

1 化学合成される医薬品原薬及びその製剤に含まれるDNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理に関する考え方〈G0-7-191〉

1. はじめに

化学合成される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、日本薬局方では参考情報「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〈G0-3-181〉」、一般試験法「元素不純物〈2.66〉」及び「残留溶媒〈2.46〉」により管理されている。一方、不純物のうちDNA反応性(変異原性)不純物については、新有効成分含有医薬品では、医薬品規制調和国際会議(以下「ICH」という)で合意された『「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」の一部改正について(令和6年2月14日医薬薬審発0214第1号)』(以下「ICH M7ガイドライン」という)¹⁾が適用されている。

本参考情報は、潜在的発がんリスクを一定限度以下に抑えるため、発がんリスクが無視できると予想される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許容レベルを設定するための一般原則、並びに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、ICH M7ガイドラインに沿って、推奨される事項の概略を述べるものである。

2. 適用範囲

ICH M7ガイドラインの目的は、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である。また、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される。

- ・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。

なお、ICH M7ガイドラインは、不純物の変異原性の評価に関するガイドラインであるが、その対象に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は含まれない。またICH S9²⁾ガイドライン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も、ICH M7ガイドラインは適用されない。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には、当該原薬の寄与するリスクと比較して、変異原性不純物の曝露による追加的な発がんリスクの増加は著しくないと考えられる。このような場合には、非変異原性不純物に対する許容レベルで不純物を管理することは妥当と考えられる。さらに既存の市販製品に用いられている医薬品添加剤、製剤の包装関連溶出物には適用されない。なお、回顧的適

用(すなわち、ICH M7ガイドラインの発出前に上市された製品に対する適用)は意図していないが、承認後の変更の場合には再評価が必要となる。

市販製品に対しては、承認後の変更に関連し、原薬や製剤の化学、製造・品質管理、あるいは臨床使用に変更が加えられる場合、変異原性不純物に関する安全性評価の再実施が必要となる場合がある。これらに該当しない場合であっても、特定の懸念が存在する場合には、市販製品に対してICH M7ガイドラインの適用が必要となることがある。ただし、当該不純物が後述する「cohort of concern」に分類される構造でない限り、単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。なお、不純物に関する新たなハザードデータ(ICH M7ガイドラインの表1におけるクラス1又は2に分類)が得られた場合には、評価が必要となる。

3. 一般原則

ICH M7ガイドラインは、低レベルで存在する場合でもDNAに損傷を与え、突然変異を引き起こし、がんを誘発する可能性のあるDNA反応性物質に焦点を当てている。これらの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^{3)~7)}で検出される。一方で、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が評価される。この試験の結果を予測するためには、化学構造に基づいた評価方法が有用であり、文献レビューや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化学物質に対して、発がん性や他の毒性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)が提唱された。TTCに基づく方法は非常に保守的である。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(TD₅₀)を用い、TD₅₀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、10⁻⁵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「特段の懸念を有する化合物群(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。

臨床開発初期段階では、管理戦略が十分に構築されていないことが予想される。ICH M7ガイドラインは、確立されたリスク評価戦略に基づいて変異原性不純物の許容摂取量を設定する。開発初期の許容リスクはおおよそ100万人に1人のがん増加、開発後期及び市販製品ではおおよそ10万人に1人の増加と設定される。これらのリスクレベルは、ヒトが一生涯にがんを発症する確率(3人に1人以上)と比較してわずかである。発がんリスク評価は生涯曝露量に基づいており、一生涯よりも短い期間

(LTL : less-than-lifetime)の曝露では許容摂取量を高く設定してもリスクレベルは同程度に維持される。発がんリスクレベルの数値(10万人に1人)やこの数値に基づくTTCを用いることは仮定的な概念であるが、安全な曝露量を推定できる。一方で、TTCを上回っても必ずしもリスクが上昇するわけではなく、実際のがん発生率の増加は更に低い可能性がある。なお、げっ歯類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。これらの考察に基づく、変異原性物質と確認された不純物に曝露されていた場合でも、発がんリスクが必ずしも増加するとは限らず、処置の必要性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. 評価

原薬及び製剤中の不純物の評価は、新原薬の合成や保管、新製剤の製造や保管中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を対象とする。評価は、構造が決定されている実際の不純物の変異原性を検討し、潜在的な不純物が最終製品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最新のICH M7ガイドラインに従って判断する。

実際の不純物及び潜在的な不純物のハザード評価により、下記表1の5クラスに分類され、各クラスに対応した管理措置が必要となる。クラス分けには、変異原性試験データのデータベース(例：ChemIDplus, CPDBなど)、文献情報のレビューに加え、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((Q)SAR : (quantitative) structure-activity relationship)の評価が用いられる。(Q)SAR評価については、専門的知識に基づくルールベース法と統計的モデルに基づく手法の2種類の相補的手法を併用すべきであり、いずれもOECDのパリデーショ原則に準拠したモデルであることが求められる。相補的な2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。

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
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 ・変異原性なし：クラス5 ・変異原性あり：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

5. 管理

管理戦略と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ガイドライン)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)

評価の結果、クラス1、2、3の不純物がある場合、原薬及び製剤中のそ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である。原薬の製造工程や製剤の製造工程に関する十分な知識は、総合的な安定性の理解と併せ、適切な管理を開発する基本となる。変異原性不純物を管理する戦略の開発は、ICH Q9⁹⁾ガイドライン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に基づく管理戦略は、工程設計と管理、適切な分析試験を組み合わせ、管理を上流に移行し最終製品の試験の必要性を最小限に抑えることができる。

原薬中の製造工程由来不純物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は、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 Q6A¹⁰⁾ガイドラインに基づき、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。

オプション2は、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は、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。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は、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)の関係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セントファクターとして示してもよい。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。

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。

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、全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。ICH Q6Aガイドラインで定義された「定期的試験」又は「スキップ試験」と呼ばれる手法で、「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であることが条件となる。定期的検証試験の結果があらかじめ設定された判定基準に適合しない場合、製造業者は直ちに全てのバッチについて完全な試験(すなわち、全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、定期的検証試験に不適合の原因を特定し是正措置を行い、工程が再び管理状態になるまで継続する。不適合の場合、規制当局に通知し、試験を行わなかったバッチのリスク・ベネフィットを評価する。

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や包装形態及び保存条件と関連してい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。これらの試験結果に基づき、変異原性分解生成物のレベルを管理する。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、かつそのレベルが合理的に実行可能な限り低減されている場合、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することができる。

6. 参考資料

- 1) ICH: Guideline for M7 (R2), Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.
- 2) ICH: Guideline for S9, Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.
- 3) 平成23年3月31日付薬食発0331第7号厚生労働省医薬食品局長通知、平成23年3月29日付製局第5号経済産業省製造産業局長通知、平成23年3月29日付環保企発第110331009号環境省総合環境政策局長通知「新規化学物質等に係る試験の方法について」(令和2年11月5日最終改正)。
- 4) 令和2年4月6日付基安化発0406第1号厚生労働省労働基準局安全衛生部化学物質対策課長通知「微生物を用いる変異原性試験の具体的手法及び試験結果の評価方法について」。
- 5) 平成8年3月22日付衛化第29号別添「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針(別添)」(令和4年9月29日付生食発0929第3号により一部改正)。
- 6) ICH: Guideline for S2 (R1), Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.
- 7) OECD: Test Guideline No. 471, Bacterial Reverse Mutation Test.
- 8) ICH: Guideline for Q10, Pharmaceutical Quality System.
- 9) ICH: Guideline for Q9 (R1), Quality Risk Management.
- 10) ICH: Guideline for Q6A, Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.