



ICHの最新動向

厚生労働省医薬食品局審査管理課

1

内容



- ▶ 開催概要
- ▶ 主な結果 (Seville会合)
- ▶ 次回会合までの見込み (福岡会合)
- ▶ 次回以降予定

▶ 2

開催概要-2011 Seville会合-



- ▶ 日時: 平成23年11月5日～11月10日
- ▶ 場所: スペイン・セビリア
- ▶ 参加者: 厚生労働省/総合機構
日本製薬協
米国FDA、PhRMA
EC/EMA、EFPIA 他

▶ 3

開催概要-2011 Seville会合-



- ▶ EWG/IWG等会合
 - ▶ Efficacy (E2B(R3), E2C(R2), E14-IWG)
 - ▶ Safety (S1A Informal, S10)
 - ▶ Quality (Q3D, Q11, Q-IWG)
 - ▶ Multidisciplinary (M1PtC, M2, M3(R2)IWG, M5, M7, M8)
 - ▶ その他 (MedDRA MB)
 - ▶ 下線付き:PMDA
- ▶ 濃い青字:NIHS

▶ 4

主な結果-2011 Seville会合-



- ▶ Step 4到達
 - ▶ S2(R1) 「遺伝毒性試験」 ガイドライン
 - ▶ M8 「CTD電子化申請様式」 Q&A
- ▶ 承認事項
 - ▶ Q-IWG 「品質関係ガイドライン作業部会」
留意事項文書3点
 - ▶ E2B(R3) 「個別症例安全性報告」
ガイドライン技術的文書3点

▶ 5

S2(R1) 「遺伝毒性試験」



- ▶ 2009年 step 4 文書完成
- ▶ 2011年11月 step4到達
 - ▶ FDA
- ▶ 2012年3月1日 Webinar
 - ▶ GCGメンバー対象に、S2ガイドラインについて説明
 - ▶ Background
 - ▶ Objective of the Guideline
 - ▶ Scope/Content of the Guideline
 - ▶ Implementation of the Guideline
 - ▶ Conclusion

▶ 6

M8
「CTD電子化申請様式」 Q&A 

- ▶ CTDの電子版(eCTD)について議論
 - ▶ 新医薬品の承認審査で使用
 - ▶ M2(電子化関係トピックの仕様開発グループ)から独立(ICH2010年秋会合時)
- ▶ M8 IWG/EWG
 - ▶ IWG:現行バージョンのメンテ
 - ▶ EWG:メンテ・バージョンアップ
- ▶ Step4到達: Q&A
 - v1.21 of the Change Request/Q&A

▶ 7

Q-IWG
「品質関係ガイドライン作業部会」 

- ▶ SC承認: 留意事項(PtC)文書3点
 - ▶ Process validation / continuous process verification
 - ▶ General considerations
 - ▶ Continuous Process Verification (CPV)
 - ▶ Pharmaceutical Quality System
 - ▶ Role of models in QbD
 - ▶ Categorisation of Models
 - ▶ Developing and Implementing Models
 - ▶ Model Validation and Model Verification
 - ▶ Documentation of Model related Information
 - ▶ Design space
 - ▶ Development of Design Space
 - ▶ Verification and Scale-up of Design Space
 - ▶ Documentation of Design Space
 - ▶ Life-cycle management of a Design Space
- ▶ セブリア会合にて活動休止

E2B(R3)
「個別症例安全性報告」 

- ▶ ICH2011秋会合における承認事項:
 - ▶ ガイドライン技術的文書3点
 - ▶ パブコメ終了: 2011年9月12日
~2012年1月31日
- ▶ 今後:
 - ▶ ICH2012春会合: パブコメ踏まえ議論
 - ▶ ICH2012秋会合: step4

▶ 9

次回会合までの見込み 

- ▶ Step 4到達
 - ▶ Q11「原薬の製造と開発」
ガイドライン
 - ▶ E14「QT延長及び重篤な不整脈の臨床評価」
Q&A
 - ▶ M3(R2)「非臨床試験の実施時期」
Q&A
- ▶ その他
 - ▶ S1A
 - ▶ E2C(R2)

▶ 10

S1A
「がん原性試験を必要とする条件」 

- ▶ 改訂内容:
 - ▶ 2年間ラットがん原性試験の省略
 - ▶ 特定の要件を満たす必要あり
- ▶ Informal WG
 - ▶ 2012年3月:コンセプトペーパー草案を提出
 - ▶ 了承されれば次回会合でWG設立

▶ 11

E2C(R2)「臨床安全性データの取扱い
市販医薬品に関する定期的安全性最新報告」 

- ▶ BenefitとRiskのバランスを考慮するための改訂
 - ▶ Benefitについても記載、評価の充実
- ▶ ガイドライン名変更
 - ▶ (前) Clinical Safety Data Management: Periodic Safety update Reports for Marketed Drugs
 - ▶ (後) Periodic Benefit Risk Evaluation Report
- ▶ step2へ
- ▶ 日本: パブコメ2011年3月までにスタート

▶ 12

パブリックコメント



▶ 厚生労働省トップページ

→ 国民参加の場

→ パブリックコメント(意見募集案)

→ パブリックコメントの募集案内等

(「電子政府の総合窓口」へリンク)

→ キーワードで絞り込む(「ICH」と入力)

▶ 13

次回以降予定



▶ 2012年6月2~7日

福岡

▶ 2012年11月9~15日

米国(サンディエゴ)

▶ 2013年春

欧州

▶ 14

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業：
医薬品の品質、有効性及び安全性確保のための手法の
国際的整合性を旨とした調査と妥当性研究

平成23年度班会議総会

バイオ医薬品の 新しい課題についての調査研究

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部
平林 容子

▶ 1

昨年度報告：Step 4到達は...?

◆EWG外のFDA専門家との意見調整が必要
(2011/1迄)

◆FDAは
「バイオ後続品の申請ガイダンス」を作成中
両者に重大な不一致が生じる可能性を懸念して、
現時点では最終合意に消極的 (判断時期 未定)

▶ Step 4の到達時期は不透明

▶ 次回のシンシナティ会議 (2011/6予定)
もしくはそれ以前?

▶ 2

今年度の研究成果

- ▶ S6(RI) EWGへの参加(メールベース)
- ▶ S6ガイドラインの補遺文書の作成
→step4到達 (2011.6.12)
- ▶ S6ガイドラインの補遺文書の和訳
- ▶ S6(RI) EWGでの議論に関連する諸問題
に対する検討

▶ 3

研究の目的

- ▶ 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)
におけるバイオ医薬品の非臨床安全性
試験法に関するS6ガイドラインの、
カテゴリーベースでの明確化
(clarification)と拡充(amplification)の必
要性に対応したアップデートの手段とし
ての補遺(addendum)策定の支援

▶ 4

研究班の構成

研究分担者
国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター毒性部 平林 容子

協力研究者
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第1部 真木 一茂
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第2部 松本 峰男
中外製薬株式会社 安全性研究部 渡部 一人
第一三共株式会社 安全性研究所 三分一所 厚司
塩野義製薬株式会社 開発薬事部 中村 和希
アンジェスMG株式会社 中澤 隆弘

オブザーバー
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査第1部 井上 達
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査第1部 小野寺 博志

▶ 5

研究方法

- ▶ S6ガイドラインの補遺策定にむけた専門
家ワーキンググループ(S6(RI) EWG)で
の活動
- ▶ これを支援する調査研究

▶ 6

これまでの経緯 (1)

- ▶ 2006年6月 ICH横浜会議
 - ▶ 既存ガイドライン見直しの必要性についての討議
- ▶ 2006年10月 ICHシカゴ会議
 - ▶ 改訂点の洗い出しを各極に要請
- ▶ 2008年6月 ICHポートランド会議
 - ▶ 各極から提案された改訂点を集約し、最終的に5項目に限定して、既存ガイドラインは保持したまま、このものの明確化とupdateを目的とした補遺を作成すること、この際、動物愛護(3Rs)の原則を考慮すること、で各極の合意が得られ、ICH S6(R1)として、EWGが構成された

▶ 7

S6(R1)EWG参加パーティ

- ▶ MHLW
- ▶ JPMA
- ▶ FDA
- ▶ PhRMA
- ▶ EU *1
- ▶ EFPIA *2
- ▶ Observers:
 - ▶ Health Canada
 - ▶ EFTA
- ▶ Interested parties:
 - ▶ BIO
 - ▶ IGPA
 - ▶ Regulatory Auth. Taiwan, India

*1 Rapporteur after Step 2:

Jan Willem van der Laan

*2 Rapporteur till Step 2:

Jennifer Sims

▶ 8

S6(R1)EWGメンバー (日本)

MHLW

- ▶ 平林 容子 国立医薬品食品衛生研究所
- ▶ 真木 一茂 (独) 医薬品医療機器総合機構
- ▶ 松本 峰男 (独) 医薬品医療機器総合機構

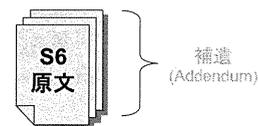
JPMA

- ▶ 渡部 一人 中外製薬(株)
- ▶ 三分一所 厚司 第一三共(株)
- ▶ 中村 和市 塩野義製薬(株)
- ▶ 中澤 隆弘 アンジェスMG(株)

▶ 9

S6ガイドライン補遺文書作成の目的

- ▶ 現行のS6ガイドラインに説明を加えることにより、バイオ薬品の効率的な開発促進と実験動物使用削減(3Rs)を目指す
- ▶ ケース・バイ・ケースの基本理念は変えない(原文)
- ▶ 5項目について補遺(Addendum)を作成する
 - ▶ 動物種の選択
 - ▶ 試験デザイン
 - ▶ 免疫原性
 - ▶ 生殖発生毒性
 - ▶ がん原性



▶ 10

これまでの経緯 (2)

- ▶ 2008年10月 ICHブラッセル会議
 - ▶ 討議を要するとされた項目に関して、専門家によるプレゼンテーションを含むブレインストーミング並びにドラフト作成準備
- ▶ 2009年6月 ICH横浜会議
 - ▶ ドラフト作成開始
- ▶ 2009年8～10月 電話会議
 - ▶ 論点の整理
- ▶ 2009年10月 ICHセントルイス会議
 - ▶ 補遺文書の完成/Step 2に到達

▶ 11

パブリックコメント提出者

- ▶ 日米EUの製薬企業 (20社超)
- ▶ ICH 規制当局 (FDA, EMA, MHLW/PMDA, PEI)
- ▶ 学術団体 (STP, ESTP)
- ▶ 動物愛護団体 (ICAPP, NC3R's)
- ▶ ICH以外の規制当局 (e.g. Health Canada, Singapore, Korea, China)

▶ 12

これまでの経緯 (3)

- ▶ 2009年10月 セントルイス会議(Step 2)
 - ▶ パブコメ収集 (2010年1-3月)
- ▶ 2010年6月 タリン会議
 - ▶ パブコメに基づく議論
 - ▶ Step 2ドキュメントへの討議内容の反映
 - ▶ 一部に意見の相違/時間切れになった討議事項
- ▶ 2010年 11月 福岡会議
 - ▶ パブコメや新たな知見などに基づく文書の改訂
 - ▶ Step4到達ならず

▶ 13

不調和の理由

- ◆ EWG外のFDA専門家との意見調整が必要 (2011/1迄)
- ◆ FDAは
 - ▶ 「バイオ後続品の申請ガイダンス」を作成中
 - ▶ 両者に重大な不一致が生じる可能性を懸念して、現時点では最終合意に消極的 (判断時期 未定)
- ▶ Step 4の到達時期は不透明
 - ▶ 次回のシンシナティ会議 (2011/6予定)
 - ▶ もしくは それ以前?

▶ 14

その後の経緯

- ▶ 2011年2月15日 FDAが補遺文書を了承
 - ▶ 発生生殖毒性試験の試験実施時期に関する確認作業(日本が一歩保守的だった為、補遺文書の最終確認の依頼があった)
- ▶ 2011年 2月21日 日本側の確認
 - ▶ 文書の体裁を整えるための提案
- ▶ 2011年3月4日 Lawyer check開始
- ▶ 2011年5月4日 Lawyer checkの終了
- ▶ 2011年5月20日 最終文書の了承
- ▶ 2011年5月23日 署名の送付
- ▶ 2011年6月12日 Step4到達

▶ 15

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PRECLINICAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY-DERIVED PHARMACEUTICALS S6(R1)

Parent Guideline dated 16 July 1997

Current Step 4 version

Addendum dated 12 June 2011 incorporated at the end of June 2011

▶ 16

S6(R1) Document History

First Codification	History	Date	New Edition/Revision
Parent Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals			
S6	Approved by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation.	6 November 1997	S6
S6	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies.	16 July 1997	S6
Addendum to the Parent Guideline			
S6(R1)	Approved by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation.	29 October 2009	S6(R1)
Current Step 4 version			
S6(R1)	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies. The Addendum has been incorporated into the parent Guideline which is now renamed S6(R1).	12 June 2011	S6(R1)

▶ 17

Step4最終合意文書の概要

結果的にStep3文書との違いは殆どなく合意に達した

18

S6(R1)ガイドラインの構成

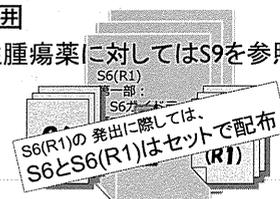
日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)
バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価S6(R1)
ステップ4版

- ▶ 第一部 = 現行ICH S6ガイドライン
- ▶ 第二部 = 新たに合意に達した補遺文書
 1. 緒言
 2. 動物種の選択
 3. 試験デザイン
 4. 免疫原性
 5. 生殖発生毒性
 6. がん原性

▶ 19

緒言

- ▶ 序: 第一部と第二部との関係について
 - ▶ 第二部は第一部を補完するものである。
 - ▶ 記載内容に差異がある場合は、第二部の記載が優先される。
- ▶ 適用範囲
 - ▶ 抗悪性腫瘍薬に対してはS9を参照する。



▶ 20

動物種の選択

<変更なし>

- ▶ 試験動物の種選択は原則として薬理作用に基づいて行う
- ▶ 組織交差反応性(TCR)は一般原則に含める
 - ▶ 動物組織のTCRは種選択には推奨されない
 - ▶ ヒト組織のTCRは、リスク予測に有用な情報(推奨)
- ▶ 外来抗原に対するモノクローナル抗体等の安全性評価方法
- ▶ 毒素・化合物を結合した抗体の安全性評価方法
- ▶ 動物種(1種/2種)の選択
 - ▶ 1種で評価可能な場合の明確化
 - ▶ 胚・胎児発生毒性試験における2種動物の必要性(特にウサギ)
- ▶ 代替モデルの利用について
 - ▶ 曝露量に基づく定量的なリスク評価には適さない
 - ▶ 初回投与量の決定は、代替モデルではなく、臨床候補品による方が適切

▶ 21

試験デザイン

<結果的には変更なし>

- ▶ 用量設定
 - ▶ 最高用量(PK/PDアプローチの適用)
 - ▶ 最高薬理用量あるいは臨床推定曝露量の10倍までの、より高い用量
 - ▶ ヒト-動物間で結合親和性や機能活性が異なる場合、それを考慮して、適切な曝露量のマージンを設定
- ▶ 試験期間
 - ▶ 反復投与毒性試験の最長期間は6ヶ月
 - ▶ 臨床で単回投与される場合でも、薬理作用の持続時間を考慮して、臨床試験期間を設定する
- ▶ 回復性
 - ▶ 少なくとも1試験で休業期間を設定すればよい
 - ▶ すべての用量でみる必要はない
 - ▶ どの用量を用いるかの妥当性は、申請者が説明する

▶ 22

免疫原性

<変更なし>

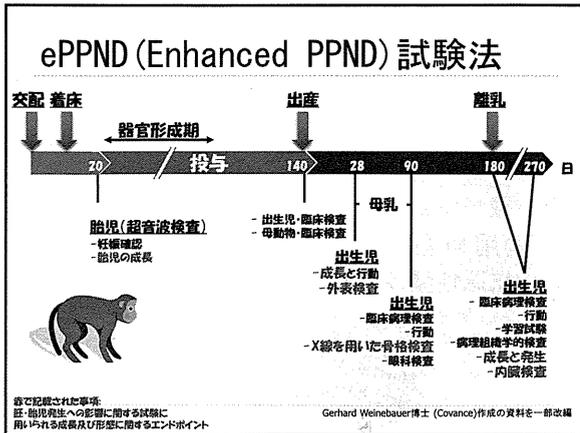
- ▶ 評価の意義
 - ▶ ヒトでの免疫原性を予測するものでない
 - ▶ 非臨床試験の結果の解釈や、試験デザインの設定に有用
- ▶ 評価の必要性
 - ▶ PK/PDが示され、有害な免疫反応が惹起されない限り、抗薬物抗体(ADA)の測定は必要ない

▶ 23

生殖発生毒性

- ▶ 一般的事項
 - ▶ 臨床候補品を用いた評価の推奨
 - ▶ 妊娠への有害作用を示唆する十分な科学的根拠があれば、非臨床試験は不要“under appropriate circumstances”という条件を追加
- ▶ 受胎能
 - ▶ ゲット菌類が適切な動物種である場合には交配試験による評価を行う
- ▶ NHPのみが適切な動物種の場合
 - ▶ NHPで評価することが望ましい(頭記一般的事項に従い、代替モデルなどではなく)
 - ▶ ePPND試験で評価する際は、
 - ▶ 第五相試験前に生後7日までの中間報告書を提出する
 - ▶ 一群当たりの妊娠動物数は生後7日の乳児で6~8例
 - ▶ それ以外は、ICHM3(R2)を参照
 - ▶ 目的はハザードの検出: 対照+2用量(科学的根拠によって1用量も可)

▶ 24



<変更なし>

がん原性：評価のあり方

- ▶ 懸念に応じて方策を講ずる
- ▶ 遺伝子改変マウス、ヒト遺伝性疾患、クラスエフェクト、標的分子の機能、他の試験等の情報も利用可
- ▶ がん原性が十分評価できる情報がある場合には、がん原性試験を実施することは適切でない
- ▶ 臨床でのリスクコミュニケーションやリスク管理に使用される
- ▶ 相同タンパク質を用いた試験の意義は限定的

▶ 26

<結果的には変更なし>

がん原性：試験実施の方法

- ▶ 十分な情報がある場合：
 - ▶ 追加非臨床試験をせず、情報に基づいた適切なリスクマネジメント
- ▶ 薬理作用から懸念がある場合(免疫抑制、増殖因子など)：
 - ▶ 予想される有害作用に対する適切なリスクマネジメント
 - ▶ 当該懸念を軽減したい場合、非臨床試験の追加提案可
- ▶ がん原性に関連した薬剤特性や作用が明確でない場合：げっ歯類を用いた試験を推奨しないことや具体的な追加試験の推奨をしないままです承された
 - ▶ 適切なエンドポイントを追加設定して毒性試験の中で評価
 - ▶ 懸念なし：非臨床試験の追加実施は望ましくない
 - ▶ 懸念あり：試験結果に基づき、適切なリスクマネジメント
 - ▶ 懸念を軽減したい場合、非臨床試験の追加提案可

▶ 27

<変更なし>

動物愛護の原則(3Rs)への貢献

- ①動物の苦痛の軽減(Refinement)
 - ▶ ePPND試験の実施：独立した胚・胎児試験(III 試験)が不要
 - ▶ 受胎能(サル)は反復投与試験(3ヶ月以上)で評価
- ②使用数の削減(Reduction)
 - ▶ 適切な動物種が2種の場合でも、長期反復投与試験を1種の動物で実施することは可能
 - ▶ 回復性試験を全用量で実施しない
 - ▶ 反復投与試験は2試験(FIHをサポートする試験と6ヶ月反復投与試験)で十分
 - ▶ 相同タンパクでの生殖発生毒性試験は十分な科学的根拠が必要
 - ▶ げっ歯類を用いた2年間のがん原性試験は奨めない
- ③代替法の活用(Replacement)
 - ▶ 本補遺には触れていないが、安全性評価のための新たなin vitro代替法を適用することは検討するべきである。これらの方法は、すべてのICH規制当局により信頼性が確認され承認されれば、現行の標準的方法の代替法として利用可能となる。

▶ 28

今後の予定

Q and Aの作成を念頭に改訂のポイントを整理し、何らかの形で公表(講演/執筆)

29

医薬品の安全性評価のための In vitro試験の国際動向

小島 肇(国立衛研)

発表内容

- ICH S10に関する*in vitro*光毒性試験
- ワクチン製剤の安全性評価
- *In vitro*パiroジェン試験

ICH S10に関する*in vitro*光毒性試験

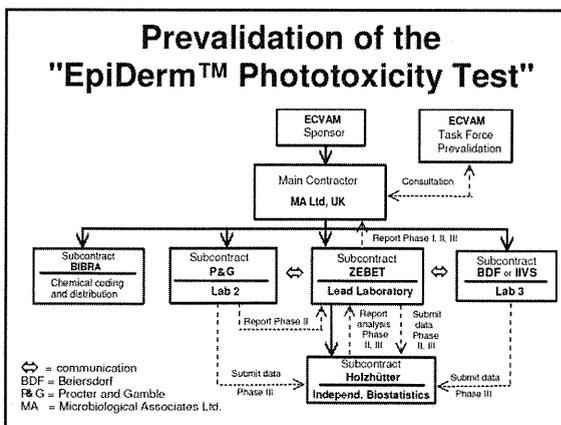
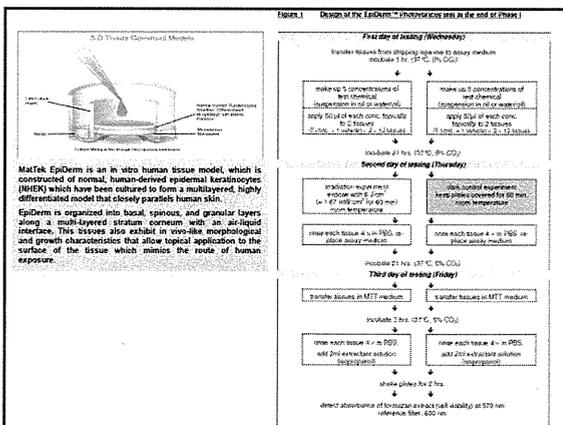
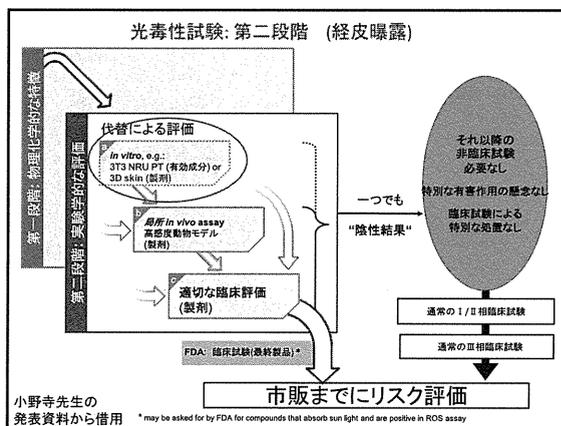


Table 4: Summary of Laboratory Results (MPE prediction model)

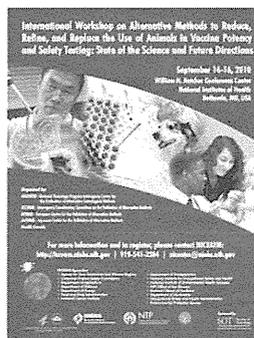
no	chemical	in vivo class	Ebersdorf			Procter & Gamble			ZEBET		
			Mean	variance	class	Mean	variance	class	Mean	variance	class
1	Chlorpromazine	pt	0.43	0.08	pt	0.22	0.03	pt	0.25	0.31	pt
2	Acetone hydrochloride	pt	0.47	0.27	pt	0.41	0.40	pt	0.77	0.02	pt
3	Bergamot oil	pt	0.41	0.08	pt	0.33	0.04	pt	0.60	0.04	pt
4	Neutral red	pt	0.36	0.11	pt	0.55	0.06	pt	0.42	0.25	pt
5	Tetracycline free base	pt	0.26	0.03	npt	-0.01	0.02	npt	0.12	0.00	pt
6	Penicillin G	npt	0.01	0.01	npt	-0.08	0.33	npt	-0.91	0.11	npt
7	Leucyl sulfate sodium	npt	0.02	0.01	npt	0.02	0.01	npt	0.01	0.01	npt
8	Octyl saicylate	npt	-0.05	0.03	npt	-0.07	0.05	npt	-0.04	0.03	npt
9	4-Methylbenzylidene camptor	npt	0.10	0.10	npt	-0.08	0.04	npt	-0.03	0.02	npt
10	Octyl methoxy cinnamate	npt	0.04	0.05	npt	0.03	0.02	npt	0.00	0.05	npt

3D皮膚モデルにおける現状と問題点

- 90年代のプレバリデーションから、予測性は3T3細胞を用いた光毒性試験と差はない。
- 外用剤を用いた場合に、ヒトで陽性を示す濃度の10倍の濃度でしか、陽性を示さないことがあった。3D皮膚モデルはヒトと同じ濃度で光毒性を検出することは困難だった。
- 定量的な予測性問題が解決されれば、感受性を考慮して、3D skinモデルの利用を併記すべきである。

ワクチン製剤の安全性評価

Vaccine Potency and Safety Testing Workshop



- NIH, Bethesda, Maryland
- September 14-16, 2010
- Organized by NICEATM-ICCVA with ECVAM, JaCVAM, and He Canada
 - SOT co-sponsorship
- Attended by nearly 200 scientists from 13 countries
- Presentations by:
 - Regulatory authorities
 - Experts from industry
 - Experts from academia
- Poster session

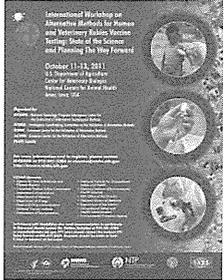
Human Vaccine Potency and Safety Testing: Recommended Priorities for Future 3Rs Efforts

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Highest Priorities: Potency Testing <ul style="list-style-type: none"> - Diphtheria and Tetanus toxoids - Pertussis (whole cell and acellular) - Rabies - Anthrax - DTP pentavalent vaccines - Inactivated Polio vaccine - Combined vaccines | <ul style="list-style-type: none"> ■ Highest Priorities: Safety Testing <ul style="list-style-type: none"> - Vero cell assay for Diphtheria - Transgenic mouse test for oral polio vaccine (OPV) - <i>In vitro</i> assay for Tetanus toxoid - Histamine (HSA) assay for Pertussis - Development of Massively Parallel Sequencing (MPS) and other emerging technologies |
|--|---|

Veterinary Vaccine Potency and Safety Testing: Recommended Priorities for Future 3Rs Efforts

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Highest Priorities: Potency Testing <ul style="list-style-type: none"> - Rabies - <i>Leptospira sp.</i> serovars - <i>Clostridium sp.</i> serovars - Erysipelas - Fish vaccines - Poultry vaccines - Foreign animal diseases - Non-adjuvanted vaccines - Those for which the functional antigen identified/characterized - Human & veterinary products for same organism - New vaccines | <ul style="list-style-type: none"> ■ Highest Priorities: Safety Testing <ul style="list-style-type: none"> - Extraneous agent testing when animals are still used—esp. avian vaccines - Inactivation testing for killed vaccines, e.g. rabies - Residual toxicity testing - Subunit protein or DNA vaccines - New vaccines |
|---|---|

International Workshop on Alternative Methods for Human and Veterinary Rabies Vaccine Testing: State of the Science and Planning the Way Forward



- Organized by NICEATM-ICCVAM with ICATM partners
 - October 11-13, 2011
 - National Centers for Animal Health, Ames, Iowa
- 80 participants, 12 countries
 - Industry, government, academe
- FDA and USDA requirements for rabies vaccine potency testing: "NIH challenge test"
 - Intracranial injection of live rabies virus
 - Unprotected mice develop clinical rabies and die
- Workshop addressed:
 - Refinement (less pain and distress)
 - Reduction
 - Replacement
- Public health significance
 - 70,000 human deaths annually worldwide
 - 15 million patients treated with post-exposure vaccines annually



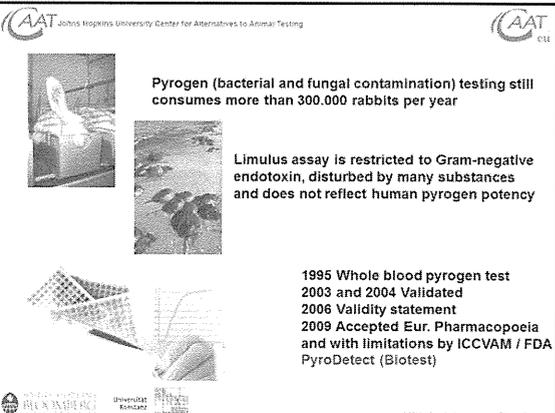
Conclusion of Rabies vaccine workshop

The workshop included sixteen plenary lectures and three breakout sessions focused on 1) near-term refinement and reduction opportunities for the currently required mouse rabies vaccine challenge test; 2) validation status, data gaps and implementation strategy for antibody quantification (serological) methods; and 3) validation status, data gaps and implementation strategies for *in vitro* antigen quantification methods.

- Upcoming Vaccine Alternatives Workshops**
- International Workshop on Alternatives to the Histamine Sensitization Test (HIST) for Acellular Pertussis Vaccines Workshop
 - Follow-up to the August 2011 Montreal Workshop
 - Proposed date: September 2012
 - International Workshop on Alternative Methods for *Leptospira* vaccine potency testing
 - Tentative dates: October 1-4, 2012, National Centers for Animal Health, Ames, IA
 - International Workshop on Alternative Methods for Human and Veterinary Clostridial Vaccine Potency Testing
 - Proposed date: Fall 2013

- 今後の展開**
- 日本も含め、有用な*in vitro*試験が研究・開発されている。
 - ワクチンの安全性評価に動物実験は今後も必要である。
 - 本分野のバリデーション実施のために必要な検体入手が難しく、簡単には実施できない。
 - 国立感染症研究所に今後の対応を依頼した。

***In vitro*パイロジェン試験**



Pyrogen (bacterial and fungal contamination) testing still consumes more than 300,000 rabbits per year

Limulus assay is restricted to Gram-negative endotoxin, disturbed by many substances and does not reflect human pyrogen potency

1995 Whole blood pyrogen test
2003 and 2004 Validated
2006 Validity statement
2009 Accepted Eur. Pharmacopoeia and with limitations by ICCVAM / FDA PyroDetect (Biotest)

CAAT Johns Hopkins University Center for Alternatives to Animal Testing

Bacterial pyrogens

Gram-negative bacterial cell wall

LPS (Lipopolysaccharide)

Medline publ. ~ 50 000

Gram-positive bacterial cell wall

LTA (Lipoteichoic acid)

Medline publ. ~ 1 000

EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE
BIOCOMBERG
Government Research

© 2013 Johns Hopkins University. All Rights Reserved

CAAT Johns Hopkins University Center for Alternatives to Animal Testing

<キットの反応原理>

サンプルの処理・単球の培養

免疫性因子誘発のサンプル (非病原菌) + 凍結血液 単球 (キットを含む)

発熱性因子があれば、インターロイキン1β (IL1-β) が代謝されます

サンプルと単球を混合し、1時間反応
CO₂ インキュベーターで1晩培養

ELISA試験

キットに含まれる IL-1-β 抗体を用いて、プレートリーダーで代謝された、IL-1-β を定量・測定

EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE

Conclusion

The validated methods using cryopreserved cells

- are an important standardisation
 - ⇒ widely applicable by overcoming limitations
 - availability of primary cells
 - exclusion of abnormal donors
 - test for infectious agents
- are reproducible and robust
- perform well in terms of predictive capacity
- should augment regulatory acceptance

Joint Research Centre

thp

CAAT Johns Hopkins University Center for Alternatives to Animal Testing

Toward a follow-up validation

- Set up a validation management group
- Design the validation study
- Choice of test materials and non-endotoxin pyrogens
- GLP?
- Suggested:
 - LTA and lysates of Gram-pos bacteria
 - Rabbit testing only for spike materials
 - Limited reproducibility re-assessment

EUROPEAN COMMISSION JOINT RESEARCH CENTRE
BIOCOMBERG
Government Research

© 2013 Johns Hopkins University. All Rights Reserved

今後の対応

- EUでは*in vitro*法が局方に記載されており、国際協調を求められている分野である。
- 日本としては、国際バリデーションの実施に協力していく意向である。

ICA

Speakers of the European Endotoxin and Pyrogen Testing Conference

Speakers of the European Microbiology Conference

Two European Conferences

Endotoxin & Pyrogen Testing and Microbiology

European Endotoxin and Pyrogen Testing Conference
8 May 2012, Frankfurt, Germany

European Microbiology Conference
9-10 May 2012, Frankfurt, Germany

Regulatory Developments, New Methods, Practical Experiences

Japanese Pharmacopoeia - the way forward endotoxin chapter
Changes in JP16 published 2011
■ Method to test
■ Water testing
■ Mycoplasma testing
BARBARA GERTEN, MERCK MILIPORE

ご静聴ありがとうございます

本取組への協力もよろしく
お願い致します

遺伝毒性不純物に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所
本間正充 (変異遺伝部)
阿曾幸男 (薬品部)

ICH M7ガイドライン: 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) 不純物の評価および管理の進捗状況

遺伝毒性(DNA反応性)不純物の管理

- ◆ ICHガイドライン(Q3A, Q3B)の問題点
 - ◆ 遺伝毒性不純物と判断された場合、どこまで減らせばいいか不明である
 - ◆ 臨床試験に使用する医薬品は対象としていない
- ◆ 遺伝毒性試験のパラダイムシフト
 - ◆ Hazard IdentificationからRisk assessment
 - ◆ TTC (毒性学的懸念の閾値) による遺伝毒性物質のリスク管理の進展
- ◆ 遺伝毒性不純物に関する欧米のガイドラインの発表
 - ◆ EMEAガイドライン"Guideline on the limits of genotoxic impurities" (2006.6)
 - ◆ FDAドラフトガイドライン"Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drugs Substances and Products: Recommended Approach and Acceptable Limit"(2008.12)

↓
2010年6月タリン会議でトピック化の承認

進捗状況の要点

- 2010年6月9日 タリン会議
 - コンセプトペーパー、ビジネスプランの承認
 - トピック化の決定
- 2010年11月8~11日 福岡対面会議
 - Step 1 Working Draft作成開始
 - ガイドラインタイトルの変更、適用範囲、一般原則
- 2011年6月13~16日 シンシナティ対面会議
 - Step 1 Working Draftの作成
 - 適用範囲の明確化、構造活性相関 (SAR)、リスクレベルの緩和策
 - 製造方法の管理と製品の品質管理: 変異原性不純物の管理戦略
- 2011年11月7~10日 セビリア対面会議
 - 製造工程と製品中の不純物の評価、不純物の管理、ドキュメンテーションの作成
 - シンシナティ会議で課題となった項目を中心に見直し
 - Step 1文書の完成

M7ガイドラインの構成

1. 諸言
 2. 適用範囲
 3. 一般原則
 4. ガイドラインを適用する時の注意点
 5. 製造工程と製品中の不純物の評価
 6. ハザード評価
 7. リスク評価
 8. 不純物の管理
 9. ドキュメンテーション
- 用語
付録

1. 緒言

- 医薬品有効成分の合成には反応性化学物質、溶媒、触媒などが使用され、化学合成や分解の結果として、原薬あるいは製剤中に微量の不純物が残留する。
- それらには発がん性のある不純物が含まれる可能性がある。
- 不純物の量および安全性確認はQ3A/Bで指針が示されているが、発がん性など、予期せぬ毒性に対する具体的な指針は限られている。
- 本ガイダンスでは潜在的発がんリスクを低減することを目的として、DNA反応性 (変異原性) 不純物の安全性、品質管理に適用される指針を示す。
- 本ガイダンスはQ3A/BおよびM3を補完する。

2. 適用範囲-1

対象として、

- 新原薬、新製剤、臨床開発中の医薬品
- 既存医薬品のうち新規不純物の混入並びに既存不純物の顕著な増加を伴う原薬の合成法の変更申請を行うもの
- 剤形変更等に伴い、新規分解物、既存の変異原性分解物レベルの増加が懸念される既存製剤
- 製造承認申請後の追加申請（新効能、新用量等）により新たな変異原性不純物による発がんリスクが懸念される場合
- 新規添加剤 (Novel Excipient)

7

2. 適用範囲-2

対象としないもの、

- 生物学的製剤/バイオテクノロジー応用医薬品、ペプチド、オリゴヌクレオチド、放射性医薬品、醗酵生成物、生薬及び動植物由来の医薬品 (ただし、醗酵生成物を原料とした半合成医薬品、有機化合物リンカーは評価の対象)
- 容器からの溶出物
- 抗悪性腫瘍薬
- 医薬品有効成分自体が遺伝毒性を有する場合
- 既存添加剤 (Existing Excipient)

8

3. 一般原則

- 本ガイダンスはDNA反応性物質を対象とする。これらの物質は、低用量でもDNAに損傷を与え、突然変異を誘発する可能性があり、閾値の証拠が十分に確立されていないため、医薬品に不純物として存在する場合、たとえ低用量でもがんを引き起こす可能性は否定できない。
- このタイプのDNA反応性発がん物質は一般にAmes試験で検出することができる。
- Ames試験陰性の遺伝毒性物質は、概して閾値を持ち、不純物として存在する程度のレベルではヒトに対して発がんリスクを増加させるような脅威を与えるものではない。
- したがって、遺伝毒性不純物の発がんリスクの低減にはAmes試験により変異原性の有無を立証し、管理に用いることが必要である。
- 構造活性相関 (Structure-Activity Relationship, SAR) による評価はAmes陽性、もしくは陰性を示す化学構造を、これまでの立証された情報から予測するのに有用である。

9

4. ガイドラインを適用する時の注意点

M7発行前にある地域で医薬品が承認されており、M7発行後に他地域にその医薬品を承認申請した場合 (Case Studyの1例)

- この医薬品は申請地域においてはM7が適用される。

変更のない既存医薬品にM7が適用される場合

- 規格を設定した時点では知りえなかった不純物の遺伝毒性データが新たに示されない限り、このガイドラインは既存医薬品に対して回顧的に適用されない。
- 不純物が懸念される構造 ("Cohort of Concern" Structural Class) でなければ、構造アラートだけでは新たな評価は開始されない。

10

5. 製造工程と製品中の不純物の評価

- 製造工程および製品中のDNA反応性 (変異原性) 不純物のリスク評価を行う上で、不純物 (Actual Impurities) および存在する可能性のある不純物 (Potential Impurities) を理解することが重要である。
- 不純物はQ3A/B「報告の必要な閾値」を超えたものを対象とする。分解生成物は安定性試験でその閾値を超えたもの。
- 存在する可能性のある不純物は、出発原料、試薬、中間体、出発原料および中間体に含まれる構造既知の不純物、副生成物を対象とする。
- 存在する可能性のある分解生成物は、「構造決定の必要な閾値」を加速試験および光安定性試験において超えるものを対象とする。関連した既知分解経路の知識に基づく評価も含む。
- これら不純物および存在する可能性のある既知不純物にハザード評価を行う。

11

6. ハザード評価-1

構造活性相関 (Structure-Activity Relationship, SAR) 変異原性と関連する官能基の同定

- DNAと反応する官能基は多く知られており、SARによる変異原性の予測は可能である。
- SAR評価は、以下の手順で行う。
 1. 信頼性の高い一つのIn Silico Systemで構造アラートの有無を調べる。
 2. 構造アラートが疑われる場合、クラス分類を行い、リスクレベルを確認する。
 3. 構造アラートがない場合、以下のいずれか、あるいは両方で更に調べる。
 - 最初とは異なるアルゴリズムのIn Silico Systemで構造アラートがないことを確認する。
 - あるいは
 - データベースおよび文献検索により類似化合物のAmes試験データを調べ、不純物の変異原性の有無を予測する (Expert Knowledge)。
- White Paperを参考にする。

12

6. ハザード評価-2

Ames試験

- 不純物の変異原性は、S2 (R1) およびOECD 471ガイドラインに基づいて実施された1回のAmes試験により、評価できる。
- 試験はGLP下で実施されるが、被験物質はGLPで製造あるいは分析できないかもしれない。GLPに完全には適合していない試験でも得られるデータが臨床試験の実施や製造承認申請のために用いてはならないことを必ずしも意味しない。その場合、報告書に記載すべきである。
- 試験に用いる菌株は構造アラートに感受性の高いものに限定できるかもしれない。
- 合成あるいは単離できない分解生成物は、 $\geq 250 \mu\text{g}/\text{plate}$ になるような不純物を含む被験物質を用いたAmes試験により評価できる。

13

7. リスク評価-1

リスクレベルの緩和策

- 毒性学的懸念の閾値 (Threshold of Toxicological Concern, TTC) と70年より短い暴露 (Less than Lifetime Exposure) によるリスク管理
 - TTC X 70 years (寿命)
 - 臨床試験6ヶ月までは 10^{-6} 発がんリスク (0.15 $\mu\text{g}/\text{day}$) で管理。さらに1ヶ月まではこれに補正 (Dose Rate Correction Factor) を乗ずる。
 - 6ヶ月以降の臨床試験および上市医薬品は 10^{-6} 発がんリスクで管理
- アプローチの柔軟性
 - 化合物、類似構造クラスによる管理
 - 3個の不純物までは個別に1.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ で管理
 - 一般に、すべての投与経路、患者に対して適用される。

14

7. リスク評価-2

臨床試験

投与期間	≤ 14 日間*	≤ 1 ヶ月	1~12ヶ月	> 1 年**
許容量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)	120	120	20	10

*遺伝毒性/バッテリー試験の一つとして実施される医薬品有効成分のAmes試験が陰性の場合、14日間のPhase 1までは適用されない。

**Phase 3が寿命よりも明らかに短ければ、すべてに適用できる。

上市品

投与期間	≤ 1 ヶ月	1~12ヶ月	1~10年	> 10 年
許容量 ($\mu\text{g}/\text{day}$)	120	20	10	1.5

15

8. 不純物の管理

工程管理と製品の品質管理: 変異原性不純物の管理戦略

- Option 1: 適切な分析法と原薬の規格によって不純物が許容限度以下であることを確認する。
- Option 2: 適切な分析法と中間体/出発原料/原料 (Raw Material) の規格又はIn-Process管理によって不純物が許容限度以下であることを確認する。
- Option 3: 適切な分析法と中間体/出発原料/原料の規格又はIn-Process管理によって不純物を最終産物に求められる許容限度より高いレベルで管理し、最終産物では試験で確認せずとも許容限度以下であることを不純物の消長および浄化の理解とそれらに関連する工程管理に基づいて保証する。
- Option 4: プロセスパラメーターの不純物残留量に与える影響 (不純物の消長および浄化を含む) の理解に関し、不純物が許容限度以下になる十分な信頼性があれば、不純物の分析法は要求されない。

16

9. ドキュメンテーション

- 治験申請 (Clinical Trials, CTA)
 - 初期臨床試験: 要約 (Brief High Level Summary) を作成する。
 - 後期臨床試験: 初期以降の進捗状況を含めて報告する。
- CTD申請 (Marketing Application, MA)
 - SAR評価の方法、不純物 (構造) のリスト表、結果を記載する。
 - 不純物の許容量とその根拠、管理ストラテジーを記載する。
 - Ames試験レポートを提出する。

17

今後の予定

- ~2012年6月 Webex会議 (3回)
 - Step 1文書の内部レビューとフィードバック
 - Step 1文書の手直し
 - Notesの作成
 - White Paperのレビュー
- 2012年6月 福岡対面会議
 - Step 1文書の手直し
- 2012年11月 米国 (サンディエゴ) Step 2
- 2013年11月 日本 Step 4

18

重金属不純物に関する薬剤学的研究

セベリア会議後

国立医薬品食品衛生研究所
四方田千佳子（薬品部）
広瀬 明彦（総合評価室）
研究協力者
三島 雅之（製薬協）
植西 祐子（製薬協）
本橋 慧樹（医薬品医療機器総合機構）

注：本スライドで使用した訳語は必ずしも確定したものではありません

Q3D セベリア会議概要

- ▶ プレステップ2文書を作成してICH関係者にコメントを
求めることが提案され、了承された。
- ▶ 品質チームと安全性評価チームに分かれて
文書作成を進めた。
- ▶ 品質チーム コントロールストラテジーの完成、
ガイドライン全体文書の見直し
- ▶ 安全性評価チーム 安全再評価のチェック、
ガイドライン用短縮評価文書の作成
- ▶ 最後の合同会議 全体の文書の見直し、
プレステップ2文書をほぼ完成
(金属の毒性に応じたクラス分けはしないこととなった)

Q3D プレステップ2文書

1	Introduction
2	Scope
3	General Principles
3.1	Methods for Establishing Exposure Limits
3.2	Control Strategy
3.2.1	Introduction
3.2.2	Risk Assessment
3.2.3	Setting concentration limits for metal impurities
3.3	Analytical Procedures
3.4	Principles of the Safety Assessment of Metal Impurities for Oral, Parenteral and Inhalation Routes of Administration
3.5	Speciation
3.6	Other routes of administration
3.7	Justification for metal impurity levels higher than the PDE
Glossary	
Appendix 1 Method for Establishing Safety Limits	
Appendix 2 Established PDEs for Metal Impurities	
Appendix 3 Calculation Examples and Examples of Approaches to Control of Metal Impurities	
Appendix 4 Individual Safety Assessments	

Q3D プレステップ2文書

Introduction

- ▶ 医薬品製剤中の金属不純物にはいくつかの由来が考えられる。
 - ・合成過程での意図的添加(治療上の利点から添加された金属は除く)
 - ・不適切な混入(製造装置との接触、医薬品製剤の組成物中の金属含量)
- ▶ 医薬品製剤中の金属不純物は許容範囲内に管理されなくてはならない。
- ▶ 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
 - ・個々の金属の1日許容暴露量(PDE)
 - ・医薬品製剤中への金属不純物量のPDE以下への管理戦略
- ▶ 申請者は製造プロセスのコントロールから可能であっても、規制値をより厳
しくする必要はない。
- ▶ このガイドラインで確立されたPDE値は全ての患者の健康を考慮した
ものである。
- ▶ 金属が医薬品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(蛋白質の金属酸化)。
金属の毒性以外の考察はこのガイドラインのスコープ外である。

Q3D プレステップ2文書

Scope

- ▶ このガイドラインは毒性のある金属不純物の許容できる安全性限度値を
基に作成された。
- ▶ ガイドラインは新薬に適用される。
- ▶ ガイドラインは生薬、放射性医薬品、従来型ワクチン、医薬品の成分である
金属には適用されない。
- ▶ 臨床研究段階で用いられる新薬には適用されない。
- ▶ 医薬品開発の後期では、このガイドラインの概念は提示された市販製剤の
工程で製造される新薬ロット中の金属不純物量の評価に有用である。
- ▶ 既存市販製剤への適用は、各極の規制に任せられている。
- ▶ 時として、このガイドラインよりも高い金属不純物規制値が許容される場合
があり、規制値の妥当性はケースバイケースで示されるべきである。
(生命を脅かす病気の医薬品、他の経与経路、短期投与期間のもの等)。

Q3D プレステップ2文書

General Principles

1. 暴露限度値の設定法

個々の金属のPDEの設定方法: Appendix 1に詳述

科学雑誌に掲載された論文や公的な評価を用いて、
毒性学的、疫学的なデータ改正が行われた。

評価結果とPDE値: Appendix 2

濃度規制値の設定方法はQ3Cの方法に従った: Appendix 3

計算に用いた人の平均体重は50kgである。

General Principles

2. コントロールストラテジー

2.1 概要

最新の製品及び製造工程の理解から導かれる、製造プロセスの稼働性能及び製品品質を保証する計画された管理の一式 (ICH Q10)。金属不純物の管理はいろいろな方法で達成できる。以下に限定されない。

- 原料の管理 (原材料, 出発物質, 中間体, 添加剤, 反応試薬, 一次包装)
- 製造プロセスのデザインに含まれる管理 (精製工程, 添加剤の添加順序, 製剤処方)
- 工程管理 (工程内試験, 工程パラメーター)
- 原薬の管理
- 最終製剤の管理

GMP品質システムマター: ユーティリティ, 装置, 空気, 水, 施設由来
これらはリスクアセスメントにより, 規制当局への文書には記載されない。

General Principles

2. コントロールストラテジー

2.2 リスクアセスメント

ICHQ9

リスクアセスメントのツールはここに記載しない。

考慮すべき要因

投与経路に基づく適切なPDEの決定と用量

金属不純物のソース

- 原薬合成に使われる原料 (出発物質, 触媒, 反応試薬, 中間体)
- 原薬
- 添加剤 (タイプ, 量, 起源)
- 製造装置 - 原薬, 製剤の製造で使用される容器, ユーティリティ
- 環境由来 空気, 水
- 一次容器包装

製造段階における金属不純物の除去, 減少の可能性

原薬が化学合成品であるかバイオ製品であるか

General Principles

2. コントロールストラテジー

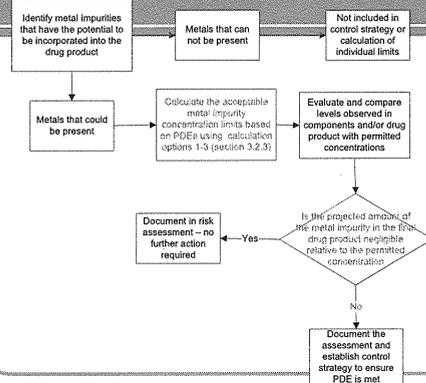
2.2 リスクアセスメント (続)

リスクアセスメントにおいて金属不純物は3つに分類される

- 医薬品製剤に含まれる可能性の無い金属
- 医薬品製剤に含まれる可能性があるがGMPにより管理可能な金属
- PDEと比較した評価が必要な金属

最終医薬品製剤となるまでに適切に管理できない金属不純物は, 規格を設定しなくてはならない。

Linking the Risk Assessment to the Control Strategy



General Principles

2. コントロールストラテジー

2.3 金属不純物の濃度限度値

オプション1~3の3種類の方法がある。(計算例をAppendix 3 に記載)

オプション1

次式において用量を10gとした計算値をAppendix2の表A2と比較する

$$\text{濃度 } (\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE } (\mu\text{g/day})}{\text{服用量(g/day)}} \quad (\text{式1})$$

製剤中のすべての原薬, 添加剤などが濃度限度値に適合していれば, 用量が10gを超えなければ製剤中にどのような量比でも使用できる。用量が10gを超える場合には, オプション2を用いる。

General Principles

2. コントロールストラテジー

2.3 金属不純物の濃度限度値 (続)

オプション2a

Appendix 2 表A1のPDE(μg/day)と式1中で実際の用量(g/day)を用いた計算値を比較する。

オプション2b

実際の製剤中の各成分に含まれる金属の濃度からPDEへの寄与を計算し, Appendix 2 表A1のPDE(μg/day)と比較する。

リスクアセスメントにより存在する可能性のないものは量的な評価は不要

$$\text{PDE } (\mu\text{g/day}) \geq \sum_{M} C_M \cdot W_M \quad (\text{式2})$$

C_M : 成分Mの金属濃度(μg/g)

W_M : 最大用量の製剤中の成分Mの含量

General Principles

2. コントロールストラテジー

2.4 ライフサイクルマネージメント

金属不純物含量に影響を与えるような変更が行われた場合には、金属不純物の再評価を行わなければならない。そのような変更には以下のようなもの考えられるが、限定されない。

合成経路、添加剤の供給元、原料、工程、装置

2.5 申請書には金属不純物のコントロールストラテジーの記載が推奨される

金属不純物のコントロールストラテジーは 3.P.5.6

それぞれの成分に関しては、

原薬：規格及び試験方法の妥当性(3.2.S.4.5)

製剤：同(3.2.P.5.6)、添加剤の管理：同(3.2.P.4.4)

General Principles

3. 分析操作

金属の定量は適切な方法で実施する。特に正当化されない限り、試験法はそれぞれの金属に特異的であるべきである。可能であれば、局方の方法を用いる。

注：PDGへの調和の動きはまだ始まっていない。USPとEPはすでに類似の試験法案を作成している。Q3Dがステップ2に達する時期にPDGへの提案がなされれば、JPとして対応していくこととなる。

General Principles

4. 金属不純物の経口、注射、インハレーションの投与経路ごとの安全性評価

・このガイドラインで取り上げられた金属は、科学雑誌に掲載されたデータ、政府機関による研究レポート、国際的な規制値やガイドライン、規制当局による研究や評価レポートにより評価された。

・PDEの計算手法はQ3Cと類似している。

オスミウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウムはデータが不十分であったため、プラチナ類似物としてリストした。

人に対するリスクが低い金属(Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg)にはPDEを設定しなかったが、GMPや他の品質要求として管理されるべきである。

最も低いPDEは1.5 µg/g とした。

Fe, Zn, MnはEMAのガイドラインには記載されていた。

USP提案232 Elemental Impurities-Limitsとはかなり異なった値となった。

注：これらの値はまだ変動の可能性がある

General Principles

5. スペシエーション

スペシエーションは金属不純物の酸化状態、有機化合物または複合状態による分類と定義される。

PDEは製剤中に存在する可能性のあるものについて設定した。一つ以上の存在の可能性がある場合には、より毒性の高いものについてPDEを設定した。

申請者はスペシエーションの情報提供が望ましい。このような情報により、より関連する種に対してより高いレベルを正当化することができる。

General Principles

6. 他の摂取経路

注射での投与：データは有るものの、評価には十分でない場合は以下のような係数を採用した。

経口での生物学的利用能<50% 10 で除する

経口での生物学的利用能 50%~90% 2 で除する

経口での生物学的利用能>90% ファクターは1

インハレーション：情報が不十分か、TLV/TWAが無い場合、係数は100とする。TLV/TWA は24時間、週7日に換算。

(TLV:ACGIH(American Conference of Governmental Industrial Hygienists)が勧告している暴露限界、TLV/TWA:時間加重平均として示された暴露限界：ほとんどすべての労働者が毎日繰り返し暴露しても悪影響を受けることがない、通常1日8時間労働または週40時間労働に対しての時間加重平均濃度である。)

General Principles

7. より高いPDE値設定の妥当性

特殊な場合にはより高いPDE値が許容可能である。以下のような場合が考えられるが、以下に限らない。

- ・一日用量が低い
- ・暴露期間が短い
- ・適応症(生命の危機に関わる場合)

値を高くする妥当性は、ケースバイケースで示す必要がある。

Q3D プレステップ2文書

Appendix 2 Established PDEs for Metal Impurities
(注: 数値は確定ではなく、今後変動の可能性がある)

Table A2.1. Permitted Daily Exposures for Metal Impurities

Metal	PDE($\mu\text{g/day}$)			Metal	PDE($\mu\text{g/day}$)		
	Oral	Parenteral	Inhalation		Oral	Parenteral	Inhalation
As	1.5	1.5	1.5	Se	200	100	3
Pb	5	5	5	Mo	100	10	10
Au	10	1.5	1.5	Ni	500	50	1.5
Tl	10	1.5	1.5	Ag	750	75	7.5
Cd	25	2.5	1.5	W	750	400	400
Hg	40	4	3	Cu	1000	100	100
Ir*	100	10	1.5	Sb	1200	600	10
Os*	100	10	1.5	Ba	6000	600	350
Rh*	100	10	1.5	Sn	6000	600	60
Ru*	100	10	1.5	Li	8000	4000	80
Co	100	10	1.5	Cr	10000	1000	25
Pd	100	10	1.5	B	20000	20000	1500
Pt	100	10	1.5	Al	50,000	Different regional regulations	5
V	100	10	30				

*Insufficient data to establish an appropriate PDE; limit established based on Pt PDE.
Alでは、注射に対しては各極で異なる規制をしているためここでは各極対応としている

今後の流れ(予定)

- Q3Dプレステップ2文書は、ICHに関わる関係者に限定的に公開し、得られたコメントを活用する。
- 全体のコメントを参考に、2012年5月までに、Q3Dプレステップ2文書の修正。
- 2012年6月 ICH福岡会議でステップ2へ。