

Re-examination on the results of validation studies 2/3

- ✓ Accepting negative results at 20 µM did not cause any false negatives in validation studies with Atlas Suntest CPS/CPS+ or Seric SXL2500-V2, the negative results at 20 µM were included in this data re-analysis. In the draft proposed protocol for peer review, we propose the ROS assay would be performed with a test chemical at 20 and 200 µM.
- ✓ When the borderline for superoxide anion changed from 20 to 70, no false negatives were found in the validation study using Atlas Suntest CPS/CPS+ or Seric SXL2500-V2.

13

Re-examination on the results of validation studies 3/3

If we use the borderline 25 for singlet oxygen and 70 for superoxide anion, amlodipine, amoxapine, bufexamac and haloperidol would be below the borderline [Onoue et al., 2008]. The phototoxicity of these drugs is not very noticeable, and it seems that the adverse events which are possibly related to the phototoxic potential of these drugs are not common events.

It is considered that the chemicals, whose singlet oxygen values are less than 25 and superoxide anion values are between 20 to 70, are "Weakly photoreactive".

The decision criteria of the ROS assay is proposed to be changed from "positive and negative" to "photoreactive, weekly photoreactive and non-photoreactive".

"Photoreactive" or "weekly photoreactive" results would be a flag for follow-up assessment. "Non-photoreactive" result would indicate a very low probability of phototoxicity.

MSA

14

Intra- and inter-laboratory precision of ROS assay

Atlas	Generation of reactive oxygen species					
	Singlet oxygen (Decrease of $A_{420\text{nm}} \times 10^3$)			Superoxide (Increase of $A_{560\text{nm}} \times 10^3$)		
	1	2	3	1	2	3
<i>Intra-laboratory (N=9)</i>						
<i>Intra-day</i>						
Quinine	553±14 (2.6)	438±11 (2.4)	366±5 (1.4)	424±31 (7.3)	305±12 (3.8)	306±27 (8.7)
Sulisobenzone	5±10	0±3	-2±1	-13±7	-12±3	-5±0
<i>Inter-day</i>						
Quinine	532±12 (2.2)	430±6 (1.4)	359±10 (2.7)	408±8 (2.1)	276±24 (8.8)	295±16 (5.4)
Sulisobenzone	2±5	1±3	0±2	-14±8	-11±3	-6±1
<i>Inter-laboratory (N=9)</i>						
Quinine	445±92 (20.6)			323±65 (20.1)		
Sulisobenzone	2±3			-11±5		

Mean±SD (CV, %)

Variations of each control value were sufficiently small to suggest good intra- and inter-laboratory reproducibility.

15

Revised judgment criteria

Judgment ¹⁾	Concentration	SO (mean value of 3 wells)	SA (mean value of 3 wells)
Photoreactive	20 and/or 200 µM ²⁾	≥25 <25 and/or P ³⁾	and ≥70 and <70 and/or P ³⁾
Weakly photoreactive	20 and/or 200 µM ²⁾	<25	and <20, <70
Non-photoreactive	20 and 200 µM ²⁾	<25	and <20
Inconclusive	The results do not meet the other criterion. ⁴⁾		

Notes

- 1) It can be judged based on results of one experiment because the ROS assay shows good reproducibility in the validation studies.
- 2) It would be judged at 20 µM only when precipitation is observed at 200 µM.
- 3) Precipitation before irradiation.
- 4) When precipitation is observed at 20 and 200 µM before irradiation, the compound is regarded incompatible with the ROS assay.

16

(B) Performance of ROS assay to assess phototoxic potential Integrated judgment from the phase 2 results of atlas; Final judgment on the first assay results.

	Original Decision Criteria	Revised Decision Criteria	
		When the "± Weakly photoreactive" chemicals were defined as "non-phototoxic" chemicals	When the "± Weakly photoreactive" chemicals were defined as "phototoxic" chemicals
Sensitivity	100% (21/21)	100% (21/21)	100% (21/21)
Specificity	70.0% (7/10)	100% (18/18)	83.3% (15/18)
Positive predictivity	87.5% (21/24)	100% (21/21)	87.5% (21/24)
Negative predictivity	100% (7/7)	100% (18/18)	100% (15/15)
Accuracy	90.3% (28/31)	100% (39/39)	92.3% (36/39)

17



National Institute of Health Sciences



ICH guideline S10 Guidance on photosafety evaluation of pharmaceuticals

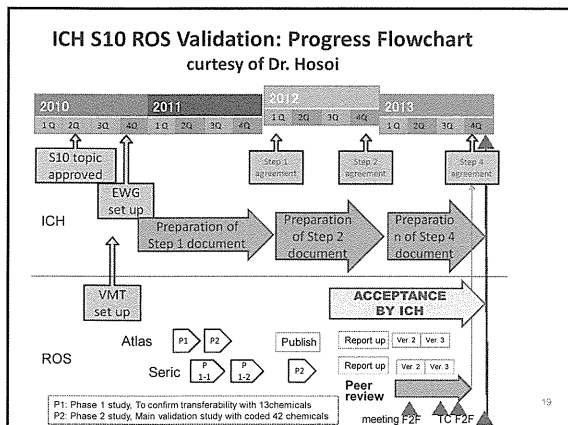
Peer Review Panel Evaluation of the Reactive Oxygen Species (ROS) Photosafety Assay

Final Report 16 October 2013

Conclusion

The panel concluded that the reproducibility and predictivity of the ROS assay is sufficient to support its use in an integrated photosafety testing and decision strategy for drug research and development. In this integrated strategy, negative results in the ROS assay would not require further testing in animals or other tests, while positive, weakly positive, and inconclusive results would proceed to the next level of testing in an *in vitro* test system such as the 3T3 Phototoxicity Assay (OECD Test Guideline 432). The panel also concluded that use of the ROS assay will provide significant potential savings in time, cost and reduced animal use for photosafety assessments. Furthermore, incorporating the ROS assay into a photosafety testing strategy will significantly reduce the overall number of substances that require additional testing in the *in vitro* 3T3 Phototoxicity Assay, and substantially reduce the number of substances that require subsequent testing in animals.

18



Japanese Center for the Validation of Alternative Methods
 Office: New Testing Method Assessment, Division of Pharmacology,
 National Biological Safety Research Center (NIBSC),
 National Institute of Health Sciences (NIHS)

ご静聴ありがとうございました

Policy and Mission JaCVAM's policy and mission is to promote the 3Rs in animal experiments for the evaluation of chemical substance safety in Japan and establish guidelines for new alternative experimental methods through international collaboration.

the 3Rs in animal experiments—Reduction (of animal use)
 Refinement (to lessen pain or distress and to enhance animal well-being)
 Replacement (of an animal test with one that uses non-animal systems or phylo-genetically lower species)
 (OECD GD34)

News

- NEWS news texts dummy texts news texts dummy texts
- news texts dummy texts (2009.7.16)
- news texts dummy texts news texts (2009.7.3)
- news texts dummy texts news texts dummy texts news texts dummy texts (2009.7.3)

Contents

- About JaCVAM
- Message from JaCVAM / Policy and Mission of JaCVAM /
- Organization of JaCVAM / Glossary /
- Proposal for Engagement Rules
- JaCVAM Activities

インターネット | 保護モード: 有効

医薬品・医療機器等レギュ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規制の
国際調和の推進に係る研究
平成25年度班会議総会

バイオ医薬品の 新しい課題に関する研究

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

目的

日米EU医薬品規制調和国際会議における、バイオ医薬品の非臨床安全性試験法に関するS6ガイドラインをアップデートする為の関連情報の収集や解析にかかる先行研究に引き続き、そのフォローアップ並びに、それと併行して、新たにタンパク質製剤に限定しない生物製剤を対象とした調査研究を進める。

1. S6(R1)の関連事項に関するフォローアップ並びに
2. タンパク質製剤に限定しない生物製剤に対する情報収集やケーススタディなどの調査研究

▶ 2

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 再生医療製品等審査部 真木 一茂

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 松本 峰男

中外製薬株式会社 研究本部 渡部 一人

第一三共株式会社 安全性研究所 三分一 厚司

塩野義製薬株式会社 開発薬事部 中村 和司

アンジェスM G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 小野寺 博志

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 井上 達

▶ 3

方法

1. S6(R1)の関連事項に関するフォローアップ

▶ パブリックコメントへの対応の公表

▶ 「非臨床試験ガイドライン解説」の改訂

▶ 「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6(R1)の妥当性ないしは問題点」として収集したコメントへの対応

2. 関連する諸課題に対する調査研究

▶ バイオ医薬品並びにタンパク質製剤に限定しない生物製剤に対する情報収集やケーススタディなどの調査研究

1. バイオベター

2. 化学合成ペプチド

3. 核酸医薬品

▶ 4

今年度の活動：分班会議

▶ 平成25年 7月17日：予備会議（電話会議）

▶ 平成25年 10月22日：第一回班会議

▶ 平成26年 1月21日：第二回班会議

▶ 平成26年 2月24日：第三回班会議

▶ 5

S6(R1)の関連事項に関する フォローアップ

6

S6R1の関連事項に関するフォローアップ (1)

国内対応ガイドラインの通知発出後の対応

薬食審査発0323第1号(平成24年3月23日)

- ▶ パブコメ結果の公表
(平成24年8月24日電子政府の総合窓口にアップロード*)
- ▶ 改訂ポイントの国内周知を目的とした「医薬品非臨床試験ガイドライン解説」の改訂 (平成25年7月30日発刊)
- ▶ 製薬協の協力の下で「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6(R1)の妥当性ないしは問題点」として収集したコメントに対する対応案の作成 (平成25年度分担報告書に掲載予定)

▶ 7 (* <http://search.e-gov.go.jp/ser/vlet/Public?CLASSNAME=PCMMSTDETAIL&id=495090260&Mode=2>)

S6R1の関連事項に関するフォローアップ (2)

「実例ないしは現実的な想定事例からみたS6(R1)の妥当性ないしは問題点」として収集したコメントの

S6(R1)の項目毎に分類したコメントの数

▶ 非臨床安全性試験	1
▶ 動物種の選択	6
▶ 試験デザイン	3*
▶ 免疫原性	2
▶ 生殖発生毒性	3
▶ がん原性	1*
▶ その他	1

▶ 8 (* 報告書に掲載するには不適切と判断したコメントを含む)

S6R1の関連事項に関するフォローアップ (3)

例：生殖発生毒性に新たに追加されたePPND試験について

コメント：ePPND試験が「伝家の宝刀・免罪符」との認識（誤解）が広がりつつある。

対応： バイオ医薬品の特性等を考慮して、ケースバイケースで生殖発生毒性試験の要否を検討する必要があることから、開発初期の段階からPMDAとの相談（例えば、対面助言の活用）を勧めます。

▶ 9 ePPND: enhanced pre- and postnatal development)

関連する諸課題に対する調査研究

10

関連する諸課題に対する調査研究 (1)

バイオ医薬品並びにタンパク質製剤に限定しない生物製剤に対する情報収集やケーススタディなどの調査研究

1. バイオベター
2. 化学合成ペプチド
3. 核酸医薬品

▶ 11

関連する諸課題に対する調査研究 (2)

バイオベター

- ▶ 同じエピトープを標的としている抗体医薬品の中でも、バイオ後続品とは異なり、例えば、糖鎖やFc部分の改変などによって、生物活性の向上や血清中の半減期の延長といった改良が図られているもの。
- ▶ 当該の改変によって、新規のバイオ医薬品として扱われる反面、同一エピトープを標的としている先行医薬品に関する情報など、流用可能と考えられる既知情報は少なくない。
- ▶ 引き続き情報収集に努める。

▶ 12

化学合成ペプチド

- ▶ ペプチド製剤は、その合成効率や品質管理の面から、バイオによる生成よりも化学合成が主体となりつつあり、small moleculeとして扱われる危険性が考慮された。
- ▶ しかし、少なくとも日本（PMDA）では、化学合成ペプチドにもS6(R1)に示される原則が適応され、現時点で取り上げるべき論点は乏しいものと考えられる。
- ▶ 引き続き情報収集に努める。

核酸医薬 (1)

- ▶ バイオ医薬品とsmall moleculeの双方の性質を併せ持つことから、on targetの検討に加え、off targetの検討が欠かせないなど、特有の問題点をはらんでいる。
- ▶ 以下の取り組みによって情報収集をはかり、S6(R1)の考え方に基づくwhite paperのとりまとめをめざす。
 1. Kynamuro (Mipomersen, 2013年1月 FDAの承認済み)についてのケーススタディ
 2. Oligonucleotides Safety Working Group (OSWG)が作成したwhite paperの内容の把握 (製薬協での邦訳作業中)
 3. 核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者との研究交流による情報収集 (次項へ)

核酸医薬 (2)

- ▶ 核酸医薬にかかる研究を推進中の研究者との研究交流を通じて核酸医薬に関する情報収集を目的とした班会議を開催する。(平成26年2月24日)

Agenda

1. Closed seminar : AsiaTIDES2014*に出席するために来日する、核酸医薬に関する研究者を招聘する。[Drs. Scott Henry & Richard Geary (ISIS Pharmaceuticals) and, Dr. Bob Brown (Dicerna)]
2. 情報交換 : 革新的医薬品・医療機器・再生医療用品実用化促進事業「核酸医薬の臨床有効性安全性の評価方法」のメンバー (closed seminarの参加予定者) との情報交換。

* AsiaTIDES2014: Oligonucleotide and Peptide Research, Technology and Product Development

今後の予定

次年度計画

- ▶ 活動方針 : 引き続きS6(R1)の妥当性や問題点、バイオ医薬品及びその関連医薬品（核酸医薬品などタンパク製剤に限定しない生物製剤）等に対する情報を収集し、これらの情報を元に、本邦での新たな指針作成に向けた要点の整理などを行う。
- ▶ 研究課題名 : 核酸医薬を含むものに改める。(例えば、「バイオ医薬品及び核酸医薬品の非臨床安全評価に向けた新たな課題に関する研究」)
- ▶ 協力研究者の追加 : 従来のS6(R1)EWGに加え、核酸医薬にかかる研究を推進中のアカデミアや企業等から、新たな協力者に加わってもらえるよう調整する。

ご静聴ありがとうございました

安全性評価のための バイオマーカーについての調査 (イントロ)

国立医薬品食品衛生研究所
大野泰雄

バイオマーカーに関する調査

Biomarkerとは、

●「正常なプロセスや病的プロセス、あるいは治療に対する薬理的な反応の指標として客観的に測定・評価される項目」

(Aloka G. Chakravarty, FDA, 2003、日本薬学会誌)

新薬開発では、

●より早く、より経済的に候補物質の臨床での作用を予測し、意志決定に必要な検体必要量の削減と迅速化を計るために、長期間で現れる変化を短時間で現れる指標に置き換える。

本研究では、

●安全性評価のためのバイオマーカーを調査した。

バイオマーカーに関する調査

研究分担者(平成25年度)

鈴木 睦(製薬協、協和発酵キリン)
高橋光一、石塚修司(久光製薬)

研究協力者

宇山佳明(医薬品医療機器総合機構)
熊谷雄治(北里大学)

製薬協 基礎研究部会 一般毒性課題対応チーム

久田 茂(あすか製薬)*#	田口和彦(ワリストル・マイヤース)*#★
本山径子(ヤンセンファーマ)*#★	荻野大和(トアエイコー)*#★
永山 隆(ユージービージャパン)*	佐神文郎(エーザイ)*
下元貴澄(帝人ファーマ)*★	戸田秀一(田辺三菱)*★
韓 大健(日本イーライリリー)*★	友廣雅之(日本アルコン)*
佐々木正治(アツヴィ)*★	鈴木 睦(協和発酵キリン)*#★
服部慎一(三和化学研究所)*★	森山賢二(大鵬薬品工業)*★
小崎 司(富山化学工業)*★	友廣雅之(日本アルコン)*★
小林章男(日本たばこ産業)*#★	三浦慎一(第一三共)*★
中村和市(塩野義製薬)*★	

*: 平成23年度、#: 平成24年度、★: 平成25年度

バイオマーカーに関する調査

平成23年度

- 高橋光一(久光製薬): 心臓、筋肉、神経毒性
- 小林章男(JT)、製薬協 基礎研究部会
: 肝障害・脂肪化、血管炎・肺炎、精巣毒性
- 大野泰雄: 肝腎毒性に関わるTGバイオマーカー

平成24年度

- 高橋光一(久光製薬): 追跡調査
- 小林章男(JT)、製薬協 基礎研究部会
: 昨年度の追跡調査、骨毒性、消化管毒性
- 大野泰雄: まとめ、腎毒性

平成25年度の活動(分担者及び協力者による)

- WG会議開催: 7/12、9/11、10/30、12/18、1/21
- バイオマーカー評価表の作成
- 心毒性マーカーの評価: ANP, BNP, ProBNP, トロポニン, miRNA, H-FABP, micro-CT, エコー, PET

心毒性バイオマーカー調査



心毒性バイオマーカー：調査背景



- ◆ Safety Biomarkerは、毒性/安全性の事象に関連していれば、種類、検査手法に規定されるものではない
 - ◇ 血液化学的検査、遺伝子検査、エコーなどのイメージング
- ◆ 腎臓に関しては、既にPMDA、FDA及びEMAが見解を公表している
- ◆ これまでの活動において、Safety Biomarkerとして、肝臓、腎臓、心臓、神経、血管・炎症、精巣、消化管障害、骨について、スクリーニング調査を実施してきた
- ◆ その中から、血液化学的な項目が充実していると考えられた心臓領域についてSafety Biomarkerとしての可能性について本調査を実施した

調査対象及び調査リスト

JPMA

- ◆ 調査対象
 - ◆ cTn (T,I)、ANP、BNP、NT-pro BNP、H-FABP
 - ◆ miRNA
 - ◆ イメージング (micro-CT、心エコー、PET)
- ◆ 調査リスト
 - ◆ 化学的特性、測定試料、測定方法
 - ◆ 検討動物、検出される毒性の種類
 - ◆ 再現性
 - ◆ 感度
 - ◆ 特異性
 - ◆ 適用範囲 (臨床応用、非臨床での使用状況)
 - ◆ バリエーションの有無

調査対象及び調査リスト

JPMA

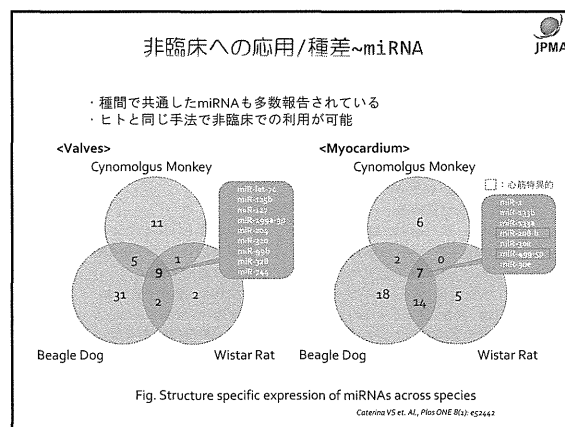
- ◆ 調査/評価項目
 - ◆ バイオマーカーの由来・歴史
 - ◆ 生理学的特徴
 - ◆ 臨床における使用
 - ◆ 測定方法
 - ◆ 非臨床への応用/種差
 - ◆ 非臨床への応用/薬剤応答性
 - ◆ 非臨床への応用/予見性
 - ◆ 非臨床への応用/回復性
 - ◆ 非臨床への応用/病理組織学検査との相関
 - ◆ 非臨床への応用/臨床との相関
 - ◆ ガイドライン等への反映

非臨床への応用/種差

JPMA

バイオマーカー	実験で使用された動物種
トロポニン	ラット、マウス、イヌ、サル
ANP	ラット、マウス、イヌ、サル、ブタ
BNP	BNP predominant circulating form (アミノ酸数: ブタ26、ラット45、ヒト32)
NT-proBNP	イヌ
H-FABP	ラット、マウス、イヌ、サル
microRNA	種間で共通したmiRNAも多数報告されている
PET	【小動物でも測定可能な機器が開発されている】*
心エコー	【小動物でも測定可能な機器が開発されている】
micro CT	【小動物でも測定可能な機器が開発されている】

*: マウス未確認



非臨床への応用/薬剤応答性

JPMA

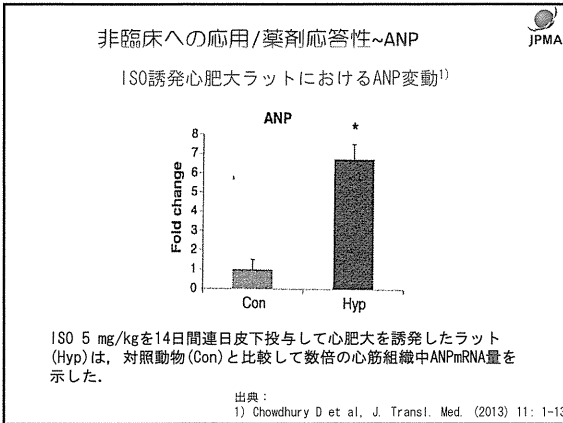
バイオマーカー	事例
トロポニン	多数あり
ANP	ISO誘発心肥大ラットなど
BNP	ダウンビルシン投与心不全モデル (モルモット) など
NT-proBNP	【調査範囲において確認していない】
H-FABP	ISO誘発心肥大ラットなど
microRNA	miRNA-208a,b: ISOあるいはドキシソルピシン誘導心筋壊死
PET	糖尿病モデルラットにおけるインスリンに対する反応性など
心エコー	ドキシソルピシン、ペラバミルなど
micro CT	【調査範囲において確認していない】

非臨床への応用/薬剤応答性~トロポニン

JPMA

トロポニンをを用いた安全性試験 (PMDA審査報告書DBを用いて日本承認薬から検索)

薬剤名	年	試験種	測定マーカー	コメントなど
スーデント (スニチニブ)	2008	サル 2又は4週	Troponin I&T	Troponin上昇、 病理所見: 骨格筋の筋繊維萎縮 間質細胞増加、心筋萎縮 心臓の軟化等
ネシーナ (アログリブチン)	2010	イヌ単回、漸増 (安全性薬理)	Troponin I&T	変化なし
エウア (ビルタグリブチン)	2010	イヌ単回、漸増 (安全性薬理)	Troponin (サブタイプ不明)	変化なし
		サル2週	Troponin I&T	変化なし



非臨床への応用/薬剤応答性~BNP

ダウノルピシン投与モルモットのBNP変動¹⁾

Tab. 1 Effect of E1 and E2 on the plasma markers of heart failure in guinea pigs with doxorubicin (DAU)-induced heart dysfunction

Parameters	Control	E1	E2	DAU	DAU+Bigamin	DAU+E1	DAU+E2
CK-MB (IU)	317±22.5 ^a	333.67±21.7 ^a	353.5±26.17 ^a	618±4.53 ^b	548.8±65.3 ^a	450.3±26.9 ^a	425.17±55.9 ^a
BNP (ng/ml)	16.88±1.7 ^a	20.57±2.3 ^a	18.57±1.77 ^a	28.6±1.9 ^b	10.02±2.19 ^a	22.42±1.6 ^a	19.8±2.19 ^a
CRP (µg/ml)	9.75±0.1 ^a	9.54±0.09 ^a	9.4±0.04 ^a	9.97±0.02 ^a	9.51±0.05 ^a	9.60±0.1 ^a	9.59±0.19 ^a

Within each row, means superscripted (a, b) and (c) with different letters are significantly different (P < 0.05); CK-MB: Creatine kinase isoenzyme; BNP: B-type natriuretic peptide; CRP: C-reactive protein

ダウノルピシン (DAU) 反復投与によって心不全を生じたモルモットでは、対照群 (Control) と比べて血中BNP濃度が高値を示した。

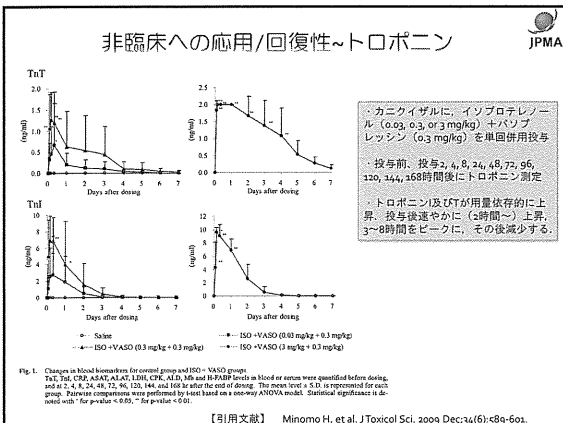
出典：
1) Manaa F et al. Deutsche Lebensmittel-Rundschau. (2008) 104: 175-180

非臨床への応用/予見性

バイオマーカー	事例
トロポニン	高感度法の開発により病理組織検査を伴わないTnのわずかな上昇を検出できる
ANP	ヒト慢性うっ血性心不全に類似した病態モデル (心房ペースティングモデル) の心拍数増加でANP上昇が確認されている ⇒ 心房ペースティング処置開始直後に上昇しており、器質的変化を伴わず検出できる可能性あり
BNP	ヒト慢性うっ血性心不全に類似した病態モデル (心房ペースティングモデル) の心拍数増加でBNP上昇が確認されている
NT-proBNP	心臓に急性容量負荷 (リングル液持続点滴投与) をかけたモデルによって反応 (高値) が確認されている
H-FABP	用量相関性あり 心筋壊死が生じる前に上昇が始まる
microRNA	【調査範囲において確認していない】
PET	【調査範囲において確認していない】
心エコー	【調査範囲において確認していない】
micro CT	【調査範囲において確認していない】

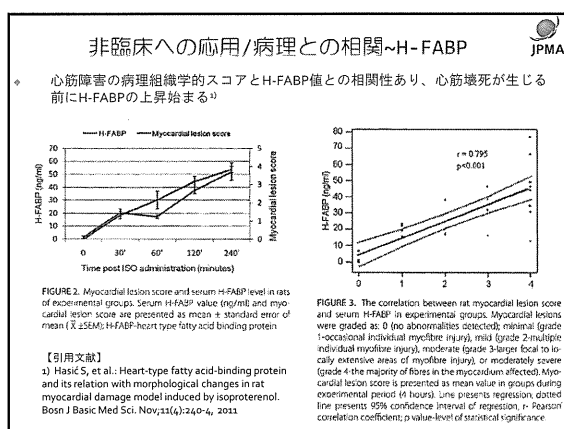
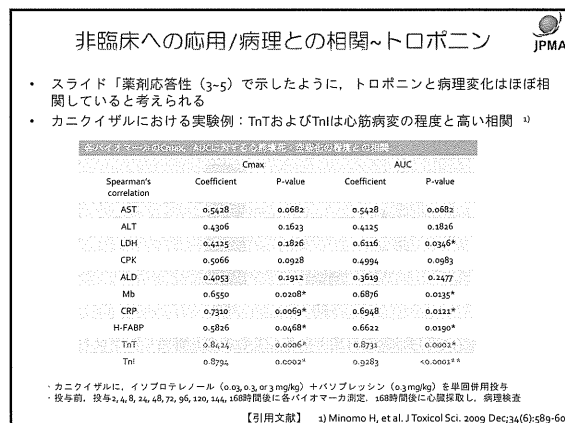
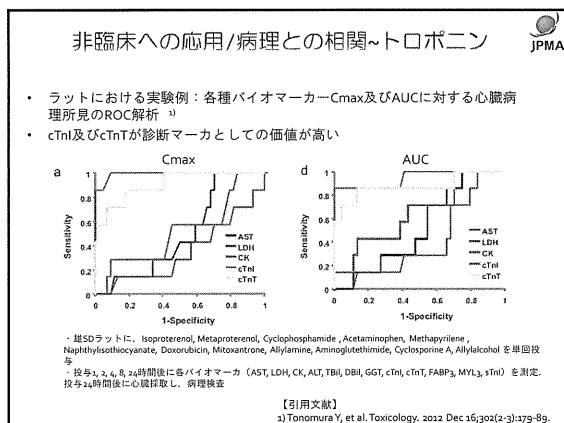
非臨床への応用/回復性

バイオマーカー	事例
トロポニン	単回投与で上昇したTnT/Iは3から7日後には回復
ANP	病態モデルとしての処置 (心房ペースティング) 終了後に回復
BNP	病態モデルとしての処置 (心房ペースティング) 終了後に回復
NT-proBNP	病態モデルとしての処置 (リングル液持続点滴投与) 終了後に回復
H-FABP	病理スコアは、H-FABP減少後に上昇することから、回復性は確認できない可能性がある
microRNA	虚血モデルにおいて再還流後に回復
PET	【調査範囲において確認していない】
心エコー	【調査範囲において確認していない】
micro CT	【調査範囲において確認していない】



非臨床への応用/病理組織検査との相関

バイオマーカー	事例
トロポニン	あり
ANP	【調査範囲において確認していない】
BNP	【調査範囲において確認していない】
NT-proBNP	【調査範囲において確認していない】
H-FABP	あり (心筋壊死前に増加)
microRNA	あり (miRNA-1: 心筋壊死範囲と比較し相関を確認など)
PET	【調査範囲において確認していない】
心エコー	【調査範囲において確認していない】
micro CT	イヌ心臓のバツハマン束及び肺静脈の線維走行の観察で病理組織像と一致する



非臨床への応用/臨床との相関

バイオマーカー	特徴
トロポニン	定性的な確認*
ANP	定性的な確認*
BNP	定性的な確認*
NT-proBNP	定性的な確認*
H-FABP	定性的な確認*
microRNA	定性的な確認*

*：いずれも、病態モデルや心毒性を示す薬剤などを用い、心臓障害に対し、変動をすることがかの解析までが主流であり、病態程度や障害の程度を定量的に検討した報告はない。

- ### まとめ
- 心臓における Safety Biomarker について調査を実施した。
 - トロポニン、ANP、BNP、H-FABPは臨床における診断マーカーとして十分に機能しており、非臨床領域における知見も集積されている
 - miRNAは研究段階にあるものの、今後のSafety Biomarkerとしての可能性は大きい
 - しかし、いずれも定性的な解析やピンポイントの解析に留まっているケースが多い
 - 現在の非臨床臨床検査において、心機能評価に特化したパラメータは少ないことから、これらのバイオマーカーを応用する意義は大きいと考えられる
 - そのためには、測定手法の標準化、病態や毒性重篤度などとの定量的な評価に結び付ける必要があり、背景値収集や経時的な薬剤に対する応答、病理組織学的検査との相関などを含めた研究が必要である

遺伝毒性不純物に関する研究

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)不純物の評価および管理
Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities
in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

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)

専門家会議メンバー (23名)

- EU Peter Kasper (Germany), Diana van Riet-Nales (Netherlands)
- EFPIA Steven Spanhaak (J&J), Lutz Mueller(Roche), Kevin McKiernan (AstraZeneca)
- MHLW 本間正充(NIHS), 阿曾幸男 (NIHS), 椋 寿珠 (PMDA), 福地 準一(PMDA)
- JPMA 橋爪恒夫 (Takeda), 井越伸和(Janssen/J&J), 小松一聖(Shionogi), 福津直人(Daiich-Sankyo)
- FDA David Jacobson-Kram (Rapporteur), Stephen Miller, Aisar Atrakchi
- PhRMA Warren Ku (Boehringer), David DeAntonis (Pfizer), Joseph DeGeorge (Merck)
- Others Alisa Vespa (Health Canada), Esther Vock (WSMI), Young Me Song (Korea), Loo Yee Hoo (Singapore)

これまでの経緯と進捗状況(1/2)

- 2010年6月9日 タリン会議
- SCでトピック化決定
- 2010年11月8～11日 福岡対面会議(1)
- 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(2)
- 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 セビア対面会議(3)
- Step 1文書の完成
- 2012年6月4～7日 福岡対面会議(4)
- プレStep2文書の完成

これまでの経緯と進捗状況(2/2)

- 2012年11月11～15日 サンディエゴ対面会議(5)
- Step2文書の完成
- 2013年3月～
- 三極パブリックコメント収集
- 2013年8月 WebEX会議
- FDAパブリックコメントからの重要ポイント協議
- 2013年10月 WebEX会議
- EU及び本邦パブリックコメントからの重要ポイント協議
- 2013年11月11～14日 大阪対面会議(6)
- 上記の重要ポイント以外のパブリックコメントに対する対応協議

M7ガイドラインの安全性に関連する議論

1. 諸言
2. ガイドラインの適用範囲
3. 一般原則
4. 市販製品に対する検討事項
5. 製造工程と製剤中の不純物に関する評価
6. ハザード評価の要件
7. リスクの特性解析
8. 管理
9. ドキュメンテーション
10. 注記
用語解説
参考文献
付録(シナリオ, 管理方法の事例, 個別不純物許容量)

6. ハザード評価の要件

コンピュータによる毒性評価

- コンピュータシステムに基づくすべての解析結果は、陽性又は陰性の予測の妥当性を支持する更なる根拠を示すために、また矛盾する結果が生じた場合には根本的原因を明らかにするため、専門的知識に基づいたレビューが必要
- The outcome of any computer system-based analysis can be reviewed with the use of expert knowledge in order to provide additional supportive evidence on relevance of any positive, negative, conflicting or inconclusive prediction and provide a rationale for the final conclusion.

7. リスクの特性解析

合剤の不純物管理

7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

- 合剤においては、それぞれの原薬が別々に管理されていけばよい。
- For combination products each active ingredient should be regulated separately.

7

7. リスクの特性解析

化合物特異的な許容摂取量

7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

- 化合物特異的に許容摂取量が算出された不純物については、合計の許容値は適用されない。
- Impurities with compound-specific or class-related acceptable intake limits (class 1) do not contribute to the total limits of class 2 and class 3 impurities.
- 個々の不純物は 10^{-5} の発がんリスクレベルを保持する。

6

>1~10年の投薬期間が想定される医薬品についての全不純物に対する許容摂取量

7.4 複数の変異原性不純物に関する許容摂取量

- 1年を超えて10年未満の投与期間の医薬品については、他の投与期間と同様に、全不純物に対する許容摂取量を個々の不純物のそれに対する3倍の値(30 µg/日)に変更。

Acceptable intakes for an individual impurity

投与期間	≤1ヵ月	>1~12ヵ月	>1~10年	>10年、一生運にわたる
1日摂取量 (µg/day)	120	20	10	1.5

Acceptable intakes for Total Class 2 and Class 3 Mutagenic Impurities

投与期間	≤1ヵ月	>1~12ヵ月	>1~10年	>10年、一生運にわたる
1日摂取量 (µg/day)	120	60	30	5

注記

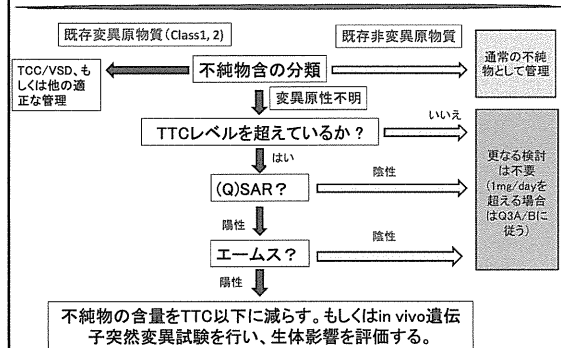
Q3A/Bガイドラインとの整合性

注1

ICH M7ガイドラインの勧告では、不純物が遺伝子突然変異を引き起こす可能性を評価するための最新の手法が示され、そのような不純物が安全なレベルに管理できることを確実にしているため、安全性確認の必要な閾値よりも低いか高いかを問わず、変異原性に関するさらなる安全性評価を行う必要はない。これには、細菌による変異原性の予測として初めに(Q)SARツールを使用することが含まれる。長期投与において1日あたりの不純物の量が1 mgを超える場合は、ICH Q3A/Q3Bに従い、遺伝毒性評価を考慮する。1mg以下である場合は、その必要はない。

16

DNA反応性不純物の安全性確認のためのフローチャート



注記

LTL曝露における対象患者

注7

- 投与期間の区分は、大部分の患者集団に対する投与期間に基づく。
- Duration of use categories will be based on duration of use for the great majority of patients. It is understood that a "subset" may exceed the upper limit of the duration of use category.

12

注記

付録(個別不純物許容摂取量)

- 医薬品の製造に汎用される不純物数十種を、Addendumとして許容摂取量を例示する予定。
- 個々の化合物に関する許容摂取量算出作業が進行中。
- 本Addendumの最終化は、文書本体とは別スケジュールで行う。
- 次回のEWG会議までに個別化合物の算出報告書を纏めた後、パブリックコメントを募集予定。

13

M7ガイドラインの品質に関連する議論

1. 諸言
2. ガイドラインの適用範囲
3. 一般原則
4. 市販製品に対する検討事項
5. 製造工程と製剤中の不純物に関する評価
6. ハザード評価の要件
7. リスクの特性解析
8. 管理
9. ドキュメンテーション
10. 注記
用語解説
参考文献
付録(シナリオ、管理方法の事例、個別不純物許容量)

14

品質に関連する議論-1

4 市販製品に対する検討事項

不純物の警告構造だけでM7適用のトリガーになるのか？
Should structure activity alerts alone on an impurity trigger regulatory action on marketed products?

EWGの合意: 適切に行われた細菌による変異原性試験の結果がトリガーになる

EWG consensus: no, only actual data from a well performed bacterial mutation assay should trigger regulatory action on an impurity in a marketed product.

品質に関連する議論-2

5 製造工程と製剤中の不純物に関する評価

出発物質を合成するために使われた化合物の変異原性評価をいつ行うか

Agreed on text regarding when to assess the mutagenic potential for compounds used to make synthetic starting materials.

持ち帰って各パーティーで確認

Parties will need to bring this back home for confirmation/input.

品質に関連する議論-3

8 管理

製造工程由来不純物の管理方法
オプション1 定期的試験の適用

Acceptance limitの30%以下であることを、連続する6バッチのパイロットバッチのデータもしくは3バッチのコマーシャルバッチのデータで示す。

17

品質に関連する議論-4

8 管理

製造工程由来不純物の管理方法
オプション3の適用

EMA guidelineのQ&Aを参考に、Acceptance limitの30%以下で管理できることをラボデータで示す(添加実験を推奨)。必要ならば、パイロットスケールやコマーシャルスケールのバッチデータでサポートすることが可能。

12

品質関連で継続中の検討課題

8 管理

- 8.3 定期的試験の再評価
- 8.4 分解物の管理
- 8.5 ライフサイクルマネジメント


19

今後の予定

- パブリックコメントの確認・対応が継続。
 - WebEX会議等を経て、Step 2文書の改訂を完遂
- 改訂Step 2文書について、各極・各パーティの考え方を再確認。
- 必要な場合はWebEX会議を開催し、重要ポイントはWebEX会議において早期対応を図る。
- 2014年6月に予定される対面会議にて、Step 4到達を目標。

20

重金属不純物に関する薬剤学的研究

医薬品医療機器総合機構 
規格基準部
四方田千佳子

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

Q3DEWG

三島 雅之(JPMA)
植西 祐子(JPMA)
東 利則 (PMDA)

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

・Q3Dガイドラインのあり方
・金属分析法の検討

オブザーバー依頼者

荒田 智裕(輸液)
木嶋 敬二(添加剤)

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

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っても、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採用してもよい。
- ▶既存の市販製剤への適用は、各種の規制に任せられている。

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「注射剤におけるPDEは、投与量に関係なく適用される」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: 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(大容量注射剤)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: 終口製剤の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LVPI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着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(µg/day)			金属	PDE(µg/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
Mn	180	180	7.6	Cu	1300	130	13
Sc	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
Al	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(µg/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にのみ必要
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。各種規制。(他のガイドラインあるいは各種の規制に従う)

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

5.3 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及びほとんどのクラス3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
Cu	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
Ti	2B	無	無	無
Ba	3	無	無	有
Ce	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

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

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

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、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、次のパラツキは
受容できるか考慮すべきである
 - ・分析方法のパラツキ
 - ・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

20

5 金属不純物のアセスメントとコントロール

5.7 金属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 金属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に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。

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れなければならない。

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に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。

Q3Dに関連する USP の状況

- ・一般試験法の<232> Elemental Impurities—Limits と <233> ELEMENTAL IMPURITIES—PROCEDURES は、Pharmacopoeial Forum 39(1)で、2014年5月1日から発効するとされていたが、適用は延期された。
- ・<232> は、the ICH Q3D Step 2の規制値に合わせて改訂する。(2013.6.7)
- ・現在、<232> <233>の改訂版が、Pharmacopoeial Forum 40(2)(2014.3.3)に記載予定としてHP上に公開されており、2015年8月1日にSupplement to USP 38-NF33収載され、2015年12月1日に適用する予定とされている(18ヶ月の遅れ)。
- ・同時に<231> Heavy Metalsが削除され、医薬品各条での<231>の参照も削除される。

24

Q3Dに関連する EPの状況

- 2013年7月に、the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) は現行の EMA Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents の、2013年9月1日から予定されていた既存薬への適用を延期して、ICH Q3D ガイドラインの確定を待つこととした。
- the Ph. Eur. Commissionは、一般試験法5.20に従った、原薬の2034個の各条の記載されたPh. Eur. Supplement 8.1の出版延期した。結果として、chapter 5.20 Metal catalyst or metal reagent residues は2014年4月1日には法的効力を持たない。

25

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た。(他種も2013年12月までにパブコメ終了)
- 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。
- 既存の市販薬は各種の規制による。
- 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。

重金属不純物に関する薬剤学的研究

<毒性評価>

国立医薬品食品衛生研究所
総合評価研究室
広瀬明彦

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

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を選択(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個体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

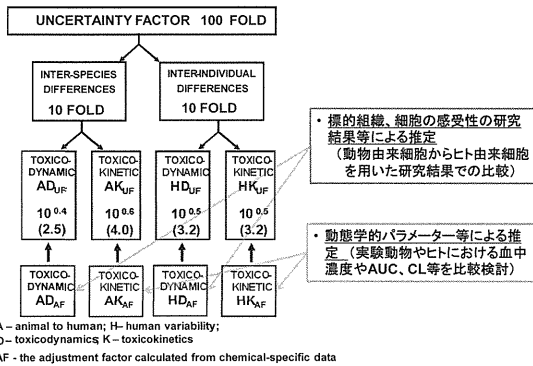
- 種差(因子F1)及び個人差(因子F2)の修正係数を検討する。作用機序及び薬物動態学的な知見に基づいたデータが利用できる場合には、PDE値を超えることの妥当性をサブファクターアプローチ(WHO, 2009)に基づいて説明できる可能性がある

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



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

AF - the adjustment factor calculated from chemical-specific data

WHO (2005) Chemical-specific adjustment factors for interspecies differences and human variability
(<http://www.inchem.org/documents/harmpro/harmpro/harmpr02.pdf>)

ホウ素のTDI算出事例

- WHO飲料水水質ガイドライン (2009)

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

- BMDL₀₅: 10.3 mg B/kg/day [発生毒性]
- UF: 60 種差UF: 10 (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

健康な妊婦の妊娠後期のGFRから算出]

UF(PD): 3.2 (default)

- EPA Toxicological Review (2004)

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

- BMDL₀₅: 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)

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、特に子痲前症患者のような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か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か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

「日本における農薬等の急性参照用量設定の基本的考え方」食品安全委員会 第97回 農薬専門調査会幹事会(2013年9月11日)資料より