

## 609 注記

610 注1 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  
 611 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  
 612 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、変異原性に関する更なる  
 613 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  
 614ールを使用することが含まれる。長期投与において1日当たりの不純物の量が1 mgを超える  
 615 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。

616  
 617 注2 不純物の変異原性を評価するためには、ICH S2(R1)及びOECD 471ガイドラインに準拠した適  
 618 切なプロトコルを用いて単一の細菌を用いる変異原性試験を実施できる。試験はGLP規則  
 619 を遵守して実施することが求められるが、被験物質の調製又は分析をGLP規則に遵守して行  
 620 えない場合がある。GLP規則を完全には遵守していないことは、必ずしも臨床試験及び製造  
 621 販売承認申請を支持するためにそのデータが使用できないことを意味するものではない。そ  
 622 のような逸脱は試験報告書に記載する必要がある。一部の試験における試験菌株の選択は、  
 623 警告構造に対する感受性が証明されている試験菌株に限られることがある。単離や合成がで  
 624 きないか、又は化合物量が限られている場合の分解物については、現行の試験ガイドライン  
 625 に準拠したICHに適合する細菌を用いる変異原性試験に対して推奨される最高試験濃度を達成  
 626 できないことがある。このような場合、細菌を用いる変異原性試験は、高濃度での試験を可  
 627 能にするため、ICHに準拠した試験と高い一致性が証明されている小型化された試験により実  
 628 施することができる。変異原物質の検出の信頼性を確保するため、250 µg/plate以上の試験濃  
 629 度が必要とされる (28)。

630  
 631 注3 *in vitro*変異原物質（細菌を用いる変異原性試験で陽性）の*in vivo*での関連性を検討するための  
 632 試験  
 633

<i>In vivo</i> 試験	目的に適した試験法選択の妥当性を示す 機序データ
トランスジェニック 突然変異試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>細菌を用いる変異原性試験で陽性。試験に用いた組織/臓器の選 択の妥当性を示す</li> </ul>
<i>Pig-a</i> 試験 (血液)	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接作用する変異原物質 (S9 非存在下の細菌を用いる変異原性試 験で陽性) *</li> </ul>
小核試験 (血液又は骨髄)	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接作用する変異原物質 (S9 非存在下の細菌を用いる変異原性試 験で陽性) 及び染色体異常誘発作用が確認されている化合物*</li> </ul>
ラット肝 UDS 試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>特に S9 存在下の細菌を用いる変異原性試験でのみ陽性</li> <li>肝代謝物に関して以下のことが確認されている               <ul style="list-style-type: none"> <li>試験に用いた動物種において生成される</li> <li>巨大付加体を誘発する</li> </ul> </li> </ul>
コメント試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>妥当性を示す必要あり (突然変異を引き起こす可能性のある DNA 損傷に先行するアルカリ感受性部位又は一本鎖切断を形成 する化学的分類に特有の作用機序)</li> <li>試験に用いた組織/臓器の選択の妥当性を示す</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>説得力のある根拠を示す</li> </ul>

634 \*間接的に作用する (代謝活性化を必要とする) 変異原物質を使用する場合、代謝物による十  
 635 分な曝露が得られることを示す根拠が必要とされる。  
 636

637 注4 TD<sub>50</sub>からの直線外挿の例

638 TD<sub>50</sub>値（腫瘍発生率が50%となる用量であり、発がんリスクの確率が1：2であることと同等）  
 639 などのげっ歯類の発がん性データから化合物特異的許容摂取量を算出することができる。10  
 640 万分の1の確率（使用した生涯許容リスクレベル）への直線外挿は、単純にTD<sub>50</sub>を50,000で除  
 641 すことで求められる。これはTTCの算出に用いられる手順と同じである。

642

643 計算例：エチレンオキシド

644 発がん性データベース（29）によれば、エチレンオキシドのTD<sub>50</sub>値は21.3 mg/kg body  
 645 weight/day（ラット）、及び63.7 mg/kg body weight/day（マウス）である。許容摂取量の算出  
 646 には、ラットのより低い（より慎重な）値を用いる。

647

648 動物10万匹中1匹に腫瘍を引き起こす用量は以下のように50,000で除すことで求められる：

$$649 \quad 21.3 \text{ mg/kg} \div 50,000 = 0.42 \text{ } \mu\text{g/kg}$$

650 ヒトにおける総1日量は以下のように求められる：

$$651 \quad 0.42 \text{ } \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg body weight} = 21.3 \text{ } \mu\text{g/person/day}$$

652

653 このように、1日当たり21.3  $\mu\text{g}$ のエチレンオキシドを一生涯にわたって摂取することは、理論  
 654 上の発がんリスク $10^{-5}$ に相当する。したがって、原薬中に不純物として存在する場合の許容摂  
 655 取量になる。

656

657 発がんリスクの評価に関する代替方法及び公表された規制上の限度値

658 ヒトとの関連性に関係なく、げっ歯類のがん原性試験から得られた最も慎重なTD<sub>50</sub>値を用い  
 659 る方法の代わりに、直線外挿の基準点を求めるための基礎として、ヒトのリスク評価に最も  
 660 関連性が高い所見（動物種、臓器など）を最初に特定するために、詳細な毒性専門家による  
 661 入手可能な発がん性データによる評価でもよい。また、用量-反応曲線の形状を直接考慮する  
 662 ために、発がん性の数値的指標としてTD<sub>50</sub>値の代わりに、10%ベンチマーク用量信頼下限値  
 663 （BMDL10：benchmark dose lower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が10%以下  
 664 であると95%信頼できる推定最低用量）のようなベンチマーク用量を用いることもできる。そ  
 665 れにより、10万分の1の確率（使用した生涯許容リスクレベル）への直線外挿は、単純に  
 666 BMDL10を10,000で除すことで求められる。

667

668 また、化合物特異的許容摂取量は、適切な生涯リスクレベル $10^{-5}$ を用い、World Health  
 669 Organization（WHO、International Program on Chemical Safety [IPCS] Cancer Risk Assessment  
 670 Programme）（30）や、他の国際的に認知された機関から公表された推奨値から求めることも  
 671 できる。一般に適用する規制上の限度値は、最新の科学的に裏付けされたデータ及び／又は  
 672 方法に基づいている必要がある。

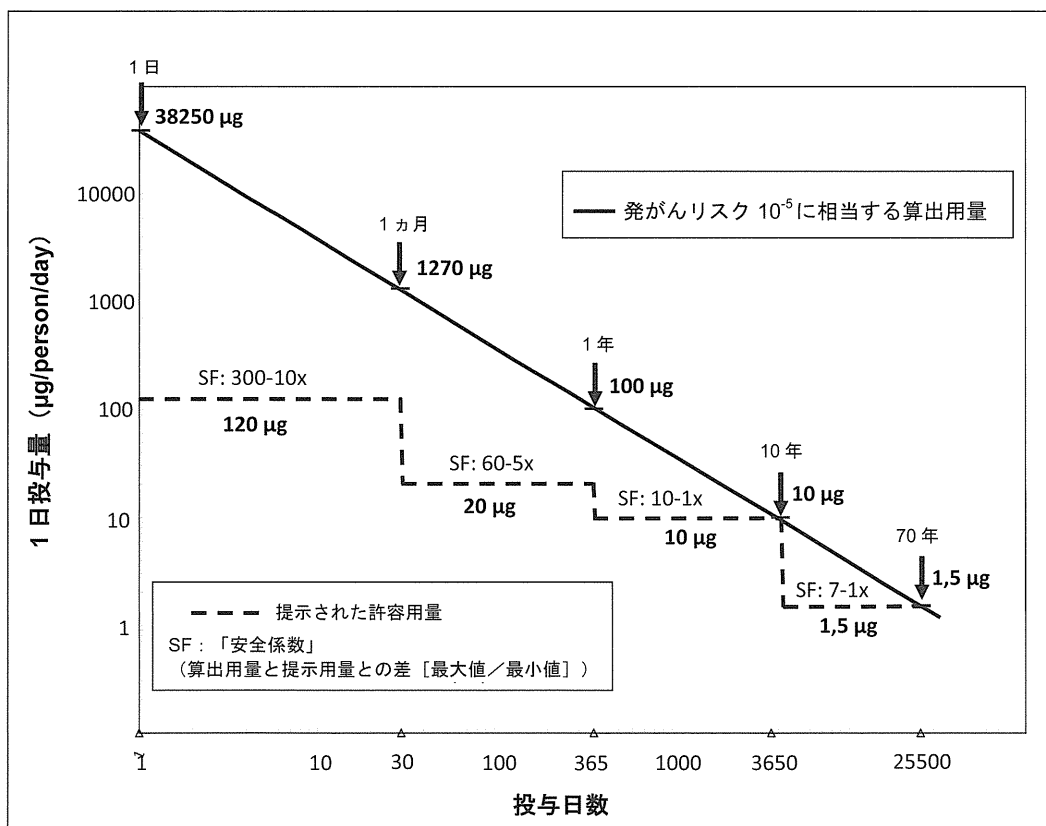
673

674 注5 変異原性不純物の化合物特異的許容摂取量の算出は、化学的に定義された既知の発がん物質  
 675 のクラスに構造類似の変異原性不純物（発がん性データがない）を適用することができる。  
 676 例えば、ハロゲン化アルキルの発がん性の関連因子は特定されており（31）、医薬品合成に  
 677 よく用いられるハロゲン化アルキルのグループである単官能基ハロゲン化アルキルの安全許  
 678 容摂取量を修正するために用いることができる。多官能基ハロゲン化アルキルと比較して、  
 679 単官能基化合物は極めて弱い発がん物質であり、TD<sub>50</sub>値は36～1810 mg/kg/day（n=15、二つ  
 680 の明確に異なる官能基のクラスを持つエピクロロヒドリンは除外した）の範囲にある（31）。  
 681 したがって、36 mg/kg/dayのTD<sub>50</sub>値は、単官能基ハロゲン化アルキルの許容摂取量の算出に  
 682 おいて、依然として非常に慎重なクラス特異的な発がん性の基準点として用いることができ  
 683 る。この発がんレベルは、既定の生涯TTC（1.5  $\mu\text{g/day}$ ）に相当するTD<sub>50</sub>である

684 1.25 mg/kg/day より少なくとも 10 倍低く、したがって、単官能基ハロゲン化アルキルの一生  
 685 涯及び LTL の 1 日摂取量を既定量の 10 倍とすることが正当化される。

687 注6 一部の公表データから、細菌を用いる変異原性試験で陽性の化合物の用量-反応関係に（実質  
 688 的な）閾値を示す信頼性の高い実験的証拠が得られている。これは、変異原性を有する DNA  
 689 エチル化剤であるメタンスルホン酸エチル（EMS：ethyl methanesulfonate）（32）又は同様に  
 690 メチル化剤（33）による誤りなく損傷修復する能力による閾値の例を含む。1,3-ブタジエンに  
 691 は代謝的解毒プロセスが関係する閾値が存在する（34）。さらに、p-クロロアニリン塩酸塩に  
 692 対するヘモシデリンの蓄積による酸化 DNA 損傷についても閾値が示されている（35）。実  
 693 験的に観察された閾値を裏付けるための機序に基づく考察とは別に、適切な統計解析により、  
 694 この仮定が支持されていることも重要である（36）。

696 注7 医薬品中の変異原性不純物に対する LTL の許容摂取量の設定については、臨床開発において  
 697 段階的 TTC 限度値を設定した前例がある（17）。LTL の許容摂取量（AI：acceptable intake）  
 698 は、毒性学における基本概念である Haber の法則に従って、濃度（C：concentration）×時間  
 699 （T：time）＝定数（k：constant）を前提とする。したがって、発がん性は投与量及び曝露期  
 700 間の両方に基づいている。



701 図1 投与期間の関数として表した理論上の 10 万分の 1 の発がんリスクに相当する  
 702 量として算出された変異原性不純物の 1 日摂取量と、7.3 項で推奨した許容摂取量  
 703 の比較  
 704  
 705

706 図1の実線は、発がんリスク  $10^{-5}$  に相当する変異原性不純物の 1 日摂取量と投与日数の直線関係  
 707 を示す。本ガイドラインで適用した計算値は、TTC レベルである一生涯にわたる投与の  
 708 1.5 µg/person/day に基づき、次式を用いて算出した。

709

$$\text{LTL に対する AI} = \frac{1.5 \mu\text{g} \times (365 \text{ 日} \times \text{一生涯 } 70 \text{ 年} = 25,550)}{\text{総投与日数}}$$

710

711

712

713

714

算出された1日摂取量は、投与期間70年に対して1.5  $\mu\text{g}$ であり、10年では10  $\mu\text{g}$ 、1年では100  $\mu\text{g}$ 、1ヵ月では1270  $\mu\text{g}$ 、単回投与では約38.3 mgとなり、いずれも累積摂取量は同一であり、したがって、理論上の発がんリスクは同一（10万分の1）である。

715

716

717

718

719

階段状の破線は、臨床開発の製品及び市販製品に対して本ガイドラインの7項で推奨したように、LTLに対して補正した実際の1日摂取量を示す。提示したこれらのレベルは、算出された値よりも一般に著しく低いため、投与期間が短くなるほど安全係数（SF：safety factor）が増加するようになっている。

720

721

722

723

724

また、提示した1日許容摂取量は、投与期間が6ヵ月以下\*であれば発がんリスクレベル $10^{-6}$ に適合しているため、まだベネフィットが確立されていない段階での被験者／患者を対象とする初期の臨床試験に適用できる。この場合、上図に示されている安全係数は10分の1に減少する。

725

726

727

728

729

730

731

732

733

734

735

736

737

738

739

740

741

742

743

744

745

746

747

748

749

750

751

\*6ヵ月に対する $10^{-6}$ のリスクレベルとして算出された用量は20  $\mu\text{g}$ となり、推奨される許容用量と同一である。したがって、追加の安全係数はなく、投与期間がこれより長くなると理論値の $10^{-6}$ のリスクレベルを超えることになる。

## 752 用語の解説

## 753 許容摂取量 (AI) (acceptable intake) :

754 本ガイドラインでは、実質的に発がんリスクがない摂取量のレベルを意味する。

755

## 756 許容限度値 (acceptable limit) :

757 医薬品の許容摂取量及び1日量から決定される原薬又は製剤中に許容される不純物の最高濃度

758

## 759 判定基準 (acceptance criterion) :

760 試験の結果が受け入れられるかどうかを判定するための限度値、許容範囲、その他の適切な基準

761

## 762 10%ベンチマーク用量信頼下限値 (BMDL10) :

764 10%の反応 (例えば、生涯曝露に対する腫瘍発生) に対応するベンチマーク用量の95%信頼区間下限値。すなわち、BMD10の95%信頼区間下限値。BMD10は、バックグラウンドに対して補正した10%の反応が得られるベンチマーク用量 (BMD : benchmark-dose) である。

766

## 767 管理戦略 (control strategy) :

768 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質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、完成品規格、及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。

773

## 774 累積摂取量 (cumulative intake) :

775 時間経過とともにヒトが曝露される物質の総摂取量

776

## 777 分解物 (degradant) :

778 ICH Q3B で定義されている分解生成物

779

## 780 DNA反応性 (DNA-reactive) :

781 DNAとの化学反応によりDNAに直接損傷を引き起こす可能性のある物質

782

## 783 専門的知識 (expert knowledge) :

784 本ガイドラインにおける専門的知識は、変異原性に関する*in silico*モデルの予測の正確性を既存データのレビュー及び他の関連情報を利用して評価することを一般的にいう。

785

## 786 遺伝毒性 (genotoxicity) :

787 誘発機序に関係なく、ゲノムに生じた有害な変化の総称

788

## 789 工程内管理 (in-process control) :

790 工程をモニターするため、適切な場合には工程を調整するため、又は、中間体、原薬が規格に適合することを保証するため、製造中に実施するチェック

791

## 792 変異原性不純物 (mutagenic impurity) :

793 細菌を用いる変異原性試験などの適切な変異原性試験において変異原性を有することが確認されている不純物

794

795

796

797

798

- 799 **最大無作用量 (NOEL) (no-observed-effect-dose [level]) :**  
800 曝露を受けたヒト若しくは動物に引き起こされた作用の頻度又は重症度に生物学的に意義のある増  
801 加が認められない最高用量  
802
- 803 **定期的 (検証) 試験 (periodic [verification] testing) :**  
804 ICH Q6A では定期的試験又はスキップ試験とも呼ばれている。  
805
- 806 **(Q)SAR 及び SAR :**  
807 本ガイドラインでは、実験データから得られた (定量的) 構造-活性相関を用いて化合物の分子 (部  
808 分) 構造とその変異原性の活性との相関関係をいう。  
809
- 810 **パージファクター (purge factor) :**  
811 除去は、ある工程が不純物の量を低減する能力を反映するものであり、パージファクターは工程中  
812 の上流点における不純物の量を下流点における不純物の量で除した値と定義される。パージファク  
813 ターには測定されるもの、又は予測されるものがある。  
814
- 815 **統計的工程管理 (statistical process control) :**  
816 工程に固有の変動を解析するために統計学的手法や手順を適用すること  
817
- 818 **警告構造 (structural alert) :**  
819 本ガイドラインでは、変異原性に関連する化学基又は分子 (部分) 構造  
820
- 821 **TD<sub>50</sub> :**  
822 その動物種の平均寿命にわたって長期投与した場合、その期間を通じて腫瘍の発生がみられない確  
823 率が 50%である用量 (mg/kg body weight/day で表す)  
824
- 825 **閾値 (threshold) :**  
826 その値未満では問題とする作用が認められないか、又は発現が予想されない物質の投与量若しくは  
827 曝露濃度  
828  
829  
830  
831  
832  
833  
834  
835  
836  
837  
838  
839  
840  
841  
842  
843  
844  
845

## 846 参考文献

- 847 1. International Conference on Harmonisation (2006). Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances.  
848
- 849 2. International Conference on Harmonisation (2006). Q3B(R2): Impurities in New Drug Products.  
850
- 851 3. International Conference on Harmonisation (2009). M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for  
852 the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals.  
853
- 854 4. International Conference on Harmonisation (2009). S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer  
855 Pharmaceuticals.  
856
- 857 5. Müller, L., Kasper, O. (2000). Human biological relevance and the use of threshold-arguments in  
858 regulatory genotoxicity assessment: experience with pharmaceuticals. *Mutat Res* 464:19-34.  
859
- 860 6. Kirkland, D., Müller, L. (2000). Interpretation of the biological relevance of genotoxicity test results: the  
861 importance of thresholds. *Mutat Res* 464:137-147.  
862
- 863 7. Bergmann, K, Müller, L., Teigen, S. (1996). The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol - a  
864 regulatory (re)view. *Mutat Res* 349:263-288.  
865
- 866 8. Lynch, A., Harvey, J., Aylott, M., Nicholas, E., Burman, M., Siddiqui, A., Walker, S., Rees, R. (2003).  
867 Investigations into the concept of a threshold for topoisomerase inhibitor-induced clastogenicity.  
868 *Mutagenesis* 18:345-353.  
869
- 870 9. Elhajouji, A., Lukamowicz, M., Cammerer, Z., Kirsch-Volders, M. (2011). Potential thresholds for  
871 genotoxic effects by micronucleus scoring. *Mutagenesis* 26:199-204.  
872
- 873 10. Munro I.C., Kennepohl E., Kroes R. (1999). A procedure for the safety evaluation of flavouring  
874 substances. *Food Chem Toxicol* 37:207-232.  
875
- 876 11. Kroes R., Koziarowski G. (2002). Threshold of toxicological concern (TTC) in food safety assessment.  
877 *Toxicol Lett* 127:43-46.  
878
- 879 12. Cheeseman M.A., Machuga E.J., Bailey A.B. (1999). A tiered approach to threshold of regulation. *Food*  
880 *Chem Toxicol* 37:387-412.  
881
- 882 13. Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J.,  
883 van Schothorst F., Vos J.G., Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern  
884 (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem Toxicol* 42:65-  
885 83.  
886
- 887 14. American Cancer Society (2011). Lifetime risk of developing or dying from cancer.  
888 <http://www.cancer.org/Cancer/CancerBasics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer>  
889
- 890 15. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J,  
891 Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER  
892 Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda,  
893 MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/), based on November 2011 SEER data submission,  
894 posted to the SEER web site, April 2012.  
895
- 896 16. International Conference on Harmonisation (1996). Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New  
897 Drug Substances and Products.

- 898  
899 17. Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., De Antonis D., Beels C., DeGeorge J., De Knaep  
900 A.G.M., Ellison D., Fagerland J.A., Frank R., Fritschel B., Galloway S., Harpur E., Humfrey C.D.N.,  
901 Jacks A.S.J., Jagota N., Mackinnon J., Mohan G., Ness D.K., O'Donovan M.R., Smith M.D., Vudathala  
902 G., Yotti L. (2006). A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in  
903 pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 44:198-211.  
904
- 905 18. Organisation for Economic Co-operation and Development. Report on the Regulatory Uses and  
906 Applications in OECD Member Countries of (Quantitative) Structure-Activity Relationship [(Q)SAR]  
907 Models in the Assessment of New and Existing Chemicals. ENV/JM/MONO(2006)25, OECD, Paris,  
908 France 2007. Available from: <http://www.oecd.org/>  
909
- 910 19. International Conference on Harmonisation (2011). S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data  
911 Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.  
912
- 913 20. International Conference on Harmonisation (2011). Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents.  
914
- 915 21. Felter, S. P., Conolly, R. B., Bercu, J. P., Bolger, P. M., Boobis, A. R., Bos, P. M. J., Carthew, P., Doerrer,  
916 N. G., Goodman, J. I., Harrouk, W. A., Kirkland, D. J., Lau, S. S., Llewellyn, G. C., Preston, R. J., Schoeny,  
917 R., Schnatter, A. R., Tritscher, A., van Velsen, F., Williams, G. M. (2011). A proposed framework for  
918 assessing risk from less-than-lifetime exposures to carcinogens. *Crit Rev Toxicol* 41:507-44.  
919
- 920 22. USEPA: United States Environmental Protection Agency, (2005). Guidelines for Carcinogen Risk  
921 Assessment and Supplemental Guidance for Assessing Susceptibility from Early-Life Exposure to  
922 Carcinogens. Available from: <http://www.epa.gov/cancerguidelines/>.  
923
- 924 23. Bercu, J.P., Hoffman, W.P., Lee, C., Ness, D.K. (2008). Quantitative assessment of cumulative  
925 carcinogenic risk for multiple genotoxic impurities in a new drug substance. *Regul Toxicol Pharmacol*  
926 51:270-277.  
927
- 928 24. International Conference on Harmonisation (2008). Q10: Pharmaceutical Quality System.  
929
- 930 25. International Conference on Harmonisation (2005). Q9: Quality Risk Management.  
931
- 932 26. International Conference on Harmonisation (2000). Q6A: Test Procedures and Acceptance Criteria for  
933 New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.  
934
- 935 27. International Conference on Harmonisation (2012). Q11: Development and Manufacture of Drug  
936 Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).  
937
- 938 28. Kenyon, M.O., Cheung, J. R., Dobo, K. L., Ku, W. W. (2007). An evaluation of the sensitivity of the  
939 Ames assay to discern low-level mutagenic impurities. *Regul Toxicol Pharmacol* 48:75-86.  
940
- 941 29. Carcinogenic Potency Database; <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?CPDB.htm>.  
942
- 943 30. International Program on Chemical Safety (IPCS) Cancer Risk Assessment Programme.  
944 <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/cancer/en/index.html>.  
945
- 946 31. Brigo, A. and Müller, L. (2011). Development of the threshold of toxicological concern concept and its  
947 relationship to duration of exposure, in genotoxic impurities (Ed. A. Teasdale), John Wiley & Sons, Inc.,  
948 Hoboken, NJ, USA. doi: 10.1002/9780470929377.ch2  
949



- 950 32. Müller, L., Gocke, E., Lave, T. Pfister, T. (2009). Ethyl methanesulfonate toxicity in Viracept - a  
951 comprehensive human risk assessment based on threshold data for genotoxicity. *Toxicol Lett* 190:317-  
952 329.  
953
- 954 33. Wirtz, S., Nagel, G., Eshkind, L, F.Neurath, M., Samson, L. D., Kaina, B. (2010). Both base excision  
955 repair and O6-methylguanine-DNA methyltransferase protect against methylation-induced colon  
956 carcinogenesis. *Carcinogenesis* 31:2111-2117. .  
957
- 958 34. Koc, H., Tretyakova, N. Y., Walker, V. E., Henderson, R. F., Swenberg, J. A. (1999). Molecular  
959 dosimetry of N-7 guanine adduct formation in mice and rats exposed to 1,3-butadiene. *Chem Res Toxicol*  
960 12:566-574.  
961
- 962 35. Gehlhaus III, M. W., Gift, J. S., Hogan, K. A., Kopylev, L., Schlosser, P. M., Kadry, A.-Z. (2011).  
963 Approaches to cancer assessment in EPA's integrated risk information system. *Toxicol Appl Pharmacol*  
964 254:170-180.  
965
- 966 36. Lutz, W. K., Lutz, R. W. (2009). Statistical model to estimate a threshold dose and its confidence limits  
967 for the analysis of sublinear dose-response relationships, exemplified for mutagenicity data. *Mutat Res*  
968 678:118-122.  
969  
970  
971  
972  
973  
974  
975  
976  
977  
978  
979  
980  
981  
982  
983  
984  
985  
986  
987  
988  
989  
990  
991  
992  
993  
994  
995  
996

## 997 付録

## 998 付録 1 : ICH M7 ガイドラインの適用対象に関するシナリオ

999

シナリオ	原薬に対する 適用	製剤に対する 適用	コメント
新原薬及びその製剤の承認申請	適用	適用	M7 ガイドラインの主たる目的
新原薬及びその製剤の治験申請	適用	適用	M7 ガイドラインの主たる目的
ICH S9 で示された抗悪性腫瘍薬の新原薬の治験申請	適用外	適用外	M7 ガイドラインの適用範囲外
希少疾病用薬の新原薬の治験申請	適用	適用	ケースバイケースでより高い不純物の限度値が例外として認められる場合がある。
製造工程に変更がない既存の原薬を使用した新製剤の治験申請	適用外	適用	M7 ガイドラインは、合成法に変更がない限り、市販製品に対する回顧的適用は意図していない。原薬の合成法の変更がないため、原薬の再評価は必要ない。製剤は新規であるため、本ガイドラインの適用が求められる。
既承認の原薬を使用した新製剤の承認申請	適用外	適用	4.2 項を参照
ある ICH 地域において既承認の製品を別の地域において初めて承認申請を行う場合。当該製品には変更なし	適用	適用	相互認証がないため、ある ICH 地域において既承認の製品は、別の地域における初めての承認申請では新製品とみなされる。
原薬の新たな供給業者又は新たな製造場所を登録する場合。これらの製造工程には変更なし	適用外	適用外	原薬の合成法が既承認の方法と一致している限り、変異原性不純物のリスクの再評価は必要ない。申請者は既承認の工程/製品に変更がないことを証明する必要がある。 4.1 項を参照
進行がんを適応症とする既存の製品 (ICH M7 の発出後に承認され、ICH S9 に基づき、より高い不純物の限度値が設定されている) を、生命を脅かさない疾患を適応症として新たに申請する場合	適用	適用	患者集団及び許容可能な発がんリスクが変更されるため、既承認の不純物の管理戦略及び限度値について再評価する必要がある。 4.3 項を参照
新原薬及び既存の原薬を含む新配合剤の承認申請 (製造工程には変更なし)	適用 (新原薬)  適用外 (既存の原薬)	適用	新原薬に対して M7 ガイドラインが適用される。既存の原薬については、既存の製品に対する M7 ガイドラインの回顧的適用は意図していない。本製剤については、新製剤に分類されるため、新規又はより高いレベルの分解物に対して本ガイドラインが適用される。

1000

1001

## 1002 付録 2 : 想定される管理方法の事例

1003

## 1004 事例 1 : オプション 3 の管理戦略の例

1005

1006 不純物 A : 中間体 X は、合成の最終工程から二つ前で導入され、不純物 A が日常的に検出されている。不純物 A は安定な化合物であり、原薬に持ち越される。不純物 A のスパイク試験を種々の濃度

1007

1008 で実施した。その結果、中間体 X 中の不純物 A は 1.0%までであれば一貫して TTC（この場合は  
1009 100 ppm）の 30%未満に除去できることが明らかとなった。この除去能には、工程溶媒への溶解性  
1010 との整合性がみられる。この工程の除去能力が原薬中に残留する不純物 A のパイロットスケール複  
1011 数バッチでの測定により確認され、その結果は 16~29 ppm であった。このことから、中間体 X 中  
1012 の不純物 A の管理として許容限度値 1.0%が設定された。不純物 A の除去は、工程溶媒への溶解性  
1013 に基づくものであり、スケール非依存性であると判断されることから、初期の実生産バッチデータ  
1014 の提出は期待されない。

#### 1015 1016 **事例 2：オプション 3 の管理戦略の例：標準的な分析法を用いたスパイク試験によって予測される** 1017 **除去に基づく**

1018  
1019 不純物 B：出発物質 Y は、5 工程合成の第 3 工程で導入され、標準的な分析法によって 0.1%未満の  
1020 不純物 B が日常的に検出されている。出発物質中の 0.1%（不純物の）規格が許容できるか判断する  
1021 ため、10%までの異なる濃度で不純物 B を出発物質に添加したラボスケールでの除去試験を行った  
1022 ところ、最後の 3 工程を通して 500 倍を超えるパージファクターが確認された。このパージファク  
1023 ターを出発物質 Y 中の 0.1%の規格に適用すると、原薬中の不純物 B の量は 2 ppm 未満と予測され  
1024 た。この結果は、TTC に基づいた原薬中の限度値 50 ppm より低いことから、出発物質 Y 中の不純  
1025 物 B の規格 0.1%は、パイロットスケール又は実生産スケールの原薬を試験することなく正当化され  
1026 る。

#### 1027 1028 **事例 3：オプション 2 及び 4 の管理戦略の例：構造類似の変異原性不純物の管理**

1029  
1030 5 工程合成の工程 1 中間体は、芳香族ニトロ化合物であり、その位置異性体である少量の不純物 C  
1031 を含む可能性がある。工程 1 中間体中の不純物 C は、通常分析法では検出されていないが、より  
1032 少量での存在は考えられる。工程 1 中間体は、細菌を用いる変異原性試験において陽性である。第  
1033 2 工程の水素化反応により、99%の工程 1 中間体は、芳香族アミンに変換される。これは工程内試験  
1034 により確認される。残留する工程 1 中間体芳香族ニトロ体の除去に関して評価したところ、その後  
1035 に続く第 3 工程及び第 4 工程における除去ポイントに基づく高いパージファクターが予測された。  
1036 第 5 工程における除去は期待できないことから、工程 1 中間体の TTC レベルでの規格が工程 4 中間  
1037 体で設定された（オプション 2 の管理手法）。位置異性体である不純物 C は、工程 1 中間体と同じ  
1038 除去ポイントでの除去が期待され、常に工程中間体よりも十分に少量となると考えられることから、  
1039 試験は不要であり、不純物 C に対するオプション 4 の管理戦略は、追加のラボ又はパイロットスケ  
1040 ールデータを必要とすることなく支持される。

#### 1041 1042 **事例 4：オプション 4 の管理戦略の例：高反応性不純物**

1043  
1044 塩化チオニルは変異原性を有する反応性の高い化合物である。この試薬は 5 工程合成の第 1 工程で  
1045 導入される。合成の複数のポイントにおいて多量の水が使用される。塩化チオニルは、瞬時に水と  
1046 反応するため、原薬に残留することはない。管理手法としてオプション 4 が適しており、ラボ又は  
1047 パイロットスケールデータは不要である。

#### 1048 1049 **事例 5：オプション 1 の管理戦略：定期的検証試験の適用**

1050  
1051 原薬の合成において、最終工程で変異原性を有する試薬が使用される。この試薬は、室温において  
1052 液体であり、過剰量は使用されず、反応及び分離溶媒に溶ける。この試薬は、合成の最終工程で使  
1053 用されていることから、原薬の規格には試験と判定基準が含まれている。この不純物を、実生産の

- 1054 最初の 10 バッチで試験したところ、すべての試験結果は判定基準の 5%未満であった。この場合、  
1055 定期的検証試験は許容される。

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
平成25年度分担研究報告書

## 重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究

研究分担者：四方田千佳子（（独）医薬品医療機器総合機構 規格基準部）  
広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室）

### 研究要旨

医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの調和を目的とし、平成22年よりQ3Dとして新たなトピックが開始された。23年度に作成された2回目のプレステップ2文書に対して、毒性及び品質のサブチームに分かれて、電話会議での議論を経てコメント対応を行い、ブリュッセルでの対面会議においてステップ2ドキュメントの合意に達した。その後、各局において、25年末までにパブリックコメントが行われ、次回26年の6月のミネアポリス会議までに、得られたコメントを取りまとめてガイドラインへの反映を試み、ステップ4へ進むことを目指している。

キーワード：金属不純物、一日許容摂取量（PDE）、管理閾値

### 研究協力者

（EWGメンバー）

三島 雅之 中外製薬（株）安全性研究部  
植西 祐子 大日本住友製薬（株）分析研究所  
東 利則 医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部  
（研究班メンバー 日本製薬工業協会）  
井越 伸和、大久保恒夫、岡鼻 仁生、福津 直人、  
宮部 孝彦、百瀬 洋介、山下 博子、若林三都子

### A. 研究目的

医薬品中の金属不純物の規制は、従来、重金属試験法が主に用いられており、限度値としては、Pbとして総量5、10又は20ppm等が設定されてきた。しかし、微量で重篤な有害事象を引き起こすため、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。

近年の原子吸光光度法や誘導結合プラズマ発光による分析法の発達により、承認申請時にはより厳しい個別の金属規格を設定する方向にあった。ICHにおける金属不純物のガイドラインステップ2では、

プレステップ2よりも、管理すべき金属数がやや減り、吸入剤のPDE値がより小さな値へ変更され、金属の分類が細くなるなどの変更がもたらされた。また、リスク管理手法などが詳細に記載された。

その他の並行する動きとして、アメリカ薬局方（USP）では、ICHでのトピック開始前に、個別金属の規格と個別金属試験法の検討を開始しており、2011年にはICHに先んじて、USP-35-NF30第二追補（2013.5）で二つの一般試験法（USP<232>規制値および<233>分析操作）を公開したが、USPの個別金属の規格はQ3Dのプレステップ2文書の値と大きく異なっており、その後、2013年6月には、混乱を避けるためにこれらの一般試験法を取り下げると公表した。しかし、ICHの合意を待たずに、2013年12月末には、再度、HP上に新たな一般試験法を提案した。USPでは、ICHステップ2文書より、規制値を設定した金属数が少なくなっており、また一部のPED値は異なり、さらに大容量注射剤では、個々の成分中の規制値が示されるなど、大きな差が認められる。ステップ4へ進むためには、USPの提案文書

という、ICH外の文書とのすり合わせが必要な状況となっている。ミネアポリスの対面会合までにどの程度の調整ができるかに、ステップ4がかかっていると思われる。

## B. 研究方法

本年度の6月に、ブリュッセル会議でステップ2が合意された。平成24年度に組織したQ3Dの厚生労働科学研究班メンバーで、ステップ2文書の翻訳を行った。その後、10月4日より、11月29日まで厚生労働省のパブリックコメントが求められた。パブリックコメントには234件のコメントが寄せられ、その内容の種類や重要度に従って分類し、ICHEWGには、21件を重要コメントとして英訳して送付した。その後、2月より電話会議が毎週開催され、ミネアポリス会議に向けた準備を進めている。

## C. 研究結果／考察

ブリュッセルICH会議において合意されたステップ2文書と、その後に行われた我が国でのパブリックコメントについて以下に概説する。

### 1. ステップ2文書の概要

#### 第1章〈はじめに〉

医薬品に混入する金属不純物は、原薬の合成過程での意図的添加不純物（製造機器との相互作用、製剤の各構成成分に含まれるもの）等いくつかの起源に由来する。これらの金属は結果として製剤中で検出されるが、医薬品製剤中の金属不純物は許容限度値内に管理されるべきである。このガイドラインは以下の3つの部分からなる。

- ・金属不純物の毒性データの評価
- ・毒性学的に懸念のある金属の1日許容暴露量（PDE）の設定
- ・製剤中の金属不純物量のPDE値以下へ抑える管理方法の策定

申請者は、PDE以下であれば、製造プロセスのコントロールにより可能であっても、規制値をより厳しく設定する必要はない。また、このガイドラインで確立されたPDE値は、小児を含む全患者の健康を

考慮したものである。一方、金属が製剤の品質に大きな影響を及ぼす場合には、金属不純物量をより少なく規制する必要があるかも知れない（原薬の金属触媒分解）。このガイドラインのPDE値は新たなデータにより修正される可能性がある。

#### 第2章〈適用範囲〉

ガイドラインは新製剤（Q6A、Q6Bの定義に従うもの）と既存の原薬を用いた新規製剤に適用される。一方、生薬、放射性医薬品、従来型ワクチン、細胞の代謝物、DNAを成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、細胞、全血、血液の細胞成分、動植物由来の生薬製剤、体循環に移行しない透析液及び薬理作用を目的として添加された金属を含有する製剤は適用外とされた。また、開発段階で臨床試験に用いられる製剤には適用されないが、開発後期では実生産を反映した工程で調製した新製剤中に含まれる金属不純物を評価する際にはこのガイドラインの考え方を用いてもよい。このガイドラインの既存の市販製剤への適用は、各極の規制に任せられた。

#### 第3章〈安全性評価〉

各金属の安全性評価は、ICH Q3Cでの原則に準拠し、科学論文中の公表データ、政府機関による検討報告や研究、製剤に適用される国際規制基準及びガイダンス、並びに規制当局が発行する研究及び評価報告に記載の公知のデータに基づき、以下の項目に従って評価を行った。

- ・製剤中に存在する可能性の高い金属の酸化状態を考慮
- ・適切な情報が得られるヒトに対する曝露及び安全性データを使用
- ・最も適切な動物試験と投与経路を選択
- ・適切な評価指標又は試験デザインの選択
- ・最も長期にわたった動物試験成績に基づいてPDE値を設定
- ・短期間の動物試験成績を対象とした場合には個別にその根拠を示した
- ・注射剤または吸入剤のPDE値設定に対して、適切な経路のデータが存在しない場合や、入手できた

データでも安全性評価に不十分な場合は、デフォルトの修正係数（経口PDEからの変換係数）を用いた

- ・吸入剤の評価及びPDE値の算出には、微粒子よりも可溶性塩類（利用可能な場合）を用いた試験成績を優先した

また、上記条件の中で、注射剤の安全性評価に際して十分なデータが入手できない場合は、経口投与による金属の生物学的利用率（吸収率）のデータに基づき以下のデフォルト係数も用いて注射剤のPDEを設定した。

- ・経口曝露時の生物学的利用率< 1%の場合は、経口製剤PDEを修正係数100で除した値を注射剤のPDEとした
- ・経口曝露時の生物学的利用率< 50%の場合は、経口製剤PDEを修正係数10で除した値を注射剤のPDEとした
- ・経口曝露時の生物学的利用率50%～90%の場合は、経口製剤PDEを修正係数2で除した値を注射剤のPDEとした
- ・経口曝露時の生物学的利用率> 90%の場合は、経口製剤PDEをそのまま注射剤のPDEとした

さらに、吸入剤に対するPDE値の設定のためには、曝露時の職業許容限度値（threshold limit value: TLV）/時間加重平均濃度（time weighted average: TWA）値、又は吸入による非臨床試験成績を用いた場合は、その曝露用量を24時間で7日間暴露した場合に換算した。一方、肺に対する局所毒性のデータが利用可能な場合には、吸入剤のPDE値を設定する際にそれらのデータを考慮した。吸入剤または注射剤の安全性評価に十分なデータが入手できない場合、または吸入曝露時のTLV/TWA値が入手できない場合は、経口製剤のPDE値をデフォルトの修正係数100で除した値を用いた。

経口剤、注射剤及び吸入剤以外の投与経路については十分なデータが得られていないためPDE値を設定しなかったが、本ガイドラインの基本理念に基づいて妥当なPDE値を設定することができ、また、注射剤のPDE値を適用することで、投与経路に特異的な安全性評価の基盤とすることが可能である。

さらにPDE値よりも高い金属不純物含量が許容される場合については、・投与回数が1日1回よりも少ない場合、・曝露期間が短い（例えば、30日かそれ以下）場合、・特殊な適応である場合（例：生命を脅かす疾病、医療ニーズがある疾病、希少疾病）などの条件が考えられるが、これらに限定するものではない。金属不純物量がPDE値を超えた場合は、ケースバイケースでリスクに基づいた考え方で妥当性を示すべきである。

ケースバイケースでリスクに基づいた考え方で個別に妥当性を示す例としては、

- ・種差（因子F1）及び個人差（因子F2）の修正係数を検討する手法。（作用機序及び薬物動態学的な知見に基づいたデータを用いたサブファクターアプローチ（WHO、2009）が利用できる可能性がある。
- ・PDE値を設定するために採用した試験の曝露期間の修正係数（F3）や毒性の性質及び重篤性等に基づく修正係数（F4）も変更の検討対象とできる。

尚、注射剤におけるPDEは、（大容量であっても）投与量に関係なく適用されるようになった。

#### 第4章<金属の分類>

金属不純物は、リスクアセスメントの際の判断を容易にするようにカテゴリに分類された。毒性学的には、クラス1と2に本質的な違いは無く、存在様式や不純物としての混入経路の可能性から曝露リスクが変わるので、リスク管理を区別するために以下に説明する4つのクラスに分類された。

クラス1：意図的な混入はないが、環境汚染物質としてあらゆる経路から曝露される毒性の高い金属不純物としてAs、Cd、Hg、Pbが分類された。混入する可能性のある起源すべてを対象とした評価が必要である。

クラス2：製造過程や原材料中に不純物として認められることは稀であり、意図的に添加しない限り、製剤中に混在する可能性は低いが、

クラス2A：相対天然存在比が高いため、混入の可能性のある起源及び投与経路にわたって評

価が必要な金属としてV、Mo、Se、Coが分類された。

クラス2B：意図的に添加した場合にのみ、混入の可能性のある起源を対象とした評価が必要な金属として、Ag、Au、Tl、Pd、Pt、Ir、Os、Ph、Ruが分類された。

クラス3：経口製剤では毒性が低い、他の投与経路ではリスクアセスメントが必要である金属としては、Sb、Ba、Li、Cr、Cu、Sn、Niが分類された。

クラス4：低毒性及び／又は各極の規制のために、以下の金属にはPDE値は設定されなかった。

B、Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg、W、Al

## 第5章<評価と管理>

製剤中の金属不純物の管理戦略は、ICH Q9に記載されている品質リスクマネジメントの原則を考慮すべきである。このリスクアセスメント評価は、科学的知見及び原則に基づく必要がある。患者の安全性考察には、製剤及びその製造工程の理解（ICH Q8及びQ11）を結び付けて行う必要がある。

(5.1) 一般原則として、評価プロセスは以下に示す特定、分析、評価及び管理の4つの段階で構成される。

特定：製剤に混入すると予想される金属不純物を明確にし、さらにその起源を特定する。

分析：製剤中の特定の金属不純物について、混入する可能性を調査する。

評価：金属不純物の量の実測値、又は予測値と設定したPDE値を比較する。

管理：製剤中の金属不純物を低く抑えるための管理戦略を文書化し、実施する。

(5.2) 金属不純物の混入起源としては、製剤の製法を考慮すると、金属不純物の混入起源は、以下に示すいくつかの幅広いカテゴリーがある。

原薬、試薬、出発物質あるいは添加物の調製に至る反応又は工程に、意図的に添加した金属が残留したもの（例：金属触媒）。

製剤の調製に用いられる原薬、試薬、水、出発物質あるいは添加物中に存在することが既知、

又は疑われるもの

製造設備から原薬及び／又は製剤中に移行することが既知、又は疑われるもの

容器及び施栓系から原薬及び製剤中に溶出することが既知、又は疑われるもの

### (5.3) 評価—潜在的な金属不純物の特定

クラス1 金属不純物：リスク評価にはクラス1 金属不純物の評価を含めること。可能性のあるすべての混入起源について、製剤中へのクラス1 金属不純物の移行の可能性について評価すべきである。

意図的に添加した触媒又は試薬に由来する金属不純物：このカテゴリーについては、可能性のある不純物は同定され、管理方法は容易に特徴づけられ、規定される。このグループを構成する金属不純物はクラス2及びクラス3に分類される。

天然由来の可能性のある金属不純物及び／又は添加物又は試薬中の不純物である金属不純物：原薬、試薬、出発物質又は添加物中に存在することが既知又は疑われる金属不純物について検討する。これらの金属不純物の多くは、採掘して得られる原材料及び添加物に関連している。天然由来で最も重要な金属不純物は、クラス1及びクラス2Aの金属不純物である。注射剤及び吸入剤については、ほとんどのクラス3の金属不純物の混在の可能性についても評価する。

製造設備由来の金属不純物：一般に寄与は少ないと考えられる。製造工程の知識、設備の選択、設備の適格性評価及びGMP管理により、製造設備からの寄与を低く抑えることが可能である。

容器及び施栓系から溶出する金属不純物：製剤と包装容器の間に生じる可能性のある相互作用を理解した上で、科学的根拠に基づいて金属の特定を行うべきである。容器施栓系が金属を含まないことを示せる場合には評価は不要である。固形製剤に金属が溶出する可能性はほとんど無いと考えられるが、液剤あるいは



半固形製剤では、溶出する可能性が高い。

(5.4) アセスメント - 分析及び測定：金属不純物の特定により、特定プロセスと製剤の検討から「金属不純物が検出されない」又は「1種類又はそれ以上の金属が特定される」という結果が得られる。金属不純物が存在するという結果の場合は、その混入起源は単独又は複数存在する可能性がある。また、多くの金属不純物は、存在する可能性やPDE値を超える可能性などを考慮して、対象から除外される。評価の正確性を期すために、潜在的な金属不純物の量に関するデータが必要となる可能性がある。

PDE値は製剤に対して設定されるので、製剤中の金属不純物の管理手法を策定する際の適切なステップを規定するには、特定した金属不純物の予測量又は既知量と、設定したPDE値を比較する必要がある。

(5.5) PDE値から濃度限度値への換算：製剤中や組成中の金属を評価するためには、PDE値を濃度に変換する必要があり、製剤がPDE値に適合することを保証するため、以下に示すオプションが提案された。

- ・ オプション1：1日摂取量が10 g以下の製剤で、製剤成分中の金属に共通な許容濃度限度値。1日摂取量を10 gとして算出する方法
- ・ オプション2a：製剤の1日最大摂取量を用い、製剤成分中の金属に共通な許容濃度限度値
- ・ オプション2b：1日摂取量が決められている製剤に対する、製剤成分中の金属の許容濃度限度値
- ・ オプション3：製剤において、各金属の最大許容濃度を求める方法。最終製剤で各金属の濃度を測定することもできる。製剤の最大1日総投与量（daily dose）から算出する。

(5.6) 評価の概要：金属不純物を特定するためには、以下に示すようなあらゆる情報、データを活用する必要がある。

- ・ 更なる製法の検討で、金属不純物の除去を試みる
- ・ 天然での存在量はどの程度か
- ・ 特定のソースからの金属不純物量に関する知見

DPE値に対して実測値を比較するときには、管理閾値（PDE値30%）の考え方を導入するが、以下のバラツキは受容できるか考慮すべきである。

- ・ 分析方法のバラツキ

- ・ 特定のソースでの金属不純物量のバラツキ
- ・ 製剤中の金属不純物量のバラツキ

評価の結果、管理域値を超える場合には規格設定の必要がある。

(5.7) 金属不純物のコントロール：金属の存在量を減らすか、そのまま受け入れるかの決定、アセスメントで特定・評価されたそれぞれの金属の濃度などが含まれる。アセスメントにより金属不純物量がコントロール閾値よりも低い場合には、それ以上のコントロールは要求されない。しかし、コントロール閾値を超える場合には、設定した管理方法で、PDEを超えないことを保証する必要がある。

製剤中の金属イオンをコントロールするためには、以下に示すような、多くの管理要素や手法がある。

○製造工程において、金属不純物を減らす、特異的、非得意的な精製ステップの特定、○製造工程の工程内あるいは上流における金属不純物のコントロール、○原料や添加剤の規格の設定、原薬の規格限度値の設定、○製剤の規格限度値の設定、○製剤の製造過程で使われる物質の局方規格への適合性、○容器包装の選択など

(5.8) 定期的検証試験：元素不純物の適切な管理を提供するために、ある試験を規格及び試験方法に含めるように推奨されている場合に、すべてのロットの出荷試験は必要ではない場合には、定期的検証試験を適用できる場合がある（ICH Q6Aに記載の定期的試験又はスキップ試験）。但し、工程内に含まれている管理が製品のライフサイクルにわたり一貫して実施されているという定期的な確認を提供する上で、「定期的検証試験」の許容は有用なものであると考えられていることに留意すること。

## 第8章<金属不純物に対する管理戦略のライフサイクルマネジメント>

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学及びリスクに基づくアプローチ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期間を通じて継続的改善を促進する。

## 第9章<金属不純物管理戦略の申請についての推奨事項>

規制当局への申請書には、管理戦略に関する情報としてリスクアセスメントの結果及び金属不純物を規制するために設定した管理項目の記載が含まれなければならない。管理戦略を策定するために用いたアプローチの仕方の概要は、品質に関する概括資料中に含めることができる。

### 2. 我が国におけるパブコメの集計結果

日本語に翻訳されたステップ2文書は、パブリックコメントの募集が10月4日から11月29日まで行われ、234件のコメントが寄せられた。そのうち、国内のみで、検討、対応するもの（国内規制当局に対する質問、要望など）や日本語訳のミスや誤字脱字等に関するものを除き、類似のコメントを分類することにより、最終的に21件のコメントを以下のようにとり纏めた。取り纏めたコメントは英訳後、Q3Dのラポーターに送付された。

主な、パブリックコメントは以下のようであり、電話会議で順次、対応を協議中である。

○適用範囲について：先進治療医薬品（ATMP、advanced therapy medicinal products）が適用範囲外であることを明記して欲しい。

ATMP：EMAから承認申請のためのガイドラインが出されており（No 1394/2007）、EMAの用語である。組織加工製品と定義される。なお、体細胞治療薬とは、生物学的医薬品のうち、意図する臨床上の用途に適うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる加工を施された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品である。組織加工製品は、工学処理された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、ヒト組織の再生、修復または置換を行うという観点に適う特性を有するものである。電話会議により、一般的な用語として取り込むこととされ、現在、改訂案を作成中である。

○新規製剤に、剤経追加は含まれるか。

○“本ガイドラインの基本理念に基づいて妥当なPDE値を設定することができる。”とあり、セクシ

ョン3.2では、その他の投与経路を論じているが、その他の投与経路でどのようにガイドラインの原則を適用するかについて、ガイダンスが必要である。

○“PDE値が高い場合にも、他のガイドラインに従い品質の観点に基づいた限度値の設定が必要となる可能性もある。”とあるが、他のガイドラインを具体的に示して欲しい。

○本ガイドラインは製品中の金属不純物管理に関するものであるが、例えば、輸液と配合して投薬する凍結乾燥製剤のような場合は、in-use stability studyとしての評価（輸液との配合後に輸液バッグ内壁から溶出してくる金属を評価）することになるのか？（それとも、Leachable/Extractable試験結果を基に輸液製品又は輸液器材について本ガイドラインの考え方に沿った評価及び管理がなされている場合には、あらためてin-use stability study（輸液との配合変化試験）としては金属不純物を評価する必要がない、との理解でよいのか？

○“注射剤におけるPDE値は、投与用量にかかわらず適用される。”とある。大容量輸液製剤では、検出限界以下の濃度でも総量がPDE値を超えてしまうことが想定される。そのような場合のリスクアセスメントとして、大容量輸液製剤の投与によって腎経路の排出が促進されることを念頭に金属の腎クリアランスのデータなどを引用し、体内への蓄積がない等を示す等の方法は採り得るか。

○製造設備、あるいは容器及び施栓系から原薬及び/又は製剤中に移行することが既知とは、何をもちいて評価することが期待されているのか具体的に示すことをご検討ください。

○金属不純物の量が管理閾値未満の場合、さらなる管理は必要ないとする一方、定期的な検証試験を実施することも可能としている。管理閾値未満でも定期的な検証試験が推奨されるケースについて、フローチャートなどでわかりやすく示してほしい。PDE値を超えるリスクが少ないと思われるケース、すなわち管理閾値よりも相当な低レベルの不純物量と想定される場合は、定期的な検証試験も不要と考える。規格設定が必要なケース、規

格設定は不要だが定期的な検証試験が望ましいケース、ルーチン/定期的な測定も不要なケースについて、事例を用いた解説で示してもらえるとわかりやすい。

- “金属不純物の測定は、それらの意図した目的に適した、適切な手順を用いて実施すべきである。”とあるが、表A4.8では、測定してNDだった場合に濃度をゼロと見なしています。用いる試験法に求める能力（特に、検出限界、定量限界）について、EWGで議論などはあったのでしょうか。または、濃度をゼロと見なす条件について、何か議論はあったのでしょうか？

濃度をゼロと見なす条件についてガイドラインに記載しておく必要があるように思います。

- 今までは公定書の試験（JP、EP、USPの重金属試験）にて金属総量として測定していましたが、今後は個別の金属のみを規制し、量としての規制は求めないと考えてよろしいでしょうか？

- 英語版の“Herbal products”の定義は、活性物質として植物性原薬のみを含む医薬品（最終製品）と理解してよいでしょうか？植物性由来の原料を使用する製剤は、本ガイドラインの適用範囲外との理解でよいでしょうか？また、植物性由来の添加剤は、本ガイドラインの適用範囲外との理解でよいでしょうか？

### 3. 医薬品品質フォーラムにおけるQ3Dシンポジウムの開催

金属不純物ガイドラインのステップ2のパブコメを求めるに当たり、諸外国に較べて金属不純物規制の動きに対する認知度が低いと思われたため、国立医薬品食品衛生研究所薬品部を母体とする医薬品品質フォーラムの活動として、第15回医薬品品質フォーラム

ーラムーICH金属不純物のガイドライン（ステップ2）の概要と評価方法ーを開催した。プログラムを別添資料2に示した。

金属不純物の分析法も交えて、貴重な情報提供の場となったと思われる。

### 4. 今後の流れ

6月のミネアポリス会議でのステップ4合意を目指して、電話会議による事前協議がスタートし、全体会議としては2月4日より毎週火曜日に、毒性評価チームによる会議は2月20日より毎週木曜日に設定され、毎回活発な議論が行われている。今後、USPの提案との折り合いをつけながら、ガイドラインの確定に向けた作業が進められる予定である。

### D. 添付資料

添付資料1 ICHQ3D（金属不純物のガイドライン）ステップ2パブコメ用日本語訳文書

添付資料2 第15回医薬品品質フォーラムーICH金属不純物のガイドラインの概要と評価方法ープログラム

### E. 健康危険情報

該当する情報なし

### F. 研究発表

1. 紙上発表 なし
2. 学会発表 なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
2. 実用新案登録  
なし

## 医薬品の金属不純物ガイドライン

### ICH 合意ドラフトガイドライン

ICH プロセスのステップ 2b におけるパブリックコメントのために

2013 年 7 月 26 日に公開

1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8	1	はじめに .....	2
9	2	ガイドラインの適用範囲 .....	2
10	3	金属不純物の安全性評価 .....	3
11	3.1	経口製剤、注射剤及び吸入剤における金属不純物の安全性評価の原則 .....	3
12	3.2	その他の投与経路 .....	4
13	3.3	PDE 値よりも高い量を含む金属不純物の妥当性 .....	4
14	3.4	注射剤 .....	4
15	4	金属の分類 .....	5
16	5	金属不純物の評価及び管理 .....	6
17	5.1	一般原則 .....	6
18	5.2	金属不純物の混入起源 .....	7
19	5.3	評価—潜在的な金属不純物の特定 .....	7
20	5.4	評価—分析及び測定 .....	9
21	5.5	PDE 値から濃度限度値への換算 .....	10
22	5.6	評価の概要 .....	12
23	5.7	金属不純物の管理 .....	13
24	5.8	定期的検証試験 .....	13
25	5.9	バイオテクノロジー応用医薬品で特別に検討すべきこと .....	13
26	6	スペシエーション .....	14
27	7	分析方法 .....	14
28	8	金属不純物に関する管理戦略のライフサイクルマネジメント .....	14
29	9	金属不純物管理戦略の申請についての推奨事項 .....	15
30		参考文献 .....	16
31		用語 .....	16
32		付録 1：曝露限度値の設定方法 .....	20
33		付録 2：金属不純物の PDE 値 .....	23
34		付録 3：個別の安全性アセスメント .....	25
35		付録 4：事例を用いた解説—PDE 値を濃度に換算する計算方法 .....	70