

SAMPLE

Draft Guidance for Industry

## Elemental Impurities in Drug Products

### 医薬品中の基本的不純物

**U.S. Department of Health and Human Services**

**Food and Drug Administration**

**Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)**

**June 2016**

**Generic Drugs**

#### 目次[Table of Contents]

- I. 緒論[Introduction]
- II. 背景[Background]
  - A. ICH Q3D[ICH Q3D]
  - B. USP の一般的規定<232>、および<233>[USP General Chapters <232> and <233>]
- III. 推奨事項[Recommendations]
  - A. 新公定書による NDA、または ANDA 医薬品 [New Compendial NDA or ANDA Drug Products]
  - B. 新公定書外の NDA、および ANDA 医薬品 [New Noncompendial NDA and ANDA Drug Products]
  - C. NDA、または ANDA で承認されていない公定書医薬品 [Compendial Drug Products Not Approved Under an NDA or ANDA]
  - D. NDA、または ANDA で承認されない公定書外医薬品 [Noncompendial Drug Products Not Approved Under an NDA or ANDA]
  - E. 承認された NDA、および ANDA への変更 [Changes to Approved NDAs and ANDAs]
  - F. 基本的な不純物の管理に関する文書化 [Documentation Related to the Control of Elemental Impurities]
  - G. 基本的な不純物の定量分析法 [Quantitative Analytical Procedures for Elemental Impurities]
  - H. 分析手順のバリデーション [Validation of Analytical Procedures]
  - I. 早期採用 [Early Adoption]

SAMPLE

## Elemental Impurities in Drug Products

## 医薬品中の基本的不純物

Draft Guidance for Industry<sup>1</sup>

本ガイダンス案は、これが最終のものとなった時点での、本トピックに関するFDA(または、当局)の考え方を示すものである。これにより誰にも、如何なる権利を創造するものでなく、FDA、または公衆を拘束するものでもない。該当する法規、または規則の要求事項を満足する場合は、他のアプローチを採用することが可能である。他のアプローチについて論議を望む場合は、タイトル頁に記載の本ガイダンス担当のFDA スタッフにコンタクトされたい。

## I. 緒論[Introduction]

本ガイダンス案は、米国内で市販されている人体用医薬品[human drug products]<sup>2\*</sup>の基本的な不純物[elemental impurities]\*\*の管理[control]に関する、国際的ハーモナイゼーション会議[ICH: International Council for Harmonisation]の業界向けガイダンス Q3D の実施と一致する“基本的な不純物[elemental impurities]”につき<sup>3</sup>、推奨事項を提供するものである。本ガイダンス案は、更に、基本的な不純物の管理に関して、米国薬局方[USP]の発行に伴う要求事項<sup>4</sup>により対応している公定書収載医薬品[compendial drug products]の製造業者も支援するであろう。本ガイダンス案は、特に以下についての推奨事項を示している：

<sup>1</sup> 本ガイダンスは、FDA の CBER と協力して CDER 中の医薬品品質事務所[OPQ:Office of Pharmaceutical Quality]により作成された。

<sup>2</sup> 要処方箋、および処方箋不要医薬品。

\* 訳者註；Drug Products の用語は、FD&C Act, Sec. 201 (dd)によれば、一般に医薬品製剤を指すものと定義されているが、本ガイダンスはその起源が ICH Q3D であり、必ずしも FD&C Act を準用しているものではないので、訳文中では、原薬、または/および、医薬品製剤を区別せず、医薬品の構成物[components]を含めて、Drug Products の訳語は、全て医薬品としている点にご注意を頂きたい。

\*\* 訳者註；Elemental Impurities の用語は、約 10 年前本テーマが ICH で採用されて以来使用されている表題であるが、この用語、定義、または語彙の説明は、ICH のガイダンス中にも見当たらず、直訳すれば元素状態の不純物かも知れないが、正確な意味は不明瞭であり、本 Draft Guidance の内容から、基本的不純物を表題の訳語とした。しかし、最終のガイダンスで内容が明瞭になった場合は、表題の訳語を変更することになるであろう。

<sup>3</sup> 我々は、ガイダンスを定期的に更新しているので、ガイダンスの最近版であるかは、下記の Web page ウェブページで確認されたい。

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

<sup>4</sup> USP の General Chapters <232> *Elemental Impurities—Limits* and <233> *Elemental Impurities*、および<233> *Elemental Impurities* - Procedures を参照されたい。

SAMPLE

- 公定書外の医薬品 [noncompendial drug products] のための新医薬品申請 [NDAs]、または簡略新医薬品申請 [ANDAs] を提出する申請者 [applicants] は、ICH Q3D に述べられているような基本的な不純物につき、どのように [how] 管理しなければならないかを提出しなければならない。ICH Q3D には、基本的な不純物を管理するための、リスクに基づいたアプローチ [risk-based approach]、および日常 [daily] に許容される [permitted] 暴露 [exposure] の量 [PDE; permitted daily exposure] を適用する [on applying] ことが推奨事項に含まれている。
- 公定書に記載の医薬品 [compendial drug products] の製造業者 [manufacturers] であって、承認された NDA、または ANDA の下で市販に供されていない [not marketed under ……] ものは、どのように [how] すれば、USP の一般規定 [General Chapter] <232> の基本的な不純物 — 限度 [limits]、および一般規定 <233> の基本的な不純物 — 試験法 [procedures]、および連邦食品、医薬品、および化粧品法 [FD&C Act] に従うことができるか [can comply with]。
- 公定書記載の医薬品の NDA、または ANDA の所有者は、どのように [how]、化学、製造、および管理規格の変更 [changes in chemistry, manufacturing, and controls specifications] を USP の一般規定 <232>、および <233>、および 21 CFR 314.70 に従うためには、報告しなければならないか。
- 承認された NDA、または ANDA なしで、市販されている公定書外の医薬品 [drug products]<sup>5</sup> の製造業者は、どのように [how]、基本的な不純物を管理すべきか。

本ガイダンスには、潜在的な [potential] 基本的な不純物の毒性データ [toxic data] の評価、医薬品中の基本的な不純物を管理するリスクに基づいたアプローチへの適用、または PDE [permitted daily exposure] の特定の推奨事項は、含まれていない。これらの情報に関しては、ICH Q3D<sup>6</sup> を参照されたい。

本ガイダンスでは、生物学的医薬品 [biological products] を対象とはしていない。承認されたか、または生物学的医薬品の許可の未決の許可申請の所有者は、ICH Q3D を参照すべきである。

一般に FDA のガイダンスは、法律上の実施可能な責任を確立するものではない。その代わりに、特定の規定、または法的要件が引用されていなければ、ガイダンスは当局のトピックに関する現在の思考について記載された、推奨事項と見做されるべきである。

“*should*” 用語の使用は、当局のガイダンスの中では、何かを示唆するか、推奨されるが、要求されるものではない。

<sup>5</sup> FDA の各条 [monograph] には、店頭取引用 [OTC] として市販される医薬品が含まれており、市場で処方箋なしで購入できる製品が含まれている。

<sup>6</sup> 本ガイダンスによって生物学的医薬品評価研究センター [CBER] でカバーされる製品は、NDA / ANDA として規制されたものである。

SAMPLE

## II. 背景[Background]

### A. ICH Q3D [ICH Q3D]

業界向けICHガイダンスQ3Dの基本的な不純物[*Elemental Impurities*]には、人体用医薬品、および生物学医薬品[biologics]の基本的な不純物、およびPDE[permitted daily exposure]へのリスクに基づくアプローチを適用するための推奨事項が含まれている。

ICH Q3D では、製造業者が製品のリスク評価を実施するには、まず基本的な不純物の既知、および潜在的な起源[potential source]を最初に識別すること[by first identifying]を推奨している。製造業者は、基本的な不純物の全ての潜在的な起源を考慮すべきであり、意図的に[intentionally]加えられたような要素[elements]、および医薬品の調製[prepare]に使用する資材[materials]に潜在的の存在するもの、製造機器、または容器蓋栓システムから潜在的に導入される要素が挙げられる。そこで、製造業者は、医薬品の中に存在するであろう基本的な不純物のレベルを各要素につき観察し、評価すべきであり、または予測される[predicated]レベルの不純物は、確立された PDE と比較されるべきである。もし、リスク評価において基本的な不純物のレベルが、一貫して[consistently]管理閾値[threshold]以下であり、(医薬品[drug product]中の PDE の 30%と規定されている、)失格する[fails]場合には、追加の管理は、基本的な不純物のレベルが PDE を超過しないことを保証するために確立されるべきである。これらの追加の管理は、工程管理として、または医薬品、またはその構成物の規格に含まれるべきである。ICH Q3D では、異なった投与剤形[dosage forms]、およびリスク評価の結論に影響するかも知れない、特殊事情に対してはオプションとして議論している。

### B. USP の一般的規定<232>、および<233> [USP General Chapters <232>, and <233>]

USP では、一般的な規定[general chapter]<232>基本的な不純物 — 限度[limits]、および<233>に基本的な不純物 — 試験法[procedures]に、基本的な不純物に対する新たな限度、および試験法を導入した。それらの主要なゴールは、(1) 医薬品の完成品中の基本的な不純物の許容限度を設定すること、および(2) 医薬品の中の基本的な不純物の試験に用いる方法を現代的な分析方法に更新する[update]ことである。

USP は ICH と緊密な作業を行い、ICH Q3D の新たな一般的な規定\*を整備[align]した。

---

\* 訳者註: 本ガイダンス、即ち、ICH Q3D の原文に脚注にはないが、ここに記載の New General Chapter with ICH Q3D は、2015 年 9 月に FDA より Guidance for Industry “Q3D Elemental Impurities” のタイトルで発行されており、これを参照されたい。しかし、本訳文の以下の記載のみでは、内容を推測頂くことは困難であり、以下に最小限必要な補足を訳者註として挿入したが、何分原文は 80 頁超の膨大な資料であり、多分近く PMDA より ICH の原文の訳文が発行されると予測するので詳細は、これを参照されたい。