

2.66 元素不純物

令和5年1月20日付薬生薬審発0120第1号「医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について」の発出を踏まえ修正いたしました。

1. 製剤中の元素不純物の管理の 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及び 5.PDE 値と濃度限度値との間の換算の項を次のように改める。

3. 経口製剤、注射剤、吸入剤及び皮膚に適用する製剤(皮膚適用製剤)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、吸入剤及び皮膚適用製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。皮膚適用製剤のPDE値とCTCL(皮膚及び経皮濃度限度値)を有する元素の場合、両方の限度値に適合することが必要である。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2L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2L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値及びCTCL

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)	皮膚適用製剤 PDE 値 (µg/day)	皮膚適用製剤 感作性の場合の CTCL (µg/g)
Cd	1	5	2	3	20	-
Pb	1	5	5	5	50	-
As	1	15	15	2	30	-
Hg	1	30	3	1	30	-
Co	2A	50	5	3	50	35
V	2A	100	10	1	100	-
Ni	2A	200	20	6	200	35
Tl	2B	8	8	8	8	-
Au	2B	300	300	3	3000	-
Pd	2B	100	10	1	100	-
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	800	-
Ag	2B	150	15	7	150	-
Pt	2B	100	10	1	100	-
Li	3	550	250	25	2500	-
Sb	3	1200	90	20	900	-
Ba	3	1400	700	300	7000	-
Mo	3	3000	1500	10	15000	-
Cu	3	3000	300	30	3000	-
Sn	3	6000	600	60	6000	-
Cr	3	11000	1100	3	11000	-

*Ir, Os, Rh及びRuの場合、皮膚適用製剤のPDE値を設定するには、データが不十分である。これらの元素の場合は、関連する経路のPdのPDE値を適用する。

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。

81 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
82 た管理が十分であるかどうかを確認する。また、製剤中の
83 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
84 て特定する。

85 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
86 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
87 ローチを策定するまで繰り返されることがある。

88 4.2. 元素不純物の混入起源

89 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
90 多岐にわたる。

- 91 ・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
92 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。
93 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
94 入する可能性について検討しなければならない。
- 95 ・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
96 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
97 不純物。
- 98 ・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
99 元素不純物。
- 100 ・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
101 元素不純物。

102 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
103 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
104 慮すべきである。

105 4.3. 潜在的な元素不純物の特定

106 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
107 元素不純物：元素が意図的に添加された場合、リスクアセスマ
108 ントの対象に含めなければならない。

109 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
110 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
111 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
112 クアセスメントに反映させるべきである。

113 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
114 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
115 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
116 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
117 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
118 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。
119 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マ
120 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
121 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
122 活用することができる。

123 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
124 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
125 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
126 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
127 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
128 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
129 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
130 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
131 ば、溶融押出工程)。

132 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
133 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
134 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

135 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
136 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
137 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
138 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
139 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
140 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
141 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、
142 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
143 ある。

144 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、
145 一例であり、これらに限定するものではない。

- 146 ・親水性/疎水性、イオン含量、pH、温度(低温対室温及び
147 製造条件)、接触面積、容器/資材の組成・材質、最終滅
148 菌、包装工程、資材の滅菌、保存期間

149 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
150 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
151 物の起源の全てに適用することができるものである。

152 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	要
Pb	1	要	要	要	要	要
As	1	要	要	要	要	要
Hg	1	要	要	要	要	要
Co	2A	要	要	要	要	要
V	2A	要	要	要	要	要
Ni	2A	要	要	要	要	要
Tl	2B	要	不要	不要	不要	不要
Au	2B	要	不要	不要	不要	不要
Pd	2B	要	不要	不要	不要	不要
Ir	2B	要	不要	不要	不要	不要
Os	2B	要	不要	不要	不要	不要
Rh	2B	要	不要	不要	不要	不要
Ru	2B	要	不要	不要	不要	不要
Se	2B	要	不要	不要	不要	不要
Ag	2B	要	不要	不要	不要	不要
Pt	2B	要	不要	不要	不要	不要
Li	3	要	不要	要	要	不要
Sb	3	要	不要	要	要	不要
Ba	3	要	不要	不要	不要	不要
Mo	3	要	不要	不要	要	不要
Cu	3	要	不要	要	要	不要
Sn	3	要	不要	不要	要	不要
Cr	3	要	不要	不要	要	不要

153 4.4. 評価

154 潜在的な元素不純物を特定するプロセスの結論としては、以下
155 の二通りがある。

- 156 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
157 素不純物も特定されない。
- 158 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
159 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
160 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
161 不純物のあらゆる起源の有無を考察すべきである。

162 リスクアセスメントにおいては、製剤中の潜在的な元素不純物
163 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。

164 4.5. リスクアセスメントプロセスの概要

165 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

166 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
167 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
168 と知識を結びつけて評価することにより、要約される。

169 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
170 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
171 標として、設定PDE値(及びNi及びCoの場合はCTCL)の30%
172 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
173 理閾値を用いることができる。

174 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
175 設定PDE値の30%を超えないと予想される場合において、デ
176 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
177 には、更なる管理は必要とされない。

178 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
179 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
180 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
181 方法を確立すべきである。

182 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
183 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
184 のが含まれる。

- 185 ・分析法に係るばらつき
- 186 ・特定の起源中の元素不純物量のばらつき
- 187 ・製剤中の元素不純物量のばらつき

188 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)
189 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
190 要とされることがある。

191 5. PDE値と濃度限度値との間の換算

192 PDE値は、1日当たりのマイクログラム($\mu\text{g}/\text{day}$)で設定され、
193 製剤の最大1日投与量に含まれる各元素の最大許容量を示し
194 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
195 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
196 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
197 である。製剤が元素不純物の設定PDE値を超えないことを、
198 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
199 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
200 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。
201

202 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
203 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、
204 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
205 図したのではなく、許容濃度限度値の算出に簡素化された
206 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
207 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
208 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
209 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
210 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
211 分に共通の許容目標元素濃度を算出するものである。

$$212 \text{濃度}(\mu\text{g}/\text{g}) = \frac{\text{PDE}(\mu\text{g}/\text{day})}{\text{製剤の1日投与量}(\text{g}/\text{day})} \quad (1)$$

213 このアプローチでは、各対象元素に関して、固定された一
214 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
215 ムとして決定できる。

216 許容濃度を表2.66-3に示す。

217 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 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	注射剤の濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	吸入剤の濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	皮膚適用製剤濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	感作性の場合のCTCL ($\mu\text{g}/\text{g}$)
Cd	1	0.5	0.2	0.3	2	-
Pb	1	0.5	0.5	0.5	5	-
As	1	1.5	1.5	0.2	3	-
Hg	1	3	0.3	0.1	3	-
Co	2A	5	0.5	0.3	5	35
V	2A	10	1	0.1	10	-
Ni	2A	20	2	0.6	20	35
Tl	2B	0.8	0.8	0.8	0.8	-
Au	2B	30	30	0.3	300	-
Pd	2B	10	1	0.1	10	-
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	80	-
Ag	2B	15	1.5	0.7	15	-
Pt	2B	10	1	0.1	10	-
Li	3	55	25	2.5	250	-
Sb	3	120	9	2	90	-
Ba	3	140	70	30	700	-
Mo	3	300	150	1	1500	-
Cu	3	300	30	3	300	-
Sn	3	600	60	6	600	-
Cr	3	1100	110	0.3	1100	-

218 *Ir, Os, Rh及びRuの場合、皮膚適用製剤のPDE値を設定す
219 るには、データが不十分である。これらの元素の場合は、関連
220 する経路のPdのPDE値を適用する。

221 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
222 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
223 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つ
224 ても当該製剤に用いることができる。皮膚適用製剤のPDE
225 値とCTCLを有する元素の場合、両方の限度値に適合するこ
226 とが必要である。表2.66-3の許容濃度が適用されない場合
227 には、オプション2a, 2b又は3に従うべきである。

228 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
229 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
230 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
231 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)
232 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
233 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、
234 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
235 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
236 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
237 構成成分も、オプション2a許容濃度を超えない場合には、
238 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
239 いることができる。

240 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
241 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
242 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
243 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
244 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
245 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
246 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

247 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
248 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
249 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
250 性が示されない限り、製剤中の元素不純物の総量はPDE値
251 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
252 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
253 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
254 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。
255 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
256 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
257 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
258 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
259 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
260 有の限度値が設定PDE値適合を保証することを、式(2)を用
261 いて立証してもよい。

$$262 \quad PDE(\mu\text{g}/\text{day}) \geq \sum_{k=1}^N C_k \cdot M_k \quad (2)$$

263 k = 製剤中の N 個の構成成分それぞれのインデックス

264 C_k = 構成成分 k 中の元素不純物の許容濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)

265 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)

266 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
267 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
268 与量から元素不純物の最大許容濃度を算出できる。

269

270