

第 1 章

ICH M7の適用範囲と既存ガイドラインとの関連性

はじめに

医薬品の合成には、原料となる反応性化学物質、試薬、溶媒、触媒、その他の助剤が使用される。原薬合成、及びその後の製剤の分解により、原薬及び製剤中には不純物が存在する場合がある。これまで、医薬品中の不純物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」¹⁾、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」²⁾で指針が与えられているが、DNA反応性(変異原性)不純物についての指針は示されていなかった。ICH M7ガイドラインは、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し、潜在的発がんリスクを低減することを目的としている。ICH M7ガイドラインは、ICH Q3A(R2)、Q3B(R2)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。

1. 背景

遺伝毒性試験によって突然変異や染色体異常を誘発することが証明された化学物質は遺伝毒性があると考えられ、ヒトに対して発がん性を示す可能性がある。一般に遺伝毒性は閾値がないとされている。したがって、医薬品中遺伝毒性物質の存在が確認された場合には、たとえ低濃度であってもこのような遺伝毒性化学物質の曝露は発がんリスク増加を招き、ヒトへの健康影響に重大な問題になり得る。したがって、ICH Q3A(R2)及びICH Q3B(R2)に記載されている検出限界は、遺伝毒性不純物には受け入れられないものと考えられる。たとえば、ICH Q3Bガイドラインでは1日2 gを服用する製剤に対しては、その0.15%に遺伝毒性不純物が含まれるとしても許容される。これは、3,000 μg /日の不純物に相当し、体重50 kg当たりでは60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ である。強力な遺伝毒性発がん物質であるジメチルニトロサミンは100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の曝露でラットの50%にがんを作ることが知られており、不純物がこのようなタイプの遺伝毒性発がん物質である場合、患者にとって極めて高い発がんリスクとなる。医薬品活性成分の中でも状況(例：がんの化学療法剤)によっては遺伝毒性・発がん性も許容されるが、原薬及び製剤中の不純物には通常ベネフィットはなく、リスクだけを与える可能性がある。したがって製薬メーカーは遺伝毒性不純物を技術的に可能な低濃度に、あるいは重大な発がんリスクを持たない濃度に抑

える工夫をすべきである。

不純物や残存溶媒関連の問題を扱っている現行のガイダンスにはICH Q3A(R2)¹⁾、ICH Q3B(R2)、及びICH Q3C(R3)がある。2006年、欧州医薬品審査庁(EMA)の医薬品評価委員会(CHMP)は遺伝毒性不純物の制限に関するガイドラインを発表した⁴⁾。また米国FDAも2008年に同様のドラフトガイダンスを提出した⁵⁾。これを受けて2010年から日本、欧州、米国による国際的ガイドライン(ICH M7)の策定が開始され、2014年7月に最終化された⁶⁾。

2. 薬物の不純物及び残存溶媒に関するこれまでのICHガイドライン

ICH Q3A(R2)¹⁾及びICH Q3B(R2)²⁾はそれぞれ原薬及び製剤中の不純物問題について取り扱っている。ICH Q3A(R2)は承認された薬物中の不純物の同定・安全性確認について扱い、ICH Q3B(R2)は承認された製剤中に含まれる原薬の分解生成物、または賦形剤及び/または直接容器・施栓系との反応生成物に分類される不純物についてのみ扱っている。上記ガイドラインでは、不純物とは原薬を構成する化学的物質または医薬品賦形剤以外の原薬または製剤の成分と定義している。患者が曝露される原薬または製剤の量によって、上記ガイドラインは不純物の同定・報告・安全性確認の際の閾値を推奨している。上記二つのガイドラインの定義によると、「安全性確認(qualification)」とは、規定濃度におけるある個体の不純物(または分解生成物)またはある任意の不純物(または分解生成物)の特徴から生物学的安全性を確立できるようなデータを取得し、評価する手順のことである。科学的根拠や問題の大きさから、安全性確認のために閾値を増減させることも適切と思われる。表1にICH Q3A/Q3Bで示されている原薬中、製剤中の不純物の構造決定、及び安全性確認が必要な閾値を示した。

表1 ICH Q3A/Q3Bで示されている原薬中、製剤中の不純物の構造決定、及び安全性確認が必要な閾値

	最大1日投与量	構造決定が必要な閾値	安全性確認が必要な閾値
原薬	≤2 g	0.10%または1 mg/日の低い方	0.15%または1 mgの低い方
	>2 g	0.05%	0.05%
製剤	<1 mg	1.0%または5 µg/日の低い方	
	1 mg~10 mg	0.5%または20 µg/日の低い方	
	10 mg~2 g	0.2%または2 mg/日の低い方	
	>2 g	0.10%	
	<10 mg		1.0%または50 µg/日の低い方
10 mg~100 mg		0.5%または200 µg/日の低い方	
100 mg~2 g		0.2%または3 mg/日の低い方	
>2 g		0.15%	

第 4 章

ICH M7に対応した毒性評価の考え方と具体的方法

はじめに

M7の原型となったEMAガイドライン「Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities」¹⁾及びFDAドラフトガイダンス「Genotoxic and Carcinogenic impurities in Drug Substances and Products : Recommended Approach and Acceptable Limit」²⁾により、genotoxic impurityまたは遺伝毒性不純物という言葉が広く認識されるようになった。遺伝毒性という言葉は、回復性がなく次世代の子孫にも伝わり得る突然変異や染色体の異常ばかりでなく、DNA鎖切断や不定期DNA合成等のように、その後修復されたり、次世代には受け継がれない変化も含めた遺伝物質の変化を幅広く意味することが多い。遺伝毒性はさまざまな機序によって誘発され、安全性の閾値が存在するものと、閾値が存在しないものがある。M7では、遺伝毒性を有する不純物全般を対象とするのではなく、「低レベルで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」を対象とするよう定められている。このような物質については安全性の閾値が存在しないため、M7以前の不純物ガイドライン、すなわちQ3A/Bで定める許容レベルにおいてヒトに対して発がんリスクを増加させる可能性があり、安全性を十分確保できないと考えられている。したがって、M7に対応する遺伝毒性評価とは、DNA反応性について調査することである。

DNA反応性物質の場合はその許容値がM7に定められているが、DNA反応性物質でなければQ3A/Bに従う。いずれの場合も、十分な毒性データが入手できれば、それぞれの物質の閾値に基づいて許容値を定めることができる。DNA反応性については、通常Ames試験で判断する。DNA反応性の発がん物質は一般にAmes試験で陽性となることが知られており、Ames試験陰性の場合、例えば染色体異常試験で陽性等の発がん物質であっても多くの場合閾値を持ち、医薬品の不純物として現実的に混入し得る曝露量では、ヒトの発がんを増加させることはないと考えられている³⁻⁷⁾。したがって、M7で定義する「DNA反応性物質」とは、実際には「Ames試験陽性物質」または「変異原物質」とほとんど同じ意味である。M7に対応した毒性評価とは、情報調査、in silico評価、変異原性試験、がん原性試験のいずれか、または複数の利用可能な情報に基づいて変異原性の有無を判断し、その不純物の曝露許容値を決定することである。

1. 情報調査

構造決定した不純物が全く新規の化学物質でなければ、TOXNETやPubMed等を利用して、その化学物質に関する変異原性及び発がん性に関する情報が存在するかを調査する。いくつかのデータベースを網羅的に検索できる商用システムも利便性が高い。さまざまな情報を網羅的に調査するにあたって、情報の信頼性には特に注意をはらう必要がある。Ames試験は1970年代から極めて多くの試験機関によって実施されてきたため、一つの化学物質について複数の報告があり、陽性・陰性の相反する結論が導かれている場合がある。試験に使用した菌株や、S9の動物種が異なっている等、矛盾する理由が説明できる場合もあるが、被験物質の純度や実験の手技を疑わざるを得ない場合もある。このため、情報検索においてはAmes試験の情報が1件ヒットしたからといって、そこで情報調査を終了してしまうと対応を誤る危険がある。

化学物質の供給元から入手できる安全データシート(Safety Data Sheet, SDS)にも、Ames試験成績が記入されている。SDSは化学物質排出把握管理促進法のもとに、化学物質の性状や適切な取り扱いに関する情報を提供するために法制化された制度である。労働安全衛生法でも、化学物質の危険有害性情報等の伝達のために用いることが定められている。法律に基づく情報提供なので本来は有用な情報として利用できるはずであるが、実際には問題がある。表1はdimethyl sulfoxideのSDSに記載されている事例である。相反する複数の情報があり、ヒトのリスク判断にあたってそれぞれの情報の重み付けができないため、これらの情報を総合しても、dimethyl sulfoxideが変異原物質かどうかの判断に責任が持てない。

dimethyl sulfoxideはAmes試験や染色体異常試験等の*in vitro* 遺伝毒性試験に標準的に用い

表1 dimethyl sulfoxideのSDSに記載されている変異原性情報

DMSO	SDS記載内容
A社製品	復帰変異原性試験(Ames試験)ネズミチフス菌では、陰性。DMSOはAmes試験の溶媒として使用されることから、区分外とした。
B社製品	変異原性：陽性
C社製品	変異原性データなし
D社製品	陰性(Ames試験)
E社製品	Ames試験(-S9)大腸菌陽性
F社製品	Mutagenic for bacteria and/or yeast
G社製品	Salmonella typhimurium assay : negative
H社製品	Toxicological informationに変異原性に関する記載なし

第 6 章

原薬製造工程における リスクアセスメントと管理戦略の開発

はじめに

不純物は医薬品の安全性に影響を及ぼす可能性があるため、原薬に見込まれる重要品質特性 (potential CQA) の主要な項目であり、原薬製造工程における管理戦略を開発する際の焦点となる。不純物はICH Q3A ガイドラインにおいて規定されているが、毒性の非常に強い不純物の管理手法は具体的に記載されていなかった。医薬品市場がグローバル化する中で、毒性の非常に強い不純物の管理手法を調和することは喫緊の課題であった。近年、コンピュータを用いた構造活性相関によるがん原性試験及び細菌を用いる変異原性試験の予測の信頼性が高まってきたこと、また、分析技術が大幅に進歩し、極微量の不純物の分析が可能となってきたことから、ICHの場において変異原性不純物ガイドライン(ICH M7)が検討され、2014年6月にStep 4文書が合意された。現在、各極規制への取り込みが急ピッチで行われているところである。従来のICHガイドラインは市販後の医薬品の品質を対象としているのに対して、変異原性不純物に関しては、治験段階からの管理を求めているところに特徴がある。ICH M7が発行された後は、このガイドラインに基づき治験薬の変異原性不純物に関する管理を行政当局に報告することが想定される。

本章ではICH M7の内容に、関連するガイドラインの内容を加味して原薬製造工程における有機不純物のリスクアセスメントと管理戦略の開発について解説する。また、第7章において「サクラミル原薬S2モック¹⁾」の内容を用いて厚生労働科学研究奥田班で検討した開発段階におけるLTL曝露に関する許容摂取量の設定事例²⁾を紹介する。

1. 不純物の分類

原薬の管理戦略を開発する際の主要な焦点である不純物について図1に整理した。

不純物は、有機不純物、無機不純物、残留溶媒に大別され、有機不純物は、さらに類縁物質、光学異性体及び変異原性不純物に分類される。類縁物質はICH Q3Aで、残留溶媒はICH Q3Cで規定されている。また、新原薬の対掌体(エナンチオマー)等の光学異性体はICH Q3Aでは対象外とされていたが、ICH Q6Aにおいて、測定が可能な場合にはICH Q3Aに規定された原則に従って取り扱われるべきであると記載されている。

この他に、変異原性不純物についてはICH M7が、また、元素不純物についてはICH Q3D

がICHの場において合意されている。ICH M7が最終化されたことにより、有機不純物のリスクアセスメントのプロセスが大きく変化する。

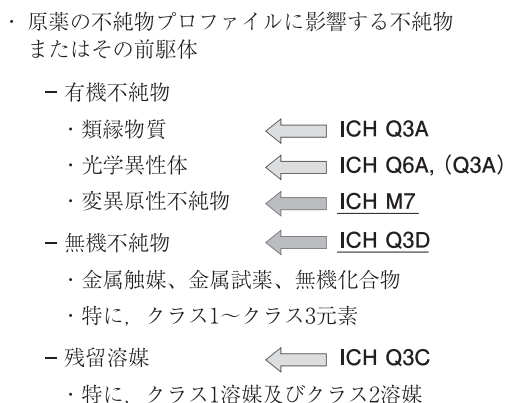


図1 原薬の不純物

2. 不純物の閾値

原薬の不純物のガイドライン(ICH Q3A)には表1に示した報告の必要な閾値、構造決定の必要な閾値及び安全性確認の必要な閾値が示されている。

新原薬中に構造決定の必要な閾値を超えるレベルで存在する不純物の構造決定が必要となる。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、構造決定が必要となる。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が必要となる。

表1 閾値(ICH Q3A)

最大一日投与量*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
≤ 2 g/day	0.05%	0.10%又は一日摂取量 1.0 mg (どちらか低い方)	0.15%又は一日摂取量 1.0 mg (どちらか低い方)
> 2 g/day	0.03%	0.05%	0.05%

*1 一日当たりの原薬の摂取量

*2 これより低い値を用いる場合は、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。