

Q3Dガイドラインステップ2の 品質に関する概要

医薬品医療機器総合機構
規格基準部
四方田千佳子



ICH金属不純物のガイドラインのはじまり

- ・従来の医薬品中の金属不純物の規制: 重金属試験法
限度値: 検出感度からPbとして総量5, 10又は20ppmを設定
- ・微量で重篤な有害事象を引き起こす金属の規制には不十分
- ・近年の機器分析法の発達により、承認申請時にはより厳しい個別の金属規格を設定する方向にある。

EMA: 金属触媒と金属試薬の規格限度値に関するガイドライン(2008年2月)
Class1A (Pt, Pd), Class1B (Ir, Rh, Ru, Os), Class1C (Mo, Ni, Cr, V),
Class2 (Cu, Mn), Class3 (Fe, Zn)

Pharmacopoeial Forum: Stimuli to the revision process, Vol.43(5) p1345(2008)
General Chapter on Inorganic Impurities : Heavy Metals
Big4 (As, Cd, Hg, Pb)を含む31金属について規制の提案

2009年4月USP Workshop開催 EP, JPからも参加して、規制に関わる事柄なのでICHのトピックとして取りあげるべきと提案, PDGも参加するICH EWGとなった。

ブリュッセルにおける品質に関わる論点

適用範囲

- ・**新薬**に適用すると記載されていたが、新薬の定義が曖昧であったため、ガイドラインは**新薬(Q6A,Q6Bの定義)**と**既存原薬を用いた新製剤**に適用されることが明確に記載された。

(Q:ジェネリックも包含するのでは？ FDAは包含すると明言。

我が国では新医薬品以外への適用は今後の規制側の運用)

Q3A(原薬の不純物): 新有効成分含有医薬品のうち、化学的合成法で製造される新原薬

Q3B(製剤の不純物): 新有効成分含有医薬品のうち製剤

Q3C(残留溶媒): 原薬, 医薬品添加物及び製剤中の残留溶媒

(通知冒頭: 新医薬品に係る残留溶媒の取扱い)

Q6A(新医薬品の規格及び試験方法の設定): 新原薬, 新製剤

これまである地域またはメンバーとなっている国で承認されたことがない
医薬品製剤

Q8(製剤開発): CTD(ICHガイドライン M4)モジュール3の適用範囲

M4:Q6A(「新規化学薬品」)及びQ6B(「生物薬品」)の適用範囲において
定義される原薬及びその製剤に係る申請資料の様式

ブリュッセルにおける品質に関わる論点

- ・**大容量注射剤**: 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指摘され、容量が大きな**透析液**をガイドラインの適用外としたことで、その他の輸液類等は**通常の注射剤**と同じ取り扱いとすることとされた。

- ・**リスクアセスメントに対する影響**
金属の分類の変更

クラス2へ分類されていたもののうち、天然に存在するためすべての場合に 評価が必要なものを**クラス2A**、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評価の必要な金属を**クラス2B**とした。

最終的に、PDEが大きな値となった W, B, AlはGMP上の管理が必要とされるクラス4へ移行した。

Q3Dステップ2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

3. 金属不純物の安全性評価

3.4 注射剤

特に注射剤の一文が記載されている背景：
当初，USPから，大容量注射剤の分析が困難ではという指摘があった。

USPの金属不純物の規制の一般試験法では
Second Supplement to USP 35–NF 30
<232> Elemental Impurities—Limits / *Chemical Tests*

DRUG PRODUCTS

Large Volume Parenterals

100mLを超える注射剤(大用量注射剤)の金属不純物の管理は、
製剤の構成成分ごとに管理すべきである。

高用量注射剤の成分のPDE値：経口製剤の1/100

容器包装，製造設備等の考慮ができない，分析が煩雑などの理由で見送られた。
USPのようにLVPに関しては100mLで一律計算する，又は1000mLで一律計算する案
が議論されたが，最終的に，腹腔内透析液(6Lなど)を直接血液と触れることのない
製剤であることから除外とし，その他の輸液では分析上の著しい問題は無いのでは
ということで他の注射剤と取り扱いを変えないことで落ち着いた。

議論の末に落ち着いたことを残す意味合いで，記載がある。

付録 2 金属不純物のPDE値

金属	PDE($\mu\text{g/day}$)			金属	PDE($\mu\text{g/day}$)		
	経口製剤	注射剤	吸入剤		経口製	注射剤	吸入剤
As	15	15	1.9	Rh ²⁾	1000	10	1.4
Cd	5.0	6.0	3.4	Ru ²⁾	1000	10	1.4
Hg	40	4.0	1.2	Tl	8.0	8.0	69
Pb	5.0	5.0	5.0	Ba	13000	1300	340
Co	50	5.0	2.9	Cr	11000	1100	2.9
Mo	180	180	7.6	Cu	1300	130	13
Se	170	85	140	Li	780	390	25
V	120	12	1.2	Ni	600	60	6.0
Ag	170	35	6.9	Sb	1200	600	22
Au	130	130	1.3	Sn	6400	640	64
Ir ²⁾	1000	10	1.4				
Os ²⁾	1000	10	1.4				
Pd	100	10	1.0				
Pt	1000	10	1.4				

¹ 表中のPDE値は、有効数字2桁に丸められている($\mu\text{g/g}$).

² 適切なPDE値を設定するには十分なデータが無いため、白金のPDE値に基づいて設定した.

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ーに分類されている。

表 4.1 金属（元素）不純物の分類

分類	金属（元素）不純物	リスクアセスメント
クラス 1	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	V, Mo, Se, Co	必要
クラス 2B	Ag, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru	意図的に添加された場合のみ必要
クラス 3	Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni	注射剤, 吸入剤では必要, 経口剤では不要
クラス 4	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要

クラス1: 毒性が強い, クラス2: 毒性を有する. クラス2A: 相対的に高天然存在比
クラス2B: 天然に存在しない, クラス3: 経口では低毒性
クラス4: 低毒性, 各極規制. (他のガイドラインあるいは各極の規制に従う)

Al 他のガイドラインあるいは各極の規制に従う例

日本

平成13年3月12日 医薬安発第23号

高カロリー輸液療法において使用される注射剤の取り扱いについて

高カロリー輸液療法において使用される注射剤中に微量に存在するアルミニウムについては、同療法が長期間にわたる場合が多く、米国において対応が検討されている。

我が国においても、このような注射剤中のアルミニウムがただちに有害作用を及ぼすとの報告は現在まで見受けられないものの、製品の容器の改良、有効期間の短縮等により、製造企業において同療法に使用される注射剤中のアルミニウムの原料に取り組み、改良された製品とすることは、医薬品の安全性向上の観点から望ましいと考えられるため、貴管理下関係業者に対し、これらの対応について周知方
よろしく願います。

(主なAl汚染源がガラス容器と考えられるため、容器の変更を推奨している。)

米国 Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 4 (Revised as of April 1, 2011)
The aluminum content of large volume parenteral (LVP) drug products used in total parenteral nutrition (TPN) therapy must not exceed 25 μ g/L.

5 元素不純物の評価及び管理

- 5.1 一般原則
- 5.2 金属不純物の混入起源
- 5.3 評価－潜在的な金属不純物の特定
- 5.4 評価－分析と評価
- 5.5 PDE値から濃度限度値への換算
- 5.6 評価の概要
- 5.7 金属不純物の管理
- 5.8 定期的検証試験 (Periodic verification testing)
- 5.9 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

5 金属不純物の評価及び管理

製剤中の金属不純物の管理戦略は、ICH Q9に記載されている品質リスクマネジメントの原則を考慮すべきである。このリスクアセスメント評価は、科学的知見及び原則に基づく必要がある。患者の安全性考察には、製剤及びその製造工程の理解(ICH Q8及びQ11)を結び付けて行う必要がある。

申請者は、評価及び管理のアプローチを適切に文書化すべきである。評価の取組み及び形式のレベルはリスクのレベルに応じて実施すべきであり、必ずしも原則的なリスクマネジメントプロセス(広く認知されているツール及び/又は正式な手順、例:標準業務手順書)を用いることを常に要求するものではない。

5.1 一般原則

本ガイドラインの目的のために、評価プロセスは特定、分析、評価及び管理の4つの段階で構成される。

特定: 製剤に混入すると予想される金属不純物を明確にし、さらにその起源を特定する。

分析: 製剤中の特定の金属不純物について、混入する可能性を調査する。

評価: 金属不純物の量の実測値、又は予測値と設定したPDE値を比較する。

管理: 製剤中の金属不純物を低く抑えるための管理戦略を文書化し、実施する。

5 金属不純物の評価及び管理

5.2 金属不純物の混入起源

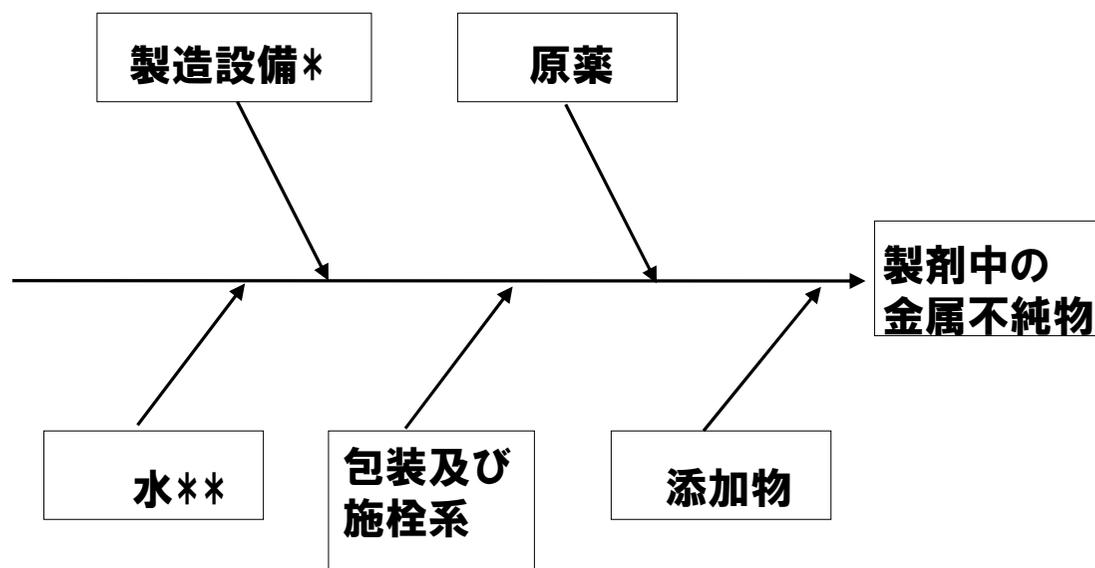
製剤の製法を考慮すると、金属不純物の混入起源は、いくつかの幅広いカテゴリーがある。

- ・原薬，試薬，出発物質あるいは添加物の調製に至る反応又は工程に、意図的に添加した金属が残留したもの（例：金属触媒）
- ・製剤の調製に用いられる原薬，試薬，水，出発物質あるいは添加物中に存在することが既知，又は疑われるもの
- ・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，又は疑われるもの
- ・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，又は疑われるもの

5 金属不純物の評価及び管理

5.2 金属不純物の混入起源(続)

製剤の製造に用いられる典型的な一般的な原材料又は構成成分の例を示す。評価の際には、製剤に及ぼす金属不純物のすべての寄与の程度を求めるために、これらの原材料、又は構成成分それぞれが持つ潜在的な寄与の程度を考慮すべきである。



*混入リスクは、製造工程の理解、設備の選択、設備の適格性試験及びGMP管理により軽減できる。

**精製水、注射用水は、公定書の(EP,JP,USP)水の品質要件に従うことで軽減される。

5 金属不純物の評価及び管理

5.3 評価—潜在的な金属不純物の特定

クラス1金属不純物: リスク評価にはクラス1金属不純物の評価を含めること。可能性のあるすべての混入起源について、製剤中へのクラス1金属不純物の移行の可能性について評価すべきである。

意図的に添加した触媒又は試薬に由来する金属不純物: このカテゴリーについては、可能性のある不純物は同定され、管理方法は容易に特徴づけられ、規定される。このグループを構成する金属不純物はクラス2及びクラス3に分類される。

天然由来の可能性のある金属不純物及び／又は添加物又は試薬中の不純物である金属不純物:

原薬、試薬、出発物質又は添加物中に存在することが既知又は疑われる金属不純物について検討する。これらの金属不純物の多くは、採掘して得られる原材料及び添加物に関連している。

天然由来で最も重要な金属不純物は、クラス1及びクラス2Aの金属不純物である。注射剤及び吸入剤の、クラス1及びほとんどのクラス3の金属不純物の混在の可能性を評価する。

5 金属不純物の評価及び管理

表 5-1 リスクアセスメントにおける推奨事項

元素	クラス	意図的に添加されない場合		
		経口	注射	吸入
As	1	有	有	有
Cd	1	有	有	有
Hg	1	有	有	有
Pb	1	有	有	有
Co	2A	有	有	有
Mo	2A	有	有	有
Se	2A	有	有	有
V	2A	有	有	有
Ag	2B	無	無	無
Au	2B	無	無	無
Ir	2B	無	無	無
Os	2B	無	無	無
Pd	2B	無	無	無
Pt	2B	無	無	無
Rh	2B	無	無	無
Ru	2B	無	無	無
Tl	2B	無	無	無
Ba	3	無	無	有
Cr	3	無	無	有
Cu	3	無	有	有
Li	3	無	有	有
Ni	3	無	有	有
Sb	3	無	有	有
Sn	3	無	有	有

5 金属不純物の評価及び管理

5.3 存在の可能性と重大性の考察 (続)

製造設備由来の金属不純物

寄与は少ないと考えられる。製造工程の知識、設備の選択、設備の適格性評価及びGMP管理により、製造設備からの寄与を低く抑えることが可能である。この金属の混入起源に関する評価は、類似した製造工程を用いる製剤の多くで適用することができる。

容器及び施栓系から溶出する金属不純物

製剤と包装容器の間に生じる可能性のある相互作用を理解した上で、科学的根拠に基づいて金属の特定を行うべきである。容器施栓系が金属を含まないことを示せる場合には評価は不要である。固形製剤に金属が溶出する可能性はほとんど無いと考えられ、評価の必要はない。液剤あるいは半固形製剤では、溶出する可能性が高い。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)
- ・接触面積 ・容器／資材の組成, 材質 ・最終滅菌 ・包装工程
- ・資材の滅菌 ・移動
- ・保存期間 ・処方中の金属キレート剤の含有(例:EDTA)

5 金属不純物の評価及び管理

5.4 アセスメント – 分析及び測定

金属不純物の特定の結果、特定プロセスと製剤の検討から金属不純物が検出されないか、又は1種類又はそれ以上の金属が特定される。金属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、多くの金属不純物は、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、潜在的な金属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金属不純物量を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、金属不純物とその混入起源を合わせて考える必要がある。

5 金属不純物の評価及び管理

5.5 PDE値から濃度限度値への換算

製剤中や組成中の金属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、製剤成分中の金属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

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

オプション2a: 製剤の1日最大摂取量を用い、製剤成分中の金属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、製剤成分中の金属の許容濃度限度値

構成成分中の金属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金属について、製剤中の金属不純物の総量は、申請者が設定した最大許容濃度が存在するとして、構成成分ごとの金属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金属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)

5.5 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 中の金属不純物の最大許容濃度 ($\mu\text{g/g}$)

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、各金属の最大許容濃度を求める方法

最終製剤で各金属の濃度を測定することもできる。

金属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。

5 金属不純物の評価及び管理

5.6 評価の概要

- 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
 - ・更なる製法の検討で、金属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金属不純物量に関する知見
 - DPE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、次のバラツキは受容でき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
- 管理域値を超える場合には規格設定の必要がある

5 元素不純物のアセスメントとコントロール

5.7 元素不純物のコントロール

元素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 元素不純物の評価及び管理

5.8 定期的検証試験

元素不純物の適切な管理を提供するために、ある試験を規格及び試験方法に含めるように推奨されている場合に、すべてのロットの出荷試験は必要ではない場合には、**定期的検証試験**を適用できる場合がある(ICH Q6Aに記載の定期的試験又はスキップ試験)。

工程内に含まれている管理が製品のライフサイクルにわたり一貫して実施されているという定期的な確認を提供する上で、「定期的検証試験」の許容は有用なものであると考えられていることに留意すること。

定期的検証試験の適用は、管理下にある工程又は原材料に対して適用されなければならない。

試験によって、元素不純物含量がPDE値を超える場合には、申請者は不合格の原因を調査し、管理が適切であるかを再評価し、追加の管理が必要かどうかを決定すること。

定期的検証試験において認められた規格不適合は、適切に規制当局に報告する。

5 金属不純物の評価及び管理

5.9 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

バイオテクノロジー応用医薬品では、原薬段階で安全性に懸念のあるレベルで金属不純物が存在するリスクは低いと考えられる。

主として以下の要素に起因する。

- a) バイオ応用医薬品の製造では一般的に金属を触媒又は試薬として用いない。
- b) 流加培養法の工程で培地に微量の金属を添加するが、蓄積せず、その後の処理過程で大幅に希釈／除去される。
- c) バイオ応用医薬品の製造で一般的に用いられるクロマトグラフィー、透析又は限外ろ過／ダイアフィルトレーション(UF/DF)などの精製工程は、細胞培養／発酵段階又は製造設備との接触により持ち込まれる金属を無視できるレベルにまで取り除く能力がある。

バイオテクノロジー応用原薬までの段階で金属を管理するための特別な管理戦略は、通常必要としない。

- ・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金属不純物の適切な管理を実施すること。
- ・金属不純物の混入起源(例:添加物)や他の環境に由来する混入起源が製剤の製造工程に含まれるのであれば、バイオテクノロジー応用医薬品であっても金属不純物の管理について考慮すべきである。

6 スペシエーション

- スペシエーションとは、金属不純物の酸化状態、結合状態又は錯体形成状態等の化学種に基づく分類である。
- 金属不純物の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。
- 申請者は、スペシエーションの情報について提供を求められることはないが、これらの情報を利用することにより、より関連する、又はより毒性の低い化学種に対してはより高いレベルを設定することの妥当性を示すことができる。

7 分析操作

金属不純物の測定は、それらの意図した目的に適した、適切な手順を用いて実施すべきである。

特に妥当性が示されない限り、リスクアセスメントの過程で特定された個々の金属不純物に対して、適切な試験を実施すべきである。

金属不純物の量を測定するには、薬局方収載の試験法又は適切にバリデートされた代替法を使用すべきである。

注 :PDGへの調和の動きはまだ始まっていない。

USP,EPはすでに、一般試験法としてそれぞれ、

<233> Elemental Impurities-Procedures

2.4.20. Determination of metal catalyst or metal reagent residues
を収載している。

分析法のPDGにおける国際調和は、USPが中心となる予定。

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

ICH Q10で示された品質システムの要素及び経営陣の責任は各ライフサイクルの段階における科学及びリスクに基づくアプローチの使用を奨励するものであり、それにより製品ライフサイクルの全期間を通じて継続的改善を促進する。

9 金属不純物管理戦略の申請についての推奨事項

規制当局への申請書には、管理戦略に関する情報としてリスクアセスメントの結果及び金属不純物を規制するために設定した管理項目の記載が含まなければならない。

管理戦略は、項目3.2.P.5.6に記載するとよい。この概要には、管理戦略に規定される金属不純物の管理項目が記載されている箇所について、参照先を明記する必要がある(例:3.2.S及び3.2.P)。

管理戦略を策定するために用いたアプローチの仕方の概要は、品質に関する概括資料中に含めることができる。

局方 と Q3D

ガイドライン中の局方の記載

Pharmacopoeial Forum, 39(1)(2013)
Elemental Impurities in Pharmaceutical Waters

5.2 金属不純物の混入起源

**製造工程において精製水又は注射用水を用いている場合、水からの金属不純物の混入リスクは、公定書(例:ヨーロッパ薬局方、日本薬局方、米国薬局方)の水の品質要件に従うことにより軽減できる。

局方の添加物の各条で
金属規格が設定されていれば
アセスメントが簡略化可能

5.7 金属不純物の管理

製剤中の金属不純物を管理するため、取り組むことができる。

管理の要素やアプローチ

- ・ 製剤製造工程での、局方規格に適合する原材料の使用

7 分析方法

薬局方収載の試験法又は適切にバリデートされた代替法を使用すべきである。

局方規格に適合する原材料の使用事例

ステアリン酸マグネシウム

国際調和済みの添加物各条であるが、
USP, EP では、金属の規格が設定されている。 日局は重金属試験。

鉛 $10 \mu\text{g/g}$ (PDE $5 \mu\text{g/day}$)
カドミニウム $3 \mu\text{g/g}$ (PDE $5 \mu\text{g/day}$)

オプション1 10gでは $5(\mu\text{g/day})/10(\text{g}) = 0.5 \mu\text{g/g}$ は達成できない。
オプション2a 規格の高い鉛から、 0.5g 以下の錠剤であれば、PDE以下。
 $5(\mu\text{g/day})/0.5(\text{g})$ で、 $10 \mu\text{g/g}$ となり達成可能。

ステアリン酸マグネシウムが滑拓剤として1%使用されるとして、
鉛がステアリン酸マグネシウムのみから由来すると仮定すると、
 $0.5\text{g}/0.01$ で 50g の錠剤を作成してもPDE値以下となる。

Q3Dに関連する USPの状況

- General Chapters <232> and <233> became official February 1, 2013; meeting the requirements of the general chapters will be through a General Notices provision applied to drug product monographs.
- The General Notices provision proposed in Pharmacopoeial Forum 39(1) has been deferred and the original implementation date of May 1, 2014 will not become official.
- A new implementation date has not yet been established
- The Elemental Impurities Expert Panel reporting to the Chemical Analysis Expert Committee **will revise General Chapter <232> Elemental Impurities—Limits to align with the ICH Q3D Step 2 limits.**

Q3Dに関連する USPの状況

- USP has formed a non-standards-setting Advisory Group to address implementation issues.
- Will consider implementation recommendations to USP as it relates to the General Notices provision.
- Expectation that it will conclude its work expeditiously so that a new implementation date can be established.

Advisory Group

Jon Clark, FDA

David Gaugh, GPhA

John Kauffman, FDA and ICH Q3D Rapporteur (current)

David Klug, IPEC–Americas

John Leighton, FDA

Robert Osterberg, USP Toxicology Expert Committee

John Punzi, CHPA(Consumer Healthcare Products Association)

Mark Schweitzer, ICH Q3D Rapporteur (through Step 2)

Phyllis Walsh, NJPQCA (New Jersey Pharmaceutical Quality Control Association)

Q3Dに関連する EPの状況

- In their **July session**, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decided to delay the application of the current EMA Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents to existing marketed products (transition: 1 September 2013) until the ICH Q3D guideline for elemental impurities will have been finalised. (the deadline for comments **by December 31, 2013**.)
- the Ph. Eur. Commission has decided to **defer publication in Ph. Eur. Supplement 8.1 of the revised version of the general monograph Substances for pharmaceutical use (2034) that cross-references Chapter 5.20**. As a consequence, chapter 5.20 Metal catalyst or metal reagent residues will not now become legally binding as of 1 April 2014.

今後の予定と注意点

- Q3Dステップ2文書は、日本語に翻訳を完了し、10月4日～11月29日にかけて、厚生労働省のホームページでパブリックコメントを求めている。
(他極も2013年12月までにパブコメ終了をめざしている)
- 2014年1～6月の間に電話会議でパブリックコメントのレビュー
- 2014年6月 ICH(USA)対面会合を予定(ステップ4の可能性?)。

- 原薬、添加物、製造機器、水、容器施栓系について評価が必要となる。
- 既存の市販薬は各極の規制による。
ジェネリック医薬品に関しても今後の規制側の課題。
- 試験方法は、今後、薬局方検討会議(PDG)で調和される予定
規格試験法ではできるだけ原子吸光光度計等の適用が考えられる。
金属を個別に測定でき、かつ、検出感度の高いICP-MS等の装置がどの程度必要となるか？
- リスクアセスメントに関しては、今後トレーニングドキュメントをICHでも用意することが提案されている。

Q3D厚生労働科学研究班(2013～)

研究代表者:大野泰雄, 研究分担者:広瀬 明彦, 四方田 千佳子

研究協力者

- ・Q3Dガイドラインのあり方
- ・金属分析法の検討

Q3DEWG

三島 雅之
植西 祐子
東 利則

製薬協からご参加

大久保恒夫
井越 伸和
岡鼻 仁生
福津 直人
宮部 孝彦
百瀬 陽介
山下 博子
若林 三都子

オブザーバー依頼者

荒田 智裕(輸液)
木嶋 敬二(添加剤)