

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究
（英語）Research on the establishment of control thresholds for the efficient risk assessment of pharmaceutical impurities

研究開発実施期間：令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）広瀬 明彦
（英語）Akihiko Hirose

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）一般財団法人化学物質評価研究機構・安全性評価技術研究所・技術顧問
（英語）Science Advisor, Chemicals Assessment and Research Center, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

II 研究開発の概要

医薬品製剤中に含まれる不純物に由来するリスクを低減するためには、不純物を同定・定量した上で化学物質毎に安全性評価を行い、品質管理上の基準値等を設定して管理する手法が確実である。しかし、不純物の発生源は多種多様であるため、このようなリスク管理手法を用いることは非現実的である。そのため、毒性情報が得られない物質については、包括的な管理手法や管理閾値等を設定し、一括管理する手法を用いる必要がある。毒性学的懸念の中で最も感受性が高いと考えられている遺伝毒性発がん性については、ICH M7 ガイドラインにおいて、一生涯曝露されても安全と見なせる管理閾値（TTC：毒性学懸念の閾値）として1.5µg/dayが設定されている。しかし、すべての物質を当該閾値以下に管理することは困難な場合が多く、特に遺伝毒性発がん以外のエンドポイントを毒性の観点から考慮した管理手法は、医薬品分野において国際的にガイドラインとして確立していない。このTTCアプローチは発がん性以外の毒性を指標とした閾値設定にも拡張できることが知られており、食用香料の評価において、反復投与毒性や生殖発生毒性に関する試験データを解析することにより管理閾値が設定されている。そこで、本研究では、医薬品製剤の不純物についても、その対象となる原材料の毒性情報を基に非遺伝毒性の全身影響を対象とした管理閾値の設定を試みることを目的とした。

現状で医薬品の原体及び製剤に関しての不純物に対する包括的な管理基準としてはICHのQ3AとQ3Bが示されているが、直近の課題としては、生物製剤などの主要な剤形である注射剤において製造過程や容器等から溶出する可能性のある抽出物&溶出物（E&L）に対応する管理のためにICHにおいてQ3Eガイドライ

ンの策定が進められている。本研究では、不純物として E&L を検討対象として毒性情報を収集して、非発がん影響に対する許容一日摂取量 (PDE) を設定し、その PDE の分布から管理閾値を設定した。一方、非遺伝毒性の中で感受性の高いエンドポイントとして感作性が知られており、皮膚感作性の閾値 (DST) を用いた管理手法の開発と共に、DST を用いた不純物管理の手法の検討を行った。

非遺伝毒性の全身影響を対象とした TTC の設定に関する研究では、解析に用いた E&L 物質リストは、Product Quality Research Institute (PQRI) と Extractables and Leachables Safety Information Exchange (ELSIE) の国際的なコンソーシアムから Web 上で公表された化学物質リストを中心に作成した。この化学物質リストに対して、日本製薬工業協会から提供された物質と、公開情報から独自に収集した物質を追加した。最終的には重複を除いて約 980 物質のリストを作成した。経口曝露試験に基づく耐容 1 日摂取量 (PDE) 値が評価された公開評価文書があるか、又は PDE を設定することが可能な毒性情報が公開されている物質のうち、血中濃度予測のために PBPK モデルが適用可能な 287 物質について毒性評価を行った。各 E&L 物質の PDE の設定方法は、各物質の評価報告書 (主に国際機関又は国内機関からのもの) 又は実験方法やエンドポイント毎の用量依存性の結果が示されている公開された毒性試験結果を基に無影響量 (NOEL) を独自に再評価し、ICH Q3D ガイドラインの評価方針に従って PDE を設定した。

得られた各 E&L の PDE は、経口曝露実験によって求めた値であるので、主目的の注射剤においては血中への直接曝露に対する PDE を設定する必要がある。ICH Q3D ガイドラインでは、曝露経路の違いによる PDE の曝露経路補正する調整因子としてバイオアベイラビリティ (BA) を用いることが示されており、各化学物質の経口曝露の AUC と静脈内曝露の AUC の比を用いて、経口 PDE_{oral} を静脈内 PDE_{iv} に変換することを試みた。また、毒性の強さは AUC ではなく C_{max} による影響を受ける物質もあるため、経口 C_{max} と静脈内 C_{max} の比を BA に相当する曝露経路補正係数として用いて各化学物質の静脈内 PDE を推定する手法も採用した。各化学物質の NOEL に対応する血中濃度曲線下面積 (AUC) 及び最大血中濃度 (C_{max}) は、公開されている PBPK ツール (National Toxicology Program Integrated Chemical Environment (ICE)) を用いて計算した。

経口曝露の TTC_{oral} は、PDE 値分布の低い方から 5 パーセンタイル値として約 170 $\mu\text{g/day}$ と算出された。静脈内投与の PDE 値分布の 5 パーセンタイル値は、AUC を用いた TTC_{iv} は 116 $\mu\text{g/day}$ で、 C_{max} を用いた場合は 80 $\mu\text{g/day}$ と算出された。静注投与に対する管理閾値を設定するにあたっては、経路間補正に用いた ICE システムは、物性情報から PBPK のパラメータを予測するという不確実性を含んでいるので、追加の検討を行った。まず、Q3D ガイドラインで経路間補正に用いる BA 情報の不確実性を考慮するために用いた、BA の値の範囲を大まかに区切って、単純化した整数 (10, 2, 1 など) の修正係数を用いる手法を検討した。その結果、AUC を用いた場合には、 TTC_{iv} : 50 $\mu\text{g/day}$ 、 C_{max} を用いた場合は TTC_{iv} : 100 $\mu\text{g/day}$ となった。また、別の検討方法として、ICE で利用されている高スループット毒性動態 (HTTK) モデルの検証結果として報告のある RMSE (Root Mean Square Error) の最大値を基に、 TTC_{iv} に修正係数 3 を用いて算出したところ、AUC を用いた場合には、 TTC_{iv} を 39 $\mu\text{g/day}$ 、 C_{max} を用いた場合は TTC_{iv} : 27 $\mu\text{g/day}$ となった。最終的には、安全側の運用を採用すると、非遺伝毒性管理閾値としては、27 $\mu\text{g/day}$ が妥当であると考えられた。

一方で、この管理閾値による実際の管理では、5% の確率で閾値以下の PDE をもつ不純物を見逃す可能性があるところであり、強い毒性のある物質群をある程度カテゴリに分類しておけば、見逃しのリスクが減ることが想定される。そこで、TTC 値 (Modified TTC_{iv} (C_{max})) 値から、閾値適用の例外の可能性となる物質の解析とアラート構造の整理を行った。 C_{max} で補正した TTC_{iv} において ICE による修正係数を適用する前の 80 $\mu\text{g/day}$ 未満の PDE_{iv} 値を持つ 14 物質を対象として解析を行ったところ化学構造に基づき、特徴的な毒性構造アラートを持つ 6 つのグループ (ビスフェノール類、フタル酸エステル類、アクリルニトリル、芳香族アミン類、フェニルベンゾトリアゾール類、脂肪族ニトリル類) が含まれると考えられた。ビスフェノール類はエスロゲンの内分泌かく乱作用物質としてよく知られているほか、

フタル酸エステル類は雄性生殖器への影響が懸念され、想定される作用機序としてこちらも内分泌かく乱作用が一因と考えられているが、アルコール部分の構造により毒性影響や強度は異なる。芳香族アミン類は、肝臓及び血液系への毒性影響が懸念され、*N*-水酸化による代謝活性化が毒性発現に重要であるが、毒性の強さは置換基の影響を受ける。フェノールベンゾトリアゾール類は肝臓への毒性影響が懸念され、蓄積性と核内受容体の活性化が毒性発現の主要因と考えられるが、環置換基の影響を受ける。脂肪族ニトリル化合物類は、機序が不明だが肝毒性を示すことが知られている。アクリロニトリルは求核作用による遺伝毒性発癌性の懸念物質である。上記の特徴を持つ化合物すべて PDE_{iv} が低いというわけではなく、部分構造の特徴の違いにより毒性の強度が異なることも知られているため、グループ毎に個別の毒性評価が必要になると考えられた。

感作性物質の感作性閾値を用いた管理手法に関する研究では、DST 除外規定成分高感度検出法の開発と DST アプローチに基づいた管理閾値の検討を行った。DST として、非常に感作性の高い物質群 ($EC3$ が $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下) と反応性化学物質 ($64 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下) 及び非反応性化学物質 ($900 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下) での設定が提唱されている。本研究においては、E&L として検出される不純物の評価対象物質が未知であることから、保守的に $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ を設定すると共に、感作性物質データベース (NICEATM LLNA database 及び SkinSens DB) 及び関連論文から $1.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以下で感作性を有する物質 6 種を除外規定物質 (高強度感作性物質) と設定した。材料に含まれる除外規定化合物を検出可能な分析を実施したうえで、DST を適用する分析手法を構築するため、当該 6 種の物質の一斉分析手法を構築した。これら分析手法の再現性、頑健性を評価するためにインターラボラトリーテストを実施した。良好な成績が得られたため、分析パッケージとして提案していく。一方で検討班に関しては、国際会議等の場において、皮膚感作性の閾値である DST について、注射曝露等を中心とした医薬品不純物の考え方に組み入れるには時期尚早となったため、医薬品不純物管理としての DST の適用性について考え方を検討した。DST の概念は、Local Lymph Node Assay (LLNA) の評価結果を基に構築され、さらに、ヒト皮膚感作性閾値データと LLNA の相関性の高さからヒトへの外挿性は問題ないと考えられている。したがって、DST の概念はそのまま適用できる可能性はあるが、DST は感作性の皮膚の単位面積当たり濃度の閾値であり、皮膚外用薬であれば適用可能性も十分にあり得る。一方、経口曝露や注射曝露を中心とした皮膚外用薬以外の医薬品不純物評価への適用には現時点では科学的根拠に乏しく課題は多いと考えられる。

以上の検討結果を受けて、不純物中の非遺伝毒性に関する管理スキームの概略を検討した。遺伝毒性の可能性のある物質については、ICH M7 ガイドラインで設定された管理閾値 $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ 以下の曝露評価となる検出量であれば、M7ガイドラインの cohort of concern (COC) に分類される構造を持つ化合物でない限りは安全性の懸念がないと評価できる。したがって、管理スキームとしては $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ 以上の曝露評価となる非遺伝毒性物質が検出された場合にその安全性評価を行うスキームを構築した。まず、大原則として PDE を設定できる毒性情報がある物質の場合には、その情報から PDE_{iv} を設定して対象物質固有の管理値を設定することが常套手段である。しかし、本研究でも明らかなように E&L リストの 30% 程度しか毒性情報が得られないのが実状であることから、その他の多くの物質については本研究の結果により $27 \mu\text{g}/\text{day}$ 以下となる曝露量であれば、その安全性の懸念は無いと評価できることになる。ただし、この管理閾値の例外的な物質群として、上記の 6 種類の化合物グループに属すると考えられる物質が検出、同定される場合はその化合物の独自の PDE_{iv} を設定するか、あるいは類似化合物の毒性情報を用いたリードアクロスアプローチ等によりケースバイケースで PDE_{iv} を推定して管理することが要求される。もし、検出された化合物について PDE_{iv} を推定できるほどの毒性情報が無い場合は、本研究で検討した 14 物質の PDE を基に安全側の PDE_{iv} を設定して管理することが望まれる。このリードアクロスなどの手法を用いた PDE 推定手法は、包括的な管理閾値である $27 \mu\text{g}/\text{day}$ 以上で検出された物質についても、個別物質のより値の高い管理閾値として適用可能であると考えられる。一方、感作性の可能性に関しては、本研究で注射剤としての管理閾値の設定は困難であったが、少なくとも高強度感作性物質 6 物質については、検出されないあるいは定量値と毒性情報から評価することが推奨される。

今後の課題として、今回の研究では感作性物質についての定量的なリスク評価の検討はできなかったが、少なくとも皮膚外用製剤に対しての管理基準については、Q3D では、管理閾値濃度と管理絶対曝露量という二重の管理手法で経皮製剤の金属不純物の管理する手法が確立しており、その際の管理閾値濃度として利用できる可能性がある。感作性物質の経皮曝露による全身影響の PDE_{dermal} の分布を検討することで、感作性物質の定量的な管理基準の作成が可能になるものと思われる。また、慢性疾患を対照する製剤以外の多くの注射剤は、単回あるいは短期間の治療であることを念頭に置くと、短期曝露に対する PDE_{iv} を設定した方がより現実的な管理閾値基準を設定できると考えられる。一般毒性や生殖発生毒性は遺伝毒性とは異なり曝露時間に相関して単調にリスクが増加するという事は少ないので、M7 ガイドラインとは異なったアプローチが必要である。さらに、より不確実性の少ないリスク評価の為には、毒性データの拡充が必要である。近年は動物試験を用いない新規リスク評価（NAM : New Assessment Methodology）の開発が進んできており、物質間で毒性強度を相互比較できる *in silico* または *in vitro* 手法などの NAM の適用を検討することにより、PDE が設定できない不純物評価の精緻化を図ることが求められる。

Impurities, especially extractables and leachables (E&L) that have the possibility of leaching from containers and closers system or from manufacturing facilities consist in industrial chemicals, and the toxicity information of most of them is not publicly available. As the exposure risk level is considered to be low due to the small amount of exposure, there is a method to comprehensively manage the risk of various chemical substances by setting the exposure limit of the TTC (Threshold Toxicological Concern) without toxicological information. As for non-genotoxic effects, the 5th percentile value in the PDE derived may be useful to establish control thresholds. The purpose of this study is to establish a management threshold of non-genotoxic effects from the toxicity data of E&L chemicals. A PBPK model was used as an inter-route extrapolation tool to convert data from oral exposure studies to parenteral exposure toxicity data.

A list of approximately 980 E&L chemicals was prepared from public data sources, excluding duplicates. The NOEL based on oral exposure studies was evaluated for 287 substances for which tolerable daily intake (PDE) values were published, and which could be calculated by the PBPK prediction model. For the PDE derivation, international or national assessment reports or robust study documents for each chemical were reviewed, and the NOEL (No Effect Level) of each chemical was re-evaluated in accordance with the evaluation policy of the ICH Q3D guideline. Using a public PBPK tool (National Toxicology Program Integrated Chemical Environment (ICE)), we calculated the maximum blood concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC) for oral and intravenous administration at doses corresponding to the NOEL for each chemical. For each chemical substance, the oral PDE was converted to the intravenous PDE using the ratio of the AUC or C_{max} of oral exposure to the AUC or C_{max} of intravenous exposure. And then, the additional route-to-route extrapolation correction factors were applied, because the ICE system used for route-to-route extrapolation involves uncertainty due to the prediction of PBPK parameters from physical properties such as structure. The 5th percentile for PDE for oral exposure as oral TTC was estimated to be approximately 170 µg/day. The 5th percentile values for the four intravenous PDE data sets range from about 27 to 116 µg/day. The attention for risk management should be paid for the chemicals group of fourteen chemicals whose PDE values are possibly lower than TTC values.

As for research on the development of management approach for sensitization chemicals, thresholds for DST have been reported for highly sensitizing substances (1.5 µg/cm²), reactive chemicals (64 µg/cm²), and non-reactive chemicals (900 µg/cm²). Since the target chemicals of E&L are unknown, a conservative value of 1.5 µg/cm² was set for impurity evaluation. Six chemicals that cause sensitization at or below 1.5 µg/cm² were selected from a sensitizing chemical database. We developed a simultaneous analytical method for the six chemicals. Interlaboratory tests were conducted to evaluate the reproducibility and robustness of these analytical methods, and good performance were obtained.

Based on the above results, we reviewed the outline of a management scheme for non-genotoxic impurities, and established a management scheme to conduct safety assessments for non-genotoxic substances detected at exposure levels of 1.5 µg/day or higher. Most of parenteral drug products other than those intended for chronic diseases are administered as single doses or for short periods. Considering this, setting PDE_{iv} for short-term exposure may provide a more realistic threshold criterion for risk management. Furthermore, the new risk assessment methodologies (NAM) is necessary to refine the evaluation of impurities for which PDE cannot be established.