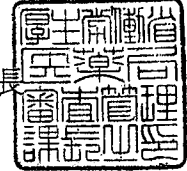


医薬審発第1225006号
平成14年12月25日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長



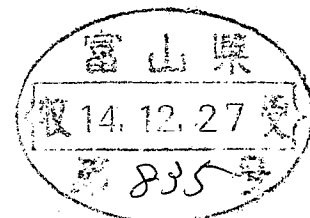
医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について

新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際して検討される医薬品中の残留溶媒の規格及び試験方法上の取扱いに関しては、平成10年3月30日付医薬審第307号医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」により定められているところですが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議（以下、「ICH」という。）において、permissible daily exposure（PDE値）について別紙のとおり合意されたことから、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」の一部を下記のとおり改め、平成16年1月1日以降に申請される新医薬品に対し適用することとするので、ご了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方ご配慮お願いいたします。

なお、本通知の写しを日本製薬団体連合会会長ほか、関連団体の長あてに発出していることを申し添えます。

記

1. 上記通知「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」の別紙「医薬品の残留溶媒ガイドライン」について以下のように改める。
 - (1) 表2. 「|N-メチルピロリドン|48.4|4840|」を「|N-メチルピロリドン|5.3|530|」に改め、「|スルホラン|1.6|160|」の次に「|テトラヒドロフラン|7.2|720|」を加える。
 - (2) 表3. 「テトラヒドロフラン」を削る。



医薬品の残留溶媒ガイドライン N-メチルピロリドン (N-Methylpyrrolidone) の PDE 値について

ICH Q3C ガイドラインは、1997年12月に合意に達した。Q3Cを扱う作業部会のメンバーは、信頼できかつより適切な毒性試験データが部会に提出された場合には、permissible daily exposure (PDE) 値を改正するという合意している。1999年、改正に関する合意がなされ、改正のための作業委員会が組織された。この合意は、溶媒のPDE値の見直しについて触れており、PDE値の変更を含むガイドラインの小幅な改正を行うことを考慮に入れている。また、新たな溶媒とPDE値について、適切な毒性試験データに則って付記することについても合意している。

当作業部会は、1999年末に、溶媒N-メチルピロリドン (NMP) についての新しい毒性試験データを受領した。このデータは、N-メチルピロリドン製造者団体からFDAに提出されたものであり、E.I. Dupont de Nemours & Co.社によってラットを用いて行われた2年間経口(混餌)投与試験である(非公表データ)。データは、解析のため作業部会のメンバーに提出された。データはその時点で利用することのできる最良のものであり、このデータを用いて運営委員会にNMPの取扱いの変更について勧告を行った。2000年2月28日から3月2日まで行われた会合において、運営委員会の場で、作業部会によるデータ解析の結果と合意内容についての説明を行った。合意内容は、N-メチルピロリドンをクラス2 (PDE値: 48.4 mg/day) からクラス3に変更し、新たなPDE値を207 mg/dayと設定するというものであった。その直後に、作業部会のメンバーが追加のコメントとより低いPDE値を設定すべきとするデータを提出した。以下では、新しいPDE値を算出するにあたって行った適切かつより検出力の高い試験とその解析について述べる。

動物を用いた毒性試験

以下の文献がN-メチルピロリドンのPDE値算出に用いられた。

“Effects of prenatal exposure to N-methylpyrrolidone on postnatal development and behaviour in rats”, Hass U. et al., Neurotoxicol. Teratol. 1994, 16(3): 241-249.

ラット (Wistar系) に150ppmの濃度のN-メチルピロリドンを、1日6時間毎日吸入曝露させ、出産させた。母体への毒性は認められず、出生児数もN-メチ

ルピロリドン曝露による影響を受けなかった。新生児の形態異常はみられなかったが、新生児の体重は生後 5 週目まで有意に低値を示した。離乳までの発育には曝露の影響がみられ、難易度の高い認識機能に異常がみられた。中枢神経系の基本的な機能は正常であり、難易度の低い学習機能には影響がみられなかった。NOEL は得られなかった。

$$150\text{ppm} = \frac{150 \times 99.13}{24.45} = 608.16 \text{ mg/m}^3 = 0.608 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日平均曝露濃度} = \frac{0.608 \times 6}{24} = 0.152 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日曝露量} = \frac{0.152 \times 290}{0.33} = 133.58 \text{ mg/kg}$$

$$\text{PDE 値} = \frac{133.58 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 5 \times 5} = 5.3 \text{ mg/day}$$

$$\text{濃度限度値} = \frac{5.3 \times 1000}{10} = 530 \text{ ppm}$$

結論：

この実験を PDE 値算出に用いた理由は、この溶媒の毒性として子宮内曝露による神経発生影響が観察されたためである。この影響が不可逆的か、可逆的かは不明であるが、重篤な毒性である可能性がある。この発育遅延が新生児の低体重によるかどうかは明らかではない。しかしながら、作業部会は注意深くデータを解釈し、安全性についての結論を出した。

以上のことをふまえ、作業部会は N-メチルピロリドンを ICH Q3C ガイドライン（医薬品の残留溶媒ガイドライン）中の表 2 すなわちクラス 2 に留めるべきであることを勧告する。また、上記に示した新たな PDE 値及び濃度限度値を採用することも明言すべきである。クラス 2 に属する溶媒は、神経毒性、非遺伝毒性発がん性及び催奇形性等の重大な毒性を有し、それらの使用に当たっては表中の PDE 値以下になるよう規制すべきである。

医薬品の残留溶媒ガイドライン テトラヒドロフラン (Tetrahydrofuran) の PDE 値について

ICH Q3C ガイドラインは、1997年12月に合意に達した。Q3Cの作業部会のメンバーは、信頼できかつより適切な毒性試験データが部会に提出された場合には、permissible daily exposure (PDE) 値を改正するという合意している。1999年、いくつかの残留溶媒についてPDE値更新の具体的な作業を開始することで三極間の合意が得られ、そのための作業部会が組織された。この合意は、溶媒のPDE値の見直しを行い、それに基づいてガイドラインに含まれているPDE値の変更に関するガイドラインの小幅な改正を行うことを念頭に置いている。また、適切な毒性試験データに基づいて新たな溶媒とそのPDE値を追加することについても合意している。

当作業部会は、1999年後半及び2000年前半に、溶媒テトラヒドロフランに関する新しい毒性試験データについて検討した。検討に用いられたデータは、米国国家毒性計画(NTP)によって発表された情報であり、数種の遺伝毒性試験とげっ歯類への吸入曝露による2つの発がん性試験の結果をまとめたものである。データは、作業部会のメンバーに解析のために送付された。

動物を用いた毒性試験

遺伝毒性試験は、サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*)、CHO 細胞 (Chinese hamster ovary cells)、ショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*)、マウス骨髄細胞及びマウス末梢血細胞を用いて行われた。*in vitro* 試験は、酵素誘導された肝S9による代謝活性化系の存在及び非存在下で行われた。雄マウスの赤血球を用いた試験での偽陽性結果を除けば、実施したすべての遺伝毒性試験は陰性であった。

各群雌雄50匹のラットに0、200、600及び1800ppmの濃度のテトラヒドロフランを1日6時間、週5日の条件で105週間吸入曝露した。同一条件でマウス雌雄各50匹を用いた実験も行った。この条件下で、雄ラットの腎腫瘍発生頻度の増加(腎細胞腺腫と腎細胞がんの合計)が、また雌マウスの肝腫瘍発生頻度の増加(肝細胞腺腫と肝細胞がんの合計)が認められ、テトラヒドロフランの発がん性が明確に示された。雌ラット及び雄マウスに対する発がん性は認められなかった。

最も感受性の高い動物種である雄ラットのテトラヒドロフランの最小曝露量 200ppm を PDE 値の算出に用いた。

$$200\text{ppm} = \frac{200 \times 72.10}{24.45} = 589.8 \text{ mg/m}^3 = 0.59 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日平均曝露濃度} = \frac{0.59 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.105 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日曝露量} = \frac{0.105 \times 290}{0.425} = 71.65 \text{ mg/kg}$$

$$\text{PDE 値} = \frac{71.65 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 7.2 \text{ mg/day}$$

$$\text{濃度限度値} = \frac{7.2 \times 1000}{10} = 720 \text{ ppm}$$

結論：

テトラヒドロフランの PDE 値は、これまで 121 mg/day と 50 mg/day 以上であり、この溶媒はクラス 3 に分類されていた。今回の慢性毒性／発がん性試験のデータに基づいて算出したテトラヒドロフランの PDE 値は 7.2 mg/day である。従って、テトラヒドロフランを ICH Q3C ガイドライン（医薬品の残留溶媒ガイドライン）中の表 2 すなわちクラス 2 に分類することを勧告する。クラス 2 に属する溶媒は遺伝毒性を示さない発がん性物質で、テトラヒドロフランはげっ歯類において非遺伝毒性発がん性物質であることから、テトラヒドロフランをこのクラスに分類することが妥当である。