

薬生薬審発 0120 第 1 号
令和 5 年 1 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について

新医薬品の製造販売承認申請に際して検討される医薬品中の元素不純物の規格及び試験方法上の取扱いに関しては、平成 27 年 9 月 30 日付薬食審査発 0930 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」により定められているところですが、今般、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）において、金、銀及びニッケルの **Permitted Daily Exposure**（以下「PDE」という。）の修正、金及び銀のモノグラフの修正、並びに皮膚及び経皮曝露の元素不純物の限度値等について別紙のとおり合意されたことから、「医薬品の元素不純物ガイドライン」の一部を下記のとおり改め、令和 6 年 2 月 1 日以降に申請される新医薬品に対し適用することとするので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方御配慮お願いいたします。

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

記

上記通知「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」の別添「医薬品の元素不純物ガイドライン」について以下の改正を行った。

- 金、銀、ニッケルの PDE の修正
- 附録 3 の金及び銀のモノグラフの修正
- 附録 5 皮膚及び経皮曝露の元素不純物の限度値を追加
- その他記載整備

医薬品許可のための技術要件の調和に関する国際会議

**ICH 合意ガイドライン
元素不純物ガイドライン**

Q3D(R2)

- Part 1 – 付録 2 の抜粋: 金、銀、ニッケルの PDE の修正
- Part 2 – 付録 3 の抜粋: 金のモノグラフの修正
- Part 3 – 付録 3 の抜粋: 銀のモノグラフの修正
- Part 4 – 付録 5 の追加

Q3D
文書改訂履歴

コード	履歴	日付
Q3D(R2)	ステップ 2 における ICH 総会の規制当局メンバーによる承認とパブリックコメントの為の公開	2020 年 9 月 25 日
Q3D(R1)	カドミウムの吸入 PDE の改定 ステップ 4 における ICH 総会の規制当局メンバーによる承認	2019 年 3 月 22 日
Q3D(R1)	カドミウムの吸入 PDE の改定 ステップ 2 における ICH 総会の規制当局メンバーによる承認とパブリックコメントの為の公開	2018 年 5 月 18 日
Q3D	セレンの安全性評価の修正係数の値（セクション 3.1 に合わせて 2 を 10 に変更）、安全性情報の 2 つの参考文献の修正；バリウム（文献の削除）とバナジウム（参考文献の改訂）。	2014 年 12 月 16 日
Q3D	運営委員会によるステップ 4 の承認と ICH 規制当局による取り込みが勧告された。	2014 年 12 月 12 日
Q3D	関係者がコメントを提示しやすいように行番号を追加	2013 年 9 月 30 日
Q3D	署名後の軽微な編集上の訂正：付録 5 の参考文献の削除（i 頁及び 13 頁）；重複する文章の削除（4 頁）；オプション 2 をオプション 2a に変更（10 頁）；安全性基準の根拠となった毒性の項で省略された文章を挿入（35 頁）；重複した冗長な文章を削除（41 頁）；文章中の「metals」及び表 A.4.7 の標題の「metals」の参照を「elementals」及び「elements」に変更（73 頁）；ヘッダーの表 A.4.10 を削除（75 頁）。	2013 年 7 月 26 日
Q3D	署名後の誤植： <ul style="list-style-type: none"> ●表 4.1 クラス 2B 及びクラス 3 に含まれる元素不純物のリストからそれぞれ、W 及び AI が削除された。 ●表 A.2.1 Ni のクラスが 2 から 3 に変更された。 	2013 年 6 月 14 日
Q3D	ステップ 2b で運営委員会により承認され、公の協議のため公開された。	2013 年 6 月 6 日
Q3D	ステップ 2a で運営委員会により承認された。	2013 年 6 月 6 日

法的な通知：本文書は著作権により保護されており、ICH の著作権が常に認められるなら、公有使用許諾のもとで使用、複製、他の業務への組み込み、翻案、修正、翻訳又は配布することができる。本文書を翻案、修正又は翻訳する場合、原文書の変更が行われたこと、又は変更が原文書に基づくことを明確に示す、区分する、もしくは確認するための合理的な段階を踏まなければならない。原文書の翻案、修正又は翻訳が ICH により承認された、又は ICH の後援のもとに行われたという印象は避けなければならない。

本文書は「現状のまま」提供され、一切の保証を伴わない。如何なる場合も ICH 又は原文書の著者は、本文書の使用によって発生する要求、損害もしくはその他の債務に対して責めを負わない。第三者により供給された内容には、上述した許可を適用しない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書の場合、その著作権の保有者から複製の許可を取得すること。

Part 1 – 付録 2の抜粋: 金、銀、ニッケルのPDE値の修正

付録 2 : 元素不純物に係る設定 PDE 値

表 A.2.1 : 元素不純物に係る許容一日曝露量¹

元素	クラス ²	経口製剤のPDE値 µg/day	注射剤のPDE値、 µg/day	吸入剤のPDE値、 µg/day
Cd	1	5	2	3
Pb	1	5	5	5
As	1	15	15	2
Hg	1	30	3	1
Co	2A	50	5	3
V	2A	100	10	1
Ni	2A	200	20	6
Tl	2B	8	8	8
Au	2B	300	300	3
Pd	2B	100	10	1
Ir	2B	100	10	1
Os	2B	100	10	1
Rh	2B	100	10	1
Ru	2B	100	10	1
Se	2B	150	80	130
Ag	2B	150	15	7
Pt	2B	100	10	1
Li	3	550	250	25
Sb	3	1200	90	20
Ba	3	1400	700	300
Mo	3	3000	1500	10
Cu	3	3000	300	30
Sn	3	6000	600	60
Cr	3	11000	1100	3

¹ この表に記載したPDE値 (µg/day) は付録3のモノグラフに示した安全性データに基づいて設定されており、新製剤に適用される。モノグラフのPDE値は四捨五入されていない。実用のため、この表に示すPDE値は有効数字1桁又は2桁に四捨五入されている。10未満のPDE値は有効数字1桁とし、直近の単数で四捨五入する。10よりも大きいPDE値は適宜有効数字1桁又は2桁に四捨五入されている。この表の四捨五入に適用される原則は、他の投与経路から導き出したPDE値にも適用される。

² 第4項に規定されている分類

Part 1 – 付録 2の抜粋: 金、銀、ニッケルのPDE値の修正

表A.2.2 : オプション1についての元素不純物の許容濃度

製剤、原薬及び医薬品添加剤中で許容される元素不純物の濃度 (µg/g) を下表に示す。オプション1を選択して1日投与量が10 g以下の製剤中の元素不純物を評価する場合に、これらの濃度限度値を用いる。表中の数字は、表A.2.1を基にしている。

元素	クラス	経口製剤の濃度 µg/g	注射剤の濃度 µg/g	吸入剤の濃度 µg/g
Cd	1	0.5	0.2	0.3
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.6
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	30	30	0.3
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1.5	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

Part 2 – 付録 3の抜粋: 金のモノグラフの修正

金

金のPDE値の概要

金 (Au)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	322	322	3.2

序論

金 (Au) は、金属形態及び酸化数+1～+5 の状態で存在し、酸化数+1 及び+3 の状態が最も一般的である。金そのものは吸収されにくく、したがって生物学的に活性があるとは見なされていない。金は、有機合成における触媒として、担体又は塩化金及び L-Au⁺（ここで、L はホスフィン、亜リン酸塩又はアルシンである。Telles, 1998）のような複合体として用いられている。製剤中の金の唯一の由来は、触媒としての使用によるものである。金(1+)塩は、治療的に用いられる。

安全性基準の根拠となった毒性

金の毒性のほとんどの知見は、金の治療的使用に基づいている。現在利用可能な治療法では、1 価の金(1+)とイオウ配位子 (Au-S) との金塩を用いるが、金属の金も研究されている。コロイド状の金属金 (単原子金) を、30 mg/dayで1週間、次に60 mg/dayで1週間、又は逆のスケジュールで、患者10例に投与して、毒性は認められなかった。患者は、30 mg/dayで更に2年間治療を継続した。血液学的細胞毒性、腎臓の細胞毒性又は肝臓の細胞毒性の所見は認められず、リウマチ性関節炎の臨床症状及びサイトカイン・パラメータにおいてある程度の改善が認められた (Abraham and Himmel, 1997)。

金化合物を用いた長期の動物及びヒトのデータがある。金化合物を注射により投与したラット (Payne and Saunders, 1978) 及びヒト (Lee *et al.*, 1965) における腎臓の病変や、イヌにおける消化管毒性 (Payne and Arena, 1978) などの毒性が認められている。しかし、これらの試験は1価の金(1+)又は医薬品の不純物としては存在しない原子価の金を用いて実施されており、医薬品中の金のPDE値を算出するには十分に適切であるとは考えられない。

金を経口曝露時のPDE値の設定に適切な、薬品中に存在すると考えられる原子価の金の経口経路によるヒト又は動物における毒性試験は行われていない。Au(3+)はより毒性の強い形態と考えられ、触媒反応において用いられている (例えば、三塩化金)。金(3+)複合体に関しては、限られたデータしか存在しない。1つの試験で、金(3+)化合物 [Au(en)Cl₂] Cl (ジクロロエチレンジアミン-金塩³⁺イオン) は、ラットの腎臓及び肝臓において軽微な組織学的変化をもたらす。ラットにおいては、32.2 mg/kgの用量を腹腔内に14日間投与した場合に、腎尿細管壊死を認められなかった (Ahmed *et al.*, 2012)。

経口曝露時のPDE値

金の曝露に対する毒性学的に重要な評価指標は腎毒性である。腎毒性評価指標は金の毒性指標として高感度であるため、金(3+)の腹腔内投与によるラットの試験は経口曝露時のPDE値設定に使用できると考えられる。経口曝露時のPDE値を、付録1で取り上げた修正係数 (F1～F5) を考慮に入れて、以下のように算出した。

$$PDE = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10) = 322 \text{ } \mu\text{g/day}$$

PDE値の設定にLOAELを使用し、また毒性評価が完了していないので、F5として係数10を選択した。

注射による曝露時のPDE値

ヒトに金チオリンゴ酸ナトリウムを50 mg筋肉内注射した場合の生物学的利用率は95%超であった (Blocka *et al.*, 1986)。ウサギに金チオリンゴ酸ナトリウム2 mg/kgを筋肉内注射した場合の吸収率は約70%であった (Melethil and Schoep, 1987)。生物学的利用率が高いこと、また経口曝露

Part 2 – 付録 3の抜粋: 金のモノグラフの修正

時のPDE値の設定に腹腔内投与試験を使用したことから、注射曝露時のPDE値は経口曝露時のPDE値と同等である。

$$\text{PDE} = 322 \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時のPDE値

金の影響による肺の局所組織毒性の可能性を含め、吸入曝露時と注射による曝露時との関連のあるデータがないことから、経口曝露時のPDE値を修正係数100で除して吸入曝露時のPDE値を算出した（3.1項に記載されているとおり）。

$$\text{PDE} = 322 \mu\text{g/day} / 100 = 3.22\text{-}\mu\text{g/day}$$

参考文献

Abraham GE, Himmel PB. Management of rheumatoid arthritis: rationale for the use of colloidal metallic gold. *J Nutr Environ Med* 1997;7:295-305.

Ahmed A, Al Tamimi DM, Isab AA, Alkhawajah AMM, Shawarby MA. Histological changes in kidney and liver of rats due to gold (III) compound $[\text{Au}(\text{en})\text{Cl}_2]\text{Cl}$. *PLoS ONE* 2012;7(12):1-11.

Blocka KL, Paulus HE, Furst DE. Clinical pharmacokinetics of oral and injectable gold compounds. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:133-43.

Lee JC, Dushkin M, Eyring EJ, Engleman EP, Hopper J Jr. Renal Lesions Associated with Gold Therapy: Light and Electron Microscopic Studies. *Arthr Rheum* 1965;8(5):1-13.

Melethil S, Schoepp D. Pharmacokinetics of gold sodium thiomalate in rabbits. *Pharm Res* 1987;4(4):332-6.
Payne BJ, Arena E. The subacute and chronic toxicity of SK&F 36914 and SK&F D-39162 in dogs. *Vet Pathol* 1978;15(suppl 5): 9-12.

Payne BJ, Saunders LZ. Heavy metal nephropathy of rodents. *Vet Pathol* 1978;15(suppl 5):51-87.

Telles JH, Brode S, Chabanas M. Cationic gold (I) complexes: highly efficient catalysts for the addition of alcohols to alkynes. *Angew Chem Int Ed* 1998;37:1415-18.

Part 3 – 付録 3の抜粋: 銀のモノグラフの修正

銀

銀のPDE値の概要

銀 (Ag)			
	経口	注射	吸入
PDE (µg/day)	167	16.7	7.0

序論

銀 (Ag) は、主に酸化数+1 の銀化合物として存在し、酸化数+2 の状態で存在することは少ない。自然界では銀は主に極めて不溶性で安定した酸化物、硫化物及び塩として存在する。飲料水中で最も重要な銀化合物は、硝酸銀と塩化銀である。食物の多くは、10~100 µg/kg の範囲の微量の銀を含んでいる。栄養学的には銀は必須ではなく、代謝生理学的な機能も不明である。銀はエチレンからエチレンオキシドへの酸化の触媒として用いられている。銀-カドミウム合金は、不飽和カルボニル化合物の選択的水素化に用いられる。酸化銀は、有機合成において穏和な酸化剤として用いられる。

安全性基準の根拠となった毒性

銀には、変異原性はない。動物を用いた毒性試験及びヒトを対象とした労働疫学研究からは、発がん性に関する十分な証拠は得られていない。これらのデータから、銀はヒトにおいて発がん性があるとは考えられていない (ATSDR, 1990)。

ヒトが銀を摂取した場合の反応として最も感受性の高い臨床症状は、銀中毒であると考えられる。酢酸銀のトローチ剤が、禁煙に用いられている (Hymowitz and Eckholdt, 1996)。銀中毒になると不可逆的な皮膚の青灰色化が生じる。これは、銀の真皮への沈着と銀によるメラニン産生誘導が原因である。銀を高レベルで吸入すると、肺及び咽喉の刺激並びに胃痛が生じることがある (ATSDR, 1990)。

経口曝露時の PDE 値

雌性マウスの飲料水に 125 日間、硝酸銀を 0.015% 添加し (0.9 g/マウス、硝酸銀として 32.14 mg/kg、銀として 64%)、銀の潜在的な神経毒性を踏まえ、神経行動学的活動性を検討した (Rungby and Danscher, 1984)。処置動物は、対照動物と比較して自発運動が抑制されたが、他の臨床上の徴候は認められなかった。別の試験で、乳酸銀をマウスの腹腔内に 1 mg/kg 注入後に、銀が脳内に存在していることが示されている (Rungby and Danscher, 1983)。経口曝露時の PDE 値は、参照用量の 5 µg/kg/day と一致している (US EPA 2003)。付録 1 で示した修正係数 (F1~F5) を考慮して、経口曝露時の PDE 値を以下のように算出した。

$$\text{PDE} = 20 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (12 \times 10 \times 5 \times 1 \times 10) = 167 \text{ µg/day}$$

毒性学的評価がほとんど行われていないので、PDE 値の設定に LOAEL を使用したため、F5 として係数 10 を選択した。

注射による曝露時の PDE 値

銀の安全性レビューでは、1935 年に Gaul と Staud によって公表された静脈内投与によるヒトにおける一つの試験が確認されている。この試験では、12 人の患者にアルスフェナミン銀を 2~9.75 年にわたって 31~100 回静脈内投与された。本研究で示された症例に基づくと、銀皮症を引き起こす銀の最低累積投与量は金属銀として 1 g であった。銀の累積投与量が多いその他の患者で銀皮症が報告された。この試験を用いて、US EPA (2003) はこの用量を LOAEL と特定した。この試験は患者数が少なく投与量が適切に記載されていないため、注射による PDE 値を設定するには不

Part 3 – 付録 3の抜粋: 銀のモノグラフの修正

適切であると考えられた。しかし、本研究は累積投与の結果として銀皮症が同定されるという点で有用であった。

銀は粘膜表面から吸収されることが知られている。放射性標識した銀（酢酸銀として投与）を経口摂取により吸収させたとき、その約 21%が 1 週間後にも残存していた（ATSDR, 1990）。銀の経口毒性に関するレビューにおいて、Hadrup と Lam（2014）は、放射性標識された銀（硝酸銀として投与）の吸収率は 0.4 から 18%の間であり、動物種にもよるが、ヒトでは 18%であると報告している。銀の経口曝露による生物学的利用能が 1~50%であることに基づき、経口曝露時の PDE 値を修正係数 10（3.1 項に記載されているとおり）で除して注射による PDE 値を算出した。注射による曝露時の銀の推奨 PDE 値は以下の通りである。

$$\text{PDE} = 167 \mu\text{g/d} / 10 = 16.7 \mu\text{g/day}$$

吸入曝露時の PDE 値

ヒトが銀を高レベルで吸入した場合に生じる症状は主に肺及び咽喉の刺激並びに胃痛であった。金属銀及び銀の可溶性化合物の TLV 0.01 mg/m³ を用い（US DoL 2013）、付録 1 で取り上げた修正係数（F1~F5）を考慮に入れて、吸入曝露時の PDE 値を以下のように算出した。

$$\text{24 時間連続曝露換算} = \frac{0.01 \text{ mg/m}^3 \times 8 \text{ hr/day} \times 5 \text{ day/wk}}{24 \text{ hr/day} \times 7 \text{ day/wk}} = \frac{0.0024 \text{ mg/m}^3}{1000 \text{ L/m}^3} = 0.0000238 \text{ mg/L}$$

$$\text{1 日投与量} = \frac{0.0000238 \text{ mg/L} \times 28800 \text{ L/day}}{50 \text{ kg}} = 0.0014 \text{ mg/kg/day}$$

$$\text{PDE} = 0.0014 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / (1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1) = 0.007 \text{ mg/day} = 7.0 \mu\text{g/day}$$

参考文献

ATSDR. Toxicological Profile for Silver. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 1990.

Gaul LE, Staud AH. Clinical spectroscopy. Seventy cases of generalized argyrosis following organic and colloidal Ag medication. JAMA. 1935, 104:1387–1390.

Hadrup N, Lam HR. Oral toxicity of silver ions, silver nanoparticles and colloidal silver - A review. Regul Toxicol Pharmacol. 2014 68(1):1-7.

Hymowitz N, Eckholt H. Effects of a 2.5-mg silver acetate lozenge on initial and long-term smoking cessation. Prev Med 1996; 25:537-46.

Rungby J, Danscher G. Hypoactivity in silver exposed mice. Acta Pharmacol Toxicol 1984; 55:398-401.

Rungby J, Danscher G. Localization of exogenous silver in brain and spinal cord of silver exposed rats. Acta Neuropathol 1983;60(1-2):92-98.

US DoL (OHSA). 29 CFR 1910.1000 Table Z-1. Limits for air contaminants. U.S. Department of Labor. 2013.

US EPA. Silver (CASRN 7440-22-4). Integrated Risk Information System (IRIS). 2003.

付録 5：皮膚及び経皮曝露の元素不純物の限度値

目次

1	背景.....	10
2	適用範囲.....	12
3	皮膚適用製剤の安全性評価の原則.....	12
3.1	元素不純物 (EI) の経皮吸収.....	12
3.2	真皮に直接塗布された製剤の PDE 値.....	13
4	皮膚の許容 1 日曝露量 (PDE 値) の設定.....	14
4.1	皮膚修正係数 (CMF) の設定.....	14
4.2	経皮曝露の PDE 値.....	14
4.2.1	元素不純物の PDE 値の導出、ヒ素 (As) 及びタリウム (Tl) を除く.....	14
4.2.2	ヒ素の PDE 値の導出.....	15
4.2.3	タリウムの PDE 値の導出.....	15
5	ニッケル (Ni) 及びコバルト (Co) の皮膚濃度の限度値.....	15
6	製剤のリスクアセスメント.....	16
7	皮膚の PDE 値.....	18
8	参考文献.....	20

1 背景

2014 年 12 月、ICH の運営委員会で専門家作業部会が作成した ICH Q3D 元素不純物ガイドラインが承認された。このガイドラインによって、経口、注射剤及び吸入の投与経路について 24 の元素不純物 (EI) の許容 1 日曝露量 (PDE 値) が設定された。このガイドラインの 3.2 項には、他の投与経路の PDE 値を設定するための原則が記載されている。Q3D 作成の過程において、皮膚及び経皮曝露の製剤は、依然元素不純物の PDE 値が正式に設定されていないという最重要領域であることから、これらの製剤中元素不純物の PDE 値の設定についての関心が示された。付録 5 は、Q3D ガイドライン本文に提示された情報を拡張し、皮膚及び経皮投与に特化した情報を示すことを目的としている。

皮膚及び経皮曝露の限度値の設定においては、皮膚の役割が最も重要である。皮膚は外界との障壁であり、外来性物質の浸透の制限、代謝、水分損失の防止、温度制御及び免疫器官としての機能など、多くの機能を持つ複雑な組織である (Monteiro-Riviere 及び Filon, 2017)。皮膚は外側の表皮と内側の真皮の両方から成り、それぞれは複数の細胞層で構成されている。皮膚 (または経皮) 吸収、すなわち皮膚の外側から体循

Part 4 – 付録5

環への化学物質の輸送は、皮膚の特性、解剖学的位置、塗布された化学物質の性質及び塗布の特性に依存する。

吸収に対する主な障壁は、通常 15～20 層の死細胞から成る表皮の最外層（すなわち、角質層）である。角質層（角層）は、特に金属イオンのような荷電分子に対して非常に有効な障壁として働く。この理由で、有効活性成分（API）を含む物質の体循環への経皮的輸送には、通常 API の経皮吸収を補助する物理的及び化学的薬剤（例えば、浸透促進剤）が必要である。

これらの「浸透促進剤」に関して、API の透過を促進する物質は物理化学的特性の基本的相違のため通常、元素不純物には有効でないことは、注目に値する。皮膚に塗布された元素不純物の全身吸収を評価する研究は限られている。皮膚は様々な形で曝露に応答し得る。例えば、皮膚に取り込まれた水銀蒸気のおよそ半分（曝露量の 1～4%）は、曝露後数週間表皮細胞の落屑によって減少したが、一方で皮膚中の残留物は徐々に体循環中に放出された（Hursh ら, 1989）。Hostýnek ら（1993）は、銀（Ag）が優先的に皮膚中に蓄積されると述べている。入手可能なデータによると、金（Au）は不活性で体液によってイオン化しないため容易には皮膚から吸収されないことが示唆される（Lansdown, 2012）。金は、塩の形態では表皮ケラチンのスルフヒドリル基に容易に結合し、皮膚中に残留する（Lansdown, 2012）。金属結合タンパク質は、いくつかの胎仔及び成体の皮膚（例えば、表皮角化細胞の基底層及び外毛根鞘）に存在するが、その他の細胞型（例えば、エクリン腺の外分泌部）には存在しないことから、皮膚は金属を結合し代謝する能力のあることが示唆される（van den Oord and De Ley, 1994）。

これらの皮膚層の特性は共に、Hostýnek ら（1993）によってレビューされた定量的な吸収データによって説明されるように全身曝露に対する有効な障壁となることを示す。このため全身曝露は本ガイドラインの適用範囲内の評価された元素不純物のほとんどについて吸収率が 1%未満であると報告されている。元素不純物の経皮吸収については 3 項でより詳細に説明する。

本ガイドラインで評価した元素は、科学雑誌、政府の調査報告書及び研究報告書並びに規制当局の調査及び評価報告書に記載されている公開されているデータを調査することによって評価した。一般に、科学文献中の研究では、経皮吸収ではなく皮膚層からの元素不純物の消失について簡単に報告されているだけである。一般にほとんどの元素不純物と関連する対イオンに関して定量的データが欠落している（Hostýnek, 2003）。さらに、皮膚経路による職業性曝露をリスク評価するための適切な基準が存在しない。そのため、限度値の設定には元素毎という原則ではなく包括的な手法を採用した。

2 適用範囲¹

この Q3D ガイドラインの付録は、局所的効果を目的とするものか全身的効果を目的とするものかに関わらず、皮膚用及び経皮製剤（本付録を通して「皮膚適用製剤」という）に適用される。本付録は、粘膜投与（口、鼻、膣）、局所点眼、直腸、または皮下及び真皮下経路の投与を対象とする製剤には適用されない。当該付録の適用範囲でない製剤に関しては、Q3D ガイドライン本文の 3.2 項にて議論されている手法に基づいて評価する必要がある。

3 皮膚適用製剤の安全性評価の原則

文献調査は医薬品に存在し得る形態に着目するため（ガイドライン本文を参照）、評価は、無機形態の元素不純物に関する入手可能なデータを評価すること、及びデータの関連性を以下の順序、すなわちヒトの *in vivo* データ、動物の *in vivo* データ、*in vitro* データの順で順位付けすることに依存した。

局所及び全身毒性について検討した。一般に、感作性を除いて皮膚の局所毒性に関する指標は存在しない。皮膚経路による全身毒性の調査によってタリウムについて重大な全身毒性が明らかにされている。この付録で検討している元素の経皮吸収については入手可能な情報が限られているため、元素毎の単位でその吸収率に対応すること、元素毎の対応を支持するため既存の PDE 値を皮膚経路のものへ変換させることは不可能である。そのため皮膚変更因子（CMF）を用いて経皮投与の PDE 値を導出するために 100%の生物学的利用率を仮定した注射剤の PDE 値から全身作用への調整に基づいた包括的手法が開発された（4 項を参照）。経皮曝露の PDE 値は皮膚への毎日の慢性塗布に対して導出されている。

3.1 元素不純物（EI）の経皮吸収

体循環への吸収（全身吸収）の程度は元素の安全性評価において重要な要素であると考えられる。元素の皮膚浸透、吸収、全身生物学的利用率及び毒性の研究の調査から、多くの元素についてこれらのデータが欠落していることが明らかである。経皮吸収及び／又は毒性について研究されている元素の場合でも、入手可能なデータが正確な定量的解析に適することは稀であり、実験デザインが多様であるため試験間または元素間の相互比較ができない（Hostynek, 2003）。入手可能なデータは、元素不純物が通常の浸透促進剤の存在下でも健常皮膚を通して吸収され難いことを示唆している。例えば、ラットに酸化鉛を閉塞状態で適用した際の鉛の吸収は、曝露後 12 日の尿中鉛量による測定値として 0.005%未満であった。ヒトの皮膚を用いた *in vitro* システムでは酸化鉛の浸透は検出できなかった（ATSDR, 2019）。

¹ 本ガイドラインはアレルゲンの分類に関する推奨事項を提供することを目的としていない。申請者は、アレルゲンの分類及び管理に関する各国のガイダンス又は慣行等を参照すること。

Part 4 – 付録5

物質の皮膚投与後の経皮吸収及び全身への生物学的利用率に影響を及ぼし得る因子は多数存在する。これらの因子は以下のように分類することができる：

- 化合物関連因子（例えば、元素不純物の物理的状态、イオン化、溶解度、結合特性、反応性、及び対イオン）、
- 用途関連因子（例えば、塗布された濃度と全用量、塗布／曝露の持続時間、塗布の間の洗浄、表面積、同時塗布された物質／添加剤及び閉塞状態）、
- 対象関連因子（例えば、種差の比較、投与部位、皮膚の水和／年齢、温度）。

皮膚を通過する経皮浸透は元素及び化学種に固有のものであり、効果的なモデルを開発するため様々な条件で各元素を実験的に評価することが必要であろう。この複雑さのため、各製剤中の各元素不純物についての全てのシナリオに対処することは実現不可能である。

適切に設計された試験で得られている経皮投与による経皮吸収と毒性についてのデータの量が限られていることを前提として、入手可能なデータを用いて包括的で慎重な手法を開発した。経皮曝露のPDE値は、適切な毒性データが入手可能である過去に設定された元素固有の注射剤のPDE値から導出した。推測された低い定量化されていない経皮吸収に対処するため、さらにこの吸収に影響を及ぼし得る全ての潜在的因子を考慮して、ほとんどの注射剤のPDE値に10倍の係数を適用するものとする。係数10の導出と適用については下記の4項でより詳細に説明する。

3.2 真皮に直接塗布された製剤のPDE値

損傷した基底細胞層は真皮及びその周辺の血管への元素不純物の直接的な移行を容易にする可能性がある（全身吸収が増強する可能性がある）。したがって、この付録に記載の皮膚経路の一般的なPDE値は、表皮の基底細胞層が実質的に崩壊している皮膚の治療を目的とする製剤に適用することはできない。薬剤が意図的に真皮と接触することとして適用される場合（例えば、皮膚潰瘍、2度及び3度の熱傷、天疱瘡、表皮水泡症）、ガイドラインの3.3項に記載の原則に基づいて症例固有の妥当性説明を構築することが推奨される。一般にこれらの製剤の場合、注射剤のPDE値が適切な出発点である。

小さい切り傷、針による刺し傷、皮膚の擦過傷及びその他のすぐに治癒する日常の皮膚の損傷については、上記で定義したような実質的に崩壊した表皮の基底細胞層との関連性はない。そのため真皮に接触する可能性がある製剤の総量は無視できると考えられる。したがって、経皮曝露のPDE値は皮膚の擦過傷及びその他のすぐ治癒する急性の損傷の治療を目的とする製剤に適用される。

4 皮膚の許容 1 日曝露量 (PDE 値) の設定

全ての従来の元素不純物に関する経皮曝露の PDE 値は、各元素不純物の注射剤の PDE 値に皮膚修正係数 (CMF) を適用することで算出される。

4.1 皮膚修正係数 (CMF) の設定

限定的な入手可能なデータから、ほとんどの元素不純物の経皮吸収は、健常皮膚で試験した場合、先に述べたように (1 項及び 3 項) 1%未満であることが示唆されている。3.1 項で述べたように、この吸収に影響を及ぼし得る因子が複数ある。そのような因子を個別に考慮する代わりに、また信頼できる定量的経皮吸収データが相対的に欠落していることを考慮し、潜在的な全身毒性に対して保護的と考えられる手法が経皮曝露の PDE 値の導出に採用されている。これらの不確実性を考慮して、下記に述べる手法を用いて CMF が導出される。

1. ヒ素 (As) 及びタリウム (TI) 以外の元素不純物については、経皮曝露による生物学的利用率 (CBA) の最大値として 1%を用いる。
2. CBA を促進し得る様々な因子を考慮し、CBA を高目に評価するために係数 10 を適用する (調整 CBA)。
3. CMF を算出するため、注射剤の BA (100%) を調整 CBA で除する。

4.2 経皮曝露の PDE 値

経皮曝露の PDE 値は次のように算出する

$$\text{経皮曝露の PDE 値} = \text{注射剤の PDE 値} \times \text{CMF}$$

注射剤の PDE 値の算出はすでに安全係数 F1~F5 を含んでいるか、もしくは可変性と外挿性を考慮した安全係数 (付録 1 参照) も含む経口の PDE 値から導出される。したがって、皮膚の PDE 値にはこれ以上の調整は必要ない。導出された皮膚の PDE 値を表 A.5.1 に示す。

4.2.1 元素不純物の PDE 値の導出、ヒ素 (As) 及びタリウム (TI) を除く

低い CBA ($\leq 1\%$) の元素不純物の場合、CMF に 10 を適用する。

CBA が $\leq 1\%$ の元素不純物の場合、調整 CBA は $1\% \times 10 = 10\%$ である。

注射剤の BA を調整 CBA で除して CMF を導出する

$$100\%/10\% = 10$$

皮膚の PDE 値は次のように導出される：

$$\text{皮膚の PDE 値} = \text{注射剤の PDE 値} \times \text{CMF}$$

$$\text{皮膚の PDE 値} = \text{注射剤の PDE 値} \times 10$$

Part 4 – 付録5

個々の元素不純物の皮膚の PDE 値については表 A.5.1 を参照。

4.2.2 ヒ素の PDE 値の導出

無機ヒ素の場合、入手可能なデータから、経皮吸収が他のほとんどの元素不純物で観察された経皮吸収より大きい（約 5%）（ATSDR, 2016）ことが示唆される。これに基づくと、以下の計算に示すように、ヒ素の場合 CMF は 2 である。

調整 CBA の導出： $5\% \times 10 = 50\%$

注射剤の BA を調整 CBA で除して CMF を導出する

$$100\%/50\% = 2$$

皮膚の PDE 値は次のように導出される：

皮膚の PDE 値 = 注射剤の PDE 値 \times CMF

皮膚の PDE 値 = $15 \mu\text{g}/\text{day} \times 2 = 30 \mu\text{g}/\text{day}$

4.2.3 タリウムの PDE 値の導出

タリウムは非常に皮膚に吸収されやすい。定量的データが入手できないため、実質的に注射剤のレベルと同等であると仮定する。調整した PDE 値は注射剤の PDE 値と等しく、CMF として 1 を用いる。

皮膚の PDE 値は次のように導出される：

注射剤の PDE 値 = $8 \mu\text{g}/\text{day}$

皮膚の PDE 値 = $8 \mu\text{g}/\text{day} \times 1 = 8 \mu\text{g}/\text{day}$

5 ニッケル (Ni) 及びコバルト (Co) の皮膚濃度の限度値

通常皮膚適用製剤に不純物として存在する元素不純物の濃度は感作性を誘発するには不十分であると考えられる。しかし、ニッケル及びコバルトの場合、すでに感作作用を受けた個人に皮膚反応を誘発する可能性を減らすため、PDE 値に加えて濃度限度値で保証される。この濃度限度値を皮膚及び経皮濃度限度値 (CTCL) という。クロム (Cr) などの他の元素不純物が感作応答を誘発する閾値は、おおよそ皮膚の PDE 値 (Cr) と等しいか、皮膚の PDE 値よりはるかに大きいかのいずれかであり、そのため追加の管理は不要である (Nethercott ら, 1994)。

ニッケルの皮膚濃度限度値としては、元来 Menné ら, (1987) によりジメチルグリオキシム (DMG) 試験の検出限界値として $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ が設定された。直接かつ長期の皮膚接触を意図した消費者向け製品（例えば、宝飾品）におけるニッケルの使用は、EU 加盟国の Ni 規制及び EU ニッケル指令（現在は、REACH、エントリー 27、付属書 XVII）の下、この限度値によって規制されている。この指令の施行後、ニッケルアレルギーの有病率は著しく低下した (Thyssen ら, 2011; Ahlström ら, 2019)。この限

Part 4 – 付録5

度値は製剤中のニッケルの皮膚濃度の設定に使用される。患部に適用される最小単位は 1 フィンガーチップユニット (FTU) と呼ばれており、これは約 0.5 g に相当する (人差し指の先端から第一関節までに乗せた軟膏の総量と等しい)。通常、皮膚適用製剤は 1 FTU を約 250 cm² の皮膚に塗布するよう設計されている (Long 及び Finlay, 1991)。通常、皮膚の単位面積当たりに塗布される皮膚適用製剤の用量は投与部位によって変わらないことから、CTCL は投与量及び投与部位に依存しない。表面積 250 cm² の皮膚への一日当たり用量 0.5g の製剤の塗布に基づいて、以下のように製剤当たりの CTCL として 35 µg/g が得られた。最近導出されたコバルトに対するアレルギーの誘発を最小化する限度値はニッケルと同様の限度値 31~259 ppm を示したことから (Fischer ら, 2015)、コバルトについても同様の CTCL が適用される。

$$\begin{aligned} 0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week} &= 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day} \\ 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day} \times 250 \text{ cm}^2 &= 17.5 \mu\text{g}/\text{day} \\ 17.5 \mu\text{g}/\text{day} / 0.5 \text{ g}/\text{day} &= 35 \mu\text{g}/\text{g} \end{aligned}$$

6 製剤のリスクアセスメント

皮膚適用製剤の製品評価はガイドラインの 5 項に記載の内容にしたがって立案しなければならない。元素不純物の潜在的な起源、計算のオプション及び追加の管理についての留意事項は、皮膚が投与経路である製剤の場合も投与経路が経口、注射剤及び吸入である製剤の場合と同じである。

ニッケル及びコバルトの場合、製剤中の元素不純物レベルを PDE 値に対して検討するのに加え、この元素不純物の製剤中の濃度 (µg/g) を表 A.5.1 に特定された CTCL と比較して評価する必要がある。したがって製品のリスクアセスメントでは、Ni 及び Co のそれぞれの濃度の合計 (µg/day) が PDE 値以下であること、及び製剤中のそれぞれの濃度が表 A.5.1 に示す CTCL を超えていないことを確認すべきである。

ガイドラインの 5.2 項で述べているように、製剤のリスクアセスメントは、製剤中に認められる可能性が高い元素不純物を特定するため、関連する製品または構成成分に特有なデータを製品または製造プロセスから横断的に得られた情報及び知見と結びつけて検討することによって要約される。

この概要では対応する設定 PDE 値、Ni 及び Co の場合は Ni-CTCL 及び Co-CTCL と関連付けて元素不純物の実測値及び予測値の有意性を考察すべきである。元素不純物レベルの実測値の有意性の指標として、設定 PDE 値 (及びニッケル及びコバルトの場合は CTCL) の 30% のレベルを管理閾値と定義する。更なる管理の要否の決定に管理閾値を使用することができる。合計製剤中元素不純物レベル (µg/day) あるいは皮膚適用製剤中濃度 (µg/g) の実測値又は予測値が一貫して設定 PDE 値又は CTCL の 30% 未満である場合、申請者がデータを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実証すれば、更なる管理は必要とされない。

Part 4 – 付録5

皮膚適用製剤の最大総 1 日投与量は必ずしも明確に提示されていないため、元素不純物への曝露のワーストケースを適切に推定し、評価基準を設定することが、製品のリスクアセスメントには必要である (SCCP, 2006; Long, 1991, Api ら, 2008)。加えて、1 日当たりの投与回数も明らかではない。CTCL は 1 日 1 回の投与に基づき算出されることから、1 日当たりの最大投与回数及び製剤の保持時間等の複数の要因に基づいて適切な濃度を修正する必要がある。皮膚感作が生じるリスクは投与当たりの用量に依存しないものの、同じ投与部位に対する複数回の適用により上昇する。

皮膚適用製剤は塗布領域から除去若しくは洗い流すことができる点で、経口、注射剤または吸入用製剤と異なる。患者が曝露される可能性がある元素不純物を評価する場合、典型的な使用条件における製剤の保持時間を評価することが重要である場合がある。例えば、シャンプーのような特定の製品は塗布持続時間が短い。このように、リスクアセスメントは保持係数を用いる調整を提案することができる (保持時間に関するより詳細な情報については ICH Q3D トレーニングパッケージのモジュール 1 を参照 ; <https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>)。PDE 値をこの手法で調整した場合、提案される新しいレベルは許容レベルというべきであり、関連当局により個別の基準で検討される対象である。

Part 4 – 付録5

7 皮膚の PDE 値

皮膚及び経皮曝露の PDE 値の計算値を表 A.5.1 に示す。Q3D に準拠するためには、感作性元素不純物 (Ni、Co) の場合、第 2 の限度値である CTCL ($\mu\text{g/g}$) に適合することも必要となる。

イリジウム、オスmium、ロジウム及びルテニウムの場合、あらゆる投与経路の PDE 値を設定するにはデータが不十分である。これらの元素の場合は、関連する経路のパラジウムの PDE 値を適用するものとする。

1 日用量 10 g の製剤に関する濃度の例を表 A.5.2 に示す。

表 A.5.1 皮膚適用製剤 – リスクアセスメントに含めるべき PDE 値、CTCL 及び元素

元素	クラス	比較のため ICH Q3D(R2)から引用			皮膚適用製剤		
		PDE 値 ($\mu\text{g/day}$)			PDE 値 ($\mu\text{g/day}$)	感作性の場合の CTCL ($\mu\text{g/g}$)	意図的に加えられていない場合、リスクアセスメントに含めた ^{1,2,3}
		経口	注射	吸入			
Cd	1	5	2	3	20	-	該当
Pb	1	5	5	5	50	-	該当
As	1	15	15	2	30	-	該当
Hg	1	30	3	1	30	-	該当
Co	2A	50	5	3	50	35 ⁴	該当
V	2A	100	10	1	100	-	該当
Ni	2A	200	20	6	200	35 ⁴	該当
Tl	2B	8	8	8	8	-	非該当
Au	2B	300	300	3	3000	-	非該当
Pd ⁵	2B	100	10	1	100	-	非該当
Se	2B	150	80	130	800	-	非該当
Ag	2B	150	15	7	150	-	非該当
Pt	2B	100	10	1	100	-	非該当
Li	3	550	250	25	2500	-	非該当
Sb	3	1200	90	20	900	-	非該当
Ba	3	1400	700	300	7000	-	非該当
Mo	3	3000	1500	10	15000	-	非該当
Cu	3	3000	300	30	3000	-	非該当
Sn	3	6000	600	60	6000	-	非該当
Cr	3	11000	1100	3	11000	-	非該当

¹ 意図的に添加された元素は常にリスクアセスメントに含めなければならない。

² クラス 2B の元素は、意図的に添加していなければ存在する可能性は低いため、経口製剤、注射剤及び吸入剤の評価から除外することができる。

³ 500 $\mu\text{g/day}$ より大きい皮膚の PDE 値を有するクラス 3 の元素は、意図的に添加していなければリスクアセスメントに含めなくてもよい (ガイドラインの 4 項を参照)。

⁴ 皮膚の PDE 値と CTCL を有する元素の場合、両方の限度値に適合することが必要である。算出結果が異なる場合は最も低い限度値が適用される。例えばコバルトにおいて、1 日当たりの製剤最大投与量 1 g とした場合、PDE 値に基づき皮膚中最大濃度は 50 $\mu\text{g/g}$ と算出されるが、これは CTCL 35 $\mu\text{g/g}$ を超える。このような状況では CTCL の限度値を用いるべきである。

Part 4 – 付録5

⁵Pd の PDE 値をイリジウム、オスミウム、ロジウム及びビルテニウムに適用する。

Part 4 – 付録5

表 A.5.2 : 皮膚の PDE 値及び用量 10 g の場合の濃度限度値

元素	クラス	経皮曝露の PDE 値 (µg/day)	一日用量 10g の場 合の 皮膚適用製剤中の 濃度 ¹ (µg/g)	CTCL 感作性の場合 (µg/g)
Cd	1	20	2	-
Pb	1	50	5	-
As	1	30	3	-
Hg	1	30	3	-
Co	2A	50	5 ²	35
V	2A	100	10	-
Ni	2A	200	20 ²	35
Tl	2B	8	0.8	-
Au	2B	3000	300	-
Pd ³	2B	100	10	-
Se	2B	800	80	-
Ag	2B	150	15	-
Pt	2B	100	10	-
Li	3	2500	250	-
Sb	3	900	90	-
Ba	3	7000	700	-
Mo	3	15000	1500	-
Cu	3	3000	300	-
Sn	3	6000	600	-
Cr	3	11000	1100	-

¹ 濃度で表した PDE 値、用量 1 日 10g を用いて算出;

² 皮膚の PDE 値と CTCL を有する元素の場合、両方の限度値に適合することが必要である。算出結果が異なる場合は最も低い限度値が適用される。例えばコバルトにおいて、1 日当たりの最大投与量を 10g とすると、皮膚中濃度の計算値は 5 µg/g である。1 日当たりの最大投与量が 1g の場合、皮膚中濃度は 50 µg/g と算出されるが、これは CTCL 35 µg/g を超える。このような状況では CTCL の限度値を用いるべきである。

³ Pd の PDE 値をイリジウム、オスミウム、ロジウム及びルテニウムに適用する。

8 参考文献

Ahlström MG, Thyssen JP, Wennervaldt M, Menné T, Johansen JD. Nickel allergy and allergic contact dermatitis: A clinical review of immunology, epidemiology, exposure and treatment. *Contact Dermatitis* 2019; 1-15.

Api AA, Basketter DA, Cadby PA, Cano MF, Ellis G, Gerberick ZF, Griem P, McNamee PM, Ryan CA, Safford R. Dermal sensitization quantitative risk assessment (QRA) for fragrance ingredients. *Reg Toxicol Pharmacol* 52 (1) 2008, 3-23.

Part 4 – 付録5

ATSDR. Toxicological profile for lead. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2019.

ATSDR. Addendum to the toxicological profile for arsenic Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta GA. 2016.

Fischer LA, Johansen JD, Voelund A, Lidén C, et al. Elicitation threshold of cobalt chloride: analysis of patch test dose-response studies. *Contact Dermatitis* 2015; 74: 105-109.

Hostýnek JJ, Hinz RS, Lorence CR, Price M, Guy RH. Metals and the skin. *Critical Reviews in Toxicology* 1993; 23(2): 171-235.

Hostynek JJ. Factors determining percutaneous metal absorption. *Food Chem Toxicol* 2003; 41(3): 327–345.

Hursh JB, Clarkson TW, Miles EF, Goldsmith LA. Percutaneous absorption of mercury vapor by man. *Arch Environ Health* 1989; 44(2): 120-127.

Lansdown ABG. Silver and Gold. In *Patty's Toxicology 6th Edition*. Ed Bingham E, Cohns B; John Wiley & Sons 2012; pp 75-112

Long CC, Finlay AY. The Finger-Tip Unit-a New Practical Measure. *Clinical and experimental dermatology*. 1991; 16.6: 444–447.

Menné T, Brandup F, Thestrup-Pedersen K et al. Patch test reactivity to nickel alloys. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 255-259.

Monteiro-Riviere NA, Filon, FL. Skin. In B Badeel, A Pietroiusti Anna A. Shvedova *Adverse Effects of Engineered Nanomaterials. Exposure, Toxicology and Impact on human Health 2nd Edition* 2017: 357-380 Elsevier

Nethercott J, Paustenbach D, Adams R, Fowler J, et al. A study of chromium induced allergic contact with 54 volunteers: implications for environmental risk assessment. *Occup Environ Med* 1994; 51: 371-380.

SCCP's (European Commission Scientific Committee on Consumer Products) *Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and Their Safety Evaluation*, sixth revision, 2006. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_03j.pdf.

Thyssen JP, Uter W, McFadden J, Menné T, Spiewalk R, Vigan M, Gimenez-Arnau A, Lidén C. The EU Nickel Directive revisited—future steps towards better protection against nickel allergy. *Contact Dermatitis* 2011; 64(3): 121-125.

Van den Oord JJ and De Ley M. Distribution of metallothionein in normal and pathological human skin. *Arch Dermatol Res* 1994; 286: 62-8.