

M7：遺伝毒性不純物

本間 正充

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験センター変異遺伝部

遺伝毒性不純物 -ICHトピック化の背景-

◆ ICHガイドライン(Q3A, Q3B)の問題点

- ◆ 遺伝毒性不純物と判断された場合、どこまで減らせばいいか不明である
- ◆ 臨床試験で使用するものについての記載がない

◆ 遺伝毒性(試験)のパラダイムシフト

- ◆ Hazard Identification から Risk assessment へ
- ◆ TTC (毒性学的懸念の閾値) による遺伝毒性物質のリスク管理の進展

◆ 遺伝毒性不純物に関する欧米のガイドラインの発表

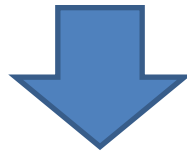
- ◆ EMEAガイドライン“Guideline on the limits of genotoxic impurities“(2006.6)
- ◆ FDAドラフトガイドライン“Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drugs Substances and Products: Recommended Approach and Acceptable Limit“(2008.12)



2010年6月のタリン会議でトピック化承認

M7:トピックタイトルの変更

Genotoxic Impurities
(遺伝毒性不純物)



**Assessment and Control of DNA-Reactive
(Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit
Potential Carcinogenic Risk**
**(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)不純物の評価および管理)**

M7:EWGメンバー

Party	Topic Leader	Deputy Topic Leader	Expert	Observer	Interested Party
EU	Peter Kasper	Diana van Riet-Nales			
EFPIA	Steven Spanhaak	Lutz Muller	Kevin McKiernan		
MHLW	本間 正充	阿曾 幸男			
JPMA	澤田 繁樹	紺世 智徳	小松 一聖		
FDA	David Jacobson-Kram	Stephen Miller	John Leighton		
PhRMA	Warren Ku	David DeAntonis	Joseph DeGeorge		
EFTA				Elisabeth Klenke	
HC				Alisa Vespa	
WSMI					Esther Vock

福岡会議欠席

M7:適用範囲(I)

◆対象とする医薬品、成分

- 新原薬、新製剤(Q3A、Q3B)
- 既存医薬品のうち、新規不純物の混入並びに既存不純物の顕著な増加を伴う合成経路の変更申請を行うもの
- 承認後の追加申請(適応追加、用量追加等)により新たなDNA反応性不純物による発がんリスクが懸念される既承認医薬品
- 臨床開発中の医薬品

M7:適用範囲(II)

◆対象としない医薬品、成分

➤ 溶出物(Leachable)

➤ (添加物; excipient)

➤ バイオ医薬品(S6)

➤ 抗悪性腫瘍薬(S9)

M7: 一般原則(I)

- ◆ 本ガイダンスは、DNA反応性物質を対象とする。これらの物質は低用量でもDNAに損傷を与え、突然変異を誘発する可能性があり、閾値の証拠が十分に確立されていないため、医薬品に不純物として存在する場合、たとえ低用量でもがんを引き起こす可能性は否定できない。
- ◆ このタイプのDNA反応性発がん物質は、一般にエームス試験で検出することができる。
- ◆ エームス試験陰性の遺伝毒性物質は概して閾値を持ち、不純物として存在する程度のレベルではヒトに対して発がんリスクを増加させるような脅威を与えるものではない。
- ◆ 従って、遺伝毒性不純物の発がんリスクの低減にはエームス試験により変異原性の有無を立証し、管理に用いることが必要である。
- ◆ 構造活性相関(SAR)による評価はエームス陽性、もしくは陰性を示す化学構造を、これまでの立証された情報から予測するのに有用である。

M7: 一般原則(II)

- ◆ 本文書は、新規医薬品申請の際に、DNA反応性不純物に関連した発がんリスクの管理のためのガイダンスを提供するものであり、上市されている既存の医薬品への適応を意図するものではない。既存の不純物(原薬、製剤の品質)を再評価する必要はない。
- ◆ しかしながら、臨床適用や合成経路の大幅な変更があった場合には、既存品であっても適用される場合があるかもしれない。
- ◆ このガイダンスは臨床開発中の新規医薬品にも適用される。しかしながら、臨床開発初期段階の管理の手法は十分に開発されているとはいえない。**患者の数が限られ、投与期間の短い臨床試験段階(たとえばPhase I)の強い発がんリスクを持つDNA反応性不純物は、医薬品有効成分を通常の遺伝毒性試験することによって検出する(M3)。**

M3ガイドライン

16. その他の毒性試験

当該治験薬又は類薬について、臨床又は非臨床試験でみられた事象から、特別な安全性上の懸念が示唆される場合には、追加的な非臨床試験(例えば、有用なバイオマーカーの特定や毒性機序の理解のため)が必要となることがある。

不純物や分解物を評価するためのアプローチについてはICH Q3A及びQ3B(12、13)に示されている。不純物あるいは分解物を評価する必要がある場合でも、それまでとは明らかに異なる不純物プロファイルを示すような変化がある場合(例えば、新規合成経路、製剤に含まれる成分との相互作用により生成された新規分解物)を除き、通常、これらの評価は第Ⅲ相試験までは必ずしも必要ではない。例外として示した上記の事例においては、第Ⅱ相試験あるいはそれ以降の開発のために、適切な評価のための試験がなされるべきである。

M7: 今後の予定

◆ステップ1 (2010年11月; 福岡)

- 1stドラフト(2011年2月)
- テレカンファレンス(2011年?)
- DIAワークショップ(2011年4月)
- Face to Face Meeting (2011年6月; Cincinnati)

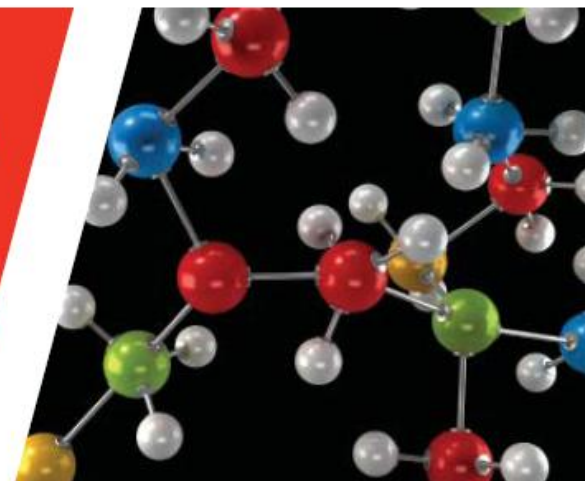
◆ステップ2 (2012年6月 or 11月)

◆ステップ4 (2013年11月)

DIA/FDA Quantitative Structure-activity Relationship (Q)SAR Approaches to Assessing Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals

April 7, 2011

Hilton Rockville Hotel and Executive Meeting Center
Rockville, MD, USA



◆ トピック

- エームス試験予測のためのQSARによる遺伝毒性不純物のコンピュータによるアセスメント
- 遺伝毒性を正當に評価するためのデータベースの適切な利用に必要なクライテリア
- QSAR計算結果の矛盾に対する対応
- QSAR評価に必要なWOE; 文献情報、科学的判定、固有データの扱い
- 化学構造の類似性からの予測; APIの証拠からいかに遺伝毒性不純物を予測するか?