

## Q3D: 金属不純物

医薬品医療機器総合機構  
規格基準部  
四方田千佳子



# ブリュッセル会議でステップ2サインオフ

- 2010. 6 タリン会議でEWG議論開始
- 2010.11 福岡会議
- 2011. 6 シンシナティ会議(プレステップ2-1)
- 2011.11 セベリア会議
- 2012. 6 福岡会議
- 2012.11 サンディエゴ会議(プレステップ2-2)
- 電話会議でMetalが、Elemental へ変更
- 2013. 6 ブリュッセル会議 (7回)
- ガイドライン全体の見直し
- 安全性再評価, PDEの再設定
- リスクアセスメント、
- コントロールストラテジーの再整備
- 大容量の輸液の議論
- 6月6日にサインオフし、ステップ2へ

日本 10月4日～11月29日まで意見募集  
EMA, FDA バブコメ中



Topic Reference: Q3D

STEP 1 EXPERTS

IMPURITIES: GUIDELINE FOR METAL IMPURITIES

Consensus on a technical document to be submitted to the ICH Steering Committee under Step 1 of the ICH Process

Step 1 Experts Document signed-off by the DESIGNATED EXPERTS FROM THE ICH EXPERT WORKING GROUP

The official ICH procedure specifies that a Step 1 technical document can be submitted to the SC for endorsement when the designated experts of the six ICH parties reach consensus and sign the Step 1 sign-off sheet.

Document reference: Q3D: Impurities: Guideline for Metal Impurities

Document date: 6 June 2013

ICH Parties	Signature	Name	Date
EU		MASSET Damany	06/06/2013
		Hilbert, Owen S. Konecni	06/06/2013
EFPIA		Arjo Stillerger	6/6/2013
		Michael James	6/6/2013
MHLW		Akihiko HIROSE	6/6/2013
		CHIKAKO YOMOTA	6/6/2013
JPMA		Yuko Uenishi	6/6/2013
		Masayuki Mishima	6/6/2013
FDA <sup>1</sup>		John K. Leighton	6/6/2013
		John F. Kuffman	6/6/2013
PhRMA		Douglas J. Ball	6/6/2013
		Marie G. Schwarzer	06 June 2013

<sup>1</sup> Due to its structure and the representation of both CBER and CDER in ICH, FDA may nominate two Topic Leaders, one per Center (depending on the scope of the topic).

# ブリュッセルにおける主な論点

- ・**新薬**に適用すると記載されていたが、新薬の定義が曖昧であったため、ガイドラインは**新薬(Q6A,Q6Bの定義)と既存原薬を用いた新製剤**に適用されることが明確に記載された。  
(文字通りだとジェネリックも包含するのでは？  
FDAは包含すると明言。我が国では当面新薬に限り、今後の検討事項)
- ・**大容量注射剤**の規制の検討：容量が大きいために測定できない精度が要求される可能性が指摘されていたため、慎重に検討した結果、容量が大きな**透析液をガイドラインの適用外**としたことで、その他の輸液類等は**通常の注射剤**と同じ取り扱いとすることとされた。
- ・**金属の分類の変更**  
クラス2へ分類されていたもののうち、天然に存在するためすべての場合に評価が必要なものを**クラス2A**、天然にほとんど存在しないため、意図的に使用した場合のみ評価の必要な金属を**クラス2B**とした。  
最終的に、PDEが大きな値となった W, B, Alは**GMP上の管理**が必要とされるクラス4へ移行した。
- ・**インハレーションのPDE値**は大きく改訂された。

# Q3Dステップ2文書構成

- 1 はじめに
- 2 ガイドラインの適用範囲
- 3 金属不純物の安全性評価
- 4 金属の分類
- 5 金属不純物の評価と管理
- 6 スペシエーション
- 7 分析方法
- 8 金属不純物に対する管理戦略のライフサイクルマネジメント
- 9 金属不純物管理戦略の申請についての推奨事項

## 参考文献

## 用語

- 付録1: 曝露限度値の設定方法
- 付録2: 金属不純物のPDE値
- 付録3: 個別の安全性アセスメント
- 付録4: 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法  
解説事例－金属不純物の評価

# Q3Dステップ2文書

## 適用範囲

- このガイドラインのPDE値は毒性が懸念される金属不純物の安全許容限度値に基づいて設定されている。
- ガイドラインは新製剤(Q6A,Q6Bの定義に従うもの)と既存の原薬を用いた新規製剤に適用される。
- 生薬** 放射性医薬品, ワクチン, 細胞の代謝物, DNAを成分とする医薬品、アレルゲン抽出物、細胞、全血、血液の細胞成分、動植物由来の生薬製剤、体循環に移行しない透析液及び薬理作用を目的として添加された金属を含有する製剤には適用しない。
- 開発段階で臨床試験に用いられる製剤には適用されない。
- 開発後期では、実生産を反映した工程で調製した新製剤中に含まれる金属不純物を評価する際にはこのガイドラインの考え方を採用してもよい。
- 既存の市販製剤への適用は、各極の規制に任せられている。

# 3. 金属不純物の安全性評価

## 3.1 金属不純物の経口，注射，吸入の投与経路ごとの安全性評価(続)

注射剤: 十分なデータが入手できない場合は以下のようなデフォルト修正係数を用いた.  
modifying factor (修正係数)

経口での生物学的利用率 < 1%	修正係数 100	で除する	
経口での生物学的利用率 < 50%	1~50%	10	で除する
経口での生物学的利用率 50% ~ 90%		2	で除する
経口での生物学的利用率 > 90%		1	で除する

インハレーション: 情報が不十分か，吸入曝露時の職業許容限度値 (TLV)/時間加重平均濃度 (TWA) 値が入手できない場合，修正係数は100とする。TLV/TWA 値又は吸入による非臨床試験成績を用いた場合は用量を24時間，7日間曝露した場合に換算。

(TLV: ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) が勧告している暴露限界，TLV/TWA: 時間加重平均として示された暴露限界: ほとんどすべての労働者が毎日繰り返し暴露しても悪影響を受けない、通常1日8時間労働または週40時間労働に対しての時間荷重平均濃度である。)

ヒトに対するリスクが低い金属 (Fe, B, Al, W, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg) にはPDEを設定しなかった。

本ガイドラインに記載のない金属については、本ガイドラインの基本理念に基づいて妥当なPDE値を設定することができる。

## 3. 金属不純物の安全性評価

### 3.3 PDE値よりも高い量を含む金属不純物の妥当性

PDE値よりも高い金属不純物含量が許容される場合もある。このような場合として、以下の条件が考えられるが、一例でありこれらに限定するものではない。

- ・ 投与回数が1日1回よりも少ない。
- ・ 曝露期間が短い(例えば、30日かそれ以下)。
- ・ 特殊な適応である場合(例: 生命を脅かす疾病, いまだに満たされていない医療ニーズがある疾病, 希少疾病)

金属不純物量がPDE値を超えた場合は、ケースバイケースでリスクに基づいた考え方で個別に妥当性を示すべきである。

### 3.4 注射剤

注射剤におけるPDE値は、**投与容量**にかかわらず適用される。

## 4 金属の分類

金属不純物は、リスクアセスメントの際の判断を容易にするようにカテゴリーに分類されている。

表 4.1 金属（元素）不純物の分類

分類	金属（元素）不純物	リスクアセスメント
クラス 1	As, Pb, Cd, Hg	必要
クラス 2A	V, Mo, Se, Co	必要
クラス 2B	Ag, Au, Tl, Pd, Pt, Ir, Os, Rh, Ru	意図的に添加された場合にのみ必要
クラス 3	Sb, Ba, Li, Cr, Cu, Sn, Ni	注射剤, 吸入剤では必要, 経口剤では不要
クラス 4	B, Fe, Zn, K, Ca, Na, Mn, Mg, W, Al	不要

クラス1: 毒性が強い, クラス2: 毒性を有する. クラス2A: 相対的に高天然存在比

クラス2B: 天然に存在しない, クラス3: 経口では低毒性

クラス4: 低毒性, 各極規制. (他のガイドラインあるいは各極の規制に従う)



# 5 金属不純物の評価及び管理

5.1 一般原則

5.2 金属不純物の混入起源

5.3 評価－潜在的な金属不純物の特定

5.4 評価－分析と評価

5.5 PDE値から濃度限度値への換算

5.6 評価の概要

5.7 金属不純物の管理

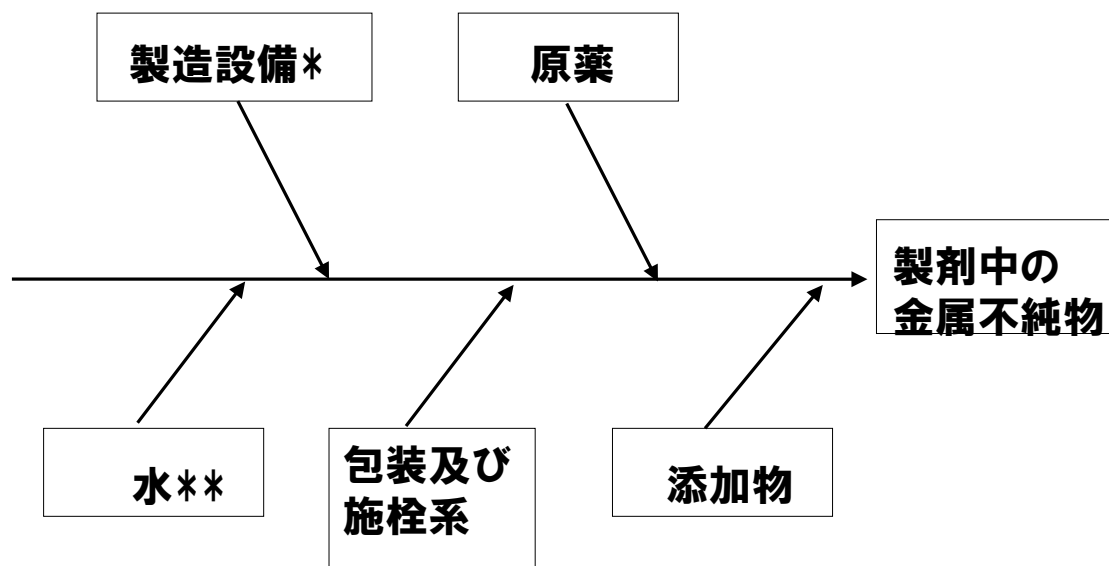
**5.8 定期的検証試験 (Periodic verification testing)**

5.9 バイオテクノロジー応用医薬品で特別に検討すべきこと

# 5 金属不純物の評価及び管理

## 5.2 金属不純物の混入起源(続)

製剤の製造に用いられる典型的な一般的な原材料又は構成成分の例を示す。評価の際には、製剤に及ぼす金属不純物のすべての寄与の程度を求めるために、これらの原材料、又は構成成分それぞれが持つ潜在的な寄与の程度を考慮すべきである。



\*混入リスクは、製造工程の理解、設備の選択、設備の適格性試験及びGMP管理により軽減できる。

\*\*精製水、注射用水は、公定書の(EP,JP,USP)水の品質要件に従うことで軽減される。

# 5 金属不純物の評価及び管理

## 5.3 評価—潜在的な金属不純物の特定

クラス1金属不純物:リスク評価にはクラス1金属不純物の評価を含めること。可能性のあるすべての混入起源について、製剤中へのクラス1金属不純物の移行の可能性について評価すべきである。

意図的に添加した触媒又は試薬に由来する金属不純物:このカテゴリーについては、可能性のある不純物は同定され、管理方法は容易に特徴づけられ、規定される。このグループを構成する金属不純物は**クラス2及びクラス3に分類される**。

天然由来の可能性のある金属不純物及び／又は添加物又は試薬中の不純物である金属不純物:

原薬, 試薬, 出発物質又は添加物中に存在することが既知又は疑われる金属不純物について検討する。これらの金属不純物の多くは、採掘して得られる原材料及び添加物に関連している。

天然由来で最も重要な金属不純物は、**クラス1及びクラス2Aの金属不純物である**。注射剤及び吸入剤の、**クラス1及びほとんどのクラス3の金属不純物の混在の可能性を評価する**。

# 5 金属不純物の評価及び管理

表 5-1 リスクアセスメントにおける推奨事項

元素	クラス	意図的に添加されない場合		
		経口	注射	吸入
As	1	有	有	有
Cd	1	有	有	有
Hg	1	有	有	有
Pb	1	有	有	有
Co	2A	有	有	有
Mo	2A	有	有	有
Se	2A	有	有	有
V	2A	有	有	有
Ag	2B	無	無	無
Au	2B	無	無	無
Ir	2B	無	無	無
Os	2B	無	無	無
Pd	2B	無	無	無
Pt	2B	無	無	無
Rh	2B	無	無	無
Ru	2B	無	無	無
Tl	2B	無	無	無
Ba	3	無	無	有
Cr	3	無	無	有
Cu	3	無	有	有
Li	3	無	有	有
Ni	3	無	有	有
Sb	3	無	有	有
Sn	3	無	有	有

パブリックコメント:  
無しとなっているのは?

注射剤で  
BaのPDE:1300  
CrのPDE:1100  
と大きいいため無しと  
されている

# 5 金属不純物の評価及び管理

## 5.3 存在の可能性と重大性の考察 (続)

### 製造設備由来の金属不純物

寄与は少ないと考えられる。製造工程の知識、設備の選択、設備の適格性評価及びGMP管理により、製造設備からの寄与を低く抑えることが可能である。この金属の混入起源に関する評価は、類似した製造工程を用いる製剤の多くで適用することができる。

### 容器及び施栓系から溶出する金属不純物

製剤と包装容器の間に生じる可能性のある相互作用を理解した上で、科学的根拠に基づいて金属の特定を行うべきである。容器施栓系が金属を含まないことを示せる場合には評価は不要である。固形製剤に金属が溶出する可能性はほとんど無いと考えられ、評価の必要はない。液剤あるいは半固形製剤では、溶出する可能性が高い。考慮すべき要因としては以下のようなものがある。

- ・親水性／疎水性 ・イオン含量 ・pH ・温度(冷蔵と室温, 製造条件)
- ・接触面積 ・容器／資材の組成, 材質 ・最終滅菌 ・包装工程
- ・資材の滅菌 ・移動 (パブコメの泳動電位は翻訳まちがい?)
- ・保存期間 ・処方中の金属キレート剤の含有(例:EDTA)

# 5 金属不純物の評価及び管理

## 5.4 アセスメント – 分析及び測定

金属不純物の特定の結果、特定プロセスと製剤の検討から金属不純物が検出されないか、又は1種類又はそれ以上の金属が特定される。金属不純物が存在する場合、その混入起源は単独又は複数存在する可能性がある。また、多くの金属不純物は、存在する可能性やPDE値を超える可能性などを考慮して、対象から除外される。評価の正確性を期すために、潜在的な金属不純物の量に関するデータが必要となる可能性がある。この評価のためのデータは、以下に示す多くの資料から得ることができる。なお、以下に示す資料は一例であり、これらに限定するものではない。

- ・既存の知見
- ・公表論文
- ・類似した工程から得られたデータ
- ・供給業者からの情報又はデータ
- ・製剤の構成成分の分析
- ・製剤の分析

PDEは製剤に対して設定されているので、管理手法の策定には、予想されるあるいは知られている金属不純物量をPDE値と比較する必要がある。これにはいくつかの方法があるので、申請者はどのOptionが最も適切か、金属不純物とその混入起源を合わせて考える必要がある。

# 5 金属不純物の評価及び管理

## 5.5 PDE値から濃度限度値への換算

製剤中や組成中の金属を評価するためには、PDE値を濃度に変換する必要がある。

オプション1: 1日摂取量が10 g以下の製剤で、製剤成分中の金属に共通な許容濃度限度値

1日摂取量を10 gとして算出する方法

$$\text{濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日摂取量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

オプション2a: 製剤の1日最大摂取量を用い、製剤成分中の金属に共通な許容濃度限度値

オプション2b: 1日摂取量が決められている製剤に対する、製剤成分中の金属の許容濃度限度値

構成成分中の金属の分布に基づいて許容濃度を設定する。

製剤の構成成分中に潜在的に存在すると特定された金属について、製剤中の金属不純物の総量は、申請者が設定した最大許容濃度が存在するとして、構成成分ごとの金属量を合計することで算出することができる。  
(製剤のある成分中の金属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することができるが、製剤の他の成分の許容濃度を低くすることで補うことになる)

# 付録4 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法

## オプション1

表 A4.2 表 A2.2から求めた許容濃度  
(均一な濃度及び1日摂取量10 gと仮定した場合)

表 A4.1 製剤成分の最大1日摂取量

構成成分	1日摂取量 (g)
原薬	0.2
MCC	1.1
乳糖	0.45
リン酸カルシウム	0.35
クロスポビドン	0.265
ステアリン酸Mg	0.035
HPMC	0.06
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
製剤	2.5

構成成分

最大許容濃度 (µg/g)

構成成分	金属	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
MCC		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
乳糖		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
リン酸カルシウム		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
クロスポビドン		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
ステアリン酸Mg		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
HPMC		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
酸化チタン		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
酸化鉄		0.5	1.5	0.5	4	10	12	60
最大1日摂取量 (µg)		1.25	3.75	1.25	10	25	30	150
PDE (µg/day)		5	15	5	40	100	120	600

$$\text{PDE} \times 2.5/10$$

1日摂取量を10 gとして算出する方法

$$\text{濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日摂取量}(\text{g/day})}$$



# 付録4 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法

## オプション2a

表 A4.1 製剤成分の最大1日摂取量

構成成分	1日摂取量 (g/day)
原薬	0.2
MCC	1.1
乳糖	0.45
リン酸カルシウム	0.35
クロスポビドン	0.265
ステアリン酸Mg	0.035
HPMC	0.06
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
<b>製剤</b>	<b>2.5</b>

表 A4.3 1日摂取量が定められている製剤についての許容濃度(構成成分中の濃度が同じと仮定した場合)

構成成分	最大許容濃度 (μg/g)							
	金属	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬		2	6	2	16	40	48	240
MCC		2	6	2	16	40	48	240
乳糖		2	6	2	16	40	48	240
リン酸カルシウム		2	6	2	16	40	48	240
クロスポビドン		2	6	2	16	40	48	240
ステアリン酸Mg		2	6	2	16	40	48	240
HPMC		2	6	2	16	40	48	240
酸化チタン		2	6	2	16	40	48	240
酸化鉄		2	6	2	16	40	48	240
<b>最大1日摂取量 (μg)</b>		<b>5</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>600</b>
<b>PDE (μg/day)</b>		<b>5</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>600</b>

1日摂取量を最大摂取量2.5gとして算出

$$\text{濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日最大摂取量}(\text{g/day})}$$

## 5.5 PDE値から濃度限度値への換算(続)

### オプション2bの計算式

各成分の許容限度値は式(2)から設定する。

$$PDE(\mu\text{g} / \text{day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

$k$  = 製剤中のN個の構成成分のそれぞれの指標

$C_k$  = 構成成分 $k$ 中の金属不純物の濃度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) (許容限度値)

$M_k$  = 製剤の最大1日摂取量における構成成分 $k$ の質量 (g)

### オプション3: 製剤において、各金属の最大許容濃度を求める方法

最終製剤で各金属の濃度を測定することもできる。

金属不純物の最大許容濃度は、式(1)を用いることにより、  
製剤の最大1日総投与量(daily dose)から算出することができる。

# 付録4 事例を用いた解説－PDE値を濃度に換算する計算方法

表 A4.1 製剤成分の最大1日摂取量

構成成分	1日摂取量 (g)
原薬	0.2
MCC	1.1
乳糖	0.45
リン酸カルシウム	0.35
クロスポビドン	0.265
ステアリン酸Mg	0.035
HPMC	0.06
酸化チタン	0.025
酸化鉄	0.015
<b>製剤</b>	<b>2.5</b>

表 A4.4 構成成分中の金属不純物濃度 (実測値) (μg/g)

構成成分	濃度の実測値 (μg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	ND	0.5	ND	ND	20	ND	50
MCC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
乳糖	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
リン酸Ca	1	1	1	1	*	10	5
クロスポビドン	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
ステアリン酸Mg	0.5	0.5	0.5	0.5	*	ND	0.5
HPMC	0.1	0.1	0.1	0.1	*	ND	ND
酸化チタン	20	1	1	1	*	1	ND
酸化鉄	10	10	10	10	*	2000	50

ND 検出限界以下

\* リスクアセスメントにより、パラジウムは混入の可能性がないと特定されたため、定量結果は求めなかった。

表 A4.5 構成成分中の金属不純物の最大許容濃度

構成成分	最大許容濃度 (μg/g)						
	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
原薬	**	5	**	**	500	**	2000
MCC	0.5	5	1	10	*	**	**
乳糖	0.5	5	1	10	*	**	**
リン酸Ca	5	5	5	40	*	125	475
クロスポビドン	0.5	5	1	10	*	**	**
ステアリン酸Mg	5	10	5	100	*	**	50
HPMC	2.5	5	1	10	*	**	**
酸化チタン	40	20	10	25	*	50	**
酸化鉄	20	100	50	200	*	5000	2000
<b>最大1日摂取量 (μg)</b>	<b>4.3</b>	<b>14.5</b>	<b>4.8</b>	<b>39.9</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>598</b>
<b>PDE (μg/day)</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>120</b>	<b>600</b>

濃度の実測値を基に、構成成分中の各金属不純物の最大許容濃度を、各構成成分で最大許容濃度に到達しても、PDE値を満たすことを保証するレベルで設定されている。

オプション2b

# 5 金属不純物の評価及び管理

## 5.6 評価の概要

- 金属不純物を特定するため、あらゆる情報、データを活用する  
アセスメントで検討すべき要素
  - ・更なる製法の検討で、金属不純物の除去を試みる
  - ・天然での存在量はどの程度か
  - ・特定のソースからの金属不純物量に関する知見
- PDE値に対して実測値を比較するとき、管理閾値(PDE値30%)の考え方を導入するが、次のバラツキは受容できるか考慮すべきである
  - ・分析方法のバラツキ
  - ・特定のソースでの金属不純物量のバラツキ
  - ・製剤中の金属不純物量のバラツキ管理域値を超える場合には規格設定の必要がある

# 解説事例－金属不純物の評価

申請者は、販売業者からの情報及び利用可能な開発データを収集してリスクアセスメントを継続した。結果の概要を、表 A4.9に示した。

表 A4.9 アセスメント例－データ記入の方法

	1	2	3	4	5	6	7	8
金属	意図的な添加 (工程で使用?)	天然に存在する金属不純物及び/又は添加物又は試薬中の不純物	製造設備由来	容器及び施栓系からの溶出	金属不純物の総量(μg/day)	金属不純物の量のバラツキは許容されるか	管理閾値(μg/day)	措置
As	なし	全ての添加物及び原薬中に認められる混在物	なし	なし	0.8	はい	4.5	更なる管理は必要なし
Cd	なし	全ての添加物中に認められる混在物	なし	なし	0.7	はい	1.5	更なる管理は必要なし
Hg	なし	全ての添加物中に認められる混在物	なし	なし	0.7	はい	12	更なる管理は必要なし
Pb	なし	全ての添加物中に認められる混在物	なし	なし	1.2	はい	1.5	更なる管理は必要なし
Pd	原薬の触媒	なし	なし	なし	4	はい	30	更なる管理は必要なし
Ni	原薬の触媒	3種の添加物中に認められる	なし	なし	12.5	はい	180	更なる管理は必要なし
V	なし	3種の添加物中に認められる	なし	なし	9.5	はい	36	更なる管理は必要なし

# 5 金属不純物の評価及び管理

## 5.8 定期的検証試験

金属不純物の適切な管理を提供するために、ある試験を規格及び試験方法に含めるように推奨されている場合に、すべてのロットの出荷試験は必要ではない場合には、**定期的検証試験**を適用できる場合がある(ICH Q6Aに記載の定期的試験又はスキップ試験)。

工程内に含まれている管理が製品のライフサイクルにわたりに貫して実施されているという定期的な確認を提供する上で、「定期的検証試験」の許容は有用なものであると考えられていることに留意すること。

定期的検証試験の適用は、管理下にある工程又は原材料に対して適用されなければならない。

試験によって、金属不純物含量がPDE値を超える場合には、申請者は不合格の原因を調査し、管理が適切であるかを再評価し、追加の管理が必要かどうかを決定すること。

定期的検証試験において認められた規格不適合は、適切に規制当局に報告する。

# 付録2 金属不純物のPDE値

金属	PDE( $\mu\text{g}/\text{day}$ )			金属	PDE( $\mu\text{g}/\text{day}$ )		
	経口製剤	注射剤	吸入剤		経口製	注射剤	吸入剤
As	15	15	1.9	Rh <sup>2)</sup>	1000	10	1.4
Cd	5.0	6.0	3.4	Ru <sup>2)</sup>	1000	10	1.4
Hg	40	4.0	1.2	Tl	8.0	8.0	69
Pb	5.0	5.0	5.0	Ba	13000	1300	340
Co	50	5.0	2.9	Cr	11000	1100	2.9
Mo	180	180	7.6	Cu	1300	130	13
Se	170	85	140	Li	780	390	25
V	120	12	1.2	Ni	600	60	6.0
Ag	170	35	6.9	Sb	1200	600	22
Au	130	130	1.3	Sn	6400	640	64
Ir <sup>2)</sup>	1000	10	1.4				
Os <sup>2)</sup>	1000	10	1.4				
Pd	100	10	1.0				
Pt	1000	10	1.4				

プレステップ2で設定されていた  
W, B, ALは数値削除

<sup>1</sup> 表中のPDE値は、有効数字2桁に丸められている( $\mu\text{g}/\text{g}$ )。

<sup>2</sup> 適切なPDE値を設定するには十分なデータが無いため、白金のPDE値に基づいて設定した。

# 局方とQ3D

## ガイドライン中の局方の記載

Pharmacopoeial Forum, 39(1)(2013)  
Elemental Impurities in Pharmaceutical Waters

### 5.2 金属不純物の混入起源

\*\*製造工程において精製水又は注射用水を用いている場合、水からの金属不純物の混入リスクは、公定書(例:ヨーロッパ薬局方、日本薬局方、米国薬局方)の水の品質要件に従うことにより軽減できる。

局方の添加物の各条で  
金属規格が設定されていれば  
アセスメントが簡略化可能

### 5.7 金属不純物の管理

製剤中の金属不純物を管理するため、取り組むことができる。

管理の要素やアプローチ

- ・ 製剤製造工程での、局方規格に適合する原材料の使用

## 7 分析方法

薬局方収載の試験法又は適切にバリデートされた代替法を使用すべきである。



# 局方規格に適合する原材料の使用事例

## ステアリン酸マグネシウム

国際調和済みの添加物各条であるが、  
USP, EP では、金属の規格が設定されている。 日局は重金属試験。

鉛 10 $\mu$ g/g (PDE 5 $\mu$ g/day)

カドミニウム 3 $\mu$ g/g (PDE 5 $\mu$ g/day)

オプション1 10gでは  $5(\mu\text{g/day})/10(\text{g}) = 0.5\mu\text{g/g}$  は達成できない。

オプション2a 規格の高い鉛から、0.5g以下の錠剤であれば、PDE以下。  
 $5(\mu\text{g/day})/0.5(\text{g})$  で、10 $\mu$ g/g となり達成可能。

ステアリン酸マグネシウムが滑拓剤として1%使用されるとして、  
鉛がステアリン酸マグネシウムのみから由来すると仮定すると、  
0.5g/0.01 で 50gの錠剤を作成してもPDE値以下となる。

# 今後の予定と注意点

➤ Q3Dステップ2文書は、日本語に翻訳を完了し、10月4日～11月29日にかけて、厚生労働省のホームページでパブリックコメントを求めた。

(EMA, FDAはパブコメ中)

➤ 2014年2～6月の間に電話会議でパブリックコメントのレビュー

➤ 2014年6月 ICH(USA)対面会合を予定(ステップ4の可能性?)。

➤ 原薬、添加物、製造機器、水、容器施栓系について評価が必要となる。

➤ 既存の市販薬は各極の規制による。

**ジェネリック医薬品に関しても今後の規制側の課題。**

➤ 試験方法は、今後、薬局方検討会議(PDG)で調和される予定  
規格試験法ではできるだけ、原子吸光光度計等の適用が考えられる。  
金属を個別に測定でき、かつ、検出感度の高いICP-MS等の装置が  
どの程度必要か要検討。

➤ リスクアセスメントに関しては、**トレーニングドキュメントをICHで用意することが提案されている。**

☆ USPはQ3Dの確定を待って一般試験法の改訂作業を実施すること、  
EPはEMAのガイドラインの既存薬への適用時期を延期し、3極とも、今後の動きはQ3D確定後となる。

ご静聴有り難うございました



Pmda