

## ますます厳しくなる医薬品の不純物管理～元素不純物～

テクニカルソリューション本部 大神 泰孝

### 1 はじめに

ヒトの生命維持には、鉄 (Fe)、亜鉛 (Zn)、銅 (Cu) など微量でも必須な元素があることが知られていますが、その一方で、重篤な障害を引き起こす元素もあり、過去には、公害病として、カドミウム (Cd) によるイタイイタイ病、メチル水銀 (Hg) による水俣病がよく知られています。医薬品では、鉛 (Pb) などの重金属やヒ素 (As) は、以前より規制されてきました。しかし、サプライチェーンのグローバル化により、医薬品の品質に影響を及ぼす可能性のある元素が原材料等中へ混入することに起因する安全性への懸念が高まってきました。また、多元素を個別に高感度で精度よく同時に定量分析できる誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-OES) や誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が登場したことも、元素不純物がより厳しく規制されるようになった理由でしょう。

### 2 元素不純物の規制について

医薬品には、その製造工程や添加剤などから元素不純物が混入する可能性があります。有効成分である原薬や添加剤の製造で用いた金属触媒の医薬品中への残留を規制するガイドラインが欧州医薬品庁より 2008 年に発出され、2009 年には米国薬局方 (USP) において、ビッグ4と呼ばれ環境から混入する可能性のある Pb, Cd, Hg および As の許容限度値が分析手順と共に提案されました<sup>1) 2)</sup>。

このような状況の中、公衆衛生の観点より元素各々の毒性に基づいた管理が必要であることや無機不純物の国際的基準はまだなかったことなどから、医薬品規制国際調和会議 (ICH) において 2010 年より議論が開始されました<sup>2)</sup>。日米欧の規制当局に毒性と化学の専門家を加え、議論が重ねられ、2014 年 12 月に元素不純物のガイドライン (ICH-Q3D) が最終合意に達し、公表されました<sup>3)</sup>。ICH-Q3D では、Pb, Cd, Hg 及び As を含む 24 元素 (表 1 参照) の一日許容曝露量 (PDE : Permitted Daily Exposure) が経口、注射及び吸入の投与経路についてそれぞれ設定され、元素不純物の混入経路やその量のリスクアセスメントの方法、さらにそれらの管理戦略などについても記載されています。今後、皮膚および経皮の投与経路についての PDE が追加される予定です。

ICH-Q3D は日本では 2017 年 4 月 1 日以降に承認申請される新医薬品に適用され<sup>3)</sup>、その後、2020 年 12 月に既存剤への適用に関する通知<sup>4)</sup> が発出されました。既存剤については、第十八改正日本薬局方の公表後 36 か月の猶予期間を経て、2024 年 6 月までに対応することが求められています。このため、医薬品 (製剤) の製造業者、ならびに原薬、添加剤及び容器施栓などの供給業者にも、供給製品のリスクアセスメントの概要や混入量の情報を、医薬品 (製剤) の製造販売業者に可能な限り情報提供を行う必要があるとされています。

### 3 おわりに

医薬品中の不純物については、製造工程由来および保存中に分解生成する有機不純物、残留溶媒などが規制対象でした。これらに加え、本稿で紹介した元素不純物のほか、潜在的発がんリスクを低減するために DNA 反応性 (変異原性) 不純物の管理も求められ、医薬品中の不純物の管理はますます厳しくなっています。

当社は、ICH-Q3D 制定前から、最新のガイドラインや規制動向に関する情報を収集しつつ、医薬品専用のクリーンルームにおいて前処理操作から ICP-MS 測定までを行い、医薬品中の元素不純物を分析してきました。分析対象としては原薬や添加剤のほか、カプセル剤、顆粒剤、注射剤、吸入剤、貼付剤、軟膏剤など各種製剤に対応しており、24 元素のスクリーニング試験から、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試験法検討と分析法バリデーションなども、医薬品の製造管理及び品質管理の基準 (GMP) 等の規制に準拠し実施しています。さらに、リスクアセスメントレポートの作成、管理戦略の立案支援、国内外向け申請資料作成などのサービスも提供しています。

### 文献

- 1) 植西祐子 : PHARM TECH JAPAN, **29**, 2579 (2013)
- 2) 四方田千佳子 : PHARM TECH JAPAN, **30**, 2667 (2014)
- 3) 厚生労働省 : “医薬品の元素不純物ガイドラインについて”、平成 27 年 9 月 30 日 薬食審査発 0930 第 4 号, available from < [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?datald=0Otc1338&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?datald=0Otc1338&dataType=1&pageNo=1) >, (accessed 2021-5-24).
- 4) 厚生労働省 : “医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて”、令和 2 年 12 月 28 日 薬生薬審発 1228 第 7 号, available from < [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?datald=0Otc5561&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?datald=0Otc5561&dataType=1&pageNo=1) >, (accessed 2021-5-24).

表 1 元素不純物のクラス分け

クラス	元素	特徴
Class 1	Cd, Pb, As, Hg	毒性物質であり、医薬品製造において使用制限がある。潜在的起源及び投与経路全般にわたるリスクアセスメントが必要。ただし全ての構成成分に関し実測を必須とはしていない。
Class 2	2A Co, V, Ni	製剤中に存在する可能性が高く、潜在的起源及び投与経路全般にわたるリスクアセスメントが必要
	2B Ti, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	天然存在量が少なく、製剤中に存在する可能性が低い。意図的に添加された場合にのみ評価が必要
Class 3	Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr	比較的毒性が低く、注射剤、吸入剤においてのみリスクアセスメントが必要

### 注 釈

- ・ICP-OES : Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry
- ・ICP-MS : Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
- ・USP : United States Pharmacopeia
- ・ICH : International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use



大神 泰孝  
(おおがみ やすたか)  
テクニカルソリューション  
本部