

元素不純物のリスクアセスメント

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

ICH Q3ガイドラインおよびトレーニングマテリアル説明会 2016.3.11

モジュール5

製品のリスクアセスメントの一般的アプローチ

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ます。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。

目的

- ICH Q3Dに従い、製品の元素不純物に関するリスクアセスメントの概要を示す
- 製品のリスクアセスメントの実例を示す
 - 他のアプローチも許容できる
- ここで示す情報は、新たなガイダンスを与えるものではなく、むしろ、ガイダンス中の推奨事項をどのように実施できるのか、その方法を詳述するものである

概要

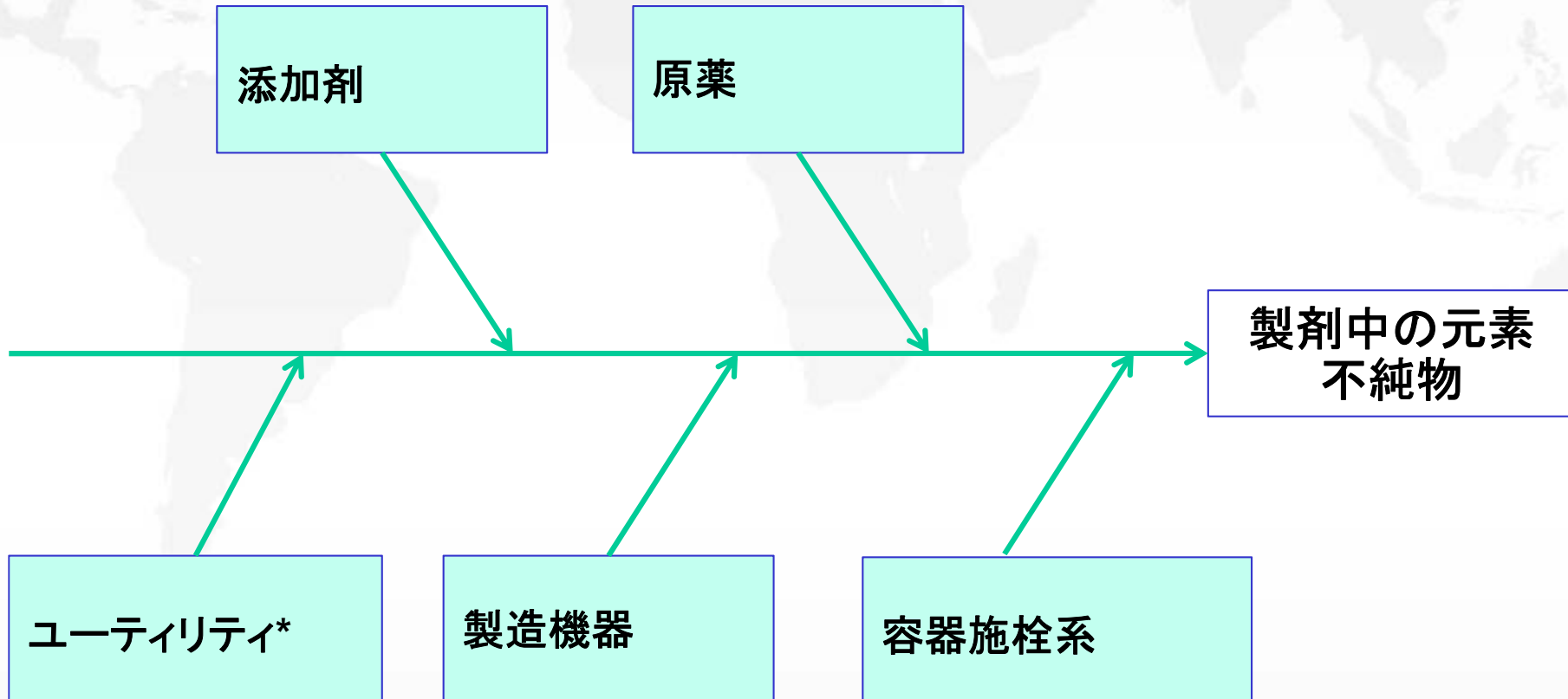
- 元素不純物の潜在的な起源
- リスクアセスメント・アプローチ
- 元素不純物のリスクアセスメントの結果
- 製品のリスクアセスメントのプロセス
 - 製剤に基づく場合
 - 構成成分に基づく場合
- 評価

元素不純物のリスクアセスメントのプロセス

ICH Q3Dでは、製剤中の元素不純物を特定し、評価し、そしてそれらの管理方法を設定するための、科学及びリスクに基づくアセスメントの方法を定めている

- 製剤中に含まれる可能性のある元素不純物の既知及び潜在的混入源を特定する
- 製剤中の特定の元素不純物の存在の有無を、不純物量の実測値又は予測値を求め、設定PDE値と比較することにより評価を行う
- リスクアセスメントについて要約し、文書化する。そのプロセスで設定された管理方法が十分であるかを確認する。あるいは、製剤中の元素不純物を制限するために考慮すべき追加的な管理方法を明らかにする

元素不純物の潜在的起源



***水は潜在的に懸案のある主要なユーティリティである**

製品のリスクアセスメントでは、これらのカテゴリーの各々について製剤中に元素不純物が混入する可能性を考慮すべきである

リスクアセスメント・アプローチ

元素不純物のリスクアセスメントの際に考えられる一般的アプローチの例を以下に示す

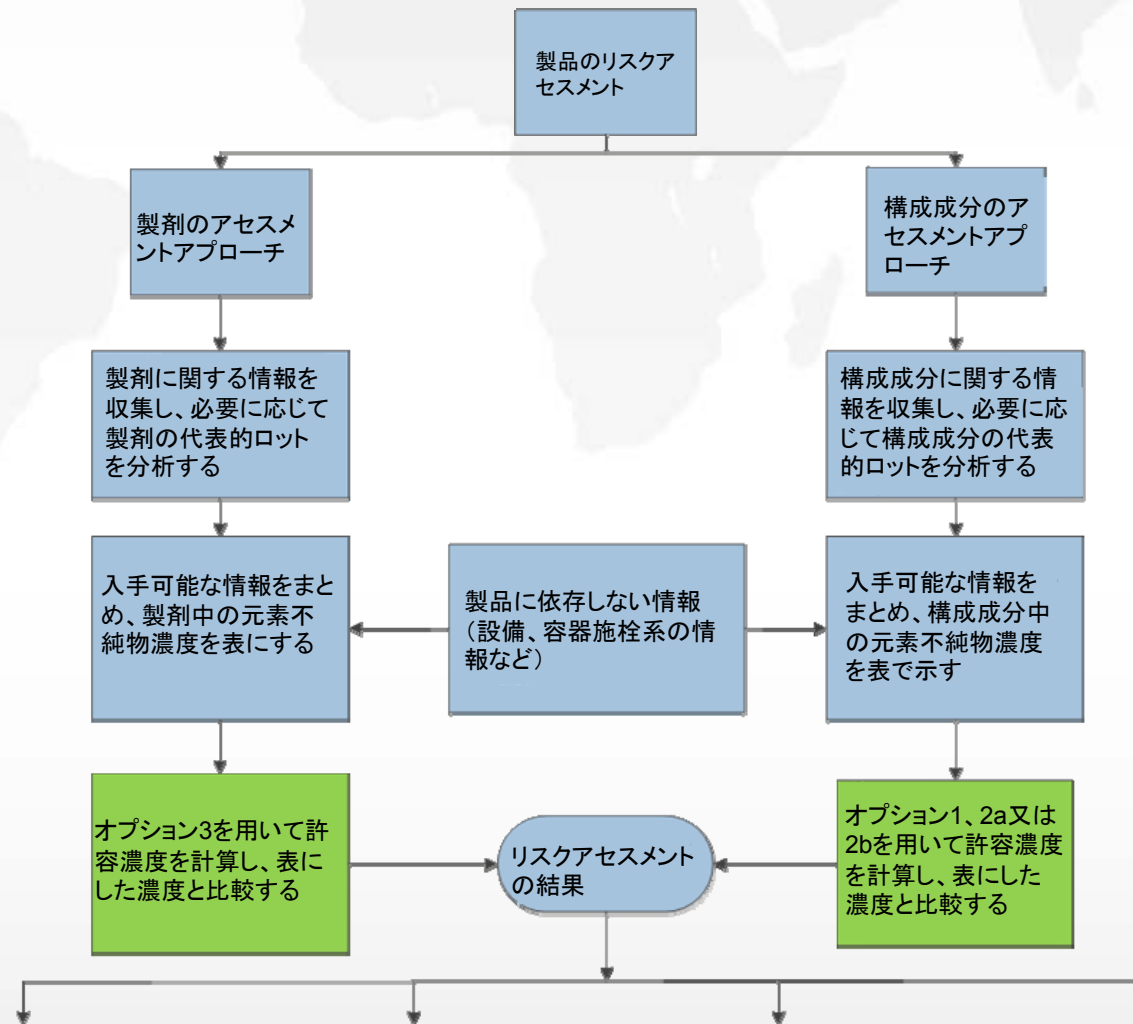
- 情報が入手可能になった際や、追加の実績が得られた際に、これらのアプローチを、或いは他のアプローチに変更してもよい
- **製剤中の潜在的元素不純物のアセスメント**
 - 最終製剤中の元素不純物量を測定又は評価する
 - 処方の種類に応じて、容器施栓系からの混入の評価が必要になることがある
- **製剤の各構成成分(原薬、添加剤、容器施栓系)から混入する潜在的元素不純物のアセスメント**
 - 元素不純物の潜在的な起源について各構成成分を評価する
 - 既知の、又は予測される元素不純物を特定する
 - 最終製剤中の元素不純物量に及ぼす各構成成分又は混入源からの混入量を求める
- **選択したアプローチにかかわらず、表5-1(次のスライドを参照)に示す元素不純物の分類及び推奨事項を考慮する**

Q3D 表5-1: リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素

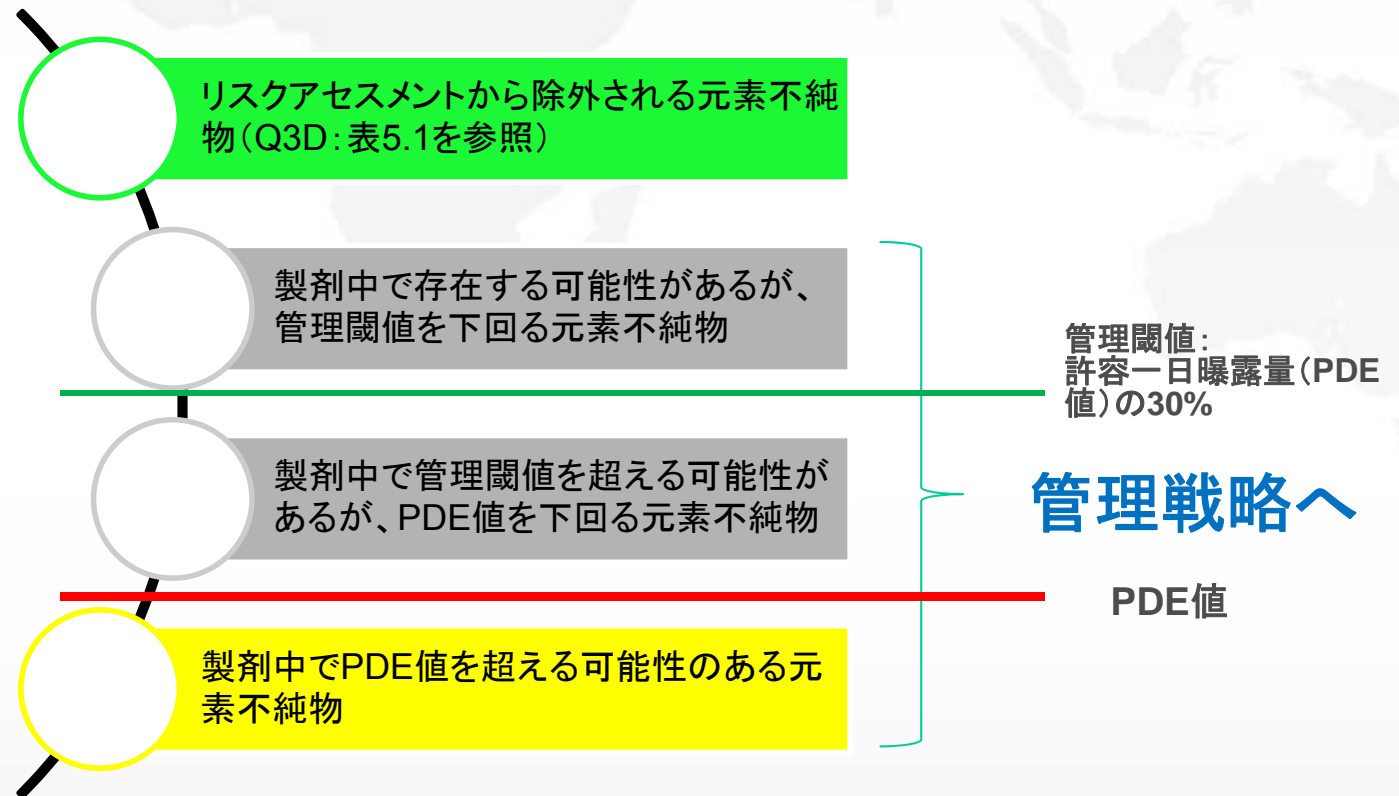
元素	クラス	意図的に添加された場合(すべての投与経路)	意図的に添加されない場合		
			経口	注射	吸入
Cd	1	要	要	要	要
Pb	1	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要
Ni	2A	要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要
Se	2B	要	不要	不要	不要
Ag	2B	要	不要	不要	不要
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

リスクアセスメントのまとめでは、この表を参照する

リスクアセスメントのワークフロー



リスクアセスメントの結果



リスクアセスメントの結果の一例




リスクアセスメントから除外される元素不純物(Q3D:表5.1を参照)

- クラス2Bの、意図的に添加されない元素
- 表5.1の、投与経路に基づき除外できる元素

例:

- 経口固形製剤では、以下のクラス3の元素不純物は意図的に添加されないため、リスクアセスメントで考慮しなかった:Li、Sb、Ba、Mo、Cu、Sn及びCr

リスクアセスメントの結果の一例




製剤中で存在する可能性があるが、管理閾値を下回る元素不純物

このカテゴリーに含まれる元素不純物は、存在する可能性があるが、たとえ存在しても低濃度である。これらは多くの場合、構成成分中に低濃度で含まれているが、原料の受入れ時の管理又はGMP品質システムの要素（供給業者の適格性評価のプロセスや手順など）により対処することができる

例:

- PbはTiO₂の潜在的な不純物である。錠剤1 g中にTiO₂が10 mg配合されており(1% TiO₂)、TiO₂中のPbの実測値が1~10 µg/gであった場合、製剤に含まれるPbの総量(0.01~0.1 µg/day)は、製剤中のPbの管理閾値(1.5 µg/g)を下回る

リスクアセスメントの結果の一例




製剤中で管理閾値を超える可能性があるが、PDE値を下回る元素不純物

このカテゴリーに含まれる元素不純物は、製剤中又は構成成分中に存在する可能性がある

例:

- Pbは K_2CO_3 の潜在的な不純物である。錠剤1 g中に K_2CO_3 が500 mg配合されており、 K_2CO_3 中のPbの実測値が1~8 $\mu\text{g/g}$ であった場合、製剤に含まれるPbの総量は0.5~4 ppmである。実測値の範囲は管理閾値を超えるが、PDE値(5 $\mu\text{g/g}$)を下回る

リスクアセスメントの結果の一例



製剤中でPDE値を超える可能性のある元素不純物

このカテゴリーに含まれる元素不純物は、製剤中でPDE値を超える可能性がある(妥当性の説明のモジュール2を参照)

例:

- CdはCaHPO₄の潜在的な不純物である。錠剤750 mg中にCaHPO₄が500 mg配合されており、Ca₂HPO₄中のCdの実測値が8~9 µg/gであった場合、製剤に含まれるCdの総量(5.3~6 µg)は、CdのPDE値(5 µg/day)を超える

リスクアセスメントにおいて考慮すべき情報

- 前提、検討・特定したリスク、評価した工程及び製品に固有の管理
- 更なる検討から元素不純物を除外する妥当性を説明するために文献や公表データ、計算を用いる場合、利用可能なデータ及び予測量
- 工程上含まれるか又は工程固有の元素不純物の除去工程／削減工程の根拠
- 公定書収載の構成成分の使用検討
- GMP管理の検討
- 製品の管理戦略を設定する際に考慮すべき追加の管理に関する議論

バイオテクノロジー応用製品で特別に考慮すべきこと

- ・ バイオテクノロジー応用製品については、安全性上の懸念が生じるレベルで元素不純物が存在するリスクは低いと認識されている
 - これは一般に、無機触媒や無機試薬が使用されないこと、また、バイオテクノロジー応用製品の製造で用いられる典型的な精製工程によるためである

文書

社内の品質システムで保管すべき文書	申請資料(新規又は更新)に含めるべき文書
資料要約の裏づけに必要な、工程、使用データ、参考データ及び情報を記したリスクアセスメントの全文書	製品のリスクアセスメントプロセスの要約
元素不純物の混入を制限するためのGMP関連工程	特定された元素不純物及び、実測値又は予測値の要約
変更マネジメントのプロセス (製品のアセスメント又は管理戦略の更新を促す要因を定める)	代表的な実生産又はパイロットスケールロットのデータ(必要に応じて構成成分又は製剤)
定期的照査プロセス	製品のリスクアセスメントの結論
製品のリスクアセスメント、品質取交し、供給業者の適格性評価等に用いた元データ	

元素不純物のリスクアセスメント・プロセス — 概論

製剤を評価するアプローチを行う際に考慮すべきこと

リスクアセスメント・アプローチ(構成成分又は製剤)の決定は多くの要因に依存する。以下の要因は一例であり、これらに限定されるものではない

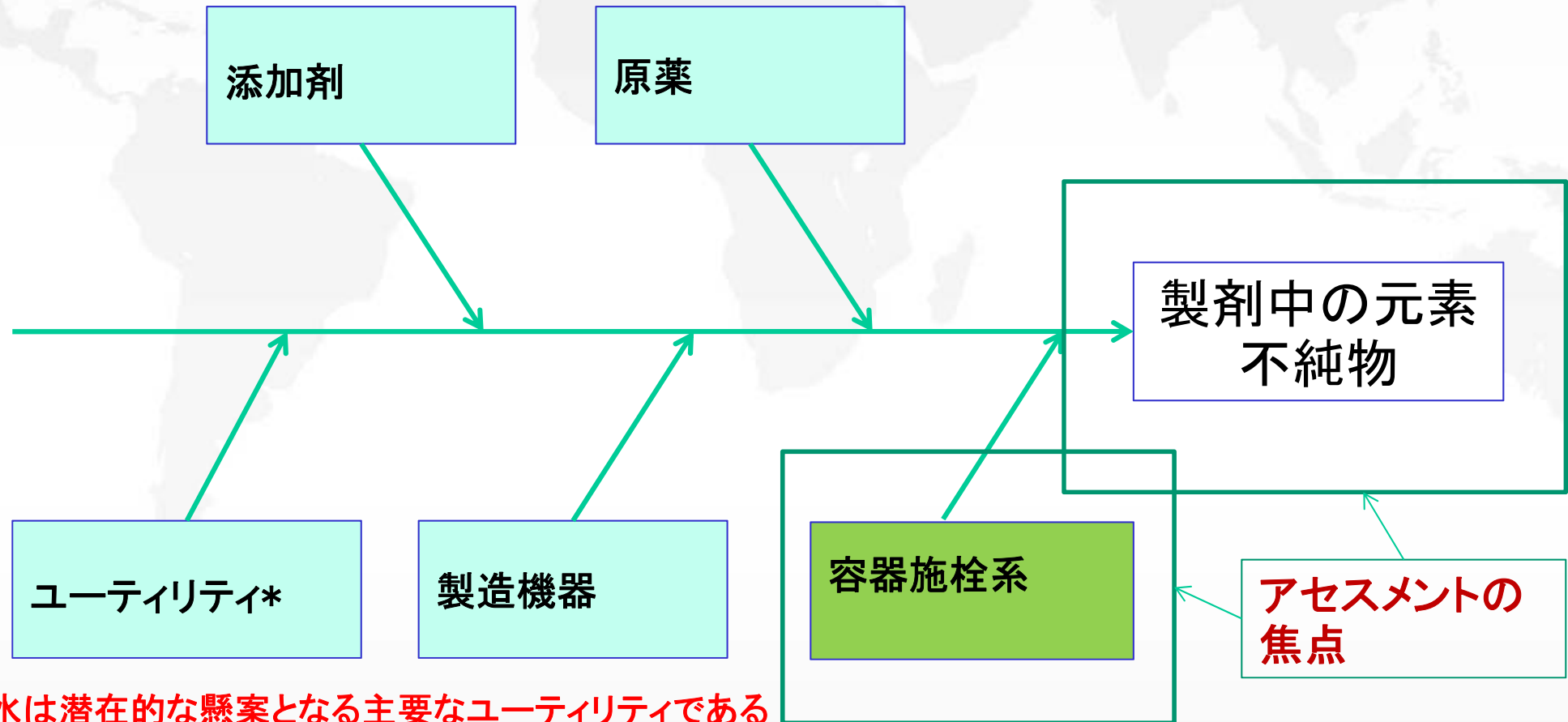
- 構成成分に含まれる元素不純物量に関する知識
- 第三者である製造業者が、異なる社内品質システム及び管理方法によって原薬(又は製剤、あるいは両者)を管理する場合
- 製剤中の1つ以上の構成成分に含まれる元素不純物量のバラツキが大きい
- 付随的な元素不純物を含むことが知られている添加剤の配合割合が高い
- 限られてはいるが元素不純物が混入する可能性のある構成成分又は添加剤中の元素不純物量に関する知識
- 製剤に含まれる元素不純物が、限られた数の構成成分に由来する
- 元素不純物量に最も大きい「負荷」を与える、1つ以上の構成成分を特定することで、管理オプション(原材料管理、定期的検証試験など)の向上につながる

多くの場合、リスクアセスメントは構成成分アプローチと製剤アプローチの両方の組み合わせである。潜在的元素不純物を含む構成成分に関する知識は、製品のアセスメントアプローチを向上させるための情報を与える

製品のアセスメントー製剤アプローチ

元素不純物の潜在的な起源

製剤に焦点を置くアセスメント



- このリスクアセスメントでは、製剤中の潜在的な元素不純物の実測値に焦点を置く
- 容器施栓系が製剤に及ぼす影響と、元素不純物が製剤に混入する可能性を評価する必要がある

製剤アセスメント・アプローチ

- 製剤リスクアセスメント・アプローチでは、製剤中の元素不純物量に関するデータを利用できることが前提である
- アセスメントに含まれる元素不純物の妥当性の説明
 - 予備的な多元素スクリーニング法により、評価すべき元素不純物(もしあれば)を特定できる
 - ガイドラインの表5.1は、アセスメントに際してどの元素を検討すべきかについて指針を示す
- ほかに妥当性を示す方法がない場合には、構成成分又は製剤の実生産スケールの代表的な3ロット又はパイロットスケールの代表的な6ロットから得られたデータをもって元素不純物の量やバラツキを立証することができる
 - 固有のバラツキがある構成成分(鉱物由来の添加剤など)に関しては、さらなるデータが必要とされることがある

製剤アセスメント・アプローチー容器施栓系

- 製剤の種類に応じて、潜在的な元素不純物の製剤への混入についてさらなる評価が必要になることがある
 - 経口固形製剤
 - 経口固形製剤と包装資材との相互作用については、元素不純物が容器施栓系（包装資材）から製剤に移行するリスクは本質的に無視できる程度である
 - さらなる評価は必要ない
 - 液剤、懸濁剤及び半固形製剤
 - 包装資材及び処方成分によっては、包材成分から元素不純物が溶出する可能性がありうる
 - 溶出試験でデータを得ることができる（適切な方法を用いて元素不純物の混入の可能性を評価する）
 - 種々の製剤及び容器施栓系に関連したリスクレベルの追加情報を表1に示す
- 検討課題
 - 溶出しうる大量の金属が包装資材中に含まれているか？
 - 有効期間にわたり、包装資材から金属が製剤に溶出する可能性があるか？

表1 容器施栓系と剤形との相互作用の相対的可能性

容器施栓系から製剤に元素不純物が混入する可能性	特定の剤形	検討例／懸念される潜在的な包材成分
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">相対的可能性</p> <p>低</p>	注射剤及び注射用懸濁液	ガラス容器－Asが溶出する可能性がある
	吸入用エアゾール剤及び液剤	
	非経口液剤	
	点眼用液剤及び懸濁液	ガラス容器－Asが溶出する可能性がある
	経皮用貼付剤	
	軟膏剤及びクリーム剤	
	点鼻用エアゾール剤及びスプレー剤	金属容器－元素不純物が溶出する可能性(容器施栓系の成分及び製剤の処方成分・pHによる)
	局所用液剤及び懸濁液	プラスチック容器－高分子材料から元素不純物が溶出する可能性は低い
	局所用及び舌用エアゾール剤	
	経口液剤及び懸濁液	
	経口錠剤	固体－固体相互作用において、容器施栓系から製剤に元素不純物が移行する機会ほとんどないか、まったくない
	経口(硬質及び軟質)カプセル剤	
	経口散剤	
	無菌散剤	
吸入用散剤		
注射用散剤		
局所用散剤		

評価

- 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製剤の試験結果のデータを用い、観測された元素不純物を、製剤の総一日投与量に基づく総一日摂取量として計算する必要がある

$$\text{元素不純物の一日摂取量} = (\text{不純物濃度}(\mu\text{g})/\text{g}) \times (\text{製剤の一日投与量 g/day})$$

- 各元素不純物の総一日摂取量を設定許容一日曝露量(PDE)¹と比較する
 - 一貫して管理閾値を下回る元素不純物については、さらなる管理は必要ない
 - 管理閾値を超える元素不純物については、管理方法を設定するにあたってさらなる評価を行う必要がある

¹あるいは、ICH Q3Dに含まれない投与経路に対して提案された許容レベル(AL) (ALの決定についてはモジュール1を参照)

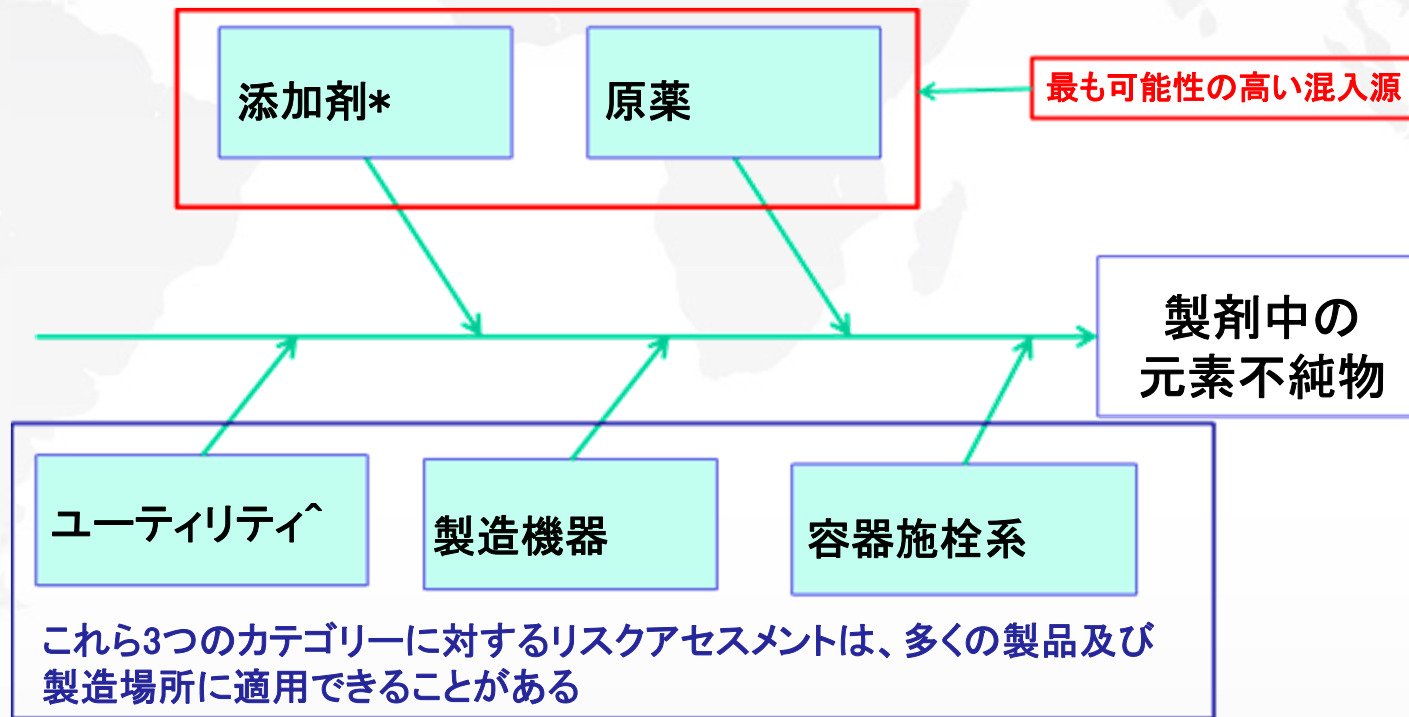
実測値とPDE値の比較

- 元素不純物量がPDE値の30%未満である。この場合、さらなる管理は必要ないとみなせる
- 製剤中の元素不純物量が管理閾値を超えるが、PDE値を超えない。この場合、PDE値を超えないことを保証するため、さらなる対策を実施することがある
- 元素不純物量がPDE値を超える
 - 元素不純物量がPDE値を超えないよう、さらなる対策を検討すべきである
 - さらなる対策が実現不可能か、達成できない場合、設定PDE値を上回る元素不純物量について、特定の状況下で妥当性を説明できることがある
 - Q3D及びトレーニングモジュール2に記すように、元素不純物量が安全性に及ぼす影響を評価すべきである

注意すべき点として、ある許容レベル(AL)を元に比較する場合、提案された限度値が最終的に認められるかどうかは、規制当局の承認次第である。ALの設定に関する追加情報をモジュール1に示す

製品のアセスメントー構成成分アプローチ

元素不純物の潜在的な混入源－構成成分アプローチ



[^]処方によっては水を添加剤(構成成分)とみなす必要がある

[^]水は潜在的な懸案となる主要なユーティリティである

構成成分アプローチに従い、元素不純物のすべての潜在的混入源について、製剤への混入の有無を検討及び評価すべきである

元素不純物の低リスク混入源—ユーティリティに関するアセスメント

- 一般的なGMP方針では、工程及び手順によって、製剤への元素不純物の混入が少ないことを保証する
 - 設備及びユーティリティの設計及び適格性確認
 - 設備及びユーティリティの保守管理手順
- GMP管理下で水を製造することにより、水から混入する元素不純物の製剤への混入が少ないことを保証する
 - 水の製造システムの適格性確認及び保守管理
 - 水質の規格
 - 水質の日常的モニタリング
- 公定書収載グレードの水(精製水、注射用水など)を使用することにより、元素不純物の混入の可能性をさらに低下させる
 - 注射用水や精製水の調製に用いる水源は、まず飲料水の基準を満たす必要があり、懸念される元素不純物量に関する厳密な管理は、この基準に既に含まれている
 - 注射用水や精製水の製造で用いる精製工程は、元素不純物量をさらに低下させる

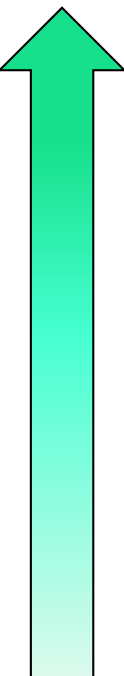
元素不純物の低リスク混入源－製造機器に関するアセスメント

- 一般的なGMP方針では、工程及び手順によって、製剤への元素不純物の混入が少ないことを保証する
 - 機器の設計及び適格性確認
 - 機器の保守管理手順
 - 機器の清掃・目視検査手順
- 原薬の元素不純物プロファイルに関する知識は、製造機器由来の潜在的な混入の評価に役立つ
 - 多くの場合、原薬の工程は製剤の工程よりも化学的に苛酷である
 - 原薬のモニタリングを行って製造機器（例として、ステンレス－Cr、Mn、Mo、V、Ni）からの潜在的な不純物の有無を調べることは、製剤に対する潜在的な影響を知る手がかりになる

元素不純物の低リスク混入源－容器施栓系に関するアセスメント

- 元素不純物が容器施栓系の成分から製剤に溶出する可能性は剤形による
- 実験の結果、元素不純物が容器施栓系から製剤に混入する可能性の低いことが確認された
 - *Jenke, D. et.al.*, “A Compilation of Metals and Trace Elements Extracted from Materials Relevant to Pharmaceutical Applications Such as Packaging Systems and Devices”, PDA J. Pharm. Sci. Technol., 67(4):354-75, 2013
- 予備知識や適切な溶出試験を行うことにより、潜在的なリスクをさらに検証できることがある

容器施栓系と剤形との相互作用の相対的可能性

容器施栓系から製剤に元素不純物が混入する可能性	特定の剤形	検討例／懸念される潜在的な包材成分
 <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">相対的可能性</p> <p>低</p>	注射剤及び注射用懸濁液	ガラス容器－Asが溶出する可能性がある
	吸入用エアゾール剤及び液剤	
	非経口液剤	
	点眼用液剤及び懸濁液	ガラス容器－Asが溶出する可能性がある
	経皮用貼付剤	
	軟膏剤及びクリーム剤	金属容器－元素不純物が溶出する可能性(容器施栓系の成分及び製剤の処方成分・pHによる)
	点鼻用エアゾール剤及びスプレー剤	
	局所用液剤及び懸濁液	プラスチック容器－高分子材料から元素不純物が溶出する可能性は低い
	局所用及び舌用エアゾール剤	
	経口液剤及び懸濁液	
	経口錠剤	固体－固体相互作用において、容器施栓系から製剤に元素不純物が移行する機会はほとんどないか、まったくない
	経口(硬質及び軟質)カプセル剤	
	経口散剤	
	無菌散剤	
	吸入用散剤	
注射用散剤		
局所用散剤		

製品のリスクアセスメントー添加剤由来

- 一部の鉱物由来添加剤には元素不純物が含まれているが、これらは固体マトリックスに埋め込まれているか、強く結合しており、極端な抽出操作をしない限り、取り除くことができない
 - 例：スメクチック（鉱物）粘土^{1,2}
- いくつかの鉱物由来添加剤（タルク、酸化チタンなど）には、懸念のある元素不純物（As及びPbなど）が含まれており、その量は少ないがバラツキが大きいことが知られている
 - 添加剤の単離の性質上、多くの場合、元素不純物量を減らすことは不可能である
 - 実測値のバラツキは鉱山の場所によるほか、同一鉱山内でも認められている

¹ Morman SA, Plumlee GS, Smith DB (2009) Application of in vitro extraction studies to evaluate element bioaccessibility in soils from a transect across the United States and Canada, Applied Geochemistry 24, 1454–1463

² Oomen AG, Hack A, Minekus M, Zeijdner E, Cornelis C, Schoeters G, Verstraete W, Van de Wiele T, Wragg J, Rompelberg CJM, Sips A, Van Wijnen JH, (2002) Comparison of five in vitro digestion models to study the bioaccessibility of soil contaminants. Environmental Science & Technology, 36, 3326-3334

製品のリスクアセスメントー原薬由来

- 元素不純物の重要な潜在的混入源となるのは、原薬の合成における金属触媒の使用であり、特に、合成の後期で使用する場合である
 - 原薬の合成工程中の潜在的な元素不純物に関する知見は、リスクアセスメントの準備において有用な情報となりうる

評価

- 製剤の構成成分のデータをまとめる
 - 公開情報
 - 申請者又は供給業者から得たデータ
 - データを入手できない場合、元素不純物の混入可能性を適切に見積もるために、代わりとなる情報が利用できるか検討する
- 処方組成比と製剤の総一日投与量に応じて、元素不純物が特定された構成成分ごとに、元素不純物量を計算する
- 各元素不純物量は各構成成分からの混入量を合計することにより、製剤中の最終的な量を求める

$$\text{Amount of Elemental Impurity in drug product} = \sum_{i=1}^n C_i \times M_i$$

ただし、 i = 製剤中の N 個の構成成分それぞれのインデックス、 C_i = 成分 i 中の元素不純物の許容濃度($\mu\text{g/g}$)、 M_i = 製剤の最大一日投与量に占める構成成分 i の質量(g)

- 各元素不純物の総一日摂取量を設定許容一日曝露量(PDE)と比較する

実測値とPDE値の比較

- リスクアセスメントから除外される元素不純物(表5.1を参照)
- 元素不純物量がPDE値の30%未満である。この場合、さらなる管理は必要ないとみなせる
- 製剤中の元素不純物量が管理閾値を超えるが、PDE値を超えない。この場合、PDE値を超えないことを保証するため、さらなる対策を実施することがある
- 元素不純物量がPDE値を超える
 - 元素不純物量がPDE値を超えないよう、さらなる対策を検討すべきである
 - さらなる対策が実現不可能か達成できない場合、設定PDE値を上回る元素不純物量について、特定の状況下で妥当性を説明できることがある
 - Q3D及びトレーニングモジュール2に記すように、元素不純物量が安全性に及ぼす影響を評価すべきである

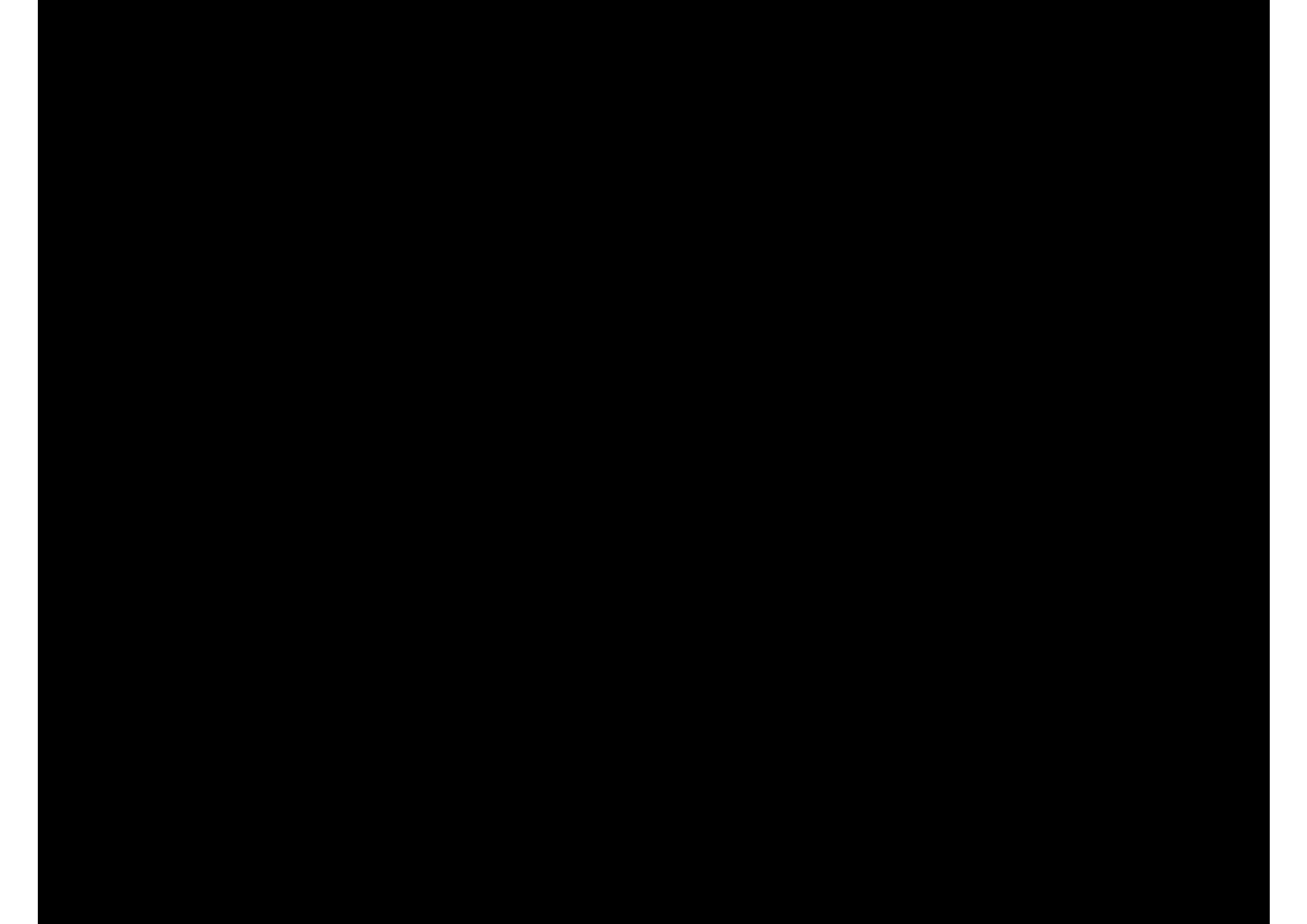
注意すべき点として、ある許容レベル(AL)を元に比較する場合、提案された限度値が最終的に認められるかどうかは、規制当局の承認次第である。ALの設定に関する追加情報をモジュール1に示す

トレーニング資料の当該部分は、リスクアセスメントを完成させるための手順の概要を示す

関連するモジュールを以下に示す

モジュール6: 管理

モジュール8: ケーススタディ



元素不純物の管理

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

ICH Q3ガイドラインおよびトレーニングマテリアル説明会 2016.3.11

モジュール6

元素不純物の管理

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ます。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。

概要

- 目的
- 管理戦略一定義及び基本原則
- 元素不純物の管理
- 定期的試験
- 管理戦略に対するライフサイクル・アプローチ
- 規制当局への申請
- バイオテクノロジー応用製品で考慮すべきこと

目的

- ライフサイクル全般にわたり、製剤中の元素不純物の管理戦略を確立するための指針を示す
- トレーニングモジュールである「製品のリスクアセスメント(モジュール5)」、「PDE 値と濃度限度値との間の換算(モジュール7)」及び「ケーススタディ(モジュール8)」と共に、科学及びリスクに基づき、元素不純物を管理するために品質上考慮すべき事項への統合的アプローチを示す

管理戦略一定義

現行の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼動性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式

管理とは、原薬及び製剤の原材料及び構成資材に関連するパラメータ及び特性、設備及び装置の運転条件、工程管理、最終品の規格及び関連するモニタリング並びに管理の方法及び頻度を含む (ICH Q10)

管理戦略－基本原則

- 管理戦略は、求められる品質の製品を目標製品品質プロファイル(ICH Q8(R2))に合致するよう一貫して製造することを保証できるように設定する
- 審査官は管理戦略を評価、承認し、査察官は製造所における管理戦略の実行を確認する
- 管理戦略は、製品のライフサイクル全般にわたり維持する必要がある

元素不純物の管理1

- 元素不純物の管理は、元素不純物が許容一日曝露量（PDE値）を超えないことを保証するための製剤の管理戦略全体の重要な構成要素である
- 製剤中の元素不純物がPDE値を超えない場合には、工程能力に基づいて限度値をさらに厳しくすることは想定されていない
- 毒性閾値を下回る値で製剤の品質特性に悪影響を及ぼすことが示された元素不純物に関しては、さらに低い値での管理が求められる可能性がある
 - 例えば、原薬の分解に触媒として作用する元素

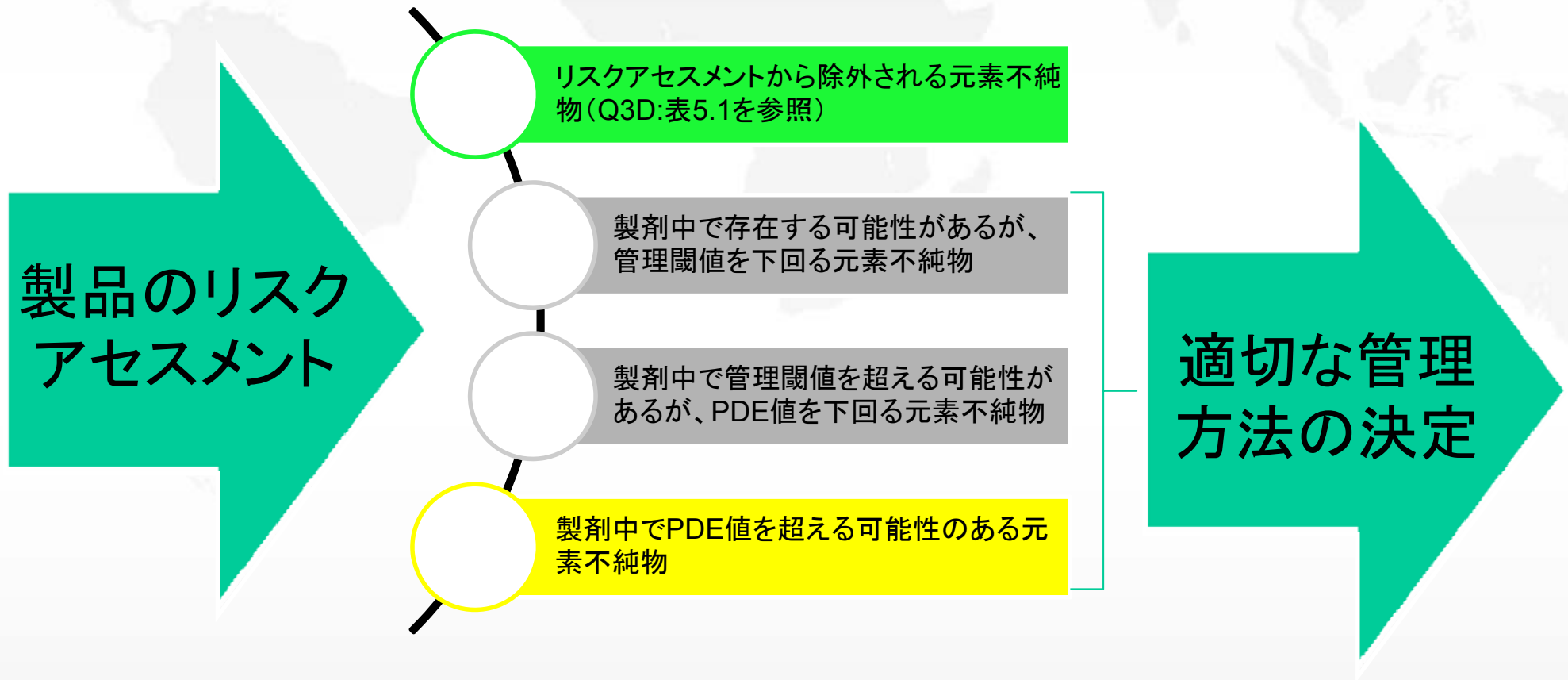
元素不純物の管理2

- Q3Dは、開発時の臨床試験段階で用いられる製剤には適用されない
 - しかし、新製剤の商業生産工程の開発において、元素不純物の管理方法を設定するために、ガイドラインに盛り込まれた原則を用いることができる
- 既存製剤に含まれる元素不純物の管理方法を評価するために、本ガイドラインに盛り込まれた原則を適用できる

元素不純物の管理3

- 元素不純物量が一貫して管理閾値を下回ることをリスクアセスメントにより実証できない場合、元素不純物量がPDE値を超えないことを保証する管理方法を設定する必要がある
- リスクアセスメントで必要性が示されない限り、元素不純物（クラス1の元素、すなわちCd、Pb、As及びHgを含む）の日常的な試験は想定されていない
- Q3Dで概略される原則の適用により、製剤中の元素不純物を管理する上での、リスクに基づいた管理戦略を策定するための基盤が提供される

元素不純物のリスクアセスメントから管理まで



元素不純物のリスクアセスメントから管理まで

- リスクアセスメントの結果により、管理戦略で考慮すべき元素不純物を以下のカテゴリーのいずれかに分類する
 - 製剤中で存在する可能性があるが、管理閾値を下回る元素不純物
 - 製剤中で管理閾値を超える可能性があるが、PDE値を下回る元素不純物
 - 製剤中でPDE値を超える可能性のある元素不純物

管理閾値を下回る場合

- 管理閾値はPDE値の30%と定義する
- 元素不純物量が一貫して管理閾値を下回る場合、申請者がデータを適切に評価し、元素不純物の管理を適切に実施していることを示せば、追加の管理は必要ないとみなされる
- ライフサイクル全般にわたり、製造プロセスや製剤の構成成分を変更する場合は、リスクアセスメントを見直し、既存の管理について再評価する必要があるかもしれない

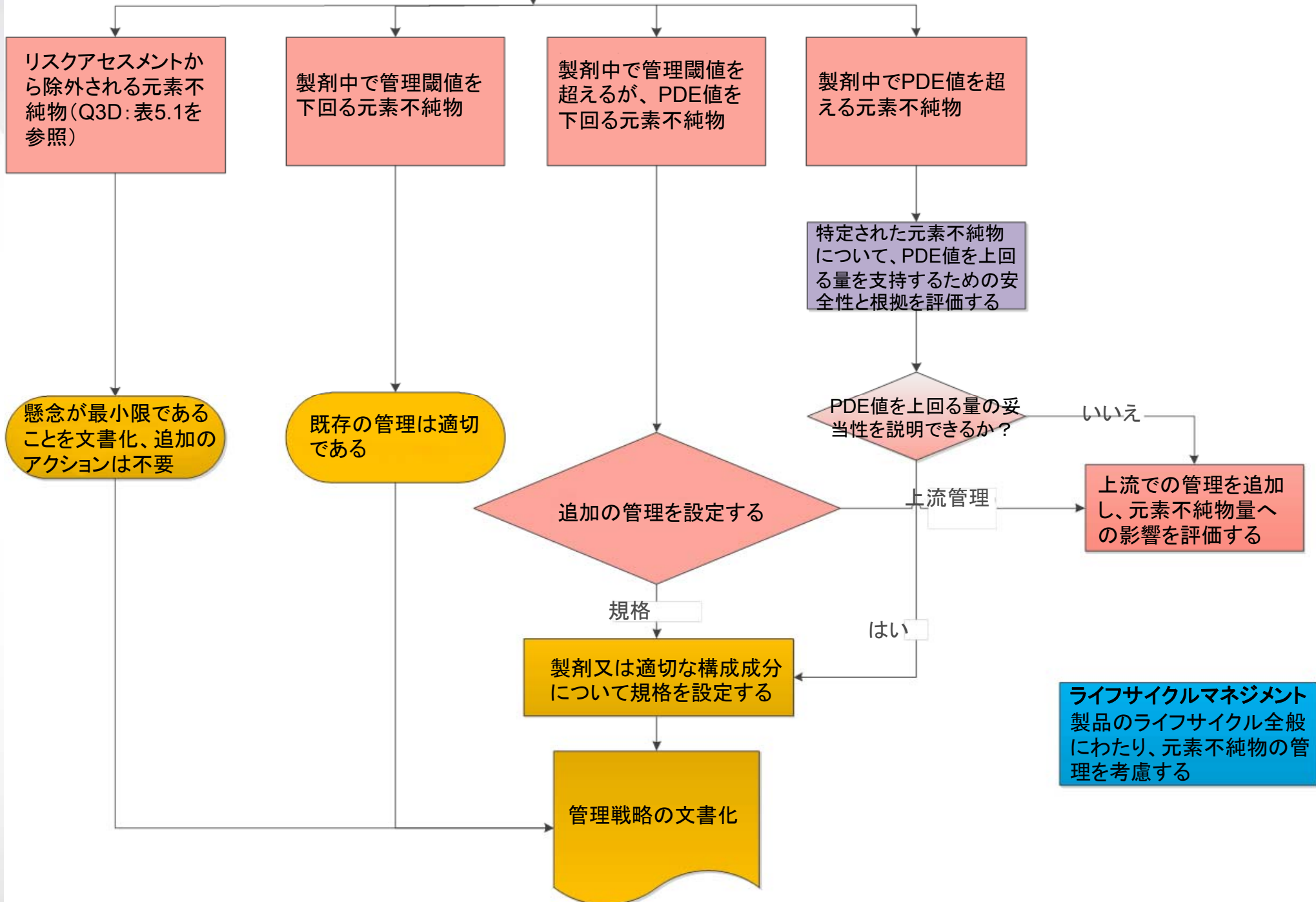
管理閾値を超える可能性があるが、PDE値より低い場合

- 元素不純物量が管理閾値を超える可能性がある場合は、元素不純物量がPDE値を超えないことを保証するために、さらなる対策を実施する必要があるかもしれない
- 以下の追加の対策は一例であり、これらに限定されるものではない：
 - 精製工程、あるいは工程内管理や上流管理を行うことにより、管理閾値を超えない量にまで元素不純物を減少させる
 - 適切な場合、品質が改善された構成成分を選択する
 - 適切な場合、原薬、添加剤又は製剤の規格を設定する
 - 適切な容器施栓系を選択する

PDE値を超える場合

- 元素不純物量がPDE値を超える場合は、PDE値を超えないようにするために、さらなる対策を検討しなければならない
 - さらなる対策が技術的に実現不可能か、達成できない場合、設定PDE値を上回る元素不純物量について、特定の状況下で妥当性を説明できることがある。以下に例を示す
 - 間欠投与
 - 短期間(例えば、30日間以下)投与
 - 特殊な効能・効果(例えば、生命を脅かす疾病、対処法の確立していない疾病、希少疾病)
- (安全性に関する考察の詳細についてはトレーニングモジュール2を参照)
- このような状況下での適切な管理戦略を議論するために、規制当局と早期に話し合うことが推奨される

リスクアセスメントの結果



定期的試験

- ICH Q6Aに記載の原則に従って、定期的試験を元素不純物に適用してもよい
 - 製剤及び構成成分への定期的試験の適用は、各極規制による
- リスクアセスメントの結果、日常的な試験は不要と思われるが、何らかの追加の保証が承認後に必要である場合、申請者は、製剤又は1つ以上の個々の構成成分について定期的試験を提案し、各極の規制当局の了解を得て実施できることがある

原薬への定期的試験の適用——例

- 申請者が新規錠剤を開発した例である
 - 原薬製造の最終工程は、触媒として白金炭素を用いる触媒水素化である。ろ過して触媒を除去した後、結晶化により原薬を単離する
 - リスクアセスメントにおいて、申請者は、ろ過及び結晶化により白金量を低減できると結論づけている。このことを実生産スケール3ロットで確認し、白金量は、オプション2bにより算出されたPDE値に対して24%、19%及び22%であった
 - この3ロットでは、白金量はPDE値の30%を下回る。しかし、合成工程の後期で導入される不純物は、残留するリスクが高く(ICH Q11)、管理閾値を超える可能性がある
 - 製剤中の元素不純物量が確実にPDE値に適合するよう、原薬の規格を設定した。申請者は、10ロットについて確認した後、定期的試験(ICH Q6A)を適用することを提案した

規制当局への申請

- ・ 規制当局への申請において提示すべき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、元素不純物を管理するために設定した管理方法についての説明(必要ならば)が挙げられる

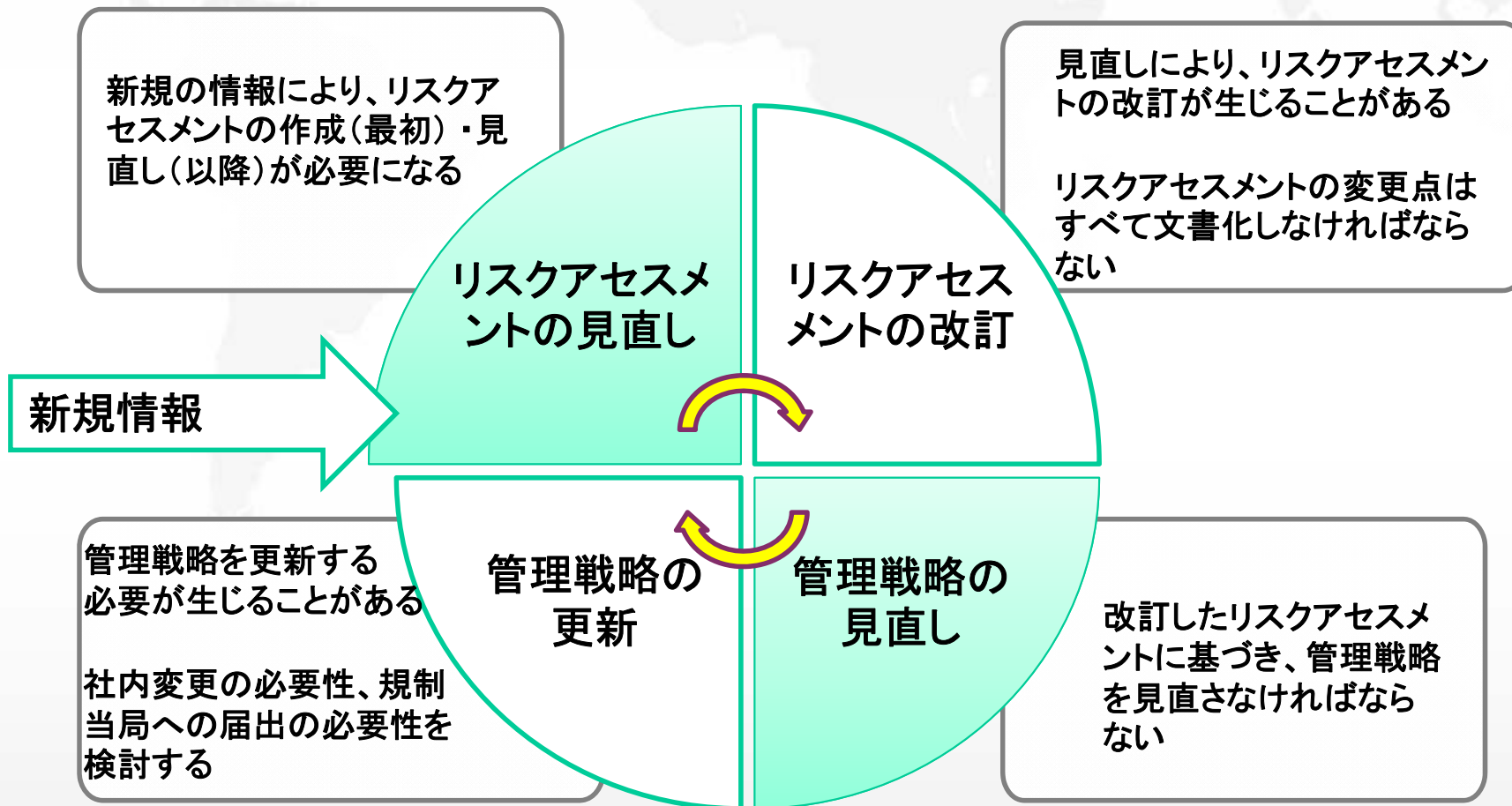
管理戦略に対するライフサイクル・アプローチ1

- 製品のライフサイクル全般にわたり、製品やプロセスを変更することにより、製剤中の元素不純物量に(良くも悪くも)影響を与える可能性がある
- 以下の変更は一例であり、これらに限定されるものではない
 - 合成経路、添加剤の供給業者、原材料、プロセス、機器、容器施栓系、設備における変更
- これらの変更が元のリスクアセスメントに与える影響を評価し、管理戦略への影響を考慮しなければならない
- リスクアセスメント及び管理戦略の修正については、その規制上の影響を考慮し、各極の規制要件に従って適切な変更申請を行わなければならない
- 継続的に実施している改善の一部として、管理戦略を定期的に見直さなければならない

管理戦略に対するライフサイクル・アプローチ2

- 製剤の構成成分によっては、開発段階で得られる元素不純物のデータが限られるため、申請者は特定の管理戦略を取るかもしれない
 - 例えば、申請者は最初の戦略として最終製品での試験実施を選択するかもしれない
 - その後、さらなる実績と知識が得られれば、申請者は、計算オプション、リスクアセスメント、管理戦略の変更が可能と判断するかもしれない
 - 図による説明を次のスライドに示す

管理戦略に対するライフサイクル・アプローチ3



バイオテクノロジー応用製品で特別に考慮すべきこと

- バイオテクノロジー応用製品については、安全性上の懸念が生じるレベルで元素不純物が存在するリスクは低いと認識されている
- これは一般に、触媒又は試薬として元素が使用されないこと、また、バイオテクノロジー応用製品の製造で用いられる典型的な精製工程によるためである
- 一般に、バイオテクノロジー応用原薬までは、元素不純物に対して特別な管理は必要とされない。しかし、製剤中に持ち込まれる元素不純物の潜在的起源(例えば、添加剤、環境要因、容器施栓系)については考慮すべきである

他のトレーニングモジュールとの関連

- このモジュールは、以下に示すQ3Dの品質及び安全性に関するトレーニングモジュールと併せて検討するよう作成された:
 - モジュール0－概要
 - モジュール2－設定PDE値を超える元素不純物量の妥当性の説明
 - モジュール5－製品のリスクアセスメント：一般的アプローチ
 - モジュール7－PDE値と濃度限度値との間の換算
 - モジュール8－ケーススタディ
 - モジュール9－FAQ