



## ICH「M7 第三階段：評估和管控藥品中致突變性(具 DNA 反應性)不純物以減少潛在致癌風險」指引草案(於 2013 年 6 月結束諮詢)

發表單位： ICH  
發表時間： 2013/6/30  
類 別： 指引

摘要整理： 蔡岸圻  
內容歸類： 藥毒理  
關 鍵 字： 致突變性(mutagenicity)、警示結構(alerting structure)、毒理關切閾值 (Threshold of Toxicological Concern)

資料來源：[ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive \(mutagenic\) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk \(EMA/CHMP/ICH/83812/2013\)](http://www.ich.org/ich/quality/ICH%20M7%20on%20assessment%20and%20control%20of%20DNA%20reactive%20(mutagenic)%20impurities%20in%20pharmaceuticals%20to%20limit%20potential%20carcinogenic%20risk%20(EMA/CHMP/ICH/83812/2013).pdf)

- 重點內容：
1. 本指引草案建議查閱文獻數據或利用基因毒性試驗結果(細菌致突變性試驗和致癌性)，或進一步在原料藥和預期不純物中鑑定是否有警示結構(alerting structure)存在，並評估化學基團結構與基因毒性相關性 (Structure-Activity Relationships, SAR)，將不純物分為五大類，根據分類確定藥品中每個不純物的潛在基因毒性，建立可能的製程管控及允許的指標限量。
    - (1) 第 1 類：已知具基因毒性的致癌物(Known mutagenic carcinogens)。根據各化合物特定風險評估定出可接受的攝入量(acceptable intakes)。
    - (2) 第 2 類：已知的致突變物，但未知是否具致癌性(Known mutagens with unknown carcinogenic potential)。本類包括傳統致突變性試驗證實有致突變性的不純物，但缺少啮齒動物致癌性數據。根據毒理關切閾值(Threshold of Toxicological Concern, TTC)定出可接受的攝入量(acceptable intakes)。當不純物無法管控在可接受的上限劑量以下時，需進行進一步的危害評估及/或管控措施。建議本類不純物需進行進一步的活體內致突變性試驗以了解其毒性機轉，建議試驗包括轉殖基因突變分析、Pig-a assay (blood)、微核測試 (blood or bone marrow)、大鼠肝臟 Unscheduled DNA Synthesis (UDS)測試及 Comet 分析。
    - (3) 第 3 類：含有警示結構的不純物，但與 API 結構無關，且未知是否具有致突變性(Alerting structure, unrelated to the structure of the

drug substance; no mutagenicity data)。根據 TTC 定義出每日最大允許攝入量(daily intake)，或執行細菌致突變性試驗後歸入第 2 或第 5 類。若細菌致突變性試驗結果為陰性，則不需進行進一步的基因毒性評估，而將之歸類為第 5 類。若為陽性結果，則歸類為第 2 類，進行進一步的危害評估及/或管控措施。

- (4) 第 4 類：含有與 API 相關的警示結構，以及含有與 API 結構相同的警示官能基團的不純物，但無致突變性(Alerting structure, same alert in drug substance which has been tested and is non-mutagenic)。該類不純物視同為無致突變性不純物。
- (5) 第 5 類：不具警示結構，或有足夠數據證實不具致突變性(No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity)。該類不純物視同為無致突變性不純物。

2. 毒理關切閾值(TTC)用來定義不構成致癌性風險或其他毒性作用之化合物可接受的攝入量。少數具有非常高基因毒性致癌物質不適用 TTC 方法，例如，黃麴毒素類似物、N-nitroso-和 azoxy 結構，需將 TTC 直接設定為最嚴格的 1.5  $\mu\text{g}/\text{天}$ 。該閾值相當於增加十萬分之一的罹癌風險。TTC 值適用於臨床研發與上市藥品，以防止多種基因毒性不純同時存在，根據臨床使用期間不同而有所差異：

Table 1 單一致癌性不純物的可接受的攝入量

暴露時間	≤1 個月	1-12 個月	1-10 年	>10 年至 終身
每日允許攝入量 [ $\mu\text{g}/\text{天}$ ]	120	20	10	1.5

Table 2 多種致癌性不純物的可接受的總攝入量

暴露時間	≤1 個月	1-12 個月	1-10 年	>10 年至 終身
每日允許攝入量 [ $\mu\text{g}/\text{天}$ ]	120	60	10 (30*)	5

\*針對臨床研發達三年以上，也可適用於已上市藥品

3. 本指引草案於 2013 年 6 月結束諮詢，2014 年 4-5 月間工作小組討論更新，預計於 2014 年 6 月公布指引定稿，希望各界密切注意該指引的最新進展。