

Report

第 25 回 講演会報告

Report of the 25th Lecture Meeting of JSPME



満員の会場風景

横田 敏己

Toshimi YOKOTA

製剤機械技術学会
第 25 回 講演会
実行委員

はじめに

製剤機械技術学会 第 25 回 講演会が平成 28 年 7 月 29 日（金）に慶応大学芝共立キャンパスマルチメディア講堂（東京都港区）にて開催された。

昨年、EU-GMP が改定され、Annex15 10.6 項に「Limits for the carryover of product residues should be based on a toxicological evaluation（英訳：製品残留による持ち越しの限度値は、毒性学的評価に基づかなければならない）」との記述が追加された。

その改定により PDE（一日最大摂取許容量）の設定が求められることになったため、各社では限度値を設定する上で不確定計数（調整計数）をどのように考えるか、閾値がない毒性に対してどう対応するかなど様々な課題を抱えている中、今回のメインテーマは「毒性に基づいた洗浄後の残留性評価と限度値設定上の課題」ということもあり、本講演会の参加人数は 230 人と会場は満席となり盛会に行われた。

草井 章 学会会長の、開会の挨拶およびメインテーマの説明後、各講演プログラムが進行した。

以下に基調講演を含む講演 4 題と総合討論の内容について報告する。



草井 会長

最初の基調講演では、国立医薬品食品衛生研究所 広瀬 明彦 先生より「許容一日暴露量（PDE）設定における毒性評価の考え方」というテーマで、PDE 設定における化学物質のリスクアセスメント手順について紹介された。

リスクアセスメントによるリスク判定を行うには、3つの要素

- ① 有害性確認：動物実験と横断研究やコホート研究等の疫学調査などから収集した情報に基づいて、毒性の種類、発がん性・催奇形性・遺伝

毒性の有無などを判定し、発現する用量を特定する。	次の一般講演 1 では、ファルマ・ソリューションズ株式会社 竹田 守彦 先生より「交叉汚染リスクにおけるリスクベースアプローチ」というテーマで講演が行われ、交叉汚染限度値の設定経緯、PDE 設定の話題、洗浄工程のリスク評価の実例について紹介された。
② 用量反応評価：遺伝子（DNA）障害を引き起こす場合と引き起こさない場合の閾値の有無に基づく、毒性発現の用量反応性を評価し、ヒトの健康に有害影響をもたらさない耐容・許容摂取量を算出する。	EU-GMP 交叉汚染防止要件改定の経緯として、品質リスクマネジメントの適用、ある種の抗生物質・ホルモン剤・細胞毒・高活性医薬品といった表現の削除、洗浄バリデーション限度値は、毒性学的閾値をもとに設定する内容が改定され、それにより PDE に基づく洗浄バリデーション限度値の設定をすることになったが、毒性学者によって算出される値が異なっている場合があることや各社が正しく設定できるかなどの課題が挙げられている状況であることが報告された。
③ 暴露評価：Fugacity モデルおよび測定データを用いて、推定環境濃度およびヒトの推定暴露・摂取量を算出する。	また、PDE を実際に設定する際の課題である研究・治験薬初期段階などで毒性学的データが十分でない場合や飛散・移送での汚染に対する管理手法の有効性を示すための非製品接触部の洗浄ベリフィケーションにおける残留許容限度値の設定方法などについて詳細に説明して頂き、理解を深めることができた。



広瀬 先生

が必要となることについて説明を頂いた。

その中で、用量反応評価について ICH Q3D 医薬品の残留溶媒ガイドラインおよび Q3D 医薬品の元素不純物ガイドラインにおける PDE 値設定手法、BMD (Benchmark Dose) 法の特徴と不確実係数の設定値による用量反応曲線の関係性について、非常に興味深い内容であったことが印象的であった。



竹田 先生

次の一般講演 2 では、元武州製薬株式会社 宮嶋 勝春 先生より「CMO における洗浄バリデーションの現状と課題」というテーマで講演が行われ、CMO の現状・課題、洗浄後の残留限度値、毒性に基づいた残留性



宮嶋 先生

評価を一般化するための検討課題について紹介された。

CMO は委託元に対し、交叉汚染、作業者の安全、環境対策の不安を解消する責任が求められており、そ

の中で洗浄後の限度値設定は極めて重要な取り組みとなっているが、残留限度値の考え方は委託元により異なり、そのため全ての委託元の要望に応えるためには、現状、取りうる最も厳しい限度値を採用することになりがちである。

残留限度値は、従来、1993年にEli Lilly and CompanyのG. FourmanとM. Mullenが報告した10 ppm、最小薬効量の0.1%、目視検出限界などの計算方法に従って設定されていたが、ISPE（国際製薬技術協会）Risk MaPPやEMA（European Medicines Agency）ガイドラインに従い、今後、薬物の毒性評価に基づいた残留限度値設定が必須要件となっている。

そこで、従来法と毒性に基づく残留限度値を比較し、PDEを代表とする毒性指標からシュミレーションを行った結果、不確実係数の考え方にも依存するが、極めて毒性が強い薬物の場合、毒性に基づいた残留限度値の方が厳しくなるが、そうでない場合、従来の残留限度値の方が厳しくなることが多くなることが報告された。

今後、残留限度値を設定する上でのCMOの課題として、委託元から毒性評価に必要なデータが得られない。原薬以外に十分な毒性データが得られない洗浄剤について毒性評価をどう行うのか。などが挙げられていた中で最も印象付けられたのは、従来の残留限度値よりも毒性に基づいた残留限度値が高くなった場合、従来法と毒性に基づく残留限度値の中で最も厳しい値を採用することを推奨されていたことである。

設定していた残留限度値が高くなるということは、委託元の製品に対する交叉汚染リスクが高まる可能性があることを意味していることであり、公的なガイドラインが施行されていない今、非常に有効な手法であると共感できる内容であった。

次の一般講演3では、中外製薬工業株式会社 内田圭介先生より「毒性に基づいた残留性基準：EUのガイドラインとそれに対する取り組み」というテーマで講演が行われ、残留限度値にPDEを適用する場合の課題、バイオ医薬品の残留限度値について紹介された。

最も注目した内容として、バイオ医薬品の残留限度値の設定にPDEを適用すべきかという課題について



内田 先生

である。

PDEを適用した場合、分析法感度および洗浄到達目標の点から非常に厳しい値となる場合があるが、バイオ医薬品に関して、EMAガイドライン上では洗浄ストレスによる不活化および分解が期待されていることもあり、PDEに基づく残留限度値を要求してはいない。

但し、具体的な代替案は示されていないことから、活性を保持した原薬がゼロであることを保証できない限り、慎重な取り組みが必要で各社苦慮していると推測しており、バイオ医薬品特有の課題が存在していることが確認できた。

次の総合討論では、各講演に参加した会場の皆様から事前に頂戴した多数の質問事項について、壇上の広瀬先生、竹田先生、宮嶋先生、内田先生の4名の先生方に問いかけ、考えを述べて頂き、先生同士および会場の皆様を含めて討論する形式で進行した。



総合討論風景

頂戴した質問事項、追加質問について一部を紹介すると、	中ではあったが、非常に有益な時間となった。
「現在、PDE の値が統一もしくは公的なデータベースが施行する動きはあるのか」、「国内の業界標準として開発段階において PDE に基づく残留限度値は必須か」、「開発段階の薬物について算出した PDE 値が 1.5 µg/day 未満となる場合、TTC アプローチ：1.5 µg/day を下限値として採用することは可能か」、「洗浄後の残留限度値設定において PDE の他に従来の 10 ppm、最小薬効量の 0.1% を考慮して求めるべきか」など、会場の皆様から各先生方への本テーマに関連する 50 件を超える質問事項が寄せられた。	■ 最後に エーザイ株式会社 後藤 則夫 実行委員長より、閉会の辞として本講演会の総括を頂いた。 製剤機械技術学会 第 25 回講演会におきまして各講演の演者である先生方をはじめとする本講演会の会場運営にご尽力頂きました慶應大学の登美 齊俊 教授、アルバイト学生の皆様、製剤機械技術学会の実行委員・事務局の方々とご多忙の中、本講演会に参加頂きました各社の皆様にこの場をお借りし深く御礼を申し上げます。また、今回のテーマである「毒性に基づいた洗浄後の残留性評価と限度値設定上の課題」について、是非、今後も本学会にて更なる議論を行って頂き、各社が抱える課題を解決へと導く活動を行って頂ければ幸いと存じます。
その多数の質問事項に対して、会場内の皆様および各先生方が一体となり、誰もが自由に発言できる雰囲気の中で、絶え間ない討論が行われた。演者の先生からも今後の課題として「毒性の専門家とはどのようなバックグラウンドを持った者を指しているのか」などご意見を頂くこともでき、約 1 時間と限られた時間の	