

1 化学合成される医薬品原薬及びその製剤の不純物に関する考え方

1. 化学合成医薬品中に含まれる不純物の種類とその管理に際して準拠すべきガイドライン

化学合成医薬品中に存在する不純物は、有機不純物、無機不純物及び残留溶媒に大別される。新有効成分含有医薬品では、以下に示す医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という)で合意されたガイドラインに基づきこれらの不純物は管理されている。すなわち、有機不純物については、原薬は平成9年4月1日以降の製造承認申請から、また、製剤は平成11年4月1日以降の製造承認申請から、それぞれ「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ついて(平成7年9月25日薬審第877号)」(以下「ICH Q3Aガイドライン」という)¹⁾並びに「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について(平成9年6月23日薬審第539号)」(以下「ICH Q3Bガイドライン」という)²⁾に基づいて規格が設定されている。一方、無機不純物については、日局の基準値や既知の安全性データに基づいて設定されていたところであるが、平成29年4月1日以降の製造販売承認申請から「医薬品の元素不純物ガイドラインについて(平成27年9月30日薬食審査発0930第4号)」が、残留溶媒については、平成12年4月1日以降の製造承認申請から「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて(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)が適用されている。不純物の中でもDNA反応性不純物については、主として平成28年1月15日以降の製造承認申請から「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ガイドラインについて(平成27年11月10日薬生審査発1110第3号)」が適用されている。また、有機不純物の一種である光学対掌体については、ICH Q3Aガイドラインは対象外としているものの、その後公表された「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)では管理すべき不純物として規定され、測定可能な場合にはICH Q3Aガイドラインの原則に従い、管理されるべきであるとされた。

新有効成分含有医薬品以外の医薬品においても上記ガイドラインに準じた不純物の管理が求められているところであり、製造販売承認申請(あるいは製造販売承認事項一部変更承認申請)がなされる場合に適宜これらのガイドラインが適用される。残留溶媒は日局17の通則で、全ての日局収載医薬品が医薬品各条において規定する場合を除き、原則として一般試験法の残留溶媒に係る規定に従って管理されなければいけないことが明記され、管理されることとなった。また、元素不純物に関しては日局18作成基本方針において収載にむけて日局への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り組むこととされている。

2. 有機不純物の管理に関するICH Q3A及びQ3Bガイドラインの考え方

ICH Q3A及びQ3Bガイドラインは、新薬の開発段階において得られる情報を基に有機不純物の規格値を設定することを求めている。ICH Q3Aガイドラインでは、原薬中の不純物について、化学的観点並びに安全性の観点から検討対象とすべき事

項に言及している。ICH Q3BガイドラインはQ3Aガイドラインを補完するものであり、基本的考え方は同一である。化学的観点の事項としては、不純物の分類と構造決定と報告の方法、規格の設定及び分析法の検討が含まれ、安全性の観点の事項としては、安全性試験及び臨床試験に用いられた原薬のロット中に全く存在しなかったか、あるいは十分に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ている。

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製造販売承認申請時の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通常考えることができる。

ガイドラインに従い得られたデータに基づき、個別規格設定不純物、個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定される。原薬の場合、個別規格を設定しない不純物の閾値は、一日当たりの原薬の摂取量に依存して定められており、最大1日投与量が2g以下の場合0.10%と規定されており、0.10%を超える不純物は個別規格を設定する必要がある。

また、製剤に関しては、ICH Q3Bガイドラインでは、原薬の分解生成物又は原薬と添加剤若しくは一次包装との反応による生成物を対象としている。したがって、原薬中の分解生成物以外の有機不純物(副生成物や合成中間体など)は、製剤中の不純物として認められたとしても既に原薬の規格として管理されていることから、個別規格を設定する必要はないが、製剤中で増加する分解生成物は規格を設定する必要がある。

3. 日局収載品目における有機不純物の管理の原則

従前より、日局においては、ICH Q3A及びQ3Bガイドラインに従って不純物を管理していた医薬品については日局収載時にICH Q3A及びQ3Bガイドラインに従って、個別規格設定不純物、個別規格が設定されない不純物及び不純物総量が設定されている(なお、収載時期が古くこれらガイドラインが適用される前に収載された医薬品についてはこの限りでない。ただし、これらの日局収載医薬品であっても、新たに製造販売承認申請等がなされる場合には、必要に応じてICH Q3A及びQ3Bガイドラインに準じた不純物の管理が求められる場合がある。)。設定に際しては、原案作成会社から提出される開発時の分析データに加え、製造が安定した後の商業生産時のロットの不純物の分析データが評価の対象となる。安全性の評価は、承認時に実施されていることから、日局収載時に改めて実施されることはない。

ICH Q3A及びQ3Bガイドラインでは、化学的合成法で製造される原薬及びこの原薬を用いて製造される製剤中の不純物を対象としており、日局においても同様に、生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)、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、生薬及び動植物由来の医薬品は対象としない。

ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの原則に従って評価された有機不純物を日局純度試験として収載する際に、日局の運用上の合理性を考慮し、独自の修正がなされている。①例外的な場

106 合を除き不純物標準品は設定されず、不純物を液体クロマトグ
107 ラフィーで同定する場合には、原薬に対する不純物の相対保持
108 時間により行われる。②高純度の医薬品で特定されない不純物
109 (0.1%以下)のみが設定されている場合、不純物総量の設定は
110 通例免除される。③規格値を実測値ベースのみで設定すると、
111 多数の不純物が少しずつ異なる規格値を有することになる場合
112 は、可能ならば代表的な少数の規格値から構成されるように考
113 慮する。④不純物の化学構造情報や化学名は開示しない。これ
114 らの措置により、不純物標準品を使用することなく不純物の管
115 理が可能であり、高純度の医薬品に関しては、システム適合性
116 試験を簡略化することを可能としている。

117 一方、相対保持時間を利用して不純物を同定する方法は、カ
118 ラム依存的であり、適切なカラムが入手できないと分析が困難
119 になることから、日局17では、原薬の純度試験の設定に際し
120 て、不純物標準品を用いる分析方法も並行して認めることとし
121 た。さらに、原則として光学対掌体を含め、不純物の情報とし
122 て化学名及び構造式を日局においても開示する方針とされた。

123 製剤の有機不純物に対する純度試験に関しても日局に収載さ
124 れる際に独自の配慮がなされる場合がある。日局においても、
125 製剤中の不純物として、原薬と添加剤若しくは一次包装との反
126 応による生成物に由来する不純物が規定される。これら不純物
127 は、処方依存的であり、異なる処方では、生成してこない場合
128 もある。多様な処方を許容する公定書である日局においては、
129 一律に各条において規定することが適当でない場合には、「別
130 に規定する」として承認の際の規定に委ねられる場合がある。

131 新たに日局各条に医薬品を収載する際に不純物の規格を見直
132 す場合には、以下の考え方に従って不純物の規格値が再検討さ
133 れる場合がある。すなわち、ICH Q6Aガイドラインは、製造
134 販売承認申請時に得られているデータには限りがあり、それが
135 判定基準を設定するのに影響を及ぼし得ることを考慮する必要
136 があることを指摘している。不純物に関しても、製造段階では、
137 開発段階で得られた不純物のプロファイルと異なる不純物プロ
138 ファイルが得られることがあり、製造段階における不純物プロ
139 ファイルの変化については、必要に応じて考慮されるべきであ
140 るとされている。この考えに従い、日局収載時に規格設定の対
141 象となる不純物については、開発段階で得られる情報のほか、
142 製造段階における不純物プロファイルの変化がある場合にはそ
143 の情報、更に製品製造が安定生産に至った後の段階(以下「安
144 定製造段階」という)での情報も考慮される。

145 しかしながら、安定製造段階で十分に低いレベルとなった、
146 若しくは検出されなくなった不純物について、規格設定の候補
147 化合物リストからむやみに外すことは望ましくない。日局収載
148 医薬品については、医薬品各条の規格に適合することで医薬品
149 として認められることになるが、原案作成会社の原薬とは製造
150 方法が同一ではない後発医薬品等の場合、不純物のプロファイ
151 ルが異なり、それらの不純物を含有することも想定されるから
152 である。日局収載時に開発段階で検出された結果に基づき情報
153 を提供することは、日局医薬品として流通する原薬及び製剤に
154 含まれる不純物を網羅することにつながる可能性がある。

155 したがって、安定製造段階で十分に低いレベルとなった、若
156 しくは検出されなくなった不純物について、日局の規格リスト
157 から外す際には、ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの考え方に
158 基づき安全性の観点から十分に設定の必要性が検討される。

159 また、不純物標準物質を用いて不純物を特定する方法で承認

160 された原薬については、日局各条においても、原則として、特
161 定された不純物が同定可能となるように適切に規格及び試験方
162 法を設定することが望ましい。なお、製造時における不純物の
163 管理に関しては、出荷試験、工程内試験及び工程パラメーター
164 の管理を含め適切な管理戦略を設定し、不純物を管理すること
165 が可能である。

166 参考資料

167 1) ICH:Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in
168 New Drug Substances.

169 2) ICH:Harmonised Tripartite Guideline, Impurities in
170 New Drug Products.

171