

Q3D ガイドラインの概要及び関連情報

国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
ICH Q3D EWGトピックリーダー
四方田千佳子

ICH Q3D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

各都道府県衛生主管部(局)長 殿
厚生労働省医薬食品局審査管理課長

薬食審査発0930第4号
平成27年9月30日

医薬品の元素不純物ガイドラインについて

新医薬品の製造販売承認申請に際して検討される医薬品中の元素不純物の規格及び試験方法上の取扱いに関しては、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成13年5月1日付け医薬審発第568号厚生労働省医薬局審査管理課長通知、以下「平成13年通知」という。)において定められているところであるが、新医薬品に係る元素不純物の取扱いについては、下記により取り扱うこととしたので、御了知の上、貴管下関係業者に対し周知方御配慮願いたい。

記

- 1 別添の「医薬品の元素不純物ガイドライン」は、日米EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)の課題の1つとして検討されたものであること。
- 2 本ガイドラインは、新医薬品に関しては、平成13年通知の別添の「新医薬品の規格及び試験方法の設定」ガイドラインを補完するものであること。
- 3 本ガイドラインの適用対象は、平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品(以下「新製剤」という。)であること。

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の元素不純物ガイドラインについて(続)

- 4 適用対象の新製剤の承認申請を行うに当たっては、本ガイドラインに基づき製剤中の対象元素不純物に関して十分なリスクアセスメントが行われ、適切な管理方法が設定されている場合には、重金属試験その他本ガイドラインに基づく管理と目的が重複する規格及び試験方法の設定は必須ではないこと。なお、新製剤の承認申請においては、原薬の承認時期にかかわらず、リスクアセスメントが適切に実施され、製剤中の対象元素不純物が適切に管理されている場合には、原薬等に対して本ガイドラインに基づく新たな規格及び試験方法の設定を求めるものではないこと。
- 5 本ガイドラインにおいて、平成29年3月31日までに承認された新医薬品(以下「既存製剤」という。)への適用については、ICHによる当該ガイドラインの公表後、36か月より前には期待されない旨記載をされているところであるが、今後、既存製剤への適用についても検討を行うこととしているので、製造販売業者等においては、ガイドラインの遵守につきなお一層の計画的な取組みをお願いしたい。

元素不純物ガイドライン

目次

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 と濃度限度値との間の換算
 8. スペシエーション及びその他の検討事項
 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: 元素不純物に係る設定PDE値
- 付録3: 個別の安全性評価
- 付録4: 実例
-

最終文書に至る変遷ポイント

・適用範囲

Q3Dの既存薬への適用は、ICHによりガイドラインが発出されてから36ヶ月間は期待されない。

・元素不純物のクラス分け

GMP上の管理が必要とされる元素の属していたクラス4は削除された。
(クラス4であった金属は、ガイドライン作成過程で検討されたことを明示するためにその他の金属として記載が残された。)

・元素不純物のPDE値

ステップ2のPDE値は、参考とした論文の再精査などを経て大きく改訂された。

・その他の投与経路における安全性評価

基本的に経口剤のPDE値を使って、製剤特性に応じて値を減らす方針

・PDE値よりも高い量の元素不純物を含む場合の妥当性

サブファクターアプローチの事例を記載

・注射剤における元素不純物の安全性評価

一日投与量は最大2Lとする。

はじめに

- 医薬品製剤中の元素不純物は複数の起源に由来する。
 - ・原薬の合成過程で使用された触媒の在留物
 - ・不純物(製造機器との相互作用, 製剤の構成成分に含まれるもの)
- 製剤中に残存する量は許容限度値内にコントロールされるべきである。
- ガイドラインは3つのパートからなる。
 - ・潜在的元素不純物に係る毒性データの評価
 - ・毒性学的に懸念のある各元素の許容1日曝露量(PDE)の設定
 - ・製剤中の元素不純物量の管理に向けたリスクに基づいたアプローチの適用
- 製剤中の元素不純物がPDE 値を超えない場合には, 申請者は設定した限度値を工程能力に基づいて更に厳しくすることを期待されない。
- 本ガイドラインで設定されたPDE 値は, 全ての患者の健康を保護するものであると考えられる。
- 毒性閾値を下回る値で製剤の品質特性に影響を及ぼすことが示された元素(例えば, 原薬の分解に触媒として作用する元素)に関しては, 当然, 更に低い値での管理を求められる可能性もある。
- PDE 値が高い元素に関しては, 医薬品の品質の観点から限度値の設定が考慮されなければならないことがあり, ほかのガイドラインを参考にする必要があり(例えば, ICH Q3A)。

適用範囲

➤ガイドラインは新製剤(Q6A,Q6Bにおける定義による)及び既存の原薬を含有する新製剤に適用される。

➤生薬, 放射性医薬品, ワクチン, 細胞の代謝物, DNAを構成成分とする医薬品, アレルゲン抽出物, 細胞, 全血, 細胞性血液成分, 血漿, 血漿分画製剤, 血液製剤, 全身循環を意図しない透析液及び薬理作用を目的として添加された元素には適用されない。

本ガイドラインは遺伝子(遺伝子治療)細胞(細胞療法)及び組織(組織工学)治療を基本とした製品に適用されない。一部の地域では, これらの製品は先端医療医薬品として知られている。

著者注: 生薬の定義はQ3Aと同じものが追記された

➤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。

➤商業生産工程の開発において, 新製剤中に存在し得る元素不純物を評価する際には, 本ガイドラインに盛り込まれた原則が役に立つ可能性がある。

➤既存製剤に対するQ3Dの適用は, ICHによる当該ガイドラインの公表後, 36箇月より前には期待されない。

3 元素不純物の安全性評価

3.1 経口製剤、注射剤及び吸入剤に関する元素不純物の安全性評価の原則

- ・各元素不純物のPDE値を設定する際に用いた方法の詳細については付録1に示す。
- ・本ガイドラインに含まれる元素に関しては、科学論文、政府機関による検討報告及び研究成果、国際規制基準（製剤に適用されるもの）及びガイダンス、並びに規制当局による検討及び評価報告に記載された公知のデータに基づいて評価が行われている。
- ・このプロセスは、ICHQ3C(残留溶媒)で用いられた原則に準拠している。
- ・経口製剤、注射剤及び吸入剤におけるPDE 値を設定するために、既存の情報を精査した。付録2 の表A.2.1 の製剤に適用するPDE 値については四捨五入して有効数字1又は2桁とした。
- ・PDE 値の設定根拠となった重要な試験を特定した安全性評価の概要を、元素別に付録3 に示す。
- ・PDE 値を設定するための安全性評価において考慮した要素について、重視したおおよその順に以下に示す。
 - ・製剤中で生じ得る酸化状態
 - ・ヒトに対する曝露及び安全性データのうち適用可能なもの
 - ・最も適切な動物試験
 - ・投与経路
 - ・適切な評価指

3. 元素不純物の安全性評価

3.1 元素不純物の経口，注射，吸入の投与経路ごとの安全性評価(続)

一般的に，最も長期にわたる動物試験の成績に基づいてPDE 値を設定した。より短期間の動物試験の成績が最も適切と考えられた場合には，個別の安全性評価においてその根拠を示した。

吸入曝露に係る安全性評価及びPDE 値の算出に当たっては，微粒子を用いた試験成績よりも可溶性塩類(利用可能な場合)を用いた試験成績を優先して用いた。吸入曝露時のPDE 値については，利用可能なデータに応じ，局所(呼吸器系)毒性又は全身毒性から算出した。吸入剤(経口製剤又は注射剤の場合は適宜)のPDE 値を設定するため，用量は1日24時間，週7日間曝露量に換算した。

注射及び／若しくは吸入経路のデータがない場合，又はデータがあるが安全性評価に十分とは考えられない場合には，経口曝露時の生物学的利用率を基にした修正係数を用いて，経口投与のPDE 値からこれらの投与経路のPDE 値を算出した。

経口曝露時の生物学的利用率 < 1%	修正係数 100 で除する
経口曝露時の生物学的利用能 $\geq 1\%$ < 50%	10 で除する
経口曝露時の生物学的利用能 $\geq 50\%$ < 90%	2 で除する
経口曝露時の生物学的利用能 > 90%	1 で除する

経口曝露時の生物学的利用率のデータ又は吸入時の職業性曝露限界値を入手できなかった場合には，修正係数100 で除した経口投与のPDE 値を用いて，注射及び／又は吸入のPDE 値を算出した(Ball et al., 2007)

3 元素不純物の安全性評価

3.2 その他の投与経路

本ガイドラインでは、経口、注射及び吸入の投与経路に関してPDE 値を設定した。その他の投与経路に関してPDE 値が必要な場合には、PDE 値の算出に本ガイドラインの基本的な考え方をを用いることができる。評価の結果、算出されるPDE 値は設定PDE 値を上回ったり、下回ったりする可能性がある。その他の投与経路のPDE 値の算出手順は以下のとおりである。

・算出の起点として経口曝露時のPDE値を考慮する。科学的評価に基づき、注射剤や吸入剤のPDE値がより適切な起点となる場合がある。

- ・局所影響が予想される場合には、設定PDE 値の修正が必要であるかどうかを評価する。
 - ・設定PDE 値の算出に用いた有害影響に関連して、局所影響の発現が予想される用量及び曝露量を考慮する。
 - ・局所影響の発現が予想されない場合、設定PDE 値を調整する必要はない。
-

3 元素不純物の安全性評価

3.2 その他の投与経路(続)

- ・利用可能な場合には、意図する投与経路による元素の生物学的利用率を評価し、これを設定PDE 値に係る投与経路による当該元素の生物学的利用率と比較する。
 - ・生物学的利用率に差が認められる場合には、設定PDE 値に修正係数を適用してもよい。例えば、局所影響の発現が予想されず、元素の経口曝露時の生物学的利用率が50%で、意図する投与経路による生物学的利用率が10%である場合：修正係数5 を適用
 - ・新たな投与経路のために提案されたPDE 値が、設定PDE 値を上回る場合には、品質特性についての考慮を必要とすることがある。
-

3. 元素不純物の安全性評価

3.3 設定PDE 値を上回る元素不純物量の妥当性説明

設定PDE 値(表A.2.1 参照)を上回る元素不純物量は、以下に示す事例においては許容されることがある。なお、以下に示す事例は一例で、これらに限定されるものではない。

- ・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)

修正係数のサブファクターアプローチ(WHO,2009;USEPA 2004)を用いた, 設定PDE 値を上回る元素不純物量の妥当性説明の例を以下に示す. その他のアプローチを用いて設定PDE値を上回る元素不純物量の妥当性を説明してもよい.

事例1 修正係数F1～F5のうちF2が10である場合,

F2をトキシコキネティックス(TK)とトキシコダイナミックスに分けるととき, TK修正係数は半減期と投与間隔により1~3.16に変化する.

事例2 もともと修正係数を用いていない場合でも, 同様にTK修正係数を乗ずることができる場合がある.

3.元素不純物の安全性評価

3.4 注射剤

- ・最大一日投与容量が2 L 以下の注射剤に関しては、最大一日投与容量を用いて設定PDE 値から許容濃度を算出することができる。
- ・添付文書に記載されている一日投与容量又は実際の臨床上一日投与容量が2L を超える製剤(例えば, 生理食塩水, ブドウ糖液, 完全静脈栄養剤, 洗浄用水)に関しては、設定PDE 値からの許容濃度の算出に容量2 L を用いることができる(Holliday et al.,1957)

注:ヒトに対する水分の補給は最大1日2L程度という報告に基づいて2Lが設定された。

4 元素不純物の分類

本ガイドラインに記載されている元素は、それらの毒性(PDE 値)及び製剤中に存在する可能性に基づいて3つのクラスに分類されている。天然存在量が低い元素とは、天然存在量がSi 原子106 個当たり1 原子以下と報告されている元素(Haxel *et al.*, 2005)をいうものとする。

クラス 1	As, Pb, Cd, 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考えられ、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, Ni, V	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	Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Tl	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	Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn.	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
その他の検討元素	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

5 元素不純物の評価及び管理

- 5.1 一般原則
 - 5.2 元素不純物の潜在的な起源
 - 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で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
 - 6. 元素不純物の管理
 - 7. PDE値と濃度限度値との間の換算
-

5 元素不純物の評価及び管理

製剤中元素不純物の管理方法の策定においては、ICH Q9 に記載されている品質リスクマネジメントの原則に従い、リスクアセスメントは、科学的知見及び原則に基づく必要がある。また、リスクアセスメントは、製品及びその製造工程の理解(ICH Q8 及びQ11)の下、患者のための安全性配慮と結び付いたものとするべきである。

申請者は、リスクアセスメント及び管理方法を適切な様式で文書化すべきである。リスクアセスメントにかかる労力のレベル及びリスクアセスメントの形式は、リスクのレベルに見合ったものとするべきである。形式に従ったリスクマネジメントプロセス(例えば、認知されたツール及び／又は標準操作手順等の公式の手順)が常に適切なものであるとは限らず、また常に必要なものでもない。

5.1 一般原則

本ガイドラインの目的を勘案し、リスクアセスメントのプロセスについては、以下の3つのステップで説明することができる。

- ・製剤の製造過程での元素不純物の混入源を明確にする。
 - ・製剤中の個々の元素不純物で、実測値又は予測値と設定PDE 値との比較を行う。
 - ・リスクアセスメントの結果を概括し、文書化する。管理が十分なものであるかどうか、又は製剤中の元素不純物を減らすために追加の管理を考慮する。
-

5 元素不純物の評価及び管理

5.2 元素不純物の潜在的な起源

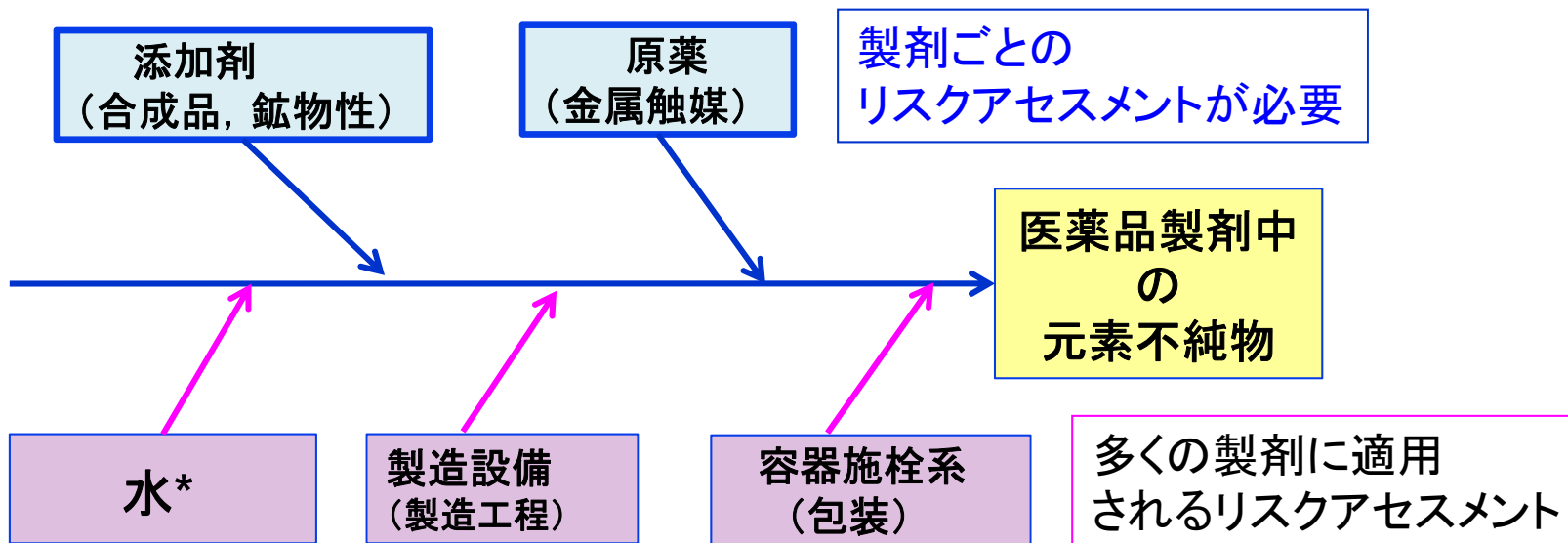
製剤の製造においては、元素不純物の潜在的な起源のカテゴリーは多岐にわたる。

- ・原薬、添加剤又はその他の製剤構成成分の製造時において意図的に添加された元素(例えば、触媒)。
原薬のリスクアセスメントは、製剤中に元素不純物が混入する可能性について考慮する。
 - ・製剤の製造に用いられる原薬、水又は添加剤に意図的には添加されないが、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・器具から原薬及び／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。
-

5 元素不純物の評価及び管理

5.2 元素不純物の潜在的な起源(続)

次の図は、製剤の製造において用いられる典型的な原料・資材、設備・器具及び構成成分の例を示したものである。これら製剤製造を構成する要素のそれぞれが、上記に掲げた起源のいずれか又は組合せにより、製剤への元素不純物の混入に影響することがある。リスクアセスメントでは、潜在的な個々の混入起源からの元素不純物の量は、製剤の元素不純物の総量に影響することを考慮するべきである。



*元素不純物の混入リスクは、プロセスの理解、設備の選択、設備の適格性評価及び医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準(GMP)の管理により軽減できる。

**精製水、注射用水は、公定書の(PhEur,JP,USP)水の品質要件に従うことで軽減される。

5 元素不純物の評価及び管理

5.3 潜在的な元素不純物の特定

意図的に添加した触媒又は試薬に由来する元素不純物:

元素が意図的に添加された場合、リスクアセスメントの対象に含めなければならない。ここに分類される元素不純物は既知で、元素を制御するための管理戦略は容易である。

原薬や添加剤に存在する可能性のある元素不純物

意図的な添加ではなく、元素不純物が原薬や添加剤中に存在する可能性がある。これらの元素が製剤中に混入する可能性をリスクアセスメントに反映させる。

経口剤では、**クラス1とクラス2A**の元素不純物を含む可能性を評価する。

注射剤や吸入剤では、**クラス1, クラス2A, クラス3**の元素を含む可能性を評価する必要がある。

製造設備由来の元素不純物

評価すべき元素不純物は、**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管理により、製造設備からの寄与を低く抑えることが可能である。この元素の混入に関する評価は、**類似した製造工程**を用いる製剤の多くで適用することができる。

添加剤に存在する可能性のある元素不純物

鉍物性の添加剤（例えば タルク や 酸化チタンなど）

濃度は低いながら考慮すべき元素（例えば ヒ素 や 鉛など）が含まれていることが知られている。

JP規格 酸化チタン 鉛:60ppm以下, ヒ素10ppm以下
タルク 鉛:10ppm以下, ヒ素4ppm以下
カオリン, ベントナイト 重金属 50ppm以下

- ・元素不純物の量を減らすことが難しい場合が多い。
- ・採取された土壌の場所の違いや、同じ場所であっても含量が異なる場合があることが報告されている。

添加剤の選択

- ・よく特性の分かった添加剤を使用する。
- ・元素不純物が混在することが知られている添加剤は使用を制限する。

マンニトール, 乳糖水和物, 結晶セルロース, HPMC, 濃グリセリン
ステアリン酸Mg, ステアリン酸, マクロゴール400, マクロゴール6000

5 元素不純物の評価及び管理

5.3 潜在的な元素不純物の特定

容器及び施栓系から溶出する元素不純物

製剤と包装容器の間に生じる可能性のある相互作用を理解した上で、科学的根拠に基づいて元素の特定を行うべきである。

容器施栓系が元素を含まないことを示せる場合には評価は不要である。

固形製剤に元素が溶出する可能性はほとんど無いと考えられ、評価の必要はない。

液剤あるいは半固形製剤では、溶出する可能性が高い。考慮すべき要因としては以下のようなものがある。

- ・親水性／疎水性
 - ・イオン含量
 - ・pH
 - ・温度(冷蔵と室温, 製造条件)
 - ・接触面積
 - ・容器／資材の組成, 材質
 - ・最終滅菌
 - ・包装工程
 - ・資材の滅菌
 - ・保存期間
-

5 元素不純物の評価及び管理

5.4 リスクアセスメントで考慮すべき元素

表5.1 リスクアセスメントで考慮すべき元素

元素	クラス	意図的 添加	意図的添加なし			
			経口	注射	吸入	
Cd	1	yes	yes	yes	yes	
Pb	1	yes	yes	yes	yes	
As	1	yes	yes	yes	yes	
Hg	1	yes	yes	yes	yes	
Co	2A	yes	yes	yes	yes	
V	2A	yes	yes	yes	yes	
Ni	2A	yes	yes	yes	yes	
Tl	2B	yes	no	no	no	
Au	2B	yes	no	no	no	
Pd	2B	yes	no	no	no	
Ir	2B	yes	no	no	no	
Os	2B	yes	no	no	no	
Rh	2B	yes	no	no	no	
Ru	2B	yes	no	no	no	
Se	2B	yes	no	no	no	
Ag	2B	yes	no	no	no	
Pt	2B	yes	no	no	no	PDE<500µg/day
Li	3	yes	no	yes	yes	250
Sb	3	yes	no	yes	yes	90
Ba	3	yes	no	no	yes	
Mo	3	yes	no	no	yes	
Cu	3	yes	no	yes	yes	300
Sn	3	yes	no	no	yes	
Cr	3	yes	no	no	yes	

5 元素不純物の評価及び管理

5.5 評価

必要な文書

- 1) 潜在的元素不純物が特定されない: 結論と根拠となる情報及びデータ文書化
- 2) 1つ以上の元素不純物が特定: 複数の混入起源があるかどうか考察し, 評価の結論と裏付けとなる情報を文書化.

原薬, 添加剤, 容器施栓系及び製造設備の供給業者により提供される元素不純物に関する情報は, 申請者のリスクアセスメントを促進する.

裏付けとなるデータは, 以下に示す多くの情報源などから得られる.

- ・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
- ・製剤の構成成分の試験結果,
- ・製剤の試験結果

潜在的な不純物の量に影響を及ぼす可能性がある多くの因子: 考慮する

- ・ プロセスにおける元素不純物の除去効率
 - ・ 元素の天然存在量
 - ・ 特定の混入起源からの元素不純物の含有量に関する知識
 - ・ 製剤の構成成分
-

5 元素不純物の評価及び管理

5.6 リスクアセスメントプロセスの概要

- ▶ 製剤で設定されるPDE値の30%のレベルを管理閾値と規定し、この閾値を用いて更なる管理の要否を判断する。
 - ▶ 製剤中の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PDE値の30%以下と予想される場合、更なる管理は必要とされない。
 - ▶ リスクアセスメントにより、元素不純物の量が一貫して管理閾値より低いことが実証できない場合には、製剤中の元素不純物量が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
 - ▶ 元素不純物の量のバラツキについて、製剤の申請資料において管理閾値に関する情報に含めなければならない。バラツキの要因には下記の事項が含まれる
 - 分析法のバラツキ
 - 特定の混入起源における元素不純物の量のバラツキ
 - 製剤中の元素不純物の量のバラツキ元素不純物量のバラツキの程度は、構成成分もしくは製品の、製造スケールの代表的な3ロット、あるいはパイロットスケールの代表的な6ロットのデータから得られる。
-

5 元素不純物の評価及び管理

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

バイオテクノロジー応用医薬品では、原薬段階で安全性に懸念のあるレベルで元素不純物が存在するリスクは低いと考えられる。

主として以下の要素に起因する。

- a) バイオ応用医薬品の製造では一般的に元素を触媒又は試薬として用いない。
- b) 流加培養法の工程で培地に微量の元素を添加するが、蓄積せず、その後の処理過程で大幅に希釈／除去される。
- c) バイオ応用医薬品の製造で一般的に用いられるクロマトグラフィー、透析又は限外ろ過／ダイアフィルトレーション(UF/DF)などの精製工程は、細胞培養／発酵段階又は製造設備との接触により持ち込まれる元素を無視できるレベルにまで取り除く能力がある。

バイオテクノロジー応用原薬までの段階で元素を管理するための特別な管理戦略は、通常必要としない。

- ・バイオテクノロジー応用原薬の製造に合成的要素を含む場合(抗体－薬物複合体など)、低分子成分に対して元素不純物の適切な管理を実施すること。
 - ・元素不純物の混入起源(例:添加物)や他の環境に由来する混入起源が製剤の製造工程に含まれるのであれば、バイオテクノロジー応用医薬品であっても元素不純物の管理について考慮すべきである。
-

6 元素不純物の管理

元素不純物の管理は、元素不純物が設定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一部である。元素不純物量が管理閾値を超える可能性がある場合には、元素不純物量が設定PDE 値を超えないことを保証するために更なる対策を実施すべきである。申請者は、例えば以下のようなアプローチを採ることができる。

- 特異的又は非特異的な精製ステップを通じて元素不純物を管理閾値以下に低減する製造
 - 工程中のステップの変更
 - 製剤中の元素不純物濃度を管理閾値以下に抑えるように設計された工程内管理又は上流管理の実施
 - 添加剤又は原料・資材(例えば、合成中間体)の規格値の設定
 - 原薬の規格値の設定
 - 製剤の規格値の設定
 - 適切な容器施栓系の選択
-

6 元素不純物のコントロール(続)

ICH Q6A に記載されている原則に従って、**定期的試験**を元素不純物に適用してもよい。

規制当局への申請において提示する元素不純物の管理方法に関する情報としては、例えばリスクアセスメントの概要、必要に応じた適切なデータ、元素不純物を制限するために設定した管理方法についての説明等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

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

製剤中や組成中の元素を評価するためには、PDE値を濃度に変換する必要がある。

オプション1: 一日摂取量が10 gを超えない製剤のための、製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値

1日摂取量を10 gとして算出する方法

$$\text{濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日投与量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

オプション2a: 一日摂取量が規定されている製剤のための、製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値

オプション2b: 一日摂取量が規定されている製剤のための、個別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する。

製剤の構成成分中に存在する可能性があるかと確認された各元素に関して、各構成成分の質量に申請者が設定した各原料中の許容濃度を乗じたものを、製剤中の全構成成分に関して合計することによって、最終製剤中の元素不純物の予想最大量を算出することができる(次式)。

7 PDE値から濃度限度値への換算(続)

オプション2bの計算式

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

k = 製剤中のN個の構成成分のそれぞれのインデックス「

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,
製剤の最大総投与量(daily dose)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事項

- スペシエーションとは、同位体比、電子(酸化)状態、錯体構造あるいは分子構造によって定義される元素の特定の形態(IUPACの定義).
 - 同じ元素でも、スペシエーションが違えば、毒性が異なる場合、元素不純物のPDE値は、製剤中に存在すると推測される化学種について毒性情報を用いて設定されている。
 - 元素不純物の測定値は、リスクアセスメントにおいて総量としてPDE値と比較する。
申請者は、スペシエーションの情報は求められない。
これらの情報を利用することにより、特定された化学種が付録3のモノグラフで使用されている化学種よりも毒性が強い又は弱い場合、それぞれ、低い又は高いレベルを設定することを正当化することができる。
-

9 分析手順

元素不純物の測定は、それらの意図した目的に適した、適切な手順を用いて実施する。

試験法は、リスクアセスメントにおいて管理対象とされた各元素不純物に対し特異性のあるものとすべきである。

元素不純物の量を明らかにするためには、薬局方の試験法、又は適切な代替法を用いてもよい。

分析法の状況

PDGにおいて調和を開始することが2014年11月に決定された。

USP, EPはすでに、一般試験法としてそれぞれ、

<233> Elemental Impurities-Procedures

2.4.20. Determination of metal catalyst or metal reagent residues

を収載している。

国際調和は、USPが中心となり原案を提案した。

EP, JPがコメントを出し、電話会議が開催され、USPが改訂中。

10 ライフサイクルマネジメント

製剤又は構成成分に対する変更がなされ、製剤中の元素不純物量に影響を及ぼす可能性がある場合、元素不純物について設定されている管理を含め、リスク評価を再度実施しなければならない。

変更例：

合成経路，添加物の供給業者，原材料，工程，設備，
容器施栓系又は施設の変更等

いずれの変更も社内変更マネジメントプロセス(ICHQ10)の対象であり、必要に応じ各極の規制要件の対象となる。

付録1: 曝露限度値の設定方法

本ガイドラインでの元素不純物の許容曝露レベルは、医薬品中の曝露限度値設定の手順 (Pharmacopeial Forum, Nov-Dec, 1989) 及び化学物質のヒト健康に対するリスク評価のために IPCS が採用した方法 (環境保健クライテリア 170, WHO, 1994) に従って、PDE 値を算出して設定した。これらの方法は、US EPA (IRIS) や US FDA (Red Book) などで用いられているものと同様の方法である。PDE 値についてさらに理解を深めるため、ここでその計算法の概略について説明する。

PDE 値は、以下のように、最も適切な動物実験における NOEL 又は最小作用量 (LOEL) から導かれる。

$$\text{PDE} = \text{NOEL} \times \text{ヒトの体重} / [\text{F1} \times \text{F2} \times \text{F3} \times \text{F4} \times \text{F5}]$$

F1 = 種間で外挿を行うための係数

F2 = 個体間のばらつきを考慮した係数

F3 = 毒性試験の期間が短い場合に適用する変数

F4 = 重篤な毒性、例えば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性又は催奇形性の場合に適用される係数

F5 = NOEL が得られていない場合に適用する変数

Table A2.1 元素不純物のPDE値¹

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

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 分類はセクション4に定義されている。

元素不純物に関する USP の状況

Key Issue: Elemental Impurities

- 一般試験法 <232> Elemental Impurities—Limits と <233> ELEMENTAL IMPURITIES—PROCEDURES は、Pharmacopoeial Forum 39(1) で、2014年5月1日から発効するとされていたが、適用は延期された。
- その後、ICH Q3D Step2に基づいて改訂された <232> <233> が、Pharmacopoeial Forum 40(2) に掲載された...
- Second Supplement to USP 38–NF 33に、<232> に収載されていた15の元素不純物のPDE値を ICH Q3D Step 4に合わせて一部修正したものが収載された。
- Pharmacopoeial Forum 42(2) [Mar.–Apr. 2016] に、Step4と同様の24元素不純物のPDE値が掲載され、大筋ICHと同様の規制に変更された。
- 2018年1月1日に改正<232> をすべてに適用し、<231> を削除。それまでは<231>を維持するか、<232>適用かの選択が可能。 35.

元素不純物に関する Ph.Eur.の状況

Ph.Eur. policy on Elemental impurities

- 2014年7月に、the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) は現行の EMA Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents の、2014年9月1日から予定されていた既存薬への適用を延期した。
- 2015年4月: ICHQ3Dの調和により、CHMPは2016年6月より新薬承認に適用し、2017年12月よりEU市場の全製剤に適用。
- 重金属試験は、2017年1月の9th Ed.で各条から削除される。
- Q3DでPDE値のあるものは各条から試験法を削除するが、PDE値の無い元素に関しては各条に記載を残すことを推奨。
- Chapter 5.20 “Metal catalyst or metal reagent residues”は、Q3Dに置き換えられ、Supplement 9.3で出版され、2018年1月に施行。
- Chapter 2.4.20 “Determination of metal catalyst and metal reagent residues”は、PDGにおいて2014年6月に、元素不純物の一般試験法を調和することになっているが、もしまだ出されていないければ、2.4.20を改訂する必要があるかも知れない。

トレーニングマテリアル ICHガイドラインサインオフ後IWG設置

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。
議論した内容やパブコメ等で得た意見や質問に対する回答をまとめる

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

モジュール0

トレーニング・モジュールの概要

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、意訳、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。

トレーニングマテリアル開発の主旨

- ICH地域及び非ICH地域における業界及び規制機関が、調和合意に基づいた解釈と実行を促進するために、ガイドラインの重要な側面を明確にすることを目的とする。
- モジュール的アプローチ：
 - 概要(モジュール0)
 - 重要な安全性及び品質のトピックに関するモジュール1~7
 - モジュール8: リスクアセスメントを提示するためのアプローチを説明する3つの事例
 - モジュール9: よくある質問
- ガイドラインの重要な原則について詳述する。
- Q3D推奨事項に対応するテンプレートを提供する目的ではない。
- トレーニングマテリアルは、Q3Dの範囲を超えた追加的ガイダンスを示すものではない。

ガイドラインの概要

- 本文、参考文献及び用語 (p.1～17)
- 付録1: 曝露限度値の設定方法 (p.18～20)
- 付録2: 経口、注射及び吸入の曝露経路による
元素不純物の設定許容一日曝露量 (PDE) (p.21～22)
- 付録3: 24種の元素に対する個別の安全性評価 (p.23
～67)
- 付録4: 実例 (p.68～73)

目次

1. 緒言
2. ガイドラインの適用範囲
3. 元素不純物の安全性評価
 - 3.1 安全性評価の原則
 - 3.2 その他の投与経路 **モジュール1**
 - 3.3 設定PDE値を上回る元素不純物量の妥当性説明
 - 3.4 注射剤 **モジュール2**
- モジュール4:大容量注射剤**
4. 元素の分類

目次

5. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理

モジュール5

6. 元素不純物の管理

モジュール6

7. PDE値と濃度限度値との間の換算

モジュール7

8. スペシエーション及びその他の検討事項

9. 分析手順

10. ライフサイクルマネジメント

付録1: 曝露限度値の設定方法

モジュール3: PDE値未設定元素の許容曝露量

モジュール8: 事例

モジュール9: よくある質問

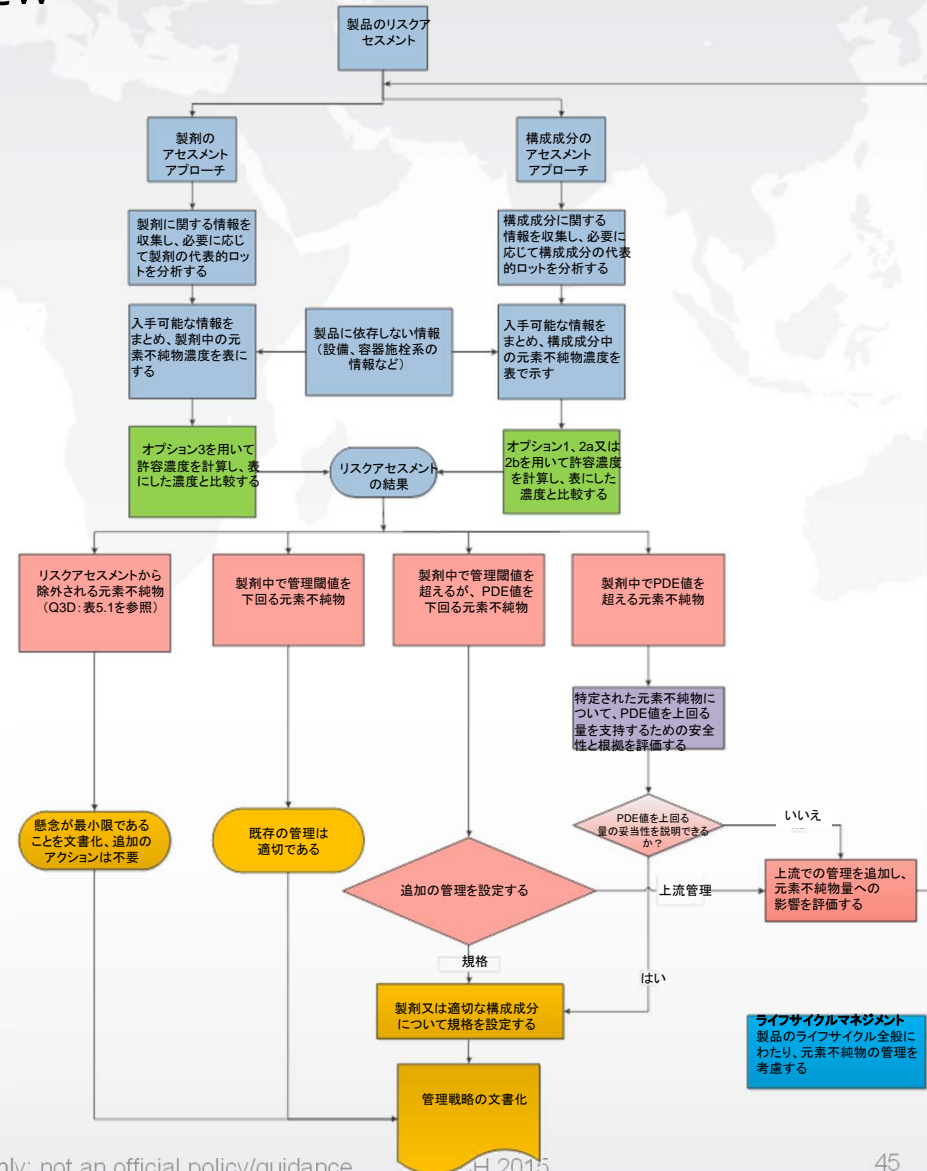
トレーニングモジュール

1. Q3Dで記載のない投与経路への概念の適用方法
2. 設定PDE値を上回る元素不純物の妥当性説明
3. Q3Dで扱われていない元素の安全量の決定におけるQ3Dの概念の適用
4. 大容量注射剤
5. リスクアセスメント
6. 元素不純物の管理
7. PDE値と濃度との間の換算
8. 事例
9. FAQ

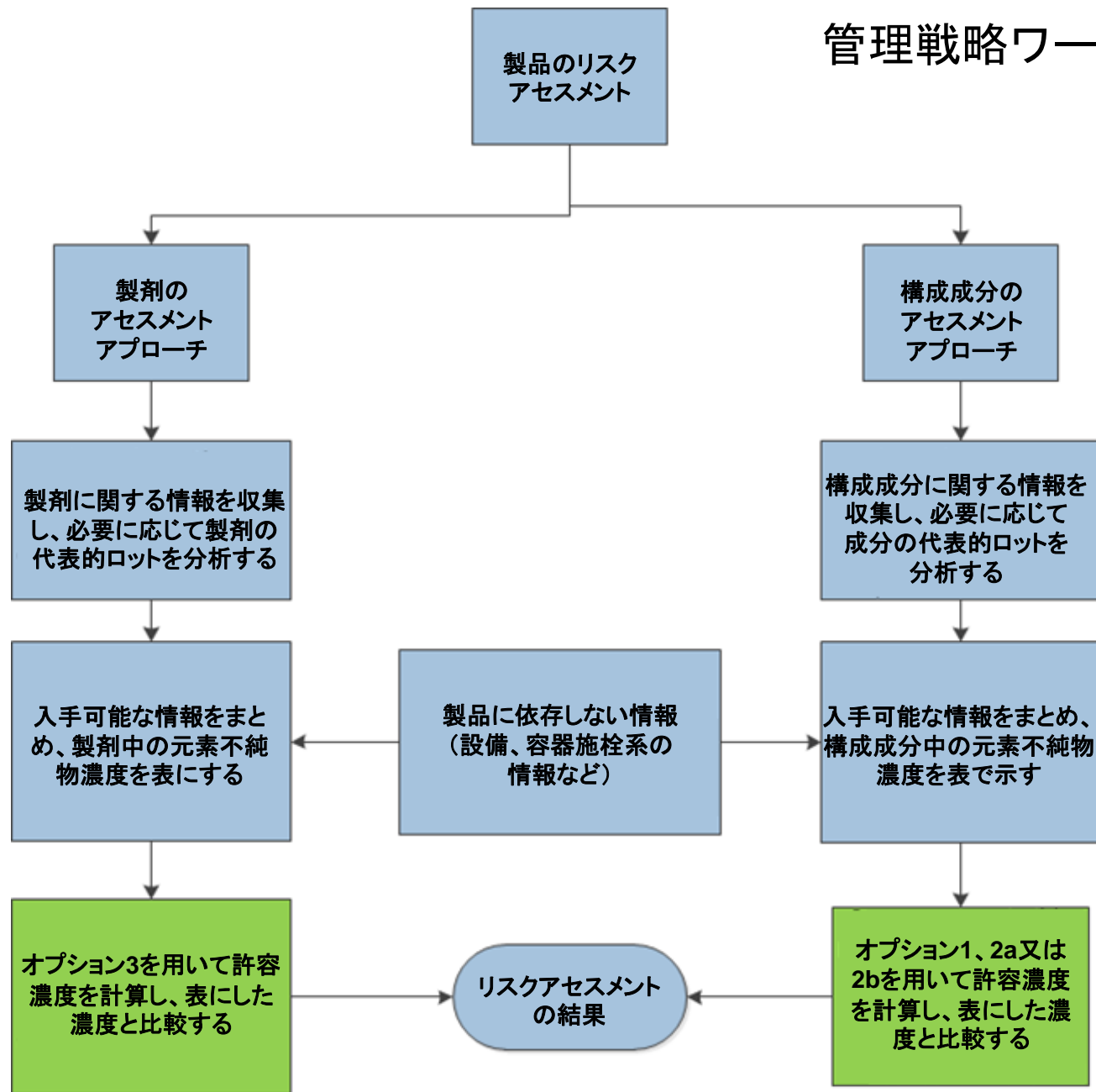
毒性学

化学

ワークフロー全体図

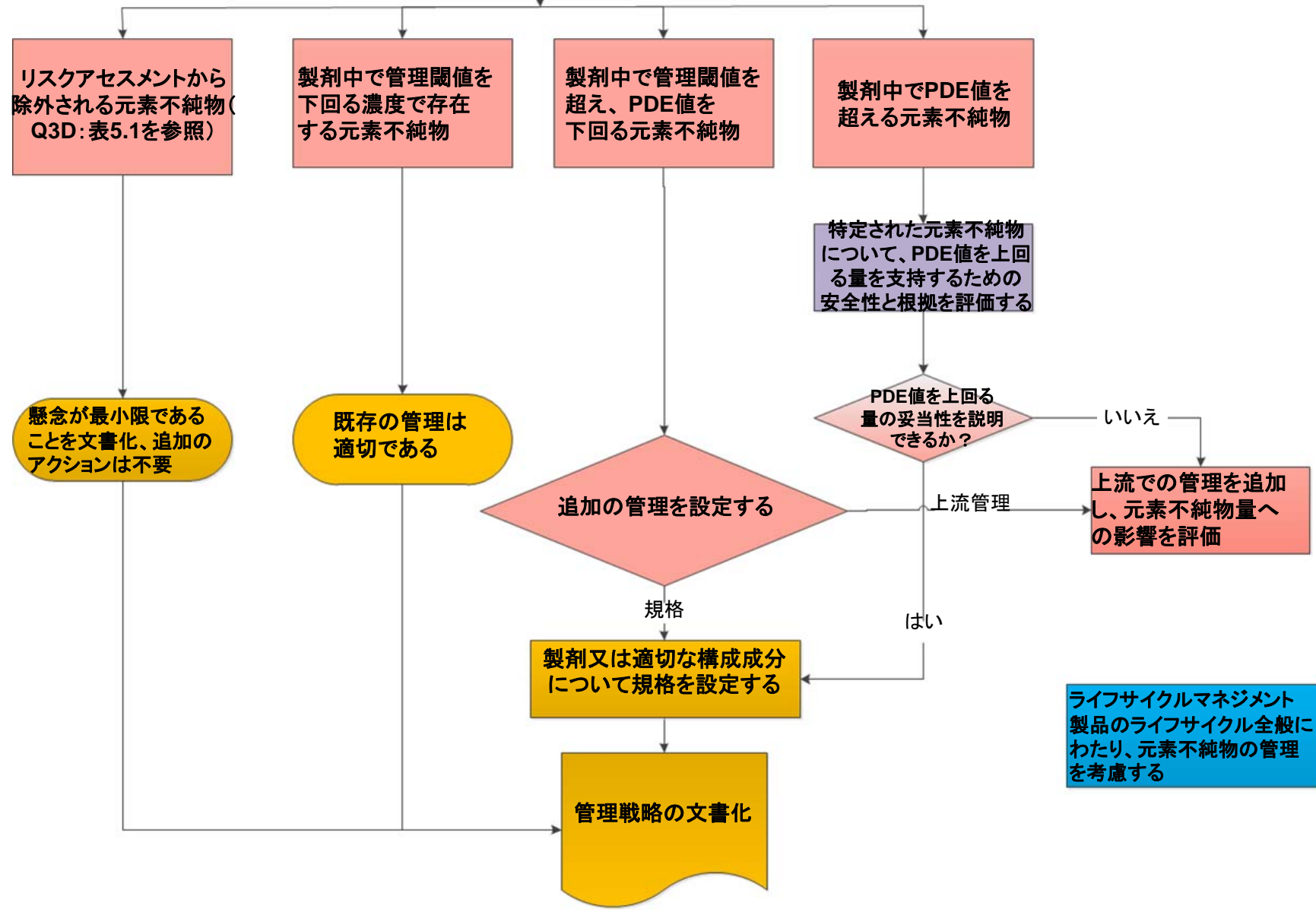


管理戦略ワークフロー

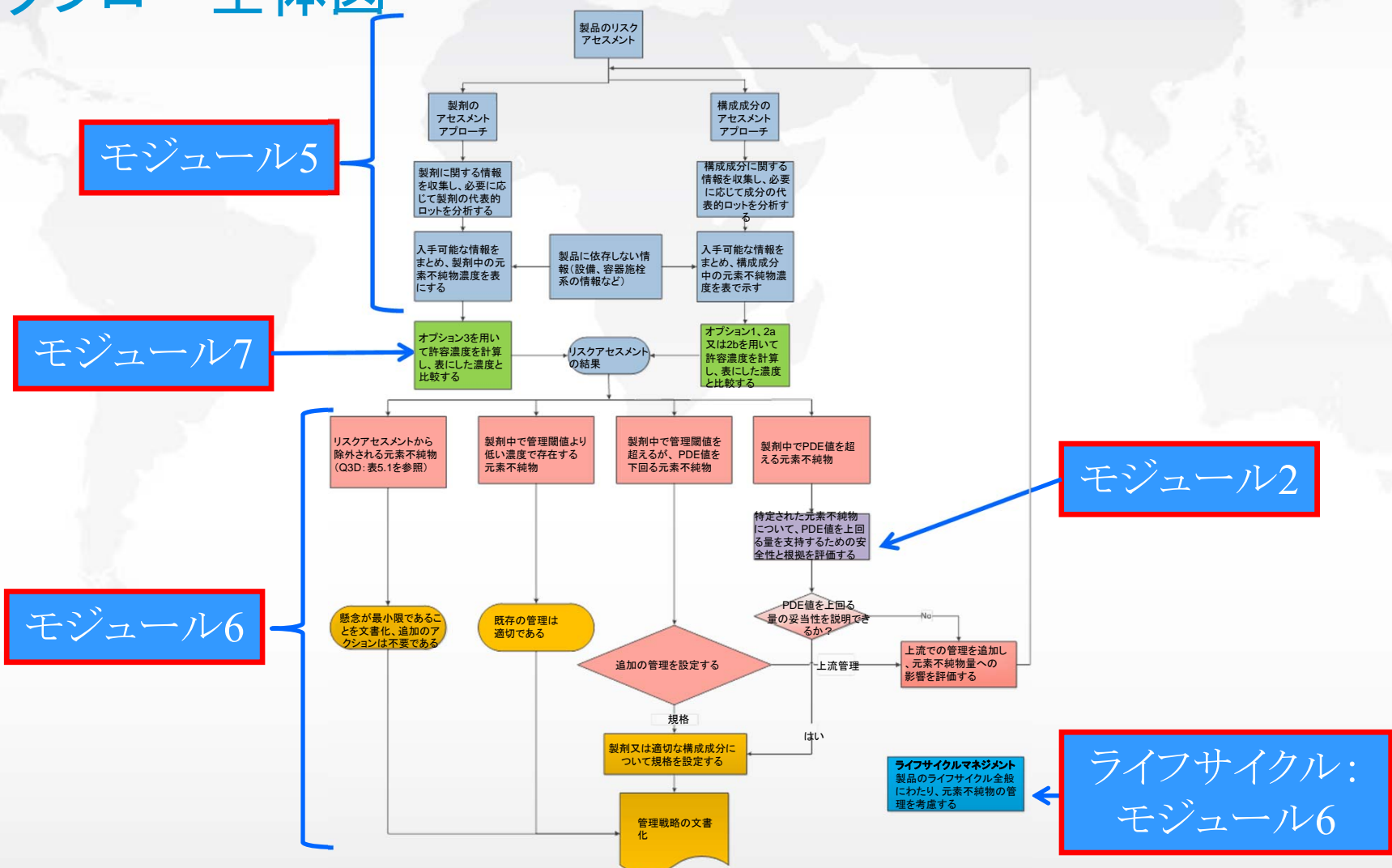


管理戦略ワークフロー

リスクアセスメントの結果



ワークフロー全体図



モジュール9: よくある質問

- FAQの典拠
 - ステップ2b文書に寄せられたパブリックコメント
 - 業界代表者によるQ3D EWGへの意見
 - 他の業界団体
- FAQの内容
 - ガイドラインで扱えなかった一般的な質問
 - Q3Dの作成中にどのように決定を行ったのかに関する質問
 - 例
 - なぜ生薬はガイドラインの適用範囲外なのか？
 - EWGは24種の元素をどのように選択したのか(USP及びEMAの残留触媒に関するガイドラインで扱う元素はもっと少ない)。
 - なぜアルミニウムは含まれないのか？