

● ICH Q3D（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 Drug Products in Compliance with ICH Q3D Guideline

【概 要】

医薬品中の元素不純物規制では、新医薬品のみならず既存の医療用医薬品にも ICH Q3D に基づいたリスクアセスメントの実施と管理が求められています。当社では、ICH Q3D および各国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、管理閾値を満たす感度での定量分析や分析法バリデーションデータの取得を通じて、お客様のリスクアセスメントの実施を支援しています。

Keywords : ICP 質量分析法、ICP 発光分光分析法、試験法検討、金属分析、マイクロウェーブ

【背 景】

医薬品中の元素不純物規制は、医薬品規制調和国際会議（ICH）にて合意され、日本においては「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」¹⁾として通知されました。それにより、国内で承認申請される新医薬品（新製剤）は ICH Q3D に基づいた元素不純物に関するリスクアセスメントの実施と管理方法の設定が求められるようになりました。

第十八改正日本薬局方²⁾には一般試験法「2. 66 元素不純物」として元素不純物試験法と ICH Q3D を踏まえた製剤中の元素不純物の管理が記載されています。また、通則 34 に「日本薬局方の製剤は、原則として一般試験法の元素不純物に係る規定に従って適切に管理を行う」と規定され、新製剤のみならず既存製剤についても元素不純物の管理が適用されています。

さらに、「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」³⁾の通知により、日本薬局方に記載されていない医療用医薬品（局外品）についても、同様の管理が求められています。

【対象および対応】

リスクアセスメントの対象は、製剤の構成成分（原薬および添加剤など）に含まれる天然由来元素不純物、原薬の製造工程で触媒のように意図的に添加された元素の残留物、製造設備・器具や容器および施栓系より混入する元素不純物などが含まれます。このため、製造受託会社、添加剤製造会社、製造機器会社、包装材・容器会社においても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）を製薬会社より要求される可能性があります。

【分析方法】

元素不純物試験法では、製剤や構成成分に含まれる個々の対象元素について誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MS）または誘導結合プラズマ発光分光分析計（ICP-AES）を用いて元素不純物量の測定を行い、得られた元素不純物量と設定した PDE 値（Permitted Daily Exposure：許容 1 日曝露量）を比較します。

Table 1 にリスクアセスメントのケーススタディおよび投与経路による PDE 値を示しました^{1) 4)}。管理閾値は PDE 値の 30%と定義されており、元素不純物量が管理閾値を一貫して下回る場合はさらなる管理は必要と

されませんが、これを超える可能性がある場合には設定した PDE 値を超えないことを保証するためにさらなる対策が求められます。

Table 1 リスクアセスメントのケーススタディおよび投与経路による PDE 値

クラス	元素	意図的に添加（使用）された場合 全投与経路	意図的に添加（使用）されない場合								
			経口製剤		注射剤		吸入剤		皮膚適用製剤		
			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 ($\mu\text{g/day}$)	リスクアセスメント 要否	PDE 値 ($\mu\text{g/day}$)	感作性の 場合の CTGL*1 ($\mu\text{g/g}$)
1	Cd	要	要	5	要	2	要	3	要	20	-
	Pb	要	要	5	要	5	要	5	要	50	-
	As	要	要	15	要	15	要	2	要	30	-
	Hg	要	要	30	要	3	要	1	要	30	-
2A	Co	要	要	50	要	5	要	3	要	50	35
	V	要	要	100	要	10	要	1	要	100	-
	Ni	要	要	200	要	20	要	6	要	200	35
2B	Tl	要	不要	8	不要	8	不要	8	不要	8	-
	Au	要	不要	300	不要	300	不要	3	不要	3000	-
	Pd	要	不要	100	不要	10	不要	1	不要	100	-
	Ir	要	不要	100	不要	10	不要	1	不要	100	-
	Os	要	不要	100	不要	10	不要	1	不要	100	-
	Rh	要	不要	100	不要	10	不要	1	不要	100	-
	Ru	要	不要	100	不要	10	不要	1	不要	100	-
	Se	要	不要	150	不要	80	不要	130	不要	800	-
	Ag	要	不要	150	不要	15	不要	7	不要	150	-
3	Pt	要	不要	100	不要	10	不要	1	不要	100	-
	Li	要	不要	550	要	250	要	25	不要	2500	-
	Sb	要	不要	1200	要	90	要	20	不要	900	-
	Ba	要	不要	1400	不要	700	要	300	不要	7000	-
	Mo	要	不要	3000	不要	1500	要	10	不要	15000	-
	Cu	要	不要	3000	要	300	要	30	不要	3000	-
	Sn	要	不要	6000	不要	600	要	60	不要	6000	-
	Cr	要	不要	11000	不要	1100	要	3	不要	11000	-

*1…皮膚及び経皮濃度限度値

[住化分析センターの設備・受託分析体制]

当社は、半導体原材料の超微量金属分析で培った ICP-MS の技術と経験を生かし、室内の温度、湿度、圧力およびパーティクル数を管理*2した医薬品専用の金属分析室を設置し、清浄な空間で前処理操作から測定まで実施しています。これまで、新薬開発企業、後発品製造企業および原薬製造企業など 100 社以上のお客様から元素不純物の分析依頼を受け、500 製剤以上の測定実績があります。また、お客様からの監査だけでなく、規制当局（FDA、PMDA、都道府県）からの査察も数多く受けており、高い評価を得ています。

*2…ISO14644-1 クラス 6 規格

分析対象： 医薬品原薬、中間体、製剤（経口製剤、注射剤・輸液、吸入剤、皮膚適用製剤）、核酸医薬品、ペプチド医薬品、添加剤、原料、包装容器など

対象元素： ICH Q3D の対象 24 元素、その他ご要望の元素（例：B、Na、Mg、Al、P、Fe、Zn）

実施項目： スクリーニング分析、試験法開発、分析法バリデーション、検体測定（定量試験および限度試験）

試験法開発から分析法バリデーションの実施、検体測定、報告書作成までパッケージでの受託も可能

信頼性基準対応、GMP 対応での試験実施

前処理法*3：密閉式マイクロ波分解法、酸または溶媒による溶解法

難溶性や1錠が大きな検体でも前処理法を最適化することで分析可能

測定装置*3：誘導結合プラズマ質量分析計（ICP-MS）、誘導結合プラズマ発光分光分析計（ICP-AES）

*3…日米欧局方記載方法（JP 一般試験法 2. 66、USP-NF Chapter<233>、EP Chapter 2. 4. 20.）

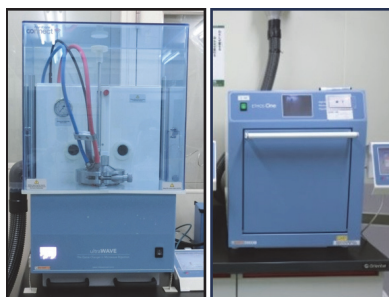


Fig. 1 誘導結合プラズマ質量分析計

Fig. 2 密閉式マイクロ波分解装置

Fig. 3 医薬品専用金属分析室

【文 献】

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課：平成 27 年 薬食審査発 0930 第 4 号，“医薬品の元素不純物ガイドラインについて”（2015）
- 2) 厚生労働省：令和 3 年厚生労働省告示第 220 号，第十八改正日本薬局方（2021）
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課：令和 2 年 薬生薬審発 1228 第 7 号，“医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて”（2020）
- 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課：令和 5 年 薬生薬審発 0120 第 1 号，“医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について”（2023）