

# ICH M7「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」 運用及び品質に関して

---

医薬品医療機器総合機構  
再生医療製品等審査部  
福地 準一

# 本日の内容

---

- 注意事項
- 運用に関して
  - ガイドラインの適用範囲（第2章）
  - 市販製品に関する検討事項（第4章）
  - 適用に関するその他のシナリオ（付録1）
  - ガイドラインの実施時期
- 品質に関して
  - 評価の対象となる不純物（第5章）
  - 製造工程由来不純物の管理オプション（第8.1章）
  - オプション3や4の検討（第8.2章）
  - 管理オプションの事例（付録2）
  - 分解生成物の管理（第8.4章）
  - ライフサイクル、臨床開発（第8.5及び8.6章）
- ガイドラインの実施に向けた課題等

# 注意事項

---

- 平成26年6月にICHのホームページに掲載されたステップ4文書の内容を中心にご紹介します。
- 現在、ステップ5に向けた作業中のため、確定した表現ではないことにご留意ください。
- 記載内容に対する責任については、PMDAではなく、発表者個人に拠ることにご留意ください。

運用に関して

# ガイドラインの適用範囲(1)

---

## 適用対象

- 新原薬
- 新製剤
  - 臨床開発段階及び承認申請時
  
- 市販製品
- 既承認製剤に含まれる原薬を用いた製剤（新規）
  - 原薬合成法に関する変更時
  - 製剤の製造方法に関する変更時
  - 適応症又は投与方法の変更時

## 運用に関して

# ガイドラインの適用範囲(2)

---

## 適用対象外

- 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、動植物由来の医薬品
- ICH S9の適用範囲で進行がんを適応症とする医薬品
- 治療濃度で遺伝毒性のある医薬品
- 既存の市販製品で使用されている医薬品添加剤\*  
\*製剤に初めて使用され、かつ化学合成による添加剤の不純物に対し、必要に応じて適用。
- 製剤の包装に関連する溶出物（必要に応じて適用）

## 運用に関して

# 市販製品に関する検討事項

- ❑ 基本的にガイドライン発出前に上市された製品には適用されない
- ❑ 一部の状況下では、評価等の措置が必要になる場合がある

原薬	出発物質以降の合成ルート等での変更時 新たな変異原性不純物が生じる時 既存の変異原性不純物の判定基準が高くなる時 ✓ 製造場所の変更、原料供給業者の変更には不要
製剤	新たな変異原性分解生成物が生じる時 既存の変異原性分解生成物の判定基準が高くなる時 ✓ 製造場所の変更には不要
臨床使用	臨床用量の著しい増量時、投与期間の延長時 適応症の変更により、既存の不純物の許容摂取量が適切でなくなる時 ✓ 新たな投与経路、他の患者集団への適応症の拡大時には不要
その他	クラス1又は2への分類に関する新たなハザードデータの入手時 ✓ 警告構造の情報のみでは不要

## 運用に関して

# 適用に関するその他のシナリオ

---

## その他のシナリオ

- 希少疾病用薬の新原薬の臨床開発
  - ケースバイケース
  - 不純物の限度値を高くできる例外となる場合がある
  
- 既存の原薬を使用した新製剤の臨床開発
  - 原薬の製造工程は不変のため、原薬の再評価は不要
  - 製剤は新規であるため、適用
  
- あるICH地域の既承認薬を別のICH地域で初めて承認申請する時
  - 相互認証がないため、別のICH地域での初めての承認申請では新製品とみなされる

全てのシナリオが網羅されているわけではないので、必要に応じて適宜相談をお願いします。

## 運用に関して

# ガイドラインの実施時期

公開後に実施が奨励されるが、**18カ月後**までは期待されていない  
なお、以下の除外事項も適用される

### □ Ames試験

- 公開後はM7に従ってAmes試験を実施
- ただし、公開前に実施された場合は、再度の実施は不要

### □ 公開前にⅡb／Ⅲ相臨床試験が開始されていた開発プログラム

以下の除外事項を適用し、承認申請可能

- 2種類のQSARによる評価は不要
- 不純物の評価範囲への準拠は不要
- 規制当局への提出文書に関する推奨事項の適用は不要

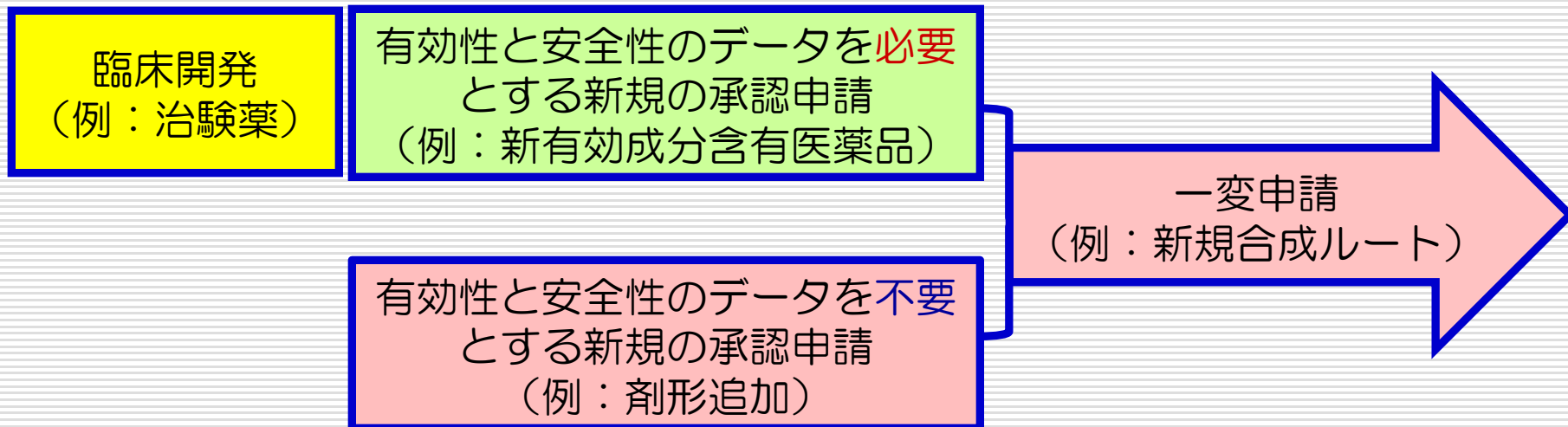
### □ Ⅱb／Ⅲ相臨床試験を実施せずに申請される新薬申請

- 商業生産工程の開発も同様の課題が伴うことを考慮
- M7公開後36カ月まで、M7の適用は期待されない



運用に関して

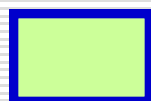
# ガイドラインの実施時期



M7の全適用は、公開**18カ月**後まで期待されない



M7の全適用は、公開**36カ月**後まで期待されない



公開前にⅡb／Ⅲ相臨床試験が開始されていた開発プログラムは承認申請可能

## 品質に関して

# 評価の対象となる不純物

---

## 合成不純物

- 出発物質、中間体中に認められているもの、合理的に予想されるもの
- リスクに応じた評価の妥当性。（長い合成ルートの初期合成段階のものは持ち越しリスクが低いので、評価しない等）
- 原薬合成の後半（late）に導入される出発物質の場合、最終合成工程について評価

## 分解生成物

- 長期保存条件下での生成が合理的に予想されるもの
- 加速試験、光安定性試験で構造決定の閾値を超えて増加が認められるもの

## 臨床開発時

- 利用できる情報に限りがある。
- 構造決定される不純物が少ない（Q3A/Bは適用されない）
- 分解生成物に関する情報が少ない（長期保存試験等の情報が無い）

品質に関して

# 製造工程由来不純物の管理オプション

## オプション1：最終製品での分析試験で管理

- 許容限度値以下の値を判定基準とする規格試験で管理
- パイロットスケールで連続する6バッチ又は実生産スケールで連続する3バッチ以上のデータを用い、原薬中で許容限度値の30%未満と示すことができる場合、スキップ試験は妥当

## オプション2：上流の分析試験で管理

- 原料、出発物質又は中間体にて、規格試験か工程内管理試験を実施
- 原薬中の許容限度値以下の値を判定基準とする

品質に関して

# 製造工程由来不純物の管理オプション

## オプション3：上流での分析試験と工程の能力を組み合わせる管理

- 原料、出発物質又は中間体にて、規格試験か工程内管理試験を実施
- 原薬中の許容限度値を超える値を判定基準とする
- 実証された不純物の挙動と除去に関する理解を伴う
- ラボスケールの実験（添加実験）において、許容限度値の30%未満であれば、妥当

## オプション4：分析試験なしで管理

- 工程パラメータの残留不純物のレベルに対する影響を理解
- 原薬中の不純物のレベルが許容限度値より低いという十分な確信

品質に関して

## オプション3や4の検討(1)

---

### オプション4のための評価

- プロセス化学及び工程パラメータが理解されている
- 不純物が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
- 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いてリスク評価されている

### オプション4が有用な例

- 本質的に不安定な不純物：水と速やかに完全に反応する塩化チオニル)
- 合成の初期に導入され効果的に除去される不純物

## 品質に関して

# オプション3や4の検討(2)

## 科学の原理だけで正当化ができない場合に、期待される情報やデータ

- 下流プロセスの化学における不純物の構造の変化（挙動）に関する情報
- パイロットスケールバッチに関する分析データ
- ラボスケールでの**スパイク試験**
- パイロットバッチや実生産バッチデータの必要性は、パージファクターの大きさ、不純物の導入ポイント及び下流工程における除去ポイントに関する知識により左右される

## パージファクター

- 不純物の量を工程が低減する能力を反映
- 工程中の上流点における不純物の量を下流点における不純物の量で除した値
- 測定されるもの、又は予測されるものがある

品質に関して

## オプション3や4の検討(3)

---

### 妥当性を示すことができない場合

- オプション1もしくは、オプション2により管理
- 合成の最終工程で導入される不純物には、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より低い場合

- 「合理的に実行可能な限り低減する」(ALARP: as low as reasonably practicable)の原理の適用は**不要**

### 許容限度値より低くすることができない場合

- リスク/ベネフィット分析に基づき、高い限度値を正当化できる
- ただし、合理的に実行可能な限り低いレベルに

## 品質に関して

# 管理オプションの事例

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シを根拠」

- 5工程合成の第3工程で導入される出発物質Yの不純物B
- 出発物質中に0.1%未満で通常的分析法で検出される

## データ及び情報

- 様々な濃度で不純物Bを出発物質に添加したラボスケールの除去試験
- 最後の3工程を通して500倍を超えるパーシファクター
- パーシファクターを用い、出発物質Y中の不純物Bの規格0.1%から、原薬中の不純物Bは2ppm未満と予測

## 管理

- 予測される原薬中の不純物Bは、TTCに基づく原薬中の限度値50 ppmより低いことから、不純物Bの規格0.1%は正当化される
- パイロットスケール又は実生産スケールのデータは要求されない



品質に関して

# 分解生成物の管理

---

## 推奨される検討

- 提案された包装形態での加速安定性試験（40° C/75%RH、6ヵ月）
- 長期安定性試験を実施する前に、提案された市販用包装形態において、高温条件での速度論的に同等な短期安定性試験

## 許容限度値に近いレベルで分解物が生成すると予測される場合

- 市販包装形態での基本となる長期安定性試験でモニタリング
- 変異原性分解物の規格の必要性は、安定性試験の結果次第

## 品質に関して

# ライフサイクル、臨床開発

---

## ライフサイクルマネジメント

- 分析法の改善が不純物の構造同定につながる可能性があり、新規構造の場合には変異原性を評価
- 日常的なモニタリングが実施されないオプション3、4及び定期的試験については、意図した、又は意図していない変更の発生時には、試験の必要性を再評価

## 臨床開発段階

- 管理戦略を支持するデータは、臨床開発中は少ない
- 存在する可能性が最も高い不純物を優先
- 市販処方薬は、開発の後期に設計されるため、一般的に臨床開発の初期においては製剤の分解生成物に対する取り組みは限定的

# ガイドラインの実施に向けた課題等

---

## キーワード

- 未承認薬
- 治験届
- ケースバイケース
- Q & A等の要否・整備

---

ご静聴ありがとうございました。



<http://www.pmda.co.jp>