

ICH Q3D EWG

福岡会議報告

ICH日本シンポジウム 2012年7月25日

中外製薬株式会社 三島雅之

Sevillaから福岡まで

- Pre-Step2文書を作成し、12月に各極の関係者で限定的に回覧し、コメントを求めた。
- 1600を超えるコメントが、14団体から寄せられ、これらに配慮した追加、修正を開始した(4月から週2回のTC(品質、毒性各1回))。
 - 管理戦略についての多くのコメントは、記述が不明確であったり、記述された文言では正しい理解ができないということであった。
 - 安全性についてのコメントは、1日許容量の算出根拠や、安全係数の考え方に関するものが多かった。

Pre-Step2コメント例(1)

- 毒性アセスメントの原理原則について、もっと説明すべきだ。
- PDE算出の根拠をもっと詳しく提示していただきたい。
- 砒素のPDEを1.5 ug/dayとしているが、10~20 ug/dayが妥当ではないか。
- カドミウムのPDEは・・・、鉛は・・・、水銀は・・・、クロム・・・、バリウム・・・、プラチナ・・・etc。
- WHO、ACGIHなど、他の基準との整合性について意識すべきではないか。
- それぞれのアセスメントで、ファクターの掛けかたを統一する必要がある。

Pre-Step2コメント例(2)

- すべての金属不純物についてリスクアセスメントをするのかどうか不明である。もし、ガイドラインに記載のすべての金属について評価する必要がないのであれば、そのように文言を見直すべきである。
- どのようにプロセス関連及び環境由来の金属不純物を管理するのか、それぞれ混入の仕方が異なるので、コントロールストラテジーに記載すべきである。
- コントロールストラテジーの一部は、GMPの品質システムの要素(ユーティリティ、機器、空気、水、設備等)であり、他は、申請資料の要素(製造プロセス、インプロセスコントロール、原薬及び製剤の品質管理)である。GMPの範疇に入る金属不純物はリスクアセスメントの一部として検討すべきであるが、通常、申請資料には記載しないと理解しているが、明確にすべきではないか。

Pre-Step2コメント例(3)

- 低リスクの金属不純物に対して、GMP管理をすることが述べられているが、GMP管理とはどういうことか、わかりにくい。
- オプション1、2a、2b及び3について、その差が明確でないので、対照表などで明記していただきたい。
- オプション2a、2b、Cについては計算例があるが、オプション1はないので、例を示すべきである。
- EMEAのガイダンスではスキップテストや規格の削除が述べているが、ICHガイドラインにも含めていただければ助かる。
- リスクアセスメントで、原薬が化学合成品であるか、バイオテクノロジーによるものかを考慮して記載すべきことから、より具体的に例示いただきたい。

福岡会議(1)

- すべての毒性アセスメントのレビューと見直し
 - 評価方法の一貫性についてレビュー
 - QC確認
 - 関連する新しい論文のチェック(late 2011/early 2012)
 - よせられたコメントに基づき、さらに論文レビュー
- PDEのレビューと見直し
 - 吸入毒性に関して、継続してアセスメントを実施
 - いくつかの金属については、最新情報と過去文献の再レビューに基づいてPDEを見直した。
- 金属のクラス分類の方法について提案した。

福岡会議(2)

- コントロールストラテジーは、実際のやり方が明確でわかりやすいよう、フロー図を中心に見直しに着手した。
- 特に、リスクアセスメントの各段階をより詳細に記述することになった。
- 金属のクラス分類に応じたリスクアセスメントも今後検討する。
- 算出のオプションの記載部分は、例示により充実させることとした。

福岡会議（3、今後修正あり）

Metal	Oral PDE			Parenteral PDE		Inhalation PDE	
	USP	Q3D	EMA	USP	Q3D	USP	Q3D
As	1.5 (*)	5# (1.5)	No limit	1.5 (*)	5# (1.5)	1.5 (*)	5# (1.5)
Cd	25	5# (25)	No limit	2.5	5# (2.5)	1.5	5# (1.5)
Cr	No limit	10000	250	No limit	1000	25	2.5
Cu	1000	1000	2500	100	100	70	100
Hg	15(*)	40	No limit	1.5(*)	4	1.5(*)	5 [3 (1.5)**]
Mo	100	100	250	10	10	250	250
Ni	500	2200 (500)	250	50	200 (50)	1.5	4 (1.5)
Pb	5	5	No limit	5	5	5	5
Pd	100	100	100	10	10	1.5	5# (1.5)
Pt	100	100	100	10	10	1.5	5# (1.5)
Ir	100	as Pt	100	10	as Pt	1.5	as Pt
Rh	100	as Pt	100	10	as Pt	1.5	as Pt
Ru	100	as Pt	100	10	as Pt	1.5	as Pt
Os	100	as Pt	100	10	as Pt	1.5	as Pt
V	100	100	250	10	10	30	30

Orange: tentative: no agreement yet. Bleu: proposed change.

** : may change to 5 if the bottom is set at 5.

福岡会議（4、今後修正あり）

Class 1	Class 2	Class 3
As, Pb, Cd, Hg	Rh, Ru, Co, Pt, Se, Ni Au, Tl, Pd, Ir, Os, V, Mo, Ag, W	Sb, Ba, Li, Cr, B, Al, Cu, Sn

Class 1 Metals

Ubiquitous metals in nature with known safety concerns and are not intentionally used in the manufacture of drug products.

Class 2 Metals

Metals with known safety concerns and are used as catalysts and/or reagents in manufacture of drug products.

Class 3 Metals

Metals with low safety concerns that may be present in drug products.

今後のディスカッションポイント

- 大容量の静脈内投与製剤では、添加剤中の金属が規格に適合していたとしても、製剤中の金属としてはPDE値を越える可能性が示された。
- 製剤の一次包装容器、特に液剤のバイアル、ゴム栓からの溶出金属はどの程度か、また、どのように規制していくのか。
- 間歇投与の場合、より高いPDEが設定可能か。その場合、どのような計算が妥当か。
- 金属のTTCは1.5 ug/dayではなく、5 ug/dayで良いことは感覚的に同意できるが、その科学的根拠を示せるか。

福岡会議以降のタイムライン

- EWG 電話会議を7月より実施予定。
- 大容量製剤、溶出物、間歇投与、最低量として1.5 ug/dayの是非について合意し、修正したPre-Step2文書を11月までに作成する。
- 2012年11月のサンディエゴ会議でこの改訂版を完成し、12月に再度各極の関係者に回覧する。