

拘束力のない推奨事項を含む
(案) (実施用ではありません)

1. 製造承認申請をサポートするための許容レベル

一般的には、各不純物については 1.5 g/人/日の曝露量が製造承認申請時に許容される安全性確認の必要な閾値と考えられるだろう。この閾値を下回る不純物には遺伝毒性および発がん性問題に関する安全性確認を追加で行う必要はない。この閾値は無視できる程度の安全性問題をもたらすと考えられるリスクレベルである生涯発がんリスクの上限值 10^{-6} (百万分の 1) を生じさせると予測される 1 日曝露量の推定値である。この閾値は 477 化合物の発がん性の強さを分析した結果を元に決めたもので、これら化合物の発がん性の強さの確率分布に由来する¹¹。その後、700 以上の発がん性物質が登録された拡大発がん性データベースを解析して閾値を確かめた¹²。さらに、発がん性が非常に強い化合物群を解析した結果、遺伝毒性の警告部分構造を持つ化学物質に対しては 0.15 $\mu\text{g}/\text{日}$ の閾値 (生涯発がんリスク 10^{-6} に相当) が適切かもしれないことが示唆された¹³。しかし、ある構造グループ (アフラトキシン類似構造、N-ニトロソ基、アゾキシ構造) を含む一部の化合物は、極めて強い発がん性を持ち、閾値の適応からはずされている。

環境保護局 (EPA) など米国連邦規制当局は (環境中の水質基準で)、化学物質への曝露から受ける無視できる程度 (negligible) のリスクを決めるのに生涯発がんリスク 10^{-6} を使うことが多い¹⁴。このアプローチでは、遺伝毒性および発がん性不純物の閾値に対して 0.15 $\mu\text{g}/\text{日}$ を許容レベルとして支持している。しかし他の規制当局は 10^{-5} レベルを許容できる発がんリスクだと提唱している^{15,16}。承認医薬品から優先されるべき期待ベネフィットがあり、生涯発がんリスク 10^{-5} に相応する 1 日曝露量を 1.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ は、製造販売承認申請する際、大半の遺伝毒性および発がん性不純物に許容されるだろう。この曝露レベルでは、ヒトのバックグラウンドのがん発症率やがんリスクを控え目に評価した結果を基にすると、発がん性リスクの増加は無視できる程度と予測できる。さらに、この閾値は特徴不明の遺伝毒性/発がん性を有する化合物の存在によって、たとえ当該不純物がその後発がん物質であることが判明したとしても医薬品のリスクベネフィット比が大きく変わることはないことを十分保証しうる低い数値であると考えられる。

遺伝毒性および発がん性不純物の曝露閾値決定の由来になったデータベースには、吸入試験も少数含まれているが経口投与を用いた試験が主である。推奨されている閾値を使ったアプローチは、予定投与経路に関係なくすべての医薬品に適応できるが、1.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ の安全性確認の必要な閾値は経路 (例: 経皮、眼内投与) によっては不適切かもしれない。曝露閾値決定の由来に

¹¹ Fiori, JM and RD Meyerhoff, 2002, Extending the Threshold of Regulation Concept: De Minimis Limits for Carcinogens and Mutagens, Reg Toxicol Pharmacol, 35, 209-216.

¹² 11 と同じ

¹³ Kroes, R, AG Renwick, M Cheeseman, J Kleiner, I Mangelsdorf, A Piersma, B Schilter, J Schlatter, F Schothorst, JG Vos, and G Würtzen, 2004, 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.

¹⁴ U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water and Office of Science and Technology, 2000, Methodology for Deriving Ambient Water Quality Criteria for the Protection of Human Health, document number EPA-822-B-00-004, section 1.5.3 (<http://www.epa.gov/waterscience/humanhealth/method/complete.pdf>).

¹⁵ EMEA ガイドライン第 5.2.3 項を参照

¹⁶ World Health Organization Guidelines for Drinking-Water Quality, 2nd ed., Vol. 2, 1996, Health Criteria and Other Supporting Information, Geneva, World Health Organization, section 12.4.2 (http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq2v1/en/index1.html).

拘束力のない推奨事項を含む
(案) (実施用ではありません)

なったデータベースの中に当該経路を使った試験がないことがその理由である。このような場合に受け入れられるアプローチに関して、申請者は薬物審査部署に連絡をとるべきである。

この閾値を使った方法の一部として、既知の発がん物質との構造上の類似点を特定するために申請者は SAR 評価を実施し FDA に提出してもよい。既知の発がん物質との重大な構造上の類似点が特定された場合、ヒトの推定発がんリスクを、発がん性が確認されている物質に関する情報を基に算出することができる。この評価結果により、比較的弱い発がん物質との類似点が多い不純物については許容曝露閾値が上げられることもある。また比較的強い発がん物質との類似点が多い不純物については閾値が下げられることもある。

小児集団におけるがん感受性に関する EPA ガイドライン「Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens (発がん物質への若年期の曝露による感受性の評価に関する補足ガイダンス) (EPA/630/R-03/003F) は、0 歳 (出生) ~16 歳の間に変異性発がん物質に曝露された小児は、成人の場合と比べて 70 年の生涯発がんリスクが高いことを示している¹⁷。若年曝露の方が後年に発がん物質に同様に曝露された場合に比べて発がんリスクは一般的に高いと EPA は結論付けており、この結果を考慮に入れるためリスクの算出には補正因子を使うよう推奨している。EPA は 2 歳以前 (出生後 1 日目から 2 歳の誕生日までの 2 年間) の曝露の場合はリスクを 10 倍に補正するよう推奨している。これは反復投与試験における青年・成人曝露による重み付け幾何学的平均腫瘍発生率を近似した結果である。2~16 歳未満の曝露については用量反応補正因子を計算するためのデータがなく、EPA は 3 倍に補正するよう推奨している。これは、中程度の補正であり、2 歳までの 10 倍補正と成人曝露の場合の補正なし (1 倍) の中間値である。しかし EPA ガイダンスは、生涯にわたって比較的均一に曝露が続いた場合の発がんリスクの増大は比較的小さいとしている。医薬品不純物の許容レベルを決める時には、小児集団は発がん物質への感受性が高いことを考慮に入れることを推奨する。

閾値を使った遺伝毒性および発がん性不純物へのアプローチは、医薬品中の個々の不純物が 10^5 以上の過剰発がんリスクを生む可能性を抑えることができるが、総過剰発がんリスクを確実に 10^5 未満に抑えることを意図したものではない。すなわち、閾値を使った個々の不純物に対するアプローチは、単品または併用投与された複数の医薬品に含まれる全ての不純物に由来する過剰発がんリスク全体を 10^5 未満に抑えることを意図したものではない。すでに述べたとおり、このアプローチは予期される曝露からのベネフィットがないと考えられる時に発がんリスクに対する閾値を設定する際、EPA、世界保健機構 (WHO)、EMA のような各種規制当局が採用しているアプローチと一致している。しかし、構造が類似した不純物のクラス/ファミリーが確認され、遺伝毒性および発がん性をもたらす類似の機序が予測される場合、関連化合物への 1 日曝露量は推奨曝露閾値と比較して評価すべきである。

医薬品は短期投与を指示されることが多いことがわかっている。しかし大半の薬物の場合、同一患者が複数回使用したり適応外で使用される可能性もあるので、上記のように閾値を使ったアプローチがやはり適応される。製造販売承認申請に適切と一般に考えられる閾値よりも高い閾値を設定した場合には、その裏付けのための詳細な根拠を FDA に提出すべきである。

¹⁷ <http://cfpub.epa.gov/ncea/index.cfm> 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)

2. 臨床開発中の許容レベル

前項では製造販売承認申請をサポートする際の遺伝毒性および発がん性不純物の安全性確認の必要な閾値について述べた。遺伝毒性不純物に関する問題は医薬品の臨床開発中にも起き、計画遂行のための安全性評価に影響する可能性がある。治験段階では前述の閾値レベルにある程度柔軟性を持たせることができる。それは臨床試験は短期間（単回投与～4週間）から数年と期間に大きな幅があり、製造販売承認申請時の安全性確認の必要な閾値は推定生涯リスクを基に決めているためである。他方、臨床開発の早期は薬物のベネフィットはないものと仮定されていることを認識すべきである。開発の早期段階では、製造スケールや製造工程の完成度の問題から、薬物関連の不純物を特定し管理する能力が小さいことは自明である。こうした点を考慮に全て入れ、医薬品の臨床開発中は市販医薬品に適切な曝露量と比べて、遺伝毒性を持つ可能性がある不純物の1日曝露量を高めにしても受け入れられるだろう。

Bosらは文献検索により、遺伝毒性発がん物質への短期高用量曝露が、生涯にわたって曝露された累積量（実質上安全な用量）に等しい場合の発がんリスクと比較した¹⁸。要約すると、短期曝露に等しい長期曝露による腫瘍発生率を比較した動物試験の数は非常に少ないと著者らは述べている。この限られた試験から、用量比補正因子（ある用量の化学的発がん物質を長期低用量の比率で投与した場合、短期高用量の比率から腫瘍発生予測率を算出するためにその用量をx倍するときの倍率）は1～8.3であった。既知の遺伝毒性発がん物質に対する許容短期曝露量を算出するための最も実用的な方法は、許容生涯曝露量または実質的安全用量から短期曝露量を直線的に推定する方法であると著者らは結論づけている。

臨床開発中の遺伝毒性不純物の1日許容摂取量を表1に示す。この数値はBosらが記している直線的推定法を基にしている。最長12カ月の曝露期間では、不純物曝露閾値は発がんリスク生涯 10^{-6} （生涯曝露で0.15 µg/日）を基準にしている。それは臨床開発では健常被験者を含めることが多く、健常被験者には予測される健康上のベネフィットはなく、薬物の有効性もまだ不確かな場合があるためである。数値は表1に記載されている各期間について最長投与を行ったとき、安全性確認の必要な閾値から直線的に推定したものである。さらに直線的推定モデルによる偏差を考え、これらの数値は不確定因子2を組み入れて出している。1年以上の試験については、閾値は製造販売承認申請用と同一で、発がんリスク 10^{-5} を基にしている（生涯曝露に由来する1.5 µg/日）。長期試験の被験者は一般に試験対象の病態・疾患があり、早期試験の被験者よりも確実に治療からベネフィットを受けるためである。不純物の許容曝露閾値を決める際、臨床試験の患者集団の特徴を評価すべきである。

表1： 遺伝毒性および発がん性不純物に対し許容される安全性確認の必要な閾値

	臨床試験での曝露期間					
	14日未満	14日～1カ月	1カ月～3カ月	3カ月～6カ月	6カ月～12カ月	12カ月超
遺伝毒性および発がん性不純物閾値 (µg/日)	120	60	20	10	5	1.5

¹⁸ Bos, PMJ, B Baars, TM Marcel, and MTM van Raaij, 2004, Risk Assessment of Peak Exposure to Genotoxic Carcinogens: A Pragmatic Approach, Toxicol Letters, 151:43-50.

拘束力のない推奨事項を含む
(案) (実施用ではありません)

C. 遺伝毒性および発がん性リスクの追加判定

懸念される不純物の形成を防ぎ、および／または不純物を表 1 のような許容レベルまで低減するための試みが可能でないならば、遺伝毒性および発がん性の追加判定を実施すべきである。業界・審査官向けガイダンス「Recommended Approaches to Integration of Genetic Toxicology Study Results (遺伝毒性結果統合の推奨アプローチ)」は、実施可能な適切な追加評価に関する FDA の現在の見解を記している¹⁹。要約すると、その概念には作用機序や科学的根拠の重要度の考察、または追加サポート試験の実施が含まれている。遺伝毒性不純物についてはこのような概念も適切と考えられる。

上に述べた点を考慮した上で、不純物の SAR 評価を実施すれば有用な情報が得られるだろう。既知の発がん物質と重大な構造類似性が確認されれば、原薬および製剤の許容基準 (ppm または%の単位を使うことが多い) を、既知化合物の類似構造に特有なリスクの評価結果に相応するレベルで設定することが可能である。前述のように、製造バッチデータを踏まえて、提唱されている因子を組み入れるべきである。

表 2 に臨床開発段階に応じて、遺伝毒性および発がん性不純物の有無の判定や安全性への取り組みに対する推奨アプローチを要約している。

表 2: 開発段階別の推奨アプローチ

臨床開発段階	推奨アプローチ
IND (新薬承認申請)	<ul style="list-style-type: none"> • SAR 評価により遺伝毒性および発がん性リスクについて、特定した不純物を評価する • 遺伝毒性および発がん性が考えられる不純物の存在について試験を実施 • 遺伝毒性および発がん性の可能性を持つ不純物が同定されたら <ul style="list-style-type: none"> — 不純物を除去するために可能であれば合成経路を修飾する または — 既知の不純物でない場合、遺伝毒性の可能性について判定するための遺伝毒性試験を実施 <p>および／または</p> <ul style="list-style-type: none"> — 化合物特有のリスク評価または関連の安全性確認の必要な閾値で裏付けされた不純物の推定 1 日曝露量に関連した不純物レベルの規定値を設ける
製造販売承認申請 (NDA, BLA, ANDA)	<ul style="list-style-type: none"> • SAR 評価により遺伝毒性および発がん性リスクについて、特定した不純物を評価する • 遺伝毒性および発がん性の可能性を持つ不純物が同定されたら <ul style="list-style-type: none"> — 既知の不純物でない場合、遺伝毒性の可能性について判定するための遺伝毒性試験を実施 <p>および／または</p> <ul style="list-style-type: none"> — 化合物特有のリスク評価または 1.5 µg/日の閾値で裏付けされた不純物の推定 1 日曝露量に関連した不純物レベルの規定値を設ける

¹⁹ ガイダンスは定期的に更新されている。最新版であるかどうかは、CDER ガイダンスのウェブサイト (<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>) で確認してください。

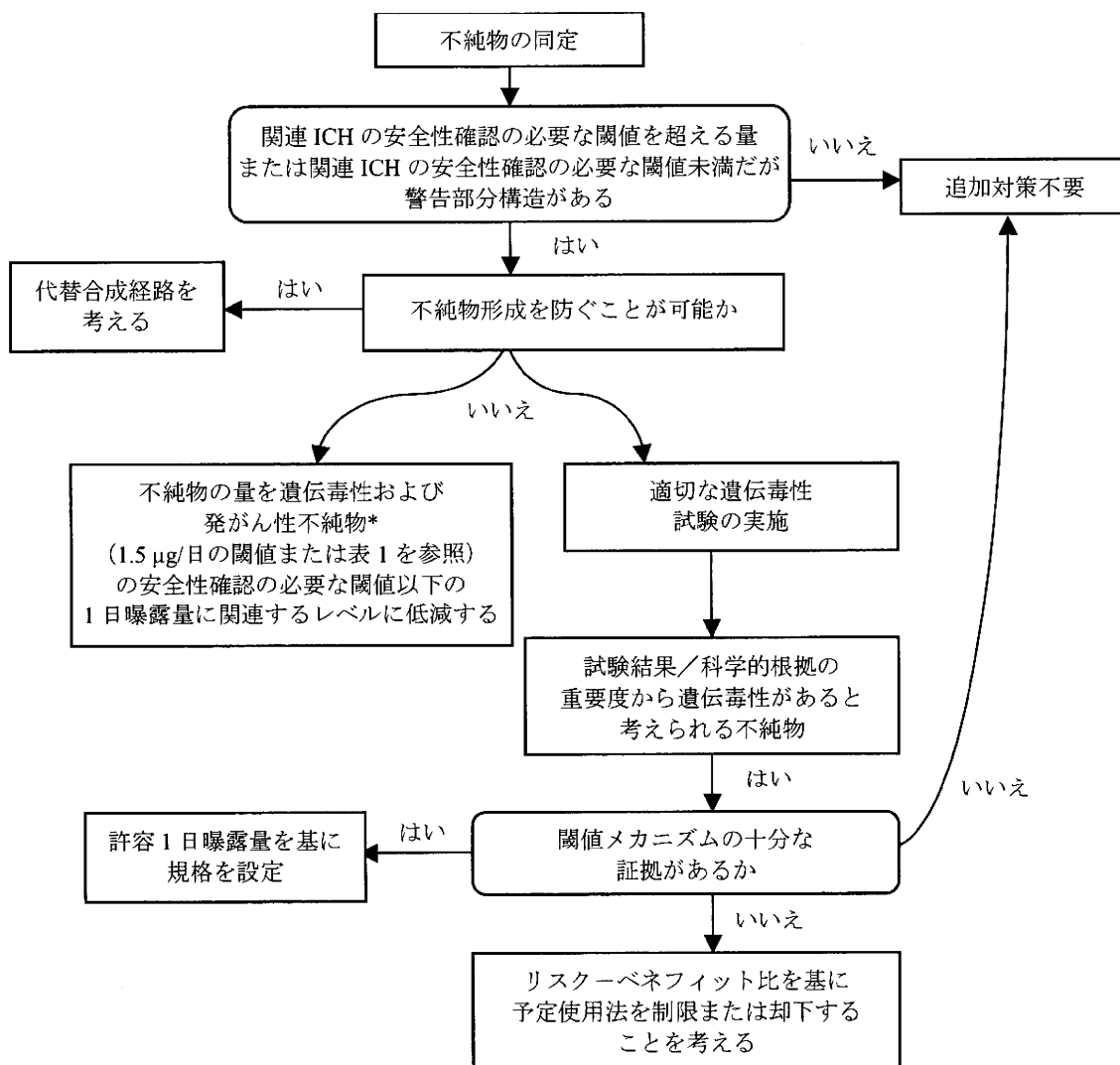
拘束力のない推奨事項を含む

(案) (実施用ではありません)

D. 方法の柔軟性に対する考慮

前項は遺伝毒性および発がん性の可能性がある不純物が同定された医薬品を開発する場合に考慮すべき一般的な推奨事項になるよう記述してきた。こうした方法は必ずしも開発計画全てに適用されないかもしれないことがわかっており、推奨事項に柔軟性を持たせることが適切であろう。推奨事項を適用する時は、医薬品の臨床開発段階、開発時の最長薬物投与期間、予定適応症（例：生命を脅かす病態対重篤度の低い病態）、患者集団（例：成人対小児）、および既知の発がん性化合物との不純物の構造類似について考察すべきである。患者に薬理的ベネフィットがあるときには推奨閾値より高い許容基準を設けることができる場合がある。非常に強力な発がん物質が存在するなどといった稀な場合には閾値を下げることも妥当だろう。柔軟な取り組みが適切であるかどうかは、不純物の量のコントロールが実行可能か、また現行の各プロセスの能力から知るべきである。

付録 A : 決定樹フローチャート



* 遺伝毒性および発がん性不純物の安全閾値によるアプローチは、化合物特有のリスク評価を行える適切なデータがある化合物や、SAR から発がん性が極めて強い化合物には適応できない。さらに、このアプローチは投与経路（経皮、眼内投与）によっては、曝露閾値決定の由来になったデータベースの中に当該経路を使った試験がないため、不適切な場合がある。

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）
平成22年度分担研究報告書

重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究

研究分担者：四方田千佳子（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）

広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究）

研究要旨

医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの作成を目的とし、平成22年よりQ3Dとして新たなトピックが開始された。6月のタリン、11月の福岡での二度のICH会議を経て、Q3Dガイドラインの適用範囲、取り上げるべき金属不純物に関してはほぼ方向性が決まった。特に、環境土壌由来である、鉛、カドミニウム、水銀、ヒ素に関する毒性評価、欧州医薬品庁（EMA）の金属触媒に関するガイドラインにおいて取り上げられている参考論文の現在までのアップデートなどが終了した。さらにガイドラインで取り扱うことが望ましいとされた金属について、分担して毒性評価を進行中であり、平成23年11月にはステップ2へ進むことを予定している。

キーワード：重金属不純物、規制、医薬品

研究協力者

三島 雅之 中外製薬(株)安全性研究部

植西 祐子 大日本住友製薬(株)分析研究所

A. 研究目的

医薬品中の金属不純物の規制は、長らく重金属試験法に従い、限度値としては、検出感度からPbとして総量5、10又は20ppmを設定してきた。しかし、微量で重篤な有害事象を引き起こすため、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。

近年の機器分析法の発達により、承認申請時にはより厳しい個別の金属規格を設定する方向にあった。アメリカ薬局方（USP）から、個別金属の規格設定と個別金属試法の設定の提案がなされたのを受け、国際調和の観点から、個別金属の規制値の設定に関してはICHの場での議論が適当であろうという判断がなされ、2010年6月のタリン会議において、ICHのトピックスとして調和が開始された。

B. 研究方法

ICH会議に先立ち、厚生労働省審査管理課、医薬品医療機器総合機構、製薬協関連者、国立医薬品食品衛生研究所からなる打ち合わせ会議を開催し、ICHにおける議論の方向性を相互に確認し、会議に臨んだ。それぞれ2回のICH会議に先だって実施した打ち合わせ会議の議事録を添付資料1、添付資料2とした。

C. 研究結果／考察

ICH会議における調和の進捗状況を2回の会議の内容を追って以下に記載する。

C-1. タリンにおける会議の議論について

1) Q3Dガイドラインの適用範囲

ガイドラインの範囲は、新規原薬、添加剤、及び化学合成原薬を用いて製造された製剤とされた。ただし、日本側から、我が国における生薬は東南アジア特有の部分があり、地域に応じた規制の設定が望ましいと述べ、このガイドラインの適用範囲の対象

外とすることとなった。また、バイオ製品、バイオテクノロジー製品、既存薬及び治験薬を含めるか否かは今後も引き続き議論を行うこととなった。特に、バイオ製品、バイオテクノロジー製品は金属不純物が混入する可能性があるかを各域で調査を行うこととされ、会議中に共通の質問項目が用意された。なお、原薬や添加剤中に意図的に添加された金属や、金属そのものを治療薬剤として用いている場合も適用外とされた。

本ガイドラインでは、規制すべき金属を選定し、各金属に対する安全性に基づいた限度値を設定する。なお、本ガイドラインで対象として取り上げる金属不純物とは、金属、半金属元素であり、これらを総じて金属と称する。また、実際の規格試験の実施方法や頻度等についてはQ8、Q9、Q10の概念を管理戦略（Control strategy）の項に盛り込むこととされた。

そこで、ICHのQ3Cの残留溶媒のガイドラインを基本フォーマットとしてガイドラインの作成が開始された。

2) 規制対象とする金属の検討

Q3Dで取り上げる金属としては、①重篤な毒性を有する金属、②中等度の毒性を有する金属、③毒性が低い金属、④リスクア評価の結果、考慮する必要がない金属に分類分けをする予定とされた。

リスト化することに合意された金属は、環境由来のものからCd、Hg、Pb、As、製造工程から混入するものとしてPt、Pd、Ir、Rh、Ru、Os、Mo、Ni、Cr、V、Cu、Mnである。

さらに、リスク分析の上、検討するかどうか決定するとされた金属は、Sn、Se、Tl、Sb、B、Li、Ba、Au、Cs、W、Al、Ce、Ag、対象外であるとされた金属は、Fe、Zn、Ca、Na、K、Mgであった。

また、Crのように価数によって毒性が異なるような金属についてもその取り扱いについて別途検討する必要があるとされた。

3) その後の活動予定

規制対象とされた金属のうち、鉛、カドミウム、水銀、及びヒ素について各極ごとのサブチームで安全性評価を行い、許容一日曝露量（PDE値）（案）を提案することとなり、FPIA/EUは、鉛、及びヒ素、

JPMA/MHLWは水銀、PhRMA/FDAはカドミウムを分担することとされた。なお、EMAから、2004年に金属触媒等の製造工程から混入する金属に対するガイドラインが出されており、EMAによる金属毒性の評価最終後に更新されている情報を調査検討し、現行のEMAのガイドラインの安全性/毒性評価をアップデートすることとされた。

また、さらに現在リストアップした金属が、実態と照らし合わせて適切であるか否かを、別途、共通の調査票を用いて各域でアンケートを実施することとされた。

2010年11月の福岡での会議前に、電話会議、メール等により情報の交換を行い、福岡会議ではガイドラインの範囲等を定め、Step2の素案策定にあたって議論を引き続き行うこととされた。

また、個別金属の試験方法そのものに関しては、局方の調和の中で対応することになる見とおしであるが、現行の重金属試験からの移行等については、今後の検討課題で、試験法等については局方間での調和を図る必要性を確認した。

C-2. 福岡における会議の議論について

1) Q3Dガイドラインの適用範囲

各局で実施したアンケート結果から、基本的な適用範囲が再度議論された。最終的には、Q3Dガイドラインはすべての医薬品製剤、すべての投与経路のものに適用する。生薬、放射性医薬品、金属が医薬品や化合物の成分である場合には適用しない。臨床段階の医薬品、添加剤、医薬品製剤には適用しない。ただし、開発後期の段階において実生産を反映した工程で製造された新製剤にも有用であり、特に感受性の高い患者に適用される臨床試験には適用される可能性が示唆された。

金属不純物の存在の評価にはいくつかのアプローチを取り得る事が議論された。たとえば、製造過程で使用が明らかであれば、使われている金属を測定し管理する。使用する製造装置や原材料からの混入をリスク管理により管理する方法などである。実際の試験の実施の必要性は、製剤への混入程度の分析と、管理戦略によって異なる。ガイドラインの既存

薬への適用は各極の規制に任せることとされた。

2) 規制対象とする金属の検討

各極で実施したアンケートを参考にして、対象金属を決定した。PDEを設定する金属の候補について、利用可能な毒性データが十分存在するものについてクラス分類し、PDEの設定をしていく方針が同意された。

仮に、対象金属を3つのグループに分類する案が示された。

クラス1A 含むべきでない金属

動物試験や疫学的研究から、曝露規制を設けるべきであるとされている金属。意図しない混入物で、添加する意義はない。

鉛、水銀、カドミニウム、ヒ素

クラス1B PEDが確立されていて、制限されるべきもの

非変異原性発ガン物質や、その他の神経毒や催奇形成のような不可逆的毒性の可能性のあるもの。その他の重篤な可逆的毒性を示すもの。

Pt, Pd, Mo, Ni, Cr, V, Tl, Cs, Ce

クラス2 低毒性のもの

PDEが1000µg/day以上のもの

Cu, Mn, Al, B, Co, Sn, Sb, W, Ca, Fe, Zn, Na, K, Mg, Si, Ti

クラス3A 限られた安全性データしかないが安全性に心配がないもの。

もし類似毒性を有する参照できる金属がある場合には、PDEが設定できる。

Ir, Rh, Ru, Os, Se, Ag, Au, Ba, Li

クラス3B 安全性データが不十分でPDEの設定ができないもの

申請者は、コントロールストラテジーで残存量の説明をしなければならないもの。

SC, Lanthanoide elements

ただし、この分類に関しては今後の議論が待たれる。

3) 対象金属の安全性評価

タリンで宿題となっていた、鉛、カドミニウム、水銀、及びヒ素について各極ごとのサブチームの安全性評価結果が報告され、さらに結果を精査すること

になった。

鉛、カドミニウム、水銀、及びヒ素以外に対象とすることとなった金属について、さらに分担して安全性評価を進めることとなり、各極の分担を決定した。JPMA/MHLWはRh, Ru, Mo, B, Ir, Os, Seを担当し、次回ICH会議までに結果を順次報告することとされた。

4) その後の予定

コントロールストラテジーに対するワーキンググループが作られ、重点的に作成を進めることになった。

3月までに残った23金属の安全性評価の調査を終了し、2月までにコントロールストラテジーのドラフトを完成し、5月までにBig4の再評価を終え、ガイドラインへの取り込みを試みることとされた。

次回シンシナティでの会議でドラフトの完成を目指し、11月のICH会議でのStep2への到達を目指すこととしている。

D. 結論/まとめ

平成22年度に調和を開始した金属不純物のガイドラインは、基本的な方針を決め、取り上げるべきと考えられる金属の安全性評価を順次進めており、現在のところ調和に対して大きな障壁となるものは無い。

E. 添付資料

添付資料1 ICHQ3D (金属不純物のガイドライン) 第1回事前打ち合わせ会議議事録

添付資料2 ICHQ3D (金属不純物のガイドライン) 第2回事前打ち合わせ会議議事録

F. 健康危険情報

該当する情報なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況

2. 実用新案登録

なし

ICHQ3D（金属不純物のガイドライン）事前打ち合わせ会議議事録

日 時：平成 22 年 5 月 18 日（火曜日）10:00～12:00

場 所：医薬品医療機器総合機構 6 階会議室 4

出席者

審査管理課：美上憲一，大久保貴之

総合機構：小野寺博志，松本洋典，中野賢司

製 薬 協：三島雅之，植西祐子，大久保恒夫

国立衛研：広瀬明彦，四方田千佳子

- (1) ICH の経過：審査管理課大久保専門官から，ICH での Q3D の提案の経緯が説明された。昨年夏に提案された際には，USP の基準との関係に懸念が持たれたが，10 月セントルイスでコンセプトペーパーが承認された。また，四方田から，昨年春の USP の金属不純物に関するワークショップにおいて，金属の規制値については PDG よりも ICH マターではないかという話が持ち上がり，現在に至った経緯も説明された。
- (2) 5 月 11 日の電話会議の状況：メンバーの自己紹介とタリン会議のアジェンダの確認で 20 分で終了し，特に会議の内容に関する議論は無かった。
- (3) Q3D 調和に当たっての問題点：製薬協から，金属触媒等に関する EMEA のガイドラインは，調和しても運用上あまり問題は無いと思われるが，USP が提案している Big 4 では，由来が様々であることから，すべての製剤の規格試験法に設定すると，規制値も厳しいため，試験に ICP/MS が必要となるなど問題が生じるとと思われる。費用的にも大きなものとなる。既存の重金属試験法の取扱いもあいまいである。
 - ・規制対象をどうするか（新有効成分（原薬，製剤），医薬品添加剤？生薬？？）
 - ・全バッチでの測定が必要か，スキップ試験が可能か？製法や原料の変更時や，数バッチに一度などの GMP 管理で運用されるのならまだ取り込みやすい。
 - ・規制値によっては原子吸光でも測定できるが，安全性の観点からの見直しは難しいか？
 - ・製薬工程で汎用される金属触媒で EMEA のリストにないものがあれば，対象金属として要望したい。
- (4) 他分野での金属の規制値の設定状況：広瀬さんから，食品や水では TDI から規制値を計算しており，暴露シナリオの考え方を変更する以外に，安全性という観点からは数値的に変更する余地が無いのではないかと。鉛などの規制を厳しくしようというのは世界的な流れであり，それらと合致している。特に環境中に通常存在する金属については食品からも摂取されるため，水などでは許容量の 10%程度までしか認められず，さらに規制が厳しくなっている。このような状況の中で医薬品からの摂取をどのように考えるのかについては難しい課題であるが，考え方によっては規制値の値は変わる

可能性もありえる。

(5) タリン会議について : Japan のプレゼン資料があるほうが望ましい。

製薬協の疑問点, 懸念事項を中心に, 植西さんが ppt 原稿を作成し, メールで配布, 意見交換を行うこととなった (5 月中目標)。6 月 6 日夕方にタリンで最後の打ち合わせ時間を持つこととされた。

資料リスト

- Concept Paper Q3D: Impurities: Guideline for Metal Impurities (DRAFT dated 17 July 2009)
- Business Plan Q3D: Impurities: Guideline for Metal Impurities (DRAFT dated 17 July 2009)
- Annex 13: Notes on the Format and Style of ICH Guidelines
- Annex 5: Principles for increasing the efficiency of EWG/IWG Working Practices
- GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENTS (European Medicines Agency)
- Pharmacopeial Forum Vol. 34(5)(2008) General Chapter on Inorganic Impurities: Heavy Metals
- Pharmacopeial Forum Vol. 36(1)(2009) <232> ELEMENTAL IMPURITIES—LIMITS
- Pharmacopeial Forum Vol. 36(1)(2010), Elemental Impurities—Comments and Responses
- Pharmacopeial Forum Vol. 36(1)(2010) Elemental Impurities—Information
- Pharmaceutical Research, Vol. 27, No. 5, May 2010 (2010), Metal Impurities in Food and Drugs
- IMPURITIES: GUIDELINE FOR RESIDUAL SOLVENTS Q3C(R4)
- Chemical & Engineering News: Science & Technology- Improving Metal Detection In Drugs

ICHQ3D（金属不純物のガイドライン）事前打ち合わせ会議議事録

日 時：平成 22 年 10 月 14 日（火曜日）10:00～12:00

場 所：医薬品医療機器総合機構 6 階会議室 3

出席者

審査管理課：美上憲一，鈴木理子

総合機構：小野寺博志，松田 嘉弘，中野賢司，前田大輔

製 薬 協：三島雅之，植西祐子，大久保恒夫，井越伸和

国立衛研：四方田千佳子

- (1) ICH の経過：審査管理課用の ICH 進捗状況報告書により、現在の論点の概略が説明された。
- (2) 製薬協及び添加剤協会で実施された、金属の使用状況および Q3D の適用範囲に関するアンケート結果について報告され、内容について以下のように議論された。

1. 限度値を設定すべき金属の追加

新規に Sc, Co, Zr, In 及びランタノイド系金属を追加の必要性について議論することを EWG に提案した。（ただし、現時点で毒性データがない場合は、即データを取得することを求めるのではなく、今後の対象として話題に挙げておくという位置づけである。）

初期リスク評価結果で限度値を設けないこととされていた金属に関しては、B, Li, Al を再度加えることを要望するとともに、Sn, Ba, Cs, W, Ce, Ag 及び Se に関しては再度検討課題とすることとした。

（以上の結果は 9 月 24 日にラポーターにメールで連絡済み）

2. バイテク医薬品、生物由来品を Q3D の適用範囲とするかに関しては、これらのみ適用外とするのは妥当ではないため含める、あるいは条件付きで含めるとの意見が多く、国衛研生物薬品部の意見、総合機構の意見を踏まえて、EWG では適用する方向で議論する事とされた。ただし、それぞれのリスクを考慮した対応が必要であり、リスクが低いことの理論的に説明できる場合は、実測も測定せずに適用外とすることも可能と考えられ、ケースバイケースの対応を可能とするべきである。培地に金属が含まれている場合でも精製過程で除去されるときは適用しない、ニッケルカラムなど金属カラムを精製の後期に使用した場合には要検討等というポイントをガイドラインに例示するのも一法と提案された。

また、バイテク医薬品に関しては、品質のコントロールが容易であるなどの観点から、Big 4 であっても、一律に全ての医薬品で測定を求めることがないよう、リスク管理に基づいた規制を可能とすることが望ましいとされた。一方、生物由来品に

についても同様の対応としたいが、混入する可能性としてはバイテク品よりは生物由来品と考えられる。

ステンレス培養タンクやパイプからの溶出については、バイテク医薬品に限らず GMP の一環として管理することが妥当と考える（バイテク製品に対して実績を集積した会社のデータ（非公開）では、金属不純物は検出されていない）。

3. Big 4 について

一律に全ての医薬品に測定を求めることにならないよう、リスク管理に基づいた規制を可能とすることが望ましいとされた。

4. 添加剤の金属に関しては、製剤中の総量との兼ね合いで、製薬メーカーが添加剤メーカーと調整することとなるであろうが、最終製剤で評価し、管理するのではなく、残留溶媒と同様、原薬、添加剤のそれぞれで評価し、それらの総量で規制することが望ましい。

新薬に適用となるが、剤形追加などについても適用となる可能性がある。

5. 既存薬に関しては、基本的には適用しないこととし、他極と合意できない場合は、適用の有無は各極にゆだねるとするのが望ましい。我が国では、適用時期を明記しない、又は製法変更などで一変申請の機会に見直しをするなども考えられる。

6. 治験薬に関しては、他の Q3 シリーズと同様、対象外とするのが良いと考えられるが、妊婦や子供が投与対象である場合や、治験者数が増大する Phase 後期にはある程度考慮する必要はある。合意できない場合は、各極の対応に任せることとしたい。

7. 食物や飲料品からの摂取分は、リスクとベネフィットの観点から評価すればよいとの考えに基づき、考慮しないこととする。

8. 重篤な金属の安全性評価を各極が分担して行うこととなっており、我が国は水銀が担当である。現在調査中であるが、まだ最終的にまとまっていない。

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）
平成22年度分担研究報告書

医薬品・治験薬の有効性及び安全性に関わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究
－医薬品の開発段階における生物学的同等性評価の最近の傾向－

分担研究者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）

研究協力者：嶋澤るみ子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授）

研究要旨

医薬品開発において、製剤開発は欠かせない。製品のライフサイクル中、特に臨床試験以降では、製剤間の生物学的同等性の確認が重要になってくる。

製剤の生物学的同等性について、市販（承認）後に関しては、日本をはじめ3極とも様々な場合を想定したガイドラインが存在するが、開発段階（初期開発～承認）に関しては、ガイドライン等は特段存在しない。

今年度は、近年承認された医薬品の開発段階における生物学的同等性評価がどのように行われているか、経口固形製剤を中心に実態を調査することとした。

開発段階における生物学的同等性評価は、約半数の申請で審査報告書での議論があり、開発段階における重要なポイントであることが確認できた。

また経口固形製剤の生物学的同等性評価では、承認後対象のガイドラインを適宜活用しつつ、同等性判断が行われていることが明らかになった。

キーワード：生物学的同等性、ガイドライン

A. 研究目的

医薬品開発において、製剤開発は欠かせない。製品のライフサイクル中、特に臨床試験以降では、製剤間の生物学的同等性の確認が重要になってくる。

製剤の生物学的同等性に関しては、市販（承認）後に関しては、日本をはじめ3極とも様々な場合を想定したガイドラインが存在するが、開発段階（初期開発～承認）に関しては、ガイドライン等は特段存在しない。

今年度は、近年承認された医薬品において、その開発段階における生物学的同等性評価がどのように行われているか、経口固形製剤を中心に実態を調査することとした。

B. 研究方法

承認品目の調査は、審査報告書（医薬品医療機器情報提供ホームページ 医療用医薬品の承認審査情報<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit/>）を対象に行った。審査報告書で、「生物学的同等性」に関する記載があるものを選び出し、その内容を精査した。

C. 研究結果

1. 調査対象の背景

2005年1月～2009年12月の5年間に医薬品第一及び第二部会審議を経て承認された255申請の審査報告書を対象に調査した。255の内、生物学的同等性についての記述があるものは122申請であった。この122申請の審査報告書を詳細調査の対象とした。

2. 生物学的同等性評価の対象となった製剤

生物学的同等性評価が行われている122申請のうち、経口固形製剤は84申請であった。残り38申請は、注射剤30、経皮剤4、吸入剤3、点眼剤1であった。

3. 経口固形製剤84申請の内容

生物学的同等性評価が行われている経口固形製剤84申請の内訳は以下の通りである。

①承認年の推移

2005～2009年の承認年の内訳は、2005年10申請、2006年15申請、2007年19申請、2008年21申請、2009年19申請であった。

②申請区分の内訳

申請区分の内訳は、以下のようになった。(複数ある場合は、数字の小さい区分を優先)、

1-(1) 新有効成分含有医薬品：57申請

1-(2) 新医療用配合剤：9申請

1-(3) 新投与経路医薬品：2申請

1-(4) 新効能医薬品：9申請

1-(5) 新剤型医薬品：4申請

1-(6) 新用量医薬品：3申請

③生物学的同等性評価がなされている製剤間の関係

経口固形製剤84申請における生物学的同等性評価の内容を、i) 処方違い(同一剤型の形状違い、製法変更を含む)、ii) 剤型違い、iii) 含量違い、iv) その他(単剤と配合剤など)に分けて調べた。(生物学的同等性を評価している製剤が3種類以上ある申請が56あるため、重複あり。)

i) 処方違い：49申請

ii) 剤型違い：16申請

iii) 含量違い：38申請

iv) その他：6申請

なお、生物学的同等性が、試験方法や試験結果の評価基準として使用されているだけ(製剤間の生物学的同等性を評価していないもの)のものが3申請あった。

④実施している評価の方法

評価方法については、i) 溶出試験までで同等性が評価されているもの、ii) ヒト試験まで実施しているもの、に分けて調査した。(いずれも、試験方法や評価基準がガイドライン通りでないものを含む)

i) 溶出試験まで：18申請

ii) ヒト試験実施：62申請

なお、③に記載した製剤間での生物学的同等性評価が行われていない3申請に加え、処方違い製剤間での生物学的同等性評価が実施されていない1申請があった。

⑤評価結果

対象の80申請中(経口固形製剤84申請中、製剤間の生物学的同等性評価が行われていない3申請、未検討の1申請を除く)、製剤間の生物学的同等性が成立していないと判断される場合が1つでも含まれる場合は18申請あった。承認結果に同等性の有無が影響していたのは1申請(同等性の検証されていない製剤の取り下げ)であった。また、18申請中1申請を除き、ヒト試験が実施されていた。

同等性評価の基準は、ガイドライン基準が用いられていた。

D. 考 察

今回対象とした申請の内、約半数の申請で、審査報告書で生物学的同等性評価が議論されており、開発段階における生物学的同等性評価が重要であることがわかった。

現在、経口固形製剤の生物学的同等性評価に関するガイドラインは下記の4つが存在する(通知初回発出順)。

1) 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成9年12月22日医薬審487、平成13年5月31日医薬審発786、平成18年11月24日薬食審査発1124004)

2) 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日医薬審67、平成13年5月31日医薬審発786、平成18年11月24日医薬審査発1124004、平成19年5月30日審査管理課事務連絡)

3) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日医薬審64、平成13年5月31日医薬審発796、平成18年11月24日医薬審査発1124004、平成19年5月30日審査管理課事務連絡)

4) 剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成13年5月31日医薬審発783）

これらのガイドラインはいずれも承認医薬品の処方変更等を行う場合に対するガイドラインであり、開発段階は直接の対象となっていない。

これまでに開発段階の処方変更等における生物学的同等性評価に関する取扱いに関しては、以下のような見解がある。

- ①「治験依頼者は、開発期間中に被検薬又は対照薬の製剤組成が大きく変更される場合には、製剤組成に関する追加の試験（安定性、溶出性又は生物学的利用性等）に基づき、それらの変更が当該被検薬又は対照薬の薬物動態上の性質を大きく変えるか否かを評価するのに必要な成績を、新しい製剤組成の薬剤の使用前に入手しておかなければならない。」（医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容 平成9年3月13日付 中央薬事審議会答申 8-1-9-7）
- ②「開発途中の処方変更や含量・剤型違い製剤の取扱いについては、処方変更を行う時期や含量違い製剤の使用目的等も考慮の上、ガイドラインも参考に、申請者が適切と考える方法を採用することにより。ただし、検証的な臨床試験を実施した後に変更等を行った場合には、原則として人を対象とした生物学的同等性試験により生物学的同等性を確認すべきである。」（医薬品承認申請基本通知に関するQ&Aについて 平成11年8月2日事務連絡 下線部一部省略）
- ③「開発段階での処方変更については、臨床試験のフェーズや処方変更の程度、薬物の有効性、安全性の観点から科学的な考察を行って、製薬会社の責任において本ガイドラインの適応の良否を判断すればよい」（含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン Q&A 平成13年5月31日事務連絡、平成18年11月24日事務連絡）
つまり、開発段階での処方変更等に関する生物学

的同等性評価は、製薬企業の科学的合理的判断で適切な試験が実施され、妥当な結果が得られていれば良いことになる。

生物学的同等性が成立しているとされた品目は、
i) ガイドラインでは、溶出試験で同等性評価が可能とされている変更範囲であるので、溶出試験で生物学的同等性評価、ii) ヒト試験を実施し、ガイドラインで定められた同等性範囲であることを証明している場合、が存在した。また試験方法などは厳密にガイドライン通りではない場合（溶出試験の条件が欧米のガイドラインに沿ったものであるなど）もあった。

一方、生物学的同等性が成立していない申請、あるいはガイドライン通りの厳密な生物学的同等性評価を行っていない申請も存在した。これら生物学的同等性不成立、あるいは未検討例は、申請製剤と初期臨床試験製剤（例えば食事の影響試験の使用製剤と申請製剤）の間、配合剤と単剤間などであり、新薬審査においては、製剤の変更の程度・時期などに応じて、比較的柔軟な判断が行われていることが伺えた。

E. 結論

開発段階における生物学的同等性評価は、約半数の申請で審査報告書での議論があり、開発段階における重要なポイントであることが確認できた。

また経口固形製剤の生物学的同等性評価では、適宜承認後対象のガイドラインを活用しつつ、同等性判断が行われていることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表
今年度はなし。
2. 学会発表
今年度はなし。

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）
平成22年度分担研究報告書

医薬品・治療薬の有効性及び安全性に係わる製造・品質管理・評価技術に関する非臨床研究
－原薬の開発と製造－

研究分担者：奥田 晴宏（国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部長）

研究協力者：嶋澤るみ子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授）

研究要旨

最新の科学技術と品質リスクマネジメントを医薬品開発プロセスに導入し、ライフサイクルにわたる体系的な医薬品開発を促進するために、ICHガイドラインQ8～10が作成され、製剤開発に関しては既にその取り組みが開始されている。ICHガイドラインQ11は、上記ガイドラインで推奨された概念を原薬開発に取り込み、原薬の開発および製造を高度化することを意図しており、現在作成中である。さらに、Q11はQ8～10では論じる機会がなかった問題も取り上げているが、本報告書は、その中で特に原薬の品質管理戦略で重要な要素となる出発物質の取扱いに関して考察する。

キーワード：原薬開発、製造プロセス、出発物質

A. 研究目的

医薬品品質は、有効性及び安全性の基盤であるため、各国は品質を厳重に管理している。従来は、再現性のある製造工程を実現し、最終製品の品質を試験することにより、品質を保証してきたが、この方策は、承認後に必要な継続的改善のための活動を困難にし、変更管理コストを増大させるという状況ももたらした。

そこで、ICHは品質保証の新たな取り組みに関して議論し、Quality by Design (QbD) アプローチという開発から市販後までを見つめた開発・品質保証戦略を提唱することとなった。この新しい戦略は、①最新の科学技術と品質リスクマネジメントを医薬品開発過程に導入し、体系的な医薬品開発を推進すること、さらに②製薬企業の品質システムを強化することにより、柔軟性のある規制の取り組みと、企業の継続的な改善を可能にすることを意図している。このような基本ポリシーに従い、Q-トリオといわれている3つのICHガイドラインQ8～Q10および

Q-IWGの活動（Q8R2：製剤開発、Q9：品質リスクマネジメント、Q10：医薬品品質システムQ8/Q9/Q10 - Questions & Answers）が実施された。

Q8R2は製剤開発に関するガイドラインであり、Q8R2で確認されたQbDコンセプトを原薬の開発過程に導入することを意図して、Q11ガイドラインの作成が着手された。Q11ガイドラインは、バイオ医薬品と低分子の化学合成医薬品の開発に関して共通の概念が適用可能であるとして、両者ともに対象とするガイドラインである。

本報告書では、Q11の基本的な構成と特にQ-トリオでは取り上げられることはなかったが、化学薬品の品質確保戦略にとっては重要な出発物質の妥当性について論じる。

B. 研究方法

以下のガイドラインを参考にした。

ICHガイドラインQ7原薬GMP（医薬発第12001号平成13年11月2日）；Q8R2：製剤開発（薬食審査発

第0628号第1号平成22年6月28日)；Q9品質リスクマネジメント（薬食審査発第0901004/薬食監麻発0901005号平成18年9月1日)；Q10医薬品品質システム（薬食審査発0219第1号/薬食監麻発0219第1号平成22日2月19日)

C. 研究結果

本ガイドラインの目的は、①原薬の製法を開発し、特性を理解するための方策を記述するとともに、②CTD様式承認申請資料S.2.2-2.6に記載すべき内容（製造方法及びプロセス・コントロール、原材料の管理、重要工程及び重要中間体の管理、プロセス・バリデーション/プロセス評価、製造工程の開発の経緯）に関する情報を示すことである。また適用範囲は新医薬品（ICH Q6AおよびBで規定される範囲）である。

Q-トリオの原則を原薬開発及び製造に関連づけて再度定義する事が目標であり、本質的な概念はQ8～Q10と同様である。例えば、原薬開発として本ガイドラインは多様な取り組み方があることを認め、より進んだ取り組み（enhance approach；QbDアプローチ）と従来の方法（traditional approach）を選択することができることを明記している。さらに各開発の要素ごとに適宜、enhanceとtraditionalな見地から解説が加えられている。

Q-トリオはProcess Analytical Technology（PAT）、Real Time Release Testing（RTRT）、Design SpaceといったQbDアプローチで用いられる新しい品質管理のためのツールの概念を提案した。これらのツールは、traditional approachでは欠けていた点をカバーするために開発され、品質リスクを軽減するとともに、各極の規制環境の違いを乗り越えて原材料の規格や製造パラメータの変更を容易にし、継続的な改善を可能にすることが期待されている。Q11においてもこれらのツールは同様に使用可能である。

下記に本ガイドラインの構成を示す。

1. 緒言
2. 適用範囲
3. 製造工程の開発
 - 3.1 一般原則

- 3.2 製造工程開発に関する情報の提出
4. 製造工程と工程管理の記述
5. 出発物質と原料物質の選択
 - 5.1 一般原則
 - 5.2 出発物質或いは原料物質に関する情報の提出
6. 管理戦略
 - 6.1 一般原則
 - 6.2 管理戦略情報の提出
7. プロセスバリデーション/プロセス評価
 - 7.1 一般原則
 - 7.2 バイオテクノロジー/生物学製品に特化する原則
8. CTD様式での製造工程開発と関連する情報の提出
 - 8.1 品質リスクマネジメントと工程開発
 - 8.2 重要品質特性（CQAs）
 - 8.3 デザインスペース
 - 8.4 管理戦略
9. ライフサイクルマネジメント
10. 図解例
11. 用語集

Q11で新たに盛り込まれた要素は、「出発物質と原料物質の選択」と「プロセスバリデーション/プロセス評価」の2個である。この内、本報告書では原薬開発戦略にとって大きな意味のある出発物質について論じる。

化学合成医薬品、半合成医薬品および生物薬品に関する「出発物質と原料物質の選択」の基本が述べられている。

本報告書では主に化学薬品に関して紹介する。

なお、生物薬品に関しては、製造の出発はセルバンクが相当するため、用語として「出発物質（starting material）」は適当ではなく、出発点（starting point）が用いられている。セルバンクについてICHガイドラインQ5A,B,Dで詳細に議論がされており、Q11でもそれらガイドラインが引用されており、大きな追加事項はない。

化学薬品の変更管理の規制とGMPは出発物質以降で実施されるため、原薬の規制の上で出発物質に

対する考え方は大きな議論を呼ぶところである。

品質の恒常性を保ち、高品質の医薬品を出荷するため、医薬品の製造工程はいずれの地域に於いてもGMPのルールで管理され、さらに事前に承認を受けた製造方法を変更するには規制当局の承認・届出が必要である。

一方、化学薬品原薬は、極めて単純な化合物から多段階の化学反応工程を経て合成されることが通常である。しかし、全ての工程を上記の管理下に置くことは、規制当局、製造者に高コストを強いることになり、非現実的である。プロセスと製品のリスクを考慮して、適切な段階の化合物（即ち、出発物質）から上記管理を開始することが重要となる所以である。

また、近年は特にsupply chainが多様化し、原薬の中間体の多くは外部委託されることが多い。しかも委託先は国内とは限らず、その多くは医薬品製造の歴史の浅い新興国であり、supply chainリスクが過去に比べて増大している（FDAは2010年に公表した2011～2015年の戦略プラン(案)の中の2.2 Strengthen the Safety and Integrity of the Global Supply Chainでこの問題を論じている）。原薬製造のsupply chainの安全性を確保するには、出発物質を適切なポイントに設定し、管理することがますます重要になっている。

本ガイドラインではこの問題に関して、①出発物質選択のための一般原則と、②出発物質を正当化するために規制当局に提出すべき情報の観点から、議論を展開している。

①の一般原則に関しては6個の要素を指摘している。

1. 一般的に、製造の出発点に近い段階での製造工程の変更ほど、原薬の品質に与える影響は小さい。

- リスクと製造工程数の関係は、リスク評価時の対象とする品質特性によって異なる。物理的特性（結晶形、粒子径）は最終精製工程以降のプロセスが決定的な要因となる。一方、不純物に関しては、最終精製工程以降のプロセスに限定されないが、工程の早い段階の不純物は除去されやすいことから、リスクは小さいと考えられる。

2. 原薬の品質と工程管理が適切であることを下記の観点から規制当局は評価。

- 十分な工程数の呈示（通常、複数の工程の呈示）；工程変更が生じた場合の不純物の生成や挙動に及ぼす影響；管理戦略の原薬製造工程に対する適切性
3. 原薬の不純物プロファイルに影響を及ぼす製造プロセスよりも前に出発物質を設定する。
4. 複数の合成中間体同士を反応させて原薬を合成する製造プロセスを採用する場合（収束的合成）には、それぞれの合成中間体製造プロセス毎に出発物質を設定する。
5. 出発物質は化学特性や構造が明確に特定される物質とする（未単離の中間体は出発物質としない）。
6. 出発物質は原薬の「重要な構造上の一部」として、原薬に取り込まれるものとする（試薬との違い）。

これらの一般原則に照らして、出発物質が適切に選択されているかを、申請者は規制当局に説明することが求められる。そのためには下記の情報を示して、出発物質選択の妥当性を示す必要がある。

- 出発物質中の不純物を検出する分析系の能力
- 出発物質以降の工程における出発物質中の不純物あるいはその誘導体の挙動
- 原薬の品質管理戦略に対する出発物質の規格の寄与の程度

さらに、選択の妥当性を補強するために、出発物質を含め原薬製造の製造工程の概略を示すことも有効であることを指摘している。出発物質の製法を理解することが、原薬の品質管理戦略を理解することにつながるからである。

また、「市販品」を出発物質として用いる場合には妥当性の説明は不用である。市販品とは「既存の医薬品市場以外で当該出発物質以外にも販売実績があること」を意味し、注文生産される化学物質は「市販品」とはならない。従って、注文生産品を出発物質と申請する際には「一般原則」に照らしての妥当性の説明が必要となる。

市販品をさらに精製して用いる場合には、精製工

程も製造工程に含まれ、精製前後の両化合物に関する規格が必要となることが指摘されている。

本ガイドラインでは下記図解例を使用して解説を加えている。

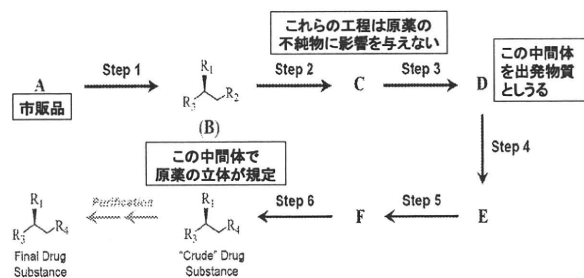


図-1 出発物質選択の事例

この例では、最終原薬は光学活性体であり、この立体化学は市販品Aから立体選択的な反応で合成される中間体Bで決定される。従って一般原則3に従えば、出発物質はAとなる。一方、申請者は出発物質選択の妥当性を、別途主張することも可能である。例えば、step1が安定な工程であり、Step2,3では原薬の不純物プロファイルに影響を与えず、step4以降の工程が不純物プロファイルに影響を与えたとすれば（申請者がそのことを実証すれば）、中間体Dを出発物質とみなすことも可能である。

D・E. 考察および結論

改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認書記載事項に関する指針について（H17年2月10日）では、GMP要件となる製造方法に関して、「出発物質は、・・・「原薬GMPガイドラインについて」において示された考え方に従い、決定する。ただし、反応工程が1工程のみの製造工程の記載は出発物質の品質が直ちに原薬の品質に影響する危険性があるため原則として避けるべきである。」ことを指摘している。また上記ガイドラインでいう反応工程とは、共有結合の生成や切断（塩交換反応は含まない）とされており、出発物質を選択する際には通常2反応工程以

上を呈示することが推奨されてきた。本ICHガイドライン（案）も通常複数工程を呈示すべきであることを述べており、出発物質選択に際して、呈示すべき工程に内容的に大きな差はないと推定される。

ただし、選択の妥当性を示す要件が具体的に述べられたことから、今後より詳細な説明が必要になることが予想される。

ICHガイドラインQ7原薬GMPでは原薬出発物質が市販品であるか否かについては論じられていなかったが、本ガイドライン（案）では、市販品（commercial availability）の概念が導入、明確化された。

ICHQ7では、原薬出発物質が以下のように定義されている。「原薬の製造に使用され、かつ、それが原薬の構造中の重要な構成部分として組み込まれる原料、中間体又は原薬である。市販品の場合、委託又は販売契約の下で供給者から購入する場合又は自社で製造する場合がある。原薬出発物質は、通常、化学的性質及び構造を明確にされているものである。」

わが国では、今までは市販品か否かは、出発物質を特定するに考慮すべき事項ではなかったのである。Q11ガイドライン（案）では、commercial availabilityによって、出発物質の妥当性の要件が大きく異なることから、今後は出発物質の妥当性を説明する際に、追加的説明が必要となる。

F. 健康危険情報

特記すべき事項はなし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし