

(別添)

治験届に添付する DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理状況に関する資料の記載例  
(Early Consideration)

令和 7 年 1 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
審査センター

I. 背景

DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理については、「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」（令和 6 年 2 月 14 日付 医薬薬審発 0214 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知。以下、「ICH M7 ガイドライン」）及び「薬物に係る治験の計画の届出及び治験の実施等に関する質疑応答（Q & A）の改正について」（令和 4 年 8 月 31 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）に基づき、医薬品の開発段階から一定の評価・管理を行い、その内容を治験届に添付して提出するよう求められているところです。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」）が実施する治験届に対する調査において、変異原性不純物の評価及び管理状況の確認を行っていますが、資料、検討内容の不足等により調査に時間を要するケースが一定数存在していました。このため、治験届に対する調査の効率化と円滑な治験の実施を目的として、これまでの ICH M7 ガイドラインの運用実績に基づき、本記載例を取りまとめ、公表することとしました。

本記載例は、治験届に添付する変異原性不純物の評価及び管理状況に関する資料の作成方法を例示するものであり、新たな規制の導入や評価・管理方法の解説を企図するものではありません。掲載するのは記載例であり、記載内容が充足していれば、これ以外の記載様式による資料を提出することも可能です。なお、変異原性不純物管理の適切性は個別品目の状況に応じて判断されるものであり、場合により個別品目の調査の過程で追加資料の提出が必要とされる可能性もあるため、変異原性不純物の管理方法やリスク評価の内容について不明点があれば、総合機構による相談の利用もご検討ください。また、本記載例は治験届の段階での標準的な記載内容を念頭に作成されており、製造販売承認申請において提示される管理方法等の受入れ可能性を保証するものではありません。

本文書は、令和 7 年 1 月時点での科学的知見等を踏まえて検討・作成したものであり、今後新たに得られる知見や科学の進歩等により変わり得るものであることに留意ください。

## II. 本文書の構成

臨床開発中の製品について、ICH M7 ガイドラインでは臨床開発の早期（第 I 相試験及び第 II a 相試験）と後期（第 II b 相試験及び第 III 相試験）で治験届に添付すべき資料の内容が異なり、さらに、第 I 相試験は投与期間が 14 日を超えるか否かで検討すべき不純物が異なります。したがって、本文書では以下の構成で記載例を提示します。

### 1. 投与期間が 14 日以内の第 I 相試験

- (1) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれも存在しない場合
- (2) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれかが存在する場合

### 2. 投与期間が 14 日を超える第 I 相試験及び第 II a 相試験

- (1) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれも存在しない場合
- (2) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれかが存在する場合

### 3. 第 II b 相試験及び第 III 相試験

- (1) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれも存在しない場合
- (2) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれかが存在する場合

### 4. 資料添付を省略できる場合

- (1) 第 2 回以降の届において、前回届時から製造方法に変更がなく、用法・用量及び投与期間が実施済みの治験を超えない場合（臨床開発の早期（1. 及び 2. ）から後期（3. ）に移行する場合を除く）
- (2) 既承認製剤を治験薬として使用する場合

## 1. 投与期間が 14 日以内の第 I 相試験

- (1) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれも存在しない場合

(記載例)

### 1. 目的

ICH M7 ガイドラインに準じて、原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物の DNA 反応性 (変異原性) に関するハザード評価及び管理方法について、以下のとおりまとめた。

なお、予定する臨床試験は投与期間 14 日以内の第 I 相臨床試験であることから、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に焦点を置いて評価を実施した。

### 2. 不純物のハザード評価の結果

原薬及び製剤の製造において生じる不純物に関して、製造工程で使用する原料、試薬及び中間体並びに製造工程に由来する不純物についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。その結果、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に該当するものはなかった。

原薬及び製剤の保管において新たに生じる分解生成物について、治験薬に使用する原薬及び治験薬と同じ製造方法で製造した原薬及び製剤を用いて実施した安定性試験の結果に基づき評価を行った。その結果、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に該当するものはなかった。

(チェックリスト)

- ✓ 原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物について検討されているか。
- ✓ クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物について評価されているか。
- ✓ ニトロソアミン類の不純物については関連通知 (「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」(令和 3 年 10 月 8 日付 薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知) 等) を踏まえたリスク評価及び管理がされているか。

(2) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれかが存在する場合

(記載例)

## 1. 目的

ICH M7 ガイドラインに準じて、原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物の DNA 反応性（変異原性）に関するハザード評価及び管理方法について、以下のとおりまとめた。

なお、予定する臨床試験は投与期間 14 日以内の第 I 相臨床試験であることから、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に焦点を置いて評価を実施した。

## 2. 不純物のハザード評価及び管理戦略

原薬の製造において生じる不純物に関して、製造工程で使用する原料、試薬及び中間体並びに製造工程に由来する不純物についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。その結果、「cohort of concern」、クラス 1 又はクラス 2 に分類された不純物を表 2-1 に示す。また、原薬の保管において新たに生じる分解生成物について、治験薬に使用する原薬と同じ製造方法で製造した原薬を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。

製剤の製造において生じる不純物に関して、製造工程で使用する原料、試薬及び中間体並びに製造工程に由来する不純物についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。その結果、「cohort of concern」、クラス 1 又はクラス 2 に分類された不純物を表 2-1 に示す。また、製剤の保管において新たに生じる分解生成物について、治験薬と同じ製造方法で製造した製剤を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。

表 2-1. 「cohort of concern」、クラス 1 又はクラス 2 に分類された不純物

不純物名 ／構造式	由来	クラス分類	変異原性不純物の管理戦略*
不純物 A (構造式) ※不純物の構造式を記載する	副生成物	cohort of concern	オプション 1 を適用し、 原薬において許容限度値 (50 ppm) **以下で管理する。
不純物 B (構造式)	副生成物	クラス 1	オプション 1 を適用し、 原薬において許容限度値 (3,620 ppm) ***以下で管理する。
不純物 C (構造式)	出発物質	クラス 1	オプション 2 を適用し、 出発物質において、許容限度値 (240 ppm) **** 以下で管理する。
不純物 D (構造式)	出発物質	クラス 2	オプション 3 製造工程における除去試験の結果、管理値を 超える量を出発物質中に添加した場合であ っても、原薬中で許容限度値 (100 ppm) ****

			以下に除去されることが確認されていることから、オプション3に基づき、出発物質において (1,000 ppm) 以下で管理する。
不純物 E (構造式)	出発物質	クラス 2	オプション 4 推定パーシファクターを用いたリスク評価の結果、原薬中に許容限度値 (100 ppm) **** を超えて残留するリスクは無視できるほど小さいと判断したため、ICH M7 ガイドラインオプション 4 の管理戦略を適用する。

\*ICH M7 ガイドラインに基づく不純物の管理方法。

\*\*文献 (〇〇) から算出した。

\*\*\*ICH M7 ガイドラインから算出した。

\*\*\*\*社内資料 (〇〇) から算出した。

### 3. まとめ

以上より、予定する臨床試験における治験薬の DNA 反応性 (変異原性) 不純物のハザード評価及び管理方法を検討し、特定された不純物について全て管理可能と判断した。

(チェックリスト)

- ✓ 原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物について検討されているか。
- ✓ クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物について評価されているか。
- ✓ クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物の化学構造が提示されているか。
- ✓ 変異原性不純物に対する管理計画が説明されているか。
- ✓ 臨床試験の投与期間に応じて適切な 1 日許容摂取量が選択されているか。
- ✓ ニトロソアミン類の不純物については関連通知 (「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」(令和 3 年 10 月 8 日付 薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知) 等) を踏まえたリスク評価及び管理がされているか。

## 2. 投与期間が 14 日を超える第 I 相試験及び第 II a 相試験

- (1) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれも存在しない場合

(記載例)

### 1. 目的

ICH M7 ガイドラインに準じて、原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物の DNA 反応性 (変異原性) に関するハザード評価及び管理方法について、以下のとおりまとめた。

なお、予定する臨床試験は投与期間 14 日を超える第 I 相臨床試験であることから、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に焦点を置いて評価を実施した。

### 2. 不純物のハザード評価の結果

原薬及び製剤の製造において生じる不純物に関して、製造工程で使用する原料、試薬及び中間体並びに製造工程に由来する不純物についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。その結果、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に該当するものはなかった。

原薬及び製剤の保管において新たに生じる不純物について、治験薬に使用する原薬及び治験薬と同じ製造方法で製造した原薬及び製剤を用いて実施した安定性試験の結果に基づき評価を行った。その結果、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に該当するものはなかった。

(チェックリスト)

- ✓ 原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物について検討されているか。
- ✓ クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物\*及び「cohort of concern」に含まれる不純物について評価されているか。
- ✓ ニトロソアミン類の不純物については関連通知 (「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」(令和 3 年 10 月 8 日付 薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知) 等) を踏まえたリスク評価及び管理がされているか。

\* 開発早期 (投与期間が 14 日を超える第 I 相試験及び第 II a 相試験) の段階で、網羅的な(Q)SAR の実施は期待されていません。

(2) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれかが存在する場合

(記載例)

### 1. 目的

ICH M7 ガイドラインに準じて、原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物の DNA 反応性（変異原性）に関するハザード評価及び管理方法について、以下のとおりまとめた。

なお、予定する臨床試験は投与期間 14 日を超える第 I 相臨床試験であることから、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に焦点を置いて評価を実施した。

### 2. 不純物のハザード評価及び管理戦略

原薬の製造において生じる不純物に関して、製造工程で使用する原料、試薬及び中間体並びに製造工程に由来する不純物についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。その結果、「cohort of concern」、クラス 1、クラス 2 又はクラス 3 に分類された不純物を表 2-1 に示す。また、原薬の保管において新たに生じる分解生成物について、治験薬に使用する原薬と同じ製造方法で製造した原薬を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。

製剤の製造において生じる不純物に関して、製造工程で使用する原料、試薬及び中間体並びに製造工程に由来する不純物についてデータベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。その結果、「cohort of concern」、クラス 1、クラス 2 又はクラス 3 に分類された不純物を表 2-1 に示す。また、製剤の保管において新たに生じる分解生成物について、治験薬と同じ製造方法で製造した製剤を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。

表 2-1. 「cohort of concern」、クラス 1、クラス 2 又はクラス 3 に分類された不純物

不純物名 ／構造式	由来	クラス分類	変異原性不純物の管理戦略*
不純物 A (構造式) ※不純物の構造式を記載する	副生成物	クラス 2	オプション 1 を適用し、 原薬において許容限度値 (3,620 ppm) **以下で管理する。
不純物 B (構造式)	出発物質	クラス 3	オプション 2 を適用し、 出発物質において、許容限度値 (240 ppm) ***以下で管理する。

\*ICH M7 ガイドラインに基づく不純物の管理方法

\*\*社内資料 (〇〇) から算出した

\*\*\*ICH M7 ガイドラインから算出した

### 3. まとめ

以上より、予定する臨床試験における治験薬の DNA 反応性（変異原性）不純物のハザード評価及

び管理方法を検討し、特定された不純物について全て管理可能と判断した。

(チェックリスト)

- ✓ 原薬及び製剤の製造及び保管の間に生じる可能性が高い不純物について検討されているか。
- ✓ クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物\*及び「cohort of concern」に含まれる不純物について評価されているか。
- ✓ クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物\*及び「cohort of concern」に含まれる不純物の化学構造が提示されているか。
- ✓ 変異原性不純物に対する管理計画が説明されているか。
- ✓ 臨床試験の投与期間に応じて適切な 1 日許容摂取量が選択されているか。
- ✓ ニトロソアミン類の不純物については関連通知（「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（令和 3 年 10 月 8 日付 薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知）等）を踏まえたリスク評価及び管理がされているか。

\* 開発早期（投与期間が 14 日を超える第 I 相試験及び第 II a 相試験）の段階で、網羅的な(Q)SAR の実施は期待されていません。



### 3. 第Ⅱb相試験及び第Ⅲ相試験

- (1) クラス1不純物、クラス2不純物、クラス3不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれも存在しない場合

(記載例)

#### 1. 目的

ICH M7 ガイドラインに準じて、原薬及び製剤の製造及び保管において生じる可能性が高い不純物のDNA反応性(変異原性)に関するハザード評価及び管理方法について、以下のとおりまとめた。

なお、予定する臨床試験は第Ⅲ相臨床試験であることから、(Q)SARにより評価した不純物の一覧を含め、実際の及び潜在的なすべてのクラス1不純物、クラス2不純物、クラス3不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物について、評価を行った。

#### 2. 治験薬の製造方法

##### 2.1 原薬の製造方法

原薬の製造工程流れ図を図2.1-1に示す。

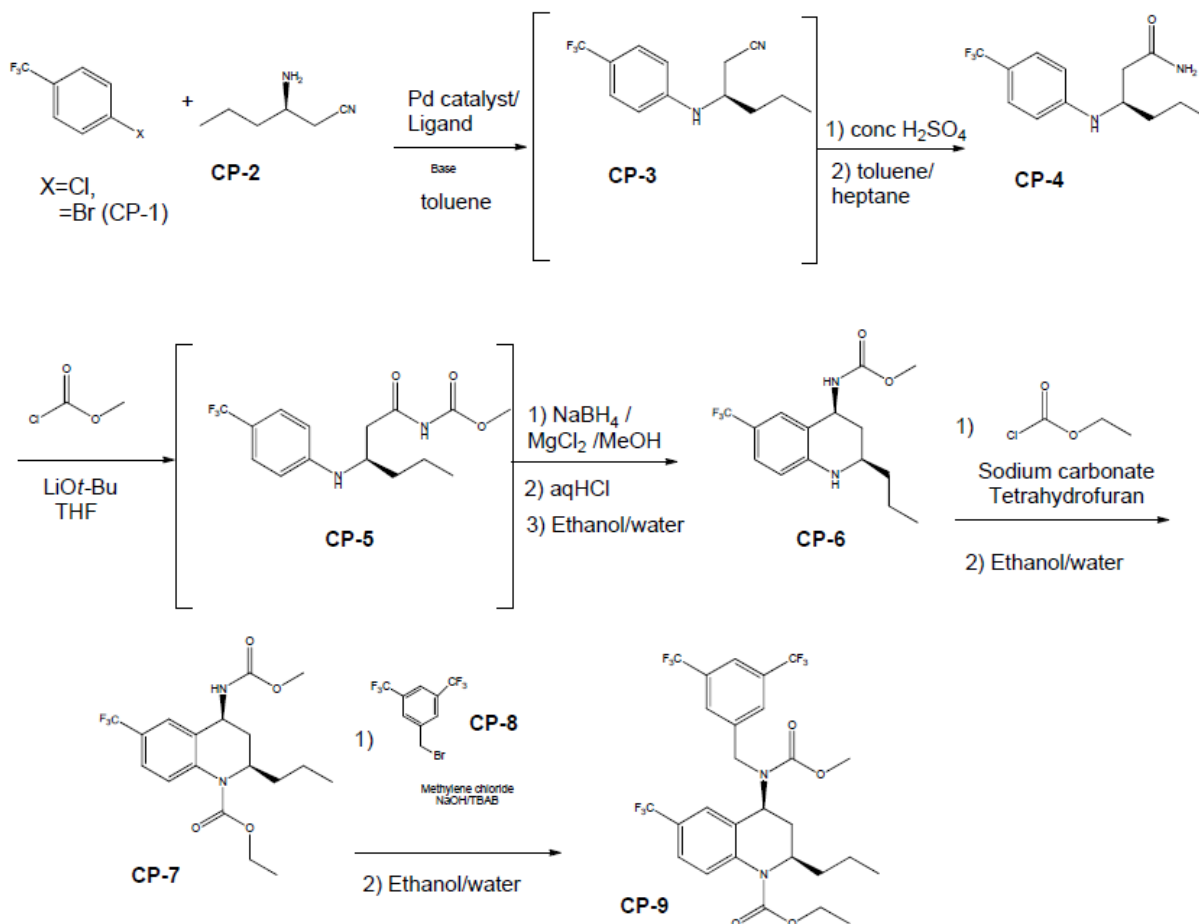


図 2.1-1. 原薬の製造工程流れ図

(出典：サクラミル原薬 S2 モック; <https://www.nihs.go.jp/drug/section3/H23SakuramillMockJ.pdf>)

## 2.2 製剤の製造方法

製剤の製造工程流れ図を図 2.2-1 に示す。

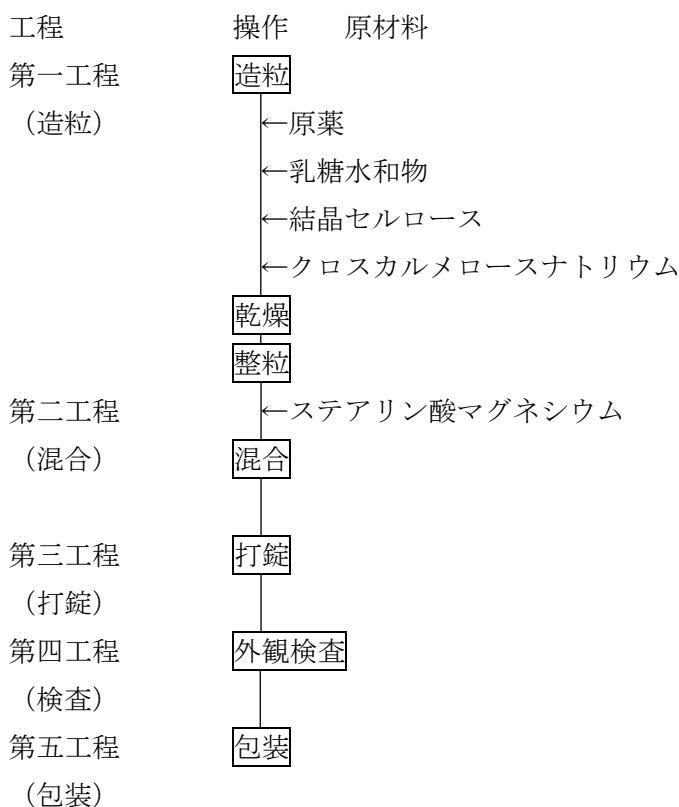


図 2.2-1. 製剤の製造工程流れ図

## 3. 不純物のハザード評価

原薬及び製剤の製造及び保管の間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について、データベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。

原薬について、ハザード評価の結果を表 3-1 に示した。治験薬に存在する可能性のある不純物として、クラス 1 不純物、クラス 2 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物に該当するものはなかった。また、細菌を用いる変異原性試験、*in vivo* 試験及びコンピュータによる毒性評価として細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する(Q)SAR 法を用いてクラス 3、クラス 4 又はクラス 5 に分類した。その結果、クラス 3 不純物に該当するものはなかった。また、原薬において新たに生じる分解生成物について、治験薬に使用する原薬と同じ製造方法で製造した原薬を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。

製剤について、認められた不純物は原薬の製造工程由来であり、原薬において管理戦略又は許容限度値に基づく判定基準を設定し、適切に管理されている。また、治験薬と同じ製造方法で製造した製剤を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。以上より、製剤においては ICH M7 ガイドラインの対象となる不純物はないと判断した。

今後、保管中に増加する可能性がある潜在的な不純物については、製造販売承認申請までに追加で評価する。

表 3-1. 不純物の変異原性に関する評価結果及び変異原性不純物の管理

不純物名 ／構造	由来	(Q)SAR システム 1*	(Q)SAR システム 2**	細菌を用い る変異原性 試験の結果	クラス分類	変異原性不 純物の管理 戦略***
不純物 A (構造式) ※不純物の 構造式を記 載する	原料	Inactive	Inconclusive	—	クラス 4	管理対象外
不純物 B (構造式)	試薬	Inactive	Negative	—	クラス 5	管理対象外
不純物 C (構造式)	原料	Plausible	Positive	Negative	クラス 5	管理対象外

\* 使用ソフトウェア：○○ version 5.0.1（専門的経験に基づくルールベース）

\*\* 使用ソフトウェア：○○ version 1.3.0.0（統計ベース）

\*\*\*ICH M7 ガイドラインに基づく不純物の管理方法

#### 4. 不純物の管理戦略と測定結果

##### 4.1 クラス 1、クラス 2 又はクラス 3 の不純物

ハザード評価の結果、クラス 1、クラス 2 又はクラス 3 に分類された不純物はなかった。

##### 4.2 クラス 4 又はクラス 5 の不純物

ハザード評価の結果、クラス 4 又はクラス 5 の不純物として不純物 A、不純物 B 及び不純物 C が特定された。クラス 4 又はクラス 5 の不純物是非変異原性不純物として扱うことから、管理は不要と考えた。

#### 5. ニトロソアミン不純物について

「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（令和 3 年 10 月 8 日付 薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知）等を参考に、ニトロソアミン不純物の評価を行った。

原薬の合成過程におけるニトロソアミン類の混入のリスク評価の結果、ニトロソアミン類の混入リスクはなかった。

また、製剤に含まれる原薬及び添加剤、並びに製剤の製造工程、包材について、ニトロソアミン類の混入のリスク評価を実施した。その結果、ニトロソアミン類の混入のリスクはなかった。

#### 6. まとめ

以上より、予定する臨床試験における治験薬の DNA 反応性（変異原性）不純物のハザード評価及び管理方法を検討し、特定された不純物について全て管理可能と判断した。

(チェックリスト)

- ✓ 原薬及び製剤の製造工程流れ図を含めているか。
- ✓ 原薬及び製剤の製造及び保管の間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について考察しているか。
- ✓ 2つの(Q)SARにより評価した不純物の一覧（化学構造を含む）を含めているか。
- ✓ (Q)SARで判定不能等の陽性又は陰性以外の結果が得られた場合や、2つの(Q)SARで異なる結果が得られた場合に、クラス分類の判断根拠が記載されているか。
- ✓ 評価に使用した *in silico* (Q)SAR システムについて説明されているか。
- ✓ 「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成26年7月10日付 薬食審査発0710第9号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、ICH Q11 ガイドライン）等を参考に選択された出発物質以降の製造工程についてリスク評価されているか。
- ✓ ニトロソアミン類の不純物については関連通知（「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（令和3年10月8日付 薬生薬審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監麻発1008第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知）等）を踏まえたリスク評価及び管理がされているか。

(2) クラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物のいずれかが存在する場合

(記載例)

## 1. 目的

ICH M7 ガイドラインに準じて、原薬及び製剤の製造及び保管において生じる可能性が高い不純物の DNA 反応性（変異原性）に関するハザード評価及び管理方法について、以下のとおりまとめた。

なお、予定する臨床試験は第Ⅲ相臨床試験であることから、(Q)SAR により評価した不純物の一覧を含め、実際の及び潜在的なすべてのクラス 1 不純物、クラス 2 不純物、クラス 3 不純物及び「cohort of concern」に含まれる不純物について、評価を行った。

## 2. 治験薬の製造方法

### 2.1 原薬の製造方法

原薬の製造工程流れ図を図 2.1-1 に示す。

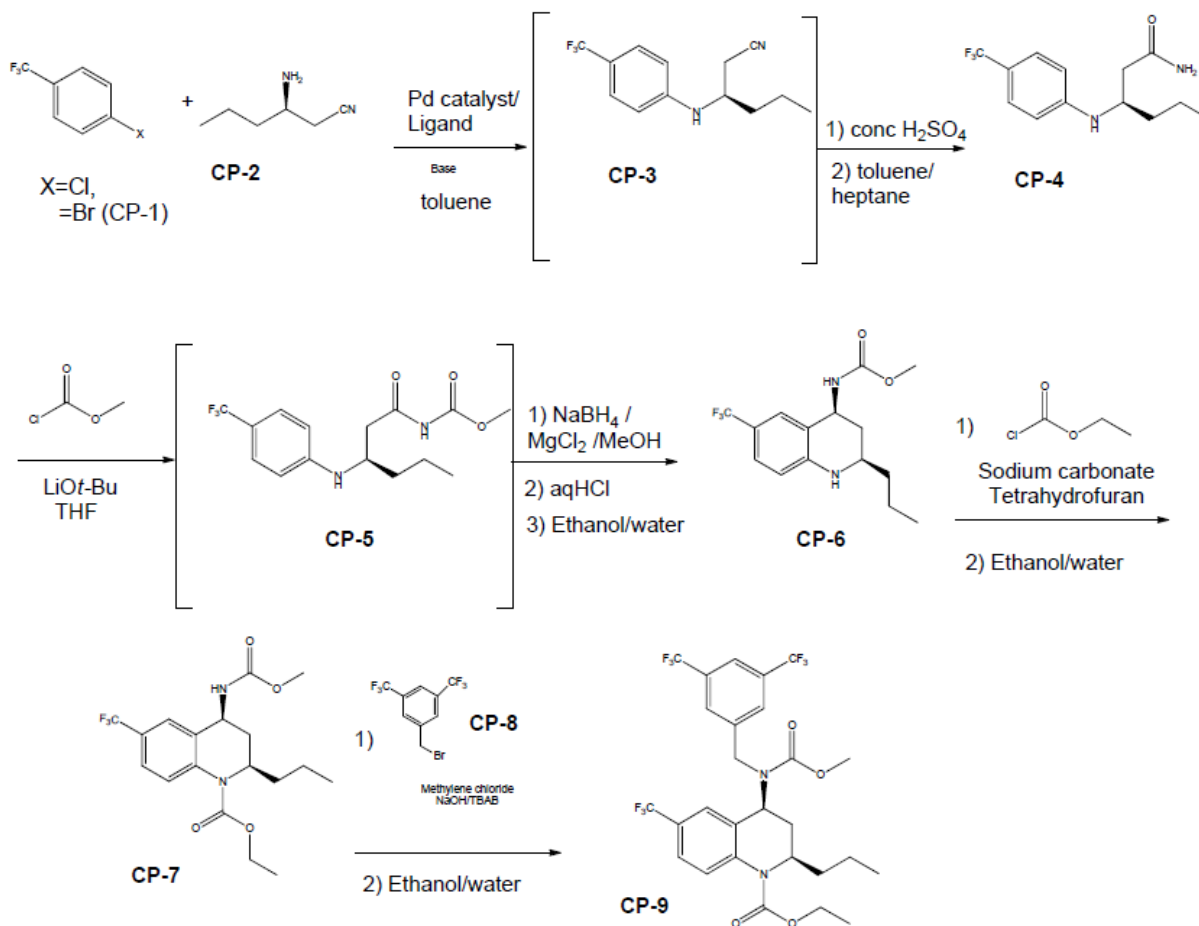


図 2.1-1. 原薬の製造工程流れ図

(出典：サクラミル原薬 S2 モック; <https://www.nihs.go.jp/drug/section3/H23SakuramillMockJ.pdf>)

### 2.2 製剤の製造方法

製剤の製造工程流れ図を図 2.2-1 に示す。

工程	操作	原材料
第一工程	造粒	

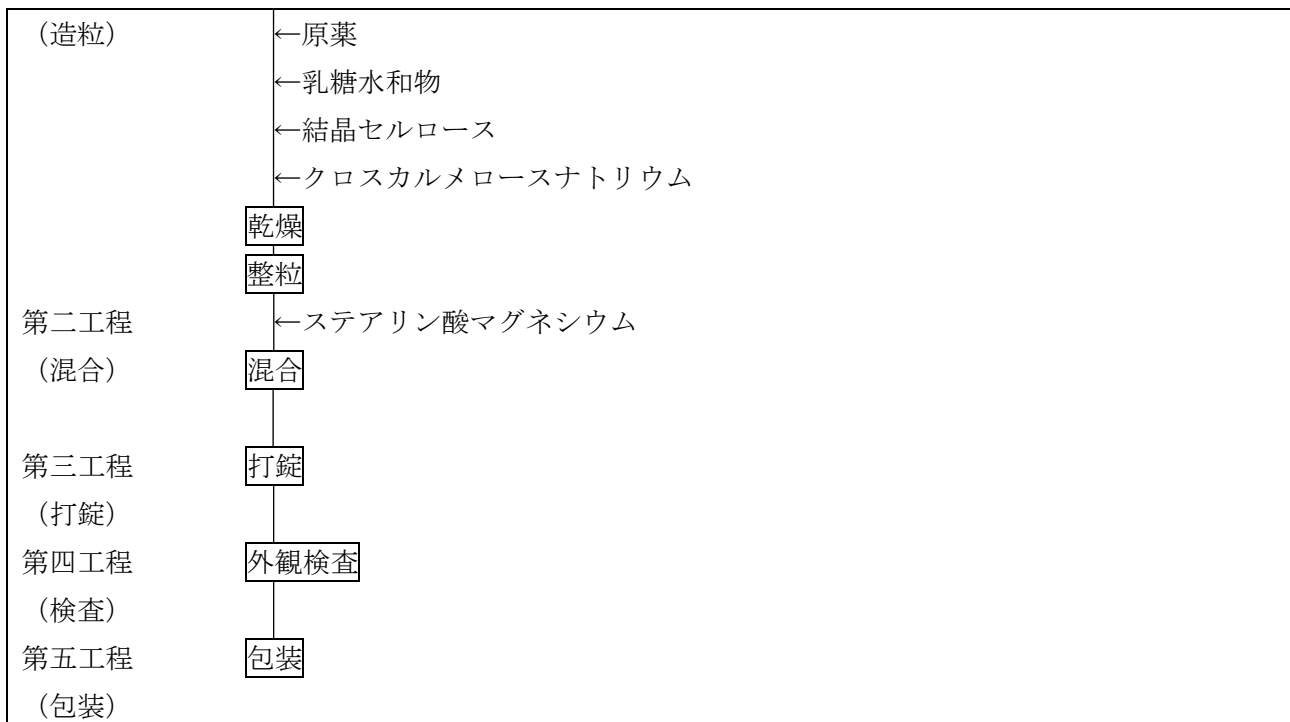


図 2.2-1. 製剤の製造工程流れ図

### 3. 不純物のハザード評価

原薬及び製剤の製造及び保管の間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について、データベース及び文献を検索することにより毒性情報を調査し、得られた情報に基づいてハザード評価を行った。

原薬について、ハザード評価の結果を表 3-1 に示した。治験薬に存在する可能性のある不純物として、「cohort of concern」に該当するものはなかったが、クラス 1 及びクラス 2 の不純物を特定した。また、細菌を用いる変異原性試験、*in vivo* 試験及びコンピュータによる毒性評価として細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する(Q)SAR 法を用いてクラス 3、クラス 4 又はクラス 5 に分類した。特定された不純物について、各々の管理戦略を立案し、第 4 項に示した。また、原薬において新たに生じる分解生成物について、治験薬に使用する原薬と同じ製造方法で製造した原薬を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。

製剤について、認められた不純物は原薬の製造工程由来であり、原薬において管理戦略又は許容限度値に基づく判定基準を設定し、適切に管理されている。また、治験薬と同じ製造方法で製造した製剤を用いて実施した安定性試験の結果、分解生成物は認められなかった。以上より、製剤においては ICH M7 ガイドラインの対象となる不純物はないと判断した。

今後、保管中に増加する可能性がある潜在的な不純物については、製造販売承認申請までに追加で評価する。

表 3-1. 不純物の変異原性に関する評価結果及び変異原性不純物の管理

不純物名 ／構造	由来	(Q)SAR システム 1*	(Q)SAR システム 2**	細菌を用いる 変異原性試験 の結果	クラス分類	変異原性不 純物の管理 戦略***
不純物 A	原料	Plausible	Positive	—	クラス 1	オプション 1

(構造式) ※不純物の構造式を記載する						
不純物 B (構造式)	試薬	Plausible	Known Positive	—	クラス 1	オプション 2
不純物 C (構造式)	試薬	Plausible	Positive	Positive	クラス 2	オプション 1
不純物 D (構造式)	中間体	Plausible	Positive	Positive	クラス 2	オプション 1
不純物 E (構造式)	原料	Plausible	Positive	Positive <sup>†</sup>	クラス 2	オプション 3
不純物 F (構造式)	中間体	Plausible	Positive	—	クラス 3	オプション 4
不純物 G (構造式)	原料	Inactive	Inconclusive	—	クラス 4	管理対象外
不純物 H (構造式)	試薬	Inactive	Negative	—	クラス 5	管理対象外
不純物 I (構造式)	原料	Plausible	Positive	Negative	クラス 5	管理対象外

\* 使用ソフトウェア：○○ version 5.0.1（専門的経験に基づくルールベース）

\*\* 使用ソフトウェア：○○ version 1.3.0.0（統計ベース）

\*\*\*ICH M7 ガイドラインに基づく不純物の管理方法

† 文献に記載されており Ames 試験は実施していない（参考文献：○○）

#### 4. 不純物の管理戦略と測定結果

##### 4.1 クラス 1 の不純物の許容限度値及び判定基準

ハザード評価の結果、クラス 1 に分類された不純物 A 及び不純物 B について、不純物特異的な許容限度値以下であることを確認する。

##### 4.1.1 不純物 A

予定する臨床試験における最大投与量（MDD）は 1000 mg/day を計画していることから、不純物 A の許容限度値を以下のように計算した。なお、許容摂取量（AI）は ICH M7 ガイドラインから 117 µg/day を用いた。

$$\begin{aligned}
 \text{許容限度値} &= \text{AI} (\mu\text{g/day}) \div \text{MDD} (\text{g/day}) \\
 &= 117 (\mu\text{g/day}) \div 1.0 (\text{g/day}) \\
 &= 117 \text{ ppm}
 \end{aligned}$$

以上より、原薬中の不純物 A の判定基準を 117 ppm と設定した。

予定する臨床試験に使用する原薬ロットにおいて不純物 A を測定したところ、不純物 A は検出されなかった（1 ppm 未満）。

##### 4.1.2 不純物 B

予定する臨床試験における最大投与量 (MDD) は 1000 mg/day を計画していることから、「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、ICH Q3C ガイドライン) のオプション 1 を適用した場合、不純物 B の許容限度値は 600 ppm となる。不純物 B は原材料に由来しており、製造工程で新たに生成すること及び濃縮されることはない。

以上より、不純物 B は混入要因と考えられる原料中の残量で管理し、判定基準を 600 ppm とした (オプション 2)。

予定する臨床試験に使用する原薬ロット製造に用いた原料中において不純物 B を測定したところ、判定基準を下回った (600 ppm 未満)。

## 4.2 クラス 2 又はクラス 3 の不純物の許容限度値及び判定基準

ハザード評価の結果、クラス 2 の不純物として不純物 C、不純物 D 及び不純物 E が、クラス 3 の不純物として不純物 F が特定された。不純物 C 及び不純物 D はオプション 1 によって管理し、試験によって原薬において許容限度値以下であることを確認する。不純物 E は、合成段階における挙動を検討した結果、オプション 3 で管理可能と判断した。不純物 F 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が十分に理解され、許容限度値未満となると判断できたため、オプション 4 によって管理する。

### 4.2.1 不純物 C 及び不純物 D

予定する臨床試験における投与期間は 1 年超 10 年までの計画であることから、一生涯よりも短い期間 (LTL) の曝露に関する許容摂取量 (AI) は、毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく個々の不純物に対する許容摂取量として 10 µg/day を用いた。また、予定する臨床試験において最大投与量 (MDD) は 1000 mg/day を計画していることから、変異原性不純物の許容限度値を以下のように計算した。

$$\begin{aligned}\text{許容限度値 (個々)} &= \text{AI (}\mu\text{g/day)} \div \text{MDD (g/day)} \\ &= 10 (\mu\text{g/day)} \div 1.0 (\text{g/day)} \\ &= 10 \text{ ppm}\end{aligned}$$

以上より、原薬中の個々の不純物の判定基準を 10 ppm と設定し、オプション 1 で管理する。

臨床試験に使用する原薬ロットにおいて不純物 C は検出されなかった (検出限界濃度 (0.3 ppm) 未満)。

臨床試験に使用する原薬ロットにおいて不純物 D は検出されなかった (検出限界濃度 (0.3 ppm) 未満)。

### 4.2.2 不純物 E

実験室スケールで各合成段階における不純物 E の挙動について、評価した。

第一工程において、不純物 E の規格 (1.3%) の 1 倍、2 倍及び 3 倍の濃度で添加した場合、それぞれの場合において、第一工程における中間体の不純物 E の含量は毒性学的懸念の閾値 (TTC) に基づく許容限度値 (10 ppm) の 30% 未満であった (それぞれ 3.0 ppm、2.1 ppm 及び 1.9 ppm)。さらに、規格の 3 倍量の不純物 E を含む原料で製造した第二工程の中間体において、不純物 E の含量は TTC に基づく許容限度値 (10 ppm) の 30% 未満であった (<1.5 ppm)。

不純物 E について、原薬及びその中間体における不純物 E を追跡するため、定量限界を 1 ppm とし、原薬を分析した。その結果、表 4.2.2-1 に示すとおり、全ての原薬バッチにおいて TTC に基づく許容限度値 (10 ppm) の 30% 未満の不純物 E 含量 (3 ppm 未満) を示した。



表 4.2.2-1. 代表原薬バッチ中の含有量（不純物 E）

原薬バッチ番号	不純物 E 含量 (ppm)
ABC-1	<1
ABC-2	<1
ABC-5	<1
ABC-6	<1

以上より、原料中の不純物 E の管理として、許容限度値を 1.3% とすることは妥当であると考えた。

#### 4.2.3 不純物 F

不純物 F について、Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 2, 221-230 (Risk Assessment of Genotoxic Impurities in New Chemical Entities: Strategies to Demonstrate Control) を参考に、化学反応性、溶解性、揮発性や不純物を除去するためデザインした物理的な工程を基に科学的リスク評価を行い、工程による不純物の除去に関する推定パージファクターを算出した。さらに、Regul Toxicol Pharmacol. 2017; 90: 22-8 (A consortium-driven framework to guide the implementation of ICH M7 Option 4 control strategies) を参考に推定パージファクターと変異原性不純物が許容限度値まで減少するのに必要なパージファクターよりパージファクター比を計算した。その結果、パージファクター比は  $2.3 \times 10^3$  であり、原薬に残留することはなく、オプション 4 によって管理可能と考えた。

表 4.2.3-1. 推定パージファクターを用いたリスク評価の結果（不純物 F）

工程	化学反応性	溶解性 <sup>a</sup>	揮発性	その他	パージファクター
原薬製造 第 2 工程	反応	100 <sup>b</sup>	1	1	100
	後処理	1	1	1	1
	晶析-固液分離	1	10	1	10
	洗浄	1	10	1	10
	乾燥	1	1	1	1
原薬製造 第 3 工程	反応	100 <sup>c</sup>	1	1	100
	晶析-固液分離	1	1	1	1
	洗浄	1	1	1	1
	乾燥	1	1	1	1
原薬製造 第 4 工程	加熱溶解	10 <sup>d</sup>	1	1	10 <sup>e</sup>
	晶析-固液分離	1	1	1	1
	洗浄	1	1	1	1
	乾燥	1	1	1	1
推定パージファクター		1×10 <sup>8</sup>			
要求されるパージファクター (F= I/L)		43000			
パージファクター比 (f/F)		2.3×10 <sup>3</sup>			
起源		中間体			
初期濃度 (I)		430000 ppm			
許容限度値 (L)		10 ppm			

- a 不純物 F を各工程操作の溶媒で実際に溶解するかどうか確認し、評価した。固液分離及び分液に該当しない操作は、溶解性による除去能がないため、溶解性を 1 とした。
- b 不純物 F が反応で消費されるため、化学反応性を 100 とした。
- c 反応に使用する溶媒及び試薬に溶解させると分解することが実験的に確認できたため、化学反応性を 100 とした。
- d 溶媒に加熱溶解させると、分解傾向があることが実験的に確認できたため、化学反応性を 10 とした。
- e 加熱溶解時に加える活性炭の除去能からその他の要素を 10 とした。

#### 4.3 クラス 4 又はクラス 5 の不純物

ハザード評価の結果、クラス 4 又はクラス 5 の不純物として不純物 G、不純物 H 及び不純物 I が特定された。クラス 4 又はクラス 5 の不純物は非変異原性不純物として扱うことから、管理は不要と考えた。

### 5. 不純物の測定結果

原薬ロット中の変異原性不純物の分析結果について、表 5-1 に示す。

表 5-1. 変異原性不純物の分析結果

変異原性 不純物	許容限度値 (判定基準)	ロット番号				
		ABC-1	ABC-2	ABC-3	ABC-5	ABC-6
不純物 A	117 ppm	<0.4 ppm	<0.4 ppm	<0.4 ppm	—	—
不純物 B	600 ppm <sup>a</sup>	—	—	—	<600 ppm	—
不純物 C	10 ppm	<0.3 ppm	<0.3 ppm	<0.3 ppm	—	—
不純物 D	10 ppm	<0.3 ppm	<0.3 ppm	<0.3 ppm	—	—
不純物 E	1.3% <sup>b</sup>	<1 ppm	<1 ppm	—	<1 ppm	<1 ppm

a オプション 2 により原料において管理する。

b オプション 3 により原料において管理する。

### 6. ニトロソアミン不純物について

「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」(令和 3 年 10 月 8 日付 薬生薬審発 1008 第 1 号、薬生安発 1008 第 1 号、薬生監麻発 1008 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知) 等を参考に、ニトロソアミン不純物の評価を行った。

原薬の合成過程におけるニトロソアミン類の混入のリスク評価の結果、ニトロソアミン類の混入リスクはなかった。

また、製剤に含まれる原薬及び添加剤、並びに製剤の製造工程、包材について、ニトロソアミン類の混入のリスク評価を実施した。その結果、ニトロソアミン類の混入のリスクはなかった。

### 7. まとめ

以上より、予定する臨床試験における治験薬の DNA 反応性 (変異原性) 不純物のハザード評価及び管理方法を検討し、特定された不純物について全て管理可能と判断した。

(チェックリスト)

- ✓ 原薬及び製剤の製造工程流れ図を含めているか。
- ✓ 原薬及び製剤の製造及び保管の間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について考察しているか。
- ✓ 2つの(Q)SARにより評価した不純物の一覧（化学構造を含む）を含めているか。
- ✓ (Q)SARで判定不能等の陽性又は陰性以外の結果が得られた場合や、2つの(Q)SARで異なる結果が得られた場合に、クラス分類の判断根拠が記載されているか。
- ✓ 評価に使用した *in silico* (Q)SAR システムについて説明されているか。
- ✓ 「原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）ガイドラインについて」（平成26年7月10日付 薬食審査発 0710 第9号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、ICH Q11 ガイドライン）等を参考に選択された出発物質以降の製造工程についてリスク評価されているか。
- ✓ 変異原性不純物に対する管理計画が説明されているか。
- ✓ 臨床試験の投与期間に応じて適切な1日許容摂取量が選択されているか。
- ✓ ニトロソアミン類の不純物については関連通知（「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」（令和3年10月8日付 薬生薬審発 1008 第1号、薬生安発 1008 第1号、薬生監麻発 1008 第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長及び厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長連名通知）等）を踏まえたリスク評価及び管理がされているか。

#### 4. 資料添付を省略できる場合

治験届の「届書添付資料>備考」欄に以下の記載例を参考とした記載を行うことで、添付を省略して差し支えない。また、以下の記載例を参考とした記載を添付資料に記載することでも差し支えない。

- (1) 第2回以降の届において、前回届時から製造方法に変更がなく、用法・用量及び投与期間が実施済みの治験を超えない場合（臨床開発の早期（1. 及び2.）から後期（3.）に移行する場合を除く）

（記載例）

DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理に関する資料について、前回治験計画届時（届出回数：○、届出年月日：○年○月○日）から、原薬及び製剤の製造方法に変更はなく、投与量、1日投与回数及び投与期間は前回治験計画を超えないことから、当該資料に変更はないため提出を省略する。

（チェックリスト）

- ✓ 製造方法に変更がない旨が明記されているか。
- ✓ 用法・用量、投与期間が前回治験計画届時を超えない旨が明記されているか。
- ✓ 安定性試験等により新たな不純物が認められていないか。

- (2) 既承認製剤を治験薬として使用する場合

（記載例）

DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理に関する資料について、治験薬は既承認医薬品である○○と同一であり、用法・用量は当該既承認医薬品の用法・用量を超えない範囲で使用される。原薬及び製剤の製造方法に変更はなく、想定される投与期間は○○の投与期間を超えないことから、提出を省略する。

（チェックリスト）

- ✓ 使用する治験薬の原薬又は製剤が国内既承認の医薬品と同一\*であるか。なお、国内既承認の医薬品と同一の場合であっても、当該医薬品が ICH M7 ガイドラインの対象外の医薬品（進行がんを適応症とする医薬品等）であった場合は、DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理に関する資料が過去に評価されていないことになるため、資料添付を省略することはできない。
- ✓ 既承認製剤の1日最大投与量を超えない範囲で、治験薬としての用法・用量が定められているか。
- ✓ 既承認製剤の標準的な投与期間より治験薬の投与期間が延長する場合、一生涯よりも短い期間（LTL）の概念により1日許容摂取量が引き下がることはないか。

\* 同一製造所／製造設備で、同一の製造手順に基づき製造されている必要がある。塩違い品や溶媒和物違い品は製造方法が異なると考えられるため、原則として資料提出が必要となる。

以上