

ICH M7通知対応にあたっての 展望／要望／課題提起等

製薬協 医薬品評価委員会 基礎研究部会
ICH M7 EWGメンバー
武田薬品工業株式会社
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

- 行政への要望
 - 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)で審査をうけた既承認薬については、その審査結果を相互受け入れ.

製薬企業から受ける質問4件

- 安全性関連
 - 光学異性体の変異原性評価
 - 追加in vivo試験結果の活用
- 品質関連
 - 光安定性試験での潜在的分解物への対処
- その他(申請関連)
 - 海外使用実績がある導入医薬品へのM7対応

質問：光学異性体の変異原性評価

- 不純物Aにin silico解析で警告構造が認められたため、Ames試験を実施した。
そのAmes結果が陰性だった場合、不純物Aのエナンチオマーあるいはジアステレオマーにあたる不純物Bは、クラス4に分類できると判断してよいか？

質問：追加in vivo試験結果の活用

- ガイドライン 6項では、「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」とある。
- 一方、7.2.2項では実質的な閾値の根拠が示されている不純物について、「・・・データが入手可能な場合、無作用量の同定と不確実係数に基づき、許容1日曝露量を算出することができる」とある。
- 6項における限度値の算出方法は、7.2.2項に記載されている算出方法と同様と考えてよいか？あるいは別の算出方法が適当であるならば、ご教示願いたい。

質問：光安定性と潜在的分解物

- 5.2項では、加速安定性試験及び光安定性を確証するための試験において、構造決定の閾値以上認められる場合には、潜在的分解物として取り扱うことが記されている。
- 一方で、包装の工夫等により遮光した場合には閾値を超えないと確認された後でも、潜在的不純物として取り扱い、変異原性評価を実施する必要があるか？

質問：導入医薬品へのM7対応

- 海外で長期の使用実績がある場合は、有害事象報告で発がんの懸念が無ければ、M7で要求される変異原性評価を不要と出来ないか？
- 変異原性評価が陽性となった場合、企業には海外での製品回収等の対応も検討する必要性が生じる。