

Q3D(R2) : 「医薬品の元素不純物ガイドライン」の改正

Q3C(R8) : 医薬品の残留溶媒

ICH Q3D (R2) 、Q3C (R8)EWGトピックリーダー
国立医薬品食品衛生研究所
広瀬 明彦

Q3D(R2)コンセプトペーパー

- 皮膚及び経皮投与による製品の元素不純物のPDEを設定する

背景

Q3Dガイドラインでは24元素についての経口剤、注射剤、吸入剤に対するそれぞれのPDEを設定し、その他の経路による曝露の考え方や、トレーニングモジュールによる許容レベル(AL)の設定に関する情報提供を行ってきた。

一方Q3DガイドラインのStep4の段階で業界側からは皮膚とその付属器官を経由する曝露についてのPDEの設定が要望されていた。また、各元素に関する皮膚からの吸収に関する情報は限られており、ガイドラインの考え方に沿ったALの設定は困難であり、調和化された手法の開発が望まれている。

Q3D(R2)ワークプラン

タイムライン

- ～ 2019年5月：電話会議(1回/月)による初期的な議論
- 2019年6月：対面会合(アムステルダム)
- 2020年3月：経皮PDE(補遺部分) 合意
- 2020年5月：Q3D(R1)(金、銀、ニッケル)のエラー修正
- 2020年8月：Step 1サインオフ
- 2020年9月：Step 2 合意
- 2020年9月～12月：パブコメ
- 2021年1月～2021年6月：コメント対応(予定)
- 2021年6月：Step 3 サインオフ(予定)
- 2021年7月：Step 4 合意(予定)

R2修正ガイドラインの目的

- 目的と適用範囲は2014年に合意されたICH Q3Dガイドラインと変わらない
- R2修正ガイドラインの主目的は、経皮曝露による元素不純物の限度値の設定(付録5の追加)である
- R2修正ガイドラインでは、R1ガイドラインの銀(経口)、金(経口、注射剤および吸入)、ニッケル(吸入)のPDE値のエラー修正も同時に行った

付録5: 皮膚及び経皮曝露の元素不純物の限度値

- 目次

1. 背景
2. 適用範囲
3. 皮膚用製剤の安全性評価の原則
4. 皮膚の許容1日曝露量(PDE値)の設定
5. ニッケル(NI)及びコバルト(CO)の皮膚濃度の限度値
6. 製剤のリスクアセスメント
7. 皮膚のPDE値
8. 参考文献

付録5の要約(1)

- 背景

- 経皮吸収は、皮膚の特性、解剖学的位置、塗布された化学物質の性質及び塗布の特性に依存する。一般にほとんどの元素不純物と関連する対イオンに関して定量的データが欠落している。
- そのため、元素毎に限度値を設定するという原則ではなく包括的な手法を採用した。

- 適用範囲

- 本付属書は、粘膜投与(口、鼻、膣)、局所点眼、直腸、または皮下及び真皮下経路の投与を対象とする製剤には適用されない。

付録5の要約(2)

- 皮膚用製剤の安全性評価の原則
 - 一般に、感作性を除いて皮膚の局所毒性に関する指標は存在しない。
 - 経皮投与による全身作用へのPDE値を導出するために、注射剤のPDE値（100%の生物学的利用率を仮定）からの調整に基づいた包括的手法が開発された。
 - 入手可能なデータは、元素不純物が通常の浸透促進剤の存在下でも健常皮膚を通して吸収され難いことを示唆している。
 - 表皮の基底細胞層が実質的に崩壊している皮膚の治療を目的とする製剤については、注射剤のPDE値が適切な出発点である。

付録5の要約(3)

- 皮膚の許容1日曝露量（PDE：全身毒性）の設定
 - 限定的な入手可能なデータから、ほとんどの元素不純物の健全皮膚における経皮吸収は、1%未満であるとされている。
 - 皮膚修正係数（CMF）は、信頼できる定量的経皮吸収データが欠落していることを考慮し、潜在的な全身毒性に対して保護的なPDEを設定するために開発された。
 1. ヒ素及びタリウム以外の元素不純物については、皮膚の生物学的利用率（**CBA**）の最大値として1%を用いる。
 2. **CBA**を促進し得る様々な因子を考慮し、**CBA**を高目に評価するために係数**10**を適用する（調整**CBA**）。
 3. **CMF**を算出するため、注射剤の**BA**（**100%**）を調整**CBA**で除する。

付録5の要約(4)

$$\text{(皮膚のPDE)} = \text{(注射剤のPDE)} \times \text{CMF}$$

➤ ヒ素及びタリウム以外の元素不純物PDE (CMF=10)

(Adjusted CBA = 1%(absorption) X10 =10%; ∴CMF = 100% / 10% = 10)

- Cutaneous PDE = Parenteral PDE x 10

➤ ヒ素のPDE (CMF = 2, 経皮吸収はおおよそ 5%)

(Adjusted CBA = 5%(absorption) X10 =50%; ∴CMF = 100% / 50% = 2)

- Cutaneous PDE = 15 µg/day x 2 = 30 µg/day

➤ タリウムのPDE (CMF = 1, 非常に皮膚に吸収されやすいが、定量的データが入手できない)

(Adjusted CBA = 100% (absorption); ∴CMF = 100% / 100% = 1)

- Cutaneous PDE = 8 µg/day x 1 = 8 µg/day

付録5の要約(5)

- ニッケル及びコバルトの皮膚濃度の限度値（CTCL）

- ニッケル及びコバルトの場合、すでに感作作用を受けた個人への皮膚反応を誘発する可能性を減らすため、PDE値に加えて濃度限度値（CTCL）を設定したで保証される
- ニッケルの皮膚濃度限度値としては、 $0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week}$ が設定された。この限度値は、EU加盟国のNi規制（現在はREACH エントリー27 付属書XVII）を採用した。
 - 用量0.5gの製剤は表面積 250 cm^2 の皮膚塗布に基づいて産出

$$0.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{week} = 0.07 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{day}$$

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

$$17.5 \mu\text{g}/\text{day} / 0.5 \text{ g} = \mathbf{35 \mu\text{g}/\text{g}}$$

- 最近の報告では、コバルトに対するアレルギー誘発を最小化する限度値はニッケルと同様であることが示された。¹⁰

付録5の要約(6)

● 製剤のリスクアセスメント

- 皮膚用製剤の製品評価はガイドラインの5項に記載の内容に従わなければならない。
- ニッケル及びコバルトの場合には、さらに製剤中の濃度を表1に特定されたCTCLと比較して評価する必要がある。
- 製品のリスクアセスメントでは、Ni及びCoのそれぞれの曝露の合計 ($\mu\text{g}/\text{day}$) がPDE値以下であること、及び製剤中のそれぞれの濃度が表1に示すCTCLを超えていないことを確認すべきである。
- “管理閾値(30%未満)”のアプローチは CTCLにも適用される。
- 典型的な使用条件における製剤の保持時間を評価することが重要である場合がある。(Q3Dトレーニングパッケージのモジュール1参照)

銀のPDE（注射剤）の修正

銀（Ag）			
	経口	注射	吸入
PDE（ $\mu\text{g}/\text{day}$ ）	167	<u>16.714</u>	7.0

- 注射による曝露のPDEは、ヒトの長期間（2～9年）の静脈内投与のデータ（Gaul & Staud 1935）を用い、LOAELを0.014 mg/kg/dayを基にしていたが、引用元のEPAの評価では、すでに経口曝露に変換済みであった。静注曝露量として再評価したが、この試験は患者数が少なく投与量が適切に記載されていないため、PDE値設定には不適切であると考えられた。
- 銀の経口からのヒトの吸収率は18%であると報告されている（Hadrup & Lam 2014）。
- 経口曝露時のPDE値に修正係数10（ガイドライン本文3.1項参照）で除して注射による曝露時のPDE値を算出した。

$$\text{PDE} = 167 \mu\text{g}/\text{d} / 10 = 16.7 \mu\text{g}/\text{day} \quad (\text{表A2.1では} 15 \mu\text{g}/\text{day})$$

金のPDE（経口、注射、吸入）の修正

銀 (Ag)			
	経口	注射	吸入
PDE (μg/day)	134 <u>322</u>	134 <u>322</u>	1.33 <u>.2</u>

- 金の経口PDEの根拠となった試験(Ahmed 2012)はマウスと記されていたが、実際はラットであった。
- 修正係数F1を12から5に修正する必要がある。

$$PDE = 32.2 \text{ mg/kg} \times 50 \text{ kg} / 5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 10 = \underline{322 \text{ } \mu\text{g/day}}$$
- 注射の曝露のPDEは経口と同じ、吸入PDEは経口の1/100

ニッケルのPDE（吸入）の修正

Table A.2.1

元素	経口	注射	吸入
Ni	200	20	6

- ニッケルの吸入PDEの算出においてStep2（2013）とStep4（2014）で評価の変更は無かった。Step4のTable A.2.1において転記ミスがあった。
 （モノグラフの修正は必要なし）

元素	クラス	ICH Q3D(R1)から引用			皮膚用製剤		
		PDE値 ($\mu\text{g/day}$)			PDE値 ($\mu\text{g/day}$)	感作性の場合 のCTCL($\mu\text{g/g}$)	意図的に加えられてい ない場合、リスクアセ スメントに含める
		経口	注射	吸入			
Cd	1	5	2	3	20	-	該当
Pb	1	5	5	5	50	-	該当
As	1	15	15	2	30	-	該当
Hg	1	30	3	1	30	-	該当
Co	2A	50	5	3	50	35	該当
V	2A	100	10	1	100	-	該当
Ni	2A	200	20	6	200	35	該当
Tl	2B	8	8	8	8	-	非該当
Au	2B	300	300	3	3000	-	非該当
Pd [®]	2B	100	10	1	100	-	非該当
Se	2B	150	80	130	800	-	非該当
Ag	2B	150	15	7	150	-	非該当
Pt	2B	100	10	1	100	-	非該当
Li	3	550	250	25	2500	-	非該当
Sb	3	1200	90	20	900	-	非該当
Ba	3	1400	700	300	7000	-	非該当
Mo	3	3000	1500	10	15000	-	非該当
Cu	3	3000	300	30	3000	-	非該当
Sn	3	6000	600	60	6000	-	非該当
Cr	3	11000	1100	3	11000	-	非該当

Q3C(R8)の目的

以下の3つの新規溶媒のPDEを設定する

- 2-Methyltetrahydrofuran (2-メチルテトラヒドロフラン: 2-MTHF)
- Cyclopentyl Methyl Ether (シクロペンチルメチルエーテル: CPME)
- Tertiary Butyl Alcohol (ターシャリーブチルアルコール: TBA)

<タイムライン>

2020年3月 Step 2 合意

2020年4-10月 各極パブコメ期間

2020年10月 TC開催

2-メチルテトラヒドロフラン(2-MTHF)

遺伝毒性:

遺伝毒性があるという証拠はない

発癌性:

発がん性に関するデータは入手できない

生殖毒性:

生殖毒性について信頼できる情報はない

反復投与毒性:

3カ月経口反復投与毒性試験において500mg/kg/day以上での腎重量、コレステロール値、プロトロンビン時間、肝細胞腫大より、

NOEL: 250 mg/kg/day

$$\text{PDE値} = \frac{250 \times 50}{5 \times 10 \times 5 \times 1 \times 1} = 50 \text{ mg/day} \quad (\text{Class 3})$$

ラットからヒトへの外挿	F1 = 5
ヒトの個体差	F2 = 10
3カ月試験(げっ歯類)	F3 = 5
重篤な影響なし	F4 = 1
NOELが得られた	F5 = 1

シクロペンチルメチルエーテル(CPME)

遺伝毒性:

遺伝毒性があるという証拠はない

発癌性:

発がん性に関するデータは入手できない

生殖毒性:

2世代生殖毒性試験において、児動物の体重減少が認められたが、詳細な毒性情報が入手できない。

反復投与毒性:

28日間試験において、700 mg/kg/day投与群の雄に死亡、流涎、中枢神経影響が認められた。NOELは150 mg/kg/dayであった。(その他90日間経口投与試験(詳細未入手)と90日間吸入試験あり)

$$\text{PDE値} = \frac{150 \times 50}{5 \times 10 \times 10 \times 1 \times 1} = 15 \text{ mg/day} \quad (\text{Class 2})$$

ラットからヒトへの外挿	F1 = 5
ヒトの個体差	F2 = 10
3カ月未満試験(げっ歯類)	F3 = 10
重篤な影響なし	F4 = 1
NOELが得られた	F5 = 1

ターシャリーブチルアルコール(TBA)

遺伝毒性:

遺伝毒性があるという証拠はない

発癌性: (ラットとマウスの飲水投与試験(NTP))

TBAによる毒性と発がん性の標的は、ラットへの腎臓とマウスへ甲状腺と膀胱であった

NTPの結論は、雄ラットと雌マウスに対する発がん性に“いくらかの証拠がある”というものであった

生殖毒性:

限定的な情報であるが、比較的高用量で発達遅延と周産期死亡に対するいくらかの証拠がある

反復投与毒性: (ラットとマウスの13週飲水投与試験)

ラット: 最高用量群で死亡と雌における腎症の発生率増加、雌雄の膀胱の移行性上皮過形成が認められた。LOELは腎症の増加にもとづいて176mg/kg/dayと同定された。

マウス: 最高用量群で死亡と最高用量群とその下の用量群で膀胱の移行性上皮過形成が認められた。NOAELは1786mg/kg/dayと同定された。

ターシャリーブチルアルコール(TBA)

発がん性試験結果に基づいて2つのシナリオで評価

1. 雄ラットの腎臓の病変および腫瘍の所見はヒトとの関連がないが、最低用量群 (LOEL = 175 mg/kg/day) の雌ラットで認められた腎症の重篤度の増加をPDE値の算出に使用する。

$$\text{PDE値} = \frac{175 \times 50}{5 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 35 \text{ mg/day}$$

F1 = 5、F2 = 10、F3 = 1 (長期試験)、F4 = 1 (低用量での重篤度が対照群と類似)、F5 = 5 (LOAEL)

2. 雌マウスの低用量群 (LOEL = 510 mg/kg/day) の甲状腺における濾胞細胞過形成発生率の増加をPDE値の算出に用いる。

$$\text{PDE値} = \frac{510 \times 50}{12 \times 10 \times 1 \times 1 \times 5} = 42.5 \text{ mg/day}$$

F1 = 12、F2 = 10、F3 = 1 (長期試験)、F4 = 1 (過形成が最小から軽度であり、甲状腺腫瘍が低用量で認められなかったため)、F5 = 5 (LOAEL)

結論としてTBAのPDE値を 35 mg/day (Class 2) とした

ご清聴ありがとうございました