

1 治験原薬の変異原性不純物の要約（案）

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でよい。

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。

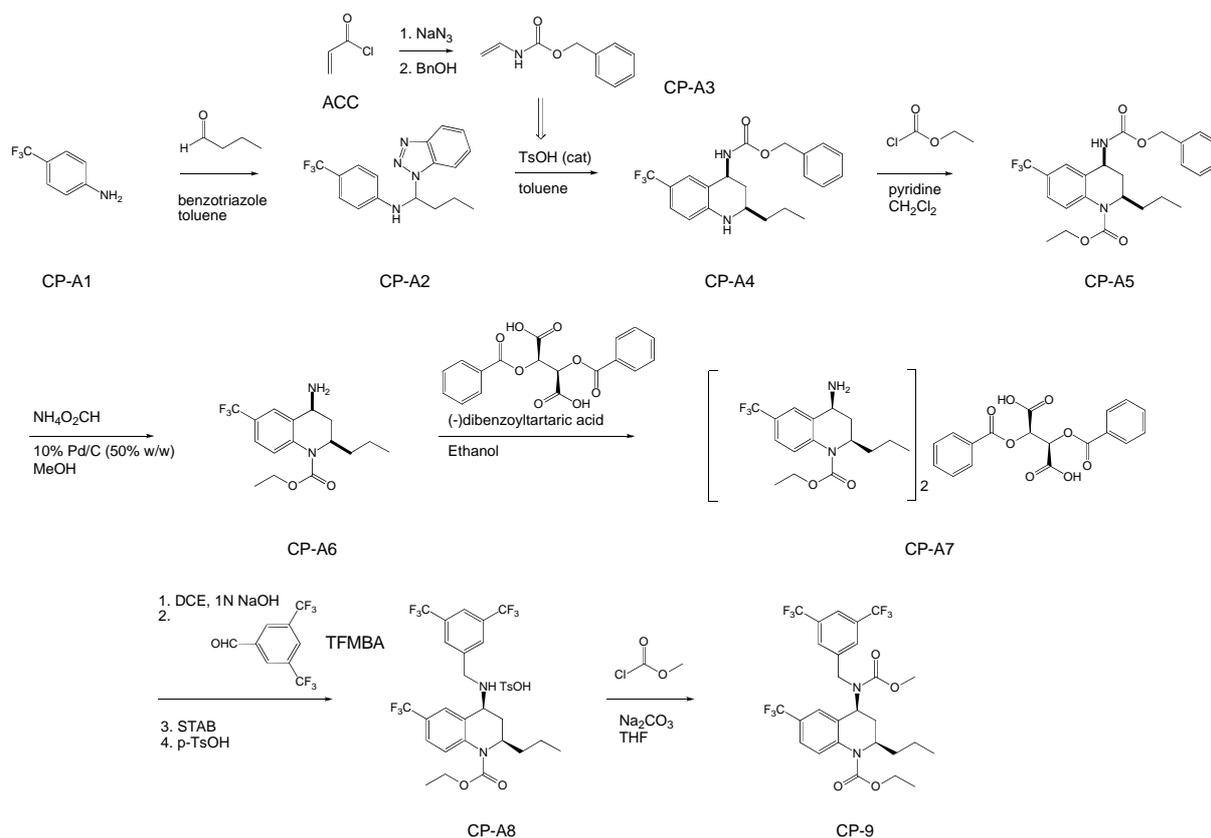
4

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。

8

9
10

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、プチルアルデヒド (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 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
 22 の分類に従う

23 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
 24 ローチの利用
 25
 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

52 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、通常の種類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 |

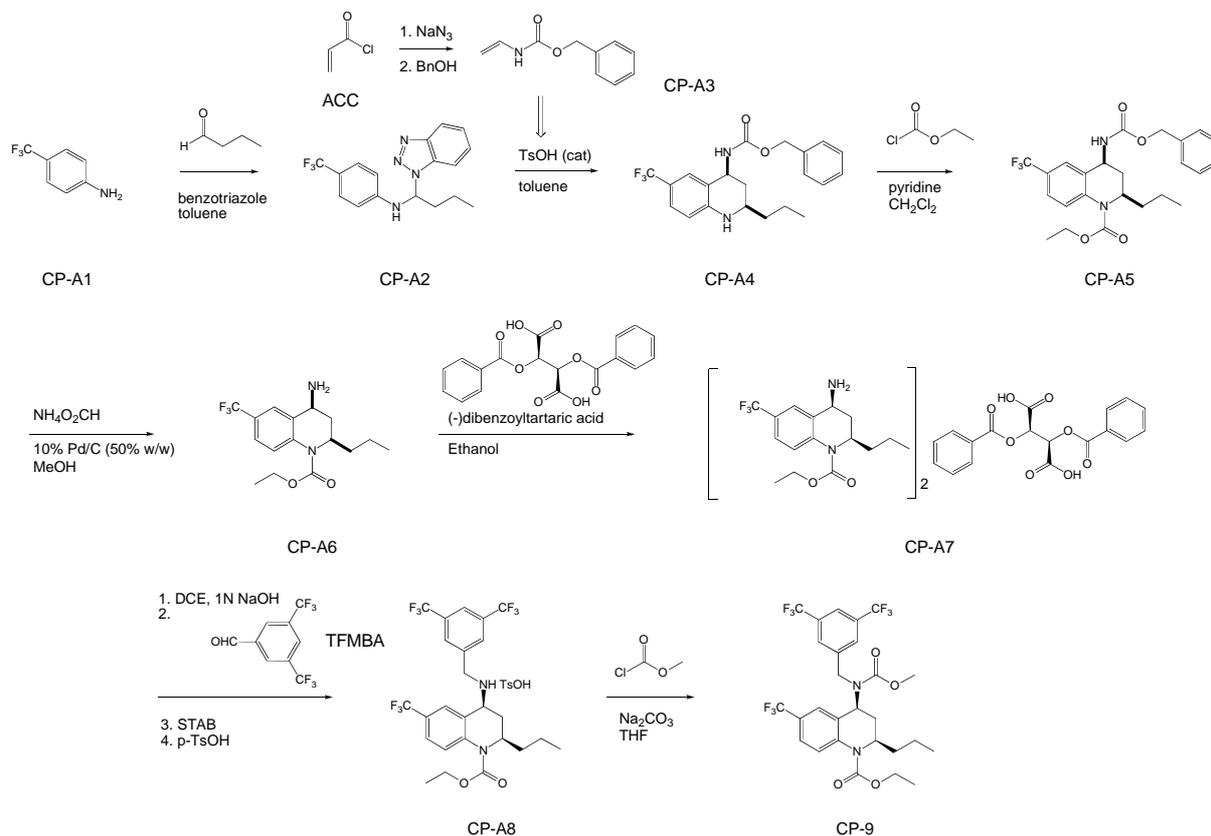
53

54

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 を潜在的変異原性不純物 (Class 3) として特定した。

71

72

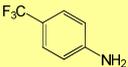
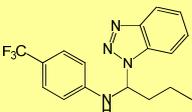
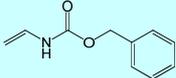
73 表 2-1 有機不純物の分類及びその管理

| 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

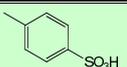
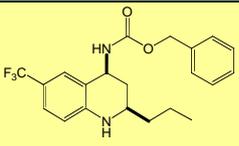
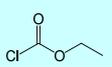
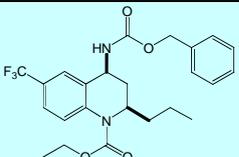
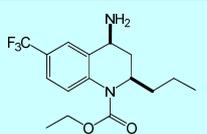
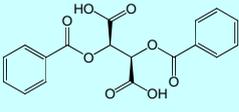
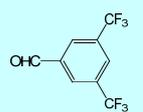
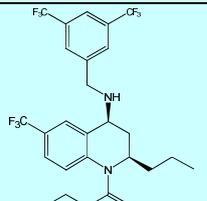
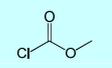
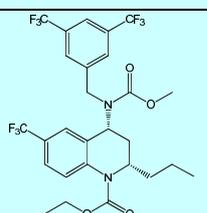
| 略号 | 構造式 | 由来 | 毒性情報及び構造活性相関 (SAR) の調査結果 | 分類 |
|-------|---|-----|--|---------|
| CP-A1 |  | 原料 | 発がん性及び変異原性に関する報告なし DEREK 及び MultiCASE を用いた構造活性相関による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された | Class 3 |
| BALD |  | 原料 | 発がん性は不明、エームズ試験が陰性の報告あり | Class 5 |
| BTA |  | 試薬 | 発がん性は不明、エームズ試験が陽性の報告あり | Class 2 |
|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

78

79

表 2-3

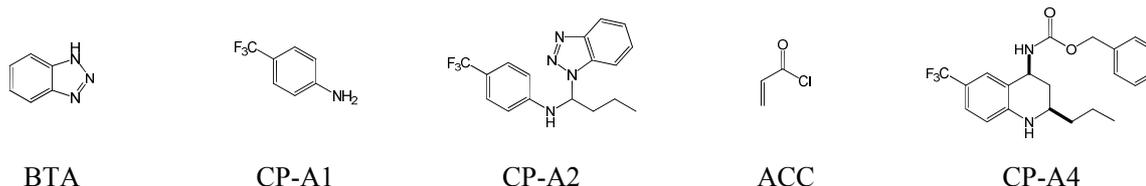
CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

| 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 | 発がん性は不明、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



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) を計画しているため、(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

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

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

$$96 \quad \quad \quad = 0.12\%$$

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

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

$$99 \quad \quad \quad = 0.12\%$$

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

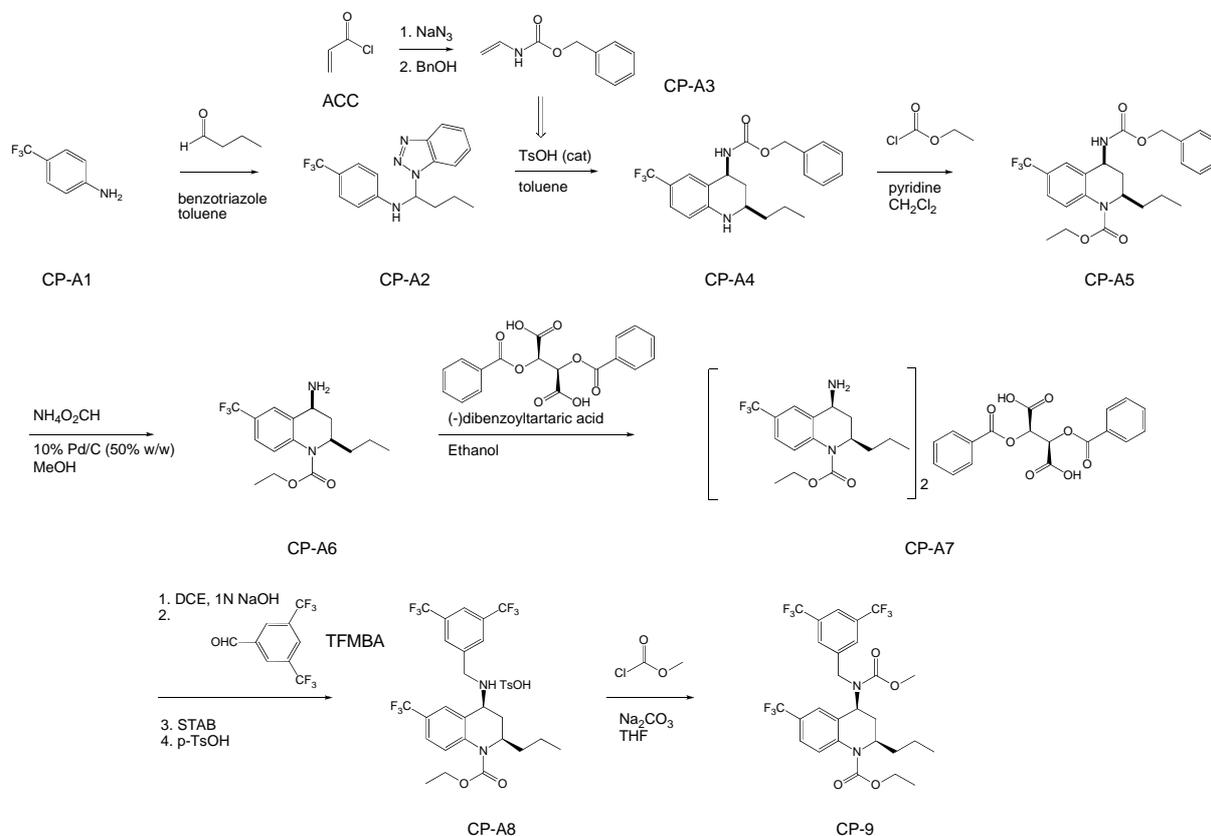
本章では、1年以下の臨床試験（第1相及び第2相）の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

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、プチルアルデヒド（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 |

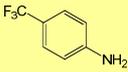
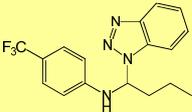
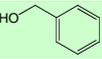
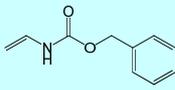
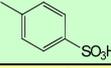
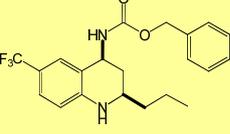
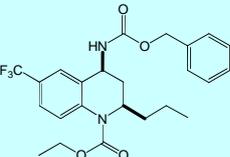
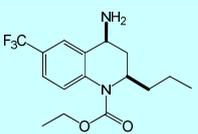
140 注：ICH M7 ステップ 2 文書、表 1 変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置の
 141 分類に従う

142

143

表 3-2

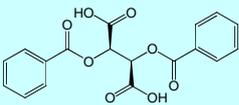
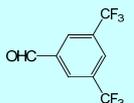
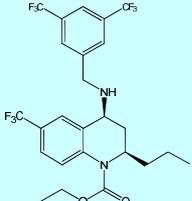
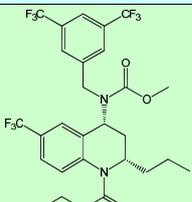
CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

| 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 | Class 5 |
| BTA |  | 試薬 | 発がん性は不明、エームズ試験が陽性 | 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 | 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った | Class 5 |
| TSA |  | 試薬 | 発がん性は不明、エームズ試験が陰性 | 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、aniline 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 |

146

表 3-3

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 |
|-------|--|-----|--|---------|
| 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 |

147

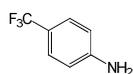
148 3.3 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

149 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、
150 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
151 定されたことから、CP-9 原薬について、これらの不純物の残留量を調査した。

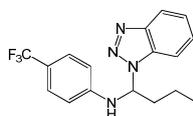
152



BTA



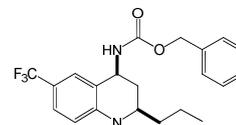
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A4

153

154 3.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

155 第一相及び第二相臨床試験における投与期間は 1 年以下であることから、生涯よりも短い期間
156 の曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量は個々については 20 µg/day、合計は 60 µg/day を用いた。
157 また、当該臨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

158 的) 変異原性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

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

160 = 20 ($\mu\text{g/day}$) \div 0.1 (g/day)

161 = 200 ppm

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

163 = 60 ($\mu\text{g/day}$) \div 0.1 (g/day)

164 = 600 ppm

165 ここで、

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

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

168

169 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
170 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 200 ppm、それら
171 の合計の判定基準を 600 ppm 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
172 戦略を適用して中間体 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
173 個々 200 ppm と設定した。

174

175 3.5 (潜在的)変異原性不純物の試験結果

176 表 3-4 に示したように、臨床試験に使用する予定の治験用 CP-9 原薬(ロット番号:C-1)の個々
177 の潜在の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。
178 また、表 3-5 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
179 していることが確認できた。

180

181 表 3-4 CP-9 原薬の潜在の変異原性不純物の試験結果

| ロット番号 | C-1 |
|-------|----------|
| CP-A1 | < 20 ppm |
| CP-A2 | 180 ppm |
| CP-A4 | 150 ppm |
| 合計 | 330 ppm |

182

183 表 3-5 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 | < 20 ppm |
| ACC | < 20 ppm |

184

185

186 4 製造方法を変更した場合の事例（1年を超える臨床試験（第2相後期から第3
187 相）を想定）

本章では、臨床開発段階において治験原薬の製造方法を変更した場合に、N回届の添付資料として報告する内容について例示する。この例示に際し、投与期間は1年を超えるケースを想定した。

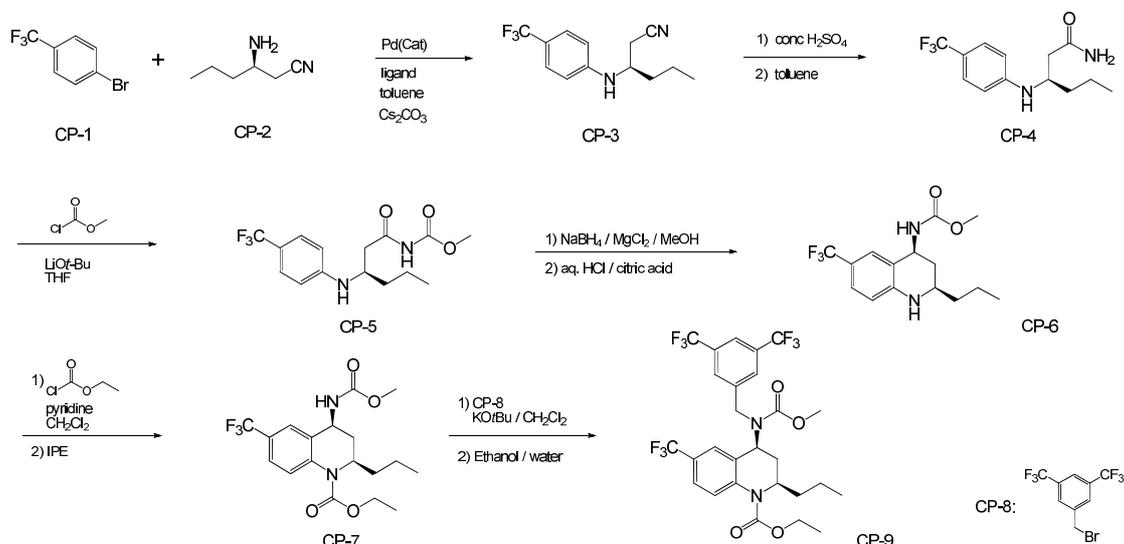
原薬の製造方法の変更に伴い、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要がある。本ケースでは製造ルートが変更されたため、ハザード評価を行う有機不純物は、最終の原薬以外は変更になっている。また、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物等の構造が特定できたものがあればハザード評価を実施する。その他については第3章とほぼ同様の内容である。

188

189 4.1 第2相及び第3相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法（ルートB）

190 第2相及び第3相臨床試験に用いる治験原薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

191



192

193

194 4.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

195 CP-9 原薬の製造方法の変更に伴い、混入する可能性のある有機不純物に変更になるので、ハザ
196 ード評価を行った。

197 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、中間体及
198 び構造が確認できている副生成物について、既存のデータベース及び文献等を利用してがん原性
199 試験及び細菌を用いる変異原性試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。
200 また、毒性情報がない有機不純物は、構造活性相関（SAR）による評価を行い、その結果に基づ
201 いてハザード評価を行い、表 4-1 に従い分類した。

202 その結果は表 4-2 及び表 4-3 に示したように、発がん性及び変異原性があることが明らかにな
 203 っている有機不純物(Class 1 及び Class 2)はなかったが、構造活性相関(SAR)の結果から CP-3、
 204 CP-4、CP-5、CP-6 及び CP-8 を潜在変異原性不純物(Class 3)として特定した。

205

206 表 4-1 有機不純物の分類及びその管理

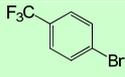
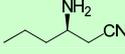
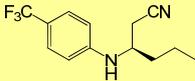
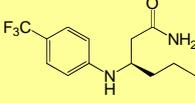
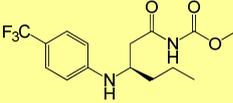
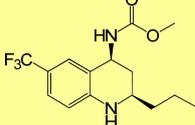
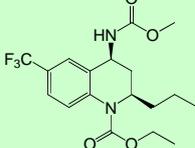
| クラス | 定義 | 提案される管理措置 |
|-----|---|---|
| 1 | 既知の変異原性発がん物質 | 化合物特異的許容限度値以下で管理 |
| 2 | 発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない) | 許容限度値(包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理する |
| 3 | 原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはな い | 許容限度値(包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 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 |

207 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
 208 分類に従う

209

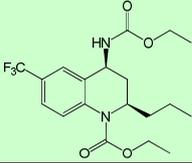
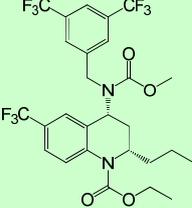
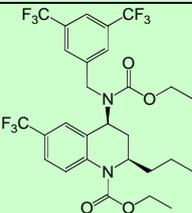
210

211 表 4-2 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-1 |  | CP-6 の製造原料 | 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-2 |  | CP-6 の製造原料 (キラルプール化合物) | 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-3 |  | CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 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、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された | Class 3 |
| CP-4 |  | CP-6 を製造する際の中間体 | 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、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された | Class 3 |
| 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-5 |  | CP-6 を製造する際の <i>in situ</i> 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、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された | Class 3 |
| CP-6 |  | 出発物質 | 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、アニリン骨格に基づく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-7 |  | 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 |

212

213 表 4-3 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 |
|--------|--|--|--|---------|
| CP-7-1 |  | CP-7 のエチル類縁体、Step 1 で生成する副生成物 | 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-8 |  | 出発物質 | 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、ハロゲン化アルキル (ベンジルブロマイド) に基づく警告構造が特定された | Class 3 |
| CP-9-E |  | CP-9 原薬の対掌体、CP-2 に含まれる対掌体 CP-2-E に由来する副生成物 | 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-9-1 |  | CP-9 原薬のエチル類縁体、Step 1 で副生する CP-7-1 から派生する誘導体 | 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 |

214

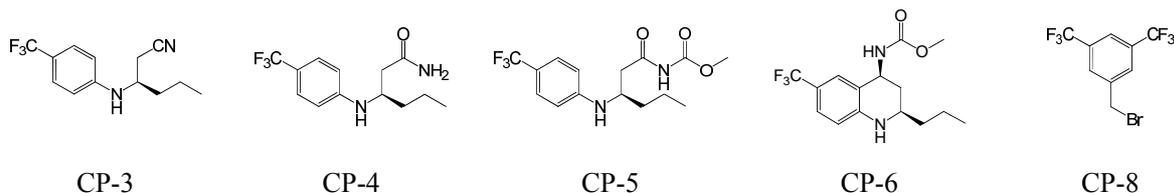
215

216 4.3 (潜在的)変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

217 ハザード評価の結果、CP-3、CP-4、CP-5、CP-6 及び CP-8 が潜在的変異原性不純物 (Class 3)
 218 に特定されたことから、CP-9 原薬について、これらの不純物の残留量を調査した。

219 なお、製造方法を変更したため、第一世代の製造方法において (潜在的) 変異原性不純物とし
 220 て特定されたベンゾトリアゾール (BTA)、CP-A1、CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び
 221 CP-A4 は混入する可能性がなくなったので、評価対象から除外した。

222



223

224 4.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

225 第 3 相臨床試験における投与期間は 1 年を超えることが予想されることから、生涯よりも短い
 226 期間の曝露 (LTL 曝露) による許容摂取量として、個々については 10 µg/day、合計は 10 µg/day
 227 を用いた。また、当該臨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
 228 で、変異原性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

$$229 \quad \text{許容限度値 (個々)} = \text{ADI (}\mu\text{g/day)} \div \text{MDD (g/day)}$$

$$230 \quad \quad \quad = 10 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day})$$

$$231 \quad \quad \quad = 100 \text{ ppm}$$

$$232 \quad \text{許容限度値 (合計)} = \text{ADI (}\mu\text{g/day)} \div \text{MDD (g/day)}$$

$$233 \quad \quad \quad = 10 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day})$$

$$234 \quad \quad \quad = 100 \text{ ppm}$$

235 ここで、

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

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

238

239

240 上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の潜在的変異原性不純物の判定基準を 100 ppm、それ
 241 らの合計の判定基準を 100 ppm と設定した。

242

243 4.5 潜在的変異原性不純物の試験結果

244 表 4-4 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-2、C-3、C-4）
245 の個々の潜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
246 できた。

247

248 表 4-4 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-2 | C-3 | C-4 |
|-------|----------|----------|----------|
| CP-3 | < 10 ppm | < 10 ppm | < 10 ppm |
| CP-4 | < 10 ppm | < 10 ppm | < 10 ppm |
| CP-5 | < 10 ppm | < 10 ppm | < 10 ppm |
| CP-6 | < 10 ppm | < 10 ppm | < 10 ppm |
| CP-8 | 92 ppm | 80 ppm | 86 ppm |
| 合計 | 92 ppm | 80 ppm | 86 ppm |

249

250