

ICH M7 Step4迄の経緯

日本製薬工業協会 ICHプロジェクト委員会 M7専門家
小松 一聖

ご紹介する内容

- トピック化まで
- ICH M7のメンバー
- ガイドラインの構想
- 検討事項の一例
- 会議の経緯

ICH M7のトピック化まで

1995~2003年	原薬/製剤の不純物管理ガイドライン(ICH Q3A/B) 異常に作用, 毒性が強い不純物での対応が不明確
2001年	添加剤中1,4-butane sultone混入問題
2002年	EUでPosition paper on limits of genotoxic impurities発出
2005年	EUで企業にstatementを要請 mesylatesalt drugs中alkyl mesylate混入の仮説
2006年	EUで遺伝毒性不純物に関するガイドライン発出 ALARP, TTC(1.5 ug/day, 100 mg剤なら15ppmを許容)の概念の導入 Structural alert, Staged TTC, Multiple impurityなどの考え方も導入
2007年	Nelfinavil mesylate中ethyl methane sulfonate混入問題
2008年	USでも遺伝毒性不純物管理のドラフトガイダンスが公開

D. J. Snodin *et al.*, *Pharmaceutical Outsourcing* 13(4), (2012) - Genotoxic Impurities Part 1: General Overview,

ICH M7のメンバー

太字: Step4時点のメンバー
下線: ラポータ (Step 4時はAisar)

EU	Peter Kasper (DEU)	Diana van Riet-Nales (NLD)					
EFPIA	Steven Spanhaak (J&J)	Lutz Müller (Roche)	Kevin McKiernan (AZ)				
MHLW	本間正充 (NIHS)	阿曾幸男 (NIHS)	柗 寿珠 (PMDA)	福地 準一 (PMDA)	吉富真理 (PMDA)		
JPMA	橋爪恒夫 (武田)	井越伸和 (ヤンセン)	福津直人 (第一三共)	小松一聖 (塩野義)	澤田繁樹	紺世智徳	
FDA	<u>Aisar</u> <u>Atrakchi</u>	Stephen Miller	Timothy McGovern	Paul Brown	<u>David Jacobson-Kram</u>	John Leighton	
PhRMA	<u>Warren Ku</u> (Boehringer)	David DeAntonis (Pfizer)	Joseph DeGeorge (Merck)				
Others	Alisa Vespa (Health Canada)	Elisabeth Klenke (EFTA)	Esther Vock (WSMI)	Young Mi Song (Korea)	Looi Yee Hoo (Singapore)	Jack Lipman (IGPA)	Sun Tao (China)
	Celia Lourenco (Health Canada)	Lucio Porporini (EFTA)	Young Na Yum (Korea)	Chong Hui Hong (Korea)	Kwang Moon Lee (Korea)	Nicolas Cappuccino (IGPA)	

ICH M7の構想(Concept Paper)

- 2010年6月 ICHタリン会議までの時点
 - EMAのガイドライン
 - FDAのドラフトガイダンス
 - PhRMAのポジションペーパー
 - 日本にはガイダンスはなし
 - ICH Q3A/Bには遺伝毒性不純物の同定については示されているがの許容限度値の指標がない。
- 複数のガイドラインや方針で、推奨事項が異なったり不明確であったりした。

Final Concept Paper M7: Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, dated 27 November 2009

検討されてきた課題の一部

コンセプトペーパー段階

Step 4 まで

(Q)SARによる毒性の有無の評価法

固有の閾値がありそうなものも、そうではないように扱う必要があるか？

TTC以外の許容値，又は特別な管理をしないことの根拠に足るデータ？

類似構造の不純物は毒性発現機構も同様と思われ，限度計算で合算？

毒性不純物が代謝物でもある場合には？

開発ステージでの許容値をどうするか？ 商用では？

ガイドラインの適用範囲の精査

(Q)SARによる毒性の有無の評価法

リスク軽減の方法についてTTC以外に適用できる方法の検討

アセスメントの実施において考慮すべき点

製造プロセスと製品の品質コントロールについて

ICH M7作成時に参照した文献

- Ames試験で検出されないものは通常発がん性に閾値を有している。
 - L. Müller *et al.*, *Mutat Res* **464**,19-34 (2000); D. Kirkland *et al.*, *Mutat Res* **464**,137-147 (2000); K. Bergmann *et al.*, *Mutat Res* **349**, 263-288 (1996); A. Lynch *et al.*, *Mutagenesis* **18**,345-353 (2003); A. Elhajouji *et al.*, *Mutagenesis* **26**,199-204 (2011).
- TTCのコンセプト
 - I. C. Munro *et al.*, *Food Chem Toxicol* **37**, 207-232 (1999); R. Kroes *et al.*, *Toxicol Lett* **127**,43-46 (2002).
- Cohort of Concern
 - M. A. Cheeseman *et al.*, *Food Chem Toxicol* **37**, 387-412 (1999); R. Kroes *et al.*, *Food Chem Toxicol* **42**, 65-83 (2004).
- 生涯でがんにかかる割合
 - American Cancer Society (2011). <http://www.cancer.org/Cancer/CancerBasics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer>
 - National Cancer Institute; Surveillance, Epidemiology, and End Result Program, <http://seer.cancer.gov/>
- SAR手法のバリデーションに関するOECDのガイドライン
 - Organization for Economic Co-operation and Development. ENV/JM/MONO(2006)25, (2007)
- LTLのコンセプト
 - S. P. Felter *et al.*, *Crit Rev Toxicol* **41**, 507-44 (2011).
- 不純物が複数ある場合の作用
 - J. P. Bercu *et al.*, *Regul Toxicol Pharmacol* **51**, 270-277 (2008).
- Ames試験で変異原性が評価可能な濃度下限の提言
 - M. O. Kenyon *et al.*, *Regul Toxicol Pharmacol* **48**, 75-86 (2007).

ICH M7の会議の経緯 (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, 不純物の管理戦略
- 2011年11月7～10日 セビリア対面会議(3)
 - Step 1文書完成.
 - 新添加剤には適用. 不純物3個まで個別管理.
- 2012年6月4～7日 福岡対面会議(4)
 - プレStep2文書の完成
 - 2種のin silicoの要求. Ph1 14日までの特例. 合算限度値の提案.

ICH M7の会議の経緯 (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
 - 不純物が>1mgの場合の対応(note 1). 事例集. ライフサイクル
- 2013年3月～
 - 三極パブリックコメント収集
- 2013年8月, 10月 WebEX会議
 - FDA, 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
 - 開発段階ごとの文書化事項. 患者集団に対する投与期間の考え方.
- 2014年4月, 5月 WebEX会議
 - 投与期間と疾患事例.
- 2014年6月2～5日 ミネアポリス対面会議(7)
 - Step4サインオフ. 化合物特異的限度値リストは年末Step2を目指す

END OF PRESENTATION