



医薬品規制調和国際会議

ICH 調和ガイドライン

ICH Q3E : 医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン

補足資料 : クラス 3 溶出物モノグラフ

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。

ICH Q3E：医薬品の抽出物及び溶出物ガイドライン
補足資料：クラス3 溶出物モノグラフ
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。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

ICH Q3E : 医薬品の抽出物および溶出物ガイドライン

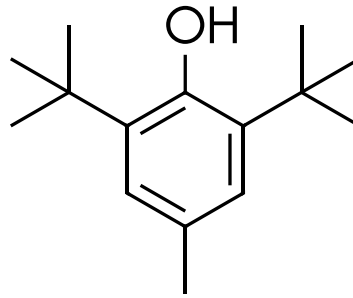
補足資料 : クラス 3 溶出物モノグラフ

目次

2,6-ジ- <i>tert</i> -ブチル-4-メチルフェノール (BHT)	4
エルカミド.....	7
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 (イルガノックス 1310) ...	10
4- <i>tert</i> -アミルフェノール	13
シス-1,1,5,5-テトラメチル-2-(1-メチルエテニル)-3-(2,2,4-トリメチルペンチル)シクロ ヘキサン (ゴムオリゴマー C ₂₁ H ₄₀)	16
一般的な脂肪酸の溶出物 (C8-C22)	19

14
15

2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノール (BHT)



16
17
18

BHT (CAS No. 128-37-0) の急性許容曝露量及び慢性 PDE 値の要約

BHT		
投与経路	経口 (µg/day)	注射 (µg/day)
急性*	25,000	12,500
慢性	25,000	12,500

19
20

* 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。

21

緒言

22
23
24
25

2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールは、一般にジブチルヒドロキシトルエン (BHT) と呼ばれ、食品、化粧品、医薬品及び石油産業で使用されるポリマーに添加される合成酸化防止剤及び/又は安定化剤である (OECD, 2002、WHO, 1986)。BHT は、医薬品の製造及び包装部品/システムに関連する溶出物又は抽出物として認められる (Parris et al., 2020)。

26
27

安全性の要約

毒性	あり	なし
変異原性		X
極めて強い又は強い皮膚感作性物質		X
皮膚及び眼刺激性	X (軽度)	
全身毒性	X (肝臓と副腎)	

28
29
30
31
32
33

食品添加物に関する FAO/WHO 合同専門家委員会 (JECFA, 1996) は、許容一日摂取量 (ADI) を 0~0.3 mg/kg/day に設定した。これは、EFSA ADI の 0.25 mg/kg/day (EFSA, 2012) と一致している。

根拠とした毒性情報

許容曝露量と PDE の根拠	
PoD 試験:	GLP 準拠の混餌による 2 世代試験及び発がん性試験 (EFSA が ADI 値を導出するために選択した試験と同一)
種:	ラット
投与量:	授乳期終了まで、25、100、500 mg/kg/day (F0 世代) を投与。F1 世代の群は、高用量が 250 mg/kg/day であったことを除き、141~144 週まで同じ用量を投与した。
毒性所見及び制限毒性:	100 mg/kg/day 以上で、肝臓 (相対重量増加、肝酵素及び総シトクロム P450 含有量の統計的に有意な増加、関連した病理組織学的所見) 並びに副腎の病理組織学的所見が観察された。
PoD:	NOAEL = 25 mg/kg/day
参考文献:	McFarlane et al, 1997

34

35 経口許容曝露量及び PDE

経口	
PoD	25 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間 : 22 カ月)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 1
F4 (肝臓所見)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (PoD 経路外挿)	非該当
F7 (リードアクロス)	非該当
急性許容曝露量 = 25 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 1) = 25 mg × 1,000 µg/mg = 25,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 25 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 1) = 25 mg × 1,000 µg/mg = 25,000 µg/day	

36

37 注射による許容曝露量及び PDE

38 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、経口投与の PoD 試験を用い、生
39 物学的利用率の修正係数 (F6) を含めて、注射 PDE 値を算出した。肝臓及び副腎に関する所見
40 は、BHT が反復経口投与後に全身の生物学的利用能を有することを示唆している。さらに、*in*
41 *silico* 予測による吸収率及び経口生物学的利用率は、それぞれ以下のとおりである。

- 42 • ヒト : 98.4%及び 51.8%
- 43 • ラット : 95.3%及び 49.1%

44 Weight of Evidence に基づいて、F6 は 2 が適用される。

45

注射	
PoD	25 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間 : 22 カ月)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 1
F4 (肝臓所見)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (全身毒性及び生物学的利用率 : 予測)	2
F7 (リードアクロス)	非該当
急性許容曝露量 = 25 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 2) = 12.5 mg × 1,000 µg/mg = 12,500 µg/day	
慢性 PDE 値 = 25 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 2) = 12.5 mg × 1,000 µg/mg = 12,500 µg/day	

46

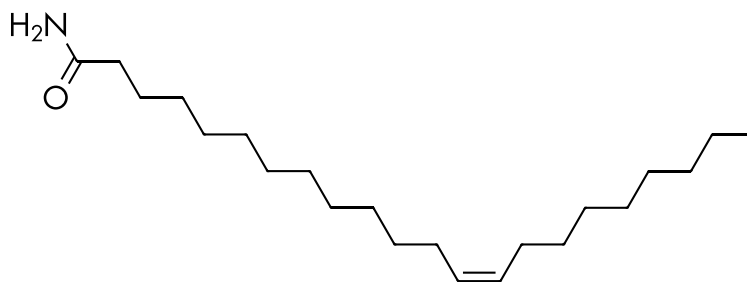
47 参考文献

- 48 • Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). SIDS Initial Assessment Report
49 For SIAM 14. Chemical: 2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT). (CAS N°: 128-37-0) Paris, France 26-28
50 March. 2002.
- 51 • World Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC
52 Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans – Some Naturally
53 Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation. 1986.
- 54 • Parris et al. "Considerations when deriving compound-specific limits for specific limits for extractables
55 and leachables from pharmaceutical products: Four case reports," Regulatory Toxicology and
56 Pharmacology, vol. 118, p. 104802, 2020.
- 57 • European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated
58 hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive - EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources
59 added to Food (ANS). The EFSA Journal 2012;10 (3).

- 60 • Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), "BHT," 1996. [Online].
61 Available: <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v35je02.htm>. [Accessed 22 12 2021].
62 • McFarlane M, Price SC, Cottrell S, Grasso P, Bremmer JN, Bomhard EM and Hinton RH, 1997. Hepatic
63 and associated response of rats to pregnancy, lactation and simultaneous treatment with butylated
64 hydroxytoluene. *Food and Chemical Toxicology* 35, 753-767.
65

66
67

エルカミド



68
69
70

エルカミド (CAS No. 112-84-5) の急性許容曝露量及び慢性 PDE 値の要約

エルカミド		
投与経路	経口 (µg/day)	注射 (µg/day)
急性*	1,000,000	100,000
慢性	200,000	20,000

71 * 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。

72
73

緒言

74 エルカミドは、エルカ酸のカルボキシル基とアンモニアの縮合反応で生成される第一級脂肪
75 族アミドであり、プラスチック製造業界では滑剤として広く使用されている (Health Canada,
76 2019)。エルカミドは、医薬品製造及び包装部品/システムに関連する潜在的な溶出物として認
77 められる。

78
79

安全性の要約

毒性	あり	なし
変異原性		X
極めて強い又は強い皮膚感作性物質		X
皮膚及び眼刺激性		X
全身毒性	X	

80
81

根拠とした毒性情報

許容曝露量と PDE の根拠	
PoD 試験:	OECD 408 及び GLP 準拠の 90 日間経口投与毒性試験
種:	ラット
投与量:	100、300、1,000 mg/kg/day (公称用量)
毒性所見及び制限毒性:	いずれの用量でも投与に関連する有害な影響は観察されなかった。
PoD:	NOAEL = 1,000 mg/kg/day
参考文献:	ECHA, 2023

82

83 経口許容曝露量及び PDE

経口	
PoD	1,000 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間 : 90 日間)	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 (NOAEL)	1
F6 (PoD 経路外挿)	非該当
F7 (リードアクロス)	非該当
急性許容曝露量 = 1,000 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×1×1×1) = 1,000 mg×1000 µg/mg = 1,000,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 1,000 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×5×1×1) = 200 mg×1,000 µg/mg = 200,000 µg/day	

84

85 注射における許容曝露量及び PDE

86 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、経口投与の PoD 試験を用いるこ
87 ととし、エルカミドの物理化学的特性 (分子量 = 337.6 g/mol 及び予測 LogP = 8.8) に基づき、生
88 物学的利用率の修正係数 (F6) を含めて、注射 PDE を算出した。したがって、F6 は 10 を適用す
89 る。

90

注射	
PoD	1,000 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間 : 90 日間)	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 (NOAEL)	1
F6 (物理化学的特性)	10
F7 (リードアクロス)	非該当
急性許容曝露量 = 1,000 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×1×1×1×10) = 100 mg×1000 µg/mg = 100,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 1,000 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×5×1×1×10) = 20 mg×1,000 µg/mg = 20,000 µg/day	

91

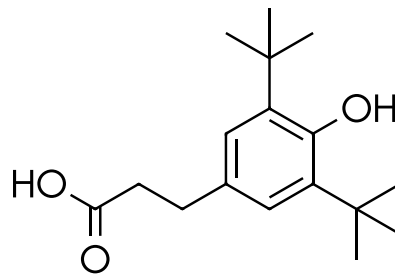
92 参考文献

- 93 • ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Skin Sensitization (001)." European Chemicals Agency
94 (ECHA).
95 <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/5/2> (accessed 28-Aug-
96 2023).
- 97 • ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Skin Irritation/Corrosion (001)." European Chemicals
98 Agency (ECHA).
99 <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/4/2> (accessed 28-Aug-
100 2023).
- 101 • ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Eye irritation (001)."
102 <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/4/3> (accessed 12.11.2023,
103 2023).
- 104 • Health Canada, "Screening Assessment - Fatty Acid Group. Chemical Abstracts Service Registry
105 Numbers: 112-84-5, 301-02-0, 68784-17-8," Environment and Climate Change Canada, Canada, Apr-
106 2019 2018. [Online].
107 Available: [https://www.canada.ca/content/dam/eccc/documents/pdf/pded/fatty-amides/Screening-
108 assessment-fatty-amides-group.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/eccc/documents/pdf/pded/fatty-amides/Screening-assessment-fatty-amides-group.pdf)

- 109 • ECHA. "(Z)-docos-13-enamide (Eucosamide) - Repeated Dose Toxicity: oral (001)." European
110 Chemicals Agency (ECHA).
111 [https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-](https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/6/2/?documentUUID=06ab1964-ea5a-45df-92a3-4158ef61588b)
112 [dossier/14899/7/6/2/?documentUUID=06ab1964-ea5a-45df-92a3-4158ef61588b](https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14899/7/6/2/?documentUUID=06ab1964-ea5a-45df-92a3-4158ef61588b) (accessed 28-Aug-
113 2023).
114

115 3-(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸 (イルガノックス 1310)

116



117

118

119 イルガノックス 1310 (CAS No. 20170-32-5) の急性許容曝露量及び慢性 PDE 値の要約

イルガノックス 1310		
投与経路	経口 (µg/day)	注射 (µg/day)
急性*	300,000	300,000
慢性	30,000	30,000

120

* 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。

121

122 緒言

123 3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニルプロパン酸 (商品名: イルガノックス 1310) はフェニル
 124 プロパン酸であり、抗酸化剤であるペンタエリスリトールテトラキス(3-(3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-
 125 ヒドロキシフェニル)プロパン酸) (商品名: イルガノックス 1010) の加水分解生成物である。イル
 126 ガノックス 1010 は、輸液バッグなどの医薬品包装の構成部品/システムに使用されるポリマ
 127 ー材料に、安定性を高めて経年劣化を防ぐために広く添加されている。イルガノックス 1310 は、
 128 医薬品の製造及び包装の構成部品/システムに関連する溶出物として認められる (Zhang F et al.,
 129 2016、Tao B et al., 2020)。

130

131 安全性の要約

毒性	あり	なし
変異原性*		X
極めて強い又は強い皮膚感作性物質*		X
皮膚及び眼刺激性*	X (フェノール基)	
全身毒性**		X

132

* *in silico* 予測に基づく

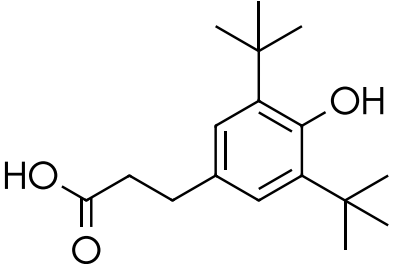
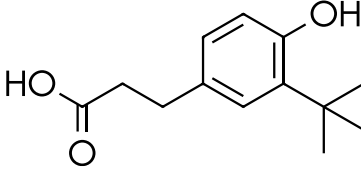
133

** 代替化合物の反復投与毒性データに基づく

134

135 イルガノックス 1310 に関する毒性試験は無いが、タニモト係数 98.5%の構造類似物質である
 136 3-(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸に関する毒性試験はある (PubChem, 2024、
 137 REACH, 2014)。3-(3-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸はイルガノックス 1310 よりも
 138 *tert*-ブチル基が 1 つ少ないため、立体障害が減少し、フェノールの反応性が高まると考えられる。
 139 追加の修正係数は不要と判断された。

140

	溶出物	代替化合物
名称	3,5-ジ- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシフェニル プロパン酸 (イルガノックス 1310)	3-(3- <i>tert</i> -ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロパン酸
構造		
CAS No.	20170-32-5	107551-67-7
分子量 (g/mol)	278.4	222.28
Log P	4.7	3

141

142

根拠とした代替化合物の毒性情報

許容曝露量と PDE の根拠	
PoD 試験:	OECD 407 準拠の 28 日間経口投与毒性試験
種:	ラット
投与量:	10、50、300 mg/kg/day
毒性所見及び制限毒性:	いずれの用量でも投与に関連する有害な影響は観察されなかった。
PoD:	NOAEL = 300 mg/kg/day
参考文献:	REACH, 2014

143

144

経口許容曝露量及び PDE

経口	
PoD	300 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間 : 28 日間)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 10
F4 (重度な毒性なし)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (PoD 経路外挿)	非該当
F7 (代替化合物選択)	1
急性許容曝露量 = 300 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 1) = 300 mg × 1,000 µg/mg = 300,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 300 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 10 × 1 × 1) = 30 mg × 1,000 µg/mg = 30,000 µg/day	

145

146

注射による許容曝露量及び PDE

147

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、経口投与の PoD 試験を用い、生物学的利用率の修正係数 (F6) を含めて、注射 PDE 値を算出した。in silico 予測による吸収率及び経口生物学的利用率はそれぞれ 100%及び 95.6%であった。

149

150

注射	
PoD	300 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間 : 28 日間)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 10
F4 (重度な毒性なし)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (物理化学的特性)	1
F7 (代替化合物選択)	1
急性許容曝露量 = 300 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×1×1×1×1) = 300 mg×1000 µg/mg = 300,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 300 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×10×1×1×1) = 30 mg×1000 µg/mg = 30,000 µg/day	

151

152

参考文献

153

- Zhang FF, Cai R, and Zhou YJ. (2016) Determination of Irganox 1310 degraded from Irganox 1010 in the extraction of three-layer co-extrusion bag for infusion. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, Volume 36, Number 5, 2016, pp. 933-937(5).

156

<https://www.ingentaconnect.com/content/jpa/ejpa/2016/00000036/00000005/art00028>.

157

- Tao B, Wang G, Yin Z, Pu X, Jiang Y, Zhang L, Cheng J, Li Y, Zhang J. (2020) Determination of the Contents of Antioxidants and Their Degradation Products in Sodium Chloride Injection for Blood Transfusion. J Anal Methods Chem. 2020 Jun 22;2020:8869576.

159

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1155/2020/8869576>.

161

- OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Prediction results of 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propanoic acid (CAS 20170-32-5) for profilers: “Protein binding by OASIS”, “Protein binding by OECD”, “Protein binding alerts for skin sensitization according to GHS”, “Protein binding alerts for skin sensitization by OASIS”, “Protein Binding Potency h-CLAT” and “Respiratory sensitization”. Predictions performed: 1-25-25.

166

- OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Prediction results of 3-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl) propanoic acid (CAS 20170-32-5) for profilers: “Eye irritation/corrosion Inclusion rules by BfR” and “Skin irritation/ corrosion Inclusion rules by BfR”. Predictions performed: 1-25-25.

169

- OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Profiler: Eye irritation/corrosion Inclusion rules by BfR. Version: 2.0. December 2016.

171

- OECD QSAR Toolbox. Version 4.5 SP1. Profiler: Skin irritation/corrosion Inclusion rules by BfR. Version: 3.0. December 2016.

173

- Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). 3-(3-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)propionic acid: Toxicity information: Repeated dose toxicity: Oral: 001 Key Experimental result. European Chemicals Agency.

176

<https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/6138/7/6/2>. Published Apr 2011.

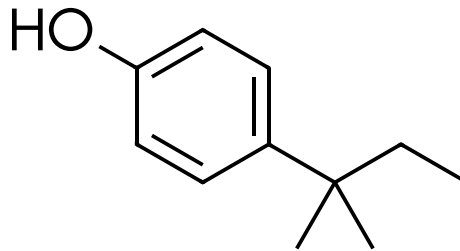
177

Updated Jan 2014. Accessed Jan 2025.

178

179
180

4-tert-アミルフェノール



181
182

4-tert-アミルフェノール (CAS No. 80-46-6) の急性許容曝露量及び慢性 PDE 値の要約

4-tert-アミルフェノール		
投与経路	経口 (µg/day)	注射 (µg/day)
急性*	50,000	25,000
慢性	5,000	2,500

184 * 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。

185

緒言

187 4-tert-アミルフェノールはアルキル化フェノールであり、洗浄剤中の抗菌成分として、また合
188 成ゴム、プラスチック素材、樹脂製造における酸化防止剤及び紫外線安定剤として使用されて
189 いる (PubChem, 2024、AICIS レポート, 2021)。包装部品/システムからの溶出物として観察さ
190 れ、報告されている。

191

安全性の要約

毒性	あり	なし
変異原性		X
極めて強い又は強い皮膚感作性物質		X
皮膚及び眼刺激性	X	
全身毒性	X 体重増加の 10~50%減少	

193

194 4-tert-アミルフェノールは、環境内分泌かく乱物質として知られているものの、人体への影響
195 はないため、このエンドポイントは制限毒性とはみなされない (ECHA, 2021)。

196

根拠とした毒性情報

許容曝露量と PDE の根拠	
PoD 試験:	経口出生前発生毒性試験
種:	ラット
投与量:	妊娠 6 日目から 15 日目まで 0、50、200、500 mg/kg/day
毒性所見及び制限毒性:	母体毒性は 200 mg/kg/day 以上 (脱毛、尿染み、異常呼吸音及び軟便の発生率増加、体重増加量及び摂餌量の 10~50%の減少)。500 mg/kg/day では、母体毒性に起因する胎児への影響 (肋骨の屈曲及び胎児体重の 6%減少) が認められた。
PoD:	母体毒性の NOAEL は 50 mg/kg/day、発達毒性の NOAEL は 200 mg/kg/day であった。
参考文献:	EA, 2008、AICIS, 2021

198

199 経口許容曝露量及び PDE

経口	
PoD	50 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間：妊娠 6 日目から 15 日目)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 10
F4 (重度な毒性なし)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (PoD 経路外挿)	非該当
F7 (リードアクロス)	非該当
急性許容曝露量 = 50 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 1) = 50 mg × 1,000 µg/mg = 50,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 50 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 10 × 1 × 1) = 5 mg × 1,000 µg/mg = 5,000 µg/day	

200
201
202
203
204
205

注射における許容曝露量及び PDE:

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、経口投与の PoD 試験を用い、生物学的利用率の修正係数 (F6) を含めて、注射 PDE 値を算出した。in silico 予測による吸収率及び経口生物学的利用率は、それぞれ 100%及び 61.7%であった。したがって、F6 は 2 を適用する。

注射	
PoD	50 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間：妊娠 6 日目から 15 日目)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 10
F4 (重度な毒性なし)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (生物学的利用率：予測)	2
F7 (リードアクロス)	非該当
急性許容曝露量 = 50 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 2) = 25 mg × 1,000 µg/mg = 25,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 50 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 10 × 1 × 2) = 2.5 mg × 1,000 µg/mg = 2,500 µg/day	

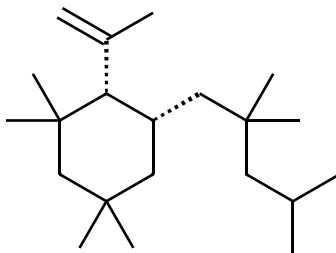
206
207

参考文献

- 208 • PubChem (2024) Compound Summary for CID 6643, 4-Tert-Amylphenol, National Center for
209 Biotechnology Information. Retrieved December 20, 2024.
210 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6643>
- 211 • Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH). m-Tolyl
212 methylcarbamate: Substance Infocard. European Chemicals Agency. [https://echa.europa.eu/substance-](https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.001.165)
213 [information/-/substanceinfo/100.001.165](https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.001.165)
- 214 • Registration, Evaluation, Authorisation & Restriction of Chemicals (REACH). p-(1,1-
215 dimethylpropyl)phenol: Toxicological Information: Sensitisation: Skin sensitisation.
216 <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/14435/7/5/2>
- 217 • USEPA/Office of Pesticide Programs; Evaluation of Database for the Reregistration Eligibility
218 Decision Document Disciplinary Chapter - Para-tertiary amyphenol (4-t-amyphenol) and its sodium
219 and potassium salts, pp.7-8 Identification Number: EPA-HQ-OPP-2005-0181-0015 (July 12, 2005).
- 220 • European Chemical Agency (ECHA) Endocrine disruptor assessment list.
221 <https://echa.europa.eu/it/ed-assessment/-/dislist/details/0b0236e18564ffda>. Published: Oct 2020.
222 Updated: Feb 2021. Accessed: May 2025
- 223 • Candidate List of substances of very high concern for Authorisation (published in accordance with
224 Article 59(10) of the REACH Regulation)

- 225 <https://echa.europa.eu/candidate-list-table/-/dislist/details/0b0236e180e22a96>
- 226 • Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme (AICIS), Phenol, 4-(1,1-dimethylpropyl)- (4-
- 227 tertpentylphenol), Evaluation statement. September 14, 2021.
- 228

229 シス-1,1,5,5-テトラメチル-2-(1-メチルエテニル)-3-(2,2,4-トリメチルペンチル)シクロ
 230 ヘキサン (ゴムオリゴマー C₂₁H₄₀)
 231



232
 233
 234

ゴムオリゴマー C₂₁H₄₀ (CAS No. 114123-73-8) の急性許容曝露量及び慢性 PDE 値の要約

ゴムオリゴマー C ₂₁ H ₄₀		
投与経路	経口 (µg/day)	注射 (µg/day)
急性*	100,000	10,000
慢性	10,000	1,000

235 * 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。
 236

237 緒言

238 シス-1,1,5,5-テトラメチル-2-(1-メチルエテニル)-3-(2,2,4-トリメチルペンチル)-シクロヘキサン
 239 (別名：ゴムオリゴマー C₂₁H₄₀) は、セスキテルペノイドと呼ばれる有機化合物のクラスに属す
 240 る。これらは、3つの連続したイソプレン単位を持つテルペンである (Feunang et al, 2016)。ゴム
 241 オリゴマー C₂₁H₄₀ は、ブチルゴムの製造及びイソプレンの共重合に使用されるオリゴマーである
 242 (Chemical Book, 2023)。ゴムオリゴマー C₂₁H₄₀ は、ゴム製の医薬品製造及び包装部品に関連する
 243 溶出物又は抽出物として認められる。
 244

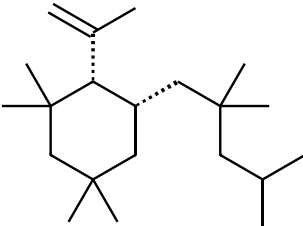
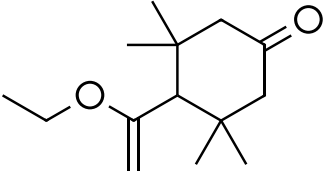
245 安全性の要約

毒性	あり	なし
変異原性*		X
極めて強い又は強い皮膚感作性物質*		X
皮膚及び眼刺激性*		X
全身毒性**		X

246 * *in silico* 予測に基づく

247 ** 代替化合物の反復投与毒性データに基づく

248
 249 ゴムオリゴマー C₂₁H₄₀ に関する全身毒性試験情報はないが、米国環境保護庁 (EPA) の Analog
 250 Identification Methodology (AIM, 2025) を用いて決定された構造類似体 3,3,5,5-テトラメチル-4-エ
 251 トキシビニルシクロヘキサノンに関する試験は利用でき、PDE 値算出の代替化合物として選択
 252 された。以下に示す分子量及び Log P の物理化学的特性に基づき、経口曝露から注射曝露への経
 253 路外挿には F6 = 10 が適用された。リードアクロスのための代替構造の選択において、追加の修
 254 正係数は不要と判断された。
 255

	溶出物	代替化合物
名称	ゴムオリゴマー C ₂₁ H ₄₀	3,3,5,5-テトラメチル-4-エトキシビニルシクロヘキサノン
構造		
CAS No.	114123-73-8	36306-87-3
分子量 (g/mol)	292.5	224.34
Log P	8.8	3.1

256

257

根拠とした代替化合物の毒性情報

許容曝露量及びPDEの根拠	
PoD試験:	OECD 422 に準拠した生殖発生毒性スクリーニング試験を含む混餌投与の複合反復投与毒性試験
種:	ラット
投与量:	1,500、5,000、15,000 ppm 又は 97、323、970 mg/kg/day。雄は交配前2週間、交配中、及び終了まで(合計29日間)曝露。雌は交配前2週間、交配中、交配後及び少なくとも4日間の授乳期間中(合計41~47日間)曝露。
毒性所見及び制限毒性:	腎臓(肉眼的及び組織学的に相関する硝子滴蓄積及び顆粒円柱)、肝臓(肉眼的所見及び肝細胞肥大)、脾臓(絶対重量及び相対重量)、並びに摂餌量及び体重の減少
PoD:	NOAEL = 97~103 mg/kg/day
参考文献:	Api et al, 2021

258

259

経口許容曝露量及びPDE

経口	
PoD	100 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD試験期間: 29日間)	急性許容曝露量に対して1 慢性PDE値に対して10
F4 (重度な毒性なし)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (PoD経路外挿)	非該当
F7 (代替化合物選択)	1
急性許容曝露量 = 100 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 1 × 1 × 1) = 100 mg × 1,000 µg/mg = 100,000 µg/day	
慢性PDE値 = 100 mg/kg/day × 50 kg / (5 × 10 × 10 × 1 × 1 × 1) = 10 mg × 1,000 µg/mg = 10,000 µg/day	

260

261

注射における許容曝露量及びPDE

262

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、経口投与のPoD試験を用い、生物学的利用率の修正係数(F6)を含めて、注射PDE値を算出した。*in silico* 予測による吸収率及び経口生物学的利用率はそれぞれ100%及び95.6%であった。

264

265

注射	
PoD	100 mg/kg/day
体重	50 kg
F1 (ラット)	5
F2 (種内変動)	10
F3 (PoD 試験期間 : 29 日間)	急性許容曝露量に対して 1 慢性 PDE 値に対して 10
F4 (重度な毒性なし)	1
F5 (NOAEL)	1
F6 (物理化学的特性)	10
F7 (代替化合物選択)	1
急性許容曝露量 = 100 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×1×1×1×10×1) = 10 mg×1,000 µg/mg = 10,000 µg/day	
慢性 PDE 値 = 100 mg/kg/day×50 kg/ (5×10×10×1×1×10×1) = 1 mg×1,000 µg/mg = 1,000 µg/day	

266

267

参考文献

268

- Feunang YD, Eisner R, Knox C, Chepelev L, Hastings J, Owen G, Fahy E, Steinbeck C, Subramanian S, Bolton E, Greiner R, and Wishart DS. (2016) ClassyFire: Automated Chemical Classification With A Comprehensive, Computable Taxonomy. *Journal of Cheminformatics*, 2016, 8:61.

270

<https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13321-016-0174-y>.

271

- Chemical Book (2023) Cyclohexane, 1,1,5,5-tetramethyl-2-(1-methylethenyl)-3-(2,2,4-trimethylpentyl)-, cis- (9CI) (CAS No. 114123-73-8). Accessed January 17, 2025.

272

[https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB75510668.htm#:~:text=Uses-,1%2C1%2C5%2C5%2DTetramethyl%2D2%2D\(in%20the%20copolymerization%20of%20isoprene](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB75510668.htm#:~:text=Uses-,1%2C1%2C5%2C5%2DTetramethyl%2D2%2D(in%20the%20copolymerization%20of%20isoprene).

274

- United States Environmental Protection Agency (US EPA). Analog Identification Methodology (AIM) Tool.

276

<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/analog-identification-methodology-aim-tool>. Accessed: Mar 2025.

277

- A.M. Api, D. Belsito, S. Biserta, D. Botelho, M. Bruze, G.A. Burton, J. Buschmann, M.A. Cancellieri, M.L. Dagli, M. Date, W. Dekant, C. Deodhar, A.D. Fryer, S. Gadhia, L. Jones, K. Joshi, M. Kumar, A. Lapczynski, M. Lavelle, I. Lee, D.C. Liebler, H. Moustakas, M. Na, T.M. Penning, G. Ritacco, J. Romine, N. Sadekar, T.W. Schultz, D. Selechnik, F. Siddiqi, I.G. Sipes, G. Sullivan, Y. Thakkar, Y. Tokura. (2021) RIFM fragrance ingredient safety assessment, 3,3,5,5-tetramethyl-4-ethoxyvinylcyclohexanone, CAS Registry Number 36306-87-3. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 149, Supplement 1. 111876, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111876>.

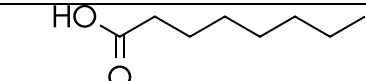
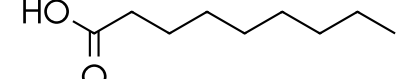
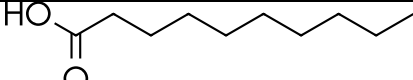
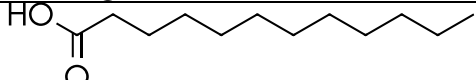
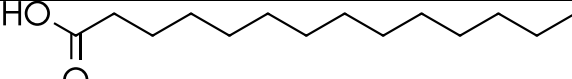
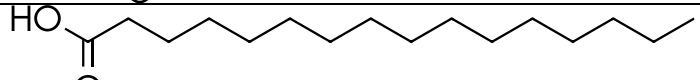
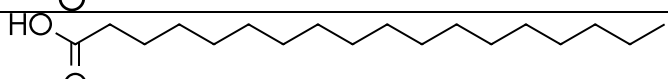
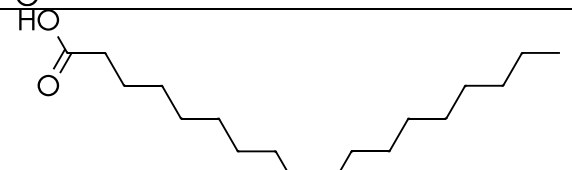
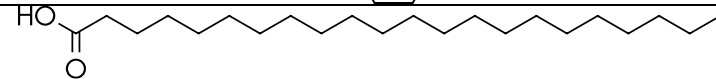
284

285

286

287

一般的な脂肪酸の溶出物 (C8-C22)

化学名 (CAS No.)	構造
カプリル酸 (C8) (124-07-5)	
ノナン酸 (C9) (112-05-0)	
カプリン酸 (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)	

289

290 緒言

291 脂肪酸は一般に、長い直鎖の脂肪族カルボン酸として定義され、通常は偶数の炭素原子から
292 構成される。脂肪族鎖は、飽和（炭素原子間に単結合のみ）、一価不飽和（二重結合を1つ含む）、
293 又は多価不飽和（二重結合を2つ以上含む）のいずれかである。本モノグラフでは、鎖長 C8～
294 C22 の飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸を対象とする。脂肪酸は内因性物質であり、食事に広く
295 存在する。また、脂肪酸は医薬品製造の原料としても広く使用され、包装部品／包装システム
296 からの溶出物及び抽出物として認められる (Jolly et al, 2022)。

297 遊離脂肪酸は、中心静脈栄養液及び脂質エマルジョン静脈注射中に存在する可能性がある。
298 ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸及びオレイン酸は、経口摂取後、一
299 般に安全と認められる、及び／又は GRAS (Generally Recognized as Safe) 物質の構成要素である
300 (米国 FDA, 2018)。ラウリン酸を除き、FDA の不活性成分データベースには、承認医薬品
301 (様々な投与経路及び剤形) に含まれるものとして記載されている。ステアリン酸は、欧州評
302 議会 (1974) によって、4000 ppm の濃度で、公衆衛生への危害なしに食品に添加できる人工香
303 料物質のリストに含まれている。

304

305 安全性の要約

306 入手可能なデータによると、C8-C22 の脂肪酸は、低～中程度の急性毒性を示し、変異原性、
307 皮膚感作性、ウサギの皮膚及び眼に対する刺激性を示さない。主要な反復投与毒性試験を以下
308 に要約する。

毒性試験概要 ノナン酸 (C9)	
試験:	OECD 407 及び GLP 準拠の 28 日間経口毒性試験
種:	ラット
投与量:	50、100、1,000 mg/kg/day
毒性所見及び制限毒性:	全身毒性の有害作用は観察されなかった
NOAEL:	1,000 mg/kg/day
参考文献:	Api et al, 2020

309

毒性試験概要 ドコサン酸 (C22)	
試験:	OECD 422 準拠の経口複合反復投与毒性試験及び生殖発生毒性スクリーニング試験
種:	ラット
投与量:	100、300、1,000 mg/kg/day
毒性所見及び制限毒性:	有害な毒性作用は観察されなかった
NOAEL:	1,000 mg/kg/day (全身毒性及び生殖発生毒性)
参考文献:	Nagao et al, 2002

310

311 脂肪酸は共通の分解経路を持ち、アセチルコエンザイム A (アセチル CoA) 又は構造的に類似
 312 した分解産物である他の主要な代謝物へと代謝される。異なる炭素鎖長、飽和・不飽和化合物、
 313 分岐鎖化合物間では、代謝クリアランスに有意な差はないと予想されるが、反応スキームの違
 314 いによって異なる化学構造を生じる (CIR, 2019)。

315 Jolly らは、8 種類の脂肪酸 (パルミチン酸、ステアリン酸、ラウリン酸、オレイン酸を含む)
 316 の既存の毒性データをレビューし、注射による健康影響に基づく曝露限界値を提案した (Jolly et
 317 al., 2022)。主な検討事項は、臨床的な注射曝露、ミセル形成能、及び心血管疾患リスクの増加を
 318 伴う低密度リポタンパク質レベルに基づくものだった。注射投与による慢性クラス特異的曝露
 319 量として 50 mg/day が提案され、毒性データが存在しない脂肪酸を含む複数の脂肪酸への曝露に
 320 適用可能と考えられた。

321

322 飽和又は一価不飽和脂肪酸 C8~C22 の許容曝露量

323 内因性及び外因性のヒトへの曝露、並びに非臨床曝露に基づき、脂肪酸の急性毒性及び慢性
 324 毒性は低いと考えられる。製品の品質を考慮し、投与経路や曝露期間に関わらず、1 種類以上の
 325 C8~C22 脂肪酸への 10 mg/day 以下の全身曝露は、正当化せずとも許容される。適切に正当化さ
 326 れた場合、それより高い曝露量も許容されうる。

327

328 参考文献

- 329 • Jolly RA, Bandara S, Bercu J, Callis CM, Dolan DG, Graham J, HaMai D, Barle EL, Maier A, Masuda-
 330 Herrera M, Moudgal C, Parker JA, Reichard J, Sandhu R, Fung ES. Setting impurity limits for endogenous
 331 substances: Recommendations for a harmonized procedure and an example using fatty acids. Regul
 332 Toxicol Pharmacol. 2022 Oct;134:105242. doi: 10.1016/j.yrtph.2022.105242. Epub 2022 Aug 11. PMID:
 333 35964842.
- 334 • US Food & Drug Administration (US FDA). US 21CFR172.860 food additive fatty acids, 2018.
- 335 • US Food & Drug Administration (US FDA) Center for Drug Evaluation and Research Inactive Ingredient
 336 Search for Approved Drug Products. Data Through: March 25, 2025
 337 Database Last Updated: April 23, 2025.
 338 Accessed May 2025: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
- 339 • Api AM, Belsito D, Biserta S, Botelho D, Bruze M, Burton GA, Buschmann J, Cancellieri MA, Dagli
 340 ML, Date M, Dekant W, Deodhar C, Fryer AD, Gadhia S, Jones L, Joshi K, Lapczynski A, Lavelle M,
 341 Liebler DC, Na M, O'Brien D, Patel A, Penning TM, Ritacco G, Rodriguez-Roperero F, Romine J,
 342 Sadekar N, Salvito D, Schultz TW, Siddiqi F, Sipes IG, Sullivan G, Thakkar Y, Tokura Y, Tsang S (2020)

343 RIFM fragrance ingredient safety assessment, nonanoic acid, CAS Registry Number 112-05-0. *Food*
344 *and Chemical Toxicology* **144**(2020):1–9. [9 pp.].
345 Available: <https://fragrancematerialsafetyresource.elsevier.com/sites/default/files/112-05-0.pdf>.
346 • Cosmetic Ingredient Review (CIR). Safety Assessment of Fatty Acids & Fatty Acid Salts as Used in
347 Cosmetics, 2019.
348 <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/facids042019finalrep.pdf>
349 • Nagao, T. et al. (2002). Combined Repeat Dose and Reproductive / Developmental Toxicity Screening
350 Test of Docosanoic acid by Oral Administration in Rats.
351 http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper112-85-6d.html.
352 Testing laboratory: Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, Hatano, Japan. Owner
353 company: Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.
354