

薬食審査発0930第4号

平成27年9月30日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

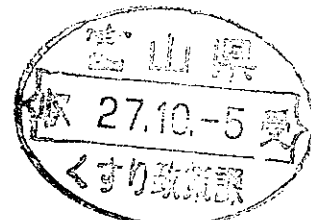
（公 印 省 略）

医薬品の元素不純物ガイドラインについて

新医薬品の製造販売承認申請に際して検討される医薬品中の元素不純物の規格及び試験方法上の取扱いに関しては、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成13年5月1日付け医薬審査発第568号厚生労働省医薬局審査管理課長通知、以下「平成13年通知」という。）において定められているところであるが、新医薬品に係る元素不純物の取扱いについては、下記により取り扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

記

- 1 別添の「医薬品の元素不純物ガイドライン」は、日米 EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）の課題の1つとして検討されたものであること。
- 2 本ガイドラインは、新医薬品に関しては、平成13年通知の別添の「新医薬品の規格及び試験方法の設定」ガイドラインを補完するものであること。
- 3 本ガイドラインの適用対象は、平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品（以下「新製剤」という。）であること。
- 4 適用対象の新製剤の承認申請を行うに当たっては、本ガイドラインに基づき製剤中の対象元素不純物に関して十分なリスクアセスメントが行われ、適切な管理方法が設定されている場合には、重金属試験その他本ガイドラインに基づく管理と目的が重複する規格及び試験方法の設定は必須ではないこと。なお、新製剤の承認申請においては、原薬の承認時期にかかわらず、リスクアセスメントが適切に実施され、製剤中の対象元素不純物が適切に管理されている場合には、原薬等に対して本ガイドラインに基づく新たな



規格及び試験方法の設定を求めるものではないこと。

- 5 本ガイドラインにおいて、平成29年3月31日までに承認された新医薬品（以下「既存製剤」という。）への適用については、ICHによる当該ガイドラインの公表後、36か月より前には期待されない旨記載をされているところであるが、今後、既存製剤への適用についても検討を行うこととしているので、製造販売業者等においては、ガイドラインの遵守につきなお一層の計画的な取組みをお願いしたい。

薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議（医薬品許可のための技術要件の調和に関する国際会議）

合意ガイドライン

元素不純物ガイドライン

Q3D

現行ステップ4版

2014年12月16日付

本ガイドラインは、適切なICH 専門家作業部会により作成され、ICH プロセスに従って、規制側団体により協議されたものである。ステップ4のプロセスでは、最終ドラフトは、欧州連合、スイス、日本、米国及びカナダ規制当局に取り込まれることが期待される。

元素不純物ガイドライン

ICH 合意ドラフトガイドライン

2014年12月12日 ICH 運営委員会において ICH プロセスのステップ4に達し、このガイドラインは規制当局により採用されることが期待される。

目次

1.	はじめに.....	1
2.	ガイドラインの適用範囲.....	1
3.	元素不純物の安全性評価.....	2
3.1	経口、注射及び吸入曝露経路に関する元素不純物の安全性評価の原則.....	2
3.2	その他の曝露経路.....	2
3.3	設定 PDE 値を上回る元素不純物量の妥当性説明.....	3
3.4	注射剤.....	4
4.	元素の分類.....	4
5.	元素不純物のリスクアセスメント及び管理.....	5
5.1	一般原則.....	5
5.2	元素不純物の潜在的な起源.....	6
5.3	潜在的元素不純物の特定.....	6
5.4	リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素に関する推奨事項.....	8
5.5	評価.....	8
5.6	リスクアセスメントプロセスの概要.....	9
5.7	バイオテクノロジー応用製品で特別に考慮すべきこと.....	10
6.	元素不純物の管理.....	10
7.	PDE 値と濃度限度値との間の換算.....	10
8.	スペシエーション及びその他の検討事項.....	12
9.	分析手順.....	13
10.	ライフサイクルマネジメント.....	13
	用語 14.....	
	参考文献.....	18
	付録 1：曝露限度値の設定方法.....	19
	付録 2：元素不純物に係る設定 PDE 値.....	22
	付録 3：個別の安全性評価.....	24
	付録 4：実例.....	73

元素不純物ガイドライン

Q3D

1. はじめに

医薬品製剤中の元素不純物は複数の起源に由来することがある。例えば、原薬の合成において意図的に添加された触媒の残留物であったり、不純物（例えば、製造設備・器具又は容器施栓系との相互作用に由来するもの、又は製剤の構成成分に含まれるもの）として存在するものであったりするかもしれない。元素不純物は、患者に対して治療上のベネフィットを何らもたらさないことから、その製剤中に残存する量は許容限度値内に管理されるべきである。本ガイドラインには、潜在的元素不純物に係る毒性データの評価、毒性学的に懸念のある各元素の許容一日曝露量（permitted daily exposure: PDE）の設定、製剤中の元素不純物の管理に向けたリスクに基づいたアプローチの適用の3つのパートがある。製剤中の元素不純物が PDE 値を超えない場合には、申請者は設定した限度値を工程能力に基づいて更に厳しくすることを期待されない。本ガイドラインで設定された PDE 値は、全ての患者の健康を保護するものであると考えられる。毒性閾値を下回る値で製剤の品質特性に影響を及ぼすことが示された元素（例えば、原薬の分解に触媒として作用する元素）に関しては、当然、更に低い値での管理を求められる可能性もある。さらに、PDE 値が高い元素に関しては、医薬品の品質の観点から限度値の設定が考慮されなければならないことがあり、ほかのガイドラインを参考にする必要がある（例えば、ICH Q3A）。

本ガイドラインは、ICH Q9 に記載されているリスクマネジメントの原則を用いて製剤中の元素不純物を評価し、管理するプロセスを示すものである。このプロセスは、製剤中の元素不純物を制限するための、リスクに基づいた管理戦略を策定する上での基盤を提供する。

2. ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインは、新製剤（ICH Q6A 及び Q6B における定義による）及び既存の原薬を含有する新製剤に適用される。精製されたタンパク質及びポリペプチド（遺伝子組換え又は非組換え基原から製造されるタンパク質やポリペプチドを含む）、それらの誘導體及びそれらが構成成分である製品（例えば、コンジュゲート）を含有する製剤は、合成により製造されたポリペプチド、ポリヌクレオチド及びオリゴサッカライドを含有する製剤と同様に、本ガイドラインの適用範囲に含まれる。

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 を構成成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、細胞、全血、細胞性血液成分、血漿、血漿分画製剤、血液製剤、全身循環を意図しない透析液及び薬理作用を目的として製剤に添加された元素には適用されない。本ガイドラインは、遺伝子（遺伝子治療）、細胞（細胞療法）及び組織（組織工学）を基本とした製品には適用されない。一部の地域では、これらの製品は先端医療医薬品として知られている。

本ガイドラインは、開発時の臨床試験段階において用いられる製剤には適用されない。商業生産工程の開発において、新製剤中に存在し得る元素不純物を評価する際には、本ガイドラインに盛り込まれた原則が役に立つ可能性がある。

既存製剤に対する Q3D の適用は、ICH による当該ガイドラインの公表後、36 箇月より前には期待されない。

3. 元素不純物の安全性評価

3.1 経口製剤、注射剤及び吸入剤に関する元素不純物の安全性評価の原則

各元素不純物の 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。本ガイドラインに含まれる元素に関しては、科学論文、政府機関による検討報告及び研究成果、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検討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行われている。このプロセスは、ICH Q3C（残留溶媒）で述べ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 値を設定するために、既存の情報を精査した。実務に資するものとするために、付録 2 の表 A.2.1 に示す、製剤に適用する PDE 値については四捨五入して有効数字 1 又は 2 桁とした。

PDE 値の設定根拠となった重要な試験を特定した安全性評価の概要を、元素別に付録 3 に示す。Ir、Os、Rh 及び Ru に関しては、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タが存在しないため、これらの元素の PDE 値は Pd との類似性に基づいて設定した。

PDE 値を設定するための安全性評価において考慮した要素について、重視したおおよその順に以下に示す。

- 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
- 投与経路
- 適切な評価指標

本ガイドラインで取り上げられている一部の元素不純物に関しては、食品、水、空気及び職業性曝露に係る一日摂取量の基準が定められている。適切なものである場合には、安全性評価及び PDE 値の設定においてこれらの基準を考慮した。

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。

吸入曝露に係る安全性評価及び PDE 値の算出に当たっては、微粒子を用いた試験成績よりも可溶性塩類（利用可能な場合）を用いた試験成績を優先して用いた。吸入曝露時の PDE 値については、利用可能なデータに応じ、局所（呼吸器系）毒性又は全身毒性から算出した。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 1 日 24 時間、週 7 日間曝露量に換算した。

注射及び／若しくは吸入経路のデータがない場合、又はデータがあるが安全性評価に十分とは考えられない場合には、経口曝露時の生物学的利用率を基にした修正係数を用いて、経口投与の PDE 値からこれらの投与経路の PDE 値を算出した。

- 経口曝露時の生物学的利用率が 1%未満：修正係数 100 で除する。
- 経口曝露時の生物学的利用率が 1%以上、50%未満：修正係数 10 で除する。
- 経口曝露時の生物学的利用率が 50%以上、90%未満：修正係数 2 で除する。
- 経口曝露時の生物学的利用率が 90%以上：修正係数 1 で除する。

経口曝露時の生物学的利用率のデータ又は吸入時の職業性曝露限界値を入手できなかった場合には、修正係数 100 で除した経口投与の PDE 値を用いて、注射及び／又は吸入の PDE 値を算出した (Ball et al., 2007)。

3.2 その他の投与経路

本ガイドラインでは、経口、注射及び吸入の投与経路に関して PDE 値を設定した。その他の投与経路に関して PDE 値が必要な場合には、PDE 値の算出に本ガイドラインの基本的な考え方を

用いることができる。評価の結果、算出される PDE 値は設定 PDE 値を上回ったり、下回ったりする可能性がある。その他の投与経路の PDE 値の算出手順は以下のとおりである。

- 投与経路固有の PDE 値の算出の起点として、付録 3 の経口曝露時の PDE 値を考慮する。科学的評価に基づき、注射剤や吸入剤の 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投与されたときに、元素不純物が局所影響を示すことが予想されるかどうかを評価する。
 - 局所影響が予想される場合には、設定 PDE 値の修正が必要であるかどうかを評価する。
 - 設定 PDE 値の算出に用いた有害影響に関連して、局所影響の発現が予想される用量及び曝露量を考慮する。
 - 局所影響の発現が予想されない場合には、設定 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、これを設定 PDE 値に係る投与経路による当該元素の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、設定 PDE 値に修正係数を適用してもよい。例えば、局所影響の発現が予想されず、元素の経口曝露時の生物学的利用率が 50% であり、意図する投与経路による元素の生物学的利用率が 10% である場合には、修正係数 5 を適用する。
- 新たな投与経路のために提案された PDE 値が、設定 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 設定 PDE 値を上回る元素不純物量の妥当性説明

設定 PDE 値（表 A.2.1 参照）を上回る元素不純物量は、以下に示す事例においては許容されることがある。なお、以下に示す事例は一例であり、これらに限定されるものではない。

- 間欠投与
- 短期間（例えば、30 日間以下）投与
- 特殊な効能・効果（例えば、生命を脅かす疾病、対処法の確立していない疾病、希少疾病）

修正係数のサブファクター・アプローチ（IPCS, 2009; US EPA, 2004）を用いた、設定 PDE 値を上回る元素不純物量の妥当性説明の例を以下に示す。その他のアプローチを用いて設定 PDE 値を上回る元素不純物量の妥当性を説明してもよい。設定 PDE 値を上回る元素不純物量の提案に関しては、個別にその妥当性を説明すべきである。

例 1：経口製剤中に元素 X が含まれている。付録 3 の元素 X のモノグラフから、NOAEL が 1.1 mg/kg/day であった。修正係数 F1～F5 は、それぞれ 5、10、5、1 及び 1 と設定されている。付録 1 に記載した修正係数の標準的アプローチを用いて、以下のように PDE 値が算出される。

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

この場合、修正係数 F2（初期値=10）については 2 つのサブファクターに分割することができる。1 つはトキシコキネティクス（TK）、もう 1 つはトキシコダイナミクスであり、それぞれの範囲は 1～3.16 である。血漿中半減期は 5 日間であることから、週 1 回投与（～1 半減期）の場合には TK 調整係数を 1.58 まで、また月 1 回投与（～5 半減期）の場合には TK 調整係数を 1 まで減らすことができる。修正係数 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。

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

実務に資するものとするため、この値については四捨五入して 400 $\mu\text{g/day}$ とする。

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ずに PDE が設定された元素不純物に対して適用しても差支えない。元素 Z に関しては、MRL（最小リスクレベル）である 0.02 mg/kg/day が経口製剤の PDE 値を設定するために用いられた（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 週間に 1 回投与（～5 半減期）の経口製剤に含まれる不純物である。一次反応速度式を用いて、MRL から設定された PDE 値 1000 µg/day を以下のように修正した。

$$\text{提案された量} = 0.02 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / 1/3.16 = 3.16 \text{ mg/day}$$

実務に資するものとするため、この値については四捨五入して 3000 µg/day とする。

3.4 注射剤

最大一日投与容量が 2 L 以下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実際の臨床上の一日投与容量が 2 L 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）。

4. 元素の分類

本ガイドラインに記載されている元素は、それらの毒性（PDE 値）及び製剤中に存在する可能性に基づいて 3 つのクラスに分類されている。存在の可能性を示唆する要因としては、医薬品の製造工程で使用される可能性、医薬品の製造工程で使用される原料・資材中のその他の元素不純物と共に遊離してきた不純物である可能性、並びにそれら元素の実際の天然存在量及び環境分布が挙げられる。本ガイドラインにおいては、その目的を踏まえ、天然存在量が低い元素とは、天然存在量が Si 原子 10^6 個当たり 1 原子以下と報告されている元素（Haxel *et al.*, 2005）をいうものとする。クラス分類の方法は、各元素のリスクアセスメントに焦点を合わせて、毒性が高いかどうか、製剤に含まれる合理的な可能性があるかどうかを考慮した（表 5.1 参照）。元素不純物のクラスは以下のとおりである。

クラス 1：As、Cd、Hg 及び Pb は、ヒトに対する毒性物質であり、医薬品の製造において使用が制限されているか、又は使用されていないものである。製剤に含まれるこれらの元素の由来の典型例は、汎用される原料・資材（例えば、鉱物由来の添加剤）である。これら 4 種類の元素のリスクアセスメントにおいては、それらの特異な性質のため、元素不純物の潜在的起源及び投与経路の全般にわたる評価が必要である。当該リスクアセスメントの結果、更なる管理を必要とする構成成分が明らかになることがあり、当該管理には構成成分中のクラス 1 元素の試験が含まれる場合がある。すべての構成成分に関してクラス 1 元素不純物の実測を必須とすることは想定されていない。リスクアセスメントの結果、PDE 値適合を確保する上で必要な場合に限り、構成成分中のクラス 1 元素不純物のその実測が適用される。

クラス 2：このクラスの元素は、一般的に、投与経路に依存してヒトに対し毒性を発現する物質であると考えられる。クラス 2 元素は、製剤中に存在する相対的な可能性に基づき、更にサブクラス 2A 及び 2B に分類される。

- クラス 2A 元素は、製剤中に存在する可能性が比較的高いため、元素不純物の潜在的起源及び投与経路の全般にわたるリスクアセスメントが必要である。クラス 2A に含まれる元素は、Co、Ni 及び V である。
- クラス 2B 元素は、天然存在量が少なく、その他の原料・資材から遊離される可能性が低いことから、製剤中に存在する可能性は低い。結果として、クラス 2B 元素は、原薬、添加剤又はその他の製剤構成成分の製造中に意図的に添加されない限り、リスクアセスメントから除外することができるものである。クラス 2B に含まれる元素は、Ag、Au、Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru、Se 及び Tl である。

クラス 3：このクラスの元素は、経口投与による毒性が比較的低いもの（PDE 値が大きく、一般的には 500 µg/day 超）であるが、吸入及び注射による投与に係るリスクアセスメントにおいては考慮が必要なものである。クラス 3 元素は、意図的に添加される場合を除き、経口投与に係るリスクアセスメントにおいて考慮される必要はない。注射剤及び吸入剤に関しては、その経路固有の設定 PDE 値が 500 µg/day より大きい場合を除き、リスクアセスメントにおいてクラス 3 元素不純物の混入の可能性を評価すべきである。このクラスに含まれる元素は、Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb 及び Sn である。

その他の元素：低毒性であるために、及び／又は各極規制での取扱いが異なるために PDE 値が設定されなかった元素不純物については、このガイドラインにおいて取り扱わない。これらの元素不純物が製剤中に存在し、又は含まれている場合には、当該元素不純物は、特定の元素（例えば、腎機能障害に対する Al、肝機能障害患者に対する Mn 及び Zn）又は最終製品の品質上の考慮（例えば、治療用タンパク質中の W 不純物の存在）に適用されるその他のガイドライン及び／又は各極規制・慣習により取り扱われる。検討した当該元素には、Al、B、Ca、Fe、K、Mg、Mn、Na、W 及び Zn が含まれる。

5. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理

製剤中元素不純物の管理方法の策定においては、ICH Q9 に記載されている品質リスクマネジメントの原則に従い、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ある。また、リスクアセスメントは、製品及びその製造工程の理解（ICH Q8 及び Q11）の下、患者のための安全性配慮と結び付いたものとするべきである。したがって、製品の元素不純物に係るリスクアセスメントは、本ガイドラインに示された PDE 値との関係において、製剤中の元素不純物量を評価することに焦点を置いたものとなる。このリスクアセスメントのための情報としては、例えば申請者が作成したデータ、原薬及び／若しくは添加剤製造業者が提供する情報並びに／又は公表文献から得られるデータが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

申請者は、リスクアセスメント及び管理方法を適切な様式で文書化すべきである。リスクアセスメントにかかる労力のレベル及びリスクアセスメントの形式は、リスクのレベルに見合ったものとするべきである。形式に従ったリスクマネジメントプロセス（例えば、認知されたツール及び／又は標準操作手順等の公式の手順）が常に適切なものであるとは限らず、また常に必要なものでもない。形式にとらわれないリスクマネジメントプロセスの活用（経験的なツール及び／又は内部的な手順の活用）も許容される。リスクアセスメントに役立つ手法については、ICH Q8 及び Q9 に記述されており、本ガイドラインでは取り上げない。

5.1 一般原則

本ガイドラインの目的を勘案し、リスクアセスメントのプロセスについては、以下の 3 つのステップで説明することができる。

- 製剤の製造過程での元素不純物の混入源を明確にする。
- 製剤中の個々の元素不純物の存在に関して、実測値又は予測値と設定 PDE 値との比較を行うことにより評価を行う。
- 当該リスクアセスメントの結果を概括し、文書化する。当該工程に組み込まれた管理が十分なものであるかどうかを確認し、又は製剤中の元素不純物を制限するために考慮されるべき追加の管理について確認する。

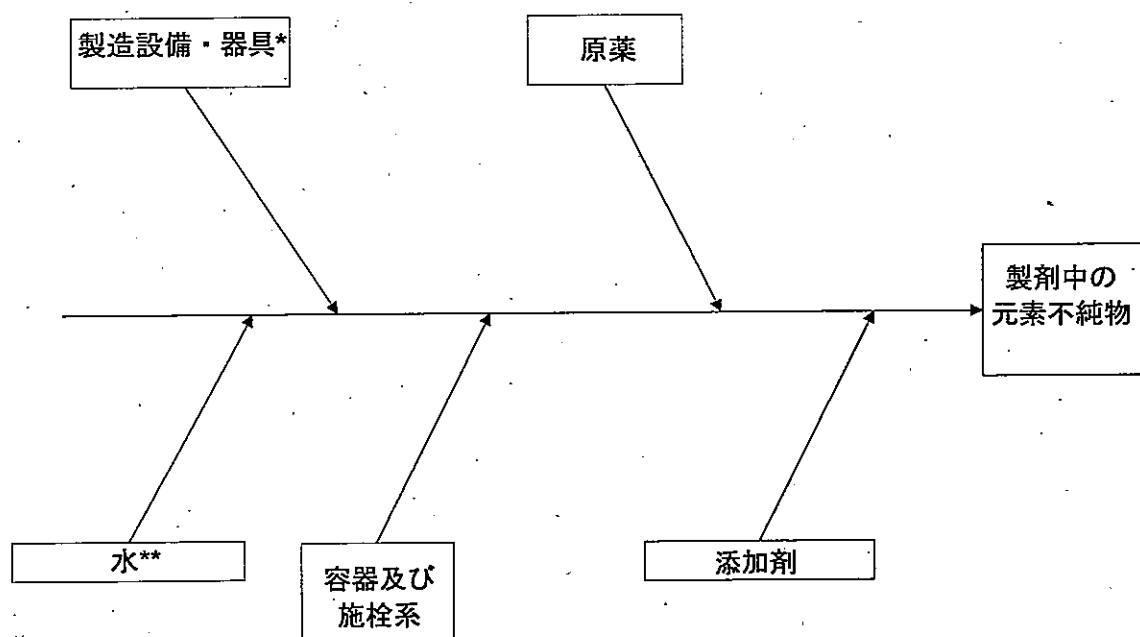
多くの場合において、これらのステップは同時に検討される。混入の可能性のある元素不純物の量が PDE 値を超えないことを保証する最終的なアプローチを策定するまで、リスクアセスメントは繰り返されることがある。

5.2 元素不純物の潜在的な起源

製剤の製造においては、元素不純物の潜在的な起源のカテゴリーは多岐にわたる。

- 原薬、添加剤又はその他の製剤構成成分の製造時において意図的に添加された元素（例えば、触媒）に起因する残留不純物。原薬のリスクアセスメントは、製剤中に元素不純物が混入する可能性について対処したものとすべきである。
- 製剤の製造に用いられる原薬、水又は添加剤に意図的には添加されないが、それらの中に存在する可能性がある元素不純物。
- 製造設備・器具から原薬及び／又は製剤中に移行する可能性がある元素不純物。
- 容器施栓系から原薬及び製剤中に溶出する可能性がある元素不純物。

次の図は、製剤の製造において用いられる典型的な原料・資材、設備・器具及び構成成分の例を示したものである。これら製剤製造を構成する要素のそれぞれが、上記に掲げた起源のいずれか又は組合せにより、製剤への元素不純物の混入に影響することがある。リスクアセスメントでは、潜在的な個々の混入起源からの元素不純物の量は、製剤の元素不純物の総量に影響することを考慮すべきである。



* 元素不純物の混入リスクについては、工程の理解、設備・器具の選択、設備・器具の適格性評価並びに医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）プロセスにより低減することができる。

** 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には、水からの元素不純物の混入リスクは、公定書（例えば、欧州薬局方、日本薬局方、米国薬局方）の水の品質要件を遵守することにより低減することができる。

5.3 潜在的元素不純物の特定

意図的に添加された触媒及び無機試薬に由来する潜在的元素不純物：表 5.1 に掲げられた元素のいずれかが意図的に添加された場合には、当該元素はリスクアセスメントの対象に含めなければならない。このカテゴリーに関しては、元素不純物の特性は既知であり、当該元素不純物の管理手法は容易に特徴付けられ、明確化されるものである。

原薬及び／又は添加剤中に存在することがある潜在的元素不純物：意図的に添加されるものではないが、ある種の元素不純物が原薬及び／又は添加剤中に存在することがある。これらの元素が製剤中に混入する可能性については、リスクアセスメントに反映するべきである。

経口製剤のリスクアセスメントにおいて、クラス 1 及びクラス 2A の元素不純物が製剤中に混入する可能性を評価すべきである。注射剤及び吸入剤のリスクアセスメントにおいて、表 5.1 に掲げられたクラス 1、クラス 2A 及びクラス 3 の元素不純物が製剤中に混入する可能性を評価すべきである。

製造設備・器具由来の潜在的元素不純物：製造設備・器具由来の元素不純物の混入は限定的なものであることがあり、リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素不純物の範囲は、製剤の製造に使用される設備・器具に依存する。工程の知識、設備・器具の選択、設備・器具の適格性評価及び GMP 管理は、製造設備・器具由来の元素不純物の混入を低く抑えることができる。懸念のある特定の元素不純物については、製剤構成成分に接触する製造設備・器具の構成要素の組成に関する知識に基づき評価すべきである。製造設備・器具由来の元素不純物についてのリスクアセスメントは、類似した一連の、或いは複数の製造プロセス及び工程を用いるその他多くの製剤に係るリスクアセスメントにおいて活用することができるものである。

製造設備・器具からの元素不純物の溶出又は移行の可能性に関して評価を行った場合、一般的に、原薬の製造工程は製剤の製造工程よりも溶出・移行の可能性がより高いものである。製剤の製造設備・器具由来の元素不純物の影響は、原薬製造設備・器具由来の元素不純物の影響よりも低いと予想される。しかし、工程の知識又は理解を踏まえるとこの予想があてはまらない場合には、申請者は、リスクアセスメントにおいて製剤製造設備・器具由来の元素不純物の混入の可能性を考慮すべきである（例えば、溶融押出工程）。

容器施栓系から溶出する元素不純物：容器施栓系から混入する可能性がある元素不純物の特定は、剤形ごとの包装との間で生じ得る相互作用に関する科学的理解に基づくべきである。容器施栓系が元素不純物を含まないことを、容器施栓系を構成する資材類の評価により実証できる場合には、更なるリスクアセスメントの実施は不要である。また、固形製剤では、元素が溶出する確率が非常に低いため、さらなるアセスメントは不要である。液剤及び半固形製剤に関しては、製剤の有効期間中に容器施栓系から元素不純物が溶出する可能性がより高い。容器施栓系からの潜在的な溶出物（例えば、洗浄後、滅菌後、照射後等におけるもの）を理解するための調査を行うべきである。元素不純物のこの起源については、通常は、製剤の容器施栓系の評価の際に検討される。

液剤及び半固形製剤に関し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例であり、これらに限定されるものではない。

- 親水性／疎水性
- イオン含量
- pH
- 温度（低温及び室温における温度条件、製造時温度条件）
- 接触面積
- 容器／構成要素の組成
- 最終滅菌
- 包装工程
- 構成要素の滅菌
- 保管期間

5.4 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素に関する推奨事項

次の表は、リスクアセスメントにおける元素不純物の考慮に関する推奨事項を示している。本表は、製剤中の元素不純物の起源のすべてに適用することができるものである。

表 5.1 : リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素

元素	クラス	意図的に添加された場合 (すべての投与経路)	意図的に添加されない場合		
			経口	注射	吸入
Cd	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ni	2A	要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Pd	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
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Se	2B	要	不要	不要	不要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Ba	3	要	不要	不要	要
Mo	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要

5.5 評価

潜在的元素不純物を特定するプロセスの結論としては、二通りある。

- 1) リスクアセスメントプロセスにより、いかなる潜在的元素不純物も特定されない。リスクアセスメントの結論並びに根拠となる情報及びデータを文書化すべきである。
- 2) リスクアセスメントプロセスにより、1つ以上の潜在的元素不純物が特定される。当該プロセスにおいて特定された元素不純物に関しては、リスクアセスメントにより当該不純物のあらゆる起源の有無を考察し、当該リスクアセスメントの結論及び根拠となる情報を文書化すべきである。

原薬、添加剤、容器施栓系及び製造設備・器具の供給者により提供される潜在的元素不純物関連情報は、申請者のリスクアセスメントを促進する。このリスクアセスメントの根拠となるデータ

は、例えば以下に掲げるものなど、あらゆる情報源から得ることができるものであるが、これらに限定されるものではない。

- 既存の知識
- 公表文献
- 類似した工程から得られたデータ
- 供給者からの情報又はデータ
- 製剤の構成成分の試験結果
- 製剤の試験結果

リスクアセスメントにおいては、製剤中の潜在的元素不純物の量に影響を及ぼしうる多くの要因を考慮すべきである。当該要因としては、例えば以下のようなものが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

- 更なる製造プロセスにおける元素不純物の除去効率
- 元素の天然存在量（意図的に添加されない元素のカテゴリーに関しては特に重要）
- 特定の起源から混入する元素不純物の濃度範囲に関する既存の知識
- 製剤の構成成分

5.6 リスクアセスメントプロセスの概要

リスクアセスメントは、製剤中に認められる可能性の高い元素不純物を特定するために、関連する製品又は構成成分に特有のデータと、製品又は製造プロセスから横断的に得られた情報と知識を結びつけて評価することにより、要約される。

概要では、設定 PDE 値と関連づけて元素不純物の実測値又は予測値の有意性を考察すべきである。元素不純物の実測値の有意性の指標として、設定 PDE 値の 30% のレベルを管理閾値と定義する。更なる管理の要否の決定に管理閾値を用いることができる。

あらゆる起源に由来する製剤中元素不純物の合計が一貫して設定 PDE 値の 30% を超えないと予想される場合において、申請者がデータを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実証したときには、更なる管理は必要とされない。

元素不純物の量が一貫して管理閾値を下回ることをリスクアセスメントにより実証できない場合には、製剤中において元素不純物量が設定 PDE 値を超えないことを保証するための管理方法を確立すべきである（6 項参照）。

元素不純物の量のバラツキは、製剤への管理閾値の適用において考慮されなければならない。バラツキの要因には以下のものが含まれる。

- 分析法に係るバラツキ
- 特定の起源中の元素不純物量のバラツキ
- 製剤中の元素不純物量のバラツキ

申請時点において、ほかに妥当性を示す方法がない場合には、構成成分又は製剤の実生産スケールの代表的な 3 ロット又はパイロットスケールの代表的な 6 ロットから得られたデータをもって元素不純物量及びバラツキとすることができる。固有のバラツキがある構成成分（例えば、鉍物由来の添加剤）に関しては、管理閾値を適用するために更なるデータが必要とされることがある。

リスクアセスメントの概要の取りまとめ及び文書化に当たっては、図表化、考察の要約及びリスクアセスメントの結論記述といったあらゆるアプローチが許容される。概要は、元素不純物、その起源並びに必要な応じて管理方法及び判定基準を特定したものとすべきである。

5.7 バイオテクノロジー応用製品で特別に考慮すべきこと

バイオテクノロジー応用製品に関しては、原薬の段階において安全性上の懸念が生じるようなレベルで元素不純物が存在するリスクは低いと考えられる。これは、a) バイオテクノロジー応用製品の製造においては一般的に元素が触媒又は試薬として使用されていないこと、b) 細胞培養工程において培地に痕跡量の元素が添加されるが、これらは蓄積されず、その後の製造で大幅に希釈/除去されること、c) 抽出、クロマトグラフィー工程、透析又は限外ろ過/透析ろ過(UF/DF)といった、バイオテクノロジー製造で利用される典型的精製工程は、細胞培養/発酵工程又は製造設備・器具との接触により持ち込まれる元素を無視しうるレベルにまで除去する能力を有している。そのため、バイオテクノロジー応用原薬までのステップにおいて元素不純物の特別な管理は一般的に必要とされない。バイオテクノロジー応用原薬が合成構造を有するものである場合(例えば、抗体-薬物コンジュゲート)には、元素不純物に関しての低分子成分の適切な管理について評価すべきである。

しかし、製剤の製造に持ち込まれる元素不純物の潜在的起源(例えば、添加剤)及びその他環境由来起源については、バイオテクノロジー応用製剤であっても考慮すべきである。これらの起源は、それ以降には元素不純物が除去されない製造工程において導入されることが多いことから、最終製品に対するこれらの起源の影響について評価すべきである。この評価においては、当該バイオテクノロジー応用製剤の製造に用いる添加剤の種類、製造プロセス条件及び環境要因による不純物混入のしやすさ(例えば、無菌操作法による製造のための管理区域、及び精製水の使用)並びに当該バイオテクノロジー応用製剤の全般的な投与頻度を考慮すべきリスク因子として含めるべきである。

6. 元素不純物の管理

元素不純物の管理は、元素不純物が設定 PDE 値を超えないことを保証するための、製剤の管理戦略全体の一部である。元素不純物量が管理閾値を超える可能性がある場合には、元素不純物量が設定 PDE 値を超えないことを保証するために更なる対策を実施すべきである。申請者は、例えば以下のようなアプローチを採ることができる。

- 特異的又は非特異的な精製ステップを通じて元素不純物を管理閾値以下に低減する製造工程中のステップの変更
- 製剤中の元素不純物濃度を管理閾値以下に抑えるように設計された工程内管理又は上流管理の実施
- 添加剤又は原料・資材(例えば、合成中間体)の規格値の設定
- 原薬の規格値の設定
- 製剤の規格値の設定
- 適切な容器施栓系の選択

ICH Q6A に記載されている原則に従って、定期的試験を元素不純物に適用してもよい。

規制当局への申請において提示する元素不純物の管理方法に関する情報としては、例えばリスクアセスメントの概要、必要に応じた適切なデータ、元素不純物を制限するために設定した管理方法についての説明等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

7. PDE 値と濃度限度値との間の換算

この文書において提供される設定 PDE 値は、1 日当たりのマイクログラム ($\mu\text{g/day}$) で報告されているものであり、製剤の最大一日投与量中に含まれる各元素の最大許容量を示している。設定 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、製剤中又はその構成成分中の元素不純物を評価する際のツールとして、設定 PDE 値から濃度へ換算することが有用である。本項に掲げたオプションは、製剤が設定 PDE 値を超えないことを保証するべく、製剤又は構成成分中の元素不純物濃度値の設定に向けて採り得るいくつかのアプローチを示すものである。製剤が元

素不純物の設定 PDE 値を超えないことを、得られた許容濃度が保証する限り、申請者はこれらのオプションのうちいずれについても選択することができる。特定のオプションの選択に当たり、申請者は、当該製剤の一日投与量を決定しているか、又は仮定する必要がある。許容濃度限度値は、以下のような場合に使用することができる。

- 実測値又は予測値と設定 PDE 値とを比較するリスクアセスメントのツールとして使用すること。
- 製剤が設定 PDE 値を超えないことを保証するために、供給業者との話し合いによる上流での管理を支援する。
- 元素不純物の工程内管理の方法を策定するに当たり、濃度目標の設定に使用すること。
- 承認申請に当たって、元素不純物の管理方法に関する情報を規制当局に伝達する際に使用すること。

5.2 項で述べたように、製剤中の元素不純物には複数の起源がある。以下に掲げるオプションのいずれを適用する場合においても、その他の構成成分（添加剤及び原薬）中の最大許容濃度を算出する前に、まず容器施栓系及び製造設備・器具からの元素不純物を考慮すべきである。リスクアセスメントにおいて、容器施栓系及び製造設備・器具が製剤中の元素不純物の量に影響しないことが明らかになった場合には、それらを考慮する必要はない。容器施栓系及び製造設備・器具からの混入がある場合には、添加剤中及び原薬中の許容濃度を算出する前に、あらかじめ容器施栓系及び製造設備・器具からの推定一日摂取量を設定 PDE 値から控除しておくことにより、これら起源からの混入を考慮に入れることができる。

オプション 1：一日摂取量が 10 g を超えない製剤のための、製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値：

このオプションは、すべての元素が同一濃度で存在することを暗に求めることを意図したのではなく、許容濃度限度値の算出に簡素化されたアプローチを提供するものである。

本オプションは、製剤の一日投与量が 10 g 以下であり、かつ、リスクアセスメントにおいて特定された元素不純物（対象元素）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。次式

(1) を用い、製剤の一日投与量を 10 g とし、このオプションは、製剤中の各構成成分に共通の許容目標元素濃度を算出するものである。このアプローチでは、各対象元素に関して、固定された 1 つの共通最大濃度を各構成成分 1 グラム当たりマイクログラムとして決定することができる。許容濃度を付録 2 の表 A.2.2 に示す。

$$\text{濃度 } (\mu\text{g} / \text{g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g} / \text{day})}{\text{製剤の一日投与量 } (\text{g} / \text{day})} \quad (1)$$

製剤中のいずれの構成成分も、リスクアセスメントにおいて特定された全目標元素のオプション 1 許容濃度を超えない場合には、これらの構成成分はどのような比率であっても当該製剤に用いることができるものとする。このオプションの活用例は付録 4 表 A.4.2 に示されている。付録 2 表 A.2.2 の許容濃度が適用されない場合には、オプション 2a、2b 又は 3 に従うべきである。

オプション 2a：一日摂取量が規定されている製剤のための、製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値：このオプションは、一日投与量が 10 g と仮定されていない点を除けば、オプション 1 と同じである。元素ごとに共通の許容濃度は、式 (1) 及び実際の最大一日投与量を用いて決定される。

このアプローチでは、各対象元素に関して、実際の一日投与量に基づき、固定された 1 つの共通最大濃度を各構成成分 1 グラム当たりマイクログラムとして決定することができる。このオプションの活用例は付録 4 表 A.4.3 に示されている。

リスクアセスメントにおいて特定されたすべての対象元素に関して、製剤中のいずれの構成成分も、オプション 2a 許容濃度を超えない場合には、これらの構成成分はどのような比率であっても当該製剤に用いることができるものとする。

オプション 2b：一日摂取量が規定されている製剤のための、個別構成成分中の元素不純物の許容濃度限度値：

このオプションは、特定の製剤構成成分中に特定の元素不純物が存在する可能性に関して、申請者が集約する追加情報を要求するものである。申請者は、構成成分中の元素の分布に基づいて許容濃度を設定すること（例えば、問題となっている元素が存在する構成成分における当該元素の許容濃度をより高く設定すること）ができる。製剤の構成成分中に存在する可能性があることを確認された各元素に関して、式 (2) に記載したように、各構成成分の質量に申請者が設定した各原料中の許容濃度を乗じたものを、製剤中の全構成成分に関して合計することによって、最終製剤中の元素不純物の予想最大量を算出することができる。このガイドライン中のその他の関連項に従って妥当性が示されない限り、製剤中の元素不純物の総量は付録2の表A.2.1に示された設定PDE値に適合すべきである。リスクアセスメントの結果、ある特定の構成成分において、ある特定の元素が潜在的な不純物とはならないことが明らかにされた場合においては、当該構成成分中の当該元素に関して定量的な値を算出する必要はない。このアプローチにより、製剤のある特定の構成成分中の元素の最大許容濃度を、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、この差分については、その他の構成成分中の許容濃度を低くすることにより埋め合わせなければならない。製剤の各構成成分中の各元素に関して、構成成分固有の限度値が設定PDE値適合を保証することを、式 (2) を用いて立証してもよい。

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

- k = 製剤中のN個の構成成分それぞれのインデックス
- C_k = 構成成分k中の元素不純物の許容濃度 (μg/g)
- M_k = 製剤の最大一日摂取量に占める構成成分kの質量 (g)

このオプションの活用例は付録4 表A.4.4～表A.4.5に示されている。

オプション3：最終製品の分析：

各元素濃度については、最終製品中で測定することができる。式 (1) を用いると、製剤の最大総一日投与量から元素不純物の最大許容濃度を算出することができる。このオプションの活用例は付録4 表A.4.6に示されている。

8. スペシエーション及びその他の検討事項

スペシエーションとは、同位体組成、電子状態、酸化状態及び／又は複合体若しくは分子構造といった化学種間の元素の分布である。同一元素で異なる化学種の毒性が既知である場合には、PDE 値は、製剤中に存在すると予想される化学種に関する毒性情報を用いて設定されている。

元素不純物の測定値をリスクアセスメントに利用する場合には、製剤中の元素不純物の総量を設定 PDE 値への適合性の評価に用いることができる。申請者は、スペシエーションに関する情報の提供を期待されないが、特定された化学種が付録 3 のモノグラフにおいて PDE 値の算出に用いられている化学種よりも毒性が強い、又は弱い場合においては、当該情報をそれぞれ低値又は高値の妥当性を示すのに活用することができる。

構成成分中の元素不純物の総量をリスクアセスメントに利用する場合には、申請者は、元素不純物が検出された構成成分からの元素不純物の遊離に関する情報の提供を期待されない。しかし、

これらの情報は、製剤中の元素不純物の総量に基づくレベルよりも高値の結果が得られた場合の妥当性を示すのに用いることができる。

9. 分析手順

元素不純物の測定は、意図した目的に適した適切な手順を用いて実施されるべきである。特に妥当性が示されない限り、試験法は、リスクアセスメントにおいて管理対象とされた各元素不純物に対し特異性のあるものとすべきである。元素不純物の量を明らかにするためには、薬局方の手順、又は適切な代替手順を用いてもよい。

10. ライフサイクルマネジメント

ICH Q10 に記載された品質システム及び経営陣の責任は、ライフサイクルの各段階において科学及びリスクに基づくアプローチの活用を推奨し、それにより製品ライフサイクル全般にわたる継続的改善を促進することが意図されたものである。製品及び工程の知識は、開発から市販、製品の終結に至るまで管理されるべきである。

開発から得られた知識は、商業生産の経験及びデータと結びつけて、工程の理解及び工程の稼働性能の更なる改善に活用できるものである。そのような改善は、元素不純物の管理を促進し得る。このガイドラインが公表される時点においては、申請者が特定の管理手法を決定するためには、構成成分中の元素不純物に関するデータは限られていると思われる。追加のデータが得られれば、それは管理方法の見直しにつながるかもしれない。

製剤又は構成成分に関する変更が製剤中の元素不純物量を変える可能性がある場合には、当該元素不純物に関して設定された管理方法を含め、既存のリスクアセスメント結果について再評価すべきである。そのような変更としては、例えば合成経路、添加剤の供給者、原料、工程、設備・器具、容器施栓系又は施設の変更が挙げられる。いずれの変更も内部の変更マネジメントプロセス (ICH Q10) の対象であり、必要に応じ各極の規制要件の対象となる。

用語

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) :
米国産業衛生専門家会議

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) :
環境有害物質・特定疾病対策庁 (米国)

CEC (Commission of the European Community) :
欧州委員会

CFR (Code of Federal Regulations) :
連邦規則集 (米国)

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、及びレビューする体系的取り組み。 (ICH Q10)

CICAD (Concise International Chemical Assessment Documents) :
国際化学物質簡潔評価文書 (WHO)

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。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、二次包装も含まれる。 (ICH Q1A)

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。 (ICH Q10)

管理閾値 (Control Threshold) :
元素不純物の評価において、製剤中で当該元素不純物が設定PDE値を超えないことを確保するために追加的な管理要素が求められるかどうかを決定する上で用いられる限度値。当該限度値は、検討対象となる特定の元素不純物の設定PDE値の30%と定義される。

一日投与量 (Daily Dose) :
患者が1日当たり消費する製剤の総量。

EFSA (European Food Safety Agency) :
欧州食品安全機関

EHC (Environmental Health Criteria) :
環境保健クライテリア (IPCS, WHO)

EU SCOEL (European Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) :
欧州の職業曝露限界に関する科学委員会

EU SEG (European Union Scientific Expert Group) :
欧州連合科学的専門家グループ

生薬 (Herbal Products) :
有効成分として、植物原料や植物性医薬品製剤のみを含む医薬品。伝統的に、無機物又は動物由来

来のものを含む場合もある。

IARC (International Agency for Research on Cancer) :
国際がん研究機関

吸入ユニットリスク (Inhalation Unit Risk) :
水中 1 µg/L 又は大気中 1 µg/m³ の濃度のある物質への継続的曝露により生じると推定されるヒトの生涯剰余発がんリスクの上限値。吸入ユニットリスクの解釈は以下のとおり：ユニットリスク = $2 \times 10^{-6} / \mu\text{g/L}$ の場合には、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ときに、100 万人当たり 2 人の剰余発がん症例 (推定上限値) が発生すると予測される。
(米国環境保護庁)

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

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

IRIS (Integrated Risk Information System, United States Environmental Protection Agency) :
統合リスク情報システム (米国環境保護庁)

最小毒性量 (Lowest-Observed-Adverse-Effect Level, LOAEL) :
一定の曝露条件下で、標的生物の形態、機能、成長、発達又は寿命に、同一の種及び系統の正常 (対照) 生物とは区別し得る有害な影響を引き起こすことが実験又は観察で認められる、ある物質の最小濃度又は最小量 (用量)。(IUPAC)

定量限界 (Limit of Quantitation, LOQ) :
分析法の定量限界とは、適切な精度と真度を伴って定量できる、試料中に存在する分析対象物の最低の量のことである。定量限界は、試料中に存在する低濃度の物質を定量する場合の分析能パラメータであり、特に、不純物や分解生成物の定量において評価される。(ICH Q2)

最小影響量 (Lowest-Observed-Effect Level, LOEL) :
ある試験又は試験群において、曝露を受けたヒト又は動物における何らかの影響の発現頻度又は程度の生物学的に有意な増加を生じる、ある物質の最小用量。

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

最小リスクレベル (Minimal Risk Level, MRL) :
明確なリスクがないと考えられる、有害物質に対するヒトの一日曝露量の推定値。(ATSDR)

NAS (National Academy of Science) :
全米科学アカデミー

無毒性量 (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL) :
一定の曝露条件下で、標的生物の形態、機能、成長、発達又は寿命に検出可能な有害変化を何ら引き起こさないことが実験又は観察で認められる、ある物質の最大濃度又は最大量。

無影響量 (No-Observed-Effect Level, NOEL) :
曝露を受けたヒト又は動物において、いかなる影響に関しても、その発生頻度又は程度の生物学的に有意な増加がない、ある物質の最大用量。

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

OEHHA (Office of Environmental Health Hazard Assessment) :
環境保健有害性評価局 (カリフォルニア、米国)

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

OSHA (Occupational Safety and Health Administration) :
労働安全衛生庁 (米国)

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

許容一日曝露量 (Permitted Daily Exposure, PDE) :
1日当たりの医薬品製剤中に含まれる元素不純物の最大許容摂取量。

製品ライフサイクル (Product Life-cycle) :
初期開発から市販を経て製造販売中止に至るまでの製品寿命の全過程。 (ICH Q9)

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 Q9)

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、医薬品の品質に係るリスクについてのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューからなる系統だったプロセス。 (ICH Q9)

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テムに係るあらゆる側面の総和。 (ICH Q9)

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。 (ISO/IEC Guide 51, ICH Q9)

リスク受容 (Risk Acceptance) :
リスクを受容する意思決定。 (ISO Guide 73)

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)

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)

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。 (ISO Guide 73)

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)

リスクマネジメント (Risk Management) :

リスクのアセスメント、コントロール、コミュニケーション、レビューの各作業に対し、品質マネジメントの方針、手順、実施を系統立てて適用すること。(ICH Q9)

安全性 (Safety) :

特定の状況下において、ある物質への曝露により有害影響が生じない実際的な確かさ。(IPCS, 2004)

安全性評価 (Safety Assessment) :

化学物質ハザード及び化学物質曝露並びに究極的にはそれらに関連したリスクについての科学的な理解及び計測を重視したアプローチ。この用語は、しばしば(本ガイドラインにおいても)リスクアセスメントと同義語的に用いられる。(IPCS, 2004)

安全係数 (Safety Factor) :

NOAEL又はその他の参照点(例えばベンチマークドーズ又はその信頼下限値)に対してリスクアセスメント専門家により適用される複合的(減算的)な係数であり、許容一日摂取量[acceptable daily intake]又は耐容一日摂取量[tolerable daily intake]といった安全又は明確なリスクがないと考えられる参照用量(無毒性量又はその他の参照点を安全係数で除すことにより参照用量が算出される。)を導き出すためのものである。安全係数の価値は、毒性影響の質、保護されるべき人口集団の規模及び種類並びに入手可能な毒性学的情報の品質に依存する。以下の関連用語を参照:「アセスメント係数」、「不確実性係数」。(IPCS, 2004)

重大性 (Severity) :

ハザードから生じ得る結果の程度。(ICH Q9)

曝露限界閾値 (Threshold Limit Value, TLV) :

ほとんどの労働者が有害影響なく毎日曝露されることができると信じられている空气中濃度(すなわち、実質的には安全濃度と危険濃度との間にある閾値)。この値は、ACGIHにより設定され(年に1回改訂され)、1日7時間又は8時間かつ週40時間の労働における時間加重平均濃度(TWA)であり、したがって慢性影響に関連したものである。(IUPAC)

時間加重平均値 (Time Weighted Average, TWA) :

ACGIHによって定義されているとおり、通例の1日8時間かつ週40時間の労働における時間加重平均濃度。(IUPAC)

URF (Unit Risk Factor) :

ユニットリスク係数

US DoL (United States Department of Labor) :

米国労働省

US EPA (United States Environmental Protection Agency) :

米国環境保護庁

WHO (World Health Organization) :

世界保健機関

参考文献

1. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan R, McGovern T, Norwood DL et al. Development of safety qualification thresholds and their use in orally inhaled and nasal drug product evaluation. *Toxicol Sci* 2007;97(2):226-36.
2. IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food, chapter 5: dose-response assessment and derivation of health based guidance values. *Environmental Health Criteria* 240. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 2004; Table 5.5.
3. US EPA. 0410 Boron and Compounds. Integrated Risk Management System (IRIS). 2004.4.
4. Holliday MA, Segar WE. The maintenance Need for Water in 812 Parenteral Fluid Therapy. *Pediatrics* 1957; 19:823-32.
5. Haxel GB, Hedrick JB, Orris GJ. Rare earth elements-critical resources for high technology. US Geological Survey 2005;Fact Sheet 087-02.

付録 1：曝露限度値の設定方法

本ガイドラインにおいては、多くの元素に関して、医薬品における曝露限度値設定の手順 (Pharmacopeial Forum, Nov-Dec, 1989) 及びIPCSが化学物質のヒト健康リスクの評価のために採用した方法 (IPCS, 1994) に従って、PDE値を算出することにより元素不純物の許容曝露レベルが設定された。これらの方法は、US EPAのIRIS、US FDA (US FDA, 2000) 及びその他により用いられているものと類似している。設定PDE値の由来についてのよりよい理解のために、ここでその設定方法について概説する。PDE値の設定にMRLが用いられた場合には、修正係数はMRLの導出に組み込まれているので、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のリスクレベルを用いたユニットリスク係数がPDE値の設定に用いられた。これらは付録3の個別のモノグラフに記載されている。吸入曝露時の設定PDE値のいくつかは、職業性曝露限界を用い、修正係数を適用し、さらに呼吸器系への何らかの特異的な影響を考慮して導出されている。

設定PDE値は、最も適切な動物試験におけるNO(A)EL又はLO(A)ELから次のとおり導出されている。

$$PDE = NO(A)EL \times \text{ヒト体重補正值} / [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5] \quad (A.1.1)$$

設定PDE値は、望ましくはNO(A)ELから導出される。NO(A)ELが得られていない場合にはLO(A)ELが用いられてもよい。ここで提案される修正係数は、データをヒトに外挿するためのものであり、環境保健クライテリア (IPCS, 1994) において用いられている「不確実係数」及び米国薬局方フォーラムにおいて用いられている「修正係数」又は「安全係数」と同種のものである。

修正係数は以下のとおりである。

F1=種間での外挿を行うための係数。

ヒトのデータに関してはF1=1。

ラットからヒトへの外挿にはF1=5。

マウスからヒトへの外挿にはF1=12。

イヌからヒトへの外挿にはF1=2。

ウサギからヒトへの外挿にはF1=2.5。

サルからヒトへの外挿にはF1=3。

その他の動物からヒトへの外挿にはF1=10。

F1は、関連動物種とヒトとの比体表面積、すなわち体重比を考慮に入れたものである。体表面積 (S) は、次式により算出される。

$$S = kM^{0.67} \quad (A.1.2)$$

ここで、M=体重であり、定数 k は 10 であるとされる。式 A.1.2 に用いられる体重は後出の表 A.1.1 に示されたとおりである。

F2=個体間のバラツキを考慮に入れるための係数として10。

一般に、すべての元素不純物に対して係数10が与えられ、本ガイドラインにおいても10が一貫して用いられている。

F3=短期間曝露の毒性試験を考慮に入れるための変数。

少なくとも半生涯 (げっ歯類又はウサギでは1年間、ネコ、イヌ及びサルでは7年間) 継続する試験にはF3=1。

器官形成の全期間がカバーされる生殖毒性試験にはF3=1。

げっ歯類の6箇月間試験又は非げっ歯類の3.5年間試験にはF3=2。

げっ歯類の3箇月間試験又は非げっ歯類の2年間試験にはF3=5。

より短期間の試験にはF3=10。

すべての事例において、各期間点の中間の期間の試験には高い方の係数が用いられる。例えば、げっ歯類の9箇月間試験には係数2が用いられる。

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に適用されることがある係数。生殖毒性試験においては、次の係数が用いられる。

母体毒性を伴う胎児毒性にはF4=1。

母体毒性を伴わない胎児毒性にはF4=5。

母体毒性を伴う催奇形性にはF4=5。

母体毒性を伴わない催奇形性にはF4=10。

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。

ほとんどの元素に関して、参照した試験は、NOAELとNOELとの違いについて精査しておらず、設定PDE値の決定に選択した用量における毒性が「有害」なものか否かについて考察していなかったため、経口曝露時のPDE値の設定にNOAELが用いられ、F5として1が用いられた。

ヒト体重補正は、ヒト成人男女の体重を50 kgと仮定したものである。この類の計算において繁用される標準体重60 kg又は70 kgに対してより低いこの体重は、追加の安全係数を提供する。患者によっては体重が50 kg未満であることは認識されているが、これらの患者はPDE値の決定に用いられた組込安全係数により配慮されていると考えられること、及び生涯試験が繁用されていることは認識されるべきである。鉛に関しては、小児人口集団が最も感受性が高い人口集団であると考えられ、この人口集団からのデータがPDE値の設定に用いられている。したがって、設定PDE値は、小児人口集団を意図した医薬品にも適切なものであると考えられる。

式A.1.1の適用例として、Tvermoesら（2014）により概説された、ヒト志願者におけるコバルトの毒性試験について考察する。赤血球増加症に係るNOAELは1 mg /dayである。この試験におけるコバルトに係るPDE値は、次のように算出される。

$$PDE = 1 \text{ mg/day} / [1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1] = 0.05 \text{ mg/day} = 50 \text{ } \mu\text{g/day}$$

この例においては、

ヒトの試験であるためF1=1。

ヒト個体差を考慮するためF2=10。

試験期間が90日間であるためF3=2。

重篤な毒性が認められていないためF4=1。

NOAELが用いられているためF5=1。

表 A.1.1：この文書において計算に用いられる値

ラットの体重	425 g	マウスの呼吸量	43 L/day
妊娠ラットの体重	330 g	ウサギの呼吸量	1440 L/day
マウスの体重	28 g	モルモットの呼吸量	430 L/day
妊娠マウスの体重	30 g	ヒトの呼吸量	28,800 L/day
モルモットの体重	500 g	イヌの呼吸量	9,000 L/day
アカゲザルの体重	2.5 kg	サルの呼吸量	1,150 L/day
ウサギの体重（妊娠又は非妊娠）	4 kg	マウスの摂水量	5 mL/day
ビーグル犬の体重	11.5 kg	ラットの摂水量	30 mL/day
ラットの呼吸量	290 L/day	ラットの摂餌量	30 g/day

参考文献

1. United States Pharmacopeial Convention, Pharmacopeial Forum, Nov-Dec 1989.
2. IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits, Environmental Health Criteria 170. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1994.
3. US FDA, Guidance for Industry and Other Stakeholders: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients (Redbook 2000), available at <http://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/IngredientsAdditivesGRASPackaging/ucm2006826.htm>.
4. Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/day by human volunteers for 90 d. *Am J Clin Nutr* 2014;99:632-46.

付録 2：元素不純物に係る設定 PDE 値

表 A.2.1：元素不純物に係る許容一日曝露量¹

元素	クラス ²	経口製剤のPDE値 µg/day	注射剤のPDE値、 µg/day	吸入剤のPDE値、 µg/day
Cd	1	5	2	2
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	5
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	100	100	1
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	10	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

¹ この表において報告されるPDE値 (µg/day) は、付録3のモノグラフに記載された安全性データを基に設定されており、新製剤に適用される。モノグラフ中のPDE値は四捨五入されていない。実務に資するものとするため、この表のPDE値は有効数字1桁又は2桁に四捨五入されている。10未満のPDE値は有効数字1桁とし、直近の単位に四捨五入する。10よりも大きいPDE値は適宜有効数字1桁又は2桁に四捨五入されている。この表において四捨五入に適用される原則は、ほかの投与経路に関して導き出されたPDE値にも適用され得る。

² 4項において定義されている分類

表A.2.2：オプション1のための元素不純物許容濃度

この表に示された数値は、製剤、原薬及び添加剤中の元素不純物に関して1グラム当たりマイクログラムの許容濃度を表すものである。一日用量が10 g以下の製剤中の元素不純物を評価するためにオプション1が選択された場合には、これらの濃度限度値が用いられることが意図されている。この表中の数字は、表A.2.1に基づいたものである。

元素	クラス	経口製剤の濃度 µg/g	注射剤の濃度 µg/g	吸入剤の濃度 µg/g
Cd	1	0.5	0.2	0.2
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.5
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	10	10	0.1
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

付録3：個別の安全性評価

アンチモン

アンチモンのPDE値の概要

アンチモン (Sb)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	1200	94	22

序論

アンチモン (Sb) は、天然に存在する銀白色の半金属元素であり、様々な製造工程において用いられる。少量のアンチモンが地殻中に見いだされる。アンチモンは、+3 及び+5 の酸化状態で存在する。金属としてのアンチモン及び 2~3 の三価アンチモン化合物が、曝露可能性及び毒性に関して最も有意である。酒石酸カリウムアンチモン (APT) といったいくつかのアンチモン化合物が抗寄生虫薬として医学的に利用されている。三酸化アンチモンは、触媒として用いられている (例えば、容器施栓系の構成要素に用いられるポリエチレンテレフタレート [PET] の製造において)。アンチモンは栄養学的に必須ではなく、代謝生理学的機能は知られていない (ATSDR, 1992)。アンチモン及び三酸化アンチモンは水溶性が低いものであるが、APT は水溶性である (WHO, 2003)。

安全性基準の根拠となった毒性

APT は、S9 の有無にかかわらずサルモネラ菌を用いる変異原性試験において陰性であった (NTP, 1992)。アンチモン(+3)は染色体異常誘発能に関しては陽性であると思われるが、遺伝毒性のレビューにおいては相反する結果が得られている (WHO, 2003)。入手可能な試験成績は、経口経路による発がん性リスクの評価には不十分であると考えられる (Lynch *et al.*, 1999)。ヒト及び動物においては、経口曝露後の主たる標的器官は消化管であると思われ、刺激、下痢、嘔吐等を引き起こす可能性がある。経口投与後のアンチモンは吸収されにくい (NTP, 1992)。ラットの亜慢性試験においては、平均体重低下及び肝臓の毒性所見が最も感受性が高い評価指標であった。長期にわたるアンチモンの高濃度吸入は、ヒト及び動物のいずれにおいても呼吸器に発がん性を含む有害影響を生じ得る。Newton ら (1994) により実施された吸入発がん性試験においては、ラットを三酸化アンチモンに 12 箇月間曝露させた後、12 箇月間の観察期間が設けられた。全群において、同様の発生率で新生物が認められた。著者らは、三酸化アンチモンが発がん性を有していないと結論し、発がん性陽性とした先行試験における腫瘍は不溶性粒子過負荷の結果である可能性を提起している (Newton *et al.*, 1994; WHO, 2003)。

経口曝露時のPDE値

アンチモンへの経口曝露に係る限定的な経口データが、マウス及びラットに関して利用可能である (Schroeder *et al.*, 1968; Schroeder *et al.*, 1970; Poon *et al.*, 1998)。米国国家毒性プログラム (NTP) は、ラット及びマウスに APT を飲水投与する 14 日間試験を実施した。この試験において、APT は、この投与経路では一般的に毒性が弱いことが見いだされた (NTP, 1992)。Lynch らは、Poon ら (1998) のデータを再評価し、ラットに 0.5~500 ppm の APT を 90 日間飲水投与した試験においては、最高用量での平均体重低下及び摂餌量減少に基づき NOAEL は 50 ppm であると結論した (Lynch *et al.*, 1999)。この所見は、それ以前の Schroeder ら (1970) からの報告と矛盾していない。したがって、最も低い NOAEL、すなわち 50 ppm (アンチモンとして 6.0 mg/kg/day 相当) を基に、経口曝露時の PDE を決定した。

修正係数 (付録 1 において考察された F1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時の PDE 値を以下のように算出する。

$$\text{PDE} = 6000 \mu\text{g/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 1200 \mu\text{g/day}$$

注射による曝露時の PDE 値

肝臓の有害所見（肝漿膜の炎症、肝細胞壊死及び肝変性）が、ラットへの腹腔内反復投与後の最も感受性が高い評価指標であった。したがって、注射による曝露時の PDE 値については、最も低い NOAEL 3.0 mg APT/kg/day（アンチモンとして 1.1 mg/kg/day 相当）を基に決定した。この値は、ラットの 90 日間試験から得られた（APT を腹腔内投与された雄ラットにおける 6 mg/kg での肝臓有害所見に基づく。）（NTP, 1992）。この用量で全身影響は認められなかった。

修正係数（付録 1 において考察された F1~F5）を考慮に入れて、及び週 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する。

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

吸入曝露時の PDE 値

ラットの亜慢性及び慢性吸入試験が実施された。これらの試験で認められた肺への影響は一貫していた。0.25、1.08、4.92 及び 23.46 mg/m³ の三酸化アンチモンダストを用いたラット 13 週間吸入試験（Newton *et al.*, 1994）からのデータ、NOAEL 1.08 mg/m³ を用いて吸入曝露時の PDE 値を決定した（Sb は～83%）。より高濃度の曝露時において肺の絶対重量及び相対重量の平均値の増加が認められた。この所見は、0.06、0.51 及び 4.5 mg/m³ の曝露濃度を用いた 1 年間のがん原性試験においては見られなかった。この 1 年間がん原性試験において発がん性は認められなかった。いずれの試験でも血液学的検査又は臨床生化学的検査上の有害影響は見られなかった。

修正係数（付録 1 において考察された F1~F5）を考慮に入れて、吸入曝露時の PDE 値を以下のように算出する。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{0.9 \text{ mg/m}^3 \times 6 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{0.16 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.00016 \text{ mg/L}$$

$$1 \text{ 日用量} = \frac{0.00016 \text{ mg/L} \times 290 \text{ L/day}}{0.425 \text{ kg}} = 0.11 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 0.11 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1) = 0.022 \text{ mg/day} = 22 \mu\text{g/day}$$

参考文献

ATSDR. Toxicological profile for antimony and compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1992.

Lynch BS, Capen CC, Nestmann ER, Veenstra G, Deyo JA. Review of subchronic/chronic toxicity of antimony potassium tartrate. *Reg Toxicol Pharmacol* 1999;30(1):9-17.

Newton PE, Bolte HF, Daly IW, Pillsbury BD, Terrill JB, Drew RT, et al. Subchronic and chronic inhalation toxicity of antimony trioxide in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 1994;22:561-76.

NTP. Technical report on toxicity studies of antimony potassium tartrate in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water and intraperitoneal injection studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1992; NTP Toxicity Report Series No. 11.

Poon R, Chu I, Lecavalier P, Valli VE, Foster W, Gupta S, et al. Effects of antimony on rats following 90-day exposure via drinking water. *Food Chem Toxicol* 1998;36:20–35.

Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP, Balassa JJ, Kanisawa M. Zirconium, niobium, antimony and fluorine in mice: effects on growth, survival and tissue levels. *J Nutr* 1968;95:95-101.

Schroeder HA, Mitchner M, Nasor AP. Zirconium, niobium, antimony, vanadium and lead in rats: life term studies. *J. Nutr* 1970;100(1):59-68.

WHO. Antimony in drinking-water. Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2003. WHO/SDE/WSH/03.04/74

ヒ素

ヒ素の PDE 値の概要

ヒ素 (As)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	15	15	1.9

序論

ヒ素 (As) は、環境中のいたるところにあり、食品、土壌、飲料水及び大気中に存在する。無機ヒ素は三価（例えば、三酸化ヒ素、亜ヒ酸ナトリウム）又は五価（例えば、ヒ酸ナトリウム、五酸化ヒ素、ヒ酸）で存在する。ヒトや哺乳動物におけるヒ素の有益な生物学的機能は知られていない。無機ヒ素が医薬品製剤に最も関連したものであることから、この安全性評価は無機ヒ素に焦点を当てる。

安全性基準の根拠となった毒性

無機ヒ素は、遺伝毒性を有するが、変異原性をもたないことが示されており、ヒトの発がん物質として認知されている (Group 1; IARC, 2012)。

その遍在性及び毒性プロファイルのために、ヒ素及びヒ素化合物について多くのリスクアセスメントが実施されており、当該リスクアセスメントは、閾値なし、線形用量反応アプローチを用いている (Meharg and Raab, 2010)。

ヒトでのヒ素の影響の大部分は動物では再現されていないので、リスクアセスメントは、高濃度曝露された人口集団における疫学データに多くを頼らざるを得ない (Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009)。ヒトにおいては、発がん及び非発がん影響のいずれも、ヒ素曝露に関連している。経口曝露は、皮膚、肝臓、肺、腎臓及び膀胱のがんに関連している。吸入曝露後の肺がんリスクの増加に関する証拠がある (ATSDR, 2007; IARC, 2012; EU EFSA, 2009; WHO, 2011; US EPA, 2010)。

経口摂取後の非発がん性の有害影響に関しては、皮膚（色素沈着、掌蹠角化症）及び消化管（例えば、悪心）が最も感受性が高い標的と思われるが、血管疾患、生殖影響及び神経学的影響も非発がん評価指標として報告されている (IARC, 2012; Schuhmacher-Wolz *et al.*, 2009; US EPA, 2007)。一連の経口曝露試験は、0.02 mg/kg/dayを上回るとヒ素の用量で皮膚病変が出現する可能性があること、及び0.0004~0.01 mg/kg/dayのヒ素用量では全般的に何ら影響が見られないことを示唆している (ATSDR, 2007)。その他の評価指標に関しては、LOEL又はNOELを設定するために十分な疫学データがない。角化亢進部位は、皮膚がんに関連する可能性があり (ATSDR, 2007)、皮膚がん及び内臓がん並びに非発がん性の長期有害健康影響の前駆病変であると考えられ得る (Chen *et al.*, 2005; Hsu *et al.*, 2013; Ahsan and Steinmaus, 2013)。

南西台湾での1000 µg/L以上のヒ素濃度の井戸水に曝露された大規模人口集団（~40,000）の研究が、皮膚がん、さらに最近では膀胱がん及び肺がんのリスクアセスメントの基になっている (US EPA, 2010)。発がんリスクについての最近のメタアナリシスは、低用量の曝露 (<100~200 µg/L) で更なる膀胱発がんリスクを示唆していない (Chu and Crawford-Brown, 2006, 2007; Mink *et al.*, 2008)。これは、Schuhmacher-Wolzら (2009) の研究と矛盾していない。

発がんに関する吸入ユニットリスク µg/m³ 当たり 0.0043 は、米国の精錬所 2 箇所からのデータを基に US EPA により設定された (US EPA, 2007)。テキサス州環境品質委員会は、US EPA データに対するその後何年間かのフォローアップ並びに英国及びスウェーデンからの労働者に関する追加データを取り込み、US EPA のユニットリスク係数 (URF) を更新した。当該委員会は、

URF $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり 0.0015 を算出した。この URF は、剰余肺がん死亡率のリスク 1/100,000 に対応する空气中濃度は $0.067 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と解釈するものである (Erraguntla *et al.*, 2012)。

経口曝露時の PDE 値

経口曝露時の PDE 値は、皮膚に対するヒ素の慢性影響を基にしたものであり、環境有害物質・特定疾病対策庁 (ATSDR) MRL 及び US EPA の限度値 $0.0003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ (ATSDR, 2007; US EPA 2007; EU EFSA, 2009) を基に、 $15 \mu\text{g}/\text{day}$ に限度を設定しているものである。ATSDR MRL を基に算出された当該 PDE 値は、飲料水基準と矛盾していない (WHO, 2011)。

$$\text{PDE} = 0.0003 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg} = 0.015 \text{ mg}/\text{day} = 15 \mu\text{g}/\text{day}$$

MRL の算出に組み込まれていることから、修正係数については適用しなかった。

注射による曝露時の PDE 値

ヒ素の経口曝露時の生物学的利用率は～95%である。最も直接的な証拠は、ヒ素濃度の高い採水場所 (ヒ素の分子種は特定されていない。) からの水を与えられた健康人を対象としてヒ素の排泄を 6 日間評価した試験から得られている。その試験から吸収率は約 95%と報告された (Zheng *et al.* 2002)。したがって、当該 PDE 値は経口曝露時の PDE 値と同一である。

$$\text{PDE} = 15 \mu\text{g}/\text{day}$$

吸入曝露時の PDE 値

職業環境において労働者への吸入曝露後の肺がん及びその他の呼吸器疾患のリスクの増加が報告されている。吸入に係る発がん評価指標を PDE 値の設定に用いる根拠は、経口経路と比較して、線形用量外挿に係る情報が相対的に不足していることである。当該 URF は一般公衆の保護のために決定されていることから、修正係数は必要とされない。Erraguntla ら (2012) により実施された評価を基に、リスク 1:100000 を踏まえると、吸入曝露時の PDE 値は以下ようになる。

$$\text{PDE} = 0.067 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{day} = 1.9 \mu\text{g}/\text{day}$$

当該 PDE 値は Erraguntla ら (2012) により記述された複数の相対リスクモデルから得られた URF を基にしたものであることから、修正係数については適用しない。

参考文献

Ahsan-H, Steinmaus C. Invited commentary: use of arsenical skin lesions to predict risk of internal cancer-implications for prevention and future research. *Am J Epidemiol* 2013;177:213-16.

ATSDR. Toxicological profile for arsenic. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

Chen CJ, Hsu LI, Wang CH, Shih WL, Hsu YH, Tseng MP, et al. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility of arsenic-induced health hazards in Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 206:198-206.

Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2006;3:316-22.

Chu HA, Crawford-Brown DJ. Inorganic arsenic in drinking water and bladder cancer: a metaanalysis for dose-response assessment. *Int J Environ Res Public Health* 2007;4:340-41.

Erraguntla NK, Sielken RL Jr, Valdez-Flores C, Grant RL. An updated inhalation unit risk factor for arsenic and inorganic arsenic compounds based on a combined analysis of epidemiology studies. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64: 329-41.

EU EFSA. Scientific opinion on arsenic in food. European Food Safety Authority. *EFSA Journal* 2009;7(10):1351.

Hsu LI, Chen GS, Lee CH, Yang TY, Chen YH, Wang YH, et al. Use of arsenic-induced palmoplantar hyperkeratosis and skin cancers to predict risk of subsequent internal malignancy. *Am J Epidemiol* 2013;173:202-12.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

Meharg AA, Raab A. Getting to the bottom of arsenic standards and guidelines. *Environ Sci Technol* 2010;44:4395-99.

Mink PJ, Alexander DD, Barraj LM, Kelsh MA, Tsuji JS. Low-level arsenic exposure in drinking water and bladder cancer: a review and meta-analysis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;58:299-310.

Schuhmacher-Wolz U, Dieter HH, Klein D, Schneider K. Oral exposure to inorganic arsenic: and evaluation of its carcinogenic and non-carcinogenic effects. *Crit Rev Toxicol* 2009;39:271-98.

US EPA. Arsenic, inorganic (CASRN 7440-38-2). Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

US EPA. Inorganic arsenic. TEACH Chemical Summary. 2007.

US EPA. Toxicological review of inorganic arsenic (CAS No. 7440-38-2). In support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 2010.

WHO. Arsenic in drinking-water. Background document of development of WHO Guidelines for Drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2011. WHO/SDE/WSH/03.04/75/Rev/1

Zheng Y, Wu J, Ng JC, Wang G, Lian W. The absorption and excretion of fluoride and arsenic in humans. *Toxicol Lett* 2002;133:77-82.

バリウム

バリウムの PDE 値の概要

バリウム (Ba)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	1460	730	343

序論

バリウム (Ba) は、密度の高い、銀白色で軟らかいアルカリ土類金属であり、湿度のある空気中で容易に酸化し、水と反応する。Ba(2+)イオン及び水溶性のバリウム化合物（塩化物、硝酸塩、水酸化物）は毒性を有する。硫酸バリウムといった不溶性バリウム化合物は、消化管でフリーのBa(2+)イオンを生じず、一般的にヒトに対して無毒性である。バリウムは栄養学的に必須ではなく、代謝生理学的機能は不明である。硫酸バリウムには、例えば放射線造影剤、塗料の着色剤、ガラス及びその他の製品の製造における使用といった様々な用途がある (ATSDR, 2007)。

安全性基準の根拠となった毒性

動物及びヒトにおいて、可溶性バリウム塩を反復経口摂取させた結果から、腎臓が、最も感受性が高い毒性標的であると思われる。げっ歯類を対象とした慢性試験は、バリウム曝露と腎毒性との関連性に関する証拠を支持するものである (NTP, 1994)。当該病変は、尿細管拡張、腎尿細管萎縮、尿細管細胞再生、硝子円柱形成、多巣性間質性線維症並びに主として腎尿細管管腔における結晶の存在であった。これらの変化は、加齢マウスで通例観察される自然発生的な腎変性病変とは形態学的に明らかに異なる特徴を有していた。血圧に対する影響が、環境曝露後にヒトで認められる最も感受性が高い評価指標である可能性がある (WHO, 2004)。吸入による酸化バリウムへの反復曝露は、咳嗽、痰及び/又は息切れといった気管支炎を引き起こす可能性がある (CICAD, 2001)。

経口曝露時の PDE 値

イリノイ州の2つの町で実施された評価においては、平均バリウム濃度7.3 mg/Lの水を飲用していた人口集団と、平均バリウム濃度0.1 mg/Lの水を飲用していた人口集団との間で、血圧又は心血管系疾患若しくは腎疾患の有病率に有意差は認められなかった (WHO, 2004)。この試験から得られたNOAEL 7.3 mg/Lを用いて、及び摂水量の推定値2 L/dayを用いて、経口曝露時のPDE値を以下のように算出することができる。

$$PDE = 14.6 \text{ mg/day} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 1.46 \text{ mg/day} = 1460 \text{ } \mu\text{g/day}$$

注射による曝露時の PDE 値

バリウム化合物への注射による曝露に係る関連データは見当たらなかった。バリウムの生物学的利用率は、成人及び乳幼児でそれぞれ20%及び60%であると推定されている (ATSDR, 2007)。したがって、経口曝露時の PDE 値を修正係数 2 で除して、注射による曝露時の PDE 値を算出した (3.1 項に記載されているとおり)。

$$PDE = 1460 \text{ } \mu\text{g/day} / 2 = 730 \text{ } \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時の PDE 値

バリウム化合物への吸入曝露に係る関連データは見当たらなかった。米国労働省 (US DoL, 2013) は、可溶性バリウム塩を基にした TWA を 0.5 mg/m³ と報告している。

修正係数（付録1において考察されたF1～F5）を考慮に入れて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$\text{連続曝露換算} = \frac{500 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8 \text{ hr}/\text{day} \times 5 \text{ day}/\text{wk}}{24 \text{ hr}/\text{day} \times 7 \text{ day}/\text{wk}} = \frac{119 \mu\text{g}/\text{m}^3}{1000 \text{ L}/\text{m}^3} = 0.119 \mu\text{g}/\text{L}$$

$$\text{一日用量} = \frac{0.119 \mu\text{g}/\text{L} \times 28800 \text{ L}/\text{day}}{50 \text{ kg}} = 68.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$$

$$\text{PDE} = 68.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 343 \mu\text{g}/\text{day}$$

参考文献

ATSDR. Toxicological profile for barium and barium compounds. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2007.

Brenniman and Levy, 1985

CICAD. Barium and barium compounds. Concise International Chemical Assessment Document 33. World Health Organization, Geneva. 2001.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of barium chloride dihydrate (CAS No. 10326-27-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 1994;NTP TR 432.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

WHO. Barium in drinking-water: Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva. 2004. WHO/SDE/WSH/03.04/76

カドミウム

カドミウムのPDE値の概要

カドミウム (Cd)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	5.0	1.7	1.7

序論

カドミウム (Cd) は遷移金属であり、最も多い天然の同位体は放射活性をもたない。自然界では鉱物形態で見いだされ、商業用途には主としてカドミウム鉱石から得られる。(ATSDR, 2012)。カドミウムは、+2 の酸化状態のみで塩として存在する。塩化カドミウム、硫酸カドミウム及び硝酸カドミウムといったいくつかのカドミウム塩は水溶性であり、その他の不溶性塩は、酸、光又は酸素との相互作用によって水溶性がより高いものとなり得る。カドミウム、酸化カドミウム、ホウケイ酸担体上のカドミウム塩は、有機合成において触媒として用いられる。銀カドミウム合金は、カルボニル化合物の選択的水素化に用いられる。

安全性基準の根拠となった毒性

カドミウムは、遺伝毒性を有するが、変異原性をもたないことが示されており、ヒトの発がん物質として認識されている (Group 1; IARC, 2012)。カドミウム及びカドミウム化合物は、肺がんを引き起こす。また、カドミウム及びカドミウム化合物への曝露と、腎臓がん及び前立腺がんとの間に正の相関性が認められている。

カドミウム及びカドミウム塩への経口曝露に関して感受性が高い評価指標は腎毒性である (Buchet *et al.*, 1990)。骨格及び腎臓に対する影響は、類似の曝露レベルで認められ、カドミウム曝露の感受性が高いマーカーである (ATSDR, 2012)。

職業及び環境経路を通じたカドミウムへの吸入曝露を評価した多数の疫学研究からの証拠は、カドミウムへの吸入曝露に相関した発がん (主として肺) リスクの増加を立証している (IARC, 2012; NTP, 1995)。吸入ユニットリスク $0.0018/\mu\text{g}/\text{m}^3$ が US EPA (1992) により導き出されている。

経口曝露時のPDE値

カドミウム及びカドミウム塩への経口曝露に関する感受性が高い評価指標は、腎毒性である (Buchet *et al.*, 1990)。骨格及び腎臓に対する影響は、類似の曝露レベルで認められ、カドミウム曝露の感受性が高いマーカーである (ATSDR, 2012)。ラット及びマウスでのカドミウムに関する多くの経口曝露試験は、発がん性の証拠を示していない。したがって、腎毒性の評価指標を用いて、カドミウムに関する経口曝露時のPDE値を設定することとし、ATSDRの勧告に従い、慢性曝露に係るMRL $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を用いて経口曝露時のPDE値を設定する。これは、WHO飲料水限度値 $0.003 \text{ mg}/\text{L}$ と矛盾していない (WHO, 2011)。

$$\text{PDE} = 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day} \times 50 \text{ kg} = 5.0 \mu\text{g}/\text{day}$$

MRL の算出に組み込まれていることから、修正係数については適用しなかった。

注射による曝露時のPDE値

カドミウム $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$ を週に5日皮下注射したラット12週間試験により、第7週以降に腎傷害が見られた (Prozialeck *et al.*, 2009)。この試験では単一の用量が用いられた。この用量で見られた体重減少、尿量増加及び尿バイオマーカーを踏まえると、この試験のLOAELは $0.6 \text{ mg}/\text{kg}$ である。注

射による曝露時のPDE値の設定にこの試験成績を用いた。0、1、2、4、8、16又は32 µmol/kgの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においては、72週間の観察期間終了時点で16 µmol/kg以上の投与群で注射部位に肉腫が認められた (Waalkes *et al.*, 1999)。注射部位の肉芽腫が、注射部位に投与された不特定量のカドミウムを長時間にわたって捕捉するかどうかは不確かである。この現象は、カドミウムの注射による実際の曝露量を計算値よりも減じる可能性がある。修正係数 (付録1において考察されたF1-F5) を考慮に入れて、及び週5日投与から週7日の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する。

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

カドミウムは吸入経路で発がん性を有していること、及び皮下投与で肉芽腫が認められたことから、F4として係数5を選択した。これらの所見は関連性が不確かなものである。PDE値の設定にLOAELを用いたことから、F5として係数10を選択した。

吸入曝露時のPDE値

カドミウムに関して導き出された吸入ユニットリスク $0.0018/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 及びリスクレベル 1:100,000を用いて、吸入曝露時のPDE値を以下のように算出することができる。

$$\text{吸入曝露時の PDE 値} = \frac{1 \times 10^{-5}}{1.8 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3} = 5.55 \times 10^{-2} \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$\text{PDE} = 0.056 \text{ } \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{day} = 1.7 \text{ } \mu\text{g}/\text{day}$$

ユニットリスクアプローチにより導き出すPDE値に関しては、その調整に修正係数を使用しない。

参考文献

ATSDR. Toxicological profile of cadmium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, et al. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990;336:699-702.

IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts: a review of human carcinogens. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2012;100C.

NTP. Technical report on toxicity studies of cadmium oxide (CAS No. 1306-19-0) administered by inhalation to F344/N Rats and B6C3F₁ mice. National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 1995.

Prozialeck WC, Edwards JR, Vaidya VS, Bonventre JV. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238:301-305.

US EPA. Cadmium. Integrated Risk Information System (IRIS). 1992.

US DoL (OHSa). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

Waalkes MP, Anver M, Diwan BA. Carcinogenic effects of cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: induction of pituitary, testicular, and injection site tumors and intraepithelial proliferative lesions of the dorsolateral prostate. *Toxicol Sci* 1999;52:154-161.

WHO. Cadmium in drinking water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization. 2011;WHO/SDE/WSH/03.04/80/Rev/1.

クロム

クロムのPDE値の概要

クロム (Cr)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	10700	1070	2.9

序論

クロム (Cr) は様々な酸化状態で存在し、これらのうち最も重要なものは、Cr(0) (ステンレス鋼)、Cr(2+)、Cr(3+)及びCr(6+)である。Cr(2+)は容易に酸化を受けることから、化学合成において還元剤として用いられる。Cr(6+)は強力な酸化剤であり、クロム酸塩 (CrO₄²⁻) 及び重クロム酸塩 (Cr₂O₇²⁻) は最もよく知られたオキシアニオン類である。Cr(3+)は、環境中で最も多く見られる形態であり、ブドウ糖代謝に重要な必須元素である。クロムの欠乏は、ブドウ糖及び脂質の代謝の変化を引き起こし、成人発症型糖尿病、循環器疾患及び神経系障害に関連する可能性がある (Anderson, 1993, 1995)。医薬品中のクロムの起源として、着色剤、設備・器具又は容器施栓系からの溶出並びに触媒が考えられる。Cr(6+)が触媒として用いられる場合を除き、医薬品からのクロムの摂取は、より毒性の強いCr(6+)の形態というよりは、金属クロム (Cr(0)) 又はCr(3+)の形態に係るものであろう。したがって、医薬品製剤に関するこの安全性評価はCr(3+)の既知の毒性情報に基づくものであり、Cr(6+)はこの評価から除外されている。Cr(6+)が触媒として使用される場合には、安全性評価はこの形態 (Cr(6+)) を含むべきである。着色剤として存在するクロム (例えば、酸化クロム・グリーン、水酸化クロム・グリーン) は、意図的に添加されていることから、本ガイドラインの適用範囲外である。

安全性基準の根拠となった毒性

最高5%のCr₂O₃ (クロムとして1468 mg/kg/day相当) を含む飼料を生涯給餌したラットは、有害影響を示さなかった。より最近のラットにおける混餌投与試験 (Anderson *et al.*, 1997) においては、Cr(3+)として15 mg/kg/dayの投与量で有害影響は認められなかった。クロムの経口摂取時には、特異的な標的器官毒性は特定されていない。一般的に、1.5 mg/kg/dayのCr(3+)の経口摂取 (US EPA, 1998) は、健康への有害影響に関連するものとは予想されない。

当該データをレビューし、曝露経路を踏まえ、安全性基準の根拠となる毒性を特定した。

経口曝露時のPDE値

2000、10000及び50000 ppmの用量のピコリン酸Cr(3+)をラット及びマウスに混餌投与した2年間発がん性試験 (NTP, 2010) で、製剤中に存在するクロムに関して最も関連性があり、かつ重要と思われる安全性情報が得られた。本試験で460 mg/kg群の雄性ラットに包皮腺腫の発現率が増加したため、ピコリン酸Cr(3+)のラットでのNOAELは、低用量の90 mg/kg (11.9%; Cr IIIとして10.7 mg/kg/day) であった。この所見には用量依存性が認められなかったことから、試験の著者らは不確実な所見と報告している。また、この所見は、雄マウス又はいずれの種の雌 (陰核腺) でも認められなかった。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 10.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 10.7 \text{ mg/day}$$

注射による曝露時のPDE値

Cr(3+)を栄養として静脈内投与するときの推奨量は、年齢層により異なり、早期産児では 0.05 µg/kg/day、成人では 15 µg/kg となっている (Moukazel, 2009)。これらの推奨一日投与量を超え

ると有害反応（例えば、特に新生児及び早期産児の腎臓に対して）が生じるかどうかを判断するには、十分な情報がない。

クロムに関しては、注射曝露に係る PDE 値の算出の基となるような有用なデータがなかった。クロム及び無機クロム化合物の経口曝露時の生物学的利用率が約 10%であることから（ATSDR, 2012）、経口曝露時の PDE 値を修正係数 10 で除して、注射による曝露時の PDE 値を算出した（3.1 項に記載されているとおり）。注射による曝露時のクロムに関する推奨 PDE 値は以下のとおりである。

$$\text{PDE} = 10700 \mu\text{g/day} / 10 = 1070 \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時のPDE値

Derelenkoらの試験（1999）では、硫酸Cr(3+)粒子を13週間（1日6時間、週に5日間）吸入曝露させたところ、主に気道に慢性炎症（単核球浸潤、粒子状物質）及び肺胞壁の局在性肥厚が認められた。この影響はすべての曝露群で認められた。LOAELは17 mg/m³（3 mg Cr(3+)/m³）である。可溶性又は不溶性Cr(3+)をラットに13週間吸入投与した試験では、いずれに関しても全身毒性は認められなかった。これらのデータを基に、吸入曝露でのMRL 0.1 µg/m³を吸入曝露時のPDE値の設定に用いた（ATSDR, 2012）。

$$\text{PDE} = 0.0001 \text{ mg/m}^3 / 1000 \text{ L/m}^3 \times 28800 \text{ L/day} = 2.9 \mu\text{g/day}$$

MRLの算出に組み込まれていることから、修正係数については適用しなかった。

参考文献

Anderson RA. Recent advances in the clinical and biochemical effects of chromium deficiency. *Prog Clin Biol Res* 1993;380:221-34.

Anderson RA. Chromium and parenteral nutrition. *Nutr* 1995;11(1 suppl.):83-6.

ATSDR. Toxicological profile of chromium. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2012.

Derelanko MJ, Rinehart WE, Hilaski RJ, Thompson RB, Löser E. Thirteen week subchronic rat inhalation toxicity study with a recovery phase of trivalent chromium compounds, chromic oxide, and basic chromium sulfate. *Toxicol Sci* 1999;52:278-88.

Glaser U, Hochrainer D, Klöppel H, Oldiges H. Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male Wistar rats. *Toxicology*. 1986;42(2-3):219-32.

Moukarzel A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much. *Gastroenterology* 2009;137:S18-S28.

NTP. Technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of chromium picolinate monohydrate (CAS NO. 27882-76-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. 2010;NTP TR 556.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Chromium (III), insoluble salts. Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.

コバルト

コバルトのPDE値の概要

コバルト (Co)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	50	5.0	2.9

序論

コバルト (Co) は、天然の元素で、多くの場合、酸素、硫黄及びヒ素といったその他の元素と結合している。コバルトは、ビタミンB12の不可欠な構成要素であり、ヘモグロビン合成及び悪性貧血予防に重要な複数の酵素の補酵素として機能するため、ヒトの必須元素である。平均的なヒトは、1日約11 µgのコバルトを食事から摂取する (ATSDR, 2004)。ビタミンB12の推奨許容量は0.7~2.4 µg/dayであり (NAS, 2010)、コバルトとして0.03~0.1 µgに相当する。ヒト体内における無機コバルトの必須生物学的機能は特定されていない。コバルト化合物 (例えば、オクタン酸コバルト) は選択的水素化において触媒として用いられている。

安全性基準の根拠となった毒性

IARC (2006) は、硫酸コバルト及びその他の水溶性 Co(2+)塩には、ヒトに対して発がん性の可能性があるとして結論した (Group 2B)。当該試験のデータは、ラット及びヒトでの腫瘍発生部位が肺に限定されることを示している。コバルト金属は、*in vitro* の変異原性に関しては陽性であったが、*in vivo* の染色体異常誘発能に関しては陰性であった。NTP は、雄及び雌のマウス及びラットで発がん性の明確な証拠が得られたと結論した (NTP, 2013)。ヒトにおける吸入による発がん性試験で結論は得られておらず、発がん性に関して分類されていない (US EPA, 2000)。ヒトに反復経口曝露させた場合においては、赤血球増加症が最も感受性が高い所見である (ATSDR, 2004)。ヒトでのコバルトの吸入曝露は、重金属じん肺症として知られている重篤で進行性の呼吸器疾患並びに喘息及び接触性皮膚炎に関連している (ATSDR, 2004; IARC, 2006)。

経口曝露時のPDE値

経口曝露時のPDE値は、入手可能なヒトのデータを基にしている。150 mgの塩化コバルトを22日間ヒトに反復経口曝露させた場合においては、最も感受性が高い評価指標は、赤血球増加症であった (コバルトとして約1 mg/kg/day; WHO, 2006; ATSDR, 2004)。コバルトとして1 mg/dayのCoCl₂を88~90日間摂取したヒト志願者10例 (男性5例、女性5例) の試験においては、赤血球増加症又はその他の影響は認められなかった (Tvermoe *et al.*, 2014)。経口曝露時のPDE値を、NOAEL 1 mg/dayを基に決定した。修正係数 (付録1において考察されたF1~F5) を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

$$PDE = 1 \text{ mg/day} / (1 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1) = 0.05 \text{ mg/day} = 50 \text{ } \mu\text{g/day}$$

当該PDE値の設定に短期ヒト試験を使用したため、F3として修正係数2を選択した。

注射による曝露時のPDE値

コバルト化合物への注射による曝露時に係る関連性のあるデータはない。コバルト及び無機コバルト化合物の経口曝露時の生物学的利用率の範囲は18~97%である (ATSDR, 2004)。経口曝露時の生物学的利用率が低いことを考慮し、経口曝露時のPDE値を修正係数10で除して、注射による曝露時のPDE値を算出した (3.1項に記載されているとおり)。注射による曝露時のコバルトに関するPDE値は以下のとおりである。

$$PDE = 50 \text{ } \mu\text{g/day} / 10 = 5.0 \text{ } \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時のPDE値

硫酸コバルト及びその他の水溶性Co(2+)塩は、ヒトで肺の腫瘍を引き起こす可能性がある (Group 2B)。

じん肺症、喘息及び接触性皮膚炎は、慢性的な吸入曝露によりヒトでみられる発がん性以外の主たる毒性である。これらのデータは信頼性がより高いものであると考えられていること、及び硫酸コバルトの発がん性に関するヒトのデータはないことから、コバルトに関しては、MRLアプローチを受け入れることができると考えられる。ヒトにおける発がんリスクの最良の推定値は、MRLを用いて求めたPDE値とほぼ同一である (WHO, 2006)。吸入曝露時のPDE値を算出するため、慢性吸入時のMRL $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を用いた (ATSDR, 2004)。

$$\text{PDE} = 0.0001 \text{ mg}/\text{m}^3 / 1000 \text{ L}/\text{m}^3 \times 28800 \text{ L}/\text{day} = 2.9 \mu\text{g}/\text{day}$$

MRLの算出に組み込まれていることから、修正係数については適用しなかった。

参考文献

ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004. IARC. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon. 2003;86, updated in 2006.

NAS.IOM. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: RDA and AI for vitamins and elements. Institute of Medicine National Academies. Summary Tables, 2010. (available online at <http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/dietary-reference-intakes/dri-tables>; accessed May 27, 2014)

NTP. Technical report on the toxicology studies of cobalt metal (CAS No. 7440-48-4) in F344/N rats and B6C3F1/N mice and toxicology and carcinogenesis studies of cobalt metal in F344/NTac rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). National Toxicology Program, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Research Triangle Park, NC. 2013;NTP TR 581.

Tvermoes BE, Unice KM, Paustenbach DJ, Finley BL, Otani JM, Galbraith DA. Effects and blood concentrations of cobalt after ingestion of 1 mg/d by human volunteers for 90 d. *Am J Clin Nutr* 2014;99:632-646.

US EPA. Cobalt compounds: technology transfer network air toxics web site: Hazard summary. 2000 (<http://www.epa.gov/ttn/atw/hlthef/cobalt.html>; accessed April 23, 2014).

WHO. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC). World Health Organization. 2006;69.

銅

銅の PDE 値の概要

銅 (Cu)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	3400	340	34

序論

銅 (Cu) は、第一遷移元素で第 11 族元素の 1 つであり、主に 2 つの酸化状態、銅(1+)及び銅(2+)を取る。動物及びヒトのいずれにとっても必須の微量元素である。銅は、いくつもの重要な酵素系で不可欠な役割を果たし、正常な造血及び細胞代謝に密接に関連している。銅化合物（例えば、亜クロム酸銅）は、水素化分解及び脱炭酸反応における触媒として用いられる。

安全性基準の根拠となった毒性

動物及びヒトに係る関連性のある安全性データの総合的なレビューにより、銅は、毒性用量の経口摂取において、消化管、肝臓及び腎臓に有害影響を及ぼす可能性があることが示されている (Araya *et al.*, 2003)。

経口曝露時のPDE値

マウス、ラット及びイヌを用いた硫酸銅及び銅8-キノリノラートに関する試験が実施されている (IPCS, 1998)。ラットは、肝臓及び腎臓に対する影響に関して、これらのうちで感受性が最も高い動物種と判断された。ラットに500～8000 ppmの硫酸銅五水和物を混餌投与した13週間試験においては、前胃粘膜の過形成及び角質増殖に関するNOELは1000 ppmであった。2000 ppm以上の投与群において肝毒性及び腎毒性が認められた。NOELは1000 ppm、64 mg CuSO₄/kg/day（銅として17 mg/kg/day）相当であった。(Hébert *et al.*, 1993; IPCS, 1998)。修正係数（付録1において考察されたF1～F5）を考慮に入れて、経口曝露時のPDE値を以下のように算出する。

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

注射による曝露時のPDE値

銅に関する安全性レビューは、注射による曝露経路に係るPDE値の算出の基となるような有意な評価を特定することができなかった。先進工業国において消費される典型的な食事から摂取された銅のうち、ヒトの消化器系は、30%～40%を吸収することができる (Wapnir, 1998)。銅及び無機銅塩の経口曝露時の生物学的利用率が30%～40%に限られていることを踏まえ、経口曝露時のPDE値を修正係数10で除して、注射による曝露時のPDE値を算出した（3.1項に記載されているとおり）。注射による曝露時の銅に関する推奨PDE値は以下のとおりである。

$$PDE = 3400 \text{ µg/d} / 10 = 340 \text{ µg/day}$$

吸入曝露時のPDE値

吸入された銅の毒性に関し、入手可能であったデータは、短期、中期又は慢性吸入時のMRLを導き出すには不十分であると考えられた (ATSDR, 2004)。経口曝露時のPDE値を修正係数100で除して、吸入曝露時のPDE値を算出した（3.1項に記載されているとおり）。

$$PDE = 3400 \text{ µg/day} / 100 = 34 \text{ µg/day}$$

参考文献

Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, Uauy R. Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 2003;77(3):646-50.

ATSDR. Profile for copper. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004

Hébert CD, Elwell MR, Travlos GS, Fitz CJ, Bucher JR. Subchronic toxicity of cupric sulfate administered in drinking water and feed to rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1993;21:461-475.

IPCS. Copper. Environmental Health Criteria 200. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization, Geneva. 1998.

Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):1054S-60S.