

医薬品規制調和国際会議

ICH 調和ガイドライン

医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン
Q3E

ドラフト版

承認日 2025年8月1日

パブリックコメント用

ICH プロセスのステップ2 では、適切な ICH 専門家作業部会で合意された本文又はガイドラインの草案が、国内又は地域の手順に従って、ICH 総会から ICH 地域の規制当局に内部及び外部との協議のために送付される。

Q3E
文書改訂履歴

コード	履歴	日付
Q3E	ICH 総会メンバーによるステップ 2a/b 承認、及びパブリックコメント募集用に公開。	2025 年 8 月 1 日
Q3E 補足資料	ICH 総会メンバーによるステップ 2a/b 承認、及び ICH Q3E: 医薬品の抽出物及び溶出物ガイドラインとともにパブリックコメント募集用に公開。	2025 年 8 月 1 日

法的通知：本文書は著作権で保護されており、ICH ロゴを除き、ICH の著作物であることが常に明らかにされている場合に限り、公的使用許諾書の下で使用、複製、他の著作物への転載、改編、修正、翻訳又は配布が許可される。本文書を改編、修正又は翻訳する場合は、元の文書を変更した旨又は元の文書に基づいて変更した旨を明記、明瞭化あるいは明らかにするための合理的な手順を取らなければならない。元の文書の改編、修正又は翻訳を ICH が推奨又は後援しているかの印象を与えることは避けなければならない。

本文書は現状のまま提供され、いかなる種類の保証も伴わない。ICH 又は元の文書の著者らは、いかなる場合も、本文書の使用に起因する申し立て、損害又はその他の不利益に対して責めを負わない。

上記の許可は第三者が提供する内容には適用されない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書については、この著作権所有者から複製の許可を得ること。

医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン

目次

1.	緒言	1
2.	適用範囲	1
3.	抽出物及び溶出物のリスクアセスメントと管理.....	2
3.1.	一般原則	2
3.2.	多因子的概念としてのリスクマトリックス.....	3
3.3.	リスクアセスメント	4
3.4.	リスクコントロール	4
3.4.1.	特別な留意事項.....	6
3.5.	ドキュメンテーション及びコンプライアンス.....	6
3.6.	リスクレビュー/ライフサイクルマネジメント.....	7
4.	化学的試験と評価	8
4.1.	既存の知識	8
4.2.	構成部品の選択	8
4.3.	抽出物試験	8
4.3.1.	半定量的抽出物試験.....	9
4.3.2.	定量的抽出物試験.....	9
4.4.	溶出物試験	10
4.5.	模擬的な溶出物試験	10
4.6.	抽出物と溶出物の対応関係	11
5.	分析評価の閾値 (Analytical Evaluation Threshold)	12
5.1.	分析上の不確実性係数	12
6.	安全性の評価	13
6.1.	一般原則	13
6.2.	溶出物の分類	14
6.3.	安全性評価プロセス	14
6.4.	投与経路に特有の検討事項及び特別な事例 (局所毒性の懸念)	16
6.4.1.	眼科用剤.....	16
6.4.2.	脳内、髄腔内、硬膜外投与製剤.....	16
6.4.3.	外用剤.....	17
6.4.4.	感作性.....	17

6.5.	ICH S9 の適用範囲に含まれる製品に関する留意事項.....	18
6.6.	安全性評価の内容	19
7.	用語集	19
8.	参考文献	20
補遺 1 :	抽出物及び溶出物のリスクアセスメント及びリスクコントロールの典型的なワークフロー	23
補遺 2 :	試験の種類.....	27
補遺 3 :	AET の算出	28
補遺 4 :	活性に基づく溶出物のクラス分類.....	31
補遺 5 :	曝露限度値の設定法.....	34
補遺 6 :	クラス 1 溶出物のモノグラフ	40

1. 緒言

溶出物とは、確立された製造及びラベルに表示された保存条件下において、製造設備の構成部品／製造システム、包装、又は投与用具の構成部品から製剤中に移行する化学物質である。抽出物とは、特定の試験室条件下で製造設備の構成部品／製造システム、包装、又は投与用具の構成部品から意図的に抽出される化学物質であり、したがって、潜在的な溶出物である。

本ガイドラインは、新原薬及び新製剤中の不純物（ICH Q3A 及び ICH Q3B）、残留溶媒（ICH Q3C）、元素不純物（ICH Q3D）並びに DNA 反応性（変異原性）不純物（ICH M7）等の不純物に関する既存の ICH ガイドラインをさらに拡充するために、溶出性不純物の評価及び管理のための包括的な枠組みとプロセスを提示する。本ガイドラインの枠組みは、ICH Q9 に記載されているリスクマネジメントの原則に従っている。本ガイドラインには素材の特性評価と製造工程の理解が含まれるが、本ガイドラインの主な目的は、製剤中の溶出物の評価と管理を通じて患者の安全性と製品の品質を護持することである。材料工学、デバイスの革新、新たな製造パラダイム、新たな治療モダリティの急速な進歩を背景に、科学及び規制の分野において将来を見据えた原則と概念を提供することを目指している。

2. 適用範囲

本ガイドラインは、細胞治療及び遺伝子治療製品を含む新製剤における溶出物のリスクアセスメントと管理に適用される。医薬品又はバイオテクノロジー応用医薬品としての製造販売承認が必要とされ、その定義に合致するコンビネーション製品も適用範囲に含まれる。

有機溶出物が本ガイドラインの主な対象である。元素不純物の分析のために推奨される手法は本ガイドラインの適用範囲であるが、溶出物たる元素不純物の安全性評価は ICH Q3D で取り扱われるため、本ガイドラインでは取り扱わない。

本ガイドラインは、既承認製品の処方、製造、投与、容器施栓系等、溶出物プロファイル又は患者曝露に影響する可能性のある変更においても適用される（すなわち、ライフサイクルマネジメント）。このガイドラインは、製品の汚染又は粗悪化に起因する外因性物質、外来性物質又は異物への適用を意図していない。

本ガイドラインは、生薬及び動植物由来の未加工製品を対象としていない。これらの製品のうち液剤については、各地域の要件が適用される場合がある。

本ガイドラインは、開発時の臨床試験段階で使用される製品を対象としていない。ただし、患者に対するリスクが高い場合、このガイドラインの原則が臨床試験を支持するために適用される場合がある。

一般に、特に懸念がない限り、放射性医薬品は適用範囲とみなされない。

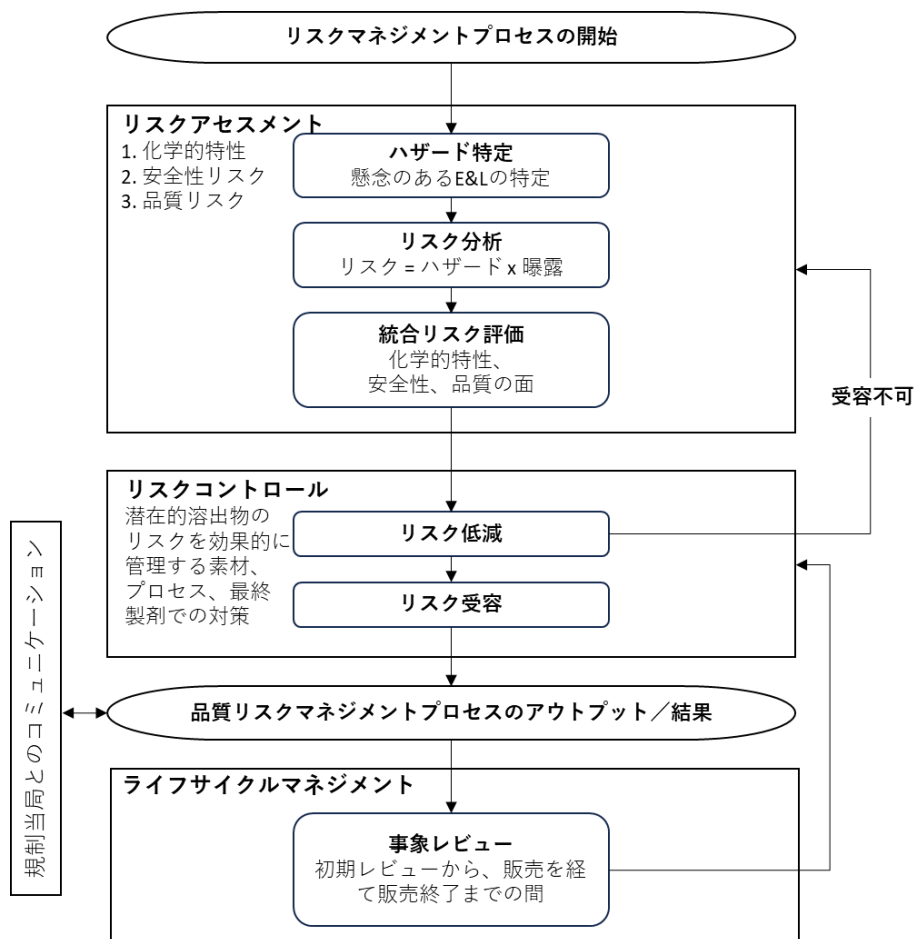
本ガイドラインは、医薬品添加剤の製造又は保存に使用されるシステムには適用されない。液体又は半液体の原薬（API）の包装の構成部品に関する特別な留意事項については、3.4.1 項を参照すること。

37 3. 抽出物及び溶出物のリスクアセスメントと管理

38 3.1. 一般原則

39 本ガイドラインは、製剤の安全性、有効性及び品質の護持のために、溶出物に関連するリスク
 40 を特定、評価及び管理する包括的な枠組みを提供することを目的とする。図 1 は、承認申請に至
 41 るまでの製品開発における留意事項及びライフサイクルマネジメント全体にわたる継続的な品質
 42 マネジメントプロセスを示すことを意図している。

43
 44 図 1 リスクマネジメントプロセスの概要
 45 (E&L = 抽出物及び溶出物)



47
 48
 49 抽出物及び溶出物の品質リスクマネジメントプロセスは、製造／包装の構成部品及び製剤の望
 50 ましいかつ重要な特性並びに製造及び保存条件に関する、既存の知識と十分な理解を活用した包
 51 括的な戦略が求められる。分析化学者と安全性専門家の緊密な連携が、知識の共有と抽出物及び
 52 溶出物の品質リスクマネジメントプロセスの開発に不可欠である。品質リスクマネジメントプロ
 53 セスは、すべての製品に対して開始され、それぞれが個別のリスクアセスメント、リスクコント
 54 ロール及びライフサイクルマネジメントプロセスを有するべきである。

56 3.2. 多因子的概念としてのリスクマトリックス

57 溶出物の全体的なリスクアセスメント及び管理においては、医薬品の品質と安全性の両方の観
 58 点を含むリスクの多次元的な性質を考慮することが重要である。医薬品の品質に関する重要な側
 59 面としては以下を含む。

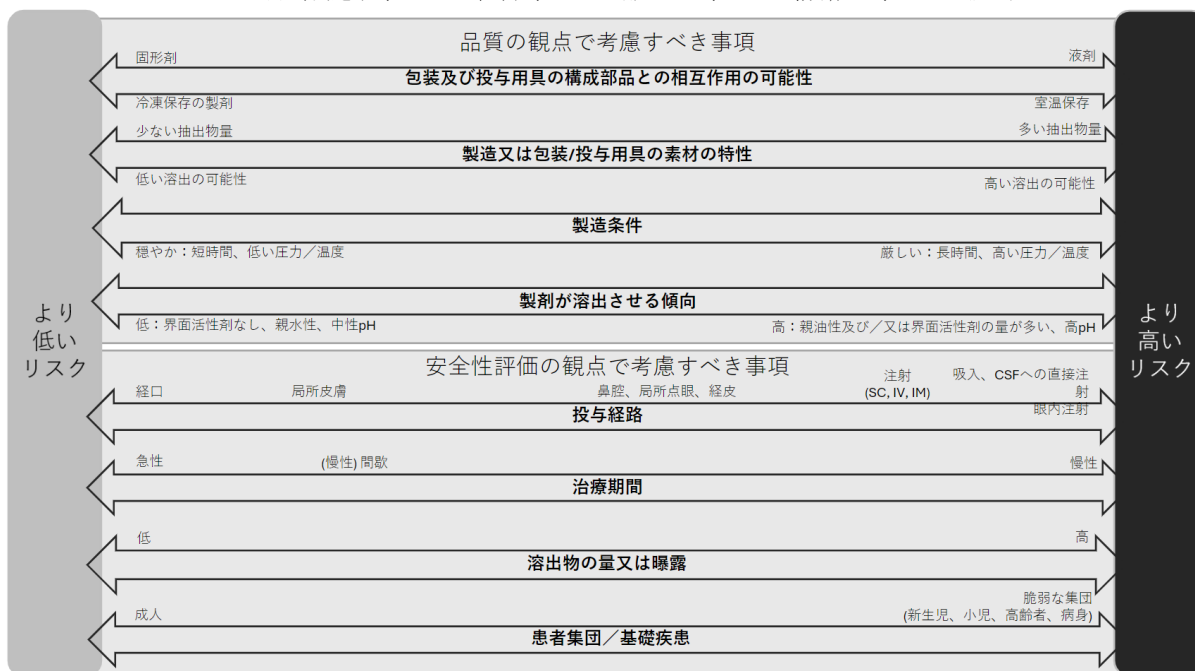
- 60 ● 製造設備又は包装の構成部品と製剤の間の相互作用の可能性。
- 61 ● 溶出物に寄与する可能性のある設備又は構成部品の化学的及び物理的特性、並びに使用
 62 前の構成部品の前処理。
- 63 ● 製造及び保存条件。表面積と溶液体積の比、温度、接触時間、下流の除去ステップの近
 64 さ、及び潜在的な溶出物を消失させる能力を含むが、これに限定されない。
- 65 ● 製剤が溶出させる傾向。原薬、pH、有機共溶媒、界面活性剤/キレート剤を含むが、こ
 66 れらに限定されない。

67 安全性評価の側面は、溶出物によって引き起こされる潜在的な有害性と関連し、投与経路、関
 68 連する患者集団、最大投与量、投与頻度及び/又は投与間隔、生涯における最大の潜在的投与期
 69 間等の曝露関連因子を含む。

70 多様な側面（すべてを網羅しているわけではない）に関連する相対リスクを図2に示す。製剤
 71 の総合的なリスクは、これらすべての側面を考慮して決定される。

72
 73 **図2 リスクマトリックスで考慮すべき観点の概要**

74 CSF = 脳脊髄液、DP = 製剤、IM = 筋肉内、IV = 静脈内、SC = 皮下



75
 76
 77 予想されるリスクに応じて、また既存の知識を活用することにより、関連する食品包装の安全
 78 性に関する規制又は薬局方基準への準拠から、より詳細な抽出物及び溶出物の特性評価及び安全
 79 性リスクアセスメントまで、多様なアプローチを採用できる（補遺1参照）。経口投与製剤につ
 80 いては、適切に正当化される場合（例：提案された使用が食品包装に関する各地域の規制要件に

81 適合しており、製剤への溶出しやすさが参照されている各地域の規制と同等かそれ以下であり、
82 さらに規定されたすべての試験結果が判定基準に適合する）、関連する各地域の食品包装の安全
83 性に関する規制に適合することで、ポリマー製の製造設備/システム及び容器施栓系の安全性と
84 品質を支持するには十分であろう。その他のすべての製剤、又は組成、規格値及び使用中の限度
85 値の観点で食品包装に関する規制に適合しない経口投与製剤は、抽出物/溶出物の評価が通常、
86 必要とされる。

87 上記のリスクマトリックス及び要因は、溶出物評価に関するリスクの複雑さを強調する。要因
88 の個々のリスクレベルを理解することは、リスクアセスメントプロセスの一部であり、製造設備
89 及び包装の構成部品の選択並びに総合的なリスクアセスメントの実施及び管理戦略の策定に情報
90 を与えるであろう。

91

92 3.3. リスクアセスメント

93 リスクマネジメントプロセス（図1、3.1項）、多次元リスクマトリックス（図2、3.2項）並び
94 に抽出物及び溶出物のリスクアセスメント及びリスクコントロールの典型的なワークフロー（図
95 4及び5、補遺1）の説明に基づく、リスクアセスメントは3つの基本的なステップに要約され
96 る。

- 97 • ステップ1 - ハザード特定：既存の知識（構成部品に関する経験、過去の試験等）及び/又
98 は抽出物と溶出物の試験に基づいて、直接（製造設備の構成部品/システム、容器施栓系、
99 投与用具の構成部品等）又は間接的に（二次包装、半透過性の構成部品のラベルのインク
100 又は接着剤等）接触面から製剤に移行する可能性のある潜在的な溶出物を特定する。
- 101 • ステップ2 - リスク分析：製剤における溶出物の潜在的な発生を定量し、溶出物に対する
102 患者の曝露を評価する。
- 103 • ステップ3 - 統合リスク評価：製品の品質、安全性及び有効性に影響する潜在的なリスク
104 を評価し、選択した製造設備の構成部品/システム及び容器施栓系が意図された用途に適
105 格と考えられるか判断する。

106

107 3.4. リスクコントロール

108 包括的なリスクアセスメントによりリスク緩和の必要性が示された場合、構成部品/供給業者
109 の変更、構成部品の事前洗浄、製造設備の事前フラッシュ、精製/分離工程の追加等が対応策と
110 なりうるが、これらに限定されない。最終的に実施された緩和措置の適切性は、抽出物及び/又
111 は溶出物の試験によって確認/検証されるべきである。

112 ひとたび構成部品が意図された用途に適格と判断されれば、管理戦略を実装すべきである。管
113 理戦略には、構成部品の品質管理に不可欠な日常的な GMP 手順が含まれるが、これに限定され
114 ない。管理戦略は、以下の目的のために策定されるべきである。

- 115 • 必要に応じて、判定基準、分析法、サンプリング計画を含めた構成部品の適切な受入れ管
116 理を確立する。

117 • 抽出物プロフィールに影響する可能性のある、構成部品の組成や製造工程の変更に関する
 118 ライフサイクルを通じた品質管理を含め、構成部品の販売業者との適切な品質契約を締結
 119 する。

120 製造設備の構成部品／システム（図 4、補遺 1）並びに包装及び投与用具の構成部品（図 5、補
 121 遺 1）の適格性評価を含む、抽出物及び溶出物のリスクアセスメントとリスクコントロールの典
 122 型的なワークフローについては、補遺 1 を参照すること。通常、包装及び投与用具の構成部品に
 123 ついては、抽出物及び溶出物に関する試験を実施すべきである。状況により、適切な根拠に基づ
 124 き、代替アプローチを提案できる。

125 包装及び投与用具の構成部品について、安全性上の懸念への対処を目的としてリスクの特定及
 126 びリスク緩和戦略の策定に用いられる原則と実践は、ポリマー製の製造設備の構成部品と接触す
 127 る製剤等にも適用可能である。したがって、抽出物試験は、製造条件のワーストケース・シナリ
 128 オ（例えば、最長接触時間・最小製造スケール、最高温度・最高圧力）を反映するようにデザイ
 129 ンすべきである。製造設備の構成部品／システム由来では、包装及び投与用具と比較して製剤等
 130 との接触時間が短く、溶液の体積と表面積の比が大きいため、製剤中に溶出物を認める可能性は
 131 低いと認識されている。上流の製造工程で持ち込まれた溶出物は、下流の製造工程（例えば、精
 132 製／不純物除去）を通じて除去できる可能性があり、溶出物が最終製剤に混入するリスクを低減
 133 できる。これらの要因は、製造設備の選定、適格性評価及び品質の調査において考慮されるべき
 134 である。

135 製造設備の構成部品／システムについては、すべての抽出物ピークが製剤に適用される分析評
 136 価の閾値（AET）以下であり、かつクラス 1 溶出物が認められない場合、溶出物リスクは最小限
 137 かつ受容可能と考えられる（5 項参照）。抽出物試験に用いられる分析法は、4.3 項に示された基
 138 準に適合すべきである。

139 製造設備の構成部品／システムの抽出物が AET を超える濃度で認められた場合、抽出物の構
 140 造決定と濃度の定量を実施し、溶出物リスクを緩和することができるが、抽出物の定量は当該化
 141 学物質の適切な標準物質を用いて行うこと。ただし、当該化学物質について正当な標準物質が存
 142 在しない場合、分析において同様のレスポンスを示す化合物の標準物質を使用できる。この方法
 143 で定量された抽出物の濃度が当該製剤に対応する許容安全レベル（6 項参照）を下回る場合、溶
 144 出物リスクに関連する安全性上の懸念は無視できるとみなされる。製造設備からの抽出物が AET
 145 を超える濃度で認められた場合に行う適格性確認に替えて、溶出物の安全性評価を実施すること
 146 ができる。

147 容器施栓系及びその構成部品については、患者の安全性上のリスクが既存の知識によって十分
 148 に緩和できる場合（例：抽出物／溶出物の対応関係が確立されている場合、既承認製剤と類似し
 149 ており、製剤への溶出しやすさが同様の製剤の場合）、又は AET を超え、かつ適用される安全
 150 性閾値を下回る抽出物が全く／ほとんど検出されない場合（クラス 3 溶出物等。6 項参照）、簡
 151 略化されたデータパッケージを検討できる。図 2（3.2 項）に関連して、総合的なリスクが低いと
 152 みなされる例は表 A.1.2（補遺 1）のとおりであり、適切な根拠があれば簡略化されたデータパッ
 153 ケージが正当化されうる。簡略化されたデータパッケージを提案する場合は、地域の規制当局と
 154 協議を行い、検討方針について合意を得ることが推奨される。

155 構造決定された抽出物が、安全性上のリスクが高い化合物へと化学的に変化する可能性がある
 156 場合（すなわち、化学的な分解及び/又は製剤中の配合成分との相互作用により安全性上のリス
 157 クの高い化合物が生成される場合）、又は適用される AET を超えるすべての抽出物ピークを適
 158 切に構造決定及び/又は定量できない場合は、これらの懸念に対処するために溶出物試験を実施
 159 し、構成部品が受入れ可能であることを立証すべきである。

160

161 3.4.1. 特別な留意事項

162 同じ又は類似した素材で構成された製造設備の構成部品が複数使用される場合、累積的な溶出
 163 物リスクを評価すべきである。

164 品質リスクアセスメント及びそれに基づく管理戦略は、適切な場合には、液体又は半固体の原
 165 薬の保存に使用される容器からの潜在的な溶出物も網羅すべきである。

166 凍結状態では溶出は最小限に抑えられるものの、凍結前及び解凍後に容器施栓系及びその構成
 167 部品から溶出する可能性を評価すべきである。

168 さらに、生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の場合、リスクの
 169 特定及び緩和には以下の点も含まれる場合がある。

- 170 ● 製品の品質、安全性及び/又は有効性に潜在的に影響を及ぼしうる、反応性溶出物と製剤
 171 中の配合成分との潜在的な相互作用の評価。既知の反応性溶出物が製品の重要品質特性に
 172 影響することが特定された場合、化学修飾の推定機構（変性、凝集、分解等）を考慮すべ
 173 きである。
- 174 ● 原薬の製造においては、最終精製工程で溶出物が除去される可能性がある。したがって、
 175 品質リスクアセスメントは通常、原薬の最終精製以降の製造工程に焦点を当てることにな
 176 るであろう。

177

178 3.5. ドキュメンテーション及びコンプライアンス

179 承認申請では、抽出物／溶出物試験の適切性、関連する試験報告書、AET を超えた化合物の安
 180 全性評価及び必要なリスク管理戦略が提出されるべきである。製造設備及び包装の構成部品／シ
 181 ステムが受入れ可能であることを支持するために実施された抽出物及び溶出物試験は、必要に応
 182 じて、申請添付資料に含めるべきである（ICH M4Q に記載のとおり）。製剤の有効期間を通じて
 183 安全性及び品質上の懸念が生じないように、溶出物関連の適切なデータを提供すべきである。一般
 184 的に、入手可能な安定性データに対応する溶出物試験結果を提出した上で、承認後に追加データ
 185 を提出することは、地域の規制当局との事前合意のもとで認められる。3.3 項で定義された品質
 186 リスクアセスメントは、シングルユース及びマルチユースの製造設備の構成部品／システム、一
 187 次包装及び投与用具の構成部品に対して実施すべきである。半透過性包装の場合は、必要に応じ
 188 て二次包装も評価すべきである。

189 実施した抽出物及び溶出物試験の一覧と評価報告書を申請添付資料に含めるべきである。評価
 190 報告書には通常、分析方法、抽出条件（溶媒、温度、時間、表面積/容量比等）の選択とその妥
 191 当性、溶出物試験のサンプル調製法及び分析法の説明が含まれる。さらに、定量の手順とその適
 192 切性（例えば、検出限界（LOD）、定量限界（LOQ）、特異性、直線性、真度、再現性）を説明

193 すべきである。AET（5項参照）を超えるすべての抽出物及び溶出物ピークについて、化学名、
 194 化学構造、CAS登録番号（ある場合）及び実測値を申請添付資料に含めるべきである。溶出物
 195 （適格性評価に抽出物試験を使用する場合は、抽出物）については、6項に記載の安全性リスク
 196 評価を含めるべきである。

197 品質リスクアセスメントに加えて、必要に応じて、溶出物と抽出物の対応関係に関する資料を
 198 申請添付資料に含めるべきである（4.6項参照）。最後に、提案された緩和措置（例えば、包装
 199 及び投与用具の構成部品／システムの事前洗浄、製造設備の構成部品／システムの事前フラッシ
 200 ュ）の適切性は、実施前後に収集されたデータによって証明されるべきである。

201

202 3.6. リスクレビュー/ライフサイクルマネジメント

203 本項では、医薬品のライフサイクルにおいて、溶出物プロファイルの再評価が必要となる可能
 204 性のある変更の種類について説明する。想定される変更、及び各変更がどのように患者の溶出物
 205 曝露に影響する可能性があるかについて、代表的なものを以下に示す。これらの変更は、新たな
 206 試験及び/又は既存の情報源を用いて科学的に検討され、正当化されるべきである。

207

208 新しい情報：素材の適合性に関連する新しいデータ及び/又は情報から、特に懸念すべき理由が
 209 示された場合、及び/又は溶出物に関する新しい患者安全性情報が入手可能となった場合は、評
 210 価の更新が必要とされうる。

211 製剤処方の変更：製剤の変更により、既存の製剤等が製造設備の構成部品／システム、一次包装、
 212 投与用具の構成部品のいずれか又はすべてに接触した場合とは異なる溶出物を認める可能性があ
 213 る。例えば、添加剤／界面活性剤の組成や濃度の変更は、溶出物の組成と量の両方に影響を及ぼ
 214 す可能性がある。

215 原薬及び/又は製剤に接触する容器施栓系、投与用具又は製造設備の構成部品／システムの変
 216 更：医薬品の有効期間中に原薬（主に液体原薬及び/又はバイオ医薬品）又は製剤に接触する素
 217 材の組成、供給業者、製造工程、取付け位置、前処理等に係る変更を把握した場合、溶出物プロ
 218 ファイルが変化している可能性がある。さらに、一部の製品では、直接接触しない包装の構成部
 219 品が製剤への潜在的な溶出物に寄与する可能性がある。

220 製造工程の変更：製造条件の変更により、製剤等に接触する既存の素材から異なる種類又は量の
 221 溶出物が生じる場合がある。例えば、溶媒系、時間、温度、圧力、pH、洗浄／滅菌操作、表面
 222 積／容積比、作業前の準備（例：フラッシュ）の変更は、溶出物の組成と量の両方に影響しうる。

223 患者の曝露に影響する可能性のある適応症の変更：医薬品の投与量、治療期間、投与経路、患者
 224 集団（すなわち、高齢者/小児の追加）等の変更により、以前に特定された溶出物に対する患者
 225 の推定曝露量に変化する可能性がある。これらはすべて、溶出物の曝露評価及び毒性リスクアセ
 226 スメントで用いられた基本的な仮定に影響する場合がある。

227 患者のベネフィット/リスクに影響する可能性のある効能の変更：例として、がん治療からリウ
 228 マチ性疾患治療への変更。

229

230 **4. 化学的試験と評価**

231 **4.1. 既存の知識**

232 既存の知識は、化学的試験を行う前に入手しておくとして有益な情報である。既存の知識には、以
233 下のような、供給業者から入手可能な情報、他の製剤及び製造工程に関する情報が含まれる。

- 234 • 組成（例：主成分となるポリマー及び共重合体並びに可塑剤、加工助剤、触媒、酸化防止
235 剤等の既知の添加剤）
- 236 • 食品包装に関する規制への適合性
- 237 • 特定の（例：使用が認められていない）化合物が意図的に添加されていないことを示す陳
238 述書
- 239 • 公定書収載試験
- 240 • 利用可能な抽出物試験
- 241 • 生物学的反応性試験
- 242 • 加工又は前処理の手順（例：滅菌、洗浄、フラッシュ、シリコン処理、表面処理）
- 243 • 他の類似製剤、工程及び/又は接触条件での使用を含めた使用経験

244
245 **4.2. 構成部品の選択**

246 製剤の製造販売業者は、製造、包装、保存及び各製剤の安全かつ効果的な対象患者集団への供
247 給に関する規制当局の期待に沿うための要求事項を確立する責任を負う。特定の素材又は構成部
248 品のリスクレベルは、製剤等との相互作用の可能性と関連づけられる。例えば、より溶出しやす
249 い剤形（例：液体製剤）と相互作用する構成部品は、溶出しにくい剤形（例：凍結乾燥によらな
250 い固体製剤）と相互作用する構成部品よりもリスクが高いと考えられる。供給業者から取得した
251 情報（例：抽出物に関する報告書、公定書基準への適合性）は、リスクアセスメントの実施に適
252 した追加試験及び構成部品の選択の適切性を証明するための抽出物／溶出物試験の手順の開発に
253 よって補完される場合がある。抽出物、溶出物及び模擬的な溶出物試験の概要については、補遺
254 2の表 A.2.1を参照すること。

255
256 **4.3. 抽出物試験**

257 抽出物試験は、被験物質から化学物質を抽出するプロセスである。適切な抽出物試験では、製
258 造又は保存条件のワーストケース・シナリオ下で、製剤処方から予想される溶出しやすさに対応
259 する溶媒と抽出条件を組み合わせる。また、包括的な抽出物プロファイルを確立するために複数
260 の相補的な分析技術を用いる。以下に、適切な抽出物試験の主な特徴を示す。

- 261 • 製剤固有の AET を確立し、適用することで、構造決定した上で潜在的な溶出物として扱
262 うべき抽出可能な化学物質を特定する。試験は、あらゆる加工及び処理（例：滅菌、成形
263 及び組上げ条件、洗浄、シリコン処理）を行った上で、意図された用途での最終的な構成
264 部品又はシステムを代表する、構成部品又は組み立てられたシステムに対して実施される。

- 265 ● 製剤の処方（例：添加剤、界面活性剤）を代表する、さまざまな pH と極性の適切な溶媒
 266 を含む、適切な抽出媒体の選択。
- 267 ● 製造中に発生する、又は有効期間中に包装の構成部品/容器施栓系から発生する溶出物に
 268 関する製剤固有のワーストケース・シナリオを反映する（例：接触面積、温度、時間）。
- 269 ● 使用される分析法は、抽出物試験の目的に見合ったレベルで十分に適格性が確認されてい
 270 る。
- 271 ● 揮発性、半揮発性及び不揮発性の有機抽出物及び元素抽出物に対する適切な分析法が含ま
 272 れる。
- 273 ● 抽出物報告書には分析法の詳細が記載されている。
- 274 構成する素材に関する理解に基づき、潜在的なクラス1溶出物（6.2項「溶出物の分類」参照）
 275 について、対象を特定した試験を実施すべきである。また、必要に応じて品質リスク分析を実施
 276 すべきである。潜在的なクラス1溶出物の分析は、定量的抽出物試験（4.3.2項）又は溶出物試験
 277 （4.4項）の記述に従うべきである。

278

279 4.3.1. 半定量的抽出物試験

280 半定量的抽出物試験は、意図された用途への素材の受容性を確立するために溶出物試験を続け
 281 て実施するシナリオにおいて適切であろう。半定量的抽出物試験の目的は、製剤中に溶出物とし
 282 て存在する可能性がある抽出物を把握することである。以下に、半定量的抽出物試験の主な特徴
 283 を示す。

- 284 ● 一般に抽出物又は溶出物として観察されるいくつかの適切な標準物質を使用して、適格性
 285 が確認された分析方法。
- 286 ● 製剤固有の AET の計算における分析不確実性係数（UF; 5.1項）の使用。
- 287 ● 適切な標準物質に対して、認められた抽出物の定量。

288 AET を超えて認められた半定量的抽出物は、その後、定量的抽出物試験又は溶出物試験の対象
 289 として使用できる。

290

291 4.3.2. 定量的抽出物試験

292 半定量的抽出物試験において AET を超えるレベルの抽出物が観察された製造設備の構成部品
 293 /システム及び特定の低リスク包装の構成部品/システムのシナリオ（それぞれ補遺1の表 A.1.1
 294 及び表 A.1.2 を参照）の適格性確認を支持するために、これらの特定の抽出物を定量するための
 295 定量的抽出物試験が必要とされうる。以下に、定量的抽出物試験の主な特徴を示す。

- 296 ● AET を超える抽出物の検証された構造決定。
- 297 ● 同一又は類似のレスポンスを示す標準物質を使用した、AET を超える構造決定された抽出
 298 物の定量。
- 299 ● AET を超える構造決定された抽出物の定量に使用する分析法は、特定の標準物質を用いて
 300 適格性を確認すべきである。

301 適切に構造決定され、定量された抽出物の量が、その安全性確認の限度値（例：適用される安
 302 全性閾値又は許容一日曝露量（PDE））を超える場合、当該化合物が溶出物として安全性確認の

303 限度値を下回ることを示すため、溶出物試験の実施が必要とされる。さらに、抽出物の同一性確
 304 認による構造決定ができない場合に、AET を超える抽出物の品質リスクを評価するためにも溶出
 305 物試験を使用できる。

306

307 4.4. 溶出物試験

308 製剤の承認申請を支持するための溶出物試験は、実際の製造条件、並びに提案された有効期間
 309 及び使用時における期間全体で想定される保存条件を反映するようにデザインされる。有効期間
 310 及び使用時における期間において、複数の時点を評価し、溶出物の傾向を特徴付け、最大発生量
 311 を推定すべきである。容器施栓系の溶出物評価は、安定性評価のため保存中の実際の製剤に対し
 312 て実施され、加速試験条件を含む場合がある。容器施栓系の場合、市販製品での使用を意図した
 313 実際の包装及び投与用具の全体を用いて製造された、製剤の安定性評価のための複数の基準ロッ
 314 ト及び／又は開発ロットを試験に含めるべきである。複数のロットが入手できない場合、根拠が
 315 あれば、他の手法を提案できる。抽出物評価に使用した構成部品と同一ロットを使用することで、
 316 溶出物と抽出物の間のより意味のある対応付けが可能になる可能性がある。個別の対象を特定し
 317 た溶出物に対する分析法は、適切な感度、特異性、真度及び精度を有することを確認するために
 318 バリデートすべきである。溶出物の予期せぬ分解、二次包装からの溶出物及び／又は相互作用に
 319 による生成物の検出を促進するために、適切な分析技術を採用の上、対象を特定しないスクリーニ
 320 ング手法も用いるべきである。対象を特定しないスクリーニング試験には、それを超えて溶出さ
 321 れる化学物質を構造決定、定量し、毒性評価のために報告すべきレベルを示すため、AET（5 項
 322 参照）を適用すべきである。

323 利用できる場合は標準物質が推奨される。適切な感度係数又は検量線を作成するために標準物
 324 質が使用される場合、分析の真度及び精度は高くなり、実際の製剤の溶出物として存在する可能
 325 性がある対象の溶出物のより正確で精密な定量を促進する。

326

327 4.5. 模擬的な溶出物試験

328 複数の多様な試料調製技術と、高感度かつ選択的な分析手法、技術、機器を組み合わせた体系
 329 的な調査を含む十分な義務的努力にもかかわらず、製剤の溶出物試験の実施が技術的に不可能な
 330 状況は存在する可能性がある。このような状況には、大容量注射剤（LVP）に関連する困難な検
 331 出又は定量閾値、複雑な製剤処方に固有の重大な分析マトリックス干渉、又はこれらの要因の組
 332 み合わせが含まれる場合がある。このような状況では、実際の製剤の溶出物評価を裏付けるため
 333 に模擬的な試験を使用することが正当化される可能性がある。例えば、溶出物試験では達成でき
 334 ない目的を果たすために、模擬的な試験を実施して溶出物試験を補完できる。AET レベルの分析
 335 が困難な場合（すなわち、分析法の LOQ > AET の場合）、その試験手順の LOQ を用いて溶出物
 336 試験を実施した上で、LOQ と AET のギャップを埋めるために模擬的な試験を実施する。あるい
 337 は、十分な義務的努力により溶出物試験の実施が現実的でないことが確認された場合、溶出物試
 338 験の代わりに模擬的な試験を使用できる。

339 模擬的な試験がどれほど良好にデザインされ、実施されたとしても、その結果は製剤の溶出物
 340 試験の結果に近似するに過ぎず、製剤の真の溶出物プロファイルを完全に再現することはできな
 341 いことを認識しておくことは重要である。例えば、模擬的な試験では、溶出物と製剤の配合成分
 342 との間の潜在的な相互作用を取り扱わず、また取り扱うこともできない。

343 模擬的な試験は、溶出物試験が仮に実施できた場合に検出される可能性のある真の溶出物を明
 344 らかにするための代用試験である。したがって、模擬的な試験において製剤固有の AET を超え
 345 て検出された模擬的な溶出物は、構造決定、定量及び安全性評価を行うべきである。模擬的な試
 346 験の目的は、製剤の有効期間中に生成する実際の溶出物プロファイルを厳密に模倣した模擬的な
 347 溶出物プロファイルを取得することである。このため、模擬的な試験で使用する保存条件及び工
 348 程は、製剤の製造、有効期間を通じた保存及び臨床使用時の調製で経験する条件を模擬すること
 349 を意図して、溶出物試験で使用される製剤の製造/保存条件と厳密に対応されるべきである。さ
 350 らに、模擬的な試験で用いる溶媒は製剤と同様の溶出させる傾向を有するように選択すべきであ
 351 り、製造工程はワーストケースの条件を用いて実施すべきである。また、製剤の有効期間全体に
 352 わたる溶出物試験の結果をより短い期間で模倣するために、模擬的な試験では製剤の保管条件に
 353 対する加速条件を用いることができる。

354 模擬的な試験の目的は、溶出物試験を補完又は置き換えることであるため、試験方法の適格性
 355 確認を含む、溶出物試験のすべての品質要件を満たさなければならない。適切に正当化された場
 356 合、模擬的な試験は、溶出物試験の実施に関して推奨される手法の代用となる。したがって、特
 357 定の製剤に対する模擬的な試験の適用、正当化及び適格性確認は、適切な試験及び実験によって
 358 裏付けられた義務的努力に基づく実証を伴う、科学的に妥当な根拠に基づくべきである。模擬的
 359 な試験の使用を検討する場合は、実施前に関係する地域の規制当局への相談が必要であろう。

360

361 4.6. 抽出物と溶出物の対応関係

362 抽出物プロファイルを作成する主な目的は、構成部品の特性評価と選択支援、潜在的な溶出物
 363 の同定、対象を特定した溶出物の分析方法の開発、そして溶出物と抽出物の対応付けである。一
 364 般的に、溶出物は抽出物の一部であり、適切に実施された抽出物試験における対応する抽出物よ
 365 りも各溶出物の濃度は低くなる。

366 AET を超える抽出物と溶出物のプロファイルが得られたら、両者の定性的及び定量的な対応関
 367 係を評価することが推奨される。実際の製剤の溶出物と、対応する構成部品又は系全体の抽出物
 368 試験から得られた抽出物とを比較し、定性的及び定量的に関連付けることができたとき、溶出物
 369 と抽出物の対応関係を確立できる場合がある。溶出物と抽出物の対応関係を明らかにすることで、
 370 高リスク製剤、変更管理及び継続的な品質管理において適切な場合、安定性試験における通常の
 371 溶出物試験の代用として、構成部品の日常的な抽出物試験を用いることの正当性は支持されうる。
 372 溶出物が検出されない、又は抽出物試験の条件から推定される濃度よりも高濃度で検出された場
 373 合に可能性のある原因としては、不適切な抽出物試験のデザイン及び／又は実施、新たな化合物
 374 を形成する溶出物の分解、溶出物と有効成分及び／又は添加剤との相互作用生成物、包装から移
 375 行した化学物質、及び／又は有効期間を通じた保存による経年変化（例：紫外線、熱、酸素への
 376 曝露）による素材の変化によって生じた新たな溶出物が考えられる。抽出物と溶出物の対応関係

377 は品質リスクアセスメントに有用かつ有益であり、構成部品の選定やライフサイクルマネジメン
 378 トの判断に活用できる場合があるが、最終的に患者の安全性リスク評価と構成部品の受容性を前
 379 進させるのは、溶出物プロファイルである。

380 製品ライフサイクル中に抽出物/溶出物プロファイルを著しく変化させるような変更が生じた
 381 場合は、抽出物/溶出物プロファイルとその対応関係の再評価を速やかに行うべきである。安定
 382 性試験において、特定の溶出物が製剤中に観察され、かつ、製剤の安定性試験バッチに使用され
 383 たものと同じ構成部品/容器施栓系ロットを用いて実施された抽出物試験にて確立された溶出物
 384 の潜在的な最大濃度の計算値から予測される値よりも著しく高いレベルの場合、抽出物試験が不完
 385 全であり、当該溶出物について溶出物と抽出物との有意な対応関係を確立できない可能性がある。

386

387 5. 分析評価の閾値 (Analytical Evaluation Threshold)

388 Analytical Evaluation Threshold (AET) は管理閾値ではなく、むしろ、安全性評価のためにその
 389 値を超える抽出物又は溶出物を構造決定、定量及び報告すべき濃度に対応する閾値であり、全体
 390 的な抽出物及び溶出物のリスクアセスメント及び管理戦略の基礎を形成する。新原薬の不純物に
 391 関する ICH ガイドライン (ICH Q3A) 及び新製剤の不純物に関する ICH ガイドライン (ICH Q3B)
 392 には、1 日最大投与量に基づきあらかじめ設定された一連の閾値が記載されており、有効期間を
 393 通じて製剤の安全性及び有効性に影響を及ぼす可能性のある重要品質特性を適切に管理すること
 394 を企図している。対照的に、本ガイドラインでは、最初に試験固有の AET を確立するために、
 395 Safety Concern Threshold (SCT; 6 項参照) を取り入れることを推奨する。

396 抽出物試験では、製剤の潜在的な溶出物として、検出、構造決定及び報告すべき、抽出された
 397 化学物質を提示するための AET の設定及び適用が含まれるべきである。溶出物試験では、AET
 398 は適切な安全性評価を可能にするために化合物を構造決定及び定量すべき濃度として設定される。
 399 クラス 1 溶出物 (補遺 4、表 A.4.1 参照) については、製品固有の SCT ではなく、化合物固有の
 400 安全性のための限度値を定量に使用すべきである。

401 試験固有の AET の導出は、投与に関する考慮事項に依存する (例: 最大投与量の水準、投与
 402 頻度、治療期間)。AET は、試験の種類 (抽出物又は溶出物) 及び評価対象に応じて、様々な測
 403 定単位を用いて表すことができる。例えば、構成部品の素材の質量あたりの抽出物の質量 ($\mu\text{g/g}$
 404 等) 又は抽出液の体積あたりの抽出物の質量 ($\mu\text{g/mL}$ 等) が、溶液中の抽出物に対して一般的に
 405 用いられる単位である。溶出物試験では、容器施栓系全体又は一連の製造構成部品に基づく溶出
 406 物の AET を表すために、包装又は投与用具の構成部品/システムあたりの溶出物の質量 (μg /構成
 407 部品、 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$ 、ppm 等) を使用する場合がある。AET を表すために用いられる単位にかか
 408 わらず、これらの値はすべて、試験における同じ潜在的な患者投与量と等価である。AET の算出例
 409 を補遺 3 に示す。

410 5.1. 分析上の不確実性係数

411 半定量的分析手法で AET を使用する場合は、分析対象物質と標準物質間の感度係数の差によ
 412 って分析対象物質濃度が過小評価される可能性を考慮して、適切な不確実性係数を適用すべきで
 413 ある。

414 抽出物／溶出物試験における分析の不確実性係数の適切な大きさの決定は、構成素材、潜在的
 415 な抽出物／溶出物の推定化学構造、感度係数の範囲をカバーする標準物質の利用可能性及び分析
 416 手法の限界に関する既存の知識及び理解に依存する。

417 特定の条件下では、不確実性係数として 0.5 以下を乗じることが許容される。あるいは、不確
 418 実性係数は、適切に構成された相対参照化合物の感度係数データベースの統計解析から求めるこ
 419 ともできる。適用した不確実性係数の妥当性を、抽出物／溶出物試験報告書に含めるべきである。

420

421 6. 安全性の評価

422 6.1. 一般原則

423 製剤中の潜在的な溶出物が、患者へのリスクを無視できるレベルにあるという確信を得るため
 424 には、リスクに基づく科学的評価が必要である。この全体的なリスクに基づく評価の中で、製剤
 425 中の溶出物が当該製剤に対して事前に規定された SCT を超える場合の毒性学的評価が、安全性評
 426 価の焦点である。この観点から、SCT は、それを下回った場合に変異原性及び非変異原性毒性の
 427 懸念が無視できるほど溶出物の曝露量が低いとされる閾値と考えられる。安全性評価の結果は、
 428 素材からのクラス 1 の溶出物のレベルが許容可能と考えられるかどうかを判断するために使用す
 429 ることができるほか、必要に応じて製剤中の溶出物の規格を設定するために使用することができ
 430 る。

431 SCT は変異原性及び非変異原性の両方の作用から保護するように定義されているため、変異原
 432 性の懸念及び別の毒性エンドポイントに関連する懸念の両方を考慮しなければならず、曝露に関
 433 してより制限的な方に基づいている。そのため、SCT は曝露量に加えて、曝露経路及び曝露期間
 434 の両方に依存する。変異原性の懸念については、ICH M7 に記載された毒性学的懸念の閾値
 435 (TTC) が適用されると考えられる。非変異原性毒性エンドポイントについては、本ガイドライ
 436 ンでは Qualification Threshold (QT) を用い、潜在的な非変異原性毒性の作用が無視できる用量と
 437 みなすことができる。その上で SCT は、曝露経路及び潜在的な曝露期間を考慮した、特定の製剤
 438 の TTC 又は QT の最低値である。経口及び注射投与時の QT 値は、約 330 の潜在的溶出物の許容
 439 一日曝露量 (PDEs) のレビューから導出されている。経口、注射、局所皮膚／経皮及び吸入の
 440 曝露経路に関するこれらの全身毒性閾値 ($\mu\text{g}/\text{day}$) の概要を表 1 に示す。また、局所点眼、皮下
 441 /皮内、局所皮膚／経皮及び吸入による曝露経路について、製剤中の溶出物濃度に関する投与局
 442 所での毒性閾値も示す。他の投与経路については、本ガイドラインに記載された考え方をを用いて、
 443 許容曝露レベルを決定することができる。

444

表 1 全身毒性及び局所毒性の閾値

全身毒性閾値				
曝露期間	経口		注射、局所皮膚／経皮、吸入	
	TTC	QT	TTC	QT
>10年	1.5 µg/day	48 µg/day	1.5 µg/day	12 µg/day
1年超 10年以下	10 µg/day		10 µg/day	
1ヵ月超 1年以下	20 µg/day		20 µg/day	
1ヵ月以下	120 µg/day	136 µg/day	120 µg/day	26 µg/day
局所毒性閾値				
局所点眼	皮下／皮内	局所皮膚／経皮	脳内、髄腔内、硬膜外及び眼内	吸入
20 ppm	50 ppm	500 ppm	化合物特異的評価 (6.4 項参照)	5 µg/day

445 吸入及び局所皮膚／経皮投与経路における QT 値は、PDE 値の代わりに注射における QT に基
446 づいて設定されている。

447

448 6.2. 溶出物の分類

449 様々な素材からの潜在的な溶出物には、多種多様な化学物質が含まれており、毒性学的特性も
450 多様である。溶出物の安全性評価に対する実際的なリスクベースのアプローチを提供するために、
451 強力な毒性を有する一部の化合物については、設定 QT よりも低いレベルで管理する必要がある。
452 本ガイドラインでは、これらの化学物質はクラス 1 溶出物に分類されている。変異原性発がん物
453 質については、ICH M7 で定義された cohort of concern 及び AI が 1.5 µg/day 未満の ICH M7 クラス
454 1 不純物をクラス 1 溶出物とみなす。同様に、ビスフェノール A (BPA) やベンゾ (a) ピレンの
455 ように、強い非変異原性毒性の懸念があり、理論的には、製剤の QT 値以下でも、患者の安全性
456 リスクを無視できないと考えられる化合物もクラス 1 溶出物である。このようなクラス 1 溶出物
457 については、当該化合物が溶出する可能性のある素材の使用を避けることが最も实际的であると
458 考えられる (第 5 項参照)。しかしながら、そのような素材や構成部品の使用が避けられない場
459 合には、当該物質に対する化合物固有の安全性のための限度値を設定すべきである。

460 クラス 3 溶出物は、溶出物が通常認められるレベルを超える (すなわち、補遺 5 に記載された
461 方法論による PDE 値が 1 mg/day 以上) 注射による慢性曝露時の PDE 値に基づいて、全身毒性が
462 比較的弱いことが確認されている化合物である。クラス 3 溶出物は、1 日曝露量が 1 mg/day 未満
463 の場合は、さらなる安全性確認を必要としない。これら 2 つのクラスの間には、溶出物として
464 一般的に認められるレベルの毒性を有する可能性のある溶出物 (クラス 2 溶出物) がある。これ
465 ら 3 つの溶出物クラスの概要を補遺 4 に示す。

466

467 6.3. 安全性評価プロセス

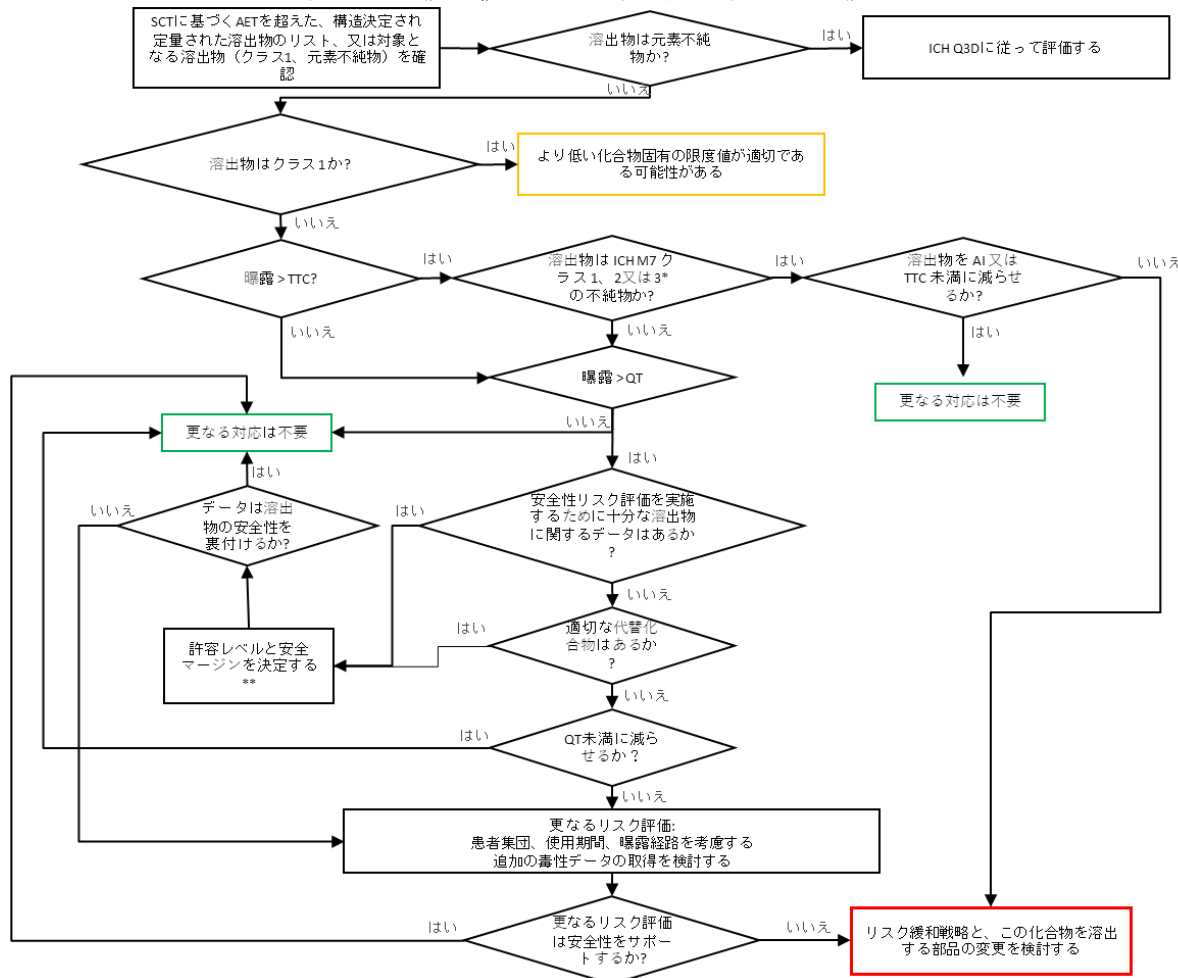
468 安全性リスクアセスメントのために、AET を超える有機溶出物を同定し、定量し、報告すべき
469 である。構造解析が部分的あるいは不完全であっても、分析学的観点から妥当性を示すべきであ
470 る。毒性学的に正当な理由があれば、暫定的構造を示す部分的な解明が安全性評価に役立つ場合

471 がある。抽出物の安全性評価の一般的なプロセスはフローチャート（図 3）のとおりであり、変
 472 異原性及び一般毒性の両方の懸念の評価を含む。

473

474

図 3 安全性評価閾値を用いた抽出物の安全性評価プロセス



475

476 * ICH M7 に記載のとおり。

477

478 ** 溶出物への1日曝露量が1 mg/dayを超える場合は、ICH Q3A及びICH Q3Bで推奨されているように、遺伝毒性試験を考慮すべきである（例：細菌を用いる変異原性試験及び*in vitro*染色体異常試験）。

479

480 理想的には、素材及び構成部品の選択中に潜在的なクラス1溶出物を同定し、回避すべきである。
 481 しかしながら、クラス1溶出物を回避できない場合は、最初のステップとして、その存在を
 482 溶出物として適切に管理するために、化合物固有のより低い閾値及び規格を設定すべきである。
 483 次に、製剤に適用されるTTCを超えるすべての溶出物について、ICH M7に従って変異原性の可
 484 能性を評価する。変異原性の可能性があると考えられる溶出物は、適切な変異原性試験によりリ
 485 スクが否定されない限り、TTC限度値以下で適切に管理すべきである。

486 変異原性の評価に加えて、製剤に適用されるQTを超えるすべての溶出物についても、一般毒
 487 性の懸念について評価すべきである。患者への最大曝露量における溶出物の安全性を裏付ける十
 488 分なデータが得られている場合は、それ以上の毒性学的評価は不要である（詳細については補遺
 489 5を参照）。一方で、溶出物の安全性を裏付ける十分なデータが得られていない場合は、潜在的
 490 曝露量を既知の許容レベルまで低減するための更なる措置（素材の置換え等）、実測値の安全性

491 を確認するための追加の毒性データの取得、又は実測値での曝露の正当性を示すリスク／ベネフ
492 イット評価が必要である。

493 化合物の安全性に関する十分なデータが得られていない溶出物については、毒性データを有す
494 る類似性の高い化合物を用いたリードアクロスアプローチが推奨されることに留意すべきである。
495 観察されたレベルの溶出物の安全性を裏付ける十分なデータを有する適切な代替化合物を特定で
496 きる場合は、それ以上の安全性リスクアセスメント及び／又は試験を避けることができる。

497 溶出物への曝露の安全性を裏付けるために新規の毒性データの収集が必要と考えられる場合、
498 適切に正当化されれば、*in silico* 及び *in vitro* モデルを含む新規アプローチ方法論 (NAMs) を検
499 討することができる。これらの方策をとらない場合は、当該化合物の安全性評価を裏付けるため
500 に、ICH Q3A 及び Q3B に記載されているような安全性を確認するための試験を考慮すべきであ
501 る。

502

503 6.4. 投与経路に特有の検討事項及び特別な事例（局所毒性の懸念）

504 潜在的な全身毒性に関する安全性リスクアセスメントは、通常、溶出物への曝露の安全性を裏
505 付けるのに十分である。しかしながら、化合物の局所濃度に関連して脆弱な組織に損傷を与える
506 可能性があり、局所毒性が問題となる場合がある（例：経肺投与製剤、眼科用剤、脳内／髄腔内
507 ／硬膜外投与製剤）。適切な場合、毒性学的リスクアセスメントでは、溶出物が局所組織毒性に
508 及ぼす潜在的な影響及びそのような懸念を軽減する可能性がある要因（例：製剤及び添加剤、接
509 触期間、組織損傷の回復性）を検討すべきである。また、局所毒性の可能性を考慮する必要があ
510 る場合、使用する SCT は、変異原性（すなわち、TTC）、非変異原性（すなわち、QT）及び局
511 所毒性の閾値（1 日最大曝露レベルに変換した適切な濃度）の中で、（1 日曝露量ベースで）最
512 も低いものとする。

513

514 6.4.1. 眼科用剤

515 眼科用薬は局所投与されることが多いが、眼組織に直接注射されるものもある。眼組織に接触
516 したときの溶出物の潜在的な局所毒性を特徴付けるデータは不足している。これまでの経験に基
517 づき、関連するデータベースがない場合、市販予定の点眼用局所製剤中の溶出物濃度が 20 ppm を
518 超える場合、局所投与製剤の安全性を正当化するために、化合物固有のリスク評価を実施すべき
519 である。この濃度限度値は、眼組織と一時的に接触する洗浄液には適用されないと考えられる。
520 眼組織に注射する製剤については、閾値は設定されていない。当該製剤の溶出物は、20 ppm 未満
521 の濃度で存在する場合でも問題となる可能性があるため、存在するすべての溶出物の定性的な安
522 全性評価を実施すべきである。

523

524 6.4.2. 脳内、髄腔内、硬膜外投与製剤

525 脳内、髄腔内及び硬膜外投与製剤は、損傷後の修復能力が限られている重要な中枢神経系
526 (CNS) 組織と直接相互作用する可能性があるが、神経組織内に直接投与された化合物又はその
527 近傍に投与された化合物の毒性を特徴付けるデータは不足している。神経毒性が知られているい
528 くつかの化合物では、化学的に誘導される生物学的作用が、ppb (parts per billion) レベルの極め

529 て低い濃度域でも生じる可能性があることが、*in vitro* データから示唆されている。したがって、
 530 化合物特異的リスク評価では、観察された溶出物の局所濃度及び局所炎症反応の可能性の評価を
 531 含む神経組織（例：ニューロン、アストロサイト、グリア、ミエリン）に対する潜在的な局所毒
 532 性の懸念を考慮すべきである。

533

534 6.4.3. 外用剤

535 局所毒性作用に関しては、溶出物が強力又は極めて強力な皮膚感作性物質である場合、感作性
 536 (6.4.4 項参照) が最も感度の高い非変異原性エンドポイントと考えられる。高活性化学物質
 537 (HPC) については、1 µg/cm²/day の Dermal Sensitization Threshold (DST) が算出されている。こ
 538 の閾値は、ICH Q3D に記載された Cutaneous and Transcutaneous Concentration Limit (CTCL) に換
 539 算すると、外用剤では 500 ppm に相当する。したがって、製品中濃度 500 ppm に相当する局所毒
 540 性閾値を外用剤に用いることができ、それ未満では感作性を含めた局所非変異原性毒性評価は不
 541 要である (表 1 参照)。

542

543 6.4.4. 感作性

544 感作性物質とは、反復曝露により過敏症反応を惹起する可能性のある化合物のことである。こ
 545 れらの化合物に対する懸念は、その化合物の感作性、曝露経路及び曝露された個人の感受性に依
 546 存する。様々な曝露経路に対して、複数の作用機序を有する様々な種類の過敏症が報告されてい
 547 る。しかしながら、妥当性の確認された予測モデルは経皮投与経路についてのみ存在する。本ガ
 548 イドラインでは、感作性誘発のリスクを取り扱い、必要に応じてこのリスクに対する局所毒性閾
 549 値を示す。患者がある化合物に対して感作されている場合には、より低い閾値で感作反応が起こ
 550 る可能性がある。

551

552 皮膚曝露

553 感作性に関するほとんどのデータは経皮投与で得られている。ヒトのデータに加えて、*in silico*、
 554 *in chemico*、*in vitro* 及び *in vivo* モデルが開発され、化合物の皮膚感作性を特徴付けるために使用
 555 されている。DST は感作性に基づいて算出した。^{1, 2)}

556 構造決定された溶出物が、関連する力価カテゴリーの DST 未満で経皮投与された場合、皮膚感
 557 作性の懸念は予想されず、さらなる措置は不要であると結論付けることができる。DST を超えた
 558 場合には、入手可能な当該化合物の感作性に関するデータを評価すべきである。このようなデー
 559 タがない場合、又はデータに懸念がある場合は、リスク緩和策を検討する必要がある。リスク緩
 560 和策には、化合物を溶出する構成部品の交換や溶出物のレベルの低減が含まれる。

561 経皮吸収型製剤は同様に皮膚に塗布されるので、同じアプローチを用いて感作性リスクを評価
 562 することができる。複数日用製剤については、すべての溶出物が 1 日以内に移行すると仮定する。
 563 より遅い移動速度を用いる場合は、データを用いてその妥当性を示すべきである。

564 吸入曝露

565 化合物の呼吸器感作性に関する知見は、主にヒトのデータから得られている。現在、安全性リ
566 スク評価のための適切な非臨床呼吸器感作性モデルは確立されていない。皮膚感作性物質及び呼
567 吸器感作性物質の作用機序は多くで共通しているが、特に T 細胞活性化後については異なってい
568 る。したがって、皮膚感作性データを呼吸器感作性のリスク推定に用いるべきではなく、呼吸器
569 感作性の閾値は設定できない。

570 気道は、感作性（及び刺激性）を有する化合物に対して非常に感受性が高い³⁾。したがって、
571 感作性や刺激性を示唆する構造要素を有する化合物についてはすべて評価の対象となるべきであ
572 る（例：イソシアネート、ニトリル、スチレン、短鎖アルデヒド）。ある化合物が刺激性又は感
573 作性を有すると考えられる場合には、当該化合物に関して入手可能な情報を評価した上で、患者
574 に対するリスクを個別に評価すべきである。さらに、入手可能な臨床データについて有害作用の
575 エビデンスを評価すべきである。刺激性又は感作性の懸念が認められない場合は、表 1 に示すよ
576 うに、全身毒性の QT を注射投与に合わせて設定することが適切と考えられる。

577

578 注射曝露

579 感作性の潜在的リスクに関しては、皮下／皮内曝露と静脈内／筋肉内／腹腔内曝露とを区別す
580 べきである。皮下投与では、医薬品は皮膚感作の誘発に重要な役割を果たす組織及び細胞（すな
581 わち、ランゲルハンス細胞）の近傍に投与される。特に、溶出物が容易に分布せず、より長期間
582 皮下組織に残留する場合、同じ作用機序が活性化される可能性がある。したがって、皮膚感作性
583 に関する入手可能なデータは、皮下投与される溶出物の感作性を評価する際に有益である。皮内
584 投与される医薬品についても同様に、皮膚感作性データが重要となる場合がある。対照的に、皮
585 膚に塗布する化合物は、まず皮膚バリアを通過する必要がある。この差を考慮し、皮下及び皮内
586 投与製剤の閾値を経皮投与製剤と比較して 10 分の 1 とすること（500 ppm ではなく 50 ppm）は妥
587 当と考えられる。

588 全身性過敏症にはいくつかの型（I-IV 型）が知られており、それぞれ作用機序が異なる。IV 型
589 はハプテン形成に依存しているため、皮膚感作性と機序の一部を共有する。しかしながら、経皮
590 投与とは異なり、筋肉内及び静脈内投与された物質は速やかに全身に分布し、免疫系の活性化及
591 び感作誘発には大量が必要である。製剤中の溶出物は低濃度で存在するため、静脈内又は筋肉内
592 注射により投与される薬物で感作性が懸念される可能性は低いと考えられる。

593

594 **6.5. ICH S9 の適用範囲に含まれる製品に関する留意事項**

595 ICH S9 の適用範囲に含まれる製剤については、通常、3 項に概説した科学的原則に従って溶出
596 物を確認すべきである。安全性リスクアセスメントは、ICH S9 の「不純物の評価」の項に従って
597 実施することができる。この場合、TTC は適用されず、SCT は QT により定義される。リスク評
598 価は、対象とする患者集団に対する一般的な安全性に焦点を当てて実施することができ、「抗悪
599 性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A）（平成 31 年 3 月 27
600 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）に含まれる遺伝毒性を有する原
601 薬に関連する。

602 **6.6. 安全性評価の内容**

603 観察されたクラス 1 溶出物、関連する SCT を超えるレベルで検出されたクラス 2 溶出物、及び
604 1.0 mg/day を超えるレベルで存在するクラス 3 溶出物について、安全性評価を実施すべきである。
605 安全性評価においては、予想される患者の曝露レベルが許容可能かどうかを結論付けるために十
606 分な情報を提示すべきである。考慮すべき情報及び許容曝露量設定法の詳細は補遺 5 に示す。

607

608 **7. 用語集**

609 **分析評価の閾値 (Analytical Evaluation Threshold, AET) :**

610 その値を超えると安全性評価のために抽出物又は溶出物が構造決定され、定量され、報告され
611 るべき閾値。

612 **化学的特性解析 (Chemical characterization) :**

613 医薬品の包装及び製造構成部品等の組成に関する化学的情報を入手するプロセス。

614 **構成部品 (Component) :**

615 1 つ以上の構成素材からなり、単一の目的を果たすか、単一かつ特定の役割を担う単一のもの。

616 **抽出 (Extraction) :**

617 被験物質の成分を抽出溶媒に移す化学的又は物理的なプロセス。

618 **重要品質特性 (Critical quality attribute) :**

619 要求される製品品質を保証するため、適切な限度内、範囲内、分布内であるべき物理学的、化
620 学的、生物学的、微生物学的特性又は性質。

621 **製剤 (Drug product) :**

622 剤形に処方され、市販される形の最終的な直接包装に容れられた医薬品。

623 **原薬 (Drug substance) :**

624 未処方の医薬品有効成分であり、製剤を製造するためには添加剤とともに処方されうるもの。

625 **抽出物プロファイル (Extractables Profile) :**

626 抽出されたものの中の抽出物の定性的又は半定量的／定量的な分析結果。

627 **溶出物プロファイル (Leachables Profile) :**

628 製剤中に存在する溶出物の定性的及び／又は定量的な分析結果。

629 **製品ライフサイクル (Lifecycle) :**

630 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。

631 **最小影響量・最小毒性量 (Lowest-Observed (Adverse) Effect Level, LOEL・LOAEL) :**

632 曝露を受けたヒト又は動物において、何らかの (有害な) 作用の発生頻度又は重症度の生物学
633 的に意義のある増加を引き起こす、試験又は試験群における被験物質の最低用量。

634 **リードアクロス (Read-across) :**

635 構造的に類似した他の物質から得られた同一エンドポイントのデータを用いて、ある物質のエ
636 ンドポイント情報を予測する手法。

637 **安全域 (Margin of Safety) :**

638 特定の溶出物の PDE 値と、患者の 1 日用量に基づいた実際の摂取量との相関関係。

639 **構成素材 (Materials of construction) :**

640 包装又は製造設備の構成部品又はシステムを構成するために使用される個々の素材。

641 **新製剤 (New drug product) :**

642 これまである地域又はメンバーとなっている国で承認されたことがない医薬品製剤 (錠剤、カ
643 プセル、液状製剤、クリーム等) で、一般に 1 種の医薬品成分を含む。医薬品添加剤は含まれ
644 ないこともある。

645 **無影響量・無毒性量 (No Observed (Adverse) Effect Level, NOEL・NOAEL) :**

646 対照群と比較して、曝露された集団において統計的に又は生物学的に有意な (有害な) 影響を
647 引き起こさない、溶出物又は抽出物の最大濃度又は最大量。

648 **許容一日曝露量 (Permitted Daily Exposure, PDE) :**

649 (生涯曝露に基づく) 1 日当たりの医薬品中の溶出物の最大許容摂取量。

650 **Point of Departure (PoD) :**

651 溶出物の PDE 値算出の起点。ヒトでの用量又は適切な動物試験結果から得られる。

652 **Qualification Threshold (QT) :**

653 クラス 1 溶出物を除き、それを超えると非変異原性毒性の可能性について安全性が確認される
654 べき閾値。

655 **Safety Concern Threshold (SCT) :**

656 高い懸念のある溶出物であることが特定されている場合を除き、それ以下の用量においては変
657 異原性及び非変異原性毒性作用による安全性上の懸念が無視できるほど低いとされる閾値。

658 **模擬製剤 (Simulated Drug Product) :**

659 溶出物を溶出させる傾向及び溶出物の溶解性の観点から、製剤処方が溶出させる特性を厳密に
660 模倣したマトリックス又は溶媒。

661 **物質 (化合物、化学物質、化学物質) (Substance (Compound, Chemical, Chemical Entity)) :**

662 明確な化学組成と明確な化学的性質を持つ、異なる元素又は化学物質の集合体。

663 **システム (System) :**

664 製造、配送、保管/包装等の特定の機能を共に果たす個々の構成部品 (又は組立品) の全体。

665 **毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) :**

666 ICH M7 に記載されているように、これ以下であった場合に溶出物が変異原性作用の安全性評
667 価において考慮されない閾値。

668

669 **8. 参考文献**

- 670 • 新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン (Q3A (R2)) (平成 14 年
671 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知 (平成 18 年 12 月
672 4 日付け薬食審査発第 1204001 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により一部改
673 定))
- 674 • 新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン (Q3B (R2)) (平成 15 年
675 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号、厚生労働省医薬局審査管理課長通知 (平成 18 年 7 月

医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン

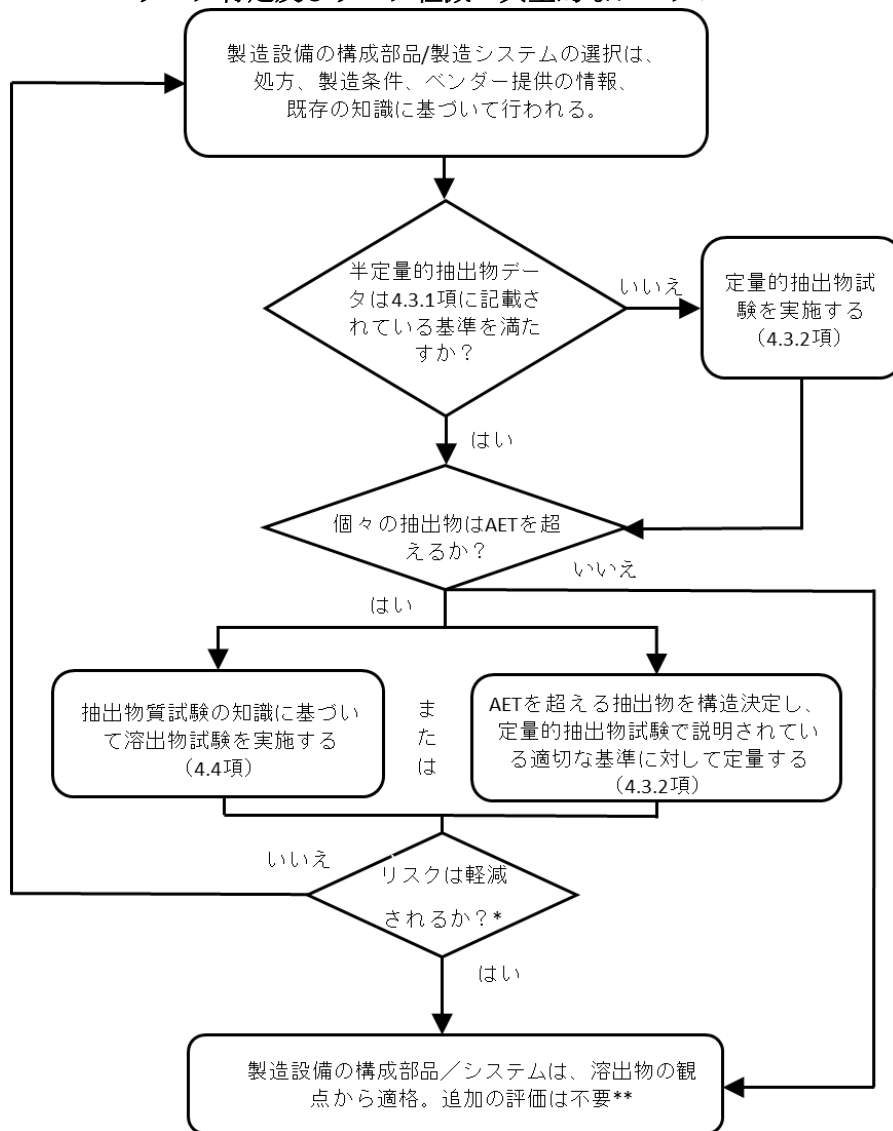
- 676 3日付け薬食審査発第 0703004 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知により一部改
677 定))
- 678 • 医薬品の残留溶媒ガイドライン (Q3C (R9)) (平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審第 307 号、厚
679 生省医薬安全局審査管理課長通知 (平成 23 年 2 月 21 日付け薬食審査発 0221 第 1 号、厚生労
680 働省医薬食品局審査管理課長通知、平成 30 年 7 月 19 日付け薬生薬審発 0719 第 3 号、厚生労
681 働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知、令和 3 年 8 月 13 日付け薬生薬審発 0713 第
682 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知及び令和 6 年 4 月 15 日付け医
683 薬薬審発 0415 第 1 号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知により一部改定))
- 684 • 医薬品の元素不純物ガイドライン (Q3D (R2)) (平成 27 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第
685 4 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。令和 2 年 6 月 26 日付け薬生薬審発 0626 第
686 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知及び令和 5 年 1 月 20 日付け薬
687 生薬審発 0120 第 1 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知により一部改
688 定)
- 689 • 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び
690 管理ガイドライン (M7 (R2)) (平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号、厚生労働
691 省医薬・生活衛生局審査管理課長通知 (平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号、厚
692 生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知及び令和 6 年 2 月 14 日付け医薬薬審発
693 0214 第 1 号、厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知により一部改定))
- 694 • 品質リスクマネジメントに関するガイドライン (Q9 (R1)) (平成 18 年 9 月 1 日付け薬食審
695 査発第 0901004 号及び薬食監麻発第 0901005 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長及び監
696 視指導・麻薬対策課長通知 (令和 5 年 8 月 31 日付け薬生薬審発 0831 第 1 号及び薬生監麻発
697 0831 第 2 号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長
698 通知並びに令和 5 年 10 月 4 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び監視
699 指導・麻薬対策課事務連絡により一部改定))
- 700 • 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン (S9) (平成 22 年 6 月 4 日付け薬食審査発
701 0604 第 1 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 702 • 「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」に関する質疑応答集 (S9 (Q&A))
703 (平成 31 年 3 月 27 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)
- 704
- 705 1. Chilton ML, Api AM, Foster RS, Gerberick GF, Lavelle M, Macmillan DS, et al. Updating
706 the Dermal Sensitisation Thresholds using an expanded dataset and an in silico expert
707 system. Regul Toxicol Pharmacol. 2022; Aug;133:105200,
- 708 2. Parris P, Whelan G, Burild A, Whritenour J, Bruen U, Bercu J, et al. Sensitization
709 Assessment of Extractables and Leachables in Pharmaceuticals: ELSIE Database Analysis.

- 710 PDA J Pharm Sci Technol. 2024 Aug 23;78(4):399-444.
- 711 3. Ball D, Blanchard J, Jacobson-Kram D, McClellan RO, McGovern T, Norwood DL, et al.
- 712 Development of Safety Qualification Thresholds and Their Use in Orally Inhaled and Nasal
- 713 Drug Product Evaluation. Toxicol Sci. 2007 Jun;97(2):226-36.
- 714

715 **補遺 1：抽出物及び溶出物のリスクアセスメント及びリスクコントロールの典型的なワークフロ**
716 **ー**

717 以下の図は、製造設備の構成部品/製造システムの包装（図 4）並びに包装及び投与用具の構成
718 要素/システム（図 5）の構成部品適格性評価における、抽出物/溶出物に関する全般的リスクア
719 セスメント及びリスクコントロールの典型的なワークフローを示す。製造設備の構成部品/製造
720 システムにおいては通常、包装システムについては多くの場合、ワーストケース条件を考慮した
721 溶出物試験の安全性評価が期待される。しかし、ある種の低リスクの状況下では、代わりとなる
722 アプローチを提案することができる。表 A.1.1 及び表 A.1.2 に示した例と同様の場合や、他の低リ
723 スク事例が発生し得る場合のすべてで、採用するアプローチの正当性を説明すべきである（表
724 A.1.1 及び表 A.1.2 参照）。全体として、データ要件並びにその後の品質及び安全性評価の程度は、
725 全体的なリスクレベルに相応していることが期待される。
726

727 図4 製造設備の構成部品/製造システムに関する抽出物及び溶出物の評価関連の
728 リスク特定及びリスク軽減の典型的なワークフロー



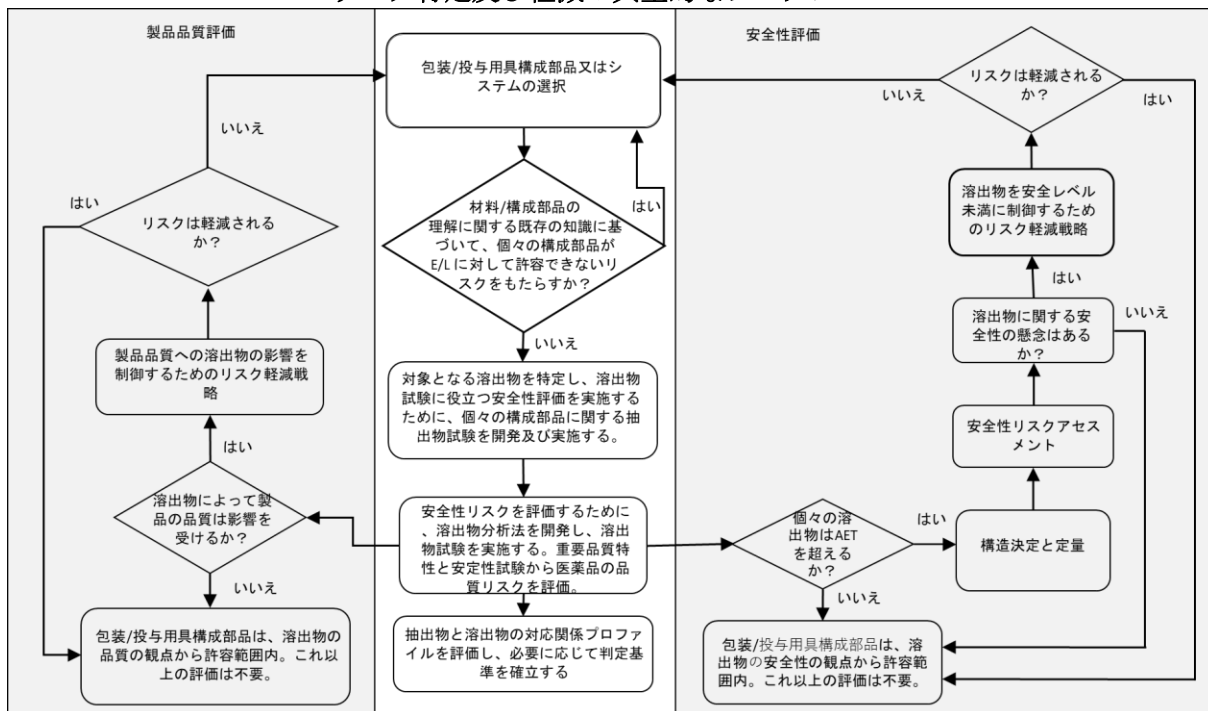
729
730 方法の適格性評価及び化学構造同定に関する要求事項、並びに溶出物試験が推奨されるシナリオについては、4.3
731 項を参照のこと。
732 * 抽出物又は溶出物の量が各化合物に適用される安全性閾値未満である。
733 **同一又は類似の素材で構成される複数の構成要素を使用する製造工程については、最終製剤について累積的な
734 溶出物リスクを評価すべきである (3.4.1 項参照)。

735

736
737

図5 包装及び投与用具の構成部品に関する抽出物及び溶出物評価関連の

リスク特定及び軽減の典型的なワークフロー



738
739
740

表 A.1.1 製造装置の構成部品/システムのシナリオ

リスクシナリオ	考えられる対応
シナリオ1: 関連する各地域の食品及び/又は医薬品グレードの要求事項 (3.2項参照) に適合した製造設備の構成部品を用いて製造された経口固形製剤。	構成部品は、追加の抽出物又は溶出物試験を実施せずに、適格性が確認されたとみなされる。
シナリオ2: 関連する地域の食品包装の安全性に関する規制に適合したポリマー製の製造設備/システムを用いた経口液剤。ただし、これらの素材の使用が関連規制と一致しており、製剤が溶出させる傾向が関連規制で特定されているものを超えないもの (3.2項参照)。	
シナリオ3: 半定量的抽出物試験において、製造設備の構成部品/システムからの抽出物が該当するAETを超えない場合 (4.3.1項参照)。	追加の抽出物又は溶出物試験を行わない場合であっても、構成部品は適格性が確認されたとみなされる。
シナリオ4: 定量的抽出物試験で該当するAETを上回り、検出、構造決定及び定量された、製造機器由来のすべての抽出物が、該当する安全性閾値 (TTC/QT又は化合物特異的なAI/PDE) を下回る場合 (4.3.2項参照)。	

741
742
743
744

一般的に、全ての一次包装の構成部品/システム及び投与用具の構成部品について、包括的な抽出物及び溶出物データを示すべきである。しかしながら、総合的に低リスクと判断されるシナリオ (3.2項、図2参照) については、妥当性を示すことにより、定量的抽出物試験を含む簡略化

745 されたデータパッケージが適切な場合がある。特定の懸念事項に対処し、構成部品が受入れ可能
746 であることを証明するために溶出物試験を実施すべき状況については、3.4 項を参照のこと。

747

748 **表 A.1.2 包装及び投与用具の構成部品に関する簡略データパッケージの例**

例*	考えられる対応
<p>例 1: 経口製剤の容器及び施栓系の構成部品であって、組成、製造、規格、試験結果及び使用時の制限を含めて、各地域の食品包装に関する規制に適合している場合（3.2 項参照）。</p>	<p>追加の抽出物又は溶出物試験を行わない場合であっても、構成部品は適格性が確認されたとみなされうる。</p>
<p>例 2: 十分に特性解析された容器施栓系（すなわち、申請者から提供された既存の知識）で保存される、凍結乾燥されていない凍結保管製剤の場合であって、製剤が短時間で融解・投与され、充填開始から凍結までの時間も短いもの（例：24 時間未満）（3.4.1 項参照）。</p>	<p>適切な溶媒と十分に長い時間を用いた定量的抽出物試験は、適格性が確認されたものとみなされうる。</p>
<p>例 3: 経口製剤と非常に短時間／一過性に接触する投与用具の部品（例：経口シリンジ、経口投与カップ）であって、各国の食品包装に関する規制に適合しているもの。</p>	<p>追加の抽出物又は溶出物試験を実施せずに適格性が確認されたとみなされうる。</p>

749 表 A.1.1 及び表 A.1.2 における注 1:

750 必要に応じて、抽出物及び溶出物試験に関する推奨事項については、4.3 項を参照のこと。

751 必要に応じて、適切な文書化及び適格性に関する推奨事項については、3.5 項を参照のこと。

752 *AET を上回り、該当する安全性閾値を下回る抽出物が検出されないか、又はほとんど検出されない場合（クラ
753 ス 3 の溶出物等。6 項参照）、既存の知識を踏まえて、妥当性に関する適切な説明のもと、簡略化されたデータ
754 パッケージが正当化されうる。簡略化されたデータパッケージを提案する場合は、アプローチに対する考え方を
755 一致させるため、関連する地域の規制当局／保健当局とコミュニケーションを取ることが推奨される。

756

757 補遺 2：試験の種類

758

759

表 A.2.1 抽出物、溶出物及び模擬的な溶出物試験の要約

試験の種類	要約
抽出物試験	<p>実験条件: 抽出された化学物質又は素材に化学変化を誘発することなく、実際の使用条件よりも多くの数及び／又は量の化学物質が抽出されるよう、ワーストケース条件下で予想される製剤の溶出させる傾向に対応する、相対的に苛酷な溶媒及び抽出条件を採用すること。一般に、製剤処方を代表する一連の溶媒が用いられる。</p> <p>目的: 素材／構成部品の特性解析を行い、構成部品選択の指針となるハザード評価に適切なデータを提供する。特定の低リスクシナリオ（補遺1参照）では、抽出物の品質リスクアセスメントを素材／構成部品の適格性評価に利用することができる。 実際の溶出物として認められるものを（数及び量で）上回る化学物質（潜在的な溶出物）を得る。 意図する使用条件下で実際に溶出が予想される化学物質を評価する。 潜在的な溶出物を特定し、必要に応じてハザード評価及び安全性リスク評価を可能にする。</p>
溶出物試験	<p>実験条件: 有効期間及び使用時安定性を網羅する市販予定製剤による試験。適切である場合、製剤の加速保存条件で得られたデータで補完してもよい。</p> <p>目的: 有効期間及び臨床使用時を網羅して、測定対象の溶出物を定量し、モニタリングする。 AET を超える予期しない（測定対象とされなかった）溶出物の構造決定を行い、特性を評価する。 有効期間及び臨床使用時に観察された溶出物の毒性学的リスク評価を可能にする。</p>
模擬的な溶出物試験	<p>実験条件: 製造及び／又は長期保存条件をシミュレートした条件（pH、温度、時間）下で、模擬的な製剤を用いて製造部品及び／又は市販予定製剤の容器施栓系を試験すること。適切である場合、加速保存条件で得られたデータで補完してもよい。</p> <p>目的: 長期保存時及び臨床使用時を網羅して、測定対象の溶出物を定量し、モニタリングする。 AET を超える予期しない（測定対象とされなかった）溶出物の構造決定を行い、特性を評価する。 正当な理由があり、地域の規制当局の同意が得られた場合に限り、毒性学的リスク評価のための溶出物試験の代替として使用してもよい。</p>

760

761 抽出物及び溶出物試験に関する詳細な推奨事項については、必要に応じて 4.3 項を参照のこと。

762

763

764 **補遺 3 : AET の算出**

765 提示した各例は、製剤に適用される SCT ($\mu\text{g}/\text{day}$) に基づいている。場合によっては、別の起
 766 点が適切なこともある（潜在的なクラス 1 溶出物の場合等）。全ての計算において、製剤の承認
 767 された最大投与量のようなワーストケースを仮定すべきである。抽出物試験及び溶出物試験に共
 768 通する例を示す。AET の算出では、単位及び算出方法を明確に示すべきである。AET に使用する
 769 単位にかかわらず、各試験のための最終的な計算値は常に同じ患者曝露量（すなわち、SCT に分
 770 析不確実係数 [UF] を乗じたもの）と一致する。

771

772 **最大 1 日用量 (MDD) 及び安全性上の懸念の閾値 (SCT)**

773 各製剤の AET は MDD に基づいて算出する。MDD は、1 日に投与される薬剤の最大承認用量で
 774 ある。

775 SCT を決定する際は、表 1 に示すように、TTC と QT の両方を考慮する必要がある。これらの
 776 値のうち最も低い値が SCT を決定する。

777

778 **間歇投与**

779 薬剤が毎日投与されない場合、適用可能な TTC の算出については、ICH M7 に従うこと（例：
 780 総投与日数が 30 日以下の場合、 $\text{TTC} = 120 \mu\text{g}$ ）。

781 QT の算出には、総投与日数が 30 日以下又は投与頻度が月 1 回以下の場合、1 カ月以下の区分
 782 の QT を用いることができる。

783

784 **複数日用製剤**

785 投与後複数日にわたって局所に維持される可能性がある製品（例：複数日用パッチ、デポ注射
 786 剤、インプラント）については、適用される TTC は総投与期間によって定義される。変異原性不
 787 純物については、ICH M7 に従い、平均 1 日曝露量を使用すべきである。非変異原性溶出物につ
 788 いては、すべての溶出物が 1 日以内に移動するという仮定を標準とする。この場合、適用される
 789 QT の区分は、総投与回数で定義する。移動速度がより遅い場合、非変異原性の溶出物の 1 日投
 790 与量は減少するが、投与日数は増加する。より遅い移動速度を用いる場合は、データを用いてそ
 791 の妥当性を示す必要がある。

792

793 **AETの計算例**

794 **抽出物シナリオ1：液剤の製造工程で使用されるフィルター**

795 (1) $AET (\mu\text{g}/\text{フィルター}) = SCT (\mu\text{g}/\text{day}) \times UF \times \text{製剤 1 バッチあたりの投与回数} \div 1 \text{ バッ}$
 796 チで使用されるフィルター数

797 (2) $AET (\mu\text{g}/\text{g フィルター}) = AET (\mu\text{g}/\text{フィルター}) \div \text{フィルター1枚あたりの重量 (g)}$

798 (3) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 抽出溶媒}) = AET (\mu\text{g}/\text{フィルター}) \div \text{フィルター1枚あたりの抽出溶媒}$
 799 (mL)

800 (4) $AET (\mu\text{g}/\text{cm}^2) = AET (\mu\text{g}/\text{フィルター}) \div \text{フィルター1枚あたりの接触表面積 (cm}^2)$

801 * 製剤1バッチあたりの投与回数は、1日当たりのMDD及び採りうる最小バッチサイズ（すなわ
 802 ち、ワーストケース・シナリオ）を用いて決定する。したがって、1日に投与される最大承認用
 803 量が100 mg (=0.1 g)、採りうる最小バッチサイズが1 kg (=1000 g)の場合、製剤1バッチあた
 804 りの投与回数は $1000 \text{ g}/\text{バッチ} \div 0.1 \text{ g}/\text{投与} = 1 \text{ 万回}$ となる。

805

806 **抽出物シナリオ2：液剤の容器施栓系で使用されるゴム製バイアル栓**

807 (1) $AET (\mu\text{g}/\text{栓}) = SCT (\mu\text{g}/\text{day}) \times UF \times 1 \text{ バイアルあたりの容量 (mL/栓)} \div 1 \text{ 日最大投与}$
 808 $\text{量 (mL)} *$

809 (2) $AET (\mu\text{g}/\text{g 栓}) = AET (\mu\text{g}/\text{栓}) \div \text{栓の重量 (g)}$

810 (3) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 抽出溶媒}) = AET (\mu\text{g}/\text{栓}) \div \text{栓1つあたりの抽出溶媒 (mL)}$

811 (4) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 抽出溶媒}) = AET (\mu\text{g}/\text{g 栓}) \div \text{栓1gあたりの抽出溶媒 (mL)}$

812 * 承認された1日最大投与容量（すなわち、ワーストケース・シナリオ）を用いること。投与量
 813 が質量ベース（例：mg/day）で記述されている場合、有効成分濃度に基づいて容量（mL）に換
 814 算すること。したがって、承認された有効成分の1日最大投与量が100 mg (=0.1 g)、製剤中の
 815 有効成分濃度が10 mg/mLの場合、1日最大投与量は $100 \text{ mg} \div 10 \text{ mg}/\text{mL} = 10 \text{ mL}$ となる。

816

817 **溶出物シナリオ1：液剤の製造設備の溶出物**

818 (1) $AET (\mu\text{g}/\text{バッチ}) = SCT (\mu\text{g}/\text{day}) \times UF \times \text{製剤1バッチあたりの投与回数} *$

819 (2) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 製剤}) = SCT (\mu\text{g}/\text{day}) \times UF \div 1 \text{ 日最大投与量 (mL)}$

820 * 製剤1バッチあたりの投与回数は、1日あたりのMDD及び採りうる最小バッチサイズ（すなわ
 821 ち、ワーストケース・シナリオ）を用いて決定する。したがって、1日に投与される最大承認用
 822 量が5 mLであり、採りうる最小バッチサイズが10 L (=10,000 mL)の場合、製剤1バッチあた
 823 りの投与回数は $10,000 \text{ mL}/\text{バッチ} \div 5 \text{ mL}/\text{投与} = 2,000 \text{ 回}$ となる。

824

825 **溶出物シナリオ2：プレフィルドシリンジ（PFS）の溶出物**

826 (1) $AET (\mu\text{g}/\text{mL 製剤}) = SCT (\mu\text{g}/\text{day}) \times UF \div 1 \text{ 日最大投与量 (mL)} *$

827 (2) $AET (\mu\text{g}/\text{PFS}) = AET (\mu\text{g}/\text{mL 製剤}) \times \text{PFSあたりの容量 (mL)}$

828 * 承認された1日最大投与容量（すなわち、ワーストケース・シナリオ）を用いること。投与量
 829 が質量ベース（例：mg/day）で記述されている場合、有効成分濃度に基づいて容量（mL）に換

医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン

- 830 算すること。したがって、承認された有効成分の 1 日最大投与量が 10 mg、製剤中の有効成分濃
831 度が 10 mg/mL の場合、1 日最大投与量は $10 \text{ mg} \div 10 \text{ mg/mL} = 1 \text{ mL}$ となる。
832

833 補遺 4 : 活性に基づく溶出物のクラス分類

834 潜在的な溶出物の化学的性質は、それらの安全性データベースと同様に、多様である。安全性
835 閾値を設定するための実際的なアプローチを維持しながら患者を保護するために、ガイドライン
836 で適用される閾値に加えて、溶出物の分類スキームを確立した。この分類スキームは全身作用に
837 基づいており、すべての投与経路に広く適用できる。しかしながら、6.1項の表1に示した特定の
838 投与経路の製剤に適用される濃度閾値は、この分類スキームの影響を受けない。そのため、溶出
839 物の潜在的な局所作用に対するデフォルトの濃度閾値は、溶出物のクラスにかかわらず同じであ
840 る。

841 クラス 1 溶出物は、一般に、本ガイドラインに記載されている変異原性及び全身作用の閾値が
842 患者を十分に保護することが実証されていない化合物である。したがって、クラス 1 溶出物につ
843 いては、化合物ごとに許容曝露レベルを設定すべきである。クラス 1 溶出物には、ICH M7 の
844 cohort of concern に含まれる化合物、AI が $1.5 \mu\text{g/day}$ 未満の ICH M7 クラス 1 化合物、及び補遺 5
845 に記載された方法に従って許容一日曝露量 (PDE) を算出した結果、設定 QT 値が患者の安全性
846 を保護しない可能性がある非変異原性溶出物 (補遺 6 参照) が含まれる。

847 クラス 2 溶出物はデフォルトの抽出物分類であり、本ガイドラインに記載されているように、
848 変異原性 (TTC) 及び全身毒性 (QT) に関する慢性注射投与の閾値が十分に患者を保護すると
849 考えられる化合物である。クラス 2 溶出物には、本ガイドラインで PDE 値を特に記載していない
850 すべての化合物が含まれる。

851 クラス 3 溶出物は、全身毒性が比較的弱いことが確認されている化合物であり、慢性注射投与
852 による PDE 値が通常認められる溶出物のレベルを超えている。クラス 3 溶出物は、1 日曝露量が
853 1.0 mg/day 未満で観察された場合、さらなる安全性確認を必要としない。

854 これらの溶出物クラスの要約を以下の表 A.4.1 に示す。表 A.4.1 の値を超えるレベルの溶出物に
855 ついては、補遺 5 に記載したように、科学的妥当性を示すこと。

856

表 A.4.1 活性に基づく溶出物のクラス分類

<p>クラス 1—避けるべき溶出物 <u>変異原性物質／変異原性が予測された物質</u> ICH M7 の cohort of concern に含まれる溶出物（アフラトキシン様化合物、N-ニトロソ化合物、アルキルアゾキシ化合物）。 ICH M7 クラス 1 不純物であり、AI<1.5 µg/day の基準を満たす溶出物。 <u>非変異原性物質／非変異原性が予測された物質</u> 注射用 PDE が導出され、設定 QT 値では患者安全性に対し十分に保護的ではない可能性のある溶出物（以下のリストを参照）。 ICH Q3E のクラス 1 溶出物は、実現可能であれば避けるべきであり、曝露は科学的に正当化された化合物固有の許容曝露レベルを超えてはならない。</p>
<p>クラス 2—残留量を規制すべき溶出物 <u>変異原性物質／変異原性が予測された物質</u> ICH M7 クラス 1 不純物であり、AI≥1.5 µg/day の基準を満たす溶出物。 ICH M7 クラス 2 又は 3 不純物の基準を満たす溶出物。 ICH Q3E のクラス 2 溶出物のうち、変異原性物質（又は変異原性が予測された物質）は、(1) 必要に応じて TTC 若しくは一生涯よりも短い期間の TTC、又は (2) 製剤の QT を超えてはならない。 <u>非変異原性物質／非変異原性が予測された物質</u> 補遺 5 に記載された方法に従って、注射による曝露の PDE 値が QT を超えると考えられる溶出物（クラス 3 とされたものを除く）。 ICH Q3E のクラス 2 溶出物のうち、非変異原性物質（又は非変異原性が予測された物質）は、安全性に関するさらなる正当化なしに、製剤の QT まで安全性が確認されているとみなされる。</p>
<p>クラス 3—比較的低毒性の溶出物 通常認められる溶出物のレベルを上回る慢性注射投与による PDE 値が設定されている、非変異原性の溶出物。 ICH Q3E のクラス 3 溶出物は、安全性に関するさらなる正当化なしに、1.0 mg/day 又は化合物固有の PDE 値（以下の表及び補足文書を参照）までは安全性が確認されているとみなされる。</p>

857

858 **クラス 1 溶出物（避けるべき溶出物）**

化合物	CAS No.	急性許容曝露量 (µg/day)		慢性 PDE 値 (µg/day)		関連する素材
		経口	注射	経口	注射	
ベンゾ [a] ピレン	50-32-8	13	1.3	2.6	0.26	カーボンブラック
ビスフェノール A	80-05-7	2,083	21	417	4	ポリカーボネート及びエポキシ樹脂

859

860 クラス3抽出物（慢性注射投与によるPDE値が1 mg/day以上の、比較的低毒性の溶出物）：モノ
 861 グラフ（Supporting Documents）参照

化合物	CAS No.	化学構造
2, 6-ジ- <i>tert</i> -ブチル-4-メチルフェノール (BHT)	128-37-0	
エルカミド	112-84-5	
3-(3, 5-ジ- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸	20170-32-5	
4- <i>tert</i> アミルフェノール	80-46-6	
ゴムオリゴマー-C ₂₁ H ₄₀	114123-73-8	
脂肪酸		
カプリル酸 (C8)	124-07-5	
ノナン酸 (C9)	112-05-0	
カプリル酸 (C10)	334-48-5	
ラウリン酸 (C12)	57-10-3	
ミリスチン酸 (C14)	544-63-8	
パルミチン酸 (C16)	57-10-3	
ステアリン酸 (C18)	57-11-4	
オレイン酸 (C18)	112-80-1	
ドコサン酸 (C22)	112-85-6	

862

863

864 補遺 5：曝露限度値の設定法

865 背景

866 本ガイドラインで定義された適用可能な安全性閾値を超えるクラス 1 の溶出物及びクラス 2/3
867 の溶出物については、患者に特定の製剤を投与したときのこれらの溶出物への曝露に伴う潜在的
868 リスクを確立するために、さらなる安全性評価を実施する。製剤中の化合物への安全な曝露を裏
869 付けることを意図した Permitted Daily Exposure (PDE) 値は、現時点では、潜在的な溶出物の大
870 部分について確立されていない。さらに、現在市販されている製剤の性質は多様であり、抽出物
871 及び溶出物の安全性リスク評価は複雑であることから、設定 PDE 値のような画一的なアプローチ
872 が常に最も適切とは限らない。本ガイドラインは、個々の化合物の許容曝露レベルを設定するこ
873 とに焦点を合わせたものではないが、一般に、製剤ごとに化合物特有の限度値が必要となること
874 がある。したがって、本補遺では、リスクに基づくアプローチを用いて、様々な製剤の種類及び
875 投与シナリオにおける溶出物の安全性を適切に確立するためのガイダンスを示す。

876 溶出物に対する患者への潜在的曝露レベルの許容性を結論付けるのに十分と考えられる情報の
877 程度は様々であり、この許容性を確立するために複数の方法を採用することができる。最も直接
878 的な方法は、保守的にワーストケース・シナリオを仮定し、既に確立された安全な曝露レベルを
879 採用することである。したがって、利用可能な ICH ガイドライン（例：Q3C 又は M7）に確立さ
880 れた PDE 値が記載されている場合は、すべての必要条件が満たされているとの前提で、この値を
881 参照することで十分である。あるいは、利用可能な ICH ガイドラインで既に確立されているもの
882 と類似の方法論及び科学的原則を用いて導かれた許容可能な曝露量が、より適切、あるいは必要
883 であると考えられる場合もある。さらに別のシナリオでは、十分に明確に定義され、裏付けられ、
884 正当化された NOAEL と予想される患者曝露量との間の用量比が非常に大きく（例：>10,000）、
885 詳細な計算が必要ない場合もある。

886 特定の状況下では、許容可能な曝露量を設定するために *in vitro* 及び／又は *in vivo* 試験（最終
887 手段として）が必要と考えられる場合であっても、利用可能な *in silico* 解析及び類似化合物（代
888 替化合物）とのリードアクロスを介した科学的根拠（該当する場合）により、許容可能な曝露量
889 を設定することが推奨される。

890 様々な *in silico* 毒性学的ツールが入手可能であるが、本ガイドラインの枠組みの中で、生物学
891 的データの代わりに単独で使用できる適切に実施された評価が現時点で確立されている毒性学的
892 エンドポイントは、変異原性のみである（ICH M7 参照）。しかしながら、適切な科学的根拠が
893 あれば、*in silico*、*in vitro* 又は *in vivo* モデルを用いた他の毒性学的エンドポイントの予測を安全性
894 リスクアセスメントに組み入れ、Weight of Evidence（科学的根拠の重み付け）かつリスクベース
895 のアプローチにおいて既存のデータを補完すべきである。これらの各アプローチのうち、該当す
896 る曝露経路を十分に説明できるバリデーション済みのモデルから得られたデータを優先して考慮
897 すべきである。

898 多数の潜在的な溶出物に関する毒性データセットは限られているか、あるいは欠如しているた
899 め、リードアクロスアプローチも組み入れることができる。リードアクロスアプローチでは、関
900 連する毒性データを有する単一の（又は複数の）代替化合物の毒性データを用いて、Weight of
901 Evidence アプローチの一環として、又は関心のある溶出物に関するデータがない場合の代替とし

902 て、関心のある溶出物の安全性評価を裏付ける。代替化合物を用いた安全性評価では、その代替
 903 化合物を選択する根拠を明確に示す必要がある。適切な代替化合物を選択する際には、作用機序、
 904 主要なトキシコフォアとその周囲の化学的環境（例：生物活性に影響を与える可能性のある官能
 905 基の存在）、全体的な構造の類似性、トキシコキネティクスの性質、物理的・化学的性質（極性、
 906 溶解性、イオン化性、分子量等）等、様々な特性を（わかっている場合には）考慮すべきである。
 907 正当な理由がある場合は、*in silico* ツール及びNAMのデータを用いて代替化合物の選択を裏付け
 908 ることができ、リードアクロスアプローチに情報を提供することができるが、上記の基準を考慮
 909 する必要がある。対象とする溶出物の安全性評価に代替化合物をどのように組み込むかについて
 910 は、科学的に正当化されるべきである。また、許容可能な曝露レベルの決定に用いる場合（以下
 911 の F7 の考察を参照）のように、リードアクロスアプローチに関連する潜在的な不確実性も示し、
 912 適切に説明すべきである。

913

914 評価され、安全性評価に組み入れられるべきデータ

915 特定の製剤中の溶出物の安全性を確立するためには、化合物の詳細な安全性評価を実施すべき
 916 である。含まれるデータ項目（データがある場合）を以下に示す。また、これらのデータセット
 917 の適切性及び品質についても評価すること。既に述べたように、*in silico* 解析を用いて代替化合
 918 物データを使用する場合も、すべて安全性評価に含め、その正当性を示すべきである。さらに、
 919 観察された複数の溶出物を評価のためにグループ化する場合は、このグループ化の詳細及び根拠
 920 を含めるべきである。

921 薬理学的/生物学的データ

922 • 総合的な安全性評価に影響を与えるような生物学的作用の可能性を示唆する *in vivo* 又は *in*
 923 *vitro* データが得られているかどうか検討すること（例：内分泌攪乱作用、抗コリン作用）。

924 トキシコキネティクス (TK)

925 • 製剤の投与経路に対応するデータを評価し、要約する。
 926 • 特に投与経路間の外挿が必要な場合は、吸収と生物学的利用率の間の潜在的な差を考慮す
 927 る。
 928 • 生体内蓄積の可能性を考慮すべきである。

929 全身毒性

930 • 関連する急性、亜急性／亜慢性及び慢性毒性試験を要約する。
 931 • データのヒトへの外挿性を示す。
 932 • ヒトの全身毒性の可能性を評価するための重要な（単一又は複数の）試験を明確にする。

933 感作性／局所刺激性

934 • 関連する入手可能な臨床及び非臨床データ（正当な理由があれば、*in silico* の評価により補
 935 足）を要約する。
 936 • 規制上の分類（又はその欠如）を適宜利用してもよい。

937 生殖発生毒性試験 (DART)

938 • 入手可能な DART 試験の要約に加えて、内分泌攪乱特性に関するデータ及び／又は分類を
 939 評価し、含めること。

940 遺伝毒性及びがん原性試験

- 941 • 得られているデータを要約し、ヒトへの外挿性を示す。
- 942 • データが利用できない場合は、ICH M7 に準拠した *in silico* 法を用いて評価する。
- 943 (注：ICH M7 クラス 4 は溶出物には適用されない)
- 944 • 遺伝毒性及び／又はがん原性の発現機序は、曝露量の許容範囲を決定する上で特に重要で
- 945 あることから、適宜記載すべきである。

946 追加情報

- 947 • 入手可能であれば、安全性評価に関連する追加情報も含める。
- 948 • 例：既存の健康に基づくリスク限度値／評価、臨床及び疫学データ、類似／関連化合物の
- 949 毒性データ

950

951 許容可能な曝露量の算出

952 PDE の概念は、Acceptable Intake (AI) 等の他の健康に基づく曝露限度値に加えて、ICH ガイド

953 ラインにおいて健康に基づく曝露限度値として導入されている。PDE 値算出のプロセスは、ガイ

954 ドライン間で概ね整合している。これと同じ基本的な手法を用いて、本ガイドラインで特定され

955 ている QT を裏付ける PDE 値を算出している（ただし、生物学的利用率に関する修正係数及びリ

956 ードアクロスを用いる場合の修正係数が追加されている）。このアプローチを以下に簡潔に説明

957 し、要約する。このアプローチは、特定の製剤中の溶出物の許容曝露レベルの根拠として使用する

958 ことができる。

959 ここに記載した許容曝露量を導くための方法は、他の ICH ガイドラインに記載されている PDE

960 算出法に基づいているが、許容曝露量は必ずしも PDE 値と同じではないことに留意すべきであ

961 る。PDE は定義上、生涯曝露量であり、多くの製品に適用されるが、製品固有の許容曝露量は曝

962 露期間及び最大 1 日投与量を考慮に入れている。上記のように溶出物について入手可能なデータ

963 及び情報をレビュー及び評価した後、適切な Point of Departure (PoD) を選択し、修正係数 (F1

964 ～F7) を適用することから導出プロセスを開始する。使用した動物種、曝露経路及び曝露期間、

965 モニタリングした毒性学的エンドポイント、並びに試験データの品質を考慮して、最も適切な試

966 験に基づき PoD を選択すべきである。正当な理由があれば、必ずしも最も低い NO(A)EL を PoD

967 として選択しなくてもよい。既存の ICH ガイドラインでは、種間及び種内のばらつき（それぞれ

968 F1 及び F2）、PoD が得られた試験の試験期間 (F3)、毒性の重症度 (F4) 及び NOAEL がいない

969 ことを考慮する係数 (F5) に対して特定の修正係数が用いられてきた。溶出物は広いケミカルス

970 ペースをカバーするため、様々な投与経路による生物学的利用率は異なる可能性がある。毒性デ

971 ータは 1 つの投与経路についてのみ得られることが多いため、本ガイドラインでは、投与経路間

972 の外挿が必要な場合に生物学的利用率の違いを考慮する目的で、修正係数 (F6) の追加が推奨さ

973 れている。さらに、前述のように、代替化合物の PoD (リードアクロスアプローチ) が必要とな

974 る場合もある。そのため、この代替化合物の使用に関する不確実性を考慮して、別の修正係数

975 (F7) を用いることが推奨される。

976 F1～F5 の値の選択基準は既存の ICH ガイドラインに詳述されているため、本ガイドラインで

977 は繰り返さないが、溶出物に関して新たに導入された修正係数 (F6 及び F7) を以下に要約する。

978

979 **F6 = 曝露経路を外挿するための修正係数**（例：経口から注射）。

980 製剤の予定曝露経路を介した溶出物に関する十分な毒性データがない場合は、F6 を用いて、
 981 PoD 試験の投与経路と製剤の曝露経路との間の生物学的利用率の関連する差を調整する。理想的
 982 には、F6は親化合物の生物学的利用率に基づくべきである。放射性標識体を用いた試験を用いる
 983 場合には、放射性標識体が未変化体なのか、代謝物なのか、あるいは未変化体と代謝物の混合物
 984 なのかが明らかではないため、吸収されたものとして扱う。データの質が良好であれば、相対的
 985 生物学的利用率の推定値を用いて F6 に直接情報を提供することができる。生物学的利用率の推
 986 定値が明らかに不確実である場合には、代わりにデフォルト係数を適用してもよい。例えば、注
 987 射投与での許容曝露量を導くために経口投与毒性データを用いる場合：

988 経口生物学的利用率が 1%未満の場合、F6 = 100（修正係数 100 で除す）

989 経口生物学的利用率が 1%以上 50%未満の場合、F6 = 10（修正係数 10 で除す）

990 経口生物学的利用率が 50%以上 90%未満の場合、F6 = 2（修正係数 2 で除す）

991 経口生物学的利用率が 90%以上の場合、F6 = 1（修正係数 1 で除す）

992 十分な *in vivo* データがない場合には、Weight of Evidence に基づく評価の一環として、又は *in*
 993 *vivo* データの代わりに、他の試験法を採用すべきである。例えば、適切に裏付けられ、科学的に
 994 正当化されていれば、NAM アプローチ（吸収及び体内クリアランスを推定する *in vitro* データと
 995 *in silico* の PBPK モデルを統合）を用いて生物学的利用率を評価するためのデータを得ることがで
 996 きる。あるいは、F6にはデフォルトの修正係数 100が提案されており、より小さい値を用いるに
 997 は妥当性の説明が必要である（例：化合物の物理化学的特性に基づいた推論）。十分に正当化さ
 998 れれば、適切な生物学的利用率のデータがあるサロゲート化合物が存在する場合には、リードア
 999 クロス法を用いてこれらのデータから生物学的利用率を推定してもよい。

1000 吸入のような一部の投与経路では、適切な F6 値を決定する際に、追加の考慮が必要とされる。
 1001 例えば、吸入毒性試験では、気道への沈着、経呼吸器吸収速度及び肺での代謝に関するデータか
 1002 ら F6に関する情報が得られる。

1003 経皮投与では、TK データを利用可能な場合は、それを全身投与量の推定に用いることができ
 1004 る。溶出物の推定 1 日総全身投与量を評価する際には、注射 QT を参照することができる。トキ
 1005 シコキネティクスデータがないため、経皮投与量を全身投与量に外挿するとき、ほとんどの有機
 1006 溶媒ベースの希釈液及び水性又は分散希釈液では、それぞれ 70%又は 50%のデフォルト吸収率が
 1007 十分に保守的であると仮定される。分子量が 500 より大きく、かつ $\log P_{ow}$ が -1 未満又は 4 を超え
 1008 る場合には、吸収係数の初期値として 10%を仮定する。溶出物は、経皮吸収を高めるために製剤
 1009 化された経皮製剤中に存在する場合、又は皮膚の完全性が損なわれる可能性がある場合、より広
 1010 範に皮膚に浸透する可能性がある。そのような場合には、より速い吸収速度を想定すべきである。

1011

1012 **F7=リードアクロス法を用いる場合に適用される修正係数**

1013 リードアクロス法を利用する場合、対象とする溶出物との類似性（相異）のレベルに応じて、
 1014 最大 5 の係数を使用することができる。一般に、本ガイドラインに記載された基準に基づいて代
 1015 替化合物が類似していると考えられる場合、F7として 1を適用することができる。

1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025
1026
1027
1028
1029
1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045

参考文献

PDE 値の妥当性を示すために引用した文献（又はその他の文書）の写しを提出すべきである。

算出された許容曝露レベル又は設定された PDE 値を超える溶出物レベルの安全域（MOS）及び妥当性

許容曝露量（例：PDE 又は AI）が決定されている各物質について、以下の式を用いて安全域を算出することができる。

$$\text{安全域} = \frac{\text{許容曝露量}}{\text{患者における曝露量}}$$

安全域が 1 未満の物質については、懸念される溶出物を減少させる又は除去する可能性のあるリスク軽減策（代替素材の選択など）を検討すべきである。あるいは、許容曝露量（例：PDE 値）を超える限度値についても、その製剤に関しては安全性上の懸念とならないことを示す必要がある。溶出物への許容曝露レベルは、製品固有の関連する考察を考慮に入れて、算出又は設定された PDE 値よりも高くなる場合がある。これには以下の状況が含まれるが、これらに限定されない。

- 患者への本剤の間歇投与
- 短期投与（30 日以内）
- 限られた患者集団（例：成人男性のみ）；
- 特定の適応症（例：生命を脅かすもの、アンメットメディカルニーズ、希少疾患）

さらに、患者に一生涯より短い期間投与される医薬品では、短期曝露の毒性試験を PoD として選択する場合に、通常適用される値よりも低い F3 値を用いることが適切な場合があることに留意すべきである。この場合には、PDE 値ではなく、許容曝露量が導かれる。より長期の追加の動物試験が利用可能な場合であっても、それらの試験の NOAEL 値はより短期の曝露には関連しない可能性のある所見に基づいている可能性があり、したがって、当該医薬品の最も適切な PoD ではない可能性がある。このような状況下では、短期曝露の毒性試験が PoD として許容される場合もあるが、これには LD₅₀ 試験は含まれない。

医薬品が間欠的に投与される場合、データによって裏づけられれば、ICH Q3D に記載した F2 についてのサブファクターアプローチを適用することができる。あるいは、F3 の値を変更してもよい。

1046 表 A.5.1 溶出物の適格性評価が必要な場合に、**Weight of Evidence** に関する説明にあたっての考
 1047 慮事項の例。可能であれば、動物を用いない方法を優先すべきである。

毒性学的 エンドポイント	動物を用いない方法 (妥当性を示す)	<i>in vivo</i> モデル
全身毒性	リードアクロス法	ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに記述された安全性評価試験 地域ガイダンス (米国薬局方等)
局所毒性	リードアクロス法 <i>in vitro</i> モデル: 細胞毒性 (米国薬局方<87>、<1031>) ウシ角膜混濁 (BCOP: OECD 437)	ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインに記載された安全性評価試験について考慮すべきである。 他の基準に従って評価した局所刺激性試験 (ISO 10993 等)
遺伝毒性試験	ICH M7 による <i>in silico</i> モデル	ICH M7 参照

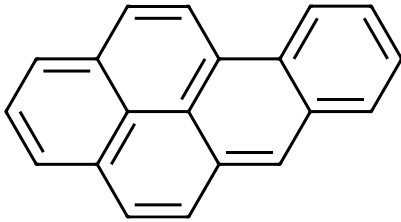
1048

1049

1050 補遺 6：クラス 1 溶出物のモノグラフ

1051 ベンゾ [a] ピレン

1052



1053

1054

1055 ベンゾ [a] ピレン (CAS No. 50-32-8) の急性許容曝露量及び慢性 PDE 値の要約

ベンゾ [a] ピレン		
投与経路	経口 (µg/day)	注射 (µg/day)
急性許容曝露量*	13	1.3
慢性 PDE 値	2.6	0.26

1056 * 急性許容曝露量は 1 カ月間以下の連日投与に適用される。

1057

1058 緒言

1059 ベンゾ [a] ピレン (BaP) は 5 つのベンゼン環が縮合した多環芳香族炭化水素 (PAH) である。
 1060 商業的に製造又は使用されることはなく、有機物の不完全燃焼の結果として生成される。カーボ
 1061 ンブラック (炭素粒子) が存在する場合、BaP が溶出する可能性がある。

1062 BaP は変異原性発がん物質であるため、以下に示す関連する許容曝露量又は PDE 値に加えて、
 1063 最新版の ICH M7 に従った管理が適切である。非変異原性のエンドポイントに基づき、ICH Q3E
 1064 では、BaP について、2 種類の経口及び 2 種類の注射における PDE 値を設定した。

1065

1066 安全性の要約及び非変異原性毒性の限度

1067 成熟動物及び幼若動物を用いた反復投与毒性試験において、BaP の経口曝露により、発生毒性
 1068 (発生神経毒性を含む)、生殖毒性及び免疫毒性が認められている。全体として、ヒトを対象と
 1069 した試験では、動物で認められた毒性作用と概ね類似した毒性作用が報告されており、BaP 曝露
 1070 に伴う危険性を裏付ける定性的なエビデンスが得られている。

1071 BaP の重要な非変異原性作用に基づき、新生児ラットを用いた GLP 非適用の経口投与による発
 1072 生毒性試験 (Chen et al., 2012) を経口及び注射 PDE 値算出のための PoD 試験として選択した。

1073

1074 経口許容曝露量及び PDE

1075 Chen et al., 2012 によるラットの神経発達試験では、0、0.02、0.2 及び 2 mg/kg の用量の BaP を
 1076 生後 5~11 日に経管経口投与した。3 つの行動検査 (Morris 水迷路、高架式十字迷路及びオープ
 1077 ンフィールド試験) における反応の変化が、異常行動の重要な影響を示す方法として選択された。
 1078 これは、群/試験間の観察結果の一貫性 (すなわち、これらの反応は、幼若ラット及び成熟ラッ
 1079 トの 2 つの異なるコホートで影響を受けた。これらの行動検査では、すべての試験で同様の効果
 1080 が認められた) 及びこれらの反応の感度、並びに投与群で観察された効果の用量反応関係を踏ま
 1081 えたものである。3 つのエンドポイントそれぞれのベンチマークドーズ (BMD) モデリングの結

1082 果、1 標準偏差における BMD 下限値 (BMDL_{1SD}) は 0.092–0.16 mg/kg/day の範囲であった。神経
 1083 発達試験から得られた PoD を代表する用量として、範囲下限である 0.092 mg/kg/day を選択した。

1084

経口	
PoD	0.092 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (幼若ラット)	7
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間：生後 5～11 日)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 5：PoD 試験では脳発達の重要 期間がカバーされていない
F4 (行動への影響)	5
F5 (BMDL _{1SD})	1
F6 (PoD 経路外挿)	該当なし
急性許容曝露量 = 0.092 mg/kg/day × 50 kg / (7 × 10 × 1 × 5 × 1) = 0.013 mg × 1,000 µg/mg = 13 µg/day	
慢性 PDE 値 = 0.092 mg/kg/day × 50 kg / (7 × 10 × 5 × 5 × 1) = 0.0026 mg × 1,000 µg/mg = 2.6 µg/day	

1085

1086 注射による許容曝露量及び PDE

1087 注射投与による反復投与毒性試験が実施されていないため、同じ PoD 試験を用いることとし、
 1088 BaP の物理化学的特性 (分子量 = 252.3 g/mol 及び予測 LogP = 3.0 (PubChem, 2024)) に基づき、
 1089 生物学的利用率の修正係数 (F6) を含めて、注射 PDE を算出した。

1090

注射	
PoD	0.092 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (幼若ラット)	7
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間：生後 5～11 日)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 5：PoD 試験では脳発達の重要 期間がカバーされていない
F4 (胎児行動への影響)	5
F5 (BMDL)	1
F6 (物理化学的特性)	10
急性許容曝露量 = 0.092 mg/kg/day × 50 kg / (7 × 10 × 1 × 5 × 1 × 10) = 0.0013 mg × 1,000 µg/mg = 1.3 µg/day	
慢性 PDE = 0.092 mg/kg/day × 50 kg / (7 × 10 × 5 × 5 × 1 × 10) = 0.00026 mg × 1,000 µg/mg = 0.26 µg/day	

1091

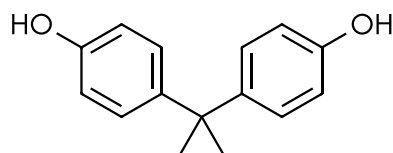
1092 参考文献

- 1093 • International Conference on Harmonisation (2023). M7(R2): Assessment and Control of DNA Reactive
 1094 (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk.
- 1095 • PubChem (2024) Compound Summary for CID 2336, Benzo[a]pyrene, National Center for
 1096 Biotechnology Information. Retrieved May 2, 2024,
 1097 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzo_a_pyrene.
- 1098 • Chen, C; Tang, Y; Jiang, X; Qi, Y; Cheng, S; Qiu, C; et al. (2012). Early postnatal benzo(a)pyrene
 1099 exposure in Sprague-Dawley rats causes persistent neurobehavioral impairments that emerge postnatally
 1100 and continue into adolescence and adulthood. Toxicol Sci 125: 248-261.
 1101 <https://academic.oup.com/toxsci/article/125/1/248/1668305>.

1102

1103 ビスフェノール A

1104



1105

1106

1107 ビスフェノール A (CAS No. 80-05-7) の急性許容曝露量及び慢性 PDE 値の要約

ビスフェノール A		
投与経路	経口 (µg/day)	注射 (µg/day)
急性許容曝露量*	2,100	21
慢性 PDE 値	420	4.2

1108 * 急性許容曝露量は 1 カ月間以下の連日投与に適用される。

1109

1110 緒言

1111 ビスフェノール A (BPA) は、メチレン水素が 2 つのメチル基に置換した 4,4'-メタンジイルジ
 1112 フェノールである。ポリカーボネートの重要な構成要素であり、また、エポキシ樹脂のモノマー
 1113 製造の前駆体である。BPA は、医薬品の製造工程で使用される直接包装及び製造設備、医薬品容
 1114 器、コンビネーション製品並びに輸液バッグ中に存在する可能性がある (Parris et al., 2020)。

1115

1116 安全性の要約及び制限毒性

1117 BPA は変異原性及び遺伝毒性を示さない。ECHA には、BPA がヒトにおいて皮膚感作性反応を
 1118 引き起こす可能性があり、受胎能や胎児毒性を引き起こす可能性があるとして記載されている。BPA
 1119 は皮膚刺激性をもたないが、眼刺激性がある (ECHA, 2024)。欧州医薬品庁 (EMA) は、ヒト
 1120 の健康リスク評価に関連する不確実性を最小限に抑えるために、最重要エンドポイントの使用を
 1121 義務付けている。ICH Q3E は EMA の見解と整合しており、医薬品中の潜在的な溶出物としての
 1122 BPA を評価するために非変異原性 PDE 値を算出した (EFSA EMA, 2023)。

1123

1124 経口許容曝露量及び PDE

1125 BPA はマウスを用いた二世世代試験で評価されている (Tyl et al., 2008)。マウスを用いた GLP
 1126 及び OECD 416 準拠試験では、0、0.018、0.18、1.8、30、300 又は 3500 ppm (約 0.003、0.03、0.3、
 1127 5、50 又は 600 mg/kg/day) の BPA を自由摂取下で混餌投与して評価した。内分泌攪乱の可能性を
 1128 評価するため、同時に陽性対照として 17β-エストラジオール (0.5 ppm、雌雄各 28 例) を混餌投
 1129 与した。

1130 F0 世代動物には、それぞれの製剤を交配前 8 週間混餌投与した (すなわち、約 14 週齢まで)。
 1131 その後、動物を 14 日間交配させた。妊娠期間 (約 20 日間) 及び授乳期間 (3 週間) を通じて投
 1132 与を継続した。

1133 いずれの用量においても、成熟動物の交尾、受胎能又は妊娠指数、卵巣の原始卵胞数、性周期、
 1134 交尾成立前の期間、出生児の性比又は出生後の生存率、精子パラメータ、生殖器重量又は病理組
 1135 織学的検査 (精巣及び前立腺を含む) に BPA に関連した影響は認められなかった。全身への影
 1136 響として、成熟動物では 300 ppm 以上で小葉中心性肝細胞肥大、雄では体重減少、腎臓及び肝臓

1137 重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大及び腎症が認められた。結論として、生殖毒性に関する
 1138 NOAELは300 ppm（約50 mg/kg/day）、成熟動物（F0）の全身毒性に関するNOELは30 ppm（約
 1139 5 mg/kg/day）であった。

1140

経口	
PoD	5 mg/kg/day
体重	50 kg
F1（マウス）	12
F2（種内変動）	10
F3（PoD試験期間：4カ月）	急性許容曝露量に対して1 慢性PDE値に対して5
F4（重度な毒性なし）	1
F5（NOEL）	1
F6（PoD経路外挿）	該当なし
急性許容曝露量 = 5 mg/kg/day × 50 kg / (12 × 10 × 1 × 1 × 1) = 2.1 mg × 1,000 µg/mg = 2,100 µg/day	
慢性PDE値 = 5 mg/kg/day × 50 kg / (12 × 10 × 5 × 1 × 1) = 0.42 mg × 1,000 µg/mg = 420 µg/day	

1141

1142 注射による許容曝露量及びPDE

1143 注射投与による反復投与毒性試験が実施されていないため、同じPoD試験を用い、生物学的利用
 1144 率の修正係数（F6）を含めて、注射PDEを算出した。非結合型BPAの経口全身生物学的利用
 1145 率は、ラットで2.8%、マウス、サル及びイヌで1%未満と報告されている（ANSES, 2013）。

1146

注射	
PoD	5 mg/kg/day
体重	50 kg
F1（マウス）	12
F2（種内変動）	10
F3（PoD試験期間：4カ月）	急性許容曝露量に対して1 慢性PDE値に対して5
F4（重度な毒性なし）	1
F5（NOEL）	1
F6（マウス経口生物学的利用率<1%）	100
急性許容曝露量 = 5 mg/kg/day × 50 kg / (12 × 10 × 1 × 1 × 100) = 0.021 mg × 1,000 µg/mg = 21 µg/day	
慢性PDE値 = 5 mg/kg/day × 50 kg / (12 × 10 × 5 × 1 × 100) = 0.0042 mg × 1,000 µg/mg = 4.2 µg/day	

1147

1148 参考文献

- 1149 • Parris P, Martin EA, Stanard B, Glowienke S, Dolan DG, Li K, et al. Considerations when deriving
 1150 compound-specific limits for extractables and leachables from pharmaceutical products: Four case
 1151 studies. Regul Toxicol Pharmacol. 2020 Dec;118:104802.
- 1152 • European Chemicals Agency (ECHA). 4,4'-isopropylidenediphenol. EC number: 201-245-8. CAS
 1153 number: 80-05-7. Bisphenol A; BPA. Eye irritation.
 1154 <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15752/7/4/3>. Accessed: April 2024.
- 1155 • German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), 2023. Report on diverging views between EFSA
 1156 and BfR on EFSA updated bisphenol A assessment.
 1157 <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/bfr-efsa-art-30.pdf>. Accessed April: 2025.

- 1158 • European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), 2023. Report on
1159 divergent views between EFSA and EMA on EFSA's updated bisphenol A assessment.
1160 <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-04/ema-efsa-article-30.pdf>. Accessed April: 2025.
- 1161 • Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, et al. Two-generation reproductive
1162 toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. Toxicol Sci. 2008 Aug;104(2):362-84.
- 1163 • ANSES, 2013. Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine.
1164 <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf>. Accessed April: 2025.
- 1165