

# ICH M7

## 業界からの期待と課題認識

---

製薬協 医薬品評価委員会 基礎研究部会  
ICH M7 EWGメンバー  
橋爪 恒夫

# M7の施行に当たって①

---

- 業界の負担増
  - In silicoによるアセスメント.
  - Ames試験数の増加.
  - 分析の高感度化.

# M7の施行に当たって②

- in silicoによるアセスメント
  - 不純物の潜在的な変異原性を評価するために、2種の異なる手法によるin silicoでの評価が求められた。
  - 各企業は、2つのin silico system (software)を導入するとともに、その結果を正しく評価できる専門家を養成しなければならない。また、専門家を養成する準備期間が必要である。
  - in silico system導入、維持費用の負担が新たに生じた。
  - 外部機関を利用したアセスメントも考えられるが、評価する不純物の範囲は広範であり、一つの製品に対して多くの不純物の評価を要することから、やはり費用について課題となる。

# M7の施行に当たって③

- Ames試験

- In silicoによるアセスメントのフォローアップとして、Ames試験を実施することにより、不純物の変異原性を評価する。
- In silicoによるアセスメントの結果のうち70%はAmes試験でNegativeとの報告\*もあることから、Ames試験のフォローアップを行う機会は増えると予想される。
- GLPに従ったAmes試験を実施するためには、被験物質や分析法の準備する必要もあるため、費用的、技術的な負担の増大が予想される。

\* *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 67 (2013) 39-52

# M7の施行に当たって④

- 分析の高感度化
  - 変異原性不純物は、ICH Q3 A/Bで規定されている一般不純物よりも、非常に少ない量での管理が要求された。
  - 薬剤の投与レジメによっては、ppmオーダーでの不純物を分析することになるため、高感度の分析装置を用いた分析法を開発し、規格化しなければならないケースがおこり得る。
  - LC-MS/MS、GC-MS等の分析装置を導入する場合、その導入費用、維持費用は、通常の不純物を分析するための分析装置と比較して高額となり、費用的な負担は大きくなる。

# M7の施行に当たって⑤

---

- 行政への期待
  - in silicoアセスメントへのコンサルテーション
  - 変異原性不純物に関する評価を、パブリックドメインに構築・整備
  - M7の指針、もしくはそれと同じレベル(FDA/EMAガイドライン)で審査を受けた既承認薬については、その審査結果を相互受け入れ.

# 製薬企業から質問事項

---

- ガイドライン構成に従って列記
  - ガイドラインの適用範囲
  - 一般原則
  - 原薬及び製剤中の不純物に関する評価
  - ハザード評価の要件
    - 不純物の分類
    - Note 1, 2及び3
  - 管理
  - ドキュメンテーション
  - 移行期間

# 「ガイドラインの適用範囲」に関して

- ICH S9適用の抗ガン剤はM7の対象外と規定されたため、該当する抗ガン剤について、不純物の変異原性評価は全く不要であるとの理解に問題ないか、を確認したい。もし評価が必要な場合は、許容値算出の考え方を教示願いたい。
- 長期投与が予定される抗ガン剤はM7対象となるか、を確認したい。
- オリゴヌクレオチドが対象外となった背景を伺いたい。
- 新規添加剤はM7の対象だが、他国で承認されている添加剤が、本邦では新規となる場合の取扱いを、教示願いたい。



# 「一般原則」に関して

---

- 不純物が原薬の代謝物でもある場合があり、その場合、代謝物の変異原性に関するリスク評価により、不純物の安全性を確認することができるかとされているが、具体的な評価方法について、PMDAの意見を伺いたい。
- 代謝物が不純物である場合、その構造からin silico評価で変異原性が懸念されたとしても、代謝物の変異原性が陰性と判定されれば、Class 5として扱って良いか、を確認したい。

# 「、、、不純物に関する評価」に関して

---

- QSAR対象化合物について、どのくらい上流まで合成ルートを遡れば良いかについて、PMDAのご意見を伺いたい。

# 「ハザード評価の要件」に関して

---

- 不純物の分類について(1/2)
  - 文献検索について標準的な方法があれば、教示願いたい。
  - PMDAとして推奨するQSARがあれば、教示願いたい。
  - QSARに使用するソフトウェアでは、年一度のVersion Upあるいはデータベース更新をするものがあるが、臨床試験や承認申請などの都度のタイミングで、最新Versionを用いての再解析が必要か、を確認したい。

# 「ハザード評価の要件」に関して

---

- 不純物の分類について(2/2)
  - 2つのQSARの結果が陰性の場合、専門家の意見を聞く必要があるか、また必要である場合には、どのような評価を行えばよいか、を確認したい。
  - 専門家レビューは社内の者で良いか、を確認したい。
  - 潜在的な不純物について当局と意見が食い違った場合は、当局の挙げる潜在的な不純物の評価が求められるのか、を確認したい。

# 「ハザード評価の要件」に関して

---

- Note 1
  - 「長期投与において不純物の1日量が1 mgを超える場合には、、、」が指す「長期投与」とはどの程度の期間かを伺いたい。
  - 1 mg/日を超えて曝露される不純物については、in silicoの結果に関わらず、Q3A/Bに従ってAmes試験と染色体異常試験が要求されるか、を確認したい。
  - 「ICH Q3A/Q3Bで推奨している遺伝毒性評価」とは、旧来実施されてきた強制劣化や不純物含量の多いロットでの試験等も受け入れ可能か、を伺いたい。
  - ICH Q3A/BとM7の優位性はあるかを伺いたい。

# 「ハザード評価の要件」に関して

---

- Note 2

- 被験物質（不純物）の分析をGLPのレギュレーションの基で実施するとは、医薬品GLPで実施する場合に標準的な分析法として挙げられている下記の事項の全てを実施することが期待されているか、を確認したい。

1. 純度（あるいは類縁物質）
2. IR測定又はUV測定
3. 水分測定
4. 濃度測定

# 「ハザード評価の要件」に関して

---

- Note 3

- Ames陽性フォローアップとしてin vivo試験を実施した結果、陰性が確認された場合は、Class 5として扱って良いか、を確認したい。
- In vivo試験で高用量においては陽性だが低用量では陰性だった場合に、その低用量を用いてQ3C記載のPDEに基づき、許容値を算出することで問題ないか、を確認したい。

# 「管理」に関して

---

- パージファクターの適用は可能か、を確認したい。
- また適切な方法があれば、できれば具体的に教示願いたい。



# 「ドキュメンテーション」に関して

---

- 治験届および申請資料へのM7に関する記載について、雛形があれば教示願いたい。

# 「移行期間」に関して

---

- 「No need for two QSAR assessments as outlined in Section 6. 」とあるが、最低一つの in silicoによる assessmentは必要という意味か、を確認したい。