

## ADE・OEL 設定支援サービス

高活性医薬品製造施設の封じ込め方針を設定するためには、対象医薬品のハザードレベルを把握する必要があります。

当社は、Trinity Consultants - SafeBridge® Regulatory & Life Sciences Group との提携により、対象医薬品の原薬の 1 日曝露許容量 PDE（ADE）や、職業曝露限界（OEL）の設定支援サービス（Monograph）を提供しています。

### なぜ、ADE/OEL を設定しなければならないのか？

科学的根拠に基づくリスクベースアプローチは、あらゆる産業の品質管理に適応が不可欠とされてきています。ICH Q9（品質リスクマネジメント）の制定を機に、この考え方は、医薬品の品質管理や産業衛生（薬剤による作業員への健康障害リスクの低減）の面で適用が進んでいます。また、FDA、EMA や PIC/S は、この考え方を基にその GMP 要件の見直し、GMP 適合施設の交叉汚染防止要件の見直しを進め、GMP 関連図書の見直しや新たなガイドラインの作成が具体化されつつあります。2014 年 9 月に EU-GMP の交叉汚染防止要件が正式に改定されたのを機に、交叉汚染リスクアセスメントをしていない、或いはできない医薬品こそが専用化設備で製造しなければならないこととなります。

こうした考え方を進めていく際に、リスクの特定を科学的根拠に基づく指標で判断していくことが求められています。例えば、従来、交叉汚染の許容限界は、1/1000、1/10000、10ppm、或いは目視限度値を基準に考えられてきました。こうした基準は、“科学的根拠”に基づく指標となるのでしょうか？生理活性のそれほど高くない一般薬では、こうした指標は十分すぎるほどに交叉汚染限度値を満たしてきました。しかしながら、専用化の必要性が議論されてきた高活性医薬品では、こうした基準では議論が先に進みません。何故ならば、科学的根拠に基づく交叉汚染限度値が設定されていないからです。科学的根拠に基づく交叉汚染限度値とは何でしょうか？それは、健康への影響を科学的に評価して設定される値ということになります。そして、そこから導かれる重要な指標が ADE ということになります。

### ADE・OEL 設定支援サービスの流れ

- 1. 対象原薬の正式英語名称及び CAS No.をご教示ください。
- 2. SafeBridge 社の毒性学者に、対象原薬のタイプ（A、B）を確認後、見積金額、納期を記載した見積書を提出します。  
【注記】タイプ B の場合は、英語版の治験薬概要書（IB：Investigator's Brochure）の提供をお願いすることがあります。
- 3. 設定を依頼される場合は、見積書を受領後、見積有効期限内に、注文書を送付頂くか、メールにてその旨をご連絡ください。  
【注記】SafeBridge 社の毒性学者の署名付き Monograph が必要であれば、御下命時にご請求ください。
- 4. 御注文を確認できた時点で、SafeBridge 社の毒性学者に Monograph の作成依頼をします。

- 5. Monograph が完成次第、メールにてデータをお送りします。  
【注記】英文表記になります。和訳版も希望される場合は別途翻訳費用（文字数に拠る）が発生します。
- 6. 内容について質問/コメントがあれば、2 週間を目処に連絡ください。初回については、無償で回答/対応させていただきます。  
【注記】原則として、英文にて質問/コメントを送付願います。
- 7. 質問/コメント対応を双方にて確認後、請求書を送付します。

● タイプ A

既に欧米の毒性学者によって PDE（ADE）や OEL が設定され、欧米産業衛生毒性専門家会議データベースに登録されている原薬については、既に作成された Monograph を精査し、毒性学者が改めて Monograph（英文）を作成し提供します。

対価：\$ 3,500/品目 + 当社仲介手数料（10%）

納期：2～3 週間

● タイプ B

欧米産業衛生毒性専門家会議データベースに PDE（ADE）や OEL が登録されていない原薬については、治験薬概要書（IB：Investigator's Brochure）や公開されている毒性データから、毒性学者が Monograph（英文）を作成し提供します。

公開された毒性データが不十分な場合は、英語版の治験薬概要書（IB：Investigator's Brochure）を要求する場合があります。

対価：\$ 8,750/品目 + 当社仲介手数料（5%）

納期：2～4 週間

● タイプ C

Monograph に新たな修正が必要な場合の時間単価です。

対価：\$ 350/時間 + 当社仲介手数料（5%）

対応期限：2 週間

【注記】タイプ A および B のサービスには、お客様関係者からの初回質疑応答やコメントへの対応が含まれます。従って、初回コメントについては、お客様担当者は Monograph の内容について社内関係者から質問やコメントを収集して一度に提供頂く必要があります。

尚、PDE/ADE 設定に関する初歩的なご質問（各種ガイドラインで確認できる内容など）はご遠慮ください。その後のお客様から追加のコメントについては、タイプ C のサービス料金で対応させていただきます。

#### 用語解説

- ADE (Acceptable Daily Exposure) : 1 日曝露許容量

ある物質（薬剤）が、いかなる経路からも生涯にわたって毎日曝露しても、これ以下の投与量では有害な作用を引き起こし得ない曝露量。米国 FDA が命名した用語です。その設定手法は、ISPE Baseline® Guide “Risk Based Manufacturer of pharmaceutical products”に記載されています。

- PDE (Permitted Daily Exposure) : 1 日曝露許容量

ある物質（薬剤）が、いかなる経路からも生涯にわたって毎日曝露しても、これ以下の投与量では有害な作用を引き起こし得ない曝露量。PIC/S (EU) 査察当局が命名した用語です。その設定手法は、PIC/S (EU) PI 046-1 “GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES” に記載されています。

【注記】このガイドラインの注記には、“PDE and ADE are effectively synonymous.”と記載されていて、同じ毒性学者が設定する場合は両者の数値は同じになるはずですが。

- OEL (Occupational Exposure Limit) : 職業曝露限界

曝露の主要な侵入経路である吸入に焦点をあて、環境中のヒトが呼吸を介して摂取する浮遊物濃度（空気 1m<sup>3</sup> 当たりの質量）で表す。

作業者が、1 日当たり 8 時間（40 時間/週）対象物質が飛散する雰囲気で行って、その労働をたとえ一生続けたとしても、健康に対する悪影響が予想されない曝露濃度。

#### Monograph 作成毒性学者の紹介：

##### Dr. Sargent 略歴

サージェント博士は、コネティカット大学で生物学の学位を、エール大学で公衆衛生学の修士号を、ニューヨーク大学で毒性学の博士号を取得され、米国メルク社に入社されました。米国メルク社の上級ダイレクターとして長年に亘り、毒性学、労働衛生、環境リスクアセスメント及び規制順守の分野で指導的な立場を果たした。2006 年に米国メルク社を退社、2007 年に EV Sargent LLC 社を設立され、医薬品に関する毒性学、労働衛生学に関するコンサルテーションを提供し、また、ラトガース大学公衆衛生学部の非常勤教授を兼任されています。幾多の記事の執筆や講演会、毒性学、労働衛生学関連の委員会での活動、ISPE ベースラインガイド Risk-MaPP 作成での貢献など、American Board of Toxicology（米国毒性学会による毒性学者認定機関）の認定トキシコロジストとして産業界や学界の発展に多大な功績があります。2021 年に EV Sargent LLC 社は、SafeBridge® Regulatory & Life Sciences Group に買収されました。

以上