化药注射剂致突变杂质研究

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年7月

注射剂一致性评价技术要求

“根据相关文献、参比制剂的情况，通过对生产工艺、产品降解途径的分析，判断是否可能产生潜在的致突变杂质，必要时进行针对性的研究，根据研究结果按照相关技术指导原则进行控制。”

ICH M7

评估和控制药物中DNA反应性（致突变）杂质以限制潜在的致癌性风险

Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

ICH于2014年6月5日正式发布，18个月后实施。

内 容

1. 相关背景信息
2. 风险评估和控制
3. 关于已上市产品
4. 常见问题分析

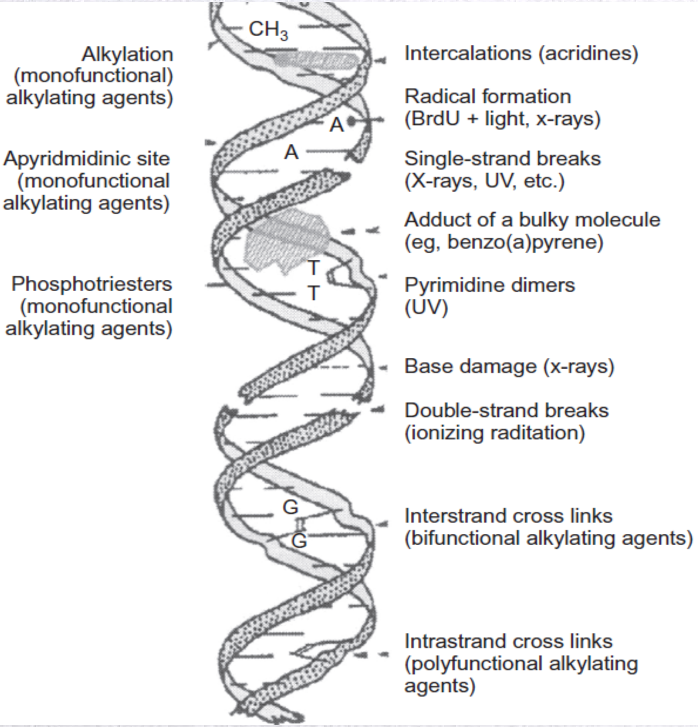
相关指导原则

- ICH Q3A Impurities in New Drug Substances, 1996
- ICH Q3B Impurities in New Drug Products, 1996

（Lower thresholds can be appropriate if the impurity is unusually toxic）

- EMA：Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities，2006
- EMA：Questions and Answers on the CHMP Guideline on the limits of genotoxic impurities, 2008
- FDA: Guidance for Industry: Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches. Draft, 2008
- ICH M7: Assessment and control of dna reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk

各种理化因素对DNA的损伤



M7-以毒理学为基础的杂质研究指南

- 致突变杂质涉及的非临床安全性数据（实验数据、计算机预测数据及相关文献可靠性评估等）由药理毒理专业审评。
- 药学专业根据确定的可接受剂量（AI、PDE），结合每日最大给药剂量和（累积）用药时间制定杂质限度。

内 容

1. 相关背景信息

2. 风险评估和控制

3. 关于已上市产品

4. 常见问题分析

关于毒理学关注阈值（TTC）

- 基于Kroes等人发表的文献
- 通过几百种遗传毒性物质的已知致癌性数据（TD50）外推至十万分之一的致癌率，按终生暴露计算得到的可接受摄入量（AI：1.5mg/天）
- TTC是一个简化的风险评估工具
- 适用于多数致癌性未知的致突变杂质
- 不适用于致癌活性已知的杂质
- 不适用于M7中提及的关注队列（COC）

关注队列（COC)

高度关注的毒性物质：

- N-亚硝基类（亚硝胺） N-nitroso-
- 黄曲霉素类 aflatoxin-like-
- 氧化偶氮类 azoxy structures

保护和促进公众健康

杂质分类和质控建议

类别	定义	质控建议
1类	已知的具有致突变性和致癌性的杂质	按照外推法计算杂质专属的可接受限度
2类	已知的具有致突变性，但致癌性未知的杂质（细菌诱变Ames呈阳性，无啮齿动物致癌数据）	可按适当的TTC控制（结合给药剂量和用药时长确定）
3类	含有警示结构的杂质，警示结构与API的结构无关，且无致突变性数据	可按照2类要求控制，或者进行Ames试验：阳性则归入2类；阴性则归入5类
4类	含有警示结构的杂质，与API中的警示结构相同，而API已经实验证实没有致突变性	按照普通杂质控制
5类	不含警示结构，或有充分的数据证明其警示结构无致突变性	按照普通杂质控制

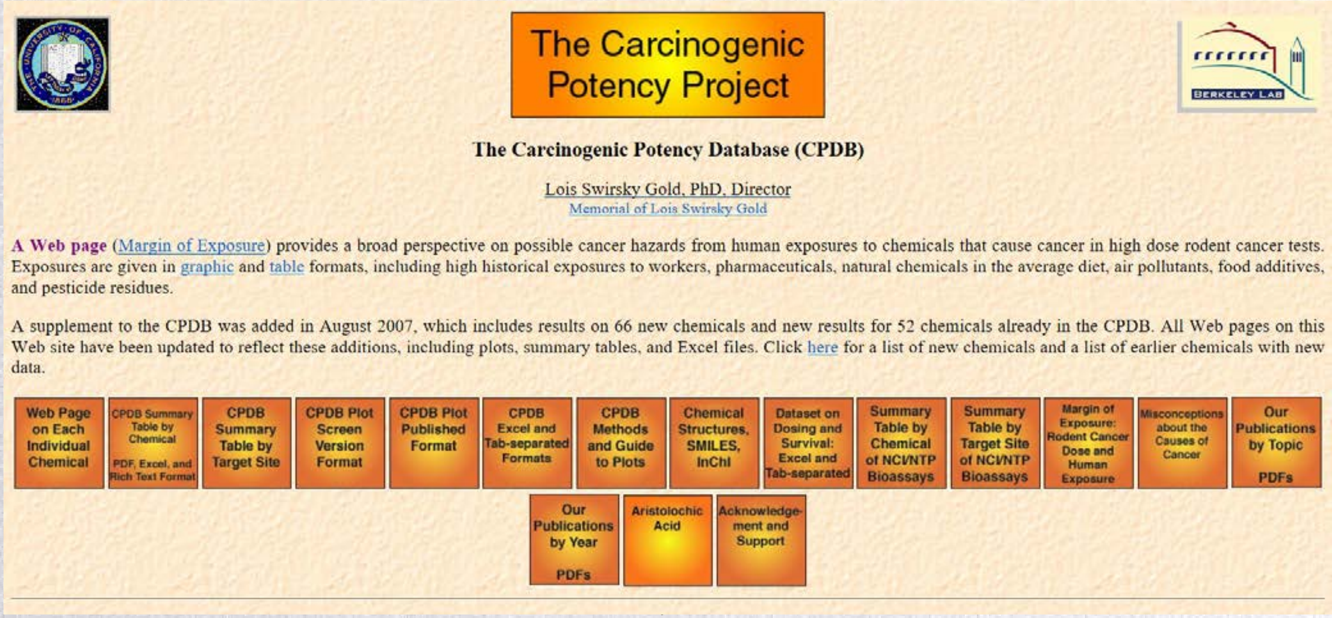
基本思路：文献检索→软件预测→体外Ames试验→动物试验

充分利用已有研究数据，减少动物实验

保护和促进公众健康

常用数据库

- 数据库、文献检索。
- ICH M7认可CPDB数据库，1574种化合物的致癌性数据。https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/



The Carcinogenic Potency Project

The Carcinogenic Potency Database (CPDB)

Lois Swirsky Gold, PhD, Director
Memorial of Lois Swirsky Gold

A Web page (Margin of Exposure) provides a broad perspective on possible cancer hazards from human exposures to chemicals that cause cancer in high dose rodent cancer tests. Exposures are given in graphic and table formats, including high historical exposures to workers, pharmaceuticals, natural chemicals in the average diet, air pollutants, food additives, and pesticide residues.

A supplement to the CPDB was added in August 2007, which includes results on 66 new chemicals and new results for 52 chemicals already in the CPDB. All Web pages on this Web site have been updated to reflect these additions, including plots, summary tables, and Excel files. Click here for a list of new chemicals and a list of earlier chemicals with new data.

CPDB变更信息

- 不再由加州大学伯克利分校托管。
- 可以通过ToxInfo（https://www.toxinfo.io/）或Lhasa致癌性数据库（https://carcdb.lhasalimited.org/carcdb-frontend/）免费访问。

（Q）SAR毒性预测软件

推荐采用两个机理互补的软件进行毒性预测:

（1）基于专家规则的方法：Derek（FDA、EMA推荐软件，准确度≥85%）、Compact、OncoLogic等。采用的规则来源于专家系统的知识和毒理学试验的结果。

（2）基于统计学的方法：Sarah 、Topkat等。对化合物的生物学和毒理学数据进行统计学分析，建立模型来预测待测物毒性。

保护和促进公众健康

致突变杂质限度控制

引入短期给药（LTL）的可接受摄入量:

治疗时段	≤1个月	>1~12个月	>1~10年	>10年~终身
日常摄入量（μg/day）	120	20	10	1.5

- 适用于临床研究期间和上市后短期给药的情况。
- 应考虑重复用药的累积暴露时长。

致突变杂质限度控制

多个致突变杂质的限度：当原料药中有含有多个致突变杂质时，按照下表进行总杂控制：

治疗期	<1月	>1-12月	>1-10年	>10年至终生
日摄入量（μg/天）	120	60	30	5

已有致癌性数据的杂质单独控制。

制剂中的降解产物单独控制。

致突变杂质的控制

特殊情况:

- 如果有其他来源的致突变杂质暴露量更大，如食品或体内代谢物，更高的限度可能是合理的。
- 对于严重疾病、预期寿命缩短、迟发的慢性疾病或治疗选择有限的适应症，可根据具体情况按个案处理。

致突变杂质的控制要素

- 起始原料、溶剂、中间体、内包材的控制
- 生产环境和设备运行条件的控制(GMP)
- 通过合理工艺设计进行控制
- 生产过程控制和工艺参数控制
- 原料药/制剂的终点控制

致突变杂质的控制策略

- 订入API质量标准（包括常规检验和跨批检验）。
- 工艺上游控制-订入起始原料或中间体的内控标准。
- 工艺上游控制-限度可适当放宽，需要明确杂质的去向和清除信息，并确认工艺能使最终原料药中的杂质降至30%可接受限度。
- 通过全面深入的工艺研究理解，（包括杂质的去处和清除知识和基于科学的风险评价），以取代标准检验。

保护和促进公众健康

内 容

1. 相关背景信息
2. 风险评估和控制
3. 关于已上市产品
4. 常见问题分析

关于已上市产品的考虑

- 变更原料药的生产工艺和质控限度，导致产生了新的杂质或已有杂质限度的提高的;
- 变更制剂的剂型、处方或生产工艺和质控限度，导致产生了新降解产物或已有降解产物限度提高的;
- 变更适应症或给药方案，显著影响致癌风险可接受水平的。

关于已上市产品的考虑

存在警示结构不是启动致突变杂质评估的充分条件，除非:

- 属于“关注队列”的警示结构;
- 新发现的1类和2类致突变杂质。

注射剂一致性评价技术要求

“根据相关文献、参比制剂的情况，通过对生产工艺、产品降解途径的分析，判断是否可能产生潜在的致突变杂质，必要时进行针对性的研究，根据研究结果按照相关技术指导原则进行控制。”

CDE

内 容

1. 相关背景信息
2. 风险评估和控制
3. 关于已上市产品
4. 常见问题分析

关于M7的适用范围

适用于：新原料药和新制剂临床研发和上市申请。适用于上市后原料药和制剂的变更申请。

不适用于：

（1）放射性药物、发酵产品、生物制品、肽类、寡核苷酸、草药、动植物来源制品（适用于半合成的原料药）。

（2）用于晚期癌症（ICH S9）的药物；

（3）API 本身具有遗传毒性的原料药；

（4）已上市药品中使用的辅料、调味剂、着色剂和香料。

保护和促进公众健康

关于化学致癌物的分类

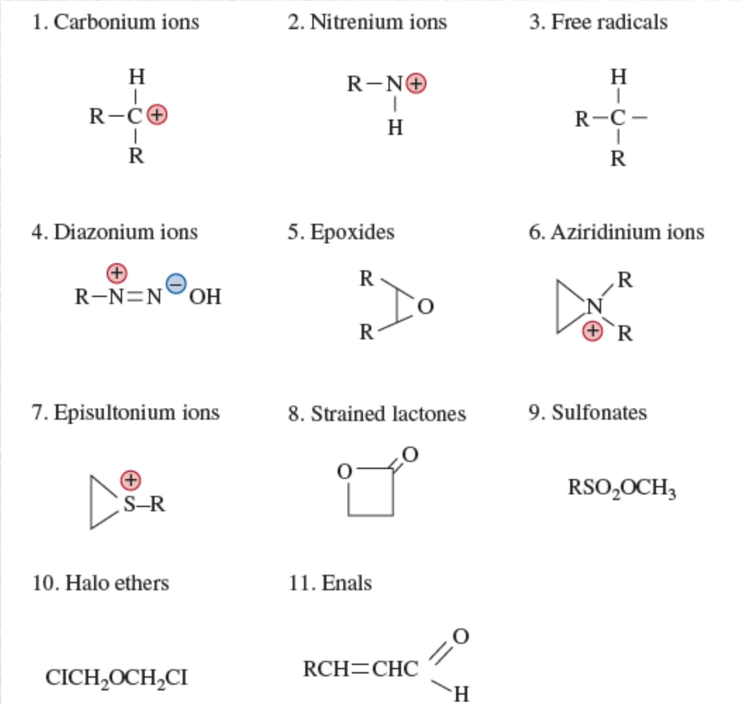
- **遗传毒性致癌物**（*genotoxic carcinogen*）进入细胞后引起机体遗传物质改变，导致癌变发生的化学物质。大多数化学致癌物
- **非遗传毒性致癌物**（*nongenotoxic carcinogens*）也称外遗传性致癌物（*epigenetic carcinogen*），指不作用于机体遗传物质的化学致癌物。主要是促进细胞过度增殖。促癌剂、免疫抑制剂、石棉、激素
- 非遗传毒性致癌物不在M7适用范围之内。

关于遗传毒性致癌物

- 直接致癌物（*direct carcinogens*）不需体内代谢活化，直接与细胞生物大分子（DNA，RNA ）作用而诱导细胞癌变。
- 间接致癌物（*indirect carcinogens*）进入机体后需经细胞内微粒体混合功能氧化酶代谢活化后才具有致癌性。
- 两种者均在M7的适用范围之内。

关于遗传毒性致癌物

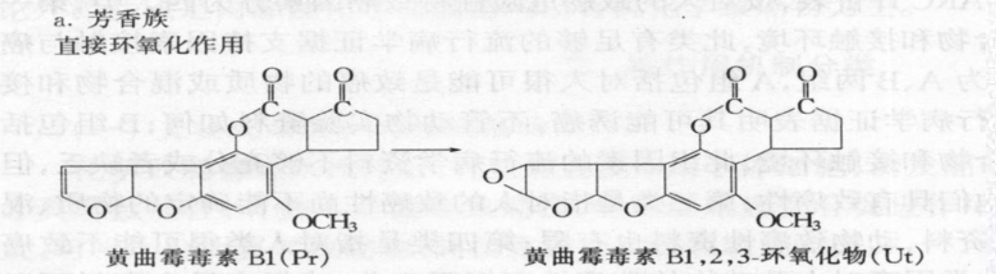
直接致癌物（direct carcinogen）

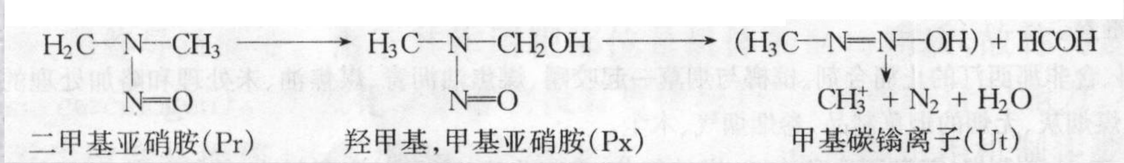


关于遗传毒性致癌物

间接致癌物（indirect carcinogen）

黄曲霉毒素、多环芳烃、芳香胺、亚硝胺等。





遗传毒性杂质和致突变性杂质

- 遗传毒性杂质：定义较宽泛，包括致突变杂质和能使染色体发生裂变的杂质，后者不在M7的适用范围之内。
- 致突变性杂质：与DNA发生反应，并诱发点突变的杂质。

遗传毒性杂质和致突变性杂质的含义不同，不能互相替代。

关于AI 和 PDE

- PDE： 由NOEL计算得到，有阈值，不适用于LTL限度。
- AI: TD50外推得到，没有阈值，适用于LTL限度。

治疗时段	≤1个月	>1~12个月	>1~10年	>10年~终身
日常摄入量（μg/day）	120	20	10	1.5

AI与PDE含义不同，不能互相替代。

关于毒理学量效关系的阈值（threshold）

- 遗传毒性致癌物在极低浓度时即可造成机体遗传物质的损伤，通常认为是没有阈值的毒性物质。

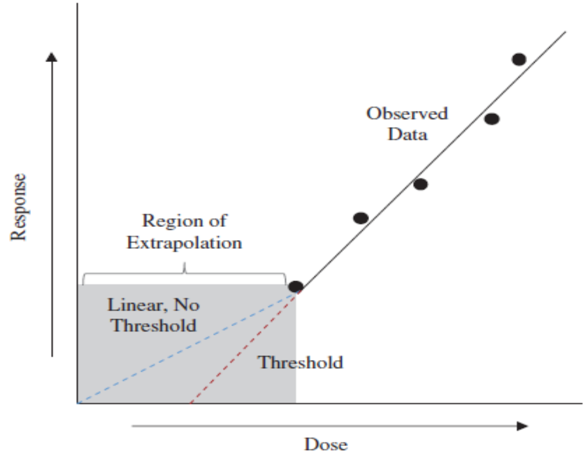


Figure 2-9. *Extrapolation of dose responses at low doses.* Experimental data are shown as individual dots. The gray box represents the region where empiric data are lacking and the shape of the curve needs to be extrapolated. Two approaches, threshold and linear, no threshold are shown. The threshold approach continues the linear regression of the experimental data, maintaining the same slope. The linear, no threshold approach extrapolates the curve using the lowest data point and regresses back to the zero response intercept. This extrapolation is typically performed for genotoxic carcinogens.

关于N-亚硝基二甲胺（NDMA）限度的确定

NDMA在小鼠与大鼠的TD50值分别为0.189mg/kg/天和0.0959mg/kg/天。按照更为保守的大鼠TD50值0.0959mg/kg/天，人体重50kg，肿瘤发生风险为十万分之一来计算:

每日人最大摄入量=0.0959mg/kg/天 × 50kg/50000=0.0000959mg/天≈0.1μg/天

缬沙坦原料按照每日用药320mg计算: 0.1μg /320mg=0.00003%=0.3PPM。

保护和促进公众健康

小 结

- 评估和控制致突变杂质的目的是限制药物的致癌性。
- 充分利用文献、数据库检索和软件预测，以减少不必要的动物实验。
- 需要由毒理学专业和CMC专业人员互相合作共同完成。

谢谢！