

# 27F-pm10

(Q)SAR による変異原性不純物の評価に対するエキスパートレビューに関する研究

○福地 準一<sup>1</sup>, 北澤 愛莉<sup>2</sup>, 平林 啓司<sup>1</sup>, 本間 正充<sup>2</sup> ( <sup>1</sup>医薬品医療機器総合機構, <sup>2</sup>国衛研変異遺伝部)

【背景及び目的】医薬品中に含まれる不純物は、ICH Q3A/B ガイドライン等により適切な管理がなされている。しかしながら、これら不純物に変異原性が認められた場合には、より厳しい管理が要求される。このため、平成 27 年 11 月に 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) 不純物の評価及び管理」が施行された。ICH M7 では、不純物の変異原性を評価する手法として、実際の Ames 試験の替わりに 2 種類の QSAR 法 (ルールベース及び統計ベース) の実施が認められている。2 種類の QSAR 法による評価結果が異なる場合には、専門的な知識によるレビュー (エキスパートレビュー) が必要であるが、その考え方や具体的な方法論は確立されていない。以上を踏まえ、発表者らは、エキスパートレビューの対象となるモデル化合物を選定し、その手法について検討した。

【方法】エキスパートレビューの対象として、労働安全衛生法に基づき届出のあった化学物質のうち、強い変異原性が認められた 876 物質のリストから、2 種類の QSAR 法による評価結果が異なる 32 の変異原性物質をモデル化合物として選択した。これらモデル化合物に対して、OECD QSAR Toolbox を用いて類似構造を有する既知化合物を抽出し、抽出された化合物の変異原性の有無や、変異原性の警告構造を比較検討するリードアクロス手法をエキスパートレビューに取り入れた。

【結果及び考察】OECD QSAR Toolbox によって各モデル化合物に対して、類似構造を有する複数の化合物が抽出され、それらの変異原性の有無を総合的に評価した結果、75%のモデル化合物は、合理的に陽性と判断可能であった。このことから、エキスパートレビューのアプローチの一つとしてリードアクロス手法の有用性が示唆された。