

米ノ井 孝輔 アステラス製薬㈱
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 µg/day を超えるかどうかを評価する。この 1.5 µg/day を毒性学的懸念の閾値 (thresholds of toxicological concern、TTC) としている。1.5 µg/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、通常の類縁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、通常の類縁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
- 残留溶媒
- 金属不純物
- 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
 - 遺伝毒性不純物
 - 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、...

ICH Q3C(R3), Guideline For Residual Solvents

7

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

ICH Q3C(R3), Guideline For Residual Solvents

8

本日の内容

- 不純物に関するEMAガイドライン
- 不純物に関するEMAガイドライン
 - 溶媒の規格
 - 反応の副生成物
 - 使用する溶媒の不純物



9

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

10

溶媒としての使用だけでなく

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

Residual Solvents

Annex 1: Specifications for Class 1 and Class 2 Residual Solvents in Active Substances

11

Residual Solvents

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

Annex 1: Specifications for Class 1 and Class 2 Residual Solvents in Active Substances

12

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

製剤に対するガイドライン

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 (ng/day)
	PDE (µg/day)	Conc. (ppm)	PDE (µg/day)	Conc. (ppm)	
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 **原薬規格に設定!**
- 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 **原薬規格に設定することが大前提?**

19

本日の内容

- 遺伝毒性不純物の規格設定
- EMAの品質に関するQ&A
- 遺伝毒性不純物
- 遺伝毒性不純物のシナリオ



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 Pharmacopeia - Harmonised Ph. Eur. Chapters 2.6.12, 2.6.13 and 5.1.4
- European Pharmacopeia - HPh. Eur. Monograph on Tablets
- European Pharmacopeia - 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?curl=pages/regulation/general/quality_qa_part1.jsp&menu=regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05801b0c2

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)

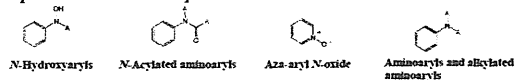
- 遺伝毒性不純物: **Genotoxic impurity (GTI)**
 - 適切な遺伝毒性試験モデル (例えば、細菌を用いる遺伝子突然変異 (Ames) 試験) において遺伝毒性があることが示された不純物
- 遺伝毒性の可能性のある不純物: **Potentially genotoxic impurity (PGI)**
 - 実験的な試験モデル (例えば Ames 試験等) による試験が行われていないが、遺伝毒性が懸念される警戒すべき構造 (structural alert) を有する不純物



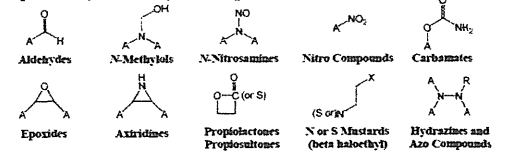
23

Alerting Functional Groups Genotoxic Impurities

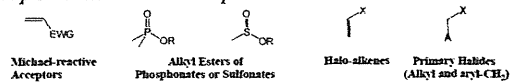
Group 1: Aromatic Groups



Group 2: Alkyl and Aryl Groups

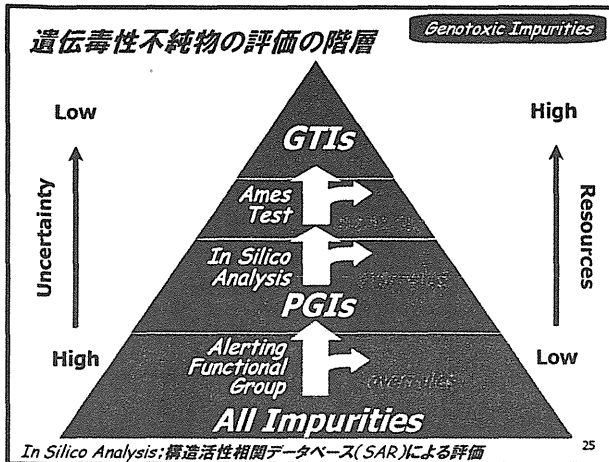


Group 3: Heteroatomic Groups



A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity
L. Miller et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology, 34 (2001) 185-211

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

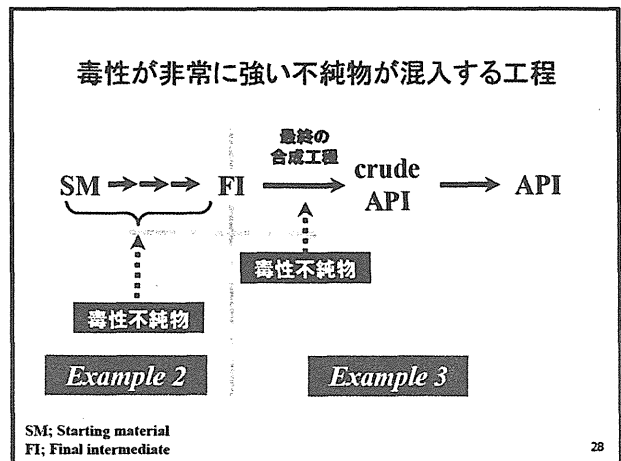
Example 1—存在する可能性のある遺伝毒性不純物

- 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

- 本日の内容
- EMAの品質に関するQ&A
- 金属不純物



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

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
- しかしながら、……



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パッチ、実生産スケールであれば連続した3パ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

- 本日の内容
- 本日の内容
- EMAの品質に関するQ&A
 - 本日の内容
 - 本日の内容
- 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

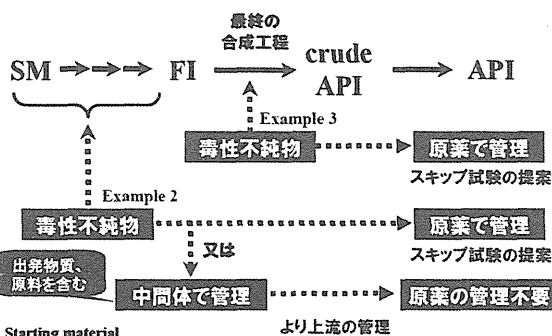
Example 3—最終の合成工程で生成／導入

- **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パッチ、実生産スケールであれば連続した3パ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

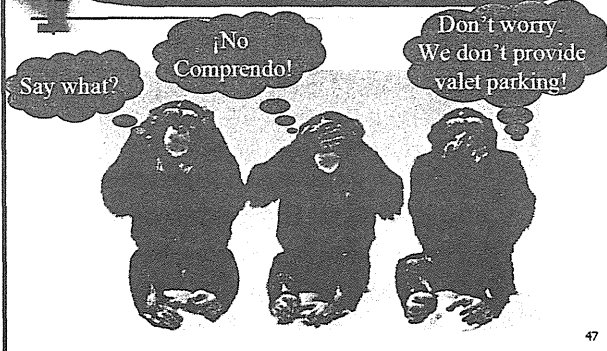
まとめ



- 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

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

II. 背景

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

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

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

- 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

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
aflatoxin-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 $\mu\text{g/day}$
 - 2~16歳: 調整係数3
 - 3倍のリスク → 0.5 $\mu\text{g/day}$

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 ($\mu\text{g/day}$)	120	60	20	10	5	1.5
EMEA Q&A (June 2008)	Single dose	$\leq 1M$	$\leq 3M$	$\leq 6M$	$\leq 12M$	(>12M)

EMEA とほぼ同じ Staged TTC

20

Table of Contents

- 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

- 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 $\mu\text{g/day}$ 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

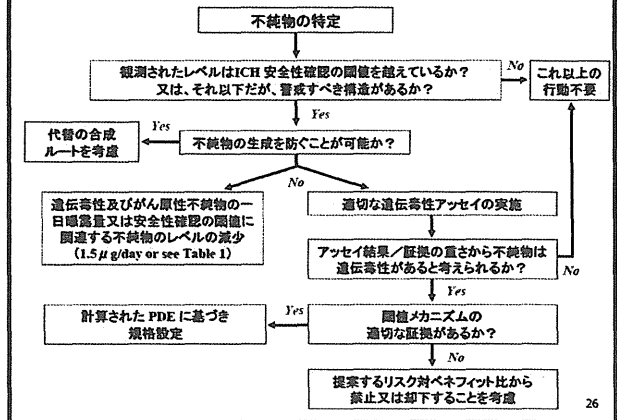
24

IV. D. 柔軟なアプローチのための考察

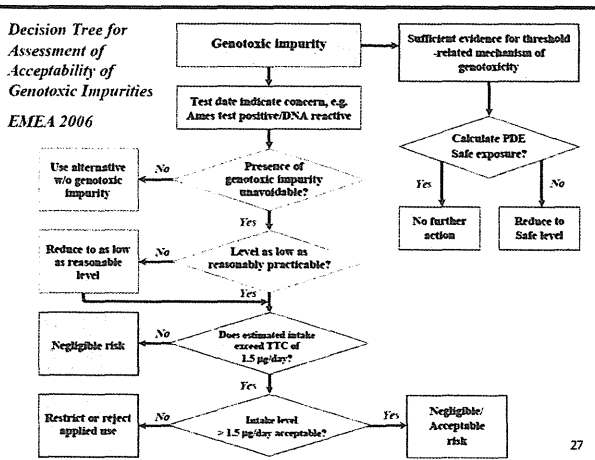
- 製剤の臨床開発のステージ
- その段階の投薬の最大期間
- 提案された適応症
 - 生命が危険 vs それ程重篤でない
- 患者集団
 - 成人 vs 小児
- 既知のがん原性化合物との類似性

25

Decision Tree Flow Diagram



26



27

基本的にはほぼ同様の内容

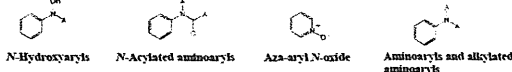
EMA GL との相違点

- 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)

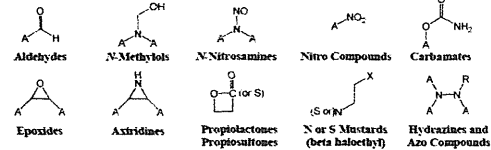
28

Alerting Functional Groups

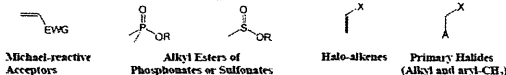
Group 1: Aromatic Groups



Group 2: Alkyl and Aryl Groups



Group 3: Heteroatomic Groups



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

29