

第27回ICH即時報告会平成24年12月14日

ICH Q3D: 金属不純物 サンディエゴ会議後

国立医薬品食品衛生研究所
四方田千佳子

注: ICH報告会のスライドに数枚を加えて全体を示しました。
スライドで使用した訳語は必ずしも確定したものではありません

Q3D サンディエゴ会議概要

- セビリア会議のプレステップ2文書に対する多くのコメントに対処するため、文書を改訂して再度ICH関係者にコメントを求める方向で90%の作業を終了.
- 多くの時間、品質チームと安全性評価チームに分かれて文書の改訂、安全性評価再チェックを進めた.
- 品質チーム: コントロール部分をより詳細に記述し、より理解しやすいように文書を改訂
- 安全性評価チーム: 安全性評価の再チェックでPDE値改訂、最終的に規制値の数値整理

リスク管理に関わる変更点

- ・Control threshold(コントロール閾値の設定): 30%
金属不純物がPDEの30%以下と想定される場合には, さらなる管理を必要とされない.
- ・容器包装に関する記述の追加: 容器包装が金属不純物量に寄与する可能性があることを記述
- ・大容量注射剤の規制の検討: 容量が大きいため測定できない精度が要求される可能性がある. あまりに厳しくなるため, 特別な取り扱いが必要
- ・金属の分類
As, Pb, Cd, Hgほど毒性が高くはないものをクラス2へ分類し, そのうち, 天然にほとんど存在しないため, 意図的に使用した場合のみアセスメントの必要な金属を特定した. 毒性が強くないために特に管理を必要としない金属をクラス3とし, 実際に管理が必要となる金属の数を減らした.

金属の安全性評価の見直しと改訂

- ・安全性評価に使われた参考情報の記載
- ・ICH Q3Cにおける換算係数や方法論を一貫して適用
- ・評価のためのデータが十分に無い場合に、PDEの最低値を $5\mu\text{g}/\text{day}$ とする妥当性を示した。
- ・金属が塩として用いられる場合には元素量で表す。
- ・As, Cr, W, MoのPDE値が特に大きく変更された。

Q3D プレステップ2改訂文書構成

(前回のプレステップ2文書との変更程度)

- 1 Introduction (変更軽微)
- 2 Scope (変更無し)
- 3 Safety Assessment of Potential Metal Impurities
- 4 Metal Classification
- 5 Assessment and Control of Metal Impurities
- 6 Speciation
- 7 Analytical Procedures (変更無し)
- 8 Life-Cycle Management of the Control Strategy for Metal Impurities
(変更無し)
- 9 Recommendations for Submission of Metal Impurities Control Strategy
(変更無し)

Glossary

Appendix 1: Method for Establishing Exposure Limits

Appendix 2: Established PDEs for Metal Impurities

Appendix 3: Individual Safety Assessments

Appendix 4: Illustrative Example of the Assessment and Control of metal impurities

Q3D プレステップ2改訂文書

Introduction

- 医薬品製剤中の金属不純物にはいくつかの由来が考えられる。
 - ・合成過程での意図的添加(治療上の利点から添加された金属は除く)
 - ・混入物として存在(製造装置との接触, 医薬品製剤の組成物)これらの金属は結果として製剤中で検出可能である。
- 医薬品製剤中の金属不純物は許容範囲内に管理されなくてはならない。
- ガイドラインは3つの部分からなる。
 - ・金属不純物の毒性データの評価
 - ・個々の金属の 1日許容暴露量(PDE)
 - ・医薬品製剤中への金属不純物量のPDE以下への管理戦略
- 申請者は, PDE以下であれば, 製造プロセスのコントロールにより可能であっても, 規制値をより厳しく設定する必要はない。
- このガイドラインで確立されたPDE値は全ての患者の健康を考慮したものである。
- 金属が医薬品製剤の品質に大きな影響を及ぼす場合には, 金属不純物量をより少なく規制する必要があるかも知れない(蛋白質の金属酸化)。金属の毒性以外の考察はこのガイドラインのスコープ外である。

Q3D プレステップ2改訂文書

Scope (変更無し)

- このガイドラインは毒性のある金属不純物の許容できる安全性限度値を基に作成された。
- ガイドラインは新薬に適用される。
- ガイドラインは生薬, 放射性医薬品, 従来型ワクチン, 医薬品の成分である金属には適用されない。
- 臨床研究段階で用いられる新薬には適用されない。
- 医薬品開発の後期では, このガイドラインの概念は提示された市販製剤の工程で製造される新薬ロット中の金属不純物量の評価に有用である。
- 既存市販製剤への適用は, 各極の規制に任せられている。
- 時として, このガイドラインよりも高い金属不純物規制値が許容されうる場合があり, 規制値の妥当性はケースバイケースで示されるべきである。
(生命を脅かす病気の医薬品, 他の経与経路, 短期投与期間のもの等)。

3 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の経口，注射，インハレーションの投与経路
ごとの安全性評価 後半変更なし

3.2 他の投与経路 変更無し

3.3 PDEより高い金属不純物の妥当性 変更無し

3.4 大容量注射剤における考え方（提案状態のまま）

摂取量が少ないので分析が困難であることから
別の対応が必要か？

Option 1 摂取量を100gとして評価

Option 2 摂取量を1000gとして評価

Option 3 ここを3.3に移動して，LVPでもより高いPDEを認めることが
できると記載する

3 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の経口, 注射, 吸入の投与経路ごとの安全性評価

- ・金属の一日許容曝露量(PDE)の設定に使われた手法に関しては, Appendix 1 に詳細に議論されている.
- ・このガイドラインで取り上げられた金属は, 科学雑誌に掲載されたデータ, 政府機関による研究レポート, 国際的な規制値やガイドライン, 規制当局による研究や調査により評価された.
- ・この過程は, ICHQ3C(R2)残留溶媒の方法に従っている.
- ・安全性評価で考慮される因子の中で, PDE設定のために重要な事項の序列は,
 - ・製剤の中に存在しそうな金属の酸化状態
 - ・ヒトにおける暴露と安全性データ
 - ・最も妥当な動物における研究
 - ・投与経路
 - ・適切なエンドポイントや指標(IARC(発癌性)分類, 動物発癌性, 生殖毒性, 標的臓器毒性)
 - ・最も長期の動物試験をPDF設定に使用した.
 - ・注射剤や吸入剤の安全性評価において, データがないか, 適切でないと考えられた場合にはPDE設定においてデフォルト値を用いた.
 - ・PDEの設定に感作原性は考慮しなかった.
 - ・吸入剤の特別な場合には可溶性の塩について検討した.

PDEを設定するために十分なデータが無い場合には, いずれの投与経路においても**最も低いPDEは5 μ g/day**とした. このPDE値は, 子供の鉛暴露による認知障害のデータに基づいている.

3. 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の経口, 注射, 吸入の投与経路ごとの安全性評価(続)

注射での投与: データは有るものの, 評価には十分でない場合は以下のような係数を採用した.

経口での生物学的利用能 < 50%	10 で除する
経口での生物学的利用能 50% ~ 90%	2 で除する
経口での生物学的利用能 > 90%	ファクターは1

インハレーション: 情報が不十分か, TLV/TWAが無い場合, 係数は100とする.
TLV/TWA は24時間, 週7日に換算.

(TLV: ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) が勧告している暴露限界, TLV/TWA: 時間荷重平均として示された暴露限界: ほとんどすべての労働者が毎日繰り返し暴露しても悪影響を受けない、通常1日8時間労働または週40時間労働に対しての時間荷重平均濃度である.)

ヒトに対するリスクが低い金属 (Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg) にはPDEを設定しなかったが, GMPや他の品質要求として管理されるべきである.

3. 金属不純物の安全性評価

3.3 より高いPDE値設定の妥当性

特殊な場合にはより高いPDE値が許容可能である。
以下のような場合が考えられるが、以下に限らない。

- ・一日用量が低い
- ・暴露期間が短い
- ・適応症（生命の危機に関わる場合）

値を高くする妥当性は、ケースバイケースで示す必要がある。

4.0 金属の分類

このガイドラインに含まれる金属はリスクアセスメントを容易にするために分類された。

クラス1:すべての投与経路で毒性のある金属。混入の可能性のあるあらゆる起源に対するリスクアセスメントが要求される。

クラス2:以下の考察が要求される毒性のある金属。

- ・V, Mo, W, Se, Ni, Co : 混入の可能性のあるあらゆる起源のアセスメント
- ・Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru, Ag : 天然由来がほとんど無いため、製造工程で意図して使用された場合にのみアセスメントが必要。

クラス3:経口投与では毒性が低い(PDEが高いが),他の投与経路ではリスクアセスメントの考察が要求される。

Table4.1 規制対象金属とその分類

Class 1	Class 2	Class 3
As, Pb, Cd, Hg	V, Mo, W, Se, Ni, Co, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru, Ag	Sb, Ba, Li, Cr, B, Al, Cu, Sn

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.1 一般原則

5.2 金属不純物の起源

5.3 アセスメント- 含有される可能性のある金属の特定

5.4 アセスメント- 分析と評価

5.5 PDEと濃度の変換

5.6 アセスメントの要約

5.7 金属不純物のコントロール

5.8 バイオテクノロジー製剤に対する特別な考察

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.1 一般原則

アセスメントは以下のようなステップで行われる。

特 定：製剤の製造工程で金属不純物の既知のあるいは可能性のある起源を同定する。個々の金属の製剤の製造における複数の起源の可能性を考慮する。

分 析：製剤中の金属の存在の可能性を決定する。同定された金属のレベルを手元にあるデータや過去のデータ，文献値から評価する。金属の天然の存在を考慮して，製剤中で見いだされる可能性を探る。予測される又は経験的な存在レベルを決定する。

アセスメント：測定されたあるいは予想されるレベルをPDEと比較する。レベルが管理の閾値よりも小さいかどうかを評価する。

コントロール：製剤中の金属の管理戦略を文書化して説明する。上流での管理，品質システムでの管理，工程管理，物質管理，原料，原体，製剤における規格化を行う。

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.2 金属不純物の起源

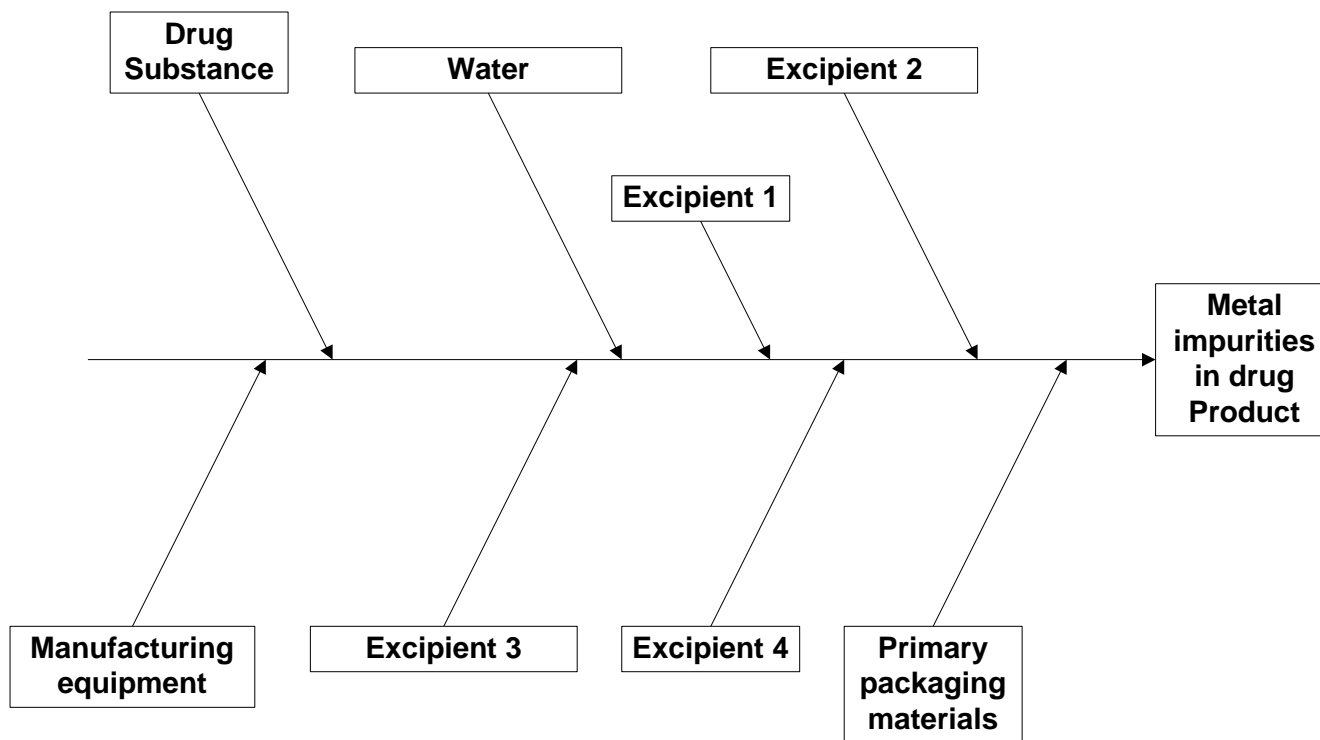
製剤の製造過程を考慮すると、金属不純物のソースはいくつかに大きく分類される。

- ・原薬，試薬，出発物質あるいは添加剤の調製に至る反応工程で意図して添加された金属（例えば金属触媒）
- ・製剤の調製に使われる原薬，試薬，出発物質あるいは添加剤中に存在が知られているか疑われる金属（混入または天然由来）
- ・製造装置 から製剤中に移行することが知られているか疑われる金属
- ・容器包装から漏出することが知られているか疑われる金属

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.2 金属不純物の起源(続)

製剤の製造に用いられる典型的な物質と組成物の図を示す。アセスメントの間に、製剤への金属不純物の寄与を決定するためには、個々の物質や組成物の寄与を考慮しなければならない。



5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.3 存在の可能性と重大性の考察

意図的に添加された触媒や試薬に由来する金属

特定し, 減らすか消失させる技術は, 使用した金属により容易に選択され, 定められる. このグループに属する金属は表3.7.1のClass2である.

添加剤や試薬中に天然由来か, 混入により含まれる金属

天然含有量が大きく変動するため, アセスメントではこの変動を考慮しなければならない. この種の金属は一般的に多くはない.

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.3 存在の可能性と重大性の考察 (続)

製造装置に由来する金属不純物

この種の金属はクラス2に分類されている。この金属のアセスメントは、類似の工程やユーティリティを用いている多くの製剤で同一である(例えば製薬用水など)。

容器包装から漏出する金属

特別な製剤のタイプと容器との相互作用がありがちであるという科学的な理解に基づいて金属を特定する。容器包装が金属を含まない場合にはアセスメントは不要である。固形製剤に漏出する可能性はほとんど無いと考えられ、アセスメントの必要はない。溶液あるいは半固形製剤では、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)
- ・接触表面積
- ・容器や構成要素の組成
- ・最終滅菌
- ・包装工程
- ・構成要素の滅菌
- ・移動

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.4 アセスメント – 分析と評価

金属不純物の特定過程が終わると、金属のリストが集まる。

金属の起源は一つの場合もあれば、多くの起源から入ることもある。多くの金属が、存在する可能性や、PDEを超えるかどうかというアセスメントにより、除外される。アセスメントの正確な完結には、金属不純物量のデータが必要かも知れない。

このアセスメントのためのデータは、これに限らないが、以下のような多くのものが含まれる。

- ・まえもって有する知識
- ・掲載論文
- ・類似の工程から得られたデータ
- ・製剤の組成物の分析
- ・製剤の分析
- ・供給元の情報やデータ

PDEは製剤に対して設定されているので、コントロール手段を取り込むには、予想されるあるいは知られている金属不純物量をPDEと比較する必要がある。これにはいくつかの方法があるので、どのOptionが最も適切か、金属起源と考えあわせて、考える必要がある。

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.5 PDEと濃度の変換

この文書でのPDEは製剤の最大1日投与量からの最大許容量を $\mu\text{g}/\text{day}$ で与えている。製剤中や組成中の金属を評価するためには、PDEを濃度に変換する必要がある。

許容濃度は申請者に新たな要求を課さないが、以下のことが意図される。

- ・リスクアセスメントのツールとしてPDEと予想濃度を比較
- ・上流での管理の一助として、供給者との議論に使われる。
- ・工程管理の目標濃度を設定する。
- ・規制当局に金属不純物の管理に関する情報を提供する。

以下に示すOptionの議論は、原薬や添加剤に由来する金属不純物の寄与に限定しており、完全にアセスメントをするためには、他の起源についても言及しなければならない。

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.5 PDEと濃度の間の変換 (続)

オプション1

1日摂取量が10gを超えない製剤における製剤の組成中の共通の許容濃度

ここでは次式において製剤の1日摂取量を10gとした計算値をAppendix2の表A.2.2と比較する

$$\text{濃度 } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日摂取量(g/day)}} \quad (1)$$

製剤中のすべての原薬, 添加剤などが濃度限度値に適合していれば, 製剤中にどのような量比でも使用できる.

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.5 PDEと濃度の変換（続）

オプション2a

1日摂取量が規定された製剤における製剤の組成中の共通の許容濃度

実際の製剤の1日摂取量(g/day)を用いて、式(1)から、濃度限度値を計算する。

オプション2b

1日摂取量が規定された製剤における製剤の組成中の等しくない分布による許容濃度

実際の製剤中の各成分に含まれる金属の濃度からPDEへの寄与を計算し、Appendix 2 表A.2.1.のPDE($\mu\text{g}/\text{day}$)と比較する。

リスクアセスメントにより存在する可能性のないものは量的な評価は不要

$$\text{PDE } (\mu\text{g}/\text{day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

k = 製剤中の N 成分に対する付与記号

C_k : 成分 k 中の金属濃度($\mu\text{g}/\text{g}$)

M_k : 最大1日摂取量の製剤中の成分 k の含量

オプション3

最終製剤の分析

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.6 アセスメントの要約

以上のようなプロセスで、申請者はさらなるコントロールを要する金属に焦点を当てることができる。多くの因子が、製剤中の不純物量に影響を与えるため、アセスメントでは考慮する必要がある。以下のようなことが含まれるが、これらに限らない。

- ・更なる製造工程による金属不純物の除去能
- ・天然由来金属(意図した混入に依らない金属)
- ・特異的な起源による金属不純物の存在のかねてからの知識

一般的に、金属不純物の製造装置やユーティリティーからの混入は、無視できる程度であり、適切なGMPを遂行することで対処される。初期の設備の設計や、ユーティリティーの適格性は、プロセスの適格性の一部であり、鉄、クロム、ニッケルのような金属不純物の特定が想定される。もし、寄与が無視できない場合、リスク評価の一部として金属量がレビューされるべきである。

金属不純物量の重大性を考慮するとき、コントロール閾値はPDEの30%と定義される。30%以下であれば、その金属はさらなるアセスメントを必要としない。PDEの30%値は、PDEを超えることが無いと思われる妥当な値である。

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.6 アセスメントの要約

コントロール閾値の適用にあたり、測定値のバラツキが考慮されるべきである。重要な因子として以下のようなものがある。

- ・分析法によるバラツキ
- ・特定の起源による金属不純物量のバラツキ
- ・製剤中の金属不純物量のバラツキ

金属不純物が特定され、濃度が定量されれば、申請者はシナリオを考える必要がある。

- ・測定された、あるいは予測された金属不純物濃度はコントロール閾値よりも小さく、さらなる管理は要求されない。
- ・測定された、あるいは予測された金属不純物濃度がコントロール閾値を超える場合には、PDEを超えないことを示すためにさらにコントロールが必要である。

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.7 金属不純物のコントロール

金属不純物のコントロールには、金属の存在量を減らすか、そのまま受け入れるかの決定、存在する金属のアセスメントで特定され、評価されたそれぞれの濃度などが含まれる。

アセスメントにより金属不純物量がコントロール閾値よりも低い場合には、それ以上のコントロールは要求されない。

コントロール閾値を超える場合には、設定した管理方法で、PDEを超えないことを保証する必要がある。

製剤中の金属イオンをコントロールするためには、多くの管理要素や手法がある。

- ・製造工程において、金属不純物を減らす、特異的、非得意的な精製ステップの特定
- ・製造工程の工程内あるいは上流における金属不純物のコントロール
- ・原料や添加剤の規格の設定
- ・原薬の規格限度値の設定、
- ・製剤の規格限度値の設定
- ・製剤の製造過程で使われる物質の局方規格への適合性
- ・容器包装の選択

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.8 バイオテクノロジー製剤に対する特別な考察

バイテク製剤では、金属不純物が安全性に懸念が生じるような量を含むリスクは低いと考えられる。

これは次のようなファクターによる。

- a) 金属が、触媒や試薬として使われることは無い。
- b) 金属は細胞培養の培地に痕跡程度に使用される。
- c) バイテク工程で用いられるクロマトグラフィーステップ、透析、限外ろ過/ダイアフィルトレーション等の典型的な精製法で細胞培養／発酵ステップや製造機器などに由来する金属を無視できるレベルにまで減らす能力を有している。

バイテクによる原薬では、一般的には金属のコントロール戦略は必要ない。バイテク原薬が、合成化合物を含む場合（例えば抗体－医薬品複合体）には、低分子部分の金属不純物に対する適切なコントロールがなされるべきである。

製剤の製造におけるソース（例えば添加剤）や、他の環境由来の金属に関しては、考慮されるべきである。

6 スペシエーション

スペシエーションは金属不純物の酸化状態、有機化合物または複合状態による分類と定義される。

PDEは製剤中に存在する可能性のあるものについて設定した。一つ以上の存在の可能性がある場合には、より毒性の高いものについてPDEを設定した。

申請者はスペシエーションの情報提供が望ましい、このような情報により、より関連する種に対してより高いレベルを正当化することができる。

7 分析操作

金属の定量は適切な方法で実施する。
特に正当化されない限り、試験法はそれぞれの金属に
特異的であるべきである。

可能であれば、局方の方法を用いる。

注 :PDGへの調和の動きはまだ始まっていない。
USPはすでに、一般試験法として
<233> Elemental Impurities-Procedures
を掲載しており、EPも検討中。
USPがCPとなる予定。

8. ライフサイクルマネージメント

9. 申請書におけるコントロールストラテジーの記載

8. ライフサイクルマネージメント

金属不純物含量に影響を与えるような変更が行われた場合には、金属不純物の再評価を行わなければならない。

そのような変更には以下のようなもの考えられるが、限定されない。

合成経路, 添加剤の供給元, 原料, 工程, 装置

9. 申請書における金属不純物のコントロールストラテジーの記載

金属不純物のコントロールストラテジーは 3.P.5.6

それぞれの成分に関しては、

原薬: 規格及び試験方法の妥当性(3.2.S.4.5)

製剤: 規格及び試験方法の妥当性(3.2.P.5.6)

添加剤の管理: 規格及び試験方法の妥当性(3.2.P.4.4)

Appendix 2 Established PDEs for Metal Impurities

(注: 数値は確定ではなく, 今後変動の可能性はある)

Metal	PDE($\mu\text{g}/\text{day}$)			Metal	PDE($\mu\text{g}/\text{day}$)		
	Oral	Parenteral	Inhalation		Oral	Parenteral	Inhalation
As	15	15	15	Se	200	100	100
Pb	5	5	5	Mo	50	5	500
Au	10	10	5	Ni	2000	100	5
Tl	10	5	5	Ag	3000	500	50
Cd	5	5	5	W	40000	20000	5000
Hg	50	5	5	Cu	1000	100	15
Ir*	500	50	5	Sb	1000	500	25
Os*	500	50	5	Ba	10000	1000	500
Rh*	500	50	5	Sn	6000	500	50
Ru*	500	50	5	Li	1000	500	25
Co	100	10	5	Cr	10000	1000	10
Pd	100	10	5	B	2000	2000	1000
Pt	500	50	5	Al	50000	Different regional regulations	5000
V	100	10	5				

*Insufficient data to establish an appropriate PDE; the PDE was established based on Pt PDE.

Alでは, 注射に対しては各極で異なる規制をしているためここでは各極対応としている

今後の流れ(予定)

- Q3Dプレステップ2改訂文書は, ICHに関わる関係者に再度公開し、得られたコメントをステップ2へ活用する.
- 全体のコメントを参考に, 2012年12月から2013年3月上旬まで意見募集 2013年3-5月にQ3D文書の修正.
- 2013年6月 ICHブラッセル会議でステップ2文書完成.