

lower confidence limit 10%、げっ歯類における発がん率が 10%以下であると 95%の確率で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。その場合、単純に BMDL10 を 10,000 で除すことで、10 万分の 1 (すなわち、生涯許容リスクレベル) の確率への直線外挿を実施できる。

化合物特異的許容摂取量も、適切な生涯リスクレベルである 10^{-5} を用い、世界保健機関 (WHO、International Program on Chemical Safety [IPCS] Cancer Risk Assessment Programme) などの国際的に認知された機関が公表した推奨値から求めることができる。一般に、規制上の限度値として適用される値は最新の科学的に裏付けされたデータ又は方法に基づいている必要がある。

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のクラスに構造が類似している (発がん性データがない) 変異原性不純物に適用してもよい。例えば、単官能基塩化アルキルの発がん性に関連する因子は特定されており (15)、これを用いて、医薬品合成によく用いられる塩化アルキルの一群である、単官能基塩化アルキルの安全許容摂取量を修正することができる。多官能基塩化アルキルと比較して、単官能基化合物は極めて弱い発がん物質であり、 TD_{50} 値は 36~1810 mg/kg/day の範囲にある (n=15、明確に異なる 2 つの官能基を持つエピクロルヒドリンは除外している)。したがって 36 mg/kg/day という TD_{50} 値は、単官能基塩化アルキルの許容摂取量を算出する際、クラス特異的発がん性に対し、依然として非常に慎重である基準点として用いることができる。この発がんレベルは、既定の生涯 TTC (1.5 μ g/day) に相当する TD_{50} である 1.25 mg/kg/day の 10 分の 1 以下であるため、単官能基塩化アルキルの一生涯及び一生涯より短い期間の 1 日摂取量を既定量の 10 倍とすることが妥当となる。

注6 医薬品中の変異原性不純物に対する一生涯より短い期間の許容摂取量の設定については、臨床開発に対して段階的 TTC 限度値を設定した前例がある (16)。毒性学の基本概念である Haber の法則の原理では、濃度 (C : concentration) \times 時間 (T : time) = 定数 (k : constant) であり、一生涯より短い期間の許容摂取量 (AI : acceptable intake) の算出はこの原理に基づく。したがって、発がん性は投与量及び曝露期間の両方に基づいている。

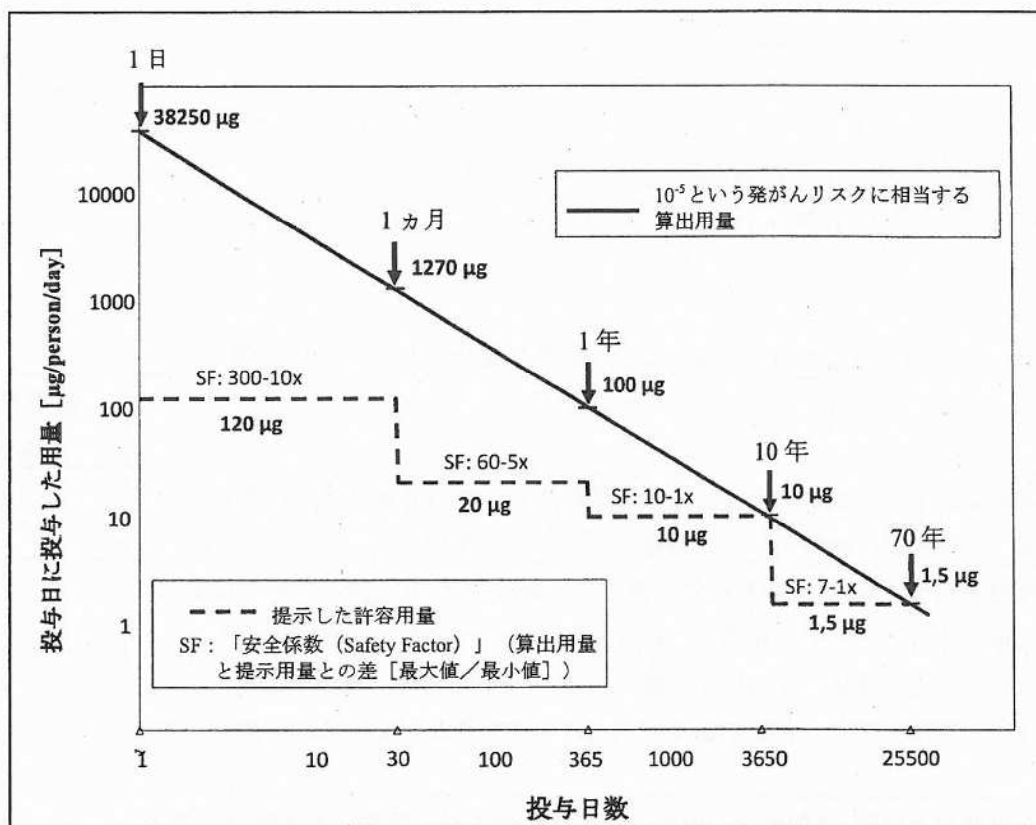


図 1: 投与期間の関数として表した 1:100,000 という理論上の発がんリスクに相当する量として算出した変異原性不純物の 1 日量と、7.3 項で推奨している許容摂取量レベルとの比較。

図 1 の実線は、 10^{-5} という発がんリスクに相当する変異原性不純物の 1 日摂取量と投与日数との直線関係を表す。この計算は、一生涯の投与に対し本ガイドラインで適用される TTC レベル、すなわち $1.5 \mu\text{g}/\text{person}/\text{day}$ というレベルに基づいており、以下の式を用いている。

$$\text{一生涯より短い期間の AI} = \frac{1.5 \mu\text{g} \times (365 \text{日} \times \text{一生涯} 70 \text{年} = 25,550)}{\text{総投与日数}}$$

したがって算出した 1 日摂取量レベルは、投与期間が 70 年の場合 $1.5 \mu\text{g}$ 、10 年では $10 \mu\text{g}$ 、1 年では $100 \mu\text{g}$ 、1 ヶ月では $1270 \mu\text{g}$ 、単回投与の場合約 38.3 mg となる。その結果いずれも同一の累積摂取量となるため、発がんリスクは理論的に同一となる (10 万分の 1)。

階段状の破線は、臨床開発中の製品及び市販製品について本ガイドラインの 7 項で推奨したとおりに一生涯より短い期間の曝露に補正した、実際の 1 日摂取量レベルを表す。提示したこれらのレベルは一般に算出値より著しく低いため、これによって得られる安全係数は投与期間が短くなるほど大きくなる。

投与期間が6ヵ月以下である場合、提示した許容1日摂取量は、 10^{-6} という発がんリスクレベルにも合致している。そのため、ベネフィットがまだ確立していない、健常者や患者を対象とした初期の臨床試験に適用可能である。この場合、前述のグラフに示したように、安全係数は10分の1に減少すると考えられる。

注7

表4：許容摂取量を適用する様々な投与期間の臨床使用シナリオの例

シナリオ ¹	許容摂取量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)
投与期間が1ヵ月以下：例えば、救急処置に用いられる医薬品（解毒剤、麻酔薬、急性虚血性脳卒中）、光線角化症、シラミ治療など	120
投与期間が1ヵ月超12ヵ月まで：例えば、最大12ヵ月の投与を伴う抗感染症治療（HCV）、非経口栄養剤、抗インフルエンザ薬の予防的投与（5ヵ月程度）、消化性潰瘍、生殖補助医療（ART）、早期分娩、妊娠中毒症、術前投与（子宮摘出術）、骨折治癒など（これらは短期使用であるが半減期が長い）	20
投与期間が1年超10年まで：例えば、平均余命が短い病期にある疾患（重度のアルツハイマー病）、長期生存する患者集団で使用される非遺伝毒性型抗がん療法（乳癌、慢性骨髄性白血病）、10年以下の使用とするよう特別に注意喚起された医薬品、急性の症状再発を治療するため間歇的に投与される薬剤 ² （慢性ヘルペス、痛風発作、禁煙のような物質依存症）、黄斑変性、HIV ³ など	10
投与期間が10年超から一生涯：例えば、幅広い年齢層が生涯使用する可能性が高い長期使用の適応症（高血圧、脂質異常症、喘息、アルツハイマー病（重度のアルツハイマー病を除く）、ホルモン療法（例えば成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンなど）、リポジストロフィー、統合失調症、うつ病、乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、季節性及び通年性のアレルギー性鼻炎など	1.5

¹ この表は一般的な例を示しており、各例はケースバイケースで評価すべきである。例えば、重度のアルツハイマー病のように患者の平均余命が限られている可能性がある症例では、その医薬品の使用が10年を超える場合であっても、 $10 \mu\text{g}/\text{day}$ という値を許容できる。

² 10年を超える期間にわたる間歇的な使用であるが、算出した累積用量に基づくと1年超10年までの分類に該当する。

³ HIVは慢性適応症と考えられるが、5～10年後には医薬品に対する抵抗性が現れ、治療が他のHIV薬に変更される。

用語の解説

許容摂取量 (AI) (acceptable intake)

本ガイドラインでは、発がんリスクを無視できる摂取量レベル、又は重篤又は生命を脅かす疾患に対する適応症についてリスクとベネフィットとのバランスが適切である摂取量レベルを意味する。

許容限度値 (acceptable limit)

原薬又は製剤中の不純物の最高許容濃度。許容摂取量及び医薬品の1日用量から決定される。

判定基準 (acceptance criterion)

分析手順の結果が受け入れ可能か判定するための限度値、範囲、その他の適切な基準。

管理戦略 (control strategy)

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。管理には、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。

累積摂取量 (cumulative intake)

人が経年的に曝露された場合の物質の総摂取量。

分解生成物 (degradation product)

時間とともに及び/又は光、熱、pH 及び水の作用、あるいは医薬品添加剤や直接容器/施栓系との反応により、原薬が化学変化を起こして生成した分子。

DNA 反応性 (DNA-reactive)

DNA との化学反応により DNA に直接損傷を引き起こす能力。

専門的知識 (expert knowledge)

本ガイドラインでは、既存データのレビュー及び他の関連情報の利用により *in silico* モデルによる変異原性の予測の正確性を評価することを、専門的知識と定義する。

遺伝毒性 (genotoxicity)

誘発の機序に関係なく、ゲノムに生じた有害な変化の総称。

不純物 (impurity)

原薬又は医薬品添加剤以外に原薬又は製剤中に存在する成分。

変異原性不純物 (mutagenic impurity)

適切な変異原性試験 (例えば、細菌を用いる変異原性試験) 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。

定期的検証試験 (periodic verification testing)

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。

(Q)SAR 及び SAR

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た、化合物の分子（部分）構造とその変異原性活性との相関関係をいう。

パージファクター (purge factor)

除去はある工程が不純物の量を低減する能力を反映しており、パージファクターは工程の上流点での不純物レベルを下流点での不純物レベルで除した値と定義される。パージファクターは測定する場合や予測する場合がある。

警告構造 (structural alert)

本ガイドラインでは、変異原性に関連する化学構造群又は分子（部分）構造。

参考文献

1. International Conference on Harmonisation (2006). Q3A(R2): Impurities in New Drug Substances.
2. International Conference on Harmonisation (2006). Q3B(R2): Impurities in New Drug Products.
3. International Conference on Harmonisation (2009). M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals.
4. International Conference on Harmonisation (2009). S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.
5. International Conference on Harmonisation (1996). Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
6. Sutter A, Amberg A, Boyer S, Brigo A, Contrera JF, Custer LL, Dobo KL, Gervais V, Glowienke S, van Gompel J, Greene N, Muster W, Nicolette J, Reddy MV, Thybaud V, Vock E, White AT, Müller L (2013). Use of in silico systems and expert knowledge for structure-based assessment of potentially mutagenic impurities. *RegulToxicolPharmacol* 2013 67:39-52.
7. International Conference on Harmonisation (2011). Q3C(R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents.
8. International Conference on Harmonisation (2008). Q10: Pharmaceutical Quality System.
9. International Conference on Harmonisation (2005). Q9: Quality Risk Management.
10. International Conference on Harmonisation (2000). Q6A: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
11. Teasdale A., Elder D., Chang S-J, Wang S, Thompson R, Benz N, Sanchez Flores I, (2013) Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies To Demonstrate Control. *Org Process Res Dev* 17:221–230.
12. International Conference on Harmonisation (2012). Q11: Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities).
13. International Conference on Harmonisation (2011). S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.
14. Test 471. Bacterial Reverse Mutation Test OECD Guideline for Testing of Chemicals Section 41997July
15. Brigo, A. and Müller, L. (2011) Development of the Threshold of Toxicological Concern Concept and its Relationship to Duration of Exposure, in *Genotoxic Impurities* (Ed. A. Teasdale), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi: 10.1002/9780470929377.ch2
16. Müller L., Mauthe R.J., Riley C.M., Andino M.M., De Antonis D., Beels C., DeGeorge J., De Knaep A.G.M., Ellison D., Fagerland J.A., Frank R., Fritschel B., Galloway S., Harpur E., Humfrey C.D.N., Jacks A.S.J., Jagota N., Mackinnon J., Mohan G., Ness D.K., O'Donovan M.R., Smith M.D., Vudathala G., Yotti L. (2006). A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *RegulToxicolPharmacol* 44:198-211.

付録

付録1：ICH M7 ガイドラインの適用対象に関するシナリオ

シナリオ	原薬への適用	製剤への適用	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届	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届	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届	適用	適用	ケースバイケースで、不純物の限度値を高くできる
原薬の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届	適用外	適用	合成法に変更がない限り、M7 ガイドラインは市販製品に対する回顧的適用を目的とはしていない。原薬の合成法には変更がないため、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 項参照
ある ICH 地域において既承認の製品について、別の ICH 地域で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 ICH 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追加する承認申請の場合。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再評価は必要ない。申請者は既承認の工程や製品に変更がないことを証明する必要がある。4.1 項参照。
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 に基づき不純物の限度値がより高く設定されている）を、生命が脅かされていない疾患を適応症として新たに承認申請する場合	適用	適用	患者集団及び許容される発がんリスクが変更されているため、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 項参照。

新原薬及び既存の原薬を含む 新配合剤の承認申請	適用（新 原薬） 適用外 （既存の 原薬）	適用	新原薬に対して M7 ガイドラインを適用する。既存の原薬には、M7 ガイドラインの既存製品への回顧的な適用を意図していない。製剤については、新製剤に分類されるため、新規の分解生成物又はより高いレベルの分解生成物に対して本ガイドラインが適用される。
----------------------------	-----------------------------------	----	---

付録 2：想定される管理方法の事例

事例 1：オプション 3 の管理戦略の例

中間体 X は原薬から 2 つ離れた工程で形成し、中間体 X 中には不純物 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、原薬まで持ち越される。実験室スケールで、不純物 A の中間体 X へのスパイク試験を種々の濃度で実施した。これらの試験の結果は、不純物 A が中間体 X 中に 1% 存在する場合であっても、原薬中の TTC に基づく限度値の 30% 未満まで一貫して除去された。この中間体 X は原薬から 2 つしか離れていない工程で形成し、中間体 X 中の不純物 A のレベルは比較的高いため、この工程の除去能力について更なる確認のため、複数のパイロットスケールバッチの原薬中の不純物 A の量を測定した。その結果は、TTC に基づく限度値の 30% 未満であった。したがって、中間体 X 中の不純物 A の管理として、許容限度値を 1.0% とすることは妥当であり、原薬規格でこの不純物を試験する必要はない。

事例 2：オプション 3 の管理戦略の例：標準的分析法を用いたスパイク試験から予測されるパージを根拠とした場合

出発物質 Y は 5 工程からなる合成の第 3 工程で導入され、出発物質 Y 中には 0.1% 未満の不純物 B が通常の分析法によって日常的に検出されている。出発物質中の 0.1% という不純物の規格が許容できるか判断するため、不純物 B を 10% までの様々な濃度で出発物質 Y に添加した実験室スケールでの除去試験を行ったところ、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。このパージファクターを用いると、出発物質 Y 中の 0.1% という規格から、原薬中の不純物 B の予測レベルは 2 ppm 未満となった。この結果は、原薬中のこの不純物に対する TTC に基づく限度値である 50 ppm より低いことから、出発物質 Y 中の不純物 B の規格である 0.1% は正当化され、パイロットスケール又は実生産スケールバッチの原薬のデータを提出する必要はない。

事例 3：オプション 2 及びオプション 4 の管理戦略の例：構造的に類似している変異原性不純物の管理

5 工程からなる合成の第 1 工程中間体は芳香族ニトロ化合物であり、少量の不純物 C を含む可能性がある。不純物 C は第 1 工程中間体の位置異性体であり、芳香族ニトロ化合物でもある。第 1 工程中間体中の不純物 C は、通常の分析法では検出されていないが、少量で存在する可能性がある。第 1 工程中間体は、細菌を用いる変異原性試験において陽性である。第 2 工程の水素化反応により、99%の第 1 工程中間体は、相当する芳香族アミンに変換される。これは工程内試験により確認されている。残留する第 1 工程中間体芳香族ニトロ化合物の除去に関して評価したところ、その後続く第 3 工程及び第 4 工程における除去ポイントに基づいた、高いパーシフクターが予測された。第 5 工程における除去は期待できず、第 1 工程中間体の TTC に基づく限度値を第 4 工程中間体の規格として設定された（オプション 2 の管理手法）。位置異性体である不純物 C は、第 1 工程中間体と同じ除去ポイントで除去されると予測されるため、常に第 1 工程中間体よりはるかに少なくなる。したがって試験は不要であり、不純物 C にオプション 4 の管理戦略を用いることが支持され、追加の実験室スケール又はパイロットスケールのデータは必要とされない。

事例 4：オプション 4 の管理戦略の例：高反応性不純物

塩化チオニルは反応性の高い化合物であり、変異原性を有する。この試薬は 5 工程からなる合成の第 1 工程で導入される。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反応するため、原薬に残留することはない。オプション 4 による管理が適しており、実験室スケール又はパイロットスケールのデータは不要である。

ガイドラインの実施：

M7は公開後に実施が推奨される。ただし、ガイドラインが複雑であるため、ICHでの公開18ヵ月後までは、M7の適用は求められない。

18ヵ月という期間とは別に下記の事項が適用される。

1. ICHでの公開後はM7に従ってエームス試験を実施すること。ただし、M7の公開前にエームス試験を実施している場合、やり直しをする必要はない。
2. M7の公開前に、開発プログラムが第IIb相又は第III相の治験を開始していた場合、これらのプログラムの製造販売承認申請や承認までの期間については、次に挙げる事項が適用される。
 - 6項に概要を示した、2つのQSAR評価を実施する必要はない。
 - 5項に概要を示した、製品中の不純物の評価範囲に準拠している必要はない。
 - 9項に概要を示した、ドキュメンテーションの推奨事項に準拠している必要はない。
3. 商業生産工程の開発も同様の課題が伴うことを考慮し、M7がICHで公開されてから36ヵ月後までは、第IIb相又は第III相治験を含まない新規製造販売承認申請へのM7の適用は求められない。

