

医薬品不純物及び E&L のリスク評価に関する ICH Q3 ガイドラインにおける取り組み

発 表 者：広瀬 明彦（元 国立医薬品食品衛生研究所
現 安全性評価技術研究所）

1. はじめに

ICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）は 1990 年に日米 EU のそれぞれの規制当局と医薬品業界の代表により三極における医薬品審査基準の標準化を目的として設定され、新規医薬品の品質、有効性、安全性の評価に関する技術的なガイドラインなど、これまで 60 以上のガイドライン文書を作成してきた。2015 年からは、それまでの参加国の同意に基づく会議体であったのが、スイス法に基づく法人組織に改革され、設立時の三極に加えて、カナダやスイス、ブラジル、中国、シンガポール、韓国などの規制当局や、医薬品関連の国際的な業界団体もメンバーとして加わるなど以前より拡大化している。現在、品質に関するガイドラインは Q14 まで設定されており、不純物に関する Q3 ガイドラインは A-D までの 4 種類が完成している。最新の Q3E ガイドラインは医薬品・生物製剤の抽出物及び浸出物（E&L）に関する評価と管理として、現時点ではガイドライン案の作成中の段階である。また、Q3C（残留溶媒）と Q3D（元素不純物）に関しては、Maintenance Procedure として溶媒や投与経路の追加等を目的とした作業会議が継続して行われている。この度の ICH Award の受賞にちなんで、私が 10 年あまりに渡って携わってきた Q3C 及び Q3D ガイドラインにおける追加溶媒や元素不純物の基準値等の設定法に関する話題と E&L を評価する際の課題について紹介したい。

2. ICH ガイドライン作成手順

ガイドライン作成手順としては、ICH 総会に対してガイドラインの必要性や作成計画等に関してコンセプトペーパーと事業計画が提案され、議論・承認を受けた後にトピックとして設定される。その後、加盟団体からトピックに関連する専門家の推薦を受けてガイドライン作成のための専門家作業部会（EWG）が設置され、EWG がガイドライン原案の作成にとりかかる。作成手順は表 1 に示すように、いくつかのステップで構成されており、各ステップにおける承認やパブリックコメント等の意見募集の後に、ICH 総会において合意文書として成立するという過程をたどる。最終的には、各地域の規制体系に合わせた規制が公布、施行されることをもって最終ステップ 5 に至ることになる。

表 1 ICH ガイドラインの作成ステップの概要

Step	実施内容
Step1	専門家作業部会（EWG）で技術ドキュメント（ガイドライン案のベース）を作成
Step2a	技術ドキュメントが総会で承認
Step2b	技術ドキュメントが総会の規制当局代表者により承認
Step3	ICH の各地域・国の規制当局によるガイドライン案の公表、パブリックコメント後に EWG による修正
Step4	修正ガイドライン案が総会の規制当局代表者により最終合意
Step5	ICH の各地域・国の規制当局においてガイドライン実施（通知）

3. PDE 設定の原則

不純物に関する Q3 ガイドラインには、品質管理における原薬と製剤中の不純物の総合的な管理基準を定めた Q3A と Q3B ガイドラインがあるが、当時の分析技術等も加味したもので、医薬品製剤の各構成化学物質成分の純度を確保する目的でもあり、必ずしも毒性学的な評価を加味した管理基準値ではない。それに対して不純物として、比較的残留しやすい溶媒については、Q3C ガイドラインにおいて、その毒性学的な評価を行い、農薬や環境汚染化学物質で評価されている手法と同様に許容一日ばく露量に基づいて、管理基準が定められることとなった。その際許容一日ばく露量の設定手法としては、原理的には、WHO や FDA などで設定されてきた Acceptable Daily Intake (ADI) や Tolerable Daily Intake (TDI) と同様の手法に基づいた図 1 に示す計算式に従って算出されるが、WHO 等で設定された許容量との混同を避けるために、Q3C ガイドラインでは、許容一日ばく露量に対して Permitted Daily Exposure (PDE) という用語を新たに定義した。

$$PDE \text{ (mg/day)} = \frac{NOEL^* \text{ (mg/kg/day)} \times \text{ヒトの体重(50 kg)}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

F1 = 種間で外挿を行うための係数
 F2 = 個人間のばらつきを考慮した係数
 F3 = 毒性試験の期間が短い場合に適用する変数
 F4 = 重篤な毒性の場合に適用される係数
 F5 = NOEL が得られていない場合に適用する変数

* : PDE 設定の出発点 (POD: Point of Departure) は NOAEL ではなく **NOEL** である

図 1 PDE の算出方法

Q3C の PDE 算出の原則は、Q3D に受け継がれているが、Q3C は経口製剤が念頭に置かれたガイドラインであるのに対して、Q3D では更に静注や吸入ばく露に関する PDE も設定されている。そのため、Q3D ガイドラインでは静注や吸入による毒性データがない場合に、経口ばく露に基づく PDE から他のばく露経路による PDE を設定する考え方や、医薬品の投与期間が短い場合に応じた PDE の適用方法についても言及している。また、新たなリスク評価手法としてベンチマークドース手法や、遺伝毒性発がん物質

に適用されるリスク評価法として、 10^{-5} 発がんリスクを元素不純物の PDE 設定に適用している。さらに、Q3D ガイドラインでは、Q3A や Q3B の対象外である製造設備及び器
止栓系から浸出して医薬品に混入する元素不純物を管理することが規定されており、
元素不純物に関しては後述する Q3E ガイドラインより先行して E&L 管理の一部が取り
込まれていることが特徴的である。

4. 経皮ばく露の評価法

Q3D ガイドラインの改定作業においては、元素不純物の経皮ばく露による PDE の設定
が行われ、Appendix 5 が追加されている。一般的なばく露経路間補正の方法は、経口ば
く露の吸収率と比較して補正することがガイドライン本文に示されている。しかし、ほ
とんどの元素不純物の全身影響の指標となる経皮から体循環への吸収率は 1%未満であ
ることが知られていることから、一部の元素を除いて包括的な値として皮膚修正係数
（Cutaneous Modifying Factor : CMF）を各々の注射剤の PDE に乗じて算出するという
手法を取り入れた。1%未満という低い吸収率を考慮すると CMF は 100 とすることもで
きるが、一方で経皮吸収率に関する信頼できる確かなデータが無いことを考慮して、ほ
とんどの元素の CMF を 10 とするという安全側に考慮した対応をとっている。一方、金
属類の経皮ばく露では感作性も考慮する必要があると考えられたが、これに関しては、
体内に吸収される全身ばく露量ではなく、局所のばく露濃度の方が重要であることが知
られている。しかし、感作された人におけるアレルギー惹起反応は極めて低濃度から誘
発されることも知られており、完全な管理基準値を決めることは困難であった。そこで
EWG では、EU の消費者製品における管理基準である浸出基準を採用して、典型的な軟膏
製剤に混入が許容される濃度基準として（Cutaneous and Transcutaneous
Concentration Limit : CTCL）を導き出した。CTCL が設定された元素はニッケルとコバ
ルトのみである。たとえば一日当たりの製剤投与量が 1 g の場合、PDE 値に基づくと製
剤中に 50 $\mu\text{g/g}$ まで許容されるが、この濃度は CTCL の 35 $\mu\text{g/g}$ を超えるため CTCL によ
る製剤管理が優先される。経皮ばく露における感作性物質に対する管理方法として、PDE
と CTCL で示される 2 つの基準値で管理するという新たな管理方法が導入された。

5. E&L のリスク評価の課題

医薬品に混入する可能性のある不純物は、薬効成分や賦形剤などの医薬品製剤の構成
成分の合成過程の副生成物や分解物などに限らず、製剤を包む容器や製造設備などから
の浸出による混入も懸念されるところである。特に注射剤などの溶液製剤においては、
容器等に使用されている合成樹脂からの浸出成分に注意を払う必要性が指摘されてき
た。更に近年では生物製剤の製造設備は、従来の金属製から単回使用（シングルユース）
による合成樹脂製品に置き換えられる傾向になってきている。これらの製品は従来の合
成樹脂よりも先端的な機能を有することも多く、新規の製造設備などからの浸出物の混

入によるリスクを、従来の合成樹脂からの浸出管理手法より体系的に管理する基準策定の必要性が高まってきていた。そこで、国際的に標準化された管理基準を作成するために 2020 年に Q3E ガイドラインの EWG が設置され議論が始まったところである。

まずは、容器施栓系からの E&L の同定が必要であるが、医薬品製剤の構成成分に含まれる不純物とは異なり、容器施栓系の合成樹脂製品から浸出する可能性のある物質は極めて多種にわたる。さらに、それらの製造に使用される化学物質の成分が全て明らかにされていないことも多く、容器施栓系からの浸出物を同定するための試験が必要となる。典型的には、抽出試験と浸出試験が必要となるが、最終的には製剤に一定程度以上浸出する可能性のある化学物質を同定して評価することが必要となる。しかし、E&L 不純物の由来が医薬品製剤の本体の構成成分とは全く異なるため、Q3A や Q3B の管理閾値等は適用できない。そのため、健康影響リスクに基づく管理閾値の設定が必要となった。一方で E&L 物質のほとんどは一般的な工業化学物質であり、多くの化学物質において PDE を設定できる毒性情報が得られていない。そこで、管理閾値の設定にばく露レベルの少ない化学物質を包括的管理する毒性学的懸念の閾値（Threshold of Toxicological Concern : TTC）の概念を導入する必要がある。TTC は、それ以下のばく露量では明らかな有害影響が現れないとするばく露閾値として設定され、毒性の種類毎に TTC が設定できる。最も毒性の感度が高い遺伝毒性発がん物質については、ICH M7（潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドライン）により 1.5 µg/day と設定され、これは E&L の評価にも有効であると考えられる。一方で、発がん性は予測されないが TTC よりも高く検出される化学物質の評価には、非発がん影響の TTC の設定も必要となる。Q3E では、このあたりの議論に焦点が当てられており、ガイドラインの成立が待たれるところである。

6. おわりに

Q3E ガイドラインの成立による新しい管理閾値が設定されたとしても、その TTC の運用には高懸念物質（cohort of concern）を例外とする条件が必要であること、管理閾値以下の検出量でもその化学物質が高懸念物質でないことを確認する必要もある。さらに、構造的に毒性が弱いと推定できる物質については、ばく露状況により管理閾値を越えてもリスクを許容できる場合もありえる。つまり、Q3E ガイドラインの成立後には、ばく露状況や毒性評価に応じたより高度なリスク評価が重要となることが想定される。

7. 参考文献

Q3D は平成 27 年薬食審査発 0930 第 4 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知として、Q3C(R6)、Q3C(R8) 及び Q3D(R2) は、平成 30 年薬生薬審発 0719 第 3 号、令和 3 年薬生薬審発 0813 第 3 号及び令和 5 年薬生薬審発 0120 第 1 号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知としてそれぞれ発出されている。