

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（ニトロソアミン不純物の評価及び管理）

武田薬品工業(株)

リサーチ Nonclinical Safety and Pharmacology

橋本 清弘 (Topic Leader)

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景とシンガポール会合までの
活動内容

シンガポール会合での検討内容

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

令和7年11月17日 医薬品審査発1117第1号
厚生労働省 医薬局 医薬品審査管理課長通知
後発医薬品等へのICHガイドラインの適用について
が発出され、後発医薬品もM7ガイドライン適用となつた

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（2025/5）からシンガポール会合までの活動

- 各サブチームごとに、詳細なトピックアウトラインを作成
- 追加文書（Addendum）で取り上げる技術的トピックについて合意済み/不一致の領域を確認。データギャップ同定とギャップを埋めるための戦略や手法の特定
- チーム1（品質）は、品質分野の専門家の確保を確実にするため、2025年5月以降 12～18か月の保留中。データギャップを議論するためのWeb会議を実施した。
- チーム2、3、4は、作業を進めるために隔週で1時間ずつWeb会議を実施した。
- EWG全体会合は、主要な課題を議論するために2か月に1回Web会議を実施した。
- がん原性エンドポイントのベンチマークドーズ（BMD）モデリングに関するトレーニングが、RIVMおよび米国EPAより提供され、当該トピックに関するさらなる技術的議論を支援した。
- ステップ1のマスタープロジェクト計画を策定し、2028年6月のステップ1完了に向けて、各対面会議ごとの目標・成果物をマッピングした。これにより、ステップ1文書の期限内到達が可能となる見込み。

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景とシンガポール会合までの
活動内容

シンガポール会合での検討内容

作業計画 等

Team 2

Enhanced Ames試験（EAT）のデザイン

- 「EAT」プロトコル（溶媒濃度、代謝活性化系（S9）等）に関して合意済み。
- ただし、HESIなどの試験結果を踏まえた「陽性対照物質の選択リスト」を定義する作業が未了。

EAT結果の解釈

- あるステークホルダーは、EAT陰性結果のみから「1.5マイクログラム／日」と結論づける点について、まだ合意していない。

アクション

- 業界側代表者が業界団体に連絡し、EAT試験への採用基準として合意済みの条件に基づくEATデータの提出を依頼する。
- 併せて、*in vivo*試験があるケースについては、利用可能なAmes試験データの提出も依頼する。
- データはNITWGの規制当局メンバーに直接提出される。
- 提出期限（案）：2026年1月末まで。

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（SAR）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SARのアップデート・新SARの導入の検討 等
- HESIに優先事項として伝えるべき構造的特徴について合意（分子量、bioisosteresなどの考慮）。
- NMPEA、そのベンジル誘導体、N-ニトロソ-ベタヒスチンについて、*in vivo* 遺伝子突然変異試験を実施するための支援をHESIに要請。

リードアクロスのフレームワーク

- 2段階のアプローチ（構造的特徴+物理化学性状→WoE）で検証を進める。
- EMAのリードアクロスフレームワークPJとも情報共有しながら協議を進める。

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作成
- NDEA, NDMA, NMPEA, NPIP, NMOR, NNKのがん原性試験成績及びこれに基づく許容一日摂取量導出にベンチマークドーズ解析を用いることで合意。
- FDAがこの点を確認中。

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
- 未解決の論点に対応するためにHESIがとっているアプローチは、EWGでの議論・決定を支えるうえで十分と判断。
- ただし、既存のHESI活動の中で、追加データの組み込みおよび解析を行うよう、EWGから要請があった。
- 「発がんポテンシャルは生涯累積曝露量の関数である」という原則から一步進めて検討を行う。
→現行のICH M7における生涯未満曝露（LTL）の安全域は、ニトロソアミンに対して十分なのかどうかを検証する。

in vivo遺伝子突然変異原性試験による許容摂取量の設定

- *in vivo*遺伝子突然変異原性試験のデザイン及び解釈
- *in vivo*遺伝子突然変異原性試験で陽性であった場合のAI設定（利用可能性） 等

in vivo遺伝子突然変異試験で陰性の場合の対応

- 十分に適切に実施された*in vivo*突然変異試験が陰性であれば、「NNOは非変異原性である」と結論づけることで合意。
- 一方で、管理戦略については異論あり：あるステークホルダーは、*in vivo*突然変異試験が陰性であっても、その管理戦略をICH Q3A/Bレベルに委ねる点について、まだ合意していない。
- 当該ステークホルダーは、別案を持ち帰り、その根拠およびデータを付して改めて提案する。

本報告の内容

ICH M7ガイドラインの背景とシンガポール会合までの
活動内容

シンガポール会合での検討内容

作業計画 等

作業計画

2025年12月～2026年6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。
- 2026年6月にリオデジャネイロで本トピックの対面会合が決定した。
- Team 1の活動は2026年6月～12月の間に開始予定のため、リオ会合で品質関連トピックスは取り上げない。データギャップを議論するためのWeb会議は実施予定。

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	● Melina Dal Mas	EFPIA, Europe	● Jim Harvey ● Oliver Thiel	JPMA, Japan	● Kiyohiro Hashimoto ● Yusuke Nagato	SFDA, Saudi Arabia	● Hassan Alshehri
ANVISA, Brazil	● Nayrton Flávio Moura Rocha ● Aline Siqueira Ferreira	FDA, United States	● Govindaraj Kumaran ● Sruthi King ● Naomi Kruhlak	MFDS, Korea	● Minkyung Kim	Swissmedic, Switzerland	● Anja Langenkamp ● Thomas Sergejew
APIC	● Filip De Bock	Global Self-Care Federation	● Susan Felter	MHLW/ PMDA, Japan	● Katsuyoshi Horibata ● Keiji Hirabayashi ● Junichi Fukuchi	TFDA, Chinese Taipei	● Chia-Wei Chou
BIO	● Mark Powley ● Chirstian Wetter	Health Canada	● Stephen Horne ● Alisa Vespa	MHRA, UK	● John Clements	TGA, Australia	● Yanni Chin
CECMED, Cuba	● Ambar Nery González Farah	IFPMA	● Wenlong Qiu ● Eric Zuo	NMPA, China	● Lei Ma ● Zhixing Zhou	USP	● Mrunal Jaywant ● Naiffer Romero
EC, Europe	● Robert Bream ● Roland Froetschl ● Maryam Mehmandoust ● Marianne Schmidt	IGBA	● Lance Molnar ● Dhanya Nair	NPRA, Malaysi a	● Hong Heng See	WHO	● Isabel Ortega Diego
EDA, Egypt	● Ola El-Houssini	IPEC	● Ulrich Reichert	PhRMA, United States	● Joel Bercu ● Krista Dobo ● Jared Fennell ● Robert Jolly		
EDQM	● Ekaterina Nagdiyev	JFDA, Jordan	● Yumon Hamad	Roszdra vnadzor, Russia	● Roman Galeev		