

医薬品安全性情報 Vol.5 No.15 (2007/07/26)

国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部

目次

<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

各国規制機関情報

- Lenalidomide[‘Revlimid’]:妊娠回避プログラム[英 MHRA]2
- Colistimethate:ネブライザー吸入使用での肺毒性による死亡例[米 FDA]5
- Omalizumab:アナフィラキシーに関する新規枠組み警告[米 FDA]7
- Ceftriaxone sodium[‘Rocephin’]:カルシウム含有製品との併用時における潜在的リスクについて処方情報の改訂[米 FDA]9
- Cinacalcet:血清カルシウム低下の臨床試験結果のため透析を受けていない慢性腎疾患患者を適応から除外[カナダ Health Canada]11
- Nelfinavir[‘Viracept’]:製造過程における ethyl mesilate 混入のため欧州で回収と一時販売停止[EU EMEA]13
- WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2007[WHO]
 - Quetiapine:脱毛症の副作用報告(NZ)14
 - SSRI および venlafaxine:歯ぎしりの副作用報告(オランダ)16
 - Tacrolimus:悪性腫瘍の副作用報告(オランダ)17

注1) [‘○○○’]の○○○は当該国における商品名を示す。

注2) 医学用語は原則として MedDRA-J を使用。

先生各位

日本たばこ産業株式会社
鳥居薬品株式会社
中外製薬株式会社

欧州等におけるビラセプト製剤の回収について

謹啓

時下、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品ビラセプト錠につきまして、格別のご高配を賜り、厚くお礼申し上げます。

さて、2007年6月6日付でEMEA（欧州医薬品庁）及びロシュ社より「欧州等におけるロシュ社のビラセプト（全ての製剤）の回収」についてのプレスリリースがなされました。ロシュ社では、ビラセプト製剤の数ロットにメタンスルホン酸エチルエステルが製造上の問題により高いレベルで検出された^{注1)}ため、製品の全面的回収を実施しているとのことです。

注1). メタンスルホン酸エチルエステルは遺伝毒性を有する物質として知られていますが、今回の混入による人体への影響は不明とロシュ社は発表しております。

ビラセプト製剤につきましては、米国ファイザー社とロシュ社で製造しており、米国ファイザー社製の製剤を米国、カナダ、日本、韓国で販売し、その他の地域ではロシュ社製の製剤を販売しております。また、ビラセプト製剤の原薬であるメシル酸ネルフィナビルについても、米国ファイザー社とロシュ社がそれぞれ全く独立して製造しております。

今般、欧州等で回収の対象となっているビラセプト製剤はロシュ社製造の製剤であり、日本で販売している「ビラセプト錠」は米国ファイザー社製造の製剤であるため、回収の対象には該当いたしません。ロシュ社のホームページ^{注2)}にも記載してありますように、今回の欧州等におけるビラセプト製剤の回収が、日本で販売している製品に影響を及ぼすことはありませんので、ご連絡申し上げます。

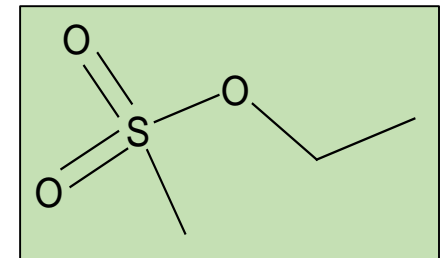
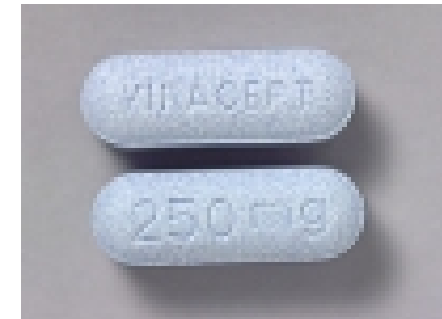
注2). <http://www.roche.com/med-cor-2007-06-06b>

謹白

ロッシュ社のビラセプト錠(抗HIV薬)へのEMS混入事件

- 2007年5月18日：錠剤から異臭がすると
の苦情が患者から寄せられる（スペイン）
- 2007年6月4日：高い濃度のEMSが混
入していることが判明
- 2007年6月5日：EMAが製品の回収を
指示

- ◆ 2007年3月～5月の製品ロットで一錠当たり約
920ppmの混入
- ◆ 患者平均一日最大2.75mgのEMSを摂取
(0.055mg/kg/day)
- ◆ 約2～2.5万人の患者（29カ国、フランス、ドイツ、
イタリア、ポルトガル、スペイン、英国を含む）が
暴露



EMS
(ethylmethanesulfonate)

遺伝毒性の予測とリスク評価

Enhancing safety and quality of life
through scientific research

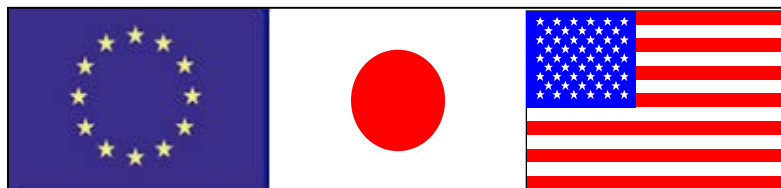


本間正充 変異遺伝部長

主な遺伝毒性試験OECDガイドライン

●No.471	細菌を用いる復帰突然変異試験	1997
●No.473	培養細胞を用いる染色体異常試験	1997
●No.474	骨髄あるいは末梢血の赤血球を用いる小核試験	1997
●No.475	骨髄細胞を用いる染色体異常試験	1997
●No.476	培養細胞を用いる体細胞突然変異試験 (MLAを含む)	1997
●No.477	ショウジョウバエを用いる伴性劣性致死試験	1984
●No.478	げっ歯類を用いる優性致死試験	1984
●No.479	哺乳類細胞を用いる姉妹染色分体交換試験(SCE)	1986
●No.480	酵母菌を用いる突然変異試験	1986
●No.481	酵母を用いる有糸分裂組換え試験	1986
●No.482	培養細胞を用いるDNA損傷、修復および不定期DNA合成(UDS)試験	1986
●No.483	哺乳類の精原細胞を用いる染色体異常試験	1997
●No.484	マウスを用いる毛色スポットテスト	1986
●No.485	マウスを用いる遺伝性 (相互) 転座試験	1986
●No.486	哺乳類肝臓細胞を用いるin vivo不定期DNA合成 (UDS) 試験	1997
●No.487	哺乳類細胞を用いるin vitro 小核試験	2010
●No.488	トランスジェニック動物突然変異試験	2011
●No.	In vivoコメット試験	2013

医薬品に関する遺伝毒性試験の標準的組み合わせ



In vitro試験

1. エームス試験

2. ほ乳類細胞試験 (以下のいずれか1つ)

- 染色体異常試験
- マウスリンフォーマ試験
- 小核試験

In vivo試験

3. 骨髄での小核試験

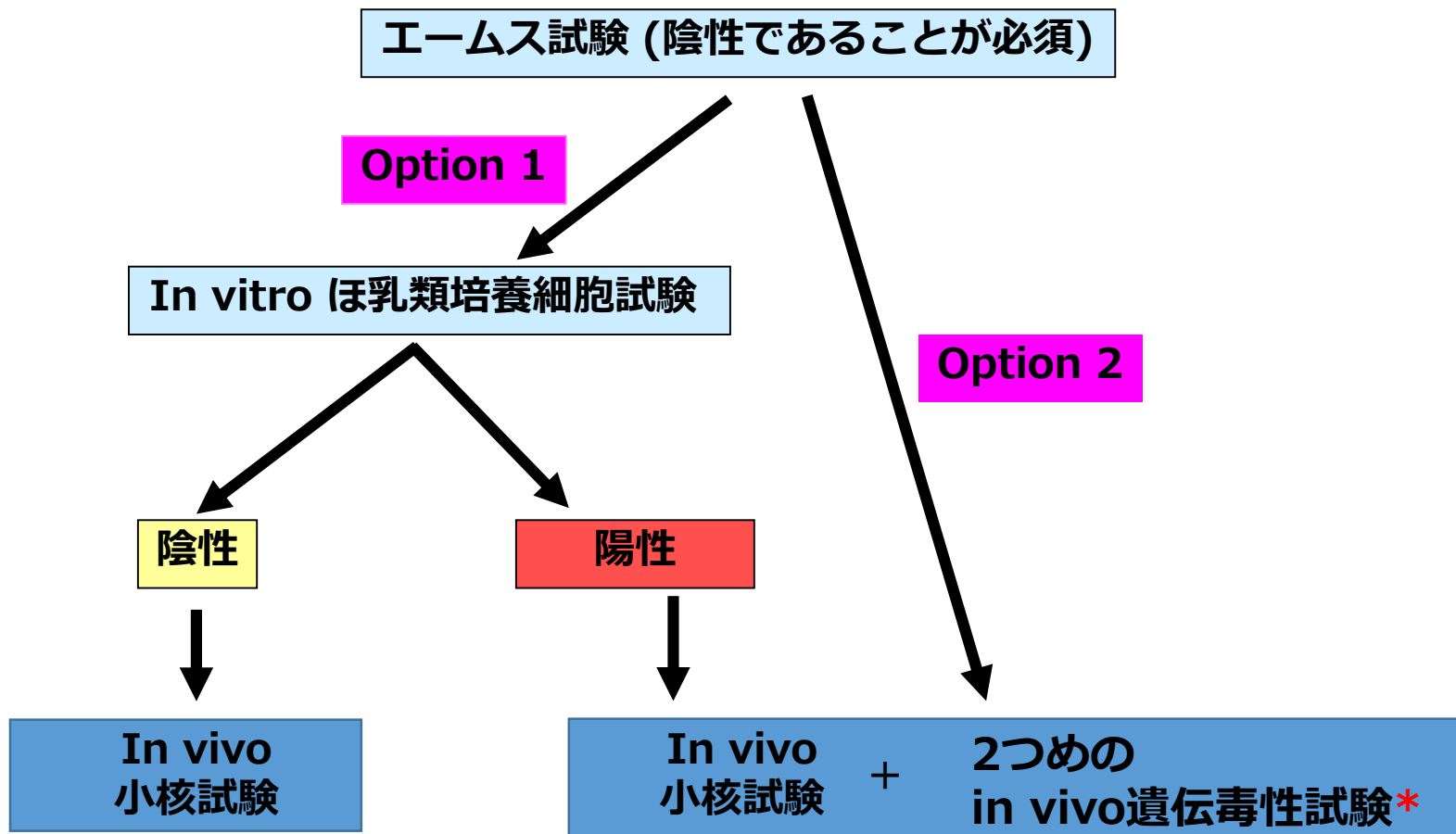
(オプション)

- コメット試験
 - トランスジェニック動物突然変異試験
-

In vitro 遺伝毒性試験と、げっ歯類発がん性試験の一致率 (%)

論文		エームス	MLA	染色体異常	小核
Krikland et al., Mutat. Res. 584, 1, 2005	Sensitivity 陽性一致率	58.8	73.1	65.6	78.7
	Specificity 陰性一致率	73.9	39.0	44.9	30.8

医薬品に関する遺伝毒性試験の標準的組み合わせのオプション ICH-S2R1 (2011)



*肝臓でのコメット試験、もしくはトランスジェニック動物での遺伝子突然変異試験

医薬品に関する遺伝毒性試験の標準的組み合わせ



QSAR

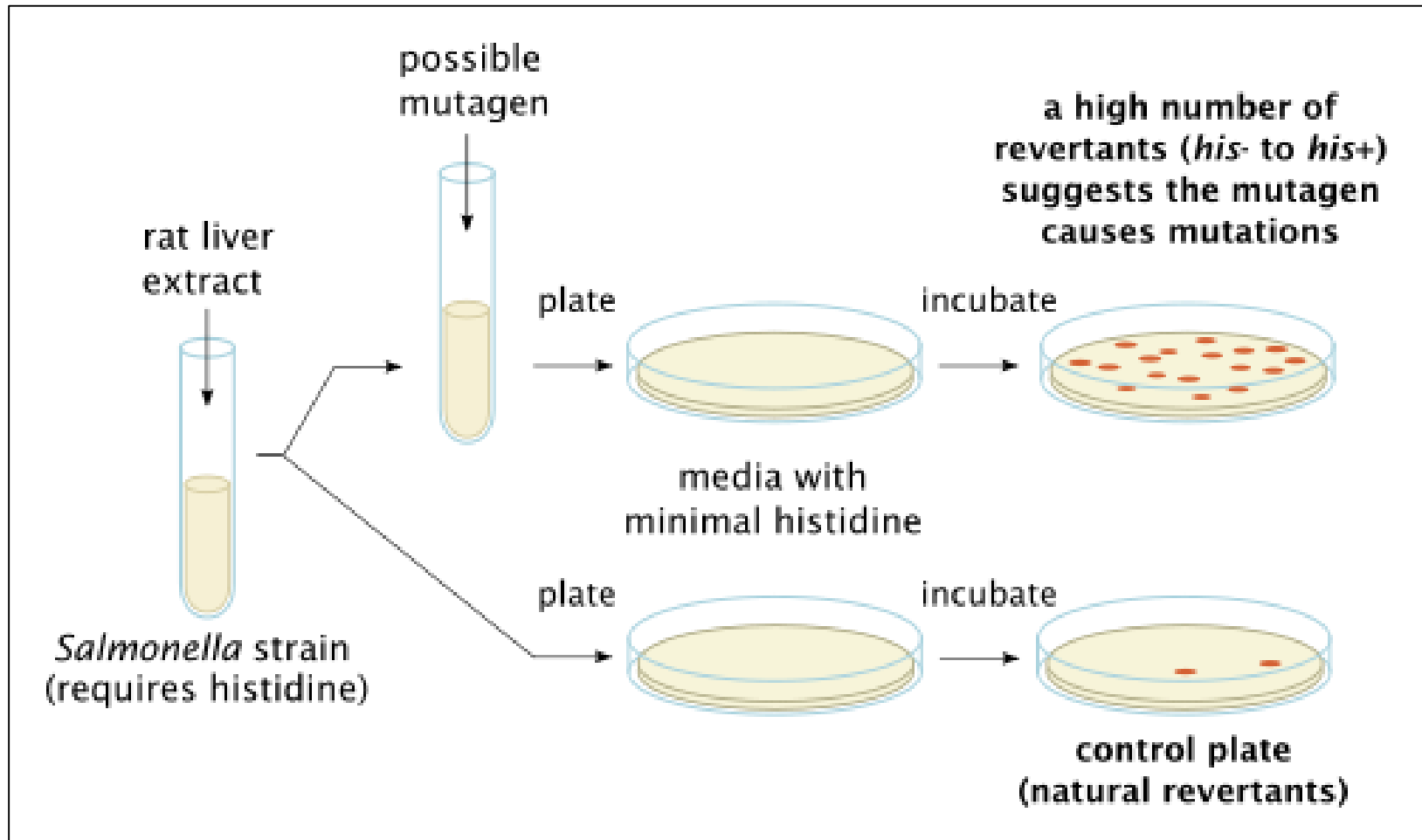
QSAR IS NOT SCIENCE FICTION

QSAR

試験

動

エームス試験



何故今、遺伝毒性（変異原性）QSARなのか？

◆ 医薬品の遺伝毒性不純物のリスク評価と管理への利用

- ◆ QSARによる変異原性の評価

◆ 化学物質の安全性評価への利用

- ◆ スクリーニング評価、優先付け

変異原性 (Q)SARツール (代表的なもの)

Expert
RULE-
BASED

DEREK, OncoLogic, Toxtree, OECD Tool box

多くの知見から得られた部分構造活性相関(SAR) の経験則をルール化した知識ベースにより、 定性的毒性予測を行う。

derek
NEXUS



OASIS
LMC
Laboratory of Mathematical Chemistry

Hybrid

OASIS/TIMES

化合物の構造からその毒性を予測する知識ベースと統計を組み合わせたもの。代謝予測機能を持つ。

MultiCASE
Incorporated

Leadscope[®]

Sarah
nexus

Statistical
QSAR-
BASED

Multi-Case, MDL-QSAR (SciQSAR), LSMA, CASER (VEGA), LAZAR, AWORKS, Sarah

化学物質の構造をフラグメントに分解後、パラメータに変換し、多変量解析、パターン認識等により試験結果を予測する人工知能型アプローチ。

国立衛研で化学物質の変異原性評価に利用している (Q)SARツール

化学物質審査
会で参考資料
として利用

エームス

- **DEREK** →
- **Multi-Case(MCPC4)**
- **ADMEWorks**
- **OASIS-TIMES** →

ラーサ社と共同研究

染色体異常
In vivo小核
反復毒性

ブルガス大学と共同研究

エームス
染色体異常
In vivo小核

既存化学物質(206)の(Q)SARによるAmes試験予測

		DEREK		Total	Sensitivity 73.1 %
		<i>In silico</i>			
		+	-		
Ames	+	19	7	26	
	-	21	159	180	Specificity 88.3 %
		40	166	206	Concordance 86.4 %

Hayashi et al., Mutat Res, 588, 129-135 (2005)

		MCASE		Total	Sensitivity 65.0 %
		<i>In silico</i>			
		+	-		
Ames	+	13	7	20	
	-	13	133	146	Specificity 91.1 %
		40	140	166	Concordance 88.0 %

		AWORKS		Total	Sensitivity 73.1 %
		<i>In silico</i>			
		+	-		
Ames	+	19	7	26	
	-	54	124	178	Specificity 69.7 %
		73	131	204	Concordance 70.1 %

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)	Rule	DEREK Toxtree	71.7 78.0	78.1 70.0	75.4 73.5
	Stat	Mcase LSMA	65.2 69.2	82.9 77.8	71.5 74.0
ハンセン (一般化学物質) 2,647化合物 (67%陽性)	Rule	DEREK Toxtree	80.9 85.2	59.1 53.1	73.7 74.6
	Stat	Mcase LSMA	74.6 67.8	74.0 63.8	74.4 66.4
ロッシュ(医薬) 2,335化合物 (13%陽性)	Rule	DEREK Toxtree	43.4 42.9	91.6 77.5	85.5 73.1
	Stat	Mcase LSMA	30.6 17.4	85.8 93.9	78.9 83.6

エームス試験結果のデータベース間の一致率

GTP: 米国EPA Gene-Tox Program

NCI: 米国National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH)

NTP: 米国NTP Program (P&G Inventory)

Databases	Intersections	Concordance
GTP/NCI; TA 100	20 chemicals	85%
GTP/NTP; TA 100	39 chemicals	79%
GTP/NCI; TA 98	18 chemicals	88%
GTP/NTP; TA 98	21 chemicals	92%

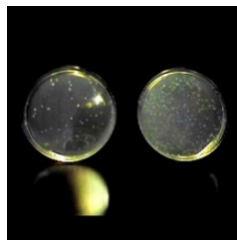
一致率 : 82%

Classical Test System

予測?



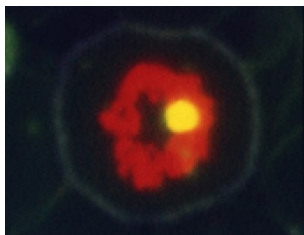
エームス試験



染色体異常試験



小核試験



ヒトがん原性



予測



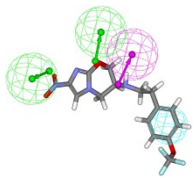
予測

MOA

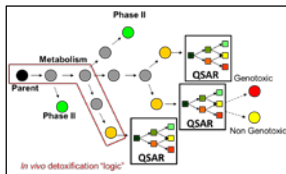


げっ歯類発がん性試験

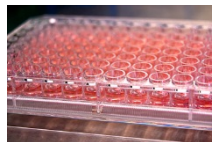
Integrated (Intelligent) Test System



Data/Structure & (Q)SAR



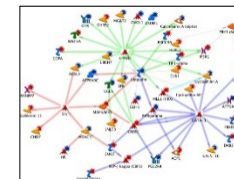
Mechanism based *in silico*



In vitro human cell screening



-omics

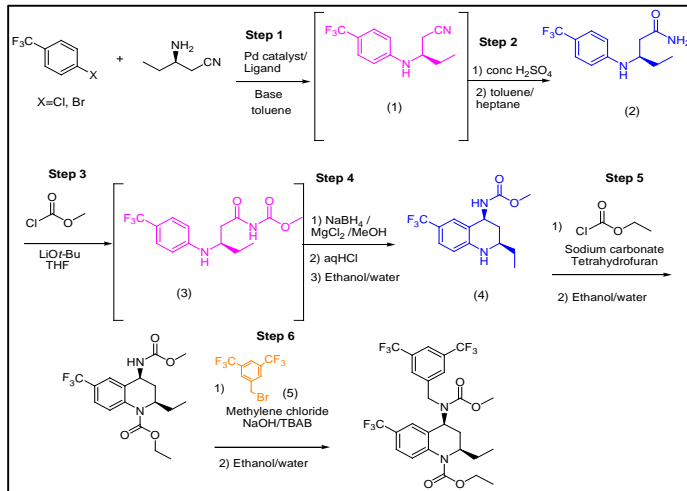


MOA & AOP



低曝露遺伝毒性物質のリスク評価と管理

-医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物のリスク評価と管理-



合成過程の合成過程の試薬、
反応中間体、副産物

遺伝毒性?



医薬品の分解物

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

DRAFT CONSENSUS GUIDELINE

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

M7

Current *Step 2* version

dated 6 February 2013

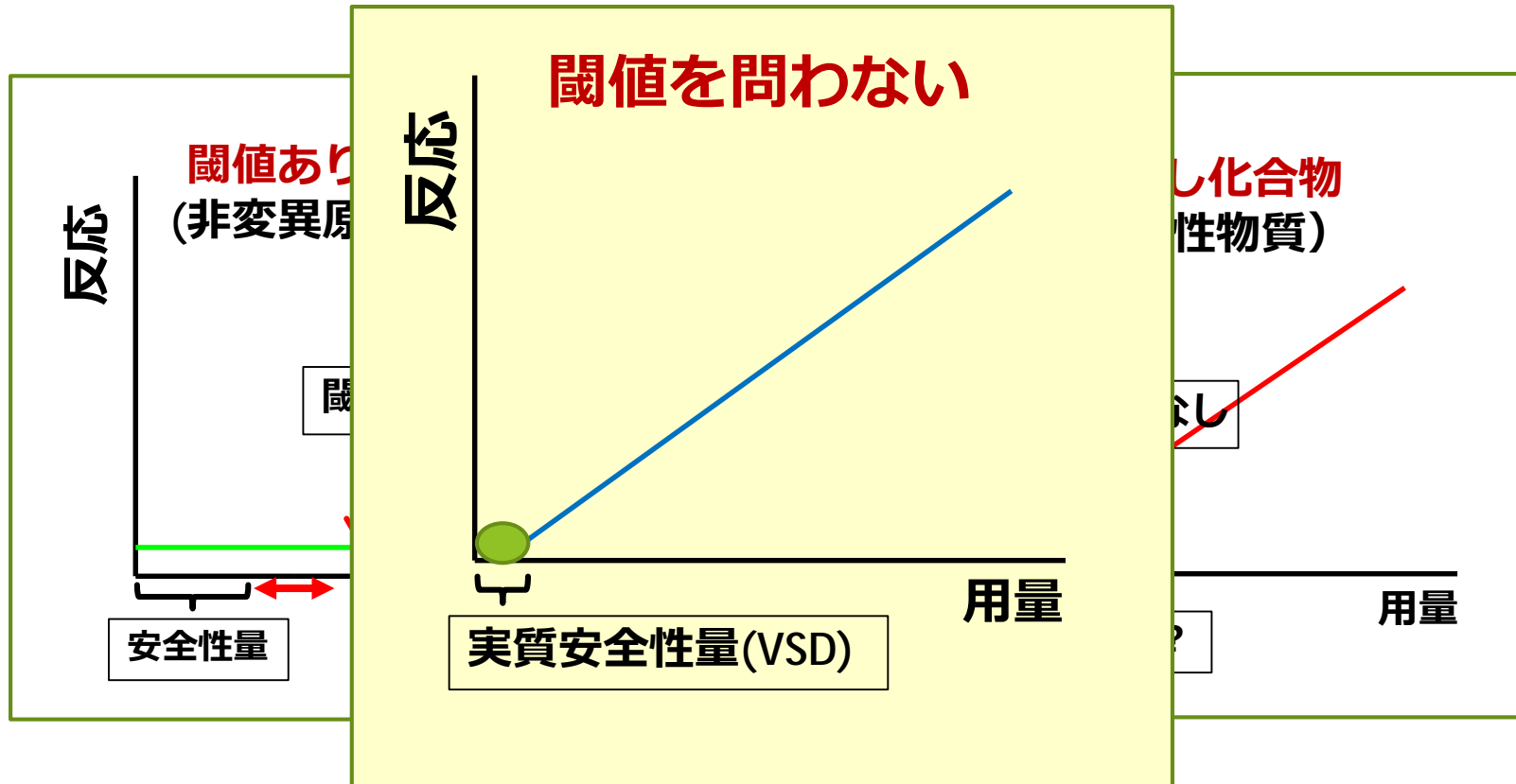
ICH-M7 ガイドライン

- ① 対象不純物はエームス試験陽性の変異原性物質のみ
- ② 毒性学的懸念の閾値（TTC）の適用
- ③ 治験薬にもリスク評価と管理を義務づける
- ④ (Q)SARを用いて変異原性を評価する

一般原則（エームス変異原性）

本ガイドラインは、低レベルで DNA に直接損傷を与え突然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 反応性物質に焦点を当てる。このタイプの変異原性発がん物質は、通常、エームス試験により検出される。その他のタイプの遺伝毒性物質は、通常、閾値機序を有しており、不純物として通常、存在しているレベルでは、大抵ヒトでの発がんリスクはない。

実質安全性量(VSD)



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

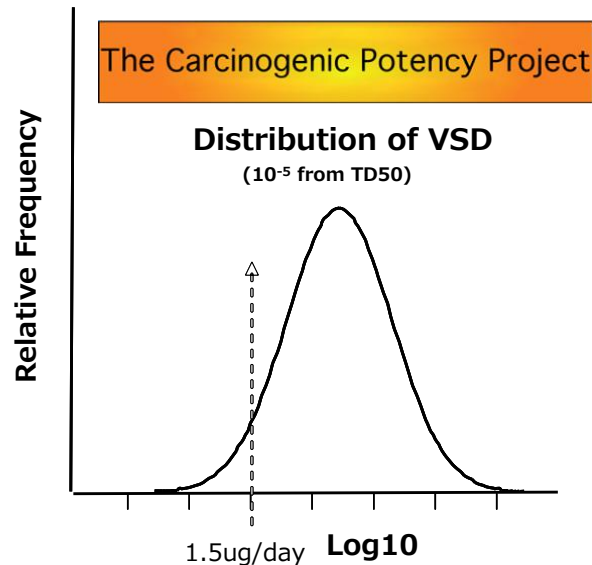
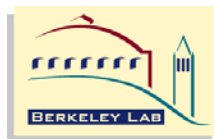
すべての化学物質について、その値以下では明らかな健康被害がないとするヒトでの包括的なVSD

1.5 μg /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
- 医薬品中不純物の変異原性発がん物質に適用

0.15 μg /人/日

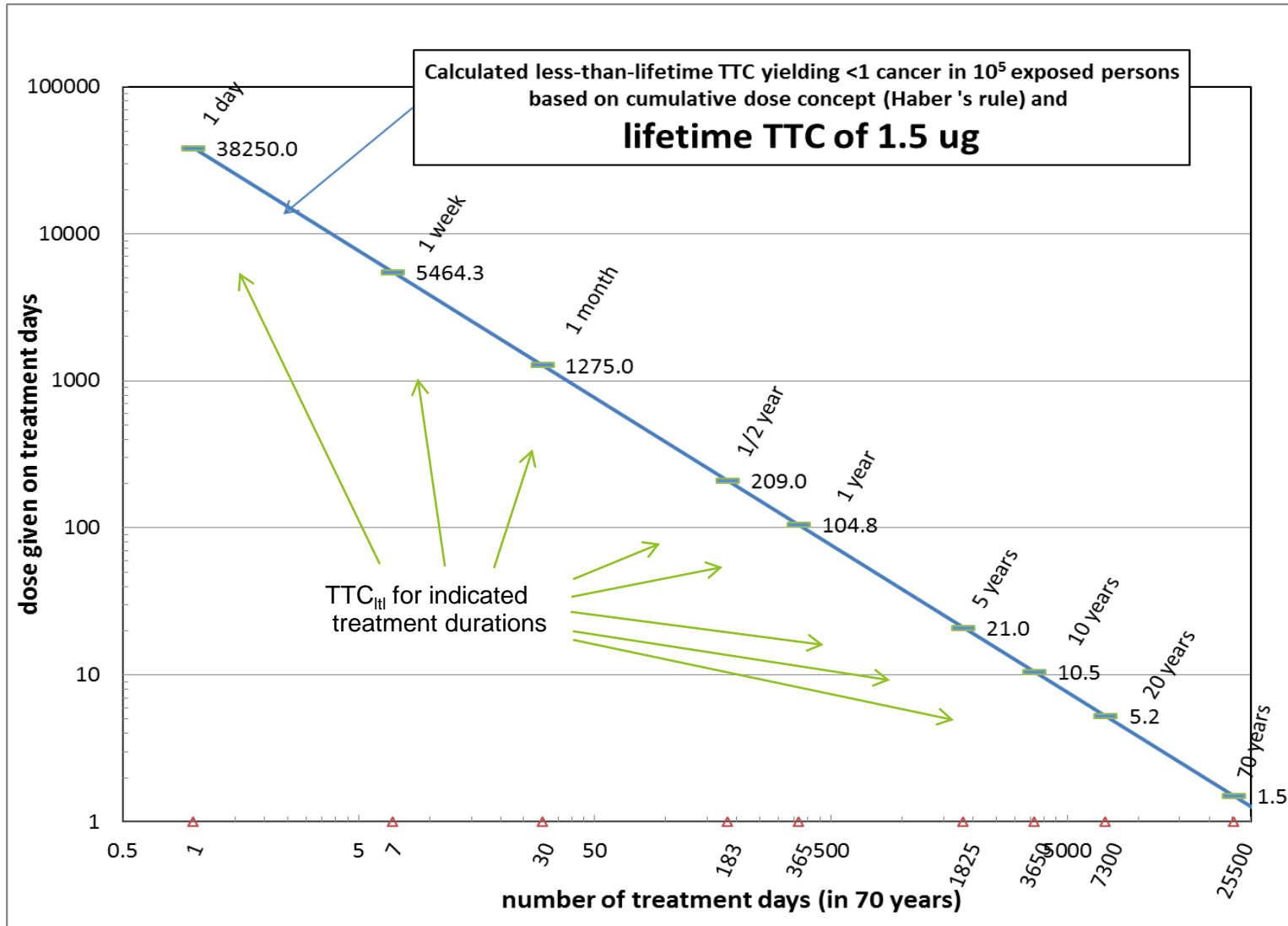
- 未知の化学物質の10%が発がん物質と仮定して、その99%が 10^{-6} の発がんリスクで担保される設定閾値
- 食事中に低レベルで存在する変異原性発がん物質に適用



新しいTTCの導入 (Generic TTC to Adjusted TTC)

- 曝露期間に応じた許容レベル
(Less than Lifetime TTC)
- 化合物の特徴に応じた許容レベル
(Compound-specific TTC)

Haberの法則を考慮したTTCレベル (10⁻⁵リスク)



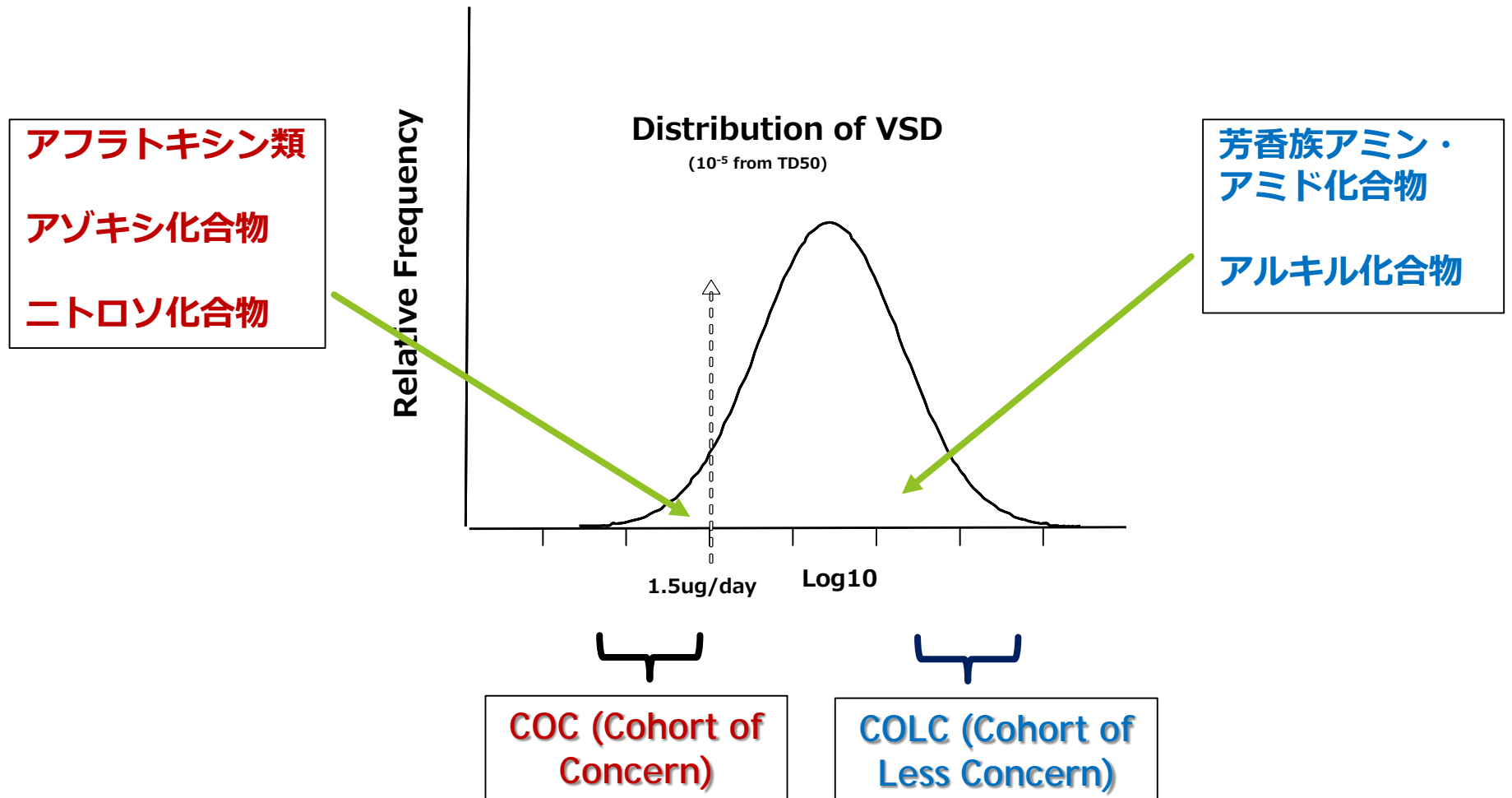
ICH-M7で提唱するTTCLレベル

Duration of treatment	≤ 1 month	>1 - 12 months	>1 - 10 years	>10 years to lifetime
Daily intake [$\mu\text{g}/\text{day}$]	120	20	10	1.5

← 治験薬 →

← 上市医薬品 →

懸念すべきクラス vs. 懸念が少ないクラス



化合物特異的許容摂取量 (ICH-M7, Note 5)

- 調査した**モノアルキルハロゲン化合物**のTD50は36-1810mg/kg/day (最低値 : 36mg/kg/day)
- 36mg/kg/dayは43.2 μ g/dayのVSDに相当
- 変異原性発がん物質のモノアルキルハロゲン化合物に関してはデフォルトの10倍のTTCレベルを許容できる(**15 μ g**)

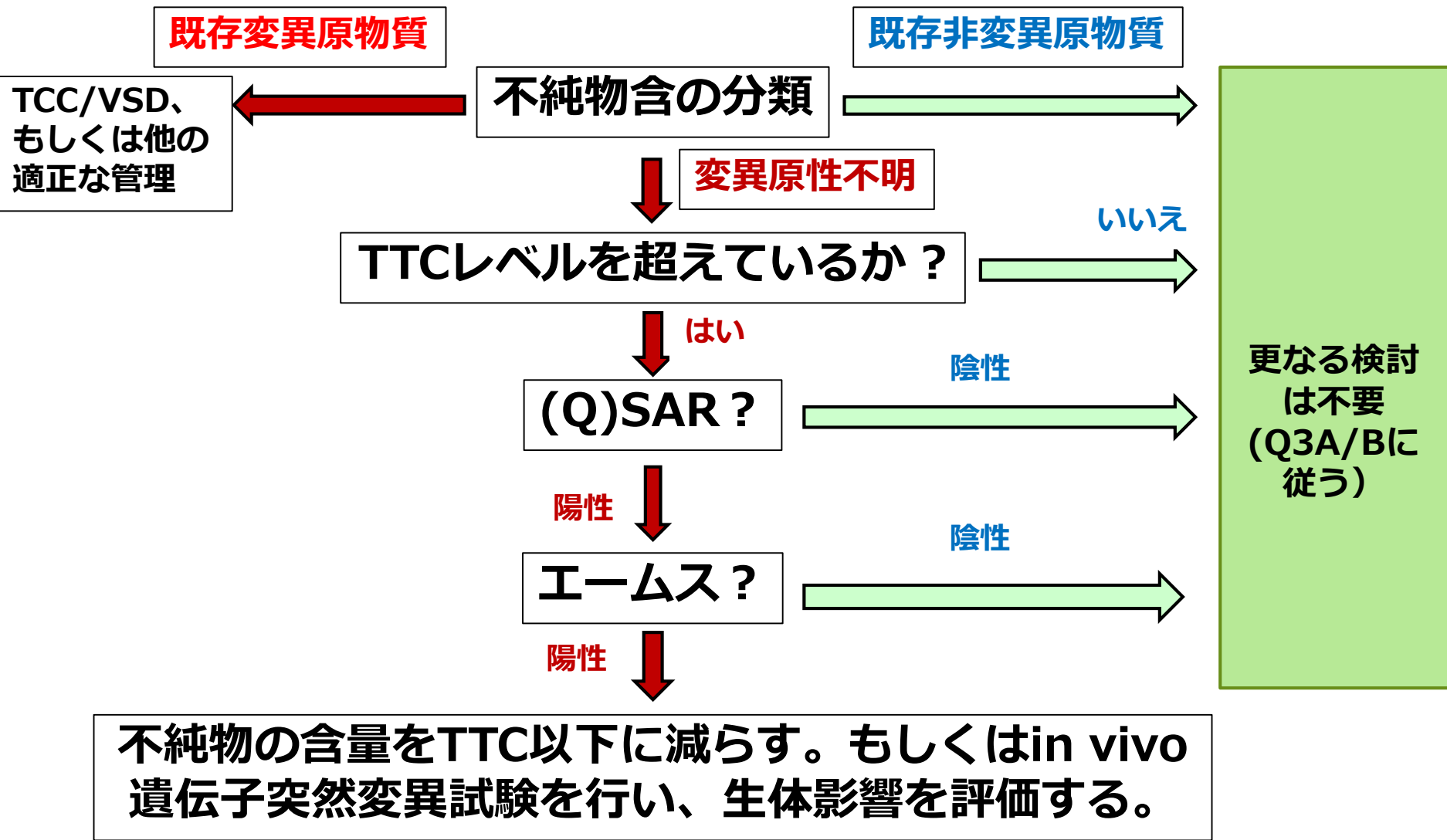
提案 (EFPIA)

- 頻繁に遭遇する個別の変異原性不純物に関しては、さらにCompound-specific TTCの表を作成する。

DNA反応性不純物のハザード評価の手順

- ① 不純物の分類
- ② 構造活性相関 ((Q)SAR) 解析
- ③ エームス試験
- ④ In vivo 試験によるフォローアップ

DNA反応性不純物の安全性確認のためのフローチャート



低曝露遺伝毒性物質のリスク評価

食品中化学物質（農薬、添加物） vs. 医薬品中不純物

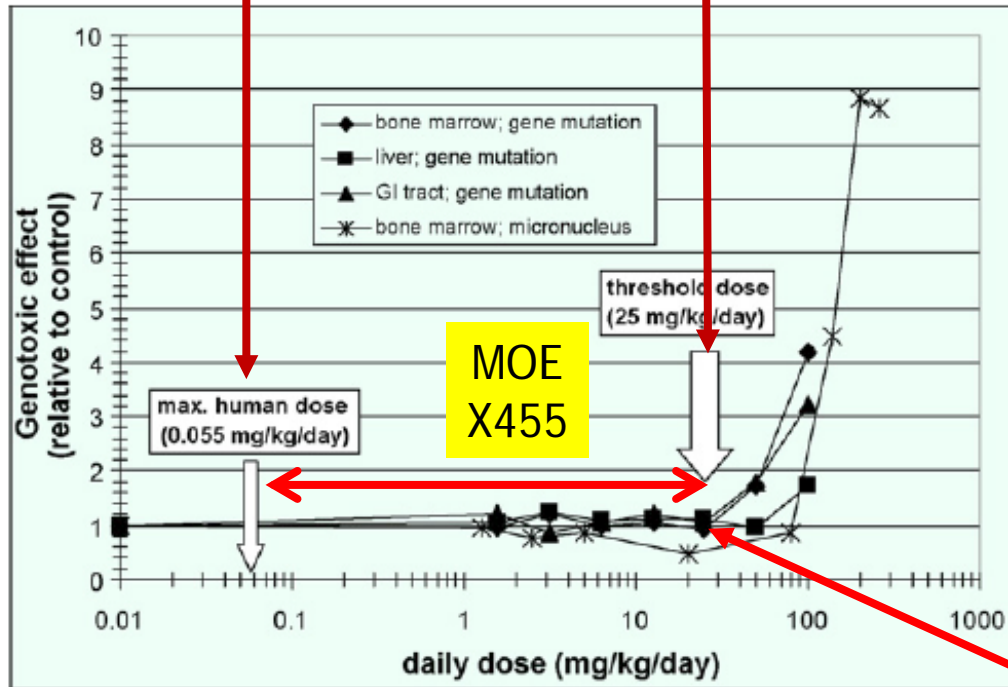
	食品中化学物質	医薬品中不純物
リスク/ベネフィット	リスク>ベネフィット	リスク<ベネフィット
曝露量評価	困難	容易
曝露期間	一生涯	生涯以下
対照物質の化学構造	多様	制限付

ロッシュ社のビラセプト錠 (抗HIV薬)へのEMS混入 事件(続き)



患者の暴露量

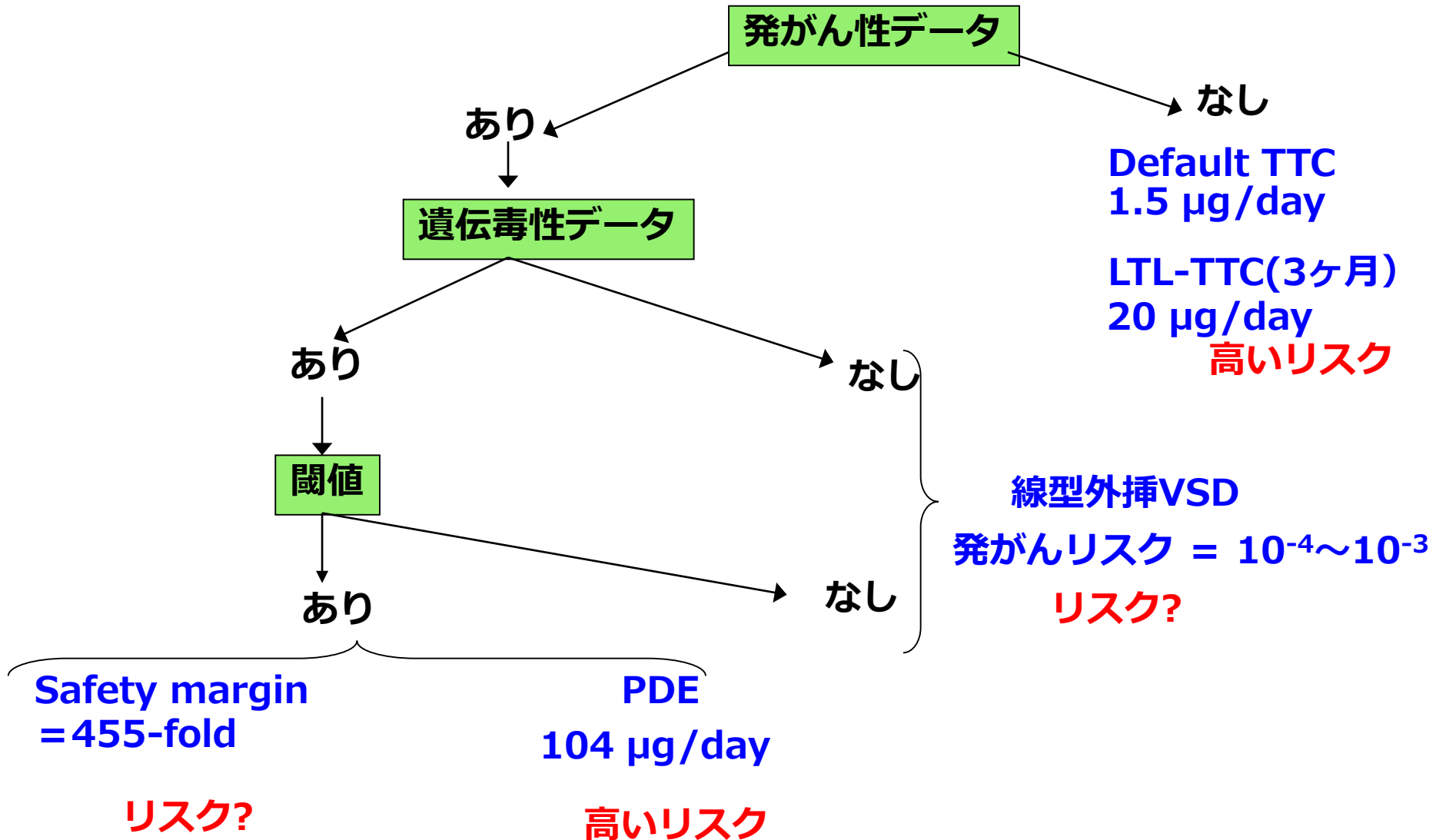
遺伝毒性NOEL



マウス小核試験
TGマウス突然変異試験

閾値？

EMS (2.75 mg/day) の発がんリスク評価の比較



EU規制当局の結論 – July 2008



European Medicines Agency
Press office

London, 24 July 2008

Doc. Ref. EMEA/CHMP/382256/2008

PRESS RELEASE

Studies assessed by the EMEA indicate no increased risk of developing cancer for patients who have taken Viracept contaminated with ethyl mesilate

Following a review of a number of toxicology studies, the European Medicines Agency (EMA) confirms that there is no increased risk of development of cancer for patients who have taken contaminated Viracept (nelfinavir).

The studies carried out by Roche showed that it is possible to calculate a threshold value below which ethyl mesilate does not cause any irreversible damage (mutations) in the DNA. The CHMP noted that patients or children born to mothers who had taken contaminated Viracept were exposed to ethyl mesilate levels well below this threshold, and therefore that there was no increased risk of developing cancer for these patients compared with those patients who were not exposed to the contaminant.

The Committee therefore concluded that there was no need to monitor patients who had been exposed to high levels of contaminated Viracept through specific patient registries.

変異遺伝部

SCIENCE FOR GENOME SAFETY

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

第一室：細胞生物学的試験研究室

山田雅巳

安井 学

第二室：微生物学的試験研究室

杉山圭一

ピーター・グルーズ

第三室：動物試験研究室(H24.10新設)

増村健一

堀端克良