

ICH Q3D (医薬品の元素不純物ガイドライン)

(2) 許容値の考え方

国立医薬品食品衛生研究所
ICH Q3D EWG副トピックリーダー
広瀬明彦

Q3Dステップ4のガイドライン文書構成

1. はじめに
2. ガイドラインの適用範囲
3. 元素不純物の安全性評価
4. 元素の分類
5. 元素不純物のリスク評価と管理
6. 元素不純物の管理
7. PDE とから濃度限度値の変換
8. スペシエーションその他
9. 分析方法
10. ライフサイクルマネジメント

用語

付録1: 曝露限度値の設定方法

付録2: 元素不純物のPDE値

付録3: 個別の安全性評価

付録4: 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法
解説事例－元素不純物の評価

3.1 元素不純物の経口，注射，吸入暴露経路ごとの安全性評価

科学論文、政府機関による検討報告及び研究、国際規制基準（製剤に適用されるもの）及びガイダンス、並びに規制当局による研究及び評価報告に記載された公知のデータに基づいて評価が、ICH Q3Cの原則に準拠している。

PDE値は有効数字1又は2桁とした（付録2の表A.2.1 が実際の運用値）

安全性評価において考慮した要素（上から順に重視した）

- 製剤中で生じ得る酸化状態*
- ヒトに対する曝露及び安全性データのうち適用可能なもの
- 最も適切な動物試験
- 曝露経路
- 適切な評価指標

一般的に、最も長期にわたる動物試験の成績に基づいてPDE値を設定した。より短期間の動物試験の成績が最も適切であると考えられた場合には、個別の安全性評価においてその根拠を示した。

*：最も毒性の強い酸化状態でのPDE値ではない
（ex. クロムは3価、水銀は無機水銀のPDE値が設定されている）

3.1 元素不純物の経口，注射，吸入暴露経路ごとの安全性評価

注射または吸入暴露のデータがない場合、あるいは安全性評価して十分なデータでない場合には、経口暴露時の生物学的利用率を基にした以下の修正係数を用いて、経口暴露時のPDE値からPDE値を算出した

- | | | | |
|---------------|-----------|------|----------|
| • 経口での生物学的利用率 | <1% | 修正係数 | 100 で除する |
| • 経口での生物学的利用率 | ≥1%、<50% | | 10 で除する |
| • 経口での生物学的利用率 | ≥50%、<90% | | 2 で除する |
| • 経口での生物学的利用率 | >90% | | 1 で除する |

経口での生物学的利用率または吸入時の職業暴露規制値が入手できない場合には、経口剤に対するPDEを、修正係数100で除した。

吸入暴露のPDE値の算出では、微粒子を用いた試験成績よりも可溶性塩類を用いた試験成績を優先した。また、データに応じて、局所（呼吸器系）毒性又は全身毒性から算出した。（用量は1日24時間、週7日間曝露量で換算）

- 曝露経路固有のPDE値の算出の起点として、経口曝露時のPDE値を考慮する。
科学的評価に基づき、注射及び吸入曝露時のPDE値がより適切な起点となる場合もある。
- 意図する投与経路により、局所影響を示すことが予想されるかどうかを評価して、
 - 局所影響が予想される場合には、PDE値の修正が必要かどうか。
 - PDE値の算出に用いた有害影響に関連する局所影響の発現を考慮。
 - 局所影響の発現が予想されない場合は、PDE値を調整する必要はない。
- 利用可能な場合には、意図する投与経路による元素の生物学的利用率を評価し、これを起点としたPDE値の曝露経路による生物学的利用率と比較する。
 - 生物学的利用率に差が認められる場合には、起点としたPDE値に修正係数を適用できる。例えば、ある元素の経口曝露時の生物学的利用率が50%で、意図する投与経路による生物学的利用率が10%の場合、修正係数5を適用。
- 新たな曝露経路のために提案されたPDE値が、起点としたPDE値を上回る場合には、品質特性についての考慮を必要とすることがある。

3.3 PDE値よりも高い量の元素不純物の妥当性(1)

PDE値よりも高い元素不純物含量が許容される場合として、以下の条件が考えられるが、これらに限定するものではない。

- 間欠投与
- 短期間投与(例えば、30日かそれ以下の場合)
- 特殊な適用である場合(例えば、生命を脅かす疾病、対処法の確立していない医療ニーズがある疾病、希少疾病)

例として修正係数のサブファクターアプローチ(WHO,2009; USEPA 2004)によりPDE値が高くなる妥当性を示した。

他のアプローチを用いてPDE値を超えたことの妥当性を示しても良い。

本ガイドラインで設定された値を超えるすべてのPDE値の提案には、個別にその妥当性を示すべきである。

PDE値よりも高い量の元素不純物の妥当性(2)

事例1 修正係数F1～F5のうちF2が10である場合、F2をトキシコキネティックス(TK)とトキシコダイナミックスに分ける事が可能で、TK修正係数は半減期と投与間隔により1～3.16に変化する。

元素X(NOEL: 1.1 mg/kg/day)にF1～F5を5、10、5、1、1と設定

$$\text{PDE} = 1.1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 220 \text{ } \mu\text{g/day}$$

血漿中半減期を5日間とすると、1週間に1回投与(約1半減期)のTK調整係数を1.58まで、また1ヵ月に1回投与(約5半減期)の調整係数を1まで低減することができる。F2に対してサブファクターアプローチを用いて、週1回投与される元素Xの量を次式により算出し、提案することができる。

$$\text{提案PDE} = 1.1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times (1.6 \times 3.16) \times 5 \times 1 \times 1) = 440 \text{ } \mu\text{g/day}$$

実際上は、この値を四捨五入して400 $\mu\text{g/day}$ にする。

3.3 PDE値よりも高い量の元素不純物の妥当性(3)

事例2 TK調整係数アプローチは、修正係数アプローチを用いて定められていない元素不純物についても適用できる。

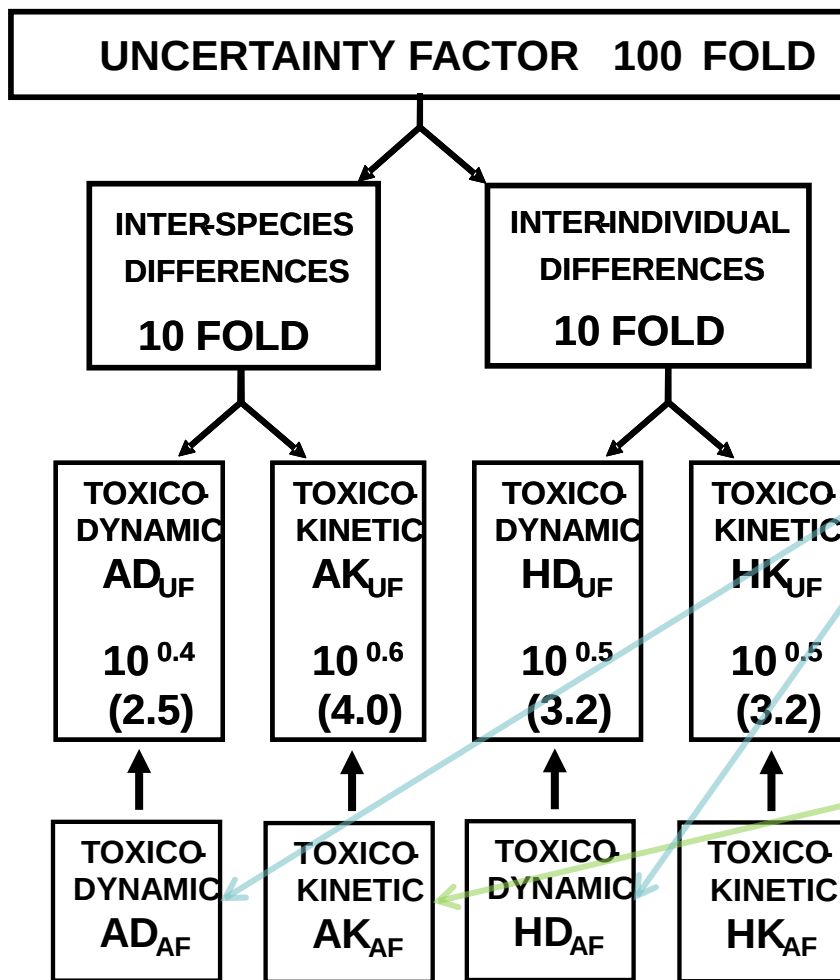
元素Zについては、ATSDRから引用したMRL(最小リスクレベル)である0.02 mg/kg/dayが経口製剤のPDE値として設定された(付録1参照)。

文献で血漿中半減期が4日間と報告されている。この元素は3週間(約5半減期)。一次反応速度式を用いて、MRLから設定されたPDE値1000 μ g/dayを以下のように修正した:

$$\text{提案PDE} = 0.02 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 1/3.16 = 3.16 \text{ mg/day}$$

実際上は、この値を四捨五入して3000 μ g/dayにする

種差と個体差の不確実係数の分割と化学物質特異的調整係数(CSAF)による置き換え
サブファクターアプローチの概念



- 標的組織、細胞の感受性の研究結果等による推定
(動物由来細胞からヒト由来細胞を用いた研究結果での比較)

- 動態学的パラメーター等による推定 (実験動物やヒトにおける血中濃度やAUC、CL等を比較検討)

A – animal to human; H– human variability;
D – toxicodynamics, K – toxicokinetics

AF - the adjustment factor calculated from chemical-specific data

ホウ素のTDI算出事例

- WHO飲料水水質ガイドライン (2009)

$$\text{TDI} = \text{BMDL}_{05} \div \text{UF} = 0.20 \text{ mg B/kg/day}$$

- BMDL_{05} : 10.3 mg B/kg/day [発生毒性]
- UF: 60 種差UF: 10 (default)

個体差AF(PK): 1.8 [健康な妊婦の妊娠後期のGFRから算出]

UF(PD): 3.2 (default)

集団の約95%での変動を対象して、GFRの平均値を95%タイル値で割った値を採用

- EPA Toxicological Review (2004)

$$\text{TDI} = \text{BMDL}_{05} \div \text{UF} = 0.20 \text{ mg B/kg/day}$$

- BMDL_{05} : 10.3 mg B/kg/day [発生毒性]
- UF: 66 種差AF (PK) : 3.3 [妊娠ラットと妊婦のホウ素クリアランスの比]
UF (PD): 3.16 (default)

個体差AF(PK): 2 [健康な妊婦のGFRから算出]

UF(PD): 3.16 (default)

WHOとは異なるデータを用い、特に子癇前症患者的ようなGFRの低い妊婦をカバーするために、GFRの平均値を99%タイル値で割った値を採用

PDE値よりも高い量を含む金属不純物の妥当性(その他の例)

ケースバイケースのリスクに基づいた考え方で個別に妥当性を示す例

- PDE値を設定するために採用した試験の曝露期間が生涯に対して短い場合に使用した(修正係数F3)が考慮できる。

F3＝毒性試験の期間が短い場合に適用する変数で、定数ではない

- 少なくとも半生涯継続する試験の場合は、F3＝1
- 器官形成の全期間を試験期間に含む生殖毒性試験の場合、F3＝1
- げっ歯類の6カ月の試験又は非げっ歯類の3年半の試験の場合、F3＝2
- げっ歯類の3カ月の試験又は非げっ歯類の2年の試験の場合、F3＝5
- より短期の試験の場合、F3＝10

＜曝露期間による補正を行う時の注意事項＞

- 曝露期間中に変異起きる確率が一定であると仮定した発がん性のリスクとは異なり、一般毒性のリスクは必ずしも曝露期間に正比例しない。
- F3は、短期曝露に対して低くなる傾向のある長期曝露の安全性を見込むための係数であるが、長期曝露のNOAELから短期曝露を推測するためにそのまま使用できない。
- 長期曝露のNOAELを短期曝露に補正した場合、短期あるいは単回曝露で認められる影響で求められるのNOAELと比較する必要がある。
- 短期間あるいは間欠の投与により予測される影響を最も適切に評価できる(できれば類似した曝露スケジュールの)実験データを選択する事が重要

4. 注射剤

最大一日投与容量が2 L の注射剤に関しては、最大一日投与容量を用いて設定PDE値から許容濃度を算出することができる。添付文書に記載されている一日投与容量又は臨床実務における通例上の一日投与容量が2Lを超える製剤（例えば、生理食塩水、ブドウ糖液、完全静脈栄養剤、洗浄用水）に関しては、設定PDE値からの許容濃度の算出に容量2 Lを用いることができる（Holliday *et al.* , 1957）。

付録 1 PDE値設定手法(Q3Cからの変更点)

- (ATSDRの)MRLが用いられた場合には、追加の修正係数は用いられていない。
- 発がん性元素に関しては、1:100000のリスクレベルをPDE値の設定に用いた。
- 吸入曝露時の設定PDE値は、職業性曝露限界を用いるか、修正係数を適用した。

さらに呼吸器系への特異的な影響を考慮している。

PDE値は最も適切な動物試験のNO(A)EL又は最小影響量(LO(A)EL)から算出:

$$PDE = NO(A)EL \times \text{Mass Adjustment} / [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5] \quad (A.1.1)$$

F5=NOELが得られなかった場合に適用されることがある変数。

NOELには、F5=1

NOAELには、F5=1～5

LOELには、F5=5～10

LOAELには、F5=10

多くの元素では、NOAELを使用してPDE値を設定したが、その際のNOAELとNOEL間の差について精査していない。選択した用量での有害性はないと考えてF5=1を適用。

付録 1 PDE値設定手法(Q3Cからの変更点)

パラジウム(経口):

パラジウムのNOAELは0.8～1.5 mg/kg/dayの範囲にあることが示唆。

マウスに約1.2 mg/kg/dayを生涯経口曝露させたところ、雌雄ともにいくつかの臓器にアミロイド症の発現率が有意に高くなり、また、成長抑制が雄で認められたが、雌では認められなかった。

PDE値の算出にLOELを用いたので、F5として係数5を選択

$$\text{PDE} = 1.2 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5) = 0.1 \text{ mg/day} = 100 \text{ } \mu\text{g/day}$$

銀(注射剤):

ヒトの長期間(2～9年)の静脈内投与のデータから銀のLOAEL:0.014 mg/kg/day。

皮膚内の銀の蓄積は有害と考えられないため銀中毒の所見をLOELとみなし、
F5として係数5を選択

$$\text{PDE} = 0.014 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5) = 14 \text{ } \mu\text{g/day}$$

Table A2.1金属不純物のPDE値¹⁾のステップ2からの変更点

	金属	PDE(μg/day)				金属	PDE(μg/day)		
		経口製剤	注射剤	吸入剤			経口製剤	注射剤	吸入剤
クラス1	As	15	15	2 1.9	クラス3	Rh ²⁾	100 1000	10	1 1.4
	Cd	5 5.0	2 6.0	2 3.4		Ru ²⁾	100 1000	10	1 1.4
	Hg	30 40	3 4.0	1 1.2		Tl	8 8.0	8 8.0	8 69
	Pb	5 5.0	5 5.0	5 5.0		Ba	1400 1300	700 1300	300 340
クラス2A	Co	50	5 5.0	3 2.9		Cr	11000	1100	3 2.9
	Ni	200 600	20 60	5 6.0		Cu	3000 1300	300 130	30 13
	V	100 120	10 12	1 1.2		Li	550 780	250 390	25
クラス2B	Ag	150 170	10 35	7 6.9		Mo	3000 180	1500 180	10 7.6
	Au	100 130	100 130	1 1.3		Sb	1200	90 600	20 22
	Ir ²⁾	100 1000	10	1 1.4		Sn	6000 6400	600 640	60 64
	Os ²⁾	100 1000	10	1 1.4		Niはクラス3からクラス2Aへ移動			
	Pd	100	10	1 1.0		Seはクラス2Aからクラス2Bへ移動			
	Pt	100 1000	10	1 1.4		Moはクラス2Aからクラス3へ移動			
	Se	150 170	80 85	130 140					

¹ 表中のPDE値は、有効数字1または2桁に丸めた(μg/day)。10より小さいPDE値は、1桁とし、近い値に丸めた。10より大きなPDE値は1桁目は0か5に丸めた。

² 適切なPDE値を設定するには十分なデータが無い場合、パラジウムのPDE値に基づいて設定した。

付録 3 Step2から大きく変更したPDE値

カドミウム(注射): 6 → 2

(Step2b) 0.6 mg/kg/dayのカドミウムを週に5日皮下投与したラットの12週間の試験のLOAELは0.6 mg/kg/day

$$\text{PDE} = 0.6 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 10 \times 2] = 6.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

カドミウムは吸入経路で発がん性があるので、F4は10を選択した。

この試験ではNOAELが特定されていないので、F5は2と設定した

塩化カドミウムをラットに皮下投与した別の単回投与試験で、72週間後に注射部位に肉腫が認められた(Waalkes et al., 1999)。注射部位に投与された不特定の量のカドミウムが通常よりも長時間にわたって捕捉されるかどうか不確かである。カドミウムの注射による実際の曝露量が計算値よりも低い可能性がある。

$$\text{PDE} = \frac{0.6 \text{ mg/kg} \times 5 \text{ day/wk} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 5 \times 10)}{7 \text{ day/wk}} = 1.7 \text{ } \mu\text{g/day}$$

吸入経路でカドミウムには発がん性が認められ、また皮下投与でも肉芽腫が認められたので、F4として係数5を選択した。これらの所見の妥当性は確かとは言えない。PDE値の設定にLOAELを使用したので、F5として係数10を選択した。

付録 3 Step2から大きく変更したPDE値

ニッケル(経口): 600 → 200

(Step2)ヒトでは、一般的にニッケルが皮膚と長期にわたって接触すると、感作される。ヒトのデータは、飲水に含まれるニッケルに単回経口曝露経口の用量(0.012 mg/kg)されると、ニッケルに感作されたヒトで皮膚炎が誘発されることを示している。一方、感作されていないヒトでは、これらのニッケル濃度に曝露されても、皮膚炎を生じなかった(Nielsen 1999)。

$$\text{PDE} = 0.012 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} = 0.60 \text{ mg/day} = 600 \text{ } \mu\text{g/day}$$

(Step4)可溶性のニッケル塩の経口RFDの算出では(US EPA, 1996)、ニッケル過敏症のヒトは考慮されていない。ラットにおける2年間発がん性試験(10、30又は50 mg/kg/dayの硫酸ニッケル6水和物)で、腫瘍は認められなかったが、すべての投与量で0～105週間に、雌で死亡に関する有意な曝露量-反応関係がみられ、10 mg/kg/day(2.2 mg Ni/kg/day)のLOAELを用いた。

$$\text{PDE} = 2.2 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 10) = 0.22 \text{ mg/day} = 220 \text{ } \mu\text{g/day}$$

付録 3 Step2から大きく変更したPDE値

白金族元素(経口): 1000 → 100

(イリジウム(Ir)、オスミウム(Os)、ロジウム(Rh)、ルテニウム(Ru))

白金及び、パラジウム以外の白金族元素(PGE)の毒性学的データは少ない。

(化学的性質は、白金よりもパラジウムに近い)

PGEの毒性に関する情報がないため、すべての曝露経路のPDE値は、より保守的なアプローチとして、**白金ではなくパラジウムのPDE値に基づいている。**

白金(経口): 1000 → 100

NOAEL 10 mg Pt/kg **diet**(28日間の総投与量: 4.1 mg Pt; 0.146 mg/day)を基に、経口曝露時のPDE値を算出した。ラットの体重は試験開始時に35g、試験を通しての体重増加平均値が235gだった。投与期間の平均体重135gを使用。

$$0.146 \text{ mg/day} / 0.135 \text{ kg} = 1.08 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 1.08 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1) = 108 \text{ } \mu\text{g/day}$$

付録 3 Step2から大きく変更したPDE値

モリブデン(経口): 180 → 3000

(Step2b) Fungweら(1990)は、雌性ラットにモリブデンを0、5、10、50又は100 mg/L含む飲料水を与え、受胎能力/生殖性能を検討した。6週間後には、性周期(3サイクル)及び腔細胞診に認められた。一部の雌性ラットを無処置雄性ラットと交配させたところ10 mg/L以上の濃度で性周期、妊娠時体重及び胎児に影響が認められた。5 mg/LがNOAEL(0.9 mg/kg/day)と算出した。

$$\text{PDE} = 0.9 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 1 \times 5 \times 1] = 0.180 \text{ mg/day} = 180 \text{ } \mu\text{g/day}$$

胎児への影響を基に、F4は5を選択した。

ラットに混餌投与した脱水モリブデン酸ナトリウムの毒性を評価するGLP準拠90日間毒性試験で、60 mg Mo/kg/dayの投与量において体重、体重増加量、飼料効率、一部の臓器重量(絶対重量及び体重に対する相対重量)及び腎の病理組織学(雌2例の近位尿細管の軽度なびまん性の過形成)に対する影響などが認められた。この試験のNOAELが17 mg Mo/kg/dayであると結論。

$$\text{PDE} = 17 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 3.4 \text{ mg/day} = 3400 \text{ } \mu\text{g/day}$$

付録 3 Step2から大きく変更したPDE値

アンチモン(注射): 600 → 90

(Step2b) 注射による曝露時のPDE値

ラットに腹腔内反復投与した後の最も感受性の高い指標は、肝臓の異常所見で無毒性量(NOAEL) 3.0 mg ~~Se~~/kg/dayに基づいて決定した。

$$\text{PDE} = 3000 \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1] = 600 \mu\text{g/day}$$

ラットへの腹腔内反復投与後の最も感受性の高い評価指標は、肝臓の異常所見(肝臓被膜の炎症、肝細胞壊死及び肝変性)であった。NOAELである3.0 mg APT/kg/day(アンチモンとして1.1 mg/kg/day)に基づいて決定した。

付録1で取り上げた修正係数(F1～F5)を考慮に入れ、また週3日投与から連続投与に修正して、注射による曝露時のPDE値を以下のように算出した。

$$\text{PDE} = \underline{1100 \mu\text{g/kg/day} \times (3/7)\text{day/wk} \times 50 \text{ kg}} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 94 \mu\text{g/day}$$