

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

癌风险

行业指南

美国卫生及公共服务部

食品药品监督管理局

药品评价与研究中心（CDER）

生物制品评价与研究中心（CBER）

2015.05

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风险

行业指南

如需更多副本，请联系：

食品药品监督管理局药品评价与研究中心药物信息司交流办公室

10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor Silver Spring, MD
20993-0002

电话：855 - 543 - 3784 或 301 - 796-3400； 传真：301- 431-6353

邮箱：druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

或

食品药品监督管理局传播生物制品评价与研究中心外联与发展司交流办公室

10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128 Silver Spring, MD
20993-0002

电话：800 - 835 - 4709 或 240 -402 -7800

邮箱：ocod@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/default.htm>

美国卫生及公共服务部

食品药品监督管理局

药品评价与研究中心（CDER）

生物制品评价与研究中心（CBER）

2015.05

ICH

目 录

I.介绍 (1)	5
II.指南的范围 (2)	6
III.总则 (3)	7
IV.已上市药品的注意事项	8
A.原料药化学、生产和控制的批准后变更 (4.1)	8
B.制剂化学、生产和控制的批准后变更 (4.2)	9
C.已上市药品的临床用途变更 (4.3)	9
D.已上市药品的其他注意事项 (4.4)	9
V.原料药和制剂杂质评估 (5)	9
A.合成杂质 (5.1)	10
B.降解产物 (5.2)	10
C.临床研发的注意事项 (5.3)	11
VI.危害评估要素 (6)	11
VII.风险表征 (7)	13
A.基于 TTC 的可接受摄入量 (7.1)	13
B.基于化合物特异性风险评估的可接受摄入量 (7.2)	14
C.与短于终生 (LTL) 暴露相关的可接受摄入量 (7.3)	14
D.多个致突变杂质的可接受摄入量 (7.4)	16
E.特例和方法灵活性(7.5)	16
VIII.控制	17
A.工艺相关杂质的控制 (8.1)	17
B.控制方法的注意事项 (8.2)	19
C.定期检测的注意事项 (8.3)	19
D.降解产物的控制 (8.4)	20
E.生命周期管理 (8.5)	20
F.临床研发的注意事项 (8.6)	21
IX.文件	22
A.临床试验申请 (9.1)	22

B.通用技术文件(上市申请) (9.2)	22
注解	23
术语	29
参考文献	31
附件	33

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风险

行业指南¹

指南代表了食品药品监督管理局（FDA 或机构）目前对于这个问题的看法。不给予任何人权力，且对 FDA 或公众也没有约束力。如果满足适当的法规和条例的要求，你可以使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系扉页列出的 FDA 负责该指南的工作人员。

I. 介绍 (1)²

原料药的合成包括活性化学物质、试剂、溶剂、催化剂和其它加工助剂的使用。化学合成或之后的降解使得所有的原料药及相关制剂中都存在杂质。虽然 ICH Q3A 新原料药中的杂质(R2)Q3A 和 Q3B(R2)新制剂中的杂质 Q3B（参考文献 1、2）³为大多数杂质的定性和控制提供了指导，但其为 DNA 反应性杂质提供的指导很有限。本指南旨在提供一个可用于致突变杂质的鉴别、分类、界定和控制的可行性框架，以限制潜在的致癌风险。本指南意在补充 ICH Q3A(R2)、Q3B(R2)（注释 1）和 M3(R2)支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究（参考文献 3）。

¹ 根据 ICH 进序，本指南由人用药物注册技术要求国际协调会（ICH）的专家组（多学科的）制定，并已提交给各监管当局征询意见。本指南于 2014 年 6 月由 ICH 指导委员会在 ICH 进程的第 4 阶段中予以通过。在 ICH 进程的第 4 阶段，最后的草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

² 阿拉伯数字反映的是 ICH 指导委员会在 2014 年 6 月 ICH 进程第 4 阶段中通过的文件的组织细目。

³ 我们定期更新指南。为确保您得到的是最新版本的指南，请查询 FDA 药物指南网页：

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> 或疫苗，血液及生物制剂网页：

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.

本指南强调在确立可忽略致癌风险的致突变杂质水平时要兼顾安全性和质量风险管理两方面。指南在考虑药物在人用的条件下，概述了对最终原料药或制剂中残留或可能残留的致突变杂质进行评估和控制的建议。

一般地，FDA 的指南文件不具有法律强制性。相反地，指南描述了 FDA 目前对于某个议题的看法，只应该将其视为建议，除非引用具体的法规或法定的要求。在 FDA 指南中使用“应该”（Should）这个词意为建议或推荐，而不是必需。

II.指南的范围（2）

本指南旨在为新原料药和新制剂在临床研发和后续上市申报期间提供指导。它也适用于已上市药物的批准后申请，以及含已上市药品中的原料药的产品的的新上市申请—上述两种申请仅在以下情形时才适用：

- 原料药合成的变更导致产生新杂质或已有杂质可接受标准提高；
- 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可接受标准提高
- 适应症或给药方案的变更严重影响可接受的癌症风险水平。

本指南中描述的对杂质潜在致突变的评估不适用于以下类型的原料药和制剂：生物/生物技术制品、肽类、寡核苷酸、放射性药物、发酵产品、草药和动物或植物来源的粗制品。

本指南不适用于 ICH S9（参考文献 4）范围定义的用于晚期癌症适应症的原料药和制剂。另外，可能会有某些情况，用于其它适应症的原料药本身在治疗浓度下就具有遗传毒性，且预计可能与癌症风险增加有关。在这些情况下，暴露在致突变杂质下不会显著增加原料药的癌症风险。因此，杂质可以被控制在非致突变性杂质的可接受水平。

在本指南中描述的对杂质潜在致突变的评估不适用于已上市药物中使用的辅料、调味剂、着色剂和香料。本指南不适用于与药物包材相关的可浸出物，但如有必要，可使用指南中概述的限制潜在致癌风险的安全风险评估原则。如有必要，药品中首次使用且为化学合成的辅料中的杂质可使用本指南的安全风险评估原则。

III.总则 (3)

本指南关注的焦点为，在较低水平时也有可能直接引起 DNA 损伤，导致 DNA 突变，可能引发癌症的 DNA 反应性物质。这类致突变致癌物常通过细菌回复突变（致突变性）试验检测。其它类型的无致突变性的遗传毒性物质通常有阈值机制，这类杂质以杂质水平存在时通常不会对人类造成致癌风险。因此，为了限制与潜在致突变杂质暴露相关的潜在人类患癌风险，我们使用细菌突变试验来评估致突变的可能性及控制的必要性。基于结构进行的评估有助于人们根据已有知识来预测细菌突变试验的结果。实施该评估的方法有很多，包括综述已有文献资料和/或计算机模拟的毒性评估。

开发毒理学关注阈值（TTC）概念，用以确定所有未经研究的化学物质的、无致癌性或其他毒性作用的风险的可接受的摄入量。基于 TTC 的方法通常被认为是非常保守的，因为它们涉及从 50%肿瘤发生率（TD50）的剂量简单线性外推到十万分之一发生率的剂量，且采用的 TD50 数据来自于最敏感物种和肿瘤发生的最敏感部位。在使用 TTC 评估原料药和制剂中致突变杂质的可接受限度时，1.5 μg /天的量是合理的，其对应的理论上的终生患癌风险为十万分之一。有些结构基团被确定为具有较高的致癌性，即使摄入量低于 TTC 水平，理论上仍会有潜在的显著致癌风险。这类高效致突变致癌物，被称为“关注队列”，包括黄曲霉素类、N-亚硝基化合物，以及烷基-氧化偶氮基化合物。

在临床研发期间，在早期阶段整体研发经验有限，预期控制策略和控制方法的水平可能会不完善。本指南是在已建立的风险评估策略的基础上，制订致突变杂质的可接受摄入量。在早期研发阶段，可接受风险设立在患癌率约为百万分之一的理论计算水平上。对于研发后期及已上市产品，增加的可接受癌症风险设立在患癌率约为十万分之一的理论计算水平上。与人类终生罹患各类癌症的发生率（大于三分之一）相比，这两个不同的风险水平代表了理论上风险稍有增加。需注意的是，已确立的癌症风险评估是基于终生的暴露量。在研发和上市期间短于终生（LTL）的暴露量可以有更高的可接受的杂质摄入量，并仍保持相当的风险水平。使用量化的患癌风险值（十万分之一），并将其转化为基于风险的剂量（TTC）是一种高度假设的概念，不应作为真实风险的实际指标。虽然，TTC 概念为所有致突变化合物提供了安全暴露量的估量值。但是，考虑到在推导 TTC 值时采

用了保守假设，所以超出 TTC 值并不一定会增加患癌风险。癌症发生率实际远低于十万分之一。另外，如果致突变化合物在啮齿动物生物测定中显示为非致癌物，则致癌风险预计不会增加。基于上述这些原因，任何暴露在一个后来被鉴定为致突变的杂质下的情况，不一定与已暴露于该杂质的患者的患癌风险增加相关。应进行风险评估来决定是否需要采取进一步措施。

如果一个杂质被鉴定为具有潜在风险，则需要根据对工艺的理解和/或分析控制开发一个适当的控制策略，以保证致突变杂质处于或低于可接受的癌症风险水平。

可能存在一些情况，杂质是药物的代谢产物。在这种情况下，对代谢产物的致突变风险评估可以界定该杂质。

IV.已上市药品的注意事项

本指南不适用于回顾性分析（如本指南采纳前已上市的药物）。但是，有些类型的批准后变更需要重新评估致突变杂质相关的安全性。本节内容适用于在本指南被采纳前或后已上市药品的该类批准后的变更。VIII.E 节（8.5）（生命周期管理）包括了对本指南采纳后的已上市药品的其它建议。

A.原料药化学、生产和控制的批准后变更（4.1）

涉及原料药的研发、生产和控制的批准后申报应包括起始物料后的合成路线、试剂、溶剂或工艺条件变更对致突变杂质的潜在风险影响的评估。具体来说，应对变更进行评估，以确定其是否会导致产生任何新的致突变杂质或提高已知致突变杂质的可接受标准。不建议对不受变更影响的杂质重新进行评估。例如，如果只有一部分生产工艺发生变更，则致突变杂质的风险评估应局限于该变更是否会产生新的致突变杂质，在受影响的步骤中致突变杂质是否升高，以及来自上游步骤中的已知致突变杂质是否升高。与该变更相关的法规申报资料应描述 IX.B 节（9.2）中所列的评估。变更原料药、中间体或起始物料的生产场所，或变更原材料供应商，不需要重新评估致突变杂质风险。

如果拟提交一个新的原料药供应商，如有证据证明该供应商生产的原料药采用了与审评区域内已上市药品中所用的原料药相同的合成路线，则足以说明关于致突变杂质的风险/利益是可以接受的，不需要根据本指南进行评估。如果不是

这种情况，则强烈建议根据本指南进行评估。

B.制剂化学、生产和控制的批准后变更（4.2）

涉及制剂的批准后申报（例如，组分、生产工艺、剂型的变更），则应包括对所有新的致突变降解产物或已有致突变降解产物更高的可接受标准相关的潜在风险进行评估。适当时，法规申报资料应包括更新的控制策略。如果原料药并没有发生变更，则不建议，也不期望对制剂相关的原料药重新进行评估。制剂生产场所变更不需要重新评估致突变杂质风险。

C.已上市药品的临床用途变更（4.3）

可能需要重新评估致突变杂质限度的已上市药品的临床用途变更包括临床使用剂量的显著增加、用药时长的增加（特别是将致突变杂质控制在针对先前适应症终生使用时的可接受摄入量，但该摄入量可能已不再适合于新适应症更长的给药时长），或者适应症由病情较严重或危及生命的病况变为较不严重的病况，先前合理的较高的杂质可接受摄入量（VII.E 节（7.5））可能不再适合于新适应症。与用于新给药途径或扩大患者人群（包括孕妇和/或儿童）相关的已上市药品临床用途的变更，假设每日剂量或给药时长没有增加，则不需要重新评估致突变在杂质风险。

D.已上市药品的其他注意事项（4.4）

如有特殊关注原因，本指南可用于已上市的药品。仅凭杂质存在警示结构不足以启动后续措施，除非该结构在“关注队列”中（III 节（3））。然而特殊关注原因可以是在为上市许可建立总体控制策略和质量标准后所获得的新的相关杂质危害性数据（分为第 1 类或和 2 类，第 6 节）。这些新的相关杂质危害性数据应来自与相关法规试验指南相一致的高质量科学研究，且其数据记录或报告随时可用。同样，在已上市药品中发现一个新的第 1 类或第 2 类致突变杂质，这也属于一种特殊关注原因。上述两种情形下，一旦申报人知晓这些新的信息，则需要遵循本指南进行评估。

V.原料药和制剂杂质评估（5）

应该对新原料药合成和贮存期间以及新制剂生产和贮存期间可能产生的实

际的和潜在的杂质进行评估。杂质评估包含两个阶段：

- 已被鉴定的实际的杂质应考虑其潜在致突变性。
- 可能存在于最终的原料药中的潜在杂质应进行评估，以确定是否需要进一步评估其潜在致突变性。

合成杂质和降解产物分别按 V.A 节（5.1）和 V.B 节（5.2）描述的步骤遵照执行。

A.合成杂质（5.1）

实际杂质包括原料药中观察到的超出 ICH Q3A 报告阈值的杂质。如果实际杂质水平超过了 ICH Q3A 中所述的鉴定限度，则应进行鉴定。应当注意，有些低于鉴定限度的杂质可能也要进行鉴定。

原料药中潜在杂质包括从起始物料到原料药的合成路线中的起始物料、试剂和中间体。

应对杂质残留到原料药的风险进行评估，包括起始原料和中间体中已鉴定的杂质，以及合理预测从起始物料到原料药的合成路线中生产的副产物。由于有些杂质被带入原料药的风险可以忽略（例如，很长的合成路线中较早的合成步骤中的杂质），可以提交其在合成中基于风险的论证。之后，应评估此类杂质潜在致突变性。

对于在原料药合成路线后期才引入的起始物料（以及如果起始物料的合成路线已知），应评估起始物料合成的最终步骤中的潜在致突变杂质。

结构已知的实际杂质和如上所述的潜在杂质应按 VI 节（6）所述评估其潜在致突变性。

B.降解产物（5.2）

原料药中实际的降解产物包括那些原料药在拟定的长期储存条件以及内包装和外包装储存期间观察到的超过 ICHQ3A 报告限度的杂质。制剂中实际的降解产物包括那些制剂在拟定的长期储存条件以及内包装和外包装储存期间观察到的高于 ICH Q3B 报告限度的杂质，还包括那些在制剂生产过程中产生的杂质。如果实际降解产物水平超过 ICH Q3A/Q3B 所述的鉴定限度，则应进行鉴定。有

些低于鉴定限度的降解产物可能也要进行鉴定。

原料药和制剂中潜在的降解产物是在长期存贮条件下预期可能会形成的杂质。潜在的降解产物包括那些在加速稳定性研究（例如，40°C/75%相对湿度 6 个月）和 ICH Q1B（参考文献 5）所述的验证性光稳定性研究期间形成且高于 ICH Q3A/Q3B 鉴定限度的杂质，但这些杂质在原料药和制剂内包装长期储存条件下尚未确定。

相关降解途径的知识，例如来自于化学降解原理、相关的强制降解试验和研发期间的稳定性研究，可用来指导选择需评估致突变性的潜在降解产物。

结构已知的实际降解产物和潜在杂质应按 VI 节（6）所述评估其潜在致突变性。

C.临床研发的注意事项（5.3）

预计 V.A（5.1）和 V.B（5.2）所述的杂质评估会用于临床研发中的产品。然而，众所周知此时可获得的信息是有限的。例如，在临床研发期间，可能无法获得长期稳定性研究和光照稳定性试验的信息，因此关于潜在降解产物的信息可能很有限。此外，ICH Q3A/Q3B 中列出的限度不适用于临床阶段的产品，因此被鉴定出的杂质较少。

VI.危害评估要素（6）

危害评估包括对实际和潜在杂质的初步分析，通过数据库和文献检索致癌性和细菌致突变性数据，根据表 1 将其归为 1 类，2 类或 5 类。如果无法获得这样的分类数据，则应进行构-效关系（SAR）评估，着重关注细菌突变的预测。这可能会使得该杂质被归为 3 类、4 类或 5 类。

表 1：根据致突变潜力和致癌潜力对杂质进行分类及其控制措施

分类	定义	拟定的控制措施 (详见 VII 节(7)和 VIII(8))
1	已知致突变致癌物	控制在化合物特异性的可接受限度以下
2	致癌性未知的已知致突变物 (细菌致突变性呈阳性, *无啮齿动物致癌性数据)	控制在可接受限度 (合适的 TTC) 以下
3	警示结构, 与原料药结构无关; 无致突变性数据	控制在可接受限度 (合适的 TTC) 以下或进行细菌突变试验; 如无致突变性, 归为 5 类 如有致突变性, 归为 2 类
4	警示结构, 与原料药或与原料药相关的物质具有相同的警示结构 (例如, 工艺中间体), 经测试为无致突变性	按非致突变杂质控制
5	无警示结构, 或有充分的数据证明警示结构无致突变性或致癌性	按非致突变杂质控制

*或其它相关的可指示 DNA 反应性相关的基因突变的阳性致突变性数据 (例如, 体内基因突变研究显示阳性)

应采用 (定量) 构-效关系((Q)SAR)方法进行计算机模拟的毒性评估, 以预测细菌突变试验 (参考文献 6) 的结果。应采用两个相补的(Q)SAR 预测方法。一个方法应基于专家规则, 另一个方法应基于统计学。(Q)SAR 模型采用的这些预测方法应遵循经济合作与发展组织 (OECD) 制订的一般的验证原则。

如果两个互补的(Q)SAR 方法（专家规则和统计学）均没有警示结构，则足以得出结论该杂质没有致突变忧虑，不建议做进一步的检测（表 1 中的 5 类）。

如有必要，所有基于计算机系统的分析结果均可以使用专家知识进行回顾，以对所有预测的阳性、阴性、相互矛盾或无法得出结论之间的相关性提供额外的支持性证据，从而支持最终结论的合理性。

相关的警示结构可以采用充分的控制措施，或者对该杂质单独进行细菌突变试验。如果规范的细菌突变试验（注释 2）的结果为阴性，则可以推翻任何基于结构的担忧，不建议进行进一步的遗传毒性评估（注释 1）。这些杂质应视为非致突变杂质（表 1 中的 5 类）。如果细菌突变试验为阳性，则需要进行进一步的危害评估和/或采取控制措施（表 1 中的 2 类）。例如，如果杂质的水平不能被控制在一个适当的可接受水平，则建议进行体内基因突变试验，以了解在体内环境下细菌突变试验结果的相关性。其它体内遗传毒性试验的选择应根据杂质的反应机理和预期靶组织暴露（注释 3）的知识进行科学论述。体内研究的设计应考虑已有的 ICH 遗传毒性指南。适当的体内测试结果可以用于支持设定特定化合物杂质的限度。

与原料药或相关化合物具有相似的警示结构（例如，在相同位置和相同化学环境下具有相同警示结构）的杂质，如其细菌突变试验为阴性，则可视为非致突变杂质（表 1 中的 4 类）。

VII. 风险表征（7）

作为 VI 节（6）所述的危害评估的结果，每个杂质会按表 1 中的 5 个类别进行分类。本节介绍了 1、2、3 类杂质用于推导可接受摄入量的风险表征原则。

A. 基于 TTC 的可接受摄入量（7.1）

基于 TTC 计算可接受摄入量时，一个致突变杂质每天每人摄入 1.5 μg 时其风险被认为是可以忽略的（终生暴露情况下理论患癌风险小于十万分之一），这一值可以通用于大部分药物，作为可接受控制限度的默认值。该方法一般用于长期治疗用（>10 年）药物中存在的且无致癌数据（2 类和 3 类）的致突变杂质。

B.基于化合物特异性风险评估的可接受摄入量（7.2）

1.具有阳性致癌性数据的致突变杂质（表 1 中的 1 类）（7.2.1）

如果具备足够的致癌性数据，则应采用化合物特异性风险评估来推导可接受摄入量，而非基于 TTC 的可接受摄入量。对于已知的致突变致癌物，化合物特异性的可接受摄入量可以根据致癌性和线性外推法来计算，这是一种默认的方法。或者，可以采用其它已建立的风险评估方法，例如，国际公认机构采用的方法，来计算可接受摄入量或使用监管当局已公布的值（注释 4）。

对化合物特异性的可接受摄入量的计算值可以根据实际情况，应用于与已知的致癌化合物类别（按类别制订的可接受摄入量）在化学结构上相似的杂质，但前提是必须证明该杂质与已知化合物化学结构相似的合理性及具备支持性数据（注释 5）。

2.有实际阈值证据的致突变杂质（7.2.2）

大家现在越来越认识到，存在一些机理致使对剂量的反应为非呈线性或有实际阈值，这不仅针对与非 DNA 靶标产生作用的化合物，还涉及与 DNA 反应性化合物，这些物质的作用可能会被调节，例如，在与 DNA 接触前快速解毒，或有效修复已产生的损伤。可以获得相关数据的情况下，该类化合物的监管方法是通过识别未观察到作用水平(NOEL)和使用不确定性因子(参见 ICH Q3C(R5)，参考文献 7)来计算允许日暴露量(PDE)。

特定化合物风险评估所推导的可接受摄入量（VII.B 节（7.2））可以按以下章节（VII.C.1 节（7.3.1）和 VII.C.2 节（7.3.2））中定义的相同比例的更短使用时间进行调整，或应限制在不超过 0.5%，取较低者。例如，如果终生暴露时化合物特异性可接受摄入量为 15 μ g/天，短于终生暴露的限度（表 2）可以增加至 100 μ g（>1-10 年治疗时长），200 μ g（>1-12 个月）或 1200 μ g（<1 个月）。但是，对于一个具有最大日服用剂量的药物，例如，100mg，则<1 个月时长的每日可接受摄入量应限制在 0.5%（500 μ g），而不是 1200 μ g。

C.与短于终生（LTL）暴露相关的可接受摄入量（7.3）

已知致癌物的标准风险评估假定癌症风险随着给药量的增加而增加。因此，

终生以低剂量持续给药的癌症风险与相同的累积暴露量在较短给药时长内平均给药的癌症风险等同。

基于 TTC 的可接受摄入量 $1.5\mu\text{g}/\text{天}$ 被视为具有保护作用的终生每日暴露量。药品中致突变杂质的 LTL 暴露量可理解为可接受的累积终生剂量 ($1.5\mu\text{g}/\text{天} \times 25,550 \text{ 天} = 38.3\text{mg}$) 在 LTL 暴露期间均匀分配在总暴露天数中。这就允许致突变杂质的日摄入量可以高于终生暴露时的情况, 而其风险水平仍与每日或非每日治疗方案相持平。表 2 是从上述概念推导而得的数据, 说明了临床研发阶段和上市阶段短于 (LTL) 终生暴露时的可接受摄入量。间歇给药时, 则每日可接受摄入量应根据给药总天数计算, 而不是给药的时间间隔, 给药天数与表 2 中相关的给药时长分类有关。例如, 2 年期间每周服用一次的药物 (即 104 个给药天数), 其可接受摄入剂量为每剂 $20\mu\text{g}$ 。

表 2: 单个杂质的可接受摄入量

治疗期	< 1 月	>1 -12 月	>1 -10 年	>10 年至终生
日摄入量 [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	20	10	1.5

1. 临床研发阶段 (7.3.1)

使用上述 LTL 概念, 为临床研发阶段长达 1 个月、1-12 个月以及超过 1 年直至完成 III 期临床试验的有限治疗期限推荐了致突变杂质的可接受摄入量 (表 2)。这些调整后的可接受摄入量在受益还未确定的早期临床开发中保持了 10^{-6} 的风险水平, 在后期研发阶段保持了 10^{-5} 的风险水平 (注释 6)。对于给药时间长达 14 天的 I 期临床试验, 慎用致突变杂质调整后的可接受摄入量, 可采用替代方法。该替代方法仅要求应将已知致突变致癌杂质 (1 类) 和潜在致癌性未知的已知致突变杂质 (2 类), 以及被列入关注化学类别中的杂质控制在 VII 节 (7) 所述的可接受限度内 (参见 VIII 节 (8))。所有其它杂质按非致突变杂质控制, 其中包括含有警示结构 (3 类) 的杂质, 仅仅只是含有警示结构无需启动对这一有限的 I 期持续时间进行评估。

2.已上市药品 (7.3.2)

对于已上市药品,表 2 中具有可接受摄入量的持续治疗时间类别适用于大多数患者的预期暴露持续时间。所拟定的摄入量以及应用这些摄入量的各种情景均在注释 7 表 4 中进行了说明。在某些情况下,患者中一部分人群可能会延长治疗时长,超出上市药物分类的上限(例如,可接受摄入量为 10 μ g/天的药物治疗超出 10 年,可能会接受 15 年治疗)。与绝大部分治疗 10 年的患者的整体计算风险相比,可以忽略延长治疗时长所导致的风险增加(如上例,患癌风险增加至 1.5/100000)。

D.多个致突变杂质的可接受摄入量 (7.4)

根据 TTC 的可接受摄入量适用于每个单杂。如果有两个 2 类或 3 类杂质,应制定各自限度。对于临床研发和已上市的药品,如果原料药质量标准中有 3 个或更多 2 类或 3 类杂质,应按照表 3 所述制定总致突变杂质限度。

对于复方药品,每种活性成分应单独规定。

表 3: 多个杂质的可接受总摄入量

治疗期	< 1 月	>1 – 12 月	>1 – 10 年	>10 年至终生
日总摄入量 [μ g/day]	120	60	30	5

只有原料药质量标准中特定的 2 类和 3 类杂质应计入总限度。具有化合物特异性或化合物类别相关的可接受摄入限度的杂质 (1 类), 不应计入 2 类和 3 类杂质的总限度。另外, 制剂中形成的降解产物应单独控制, 不应计入总限度。

E.特例和方法灵活性(7.5)

- 如果人们从其它来源获得的杂质暴露量更大, 如, 食品或内源性代谢物(例如甲醛), 则更高的可接受摄入量可能是合理的。
- 在严重疾病、预期寿命缩短、迟发的慢性疾病或治疗选择有限的例外情况下, 可根据各例外情况使用合理地可接受摄入量。
- 致突变物中某些结构的化合物具有高效致癌性(“关注队列”), 即, 黄曲霉毒素类、N-亚硝基化合物、以及烷基-氧化偶氮结构。如果药物中存在这些

化合物杂质，则这些高效致癌物的可接受摄入量可能会显著低于本指南中定义的可接受摄入量。尽管仍可以使用本指南的原则，但是，通常应针对各案情况开发研究方法，例如，使用密切相关的结构的致癌数据（如果有），来证明药品研发和已上市药品中可接受摄入量的合理性。

上述 VII 节（7）所述的风险方法可用于所有给药途径，且通常不需要对可接受摄入量进行修正。需加以考虑的例外情况可能包括用数据证明给药途径特异性担忧，这些情况应逐案评估。由于所采用的风险方法较为保守，因此上述这些方法适用于所有患者人群。

VIII.控制

控制策略是一套基于对当前产品和对工艺的理解而制定的有计划的控制方法，用以保证工艺性能和产品质量（ICH Q10，参考文献 8）。一个控制策略可以包括，但不限于以下内容：

- 物料属性控制（包括原料、起始物料、中间体、试剂、溶剂、内包材）；
- 设施和设备操作条件；
- 生产工艺设计中隐含的控制；
- 过程控制（包括过程检测和工艺参数）；
- 原料药和制剂的控制（例如，放行检测）。

如果一个杂质已经定性为表 1 中的 1、2 或 3 类杂质，则一定要开发一种控制策略来保证该杂质在原料药和制剂中的水平低于可接受限度。全面理解原料药生产工艺相关的化学信息、制剂生产工艺以及原料药和制剂的整体稳定性，是建立适当的控制策略的基础。建立制剂中致突变杂质的控制策略与 ICH Q9（参考文献 9）中确定的风险管理过程相一致。基于对产品和工艺的理解以及风险管理原则的使用，控制策略将工艺设计和控制与合适的分析测试相结合，为控制向上游转移提供机会同时最大限度减少终产品测试的需要。

A.工艺相关杂质的控制（8.1）

开发原料药控制策略有 4 种可能的方法：

方法 1

在原料药质量标准中包含对杂质的检测，使用合适的分析规程将可接受标准设定在可接受限度以内。

方法 1 的控制方式可以根据 ICH Q6A(参考文献 10)进行定期确认性检测。如果在至少 6 个连续的中试批次或 3 个连续的生产批次中，原料药中的致突变杂质水平均低于可接受限度的 30%，则可证明定期确认性检测是合理的。如果不满足该条件，则建议作为原料药质量标准中的常规检测项。更多考虑事项请参见 VIII.C 节 (8.3)。

方法 2

在原料、起始物料或中间体的质量标准中包含对杂质的检测，或作为过程控制，使用合适的分析规程将可接受标准设定在可接受限度以内。

方法 3

在原料、起始物料或中间体的质量标准中包含对杂质的检测，或作为过程控制，制订一个高于原料药中杂质可接受限度的可接受标准，使用合适的分析规程并结合对杂质去向和被清除的理解，及相关的工艺控制，保证原料药中的杂质的水平低于可接受限度而无需在后续工艺中再行检测。

对实验室规模试验（鼓励采用加样试验）的数据进行综述，必要时可以采用中试规模或商业规模批次数据加以佐证，如果原料药中杂质水平低于可接受限度的 30%，则采用该方法是合适的。

方法 4

了解工艺参数及其对残留杂质水平（包括去向和清除知识）的影响，确信原料药中的杂质水平将会低于可接受限度，则建议不需要对该杂质进行分析检测（即，不需要将杂质列在任何质量标准中）。

如果了解对致突变杂质水平有影响的工艺化学特性和工艺参数，并确认最终原料药中杂质残留量高于可接受限度的风险可忽略，则控制策略可以用过程控制代替分析检测。在很多情况下，只需要根据科学原理对控制方法进行论述即可。可以使用科学风险评估要素来论证方法 4。可以根据对杂质去向和消除产生影响

的理化特性和工艺因素进行风险评估，包括化学反应性、溶解性、挥发性、电离度和任何设计去除杂质的物理过程步骤。该风险评估的结果可表示为杂质被工艺清除的预估清除因子（参考文献 11）。

方法 4 特别适用于那些自身不稳定的杂质（例如，与水迅速完全反应的二氯亚砷），或那些在合成路线早期引入并可被有效清除的杂质。

有些情况下，如果已经知道杂质如何形成或者是合成后期引入的杂质，也可以采用方法 4；但此时，需要提交工艺特异性数据来论述该方法的合理性。

B.控制方法的注意事项（8.2）

与采用方法 3 时一样，采用方法 4 时，如果仅仅根据科学原理来进行论述是不够充分的，强烈建议提交分析数据来支持控制方法。提交的资料可以适当包括在下游化学反应中导致杂质结构改变的信息(去向)；中试批次的分析数据；某些情况下，可以包括实验室规模中有意加入杂质的研究（加标研究）。在这些情况下，一定要证明该杂质的去向/清除是稳健的，能够持续地保证最终原料药中杂质残留量超过可接受限度的可能性可以忽略。如果清除因子是根据研发数据得到的，一定要处理预期的规模依赖性或非依赖性。如果用于研发阶段的小规模模型被认为不能代表商业规模，则一般需要确认中试规模和/或初始商业批次中所用的控制是适当的。清除因子（由实验室或中试规模数据计算而来）数量级、杂质引入点和对下游工艺清除点的理解，决定了是否需要中试/商业批次数据。

如果方法 3 和 4 不能得到合理论证，则在原料、起始物料或中间体的质量标准中应包括对杂质的检测，或作为过程控制（方法 2），达到可接受限度或在原料药的质量标准中应包括对杂质的检测，达到可接受限度（方法 1）。对于在较后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。

如果致突变杂质的水平低于可接受限度，则不必应用“最低合理可行”（ALARP）原则。同样地，也不必证明已摸索过可替代的合成路线。

如果通过控制仍不能将致突变杂质的水平降低至可接受限度以内，而杂质是“最低合理可行”水平，则可以根据风险/利益分析来论证更高限度的合理性。

C.定期检测的注意事项（8.3）

上述这些方法中包括了建议在质量标准中要包含检测的情形，但可能不必对

每批均进行放行常规检测。这种方法在 ICH Q6A 中被称为定期检测或间隔检测，也可以称为定期确认性检测。如果能证明杂质形成/引入之后的工艺能清除杂质，则该方法也是恰当的。要注意的是，是否允许使用定期确认性测试取决于是否使用控制状态下的工艺（即，生产出的产品质量能持续满足质量标准，符合已建立的合适的设施、设备、工艺和操作控制方案）。如果检测结果显示，致突变杂质的水平不符合定期检测所建立的可接受标准，则药品生产商要立即实施全检（即，对每个批次的指定属性进行检测）直至最终找出失败的原因、实施纠正措施，并且该工艺再次被记录工艺为处于受控状态。正如 ICH Q6A 中所注，如果定期确认性检测失败，应通知监管当局，以评估未经检测的放行批次的风险/利益。

D.降解产物的控制（8.4）

对于已经定性为具有致突变的潜在降解杂质，一定要了解该降解途径与原料药和制剂的生产工艺和/或其拟定的包装和存贮条件的相关性。建议采用一个设计良好的加速稳定性试验(例如，40 °C/75%，6 个月)，采用拟定的包装形式，采用适当的分析方法来确定潜在降解产物相关性。也可以采用一个设计良好的动力学等效的时间更短温度更高的稳定性试验，使用拟定的商业包装，在开始长期稳定性试验前确定降解途径的相关性。对于那些根据潜在降解途径的知识了解到的但在产品中尚未观察到的潜在降解产物，这类研究对了解其相关性特别有用。

根据这些加速试验的结果，如果预计降解产物将在拟定包装和存贮条件下形成，且接近可接受限度水平，则应采取措施控制降解产物的形成。这种情况下，除另有论述外，应监控拟定存贮条件下（拟定的商业包装）长期主要稳定性试验中原料药或制剂中的降解。该致突变降解产物的质量标准限度是否恰当通常取决于这些稳定性研究的结果。

如果预计制剂研发和包装设计的选择不能将致突变降解产物水平控制在可接受限度以下，而杂质是“最低合理可行”水平，则可以根据风险/利益分析来论证更高限度的合理性。

E.生命周期管理（8.5）

本部分适用于本指南颁发后批准的药品。

ICH Q10 所述的质量体系要素和管理职责意在鼓励在生命周期各阶段使用

基于科学和基于风险的方法，从而促进整个产品生命周期中的持续改进。产品和工艺知识应从研发阶段开始进行管理，贯穿产品的整个商业化生命，直至产品退市。

对原料药和制剂的生产工艺的研发和改进一般会在其生命周期中持续进行。生产工艺性能，包括控制策略的有效性，应定期进行评估。从商业化生产中所获得的知识可用于进一步提高对工艺的理解和工艺性能，以及调整控制策略。

对生产工艺有任何拟定的变更时，均应评估其对原料药和制剂质量产生的影响。该评估应根据对生产工艺的理解来进行，并应明确是否需要适当的检测来分析拟定变更的影响。另外，分析规程的改进可能会导致杂质的结构鉴定。在这种情况下，新结构需要按本指南的要求进行致突变评估。

药品整个生命周期中，当工艺发生了计划内或计划外变更时，一定要重新评估是否需检测。这适用于对可接受限度没有常规监控的情况(方法 3 或方法 4 的控制方法)，或采用定期检测而不是每批检测的情况。应在适当的生产工艺点进行该项检测。

在某些情况下，使用统计的工艺控制和工艺测量的趋势分析以获得持续适应性和工艺能力，从而对杂质进行充分控制。即便不对杂质进行常规监控(例如方法 4)，统计学工艺控制也可以基于对杂质形成或清除有影响的工艺参数进行。

所有的变更都是质量体系(ICH Q10)的一部分，都应遵循内部变更管理流程。对已批准的申报资料中的内容进行变更应根据当地法规和指南的要求向监管当局进行报告。

F.临床研发的注意事项 (8.6)

众所周知，人们对产品和工艺的认识在研发过程中不断增长，因此，在临床研究试验阶段用于支持控制策略的数据肯定会比上市注册阶段少。在此鼓励根据工艺的化学基础来建立一种基于风险的方法，优先分析最可能出现在原料药或制剂中的杂质。如果一种杂质出现的可能性很低，分析数据可能无法用于支持早期临床研究，但在类似情形下，分析数据可以用于支持上市申请的控制方法。人们还认识到，商业化处方是在临床研究后期才设计的，因此在早期阶段与制剂降解产物相关的研究会比较有限。

IX.文件

本指南中与申报相关的信息应在以下阶段提供:

A.临床试验申请(9.1)

- 预期在整个临床研发期间,致突变性评估的结构数量、分析数据的收集均会不断增加。
- 对于 14 天或更短的 I 期临床研究,要包括努力降低致突变杂质的风险所采取的措施的描述,重点关注 1 类和 2 类杂质及 VII 节(7)所列的关注队列中杂质。对于长于 14 天的 I 期临床试验和 IIa 期临床试验,还应包括已有分析控制措施的 3 类杂质。
- 对于 IIb 期和 III 期临床研究试验,要包括一份(Q)SAR 评估的杂质清单,并描述所有 1 类、2 类和 3 类实际存在的和潜在的杂质及其控制计划。应描述评估所用的计算机(Q)SAR 系统。应报告实际杂质的细菌突变试验的结果。
- 如 VIII.F 节(8.6)所述,对于存在可能性很低的潜在杂质,可以采用化学证据替代分析数据。

B.通用技术文件(上市申请)(9.2)

- 如果根据本指南对实际和潜在的工艺相关杂质和降解产物实施了评估,则应提供致突变杂质分类及其理由:
 - 应包括所使用的计算机(Q)SAR 系统的结果和描述,并酌情提交支持性信息以得出 4 类和 5 类杂质的总体结论。
 - 如果对杂质进行了细菌突变试验,应提交杂质细菌突变试验的研究报告。
- 应提交拟定的质量标准和控制方法的合理性说明(例如,ICH Q11例5b,参考文件12)。例如,该信息可以包括可接受摄入量、相关常规监测的位置和灵敏度。对于方法3和方法4的控制方法,一定要总结清除因子和提供控制的因素的识别(例如,工艺步骤、洗液中的溶解度等)方面的知识。

注解

- 注 1 ICH M7 指南中的建议提供了一种最先进的方法来评估杂质诱发点突变的可能性，保证这样的杂质被控制在安全水平，以至于在低于或高于 ICH Q3A/B 质控限度时无需进一步界定致突变可能性。该方法包括最初使用 (Q) SAR 工具来预测细菌致突变性。如果在长期给药时杂质日摄入量超出 1mg，则可考虑 ICHQ3A/Q3B 中推荐的潜在遗传毒性评估。如果杂质日摄入量少于 1mg，无论其他质控限度如何，无需进行进一步的遗传毒性检测。
- 注 2 为了评估杂质的潜在致突变性，可以根据 ICH S2(R1)和 OECD 471 指南（参考文献 13 和 14）制订全面充分的方案进行单一细菌的致突变试验。试验应符合 GLP 规范；但是，没有完全符合 GLP 并不一定意味着数据不能用于支持临床试验和上市许可。这些偏差应在研究报告中进行描述。例如，试验样品的制备和分析可能不符合 GLP 规范要求。在某些情况下，检测用细菌菌株可能会被限制在那些经证明对已鉴别警示敏感的菌株。对于不易分离或合成的杂质，或化合物数量有限的杂质，可能无法达到目前试验指南推荐的符合 ICH 要求的细菌突变试验的最高试验浓度。这种情况下，细菌突变试验可以采用小型化测试的方式，并证实该方式与符合 ICH 的测试高度一致，以确保在较高的浓度下进行测试也合理。

注 3 研究体外致突变物（细菌致突变性为阳性）的体内相关性的试验

体内试验	证明所选测试达到目的的因素
转基因突变试验	<ul style="list-style-type: none"> • 对任何细菌突变性为阳性。论证选择试验组织/器官的理由。
Pig-a 试验（血液）	<ul style="list-style-type: none"> • 对于直接作用的致突变物（不加 S9 细菌突变为阳性）*
微核试验（血液和骨髓）	<ul style="list-style-type: none"> • 对于直接作用的致突变物（不加 S9 细菌突变为阳性）和已知的致突变化合物*
大鼠肝非程序性 DNA 合成（UDS）试验	<ul style="list-style-type: none"> • 尤其是只有加 S9 时细菌致突变性为阳性 • 已知相关的肝代谢物会 <ul style="list-style-type: none"> ○ 在试验所用物种中产生 ○ 诱导大的加合物
彗星试验	<ul style="list-style-type: none"> • 应提供理由（化学类别特异性作用模式可形成碱性不稳定位点或单链断裂，其均为可能诱发突变前的 DNA 损伤） • 论证选择试验组织/器官的理由
其他	<ul style="list-style-type: none"> • 具有说服力的理由

*对于间接作用的致突变物（需要代谢活化），要证明有足够的代谢物暴露量。

注 4 从 TD50 线性外推的示例

可以根据啮齿动物致癌效价数据，例如 TD50 值（导致 50% 肿瘤发生率的给药剂量相当于患癌风险可能性水平为 1:2），来计算化合物特异性的可接受摄入量。通过简单地将 TD50 值除以 50000 来线性外推至十万分之一

的发生率（即，终生风险水平）。该方法类似于 TTC 使用的推导方法。

计算举例：环氧乙烷

根据致癌效价数据库，环氧乙烷的 TD50 为 21.3mg/kg 体重/天(大鼠)和 63.7mg/kg 体重/天(小鼠)。在计算可接受摄入量时，采用了较低的大鼠值（即更保守）。

为推导十万分之一致癌率的剂量，将该值除以 50000：

$$21.3\text{mg/kg} \div 50000 = 0.42 \mu\text{g/kg.}$$

推导人类每日总摄入量：

$$0.42 \mu\text{g/kg/日} \times 50\text{kg 体重} = 21.3 \mu\text{g/人/天.}$$

因此，终生每日服用 21.3μg 环氧乙烷对应十万分之一的理论致癌风险，也是环氧乙烷在原料药中作为杂质存在时的可接受摄入量。

患癌风险评估的替代方法和已公布的监管限度

作为使用啮齿动物致癌性研究中最保守的 TD 50 值而不考虑其与人类相关性的方法的替代方案，可以对已有致癌性数据进行深度毒理学专家评估，以便首先确定与人类风险评估最相关的发现（例如，物种，器官），作为推导线性外推参考点的依据。

此外，为了更好地考虑剂量-响应的关系，可以使用基准剂量代替 TD50 值作为致癌效价的量化指标，例如基准剂量限置下限 10%（BMDL10，有 95% 的信心确信预估的最低剂量肯定不会导致啮齿动物的致癌率超过 10%）。通过简单地将 BMDL10 除以 10000 来线性外推至十万分之一的发生率（即终生风险水平），即采用得到。

化合物特异性可接受摄入量也可以使用国际公认机构公布的推荐值，如世界卫生组织(WHO, 化学品安全国际规划署[IPCS]癌症风险评估程序)，以及其它使用适当的十万分之一终生风险水平的值来推导。一般来说，应用的监管限度应以最新的科学支持性数据和/或方法为基础。

注 5 对于化学结构与已知致癌物类似的致突变杂质（没有致癌性数据），可以采用化合物特异性的方法来计算致突变杂质的可接受摄入量。例如，已确定了与单官能团烷基氯化物的致癌效价相关的因素（参考文献 15），其可以用于修正药物合成中常用的一组单官能团烷基氯化物的安全可接受摄入量。

与多官能烷基氯化物相比，单官能团烷基氯化物的致癌性较低，TD50 值的范围在 36 至 1810mg/kg/天之间（n=15；具有两个明显不同官能团的表氯醇除外）。TD50 值 36mg/kg/天则可以作为一个非常保守的分类特异性的效价参考点，来计算单官能团烷基氯化物的可接受摄入量。该效价水平至少比与默认的终生 TTC（1.5µg/天）对应的 TD50（1.25mg/kg/天）低 10 倍，因此证明了单官能团烷基氯化物的终生和短于终生的每日摄入量是默认值的 10 倍。

注 6 在建立临床研发阶段性 TTC 限度时，优先建立药品中致突变杂质短于终生的可接受摄入量（参考文献 16）。短于终生的可接受摄入量（Acceptable Intakes, AI）根据 Haber 法则来进行计算，该法则是毒理学的基本概念，认为浓度（C）x 时长（T）=常数（k）。因此，致癌性作用同时基于剂量和暴露时长。

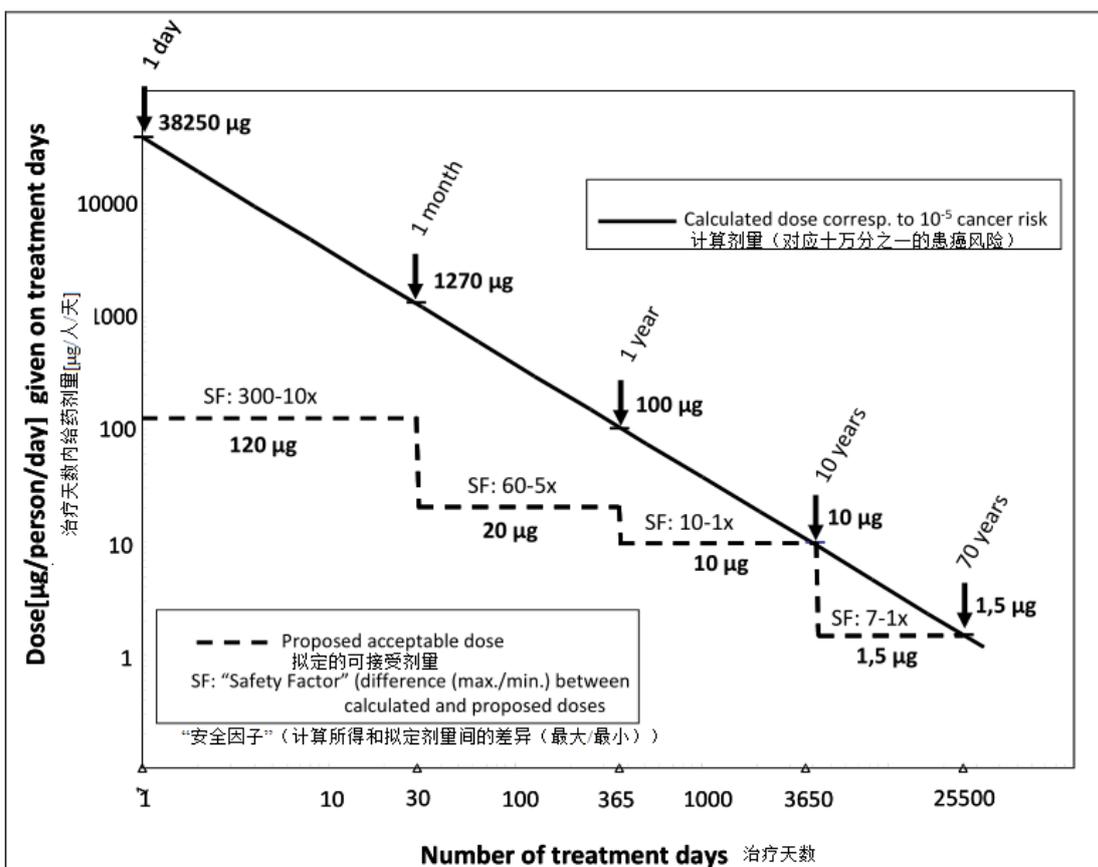


图 1: 图示是计算的致突变杂质的日剂量（对应理论上十万分之一的患癌风险）与治疗时长的函数关系，与 VII.C 节（7.3）拟定的可接受剂量的比较。

图 1 中的实线代表致突变杂质每日摄入量（对应十万分之一患癌风险）与治疗天数的线性关系。根据本指南中终生治疗所用的 TTC 水平（即 1.5µg/人/天）进行计算，公式如下：

$$\text{短于终生的 AI} = \frac{1.5\mu\text{g} \times (365 \text{ 天} \times 70 \text{ 年寿命} = 25550)}{\text{治疗总天数}}$$

治疗时长为 70 年时计算的每日摄入水平为 1.5µg, 10 年为 10µg, 1 年为 100µg, 1 个月为 1270µg, 单次给药约为 38.3mg, 所有这些结果均来自于相同的累积摄入量，因此理论上具有相同的患癌风险（十万分之一）。

台阶式虚线代表的是实际每日摄入水平，其为本指南 VII 节（7）为临床研发和已上市药品所建议的短于终生暴露的可接受摄入量。这些拟定的摄入水平一般大大低于计算值，因而随着治疗时长的变短提供增加的安全因子。

如果治疗时长不超过 6 个月，所拟定的每日可接受摄入量也符合百万分之一的患癌风险水平，因此适用于获益尚未确认的志愿者/患者的早期临床试验。在此情况下，上图所示的安全因子要降低十倍。

注 7

表 4：临床使用情景举例：在不同治疗时长下应用可接受摄入量

情形 ¹	可接受摄入量 (µg/ 天)
治疗时长≤1 个月：例如，用于急救的药品（解毒、麻醉、急性缺血性脑卒中），光化性角化病、除虱	120
治疗时长>1-12 个月：例如，长达 12 个月的抗感染治疗（丙型肝炎病毒）、肠外营养物质、预防感冒药物（长达 5 个月）、消化性溃疡、辅助生殖术（ART）、早产、子痫前期、术前（子宫切除术）、骨折愈合（这些都是急性用途，但有长半衰期）	20
治疗时长>1-10 年：例如，预期生存期较短（严重阿尔茨海	10

<p>默症) 的疾病阶段、非遗传毒性抗癌药治疗较长生存期的患者人群 (乳腺癌、慢性髓性白血病), 药品特别标明使用期应短于 10 年, 间歇性给药治疗急性复发病状² (慢性疱疹、痛风、物质依赖如戒烟)、黄斑退化、人类免疫缺陷病毒 (HIV)²</p>	
<p>治疗时长>10 年: 例如, 很可能会跨年龄段终生使用的慢性适应症 (高血压、血脂异常、哮喘、阿尔茨海默症 (除严重阿尔茨海默症外))、激素治疗 (例如, 生长激素、甲状腺素、甲状旁腺素)、脂肪代谢障碍、精神分裂症、抑郁症、银屑病、特应性皮炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、囊肿性纤维化、季节性 and 常年性过敏性鼻炎</p>	<p>1.5</p>

¹ 表格显示的是一般例子; 每个例子应逐案审查。例如, 在患者预期生命有限时, 如严重的阿尔海默茨症, 即使用药时长可能超过 10 年, 10 µg/天可能也可以接受。

² 间隔用药>10 年, 但是根据计算出的累积剂量, 落回到>1-10 年的类别。

³ HIV 被认为是一种慢性适应症, 但是用药 5-10 年后就会耐药, 要改成其他 HIV 药物治疗。

术语

可接受摄入量:

在本指南中，可接受摄入量是指可忽略癌症风险的或对于严重/危及生命的适应症适当平衡风险和受益的摄入量水平。

可接受限度:

从可接受摄入量和药物每日剂量推导而来的原料药或制剂中杂质的最大可接受浓度。

可接受标准:

分析规程得到的可接受的量化限度、范围或其他适当的测量结果。

控制策略:

控制策略是一套基于对当前产品和对工艺的理解而制定的有计划的控制方法，用以保证工艺性能和产品质量。控制方法可包括与原料药、制剂物料和组成相关的参数和属性，设施和设备操作条件，过程控制，终产品质量标准，监测和控制的相关方法和频率。

累积摄入量:

人暴露一段时间后对某物质的总摄入量。

降解产物:

药物分子受时间和/或受光、温度、pH、水或与辅料的作用和/或直接包装/密闭系统的影响发生化学变化而产生的分子。

DNA 反应性: 通过与 DNA 发生化学反应诱导直接的 DNA 损伤的能力。

专家知识:

在本指南中，专家知识可定义为综述已存在的数据并使用任何其他相关信息来评估计算机模型预测致突变性的精确度。

遗传毒性:

一个广泛的术语，指的是遗传物质中的任何有害变化，而不考虑诱发该变化的机制。

杂质:

原料药或制剂中任何不是原料药或辅料的成分。

致突变杂质

已在合适的致突变试验模型(如细菌突变试验)中证实具有致突变性的杂质。

定期确认性检测:

在 ICH Q6A 也称为定期检测或间隔检测。

(Q)SAR 和 SAR:

在本指南中,是指使用(定量)构-效关系的实验数据说明化合物分子(亚)结构与致突变活性之间的关系。

清除因子:

清除反映了一个工艺降低杂质水平的能力,清除因子的定义是指工艺中上游点的杂质水平除以工艺中下游点的杂质水平。清除因子可进行测定或预测。

警示结构:

在本指南中,与致突变性相关的化学基团或分子(亚)结构

参考文献

1. ICH guidance for industry, 2006, Q3A Impurities in New Drug Substances (Revision 2).
2. ICH guidance for industry, 2006, Q3B (R2) Impurities in New Drug Products.
3. ICH guidance for industry, 2010, M3 (R2) Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals.
4. ICH guidance for industry, 2010, S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.
5. ICH guidance for industry, 1996, Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
6. Sutter A, Amberg A, Boyer S, Brigo A, Contrera JF, Custer LL, Dobo KL, Gervais V, Glowienke S, van Gompel J, Greene N, Muster W, Nicolette J, Reddy MV, Thybaud V, Vock E, White AT, Müller L (2013). Use of in silico systems and expert knowledge for structure-based assessment of potentially mutagenic impurities. *Regul Toxicol Pharmacol* 2013 67:39-52.
7. International Conference on Harmonisation, 2011, Q3C (R5): Impurities: Guideline for Residual Solvents, available at http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Step4/Q3C_R5_Step4.pdf.
8. ICH guidance for industry, 2009, Q10 Pharmaceutical Quality System.
9. ICH guidance for industry, 2006, Q9 Quality Risk Management.
10. ICH guidance for industry, 2000, Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
11. 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.
12. ICH guidance for industry, 2012, Q11 Development and Manufacture of Drug Substances.

13. ICH guidance for industry, 2012, S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use.
14. Test 471. Bacterial Reverse Mutation Test, OECD Guideline for Testing of Chemicals, Section, 4 July 1997.
15. 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. doi:10.1002/9780470929377.ch2.
16. Müller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, De Antonis D, Beels C, DeGeorge J, DeKnaep AGM, Ellison D, Fagerland J, Frank R, Fritschel B, Galloway S, Harpur E, Humfrey CDN, Jacks ASJ, Jagota N, Mackinnon J, Mohan G, Ness DK, O'Donovan MR, Smith MD, Vudathala G, Yotti L (2006). A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 44:198-211.

附件

附录 1：ICH M7 指南应用范围

情景	适用于原料药	适用于制剂	备注
新原料药和相关制剂的注册	是	是	M7 指南的基本意图
新原料药和相关制剂的临床试验申请	是	是	M7 指南的基本意图
针对 ICH S9 抗癌药物的新原料药的临床试验申请	否	否	超出 M7 指南范围
孤儿药的新原料药的临床试验申请	是	是	根据实际情况，可能会有杂质限度较高的例外情况
使用已有原料药且原料药生产工艺没有变更的新制剂的临床试验申请	否	是	M7 不要求对已上市药品进行回顾性应用，除非对合成工艺进行了变更。由于原料药的合成没有进行变更，所以无需对原料药进行重新评估。由于制剂是新创的，所以其申请适用于本指南。
已批准的原料药的新处方申请上市	否	是	参见 IV.B 部分（4.2）
先前在一个成员地区获得批准的药品首次在另一个不同的成员	是	是	由于没有相互认可，因此在某个成员地区已上市的药品首次在另一成员地区

地区申请上市。药品没有变更。			申请上市，会被认为是一个新药
已注册原料药变更供应商或生产场地。用于注册申请的生产工艺没有变更。	否	否	只要原料药的合成方法与之前批准的一致，则不必对致突变杂质风险进行重新评估。申请人需要证明与之前批准的工艺/产品相比没有变更。参见 IV.A 部分 (4.1)。
已有的用于晚期癌症的药品（在 ICH M7 发布后批准的，基于 ICH S9 有更高的限度），现注册用于治疗非危及生命的适应症。	是	是	由于患者人群和可接受的患癌风险已变化，需要对之前已批准的杂质控制策略和限度进行重新评估。参见 IV.C 部分 (4.3)。
含新原料药和已有原料药的新复方制剂的上市申请	是(新原料药) 否(已有原料药)	是	M7 适用于新原料药。对于已有原料药， M7 不要求对已有产品进行回溯性应用。对于制剂，会被归为新制剂，因此本指南将适用于任何新的或更高水平的降解产物。

附录 2：举例说明可以采用潜在的控制方法

案例 1：方法 3 控制策略的示例

中间体 X 的形成离原料药有 2 步，杂质 A 在中间体 X 中常规检出。杂质 A 是一个稳定的化合物，会被带入原料药。在实验室规模下，将不同浓度的杂质 A 加至中间体 X 中进行加样研究。如果研究发现即使在中间体 X 中有 1% 的杂质 A，原料药中杂质 A 也能持续被清除至 TTC 限度的 30% 以下。由于中间体 X 的形成离原料药只有 2 步，中间体 X 中杂质 A 的水平相对较高，通过检测多批中试规模批次原料药中的杂质 A 水平来确认了工艺的清除能力，结果均在 TTC 限度的 30% 以下。因此，将中间体 X 中杂质 A 控制在 1.0% 的可接受限度是合理的，无需在原料药标准中对该杂质进行检测。

案例 2：方法 3 控制策略的示例：从采用标准分析方法的加样研究来预测清除

在一个 5 步合成工艺中，起始物料 Y 在第 3 步引入，采用标准分析方法在起始物料 Y 中常规检测杂质 B 均低于 0.1%。为了确定起始物料中 0.1% 的标准是否可接受，在实验室规模下进行了清除研究，将不同浓度（最高 10%）的杂质 B 加至起始物料 Y 中，通过最后 3 步工艺步骤，确定清除因子 >500 倍。起始物料 Y 中杂质 B 的质量标准为 0.1%，应用该清除因子，原料药中杂质 B 的预期水平将低于 2ppm。由于该值低于原料药中该杂质的 TTC 限度 50ppm，起始物料 Y 中杂质 B 的质量标准为 0.1% 是合理的，无需提交中试规模或商业规模批次的原料药批次数据。

案例 3：方法 2 和方法 4 控制策略示例：结构相似的致突变杂质的控制

在一个 5 步合成工艺中，第 1 步中间体是一个硝基芳香类化合物，可能含有低水平的杂质 C，杂质 C 是第 1 步中间体的位置异构体且也是硝基芳香类化合物。采用常规分析方法，第 1 步中间体中杂质 C 未检出，但杂质 C 可能以较低的水平存在。第 1 步中间体的细菌突变试验呈阳性。第 2 步氢化反应中第 1 步中间体 99% 转化为相应的芳香胺。这通过过程检测予以确认。对残留的第 1 步硝基芳香类中间体的清除情况进行了评估，根据后续第 3 步和第 4 步工艺步骤中的清除点，预计对第 1 步中间体有一个较高的清除因子。预计第 5 步工艺步骤不会清除第 1 步中间体，因此在第 4 步中间体中建立基于 TTC 限度的第 1 步中间体质量标准

(方法 2 控制策略)。位置异构体杂质 C 是预计通过与第 1 步中间体相同的清除点来清除，因此会一直远远低于第 1 步中间体的水平；因此，无需对杂质 C 进行检测，且杂质 C 应用方法 4 控制策略时也可由上述理由支持，无需提交额外的实验室规模或中试规模数据。

案例 4：方法 4 控制策略示例：高活性杂质

二氯亚砷是一种致突变性的高活性化合物。该试剂在一个 5 步合成工艺的第 1 步中引入。在合成过程中，多处使用了大量的水。由于二氯亚砷遇水立即发生反应，因此不可能有二氯亚砷残留至原料药中。这时适合选用方法 4 控制方式，而无需提交任何实验室规模或中试规模的数据。

指南实施:

鼓励 M7 公布后即行实施; 但是, 由于本指南的复杂性, 因此预计 M7 在 ICH 公布 18 个月后予以执行。

以下例外情况不需要受到 18 个月时间的限制:

1. 应根据 ICH 公布的 M7 指南进行 AMES 测试, 但是, 在 M7 公布前所做的 AMES 测试不需要重复。
2. 如果研发项目在 M7 公布之前已启动 IIb 和 III 期临床试验, 则该项目可以继续完成直到上市申请和获批, 下列是 M7 例外情况:
 - o 无需要 VI 节 (6) 所述的 2 个(Q)SAR 评估
 - o 无需符合 V 节 (5) 所述的产品杂质评估范围
 - o 无需遵循 IX 节 (9) 所述的文件建议
3. 鉴于商业生产工艺的发展面临类似的挑战, 上述 M7 所列的内容不适用于新上市申请 (不包括 IIb 和 III 期临床试验), 预计直到 ICH 出版后 36 个月才会执行。