

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」 の補遺

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

マドリード会合での検討内容

作業計画 等

ICH M7ガイドライン（現行）

ICH M7（2015年11月10日 *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27日 *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14日 *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、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マドリード会合までの経緯

2024年6月

- ICH総会でコンセプトペーパーアウトラインの承認

2024年10月～2025年4月（計15回テレカン）

- 背景及び現在の科学的知見の相互理解のためのプレゼンテーション
- コンセプトペーパー案及び作業計画の検討

2025年4月

- ICH事務局にコンセプトペーパー最終案の提出

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景

マドリード会合での検討内容

作業計画 等

マドリード会合での検討内容

- **コンセプトペーパーの承認**

- 品質に関する推奨事項をガイドラインに含める
- 2段階アプローチから同時進行アプローチへの変更

- **Table of Contentsの検討**

- **ガイドライン補遺に含める内容の検討：4つのTeamで検討**

- Enhanced Ames試験（EAT）のデザイン
- Weight of Evidence（WoE）アプローチ
- Carcinogenic Potency Categorization Approach（CPCA）
- リードアクロス
- Less-than-lifetime（LTL）概念の適用
- 複数のニトロソアミン不純物の管理
- *in vivo*変異原性試験のデザイン、解釈、AI設定の可否及び方法
- 品質に関する事項
- モノグラフ

Table of Contentsの検討

- 緒言
- 補遺の適用範囲
- 一般原則
- 市販製品に関する検討事項
- 原薬及び製剤中のニトロソアミンに関する評価
- ハザード評価の要件
 - Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)
 - Enhanced Ames test (EAT)
 - Weight of evidence (WoE)
- リスクの特性解析
 - Acceptable intakes (AIs) based on:
 - CPCA, carcinogenicity data, *in vivo* mutagenicity data, read across AIs in relation to LTL exposure
- 管理
- ドキュメンテーション
- 注記

Team 1

品質に関する事項

- 混入リスク評価に関する原則
- 管理戦略に関する推奨事項
- CTD文書化にあたってのガイダンス

Team 2

Enhanced Ames試験（EAT）のデザイン

- 溶媒の濃度
- 陽性対照の選択
- 代謝活性化系（S9） 等

Weight of Evidence（WoE、証拠の重み付け）アプローチ

- EAT
- 他の*in vitro*遺伝毒性試験（→ICH S2(R1)ガイダンス）
- *in vivo*遺伝毒性試験

を含む複数のエビデンスに基づく、総合的・体系的な評価による変異原性の有無・程度の判断に関する考え方 等

Team 3

Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)

- 発がん性試験データが存在しないニトロソアミン不純物について、構造活性相関に基づいて発がん性の強さを5つのカテゴリーに分類しAIを設定する手法の枠組み
- 既存機能のアップデート・新機能の導入の検討 等

リードアクロス

- 代替（サロゲート）化合物のデータに基づくAIを設定する手法の枠組み
- 代理化合物の選択に際して考慮する特徴 等

モノグラフ

- CPCAアプローチを支持するニトロソアミン不純物のモノグラフ
- 各ニトロソアミン不純物のがん原性試験成績及びこれに基づくAIの算出方法、*in vivo*変異原性試験成績（及びこれに基づくAIの算出方法？） 等

Team 4

Less-than-lifetime概念の適用

- ニトロソアミン不純物の短期曝露へのLTL概念の適用可能性 等

in vivo変異原性試験による許容摂取量の設定

- *in vivo*変異原性試験のデザイン及び解釈
- *in vivo*変異原性試験で陰性又は陽性であった場合のAI設定（利用可能性） 等

複数のニトロソアミン不純物

- 複数のニトロソアミン不純物の管理
 - CPCAで設定されたAI
 - 個々のニトロソアミン不純物のAI 等

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景

マドリード会合での検討内容

作業計画 等

作業計画

2025年5月～2025年11月

- Team 2、3、4では隔週、全体では2カ月おきのテレカンを実施しながら技術文書の作成を進める。
- Team 1の活動は12～18カ月遅れて開始する。
- 2025年11月にシンガポールで本トピックの対面会合が決定した。

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～2029年第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

EWGメンバー

ANMAT, Argentina	<ul style="list-style-type: none"> ● Melina Dal Mas 	EFPIA, Europe	<ul style="list-style-type: none"> ● Jim Harvey ● Oliver Thiel 	JPMA, Japan	<ul style="list-style-type: none"> ● Kiyohiro Hashimoto ● Yusuke Nagato 	SFDA, Saudi Arabia	<ul style="list-style-type: none"> ● Hassan Alshehri
ANVISA, Brazil	<ul style="list-style-type: none"> ● Nayrton Flávio Moura Rocha ● Aline Siqueira Ferreira 	FDA, United States	<ul style="list-style-type: none"> ● Govindaraj Kumaran ● Sruthi King 	MFDS, Korea	<ul style="list-style-type: none"> ● Minkyung Kim 	Swissmedic, Switzerland	<ul style="list-style-type: none"> ● Anja Langenkamp ● Thomas Sergejew
APIC	<ul style="list-style-type: none"> ● Filip De Bock 	Global Self-Care Federation	<ul style="list-style-type: none"> ● Susan Felter 	MHLW/ PMDA, Japan	<ul style="list-style-type: none"> ● Katsuyoshi Horibata ● Keiji Hirabayashi ● Junichi Fukuchi 	TFDA, Chinese Taipei	<ul style="list-style-type: none"> ● Chia-Wei Chou
BIO	<ul style="list-style-type: none"> ● Mark Powley ● Chirstian Wetter 	Health Canada	<ul style="list-style-type: none"> ● Stephen Horne ● Alisa Vespa 	MHRA, UK	<ul style="list-style-type: none"> ● John Clements 	TGA, Australia	<ul style="list-style-type: none"> ● Yanni Chin
CECMED, Cuba	<ul style="list-style-type: none"> ● Ambar Nery González Farah 	IFPMA	<ul style="list-style-type: none"> ● Patricia Maudonnet de Souza ● Eric Zuo 	NMPA, China	<ul style="list-style-type: none"> ● Lei Ma ● Zhixing Zhou 	USP	<ul style="list-style-type: none"> ● Mrunal Jaywant ● Naiffer Romero
EC, Europe	<ul style="list-style-type: none"> ● Robert Bream ● Roland Froetschl ● Maryam Mehmandoust ● Marianne Schmidt 	IGBA	<ul style="list-style-type: none"> ● Lance Molnar ● Dhanya Nair 	NPRA, Malaysia	<ul style="list-style-type: none"> ● Hong Heng See 	WHO	<ul style="list-style-type: none"> ● Isabel Ortega Diego
EDA, Egypt	<ul style="list-style-type: none"> ● Ola El-Houssini 	IPEC	<ul style="list-style-type: none"> ● Ulrich Reichert 	PhRMA, United States	<ul style="list-style-type: none"> ● Joel Bercu ● Krista Dobo ● Jared Fennell ● Robert Jolly 		
EDQM	<ul style="list-style-type: none"> ● Ekaterina Nagdiyev 	JFDA, Jordan	<ul style="list-style-type: none"> ● Uumon Hamad 	Roszdra vнадзор, Russia	<ul style="list-style-type: none"> ● Roman Galeyev 		

PMDA

健やかに生きる世界を、ともに

