

**ICH M7、Q3Dステップ4ガイドライン説明会**

## **(3) ICH Q3Dへの対応と課題**

**2015年4月7日  
日本製薬工業協会ICHプロジェクト委員会  
ICH Q3D EWG副トピックリーダー  
植西祐子**

# 本日の内容

## (3) 対応と課題

- ・ ガイドライン適用時のポイント
- ・ ガイドラインの概要  
(元素の分類～濃度限度値への換算)
- ・ ガイドライン適用時の留意事項

# ガイドライン適用時のポイント

- 新製剤と既存原薬を含む**新製剤**が対象である
- 精製されたタンパク質及びポリペプチド、合成されたポリペプチド、ポリヌクレオチド及びオリゴ糖類を含有する製剤は適用範囲である
- **開発段階で臨床試験に用いられる製剤には適用されない**（実生産工程の開発において評価する際には役立つ可能性がある）
- 原薬の製造工程で使用している触媒等の由来不純物だけでなく、添加剤、製造機器、製剤の包装容器からの漏出物由来不純物も対象である
- 製剤中の元素不純物がPDE値を超えない場合、申請者は設定した限度値を工程能力に基づいてさらに厳しくする必要はない。
- ICH Q9のリスクマネジメントの原則を用いて評価する

# ICH Q3Dガイドライン（ステップ4）の概要

1. はじめに
2. 適用範囲
3. 元素不純物の安全性評価
4. 元素の分類
5. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理
6. 元素不純物の管理
7. PDE値から濃度限度値への換算
8. スペシエーション及びその他検討すべきこと
9. 分析方法
10. ライフサイクルマネジメント

用語

参考資料

- 付録1： 曝露限度値の設定方法
- 付録2： 元素不純物のPDE値
- 付録3： 個別の安全性アセスメント
- 付録4： 事例を用いた解説

※ ガイドラインの説明で用いた文言等は仮訳です。正確には ICH Q3Dのステップ4ガイドライン（英語）を参照ください。

# 4. 元素の分類

- **クラス1**：毒性物質で、一般に原材料（例：鉱物由来の添加剤）に由来する。リスクアセスメントにおいて混入する可能性のある起源及び投与経路の**すべてを対象としたリスクアセスメントが必要**
- **クラス2**：一般に投与経路に依存して毒性を発現する物質
  - **クラス2A**：混入する可能性のある元素不純物の起源及び投与経路の**すべてを対象としたリスクアセスメントが必要**
  - **クラス2B**：原薬、添加剤などの構成成分の製造中に**意図的に添加されない限り、リスクアセスメントは不要**
- **クラス3**：吸入剤や注射剤のリスクアセスメントでは**考慮が必要**
- **その他**：低毒性のため、各極の規制の違いのためにPDE値が設定されていない

	元素
クラス1	As、Cd、Hg、Pb
クラス2A	Co、Ni、V
クラス2B	Ag、Au、Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru、Se、Ti
クラス3	Ba、Cr、Cu、Li、Mo、Sb、Sn
その他	Al、B、Ca、Fe、K、Mg、Mn、Na、W、Zn

# 5. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理

- 5.1 一般原則
- 5.2 元素不純物の混入起源
- 5.3 潜在的な元素不純物の特定
- 5.4 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素に関する  
推奨事項
- 5.5 評価
- 5.6 リスクアセスメントプロセスの概要
- 5.7 バイオテクノロジー応用医薬品で特別に検討すべきこと

# 5.1 一般原則

## リスクアセスメントプロセスの3つのステップ

特定

- 製剤の製造過程での元素不純物の混入源を明確にする

評価

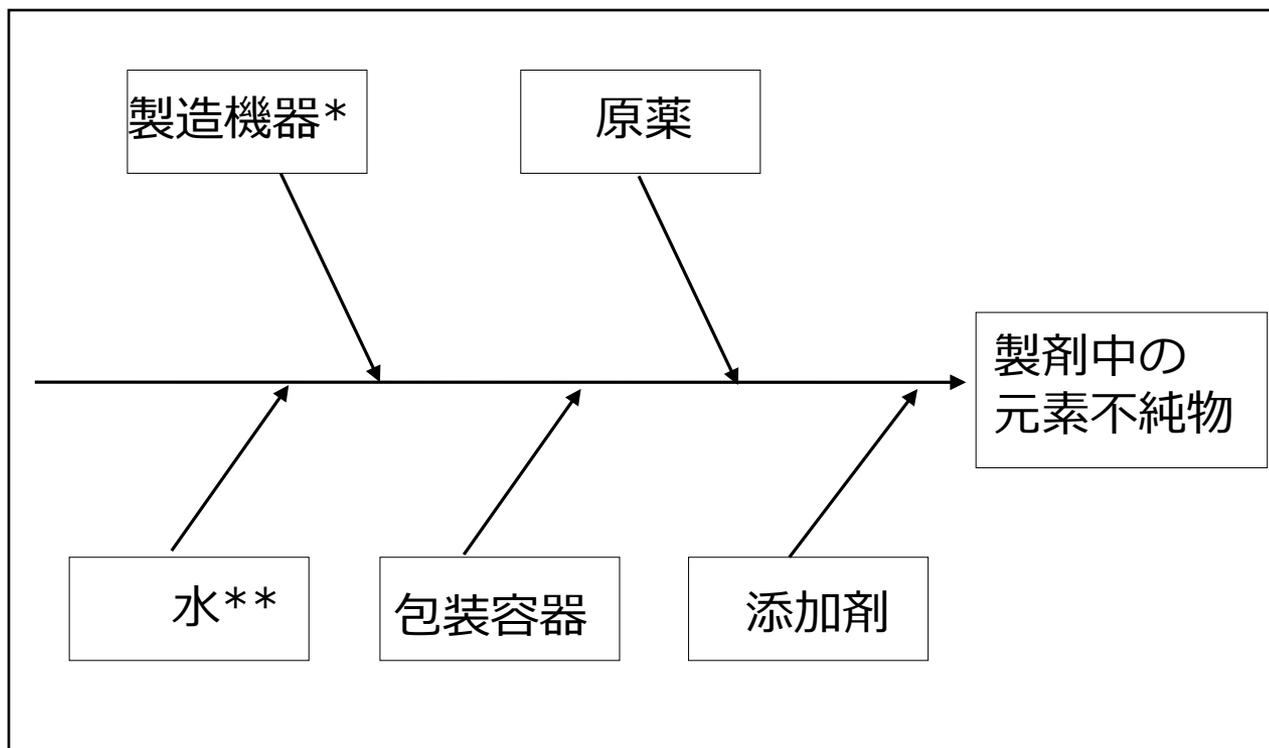
- 製剤中の個々の元素不純物について、実測値又は予測値とPDE値を比較する

まとめ

- リスクアセスメントの結果をまとめ、文書化する
- プロセスに組み込まれた管理が十分であるかどうかを確認する
- 製剤中の元素不純物を制限するために考慮すべき追加の管理方法について確認する

## 5.2 元素不純物の混入起源

- ✓ 原薬や添加剤又は他の製剤成分の調製時に意図的に添加した元素（金属触媒など）が不純物として残留したもの
- ✓ 製剤の調製に用いられる原薬、水又は添加剤に意図的に添加されないが、それらの中に存在する可能性がある元素不純物
- ✓ 製造設備から原薬及び／又は製剤中に移行する可能性がある元素不純物
- ✓ 容器及び施栓系から原薬及び製剤中に溶出する可能性がある元素不純物



\* プロセスの理解、設備の選択、設備の適格性評価、医薬品の製造及び品質管理に関する基準(GMP)の管理により軽減可能。 8

\*\* 公定書（例えば、欧州薬局方、日本薬局方、米国薬局方）の水の品質要件に従うことにより軽減可能。

## 5.3 潜在的な元素不純物の特定

- 意図的に添加した触媒や無機試薬に由来する元素不純物：
  - 既知であり、管理戦略は容易である
- 原薬や添加剤に存在する可能性がある元素不純物：
  - 経口製剤：クラス1と2Aの元素につき、評価する
  - 注射剤及び吸入剤：クラス1、2A、3の元素につき、評価する
- 製造設備由来の元素不純物：
  - 混入は限定的であり、製剤の製造に使用される設備に依存する
  - 製造工程の知識、設備の選択、設備の適格性評価及びGMP遵守により混入を低く抑えることが可能である
- 容器施栓系から溶出する元素不純物：
  - 容器施栓系が元素不純物を含まないことを実証できる場合や、固形製剤ではさらなるアセスメントは不要
  - 液剤及び半固形製剤では医薬品の有効期間中に容器及び施栓系から元素不純物が溶出する可能性が高く、潜在的な溶出物を理解するための調査を行うべき

## 5.4 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素

元素	クラス	意図的に添加した場合 (全投与経路)	意図的に添加しない場合		
			経口製剤	注射剤	吸入剤
Cd	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ni	2A	要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Se	2B	要	不要	不要	不要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要
Sb	3	要	不要	要	要
Ba	3	要	不要	不要	要
Mo	3	要	不要	不要	要
Cu	3	要	不要	要	要
Sn	3	要	不要	不要	要
Cr	3	要	不要	不要	要

## 5.5 評価

### **特定プロセスが終了したときに期待されるもの：**

- 1) 潜在的な元素不純物が特定されなかった場合：リスクアセスメントの結論とそれを支持する情報、データを文書化する
- 2) 1つ以上の潜在的な元素不純物が特定された場合：その混入起源が複数かどうか検討し、アセスメントの結果とそれを支持する情報を文書化する

### **リスクアセスメントを促進する情報：**

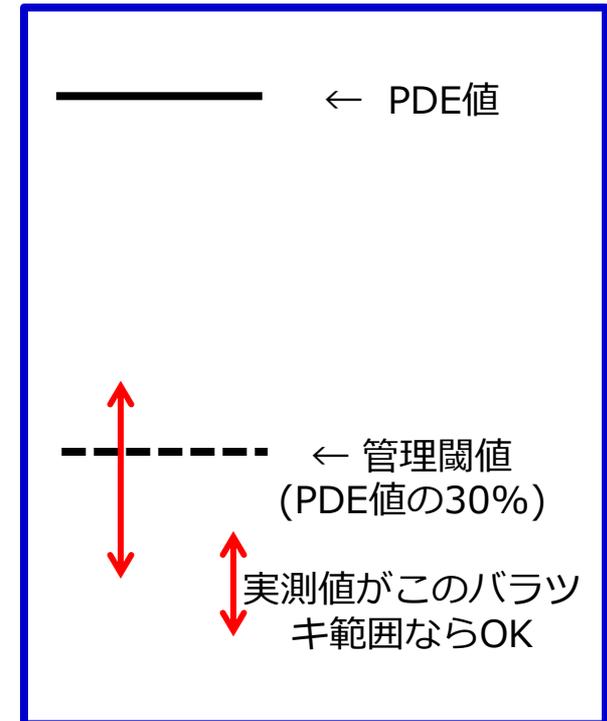
- ・ 既存の知識
- ・ 公表論文
- ・ 類似した工程から得られたデータ
- ・ 供給業者からの情報又はデータ
- ・ 製剤の構成成分の分析
- ・ 製剤の分析

### **潜在的な不純物の量に影響を及ぼす可能性がある因子：**

- ・ 更なるプロセス検討による、元素不純物の除去効率
- ・ 天然存在量
- ・ 特定の混入起源からの元素不純物の濃度範囲に関する知見
- ・ 製剤の構成成分

## 5.6 リスクアセスメントプロセスの概要

- PDE値と比較して、元素不純物の実測値又は予想値が有意かどうかを考察する。実測値の有意差を指標として、製剤で設定される **PDE値の30%を管理閾値**と規定し、管理の要否を判断する
  - すべての混入起源に由来する元素不純物の総量が**一貫して管理閾値以下と予想される場合、更なる管理は不要**
  - 管理閾値より低いことが実証できない場合、PDE値を超えないことを保証する管理方法を設定する
  - バラツキの要因
    - ・分析法のバラツキ
    - ・特定の混入起源における元素不純物量のバラツキ
    - ・製剤中の元素不純物量のバラツキ
- 申請時点で他に正当な理由がない場合、構成成分又は製剤の代表的な実生産スケール3ロット又はパイロットスケール6ロットから得られたデータを示すことによって、元素不純物の量及びバラツキを設定することができる



## 6. 元素不純物の管理

元素不純物量が管理閾値を超える可能性がある場合

⇒ PDE値を超えないことを保証するための更なる対策を実施

例えば

- ✓ 製造工程中のステップの変更
- ✓ 工程内又は上流での管理の実施
- ✓ 添加剤又は原材料（合成中間体など）での規格値の設定
- ✓ 原薬での規格値の設定
- ✓ 製剤での規格値の設定
- ✓ 適切な容器施栓系の選択

## 6. 元素不純物の管理（続）

- ICH Q6Aに記載されている原則に従って、元素不純物の定期的試験を実施してもよい
- 規制当局への申請で提出する元素不純物の管理に関する情報としては、リスクアセスメントの概要、必要に応じて適切なデータ、元素不純物の管理方法の説明などが挙げられる

### Q6Aの定期的試験：

- ・ 出荷時の特定の試験を、ロット毎ではなく、予め定められたロット数毎にあるいは予め定められた期間毎に行うことである
- ・ 事前に行政当局にその妥当性を示し承認を受ける必要がある  
（例：経口固形製剤における残留溶媒の試験及び微生物学的試験）
- ・ 通常、承認後に適用される
- ・ 定期的試験を行うに当たって設定された判定基準に不適合であれば、行政当局に報告し、ルーチン試験に戻すことが必要と判断されれば、ロット毎の出荷試験を再開すべきである

# 7. PDE値から濃度限度値への換算

- 製剤又はその構成成分中の元素不純物を評価する際のツールとして、PDE値から濃度へ換算することが必要

**オプション1**：1日摂取量が10 g以下の製剤の、構成成分すべてに共通する元素不純物の許容濃度限度値

1日摂取量を10 gとして算出する方法

$$\text{濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日摂取量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

**オプション2a**：1日摂取量が定められている製剤の、構成成分すべてに共通する元素不純物の許容濃度限度値

**オプション2b**：1日摂取量が定められている製剤の、各構成成分中の元素不純物の許容濃度限度値

- ・ **構成成分中の元素の分布に基づいて許容濃度を設定してもよい**
- ・ 製剤のある構成成分中の元素の最大許容濃度を、オプション1又はオプション2aの限度値よりも高くすることができるが、これは他の構成成分の許容濃度を低くすることにより補う必要がある

## 7. PDE値から濃度限度値への換算(続)

- ・ 製剤の各構成成分内の各元素の成分固有の限度値によりPDE値が満たされることが保証されることを、式 (2) を用いて立証してもよい

オプション2bの計算式

$$PDE(\mu\text{g} / \text{day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

- $k$  = 製剤中のN個の構成成分のそれぞれの指標
- $C_k$  = 構成成分k中の元素不純物の許容濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
- $M_k$  = 製剤の最大1日摂取量における構成成分kの質量 (g)

### オプション3:最終製品の分析

- ・ 最終製剤で各元素の濃度を測定することもできる
- ・ 元素不純物の最大許容濃度は、式 (1) を用いることにより、製剤の最大1日総投与量から算出することができる

## 8. スペシエーション及びその他の検討すべきこと

- スペシエーションとは、同位体組成、電子状態、酸化状態及び／又は複合体もしくは分子構造などを含む化学種間の元素の分布である
- 同一の元素の異なる化学種の毒性が知られている場合、PDE値は製剤中に含まれると予想される化学種に関する毒性情報を用いて設定される
- 元素不純物の測定値を利用する場合、製剤中の元素不純物の総量を用いてPDE値に準拠しているかどうかを評価してもよい。申請者は、スペシエーションの情報の提供を求められない
- 構成成分中の元素不純物の総量を利用する場合、元素不純物が検出される構成成分からのその元素不純物の遊離に関する情報の提供を求められない
- しかし、これらの情報を利用することにより、PDE値とは異なるレベルを設定できる

## 付録 2 元素不純物のPDE値

元素	クラス	経口製剤のPDE, μg/day	注射剤のPDE, μg/day	吸入剤のPDE, μg/day
<b>Cd</b>	1	5	2	2
<b>Pb</b>	1	5	5	5
<b>As</b>	1	15	15	2
<b>Hg</b>	1	30	3	1
<b>Co</b>	2A	50	5	3
<b>V</b>	2A	100	10	1
<b>Ni</b>	2A	200	20	5
<b>Tl</b>	2B	8	8	8
<b>Au</b>	2B	100	100	1
<b>Pd</b>	2B	100	10	1
<b>Ir</b>	2B	100	10	1
<b>Os</b>	2B	100	10	1
<b>Rh</b>	2B	100	10	1
<b>Ru</b>	2B	100	10	1
<b>Se</b>	2B	150	80	130
<b>Ag</b>	2B	150	10	7
<b>Pt</b>	2B	100	10	1
<b>Li</b>	3	550	250	25
<b>Sb</b>	3	1200	90	20
<b>Ba</b>	3	1400	700	300
<b>Mo</b>	3	3000	1500	10
<b>Cu</b>	3	3000	300	30
<b>Sn</b>	3	6000	600	60
<b>Cr</b>	3	11000	1100	3

# ガイドライン適用時の留意事項

- 製法変更などにより一変申請する場合、再度アセスメントが必要である
- 既存の市販薬には当該ガイドラインの発行後、36箇月までは期待されない
- Ph.Eur.及びUSPと対象元素、PDE値は同じになるが、局方記載の製品への適用時期は各局方による
- ICP（誘導結合プラズマを励起源として用いた無機元素分析）等の装置を用いた分析が必要である
- 試験法は本ガイドラインの対象外であるが、PDG（三極薬局方検討会議）で議論される