

ICH M7 品質に関して

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 阿曾幸男

ICH M7, Q3Dステップ4ガイドライン説明会
2015年4月7日

ICH M7 品質に関して

1. 諸言
2. ガイドラインの適用範囲
3. 一般原則
4. 市販製品に対する検討事項
5. 製造工程と製剤中の不純物に関する評価
6. ハザード評価の要件
7. リスクの特性解析
8. 管理
9. ドキュメンテーション
10. 注記
用語解説
参考文献
付録(シナリオ、管理方法の事例、個別不純物許容量)

2. ガイドラインの適用範囲

新原薬およびその新製剤
治験届、販売承認申請

承認後の一部の変更申請：

- (1) 原薬の変更
- (2) 製剤の変更
- (3) 臨床使用法の変更

2. ガイドラインの適用範囲

◆ 適用範囲外のもの

- 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 (herbal products) 及び動植物由来の医薬品
- 進行がんを適応症とする医薬品の原薬および製剤 (ICH S9)
- 治療濃度でそれ自体遺伝毒性を有する原薬およびその製剤
- 既存の市販製品で使用される医薬品添加剤および香料

◆ 適用範囲外のもの

- ✓ 製剤の包装に関連する溶出物
- ✓ これまでに対して医薬品に使用されたことがなく、かつ化学的に合成された医薬品添加剤中の不純物

必要であれば本ガイドラインの安全性に対するリスク評価の原則を適用可能

4. 4 市販製品に対するその他の検討事項

市販製品に対して、本ガイドラインに従って変異原性不純物に関する安全性の再評価が必要となる場合

- ある種の承認後の変更
- 懸念される特別な理由がある場合
 - ・全般的な管理戦略及び規格が確立された後に、不純物に関連する新たなハザードデータ(クラス1又は2)が得られた場合
 - ・既知のクラス1又はクラス2の変異原性物質が市販製品中に新たに確認された場合

5.製造工程と製剤中の不純物に関する評価

5.1 合成不純物-1

- 実際の不純物(Actual impurity):

ICH Q3Aの報告の必要な閾値を超えて原薬中に認められる不純物

構造決定:そのレベルがICH Q3Aの構造決定の必要な閾値を超える場合に実施

一部の不純物については、構造決定の必要な閾値未満であっても、構造が決定されていることがある。

5.製造工程と製剤中の不純物に関する評価

5.1 合成不純物-2

- 潜在的な不純物(Potential impurity):
 - (1)出発物質(Starting materials)、試薬(reagent)及び中間体(Intermediates)
 - (2)出発物質と中間体中に検出される構造既知の不純物
 - (3)化学反応と反応条件の知見から生成することが合理的に予測される副生成物
- 構造が知られている全ての不純物について変異原性の可能性を評価

5.製造工程と製剤中の不純物に関する評価

5.1 合成不純物-3

- 構造を決定した不純物のうち、出発物質及び中間体中に認められている不純物、並びに出発物質から原薬に至る合成ルートにおいて合理的に予想される副生成物については、**原薬に持ち越されるリスクを評価**すべきである。一部の不純物については、原薬に持ち越されるリスクはほとんどないと考えられるため（例えば、長い合成ルートの初期合成段階における不純物など）、ある工程以降から不純物の変異原性を評価することに関し、その妥当性をリスクに基づいて示すことができる。
- 原薬合成の後期に用いられる出発物質（かつ、その出発物質の合成ルートがわかっている場合）については、その出発物質の合成の最終段階の工程について潜在的な変異原性不純物に関する評価を行うべきである。

5.製造工程と製剤中の不純物に関する評価

5.2 分解物-1

- 実際の分解物:1次包装及び2次包装に入れた原薬/製剤を長期安定性試験条件で保存中に、ICHQ 3A/ICHQ3Bの報告の必要な閾値を越えて観察される分解生成物、並びに当該製剤の製造中に生成する不純物
 - ✓ 構造決定：ICH Q3A/Q3Bに概説されている構造決定の必要な閾値を越えた場合
 - ✓ 一部の不純物は、構造決定の必要な閾値未満であっても構造決定が行われている場合もある。

5.製造工程と製剤中の不純物に関する評価

5.2 分解物-2

- 潜在的分解物：長期保存条件下で生成することが合理的に予測されるもの
 - ✓ 加速安定性試験（6カ月間の40°C/75%相対湿度など）及び光安定性確証試験(ICH Q1B)において、ICHQ3A/Bに記載されている構造決定の必要な閾値を超えるレベルで生成されるが、長期安定性試験条件、一次包装中の原薬又は製剤中では確認されていない分解生成物
- 構造が知られている全ての分解物について変異原性の評価

8.1 製造工程由来不純物の管理（その1）

オプション1：最終製品での分析試験で管理

判定基準：許容限度値又はそれよりも低い値

ICH Q6Aに基づき、定期的（検証）試験の適用も可能

“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。”

オプション2：上流での分析試験で管理

原料、出発物質若しくは中間体に対する規格試験／工程内管理

判定基準：許容限度値又はそれよりも低い値

8.1 製造工程由来不純物の管理（その2）

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管理
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

判定基準：許容限度値又はそれよりも高い値

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保証

“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。”

オプション4：分析試験なしで管理

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）について十分な確信をもった理解。

8.4 分解物の管理

変異原性を有する潜在的分解物に関する検討でめざすものは？

分解経路が原薬及び製剤の製造工程や、提案された包装形態及び保存条件と関連があるか理解すること

どのようなタイプの検討？

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）
あるいは、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より、高い温度での速度論的に等価な短期安定性試験。

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は？

分解物の生成を管理する取り組み。

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、これらの安定性試験の結果次第。