

M7: 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

2013年12月10日

ICH-M7製薬協トピックリーダー

橋爪 恒夫

専門家会議メンバー (参加者23名)

- EU Peter Kasper (Germany), Diana van Riet-Nales (Netherlands)
- EFPIA Steven Spanhaak (J&J), Lutz Mueller(Roche), Kevin McKiernan (AstraZeneca)
- MHLW 本間正充(NIHS), 阿曾幸男 (NIHS), 柊寿珠 (PMDA), 福地 準一(PMDA)
- JPMA 橋爪恒夫 (Takeda), 井越伸和(Janssen/J&J), 小松一聖(Shionogi), 福津直人(Daiich-Sankyo)
- FDA David Jacobson-Kram (Rapporteur), Stephen Miller, Aisar Atrakchi
- PhRMA Warren Ku (Boehringer), David DeAntonis (Pfizer), Joseph DeGeorge (Merck)
- Others Alisa Vespa (Health Canada), Esther Vock (WSMI), Young Me Song (Korea), Loo Yee Hoo (Singapore)

これまでの経緯と進捗状況(1/2)

- **2010年6月9日** **タリン会議**
 - SCでトピック化決定
- **2010年11月8～11日** **福岡対面会議(1)**
 - ガイドラインタイトルの変更, 適用範囲, 一般原則
- **2011年6月13～16日** **シンシナティ対面会議(2)**
 - 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
- **2011年11月7～10日** **セビア対面会議(3)**
 - Step 1文書の完成
- **2012年6月4～7日** **福岡対面会議(4)**
 - プレStep2文書の完成

これまでの経緯と進捗状況(2/2)



- **2012年11月11～15日 サンディエゴ対面会議(5)**
 - Step2文書の完成
- **2013年3月～**
 - 三極パブリックコメント収集
- **2013年8月 WebEX会議**
 - FDAパブリックコメントからの重要ポイント協議
- **2013年10月 WebEX会議**
 - EU及び本邦パブリックコメントからの重要ポイント協議
- **2013年11月11～14日 大阪対面会議(6)**
 - 上記の重要ポイント以外のパブリックコメントに対する対応協議

注意事項

- 大阪対面会議での議論内容を反映したStep2文書の内容を紹介します。今回は、概要の理解を優先する目的で、意識したり、省略している部分があります。
- 現時点で公的に承認された和訳は存在しません。単語の一つ一つ、文章の細部など、今後作成される関連資料と異なる可能性があります。

M7ガイドラインの構成

1. 諸言
2. ガイドラインの適用範囲
3. 一般原則
4. 市販製品に対する検討事項
5. 製造工程と製剤中の不純物に関する評価
6. ハザード評価の要件
7. リスクの特性解析
8. 管理
9. ドキュメンテーション
10. 注記
用語解説
参考文献
付録(シナリオ、管理方法の事例、個別不純物許容量)

大阪対面会議で合意した主な内容

セクション	議題
リスクの特性 解析	変異原性不純物が複数存在する場合でも、化合物特異的に許容摂取量が算出された不純物については、合計の許容限度値は適用されない。
	合剤に使用される原薬の不純物については、それぞれの原薬毎に管理する。
	1年を超えて10年未満の投与期間については、他の投与期間と同様に、全不純物に対する許容摂取量は個々の不純物のそれに対する3倍の値(30 µg/日)に変更。
注記	投与期間のカテゴリーは、大部分の患者の投与期間に基づいて決定されることを例示。

化合物特異的な許容摂取量

- 7 リスクの特性解析
 - 7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量
 - 化合物特異的に許容摂取量が算出された不純物については、合計の許容値は適用されない。
 - Impurities with compound-specific or class-related acceptable intake limits (class 1) do not contribute to the total limits of class 2 and class 3 impurities.

合剤での不純物管理

- 7 リスクの特性解析
 - 7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量
 - 合剤においては, それぞれの原薬が別々に管理されていけばよい。
 - For combination products each active ingredient should be regulated separately.

>1～10年の投薬期間が想定される医薬品 についての全不純物に対する許容摂取量

- 7 リスクの特性解析

- 7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

- 1年を超えて10年未満の投与期間の医薬品については、他の投薬期間と同様に、全不純物に対する許容摂取量を個々の不純物のそれに対する3倍の値(30 $\mu\text{g}/\text{日}$)に変更。

投与期間	≤1カ月	>1～12カ月	>1～10年	>10年、一生 涯にわたる
1日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)	120	60	30	5

LTL曝露における対象患者

- 注記

- 注7

- 投与期間の区分は、大部分の患者集団に対する投与期間に基づく。
 - Duration of use categories will be based on duration of use for the great majority of patients. It is understood that a “subset” may exceed the upper limit of the duration of use category.

コンピュータによる毒性評価

- 6 ハザード評価の要件
 - コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は、陽性又は陰性の予測の妥当性を支持する更なる根拠を示すために、また矛盾する結果が生じた場合には根本的原因を明らかにするため、専門的知識に基づいたレビューが必要
 - The outcome of any computer system-based analysis *can* be reviewed with the use of expert knowledge in order to provide additional supportive evidence on relevance of any positive, *negative, conflicting or inconclusive* prediction and *provide a rationale for the final conclusion.*

製薬企業への影響 (1/2)

項目	内容
In Silico	予測の結果、アラート構造を示す結果が得られず、Out of domain等の結果が得られた場合についても、変異原性の懸念がないと結論可能。
Cohort of concern	アゾキシ化合物については、アルキルアゾキシ化合物に限定。
Class 4不純物	原薬だけでなく、プロセス中間体等の原薬に類似する化合物で非変異原性の情報があれば、同じ警告構造を有する不純物の評価に活用可能との結論。
Class 5不純物	変異原性だけでなく、発がん性を示さないとのデータが得られている場合も該当。

製薬企業への影響 (2/2)

項目	内容
化合物特異的な許容限度値のLTL適用	化合物特異的に算出された許容限度値にも、LTL概念が適用。
製造工程由来不純物の管理方法オプション3	EMA guidelineのQ&Aを参考に、Acceptance limitの30%以下で管理できることをラボデータで示す（添加実験を推奨）。必要ならば、パイロットスケールやコマーシャルスケールのバッチデータでサポートすることが可能。
定期的試験	Acceptance limitの30%以下であることを、連続する6バッチのパイロットバッチのデータもしくは3バッチのコマーシャルバッチのデータで示す。

付録（個別不純物許容摂取量）

- 医薬品の製造に汎用される不純物数十種を、Addendumとして許容摂取量を例示する予定。
- 個々の化合物に関する許容摂取量算出作業が進行中。
- 本Addendumの最終化は、文書本体とは別スケジュールで行う。
- 次回のEWG会議までに個別化合物の算出報告書を纏めた後、パブリックコメントを募集予定。

今後の予定

- パブリックコメントの確認・対応が継続。
 - WebEX会議等を経て、Step 2文書の改訂を完遂
- 改訂Step 2文書について、各極・各パーティの考え方を再確認。
- 必要な場合はWebEX会議を開催し、重要ポイントはWebEX会議において早期対応を図る。
- 2014年6月に予定される対面会議にて、Step 4到達を目標。