

医薬品の元素不純物ガイドライン(ICH Q3D)と ICP-MS:分析担当者の立場から見た現状

Guideline for elemental impurities (ICH Q3D) and ICP-MS: current status from an analytical chemist's perspective

一ノ瀬 尊之 Takayuki Ichinose (Research Associate)

株式会社東レリサーチセンター 無機分析化学研究部 主任研究員
Inorganic Analysis Laboratories, Toray Research Center, Inc.

大塚 達哉 Tatsuya Otsuka (Senior Research Chemist)

株式会社東レリサーチセンター 無機分析化学研究部 研究員
Inorganic Analysis Laboratories, Toray Research Center, Inc.

キーワード ■■ 元素不純物、ICP-MS、バリデーション

01

はじめに

現在、周期表には110を超える元素が存在している。これら元素のなかで半分以上を占めているのが金属元素であるが、金属元素と生体の関わりについては、必須性と有害性が共に指摘されている。生体に役立っている元素は必須元素と言われ、カルシウム、リンなど、体の構成となる元素、ナトリウム、カリウムなどの電解質元素、鉄、亜鉛、銅、セレンなど、主として体の機能に関わる微量元素が知られている。とくに微量元素と生体の関わりに関する研究は、分析化学の進歩と共に、21世紀初頭に提唱されたメタロミクスとして、ゲノミクス、プロテオミクス等のいわゆるオミクス研究の一端を担うまで発展した。一方、金属元素の有害性については、過去に産業活動を優先した結果、大きな健康被害をもたらした公害病や、食品混入事件の原因だったことからわかるとおり、元素によっては重篤な疾病を引き起こすことが知られている。とくに、ビッグ4と呼ばれているカドミウム、鉛、ヒ素、水銀の4元素は人体への影響が大きい元素である。

医薬品の安全性を確保する目的としても、これら有害金属元素を管理することは重要であるため、古くから各極の薬局方で規定された重金属試験法により評価してきた。この重金属試験法は、硫化物により呈色させた金属性混在物を鉛の量として表す限度試験であり、規定量の鉛を含む比較液との色の濃さによって、目視で判定が行われる。近年になり、この試験法は、各々の元素に特異的な方法でないこと、定量性に欠けること、また、その規格値は必ずしも毒性に基づいたものでないことなど、種々の課題が指摘されるようになった。これは、毒性学の観点から、微量の曝露でも重篤な副作用の原因となることが明らかとなってきたこと、分析機器の発展により、高感度かつ多元素同時分析が

可能となってきたことが大きく寄与している。なお、溶液分光分析法としての無機元素分析は、原子吸光分析法(AAS: Atomic Absorption Spectrometry)の誕生から、多元素同時分析が可能となるICP(Inductively Coupled Plasma: 誘導結合プラズマ)の出現、さらに、高感度な質量分析計との組み合わせにより、爆発的な発展を続けている。

本稿では、このような背景を踏まえ、医薬品規制調和国際会議(ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)において制定された医薬品の「元素不純物ガイドライン: Q3D」(Guideline for Elemental Impurities: Q3D)について、その内容と最新動向を概説する。また、医薬品の品質管理手法としては比較的新しいICP-MSについて、元素不純物ガイドラインが施行されたここ数年間の動向を、一分析担当者の視点から紹介したい。

02

重金属試験法からQ3Dガイドライン作成へ

上述した重金属試験法は100年以上前に開発された方法であり、1905年に米国薬局方(USP: United States Pharmacopeia)の一般試験法 <231> Heavy Metalsとして採用された。日本薬局方(JP: Japanese Pharmacopoeia)では、戦後USPを取り込んで大改訂を行った第六改正日本薬局方(1951年3月1日)に、本試験法の記載が見られる。

現在の日本薬局方における1.07 重金属試験法は、酸性で硫化ナトリウム試液によって呈色する金属性混在物を鉛の量として表す限度試験であり、解説書によると、対象元素はpH3.0~3.5で黄色~褐黒色の不溶性硫化物を生成するPb, Bi, Cu, Cd,

Sb, Sn, Hgなどの有害性重金属]となっている。前処理法には第1法から第4法までが記載されているが、第1法を除き、試料を強熱し、灰化を行うものである。目視による判定が規定されているが、解説書にも記載があるとおり、現在は紫外可視吸光度測定法により、波長400nmで測定することが多い。重金属の限度値は、医薬品各条に記載されているが、鉛としての総量で5、10または20ppmとなっている。なお、欧州や米国の重金属試験法では、試薬としてチオアセトアミドを用いる点や、強熱温度に違いは見られるものの、同様の目視による限度試験が規定されている。前述したとおり、この重金属試験法では、Hg, Asなどの揮発性元素や、合成過程で触媒として用いられるRu, Pd, Ptなどの元素を評価できていないことが指摘されるようになり¹⁾、その限度値も、個々の元素の毒性から設定されたものではなかった。

このような状況の中、2008年にEMA(European Medicines Agency)から、"Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts"が発出され、また、2009年にはUSPから<232> Elemental Impurities-Limitsおよび<233> Elemental Impurities-Proceduresがドラフトとして提案された^{2,3)}。このことを受け、2009年11月にICHの新たなトピックスとしてQ3D(元素不純物)が決定された。なお、EMAの提案は、後の2012年に、欧州薬局方(EP: The European Pharmacopoeia)の2.4.20. Determination of Metal Catalyst or Metal Reagent Residuesおよび5.20. Metal Catalyst or Metal Reagent Residuesに掲載された。これは、その表題のとおり主に触媒として用いる金属元素(Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os, Mo, Ni, Cr, V, Cu, Mn, Fe, Zn)を対象としたものであった。一方、USPの対象元素はCd, Pb, As, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Cr, Mo, Ni, V, Cuの15元素であり、金属触媒に加え、ビッグ4や天然物由来の元素が含まれていた。これらの規定では、現Q3Dガイドラインと同様、各元素の許容一日曝露量(PDE: Permitted Daily Exposure)が、経口、注射、吸入の各投与経路について定められていたが、各極でPDE値が異なっており、対応に差が見られていた。

Q3Dガイドラインは、2013年にはステップ3となり、日本では2013年10月4日~11月29日の期間でパブリックコメント募集が行われた。その後、2014年12月16日にステップ4として公表され、2015年9月30日に「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」⁴⁾として発出された。

なお、上述のEPとUSPの規定は、Q3Dガイドラインに先んじて制定されたものの、その適用は延期され、各極におけるQ3Dガイドライン適用後、Q3Dと内容を合わせる形で改正されている。重金属試験法について言及すると、EPの2.4.8. Heavy Metalsは、動物にしか使用しない原薬に適用するための試験法として、引き続き残されてはいるものの、医薬品の各条からは、その記載が削除された。USPでは、2018年1月1日をもって一般試験法<231> Heavy Metals そのものが削除され、100年以上にわたったその役割を終えた。日本薬局方における1.07 重金属試験法は、医薬品だけでなく、多方面で使用されていることから、削除される方向にはない。

03 Q3Dガイドラインの概要

次に、Q3Dガイドラインを簡単に解説する。Q3Dガイドラインでは、Cd, Pb, As, Hgのビッグ4と呼ばれる元素や、Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Ptの白金族元素を含めた24元素が対象となっている。これらの元素は、それぞれの毒性により分類されており(表1)、各元素の許容限度値がPDEとして表され、学術データを元に設定されている。PDEとは、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である。また、スペシエーション(化学形態間の分布)についても言及されている。Q3Dガイドラインの安全性評価は、製剤中に残留する可能性が高い形態を考慮したものである。よって、AsおよびHgはそれぞれ無機ヒ素および無機水銀を想定したものであり、Crについては毒性の高いCr(VI)ではなく、Cr(III)の毒性情報に基づいたものであることに注意されたい。有機水銀と無機水銀、有機ヒ素と無機ヒ素では、それぞれ毒性が異なることが知られている。

表1 Q3Dガイドラインの元素の分類

クラス1	Cd, Pb, As, Hg (Big4と呼ばれる)	毒性が強く、意図的使用はあまり無く、鉱物性添加剤などに由来することが考えられ、リスクアセスメント評価が重要だが、必ず試験することを求めている → 全ての投与経路でアセスメントが必要
クラス2A	Co, V, Ni	医薬品中に存在する可能性が高く、すべての投与経路で評価が重要なもの → 天然物からの混入の可能性がありアセスメントが必要
クラス2B	Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt	天然に存在する可能性が低く、意図的に添加された場合にのみ評価が必要なもの → 製造工程で使用された場合アセスメントが必要
クラス3	Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr	比較的毒性が低く、PDEが500μg/day以上で、経口製剤では評価を必要とされないが、注射剤、吸入剤では評価が必要なもの → 経口投与以外でアセスメントが必要
その他の検討元素	Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn	ガイドライン作成時に評価を実施し、毒性が低いためPDE値を設定しなかった元素で、他のガイドラインや各局の規制、最終製品の品質を考慮するもの

表2に、Q3Dガイドラインの元素不純物のクラス分類、PDE値、オプション1の許容濃度限度値を示す。オプション1とは、PDE値から製剤またはその構成成分中の濃度への換算方法のひとつであり、一日摂取量が10gを超えない製剤における、製剤構成成分に共通の許容目標元素濃度を算出するものである。その他、オプション2aおよび2bは一日摂取量が規定されている製剤に対するもの、オプション3は最終製品を対象としたものとして規定されているが、詳しくはガイドラインを参照いただきたい。表中、太赤字で示した元素は、経口、注射、吸入の各投与経路におけるリスクアセスメントにおいて、意図的に添加されない場合に考慮すべき元素を示している。なお、表中Cdの吸入剤PDEは、改正Q3D(R1)の値を記載した。この改正は、根拠論文に誤りが見つかったため、PDE値が2μg/dayから3μg/dayに変更されたものである(2019年10月ステップ4)。

Q3Dガイドラインでは、対象となる元素不純物についてのリスクアセスメントを求めているが、必ずしも元素不純物の測定

表2 元素不純物のクラス分類、PDE値及び許容濃度限度値 (オプション1)

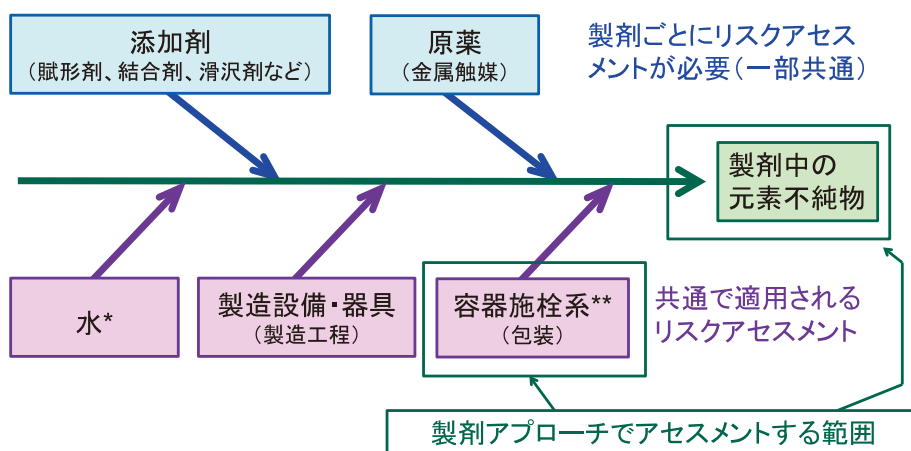
元素	クラス	PDE値(μg/day)			許容濃度限度値(μg/g)		
		経口製剤	注射剤	吸入剤	経口製剤	注射剤	吸入剤
Cd	I	5	2	3	0.5	0.2	0.3
Pb	I	5	5	5	0.5	0.5	0.5
As	I	15	15	2	1.5	1.5	0.2
Hg	I	30	3	1	3	0.3	0.1
Co	2A	50	5	3	5	0.5	0.3
V	2A	100	10	1	10	1	0.1
Ni	2A	200	20	5	20	2	0.5
Tl	2B	8	8	8	0.8	0.8	0.8
Au	2B	100	100	1	10	10	0.1
Pd	2B	100	10	1	10	1	0.1
Ir	2B	100	10	1	10	1	0.1
Os	2B	100	10	1	10	1	0.1
Rh	2B	100	10	1	10	1	0.1
Ru	2B	100	10	1	10	1	0.1
Se	2B	150	80	130	15	8	13
Ag	2B	150	10	7	15	1	0.7
Pt	2B	100	10	1	10	1	0.1
Li	3	550	250	25	55	25	2.5
Sb	3	1,200	90	20	120	9	2
Ba	3	1,400	700	300	140	70	30
Mo	3	3,000	1,500	10	300	150	1
Cu	3	3,000	300	30	300	30	3
Sn	3	6,000	600	60	600	60	6
Cr	3	11,000	1,100	3	1,100	110	0.3

(定量)を必要としているわけではない。データベースや公表文献などの入手可能な情報を元に、含有されていると考えられる元素不純物量をまとめ、予想される元素不純物量を推定し、アセスメントした結果を文書化すればよいとされている。しかしながら、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なく、容器施栓系、製造設備・器具など多岐にわたる。図1には、Q3Dガイドラインに示されている元素不純物の潜在的な起源の図を一部改編して示している。図中上段に示した添加剤

および原薬は、製剤ごとにリスクアセスメントが必要であるが、下段に示した水、製造設備・器具、容器施栓系は種々の製剤共通に適用できる要素であることを示している。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は「構成成分アプローチ」と言われ、評価しなければならない製剤が多い場合に有利である。また、製剤のライフサイクルマネジメントにおいて、その一部で変更が生じた場合でも、変更された要素のみを再評価することで対応できる。そのため、欧州のQ3D実行ガイドライン⁵⁾では、構成成分アプローチを推奨している。しかし、構成成分によっては元素不純物情報が得られないなど、これらの要素すべてをアセスメントすることは容易ではない。よって、最終製品の分析で評価する手段(製剤アプローチ)も有力な選択肢である。なお、固形製剤では、その包装資材から金属が溶出する可能性は非常に低いため、容器施栓系を評価する必要はないとされている。

また、Q3Dでは各極間共通の理解を促進させるため、ガイドライン公開後にトレーニングマテリアルが作成された。ガイドライン本文に含めることができない詳細な内容、例えば、経口、注射、吸入以外の投与経路、Q3Dに含まれない元素の許容レベルの算出、ケーススタディなどについて記載されている。

一般的な経口錠剤は、合成して得た原薬の粉末に、賦形剤、結合剤、崩壊剤などを加えて均一な混合物とし、打錠機によって圧縮成型した後、コーティング、包装を経て製造される。構成成分アプローチでは、これらのすべてが評価対象となるが、元素不純物の混入起源として重要な要素は、原薬とある種の添加剤である。原薬の合成過程において、とくにその最終段階で金属触媒が用いられる場合は、それが残留している可能性が高いため、必ず評価しなければならない⁵⁾。また、その合成工程は、混合や打錠の工程と比較して厳しい条件を伴うことが多いため、設備からの混入が起こり得る可能性が一番高い。一方、添加剤では、タルク、酸化チタンなど、天然由来の鉱物性添加剤は、ビッグ4も含めた元素不純物を含む可能性が高く、また、採掘場所などの違いによって



*精製水、注射用水は公定書の水の品質要件に従えばよい
 **経口固形製剤と包装資材との相互作用は基本的に無視できる
 それ以外は評価が必要(E & L試験など)

図1 元素不純物の潜在的な起源

含有量のバラつきが大きいことが指摘されている⁶⁾。

PDE値は、ヒトが曝露される量、すなわち製剤が含有する不純物量に対して設定されていることから、元素不純物管理の責任は、製剤のMAH(Marketing Authorization Holders: 日本では製造販売業者)にあるとされている。よって、マスターファイル(MF)制度を利用しない限り、原薬メーカーに直接的責任はない。しかし、多くはMAHからの要請により、何らかの保証を行わなければならない。このことは、添加剤メーカーにとっても事情は同じである。

なお、Q3Dガイドラインでは、設定PDE値の30%を管理閾値と定義し、製剤中元素不純物の合計が一貫して設定PDE値の30%を超えないと予想される場合においては、さらなる管理は必要とされないと記載されている。よって、管理閾値を超えないことを申請時点で示し、以降は規格として設定しない、すなわち元素不純物の出荷試験は行わないという管理戦略を取るMAHが多いと思われる。

04 元素不純物の一般試験法

Q3Dガイドラインには、元素不純物の量を測定するためには、個々の元素不純物に対して特異性のある試験法を用いるべきであり、薬局方収載の試験法または適切な代替法を使用すべきであると記載されている。Q3Dガイドライン制定後しばらくの間、元素不純物に対する試験法として、USPには<233> Elemental

Impurities-Proceduresが、EPには2.4.20. Determination of Elemental Impuritiesがそれぞれ収載されており、日本にはこれに相当する規定がない状況が続いていたが、2019年6月28日に施行された第十七改正日本薬局方第二追補に、一般試験法2.66「元素不純物試験法」および参考情報「製剤中の元素不純物の管理」が収載された。国際調和としては、日米欧三薬局方検討会議(PDG: Pharmacopoeial Discussion Group)において、「G-07 Elemental Impurities」とした試験法が作成中であるが、JP 2.66 元素不純物試験法は、USPやEPよりも遅れて発出されたことから、現行のPDG案に近いものであると思われる。

JP 2.66 元素不純物試験法の内容は、種々の試料調製法と、分析手順1としてICP発光分光分析法(ICP-OES: Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry)、分析手順2としてICP質量分析法(ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)が定められている。しかし、操作の詳細についての記載はなく、別途実施者が定める必要がある。JP 2.66には、定めた試験法に対するバリデーション要件が、限度試験と定量試験についてそれぞれ規定されている。試料中の目標限度値(Target limit)もしくは目標濃度(Target concentration)を、測定用に調製した試料溶液中の濃度に換算した値を「J」と定義し、一日用量が10g/dayの経口固形製剤について、鉛およびヒ素のケースが示されている。表3に、三薬局方の定量試験の概要を示した。JP 2.66は、USP <233>とEP 2.4.20.を包括したような内容となっている。

表3 元素不純物試験法 (定量試験) における三薬局方間比較

項目	内容	JP 2.66	USP <233>	EP 2.4.20.
特異性	適合基準	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ること。	他の目標元素やマトリックスの存在が想定される条件下において、明確に目標元素を測定し得る方法であること。真度と精度が適切であることで実証される(USP <1225>参照)。	共存し得る成分(キャリアガス、不純物、他の元素、マトリックスなど)の存在下で、測定対象元素を明確に評価できること。真度の評価基準を満たすことで実証される。
直線性(範囲)	標準溶液	ブランク、0.5J~1.5J/内で3濃度	ブランク、0.5J、1.5J	記載なし
	適合基準	真度の要件を満たすことにより示す		
真度	濃度	0.5J~1.5J/内の3濃度	0.5J ~1.5J/(濃度数の記載なし)	0.5J ~1.5J/内の3濃度
	分析数	各濃度3回		
	適合基準	各濃度における添加回収率の平均値が70~150%		
併行精度	濃度	1濃度(1J)または3濃度	1濃度(1J)	1濃度(1J)または3濃度
	分析数	6回(1濃度)または9回(3濃度×3回)	6回	6回(1濃度)または9回(3濃度×3回)
	適合基準	相対標準偏差が20%以下		
室内再現精度	条件	併行精度の分析を、分析日、装置、分析者のいずれか1つ以上を変えて、少なくとも1度再実施する。	異なる日、異なる装置、異なる分析者またはそれらの組み合わせで、併行精度試験を再実施する。	異なる日、異なる装置、異なる分析者で併行精度試験を行う。3条件のうち1条件のみ実施すればよい。
	濃度	1濃度(1J)または3濃度	1濃度(1J)	1濃度(1J)または3濃度
	分析数	12回(6回×2)または18回(3濃度×3回×2)	12回(6回×2)	12回(6回×2)または18回(3濃度×3回×2)
	適合基準	相対標準偏差が25%以下		
定量限界	濃度	0.5J以下	記載なし	真度を満たす最低濃度(J未満)
	適合基準	真度の評価基準に適合すること		

05

ICP-MSによる元素不純物分析

5-1 分析法の概要

Q3Dガイドライン対象の元素不純物を、十分な感度で定量するにはICP-MSが有効である。一般に、ICP-MSに導入する試料は、溶液化する必要があるため、溶媒に可溶な場合以外、乾式灰化法、湿式灰化法、マイクロ波酸分解法などの前処理法が使用される。湿式灰化法、マイクロ波酸分解法は、試料に酸を添加し、加熱しながら有機物の分解と金属元素の溶解を行うが、元素によってはこの過程において不溶性の化合物を形成したり、揮発性の形態となり損失してしまうことがあるため注意が必要である。表2に記載された元素では、As, Hg, Os, Ru, Se, Crが条件によっては揮散する可能性がある。マイクロ波酸分解法は、JP 2.66に記載されている密閉容器内分解に相当し、その名のとおり密閉した容器内で試料分解を行うため、外部からの汚染や揮発性元素の散逸を防ぐことができる。なお、Q3D対象元素では、AsおよびHgがガラス1元素として含まれていることから、マイクロ波酸分解法が有用である。以下に、マイクロ波酸分解法とICP-MSについて簡単に解説する。

5-2 マイクロ波酸分解法

マイクロ波酸分解法では、試料を分解容器に量り取り、適切な酸を添加した後、マイクロ波照射により直接加熱して分解する。有機物を分解する際、硝酸を用いることが第一選択であるが、硝酸のみで分解できない場合は、過酸化水素水や過塩素酸を補助的に加えることがある。ただし、これらの試薬は、多量の有機物に

作用させると爆発する危険があるため、使用には注意を要する。添加剤として、難溶性の酸化チタンや、タルク、カオリンなどのケイ酸化合物が含有されている場合、フッ化水素酸を同時に添加すると溶解可能となる。Pd, Ru, Ptなど白金族元素を十分に溶解させるためには塩酸を同時に添加するとよい。近年は、単一反応チャンバーを搭載し、多品種・多検体の同時処理が可能な装置も普及し始めている⁷⁾。

5-3 ICP-MSの多原子イオン干渉

ICP-MSでは、通常、プラス1価の単原子イオンを検出して分析するが、多原子で構成されるイオンの存在が問題となることがある。例えば、プラズマガスとして用いられるAr由来の $^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}^+$ や $^{40}\text{Ar}_2^+$ は、それぞれ $^{56}\text{Fe}^+$ や $^{80}\text{Se}^+$ と同重体となるため、これらの測定を妨害する。上記のような現象は多原子イオン干渉と呼ばれ、ICP-MS測定の際には十分に注意する必要がある。Q3Dガイドライン対象元素では、 $^{75}\text{As}^+$ に対する $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ 、 $^{51}\text{V}^+$ に対する $^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}^+$ 、 $^{111}\text{Cd}^+$ に対する $^{95}\text{Mo}^{16}\text{O}^+$ がよく知られている。

これら多原子イオンを除去するためには、コリジョン・リアクションセル(CRC: Collision Reaction Cell)法が有効である。CRC法は、イオンレンズ系内のセルに不活性ガスもしくは反応ガスを導入し、ガスとの衝突もしくは反応により、干渉する多原子イオンを除去する方法である。

ガス反応による多原子イオン除去の例として、図2に4vol%王水中の $^{75}\text{As}^+$ のICP-MSスペクトルを示す⁸⁾。反応ガスを使用しない標準モードでは、Asを含まない溶液においても $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ のピークが見られるが、反応ガスとしてアンモニアを用いたCRCモードでは $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ のピークは観測されず、ガスとの反応によ

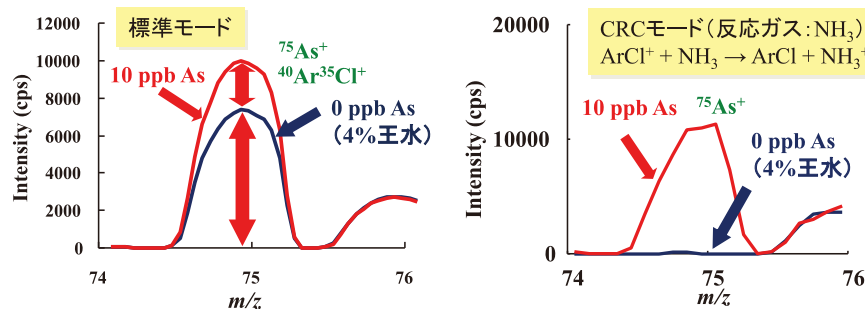


図2 4vol%王水中のAsのICP-MSスペクトル (標準モードとCRCモード)

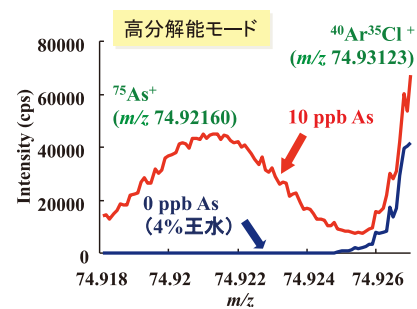


図3 4vol%王水中のAsのICP-SFMSスペクトル (R=10,000)

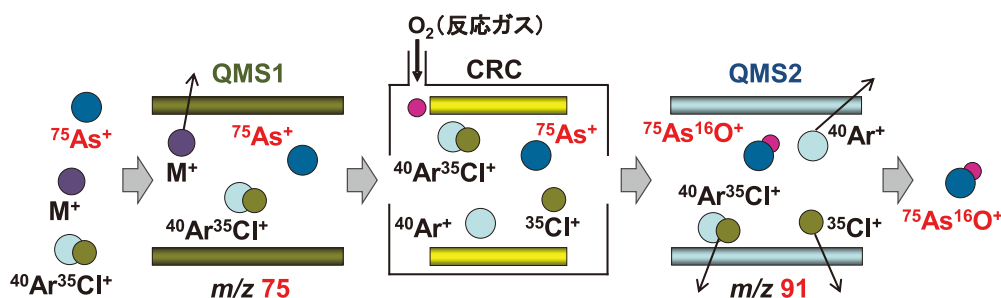


図4 ICP-MS/MSによるマシフト法の原理

り多原子イオンが除去できることがわかる。また、高分解能な磁場型二重収束質量分析計(ICP-SFMS: ICP Sector Field Mass Spectrometer)で分離して測定することも可能である。上述の $^{75}\text{As}^+$ では、 $^{75}\text{As}^+(m/z\ 74.92160)$ と $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+(m/z\ 74.93123)$ は、質量分解能 $R=10,000$ で分離でき(図3)、Asの定量が可能となる。

さらに、Asについては、タンデム四重極質量分析計(ICP-MS/MS)によるマスシフト法も有効である。ICP-MS/MSによるマスシフト法の原理を図4に示す⁹⁾。前段の四重極質量分析計(QMS1)で、 $^{75}\text{As}^+$ 、 $^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$ 、 $^{40}\text{Ca}^{35}\text{Cl}^+$ など、 m/z (質量電荷比)75のイオンのみが選択され、CRCに導入される。CRCに導入されたイオンは、セル内で酸素ガスと衝突・反応する。Asについては、プロダクトイオンとして $^{75}\text{As}^{16}\text{O}^+$ が生成するが、その反応性は他の多原子イオンとは異なるため、後段の四重極質量分析計(QMS2)により、マスシフトした $m/z\ 91$ で選択的に検出することができる。ICP-MS/MSでは、QMS1が $m/z\ 75$ 以外のすべてのイオンを除去するため、イオン選択性が飛躍的に向上する。ICP-SFMSでは、質量分解能を上げることによる感度低下が避けられないが、ICP-MS/MSのマスシフト法では、より高感度に測定可能である⁹⁾。

06 ICP-MSによるバリデーション実施例

ここでは、経口製剤を例としたバリデーション実施例を示す¹⁰⁾。試料には市販の錠剤を用い、対象元素はクラス1、2AおよびPdを含めた8元素とした。前処理はマイクロ波酸分解法を用い、AsおよびVの測定には四重極型ICP-MSのCRC法を用いた。許容濃度限度値は、一日最大摂取量を10gとした製剤アプローチを適用した。各元素の許容濃度限度値は表2と同じである。バリデーションとしては、許容濃度限度値に対して10~150%の範囲(10, 30, 100, 150%)で添加試料を調製し、真度は各水準における添加回収率($n=3$ の平均値)、併行精度は100%添加試料($n=6$)の相対標準偏差を求めて評価した。真度および併行精度のいずれも評価基準を満たし(表4)、許容濃度限度値の10%濃度を定量限界とする試験法を確立した。よって、本法を用いることにより、管理閾値(30%)に対する評価が十分可能である。

表4 経口製剤のバリデーション実施例

クラス	元素	添加回収率(%)				RSD(%)
		10% 添加試料	30% 添加試料	100% 添加試料	150% 添加試料	100% 添加試料
I	Cd	80	102	100	101	2
	Pb	101	99	100	100	3
	As	98	97	94	96	3
	Hg	100	99	99	99	3
2A	Co	101	99	102	100	3
	V	91	95	92	93	2
	Ni	97	100	102	101	3
2B	Pd	99	98	102	100	3

07 各極におけるQ3D適用状況と最新動向

各極における元素不純物ガイドラインの適用状況について述べる。欧州および米国では、2016年6月より新製剤への適用が開始された。日本では遅れることおよそ10ヵ月後の2017年4月1日から新製剤への適用が開始された。既存製剤への適用については、2014年12月16日のステップ4ガイドライン公表後36ヵ月間は期待されることがガイドラインに明記されていたこともあり、欧州では2017年12月より市場の全製剤に、米国では2018年1月よりすべての製剤へ開始された。一方、日本の適用状況について述べると、前述の日本で発出されたガイドライン⁴⁾には、新原薬を用いた製剤および既存の原薬を用いて新たに承認される製剤(新製剤)に適用すると記載されている。これに従うと、新たなジェネリック医薬品も含まれることとなるが、日本では、ICHガイドラインはあくまで新薬に適用するものという立場をとっているため、ジェネリック医薬品にはまだ適用されていない。また、OTC医薬品も含めた既存製剤への適用もまだ開始されておらず、あくまでも新薬のみへの適用となっている。

このように、欧米と比較して、日本での適用状況が遅れている背景には、ICP-MS導入の他に、日本の製薬業界特有の事情もあると思われる。しかしながら、2021年告示予定の第十八改正日本薬局方作成基本方針には、「元素不純物の管理について、国際的な動向を踏まえ、日本薬局方への取込みのロードマップを作成し、その実行に取り組む」と明記されている。現在、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」に、参考情報「製剤中の元素不純物の管理」を統合し、試験法名を「2.66 元素不純物」とする改正案、日本薬局方の医薬品製剤に原則として本規定が適用される通則案が意見公募中であり(2019年11月1日)、元素不純物の管理に関する措置が進められている。

Q3Dガイドラインの最新状況として、現在、改正Q3D(R2)の準備がなされている(2020年11月ステップ4予定)。Q3D(R2)は、皮膚および経皮投与PDEを新たに設定するものである。現在、トレーニングマテリアルによって、経口、注射、吸入以外の経路における許容値設定の考え方が述べられているが、その中では経皮剤が最も大きな部分を占めているため、本改正により、元素不純物に対する共通の理解が一層進むことになるとと思われる。現時点の案を見る限り、注射PDEを開始点として適用し、経皮吸収を補正する係数が適用されるようである。また、Co, Ni, Crについては、アレルギー性皮膚炎への注意が考慮され、とくにNiは、PDEだけでなく製剤中濃度も評価する必要がある。

現在のICHは、日本、米国、EU、スイス、カナダの他、ブラジル、中国、シンガポール、韓国、台湾も参加しており、非ICH国でもICHガイドラインを使用することができる。そのため、元素不純物への関心は世界中で高まってきており、とくに、米国向けの原薬を製造しているといわれるインドでは、ICP-MSがかなりの頻度で使用されているという情報もある。

ICP-MSがR. S. Houkらによって最初に発表されたのは1980年であった。その後のICP-MSの進歩は、高感度化と多原子イオン干渉回避への道のりであったと言える。四重極型ICP-MSでは、1990年代のクールプラズマ法、2000年代のCRC法、2010年代のICP-MS/MS法へと進化した。ICP-SFMSでは、装置の小型化とさらなる高感度化を達成したが、これらはおもに半導体産業からの要求に対応してきたものであった。公定法への採用状況を見ても、JIS K 0133「高周波プラズマ質量分析通則」が制定されたのは2000年7月20日であるが、日本薬局方の一般試験法に収載されたのは、これに遅れること12年後の第十六改正日本薬局方第一追補(2012年10月1日適用)であった¹¹⁾。

医薬品の品質管理は、液体クロマトグラフィー(HPLC)によるものが中心であったが、Q3Dの適用によりICP-MSが普及し始めた。分析者の立場から見れば、HPLCとICP-MSでは、用いる試薬・器具ひとつとっても、必要とされる知識が全く異なる。HPLCでは有機溶媒とガラス器具を主に用いるが、ICP-MSでは酸とプラスチック容器を主に用いる¹²⁾。今まで、無機元素の分析、とくに微量分析を経験したことのないユーザーにとって、ICP-MSは機器の導入コストだけでなく、様々な要件でハードルが高いであろう。フッ化水素酸については、それが危険な毒物であるがため、事業所によっては使用が許可されないこともあり、使用が必須である半導体に係る分析担当者にとっては、想像もできないことである。

また、医薬品にとって薬局方はまさにバイブルであり、その一字一句をなぞらえて試験を行わなければならない場合も多い。局方では、ホールピペットとメスフラスコがなかば常識であったが、近年の元素不純物分析の普及により、プラスチック器具への認知度も高まってきたことは、長年無機元素分析に携わってきた者として歓迎されることである。

次に、医薬品の試験でつきもののシステム適合性について述べる。三薬局方には、元素不純物試験法以外に、ICP-MSおよびICP-OESに関する一般試験法、JP 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、USP <730> Plasma Spectrochemistry, EP. 2.2.58. Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometryが収載されている。それぞれにシステム適合性試験の要件が記載されているが、JPとEPでは、バックグラウンドやスペクトル強度の他、酸化イオン比、二価イオン比などが規定されている¹¹⁾。しかし、ICP-MSの進化は、これらの規定が制定された以降も続いているため、分析目的によってはマッチしないケースが多くなっている。JP 2.66には、「2.63に記載のシステム適合性基準を満たす上で必要な要件と異なる場合がある」の但し書きが加えられおり、EP 2.4.20.にも同様の記載があるが、このことを配慮しているようである。それに対し、USPではドリフト(短期間装置安定性)以外の項目は規定されていない。

医薬品の元素不純物を規制するQ3Dガイドラインについて、その制定過程、概要、最新動向を概説した。また、医薬品の品質管理におけるICP-MSの立ち位置について、一分析担当者の視点から紹介した。

欧米では、既存製剤への適用が先行しており、添加剤の元素不純物データベース¹³⁾など、構成成分アプローチの基盤が整い、元素不純物に対する品質が確保されつつあるようである。一方、日本としては、Q3Dのみならず、ICHのQシリーズ、さらには近年非常に関心の高いデータインテグリティについても、いわゆる欧米スタンダードに合わせていかなければならない。しかし、こと金属元素分析に関しては、冒頭に述べたメタロミクス、ICP-MS/MSとも日本発祥である。このことを誇りに持ちつつ、日本品質のさらなる向上、発展に貢献していきたい。

参考文献

- 1) T. DeStefano, R. Thomas, "From Heavy Metals Testing to the Measurement of Elemental Impurities in Pharmaceuticals: Over 100 Years in Making the Change", *Spectroscopy*, Vol.33, Issue 5, 14-19 (2018), <http://www.spectroscopyonline.com/heavy-metals-testing-measurement-elemental-impurities-pharmaceuticals-over-100-years-making-change> (参照 2019-10-5).
- 2) 植西裕子, ICH Q3D ステップ 2b ガイドライン 医薬品中の金属不純物の品質管理に関する課題と今後の取り組み, PHARM TECH JAPAN, **29**(13), 2579-2589 (2013).
- 3) 四方田千佳子, 速報 ICH Q3D(元素不純物のガイドライン)の最新動向, PHARM TECH JAPAN, **30**(14), 2667-2672 (2014).
- 4) 厚生労働省, 医薬品の元素不純物ガイドラインについて, 薬食審査発 0930 第4号 (平成 27年 9月 30日) (2015).
- 5) EMA, Implementation strategy of ICH Q3D guideline, EMA/CHMP/QWP/115498/2017, (2017).
- 6) G. Li, D. Schoneker, K. L. Ulman, J. J. Sturm, L. M. Thackery, J. F. Kauffman, Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients, *J. Pharmaceut. Sci.*, **104**(12), 4197-4206 (2015).
- 7) S. Hussain, T. Michel, The Application of Single-Reaction-Chamber Microwave Digestion to the Preparation of Pharmaceutical Samples in Accordance with USP <232> and <233>, *Spectroscopy*, **27**(10), (2012), <http://www.spectroscopyonline.com/application-single-reaction-chamber-microwave-digestion-preparation-pharmaceutical-samples-accordanc> (参照 2019-10-5).
- 8) 中山明弘, 医薬品製剤中の金属分析の実際, 第15回 医薬品品質フォーラムシンポジウム(東京, 2013-11-1), <http://www.nihs.go.jp/drug/PhForum/15thRecord/15Forum7.pdf> (参照 2019-10-5).
- 9) J. Shirataki, K. Fujisaki, K. Sakaguchi, N. Sato, Quantification of Trace Arsenic in Whole Blood by ICP-QMS/QMS, *Anal. Sci.*, **34**(6), 735-738 (2018).
- 10) 大塚達哉, ICH Q3D 元素不純物の分析法バリデーション実施例, The TRC News, 201709-02 (September 2017), <https://www.toray-research.co.jp/technical-info/trcnews/pdf/201709-02.pdf> (参照 2019-10-5).
- 11) 小椋康光, ICP-AES と ICP-MS の一般試験法への新規収載, PHARM TECH JAPAN, **28**(14), 2791-2794 (2012).
- 12) 坂口晃一, 超微量元素分析のための器具, *ぶんせき*, **356**(8), 444-448 (2004).
- 13) R. Boetzel, A. Ceszlak, C. Day, P. Drumm, J. G. Bejar, J. Glennon, L. Harris, C. I. Heghes, R. Horga, P. L. Jacobs, W. J.T.M. Keurentjes, F. King, C. W. Lee, N. Lewen, C. A. Marchant, F. A. Maris, W. Nye, S. Powell, H. Rockstroh, L. Rutter, M. Schweitzer, E. Shannon, L. Smallshaw, A. Teasdale, S. Thompson, D. Wilkinson, An Elemental Impurities Excipient Database: A Viable Tool for ICH Q3D Drug Product Risk Assessment, *J. Pharmaceut. Sci.*, **107**(9), 2335-2340 (2018).