

開発および規制当局とのコミュニケーションに関して研究することを目的とした。

今年度は、昨年度に引き続き上記の新たな不純物の中から、特に緊急性の高い変異原性不純物の研究を主に行った。EU では、既に変異原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、適用範囲が市販製剤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、変異原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、変異原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変異原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、特に規制当局に提出する治験薬の品質情報の種類と程度およびその提出方法に関して検討を行った

本研究では、①昨年度に作成した第 1 相臨床試験における治験届のモック（案）を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。②臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討し、事例を追加した。③臨床開発段階だけでなく、承認申請における総合的な不純物の記載方法について検討し、事例を追加した。この事例の中には ICH Q3D ガイドライン（Step 2 文書）に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例も盛り込んだ。

B 研究方法

変異原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。

検討に際しては、ICHM7 ステップ 2 文書 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK（「ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（案）」（http://www.pmda.go.jp/ich/m/step3_m7_13_3_6.pdf）を参照するとともに、ICH ステップ 4 文書に向けての改訂作業を実施した ICH EWG 会合（2013 年 11 月、大阪）後の ICH 日本シンポジウム 2013（第 29 回 ICH 即時報告会）要旨集 pp 55-58 を参照した。

1. 昨年度に作成した第 1 相臨床試験における治験届のモック（案）を国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページに公開し、意見募集を行い、得られた意見を考慮して修正を行った。
2. 臨床開発段階において製造方法を変更した場合について検討した。
3. 臨床開発段階だけでなく、承認申請における総合的な不純物の記載方法について検討した。
4. ICH Q3D（Step 2 文書）に基づく金属不純物のリスクアセスメントの事例を検討した。

C 研究結果

I. 治験届のモック（案）に対する意見への対応

I-1 モック（案）に対する意見

治験届のモック（案）に対する意見を公募した結果、一般的な意見として49件、特定の記載に対する意見として78件のコメントが得られた。一般的な意見を以下に要約したが、最も多かった意見としては治験届モックの位置付けに関するものであった。本治験届のモック（案）は、CTDの3.2.S.3.2章の不純物の記載内容を意図して作成したことから、米・EUのIND・IMPDのような資料の作成を意図しているのか、変異原性不純物以外の不純物の情報は不要では、等の意見があった。

次に多かった意見は、変異原性不純物に関して、行政当局に提出する情報量・記載様式等について、三極間における整合性・一貫性を確保して欲しいという要望であった。

また、ICH M7は新しいガイドラインであることから、事例の追加・充実を求める意見や、原薬から離れた上流工程で使用する反応性試薬が変異原性不純物の場合における原薬での試験の必要性に疑義を投じる意見もあった。

一般的な意見の要約

- 治験届モックの位置付けが不明確（18件）
- 行政当局に提出する情報量・記載様式等について、三極間における整合性・一貫性を確保して欲しい（10件）
- 事例の追加（製造方法変更時の事例、オプション3又は4を適用した事例等）（6件）

- 本治験届モック（案）はQbDアプローチを前提としているのか（3件）
- 上流の反応性試薬の原薬への混入について、臨床初期段階から実測する必要があるのか等（3件）
- 構造活性相関に用いたシステムの仕様（2件）
- その他（6件）

I-2 意見に対する対応

米・EUでは臨床試験は申請・許可要件となっており、それぞれIND、IMPD等のCTDに準じた申請資料の提出が必要となっている。それに対して、本邦では臨床試験は届出の位置づけであることから、本治験届モック（案）については、ICH M7ガイドラインの適用に留めることとし、タイトルも「治験原薬の変異原性不純物の要約（案）」と修正することとした。

また、行政当局に提出する情報量・記載様式等について、開発段階に作成された文書が承認申請にも利用可能なことが望まれていることから、CTD様式に準拠した文書することで大きな不整合はないものと予想している。三極間における整合性・一貫性については、「治験原薬の変異原性不純物の要約（案）」（添付資料1 参照）を完成させた後に、可能であればICH M7のEWGに提供することを考えている。

II 開発から承認申請段階における管理戦略の開発および規制当局とのコミュニケーション

II-1 開発段階の製造方法変更時の事例

昨年作成した事例（添付資料1）を整備するとともに、添付資料1の第4章に製造

方法を変更した場合の事例を追加した。この事例は、サクラミル S2 モックに示されたルート B をもとに作成し、第 2 相臨床試験の後期から第 3 相臨床試験に使用されることを想定して 1 年を超える臨床試験に適用することを意図した。サクラミル原薬のルート A からルート B への変更は製造方法自体が変更されていることから、ハザード評価を行う有機化合物は原薬を除き変更されることになる。また、開発の進展に伴い、原料、中間体だけでなく、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物も構造が特定されていればハザード評価を行うことになる。その他の事項は第 3 章とほぼ同様の内容である。

II-2. 承認申請時における総合的な不純物の記載方法

添付資料 2 に承認申請時における総合的な不純物の管理戦略の構築事例を追加した。

ICH Q3D ガイドライン案 (Step 2b 文書) が 2013 年 7 月 26 日に公開されたので、この内容に従って原薬の金属不純物のリスクアセスメントの事例について検討を行い、添付資料 2 の 1.7 項にドラフト案を例示した。ただし、まだ初期ドラフトの段階であり、今後、さらなる検討が必要である。

D 考察

ICH M7 ガイドラインの状況：米・EU の変異原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 11 月にはパブリックコメントの結果を考慮した議論が行われ、2014 年 6 月に Step 4 合意を目指して急速に作業が進められている。

EU はすでに変異原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、変異原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 では変異原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変異原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、変異原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 の規制当局による評価は基本的に実施されず、承認申請時に一括して上市予定の医薬品の CMC を審査している。ICH M7 ガイドラインは臨床開発段階の医薬品の変異原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 1 の「治験原薬の変異原性不純物の要約 (案)」(以下、モックドラフトという) は、日本における治験原薬の変異原性不純物の管理を実施するための方策を考えるうえで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、治験原薬の規制に関する議論が深まることを期待している。

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。今回作成したモックドラフトは 4

章から構成され、第 1 章、第 2 章および第 3 章は初回の治験届を提出する際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変異原性不純物に関して記載した。また、第 4 章には開発の中期から後期における製造方法変更時のケースを考慮した。

モックドラフトのベースとなったサクラミル原薬は自社開発医薬品を想定して作成されている。研究会議では導入医薬品では、特に治験薬に関する臨床開発初期段階において、製造方法情報の把握が困難な状況があり得ることが指摘された。ガイドラインに沿って遺伝毒性不純物を評価した最終結果は導出会社から治験実施会社へ提供されるべきであるが、知的財産権の観点から製造方法の開示は困難な場合もあると想定される。治験薬を MF に登録し、規制当局のみ非開示部分を閲覧可能とする提案もなされたが、治験薬の MF 登録に関しては情報がなく今後の課題とされた。

さらに、承認申請段階における「高リスク不純物の管理戦略事例(案)」を別添 2 として作成した。変異原性不純物に関しては、開発段階から申請時までの記載について、連続性があるように記載した。

承認申請時の事例には、変異原性不純物の管理戦略の妥当性を説明するには、変異原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、詳細な不純物の解析結果を記載している。加えて、ICH Q3D ガイドライン案(Step 2b 文書)が 2013 年 7 月 26 日に通知されたので、この内容に従って原薬の

金属不純物のリスクアセスメントの事例について検討を行い、ドラフト案を例示した。ただし、金属不純物に関しては、まだ初期ドラフトの段階であり、今後、さらなる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、治験薬に混在する変異原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)

公表されている発がん性及び変異原性のデータベースを、参考のために以下に例示する。

- ・厚生労働省 安衛法名称公表化学物質等 (http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/KAG_FND.aspx)
- ・国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 既存化学物質毒性データベース、Japan Existing Chemical Data Base(JECDB) (http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp)
- ・独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質総合情報提供システム Chemical Risk Information Platform (CHRIP) (http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/SystemTop_jp.faces)
- ・TOXNET database: (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>)
- ・NTP Database Search Home Page (http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?function=)

・ ESIS : European chemical Substances Information System
(<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>)

E 結論

平成 21-23 年度厚生労働科学研究で作成したサクラミル原薬 S2 モックの変異原性不純物の管理戦略をベースに、本研究による変異原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、治験期間に応じたモックドラフトの作成を実施した。このモックドラフトは、想定される治験届において行政当局に提出すべき資料を可視化し、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た。さらに高リスク不純物の承認申請段階における管理戦略についても検討した。

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 2014 年 6 月に 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、高木和則、長山敏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 1 回 医薬品品質保証に関する国内外の最近の状況、PHARM TECH JAPAN, 29, 611-617, 2013
- ・ 松村清利、奥田晴宏、サクラミル S2 モ

ック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 2 回 原薬の開発と製造における出発物質の選定とその妥当性、PHARM TECH JAPAN, 29, 1037-1043, 2013

- ・ 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 3 回 サクラミル原薬のキラル管理戦略、PHARM TECH JAPAN, 29, 1375-1380, 2013
- ・ 長谷川隆、中村博英、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 4 回 遺伝毒性不純物の管理戦略、PHARM TECH JAPAN, 29, 1763-1769, 2013
- ・ 長山敏、山田純、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 5 回 デザインスペースの設定 (その 1)、PHARM TECH JAPAN, 29, 1981-1985, 2013
- ・ 長山敏、山田純、高木和則、奥田晴宏、サクラミル S2 モック : QbD の方法論による化学合成原薬開発モデル第 6 回 デザインスペースの設定 (その 2)、PHARM TECH JAPAN, 29, 2219-2222, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書2

スケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述 (承認申請書・承認申請書添付資料・製品標準書への記載例の検討)

研究協力者

- *黒田 賢史 武田薬品工業(株)
- *山田 純 ファイザー(株)
- *長谷川 隆 大塚製薬(株)
- *長山 敏 ファイザー(株)
- *寶田 哲仁 持田製薬(株)
- *常松 隆男 (株)トクヤマ
- *小紫 唯史 塩野義製薬(株)
- *木田 仁史 旭化成ファーマ(株)
- *岸本 康弘 日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
- *高木 和則 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
- 中村 博英 合同酒精(株)
- 板倉 正和 塩野フィネス(株)
- 井伊 斉昭 セントラル硝子(株)
- 鷲見 武志 住友化学(株)
- 莚井 武 日本新薬(株)
- 仲川 知則 大塚製薬(株)
- 林 明広 アステラス製薬(株)
- 米ノ井 孝輔 アステラス製薬(株)
- 井上圭嗣 グラクソ・スミスクライン(株)
- 井口 富夫 財)ヒューマンサイエンス振興財団
- 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
- 鈴木 浩史 医薬品医療機器総合機構
- 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

坂本 知昭 国立医薬品食品衛生研究所

(敬称略、順不同)

* : ライフサイクルマネジメント分科会参加者

A 研究目的

昨年度はスケール非依存パラメータを用いた製造プロセスの記述を研究課題とした。原薬製造における攪拌操作を攪拌翼の回転速度で記述するのではなく、スケールに依存しない単位体積当たりの攪拌所要動力(Pv 値)を開発時に検討し、Pv 値で製造方法を記述することにより、合理的な薬事規制が可能になる考察について報告した。

当該報告において、Pv 値で管理していることを規制当局に伝達する方法及び査察時にPv 値による製造プロセス管理に関するコミュニケーションの方法を整備しておく点(GMP 適合性調査を実施する上で、Pv 値と回転数およびそれらの関係に関して情報を提示する必要性)、及びPv 値を用いて承認申請する場合に、例えば、承認申請書添付資料あるいは製品標準書に攪拌速度への変換方法について記載するなどの工夫の必要性について、今後の検討課題とした。

当該課題について検討を行うことを今年度の研究目的とし、Pv 値を用いる管理戦略で申請する場合のケースサンプルを用いて承認申請書・承認申請書添付資料・製品標

準書への記載例の検討を行った。

B. 研究方法

昨年度の検討結果を踏まえ、Pv 値の適用可能性と可能なシナリオに関してさらに研究班会議で検討をした。

C. 研究結果

サクラミルモックでは、Step1 及び Step2 の各工程において攪拌速度を実験計画法のパラメータに取り入れ、重要品質特性 (CQA) への影響リスクが評価されており、結果として攪拌速度は重要品質特性へ影響を及ぼさないパラメータとして結論付けられている。しかしながら、仮に重要品質特性へ影響を及ぼす結果であった場合には、攪拌速度は重要プロセスパラメータ (CPP) として取り扱うことになり、特定の管理幅で攪拌速度を承認申請書に記載した場合には、将来の製造スケール変更や製造サイト変更に伴う承認後変更手続きにおいて薬事規制上の制約を受けることになる (攪拌速度管理幅について一部変更承認申請手続きの必要性が生じる可能性がある)。攪拌効率が重要品質特性に影響を及ぼすケースサンプルを作成し、Pv 値による管理を実施する場合に薬事的に必要な関連文書を検討した。

1. ケースサンプルの設定

原薬製造の最終段階では通常、精製と粉碎の工程が実施され、原薬の最終的な品質 (不純物や粒度など) が制御される。特に粒度制御については、ジェットミルのような粉碎能力の高い粉碎機を使用する場合は、粉碎工程のみで所望の粒度制御ができるケースが多いが、中にはピンミルのような粉碎機を用いて比較的大きめの粒度制御を必要とする原薬もある。このようなケースでは、

粉碎工程のみで所望の粒度制御ができない場合もあり、精製工程後の未粉碎原薬の段階で粒度制御が必要になる場合がある。今回のケースサンプルは以下の条件を想定して設定した。

Pv 値を用い管理される製造方法を申請するために想定した与条件は以下のとおりである。

- ・ 粉碎工程前での粒度制御が重要であり、未粉碎原薬粒径が CQA
- ・ CQA に影響する CPP は、最終精製晶析工程の晶析温度と攪拌効率
- ・ 将来の設備変更及び生産効率向上を考慮し、攪拌効率の制御パラメータとして攪拌速度 (回転数) を用いず、Pv 値と晶析温度のデザインスペース (DS) を管理戦略として採用
- ・ 上記条件下における開発研究により、図 1 に示す DS の設定が可能となったものとする。
- ・ 粉碎工程前の未粉碎原薬粒径許容幅が 60~140 μm である時の CPP 許容領域 (白色) において、Pv 値: 350~550 W/m^3 、晶析温度: 12~30 $^{\circ}\text{C}$ の範囲内の DS (青色範囲) で申請する。

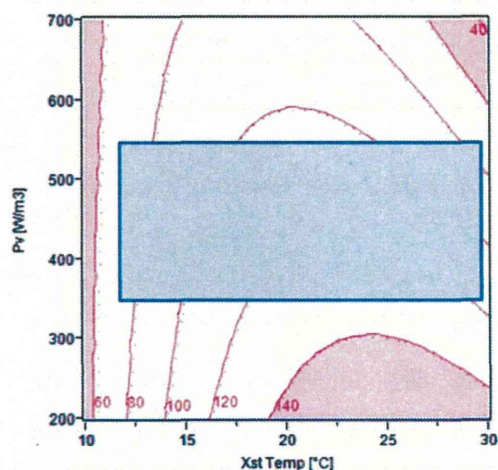


図 1 : ケースサンプルの DS

2. Pv 値により管理された製造方法に関する薬事上の文書

Pv 値を用いて管理する製造プロセスを承認申請し、製造する場合に必要なとされる薬事上の文書（承認申請書、製造承認申請書添付資料）に記述すべき事項案を添付資料 3 に記載した。GMP 適合性調査を実施する上で、Pv 値と攪拌回転数及びそれらの関係に関して情報を提示する必要性を考慮して、製品標準書における記載も作成した。

D. 考察

Pv 値を用いる管理戦略で申請することを想定したケースサンプルを用いて、承認申請書・承認申請書添付資料・製品標準書への記載例を提案した。Pv 値を用いて製造スケール変更設備での管理を行う場合、完全な幾何学的相似性を持つ設備（添付資料 3、表 1：Np、d/D、H/D が同一となる設備）を用いることは理想であるが、相似性が異なる上での許容レベルを実験において確認できていれば、実質的には、必ずしも完全な相似形を設備に求める必要性は無いと考えられる。本ケースサンプルにおいては、表 1 に示した工場 A と B の装置は相似形であるが、攪拌槽の容量に対する仕込み量の比率が両工場では異なるため、液深と槽径の比(H/D)は厳密には同じではない。この点に関して、300 mL 実験スケールにおいて、H/D が 0.4~0.6 の範囲で実験を行い、未粉碎粒径への影響を確認した。その結果、H/D が変わっても同じ Pv 値になるように攪拌速度を設定していれば、未粉碎粒径への影響は見られなかったため、同範囲内において H/D はクリティカルな因子ではないと判断したケースサンプルとして提案したものである。今回の提案で、Pv 値を用いる DS 申

請によりスケール設備変更における薬事規制上の弾力性確保はメリットとして考えられるものの、実際の設備変更においては、未粉碎粒径コントロールについての verification は必要であると考ええる。また、PV 値のような変換式を採用するケースによるリスクを考慮し、少なくとも初期には品質システムによる確認が必要であると思われる。スキップ試験あるいは工程内管理試験の実施を考慮することも有用と考える

E. 結論

本研究では、厳密な粒度制御を要求する晶析工程に対して、Pv 値で製造プロセスを管理するとともに、Pv 値と晶析温度でデザインスペースを設定する開発研究を実施したケースを想定した。この想定したケースに基づき製造販売承認申請を行い、製造する際に必要とされる文書（承認申請書、承認申請書添付資料、製品標準書）の記載案を作成した。

相似形の攪拌装置の場合、攪拌効率は、Pv 値が一定であれば同一であるとみなすことができる。従って、攪拌効率を攪拌速度ではなく Pv 値を用いて管理することにより、装置の変更を伴うスケールアップが容易になり、変更の際の承認申請手続きも合理化することが可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

分担研究報告書 1 に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

治験原薬の変異原性不純物の要約（案）

1

2

3 1 14 日以内の第 1 相臨床試験を想定した事例

本章では、14 日以内の第 1 相臨床試験の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

投与期間が 14 日以内の場合には代替アプローチが適用できる。代替アプローチは、既知の変異原性発がん物質（Class 1）、発がん性が不明の既知の変異原物質（Class 2）、及び“cohort of concern”に分類される不純物だけを許容限度値で管理することによりよい。

本章の概要は、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、データベース及び文献検索によりがん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒性情報から有機不純物のハザード評価を行い、Class 1、Class 2 又は Class 5 に分類する。エームズ試験で陰性の結果が得られている化合物は Class 5 に分類できる。本ケースの 14 日以内の第 1 相臨床試験では、適切な毒性情報がなかった不純物は非変異原性不純物として取り扱うことができる。

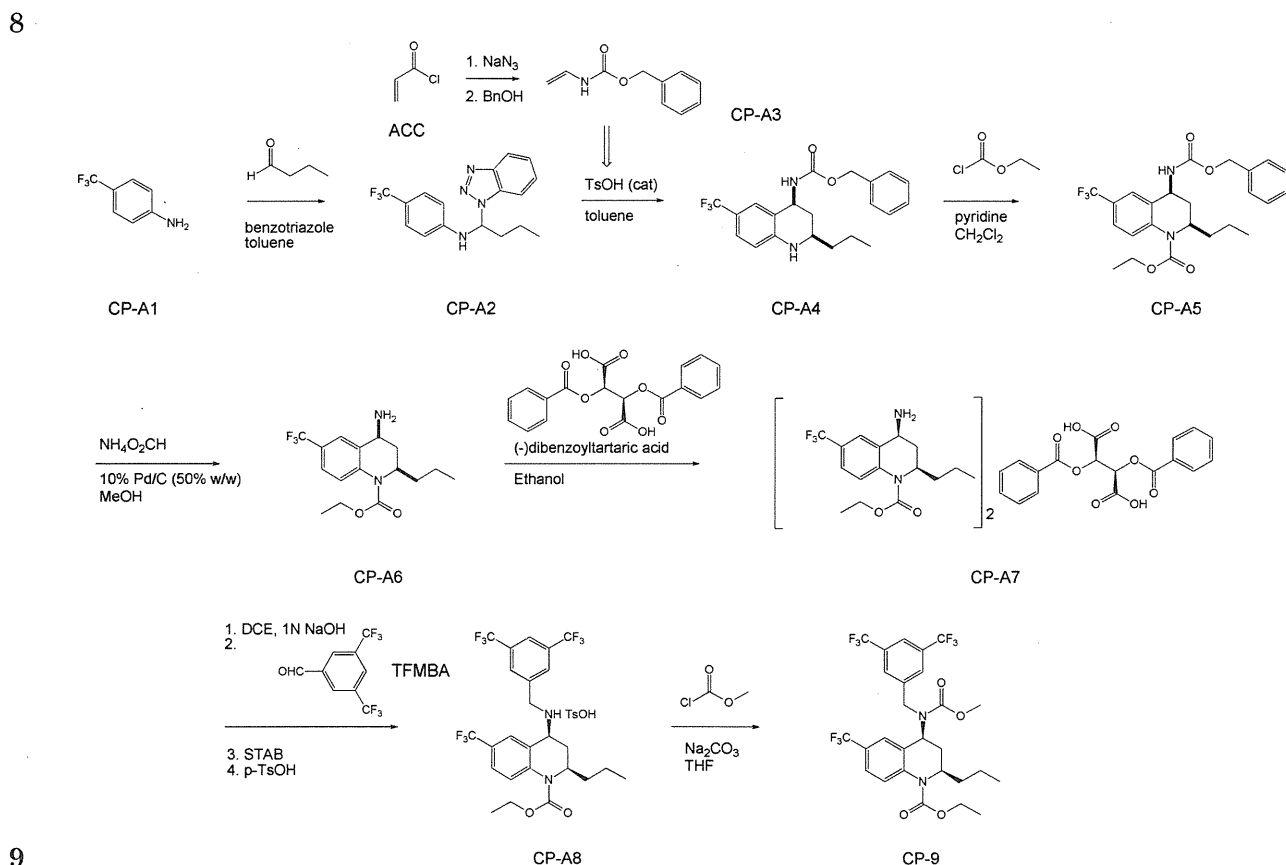
ハザード評価の対象は、原薬に報告の必要な閾値を越えたレベルで存在する実際の不純物（actual impurities）だけでなく、原薬の製造に使用する出発物質、原料、試薬及び中間体や、出発物質、中間体、原料中に含まれる不純物、生成する可能性のある副生成物及び分解物等の潜在的不純物（potential impurities）のうち、構造が特定できているものが含まれる。開発の早い段階では原材料に含まれる不純物や製造工程で副生する副生成物、分解物等の構造に関する情報はほとんど得られていない場合が多い。

4

5

6 1.1 第 1 相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法 (ルート A)

7 第 1 相臨床試験に用いる治験薬の製造方法の流れ図を以下に示す。



11 1.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

12 CP-9 原薬に存在する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体
 13 についてデータベース及び文献等を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づ
 14 いてハザード評価を行った。

15 その結果、発がん性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 1¹⁾) はなかったが、変
 16 異原性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 2¹⁾) としてベンゾトリアゾール (BTA)
 17 を特定した。また、ブチルアルデヒド (BALD) 及びベンジルアルコール (BALC) には変異原性
 18 がない (エームズ試験が陰性) ことが確認できたことから、これらを非変異原性不純物 (Class 5¹⁾)
 19 に分類した。その他の化合物については利用できる毒性情報がなかったため、現時点では非変異
 20 原性不純物として取り扱うこととした²⁾。

21

22 注 1): ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置
 23 の分類に従う

24 注 2): ICH M7 ステップ 2 文書、7.3.1 臨床開発、14 日以内の第 1 相臨床試験における代替アプロ
 25 ーチの利用

26
 27

28 1.3 変異原性不純物 (Class 2)

29 ハザード評価の結果、Class 2 不純物としてベンゾトリアゾール (BTA) を特定したことから、
30 CP-9 原薬の BTA の残留量を調査した。

31



BTA

32

33 1.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

34 第 1 相臨床試験における投与期間は 14 日以内であることから、生涯よりも短い期間の曝露 (LTL
35 曝露) による許容摂取量として 120 µg/day を用いた。また、当該臨床試験において最大投与量は
36 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているので、許容限度値を以下のように計算した。

37

$$\begin{aligned} 38 \text{ 許容限度値} &= \text{ADI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day}) \\ 39 &= 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm} \\ 40 &= 0.12\% \end{aligned}$$

41 ここで、

42 ADI (acceptable daily intake) : 1 日許容摂取量

43 MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

44

45 上記の計算結果から、第 1 相臨床試験における CP-9 原薬中の BTA の判定基準を 0.12% と設定
46 した。

47

48 1.5 BTA の試験結果

49 臨床試験に使用予定の治験用原薬 (ロット番号 : C-1) に BTA は検出されず、判定基準を満た
50 していることが確認できた (検出限界 0.03%) 。

51

2 1ヶ月以下の臨床試験（第1相及び第2相）を想定した事例

本章では、1ヶ月以下の臨床試験（第1相及び第2相）の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

投与期間が14日を超える場合には第1章に記載した代替アプローチを適用することができず、適切な毒性情報がなかった不純物については、細菌を用いる変異原性試験の予測を目的とした構造活性相関（SAR: Structure-activity relationship）を評価する。得られた結果に基づいてハザード評価を行い、不純物を分類して管理することになる。（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）の評価には、互いに相補的な2種類の予測法（ルールベースの方法と統計ベースの方法）を使用する。

本章の概要は、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、データベース及び文献検索により、がん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験に関する毒性情報から有機不純物のハザード評価を行い Class 1、Class 2 又は Class 5 に分類する。エームズ試験で陰性の結果が得られている化合物は Class 5 に分類できる。適切な毒性情報がなかった有機不純物については、構造活性相関（SAR）による評価を行い、その結果に基づき Class 3、Class 4 又は Class 5 に分類する。

ハザード評価の対象は、原薬に報告の必要な閾値を越えたレベルで存在する実際の不純物（actual impurities）だけでなく、原薬の製造に使用する出発物質、原料、試薬及び中間体や、出発物質、中間体、原料中に含まれる不純物、生成する可能性のある副生成物及び分解物等の潜在的な不純物（potential impurities）のうち、構造が特定できているものが含まれる。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、分解物等の構造に関する情報はほとんど得られていない場合が多い。

計画されている1日最大投与量が100 mg、1ヶ月以下のLTL曝露による1日許容摂取量として120 µg/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と同等レベルの感度の試験方法で対応が可能であるが、1日最大投与量が増加すれば、より検出感度の高い試験方法が必要となるだろう。

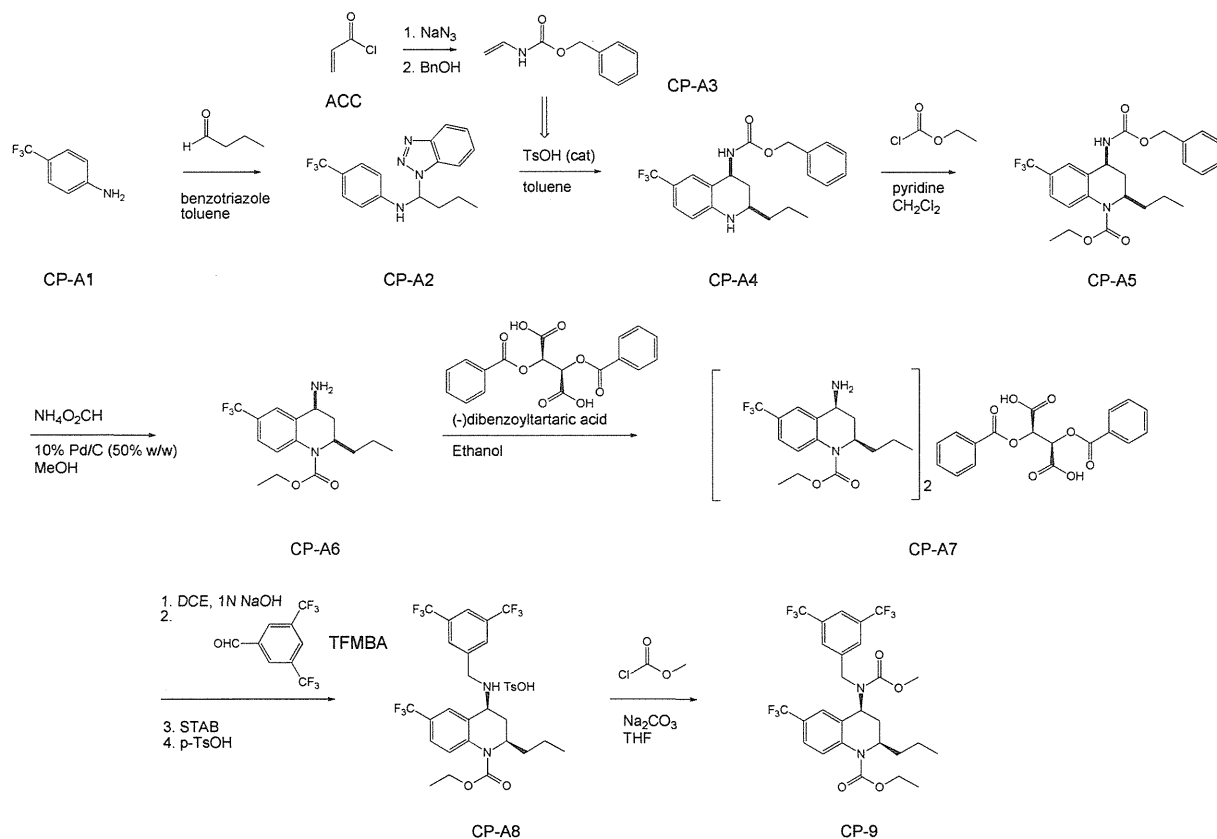
構造活性相関モデルのタイプ

ルールベースの代表的なモデル	統計ベースの代表的なモデル
<ul style="list-style-type: none">• DEREK• HazardExpert• ToxTree• OECD Toolbox	<ul style="list-style-type: none">• MultiCASE• TOPKAT• Lazar• CAESAR

55 2.1 第 1 相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法（ルート A）

56 第 1 相臨床試験に用いる治験薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

57



58

59

60 2.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

61 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体
 62 についてデータベース及び文献を検索することにより、がん原性及び細菌を用いる変異原性試験
 63 に関する毒性情報を調査した。また、毒性情報がない有機不純物については、構造活性相関 (SAR)
 64 による評価を行い、得られた結果に基づいてハザード評価を行い、表 2-1 に従い分類した。

65 その結果を表 2-2 及び表 2-3 に示したように、発がん性があることが明らかになっている有機
 66 不純物 (Class 1) はなかったが、変異原性があることが明らかになっている有機不純物 (Class 2)
 67 としてベンゾトリアゾール (BTA) を特定した。また、ブチルアルデヒド (BALD) 及びベンジ
 68 ルアルコール (BALC) には変異原性がない (エームズ試験が陰性) ことが確認できたことから、
 69 これらを非変異原性不純物 (Class 5) とした。また、構造活性相関の評価により CP-A1、CP-A2、
 70 ACC 及び CP-A4 を潜在変異原性不純物 (Class 3) として特定した。

71

72

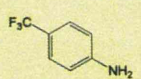
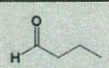
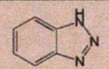
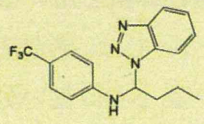

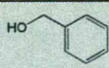
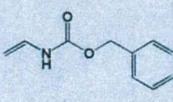
73 表 2-1 有機不純物の分類及びその管理

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはない	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警 告構造を持ち、原薬の試験により非変 異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造 を持つが、変異原性がないことが十分 なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

74 注：ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の
75 分類に従う

76

77 表 2-2 CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

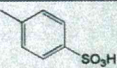
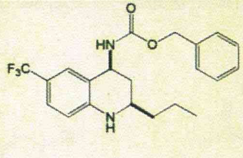
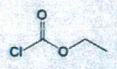
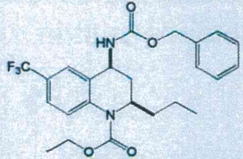
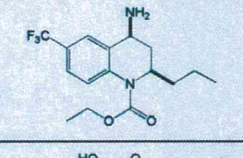
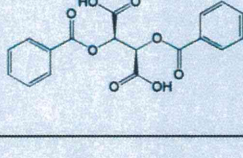
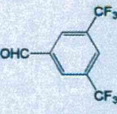
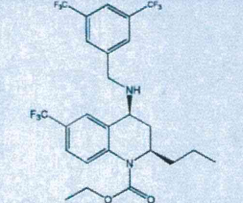
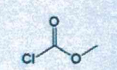
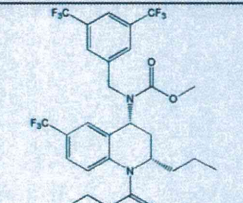
略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
CP-A1		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関 による評価の結果、aniline 官能基に由来する警 告構造が特定された	Class 3
BALD		原料	発がん性は不明、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
BTA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陽性の報告あり	Class 2
CP-A2		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関 による評価の結果、aniline 官能基に由来する 警告構造が特定された	Class 3
ACC		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関 による評価の結果、enone 官能基 (Michael-reactive acceptors) に由来する警告構 造が特定された	Class 3
BALC		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
CP-A3		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関 による評価の結果、警告構造は認められなかつ た	Class 5

78

79

表 2-3

CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果	分類
TSA		試薬	発がん性及び変異原性に関する報告なし エームズ試験が陰性の報告あり	Class 5
CP-A4		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された	Class 3
ECF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A5		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A6		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
BBSA		試薬	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
TFMBA		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-A8		中間体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
MCF		原料	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった	Class 5
CP-9E		対掌体	発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、警告構造は認められなかった。	Class 5

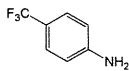
82 2.3 (潜在的) 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

83 ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が変異原性不純物 (Class 2) に、CP-A1、
84 CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が潜在の変異原性不純物 (Class 3) として特
85 定されたことから、CP-9 原薬について、これらの (潜在的) 変異原性不純物の残留量を調査した。

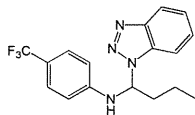
86



BTA



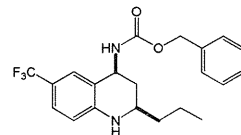
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A4

87

88 2.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

89 第 1 相臨床試験における投与期間は 1 ヶ月以下の計画であることから、生涯よりも短い期間の
90 曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量は、個々及び合計ともに 120 µg/day を用いた。また、当該臨
91 床試験において最大投与量は 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているので、(潜在的) 変異原性
92 不純物の許容限度値を以下のように計算した。

93

$$94 \quad \text{許容限度値 (個々)} = \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day})$$

$$95 \quad = 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm}$$

$$96 \quad = 0.12\%$$

$$97 \quad \text{許容限度値 (合計)} = \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day})$$

$$98 \quad = 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm}$$

$$99 \quad = 0.12\%$$

100 ここで、

101 ADI (acceptable daily intake) : 1 日許容摂取量

102 MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

103

104 上記の計算結果から、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 についてはオプション 1 の管理戦略を適用し
105 て CP-9 原薬で管理することとし、CP-A1、CP-A2 及び CP-A4 の判定基準を個々 0.12%、それらの
106 合計の判定基準を 0.12% と設定した。また、BTA 及び ACC についてはオプション 2 の管理戦略を
107 適用して中間体 CP-A5 で管理することとし、CP-A5 における BTA 及び ACC の判定基準を個々
108 0.12% と設定した。

109 2.5 (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

110 表 2-4 に示したように、臨床試験に使用する予定の治験用原薬（ロット番号：C-1）の個々の潜
111 在的変異原性不純物及びそれらの合計はいずれも判定基準を満たしていることが確認できた。ま
112 た、表 2-5 に示したように、BTA 及び ACC については中間体 CP-A5 において判定基準を満たし
113 ていることが確認できた。

114

115 表 2-4 CP-9 原薬の潜在的変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
CP-A1	< 0.03%
CP-A2	< 0.03%
CP-A4	< 0.03%
合計	< 0.03%

116

117 表 2-5 中間体 CP-A5 の (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

ロット番号	C-1
BTA	< 0.03%
ACC	< 0.03%

118

119

120 3 1年以下の臨床試験（第1相及び第2相）を想定した事例

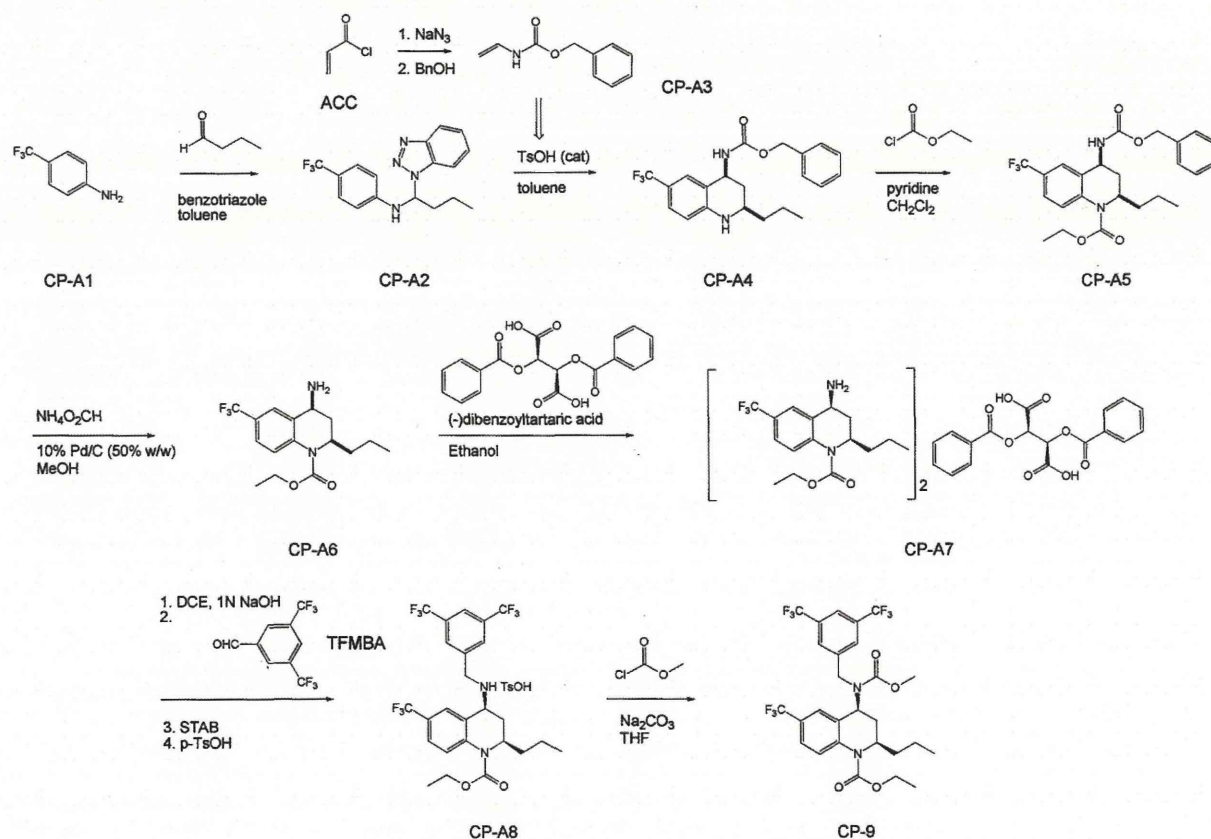
本章では、1年以下の臨床試験（第1相及び第2相）の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

第2章との違いは、投与期間の違いにより許容摂取量が異なり、それに伴い許容限度値も異なってくるという点である。投与期間が1ヶ月以下から1年以下のように長くなると、(潜在的)変異原性不純物の許容摂取量(AI)は1/6になり、許容限度値も1/6になる。このため、検出感度をの高い試験方法の検討が必要になるケースが増加すると考えられる。その他については第2章とほぼ同様の内容である。

121 3.1 ルート A：第1相臨床試験に用いる治験原薬の合成法

122 第1相臨床試験に用いる治験薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

123



124

125

126 3.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

127 CP-9 原薬に混入する可能性のある有機不純物として製造工程で使用する原料、試薬及び中間体
128 について、既存のデータベース及び文献等を利用してがん原性試験及び細菌を用いる変異原性試
129 験に関する毒性情報について検索を行い、毒性情報を調査した。また、毒性情報がない有機不純

130 物は、構造活性相関（SAR）による評価を行い、得られた結果に基づいて有機不純物のハザード
131 評価を行い、表 3-1 に従い分類した。

132 その結果は表 3-2 及び表 3-3 に示したように、発がん性があることが明らかになっている有機
133 不純物（Class 1）はなかったが、変異原性があることが明らかになっている有機不純物（Class 2）
134 としてベンゾトリアゾール（BTA）を特定した。また、ブチルアルデヒド（BALD）及びベンジ
135 ルアルコール（BALC）には変異原性がない（エームズ試験が陰性）ことが確認できたことから、
136 これらを非変異原性不純物（Class 5）とした。また、構造毒性検索により CP-A1、CP-A2、ACC
137 及び CP-A4 を潜在変異原性不純物（Class 3）として特定した。

138

139 表 3-1 有機不純物の分類及びその管理

クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはな い	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警 告構造を持ち、原薬の試験により非変 異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、又は警告構造 を持つが、変異原性がないことが十分 なデータにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

140 注：ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の
141 分類に従う

142

143