



国立医薬品食品衛生研究所
National Institute of Health Sciences



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

2012年12月14日

国立医薬品食品研究所・変異遺伝部
(ICH-M7日本規制側トピックリーダー)

本間 正充

専門家会議メンバー (28名)

- EU Peter Kasper, Diana van Riet-Nales
- EFPIA Steven Spanhaak (J&J), Lutz Mueller(Roche)
Kevin McKiernan (AstraZeneca)
- MHLW 本間正充(NIHS), 阿曾幸男 (NIHS), 柊 寿珠 (PMDA),
福地 準一(PMDA)
- JPMA 澤田繁樹 (Eisai/Sunplanet), 井越伸和(Janssen/J&J),
小松一聖(Shionogi), 福津直人(Daiich-Sankyo)
- FDA David Jacobson-Kram, Stephen Miller
Aisar Atrakchi
- PhRMA **Warren Ku (Boehringer, Rapporteur)**, David DeAntonis (Pfizer)
Joseph DeGeorge (Merck)
- Others Elisabeth Klenke (EFTA), Celia Lourenco (Health Canada), Alisa
Vespa (Health Canada), Esther Vock (WSMI), Jack Lipman (IGPA)
Sun Tao (China), Looi Yee Hoo (Singapore), Young Me Song (Korea),
Young Na Yum (Korea)

これまでの経緯と進捗状況

- 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
- 2012年11月11～15日 サンディエゴ対面会議(5)
 - Step2文書の完成

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
11. 用語解説
12. 参考文献

付録

- I. ICH-M7ガイダンス適用のためのシナリオ
- II. ケーススタディ

Step 2に向けた解決すべき主要な議題 (サンディエゴ会議)

セクション	議題
諸言および適用範囲	<ul style="list-style-type: none">• M7 ガイドラインが適用された場合、既存のQ3A/B ガイドラインはどうか？• 添加剤の適用範囲をどう考慮するか？
既存市販製剤に対する検討事項	<ul style="list-style-type: none">• どのような場合に既存市販製剤にM7ガイドラインが適用されるか？
ハザード評価の要件	<ul style="list-style-type: none">• <i>In silico</i> (Q)SAR: 予測のための手法はどのようにすべきか？
リスクの特性解析	<ul style="list-style-type: none">• 臨床初期のリスク評価をどうするか？• 複数の不純物の許容レベルをどうするか？
管理	<ul style="list-style-type: none">• 不純物の管理にスキップ試験 (Periodic/skip testing) が適用可能か？

M7 ガイドラインが適用された場合、既存の Q3A/B ガイドラインはどうか？

Note 1

The ICH M7 guideline recommendations provide a state-of-the-art approach for assessing the potential of impurities to induce point mutations and ensure that such impurities are controlled to safe levels so that below or above the qualification threshold no further qualification for mutagenic potential is required. This includes the initial use of (Q)SAR tools to predict bacterial mutagenicity. In cases where the amount of the impurity exceeds 1 mg daily dose for chronic administration, evaluation of genotoxic potential as recommended in ICH Q3 A/B could be considered.

(Q)SARが陰性、もしくはAmes試験が陰性であれば変異原性に関する更なる安全性評価は不要。ただし、1日曝露量が1mg/dayを超える場合はQ3A/Bのガイダンスに従い遺伝毒性の評価を考慮する。

添加剤の適用範囲をどう考慮するか？

Excipients used in existing marketed products and flavoring agents are excluded from this guideline. Application of this guideline to leachables associated with drug product packaging is not intended, but the safety risk assessment principles outlined in this guideline for limiting potential carcinogenic risk can be used if warranted. The safety risk assessment principles of this guideline can be used if warranted for impurities in excipients that are used for the first time in a drug product and are chemically synthesized.

既存の上市薬で使用される医薬品添加剤および香料添加剤は本ガイドラインの対象外である。製剤の包装に関連する溶出物は本ガイダンスの適用対象ではないが、本ガイダンスで示す発がんリスク制限のためのリスク評価の原則は、必要であれば適用可能である。本ガイダンスで示す発がんリスク制限のためのリスク評価の原則は、必要であれば製剤に始めて利用され、化学合成された添加剤に含まれる不純物に適用可能である。

In silico (Q)SAR: 予測のための手法はどのようにすべきか？

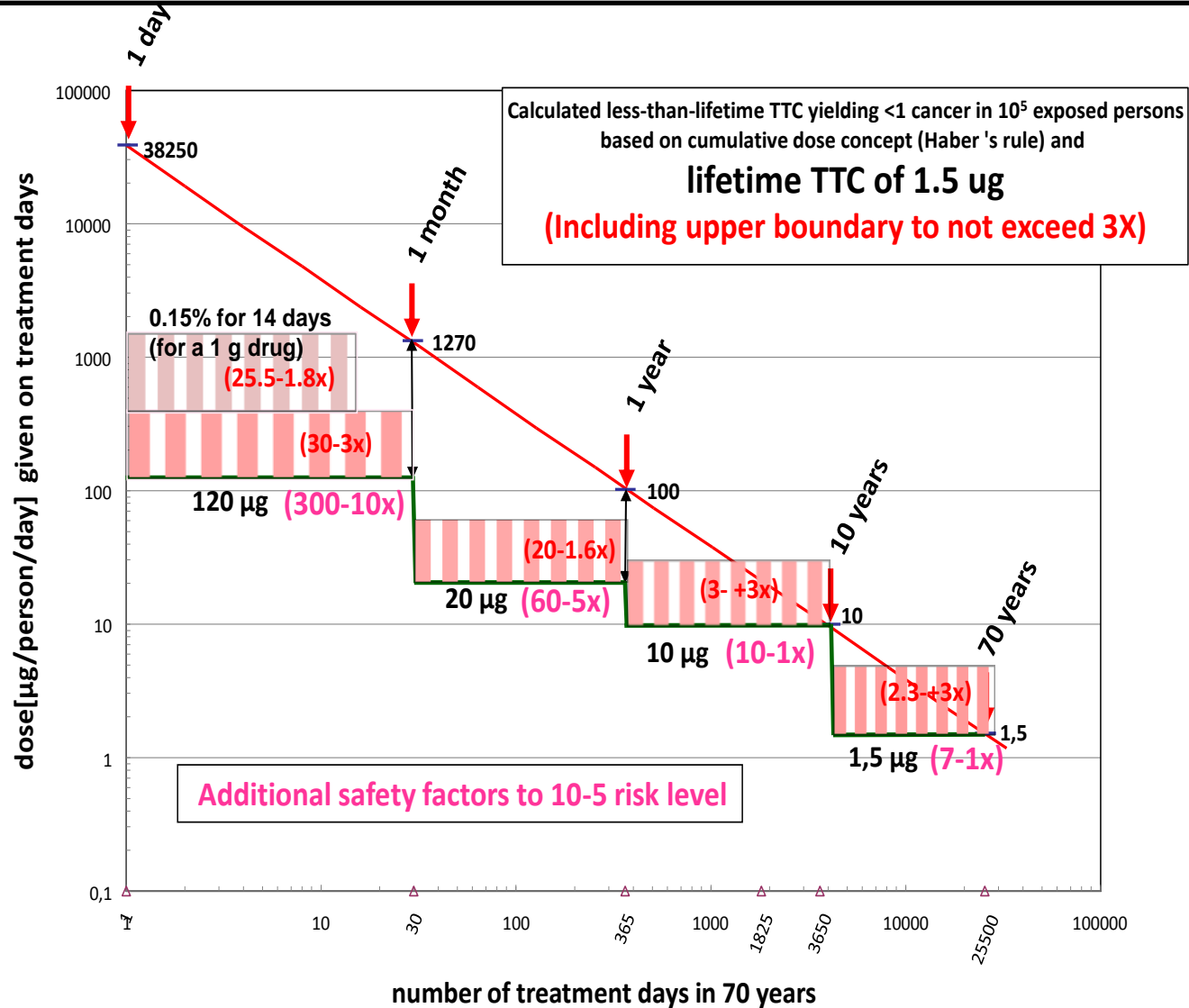
互いに相補的な2種類の(Q)SAR予測モデルを用いるべきである。1つは専門的な経験に基づくルールベースの方法、2つ目は統計ベースの手法である。用いられる(Q)SARモデルはOECD原則に従い、バリデーションされるべきである。コンピュータシステムに基づいた解析の最終結果は、専門的知識を利用し判断されるべきである。これは、陽性か陰性かの予測結果を支持する追加の証拠を提供すること、および矛盾する結果が生じた場合の原因を理解することに重要である。

2つの相補的な(Q)SAR(ルールベース、統計ベース)により警告構造が無いことが指摘された場合は不純物に変異原性の懸念は無いと結論するのに十分であり、それ以上、試験は必要ない。

リスクの特性解析

ICH-M7で提唱するTTCレベル

(10^{-5} リスク x 追加安全係数)



臨床初期(≦14日の第I相)のリスク評価を どうするか？

変異原性不純物の許容レベル

Duration of treatment	≦ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Daily intake [μg/day]	120	20	10	1.5

An alternative approach to the strict use of an adjusted acceptable intake for any mutagenic impurity could be applied for Phase I clinical trials of up to 14 days. Only impurities that are known mutagenic carcinogens (Class 1) and known mutagens of unknown carcinogenic potential (Class 2), as well as impurities in the cohort of concern chemical class, should be controlled (see Section 8) to acceptable limits as described in Section 7. **All other impurities would be treated as non-mutagenic impurities.** This includes impurities which contain structural alerts (Class 3), which alone would not trigger action for an assessment for this limited Phase I duration.

臨床初期(≦14日の第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。

複数の不純物の許容レベルをどうするか？

変異原性不純物のトータルの許容レベル

Duration of treatment	≤ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Daily intake [μg/day]	120	60	10(30*)	5

*3年までの治験に適用。正当性があれば上市薬にも適用可能。

その他の話題 (新しいTTCの導入)

化合物の特徴に応じた許容レベル (Compound-specific TTC)

Compound-specific calculations for acceptable intakes can be applied case-by-case for impurities which are chemically similar to a known carcinogen compound class (class-specific acceptable intakes) provided that a rationale for chemical similarity and supporting data can be demonstrated (Note 5).

アルキルハロゲン化合物と、そのTD50

Nr.	STRUCTURE	Name/CAS Nr.	Ames Assay	TD ₅₀ Rat mg/kg/day	TD ₅₀ Mouse mg/kg/day
1		Chloroethane, 75-00-3	+	No Positive	1,810 (female)
2		Allyl chloride, 107-05-1	+	Inadequate	No Positive
3		Chloroacetaldehyde, 107-20-0	+	n.d.	36.1
4		563-47-3	+	113	77.7
5		Epichlorohydrin, 106-89-8	+	2.96	No Positive (only female)
6		127-00-4	+	No Positive	No Positive
7		1,2-Dichloroethane, 107-06-2	+	14.6	138
8		Glycerol alpha-monochlorohydrin, 96-24-2	+	No Positive	n.d.
9		Telone II, 542-75-6	+	100 (only positive in male)	118 (only positive in male)
10		1,2-Dichloropropane, 78-87-5	+	No Positive	276
11		Trans-1,4-Dichlorobutene-2, 110-57-6	+	0.297	1.52
12		Benzyl chloride, 100-44-7	+	No Positive	61.5
13		Bis-2-chloroethylether, 111-44-4	+	n.d.	11.7
14		1,2,3-Trichloropropane, 96-18-4	+	1.35	0.875
15		Nitrogen mustard, 51-75-2	+	0.0114	n.d.

○:モノアルキルハロゲン化合物

16		6959-47-3	+	No Positive	No Positive
17		6959-48-4	+	433	229
18		108-60-1	+	No Positive	191
19		4'-(Chloroacetyl)-acetanilide, 140-49-8	+	No Positive	No Positive
20		1,2-Dibromo-3-chloropropane, 96-12-8	+	0.259	2.72
21		n-Butyl chloride, 109-69-3	-	No Positive	No Positive
22		Monochloroacetic acid, 79-11-8	-	No Positive	No Positive
23		2-Chloro-1,1,1-trifluoroethane, 75-88-7	-	87.3	n.d.
24		1,1,2-Trichloroethane, 79-00-5	-	No Positive	55
25		2-Chloroacetophenone, 532-27-4	-	No Positive	No Positive
26		999-81-5	-	No Positive	No Positive
27		1,1,1,2-Tetrachloroethane, 630-20-6	-	No Positive	182

*Virtually safe daily dose for a 50 Kg person, calculated from the lowest TD₅₀ value observed in the most sensitive species back extrapolation to a cancer incidence of 1 out of 100,000.

Brigo, A. and Müller, L. (2011) Development of the Threshold of Toxicological Concern Concept and its Relationship to Duration of Exposure, in Genotoxic Impurities (ed A. Teasdale), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

化合物特異的許容摂取量

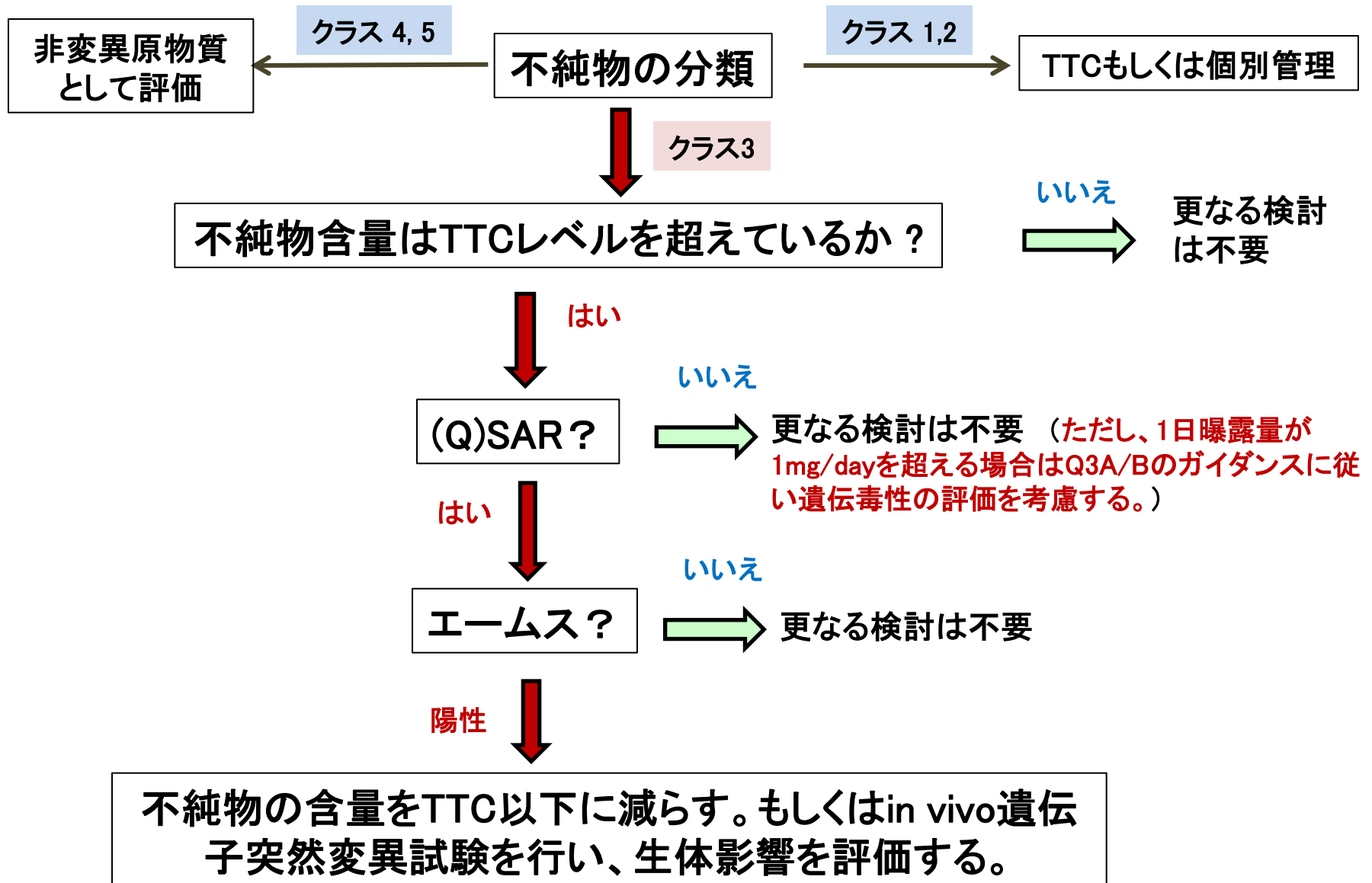
Note 5

- 調査したモノアルキルハロゲン化合物のTD50は36–1810mg/kg/day (最低値: 36mg/kg/day)
- 36mg/kg/dayは43.2 μ gのTTCに相当
- 変異原性発がん物質のモノアルキルハロゲン化合物に関してはデフォルトの10倍のTTCレベルを許容できる

提案 (EFPIA)

- 頻繁に遭遇する個別の変異原性不純物の許容量に関して、Q3Cのような表を作成する。

DNA反応性不純物の安全性確認のためのフローチャート



Step 2 サインオフと今後の予定

- ◆ 最終Step2文書の完成(11月21日)
- ◆ Step2文書へのポスタルサインオフ(12月上旬)
 - 日本翻訳作業(12月～2月)
- ◆ コメント募集(30～60日間)
 - 日本コメント募集
 - コメント内容の英訳作業
- ◆ EWGでコメント対応(2013年6月:ブラッセル)
- ◆ Step4(2013年:大阪)