

平成26年7月10日 第30回 ICH即時報告会

品質に関するトピックの動向：
Q3D：金属（元素）不純物

国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
（元医薬品医療機器総合機構）
四方田千佳子

ミネアポリス会議でステップ4案作成

2010. 6 タリン会議でEWG議論開始
- 2010.11 福岡会議, 2011. 6 シンシナティ会議(プレステップ2-1)
- 2011.11 セビア会議, 2012. 6 福岡会議
- 2012.11 サンディエゴ会議(プレステップ2-2)
電話会議でMetal をElemental へ変更
2013. 6 ブリュッセル会議
ガイドライン全体の見直し, **ステップ2**へ
日本 10月4日~11月29日まで意見募集
2013. 2~5 週1-2回の電話会議でパブコメ対応を議論

2014. 6 ミネアポリス会議 (8回目)

PDE値の修正, 元素のクラス分け変更
リスクアセスメント部分の記載修正

・**ステップ4案**ほぼ完成

微修正, 一部追記後, 9月末までのポスタルサインオフを予定

- ・ステップ5の間に, より完成度の高い調和をめざして,
トレーニングマテリアル, ケーススタディーを作成

ミネアポリスにおける主な論点

- ・PDE値が、USPの新たな提案<232>と異なっていた点などを調整し、多くの元素で値が変更された。その結果元素のクラス分け、製剤ごとのアセスメントの必要性も変更された。
- ・元素の分類の変更
GMP上の管理が必要とされる元素の属していたクラス4はクラス分けせず、単にその他の考慮すべき元素とし、EWGで検討された元素が、一例として記載が残された。
- ・LVP(大容量注射剤)の規制: 新記載の提案とともに、USPの組成物ごとの分析<233>も一つの選択肢であることが確認され、LVPに関する記載をさらに検討することとなった。
- ・既存薬への適用時期が各極でばらばらであることが大きく問題視され、対応を検討することとされた。解決が困難であることが予想されるため、時間切れの場合、問題の解決を待たずにサインオフの予定。
- ・多くのリスクアセスメント等に対するコメントへの対応は、ガイドライン本体への記載が適切でない場合も多々あり、説明を兼ねたトレーニングマテリアルの作成が不可欠であるとされた。

我が国のパブリックコメントの概要

パブコメ 235件, 129件に絞って英訳してEWGに送付, 重要なもの22件を選択

- ・PDE値が高い場合にも, 参考とすべき他のガイドラインを具体的に示して.
- ・先進治療医薬品(ATMP)が適用範囲外かどうかを述べるべきである.
- ・他の投与経路でどのようにガイドラインの原則を適用するかについて, ガイダンスが必要.
- ・短期間の使用においてPDE値を超えた場合のサブファクターアプローチの例を示して欲しい.
- ・製剤中の配合割合が0.1%以下となる添加物については, 元素不純物を特定する必要はないか?(配合量をゼロとして計算することになっている)
- ・評価により, 金属不純物の量が管理閾値未満であると判断された場合には, それ以上の管理は必要とされないが, 対象とする元素不純物の量が将来にわたって一貫性があり, 予測可能であることを確認するために, 定期的な検証試験を実施することも可能である。(意味不明瞭であるため削除)
- ・英語版の“Herbal products”の定義は、活性物質として植物性原薬のみを含む医薬品(最終製品)と理解してよいか?

Q3Dガイドラインステップ4案 構成

案はほぼ確定しているもののまだ微修正の可能性があり、
本スライドの翻訳は仮であることにご留意下さい。

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評価と管理
6. 元素不純物の管理
7. PDE とから濃度限度値の変換
8. スペシエーションその他
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: 個別の安全性評価

付録4: 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法
解説事例－元素不純物の評価

Q3Dステップ4案 適用範囲

- ガイドラインは新製剤(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, 動物由来の生薬成分, 体循環に移行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を含有する製剤. このガイドラインは遺伝子治療, 細胞治療, ティッシュエンジニアリングには適応されない. 地域によっては, これらの製剤は, ATMPとして知られている.
- 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。
- 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である。

用語(Q3Aと同じものを追記)

生薬 (Herbal Products) : 有効成分として, 植物原料や植物性医薬品製剤のみを含む医薬品. 伝統的に, 無機物又は動物由来のものを含む場合もある。

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

注射剤やインハレーションの安全性評価で，十分なデータが入手できないか，データはあるが十分でない場合は，PDE値を経口剤のPDEから求めるために，生物学的利用能に基づく修正係数を用いた。

modifying factor (修正係数)

経口での生物学的利用能 < 1%	修正係数	100	で除する
経口での生物学的利用能 ≥ 1% < 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%		1	で除する

経口での生物学的利用能が不明な場合，インハレーションの曝露規制が無い場合には，経口剤に対するPDEに基づいて，修正係数100で除した。

3 元素不純物の安全性評価

3.2 その他の投与経路

PDE値は、経口剤、注射剤及び吸入剤以外の投与経路については十分なデータが得られていないためPDE値を設定しなかった。

他の投与経路に対するPDEが必要な場合は、本ガイドラインのコンセプトに基づいてPDE値を設定するために用いられる。

確立されたPDE値からの増加あるいは減少のプロセスには次のような場合がある。

- ・出発点として経口剤のPDE値を用いる。科学的な見地から注射剤やインハレーションが出发点としてより適切な場合もある。
- ・投与経路により局所作用が期待される場合
 - ・局所作用の場合にはPDEの修正を考える。
 - ・PDEを設定するのに用いられた副作用と局所作用における用量/曝露比を考慮する。
 - ・局所作用が期待されない場合にはPDEの値の修正はしない。

3 元素不純物の安全性評価

3.2 その他の投与経路(続)

もし可能であれば、目的とする投与経路による、対象元素の生物学的利用能を評価し、PDEの確立された投与経路の生物学的利用能と比較検討する。

- ・差が見いだされた場合には、確立されたPDEに修正係数を適用する。例えば、局所作用が予想されない場合、経口投与による生物学的利用能が50%で、目的とする投与経路の生物学的利用能が10%であれば、修正係数5が用いられる。

もし新しいPDE値が、確立されたPDEよりも大きくなる場合、製品品質に対する影響を考慮することが必要かもしれない。

3. 元素不純物の安全性評価

3.3 PDE値よりも高い量の元素不純物の妥当性

PDE値よりも高い元素不純物含量が許容される場合もある。このような場合として、以下の条件が考えられるが、一例でありこれらに限定するものではない。

- ・ 投与回数が1日1回よりも少ない。
- ・ 曝露期間が短い(例えば、30日かそれ以下)。
- ・ 特殊な適応である場合(例: 生命を脅かす疾病、いまだに満たされていない医療ニーズがある疾病、希少疾病)

(NEW) 元素不純物量がPDE値を超えた場合は、ケースバイケースでリスクに基づいた考え方で個別に妥当性を示すべきである。

修正係数のサブファクターアプローチ(WHO,2009;USEPA 2004)によりPDE値が高くなる妥当性を示した。

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、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適当な場合がある。

3.元素不純物の安全性評価

3.4 注射剤

注射剤におけるPDE値は、**投与容量**にかかわらず適用される。

(ステップ2の記載のまま残されてミネアポリス会合は終了)

FDAを中心にさらにLarge Volume Parenteral (LVP)の取り扱いに関する記載の改訂が予定されており、ICH会議中のUSPとの電話会議では、USP232に提案されているLVPの成分ごとに元素不純物量を測定する方法も選択肢として記載する方向も合意されている。

- ・LVPの定義の違い:JPは100mL以上、他局は100mLを含まない。
- ・1000mL以上の場合の取り扱いが論点となっている。

4 元素不純物の分類

元素不純物は、PDE値と存在の可能性により分類されている。

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500 μ g/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 元素不純物の混入起源

5.3 評価－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

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値から濃度限度値への換算

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

元素不純物の特定の結果，特定プロセスと製剤の検討から元素不純物が検出されないか，又は1種類又はそれ以上の元素が特定される．元素不純物が存在する場合，その混入起源は単独又は複数存在する可能性がある．また，多くの元素不純物は，存在する可能性やPDE値を超える可能性などを考慮して，対象から除外される．評価の正確性を期すために，潜在的な元素不純物の量に関するデータが必要となる可能性がある．この評価のためのデータは，以下に示す多くの資料から得ることができる．なお，以下に示す資料は一例であり，これらに限定するものではない．

- ・既存の知見
- ・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
- ・製剤の構成成分の分析
- ・製剤の分析

PDEは製剤に対して設定されているので，管理手法の策定には，予想されるあるいは知られている元素不純物量をPDE値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，申請者はどのOptionが最も適切か，元素不純物とその混入起源を合わせて考える必要がある．

5 元素不純物の評価及び管理

5.6 評価の概要

- 元素不純物を特定するため、あらゆる情報、データを活用する
アセスメントで検討すべき要素
 - ・更なる製法の検討で、元素不純物の除去を試みる
 - ・天然での存在量はどの程度か、・特定のソースからの元素不純物量に関する知見
- PDE値に対して実測値を比較するとき、管理閾値(PDE値30%)の考え方を導入するが、次のバラツキは受け入れられるか考慮すべきである
 - ・分析方法のバラツキ
 - ・特定のソースでの元素不純物量のバラツキ
 - ・製剤中の元素不純物量のバラツキ申請時には、他に妥当な方法が無い限り、元素不純物量のバラツキの程度は、組成物の、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な6ロットのデータから得られる。

製剤中の元素不純物量が一貫して30%以下である場合には、更なる管理は必要とされない。30%を超える場合はPDEを超えないか管理方法を確立する。

6 元素不純物のコントロール(続)

定期的試験をICH Q6Aに記載に従って元素不純物に適用できる。

承認申請書における元素不純物の管理の情報には、これに限らないが、リスクアセスメントの概要、必要な適切なデータ、元素不純物を制限するために設定された管理手法の記述などが含まれる。

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: 1日摂取量が10 g以下の製剤で、製剤成分中の元素に共通な許容濃度限度値

1日摂取量を10 gとして算出する方法

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

オプション2a: 製剤の1日最大摂取量を用い、製剤成分中の元素に共通な許容濃度限度値

オプション2b: 1日摂取量が決められている製剤に対する、製剤成分中の元素の許容濃度限度値

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潜在的に存在すると特定された元素について、製剤中の元素不純物の総量は、申請者が設定した最大許容濃度が存在するとして、構成成分ごとの元素量を合計することで算出することができる。(製剤のある成分中の元素の最大許容濃度をオプション1又はオプション2aの限度値よりも高くすることができるが、製剤の他の成分の許容濃度を低くすることで補うことになる)

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指標

C_k = 構成成分 k 中の元素不純物の許容濃度限度値 ($\mu\text{g}/\text{g}$)

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: 製剤において、各元素の最大許容濃度を求める方法

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1日総投与量(daily dose)から算出することができる。

8 スペシエーション

- 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をいう。
(IUPACの定義にされた).
- 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トータル量として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。ただし、そのような情報は、存在する元素不純物の状態が、毒性評価に用いられたスペシエーションと異なって、より毒性が低いことが示されれば、より高濃度に含まれることを正当化できる。

付録 2 元素不純物のPDE値

Table A2.1 金属不純物の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2B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場合、パラジウムのPDE値に基づいて設定した。

付録4 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法

オプション1

表 A4.1 製剤成分の最大1日摂取量

構成成分	1日摂取量 (g)
原薬	0.2
MCC	1.1
乳糖	0.45
リン酸カルシウム	0.35
クロスポビドン	0.265
ステアリン酸Mg	0.035
HPMC	0.06
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
製剤	2.5

表 A4.2 表 A2.2から求めた許容濃度(均一な濃度及び1日摂取量10 gと仮定した場合)

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)							
	金属	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
MCC		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
乳糖		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
リン酸カルシウム		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
クロスポビドン		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
ステアリン酸Mg		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
HPMC		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
酸化チタン		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
酸化鉄		0.5	1.5	0.5	3	10	10	20
最大1日摂取量 (µg)		1.25	3.75	1.25	7.5	25	25	50
PDE (µg/day)		5	15	5	30	100	100	200

1日摂取量を10 gとして算出する方法

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

$$\text{PDE} \times 2.5/10$$

付録4 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法

オプション2a

表 A4.1 製剤成分の最大1日摂取量

構成成分	1日摂取量 (g/day)
原薬	0.2
MCC	1.1
乳糖	0.45
リン酸カルシウム	0.35
クロスポビドン	0.265
ステアリン酸Mg	0.035
HPMC	0.06
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
製剤	2.5

表 A4.3 1日摂取量が定められている製剤についての許容濃度(構成成分中の濃度が同じと仮定した場合)

構成成分	最大許容濃度 (µg/g)							
	金属	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬		2	6	2	12	40	40	80
MCC		2	6	2	12	40	40	80
乳糖		2	6	2	12	40	40	80
リン酸カルシウム		2	6	2	12	40	40	80
クロスポビドン		2	6	2	12	40	40	80
ステアリン酸Mg		2	6	2	12	40	40	80
HPMC		2	6	2	12	40	40	80
酸化チタン		2	6	2	12	40	40	80
酸化鉄		2	6	2	12	40	40	80
最大1日摂取量 (µg)		5	15	5	30	100	100	200
PDE (µg/day)		5	15	5	30	100	100	200

1日摂取量を最大摂取量 2.5g として算出

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

Q3Dに関連する USPの状況

- 一般試験法の<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。
- <232> は、the ICH Q3D Step 2の規制値に合わせて改訂する。(2013.6.7)
- 現在、<232> <233>の改訂版が、Pharmacopoeial Forum 40(2)(2014.3.3)に収載予定としてHP上に公開されており、2015年8月1日にSupplement to USP 38-NF33に収載し、2015年12月1日に適用する予定とされている(18ヶ月の遅れ)。
同時に<231> Heavy Metalsが削除され、医薬品各条での<231>の参照も削除される。

Q3Dに関する EPの状況

- ・2013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, 2013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て, ICH Q3D ガイドラインの確定を待つこととした.
- ・the Ph. Eur. Commissionは, 一般試験法5.20に従った, 原薬の2034個の各条の収載されたPh. Eur. Supplement 8.1の出版を延期した.結果として, chapter 5.20 Metal catalyst or metal reagent residues は2014年4月1日には法的効力を持たない.

今後の予定と注意点

- Q3Dステップ4文書(案)は, 9月30日までにポスタルサインオフの予定.
 - 2014年12月31日までにトレーニングマテリアル, ケーススタディを作成.
 - 2014年12月31日までにトレーニングパッケージの完成のための対面会合を希望する.
-
- 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.
 - 既存の市販薬は基本的に各極の規制によることとなっているが, ICHガイドラインの適用の時期的なずれが, グローバルに見ると問題であるとの指摘が大きい.
 - 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.