

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 （安全性に関して）

平成26年9月29日
医薬品医療機器総合機構
（ICH-M7日本規制側エキスパート）
柗 寿珠

この発表は、（独）医薬品医療機器総合機構
としての見解を示すものではありません

注意事項

- 現在、国内施行通知の発出に向けて、Step 4文書の和訳作業中です。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ガイドラインの背景

- ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの補完
 - 変異原性不純物は低暴露量で潜在的リスクを伴うため、ICH Q3A及びQ3Bガイドラインの閾値レベルよりも低量でリスク管理する必要がある
 - どこまで低量にすべきかの規定はなし
- 変異原性不純物のリスク管理手法の進展
 - In silico構造活性相関による評価手法の進展
 - TTC(毒性学的懸念の閾値) による遺伝毒性物質のリスク管理の進展
- 変異原性不純物に関連する欧米のガイダンスの発表
 - EMAガイドライン (2006.6)
 - FDAドラフトガイダンス (2008.12)

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、実装）

セクション2：ガイドラインの適用範囲 その1

＜適用対象＞：既存医薬品の解釈は各極に委ねられる

- 新原薬，新製剤，臨床開発中の医薬品
- 既存医薬品のうち以下のもの
 - 新規不純物が生じたり既存不純物の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

セクション2：ガイドラインの適用範囲 その2

<対象外>

- 生物学的製剤/バイオテクノロジー製剤、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、醗酵産物、生薬及び動物由来の医薬品
- 進行がんを適応症とする医薬品
- 医薬品有効成分自体が遺伝毒性を有する場合
- 既存添加剤
- **新規添加剤**及び包装に関連する溶出物も対象外だが、必要であれば適用可。

セクション3：一般原則

- DNA反応性物質が対象（通常、細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames試験）において陽性となる不純物）
- TTC (Threshold of Toxicological Concern, 毒性学的懸念の閾値) とLTL (Less than Lifetime Exposure, 70年の寿命より短い暴露) によるリスク管理
- 遺伝毒性不純物は1日最大曝露量として、 10^{-5} の生涯発がんリスクを基としたTTCレベル（ $1.5 \mu\text{g}/\text{日}$ ）を目標値とするが、医薬品の投与期間に応じてこの値を超えてもよい（試験期間に応じた段階的TTC）
- Ames試験の結果を化学構造から予測する。
 - 予測は文献レビュー/コンピュータによる評価等で実施。
- 強い変異原性発がん物質（cohort of concern(COC):アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物、アルキルアゾ化合物）はTTC以下でも発がんリスクがあるので別管理）

注1：Q3A/Bガイドラインとの関係

- 不純物の1日量が1 mgを超える場合には、ICH Q3A/Q3Bで推奨している遺伝毒性評価を考慮することができる。
- 不純物の量が1 mg未満の場合、他で規定されている安全性確認の必要な閾値に関わらず、更なる遺伝毒性試験は必要ない。

セクション6：ハザード評価 その1

<リスク評価方法>

不純物、存在する可能性のある不純物をクラス分類し、不純物の許容摂取量を決める

- 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変異原性データを検索し、クラス分類
- 異なる2つの*in silico*(Q)SARシステム (知識ベース、統計ベース) を用い、変異原性を予測
 - 2種類の(Q)SAR評価の結果によりアラート構造が示されない限りは、変異原性の懸念がないと結論可能
 - 異なる予測結果が得られた場合は、専門的な知識によりレビューすることができる
 - 陽性結果がでてでもAmes試験を実施し陰性であればクラス5
- 上記を実施せずAmes試験を実施することも可能

セクション6：ハザード評価 その2

潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置

クラス	定義	管理措置案 (詳細は7項及び8項に記載)
1	既知の変異原性発がん物質	化合物特異的許容限度値以下で管理
2	発がん性が不明の既知の変異原性物質	許容限度値（適切なTTC）以下で管理
3	原薬の構造とは関連しない警告構造を持ち、 変異原性試験データがない物質	許容限度値（適切なTTC）以下で管理、 又はAmes試験を実施 変異原性がない場合はクラス5 変異原性がある場合はクラス2
4	警告構造を持ち、試験が行われている原薬 又は原薬に類似の化合物と同一の警告構造 であり、非変異原性が示されている物質	非変異原性不純物として扱う
5	警告構造を持たないか、警告構造を持つが 変異原性又は発がん性のないことが十分な データにより示されている物質	非変異原性不純物として扱う

セクション6：ハザード評価 その3

潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類及び管理措置

クラス1
クラス2
クラス3

M7ガイドラインに基づき、
許容摂取量を決定し、管理

クラス4
クラス5

非遺伝毒性不純物
Q3A/Bガイドラインに基づき管理

セクション7：リスクの特性解析 その1

許容摂取量

- 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 µg/day) で管理**

※COCはTTC以下でも発がんリスクがあるのでTTCで管理できない。

- 化合物特異的な許容摂取量により管理

- **データに基づき化合物特異的な許容摂取量を算出して管理**

→上記の許容摂取量は投与期間に従い補正できる

※化合物特異的な許容摂取量も投与期間で調整できるが、0.5%を超えることはできない。

セクション7：リスクの特性解析 その2

不純物の許容1日摂取量 (治験薬及び市販製品)

投与期間	1ヵ月以下	1ヵ月超 12ヵ月まで	1年超 10年まで	10年超 一生涯まで
1日摂取量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	20	10	1.5

臨床初期（14日以下の第I相）の治験薬に関しては、COC、Class1、Class2以外の不純物に関しては非変異原性不純物として扱ってもよい。

セクション7：リスクの特性解析 その3

不純物が複数ある場合の許容1日総摂取量 (治験薬及び市販製品)

投与期間	1ヵ月以下	1ヵ月超 12ヵ月まで	1年超 10年まで	10年超 一生涯まで
1日 総摂取量 [µg/day]	120	60	30	5

配合剤については、それぞれの有効成分ごとに制限する

注8：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	許容摂取量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)
投与期間が1ヵ月以下：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ヵ月超12ヵ月まで：例えば、最大12ヵ月の投与を伴う抗感染症治療（HCV）、非経口栄養剤、風邪薬の予防的投与（5ヵ月程度）、消化性潰瘍、生殖補助医療（ART：assisted reproductive technology）、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、CML）、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、HIV ³ 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）、ホルモン疾患（例えばGH、TH、PTH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、COPD、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

※この表は一般的な例を示しており、各例はケースバイケースで評価する。

セクション9：ドキュメンテーション その1

M7に係る文書に関して（臨床開発段階）

- 臨床開発段階での情報に関する一般的な特徴とは？
 - 変異原性について評価する構造及び分析データは、臨床開発期間を通じて増加。
- 14日以内の第I相臨床試験では？
 - クラス1及び2、並びにcohort of concernに焦点。
 - 変異原性不純物のリスクを軽減する取り組みに関する要約。
- 14日を超える第I相臨床試験、II a試験：
 - クラス1、2、3を考慮しその管理方法を記載。
- 第II b、III相試験：
 - (Q)SARにより評価した構造の一覧。
 - すべてのクラス1、2又は3の実際及び潜在的な不純物を管理計画とともに記載。
 - 評価に使用した*in silico* (Q)SARシステムについて明記。
 - 存在する可能性が低い潜在的な不純物の場合は、化学的な論拠が適切な場合もある。

セクション9：ドキュメンテーション その2

M7に係る文書に関して（承認申請）

- 対象となるものは？
 - 評価された実際及び潜在的な製造工程由来の不純物及び分解物。
- 安全性に関して、何を記載するのか？
 - 不純物のクラス分類と、その分類の根拠を記載する。
 - 使用した（Q）SAR、結論に至った裏付けとなる情報も記載する。
 - Ames試験を実施した場合報告書を提出する。
- 品質に関して、何を記載するのか？
 - 規格値と管理方法の妥当性を記載する。
 - 規格及び管理方法の妥当性。（ICH Q1 1例5bなど）
 - 許容摂取量、関連する日常的なモニタリングのポイント及び感度。
 - オプション3又は4の場合、パーシファクター及び管理につながる要素（工程ステップ、洗浄溶液への溶解性等）の特定に関する内容の要約。

個別不純物許容量の付録作成の計画

- safetyのM7サブグループにより、引き続きテレカンにより作業を継続
- 2014年12月には、ステップ2文書としてパブリックコメント募集に到達
- ICH-Q3Cと同様のプロセスにより、継続して追加予定

ご静聴ありがとうございました。