物を用いた試験の方がこの目的に適しており、強く推奨される。

遺伝毒性発癌物質への許容可能な曝露量を決定する際、考えられる作用メカニズムおよび用量-反応相関についての検討は重要な要素である。上記の検討事項に基づき、遺伝毒性不純物は以下の2種類に分類される：

- 閾値関連 (threshold-related) メカニズムに対する十分な (実験的) エビデンスがある遺伝毒性化合物
- 閾値関連 (threshold-related) メカニズムに対する十分な (実験的) エビデンスがない遺伝毒性化合物

5.1 閾値関連 (threshold-related) メカニズムに対する十分なエビデンスがある遺伝毒性化合物

非直線関係または閾値用量-反応相関を導くことを示すと考えられる遺伝毒性メカニズムの例には、異数性、トポイソメラーゼ阻害、DNA 合成阻害、生体防御機構の過負荷、代謝負荷および生理的動揺 (例えば、赤血球生成の誘導、高体温、低体温) を引き起こす細胞分裂時の紡錘体装置の相互作用が挙げられる。

閾値遺伝毒性の明白なエビデンスがある化合物 (のクラス) の場合、さほど遺伝毒性リスクがない曝露量は、不純物に関するガイダンスのための Q3C 注釈: 残留溶媒のクラス 2 溶媒 の項で概略した手順にしたがって設定できる。この方法により、「不確実係数」(UF) を用いた最も関連性の高い (動物) 実験の NOEL あるいは最小作用量 (LOEL) から「Permitted Daily Exposure」(PDE) を算出できる。

5.2 閾値関連 (threshold-related) メカニズムに対する十分なエビデンスがない遺伝毒性化合物

同定できる閾値メカニズムのない遺伝毒性不純物の許容性評価には、薬学および毒性学の双方による評価を用いる。一般に、薬学的手法では「合理的に実行可能な限り低く」濃度をコントロールするという方針 (ALARP 原則) に従い、これを回避することはできない。薬学的评价後に ALARP 原則に合致すると考えられる濃度は、その許容性について毒性学的観点からも評価する (決定木および以下のセクションを参照)。

5.2.1 薬学的评价

遺伝毒性を有する可能性がある不純物に関する適用について、不純物に関する全体的審議 (Q3A(R) を参照) の一環として、具体的に審議を行う。

提案された配合/製造戦略の根拠は、利用可能な配合の選択肢や技術を基に示される必要がある。申請者は、有効成分の化学プロセスおよび不純物プロファイルにおいて、試薬として使用される化学物質、および中間体、あるいは遺伝毒性および/または変異原として知られる副生物 (例えば、アルキル化剤) として示される化学物質すべてについて強調すること。さらに一般的には、

反応物質、および遺伝毒性の観点から有効成分とは共存できない「警告構造」をもつ物質について検討すること(例えば Dobo et al. 2006 を参照)。もし入手可能であれば、最終生成物中に遺伝毒性残存物が生成されない代替可能な物質を用いること。

代替となる合成ルートや配合、異なる出発原料といった実現可能な代替が存在しない場合には、その妥当性について示す必要がある。例えばこれは、遺伝毒性および/または発癌可能性に関与する構造が化学合成においても必要な構造に相当するような場合に当てはまる(例えば、アルキル化反応)。

原薬中で遺伝毒性不純物の生成が回避できないと考えられる場合には、安全性要求に従い、または合理的に実行可能な限り低くなるまで、最終生成物中の遺伝毒性残存物を減量するために技術的努力(例えば、精製段階)を行う(安全性評価を参照)。反応中間体、反応物、およびその他の構成物に関する化学安定性データについても、この評価の対象とする。

これらの残留物の検出および/または定量は最先端の分析技術を用いて実施すること。

5.2.2 毒性評価

閾値のない遺伝毒性発癌物質の安全な曝露量(ゼロリスクの概念)を定義することは不可能であり、また原薬からの遺伝毒性不純物の完全除去は不可能であることが多いため、許容リスクレベル、すなわちヒトの健康へのリスクが無視できる値以下のヒトの1日曝露量推定値の概念の実現が必要とされる。許容リスクレベルの導出法については、不純物に関するガイダンスのための Q3C 注釈:クラス1 残留溶媒の別添3で検討されている。しかし、これらの方法には長期癌原性試験の適切なデータの入手が必要である。

多くの場合、遺伝毒性不純物の毒性評価では、不純物を用いた *in vitro* 試験(例えば、エームス試験、染色体異常試験)の限られたデータしか得られないため、許容摂取濃度の特定に確立された方法を適用することはできない。*in vitro* データ(例えば、エームス試験)からの「安全倍数」の算出は、許容限度の妥当性について不適切であると考えられる。さらに、低い ppm 値を示す不純物を含有する原薬を用いたデータにおいて発癌性と遺伝毒性が陰性でも、この試験方法が感度不足であることから、不純物の許容限度の設定として十分な確信が得られない。強力な変異原や発癌物質でさえも、原薬の一部として、すなわち極めて低い曝露量で試験される場合には検出できない可能性が高い。したがって、極めて低濃度の遺伝毒性不純物が存在しても、受け入れ不可能なリスクを伴うものではないことを見分ける実際的な方法が必要となる。

5.2.3 毒性学的懸念閾値の適用

毒性学的懸念閾値(TTC)は、非常に高い発癌性やその他の毒性作用によるリスクをもたらさないとされる未試験の化学物質による一般的な曝露量を規定するために開発され(Munro et al. 1999、Kroes and Kozianowski 2002)、この TTC 値は $1.5 \mu\text{g}/\text{ヒト}/\text{日}$ と推定された。本来、TTC 値は食品接触材料について調べるために「閾値規制」として FDA により開発され(Rulis 1989、FDA 1995)、発癌性データベースにある発癌物質 343 項目の分析に基づいて規定された(Gold et al. 1984)。さ

らに、発癌物質 700 項目以上にまで拡大してデータベースが評価され、繰り返し確定された (Munro 1990, Cheeseman et al. 1999, Kroes et al. 2004)。発癌性の確率分布は、大半の発癌物質による癌の生涯リスクが上限で $1/1000000(1 \times 10^{-6})$ 未満となる(「実質安全量」)推定 1 日曝露量(μ g/ヒト)を導出するために利用されている。さらに、強力な発癌物質についてサブセット解析を行ったところ、潜在的遺伝毒性の懸念が高まる警告部分構造を有する化学物質の TTC 値については 10 倍低く(0.15μ g/日) 設定することが示唆された(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を評価する際に TTC 値 1.5μ g/日を適用することについては、医薬品によるベネフィットが存在することから、癌の生涯リスクを 10^{-5} 相当まで修正することができる。ここで認識しておかなければならないことは、TTC 値に基づいた方法は一般的にきわめて保守的とみなされていることである。それは、これらの方法には最も感受性の高い種と最も感受性の高い部位から得た TD50 データを用いて(複数の「最悪」を仮定)、50%腫瘍発生率(TD50)となる用量から $1/10^6$ となる発生率まで単純な線形外挿が取り入れられているためである(Munro et al. 1999)。一部の構造グループは TTC 値より低い摂取量であっても高い確率で重大な発癌リスクと関連すると考えられ、このような高い潜在的可能性が確認された(Cheeseman et al. 1999, Kroes et al. 2004)。高い潜在的可能性を有する遺伝毒性発癌物質のグループにはアフラトキシン様、N-ニトロソ、アゾキシ化合物などが含まれており、これらを TTC アプローチから除外する必要がある。このようなグループについてリスク評価を行うには化合物特異的な毒性データが必要である。これらの化合物が遺伝毒性プロファイルの結果に基づいた TTC 値から外れるには理由がある。in vitro 試験で得られた陽性結果について in vivo での関連性が不足していることが実証主義的アプローチによりもっともらしく立証されたとしても、TTC 濃度限界から不純物が除外されるに過ぎない(ICH S2 ガイドラインを参照)。通常、このアプローチには追加の in vitro 試験および/または適切な in vivo 試験から得られた不純物による陰性結果が必要とされる。TTC 値が 1.5μ g/日を超えても、特定の条件下、例えば短期間の曝露、生命を脅かす状態の治療、平均余命 5 年未満、あるいは不純物が既知の物質で他の原因(例えば、食品)により人体曝露が高くなるなどの場合に許容されることがある。同時に、遺伝毒性不純物は重要な代謝産物でもあるため、代謝産物の許容性に基づいて評価されることがある。原薬における遺伝毒性不純物の濃度限界値 ppm は TTC 値から導出され、方程式を用いて患者への予測 1 日量を基に算出することができる(1)。

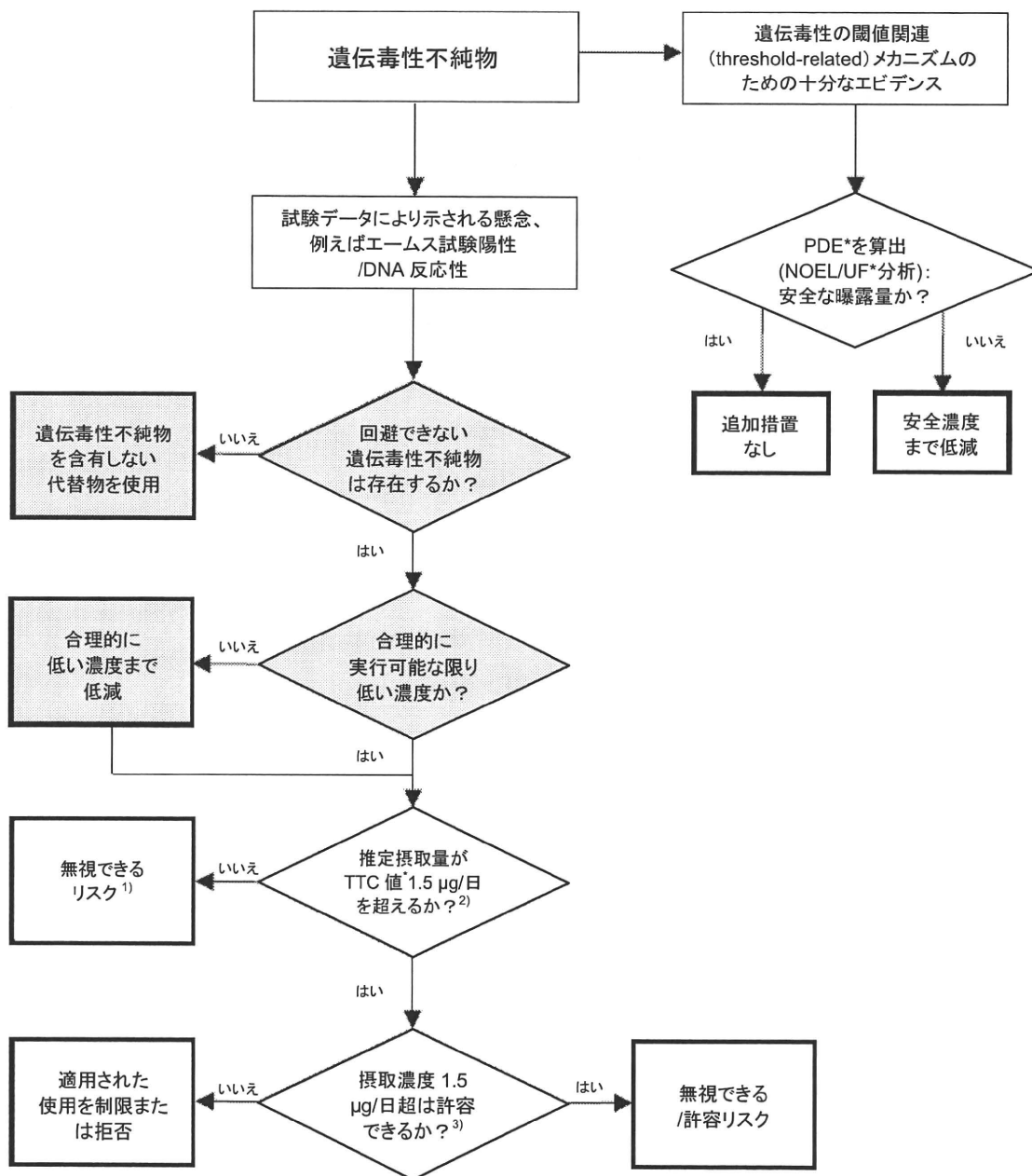
$$(1) \text{ 濃度限界値(ppm)} = \frac{\text{TTC}[\mu \text{ g/日}]}{\text{摂取量}[\text{g/日}]}$$

発癌物質に利用できる十分な毒性データ(長期試験)があり、化合物特異的なリスク評価が可能な場合には、TTC 概念を適用することはできない。TTC は確率論的手法を用いた実際的なリスク管理ツールであることが強調されなければならない。すなわち、未知の発癌潜在的可能性/可能性のある遺伝毒性不純物の 1 日摂取量が TTC 値未満である場合、高確率で生涯にわたる癌リスクが 10^{-5} を超えることはないということである。TTC 概念をリスクがない絶対確実性を与えるものとして解

積してはならない。

5.3 遺伝毒性不純物の許容性評価のための決定木

(斜線の枠=薬学的評価、白枠=毒性評価)



1)強力な発癌物質(本文参照)と構造関連性がある不純物は TTC アプローチから除外する

2)発癌性データが入手可能な場合: 摂取量は癌生涯リスクの算出値 10^{-5} を超えるか?

3) ケースバイケースの評価には治療期間、適用、患者集団などを取り入れる必要がある(本文参照)

*)略語: NOEL/UF-無毒性量/不確実性係数、PDE-許容 1 日摂取量、TTC-毒性学的懸念閾値

参考文献

- Cheeseman M.A., Machuga E.J., Bailey A.B., A tiered approach to threshold of regulation, *Food Chem Toxicol* 37, 387-412, 1999
- Dobo K.L., Greene N., Cyr M.O., Caron S., Ku W.W., The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to manage genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development, *Reg Tox Pharm* 44, 282-293, 2006.
- Gold L.S., Sawyer C.B., Magaw R., Backman G.M., de Veciana M., Levinson R., Hooper N.K., Havender W.R., Bernstein L., Peto R., Pike M.C., Ames B.N., A carcinogenic potency database of the standardized results of animal bioassays, *Environ Health Perspect* 58, 9-319, 1984.
- Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J., van Schothorst F., Vos J.G., Würtzen G., Structure-based threshold of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet, *Food Chem Toxicol* 42, 65-83, 2004.
- Kroes R., Koziarowski G., Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment, *Toxicol Letters* 127, 43-46, 2002.
- Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., De Antonis D., Beels C., DeGeorge J., De Knaep A.G.M., Ellison D., Fagerland J.A., Frank R., Fritschel B., Galloway S., Harpur E., Humfrey C.D.N., Jacks A.S.J., Jagota N., Mackimmon J., Mohan G., Ness D.K., O'Donovan M.R., Smith M.D., Vudathala G., Yotti L., A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity, *Reg Tox Pharm* 44, 198-211, 2006
- Munro I.C., Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop, *Reg Tox Pharm* 12, 2-12, 1990.
- Munro I.C., Kennepohl E., Kroes R., A procedure for the safety evaluation of flavouring substances, *Food Chem Toxicol* 37, 207-232, 1999.
- Rulis A.M., Establishing a threshold of regulation. In *Risk Assessment in Setting National Priorities* (J.J. Bonin and D.E. Stevenson, Eds.) Plenum, New York, 271-278, 1989.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA), Food additives: Threshold of regulation for substances used in food-contact articles (final rule), *Fed. Regist.* 60, 36582-36596, 1995.



欧州医薬品審査庁
ヒト用医薬品の事前承認評価

ロンドン、2009年12月17日
Doc. Ref. EMA/CHMP/SWP/431994/2007
改訂2版

CHMP 安全性作業部会(SWP)

CHMP 遺伝毒性不純物の限度に関するガイドラインに対する質問と回答

はじめに

この質問と回答の文書は、2006年に公表された遺伝毒性不純物の限度に関するガイドライン(EMA/CHMP/QWP/251344/2006)について明確化および調和化を図ることを目的としている。

1. 懸念に関して特別な原因がない限り、本ガイドラインを認可製品に遡及的に適用する必要はない。現在市販されている製品への適用という点に関して「懸念の原因」とは何か？

APIの製造手順に本質的な変更がない場合には、存在する可能性のある遺伝毒性不純物に関する再評価は通常不要である。しかし、以前には未知であった懸念の原因が新たな知見により示唆される可能性がある。1つの例としてメシラート塩の原薬が挙げられるが、遺伝毒性を有するアルキルメシラートが生成される可能性に関して数年前に懸念が生じた。これにより、現在では全てのメシラート塩が欧州薬局方のモノグラフに記載され、これらの毒性産物が生成する可能性について「製造報告書」の中で特定評価することが必要となった。

2. 本ガイドラインでは、たとえ濃度が毒性学的懸念閾値(TTC)未満であったとしても、既知あるいは変異原性の疑いがある不純物を合理的に実行可能な限り低減(ALARP)することが必要であると示唆している。すなわち、決定木においてはALARP概念がTTC概念の上位に存在する。もし濃度がTTC値(きわめて保守的な値)未満であることが既に知られていた場合、なぜ濃度をさらに低減させなければならないのか？このことにより、定量限度が1ppm周辺か、それ未満となる分析手法の開発に実務的な面において影響を与えることが多くなると考えられる。開発に費やされる労力と資金、また実際には達成できない可能性があることから、認識されているリスクに釣り合わないと考えられる。

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK

Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18 84 16

E-mail: mail@ema.europa.eu <http://www.ema.europa.eu>

© European Medicines Agency, 2009. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

変異原性不純物の濃度が毒性学的懸念閾値(臨床投与量として1.5 μ g/日未満に相当)よりも低値となる場合、きわめて高い懸念が生じる構造、例えばN-ニトロソ、アフラトキシン様、アゾキシ化合物が存在しない限りはALARP概念を適応する必要はない。

3. 本ガイドライン中には「存在する可能性のある不純物が警告部分構造を含有する場合には、不純物の遺伝毒性試験、一般的には細菌を用いる復帰突然変異試験の追試験を考慮しなければならない」と記載されている。

i) 不純物が変異原性のある警告部分構造の誘因となる場合、不純物を用いたエームス試験(規制許容基準まで実施)で得られた陰性結果は、その化合物には遺伝毒性に関する懸念がなく、さらなる「安全性確認」試験は必要ないと結論付けるのに十分であるか?

ii) 警告部分構造がなければ、その不純物に懸念のないことは十分示されるのか?

iii) 警告部分構造をもつ不純物が陽性になると仮定し(いずれの試験も実施せず)、その濃度が適切なTTC値未満であることを確認すれば不純物をコントロールすることは許容できるのか?

i) はい。エームス試験で陰性であれば(規制許容基準まで実施)警告部分構造は無視し、ICH Q3A/B 限度未満の濃度を与える試験をさらに実施する必要はないと考えられる。

ii) はい。十分な機能を持つ評価法により(例えば、DEREK や MCASE など頻用されている QSAR 評価ソフトウェアを適用することにより)その不純物に警告部分構造が存在しないことが判明すれば遺伝毒性に関する懸念はなく、さらに「安全性確認」試験を実施し、あるいは妥当性を示す必要はないと結論付けられる。

iii) はい。存在する可能性のある遺伝毒性不純物がきわめて強力な遺伝毒性発癌物質(N-ニトロソ、アゾキシ化合物、アフラトキシン様化合物)のクラスに分類されていない限り、TTC 濃度でコントロールできるならば遺伝毒性試験の実施は義務付けられていない。

4. フェーズ III の段階で検出された新規不純物、または市販品から検出された新規不純物の安全性を確認する適切なストラテジーとしてどのようなものがあるか? 例えば、構造未知の新規不純物は0.05-0.09%の範囲で検出されるが、何の措置も講じる必要がないことは許容されるのか? 不純物が警告部分構造の誘因となっても検出されるのは0.10-0.15%の範囲であるが、この不純物を含有する主成分をエームス試験で調べることによって安全性を十分に確認することはできるのか?

ICH ガイドラインに従って構造未知の新規不純物が ICH による構造決定の必要な閾値未満の濃度で検出された場合には、一般的には措置を講じる必要はない。検出された不純物が ICH による構造決定の必要な閾値よりも高い場合、それが安全性確認の必要な閾値よりも低く、またその構造により警告部分構造が生じて、不純物が最小濃度 250 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ (最も関連性のある変異原を用いたエームス試験による検出限界推定値 Kenyon et al., Reg Tox & Pharm, 2007, 75-86 参照)で存在する限り、不純物を含有する主成分についてエームス試験を実施することによりこれを無効にすることができる。構造が確認できない場合には、一般的に措置を講じる必要はない。ICH による安全性確認の必要な閾値を超えていれば ICH ガイダンスに従う。

5. 本ガイドラインには「TTC 値が 1.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えても、特定の条件下、例えば短期間の曝露…」と記載されている。急性症状の治療に用いられる抗生物質などの市販薬には高用量が認められているが、このような臨床での曝露期間に依存する「段階的な TTC」の原則は CHMP に一致するのか?もしそうであるならば、どの程度まで許容できるのか?

遺伝毒性不純物の TTC 値が 1.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えるとケースバイケースで治療を受けることになる。短期間の治療には高用量濃度が許容されており、CHMP の Q #6 に対する回答で概説した原則に一致する。

6. 本ガイドラインでの記述から示唆されるのは、本ガイドラインが ICH Q3A/B ガイドラインでは特に扱われなかった課題について扱うことを目的としていることである。ICH ガイドラインの適用範囲には NDA または MAA へ提出する前の臨床開発は含まれていない。しかし、一部の規制当局により、遺伝毒性不純物ガイドラインが臨床開発段階で適用されていることが広範な製薬会社の実績から示されている。適用範囲に臨床開発への適用を含まなければならない場合には、開発段階でどのように遺伝毒性不純物をコントロールすべきなのか CHMP は助言することができるのか?

ガイドラインの適用範囲によると、ガイドラインは主に「新有効成分」中の遺伝毒性不純物に適用され、MAA 提出ならびに臨床試験申請の双方における新有効成分も対象とされている。実際に、臨床試験における治験医薬品に関する科学的薬学的品質文書(CHMP/QWP/185401/2004)に対する要求事項に関して CHMP ガイドラインには、「IMP 中の不純物に関してボランティアと患者それぞれに予期される曝露量を考慮し、生成物がその使用目的において安全であるという妥当性を示すことが必要である」、さらに「不純物の規格と許容基準に対する妥当性の概要を ……安全性および毒性データを基に提出しなければならない」と記載されている。CHMP は臨床開発中に段階的 TTC の概念を用いることに同意している。遺伝毒性不純物の 1 日摂取量の許容限度は、曝露期間 6-12、3-6、1-3 ヶ月、および 1 ヶ月未満のときに、それぞれ 5、10、20、および 60 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。単回投与としての摂取量は最大 120 μg まで許容される。Mueller らの論文(Reg Tox & Pharm, 2006, 44, 198-211)における段階的 TTC に関する提言と比較すると、これらの値に線量率補正係数 2 を組み入れて線形外挿モデルから外れていることを説明してい

る。

	曝露期間				
	単回投与	1 ヶ月以下	3 ヶ月以下	6 ヶ月以下	12 ヶ月以下
容認できる 1 日摂取量	120 µg	60 µg	20 µg	10 µg	5 µg

7. 本ガイドライン中には TTC 値 1.5 µg/日 が原薬中の個々の遺伝毒性不純物に適用できる濃度であると示唆されているが、これを裏付けることはできるのか？

原薬中に複数の遺伝毒性不純物が存在し、不純物の間に構造的関連性が認められない場合に限り、TTC 値 1.5 µg/日 を個々の不純物に適用することができる。

不純物の間に構造類似性がある場合には、それらは同様の遺伝毒性作用メカニズムにより作用し、また、同様の分子標的を持つことから相加的に効果を発揮すると仮定される。このような状況下においては遺伝毒性不純物の合計限量として 1.5 µg/日 が望ましい。特に、最大 1 日量がきわめて高く、そのために低いグループの限量を適用する必要がある場合には、実際にこの限量が相応の努力によって達成される可能性はないと考えられる。以下のような論点を考慮に入れてケースバイケースで妥当性を示す必要がある：

- 有効成分の最大 1 日量；
- 治療適応；
- 遺伝毒性不純物が生成するときの合成ステップ；
- 不純物を除去するための製造プロセス(精製段階)の性能；
- 不純物をコントロールするための分析手段の性能；

より強力な検出方法をルーチンに使用することが難しい場合は、実測値が TTC よりも十分に低いことを立証するために開発段階や最初の市販用バッチの試験段階でこれらの検出方法を使用することが考えられる。このような場合には、所管官庁がリスク評価に基づいてこのアプローチを適切と判断すれば、ルーチン試験の代わりにスキップ試験の実施を考慮することができる。

8. 2008 年 3 月に、存在する可能性がある遺伝毒性不純物を扱ったヨーロッパ薬局方委員会規定が発表された。この規定は薬局方モノグラフの作製および改定段階で適用される。また、現行のモノグラフに記載された有効成分に対する CHMP ガイドラインの適用方法についてもきわめて実際的なガイダンスとなっている。既に規定はされているが薬局方モノグラフには記載されていない原薬において、この規定で概説された同様の原則を適用することはできるか？

はい。CHMP ガイドラインの実施以前に所管官庁が認可した医薬品に含有されている有効成分については、製造承認の関係書類に記載された規格に従うべきである。不純物の遺伝毒性を証明

した試験データがある場合にのみ措置を講じる必要がある。不純物にきわめて高い懸念を生じる構造、例えば N-ニトロソ、アフラトキシン様、アゾキシ化合物が存在しない限り、警告部分構造が認められるだけでフォローアップ措置を講じることは不十分であると考えられる。新規の合成ルートが用いられることにより、存在する可能性がある別の遺伝毒性不純物や、過去に認知されたことがあり高濃度で存在する可能性のある遺伝毒性不純物が生成する場合には、その状況について所管官庁と検討しなければならない。

参考文献

M.O. Kenyon, J.R. Cheung, K.L. Dobo, W.W. Ku: An evaluation of the sensitivity of the Ames assay to discern low-level mutagenic impurities. *Reg Tox & Pharm*, 2007, 75-86.

業界向けガイダンス

原薬および製剤に含まれる 遺伝毒性・発癌性不純物：推奨アプローチ

ガイダンス (案)

本ガイダンス文書は意見聴取を目的に配布しています。

本書（案）に関するコメント・提案は、発行から 60 日以内に連邦官報の『ガイダンス（案）発行通知』に投稿してください。コメントは、Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852 に提出してください。コメントにはすべて連邦官報に掲載されている発行通知の中に記載されたドケット番号を明記してください。

本書に関するご質問は Jacobson-Kram (301-796-0175) までお問い合わせください。

米国保健社会福祉省
米国食品医薬品局
医薬品評価研究センター (CDER)

2008 年 12 月
薬理および毒性

業界向けガイダンス

原薬および製剤に含まれる 遺伝毒性・発癌性不純物：推奨アプローチ

追加配布請求先：

*Office of Communications
Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201
Silver Spring, MD 20993-0002
E-mail: druginfo@fda.hhs.gov
Fax: 301-847-8714
(Tel) 301-796-3400
<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>*

米国保健社会福祉省
米国食品医薬品局
医薬品評価研究センター (CDER)

2008年12月
薬理および毒性

目次

I.	緒言.....	1
II.	背景.....	2
	A. 薬物の不純物および残存溶媒に関する業界向け ICH ガイダンス.....	3
	B. 遺伝毒性不純物上限値に関して EMEA が提唱しているガイドライン.....	4
III.	不純物の遺伝毒性を初めて評価するときの推奨方法.....	5
IV.	遺伝毒性および発がん性不純物の取り扱いに関する推奨アプローチ.....	6
	A. 遺伝毒性および発がん性不純物形成の予防.....	6
	B. 遺伝毒性および発がん性不純物の量の低減.....	6
	1. 製造承認申請をサポートするための許容レベル.....	7
	2. 臨床開発中の許容レベル.....	9
	C. 遺伝毒性および発がん性リスクの追加判定.....	10
	D. 方法の柔軟性に対する考慮.....	11
	付録 A : 決定樹フローチャート.....	12

業界向けガイダンス¹

原薬および製剤に含まれる 遺伝毒性・発癌性不純物：推奨アプローチ

本ガイダンス案が最終的に決定されれば、上記に関する米国食品医薬品局（FDA）の現在の見解を表すことになる。それによって一個人に対してなんらかの権利が生じたり与えられることはなく、FDA や公衆を拘束する力もない。適用法令や規制条件を満たすのであれば、代替方法を使うことも可能である。代替方法について討議を希望する方は、FDA 所轄のガイダンス実施担当者に連絡すること。FDA 担当者がわからない場合、本ガイダンスの冒頭に記載の番号に電話すること。

1. 緒言

本ガイダンスは医薬品評価研究センター（CDER）で規制されている生物学的製剤を始めとし、原薬および製剤に含まれる遺伝毒性・発癌性不純物に関する FDA の見解を医薬品製造業者に通知するものである。本ガイダンスは臨床開発中に（臨床試験実施申請、IND）こうした不純物の安全性をどのように評価すればよいのか、また新薬承認申請（NDA）、生物学的製剤承認申請（BLA）、医薬品簡略承認申請（ANDA）の際に推奨される方法について記載している。本ガイダンスは遺伝毒性・発癌性不純物に臨床で曝露を受けた時の推奨閾値を記載している。また現存データ、警告部分構造（structural alert）、および／または合成経路の評価から、既知のまたは理論上の安全性問題がある場合に実施するとよい追加試験や曝露閾値に関する推奨事項も記載している。

本ガイダンスは、不純物について概括した業界向け ICH ガイダンス（Q3A（R2）Impurities in New Drug Substances [原薬の不純物]、Q3B（R2）Impurities in New Drug Products [製剤の不純物]、Q3C（R3）Impurities: Residual Solvents [残留溶媒]）²の補追として発行された。ICH ガイダンスは全般的な指針しか触れていないが、本ガイダンスは遺伝毒性・発癌性が既知あるいは疑われる不純物の安全性確認を具体的にどう行えばよいか推奨事柄を記載している。本ガイダンスは薬物に含まれる合成不純物および分解物について取り扱っているが、実存する原薬や適応医薬品成分の遺伝毒性・発癌性については扱っていない。本ガイダンスは既知の開始物質や反応予測産物にも利用することができる。

¹ 本ガイダンスは FDA 医薬品評価研究センター（CDER）新薬審査部（Office of New Drugs）が作成した。

² <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> を参照。FDA は ICH Q3C の改訂第 3 版（R3）を企業向けガイダンス「Q3C - Tables and List（表と一覧）」（CDER ガイダンスのウェブサイトに記載されている）に取り入れた。

拘束力のない推奨事項を含む (案) (実施用ではありません)

本ガイダンスは、臨床開発中および承認後に患者が遺伝毒性・発癌性不純物に曝露された場合の生涯発癌リスクの特徴を明らかにし、リスクを軽減するための様々な方法について記載している。そのアプローチとして以下が含まれる。

- 関連不純物の生成を最小限に抑え、最大限除去するために合成経路および／または精製工程を変更する方法
- 一般に市販品の関連不純物は1日最大曝露量1.5 μ gを目標値とするが、臨床開発中はこの値を超えてもよい。強い遺伝毒性・発癌性を示唆する警告部分構造を持つ不純物にこの一般の閾値アプローチを当てはめるのは不適切で、状況に応じた評価が必要である。
- 作用機序や科学的根拠の重要度から遺伝毒性・発癌性リスクの特徴の詳細を明らかにする。あるいは不純物の規格に関する裏付けデータを取るための追加試験を行ってもよい。

本ガイダンスは本書発行前に承認された医薬品にも適応されるが、不純物や分解物に関連した発がん性リスクの増大可能性を示唆する安全性データがある場合に限る。あるいは承認後の追加申請（例：適応追加、用量追加、使用期間の延長）で、不純物や分解物に関連する発がん性リスクの増大可能性が示唆され医薬品表示に重大な変更がある場合にも適応される。新剤形や新しい合成経路などの許可を得るためNDA、BLA、ANDA追加製造承認申請を準備する場合にも、本書の推奨事項を考慮にいれるべきである。本ガイダンスはCDERの規制下に置かれている生物学的製剤に存在する不純物にも適応されるが、小分子医薬品に対して実施される遺伝毒性試験は生物学的製剤に適応できないケースが多いことに注意が必要である。同様に、生物学的製剤に含まれる不純物の標準遺伝毒性試験は多くの場合不適切である。なぜならば生物学的製剤には残存する宿主細胞蛋白・核物質、発酵成分、および細菌性・ウイルス性成分を含んでいる恐れがあり、小分子製造中に認められる場合が多い有機化学物質を含んでいないことがあるためである。

本ガイダンスを含めFDAガイダンス文書は法的な施行を強いるものではない。ガイダンスはある問題に関する当局の現在の考え方を示すものであり、規制要求や法的要請事項について具体的に言及しているのでなければ推奨事項と考えるべき性質のものである。当局のガイダンスにある「すべきである (should)」という言葉は、提案・推奨を意味し、遂行を命じるものではない。

II. 背景

遺伝変異、染色体切断、および／または染色体再編成を誘発することが証明された化合物は遺伝毒性があると考えられ、ヒトで発がん性を示す可能性がある。たとえ低濃度であってもこのような不純物への曝露は重大な問題になるかもしれない。したがって、ICH Q3A (R2) および ICH Q3B (R2) に記載されている検出限界は、遺伝毒性・発癌性不純物には受け入れられないだろう。たとえば、状況によっては上記 ICH ガイダンスに記載の上限値では医薬品に存在する遺伝毒性・発癌性不純物に対する最大 3000 μ g/日の曝露を容認してしまうのに、確認の必要がない。医薬品活性成分 (API) の中でも状況（例：がんの化学療法）によっては遺伝毒性・発癌性も許容されるが、原薬および製剤中の不純物には通常ベネフィットはなく、関連ベネフィットのないリスクだけを与える可能性がある。したがって製造業者は遺伝毒性・発癌性

拘束力のない推奨事項を含む
(案) (実施用ではありません)

不純物を技術的に可能な低濃度に、あるいは重大な発がんリスクを持たない濃度に抑える工夫をすべきである。

不純物や残存溶媒関連の問題を扱っている現行のガイダンスには ICH Q3A (R2)、ICH Q3B (R2)、および ICH Q3C (R3) がある。さらに、欧州医薬品審査庁 (EMA) の医薬品評価委員会 (CHMP) は遺伝毒性不純物の制限に関するガイドラインを発表した³。上記文書については本ガイダンスの背景について記す際に論ずるが、EMA ガイドラインを今回の背景に関する考察の中に含めたからといって、FDA が EMA ガイドラインを推奨したと解釈するのは早計である。

A. 薬物の不純物および残存溶媒に関する業界向け ICH ガイダンス

ICH Q3A (R2) および ICH Q3B (R2) はそれぞれ原薬および製剤中の不純物問題について取り扱っている。ICH Q3A (R2) はガイダンス発表後に承認された薬物中の不純物の同定・安全性確認について扱い、ICH Q3B (R2) はガイダンス発表後に承認された製剤中に含まれる原薬の分解生成物、または賦形剤および/または直接容器・施栓系との反応生成物に分類される不純物についてのみ扱っている。上記ガイダンスでは、不純物とは原薬を構成する化学的物質または医薬品賦形剤以外の原薬または製剤の成分と定義している。患者が曝露される原薬または製剤の量によって、上記ガイダンスは不純物の同定・報告・安全性確認の際の閾値を推奨している。上記二つのガイダンスの定義によると、「安全性確認 (qualification)」とは、規定濃度におけるある個体の不純物 (または分解生成物) またはある任意の不純物 (または分解生成物) の特徴から生物学的安全性を確立できるようなデータを取得し、評価する手順のことである⁴。科学的根拠や問題の大きさから、安全性確認のために閾値を増減させることも適切と思われる⁵。

患者集団や使用期間などの因子を考慮した上で、不純物の安全性確認試験を行う時期について上記ガイダンスは推奨している。不純物の安全性確認に使われる一連試験の中には、不純物が遺伝毒性をもつかどうかを判定するアッセイも含まれる⁶。また適切と考えられる場合には遺伝毒性の可能性を調べるアッセイとして遺伝子突然変異試験、染色体異常試験など *in vitro* 試験の「最小スクリーニング」アッセイも含めるようガイドラインは推奨している⁷。ICH Q3A (R2) には「こうした試験は管理が必要な不純物を含む新規原薬に対して実施してもよい。ただし単離した不純物を使った試験が適切な場合もある」⁸と記載されている。ICH Q3B (R2) でも同じような推奨を行っている。

単体ではなく原薬に含まれた状態の不純物を使った遺伝毒性試験を容認すれば、遺伝毒性試験の感度はずっと下がることに注意する必要がある。たとえば、細菌を用いる変異試験の陽性対照によく使われる強い変異原 (9-アミノアントラセン、メチルメタンサルホン酸など) が毒性のない原薬に安全性確認のための最小濃度で存在する場合、上記の遺伝毒性試験では検出が

³ 2006年6月の Guidance on the Limits of Genotoxic Impurities (遺伝毒性不純物の上限値に関するガイダンス、EMA ガイドライン) (<http://www.emea.europa.eu>)

⁴ ICH Q3A (R2) および ICH Q3B (R2) の用語集の項を参照

⁵ ICH Q3A (R2) 第 VII 項、および ICH Q3B (R2) 第 VI 項を参照

⁶ ICH Q3A (R2) 第 VII 項と添付 3、および ICH Q3B (R2) 第 VI 項および付録 3 を参照

⁷ 6 と同じ

⁸ ICH Q3A (R2) 第 VII 項を参照

拘束力のない推奨事項を含む
(案) (実施用ではありません)

できない。原薬の濃度を抑えた上での不純物の最大濃度では遺伝毒性反応を起こすのに不十分なためである。細胞毒性を持つ原薬の場合、原薬に含まれた状態での不純物の評価方法はさらに感度が低くなる。当該原薬の毒性によって、試験可能な不純物のレベルがさらに制限されるためである。

ICH ガイダンスは実施すべき試験の種類について幾つかの推奨事項を挙げているが、遺伝毒性試験の1つまたは両者が陽性の場合、後をどのように進めていけばよいのか具体的な推奨をしていない。ICH ガイダンスでは単に追加試験の実施、不純物の除去、不純物の濃度削減を考えるよう述べているだけである。

ICH Q3C (R3) は、不純物の一種である各クラスの溶媒に対する許容濃度限界値または1日許容曝露量について推奨値を出している。ただし当ガイダンスには遺伝毒性の懸念に対して曝露量を制限することに関しては推奨事項がない。当ガイダンスは信頼できる発がん性データがある場合に、曝露上限値を設けるための数学的モデル使用を推奨しているだけである。

不純物および残留溶媒に関する ICH ガイダンスは臨床研究開発段階で使用される原薬または製剤には適応されない。

B. 遺伝毒性不純物上限値に関して EMEA が提唱しているガイドライン

2006年6月、EMEAのCHMPが、製造承認申請をサポートする際の遺伝毒性不純物の限度に関するガイドラインを発表した⁹。その後できたCHMP安全性ワーキンググループがこの2006年ガイドラインを説明するためのQ&A文書を発表した¹⁰。本ガイドラインは遺伝毒性不純物を「閾値関連メカニズムの(実験的)証拠が十分にある」ものと、「閾値関連メカニズムの(実験的)証拠が十分でない」ものとに二分することを推奨している。閾値関連メカニズムの(実験的)証拠が十分にある遺伝毒性不純物は、ICH Q3C (R3) クラス2の溶媒に概説されている方法を用いて検討する。この方法では様々な不確定要素も織り込みながら、関連がもっとも深い動物試験で得られた「無影響量 (NOEL)」またはその代替として「最小作用量 (LOEL)」から「1日許容曝露量」を算出する。これに分類される遺伝毒性化合物の例として、紡錘体と干渉して異数体を引き起こす化合物、トポイソメラーゼの作用を妨害する化合物、および/またはDNA合成を阻害する化合物が含まれる。

閾値関連メカニズムの(実験的)証拠が十分でない遺伝毒性不純物に関しては、上記ガイドラインでは「合理的に実行しうる程度に低い (as low as reasonably practicable)」(ALARP 原則と呼ぶ) レベルに抑えるという方針を打ち出している。このALARP法は原薬の合成中に上記不純物が形成されるのを防ぐあらゆる努力をし、それが不可能ならば合成後に不純物を低減する技術(精製工程など)の向上に努力するべきだと記している。これに分類される化合物は、DNAと直接または間接的に相互作用するもので、アルキル化剤、インターカレーター、またはフリーラジカルを形成するような薬剤などが挙げられる。このような薬剤への曝露によりある程度の発がんリスクが生じ、原薬から遺伝毒性不純物を完全に除去することは不可能である場合が多いことから、懸念される不純物が存在すれば許容リスクのレベルの概念を実行する必

⁹ EMEA ガイドライン (<http://www.emea.europa.eu>)

¹⁰ Question & Answers on the CHMP Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, June 2008

拘束力のない推奨事項を含む
(案) (実施用ではありません)

要性が出てくる。許容リスクのレベルがどのようにして導き出されたのかについては ICH Q3C (R3) 付録 3 の中で、クラス 1 発がん性溶媒に関して論じられている。

上記のアプローチは許容できる方法であるが、閾値メカニズムの有無を評価ができる十分な機序に関するデータがない場合が多い。さらにそこでは定量的なリスク評価ができる十分なデータがない場合が比較的多い。EMA ガイドラインはこのような限界を認識しており、遺伝毒性不純物には「毒性が懸念される閾値 (threshold of toxicological concern) 」 (TTC) を使うことを提唱している。TTC とは、重大な発がん性リスクやその他の毒性作用を持たない化合物に対する曝露量の閾値のことである。EMA ガイドラインは全てではなく一部の非常に強力な化合物について TTC 1.5 µg/日を推奨している。この閾値は生涯発がんリスク 10^{-5} に相当し、医薬品から受けるベネフィットがあることから EMA が是認するリスクレベルである。ガイドラインでは 1.5 µg/日を上回る TTC 値も、遺伝毒性結果のプロフィールを科学的根拠の重要度から評価するアプローチを元に、許容できる場合があるとしている。それは予期されるヒトへの曝露が短期間の場合、生命を脅かす病態に対する治療の場合、余命 5 年未満の場合、または当該不純物が既知の物質で当該物質以外からのヒトが曝露を受ける方がずっと多い場合である。TTC がどのようにして導き出されたかについての詳細は IV.B.1 項で論じられている。

製造承認申請のサポートにおける医薬品中の遺伝毒性および発がん性不純物の曝露閾値設定のために EMA ガイドラインで採用されているアプローチは妥当である。しかし遺伝毒性および発がん性不純物が含まれているという問題は臨床開発段階で発生することが多い。したがって本ガイダンスは製造販売承認申請だけではなく臨床開発中に許容される曝露閾値に関する推奨も行っている。

III. 不純物の遺伝毒性を初めて評価するときの推奨方法

遺伝毒性や発がん性を特徴づける適切なデータがまだない場合、関連する ICH ガイダンスに規定されている安全性確認の必要な閾値を超えるレベルで原薬または製剤中に確認された不純物の遺伝毒性は初回最小スクリーニングで評価すべきである。単離した不純物を用いた試験の実施が好ましい。しかし不純物を十分量合成することが不可能であることが証明できる場合には、不純物を含有するまたは不純物を添加された原薬を使った試験を考えてもよい。

すでに述べたとおり、不純物に関する ICH ガイダンスは臨床試験で使用される原薬または製剤には適応されない。しかし、遺伝毒性および発がん性を持つ不純物の存在が確認された場合、あるいは合成経路からそのような不純物が予測されるような場合には、不純物に関連する安全上の問題について臨床開発段階で対処すべきである。

ICH の安全性確認の必要な閾値を下回る量の不純物が確認された場合、構造活性相関 (SAR) 評価 (警告部分構造があるか) を元に遺伝毒性および発がん性について当該不純物の評価をすべきである。この評価は、入手可能な文献の見直しや、コンピュータを使った毒性評価によって実施することもできる。通常使用されるソフトウェアは MDL-QSAR、MC4PC、Derek for Windows などである。In vitro 変異試験 (細菌を用いた復帰突然変異試験) は、警告部分構造が確認された不純物の初回スクリーニング試験として一般的に受け入れられている。なぜなら

(<http://www.emea.europa.eu>)

拘束力のない推奨事項を含む
(案) (実施用ではありません)

毒性評価コンピュータプログラムは細菌を用いた変異試験の結果を元に陽性シグナルを発し、変異原性発がん物質は閾値関連メカニズム以外によって作用すると考えられているためである。細菌試験では特徴がよくわからないカルバメートなどある種の構造グループを持つ不純物、あるいは抗生物質のように大腸菌やサルモネラに毒性を持つ化合物については、哺乳類細胞試験における評価も必要な場合がある。

不純物の遺伝毒性に関する初回評価で陰性だった場合、遺伝毒性試験の追加実施は推奨されておらず、当該不純物の遺伝毒性は十分に安全性確認できたと考えるべきである。実施可能性についての見地から不純物を含有するまたは不純物を添加された原薬を用いた初回評価試験が必要な場合、製造・分析にバラツキがあることを考慮に入れると、提唱されている許容基準は臨床・安定性・および/または製造バッチで認められる不純物の量とバランスがとれていなければならない。この許容基準は遺伝毒性試験で用いる薬物のバッチ中に存在する量を超えてはならず (should)、ICH ガイダンスや遺伝毒性のサポート情報の中で論じられている関連の安全性確認の必要な閾値によって裏付けが取れなければならない (should)。

API が警告部分構造になるような不純物の構造を部分的に持っている場合がある。このような不純物の遺伝毒性については、当該化合物の警告部分構造にとっての化学的環境が化合物の反応性にとっての環境と同等と考えられれば、API の標準試験によって評価できる。

IV. 遺伝毒性および発がん性不純物の取り扱いに関する推奨アプローチ

1 つ以上の遺伝毒性試験での陽性結果、または当該不純物を用いた発がん性試験の陽性結果など発がん性を示すその他の情報についてはさらに検討すべきである。遺伝毒性および発がん性不純物の取り扱いに関する推奨アプローチは本項で記述されており、第 IV.C 項末尾の表 2 に要約されている。決定樹も付録 A に示されている。

A. 遺伝毒性および発がん性不純物形成の予防

薬物関連の不純物は治療のベネフィットを減じ、ヒトでがんを誘発する可能性があるため、原薬の合成や医薬品製造中は遺伝毒性および発がん性化合物の形成を防ぐ技術を向上させる最大限の努力をすべきである。しかし、問題となる不純物の形成を完全に防ぎ、除去することは不可能な場合が多いことがわかっている。

B. 遺伝毒性および発がん性不純物の量の低減

遺伝毒性および発がん性不純物形成を完全に防ぐ代わりに、原薬または製剤に存在する不純物の量を低減する方法を考えるべきである。以下の項では臨床開発中および製造承認申請時に安全性を裏付けるために許容される閾値について論じる。安全性確認の必要な閾値に関連するレベルで問題の不純物を適切に同定できる分析方法を用いるべきである。このアプローチは、当該不純物に関する適切な安全性確認データ (規定量の不純物の生物学的安全性を確立するデータ) がない場合のみ適用すべきである。