

薬生薬審発 0719 第 3 号
平成 30 年 7 月 19 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)

医薬品の残留溶媒ガイドラインの改正について

新医薬品の製造又は輸入の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 10 年 3 月 30 日付医薬審第 307 号医薬安全局審査管理課長通知「医薬品の残留溶媒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、トリエチルアミン及びメチルイソブチルケトンの Permitted Daily Exposure (PDE 値) について別紙のとおり合意されたことから、「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」の一部を下記のとおり改め、2019 年 8 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、ご了知の上、貴管下関係業者に対し周知徹底方ご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「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」の別紙「医薬品の残留溶媒ガイドライン」について以下のように改める。

1. 表 2. 「 | メチルシクロヘキサン | 11.8 | 1180 | 」の次に「 | メチルイソブチルケトン | 45 | 4500 」を加える。
2. 表 3. 「メチルイソブチルケトン」を削る。
3. 表 3. 「酢酸プロピル」の次に「トリエチルアミン」を加える。



パート 5：
不純物：残留溶媒（メンテナンス）
トリエチルアミン及びメチルイソブチルケトンの PDE
ICH 調和化ガイドライン

トリエチルアミン

はじめに

トリエチルアミン (TEA) は、化学合成において触媒作用を有する溶媒として使用されている (1、2)。この物質は無色の液体で、水、エタノール、四塩化炭素及びエチルエーテルに可溶であり、アセトン、ベンゼン及びクロロホルムに極めて高い溶解性を示す。TEA の蒸気圧 (20°C) は、54 mmHg で、強いアンモニア臭を有し、肺と鼻腔を刺激することが報告されている (2、3)。

ヒトを用いた試験データによると TEA は、経口または吸入経路によって容易に吸収され、主に尿中に未変化体及び/または N-Oxide 体として速やかに排泄される (4-6)。

ヒトボランティアにおける試験では、2.5 ppm (10 mg/m³) を超える曝露濃度では、局所作用による角膜の腫脹によって一過性の視覚障害 (4、7) を引き起こした。角膜に影響を及ぼす曝露濃度では、全身性の影響が認められなかった。臭気の閾値は、0.0022～0.48 mg/m³ であった (8-10)。

遺伝毒性

Ames 試験では、標準的なサルモネラ菌株に対して代謝活性化存在下及び非存在下のいずれの条件でも、変異原性を示さなかった (11)。チャイニーズハムスター卵巣細胞において、代謝活性化存在下及び非存在下のいずれの条件でも姉妹染色分体交換を誘発しなかった (12)。In vivo 試験においては、ラットに 30 日または 90 日間 TEA を 1 mg/m³ (0.25 ppm) 及び 10 mg/m³ (2.5 ppm) 連続吸入曝露した後の骨髄において、異数性の誘発を認めたが染色体構造異常の誘発は認められなかった (13)。この弱い異数性誘発性の影響は低濃度かつ曝露早期のみに認められたが、試験に不備があるためこの所見の妥当性は非常に疑わしい。全体として、利用可能なデータからは TEA に遺伝毒性があるという証拠は認められない。

がん原性

試験報告はない。

生殖毒性

生殖毒性についての信頼できる情報はない。TEA を 0、2 及び 200 ppm (約 0、0.14 及び 14 mg/kg/day) の用量でラット(10 匹/性/群)に飲水投与した 3 世代生殖試験は、米国環境保護局 (US EPA) の統合リスク情報システムの評価レビューに引用された (14)。この試験では、高濃度で症状が観察されなかったため、第三世代では高用量群の濃度を 500 ppm に増加した。200 ppm 群では二世代に渡って明白な影響は認められなかった。しかし、測定したエンドポイントが不足しており、この試験データは一日許容摂取量 (PDE) の算定に利用されなかった。

反復投与毒性

ラットを用いた亜慢性吸入毒性試験 (OECD TG 413 及び 452 と同様) は、PDE を算出するうえで最も信頼性の高い公表された動物実験であると考えられる。この試験では、F344 ラット (50 匹/群/性) に気中濃度として 0、25 及び 247 ppm (0、0.10 及び 1.02 mg/L)、1 日 6 時間、週 5 日で 28 週間全身吸入曝露した (15)。被験物質投与に関連した統計学的に有意な全身影響は、全ての用量群に認められなかった。雄ラットに用量依存性のあるわずかな体重減少が観察されたが、体重増加率は統計学的に有意な影響ではなかった。この試験の無影響量 (NOEL) は、247 ppm であった。

TEA の分子量 : 101.19 g/mol

NOEL: 247 ppm

$$247 \text{ ppm} = \frac{247 \times 101.19}{24.45} = 1022.2 \text{ mg/m}^3 = 1.022 \text{ mg/L}$$

$$\text{連続曝露濃度} = \frac{1.022 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.183 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日曝露量} = \frac{0.183 \text{ mg L}^{-1} \times 290 \text{ L day}^{-1}}{0.425 \text{ kg}} = 124.9 \text{ mg/kg/day}$$

ラットの呼吸気量: 290 L day⁻¹

ラット体重: 0.425 kg

$$PDE = \frac{124.9 \times 50}{5 \times 10 \times 2 \times 1 \times 1} = 62.5 \text{ mg/day}$$

F1 = ラットからヒトへの外挿を行う係数 5

F2 = 個人差を考慮した係数 10

F3 = 投与期間 (28 週間) の補正係数 2

F4 = 重篤な影響が認められていないため 1

F5 = NOEL が設定されているため 1

$$\text{許容濃度値} = \frac{62.5 \times 1000}{10} = 6250 \text{ ppm}$$

その他の公表された動物を用いた毒性試験データは、明らかな試験の不備のため PDE 算出に用いなかった。

結論

ラットの亜慢性吸入投与試験の NOEL に基づいて TEA の PDE は、62.5 mg/day と計算される。提案された PDE は、50 mg/day より大きいことから、TEA は、ICH Q3C ガイドライン「医薬品の残留溶媒ガイドライン」中の表 3 のクラス 3 (低毒性の溶媒) に分類することが推奨される。

参考文献

1. Lide, D.R. CRC Handbook of Chemistry and Physics 86TH Edition 2005-2006. CRC Press, Taylor & Francis, Boca Raton, FL 2005, p. 3-498.
2. Lewis, R.J. Sr.; Hawley's Condensed Chemical Dictionary 14th Edition. John Wiley & Sons, Inc. New York, NY 2001., p. 1125.
3. OECD SIDS Initial Assessment Profile: Tertiary Amines. CoCAM 2, 17/04/2012, assessed. (available from the OECD Existing Chemicals Database) (<http://webnet.oecd.org/hpv/ui/Default.aspx>).
4. Akesson, B., Skerfving S. and Mattiasson L. (1988). Experimental study on the metabolism of triethylamine in man. Br. J. Ind. Med. 45: 262-268.
5. Akesson, B., Vinge E. and Skerfving S. (1989). Pharmacokinetics of triethylamine and triethylamine-N-oxide in man. Toxicol. Appl. Pharmacol. 100: 529-538.
6. Akesson, B., Skerfving S., Stahlbom B. and Lundh T. (1989). Metabolism of triethylamine in polyurethane foam manufacturing workers. Am. J. Ind. Med. 16: 255-265.
7. Akesson, B., Floren, I. and Skerfving S. (1985). Visual disturbances after experimental human exposure to triethylamine. Br. J. Ind. Med. 42: 848-850.
8. Amoores, J.E. and E. Hautala (1983). Odor as an aid to chemical safety: Odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. J. Appl. Toxicol. 3:272-290.

9. Ruth, J.H. (1986). Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 47: A142-A151.
10. Nagata, Y. (2003). Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. In: The Ministry of the Environment of Japan (2003): Odor measurement review, Booklet of international workshop on odor measurement, 118-127.
11. Zeiger E. et al. (1987). Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environ. Mutagen.* 9: 1-110.
12. Sorsa M. et al. (1988). Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals. *Mut. Res.* 204: 465-479.
13. Isakova, GE. Ekshtat, B.Y. and Kerkis Y.Y. (1971). On studies of the mutagenic properties of chemical substances in the establishment of hygienic standards. *Hygiene Saint.* 36: 178-184.
14. U.S EPA Integrated Risk Information System: Triethylamine (CASRN 121-44-8) (Last revised at 04/01/1991) (<http://www.epa.gov/iris/subst/0520.htm>)
15. Lynch, D.W., Moorman, W.J. Lewis, T.R., Stober, P., Hamlin, R. and Schueler, R.L. (1990). Subchronic inhalation of triethylamine vapor in Fischer 344 rats: Organ system toxicity. *Toxicol. Ind. Health.* 6: 403-414.

メチルイソブチルケトン

はじめに

メチルイソブチルケトン (MIBK) は、当時利用可能であった毒性データのレビューにより PDE が 100 mg/day と設定されたことに基づき、1997 年に ICH Q3C ガイドラインにクラス 3、すなわち低毒性の溶媒、として収載されていた (1)。専門家作業部会は、米国国家毒性計画 (NTP) によるラット及びマウスを用いた 2 年間の吸入曝露発がん性試験及び公表された生殖発生毒性試験を含む新しい毒性データに基づき MIBK の PDE を再評価した。

遺伝毒性

1997 年に最後の評価が実施されて以来、遺伝毒性についての追加情報は報告されていない。利用可能なデータは、MIBK は遺伝毒性がないことを示唆している。

がん原性

MIBK は、NTP によってラット及びマウスを用いた 2 年間の吸入曝露試験が実施されている。F344/N ラット及び B6C3F1 マウス (各 50 匹/性/群) に、0、450、900 及び 1800 ppm の MIBK 気中濃度を 1 日 6 時間、週 5 日で 2 年間曝露した。生存率は、雄ラットの 1800 ppm 群で低下した (4)。体重増加は、雄ラットの 900 及び 1800 ppm 群及び雌マウスの 1800 ppm 群で低下した。MIBK の一般毒性と発がん性に関する主要な標的は、ラットでは腎臓であり、マウスでは肝臓であった。NTP テクニカルレポートは、ラット及びマウスに対して MIBK にはいくらかの発がん性の証拠があると結論した (4、5)。これらの NTP データに基づき、IARC は MIBK をグループ 2B 発がん物質「ヒトに対して発がん性の可能性がある」に分類した (6)。

ラットの NTP 試験では、MIBK は高用量群の雄において、慢性進行性腎症 (CPN) の増加を引き起こし、尿細管腺腫および尿細管癌の発現を僅かに増加させた。さらなる機構研究により、雄ラットで認められた尿細管腫瘍は、よく知られている雄ラット特有の α 2u-腎症を介した作用による可能性が高いことが明確となり、ヒトにおける関連性はないと考えられる (7)。また、雌ラットにおける CPN の悪化 (全投与群における発現率及び 1800 ppm 群における重篤度の増加) が認められ、この所見のヒトにおける関連性は今のところ不明である。1800 ppm 群の雄ラットにおける単核細胞白血病の増加及び、1800 ppm 群の雌ラットに 2 例の腎間葉系腫瘍 (極めて稀な腫瘍で NTP の背景データはない) は、MIBK 曝露との関連性が不明な所見であった (5)。

MIBK のラットの発がん性試験の結果から、PDE は 2 つの異なるシナリオに基づいて計算される。

(i) 雌雄ラットにみられた腫瘍は、投与に関連するものでも、ヒトに関連するものでもないことから、最低用量 (LOEL=450 ppm) で認められた雌ラットの CPN を PDE の算出に用いる。

または、

(ii) 1800 ppm 群のラットでみられた雄の腫瘍 (単核細胞白血病) や雌の腫瘍 (腎間葉系腫瘍) の MIBK 曝露との関連性や、ヒトにおける関連性は排除できないので、腫瘍形成の NOAEL である 900 ppm を PDE の算出に用いる。

MIBK の分子量 : 100.16 g/mol

シナリオ 1: LOEL (CPN) 450 ppm (ラット)

$$450 \text{ ppm} = \frac{450 \times 100.16}{24.45} = 1843 \text{ mg/m}^3 = 1.843 \text{ mg/L}$$

$$\text{連続曝露濃度} = \frac{1.843 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.329 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日曝露量} = \frac{0.329 \text{ mg L}^{-1} \times 290 \text{ L day}^{-1}}{0.425 \text{ kg}} = 225 \text{ mg/kg/day}$$

ラットの呼吸気量: 290 L day⁻¹

ラット体重: 0.425 kg

$$PDE = \frac{225 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 45 \text{ mg/day}$$

F1 = ラットからヒトへの外挿を行う係数 5

F2 = 個人差を考慮した係数 10

F3 = 長期の試験期間 (2年間) により係数 1

F4 = ヒトに対して不明瞭な関連性を持つ影響の低重篤度 (雌の CPN) 1

F5 = CPN の NOEL が設定できなかったため 5

$$\text{濃度限界値} = \frac{45 \times 1000}{10} = 4500 \text{ ppm}$$

シナリオ 2: NOEL (腫瘍) 900 ppm (ラット)

$$900 \text{ ppm} = \frac{900 \times 100.16}{24.45} = 3687 \text{ mg/m}^3 = 3.687 \text{ mg/L}$$

$$\text{連続曝露濃度} = \frac{3.687 \times 6 \times 5}{24 \times 7} = 0.658 \text{ mg/L}$$

$$\text{一日曝露量} = \frac{0.658 \text{ mg L}^{-1} \times 290 \text{ L day}^{-1}}{0.425 \text{ kg}} = 449 \text{ mg/kg/day}$$

ラットの呼吸気量: 290 L day⁻¹

ラット体重: 0.425 kg

$$PDE = \frac{449 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 10 \times 1} = 44.9 \text{ mg/day}$$

F1 = ラットからヒトへの外挿を行う係数 5

F2 = 個人差を考慮した係数 10

F3 = 長期の試験期間 (2年間) により係数 1

F4 = エンドポイントの重篤度 (発がん) 10

F5 = NOEL が設定されているため 1

$$\text{許容濃度値} = \frac{44.9 \times 1000}{10} = 4490 \text{ ppm}$$

マウスの試験では、MIBK は 1800 ppm の雌雄両群で肝細胞腺腫と、腺腫または肝細胞癌の (合算した) 発生率を増加させた。さらなる機構研究から、これらのマウス肝腫瘍については構成的アンドロスタン受容体 (CAR) が媒介する作用機序 (MOA) が明らかである (8)。この作用機序はヒトへの関連性がない (9) ので、マウスの 2 年間試験のデータに基づく PDE の算出はなされなかった。

生殖及び発生毒性

発生毒性試験では、妊娠 F-344 ラットに気中濃度として 0、300、1000 及び 3000 ppm の MIBK を 1 日 6 時間で、妊娠 6～15 日に吸入曝露した。3000 ppm 群で認められた胎児毒性（体重の低下及び骨格骨化の減少）は母体毒性の二次影響と考えられた。1000 ppm 群では、母体、胚及び胎児に対して如何なる毒性も認められなかった (2)。

二世世代生殖試験においては、SD ラットに気中濃度として 0、500、1000 及び 2000 ppm の MIBK を 1 日 6 時間で、F0 世代の交配前の期間を含む 70 日間から F2 世代の授乳期間まで全身吸入曝露した。生殖毒性に対する NOEL は最高曝露群である 2000 ppm であり、新生児に対する毒性の NOEL は急性の中樞神経系の抑制性の影響に基づいて 1000 ppm と判断した (3)。

結論

これまでの MIBK の PDE は 50 mg/day より大きい (100 mg/day) ことから、クラス 3 の溶媒として分類されていた。新しく算出された MIBK の PDE は、NTP の 2 年間の吸入曝露試験における雌雄ラットの腫瘍の NOEL および雌ラットの慢性進行性腎症の LOEL に基づいて 45 mg/day となる。したがって、MIBK は、ICH 不純物：残留溶媒ガイドラインの表 2 に示されるクラス 2 として分類することが推奨される。

参考文献

1. Connelly JC, Hasegawa R, McArdle JV, Tucker ML. ICH Guideline Residual Solvents. *Pharmeuropa* 1997;Suppl 9:57.
2. Tyl RW, France KA, Fisher LC, Pritts IM, Tyler TR, Phillips RD, et al. Developmental toxicity evaluation of inhaled methyl isobutyl ketone in Fisher 344 rats and CD-1 Mice. *Fundam Appl Toxicol* 1987;8:310-27.
3. Nemecek MD, Pitt JA, Topping DC, Gingell R, Pavkov KL, Rauckman EJ, et al. Inhalation two-generation reproductive toxicity study of methyl isobutyl ketone in rats. *Int J Toxicol* 2004;23:127-43.
4. NTP. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyl Isobutyl Ketone (CAS No. 108-10-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; Research Triangle Park, NC: 2007. Technical Report Series No. 538.
5. Stout MD, Herbert RA, Kissling GE, Suarez F, Roycroft JH, Chhabra RS et al. Toxicity and carcinogenicity of methyl isobutyl ketone in F344N rats and B6C3F1 mice following 2-year inhalation exposure. *Toxicology* 2008;244:209-19.

6. IARC. Some Chemicals Present in Industrial and Consumer Products, Food and Drinking-water. IARC Monographs 2012;101:305-24.
7. Borghoff SJ, Poet TS, Green S, Davis J, Hughes B, Mensing T, et al. Methyl isobutyl ketone exposure-related increases in specific measures of α 2u-globulin (α 2u) nephropathy in male rats along with in vitro evidence of reversible protein binding. *Toxicology* 2015;333:1-13.
8. Hughes BJ, Thomas J, Lynch AM, Borghoff SJ, Green S, Mensing T, et al. Methyl isobutyl ketone-induced hepatocellular carcinogenesis in B6C3F(1) mice: A constitutive androstane receptor (Car) -mediated mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;doi:10.1016/j.yrtph.2016.09.024. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27664318.
9. Elcombe CR, Peffer RC, Wolf DC, Bailey J, Bars R, Bell D, et al. Mode of action and human relevance analysis for nuclear receptor-mediated liver toxicity: A case study with phenobarbital as a model constitutive androstane receptor (CAR) activator. *Crit Rev Toxicol* 2014;44:64-82.