

Q3D: 医薬品の元素不純物ガイドライン

ICH Q3D 専門家作業部会エキスパート
医薬品医療機器総合機構
東 利則

本日の内容

1. Q3Dガイドラインの背景と概略
2. 前回の即時報告会からの変更点
3. トレーニングマテリアル
4. 今後の予定

Q3Dガイドラインの背景

〔これまでの経緯〕

2010年6月	タリン会議にてEWG議論開始
2013年6月	ブリュッセル会議にてステップ2b文書サインオフ
2013年10～12月	パブリックコメントの募集
2014年6月	ミネアポリス会議にてステップ4合意前のレビュー
2014年11月	ステップ4文書ポスタルサインオフ

〔活動メンバー〕

JPMA(日本製薬工業協会)

中外製薬(株)	三島雅之
大日本住友製薬(株)	植西祐子

MHLW

NIHS客員研究員	四方田千佳子
NIHS	広瀬明彦
PMDA	東利則

Q3Dガイドラインの構成

1. はじめに
2. ガイドラインの適用範囲
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変換
8. スペシエーション及びその他の検討すべきこと
9. 分析方法
10. ライフサイクルマネジメント
用語

- 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

ガイドラインの概略①: 適用範囲

〔適用範囲〕

- 新製剤(Q6A,Q6Bの定義に従うもの)と既存の原薬を用いた新規製剤.

〔適用外〕

- 生薬, 放射性医薬品, ワクチン, 細胞の代謝物, DNAを成分とする医薬品, アレルゲン抽出物, 細胞, 全血, 血液の細胞成分, 体循環に移行しない透析液, 薬理作用を目的として添加された元素
- 遺伝子治療, 細胞治療, ティッシュエンジニアリング(地域によっては, ATMPとして称されるもの)
- 開発段階で臨床試験に用いられる製剤

〔その他〕

- 市販製剤の製造工程が開発される段階では, 新製剤中に含まれる元素不純物を評価する際にはこのガイドラインの考え方が有用.

ガイドラインの概略②：対象元素

元素不純物は、毒性及び天然存在比により分類されている。

クラス1	Cd, Pb, As, Hg	毒性が強く、意図的使用はあまり無く、鉱物性添加剤などに由来することが想定され、リスクアセスメント評価が重要だが、必ず試験することを求めている
クラス2A	Co, V, Ni	医薬品中に存在する可能性が高く、すべての投与経路で評価が必要なもの
クラス2B	Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	天然に存在する可能性が低く、意図的に添加された場合にのみ評価が必要なもの
クラス3	Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr	比較的毒性が低く、PDEが500µg/day以上で、経口剤では評価を必要とされないが、注射剤、吸入剤では評価が必要なもの
その他	Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn	ガイドライン作成時に評価を実施し、毒性が低いいためPDE値を設定しなかった元素で、他のガイドラインや各極の規制、最終製品の品質を考慮するもの

ガイドラインの概略③：投与経路ごとのPDE値

Table A2.1 元素不純物のPDE値¹⁾のステップ2からの変更点

	金属	PDE(μg/day)			金属	PDE(μg/day)		
		経口製剤	注射剤	吸入剤		経口製剤	注射剤	吸入剤
クラス1	As	15	15	2-1.9	Rh ²⁾	100 1000	10	1-1.4
	Cd	5 5.0	2 6.0	2-3.4	Ru ²⁾	100 1000	10	1-1.4
	Hg	30 40	3 4.0	1-1.2	Tl	8 8.0	8 8.0	8 6.9
	Pb	5 5.0	5 5.0	5 5.0	クラス3 Ba	1400 1300	700 1300	300 340
クラス2A	Co	50	5 5.0	3 2.9	Cr	11000	1100	3 2.9
	Ni	200 600	20 60	5 6.0	Cu	3000 1300	300 130	30 13
	V	100 120	10 12	1-1.2	Li	550 780	250 390	25
クラス2B	Ag	150 170	10 35	7 6.9	Mo	3000 180	1500 180	10 7.6
	Au	100 130	100 130	1 1.3	Sb	1200	90 600	20 22
	Ir ²⁾	100 1000	10	1-1.4	Sn	6000 6400	600 640	60 64
	Os ²⁾	100 1000	10	1-1.4	Niはクラス3からクラス2Aへ移動			
	Pd	100	10	1-1.0	Seはクラス2Aからクラス2Bへ移動			
	Pt	1000	10	1-1.4	Moはクラス2Aからクラス3へ移動			
	Se	150 170	80 85	130 140				

¹⁾ 表中のPDE値は、有効数字1または2桁に丸めた(μg/day)。10より小さいPDE値は、1桁とし、近い値に丸めた。10より大きなPDE値は1桁目は0か5に丸めた。

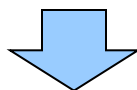
²⁾ 適切なPDE値を設定するには十分なデータが無いため、パラジウムのPDE値に基づいて設定した。

前回報告からの変更点①: 既存薬への適用

〔ステップ2b文書の記載〕

The application of this guideline to existing marketed drug products will be addressed by regional regulatory processes.

既存の市販製剤に対する本ガイドラインの適用については、各極の規制に従う。



〔ステップ4文書の記載〕

Application of Q3D to existing products is not expected prior to 36 months after publication of the guideline by ICH.

既存薬へのQ3Dの適用は、ICHにより当該ガイドラインの発行後、36ヶ月までは期待されない。

(日本語訳については現時点での案)

前回報告からの変更点②: 高容量注射剤

〔ステップ4文書の記載〕

Parenteral drug products with maximum daily volumes up to 2 liters may use the maximum daily volume to calculate permissible concentrations from PDEs. For products whose daily volumes, as specified by labeling and/or established by clinical practice, may exceed 2 liters (e.g., saline, dextrose, total parenteral nutrition, solutions for irrigation), a 2 liter volume may be used to calculate permissible concentrations from PDEs.

最大1日投与量が2 Lまでの注射剤は、最大1日投与量を用いて、PDE値から許容濃度を計算する。2 Lを超える1日投与量が添付文書に記載されているか、あるいは一般的な臨床使用において2 Lを超える製剤は(生理食塩水、ブドウ糖液、完全静脈栄養剤、洗浄用水など)、PDE値からの許容濃度の計算に2 Lを用いる。

(日本語訳については現時点での案)

トレーニングマテリアル

目的:

ガイドライン本文には含めることができない詳細な内容について、トレーニングマテリアルを作成、提供することにより理解を深める。

現時点で計画されている内容:

- ガイドラインで提示されている以外の投与経路について
- PDE値よりも高い限度値を設定することについて
(間欠投与、短期間の投与)
- ガイドラインで規定されている以外の元素不純物について
- 高容量注射剤について
- リスクアセスメントの実施について
- 管理戦略の開発について
- PDE値から濃度限度値の換算する方法について
- ケーススタディ
- FAQs

今後の予定

- ステップ4文書はICHホームページに掲載準備 (<http://www.ich.org/>)
 - 現在、ステップ4文書の和訳作業を実施中
 - トレーニングマテリアルは来春に完成予定
-
- 原薬, 添加物, 製造機器, 容器施栓系について, それぞれに何らかのリスク評価が必要となる.
 - 試験方法は, 今後, 薬局方検討会議(PDG)で調和される予定.
 - リスクアセスメントの実際に関してはトレーニングマテリアル, ケーススタディに, 適切な方針が示されることで, 真の調和の達成が期待される.