

36 1 はじめに

37

38 医薬品に混入する金属不純物は複数の起源に由来する。例えば、原薬の合成において意
39 図的に添加されたり、不純物（例：製造機器との相互作用により混入するもの、又は製
40 剤の各構成成分に含まれるもの）として存在し、その結果、製剤中で検出されるかもしれ
41 ない。これらの金属不純物は、患者に対して治療上のベネフィットをもたらすことはな
42 く、その製剤中の残留量は許容限度値内に管理されるべきである。本ガイドラインは、
43 金属不純物の毒性データの評価、毒性学的に懸念のある金属における1日許容曝露量
44 (permitted daily exposure : PDE) の設定、製剤中に含まれる金属不純物の量をPDE値以
45 下に抑えるための管理方法の策定、で構成されている。製剤中の金属不純物がPDE値以
46 下に管理されていれば、工程能力に基づいて設定した限度値をさらに厳しくする必要は
47 ない。本ガイドラインで設定したPDE値は、小児を含む全患者の健康を保護するもので
48 あるが、毒性に基づいて設定された閾値よりも低い値で製剤の品質特性に影響を及ぼす
49 金属（例：原薬の分解に触媒として作用する金属）については、さらに低い値での管理
50 を求められる可能性もある。また、PDE値が高い場合にも、他のガイドラインに従い品
51 質の観点に基づいた限度値の設定が必要となる可能性もある。

52

53 製剤中に含まれる金属不純物を管理するための方策の開発は、ICH Q9で定めているリス
54 クマネジメントプロセスと同様である。本ガイドラインでは、製剤に含まれる金属不純
55 物を評価及び管理するためのプロセスを、特定、分析、評価及び管理の4つのステップに
56 分けて記載する。

57

58 新たな安全性データが得られた場合、本ガイドラインが改訂され、PDE値の変更又は新
59 々な金属不純物や投与経路が加えられる可能性がある。誰もが関連する安全性データを
60 要求、提出することができる。

61

62 2 ガイドラインの適用範囲

63

64 本ガイドラインの PDE 値は、毒性が懸念される金属不純物の安全許容限度値に基づいて
65 設定されている。本ガイドラインは、新製剤 (ICH Q6A 及び Q6B の定義に従うもの) 及
66 び既存の原薬を用いた新規製剤に適用される。タンパク質、ポリペプチド (組換え又は
67 非組換え細胞培養発現系により製造されるもの)、それらの誘導体及びそれらが構成成
68 分である医薬品 (例: コンジュゲート) を含有する製剤は、本ガイドラインの適用範囲
69 に含まれる。また、合成されたポリペプチド、ポリヌクレオチド及びオリゴ糖類を含有
70 する製剤も、本ガイドラインの適用範囲に含まれる。

71

72 本ガイドラインは、生薬、放射性医薬品、ワクチン、細胞の代謝産物、DNA を成分とす
73 る医薬品、アレルゲン抽出物、細胞、全血、細胞性血液成分、動植物由来の生薬製剤、
74 体循環に移行しない透析液及び薬理作用を目的として添加された金属を含有する製剤に
75 は適用されない。

76

77 本ガイドラインは、開発段階で臨床試験に用いられる製剤には適用されない。開発後期
78 の段階において、実生産を反映した工程で調製した新製剤中に含まれる金属不純物を評
79 価する際には、本ガイドラインの考え方を用いてもよい。

80

81 既存の市販製剤に対する本ガイドラインの適用については、各極の規制に従う。

82 3 金属不純物の安全性評価

83 3.1 経口製剤、注射剤及び吸入剤における金属不純物の安全性評価の原則

84

85 各金属不純物の PDE 値を設定する際に用いた方法の詳細については、付録 1 に示す。本
86 ガイドラインに含まれる金属は、科学論文中の公表データ、政府機関による検討報告や
87 研究、製剤に適用される国際規制基準及びガイダンス、並びに規制当局が発行する研究
88 及び評価報告に記載の公知のデータに基づいて評価が行われており、このプロセスは、
89 ICH Q3C で用いられた原則に準拠している。経口製剤、注射剤及び吸入剤における PDE
90 値を設定するために、既存の情報を精査した。

91

92 PDE 値の設定根拠とした、重要な安全性評価試験の概要を金属別に付録 3 に示す。Os、
93 Rh、Ru 及び Ir については、いずれの投与経路でも PDE 値を設定するための十分なデー
94 タが存在しないため、これらの金属の PDE 値は、Pt との類似性に基づいて設定された。
95 各金属の PDE 値を、付録 2 の、表 A.2.1 に示す。

96

97 以下に示す要素を考慮して安全性を評価し、各金属の PDE 値を設定した。

98

- 99 ● 製剤中に存在する可能性の高い金属の酸化状態
- 100 ● 適切な情報が得られるヒトに対する曝露及び安全性データ
- 101 ● 最も適切な動物試験
- 102 ● 投与経路
- 103 ● 適切な評価指標又は試験デザインの選択（例：IARC 分類、動物におけるがん原
104 性、生殖発生毒性、標的とする器官に対する毒性等）
- 105 ● 最も長期にわたった動物試験成績に基づいて PDE 値が設定されたが、より短期
106 間の動物試験成績を評価対象としている場合もある。短期間の試験成績に基づい
107 て PDE 値を設定したものについては、個別にその根拠を示す。
- 108 ● 注射剤及び/又は吸入剤の PDE 値は、データが存在しない場合及び/又は入手で
109 きたデータが安全性評価に不十分な場合、デフォルトの修正係数（以下を参照）
110 を用いて経口製剤の PDE 値から算出した。
- 111 ● 吸入剤に含まれる金属不純物の毒性を評価するためには、微粒子よりも可溶性塩
112 類を用いることがより適切であり、吸入剤の評価及び PDE 値の算出には、可溶
113 性塩類（利用可能な場合）の試験成績を優先して用いた。

114

115 本ガイドラインで取り上げられている一部の金属不純物では、食品、水、空気及び職業
116 性曝露について、一日摂取量の基準が定められている。これらの基準は、各極ごとの過
117 程を経て定められてきたものであり、異なる修正係数又は他の推定値（例：個々の体重）
118 を用いている可能性もある。場合によっては、これらの基準は安全性だけに基づいて設
119 定されたものではなく、むしろ、実現性に関する問題点又は分析法の性能に基づいて設
120 定されていることもある。付録 1 で概説される PDE 値の評価及び設定方法において、必
121 要に応じてこれらの基準値は考慮されている。

122

123 吸入剤（経口製剤又は注射剤の場合は適宜）の PDE 値を設定するため、用量は 24 時間
124 で 7 日間曝露した場合に換算した。肺に対する局所毒性のデータが利用可能な場合には、
125 吸入剤の PDE 値を設定する際にそれらのデータを考慮した。

126

127 注射剤の安全性評価に際して十分なデータが入手できない場合には、（経口製剤の PDE
128 値に対して）以下のデフォルトの修正係数を用いた。

129

130 経口曝露時の生物学的利用率<1%：修正係数 100 で除する

131 経口曝露時の生物学的利用率<50%：修正係数 10 で除する

132 経口曝露時の生物学的利用率 50%~90% : 修正係数 2 で除する
133 経口曝露時の生物学的利用率 > 90% : 修正係数 1 で除する

134

135 吸入剤及び／又は注射剤の安全性評価に際して十分なデータが入手できない場合、又は
136 吸入曝露時の曝露限界域値 (threshold limit value : TLV) /時間加重平均濃度 (time
137 weighted average : TWA) 値が入手できない場合は、経口製剤の PDE 値をデフォルトの
138 修正係数 100 で除した値を用いた (Ball et al, 2007)。TLV/TWA 値又は吸入による非臨
139 床試験成績を用いた場合は、用量を 24 時間で 7 日間曝露した場合へ換算した。

140

141 製剤中に含まれてもヒトの健康へのリスクが低い金属不純物 (Fe、B、Al、W、Zn、K、
142 Ca、Na、Mn 及び Mg) については、限られたあるいは不十分なデータしかないため、
143 PDE 値を設定していない。

144

145 本ガイドラインに記載のない金属については、本ガイドラインの基本理念に基づいて妥
146 当な PDE 値を設定することができる。

147

148 3.2 その他の投与経路

149

150 経口、注射及び吸入以外の投与経路については、十分なデータが得られていないため
151 PDE 値を設定していないが、本ガイドラインの基本理念に基づいて妥当な PDE 値を設定
152 することができる。注射剤の PDE 値を適用することで、投与経路に特異的な安全性評価
153 の基盤とすることが可能である。

154

155 3.3 PDE 値よりも高い量を含む金属不純物の妥当性

156

157 金属不純物の量が PDE 値を超える場合でも、以下に示す条件であれば許容される場合も
158 ある。なお、以下に示す条件は一例であり、これらに限定するものではない。

159

- 160 ● 投与回数が 1 日 1 回よりも少ない場合
- 161 ● 曝露期間が短い場合 (例えば 30 日かそれ以下の場合)
- 162 ● 特殊な適用である場合 (例: 生命を脅かす疾病、いまだ満たされていない医
163 療ニーズがある疾病、希少疾病)

164

165 上記の条件において、金属不純物の量が PDE 値を超えた場合は、リスクに基づいた考え
166 方で、個別にその妥当性を示すべきである。ICH Q3C 及び本ガイドラインは、異種間
167 (因子 F1) 及び個々 (因子 F2) の変動について、修正係数を用いている。これらの修
168 正係数は、PDE 値を設定するために利用するデータを外挿する際の起点としての役割を
169 果たす。作用機序及び薬物動態学的な知見に基づいたデータが利用できる場合には、
170 PDE 値を超えることの妥当性をサブファクターアプローチ (WHO, 2009) に基づいて説
171 明できる可能性がある。妥当性を説明する因子としては、臨床上の使用目的に対応した
172 PDE 値を設定するために採用した試験の曝露期間 (修正係数 F3)、観察された毒性の性
173 質及び重篤性、並びに毒性の可逆性 (修正係数 F4) も考慮してよいが、これらに限定す
174 るものではない。

175

176 なお、サブファクターアプローチの例として、ホウ素のリスクアセスメントが挙げられ
177 る (米国環境保護庁、2004)。

178

179 3.4 注射剤

180

181 注射剤における PDE 値は、投与容量にかかわらず適用される。

182 **4 金属の分類**

183

184 本ガイドラインに記載されている金属不純物は、リスクアセスメントの際の判断を容易
185 にするように、カテゴリーに分類されている。

186

- 187 • クラス 1 には、いずれの投与経路においても非常に毒性の高い金属不純物 (As、
188 Cd、Hg 及び Pb) が分類される。一般的にそれらは、医薬品の製造において使用
189 が制限されるか、使用されていない。しかしながら、通常用いられる原材料
190 (例：鉱物由来の添加物類) 中に不純物として存在する可能性があり、原材料中
191 から容易には除去できない。これら 4 種類の金属不純物については、その特異な
192 性質のために、リスクアセスメントの際、混入する可能性のある起源すべてを対
193 象とした評価が必要である。
- 194 • クラス 2 には、投与経路によって、程度の差はあるが、毒性を有する金属不純物
195 が分類される。ここに分類される金属の一部は、製剤の製造に用いる原材料中に
196 不純物として認められることは稀であり、意図的に添加しない限り、製剤中に混
197 在する可能性は低いため、重大なリスクは存在しない。クラス 2 に分類された金
198 属不純物は、リスクアセスメントを検討すべき時期、及びそれら金属不純物が毒
199 性に寄与しないと判定できる時期に応じて、さらに細分化される。
 - 200 ○ クラス 2A：これに分類される金属不純物 V、Mo、Se 及び Co (US
201 Geological Survey, 2005) は、相対天然存在比が高いため、すべての、混
202 入の可能性のある起源及び投与経路にわたって評価が必要である。
 - 203 ○ クラス 2B：これに分類される金属不純物 Au、Tl、Pd、Pt、Ir、Os、Rh、
204 Ag 及び Ru は、原材料の製造工程で意図的に添加した場合にのみ、混入
205 の可能性のある起源を対象とした評価が必要である。
- 206 • クラス 3 に分類される金属不純物 (Sb、Ba、Li、Cr、Cu、Sn 及び Ni) は、経口
207 製剤では毒性が低い (PDE が高値である) が、他の投与経路 (例えば、吸入剤及
208 び注射剤) ではリスクアセスメントが必要である。経口製剤については、その原
209 材料の製造工程で意図的に金属不純物を添加した場合を除き、リスクアセスマ
210 ントを必要としない。注射剤及び吸入剤については、これらの金属不純物が混入す
211 る可能性について評価すべきである。
- 212 • クラス 4 に分類される金属不純物 (Al、B、Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg 及び
213 W) は、それらの低毒性及び／又は各極の規制のために、PDE 値は設定されな
214 かった。これらの金属不純物が製剤中に含まれる場合には、他のガイドライン及び
215 各極の規制に従って取り扱うこと。

216

217 分類体系の概要を表 4.1 に示す。

218

219 表 4.1：金属不純物の分類

220

	含まれる金属不純物	リスクアセスメントの要否
クラス 1	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	V, Mo, Se, Co	必要

クラス 2B	Ag, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru	意図的に添加した 場合にのみ必要
クラス 3	Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni	投与経路に依存する ークラス 3 の記載を参照
クラス 4	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要

221

222 **5 金属不純物の評価及び管理**

223

224 製剤中の金属不純物の管理戦略は、ICH Q9 に記載されている品質リスクマネジメントの
225 原則を考慮すべきであり、リスクアセスメントは、科学的知見及び原則に基づく必要が
226 ある。また、患者の安全性考察には、製剤及びその製造工程の理解（ICH Q8 及び Q11）
227 を結び付けて行う必要がある。金属不純物の場合、製品リスクアセスメントは、本ガイ
228 ドラインに示されている PDE 値との関連で製剤中の金属不純物量を評価することに焦点
229 を置く。この評価のための情報には、申請者が作製したデータ、原薬、試薬及び／又は
230 添加物の製造業者が提供する情報又は公表論文から得られるデータが挙げられるが、こ
231 れらに限定するものではない。

232

233 申請者は、評価及び管理のアプローチを適切に文書化すべきである。評価の取組み及び
234 形式のレベルはリスクのレベルに応じて実施すべきであり、必ずしも原則的なリスクマ
235 ネジメントプロセス（広く認知されているツール及び／又は正式な手順、例：標準業務
236 手順書）を用いることを、常に要求するものではない。状況に応じて、原則とは異なる
237 リスクマネジメントプロセス（経験的なツール及び／又は社内手順）を用いることも許
238 容される。リスクアセスメントに役立つツールについては ICH Q9 に記載されており、
239 本ガイドラインでは取り上げない。

240

241 **5.1 一般原則**

242

243 本ガイドラインの目的のために、評価プロセスは特定、分析、評価及び管理の 4 つの段
244 階で構成される。多くの場合、これらの段階は同時に検討される。例えば、分析及び評
245 価段階は金属を適切に管理するための繰り返し段階である。評価段階で得られる成果は、
246 金属不純物を確実に PDE 値以下に管理する最終的なアプローチを構築するために行った
247 反復作業の結果である。

248

249 特定： 製剤に混入すると予想される金属不純物を明確にし、さらにその起源を特定す
250 る。

251 分析： 製剤中の特定の金属不純物について、混入する可能性を調査する。

252 評価： 金属不純物の量の実測値、又は予測値と設定した PDE 値を比較する。

253 管理： 製剤中の金属不純物を低く抑えるための管理戦略を文書化し、実施する。

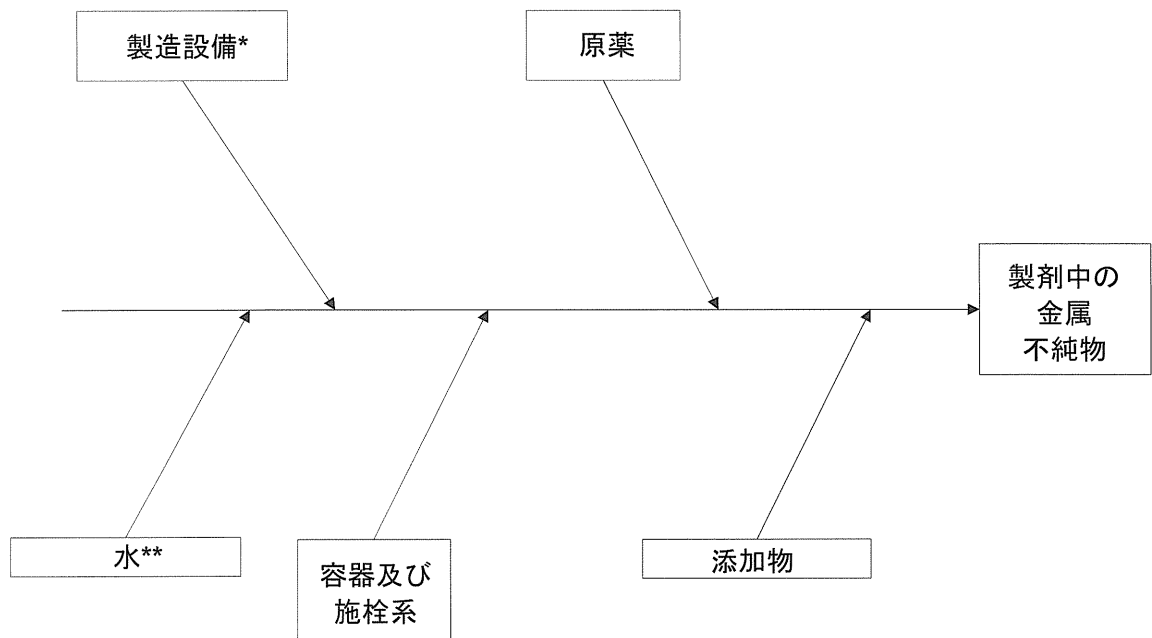
254

255 **5.2 金属不純物の混入起源**

256 製剤の製法を考慮すると、金属不純物の混入起源は、いくつかの幅広いカテゴリーがあ
257 る。
258

- 259
- 260 ● 原薬、試薬、出発物質、又は添加物の調製に至る反応又は工程に、意図的に添加
261 した金属が残留したもの（例：金属触媒）
- 262 ● 製剤の調製に用いられる原薬、試薬、水、出発物質又は添加物中に存在すること
263 が既知、又は疑われるもの
- 264 ● 製造設備から原薬及び／又は製剤中に移行することが既知、又は疑われるもの
- 265 ● 容器及び施栓系から原薬及び製剤中に溶出することが既知、又は疑われるもの
- 266

267 次の図は、製剤の製造に用いられる一般的な原材料又は構成成分の例を示す。これらの
268 原材料、又は構成成分のそれぞれが、上記の混入起源の個々又は組み合わせにより、製
269 剤への金属不純物の混入に寄与する可能性がある。評価の際には、製剤に及ぼす金属不
270 純物のすべての寄与の程度を求めるために、これらの原材料、又は構成成分それぞれが
271 持つ潜在的な寄与の程度を考慮すべきである。
272



273
274
275 * 金属不純物の混入リスクは、製造工程の理解、設備の選択、設備の適格性評価及び
276 GMP 管理により軽減できる。

277
278 **製造工程において精製水又は注射用水を用いている場合、水からの金属不純物の混入
279 リスクは、公定書（例：欧州薬局方、日本薬局方、米国薬局方）の水の品質要件に従う
280 ことにより軽減できる。
281

282 **5.3 評価—潜在的な金属不純物の特定**

283 クラス 1 に分類される金属不純物：各金属の毒性を考慮すると、クラス 1 に分類される
284 金属不純物は、リスクアセスメントに含めるべきである。可能性のあるすべての混入起

285 源について、クラス 1 に分類される金属不純物が製剤中に移行する可能性を評価すべき
286 である。

287 意図的に添加した触媒又は試薬に由来する金属不純物：ここに分類される金属不純物は、
288 混入する可能性がある不純物は特定され、その管理方法は容易に特徴づけられ、規定さ
289 れる。このグループの金属不純物は、主に、クラス 2 及びクラス 3 に分類される。本ガ
290 イドラインの対象となる金属不純物について、リスクアセスメントにおける推奨事項を
291 表 5-1 に示す。意図的に添加した金属については、そのクラス分類にかかわらず、リス
292 クアセスメントにおいて評価すべきである。

293

294 相対的に高い存在量の金属不純物及び／又は添加物又は試薬中の不純物である金属不純
295 物：製剤の調製に用いられる原薬、試薬、出発物質又は添加物中に存在することが既知、
296 又は疑われる金属不純物は、評価すべきである。これらの金属不純物の多くは、採掘し
297 て得られる原材料及び添加物に関連している。とりわけ採掘によって得られる添加物に
298 ついて、これらの不純物の存在量は変動する可能性があり、リスクアセスメントを複雑
299 にする。そのため、製剤中に含まれる金属量を設定する際は、この変動の影響も考慮す
300 べきである。この混入起源に最も大きな影響を与える金属不純物はクラス 1 及びクラス
301 2A の金属不純物である（表 4-1 を参照）。表 5-1 に示すとおり、注射剤及び吸入剤のリス
302 クアセスメントは、クラス 1、クラス 2A 及び大部分のクラス 3 の金属不純物について
303 評価すべきである。

304 製造設備由来の金属不純物：ここに分類される金属不純物の寄与は限定的であり、リス
305 クアセスメントにおいて評価すべき金属不純物は相対的に少なく、関係する設備に依存
306 している。製造工程の知識、設備の選択、設備の適格性評価及び GMP 遵守により、製
307 造設備からの寄与を低く抑えることが可能である。懸念のある特定の金属不純物は、製
308 造設備の構成に関する知識に基づいて評価すべきである。これらの金属不純物の混入起
309 源に関する評価は、類似した製造工程を用いる製剤の多くで適用することができる。

310

311 容器施栓系から溶出する金属不純物：容器施栓系から抽出される金属不純物の特定は、
312 剤形と包装容器の間に生じる可能性のある相互作用を理解した上で、科学的根拠に基づ
313 いて行われるべきである。容器施栓系が金属不純物を含まないことを示すことができる
314 場合には、さらなる評価を実施する必要はない。また、固形製剤に金属が溶出する確率
315 は非常に低いため、さらなる評価を実施する必要はない。液剤及び半固形製剤では、医
316 薬品の有効期間中に、容器及び施栓系から金属不純物が溶出する可能性が高い。最終/
317 実生産の容器及び施栓系（洗浄、滅菌及び照射等の後）から、抽出物及び溶出物が生じ
318 る可能性について、調査を行うべきである。

319

320 液剤及び半固形製剤について考慮すべき要素を以下に示す。なお、以下に示す項目は一
321 例であり、これらに限定するものではない。

322

- 323 ● 親水性／疎水性
- 324 ● イオン含量
- 325 ● pH
- 326 ● 温度（低温対室温、製造条件）
- 327 ● 接触面積
- 328 ● 容器／資材の組成、材質
- 329 ● 最終滅菌
- 330 ● 包装工程
- 331 ● 資材の滅菌
- 332 ● 容器の移動
- 333 ● 保存期間
- 334 ● 処方中の金属キレート剤の含有（例：EDTA）

335

336 表 5-1：リスクアセスメントにおける推奨事項
337

金属	クラス	意図的に添加した場合 (すべての投与経路)	意図的に添加しない場合		
			経口剤	注射剤	吸入剤
As	1	要	要	要	要
Cd	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
Mo	2A	要	要	要	要
Se	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Ba	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Li	3	要	不要	要	要
Ni	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	要	要

338

339 5.4 評価—分析及び測定

340

341 金属不純物の特定の結果、特定プロセスと製剤の検討から金属不純物が検出されないか、
342 又は 1 種類又はそれ以上の金属が特定される。金属不純物が存在する場合、その混入起
343 源は単独又は複数存在する可能性がある。また、多くの金属不純物は、存在する可能性
344 や PDE 値を超える可能性などを考慮して、対象から除外される。評価の正確性を期すた
345 めに、潜在的な金属不純物の量に関するデータが必要となる可能性がある。この評価の
346 ためのデータは、以下に示す多くの資料から得ることができる。なお、以下に示す資料
347 は一例であり、これらに限定するものではない。

348

- 349 ● 既存の知見
- 350 ● 公表論文
- 351 ● 類似した工程から得られたデータ
- 352 ● 供給業者からの情報又はデータ
- 353 ● 製剤の構成成分の分析
- 354 ● 製剤の分析

355

356 原薬、添加物、出発物質、試薬、容器施栓系及び製造設備の供給業者により提供される
357 金属不純物に関する情報は、申請者のリスクアセスメントを容易にする。

358
 359 PDE 値は製剤に対して設定されることから、製剤中の金属不純物の管理手法を策定する
 360 際に、取るべき適切なステップを規定するため、特定した金属不純物の予測量又は既知
 361 量と設定した PDE 値を比較する必要がある。これは、様々な方法で行うことができ、申
 362 請者は特定した金属不純物とその混入起源を合わせて考慮し、最も適したオプションを
 363 選択すべきである。

364 5.5 PDE 値から濃度限度値への換算

365
 366 PDE 値 (µg/day) は、製剤の 1 日最大摂取量中に含まれる可能性のある各金属の最大許
 367 容量を示している。PDE 値は製剤からの総曝露量のみを反映していることから、製剤又
 368 はその構成成分中の金属不純物を評価する際のツールとして、PDE 値から濃度へ換算す
 369 ることが必要である。以下に示すオプションは、製剤が PDE 値に適合することを保証す
 370 るため、製剤又は構成成分中の金属不純物の濃度を設定するためにとりうるアプローチ
 371 を示すものである。結果として得られる許容濃度によって、製剤が金属不純物の PDE 値
 372 に適合することが保証されるのであれば、申請者はこれらのいずれのオプションも選択
 373 することができる。オプションの選択に際しては、申請者は当該製剤の 1 日の摂取量が
 374 決まっているか、仮定する必要がある。いずれの場合においても、PDE を満たす必要が
 375 あるが、許容濃度限度値は以下のように使える。

- 376
- 377 • 実測値又は予測値と PDE 値を比較するリスクアセスメントのツールとして
- 378 • 供給業者との議論において、医薬品が PDE 値に適合するために必要な、上流に
 379 おける管理の設定に役立てるため
- 380 • 金属不純物の工程管理を策定する際の目標濃度を設定するため
- 381 • 承認申請の際に金属不純物の管理についての情報を伝えるため
- 382

383 5.2 項で考察したように、製剤中の金属不純物には複数の混入起源がある。以下に記載す
 384 るいずれのオプションを適用する場合においても、添加物中及び原薬中の最大許容濃度
 385 を計算する前に、容器施栓系及び製造設備からの金属不純物を考慮しなければならない。
 386 リスクアセスメントにおいて、容器施栓系及び製造設備が金属不純物の量に寄与しない
 387 ことがわかっている場合には、それらを考慮する必要はない。容器施栓系及び製造設備
 388 からの寄与が認められる場合には、添加物中及び原薬中の許容濃度を計算する前に、こ
 389 れらの起源から推定される 1 日摂取量を PDE 値から差し引くことにより、これらの寄与
 390 を組み入れることができる。

391
 392 **オプション 1: 1 日摂取量が 10 g 以下の製剤に対する、製剤成分中の金属に共通な許容**
 393 **濃度限度値**

394
 395 このオプションは、すべての金属が同じ濃度で存在することを意味しているわけではな
 396 く、計算するにあたっての簡易的なアプローチを示すものである。

397 本オプションでは、製剤の 1 日摂取量は 10 g 以下で、リスクアセスメントで特定した金
 398 属不純物 (対象金属) が製剤のすべての構成成分中に存在すると仮定している。以下に
 399 示される式 (1) を用いることにより、製剤の 1 日摂取量を 10 g として、医薬品中の各
 400 構成成分に共通な許容目標金属濃度を算出する。このアプローチでは、各々の対象金属
 401 に対し、固定の共通最大濃度を、各構成成分 1 g 当たりの µg 数として求めることができ
 402 る。算出値を付録 2 表 A.2.2 に示す。

403
 404

$$395 \text{ 濃度 } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/日})}{\text{製剤の 1 日摂取量 } (\text{g/日})} \quad (1)$$

405
 406

407 リスクアセスメントで特定された対象金属に関し、製剤のいずれの構成成分もオプション
408 1 で算出される濃度に適合する場合、これらの構成成分はどのような比率でも製剤に
409 用いることができる。計算の例を付録 4 表 A4.2 に示す。付録 2 表 A2.2 の許容濃度を用
410 いない場合には、オプション 2a、2b 又は 3 に従わなければならない。

411
412 **オプション 2a：1 日摂取量が決められている製剤に対する、製剤成分中の金属に共通な**
413 **許容濃度限度値：**

414
415 このオプションは、1 日摂取量を 10 g と仮定していない点を除けば、オプション 1 と同
416 様である。許容濃度は、式 (1) と実際の 1 日最大摂取量から求める。

417
418 このアプローチでは、各々の対象金属に対し、実際の 1 日摂取量に基づいた固定の共通
419 最大濃度を各構成成分 1 g 当たりの μg 数として求めることができる。計算例を付録 4 表
420 A4.3 に示す。

421
422 リスクアセスメントで特定された対象金属に関し、製剤のいずれの構成成分もオプション
423 2a で算出される濃度に適合する場合、これらの構成成分はどのような比率でも製剤に
424 用いることができる。

425
426 **オプション 2b：1 日摂取量が決められている製剤に対する、製剤成分中の金属の許容濃**
427 **度限度値：**

428
429 このオプションでは、申請者による、特定の製剤成分中に特定の金属不純物が存在する
430 可能性に関する追加情報が求められる。申請者は、構成成分中の金属の分布に基づいて
431 許容濃度を設定してもよい（例：問題となっている金属が構成成分中に高濃度で存在す
432 る場合など）。製剤の構成成分中に潜在的に存在すると特定された金属について、製剤
433 中の金属不純物の総量は、申請者が設定した最大許容濃度が存在するとして、構成成分
434 ごとの金属量を合計することで算出することができる。式 (2) に示すように、製剤中の
435 金属不純物の総量は、付録2の表A.2.1に示されているPDE値を超えることはできない。
436 リスクアセスメントにより、ある特定の構成成分において、ある特定の金属が潜在的な
437 不純物でないことがわかった場合は、その構成成分中の当該金属については、定量的な
438 値を求める必要はない。このアプローチにより、製剤のある構成成分中の金属の最大許
439 容濃度を、オプション1又はオプション2aの限度値よりも高くすることができるが、これ
440 は他の構成成分の許容濃度を低くすることにより補う必要がある。製剤の各構成成分中
441 の金属ごとに、成分固有の限度値を設定するために式 (2) を用いてもよい。

$$442 \quad \text{PDE} (\mu\text{g}/\text{日}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

443

444 $k =$ 製剤中のN個の構成成分のそれぞれの指標

445 $C_k =$ 構成成分k中の金属不純物の濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)

446 $M_k =$ 製剤の最大1日摂取量におけるの構成成分kの質量 (g)

447

448
449 この計算の例を付録4 表 A4.4から表 A4.5に示す。

450

451 **オプション3：最終製品の分析：**最終製剤で各金属の濃度を測定することもできる。金属
452 不純物の最大許容濃度は、式 (1) を用いることにより、製剤の最大1日総投与量から算
453 出することができる。このオプションの例を付録4 表A.4.6に示す。

454

455 **5.6 評価の概要**

456

457 上記で示されたプロセスは、申請者が更なる管理要素を必要とする金属について重点的
458 に取り扱うことを意図している。本プロセスは、幅広い製剤から得られた情報や知識を
459 一般化し、特定の製剤における金属不純物の評価に利用しうるものである。

460 多くの因子が製剤中の潜在的な金属不純物の濃度に影響を及ぼす可能性があることから、
461 それらの因子については評価の過程において考慮されなければならない。以下に示す因子
462 は一例であり、これらに限定するものではない。

463

- 464 • 製造工程の改良による金属不純物の除去効率の改善
- 465 • 金属の天然存在度（意図的に添加した金属では特に重要）
- 466 • 特定の混入起源に基づいた金属不純物濃度に影響する因子に関して、これま
467 でに得られている知識

468

469 添加した金属、添加物又は原材料中に潜在的に存在することが知られている金属につい
470 ての評価では、製剤中の添加物又は原材料の比率を考慮すべきである。製剤の全構成成
471 分中の比率に基づく推定濃度の評価は、その寄与の関連性を判断するための更なるツ
472 ールとなる。その分析には、各構成成分中（容器施栓系からの寄与を含む）又は製剤中の
473 いずれかで確認されたレベル又は濃度の評価を含めることができる。

474

475 施設の初期設計及び工程適格性評価の一環として行われるユーティリティ及び設備の適
476 格性評価により、潜在的な金属不純物を特定することが期待でき、また製剤への金属不
477 純物の混入に関する潜在的な寄与を予測することができるかもしれない。一般に、製造
478 設備及びユーティリティからの金属不純物の寄与は、ほとんど無視できることが多く、
479 通常は GMP 下で適切に管理することで対応できる。ただし、評価により寄与が著しい
480 ことが示された場合には、リスク評価プロセスの一環として特定された金属の予測レベ
481 ルを見直すべきである。

482

483 最終的に申請者は、金属の PDE 値に対する実測値の重大性について考慮しなければなら
484 ない。金属不純物の実測値の重大性を指標として、製剤で設定された PDE 値の 30 %の
485 レベルを管理閾値と規定する。この閾値を用いて、更なる管理の要否を判断する。すべ
486 ての混入起源に由来する製剤中の金属不純物の総量が、一貫して PDE 値の 30 %未満で
487 あり、データの適切な評価が行われ、適切な管理戦略が実証される場合には、更なる管
488 理を必要としない。

489

490 評価により、金属不純物の量が管理閾値より低いことを実証できない場合には、金属不
491 純物量が製剤中の PDE を超えないことを保証する管理を確立する必要がある。

492

493 管理閾値を適用するためには、バラツキの原因について理解しなければならない。バラ
494 ツキの重要な要素となる事項を以下に示す。

495

- 496 • 分析法
- 497 • 特定の混入起源における金属不純物の量
- 498 • 製剤中の金属不純物の量

499

500 評価の結果を文書化する際、多くのアプローチを用いることができ、表、考察の要約及
501 び評価の結論を含めることもできる。要約には、金属不純物、その混入起源、必要に応
502 じて管理と判定基準が記述されていなければならない

503 5.7 金属不純物の管理

504

505 金属不純物の管理では、アセスメントのプロセスを通して特定され、評価された金属不
506 純物の存在とそれらの濃度を、減らすかそのままとするかの意思決定を行わなければな
507 らない。評価により、金属不純物の量が管理閾値未満であると判断された場合には、そ
508 れ以上の管理は必要とされないが、対象とする金属不純物の量が将来にわたって一貫性
509 があり、予測可能であることを確認するために、定期的な検証試験を実施することも可
510 能である（5.8 項を参照）。定期的検証試験の適用に際しては、その妥当性を示すべきで
511 ある。

512

513 管理閾値を超えている場合には、設定した管理値が PDE 値を超えないことを保証しなけ
514 ればならない。製剤中の金属不純物を管理するため、取り組むことができる管理の要素
515 やアプローチは数多くある。以下に示す事項は一例であり、これらに限定するものでは
516 ない。

517

- 518 ● 特異的又は非特異的な精製ステップにより、結果として金属不純物を低減でき
519 ける製造工程中のステップの特定
- 520 ● 製剤中の金属不純物の濃度を制限するように設計された、工程内又は上流で
521 の管理の実施
- 522 ● 原材料（例：合成中間体及び原料）又は添加物からの金属不純物の混入レベ
523 ルを規制する、規格の設定
- 524 ● 原薬での規格値の設定
- 525 ● 製剤での規格値の設定
- 526 ● 製剤製造工程での、局方規格に適合する原材料の使用
- 527 ● 適切な容器施栓系の選択

528

529 試験方法及び判定基準が設定されている場合には、定期的な検証試験が適切である場合
530 もある（5.8 項参照）。

531

532 リスクアセスメントプロセスの説明図を付録 4 に示す。

533 5.8 定期的検証試験

534

535 金属不純物の適切な管理のために、規格に試験を設定することが推奨される場合で、す
536 べてのロットの出荷試験が必要でない場合は、定期的検証試験を適用できる可能性があ
537 る（ICH Q6A に記載の定期的／スキップ試験）。定期的検証の許容により、製品ライフ
538 サイクルにわたって、工程における管理が一貫して実施されていることを定期的に確認
539 できることに留意すべきである。定期的試験は、リスクアセスメントの考え方が妥当で
540 あることを保証し、製造工程及び原材料が意図せず又は知らずに変更されていないこと
541 を保証するための手段である。定期的検証試験は、適切に管理されている（すなわち、
542 恒常的に規格に適合し、適切に定められた施設、設備、製造工程及び運用上の管理に適
543 合している）工程又は原材料に対して適応されるべきである。試験で金属不純物の量が
544 PDE 値を超えた場合は、申請者はその原因を調査し、管理の適切性について再評価し、
545 追加の管理が必要かどうかを判断すべきである。定期的検証試験において PDE 値を超え
546 た場合は、適切な手順に従い、規制当局に報告する必要がある。

547 5.9 バイオテクノロジー応用医薬品で特別に検討すべきこと

548

549 バイオテクノロジー応用医薬品では、原薬段階で安全性に懸念のあるレベルで存在する
550 金属不純物に関連するリスクは低いと考えられる。これは、主として以下の要素に起因

551 する：a) バイオテクノロジー応用医薬品の製造では一般的に金属を触媒又は試薬として
552 用いない。b) 流加培養法による細胞培養工程で培地に微量の金属を添加するが、蓄積せ
553 ず、その後の処理過程で大幅に希釈／除去される。c) バイオテクノロジー応用医薬品の
554 製造で一般的に用いられるクロマトグラフィー、透析又は限外ろ過／ダイアフィルトレー
555 ション（UF/DF）などの精製工程は、細胞培養／発酵段階又は製造設備との接触により
556 持ち込まれる金属を無視できるレベルにまで取り除く能力がある。そのため、バイオ
557 テクノロジー応用原薬までの段階で金属を管理するための特別な管理戦略は、通常必要
558 としない。バイオテクノロジー応用原薬の製造に合成的要素を含む場合（抗体－薬物複
559 合体など）、低分子成分に対して金属不純物の適切な管理を実施すること。

560

561 金属不純物の混入起源（例：添加物）や他の環境に由来する混入起源が製剤の製造工程
562 に含まれるのであれば、バイオテクノロジー応用医薬品であっても金属不純物の管理に
563 ついて考慮すべきである。これらの混入起源に起因する金属不純物は一般的に、その後
564 に除去されない工程で製剤中に持ち込まれることから、最終製剤におけるこれらの混入
565 起源の寄与について評価すべきである。この評価で考慮すべきリスク要素として、各成
566 分の添加時期と同様に、用いる添加物の種類、製造工程の条件及び環境因子による混入
567 のしやすさ（例：無菌製造管理区域、精製水の使用）がある。

568

569 6 スペシエーション

570

571 スペシエーションとは、金属不純物の酸化状態、結合状態又は錯体形成状態等の化学種
572 に基づく分類である。金属不純物のPDE値は、製剤中に存在すると推測される化学種に
573 ついて毒性情報を用いて設定されている。申請者は、スペシエーションの情報について
574 提供を求められることはないが、これらの情報を利用することにより、より関連する、
575 又はより毒性の低い化学種に対してはより高いレベルを設定することの妥当性を示すこ
576 とができる。

577

578 7 分析方法

579

580 金属不純物の測定は、それらの意図した目的に適した、適切な手順を用いて実施すべき
581 である。特に妥当性が示されない限り、リスクアセスメントの過程で特定された個々の
582 金属不純物に対して、適切な試験を実施すべきである。金属不純物の量を測定するには、
583 薬局方収載の試験法又は適切にバリデートされた代替法を使用すべきである。

584

585 8 金属不純物に関する管理戦略のライフサイクルマネジメント

586

587 ICH Q10 で示された品質システムの要素及び経営陣の責任は、各ライフサイクルの段階
588 における科学及びリスクに基づくアプローチの使用を奨励するものであり、それにより
589 製品ライフサイクルの全期間を通じて継続的改善を促進する。製品及び製造工程の知識
590 は、開発から製品の終結に至るまでの製品のライフサイクル全体を通して管理されなけ
591 ればならない。

592

593 管理戦略の有効性は、製品のライフサイクルを通じて、定期的に評価しなければならない
594 ため、商業生産経験とデータも含めた開発から得られた知見は、製造工程の理解を深め、
595 工程の有用性の更なる向上に利用でき、管理戦略の改善が可能となる。申請者がある一
596 連の管理要素に導くような、金属不純物の構成成分に関して得られるデータは、申請時
597 はある程度限られている。新たなデータが得られれば、管理戦略を見直すことになるか
598 ももしれない。

599 製剤の製造工程に対する変更が、製剤中の金属不純物の量に影響を及ぼす可能性がある
600 場合には、金属不純物について設定されている管理要素について再評価しなければならない。
601 そのような変更には合成経路、添加物の供給業者、原材料、工程、設備又は施設
602 の変更等が含まれるが、これらに限定するものではない。いずれの変更も社内変更マネ
603 ジメントプロセス (ICH Q10) の対象であり、必要に応じて、各極の規制要件の対象と
604 なる。
605

606 9 金属不純物管理戦略の申請についての推奨事項

607
608 規制当局への申請書には、管理戦略に関する情報としてリスクアセスメントの結果及び
609 金属不純物を規制するために設定した管理項目の記載が含まれなければならない。管理
610 戦略は、項目3.2.P.5.6に記載するとよい。この概要には、管理戦略に規定される金属不純
611 物の管理項目が記載されている箇所について、参照先を明記する必要がある（例：3.2.S
612 及び3.2.P）。管理戦略を策定するために用いたアプローチの仕方の概要は、品質に関す
613 る概括資料中に含めることができる。

614 参考文献

- 615
616 Ball et al., Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and
617 Nasal Drug Product Evaluation, Toxicological Sciences 97(2), 226–236, (2007).
618
619 WHO, EHC 240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food, Chapter
620 5: Dose-Response Assessment and Derivation of Health-Based Guidance Values,(Table 5.5),
621 (2004).
622
623 US EPA, Integrated Risk Information System (IRIS), 0410 Boron and Compounds, (2004)
624
625 US Geological Survey, Fact Sheet 087-02 (2005)
626

627 用語

- 628
629 **ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)** : 環境有害物質・特定疾病
630 対策庁
631
632 **CEC (Commission of the European Community)** : 欧州共同体委員会
633
634 **CFR (Code of Federal Regulations)** : 連邦規則集 (米国)
635
636 **変更マネジメント (Change Management)** : 変更を提案し、評価し、承認し、実施し、
637 及びレビューする体系的取り組み。(ICH Q10)
638
639 **容器施栓系 (Container Closure System)** : 製剤を収容し保護する包装の構成要素の全体。
640 直接包装を指すが、二次包装によってさらに製剤を保護する場合は、二次包装も含まれ
641 る。(ICH Q1A)
642
643 **管理戦略 (Control Strategy)** : 最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロ
644 セスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式。管理は、原薬及び製剤
645 の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程
646 管理、完成品規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含み得る。
647 (ICH Q10)
648
649 **管理閾値 (Control Threshold)** : 金属不純物のリスクアセスメントにおいて用いる限度
650 値で、これを基に製剤が確実に PDE 値を超えないようにするためには付加的管理要素が
651 必要かどうか判断する。限度値は、対象となる特定の金属不純物の PDE 値の 30%とする。
652
653 **1日投与量 (Daily Dose)** : 患者が1日あたりに消費する製剤の総量。
654
655 **EFSA (European Food Safety Authority)** : 欧州食品安全機関
656
657 **EHC (Environmental Health Criteria)** : 環境保健クライテリア (WHO)
658
659 **EU SCOEL (European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits)** : 欧州の
660 職業曝露限界に関する科学委員会
661
662 **IARC (International Agency for Research on Cancer)** : 国際癌研究機関
663

664 **吸入単位リスク (Inhalation Unit Risk)** : 水中に 1 µg/L、又は大気中に 1 µg/m³ の濃度で
665 含まれる発がん物質への継続的な曝露により生じると推定された、ヒトの生涯過剰発がん
666 の上限リスク値。吸入単位リスクの説明は次のとおり：単位リスク=2×10⁻⁶/µg/L である
667 場合、1 L の飲料水中に 1 µg 含まれる化学物質に生涯にわたって毎日曝露された場合
668 に、100 万人当たり 2 人の過剰発がん症例（推定上限値）が発生すると予測される。
669 (US EPA)

670

671 **IPCS (International Programme for Chemical Safety)** : 国際化学物質安全性計画

672

673 **IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)** : 国際純正・応用化学連合

674

675 **IRIS (Integrated Risk Information System, United States Environmental Protection Agency)** : 国立環境研究所（米国環境保護庁）

676

677
678 **最小毒性量 (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level, LOAEL)** : ある物質の一定の曝露
679 条件で標的生物体に形態、機能、成長、発達又は寿命に悪影響を及ぼし、実験又は観察
680 で同じ種及び株の正常（対照）生物体と差が認められる場合のその物質の最小濃度又は
681 最小量。（IUPAC）

682

683 **検出限界 (Limit of Detection, LOD)** : 試料中に存在する分析対象物の検出可能な最低の
684 量のこと。ただし、このとき必ずしも定量できる必要はない。（ICH Q2）

685

686 **最小作用量 (Lowest-Observed-Effect Level, LOEL)** : 試験又は試験群において、曝露を
687 受けたヒト又は動物における何らかの作用の発現頻度又は程度が生物学的に有意に増加
688 した最小用量。

689

690 **修正係数 (Modifying Factor)** : 毒性学者の専門的判断により決定され、実験のデータを
691 ヒトの安全性に外挿するための係数。（Q3C）（関連用語「安全係数 (Safety Factor)」
692 を参照）

693

694 **MRL (Minimal Risk Level)** : 最小リスクレベル

695

696 **最大無毒性量 (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL)** : ある物質の一定の曝露条
697 件下で、標的生物体に形態、機能、成長、発達又は寿命に検出可能な毒性変化をもたら
698 さない、実験又は観察で確認されるその物質の最大濃度又は最大量。

699

700 **最大無作用量 (No-Observed-Effect Level, NOEL)** : 曝露を受けたヒト又は動物におい
701 て、いかなる作用についても、その発生頻度又は程度が生物学的に有意な増加を示さな
702 かった最高用量。

703

704 **NTP (National Toxicology Program)** : 米国国家毒性プログラム

705

706 **OELV (Occupational Exposure Limit Value)** : 職業性曝露限界値

707

708 **OSHA (Occupational Safety and Health Administration)** : 労働安全衛生局（米国）

709

710 **PEL (Permitted Exposure Limit)** : 許容曝露限界

711

712 **1 日許容曝露量 (Permitted Daily Exposure, PDE)** : 1 日当たりの医薬品中に含まれる金
713 属不純物の最大許容摂取量。

714

- 715 製品ライフサイクル (Product Lifecycle) : 開発初期から市販を経て製造販売中止に至る
716 までの製品寿命の全過程。 (ICH Q9)
717
- 718 品質 (Quality) : 製品、システム、又は工程に係る本質的性質の組み合わせが要求事項
719 を満たす程度 (ICH Q6A における原薬及び製剤の『品質』に関する定義参照)。 (ICH
720 Q9)
721
- 722 品質リスクマネジメント (Quality Risk Management) : 製品ライフサイクルを通じて、
723 製剤の品質に係るリスクについての評価、コントロール、コミュニケーション、レビュー
724 ーからなる系統だったプロセス。 (ICH Q9)
725
- 726 品質システム (Quality System) : 品質方針を実行し、品質目標への適合を保証するシス
727 テムに係るあらゆる側面の総和。
728
- 729 原料 (Raw Material) : 中間体・原薬を製造する目的で使用する、出発物質、試薬及び
730 溶媒を示すのに使用する一般的な用語。 (ICH Q7)
731
- 732 リスク (Risk) : 危害の発生の確率とそれが発生したときの重大性の組み合わせ
733 (ISO/IEC Guide 51, ICH Q9)。
734
- 735 リスク受容 (Risk Acceptance) : リスクを受容する意思決定 (ISO Guide 73, ICH Q9)。
736
- 737 リスク分析 (Risk Analysis) : 特定されたハザードに関連するリスクの推定。 (ICH Q9)
738
- 739 リスクアセスメント (Risk Assessment) : リスクマネジメントプロセスの中で、リスク
740 に係わる決定を支持する情報を整理する系統だったプロセス。ハザードの特定、及びそ
741 れらハザードへの曝露に伴うリスクの分析と評価から成る。 (ICH Q9)
742
- 743 リスクコントロール (Risk Control) : リスクマネジメントの意思決定を実施する行動
744 (ISO Guide 73, ICH Q9)。
745
- 746 リスク特定 (Risk Identification) : リスクへの質問又は問題の記述を参照して、危害の
747 潜在的な原因 (ハザード) を特定するための情報を系統立てて使用すること。 (ICH Q9)
748
- 749 リスクマネジメント (Risk Management) : リスクアセスメント、コントロール、コミ
750 ュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系
751 統立てて適用すること。 (ICH Q9)
752
- 753 安全性 (Safety) : 特定の状況下で物質の曝露により有害作用が生じない実際的な確か
754 さの程度。 (EHC 240)
755
- 756 安全性アセスメント (Safety Assessment) : 化学物質ハザードや化学物質曝露、最終的
757 にそれらに関するリスクについての科学的理解と評価を行うアプローチ。多くの場合
758 (及び本ガイドラインでは) リスクアセスメントの同義語として用いられる。関連用
759 語: リスクアセスメント (EHC 340)
760
- 761 安全係数 (Safety Factor) : リスクアセスメント専門家により算出される無毒性量
762 (NOAEL) 又はそれに代わる用量 (例えばベンチマークドース又はその信頼下限値) に
763 対する複合的な係数 (減算係数) であり、安全又は明確なリスクがないと考えられる基
764 準用量、すなわち、許容 1 日摂取量 [acceptable daily intake] 又は耐容 1 日摂取量
765 [tolerable daily intake] を導き出すためのものである (無毒性量又はそれに代わる用量
766 を安全係数で除すことにより、この基準用量が求められる)。安全係数の位置づけは毒

767 性プロファイル、保護されるべき集団のサイズとタイプ並びに入手可能な毒性学的情報の
768 の品質に依存する。関連用語：アセスメント係数、不確実性係数（EHC 240）

769

770 **重大性 (Severity)**：ハザードから生じうる結果の大きさ。（ICH Q9）

771

772 **出発物質 (Starting Material)**：新原薬の合成に使用され、中間体や新原薬の構造に組み
773 込まれる物質。出発物質は、通例、市販されており、化学的及び物理的性質及び構造が
774 明らかなものである。（ICH Q3A）

775

776 **曝露限界閾値 (Threshold Limit Value, TLV)**：毎日繰り返しある物質に曝露したときほ
777 とんどの労働者に悪影響がないと考えられる大気中濃度（実質的には、安全濃度と危険
778 濃度の間にある閾値）。この値は米国産業衛生専門家会議（ACGIH）が設定し（1年に
779 1回改訂している）、労働時間が7時間/日又は8時間/日及び40時間/週の場合のあ
780 る物質濃度の時間加重平均値（TWA）として提示されており、慢性的な影響を反映して
781 いる。（IUPAC）

782

783 **時間加重平均値 (Time Weighted Average, TWA)**：米国産業衛生専門家会議（ACGIH）
784 によって定義されているとおり、通常の1日8時間、週40時間の労働における時間加重
785 平均濃度。（IUPAC）

786

787 **URF (Unit Risk Factor)**：単位リスク係数

788

789 **US DoL (United States Department of Labor)**：米国労働省

790

791 **US EPA (United States Environmental Protection Agency)**：米国環境保護庁

792

793 **WHO (World Health Organization)**：世界保健機関

794

795 付録 1 : 曝露限度値の設定方法

796

797 発がん性のある金属不純物に対してはGaylor-Kodell法 (Gaylor, D. W. and Kodell, R. L.:
798 Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance. J Environ. Pathology,
799 4, 305, 1980) でのリスクアセスメントが適している。数学的なモデルを用いる外挿法は、
800 信頼できる発がん性データが入手可能な場合のみ、曝露限度値の設定に適用すべきであ
801 る。発がん性のある元素不純物の曝露限度値は、最大無作用量 (NOEL) を大きい安全
802 係数 (即ち、10,000~100,000) で除して決定することができる。

803

804 本ガイドラインでの金属不純物の許容曝露レベルは、医薬品中の曝露限度値設定の手順
805 (Pharmacopeial Forum, Nov-Dec, 1989) 及び化学物質のヒト健康に対するリスク評価のため
806 にIPCSが採用した方法 (環境保健クライテリア 170, WHO, 1994) に従って、PDE値を
807 算出して設定した。これらの方法は、US EPA (IRIS) や US FDA (Red Book) などで用
808 いられているものと同様の方法である。PDE値についてさらに理解を深めるため、ここ
809 でその計算法の概略について説明する。本文書の付録2の表に示したPDE値をそのまま使
810 用する場合には、改めてこうした計算を行う必要はない。

811

812 PDE値は、以下のように、最も適切な動物実験におけるNOEL又は最小作用量 (LOEL)
813 から導かれる。

814

$$815 \text{PDE} = \text{NOEL} \times \text{ヒトの体重} / [\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}] \quad (1)$$

816

817 PDE値は、NOELから求めるのが望ましい。NOELが得られない場合には、LOELを用い
818 ることもできる。ここで提案された修正係数は、実験データを一般のヒトに外挿するた
819 めのものであり、環境保健クライテリア (Environmental Health Criteria 170, World Health
820 Organization, Geneva, 1994) で用いられている「uncertainty factor」 (不確実係数) や米国
821 薬局方フォーラムで用いられている「Modifying Factor」 (修正係数) 又は「safety factor」
822 (安全係数) と同種のものである。投与経路にかかわらず、投与された溶媒の100%が全
823 身性に曝露されるという仮定が、すべての計算の前提となっている。

824

825 修正係数は以下の通り :

826

827 F1 = 種間で外挿を行うための係数。

828 ラットからヒトへの外挿では、F1 = 5

829 マウスからヒトへの外挿では、F1 = 12

830 イヌからヒトへの外挿では、F1 = 2

831 ウサギからヒトへの外挿では、F1 = 2.5

832 サルからヒトへの外挿では、F1 = 3

833 その他の動物からヒトへの外挿では、F1 = 10

834

835 F1は、試験に用いた動物とヒトの比表面積 (体表面積 : 体重の比) の違いを考慮に入れ
836 ている。体表面積 (S) は、次式により計算される。

837

$$838 S = kM^{0.67} \quad (2)$$

839

840 ここで、M = 体重であり、定数 k には 10 が用いられる。以下の表 A.1.1 に示した体重を
841 計算に用いた。

842

843 F2 = 個体間のばらつきを考慮した係数で、10

844

845 一般に、全ての元素不純物に対して係数10が与えられる。本ガイドラインでも一貫して
846 10を用いている。

847
 848 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。
 849
 850 少なくとも半生涯（げっ歯類又はウサギでは1年、ネコ、イヌ及びサルでは7年）継続す
 851 る試験の場合は、F3=1。
 852
 853 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。
 854
 855 げっ歯類の6ヵ月の試験又は非げっ歯類の3年半の試験の場合、F3=2。
 856
 857 げっ歯類の3ヵ月の試験又は非げっ歯類の2年の試験の場合、F3=5。
 858
 859 より短期の試験の場合、F3=10。
 860
 861 すべての例について、中間的な試験期間の場合には高い方の係数を用いる。例えば、げ
 862 っ歯類の9ヵ月の試験の場合には係数2を用いる。
 863
 864 F4=重篤な毒性、例えば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性又は催奇形性の場合
 865 に適用される係数。生殖毒性試験の場合には、次の係数が用いられる。
 866
 867 母体毒性を伴う胎児毒性には、F4=1
 868 母体毒性を伴わない胎児毒性には、F4=5
 869 母体毒性を伴う催奇形性には、F4=5
 870 母体毒性を伴わない催奇形性には、F4=10
 871
 872 F5=NOEL が得られていない場合に適用する変数で、定数ではない。
 873
 874 LOELしか得られない場合には、10までの係数を毒性の重篤度に応じて用いる。
 875
 876 ヒトの体重（mass adjustment）は、成人男女の体重を50 kgと仮定したものである。この
 877 ような計算では、しばしば60 kgあるいは70 kgが標準体重として用いられるが、より低い
 878 体重を計算に用いることにより、さらに安全係数が追加されたことになる。体重が50 kg
 879 未満の成人の患者もいるが、それらの患者に対する配慮については、PDE値の計算に用
 880 いた安全係数の中にすでに組み込まれているものとする。
 881
 882 この式の適用例として、ヒトでのコバルトの毒性試験の概要がATSDRに記載されている
 883 （2004, *op. cit.*, Davis, J.E. and Fields, J.P. (1958), Proc Soc Exp Bio Med 99: 493-495）。赤血
 884 球増加症に対する最小毒性量（LOAEL）は1 mg/kg/dayである。この試験でのコバルトの
 885 PDE値は次のように計算される。
 886
 887
$$PDE = 1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / [1 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10] = 0.05 \text{ mg/day} = 50 \text{ } \mu\text{g/day}$$

 888
 889 この例では、
 890
 891 ヒトの試験であるから、F1=1
 892 個体間の差を計上するために、F2=10
 893 試験期間が3週間と短いため、F3=10
 894 重篤な毒性が認められていないため、F4=1
 895 LOAEL が用いられているため、F5=10
 896