

The TTC approach for genotoxic impurities in pharmaceuticals

Andreas Czich

Molecular, Cellular & Genetic Toxicology

sanofi-aventis

Kastengrund, Hattersheim

Richtlinien zur Qualifizierung von Verunreinigungen

ICH Q3A: Impurities in New Drug Substances

ICH Q3B: Impurities in New Drug Products

ICH Qualifizierungslimit 0.15 %

Das bedeutet, bei einer täglichen chronischen Dosis von 1 g, würden 1.5 mg/Tag als toxikologisch unbedenklich angesehen werden

ICH beschreibt jedoch eine Ausnahme:

- Niedrigere Schwellenwerte sollten bei Substanzen berücksichtigt werden, die ein ungewöhnlich hohes toxikologisches Risiko besitzen
- Dazu zählen genotoxische Verbindungen und Kanzerogene

ICH beschreibt jedoch nicht genau, wie mit Verbindungen, die ein höheres Risiko besitzen, umzugehen ist.

Für klinische Studien gibt es auch keine klare Regelung

Momentane Situation

Keine eindeutigen Richtlinien (ICH), viel Raum für Diskussionen

Juli 2004 FDA Neuropharm Division: Stopp der klinischen Entwicklung für 3 Verbindungen von Pfizer, GSK und Sanofi Synthelabo

- Grund: der Syntheseweg der Verbindungen enthält Intermediate mit einem strukturellem Alarm
- Die Firmen wurden aufgefordert, diese Intermediate in dem Arzneistoff auf $< 1\text{ppm}$ zu reduzieren

Oder

- Einen Ames-Test und einen Chromosomenaberrationstest durchzuführen, um zu zeigen, dass die Intermediate/ Verunreinigungen kein genotoxisches Potential besitzen

Juni 2004: Neuer Entwurf einer EMEA Richtlinie die sich mit Schwellenwerten von genotoxischen Verunreinigungen beschäftigt

- Beinhaltet, dass potentielle Verunreinigungen einer Bewertung unterzogen werden müssen

Risk Assessment für genotoxische Verunreinigungen

Ist es ausreichend, die vorhandenen Verunreinigungen durch Prüfung des verunreinigten Arzneistoffes zu qualifizieren ??

Welche Menge an Verunreinigung ist akzeptabel ?
Klinische Prüfungen vs akute vs chronische Behandlung

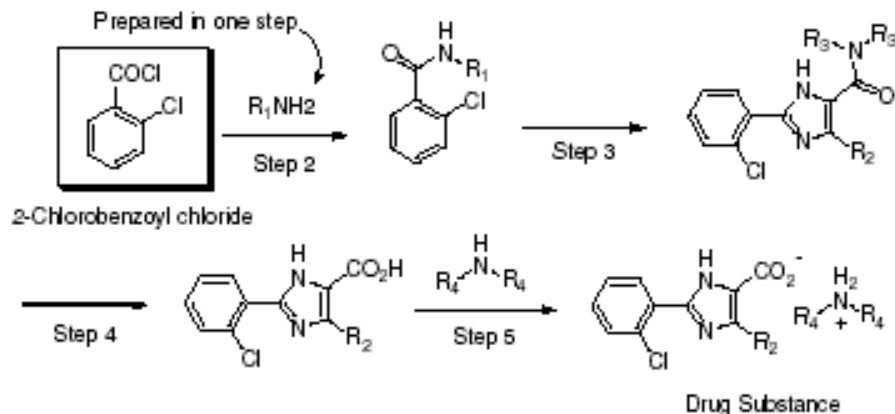
Müssen mit den Verunreinigungen Kanzerogenitätsstudien durchgeführt werden? Meistens keine Daten vorhanden

Prüfung der “reinen” Verunreinigung trägt immer das Risiko, dass eine Verunreinigung der Verunreinigung ein positives Ergebnis hervorruft

Kann man den Einsatz von genotoxischen Intermediaten nicht vermeiden

Es werden häufig sehr reaktive Ausgangsprodukte eingesetzt

Im Zuge einer effizienten Synthese entstehen zudem reaktive Zwischenprodukte



Scheme 2. Synthesis utilizing 2-chlorobenzoyl chloride.

K.L. Dobo et al. / Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 282–293

Risk Assessment basierend auf Kanzerogenitätsdaten von genotoxischen Kanzerogenen



Food and Chemical Toxicology 42 (2004) 65–83



www.elsevier.com/locate/foodchemtox

Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet

R. Kroes^a, A.G. Renwick^b, M. Cheeseman^c, J. Kleiner^{d,*}, I. Mangelsdorf^e,
A. Piersma^f, B. Schilter^g, J. Schlatter^h, F. van Schothorst^e, J.G. Vos^f, G Würtzenⁱ

Berechnung eines TTC aufgrund von Kanzerogenitätsdaten aus Tiermodellen (basierend auf dem TD50, der Dosis die bei 50 % der Tiere auf die standardisierte Lebenszeit gerechnet Tumore verursacht)

TTC Ansatz für genotoxische Impurities

Aus den Daten von genotoxischen Kanzerogenen wurde von Kroes et al berechnet, dass 0.15 µg einer genotoxischen Verbindung/Tag in weniger als 1 von 1 x10E6 Fällen Tumore induziert

- Ausnahme: hoch potente Verbindungen z.B. Aflatoxine, N-Nitroso Verbindungen, N-Azoxy Verbindungen → Cohort of concern

Die CHMP (EMA) Guideline für genotoxische Impurities erlaubt ein Risiko von 1 x 10E5

- Patienten haben einen Vorteil von der Behandlung
- Im Normalfall keine Lebenszeit Behandlung



London, 23 June 2004
CPMP/SWP/5199/02

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES

PhRMA Ansatz: „staged TTC“

Der TTC Ansatz von 1.5 µg/Tag wurde unter der Voraussetzung gewählt, dass es eine lebenslange Exposition gibt.

Wie sieht es aber bei Kurzzeit Behandlungen aus

- Medikamente die nur kurzfristig eingenommen werden
- Klinische Studien

Risiko für die Krebsentstehung durch genotoxische Kanzerogene ist eine Funktion aus Dosis und Dauer der Exposition

Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass für kurzfristige Anwendungen eine höhere Exposition erlaubt ist

Staged TTC Approach



Available online at www.sciencedirect.com



Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 198–211

Regulatory
Toxicology and
Pharmacology

www.elsevier.com/locate/yrtph

A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity

Lutz Müller ^{a,*}, Robert J. Mauthe ^b, Christopher M. Riley ^c, Marta M. Andino ^d,
David De Antonis ^d, Chris Beels ^c, Joseph DeGeorge ^f, Alfons G.M. De Knaep ^g,
Dean Ellison ^f, Jane A. Fagerland ^h, Rebecca Frank ⁱ, Betsy Fritschel ^j, Sheila Galloway ^f,
Ernie Harpur ^k, Charles D.N. Humfrey ^l, Alexander S. Jacks ⁱ, Nirdosh Jagota ^m,
John Mackinnon ^c, Ganapathy Mohan ^k, Daniel K. Ness ⁿ, Michael R. O'Donovan ^l,
Mark D. Smith ^o, Gopi Vudathala ^k, Larry Yotti ^p

1 x 10E6

Table 1

Proposed allowable daily intake ($\mu\text{g}/\text{day}$) for genotoxic impurities of unknown carcinogenic potential during clinical development, a staged TTC approach depending on duration of exposure (ADIs for shorter durations than 12 months are based on linear extrapolation (Bos et al., 2004) from TTC value of $0.15 \mu\text{g}/\text{day}$ (Cheeseman et al., 1999; Kroes et al., 2004))

	Duration of exposure				>12 month
	≤ 1 month	>1–3 month	>3–6 month	>6–12 month	
Allowable Daily Intake ($\mu\text{g}/\text{day}$) for different duration of exposure (as normally used in clinical development)	120 ^a or 0.5% ^c whichever is lower	40 ^a or 0.5% ^c whichever is lower	20 ^a or 0.5% ^c whichever is lower	10 ^a or 0.5% ^c whichever is lower	1.5 ^b c

Known carcinogens should have compound-specific risk calculated (see text and Fig. 1).

^a Probability of not exceeding a 10^{-6} risk is 93%.

^b Probability of not exceeding a 10^{-5} risk is 93%, which considers a 70-year exposure.

^c Other limits (higher or lower) may be appropriate and the approaches used to identify, qualify, and control ordinary impurities during developed should be applied. In particular, approaches that foresee a very low dose of the API (“microdoses”) may facilitate higher limits than 0.5%.

Qualifizierung von Verunreinigungen

Schritt 1: Identifizierung und Klassifizierung von strukturellen Hinweisen auf ein genotoxisches Potential

Schritt 2: Strategie zur Qualifizierung der Verunreinigungen:

Limitierende Faktoren sind:

Chemische Synthese

Analytik

In silico Tools

Prüfung der „reinen“ Verunreinigung

Prüfung eines mit der Verunreinigung angereicherten Arzneistoffes

Schritt 3: Definition eines akzeptablen Limits basierend auf:

Dosis

Dauer der Behandlung

Indikation

Patienten vs. Freiwillige

In silico „hazard identification“

Retrospektive Analyse von 272 starting materials und Zwischenprodukten die im Ames Test getestet wurden

Die Strukturen wurden *in silico* kategorisiert

Kategorisierung wurde mit Ames Resultaten verglichen



Available online at www.sciencedirect.com



Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 282–293

**Regulatory
Toxicology and
Pharmacology**

www.elsevier.com/locate/yrtph

The application of structure-based assessment to support safety and chemistry diligence to manage genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients during drug development

Krista L. Dobo ^{a,*}, Nigel Greene ^b, Michelle O. Cyr ^a, Stéphane Caron ^c, Warren W. Ku ^a

^a Pfizer Global Research and Development, Worldwide Safety Sciences, Genetic Toxicology, Groton, CT, USA

^b Pfizer Global Research and Development, Worldwide Safety Sciences, Molecular and Investigative Toxicology, Groton, CT, USA

^c Pfizer Global Research and Development, Worldwide Pharmaceutical Sciences, Chemical Research and Development, Groton, CT, USA

Received 4 October 2005

Available online 7 February 2006

In silico „hazard identification“

Table 1
Definitions of impurity classifications^a and alignment of classification with approach to control human exposure

Impurity classification	Definition	Guidance on control of human exposure ^b
Category 1	Precedent for mutagenicity and carcinogenicity	
Category 2	Mutagens with unknown carcinogenic potential or a "close-in" structural analog	
Category 3	Alerting structure—unique and unknown mutagenic potential	
Category 4	Alerting structure—non-unique and qualified in comparison to API	
Category 5	No structural alerting features	

^a Classification definitions are consistent with that described previously

Table 2
Prevalence of categories amongst starting materials and intermediates

Category ^a	Predicted Ames result ^a	No. ^b	Actual (+) ^c	Actual (-) ^d	Concordance ^e
1	+	2	2	0	100
2	+	25	19	6 ^f	76
3	No prediction	67	17	50	NA ^g
4	-	67	3	64	96
5	-	111	7	104	94
Total		272	48	224	

Gute Vorhersage von Ames negativen Resultaten, Übereinstimmung ~ 95 %

Vorhersage von positive Resultaten abhängig von der Datenlage

Kategorie 3 am problematischsten

Strategie

204

L. Müller et al. / Regulatory Toxicology and Pharmacology 44 (2006) 198–211

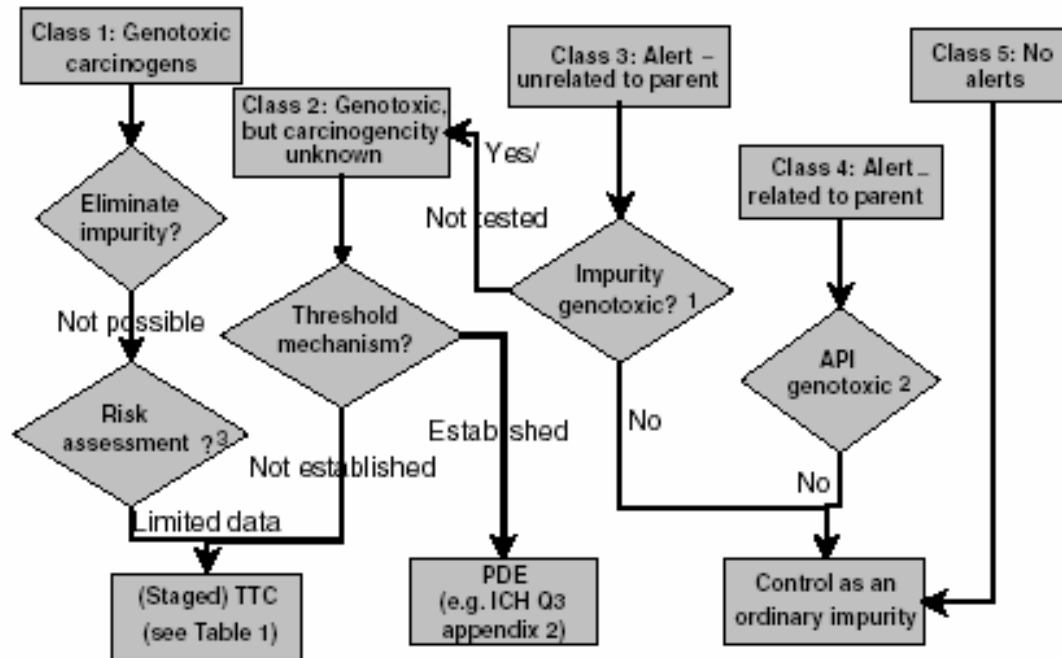


Fig. 2. Categorization, qualification, and risk assessment of Impurities (Note: Impurity levels for Classes 1, 2, and 3 may always be controlled to the staged TTC levels in Table 1). ¹Either tested neat or spiked into the API and tested up to $\leq 250 \mu\text{g}/\text{plate}$. ²If the API is positive, then a risk-benefit analysis is required. ³Quantitative risk assessment to determine ADI.

Strategie basierend auf identifizierten strukturellen Alarmen

Zusammenfassung Staged TTC: Strategie zur Qualifizierung und Bewertung von Verunreinigungen

- Basierend auf den Synthesewegen wird es unmöglich sein, genotoxische Impurities aus den Arzneistoffen zu eliminieren
- Daraus resultiert eine strenge Kontrolle basierend auf der täglichen Einnahme (Dosis)
- Im Bezug auf klinische Studien ist der Staged TTC der erste Ansatz überhaupt, der die Dauer der Behandlung, die Dosis und die analytischen Anforderungen in Zusammenhang bringt mit dem potentiellen Risiko für exponierte Populationen
- Vorgeschlagene Strategie folgt dem Prinzip der Hazard Identification → Risk Assessment
- Es werden sehr große Sicherheitsfaktoren eingesetzt
- Schwierigkeiten bereiten jedoch noch die Synthesen der Verunreinigungen sowie Verunreinigungen der Verunreinigungen