

ICH 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

Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic)
Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic
Risk

(1) ICH-M7 安全性に関して

国立医薬品食品研究所・変異遺伝部
本間 正充

専門家会議メンバー

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)			
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	Aisar Atrakchi (Rapporter)	Stephen Miller	Timothy McGovern	Paul Brown	David Jacobson- Kram	John Leighton	
PhRMA	Warren Ku (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)	

これまでの経緯と進捗状況(1/3)

- **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** **セビリア対面会議(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(2/3)

- **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
- **2014年6月2～5日 ミネアポリス対面会議(7)**
 - Step4サインオフ
- **2014年7月14日 Step 4文書のWebの公開**
 - 2014年9月25日にEUでStep5

ICH-M7 Step4ガイドライン

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

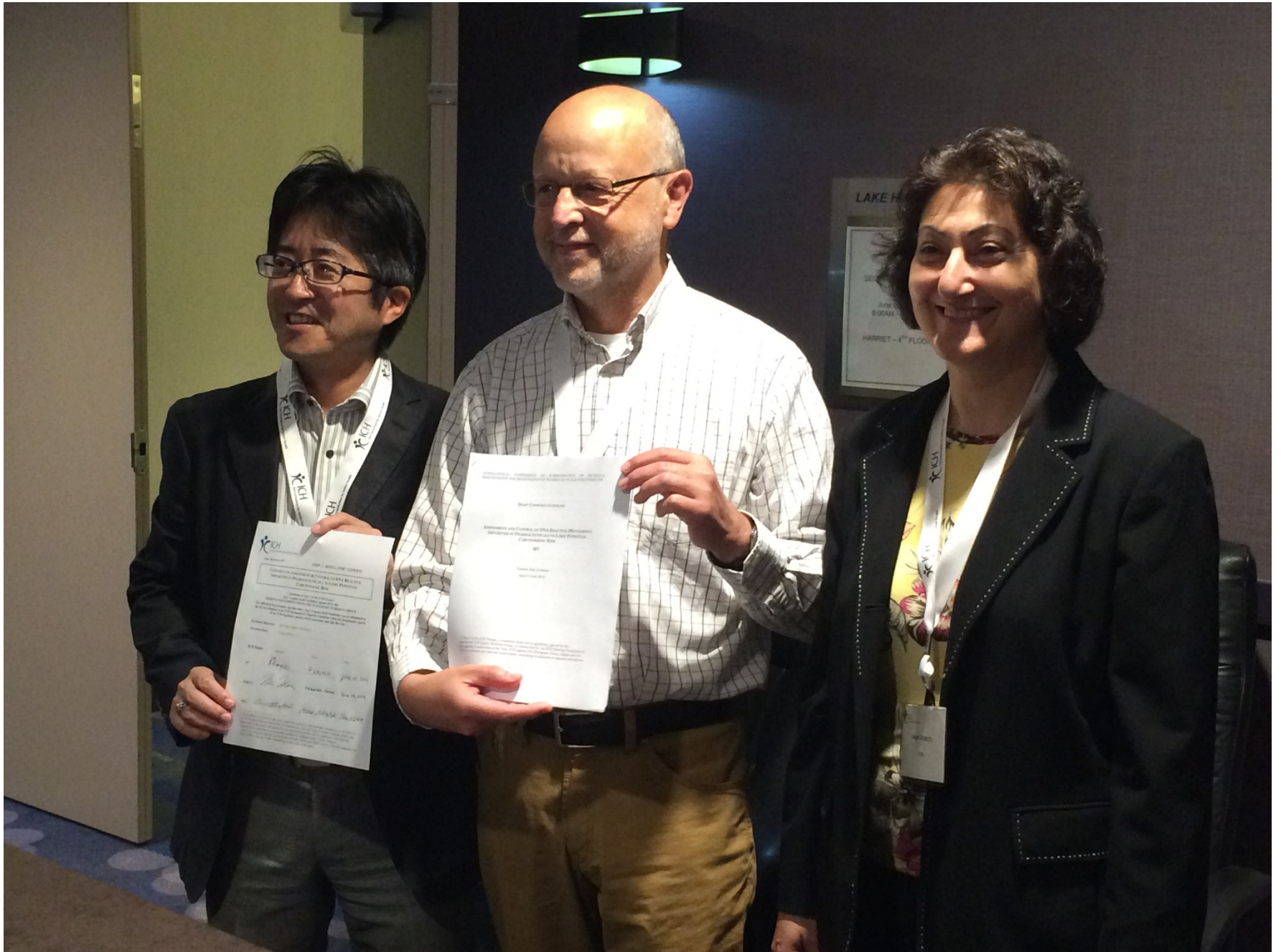
**ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC)
IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL
CARCINOGENIC RISK**

M7

Current *Step 4* version
dated 23 June 2014

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 European Union, Japan and USA.

2014年6月







CARLOS GOMEZ • 27

BORN: 12/04/1985 IN SANTIAGO, D.R.
BATS/THROWS: R/R HT: 6' 3" WT: 220
DEBUTED ON MAY 13, 2007

AB	R	H	2B	3B	HR	RBI	SB
211	37	65	16	2	11	32	11
BB	SO	AVG	OBP	SLG	OPS		
19	61	.308	.382	.559	.942		



5	6	7	8	9	R	H	E	LOB	B	O
					1	2	0	1	S	O
					0	1	0	1	O	I

Twins-O-GRAM
 THE TWINS WELCOME THE FOLLOWING GROUPS
IC H Q3D & M7

333



これまでの経緯と進捗状況(3/3)

- **2014年3月～ 個別不純物許容量の付録作成開始**
 - 2015年3月Step2文書の完成?
 - パブリックコメント募集

- **2014年11月 Step4文書の和訳完成**
 - パブリックコメントの対応と共に、審査管理課に提出済み
 - Step5?

ICH M7ガイドラインStep4文書の概要

安全性関連

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)

6. ハザード評価

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

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

7. リスクの特性解析

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。

>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

Acceptable Intakes for an Individual Impurity

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	20	10	1.5

Acceptable Intakes for Total Class 2 and Class 3 Mutagenic Impurities

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

- 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。
- 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。

注 記

Q3A/Bガイドラインとの整合性

注1

ICH M7ガイドラインの勧告では、不純物が遺伝子突然変異を引き起こす可能性を評価するための最新の手法が示され、そのような不純物が安全なレベルに管理できることを確実にしているため、安全性確認の必要な閾値よりも低いか高いかを問わず、変異原性に関するさらなる安全性評価を行う必要はない。これには、細菌による変異原性の予測として初めに(Q)SARツールを使用することが含まれる。長期投与において1日あたりの不純物の量が1 mgを超える場合は、ICH Q3A/Q3Bに従い、遺伝毒性評価を考慮する。1mg以下である場合は、その必要はない。

DNA反応性不純物の安全性確認のためのフローチャート

既存変異原物質 (Class1, 2)

既存非変異原物質

TCC/VSD、もしくは
Addendumに基づく個別の不
純物管理

不純物含の分類

通常の不純
物として管理

変異原性不明

TTCLレベルを超えているか？

いいえ

はい

(Q)SAR

陰性

陽性

エームス試験

陰性

陽性

更なる検討
は不要
(1mg/dayを
超える場合
はQ3A/Bに
従う)

不純物の含量をTTC以下に減らす。もしくはin vivo遺伝子突然変異試験を行い、生体影響を評価する。

注 記

付録(個別不純物許容摂取量)

- 医薬品不純物として頻発する不純物を、Addendumとして個別許容摂取量を例示する。
- 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。
- 2015年3月にStep2文書完成

個別不純物リスト (15化合物)

Linear extrapolation from TD50	AI or PDE (ug/day)
1. Acrylonitrile	6
2. Benzyl Chloride	41
3. Bis(chloromethyl)ether	0.004
4. 1-Chloro-4-nitrobenzene	117
5. <i>p</i> -Cresidine	45
6. Dimethylcarbamyl chloride	5, 0.6 (inhalation)
7. Ethyl chloride	1,810
8. Glycidol	4
9. Hydrazine	42, 0.2 (inhalation)
Threshold-based PDE	
1. Aniline and Aniline Hydrochloride	720
2. Hydrogen peroxide	6,960
3. Hydroxylamine	2
Other case	
1. <i>p</i> -Chloroaniline and <i>p</i> -Chloroaniline HCl	34
2. Dimethyl Sulfate	1.5
3. Methyl Chloride	1,360

ガイドラインの実施(猶予期間)

M7は公開後に実施が推奨される。ただし、ガイドラインが複雑であるため、ICHでの公開18カ月後までは、M7の適用は求められない。

18カ月という期間とは別に下記の事項が適用される。

1. ICHでの公開後はM7に従ってエームス試験を実施すること。ただし、M7の公開前にエームス試験を実施している場合、やり直しをする必要はない。
2. M7の公開前に、開発プログラムが第IIb相又は第III相の治験を開始していた場合、これらのプログラムの製造販売承認申請や承認までの期間については、次に挙げる事項が適用される。
 - 6項に概要を示した、2つのQSAR評価を実施する必要はない。
 - 5項に概要を示した、製品中の不純物の評価範囲に準拠している必要はない。
 - 9項に概要を示した、ドキュメンテーションの推奨事項に準拠している必要はない。
3. 商業生産工程の開発も同様の課題が伴うことを考慮し、M7がICHで公開されてから36カ月後までは、第IIb相又は第III相治験を含まない新規製造販売承認申請へのM7の適用は求められない。