



M7执行工作组

ICH M7 (R2) 指导原则:

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风险

问答

M7(R2)问答

2022年5月24日批准

人用药品技术要求国际协调理事会

Route Pré-Bois 20, P.O Box 1894, 1215 Geneva, 瑞士

电话: +41 (22) 710 74 80- admin@ich.org, <http://www.ich.org>

为促进ICH M7指导原则的贯彻实施，ICH M7执行工作组研究形成了一系列问答：

ICH M7 (R2) 问答

文件历史

编码	历史	日期
M7 (R2) 问答	在第 2a 阶段中获得 ICH 大会批准。 在第 2b 阶段中获得 ICH 大会监管成员批准。 发布以公开征求意见。	2020 年 6 月 29 日
M7 (R2) 问答	在第 3 阶段，此问答文件的编纂发生更改，将 M7 问答更改为 M7 (R2) 问答，以与 ICH M7 指导原则第 2 版的编纂保持一致。	2022 年 4 月 6 日
M7 (R2) 问答	在第 4 阶段获得大会批准	2022 年 5 月 24 日
M7 (R2) 问答	针对第 19 页中抗 HIV 药品致突变杂质限度的实施时间进行纠错	2023 年 5 月 24 日

参考文献

Amberg, et. al. Principles and procedures for handling out-of-domain and indeterminate results as part of ICH M7 recommended (Q)SAR analyses. *Reg. Tox. and Pharm.* 102, 2019. 53-64.

Teasdale A., Elder D., Chang S-J, Wang S, Thompson R, Benz N, Sanchez Flores I, (2013). Risk assessment of genotoxic impurities in new chemical entities: strategies to demonstrate control. *Org Process Res Dev* 17:221-230.

Barber, et. al. A consortium-driven framework to guide the implementation of ICH M7 Option 4 control strategies. *Reg. Tox. and Pharm.* 90, 2017. 22-28.

ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances 25 October 2006

ICH Q3B(R2) Impurities in New Drug Products 2 June 2006

ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances 6 October 1999

ICH S2(R1) Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use 9 November 2011

ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals 18 November 2009

ICH M4Q(R1) CTD on Quality 12 September 2002

ICH M4S(R2) CTD on Safety 20 December 2002

ICH M7(R1) Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk 1 June 2017

OECD Validation

([http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2007\)2&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2007)2&doclanguage=en)) 2007

OECD (Q) SAR Model Reporting Format (QMRF)

(<https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC107491/kjna28713enn.pdf>) 2017

法律声明： 本文受版权保护，除了ICH标志外，在始终承认ICH版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来明确标明、界定或确认变更依据本原始文件进行。应避免对原始文件的改编、调整或翻译由ICH认可或发起的任何误导。

本文件根据现有内容提供，不附带任何担保。ICH或原始文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，翻印版权属于第三方的文件需获得版权所有人的许可。

目录

前言	7
1.引言	8
2.指导原则的适用范围	11
3.总则	12
4.已上市药品的注意事项	12
5.原料药和制剂杂质评估	13
6.危害评估要素	13
7.风险表征	18
8.控制	21
9.文件	27
10.案例分析	30
11.术语表	30

前言

自ICH M7定稿以来，关于DNA反应性（致突变）杂质的指导原则已在全球范围内获得了大量的实践经验，同时也提出了对该类杂质的评估和控制做进一步明确阐述的需求。

本问答（Q&A）文件旨在为ICH M7提供进一步的明确和解释，并对以下两方面促进和提高一致性和协调性：评估和控制DNA反应性（致突变）杂质的考虑，药品开发、上市许可申请和/或药品主文件中应提供的信息。

本问答文件的适用范围同ICH M7。

本问答文件中的“申请人”泛指药品上市许可持有人、申请人、制剂生产商和/或原料药生产商。

1.引言

编号	问题	回答
1.1	注释1提供了关于ICH M7与ICH Q3A和Q3B之间关系的一般性指南。在注释1中同时使用的“潜在致突变性”和“潜在遗传毒性”容易混淆。这两个术语是否可以互换？	不可以，“潜在致突变性”和“潜在遗传毒性”这两个术语不可互换。潜在致突变性是指化合物诱发点突变的能力（由细菌回复突变试验检测），而潜在遗传毒性指致突变性、致染色体断裂或诱导多倍体形成的潜力。ICH M7特别关注致突变性。
1.2	对于日摄入量低于或等于1 mg的杂质，如何评估该杂质的潜在致突变性？	根据ICH M7对日摄入量 ≤ 1 mg的杂质，（定量）构-效关系（（Q）SAR）是初步评估潜在致突变性的适当方法。当鉴定存在警示结构时，可以进行一个追加体外评估（例如细菌回复突变试验），或者采用毒理学关注阈值（TTC）来控制杂质。无论哪种评估得出阴性结果均可将杂质归为第5类。细菌回复突变试验的结果权重高于

		<p>(Q) SAR的预测结果。</p> <p>此外，建议通过(Q) SAR预测进行警示结构评估，不应仅凭“目测”评估得出无警示结构结果就将杂质归为第5类。</p>
1.3	对于每日摄入量超过1mg的杂质的致突变性应如何评估？	<p>根据ICH M7注释1所述，1mg是指杂质的绝对量，这里所说的1mg与ICH Q3A/B中的鉴定限度或界定限度没有对应关系。</p> <p>对于需长期服用的药物，如果一个杂质的每日摄入量超过1mg，同时在两个适当的(Q)SAR系统中给出阴性的预测结果，仍然可能需要考虑开展最低筛选要求的遗传毒性试验（点突变和染色体畸变）。</p>
1.4	如果某种杂质在两个适当的(Q) SAR系统中均为阴性预测结果，并且日摄入量低于或	<p>不建议，如果某种杂质在两个适当的(Q) SAR系统中均为阴性预测结果，并且日摄入量≤ 1 mg，则无需进行进一步遗传毒性试验。</p>

	等于1 mg, 是否仍建议进行进一步的遗传毒性试验?	
--	----------------------------	--

2. 指导原则的适用范围

编号	问题	回答
2.1	半合成的原料药和制剂是否包含在ICH M7的适用范围内?	<p>是，某些情况下适用。如果如ICH Q11所定义的半合成原料药的生产步骤可能引入致突变杂质或降解产物（如发酵产品的后修饰或连接子的后期引入），则需要进行评估。</p> <p>在半合成的原料药和制剂的生产过程中使用以下化合物应视为包含在ICH M7的应用范围内：</p> <ul style="list-style-type: none">• 化学合成的中间体和其中实际存在的杂质• 试剂

3.总则

编号	问题	回答
3.1	非致突变的致癌性杂质是否应按照ICH M7进行控制?	否, 在细菌回复突变试验中呈阴性的致癌物不通过DNA反应性机制致癌(如乙酰胺和羟胺), 因此不适用ICH M7指导原则。
3.2	致突变的非致癌性杂质是否应按照ICH M7进行控制?	否, 对于在适当且良好开展的动物实验中被证明无致癌性的致突变物, 将采取类似于第5类杂质的方式处理。

4.已上市药品的注意事项

编号	问题	回答
4.1	ICH M7正文中“4.3 已上市药品的临床用途变更”中“临床使用剂量的显著增加”是什么意思?	如果活性药物成分(API)剂量的增加可能导致某种致突变杂质的水平超过可接受限度, 则视为显著增加(见ICH M7正文的表2和表3以及附录)。

		在这种情况下，建议重新评估致突变杂质的限度。
--	--	------------------------

5.原料药和制剂杂质评估

编号	问题	回答
5.1	没有针对此节起草问答	

6.危害评估要素

编号	问题	回答
6.1	应向监管机构提供哪些资料和/或文件，以充分证明内部开发或非通用的 (Q) SAR 模型的有效性?	<p>ICH M7第6节指出：“(Q) SAR模型采用的这些预测方法学应遵循经济合作与发展组织 (OECD) 制订的一般验证原则” [OECD验证, 2007]。</p> <p>在ICH M7中, OECD的 (Q) SAR验证原则为:</p>

	<ol style="list-style-type: none">1. 确定的终点-该模型应采用参照OECD标准方案开展的体外细菌回复突变试验生成的数据来进行训练。2. 明确的算法-用于构建模型的算法应予以公开。应该明确该模型是基于统计规则（通过机器学习进行构建）还是专家规则（根据源于专家的知识进行构建）。3. 确定的应用范围-描述受试化合物是否在模型的应用范围内，以及如何计算。当没有足够的模型信息可用以对化合物做出可靠的预测时，应向用户发出提示和警告。4. 应对模型的拟合度、稳健性和可预测性进行适当的评估。并证明其可充分预测细菌回复突变。使用的标准验证技术包括“召回率”（recall）、交叉验证和外部验证。还应提供该模型无过度拟合的证据。 <p>机制解释-是否有足够的信息对相关的机制进行评估（如特定描述</p>
--	---

		<p>符)？</p> <p>对于任何内部开发或非通用的系统，应至少说明各模型如何遵循以上这些原则，并了解(Q) SAR模型是如何开发和验证的，根据注册需要，建议申请人在注册申报中同时提交该模型所使用的OECD(Q) SAR模型格式的报告(QMRF) [OECD QRMF, 2017]。QMRF模板总结并报告了关于(Q) SAR模型的关键信息，其中包括所有验证研究的结果以及关于模型针对给定化合物的适用性的补充信息。监管机构可以根据各自对特定模型的经验要求申请人提供这些信息。</p>
6.2	<p>如ICH M7中所述，采用两个(Q) SAR模型之一获取了超出应用范围或非覆盖范围的结果时，杂质可否归为第5</p>	<p>不可以，从两个(Q) SAR模型之一获取了超出应用范围或非覆盖范围的结果时，还需要进行额外的评估才能将该化合物归为第5类杂质。</p>

类?	<p>鉴于已对化学结构和DNA反应性之间的关系有了充分理解，因此具有潜在致突变性的结构不太可能出现超出“应用范围”的情况。然而，专家评价可进一步确保是否可以将此类杂质归为第5类。</p> <p>专家评价可能包括采用以下一项或多项内容[参见Amberg等人，2019]:</p> <ol style="list-style-type: none">1. 与具有细菌回复突变试验数据、且结构相似的类似物进行比较（交叉参照法）。2. 由专家对化学结构进行评价以确定该化合物是否具有DNA反应性。3. 采用相同方法（如基于专家规则或统计规则）的其他经验证的（Q）SAR（见问题6.1）模型输出结果，该结果应在其应用范围内。
----	---

6.3	如果杂质在Ames试验中呈阴性，而在染色体断裂性试验（如染色体畸变试验）中呈阳性，如何按照ICH M7分类系统对该杂质进行分类？	如果杂质在Ames试验中呈阴性，则视为第5类杂质。ICH M7不适用于在染色体断裂性试验中呈阳性的杂质。
6.4	请明确，注释3中所列试验作为体外致突变性的体内相关性的追加研究的理由。	如果杂质在Ames试验中呈阳性，且杂质水平无法控制在适当的可接受限度内，则可以追加包含致突变终点（致突变性）的体内试验。在提供科学依据（如注释3所示）证明合理性的情况下，也可接受进行注释3中所述的其他追加试验。 对于上述任何一项试验，应按照ICH S2证明暴露充分。

7. 风险表征

编号	问题	回答
7.1	对于Ames试验结果呈阳性的杂质,如果随后在适当的体内试验中进行了检测,且结果明确为阴性,上述情况是否足以证明无体内相关性?	是。一项良好开展且科学合理的体内研究(见本文件的问题6.4),足以证明无体内致突变相关性。如果体内研究结果明确为阴性,则可以将杂质归为ICH M7分类的第5类。
7.2	如果一个Ames试验结果阳性的杂质无法控制在可接受限度内,随后在适当的体内试验中进行了检测且结果为阳性,是否支持设置化合物特定杂质限度?	如果一个致突变杂质不能按照TTC(或短于生命周期的限度)进行控制,来自于一个适当的体内试验的结果可以用于补充证据权重法的已有数据,来支持一个更高的限度,但此类情况时应遵循具体问题具体分析的原则。然而,仅体内基因突变试验目前还不能直接评估癌症风险,因为其终点是致突变而不是致癌性(即它们被用于危害识别)。

7.3	是否可以使用ICH M7正文表2所示的相同比例，对可接受摄入量 (AI) 或每日允许暴露量 (PDE) 采用短于终生 (LTL) 的可接受摄入量？	LTL方法可以应用于基于TTC或特定化合物/类别AI设置暴露限度的化合物。然而，此方法并不适用于PDE，原因是尚未有充分证据表明，对于阈值相关的毒理学反应，采用给药时长线性外推的方法是合适的。对于短期暴露（30天或更短），更高的暴露水平也可能被接受，但应当具体问题具体分析。
7.4	为什么在临床使用情形表中将HIV疾病转移至“服药时长>10年至终生”类？该变更应如何实施？	<p>由于HIV疾病临床治疗的进展，疗程类别也发生了变化。为了避免已上市HIV药物的供应中断，此变更将不适用于目前已上市的产品。例如，对于新的原料药供应商，如果该供应商使用相同的合成路线生产的原料药是该特定区域内销售的现有上市制剂的组分，则可接受摄入量仍为10 µg/天（见ICH M7第4.1节）。</p> <p>对于M7 (R2) 进入第4阶段之日起18个月后提交的注册申请，在以下情况下将采用1.5 µg/天或其他适当的可接受摄入量：</p>

		<ul style="list-style-type: none">• 处于临床开发和后续上市申请阶段的新原料药和新制剂;• 原料药合成的变更导致了现有杂质的可接受标准的更新或放宽;• 处方、组分或生产工艺的变更导致产生新的降解产物或已有降解产物的可接受标准放宽;• 通过供应商的药物主文件 (DMF) 引入新来源的原料药, 但该供应商在相关区域内无既往批准的DMF;• 对特定的合成步骤进行的变更, 见ICH M7第4.1节。• 新发现的第1类或第2类杂质、关注队列中的结构或相关杂质的新的危害性数据, 详见ICH M7第4.4节。
--	--	--

7.5	当原料药质量标准中规定了三种或三种以上的第2类或第3类杂质时，“表2：单个杂质的可接受摄入量”是否适用？	<p>适用。在这种情况下，应按照表2中的限度，在原料药质量标准中列出各“单个杂质”的限度（例如对于>10年至终生的情况，不得超过1.5 µg/天）。此外，应按照表3中的限度，在原料药质量标准中列出“总致突变杂质”的限度（例如对于>10年至终生的情况，不得超过5 µg/天）。</p> <p>如指导原则中所述，已具有可接受摄入限度的特定化合物或特定类别化合物（1类）和在制剂中形成的降解产物不包括在总致突变杂质限度中。</p>
-----	--	--

8.控制

编号	问题	回答
8.1	什么时候适合采用方法4的控	当证明某种致突变杂质在最终原料药中存在的风险可忽略不计时，

	制策略?	<p>可使用方法4。基于科学原理（如杂质反应性或溶解度）进行清除计算和预测杂质水平低于TTC或AI的1%时，则可以认为该杂质在最终原料药中存在的风险忽略不计。但根据清除计算结果预测的杂质水平大于等于TTC或AI的1%时，则需要提供实测得清除因子（即掺杂和清除数据），表明杂质水平低于TTC或AI的10%，以证明采用方法4的合理性。在生成分析数据和进行清除计算时应考虑与工艺相关的条件。方法4的可接受性应由监管机构按照具体问题具体分析的原则作出评估，包括要求提供额外的支持性数据。对于最后一步中引入杂质的情形参见本文件中的问题8.3。</p>
8.2	将预测性清除计算用于方法4控制时，应考虑哪些要素？	<p>当对方法4控制使用预测性清除计算时，应考虑以下因素：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 预测性清除计算应基于申请中所述的原料药生产工艺，并应考虑每一步骤中杂质的反应性、溶解度、挥发性和其他因素。预测性清除计算应采用保守的数值与方法，因为预测性清除

		<p>通常不依赖于实验性清除因子。文献[Teasdale 等人, 2013; Barber等人, 2017]描述了一种基于科学原理的预测性清除计算方法示例。可基于文献或软件进行预测性清除计算。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 用于验证预测性清除计算方法的信息汇总（即工艺相关条件下的杂质反应性或溶解度数据、加标和清除数据）应以生产工艺、最终原料药的风险以及药物开发阶段的知识为指导。 • 对于在申请中提交的预测性清除计算的依据，可包括从高度概括的总结到关于计算的详细信息（如单个清除因子的科学依据）以及其他支持性资料。当原料药中的预测杂质水平接近TTC或AI时，宜提供更详细的相关计算资料。即便当时未提交，也应在需要时能够提供有关如何推导得出各清除因子的资料。
8.3	第8.2节 “控制方法的注意事	对于在最终合成步骤中引入或生成的潜在致突变杂质，鉴于接近

	<p>项”中“对于在最终合成步骤中引入的杂质，除另有论述外，一般应采用方法1的控制方法”是什么意思？</p>	<p>于最终产品，因此方法1是首选的控制策略。然而，当有合理的支持性依据时，也可以使用方法2和3的控制策略。影响控制策略选择的因素可以包括后续的重结晶工艺、高效的纯化方法（如色谱法、严格意义上的结晶法）、杂质的反应活性（如高反应性剂二氯亚砷）、杂质的物理性质（如如甲基氯的低沸点）以及可用的分析数据（如支持清除能力评估的分析数据）。多数情况下，对于在最后一步引入或生成的致突变杂质，仅提供预测性清除计算结果是不够的，还应当提供实际的分析数据来支持方法4选择的合理性（参见问答8.1）。</p>
8.4	<p>方法2和3控制策略是否允许进行定期确认性检验(即跨批检验)？</p>	<p>否，定期确认性检验不适用于方法2和3控制策略。在ICH M7第8.1节中，仅将定期确认性检验作为方法1的一种控制策略进行讨论。</p> <p>方法1的定期确认性检验策略的制定可参考ICH Q6A。方法1的定期</p>

		确认性检验概念（根据ICH Q6A）通常应在许可后实施，并适用于最终原料药的检验。
8.5	如果某种潜在致突变杂质在原料药中的检测数据在多个批次中始终< TTC的30%或AI的30%，是否就足以支持在控制策略中无需对该杂质进行检测？	否，仅凭批次数据证明潜在的致突变杂质始终< TTC的30%或AI的30%不足以支持采用方法4控制策略。 然而，如果原料药中杂质存在的风险可忽略不计，并给出适当的依据，则可考虑方法4控制策略。。关于支持方法4控制策略的建议，请参见问答8.1和8.2。
8.6	在生成分析实验数据以支持方法3和4控制策略时，对于生产规模的影响应如何考虑？	当计算清除因子或确定中间过程控制点时，实验室规模的实验通常即已足够。这些研究应采用申请中所述的最终工艺，并应考虑因实验室和生产环境之间的规模和设备相关差异导致的潜在影响（如异质性系统中混合对杂质水平的影响、液-液相分离的效果等）。在观察到规模依赖性的情况下，建议对以中试规模或商业规

M7 (R2) 问答

		模生产的批次进行确认性检验。对中试规模或商业规模的掺杂研究不做要求。。
--	--	-------------------------------------

9.文件

编号	问题	回答
9.1	如果 (Q) SAR 预测是在药物开发过程中开展的, 是否应在上市申请中重复这些预测?	<p>用于针对 ICH M7 的 (Q) SAR 模型通常会定期更新, 更新内容还包含新的细菌回复突变试验数据和更精准的警示结构。除非存在安全隐患, 例如新获得的细菌回复突变试验数据和/或机制知识表明预测不正确, 否则申请人无需在药物开发过程中更新其 (Q) SAR 评估。例如, 在有理由质疑阴性预测结果的情况下 (如存在芳香胺, 但模型给出了阴性预测结果), 则建议重新进行评估。建议申请人在首次上市申请之前再次运行 (Q) SAR 预测, 以确保预测能够反映最新的可用数据。如果之后在其他监管辖区提交了上市申请, 则可能需考虑进行重新评估。如果最初全球上市申请时的预测未使用最新版本的软件, 则也可能需要重新评估。</p> <p>总体而言, 使用在 2014 年 ICH M7 发布之前开发的模型生成的预测</p>

		结果被视为不可接受。
9.2	对于上市申请, 应提供哪些内容以及如何在通用技术文档 (CTD) 呈现这些内容, 才能使ICH M7的风险评估和控制策略更加清晰和明确?	<p>在模块2中, 应包括ICH M7的风险评估和控制策略的简要总结 (第2.3节和第2.6节)。</p> <p>在模块3中, 应详细说明ICH M7的风险评估和控制策略。此类信息应按照ICH M4Q和相关问答文件的要求放置在CTD文档的相应模块 (如3.2.S.3.2 杂质或 3.2.S.4.5 原料药质量标准制定依据, 以及3.2.P.5.5 杂质分析或3.2.P.5.6 制剂质量标准制定依据)。建议使用ICH M7危害评估和ICH M7杂质控制策略的汇总表来提高清晰度。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 针对ICH M7危害评估表, 建议的信息包括杂质的化学结构、(Q) SAR结果 (阳性/阴性预测, 超出应用范围)、细菌回复突变试验结果 (阳性/阴性, 如有)、ICH M7杂质类别 (1-5) 以及支持性资料 (如细菌回复突变试验的资料/链接、文献

		<p>报告、(Q) SAR专家分析等)。还应注明所使用的计算机系统(名称、版本、端点)。</p> <ul style="list-style-type: none">• 针对ICH M7杂质控制策略表,建议的信息包括杂质来源(如引入的合成步骤、降解物等)、ICH M7杂质类别、清除因子(如测量值或预测值)、ICH M7控制方法(1-4)、控制策略(即包括中间过程或化合物检测基本原理)以及支持性资料(如理由/依据、计算结果的信息/链接)。还应注明每日最大剂量、TTC和拟定的治疗期限。• 此外,如果模块3和模块4(包括毒性研究报告)使用不同的化合物命名规范,则建议对化合物代号进行交叉引用。 <p>在模块4中,应包括关于杂质安全性研究相关的完整资料(如细菌回复突变试验报告、(Q) SAR报告、遗传毒性试验报告、其他试</p>
--	--	---

		验报告等)，以支持风险评估和控制策略。此类资料通常置于4.2.3.7.6节“杂质”中（关于其他资料，请参见ICH M4S），并且可以通过提供超链接与模块3交叉引用。
--	--	--

10.案例分析

编号	问题	回答
n/a	没有针对此节起草Q&A	

11.术语表

编号	问题	回答
n/a	没有针对此节起草Q&A	