



ICH Q3D(R2)

元素不純物：皮膚および経皮投与PDE

日本製薬工業会
Q3D EWG トピックリーダー
三島雅之

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use

Q3D

- Q3Dガイドラインは、2014年12月にICHで合意され（Step4）、2015年9月に国内発出（Step5）した。24元素について、経口剤、注射剤、吸入剤における許容値（PDE）を定めている。
- トレーニングマテリアル（TM）で他の経路における許容値設定の考え方が述べられているが、経皮吸収の情報が少なく、経皮剤についてはTMに従って許容値設定することが困難である。
- 現在PDEが設定されていない投与経路のなかでは、経皮剤が最も大きい部分であるため、経皮PDEをガイドラインに追加するためEWGが活動している。

Q3D(R1)

- 経皮PDE設定がQ3D(R1)として開始されたが、CdのPDE変更（ $2\mu\text{g/day} \rightarrow 3\mu\text{g/day}$ ）が先行したため、Cdが(R1)となった。
- CdのPDE変更は根拠文献に誤りが見つかったため。
- パブコメでは、「OSHA PELに基づく算出でPDEを決定しているが、それは不適切」とのコメントがあった。
- PELは70年間にわたる労働曝露基準で、そこにさらに安全係数をかけてPDEを $3\mu\text{g/day}$ としたため、EWGはこれで安全性が確保できると結論した。
- 2019年3月Step4。

Q3D(R2) : スコープ

- Q3D(R2)は、皮膚局所に適用する場合と皮膚からの吸収を介して全身に効かせる場合のいずれも含む、皮膚および経皮適用製剤を対象とする。
- 以下については適用外とする。
 - 1) 粘膜（口腔、鼻腔、膣など）に適用する製剤
 - 2) 点眼剤
 - 3) 直腸剤
 - 4) 皮下注射剤

Q3D(R2) : Pbの毒性

- 明治から昭和初期に、鉛入りの白粉による中毒が「鉛毒」として社会問題となった。
- このため、鉛が皮膚に付着することで体内に吸収され、中毒が発生するイメージがあるが、実際は皮膚からはほとんど吸収されない（0.005%）。
- 鉛毒は皮膚からの吸収よりも、経口的に摂取（吸収率10%程度）した影響が大きいと思われる。

Q3D(R2) : 現時点での考え方

- 皮膚は体外の物質を体内に透過させないバリアの役割を持っているので、経皮PDEを考える場合、低吸収性を考慮した係数が必要。
- 無機元素のデータに基づいてアセスメントを行う。
- 毎日長期間皮膚に適用される製剤を想定して、PDE設定を行う。
- 局所作用とアレルギー性については、全身毒性とは別途配慮が必要。

Q3D(R2) : 全身毒性

- 皮膚からの吸収をどう見積もるかが重要である。
- 様々な要因が皮膚吸収性に影響を与える可能性があり、互いに影響しあうため、異なる製剤や、異なる状況ごとに実測しないと、正確な経皮吸収性はわからない。
- 原薬の経皮吸収を上げるための手段は、通常、元素の経皮吸収を上げるために役に立たない。
- 様々な場面における経皮吸収の実測値を要求して、それに基づく管理をすることは現実的ではない。

Q3D(R2) : 経皮吸収

- いくつかの元素については皮膚吸収性のデータが公表されている。Ag, Cd, Cr, Ni, Pbは1%未満。
- 以下の要因が経皮吸収性に影響する。
 - 1) 患者側の要因 : 体の部位、年齢、温度、など
 - 2) 薬剤側の要因 : イオン化、他の物質との結合性、など
 - 3) 使用法 : 製剤濃度、投与量、使用期間、添加剤、など
- これらの要因はお互いに影響しあう。そのため、全体としてどのような作用を及ぼすか予測することは困難である。
- 現実的な対応として、経皮吸収を補正するための係数を設定してPDE算出に用いる。

Q3D(R2) : 経皮PDEの算出法

- 経皮吸収を最低1%とみなす。（実際の数値は0.1%や0.01%のこともある。）
- 経皮吸収を補正する係数として以下を用いる。
 - 1) 経皮吸収 1 - 50% → 係数 10
 - 2) 経皮吸収 >50 - 90% → 係数 2
 - 3) 経皮吸収 >90% → 係数 1
- 経皮PDE = 注射PDE x 係数

Q3D(R2) : 経皮吸収係数

- 小さな傷口や、注射針の刺し跡、擦過傷などは、経皮吸収に及ぼす影響が小さいと考えられるので、このような皮膚の傷がある部位に適用する薬剤の場合にも、経皮PDEは適用できる。
- 注射PDEが経皮PDE算出の開始点として適切である。
- 正常な皮膚におけるほとんどの元素の吸収は1%未満であるので、注射PDEに係数10を適用する。（AsとTIは除外）
- Asの係数は2、TIは1を適用。

Q3D(R2) : 金属アレルギー

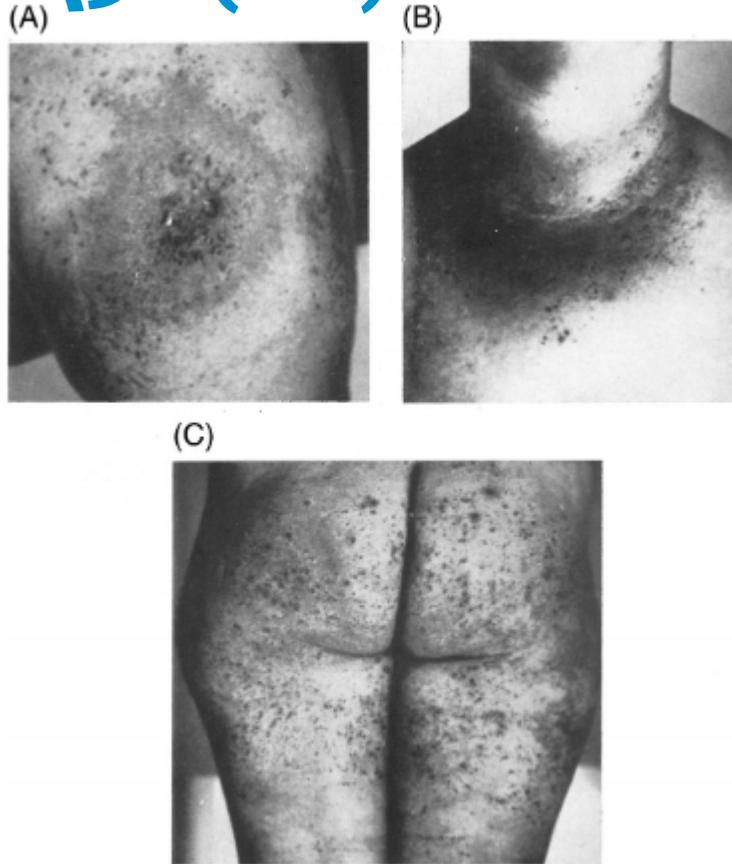


FIGURE 4 Allergic nickel dermatitis after wearing of suspenders (A) on the thigh as a primary eruption on the direct contact site, (B) around the neck, probably owing to flare of dermatitis caused by previous wearing of a necklace, and (C) generalized on the buttocks and thighs. Reprinted with permission from Gyldenfal^{3B}

- いくつかの金属は感作性を持ち、アレルギーの原因になることが知られている。
- 金属アレルギーは、細胞性免疫による4型アレルギーで、接触皮膚炎をおこす。
- Ni, Cr, Coでは、アレルギー性皮膚炎に注意する必要があると考えられた。

Q3D(R2) : 感作性

- いくつかの元素については感作性が知られている。
- CrとCoは感作性が知られているが、全身毒性を回避するPDEで管理すれば、ヒトは感作されないと考えられた。
- しかしながら、Niについては管理が必要である。EUの日用品Ni溶出基準（ $0.5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ ）を医薬品に適用する。
- Niについては、

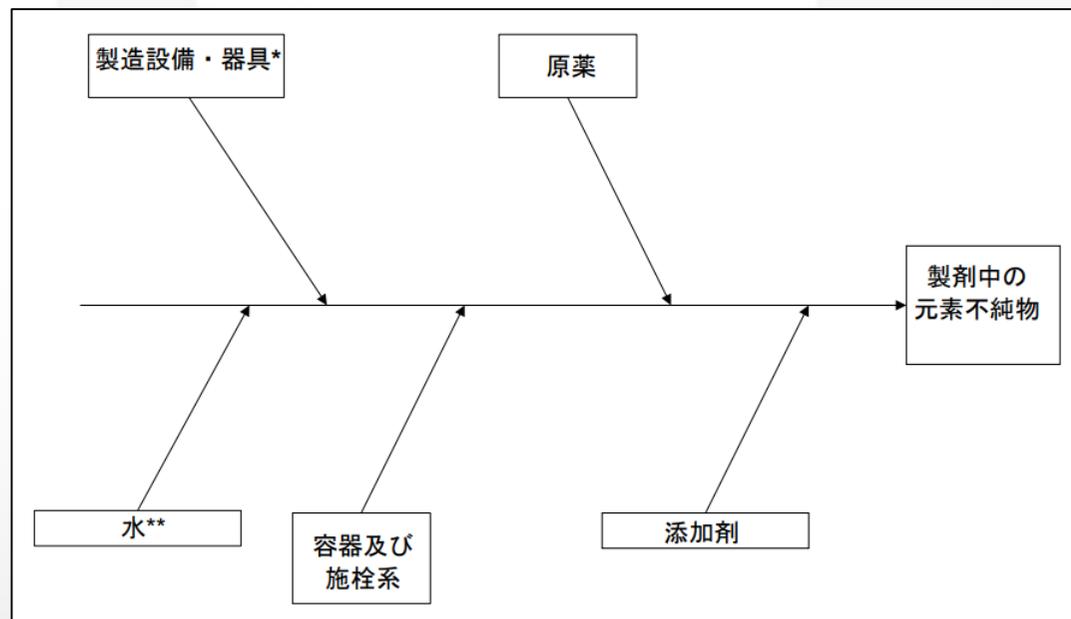
$$0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{wk} = 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{d},$$

$$0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{d} \times 250 \text{ cm}^2 = 17.5 \mu\text{g}/\text{d}$$

$$\text{PDE} = 17.5\mu\text{g}/\text{d}/0.5 \text{ g} = 35 \mu\text{g}/\text{g}$$

Q3D(R2) : 製剤のリスクアセスメント

- Q3D Section 5に従うこと。
 - 1) 製造過程での不純物混入元
 - 2) 実測または予測による不純物量とPDEの比較
 - 3) リスクアセスメントの概括。管理が十分か、さらに追加すべき管理について確認する。



Q3D(R2) : Niのリスクアセスメント

- Ni以外は、経口、注射などの製剤と同様に対応する。
- Niについては、PDEとの比較だけではなく、製剤中濃度についても評価しなければならない。
- 適用する製剤中濃度がPDE以下であること、かつ、製剤中濃度が35 µg/g以下であることが必要である。

Q3D(R2) : 製剤の管理

- Q3D Section 5に従う。
 - 1) PDEあるいはPDEから換算した製剤中濃度を超えない管理をする。
 - 2) PDEを超えないことを保証する手段は、いくつかのアプローチがとり得る。
 - 3) 管理閾値はPDE（あるいは製剤中濃度）の30%。

Q3D(R2) : 経皮PDE ・ 管理値試算

element	Class	PDE (µg/day)				Dermal conc ¹ µg/g
		oral	parenteral	inhalation	dermal	
Cd	1	5	2	3	20	2
Pb	1	5	5	5	50	5
As	1	15	15	2	30	3
Hg	1	30	3	1	30	3
Co	2A	50	5	3	50	5
V	2A	100	10	1	100	10
Ni	2A	200	20	5	200	20
Tl	2B	8	8	8	80	8
Au	2B	100	100	1	1000	100
Pd	2B	100	10	1	100	10
Se	2B	150	80	130	800	80
Ag	2B	150	10	7	100	10
Pt	2B	100	10	1	100	10
Li	3	550	250	25	2500	250
Sb	3	1200	90	20	900	90
Ba	3	1400	700	300	7000	700
Mo	3	3000	1500	10	15000	1500
Cu	3	3000	300	30	3000	300
Sn	3	6000	600	60	6000	600
Cr	3/2A ²	11000	1100	3	11000	1100

Q3D(R2): 今後の予定

Expected Completion date	Deliverable
December 2019	<ul style="list-style-type: none">• Step 1 sign-off
January 2020	<ul style="list-style-type: none">• Step 2a/b endorsement
January to May 2020	<ul style="list-style-type: none">• Public consultation period
September 2020	<ul style="list-style-type: none">• Step 3 sign-off
November 2020	<ul style="list-style-type: none">• Step 4 ICH Harmonized Guideline