

「ICH Q3D(R2)：医薬品の元素不純物ガイドライン（案）」  
に関する御意見の募集結果について

令和5年1月20日  
厚生労働省医薬・生活衛生局  
医薬品審査管理課

「ICH Q3D(R2)：医薬品の元素不純物ガイドライン（案）」について、令和2年11月17日から令和2年12月17日まで御意見を募集したところ、計5件の御意見をいただきました。お寄せいただいた御意見とそれに対する当省の考え方について、別紙のとおり取りまとめましたので、お知らせします。

今回、御意見をお寄せいただいた方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

No.	ご意見	回答
1	<p>(1) 「表 A.2.2 : オプション 1 についての元素不純物の許容濃度」の Ni の吸入剤の濃度 (<math>\mu\text{g/g}</math>) が 0.5 と記載されているが、0.6 に修正するのが漏れているのではないか。</p> <p>(2) Part4-Q3D 付録 5 「5 ニッケル (Ni) 及びコバルト (Co) の皮膚濃度の限度値」(384-469 行目) について</p> <p>皮膚濃度の限度値の項目として、皮膚及び経皮濃度限度値 (CTCL) が追加されているが、算出方法に違和感がある。</p> <p>CTCL で想定されているのは接触性のアレルギー皮膚炎であると思われる。この場合、元素不純物の全身投与量よりも、各製剤あたりの接触する単位面積当たりの元素量が重要と思われる。</p> <p>「<math>0.07 \mu\text{g/cm}^2/\text{day} \div</math>各製剤の体面積当たりの投与量(<math>\text{g/cm}^2</math>; 各製剤ごとに固有の値)」を CTCL とし、各製剤の単位面積当たりの投与量中の元素不純物量を論じるべきである。</p> <p>Ni の CTCL の算出は、 「表面積 <math>250 \text{ cm}^2</math> の皮膚への用量 <math>0.5 \text{ g}</math> の製剤の塗布 (Long 及び Finlay, 1991) に基づいて、以下のように製剤当たりの CTCL として <math>35 \mu\text{g/g/day}</math> が得られた。 <math>0.5 \mu\text{g/cm}^2/\text{week} = 0.07 \mu\text{g/cm}^2/\text{day}</math></p>	<p>(1) ご指摘のとおり修正した。</p> <p>(2) ご指摘を踏まえ、Section 5 に経皮濃度限度値 (以下、「CTCL」) の算出にフィンガーチップユニット (FTU) を用いることの妥当性に関する説明を追記した。また、表 A.5.1 の脚注に、CTCL に基づいてニッケル (Ni) 及びコバルト (Co) のリスク評価を行うことの説明を追記したほか、Section 6 に、1 日に複数回投与が想定される製剤における CTCL に基づくリスク評価について追記した。</p> <p>コバルト (Co) はニッケル (Ni) と同様の限度値を示したことから、Section 5 の末尾の文章を以下のように修正する。</p> <p>最近導出されたコバルトに対するアレルギーの誘発を最小化する限度値はニッケルと同様の限度値 <math>31 \sim 259 \text{ ppm}</math> を示したことから (Fischer ら, 2015)、コバルトについても同様の CTCL が適用される。</p>

	<p>0.07 µg/cm<sup>2</sup>/day x 250 cm<sup>2</sup> = 17.5 µg/day  17.5µg/day/0.5 g = 35 µg/g/day]</p> <p>となっているが、本計算で算出されたのは Long 及び Finlay, 1991 の検討で用いられた製剤にのみ適用できる固有値と見做すべきである。(本計算は全身投与量から算出されていると思われるが、接触性のアレルギー皮膚炎は皮膚局所で発現するため、Long 及び Finlay の製剤の CTCL 35 µg/g/day を他の製剤に適用することは妥当ではない。)</p> <p>コバルトの CTCL は、Part4 の記載では単位面積当たりの皮膚及び経皮濃度限度値が明確ではないが、やはり単位面積当たりの投与量をベースとし、各製剤ごとの固有値とするべきである。</p> <p>参考：ニッケル協会資料  <a href="http://www.nickel-japan.com/safety/pdf/HumanHealthFactSheet_J.pdf">http://www.nickel-japan.com/safety/pdf/HumanHealthFactSheet_J.pdf</a>  皮膚との直接の接触は 0.5 µg/cm<sup>2</sup>/week、ピアスは 0.2µg/cm<sup>2</sup>/week と、単位面積当たりのニッケル放出量で論じられている。</p>	
2	<p>9 ページ (段落 221) の本文中に「金 (Ag)」と記載があるが、文意から考え、「金 (Au)」と考えられます。ご確認をお願いします。</p>	<p>ご指摘のとおり修正した。</p>
3	<p>9p221L: 「金 (Ag) は不活性で・・・」中の Ag は Au の誤記ではないでしょうか。(Part 4 Q3D 付録 5)</p>	<p>ご指摘のとおり修正した。</p>
4	<p>&lt;意見 1&gt;  右下印字 p.2 (PDF p.6) 表 A.2.2 における Ni の「吸入剤の濃度」について、英文変更案にある 0.5→0.6 が和訳版では 0.5 のままになっ</p>	<p>&lt;意見 1&gt;  ご指摘のとおり修正した。  &lt;意見 2&gt;</p>

	<p>ています。0.6 が正しい値であればご訂正願います。</p> <p>&lt;意見2&gt;</p> <p>右下印字 p.15 (PDF p.19) 表 1 中に「(略) ICH Q3D (R1)から引用」とありますが、数値を見るに今回の更新が反映されているため「(略) ICH Q3D (R2)から引用」となるのではないのでしょうか。これは英文についても同様です。</p> <p>ご確認及びご検討下さい。</p> <p>&lt;意見3&gt;</p> <p>(2 の続き)</p> <p>また、元素/Pd への脚注らしき記号について和文が「@」、英文が「4」となっているので相違解消願います。</p> <p>&lt;意見4&gt;</p> <p>右下印字 p.16 (PDF p.20) 表 2 内の記載に対し、1?3、b、@といった脚注らしきものが付与されています。</p> <p>まず、皮膚の濃度/Co について和文が「2」、英文が「b」となっているので相違解消願います。</p> <p>同様に元素/Pd について和文が「@」、英文が「3」となっているのでこちらも相違解消願います。</p>	<p>ご指摘のとおり修正した。</p> <p>&lt;意見3&gt;</p> <p>ご指摘を踏まえ修正した。</p> <p>&lt;意見4&gt;</p> <p>ご指摘を踏まえ修正した。</p>
5	221 行目の金 (Ag) は、金 (Au) の誤記ではないでしょうか	ご指摘のとおり修正した。