

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25年度分担研究報告書

－ 遺伝毒性不純物に関する研究 －

研究分担者：本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）
阿曾 幸男（国立医薬品食品衛生研究所・薬品部）
研究協力者：澤田 繁樹（エーザイ(株)・安全性研究部）
橋爪 恒夫（武田薬品工業株式会社・薬物機能第二研究所）
井越 伸和（ヤンセンサプライチェーン）
福津 直人（第一三共株式会社・分析評価研究所）
小松 一聖（塩野義製薬株式会社・CMC技術研究所）
柗 寿珠（(独)医薬品医療機器総合機構）
福地 準一（(独)医薬品医療機器総合機構）

研究要旨

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。特にそれら不純物に遺伝毒性が疑われた場合は、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による健康影響は否定できず、何らかのリスク評価と管理が必要である。これを受けて遺伝毒性不純物に関する国際的ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定が2010年11月の福岡会議から開始された。その後、シンシナティ会議（2011年6月）、セブリア会議（2011年11月）、福岡会議（2012年6月）を経て、2012年11月にサンティエゴ会議においてStep2ガイダンスの策定に至った。Step2ガイダンスを翻訳後、2013年3月6日から4月30日までパブリックコメントを募集し、コメントの内容の確認と対応について議論した。日本、EU、米国3極の2回のweb会議と2013年11月の大阪会議において、提起された重要なポイントを含め多くのポイントが解決された。Step4をめざし、引き続き3極に寄せられたパブリックコメントの内容の確認と対応について議論を継続する。

キーワード：ICHガイドライン、遺伝毒性不純物、変異原性、リスク管理

A. 研究目的

医薬品中には、合成過程の試薬や反応中間体、副産物、もしくは分解物等が不純物として存在することがあり、これら不純物の安全にも注意を向ける必要がある。ICHのQ3ガイドラインでは医薬品（原薬および製剤）の不純物の規格限度値に関して、最大一日投与量に基づく安全性確認の閾値を規定し、それを超えるものについては、安全性を確認するため

の試験を求めている。しかしながら、それら不純物に遺伝毒性が疑われた場合はやっかいである。一般に遺伝毒性物質には閾値がないとされているため、たとえその不純物が微量であったとしても、その暴露による突然変異や染色体異常等の影響は否定できない。従って、ICH-Q3ガイドラインでの不純物の規格限度値は遺伝毒性不純物には適応できない。また、このガイドラインは治験薬には適応されないため、

臨床試験でのボランティアや、治験患者の安全性確認は考慮されていない。

2006年、欧州医薬品庁（EMA）は医薬品の遺伝毒性不純物に関するガイドラインを公表し、また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した。これを受けて2010年から日本、欧州、米国による国際ガイドライン（ICH-M7 guideline）の策定が開始された。2011年11月の福岡会議、2011年6月のシンシナティ会議、2011年11月のセビリア会議までの対面会議では、本ガイドラインの原則、適用範囲の明確化、構造活性相関（(Q)SAR）の利用、リスクレベルの緩和策、製造方法の管理と製品の品質管理、変異原性不純物の管理、製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションについて議論がなされ、Step1文書を完成させた。その後2012年6月の福岡会議でプレStep2文書の作成を行い、2012年11月にサンディエゴ会議を行い、Step2文書が各極で合意され、2013年2月13日にポスターサインオフされた。各極でのパブリックコメントの募集が行われ、2度のWebEx会議および2013年11月の大阪会議にて、パブリックコメントの確認と対応が行われた。

B. 研究方法

平成25年度の研究は規制側として国立衛研の本間、阿曾、PMDAの柘、福地が、企業側からはJPMAの澤田、橋爪、小松、福津、井越がICH-M7の専門家会議（EWG）に参画するとともに、国内での調査研究を行い、ガイドラインの策定に携わった。

C. 研究結果

2012年11月のサンディエゴ会議において合意されたStep2文書に対するパブリックコメントを募集するために、Step2文書の翻訳を行った（資料1）。翻訳したStep2文書について2013年3月6日から4月30日までパブリックコメントを募集した結果、国内では100を超えるコメントが寄せられた。国内のコメントについて内容を確認し、対応について検討を行った。各極に集まったコメントのうち、重要なポイントについて、2013年8月28日と10月22日に行われ

たWeb会議で、その他のコメントについては2013年11月11日から11月14日の大阪会議の対面会議において内容の確認および対応が議論された。

以下にWeb会議、大阪会議で議論になった点を中心に概説する。

① 既存市販製品に対するM7ガイドラインの適用

M7ガイドラインは本ガイドラインが発効する前に市販された医薬品製品への適用を意図していないが、特別な懸念の原因（Cause for concern）がある場合にはM7ガイドラインが適用される場合がある。不純物の警告構造だけでM7適用のトリガーになるのか？とのコメントが寄せられ、アフラトキシンなどの“cohort of concern”に分類される構造でない限り、不純物に警告構造が認められるだけでは追加措置を開始するには不十分と考えられ、適切に行われた細菌による変異原性試験の結果がトリガーになると確認された。

② コンピュータによる毒性評価

コンピュータによる毒性評価は、細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する（Q）SAR法を用いて実施すべきである。相補的な二つの（Q）SAR法（専門的な経験に基づくルールベース及び統計ベース）において警告構造のないことが示された場合は、その不純物には懸念がないと十分に結論され、更なる試験は必要とされない。コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は、陽性又は陰性の予測の妥当性を支持する更なる根拠を示すために、また矛盾する結果が生じた場合には根本的原因を明らかにするため、専門的知識に基づいたレビューが必要である。

③ 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

③-1 合剤の不純物管理

TTCに基づく許容摂取量を個々の不純物に適用する。クラス2あるいは3の不純物が2個存在する場合、個別の限度値が適用される。原薬の規格について規定されたクラス2あるいは3の変異原性不純物が3個以上ある場合、臨床開発及び市販製品につい

て、変異原性不純物の合計は表3に従った限度とする。合剤については、各有効成分で別々に管理されるべきであることが確認された。

③-2 化合物特異的なあるいはクラスに関連した許容摂取量

化合物特異的なあるいはクラスに関連した（クラス1）許容摂取限度値を有する不純物については、クラス2及び3不純物の合計値には組み入れない。

③-3 1～10年の投薬期間が想定される医薬品についての全不純物に対する許容摂取量

1年を超えて10年未満の投与期間の医薬品の全不純物に対する許容摂取量（表1）は、他の投薬期間と同様に、個々の不純物の許容摂取量（表2）に対する3倍の値（30 µg/日）に変更された。

表1 全不純物に対する許容摂取量

投与期間	≤1ヵ月	>1～12ヵ月	>1～10年	>10年、 一生涯にわたる
1日摂取量 (µg/day)	120	60	30	5

表2 個々の不純物に対する許容摂取量

投与期間	≤1ヵ月	>1～12ヵ月	>1～10年	>10年、 一生涯にわたる
1日摂取量 (µg/day)	120	20	10	1.5

これらの対応は化合物クラスが類似する又は異なる複数の不純物が存在する場合の影響の詳細な解析、TTCには慎重な仮定を取り入れていること、及び極めて低い変異原性不純物レベルで相乗的な発がん作用が認められる可能性が低いこと、により支持される。

④ 製造工程由来不純物の管理方法

④-1 オプション1における定期的試験（スキップ

試験）の適用

製造工程由来不純物の管理方法のオプション1において述べられている定期的検証試験（スキップ試験）は、連続する6バッチのパイロットスケールもしくは連続する3バッチの生産スケールの原薬中の変異原性不純物が、一貫して許容限度値の30%未満であることを示すことによって適用することが出来る。この条件を満たせない場合には、原薬規格での日常的な試験が必要である。

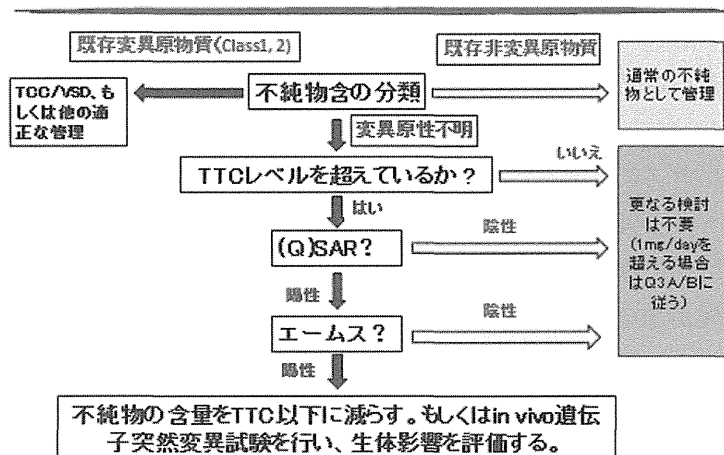
④-2 オプション3の適用

製造工程由来不純物の管理方法のオプション3は、ラボスケールの実験データ（添加実験が推奨される）のレビューにより、原薬中の不純物が一貫して許容限度値の30%未満であることを示せる場合に妥当である。また、必要に応じてパイロットスケールもしくは生産スケールのバッチデータにより妥当性を支持する。

⑤ Q3A/Bガイドラインとの整合性

ICH M7ガイドラインの勧告では、不純物が遺伝子突然変異を引き起こす可能性を評価するための最新の手法が示され、そのような不純物が安全なレベルに管理できることを確実にしているため、安全性確認の必要な閾値よりも低いか高いかを問わず、変異原性に関するさらなる安全性評価を行う必要はない。これには、細菌による変異原性の予測として初めに（Q）SARツールを使用することが含まれる。長期投与において1日あたりの不純物の量が1 mgを超える場合は、ICH Q3A/Q3Bで推奨されている遺伝毒性評価を考慮することができる。不純物の量が1 mg未満の場合には、他で規定されている安全性確認の必要な閾値に関わらず、さらなる遺伝毒性試験は必要ない（フローチャート）。

DNA反応性不純物の安全性確認のためのフローチャート



⑥ LTL曝露における対象患者

市販製品に対する表2の許容摂取量に伴う使用期間分類は、大多数の患者への予想曝露期間に適用することが意図され、それは他の規制当局が設定するヒトの許容限界値を定めたアプローチと一致している (EFSA, 2005; USEPA, 2004; USEPA, 2011; USFDA, 2006)。なかには少数の患者集団が市販医薬品の分類上限値を越えるかもしれない (10 µg/dayが許容摂取量である10年を越えて使用するなど。おそらく15年間の使用)。これは10年間使用した患者の大多数に対して算出されるリスク全般と比較すると、無視できる増加 (先の例では10万人に1人の僅かな増加) となる。

⑦ 付録 (個別不純物許容摂取量)

医薬品の製造に汎用される不純物数十種について許容摂取量をAddendumとして例示することで合意した。個々の化合物に関する許容摂取量を算出する作業を進めている。本Addendumの最終化は、文書本体とは別スケジュールで行うことがステアリングコミッティーにより認められており、次回のEWG会議までに個別化合物の算出報告書を纏めた後、パブリックコメントを募集予定である。

D. 考察

2回のWeb会議と大阪会議での議論により、3極に寄せられたパブリックコメントのうち重要なポイ

ントや多くのその他のコメントについての対応が合意された。しかし、3極において多数のコメントが寄せられたため、引き続き、Web会議において、コメントの確認と対応について議論が続けられることとなった。また、今回改定されたStep2文書についても、各極に持ち帰り、内容の確認を行い、必要があればWeb会議での議論を行う。2014年6月に予定される対面会議にて、Step4到達を目指す。

E. 結論

2010年10月の福岡会議から策定作業が開始された遺伝毒性不純物に関するICH-M7の策定のため、2011年6月のシンシナティ会議、セビリア会議 (2011年11月)、福岡会議 (2012年6月) を経て、2012年11月にサンティエゴ会議においてStep2ガイダンスの策定に至った。Step2ガイダンスを翻訳後、2013年3月6日から4月30日まで国内のパブリックコメントを募集し、コメントの内容の確認と対応について議論した。日本、EU、米国3極の2回のweb会議と2013年11月に大阪会議においてEWGによる対面会議が行われた。M7ガイドラインの適用、コンピュータによる毒性評価、複数の変異原性不純物に関する許容摂取量、製造工程由来不純物の管理方法、Q3A/Bガイドラインとの整合性、LTL曝露における対象患者、付録 (個別不純物許容摂取量) について議論が行われ、合意された。2014年6月に予定される対面会議でのStep4到達をめざし、引き続き3極に寄せられた

パブリックコメントのコメントの内容の確認と対応について議論を継続する。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

本間正充, 安全性に関するトピックの動向 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 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス44, 1010-1015 (2013)

Hayashi M, Honma M, Takahashi M, Horibe A, Tanaka J, Tsuchiya M, Morita T, Identification and Evaluation of Potentially Genotoxic Agricultural and Food-related Chemicals. Food Safety 1, 32-42 (2013)

Stefan Pfuhrer, Rosalie Elespuru, Marilyn Aardema, Shareen H. Doak, E. Maria Donner, Masamitsu Honma, Micheline Kirsch-Volders, Robert Landsiedel, Mugimane Manjanatha, Tim Singer, James H. Kim, Genotoxicity of Nanomaterials: Refining Strategies and Tests for Hazard Identification. Environment Mol. Mutagen. 54, 229-239 (2013)

Kimoto T, Horibata K, Chikura S, Hashimoto K, Itoh S, Sanada H, Muto S, Uno Y, Yamada M, Honma M. Interlaboratory trial of the rat Pig-a mutation assay using an erythroid marker HIS49 antibody. Mutation Research, 755, 126-34 (2013)

本間正充: 第II編 薬物評価におけるin silico手法の活用、第4章 変異原性の予測—医薬品中に存在する不純物の評価— 「In vitro毒性・動態評価の最前線」シーエムシー出版(小島肇夫監修) 2013年

阿曾幸男, 医薬品の発がん性不純物の評価と管理に

関するガイダンス. 公衆衛生, 印刷中(2014)

2. 学会発表

本間正充: ICHガイドライン状況-遺伝毒性不純物(M7), 日本環境変異原学会MMS研究会第62回定例会 2013年5月長野県諏訪郡

本間正充: 医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の安全性評価, 日本環境変異原学会 微生物変異原性試験研究会第49回定例会 2013年6月 東京

本間正充: 医薬品開発における遺伝毒性予測とリスク評価, CBI学術講演会 2013年 東京

本間正充: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals (医薬品中の遺伝毒性不純物のリスク評価と管理), 第3回中国薬物毒理学会医薬品非臨床安全性評価研究フォーラム 2013年7月 中国蘇州

本間正充: 遺伝毒性の予測とリスク評価, 平成25年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム 2013年7月 東京

M. Honma: A New Strategy for Hazard and Risk Assessment of Genotoxic Impurities, 第6回遺伝毒性試験国際ワークショップ 2013年10月 ブラジル・イグアス

M. Honma: Risk Assessment and Management of Genotoxic impurities in Pharmaceuticals, 第11回国際環境変異原学会 2013年11月 ブラジル・イグアス

阿曾幸男: ICH M7ガイドライン(ステップ2文書)の概要、第10回DIA日本年会、2013.11

H. 知的所有権の取得状況

なし

1 日米 EU 医薬品規制調和国際会議

2

3

4

ICH 調和 3 極ガイドライン

5

6

7

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

8

9

10

Step 2

11

12

13

2013 年 2 月 6 日

14

15 目次

16		
17	1	緒言.....3
18	2	ガイドラインの適用範囲.....3
19	3	一般原則.....4
20	4	市販製品に関する検討事項.....5
21	4.1	原薬の化学、製造及び管理に対する承認後の変更.....5
22	4.2	製剤の化学、製造及び管理に対する承認後の変更.....5
23	4.3	市販製品の臨床使用に対する変更.....5
24	4.4	市販製品に関する代替的検討事項.....6
25	5	原薬及び製剤中の不純物に関する評価.....6
26	5.1	合成不純物.....6
27	5.2	分解物.....7
28	5.3	臨床開発に関する検討事項.....7
29	6	ハザード評価の要件.....7
30	7	リスクの特性解析.....9
31	7.1	包括的な TTC に基づく許容摂取量.....9
32	7.2	化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量.....9
33	7.2.1	発がん性陽性データを有する変異原性不純物（表 1 のクラス 1）.....9
34	7.2.2	実質的な閾値の根拠が示されている変異原性不純物.....9
35	7.3	LTL の曝露に関する許容摂取量.....10
36	7.3.1	臨床開発.....10
37	7.3.2	市販製品.....10
38	7.4	複数の変異原性不純物に関する許容摂取量.....11
39	7.5	アプローチの例外及び柔軟性.....11
40	8	管理.....11
41	8.1	製造工程由来不純物の管理.....12
42	8.2	管理方法の検討.....12
43	8.3	定期的試験に関する検討事項.....13
44	8.4	分解物の管理.....13
45	8.5	ライフサイクルマネジメント.....14
46	8.6	臨床開発に関する検討事項.....15
47	9	ドキュメンテーション.....15
48	9.1	臨床開発時の治験申請.....15
49	9.2	コモンテクニカルドキュメント（製造販売承認申請）.....15
50		注記.....16
51		用語の解説.....20
52		参考文献.....22
53		付録.....25
54		

55 1 緒言

56 原薬の合成では、反応性化学物質、試薬、溶媒、触媒、その他の助剤が使用される。化学合成や、
57 その後の分解により、すべての原薬及び製剤中には不純物が存在している。ほとんどの不純物の安
58 全性確認及び管理については、ICH Q3A (R2)：「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関する
59 ガイドライン」及び Q3B (R2)：「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライ
60 ン」(1、2)で指針が与えられているが、DNA 反応性不純物についての指針はこれまでほとんど示
61 されていなかった。本ガイドラインでは、潜在的発がんリスクの低減を目的として、こうした変異
62 原性不純物の構造決定、分類、安全性確認及び管理に適用される実用的な枠組みを示す。本ガイド
63 ラインは、ICH Q3A (R2)、Q3B (R2) (注1) 及び ICH M3 (R2)：「医薬品の臨床試験及び製造販売
64 承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(3)を補完するものである。

66 本ガイドラインでは、発がんリスクが無視できると予想される変異原性不純物のレベルを規定する
67 にあたって、安全性及び品質の両面からのリスクマネジメントを考慮することが強調されている。
68 最終の原薬又は製剤に存在する(又は存在することが合理的に予測される)変異原性不純物の推奨
69 される評価と管理について、意図されたヒトへの使用条件を考慮して概略を述べる。

72 2 ガイドラインの適用範囲

73 本文書は、臨床開発段階及びその後に製造販売承認申請される新原薬及び新製剤について指針を示
74 すことを目的としている。本文書は、また新規の製造販売承認申請及び市販製品の承認後申請に対
75 し、以下の場合にのみ適用される：

- 77 ● 原薬の合成法が変更された結果、新規不純物が認められる、又は既存の不純物の許容基準が
78 従来よりも高くなる場合、
- 79 ● 製剤処方、組成又は製造工程の変更の結果、新規分解物が認められる、又は既存の分解物の
80 許容基準が従来よりも高くなる場合、
- 81 ● 発がんリスクの許容レベルに著しい影響を与える適応症又は投与方法の変更がある場合。

83 次に掲げるタイプの新薬は本ガイドラインの対象としない：生物学的製剤／バイオテクノロジー応
84 用医薬品、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、醗酵生成物、生薬及び動植物由来の医
85 薬品。例外として、生物学的製剤、ペプチドなどの製品が化学的に合成又は修飾される場合(有機
86 化合物リンカーの付加、半合成製品など)がある。このような場合は、製剤中に不純物／分解物と
87 して存在する化学物質についての潜在的変異原性を評価する必要がある。

89 本ガイドラインは、ICH S9 (4) の適用範囲において定義されている進行がんを適応症とする医薬品
90 の原薬及び製剤には適用されない。加えて、他の適応症を意図する原薬においても治療濃度でそれ
91 自体が遺伝毒性を有し、発がんリスクの増加を招くことが予想される場合がある。このような場合、
92 変異原性不純物に曝露しても原薬の発がんリスクが著しく増加するとは考えられず、非変異原性不
93 純物に対する許容レベルで不純物を管理することができると考えられる。

95 香料及び既存の市販製品で使用される医薬品添加物は本ガイドラインの対象外である。製剤の包装
96 に関連する溶出物は、本ガイドラインの適用対象ではないが、本ガイドラインで示す潜在的発がん
97 リスクを低減するための安全性リスク評価の原則は、必要に応じて適用可能である。本ガイドライ
98 ンの安全性リスク評価の原則は、製剤に始めて使用され、かつ化学合成された医薬品添加物中の不
99 純物に対し、必要に応じて適用される。

100
101
102

3 一般原則

103 本ガイドラインは、低レベルで DNA に直接損傷を与え突然変異を引き起こす可能性があり、それ
104 によってがんを誘発する可能性がある DNA 反応性物質に焦点を当てる。このタイプの変異原性発
105 がん物質は、通常、細菌を用いる復帰突然変異（変異原性）試験により検出される。その他のタイ
106 プの非変異原性の遺伝毒性物質は、通常、閾値機序を有しており（5～9）、不純物として通常、存
107 在しているレベルでは、大抵ヒトでの発がんリスクはない。したがって、潜在的変異原性不純物の
108 曝露と関連したヒトでの潜在的発がんリスクを低減するために、細菌を用いる変異原性試験により
109 不純物の変異原性と、管理の必要性を評価する。細菌を用いる変異原性試験の結果の予測には確立
110 された知識からなる化学構造を基礎とした評価方法が有用である。この評価には、文献レビュー及
111 び／又はコンピュータによる毒性評価など、様々な方法がある。

112
113 試験が実施されていない化学物質に関して、発がん性又は他の毒性を示さない許容摂取量を規定す
114 るために毒性学的懸念の閾値（TTC：threshold of toxicological concern）の概念が提唱された（10、
115 11）。TTC を適用して原薬及び製剤の変異原性不純物の許容限度値を評価する際には、理論上の生
116 涯過剰発がんリスク 10^{-5} に相当する値 $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ が正当化されている。TTC の基となる方法は、最
117 も感受性の高い動物種と最も感受性の高い腫瘍誘発部位（複数の「最悪のケース」を想定）に対す
118 る TD_{50} （腫瘍発生率が 50%となる用量）データを用い、 TD_{50} から単純な直線外挿により腫瘍発生率
119 が 10^{-6} になる用量であるため、一般に非常に慎重な方法と考えられている（10）。一方、TTC を下
120 回る摂取量であっても理論上、著しい潜在的発がんリスクと関連する活性の高い構造を持ついくつ
121 かのクラスが同定されている（12、13）。この強い変異原性発がん物質のクラス（"cohort of
122 concern"）としてアフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物及びアゾキシ化合物がある。

123
124 臨床開発において開発全般の経験が限られている初期段階では、管理戦略と手法は十分構築されて
125 いないと予想される。本ガイドラインは、確立されたリスク評価の戦略に基づき、変異原性不純物
126 の許容摂取量を設定する。開発初期段階における許容リスクは理論的に算出されたおおよそ10万人
127 当たり1人のがんの増加とする。有効性が示された後の開発後期及び市販製品については、発がんリ
128 スクの許容レベルは理論的に算出されたおおよそ10万人に1人の増加とする。これらのリスクレベル
129 は、ヒトの一生涯においてあらゆる種類のがんが発生するとされる、3人に1人を上回る割合（14、
130 15）に比べても、理論上のわずかなリスクの増加にしか相当しない。なお、確立された発がんリス
131 クの評価は生涯曝露量に基づくものである。一生涯よりも短い期間（LTL：less-than-lifetime）の曝
132 露は、開発及び製造販売のいずれにおいても、不純物の高い摂取量が許容され、同等のリスクレ
133 ベルを維持できる。発がんリスク（10万人に1人）及びこれに対応するリスクに基づく用量（TTC）は、
134 極めて仮定的な概念であり、実際のリスクを示す現実的な指標とみなすべきではない。TTCの概念
135 により、あらゆる変異原性化合物に対して安全な曝露量を推定することができる。しかしながら、
136 TTCの算出は慎重な仮定に基づいていることから、TTCを上回ったとしても必ずしも発がんリス
137 クの増加にはつながらない。がんの発生率の増加は、実際には10万人に1人を大幅に下回る可能性が高
138 い（13）。加えて、変異原物質がげっ歯類を用いた試験において非発がん物質であると確認された
139 場合、発がんリスクの増加は予想されないものと考えられる。以上の考察に基づき、変異原物質で
140 あることが後になって確認された不純物に曝露していたとしても、その不純物にすでに曝露した患
141 者の発がんリスクは必ずしも増加するとは限らない。リスク評価により、それ以降に何らかの処置
142 を講じるかどうか決定される。

143

144 ある不純物に関して潜在的リスクが確認された場合、変異原性不純物が発がんリスクの許容レベル
145 以下となることを保証するため、製造工程の理解及び／又は分析管理を活用した適切な管理戦略を
146 構築すべきである。

147
148 不純物が原薬の代謝物である場合もある。そのような場合、原薬に関する適切な非臨床試験におけ
149 る当該代謝物の曝露量が投与される原薬中の不純物による曝露量よりも高いと予測されるならば、
150 その不純物は安全性が確認されたものと考えられる（ICH Q3A/Q3B）。

151

152

153 4 市販製品に関する検討事項

154 本ガイドラインは回顧的適用（すなわち、本ガイドラインの発出前に上市された製品に対する適用）
155 を意図していないが、一部の承認取得後の変更については変異原性不純物に関する安全性の再評価
156 を実施する必要がある。本項は、本ガイドラインの発出前、又は発出後に上市された製品に適用す
157 ることを意図したものである。8.5 項（ライフサイクルマネジメント）には本ガイドラインの発出後
158 に上市された製品に関する追加の勧告を記載する。

159

160 4.1 原薬の化学、製造及び管理に対する承認後の変更

161 原薬の化学、製造及び管理に関する承認後の申請（合成ルート、試薬、溶媒、工程条件などに対す
162 る変更）には、変異原性不純物に関連する潜在的リスクの影響に関する評価を含めるものとする。
163 特に、新たな変異原性不純物又は既存の変異原性不純物に対する従来よりも高い判定基準が変更の
164 結果として生じるかどうかを判定するために、変更の評価を行うべきである。変更による影響を受
165 けない不純物の再評価は不要である。例えば、製造工程の一部のみが変更される場合、変異原性不
166 純物がもたらすリスク評価は、変更により新たな変異原性不純物が認められるか、変更が行われた
167 工程において生成する変異原性不純物が増加するか、及び上流の工程からの既知の変異原性不純物
168 が増加するかどうかに限定すべきである。このような変更に関連する規制当局への申請では、評価
169 の要約と、適切な場合には新たな管理戦略を提出する。製造場所の変更に関しては、通常、変異原
170 性不純物のリスクの再評価は不要である。

171

172 新たな原薬供給業者を申請する場合、その供給業者の製造する原薬が（同じ合成ルートで）評価者
173 の地域で販売されている既存薬として承認されていることの証明があれば、変異原性不純物の許容
174 できるリスク／ベネフィットの十分な根拠とみなされ、本ガイドラインに従った評価は不要である。
175 そうでない場合には、本ガイドラインに従った評価が期待される。

176

177 4.2 製剤の化学、製造及び管理に対する承認後の変更

178 製剤に関する承認後の申請（組成、製造工程、剤形の変更など）には、新たな変異原性分解物又は
179 既存の変異原性分解物に対する従来よりも高い判定基準に関する潜在的リスクの評価を含めるべき
180 である。適切な場合には、規制当局への申請の際、新たな管理戦略を提出する。原薬に対する変更
181 がない場合は、製剤に使用されるその原薬の再評価は不要であるか、又は実施を求められない。製
182 造場所の変更に関しては、通常、変異原性不純物のリスクの再評価は不要である。

183

184 4.3 市販製品の臨床使用に対する変更

185 一般に変異原性不純物の限度値の再評価を必要とする可能性がある市販製品の臨床使用における変
186 更には、臨床用量の著しい増量、投与期間の延長（特に、変異原性不純物が増量前の適応症では生

187 涯許容摂取量を上回る量で管理されていたものが、新たな適応症に伴う投与期間の延長により、も
188 はや適切ではなくなる場合）又は適応症が高い許容摂取量が正当化されている重篤若しくは生命を
189 脅かす疾患（7.5 項）から既存の不純物の許容摂取量がもはや適切ではない重篤度が低い疾患に対す
190 る適応症に変更される場合がある。1 日量又は投与期間に変更がないと仮定すれば、新たな投与経
191 路又は妊婦及び／又は小児を含む患者集団への適応症拡大に伴う市販製品の臨床使用における変更
192 については、一般に再評価は必要とはならない。

193 194 4.4 市販製品に関する代替的検討事項

195 特に懸念する原因がある場合には、市販製品に対して本ガイドラインの適用を必要とする場合があ
196 る。”cohort of concern”（3 項を参照）に分類される構造でない限り、不純物に警告構造が認められ
197 るだけでは追加措置を開始するには不十分と考えられる。しかしながら、製造販売承認申請のため
198 の全般的な管理戦略及び規格の確立後に得られた新たな関連のある不純物のハザードデータ（クラ
199 ス 1 又は 2 に分類、6 項）は特別な懸念の原因となる。この新たな関連のある不純物のハザードデ
200 ータは、関連する規制上の試験ガイドラインに適合する質の高い科学研究によって得られたもので
201 あり、製造販売承認申請者がデータ記録又は報告書を容易に入手できるものである。申請者がこの
202 新たな関連のある不純物のハザードデータの存在を知ったときには評価を行わなければならない。許
203 容可能な発がんリスク／ベネフィットに影響を与えるとの結論に申請者が至った場合、最新の管理
204 戦略案を添えて規制当局に届出を行う（9 項）。

205 206 207 5 原薬及び製剤中の不純物に関する評価

208 新原薬の合成、ワークアップ、保管及び新製剤の製造、保管の間に生じる可能性が高い実際の不純
209 物及び潜在的な不純物について評価すべきである。

210
211 不純物の評価は 2 段階の過程で行う。第 1 に、構造決定された実際の不純物の変異原性について検
212 討すべきである。同時に、最終原薬中に存在する可能性がある潜在的な不純物の評価を行い、その変
213 異原性の更なる評価が必要であるかを判定する。合成不純物及び分解物に適用する手順は、それぞ
214 れ 5.1 項及び 5.2 項で説明する。

215 216 5.1 合成不純物

217 実際の不純物には、原薬中に ICH Q3A に示された報告の必要な閾値を超えるレベルで存在する不純
218 物が含まれる。実際の不純物の構造決定は、その量が ICH Q3A に概説された構造決定の必要な閾値
219 を超える場合に実施することが期待される。一部の不純物は、構造決定の必要な閾値未満であって
220 も、同定されていることがある。

221
222 原薬の合成から生じる潜在的な不純物としては、出発物質、試薬及び中間体、出発物質及び中間体中
223 の構造決定された不純物、並びに化学反応及び関連条件の知識に基づいて合理的に予測される反応
224 副生成物があげられる。出発物質の合成に関する知識、特に変異原性を有する試薬の使用について
225 は、出発物質中の潜在的な不純物を知る上で、とりわけ、そのような不純物が合成を通じて原薬に持
226 ち越される可能性のあることが合理的に予測できる場合には、重要な要素となる。

227
228 すべての不純物（実際の不純物及び潜在的な不純物）は、構造が既知である場合、変異原性の可能性
229 については 6 項に従って評価する。

230

231 **5.2 分解物**

232 実際の実験による原薬分解生成物には、提案された長期保存条件下並びに一次包装及び二次包装中の原薬の保
233 存中に、ICH Q3A に示されている報告の必要な閾値を超えて存在する分解生成物が含まれる。実際
234 の製剤分解生成物には、提案された長期保存条件下並びに一次包装及び二次包装中の製剤の保存中
235 に、ICH Q3B に示されている報告の必要な閾値を超えて存在する分解生成物、並びに当該製剤の製
236 造中に生成する不純物が含まれる。実際の分解生成物の構造決定は、その量が ICH Q3A/Q3B に概説
237 された構造決定の必要な閾値を超える場合に実施することが期待される。一部の分解生成物は、構
238 造決定の必要な閾値未満であっても、同定されていることがある。

239

240 原薬及び製剤中の潜在的分解物は、長期保存条件下で生成することが合理的に予測されるものがある。
241 潜在的分解物には、安定性の加速試験（例えば、40°C/75%相対湿度、6 ヶ月間）及び ICH
242 Q1B (16) に示されている光安定性を確認するための試験において、ICH Q3A/Q3B の構造決定の必
243 要な閾値を超えて生成するが、一次包装中の原薬又は製剤中では確認されていない分解生成物が含
244 まれる。

245

246 関連する分解経路の知識、例えば、分解化学の原理、関連する苛酷試験及び開発時の安定性試験の
247 結果は、変異原性評価の対象となる潜在的分解生成物を選択する上で、指標として役立てることが
248 できる。

249

250 実際の分解物及び潜在的分解物であり、最終原薬又は製剤中に存在する可能性が高く、構造が既知
251 である場合には、変異原性の可能性について 6 項に従って評価する。

252

253 **5.3 臨床開発に関する検討事項**

254 臨床開発の製品については、ICH Q3A/Q3B に概説された閾値は適用されず、実際の不純物及び分解
255 物に対する閾値は ICH Q3A/Q3B に示されている値よりも一般に高くなることが認識されている。

256

257

258 **6 ハザード評価の要件**

259 実際及び潜在的な不純物を表 1 に従ってクラス 1、2 又は 5 として分類するために、がん原性試験及
260 び細菌を用いる変異原性試験に関するデータベース及び文献検索による初期分析によりハザード評
261 価を実施する。そのような分類に用いるデータが得られない場合には、細菌を用いる変異原性試験
262 の予測を目的とした構造活性相関（SAR : structure-activity relationships）の評価を実施すべきである。
263 これにより、不純物をクラス 3、4 又は 5 に分類する。

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

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（参考文献 17 に基づいて改変）

クラス	定義	提案される管理措置 (詳細は 7 項に記載)
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する
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、変異原性のないことが十分 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

*又は遺伝子突然変異誘発と関連した DNA 反応性を示唆するその他の関連の変異原性試験で陽性のデータ (例えば、*in vivo* 遺伝子突然変異試験における陽性所見)

コンピュータによる毒性評価は、細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する(Q)SAR 法を用いて実施すべきである。互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR 予測法を利用すべきである。一つは、専門的な経験に基づくルールベースの方法、二つ目は統計ベースの方法である。これらの予測法を用いる(Q)SAR モデルは、OECD によって定められたバリデーションの原則 (18) に従う必要がある。

コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は、陽性又は陰性の予測の妥当性を支持する更なる根拠を示すために、また矛盾する結果が生じた場合には根本的原因を明らかにするため、専門的知識に基づいたレビューが必要である。

相補的な二つの(Q)SAR 法 (専門的な経験に基づくルールベース及び統計ベース) において警告構造のないことが示された場合は、その不純物には懸念がないと十分に結論され、更なる試験は必要とされない (表 1 のクラス 5)。

警告構造 (表 1 のクラス 3) が認められた場合は、細菌を用いる変異原性試験が追加適用できる。細菌を用いる変異原性試験を適切に実施し (注 2)、その結果が陰性であれば構造に基づく懸念が払拭され、通常更なる遺伝毒性評価を実施する必要はない (注 1)。これらの不純物 (表 1 のクラス 5) は、非変異原性不純物と判断される。細菌を用いる変異原性試験の結果が陽性であれば、さらにハザード評価及び/又は管理対策を実施する必要がある (表 1 のクラス 2)。あるいは、警告構造のみが認められる場合には、細菌を用いる変異原性試験を実施する代わりに、適切な管理対策が適用できる。

原薬と共通の警告構造 (例えば、不純物と原薬の同じ位置及び環境に同一の警告構造) を持つ不純物は、その原薬の細菌を用いる変異原性試験の結果が陰性であれば、非変異原性不純物と判断される (表 1 のクラス 4)。

306 細菌を用いる変異原性試験の結果が陽性である不純物（表 1 のクラス 2）について、その不純物の
307 量を適切な許容限度値で管理することができない場合などは、さらにハザード評価を行ってもよい。
308 細菌を用いる変異原性試験の結果の妥当性を *in vivo* 条件下で関連づけるために、その不純物を *in*
309 *vivo* 遺伝子突然変異試験で検証することが推奨される。他の *in vivo* 遺伝毒性試験を選択する場合には、
310 その不純物の作用機序及びその曝露臓器部位に関する知見に基づいて（注 3）、その科学的妥当性を示す必要がある。*in vivo* 試験は ICH S2(R1) (19) の現行のガイダンスに従ってデザインすべきである。適切な *in vivo* 試験における陰性結果は、不純物が許容限度値を超えて設定することの裏付けとなり得る。

314
315

316 7 リスクの特性解析

317 6 項に記載されているハザード評価の結果、各不純物は表 1 の 5 クラスのいずれかに分類される。
318 クラス 1、2 及び 3 に分類される不純物について（警告構造を持ち、細菌を用いる変異原性試験で検証しない不純物に限り、クラス 3 に分類される）、許容摂取量の算出に用いるリスクの特性解析の原則を本項で述べる。

321

322 7.1 包括的な TTC に基づく許容摂取量

323 変異原性不純物の TTC に基づく許容摂取量 1.5 µg/person/day によるリスクは、無視できる程度（理論上の過剰発がんリスクは生涯曝露において 10 万人に 1 人未満）であり、ほとんどの医薬品に関して管理に用いる許容限度値を算出する既定値として一般に使用できる。通常、長期投与（10 年超）に用いる医薬品中に存在する変異原性不純物の発がん性データが得られていない場合（クラス 2 及び 3）、この包括的方法が使用される。

328

329 7.2 化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量

330 7.2.1 発がん性陽性データを有する変異原性不純物（表 1 のクラス 1）

331 許容摂取量の算出を目的とした化合物特異的なリスク評価は、十分な発がん性データが存在する場合に、TTC に基づく許容摂取量の代わりとして適用すべきである。既知の変異原性発がん物質については、発がん性の強さと直線外挿に基づいた算出を既定の方法として、化合物特異的許容摂取量を算出できる。あるいは、国際的な規制機関で使用されている他の確立されたリスク評価の手法を用いて許容摂取量を算出するか、又は規制当局が公表済みの既存値を使用してもよい（注 4）。

336

337 化学的類似性を示す理論的根拠及び支持データを示すことができる場合は、既知の発がん物質の化合物クラス（クラス特異的許容摂取量）に化学的に類似した不純物に対して化合物特異的許容摂取量の算出をケースバイケースで適用できる（注 5）。

340

341 7.2.2 実質的な閾値の根拠が示されている変異原性不純物

342 用量反応関係が非線形又は実質的な閾値を持つような機序の存在が DNA 以外の標的と相互作用する化合物だけでなく、DNA と直接反応する化合物でも次第に認識されてきている。それらの作用は、DNA との接触前の迅速な解毒作用や、誘導された損傷の効果的な修復などにより、調節されている可能性がある。これらの化合物については、データがある場合には、最大無作用量（NOEL : no-observed effect level）の同定、及び不確実係数（ICH Q3C(R5)）（20）を使用することで、規制上の対応を行うことがある（注 6）。

348 化合物特異的なリスク評価で算出した許容摂取量は、短期の使用については、次項（7.3.1 項及び
349 7.3.2 項）に規定した同じ比率で調整することができる。

352 7.3 LTL の曝露に関する許容摂取量

353 TTC に基づく許容摂取量 1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ は、一生涯にわたって毎日曝露されても安全であると考えられ
354 る。医薬品中の変異原性不純物に対する一生涯よりも短い期間（LTL：less-than-lifetime）の曝露へ
355 の対応として、一生涯の累積許容量（1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ \times 25,550 days = 38.3 mg）を LTL 曝露期間における
356 総曝露日数に均等に換算する方法が適用される（21）。これにより、変異原性不純物の 1 日摂取量
357 は、曝露が一生涯にわたる場合よりも高くなるが、連日投与と間歇（非連日）投与の場合もリスク
358 レベルを TTC の生涯曝露と同等に維持できる。間歇投与の場合には、許容摂取量は総累積投与量又
359 は最大許容摂取量（すなわち、120 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）のいずれか低い方を限度とする。臨床開発及び製造販売
360 に関して生涯曝露に対する LTL での許容摂取量を表 2 に示す。

362 表 2：個々の不純物に対する許容摂取量

投与期間	≤ 1 ヶ月	$>1 \sim 12$ ヶ月	$>1 \sim 10$ 年	>10 年、 一生涯にわたる
1 日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)	120	20	10	1.5

365 7.3.1 臨床開発

366 臨床開発における限定された投与期間の変異原性不純物の許容摂取量は、この LTL 概念を用い、1
367 ヶ月以下、1 \sim 12 ヶ月及び 1 年を超えるような第 III 相臨床試験に推奨される（表 2）。ここで算出
368 された許容摂取量は、まだベネフィットが確立されていない臨床開発の初期では 10^{-6} のリスクレ
369 ベルを、開発後期には 10^{-5} のリスクレベルを維持している（注 7）。

371 14 日以内の第 I 相臨床試験については、変異原性不純物に対する補正された許容摂取量を厳密に適
372 用せず、代替アプローチも適用できる。既知の変異原性発がん物質（クラス 1）、発がん性が不明
373 の既知の変異原物質（クラス 2）、及び“cohort of concern”に分類される不純物のみを、7 項に記載さ
374 れている許容限度値で管理する（8 項を参照）。これ以外のすべての不純物は、非変異原性不純物
375 として取り扱う。これには警告構造を持つ不純物（クラス 3）が含まれており、このように短期間
376 の第 I 相臨床試験においては警告構造が認められるだけでは評価を実施することにはつながらない。

378 7.3.2 市販製品

379 既知の発がん物質の標準的なリスク評価は、累積投与量に応じて発がんリスクが増加するという想
380 定で行う。したがって、一生涯にわたる連続低用量投与の発がんリスクは、同一の累積曝露をより
381 短期間にわたり平均して投与した場合や、一生涯の平均 1 日摂取量とした場合の発がんリスクと同
382 等と考えられる。この想定は、他の規制当局に支持されており（22）、本ガイドライン以外のリス
383 ク評価においても提案されている（21）。

385 10 年未満の累積摂取量の市販製品による投与（連日投与又は間欠投与の総量）については、許容摂
386 取量は 10 $\mu\text{g}/\text{day}$ 以下に補正できる。適応症の投与期間がはるかに短い市販製品については、表 2 の
387 許容摂取量を適用することができる。提示された摂取量は、いずれも 10^{-5} の発がんリスクレベルを
388 超えない原則に適合する（注 7）。

389

390 7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

391 TTC に基づく許容摂取量を個々の不純物に適用する。原薬の規格について規定された複数の変異原
 392 性不純物がある場合、臨床開発及び市販製品について、変異原性不純物の合計は表 3 に従った限度
 393 とする。

394

395 表 3：全不純物に対する許容摂取量

396

投与期間	≤1 ヶ月	>1～12 ヶ月	>1～10 年	>10 年、 一生涯にわたる
1 日摂取量 (µg/day)	120	60	10 (30*)	5

397 *最長 3 年までの臨床開発。妥当であれば市販製品に対しても同様の原則があてはまる。

398

399 原薬の規格で管理される不純物のみを合計の算定に用いる。製剤中に生成される分解物は、個別に
 400 管理し、合計の許容限度値は適用されない。上記の対応は、化合物クラスが類似する又は異なる複
 401 数の不純物が存在する場合の影響の詳細な解析、TTC には慎重な仮定を取り入れていること、及び
 402 極めて低い変異原性不純物レベルで相乗的な発がん作用が認められる可能性が低いこと、により支
 403 持される (23)。

404

405 7.5 アプローチの例外及び柔軟性

- 406
- 407 ● その不純物が食品や内因性代謝 (例えば、ホルムアルデヒド) など他のものに由来して、ヒ
 408 ト曝露量が極めて高い場合、より高い許容摂取量を設定することは正当化できる。
 - 409 ● 重症疾患、短余命、後期発症だが慢性疾患又は代替の治療薬が限られている場合、ケースバ
 410 イケースで適切な許容摂取量の例外を設定できる。
 - 411 ● アフラトキシン様構造、N-ニトロソ構造、アズキシ構造といった極めて強い発がん性を示す
 412 一部の構造クラスの変異原物質が医薬品中に不純物として認められる場合があるかもしれな
 413 い。このような強い発がん物質に対する許容摂取量は本ガイドラインに規定された許容摂取
 414 量よりも著しく低い値となるだろう。本ガイドラインの原則が適用されるものの、医薬品開
 415 発及び市販製品における許容摂取量を正当化するため、例えば、可能なら類似した構造を持
 416 つ物質の発がん性データを用い、ケースバイケースの対応方法を開発する必要がある。

417 上記のリスク対応は、すべての投与経路に適用可能であり、一般に許容摂取量を修正する必要はな
 418 い。ただし、データから特定の投与経路で懸念が生じることが正当化される場合には、それらの懸
 419 念についてケースバイケースで評価する必要がある。上記の対応は、慎重な性質のリスク対応に基
 420 づいていることから、すべての患者集団にも適用可能である。

421

422

423 8 管理

424 管理戦略とは、最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品
 425 質を保証する計画された管理の一式である (ICH Q10) (24)。管理戦略には以下のような事項が
 426 含まれるが、これに限らない。

427

- 428 ● 物質特性の管理 (原料、出発物質、中間体、試薬、溶媒、一次包装材料を含む)

- 429 ● 設備及び装置の運転条件
- 430 ● 製造工程の設計に事実上含まれている管理
- 431 ● 工程内管理（工程内試験及び工程パラメータを含む）
- 432 ● 原薬及び製剤に関する管理（例えば、出荷試験）

433
434 ある不純物が変異原性を有すると判明したときには、原薬及び製剤中のその不純物のレベルが許容
435 限度値を下回ることを保証する管理戦略の構築が重要となる。原薬の製造工程及び製剤の製造工程
436 に関連する化学についての十分な知識と併せ、原薬及び製剤の総合的な安定性に関する理解は、適
437 切な管理を開発する上で重要となる。製剤中の変異原性不純物を軽減するための戦略の開発は、
438 ICH Q9 (25) に示されたリスクマネジメントプロセスと一致する。製品及び工程の理解並びにリス
439 クマネジメントの原則に基づく管理戦略は、工程設計及び管理と適切な分析試験の組合せを導き、
440 これにより、管理を上流に移行し、最終製品の試験の必要性を最小にする機会も提供する。

441 8.1 製造工程由来不純物の管理

442
443 原薬の管理戦略を構築するためには、次の4つの方法が可能である。

444 オプション1

445 適切な分析法を用いて許容限度値又はそれよりも低い値を判定基準とする試験を原薬の規格に含め
446 る。ICH Q6A (26) に基づき、定期的（検証）試験を適用することも可能と考えられる。

448 オプション2

449 適切な分析法を用いて許容限度値又はそれよりも低い値を判定基準とする試験を、原料、出発物質
450 若しくは中間体の規格に含めるか、又は工程内管理として実施する。

452 オプション3

453 適切な分析法を用いて許容限度値よりも高い値を判定基準とする試験を、原料、出発物質若しくは
454 中間体の規格に含めるか、又は工程内管理として実施する。これには、実証された不純物の挙動と
455 除去に関する理解、追加試験の必要がないほど原薬中の不純物の量が許容限度値より低くなること
456 を保証する関連した工程の管理を伴う。

458 オプション4

459 工程パラメータと残留不純物のレベルに対するその影響（不純物の挙動と除去に関する知識を含む）
460 の理解と、その不純物に対し試験する必要がないほど原薬中の不純物のレベルが許容限度値より低
461 いという、十分な確信があること。

462 8.2 管理方法の検討

463
464
465 分析試験の代わりに工程管理に依存する管理戦略（オプション4）は、変異原性不純物のレベルに影
466 響を及ぼすプロセス化学及び工程パラメータが理解されており、最終の原薬又は製剤中に不純物が
467 許容限度値を超えて残留するリスクが無視できるほど小さい場合には適切であるといえる。このた
468 めの科学的なリスク評価／化学的な理論的根拠の要素としては、化学反応性、溶解性、揮発性、イ
469 オン性及び不純物を除去するための物理的なプロセスを含む不純物の挙動と除去に影響を及ぼす
470 種々の要因の評価が含まれる。オプション4は、本質的に不安定な不純物（例えば、水と速やかに完
471 全に反応する塩化チオニル）や、合成の初期に導入され効果的に除去される不純物については特に
472 有用である。

474 オプション4について、オプション3も同様であるが、科学の原理に基づく妥当性だけでは十分と考
475 えられない場合、管理方法を支持する分析データが期待される。これには、下流プロセスの化学に
476 おける不純物の構造の変化（「挙動」）に関する適切な情報、パイロットスケールバッチに関する
477 分析データ、場合によっては、意図的に当該不純物を添加したラボスケールでの研究（「スパイク
478 試験」）が含まれる。上記の場合には、不純物の挙動／除去に関する論拠が頑健であり、許容限度
479 値を超えて最終の原薬中に不純物が残留する可能性が無視できる程度であることが一貫して保証さ
480 れることが重要である。パージファクターが開発データに基づく場合には、予測されるスケール依
481 存性又は非依存性について述べるのが重要である。開発段階において用いられた小規模スケール
482 モデルが実生産スケールを代表するものでない場合には、パイロットスケール及び／又は初期の実
483 生産バッチでの適切な管理の確認が必要とされる。パイロット／実生産バッチからのデータの必要
484 性は、ラボスケール又はパイロットスケールのデータから算出されるパージファクターの大きさ、
485 不純物の導入ポイント及び下流プロセスにおける除去ポイントに関する知識によって左右される。

486
487 オプション3及び4の妥当性を示すことができない場合には、原料、出発物質若しくは中間体の規格
488 に、若しくは工程内管理として（オプション2）、又は原薬の規格に（オプション1）許容限度値で
489 の不純物に対する試験を含めるものとする。合成の最終工程で導入される不純物については、妥当
490 性が示されない限り、オプション1の管理方法の適用が期待される。

491
492 変異原性不純物のレベルが許容限度値より低い場合、「合理的に実行可能な限りできるだけ低い」
493 （ALARP : as low as reasonably practicable）を必ずしも適用しなくてもよい。同様に、代替の合成ル
494 ートを探究したことを必ずしも実証しなくてもよい。

495
496 管理を行っても変異原性不純物のレベルを許容限度値より低くすることができなく、合理的に実行
497 可能な限りできるだけ低い場合、リスク/ベネフィット分析に基づき、高い限度値が正当化されるこ
498 ともある。

499 500 8.3 定期的試験に関する検討事項

501 上記のオプションには、試験を規格に含めることが推奨されるが、すべてのバッチの出荷に際して
502 所定の試験が必要とされない場合も含まれる。この方法は、ICH Q6A で定期的試験又はスキップ試
503 験と呼ばれ、「定期的検証試験」とも呼ぶことができる。この方法は、不純物の生成／導入の後に
504 行われる処理によって、不純物が除去されることを実証できる場合には適切であろう。定期的検証
505 試験が許容されるためには、管理された状態にある工程の使用が前提となることに留意する（すな
506 わち、一貫して規格を満たし、適切に確立された設備、装置、工程及び操作管理計画に従い、高品
507 質な製品を生産すること）。試験において、原薬又は製剤が確立された規格に不適合となる場合、
508 医薬品の製造業者は、直ちに完全な試験（すべてのバッチについて規定された項目を試験すること）
509 に戻し、不適合の原因が明確になり、是正措置が実施され、工程が再び管理状態にあることが実証
510 されるまで、完全な試験を継続しなければならない。ICH Q6A に示されているように、定期的確認
511 試験において不適合となった場合には、試験が実施されなかった出荷済みのバッチについてのリス
512 ク/ベネフィットを評価するために、規制当局に届出を行う。

513 514 8.4 分解物の管理

515 変異原性を有する潜在的分解物について、その分解経路が原薬及び製剤の製造工程、並びに／又は
516 提案された包装形態及び保存条件と関連があるか理解することが重要である。潜在的分解生成物の
517 関連性について、提案された包装形態で適切に計画された加速安定性試験（例えば、40°C/75%相
518 対湿度、6 ヶ月）を適切な分析法を用いて実施することが推奨される。あるいは、分解経路との関
519 連性を明らかにするため、長期安定性試験を実施する前に、提案された市販用包装形態により、高

520 い温度での速度論的に等価な短期安定性試験を実施することができる。この種の試験は、製品では
521 未だ確認されていない潜在的な分解経路に関する知識に基づいた潜在的分解物の関連性を理解する
522 ために、特に有用である。

523
524 このような加速試験の結果に基づき、提案された包装形態及び保存条件下で許容限度値に近いレベ
525 ルで分解物が生成すると予測される場合は、分解物の生成を管理する取り組みが求められる。分解
526 の程度は、湿度、光又は酸素から保護するために設計された製剤開発及び／又は包装により低減で
527 きることが多い。このような場合には、提案された保存条件（提案された市販包装形態）での基本
528 となる長期安定性試験において原薬又は製剤のモニタリングが一般に期待される。変異原性分解物
529 について規格を設定する必要があるかどうかは、一般に、これらの安定性試験の結果によって決ま
530 る。

531
532 製剤開発及び包装デザインの選択肢によっても変異原性分解物のレベルを許容限度値より低く管理
533 できず、ALARPの原則に基づく場合には、リスク／ベネフィット分析により、高い許容限度値が正
534 当化されることもある。

535 8.5 ライフサイクルマネジメント

537 本項は、本ガイドラインの発出後に承認された製品に適用することを意図したものである。

538
539 ICH Q10で示された品質システムの要素及び経営陣の責任は、各ライフサイクルの段階における科
540 学及びリスクに基づく取り組みの使用を奨励するものであり、それにより製品ライフサイクルの全
541 期間にわたり継続的改善を促進する。製品及び製造プロセスの知識は、開発から製品の終結までを
542 含む製品の商業的寿命の期間を通して管理されなければならない。

543
544 原薬及び製剤の製造プロセスの開発及び改善は、通常そのライフサイクル全体を通じて継続して行
545 われる。管理戦略の有効性を含めた、製造プロセスの稼働性能は定期的に評価する必要がある。実
546 生産において得られる知識は、工程の理解、稼働性能の更なる改善及び管理戦略の修正に用いるこ
547 とができる。

548
549 提案された製造工程のいかなる変更も、原薬及び製剤の品質に対する影響について評価する必要が
550 ある。この評価は、製造工程の理解に基づくものであり、提案された変更の影響を分析する適切な
551 試験の必要性が判断されなければならない。加えて、分析法の改善が既存の不純物及び新規不純物
552 の同定につながる可能性もある。このような場合には、本ガイドラインに従い、新規構造について
553 変異原性を評価する。

554
555 製品のライフサイクル全期間にわたり、工程における意図した、又は意図していない変更が発生し
556 た場合、試験の必要性を再評価することは重要である。これは、許容限度値での日常的なモニタリ
557 ングが実施されない場合（オプション3又は4の管理方法）、又は定期的試験ですべてのバッチが試
558 験されない場合に適用される。提案された変更の影響を分析する適切な試験として、これに限定さ
559 れるわけではないが、現時点で認められている不純物の評価、潜在的な新規不純物の評価及び分析
560 法が新規不純物を検出できる性能の評価が含まれる。この試験は製造工程の適切な時点で実施すべ
561 きである。

562
563 オプション3又は4の方法にとって重要となる統計的工程管理及び工程計測値のトレンド解析を利用
564 することは、不純物を管理するための継続的適切性と製造プロセスの能力に有用なことがある。

566 あらゆる変更事項は品質システムの一部として内部変更マネジメントプロセスの対象とされる
567 (24)。申請書類に記載され、承認されている情報に対する変更は、各極の規制及びガイドライン
568 に従って規制当局に報告する。

569 570 8.6 臨床開発に関する検討事項

571 製品と工程に関する知識は、開発の過程を通じて蓄積されていくと認識されており、臨床開発段階
572 における管理戦略を支持するデータは、製造販売承認申請時に比べ、少ないことが予想される。原
573 薬又は製剤中に存在する可能性が最も高い不純物に対し、分析の取り組みを優先させるため、プロ
574 セス化学の基本原則に基づくリスクベースの手法が推奨される。不純物が存在する可能性が低い場
575 合には、分析データは初期の臨床開発には必要とされないこともあるが、同様の状況であっても製
576 造販売承認申請には管理方法を支持する分析データが必要な場合がある。また、市販処方設計は
577 臨床開発の後期に行われることから、製剤分解物に関連する取り組みは、臨床開発の初期において
578 は限定的なものであることも認識されている。

580 581 9 ドキュメンテーション

582 本ガイドラインを適用することで得られた情報は、以下の各段階において提示する必要がある。

583 584 9.1 臨床開発時の治験申請

- 585 ● 変異原性について評価する構造及び分析データは、いずれも臨床開発期間を通じて増加する
586 ことが期待される。
- 587 ● 14 日以内の第 I 相臨床試験については、7 項で概説するクラス 1 及び 2 の不純物並び
588 に”cohort of concern”の不純物に焦点を置き、変異原性不純物のリスクを軽減する取り組みに
589 関する要約を記載する。
- 590 ● 14 日より長い第 I 相臨床試験を含むその他の臨床開発の試験については、(Q)SAR により評
591 価した構造の一覧を示し、すべてのクラス 1、2 又は 3 の実際及び潜在的な不純物を管理計
592 画とともに記載する。評価に使用した *in silico* (Q)SAR システムについて明記する。
- 593 ● 存在する可能性が低い潜在的な不純物については、8.6 項に記載されているように、分析デー
594 タに代わり化学的な論拠が適切な場合もある。

595 596 9.2 コモンテクニカルドキュメント（製造販売承認申請）

- 597 ● 本ガイドラインに従って評価されたすべての実際及び潜在的な製造工程由来の不純物及び分
598 解物について、変異原性不純物の分類及びこの分類の根拠を記載する。
 - 599 ○ これには、その結果及び使用した *in silico* (Q)SAR システムに関する説明、必要な場合に
600 はクラス 4 及び 5 の不純物について総合的な結論に至った裏付けとなる情報を記載する。
 - 601 ○ 不純物の細菌を用いる変異原性試験を実施した場合は、すべての結果及び細菌を用いる
602 変異原性試験の結果が陰性であった不純物の試験報告書を提示する。
- 603 ● 提案された規格及び管理方法の妥当性を記載する (ICH Q11 例 5b など) (27)。例えば、
604 この情報には、許容摂取量、関連する日常的なモニタリングのポイント及び感度が含まれる。
605 オプション 3 又は 4 の管理方法については、パージファクター及び管理につながる要素 (例
606 えば、工程ステップ、洗浄溶液への溶解性など) の特定についての知識の要約が重要である。

607
608