

S2-4

Genotoxic (mutagenic) and carcinogenic assessment for impurities in pharmaceuticals

Tsuneo Hashizume

Takeda Pharmaceutical Company Limited, Pharmaceutical Research Division, Drug Safety Research Laboratories

The purpose of ICH M7 guideline is to provide a practical framework that is applicable to the identification, categorization, qualification, and control of the DNA-reactive mutagenic impurities. To limit potential carcinogenic risk, the Threshold of Toxicological Concern (TTC) is proposed as a new concept that refers to the establishment of a level of exposure for all chemicals. A TTC-based acceptable intake of a mutagenic impurity of 1.5 µg per person per day is considered to be associated with a negligible risk. However, to some impurities which have the existence of mechanisms leading to a non-linear dose response or have a practical threshold, a permissible daily exposure (PDE) can be applied based on the identification of a No-Observed Effect Level. Therefore, the understanding on the mechanism of genotoxic (mutagenic) action becomes more important. This presentation consists of a review for genotoxic (mutagenic) and carcinogenic assessment for impurities in pharmaceuticals according to ICH M7 guideline, and a case study of p-chloroaniline.

医薬品中の不純物に関する遺伝毒性（変異原性）及び発がん性評価

橋爪 恒夫

武田薬品工業株式会社 医薬研究本部薬剤安全性研究所

M7 ガイドラインは、医薬品中の DNA 反応性（変異原性）不純物が有する潜在的発がんリスクを制限する目的として、変異原性不純物の構造決定、分類、安全性確認及び管理に適用される実用的な枠組みを示している。この潜在的発がんリスクを制限するために、毒性学的懸念の閾値（TTC：threshold of toxicological concern）の概念を導入することで、がん原性試験が実施されていない化合物に関しても、許容され得る曝露レベルを提示しているのは本ガイドラインの特徴である。TTC に基づく変異原性不純物の許容摂取量は 1.5 µg/日であり、ヒトにおいて無視できる程のリスクしかないといみなされる。しかし、DNA 反応性化合物でも、解毒や効果的修復などにより、用量反応関係が非線形であるか実質的な閾値を持つような機序の存在が認識され、無毒性量の同定を基にした許容 1 日曝露量（PDE：permissible daily exposure）の適用が可能な場合がある。したがって、今後は DNA 反応性化合物といえども、遺伝毒性（変異原性）作用機序の理解が重要である。本発表においても、M7 ガイドライン内で事例研究された p-chloroaniline を題材にしながら、遺伝毒性（変異原性）と発がん性評価の相互理解の重要性を紹介する予定である。