

# 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

## ICH 調和 3 極ガイドライン

本ガイドラインは 2014/06/05 の ICH 運営委員会の会合で ICH 工程の Step 4 に到達しており、  
ICH の 3 つの規制機関に採択されることが推奨されている

### 目次

1.	緒言 .....	1
2.	ガイドラインの適用範囲 .....	1
3.	一般原則 .....	2
4.	市販製品に関する検討事項 .....	3
4.1	原薬の化学、製造及び管理に対する承認後の変更 .....	4
4.2	製剤の化学、製造及び管理に対する承認後の変更 .....	4
4.3	市販製品の臨床使用に対する変更 .....	4
4.4	市販製品に関するその他の検討事項 .....	5
5.	原薬及び製剤中の不純物に関する評価 .....	5
5.1	合成不純物 .....	5
5.2	分解生成物 .....	6
5.3	臨床開発に関する検討事項 .....	6
6.	ハザード評価の要件 .....	7
7.	リスクの特性解析 .....	8
7.1	TTC に基づく許容摂取量 .....	9
7.2	化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量 .....	9
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
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
7.3	一生涯よりも短い期間（LTL）の曝露に関する許容摂取量 .....	10
7.3.1	臨床開発 .....	10
7.3.2	市販製品 .....	11
7.4	複数の変異原性不純物に関する許容摂取量 .....	11
7.5	アプローチの例外及び柔軟性 .....	11

8.	管理 .....	12
8.1	製造工程由来不純物の管理 .....	13
8.2	管理方法の検討事項 .....	14
8.3	定期的試験に関する検討事項 .....	15
8.4	分解生成物の管理 .....	15
8.5	ライフサイクルマネジメント .....	16
8.6	臨床開発に関する検討事項 .....	17
9.	ドキュメンテーション .....	17
9.1	治験申請 .....	17
9.2	コモンテクニカルドキュメント（製造販売承認申請） .....	18
	注記 .....	18
	用語の解説 .....	24
	参考文献 .....	26
	付録 .....	27

# 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

## 1. 緒言

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。多くの不純物についての安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ン」(1、2) で指針が示されているが、DNA 反応性不純物については、限られた指針しか示されていない。本ガイドラインは、潜在的発がんリスクを制限するために、こうした変異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ことを目的としている。本ガイドラインは、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。

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にあたって、安全性及び品質の両面からリスクマネジメントを考慮することを強調している。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評価と管理について、推奨される事項の概略を述べる。推奨される事項を述べるにあたっては、それら最終の原薬又は製剤の目的とする使用条件が考慮されている。

## 2. ガイドラインの適用範囲

本文書は、新原薬及び新製剤について、臨床開発段階及びその後の製造販売承認申請時における指針を示すことを目的としている。本文書は、市販製品の承認後申請、及び既承認製剤に含まれている原薬を用いた製剤の新規製造販売承認申請に対しても適用されるものの、いずれも以下の場合にのみ適用する。

- 原薬合成法の変更により、新規の不純物が生じるか、既存の不純物に対する判定基準が高くなる場合。
- 製剤処方や組成、製造工程の変更により、新規の分解生成物が生じるか、既存の分解生成物に対する判定基準が高くなる場合。
- 適応症又は投与方法の変更により、許容される発がんリスクレベルに著しく影響を及ぼす場合。

本ガイドラインに示される不純物の変異原性の評価は、次に掲げる種類の原薬及び製剤、すなわち生物学的製剤／バイオテクノロジー応用医薬品、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薬品を対象としていない。

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の原薬及び製剤には適用されない。加えて、他の適応症についても、原薬が治療濃度で遺伝毒性を有し、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、変異原性不純物への曝露は、その原薬の発がんリスクを著しく増加させるとは考えられない。したがって、非変異原性不純物に対する許容レベルで不純物を管理できると考えられる。

本ガイドラインに示される不純物の変異原性についての評価は、矯味剤、着色剤、香料、及び既存の市販製品に用いられている医薬品添加剤を対象としていない。製剤の包装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している潜在的発がんリスクを制限するための安全性リスク評価の原則は、必要に応じて利用することができる。本ガイドラインの安全性リスク評価の原則は、製剤に初めて使用され、かつ化学合成された医薬品添加剤中の不純物に対し、必要に応じて利用することができる。

### 3. 一般原則

本ガイドラインは、低レベルで存在する場合においても、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。このような作用機序を有する変異原性発がん物質は、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。非変異原性である他の種類の遺伝毒性物質の作用機序は、通常は閾値を有しており、不純物として一般に存在しているレベルではヒトに発がんリスクをもたらすことはないのが普通である。したがって、潜在的な変異原性不純物の曝露と関連したヒトでの潜在的な発がんリスクを制限するため、細菌を用いる変異原性試験により、不純物の変異原性及び管理の必要性について評価を行う。細菌を用いる変異原性試験の結果を予測するには、確立された知識からなる化学構造に基づいた評価方法が有用である。この評価を行うには、入手可能な文献のレビュー、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。

試験が実施されていないいかなる化学物質に対しても、発がん性又は他の毒性のリスクが無視できると考えられる許容摂取量を規定するために、毒性学的懸念の閾値(TTC: threshold of toxicological concern)という概念が提唱された。TTCに基づく方法は、一般に非常に慎重な方法と考えられている。なぜならば、最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に対する、腫瘍発生率が50%となる用量(TD<sub>50</sub>)を用い、TD<sub>50</sub>からの単純な直線外挿により腫瘍発生率が100万分の1となる用量を求めるからである。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、10<sup>-5</sup>という理論上の生涯過剰発がんリスクに相当する1.5 µg/day という値が正当化されている。一部の構造グループは変異原性誘発能が高いため、TTCを下回る摂取量であっても、理論的には、著しい発がんリスクの可能性を伴うことが確認されている。この強い変異原性発がん物質のグループは「cohort of concern」と呼ばれ、アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物及びアルキルアゾキシ化合物で構成される。

臨床開発期間、特に開発全般の経験が限られている初期段階では、管理戦略とその方法は十分に構築されて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、理論的に算出したレベルである、おおよそ100万人に1人のがんの増加と設定された。開発後期及び市販製品についての許容可能な発がんリスクは、理論的に算出されたレベルである、おおよそ10万人に1人の増加とした。これらのリスクレベルは、ヒトが一生に何らかの種類のがんを発症する確率である、3人に1人以上と比べても、わずかな理論上のリスクの上昇にしか相当しない。なお、確立された発がんリスク評価は生涯曝露量に基づくものである。一生よりも短い期間(LTL: less-than-lifetime)の曝露では、臨床開発時及び製造販売時のいずれにおいても、不純物の許容摂取量を高く設定したとしても同程度のリスクレベルを維持することができる。発がんリスクレベルの数値(10万人に1人)を用いることや、これをリスクに基づく用量(TTC)に変換したりすることは極めて仮定的な概念であり、実際のリスクを示す現実的指標とみなすべきではないものの、TTCの概念により、あらゆる変異原性化合物に対する安全な曝露量を推定することができる。一方で、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クの上昇にはつながらない。実際には、がんの発生率の増加は、10万人に1人を大幅に下回る可能性が高い。加えて、げっ歯類を用いた試験で変異原性物質が非発がん物質であると確認された場合、発がんリスクの増加は予想されないものと考えられる。以上のすべての考察に基づくと、後になって変異原性物質であることが確認された不純物に曝露されていたとしても、その不純物にすでに曝露された患者の発がんリスクが必ずしも増加するとは限らない。何らかの処置を講じるかどうかは、リスク評価により決定される。

ある不純物に関して潜在的リスクが確認されている場合、その変異原性不純物の量が許容される発がんリスクレベル以下となることを保証するため、製造工程の理解や分析による管理を活用した適切な管理戦略を構築すべきである。

不純物が原薬の代謝物でもある場合がある。そのような場合、代謝物の変異原性に関するリスク評価により、不純物の安全性を確認することができる。

#### 4. 市販製品に関する検討事項

本ガイドラインは回顧的に適用すること(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)を意図していないが、ある種の承認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が必要となる。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対する承認後の変更に応用する。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に上市された製品に関するさらなる推奨事項が含まれる。

#### 4.1 原薬の化学、製造及び管理に対する承認後の変更

原薬の化学、製造及び管理に関する承認後の申請には、出発物質以降の合成ルート、試薬、溶媒、工程条件などの変更による、変異原性不純物に伴う潜在的リスクの影響に関する評価を含めるものとする。具体的には、変更について評価し、変更により新たな変異原性不純物が生じるか、あるいは既存の変異原性不純物の判定基準が高くなるかどうかを判断しなければならない。変更による影響を受けない場合には、不純物の再評価を求めるものではない。例えば、製造工程の一部しか変更されない場合、変異原性不純物のリスク評価は、変更により新たな変異原性不純物が生じるか、変更が行われた工程において生成する変異原性不純物が増加するか、上流工程からの既知の変異原性不純物が増加するかどうか限定すべきである。このような変更に伴う規制当局への申請では、9.2 項で概要を示しているように評価について説明しなければならない。原薬、中間体、又は出発物質の製造場所の変更、あるいは原料の供給業者の変更に際しては、変異原性不純物についてのリスクの再評価は不要である。

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申請される地域で販売されている既存薬と同じ合成ルートを用いている証拠があれば、変異原性不純物の許容できるリスクやベネフィットを示す十分な根拠とみなし、本ガイドラインに従った評価は不要である。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。

#### 4.2 製剤の化学、製造及び管理に対する承認後の変更

製剤に関する承認後申請（例えば、組成や製造工程、剤形の変更など）には、新たな変異原性分解生成物、又は既存の変異原性分解生成物の判定基準が高くなることに伴う潜在的リスクの評価を含むものとする。該当する場合には、規制当局への申請の際に新たな管理戦略を提出することができる。原薬に対する変更がない場合は、製剤に使用される原薬の再評価を推奨するものではなく、求められていない。製剤の製造場所の変更に関しては、変異原性不純物についてのリスクの再評価は不要である。

#### 4.3 市販製品の臨床使用に対する変更

市販製品の臨床使用に対する変更のうち、変異原性不純物の限度値の再評価が必要となる可能性があるものには、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涯許容摂取量を上回る量で管理されていたが、新たな適応症に伴う投与期間の延長により、もはや適切ではなくなる場合）、又は適応症が、高い許容摂取量が妥当とされる重篤若しくは生命を脅かす疾患（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変更される場合などがある。一日当たりの用量の増量又は投与期間の延長がない場合、新たな投与経路又は妊婦や小児を含む患者集団への適応症の拡大に伴う、市販製品の臨床使用の変更については、再評価を必要としない。

#### 4.4 市販製品に関するその他の検討事項

懸念される特別な理由があれば、市販製品への本ガイドラインの適用が必要となる場合がある。

「cohort of concern」(3 項)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のに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の一般的な管理戦略及び規格を確立した後に得られた、不純物に関連する新たなハザードデータ(クラス 1 又は 2 に分類、6 項)は、懸念される特別な理由と考えられる。この不純物に関連する新たなハザードデータは、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とし、データ記録又は報告書が容易に入手できる必要がある。同様に、既知のクラス 1 又はクラス 2 の変異原性物質が市販製品中に新たに確認された場合についても、懸念の理由となり得る。これらいずれの場合においても、申請者がこの新たな情報を知ったときには、本ガイドラインに従い評価を行うべきである。

#### 5. 原薬及び製剤中の不純物に関する評価

新原薬の合成及び保管、並びに新製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い実際の不純物及び潜在的な不純物について評価すること。

不純物の評価は 2 段階の過程で行う。

- 構造が決定されている実際の不純物についての変異原性を検討。
- 潜在的な不純物が最終原薬中に存在する可能性を評価し、変異原性についての更なる評価の必要性を判断。

合成不純物及び分解生成物に適用する手順は、それぞれ 5.1 項及び 5.2 項で説明する。

##### 5.1 合成不純物

実際の不純物には、ICH Q3A の報告の必要な閾値を超えて原薬中に認められる不純物が含まれる。実際の不純物の構造決定は、そのレベルが ICH Q3A の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。一部の不純物については、構造決定の必要な閾値未満であっても、構造が決定されていることがある。

原薬中の潜在的な不純物としては、出発物質、出発物質から原薬に至る合成ルート上の試薬及び中間体が含まれる。

構造を決定した不純物のうち、出発物質及び中間体中に認められている不純物、並びに出発物質から原薬に至る合成ルートにおいて合理的に予想される副生成物については、原薬に持ち越されるリスクを評価すべきである。一部の不純物については、原薬に持ち越されるリスクはほとんどないと考えられるため(例えば、長い合成ルートの初期合成段階における不純物など)、ある工

程以降から不純物の変異原性を評価することに関し、その妥当性をリスクに基づいて示すことができる。

原薬合成の後期に用いられる出発物質 (かつ、その出発物質の合成ルートがわかっている場合) については、その出発物質の合成の最終段階の工程について潜在的な変異原性不純物に関する評価を行うべきである。

構造が既知である実際の不純物及び上記に定義されるような潜在的な不純物については、変異原性について 6 項に従って評価するべきである。

## 5.2 分解生成物

実際の原薬分解生成物には、提案された長期保存条件下、一次包装及び二次包装で原薬を保存中に、ICH Q3A の報告の必要な閾値を超えて認められる分解生成物が含まれる。製剤中の実際の分解生成物には、提案された長期保存条件下、一次包装及び二次包装で製剤の保存中に、ICH Q3B の報告の必要な閾値を超えて認められた分解生成物、並びに当該製剤の製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、そのレベルが ICH Q3A/Q3B の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。一部の分解生成物については、構造決定の必要な閾値未満であっても構造が決定されていることがある。

原薬及び製剤中の潜在的な分解生成物は、長期保存条件下で生成することが合理的に予測される分解生成物である。潜在的な分解生成物には、加速安定性試験 (例えば、40°C/75%相対湿度で 6 ヶ月間) 及び ICH Q1B (5) 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 の構造決定の必要な閾値を超えて生成するが、長期保存条件下、一次包装中において原薬又は製剤でまだ確認されていない分解生成物が含まれる。

例えば、分解に関する化学の原理、関連する苛酷試験、及び開発時の安定性試験から得た知識など、関連する分解経路の知識は、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際に指標として役立つことができる。

最終の原薬又は製剤中に存在する可能性が高く、構造が既知である実際の分解生成物及び潜在的な分解生成物については、6 項に従って変異原性を評価する。

## 5.3 臨床開発に関する検討事項

5.1 項及び 5.2 項に示した不純物の評価を臨床開発中の製品に適用することが期待されている。しかしながら、利用できる情報は限られている。例えば、長期安定性試験及び光安定性試験からの情報は臨床開発時には得られていないことがあるため、潜在的な分解生成物に関する情報は限ら



れる場合がある。また、ICH Q3A/Q3B に示された閾値は臨床開発中の製品には適用されないことから、構造が決定される不純物が少なくなる。

## 6. ハザード評価の要件

ハザード評価では、実際の不純物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、がん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験に関するデータについてのデータベースや文献検索による初期分析が必要である。そのような分類に用いるデータが得られない場合は、細菌を用いる変異原性試験の予測を目的とした構造活性相関 (SAR : structure-activity relationship) の評価を実施すべきである。これにより、不純物をクラス 3、4 又は 5 に分類できる。

表 1 : 潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類と管理措置

クラス	定義	提案される管理措置 (詳細は 7 項及び 8 項に記載)
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的な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性物質 (細菌を用いる変異原性試験で陽性*であり、げっ歯類の発がん性データがない物質)	許容限度値 (適切な TTC) 以下で管理する
3	警告構造を有し、原薬の構造とは関連しない警告構造であり、変異原性試験のデータが存在しない	許容限度値 (適切な TTC) 以下で管理する、又は細菌を用いる変異原性試験を実施する 変異原性がない場合はクラス 5 変異原性がある場合はクラス 2
4	警告構造を有するが、試験によって変異原性がないことが示されている原薬又は原薬に関連する化合物 (工程中間体など) と同じ警告構造である	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を有しないか、警告構造を有するが変異原性もしくは発がん性のないことを示す十分なデータが存在する	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、その他の関連する陽性の変異原性データ (例えば、*in vivo* 遺伝子突然変異試験における陽性所見など)

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 (6)。互いに相補的な 2 種類の(Q)SAR 予測法を適用すべきである。一つ

は、専門的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とする。これらの予測法を用いる(Q)SAR モデルは、経済協力開発機構 (OECD) によって定められたバリデーションの一般原則に従っている必要がある。

相補的な二つの(Q)SAR 法 (専門的経験に基づくルールベースの方法及び統計ベースの方法) において警告構造のないことが示されれば、その不純物には変異原性に関する懸念がないと結論するのに十分であり、更なる試験を推奨するものではない (表 1 のクラス 5)。

必要に応じて、陽性、陰性、相反又は結論不可能な予測結果に関連する更なる根拠を示すとともに、最終結論を支持する合理的な根拠を示すため、コンピュータシステムに基づく全ての解析結果は専門的な知識によりレビューすることができる。

問題とされる警告構造 (表 1 のクラス 3) をフォローアップするには、適切な管理対策を行うか、不純物単独での細菌を用いる変異原性試験を実施することができる。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、構造に基づく懸念は払拭されることから、更なる遺伝毒性評価は推奨されない (注 1)。これらの不純物は非変異原性不純物とみなすべきである (表 1 のクラス 5)。細菌を用いる変異原性試験の結果が陽性であれば、さらなるハザード評価や管理対策を必要とする (表 1 のクラス 2)。例えば、不純物のレベルを適切な許容限度値で管理できない場合、細菌を用いる変異原性試験の結果の *in vivo* 条件下における関連性を理解するために、その不純物を *in 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にあたっては、その不純物の作用機序及び予想される標的組織への曝露に関する知見に基づき (注 3)、その科学的な妥当性を示す必要がある。*in vivo* 試験は既存の ICH 遺伝毒性ガイドラインを考慮してデザインすべきである。適切な *in vivo* 試験の結果は、化合物特異的不純物の限度値を設定する際の裏付けとすることができる。

細菌を用いる変異原性試験で原薬又は関連化合物を試験した結果が陰性であるならば、それらと共通の警告構造 (例えば、同じ部位及び同じ化学的環境の警告構造など) を持つ不純物は非変異原性と判断される (表 1 のクラス 4)。

## 7. リスクの特性解析

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 つのクラスのいずれかに分類される。クラス 1、2 及び 3 に分類される不純物について、許容摂取量の算出に用いるリスク特性解析の原則を本項で述べる。

## 7.1 TTC に基づく許容摂取量

変異原性不純物の TTC に基づく許容摂取量である 1.5 µg/person/day は、リスクが無視できる程度 (理論上の過剰発がんリスクは生涯曝露において 10 万分の 1 未満) とみなされており、一般的には多くの医薬品に対し、管理に用いる許容限度値を算出する既定値として使用できる。この方法は通常、長期投与 (10 年超) を目的とした医薬品中の発がん性データが得られていない変異原性不純物に使用される (クラス 2 及び 3)。

## 7.2 化合物特異的なリスク評価に基づく許容摂取量

### 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)

十分な発がん性データが存在する場合、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を、TTC に基づく許容摂取量の代わりに適用するべきである。既知の変異原性発がん物質については、発がん性の強さを直線外挿する既定の方法により、化合物特異的な許容摂取量を算出できる。あるいは、国際的規制機関で使用されているような確立された他のリスク評価手法を適用して許容摂取量を算出したり、規制当局が公表している既存値を使用してもよい (注 4)。

化学的類似性を示す理論的根拠及びそれを裏付けるデータを示すことにより、既知の発がん物質クラスと化学的に類似している不純物については、化合物特異的な許容摂取量を個別に算出できる (クラス特異的な許容摂取量、注 5)。

### 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

DNA 以外の標的と相互作用する化合物だけでなく、DNA 反応性化合物でも、用量反応関係が非線形であるか実質的な閾値を持つような機序が存在することが、次第に認識されてきている。それらの作用は、例えば DNA との接触前の迅速な解毒作用や、誘導された DNA 損傷の効率的な修復などにより、調節されている可能性がある。これらの化合物への規制上の対応としては、データが入手可能な場合、無作用量 (NOEL : no-observed effect level) の同定と不確実係数 (ICH Q3C (R5) 参照) (7) に基づき、許容 1 日曝露量 (PDE : permissible daily exposure) を算出することができる。

化合物特異的なリスク評価 (7.2 項) で算出した許容摂取量は、短期における使用に関して、次項 (7.3.1 項及び 7.3.2 項) に規定したものと同一比率で調整するか、もしくは 0.5% 以下のいずれか低い値で制限する。例えば、生涯曝露の化合物特異的な許容摂取量が 15 µg/day である場合、一生涯よりも短い期間の限度値 (表 2) は、100 µg (投与期間が 1 年超~10 年)、200 µg (1 ヶ月超~12 ヶ月)、又は 1200 µg (1 ヶ月未満) という 1 日摂取量まで増量できる。ただし、一日当たりの最大用量が例えば 100 mg の薬剤については、投与期間が 1 ヶ月未満の許容 1 日摂取量を 1200 µg ではなく 0.5% (500 µg) に制限することになる。

### 7.3 一生涯よりも短い期間 (LTL) の曝露に関する許容摂取量

既知の発がん物質の標準的リスク評価では、累積投与量に応じて発がんリスクが増加すると想定している。したがって、一生涯にわたって連続的に低用量で投与される場合の発がんリスクは、同一の累積曝露量をより短期間に平均して投与した場合と同等と考えられる。

TTC に基づく許容摂取量である 1.5 µg/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る。医薬品中の変異原性不純物に対する LTL の曝露に関しては、一生涯の累積許容量 (1.5 µg/day×25,550 days = 38.3 mg) を LTL 曝露期間中の総曝露日数にわたって均等に分配する方法を適用する。これにより、変異原性不純物の 1 日摂取量を、曝露が一生涯にわたる場合より高くすることができる一方で、連日投与も非連日投与も、リスクレベルを同程度に維持することが可能となる。表 2 は上記の概念から得られたものであり、臨床開発段階及び市販における、一生涯よりも短い期間から生涯にわたる曝露の許容摂取量を示している。間歇投与の場合には、許容 1 日摂取量は投与された期間ではなく総投与日数に基づくべきであり、投与日数は該当する表 2 の投与期間と関連させるべきである。例えば、週 1 回 2 年間投与する (すなわち、104 日の投与日数) 医薬品については、1 回あたりの許容摂取量は 20 µg となる。

表 2：個々の不純物に対する許容摂取量

投与期間	1 ヶ月以下	1 ヶ月超 12 ヶ月まで	1 年超 10 年まで	10 年超 一生涯
1 日摂取量 [µg/day]	120	20	10	1.5

#### 7.3.1 臨床開発

この LTL の概念により、1 ヶ月以下、1~12 ヶ月、及び 1 年を超えて第 III 相臨床試験を終えるまでの臨床開発における限定された投与期間に応じた変異原性不純物の許容摂取量が推奨される (表 2)。このような補正した許容摂取量は、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<sup>-6</sup> のリスクレベルを、開発後期には 10<sup>-5</sup> のリスクレベルを維持している (注 6)。

投与日数が 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して補正した許容摂取量を厳密に使用することなく、代替アプローチを適用することができる。このアプローチにおいては、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性物質 (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、非変異原性不純物として取り扱うことができる。これには警告構造を持つ不純物 (クラス 3) が含まれているが、警告構造が認められるだけでは、期間が限られている第 I 相臨床試験において評価を実施することにはつながらない。

### 7.3.2 市販製品

市販製品に対する、表 2 の投与期間と許容摂取量の分類は、大部分の患者が曝露されると予期される期間に対して適用することを意図している。これらの摂取量を適用するにあたって、様々なシナリオにともなった摂取量の案を、表 4、注 7 に記載している。一部の患者集団では、市販製品の分類上の上限を超える治療期間となる場合がある（例えば、10 µg/day という許容摂取量に対し治療期間が 15 年など 10 年を超える場合）。これは、10 年間治療される大部分の患者で算出した総リスクと比較して、無視できる程度の増加（先に挙げた例では、1.5/100,000 への微増）と考えられる。

### 7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

TTC に基づく許容摂取量は個々の不純物に適用すべきである。クラス 2 又はクラス 3 の不純物が 2 つ存在する場合には、個別の限度値を適用する。原薬の規格に規定されたクラス 2 又はクラス 3 の不純物が 3 つ以上の場合には、臨床開発及び市販製品の変異原性不純物の合計は、表 3 に記載されている値に制限すべきである。

配合剤については、それぞれの有効成分ごとに規制するべきである。

表 3：複数の不純物に対する許容 1 日総摂取量

投与期間	1 ヶ月以下	1 ヶ月超 12 ヶ月まで	1 年超 10 年まで	10 年超 一生涯
1 日 総摂取量 [µg/day]	120	60	30	5

原薬の規格に個別に規定されたクラス 2 及びクラス 3 の不純物のみを合計値の計算に含める。ただし、化合物特異的な許容摂取限度値やクラスに関連した許容摂取限度値を有する不純物（クラス 1）は、クラス 2 及びクラス 3 の不純物の合計値には含めない。また、製剤中で生成する分解生成物は個別に管理し、合計の限度値は適用しない。

### 7.5 アプローチの例外及び柔軟性

- 食品や内因性代謝（例えば、ホルムアルデヒドなど）に由来する不純物への曝露量が極めて大きい場合、より高い許容摂取量の設定を正当化できる場合がある。
- 重症疾患、余命が限られる場合、後期発症性の慢性疾患、又は治療法の選択肢が限られている場合には、適切な許容摂取量について個別の例外を正当化することができる。

- 例えばアフラトキシン様構造、N-ニトロソ構造、アルキルアゾキシ構造などの一部の変異原性物質の構造クラスに分類される化合物は、極めて強い発がん性を示す可能性がある (cohort of concern)。このような化合物が医薬品中に不純物として認められた場合には、これらの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量よりも著しく低い値となることを見込まれる。本ガイドラインの原則を使用することは可能だが、医薬品開発及び市販製品における許容摂取量を正当化するためには、例えば、可能なら類似構造を持つ物質の発がん性データを用いるなどして、通常、ケースバイケースの方法を開発するべきである。

7 項で述べた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、許容摂取量の見直しは一般に必要とされない。考慮すべき例外には、特定の投与経路での懸念がデータによって示されている場合が含まれ、それらの懸念についてはケースバイケースで評価する必要がある。また、慎重なリスク対応を適用していることから、これらの対応方法はすべての患者集団に適用することができる。

## 8. 管理

管理戦略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質を保証する計画された管理の一式である (ICH Q10) (8)。管理戦略には以下のような事項が含まれるが、これらに限らない。

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

ある不純物が表 1 のクラス 1、2、3 とされている場合、原薬及び製剤中のその不純物のレベルが許容限度値以下であることを保証する管理戦略の構築が重要となる。原薬の製造工程に関連する化学及び製剤の製造工程についての十分な知識は、原薬及び製剤の総合的な安定性に関する理解と併せ、適切な管理を開発する基本となる。製剤中の変異原性不純物を管理する戦略の開発は、ICH Q9 (9) 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クマネジメントの原則に基づく管理戦略は、工程の設計及び管理と適切な分析試験の組み合わせを導き、これにより、管理を上流に移行するとともに、最終製品の試験の必要性を最小にする機会が得られる。

## 8.1 製造工程由来不純物の管理

原薬の管理戦略を構築するには、次の4つの方法が可能である。

### オプション1

原薬の規格に不純物の試験を含め、適切な分析法を用いて許容限度値以下の値を判定基準とする。

オプション1の管理方法については、ICH Q6A（10）に基づき、定期的検証試験を適用することが可能である。原薬中の変異原性不純物のレベルが許容限度値の30%未満であることを、パイロットスケールでは連続する6バッチ以上、又は生産スケールでは連続する3バッチ以上のデータを用いて示すことができる場合、定期的検証試験が妥当とされる。この条件を満たさない場合には、原薬の規格によるルーチン試験が推奨される。その他の検討事項については8.3項を参照すること。

### オプション2

原料、出発物質又は中間体の規格に不純物の試験を含めるか、工程内管理として不純物の試験を実施し、適切な分析法を用いて許容限度値以下の値を判定基準とする。

### オプション3

原料、出発物質又は中間体の規格に不純物の試験を含めるか、工程内管理として不純物の試験を実施し、適切な分析法を用いて原薬中の不純物の許容限度値を超える値を判定基準とする。加えて、実証された不純物の挙動と除去及び関連する工程管理により、後続する工程において追加試験を必要とせずとも、原薬中の不純物レベルが許容限度値未満であることを保証する。

このオプションは、実験室スケールの実験データ（添加実験が推奨される）をレビューすることにより原薬中の不純物レベルが許容限度値の30%未満であることを示せる場合に正当化できる。必要に応じて、パイロットスケール又は実生産スケールのバッチのデータにより裏付けることができる。事例1及び2を参照すること。オプション3の妥当性を示すには他の方法を使用することもできる。

### オプション4

工程パラメータと残留する不純物のレベルに与える影響（不純物の挙動と除去に関する知識を含む）について十分な確信をもって理解されており、この不純物に対する試験が必要とされないほど原薬の不純物のレベルが許容限度値未満となる（すなわち、いずれの規格にも不純物を記載する必要がない）。

変異原性不純物のレベルに影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、不純物が最終原薬中に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と判定した場合は、分析試験に代わり工程管理による管理戦略が適切であるといえる。多くの場合、この管理方法は科学的原理のみに基づいて妥当とすれば十分である。オプション 4 の方法の妥当性を示すために、科学的リスク評価の要素を使用することができる。このリスク評価は、不純物の挙動と除去に影響する物理化学的特性及び工程要素に基づくことができ、化学反応性、溶解性、揮発性、イオン化性や、不純物を除去するためデザインしたあらゆる物理的な工程が含まれる。このリスク評価の結果は、工程による不純物の除去に関する推定パージファクターとして示してもよい (11)。

オプション 4 は、本質的に不安定な不純物 (例えば、水と速やかにかつ完全に反応する塩化チオニルなど) や、合成初期に導入され効果的に除去される不純物に対し、特に有用である。合成の後期に不純物が生成する、もしくは導入される場合においても、オプション 4 が適切な場合があるが、プロセスに特有のデータをもって正当化しなければならない。

## 8.2 管理方法の検討事項

オプション 4 について、オプション 3 も同様であるが、科学的原理のみに基づくだけでは正当化できない場合、管理方法を支持する分析データが期待される。これには、下流の化学による不純物の構造変化 (「挙動」) に関する適切な情報、パイロットスケールのバッチに関する分析データ、そして場合によっては不純物を意図的に添加した実験室スケールの研究 (「添加実験」) を含めることができる。このような場合、不純物の挙動・除去に関する論拠が頑健であり、不純物が許容限度値を超えて最終原薬中に残留する可能性が無視できる程度であることを一貫して保証するものであると実証す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、予測されるスケール依存性又は非依存性について述べるのが重要である。開発段階で用いた小規模モデルが実生産スケールを代表しないと考えられる場合、パイロット規模のバッチ又は初期の実生産バッチでの適切な管理を確認することが、一般的には適切である。パイロットバッチや実生産バッチからのデータの必要性は、実験室スケール又はパイロットスケールのデータから算出したパージファクターの大きさ、不純物の導入ポイント、及び下流工程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。

オプション 3 及びオプション 4 の妥当性を示すことができない場合、原料、出発物質又は中間体の規格、又は工程内管理として (オプション 2)、あるいは原薬の規格 (オプション 1) に、許容限度値で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。



変異原性不純物のレベルが許容限度値未満である場合、「合理的に実行可能な限り低減する」（ALARP：as low as reasonably practicable）という原則を必ずしも適用しなくてもよい。同様に、代替合成ルートを探査したことを必ずしも示さなくともよい。

管理を行っても変異原性不純物のレベルを許容限度値未満まで低減できず、そのレベルが合理的に実行可能な限り低減したものである場合、リスク・ベネフィット分析に基づき、より高い限度値を正当化できる場合がある。

### 8.3 定期的試験に関する検討事項

上記オプションには、規格に試験を含めることが推奨されるものの、すべてのバッチの出荷に際してルーチン試験を必要としなくてもよい場合が含まれる。この手法は、ICH Q6Aで定期的試験又はスキップ試験と呼ばれ、「定期的検証試験」とも呼ぶことができる。この手法は、不純物の生成・導入後の工程によって不純物が除去されることを実証できるならば適切な場合がある。定期的検証試験を許容するには、工程が管理された状態にあること（すなわち、一貫して規格を満たす高品質な製品を生産し、適切に確立された設備、装置、工程及び操作管理計画に従っている工程）が条件であることに留意すべきである。試験の結果、変異原性不純物のレベルが定期的試験を行うに当たって設定された判定基準に適合しないようなことがあれば、医薬品の製造業者は直ちに完全な試験（すなわち、すべてのバッチについて規定された項目を試験する）を開始し、不適合の原因が明確に判定され、是正措置が実施され、その工程が再び管理状態にあることが文書に記録されるまで継続しなければならない。ICH Q6Aに示されているように、定期的検証試験において不適合となった場合には規制当局に通知し、試験を実施しなかった出荷済みのバッチについてリスク・ベネフィットを評価する。

### 8.4 分解生成物の管理

変異原性を有するとみなされた潜在的な分解生成物については、その分解経路が原薬及び製剤の製造工程又は提案される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。潜在的な分解生成物の関連性を判断するため、提案された包装形態において、適切な分析法を用い、適切に計画した加速安定性試験（例えば、40°C/75%の相対湿度、6ヵ月）を実施することが推奨される。あるいは、分解経路との関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、提案された市販包装形態において、適切に設計され、高温条件での速度論的に同等な短期安定性試験を実施することができる。製品では未だ確認されていないが、可能性のある分解経路に関する知識に基づいた、潜在的な分解生成物の関連性を理解するには、この種の試験が特に有用である。

これらの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ルで分解生成物が生成されることが予測される場合は、分解生成物の生成を管理する取り組みが

求められる。このような場合、他に妥当性が示されない限り、提案された保存条件（市販包装形態を用い）での長期安定性試験により、原薬又は製剤の分解生成物をモニターすることが期待される。一般に、変異原性分解生成物について規格値を設定することが適切かどうかは、これらの安定性試験の結果によって決まる。

製剤開発や包装設計によっても変異原性分解生成物のレベルを許容限度値未満に管理できないことが予測され、そのレベルが合理的に実行可能な限り低減したものである場合、リスク・ベネフィット分析に基づき、より高い許容限度値を正当化できる。

## 8.5 ライフサイクルマネジメント

本項は、本ガイドラインの公開後に承認された製品への適用を意図としている。

ICH Q10 で示した品質システムの要素及び経営陣の責任は、ライフサイクルの各段階における、科学及びリスクに基づく手法を用いることを奨励し、それにより製品ライフサイクルの全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、製品の開発から終結までを含む、製品の商業的寿命の期間を通して管理するべきである。

原薬又は製剤の製造工程の開発及び改善は通常、そのライフサイクル全体を通して継続的に行われる。管理戦略の有効性を含め、製造工程の稼働性能を定期的に評価すべきである。実生産から得られる知識を利用すれば、工程の理解や工程の稼働性能をさらに改善し、管理戦略を修正することができる。

製造工程に対する何らかの変更を提案する場合、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ある。この評価は製造工程の理解に基づくべきであり、提案した変更による影響を分析するために適切な試験が必要であるか判断しなければならない。また、分析法の改善が不純物の構造同定につながる可能性がある。このような場合、本ガイドラインで説明しているように新規構造の変異原性について評価する。

製品のライフサイクル全期間にわたり、意図した、又は意図していない変更が工程に発生した場合には、試験が推奨されるか再評価することが重要となる。これは、許容限度値での日常的モニタリングが実施されていない場合（オプション 3 又はオプション 4 の管理方法）、又はバッチごとの試験ではなく定期的試験を適用している場合に当てはまる。この試験は製造工程の適切なポイントで実施すべきである。

統計的工程管理及び工程計測値の傾向解析は、不純物を適切に管理するための製造プロセスの継続する適切性及び能力に有用となる場合がある。統計的工程管理は、不純物が日常的にモニターされていない場合（例えば、オプション 4 など）においても、不純物の生成や除去に影響を与える工程パラメータを根拠とすることができる。

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すべきである (ICH Q10)。申請書類で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に従って規制当局に報告する必要がある。

## 8.6 臨床開発に関する検討事項

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いる。したがって、臨床開発試験段階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て少ないことが予想される。原薬又は製剤中に存在する可能性が最も高い不純物に対する分析の取り組みを優先させるため、プロセス化学の基本原則に基づくリスクベースの方法が推奨される。不純物が存在する可能性が低い場合、初期の臨床開発を支持するために、分析データは必ずしも期待されていないが、同様の状況であっても製造販売承認申請においては、管理方法を支持するために分析データが適切な場合もある。また、市販処方設計は臨床開発の後期に行われることも認識されているため、臨床開発の初期には製剤分解生成物に関連する取り組みが限られていると考えられる。

## 9. ドキュメンテーション

本ガイドラインに関連する情報は、以下の各段階において提示する必要がある。

### 9.1 治験届

- 変異原性を評価する不純物構造の数及び分析データの集積は、いずれも臨床開発期間を通じて増加することが期待される。
- 14 日以内の第 I 相臨床試験については、7 項で概説している、クラス 1 及びクラス 2 の不純物及び「cohort of concern」に含まれる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関する説明を含めること。14 日を越える第 I 相臨床試験及び第 IIa 相臨床試験については、分析管理を要するクラス 3 の不純物も含めること。
- 第 IIb 相及び第 III 相臨床試験については、(Q)SAR により評価した不純物の一覧を含めるべきであり、すべてのクラス 1、クラス 2、又はクラス 3 の実際の不純物及び潜在的な不純物について、管理計画とともに説明すること。評価に使用した *in silico* (Q)SAR システムについて記述すること。実際の不純物に関する細菌を用いる変異原性試験の結果を報告すること。
- 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、分析データではなく化学的論拠が適切な場合がある。

## 9.2 コモンテクニカルドキュメント (製造販売承認申請)

- 本ガイドラインに従って評価した製造工程に関連する実際の不純物や分解生成物及び潜在的な不純物や分解生成物について、変異原性不純物の分類及びこの分類の根拠を記載すること。
  - これには、*in silico* (Q)SAR の結果及び使用したシステムの種類、そして必要に応じてクラス 4 及びクラス 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含める。
  - 不純物について細菌を用いる変異原性試験を実施した場合、当該試験について試験報告書を提出する。
- 提案された規格及び管理手法の妥当性について記載すること (例えば、ICH Q11 例 5b など) (12)。例えばこの情報には、許容摂取量、関連する日常的モニタリングの設定ポイント及びその感度が含まれる。オプション 3 及びオプション 4 の管理方法については、パージファクターに関する知識の要約、及び管理につながる要素 (例えば、工程ステップ、洗浄液への溶解性など) の特定が重要である。

### 注記

注1 ICH M7 ガイドラインの勧告では、不純物が点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ており、このような不純物は安全なレベルに管理されることから、ICH Q3A/Q3B で規定されている安全性確認の必要な閾値よりも低いか高いかを問わず、変異原性がある可能性についてさらに安全性評価を行うことを必要とされない。これには、始めに(Q)SAR ツールを使用して細菌における変異原性を予測することが含まれる。長期投与において不純物の 1 日量が 1 mg を超える場合には、ICH Q3A/Q3B で推奨し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、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、更なる遺伝毒性試験は必要ない。

注2 ICH S2 (R1) 及び OECD 471 ガイドラインに準拠した十分適切なプロトコルを用いて、細菌を用いる変異原性試験を一試験実施すれば、不純物に変異原性がある可能性を評価できる (13 及び 14)。試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP: Good Laboratory Practices) の規則を遵守して実施することが求められる。しかしながら、GLP 規則を完全には遵守していないことが、臨床試験及び製造販売承認を支持するデータとして使用できなくなることを必ずしも意味するものではない。そのような逸脱は試験報告書に記載する必要がある。例えば、被験物質の調製又は分析を GLP 規則に遵守して行えない場合がある。検出された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定される場合もある。単離や合成ができないか、又は化合物量が限られている場合の不純物については、現行の試験ガイドラインに準拠し ICH に適合した細菌を用いる変異原性試験が、推奨される最高試験濃度で実施できないことがある。このような場合、