

## 2.66 元素不純物

### I. 製剤中の元素不純物の管理

#### 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

元素不純物の管理は、製剤に適用される。精製されたタンパク質及びペプチド(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、血漿分画製剤、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

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2.66-1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。

表2.66-1に示すように、元素不純物は、それらの毒性(PDE値)及び製剤中に存在する可能性に基づいて三つのクラスに分類されている。存在の可能性は、医薬品の製造工程で使用される可能性、医薬品の製造工程で使用する原材料中の不純物、その元素の実際の天然存在比及び環境分布などの要因により判断された。

クラス1：クラス1に分類されている元素は、ヒトに対する毒

性の高い元素である。クラス1の元素は、As, Cd, Hg及びPbである。これらの元素は、医薬品の製造において使用が制限されるため、使用されることは希である。製剤に含まれるこれらの元素は、通常、用いられる鉱物由来の添加剤などの原材料に由来する。これら4種類の元素不純物は、混入する可能性のある起源及び投与経路の全般にわたるリスクアセスメントが必要である。リスクアセスメントにより、PDE値に適合することを保証するために更なる管理が必要である場合に、試験を適用することがあるが、全ての構成成分に対してクラス1の元素不純物を測定することは必須ではない。

クラス2：クラス2に分類される元素は、クラス1の元素よりも毒性が低く、投与経路に依存して、ヒトに対する毒性を発現する元素で、製剤中に存在する相対的な可能性に基づいて、更に2A及び2Bに分類される。クラス2Aの元素は、天然に存在することが知られているCo, Ni及びVである。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般にわたるリスクアセスメントが必要である。クラス2Bの元素は、Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se及びTlである。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。

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より高い元素である。クラス3の元素は、Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb及びSnである。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である。

表2.66-1 元素不純物のPDE値

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

#### 4. 元素不純物のリスクアセスメント及び管理

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。

##### 4.1. 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もある。

##### 4.2. 元素不純物の混入起源

製剤の製造において、元素不純物の混入起源のカテゴリーは多岐にわたる。

- ・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。

##### 4.3. 潜在的な元素不純物の特定

意図的に添加した触媒又は無機試薬に由来する可能性がある元素不純物：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。

原薬や添加剤の中に存在する可能性がある元素不純物：意図的に添加しなくても、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べきである。

製造設備・器具由来の潜在的な元素不純物：製造設備・器具由来の元素不純物の混入は限定的なものであることがあり、リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素不純物の範囲は、製剤の製造に使用される設備・器具に依存する。懸念のある特定の元素不純物については、製剤構成成分に接触する製造設備・器具の構成要素の組成に関する知識に基づき評価すべきである。製造設備・器具由来の元素不純物についてのリスクアセスメントは、類似した一連の、あるいは複数の製造プロセス及び工程を用いるその他多くの製剤に係るリスクアセスメントにおいて活用することができる。

製造設備・器具からの元素不純物の溶出又は移行の可能性に関して評価を行った場合、一般的に、原薬の製造工程は製剤の製造工程よりも溶出・移行の可能性がより高いものである。製剤の製造設備・器具由来の元素不純物の影響は、原薬製造設備・器具由来の元素不純物の影響よりも低いと予想される。しかし、工程の知識又は理解を踏まえるとこの予想があてはまらない場合には、リスクアセスメントにおいて製剤製造設備・器具由来の元素不純物の混入の可能性を考慮すべきである(例えば、溶融押出工程)。

容器施栓系から溶出する元素不純物：容器施栓系から混入する可能性がある元素不純物の特定は、剤形ごとの包装との間で生じ得る相互作用に関する科学的理解に基づくべきである。容器施栓系が元素不純物を含まないことを、容器施栓系を構成する資材類の評価により実証できる場合には、更なるリスクアセスメントの実施は不要である。また、固形製剤では、元素が溶出する確率が非常に低いため、更なるアセスメントは不要である。液剤及び半固形製剤に関しては、製剤の有効期間中に容器施栓系から元素不純物が溶出する可能性がより高い。容器施栓系から溶出する潜在的な元素不純物(例えば、洗浄後、滅菌後、照射後などにおけるもの)を把握するための調査を行うべきである。

液剤及び半固形製剤について考慮すべき要素を以下に示すが、一例であり、これらに限定するものではない。

- ・親水性/疎水性、イオン含量、pH、温度(低温対室温及び製造条件)、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，保存期間

表2.66-2は，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を示している。これは，製剤中の元素不純物の起源の全てに適用することができるものである。

表2.66-2 リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素

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

4.4. 評価

潜在的元素不純物を特定するプロセスの結論としては，以下の二通りがある。

- 1) リスクアセスメントプロセスにより，いかなる潜在的元素不純物も特定されない。
- 2) リスクアセスメントプロセスにより，一つ以上の潜在的元素不純物が特定される。当該プロセスにおいて特定された元素不純物に関しては，リスクアセスメントにより当該不純物のあらゆる起源の有無を考察すべきである。

リスクアセスメントにおいては，製剤中の潜在的元素不純物の量に影響を及ぼしうる多くの要因を考慮すべきである。

4.5. リスクアセスメントプロセスの概要

リスクアセスメントは，製剤中に認められる可能性の高い元素不純物を特定するために，関連する製品又は構成成分に特有のデータと，製品又は製造プロセスから横断的に得られた情報と知識を結びつけて評価することにより，要約される。

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，鉱物由来の添加剤)に関しては，管理閾値を適用するためにより多くの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

PDE値は，1日当たりのマイクログラム(µg/day)で設定され，製剤の最大1日投与量中に含まれる各元素の最大許容量を示している。設定PDE値は製剤からの総曝露量を反映していることから，製剤中又はその構成成分中の元素不純物を評価する際のツールとして，設定PDE値から濃度へ換算することが有用である。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。特定のオプションの選択に当たり，当該製剤の1日投与量を決定しているか，又は仮定する必要がある。

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：このオプションは，全ての元素が同一濃度で存在することを暗に求めることを意図したものではなく，許容濃度限度値の算出に簡素化されたアプローチを提供するものである。本オプションは，製剤の1日投与量が10 g以下であり，かつ，リスクアセスメントにおいて特定された元素不純物(対象元素)が製剤の全ての構成成分中に存在すると仮定している。次式(1)を用い，製剤の1日投与量を10 gとし，このオプションは，製剤中の各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。

$$\text{濃度}(\mu\text{g/g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g/day})}{\text{製剤の1日投与量}(\text{g/day})} \quad (1)$$

このアプローチでは，各対象元素に関して，固定された一つの共通最大濃度を各構成成分1グラム当たりマイクログラムとして決定できる。

許容濃度を表2.66-3に示す。

表2.66-3 オプション1についての元素不純物許容濃度

元素	クラス	経口製剤の 濃度 (µg/g)	注射剤の 濃度 (µg/g)	吸入剤の 濃度 (µg/g)
Cd	1	0.5	0.2	0.3
Pb	1	0.5	0.5	0.5
As	1	1.5	1.5	0.2
Hg	1	3	0.3	0.1
Co	2A	5	0.5	0.3
V	2A	10	1	0.1
Ni	2A	20	2	0.5
Tl	2B	0.8	0.8	0.8
Au	2B	10	10	0.1
Pd	2B	10	1	0.1
Ir	2B	10	1	0.1
Os	2B	10	1	0.1
Rh	2B	10	1	0.1
Ru	2B	10	1	0.1
Se	2B	15	8	13
Ag	2B	15	1	0.7
Pt	2B	10	1	0.1
Li	3	55	25	2.5
Sb	3	120	9	2
Ba	3	140	70	30
Mo	3	300	150	1
Cu	3	300	30	3
Sn	3	600	60	6
Cr	3	1100	110	0.3

製剤中のいずれの構成成分も、リスクアセスメントにおいて特定された全目標元素のオプション1による許容濃度を超えない場合には、これらの構成成分はどのような比率であっても当該製剤に用いることができるものとする。表2.66-3の許容濃度が適用されない場合には、オプション2a, 2b又は3に従うべきである。

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：このオプションは、1日投与量が10 gと仮定されていない点を除けば、オプション1と同じである。元素ごとに共通の許容濃度は、式(1)及び実際の最大1日投与量を用いて決定される。このアプローチでは、各対象元素に関して、実際の1日投与量に基づき、固定された一つの共通最大濃度を各構成成分1グラム当たりマイクログラムとして決定できる。リスクアセスメントにおいて特定された全ての対象元素に関して、製剤中のいずれの構成成分も、オプション2a許容濃度を超えない場合には、これらの構成成分はどのような比率であっても当該製剤に用いることができるものとする。

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：構成成分中の元素の分布に基づいて許容濃度を設定すること(例えば、問題となっている元素が存在する構成成分における当該元素の許容濃度をより高く設定すること)ができる。製剤の構成成分中に存在する可能性があると確認された各元素に関して、式(2)に示すように、各構成成分の質量にあらかじめ設定した各原料中の許容濃度を乗じたものを、製剤中の全構成成分に関して合計することによって、最終製剤中の元素不純物の予想最大量を算出できる。本試験法中のその他の関連項に従って妥当性が示されない限り、製剤中の元素不純物の総量はPDE値に適合すべきである。リスクアセスメントの結果、ある特定の構成成分において、ある特定の元素が潜在的な不純物とは

ならないことが明らかにされた場合においては、当該構成成分中の当該元素に関して定量的な値を算出する必要はない。このアプローチにより、製剤のある特定の構成成分中の元素の最大許容濃度を、オプション1又はオプション2aの限度値よりも高くできるが、この差分については、その他の構成成分中の許容濃度を低くすることにより埋め合わせなければならない。製剤の各構成成分中の各元素に関して、構成成分固有の限度値が設定PDE値適合を保証することを、式(2)を用いて立証してもよい。

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

$k$  = 製剤中の  $N$  個の構成成分それぞれのインデックス

$C_k$  = 構成成分  $k$  中の元素不純物の許容濃度(µg/g)

$M_k$  = 製剤の最大1日投与量に占める構成成分  $k$  の質量(g)

オプション3：最終製品の分析：各元素濃度については、最終製品中で測定できる。式(1)を用いると、製剤の最大総1日投与量から元素不純物の最大許容濃度を算出できる。

## 6. スペシエーション及びその他の検討事項

スペシエーションとは、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である。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。

構成成分中の元素不純物の総量をリスクアセスメントに利用する場合には、元素不純物が検出された構成成分からの元素不純物が遊離するかどうかに関する情報の提供を期待されない。しかし、これらの情報は、製剤中の元素不純物の総量に基づくレベルよりも高値の結果が得られた場合の妥当性を示すのに用いることができる。

## 7. 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、以下の「II. 元素不純物試験法」に従うか、又は適切な代替手順(分析手順)を用いてもよい。

## 8. ライフサイクルマネジメント

製剤又は構成成分に関する変更が製剤中の元素不純物量を変える可能性がある場合には、当該元素不純物に関して設定された管理方法を含め、既存のリスクアセスメント結果について再評価すべきである。そのような変更としては、例えば合成経路、添加剤の供給者、原料、工程、設備・器具、容器施栓系又は施設の変更が挙げられる。

## II. 元素不純物試験法

元素不純物試験法は、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である。この試験法では、元素不純物のレベルを評価するための二つの分析手順(手順1及び2)とバリデーション要件を示す。以下に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。被験試料の化学的組成及び対象元素の規格限度値は非常に多様であるため、全ての被験試料に対して、適切な試料調製法及び測定法を示すことは困難である。したがって、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。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、試験に当たっては、試料中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

試料調製の種類には未処理試料、水溶液、有機溶媒溶液、分解処理溶液が含まれる。試料調製法は被験試料の性質に依存するため、適切な調製方法を選択する。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。調製法を以下に示すが、これに限られるものではない。適切なシグナル強度を得るために被験試料へ分析対象元素を添加する必要がある場合には、当該分析対象元素を、可能であれば同じスパイク溶液を用いてブランクにも添加するべきである。被験試料には、試料調製法の手順を実施する前にスパイク溶液を添加しなければならない。標準溶液には、複数の分析対象元素が含まれていてもよい(注：定量試験に用いる場合、被験試料を適切に取り扱う。例えば、揮発性溶液はピペットを用いて容量を量り、粘性溶液は質量を量る。)。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られる。

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：この試料調製法は密閉容器内分解装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。密閉容器内分解は揮発性不純物の損失を最小限にできる。試料マトリックスを構成する物質により、選択すべき濃い酸は異なる。どのような濃い酸を使用してもよいが、それぞれの濃い酸には固有の安全性のリスクがある。そのため、適切な安全上の予防措置を常に行うべきである(注：用いる分解装置の要件を満たすように、使用する重量や容量を調整してもよい)。

広く適用可能な一例を以下に示す。被験試料0.5 gを5 mLの新たに調製した濃い酸で脱水及び前分解する。ドラフトチャンバー内で緩く覆った状態で30分間静置する。10 mLの濃い酸を追加し、密閉容器内分解手法を用いて、分解又は抽出が完了するまで分解する。必要な場合は、濃い酸5 mLを繰

り返し追加する(注：密閉容器内分解が必要な場合は、安全に使用するために容器の使用手順に従う)。

分析手順のバリデーションを行う際には、透明な溶液が調製されることが望ましい。透明な溶液が得られない場合は、適切なバリデーションにより試験方法の使用目的に適した回収率が得られることを保証すべきである。

試薬：試料や標準溶液の調製に用いる全ての試薬は試験の目的にかなった純度でなければならない。

### 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。

#### 2.1. 方法及び検出技術

分析手順1は、一般的に誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES又はICP-OES)による検出が適した元素不純物に適用可能である。分析手順2は、一般的に誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)による検出が適した元素不純物に適用可能である。初回使用開始前に、以下のバリデーションの要求事項に合致することを確認することによって、装置と被験試料にとってその方法が適切であることを検証すべきである。

#### 2.2. 分析手順1：ICP-OES

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

検出器：光学検出システム

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

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：装置の操作手順に従い、対象元素の検出に必要な波長を用い分析する。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：波長のオーバーラップ)を補正するために適切な対策を講じなければならない]。

#### 2.3. 分析手順2：ICP-MS

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.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 {注：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(コリジョン)セル又は反応(リアクション)セルの使用も有益であろう]}。

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

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ml $\mu$ 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)。

### 3. 分析法のバリデーション要件

すべ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。

#### 3.1. 限度試験の手順

限度試験における分析能パラメーターとその許容範囲を以下に規定する。これらの要件を満たすことは適切なシステム適合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い、示されなければならない。試験の妥当性は、適切な目標濃度において対象となる各分析対象元素を既知の濃度で添加された被験試料を用いて試験を実施することにより示される。

##### 3.1.1. 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)。

#### 3.1.2. 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。

#### 3.1.3. 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

### 3.2. 定量試験の手順

定量試験における分析能パラメーターとその許容範囲を以下に規定する。これらの要件を満たすことは適切なシステム適合性試験と標準物質を用いてバリデーション試験を行い、示されなければならない。

#### 3.2.1. 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0.5～1.5J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%

#### 3.2.2. 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、分析者のいずれか一つ以上を変えて、少なくとも一度再実施する。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( $n=12$ )

### 3.2.3. 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。

### 3.2.4. 範囲及び直線性

真度の要件を満たすことにより示す。

### 3.2.5. 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。

## 4. 用語

(i) 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。

(ii) 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。

(iii) 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。

(iv) 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、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。

(v)  $J$ ：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、希釈が必要であれば、 $J$ 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 µg/gと1.5 µg/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 µg/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。

(vi) 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。

(vii) 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。