

医薬品分野における無機不純物分析の動向

はじめに

医薬品の無機不純物の残留は、医薬品原材料のほか洗浄剤や触媒の残留など製造工程に起因する可能性があります。医薬品の安全性や品質評価のため、その分析が必要となります。「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」¹⁾では、無機不純物について日本薬局方等公定書収載の方法または他の適切な方法で検出され定量され、金属触媒の残留については開発段階で評価し、規格中に無機不純物を含めるか含めないかの必要性を考察することとしています。

この無機不純物の分析法は、従来の目視による定性的観察法から個別の元素分析が可能な機器分析法へと見直しが進んでいます。米国薬局方 (The United States Pharmacopeia : USP) ではその刊行物である USP<232>ELEMENTAL IMPURITIES-LIMITS において、Big Four と呼ばれる鉛、カドミウム、ヒ素及び水銀の 4 元素に加え、白金、パラジウム等の 11 元素に対する制限値を、また、USP<233> ELEMENTAL IMPURITIES- PROCEDURE においては分析法として誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES) 及び誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) を提案しています。一方、国内でも第十六改正日本薬局方第一追補の一般試験法に ICP-AES 及び ICP-MS が収載されました。このように ICP-AES 及び ICP-MS は、迅速かつ高感度な多元素分析法として公定法への採用が進んでいます。今回は医薬品の残留無機不純物の管理について、対象元素や分析方法の動向を中心にご紹介します。

医薬品原薬の不純物の分類とその分析法

新有効成分含有医薬品のうち、化学的合成法によって製造される原薬中の不純物の量及びその安全性の確認に関する承認申請の指針を示した「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン」では、不純物を次のように分類しています。

- ◎ 有機不純物 (製造工程に由来する不純物及び原薬の保存中に生成する分解生成物)
- ◎ 無機不純物
- ◎ 残留溶媒

このうち、無機不純物は、製造工程における試薬、配位子及び触媒、重金属又は他の残留金属、無機塩類、その他の物質 (例えば、ろ過助剤、活性炭) の混入に起因していますが、ガイドラインでは、不純物の分析法は適切にバリデートされたものであることや、承認申請時には分析法として適切であることを示すデータを添付することになっており、その定量限界は報告の必要な閾値以下である必要があります¹⁾。

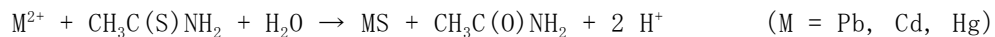
国内の医薬品無機不純物分析の動向

国内では第十六改正日本薬局方 (JP16) 第一追補が 2012 年 10 月 1 日に施行されました。理化学試験における主な改正は、参考情報であった ICP-AES 及び ICP-MS が一般試験法へ採用されたことです²⁾。参考情報はあくまで医薬食品局長通知により日本薬局方の附録として位置づけられたものであり、これに基づく判定を行うものではありませんが、一般試験法への採用により分析法の選択肢が増えることは製造業者等にとっても利便性向上につながると思われま

す。特に ICP-MS に関しては、JP16 施行時の参考情報では数行程度の記載でしたが、第一追補では装置、試料の前処理、操作、システム適合性、定性及び定量分析、注意の全 6 項にわたって詳細に記載されました。とりわけ、分析システムの稼動状態を確認するシステム適合性については、参考情報収載内容から大きく見直されました。5.1 項の「検出の確認及び直線性の評価」では、ブランク溶液及び分析対象元素の規格値相当濃度に対応する標準溶液を測定して、標準溶液のピークが明確に確認されることとし、直線性では 4 種類以上の異なる濃度の検量線用標準溶液を測定し、その検量線の相関係数が 0.99 以上と規定されました。また、5.2 項の「システムの再現性」では、最低濃度の検量線用標準溶液を用いて、6 回測定を行い、分析対象元素のスペクトル強度の相対標準偏差が定量試験では 3 %以下、純度試験では 5 %以下と規定されました。このようにシステム適合性試験によって試験の品質を保証するという考え方³⁾は、HPLC 法など機器分析による規格試験全般に導入されており、今回 ICP-AES 及び ICP-MS の各測定法にも採用されました。さらに本分析法の作成には USP<730>PLASMA MASS SPECTROCHEMISTRY が参考にされており、国際調和にも配慮した内容となっています。

USP<231> HEAVY METALS の分析法の概要とその問題点

USP では無機不純物の分析法として<231> HEAVY METALS があり、古くから無機不純物分析の役割を担ってきました。本分析法は、特定の条件下で硫化物イオンにより呈色を示す金属を測定する方法で、主な測定可能元素は鉛、水銀、ビスマス、ヒ素、アンチモン、スズ、カドミウム、銀、銅及びモリブデンです。分析方法は調製した試験溶液について 6 N 水酸化アンモニウム溶液を用いてアルカリ性とした後、1 N 酢酸溶液で pH3.0-4.0 に調整し、その後、pH3.5 の酢酸緩衝液及びチオアセトアミドを加え、生成した硫化物の呈色について標準溶液と比較します⁴⁾。



本法は長い間用いられてきた方法ですが、感度や特異性が低く、特に水銀の適用には問題があることから、USP<232>及び USP<233>において新たに無機不純物の制限値とその分析法が提案されました。

USP の無機不純物の制限値と分析法の提案

USP<232>における対象元素は、カドミウム、鉛、無機ヒ素、無機水銀、イリジウム、オスミウム、パラジウム、白金、ロジウム、ルテニウム、クロム、モリブデン、ニッケル、バナジウム及び銅の 15 元素であり、これらについて暴露ルートごとに制限値が示されています（表-1 及び表-2 参照）。ヒ素や水銀は化学形態により、その毒性が異なりますが、ヒ素は毒性の強い無機ヒ素として設定されています。一方の水銀は、製造管理された医薬品では有機水銀の問題は稀であるという考えに基づき⁵⁾、毒性の強いメチル水銀ではなく無機水銀 (Hg^{2+}) として設定されています。

これらの元素を分析する方法として USP<233>の中では ICP-AES 及び ICP-MS が提案されており、試料溶液は、試料を水又は有機溶媒に直接溶解するか、マイクロ波分解装置により調製します。また、標準溶液としてマトリックスを一致させた各元素の制限値の 0.5 倍及び 2 倍の濃度の溶液並びにブランクを調製します。システム適合性試験は、試料溶液の前後に標準溶液を測定し、標準溶液の調製濃度の 20 %以内であることが要件であり、別法を用いる際の分析法バ

リレーションについては限度試験（検出の確認，精度，特異性）及び定量試験（真度，精度，特異性，定量限界，範囲，直線性）に分けて記載されています⁶⁾。なお，USP<232>及び<233>の適用時期については現在，議論がなされており，それまでに制限値も見直される可能性があります。

表-1 医薬品製剤の無機不純物制限値⁵⁾

元 素	経口投与 ^{*1} (μ g/日)	非経口投与 ^{*1} (μ g/日)	吸入投与 ^{*1} (μ g/日)	大量非経口投与 ^{*2} (μ g/g)
カドミウム	25	2.5	1.5	0.25
鉛	5	5	5	0.5
無機ヒ素	1.5	1.5	1.5	0.15
無機水銀	15	1.5	1.5	0.15
イリジウム，オスミウム，パラジウム，白金，ロジウム，ルテニウム ^{*3}	100	10	1.5	1.0
クロム	—	—	25	—
モリブデン	100	10	250	1.0
ニッケル	500	50	1.5	5.0
バナジウム	100	10	30	1.0
銅	1000	100	70	25

*1：体重 50 kg あたりの許容摂取量 *2：個々の原材料ごとの制限値 *3：制限値は各元素共通
—：安全性データなし

表-2 原薬と添加剤の無機不純物制限値⁵⁾

元 素	経口投与品 ^{*1} (μ g/g)	非経口投与品 ^{*1} (μ g/g)	吸入投与品 ^{*1} (μ g/g)
カドミウム	2.5	0.25	0.15
鉛	0.5	0.5	0.5
無機ヒ素	0.15	0.15	0.15
無機水銀	1.5	0.15	0.15
イリジウム，オスミウム，パラジウム，白金，ロジウム ^{*2}	10	1.0	0.15
ルテニウム	100	10	1.5
クロム	—	—	2.5
モリブデン	10	1.0	25
ニッケル	50	5.0	0.15
バナジウム	100	10	30
銅	100	10	7

*1：一日あたり最大投与量 10 g 以下の場合 *2：制限値は各元素共通
—：安全性データなし

栄養補助食品の重金属の制限値

栄養補助食品についてはファーマコピアフォーラム (PF) において<2232>ELEMENTAL CONTAMINANTS IN DIETARY SUPPLEMENTS が提案されています。この中で毒性の強い無機ヒ素、カドミウム、鉛、総水銀及びメチル水銀に制限値が示されています⁷⁾。ヒ素は総ヒ素量として分析し、制限値を超える場合は無機ヒ素の分析も行います。また、メチル水銀は総水銀が制限値を下回っている場合には分析の必要はありません。

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の無機不純物に関する対応

医薬品製剤及び原薬の無機不純物の管理について、日局では重金属試験、また欧州医薬品庁 (EMA) では金属触媒のガイドライン、USP では ELEMENTAL IMPURITIES-LIMITS とガイドラインがそれぞれ決められています。ICH においても三極の重金属に関する規制動向から調和ガイドラインが必要と判断しており、現在、Q3D ワーキンググループを設置し、医薬品製剤及び成分の無機不純物に関する質的かつ量的制限に関する協調ガイドラインの作成を進めています。

おわりに

医薬品の無機不純物の管理において対象となる主な元素はカドミウム、ヒ素、水銀及び鉛といった毒性の強い4元素に加え、製造工程における汚染や残留の可能性のある元素となります。分析法については ICP-AES 及び ICP-MS が国内外で採用されつつあります。特に ICP-MS は高感度分析が可能で微量の重金属測定には有効な方法であり、鉄、クロム、バナジウム及びヒ素を除けば多原子イオン干渉も少なく、測定もしやすいと思われます。一方、多原子イオン干渉の影響が大きい鉄、クロム、バナジウムについては近年のコリジョン・リアクションガスを用いた干渉除去技術の進歩によって、その影響を低減することが可能です。ヒ素については酸素リアクションガスを用いた ⁹¹AsO の測定手法が環境、食品分野で注目されており、医薬品分野においても適用が可能ではないかと思われます。無機不純物の分析において、ICP-AES 及び ICP-MS は各種公定法に採用されつつあり、さらに、その優れた性能から、これからの中心的な分析法となることでしょう。私どもでは医薬品の無機不純物分析に関してもご相談を承っておりますのでお気軽にお問い合わせください。

参考資料

- 1) 厚生労働省医薬品局審査管理課長：「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（医薬審発第 1216001 号，平成 14 年 12 月 16 日）
- 2) 第十六改正日本薬局方第一追補：一般試験法 2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法
- 3) 小嶋茂雄：医薬品の品質試験結果の信頼性確保のために Part3, PHARM TECH JAPAN, **24**, 8 (2008)
- 4) USP<231>HEAVY METALS/General Chapters
- 5) USP<232>ELEMENTAL IMPURITIES-LIMITS
- 6) USP<233>ELEMENTAL IMPURITIES-PROCEDURES
- 7) Pharmacopeial Forum, **38**, 3 (2012)
- 8) 四方田千佳子, 品質に関するトピックの動向 ICH Q3D: 金属不純物 セベリア会議後, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **43**, 11 (2012)