

医療機器等からの抽出物及び浸出物（E&L） 評価における非経口ばく露を想定した 毒性評価手法の検討

発表者：林 多恵（安全性評価技術研究所）

共同研究者：福島 麻子（安全性評価技術研究所）

広瀬 明彦（安全性評価技術研究所）

1. 背景及び目的

医療の現場では、疾病の診断、治療若しくは予防に様々な医療機器が使用されているが、近年、医療機器の使用時に、患者が医療機器から溶出した化学物質にばく露されることによるリスクが懸念されている。また、疾病の治療のために投与される医薬品は、製造や保管の過程で包装材と反応し予期せぬ化学物質を生じる可能性があり、投薬の際に患者がそれらの化学物質にばく露される可能性がある。このように、医療機器や医薬品容器包装等から溶出する化学物質の評価の必要性が増していることから、ISO¹や USP²の規格において抽出物及び浸出物（Extractables & Leachables: E&L）の試験及び評価法が定められており、欧米において医療機器・医薬品容器の承認申請資料としてヒトへ移行する可能性のある化学物質のリスク評価が求められている。

E&L の有害性評価では、“ヒトが一生涯毎日ばく露されたとしても有害な作用を与えないと考えられる用量”として許容一日ばく露量（PDE）を算出する。一般的に、PDE はヒトや実験動物が被験物質に長期間ばく露された際の毒性情報に基づき算出する。E&L の既存の毒性情報は経口経路で投与された試験がほとんどであり、リスクの懸念が高い静脈内経路の毒性情報はほとんど得られないことから、その評価法が課題となっている。また、E&L には毒性情報がない物質も多いことから、毒性情報がない場合の評価方法も課題である。毒性情報がない化学物質の評価法の一つとして毒性学的懸念の閾値（TTC）アプローチが利用されてきたが、既存の TTC は基本的に経口経路の投与による毒性情報に基づき開発されたものである。そのため、静脈内経路によるばく露が想定される E&L 等の評価には既存の TTC を直接適用することできず、E&L の評価を難しくさせる要因の一つとなっている。

本研究では、経口投与と静脈内投与における血中化学物質濃度の差に注目し、生理学

¹ International Organization for Standardization

² United States Pharmacopeia

的薬物速度論（PBPK）モデルを用いた静脈内経路の毒性評価手法を開発するために経口経路から静脈経路への経路間外挿手法について検討した（検討①）。また、毒性情報のない化学物質の評価に用いるための静脈内経路の毒性学的懸念の閾値（TTCiv）の算出を試みた（検討②）。

2. 方法

2.1 検討①：経口経路から静脈内経路への経路間外挿手法の検討

2.1.1 経口経路の PDE 算出

公表文献等から収集した E&L であることが既知の 523 物質のうち、経口経路の毒性情報が得られた 194 物質について、経口経路における無影響レベル（NOEL）を決定し、以下の式に基づき経口経路の許容一日ばく露量（PDE）を算出した。

$$\text{PDE}(\text{mg/day}) = \frac{\text{NOEL}(\text{mg/kg/day}) \times \text{ヒトの体重}^{1)} }{\text{調整係数}[F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5]}$$

1) 50 kg、F1:種差、F2:個体差、F3:試験期間、F4:影響の重篤性、F5:LOAEL の使用

2.1.2 PBPK モデルによる血中濃度（C_{max}）算出及び静脈内経路の PDE 算出

経口経路から静脈内経路への経路間外挿に用いる各物質の調整係数（ α ）の導出について検討した。まず、PBPK モデル³を用いて、NOEL の用量を経口又は静脈内経路でそれぞれ投与した際の血中濃度（C_{max}）を計算し、経路間の C_{max} の比は用量の比と等しいと仮定し、図 1 より経路間外挿に用いる α を算出した。その後、経路間のバイオアベイラビリティ（BA）を補正するために、得られた α 及び式（1）を用いて、静脈内経路の PDE を算出した。

$$\text{静脈内経路 PDE}(\text{mg/day}) = \text{経口経路 PDE}(\text{mg/day}) \times \alpha \cdots \text{式(1)}$$

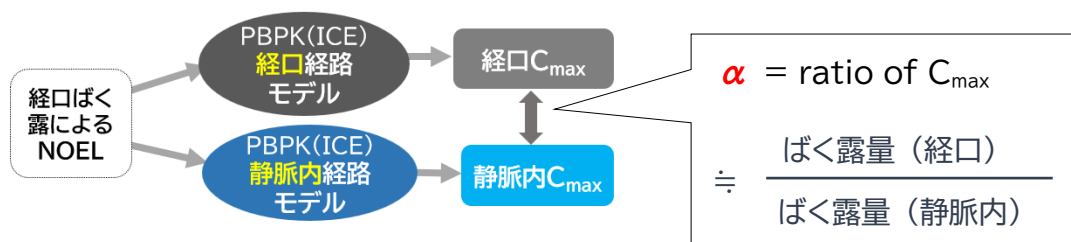


図 1 経口経路から静脈内経路への経路間外挿

2.2 検討②：静脈内経路の毒性学的懸念の閾値（TTCiv）の算出

収集した E&L として既知の 523 物質及びこれらのうち 2.1 で経路換算の検討を実施

³ EPA より公開されている ICE（Integrated Chemical Environment）を用いた。

した 194 物質について、OECD QSAR Toolbox⁴を利用して各物質の構造的特徴を確認し、2.1.2 の経路間外挿により得られた静脈内経路の PDE が TTCiv の算出に利用可能か確認した。静脈内経路の PDE の 5 パーセンタイルとして TTCiv を算出した。また、TTCiv が適用できない可能性がある物質群として、PDE が TTCiv 以下となる毒性の強い物質の構造を確認した。

3. 結果及び考察

3.1 検討①：経口経路から静脈内経路への経路間外挿手法の検討

経口経路の毒性情報があり、E&L であることが既知の 194 物質について算出した経口経路の PDE は、0.0008～10,000 mg/day であり、E&L には毒性の強い物質からほぼ無毒性の物質まで、様々な物質が含まれていた。また、PBPK モデルを用いた経路間外挿により算出した静脈内経路の PDE として 0.0006～5,094 mg/day が得られ、調整係数（ α ）の平均は 0.69 であった（図 2）。これは、今回対象とした E&L では、平均して経口ばく露量の約 69%を静脈内経路でばく露した場合に同じ血中濃度になるということを示しており、従来法⁵と比べ、今回検討した PBPK モデルを用いた物質固有の BA を考慮する経路間外挿のほうが静脈内経路の PDE は高くなる（毒性が弱いと判定される）場合が多いと考えられた。



図 2 経口経路及び静脈内経路の PDE

3.2 検討②：静脈内経路の毒性学的懸念の閾値（TTCiv）の算出

E&L として既知の 523 物質及び 2.1 で経路換算の検討を実施した 194 物質は、同様の構造カテゴリーであったため、検討①で得られた静脈内経路の PDE は TTCiv の算出に利用可能と判断した。経路間外挿により得られた静脈内経路の PDE の 5 パーセンタイルとして算出した 0.061 mg/day を TTCiv として設定した。

⁴ OECD QSAR toolbox の Organic functional groups, Norbert Haider (checkmol) による分類を使用

⁵ ICH Q3D ガイドラインでは、BA のデータを入手できない場合、修正係数 100 で除した経口ばく露の PDE を用いて、注射及び／又は吸入の PDE を算出する方法が示されている。これは、ばく露量の 1%が作用したと仮定するものであり、一般的に安全側を考慮した方法と考えられる。

研究発表 2

TTCiv を下回る低い PDE を有する物質の構造を確認した結果、発がん性の懸念がある物質等が含まれており（表 1）、TTCiv が適用できない物質群となる可能性がある。今後、その毒性発現や体内動態に寄与する構造的特徴を確認し、それらの特徴を有する構造群を、TTCiv が適用できない物質として定義するなどの検討が必要と考えられる。

表 1 TTCiv を下回る低い PDE を有する物質

物質名	PDEiv mg/day	物質名	PDEiv mg/day
<u>Acrylonitrile</u>	0.00064	<u>Tetramethylthiuram monosulfide</u>	0.034
<u>Tinuvin 144</u>	0.0040	<u>Aniline</u>	0.040
<u>Toluene 2,6-diisocyanate</u>	0.0058	<u>Tinuvin 320</u>	0.044
<u>Glutaraldehyde</u>	0.013	<u>Toluene Diamine</u>	0.049
下線: 発がん性の懸念がある物質		<u>Tetramethylthiuram disulfide</u>	0.057

4. まとめ

リスク懸念が高い静脈内経路でばく露される E&L の有害性評価のため、経口経路と静脈内経路でばく露される化学物質の血中化学物質濃度の差に注目し、PBPK モデルを用いた経路間外挿の手法について検討した。本研究で検討した経路間外挿の手法は、従来の手法と比べより科学的に妥当な PDE の設定に貢献できると考えられる。また、経路間外挿により得られた静脈内経路の PDE データに基づき、静脈内経路の TTC (TTCiv, 0.061 mg/day) を導出した。本研究で導出した TTCiv は、静脈内経路でばく露される E&L や十分な毒性情報がない化学物質の評価において有用と考えられる。

5. 謝辞

本研究は令和 5 年度 AMED 事業「医薬品不純物の効率的なリスク評価に資する管理閾値の設定に関する研究」の支援の成果である。

6. 参考文献

- 1) Melisa, J. Masuda-Herrera. et al. PDA J. Pharm. Sci Tech. 2022, 76(5), 369-383.
- 2) Andrew, Teasdale. et al. AAPS PharmSciTech. 2015, 16(3), 664-674.
- 3) Elke, Jurkiewicz. et al. Biotechnol. 2014, 30(5), 1171-1176.
- 4) Dennis, Jenke. et al. Int. J. Pharm. 2005, 297(1-2), 120-133.
- 5) Dennis, Jenke. et al. Int. J. Pharm. 2006, 315(1-2), 75-92.
- 6) Steven, A. Zdravkovic J. Pharm. Biomed. 2015, 112, 126-138.
- 7) Ina, Pahl. et al. PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2014, 68(5), 456-471.
- 8) Liliana, Marghitoiu. et al. PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2015, 69(1), 49-58.
- 9) Weibing, Ding.; Jerold, Martin. BioProcess Int. 2009, 7(5), 46-51.
- 10) William, G. Whitford. BioProcess Int. 2010, 8(11), 52-59.
- 11) ICH (2022). Guideline for elemental impurities Q3D (R2).