

- 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（ヤンセンサブライチェーン）
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)、セビア会議(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日にポータルサインオフされた。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。

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。

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。

複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

-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。

-2 化合物特異的あるいはクラスに関連した許容摂取量

化合物特異的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 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。

製造工程由来不純物の管理方法

-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。

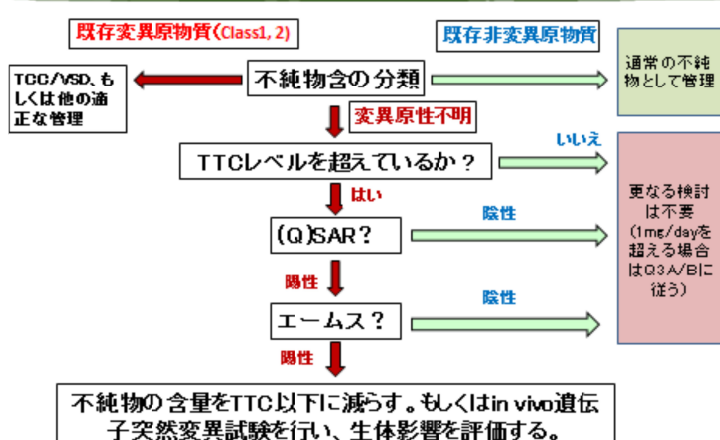
-2 オプション3の適用

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。

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



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。

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 Pfuhler, 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