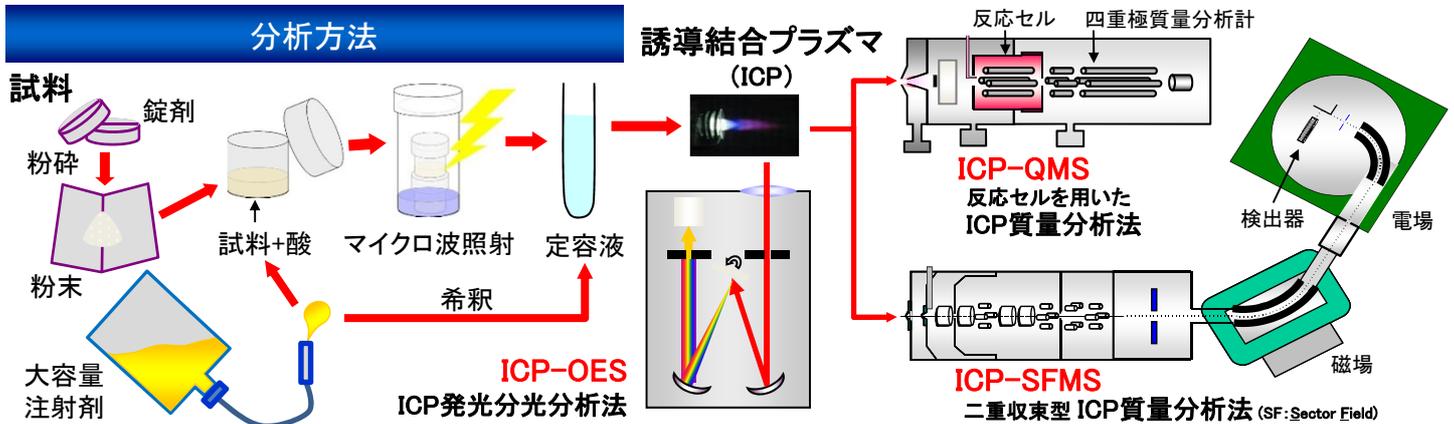


医薬品中の元素不純物の分析 (ICH Q3Dガイドライン)

医薬品の元素不純物ガイドライン(ICH Q3D)において、製剤アプローチ(オプション3)で評価する場合、対象元素の定量には適切にバリデートされた試験法を用いる必要がある。TRCでは、USP<233>に準拠したバリデーションが実施可能であり、経口製剤、大容量注射剤及び皮膚外用剤における実施例を示す。



経口製剤のバリデーション

最大一日摂取量を10gとした経口製剤について、**ICP-QMS**を用いたバリデーションを実施した。試料には市販の錠剤を用い、クラス1元素、クラス2A元素及びPdについて、許容濃度に対して10%~150%の範囲で添加試料を調製し、添加回収率(n=3の平均値)及び相対標準偏差(n=6)を求めた。

ICP-QMSにより対象元素の一斉分析が可能
また、Li~Uのスクリーニングも可能

| Class | Element | Permitted concentration (µg/g) | Spike recovery (%) | | | | RSD (%) |
|---------------------|---------|--------------------------------|--------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | 10% Spiked | 30% Spiked | 100% Spiked | 150% Spiked | 100% Spiked |
| 1 | Cd | 0.5 | 80 | 102 | 100 | 101 | 2 |
| | Pb | 0.5 | 101 | 99 | 100 | 100 | 3 |
| | As | 1.5 | 98 | 97 | 94 | 96 | 3 |
| | Hg | 3 | 100 | 99 | 99 | 99 | 3 |
| 2A | Co | 5 | 101 | 99 | 102 | 100 | 3 |
| | V | 10 | 91 | 95 | 92 | 93 | 2 |
| | Ni | 20 | 97 | 100 | 102 | 101 | 3 |
| 2B | Pd | 10 | 99 | 98 | 102 | 100 | 3 |
| Acceptance criteria | | | 70 - 150 | | | | ≤20 |

大容量注射剤のバリデーション

最大一日摂取量を2Lとした大容量注射剤について、**ICP-SFMS**を用いたバリデーションを実施した。試料には、高カロリー輸液を想定したモデル輸液を用い、経口製剤と同様に添加回収率及び相対標準偏差を求めた。大容量注射剤は許容濃度が小さく、装置に導入する溶液はさらに10~100倍に希釈されるため、ICP-QMSでは測定困難な元素もある。

モデル輸液: 20% ブドウ糖、0.1%~0.2% NaCl、乳酸Na、KCl、KH₂PO₄

ICP-SFMSにより超高感度測定が可能

| Class | Element | Permitted concentration (ng/mL) | Spike recovery (%) | | | | RSD (%) |
|---------------------|---------|---------------------------------|--------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | 10% Spiked | 30% Spiked | 100% Spiked | 150% Spiked | 100% Spiked |
| 1 | Cd | 1 | 100 | 101 | 104 | 101 | 1 |
| | Pb | 2.5 | 91 | 98 | 105 | 106 | 1 |
| | As | 7.5 | 99 | 102 | 101 | 104 | 5 |
| | Hg | 1.5 | 93 | 99 | 103 | 95 | 4 |
| 2A | Co | 2.5 | 102 | 97 | 100 | 98 | 3 |
| | V | 5 | 99 | 98 | 101 | 99 | 2 |
| | Ni | 10 | 93 | 98 | 100 | 104 | 1 |
| 3 | Li | 125 | 99 | 102 | 101 | 102 | 2 |
| | Sb | 45 | 98 | 97 | 99 | 97 | 3 |
| | Cu | 150 | 94 | 96 | 100 | 100 | 1 |
| Acceptance criteria | | | 70 - 150 | | | | ≤20 |

皮膚外用剤のバリデーション

皮膚外用剤について、**ICP-OES**を用いたバリデーションを実施した。試料には白色ワセリンを用い、許容濃度は、経口製剤PDEを用いて、経皮バイオアベイラビリティ5%(0.05)及び保持係数=1で調整し、1日使用量を4gとして設定した。

許容濃度: Q3Dトレーニングモジュール1の局所顔用クリーム参照

許容濃度が大きい場合は**ICP-OES**も適用可能

| Class | Element | Acceptable concentration (µg/g) | Spike recovery (%) | | | | RSD (%) |
|---------------------|---------|---------------------------------|--------------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | 10% Spiked | 30% Spiked | 100% Spiked | 150% Spiked | 100% Spiked |
| 1 | Cd | 25 | 113 | 109 | 114 | 112 | 3 |
| | Pb | 25 | 112 | 100 | 109 | 108 | 7 |
| | As | 75 | 108 | 101 | 117 | 109 | 6 |
| | Hg | 150 | 105 | 104 | 114 | 111 | 4 |
| 2A | Co | 250 | 107 | 105 | 110 | 109 | 3 |
| | V | 500 | 101 | 100 | 110 | 108 | 4 |
| | Ni | 1000 | 106 | 103 | 113 | 112 | 4 |
| Acceptance criteria | | | 70 - 150 | | | | ≤20 |