

# M7: 遺伝毒性不純物

---

2012年7月25日

日本製薬工業協会M7トピックリーダー

澤田繁樹

# ICH M7 EWG 会議の進捗状況

- 2010年6月      タリン会議
  - コンセプトペーパー及びビジネスプランの承認, トピック化の決定
- 2010年11月      福岡対面会議
  - Step 1文書の作成
  - タイトルの変更, 適用範囲, 一般原則
  - **既存医薬品は対象 (「ジェネリック」用語を使用せず), 既存/新規添加物は対象外で合意**
- 2011年6月      シンシナティ対面会議
  - 適用範囲の明確化, 構造活性相関 (SAR), リスクレベルの緩和策
  - 製造方法の管理と製品の品質管理: 変異原性不純物の管理戦略
  - **既存/新規添加物を対象とする意見あり (未決)**
- 2011年11月      セビリア対面会議
  - 製造工程と製品中の不純物の評価, 不純物の管理, ドキュメンテーション
  - Step 1文書の完成
  - **既存添加物は対象外, 新規添加物は対象で合意**
- 2012年6月      福岡対面会議
  - Step 1文書の内部レビューコメントに基づく見直し
  - **ジェネリック (既存医薬品も), 既存/新規添加物を対象外とする意見あり (未決)**

# ICH M7 EWG 会議メンバー (27名)

*Chemist*

Toxicologist

\*S2(R1) EWG Member

EU	Peter Kasper*, <i>Diana van Riet-Nales</i>
EFPIA	Steven Spanhaak (J&J), Lutz Mueller* (Roche) <i>Kevin McKiernan (AstraZeneca)</i>
MHLW	Masamitsu Honma* (NIHS), <i>Yukio Aso (NIHS)</i> Hisami Hiragi (PMDA), <i>Junichi Fukuchi (PMDA)</i>
JPMA	Shigeki Sawada* (Eisai/Sunplanet), <i>Nobukazu Igoshi (Janssen/J&amp;J)</i> <i>Kazusei Komatsu (Shionogi), Naoto Fukutsu (Daiichi Sankyo)</i>
FDA	David Jacobson-Kram*, <i>Stephen Miller</i> Aisar Atrakchi
PhRMA	Warren Ku (Boehringer, Rapporteur), <i>David DeAntonis (Pfizer)</i> Joseph DeGeorge (Merck)
Others	Elisabeth Klenke (EFTA), Alisa Vespa (Health Canada) Esther Vock (WSMI), Jack Lipman (IGPA) Sun Tao (China), Looi Yee Hoo (Singapore) Young Me Song (Korea), Young Na Yum (Korea)

# ICH M7 ガイドラインの構成

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

1. 諸言
2. 適用範囲
3. 一般原則
4. 市販品への留意点
5. 製造工程と製品中の不純物の評価
6. ハザード評価
7. リスク評価
8. 不純物の管理
9. ドキュメンテーション

用語

付録

## ICH M7 Section 2. 適用範囲-1

---

### 対象として,

- 新原薬, 新製剤, 臨床開発中の医薬品
- **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原薬の合成法の変更申請を行うもの
- 剤形変更などに伴い, 新規分解物, 既存の変異原性分解物レベルの増加が懸念される既存製剤
- 製造承認申請後の追加申請 (新効能, 新用量など) により新たな変異原性不純物による発がんリスクが懸念される場合

## ICH M7 Section 2. 適用範囲-2

---

### 対象としないもの,

- 生物学的製剤/バイオテクノロジー応用医薬品, ペプチド, オリゴヌクレオチド, 放射性医薬品, 醗酵生成物, 生薬及び動植物由来の医薬品 (有機化合物リンカー, 半合成医薬品などは対象)
- 溶出物
- 抗悪性腫瘍薬
- **医薬品有効成分自体が遺伝毒性を有する場合**
- 既存添加物 (Existing Excipient)
- **新規添加物 (New Excipient)?**

## ICH M7 Section 2. 適用範圍-3

---

- This document is intended to provide guidance for new drug substances and new drug products during clinical development and applications for marketing. **It also applies to new marketing applications and amendments for marketed products, in both cases only where:**
  - changes to the drug substance synthesis result in new impurities or higher specified levels of existing impurities;
  - changes in the formulation result in new degradants or higher specified levels of existing degradants;
  - changes in indication, patient population, or dosing regimen are made which significantly affect the acceptable cancer risk.
- Excipients used in existing marketed products and flavoring agents are excluded from this guideline. **Application of this guidance to new excipients and leachables associated with drug product packaging is not intended, but the risk assessment principles of this guidance for limiting carcinogenic risk can be used if warranted.**

## ICH M7 Section 4. 市販品への留意点

---

- 本ガイダンスは既存医薬品に対し回顧的に適用されない。ただし、適用されるいくつかのケースがある。
- 原薬および製剤を変更した場合は、本ガイダンス適用の有無に関係なく、評価の要約を提出する。
- 明らかに懸念される原因 (Specific Cause for Concern; Class 1, Class 2, Cohort of Concern) があれば、適用される。
- Case Studyの例:  
M7発行前のある地域で医薬品が承認されており、M7発行後に他地域にその医薬品を承認申請した場合  
– この医薬品は申請地域においてはM7が適用される。



# 変異原性および発がん性に基づく不純物の クラス分類と管理

Class	Definition	Proposed Action (Control Limits)
1	Known mutagenic carcinogens	Determine compound-specific limit (see Section 7)
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential (positive Ames*, no rodent bioassay data)	Limit below TTC**
3	Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data	Limit below TTC** or do Ames test; if Ames negative = Class 5 if Ames positive = Class 2
4	Alerting structure – same alert in drug substance which has been tested and is non-mutagenic	Handle as ordinary impurity according to ICH Q3A/B (Cave: Chemical similarity)
5	No structural alerts, or alerting structure and sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity	Handle as ordinary impurity according to ICH Q3A/B

\* or other relevant positive mutagenicity data

\*\* or adjusted limit when justified (e.g., shorter treatment duration)

# ICH M7 Section 6. ハザード評価-1

## 構造活性相関 (Structure-Activity Relationship, SAR) 変異原性に関連する官能基の同定

- DNA と反応する官能基は多く知られており, SARによる変異原性の予測は可能である。
- SAR評価は, 以下に従う。
  - データベースおよび文献検索により, 不純物のがん原性およびAmes変異原性データを調べ, クラス分類 (1, 2, 5) を行う。
  - 異なった2つの方法 (知識ベース, 統計) を用い, 1つあるいは2つのIn Silicoにより, 不純物の変異原性を予測する。
  - 異なる予測結果が得られた場合は, 類似構造の変異原性データを利用するなど, その理由を明らかにし, 変異原性を総合的に判断する。

# ICH M7 Section 7. リスク評価-1

## リスクレベルの緩和策

- TTC (Threshold of Toxicological Concern, 毒性学的懸念の閾値) と Less than Lifetime Exposure (70年の寿命より短い暴露) によるリスク管理
  - $10^{-5}$ 発がんリスク ( $1.5 \mu\text{g}/\text{day}$ ) で管理
  - Haber's Rule (Concentration X Time = A Constant)
  - 投与期間に従い補正 (Dose Rate Correction Factor), 十分な安全係数を設定
- アプローチの柔軟性
  - 化合物, 類似構造クラスによる管理
  - 3個を超える変異原性不純物のトータル管理 (原薬のみ)
    - 臨床試験: 許容量の $\leq 3$ 倍
    - 市販品: Lifetime ( $\geq 10$ 年)  $\leq 5 \mu\text{g}/\text{day}$ , Less than Lifetime Exposure ( $< 10$ 年)  $\leq 30 \mu\text{g}/\text{day}$
  - ケースバイケース: 重症疾患, 短余命, 後期発症慢性疾患, 代替治療薬が限定
  - 一般に, すべての投与経路, 患者に対して適用される。

# ICH M7 Section 7. リスク評価-2

- 臨床試験

投与期間	< 1ヶ月	1~12ヶ月	> 1年*
許容量 (µg/day)	120	20	10

\*Phase 3が寿命よりも明らかに短ければ、すべてに適用できる。

- Phase 1 ≤ 14 days

**M3 (R2) ガイドラインに従う。Class 1, 2, “Cohort of Concern” Chemical Class (懸念される化学構造クラス)を除き、通常の不純物として扱える。**

- 市販品

- Lifetime (≥ 10年): 1.5 µg/day

- Less than Lifetime Exposure (<10年): at most 10 µg/day (連続, 間欠)

# ICH M7 Section 9. ドキュメンテーション

---

- 治験申請 (Clinical Trial Application, CTA)
  - Phase 1 ≤ 14 days  
要約 (Brief High Level Summary) を作成する。Class 1, 2に絞り, 由来を記載する。
  - Phase 1 > 14 days, Phase 2, 3  
実在 (Actual) および存在する可能性のある (Potential) 不純物で, 構造既知のClass 3にあたるものを管理戦略 (Control Strategy) とともに記載する。
- CTD申請 (Marketing Application, MA)
  - 実在および存在する可能性のある不純物又は分解物のクラス分類と, その根拠を記載する。
  - In Silico評価, 実施試験, データベースおよび文献検索の結果を記載する。
  - Ames試験レポートを提出する。
  - 規格値と管理アプローチの根拠を記載する。
  - 管理戦略の要約を記載する。

# ICH M7 EWG 会議の予定

---

- 2012年6月～ Webex会議
  - 7月末 ドラフト文書のEWGLレビュー  
新規添加物, 既存医薬品のMHLW/JPMAコメント
  - 9月 EWGLレビューコメントに基づくドラフト文書の作成
- 2012年11月 サンディエゴ対面会議
  - Step 2文書のSign Off?
  - White Paperの投稿
- 2013年11月 日本
  - Step 4文書のSign Off