

医薬審発第1216001号

平成14年12月16日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

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の改定について

新有効成分含有医薬品のうち、化学的合成法で製造される原薬中の不純物の量及びその安全性の確認に関する承認申請に際しての指針については、「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」（平成7年9月25日薬審第877号薬務局審査課長通知）により定められているところですが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）での合意に基づき、別添のとおり「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」を改め、下記により取り扱うこととしたので、ご了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方ご配慮願いたい。

なお、本通知の写しを、日本製薬団体工業会会長ほか、関連団体の長あてに発出することとしているので申し添える。

記

1. 適用

- (1) 平成16年4月1日以降に申請される新有効成分含有医薬品のうち原薬については、別添「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」に基づいた資料を添付されたい。

2. 留意事項

- (1) 構造確認及び安全性確認の閾値が変更されたこと、また、四捨五入をすべての場合に適用することとされたことから、閾値との比較、規格設定等、製造承認申請資料作成の際の分析値の取扱いに留意すること。
- (2) 原薬の不純物規格に関しては、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号医薬局審査管理課長通知）にも規格設定に当たっての考え方が記載されているので、参照すること。

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

目次

- 1 . はじめに
 - 2 . 不純物の分類
 - 3 . 不純物管理の根拠となるデータの記載
 - 3.1 有機不純物
 - 3.2 無機不純物
 - 3.3 残留溶媒
 - 4 . 分析法
 - 5 . ロット中の不純物量の報告
 - 6 . 規格に設定すべき不純物
 - 7 . 不純物の安全性の確認
 - 8 . 用語の定義
- 別紙 1 : 閾値
- 別紙 2 : 添付資料において構造決定ならびに安全性確認が必要かどうかを判断するために不純物量をどのように報告するかを示した例
- 別紙 3 : 不純物の構造決定ならびに安全性確認のためのフローチャート

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

1. はじめに

本ガイドラインは、新有効成分含有医薬品のうち、化学的合成法で製造される原薬（以下、「新原薬」という。）中の不純物の量及びその安全性の確認に関する承認申請に際しての指針を示している。本ガイドラインは、臨床試験段階で使用する新原薬に適用することを意図したものではない。次に掲げるタイプの原薬は本ガイドラインの対象としない： 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、醗酵生成物を原料とした半合成医薬品、生薬（herbal products）及び動植物由来の医薬品。

新原薬中の不純物は、次の2つの観点から取り扱われる。

化学的観点には、不純物の分類と構造決定、申請資料の作成、規格の設定及び分析法の検討が含まれる。

安全性の観点には、安全性試験及び臨床試験に用いられた新原薬のロット中に全く存在しなかったか、あるいはかなり低いレベルでしか存在しなかった不純物の安全性を確認するための指針が含まれる。

2. 不純物の分類

不純物は、次のように分類される。

有機不純物（製造工程に由来する不純物及び原薬の保存中に生成する分解生成物）

無機不純物

残留溶媒

有機不純物は、新原薬の製造工程中や保存中に生じるものであり、構造既知のものもあれば未知のものもある。また、揮発性のものもあれば不揮発性のものもある。次に掲げるものが含まれる。

出発原料

副生成物

中間体

分解生成物

試薬、配位子及び触媒

無機不純物は、次に掲げるような、製造工程に起因するものであり、通常、構造のよく知られた物質である。

試薬、配位子及び触媒

重金属又は他の残留金属

無機塩類

その他の物質（例えば、ろ過助剤、活性炭）

溶媒は、新原薬の合成の際に溶液あるいは懸濁液を調製するための媒体として使用される有機又は無機の液体である。通常、その毒性は既知であるので、これを適正に管理することは容易である（「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成10年3月30日 医薬審第307号）（以下「ICH-Q3Cガイドライン」という。）参照。）。

新原薬中に本来含まれるはずのない外部からの混入物質でGMPの問題として扱う方がより適切なもの、結晶多形、新原薬の対掌体（エナンチオマー）である不純物は、本ガイドラインの対象としていない。

3. 不純物管理の根拠となるデータの記載

3.1. 有機不純物

新原薬の合成、精製及び保存中に実際に生成するか生成する可能性が高い不純物について承認申請に添付される資料（以下「添付資料」という。）に記載する。記載に際しては、合成過程の化学反応、新原薬の不純物プロファイルに影響を与える原料由来の不純物、及び生成する可能性のある分解生成物についての科学的な評価に基づいて要約を行う。化学反応及びその条件に関する知見から存在が予測される不純物について考察すればよい。

さらに、新原薬中の不純物を検出するために実施した試験研究の要約を添付資料に記載する。この要約には、開発段階で製造されたロット及び実生産を反映した工程で製造されたロットの試験結果、並びに保存中に生じる可能性のある不純物を明らかにするために行われた苛酷試験（「安

定性試験ガイドライン」(平成13年5月1日医薬審発第565号)(以下「ICH-Q1A(R)ガイドライン」という。)参照)の結果を含める。開発段階のロットの不純物プロファイルと実生産を反映した工程で製造されたロットのプロファイルとを比較し、それらの相違について考察する。

新原薬中に別紙1に示す構造決定の必要な閾値を超える(>)レベルで(例えば、原薬の感度係数を用いて計算した値として)存在する不純物の構造決定について添付資料に記載する。実生産を反映した工程で製造されたロット中に構造決定の必要な閾値を超えて(>)存在する不純物については、構造決定を行う。安定性試験ガイドラインに記載された保存条件で行われた安定性試験において構造決定の必要な閾値を超えて(>)認められた分解生成物についても同様に構造決定を行う。構造決定ができなかった不純物については、不成功に終わった研究の要約を添付資料に記載する。構造決定の必要な閾値以下()のレベルの不純物の構造決定を試みた場合には、その結果を記載することも有用である。

見かけ上のレベルが構造決定の必要な閾値以下()の不純物については、通例、構造決定を行う必要はない。しかしながら、作用が強く、構造決定の必要な閾値以下()のレベルでも毒性又は薬理作用を示すと予測される不純物については、その不純物を分析し得る方法を開発する必要がある。すべての不純物について、後述の記載に従って安全性を確認する。

3.2. 無機不純物

無機不純物は、通常、日本薬局方等公定書(以下、「薬局方」という)収載の方法又は他の適切な方法で検出され、定量される。新原薬中への触媒の残留については、開発段階で評価する。新原薬の規格中に無機不純物を含めるか含めないかの必要性について考察する。判定基準は、薬局方の基準値又は既知の安全性データに基づいて設定する。

3.3. 残留溶媒

新原薬の製造工程で使用される溶媒の残留をどのように管理するかについて考察し、ICH-Q3Cガイドラインに従って添付資料に記載する。

4. 分析法

用いた分析法がバリデートされたものであり、不純物の検出や定量に適切であることを示すデータを添付資料に記載する（「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）」（平成7年7月20日薬審第755号）及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）」（平成9年10月28日薬審第338号）（以下、「ICH-Q2A及びQ2Bガイドライン」という。）参照。）。技術的な要因（例えば、製造工程の能力や管理の手法）も、実生産を反映した工程における製造の実績に基づいて妥当性を示すことができる場合には、別紙1と異なる閾値を採用する理由となり得る。閾値（別紙1参照）を小数第2位までの数値で示しているが、これは必ずしも日常の品質管理に用いられる分析法にこのレベルまでの精度を求めることを意味するものではない。妥当な理由があり、適切なバリデーションがなされている場合には、より精度の低い手法（例えば、薄層クロマトグラフ法）を用いることが可能である。開発段階で用いた分析法と承認申請書記載の分析法とが異なる場合は、その相違点について考察し、記載する。

分析法の定量限界は、報告の必要な閾値以下（ ）である必要がある。

有機不純物の含量は、種々の方法で測定することができるが、その一つとして、ある分析法における不純物のレスポンスを適切な標準物質又は新原薬自身のレスポンスと比較する方法がある。不純物の分析に用いる標準物質は、その使用目的に適していることを確認しておく。不純物の含量を見積もるために原薬を標準として用いてもよい。不純物の感度係数が原薬の感度係数に近い値を示さない場合であっても、補正係数が適用できるか、あるいは不純物が実際に存在する量よりも多めに見積もられるようであれば、原薬を標準物質として用いて不純物の含量を見積もってもよい。構造既知又は未知の不純物の判定基準及び分析法では、例えば、感度係数が等しいといった仮定をする場合がよくあるが、その場合にはそうした仮定の妥当性に関する考察を添付資料に記載する。

5. ロット中の不純物量の報告

臨床試験、安全性試験及び安定性試験に使用された新原薬のすべてのロット及び実生産を反映した工程で製造された代表的なロット中の不純物の分析結果を添付資料に記載する。定量的な試験の結果は数値で記載し、「適合」、「限度値以下」などのような一般的な表記により記載すべきではない。これらのロット中に報告の必要な閾値（別紙1参照）を超える（>）レベルで認め

られたすべての不純物について、それぞれの量及びその合計量を用いた分析法とともに報告する。1.0%未満の場合、結果は小数第2位まで（例えば、0.06%、0.13%のように）報告する；1.0%以上の場合、結果は小数第1位まで（例えば、1.3%のように）報告する。結果は通常の数値の丸め方のルールにより四捨五入する（別紙2参照）。これらのデータは表形式で示すことが望ましい。不純物は、コード番号あるいは保持時間等の適切な識別名を使って区別する。別紙1の報告の必要な閾値よりも高い閾値を用いる場合には、その妥当性を十分に説明する必要がある。報告の必要な閾値を超える（>）レベルにあるすべての不純物の量を合計し、不純物の総量として示す。

開発中に分析法を変更した場合には、試験結果を用いた分析法と関連づけて記載するとともに、用いた分析法が妥当な結果を与えるものであることを説明する。代表的なクロマトグラムを添付資料に添付する。（例えば、不純物を添加した試料を用いて、）不純物の分離能力や検出能力を実証する分析法バリデーションの試験やロット毎に行われる不純物試験で得られた代表的なロットのクロマトグラムは、その原薬の代表的な不純物プロファイルとして用いることができる。申請者は、個々のロットの不純物プロファイル（例えば、クロマトグラム）を、要求されれば、提出できるようにしておく。

新原薬のどのロットがどの安全性試験や臨床試験に用いられたかを示す対照表を添付資料に記載する。

新原薬の各ロットについて、次に掲げる項目を添付資料に記載する。

ロット番号及びその製造スケール

製造年月日

製造場所

製造工程

不純物含量（個々の不純物の含量及び不純物の総量）

ロットの用途

使用した分析法への参照

6. 規格に設定すべき不純物

新原薬の規格には個別の判定基準を設定する不純物をリストアップする。安定性試験、開発過

程での化学的研究、及びロット毎に行われる分析などに基づいて、市販製品中に存在する可能性のある不純物を予測する。新原薬の規格に個別に判定基準を設定する不純物は、実生産工程を反映したロットにおいて認められた不純物に基づいて選択する。これらの個別に判定基準を設定する不純物を、本ガイドラインでは構造既知のものも未知のものも含め、「個別規格設定不純物」という。

各不純物を規格に設定するか否かの判断根拠を示す。この根拠には、安全性試験及び臨床試験に用いられた開発段階のロットの不純物プロファイルについての考察とともに、実生産を反映した工程で製造されたロットの不純物プロファイルについての考察も記載する。別紙 1 に示す構造決定の必要な閾値を超える（>）レベルで存在すると見積もられる構造未知の不純物も、構造既知の不純物と同様に、個別規格設定不純物として規格に設定する。異常に作用が強い、又は毒性若しくは予期せぬ薬理作用のあることが知られている不純物については、その不純物をコントロールすべきレベルまで分析可能な定量限界/検出限界を持つ分析法を用いる必要がある。構造未知の不純物については、不純物の含量を見積もるためにどのような分析法を用いたか、また、どのような仮定を置いたかを明記する。個別規格を設定する構造未知の不純物は、定性的な特性に基づく適切な識別名（例えば、「未知物質 A」、「相対保持時間 0.9 の未知物質」等）を用いて記載する。個別規格を設定しない不純物については、その一般的な判定基準を構造決定の必要な閾値（別紙 1）以下（<）とする。不純物の総量についても判定基準を設定する。

判定基準は、安全性のデータから見て許容されるレベル以下で、かつ、製造工程や分析法の性能により達成できるレベルと相応のレベルに設定する。安全性について懸念がない場合には、不純物の判定基準は、実生産を反映した工程で製造されたロットで得られるデータに基づいて、通常の製造上及び分析上の変動、並びに保存中における変化に対応し得るような幅で設定する。製造工程においても、通常、一定の変動は起こり得るが、ロット間で不純物の含量にかなり大きな変動が起こる場合には、新原薬の製造工程が適切に管理運用されておらず、バリデートされていない可能性がある（「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日医薬審発第568号）（以下「ICH-Q6Aガイドライン」という。）のフローチャート# 1：新原薬中の不純物の判定基準の設定を参照。）。閾値（別紙 1 参照）を小数第 2 位までの数値で示しているが、これは必ずしも個別規格設定不純物及び不純物総量に関して適否の判定を行う際にこのレベルまで

の精度を求めることを意味するものではない。

以上をまとめると、新原薬の規格には、次に掲げる項目のうちの該当するものについて判定基準を設定する。

有機不純物

構造既知の各個別規格設定不純物

構造未知の各個別規格設定不純物

個別規格を設定しない他のあらゆる不純物（それぞれの不純物の判定基準は構造決定の必要な閾値以下（ ）とする）

不純物の総量

残留溶媒

無機不純物

7. 不純物の安全性の確認

安全性の確認とは、規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は不純物全体の安全性を立証するために必要なデータを集めて評価する作業のことである。不純物の判定基準の妥当性に関する安全性の側面からの考察を添付資料に記載する。既に安全性試験や臨床試験で十分安全であることが確かめられている新原薬中に存在しているすべての不純物については、試験に用いられた試料中に存在するレベルまでは安全性が確認されたものと考えることができる。不純物が、動物やヒトでの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合についても、一般に安全性が確認されたものと考えることができる。安全性試験や臨床試験に用いられた新原薬のロット中に存在するよりも高いレベルの不純物を含む場合についても、既に行った適切な安全性試験において実際に投与された不純物の量を求め、それに基づいて考察することにより安全性の確認を行うことができる。

ある不純物について、規格に設定しようとする判定基準のレベルにおける安全性を確認できるデータがなく、かつ、その判定基準が別紙 1 に示す安全性確認の必要な閾値を超える場合には、安全性を確認するための試験を行う必要がある。

医薬品によっては、薬効分類別の薬理作用に関する知識や臨床経験を含む科学的な根拠及び安

安全性に関する懸念の度合いに基づいて、安全性確認の必要な閾値をより高くしたり低くしたりするのが適切な場合もある。例えば、安全性確認の対象となる不純物が、ある医薬品群あるいは類似薬効群の医薬品中に含まれていて、これまでに患者に副作用に関与したことがある場合には、安全性の確認は特に重要であり、安全性確認の必要な閾値をさらに低くするのが適切である。逆に、同様な考察（例えば、投薬の対象となる患者群、薬効分類別の薬理作用に関する知識、臨床経験）から、安全性に関する懸念が通常の医薬品より低い場合には、安全性確認の必要な閾値はより高くてもよい。別紙 1 と異なる閾値を採用する場合には、その妥当性はケースバイケースで判断される。

「不純物の構造決定ならびに安全性確認のためのフローチャート」（別紙 3）は、不純物の量が別紙 1 の閾値を超えた場合に、その不純物の安全性の確認をどう行うかを示している。場合によっては、不純物の量を閾値以下に減らす方が、安全性データを作成するよりも簡単なこともある。あるいは、不純物の安全性を確認するために十分なデータが科学文献から得られることもある。いずれの方法によっても安全性の確認ができない場合には、安全性試験を追加して行うことを考慮する。不純物の安全性を確認するのにどのような試験が適切かは、投薬の対象となる患者群、一日当たりの投薬量、投与経路及び投与期間など、多くの要因に依存する。試験は、対象とする不純物を含む原薬を用いて行うが、単離した不純物を用いて行ってもよい。

本ガイドラインは、臨床試験段階で使用する新原薬に適用することを意図したものではないが、本ガイドラインに示した閾値は、開発の後期の段階において実生産を反映した工程で製造された原薬ロット中に認められた新たな不純物を評価する上でも有用である。開発の後期の段階において認められた新たな不純物についても、別紙 1 の構造決定が必要な閾値を超える（>）レベルのものについてはすべて構造決定を行う必要がある（別紙 3 の不純物の構造決定ならびに安全性確認のためのフローチャート参照）。同様に、新たに認められた不純物のレベルが別紙 1 の安全性の確認が必要な閾値を超える（>）場合には安全性の確認を行う必要がある。不純物の安全性を確認するための試験は、通常、代表的なレベルの新たな不純物を含んだロットと既に安全性が確認されたロットとを比較する形で行う。単離した不純物を用いて試験を行ってもよい。

8 . 用語の定義

安全性確認の必要な閾値 (Qualification Threshold) : 不純物量がその値を超えると安全性の確認が必要とされる限度値。

安全性の確認 (Qualification) : 規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は不純物全体の安全性を立証するために必要なデータを集めて評価する作業。

開発過程での化学的研究 (Chemical Development Studies) : 新原薬の製造工程をスケールアップ、最適化及びバリデートするために実施される研究。

外部からの混入物質 (Extraneous Contaminant) : 製造工程以外の源から発生する不純物。

結晶多形 (Polymorphic Forms) : 同一の原薬に異なる結晶形が存在すること。溶媒和物あるいは水和物 (偽結晶多形とも言われる) 及び無晶形も含まれることがある。

構造既知の不純物 (Identified Impurity) : 構造決定された不純物。

構造決定の必要な閾値 (Identification Threshold) : 不純物量がその値を超える (>) と構造の決定が必要とされる限度値。

構造未知の不純物 (Unidentified Impurity) : 構造が決定されておらず、クロマトグラフ法の相対保持時間のような定性的特性によってのみ特定される不純物。

個別規格を設定しない不純物 (Unspecified Impurity) : 新原薬の規格において、個別の判定基準が設定されず、一般的な判定基準により規制される不純物。

個別規格設定不純物 (Specified Impurity) : 新原薬の規格において、個別に判定基準が設定されて規制される不純物。個別規格設定不純物には構造既知のものも構造未知のものもある。

試薬 (Reagent) : 新原薬の製造において使用される、出発原料、中間体又は溶媒以外の物質。

新原薬 (New Drug Substance) : ある地域又は国において以前に承認されたことがない医療用の物質。new molecular entity 又は new chemical entity とも言う。以前に承認された原薬の錯体、簡単なエステル体又は塩類であることもある。

出発原料 (Starting Material) : 新原薬の合成に使用され、中間体や原薬の構造に組み込まれる物質。出発原料は、通例、市販されており、化学的及び物理的性質及び構造が明らかなものである。

生薬 (Herbal Products) : 有効成分として、植物原料や植物性医薬品製剤のみを含む医薬品。伝統的に、無機物又は動物由来のものを含む場合もある。

存在する可能性のある不純物 (Potential Impurity) : 理論的に考えて、原薬の合成中あるいは保存中に生成する可能性がある不純物。これらは、実際に新原薬中に現れることもあるし、現れないこともある。

原薬の対掌体である不純物 (Enantiomeric Impurity) : 原薬と同じ分子式であるが、分子内の原子の立体配置が異なり、重なることのない鏡像体である化合物。

中間体 (Intermediate) : 新原薬の合成過程で生成し、さらに化学変化を起こして新原薬になる物質。

配位子 (Ligand) : 金属イオンに強い親和性のある化学物質。

不純物 (Impurity) : 新原薬中に含まれる新医薬品として定義された化合物以外の成分。

不純物プロファイル (Impurity Profile) : 新原薬中に存在する構造既知又は未知の不純物の全体像。

報告の必要な閾値 (Reporting Threshold) : 不純物量はその値を超えると報告が必要とされる限度値。Reporting thresholdは、Q2Bにおける reporting level と同じ意味をもつ用語である。

溶媒 (Solvent) : 新原薬の合成過程において、溶液又は懸濁液の調製のために使用される無機又は有機の液体。

別紙 1 : 閾値

1 日最大投与量 *1	報告の必要な 閾値 *2,3	構造決定の必要な閾値 *3	安全性確認の必要な閾値 *3
2g / 日	0.05%	0.10%又は1日摂取量1.0mg (どちらか低い方)	0.15%又は1日摂取量1.0mg (どちらか低い方)
>2g / 日	0.03%	0.05%	0.05%

*1 1日当たりの原薬の摂取量

*2 これより高い閾値を用いる場合は、科学的妥当性を示すこと。

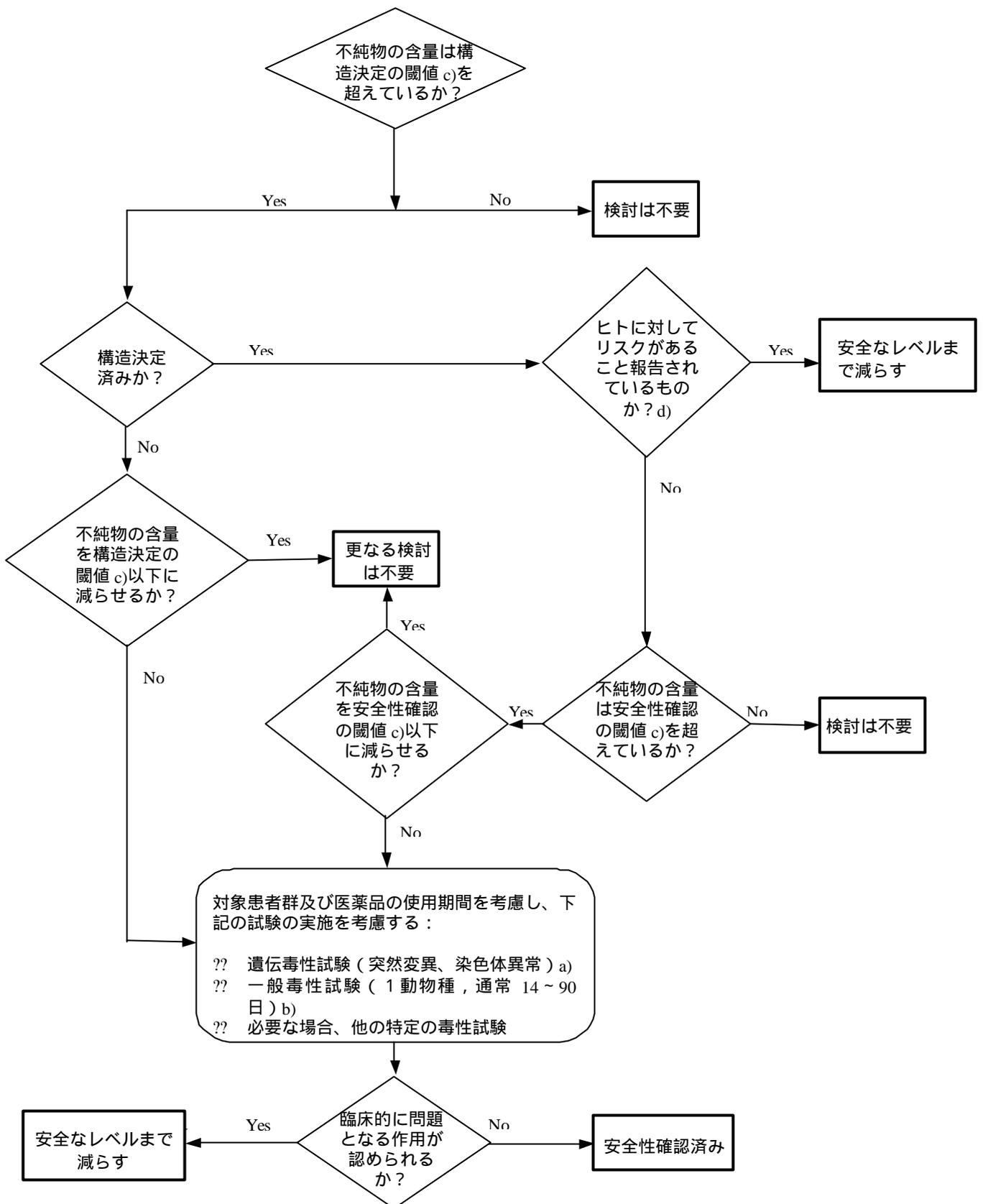
*3 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。

別紙 2 : 添付資料において構造決定ならびに安全性確認が必要かどうかを判断するために不純物量をどのように報告するかを示した例

“生”データ (%)	報告データ (%)	判定	
		構造決定 (閾値: 0.10%)	安全性の確認 (閾値: 0.15%)
0.066	0.07	不要	不要
0.0963	0.10	不要	不要
0.12	0.12 *	要	不要 *
0.1649	0.16 *	要	要 *

* 構造決定後に、その不純物の感度係数を求めたとき、その値が仮定した値とかなり違っている場合には、実際に存在する不純物の量を求め直し、安全性の確認が必要かどうかの判断をやり直すのが適切と考えられる(別紙 1 参照)。

別紙 3 : 不純物の構造決定ならびに安全性確認のためのフローチャート



- 注 a) 必要に応じ、最小限のスクリーニング試験（例えば、遺伝毒性のための試験）を実施する。突然変異を検出する試験及び染色体異常を検出する試験は、いずれも *in vitro* の試験であるが、最小限のスクリーニング試験として差し支えない。
- 注 b) 一般毒性試験を実施する場合には、安全性の未確認のものと安全性の確認済みのものの比較ができるような 1 つあるいはそれ以上の試験の計画を立てる。試験期間は入手できる関連情報に基づいて決定し、不純物の毒性を最も検出しやすいと考えられる動物種で試験を実施する。ケースバイケースではあるが、特に単回投与医薬品の試験を行う場合には、単回投与試験も許容されよう。通例、最短 14 日間、最長 90 日間の試験期間が適切と考えられる。
- 注 c) 毒性の非常に強い不純物については、これよりも低い閾値が適当な場合もある。
- 注 d) 例えば、この不純物は、既知の安全性データあるいは化学構造から見て存在する濃度ではヒトへの安全性が懸念されることのないようなものか？