

ICH M7 Sub-group

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ガイドラインの補遺
(ニトロソアミン不純物の評価及び管理)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

新薬審査第一部

平林 啓司 (Deputy Topic Leader)

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景とリオデジャネイロ会合までの活動内容

リオデジャネイロ会合での検討内容

今後の作業計画 等

ICH M7ガイドラインの経緯

ICH M7 (2015年11月 *step 5*)

ICH Q3の安全性確認の必要な閾値以下の変異原性不純物の評価及び管理

ICH M7(R1) (2018年6月 *step 5*)

14種類の化合物の特異的許容摂取量の補遺の作成

ICH M7(R2) (2024年2月 *step 5*)

7種類の化合物の特異的許容摂取量の補遺の追加、Q&Aの作成、本文の修正

ICH M7 Sub-group (2024年6月 コンセプトペーパーアウトライン承認)

- 第1回目の対面会合 (2025年5月、マドリード)
- 第2回目の対面会合 (2025年11月、シンガポール)

ICH M7 Sub-groupの設立

- 近年、国内外の医薬品から、強い変異原性発がん物質とされるニトロソアミン不純物の混入が報告され、安全性評価及び管理の取組みが行われてきた。
- 一部のICH規制当局地域において、ニトロソアミン不純物の評価及び管理に関するガイダンスが作成されたが、地域による差があるため、国際調和が求められている。
- 以上の背景から、ニトロソアミン不純物に関するICHガイドライン補遺の作成を目的に、ICH M7 Sub-groupの設立に至る。

ICH M7 Sub-groupのサブトピック

Team 2

- Enhanced Ames試験（**EAT**）のデザイン・結果解釈
- Weight of Evidence（**WoE**、証拠の重み付け）アプローチ

Team 3

- Carcinogenic Potency Categorization Approach（**CPCA**）の枠組みの改良
- リードアクロスアプローチの枠組みの作成
- モノグラフ作成、 Benchmark dose（**BMD**）アプローチによるAI算出

Team 4

- Less-than-lifetime（**LTL**、一生涯よりも短い期間）の曝露の概念の適用
- *In vivo* transgenic rodent gene mutation assay（***in vivo* TGR**、*in vivo*遺伝子突然変異試験）の試験デザイン、定量的評価

Team 1

- 品質に関する事項

リオデジャネイロ会合までの活動内容

2025年11月（シンガポール会合）

- 既存のガイダンスを基本とした**EAT**の試験条件及び**CPCA**の枠組みの検討
- **EAT**で陰性結果が得られた場合の管理戦略（1.5 µg/day）に関する議論
- **CPCA**の枠組みの改良を検討すること
- **BMD**アプローチによるAIの適用可否の判断に必要なデータの共有
- **モノグラフ**に含めるkeyとなる5個の低分子ニトロソアミンのAI設定
- 曝露期間に応じたAIへの**LTL**の適用可否判断に必要なデータの共有
- *in vivo* **TGR**における陰性結果の解釈
- *in vivo* **TGR**で陰性結果が得られた場合の管理戦略

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景とリオデジャネイロ会合までの活動内容

リオデジャネイロ会合での検討内容

今後の作業計画 等

Team 2

EATのデザイン

- ニトロソアミン陽性対照の役割の明確化
- ニトロソアミンの変異原性を適切に判断するための最高用量

EATの結果の解釈

- NITWGに追加提出された**EAT**、*in vivo* **TGR**データの分析結果の共有

Team 3

モノグラフ

- **BMD**アプローチのニトロソアミン及び非ニトロソアミンへの適用に関する議論
- Keyとなる5個の低分子ニトロソアミンのAI及び**モノグラフ**のレビュー
- **BMD**アプローチの方法論の記載方法

CPCA

- 新たな構造的特徴の導入に関する議論

リードアクロス

- **リードアクロス**の枠組みに関する取組みの共有
- パラメータの選択に関する議論

Team 4

LTLの適用

- LTLの適用可否に関する議論

in vivo TGRのデザイン・定量的評価

- 解析対象組織に関する議論
- 定量的評価の適用範囲（ニトロソアミン、非ニトロソアミン）
- 統計的解析に関する議論
- AIの算出方法

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景とリオデジャネイロ会合までの活動内容

リオデジャネイロ会合での検討内容

今後の作業計画 等

今後の作業計画（1／2）

2026年6月～2026年11月

- 各Team及びEWG全体での定期的なテレカンを実施しながら内容の検討及び技術文書の作成を進める。
- 2026年9月からTeam 1（品質）の議論が開始される予定である。
- 2026年11月開催予定のプラハでの対面会合が承認された。

今後の作業計画（2／2）

2028年第2四半期

- **Step 1**（技術文書（案）の合意）
- **Step 2a/2b**（～規制当局メンバーによる採択）

2028年第2四半期～第4四半期

- **Step 3**（パブリックコメント及びパブリックコメントへの対応）

2030年第1四半期

- **Step 4**への到達