

その他の暴露経路への対応

日本製薬工業協会ICHプロジェクト委員会
ICH Q3D IWGトピックリーダー 三島 雅之

モジュール1

その他の曝露経路における許容レベルの算出

ICH Q3D元素不純物

免責事項:

本プレゼンテーションは、元素不純物の理論及び実践に関する著者の見解を含む。
本プレゼンテーションは、当局や業界の公的なガイダンスや方針を示すものではない。

日米EU医薬品規制調和国際会議

注意事項

本スライドは、合意されたModuleを基に作成していますが、皆様にご理解いただくことを優先する目的で、意識、省略等があります。確定した内容ではないことにご留意ください

法的な通知

本プレゼンテーションは著作権により保護されており、ICHの著作権が常に認められるなら、公有使用許諾のもとで使用、複製、他の業務への組み込み、翻案、修正、翻訳又は配布することができる。本文書を翻案、修正又は翻訳する場合、原プレゼンテーションの変更が行われたこと、又は変更が原本に基づくことを明確に示す、区分する、もしくは確認するための合理的な段階を踏まなければならない。原文書の翻案、修正又は翻訳がICHにより承認された、又はICHの後援のもとに行われたという印象は避けなければならない。

本文書は「現状のまま」提供され、一切の保証を伴わない。如何なる場合もICH又は原文書の著者は、本文書の使用によって発生する要求、損害もしくはその他の債務に対して責めを負わない。

第三者により供給された内容には、上述した許可を適用しない。したがって、著作権が第三者に帰属する文書の場合、その著作権の保有者から複製の許可を取得すること。

概略

- 一般的指針
- ある種の外用剤に関する考察
 - 原則を説明するための例
 - 皮膚外用剤
 - 点耳薬
- 眼科用製剤に関する考察
 - 例: 点眼薬

経路固有の許容レベル (AL) を算出 するための一般的アプローチ

経路依存的な安全性評価開始にあたっての基本方針

- 出発点として、付録3に示す経口製剤の許容一日曝露量(PDE)を考慮する
 - 製品の目的とする作用を考慮する一局所(かゆみ止めクリーム)又は全身性(ニコチンパッチ)
 - 高いバイオアベイラビリティを意図する製剤では、注射によるPDEが適切な出発点となる場合がある
- 意図した曝露経路で曝露したときに局所作用が見込まれるかどうかを評価する。
 - 局所作用が見込まれる場合は、経口製剤の設定PDEの調整が必要になることがある。
 - 経口製剤のPDEの設定に用いた有害作用に関連する作用がみこまれる用量／曝露量を考慮する。
- 局所作用が見込まれない場合は、経口製剤のPDEを調整する必要はない。

経路依存的な安全性評価開始にあたっての基本方針 (続き)

- 意図した曝露経路で元素不純物のバイオアベイラビリティ(可能な場合)を評価し、これを経口製剤のPDEの元素不純物のバイオアベイラビリティと比較する。
- 差異が認められる場合は、経口製剤の設定PDEに補正係数(CF)を用いることがある。たとえば、局所作用が予想されないとき、元素の経口バイオアベイラビリティが50%で、意図した経路での元素のバイオアベイラビリティが10%であれば、補正係数5を用いることができる。
- 曝露に寄与する重要な因子として曝露期間を評価する(保持係数[RF]に関する考察、スライド12を参照)。
- 設定PDEと比較して、新規経路での許容量(AL)が高くなる場合は、品質特性への影響を考慮する必要が生じ得る。

ある種の皮膚外用剤に関する考察

- 経口バイオアベイラビリティに基づく、皮膚でのバイオアベイラビリティを過大評価する
 - 消化管は物質を溶けやすくして吸収するようにできている
 - 皮膚は吸収を妨げるため、バイオアベイラビリティは低くなり、これにより、経口で定めたPDEを上回る許容レベルの妥当性を説明できる
- 場合によっては(Niなど)、皮膚への感作性及び潜在的毒性を説明するために、経口製剤のPDEよりも低い出発点が必要になることがある
- 浸透促進剤を使用する場合は(ある種の経皮貼付剤など)、必然的に経口製剤のPDEよりも低い出発点となり得る
- 品質特性は、すべての外用製剤(DP)において最終濃度に影響を及ぼすことがある！

皮膚外用剤に関する局所及び全身作用の考察

- 注: 以下の情報は科学文献及び／又はQ3Dモノグラフから引用したものであり、場合によっては有用であるが、それぞれの皮膚外用製剤に合わせて適用すること
- クラス1元素: 皮膚外用製剤に対しても経口製剤のPDE(用量又は濃度)で十分である
 - As: リスクアセスメントでバイオアベイラビリティの推定値3%を用いた
 - Cd: 初期設定で1%のバイオアベイラビリティを許容できる
 - Hg: 皮膚に最大30%まで保持され得る。全身アベイラビリティは不明
 - Pb(無機): 経皮吸収は無視できる程度であり、初期設定1%が許容できる
- クラス2/3元素: バイオアベイラビリティ又は局所毒性の懸念がある。ある種の経皮製剤については、注射剤又は吸入剤のPDE(用量又は濃度)を考慮する必要が生じることがある
 - TI: ゴム手袋を通して経皮吸収が起こり得る。皮膚は経口曝露後の標的器官である
 - 白金族(Pd、Pt、Rh、Ru、Ir)、Ni、Ag、Sbについては動物又はヒトのデータがあり、局所毒性が示唆されている

スライド9の参考文献

- クラス1元素不純物
 - National Environmental Policy Institute; Assessing the Bioavailability of Metals in Soil for Use in Human Health Risk Assessments, 2000. (<http://geoweb.tamu.edu/Faculty/Herbert/geol641/docs/MetalsBioavailability.pdf>)
- タリウム
 - IPCS.Thallium (<http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim525.htm>)
 - Q3D monograph
- 白金族
 - Bergman, A., Svedberg, U., and Nilsson, E.(1995).Contact Urticaria with Anaphylactic Reactions Caused by Occupational Exposure to Iridium Salt.Contact Dermatitis.32:14-17.
 - Cristaudo, A., Sera, F., Severino, V., De Rocco, M., Di Lella, E., and Picardo, M.(2005).Occupational Hypersensitivity to Metal Salts, Including Platinum, in the Secondary Industry.Allergy.60:159-164.
 - Goering, P. L.(1992).Toxicology of Platinum and Related Metals:Palladium, Iridium, Osmium, Rhodium, and Ruthenium.Hazardous Materials Toxicology:Clinical Principles of Environmental Health.J.B.Sullivan and G.R.Krieger (Eds).Williams & Wilkins, (Baltimore, Maryland).874-881.
- ニッケル
 - Hindsen M, Bruze M, Christensen OB.Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge doses and intensity and time of previous patch test reactions.J Am Acad Dermatol.2001; 44(4):616-23.
 - Jensen CS, Menne T, Lisby S, et al.Experimental systemic contact dermatitis from nickel:A dose-response study.Contact Dermatitis.2003; 49(3):124-32.
- 金
 - Russell, M.A., Langley, M., Truett, A.P., King, L.E., and Boyd, A.S.(1997).Lichenoid Dermatitis after Consumption of Gold-Containing Liquor.J. Amer.Acad.Derm.36(5):841-844.
- アンチモン
 - Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1992).Toxicological Profile for Antimony and Compounds.Accessed through Expub at <http://www.expub.com/> in February, 2015.

例

- ある種の外用剤の例
 - 例1: 全身用クリーム
 - 例2: 全身用クリーム
 - 例3: 局所顔用クリーム
 - 例4: 点耳薬
 - 例5: 局所毒性のある元素不純物
 - 例6: かゆみ止めクリーム
 - 例7: 点眼薬

保持係数

- 投与した部位に製品が残存する時間(保持時間)を考慮する必要がある。
 - Q3Dの3.2項で考察するように、皮膚では保持係数(RF)は用量／曝露量に関係している
 - 保持係数 ≠ バイオアベイラビリティ！
 - 保持係数と類似の他の用語：曝露時間、接触期間
- 保持係数は、濡れた皮膚や毛髪に塗布することによる最終製品の洗い流しや希釈を考慮に入れるため(シャワージェル、シャンプーなど)、化粧品及び非食品に関する科学委員会(SCCNFP)によって導入された[SCCNFP/0321/00; http://ec.europa.eu/food/fs/sc/sccp/out130_en.pdf]
 - 範囲は0.01(1%、シャンプーなど)～1(100%、顔用クリームなど)
- 出典：
 - SCCS/1501/12
 - Api, Basketter, Cadby et al, 2008
 - SCCNFP/0690/03

例1: 全身用クリーム

- 全身用ローションを1日3~4回塗布して(調査に基づく)合計30 g/dayの場合
- この例におけるシナリオ:
 - 無傷の皮膚のみ
 - 製品は皮膚表面にとどまるように設計されている(RF = 1)
 - 浸透促進剤を使用していない
 - 原薬は全身性吸収を示さない
 - 局所的な元素不純物の毒性が報告されていない
- この例では、表示量(「必要に応じて塗布」など)ではなく、法規制や文献に基づく1日塗布量の推定値(30 g/day、3~4回/day)を用いる。

例1(続き)

- 1日曝露量を推定するために、科学文献や法規制を調査する(例:SCCS1501/12、http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf)
- 元素Xに対する経口製剤のPDE = 100 µg/day。経口吸収は100%、経皮吸収は5%。
- 全身曝露量 = 経口製剤のPDE × CF(補正係数。Q3Dの3.2項及びスライド6を参照)を計算する。
- 元素不純物Xの許容量 = 100 µg/day × (1 / 0.05) = 2000 µg/day
- 濃度: 2000 µg/day / 30 g/day = 67 µg/g
- 1日の塗布回数及び表面積が、1日総投与量(30 g)の式の因子となっている点に注意する。

例2: 全身用クリーム

- 文献では、5%に固定したバイオアベイラビリティの代わりに、40～65%の範囲が報告されている。
- 推奨されるオプション
 - 上限を65%とする
 - 科学的に妥当性を説明できれば他のアプローチも許容されることがある

例3：局所顔用クリーム

- 28 g(1オンス)チューブ入り顔用クリーム
- シナリオ：
 - 無傷の皮膚
 - 浸透促進剤を使用していない
 - 原薬は全身性吸収を示さない
 - 外用のみで最長7日(チューブ1本、4 g/day)
 - 1日に3～4回塗布
 - 製品は皮膚にとどまるように設計されている(RF = 1)
 - 経口バイオアベイラビリティ100%、経皮5%
 - 局所的な元素不純物の毒性がない
- この例では、表示推奨量を用いて製品中の元素不純物の濃度を決定する。

例3（続き）

- 許容レベル(AL)を設定するために、経口製剤のPDEを用い、バイオアベイラビリティ5%(0.05)及び保持係数 = 1で調整する
- $AL = PDE \times CF \times RF$
- 元素不純物XのAL = $100 \mu\text{g/day} \times (1 / 0.05) \times 1 = 2000 \mu\text{g/day}$
- 表示によれば、28 g入りチューブは1日3~4回使用して7日分、又は1日使用量が4 g
- 濃度 $2000 \mu\text{g/day} / 4 \text{ g/day} = 500 \mu\text{g/g}$

例4：点耳薬

- リスクアセスメントで2種類の元素不純物の存在が示唆されている
- 科学文献を検索した結果、経路依存的な毒性は予想されない
- 許容量を導出するために出発点のPDEを決定する方法は、元素不純物によって異なることがある
 - 元素不純物X：
 - この経路ではバイオアベイラビリティが高い。出発点として注射でのPDEを提案。
 - 元素不純物Y：
 - この経路では全身バイオアベイラビリティが低い(<1%)。出発点として経口製剤のPDEを提案。

例5: 局所毒性を示す元素不純物

- 皮下 (SC) 経路で送達する製剤
 - 元素不純物Xを90日毒性試験でラットに皮下経路で投与したとき、注射部位に肉腫を生じる
 - 皮下経路で3 x/週の投与を行うとき、肉腫に対する無影響量 (NOEL) は1 mg/kg/dayである
 - 注射部位以外で腫瘍は認められなかった
 - 肉腫発生のメカニズムとして疑われるものは局所刺激である
 - 許容量 (AL) を導くために、付録1で概略する修正係数を用いる。
 - $F1 = 5$ 、 $F2 = 10$ 、 $F3 = 5$ 、 $F4 = 10$ 、 $F5 = 1$
 - 7日間の投薬に合わせて調節する
 - 注射部位に肉腫が見られることから、 $F4$ に係数10を用いた
 - $AL = 1 \text{ mg/kg/day} \times 50 \text{ kg} \times (3 \text{ 日}/7 \text{ 日}) / 5 \times 10 \times 5 \times 10 \times 1 = 9 \text{ } \mu\text{g/day}$

例6: ツタウルシ用かゆみ止めクリーム

- シナリオ
 - 原薬は皮膚浸透性を示さない
 - 吸収促進剤を使用していない
 - 閉塞しない。目と口の周りを避ける。
 - 必要に応じて塗布（およその用量は体表面積の10%に対して3 g/dayである）
 - 保持係数(RF) = 1
 - 補正係数(CF)を適用(スライド6を参照)
 - 検出されたクラス1元素不純物: Hg(1 µg/g)及びPb(2.5 µg/g)
 - 検出されたクラス2元素不純物: Tl(50 µg/g)

例6: ツタウルシ用かゆみ止めクリーム (続き)

- バイオアベイラビリティ及び毒性に関する科学文献からの追加情報
 - Hg: 皮膚に最大30%まで保持され得る。全身アベイラビリティは不明 (NERA, 2000; IPCS, 1996)。液体元素Hgによる皮膚反応は稀である (ATSDR Medical Management Guide, 2014; <http://www.atsdr.cdc.gov/MMG/MMG.asp?id=106&tid=24>)。
 - Pb(無機): 経皮吸収は無視できる程度であり、初期値1%が許容され得る (NEPI, 2000)。局所皮膚毒性の徴候はない (ATSDR Environmental Health and Medicine, 2012; <http://www.atsdr.cdc.gov/csem/csem.asp?csem=7&po=0>)。
 - TI: ゴム手袋を通して経皮吸収が起こり得る。TI塩の皮膚への溶解性が高い (> 80%)。皮膚曝露後の局所作用はない (IPCS, 1996; Q3D monograph for TI; http://www.cdc.gov/niosh/ershdb/emergencyresponsecard_29750026.html)。

例6: ツタウルシ用かゆみ止めクリーム (続き)

- 曝露/day
 - Hg: 3 µg/day、Pb: 7.5 µg/day、Tl: 150 µg/day
- 評価: この製剤の許容量 (AL) の計算
 - **注: ICH Q3Dに基づくPDEやALではない。単に説明の目的で示す例である。**
 - Hg: 経口製剤のPDEとして30 µg/day、経皮バイオアベイラビリティ30%及び経口バイオアベイラビリティ10%を用いると、許容されるALは10 µg/dayである
 - 適用したCF、RF = 1
 - $30 \mu\text{g/day} \times (0.1 / 0.3) \times 1 = \sim 10 \mu\text{g/day}$
 - 結論: この製剤のALは3 µg/dayである
 - Pb: 経口製剤のPDEとして5 µg/day、経口バイオアベイラビリティ100%及び経皮バイオアベイラビリティ1%を用いると、許容されるALは500 µg/dayである
 - $5 \mu\text{g/day} \times (1 / 0.01) \times 1 = 500 \mu\text{g/day}$
 - 結論: この製剤のALは7.5 µg/dayである
 - Tl: 経口製剤のPDEとして8 µg/day、経口及び経皮バイオアベイラビリティ100%を用いると、ALの計算値は8 µg/dayである
 - $8 \mu\text{g/day} \times (1 / 1) \times 1 = 8 \mu\text{g/day}$
 - 結論: 追加的な管理手段や、さらなる安全性の妥当性確認が必要である

眼科用製剤に関する考察

- 眼科的曝露経路による元素不純物の毒性について入手できる情報はほとんどない。目は極めて敏感な器官であるため、経口製剤のPDEが出発点として適切でないことがある。
- 眼科用製品中の元素不純物の受容性については、経路固有の評価が必要である。以下の要因を考慮すべきであるが、これに限定されない。
 - バイオアベイラビリティ(目に対する値、及び目から出る量)
 - 眼内の保持時間
 - 製剤の溶媒(粘度など)
 - 目及び付属器に対する局所毒性
- 眼科用製品の元素不純物の量は、濃度($\mu\text{g/g}$ 又は ppm)及び用量($\mu\text{g/day}$ 又は $\mu\text{g/用量}$)で表すことがある。どちらも有用である。
- 眼科用製品の元素不純物については、ケースバイケースで個別に考慮する必要性が生じるであろう。

例7:ドライアイ用の点眼薬

- 高粘度 (1.3 cP) の水溶液
- 眼内の保持時間は～1時間
- 吸収されず、原薬は全身で検出されない
- 必要に応じて～4回/day、1滴 (～50 μ L) を投与する。
- 0.1 μ g/mL (0.1 μ g/g) の元素不純物Xが製剤中で検出される
 - 元素不純物の1日総曝露量は0.02 μ g/dayである
 - 元素不純物Xを用いた静注及び経口データが入手可能である:これらの報告書に眼毒性は記されていない。用量10 mg/kgの静注での腎毒性が記されている。
- 入手可能なデータ及び曝露経路から判断して、この製剤における許容量は、1日曝露量0.02 μ g/day (0.1 μ g/g) と考えられる。