



M7(R2)

「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理」の改訂

**国立医薬品食品研究所・副所長
本間 正充 (Topic Leader)**

ICH-M7 (変異原性不純物ガイドライン)これまでの経緯

M7

- 2010年11月 福岡対面会議(1)
- 2012年11月 サンディエゴ対面会議(5): Step 2
- 2014年 6月 ミネアポリス対面会議(7): Step4
- 2015年11月 ICH-M7の国内発出: Step 5
- 2016年 1月 ICH-M7ガイドラインの適用開始

M7 (R1)

- 2014年 6月 Addendum1(化合物特異的な許容摂取量)議論開始
- 2015年 6月 ICH-M7 (R1); Addendum: Step 2
- 2017年 6月 ICH-M7 (R1): Step4
- 2018年 6月 ICH-M7 (R1)の国内発出: Step5

M7 (R2)

- 2018年11月 シャーロット対面会議, Q&A議論開始
- 2019年 6月 アムステルダム対面会合(ラポーター: 本間正充→Roland Froetschi - EC)
- 2020年 1月 Work Plan 改訂
- 2020年 4/5月 Q&A Step 1/2
- 2020年 7/8月 Q&A パブコメ(国内) →国内の意見をまとめてEWGへ提出(11月)
- 2021年 1月 Work Plan 改訂

ICH-M7 ガイドラインの主なポイント

■ 対象物質

- 変異原性物質(Mutagens)のみを対象とする
- 変異原性物質は主としてAmes試験で検出される

■ 構造活性相関(QSAR)による変異原性の評価

- Ames試験の実施
- In Vivo変異原性試験でのフォローアップ

■ 10^{-5} 発がんリスクレベルでの管理

- 毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用
- リスクの特性解析による管理レベルの緩和
 - 曝露期間に応じた許容レベル(Less than Lifetime TTC)
 - 化合物の特徴に応じた許容レベル(Compound-specific AI, COC, PDE)

■ 製造工程に由来する変異原性不純物の管理

- オプション1~4
- パージファクター

ICH-M7(R1) ガイドラインの主なポイント(補遺の追加)

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE (µg/day)	Comment
Linear extrapolation from TD₅₀				
Acrylonitrile	107-13-1		6	TD ₅₀ linear extrapolation
Benzyl Chloride	100-44-7		41	TD ₅₀ linear extrapolation
Bis(chloromethyl)ether	542-88-1		0.004	TD ₅₀ linear extrapolation
1-Chloro-4-nitrobenzene	100-00-5		117	TD ₅₀ linear extrapolation
p-Cresidine	120-71-8		45	TD ₅₀ linear extrapolation
Dimethylcarbamoyl chloride	79-44-7		5 0.6 (inhalation)*	TD ₅₀ linear extrapolation
Ethyl chloride	75-00-3		1,810	TD ₅₀ linear extrapolation
Glycidol	556-52-5		4	TD ₅₀ linear extrapolation
Hydrazine	302-01-2		39 0.2 (Inhalation)*	TD ₅₀ linear extrapolation
Methyl chloride	74-87-3		1,361	TD ₅₀ linear extrapolation
Threshold-based PDE				
Aniline Aniline HCl	62-53-3 142-04-1		720	PDE based on threshold mode of action (Hemosiderosis)
Endogenous and/or Environmental Exposure				
Hydrogen peroxide	7722-84-1		68,000 or 0.5% whichever is lower	68 mg/day is 1% of estimated endogenous production
Other Cases				
p-Chloroaniline p-Chloroaniline HCl	106-47-8 20265-96-7		34	AI based on liver tumors for which mutagenic mode of action cannot be ruled out
Dimethyl Sulfate	77-78-1		1.5	Carcinogenicity data available, but inadequate to derive AI. Default to TTC

*Route specific limit

* 14化合物の化合物
特異的AI, PDEの設定

ICH-M7(R2) ガイドラインの主なポイント(進捗状況)

- HIV治療薬の適用拡大に伴う、M7本文の修正
- Q&Aの策定
- 化合物特異的な許容摂取量に関する補遺(第2弾)の策定

ICH-M7 (R2) Expert list (from 2021)

ANVISA, Brazil

- Dr. Maria Augusta Carvalho Rodrigues

APIC

- Mr. Jacques Van Gompel

EC, Europe

- Dr. Roland Froetschl (Rapporteur)
- Dr. Maryam Mehmandoust

EFPIA

- Dr. Andreas Czich
- Dr. Lutz Mueller
- Dr. Oliver Thiel

FDA, United States

- Dr. Aisar Atrakchi
- Dr. Timothy J. McGovern
- Dr. Rajan Pragani
- Ms. Barbara Scott

Global Self-Care Federation

- Dr. Esther Vock

Health Canada, Canada

- Dr. Amirthini Rajkumar
- Dr. Alisa Vespa

HSA, Singapore

- Dr. Looi Yee Hoo

JPMA

- Dr. Kiyohiro Hashimoto
- Dr. Kazusei Komatsu

MFDS, Republic of Korea

- Ms. Ji Youn Nam

MHLW/PMDA, Japan

- Dr. Yosuke Demizu
- Dr. Junichi Fukuchi
- Dr. Keiji Hirabayashi
- Dr. Masamitsu Honma

NMPA, China

- Mr. Hongyuan Da
- Mr. Lei Ma

PhRMA

- Dr. Krista Dobo
- Dr. Christian Wetter

Swissmedic, Switzerland

- Dr. Anja Langenkamp

TFDA, Chinese Taipei

- Dr. Chou Chia-Wei

HIV治療薬の臨床投与期間に関する記載の修正

ICH M7ガイドライン 注7

表4: 許容摂取量を適用する様々な投与期間の臨床使用シナリオの例

Table 4: Examples of clinical use scenarios with different treatment durations for applying acceptable intakes

Scenario ¹	Acceptable Intake (µg/day)
Treatment duration of ≤ 1 month: e.g., drugs used in emergency procedures (antidotes, anesthesia, acute ischemic stroke), actinic	120

- 表中のHIV薬の記載を「投与期間が1年超10年まで」から「投与期間が10年超から一生涯」のシナリオへと移動
- 脚注の記載を変更
- Q&Aにおいて記載を変更した背景に関する事項を追加

treatment being used in a patient population with longer term survival (breast cancer, CML), drugs specifically labeled for less than 10 years of use, drugs administered intermittently to treat acute recurring symptoms² (chronic Herpes, gout attacks, substance dependence such as smoking cessation), macular degeneration, ~~HIV~~³

Treatment duration of >10 years to lifetime: e.g., chronic use indications with high likelihood for lifetime use across broader age range (hypertension, dyslipidemia, asthma, Alzheimer's (except severe AD), hormone therapy (e.g., GH, TH, PTH), lipodystrophy, schizophrenia, depression, psoriasis, atopic dermatitis, COPD, cystic fibrosis, seasonal and perennial allergic rhinitis, ~~HIV~~³

1.5

¹ This table shows general examples; each example should be examined on a case-by-case basis. For example, 10 µg/day may be acceptable in cases where the life expectancy of the patient may be limited e.g. severe Alzheimer's disease, even though the drug use could exceed 10 year duration.

² intermittent use over a period >10 yrs but based on calculated cumulative dose it falls under the >1-10 yr category.

³ ~~HIV is considered a chronic indication but resistance develops to the drugs after 5-10 years and the therapy is changed to other HIV drugs.~~ Changed in M7(R2) from 1-10 years to lifetime because of clinical treatment advances. See Q&A.

ICH M7ガイドライン: 潜在的発がんリスクを低減するための 医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理

質疑応答集(Q&A)

	Q&A
1. 緒言	4
2. ガイドラインの適用範囲	1
3. 一般原則	2
4. 市販製品に関する検討事項	1
5. 原薬及び製剤中の不純物に関する評価	0
6. ハザード評価の要件	4
7. リスクの特性解析	5
8. 管理	6
9. ドキュメンテーション	2
10. 事例	0
11. 用語集	0

1. 緒言

No.	質問	回答
1.1	注1に、ICH M7とICH Q3A及びQ3Bとの関係に関する一般的な指針が示されているが、「変異原性」と「遺伝毒性」の両方が用いられており紛らわしい。これらの用語は同義と考えてよいか？	「変異原性」と「遺伝毒性」という用語は同義として捉えてはならない。変異原性は、化合物が点突然変異を引き起こす能力(すなわち、細菌を用いる復帰突然変異試験の陽性結果)を指すが、遺伝毒性は変異原性と染色体異常誘発性の両方を指す。ICH M7は変異原性に焦点を当てたものである。
1.2	不純物の1日摂取量が1 mg以下の場合、不純物の変異原性の評価には何が期待されるか？	ICH M7に則れば、(定量的)構造活性相関((Q)SAR)は1日摂取量が1 mg以下の不純物の変異原性の適切な初期評価と考えられる。警告構造が認められた場合は、フォローアップとしてin vitro評価(例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験など)を実施することや、TTCに基づいて不純物を管理することができる。いずれかで問題がない場合、その不純物はクラス5に分類される。細菌を用いる復帰突然変異試験の結果は、(Q)SARによる予測より優先される。 また、目視による評価によって警告構造が認められないことを唯一の根拠とし、不純物をクラス5に分類することはできない。警告構造の評価は、(Q)SAR予測法を用いて実施することが期待されている。
1.3	ある不純物について、2つの適切な(Q)SARシステムで陰性と予測され、その1日摂取量が1 mg以下の場合、追加の遺伝毒性試験は推奨されるか？	推奨されない。ある不純物が、2つの適切な(Q)SARシステムで陰性と予測され、1日摂取量が1 mg以下の場合、追加の遺伝毒性試験は必要とされない。
1.4	不純物の1日摂取量が1 mgを超える場合、不純物の遺伝毒性評価には何が推奨されるか？	長期投与において不純物の1日摂取量が1 mgを超える場合には、不純物の分類にかかわらず、最小限のスクリーニング遺伝毒性試験(点突然変異及び染色体異常)を検討することができる。

- 変異原性と遺伝毒性の意味の明確化。
- 1mg以下の不純物の評価のための推奨事項。
- 1mgを超える不純物の評価のための推奨事項。

2. ガイドラインの適用範囲

No.	質問	回答
2.1	半合成原薬とその製剤は、ICH M7の適用範囲に含まれるか？	場合によっては含まれる。半合成原薬が、変異原性不純物又は分解生成物が持ち込まれる可能性のある工程(例えば、醗酵生成物の修飾やリンカーの後半工程での導入など)を用いて製造される場合、リスク評価が必要となる。 半合成原薬とその製剤の製造工程で用いられる以下の化合物は、ICH M7の適用範囲に含まれるものとする： <ul style="list-style-type: none">• 化学的に合成される中間体及びそれに実際に含まれる不純物• 試薬

- 半合成医薬品は対象になるか？
→ 製造工程で変異原性不純物を導入する場合など、特定のケースでは対象となる。

3. 一般原則

No.	質問	回答
3.1	非変異原性の発がん性不純物は、ICH M7に従って管理する必要があるか？	不要である。細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性の発がん性物質は、DNA反応性の発がん機序を有していないため、ICH M7ガイドラインの適用範囲外である(例えば、アセトアミドやヒドロキシルアミンなど)。
3.2	変異原性を有する非発がん性不純物は、ICH M7に従って管理する必要があるか？	不要である。適正に実施された適切な動物試験で非発がん性が実証された変異原性物質は、クラス5の不純物と同様に扱われる。

- 非変異原性の発がん性不純物は、ICH M7に従って管理する必要があるか？
→ 非変異原性発がん性物質は対象外。
→ 非発がん性が実証された変異原性物質は、クラス5の不純物と同様に扱われる。

4. 市販製品に関する検討事項

No.	質問	回答
4.1	「4.3 市販製品の臨床使用に対する変更」にある、「臨床用量の著しい増量」とは何を指すのか？	許容されるレベルを超えて変異原性不純物量が増加するような医薬品有効成分(API)の増量は、すべて著しい増量とみなされる(表2、表3及び補遺を参照)。そのような場合には、変異原性不純物の限度値を再評価することが推奨される。

- 「臨床用量の著しい増量」とは何を指すのか？
→ 許容されるレベルを超えて変異原性不純物量が増加するような医薬品有効成分の増量。

6. ハザード評価の要件

No.	質問	回答
6.1	社内で開発された、又は一般的に使用されていない(Q)SARモデルがバリデーションされていることを十分に証明するためには、どのような情報及び／又は文書を規制当局へ提供すべきか？	<p>ICH M7の6項では、「これらの予測法を用いる(Q)SARモデルは、経済協力開発機構(OECD)によって定められたバリデーションの一般原則に従っている必要がある」としている[OECD Validation, 2007]。</p> <p>ICH M7におけるOECD (Q)SARバリデーション原則は以下のとおりである：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. エンドポイントの定義 – OECDの標準的な試験法に従って実施された細菌を用いるin vitro復帰突然変異試験の実験データを用いてトレーニングされたモデルであるべきである。 2. 曖昧さのないアルゴリズム – モデルの構築に使用したアルゴリズムを開示すべきである。そのモデルが統計ベース(機械学習により構築)又はエキスパートルールベース(専門的経験に基づいて作成)のどちらとみなされるかを明確にすべきである。 3. 適用領域の定義 – 被験物質がそのモデルの適用領域に含まれるか否か、及びその算出方法について説明する。化学物質について信頼性のある予測を行うのに十分な情報がないモデルについては、その旨を利用者に警告すべきである。 4. 適合度、頑健性及び予測性の適切な指標 – モデルの評価を行い、そのモデルが細菌の復帰突然変異誘発性を十分に予測できることを示すべきである。
6.2	IC (Q) SAR のオ	<ul style="list-style-type: none"> • 社内で開発された、又は一般的に使用されていない(Q)SARモデルがバリデーションされていることを十分に証明するためには、どのような情報及び／又は文書を規制当局へ提供すべきか？ • (Q)SARで「out of domain」又は「non-coverage」の結果が得られた場合、その不純物はクラス5の不純物として分類できるか？ • Ames試験では陰性が示されたが染色体異常誘発試験では陽性であった不純物は、どのように分類されるか？
6.3	A た (例えば、染色体異常試験など)では陽性であった不純物は、ICH M7分類システムでどのように分類されるか？	<ul style="list-style-type: none"> • 注3のフォローアップアッセイの根拠について。
6.4	Ames試験で変異原性が認められた物質のin vivoでの関連性を検討するためのフォローアップとして注3に含められた試験の妥当性について明確化してほしい。	<p>Ames試験で陽性の不純物の場合、変異原性エンドポイント(突然変異誘発性)を検討するin vivoフォローアップ試験を使用すべきである。注3に示されているその他のフォローアップ試験についても、その使用を支持する科学的根拠が示されていれば許容される。</p> <p>上記試験のいずれについても、ICH S2に従って曝露が十分であることを証明する必要がある。</p>

7. リスクの特性解析

No.	質問	回答
7.1	Ames陽性の不純物について、その後の適切なin vivo試験で明らかな陰性の結果が得られた場合、in vivoにおける変異原性がないことを証明するのに十分か？	十分である。適切に実施され、科学的妥当性が示されたin vivo試験(本文書の質問6.4を参照)は、in vivoにおける変異原性がないことを証明するのに十分である。In vivo試験の結果が明らかに陰性であった場合、その不純物はICH M7のクラス5に分類できる。
7.2	Ames陽性in vivo試験で明らかな陰性の結果が得られた場合、in vivo試験値を設定できるか？	<ul style="list-style-type: none"> Ames陽性の不純物について <ul style="list-style-type: none"> → In vivo試験で明らかな陰性の結果が得られた場合は、in vivoにおける変異原性がないことを証明でき、その不純物はクラス5に分類できる。
7.3	一生涯づくアプローチ(acceptance)は可能か？(Permissibleはできない)	<ul style="list-style-type: none"> → In vivo試験で陽性の結果が得られた場合は、その結果を基に化合物特異的不純物の限度値は設定できない。
7.4	臨床使用10年超の変更	<ul style="list-style-type: none"> 一生涯よりも短い期間(less than lifetime: LTL)アプローチを許容一日曝露量(PDE)に適用することはできない。 臨床使用シナリオの表で、HIV疾患が「投与期間が10年超から一生涯」に変更された説明と運用について。 クラス2およびクラス3の不純物が3つ以上存在する場合は、個々の不純物の制限値が適用される。
7.5	原薬の規格に規定されたクラス2又はクラス3の不純物が3つ以上の場合、「表2: 個々の不純物に対する許容摂取量」が適用されるか？	<ul style="list-style-type: none"> ICH M7 4.1項に記載されているとおり、特定の合成工程の変更を行う場合 ICH M7 4.4項に記載されているとおり、クラス1又はクラス2の不純物が新たに確認された場合、「cohort of concern」に分類される構造が認められた場合、又は不純物に関連する新たなハザードデータが得られた場合 <p>適用される。このシナリオでは、表2に示されている限度値(例えば、10年超一生涯で1.5 µg/日以下)に従って、それぞれの「個々の不純物」に対する限度値を原薬の規格に記載する。さらに、表3に示されている限度値(例えば、10年超一生涯で5 µg/日以下)に従って、「変異原性不純物の合計値」も原薬の規格に記載する。ガイドラインにあるように、化合物特異的な許容限度値やクラスに関連した許容限度値を有する不純物(クラス1)と、製剤で生成する分解生成物は、変異原性不純物の合計値から除外される。</p>

定に用いら
幾序の特定
する可能性

がら、このア
が許容され

に混乱を招
、その供給
0 µg/dayの

の適切な許

が高くなる場
給源が導入

8. 管理

No.	質問	回答
8.1	オプション4の管理戦略の適用が適切なのはどのような場合か？	オプション4の管理戦略の適用は、変異原性不純物が最終原薬に残留するリスクが無視できる程度（例えば、TTC の1%など）であることが実証された場合に適切である。リスク評価は、科学的原理のみ（例えば、不純物の反応性や溶解性など）、計算によるパージファクター（すなわち、予測によるパージファクター）、測定したパージファクター（すなわち、スパイク及びパージのデータ）に基づくことができる他、これらのアプローチを併用することができ、工程に関連する条件を考慮する。オプション4の受入れ可否は、当局により個別に評価され、それには妥当性を支持する情報の追加の要求も含まれる。最終工程で導入される不純物については、本文書の質問8.3も参照のこと。
8.2	予測的なパージ計算をオプション4の管理に使用する際に考慮すべき要素。	<ul style="list-style-type: none"> オプション4の管理戦略について。 <ul style="list-style-type: none"> → 適用が適切なのはどのような場合か。 → 予測的なパージ計算をオプション4の管理に使用する際に考慮すべき要素。 合成の最終工程で導入・形成される不純物の管理についての考察。
8.3	8.2項「管理される不純物による管理」	<ul style="list-style-type: none"> オプション2及び3の管理として、定期的検証試験（すなわち、スキップ試験）は認められるか？ 潜在的な変異原性不純物が一貫してTTCの30%未満であった場合、当該不純物の試験を行わないことの妥当性を示すには不十分である。
8.4	オプションスキップ試験	<ul style="list-style-type: none"> オプション3及び4の管理の裏付けとなる分析実験のデータを取得する際、スケールに関してどのような事を考慮すべきか？
8.5	潜在的な中間体、又はTTCの30%を超える管理戦略の妥当性を示すのに十分か？	4の管理戦略の裏付けに関する推奨事項については、質問8.1及び8.2を参照のこと。
8.6	オプション3及び4の管理の裏付けとなる分析実験のデータを取得する際、スケールに関してどのような事を考慮すべきか？	実測によってパージファクターを求める場合や、工程内管理のポイントを定めるに当たっては、一般的に実験室スケールの実験で十分である。これらの試験は、申請書類に記載されている最終製法で実施すべきであり、ラボと生産の環境の違いに関連したスケールや装置の潜在的な影響（例えば、不均一系での混合が不純物レベルに及ぼす影響、液-液相分離の特性など）を考慮すべきである。認められたスケール依存性に関しては、パイロット又は実生産スケールで製造したバッチの検証的な試験をすることが望ましい場合がある。スパイク試験をパイロット又は実生産スケールで実施することは期待されていない。

解性、
測的
いる

タ、ス
一対
より
提供で

い管
理戦
極めて
結果が
がある。
ば、当
なされ

略とし

後に

ハこと

ション

9. ドキュメンテーション

No.	質問	回答
9.1	医薬品開発中に(Q)SAR予測を実施した場合、製造販売承認申請に際して繰り返す必要があるか？	<p>一般的に、ICH M7に則して開発された(Q)SARモデルは、細菌を用いる復帰突然変異試験の新規データや、より精密な警告構造のデータを伴って定期的に更新される。細菌を用いる復帰突然変異試験で新たに得られたデータや機序に関する知識によって予測が不正確であることが示唆される(下記を参照)などの安全上の懸念がない限り、医薬品開発者が医薬品開発中に(Q)SAR評価を更新することは期待されない。医薬品開発者は、利用可能な最新のデータが確実に予測に反映されるよう、初回承認申請前に(Q)SAR予測を再度行うことが推奨される。後に、他の規制当局の管轄で承認申請を行う場合は、再評価を行うことを考慮してもよい。例えば、陰性予測の結果について疑わしいと考える理由がある場合(例えば、芳香族アミン)</p>
9.2	製造どのスケか？	<p>3.2項「不純物を向上させる。性/陰性予測物クラスARのエキス」についても記載</p>
		<p>3.2項「不純物を向上させる。性/陰性予測物クラスARのエキス」についても記載</p>
		<ul style="list-style-type: none"> ICH M7不純物管理戦略表に記載することが推奨される情報には、不純物の由来(例えば、導入される合成工程、分解生成物など)、ICH M7の不純物クラス、パージファクター(例えば、実測 又は予測のパージファクター)、ICH M7の管理オプション(1~4)、管理戦略(工程内試験や化合物に対する試験の実施根拠を含む)、支持する情報(例えば、妥当性に関する情報/リンク、計算法)が含まれる。最大1日投与量、TTC、及び提案する投与期間を記載してもよい。 さらに、モジュール3とモジュール4(毒性試験報告書を含む)で異なる化合物命名法が使用されている場合は、化合物のコード名をクロスリファレンスとすることが推奨される。 <p>モジュール4には、リスク評価及び管理戦略を支持する、不純物に関するすべての安全性試験に関連する情報(例えば、細菌を用いる復帰突然変異試験の報告書、(Q)SAR報告書、遺伝毒性試験報告書、追加試験など)を含めるべきである。この情報は、4.2.3.7.6項「不純物」に記載されることが多く(詳細についてはICH M4Sを参照)、ハイパーリンクでモジュール3とのクロスリファレンスすることもできる。</p>

- 医薬品開発中に(Q)SAR予測を実施した場合、製造販売承認申請に際して繰り返す必要があるか？
- 製造販売承認申請に際して、どのような内容及びCTDの記載箇所によって、ICH M7のリスク評価及び管理戦略の明確さを向上させる事ができるか？
 - CTDの記載箇所。
 - 詳細はモジュール2、3、4に記載。

ICH-M7(R2) ガイドラインの主なポイント(進捗状況)

- HIV治療薬の適用拡大に伴う、M7本文の修正
- Q&Aの策定
- 化合物特異的な許容摂取量に関する補遺(第2弾)の策定



Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Potential impurities in drug substances: Compound-specific toxicology limits for 20 synthetic reagents and by-products, and a class-specific toxicology limit for alkyl bromides



J.P. Bercu^{a,*}, S.M. Galloway^b, P. Parris^c, A. Teasdale^d, M. Masuda-Herrera^a, K. Dobo^e, P. Heard^e, M. Kenyon^e, J. Nicolette^f, E. Vock^g, W. Ku^h, J. Harveyⁱ, A. Whiteⁱ, S. Glowienke^j, E.A. Martin^c, L. Custer^k, R.A. Jolly^l, V. Thybaud^m

^a Gilead Sciences, 333 Lakeside Drive, Foster City, CA, USA

^b MRL, Merck & Co., Inc., W 45-316, West Point, PA, USA

^c AstraZeneca, Drug Safety and Metabolism, Innovative Medicines and Early Development, United Kingdom

^d AstraZeneca, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NX, United Kingdom

^e Pfizer Worldwide Research and Development, Genetic Toxicology, Eastern Point Road, Groton, CT, USA

^f AbbVie, Inc., 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL, USA

^g Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Str., 88397 Biberach, Germany

^h Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, USA

ⁱ GlaxoSmithKline R&D, Park Road, Ware, Hertfordshire, SG12 0DP, United Kingdom

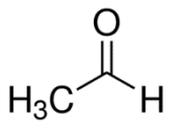
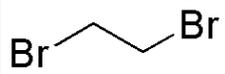
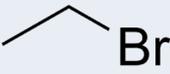
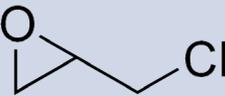
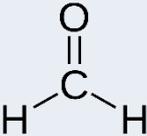
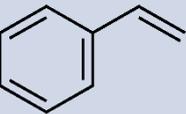
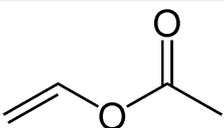
^j Novartis AG, NIBR, Klybeckstrasse, CH-4057 Basel, Switzerland

^k Bristol-Myers Squibb, 1 Squibb Dr, New Brunswick, NJ, USA

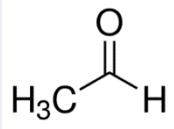
^l Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

^m Sanofi, Vitry-sur-Seine, France

化合物特異的な許容摂取量に関する補遺(第2弾)の策定(7化合物)

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE	Comment	提案
Acetaldehyde	75-07-0		PDE (Oral) = 2 mg/kg AI (all other routes) = 185 µg/day		PhRMA, EFPIA (Bercu et al., RTP 94, 172-182,2018)
1,2-dibromoethane	106-93-4		AI = 2 µg/day	TD ₅₀ linear extrapolation	FDA
Ethyl bromide	74-96-4		AI = 149 µg/day	TD ₅₀ linear extrapolation	JPMA
Epichlorohydrin	16-89-8		AI = 3 µg/day	TD ₅₀ linear extrapolation	PhRMA, EFPIA (Bercu et al., RTP 94, 172-182,2018)
Formaldehyde	50-00-0		AI (inhalation) = 8 mg/day or 215ppb, whichever is lower PDE (all other routes) = 10mg/day		PhRMA, EFPIA (Bercu et al., RTP 94, 172-182,2018)
Styrene	100-42-5		AI = 154 µg/day	TD ₅₀ linear extrapolation	PhRMA, EFPIA (Bercu et al., RTP 94, 172-182,2018)
Vinyl acetate	188-05-4		PDE (Oral) = 2 mg/kg AI (all other routes) = 758 µg/day		PhRMA, EFPIA (Bercu et al., RTP 94, 172-182,2018)

アセトアルデヒド

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE	Comment
Acetaldehyde	75-07-0		PDE (Oral) = 2 mg/kg AI (all other routes) = 185 µg/day	TD ₅₀ linear extrapolation

変異原性

アセトアルデヒドは強力な求電子性を有し、強力な求核分子、たとえばDNAやタンパク質のアミノ酸残基と反応する。Ames試験では変異原性はないが、in vitroおよびin vivoでDNAおよびDNA-タンパク質付加体の形成、ならびにin vitroでのhprt突然変異試験での陽性を示すことからDNA反応性および変異原性の証拠が示された。

人における暴露

最大48mg /日の平均アセトアルデヒド消費量は、主にアルコール飲料による。食品からの外因性曝露は、平均で約2 mg /日。フレーバーとしてアセトアルデヒドが添加された食品を食べる場合は、ドイツでは8 mg /日、米国では9.7 mg /日、ヨーロッパでは11 mg /日、日本では9.6～19.2 mg /日と推定される。

経口での許容曝露量(PDE)

経口投与後のアセトアルデヒドの発がん性に対する非線形の用量反応と多種多様な食品からの高いバックグラウンド曝露の証拠の重みを考えると、2mg /日の許容1日曝露(PDE)が経口での許容曝露量として特定される。

PDE(経口) = 2mg /日

アセトアルデヒド

発がん性試験

Study	Animals/ dose group	Duration/ Exposure	Controls	Doses	Most sensitive tumor site/sex	TD ₅₀ (mg/kg/d)
Ref. 25	50/sex/ group Sprague Dawley rat	24 months, drinking water	50	5: M: 5, 25, 49, 147 and 246 mg/kg/d F: 5, 27, 53, 155 and 260 mg/kg/d	Not identifiable	NC ^a
Ref. 24	55/sex/ group Wistar rat	28 months, Inhalation	55	3: M: 70.8, 142, 147 mg/kg/d F: 101, 202, 209 mg/kg/d	Male Nasal adenocarcinoma	185 ^b
Ref. 26	30/sex/ group Syrian golden hamster	52 weeks, Inhalation	30	1: M: 344 mg/kg/d, F: 391 mg/kg/d	Male Larynx	461 ^c

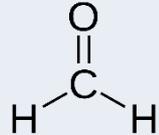
許容摂取量(AI):他のすべてのルート

Woutersenらによるラットの吸入試験(Ref.24)は、他のすべてのルートのAIを導出するために使用された。この研究は、50匹/性/用量で構成され、動物は生涯(すなわち、24ヶ月)暴露された。この試験はアセトアルデヒドに利用できる最も適切で堅牢な研究と見なされた。鼻の腫瘍は、細胞毒性と重度の刺激に関連する用量でのみ見られ、再生増殖を引き起こし、変異細胞の増殖を促進する。

AIの計算(他のすべてのルート)

$$\text{生涯AI} = \text{TD}_{50} / 50000 \times 50\text{kg} = 185 \text{ mg / kg / 日} / 50000 \times 50 \text{ kg} = 185 \text{ } \mu\text{g / 日}$$

ホルムアルデヒド

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE	Comment
Formaldehyde	50-00-0		AI (inhalation) = 8 mg/day or 215ppb, whichever is lower PDE (all other routes) = 10mg/day	

変異原性

ホルムアルデヒドは変異原性化合物である。S9活性化の有無にかかわらず、Ames試験陽性を示した。また、哺乳類細胞において、欠失、点突然変異、挿入等の突然変異、染色体異常、小核、姉妹染色分体交換を誘発した。In vivoでも、主に接触部位で遺伝毒性作用が検出された。

人間への暴露

ホルムアルデヒドへの暴露は、空気、水、食品で起こり、内因性成分であり、肉、乳製品、果物、野菜などの多くの食品の天然成分でもある。**食事経路を介したホルムアルデヒドへの毎日の曝露レベルは、1.5~14mg/日の範囲であると推定される。**ホルムアルデヒドはまた、通常の人間の代謝の産物であり、特定のアミノ酸の生合成に不可欠である。人体は1日あたり約50gのホルムアルデヒドを生成するが、急速に代謝され、血漿から除去される。ホルムアルデヒドは、日常の化学製品の成分でもあり、調理中または喫煙中に生成される可能性がある。

発がん性

IARCは、ホルムアルデヒドをグループ1の発がん性物質、または鼻咽頭がんと白血病に基づくヒトの発がん性物質と見なしている。ホルムアルデヒドを使用して実施されたいくつかの経口および吸入暴露試験があり、発がん性は吸入に特異的であり、**経口経路による発がん性はない。**

ホルムアルデヒド

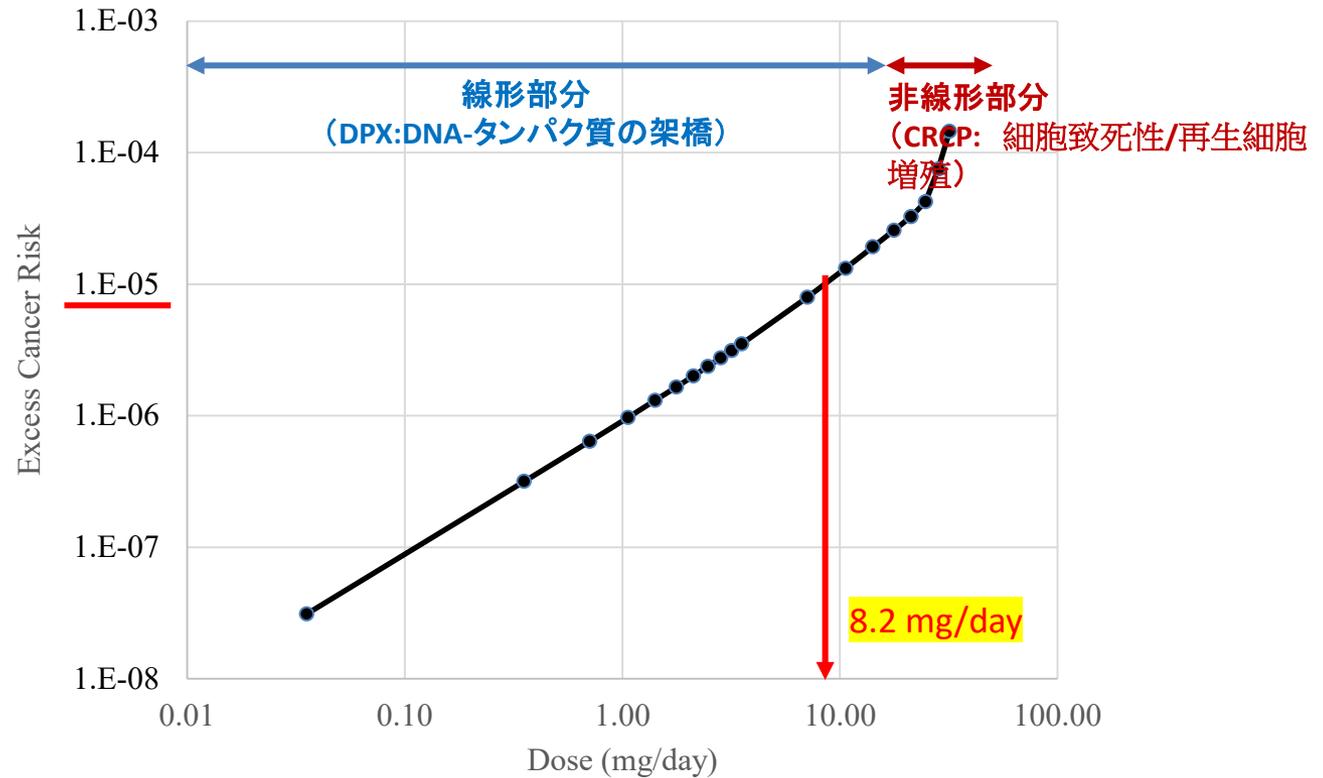


図 混合喫煙者と非喫煙者を表すの用量反応ホッケースティック型モデル。投与量 (mg/日) は、人間の呼吸量 (28,800 L/日) の ICH Q3C 仮定を使用して、空気濃度 (ppm) を 1 日量に変換することに基づく (0.29 ppm = 10 mg/day)。

摂取許容量 (AI): 吸入

図は、喫煙者と非喫煙者の混合集団に対して Conolly et al (Ref. 12) によって開発された用量反応ホッケースティック型モデルを表している。図の線形低線量領域を使用して、100,000 人に 1 人の過剰ながんリスクでの線量を決定した。低用量領域での線形回帰は、 $y = 0.162E-06x - 3.27E-06$ の式になる。

AI: 吸入

$$8 \text{ mg/day} = (0.00001 + 3.27E-06) / 0.162E-06$$

$$215 \text{ ppb} = (8 \text{ mg/day} / 28.8 \text{ m}^3/\text{day}) * 1 / 1293 \text{ g/m}^3 \text{ (human breathing vol./day} = 28.8 \text{ m}^3, \text{ air mass/m}^3 = 1293 \text{ g)}$$

PED: その他の全てのルート

10 mg/day (環境経路の暴露)

Work plan: Expected future Key Milestones (2021年1月)

Expected future completion date	Milestone
Apr. 2021	Step 1 sign off and Step 2a/b endorsement, draft 2 nd addendum
Apr. 2021	Draft Step 3 Q&A and revision of M7 main document sign off
May. 2021	Step 4 Q&A document and revision of M7 main document adoption
Aug. 2021	Step 3 Public Consultation period, draft 2 nd addendum.
Oct. 2021	Discussion of public comments on draft 2 nd addendum
Nov. 2021	Finalize draft step 3 of 2 nd addendum document for sign off
Dec. 2021	Step 4 M7 2 nd addendum document adoption