

第15回医薬品品質フォーラムシンポジウム
ICH金属不純物のガイドライン(ステップ2)の概要と評価方法

Q3Dガイドラインステップ2の 元素の毒性評価法の概要

国立医薬品食品衛生研究所
総合評価研究室
広瀬明彦

コンセプトペーパー: 金属不純物ガイドライン(Q3D)

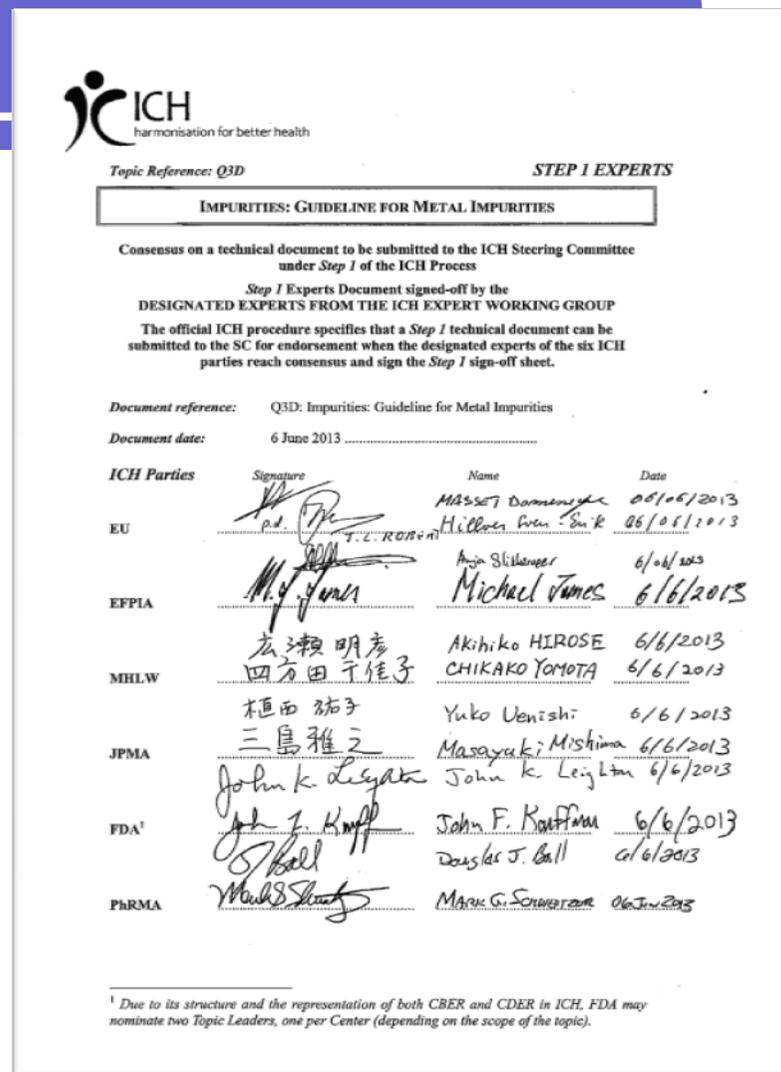
Endorsed by SC on October 2009

- 不純物のガイドラインとしてはQ3A & B有機化学物質、Q3Cで残留溶媒が設定されているが、無機物の基準はまだない。
- 金属不純物レベルコントロールの国際ハーモナイゼーションも必要。(重金属試験法だけでは対応できない。)
- すでにEMAでは金属触媒や試薬に対する残留基準が設定されているが、日米ではまだない。
- Q3Cで行われたようなサプライチェーンのコントロールやリスクアセスメントの必要性が強調される。
- Q3Cと同様に、特定の金属に対する基準値は設定されるが詳細な測定法は示さない(Q3Dガイドラインのサポートにより、局方の設定法としてハーモナイズされるべき)
- 公衆衛生の観点より安全性に基づいて金属不純物をコントロールすべきであり、特に明確に毒性学的懸念が把握されている金属(鉛、水銀、ヒ素、カドミウムなど)を対象とすることは重要。(化学の専門家だけでなく毒性学の専門家もくわえてEWGを構成)

ブリュッセル会議までの経緯

- 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 セビリア会議
- 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が、Elementalへ変更
- 2013. 6 ブリュッセル会議 (7回)
 - ガイドライン全体の見直し
 - 安全性再評価, PDEの再設定
 - リスクアセスメント、
 - コントロールストラテジーの再整備
 - 大容量の輸液の議論
 - 6月6日にサインオフし、ステップ2へ

日本 10月4日～11月29日まで意見募集
 EMA 12月31日まで意見募集
 FDA 検討中



Q3Dステップ2のガイドライン文書構成

- 1 はじめに
 - 2 ガイドラインの適用範囲
 - 3 金属不純物の安全性評価
 - 4 金属の分類
 - 5 金属不純物の評価と管理
 - 6 スペシエーション
 - 7 分析方法
 - 8 金属不純物に対する管理戦略のライフサイクルマネジメント
 - 9 金属不純物管理戦略の申請についての推奨事項
- 付録1: 曝露限度値の設定方法
- 付録2: 金属不純物のPDE値
- 付録3: 個別の安全性アセスメント
- 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－金属不純物の評価

Q3Dステップ2文書

はじめに

- 医薬品に混入する金属不純物はいくつかの起源に由来する。
 - ・原薬の合成過程での意図的添加
 - ・不純物(製造機器との相互作用, 製剤の各構成成分に含まれるもの)
これらの金属は結果として製剤中で検出される。
- 医薬品製剤中の金属不純物は許容限度値内に管理されるべきである。
- 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
 - ・毒性学的に懸念のある金属の 1日許容暴露量(PDE) の設定
 - ・製剤中の金属不純物量のPDE値以下へ抑える管理方法の策定
- 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つても, 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, 小児を含む全患者の健康を考慮したものである。
- 金属が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(原薬の金属触媒分解)。
- PDE値は新たなデータにより修正される可能性がある。

Q3Dステップ2文書

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、従来型ワクチン、細胞の代謝物、DNAを成分とする医薬品、アレルギー抽出物、細胞、全血、血液の細胞成分、動植物由来の生薬製剤、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金属を含有する製剤。
 - バイテク品、生物由来品等についても、金属不純物の規制をすべきと思うかについては、関係業界からの意見も調査した。
- 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。
- 開発後期では、実生産を反映した工程で調製した新製剤中に含まれる金属不純物を評価する際にはこのガイドラインの考え方を用いてもよい。
- 既存の市販製剤への適用は、各極の規制に任せられている。

Q3Dステップ2文書

適用範囲

➤このガイドラインのPDE値は毒性が懸念される金属不純物の安全許容限度値に基づいて設定されている。

EMAのガイドライン及びUSP(重金属)に加えて、
→ PDE値(1日許容量)の設定を希望する金属について、
各極でアンケート調査した。

最終的には、以下の34金属(元素)について、毒性評価を行うこととなった。

**As, Pb, Cd, Hg, V, Mo, Se, Co, Ag, Au, Tl, Pd, Pt,
Ir, Os, Rh, Ru, Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni,
B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al**

(B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al については、PDEを設定せず)

3. 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の安全性評価の原則(1)

ICH Q3Cでの原則に準拠し、科学論文中の公表データ、政府機関による検討報告や研究、製剤に適用される国際規制基準及びガイダンス、並びに規制当局が発行する研究及び評価報告に記載の公知のデータに基づいた評価

- 製剤中に存在する可能性の高い金属の酸化状態
- 適切な情報が得られるヒトに対する曝露及び安全性データ
- 最も適切な動物試験と投与経路
- 適切な評価指標又は試験デザインの選択(例: IARC分類、動物におけるがん原性、生殖発生毒性、標的とする器官に対する毒性等)
- 最も長期にわたった動物試験成績に基づいてPDE値が設定
短期間の動物試験成績を対象とした場合(個別に根拠を示す)
- 注射剤または吸入剤のPDE値について、データが存在しない場合や
入手できたデータでも安全性評価に不十分な場合
→デフォルトの修正係数(経口PDEからの変換係数)を用いた
- 吸入剤の評価及びPDE値の算出には、微粒子よりも可溶性塩類(利用可能な場合)を用いた試験成績を優先した

3. 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の安全性評価の原則(2)

注射剤の安全性評価に際して十分なデータが入手できない場合：
経口投与による金属の生物学的利用率(吸収率)のデータに基づき以下のデフォルト係数も用いて注射剤のPDEを設定した。

- 経口曝露時の生物学的利用率 < 1%：
経口製剤PDEを修正係数 100で除した値を注射剤のPDEとする
- 経口曝露時の生物学的利用率 < 50%：
経口製剤PDEを修正係数 10で除した値を注射剤のPDEとする
- 経口曝露時の生物学的利用率 50%～90%：
経口製剤PDEを修正係数 2で除した値を注射剤のPDEとする
- 経口曝露時の生物学的利用率 > 90%：
経口製剤PDEをそのまま注射剤のPDEとする

3. 金属不純物の安全性評価

3.1 金属不純物の安全性評価の原則(3)

- 吸入剤PDE値を設定するため、TLV/TWA値又は吸入による非臨床試験成績を用いた場合は、その曝露用量を24時間で7日間暴露した場合に換算した。
- 肺に対する局所毒性のデータが利用可能な場合には、吸入剤のPDE値を設定する際にそれらのデータを考慮した。
- 吸入剤または注射剤の安全性評価に十分なデータが入手できない場合、または吸入曝露時の職業許容限度値(threshold limit value: TLV)/時間加重平均濃度(time weighted average: TWA)値が入手できない場合は、経口製剤のPDE値をデフォルトの修正係数100で除した値を用いた(Ball et al, 2007)

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。

本ガイドラインの基本理念に基づいて妥当なPDE値を設定することができる。

注射剤のPDE値を適用することで、投与経路に特異的な安全性評価の基盤とすることが可能である。

3. 金属不純物の安全性評価

3.3 PDE値よりも高い量を含む金属不純物の妥当性

- PDE値よりも高い金属不純物含量が許容される場合：
以下の条件が考えられるが、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)金属不純物量が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。

(PDE値よりも厳しく設定すべき場合:)

「本ガイドラインで設定したPDE値は、小児を含む全患者の健康を保護するものであるが、毒性に基づいて設定された閾値よりも低い値で製剤の品質特性に影響を及ぼす金属(例:原薬の分解に触媒として作用する金属)については、さらに低い値での管理を求められる可能性もある。また、PDE値が(実際の検出値)高い場合にも、他のガイドラインに従い品質の観点に基づいた限度値の設定が必要となる可能性もある。(「1. はじめに」より)」

3. 金属不純物の安全性評価

3.3 PDE値よりも高い量を含む金属不純物の妥当性

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例

- 種差(因子F1)及び個人差(因子F2)の修正係数を検討する。
作用機序及び薬物動態学的な知見に基づいたデータが利用できる場合には、PDE値を超えることの妥当性をサブファクターアプローチ(WHO, 2009)に基づいて説明できる可能性がある

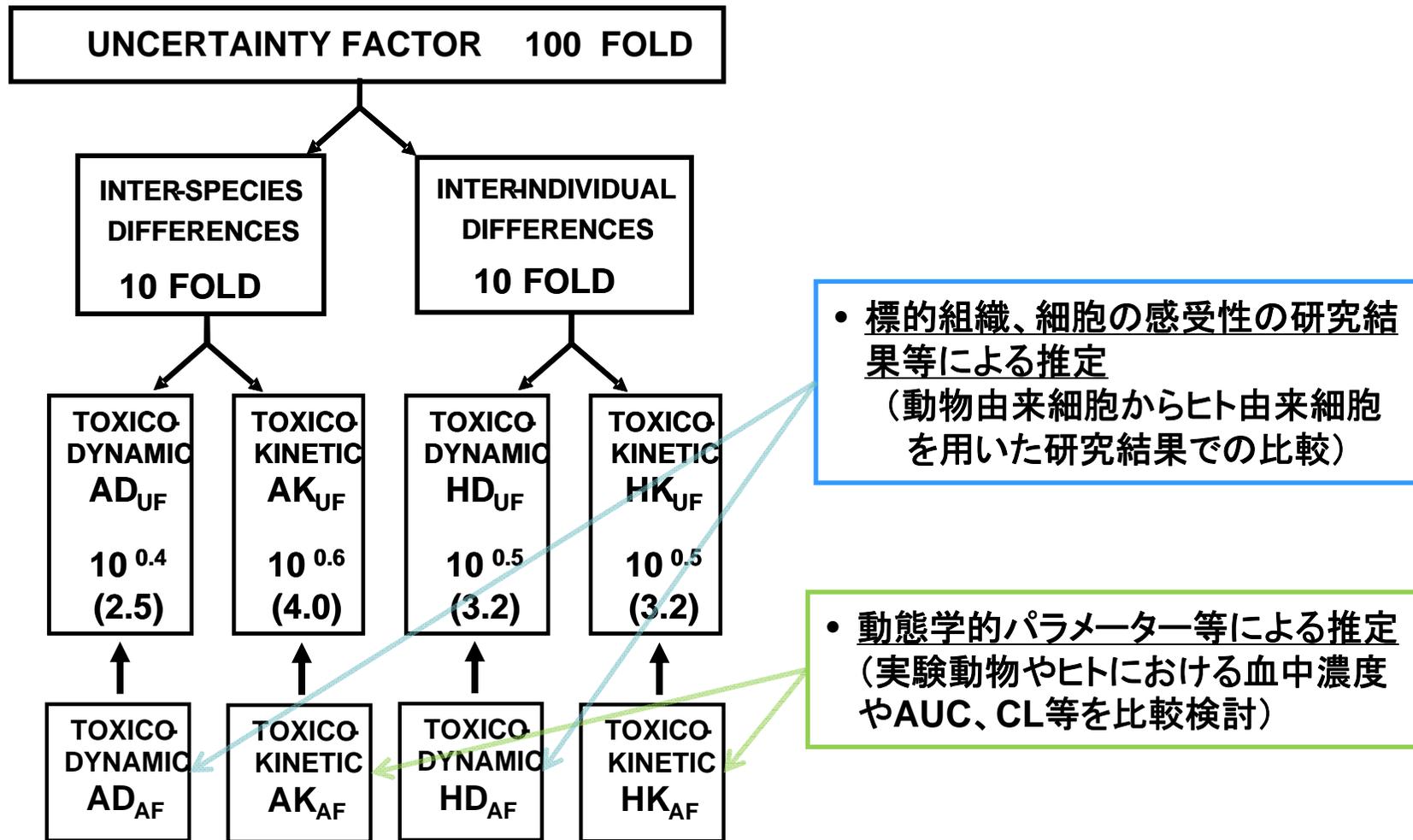
F1=種間で外挿を行うための係数

ラット、マウス、イヌ、ウサギ、サルからヒトへの外挿では、体表面積比を用いる。
その他の動物からヒトへの外挿では、 $F1=10$

F2=個体間のばらつきを考慮した係数 $F2=10$

なお、サブファクターアプローチの例として、ホウ素のリスクアセスメントが挙げられる(米国環境保護庁、2004)

種差と個体差の不確実係数の分割と化学物質特異的調整係数(CSAF)による置き換え



• 標的組織、細胞の感受性の研究結果等による推定
(動物由来細胞からヒト由来細胞を用いた研究結果での比較)

• 動態学的パラメーター等による推定
(実験動物やヒトにおける血中濃度やAUC、CL等を比較検討)

A – animal to human; H – human variability;
D – toxicodynamics ; K – toxicokinetics

AF - the adjustment factor calculated from chemical-specific data

ホウ素のTDI算出事例

- WHO飲料水水質ガイドライン (2009)

$$\text{TDI} = \text{BMDL}_{05} \div \text{UF} = 0.20 \text{ mg B/kg/day}$$

- BMDL_{05} : 10.3 mg B/kg/day [発生毒性]

- UF: 60 種差UF: 10 (default)

個体差AF(PK): 1.8 [健康な妊婦の妊娠後期のGFRから算出]

UF(PD): 3.2 (default)

集団の約95%での変動を対象して、GFRの平均値を95%タイル値で割った値を採用

- EPA Toxicological Review (2004)

$$\text{TDI} = \text{BMDL}_{05} \div \text{UF} = 0.20 \text{ mg B/kg/day}$$

- BMDL_{05} : 10.3 mg B/kg/day [発生毒性]

- UF: 66 種差AF (PK) : 3.3 [妊娠ラットと妊婦のホウ素クリアランスの比]

UF (PD): 3.16 (default)

個体差AF(PK): 2 [健康な妊婦のGFRから算出]

UF(PD): 3.16 (default)

WHOとは異なるデータを用い、特に子癩前症患者のようなGFRの低い妊婦をカバーするために、GFRの平均値を99%タイル値で割った値を採用

3. 金属不純物の安全性評価

3.3 PDE値よりも高い量を含む金属不純物の妥当性

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例

- 臨床上的の使用目的に対応したPDE値を設定するために採用した試験の曝露期間(修正係数F3)、観察された毒性の性質及び重篤性、並びに毒性の可逆性(修正係数F4)も考慮できる。

F3 = 毒性試験の期間が短い場合に適用する変数で、定数ではない

- 少なくとも半生涯継続する試験の場合は、 $F3 = 1$
- 器官形成の全期間を試験期間に含む生殖毒性試験の場合、 $F3 = 1$
- げっ歯類の6カ月の試験又は非げっ歯類の3年半の試験の場合、 $F3 = 2$
- げっ歯類の3カ月の試験又は非げっ歯類の2年の試験の場合、 $F3 = 5$
- より短期の試験の場合、 $F3 = 10$

F4 = 重篤な毒性、例えば、遺伝毒性を伴わない発がん性、神経毒性又は催奇形性の場合に適用される係数。生殖毒性試験の場合には、次の係数が用いられる

- 母体毒性を伴う胎児毒性には、 $F4 = 1$
- 母体毒性を伴わない胎児毒性には、 $F4 = 5$
- 母体毒性を伴う催奇形性には、 $F4 = 5$
- 母体毒性を伴わない催奇形性には、 $F4 = 10$

<参考>

農薬の急性参照用量 (ARfD: Acute Reference Dose) 設定の原則

- 24時間経口摂取に対する急性影響指標
- 全ての剤を対象として評価
- 単回投与で発現する毒性のみから設定
- カットオフ値の設定
- 全ての人を基本的に対象とする
- すべての試験のデータから設定根拠を選択
- 発達期・臨界期曝露による悪影響に留意する
- 安全係数はADIと同様
- ヒトのデータの重視

<参考>

Drinking water health advisory program (USEPA) 1978～

- 水質基準とは別に、一時的な飲料水汚染や法的に規制されていない汚染物質による飲料水汚染の際に必要な情報や指針を提供
- 飲料水中に存在する、あるいは存在することが当然予想され、かつ、曝露によりヒトに有害な健康影響をもたらす可能性がある物質(約200物質)の毒性情報、勧告値、分析法、処理技術など

HA 値と発がん指標値 (法的強制力なし)

	曝露期間	対象集団*	割当率	根拠データ
One-day HA	～5日間	小児	100%	7日以内の曝露による非発がん影響
Ten-day HA	～14日間	小児	100%	7～30日間曝露による非発がん影響
Longer-term HA	約7年間 (生涯の10%)	小児 大人	100% 100%	亜慢性曝露(90日から1年間)による 非発がん影響
Lifetime HA	生涯	大人	20%	慢性/亜慢性曝露による非発がん影響
Cancer Risk Level (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6})		大人	100%	発がん影響

*小児: 体重 10 kg, 飲水量 1L/day, 大人: 体重 70 kg, 飲水量 2L/day

Chemicals	CASRN Number	Standards			Status HA Document	Health Advisories						Cancer Descriptor
		Status Reg.	MCLG (mg/L)	MCL (mg/L)		10-kg Child		RfD (mg/kg/day)	DWEL (mg/L)	Life-time (mg/L)	mg/L at 10 ⁻⁴ Cancer Risk	
						One-day (mg/L)	Ten-day (mg/L)					
INORGANICS												
Ammonia	7664-41-7	-	-	-	D '92	-	-	-	-	30	-	D
Antimony	7440-36-0	F	0.006	0.006	F '92	0.01	0.01	0.0004	0.01	0.006	-	D
Arsenic	7440-38-2	F	zero	0.01	-	-	-	0.0003	0.01	-	0.002	A
Asbestos (fibers/l >10• m length)	1332-21-4	F	7 MFL ¹	7 MFL	-	-	-	-	-	-	700-MFL	A ²
Barium	7440-39-3	F	2	2	D '93	0.7	0.7	0.2	7	-	-	N
Beryllium	7440-41-7	F	0.004	0.004	F '92	30	30	0.002	0.07	-	-	-
Boron	7440-42-8	-	-	-	F '08	3	3	0.2	7	6	-	I
Bromate	7789-38-0	F	zero	0.01	D '98	0.2	-	0.004	0.14	-	0.005	B2
Cadmium	7440-43-9	F	0.005	0.005	F '87	0.04	0.04	0.0005	0.02	0.005	-	D
Chloramine ³	10599-90-3	F	4 ⁴	4 ⁴	D '95	-	-	0.1	3.5	3.0	-	-
Chlorine	7782-50-5	F	4 ⁴	4 ⁴	D '95	3	3	0.1	5	4	-	D
Chlorine dioxide	10049-04-4	F	0.8 ⁴	0.8 ⁴	D '98	0.8	0.8	0.03	1	0.8	-	D
Chlorite	7758-19-2	F	0.8	1	D '98	0.8	0.8	0.03	1	0.8	-	D
Chromium (total)	7440-47-3	F	0.1	0.1	F '87	1	1	0.003 ⁵	0.1	-	-	D
Copper (at tap)	7440-50-8	F	1.3	TT ⁶	D '98	-	-	-	-	-	-	D
Cyanide	143-33-9	F	0.2	0.2	F '87	0.2	0.2	0.0006 ⁷	-	-	-	I
Fluoride	7681-49-4	F	4	4	-	- ⁸	-	0.06 ⁹	-	-	-	-
Lead (at tap)	7439-92-1	F	zero	TT ⁶	-	-	-	-	-	-	-	B2
Manganese	7439-96-5	-	-	-	F '04	1	1	0.14 ¹⁰	1.6	0.3	-	D
Mercury (inorganic)	7487-94-7	F	0.002	0.002	F '87	0.002	0.002	0.0003	0.01	0.002	-	D
Molybdenum	7439-98-7	-	-	-	D '93	0.08	0.08	0.005	0.2	0.04	-	D
Nickel	7440-02-0	F	-	-	F '95	1	1	0.02	0.7	0.1	-	-

<http://water.epa.gov/action/advisories/drinking/upload/dwstandards2012.pdf>

*小児: 体重 10 kg, 飲水量 1L/day, 大人: 体重 70 kg, 飲水量 2L/day

• HA の算出方法

$$HA \text{ (mg/L)} = \frac{\text{NOAEL/LOAEL (mg/kg/day)} \times \text{体重 (kg)}}{\text{不確実係数} \times \text{飲水量 (L/day)}} \times \text{割当率 (\%)}$$

- 不確実係数: 種差 (10)、個体差 (10)、LOAEL (10)、曝露期間(10)

データが不十分な場合は、追加の UF を適用するのではなく、より長い曝露に関する HA (Ten-day HA もしくは Longer-term HA)を代わりに用いる。

4 金属の分類

金属不純物は、リスクアセスメントの際の判断を容易にするようにカテゴリに分類されている。

毒性学的には、クラス1と2に本質的な違いは無い。存在様式や不純物としての混入経路の可能性から曝露リスクが変わるので、リスク管理を区別するために分類されている。

クラス1: 意図的な混入はないが、環境汚染物質としてあらゆる経路から曝露される毒性の高い金属不純物 (As、Cd、Hg、Pb)
→混入する可能性のある起源すべてを対象とした評価が必要。

クラス2: 製造過程や原材料中に不純物として認められることは稀であり、意図的に添加しない限り、製剤中に混在する可能性は低いが、

クラス2A: 相対天然存在比が高いため、混入の可能性のある起源及び投与経路にわたって評価が必要

クラス2B: 意図的に添加した場合にのみ、混入の可能性のある起源を対象とした評価が必要

クラス3: 経口製剤では毒性が低いですが、他の投与経路ではリスクアセスメントが必要である。

クラス4: 低毒性及び／又は各極の規制のために、PDE値は設定されなかった。

表A.2.1 金属不純物のPDE値

金属	クラス	PDE値 (μg/day)		
		経口 製剤	注射 剤	吸入 剤
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
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