

元素不純物 CTD M3モックアップ-はじめに

東京医薬品工業協会 局方委員会 常任委員

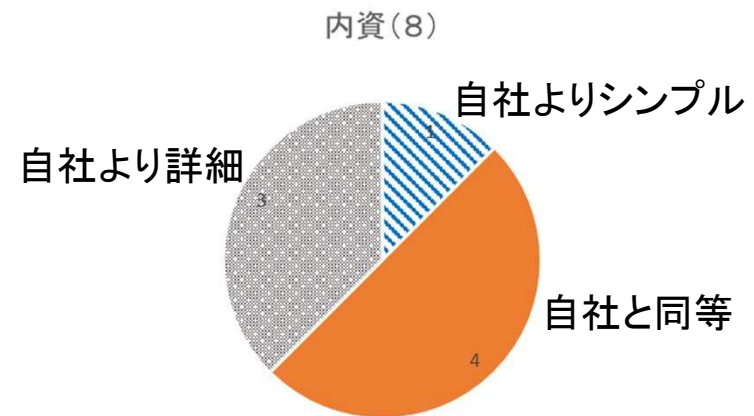
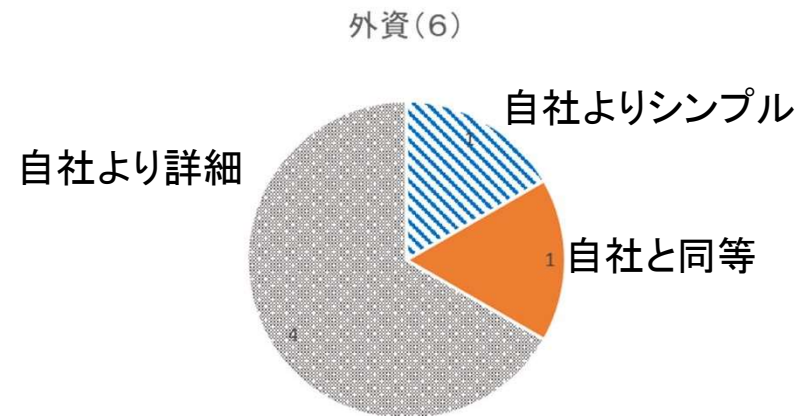
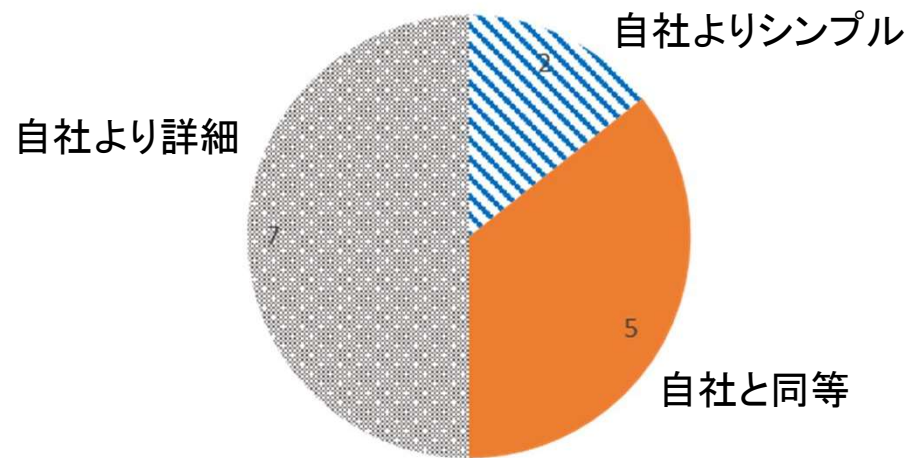
はじめに

- 本CTDモジュール3モックアップは、常任委員会メンバー企業が新医薬品の製造販売承認申請において提出してきた、元素不純物の管理に関する申請資料の1つのイメージを提供するものであり、元素不純物の管理におけるリスクアセスメントの方法や管理戦略は製品情報、各社の経験や知識などによって異なるものであり、これらの考え方に対して何ら提言するものではない。
- また、本モックアップの構成や文章スタイルについても、その使用を提案するものでもない。なお、元素不純物の管理戦略をCTDのどのセクションに記載するかは各社で異なると考えられることから項目番号は3.2.S.X.X及び3.2.P.X.Xとした。
- 既承認の品目において、実際にどのようなケースで本モックアップのような資料を準備、提出することが必要となるかについては、厚労省 医薬品審査管理課発出の通知及びQ&Aを参照頂きたい。なお、本モックアップは製剤中の元素不純物が管理閾値を超えないケースである。
- 上記通知によると今後の元素不純物の管理は、日局品については日局一般試験法<2.66>元素不純物に、一方、日局品以外の品目についてはガイドライン通知(ICH Q3Dガイドライン)に準拠するとあるが、本モックアップでは日局一般試験法<2.66>元素不純物に準拠するとした。

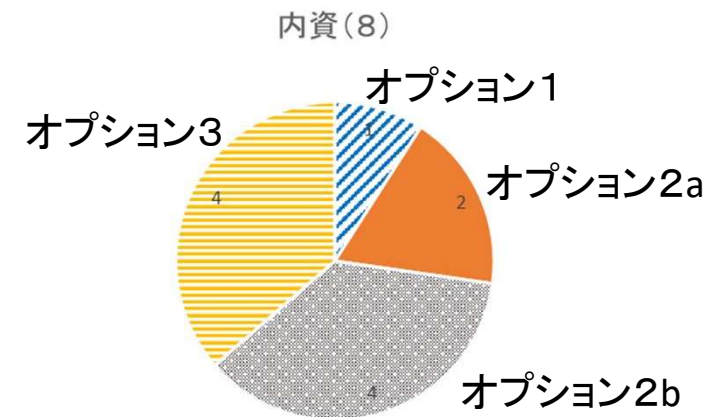
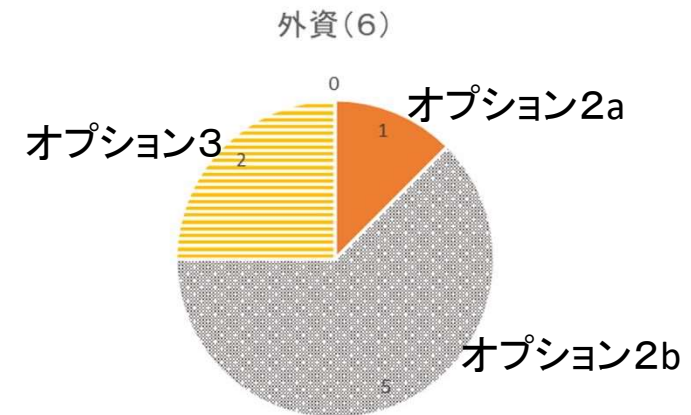
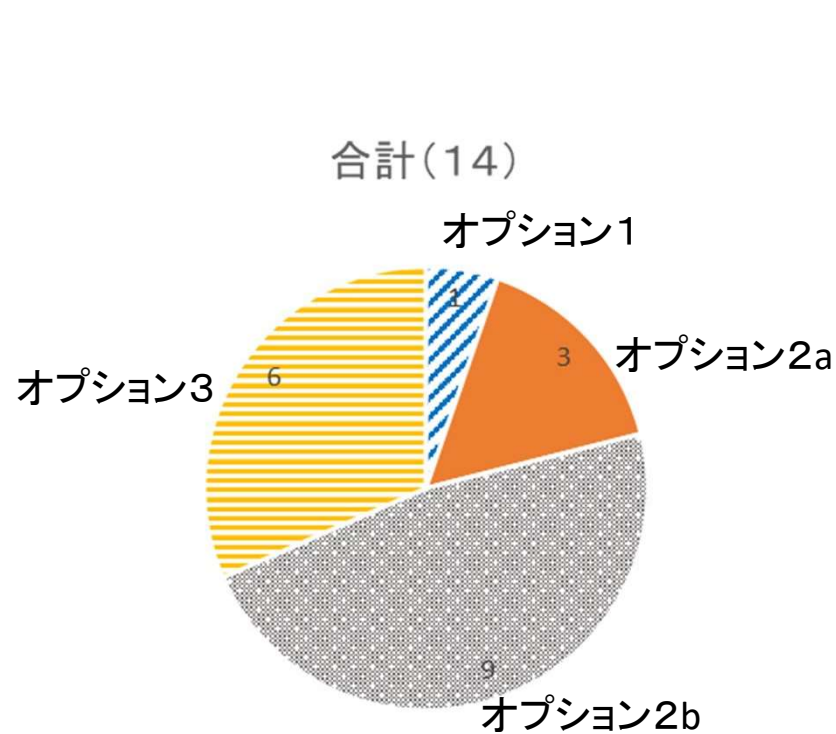
常任委員へのアンケート - 本モックアップの詳細さ

CTDでQ3Dに関する申請経験がある: 14社
ない: 1社

合計(14)



常任委員へのアンケート - 製剤における濃度 限度値の換算方法として用いられるオプション



常任委員へのアンケート - 各オプションを用いる理由の例

オプション1: ライフサイクルを考えると1日投与量が変更される可能性もあることから最も厳しいオプション1を採用。

オプション2a: 複数含量のある製剤で添加剤組成比が一定でない場合には、オプション2aの採用がオプション2bより簡便なケースがあるため。

オプション2b: ①各構成成分について、リスクの所在を明確にし、構成比を考慮した対応が可能であるため。②オプション3と異なり、取得したデータや経験を複数品目で共用できるため。

オプション3: ①構成成分の中に元素不純物管理されていないものがあるため。②添加剤や製造設備・ユーティリティーなどすべての要因からの混入を論理的に説明することは難しいと考え、最初から製剤を分析する方針のため。

元素不純物 CTD M3モックアップ^o-原薬

東京医薬品工業協会 局方委員会 常任委員

3.2.S.X.X 元素不純物

ピーマットは東京医薬品工業協会(The pharmaceutical Manufacturers' Association of Tokyo)の略称PMATに由来

ピーマット塩酸塩は、1日あたりの最大投与量が 200 mg の経口医薬品で、曝露/投与期間に制限はない。

ピーマット塩酸塩の元素不純物の評価

原薬製造プロセスでは、ニッケル化合物 A 並びにリチウム化合物 B が、〇〇と△△のカップリングである合成ステップ 2 の反応触媒並びに合成ステップ 3 の反応試薬としてそれぞれ意図的に添加されている。日局一般試験法<2.66>元素不純物によると、ニッケルはクラス 2A に、リチウムはクラス 3 にそれぞれ分類される。また出発物質 1 の合成に使用される触媒としてパラジウムが意図的に添加されている。パラジウムはクラス 2B に分類される。日局一般試験法<2.66>元素不純物に基づいたリスクアセスメントのまとめを表 1 に示す。

ニッケル化合物A:ステップ2の反応触媒:
リチウム化合物B:ステップ3の反応試薬
パラジウム:出発物質1の反応触媒

表1：リスクアセスメントのまとめ

投与経路：経口			
元素	クラス	意図的添加	リスクマネジメントでの考慮の有無
Cd	1	なし	あり
Pb		なし	あり
As		なし	あり
Hg		なし	あり
Co	2A	なし	あり
V		なし	あり
Ni		あり	あり
Tl	2B	なし	なし
Au		なし	なし
Pd		あり	あり
Ir		なし	なし
Os		なし	なし
Rh		なし	なし
Ru		なし	なし
Se		なし	なし
Ag		なし	なし
Pt		なし	なし
Li	3	あり	あり
Sb		なし	なし
Ba		なし	なし
Mo		なし	なし
Cu		なし	なし
Sn		なし	なし
Cr		なし	なし

ニッケル化合物A：
ステップ2の反応触媒

パラジウム：
出発物質1の反応触媒

リチウム化合物B：
ステップ3の反応試薬

元素不純物の潜在的起源の検討について表 2 に示す。

表 2：元素不純物の潜在的起源の検討

起源	ステップ	潜在的 元素不 純物	キャリー オーバー リスク	リスクアセスメント検討事項
出発物質				
出発物質 1	1	Pd	あり	原薬中のパラジウム濃度の潜在的な影響を考慮する必要がある。
出発物質 2	2	なし	なし	原薬で評価することから検討なし
触媒				
ニッケル化合物 A	2	Ni	あり	原薬中のニッケル濃度の潜在的な影響を考慮する必要がある。
試薬				
リチウム化合物 B	3	Li	なし	当該試薬は中間体□□とリチウム塩を生成し、その後××酸溶液を添加した際に××酸のリチウム塩へ変換される。××酸のリチウム塩はピーマット塩酸塩の晶析溶媒である水に可溶であり、ピーマット塩酸塩の単離工程で液相へ移動し除去されることが確認されていることから、混入起源としてのリスクは低い。
溶媒				
水	4	なし	なし	晶析溶媒として用いられる水は精製水であり、水質基準に定める省令（平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号）で定められた水質基準を満足している水から調製された水であることから、混入起源としてのリスクは低い。
その他				
製造設備・器具	1～5	Mo Cr, Ni	なし	Mo, Cr 及び Ni を含むステンレスが材質に使用されているものの、適格性評価にて耐食性が確認された材質が選択されていること、また適切に GMP 管理されている設備であることから、混入起源としてのリスクは低い。
容器施栓系	1～5	なし	なし	原薬及びすべての中間体は固体であること、直接接触する材質はポリエチレンであることから、元素不純物の混入起源とはならないと判断した。

合成工程において、リチウム塩となり、晶析溶媒に溶解、液相へ移動し除去

このリスクアセスメントに基づいて、日局一般試験法<2.66>元素不純物 II. 元素不純物試験法 (ICP-MS) により、ピーマツト塩酸塩の実生産用 3 ロットにおける元素不純物の測定を行った。結果を表 3 に示す。

表 3 : ピーマツト塩酸塩の元素不純物の測定結果

元素 不純物	クラス	経口製剤の許容濃度 ($\mu\text{g/g}$)	管理閾値* ($\mu\text{g/g}$)	結果 ($\mu\text{g/g}$)		
				ロット A	ロット B	ロット C
Cd	1	0.5	0.15	< 0.03**	< 0.03**	< 0.03**
Pb	1	0.5	0.15	< 0.08**	< 0.08**	< 0.08**
As	1	1.5	0.45	< 0.05**	< 0.05**	< 0.05**
Hg	1	3	0.9	< 0.05**	< 0.05**	< 0.05**
Co	2A	5	1.5	< 0.08**	< 0.08**	< 0.08**
V	2A	10	3	< 0.2**	< 0.2**	< 0.2**
Ni	2A	20	6	10	10	10
Pd	2B	10	3	< 0.2**	< 0.2**	< 0.2**

*: 1 日投与量が 10 g 以下の製剤中の元素不純物を評価するためにオプション 1 が選択された場合の、経口製剤における許容濃度の 30% に対応する濃度限度値。

** : LOQ

ニッケルは、管理閾値を超えた

経口製剤のニッケルの PDE 値は $200 \mu\text{g/day}$ であり、1 日投与量が 10 g 以下の製剤については、オプション 1 による元素不純物の許容濃度が適用できることから、許容濃度は $20 \mu\text{g/g}$ である。3 ロットの結果から、ニッケルは管理閾値（許容濃度の 30%）を超えることが確認された。

その他の元素不純物についてはすべて管理閾値以下であった。

出発物質 1 の合成に使用される触媒

パラジウム

ピーマット塩酸塩は経口製剤の原薬であり，パラジウムはクラス 2B 元素である．経口製剤のパラジウムの PDE 値は 100 µg /day である．1 日投与量が 10 g 以下の製剤については，オプション 1 による元素不純物の許容濃度が適用できる．パラジウムの場合，経口製剤の許容濃度は 10 µg /g である．ICP-OES 法により出発物質 1 ××ロットにおけるパラジウム含有量を測定した結果を表 4 に示す．出発物質 1 中の残留パラジウムは，管理閾値である 3 µg /g を下回ることが確認された．

表 4： 出発物質 1 のパラジウム含量

ロット	パラジウム含量 (µg/g)
E1	< 1*
E2	< 1*
E3	< 1*
E4	< 1*

* : LOQ

管理戦略

出発物質 1 中の残留パラジウムの管理戦略：

実生産用原薬 3 ロットにおける元素不純物の測定結果は、経口投与する原薬のオプション 1 に基づく管理閾値を下回っていた。しかしパラジウムは、ピーマット塩酸塩の出発物質 1 の合成の触媒として使用されることから、出発物質 1 において原子吸光光度法によって管理する。限度値を 3 µg/g として出発物質 1 ××ロット毎にスキップ試験を行う。

ピーマット塩酸塩の残留ニッケルの管理戦略：

実生産用原薬 3 ロットにおける元素不純物の測定結果は、経口投与する原薬のオプション 1 に基づく管理閾値を超えていた。したがって、ピーマット塩酸塩はニッケル含量に関して、原子吸光光度法によって、20 µg/g 以下の規格で管理する。規格及び試験方法については、3.2.S.4 に示す。

その他の元素不純物の管理戦略：

更なる管理は必要ないことが確認された。

原子吸光光度法による出発物質の管理(スキップ試験)

原子吸光光度法による規格試験

元素不純物 CTD M3モックアップ^o-製剤

東京医薬品工業協会 局方委員会 常任委員

3.2.P.X.X 元素不純物

ピーマツ錠 100mg はピーマツ塩酸塩を 1 錠当たり 100 mg 含有する経口の即放性製剤である。ピーマツ錠 100mg は 1 日 2 回投与され、最大 1 日投与量は 2.5 g である。下表にピーマツ錠 100mg の処方を示す。

ピーマツは東京医薬品工業協会(The pharmaceutical Manufacturers' Association of Tokyo)の略称PMATに由来

成分、配合量は医薬品の元素不純物ガイドライン(Q3D)の「付録4:事例」を参考

表 1 ピーマツ錠 100mg の処方

成分	配合量 (mg)
ピーマツ塩酸塩 (原薬)	100
微結晶セルロース (MCC)	550
乳糖	225
リン酸カルシウム	175
クロスポビドン	132.5
ステアリン酸マグネシウム	17.5
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)	30
酸化チタン	12.5
酸化鉄	7.5

以下の通り、ピーマツ錠 100mg 中の元素不純物について日局一般試験法<2.66>元素不純物に従って評価した。

1. 構成成分アプローチ(オプション2b)の例

リスクアセスメントの方法として構成成分アプローチのオプション2bを採用した例

ピーマット錠 100mg の元素不純物のリスクアセスメントは、構成成分アプローチ（オプション 2b）で実施した。

この方法は、ピーマット錠 100mg の製造で用いられる構成成分中の元素不純物の潜在的なすべての起源および関連する製造工程の調査結果に基づいている。

元素不純物の製剤への混入の可能性がある 5 つの主要カテゴリー（原薬、添加剤、製造設備・器具、ユーティリティ及び容器施栓系）の中で、その可能性が最も高い構成成分は原薬と添加剤である。

しかし、製造工程で使用される製造設備・器具、ユーティリティ及び容器施栓系についても調査を行った。

製造設備・器具

ピーマット錠 100mg で使用される製造装置については、Ni 及び Cr を含むステンレスが材質に使用されているものの、適格性評価にて耐食性及び耐摩耗性が確認された製造装置が選択されていること、また適切に GMP 管理されている設備であることから、製造装置から製剤に元素不純物が混入するリスクはないと結論付けることができる。

ユーティリティ（水）

製剤製造プロセスで使用される水は精製水であり、水質基準に定める省令（平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号）で定められた水質基準を満足している水から調製されることから、混入起源としてのリスクは低く、また適切に GMP 管理されていることから、製剤中の元素不純物量に影響を与えない。

容器施栓系

ピーマット錠 100mg は、P.7「容器及び施栓系」に記載されているように、商業的使用を目的とした一次包装である Al/Al ブリスターに保管される。固形製剤の性質上、容器施栓系から元素不純物が製剤に溶出する可能性は極めて低い。したがって、本リスクアセスメントでは、元素不純物の容器施栓系からの製剤への関与は考慮しない。

原薬／添加剤

添加剤はサプライヤーの測定値も採用

ピーマット錠 100mg の構成成分である原薬と添加剤の代表的なロットについて、日局一般試験法<2.66>元素不純物 II. 元素不純物試験法（ICP-MS）によって試験した。なお、添加剤についてはサプライヤーのステートメントによって測定値が得られている場合はその値を採用した。

それぞれの代表的な 3 ロットにおけるクラス 1 及び 2A の 7 種類の元素について測定した。なお、意図的添加としては原薬及びその出発物質の製造工程で Ni, Pd 及び Li が使用されており、原薬中の Ni は経口製剤におけるオプション 1 の許容濃度～許容濃度の 30% の範囲であることから原薬の品質試験にて 20 µg/g の限度値を設定して管理する。Pd は許容濃度の 30% 未満であることを確認しており、また、Li は製造工程で容易に除去されるため、原薬に混入するリスクが低いと判断している（3.2.S.X.X 参照）。また、添加剤については製造工程において元素の意図的添加がないこと、製造設備・器具からの混入リスクが低いことなどからクラス 2B 及び 3 の元素不純物の混入リスクが低いことをサプライヤーのリスクアセスメント（ステートメント）から確認している。

各構成成分の試験結果を表 2 に示す。

原薬の意図的添加は適切に管理されていること、添加剤では意図的添加がないことから、経口製剤で考慮すべきクラス1及び2Aの7種の元素に限定して評価

各3ロットの平均値

表2 原薬及び添加剤の元素不純物濃度と総1日摂取量

原薬の規格値

構成成分	1日摂取量 (g/day) ^a	実測濃度 (μg/g)							元素不純物の総1日摂取量 (μg/day) ^b						
		Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
ピーマツト塩酸塩	0.2	<0.03*	<0.08*	<0.05*	<0.05*	<0.08*	<0.2*	20**	0.006	0.016	0.01	0.01	0.016	0.04	4
MCC	1.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.05*	<0.05*	0.11	0.11	0.11	0.11	0.11	0.055	0.055
乳糖	0.45	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.05*	<0.05*	0.045	0.045	0.045	0.045	0.045	0.0225	0.0225
リン酸カルシウム	0.35	1	1	1	1	1	10	5	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	3.5	1.75
クロスポビドン	0.265	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.05*	<0.05*	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0.0265	0.01325	0.01325
ステアリン酸マグネシウム	0.035	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.1*	0.5	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0.0175	0.0035	0.0175
HPMC	0.06	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	<0.05*	<0.05*	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.003	0.003
酸化チタン	0.025	1	20	1	1	1	1	<0.5*	0.025	0.5	0.025	0.025	0.025	0.025	0.0125
酸化鉄	0.015	10	10	10	10	10	400	50	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	6	0.75
総量	2.5								0.7	1.2	0.7	0.7	0.7	9.7	6.6

a: 1日摂取量=1錠あたりの配合量 (g/錠) × 最大1日投与量 (錠/day) ; b: 元素不純物の総1日摂取量=1日摂取量 (g/day) × 実測濃度 (μg/g)

*: LOQ ; **: ニッケルの原薬における規格値

表 3 原薬及び添加剤からの製剤中の元素不純物の寄与

	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
PDE 値 ($\mu\text{g/day}$)	5	5	15	30	50	100	200
管理閾値 ($\mu\text{g/day}$) ^a	1.5	1.5	4.5	9	15	30	60
元素不純物の 総 1 日摂取量 ($\mu\text{g/day}$)	0.7	1.2	0.7	0.7	0.7	9.7	6.6

a: 経口製剤における PDE 値の 30%に対応する限度値

この結果から，試験した原薬及び添加剤ロットを通して，元素不純物の総 1 日摂取量が管理閾値（PDE 値の 30%）を超える元素不純物は認められず，原薬及び添加剤によって製剤に管理閾値を超える元素不純物が含まれるリスクはないと考えられる．

本リスクアセスメントでは，製剤の構成成分，製造設備・器具，ユーティリティ及び容器施栓系における元素不純物の潜在的起源を調査した結果，管理閾値を超えるような元素不純物の潜在的起源は特定されなかった．

この結果から，ピーマツ錠 100mg における元素不純物の存在による安全性へのリスクは無視でき，患者に対するリスクはないと考えられる．したがって管理戦略については，製剤及び品質システムで実施されているすべての元素不純物管理が管理閾値を十分に下回ることを確実にしているため，製剤の元素不純物に関する試験は必要ないと判断した．

2. 製剤アプローチ(オプション3)の例

リスクアセスメントの方法として製剤アプローチ(オプション3)を採用した例

ピーマット錠 100mg の元素不純物のリスクアセスメントは、製剤アプローチ（オプション3）で実施した。
この方法は、製剤に存在する可能性のある元素不純物を直接評価する。

製剤アプローチでは、リスクアセスメントを製剤及び容器施栓系に関して実施する

容器施栓系のアセスメント

ピーマット錠 100mg は、P.7「容器及び施栓系」に記載されているように、商業的使用を目的とした一次包装である Al/Al ブリスターに保管される。固形製剤の性質上、容器施栓系から元素不純物が製剤に溶出する可能性は極めて低い。したがって、本リスクアセスメントでは、元素不純物における容器及び施栓系からの製剤への関与は考慮しない。

製剤中の元素不純物

実生産スケールで製造されたピーマット錠 100mg 3 ロットについて日局一般試験法<2.66>元素不純物 II.元素不純物試験法（ICP-MS）によって試験した。

なお、原薬及びその出発物質の製造工程で Ni、Li 及び Pd が意図的に添加されているが、Li 及び Pd は製剤への混入リスクがなく、Ni は原薬の出荷試験にて 20 µg/g 以下の規格で管理されている。また、添加剤については製造工程において元素の意図的添加がないことをサプライヤーのステートメントから確認している。

各ロットについて、経口製剤において考慮すべきクラス 1 及び 2A の 7 種類の元素不純物の結果を表 4 示す。

元素不純物の許容濃度は、オプション 3 に従ってピーマット錠 100mg の最大 1 日投与量（2.5g）と各元素不純物の経口製剤における PDE 値から算出した。また、リスクアセスメントでは、製剤の元素不純物が PDE 値を超えないことを確実にするために、追加の管理が必要かどうかを決定するための限度値である管理閾値（各元素不純物の許容濃度の 30%）を設定した。

原薬の意図的添加は適切に管理されていること、添加剤では意図的添加がないことから、経口製剤で考慮すべきクラス1及び2Aの7種の元素に限定して評価

表 4 ピーマット錠 100mg の元素不純物の測定結果

元素	クラス	PDE 値 ($\mu\text{g/day}$)	許容濃度 ($\mu\text{g/g}$) ^a	管理閾値 ($\mu\text{g/g}$) ^b	結果 ($\mu\text{g/g}$)		
					ロット A	ロット B	ロット C
Cd	1	5	2	0.6	0.28	0.28	0.28
Pb	1	5	2	0.6	0.48	0.48	0.48
As	1	15	6	1.8	0.28	0.28	0.28
Hg	1	30	12	3.6	0.28	0.28	0.28
Co	2A	50	20	6	0.28	0.28	0.28
V	2A	100	40	12	3.88	3.88	3.88
Ni	2A	200	80	24	2.64	2.64	2.64

a: 許容濃度＝PDE 値 ($\mu\text{g/day}$) ／最大 1 日投与量 (g/day)

b: 経口製剤における許容濃度の 30%に対応する濃度限度値

この結果から、測定した 7 種類の元素について、元素不純物濃度は管理閾値以下であり、ピーマット錠 100mg における元素不純物の存在による安全性へのリスクは無視できると考えられ、患者に対するリスクはないと考えられる。したがって、日局一般試験法<2.66>元素不純物の要求事項を満たすことを確実にするための、追加の管理（既に実施されている工程内や原材料の管理以外）は必要なく、既存の管理が適切であると判断した。