

# Q3D 元素不純物

第28回ICH即時報告会 2013. 7. 26  
製薬協トピックリーダー 三島雅之(中外製薬)



## Quality Guidelines

Harmonization achievements in the Quality area include pivotal milestones such as the conduct of stability studies, defining relevant thresholds for impurities...

<http://www.ich.org/>

# これまでの進捗

- 2009年11月 ICHトピック化決定
- 2010年6月 Q3D EWG第1回会議
- 2011年12月 pre-step2文書作成
- 2012年11月 pre-step2文書修正
- 2013年6月 Step2

この間、

- 対象元素の範囲について意見聴取
- 添加剤、バイテク品、輸液の実測値から、規制の現実性把握
- Pre-step2に対する限定的な意見聴取
- 寄せられた意見への対応

## Step2には多くの関係者からの意見が反映されています

### ■EWGメンバー

MHLW, JPMA, EU, EFPIA, FDA, PhRMA  
(Observer) EFTA, WHO, Health Canada  
(Interested Party) IGPA, WSMI, BIO, IPEC  
(Expert) JP, EP, USP, DoH Chinese Taipei, DRA of Korea, DRA of China

### ■国内班会議メンバー

厚労省、医薬品機構、製薬協、添加物協会、輸液協会

## ここで紹介するQ3D Step2の内容に関しまして、以下 ご注意ください

- Step2文書の内容を紹介いたします。今回は、概要の理解を優先する目的で、意識したり、省略している部分があります。
- 現時点で公的に承認された和訳は存在しません。単語の一つ一つ、文章の細部など、この後当局が公表するパブコメ用和訳と一致しない部分が生じます。
- 細部の確認には、本発表資料表紙に紹介したICHホームページで公表される原文、あるいは厚生労働省から公表される和訳をお待ちください。Step2文書は今年秋までに日本語訳され、その後、国内で公表される見通しです。

- 1 序論
- 2適用範囲
- 3存在する可能性のある元素不純物の安全性評価
  - 3.1経口、注射及び吸入による投与についての元素不純物の安全評価の原則
  - 3.2他の投与経路
  - 3.3PDE値よりも高い元素不純物濃度の妥当性
  - 3.4注射剤
- 4元素の分類
- 5元素不純物の評価及び管理
  - 5.1一般原則
  - 5.2元素不純物をもたらす可能性のある起源
  - 5.3評価－存在する可能性のある元素不純物の特定
  - 5.4評価－分析及び評価
  - 5.5PDE値と濃度限度値の間の換算
  - 5.6評価の概要
  - 5.7元素不純物の管理
  - 5.8定期的検証試験
  - 5.9バイオテクノロジー応用製品に対する特別な考察
- 6スペシエーション
- 7分析方法
- 8元素不純物についての管理戦略のライフサイクルマネジメント
- 9元素不純物管理戦略の申請についての推奨事項

## Q3Dの構成

- 本ガイドラインは以下の3つの部分から構成される。
  - (1) 存在する可能性のある元素不純物についての毒性データの評価。
  - (2) 毒性学的に懸念のある各元素について1日最大摂取許容量 (permitted daily exposure: PDE) の設定。
  - (3) 製剤中に含まれる元素不純物の含量をPDE値以下に抑えるための管理方法。

## Q3Dの適用範囲外となるもの

- 生薬
- 放射性医薬品
- ワクチン
- 細胞の代謝産物
- DNAを成分とする医薬品
- アレルゲン抽出物
- 細胞
- 全血
- 細胞性血液成分
- 動植物由来の生薬製剤
- 体循環を目的としない透析液
- 治療上のベネフィットのために意図的に添加された元素を含有する製剤
- 臨床開発に用いられる製剤

## Q3D適用範囲で注意が必要な点

### 適用

- 組換え又は非組換えタンパク質及びポリペプチドを含有する製剤
- 合成ポリペプチド、ポリヌクレオチド及びオリゴ糖類を含有する製剤

### 地域ごとに対応

- 既存の市販製剤

### ガイドラインの原則が有効

- 臨床開発後期で、実生産を反映した工程で調整される製剤

## バイオテク品への適用

- バイオテクノロジー応用製品では、細胞培養および精製のプロセスを考慮すると、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。
- 製剤の製造で元素不純物をもたらす可能性のある原因要素(例:添加剤)及び他の環境的な原因要素については、バイオテクノロジー応用製品であっても考慮すること。

# 1日許容量 (permitted daily exposure, PDE)

	Class	Oral μg/day	Parenteral μg/day	Inhalation μg/day
As	1	15	15	1.9
Cd	1	5.0	6.0	3.4
Hg	1	40	4.0	1.2
Pb	1	5.0	5.0	5.0
Co	2A	50	5.0	2.9
Mo	2A	180	180	7.6
Se	2A	170	85	140
V	2A	120	12	1.2
Ag	2B	170	35	6.9
Au	2B	130	130	1.3
Ir	2B	1000	10	1.4
Os	2B	1000	10	1.4

	Class	Oral μg/day	Parenteral μg/day	Inhalation μg/day
Pd	2B	100	10	1.0
Pt	2B	1000	10	1.4
Rh	2B	1000	10	1.4
Ru	2B	1000	10	1.4
Tl	2B	8.0	8.0	69
Ba	3	13000	1300	340
Cr	3	11000	1100	2.9
Cu	3	1300	130	13
Li	3	780	390	25
Ni	3	600	60	6.0
Sb	3	1200	600	22
Sn	3	6400	640	64

## PDEを超える元素不純物

- 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、下記の状況が考えられるが、これらに限らない。

- 投与回数が1日1回よりも少ない。

- 曝露期間が短い(30日以下)。

- 適応が特殊である(生命を脅かすおそれのある病態に対してアンメットメディカルニーズのある疾患、希少疾患)。

- これらの状況での高い不純物含量の妥当性は、ケースバイケースで説明すべきである。

# 元素のクラス分け

- クラス1：非常に有毒である。リスク評価の際には、元素不純物をもたらす可能性のある原因要素の検討が必要である。
- クラス2：投与経路により程度の差はあるが有毒である。
  - クラス2A：相対天然存在比が高いため、可能性のある原因要素を対象としたアセスメントが必要である。
  - クラス2B：工程に意図的に添加される場合にのみ、可能性のある原因要素を対象としたアセスメントが必要である。
- クラス3：経口投与経路では毒性が低い。経口投与については、その原材料を製造する工程の一部として意図的に添加する場合を除き、リスク評価は必要はない。注射及び吸入製剤については、リスク評価すること。
- クラス4：低毒性あるいは他の規制がすでに存在するため、Q3DでPDE値を設定していない元素不純物である。これらは、他のガイドライン及び地域の規制に従って取り扱われる。

# 元素不純物のクラス分類

	含まれる元素不純物	リスク評価に含めるか
クラス1	As, Pb, Cd, Hg	はい
クラス2A :	V, Mo, Se, Co	はい
クラス2B :	Ag, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, W, Ru	はい (意図的に添加される 場合にのみ)
クラス3	Sb, Ba, Li, Cr, Al, Cu, Sn, Ni	投与経路に依存する
クラス4	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	いいえ

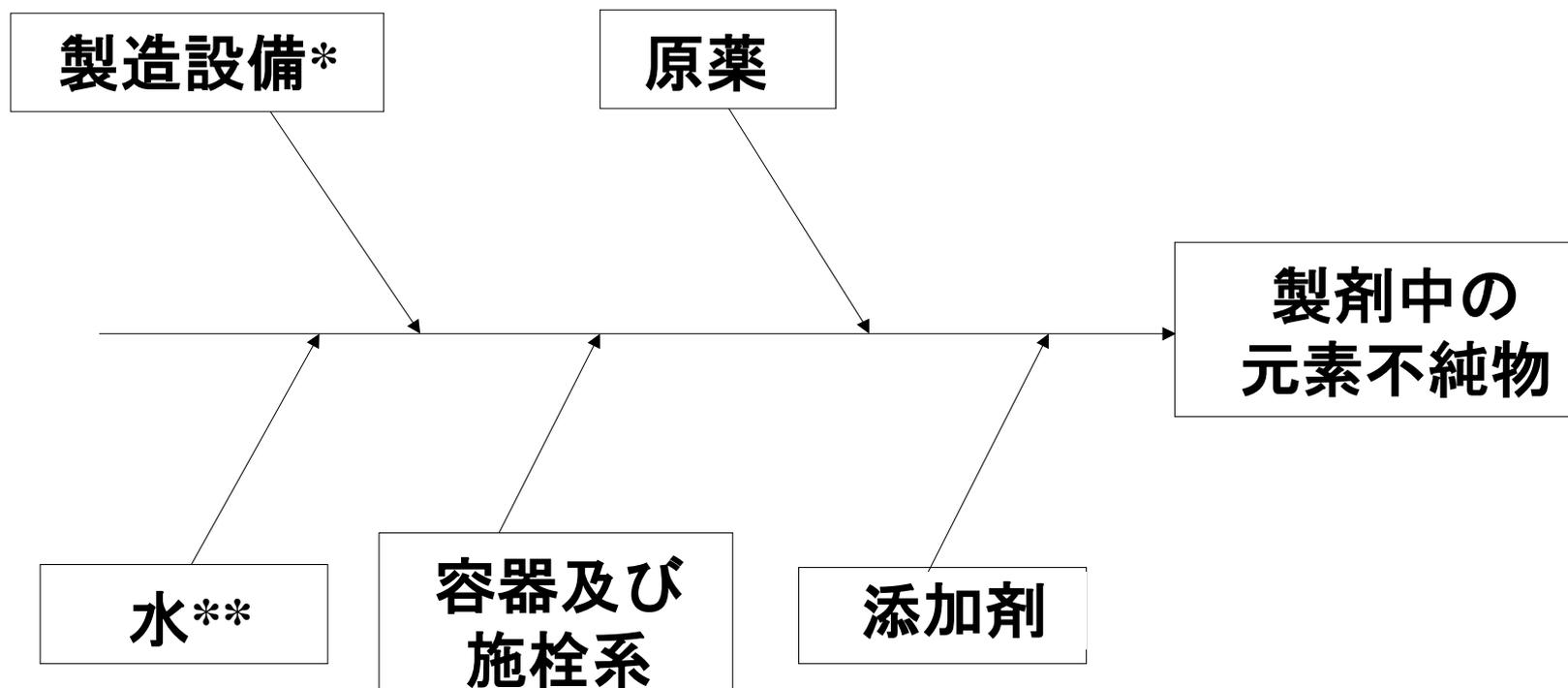
# 元素不純物評価プロセス

- 特定：製剤に混入する可能性がある元素不純物の、既知あるいは潜在的な原因要素を特定する。
- 分析：特定の元素不純物が製剤中に検出される確からしさを、明らかにする。
- 評価：元素不純物含量の実測値又は予測値とPDE値を比較する。
- 管理：製剤中の元素不純物を制限するための管理方法を文書化し、実施する。

# 元素不純物をもたらす可能性のある原因要素

- 原薬、試薬、出発物質又は添加剤の調製に至る反応又は工程に、意図的に添加された元素に起因する残留元素不純物（例：金属触媒）。
- 製剤の調製に用いられる原薬、試薬、水、出発物質又は添加剤中に存在することが既知又は疑われる元素不純物。
- 製造設備から原薬及び／又は製剤中に移行することが既知又は疑われる元素不純物。
- 容器及び施栓系から原薬及び製剤中に溶出することが既知又は疑われる元素不純物。

## 製剤に元素不純物をもたらす可能性(例)



\* 元素不純物の混在リスクは、工程の理解、設備の選択、設備の適格性評価及びGMPプロセスにより軽減することができる。

\*\* 水からの元素不純物の混在リスクは、工程において精製水又は注射用水が用いられている場合には、公定書（例：Ph. Eur.、JP、USP）の水の品質要件に従うことにより軽減することができる。

## アセスメントの概要(潜在的原因要素の特定)

- クラス1元素不純物については、これをもたらす可能性のある原因要素すべてについて、製剤への移行可能性を評価する。
- 意図的に添加された触媒又は試薬。
- 相対的に高い存在量で存在する可能性のある元素不純物及び／又は添加剤又は試薬中の不純物である元素不純物。
- 製造設備由来の不純物
- 容器及び施栓系から溶出する元素不純物。なお、固形製剤に元素が溶出する確率は非常に小さいと認識されており、アセスメントでさらに検討する必要はない。

# アセスメントの概要(潜在的原因要素の特定)

Element	Class	If intentionally added (all routes )	If not intentionally added		
			Oral	Parenteral	Inhalation
As	1	yes	yes	yes	yes
Cd	1	yes	yes	yes	yes
Hg	1	yes	yes	yes	yes
Pb	1	yes	yes	yes	yes
Co	2A	yes	yes	yes	yes
Mo	2A	yes	yes	yes	yes
Se	2A	yes	yes	yes	yes
V	2A	yes	yes	yes	yes
Ag	2B	yes	no	no	no
Au	2B	yes	no	no	no
Ir	2B	yes	no	no	no
Os	2B	yes	no	no	no
Pd	2B	yes	no	no	no
Pt	2B	yes	no	no	no
Rh	2B	yes	no	no	no
Ru	2B	yes	no	no	no
Tl	2B	yes	no	no	no
Ba	3	yes	no	no	yes
Cr	3	yes	no	no	yes
Cu	3	yes	no	yes	yes
Li	3	yes	no	yes	yes
Ni	3	yes	no	yes	yes
Sb	3	yes	no	yes	yes
Sn	3	yes	no	yes	yes

## アセスメントの概要(分析)

- 評価の正確性を期すために、元素不純物の含量に関するデータが必要となる場合がある。このアセスメントのためのデータは、下記の多くの原資料から得られるが、これらに限らない。
  - ① 既存の知見
  - ② 公表論文
  - ③ 同様の工程から得られたデータ
  - ④ 供給業者からの情報又はデータ
  - ⑤ 製剤の構成成分の分析
  - ⑥ 製剤の分析
- 原薬、添加剤、出発物質、試薬、容器及び施栓系並びに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により、申請者のリスク評価を容易にすることができる。

## アセスメントの概要(評価)

- PDE値は、製剤の1日最大摂取量中に含まれる可能性のある各元素の最大摂取許容量を示している。PDE値を濃度に換算すれば製剤又はその構成成分中の元素不純物を評価する際のツールとして役に立つ。
- Step2文書では、PDE値に適合する製剤であることを担保する製剤又は構成成分中の元素不純物の濃度を設定するためのアプローチをオプションとして示している。
- 申請者はこれらのオプションのうちいずれを選択してもよいが、結果として得られた許容濃度が元素不純物についてのPDE値に適合する製剤であることを担保していなければならない。

## PDEから許容濃度への返還例(オプション1の例)

1日摂取量が10 g以下の製品について製剤の成分材料全てに共通する元素不純物の許容濃度限度値。

オプション1についての、経口製剤元素不純物の許容濃度

元素	クラス	経口曝露時の濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	PDE ( $\mu\text{g/day}$ )
As	1	1.5	15
Se	2A	17	170
V	2A	12	120
Ag	2B	17	170
Pd	2B	10	100
Sb	3	120	1200
Sn	3	640	6400

## PDEから許容濃度への返還例(オプション2aの例)

1日摂取量が決められている製品について製剤の成分材料全てに共通する許容濃度限度値

1日摂取量2.5gの経口製剤の場合、成分中の濃度が同じと仮定した場合の最大許容濃度の計算

成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	2	6	2	16	40	48	240
MCC	2	6	2	16	40	48	240
乳糖	2	6	2	16	40	48	240
リン酸カルシウム	2	6	2	16	40	48	240
クロスポビドン	2	6	2	16	40	48	240
ステアリン酸マグネシウム	2	6	2	16	40	48	240
HPMC	2	6	2	16	40	48	240
酸化チタン	2	6	2	16	40	48	240
酸化鉄	2	6	2	16	40	48	240
最大1日摂取量 (µg)	<b>5.0</b>	<b>15</b>	<b>5.0</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>600</b>
PDE (µg/day)	<b>5.0</b>	<b>15</b>	<b>5.0</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>600</b>

## PDEから許容濃度への返還例(オプション2bの例)

1日摂取量が決められている製品について製剤成分の原材料中の許容濃度限度値

1日摂取量2.5gの経口製剤の場合、成分中の元素不純物の最大許容濃度(各成分中の元素不純物実測値に基づく)

成分	最大許容濃度 (µg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	**	5	**	**	500	**	2000
MCC	0.5	5	1	10	*	**	**
乳糖	0.5	5	1	10	*	**	**
リン酸カルシウム	5	5	5	40	*	125	475
クロスポビドン	0.5	5	1	10	*	**	**
ステアリン酸マグネシウム	5	10	5	100	*	**	50
HPMC	2.5	5	1	10	*	**	**
酸化チタン	40	20	10	25	*	50	**
酸化鉄	20	100	50	200	*	5000	2000
最大1日摂取量 (µg)	<b>4.3</b>	<b>14.5</b>	<b>4.8</b>	<b>39.9</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>598</b>
PDE (µg/day)	<b>5.0</b>	<b>15</b>	<b>5.0</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>600</b>

\* リスクアセスメントにより、パラジウムは可能性のある元素不純物ではないと特定された。したがって、定量結果は得られなかった。

\*\* 定量結果は、検出限界未満であった。

# PDEから許容濃度への返還例(オプション3の例)

## 最終製品の分析

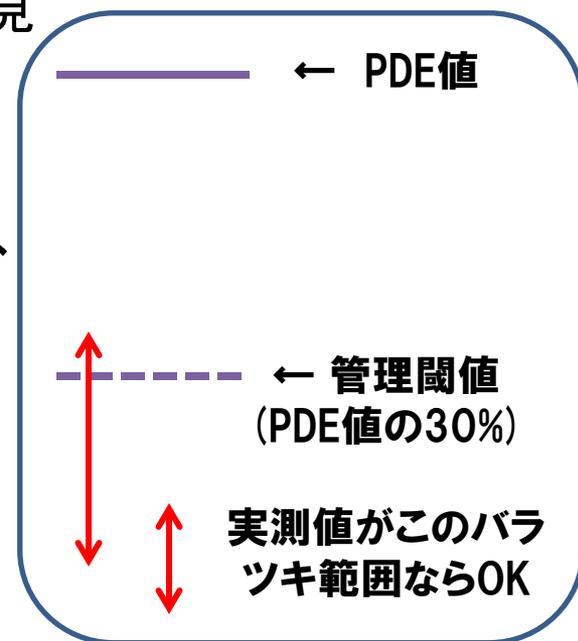
		最大許容濃度 (µg/g)						
	1日摂取量 (g)	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
製剤	2.5	2	6	2	16	40	40	800
最大1日摂取量 (µg)		<b>5</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>600</b>

## アセスメントの概要(管理)

- 元素不純物の管理には、評価プロセスにより特定し、評価した元素不純物の存在及びそれらのそれぞれの濃度を低減させるか又は許容するように設計された意思決定ステップが含まれる。
- 評価により、元素不純物の含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、予測された含量の一貫性及び将来の予測を確認するために、定期的な検証試験を用いてもよい。申請者は、定期的検証試験の適用の妥当性を示すこと。
- 管理閾値を超えている場合、設定した管理方法でPDE値を超えないことを保証しなければならない。
- 管理閾値を製剤中の設定PDE値の30%のレベルと規定する。

# アセスメントの概要まとめ1

- 金属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
  - 更なるプロセス検討で、金属不純物の除去効果
  - 天然での存在量
  - 特定のソースからの金属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、次のバラツキは考慮すべき
  - 分析方法のバラツキ
  - 特定のソースでの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



## アセスメントの概要まとめ2

- 金属不純物の量が管理閾値未満の場合
  - ⇒ 更なる管理は不要
  - ただし、これを検証するために定期的な試験は必要
- 金属不純物の量が管理閾値を超えた場合
  - ⇒ PDE値を超えないよう管理の方法を検討
  - 例えば
    - 製造工程で金属不純物を低減できる**精製ステップ**の特定
    - 製剤中の金属不純物量を抑えるための**工程管理又は上流での管理**
    - 原料、添加剤等における金属不純物量の**規格設定**
    - 原薬における**規格設定**
    - 製剤における**規格設定**
    - 製剤工程で用いる原料の**局方規格試験への適合**
    - **適切な容器施栓系の選択**

# アセスメントの概要まとめ3

## ■ 分析方法

金属不純物の測定は、適切な方法を用い、また、個々の金属に特異的な試験法を設定すること。局方収載の試験法又は適切にバリデイトされた試験法を用いる

## ■ ライフサイクルマネジメント

製剤の金属不純物量に影響を及ぼす可能性のある変更を行う場合、金属不純物に対して設定した管理要素を再評価すべきである

該当する変更：

製法、添加剤の供給業者、原料、工程、機器又は設備

なお、ライフサイクルマネジメントは、このガイドラインが発効されて後に承認された製品を対象とする

# Q3Dと他の局方規制値比較

	元素	経口 PDE値 $\mu\text{g/day}$			注射 PDE値 $\mu\text{g/day}$			吸入 PDE値 $\mu\text{g/day}$		
		USP	Q3D	EMA	USP	Q3D	EMA	USP	Q3D	EMA
1	As	1.5	15	-	1.5	15	-	1.5	1.9	-
	Cd	25	5.0	-	2.5	6.0	-	1.5	3.4	-
	Hg	15	40	-	1.5	4.0	-	1.5	1.2	-
	Pb	5	5.0	-	5	5.0	-	5	5.0	-
	Co		50			5.0			2.9	
2A	Mo	100	180	250	10	180	25	250	7.6	-
	Se	-	170	-	-	85	-	-	140	-
	V	100	120	250	10	12	25	30	1.2	-
	Ag	-	170	-	-	35	-	-	6.9	-
2B	Au	-	130	-	-	130	-	-	1.3	-
	Ir/ Rh/ Ru/Os	100	1000	100	10	10	10	1.5	1.4	-
	Pd	100	100	100	10	10	10	1.5	1.0	-
	Pt	100	1000	100	10	10	10	1.5	1.4	70
	Tl	-	8.0	-	-	8.0	-	-	69	-
	Ba	-	13000	-	-	1300	-	-	340	-
3	Cr	No concern	11000	250	-	1100	25	25	2.9	-
	Cr VI	-	-	-	-	-	-	-	-	10
	Cu	1000	1300	2500	100	130	250	70	13	-
	Fe	-	-	13000	-	-	1300	-	-	-
	Li	-	780	-	-	390	-	-	25	-
	Ni	500	600	250	50	60	25	1.5	6.0	100
	Sb	-	1200	-	-	600	-	-	22	-
	Sn	-	6400	-	-	640	-	-	64	-
	Zn	-	-	13000	-	-	1300	-	-	-

# 今後の見込み

- 2013年7～9月Step2文書翻訳作業
- 2013年10～11月パブリックコメント募集
- 2013年12月～2014年5月パブリックコメント対応協議
- 2014年6月Step4