



**M7(R2) maintenance EWG/IWG  
「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**

**独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
審査マネジメント部 福地 準一(Expert)**

# 本日の内容

1. ICH M7(R2) maintenance EWG/IWGの活動
2. 意見公募に付された補遺(第2弾)の概要
3. 質疑応答集Q&Aの検討ポイントの紹介
4. 今後の予定

# M7(R2) maintenance EWG/IWGの これまでの活動と経緯

- 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  
以降現時点まで、virtual会合を20回以上開催
- 2020年 6月 Q&A Step 2b到達
- 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 10月 個別の許容摂取量の補遺(第2弾) Step 2b到達
- 2021年10/12月 補遺(第2弾) パブコメ(国内)  
→期間:10/22~12/21

# ICH-M7 (R2) 専門家リスト

## 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

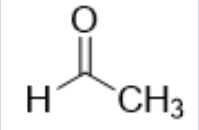
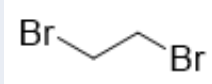
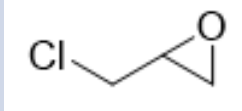
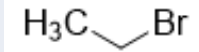
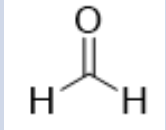
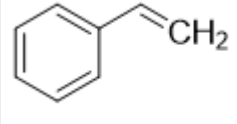
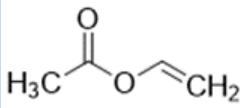
## USP

- Dr. Edmond Biba

# M7(R1)ガイドラインの改訂リスト

1. 別個の文書: ガイドライン本体とモノグラフを含む補遺
2. M7ガイドライン本体: HIVの期間は、「1年超10年まで」から「10年超から一生涯」に変更
3. M7ガイドライン本体: モノグラフの一覧は、7つの新規モノグラフ及び1つの注を含める修正
4. 補遺: 7つの新しいモノグラフ及び1つの注が追加
  - アセトアルデヒド、ジブロモエタン、エピクロロヒドリン、臭化エチル、ホルムアルデヒド、スチレン、酢酸ビニル
  - 注2
5. 全体: 標準的な文法及び書式へ校正
6. 全体: M7(R2)メンテナンスの専門家作業部会により軽微と判断された修正の追加

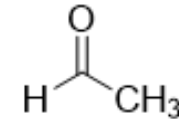
# 補遺(第2弾)で提示される化合物 特異的な許容摂取量の一覧

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE	Comment
Acetaldehyde	75-07-0		PDE (Oral) = 2 mg/day AI (all other routes) = 185 µg/day	Oral PDE is based on average food intake; all other routes based on TD <sub>50</sub> linear extrapolation from an inhalation study
1,2-dibromoethane	106-93-4		AI = 2 µg/day	TD <sub>50</sub> linear extrapolation
Epichlorohydrin	106-89-8		AI = 3 µg/day	TD <sub>50</sub> linear extrapolation
Ethyl bromide	74-96-4		AI = 32 µg/day	TD <sub>50</sub> linear extrapolation
Formaldehyde	50-00-0		AI (inhalation) = 8 mg/day or 215ppb, whichever is lower PDE (all other routes) = 10mg/day	Inhalation route based on TD <sub>50</sub> linear extrapolation or local irritation; all other routes based on average food intake
Styrene	100-42-5		AI = 154 µg/day	TD <sub>50</sub> linear extrapolation
Vinyl acetate	108-05-4		PDE (Oral) = 2 mg/day AI (all other routes) = 758 µg/day	Oral PDE is based on average food intake for acetaldehyde; all other routes based on TD <sub>50</sub> linear extrapolation from an inhalation study

# アセトアルデヒド acetaldehyde

●医薬品の合成に使用。

**経口曝露の許容1日曝露量(PDE) : 2 mg/day**



PDE算出のための試験選択の根拠

経口投与後のアセトアルデヒドの発がん性に関する非線形用量反応の証拠の重みづけ、さまざまな食品によるバックグラウンド曝露の高さを考慮し、食品からのアセトアルデヒドの推定平均摂取量約2 mg/dayに基づいた経口限界について、2 mg/dayという許容1日曝露量(PDE)を特定。

Uebelacker M, Lachenmeier DW. Quantitative determination of acetaldehyde in foods using automated digestion with simulated gastric fluid followed by headspace gas chromatography. J Autom Methods Manag Chem 2011; 2011: 907317.

**他のすべての経路に対する許容摂取量(AI) : 185 µg/day**

AI算出のための試験選択の根拠

他のすべての経路に対して、Woutersenらによるラットでの吸入試験を用いてAIを算出。用量当たり各性別50匹を使用し、生涯(すなわち24ヵ月間)投与。

AIを算出するのに最適な試験を選択するためのM7の推奨に従い、最適で頑健な試験。

Woutersen RA, Appelman LM, Van Garderen-Hoetmer a and Feron VJ. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats. III. Carcinogenicity study. Toxicology 1986; 41: 213-231.

# ジブロモエタン 1,2-Dibromoethane

●医薬品有効成分の合成に使用。

許容摂取量(AI) : 2 µg/day

AI算出のための試験選択の根拠

吸入及び経口の曝露経路による変異原性発がん物質。

マウス及びラットの両方で発がん物質であると考えられる。

入手可能な毒性学的データから、経口及び吸入曝露後に完全な全身曝露に至ると合理的に推測され、TD<sub>50</sub>値は動物種や投与経路にかかわらず同じ傾向。

F344ラットを用いて実施された吸入試験(雄で95週間及び雌で97週間、各50匹)。

雌のF344ラットでの鼻腔腫瘍の発現頻度に基づくTD<sub>50</sub>値は2.33 mg/kg/day。

National Toxicology Program. Carcinogenesis bioassay of 1,2-dibromoethane (CAS No. 106-93-4) in F344 rats and B6C3F1 mice (inhalation study). National Toxicology Program Technical Report 1982: TR-210.

経口曝露については、B6C3F1マウスに53週間にわたって強制経口投与(雌雄各50匹)した試験で、最も感受性の高い性別／部位のTD<sub>50</sub>値は2.36 mg/kg/day。

吸入AIと経口AIの算出に推奨されるTD<sub>50</sub>値が同程度であることから、TD<sub>50</sub>値2.3 mg/kg/dayで、両方の投与経路について単一のAIを算出。

National Toxicology Program. Bioassay of 1,2-dibromoethane for possible carcinogenicity (CAS No. 106-93-4). National Toxicology Program Technical Report 1978: TR-86.





# エピクロロヒドリン Epichlorohydrin

●医薬品有効成分の合成に使用。

許容摂取量(AI) : 3 µg/day

AI算出のための試験選択の根拠

Westerらの経口投与試験(ラットに2及び10 mg/kgを週5回、生涯にわたって強制経口投与)は、AIを算出するのに最も頑健な試験。

Wester PW, van der Heijden CA, et al. Carcinogenicity study with epichlorohydrin (CEP) by gavage in rats. Toxicology 1985; 36: 325-39.

最も感受性の高い動物種及び組織は、強制投与発がん性試験におけるラットの前胃。この試験は、明らかな用量反応性を示す腫瘍発生率を測定するのに適した用量範囲を含んでおり、化合物特異的なAIを算出するのに十分なデータを提供。



# 臭化エチル Ethyl bromide

●医薬品の合成で主に試薬として使用されるアルキル化剤。

許容摂取量(AI) : 32 µg/day



AI算出のための試験選択の根拠

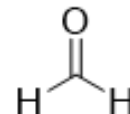
臭化エチルは、吸入曝露経路による変異原性発がん物質。

臨床観察(複数の試験)で吸入経路による全身曝露が示されたこと等により、他の投与経路について、吸入試験から算出したAIを適用するのは合理的とされた。

ラット及びマウスを用いた吸入試験の結果、最も感受性の高い腫瘍エンドポイントについては、用量反応傾向検定で有意差が検出されなかった。

各用量から算出したTD<sub>50</sub>(低用量でTD<sub>50</sub> = 32.2 mg/kg/d、中用量で115 mg/kg/d、高用量で162 mg/kg/d(新たに追加される注2に詳細は記述))を用いると、すべての用量で統計学的に有意差が認められ、AIを計算するための最も感受性の高い推定値を保守的に算出するものと考えられ、最低のTD<sub>50</sub>値である32.2 mg/kg/dをAI算出に使用。

# ホルムアルデヒド Formaldehyde



●医薬品の合成及び製剤化に使用。

**吸入曝露に対する許容摂取量(AI) :生涯吸入AI\* = 8 mg/day又は215 ppbのうち、より低い量**

AI算出のための試験選択の根拠

喫煙者と非喫煙者の混合集団についてConollyらのホッケースティック型用量反応モデルに基づく。

Conolly RB, Kimbell JS, et al. Human respiratory tract cancer risks of inhaled formaldehyde: dose-response predictions derived from biologically-motivated computational modeling of a combined rodent and human dataset. Toxicol Sci 2004; 82: 279-96.

このモデルは、高用量領域では非線形ベースの機序(組織の変性及び再生の連続サイクル)を、低用量領域では線形の機序(DNA-タンパク質架橋の形成)を取り入れている。

DNA-タンパク質架橋の形成が突然変異を引き起こし、そのような突然変異から生じるがんの線形用量反応は、実験的に確認されていない。

低用量での線形用量反応モデルは、保守的かつ実用的なアプローチを反映しており、実験データによって示されたものではない。

このモデルの線形の低用量領域を用い、過剰発がんリスクが10万分の1となる許容摂取量を算出。24時間を超える吸入曝露による局所刺激性及び感作性を踏まえ、濃度に基づくより低い限度値である215 ppbが推奨。

**他のすべての投与経路に対する許容1日曝露量(PDE) : 10 mg/day**

環境由来ホルムアルデヒドの曝露については本補遺の緒言4項を参照。

例えば、ホルムアルデヒドは経口投与では発がん物質ではないため、規制上の限度値は非発がんのエンドポイントに基づいている。Health Canada、WHO IPCS及びEPAは体重50kgのヒトに対して、0.2 mg/kg/dayあるいは10 mg/kg/dayを経口投与の限度値として推奨している。

# スチレン Styrene

●医薬品有効成分の合成に使用。

許容摂取量(AI) : 154  $\mu\text{g}/\text{day}$

AI算出のための試験選択の根拠

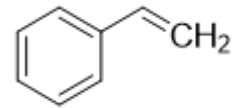
ラットでは発がん物質とみなされていないため、AIの算出にはマウスの肺腫瘍を対象とした。

より感受性の高い $\text{TD}_{50}$ は、Cruzanらの吸入試験の結果から得られた。

Cruzan G, Cushman JR, et al. Chronic Toxicity/Oncogenicity Study of Styrene in CD-1 Mice by Inhalation Exposure for 104 Weeks. J Appl Toxicol 2001; 21: 185–98.

マウスに強制経口投与したがん原性試験でも肺腫瘍の増加が認められたため、この吸入試験から算出したAIは、すべての投与経路に対応していると考えられた。

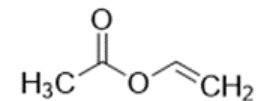
ヒトと比べてマウスでは、腫瘍形成の鍵となるCYP2F酵素の発現量が高いことが知られているため、このAIは慎重な値と考えられる。



# 酢酸ビニル Vinyl acetate

酢酸ビニルは医薬品の合成に使用される。

**経口曝露の許容1日曝露量(PDE) : 2 mg/day**



PDE算出のための試験選択の根拠

酢酸ビニルはカルボキシルエステラーゼによって接触部位で速やかに酢酸とアセトアルデヒドに加水分解される。

酢酸ビニルとアセトアルデヒド両方の発がん性に関する非線形用量反応の証拠の重みづけを考慮。

さまざまな食品によるアセトアルデヒドへの曝露の高さを踏まえ、アセトアルデヒドの経口PDE 2mg/dayから算出。

**他のすべての経路に対する許容摂取量(AI) : 758 µg/day**

AI算出のための試験選択の根拠

ラットでの吸入発がん性試験(雌雄各60匹、1日6時間、週5日、2年間にわたる曝露)を用いた。鼻腔において発がん性が認められ、また雄でより感受性が高かった。

Bogdanffy MS, Tyler TR, et al. Chronic toxicity and oncogenicity study with vinyl acetate in the rat: in utero exposure in drinking water. Fundam Appl Toxicol 1994; 23: 206-14.

用量反応関係は、非線形と考えられているものの、実際の閾値と非線形変曲点とを区別できる測定データは公表されていないため、雄ラットの鼻腔におけるTD<sub>50</sub>の758 mg/kg/dayにて直線外挿を使用して計算。

# Q&A案：検討ポイント例

No.	質問	回答
1.4	<p>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？</p> <p>What are the expectations for evaluation of the genotoxic potential for an impurity where the amount of impurity exceeds 1 mg daily dose?</p>	<p>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。</p> <p>In cases where the amount of impurity is &gt;1 mg daily dose for chronic administration, regardless of the impurity classification, a minimum screen of genotoxicity studies (point mutation and chromosomal aberration) <b>can be considered</b>.</p>

# Q&A案：検討ポイント例

No.	質問	回答
8.1	<p>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？</p> <p>When is it appropriate to use an Option 4 control strategy?</p>	<p>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。</p> <p>Use of Option 4 is appropriate when a mutagenic impurity is demonstrated to have a negligible risk of being present in the final drug substance (e.g., 1% TTC). The risk assessment can be based on scientific principles alone (e.g., impurity reactivity or solubility), calculated purge factors, (i.e., predicted), measured purge factors (i.e., spike and purge data), or a combination of these approaches, considering the process-relevant conditions. The acceptability of Option 4 will be assessed by authorities on a case-by-case basis, including additional requests for supporting information. See also question 8.3 in this document for impurities introduced in the last step.</p>

# 作業計画: Expected future Key Milestones

Expected completion date	Deliverable
Dec 2021	Draft Step 3 sign off Q&A and revision of M7 main guideline document sign off.
Feb 2022	Draft 2 <sup>nd</sup> Addendum Step 3 Public Consultation period finished
May 2022	Finalize discussion of public comments on draft 2 <sup>nd</sup> Addendum Step 3 sign off 2 <sup>nd</sup> Addendum
Jun 2022	Step 4 adoption of ICH M7(R2), 2 <sup>nd</sup> Addendum and Q&A document