

ICH日本シンポジウム2015
平成27年7月23日

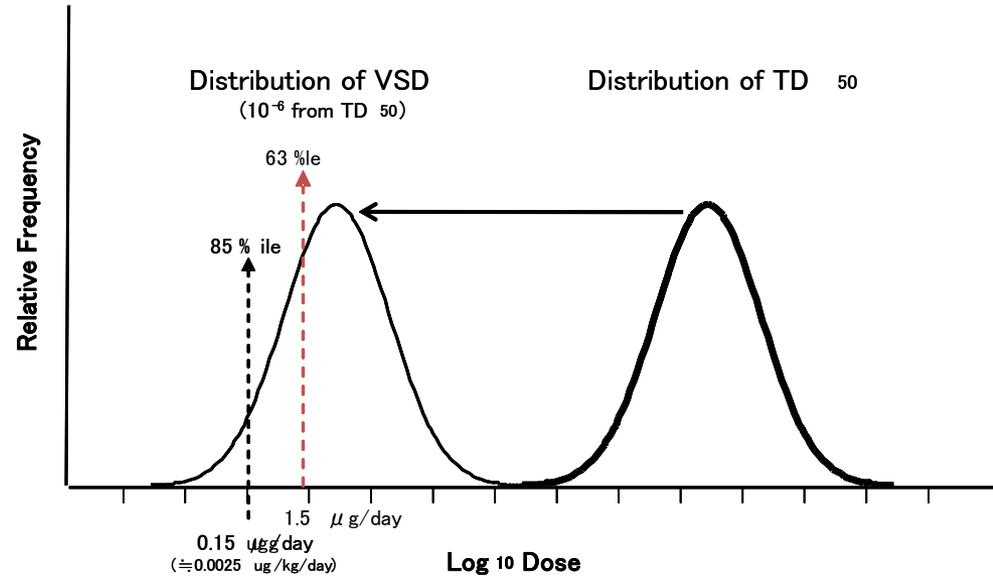
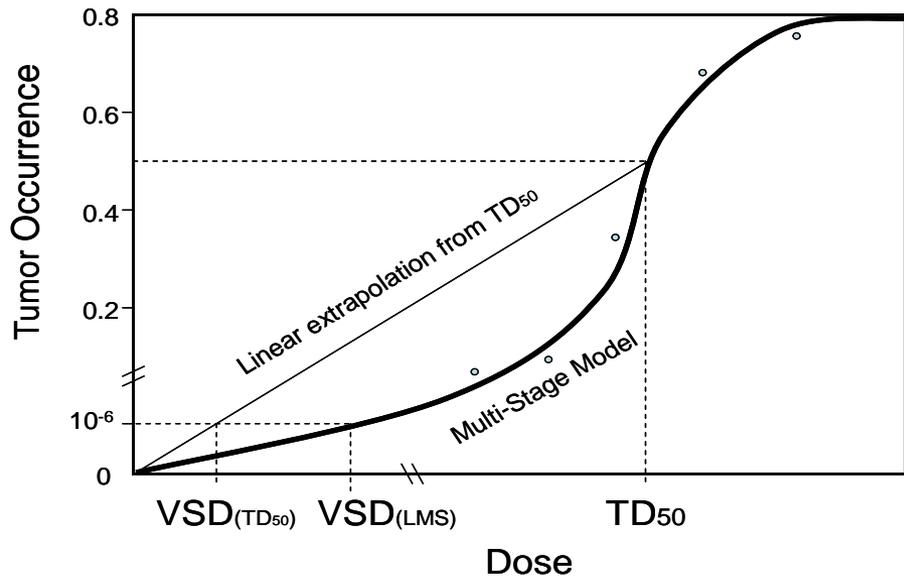
M7 Addendum: DNA反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理

国立医薬品食品研究所・変異遺伝部
本間 正充

これまでの経緯と進捗状況

- 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
- 2014年7月 **Step 4文書のWebの公開**
 - 1.5年の猶予期間後、2016年1月から実施
- 2014年11月 **Step4文書の和訳(Step5)完成**
 - パブリックコメントの対応と共に、審査管理課に提出済み
- 2015年3月 **Addendum(化合物特異的な許容摂取量)のStep2文書完成**
 - 2015年7月にWeb公開
 - 和訳版も完成済み、近々パブリックコメント募集

変異原性不純物の管理レベル; TTC



実際のリスク評価の際のユニットリスクの算定には、線形マルチステージモデルなどの数理モデルによるフィッティングを行って求められるが、TD₅₀からの直線外挿により、VSD (10⁻⁵~10⁻⁶ リスク)を求め、その分布を解析。

発がん性が最も感受性の高い毒性エンドポイントであるという仮定に基づいて、発がん性データベース (Carcinogenic Potency Database: CPDB) から得られるTD₅₀データの分布解析から求められている。

$$\text{VSD with } 10^{-5} \text{ risk } (\mu\text{g/person/day}) = \text{TD}_{50}/50,000 \times 50 \text{ kg} \\ \underline{1.25 \text{ mg/kg/day (TD}_{50}) \rightarrow 1.5 \mu\text{g/day (TTC)}}$$

リスク管理レベルの緩和

1. 曝露期間に応じた許容レベル (Less than Lifetime TTC)

Acceptable Intakes for an Individual Impurity

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

2. 化合物の特徴に応じた許容レベル (Compound-specific TTC、AI、or PDE)

化合物の特徴に応じた許容レベル(1)

注5

単官能基塩化アルキルは極めて弱い発がん物質であり、TD50値は36～1810 mg/kg/dayの範囲にある(n=15)。したがって36 mg/kg/dayというTD50値は、単官能基塩化アルキルの許容摂取量を算出する際、このクラス特異的発がん性に対し、依然として非常に慎重であるが、別の許容レベルを用いることができる。この発がんレベルは、既定の生涯TTC(1.5 µg/day)に相当するTD50である1.25 mg/kg/dayの10分の1以下であるため、単官能基塩化アルキルの一生涯及び一生涯より短い期間の1日摂取量を既定量の10倍とすることが妥当となる。

化合物の特徴に応じた許容レベル(2)

注4

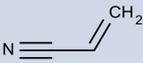
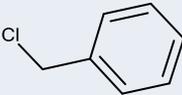
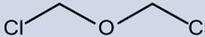
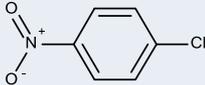
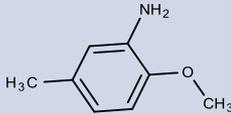
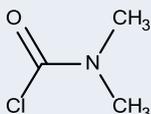
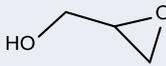
化合物特異的許容摂取量も、適切な生涯リスクレベルである 10^{-5} を用い、世界保健機関(WHO、International Program on Chemical Safety [IPCS] Cancer Risk Assessment Program)などの国際的に認知された機関が公表した推奨値から求めることができる。一般に、規制上の限度値として適用される値は最新の科学的に裏付けされたデータ又は方法に基づいている必要がある。

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

**Application Of The Principles Of The ICH M7 Guideline To Calculation Of
Compound-Specific Acceptable Intakes**

Current *Step 2* version
Dated 3 March 2015

(I)変異原性が発がんに関与すると考えられるもの(9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 (inhalation)	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	$\text{H}_2\text{N} - \text{NH}_2$	42 Inhalation: 0.2*	TD ₅₀ linear extrapolation

例1 ; p-クレシジン(2-メトキシ-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)。

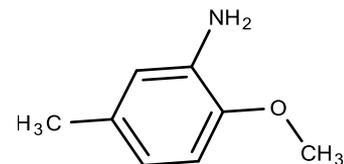
Study	Animals	Duration/ Exposure	Controls	Doses	Most sensitive site/sex	TD ₅₀ (mg/kg/d)
NCI*	50/sex/ group B6C3F1 Mice	Feed 2 yr	50	2: 0.5 and 1% Reduced after 21 wk to 0.15 and 0.3%. M: 260;552. F: 281; 563 mg/kg/d	Urinary Bladder /Male	44.7
NCI/NTP	50/sex/ group Fisher 344 rats	Feed 2 yr	50	0.5 and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

AIの計算

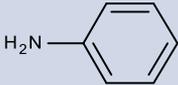
$$\text{生涯AI} = \text{TD}_{50} / 50,000 \times 50 \text{ kg}$$

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

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



(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)。

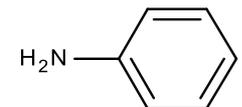
Study	Animals/ dose group	Duration/ Exposure	Controls	Doses	Most sensitive tumor site/sex	TD ₅₀ (mg/kg/d)
CIIT, 1982* Aniline HCl	130/sex/ group, CD-F rats	2 years (diet)	130	3: 200, 600 and 2000 ppm in diet (M;7.2;22;72 mg/kg/d)	Spleen (high dose) NOEL at low dose	Not reported
NCI 1978** Aniline HCl	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)

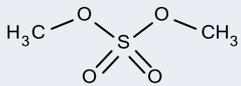
CIITの2年間のラットがん原性試験から得たデータを用いて、リスクに基づく用量レベルを算出している。用量レベルは摂餌中200、600、2000 ppmのアニリン塩酸塩であり、7.2、22、72 mg/kg/dayのアニリンの用量レベルに等しい。腫瘍は高用量の雄に認められ、22 mg/kg/dayでは脾臓の間質性肉腫が1件確認された。これらのデータに基づき、最低用量である7.2 mg/kg/dayを用いて無毒性量(NOEL)を定義している。PDEの計算は、(NOEL × 体重補正(kg)) / F1(5) × F2(10) × F3(1) × F4(10) × F5(1) である。

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

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



(III) 他のケース (3化合物)

Compound	CAS#	Chemical Structure	AI or PDE ($\mu\text{g}/\text{day}$)	Comment
p-Chloroaniline p-Chloroaniline HCl	106-47-8 20265-96-7		34	AI based on liver tumors for which mutagenic mode of action cannot be ruled out (not most sensitive site, which was spleen tumors associated with hemosiderosis) (1)
Dimethyl Sulfate	77-78-1		1.5	Carcinogenicity data available, but inadequate to derive AI. Default to TTC. (2)
Methyl chloride	74-84-3	$\text{Cl}-\text{CH}_3$	1,360	Defaulted to TD_{50} linear extrapolation even though tumors were likely species specific (3)

- 1) In vitroでは弱い変異原性を示す。In vivoの遺伝毒性(小核誘発)はメトヘモグロビン血症による2次的な要因と考えられるが、変異原性の作用機序を完全に否定できない。→AI
- 2) 多くの発がん試験が実施されているが、経口投与の試験が無い。→デフォルトTTC
- 3) 雄マウスで観察された腫瘍はヒトとは関連しないと考えられるが、データに不確定要素がある→AI

今後の予定

- 2014年3月 Addendum (化合物特異的な許容摂取量) の完成
 - 2015年7月にWeb公開
 - 和訳版も完成済み、近々パブリックコメント募集
 - 2016年の早い時期にStep4(?)
- 2016年～(?) Addendumの追加？

Compound	CAS#	AI/PDE (µg/day)	Comment
Mutagenic or non-mutagenic Chemicals			
Ethyl methane sulfonate	62-50-0	100	PDE based on threshold for in vivo mutagenicity
Formaldehyde	50-00-0	10,000 (oral)* 5,000 (inhalation)*	Oral PDE since not carcinogenic by oral route Based on published cancer model unique to formaldehyde
Methyl iodide	74-88-4	Not calculated	Carcinogenicity not relevant to humans
Allyl Bromide	106-95-6	15	Based on analysis of monofunctional alkyl bromides
Epichlorohydrin	106-89-8	3	Defaulted to linear extrapolation even though tumors were likely threshold
Styrene	100-42-5	360	No issues
Outside of the Scope of ICH M7			
Acrolein	107-02-8	Not Calculated	Mutagenic but not carcinogenic
Mesityl Oxide	141-79-7	Not Calculated	Not mutagenic.
Pending Assessments			
Acetamide	60-35-5	3,750	
Acetaldehyde	75-07-0		Mutagenic / carcinogenic but high exposure in diet
Phenol	108-95-2		Out of scope for M7 but there have been regulatory questions

* その他; 内因性に発生するもの、食事を介して摂取する可能性があるもの