

日薬連発第 95 号
2024 年 2 月 14 日

加盟団体 殿

日本製薬団体連合会

**「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」に関する Q & A について**

標記について、令和 6 年 2 月 14 日付け事務連絡にて厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課より通知がありました。

つきましては、本件につき貴会会員に周知徹底いただきたく、ご配慮の程よろしくお願い申し上げます。

事 務 連 絡

令和6年2月14日

各団体等 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「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」に関する Q & A について

標記について、別添写しのとおり、各都道府県衛生主管部（局）宛て事務連絡しましたので、御了知の上、関係者への周知方よろしく申し上げます。

事 務 連 絡
令 和 6 年 2 月 14 日

各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「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」に関する Q & A について

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につきましては、医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）M7ガイドライン「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について」の一部改正について」（令和6年2月14日付け医薬審発0214第1号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）により、各都道府県衛生主管部（局）長宛てに通知したところです。

今般、ICHにおいて、標記 Q & A が別添のとおり合意されましたので、ご了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方よろしくご配慮願います。

なお、本事務連絡の写しについて、別記の関連団体宛てに事務連絡するので、念のため申し添えます。

(別記)

日本製薬団体連合会

日本製薬工業協会

米国研究製薬工業協会在日執行委員会

欧州製薬団体連合会

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

M7実施作業部会

ICH M7(R2)ガイドライン：

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

質疑応答集

M7(R2) Q&As

2022年5月24日採択

医薬品規制調和国際会議

Route Pré-Bois 20, P.O Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland

電話：+41 (22) 710 74 8080 - admin@ich.org, <http://www.ich.org>

ICH M7ガイドライン施行の促進を目的としてICH M7実施作業部会により作成された質疑応答集：

ICH M7 Q&As 文書履歴

コード	履歴	日付
M7(R2) Q&As	Step 2aでICH総会により承認。 Step 2bでICH総会の規制側メンバーにより承認。 意見募集のため公表。	2020年6月29日
M7(R2) Q&As	ICH M7ガイドラインの第2版改訂に伴い、Step 3でM7 Q&AsからM7(R2) Q&AsへのQ&A文書の版の変更。	2022年4月6日
M7(R2) Q&As	Step 4で総会により承認。	2022年5月24日
M7(R2) Q&As	p12において、抗HIV製品に許容される変異原性不純物の 限度値に関する新たな実施方法を反映する修正。	2023年5月24日

参考文献

- Amberg et. al. Principles and procedures for handling out-of-domain and indeterminate results as part of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. Reg Tox and Pharm. 102, 2019. 53-64.
- Teasdale A, Elder D, Chang S-J, Wang S, Thompson R, Benz N, Sanchez Flores I, (2013). Risk assessment of genotoxic impurities in new chemical entities: strategies to demonstrate control. Org Process Res Dev 17:221-230.
- Barber, et. al. A consortium-driven framework to guide the implementation of ICH M7 Option 4 control strategies. Reg. Tox. and Pharm.90, 2017. 22-28.
- ICH Q3A(R2) 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 2006年10月25日
- ICH Q3B(R2) 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 2006年6月2日
- ICH Q6A 新医薬品の規格及び試験方法の設定 1999年10月6日
- ICH S2(R1) 医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス 2011年11月9日
- ICH S9 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン 2009年11月18日
- ICH M4Q(R1) CTD一品質に関する文書の作成要領に関するガイドライン 2002年9月12日
- ICH M4S(R2) CTD-非臨床に関する文書の作成要領に関するガイドライン 2002年12月20日
- ICH M7(R1) 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 2017年6月1日
- OECDバリデーション ([http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2007\)2&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2007)2&doclanguage=en)) 2007年
- OECD (Q)SARモデル報告様式 ((Q)SAR Model Reporting Format : QMRF)
(<https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC107491/kjna28713enn.pdf>) 2017年

法的通知：本文書は著作権で保護されており、ICHの著作物であることが常に明らかにされている場合に限り、公的使用許諾書の下での使用、複製、他の著作物への転載、改編、修正、翻訳又は配布が許可される。本文書を改編、修正又は翻訳する場合は、元の文書を変更した旨又は元の文書に基づいて変更した旨を明記、明瞭化あるいは明らかにするための合理的な手順を取らなければならない。元の文書の改編、修正又は翻訳をICHが推奨又は後援しているかの印象を与えることは避けなければならない。

本文書は現状のまま提供され、いかなる種類の保証も伴わない。ICH又は元の文書の著者らは、いかなる場合も、本文書の使用に起因する申し立て、損害又はその他の不利益に対して責めを負わない。

上記の許可は第三者が提供する内容には適用されない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書については、この著作権所有者から複製の許可を得ること。

目次

序文	5
1. 緒言	6
2. ガイドラインの適用範囲	7
3. 一般原則	7
4. 市販製品に関する検討事項	8
5. 原薬及び製剤中の不純物に関する評価	8
6. ハザード評価の要件	9
7. リスクの特性解析	11
8. 管理	13
9. ドキュメンテーション	17
10. 事例	19
11. 用語集	19

序文

ICH M7ガイドラインが最終化されて以来、DNA反応性（変異原性）不純物に関する推奨事項の履行による経験が世界的に高まったことに伴い、DNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理について明確にすることが求められている。

この質疑応答集（Q&A）は、DNA反応性（変異原性）不純物を評価及び管理する上での考慮事項や、医薬品開発時、製造販売承認申請時及び／又は原薬等登録原簿の提出時において提供すべき情報に関し、さらなる明確な説明を提供することで、意見の合致を推進するとともに、調和を促すことを意図したものである。

本Q&A文書の適用範囲はICH M7の適用範囲に従う。

「申請者」の用語を本Q&A文書で用いているが、当該用語は製造販売承認保持者、承認申請者、医薬品製造業者及び／又は原薬製造業者に対して広く指すものと解釈する。

1. 緒言

No.	質問	回答
1.1	注 1 に、ICH M7 と ICH Q3A 及び Q3B との関係に関する一般的な指針が示されているが、「変異原性」と「遺伝毒性」の両方が用いられており紛らわしい。これらの用語は同義と考えてよいか？	「変異原性」と「遺伝毒性」という用語は同義として捉えてはならない。変異原性は、化合物が点突然変異を引き起こす能力（すなわち、細菌を用いる復帰突然変異試験の陽性結果）を指すが、遺伝毒性は変異原性、染色体異常誘発性又は異数性誘発性のいずれをも指す。ICH M7 は変異原性に焦点を当てたものである。
1.2	不純物の 1 日摂取量が 1 mg 以下の場合、不純物の変異原性の評価には何が期待されるか？	<p>ICH M7 に則れば、（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）は 1 日摂取量が 1 mg 以下の不純物の変異原性の適切な初期評価と考えられる。警告構造が認められた場合は、フォローアップとして <i>in vitro</i> 評価（例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験など）を実施することや、TTC に基づいて不純物を管理することができる。いずれかの評価で陰性の結果が得られた場合には、その不純物はクラス 5 に分類される。細菌を用いる復帰突然変異試験の結果は、(Q)SAR による予測より優先される。</p> <p>また、化学構造の見た目での評価によって警告構造が認められないことを唯一の根拠とし、不純物をクラス 5 に分類することはできない。警告構造の評価は、(Q)SAR 予測法を用いて実施することが期待されている。</p>
1.3	不純物の 1 日摂取量が 1 mg を超える場合、不純物の遺伝毒性評価には何が期待されるか？	<p>ICH M7 ガイドラインの注 1 に示されている 1 mg という値は、ICH Q3A/B ガイドラインで概説されている構造決定の必要な閾値又は安全性確認の必要な閾値とは関係なく、不純物の絶対量を指す。</p> <p>長期投与において不純物の 1 日摂取量が 1 mg を超え、その不純物が 2 つの適切な(Q)SAR システムで陰性予測を示した場合には、最小限のスクリーニング遺伝毒性試験（突然変異及び染色体異常）を検討することができる。</p>

1.4	ある不純物について 2 つの適切な (Q)SAR システムで陰性と予測され、その 1 日摂取量が 1 mg 以下の場合、追加の遺伝毒性試験は必要か？	ある不純物について 2 つの適切な (Q)SAR システムで陰性と予測され、その 1 日摂取量が 1 mg 以下の場合には、追加の遺伝毒性試験は必要ない。
-----	--	---

2. ガイドラインの適用範囲

No.	質問	回答
2.1	半合成原薬とその製剤は、ICH M7 の適用範囲に含まれるか？	<p>場合によっては含まれる。ICH Q11 で定義される半合成原薬が、変異原性不純物又は分解生成物が持ち込まれる可能性のある工程（例えば、醗酵生成物の修飾やリンカーの後半工程での導入など）を用いて製造される場合、リスク評価が必要となる。</p> <p>半合成原薬とその製剤の製造工程で用いられる以下の化合物は、ICH M7 の適用範囲に含まれるものとする：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 化学的に合成される中間体及びそれに実際に含まれる不純物 • 試薬

3. 一般原則

No.	質問	回答
3.1	非変異原性の発がん性不純物は、ICH M7 に従って管理する必要があるか？	不要である。細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性の発がん性物質は、DNA 反応性の発がん機序を有していないため、ICH M7 ガイドラインの適用範囲外である（例えば、アセトアミドやヒドロキシルアミンなど）。

3.2	変異原性を有する非発がん性不純物は、ICH M7に従って管理する必要があるか？	不要である。適正に実施された適切な動物試験で非発がん性が実証された変異原性物質は、クラス5の不純物に分類される。
-----	---	--

4. 市販製品に関する検討事項

No.	質問	回答
4.1	「4.3 市販製品の臨床使用に対する変更」にある、「臨床用量の著しい増量」とは何を指すのか？	許容されるレベルを超えて変異原性不純物量が増加するような医薬品有効成分（API）の増量は、すべて著しい増量とみなされる（ICH M7の表2、表3及び補遺を参照）。 そのような場合には、変異原性不純物の限度値を再評価することが推奨される。

5. 原薬及び製剤中の不純物に関する評価

No.	質問	回答
5.1	本項に関するQ&Aはない	

6. ハザード評価の要件

No.	質問	回答
6.1	<p>社内で開発された、又は一般的に使用されていない(Q)SAR モデルがバリデーションされていることを十分に証明するためには、どのような情報及び／又は文書を規制当局へ提供すべきか？</p>	<p>ICH M7 の 6 項では、「これらの予測法を用いる(Q)SAR モデルは、経済協力開発機構 (OECD) によって定められたバリデーションの一般原則に従っている必要がある」としている [OECD Validation, 2007] 。</p> <p>ICH M7における OECD (Q)SAR バリデーション原則は以下のとおりである：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. エンドポイントの定義 – OECD の標準的な試験法に従って実施された細菌を用いる <i>in vitro</i> 復帰突然変異試験の実験データを用いてトレーニングされたモデルであるべきである。 2. 曖昧さのないアルゴリズム – モデルの構築に使用したアルゴリズムを開示すべきである。そのモデルが統計ベース（機械学習により構築）又はエキスパートルールベース（専門的経験に基づいて作成）のどちらとみなされるかを明確にすべきである。 3. 適用領域の定義 – 被験物質がそのモデルの適用領域に含まれるか否か、及び適用領域の算出方法について説明すべきである。化学物質について信頼性のある予測を行うのに十分な情報がないモデルについては、その旨を利用者に警告すべきである。 4. 適合度、頑健性及び予測性の適切な指標 – モデルの評価を行い、そのモデルが細菌の復帰突然変異誘発性を十分に予測できることを示すべきである。使用すべき標準的なバリデーション手法は、再現性、クロスバリデーション、及び外部バリデーションである。モデルが過剰適合していないことを示すエビデンスも示すべきである。 5. メカニズムに関する解釈 – メカニズムの妥当性を評価する十分な情報があるか（例えば、特定の記述子など）？ <p>いかなるシステムについても、各モデルがどのようにこれらの原則に従っているかを示すため、また(Q)SARモデルがどのように開発・検証されたかを理解するための最低要件として、医薬品開発者は、規制当局の要求に応</p>

		<p>じてOECD (Q)SARモデル報告様式 (QMRF) [OECD QMRF, 2017] を提供することが期待される。この雛形は、バリデーション試験の結果を含む(Q)SARモデルに関する主な情報を要約して報告すると共に、当該化学物質に対するモデルの適用可能性に関する補足情報も提供する。特定の規制当局は、特定のモデルに関する経験の多寡により、この情報を要求するかもしれない。</p>
6.2	<p>ICH M7で示されている2つの(Q)SARモデルのうち、1つでout of domain又はnon-coverageの結果が得られた場合、その不純物はクラス5の不純物として分類できるか？</p>	<p>分類できない。2つの(Q)SARモデルのうち1つで out of domain 又は non-coverage の結果が得られた場合には、その化合物をクラス 5 の不純物に分類するためには、追加の評価が必要となる。</p> <p>化学構造と DNA 反応性との関係が十分に理解されている場合においては、変異原性を有する構造で out of domain の結果が得られることは考えにくい。しかしながら、エキスパートレビューにより再確認をすることで、そのような不純物をクラス 5 に分類することができる。</p> <p>エキスパートレビューには、以下のいずれか 1 つ又は組み合わせが含まれる。 [Amberg et. al., 2019] :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 細菌を用いる復帰突然変異試験データが入手可能な、構造的に類似する物質との比較 (リードアクロス法) 2. 化学構造のエキスパートレビューにより、その化学物質が DNA と反応する可能性があるか否かを判断する 3. 適用領域内で予測結果が得られる、同一の手法 (すなわち、専門的経験に基づくルールベース又は統計ベース) を用いた、追加のバリデーション済みモデル (質問 6.1 を参照) からの (Q)SAR 結果
6.3	<p>Ames 試験では陰性が示されたが、染色体異常誘発試験 (例えば、染色体異常試験など) では陽性である。</p>	<p>Ames 試験の結果が陰性であった場合は、クラス 5 の不純物とみなされる。染色体異常誘発試験の結果が陽性であった場合の対応は、ICH M7 の適用範囲外である。</p>

	った不純物は、ICH M7 分類システムでどのように分類されるか？	
6.4	<i>in vitro</i> で変異原性が認められた物質の <i>in vivo</i> での関連性を検討するためのフォローアップとして注 3 に含まれた試験の妥当性について明確化してほしい。	Ames 試験で陽性であり、適切な許容限度値に管理できない不純物の場合、変異原性エンドポイント（突然変異誘発性）を検討する <i>in vivo</i> フォローアップ試験を実施すべきである。注 3 に示されているその他のフォローアップ試験についても、その使用を支持する科学的根拠（注 3 に示されているとおり）が示されていれば許容される。 上記試験のいずれについても、ICH S2 に従って曝露が十分であることを証明する必要がある。

7. リスクの特性解析

No.	質問	回答
7.1	Ames 陽性の不純物について、その後の適切な <i>in vivo</i> 試験で陰性の結果が得られた場合、 <i>in vivo</i> における変異原性がないことを証明するのに十分か？	十分である。適切に実施され、科学的妥当性が示された <i>in vivo</i> 試験（本文書の質問 6.4 を参照）は、 <i>in vivo</i> で妥当性がないことを証明するのに十分である。すなわち、 <i>in vivo</i> 試験の結果が陰性であった場合、その不純物は ICH M7 のクラス 5 に分類できる。
7.2	Ames 陽性の不純物について、許容限度値に管理できず、その後の適切な <i>in vivo</i> 試験で陽性の結果が得られた場合、その <i>in vivo</i> 試験結果を基に化合物特異的不純物の限度値を設定することができるか？	変異原性不純物が TTC（又は一生涯よりも短い期間に応じた限度値）に管理できない場合、適切な <i>in vivo</i> 試験の結果は、ケースバイケースでより高い限度値を支持するための、証拠の重み付けに基づく評価に利用可能なデータを補完しうる。しかしながら、 <i>in vivo</i> 遺伝子突然変異試験のエンドポイントは突然変異であって発がん性ではない（すなわちハザードの同定に用い

		られる) ことから、現在のところ、これらの試験のみで直接的に発がんリスクを評価できるかは検証されていない。
7.3	一生涯よりも短い期間 (less than lifetime : LTL) に基づく方法を、表 2 と同じ比率を用いて許容摂取量 (acceptable intakes : AIs) 又は許容一日曝露量 (Permissible Daily Exposures : PDEs) に適用することはできるか?	LTL 方法は、TTC 又は化合物/クラス特異的 AI に基づく曝露限度値が設けられている化合物に適用できる。しかしながら、閾値が関連する機序については用量と投与期間での反応の線形性が十分に証明されたとは考えられていないため、この方法を PDE に適用することはできない。個々の事例によっては、短期間の曝露 (30 日以下) においては、より高い曝露が許容される場合もある。
7.4	臨床使用シナリオの表で、HIV 疾患が「投与期間が 10 年超から一生涯」に変更されたのはなぜか? この変更はどのように運用すべきか?	<p>投与期間のカテゴリーが変更されたのは、HIV 疾患の臨床治療が進歩したためである。すでに市販されている HIV 薬の供給に混乱を招くことを避けるため、この変更は現在市販されている製品には適用されない。例えば、新たな原薬供給業者を申請する場合、その供給業者の製造する原薬が当該地域で販売されている既存薬の成分であり、同じ合成ルートを用いていれば、許容摂取量は 10 µg/day のままとする (ICH M7 4.1 項を参照)。</p> <p>M7(R2)がステップ 4 に達した日から 18 ヶ月経過後の HIV 治療に関連する医薬品の規制当局への申請については、以下の場合に 1.5 µg/day 又はその他の適切な許容摂取量が適用される:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 新原薬及び新製剤の臨床開発及びその後の製造販売承認申請 ● 原薬合成法の変更により、新規の不純物が生じるか、既存の不純物に対する判定基準が高くなる場合 ● 製剤処方や組成、製造工程の変更により、新規の分解生成物が生じるか、既存の分解生成物に対する判定基準が高くなる場合 ● 当該地域でこれまでに原薬等登録原簿 (DMF) が受理されたことがない DMF 保有業者から DMF を通じて原薬の新規供給源が導入される場合

		<ul style="list-style-type: none"> • ICH M7 4.1 項に記載されているとおり、特定の合成工程の変更を行う場合 • ICH M7 4.4 項に記載されているとおり、クラス 1 又はクラス 2 の不純物が新たに確認された場合、「cohort of concern」に分類される構造が認められた場合、又は不純物に関連する新たなハザードデータが得られた場合
7.5	原薬の規格に規定されたクラス 2 又はクラス 3 の不純物が 3 つ以上の場合、「表 2：個々の不純物に対する許容摂取量」が適用されるか？	<p>適用される。このシナリオでは、表 2 に示されている限度値（例えば、10 年超一生涯で 1.5 µg/日以下）に従って、それぞれの「個々の不純物」に対する限度値を原薬の規格に記載する。さらに、表 3 に示されている限度値（例えば、10 年超一生涯で 5 µg/日以下）に従って、「変異原性不純物の合計値」も原薬の規格に記載する。</p> <p>ガイドラインにあるように、化合物特異的な許容限度値やクラスに関連した許容限度値を有する不純物（クラス 1）と、製剤で生成する分解生成物は、変異原性不純物の合計値から除外される。</p>

8. 管理

No.	質問	回答
8.1	オプション4の管理戦略の適用が適切なのはどのような場合か？	オプション 4 の管理戦略の適用は、変異原性不純物が最終原薬に残留するリスクが無視できる程度の場合に適切である。リスクは、科学的原理（例えば、不純物の反応性や溶解性など）に基づく予測的なパーシ計算が TTC 又は AI の 1%未満である場合には、無視できるとみなされる。予測的なパーシ計算が TTC 又は AI の 1%以上の場合にオプション 4 の管理を妥当とするには、測定したパーシファクター（すなわち、スパイク及びパーシのデータ）から

		<p>不純物のレベルが TTC 又は AI の 10%未満であることを示すべきである。パーズの計算方法及び分析データの取得には、工程に関連する条件を考慮すべきである。オプション 4 の受入れ可否は、当局により個別に評価され、それには妥当性を支持する情報の追加の要求も含まれる。最終工程で導入される不純物については、本文書の質問 8.3 も参照のこと。</p>
8.2	<p>予測的なパーズ計算をオプション 4 の管理に使用にするあたり、どのような要素を考慮すべきか？</p>	<p>予測的なパーズ計算をオプション 4 の管理に使用するにあたっては、次の要素を考慮すべきである：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 予測的なパーズ計算は、申請書類に記載された原薬の製造工程に基づくべきであり、各工程における不純物の化学反応性、溶解性、揮発性、及びその他の要素を考慮すべきである。予測的なパーズは、実験による確認に基づかないことが多いため、予測的なパーズ計算には保守的な数値及び方法を使用すべきである。科学的原理に基づく予測的なパーズ計算の方法が例示されている [Teasdale et. al., 2013; Barber et. al., 2017]。予測的なパーズの計算は、紙ベースの計算、もしくはソフトウェアを利用した計算に基づくことができる。 ● 予測的なパーズ計算法の妥当性を示すための情報量（すなわち、不純物の反応性又は溶解性データ、工程に関連する条件下でのスパイク及びパーズのデータ）は、製造工程に関する知識、最終原薬に対するリスク及び医薬品の開発段階により導かれる。 ● 当局に提出する予測的なパーズ計算の根拠は、計算に関するハイレベルな要約から詳細な情報（例えば、個々のパーズファクターに対する科学的根拠など）とその他の支持データにおよぶ。原薬中の不純物の予測されるレベルが TTC 又は AI に近接する場合は、計算に関してより詳しい情報が期待される。たとえ提出しない場合でも、要請に応じ

		て、どのように個々のパージファクターを導き出したのか情報を提供できなければならない。
8.3	8.2項「管理方法の検討事項」にある、「合成の最終工程で導入される不純物については、妥当性が示されない限り、オプション 1 による管理方法の適用が期待される」とはどういう意味か？	合成の最終工程で導入又は生成される変異原性不純物については、最終製品への近接度を考慮すると、オプション 1 の管理方法が望ましい。しかし、適切な根拠が示される場合には、オプション 2 及び 3 の管理方法が可能なこともある。管理戦略には、その後の再結晶化工程、極めて効果的な精製操作（例えば、クロマトグラフィー又は明確に定義された結晶化）、反応性（例えば、塩化チオニルのような極めて高反応性の試薬）、不純物の物理学的な特性（例えば、塩化メチルのような沸点の低い物質）、及びデータ（パージの評価を支持する分析データ）の利用可能性が影響することがある。ほとんどの場合、合成の最終工程で導入又は生成される変異原性不純物については、予測のみに基づきオプション 4 の管理方法の妥当性を示すことは十分ではなく、裏付けとなる分析データを示すべきである（Q&A 8.1 を参照）。
8.4	オプション 2 及び 3 の管理方法として、定期的検証試験（すなわち、スキップ試験）は認められるか？	認められない。定期的検証試験はオプション 2 及び 3 の管理方法として適切ではない。定期的検証試験は、ICH M7 の 8.1 項でオプション 1 の管理方法を用いる場合の管理戦略としてのみ論じられている。 オプション 1 の定期的検証試験戦略は、ICH Q6A を参照している。オプション 1 の定期的検証試験の概念（ICH Q6A に基づく）は、一般的に承認後に適用されるべきであり、最終原薬の試験に適用される。
8.5	変異原性不純物に関する原薬のロット分析データが複数のバッチで一貫して TTC 又は AI の 30%未満	十分ではない。変異原性不純物が一貫して TTC 又は AI の 30%未満であることを示すバッチデータのみでは、オプション 4 の管理戦略を適用するには不十分である。

	であった場合、その不純物の規格を設定しないとする管理戦略の妥当性を示すのに十分か？	しかしながら、不純物が原薬に存在するリスクが無視できる場合には、適切な妥当性をもってオプション 4 の管理戦略を検討してもよい。オプション 4 の管理戦略の裏付けに関する推奨事項については、質問 8.1 及び 8.2 を参照のこと。
8.6	オプション 3 及び 4 の管理の裏付けとなる分析データを取得する際、スケールに関してどのような事を考慮すべきか？	実測によってパージファクターを求める場合や、工程内管理のポイントを決めるに当たっては、一般的に実験室スケールの実験で十分である。これらの試験は、申請書類に記載されている最終製法を代表する条件で実施すべきであり、ラボと生産の環境の違いに関連したスケールや装置の潜在的な影響（例えば、不均一系での混合が不純物レベルに及ぼす影響、液-液相分離の特性など）を考慮すべきである。認められたスケール依存性に関しては、パイロット又は実生産スケールで製造したバッチの検証的な試験をすることが望ましい場合がある。スパイク試験をパイロット又は実生産スケールで実施することは期待されていない。

9. ドキュメンテーション

No.	質問	回答
9.1	医薬品開発中に(Q)SAR 予測を実施した場合、製造販売承認申請に際して繰り返す必要があるか？	<p>一般的に、ICH M7 に則して開発された(Q)SAR モデルは、細菌を用いる復帰突然変異試験の新規データや、より精密な警告構造のデータを伴って定期的に更新される。細菌を用いる復帰突然変異試験で新たに得られたデータや機序に関する知識によって予測が不正確であることが示唆されるなどの安全上の懸念がない限り、医薬品開発者が医薬品開発中に(Q)SAR 評価を更新することは期待されない。例えば、陰性予測の結果について疑問がある場合（例：芳香族アミンが存在するにもかかわらず、モデルの予測が陰性である）には、再評価が推奨される。医薬品開発者は、利用可能な最新のデータが確実に予測に反映されるよう、初回承認申請前に(Q)SAR 予測を再度行うことが推奨される。後に、他の規制当局の管轄で承認申請を行う場合は、再評価を行うことを考慮してもよい。初回のグローバルでの承認申請時に行った予測で使用したソフトウェアが最近のバージョンではない場合にも、再評価を行うことを考慮してもよい。</p> <p>一般的に、2014年のICH M7公表以前に開発されたモデルによる予測は許容できないとみなされる。</p>
9.2	製造販売承認申請に際して、どのような内容及びCTDの記載箇所によって、ICH M7 のリスク評価及び管理戦略の明確さを向上させる事ができるか？	<p>モジュール 2 には、ICH M7 のリスク評価及び管理戦略の簡潔な要約を記載すべきである（2.3 及び 2.6 項）。</p> <p>モジュール 3 では、ICH M7 のリスク評価及び管理戦略について詳細に記載すべきである。この種の情報は、ICH M4Q ガイドライン及び関連する Q&A にしたがって CTD の場所に記載することが推奨される（例：原薬については 3.2.S.3.2 不純物の項又は 3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性の項、製剤については 3.2.P.5.5 不純物の特性の項又は 3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性</p>

		<p>の項)。明確さを向上させるため、ICH M7 のハザード評価及び ICH M7 の不純物管理戦略についての表形式の概要を含めることが推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICH M7 ハザード評価表に記載することが推奨される情報には、不純物の化学構造、個々の(Q)SAR の結果（陽性／陰性予測、out-of-domain）、細菌を用いる復帰突然変異試験結果（実施した場合、陽性／陰性）、ICH M7 の不純物クラス（1～5）分類、裏付けとなる情報（例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験の情報／リンク、文献報告、(Q)SAR のエキスパートレビューなど）が含まれる。また、使用した <i>in silico</i> システム（名称、バージョン、エンドポイント）を記載してもよい。 • ICH M7 不純物管理戦略表に記載することが推奨される情報には、不純物の由来（例えば、導入される合成工程、分解生成物など）、ICH M7 の不純物クラス、パージファクター（例えば、実測又は予測のパージファクター）、ICH M7 の管理オプション（1～4）、管理戦略（工程内試験や化合物に対する試験の実施根拠を含む）、裏付けとなる情報（例えば、妥当性に関する情報／リンク、計算法）が含まれる。最大 1 日投与量、TTC、及び提案する投与期間を記載してもよい。 • さらに、モジュール 3 とモジュール 4（毒性試験報告書を含む）で異なる化合物命名法が使用されている場合は、化合物のコード名をクロスリファレンスとすることが推奨される。 <p>モジュール 4 には、リスク評価及び管理戦略を支持する、不純物に関するすべての安全性試験に関連する情報（例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験の報告書、(Q)SAR 報告書、その他の遺伝毒性試験報告書、追加試験など）を含めるべきである。この情報は、4.2.3.7.6 項「不純物」に記載されることが多く（詳細については ICH M4S を参照）、ハイパーリンクでモジュール 3 とのクロスリファレンスすることもできる。</p>
--	--	---

10. 事例

No.	質問	回答
該当なし	本項に関するQ&Aはない	

11. 用語集

No.	質問	回答
該当なし	本項に関するQ&Aはない	