

## 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて

(平成10年3月30日 医薬審第307号  
各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

新医薬品の製造(輸入)承認申請に際して検討される医薬品中の残留溶媒の規格及び試験方法上の取扱いに関しては、平成6年9月1日薬審第586号薬務局審査課長通知において定められているところであるが、新医薬品に係る残留溶媒の取扱いについては、下記により取り扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮願いたい。

### 記

- 1 別紙の「医薬品の残留溶媒ガイドライン」は、日米 EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)の課題の1つとして検討されたものであること。
- 2 本ガイドラインは、新医薬品に関しては、平成6年9月1日薬審第586号薬務局審査課長通知「新医薬品の規格及び試験方法の設定に関するガイドラインについて」の別添の4(9)純度試験及び同別紙「新医薬品の承認申請に際して添付すべき資料のうち区分口(構造決定、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料)の資料の作成に関するガイドライン」の2(3)の3) 純度試験を補完するものであること。
- 3 本ガイドラインの適用対象は、平成12年4月1日以降に承認申請される新医薬品であること。ただし、平成12年3月31日までに承認された新医薬品に係る承認事項一部変更承認申請(成分及び分量又は本質欄又は製造方法欄に係る変更を除く。)には適用されないこと。

### 別紙

#### 医薬品の残留溶媒ガイドライン

##### 1 はじめに

本ガイドラインの目的は、患者の安全のために医薬品中の残留溶媒の許容量を勧告することである。本ガイドラインは、医薬品の製造の際には、低毒性の溶媒を使用するように勧告するとともに、いくつかの残留溶媒について毒性学的に許容し得る限度値を示している。

医薬品中の残留溶媒は、原薬又は医薬品添加物の製造工程あるいは製剤の製造工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義される。実生産工程で用いられている技術では、それらの溶媒を完全には除去できない。原薬の合成工程では、溶媒を適切に選ぶことにより、収率を向上させたり、結晶形、純度、溶解性といった原薬の物性を決めたりすることができる場合がある。このように、溶媒は時として製造工程における決定的に重要なパラメータとなり得るものである。本ガイドラインは、医薬品添加物として意図的に用いられる溶媒及び溶媒付加物は対象としない。しかしながら、そのような場合においても、製剤中の溶媒の含量を評価し、その妥当性を示す必要がある。

残留溶媒が治療に役立つことはないので、すべての残留溶媒は、製品規格、GMP 又はその他の品質基準に適合し得るようなレベル以下に減らすべきである。製剤中には安全性データによって保証されるよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。許容できないような毒性を引き起こすことが知られているいくつかの溶媒(クラス1:表1参照)は、リスク-ベネフィットの観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されない限り、原薬、医薬品添加物又は製剤の製造においては使用を避けるべきである。クラス1ほどではないが、一定のレベル以上の毒性を示す溶媒(クラス2:表2参照)については、起こり得る有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべきである。理想的には、できるだけ低毒性の溶媒(クラス3:表3参照)を用いるべきである。本ガイドラインに含まれる溶媒の一覧表を別添1に示す。

この一覧表は、すべての溶媒を網羅したものではなく、これ以外の溶媒も使用することができる。また、そうした溶媒がこの一覧表に追加されることもあり得る。クラス1及び2に属する溶媒の限度値や溶媒のクラス分けは、新しい安全性データが得られたときには、変更される可能性がある。新しい溶媒を含む新製剤の承認申請の際には、本ガイドライン、「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:平成7年9月25日薬審第877号薬務局審査課長通知)」若しくは「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:平成9年6月23日薬審第539号薬務局審査課長通知)」又はこれら3つのガイドラインのすべてに基づいて、その溶媒の安全性を保証し得るデータを添付資料として添付する必要がある。

##### 2 ガイドラインの適用範囲

原薬、医薬品添加物及び製剤中の残留溶媒は、いずれも本ガイドラインの適用範囲に含まれる。したがって、

製造又は精製の工程の後にも溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要がある。原薬、医薬品添加物若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用されるか生成する溶媒についてのみ試験を行えばよい。医薬品の製造業者は、製剤の試験を行ってもよいし、製剤の製造に用いた各成分中の残留溶媒の含量から製剤中の含量を計算する積算的な方法を用いてもよい。計算値が本ガイドラインの勧告値以下の場合には、製剤について残留溶媒の試験を行う必要はない。しかしながら、計算値が勧告値を超える場合には、その溶媒の含量が、製剤化の過程で許容し得る量以下にまで減少したかどうかを確かめるために、製剤の試験を行う必要がある。また、製剤の製造工程で何らかの溶媒が用いられている場合にも、製剤の試験を行う必要がある。

本ガイドラインは、新原薬、新医薬品添加物又は新製剤として開発中のもので、臨床試験の段階で使用されるものには適用しない。また、既存の製剤にも適用しない。

本ガイドラインは、すべての剤型及び投与経路の医薬品に適用される。短期間の投与（30日以下）又は局所投与のような場合には、より高い残留量も許容され得る。そうした残留量が妥当かどうかはケースバイケースで判断されるべきである。

残留溶媒に関連するその他の背景となる情報を別添2に示す。

### 3 一般原則

#### (1) リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

国際化学物質安全性計画(IPCS)では、「Tolerable Daily Intake(TDI)」という用語が用いられており、一方、世界保健機構(WHO)、その他各国及び国際的な保健担当部局並びに関連団体などは、「Acceptable Daily Intake(ADI)」という用語を用いている。本ガイドラインにおいては、同じ物質のADI値として、WHOなどの定めたものと異なった値を与えることによる混乱を避けるために、「Permitted Daily Exposure(PDE)」という新しい用語を、医薬品由来の残留溶媒の許容摂取量と定義して用いることとした。

本ガイドラインにおいて評価された残留溶媒の一般名と化学構造を別添1（本ガイドラインに含まれる溶媒の一覧表）に示す。これらの溶媒がヒトの健康に及ぼし得るリスクについて評価を行い、下記の3つのクラスのいずれかに分類した。

##### ア クラス1の溶媒（医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒）

ヒトにおける発がん性が知られている溶媒、ヒトにおける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及ぼす溶媒

##### イ クラス2の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）

遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒、神経毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒

##### ウ クラス3の溶媒（低毒性の溶媒）

ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒。健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない。クラス3の溶媒は、50mg/day以上のPDE値を持つものである。

#### (2) 曝露限度値の設定法

残留溶媒のPDE値を設定するのに用いられた方法を別添3（曝露限度値の設定法）に示した。残留溶媒の限度値を設定するのに用いられた毒性データの概要は、「pharmeuropa, Vol 9, No.1 Supplement. April 1997」に公表されている。

#### (3) クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

クラス2の溶媒について限度値を設定する場合には、次の2つのオプションのいずれを利用してよい。

##### ア オプション1

表2のppmで表された濃度限度値を用いてもよい。これらの値は、1日に服用される製剤の量を10gと仮定し、式(1)を用いて計算されたものである。

$$\text{濃度(ppm)} = \frac{1000 \times \text{PDE}}{\text{服用量}} \quad (1)$$

式中、PDEはmg/dayで、また、服用量はg/dayで表される。

これらの限度値は、すべての原薬、医薬品添加物又は製剤において許容されるものとする。したがって、1日服用量が不明であるか一定しないような場合には、このオプションが適用し得る。処方中のすべての原薬及び医薬品添加物がオプション1に示された限度値に適合する場合には、これらの成分はどのような比率でも使用できる。この場合、1日服用量が10gを超えなければ、計算を行う必要はない。一日服用量が10gを超える製剤には、オプション2を適用すべきである。

##### イ オプション2

製剤中の各成分がすべてオプション1に示された限度値に適合する必要はないと考えられる。表2のmg/dayで表されたPDE値と実際の1日最大服用量から、上記の式(1)を用いて、製剤中に残留が許容される溶媒の濃度を算出してもよい。残留量を実際に可能な最小限度まで減らしたことが示された場合には、そうした限度値が許容される。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程において起こり得るばらつき的大小からみて現実的なものでなければならず、かつ現在の医薬品の製造の標準的なレベルを反映したものと

でなければならない。

オプション2を適用するには、製剤の各成分中に存在する残留溶媒の量を加算すればよい。1日当たりに摂取する溶媒の量の合計は、PDE値以下でなければならない。

オプション1とオプション2の使用例として、まず、下記の製剤中のアセトニトリル残留量への適用を考えてみる。アセトニトリルのPDE値は4.1mg/day、すなわち、オプション1での限度値は410ppmである。この製剤の1日最大服用量は5.0gであり、2種類の医薬品添加物を含んでいる。この製剤の組成及び計算により求められたアセトニトリル含量の推定値（実際に取り得る値のうちの最大値に相当する）を下記の表に示す。

| 成分      | 組成   | アセトニトリル含量 | 1日曝露量  |
|---------|------|-----------|--------|
| 原 薬     | 0.3g | 800ppm    | 0.24mg |
| 医薬品添加物1 | 0.9g | 400ppm    | 0.36mg |
| 医薬品添加物2 | 3.8g | 800ppm    | 3.04mg |
| 製 剤     | 5.0g | 728ppm    | 3.64mg |

医薬品添加物1はオプション1の限度値に適合しているが、原薬、医薬品添加物2及び製剤は適合していない。しかしながら、この製剤はオプション2のPDE値4.1mg/dayには適合しているので、本ガイドラインの勧告には適合していることになる。

次に、やはりアセトニトリルを残留溶媒とした別の例を挙げる。この製剤も1日最大服用量は5.0gであり、2種類の医薬品添加物を含んでいる。この製剤の組成及び計算により求められたアセトニトリル含量の推定値（実際に取り得る値のうちの最大値に相当する）を下記の表に示す。

| 成分      | 組成   | アセトニトリル含量 | 1日曝露量  |
|---------|------|-----------|--------|
| 原 薬     | 0.3g | 800ppm    | 0.24mg |
| 医薬品添加物1 | 0.9g | 2000ppm   | 1.80mg |
| 医薬品添加物2 | 3.8g | 800ppm    | 3.04mg |
| 製 剤     | 5.0g | 1016ppm   | 5.08mg |

この例においては、積算の結果では、製剤はオプション1の限度値にも、オプション2のPDE値にも適合していない。この場合、製造業者は、製剤化の工程でアセトニトリルの含量を減らすことができているかどうか、製剤の試験を行って調べることができる。製剤化の工程によってもアセトニトリルの含量が許容される限度値以下に減らせない場合は、製造業者は、製剤中のアセトニトリル含量を減らすための手立てを講ずべきである。すべての手立てを講じて、溶媒の残留量を許容されるレベルまで減らせなかった場合、例外的なケースに限られるが、製造業者は、本ガイドラインの勧告値に適合させるべく溶媒の残留量を減らすために行ってきた努力についての要約、及びその製剤がなぜガイドラインの勧告値を超えるレベルの残留溶媒を含むにもかかわらず必要とされるのかを示すリスク-ベネフィットの観点からの考察の内容を提出することができる。

#### (4) 分析方法

残留溶媒の測定法としては、ガスクロマトグラフ法のようなクロマトグラフィーの手法が一般に用いられる。可能ならば、薬局方に収載されている国際的に調和された残留溶媒測定法を用いるべきである。個別のケースでは、製造業者は最も適切なバリデートされた分析法を自由に選んでよい。クラス3の溶媒しか存在しない場合には、乾燥減量などの非特異的方法を用いてもよい。残留溶媒の分析法のバリデーションは、ICHの2つのガイドライン（「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）（Q2A：平成7年7月20日薬審第75号薬務局審査課長通知）」及び「分析法バリデーションに関するテキスト（実施方法）（Q2B：平成9年10月28日医薬審第338号医薬安全局審査管理課長通知）」）に従うべきである。

#### (5) 報告すべき残留溶媒のレベル

医薬品の製造業者は、本ガイドラインの要請に応えるために、医薬品添加物中又は、原薬中の溶媒の含量に関する情報を必要としている。下記の項目は、医薬品添加物又は原薬の供給業者が医薬品の製造業者に提供すべき情報の例として記載したものである。医薬品添加物又は原薬の供給業者は、下記の記載の中から該当するものを選択すればよい。

ア クラス3の溶媒のみが存在すると考えられる場合

乾燥減量が0.5%未満であること

- イ クラス2の溶媒(X, Y など)のみが存在すると考えられる場合  
 すべての溶媒がオプション1の限度値未満であること(原薬又は医薬品添加物の供給業者は, X, Y など  
 で表わされるこれらのクラス2の溶媒の名称を示す必要がある。)
- ウ クラス2の溶媒(X, Y など)及びクラス3の溶媒が存在すると考えられる場合  
 クラス2の溶媒がオプション1の限度値未満であり, かつクラス3の溶媒が0.5%未満であること  
 クラス1の溶媒が存在すると考えられる場合には, それらの溶媒を同定し, 定量する必要がある。  
 「存在すると考えられる」という表現の対象は, 製造の最終工程で使用された溶媒及び最終工程よりも  
 前の工程で使用されたが, バリデートされた工程によってもいつも除くことができるとは限らない溶媒で  
 ある。  
 クラス2又はクラス3の溶媒の残留量が, それぞれオプション1の限度値又は0.5%を超えている場  
 合には, それらの溶媒を同定し, 定量する必要がある。

#### 4 残留溶媒の限度値

##### (1) 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒

クラス1の溶媒は, 許容できない毒性を持つ, 又は環境に対して有害な影響を及ぼすなどの理由から, 原薬, 医薬品添加物及び製剤の製造には用いるべきではない。治療上著しい利点を持つ製剤を製造するために, その使用が避けられない場合でも, 特に正当化できる理由がない限り, 表1に示した限度値以下とすべきである。1,1,1-トリクロロエタンについては, 環境に有害な影響を及ぼす物質であるため, 表1に含めた。表1に示された限度値1500ppmは, 安全性データの評価に基づくものである。

表1 .クラス1の溶媒(医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒)

| 溶 媒            | 濃度限度値( ppm ) | 考 慮 し た 点   |
|----------------|--------------|-------------|
| ベンゼン           | 2            | 発がん性        |
| 四塩化炭素          | 4            | 毒性及び環境への有害性 |
| 1,2 ジクロロエタン    | 5            | 毒性          |
| 1,1 ジクロロエテン    | 8            | 毒性          |
| 1,1,1 トリクロロエタン | 1500         | 環境への有害性     |

##### (2) 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

表2に示した溶媒は, それらが有する毒性のために, 医薬品中の残留を規制すべき溶媒である。PDE値は0.1mg/dayの単位まで, 濃度限度値は10ppmの単位まで示した。表に示された値は, 測定するときに必要な分析の精度を反映するものではない。精度は, 分析法のバリデーションの際に決定されるべきである。

表2 .クラス2の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）

| 溶 媒            | PDE( mg / day ) | 濃度限度値(ppm) |
|----------------|-----------------|------------|
| アセトニトリル        | 4.1             | 410        |
| クロロベンゼン        | 3.6             | 360        |
| クロロホルム         | 0.6             | 60         |
| シクロヘキサン        | 38.8            | 3880       |
| 1,2 ジクロロエテン    | 18.7            | 1870       |
| ジクロロメタン        | 6.0             | 600        |
| 1,2 ジメトキシエタン   | 1.0             | 100        |
| N,N ジメチルアセトアミド | 10.9            | 1090       |
| N,N ジメチルホルムアミド | 8.8             | 880        |
| 1,4 ジオキサン      | 3.8             | 380        |
| 2 エトキシエタノール    | 1.6             | 160        |
| エチレングリコール      | 6.2             | 620        |
| ホルムアミド         | 2.2             | 220        |
| ヘキサン           | 2.9             | 290        |
| メタノール          | 30.0            | 3000       |
| 2 メトキシエタノール    | 0.5             | 50         |
| メチルブチルケトン      | 0.5             | 50         |
| メチルシクロヘキサン     | 11.8            | 1180       |
| N メチルピロリドン     | 48.4            | 4840       |
| ニトロメタン         | 0.5             | 50         |
| ピリジン           | 2.0             | 200        |
| スルホラン          | 1.6             | 160        |
| テトラリン          | 1.0             | 100        |
| トルエン           | 8.9             | 890        |
| 1,1,2 トリクロロエテン | 0.8             | 80         |
| キシレン*          | 21.7            | 2170       |

\*通常、60%の m キシレン、14%の p キシレン、9%の o キシレン及び17%のエチルベンゼンの混合物

(3) 低毒性の溶媒

表3に示したクラス3の溶媒は、毒性が低く、ヒトの健康に及ぼすリスクも低いと考えられる。クラス3には、通常医薬品中に含まれるレベルでヒトの健康に対して有害な影響を及ぼすことが知られている溶媒は含まれていない。しかしながら、クラス3の溶媒の多くについては、長期毒性試験又は発がん性試験が行われていない。現在入手可能なデータによれば、これらの溶媒は急性毒性試験又は短期毒性試験において低毒性であり、遺伝毒性試験においても陰性である。これらの溶媒の残留量が、50mg/day（オプシオン1では5000ppm、すなわち0.5%に相当する）以下であれば、その妥当性についての理由を示さなくても許容される。これより高い残留値についても、製造業者の製造能力やGMP遂行上の必要性から見て適当と考えられる場合には、許容されるであろう。

表3 .クラス3の溶媒(GMP又はその他の品質基準により規制されるべき溶媒)

|              |                |
|--------------|----------------|
| 酢酸           | ヘプタン           |
| アセトン         | 酢酸イソブチル        |
| アニソール        | 酢酸イソプロピル       |
| 1 ブタノール      | 酢酸メチル          |
| 2 ブタノール      | 3 メチル 1 ブタノール  |
| 酢酸 n ブチル     | メチルエチルケトン      |
| t ブチルメチルエーテル | メチルイソブチルケトン    |
| クメン          | 2 メチル 1 プロパノール |
| ジメチルスルホキシド   | ペンタン           |
| エタノール        | 1 ペンタノール       |
| 酢酸エチル        | 1 プロパノール       |
| ジエチルエーテル     | 2 プロパノール       |
| ギ酸エチル        | 酢酸プロピル         |
| ギ酸           | テトラヒドロフラン      |

(4) 適当な毒性データが見当たらない溶媒

下記の溶媒（表4）も原薬，医薬品添加物又は製剤の製造業者にとって関心のある溶媒である。しかしながら，PDE 値算出の基礎とすることのできる適当な毒性データが見当たらないものである。製造業者は，医薬品中にこれらの溶媒が残留する場合には，その残留の妥当性についての理由を提示する必要がある。

表4 適当な毒性データが見当たらない溶媒

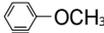
|               |              |
|---------------|--------------|
| 1,1 ジエトキシプロパン | メチルイソプロピルケトン |
| 1,1 ジメトキシメタン  | メチルテトラヒドロフラン |
| 2,2 ジメトキシプロパン | 石油エーテル       |
| イソオクタン        | トリクロロ酢酸      |
| イソプロピルエーテル    | トリフルオロ酢酸     |

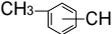
## 5 用語の定義

- (1) 遺伝毒性を有する発がん物質(genotoxic carcinogens)  
遺伝子又は染色体に作用してがんを誘発させる発がん物質。
- (2) LOEL  
lowest-observed effect level の略。
- (3) 最小作用量(lowest-observed effect level)  
曝露を受けたヒト又は動物における何らかの作用の発現頻度又は程度が生物学的に有意に増加した最小の投与量。
- (4) Modifying factor  
毒性学者の専門的判断により決定され，実験のデータをヒトの安全性に外挿するための係数。
- (5) 神経毒性(neurotoxicity)  
神経系に有害な作用を引き起こすような性質。
- (6) NOEL  
no-observed-effect level の略。
- (7) 最大無作用量(no-observed-effect level)  
曝露を受けたヒト又は動物において，いかなる作用についても，その発生頻度又は程度が生物学的に有意な増加を示さなかった最大の投与量。
- (8) PDE  
permitted daily exposure の略。
- (9) Permitted daily exposure  
医薬品中に残留する溶媒の1日当たりに摂取が許容される最大量。
- (10) 可逆的毒性(reversible toxicity)  
ある物質への曝露により発現し，曝露停止後には消失するような有害作用。
- (11) ヒトにおける発がん性が強く疑われる物質  
(strongly suspected human carcinogen)  
ヒトでの発がん性に関する疫学的な証拠はないものの，遺伝毒性は陽性で，げっ歯類での発がん性に関する明確な証拠がある物質。
- (12) 催奇形性(teratogenicity)  
妊娠中に投与した場合に，胎児に形態学的な先天異常を引き起こす性質。

## 別添 1

## 本ガイドラインに含まれる溶媒の一覧表

| 溶 媒 名  | 別 名   | 化学構造   | クラス    |
|--|---|--|--------|
| Acetic acid(酢酸)  | Ethanoic acid   | CH <sub>3</sub> COOH   | Class3 |
| Acetone(アセトン)  | 2 Propanone ;<br>Propan 2 One   | CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>  | Class3 |
| Acetonitril(アセトニトリル)   |   | CH <sub>3</sub> CN   | Class2 |
| Anisol(アニソール)  | Methoxybenzene  |    | Class3 |
| Benzen(ベンゼン)   | Benzol  |     | Class1 |
| 1 Butano(1 ブタノール)  | <i>n</i> Butyl alcohol ;<br>Butan 1 ol                                    | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O H                                  | Class3 |
| 2 Butano(2 ブタノール)  | <i>sec</i> -Butyl alcohol ;<br>Butan 2 ol                                 | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>                                | Class3 |
| Butyl acetate(酢酸ブチル)   | Acetic acid butyl ester   | CH <sub>3</sub> COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                   | Class3 |
| <i>tert</i> -Butylmethyl ether<br>( <i>t</i> ブチルメチル<br>エーテル) | 2 Methoxy 2 methyl-<br>propane  | (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub>                                    | Class3 |
| Carbon tetrachloride<br>(四塩化炭素)                              | Tetrachloromethane  | CCl <sub>4</sub>   | Class1 |
| Chlorobenzen(クロロベンゼン)  |   |    | Class2 |
| Chloroform(クロロホルム)   | Trichloromethane  | CHCl <sub>3</sub>  | Class2 |
| Cumene(クメン)  | Isopropylbenzene ;<br>(1 Methyl)ethylbenzene                              |    | Class3 |
| Cyclohexane<br>(シクロヘキサン)                                     | Hexamethylene   |    | Class2 |
| 1,2 Dichloroethane<br>(1,2 ジクロロエタン)                          | <i>sym</i> Dichloroethane ;<br>Ethylene dichloride ;<br>Ethylene chloride | CH <sub>2</sub> ClCH <sub>2</sub> Cl   | Class1 |
| 1,1 Dichloroethene<br>(1,1 ジクロロエテン)                          | 1,1 Dichloroethylene ;<br>Vinylidene chloride                             | H <sub>2</sub> C=CCl <sub>2</sub>  | Class1 |
| 1,2 Dichloroethene<br>(1,2 ジクロロエテン)                          | 1,2 Dichloroethylene ;<br>Acetylene dichloride                            | ClHC=CHCl  | Class2 |
| Dichloromethane<br>(ジクロロメタン)                                 | Methylene chloride  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>  | Class2 |
| 1,2 Dimethoxyethane<br>(1,2 ジメトキシエタン)                        | Ethyleneglycol dimethyl<br>ether ; Monoglyme ;<br>Dimethyl Cellosolve     | H <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                    | Class2 |
| N,N Dimethylacetamide<br>(N,N ジメチルアセトアミド)                    | DMA   | CH <sub>3</sub> CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                   | Class2 |
| N,N Dimethylformamide<br>(N,N ジメチルホルムアミド)                    | DMF   | HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | Class2 |
| Dimethyl sulfoxide<br>(ジメチルスルホキシド)                           | Methylsulfinylmethane ;<br>Methyl sulfoxide ; DMSO                        | (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO   | Class3 |
| 1,4 Dioxane<br>(1,4 ジオキサン)                                   | <i>p</i> Dioxane ;<br>[1,4]Dioxane  |  | Class2 |
| Ethano(エタノール)  | Ethyl alcohol   | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH   | Class3 |
| 2 Ethoxyethanol<br>(2 エトキシエタノール)                             | Cellosolve  | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                  | Class2 |
| Ethyl acetate(酢酸エチル)   | Acetic acid ethyl ester   | CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                   | Class3 |
| Ethyleneglycol<br>(エチレングリコール)                                | 1,2 Dihydroxyethane ;<br>1,2 Ethanediol                                   | HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH   | Class2 |
| Ethyl ether<br>(エチルエーテル)                                     | Diethyl ether ;<br>Ethoxyethane ;<br>1,1' Oxybisethane                    | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     | Class3 |
| Ethyl formate(蟻酸エチル)   | Formic acid ethyl ester   | HCOOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | Class3 |
| Formamide(ホルムアミド)  | Methanamide   | HCONH <sub>2</sub>   | Class2 |
| Formic acid(蟻酸)  |   | HCOOH  | Class3 |

| 溶 媒 名                                     | 別 名  | 化学構造   | クラス    |
|---|--|--|--------|
| Heptan(ヘプタン)                              | n Heptane  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$  | Class3 |
| Hexan(ヘキサン)                               | n Hexane   | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  | Class2 |
| Isobutyl acetate<br>(酢酸イソブチル)             | Acetic acid isobutyl ester                                     | $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                                  | Class3 |
| Isopropyl acetate<br>(酢酸イソプロピル)           | Acetic acid isopropyl ester                                    | $\text{CH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$   | Class3 |
| Methanol(メタノール)                           | Methyl alcohol   | $\text{CH}_3\text{OH}$   | Class2 |
| 2 Methoxyethanol<br>(2 メロキシエタノール)         | Methyl Cellosolve  | $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  | Class2 |
| Methyl acetate<br>(酢酸メチル)                 | Acetic acid methyl ester                                       | $\text{CH}_3\text{COOCH}_3$  | Class3 |
| 3 Methyl 1 butanol<br>(3 メチル 1 ブタノール)     | Isoamyl alcohol ;<br>Isopentyl alcohol ;<br>3 Methylbutan 1 ol | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$                                   | Class3 |
| Methylbutyl ketone<br>(メチルブチルケトン)         | 2 Hexanone ;<br>Hexan 2 one                                    | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COCH}_3$  | Class2 |
| Methylcyclohexane<br>(メチルシクロヘキサン)         | Cyclohexylmethane  |    | Class2 |
| Methylethyl ketone<br>(メチルエチルケトン)         | 2 Butanone ; MEK ;<br>Butan 2 one                              | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3$  | Class3 |
| Methylisobutyl ketone<br>(メチルイソブチルケトン)    | 4 Methylpentan 2 one ;<br>4 Methyl 2 pentanone ;<br>MIBK       | $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                                   | Class3 |
| 2 Methyl 1 propanol<br>(2 メチル 1 プロパノール)   | Isobutyl alcohol ;<br>2 Methylpropan 1 ol                      | $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{OH}$  | Class3 |
| N Methylpyrrolidone<br>(N メチルピロリドン)       | 1 Methylpyrrolidin 2 one ;<br>1 Methyl 2 pyrrolidinone         |  | Class2 |
| Nitromethan(ニトロメタン)                       |  | $\text{CH}_3\text{NO}_2$   | Class2 |
| Pentan(ペンタン)                              | n Pentane  | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$  | Class3 |
| 1 Pentanol<br>(1 ペンタノール)                  | Amyl alcohol ; Pentan 1 ol ;<br>Pentyl alcohol                 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$                                     | Class3 |
| 1 Propanol<br>(1 プロパノール)                  | Propan 1 ol ;<br>Propyl alcohol                                | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$   | Class3 |
| 2 Propanol<br>(2 プロパノール)                  | Propan 2 ol ;<br>Isopropyl alcohol                             | $(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$   | Class3 |
| Propyl acetate<br>(酢酸プロピル)                | Acetic acid propyl ester                                       | $\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$                                    | Class3 |
| Pyridin(ピリジン)                             |  |   | Class2 |
| Sulfolan(スルホラン)                           | Tetrahydrothiophene 1,1 dioxide                                |  | Class2 |
| Tetrahydrofuran<br>(テトラヒドロフラン)            | Tetramethylene oxide ;<br>Oxacyclopentane                      |   | Class3 |
| Tetralin(テトラリン)                           | 1,2,3,4 Tetrahydronaphthalene                                  |  | Class2 |
| Toluene(トルエン)                             | Methylbenzene  |  | Class2 |
| 1,1,1 Trichloroethane<br>(1,1,1 トリクロロエタン) | Methylchloroform   | $\text{CH}_3\text{CCl}_3$  | Class1 |
| 1,1,2 Trichloroethene<br>(1,1,2 トリクロロエテン) | Trichloroethene  | $\text{HC}=\text{CCl}_2$   | Class2 |
| Xylene*(キシレン)                             | Dimethylbenzene ; Xylo   |  | Class2 |

\* 通常60%の m キシレン ,14%の p キシレン ,9%の o キシレン及び17%のエチルベンゼンの混合物

## 別添 2

### その他の背景となる情報

#### 1 揮発性有機溶媒の環境規制

医薬品の製造にしばしば用いられる溶媒のいくつかは、環境保健クライテリア(EHC)のモノグラフや総合リスク情報システム(IRIS)中に毒性のある化学物質としてリストアップされている。国際化学物質安全性計画(IPCS)、米国環境保護庁(USEPA)、米国食品医薬品局(USFDA)などの活動の目的の中には、化学物質の許容曝露レベルを決定することが含まれている。その最終目標は、長期間にわたる環境中の化学物質への曝露によって引き起こされる有害作用から、ヒトの健康を守り、健全な環境を維持することにある。最大安全曝露量の評価は、通常、長期毒性試験の結果に基づいて行われている。長期の試験のデータがない場合には、より大きな安全係数を用いるなどの修正を加えた上で、より短い期間の毒性試験のデータを用いることができる。これらの環境規制に関する文書中に記載されているアプローチは、主として、環境、すなわち、大気、食品、飲料水、その他の媒体を通じての一般人の長期間の、あるいは一生涯にわたる曝露を考慮したものである。

#### 2 医薬品中の残留溶媒

本ガイドラインの曝露限度値は、EHC 及び IRIS のモノグラフに記載されている方法論と毒性データを用いて設定したものである。しかしながら、曝露限度値を設定する際には、医薬品の合成又は製剤化の工程で用いられている溶媒それぞれ固有の事情をも考慮する必要がある。すなわち、具体的には以下のとおりである。

- 1) 患者（一般人ではない）は、医薬品を病気の治療あるいは感染や疾病の予防のために用いる。
- 2) 大部分の医薬品については、一生涯曝露されるという仮定は必要ないが、ヒトの健康に対するリスクを低減させるための作業仮説としては適当なものである。
- 3) 残留溶媒は、医薬品の製造において避けたい要素であり、しばしば製剤の一部をなすものである。
- 4) 残留溶媒は、例外的な事情の場合を除き、勧告されたレベルを超えてはならない。
- 5) 残留溶媒の許容レベルを決定するのに用いられる毒性試験のデータは、例えば、経済協力開発機構(OECD)、EPA により、あるいはまた、FDA Red Book 中に記載されているような適切なプロトコールに基づいて試験して得られるようなものである必要がある。

## 別添 3

### 曝露限度値の設定法

クラス 1 の発癌性の溶媒のリスク評価方法としては、Gaylor-Kodell の方法が適当である(Gaylor, D.W. and Kodell, R.L. : Linear Interpolation algorithm for low dose assessment of toxic substance., J. Environ. Pathology 4, 305 (1980))。数学的モデルを用いた外挿は、信頼し得る発がん性のデータがある場合にのみ、曝露限度値の設定に適用すべきである。クラス 1 の溶媒の曝露限度値は、最大無作用量(NOEL)に、10,000 ~ 100,000 といった大きな安全係数を適用することによって決定することができる。これらの溶媒の検出や定量は、最新の分析技術によって行う必要がある。

本ガイドラインにおけるクラス 2 の溶媒の許容曝露レベルは、米国薬局方における医薬品中の曝露限度値設定の手順(Pharmacopeial Forum, Nov-Dec, 1989) 及び IPCS が化学物質のヒトの健康に及ぼすリスクを評価するために採用した方法(環境保健クライテリア170, WHO, 1994) に従って、PDE 値を計算することにより設定された。これらの方法は、USEPA(IRIS)や USFDA(Red Book)などで用いられているものと同様の方法である。PDE 値の素性についてよりよく理解してもらうために、ここでその計算法の概略について説明する。本文書の 4 の表 2 に示した PDE 値をそのまま使用する場合には、改めて計算を行う必要はない。

PDE 値は、下記のように、最も適切な動物実験における最大無作用量(NOEL)又は最小作用量(LOEL)から導かれる。

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{ヒトの体重}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5} \quad (1)$$

PDE 値は、NOEL から求めるのが望ましい。NOEL が得られない場合には、LOEL を用いることができる。本付属文書において提案された Modifying factor は、実験データを一般のヒトに外挿するためのものであり、環境保健クライテリア(EHC170, WHO, 1994) で用いられている "uncertainty factor"(不確定係数) や米国薬局方フォーラムで用いられている "modifying factor" 又は "safety factor"(安全係数) と同種のものである。投与経路にかかわらず、投与された溶媒の100%が全身性に曝露されるという仮定が、すべての計算の前提となっている。

Modifying factor は、下記のとおりである。

F1 = 種間で外挿を行うための係数。

ラットからヒトへの外挿では、

F1 = 5

マウスからヒトへの外挿では、

F1 = 12

|                   |           |
|-------------------|-----------|
| イヌからヒトへの外挿では、     | F 1 = 2   |
| ウサギからヒトへの外挿では、    | F 1 = 2.5 |
| サルからヒトへの外挿では、     | F 1 = 5   |
| その他の動物からヒトへの外挿では、 | F 1 = 10  |

F 1 は、試験に用いた動物とヒトの比表面積（体表面積：体重の比）の違いを考慮に入れている。体表面積(S)は、次式により計算される。

$$S = kM^{0.67} \quad (2)$$

ここで、M = 体重であり、定数 k には10が用いられる。後出の表に示した体重を計算に用いた。

F 2 = 個人間のばらつきを考慮した係数で、 F 2 = 10

一般に、すべての有機溶媒に対して係数10が与えられる。本文書中においても、一貫して10を用いている。

F 3 = 毒性試験の期間が短い場合に適用する変数で、定数ではない。

|  |          |
|--|----------|
| 少なくとも半生涯（げっ歯類又はウサギでは1年、ネコ、イヌ及びサルでは7年）の試験の場合、 | F 3 = 1  |
| 器官形成の全期間を試験期間に含む生殖毒性試験の場合、                   | F 3 = 1  |
| げっ歯類の6ヵ月の試験又は非げっ歯類の3年半の試験の場合、                | F 3 = 2  |
| げっ歯類の3ヵ月の試験又は非げっ歯類の2年の試験の場合、                 | F 3 = 5  |
| より短期の試験の場合、                                  | F 3 = 10 |

すべての例について、中間的な試験期間の場合には高い方の係数を用いる。例えば、げっ歯類の9ヵ月の試験の場合には係数2を用いる。

F 4 = 重篤な毒性、例えば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性又は催奇形性の場合に適用される係数。生殖毒性の場合には、下記の係数が用いられる。

|                  |          |
|------------------|----------|
| 母体毒性を伴う胎児毒性には、   | F 4 = 1  |
| 母体毒性を伴わない胎児毒性には、 | F 4 = 5  |
| 母体毒性を伴う催奇形性には、   | F 4 = 5  |
| 母体毒性を伴わない催奇形性には、 | F 4 = 10 |

F 5 = NOEL が得られていない場合に適用する変数で、定数ではない。LOEL しか得られない場合には、10までの係数を毒性の重篤度に応じて用いる。

ヒトの体重(Weight adjustment)は、成人男女の体重を50kg と仮定したものである。このような計算では、しばしば60kg あるいは70kg が標準体重として用いられるが、これに対して、このより低い体重を計算に用いることにより、さらに安全係数が追加されたことになる。体重が50kg 未満の成人の患者もいるが、それらの患者に対する配慮については、PDE 値の計算に用いた安全係数の中にすでに組み込まれているものとする。小児への使用を特に意図した医薬品に溶媒が残留している場合には、より低い体重に見合うように調整を行うのが適当であろう。

(1)式の適用例として、Pharmeuropa, Vol. 9 No. 1 - Supplement, April 1997 page S24に記載されている、マウスを用いたアセトニトリルの毒性試験を取り上げる。NOEL は50.7 mg/kg/day と算出された。この試験におけるアセトニトリルのPDE 値は、下記のように計算される。

$$PDE = \frac{50.7 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg}}{12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 4.22 \text{ mg/day}$$

この例においては、

|                 |          |
|-----------------|----------|
| マウスからヒトへの外挿で、   | F 1 = 12 |
| 個体差で、           | F 2 = 10 |
| 試験期間が13週間と短いため、 | F 3 = 5  |
| 重篤な毒性が認められないため、 | F 4 = 1  |
| NOEL が得られているため、 | F 5 = 1  |

表 本文書において計算に用いられる値

|                |          |           |            |
|----------------|----------|-----------|------------|
| ラットの体重         | 425g     | マウスの呼吸量   | 43L/day    |
| 妊娠ラットの体重       | 330g     | ウサギの呼吸量   | 1440L/day  |
| マウスの体重         | 28g      | モルモットの呼吸量 | 430L/day   |
| 妊娠マウスの体重       | 30g      | ヒトの呼吸量    | 28800L/day |
| モルモットの体重       | 500g     | イヌの呼吸量    | 9000L/day  |
| アカゲザルの体重       | 2.5kg    | サルの呼吸量    | 1150L/day  |
| ウサギの体重（妊娠、非妊娠） | 4kg      | マウスの摂水量   | 5mL/day    |
| ビーグル犬の体重       | 11.5kg   | ラットの摂水量   | 30mL/day   |
| ラットの呼吸量        | 290L/day | ラットの摂餌量   | 30g/day    |

吸入毒性試験における気体の濃度を ppm の単位から mg/L 又は mg/m<sup>3</sup>の単位へ変換するために、理想気体の状態方程式(PV=nRT)が用いられる。Pharmeuropa, Vol. 9 No. 1 - Supplement, April 1997, page S 9 に記載されている四塩化炭素（分子量153.84）の吸入による生殖毒性試験を例として次に示す。

$$\frac{n}{V} = \frac{P}{RT} = \frac{300 \times 10^{-6} \text{ atm} \times 153840 \text{ mg/mol}}{0.082 \text{ L} \cdot \text{atm/K/mol} \times 298 \text{ K}} = \frac{46.15 \text{ mg}}{24.45 \text{ L}} = 1.89 \text{ mg/L}$$

1000L = 1 m<sup>3</sup>の関係が mg/m<sup>3</sup>への変換に用いられている。

英文ガイドライン 略（じほう刊：ICH 関係通知集'98追補参照）