

● ICHQ3D（元素不純物）対応の医薬品中元素不純物分析

TN476

Determination of Elemental Impurities in Drugs, Compliant with ICHQ3D

[背景]

2015年9月30日にICHQ3D（元素不純物）ガイドラインがSTEP5*1となったことにより、2017年4月1日以降に国内で承認申請される新医薬品（新製剤）については、ガイドラインに基づいた元素不純物に関する十分なリスクアセスメントを実施していく必要があります。また、2017年3月31日までに承認された新医薬品（既存製剤）についても、将来的な適用が見込まれる（USP, EPでは2018年1月より市場の全製剤につき適用）ことから本ガイドラインに基づき計画的に対応を検討していく必要があります。

*1…薬食審査発0930第4号（MHLW: Adopted 30 September 2015, PFSB/ELD Notification No.0930-4）

[対象及び対応]

ICHQ3Dガイドラインのリスクアセスメントの対象は、原薬等の製造工程で使用している触媒、添加剤等の「由来不純物」混入だけでなく、製造機器、製剤の容器施栓系からの「溶出不純物」も含まれます。このため、製薬会社のみならず、製造受託、添加剤製造、製造機器、包装材・容器等の製薬関連企業においても製造製品中の元素不純物濃度コントロール（証明書・成績書の発行など）を要求される可能性があります。

[分析方法]

近年の分析技術の進歩及び有害金属への考慮等から、医薬品中の元素不純物に対するPDE値（Permitted Daily Exposure：許容1日曝露量）から算出する許容限度値が、ICHQ3Dガイドラインにおいて大きく見直されました。これを担保するための試験法はガイドラインでは規定されていませんが、PDG（三極薬局方検討会議）でハーモナイズのための議論が進められています。

現在、試験法策定はUSP主導で進められ、USP、EPでは従来の重金属試験法（比色限度試験）が廃止、ICHQ3Dにおいて元素毎に設定されたPDE値へ対応するため、USP Chapter<233>によるマイクロ波分解法、誘導結合プラズマ発光分析法（ICP-AES）及び誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）をメインとした機器分析法へ変更されていきます。

[住化分析センターの設備・体制]

当社では、常に最新のガイドライン・規制に適合した試験法による医薬品中の元素不純物分析を実施しています。大阪地区では、医薬品専用のクリーンルーム（ISOクラス6*2/温湿度圧力+パーティクル 常時監視）が稼働しております。また、医薬品専用のICP-MSを複数台設置し、清浄な空間で前処理操作から測定まで実施しています。これらの対応により、PDE値より算出した管理閾値（許容限度値の30%）を十分に満たす感度での定量分析及びバリデーションデータの取得（複数台装置による室内再現精度を含む）を実現しています。また、当社は各国QP及び規制当局（FDA、PMDA、都道府県）によるPIC/S GMP査察にも対応し、高い評価を得ています。

*2…ISO14644-1

分析対象：医薬品原薬、中間体、製剤（経口剤、注射剤・輸液、吸入剤）、添加剤、原料、包装容器等
対象元素：ICHQ3Dによる対象24元素（スクリーニング分析～試験法開発～バリデーション～検体実測（定量試験・限度試験）等の受託実績多数）

前処理法*3：密閉式マイクロ波分解法、適切な酸、溶媒等による溶解法等
 測定装置*3：誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS）、誘導結合プラズマ発光分析装置（ICP-AES）
 試験法開発～バリデーション～検体測定等パッケージでの受託も可能
 *3…日米欧局方記載方法（JP17, USP39-NF34 Chapter<233>、EP Chapter 5.20.）

リスクアセスメントのケーススタディ及び投与経路によるPDE値

クラス	元素	意図的に添加 (使用)した場合 全投与経路 リスクアセスメント要否	意図的に添加(使用)しない場合					
			経口剤		注射剤		吸入剤	
			リスクアセスメント要否	PDE値 ($\mu\text{g/day}$)	リスクアセスメント要否	PDE値 ($\mu\text{g/day}$)	リスクアセスメント要否	PDE値 ($\mu\text{g/day}$)
1	Cd	要	要	5	要	2	要	2
	Pb	要	要	5	要	5	要	5
	As	要	要	15	要	15	要	2
	Hg	要	要	30	要	3	要	1
2A	Co	要	要	50	要	5	要	3
	V	要	要	100	要	10	要	1
	Ni	要	要	200	要	20	要	5
2B	Tl	要	不要	8	不要	8	不要	8
	Au	要	不要	100	不要	100	不要	1
	Pd	要	不要	100	不要	10	不要	1
	Ir	要	不要	100	不要	10	不要	1
	Os	要	不要	100	不要	10	不要	1
	Rh	要	不要	100	不要	10	不要	1
	Ru	要	不要	100	不要	10	不要	1
	Se	要	不要	150	不要	80	不要	130
	Ag	要	不要	150	不要	10	不要	7
	Pt	要	不要	100	不要	10	不要	1
3	Li	要	不要	550	要	250	要	25
	Sb	要	不要	1200	要	90	要	20
	Ba	要	不要	1400	不要	700	要	300
	Mo	要	不要	3000	不要	1500	要	10
	Cu	要	不要	3000	要	300	要	30
	Sn	要	不要	6000	不要	600	要	60
	Cr	要	不要	11000	不要	1100	要	3



ICP 質量分析装置
(Agilent8900 Agilent technologies)



マイクロウェーブ試料前処理装置
(ETHOS1 Milestone General K.K.)



医薬品専用クリーンルーム
(大阪ラボラトリー)

[引用]

厚生労働省 薬食審査発 0930 第 4 号

ICHQ3D ガイドライン：<http://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>

[キーワード]

ICP-MS/MS、ICH guideline Q3D、国内申請、海外申請、金属不純物、微量金属

作成：大阪ラボラトリー (HA1701) 3-NO-(36)