

日本薬学会レギュラトリーサイエンス部会主催第13回医薬品評価フォーラム
「医薬品中DNA反応性(変異原性)不純物の評価及び管理」
平成28年4月22日



ICH-M7ガイドラインの概要と今後の取り組み

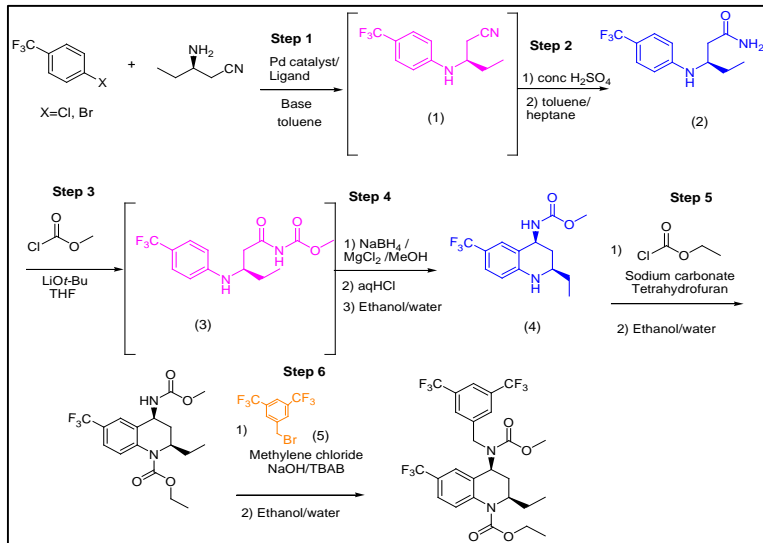
国立医薬品食品研究所・変異遺伝部
本間 正充



トピック

- ICH-M7 ガイドラインの背景と概要
- 化合物特異的な許容摂取量算出の補遺の策定
- (Q)SARの予測性の改良に向けた国際的な取り組み

医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物とは？



合成過程の試薬、
反応中間体、副産物

医薬品の分解物

不純物

遺伝毒性？

医薬品の不純物に関するICH品質ガイドライン

◆ ICH Q3A: 原薬の不純物に関するガイドライン

◆ ICH Q3B: 製剤の不純物に関するガイドライン

	最大一日投与量	構造決定が必要な閾値	安全性確認が必要な閾値
原薬	≤ 2 g > 2 g	0.10% 又は 1 mg/日の低い方 0.05%	0.15% 又は 1 mgの低い方 0.05%
製剤	< 1 mg 1 mg ~ 10 mg 10 mg ~ 2 g > 2 g	1.0% 又は 5 μ g/日の低い方 0.5% 又は 20 μ g/日の低い方 0.2% 又は 2 mg/日の低い方 0.10%	
	< 10 mg 10 mg ~ 100mg 100 mg ~ 2 g > 2 g		1.0% 又は 50 μ g/日の低い方 0.5% 又は 200 μ g/日の低い方 0.2% 又は 3 mg/日の低い方 0.15%

医薬品の不純物に関するICH品質ガイドライン Q3A/Bの問題点（1）

たとえば、Q3B（製剤）では

1日 2gの製剤を服用し、その0.15%に遺伝毒性不純物が含まれるとしても許容される。



最大3mg/dayの遺伝毒性物質を暴露
(0.06mg/kg/day:体重50kg)

DMNは0.1mg/kg/dayでラットの50%にがんをつくる。

医薬品の不純物に関するICH品質ガイドライン Q3A/Bの問題点 (2)

7. 不純物の安全性の確認(Q3A)


本ガイドラインは、臨床試験段階で使用する新原薬に適用することを意図したものではないが、本ガイドラインに示した閾値は、開発の後期の段階において実生産を反映した工程で製造された原薬ロット中に認められた新たな不純物を評価する上でも有用である。

遺伝毒性発がん物質の発がんリスクは、その物質の曝露がごく低レベルであっても、ごく短期間であってもゼロにはならない

$$\boxed{\begin{array}{l} \text{遺伝毒性} \\ \text{発がんリスク} \end{array}} = \boxed{\text{有害性}} \times \boxed{\text{生涯曝露量(摂取量)}}$$

医薬品の不純物に関する欧米のガイダンス

EMAガイダンス

 **European Medicines Agency**
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 28 June 2006
CPMP/SWP/5199/02
EMEA/CHMP/QWP/251344/2006

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)**

GUIDELINE ON THE LIMITS OF GENOTOXIC IMPURITIES

DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY	June 2002 – October 2002
TRANSMISSION TO CPMP	December 2002
RELEASE FOR CONSULTATION	December 2002
DEADLINE FOR COMMENTS	March 2003
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY AND QUALITY WORKING PARTY	June 2003 - February 2004
TRANSMISSION TO CPMP	March 2004
RE-RELEASE FOR CONSULTATION	June 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	December 2004
DISCUSSION IN THE SAFETY WORKING PARTY AND QUALITY WORKING PARTY	February 2005 - May 2006
ADOPTION BY CHMP	28 June 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 January 2007

KEYWORDS	Impurities; Genotoxicity; Threshold of toxicological concern (TTC); Structure activity relationship (SAR)
-----------------	---

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4EB, UK
Tel: (44-20) 74 18 54 00 Fax: (44-20) 74 18 54 03
E-mail: mail@ema.eu.int <http://www.ema.eu.int>
©EMA 2006. Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non commercial purposes only provided the EMA is acknowledged.

2006年6月

FDAガイダンス

Guidance for Industry
Genotoxic and Carcinogenic
Impurities in Drug Substances and
Products: Recommended Approaches

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact David Jacobson-Kram at 301-796-0175.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

December 2008
Pharmacology and Toxicology

E:\7834ff.doc
12/03/08

2008年12月

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) 不純物の評価および管理 策定の歩み



harmonisation for better health

- 2010年 6月 タリン会議
 - SCでトピック化決定
- 2010年11月 福岡対面会議(1)
 - ガイドラインタイトルの変更, 適用範囲, 一般原則
- 2012年11月 サンディエゴ対面会議(5)
 - Step2文書の完成
- 2014年 6月 ミネアポリス対面会議(7)
 - Step4サインオフ
 - 1.5年の猶予期間後、2016年1月から実施
- 2015年11月 ICH-M7の国内発出(Step5)
- 2016年 1月 ICH-M7ガイドラインの適用開始



ICH-M7 Step4ガイドライン

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC)
IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL
CARCINOGENIC RISK

M7

Current Step 4 version
dated 23 June 2014

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

2014年6月

ICH-M7 国内発出 (Step5)

薬生審査発 1110 第 3 号

平成 27 年 11 月 10 日

各都道府県衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
(公 印 省 略)

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について

医薬品規制調和国際会議 (以下「ICH」という。) が組織され、品質、安全性及び有効性の各分野で、ハーモナイゼーションの促進を図るための活動が行われているところです。

今般、医薬品の治験届及び製造販売承認に際して添付すべき資料に関し、ICH における合意事項として、新たに「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」を別添の通り決めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

2015年11月

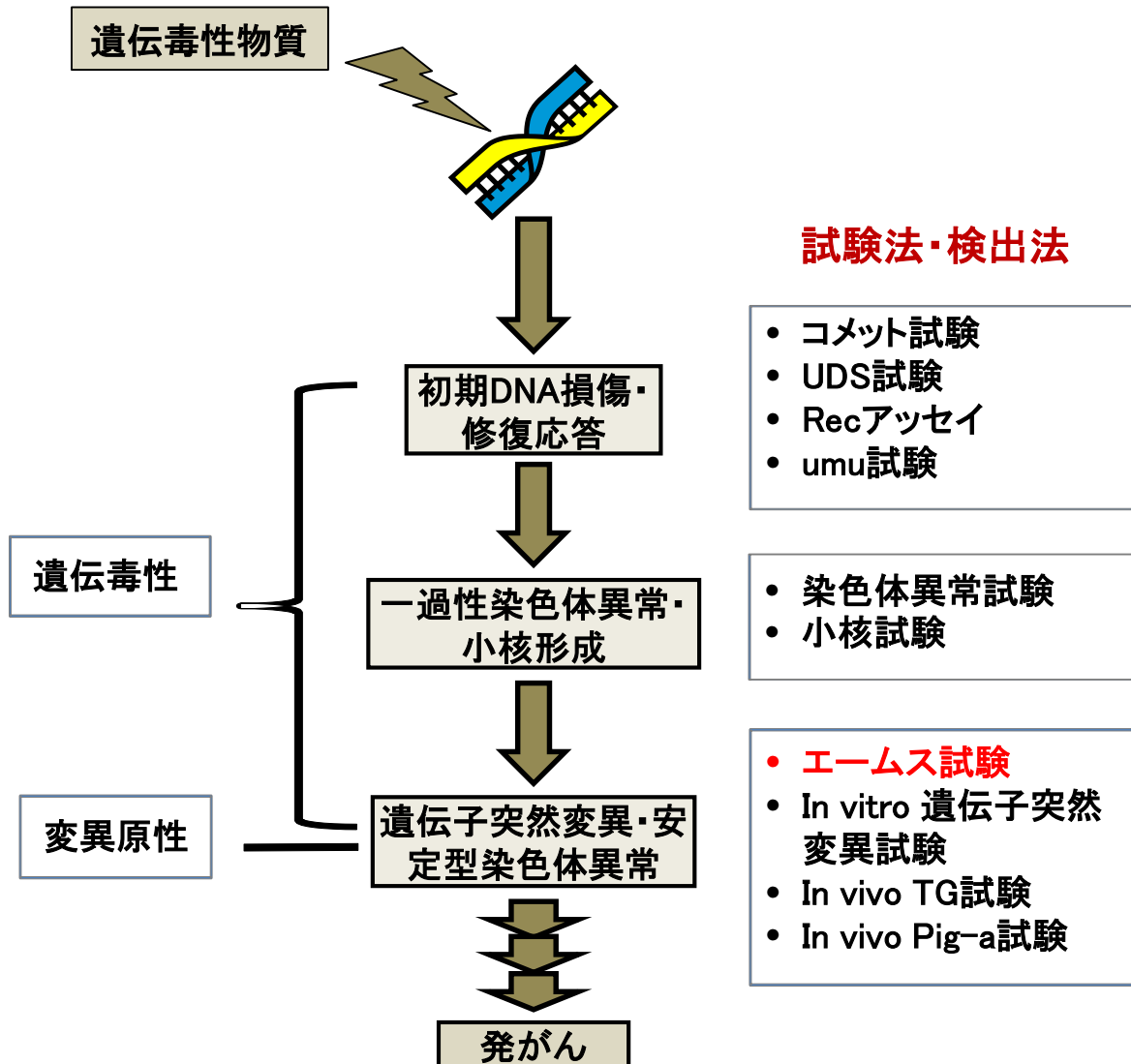
ICH-M7 ガイドラインの主なポイント (安全性)

- 対象は低レベルでDNAに直接損傷を与える変異原物質(Mutagens)のみ
- 毒性学的懸念の閾値(TTC)の適用
- 構造活性相関(QSAR)による変異原性の評価
- リスクの特性解析による管理レベルの緩和

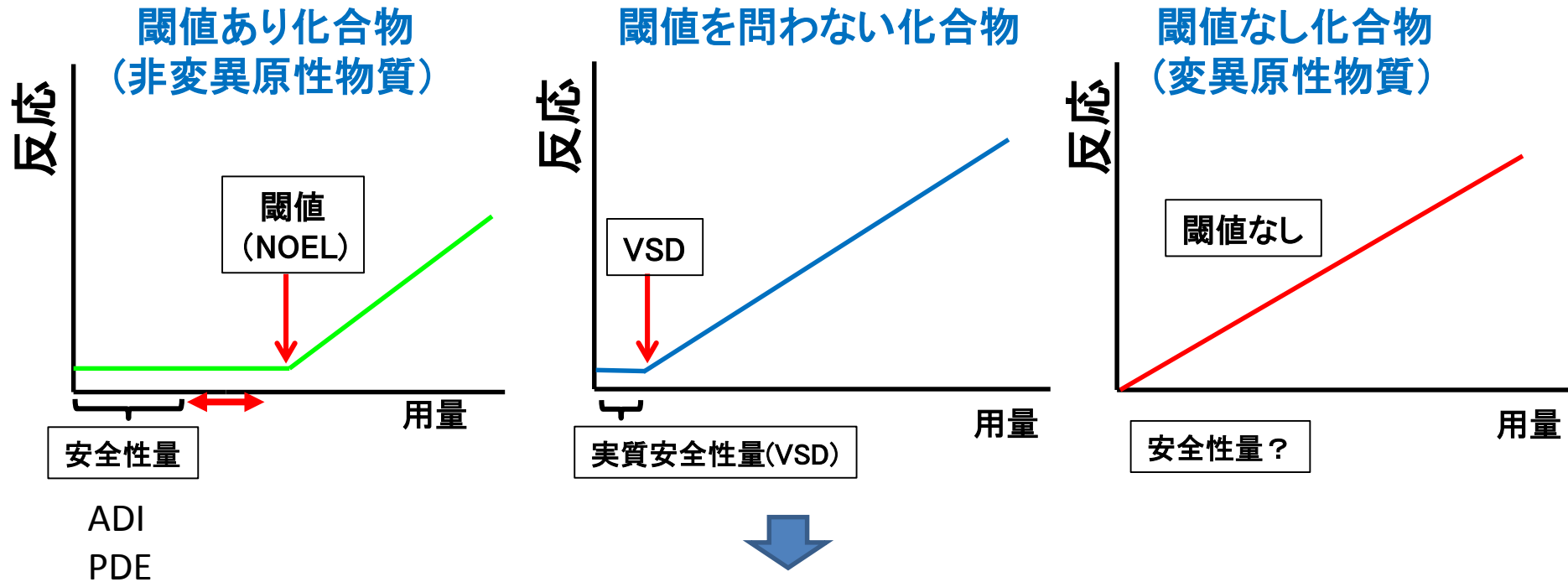
一般原則(エームス試験)

- 本ガイダンスで焦点を当てる化合物は、低レベルでDNAに直接損傷を与え変異を引き起こす可能性があり、それによってがんを誘発する可能性があるDNA反応性物質である。
- このタイプの変異原性発がん物質の検出には、通常、微生物を使用した復帰突然変異試験(Ames試験)が使用される。この試験で陰性の結果が示された遺伝毒性物質は通常、閾値メカニズムを有しており、不純物としての通常の濃度では普通、ヒトでの発がんリスクはない。

遺伝毒性・変異原性とその試験法



変異原性の閾値とリスク



ゼロリスクでは無いがリスクレベルは低い

毒性学的懸念の閾値 (Thresholds of Toxicological Concern ; TTC)

全ての化学物質について、その値以下では明らかな健康被害が無いとするヒトでの包括的な安全性閾値
(Virtual Safety Dose; VSDの設定について述べた概念)

1.5 μ g/人/日

- 未知の化学物質の10%が発がん物質と仮定して、その99%が 10^{-5} の発がんリスクで担保される設定閾値

構造活性相関((Q)SAR) 解析

- コンピュータによる毒性評価は、細菌を用いる変異原性試験の結果を予測する(Q)SAR法を用いて実施するべきである。互いに相補的な2種類の(Q)SAR予測モデルを用いるべきである。1つは専門的な経験に基づくルールベースの方法、2つ目は統計ベースの手法である。用いられる(Q)SARモデルはOECD原則に従い、バリデーションされるべきである。
- 相補的な二つの(Q)SAR法(専門的な経験に基づくルールベースの方法及び統計ベースの方法)において警告構造のないことが示されれば、その不純物には変異原性に関する懸念がないと結論するのに十分であり、更なる試験を推奨するものではない。
- 必要に応じて、陽性、陰性、相反又は結論不可能な予測結果に関連する更なる根拠を示すとともに、最終結論を支持する合理的な根拠を示すため、コンピュータシステムに基づく全ての解析結果は専門的な知識によりレビューすることができる。

ルールベース

DEREK
Oncologic
HazardExpert
Toxtree



統計ベース

MCASE
Lead Scope (LSMA)
TOPKAT
ADMEWORKS



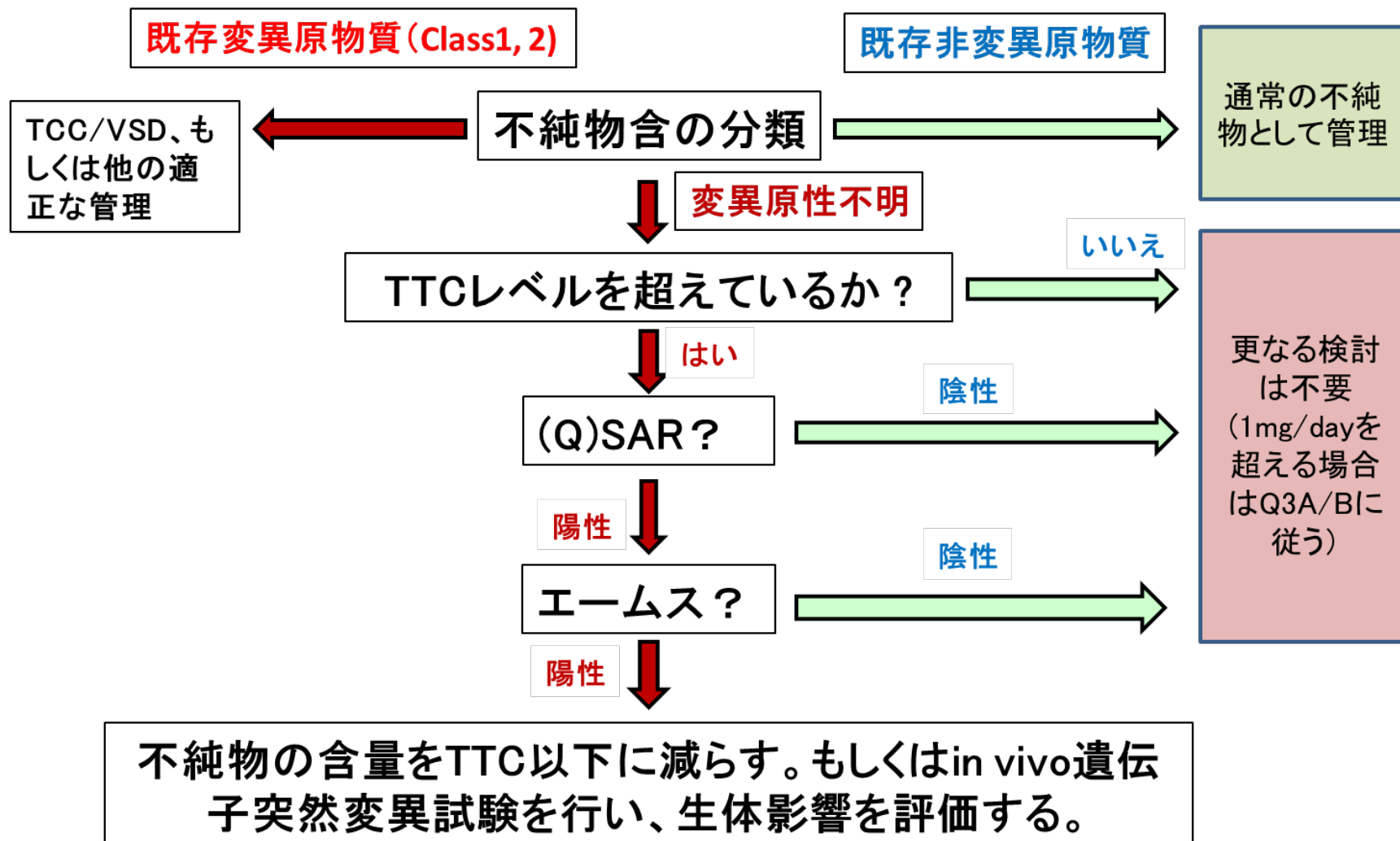
ハザード評価

- I. 不純物の分類
- II. 構造活性相関(SAR) 解析
- III. エームス試験
- IV. In vivo 試験によるフォローアップ

変異原性不純物の分類と管理方法

不純物分類	定義	予想される 管理方法
カテゴリー 1	変異原性発がん物質	} VSD or PDE
カテゴリー 2	変異原性を有するが発がん性不明	
カテゴリー 3	変異原性不明、親化合物関連しないアラート構造を有する	
カテゴリー 4	変異原性不明、親化合物と類似したアラート構造を有する	} 非変異原物質として評価
カテゴリー 5	構造アラートの特徴なし	

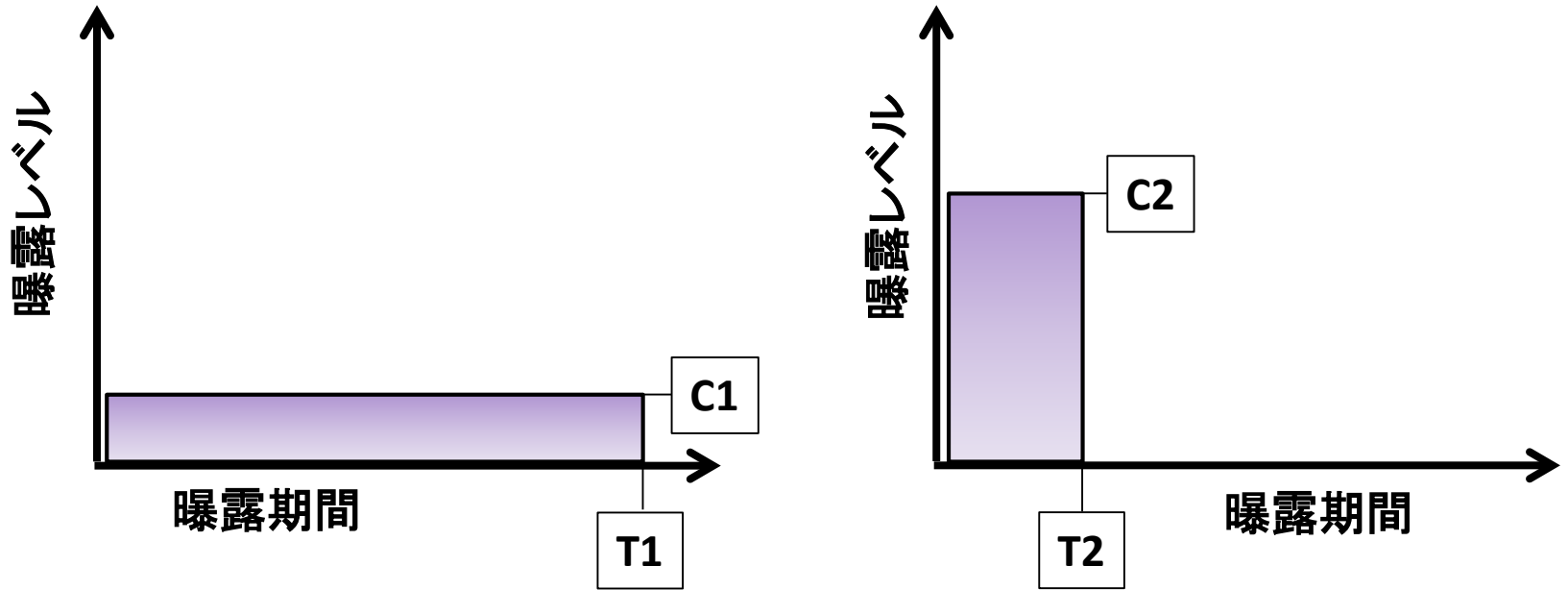
DNA反応性不純物の安全性確認のためのフローチャート



リスクの特性解析による管理レベルの緩和

1. 曝露期間に応じた許容レベル
(Less than Lifetime TTC)
2. 化合物の特徴に応じた許容レベル
(Compound-specific TTC、AI、or PDE)

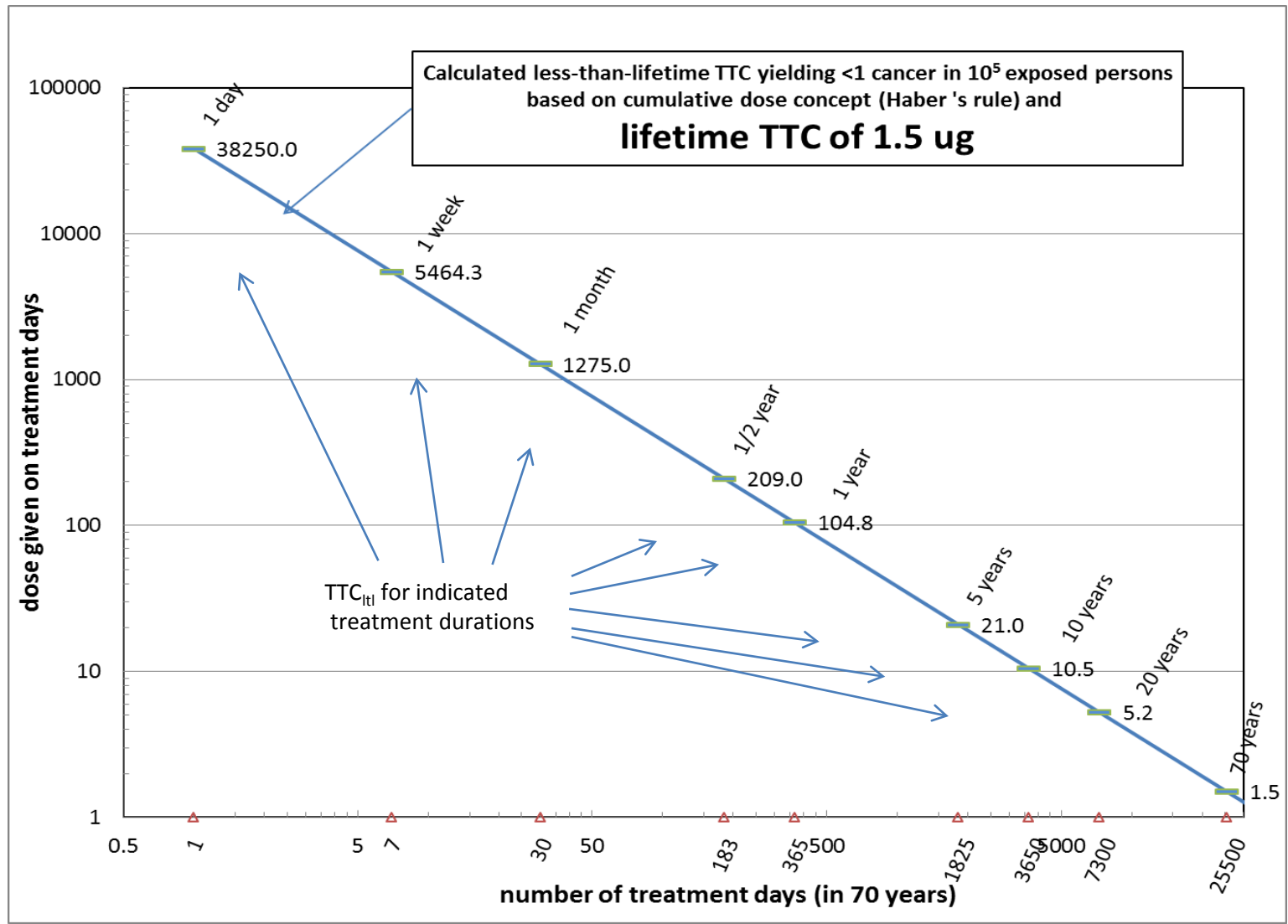
Haberの法則



$$C1 \times T1 = C2 \times T2$$

高濃度短期間曝露と低濃度長期間曝露の生涯累積
用量は同価である

Haberの法則を考慮したTTCレベル(10⁻⁵リスク)



ICH-M7で提唱する許容摂取レベル

個々の不純物に対する許容摂取量

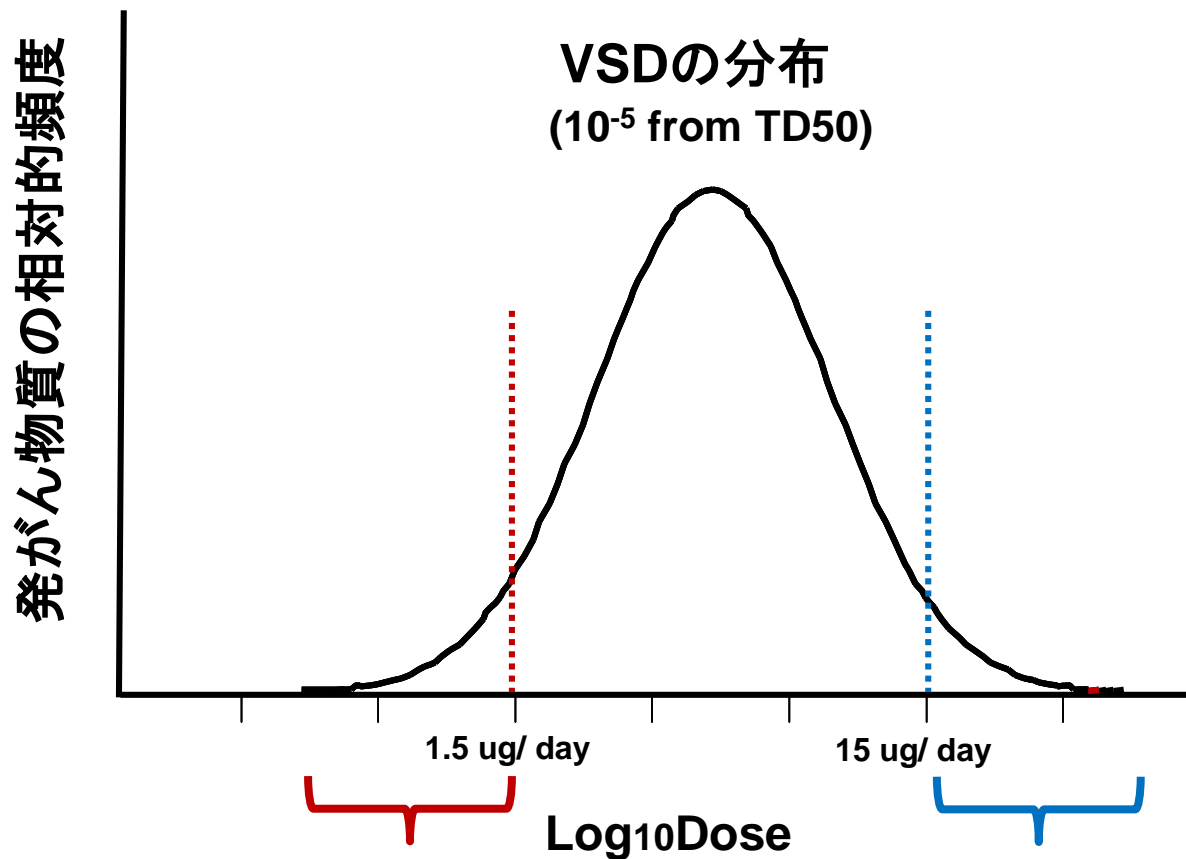
投与期間	≤1カ月	>1~12カ月	>1~10年	>10年、一生涯にわたる
1日摂取量 (μg/day)	120	20	10	1.5

全不純物に対する許容摂取量

投与期間	≤1カ月	>1~12カ月	>1~10年	>10年、一生涯にわたる
1日摂取量 (μg/day)	120	60	30	5



化合物の特徴に応じた許容レベル(1)



より厳しい許容値が必要(COC)

- アフラトキシン類
- アゾキシ化合物
- ニトロソ化合物

許容値を緩和できる(COLC)

- モノ塩化アルキル化剤

化合物の特徴に応じた許容レベル(2)

注4

化合物特異的許容摂取量も、適切な生涯リスクレベルである 10^{-5} を用い、世界保健機関(WHO、International Program on Chemical Safety [IPCS] Cancer Risk Assessment Program)などの国際的に認知された機関が公表した推奨値から求めることができる。一般に、規制上の限度値として適用される値は最新の科学的に裏付けされたデータ又は方法に基づいている必要がある。



トピック

- ICH-M7 ガイドラインの背景と概要
- 化合物特異的な許容摂取量算出の補遺の策定
- (Q)SARの予測性の改良に向けた国際的な取り組み

ICH-M7 ガイドライン補遺

ICH M7ガイドライン原則の化合物特異的な許容摂取量算出への適用

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

**ADDENDUM TO ICH M7: ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA
REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO
LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK**

APPLICATION OF THE PRINCIPLES OF THE ICH M7 GUIDELINE TO CALCULATION OF
COMPOUND-SPECIFIC ACCEPTABLE INTAKES

M7(R1)

Current *Step 2* version
dated 9 June 2015

日米 EU 医薬品規制調和国際会議

ICH 調和 3 極ガイドライン

ICH M7 「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」ガイドライン補遺

ICH M7 ガイドライン原則の化合物特異的な許容摂取量算出への適用

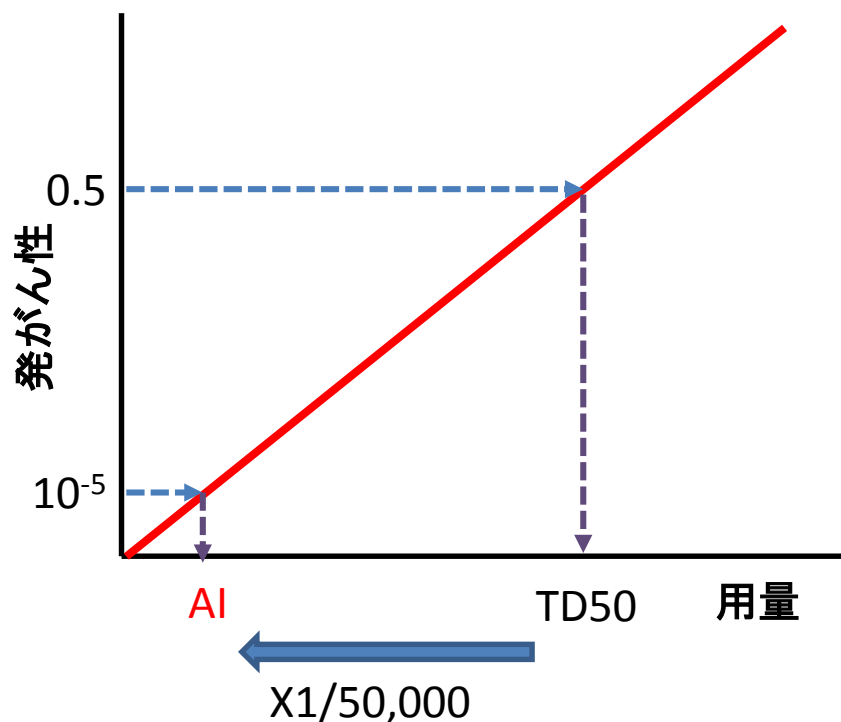
M7(R1)

現行 *Step 2* 版

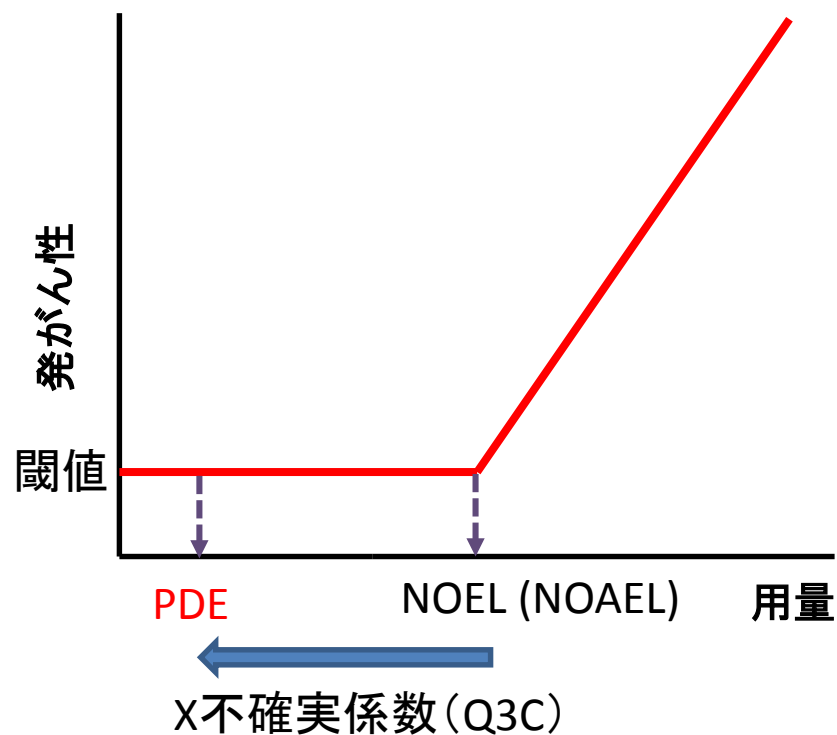
2015 年 6 月 9 日付

許容摂取量 (AI)と、許容1日曝露量 (PDE)の算出

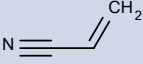
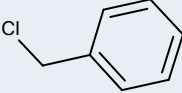
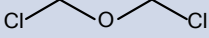
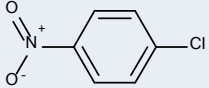
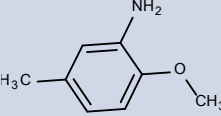
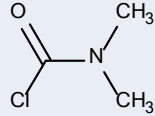
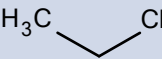
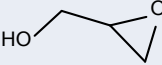

閾値機序無し;
直線作用機序によるTD50からAIの算出



閾値機序有り;
非線形作用機序によるPDEの算出



(I)変異原性が発がんに関与すると考えられるもの(10 化合物)

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE (µg/day)	Comment
Acrylonitrile	107-13-1		5	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 No oral study
1-Chloro-4-nitrobenzene	100-00-05		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		42 Inhalation: 0.2*	TD ₅₀ linear extrapolation
Methyl Chloride	74-87-3	Cl-CH ₃	1,360	Defaulted to TD50 linear extrapolation even though tumors were unlikely relevant to human

例1 ; p-クレシジン(2-メキシ-5-メチルアニリン、CAS# 120-71-8)

変異原性／遺伝毒性

p-クレシジンは *in vitro* で変異原性及び遺伝毒性を示し、*in vivo* でも不確実だが遺伝毒性を示す証拠がある。

発がん性

グループ2Bの発がん物質であり、おそらくヒトに対して発がん性を示す (IARC, 1982; 1987)。

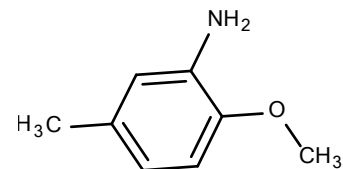
Study	Animals	Duration/ Exposure	Controls	Doses	Most sensitive site/sex	TD ₅₀ (mg/kg/d)
NCI*	50/sex/ group B6C3F1 Mice	Feed 2 yr	50	2: 0.5 and 1% Reduced after 21 wk to 0.15 and 0.3%. M: 260;552. F: 281; 563 mg/kg/d	Urinary Bladder /Male	44.7
NCI/NTP	50/sex/ group Fisher 344 rats	Feed 2 yr	50	0.5 and 1% M: 198;396. F: 245;491 mg/kg/d	Urinary Bladder /Male	88.4

AIの計算

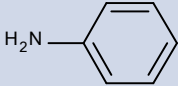
$$\text{生涯AI} = \text{TD}_{50} / 50,000 \times 50 \text{ kg}$$

$$\text{生涯AI} = 44.7 \text{ mg/kg/day} / 50,000 \times 50 \text{ kg}$$

$$\text{生涯AI} = 45 \text{ } \mu\text{g/day}$$



(II)変異原性がないと考えられる発がん物質(3化合物)

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE (μg/day)	Comment
Aniline Aniline HCl	62-53-5 142-04-1		720	PDE based on threshold mode of action (hemosiderosis)
Hydrogen peroxide	7722-84-1	HO — OH	6,960	PDE based on threshold (oxidant stress where protective antioxidant mechanisms overwhelmed)
Hydroxylamine	7803-49-8	HO — NH ₂	7	PDE based on threshold mode of action (hemosiderosis)

例2; アニリン(CAS# 62-53-3) 及びアニリン塩酸塩(CAS# 142-04-1)

変異原性／遺伝毒性

アニリンは、*Salmonella*を用いた復帰突然変異試験(Ames)で変異原性を示さず、弱い変異原性及び遺伝毒性があると考えられる。

発がん性

グループ3(すなわち、ヒトに対する発がん性について分類することができない)(IARC, 1987b)。

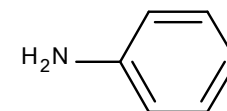
Study	Animals/ dose group	Duration/ Exposure	Controls	Doses	Most sensitive tumor site/sex	TD ₅₀ (mg/kg/d)
CIIT, 1982* Aniline HCl	130/sex/ group, CD-F rats	2 years (diet)	130	3: 200, 600 and 2000 ppm in diet (M;7.2;22;72 mg/kg/d)	Spleen (high dose) NOEL at low dose	Not reported
NCI 1978** Aniline HCl	50/sex/group, F344 rats	103 wk treatment (diet), 107-110 wk study	50	2: 3000 and 6000 ppm in diet (F: 144;268 M: 115;229 mg/kg/d)	Hemangiosarcoma in multiple organs including spleen/ Male	146 (Male)
NCI, 1978**	50/sex/group	103 wk	50	2: 6000 and	Negative	Not

許容1日曝露量(PDE)

CIITの2年間のラットがん原性試験から得たデータを用いて、リスクに基づく用量レベルを算出している。用量レベルは摂餌中200、600、2000 ppmのアニリン塩酸塩であり、7.2、22、72 mg/kg/dayのアニリンの用量レベルに等しい。腫瘍は高用量の雄に認められ、22 mg/kg/dayでは脾臓の間質性肉腫が1件確認された。これらのデータに基づき、最低用量である7.2 mg/kg/dayを用いて無毒性量(NOEL)を定義している。PDEの計算は、(NOEL × 体重補正(kg)) / F1(5) × F2(10) × F3(1) × F4(10) × F5(1) である。

$$\text{生涯PDE} = 7.2 \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1)$$

$$\text{生涯PDE} = 720 \mu\text{g/day}$$





トピック

- ICH-M7 ガイドラインの背景と概要
- 化合物特異的な許容摂取量算出の補遺の策定
- (Q)SARの予測性の改良に向けた国際的な取り組み

4つの(Q)SARモデルのエームス試験結果の予測

Hillebrecht A et al., Comparative Evaluation of in Silico Systems for Ames Test Mutagenicity Prediction: Scope and Limitations., Chem Res Toxicol, 24, 843-853, 2011)

データソース	QSAR Type	QSAR Tool	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Concordance (%)
FDA(一般化学物質+医薬品) 4,699化合物(44%陽性)	ルール	DEREK	71.7	78.1	75.4
		Toxtree	78.0	70.0	73.5
	統計	Mcase	65.2	82.9	71.5
		LSMA	69.2	77.8	74.0
ハンセン(一般化学物質) 2,647化合物(67%陽性)	ルール	DEREK	80.9	59.1	73.7
		Toxtree	85.2	53.1	74.6
	統計	Mcase	74.6	74.0	74.4
		LSMA	67.8	63.8	66.4
ロッシュ(医薬) 2,335化合物(13%陽性)	ルール	DEREK	43.4	91.6	85.5
		Toxtree	42.9	77.5	73.1
	統計	Mcase	30.6	85.8	78.9
		LSMA	17.4	93.9	83.6

入手可能な公開エームス試験データ

Database (name)	Information	Link
Benchmark Data Set for <i>In Silico</i> Prediction of Ames Mutagenicity (Hansen et. al., 2009)	Ames mutagenicity database for 6,500 compounds	http://doc.ml.tu-berlin.de/toxbenchmark/
Carcinogenic Potency Database (CPDB)	1,547 chemicals	http://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/cpdb.html
GAP – Genetic Activity Profile Database by US EPA and IARC (Latest update in 2000)	Data on approx. 300 chemicals from volumes 1-50 of the IARC Monographs and on 115	http://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_Report.cfm?dirEntryId=44472&CFID=726518&CFTOKEN=15601022
Existing Chemicals Examination (EXCHEM) database (Japan)	Ames mutagenicity for more than 360 HPV chemicals	http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/jsp/SearchPageENG.jsp
Istituto superiore di Sanità database (ISSCAN)	More than 1,150 chemical compounds tested with the long-term carcinogenicity bioassay on rodents, mutagenicity data.	http://www.iss.it/meca/index.php?lang=1&ano=2013&tipo=25
National Toxicology Program (NTP) database	2,163 chemicals in genetic toxicity studies	ftp://157.98.192.110/ntp-cebs/datatype
Toxicity Reference Database (ToxRefDB)	Studies on 330 chemicals, many of which are active ingredients of pesticides	http://actor.epa.gov/toxrefdb/faces/SearchByEndpoint.jsp
TOXNET database : Carcinogenesis Research Information System database (CCRIS) and the Genetic Toxicology Databank (GENE-TOX)	CCRIS: over 9,000 chemical records with animal carcinogenicity, mutagenicity, tumor promotion, and tumor inhibition test results. GENE-TOX: on over 3,000 chemicals, from expert peer review of the open scientific literature.	http://toxnet.nlm.nih.gov/

国立衛研・変異遺伝部エームス試験データベース

データ名称	データ出典	データ入手総数	重複等を除いた数*
AmesDB903	<ul style="list-style-type: none">・ 労働安全衛生法に基づき実施された変異原性試験結果(公開)・ 医薬品関連情報・ 既存化学物質毒性データベース・ 微生物を用いる変異原性試験データ集	903	903
labor	労働安全衛生法に基づき実施された変異原性試験結果(未公開)	20,760	13,144
Kasinhou	化審法 審査シート	379	379
food	食品安全委員会 評価書	104	104
JECFA	Food and Chemical Toxicology 掲載分	367	283
Hansen	J. Chem. Inf. Model. 掲載分	6,512	5,978
合計		29,025	20,886

2015年末

エームス変異原性の予測精度の向上のための国際共同研究



国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部

DIVISION OF GENETICS AND MUTAGENESIS, NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

AMES/QSAR International Collaborative Study

Robust Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) models defining toxicological endpoints are desirable to enable regulatory authorities to identify chemicals possibly causing adverse effects without performing actual toxicological studies. Much effort has been invested in the development of QSAR models to predict Ames mutagenicity, among many toxicological endpoints, to exploit the large body of Ames data and the strong correlation between chemical structure and Ames mutagenicity. Ames results are important for decisions on the development of chemical products and pharmaceuticals and the assessment of chemical safety, given that a positive result corresponds to increased cancer risk from exposure to the chemical even at a low level. The ICH-M7 guideline (Assessment and control of DNA-reactive impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk) currently recommends two QSAR models (expert rule-based and statistical) to predict Ames mutagenicity for initially assessing DNA-reactive impurities in pharmaceuticals. This is the first international guideline addressing the use of QSAR in lieu of an actual toxicological study for human health assessment. Thus, QSAR models for Ames mutagenicity now require much greater prediction power to ensure the safety of chemicals. To increase this prediction power, experimental data sets as training data to build the models are important. Large numbers of highly reliable data sets will allow development and improvement of QSAR models with high predictive power.

The Division of Genetics and Mutagenesis, National Institute of Health Sciences (DGM/NIHS) has Ames mutagenicity data for approximately 12,000 new chemicals. The Ames assays were conducted according to the OECD TG471 guideline and Industrial Safety and Health Act in Japan under GLP-compliant conditions. We now provide these Ames data to QSAR builders/vendors to improve their QSAR models for predicting Ames mutagenicity with the permission of the Industrial Safety and Health Department of the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan. The Ames/QSAR international collaborative study led by DGM/NIHS launched on 2014. Because most of the Ames data are confidential, the QSAR builders/vendors participating in the project must execute a confidentiality agreement. Eleven QSAR builders/vendors are currently participating in this project. A phase I study has already been completed. In this study, we released 4,018 chemicals without their Ames results to the QSAR builders/vendors, who calculated the Ames mutagenicity from their QSAR models. DGM/NIHS evaluated the performance of the QSAR models (sensitivity, specificity, and other criteria) and disclosed the Ames results. The QSAR builders/vendors integrated the Ames results into their QSAR models as training data and entered a phase II trial. We will perform the trials three or four times. Finally, all of the QSAR models will be much improved in prediction of Ames mutagenicity. We believe that the outcome of this project will be of great benefit for QSAR builders/vendors, QSAR users, and regulatory authorities.

<http://www.nihs.go.jp/dgm/>

エームス変異原性予測向上のための国際共同研究参加機関 (2016年4月現在)



QSAR開発機関

QSAR モデル

1. Lhasa Limited (UK)	DEREK Nexus ver. 4.0.5, SARAH ver. 1.1.2
2. MultiCASE Inc (USA)	CASE Ultra ver.1.5.1.5 rule-based, CASE Ultra ver.1.5.1.5 statistical-based
3. Leadscope Inc (USA)	Leadscope rule-based, Leadscope statistical-based
4. Prous Institute (Spain)	Symmetry ver.19
5. Bourgos University (Bulgaria)	OASIS TIMES
6. Istituto Superiore di Sanita (Italy)	Toxtree 2.6.6
7. Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri (Italy)	SARpy, VEGA, CAESER
8. Swedish Toxicology Science Research Center (Sweden)	AZAMES
9. FUJITSU KYUSHU SYSTEMS (Japan)	ADMEWORKS
10. IdeaConsult Ltd. (Bulgaria)	AMBIT
11. Molecular Networks GmbH and Altamira LLC (USA)	ChemTunes Studio

17th International Conference on QSAR in Environmental and Health Sciences

www.qsar2016.com

Tuesday June 14th, 2016

Session 1: Experience from a regulatory accepted use of (Q)SAR models: The ICH M7 guideline for pharmaceutical impurities

Salon 2B and 2C

Co-chairs: Naomi Kruhlak (US FDA, USA) and Angela White (GlaxoSmithKline, UK)

09:00 - 09:40 **Plenary talk - Regulatory use of (Q)SAR in drug development under ICH M7**

Mark Powley, US FDA, USA

09:40 - 10:00 **Incorporating (Q)SAR and expert reviews to ensure compliance with ICH M7**

Joel Bercu, Gilead, USA

10:00 - 10:20 **Practical implementation of QSAR analysis for ICH M7**

Jacky Van Gompel, Janssen, Belgium

10:20 - 10:40 **A targeted approach to enhancing (Q)SAR models for regulatory use**

Lidiya Stavitskaya, US FDA, USA

10:40 - 11:00 **Ames/QSAR international collaborative study**

Masamitsu Honma, National Institute of Health Sciences, Japan

11:00 - 11:20 **Coffee break**

Salon 2A

Session 2: ICH M7 case studies and roundtable

Salon 2B and 2C

Co-chairs: Naomi Kruhlak (US FDA, USA) and Angela White (GlaxoSmithKline, UK)

11:20 - 11:30 **The use of *in silico* tools to support expert review under ICH M7**

Alex Cayley, Lhasa Limited, UK

11:30 - 11:40 **Ease of interpretation vs performance in software applications supporting ICH M7**

Suman Chakravarti, MultiCASE Inc., USA

11:40 - 11:50 **Tools to support regulatory submission of ICH M7 (Q)SAR results**

Glenn Myatt, Leadscope Inc., USA

11:50 - 12:30 **ICH M7 Roundtable Discussion**

ICH-M7 今後の取り組み



- アデンダムの拡充 (EWG ?)
- QSAR予測精度の向上 (NIHS, QSARベンダー)
- QSAR結果のExpert Judgement評価手法の確立 (NIHS, PMDA)



ご清聴ありがとうございました



ICH-M7 EWGメンバー
2014年6月 ミネアポリス