

元素不純物管理の経過措置期間終了後の医薬品各条からの
重金属試験及びヒ素等の個別金属不純物試験の削除について

令和 3 年 12 月
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
審査マネジメント部

医薬品各条における重金属試験及びヒ素等の個別金属不純物試験を削除する改正案の意見公募を開始するにあたり、その背景と概要を以下にご紹介致します。

- ① 令和 3 年 6 月 7 日に告示・施行された第十八改正日本薬局方において、新たに通則 34 を設け、一般試験法「2.66 元素不純物試験法」に ICH-Q3D ガイドラインの管理規定を示した参考情報「G1. 製剤中の元素不純物管理」を統合して一般試験法「2.66 元素不純物」に改正することにより、ICH-Q3D ガイドラインを踏まえた元素不純物管理が日本薬局方の製剤に適用されることになりました。
- ② 「第十八改正日本薬局方の制定に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」（令和 3 年 6 月 7 日付け薬生薬審発 0607 第 1 号）及び「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いについて」（令和 2 年 12 月 28 日付け薬生審査発 1228 第 7 号）により、適用対象の製剤について令和 6 年 7 月 1 日以降は一般試験法「2.66 元素不純物」による管理が求められることとなります。
- ③ 一方、通則 34 において、「また、製剤、原薬及び添加剤などにおいて、当該管理を行った場合には、医薬品各条などで規定された重金属、ヒ素など元素不純物管理を要しない。」と規定されていることから、令和 6 年 7 月 1 日以降は、一般試験法「2.66 元素不純物」が適用される医療用医薬品製剤及びその構成成分（原薬、添加剤など）では、医薬品各条の重金属、及びヒ素などの個別金属不純物試験の規定に基づく管理は不要となります。

上述①～③の状況を踏まえ、第十八改正日本薬局方第一追補での改正に向けて、別紙の方針案を基に、医薬品各条から重金属試験及び個別金属不純物試験を削除する改正案の意見公募を実施致します。医薬品各条から削除する重金属試験及び個別金属不純物試験に意見がある場合は、その医薬品各条名及び試験法名を明記いただき、根拠データを併せてご提出ください。なお、医薬品添加物に使用される医薬品各条の個別金属不純物試験については、海外薬局方^{1,2}で個々にその削除の可否を検討していることを踏まえ、日局医薬品各条においても同様に検討を終えたものから意見公募を実施する予定です。

以上

¹ Update on the European Pharmacopoeia policy on elemental impurities – Excipient of natural origin:
<https://www.edqm.eu/en/news/update-european-pharmacopoeia-policy-elemental-impurities-excipients-natural-origin>

² First Draft of Roadmap for Addressing Element-Specific Chapters and Tests in Excipient Monographs:
<https://www.uspnf.com/notices/elemental-impurities-in-excipients-20200803>

第十八改正日本薬局方での元素不純物管理適用に伴う
医薬品各条からの重金属試験及び個別金属不純物試験の削除の考え方

○ 重金属試験

- 医療用医薬品に適用される医薬品各条：
一般試験法「2.66 元素不純物」の適用対象となる全ての製剤及びその構成成分（医薬品添加物を含む）となる医薬品各条から重金属試験は削除する。ただし、要指導医薬品、薬局製剤及び一般用医薬品（以下、一般用医薬品等と略す。）にも適用される医薬品各条については、通則 33 に基づく管理が必要であり、第十八改正日本薬局方の医薬品各条に規定の重金属試験や個別金属不純物試験の基づく管理が必要であることを通知等で説明することを検討中*1。
- 一般用医薬品等のみに適用される医薬品各条*2：
医薬品各条から重金属試験は削除しない予定。

○ 個別金属不純物試験

● 一般試験法「2.66 元素不純物」の管理対象となる元素不純物を規定する医薬品各条
化学薬品*3、抗生物質、生物薬品

- 医療用医薬品に適用される医薬品各条：
個別金属不純物試験を削除する。ただし、要指導医薬品、薬局製剤及び一般用医薬品（以下、一般用医薬品等と略す。）にも適用される医薬品各条については、通則 33 に基づく管理が必要であり、第十八改正日本薬局方の医薬品各条に規定の重金属試験や個別金属不純物試験の基づく管理が必要であることを通知等で説明することを検討中。
- 一般用医薬品等のみに適用される医薬品各条：
医薬品各条から個別金属不純物試験は削除しない予定。

医薬品添加物*3

一般試験法「2.66 元素不純物」の管理対象であっても、天然由来の医薬品添加物では元素不純物が内在するリスクがあり、医薬品各条における個別金属不純物の管理が必要となる場合があることから、原案検討委員会にてその削除の可否を個々に検討し、削除可能と判断されたものについては順次意見公募を実施する予定。

● 一般試験法「2.66 元素不純物」の管理対象とならない元素不純物（鉄、ナトリウム等）を規定する
医薬品各条（例：「アセチルシステイン」の鉄）

一般試験法「2.66 元素不純物」で管理されないことから、医薬品各条から削除しない予定。

*1 一般用医薬品等にも適用される医薬品各条、及び一般用医薬品等又は ICH-Q3D 適用対象外の医薬品に使用される医薬品添加物の医薬品各条で、重金属試験や個別金属不純物試験が削除されたものの取扱いについて

令和 2 年 12 月 28 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡「医療用医薬品に係る元素不純物の取扱いに関する質疑応答集 (Q&A) について」の QA3 にあるとおり、通則 34 は要指導医薬品及び一般用医薬品に当面適用されないものの、通則 33 の規定により重金属やヒ素などを個別で設定する必要があることから、以下のいずれかの対応が必要となる。

- ・ 通則 33 に係る規定に基づく管理。第十八改正日本薬局方の医薬品各条において規定される重金属やヒ素等の試験法や規格をそのまま別紙規格として設定する等の措置を検討中。
- ・ 通則 34 に係る規定に基づき、一般試験法「2.66 元素不純物」による管理。

***2 要指導医薬品及び一般用医薬品のみ適用される医薬品各条**

アスピリンアルミニウム

アルミノプロフェン

グアヤコールスルホン酸カリウム

サントニン

タンニン酸ベルベリン

トコフェロールコハク酸エステルカルシウム

ナファゾリン塩酸塩

メチルベナクチジウム臭化物

乾燥硫酸アルミニウムカリウム

(一般用医薬品・要指導医薬品情報検索：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/otcSearch/>

及び医療用医薬品情報検索：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>より)

***3 化学薬品、医薬品添加物**

意見公募原案の表 1 及び表 4 の化学薬品及び医薬品添加物は、原案作成時に意図された使用用途に基づいて原案が検討されているため、医薬品各条の収載原案或いは改正原案の作成を担当した委員会で区分している。

表 1 及び表 4 の化学薬品及び医薬品添加物の改正案について、修正や個別検討の必要がある場合は、その医薬品各条名及び試験法名を明記の上、修正或いは個別検討が必要となる根拠データも併せてご提出いただきたい。