

Q3D(R1): 元素不純物(改定)

-皮膚及び経皮投与PDE-

ICH Q3D(R1) 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

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Step 4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。

ワークプラン

目標

Step 2: 2018年5月

Step 4: 2019年5月

タイムライン

2017年4月～：電話会議(1回/月)による初期的な議論

2017年11月：対面会合

2018年5月：Step 2 合意

2018年6月～11月：Step 3 パブコメ

2018年11月～2019年4月：コメント対応

2019年5月：Step 3 サインオフ

2019年5月：Step4

経路依存的な安全性評価にあたっての指針

- 出発点として、付録3に示す経口製剤の許容一日曝露量（PDE）を考慮する
 - 製品の目的とする作用を考慮する一局所（かゆみ止めクリーム）又は全身性（ニコチンパッチ）
 - 高いバイオアベイラビリティを意図する製剤では、注射によるPDEが適切な出発点となり得る
- 意図した曝露経路で曝露したときに局所作用が見込まれるかどうかを評価する。
 - 局所作用が見込まれる場合は、経口製剤の設定PDEの修正が必要になることがある。
 - 経口製剤のPDEの設定に用いた有害作用に関連する作用がみこまれる用量／曝露量を考慮する。
- 局所作用が見込まれない場合は、経口製剤のPDEを調整する必要はない。

経路依存的な安全性評価にあたっての指針（続き）

- 意図した曝露経路での元素不純物のバイオアベイラビリティを調べて（利用可能な場合）、これを経口PDEの元素不純物のバイオアベイラビリティと比較する。
- 差異が認められる場合は、経口製剤の設定PDEに補正係数（CF）を用いることがある。たとえば、局所作用が見込まれないとき、元素の経口バイオアベイラビリティが50%で、意図した経路での元素のバイオアベイラビリティが10%であれば、補正係数5を用いることができる。
- 曝露に寄与する重要な因子として曝露期間を評価する（保持係数 [RF] に関する考察、スライド8を参照）。
- 設定PDEと比較して、新規経路での許容量（AL）が高くなる場合は、品質特性への影響を考慮する必要が生じ得る。

ジュネーブ会議でのトピック

- **皮膚及び経皮投与PDE**

(PDEs for cutaneous and transdermal routes)

- 改定はQ3Dガイドラインへの補遺として行われる
 - 3カテゴリーへの分類を提案した
 - 皮膚及び経皮投与への調整係数案 (CTAF) 10を適用することに合意
 - Developed 補遺のアウトラインと初期ドラフト行った
- **カドミウムの吸入PDEの計算エラーの修正**
 - **トレーニングマテリアルCase Study 8-1aの誤植訂正**

皮膚及び経皮投与製品のPDE

- 3カテゴリーへの分類を提案

- 一般クラス：正常あるいは中等度までの病状を持つ皮膚（皮膚のバリアー機能は保持されている）への適用する製剤
- 接触性アレルギー元素：Cr, Pd, Co, Ni
曝露濃度が重要：ex. EUの金属製品からの溶出基準 0.5 ug/cm²/wk
- 潰瘍状態の皮膚へ適用する製剤：注射による曝露のPDE値をデフォルトとする

皮膚及び経皮投与製品のPDE

- **EWGは全身毒性に対する評価において皮膚及び経皮投与への調整係数（CTAF）案として10を適用することに合意**
 - 調整係数は経口暴露または注射による曝露のPDEに適用する
 - 皮膚の状態や場所、年齢などの変動要因をカバーできる
 - 科学論文に基づいた保守的な見積りを考慮
 - 各極の内部メンバーからの初期的な反応はCTAFの概念と値に前向きであった
- **ワーストケースシナリオに基づいた初期的な計算では分析に関する重要な課題は無いと考えられた**

皮膚及び経皮投与製品のPDE

- 補遺のアウトラインとドラフト状況
 - イントロダクション
 - スコープ
 - 皮膚及び経皮投与の安全性評価
 - 安全性評価の原則
 - 製剤中の濃度基準への変換
 - (必要な場合)
 - リスクアセスメント管理戦略
 - ライフサイクルマネージメント

カドミウム吸入曝露PDE

- 吸入曝露PDE(濃度)の算出で一桁の計算ミスがあり、

PDEは 0.2 $\mu\text{g}/\text{d}$ とすべきだった

(現状の経口、注射、吸入曝露のPDEはそれぞれ5、2、2 $\mu\text{g}/\text{d}$ である)

$$\text{吸入曝露時の PDE値} = \frac{1 \times 10^{-5}}{1.8 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3} = 5.55 \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3 \rightarrow 5.55 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{m}^3$$

- ところで、吸入曝露のPDEはユニットリスクアプローチを用いて、10万分の1リスクレベルで算出されていたが...
 - このアプローチはmutagenicな発がん物質に適用される
 - カドミウムはnon mutagenicと思われる (IARC, 2012)
 - non mutagenic発がん物質には修正係数アプローチを適用する方が適切である

カドミウム吸入曝露PDE修正案

- 白金の吸入曝露PDEを設定した方法と同様のアプローチを用いる。PEL of $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (USDOL, 2012)から算出
- 腎障害がカドミウムの吸入曝露による主要な非発癌影響である(NTP, 1995).

$$5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 8\text{h} \times 5\text{d}/24 \text{h} \times 7 \text{d} = 1.19 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

$$1.19 \mu\text{g}/\text{m}^3 / 1000\text{L}/\text{m}^3 = 0.00119 \mu\text{g}/\text{L}$$

$$0.00119 \mu\text{g}/\text{L} \times 28800 \text{L}/\text{d}/50 \text{kg} = 0.69 \mu\text{g}/\text{kg}$$

$$0.69 \mu\text{g}/\text{Kg} \times 50 \text{Kg} / 1 \times 10 \times 1 \times 1 \times 1 = 3.45 \mu\text{g}/\text{d}$$

有効数字1桁として $3 \mu\text{g}/\text{d}$ を Table A2.1に記載する

カドミウム吸入曝露PDE

- 吸入曝露のPDE算出法を経口および注射による曝露のPDE算出法と同じ（修正係数アプローチ）を用いることを提案
 - 修正案ではPDE値は 2 ug/day から 3 ug/day に変更
- 対面会合中に修正案（モノグラフドキュメント）に合意
- カドミウムの吸入曝露の PDE 修正は手順は正式にStep 1 と Step 2 の手順を踏む
- 改定案PDEは透明性を維持するためにパブコメを行う

トレーニングマテリアルCase Study 8-1aの誤植訂正

- トレーニングモジュール8-1aの12ページ目にあるマイナーな修正を正式に行う。

Water

Water is used to prepare the film coating solution. In order to ensure compliance with ICH Q3D requirements and to minimize the potential for inclusion of elemental impurities in the drug product, compendial grade purified water is used in the preparation of the film coating solution. The use of purified water ensures that the water reduces the potential to introduce elemental impurities to the drug product. Typically the purified water used in Greatstuff manufacturing has a measured conductivity of 2.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ or purer; which translates to approximately 1.36 mg/L dissolved solids ~~(reference 6)~~. Assuming 10 L of coating solution per batch and also assuming that all of the dissolved

(8行目のreference番号を削除)

今後の活動予定

- 2018年の第1～2四半期までに、カドミウムの吸入曝露PDEの改定案のEWGにおける合意とサインオフ（Step1）と総会におけるStep 2を行い、パブコメを開始する
- 内部関係者へのCTAFの概念を説明するために必要に用いるための説明用のプレゼンセットを準備する
- 接触性アレルギーの元素についてNiと他の元素（Cr、Pd、Co）との比較を行う
- 品質関係者と品質管理における測定法への影響を相談する
- 補遺のドラフト作成の継続
 - 目標：2018年第2四半期のStep 2 文書
- （可能性として）パブコメ次第では、Step 4合意の前に対面会合を行う必要がある