

○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について

(平成七年九月二五日)

(薬審第八七七号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省薬務局審査課長通知)

近年、優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。

この様な要請に応えるため、日・米・EU三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)が組織され、品質、安全性及び有効性の三分野でハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われている。

本ガイドラインは、ICHの一つの課題として検討されたものであり、医薬品の承認申請に含まれる規格及び試験法の記載内容のうち、原薬の純度試験の一部について、不純物の量及びその安全性の確認に関する指針を示したものである。

左記事項に留意の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方ご配慮願いたい。

記

- 1 本ガイドラインは、平成六年九月一日薬審第五八六号通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドラインについて」の別添の4(9)純度試験および同別紙「新医薬品の承認申請に際して添付すべき資料のうち区分口(構造決定、物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料)の資料の作成に関するガイドライン」2(2)の11)類縁物質、(3)の3)⑥純度試験を補完するものである。
- 2 平成九年四月一日以降に申請される新有効成分含有医薬品のうち原薬については、別添「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」に基づいた資料を添付されたい。本ガイドラインの実施に伴い、前記「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドライン」及び「新医薬品の承認申請に際して添付すべき資料のうち区分口(構造決定、物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料)の資料の作成に関するガイドライン」のうち適応が保留されている関連部分については、平成九年四月一日以降申請の新有効成分含有医薬品のうち原薬について適用することとする。
- 3 通知の改正
前記通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドラインについて」の別添の4(9)純度試験及び同別紙の2(3)の3)⑥純度試験中「規格値」を「限度値」に改める。
- 4 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については、ICHの一つの課題として検討中である。

別添

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 はじめに

本ガイドラインは、化学的合成法で製造される新有効成分含有医薬品のうち原薬(以下、「新原薬」という。)中の不純物の量及びその安全性の確認に関する承認申請に際しての指針を示している。臨床試験段階で使用する新原薬の規制に適用することを意図したものではない。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、醗酵生成物を原料とした半合成医薬品、生薬及び動植物抽出物は対象としていない。

新原薬中の不純物は、次の二つの観点から取り扱われる。

化学的観点には、不純物の分類と構造決定、申請資料の作成、規格の設定及び分析法の検討が含まれる。

安全性の観点には、安全性試験及び臨床試験に用いた新原薬のロット中に存在しなかった不純物やこれらのロット中におけるよりも高いレベルで存在する不純物の安全性を確認するための指針が含まれる。また、安全性の確認を必要としない不純物の閾値を規定している。

2 不純物の分類

不純物は、次のように分類される：

◎ 有機不純物(製造工程に由来するもの及び医薬品の保存中に生成する分解生成物)

◎ 無機不純物

◎ 残留溶媒

有機不純物は、新原薬の製造工程中や保存中に生じるものであり、構造既知のものもあれば未知のものもあるし、揮発性のものもあれば不揮発性のものもある。次に挙げるものが含まれる：

◎ 出発原料

◎ 副生成物

◎ 中間体

◎ 分解生成物

◎ 試薬、配位子及び触媒

無機不純物は、次に挙げるような、製造工程に由来するものであり、通常、構造のよく知

られた物質である。

◎ 試薬、配位子及び触媒

◎ 重金属

◎ 無機塩類

◎ その他の物質(例えば、ろ過助剤、活性炭等)

溶媒は、製造工程中で使用される有機又は無機の液体である。通常、その毒性は既知であるので、これを適正に管理することは容易である。

新原薬中に本来含まれるはずのない外部からの混入物質でGMPの問題として扱う方がより適切なもの、固体状態において表れる性質の一つである結晶多形、原薬の対掌体(エナンチオマー)である不純物は本ガイドラインの対象としない。

3 不純物に関する検討事項について

3・1 有機不純物

新原薬の合成、精製及び保存中に実際に生成するか生成する可能性が高い不純物について承認申請用添付資料(以下「添付資料」という。)に記載する。記載に際しては、合成過程の化学反応、原薬の不純物プロフィールに影響を与える原料由来の不純物、及び生成する可能性のある分解生成物についての科学的な評価に基づいて要約を行う。化学反応及びその条件に関する知見から存在が予測される不純物について考察すればよい。

さらに、新原薬中の不純物を検出するために実施した試験研究の要約を添付資料に記載する。この要約には、開発段階で製造したロット及び実生産工程を反映したロットの試験結果、並びに保存中に生じる可能性のある不純物を明らかにするために行われた強制分解試験の結果を含むものとする。実生産スケールにより製造されたロットの評価は、市販用の最初のロットの製造後でもよい。その際には、開発段階のロットと、市販用のロットの不純物プロフィールを比較し、その相違について考察する。

新原薬中に見かけ上0.1%以上(例えば、原薬の感度係数を用いて計算した値として)のレベルで存在する不純物の構造決定について添付資料に記載する。実生産工程を反映したロット中に0.1%以上のレベルで繰り返し出現する不純物は全て、構造決定を行う。承認申請書に記載された保存条件で行われた安定性試験で認められた分解生成物についても同様に構造決定を行う。不純物の構造を決定できなかった場合には、不成功に終わった研究の要約を添付資料に記載する。0.1%未満のレベルの不純物の構造決定を試みた場合には、その結果を記載することも有用である。

見かけ上0.1%未満のレベルの不純物については、通例、構造決定を行う必要はない。しかし、作用が強く、0.1%未満のレベルでも毒性又は薬理作用を示すと予測される不純物は、構造決定を試みる。すべての場合、不純物について、後述するように安全性を確認する。0.05~0.09%の分析結果は、通例、0.1%にまるめるが、本ガイドラインの目的からは、必ずしも0.1%に切り上げる必要はなく、このレベルの不純物は、構造決定を行う必要はないであろう。

3・2 無機不純物

無機不純物は、通常、日本薬局方等公定書(以下、「薬局方」という)収載の方法又は他の適切な方法で検出され、定量される。新原薬中への触媒の残留については、開発段階で評価する。新原薬の規格中に無機不純物を含めるか含めないかの必要性について考察する。限度値は、薬局方の基準値又は既知の安全性データに基づいて設定する。

3・3 溶媒

新原薬の製造工程で使用される溶媒の残留の管理について考察する。原薬中に残留する可能性のある溶媒は、適切な感度をもつ分析法を用いて定量する。薬局方の方法又は他の適切な方法を利用する。限度値は、投与量、投与期間及び投与経路を考慮に入れ、薬局方の基準値又は既知の安全性データに基づいて設定する。毒性がある溶媒が製造工程で使用される場合には、その定量には特に注意を払う必要がある。

4 分析法

用いた分析法がバリデートされたものであり、不純物の検出や定量に適切であることを示すデータを添付資料に記載する。開発段階で用いた分析法と承認申請書記載の分析法とが異なる場合は、その相違点を考察し、記載する。

有機不純物の含量は、不純物の分析によって得られた測定値を適切な標準物質又は原薬自身を同じ方法で分析して得られた測定値と比較するなど、いろいろな方法を用いて測定できる。不純物の分析に用いる標準物質には、その使用目的に適した規格を設定する。不純物の含量を見積もるために原薬を標準として用いてもよい。不純物の感度係数が原薬の感度係数に近い値を示さない場合であっても、補正係数が適用できるか、あるいは不純物が実際に存在する量よりも多めに見積もられるようであれば、原薬を標準として用いて不純物の含量を見積もってもよい。構造既知又は未知の不純物の規格及び分析法では、感度係数が等しい等の仮定をする場合が少なくないが、その場合にはその仮定が妥当であるとする根拠を添付資料に記載する。

5 ロット中の不純物量の報告

臨床試験、安全性試験及び安定性試験に使用された新原薬のすべてのロット及び実生産工程を反映したロット中に認められる、個々の構造既知又は未知の不純物の量及び不純物の総量を、用いた分析法とともに添付資料に記載する。これらのデータは表形式で示すことが望ましい。不純物は、コード番号あるいは保持時間等の適切な識別名を使って区別する。バリデートされた定量限界未満のレベルで検出された不純物は、記載しなくてもよい。開発中に分析法を変更した場合は、その分析法についてバリデーションのデータを示すとともに、試験結果を用いた分析法と関連づけて記載する。代表的なクロマトグラムを添付資料に添付する。代表的なクロマトグラムとしては、不純物の分離や検出能力をバリデートした場合のクロマトグラムやロット毎に行われる不純物試験のクロマトグラムを用いてもよい。申請者は、個々のロットの不純物プロフィール(すなわち、クロマトグラム)を、要求されれば、提出できるようにしておく。

原薬のどのロットがどの安全性試験や臨床試験に用いられたかを示す対照表を添付資料に記載する。

原薬の各ロットについて、次の項目を添付資料に記載する。

- ◎ ロット番号及びその製造スケール
- ◎ 製造年月日
- ◎ 製造場所
- ◎ 製造工程
- ◎ 不純物含量(個々の不純物の含量及び不純物の総量)
- ◎ ロットの用途
- ◎ 使用した分析法

6 不純物の規格限度値

原薬の規格には不純物の限度値を設定する。安定性試験、開発過程での化学的研究、及びロットごとに行われる分析などに基づいて、市販製品中に存在する可能性のある不純物を予測する。原薬の規格に個別に限度値を設定する不純物は、実生産工程を反映したロットにおいて認められた不純物に基づいて選択する。これらの個別に限度値を設定する不純物を、本ガイドラインでは構造既知のものも未知のものも含め、「規格設定不純物」という。

各不純物を規格に設定するか否かの判断根拠を示すこと。この根拠には、安全性試験及び臨床試験に用いられた開発段階のロットの不純物プロフィールについての考察とともに、実生産工程を反映したロットの不純物プロフィールについての考察も記載する。0.1%以上のレベルで繰り返し出現する構造未知の不純物も、構造既知の不純物と同様に規格設定不純物として規格に設定する。異常に作用が強い、又は毒性若しくは予期せぬ薬理作用のあることが知られている不純物については、その不純物をコントロールすべきレベルまで分析可能な定量限界/検出限界を持つ分析法を用いる必要がある。構造未知の不純物については、不純物の含量を見積もるために用いた分析法及び仮定を明記する。規格に設定する構造未知の不純物は、定性的な特性に基づく適切な識別名(例えば、「未知物質A」、「相対保持時間0.9の未知物質」等)を用いて記載する。規格設定不純物以外の個々の不純物の限度は、一般に0.1%未満とする。

限度値は、安全性のデータから見て許容されるレベル以下に設定する。また、安全性の点で問題がない場合は、製造工程や分析法の性能により達成できるレベルを下回らないように設定する。言い換えれば、安全性について懸念がない場合には、不純物の規格は、実際のロットで得られるデータに基づいて、通常の製造上及び分析上の変動、並びに保存中における変化に対応し得るような幅で設定する。製造工程においても通常一定の変動は起こり得るが、ロット間で不純物の含量にかなり大きな変動が起こる場合には、新原薬の製造工程が適切に管理運用されておらず、バリデートされていない可能性がある。

以上をまとめると、新原薬の規格には、次の項目のうちの該当するものについて限度値を設定する。

有機不純物

- ◎ 構造既知の各規格設定不純物
- ◎ 0.1%以上含まれる構造未知の各規格設定不純物
- ◎ 規格設定不純物以外のすべての不純物(それぞれの不純物の限度値は0.1%未満とする)
- ◎ 不純物の総量

残留溶媒

無機不純物

定量値と不純物量との合計を用いて、物質収支を検討することができるが、各々の分析法には誤差が伴うため、物質収支が厳密に100%となるとは限らない。定量法に特異性がなく(例えば、電位差滴定法)、かつ不純物量が比較的多い場合等では、不純物量と定量値の合計を用いて物質収支を検討することにより、誤った解釈を生む可能性がある。

7 不純物の安全性の確認

安全性の確認とは、規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は原薬に含まれ

る不純物全体の安全性を立証するために必要なデータを集めて評価する作業のことである。安全性の側面から不純物の限度値の妥当性に関する考察を添付資料に記載する。安全性試験や臨床試験に用いられた新原薬中に存在する不純物は、その存在レベルまで安全性が確認されたものとする。不純物が動物やヒトでの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合には、さらに安全性の確認をする必要はない。安全性試験や臨床試験に用いられた原薬のロット中に存在するよりも高いレベルの不純物を含む場合についても、既に行った安全性試験において実際に投与された不純物の量を求めこれに基づいて考察することにより安全性の確認を行うことができる。

規格に設定した限度値での不純物の安全性を確認できるデータがない場合、次に示した閾値を超えるものについては、安全性を確認するための試験が必要である。

最大一日投与量安全性の確認の必要な閾値
≤2g/日 0.1%又は一日摂取量1mg
(どちらか低い方)
>2g/日 0.05%

個々の医薬品については、薬効類似医薬品の作用に関する知識や臨床経験を含む科学的な根拠や安全性に関しての重要度によって、安全性の確認の必要な閾値を高くしたり低くしたりしてもよい。例えば、安全性の確認の対象となる不純物がこれまでに特定の医薬品又は薬効類似医薬品の不純物として患者の副作用に関与したという事実がある場合、安全性の確認は特に重要であり、安全性の確認の必要な閾値を低くするのが適当である。逆に、同様な見地から、安全性に関しての重要度が通常の医薬品より低い場合には、安全性の確認の必要な閾値は高くてもよい。技術的な要因(製造工程の性能や管理方法)も前記と異なる閾値を用いる理由となりうる。前記と異なる閾値が用いられる場合には、その妥当性を、ケースバイケースで検討する。

「不純物の安全性確認のためのフローチャート」(別紙)は、閾値を超えた場合にその不純物の安全性の確認をどう行うかについての考え方を示している。場合によっては、不純物の量を閾値未満に減らす方が、安全性データを作成するよりも簡単なこともある。あるいは、不純物の安全性を確認するために十分なデータが科学文献から得られることもある。前記のどちらでもない場合には、安全性試験を追加して行うことを考慮する。不純物の安全性を確認するのにどのような試験が必要かは、患者集団一日当りの投薬量、投与経路及び投与期間等、多くの要因に依存する。試験は、通常、対象とする不純物を含む原薬を用いて行うが、単離した不純物を用いてもよい。

8 新たな不純物

医薬品の開発では、原薬中の不純物プロファイルが変化したり、合成経路の変更、工程の最適化、製造スケールの増大等の結果として、新たな不純物が出現したりする場合がある。新たな不純物には構造既知のものも未知のものもある。不純物の含量が前記の安全性の確認の必要な閾値以上になる場合には、その存在レベルでの不純物の安全性の確認を行う。新たな不純物が出現し、その量が前記の閾値を超えた場合、「不純物の安全性確認のためのフローチャート」に従って安全性の確認を行う。安全性試験では、代表的なレベルの新たな不純物を含んだロットと既に安全性の確認をしたロットとの間で比較を行う。単離した不純物を用いる試験を行ってもよいが、このような試験は必ずしも臨床との関連性があるとは限らない。

9 用語の定義

安全性情報(Safety Information)：規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は原薬に含まれる不純物全体の安全性を立証するのに必要な情報

安全性の確認(Qualification)：規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は原薬に含まれる不純物全体の安全性を立証するために必要なデータを集めて評価する作業のこと。

開発過程での化学的研究(Chemical Development Studies)：新原薬の製造工程をスケールアップ、最適化及びバリデートするために実施される研究。

外部からの混入物質(Extraneous Substance)：製造工程以外の源から発生する不純物。

結晶多形(Polymorphism)：同一の原薬に異なる結晶形が存在すること。

理論的に生成する可能性がある不純物(Potential Impurity)：製造に伴い生成する可能性がある理論的に考えられる不純物。新原薬中に実際に現われる場合と現われない場合がある。

規格設定不純物(Specified Impurity)：新原薬の安全性及び品質を確保するために、その規格中に個別に限度値を設定された、構造既知又は未知の不純物。

新原薬(New Drug Substance)：ある地域又は国において以前に承認されたことがない治療用の物質。(new molecular entity又はnew chemical entityとも言う。)以前に承認された原薬の錯体、簡単なエステル体又は塩類であることがある。

構造既知の不純物(Identified Impurity)：構造決定された不純物。

構造未知の不純物(Unidentified Impurity)：構造決定できず、クロマトグラフ法の相対

保持時間のような定性的特性によってのみ特定される不純物。

出発原料(Starting Material)：新原薬の合成に使用され、中間体や原薬の構造に組み込まれる物質。出発原料は、市販されており、化学的及び物理的性質及び構造が明らかであるのが通例である。

試薬(Reagent)：新原薬の製造において使用される、出発原料又は溶媒以外の物質。

生薬(Herbal Products)：有効成分として、植物原料や植物性医薬品製剤のみを含む医薬品。伝統的に、無機物又は動物由来のものを含む場合もある。

対掌体(Enantiomers)：原薬と同じ分子式であるが、分子内の原子の立体配置が異なり、重なることのない鏡像体である化合物。

中間体(Intermediate)：新原薬の合成過程で生成し、さらに分子構造が変化して新原薬になる物質。

有毒不純物(Toxic Impurity)：重大な好ましくない生物学的活性を有する不純物。

配位子(Ligand)：金属イオンに強い親和性のある化学物質

バリデートされた定量限界(Validated Limit of Quantitation)：0.1%のレベルの不純物の場合、バリデートされた定量限界は0.05%以下とする。限度値がより高い値に設定される不純物の場合、より高い定量限界で差し支えない。

不純物(Impurity)：原薬中に含まれる新医薬品として定義された化合物以外の成分。

不純物プロファイル(Impurity Profile)：新原薬中に存在する構造既知又は未知の不純物の全体像。

溶媒(Solvent)：新原薬の合成過程において、溶液又は懸濁液の調製のために使用される無機又は有機の液体。

[別紙]

不純物の安全性確認のためのフローチャート

—	YES	安全性の確認の必要な閾値を超えているか	NO	安全性確認済み
YES				
NO	—	構造決定済みか		
	—	YES		
	—	十分な毒性情報があるか		
	—	NO		
	YES	毒性既知の他の物質と関連があるか	YES	関連データから安全であると判断できるか
	—	NO	NO	YES
—	—	患者集団及び医薬品の使用期間を考慮する		安全性確認済み

下記の必要性を考慮する：		
1 遺伝毒性試験（突然変異、染色体異常） a		
2 一般毒性試験（1動物種、最短14日・最長90日間） b		
3 必要な場合、他の特定の毒性試験		
_____	問題とすべき副作用があるか	
	Y E S	N O
追加試験又は不純物の除去を考慮する		安全性確認済み

別紙注)

a 必要に応じ、遺伝毒性のための最小限のスクリーニング試験を実施する。突然変異を検出する試験及び染色体異常を検出する試験は、両方ともin vitroで、最小限のスクリーニング試験として差し支えない。

b 一般毒性試験を実施する場合には、安全性の未確認のものと安全性の確認済のものとの比較ができるような試験計画をたてる。試験期間は入手できる関連情報に基づいて決定し、不純物の毒性を最も検出しやすいと考えられる動物種で試験を実施する。通例、最短14日間、最長90日間の試験期間で差し支えない。