

医薬品製造における1日曝露許容量 (PDE) の設定 — 当社の支援サービス紹介 —

安全性評価部 中澤 晶子・吉岡 薫

1 はじめに

PDE^{*1} (ADE, 1日曝露許容量) は、ヒトが一生毎日曝露したとしても有害な作用を与えないと考えられる医薬品有効成分の用量を示した曝露限度値であり、医薬品の共用製造設備における洗浄基準値の算出に利用されます。

2015年6月にEUでHBEL^{*2}ガイドライン、2018年7月にはPIC/S^{*3} GMPガイドラインが施行され、医薬品製造の交叉汚染および作業安全のリスク許容レベルを決定する指標として、医薬品有効成分のPDE値算出が義務づけられました。製薬会社はPDE決定報告書のサマリーをGMP査察官に提示することも義務づけられ、医薬品原薬製造を委託する場合には製造委託先にPDE決定報告書を提供する必要があります。

2 PDE算出方法の概要

PDE値は以下の要素を検討したのち、下式を用いて算出されます。

- ①ハザードの特定：当該医薬品についての臨床/非臨床データの収集、評価。
- ②重大な影響の特定：確認された有害作用において最も敏感な指標。薬理作用（臨床的な治療効果）や副作用も含む。
- ③重大な影響についての評価、用量相関関係の解析：無影響量（NOEL^{*4}）または無毒性量（NOAEL^{*5}）、最小毒性量（LOAEL^{*6}）等のPOD^{*7}の評価。
- ④種々の不確実性への対応：調整係数の決定。

算出式

$$\text{PDE (mg/day)} = \frac{\text{NO (A) EL (mg/kg/day)} \times \text{ヒトの体重 (50kg)}}{\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}}$$

表1 使用される調整係数

F1	種差を考慮した係数（動物からヒトへの外挿）	1 ~ 10
F2	個体間のばらつきを考慮した係数	10
F3	短期間試験を考慮した係数（曝露期間の補正）	1 ~ 10
F4	毒性の重篤性（神経毒性、生殖発生毒性、発がん性の疑い等）	1 ~ 10
F5	無影響量（NOEL）が設定されていない場合に適用される係数	1 ~ 10

3 PDE設定にあたっての留意点及び当社の対応

PDEは利用可能なすべての薬理学的及び毒性学的データを科学的に評価して算出されるため、高度な専門知識が必要とされ、産業衛生あるいは毒性の専門家による対応が求められます。毒性影響は一律の基準を適用して評価できるものではありません。例えば当該医薬品を使用する患者さんにとってはメリットである薬効が、治療対象ではない人にとっては毒性となり得ますので、何が毒性かについては個々の影響を慎重に見極める必要があります。ヒトでの臨床試験データが優先的に使用されますが、臨床試験で検出することのできない胎児への影響の評価には実験動物の試験データが使用され、親に対する影響と胎児に対する影響を比較検討する必要があります。また、表1に示す調整係数については、その選択に関する詳細なガイドラインがなく、医薬品毎に毒性発現の時期や回復性、用量相関性に基づいて個々に判断する必要があり、専門家によっても判断が分かると言われています。そのため、同じ医薬品に対して設定した

PDE値が企業間で大きく異なることがあります。

当社には経験豊富なトキシコロジストが多数在籍しており、個々の医薬品の毒性あるいは薬理学的特性に応じた適切な評価に基づき、製造現場の実情に合った現実的なPDE値をご提案いたします。ISPE^{*8}日本本部コンテインメントCOP^{*9}から発足した、製薬各社がメンバーであるPDE設定検討会に参画し、設定方法についての討議を通して業界内での認識の統一や共通フォーマットの導入など、情報入手と協調に努めております。

4 おわりに

PDE設定の責任は各企業にあり、各企業において明確な方針を確立し、その方針に基づいて実施する必要があります。当社のPDE設定支援サービスでは、まずお客様にきめ細かくヒアリングさせていただき、そのうえで科学的に妥当と考えられる手法によるコンサルテーションを提供いたします。

お客様からご提供いただく治験薬概要書や非臨床試験報告書、申請資料（CTD^{*10}）、インタビューフォームなどの毒性データ資料からPDE、OEL^{*11}を設定することが可能です。

当社のPDE設定支援サービスへのリンクはこちら

<https://www.scas.co.jp/services/lifescience/environment/workplace/pdeadeoel.html>



注 釈

- ※1 Permitted Daily Exposure (Acceptable Daily Exposure)
- ※2 Health Based Exposure Limit, 健康基準曝露限界
- ※3 Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム
- ※4 No observed effect level
- ※5 No observed adverse effect level
- ※6 Lowest observed adverse effect level
- ※7 Point of departure, PDEを設定するための出発点となる用量
- ※8 International Society for Pharmaceutical Engineering
- ※9 Communities of Practice, 実践的な共通の目的を持った相互交流人的ネットワーク。ISPEには現在16のCOPが組織されている。
- ※10 Common Technical Document
- ※11 Occupational Exposure Levels, 職業曝露限界

参考資料

- ・長谷川知之, 松永伸一郎, 山浦勇二, 加藤伸明, 恒成一郎, 堀之内彰, 鈴木睦, 茂木寛幸: *Pharm Tech Japan*, **35** (3) 109 (2019).
- ・堀之内彰, 松永伸一郎, 橋本清弘, 山浦勇二, 加藤伸明, 長谷川知之, 小崎雅人, 鈴木睦, 福島麻子, 恒成一郎, 茂木寛幸, 團野信子: *Pharm Tech Japan*, **35** (14) 41 (2019).



中澤 晶子
(なかざわ あきこ)
安全性評価部



吉岡 薫
(よしおか かおる)
安全性評価部