

「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質疑応答集（Q&A）（案）」に関する御意見・情報の募集について」に対して寄せられたご意見等について

令和 6 年 2 月 14 日
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質疑応答集（Q&A）（案）」について、令和 2 年 7 月 14 日から 8 月 12 日まで厚生労働省のホームページ等を通じてご意見等を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同じ主旨のものは適宜集約し、また、ご意見等を募集した対象に関する事項についてのみ考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

(別添)「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質疑応答集 (Q&A) (案)」に関する御意見と回答について

該当箇所	意見	理由	回答
ー	低用量製剤、抗腫瘍薬及び遺伝毒性薬についても Q&A を作成することを提案します。 例えば ・ 低用量製剤：薬物自体により、0.10%未満のすべての不純物が TTC 以下であることが保証されるのであれば、変異原性不純物の評価及び管理戦略は必要ない。 ・ 抗腫瘍薬：「進行がん」の定義の明確化と腫瘍適応における「cohort of concern」に属する不純物についての勧告を入れることが望ましい。 遺伝毒性薬：Ames 試験陰性の原薬と対比して、Ames 試験陽性の原薬の不純物の管理方針。	特別な事例については明確化することが必要と考えます。	医薬品の用法・用量によらず、本ガイドラインが適用される原薬及び製剤については変異原性不純物の評価及び管理が必要です。 ICH S9 ガイドラインが適用される医薬品は、本ガイドラインの適用外としています。 Ames 試験で陽性の原薬に含まれる不純物の管理については、本ガイドラインの「2. ガイドラインの適用範囲」を参照ください。
1.1	訳を『染色体構造異常』とするか、原文の clastogenic を chromosome-damaging に置換して『染色体損傷』とするのが適当と考えます。	遺伝毒性ガイドラインで clastogenic は構造異常、特に染色体切断を示すとされている。また、小核試験も評価項目として認めていることから、ここでは広く染色体の数的異常を含めて染色体損傷性とすべきである。	英語原文の「clastogenic」は「clastogenic or aneugenic」に修正され、「染色体異常誘発性」を、「染色体異常誘発性又は異数性誘発性」に修正しました。
1.2	回答欄の、「警告構造が認められた場合は、・・・」を「最初にクラス 3 (警告構造を有し、原薬の構造とは関連しない警告構造であり、変異原性試験のデータが存在しない) に分類された不純物については…」に置き換えることを提案します。	構造的な警告が認められたという記載のみでは不十分です。なぜなら、専門家の評価により警告が覆ることもあるからです。 示されている回答は、クラス 3 不純物のフォローアップに限られます。	議論の結果、現記載のとおりとしています。当該記載は、専門家のレビューにより変異原性を有する可能性があると思なされた場合を意図しています。
1.2	「警告構造が認められた場合は、フォローアップとして in vitro 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。いずれかで問題がない場合、その不純物はクラス 5 に分類される」 文言の再考が必要と考えます。	TTC 以下で class 3 不純物を管理することは class 5 に分類できることとは異なるため。	「Negative results in either evaluation」の意図が明確となるよう、「いずれかで問題がない場合」を、「いずれかの評価で陰性の結果が得られた場合には」に修正しました。
1.2	「いずれかで問題がない場合」は「フォローアップ評価で陰性だった場合」と訳すのが適切ではないか。	「いずれか」が直前のフォローアップ評価と TTC 管理を指しているように読める。TTC 管理することとクラス 5 に分類されことは関係ない。(原文は”Negative results in either evaluation”)	
1.2	“いずれかで問題がない場合、” → “QSAR とフォローアップの in vitro 評価のいずれかでの評価で陰性結果だった場合”	“いずれか”が不明瞭のため	
1.2	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 in vitro 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。いずれかで問題がない場合、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。また、In silico の評価を伴わず、構造式の目視による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。	目視による評価の意味が分かりにくいと思いました。In silico の評価を伴わずに警告構造の抽出を構造式の目視判断で行ってはならないという趣旨でしたら、例えば左記の記述を加えては如何でしょうか。	「目視による評価によって」を、「化学構造の見た目での評価によって」に修正しました。
1.2	「また、目視による評価によって警告構造が認められない」の和訳が不明瞭。	化学構造の見た目のことと思われるが、「目視」と直訳すると対象が分かり難い。	
1.2	“フォローアップとして in vitro 評価 (例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験など)”で、復帰突然変異試験以外のフォローアップとは何か?		ICH S2(R1)ガイドラインに従い、遺伝子突然変異誘発性を評価するための試験を示しています。
1.2	“フォローアップとして変異原性評価”に修正した	表現を適切にした	
1.4	「長期投与」という用語は不明確です。 慢性でない適応症には、どのレベル (mg/日) が適切であることを追加してはどうでしょうか (例えば、慢性でない適応症の場合、QSAR が>1mg/日の不純物の評価に十分であるか?など)。	明確にする必要があるため。	「長期投与」の具体的な投与期間を示すことはできないこと等を考慮し、本 Q&A では扱わないこととしています。 なお、本 Q&A は 1.3 に変更されています。
1.4	“In cases where the amount of impurity is >1 mg daily dose for chronic administration”について、“chronic administration”とはどのくらいの投与期間を指すのか? 例えば、投与日数が 14 日以内の第 I 相臨床試験では、不純物の分類に関わらず不純物の 1 日摂取量が 1 mg を超える場合にも、最小限のスクリーニング遺伝毒性試験は不要と考えて良いか?	どのくらいの投与期間となる場合に、「不純物の分類にかかわらず、最小限のスクリーニング遺伝毒性試験が必要となる」のかを確認したいため。	
1.4	「不純物の分類にかかわらず」を削除することを提案します。	クラス 1 又はクラス 2 の不純物については試験を行う必要はないと考えます。	本記載は削除されました。 なお、本 Q&A は 1.3 に変更されています。

該当箇所	意見	理由	回答
1.4	ICH M7 の (注 1) において、ICH Q3A/Q3B で規定されている安全性確認の必要な閾値を超えるレベルで存在する不純物についても、(Q)SAR により変異原性を十分に検討できることが示されているということを明らかにしてください。それにより、(Q) SAR の予測が得られれば、長期投与で 1 日 1 mg を超える不純物について、Ames 試験は必要ありません。	明らかにする必要があると考えるため。	注 1 に記載のとおり、1 mg を超える不純物については、ICH Q3A/Q3B に基づく遺伝毒性評価が推奨されると考えております。
1.4	ICH Q3A 及び ICH Q3B では、「試験は、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」と記載されている。不純物の 1 日摂取量が 1 mg を超えるクラス 4 及びクラス 5 の不純物については、これらのガイドラインの記載通り、不純物を含む原薬を用いて、最小限のスクリーニング遺伝毒性試験 (点突然変異及び染色体異常) を実施することによいか？	非変異原性不純物 (クラス 4 及びクラス 5) については、ICH Q3A 及び ICH Q3B において記載されている不純物を含む原薬で実施する試験方法が認められるかを確認したい。	変異原性の評価にあたっては、適切に変異原性を検出することが可能な試験系を用いる必要があります。 なお、本 Q&A は 1.3 に変更されています。
1.4	不純物の遺伝毒性評価に関して、M7 では不純物単独で Ames 試験を実施するよう記載されている一方、Q3A では不純物を含む原薬ロットで実施する事が認められています。この点における M7 と Q3A の不整合に対して、どのように考えればよろしいでしょうか。		
1.4	臨床開発段階で、不純物の 1 日摂取量が 1 mg を超える場合には最小限のスクリーニング遺伝毒性試験適が求められるか？	臨床開発段階は ICH Q3A/Q3B に従った評価が適用されないため。	ICH M7 注 1 及び Q&A 1.3 に記載のとおりです。
1.4	原文の point を gene に置換して『遺伝子変異』とするのが適切と考える。 訳を『染色体構造異常』とするか、原文の clastogenic を chromosome-damaging に置換して『染色体損傷』とするのが適切と考える。	遺伝毒性ガイドラインで必要とされている評価項目は gene mutation と chromosome damage である。 Q3 ガイドラインは遺伝毒性専門家が充分吟味して最終化されているものでなく、用語が不適切である。細菌の復帰変異試験でも point mutation (base-substitution)一塩基対の変化だけでなく、frame-shift フレームシフトのような複数の塩基対の変化も検出される。 また、染色体損傷性の試験には小核試験も利用可能であり、染色体異常だけを採用していない。	ICH Q3A/Q3B に関連する Q&A であることを考慮し、「point mutation」としましたが、ご指摘を踏まえ、「点突然変異」を「突然変異」に修正しました。 なお、本 Q&A は 1.3 に変更されています。
1.4	『最小限のスクリーニング遺伝毒性試験を検討することができる』は、「最小限のスクリーニング遺伝毒性試験の実施が考えられうる」という理解で良いか？もしそうであれば、表現を再考していただきたい。	『最小限のスクリーニング遺伝毒性試験を検討することができる』の意味合いが正しく理解できないため。	本 Q&A に記載のとおりです。
1.4 他	Q&A No.1.1 に定義されている通り、ICH M7 は変異原性に焦点を当てたものである。染色体異常試験を含めるべきではないのではないかと (No.1.4, 6.3, 6.4, 7.1 に該当する)	ICH M7 ガイドラインに準じた変異原性評価としてエンドポイントが適切ではない。	本ガイドラインは、ICH Q3A/Q3B を補完するものであり、これらのガイドラインとの関連を説明しています。 なお、ご指摘のとおり、Q&A 6.3 では、染色体異常誘発性に関する対応については本ガイドラインの適用外である旨が示されています。
1.4	Minimum screen of genotoxicity studies (試験条件)の意味を明確にしてください。	解釈が個人によって変わるため、ガイドがある方が好ましい。	ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインを参照ください。
2.1	生物製剤及びワクチン製造に用いられる新規合成添加剤及び合成原料が含まれることを追記することを提案します。	明らかにする必要があると考えるため。	「2. ガイドラインの適用範囲」を参照ください。
2.1	“半合成原薬”とは何か？	-	ICH Q11 で定義される半合成原薬であることを追記しました。
3.1	回答が「不要である」とありますが、Class5 に分類してもいいということでしょうか？ また、その場合は ICH Q3A/B に従った管理ということによろしいでしょうか？		非変異原性発がん性不純物は ICH M7 ガイドラインの適用外であり、クラス分類に関わらず、不純物のリスクに応じた適切な対応が必要と考えます。
3.1	アセトアミドやヒドロキシルアミンなどは ICH M7 ガイドラインの適用範囲外とあるが、原薬の場合、これらの不純物の管理は ICH Q3A ガイドラインに準じて行えばよいか。		アセトアミド及びヒドロキシルアミンの管理方法については本ガイドラインの適用外であり、不純物のリスクに応じた適切な対応が必要と考えます。
3.1	非変異原性の発がん性不純物は、すでに確立された許容限度値(入手可能な場合)まで管理できることを明確にすべきだと考えます。また、限度値が得られない場合、その期待値を明確にすることも有用だと考えます。	明らかにする必要があると考えるため。	非変異原性発がん性不純物の管理方法については本 Q&A の適用外です。
3.1	Q&A の内容が不適切なため、修正した方がよい。ICH M7 は、不純物のリスクアセスメントを示したガイドラインであるため、当該のケースもリスクアセスメントすることになるので、「M7 に従って管理する必要があるか」という問いかけが意味不明であるし、「M7 の適用範囲外」という回答も不適切と考えられる。当該のケースの問いとしては、「非変異原性の発がん性不純物はどのように分類したらよいか」とし、「当該のケースはクラス●に分類することになる」とする方がよいと思います。		本 Q&A は、非変異原性発がん性不純物は ICH M7 ガイドラインの適用外であることを明確にするために作成されました。クラス分類に関わらず、不純物のリスクに応じた適切な対応が必要と考えます。

該当箇所	意見	理由	回答
3.1 及び 3.2	フローチャートあるいは表を作成/追記してはいかがでしょうか？	判断を明確にするため。	Q&A3.1 及び 3.2 は、それぞれ非変異原性の発がん性不純物及び変異原性を有する非発がん性不純物の管理を明確化するために作成されたものであり、その他の不純物の管理についてはガイドラインから明確と考えます。
3.2	Q&A の内容が不適切なため、修正した方がよい。ICH M7 は、不純物のリスクアセスメントを示したガイドラインであるため、当該のケースも M7 に従いリスクアセスメントすることになるので、「M7 に従って管理する必要があるか」という問いかけが意味不明であるし、「不要である」という回答も不適切と考えられる。当該のケースの問いとしては、「変異原性を有する非発がん性不純物はどのように分類したらよいか」とし、「当該のケースはクラス●に分類することになる」とする方がよいと思います。		本 Q&A は、変異原性非発がん性不純物をクラス 2 不純物として管理する必要はないこと、及びクラス 5 の不純物に分類されることを明確化することを意図して作成されました。
4.1.	著しい増量のクライテリアは？ 例えば 5 倍以上は該当、5 倍未満は非該当？	軽微な増量の場合は再評価不要を希望するため、基準が欲しい。	「著しい増量」が指す具体的な数値を示すことはできず、また、「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」と記載したとおりです。
6.3	哺乳類細胞を使った in vitro 変異原性試験はフォローアップ試験として適切であるか否かを記載してください。	ガイドがある方が明確なため。	Ames 試験では評価できない不純物の場合等、個々の事例についてはケースバイケースで判断されます。
6.3	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 の適用範囲外とのことだが、DNA 損傷性を検討した試験の結果が陽性であった場合についても、ICH M7 の適用範囲外と考えて良いか？ (Ames 試験が陰性であればクラス 5 の不純物とみなして良いか？)	DNA 損傷性をエンドポイントとする試験の陽性結果も染色体異常の陽性結果と同様に ICH M7 の対象外と考えて良いかを確認したいため。	Ames 試験以外の遺伝毒性試験で陽性結果が得られた場合等、個々の事例についてはケースバイケースで判断されます。
6.4	Ames 試験の陽性結果を受けて実施する際の適切な in vivo フォローアップ試験名を同定して欲しい (6.4 と 7.1 に共通するコメント)	in vivo フォローアップ試験の妥当性を支持する科学的根拠が不明瞭。	ICH M7 ガイドライン注 3 を参照ください。個々の事例についてはケースバイケースで判断されます。
7.1	Ames 試験で陽性を示す化合物であっても、EDAC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩)のように酸性条件下で分解する化合物については、経口摂取の際に胃内で分解することが想定される。この場合、フォローアップ試験として pig-a 試験のような in-vivo 試験を実施すれば化合物の非変異原性を示すことが可能と考えるが、これを、生体内を模した in vitro 試験で完全分解を示すことで代替できないか？ もしくは in-vivo 試験よりも簡易な確認方法があればご教授いただきたい。		個々の事例についてはケースバイケースで判断されます。
7.2	“Results from these tests could identify mode of action and/or direct further testing strategy to complement the available data for a weight of evidence approach.”について、追加の試験戦略とは具体的にどのような戦略が考えられるのか？また、in vivo 試験で陽性であっても追加の試験戦略によっては化合物特異的不純物の限度値を設定することができるケースもあり得るのか？	In vivo 試験が陽性の場合にも、追加の試験戦略によっては化合物特異的不純物の限度値を設定できるかを確認したいため。	追加の試験戦略に関する記載は削除されました。
7.2	この質問の 4 行目で「化合物特異的不純物の限度値」と表現しているが、M7 ガイドライン本文中 P6 の表 1 のように「化合物特異的な許容限度値」の方が良い。	本文で使用された表現と一致させた方が良い。	ガイドライン本文 6 項に「compound specific impurity limits」(「化合物特異的不純物の限度値」)と記載されています。
7.2	この質問を削除するか、回答を「ICH M7 ガイドライン (第 6 章) に、『適切な in vivo 試験の結果は、化合物特異的不純物の限度値を設定する際の裏付けとすることができる』と述べられている。曝露限界値を設定する際に変異原性又は遺伝毒性データを使用する方法を定義することは、この Q&A の適用範囲外である。」に変更することを提案します。	この情報は必要ないと思います。	本 Q&A は、in vivo フォローアップ試験の陽性結果の扱いを明確にすることを目的としています。
7.3	PDE において、「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、より高い曝露量が許容される場合もある」とあるが、より高い曝露量とはどのように計算されるのか？	短期間の曝露における PDE による許容限度値の設定方法を明確化したいため。	閾値が関連する機序における PDE の算出方法は本ガイドラインの対象外です。
7.3	回答欄 「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、より高い曝露量が許容される場合もある。」 ⇒ 「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、より高い摂取量が許容される場合もある。」	文章をより正確に記述するため	「曝露量」を、「曝露」に修正しました。
7.3	LTL アプローチでの 1 ヶ月以下の許容摂取量 120 µg/day よりもさらに高い摂取量が許容される場合とは具体的にどのようなケースがありますか？	case by case basis の具体例を示して頂きたい	本 Q&A は PDE に対する LTL アプローチの適用可否に関する考え方を示したものです。ガイドラインで個々の事例に言及することはできません。

該当箇所	意見	理由	回答
7.4	<p>以下の3点について、修正又は追加することを提案します。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「M7 Q&A がステップ4に達した日から18ヵ月経過後の規制当局への申請については、以下の場合に1.5µg/day又はその他の適切な許容摂取量が適用される」の前に「HIV治療関連の承認申請の場合...」を追加すること。 最初の箇条書きの「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」を「新原薬・新製剤の製造販売承認申請」に修正すること。 <p>最後に「HIVの治療薬または曝露前予防薬は、適切な生涯よりも短い期間(LTL)の枠で検討すべきである。」を追加すること。</p>	<p>HIVに対する処置を目的とした医薬品については、生涯投与期間を明確にする必要があります。HIVでは治療のための投与と、曝露前予防投与では投与レジメンが異なる可能性があるため、別々に検討すべきです。</p> <p>また、この回答は市販段階のHIV薬に当てはまることを明確にする必要があります。開発段階では、適切なLTLに基づく許容摂取量が適用されます(例えば、臨床試験の期間に基づくもの)。</p>	<p>「M7(R2)がステップ4に達した日から18ヵ月経過後の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」としました。</p> <p>臨床開発段階におけるTTCについては、「その他の適切な許容摂取量」に含まれています。</p>
8.1	<p>オプション4の適用における、「残留するリスクが無視できる程度」について、具体的に「TTCの1%など」との回答が示されたことは、企業にとって有益である。一方で、そのTTC1%がスタンダードの解釈とならないかという懸念がある。「恒常的にTTCの10%以下に管理可能な場合など」への変更及び追記を希望する。</p>	<p>TTCはそれ自体が安全性へのリスクが無視できる程度の低濃度であり、さらにその2オーダー下のレベルの定量は技術的に厳しいことが多い。また、Q3C残留溶媒のクラス2は、管理値の10%以下の恒常的に管理できれば残留リスクはないと扱えるとの通知(薬生審査発1112第1号)との整合性も踏まえて。なお、単発でもOKであるように解釈されるTTC1%との記載よりも、ロット間のばらつきも踏まえた「恒常的にTTCの10%以下」のほうが理に適っている。</p>	<p>「リスクが無視できる程度」について、予測的なパージ計算の結果との関連性を踏まえたより具体的な場合分けの記載に変更しました。</p>
8.1	<p>「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(例えば、TTCの1%など)であることが実証された場合」はPurge ratio>=100を示せばよい。</p>	<p>1%以下か1%未満かが不明確のため</p>	
8.1	<p>TTCの1%との記載があると、当局より無条件で1%以下を要求される可能性を懸念しています。例えば、1%の根拠としている論文であるとか、ひとつの例示であることを強調いただく等、ご検討いただけませんか。</p>		<p>「リスクが無視できる程度」について、予測的なパージ計算の結果との関連性を踏まえたより具体的な場合分けの記載に変更しました。また、「オプション4の受け入れ可否は、当局により個別に評価され」との記載があることにも留意してください。</p>
8.1	<p>オプション4の受け入れ可否の考え方を明確化してください。</p>	<p>オプション4の受け入れ可否の考え方として、<i>Reg. Tox. and Pharm. 90, 2017, 22-28</i>を引用すべき。</p>	<p>予測的なパージ計算の結果及び測定したパージファクターとの関連性を踏まえたより具体的な場合分けの記載に変更しました。</p>
8.1	<p>8.1の回答で、「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(例えば、TTCの1%など)であることが実証された場合に適切である。」とあるが、オプション4の適用には「実証(つまり、不純物量の実測)」が前提条件となるのかどうか分かり難い。</p>	<p>M7ガイドライン本文中P13では、オプション4の適用条件が「十分な確信をもって理解されており」と定義されている。これが、当該不純物量の実測を伴う「実証」を意味するのかどうか理解できない。</p>	
8.1及び8.3	<p>8.1に示された「科学的原理のみ」によるリスク評価には、例えば8.3に示された、「極めて高反応性の化合物種(例えば、塩化チオニルなど)や沸点の低い物質(例えば、塩化メチルなど)」に対するオプション4の管理戦略の適用などが含まれるか?</p>	<p>半定量/定量的な手法である計算によるパージファクター又は測定したパージファクターに該当しない「科学的原理のみ」によるリスク評価として、どのような事例が適切であるか確認したいため。</p>	<p>ガイドラインの「付録2: 想定される管理方法の事例」における事例4のように、リスクを適切に評価できるのであれば、必ずしもパージファクターの理由を求めるものではありません。</p>
8.1	<p>科学的原理で1%TTCをどのように示せばよい。一般的な科学原理から残留することは極めて考えにくいということを(データなしに)説明すればよい。</p>	<p>科学的原理のみで1%という定量的な数値を計算することは難しい。そのためPurge factorの計算と差がなくなると考えられる。</p>	
8.1	<p>「科学的原理のみ」で溶解度が当てはまるケースを示してほしい。</p>	<p>反応性は塩化チオニルが相当すると思われるが、具体例がイメージ付かないため、概念でも良いので例示してほしい。</p>	<p>個々の事例についてはケースバイケースで判断されます。</p>
8.2	<p>予測的なパージ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ところがあるが、ソフトウェアを利用した計算の場合、ソフトウェアの名称(例えばMirabilis)を示せば、スコアリングのみで根拠を示す必要はないか?</p>	<p>紙ベースの計算の場合、スコアリングの根拠を示す必要があると考えるが、ソフトウェアの場合、既に根拠に基づいて計算されるため、あえて根拠を示す必要はないと考えます。</p>	<p>Q&Aの回答における記載「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いければならない」とおり、提供可能とする準備は必要とされています。</p>
8.2	<p>「及び医薬品の開発段階」と記載されているが、開発の初期段階ではより少ない情報量でも予測的なパージ計算法の妥当性を示すことができるということか?</p>	<p>予測的なパージ計算法の妥当性を示すために必要となる情報量が、開発段階に応じて変動するという考え方に疑義があるため。</p>	<p>ガイドラインの「8.6 臨床開発に関する検討事項」の記載も踏まえ、対象とする不純物に応じたケースバイケースの対応にて適切となる場合はあるとされています。</p>
8.2	<p>当局に提出する予測的なパージ計算の根拠情報のレベルについて明確化してください。</p>	<p>当局に提出する予測的なパージ計算の根拠情報のレベルについて、<i>Reg. Tox. and Pharm. 90, 2017, 22-28</i>を引用すべき。</p>	<p>個々の事例についてはケースバイケースで判断されます。Q&Aの8.2で引用されているBarberらの論文は一例として参考とすることは可能とされています。</p>
8.3	<p>極めて高反応性の化合物(例えば、塩化チオニルなど)や沸点の低い物質(例えば、塩化メチルなど)は合成の最終工程で使用又は生成する場合もオプション4の適用が可能とあるが、高反応性の化合物や沸点の低い物質の場合、科学的原理に基づく妥当性のみで、予測的なパージファクターを算出せずにオプション4を適用してよいのか?</p>	<p>塩化チオニルは水で容易に分解すると考えられ、また塩化メチルは揮発性が高く、濃縮、乾燥時に揮発すると考えられるため、あえてパージファクターを計算しなくても、オプション4の適用が可能と考えられる。</p>	<p>分析データの必要性を明確化した上で、Q&Aの8.1の考え方を参考とするように変更しました。</p>
8.3	<p>「極めて高反応性の化合物種(例えば、塩化チオニルなど)や沸点の低い物質(例えば、塩化メチルなど)にとどめておくべきである。」について、オプション4はやはり適応できずオプション2,3になるのか?</p>	<p>文章が明確ではないため。</p>	

該当箇所	意見	理由	回答
8.3	「極めて高反応性の化合物種（例えば、塩化チオニルなど）や沸点の低い物質（例えば、塩化メチルなど）にとどめておくべきである。」とあるが、「極めて高反応性」の目安があれば教えていただきたい。高反応性の化合物は分解しやすく、そのため不純物標品調整時に単離ができないことや測定中に分解して分析が難しいことがよくある。こういった場合、高反応性であることが容易に読み取れ、ワークアップ時に分解して残留しないことも予想されるが、分析ができないことからエビデンスベースでの説明ができないと考える。特に合成の最終工程で導入される場合においては、ページファクターでの説明も難しく、対応に苦慮しているのが現状である。		
8.4	回答欄に「定期的検証試験は、ICH M7の8.1項でオプション1の管理戦略としてのみ論じられている。」とあるが、定期的検証試験がオプション1の管理戦略についてのみ認められる理由を示す必要があると考える。	ICH M7 の 8.3 項には「定期的検証試験は、不純物の生成・導入後の工程によって不純物が除去されることを実証できるならば適切な場合がある。」とされており、残留する不純物レベルに与える影響が理解され、製造工程が十分に管理されている中間体の工程内試験（オプション 2 及び 3）についても定期的検証試験が適切でないとするには、説明が不十分ではないか。	ガイドラインの「8.3 定期的試験に関する検討事項」において、原薬の規格試験に対しては、定期的検証試験を適用する際の基盤となる品質システム（判定基準が不適合となった際の措置等も含めたシステム全般）が示されていますが、オプション 2 やオプション 3 に対してはこのような基盤となるものが確立していないといった状況も踏まえ、当該 Q&A の記載とされています。
8.5	「潜在的な変異原性不純物が一貫してTTCの30%未満であることを示すバッチデータのみでは、当該不純物の試験を行わないことの妥当性を示すには不十分である。」とある。実際の不純物に対して30%未満が受け入れられない（1% TTCなど）ことは合意できるが、合理的に生成が予想される副生成物のような潜在的な不純物は別の基準が適切と考える。	合理的に生成が予想される副生成物のような潜在的な不純物では、標品合成が出来ないケースもあり、そのような場合も含め、30% TTC より高感度の分析は極めて困難と考えられる。実データであり、Purge factor より確度の高い値であるため、合理的に生成が予想される副生成物のような潜在的な不純物は別途基準を設けてほしい。	明確な Q&A の内容とするために、「潜在的な」を削除して原薬に存在する不純物を対象とする質問とし、オプション 4 の適用に関する回答となるよう変更しました。
8.6	実測ページファクターを求める場合のスパイク試験に関して、何点で実施するのが好ましいか？濃度についても指針を示してほしい。	通常、3 点のスパイク試験を実施して実測ページファクターを求めると考えるが、不純物の除去率等が線形成を示す場合、任意にスパイク試験のポイントを設定することが可能か確認したい。	ガイドラインの「付録 2: 想定される管理方法の事例」における事例 2 のように複数の濃度で実施することが期待されます。また、対象とする不純物の物理科学的性質や製造条件を踏まえた適切な条件設定での実施が期待されます。
9.1	“例えば、陰性予測の結果について疑わしいと考える理由がある場合（例えば、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など）など”とあるが、芳香族アミンでの陰性結果は疑わしいと考えるべきということか？		本記載は一例を示したものであり、個々の事例についてはケースバイケースで判断されます。
9.1	“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。”とあるが、初回のグローバルでの承認申請以降、他の局での申請ごとの再解析は不要でよいのか？		Q&A に記載のとおり、「再評価を行うことを考慮してもよい」としています。
9.1	申請に向けたM7ガイドライン対応と実際の承認申請時期にはタイムラグがあり、その期間中にQSARシステムのバージョンアップがある可能性も否定できない。その際に、M7評価を実施しなおすことも求めているのか？	初回承認申請前とは、申請に向けた M7 ガイドライン対応の時点か若しくは承認申請直前かどちらでしょうか？	Q&A に記載のとおり、利用可能な最新のデータが予測に反映されることが推奨されており、現実的に実施可能なタイミングでの対応が期待されます。
9.1	この項目を削除することを提案します。もしも、これを Q&A に含むのであれば、適用範囲外の医薬品（例：市販後医薬品など）には適用されないことを明記してください。また、以下の文言を回答から削除することを提案します。 ・ 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。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。	この質問が最終版に記載されるのであれば、十分な説明が必要になります。回答では、他の規制当局が管轄する地域で後に承認申請する場合でも (Q)SAR を再度実施する必要がないことを明確にすべきです。また、回答の最後の一文は混乱を招くため、削除すべきです（2014 年以前の予測が一般的に許容できないならば、どのような条件が許容可能なのか）。	ICH M7 ガイドライン付録 1 において、ICH 地域間では相互認証がない旨が示されており、本 Q&A に記載のとおり対応されることが推奨されます。また、利用可能な最新のデータが予測に反映されることが推奨されます。
9.2	2.3項と2.6項には同じ要約を記載すればよいのか？		モジュール 2.3 にはモジュール 3 (ICH M7 のリスク評価及び管理戦略)
9.2	要約は2.3項に記載をし、2.6項は2.3項参照としてよいのか？		の概要、モジュール 2.6.6 及び 2.6.7 にはモジュール 4 (不純物の安全性試験) の概要を記載すること、及び必要に応じてこれらの資料を相互に参照することを推奨しています。
9.2	「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)」とありますが、2.6.1-2.6.7のどこに何を記載するのかを明記していただきたい。		これらのモジュールにおける不純物に関する記載内容の詳細については、ICH M4Q ガイドライン及び本 Q&A を参考にご検討ください。
9.2	モジュール2の2カ所 (2.3項及び2.6項) に要約を記載する必要はあるのですか？		
9.2	モジュール2に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とあるが、各項に最低限記載すべき内容を具体的に示してほしい。例えば2.3項には管理戦略について、2.6項にはin silico結果及びAmes試験結果についてなど。	記載内容とその記載箇所を明確にすることで、記載の重複や漏れを防ぐため。	
9.2	(Q)SAR reportsとは何か？ (Q)SARソフトからの解析レポートそのものを示すか？		(Q)SAR ソフトウェアの解析レポート、(Q)SAR ソフトウェアの解析結果にエキスパートレビューを加えた評価報告書等を想定しています。
9.2	(Q)SARの結果に、“non-coverage”を追加	No.6.2 項の記載内容と統一させた。	記載の意図に違いはないため、現記載のとおりとしています。
9.2	in silicoシステムは、QSARシステムもしくはin silicoソフトウェアの記載にしてください。	他の項目の文言と統一させた。	

該当箇所	意見	理由	回答
9.2	<p>「また、使用したin silico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。」 （参考：簡条書き2点目の記載「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。」 （The maximum daily dose, TTC, and proposed duration of treatment can also be noted.）」</p>	<p>簡条書き2点目の和訳表記とあわせ方が望ましいと思われる。(The in silico systems used (name, version, endpoint) can also be noted.)</p>	<p>「を記載する。」を「を記載してもよい。」に修正しました。</p>
9.2	<p>(Q) SAR報告書の提出に関する要件、承認申請資料の特定のセクションへの参照を削除することを提案します。</p>	<p>(Q)SARの結果及び専門的な知識に関連する重要な情報は、承認申請で提供されます。したがって、規制当局の照会対応時を除き、(Q)SAR報告書は当局に提出されません。 情報の記載箇所について特定のセクションを参照することは、過剰に規範的です。申請者はその情報がどこに記載されるかについて自由度を持つべきです。</p>	<p>ご指摘のとおり、(Q)SAR報告書の提出も含め、申請資料の構成・内容は申請者の裁量によるところもあると考えますが、本Q&Aでは、申請資料に関する推奨事項を示すことを目的として、現記載のとおりとしています。承認審査において不純物のリスク評価及び管理戦略が明確に理解できるよう、ご協力の程よろしくお願いいたします。</p>