



ICH-M7 (R2)

「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) 不純物の評価及び管理ガイドライン」の改定

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部
ラポーター 本間 正充

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部
出水 庸介

- **ICH Q3A(R2) (原薬) ・ ICH Q3B(R2) (製剤)**
 - ⇒ 不純物の安全性確認及び管理

- **ICH M7**
 - ⇒ ICH Q3の安全性確認の必要な閾値以下の変異原性不純物の評価及び管理

- **ICH M7(R1)**
 - ⇒ 14種類の化合物の特異的許容摂取量の補遺

ICH アムステルダム 会合前の経緯

- 2014年6月 ICH M7が *step 4* に到達
- 2017年3月 ICH M7(R1)が *step 4* に到達
- 2017年6月 ICH M7(R2)の開始
化合物特異的許容摂取量を定めた補遺のメンテナンス開始
- 2018年11月 ICHシャーロット会合で3つのトピックについて議論
- 2019年6月 ICH アムステルダム会合 (第2回対面会合)

< 規制当局側 >

ANVISA, Brazil

Isabella do Carmo Gomes

APIC

Jacques Van Gompel

EC, Europe

Roland Froetschl

Diana van Riet-Nales

FDA, US

Aisar Atracki

Timothy J. McGovern Rajan

Pragani

Barbara Scott

HSA, Singapore

Looi Yee Hoo

HC, Canada

Amirthini Rajkumar

Alisa Vespa

MFDS, Republic of Korea

Hak Kim

Young Me Song

MHLW/PMDA, Japan

Masamitsu Honma (Rapporteur)

Yosuke Demizu

Junichi Fukuchi

Keiji Hirabayashi

NMPA, China

Lei Ma

Hongyuan Da

Swissmedic, Switzerland

Thomas Sergejew

TFDA, Chinese Taipei

Wen-Bin Chien

< 企業側 >

EFPIA

Steven Spanhaak

Lutz Mueller

Oliver Thiel

JPMA

Kiyohiro Hashimoto

Naoto Fukutsu

Kazusei Komatsu

PhRMA

Krista Dobo

Christian Wetter

WSMI

Esther Vock

1. ガイドライン中の抗HIV薬の臨床投与期間に関する記載の修正

抗HIV薬の現状にあった記載への変更

2. 化合物特異的許容摂取量を定めた補遺の拡充

化合物特異的許容摂取量補遺に収載される化合物の追加

3. トピック③：ICH M7ガイドラインQ&Aの作成

ICH M7ガイドラインが2014年6月に *step 4* に到達して以来、各地域で運用されている過程で、規制当局と医薬品業界との間での解釈の違いや規制当局間での対応の違いが生じないように、Q&Asが作成されることとなった。

抗HIV薬の臨床投与期間に関する 記載の修正（背景）

ICH M7ガイドライン 注7

表4：許容摂取量を適用する様々な投与期間の臨床使用シナリオの例

シナリオ ¹	許容摂取量 ($\mu\text{g/day}$)
投与期間が1カ月以下：例えば、救急処置に用いられる医薬品（解毒剤、麻酔薬、急性虚血性脳卒中）、光線角化症、シラミ治療など	120
投与期間が1カ月超12カ月まで：例えば、最大12カ月の投与を伴う抗感染症治療（HCV）、非経口栄養剤、抗インフルエンザ薬の予防的投与（5カ月程度）、消化性潰瘍、生殖補助医療（ART）、早期分娩、妊娠中毒症、術前投与（子宮摘出術）、骨折治癒など（これらは短期使用であるが半減期が長い）	20
投与期間が1年超10年まで：例えば、平均余命が短い病期にある疾患（重度のアルツハイマー病）、長期生存する患者集団で使用される非遺伝毒性型抗がん療法（乳癌、慢性骨髄性白血病）、10年以下の使用とするよう特別に注意喚起された医薬品、急性の症状再発を治療するため間歇的に投与される薬剤 ² (慢性ヘルペス、痛風発作、禁煙のような物質依存症)、黄斑変性、 HIV³ など	10
投与期間が10年超から一生涯：例えば、幅広い年齢層が生涯使用する可能性が高い長期使用の適応症（高血圧、脂質異常症、喘息、アルツハイマー病（重度のアルツハイマー病を除く）、ホルモン療法（例えば成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモンなど）、リポジストロフィー、統合失調症、うつ病、乾癬、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症、季節性及び通年性のアレルギー性鼻炎など	1.5

³ HIVは慢性適応症と考えられるが、5～10年後には医薬品に対する抵抗性が現れ、治療が他のHIV薬に変更される。

→現状にあった記載への変更

抗HIV薬の臨床投与期間に関する記載の修正（議論の内容）

- 本会合において以下の修正が最終化
 - 表中のHIV薬の記載を「**投与期間が1年超10年まで**」から「**投与期間が10年超から一生涯**」のシナリオへと移動
 - 脚注の記載を変更
 - Q&Aにおいて記載を変更した背景に関する事項を追加

- 今後、施行時期に関して議論する予定
 - 不純物のTTCが10 µgから1.5 µgに変更されることから、開発への影響をなるべく少なくするよう猶予期間を設ける必要性

抗HIV薬の臨床投与期間に関する記載の修正（議論の内容）

Table 4: Examples of clinical use scenarios with different treatment durations for applying acceptable intakes

Scenario ¹	Acceptable Intake (µg/day)
Treatment duration of ≤ 1 month: e.g., drugs used in emergency procedures (antidotes, anesthesia, acute ischemic stroke), actinic keratosis, treatment of lice	120
Treatment duration of > 1-12 months: e.g., anti-infective therapy with maximum upto 12 months treatment (HCV), parenteral nutrients, prophylactic flu drugs (~ 5 months), peptic ulcer, Assisted Reproductive Technology (ART), pre-term labor, preeclampsia, pre-surgical (hysterectomy) treatment, fracture healing (these are acute use but with long half-lives).	20
Treatment duration of >1-10 years: e.g., stage of disease with short life expectancy (severe Alzheimer's), non-genotoxic anticancer treatment being used in a patient population with longer term survival (breast cancer, CML), drugs specifically labeled for less than 10 years of use, drugs administered intermittently to treat acute recurring symptoms ² (chronic Herpes, gout attacks, substance dependence such as smoking cessation), macular degeneration, HIV³	10
Treatment duration of >10 years to lifetime: e.g., chronic use indications with high likelihood for lifetime use across broader age range (hypertension, dyslipidemia, asthma, Alzheimer's (except severe AD), hormone therapy (e.g., GH, TH, PTH), lipodystrophy, schizophrenia, depression, psoriasis, atopic dermatitis, COPD, cystic fibrosis, seasonal and perennial allergic rhinitis, HIV³	1.5

¹ This table shows general examples; each example should be examined on a case-by-case basis. For example, 10 µg/day may be acceptable in cases where the life expectancy of the patient may be limited e.g. severe Alzheimer's disease, even though the drug use could exceed 10 year duration.

² intermittent use over a period >10 yrs but based on calculated cumulative dose it falls under the >1-10 yr category.

³ ~~HIV is considered a chronic indication but resistance develops to the drugs after 5-10 years and the therapy is changed to other HIV drugs. Changed in M7(R2) from 1-10 years to lifetime because of clinical treatment advances. See Q&A.~~

化合物特異的許容摂取量補遺の拡充 (背景)

- ICH M7(R1)ガイドラインにおいて、医薬品の製造に頻繁に用いられる14個の変異原性発がん物質について、化合物特異的許容摂取量を定めた補遺が作成された。

なお、これらの許容摂取量は、ICH M7に示されているとおり、主にげっ歯類を用いたがん原性試験の成績から得られた TD_{50} （50%の動物に腫瘍が認められる用量）から算出され、10万分の1の発がんリスクに相当する用量とされている。

- ICH M7(R2)ガイドラインでは、化合物特異的許容摂取量補遺に収載される化合物の追加を目的としている。

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH)

ICH HARMONISED GUIDELINE

**ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC)
IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL
CARCINOGENIC RISK**

M7(R1)

Current *Step 4* version
dated 31 March 2017

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the ICH regions.

Appendix 3: Addendum to ICH M7

**Application of the Principles of the ICH M7 Guideline to Calculation of
Compound-Specific Acceptable Intakes**

TABLE OF CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS	28
Introduction	30
Methods	32
Acceptable Intakes (AIs) or Permissible Daily Exposures (PDEs)	38
Acrylonitrile (CAS# 107-13-1)	40
Aniline (CAS# 62-53-3) and Aniline Hydrochloride (CAS# 142-04-1)	46
Benzyl Chloride (α-Chlorotoluene, CAS# 100-44-7)	54
Bis(chloromethyl)ether (BCME, CAS# 542-88-1)	61
p-Chloroaniline (CAS# 106-47-8) and p-Chloroaniline HCl (CAS# 20265-96-7)	65
1-Chloro-4-nitrobenzene (para-Chloronitrobenzene, CAS# 100-00-5)	70
p-Cresidine (2-Methoxy-5-methyl aniline, CAS# 120-71-8)	76
Dimethylcarbonyl chloride (CAS# 79-44-7)	81
Dimethyl Sulfate (CAS# 77-78-1)	85
Ethyl chloride (Chloroethane, CAS# 75-00-3)	89
Glycidol (CAS# 556-52-5)	92
Hydrazine (CAS# 302-01-2)	96
Hydrogen peroxide (CAS# 7722-84-1)	102
Methyl chloride (Chloromethane, CAS# 74-87-3)	108
Note 1	112
Note 2	114
Note 3	116

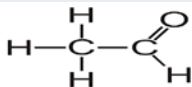

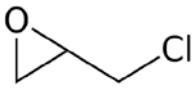
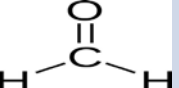
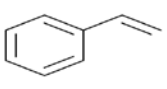
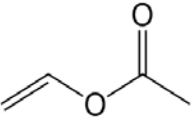

化合物特異的許容摂取量補遺の拡充 (議論の内容)

➤ 以下の化合物について，モノグラフを基に化合物特異的許容摂取量の検討を続けることとなった。

- Bercuら (2018) の論文から選定された5化合物および1化合物クラス

J. P. Bercu, et al., *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2018**, 94, 172-182.

- シャーロット会合以降に新たに提案された2化合物

Compound	CAS#	Chemical Structure	Comments
Acetaldehyde	75-07-0		Bercu et al (2018)
Ethyl bromide	74-96-4		JPMA
Epichlorohydrin	16-89-8		Bercu et al (2018)
Formaldehyde	50-00-0		Bercu et al (2018)
Styrene	100-42-5		Bercu et al (2018)
Vinyl acetate	188-05-4		Bercu et al (2018)
1,2-dibromoethane	106-93-4		PhRMA
Monofunctional alkyl bromide			Bercu et al (2018)

ICH M7ガイドラインQ&A作成 (背景)

- ICH M7ガイドラインが2014年6月に*step 4*に到達して以来、各地域で運用されている過程で、規制当局と医薬品業界との間での解釈の違いや規制当局間での対応の違いが生じないように、Q&Asが作成されることとなった。
- 本会合前までに、品質（38）及び安全性（65）に関する100を超える質問が提案された。
- シャーロット会合及び、その後のテレカンで品質及び安全性サブグループに分かれて質問の絞り込みを行った。

ICH M7ガイドラインQ&A作成 (議論の内容)

- Q&Aが整理され，内容の検討が行われた.
 - 品質に関するQ&A：8個
 - 安全性に関するQ&A：11個
 - ✓ 適用に関連するもの
 - ✓ オプション2に関連するもの
 - ✓ オプション3に関連するもの
 - ✓ オプション4に関連するもの
 - ✓ CTD等の文書に関連するもの
 - ✓ 許容摂取量に関連するもの
 - ✓ HIV治療薬に関する本文の修正に関連するもの

今後の予定

- 2019年中 *Step 1*
- 2020年1月 *Step 2 a/b*
- 2020年1～6月 *Step 3 (パブコメ)*
- 2020年11月 *Step 4 (対面会合を希望)*