

医薬品の元素不純物分析（ICH Q3D）

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において新医薬品に対する元素不純物ガイドライン（Q3D）が厚生労働省より発表され、2017年4月以降に承認申請される新医薬品（新製剤）が適応対象となりました。ICH Q3D では表 1 の元素が評価対象となり、元素毎に PDE 値*1 が設定されています。分析においては管理閾値（PDE 値の 30%）を精度良く分析する事が求められており、確かな前処理技術と、ICP/MS による精度の高い微量金属分析技術が要求されます。

*1) PDE 値 ($\mu\text{g/day}$) ; 1日に許容される摂取限度値

表 1 ICH Q3D 評価対象元素

クラス	元素	リスクアセスメントの有無
1	As、Cd、Hg、Pb	必要
2A	Co、Ni、V	必要
2B	Ag、Au、Tl、Pd、Pt、 Ir、Os、Rh、Ru、Se、	意図的に添加した場合に評価要
3	Sb、Ba、Li、Cr、Cu、 Sn、Mo	注射剤、吸入剤で評価要



図 1 ICP/MS 装置 Agilent 7900

【バリデーション計画】

ICH Q3D で評価が必須であるクラス 1、クラス 2A の As、Cd、Hg、Pb、Co、V、Ni の 7 元素について、市販の経口製剤を用い、マイクロウェーブ分解-ICP/MS 法（装置写真図 1、2）により、USP<233> に準拠したバリデーションを実施しました。PDE 値より、製剤の 1 日最大摂取量を 10g として換算し、評価対象元素の濃度限度値 J を算出しました。各元素の J の値を表 2 に示します。

$$J (\mu\text{g/g}) = \text{PDE} (\mu\text{g/day}) / \text{1日の最大摂取量} (\text{g/day})$$

表 2 クラス 1・2A 濃度限度値 J ($\mu\text{g/g}$)

元素	As	Cd	Hg	Pb	Co	V	Ni
J	1.5	0.5	3	0.5	5	10	20

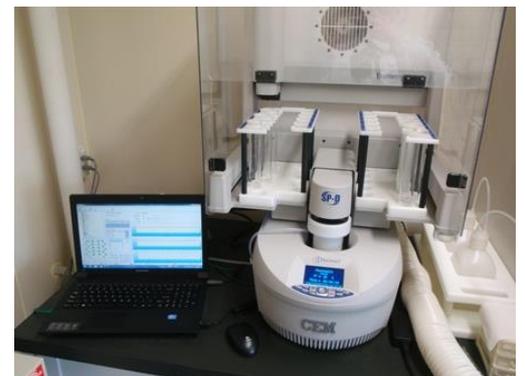


図 2 マイクロウェーブ分解装置 Discover SP-D80

濃度限度値の 1/10 を目標定量下限として、9 項目のバリデーションを実施しました。バリデーション計画を表 3 に示します。

表 3-1 バリデーション計画

項目	評価方法
真度	0.1J~1.5J の範囲で添加試料 (n=3) を調製し、添加回収率を求める。 判定基準：添加回収率が 70-120%
併行精度	1J の添加試料 (n=6) を調製し、相対標準偏差を求める。 判定基準：相対標準偏差が 20%以下
室内再現精度	試験日時を変更し、1J の添加試料 (2 日間 n=12) を調製し、相対標準偏差を求める。 判定基準：相対標準偏差が 20%以下
特異性	1J の添加試料 (n=3) にナトリウム・カリウム・カルシウム・マグネシウムを 100ppm 加えた時の回収率を求める。判定基準：添加回収率が 70-120%
直線性	6 水準以上の標準液での回帰直線の相関係数を求める。 判定基準：相関係数が 0.999 以上

表 3-2 バリデーション計画

項目	評価方法
定量下限	操作ブランク 10 回繰返して測定し、標準偏差 (σ) より定量下限値を求める。 定量下限 = 10σ / 検量線の傾き 判定基準 : 0.1J 以下
範囲	直線性、真度、精度及び定量下限が保証された範囲内であること。 判定基準 : 0.1J ~ 1.5J の範囲
システム適合性	0.1J の標準溶液を 6 回繰返して測定し、相対標準偏差を求める。 判定基準 : 相対標準偏差が 3% 以下
溶液の安定性	1J の添加試料調製 48 時間後と 1J の標準溶液との残存率を求める。 判定基準 : 残存率が 80-120%

【バリデーション結果】

バリデーション 9 項目の結果を表 4 および表 5 に示します。全ての項目において良好な結果が得られました。

表 4 真度・併行精度・室内再現精度・特異性

元素	真度				併行精度	室内再現精度	特異性
	添加回収率 (%)				RSD (%)	RSD (%)	回収率 (%)
	0.1J 添加	0.5J 添加	1J 添加	1.5J 添加	1J 添加	1J 添加	1J 添加
Cd	110	102	103	103	0.4	1.4	103
Pb	108	100	101	103	0.6	1.1	103
As	108	100	98	97	2.1	3.6	94
Hg	112	107	107	107	0.3	2.6	106
Co	95	89	90	91	0.6	1.3	91
V	104	97	97	97	0.7	0.6	96
Ni	92	88	89	91	0.5	1.1	91
判定基準	70-120				≤ 20	≤ 20	70-120

表 5 直線性・定量下限・範囲・システム適合性・溶液の安定性

元素	直線性	定量下限	範囲	システム適合性	溶液の安定性
	相関係数	($\mu\text{g/g}$)	(%)	RSD (%)	残存率 (%)
Cd	0.9999	0.01J 以下	0.1J-1.5J	0.7	108
Pb	0.9999	0.01J 以下	0.1J-1.5J	0.4	109
As	0.9999	0.01J 以下	0.1J-1.5J	0.6	104
Hg	1.0000	0.01J 以下	0.1J-1.5J	0.3	103
Co	0.9999	0.02J	0.1J-1.5J	0.4	91
V	0.9999	0.02J	0.1J-1.5J	0.4	102
Ni	0.9999	0.01J	0.1J-1.5J	0.4	92
判定基準	0.999 以上	0.1J 以下	0.1J-1.5J	≤ 3	80-120

【まとめ】

GMP*2 に要求される品質管理体制の元、ICP/MS による医薬品（原薬、中間体、製剤）の元素不純物分析を実施します。本分析においては、医薬品毎に成分が異なるため、適切な前処理方法の選定と、内部標準の選択等による ICP/MS の最適条件化が鍵となります。確かな分析技術で最適分析条件を見つけ分析を実施します。

各医薬品のバリデーション試験や、一斉スクリーニング分析（Li~U 70 元素）、ICP/AES 法による分析も実施しますので、御相談ください。

*2) GMP (Good Manufacturing Practice) : 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準