

# ICH Q3Dの施行と 日本薬局方の改正

PMDA審査マネジメント部 美上憲一  
2019年3月19日 CPhI Japan2019

# 内容

- ICH Q3D通知 適用対象の製剤
- 元素不純物に関する事例
- 一般試験法 2.66 元素不純物試験法
- 参考情報 製剤中の元素不純物の管理
- 第十七改正日本薬局方第二追補の各条

薬食審査発0930第4号（平成27年9月30日）

適用医薬品、猶予期間について

- 平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品(新製剤)
- 平成29年3月31日までに承認された新医薬品への適用については、ICHによる当該ガイドラインの公表後、36か月より前には期待されない

# 元素不純物に関する審査事例

- **事例1**: 原材料1ロットにて、クラス1の元素不純物が定量限界付近の量で認められたため、ロット間の変動や混入経路に関する考察を照会。
- **事例2**: 元素不純物の試験法にシステム再現性を設定をする照会。
- **事例3**: パイロットスケール3ロットのデータにて元素不純物の検討が実施されていたため、実生産スケールの結果を照会。
- **事例4**: 注射剤において、容器施栓系からの混入リスクに対する判断の根拠データを照会。

# 第十八改正日本薬局方作成基本方針

特に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。「第十八改正日本薬局方作成基本方針(平成28年8月25日薬事・食品衛生審議会答申)より」

## ICH Q3D「9. 分析手順」

元素不純物の測定は、意図した目的に適した適切な手順を用いて実施されるべきである。特に妥当性が示されない限り、試験法は、リスクアセスメントにおいて管理対象とされた各元素不純物に対し特異性のあるものとすべきである。元素不純物の量を明らかにするためには、**薬局方の手順、又は適切な代替手順を用いてもよい。**

## PDG meeting highlights June/2014

- PDG agreed to begin harmonizing on a methods chapter as the approval of the ICH Q3D Step 4 is anticipated.
- USP will serve as the coordinating pharmacopoeia for the elemental impurities methods chapter.

## PDG meeting highlights October/2018

- The coordinating pharmacopoeia reported back on the success of this technical teleconference for resolving sticking points, with a view to publishing a Stage 2 draft for public enquiry.
- PDG discussed comments on precision, intermediate precision and limit of quantitation.

## USP <233> ELEMENTAL IMPURITIES-PROCEDURESの構成

- INTRODUCTION
- PROCEDURES
- REQUIREMENTS FOR ALTERNATIVE PROCEDURE VALIDATION
- LIMIT PROCEDURES
- QUANTITATIVE PROCEDURES
- GLOSSARY

## Phr. Eur. Method 2.4.20の構成

- INTRODUCTION
- PROCEDURES
  - Sample Preparation
  - Measurement
- VALIDATION REQUIREMENTS
  - Specificity
  - Range
  - Accuracy
  - Repeatability
  - Intermediate Precision
  - Limit of Quantification
  - Limit of Detection



## 2.66 元素不純物試験法案 構成

- ◆ まえがき
- ◆ 1. 試料調製法
- ◆ 2. 分析手順1及び2
  - ◆ 2-1 分析手順1及び2
  - ◆ 2-2 分析手順1: ICP-OES
  - ◆ 2-3 分析手順2: ICP-MS
- ◆ 3. 分析法のバリデーション要件
- ◆ 4. 用語

## 試験法の位置付け

- 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
- 元素不純物のレベルを評価するための2つの分析手順(手順1及び2)とバリデーション要件を示す。
  - 本試験法で規定するバリデーション要件を満たすのであれば他の分析手順を用いてもよい。
  - バリデーションにより、その分析手順が対象とする被験試料に用いるのに適切であることを確認する。
- 分析手順がバリデーション要件を満たすならば、分析手順1又は2に対してクロスバリデーションを実施する必要はない。

## 注意点

- ◆ 元素不純物は至るところに微量でも存在している可能性がある。したがって試験にあたっては、試料への汚染を避けるよう特別の注意を払う必要がある。
- ◆ 注：本試験法において説明されている分析法以外の原子吸光光度法などの方法でも、バリデートされている場合には、分析手順1又は2に対してクロスバリデーションなしに使用できる。

# 1. 試料調製法

試料調製法：試料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しなければならない。**

未処理試料：液体あるいは溶媒を加えることなく測定可能な試料に用いる。

水溶液：試料が水性溶媒に可溶な場合に用いる。

有機溶媒溶液：試料が有機溶媒に可溶な場合に用いる。

分解処理溶液：

- ◆ 通例、被験試料が水にも有機溶媒にも溶解しない場合に用いる。
- ◆ 分解処理溶液を得るためには、全ての金属を抽出することが望ましい。
- ◆ 被験試料の分解には、以下に示す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：密閉容器内分解蔵置を用いて濃い酸の中で被験試料を分解する方法である。

## 2. 分析手順1及び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。

- ◆分析手順1: 誘導結合プラズマ発光分光法  
(ICP-AES又はICP-OES)
- ◆分析手順2: 誘導結合プラズマ質量分析法  
(ICP-MS)

# 分析手順2: ICP-MS(その1)

## 《標準溶液等の要件》

標準溶液1: 試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素1.5Jを含む。

標準溶液2: 試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対象元素0.5Jを含む。

試料原液: 「1. 試料調製法」に従い調製する。必要に応じて試料を冷却する。水銀の定量の際は、必要に応じて適切な安定剤を加える。

試料溶液: 試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の最終濃度を検量線範囲内に調整する。

ブランク: 試料溶液と同一のマトリックス溶液

## 《元素分光システム》

モード: ICP

冷却噴霧室(スプレーチャンバー)付装置が有効な場合がある(衝突セル又は反応セルの使用も有益)

検出器: 質量分析計

洗浄液: 通例は希釈溶媒

検量線: 標準溶液1、標準溶液2、ブランク

システム適合性試験用溶液: 試料溶液と同一のマトリックス溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素が含まれる標準溶液

# 分析手順2: ICP-MS(その2)

## 《システム適合性の要件》

装置の稼働安定性: 試料溶液の測定前後のシステム適合性試験用溶液から得られた結果を比較する。

- 適合基準: 各分析対象元素について、両システム適合性試験用溶液間の偏差が**20%以下**(注: 試料の無機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入前にシステムをよく洗浄し、ブランクの測定により、キャリアオーバーを最小限とするよう確認する)

## 《分析》

製造業者の指定するプログラムと $m/z$ に従って分析する。元の被験試料当たりの元素不純物量を算出する(注: マトリックスの導入による干渉(例: ヒ素の検出における塩化アルゴンの干渉)を補正するために適切な対策を講じなければならない。)

# 分析法のバリデーション要件の概要

- 冒頭の記載（適用・変更等に関する留意事項）
- 限度試験
  - 検出感度
  - 特異性
  - 機器分析法における精度（併行精度）
- 定量試験
  - 真度
  - 精度
  - 特異性
  - 範囲及び直線性
  - 定量限界



# 分析法のバリデーション要件：冒頭の記載

全ての分析法は以下に示すバリデーション要件に従ってバリデートされ、許容範囲にあることが示されなければならない。ある分析法が許容範囲に入っているかを示すために必要なバリデーションのレベルは限度試験か定量試験かにより異なる。バリデートされ、以下に記載する適合基準を満たす分析法は使用に適しているとみなされる。**妥当である場合には、元素不純物含量の評価目的に応じてバリデーションの方法及び基準値を変更してもよい。**また、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<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。

⇒<2.63>は必ずしも不純物試験を目的としていないため。

# 分析法のバリデーション要件：限度試験(その1)

## 《検出感度》

- ◆ 標準溶液：分析対象元素の標準物質を試料溶液と同一のマトリックス溶液に1.0Jの濃度で含むように調製したもの
- ◆ 添加試料溶液1：分析対象元素を目標濃度になるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の項に従い溶解又は分解して調製する。
- ◆ 添加試料溶液2：分析対象元素を目標濃度80%となるように適切な標準物質を添加した試料溶液を、試料調製法の項に従い溶解又は分解して調製する。
- ◆ 非添加試料溶液：被験試料を、添加試料溶液と同様の方法で溶解又は分解する。

## 《適合基準》

- ◆ 機器を用いない手順：添加試料溶液1は標準溶液と同等かそれ以上の強度を示す。添加試料溶液2は添加試料溶液1よりも小さい強度を示さなければならない(注：各添加試料溶液は非添加試料溶液以上の強度を示す)
- ◆ 機器を用いた手順：添加試料溶液1の繰り返し測定3回の平均値は、標準溶液の繰り返し測定で得られた平均値の±15%以内である。添加試料溶液2の繰り返し測定の平均値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小さな値を示さなければならない(注：各添加試料溶液から得られた値を非添加試料溶液から得られた値を用いて補正する)

# 分析法のバリデーション要件：限度試験(その2)

## 《特異性》

分析法は、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。

## 《機器分析法における精度(併行精度)》

試料溶液：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の独立した6個の試料溶液。

## 《適合基準》

相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下

# 分析法のバリデーション要件：定量試験(その1)

## 《真度》

- ◆ 標準溶液：適切な標準物質を用いて、試料溶液と同一のマトリックス溶液に0.5～1.5の濃度(J)の範囲内で、3水準の濃度の分析対象元素を含む溶液、並びにブランクを調製する。
- ◆ 試料：試料調製(分解又は溶解)前に、適切な各分析対象元素の標準物質を目標濃度の50～150%の範囲内にある3濃度となるように添加した被験試料を調製する。添加された標準物質の試料調製後の濃度は0.5Jから1.5Jの範囲にあり、少なくとも異なる3濃度を含まなければならない。

## 《適合基準》

- ◆ 添加回収率：各濃度につき、3回繰り返し調製した試料から得られた添加回収率の平均が70～150%

# 分析法のバリデーション要件：定量試験(その2)

## 精度

### 併行精度

試料：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよう添加した、被験試料の少なくとも6個の独立した試料(同一ロットから得る)。又は、特定の範囲をカバーする少なくとも9回の繰り返し測定(3濃度それぞれ3回の繰り返し測定)。

### 《適合基準》

相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下(n=6)

## 室内再現性

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。この分析結果を併行精度分析の結果と合わせ、総分析数を少なくとも12とする。

### 《適合基準》

相対標準偏差：各分析対象元素について25%以下(n=12)

# 分析法のバリデーション要件：定量試験(その3)

## 《特異性》

分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性の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。

## 《範囲及び直線性》

真度の要件を満たすことにより示す。

## 《定量限界》

真度の適合基準に適合するとき、定量限界が確認できる。定量限界は目標濃度の50%以下でなければならない。

# 用語(その1)

## 1. 濃い酸

分析の目的にかなう濃い硝酸, 硫酸, 塩酸又はフッ化水素酸若しくは適切に示された他の酸あるいはそれらの混合物

## 2. 試料溶液と同一のマトリックス溶液

試料溶液と同一の溶媒組成の溶液. 水溶液の場合, 試料溶液と同一のマトリックス溶液は試料溶液と同一の濃度の同一の酸及び水銀の安定化剤が用いられている.

## 3. 分析対象元素

製剤中の存在量が管理されなければならない元素

### 4. 目標限度値又は目標濃度

- 評価される元素不純物の許容値.
- 目標限度値を超える場合は被験試料中の元素不純物量が許容値を超えていることを示す.
- 製剤中の目標限度値は, 許容一日曝露量(PDE)を最大一日投与量で除することで概算できる.
- また, 元素不純物量の有意性を評価する場合には, PDEの30%(管理閾値)を最大一日投与量で除した値を目標限度値とできる.
- さらに, 製剤の構成成分中の元素不純物の許容濃度が設定されているときには, 許容濃度を目標濃度とできる.



# 用語(その3)

## 5. J

- 装置の測定可能範囲内に適切に希釈された目標限度値での対象元素の濃度(w/v).
- もし、希釈が必要なければ、Jは目標限度値に等しい.
- 例えば、一日投与量10 gの経口固形製剤の誘導結合プラズマ発光質量分析法(ICP-MS)を用いた分析における分析対象元素が鉛とヒ素の場合は、これらの元素の目標限度値は0.5  $\mu\text{g/g}$ と1.5  $\mu\text{g/g}$ である.
- しかしながら、この場合、ICP-MSの直線性の範囲はこれらの元素について0.01 ng/mLから0.1  $\mu\text{g/mL}$ であることが知られている.
- そのため、装置の直線性の範囲で分析を行うために、少なくとも1:100の希釈係数が必要とされる。Jは鉛とヒ素についてそれぞれ5 ng/mLと15 ng/mLとなる.

## 6. 適切な標準物質

適切な標準物質が規定されている場合、**原則として**、国家計量機関(National metrology institute: NMI)の認証標準物質(Certified reference materials: CRM)又はNMIのCRMにトレーサブルな標準物質が用いられるべきである。

## 7. クロスバリデーション

妥当性が示された異なる分析法に対して、同じ試料を測定して、同様の結果が得られることを確認する。

### <参考情報>

1. はじめに
2. 適用
3. 経口製剤、注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類
4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理
5. PDE値と濃度限度値との間の換算
6. スペシエーション及びその他の検討事項
7. 分析手順
8. ライフサイクルマネジメント

### <ICH Q3D>

1. はじめに
2. ガイドラインの適用範囲
3. 元素不純物の安全性評価
4. 元素の分類
5. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理
6. 元素不純物の管理
7. PDE値と濃度限度値との間の換算
8. スペシエーション及びその他の検討事項
9. 分析手順
10. ライフサイクルマネジメント

用語

参考文献

付録1: 曝露限度値の設定方法

付録2: 元素不純物に係る設定PED値

付録3: 個別の安全性評価

付録4: 実例

# 1. はじめに

- 製剤中の元素不純物は、原薬の合成過程の触媒のように意図的に添加されたものの残留物、製剤の構成成分である原薬、添加剤などに含まれる天然由来不純物、製造機器や容器／施栓系より混入するものなど、複数の起源に由来する。
- 製剤中のこれらの元素不純物量は、医薬品各条に特に規定されない限り、許容限度値内に管理されるべきである。
- 元素不純物の許容一日曝露量(PDE)は、元素不純物の毒性データの評価を基に、全患者の健康を保護することを意図して設定されており、製剤中の元素不純物がPDE値を超えなければ、限度値を更に厳しくする必要はない。
- ただし、元素が、原薬の分解に触媒として作用するなど、製剤の品質特性に影響を及ぼすことが知られている場合には、更に低い値での管理が適切な場合がある。
- 製剤中の元素不純物は、リスクマネジメント手法に基づいて、評価管理する。

## 2. 適用

- 元素不純物の限度値は、**製剤に適用**されるが、精製されたタンパク質及びポリペプチド(遺伝子組換え又は非組換え細胞培養発現系により製造されるタンパク質やポリペプチドを含む)、それらの誘導体及びそれらが構成成分である医薬品(例:コンジュゲートなど)を含有する製剤、合成されたポリペプチド、ポリヌクレオチド及びオリゴ糖類を含有する製剤にも同様に適用される。
- なお、生薬、放射性医薬品、ワクチン、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、血漿及び血漿製剤を含む血液製剤、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)に基づいた製品には**適用されない**。また、薬理作用を目的として製剤に添加された元素には適用されない。

### 3. 経口製剤，注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類 (その1)

- 経口製剤，注射剤及び吸入剤に対して設定された元素不純物のPDE値を表1に示す。他の投与経路のPDEが必要な場合には，通例，設定の起点として経口曝露時のPDE値を考慮し，意図する投与経路により投与したときに，元素不純物が局所作用を示すことが予想されるかどうかを評価する。
- ここで，最大1日投与容量が2 L以下の注射剤は，最大1日投与容量を用いて，PDE値から許容濃度を計算する。1日投与容量，あるいは一般的な臨床使用量が，1日当たり2 Lを超える製剤（生理食塩水，ブドウ糖液，完全静脈栄養剤，洗浄用水など）では，PDE値からの許容濃度の計算には2 Lを用いる。

### 3. 経口製剤，注射剤及び吸入剤における元素不純物のPDEとリスクによる分類(その2)

元素	クラス	経口製剤の PDE値 (µg/day)	注射剤の PDE値 (µg/day)	吸入剤の PDE値 (µg/day)
Cd	クラス1: ヒトに対する毒性の高い元素。通常，用いられる 鉱物由来の添加剤などの原材料に由来。混入する可能性の ある起源及び投与経路の全てを対象としたリスクアセスメン トが必要。	5	2	2
Pb		5	5	5
As		15	15	2
Hg		30	3	1
Co	クラス2A: 製剤中に存在する可能性が比較的高いため，混 入する可能性のある元素不純物の起源及び投与経路の全てを 対象としたリスクアセスメントが必要。	50	5	3
V		100	10	1
Ni		200	20	5
Tl		8	8	8
Au	クラス2B: 天然に存在する可能性が低く，原薬，添加剤又 は製剤のその他の構成成分の製造中に意図的に添加されない 限り，リスクアセスメントから除外できる。	100	100	1
Pd		100	10	1
Ir		100	10	1
Os		100	10	1
Rh		100	10	1
Ru		100	10	1
Se		150	80	130
Ag		150	10	7
Pt		100	10	1
Li		クラス3: 経口投与による毒性が比較的低く，経口剤におけ るPDE値が500 µg/dayより高い元素。意図的に添加されない 限り，経口製剤のリスクアセスメントでは考慮する必要がな い。注射剤や吸入剤では，その経路固有のPDE値が500 µg/dayよりも高い場合を除き，意図的添加がない場合にも， これらの元素不純物が混入するリスクを評価すべき。	550	250
Sb	1200		90	20
Ba	1400		700	300
Mo	3000		1500	10
Cu	3000		300	30
Sn	6000		600	60
Cr	11000		1100	3

## 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その1)

### <緒言>

- 製剤中の元素不純物の管理は、品質リスクマネジメントの手法に従い、リスクアセスメントは、科学的知見及び原則に基づく必要がある。
- リスクアセスメントは、PDE値との関連で製剤中の元素不純物量を評価することに焦点を置く。このリスクアセスメントのために用いることができる有用な情報には、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などが挙げられるが、これらに限定するものではない。
- リスクアセスメントの取組みは、リスクのレベルに応じて実施すべきであり、必ずしも原則的なリスクマネジメントプロセスを常に要求するものではなく、状況に応じ、より簡易なリスクマネジメントプロセスを用いることも許容される。



## 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その2)

### ＜一般原則＞

リスクアセスメントプロセスは次の三つのステップからなる。

1. 製剤の製造過程での元素不純物の混入源を明確にする。
2. 製剤中の特定の元素不純物の存在を、実測値又は予測値で求め、PDE値と比較することにより評価する。
3. リスクアセスメントの結果をまとめ、工程に組み込まれた管理が十分であるかどうかを確認する。また、製剤中の元素不純物を制限するために考慮すべき追加の管理について特定する。

多くの場合、これらのステップは同時に検討される。元素不純物を確実にPDE値以下であることを保証する最終的なアプローチを策定するまで繰り返されることがある。

## 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その3)

### ＜元素不純物の混入起源＞

- 原薬、添加剤又はその他の構成成分の製造時に意図的に添加された元素(金属触媒など)が不純物として残留したもの。原薬のリスクアセスメントでは、製剤中に元素不純物が混入する可能性について検討しなければならない。
- 製剤の製造に用いられる原薬、水又は添加剤に意図的には添加されないが、それらの中に存在する可能性がある元素不純物。
- 製造設備・器具から原薬や製剤中に移行する可能性がある元素不純物。
- 容器及び施栓系から原薬や製剤中に溶出する可能性がある元素不純物。

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に影響することを考慮すべきである。

# 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その4)

## リスクアセスメントにおける元素不純物の考慮に関する推奨事項

元素	クラス	意図的に添加された場合 (全ての投与経路)	意図的に添加されない場合		
			経口製剤	注射剤	吸入剤
Cd	1	要	要	要	要
Pb		要	要	要	要
As		要	要	要	要
Hg		要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要
V		要	要	要	要
Ni		要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要
Au		要	不要	不要	不要
Pd		要	不要	不要	不要
Ir		要	不要	不要	不要
Os		要	不要	不要	不要
Rh		要	不要	不要	不要
Ru		要	不要	不要	不要
Se		要	不要	不要	不要
Ag		要	不要	不要	不要
Pt		要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要
Sb		要	不要	要	要
Ba		要	不要	不要	要
Mo		要	不要	不要	要
Cu		要	不要	要	要
Sn		要	不要	不要	要
Cr		要	不要	不要	要

## 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理(その5)

### ＜リスクアセスメントプロセスの概要＞

- 設定PDE値と関連づけて元素不純物の実測値又は予測値の有意性を考察すべきである。元素不純物の実測値の有意性の指標として、設定PDE値の30%のレベルを管理閾値と定義する。更なる管理の要否の決定に管理閾値を用いることができる。
- 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設定PDE値の30%を超えないと予想される場合において、データを適切に評価し、元素不純物の適切な管理を実証したときには、更なる管理は必要とされない。
- 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設定PDE値を超えないことを保証するための管理方法を確立すべきである。
- 元素不純物の量のばらつきは、製剤への管理閾値の適用において考慮されなければならない。ばらつきの要因には以下のものが含まれる。
  - 分析法に係るばらつき
  - 特定の起源中の元素不純物量のばらつき
  - 製剤中の元素不純物量のばらつき
- 固有のばらつきがある構成成分(例えば、鉍物由来の添加剤)に関しては、管理閾値を適用するために更なるデータが必要とされることがある。

## 5. PDE値と濃度限度値との間の換算

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，以下のオプションのいずれについても選択できる

- オプション1: 1日投与量が10 gを超えない製剤の製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値
- オプション2a: 1日投与量が規定されている製剤の製剤構成成分全般の元素不純物の許容共通濃度限度値
- オプション2b: 1日投与量が規定されている製剤の個別構成成分中の元素不純物の許容濃度限度値
- オプション3: 最終製品の分析

## 6. スペシエーション及びその他の検討事項

### <スペシエーション(化学形態別分布)>

- 同位体組成, 電価状態, 酸化状態を反映したイオン状の元素, 分子若しくは錯体といった分子構造(化学形態)の違いに基づく化学種間の元素の分布
- 同一元素で化学種が異なることにより毒性が異なることが既知である場合には, PDE値は, 製剤中に存在すると予想される化学種に関する毒性情報に基づいて設定されている。
- 元素不純物の測定値をリスクアセスメントに利用する場合には, 製剤中の元素不純物の総量を設定PDE値への適合性の評価に用いることができる。したがって, 化学形態別分布の特定は特に必要とされないが, 特定された化学種が, PDE値の算出に用いられている化学種よりも毒性が強い, 又は弱い場合においては, 当該情報をそれぞれ低値又は高値の妥当性を示すのに活用できる。

# 日局各条の重金属に関する規定の状況

- 第十七改正第一追補における製剤及び生薬等を除いた各条(995)
  - 重金属の規定あり: 835各条
  - 重金属の規定なし: 160各条
- ✓ フェロジピンの場合(第二追補収載予定)  
「純度試験(1)重金属 別に規定する」

御清聴ありがとうございました