



第15回医薬品品質フォーラムシンポジウム

# 医薬品添加剤のQ3Dに対する 海外の動きと国内の調査結果例

日本医薬品添加剤協会 レギュラトリー委員会

日本カラコン合同会社 小笠原 由明

2013年11月1日

# 本日の内容

- ▶ 米国におけるQ3D金属不純物ガイドラインに対する動き
- ▶ 欧州における動き
- ▶ 国内での添加剤中の残留元素の調査結果例
- ▶ 医薬品添加剤 – Q3Dガイドラインの対応に向けての今後の課題

# 米国における元素不純物ガイドラインに対する動き



## USP Elemental Impurities の変遷

20-Jul-2010	局方フォーラム[PF36(1)] において、元素不純物に関する限度、試験法及び栄養補助食品の金属限度について、3つのGeneral Chaptersを追加することを公示
6-Oct-2010	USP Expert Panelは、General Chapter <232>及び<233>を <b>2013年9月</b> に導入することを推奨
26-May-2011	USP Expert Panel General Chapter <232>及び<233>を改訂。ICHQ3D案の元素及び限度値を取り入れる。
27-Apr-2012	General Chapter <232>と<233>を2012年12月のUSP 35のSecond Supplementに収載し、 <b>USP 37 (2014年5月)</b> からすべてのUSP収載品に適用することと同時にGeneral Chapter<231>Heavy Metalsを削除することを通知。
15-Nov-2012	<u>上記通知の延期</u>
01-Feb-2013	USP General chaptersに <232> and <233>を収載
24-May-2013	<u>再度、上記適用を延期し、ICH Q3Dガイドラインを待つこととした。</u>

結局、ICHQ3Dが締結されるまでは、従来どおり <231> Heavy Metals

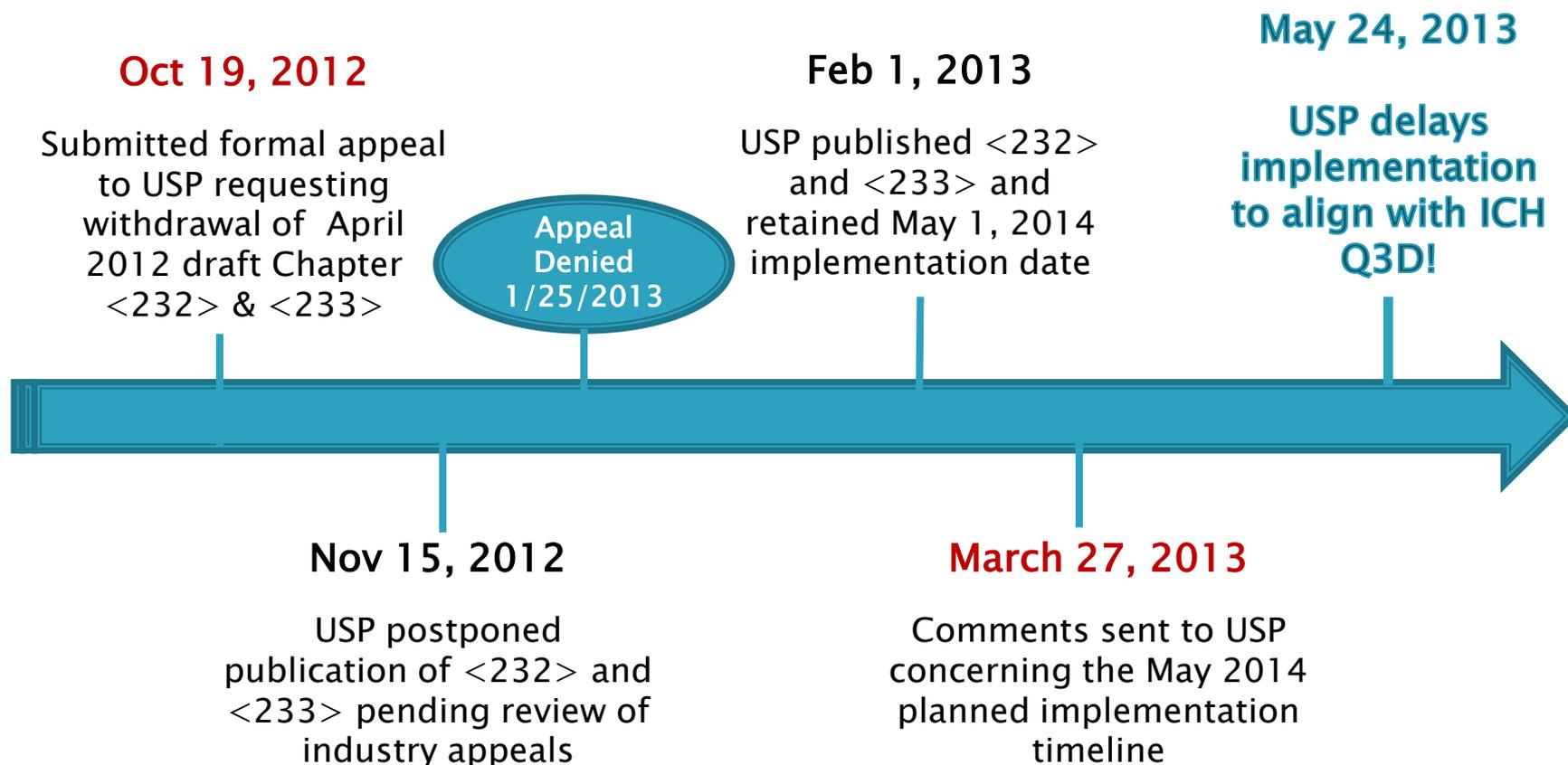
# *USP Elemental Impurities* の導入に対する業界連携

## Industry Coalition



**Other trade associations and many IPEC-Americas member companies in the United States and Europe**

# USPへの正式要請 / 意見とUSPの動き



<http://www.usp.org/usp-nf/official-text/revision-bulletins/elemental-impurities-limits-and-elemental-impurities-methods>



# 欧州の動き

# 残留金属触媒・金属試薬に関する EMAガイドライン及び欧州薬局方



London, 21 February 2008  
Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

## GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENTS

ADOPTION BY CHMP  
DATE FOR COMING INTO EFFECT

21 February 2008  
01 September 2008

## 欧州薬局方

5.20. METAL CATALYST OR METAL REAGENT RESIDUES

2.4.20. DETERMINATION OF METAL CATALYST OR METAL REAGENT

Table 1: 個々の金属触媒と金属試薬の暴露クラスと濃度限度値

Classification		Oral Exposure		Parenteral Exposure		Inhalation exposure *
		PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (µg/day)	Concentration (ppm)	PDE (ng/day)
Class 1A:	Pt, Pd	100	10	10	1	Pt: 70 *
Class 1B:	Ir, Rh, Ru, Os	100**	10**	10**	1**	
Class 1C:	Mo, Ni, Cr, V Metals of significant safety concern	250	25	25	2.5	Ni: 100 Cr (VI): 10
Class 2:	Cu, Mn Metals with low safety concern	2500	250	250	25	
Class 3:	Fe, Zn Metals with minimal safety concern	13000	1300	1300	130	

\* see section 4.4 and the respective monographs, Pt as hexachloroplatinic acid

\*\* Subclass limit: the total amount of listed metals should not exceed the indicated limit

2013. July 24 EMA

# 金属不純物に関するガイドラインの既存製剤への適用の延期



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 July 2013

EMA/CHMP/414377/2013

Patient Health Protection

**Subject: Proposal for resolution of regional implementation issues regarding metal impurities**

In response to your letter reference PT 66.676 dated 10 June 2013, we would like to inform you that the CHMP agrees with your proposal to delay the application of current Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents (EMA/CHMP/SWP/4446/2000) to existing marketed products until the ICH Q3D guidance is finalised.

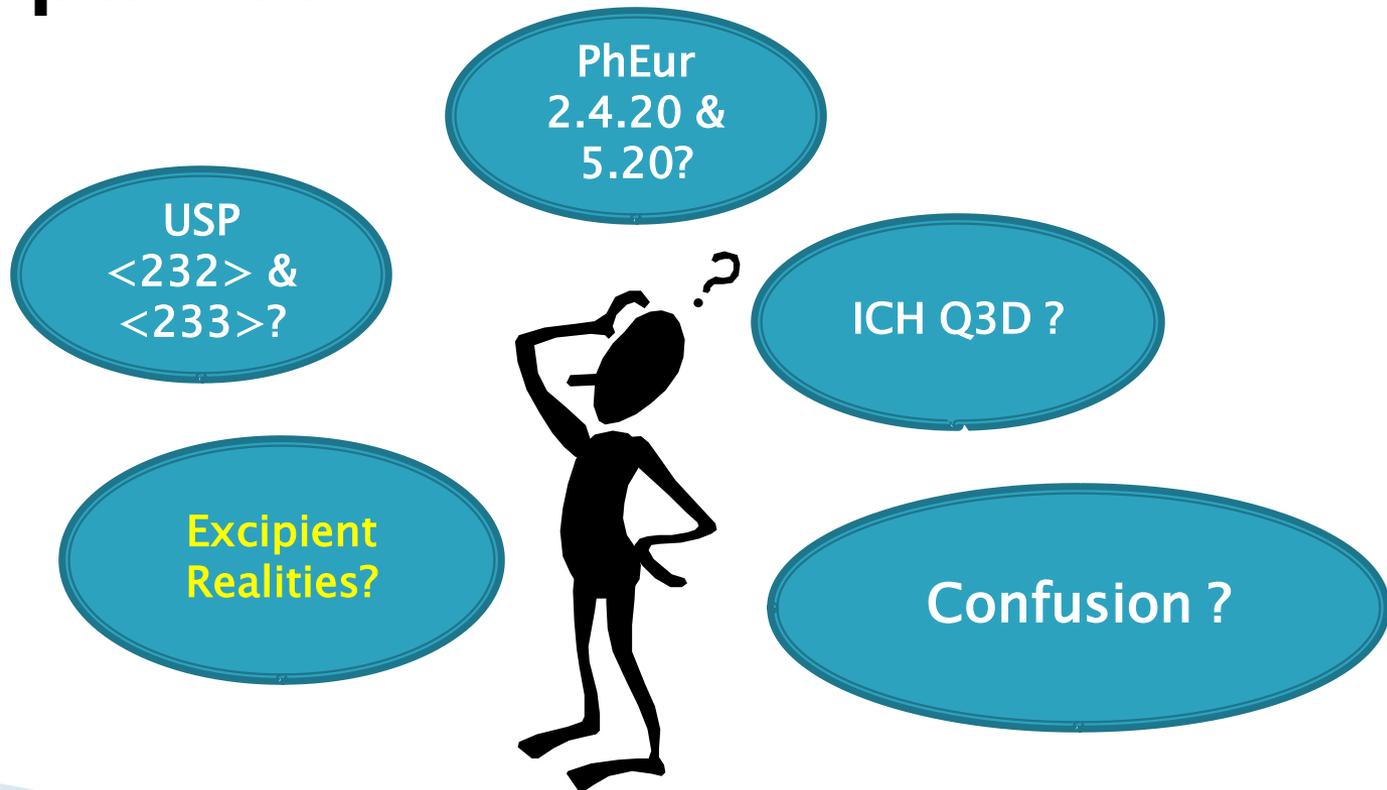
EFPIAの要請を受けて、CHMPは現行の残留金属触媒・金属試薬に関するガイドラインの既製製剤への適用をICH Q3Dガイドラインが成立するまで延期することとした。

# USP, EMA, Q3Dの一日最大摂取許容量(PDE)の比較

クラス (Q3D)	元素	経口 PDE値 $\mu\text{g/day}$			注射 PDE値 $\mu\text{g/day}$			吸入 PDE値 $\mu\text{g/day}$		
		USP	EMA	Q3D 2b	USP	EMA	Q3D 2b	USP	EMA	Q3D 2b
1	As	1.5	-	15	1.5	-	15	1.5	-	1.9
	Cd	25	-	5.0	2.5	-	6.0	1.5	-	3.4
	Hg	15	-	40	1.5	-	4.0	1.5	-	1.2
	Pb	5	-	5.0	5	-	5.0	5	-	5.0
2A	Co			50			5.0			2.9
	Mo	100	250	180	10	25	180	250	-	7.6
	Se	-	-	170	-	-	85	-	-	140
	V	100	250	120	10	25	12	30	-	1.2
2B	Ag	-	-	170	-	-	35	-	-	6.9
	Au	-	-	130	-	-	130	-	-	1.3
	Ir/ Rh/ Ru/Os	100	100	1000	10	10	10	1.5	-	1.4
	Pd	100	100	100	10	10	10	1.5	-	1.0
	Pt	100	100	1000	10	10	10	1.5	70	1.4
	Tl	-	-	8.0	-	-	8.0	-	-	69
3	Ba	-	-	13000	-	-	1300	-	-	340
	Cr	-	250	11000	-	25	1100	25	-	2.9
	Cr VI	-	-	-	-	-	-	-	10	-
	Cu	1000	2500	1300	100	250	130	70	-	13
	Fe	-	13000	-	-	1300	-	-	-	-
	Li	-	-	780	-	-	390	-	-	25
	Ni	500	250	600	50	25	60	1.5	100	6.0
	Sb	-	-	1200	-	-	600	-	-	22
	Sn	-	-	6400	-	-	640	-	-	64
Zn	-	13000	-	-	1300	-	-	-	-	

# User Realities

## What does this all mean to Pharma Companies?





## 国内の調査結果の一例

調査結果例については、申し訳ありませんがシンポジウム  
当日のスライドでご報告致します。

# JP16 純度試験 重金属・鉛・ヒ素の規格 -無機添加剤-



元素不純物名 (クラス1) -経口製剤の場合-	鉛	ヒ素	水銀	カドミウム
元素不純物の1日最大摂取許容量値(PDE) <sup>1</sup> (μg/day)	5.0	15	40	5.0
(オプション1) 許容濃度(経口曝露時)(μg/g)	0.50	1.5	4.0	0.50
管理閾値 (μg/g) -参考値 (オプション1の30%) -	0.15	0.45	1.2	0.15

添加剤	最大使用量 (経口)	純度試験				
		重金属, Max. ppm	鉛 Max, ppm	ヒ素, Max. ppm	水銀, Max. ppm	カドミウム, Max, ppm
カオリン	504 mg	50		2		
塩化ナトリウム	240 mg	5		2		
軽質無水ケイ酸	2.6 g	40		5		
合成ケイ酸アルミニウム	8.28 g	30		2		
酸化チタン	384 mg		60	10		
酸化マグネシウム	750 mg	40		10		
水酸化アルミニウムゲル	1.2 g	10		5		
タルク	3384 mg		10	4		
炭酸カルシウム	640 mg	20		4		
沈降炭酸カルシウム	2.16 g	20		5		
ベントナイト	56.2 mg	50		2		
無水リン酸水素カルシウム	898 mg	31		2		
リン酸水素カルシウム水和物	4.04 g	31		2		
リン酸水素ナトリウム水和物	800 mg	10		2		
リン酸二水素カルシウム水和物	600 mg	31		2		

# JP16 純度試験 重金属・ヒ素等の規格 -有機添加剤

元素不純物名 (クラス1) ー経口製剤の場合ー	鉛	ヒ素	水銀	カドミウム
元素不純物の1日最大摂取許容量値(PDE) <sup>1</sup> (μg/day)	5.0	15	40	5.0
(オプション1) 許容濃度(経口曝露時)(μg/g)	0.50	1.5	4.0	0.50
管理閾値 (μg/g) ー参考値 (オプション1の30%)ー	0.15	0.45	1.2	0.15

添加剤	最大使用量 (経口)	純度試験				
		重金属, Max. ppm	鉛 Max, ppm	ヒ素, Max. ppm	水銀, Max. ppm	カドミウム, Max, ppm
カルメロースカルシウム	2.5 g	20				
カルメロースナトリウム	4.3 g	20				
ゼラチン	2 g	50		1	0.1	
精製セラック	300 mg	10		5		
結晶セルロース	3.7 g	10				
粉末セルロース	195 mg	10				
デンプングリコール酸ナトリウム	320 mg	20				
乳糖水和物	適量	5				
白糖	適量	5		2		
ヒドロキシプロピルセルロース	7.05 g	20		2		
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1.4 g	10		2		
ヒプロメロース	1 g	20				
濃グリセリン	7500mg	5		2		
ステアリン酸マグネシウム	3 g	20				
ポリソルベート80	300 mg	20		2		
メチルセルロース	607.5 mg	20				



# 医薬品添加剤 Q3Dガイドラインへの対応に向けての 今後の課題

# Q3Dの適用範囲と元素の分類



## 2. Scope

The guideline applies to new finished drug products (as defined in ICH Q6A and Q6B) and new drug products employing existing drug substances. ....

This guideline does not apply to herbal products,....., crude products of animal or plant origin, ....

**本ガイドラインは、新製剤(ICH Q6A及びQ6Bの定義に従うもの)及び既存の原薬を用いた新規製剤に適用される。**

**本ガイドラインはハーブ製剤,....., 動植物由来の生薬製剤には適用されない。**

## 4. Element Classification

Class 1 elemental impurities, As, Cd, Hg, and Pb, are significantly toxic metal impurities, across all routes of administration. Typically they have limited or no use in the manufacture of pharmaceuticals but can be present as impurities in commonly used materials (e.g. mined excipients) and can not be readily removed from the material. Because of their unique nature, these four elemental impurities require consideration during the risk assessment across all potential sources of elemental impurities.

**クラス1には、いずれの投与経路においても非常に毒性の高い金属不純物(As、Cd、Hg及びPb)が分類される。一般的にそれらは、医薬品の製造において使用が制限されるか、使用されていない。しかしながら、通常用いられる原材料(例: 鉱物由来の添加物類)中に不純物として存在する可能性があり、原材料中から容易には除去できない。これら4種類の金属不純物については、その特有な性質のために、リスクアセスメントの際、混入する可能性のある起源すべてを対象とした評価が必要である。**

# 医薬品添加剤の基原

添加剤中の金属不純物量はしばしば原料由来であり、容易に減らしたり、取り除くことが出来ない。

- 植物由来の添加剤

- 土壌成長物 (e.g. セルロース誘導体)
- 海産物 (e.g. アルギン酸塩, カラギーナン)

- 合成添加剤

- 石油を出発原料として合成プロセスにより製造
  - その製造過程で金属触媒が使用されることがある。(e.g. ポビドン, PEG, シリコン樹脂)

- 鉱物由来添加剤

- 鉱山からの採石物 (e.g. タルク、カオリン、酸化チタン)

Brown seaweed used to manufacture sodium alginate



What gets absorbed from the ocean?

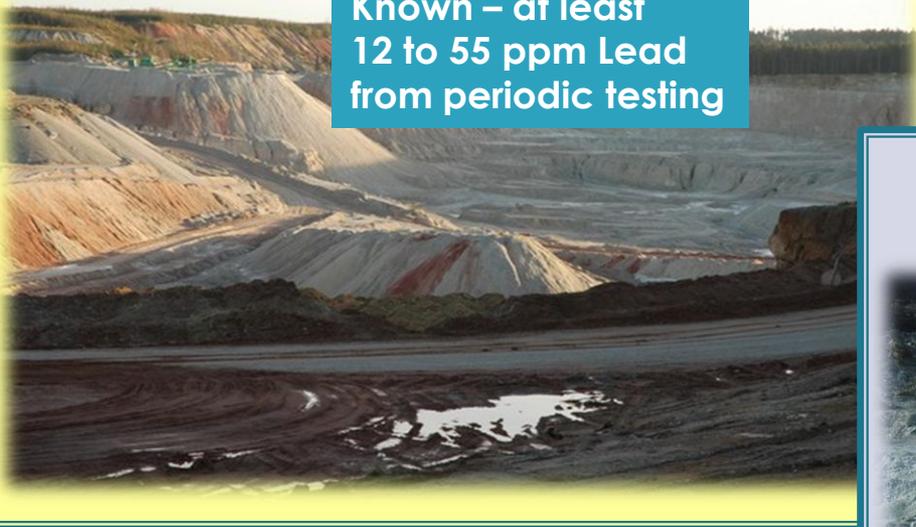
Ilmenite (TiO<sub>2</sub>) Open Pit Mine



# カオリン & タルクの 鉱山

**Kaolin mine near Kaznejov, Czech Republic**

**Known – at least  
12 to 55 ppm Lead  
from periodic testing**



**Talc extraction in Trimouns Talc Mine, Midi-Pyrenees, France**

**Known – Current USP  
Spec <10 ppm Lead – only  
tested once per year**



# ICH Q3D ガイドライン –分析方法–

## 7. Analytical Procedures

The determination of elemental impurities should be conducted using **appropriate procedures suitable for their intended purposes**. Unless otherwise justified, the test should be specific for each elemental impurity identified for control during the risk assessment. Pharmacopoeial procedures or suitable validated alternative procedures for determining levels of elemental impurities should be used.

## 7. 分析方法

具体的な方法については、ICHQ 3D の適用範囲に含まれていない。

- 金属不純物の測定は、それらの意図した目的に適した、**適切な手順を用いて実施すべきである。**
- リスクアセスメントの過程で特定された個々の 金属不純物に対して、適切な試験を実施すべきである。
- 金属不純物の量を測定するには、薬局方収載の試験法又は適切にバリデートされた代替法を使用すべきである。

# 3局方 -各条の純度試験(重金属・鉛)の違い



## 例1)酸化チタン

	純度試験 規格	試験液調製法	分析方法
USP	規定なし	—	—
CFR21	Pb ≤ 10 ppm	0.5N塩酸で煮沸・浸出	*
PhrEur	Heavy Metals ≤ 20 ppm	0.5N塩酸で煮沸・浸出	重金属試験法 Test A
JP	Pb ≤ 60 ppm	硫酸水素カリウムで融解	原子吸光

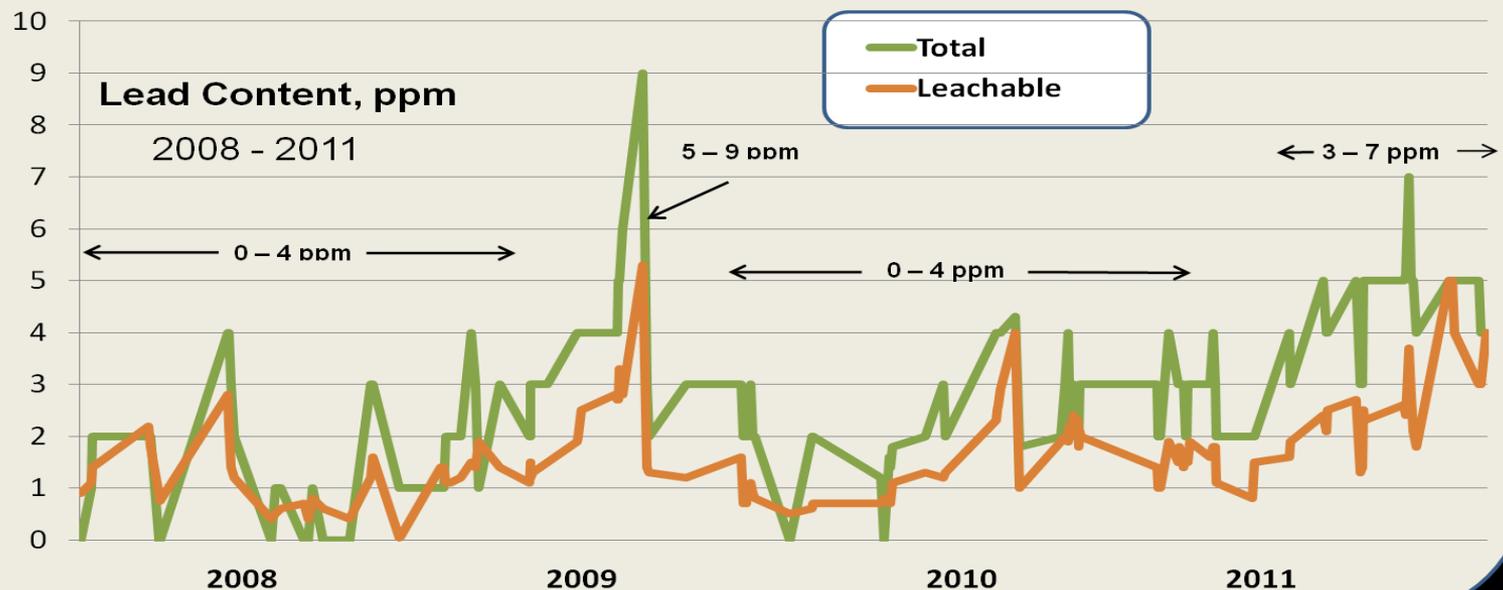
## 例2)ケイ酸マグネシウムアルミニウム

	純度試験 規格	試験液調製法	分析方法
NF	Pb ≤ 15 ppm	希塩酸で煮沸・浸出	原子吸光
PhrEur	Pb ≤ 15 ppm	希塩酸で煮沸・浸出	原子吸光
JPE	重金属 ≤ 30 ppm	希塩酸で煮沸・浸出	比較液との色比較

# Validated Potential Normal Variation

Normal variation can be expected from excursions that occur in the raw material source

Batch to Batch Variability in Titanium Dioxide from Supplier A – Ore Mine A



# 試験サンプル調製法の違い (Digestion vs. Acid Leach) による金属不純物量

## As, Pb and Cd in Smectite Clay Excipients

	As, ppm		Pb, ppm		Cd, ppm	
	HCl Leach*	<233> Digestion**	HCl Leach	<233> Digestion	HCl Leach	<233> Digestion
Purified Bentonite NF	0.4	0.7	6.9	12.9	0.03	0.08
MAS NF Type 1A	0.3	1.5	5.5	10.8	0.02	0.09
MAS NF Type 1B	<0.1	1.4	3.8	9.2	0.01	0.08
MAS NF Type 1C	0.3	2.1	4.4	10.9	0.02	0.08
MAS NF Type 2A	1.0	1.6	8.6	15.3	0.02	0.08

\* Dilute HCl extraction based on the Pb test in the MAS NF monograph; ICP-MS

\*\* Closed vessel microwave digestion with HNO<sub>3</sub>; ICP-MS

### Pb analyses using Acid leach tests vs direct biorelevant simulated gastric fluid extraction

Magnesium Aluminum Silicate NF Type 2A (Smectite Clay)	Pb, ppm
Simulated Gastric Fluid Extraction, 2hr (SGF extraction + ICP-MS)	5.9
Monograph specification test (dilute HCl extraction + AA)	9.5
HCl Leach (dilute HCl extraction + ICP-MS)	8.6
“Total” Pb content (closed vessel microwave digestion with HNO <sub>3</sub> + ICP-MS)	15.3

# Q3Dガイドラインへの対応に向けての 今後の課題



- ▶ 局方各条の純度試験の試験方法と限度値 との関係
- ▶ 分析装置の導入・バリデーション或いは外部分析機関の特定
- ▶ 試験サンプル調製方法・分析方法の開発
- ▶ 人材の育成
- ▶ 各添加剤中の金属不純物のベースラインの特定
- ▶ 製薬各社との連携によるリスクアセスメントに基づいた将来の試験/報告方法の検討
- ▶ 製薬各社が最終医薬品製剤中の金属不純物レベルの適合を保証するリスクアセスメントのための情報提供の方法

コスト計算



ご清聴ありがとうございました。