

# ICH ガイドライン Q3D (金属不純物) に対応する医薬品等の金属不純物分析

大阪事業所 東 秀幸

## 1 はじめに

医薬品は健康な生活を送り、人の命を救うために必要不可欠なものである。しかし、医薬品はその有効性のみならず、副作用を伴う場合もある。副作用には様々な要因が存在するが、その要因の一つに金属不純物が挙げられる。近年、医薬品原体の製造に様々な触媒が使用されるようになり、従来の比色法を用いる重金属試験法のみでは、新規の触媒に由来する金属は含有されていても発色せず、従来の発色対象元素についても、検出されたとしても、金属種の特定ができないなど、安全性確保の観点から、従来法は金属不純物評価法として不十分となってきた。そのような中、2013年6月に日米EU医薬品規制調和国际会議(ICH)(図1)において、ICHQ3D(医薬品金属不純物ガイドライン) Step2bがサインオフ(ICH調和ガイドライン案の規制当局による承認)され、日米欧3極においても医薬品中の金属分析は総量評価から個別定量への移行が進んできた。今回、ICHQ3D及び3極での金属許容限度値を踏まえた当社での医薬品中金属不純物分析方法を紹介する。

## 2 ICHQ3Dと米国・欧州における金属不純物規制の動向

医薬品の金属不純物に対する規制及びガイドラインは、日本薬局方<sup>1)</sup>、米国薬局方(United States Pharmacopeia:USP)<sup>2,3)</sup>、欧州薬局方(European Pharmacopeia:EP)<sup>4)</sup>等、各国の局方等に収載されている。近年、分析技術の進歩により、新たに有害となる金属の毒性が評価された<sup>5)</sup>ことにより、医薬品中の金属不純物に対する試験法及び許容限度値(基準値)が欧米において大きく見直された。また、日米欧各国において収集、構築された安全情報の早期共有・展開が求められ、それぞれの金属不純物の規制値が必ずしも同等でなかったため、その評価・コントロールに国際調和の要求が高まり、ICHにおいてQ3Dガイドライン(案)<sup>6)</sup>が示された。医薬品中における不純物評価方法としてはICHガイドラインQ3A及びQ3Bで有機化学物質、Q3Cにおいて残留溶媒の評価法が示されている。今回、新たに無機化学物質評価のガイドライン(案)として示されたQ3Dは公衆衛生の観点から、各金属の毒性に基づいた評価・コントロールを実施

すれば、これらが規制対象となる。規制対象となる34元素及びPDE値を表1に示す。

次に、先進各国の動向に目を向ければ、米国における金属不純物の規制としては、旧来のUSP General Chapter <231>(重金属分析)に替わる新しいメソッド(機器分析)として<232>(許容限度値)及び<233>(分析手法の手順)が策定され、天然物由来の有害金属及び生産工程で使用される金属触媒等を考慮した15元素の許容限度値を毒性レベルに応じて規定している。さらに試験法(前処理法、測定方法)として、密閉式マイクロ波分解法、誘導結合プラズマ発光分析法(ICP-AES、ICP-OES:本稿ではICP-OESと記す)及び誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)が新たに追加された。本試験法は2014年5月に発効の予定であったが、ICHQ3Dとの整合を取るため、発効を遅らせる通知が2013年5月24日に出され、現在に至る。

欧州においては、EPが金属触媒等をより重視した14元素の許容限度値を各元素の毒性レベルに応じてクラス分け、PDEを規定した他、ICHQ3Dとの整合を取るため、Ph.Eur.Supplement 8.1の発効を見合わせ、収載される5.20 METAL CATALYST OR METAL REAGENT RESIDUES及び2.4.20 DETERMINATION OF METAL CATALYST OR METAL REAGENTについても発効を見合わせている。また、欧州医薬品庁(EMA)<sup>7)</sup>においても、2013年9月より適用予定であったGUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENTSの既存製剤への適用を発効直前の2013年8月30日に延期し、現在も未定である。

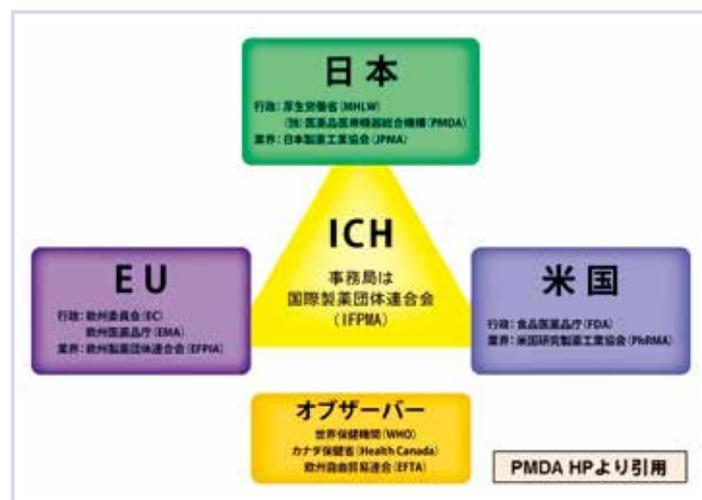


図1 日米EU医薬品規制調和国际会議(ICH)

表1 ICHQ3D (STEP4案), USP及びEP・EMAの金属元素不純物許容限度値比較

クラス	元素	経口PDE値 (µg/day)			注射PDE値 (µg/day)			吸入PDE値 (µg/day)		
		ICHQ3D	USP	EP/EMA	ICHQ3D	USP	EP/EMA	ICHQ3D	USP	EP/EMA
1	As	15	15	—	15	15	—	2	1.9	—
	Cd	5	5.0	—	2	2.5	—	2	3.4	—
	Hg	30	15	—	3	1.5	—	1	1.2	—
	Pb	5	5.0	—	5	5.0	—	5	5.0	—
2A	Co	50	—	—	5	—	—	3	—	—
	Ni	200	600	250	20	60	25	5	6.0	0.1
	V	100	120	250	10	12	25	1	1.2	—
2B	Ag	150	—	—	10	—	—	7	—	—
	Au	100	—	—	100	—	—	1	—	—
	Ir	100	100	100	10	10	10	1	1.5	—
	Os	100	100	100	10	10	10	1	1.5	—
	Pd	100	100	100	10	10	10	1	1.0	—
	Pt	1000	100	100	10	10	10	1	1.5	0.07
	Se	150	—	—	80	—	—	130	—	—
	Rh	100	100	100	10	10	10	1	1.5	—
	Ru	100	100	100	10	10	10	1	1.5	—
	Tl	8	—	—	8	—	—	8	—	—
	3	Ba	1400	—	—	700	—	—	300	—
Cr		11000	—	250	1100	—	25	3	2.9	0.01(VI)
Cu		3000	1300	2500	300	130	250	30	13	—
Li		550	—	—	250	—	—	25	—	—
Mo		3000	180	250	1500	90	25	10	7.6	—
Sb		1200	—	—	90	—	—	20	—	—
Sn		6000	—	—	600	—	—	60	—	—
その他の 検討 元素	Mn	—	—	2500	—	—	250	—	—	—
	Fe	—	—	13000	—	—	1300	—	—	—
	Zn	—	—	13000	—	—	1300	—	—	—
	B	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	K	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Ca	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Na	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Mg	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	W	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Al	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

備考：USPについては、USP (232) Pharmacopeial Forum40 (2) の数値を記載

### 3 医薬品中の金属分析法

医薬品原薬・製剤中の金属不純物にはいくつかの由来が考えられ、治療上の利点から意図的に配合された金属以外は全て何らかの要因で混入し、不純物として存在する。これらの金属不純物は最終的に製剤中まで持ち越される可能性があるため、開発段階から製造プロセスの評価を行い、混入要因を排除する手段を講じる必要がある。医薬品開発プロセスでの金属（不純物）評価を図2に示す。全てのプロセスにおいて最終的に製剤中に金属不純物を混入させるリスクが存在するため、適切な方法で検出し、評価する必要がある。

#### 3.1 医薬品中の金属不純物分析時の注意事項

医薬品中の金属不純物の規制濃度はサブppm以上であるが、試料は前処理操作により希釈されるため、測定時、元素によってはサブppbで実施する必要がある。そのため、試験実施に際しては、試料の取り扱いに細心の注意を必要とする。金属不純物分析における最大の注意点は、対象とする元素がレアメタルである場合などを除き、実験室環境などから容易に混入することにある。この污染源<sup>8)</sup>は、作業環境・人、器具・容器、試薬・水である。特にppb以

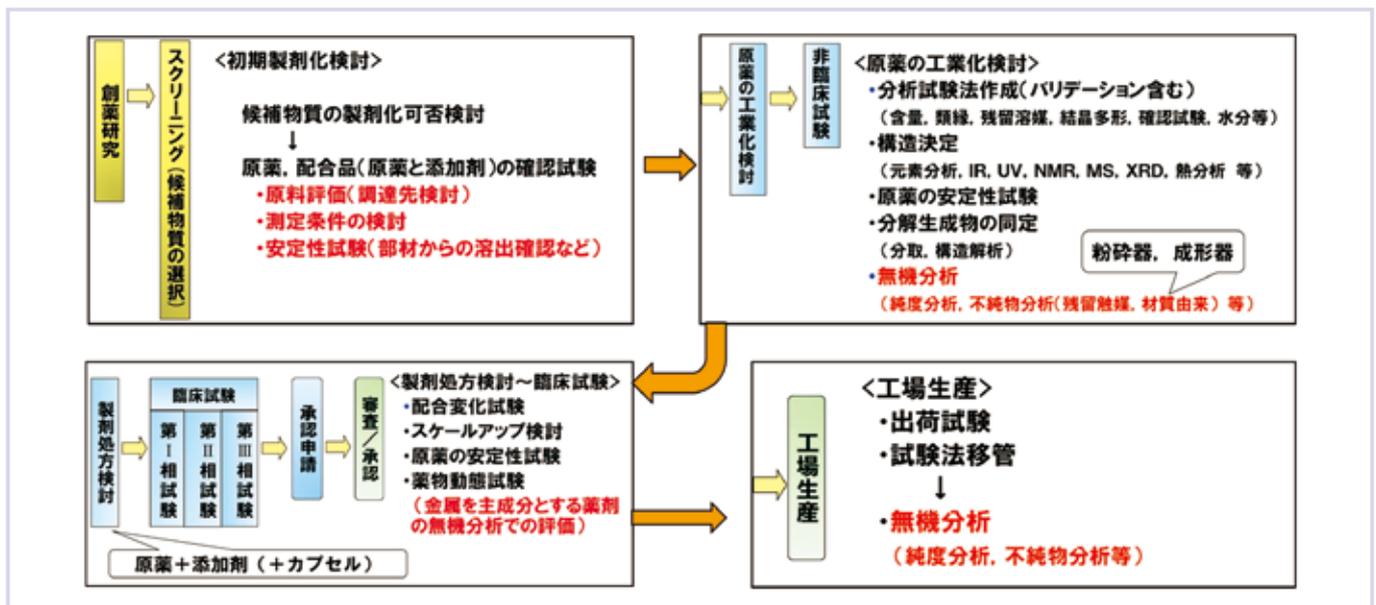


図2 医薬品開発プロセスでの金属（不純物）評価



図3 クリーンルーム内でのICP-MSによる測定作業 (大阪事業所)

下の分析実施にはクリーンルーム (図3)<sup>9)</sup>、クリーンベンチ、クリーンドラフト等の汚染の影響がない環境や器材 (テフロン、石英製品など) が必要となる。試験実施時には人 (作業) が必ず関わり、人体から発現する様々な物質による汚染が考えられる。例えば、整髪料や洗髪料由来の Zn、化粧品由来の Al、Ti、制汗剤由来の Ag、Zn、汗由来の Na、Mg、K、Ca、唾液由来の Na、Ca、身に纏ったたばこ煙由来の B、Al、Cd、Hg、Pb などが挙げられる。ICHQ3D ガイドライン (案) における測定対象元素は、前述のとおり人体からの汚染の可能性も十分に考えられるため、分析値を保証する観点から、ppb 以下の試験実施に際してはクリーンルーム、クリーンベンチ、クリーンドラフトでの操作が推奨され、当社では医薬品中超微量金属分析をクリーンルーム内で実施している。表2に大気中のパーティクル数の比較を示す。

次に、器具・容器から混入する不純物の対策としては、測定対象の元素を含有しないものを使用し、目的元素を特異的に除去できる洗浄方法が必要である。器具、機器の洗浄は、使用前に酸洗浄を実施する。酸洗浄には、酸浸漬後の静置、酸浸漬状態での煮沸、酸蒸気を用いるなどの方法がある。目的元素により、最適な酸の組み合わせや酸濃度があり、最適条件でないと容器に不純物が残存する可能性がある。

### 3.2 試料の前処理<sup>10)</sup>

医薬品原薬・製剤などの有機物中の金属

分析において、測定に用いる装置 (ICP-OES、ICP-MS) には、原則液体または溶媒に溶かした試料を導入する。このため、溶液化の処理が必要となる。溶液化は、水溶液または有機溶媒に可溶性試料については溶解のみの場合もあるが、測定時に干渉や閉塞などの問題が発生することもある。この場合、不溶の有機物等が原因と考えられるため、これを除去する前処理操作が必須となる。有機物の分解は、主として酸を用いる加熱分解処理を行う。本稿では、近年無機分析の前処理法として普及し、JP16 第一追補に記載されたマイクロ波分解法について述べる。

マイクロ波分解法は、マイクロ波分解装置 (図4) を使用し、難分解性試料及び揮発性元素の処理に効果を発揮する。操作は、試料に各種酸等を添加後、マイクロ波

表2 大気中のパーティクル数の比較

粒子径 (μm)	外気 (個 /ft <sup>3</sup> )	一般実験室 (個 /ft <sup>3</sup> )	クリーンルーム [ISO クラス 100] (個 /ft <sup>3</sup> )
0.3	71219	81727	10
0.5	6403	6814	4
0.7	2417	1688	2
1.0	1538	912	2
2.0	801	357	0
5.0	63	14	0



図4 マイルストーンゼネラル製ETHOSシリーズ

を照射し、温度・圧力を制御しながら加熱分解を行った後、分解液を純水で定容し、測定溶液とする。マイクロ波分解の特徴 (図5) は、①密閉処理のため揮発性元素 (As、Hg 等) の処理も可能、②分解時間は 30 ~ 60 分程度と短時間、③分解容器はテフロンまたは石英性のため、コンタミネーションのリスクが低い、④複数試料を高効率かつ安全に加熱処理できることなどである。また、図6に示すとおり、分解後の溶液は、無色透明となり、分解成否が目視で確認できる。これらの特徴により、マイクロ波分解による前処理は今後の医薬品中の金属不純物分析の主流となると考えられる。

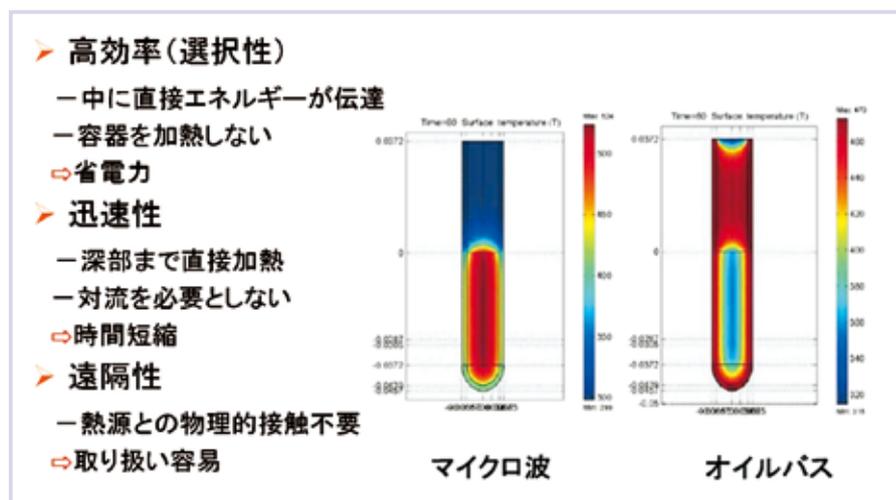


図5 マイクロ波分解の特徴

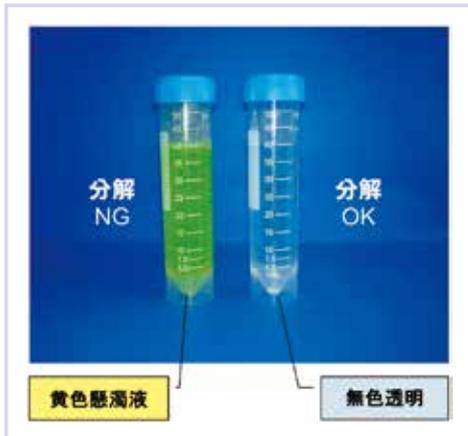


図6 マイクロ波分解による分解液

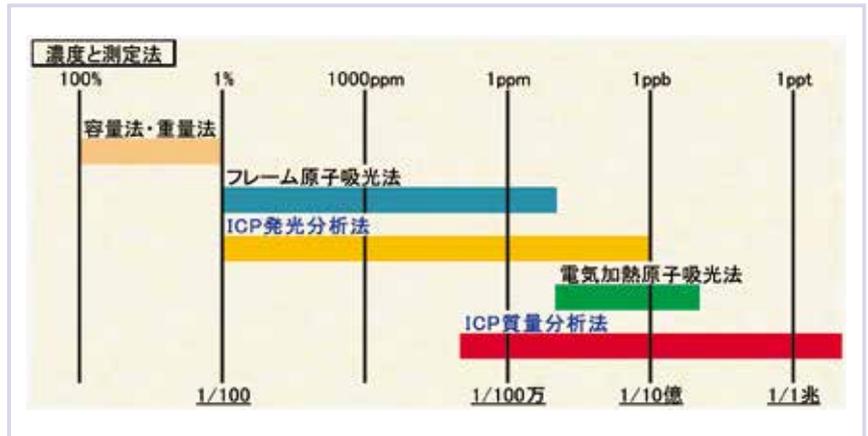


図7 測定装置の感度比較

### 3.3 測定

前項で前処理した溶液を ICP-OES<sup>11,12)</sup> や ICP-MS<sup>13)</sup> を用いて測定する。以下に各装置の原理及び測定時の注意点を示す。また、ICP-OES、ICP-MS 及びその他測定装置の感度比較を図 7 に示す。

#### 3.3.1 ICP-OES

ICP-OES は、微量金属を高感度で測定できる装置である。液体を試料として導入し、ネブライザーで霧状となった試料がスプレーチャンバーで選別され、トーチを經由してアルゴンプラズマ中で励起され、原子化、イオン化される。イオン化された元素が基底状態に戻るとき放出されたエネルギーは元素固有の波長で発光する。この光の強度を計測し、定量する装置が ICP-OES である。同装置は環境分野、半導体分野での金属分析において 20 年以上前から使用され、その測定時における注意点、問題点も機器メーカーや文献で提起されており、当社においても 1990 年代より使用を開始している。同装置で測定時に発生する結果に影響を与える問題点としては、種々の干渉が挙げられ、物理干渉及びイオン化干渉などの非分光干渉と分光干渉に大別されるが、これらは適切な抑制法又は補正法の適用によりその影響を排除・軽減することができる。実際の測定に際しては、干渉の有無確認と対策が必要となる。

#### 3.3.2 ICP-MS

ICP-MS は、微量金属を超高感度で測定

できる装置である。前項と同様、液体を試料として導入し、ネブライザーで霧状となった試料がスプレーチャンバーで選別され、トーチを經由してアルゴンプラズマ中で励起され、原子化、イオン化される。イオン化された元素はサンプリングコーン、スキマーコーンを經由してイオンレンズで収束し、質量分離部、検出器へ導入される。検出器ではイオンの個数を計測し、定量を行う。最新の装置では、イオンレンズの後に、コリジョン・リアクションセル（干渉抑制機能）を搭載したものもある。アルゴンプラズマの温度は数千 K であり、非常に高効率で元素を原子化・イオン化することから、ICP は金属分析のための質量分析計の非常に優れたイオン源である。当社においてもコリジョン・リアクションセル搭載装置の使用が主流となっている。ただ、コリジョン・リアクションセルにより効率的に干渉を除去できるようになった反面、従来の装置では見られない反応（コリジョン・リアクションガスによる新たな分子イオンの生成、内標準元素との反応性の違いなど）も起こるため、使用時には一層の注意が必要である。

## 4 おわりに

今後、医薬品の更なる安全性確保のため、ICHQ3D に示される金属不純物を適切に分析、評価、コントロールしていくことが要求され、分析装置として ICP-OES、ICP-MS 等の高感度装置が推奨されている。当社は、半導体原料等の微量分析で培われて

きた実績をベースに当該技術を先導し、従来の重金属試験から個別元素分析へのシフトを踏まえて、より安全性に留意した医薬品の品質管理へ貢献していく所存である。

## 文献

- 1) 第十六改正日本薬局方、第十六改正日本薬局方第一追補
- 2) General Chapter (232) Elemental Impurities -Limits, USP35/NF30, 2<sup>nd</sup> supplement, revision bulletin, 1st February 2013
- 3) General Chapter (233) Elemental Impurities-Procedures, USP35/NF30, 2<sup>nd</sup> supplement, revision bulletin, 1st February 2013
- 4) European Pharmacopoeia 7.7. General Chapter 5.20. Metal Catalyst or Metal Reagent Residues, 1st April 2013
- 5) 桜井 弘, 生命元素事典, 株式会社オーム社 (2006.3.20)
- 6) The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) . ICH Q3D Elemental Impurities, Step 2b version
- 7) Guidelines on the Specification Limits for Residues of Metal Catalyst or Metal Reagents, Committee for Medicinal Products for Human Use, European Medicines Agency, Doc Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000, London, 21 February 2008
- 8) 微量金属分析技術, 技術情報協会 (2005.1.28)
- 9) クリーンルームの運転・管理ハンドブック, NTS株式会社 (1989.12.10)
- 10) 中村 洋, 分析試料前処理ハンドブック, 丸善株式会社 (2003.1.10)
- 11) 第六改訂分析化学便覧, 丸善株式会社 (2011.9.20)
- 12) 原口 紘元, ICP発光分析の基礎と応用 (1986.10.1)
- 13) 久保田 正明, 誘導結合プラズマ質量分析法, 化学工業日報社 (2000.3.17)

図4、図5、図6はマイルストーンゼネラル社提供資料を一部変更（掲載承諾20140527）



東 秀幸  
(あづま ひでゆき)  
大阪事業所