



医薬品の元素不純物の管理について

はじめに

第十八改正日本薬局方作成基本方針(平成 28 年 10 月 19 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)において、医薬品規制調和国際会議(ICH)-Q3D 医薬品の元素不純物ガイドラインを踏まえた元素不純物の管理を進める方向が示されました。その後、2019 年 6 月 28 日に告示された第十七改正日本薬局方第二追補の一般試験法に「2.66 元素不純物試験法」が、参考情報 G1. 理化学試験関連に「製剤中の元素不純物の管理」が記載され、更に、2021 年 6 月 7 日に告示された第十八改正日本薬局方¹⁾において、参考情報であった「製剤中の元素不純物の管理」が「元素不純物試験法」と統合し、一般試験法「2.66 元素不純物」へと改正されました。規制値が記載された「製剤中の元素不純物の管理」が一般試験法へ取り込まれたことで、元素不純物ガイドラインが適用されていた新製剤以外の医薬品である「新薬の既存製剤」、「ジェネリック医薬品」、「一般医薬品」及び「局方外の医薬品」にも適用されることになりました。本稿では、第十八改正日本薬局方 一般試験法「2.66 元素不純物」を基に医薬品中の元素不純物の管理について紹介します。

製剤中の元素不純物の管理

<元素不純物ガイドラインと 2.66 元素不純物 I. 製剤中の元素不純物の管理>

日本薬局方における品質管理に必要な規制部分、そして、取扱いの部分「元素不純物ガイドライン」^{2),3)}から抜粋したものが、2.66 元素不純物 I. 製剤中の元素不純物の管理として記載されています。第十八改正時に除外された内容は、元素不純物の安全性に関わる部分、GMP(医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準)関連部分、承認申請時に必要とされる対応、暴露限度値の設定方法、付録 3 個別の安全性評価、付録 4 実例等ですが、元素不純物の管理に当たっては、日局に取り込まれていない部分も、ガイドラインの内容に対応する必要があります。

<元素不純物の管理の適用範囲>

元素不純物の管理は「製剤」に適用されますが、一部適用外(生薬、放射性医薬品、ワクチン(遺伝子組み換えではない)、細胞の代謝産物、DNA を構成成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、細胞、全血、細胞性血液成分、血漿、血漿分画製剤、血液製剤、体循環に移行しない透析液、遺伝子(遺伝子治療)、細胞(細胞療法)、組織(組織工学)に基づいた製品、薬理作用を目的として製剤に添加された元素)もあります。元素不純物の管理の適用期限は、第十八改正日本薬局方の告示施行後 36 箇月(2024 年 6 月 30 日)までとされています。

＜管理対象となる元素及び分類＞

24 元素が元素不純物の管理対象となっており(表-1)，これらの元素は，許容一日暴露量(PDE 値：Permitted Daily Exposure/その元素を一生摂取し続けても有害現象が現れないと見積もられた一日あたりの許容摂取量)により 3 つのクラスに分類されています。なお，クラス 2 は，製剤中に存在する相対的な可能性に基づき 2A 及び 2B のサブクラスに分類されています。

表-1 元素不純物の分類

クラス	元素	毒性，リスクアセスメントの必要性など
1	Cd, Pb, As, Hg	ヒトに対する毒性が強い元素。意図的使用はあまりなく，鉱物性の添加剤に由来することが考えられる。リスクアセスメント評価は必要だが，必ず試験することまでは求められていない。 全ての投与経路でリスクアセスメントが必要。
2A	Co, V, Ni	ヒトに対する毒性を発現する元素。天然に存在し，製剤中に存在する可能性が比較的高い。 全ての投与経路でリスクアセスメントが必要。
2B	Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	ヒトに対する毒性を発現する元素。天然の存在量が少なく，その他の原料・資材から遊離される可能性が低いことから，製剤中に存在する可能性は低い。 製造工程で意図的に添加された場合，リスクアセスメントが必要。
3	Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr	ヒトに対する毒性が低い元素。PDE 値が 500 $\mu\text{g/day}$ 以上で経口製剤ではリスクアセスメントを必要とされないが，注射剤及び吸入剤ではリスクアセスメントが必要。

＜PDE 値から許容濃度限度値への換算＞

PDE 値は製剤からの総曝露量を反映しているため，製剤中又はその構成成分中の元素不純物を評価する際には，式(1)を用いて PDE 値から許容濃度限度値へ換算する必要があります。

製剤が元素不純物の設定 PDE 値を超えないことを得られた許容濃度が保証する限り，表-2 に示したオプションのいずれについても選択することが出来ます。

$$\text{許容濃度限度値}(\mu\text{g/g}) = \text{PDE 値}(\mu\text{g/day}) / \text{製剤の1日投与量}(\text{g/day}) \quad (1)$$

表-2 PDE 値から許容濃度限度値への換算を行う際のオプション

オプション	説明
1	1日投与量が 10 g 以下の製剤の場合で，製剤成分中の元素に共通な許容濃度限度値を適用する。
2a	製剤の一日最大投与量を用いて，製剤成分中の元素に共通な許容濃度限度値を適用する。 1日投与量が 10 g 以下と仮定されていない点を除けば，オプション 1 と同じ。
2b	1日投与量が決められている製剤に対する，個別構成成分中の元素不純物の許容濃度限度値を設定する場合に適用する。製剤のある特定の構成成分中の元素の最大許容濃度を，オプション 1 又はオプション 2a の限度値よりも高くできる。しかし差分については，その他の構成成分中の許容濃度を低くすることにより埋め合わせを行う。
3	最終製剤で各元素を測定する場合に適用する。

PDE 値は製剤の投与経路により異なり，現在のところ経口製剤，注射剤，吸入剤で設定されており，今後「皮膚および経皮投与」が追加される予定です。表-3 に経口製剤，注射剤，吸入剤の元素不純物の PDE 値及びオプション 1 による許容濃度限度値を示しました。

表-3 元素不純物のPDE値及び一日投与量10g(オプション1)での許容濃度限度値

元素	クラス	PDE値(μg/day)			オプション1(一日投与量10g)での許容濃度限度値(μg/g)		
		経口製剤*1	注射剤*2	吸入剤*3	経口製剤*1	注射剤*2	吸入剤*3
Cd(カドミウム)	1	5	2	3	0.5	0.2	0.3
Pb(鉛)	1	5	5	5	0.5	0.5	0.5
As(ヒ素)	1	15	15	2	1.5	1.5	0.2
Hg(水銀)	1	30	3	1	3	0.3	0.1
Co(コバルト)	2A	50	5	3	5	0.5	0.3
V(バナジウム)	2A	100	10	1	10	1	0.1
Ni(ニッケル)	2A	200	20	5	20	2	0.5
Tl(タリウム)	2B	8	8	8	0.8	0.8	0.8
Au(金)	2B	100	100	1	10	10	0.1
Pd(パラジウム)	2B	100	10	1	10	1	0.1
Ir(イリジウム)	2B	100	10	1	10	1	0.1
Os(オスミウム)	2B	100	10	1	10	1	0.1
Rh(ロジウム)	2B	100	10	1	10	1	0.1
Ru(ルテニウム)	2B	100	10	1	10	1	0.1
Se(セレン)	2B	150	80	130	15	8	13
Ag(銀)	2B	150	10	7	15	1	0.7
Pt(白金)	2B	100	10	1	10	1	0.1
Li(リチウム)	3	550	250	25	55	25	2.5
Sb(アンチモン)	3	1200	90	20	120	9	2
Ba(バリウム)	3	1400	700	300	140	70	30
Mo(モリブデン)	3	3000	1500	10	300	150	1
Cu(銅)	3	3000	300	30	300	30	3
Sn(スズ)	3	6000	600	60	600	60	6
Cr(クロム)	3	11000	1100	3	1100	110	0.3

赤字は意図的に添加されない場合においてもリスクアセスメントが必要な元素

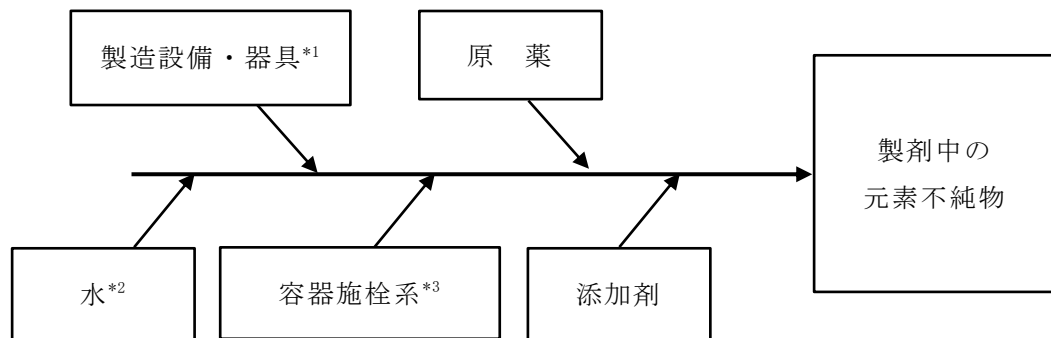
*1 経口投与する製剤

*2 皮下，筋肉内又は血管などの体内組織・器官に直接投与する製剤

*3 有効成分をエアゾールとして吸入し，気管支又は肺に適用する製剤

＜元素不純物のリスクアセスメント及び管理＞

日局では対象となる元素不純物についてリスクアセスメントが求められています。リスクアセスメントの方法として、元素不純物の測定その他、製剤や構成成分の実測データ、原薬や添加剤の製造業者が提供する実測データやリスク評価結果又は公表論文から得られるデータ等を活用して良いとされています。元素不純物が混入する起源は原薬、添加剤などの構成成分だけではなく、容器施栓系(製剤を包含し、保護する全ての包装容器)、製造設備・器具など多岐にわたります(図-1参照)。これらの要素を個々に評価し、総合した結果をもってアセスメントする方法を「構成成分アプローチ」といいます。この方法にて管理を行う場合、一部に変更が生じて、変更された要素のみを再評価することで対応が出来ます。



*1 工程の理解，設備・器具の選択，設備・器具の適格性評価及びGMPプロセスにより低減可能

*2 精製水又は注射用水を用いている場合，公定書(例：欧州薬局方，日本薬局方，米国薬局方)の水の品質要件を遵守することにより低減可能

*3 固形の経口製剤と包装資材との相互作用は基本的に無視でき，それ以外は評価が必要

図-1 元素不純物の潜在的な起源

リスクアセスメントの際に考えられる一般的アプローチの例を以下に示します。

製剤中の潜在的元素不純物のアセスメント

- ・最終製剤中の元素不純物量を測定又は評価する
- ・処方の種類に応じて，容器施栓系からの混入の評価が必要になることがある

製剤の構成成分(原薬，添加剤，容器施栓系)から混入する潜在的元素不純物のアセスメント

- ・元素不純物の潜在的な起源について各構成成分を評価する
- ・既知の，又は予測される元素不純物を特定する
- ・最終製剤中の元素不純物量に及ぼす各構成成分又は混入源からの混入量を求める

製剤中の元素不純物では，許容濃度限度値の30 %のレベルを管理閾値と定義しています。あらゆる起源に由来する製剤中元素不純物の合計が一貫して管理閾値を超えないと予想される場合においては，更なる管理は必要とされないとされています。しかし，元素不純物の量が一貫して管理閾値を下回ることをリスクアセスメントにより実証できない場合には，製剤中において元素不純物量が許容濃度限度値を超えないことを保証するための管理方法(製造ロット毎に元素不純物含有量の確認を行う等)を確立すべきとされています。

元素不純物試験法

元素不純物試験法は、製剤やその構成成分などに含まれる元素不純物を管理するために用いる方法とされ、試料の調製方法(表-4)と二つの分析手順(手順1：ICP-OES法、手順2：ICP-MS法)(表-5)及び分析法バリデーション要件(表-6)が示されています。なお、分析法バリデーション要件を満たすのであれば他の分析手順(原子吸光光度法等)を用いてもよいとされています。また、測定対象品(以下「試料」という。)の化学的組成及び対象元素の規格限度値は非常に多様であるため、全ての試料に対して、適切な試料調製法及び測定法を示すことは困難であると記載されており、バリデーションにより、その分析手順が対象とする試料に用いるのに適切であることを確認するとされています。しかしながら、試料の前処理方法と分析手順の内容は詳細に記載されている訳ではないため、元素分析の経験者及び分析装置の取扱いに慣れた者が経験を基に試験設計及び試験を行う必要があります。

表-4 試料の調製方法

試料の調製方法*1	用 途
未処理試料	試料がそのまま測定可能な場合
水溶液	試料が水性溶媒に可溶な場合
有機溶媒溶液	試料が有機溶媒に可溶な場合
分解処理溶液	試料が水にも有機溶媒にも溶解しない場合 試料の分解には、密閉容器内分解法又はそれに類似した方法を用いる。
密閉容器内分解	密閉容器内分解装置を用いて硝酸等で試料を分解する方法で、水銀等の揮発性不純物の損失を最小限にできる。

*1 試料の性質に合わせ選択する。また、試料の調製法が医薬品各条に規定されていないときは、適切にバリデートされた調製法を使用する必要がある。

表-5 分析手順

	分析手順1(ICP-OES)	分析手順2(ICP-MS)
ブランク	0 ^J *1 : 試料溶液とマトリクス(酸濃度)を合わせる。	
標準溶液	0.5 ^J *1, 1.5 ^J *1 : 試料料溶液とマトリクス(酸濃度)を合わせる。	
システム適合性試験用溶液	検量線範囲内のある濃度の分析対象元素を含む溶液	
検量線*2	ブランク, 0.5 ^J , 1.5 ^J	
システム適合性*2	試料溶液の測定前後に測定するシステム適合性試験用溶液の各分析対象元素の偏差が20%以下であることを確認する。	

*1 装置の測定可能範囲内に適切に希釈された許容濃度限度値相当濃度の標準溶液を1.0^Jと表す。

*2 適切な標準物質を用いた検量線作成とシステム適合性の評価は一連の試験ごとに行われるべきである。

表-6 分析法バリデーション要件

	実施項目	実施内容	適合基準
限度試験	検出感度	標準溶液：1.0Jを調製 添加試料溶液1：1.0J相当添加試料溶液を1回調製 添加試料溶液2：0.8J相当添加試料溶液を1回調製 非添加試料溶液：試料溶液 各溶液各3回測定	機器を用いた場合 添加試料溶液1の平均値は、標準溶液の平均値の±15 %以内 添加試料溶液2の平均値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小さな値を示す(試料溶液の値にて補正する)
	特異性	他の分析対象元素など含有の可能性がある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的に評価できなければならない。⇒添加回収試験を行い、添加回収率で評価する	各濃度における添加回収率の平均値が70～150 %であり、他の元素及び共存元素の影響を認めない
	併行精度	添加試料溶液：1.0J相当添加を6回調製、各1回測定	相対標準偏差が20 %以下
定量試験	真度	0.5J, 1.5J内の3濃度の添加試料溶液を各3回調製し、各1回測定	各濃度における添加回収率の平均値が70～150 %
	精度 (併行精度)	限度試験と同様 又は添加試料溶液:0.5J～1.5J内の添加試料溶液を3濃度、各3回調製し、各1回測定	相対標準偏差が20 %以下
	精度 (室内再現性)	併行精度と同じ分析を分析日、装置、分析者のいずれか1つ以上変え再実施する。1濃度(1.0J)を2回調製、各1回測定を6日間等。総分析数は少なくとも12。	相対標準偏差が25 %以下
	特異性	限度試験と同様	限度試験と同様
	直線性, 範囲	ブランク, 0.5J, 1.5J内で3濃度	真度の要件を満たすことにより示す
	定量限界	0.5J 以下	真度の適合基準に適合すること

おわりに

「2.66 元素不純物」が第十八改正日本薬局方収載後も医薬品各条中の重金属、ヒ素の項目等が残り、経過措置期間中は「2.66 元素不純物」による管理を行う製剤と、非対応の製剤が混在することになります。弊財団では「元素不純物」の試験・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。

参考文献

- 1) 第十八改正日本薬局方：一般試験法<2.66>元素不純物
- 2) 平成27年9月30日付薬食審査発0930第4号厚生労働省医薬・食品局審査管理課長通知「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」
- 3) 令和2年6月26日付薬生薬審発0626第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」
- 4) 令和2年12月28日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集(Q&A)について」
- 5) 四方田千佳子:ICHQ3Dの日本薬局方への収載, PHARM TECH JAPAN, 5, 9 (2020)