

重金属不純物に関する毒性学的ならびに薬剤学的研究

研究分担者：四方田千佳子（（独）医薬品医療機器総合機構 規格基準部）
広瀬 明彦（国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室）

研究要旨

医薬品における金属不純物の規制に関するガイドラインの調和を目的とし、平成22年よりQ3Dとして新たなトピックが開始された。23年度に作成された2回目のプレステップ2文書に対して、毒性及び品質のサブチームに分かれて、電話会議での議論を経てコメント対応を行い、ブリュッセルでの対面会議においてステップ2ドキュメントの合意に達した。その後、各局において、25年末までにパブリックコメントが行われ、次回26年の6月のミネアポリス会議までに、得られたコメントを取りまとめてガイドラインへの反映を試み、ステップ4へ進むことを目指している。

キーワード：金属不純物、一日許容摂取量（PDE）、管理閾値

研究協力者

（EWGメンバー）

三島 雅之 中外製薬（株）安全性研究部
植西 祐子 大日本住友製薬（株）分析研究所
東 利則 医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部
（研究班メンバー 日本製薬工業協会）
井越 伸和、大久保恒夫、岡鼻 仁生、福津 直人、
宮部 孝彦、百瀬 洋介、山下 博子、若林三都子

A．研究目的

医薬品中の金属不純物の規制は、従来、重金属試験法が主に用いられており、限度値としては、Pbとして総量5、10又は20ppm等が設定されてきた。しかし、微量で重篤な有害事象を引き起こすため、より厳しい規制を必要とする金属の規制には不十分であった。

近年の原子吸光光度法や誘導結合プラズマ発光による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った。ICHにおける金属不純物のガイドラインステップ2では、

プレステップ2よりも、管理すべき金属数がやや減り、吸入剤のPDE値がより小さな値へ変更され、金属の分類が細くなるなどの変更がもたらされた。また、リスク管理手法などが詳細に記載された。

その他の並行する動きとして、アメリカ薬局方（USP）では、ICHでのトピック開始前に、個別金属の規格と個別金属試験法の検討を開始しており、2011年にはICHに先んじて、USP-35-NF30第二追補（2013.5）で二つの一般試験法（USP<232>規制値および<233>分析操作）を公開したが、USPの個別金属の規格はQ3Dのプレステップ2文書の値と大きく異なっており、その後、2013年6月には、混乱を避けるためにこれらの一般試験法を取り下げると公表した。しかし、ICHの合意を待たずに、2013年12月末には、再度、HP上に新たな一般試験法を提案した。USPでは、ICHステップ2文書より、規制値を設定した金属数が少なくなっており、また一部のPED値は異なり、さらに大容量注射剤では、個々の成分中の規制値が示されるなど、大きな差が認められる。ステップ4へ進むためには、USPの提案文書

という、ICH外の文書とのすり合わせが必要な状況となっている。ミネアポリスの対面会合までにどの程度の調整ができるかに、ステップ4がかかっていると思われる。

B．研究方法

本年度の6月に、ブリュッセル会議でステップ2が合意された。平成24年度に組織したQ3Dの厚生労働科学研究班メンバーで、ステップ2文書の翻訳を行った。その後、10月4日より、11月29日まで厚生労働省のパブリックコメントが求められた。パブリックコメントには234件のコメントが寄せられ、その内容の種類や重要度によって分類し、ICHEWGには、21件を重要コメントとして英訳して送付した。その後、2月より電話会議が毎週開催され、ミネアポリス会議に向けた準備を進めている。

C．研究結果 / 考察

ブリュッセルICH会議において合意されたステップ2文書と、その後に行われた我が国でのパブリックコメントについて以下に概説する。

1．ステップ2文書の概要

第1章 <はじめに>

医薬品に混入する金属不純物は、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）等いくつかの起源に由来する。これらの金属は結果として製剤中で検出されるが、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。このガイドラインは以下の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。また、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。一方、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）。このガイドラインのPDE値は新たなデータにより修正される可能性がある。

第2章 <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。一方、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、アレルゲン抽出物、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は適用外とされた。また、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が、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。このガイドラインの既存の市販製剤への適用は、各極の規制に任せられた。

第3章 <安全性評価>

各金属の安全性評価は、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き、以下の項目に従って評価を行った。

- ・製剤中に存在する可能性の高い金属の酸化状態を考慮
- ・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を使用
- ・最も適切な動物試験と投与経路を選択
- ・適切な評価指標又は試験デザインの選択
- ・最も長期にわたった動物試験成績に基づいてPDE値を設定
- ・短期間の動物試験成績を対象とした場合には個別にその根拠を示した
- ・注射剤または吸入剤のPDE値設定に対して、適切な経路の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は、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

また、上記条件の中で、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は、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% の場合は、経口製剤PDEを修正係数100で除した値を注射剤のPDEとした
- ・経口曝露時の生物学的利用率 < 50% の場合は、経口製剤PDEを修正係数10で除した値を注射剤のPDEとした
- ・経口曝露時の生物学的利用率 50% ~ 90% の場合は、経口製剤PDEを修正係数 2 で除した値を注射剤のPDEとした
- ・経口曝露時の生物学的利用率 > 90% の場合は、経口製剤PDEをそのまま注射剤のPDEとした

さらに、吸入剤に対するPDE値の設定のためには、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、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。一方、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TLV/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。

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が、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、また、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。

さらにPDE値よりも高い金属不純物含量が許容される場合については、・投与回数が1日1回よりも少ない場合、・曝露期間が短い(例えば、30日かそれ以下)場合、・特殊な適応である場合(例: 生命を脅かす疾病、医療ニーズがある疾病、希少疾病)などの条件が考えられるが、これらに限定するものではない。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妥当性を示すべきである。

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としては、

- ・種差(因子F1)及び個人差(因子F2)の修正係数を検討する手法。(作用機序及び薬物動態学的な知見に基づいたデータを用いたサブファクターアプローチ(WHO、2009)が利用できる可能性がある。
- ・PDE値を設定するために採用した試験の曝露期間の修正係数(F3)や毒性の性質及び重篤性等に基づく修正係数(F4)も変更の検討対象とできる。

尚、注射剤におけるPDEは、(大容量であっても)投与量に関係なく適用されるとなった。

第4章 < 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た。毒性学的には、クラス1と2に本質的な違いは無く、存在様式や不純物としての混入経路の可能性から曝露リスクが変わるので、リスク管理を区別するために以下に説明する4つのクラスに分類された。

クラス1: 意図的な混入はないが、環境汚染物質としてあらゆる経路から曝露されうる毒性の高い金属不純物としてAs、Cd、Hg、Pbが分類された。混入する可能性のある起源すべてを対象とした評価が必要である。

クラス2: 製造過程や原材料中に不純物として認められることは稀であり、意図的に添加しない限り、製剤中に混在する可能性は低いが、

クラス2A: 相対天然存在比が高いため、混入の可能性のある起源及び投与経路にわたって評

価が必要な金属としてV、Mo、Se、Coが分類された。

クラス2B：意図的に添加した場合にのみ、混入の可能性のある起源を対象とした評価が必要な金属として、Ag、Au、Tl、Pd、Pt、Ir、Os、Ph、Ruが分類された。

クラス3：経口製剤では毒性が低い、他の投与経路ではリスクアセスメントが必要である金属としては、Sb、Ba、Li、Cr、Cu、Sn、Niが分類された。

クラス4：低毒性及び/又は各極の規制のために、以下の金属にはPDE値は設定されなかった。
B、Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg、W、Al

第5章 <評価と管理>

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。

(5.1) 一般原則として、評価プロセスは以下に示す特定、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。

(5.2) 金属不純物の混入起源としては、製剤の製法を考慮すると、金属不純物の混入起源は、以下に示す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

(5.3) 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。注射剤及び吸入剤については、ほとんどのクラス3の金属不純物の混在の可能性についても評価する。

製造設備由来の金属不純物：一般に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。

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るが、液剤あるいは

半固形製剤では、溶出する可能性が高い。

(5.4) アセスメント - 分析及び測定：金属不純物の特定により、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」又は「1種類又はそれ以上の金属が特定される」という結果が得られる。金属不純物が存在するという結果の場合は、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。

PDE値は製剤に対して設定されるので、製剤中の金属不純物の管理手法を策定する際の適切なステップを規定するには、特定した金属不純物の予測量又は既知量と、設定したPDE値を比較する必要がある。

(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り、製剤がPDE値に適合することを保証するため、以下に示すオプションが提案された。

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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。製剤の最大1日総投与量（daily dose）から算出する。

(5.6) 評価の概要：金属不純物を特定するためには、以下に示すようなあらゆる情報、データを活用する必要がある。

- ・ 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には、管理閾値（PDE値30%）の考え方を導入するが、以下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

評価の結果、管理域値を超える場合には規格設定の必要がある。

(5.7) 金属不純物のコントロール：金属の存在量を減らすか、そのまま受け入れるかの決定、アセスメントで特定・評価されたそれぞれの金属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。しかし、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、以下に示すような、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、○容器包装の選択など

(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）。但し、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。

第8章 < 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。

第9章 < 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。

2. 我が国におけるパブリックコメントの集計結果

日本語に翻訳されたステップ2文書は、パブリックコメントの募集が10月4日から11月29日まで行われ、234件のコメントが寄せられた。そのうち、国内のみで、検討、対応するもの（国内規制当局に対する質問、要望など）や日本語訳のミスや誤字脱字等に関するものを除き、類似のコメントを分類することにより、最終的に21件のコメントを以下のようにとり纏めた。取り纏めたコメントは英訳後、Q3Dのラポーターに送付された。

主な、パブリックコメントは以下のものであり、電話会議で順次、対応を協議中である。

適用範囲について：先進治療医薬品（ATMP、advanced therapy medicinal products）が適用範囲外であることを明記して欲しい。

ATMP：EMAから承認申請のためのガイドラインが出されており（No 1394/2007）、EMAの用語である。組織加工製品と定義される。なお、体細胞治療薬とは、生物学的医薬品のうち、意図する臨床上の用途に合うように生物学的性質、生理学的機能または構造上の特性を変化させる加工を施された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品である。組織加工製品は、工学処理された細胞・組織を含む製品またはこれらから成る製品で、ヒト組織の再生、修復または置換を行うという観点に合う特性を有するものである。電話会議により、一般的な用語として取り込むこととされ、現在、改訂案を作成中である。

新規製剤に、剤経追加は含まれるか。

“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。”とあり、セクシ

ョン3.2では、その他の投与経路を論じているが、その他の投与経路でどのようにガイドラインの原則を適用するかについて、ガイダンスが必要である。

“PDE値が高い場合にも、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。”とあるが、他のガイドラインを具体的に示して欲しい。

本ガイドラインは製品中の金属不純物管理に関するものであるが、例えば、輸液と配合して投薬する凍結乾燥製剤のような場合は、in-use stability studyとしての評価（輸液との配合後に輸液バッグ内壁から溶出してくる金属を評価）することになるのか？（それとも、Leachable/Extractable試験結果を基に輸液製品又は輸液器材について本ガイドラインの考え方に沿った評価及び管理がなされている場合には、あらためてin-use stability study（輸液との配合変化試験）としては金属不純物を評価する必要がない、との理解でよいか？

“注射剤におけるPDE値は、投与用量にかかわらず適用される。”とある。大容量輸液製剤では、検出限界以下の濃度でも総量がPDE値を超えてしまうことが想定される。そのような場合のリスクアセスメントとして、大容量輸液製剤の投与によって腎経路の排出が促進されることを念頭に金属の腎クリアランスのデータなどを引用し、体内への蓄積がない等を示す等の方法は採り得るか。製造設備、あるいは容器及び施栓系から原薬及び/又は製剤中に移行することが既知とは、何をもちいて評価することが期待されているのか具体的に示すことをご検討ください。

金属不純物の量が管理閾値未満の場合、さらなる管理は必要ないとする一方、定期的な検証試験を実施することも可能としている。管理閾値未満でも定期的な検証試験が推奨されるケースについて、フローチャートなどでわかりやすく示してほしい。PDE値を超えるリスクが少ないと思われるケース、すなわち管理閾値よりも相当な低レベルの不純物量と想定される場合は、定期的な検証試験も不要と考える。規格設定が必要なケース、規

格設定は不要だが定期的な検証試験が望ましいケース、ルーチン / 定期的な測定も不要なケースについて、事例を用いた解説で示してもらえるとわかりやすい。

“ 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。” とあるが、表A4.8では、測定してNDだった場合に濃度をゼロと見なしています。用いる試験法に求める能力(特に、検出限界、定量限界)について、EWGで議論などはあったのでしょうか。または、濃度をゼロと見なす条件について、何か議論はあったのでしょうか？

濃度をゼロと見なす条件についてガイドラインに記載しておく必要があるように思います。

今までは公定書の試験 (JP、EP、USPの重金属試験) にて金属総量として測定していましたが、今後は個別の金属のみを規制し、量としての規制は求めないと考えてよろしいでしょうか？

英語版の “ Herbal products ” の定義は、活性物質として植物性原薬のみを含む医薬品 (最終製品) と理解してよいのでしょうか？植物性由来の原料を使用する製剤は、本ガイドラインの適用範囲外との理解で良いのでしょうか？また、植物性由来の添加剤は、本ガイドラインの適用範囲外との理解で良いのでしょうか？

3 . 医薬品品質フォーラムにおけるQ3Dシンポジウムの開催

金属不純物ガイドラインのステップ2のパブコメを求めるに当たり、諸外国に較べて金属不純物規制の動きに対する認知度が低いと思われたため、国立医薬品食品衛生研究所薬品部を母体とする医薬品品質フォーラムの活動として、第15回医薬品品質フォーラム - ICH金属不純物のガイドライン (ステップ2) の概要と評価方法 - を開催した。プログラムを別添資料2に示した。

金属不純物の分析法も交えて、貴重な情報提供の場となったと思われる。

4 . 今後の流れ

6月のミネアポリス会議でのステップ4合意を目指して、電話会議による事前協議がスタートし、全体会議としては2月4日より毎週火曜日に、毒性評価チームによる会議は2月20日より毎週木曜日に設定され、毎回活発な議論が行われている。今後、USPの提案との折り合いをつけながら、ガイドラインの確定に向けた作業が進められる予定である。

D . 添付資料

添付資料1 ICHQ3D (金属不純物のガイドライン) ステップ2パブコメ用日本語訳文書

添付資料2 第15回医薬品品質フォーラム - ICH金属不純物のガイドラインの概要と評価方法 - プログラム

E . 健康危険情報

該当する情報なし

F . 研究発表

1 . 紙上発表 なし

2 . 学会発表 なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1 . 知的所有権の取得状況

2 . 実用新案登録

なし