

Q3C(R8) : 医薬品の残留溶媒

Q3C (R8)EWG Deputy Topic Leader
PMDA
松本 洋典

Q3C(R8)の目的

以下の3つの新規溶媒のPDEを設定する

- 2-Methyltetrahydrofuran
(2-メチルテトラヒドロフラン: 2-MTHF)
- Cyclopentyl methyl ether
(シクロペンチルメチルエーテル: CPME)
- Tertiary butyl alcohol
(ターシャリーブチルアルコール: TBA)

<タイムライン>

2020年3月	Step 2 合意
2020年4-10月	各極パブコメ期間
2020年10月	TC開催
2021年4月	Step 4 合意

2-メチルテトラヒドロフラン(2-MTHF)

遺伝毒性:

遺伝毒性があるという証拠はない

発癌性:

発がん性に関するデータは入手できない

生殖毒性:

生殖毒性について信頼できる情報はない

反復投与毒性:

3カ月経口反復投与毒性試験において500mg/kg/day以上での腎重量、コレステロール値、プロトロンビン時間、肝細胞腫大より、
NOEL: 250 mg/kg/day

$$\text{PDE値} = \frac{250 \times 50}{5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 50 \text{ mg/day} \quad \underline{\text{(Class 3)}}$$

ラットからヒトへの外挿	F1 = 5
ヒトの個体差	F2 = 10
3カ月試験(げっ歯類)	F3 = 5
重篤な影響なし	F4 = 1
NOELが得られた	F5 = 1

シクロペンチルメチルエーテル(CPME)

遺伝毒性:

遺伝毒性があるという証拠はない

発癌性:

発がん性に関するデータは入手できない

生殖毒性:

2世代生殖毒性試験において、児動物の体重減少が認められたが、詳細な毒性情報が入手できない。

反復投与毒性:

28日間試験において、700 mg/kg/day投与群の雄に死亡、流涎、中枢神経影響が認められた。NOELは150 mg/kg/dayであった。(その他90日間経口投与試験(詳細未入手)と90日間吸入試験あり)

$$\text{PDE値} = \frac{150 \times 50}{5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1} = 15 \text{ mg/day} \quad \text{(Class 2)}$$

ラットからヒトへの外挿	F1 = 5
ヒトの個体差	F2 = 10
3カ月未満試験(げっ歯類)	F3 = 10
重篤な影響なし	F4 = 1
NOELが得られた	F5 = 1

ターシャリーブチルアルコール(TBA)

遺伝毒性:

遺伝毒性があるという証拠はない

発癌性: (ラットとマウスの飲水投与試験(NTP))

TBAによる毒性と発がん性の標的は、ラットへの腎臓とマウスへ甲状腺と膀胱であった

NTPの結論は、雄ラットと雌マウスに対する発がん性に“いくらかの証拠がある”というものであった

生殖毒性:

限定的な情報であるが、比較的高用量で発達遅延と周産期死亡に対するいくらかの証拠がある

反復投与毒性: (ラットとマウスの13週飲水投与試験)

ラット: 最高用量群で死亡と雌における腎症の発生率増加、雌雄の膀胱の移行性上皮過形成が認められた。LOELは腎症の増加にもとづいて176mg/kg/dayと同定された。

マウス: 最高用量群で死亡と最高用量群とその下の用量群で膀胱の移行性上皮過形成が認められた。NOAELは1786mg/kg/dayと同定された。

ターシャリーブチルアルコール(TBA)

発がん性試験結果に基づいて2つのシナリオで評価

1. 雄ラットの腎臓の病変および腫瘍の所見はヒトとの関連がないが、最低用量群 (LOEL = 175 mg/kg/day) の雌ラットで認められた腎症の重篤度の増加をPDE値の算出に使用する。

$$\text{PDE値} = \frac{175 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 35 \text{ mg/day}$$

F1 = 5、F2 = 10、F3 = 1 (長期試験)、F4 = 1 (低用量での重篤度が対照群と類似)、F5 = 5 (LOAEL)

2. 雌マウスの低用量群 (LOEL = 510 mg/kg/day) の甲状腺における濾胞細胞過形成発生率の増加をPDE値の算出に用いる。

$$\text{PDE値} = \frac{510 \times 50}{12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 42.5 \text{ mg/day}$$

F1 = 12、F2 = 10、F3 = 1 (長期試験)、F4 = 1 (過形成が最小から軽度であり、甲状腺腫瘍が低用量で認められなかったため)、F5 = 5 (LOAEL)

結論としてTBAのPDE値を 35 mg/day (Class 2) とした

まとめ

Class 2への追加

<i>Solvent</i>	<i>PDE (mg/day)</i>	<i>Concentration (ppm)</i>
Cyclopentyl methyl ether (CPME)	15.0	1500
Tertiary butyl alcohol (TBA)	35	3500

Class 3への追加

2-Methyltetrahydrofuran (2-MTHF)

ご清聴ありがとうございました