



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 November 2014

EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

## Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

共用施設における各種医薬品の製造におけるリスク特定の使用に関する  
健康に基づく曝露限度値設定のガイドライン

Draft Agreed by Safety Working Party	December 2012
Adoption by CVMP for release for consultation	November 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	13 December 2012
End of consultation (deadline for comments)	30 June 2013
Adoption by CVMP	11 September 2014
Adopted by Safety Working Party	October 2014
Adoption by CHMP	20 November 2014
<b>Date for coming into effect</b>	<b>01 June 2015</b>

Keywords	Shared facilities (共用施設), risk identification (リスク特定), exposure limits (曝露限界), toxicological data (毒性学的データ), residual active substances (残存原薬), PDE (一日曝露許容量)
----------	---

## Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

共用施設における各種医薬品の製造におけるリスク特定の使用に関する  
健康に基づく曝露限度値設定のガイドライン

### 目 次

Executive summary (エグゼクティブ・サマリー)	3
1. Introduction (background) (はじめに ; 背景)	3
2. Scope (適用範囲)	5
3. Legal basis (法的根拠)	6
4. Determination of health based exposure limits (健康に基づく曝露限度値の決定)	6
4.1 Calculation of a Permitted Daily Exposure (PDE) (一日曝露許容量の算出)	6
Data requirements for hazard identification (ハザード特定のためのデータ要求)	9
Identification of critical effects (クリティカルな影響の特定)	10
Establishing NOAEL(s) (無作用量 (NOAEL(s)) の確立)	10
Application of adjustment factors (調整係数の適用)	10
Selection of final PDE (最終の一日許容曝露量 (PDE) の選択)	12
4.2 Use of clinical data (臨床データの使用)	12
4.3 Extrapolation to other routes of administration (他の投与経路への外挿)	13
5. Specific considerations (特定な事項に対する考慮)	14
5.1 Active substances with a genotoxic potential (遺伝毒性の可能性を持つ原薬)	14
5.3 Therapeutic macromolecules and peptides (治療的高分子および治療的ペプチド)	17
5.4 Lack of animal data on reproductive and developmental toxicity (生殖および発育の毒性に関わる動物データの欠如)	17
5.5 Investigational Medicinal Products (治験薬)	18
6. Reporting of the PDE determination strategy (一日曝露許容量決定の戦略の報告)	19
7. Implementation (施行)	20
8. Definitions (定義)	21
References (文献)	22
Annex (付属書)	23
(訳者による追加資料)	25
参考1. 技術用語と対応する訳語	25
参考2. EMA ガイドラインへの対応について	27
参考3. ネットよりの参考資料	27

## Executive summary (エグゼクティブ・サマリー)

When different medicinal products are produced in shared facilities, the potential for cross-contamination is a concern. Medicinal products provide a benefit to the intended patient or target animal; however as a cross contaminant, they provide no benefit to the patient or target animal and may even pose a risk.

各種医薬品を共用施設 (shared facilities) で製造する場合、交叉汚染の可能性が、懸念事項となる。医薬品 (medicinal products) は、患者あるいは対象とする動物に対して医学的な利益を与えている。；しかしながら交叉汚染のようなリスクがあれば、患者あるいは動物にとっても利益を与えるものではなく、むしろリスクを持つものとなる。

Hence, the presence of such contaminants should be managed according to the risk posed which in turn are related to levels that can be considered safe for all populations. To this end, health based limits through the derivation of a safe threshold value should be employed to identify the risks posed. The derivation of such a threshold value (e.g. permitted daily exposure (PDE) or should be the result of a structured scientific evaluation of all available pharmacological and toxicological data including both non-clinical and clinical data. Deviation from the main approach highlighted in this guideline to derive such safe threshold levels could be accepted if adequately justified.

それゆえ、そのような汚染物質の存在は、全ての対象集団 (訳注：ヒトおよび動物) に対して安全と考えられるレベルまで、順次、それが有するリスクに従って管理 (manage) をすること。この目的を達成するためには、安全性の閾値の算出 (derivation of safe threshold value) による、健康に基づいた限度値を、そのリスクの特定のために使用すること。閾値 (例えば、一日許容曝露量 (permitted daily exposure ; PDE) あるいは毒性学的懸念の閾値 (threshold of toxicological concern ; TTC) の算出は、臨床および非臨床のデータを含む、全ての薬理学的および毒性学的データの構造化された科学的評価 (structured scientific evaluation) の結果に基づくこと。そのような安全性閾値レベルの算出が、このガイドラインに取り上げられている主たるアプローチから逸脱する場合、それが適切に正当化される (adequately justified) ものであれば、許容されるものである。

### 1. Introduction (background) (はじめに ; 背景)

During the manufacture of medicinal products accidental cross-contamination can result from the uncontrolled release of dust, gases, vapours, aerosols, genetic material or organisms from active substances, other starting materials, and other products being processed concurrently, as well as from residues on equipment, and from operators' clothing. Due to the perceived risk, certain classes of medicinal product have previously been required to be manufactured in dedicated or segregated self-contained facilities including, "certain antibiotics, certain hormones,

certain cytotoxics and certain highly active drugs”.

医薬品の製造中に、機器における残存物および作業者の着衣からは勿論のこと、様々な物質の未制御の放出が生じ、それによる偶発的な交叉汚染が生じる可能性がある。それらの物質としては、塵埃、ガス、蒸気 (vapours)、エアゾール、原薬からの遺伝物質や微生物 (genetic material or organisms from active substances)、あるいは他の出発物質 (starting materials) が挙げられる。既に知られているリスク (perceived risk) によって、ある種のクラスの医薬品は、専用のあるいは隔離された自己封じ込めの施設 (dedicated or segregated self-contained facilities) において製造することが、要求されている。これらの対象物質には、“ある種の抗生物質、ある種のホルモン類、ある種の細胞毒性物質、及びある種の高活性医薬品” が含まれている。

Until now no official guidance is available in order to assist manufacturers to differentiate between individual products within these specified classes. Chapters 3 and 5 of the GMP guideline have been revised to promote a science and risk-based approach and refer to a “toxicological evaluation” for establishing threshold values for risk identification.

現在まで、それらの特定のクラス内の個々の製剤間を区分をするための、製造業者を支援するための公的なガイダンスは存在していない。GMPガイダンスのChapters 3 および Chapters 5 は、科学に基づき、かつリスクに基づくアプローチを促進するように改定がおこなわれ、リスクの特定 (risk identification) をするために、閾値を確立するための“毒性学的評価 (toxicological evaluation)” について言及している。

Cleaning is a risk reducing measure and carry-over limits for cleaning validation studies are widely used in the pharmaceutical industry. A variety of approaches are taken in order to establish these limits and often do not take account of the available pharmacological and toxicological data. Hence, a more scientific case by case approach is warranted for risk identification and to support risk reduction measures for all classes of pharmaceutical substances.

洗浄 (cleaning) はリスクを低減させる方法であり、洗浄バリデーション調査でのキャリオーバー限度値 (carry-over limits) が、製薬業界で広く使用されている。その限度値の確立をするために、様々なアプローチがとられているが、しばしば、入手可能な薬理学的および毒性学的データ (available pharmacological and toxicological data) が考慮されていない。それゆえに、全てのクラスの医薬品に対するリスク特定 (risk identification) とリスク低減方法 (risk reduction measures) の裏付けに対して、事例ごと (case by case approach) のより科学的なアプローチが保証されるべきである。

The objective of this guideline is to recommend an approach to review and evaluate pharmacological and toxicological data of individual active substances and thus enable determination of threshold levels as referred to in the GMP guideline. These levels can be used as a risk identification tool and can also be used to justify carry over limits used in cleaning validation. While Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) are not discussed in Chapters 3 and

5 of the GMP guideline, the general principles outlined in this guideline to derive a threshold value for risk identification could be applied where required.

このガイドラインの目的は、個々の原薬の薬理学的および毒性学的データをレビューし、および評価するアプローチを推奨することであり、それによりGMPガイドラインに参照されているような閾値の決定を可能にさせることである。それらのレベルは、リスク特定のツールとして使用することが可能であり、洗浄バリデーションにおけるキャリオーバー限度値を正当化することにも使用できる。原薬 (Active Pharmaceutical Ingredients ; APIs) は、GMPガイドラインのChapters 3 および 5で議論されていないが、リスクを特定するための閾値を得るために、このガイドラインに述べられている一般的原則を、必要に応じて使用することが出来るであろう。

Deviation from the main approach highlighted in this guideline to derive safe threshold levels could be accepted if adequately justified.

安全な閾値を導き出すために、このガイドラインで強調している主たるアプローチからの逸脱は、それが適切に妥当性を示している (adequately justified) のであれば、許容されるであろう。

## 2. Scope (適用範囲)

The scope of the present guideline is to ensure the safety of human patients and target animals exposed to residual active substances via medicinal products as well as consumers potentially exposed to residual active substances present in food of animal origin as a result of treatment of food producing animals with veterinary medicinal products in which residual active substances are present.

このガイドラインの適用範囲は、医薬品を経由して残留原薬に曝露される患者 (human patients) および対象とする動物 (target animals) の安全性を保証することである。もちろんこれには、動物由来の食品中に存在する残存する原薬に曝露される消費者も含まれている。それは、食品中の原薬の残留は、残留原薬が存在する動物用医薬品を投与された動物から製造される食品の処理の結果としてヒトが摂取する可能性をもっているからである。

In doing so, this document aims to recommend an approach for deriving a scientifically based threshold value for individual active substances to be applied for risk identification. The guideline outlines how the data on which the threshold value is derived should be presented in order to achieve a clear and harmonious approach across pharmaceutical industry.

そのようにすることで、この文書は、リスク特定の対象となる個々の原薬に対する科学的な根拠に基づく閾値を算出するためのアプローチを推奨することを目標としている。このガイドラインは、製薬業界全体にわたっての明確で、かつ調和するアプローチを達成するために閾値を求めることこのデータをどのように提出するべきかの概略を述べている。

### 3. Legal basis (法的根拠)

This guideline should be read in conjunction with:

このガイドラインは、以下の文書と連携させて読むこと。 :

- EudraLex - Volume 4 Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Chapter 3 and 5.
- Note for Guidance on Impurities: Residual Solvents (CPMP/ICH/283/95 in conjunction with CPMP/ICH/1507/02, CPMP/ICH/1940/00 corr, CPMP/QWP/450/03, EMEA/CVMP/511/03 and CPMP/QWP/8567/99).
- VICH GL18(R): Impurities: Residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (EMA/CVMP/VICH/502/99-Rev.1).
- Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities (EMEA/CHMP/QWP/251344/2006 and CPMP/SWP/5199/02).

### 4. Determination of health based exposure limits (健康に基づく曝露限度値の決定)

#### 4.1 Calculation of a Permitted Daily Exposure (PDE) (一日曝露許容量の算出)

The procedure proposed in this document for determination of health based exposure limits for a residual active substance is based on the method for establishing the so-called Permitted Daily Exposure (PDE) as described in Appendix 3 of ICH Q3C (R4) “Impurities: Guideline for Residual Solvents” and Appendix 3 of VICH GL 18 on “residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)”. The PDE represents a substance-specific dose that is unlikely to cause an adverse effect if an individual is exposed at or below this dose every day for a lifetime.

残留原薬の健康に基づく曝露限度値の決定に関して、この文書で提案する方法は、以下の文書に述べられているような、いわゆる「一日曝露許容量」(Permitted Daily Exposure ; PDE) を確立するための方法に基づいている。 :

- ICH Q3C (R4) “Impurities: Guideline for Residual Solvents”のAppendix 3
- “residual solvents in new veterinary medicinal products, active substances and excipients (Revision)” についてのVICH GL 18のAppendix 3

一日曝露許容量 (PDE) は、ある人が一生涯毎日この投与量にあるいはそれ以下に曝露されても、副作用 (adverse effect) の原因とならないであろうと考えられる各物質に固有な投与量

(substance-specific dose) を表すものである。

Determination of a PDE involves (i) hazard identification by reviewing all relevant data, (ii) identification of “critical effects”, (iii) determination of the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of the findings that are considered to be critical effects, and (iv) use of several adjustment factors to account for various uncertainties. Appendices 3 of the ICH Q3C and VICH GL 18 guidelines present the following equation for the derivation of the PDE:

一日曝露許容量 (PDE) の決定には、次のような手順が伴われる。 :

- (i) 全ての関連するデータをレビューすることでのハザード (危害) の特定
- (ii) “クリティカルな影響 (critical effects)” の特定
- (iii) クリティカルな影響 (critical effects) を持つと考えられる物質 (findings) の無毒性量 (no-observed-adverse-effect level ; NOAEL) の決定
- (iv) 様々な不確定要素を織り込んだ幾つかの調整係数 (adjustment factors) の使用

ICH Q3CおよびVICH GL 18ガイドラインのそれぞれのAppendix 3は、一日曝露許容量 (PDE) の算出に次のような式を示している。

$$\text{PDE} = \frac{\text{NOAEL} \times \text{Weight Adjustment}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

$$\text{一日曝露許容量 (PDE)} = \frac{\text{無毒性量 (NOAEL)} \times \text{体重調整*}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

\* (訳注) : 通常、日本では 50 kg であり、この文書でも同様である。

・無毒性量 (NOAEL) の単位は「mg/kg/day」

(注 : 重量単位は各種ある。例えば  $\mu$  g/kg/day の場合もある)

・PDEの単位は「mg/day」となる。この文書では体重 1 kg 当たり (mg/kg bw basis) を原則とするが、その外に 1 人 (体重 50kg を仮定) の場合も想定している。(注 : 重量単位は各種ある)

In relation to the establishment of health based exposure limits that can be accepted in veterinary medicinal products, it would in principle, be possible to use the PDE approach to establish different limits for different target species. However, this would be highly impractical. Consequently, it is considered pragmatic that PDEs should be derived assuming human exposure. The level of contamination that can be accepted is then calculated from the human PDE, even when the product that will be contaminated is a veterinary medicinal product. This is considered to represent a pragmatic approach and is in line with the approach taken in VICH GL 18, in

which human PDEs are used to calculate residual solvent limits applied for veterinary medicinal products.

動物用医薬品 (veterinary medicinal products) で許容される健康に基づく曝露限度値の確立に関しては、原理的には、各種の目的とする動物種 (target species) に対して様々な限度値を確立するための PDE アプローチを使用することが可能である。しかし、これはかなり非現実的 (highly impractical) なものとなろう。したがって、ヒトへの曝露を仮定して計算することが実際的と考えられる。したがって、許容される汚染レベルは、汚染をするかも知れない製品が動物用医薬品である場合にあっては、ヒトの一日曝露許容量 (PDE) から算出する。これが現実的なアプローチであると考えられ、VICH GL 18 でとられているアプローチと一致したアプローチである。VICH GL 18 では、動物用医薬品に対して適用される残存溶媒を算出するのに、ヒトの一日曝露許容量 (PDE) を使用している。

The derivation of limits will need to take account of the dose to be administered, which will be influenced by the body weight of the species to be treated. In order to facilitate this, the PDE should be calculated on a mg/kg bw basis (i.e. using a weight adjustment figure of 1) rather than on a per person basis.<sup>1</sup>

限度値の算出は、投与される量 (dose to be administered) を考慮することが必要となる。この量は取り扱われる種 (species) によって影響を受ける。この点を容易にするために、PDE はヒト当たり (per person basis) よりもむしろ体重 1 kg 当たり (mg/kg bw basis) (すなわち、1 の体重調節数値を使用する)<sup>1</sup>

- 1: If the product information for the next medicinal product to be manufactured expresses the daily dose on a per patient basis rather than on a mg/kg bw basis, a standard body weight of 50 kg should be used for human medicinal products. For medicinal products for veterinary use doses are generally expressed on a mg/kg bw basis. In those instances where this is not the case, a standard body weight of 1 kg should be assumed as this would represent the lower end of animal body weights.

もし、製造する次の医薬品の製品の情報が、体重 1 kg 当たり (mg/kg bw basis) ではなくて、ヒト一人当たり (per patient basis) での毎日の投与量 (daily dose) で表現するならば、ヒト用医薬品に対しては、標準体重として 50 kg を使用すること。動物用の投与を目的とする医薬品に対しては、一般的に体重 1 kg 当たり (mg/kg bw basis) で表現する。そのような仮定が適切でない場合は、1 kg という標準体重を仮定すること。これは、動物体重の下端 (lower end) と見做せるからである。

When the product that may become contaminated with a residual active substance is a veterinary medicinal product for administration to food producing animals, the carryover limit applied must take account of both target animal safety considerations and consumer safety considerations. It should therefore be demonstrated, based on worst case exposure scenarios, that neither the target animal nor the consumer will be exposed to residual active substance levels exceeding the PDE.

残存する原薬で汚染を受けるかも知れない製剤が、食用の動物 (food producing animals) に対して投



与する動物用医薬品である場合、適用するキャリオーバー限度値は、「対象とする動物の安全性」と「消費者の安全性への配慮」の両方を考慮しなければならない(must)。それゆえ、ワーストケースの曝露シナリオに基づき、対象とする動物も消費者も一日曝露許容量 (PDE) を超える残留原薬レベルに曝露されないことを証明すること。

Alternative approaches to the NOAEL such as the Benchmark dose may also be used.

ベンチマーク投与量 (Benchmark dose) のような無毒性量 (NOAEL) に対する別のアプローチもまた、使用することも出来るであろう (may)。

The use of other approaches to determine health based exposure limits could be considered acceptable if adequately and scientifically justified.

健康に基づく曝露限界値を決定するための他のアプローチの使用は、もしそれが適切かつ科学的に妥当性が示される (adequately and scientifically justified) のであれば、許容されるものである。

Data requirements for hazard identification (ハザード特定のためのデータ要求)

Hazard identification is the qualitative appraisal of the inherent property of a substance to produce adverse effects. For hazard identification, a review of all available animal and human data should be performed for each compound. Data for hazard identification would include non-clinical pharmacodynamic data, repeat-dose toxicity studies, carcinogenicity studies, *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies, reproductive and developmental toxicity studies as well as clinical data (therapeutic and adverse effects). The availability of data for an active substance will vary depending on the stage of development and indication. If data sets are incomplete, the identified gaps will need to be critically assessed with regard to the impact this might have on deriving a reliable health based exposure limit.

ハザード (危害) の特定は、有害な影響 (adverse effects) を生ずることに対して、ある物質の固有の性質を定性的に評価 (qualitative appraisal) することである。ハザードの特定のためには、入手可能な全ての動物およびヒトのデータのレビューを、各化合物について行うこと。ハザード特定のためのデータは、次のようなものが含まれる。:

- 非臨床の薬力学的データ (non-clinical pharmacodynamic data)
- 反復投与毒性調査 (repeat-dose toxicity studies)
- 発がん性調査 (carcinogenicity studies)
- *in vitro* および *in vivo* の遺伝毒性調査 (*in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies)
- 臨床データは勿論のこと、生殖および発育の毒性の調査 (治療および副作用)  
(reproductive and developmental toxicity studies as well as clinical data (therapeutic and adverse effects))

原薬に関わるデータの入手の可能性は、開発および適応 (development and indication) の段階によって異なるであろう。もしデータセット (data sets) 不完全なものであれば、その特定されたリスクは、

これが、信頼できる健康に基づく曝露限度値を導けるものなのかというインパクト（影響）について厳重に（critically）に評価する必要がある。

#### Identification of critical effects（クリティカルな影響の特定）

Critical effects would include the most sensitive indicator of an adverse effect seen in non-clinical toxicity studies unless there is clear evidence (e.g. from mechanistic studies, pharmacodynamic data etc.) that such findings are not relevant to humans or the target animal. A critical effect would also include any clinical therapeutic and adverse effect.

クリティカルな影響には、そのような発見（findings）がヒトあるいは対象とする動物に関係しないという明白な証拠（例えば、作用機序研究（mechanistic studies）あるいは薬力学的データ（pharmacodynamic data）など）が存在しない限り、非臨床毒性調査（non-clinical toxicity studies）で見られた副作用（adverse effect）の最も鋭敏な指標（indicator）を含めること。クリティカルな影響もまた、何らかの臨床治療および副作用（のデータ）を含むものである。

#### Establishing NOAEL(s)（無作用量（NOAEL(s））の確立）

For all critical effects identified, a NOAEL should be established. The NOAEL is the highest tested dose at which no “critical” effect is observed. If the critical effect is observed in several animal studies, the NOAEL occurring at the lowest dose should be used for calculation of the PDE value. If no NOAEL is obtained, the lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) may be used. A NOAEL based on clinical pharmacodynamic effects should correspond to the highest dose tested which is considered therapeutically inefficacious.

全てのクリティカルな影響を特定するために、無毒性量（NOAEL）を確立すること。無毒性量（NOAEL）は、“クリティカル”な影響が観察されない所の、試験を行った最も高い投与量である。もし、幾つかの動物による調査でクリティカルな影響が観察されたならば、最も低い投与量で生じた無毒性量（NOAEL）を、一日曝露許容量（PDE）の算出に使用すること。もし無毒性量（NOAEL）入手が出来ないのであれば、最少毒性量（lowest-observed-adverse-effect level ; LOAEL）を使用しても良い。臨床の薬力学的影響に基づく無毒性量（NOAEL）は、治療的に無効果（therapeutically inefficacious）と考えられる所の、最も高い試験投与量に相当させること。

#### Application of adjustment factors（調整係数の適用）

The PDE is derived by dividing the NOAEL for the critical effect by various adjustment factors (also referred to as safety-, uncertainty-, assessment- or modifying factors) to account for various uncertainties and to allow extrapolation to a reliable and robust no-effect level in the human or target animal population. F1 to F5 are addressing the following sources of uncertainty:

一日曝露許容量（PDE）は、クリティカルな影響についての無毒性量（NOAEL）を様々な調整係数

(adjustment factors) で割り算することにより算出される。様々な調整係数は、安全性 (safety-)、不確実性 (uncertainty-)、評価性 (assessment-) あるいは修正 (modifying) などの因子とも呼ばれ、それらは様々な不確実性を考慮し、かつヒトおよび対象とする動物の母集団における信頼性がありかつ堅牢性のあるレベルに外挿を可能とするためのものである。F1 から F5 は、不確実性の以下に述べる情報源 (sources) を取り挙げている。:

**F1: A factor (values between 2 and 12) to account for extrapolation between species**

種 (species) 間の外挿を考慮した係数 (2~12 の間の値)

**F2: A factor of 10 to account for variability between individuals**

個体 (individuals) の変動性を考慮した値で、10 の係数

**F3: A factor 10 to account for repeat-dose toxicity studies of short duration, i.e., less than 4-weeks**

短期間 (すなわち、4週間未満) での繰り返し投与の毒性調査 (repeat-dose toxicity studies) を考慮した値で、10 の係数

**F4: A factor (1-10) that may be applied in cases of severe toxicity, e.g. non-genotoxic carcinogenicity, neurotoxicity or teratogenicity**

重大な毒性 (例えば、非遺伝毒性の発がん性 (non-genotoxic carcinogenicity)、神経毒性 (neurotoxicity)、あるいは催奇形性 (teratogenicity)) の場合に適用される係数 (1~10)

**F5: A variable factor that may be applied if the no-effect level was not established. When only an LOEL is available, a factor of up to 10 could be used depending on the severity of the toxicity.**

影響レベルが確立されていない場合に適用される変動する係数。最小影響量 (Lowest Observed Effect Level ; LOEL) が利用可能であれば、10 までの係数が、毒性のその重大性に基づいて使用される。

The use of additional modifying factors to address residual uncertainties not covered by the above factors may be accepted provided they are well supported with literature data and an adequate discussion is provided to support their use e.g. lack of data for reproductive and developmental toxicity (see section 5.4).

上述の係数でカバーできない残余の不確実性を挙げた追加の修正係数 (additional modifying

factors) の使用は、次の場合は容認されるであろう。; すなわち、それが文献データで十分に裏付けがされ、かつ適切な議論が、その (係数の) 使用を裏付けている (例えば、生殖毒性および発育毒性 (reproductive and developmental toxicity) のデータ欠如)。 (Section 5.4 項を参照)。

Please refer to Appendices 3 of the ICH Q3C (R4) and VICH GL 18 guidelines for further guidance on the choice of adjustment factors F1 and F4. The use and choice of adjustment factors should be justified. A restriction to use of F2 and potentially F5 may be acceptable when deriving a PDE on the basis of human end points. Deviations from the default values for the adjustment factors presented above can be accepted if adequately and scientifically justified.

調整係数 F1 と F4 の選択に関して、更なるガイダンスは、ICH Q3C (R4) の Appendix 3 と VICH GL 18 の Appendix 3 を参照されたい。調整係数の使用と選択は、その妥当性を述べる (justified) すること。F2 と、可能性がある場合には F5 の使用の制限は、ヒトのエンドポイントを基礎として、一日曝露許容量 (PDE) を算出する場合には、許容される。上に示した調整係数の規定値 (default values) からの算出は、もしそれが適切かつ科学的に妥当性がある (adequately and scientifically justified) のであれば、許容される。

#### Selection of final PDE (最終の一日許容曝露量 (PDE) の選択)

If several critical effects have been identified resulting in calculation of more than one PDE value, a decision with respect to the most appropriate PDE to be used for the cleaning validation process should be made with an appropriate justification. Usually, by default the lowest PDE value will be used.

もし幾つかのクリティカルな影響が、ある一つ以上の一日許容曝露量 (PDE) の計算で生じることが特定されたのであれば、洗浄のバリデーションのプロセスに使用に最も適切な一日許容曝露量 (PDE) に関する決定は、その決定に関する適切な正当性の説明 (appropriate justification) を行うこと。通常、多くの設定事例では (by default)、最も低い一日許容曝露量 (PDE) を使用する。

#### 4.2 Use of clinical data (臨床データの使用)

The aim of determining a health-based exposure limit is to ensure human safety, and consequently it is considered that good quality human clinical data is highly relevant. Unintended pharmacodynamic effects in patients caused by contaminating active substances may constitute a hazard thus clinical pharmacological data should be considered when identifying the critical effect. Consideration should be given to what extent the active substance in question has been associated with critical adverse effects in the clinical setting.

健康に基づく曝露限度値の決定の目的は、ヒトの安全性を保証することであり、したがって良好な質 (good quality) を持つヒトの臨床データは、高度に関連性を有すると考えられる。原薬の汚染により引き起こされた患者の意図していない薬力学的影響 (unintended pharmacodynamic effects) は、危害 (hazard) を構成するものであり、それゆえ、クリティカルな影響が特定された場合には、臨床薬理学的データを考慮すること。薬が使用される臨床の状況 (clinical setting) において、問題となった原薬が重篤な副作用 (critical adverse effects) と、どの程度関連するかについての考察を与えること。

If the most critical effect identified to determine a health-based exposure limit is based on pharmacological and/or toxicological effects observed in humans rather than animals, the use of the PDE formula may be inappropriate and a substance-specific assessment of the clinical data may be used for this purpose.

もし健康に基づく曝露限度値を決定するために特定された最もクリティカルな影響が、動物よりむしろヒトで観察された薬理学的および (または) 毒性学的影響に基づいているならば、その一日許容曝露量 (PDE) 処方の使用は不適切であり、臨床データの当該物質に特定した評価をこの目的のために使用することになるであろう。

#### 4.3 Extrapolation to other routes of administration (他の投与経路への外挿)

While the PDE value derived for an active substance (contaminant) generally is based on studies applying the intended clinical route of administration, a different route of administration may be applied for the active substance or medicinal product subsequently produced in the shared facility. Changing the route of administration may change the bioavailability; hence correction factors for route-to-route extrapolation should be applied if there are clear differences (e.g. > 40%) in route-specific bioavailability. As bioavailability may vary between species, the correction factors for route-to-route extrapolation should preferably be based on human data or in the case of veterinary medicinal products, data in the relevant target animal.

一般的に、原薬 (汚染物) から算出された一日許容曝露量 (PDE) が、目的とする臨床投与経路に適用した調査に基づくものであれば、共用施設で、その後に製造する原薬あるいは医薬品に対して、別の投与経路を適用してもよい。投与経路の変更は、生物学的利用能 (bioavailability) の変更となるであろう。; それゆえ、もし、ある経路に特定している生物学的利用能 (bioavailability) で、明確な差異 (例えば 40%) が存在するのであれば、投与経路間 (route-to-route) の外挿のための補正係数 (correction factors) を適用すること。生物学的利用能 (bioavailability) は、種 (species) 間で変化するので、投与経路毎の外挿の補正係数は、ヒトのデータによることが望ましく、あるいは動物用医薬品の場合は、関連する対象とする動物 (relevant target animal) でのデータに基づくことが望ましい。

In case human or target animal bioavailability data are not available for other routes and it is to be expected that the change in route of administration may result in an increase in systemic exposure for the contaminant (e.g. oral to inhalation), a conservative extrapolation can be performed by assuming 100% bioavailability of the contaminant. For example, in the case of oral-to-inhalation extrapolation, the PDE derived on basis of oral data can be corrected by multiplying with the following correction factor:

ヒトおよび対象とする動物の生物学的利用能 (bioavailability) のデータが、他の経路に利用が出来ない場合で、かつ投与経路の変更が汚染物の全身曝露 (systemic exposure) の増大を生じることが予想される (例えば、経口から吸入という投与経路の変更) 場合には、汚染物の100%生物学的利用能 (100% bioavailability ; 訳注 全量を利用すること) を仮定することによって、控えめの外挿を行うことが出来る。例えば、経口から吸入への外挿 (oral-to-inhalation extrapolation) の場合、経口データを基にして導き出した一日許容曝露量 (PDE) は、以下に述べる補正係数を乗算することで補正が可能である。

Correction factor (oral-to-inhalation) :  $\% \text{ oral absorption} / 100\% \text{ respirable absorption}$ .

補正係数 (経口から呼吸) ;  $(\text{呼吸吸収} : \%) / (100\% \text{ の呼吸による吸収})$

In cases where human or target animal bioavailability data are not available for other routes and it can be expected that the systemic exposure to the contaminant will be lower via the route applied for the contaminated active substance/medicinal product, there is no need to apply a correction factor to the PDE calculation. It is expected that the route-to-route extrapolation will be performed on a case-by-case basis.

ヒトおよび対象とする動物の生物学的利用能 (bioavailability) データが他の経路に関して入手不可能な場合で、かつ汚染物に対する全身曝露 (systemic exposure) が、汚染した原薬/医薬品に適用する経路を経ることで低くなるような場合にあっては、一日許容曝露量 (PDE) の計算に対する補正係数 (correction factor) を適用する必要はない。投与経路間 (route-to-route) の外挿は、ケースバイケースで行うことが期待される。

## 5. Specific considerations (特定な事項に対する考慮)

### 5.1 Active substances with a genotoxic potential (遺伝毒性の可能性を持つ原薬)

For genotoxic active substances for which there is no discernible threshold, it is considered that any level of exposure carries a risk. However, a pre-defined level of acceptable risk for non-threshold related genotoxicants has been established in the EMA Guideline on the Limits of

Genotoxic Impurities in the form of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) of 1.5 µg/person/day.

認識できるような閾値 (discernible threshold) が存在しない遺伝毒性をもつ原薬に関しては、如何なる曝露レベルであっても、リスクが持ち込まれると考えられる。しかしながら、閾値を持たない関連する遺伝毒性物質 (non-threshold related genotoxicants) の許容されるリスクの予め定められたレベルは、EMA Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities に、1.5 µg/person/dayの毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern ; TTC) の形で公表されている。

The TTC represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a life time. Given the fact that exposure duration to residual active substances will be much more restricted (for example because, in practice, levels of residual active substance carryover can be expected to diminish on a batch by batch basis), limits based on a maximum, exposure to 1.5 µg/person/day in this case would not exceed a theoretical  $1 \times 10^{-6}$  excess cancer risk. Hence, in the case of residual active substances without a threshold, a limit dose of 1.5 µg/person/day may be applied.

TTCは、一生涯についてその物質に曝露されたとき、10万人の患者で1人について、更なるガンが発生するという、論理的なガン発生リスクに関連する遺伝毒性の不純物曝露レベルを表わす。ましてや、残存する原薬の曝露期間はより制限されてくる (例えば、実際には、残存する原薬のキャリアオーバーのレベルは、バッチ毎に小さくなってゆくと期待することが出来るので) という事実を鑑みれば、最大に見積もった限度値である、この1.5 µg/person/dayの曝露は、論理的に  $1 \times 10^{-6}$  を超えるキャリアオーバーのリスクを超えることは無いであろう。それゆえ、閾値を持たない残存原薬の場合は、1.5 µg/person/day の限度投与量を適用できるであろう。

When the product that may become contaminated with a residual active substance is a veterinary medicinal product the same TTC should be used, but expressed on a 'per kg bodyweight' basis (ie the TTC is 0.03 µg/kg bw/day). When the contaminated product is for administration to food producing animals, the carryover limit applied must take account of both target animal safety considerations and consumer safety considerations. It should therefore be demonstrated, based on worst case exposure scenarios, that neither the target animal nor the consumer will be exposed to residual active substance levels exceeding the TTC.

残存する原薬で汚染するかも知れない医薬品が、動物用医薬品 (veterinary medicinal product) である場合、同じ毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern ; TTC) を使用するが、“体重 1 kg当たりベース (per kg bodyweight' basis) ” として表現すること (すなわち、TTCは0.03 µg/kg bw/dayとなる ; 記注⇒ $1.5 \mu\text{g} / 50 \text{ kg} = 0.03 \mu\text{g} / \text{kg bw/day}$ )。汚染した医薬品が食品製造用動物 (food producing animals) に投与する場合には、適用されるキャリアオーバー限度値は、対象とする動物の安全性の考慮および消費者の安全性への考慮の両方を考慮しなければならない。それゆえに、ワーストケースの曝露シナリオに基づき、対象とする動物あるいは顧客のいずれも、毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern ; TTC) を超える残存する原薬レベルに曝露されていないこと

を、証明すること。

For genotoxic active substances where sufficient carcinogenicity data exists, compound-specific risk assessments to derive acceptable intakes should be applied instead of the TTC-based acceptable intake approach.

発がん性についての十分なデータが存在している遺伝毒性を持つ原薬は、TTCに基づく許容取込量のアプローチの代えて、許容取込量 (acceptable intakes) を算出ために、化合物に特定したリスク評価 (compound-specific risk assessments) を適用すること。

For genotoxic pharmaceutical substances with sufficient evidence of a threshold related mechanism, safe exposure levels without appreciable risk of genotoxicity can be established by using the PDE approach.

閾値に係る機序についての十分な証拠を持つ遺伝毒性のある医薬品物質 (genotoxic pharmaceutical substances) に関しては、遺伝毒性についてのかかりのリスクを持つことなく、一日許容曝露量 (PDE) アプローチを使用することによって安全な曝露レベルを、確立することが出来る。

## **5.2 Active substances with a highly sensitising potential (高感作性を持つ原薬)**

Drug-induced immune-mediated hypersensitivity reactions may develop in sensitive individuals. The observed reactions may range from mild cases of contact sensitisation to potentially lethal anaphylactic reactions.

医薬品により引き起こされる免疫介在性の過敏性反応 (drug-induced immune-mediated hypersensitivity reactions) は、過敏性を持つヒト (sensitive individuals) を発現させるであろう。観察された反応は、接触感作 (contact sensitisation) の中程度の症例から、死に至る可能性を有するアナフィラキシー反応まで、広い範囲にわたるであろう。

As outlined in Chapter 3 paragraph 3.6 of the GMP guideline, dedicated facilities are required for manufacturing active substances and medicinal products with a high sensitising potential for which scientific data does not support an acceptable level of exposure or the risk associated with the handling the product at the facility cannot be adequately controlled by organisational or technical measures. Classification of an active substance or medicinal product with a high sensitising potential should consider whether the substance shows a high frequency of sensitising occurrence in humans; or a probability of occurrence of a high sensitisation rate in humans based on animal data or other validated tests. Severity of these reactions should also be considered and should be included in a weight of evidence assessment.

(EU-GMP) のChapter 3 paragraph 3.6に概説されているように、次に述べる場合のような高い感作性の可能性 (high sensitising potential) を持つ原薬あるいは医薬品を製造する場合には、専用施設が必要である。 ;



- ① 科学的データで、その曝露の許容レベルを裏付けられていない場合、あるいは
- ② 当該施設での医薬品の取扱いと関連するリスクが、組織的 (organisational) あるいは技術的な方法により適切に管理できない場合

高い感作性の可能性 (high sensitising potential) を持つ原薬あるいは医薬品の等級づけ (classification) は、その物質がヒトにおいて高い頻度の感作性の発現 (sensitising occurrence) を示すかどうかを考慮するか、あるいは動物のデータあるいは他のバリデートされた試験での高感作性立の発現確率を考慮すること。それらの反応の重篤さ (severity) もまた考慮すべきであり、かつ証拠に関する評価 (evidence assessment) の重みづけを含むこと。

### 5.3 Therapeutic macromolecules and peptides (治療的高分子および治療的ペプチド)

Therapeutic macromolecules and peptides are known to degrade and denature when exposed to pH extremes and/or heat, and may become pharmacologically inactive. The cleaning of biopharmaceutical manufacturing equipment is typically performed under conditions which expose equipment surfaces to pH extremes and/or heat, which would lead to the degradation and inactivation of protein-based products. In view of this, the determination of health based exposure limits using PDE limits of the active and intact product may not be required.

Where other potential routes of cross-contamination exist, the risks posed should be considered on a case-by-case basis.

治療的高分子および治療的ペプチド (therapeutic macromolecules and peptides) は、極端なpH (pH extremes) および (または) 熱に曝露されると、劣化し変性することが知られており、薬理的に不活性なものとなる。生物学的製剤の製造機器の洗浄は、一般的に、機器の表面が極端なpHや熱に曝露される条件下で行われる。このことは、たん白質製剤 (protein-based products) の原薬および製剤そのもの (intact product) についての、一日許容曝露量 (PDE) を使用した健康に基づく曝露限度値の決定は、要求されないであろう。交叉汚染のその他の可能性ある経路が存在する場合、もたらされるリスクは、ケースバイケースで考慮すること。

### 5.4 Lack of animal data on reproductive and developmental toxicity (生殖および発育の毒性に関わる動物データの欠如)

In order to ensure protection of all populations, the presence of residual active substance should be reduced to a level that will not pose a risk for effects on reproductive and developmental parameters. However, in the early phases of development, non-clinical data to assess the potential of the new active substance to cause reproductive and developmental toxicity may not yet have been generated. Gaps in scientific knowledge may also exist for authorised medicinal products, e.g., the potential for a male-specific drug to cause adverse effects on embryo-foetal development. In these cases, the NOAEL of a sub-chronic/chronic study may be used in the calculation of a PDE with application of an additional adjustment factor (e.g. 10) if adequately

justified. In cases where appropriate data from reproductive and developmental toxicity studies of related compounds are available a class-specific profile may be used for hazard identification of the not tested contaminant through application of a read across approach.

全ての集団の保護を確実にするために、残存する原薬の存在は、生殖および発育上のパラメータへの影響のリスクを有しないレベルまで減少させること。しかしながら、（訳注：原薬の）開発の初期段階において、生殖および発育上の毒性の原因となる新たな原薬の可能性を評価するための非臨床データは、まだ得られていないであろう。科学的知識のギャップは、承認済の医薬品についてもまた存在する。例えば、胚-胎児の発育への副作用を引き起こす男性（雄性）固有の医薬品がある。それらの場合に、もしそれが適正に妥当性が述べられている（adequately justified）のであれば、亜慢性毒性／慢性毒性調査の無作用量（NOEL ; No Observed Effect Limit）を、付加的な調整係数（例えば10）の適用を以って、一日許容曝露量（PDE）の計算に使用することが出来るであろう。関連する化合物の生殖および発育上の毒性調査からの適切なデータが利用可能な場合は、そのクラスに特異なプロファイルを、リード・クロス・アプローチ（read across approach）の適用を通して、試験をしていない汚染物のハザード特定に使用することが出来るであろう。

### 5.5 Investigational Medicinal Products (治験薬)

For early development (Phase I/II) investigational medicinal products (IMPs) estimation of PDEs may be difficult based on their limited data sets. Where this is apparent, an alternative approach using categorisation into specific default value categories e.g. based on low/high expected pharmacological potency, low/high toxicity, genotoxicity/carcinogenicity, similar to the tiered Threshold of Toxicological Concern approaches proposed by Kroes et al. (2004), Munro et al. (2008), and Dolan et al. (2005)<sup>2</sup>, can be considered to derive health-based exposure limits if adequately justified.

早期の開発段階（Phase I/II）での治験薬（investigational medicinal products ; IMPs）に関しては、一日許容曝露量（PDE）の推定は、その限られたデータセットに基づくことは困難である。これが明白な場合は、もし適切に妥当性を示しているのであれば、カテゴリー化（categorisation）を使用して、特定の規定値（default value）を使用する変法アプローチを、健康に基づく曝露限度値を算出するために考慮することが出来る。この様な事例としては、低／高の期待される薬理学的力価（low/high expected pharmacological potency）、低／高の毒性（low/high toxicity）、遺伝毒性／発がん性に基づく方法があり、同様な方法は、Kroes et al. (2004), Munro et al. (2008), および Dolan et al. (2005)<sup>2</sup>により提案されている tiered Threshold of Toxicological Concern approaches がある。

Since most default limits are defined for chronic exposure durations, a higher limit may be justified if a drug substance shares equipment with another that is intended for short-term clinical trials (Bercu and Dolan, 2013)<sup>3</sup>. With the availability of more pharmacological and

toxicological data, compound-specific limits should be calculated as described above for the derivation of health-based exposure limits.

多くのデフォルトの限度値 (most default limits) は慢性曝露期間 (chronic exposure durations) に対して規定されるので、ある原薬が短期間の治験を目的として他の原薬と機器を共用するのであれば、より高い限度値が妥当性をもつと考えられる(Bercu and Dolan, 2013)<sup>3</sup>。多くの薬理学的および毒性学的データの利用が可能であるなら、化合物に固有な限度値 (compound-specific limits) を、健康に基づく曝露限度値の算出には、上述に述べたようにして算出すること。

- 2 Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

- 3 Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

## 6. Reporting of the PDE determination strategy (一日曝露許容量決定の戦略の報告)

The identification of a “critical effects” in the establishment of a PDE as outlined in section 4 should be based on a comprehensive literature search including handbook and monographs as well as searches in electronic scientific databases. The search strategy and the results of the search must be clearly documented. Following an expert review, the company should provide a discussion with respect to the critical endpoints of concern and their rationale for the choice of endpoints and dose that is to be used in the derivation of the PDE.

この文書の Section 4 (訳注： 4. Determination of health based exposure limits (健康に基づく曝露限度値の決定)) に概説されている一日許容曝露量 (PDE) の確立における、“クリティカルな影響 (critical effects)” の特定は、電子的な科学的データベース (electronic scientific databases) のサーチと共に、

ハンドブックおよびモノグラフ（訳注：特定の事項を対象とした研究報告）を含む、広汎な文献調査に基づくこと。文献調査の戦略とその文献調査結果は、明確に文書化しなければならない (must)。専門家によるレビュー (expert review) の後に、企業は、懸念のあるクリティカルなエンドポイント (the critical endpoints of concern) と一日許容曝露量 (PDE) の算出に使用するためのエンドポイントと、投与量の選択に関する論理的根拠 (rationale) に関する議論を与えること。

The pivotal animal and human studies used for the derivation of the PDE should be sourced to the original reference and reviewed regarding their quality (study design, description of finding, accuracy of the report etc.). The PDE determination strategy should provide a clear rationale regarding the adjustment factors that were applied in deriving the PDE. Moreover, in order to provide an overview to the GMP inspectors, the initial page of any prepared PDE determination strategy document should be a summary of the assessment process (please see Annex for template example).

一日許容曝露量 (PDE) の算出に使用する重要な、動物およびヒトの調査は、その元になる文献 (original reference) を明らかにすることと、その文献の質 (quality) (調査計画 (study design)、発見事項の記述 (description of finding) および報告の正確性 (accuracy of the report) など) に関してレビューすること。一日許容曝露量 (PDE) の決定戦略は、一日許容曝露量 (PDE) の算出に適用した調整係数 (adjustment factors) に関する、明確な論理的根拠 (clear rationale) を与えること。更に、GMP 査察官に全体像を与えられるようにするために、何れの日許容曝露量 (PDE) の決定戦略の文書の先頭頁は、評価過程 (assessment process) の要約を述べること (テンプレートに関しては、Annexを参照されたい)。

## 7. Implementation (施行)

This guideline has been developed as a risk identification tool to facilitate the implementation of a science and risk based approach to manufacture of medicinal products using shared manufacturing facilities in accordance with Chapters 3 and 5 of the GMP Guide. To allow manufacturers to adapt accordingly the date of coming into effect will be phased in as follows:

このガイダンスは、GMP GuideのChapters 3 および Chapters 5に従い、共用製造施設 (shared manufacturing facilities) を使用する医薬品の製造に対する、科学に基づくおよびリスクに基づくアプローチの施行を容易とするために、リスクの特定 (risk identification) のためのツールとして開発されたものである。製造業者が対応可能とするために、発効日付に応じて、次のように段階的に施行されることになる。：

For medicinal products introduced for the first time into shared manufacturing facilities: 6 months from publication of this guideline.

共用製造施設に初回に導入する医薬品に関して：このガイダンスの公表から6ヶ月間。

For medicinal products already produced in shared manufacturing facilities the guidance will take effect, or existing arrangements should be scientifically justified, within:

共用製造施設に既に導入されている医薬品に関して、このガイダンスは、（訳注：直ちに）有効となるか、あるいは既存の方法（existing arrangements）が、次に述べる時間的範囲内で、科学的にその正当性を説明すること（should be scientifically justified）。

- 1 year after publication of the guideline for manufacturers of products for human use including those who manufacture human and veterinary medicines using shared manufacturing facilities.

ヒト用の医薬品の製造業者に関しては、このガイドラインの公表後1年間。これには、共用製造施設を使用してヒトおよび動物用医薬品を製造する製造業者を含む。

- 2 years after publication of the guideline for manufacturers solely producing products for veterinary use.

動物用医薬品のみ製造する製造業者に対しては、このガイドラインの公表後、2年間

## 8. Definitions (定義)

F: Adjustment Factor

調整係数

GMP: Good Manufacturing Practice

最小製造実践規範（通常はジーエムピーと音訳する）

ICH: International Conference on Harmonisation

日米EU医薬品規制調和国際会議

LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level

最小毒性量

PDE: Permitted Daily Exposure (ADE Allowable Daily Exposure<sup>4</sup>)

一日曝露許容量（FDA/ISPEでは、ADE Allowable Daily Exposure<sup>4</sup>の用語を使用する。

訳者注；ADEの訳語は、PDEと同じく“一日曝露許容量”である。

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

無毒性量

TTC: Threshold of Toxicological Concern

毒性学的懸念の閾値

VICH: Veterinary International Conference on Harmonisation

日米 EU 動物用医薬品規制調和国際会 (訳語出典 : ISPE)

**References (文献) :**

Kroes R, Renwick A, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schatter J, van Schothorst F, Vos JG, Würtzen G. (2004). Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Fd Chem Toxicol* 42, 65-83.

Munro IC, Renwick AG, Danielewska-Nikiel B (2008). The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol Lett* 180, 151-156.

Dolan DG, Naumann BD, Sargent EV, Maier A, Dourson M (2005). Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations. *Regul Toxicol Pharmacol*, 43, 1-9.

1 Bercu JP & Dolan DG, (2013). Application of the threshold of toxicological concern concept when applied to pharmaceutical manufacturing operations intended for short-term clinical trials. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2013 Feb;65(1):162-7.

**Annex (付属書)**

(対訳文は次頁に示した)

<b>Annex</b>			
<b>PDE Determination Strategy</b>			
<b>Company Name</b>			
<b>Company Address</b>			
<b>Expert Name and Signature</b>			<b>Date</b>
<b>Assessment Review Date</b>			
<b>Chemical Name/s</b>			
<b>Hazards Identified</b>			
	<b>YES</b>	<b>NO</b>	<b>UNKNOWN</b>
Genotoxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reproductive developmental toxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carcinogen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Highly sensitizing potential	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Basis for the PDE</b>			
Justification for selection of "lead" critical effect used for final PDE calculation NOAEL and applied adjustment factors upon which the PDE is based			
<b>Reference(s)</b>			
Publication(s) used to identify the critical effect and dose			
<b>Summary of the Expert CV</b>			

(付属書)

**PDE Determination Strategy (PDE 決定戦略)****Company Name** (企業名)**Company Address** (企業の住所)**Expert Name and Signature****Date**

(専門家の氏名 および署名)

(日付)

**Assessment Review Date** (アセスメント・レビューの日付)**Chemical Name/s** (化学物質名 (単数あるいは複数))**Hazards Identified** (ハザードの特定)

	<b>YES</b>	<b>NO</b>	<b>UNKNOWN</b>
<b>Genotoxicant</b> 遺伝毒性			
<b>Reproductive developmental toxicant</b> 生殖および発育の毒性			
<b>Carcinogen</b> 発がん性			
<b>Highly sensitizing potential</b> 高感作性の可能性			

**Basis for the PDE** (一日曝露許容量に対する基礎)

Justification for selection of "lead" critical effect used for final PDE calculation

最終の PDE 算出に使用した"最も重要な"クリティカルな影響の選定の妥当性

NOAEL and applied adjustment factors upon which the PDE is based

PDE の基礎となった NOAEL と適用した調整係数

**Reference(s)** (文献)

Publication(s) used to identify the critical effect and dose

クリティカルな影響と投与量を特定するために使用した刊行物 (単数または複数)

**Summary of the Expert CV** (専門家 CV の要約)



(訳者による追加資料) :

参考 1. 技術用語と対応する訳語

この訳文の作成にあたって、記載されている、あるいは関連する技術的な用語は、下記の表に示す訳語を使用した。これらの訳語の出典は、『製剤設備 エンジニアリング ガイド II』(本文および付録資料)、ファルマソリューションズ株式会社\* (2014年7月26日)より抜粋したものである。

「備考」欄に、掲載頁を示した。なお、使用している用語のもつ詳細やその他の用語との関連に関しては、出典の原資料を参照のこと。

\* : 同社の Website は、次の通りである。 <http://www.ph-s.com/>

略号	用語	訳語	備考
ADE	Acceptable Daily Exposure	一日曝露許容量	FDA/ISPE で使用される用語で、ある医薬品化合物に個人が一生にわたって、いかなる経路により毎日曝露しても、これ以下の投与量では有害な作用を引き起こし得ない曝露量。EMA/ICH では、PED (Permitted Daily Exposure) と呼ばれている。(本文 : 13 頁)
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量	ヒトの経口曝露の慢性毒性。 TDI と同様だが、食品添加物のように意図して使用される場合に用いられることが多い 出典 : ネット資料 1-①
ASL	Acceptable Surface Limit	表面残留許容限界	(本文 : 36 頁)
BMD	Bench Mark Dose	ベンチマークドーズ	(本文 : 28 頁)
F	Adjustment Factor		
LC <sub>50</sub>	Median Lethal Concentration	半数致死濃度	急性毒性。1 回の曝露(通常 1 時間~4 時間)で、試験動物の群の 50% が死亡する濃度 出典 : ネット資料 1-①
LD <sub>50</sub>	Median Lethal Dose	半数致死量	急性毒性。試験動物の群の 50% が死亡する投与量 出典 : ネット資料 1-①
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量	慢性毒性における最小毒性量で、複数の用量群を用いた反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験などの安全性試験において、毒性学的な有害影響の認められた最小の投与量 (本文 : 38 頁)
LOEL	Lowest Observed Effect Level	最小影響量	最小作用量ともいう。毒性試験において何らかの影響が認められる最低の曝露量。影響の中には有害、無害両方を含むので、一般には LOAEL に等しいかそれより低い値である。 (出典 : 環境庁資料 : 用語集)
LTL	Less-than-lifetime	一生涯よりも短い期間	(本文 : 34 頁)
MF	Modifying Factor	修正係数	(本文 : 29, 35 頁)
MACO	Maximum Allowable Carry-over	最大許容キャリオーバー	

NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量  単位は例えば (mg/kg/day)	慢性毒性試験で、動物試験等で有害な影響が認められない最高の投与量 (出典: ネット資料 1-①)  無毒性量で、複数の用量群を用いた反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験などの安全性試験において、毒性学的な全ての有害影響が認められない最高投与量。有害影響であるかどうかの判断は毒性専門家による。(本文: 35,38 頁)
NOEL	No Observed Effect Limit	無作用量/無影響量	慢性毒性。無作用量又は無影響量という。複数の用量群を用いた反復投与試験、生殖・発生毒性試験などの安全性試験において、生物学的な全ての影響が対照群に関して統計学的に有意な変化を示さなかった最高投与量 (本文: 38 頁)
OADE	Occupational Acceptable Daily Exposure	職業上の ADE	(本文: 36 頁)
OEL	Occupational Exposure Limit	職業曝露限界	曝露の主要な侵入経路である吸入に焦点をあて、環境中の浮遊物濃度 (空気 1 m <sup>3</sup> 当たりの質量) で表す。作業者が、1 日当たり 8 時間 (40 時間/週) 対象物質が飛散する雰囲気で一般的な労働を行って、その労働をたとえ一生涯続けたとしても、健康に対する副作用が予想されない曝露濃度。(本文: 13 頁)
PDE	Permitted Daily Exposure	一日曝露許容量	EMA/ICH で使用される用語で、ある医薬品化合物に個人が一生涯にわたって、いかなる経路により毎日曝露しても、これ以下の投与量では有害な作用を引き起こし得ない曝露量。FDA/ISPE では、ADE (Acceptable Daily Exposure) の用語を使用する。(本文: 13 頁)
PK	Pharmacokinetic adjustment(s)	薬物動態に関する補正	(本文: 35 頁)
TDI	Tolerable Daily Intake	耐容一日摂取量	ヒトの経口曝露の慢性毒性。毎日一生涯摂取してもこの量までの摂取は耐容されると判断される量(一般には、NOAEL/不確実係数積で算出される) 出典: ネット資料の 1 の①
TTC	Threshold of Toxicological Concern	毒性学的懸念の閾値	(本文: 34 頁) (この EMA ガイダンスの説明): The TTC represents the genotoxic impurity exposure level associated with a theoretical cancer risk of 1 additional cancer in 100,000 patients when exposed over a life time. (⇒訳文) TTC は一生涯についてそれに曝露されたとき、10 万人の患者で 1 人に更なるガンが発生するという、論理的なガン発生リスクに関連する遺伝毒性の不純物曝露レベルを表わす。;
UF c	Composite Uncertainty Factor	複合的不確実係数	(本文: 35 頁)
VSD	Virtually Safe Dose	実質安全量	(本文: 32 頁)

(2014 年 12 月 26 日邦訳了)

参考2. EMA ガイドラインへの対応について

この EMA ガイダンスの活用には、原薬の毒性データの調査が不可欠である。これらの調査を受託する会社としてファルマ・ソリューションズ株式会社の ADI・OEL の調査受託がある。

<http://www.ph-s.com/service/adi-oel.html>

この HP には、本 EMA ガイダンスの英文専門家による訳文が掲載されているので、その訳文も、この対訳文を併せて参考にされたい。

参考3. ネットよりの参考資料

1. 化学物質のリスク評価のためのガイドブック 経済産業省

- ① [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/pdf/guidebook\\_jissen.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/pdf/guidebook_jissen.pdf)
- ② [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/law/prtr/pdf/guidebook\\_fuzokusho.pdf](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/law/prtr/pdf/guidebook_fuzokusho.pdf)
- ③ <http://www.safe.nite.go.jp/shiryo/yoriyoku.html>

2. 下記の3枚は公的機関の資料であるが、省庁名不明：<https://www.fsc.go.jp/emerg/adi.pdf>

## 無毒性量 (NOAEL)

### NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

**定義：** 動物を使った毒性試験において**何ら有害作用が認められなかった用量レベル**

各種動物(マウス、ラット、ウサギ、イヌ等)のさまざまな毒性試験において、それぞれNOAELが求められる。  
(妊娠中の胎児への影響などについても試験を実施)

さまざまな動物試験を行い、それぞれのNOAELを求める

例

動物種	試験	無毒性量
ラット	亜急性毒性試験	0.1mg/kg 体重/日
ラット	亜急性神経毒性	0.067mg/kg 体重/日
イヌ	慢性毒性試験	0.06mg/kg 体重/日
マウス	発がん性試験	0.67mg/kg 体重/日
ラット	2世代繁殖試験	0.1mg/kg 体重/日
ウサギ	発生毒性試験	0.2mg/kg 体重/日

全ての毒性試験の中で最も小さい値を ADI設定のための NOAELとする

# 一日摂取許容量 (ADI) ADI: Accceptable Daily Intake

**定義:** ヒトがある物質を毎日一生にわたって摂取しても健康に悪影響がないと判断される量

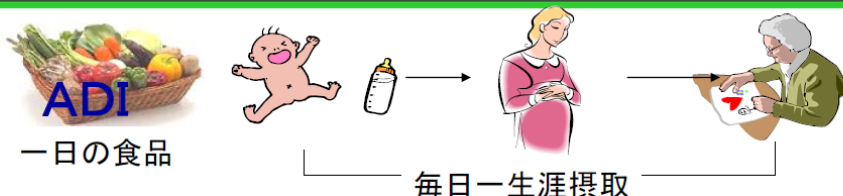
「一日当たりの体重1kgに対する量(mg/kg体重/日)」  
で表示される。

動物と人間との差や、子供などの影響を受けやすい人と、そうでない人との個人差を考慮して「安全係数」を設定し、NOELをその安全係数で割って、ADIを求めている。

$$ADI = NOEL \div \text{安全係数 (SF)}$$

$$(0.0006 = 0.06 \div 100)$$

※各種動物試験から求められた無毒性量のうち最小のもの



## 一日摂取許容量(ADI)とは？

残留基準値(0.01ppm)の6倍ものメタミドホスが検出されたお米を、  
食べても大丈夫と言えるのはなぜ？

