

1
2
3
4 1

治験原薬の変異原性不純物の要約（案）

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¹⁾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（クラス 1）、発がん性が不明の既知の変異原物質（クラス 2）、及び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集団（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。代替アプローチの概要を以下に示す。

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、クラス 1、クラス 2 又はクラス 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すべての有機不純物が含まれる。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が、構造が特定できている不純物を対象とすることで良い。

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

- ・厚生労働省 安衛法名称公表化学物質等

http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen_pg/KAG_FND.aspx

- ・国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室

既存化学物質毒性データベース、Japan Existing Chemical Data Base(JECDB)

http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPage.jsp

- ・独立行政法人製品評価技術基盤機構化学物質総合情報提供システム

Chemical Risk Information Platform (CHRIP)

http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/view/SystemTop_jp.faces

- ・TOXNET database:

<http://toxnet.nlm.nih.gov/>

- ・NTP Database Search Home Page

http://tools.niehs.nih.gov/ntp_tox/index.cfm?fuseaction=

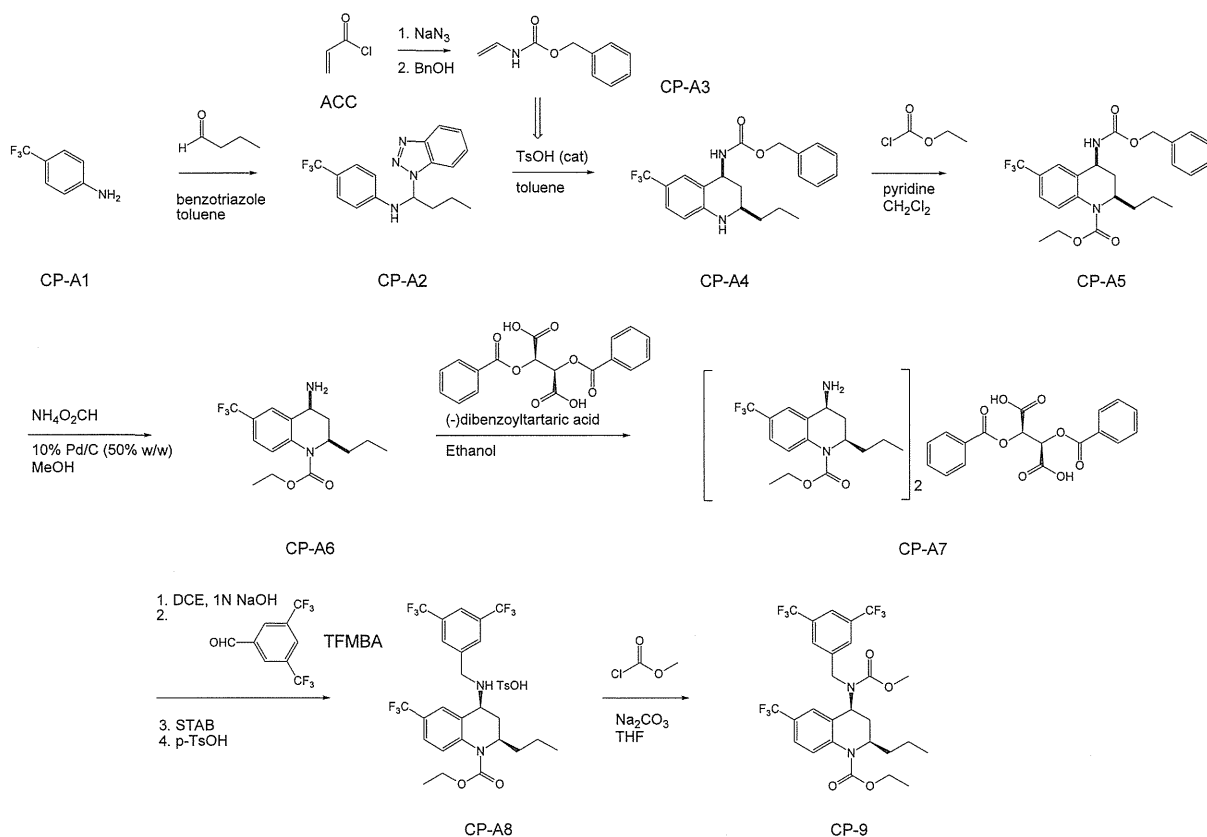
• ESIS : European chemical Substances Information System

<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

注 1) : ICH M7 Step 4 文書、7.3.1 臨床開発、14 日以内の第 1 相臨床試験における代替アプローチの利用

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)

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。



1.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

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いてハザード評価を行った。

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 (クラス 1²⁾) 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 (クラス 2²⁾) 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、これらを非変異原性不純物

22 (クラス 5²⁾) 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
23 時点では非変異原性不純物として取り扱うこととした¹⁾。

24
25 注 2) : ICH M7 Step 4 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分
26 類に従う

29 1.3 変異原性不純物 (クラス 2)

30 ハザード評価の結果、クラス 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、
31 CP-9 原薬の BTA の残留量を調査した。

32



BTA

33

34 1.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

35 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
36 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
37 100 mg/day (0.1 g/day) を計画しているので、許容限度値を以下のように計算した。

38

$$\begin{aligned} 39 \text{ 許容限度値} &= \text{ADI } (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD } (\text{g/day}) \\ 40 &= 120 (\mu\text{g/day}) \div 0.1 (\text{g/day}) = 1200 \text{ ppm} \\ 41 &= 0.12\% \end{aligned}$$

42 ここで、

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

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

45

46 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
47 した。

48

49 1.5 BTA の試験結果

50 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
51 していることが確認できた (検出限界 0.03%) 。

52

53 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結果の予測する（定量的）構造活性相関法（(Q)SAR: (Qualitative 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。（(Q)SAR法の評価には、互いに相補的な2種類の予測法（ルール（知識）ベースの方法と統計ベースの方法）を使用する。本項の概要を以下に示す。

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クラス1、クラス2又はクラス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クラス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、(Q)SAR法による評価を行い、その結果に基づきクラス3、クラス4又はクラス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が、構造が特定できている不純物を対象とすることで良い。

計画されている1日最大投与量が100 mg、1ヶ月以下のLTL曝露による1日許容摂取量として120 µg/dayを使用すれば、許容限度は0.12%であり、通常の類縁物質の試験方法と同等レベルの感度の試験方法で対応が可能であるが、1日最大投与量が増加すれば、より検出感度の高い試験方法が必要となるだろう。

構造活性相関モデルのタイプ

ルール（知識）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

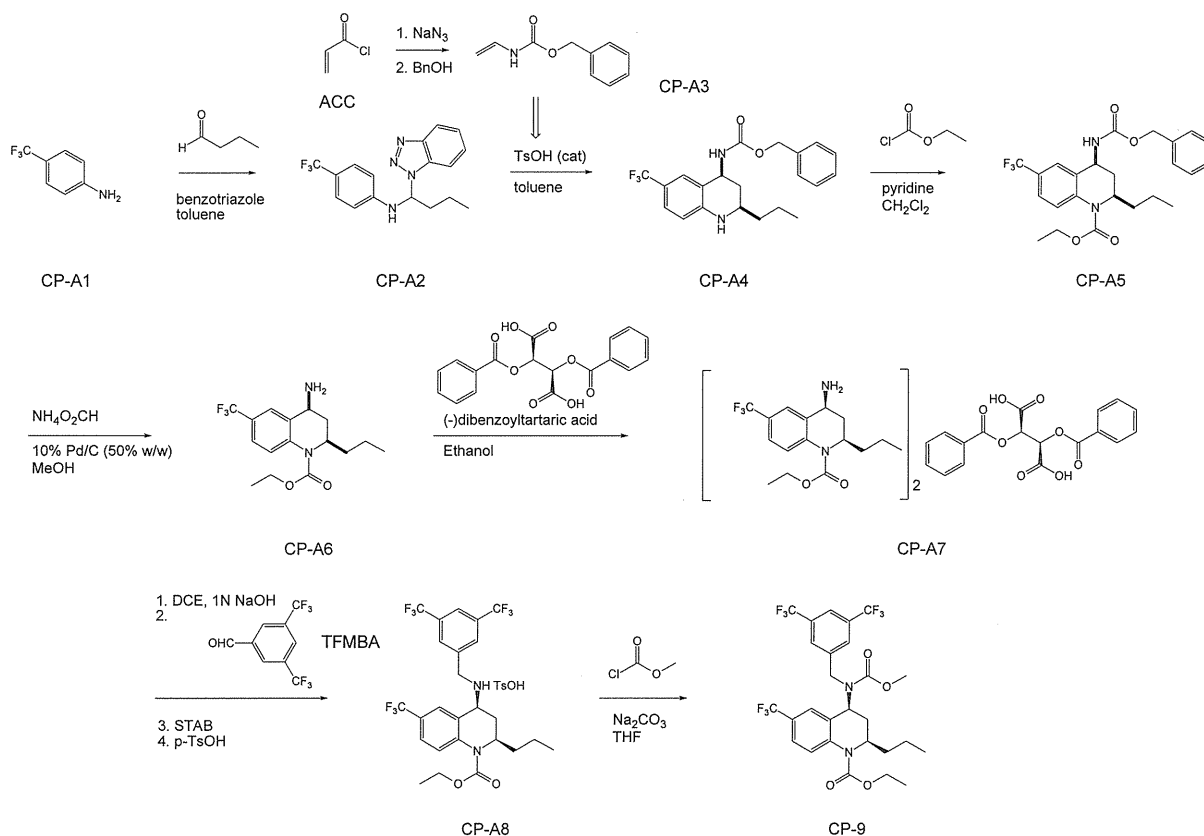
54

55

56 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）

57 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。

58



59

60

61 2.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

62 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
 63 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
 64 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)
 65 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。

66 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
 67 不純物 (クラス 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 (クラ
 68 ス 2) 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
 69 ズルアルコール (BALC) はエームズ試験が陰性の毒性試験結果が公示されており、変異原性が
 70 ないことが確認できたことから、これらを非変異原性不純物 (クラス 5) とした。また、(Q)SAR
 71 法の評価により CP-A1、CP-A2、ACC 及び CP-A4 を潜在変異原性不純物 (クラス 3) として特
 72 定した。

73

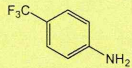


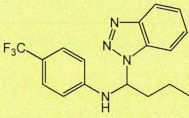


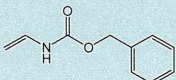
74

75 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

76 注：ICH M7 Step 4 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分類
77 に従う

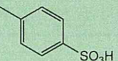
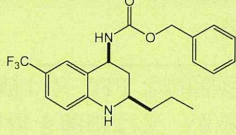
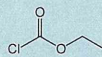

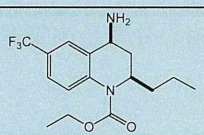
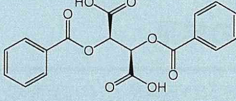
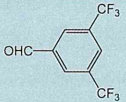
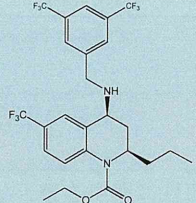

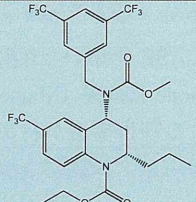
78 79 表 2-2 CP-9 原薬の有機不純物のハザード評価の結果

略号	構造式	由来	毒性情報及び(Q)SAR 法の調査結果	クラス
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(Q)SAR 法に 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	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	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	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(Q)SAR 法に 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	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(Q)SAR 法に 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	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	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(Q)SAR 法に よる評価の結果、警告構造は認められなかった	5

80
81

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(Q)SAR 法の調査結果	クラス
TSA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性の報告あり	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(Q)SAR 法による評価の結果、anniline 官能基に由来する警告構造が特定された	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった。	5

83

84 2.3 (潜在的) 変異原性不純物 (クラス 2 及びクラス 3)

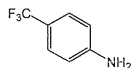
85 ハザード評価の結果、ベンゾトリアゾール (BTA) が変異原性不純物 (クラス 2) に、CP-A1、
86 CP-A2、アクリロイルクロリド (ACC) 及び CP-A4 が潜在変異原性不純物 (クラス 3) として

87 特定されたことから、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
 88 た。

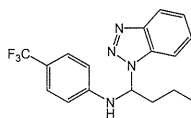
89



BTA



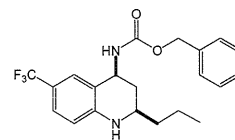
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A4

90

91 2.4 許容限度値（acceptable limit）及び判定基準（acceptance criteria）

92 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
 93 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
 94 床試験において最大投与量は 100 mg/day（0.1 g/day）を計画しているのので、（潜在的）変異原性
 95 不純物の許容限度値を以下のように計算した。

96

$$\begin{aligned}
 97 \quad \text{許容限度値（個々）} &= \text{ADI（}\mu\text{g/day）} \div \text{MDD（g/day）} \\
 98 &= 120 \text{（}\mu\text{g/day）} \div 0.1 \text{（g/day）} = 1200 \text{ ppm} \\
 99 &= 0.12\%
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 100 \quad \text{許容限度値（合計）} &= \text{ADI（}\mu\text{g/day）} \div \text{MDD（g/day）} \\
 101 &= 120 \text{（}\mu\text{g/day）} \div 0.1 \text{（g/day）} = 1200 \text{ ppm} \\
 102 &= 0.12\%
 \end{aligned}$$

103 ここで、

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

105 MDD（maximum daily dose）：1日最大投与量

106

107 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
 108 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
 109 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
 110 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
 111 0.12%と設定した。

112

113 2.5 (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

114 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
115 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
116 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
117 ていることが確認できた。

118

119 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%

120

121 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%

122

123

124 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

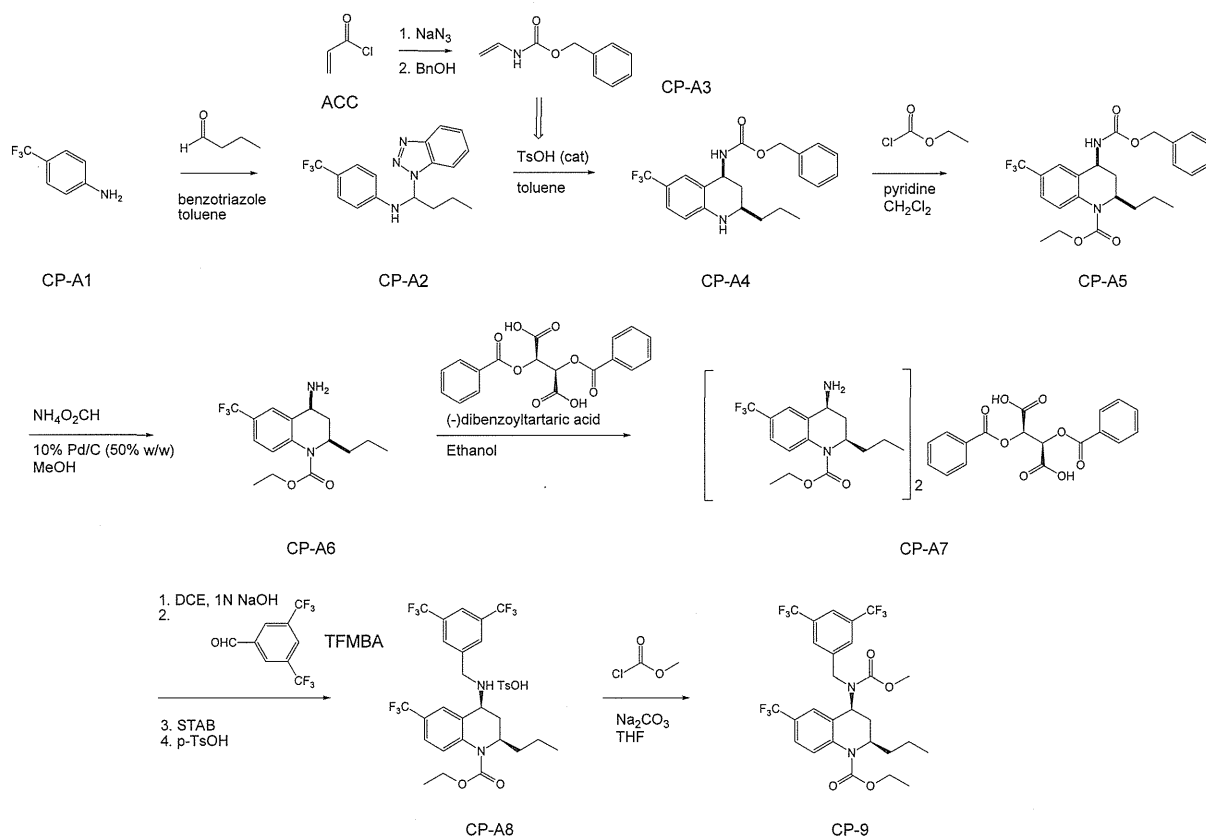
本章では、1年以下の臨床試験（第1相及び第2相）の治験届（初回届）の添付資料として報告する内容について事例を示す。

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。

125 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

126 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。

127



128

129

130 3.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

131 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
132 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
133 験に関する毒性情報について検索を行い、調査した。また、毒性情報がない有機不純物は、(Q)SAR

134 法による評価を行い、得られた結果に基づいて有機不純物のハザード評価を行い、表 3-1 に従い
135 分類した。

136 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
137 不純物（クラス 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（クラ
138 ス 2）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
139 ンジルアルコール（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
140 ら、これらを非変異原性不純物（クラス 5）とした。また、(Q)SAR 法の評価により CP-A1、CP-A2、
141 ACC 及び CP-A4 を潜在変異原性不純物（クラス 3）として特定した。

142

143 表 3-1 有機不純物の分類及びその管理

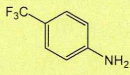


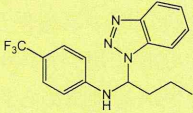


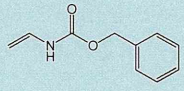

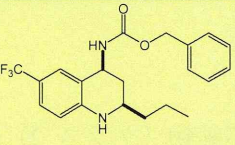

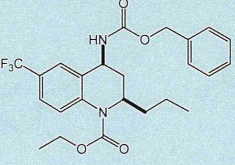
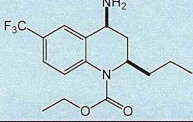
クラス	定義	提案される管理措置
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性、 げっ歯類の発がん性データはない)	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理する
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を 持つ物質、変異原性試験のデータはな い	許容限度値 (包括的な TTC 又は補正した TTC) 以下で管理するか、又は細菌を用いる変異原性 試験を実施し、 変異原性がない場合はクラス 5 として扱う 変異原性がある場合はクラス 2 として扱う
4	警告構造を持つが、原薬にも同一の警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

144 注：ICH M7 Step 4 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分類
145 に従う

146

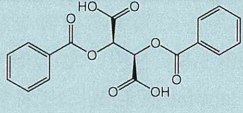
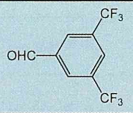
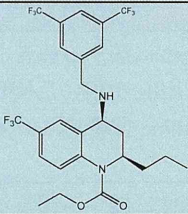

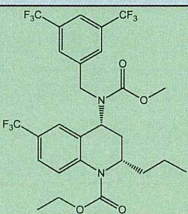
147

148 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(Q)SAR 法の調査結果	クラス
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(Q)SAR 法による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	3
BALD		原料	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	4
BTA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陽性	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(Q)SAR 法による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	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(Q)SAR 法による評価の結果、enone 官能基 (Michael-reactive acceptors) に由来する警告構造が特定された	3
BALC		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	5
TSA		試薬	発がん性は不明、エームズ試験が陰性	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(Q)SAR 法による評価の結果、aniline 官能基に由来する警告構造が特定された	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	5

149

150 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(Q)SAR 法の調査結果	クラス
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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR 法による評価の結果、警告構造は認められなかった。	5

151

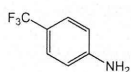
152 3.3 変異原性不純物 (Class 2 及び Class 3)

153 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 (クラス 2) に、CP-A1、
154 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 (クラス 3) として
155 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。

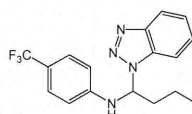
156



BTA



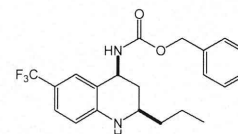
CP-A1



CP-A2



ACC



CP-A4

157

158 3.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

159 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、一生涯よりも短い期
160 間の曝露 (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。
161 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
162 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。

163 許容限度値 (個々) = ADI (µg/day) ÷ MDD (g/day)

$$\begin{aligned}
 &=20 \text{ (}\mu\text{g/day)} \div 0.1 \text{ (g/day)} \\
 &=200 \text{ ppm} \\
 \text{許容限度値 (合計)} &= \text{ADI (}\mu\text{g/day)} \div \text{MDD (g/day)} \\
 &=60 \text{ (}\mu\text{g/day)} \div 0.1 \text{ (g/day)} \\
 &=600 \text{ ppm}
 \end{aligned}$$

ここで、

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

MDD (maximum daily dose) : 1 日最大投与量

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 の判定基準を個々 200 ppm と設定した。

3.5 (潜在的) 変異原性不純物の試験結果

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できた。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していることが確認できた。

表 3-4 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	< 20 ppm
CP-A2	180 ppm
CP-A4	150 ppm
合計	330 ppm

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

190 4 製造方法を変更した場合の事例（1年を越える臨床試験（第2相後期から第3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年を越えるケースを想定した。

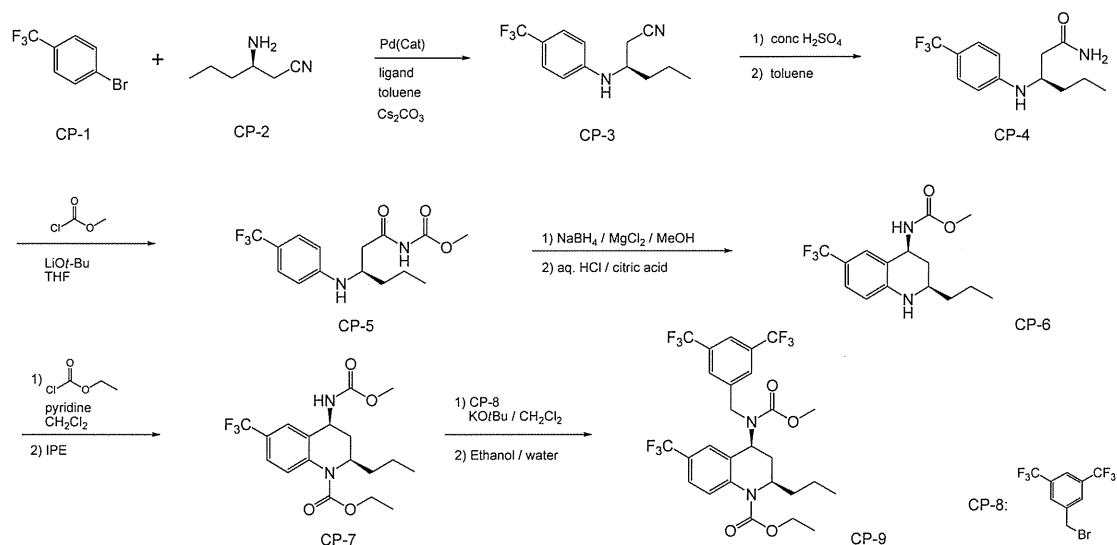
原薬の製造方法の変更に伴い、新たに混入する可能性のある有機不純物について、ハザード評価を実施する必要がある。本ケースでは製造ルートが変更されたため、ハザード評価を行う有機不純物は、最終の原薬以外は変更になっている。また、原料や試薬に含まれる不純物、製造工程で副生する不純物や分解物等の構造が特定できたものがあれば、(Q)SAR 法を用いたハザード評価を実施する。その他については第3章とほぼ同様の内容である。

191

192 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）

193 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。

194



195

196

197 4.2 混入する可能性のある有機不純物のハザード評価

198 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
199 ード評価を行った。

200 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
201 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
202 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、調査した。また、毒
203 性情報がない有機不純物は、(Q)SAR 法による評価を行い、その結果に基づいてハザード評価を行
204 い、表 4-1 に従い分類した。

205 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
 206 っている有機不純物（クラス 1 及びクラス 2）はなかったが、(Q)SAR 法の結果から CP-3、CP-4、
 207 CP-5、CP-6 及び CP-8 を潜在変異原性不純物（クラス 3）として特定した。

208

209 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

210 注：ICH M7 Step 4 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分類
 211 に従う

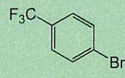
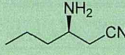
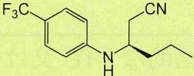
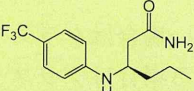

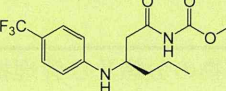
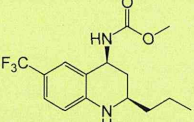
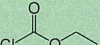
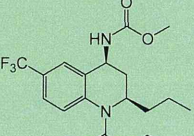
212

213

214

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(Q)SAR法の調査結果	クラス
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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR法による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	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(Q)SAR法による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR法による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	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(Q)SAR法による評価の結果、アニリン骨格に基づく警告構造が特定された	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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	5

215

216

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(Q)SAR法の調査結果	クラス
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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR法による評価の結果、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	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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	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(Q)SAR法による評価の結果、警告構造は認められなかった	5

217

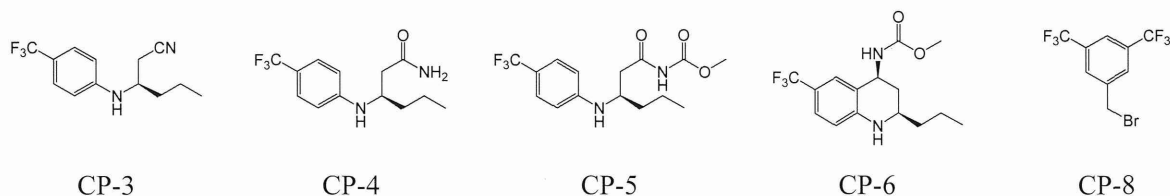
218

219 4.3 (潜在的) 変異原性不純物 (クラス 2 及びクラス 3)

220 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 (クラス 3)
221 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。

222 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
223 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
224 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。

225



226

227 4.4 許容限度値 (acceptable limit) 及び判定基準 (acceptance criteria)

228 第 3 相臨床試験における投与期間は 1 年を越えることが予想されることから、一生涯よりも短
229 い期間の曝露 (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 30 µg/day

230 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
 231 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。

232 許容限度値 (個々) = ADI (μg/day) ÷ MDD (g/day)

233 = 10 (μg/day) ÷ 0.1 (g/day)

234 = 100 ppm

235 許容限度値 (合計) = ADI (μg/day) ÷ MDD (g/day)

236 = 30 (μg/day) ÷ 0.1 (g/day)

237 = 300 ppm

238 ここで、

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

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

241

242 上記の計算結果から、CP-9 原薬中の個々の潜在の変異原性不純物の判定基準を 100 ppm、それ
 243 らの合計の判定基準を 300 ppm と設定した。

244

245 4.5 潜在の変異原性不純物の試験結果

246 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)
 247 の個々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
 248 できた。

249

250 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

251

II - 2 高リスク不純物の管理戦略事例（承認申請段階）

1 承認申請資料に記載する内容を想定した事例

添付資料 1 では ICH M7 ガイドラインに基づき管理されるべき治験原薬の変異原性不純物について記載したが、添付資料 2 では承認申請における原薬の不純物全般の管理戦略について例示を試みた。

原薬の不純物としては、有機不純物、無機不純物及び残留溶媒の議論が必要である（ICH Q6A）。有機不純物には類縁物質（ICH Q3A）及び光学異性体に加えて、前章まで取り上げた変異原性不純物の管理（ICH M7）が新たに追加されることになる。また、無機不純物としては医薬品の元素不純物について、ICH Q3D ガイドラインの検討が行われ、Step 4 となったので、その記載内容を基にサクラミル原薬の事例を検討した。

1.1 サクラミル原薬の製造方法（ルート C）

サクラミル原薬の製造方法の流れ図を以下に示す。

