

医薬品品質フォーラム 第15回シンポジウム

**ICH金属不純物のガイドライン(ステップ2)
アセスメントの進め方**

**ICH Q3D専門家作業部会副トピックリーダー
大日本住友製薬(株)技術研究本部分析研究所
植西 祐子**

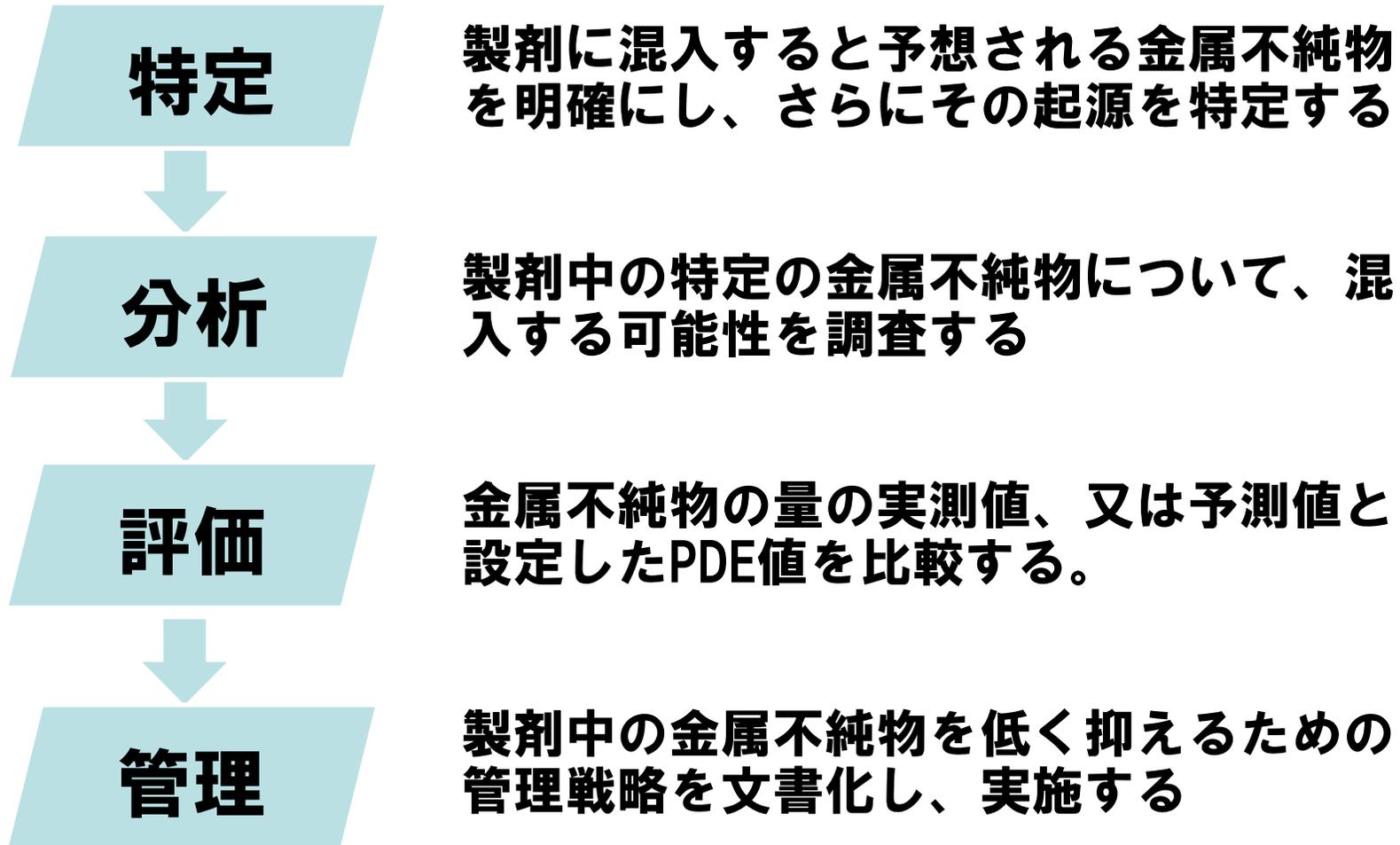
本日の内容

- I. アセスメントの進め方
 1. 特定
 2. 評価(分析及び測定)
 - ① リスクアセスメントの例
 - ② 濃度限度値の換算方法
 - ③ オプションの計算例
 3. 評価の概要
 4. 管理
- II. お願い

Q3D ステップ2ガイドライン 目次

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—分析及び測定
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
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
6	スペシエーション
7	分析方法
8	金属不純物に関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
	参考文献
	用語
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

アセスメントの進め方

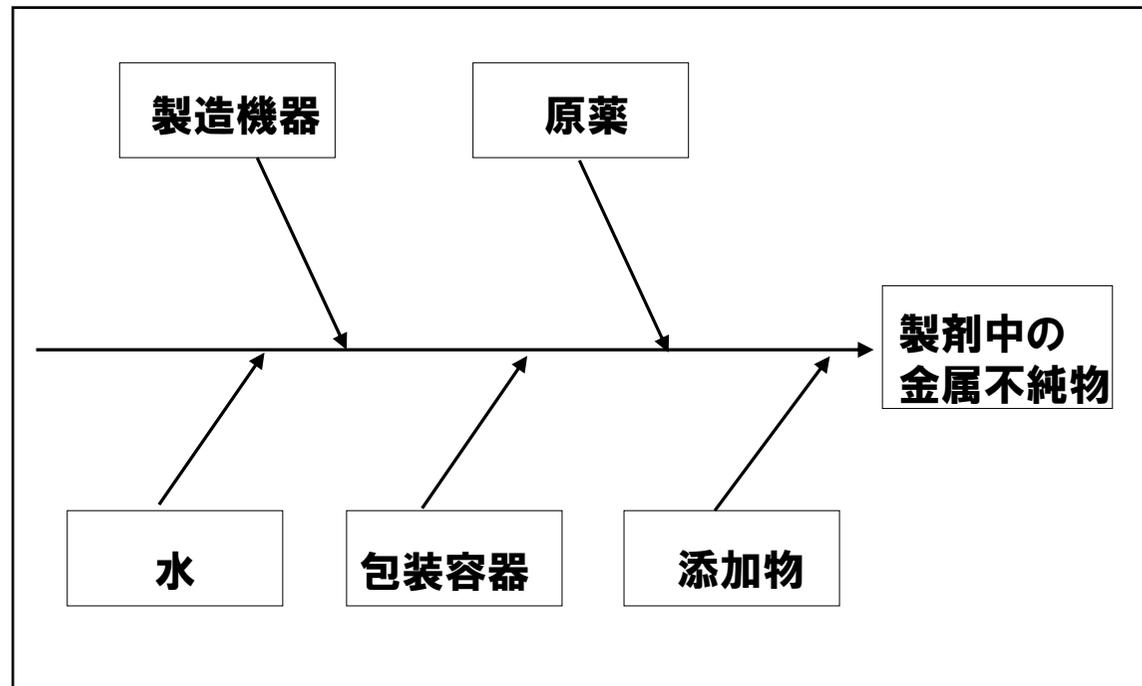


ICH Q3C 残留溶媒ガイドラインとの違い

	Q3C(残留溶媒)	Q3D(金属不純物)
対象	原薬、添加物、製剤の製造及び精製に用いた溶媒	意図的に添加した試薬等だけでなく、環境由来、製造設備及び容器施栓系からの溶出物も含まれる
クラス分け	毒性に基づく (クラス1、2、3)	毒性に基づく (クラス1、2a、2b、3、4)
濃度換算	クラス2の溶媒につき、2つのオプション	オプション1、2a、2b、3
アセスメント	特に記述なし	ICH Q9に従う 管理閾値(PDE値の30%)の考え方を導入
試験法	汎用のGC	高感度な ICP-MS 又は ICP-AES

特定 ～混入起源～

- ✓ 原薬、試薬、出発物質又は添加物の製造のために意図的に添加した結果、残留する金属（触媒など）
- ✓ 製剤の製造に用いられる原薬、試薬、水、出発物質又は添加物に混在する可能性のある金属
- ✓ 原薬、製剤の製造機器から混入する可能性のある金属
- ✓ 包装容器から原薬、製剤に漏出する可能性のある金属



特定

～考慮すべき金属～

- **クラス1の金属及び元素**
- **意図的に添加した触媒又は試薬由来：**
 - ✓ 容易に特定できる。主にクラス2及び3の金属
- **相対的に高い存在量の金属、添加物又は試薬中の金属：**
 - ✓ 鉍物由来の試薬、添加物など（量にバラツキあり）
- **製造設備由来：**
 - ✓ 混入する可能性は低く、設備に依存
 - ✓ 製造工程の知識、設備の選択、設備の適格性評価及びGMP遵守により低く抑えることが可能
- **容器施栓系由来：**
 - ✓ 液剤及び半固形製剤で溶出する可能性高い

特定

～考慮すべき金属(クラス分け)～

	含まれる金属不純物	リスクアセスメントの要否
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	意図的に添加される場合にのみ必要
クラス3	Sb, Ba, Li, Cr, 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	不要 (混入する場合は他のガイドライン及び各極の規制に従う)

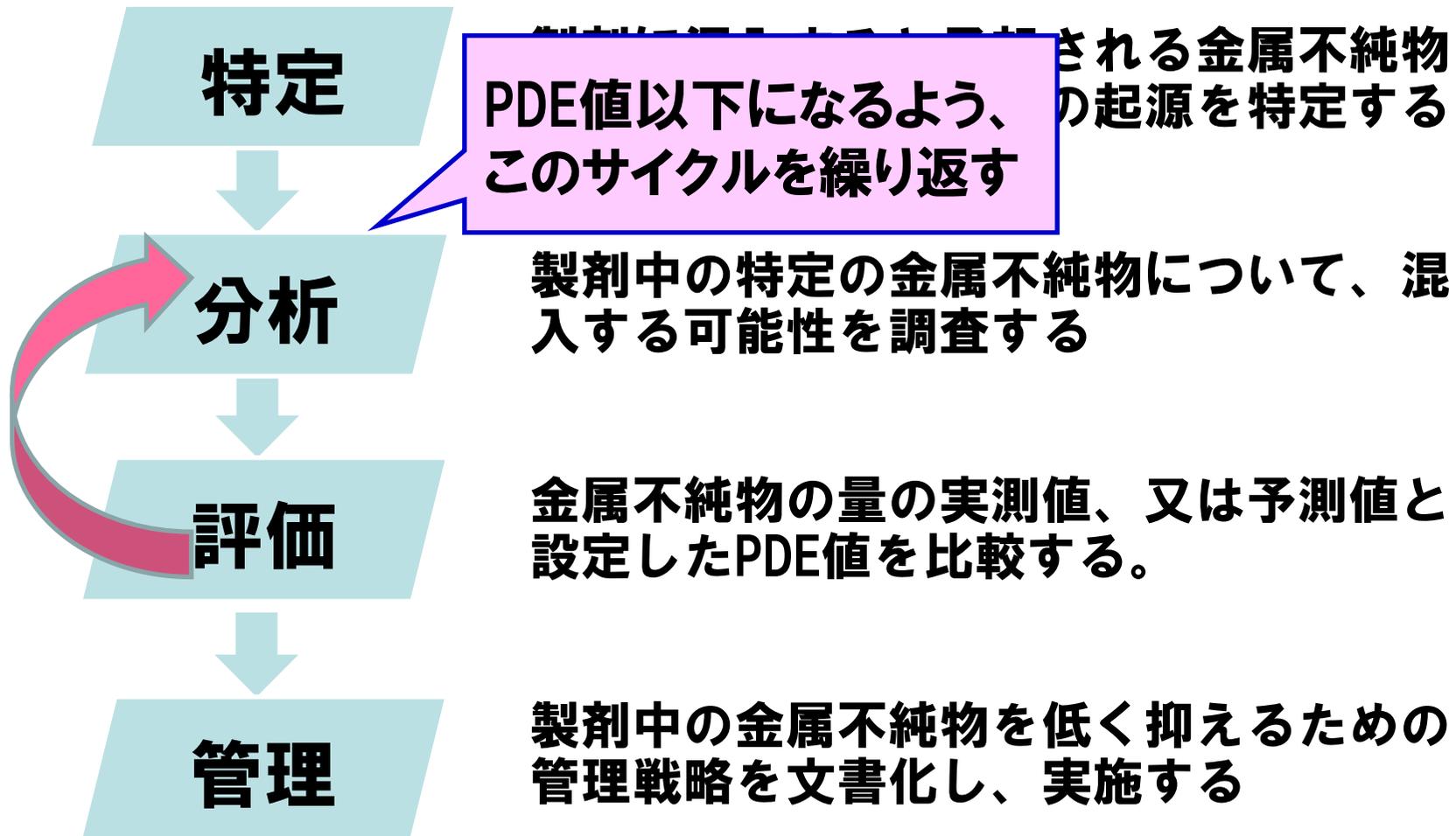
評価(分析及び測定)

1. 情報及びデータの収集

- ✓ 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

2. 特定した金属不純物の量とPDE値を比較

評価(分析及び測定)



リスクアセスメント例

例) 最大1日投与量2.5gの経口固形製剤

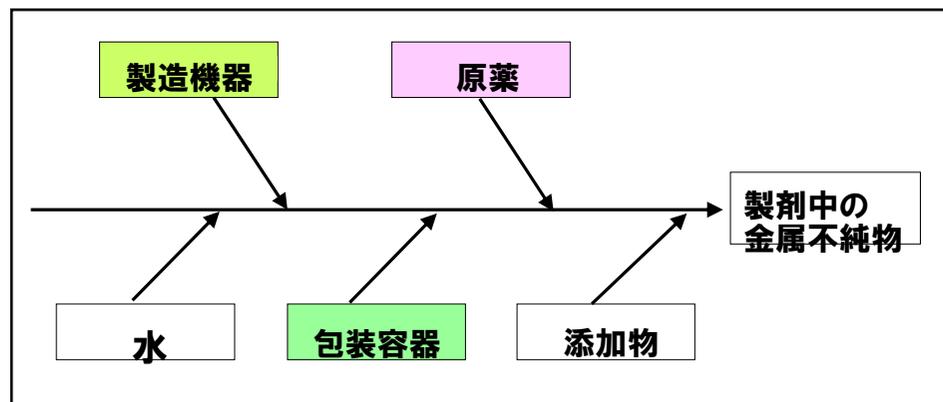
構成成分	摂取量(配合量) (g)
原薬	0.200
MCC	1.100
ラクトース	0.450
リン酸Ca	0.350
クロスポピドン	0.265
ステアリン酸Mg	0.035
HPMC	0.060
二酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
製剤	2.500

リスクアセスメント例 ～特定～

各成分ごとに、混入する可能性のある金属を特定する

成分	混入の可能性のある金属不純物			
	意図的に添加	天然由来	製造機器由来	包装容器由来
原薬	Pd, Ni	As	Ni	なし
MCC	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
ラクトース	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
リン酸Ca	なし	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	なし
クロスポピドン	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
ステアリン酸Mg	なし	As, Cd, Hg, Pb	Ni	なし
HPMC	なし	As, Cd, Hg, Pb	なし	なし
二酸化チタン	なし	As, Cd, Hg, Pb	V	なし
酸化鉄	なし	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	なし

供給業者からの情報
又はデータから



類似した工程、容器に関する業者からの情報
又はデータ、これまでの経験、知見から

リスクアセスメント例

～評価(分析及び測定)～

構成成分	実測値 (μg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	ND	0.5	ND	ND	20	ND	50
MCC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
ラクトース	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
リン酸Ca	1	1	1	1	*	10	5
クロスポピドン	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
ステアリン酸Mg	0.5	0.5	0.5	0.5	*	ND	0.5
HPMC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
二酸化チタン	20	1	1	1	*	1	ND
酸化鉄	10	10	10	10	*	2000	50

各成分で実測し、
状況を知る

* :測定せず
ND:検出されず

リスクアセスメント例

～評価(分析及び測定)～

各実測値に、各成分の一日摂取量を乗じた結果

成分	一日摂取量 g	金属不純物の一日総摂取量 μg						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	0.2	0	0.1	0	0	4	0	10
MCC	1.1	0.11	0.11	0.11	0.11	0	0	0
ラクトース	0.45	0.045	0.045	0.045	0.045	0	0	0
リン酸Ca	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0	3.5	1.75
クロスポピドン	0.265	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0	0	0
ステアリンMg	0.035	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0	0	0.0175
HPMC	0.06	0.006	0.006	0.006	0.006	0	0	0
二酸化チタン	0.025	0.5	0.025	0.025	0.025	0	0.025	0
酸化鉄	0.015	0.15	0.015	0.015	0.15	0	6	0.75
各成分の金属量を加算し、一日摂取量を算出する								
一日摂取量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)		1.2	0.8	0.7	0.7	4.0	9.5	12.5
PDE, $\mu\text{g}/\text{day}$		5.0	15	5.0	40	100	120	600

濃度限度値の換算方法

オプション1: 計算を容易にするため、**製剤の1日摂取量を10gとして**、各構成成分に共通な許容濃度を算出する方法

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

オプション2a: **製剤の1日最大摂取量を用いて**、各構成成分に共通な許容濃度を算出する方法

オプション2b: **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方法**(ある成分ではオプション1、2aよりも高くする、他の成分で許容濃度を低くする必要がある)

オプション3: 最終製剤での分析。製剤の最大1日総投与量から、各金属の許容濃度を求める方法

オプション1の計算例

製剤の1日摂取量を10gとして、各構成成分に共通な許容濃度を算出する方法

PDE値の1/10 (g)
各成分で同じ限度濃度となる

構成成分	最大許容濃度 (μg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
MCC	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
ラクトース	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
リン酸Ca	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
クロスポピドン	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
ステアリン酸Mg	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
HPMC	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
二酸化チタン	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
酸化鉄	0.5	1.5	0.5	4	10	12	60

1日最大摂取許容量, μg	1.25	3.75	1.25	10	25	30	150
PDE, μg/day	5.0	15	5.0	40	100	120	600 ¹⁶

オプション2aの計算例

製剤の1日最大摂取量を用いて、各構成成分に共通な許容濃度を算出する方法

PDE値の1/2.5 (g)
各成分で同じ限度濃度となる

構成成分	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
ラクトース	2	6	2	16	40	48	240
リン酸Ca	2	6	2	16	40	48	240
クロスポピドン	2	6	2	16	40	48	240
ステアリン酸Mg	2	6	2	16	40	48	240
HPMC	2	6	2	16	40	48	240
二酸化チタン	2	6	2	16	40	48	240
酸化鉄	2	6	2	16	40	48	240

1日最大摂取量 (μg)	5.0	15	5.0	40	100	120	600
PDE, μg/day	5.0	15	5.0	40	100	120	600 ¹⁷

オプション2bの計算

実測値から、各成分の最大許容濃度を見積もった値

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方法

構成成分	一日摂取量g	最大許容濃度 (μg/g)						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	0.2	—	5	—	—	500	—	2000
MCC	1.1	0.5	5	1	10	—	—	—
ラクトース	0.45	0.5	5	1	10	—	—	—
リン酸Ca	0.35	5	5	5	40	—	125	475
クロスポピドン	0.265	0.5	5	1	10	—	—	—
ステアリン酸Mg	0.035	5	10	5	100	—	—	50
HPMC	0.06	2.5	5	1	10	—	—	—
二酸化チタン	0.025	40	20	10	25	—	50	—
酸 ¹	最大許容濃度に各成分の摂取量を乗じて、合計した値が、PDE値以下であること			50	200	—	5000	2000
1日最大摂取量 (μg)		4.3	14.5	4.8	39.9	100	120	598
PDE, μg/day		5.0	15	5.0	40	100	120	600

オプション3の計算例

オプション3:最終製剤での分析。製剤の最大1日総投与量から、各金属の許容濃度を求める方法

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

		最大許容濃度 ($\mu\text{g/g}$)						
	1日摂取量 (g)	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
製剤	2.5	2	6	2	16	40	48	240
1日最大摂取量 (μg)		5	15	5	40	100	120	600

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

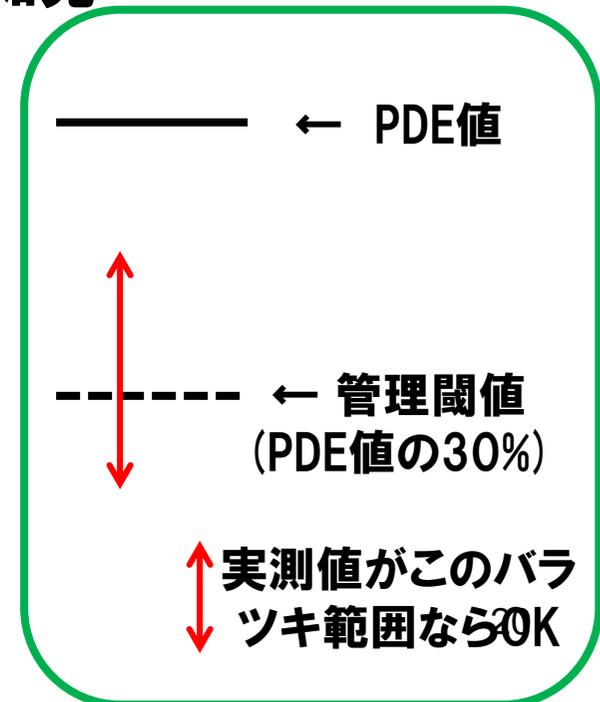
- ✓ 更なる製造工程の改良による、除去効果の改善
- ✓ 天然存在量
- ✓ 特定の起源からの金属不純物量に関する知見

- 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

ただし、次のバラツキは考慮すべき

- ✓ 分析方法のバラツキ
- ✓ 特定の起源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



アセスメント例 ～まとめ～

金属ごとに表を再構成

総量と管理閾値(PDE
値の30%)を比較し、ア
クションを考える

元素	1 意図的に 添加	2 天然 由来	3 製造機器 由来	4 包装 由来	5 総量 μg/day	6 バラツキ の受入れ	7 管理閾値	8 アクション
As	なし	すべての 添加剤及 び原薬	なし	なし	0.8	可能	4.5	更なる管理 は不要
Cd	なし	すべての 添加剤	なし	なし	0.7	可能	1.5	更なる管理 は不要
Hg	なし	すべての 添加剤	なし	なし	0.7	可能	12	更なる管理 は不要
Pb	なし	すべての 添加剤	なし	なし	1.2	可能	1.5	更なる管理 は不要
Pd	原薬製造 時の触媒	なし	なし	なし	4.0	可能	30	更なる管理 は不要
Ni	原薬製造 時の触媒	なし	原薬及び 3つの添 加剤	なし	12.5	可能	180	更なる管理 は不要
V	なし	なし	3つの添 加剤	なし	9.5	可能	36	更なる管理 は不要

管理

😊 **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（定期的な検証試験で確認）

😞 **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方法の再検討

例えば

- ✓ 金属不純物を**低減できる製造工程中のステップ**の特定
- ✓ **工程内又は上流での管理**の実施
- ✓ 原材料又は添加物での**規格の設定**
- ✓ 原薬での**規格値の設定**
- ✓ 製剤での**規格値の設定**
- ✓ 製剤製造工程での、局方規格に適合する原材料の使用
- ✓ 適切な容器施栓系の選択

規格を設定する場合は
前述のオプションのい
ずれかを用いる

お願い

**混入する可能性のある金属及び元素不純物は
個々に特定、分析、評価し、適切に管理することが
これまで以上に求められている**



**当ガイドラインは三極その他の国々で公表されており、
現在パブリックコメントで意見、情報を募集している。
アセスメントの具体的な進め方は各社各様と思うが、
より良い方法があれば、ぜひご提案ください**

ICH Q3Dの国内EWGメンバー

規制当局

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

国立医薬品食品衛生研究所

(独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)

四方田千佳子

広瀬明彦

東利則

産業界

日本製薬工業協会 (JPMA)

中外製薬 (株)

大日本住友製薬 (株)

三島雅之

植西祐子

