

# 「第15回医薬品品質フォーラムシンポジウム」を開催

## トピックス

2013年11月1日、全電通労働会館ホール（東京都千代田区）にて「第15回医薬品品質フォーラムシンポジウム」が開催されました。同シンポジウムには、産官学の各方面より約280名が参加し、「ICH 金属不純物のガイドライン（ステップ2）の概要と評価方法」と題して、Q3Dガイドラインの狙い、毒性評価法、ガイドライン案および金属分析に関する概要、ICHの最近の動向についての講演と活発な討議が行われました。

## フォーラム開催の経緯と概要

医薬品品質フォーラム代表世話人である奥田晴宏氏（国立医薬品食品衛生研究所〈以下、国立衛研〉）は開会の挨拶で、「品質フォーラムは2004年の第1回開催より医薬品の品質に関して産業界、規制側、アカデミアの3者が議論をする共通のプラットフォームを作るために発足し、これまでその時々トピックを取り上げてきた」と述べました。このQ3DガイドラインはいわゆるQトリオができた後であり、品質リスクマネジメント、医薬品のライフサイクル、管理戦略が取り込まれており、いままでのガイドラインの集大成の要素が盛り込まれていることを説明しました。そして本日の議論を、「ステップ4に向けてより良いものを作成するための機会的一端となることを期待している」と述べました。

### ● Q3Dガイドラインステップ2 の元素の毒性評価法の概要

広瀬明彦氏（国立衛研）は、金属不純物全体についてのガイドラインを目指すというQ3Dの背景と検討の経緯、ステップ2ガイドラインの構成、適用範囲、PDE値<sup>1\*</sup>の設定根拠、安全性評価の原則について解説しました。金属不純物は毒性の程度に加えてリスクアセスメントの際の判断を容易にするようカテゴリー（4つのクラス）に分類されていることを紹介しました。

### ● Q3Dガイドラインステップ2 の主な元素の毒性評価結果

三島雅之氏（製薬協）は、Q3Dが示すPDEがその元素のすべての形態に対応するものではないこと、将来にわたって変更されない絶対的な基準ではないという限界があることを解説するとともに、Q3D、



会場全景

EMA案およびUSP案の各許容値の一覧について比較紹介しました。続いて、ヒ素、鉛、カドニウム、水銀をはじめ各金属の背景を含めてPDE値設定の根拠と投与ルートごとのPDE数値を紹介しました。

### ● Q3D ガイドラインステップ2 の品質に関する概要

四方田千佳子氏（医薬品医療機器総合機構〈以下、PMDA〉）は、2013年ブリュッセル会議における品質にかかわる論点として、適用範囲（新薬〈Q6A<sup>2\*</sup>、Q6B<sup>3\*</sup>の定義〉と既存原薬を用いた新製剤）のほか大容量注射剤、リスクアセスメントに対する影響として金属分類の変更を議論したことを紹介しました。また、Q3Dステップ2文書構成に従って金属不純物の評価および管理などの具体的な内容を解説するとともに、国内外の局方とQ3Dとの関係とその状況について説明しました。

※1) PDE値…permitted daily exposure、1日に許容される摂取限度値

※2) Q6A…「新医薬品の規格及び試験方法の設定」に関するICHガイドライン

※3) Q6B…「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定」に関するICHガイドライン

### ●ガイドラインのアセスメントの進め方

植西祐子氏（製薬協）は、金属不純物のアセスメントは、特定、分析、評価、管理の順に進められること、対象として意図的に添加した触媒等だけではなく、環境由来、製造設備および容器・施栓系からの溶出物も含まれること、アセスメントに関してはICH Q9に従い管理閾値の考えを導入したことを解説しました。さらに、モデル製剤を用いて許容濃度の計算例を換算方法のオプションごとに具体的に示しました。

### ●医薬品添加剤のQ3D に対する海外の動きと国内の調査結果例

小笠原由明氏（日本医薬品添加剤協会）は、米国におけるQ3Dガイドラインに対する動き、欧州における動きを紹介するとともに、国内での添加剤中の残留元素の調査結果例について紹介しました。ガイドラインの対応に向けての今後の課題として、局方各条の純度試験の試験方法と限度値との関係、分析装置の導入やバリデーションあるいは外部分析機関の特定などを解説しました。

### ●ICP-OES およびICP-MS による金属分析法概論

野々瀬菜穂子氏（独）産業技術総合研究所）は、物質計測・分析手法の変遷、微量元素分析の重要性を紹介するとともに、微量元素分析法としての原子吸光分析（AAS）の原理、ICP発光分光分析（ICP-OES）の原理、ICP質量分析（ICP-MS）の原理、検出器の概要を紹介しました。費用対効果による最適な分析法の選択、分析するにあたっての留意点、ノウハウについて具体例を用いて解説しました。

### ●医薬品製剤中の金属分析の実際

中山明弘氏（東レリサーチセンター）は、無機元素分析の実際の流れと各手法の特徴、添加剤および医薬品中の無機元素分析例については分析で生じる課題など、実務者の視点からクラスごと（クラス1, 2A, 2B, 3）に紹介しました。また、ICP-MSによる測定においては、分子イオンの干渉を受けるため、適切な質量数または測定モードを選択する必要があると解説しました。

### ●ICHの最近の動向とQ3D

中島宣雅氏（PMDA）は、ICHの経緯、成果、さらに現在活動中の各トピックの進捗状況を紹介しました。ICHに関する最近の変更点として、ガイドラインの意思決定は行政が主体的に行うという観点から、従



Q&A セッション

来のステップ2を分割し、技術文書として業界を含む合意を行うステップ2aと、ドラフトガイドラインとして行政が合意するステップ2bにしたこと、EWG<sup>\*4</sup>にRegulatory Chairを設置したことを紹介しました。

### Q3Dに関するQ&Aセッション

奥田晴宏氏（国立衛研）および井越伸和氏（製薬協）の司会のもと、7名の講演者（広瀬明彦氏、三島雅之氏、四方田千佳子氏、植西祐子氏、小笠原由明氏、野々瀬菜穂子氏、中山明弘氏）の登壇によるQ&Aが行われました。薬局方との関係、管理戦略、ワーキンググループ設置などQ3Dへの今後の対応、その他の投与ルート、分析法などについて事前に受け付けした質問に対して回答を示すとともに、フロアを含めて発表内容に関して活発な討議が交わされました。

閉会にあたって、鹿野真弓氏（PMDA）は、金属不純物が当初PDG<sup>\*5</sup>での検討事項の候補として上げられていた経緯から、ICH Q3Dには各薬局方からオブザーバーが参加していること、そして新薬以外への適用について欧米ではEPやUSPIにて今後対応すると予想していると述べました。日本についても、不純物の問題は新薬に限らず重要な課題であることから、将来的には日本薬局方への反映を検討していく可能性はあると認識していることを述べました。本日のQ&Aでの討議事項を含め、今後も、広く皆様のご意見をいただいて対応していくことを説明し、閉会しました。

\*4) EWG…Expert Working Group、専門家作業部会

\*5) PDG…Pharmacopoeial Discussion Group、三極薬局方検討会議

（品質・環境安全部長 今野 勉）