

# ICH Q3Dと薬局方との関係

ICHQ3DEWGトピックリーダー  
国立医薬品食品衛生研究所客員研究員  
四方田千佳子

---

# 日局一般試験法 1.07重金属試験法

## 硫化物沈殿の標準液との目視比較

金属量は鉛(Pb)標準液との比較による鉛換算値

個々の元素不純物に対して特異的な試験では無く、数値化は困難。

硫化物の沈殿形成しない金属は測定できず、分析できる元素は少ない。

少なくとも、特異的な試験法でリスク管理する必要がある。  
ICP発光法, ICP質量分析法, 原子吸光光度法など。



## Q3Dの取り込み後重金属試験法は？

USPは重金属試験法を削除するとしているが、  
日局での重金属試験法は直ちに各条から削除できない  
と考えられること、一般試験法は多方面に使われている  
ことから、削除する方向には無い、  
Phr Euは、動物薬を含んでおり、重金属試験法を継続して  
適用するため削除しない。

# Q3Dガイドラインの規制対象元素

H																	He				
Li	Be															B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg															Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr				
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe				
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn				
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt													

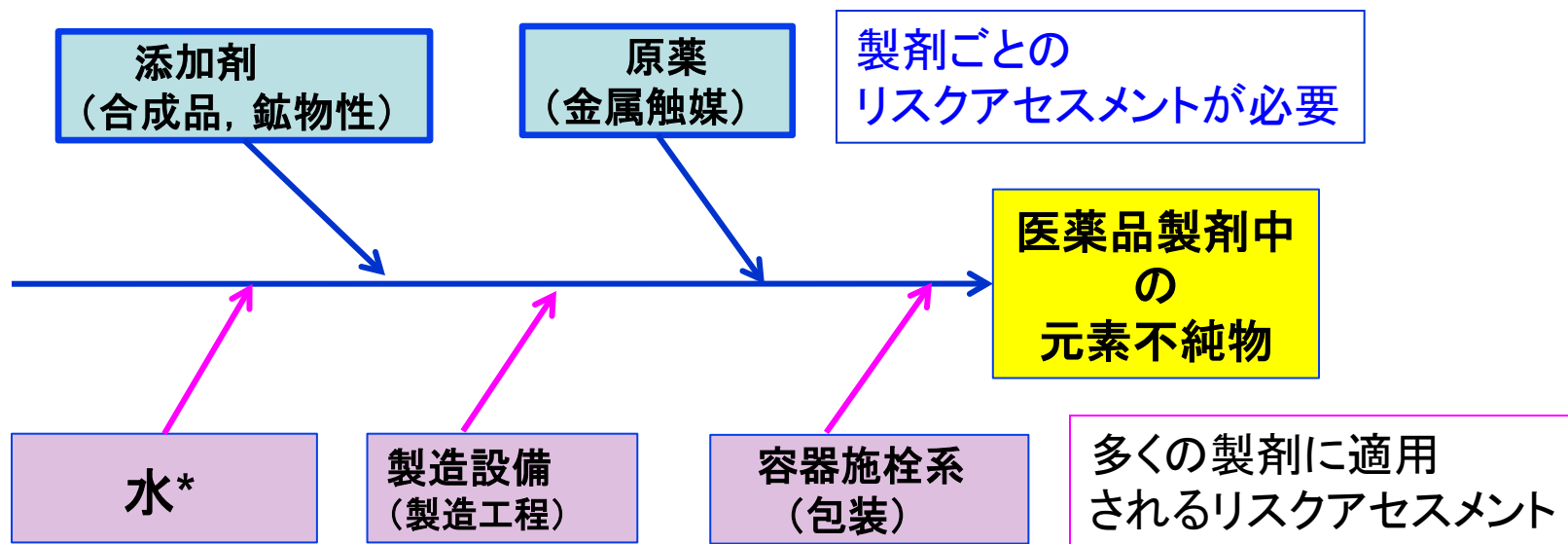
赤字は重金属試験法で測定可能な金属

クラス 1
クラス 2A
クラス 2B
クラス 3
その他

# 5 元素不純物の評価及び管理

## 5.2 元素不純物の混入起源(続)

これらの原材料, 又は構成成分のそれぞれが、混入起源の個々又は組み合わせにより、製剤への元素不純物の混入に影響する。リスクアセスメントでは、潜在的な個々の混入起源からの元素不純物の量は、製剤の元素不純物の総量となることを考慮すべきである。



\*元素不純物の混入リスクは、プロセスの理解, 設備の選択, 設備の適格性評価及び医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準(GMP)の管理により軽減できる。

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

## 9 分析操作

---

元素不純物の測定は、それらの意図した目的に適した、適切な手順を用いて実施する。

特に妥当性が示されない限り、リスクアセスメントの過程で特定された個々の元素不純物に対して**特異的な**試験を実施する。

元素不純物の量を測定するには、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る。

PDGにおける調和を開始することが2014年11月に合意された。

USP: <233> Elemental Impurities-Procedures,

EP: 2.4.20. Determination of metal catalyst or metal reagent residues

国際調和は、USPが担当で、2015年3月に、調和用ドラフトが提案された。基本的に<233>のPharmacopeial Forum 40(2)に収載された改正案と同じ。

EUが新薬への適用を18ヶ月後としていること、我が国の適用も、日局第二追補より前になることが予想されるため、早期の調和、公開が必要と思われる。

# Metal Impurities (CP: USP)

---

## USP <233> Elemental Impurities - Procedures

Second Supplement to USP 35-NF30

### Pharmacopeial Forum 40(2)

#### イントロダクション

元素(金属)不純物を評価するための測定操作法を記載  
2種類の測定法(ICP-AES及びICP-MS)について具体的に記載し、  
さらに他の測定法を用いる場合の検証法について記載している。

#### 代替法の使用

以下に代替法として認められるクライテリアを示している。

#### スペシエーション:

酸化状態の決定、有機化合物か複合体か等に関してはこの章では  
取り扱わない。

---

## 操作1(ICP-AES) and 操作2(ICP-MS)

**試料調製**      **記載が無い場合には適切な方法を選択する.**

直接溶解水溶液, 直接溶解有機溶媒,

間接溶解法 (密閉容器分解法) 操作例(試料0.5g+5mL酸+10mL酸)

(変法として, 科学的に妥当性を示せば, 溶出物を試料とすることができる)

## 操作1(ICP-AES)

**標準溶液1:** 目標規制値 2J の金属を含む溶液

**標準溶液2:** 目標規制値0.5Jの金属を含む溶液を同率希釈

**試料原液:** 原液

**試験溶液:** 2J(1.5J)の以下濃度の金属を含むように希釈

**ブランク:** マッチングマトリックスのブランク溶液

**モード:**ICP , **検出器:**光学検出系, **洗浄:**希釈液

**システム適合性**

**ドリフト:** 試験前後で標準溶液1の測定値を比較するとき、その差は20%以下  
塩成分が多い場合には試料導入前に系を洗浄する(60秒以上)

**分析:** 機器メーカーのプログラム、波長等に従う。

試料量を基に、試験結果を計算して報告する。

---

## 操作2(ICP-MS)

### ほぼICP-AESと同様

(マトリックス干渉を補正する適切な測定がなされなくてはならない)

### 代替試験のバリデーション

規定された方法が適用できない場合は、代替え法を適用できる。  
代替法はバリデートされ、規定された方法と同等であることが必要。

### 限度試験

#### 検出感度:

標準溶液: 限度値を含む溶液, 試料溶液1: 限度値をスパイク,  
試料溶液2: 限度値の80%をスパイク

非機器測定: 試料溶液1は標準溶液と同等かそれ以上の値を与える。  
試料溶液2は試料溶液1よりも小さい値を与える。

機器測定: 試料溶液の3回測定の平均値は、標準溶液の値±15%以内。  
試料溶液2は試料溶液1よりも小さい値を与える。

繰返し精度: 対象元素の目標値を添加した6個の試料のRSD20%以下

特異性: 他の元素が共存し、マトリックス組成の試料中で確認できる

### 定量試験

正確さ: 50~150% 添加の回収率が70~150%である。

繰返し精度, 頑健性: (測定日, 機器, 担当者) RSD20% 以下, 特異性 同上



# Appendix

## (用語の定義)

---

**酸:** 超高純度硝酸, 硫酸, 塩酸, フッ化水素酸, 王水

**王水:** 王水は濃塩酸と硝酸の混合液で, 典型的な混合比は3:1か4:1である.

**マッチングマトリックス:** 試料溶液の溶媒組成が同じ溶液, 水溶液の場合は, マッチングマトリックスは, 同一の酸を用い, 酸濃度は同程度, 水銀安定化剤等は双方の溶液に添加する.

**対象金属:** , **目標規制値:** , **目標濃度:** ,

**J:** 装置で測定できるように適切に希釈された規制値での対象元素の濃度.

例えば, 対象元素が経口製剤中の鉛, ヒ素の場合, 一日摂取量を 10 g/dayとすると, ICP-MSを用いる場合, 目標規制濃度は, それぞれ 0.5  $\mu\text{g/g}$ .

1.5  $\mu\text{g/g}$  であるが, ICP-MS のこれらの元素で直線性が得られる範囲は0.01 ng/mL から 0.1 mg/mL であり, 少なくとも100倍希釈が必要である. Jは, それぞれ 鉛で5 ng, ヒ素で15 ng/mL である.

**適切な標準物質:** 適切な標準物質が規定されている場合には, 国家計量機関 (a national metrology institute (NMI))から供給される認証標準物質 (CRM) または, NMIからのCRMにトレーサブルな標準物質を用いる. NMIの例として, 米国のthe National Institute of Standards and Technologyがある.

---

# 試料調製： 科学的に妥当性を示せば、 溶出物を試料とすることができる

## 酸化チタン\*

日局	硫酸水素カリウムで融解	鉛 60ppm以下
Ph.Eur.	0.5N塩酸で煮沸・浸出	重金属 20ppm以下
CFR2	0.5N塩酸で煮沸・浸出	鉛 10ppm以下

## ケイ酸マグネシウムアルミニウム\*

NF	希塩酸で煮沸・浸出	鉛 15ppm以下
Ph.Eur.	希塩酸で煮沸・浸出	鉛 15ppm以下
薬添規	希塩酸で煮沸・浸出	重金属30ppm以下

## カオリン

日局	希塩酸で煮沸・浸出	重金属50ppm以下
Ph.Eur.	希塩酸で煮沸・浸出	重金属50ppm以下
USP		鉛10ppm以下

## 日局医薬品各条で個別金属規格設定のあるもの？

ジクロフェナミド	セレン	30ppm以下
プレドニゾロン	セレン	30ppm以下

\*第15回医薬品品質フォーラムシンポジウム,小笠原由明先生のスライドから改変

Table A2.1 元素不純物のPDE値<sup>1</sup>

	金属	PDE(μg/day)				金属	PDE(μg/day)		
		経口	注射剤	吸入			経口製	注射剤	吸入
クラス1	Cd	5	2	2	クラス3	Se	150	80	130
	Pb	5	5	5		Ag	150	10	7
	As	15	15	2		Pt	100	10	1
	Hg	30	3	1		Li	550	250	25
クラス2A	Co	50	5	3	Sb	1200	90	20	
	V	100	10	1	Ba	1400	700	300	
	Ni	200	20	5	Mo	3000	1500	10	
クラス2B	Tl	8	8	8	Cu	3000	300	30	
	Au	100	100	1	Sn	6000	600	60	
	Pd	100	10	1	Cr	11000	1100	3	
	Ir	100	10	1					
	Os	100	10	1					
	Rh	100	10	1					
	Ru	100	10	1					

<sup>1</sup> 表中のPDE値は、有効数字1または2桁に丸めた(μg/day)。10より小さいPDE値は、1桁とし、近い値に丸めた。10より大きなPDE値は1桁目は0か5に丸めた。

<sup>2</sup> 分類はセクション4に定義されている。

# 5 元素不純物の評価及び管理

## 5.3 評価—潜在的な元素不純物の特定

---

意図的に添加した触媒又は試薬に由来する元素不純物:

元素が意図的に添加された場合、リスクアセスメントの対象に含めなければならない。ここに分類される元素不純物は既知で、元素を制御するための管理戦略は容易である。

原薬や添加剤に存在する可能性のある元素不純物

意図的な添加ではなく、元素不純物が原薬や添加剤中に存在する可能性がある。これらの元素が製剤中に混入する可能性をリスクアセスメントに反映させる。

経口剤では、**クラス1とクラス2A**の元素不純物を含む可能性を評価する。

注射剤や吸入剤では、**クラス1, クラス2A, クラス3**の元素を含む可能性を評価する必要がある。

製造設備由来の元素不純物

評価すべき元素不純物は、**製剤の製造**に使用される設備に依存する。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。この元素の混入に関する評価は、**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。

---

# 日局における添加剤の元素不純物の規格の例

---

## 鉱物性の添加剤（例えば タルク や 酸化チタンなど）

濃度は低いですが、考慮すべき元素（例えば ヒ素 や 鉛など）が含まれていることが知られている。

### 日局における規格（いずれも値以下）

酸化チタン 鉛:60ppm, ヒ素10ppm

タルク(調和) 鉛:10ppm, ヒ素4ppm

カオリン 重金属50ppm以下

ベントナイト 重金属50ppm以下, ヒ素2ppm (鉛40ppm, ヒ素5ppm) (重金属50ppm)

### (USP規格)

(ヒ素1ppm)

(鉛10ppm)

(鉛10ppm)

### (Ph.Eur.規格)

(ヒ素5ppm, 重金属20ppm)

(鉛10ppm)

(重金属50ppm)

- ・元素不純物の量を減らすことが難しい場合が多いため、比較的大きな数値規格設定
- ・採取された土壌の場所の違いや。同じ場所であっても含量が変動する場合がある
- ・鉛の個別規格が設定されているのは日局ではこの二つのみ。
- ・多局では、より多くの添加物に個別金属規格が設定されている。

USPでは、ヒドロキシプロピルセルロース 鉛 10ppm (Ph.Eur. 重金属20ppm)

ステアリン酸マグネシウム 鉛 10ppm, Cd 3ppm, Ni 5ppm)

日局では どちらも重金属20ppm

---

# USP規格に適合するステアリン酸マグネシウム使用例

---

USP, EP では、個別金属の規格が設定されている。 日局は重金属試験。

鉛	10ppm	(PDE 5 $\mu$ g/day)
カドミニウム	3ppm	(PDE 5 $\mu$ g/day)
ニッケル	5ppm	(PDE 200 $\mu$ g/day)

オプション1 鉛, カドミニウムでは, 一日摂取量10gとすると  
5( $\mu$ g/day) / 10(g)/dayとなるため濃度は  
0.5ppm以下でなければならないが規格の方が大きい。  
ニッケルでは, 200( $\mu$ g/day) / 10(g)/dayでは, 20ppm以下で  
規格値で達成されている。

オプション2a 規格の高い鉛で, 5( $\mu$ g/day)/10ppm で,  
製剤の一日摂取量が0.5g 以下であればPDE以下となる。  
なお, カドミニウムでは, 5( $\mu$ g/day)/3ppm で,  
製剤の一日摂取量が1.7g 以下であればPDE以下となる。

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値程度**となる。

---

# 日局各条での例：ゼラチン

JP16一部改正(平成25年5月)で改訂 (調和年月:2012年11月)

## (2) 鉄

.....

試料溶液及び標準溶液につき、次の条件で原子吸光光度法<2.23>の標準添加法により試験を行い鉄の含量を求めるとき、30 ppm以下である。

## (3) クロム

.....

原子吸光光度法<2.23>の標準添加法により試験を行いクロムの含量を求めるとき、10ppm以下である。

## (4) 亜鉛

.....

原子吸光光度法<2.23>の標準添加法により試験を行い亜鉛の含量を求めるとき、30 ppm以下である。

ゼラチンハードカプセルの質量:0.05~0.1g程度

Cr(3価): PDE 11000 $\mu$ g/day 経口固形製剤, カプセル中のCrが3価である場合には、カプセル部分のゼラチンの質量を 0.1g とすると、10ppm以下の規格に適合していると、一日3回飲む場合、 $10 \times 0.1 \times 3 = 3 \mu\text{g/day}$  であるので、規格に適合しているゼラチン由来のクロムは問題にならない量である。

(6価クロムはQ3D対象外☺ 参考:6価クロムの食品安全委員会清涼水基準0.05mg/L, WHO水道水基準0.05mg/L)

# Q3Dに関連する USPの状況

- 現行 一般試験法<232> Elemental Impurities—Limits と <233> ELEMENTAL IMPURITIES—PROCEDURES は、Pharmacopoeial Forum 39(1) で、2014年5月1日から発効するとされていたが、適用は延期された。
- その後、ICH Q3D Step2に基づいて改訂された <232> <233> が、Pharmacopoeial Forum 40(2) に掲載された。
- 2014年10月 : さらに<232> <233>を、the ICH Q3D Step 4の規制値に合わせて改訂する。
- 2014年11月、2014年12月 最終的な<232> <233>は、2015年6月に The Second Supplement to USP 38-NF33に収載し、<231>Heavy Metalsの削除と共に、2015年12月1日に適用予定
- 2015年1月 2018年1月1日に改正<232> <233>を適用する。  
それまでは<231>によることができると規定する予定。



# Q3Dに関連する Ph.Eur.の状況

---

- 2014年7月に、the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) は現行の EMA Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents の、2014年9月1日から予定されていた既存薬への適用を延期した。
- 現行の5.20 Metal catalyst or metal reagent residues は、Q3Dガイドラインに置き換えられる。
- ICHガイドラインで影響を受ける各条リストが2015年1月に発表され、その改訂医薬品各条は 9th edition (2017年1月1日) に収載予定。  
(3月の段階で、各条リスト公表の情報が得られていない)

# 最後に: 今後の日局とQ3D

---

日局におけるQ3Dの取り扱い、はまだ未定  
ガイドラインのあり方はQ3Cと類似している

現在、Q3Cは17局においてガイドライン本文の抜粋と分析法を一般試験法として収載し、新薬以外にも適用する方向にある。

Q3Dは他極では36ヶ月経過後、随時既存薬にも適用される。

試験法はPDGにより調和後、一般試験法として収載される予定。  
Q3Dガイドライン本体も今後収載を検討される可能性がある。

ご静聴ありがとうございました。

---