

Application News

No. J99C

ICP 発光分光分析
Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry

ICH Q3D 医薬品元素不純物ガイドラインの ICP 発光分析法による分析：ICPE-9820

Analysis of ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities in Drug Products by ICP-AES : ICPE-9820

はじめに

Introduction

医薬品分野では、その安全性評価として元素（金属）不純物の分析が必要とされています。国内では、新規医薬品原薬中の測定に関するガイドライン（医食審発第 1216001 号）で、金属触媒は無機不純物として分類され、日本薬局方収載の試験方法又は適切な方法で検出し、開発段階で評価することとなっています。また、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use : ICH）で、日米 EU の三極で調和した各種のガイドラインを作成しており、ICH Q3D として医薬品の元素不純物ガイドラインが検討されています。

この元素不純物の分析には、第十六改正日本薬局方の第一追補に一般分析法として収載されている、誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES）、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）のほか、原子吸光度法が用いられます。このうち ICP-AES は、多元素分析の迅速性や簡便性、ランニングコストといった点から便利な分析方法です。

今回、島津マルチタイプ ICP 発光分光分析装置 ICPE-9820 を用いて、ICH Q3D ガイドラインの対象 24 元素について分析を行いました。ICPE-9820 は、ミニトーチプラズマと全元素・全波長が同時分析可能な分光器により、高感度・高精度な分析を、ハイスループット・低コストで行うことができます。

T. Taniguchi

ICH Q3D 医薬品元素不純物ガイドラインの概要

Outline of ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities in Drug Products

ICH Q3D 医薬品元素不純物ガイドラインには、毒性が懸念される元素不純物 24 元素について、1 日の許容暴露量（Permitted Daily Exposure : PDE）が設定されており、ビッグ 4 と呼ばれる Pb（鉛）、Cd（カドミウム）、Hg（水銀）、ヒ素（As）や、原薬合成において意図的に添加される残留触媒金属などが含まれています。Table 1 に ICH Q3D のガイドライン（STEP4）を示します。

元素不純物の許容暴露量は PDE 値として設定されていますので、製剤またはその構成成分中の元素不純物を評価する際には、PDE 値を濃度へ変換する必要があります。その計算方法には、オプション 1, 2a, 2b, 3 があり、製剤が元素不純物の PDE 値に適合することが保証されるのであれば、いずれの方法も選択することができます。Table 2 ~ Table 5 に各オプションの計算例を示します。

Table 1 ICH Q3D における元素不純物の PDE 値（STEP4）
Permitted Daily Exposure for Elemental Impurities of ICH Q3D（STEP4）

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

Table 2 オプション1 計算例：1日の摂取量が10g以下の医薬品について製剤の構成成分全てに共通する元素不純物の最大許容濃度
Calculation by Option 1: Maximum Permitted Common Concentration Limits of Elemental Impurities Across Drug Product Component Materials for Products with Daily Intakes of Not More Than 10 Grams.

構成成分	各成分の1日の最大摂取量 (g)	PDE (µg)		製剤の1日の最大摂取量を10gと仮定した場合の最大許容濃度 (µg/g)		各構成成分からの最大摂取量 (µg)	
		PDE/10g		PDE/10g		各成分の最大許容濃度 (µg/g) × 各成分の1日の最大摂取量 (g)	
		Pb	As	Pb	As	Pb	As
原薬	0.2	5	15	0.5	1.5	0.1	0.3
MCC	1.1	5	15	0.5	1.5	0.55	1.65
乳糖	0.45	5	15	0.5	1.5	0.225	0.68
リン酸カルシウム	0.35	5	15	0.5	1.5	0.175	0.53
クロスボビドン	0.265	5	15	0.5	1.5	0.133	0.4
ステアリン酸マグネシウム	0.035	5	15	0.5	1.5	0.018	0.05
HPMC	0.06	5	15	0.5	1.5	0.03	0.09
酸化チタン	0.025	5	15	0.5	1.5	0.013	0.04
酸化鉄	0.015	5	15	0.5	1.5	0.008	0.02
最大1日摂取量 (総和)	2.5					1.25	3.75
PDE (µg/day)						5.0	15

Table 3 オプション2a 計算例：1日摂取量が定められている製剤についての最大許容濃度 (構成成分中の濃度が同じと仮定した場合)
Calculation by Option 2a: Maximum Permitted Common Concentration Limits Across Drug Product Component Materials for a Product with a Specified Daily Intake (When assume that concentration in the component is the same)

構成成分	各成分の1日の最大摂取量 (g)	PDE (µg)		最大許容濃度 (µg/g)		各構成成分からの最大摂取量 (µg)	
		PDE/実際の医薬品の1日の最大摂取量 (例2.5g)		PDE/実際の医薬品の1日の最大摂取量 (例2.5g)		各成分の最大許容濃度 (µg/g) × 各成分の1日の最大摂取量 (g)	
		Pb	As	Pb	As	Pb	As
原薬	0.2	5	15	2	6	0.4	1.2
MCC	1.1	5	15	2	6	2.20	6.6
乳糖	0.45	5	15	2	6	0.9	2.7
リン酸カルシウム	0.35	5	15	2	6	0.7	2.1
クロスボビドン	0.265	5	15	2	6	0.53	1.59
ステアリン酸マグネシウム	0.035	5	15	2	6	0.07	0.21
HPMC	0.06	5	15	2	6	0.12	0.36
酸化チタン	0.025	5	15	2	6	0.05	0.15
酸化鉄	0.015	5	15	2	6	0.03	0.09
最大1日摂取量 (総和)	2.5					5.0	15
PDE (µg/day)						5.0	15

Table 4 オプション2b 計算例：1日摂取量が定められている製剤についての最大許容濃度 (実測値から可能性のある最大濃度を任意設定)
Calculation by Option 2b: Maximum Permitted Common Concentration Limits Across Drug Product Component Materials for a Product with a Specified Daily Intake (Permitted concentration with possibility setting from an actual value)

構成成分	各成分の1日の最大摂取量 (g)	PDE (µg)				濃度の実測値 (µg/g)				実測値から可能性のある最大濃度を任意設定 (µg/g)				各構成成分からの最大1日摂取量 (µg)			
		Pb	As	Pd	Ni	Pb	As	Pd	Ni	Pb	As	Pd	Ni	Pb	As	Pd	Ni
原薬	0.2	5	15	100	200	**	0.5	20	50	**	5	500	200	**	1	100	40
MCC	1.1	5	15	100	200	0.1	0.1	*	**	0.5	5	*	**	0.55	5.5	*	**
乳糖	0.45	5	15	100	200	0.1	0.1	*	**	0.5	5	*	**	0.225	2.3	*	**
リン酸カルシウム	0.35	5	15	100	200	1	1	*	5	5	5	*	200	1.75	1.8	*	70
クロスボビドン	0.265	5	15	100	200	0.1	0.1	*	**	0.5	5	*	**	0.132	1.3	*	**
ステアリン酸マグネシウム	0.035	5	15	100	200	0.5	0.5	*	0.5	5	10	*	50	0.175	0.4	*	1.75
HPMC	0.06	5	15	100	200	0.1	0.1	*	**	2.5	5	*	**	0.15	0.3	*	**
酸化チタン	0.025	5	15	100	200	20	1	*	**	40	20	*	**	1	0.5	*	**
酸化鉄	0.015	5	15	100	200	10	10	*	50	20	100	*	200	0.3	1.5	*	3
最大1日摂取量 (総和)	2.5													4.3	14.5	100	115
PDE (µg/day)														5	15	100	200

* : Pdは混入の可能性がないと特定されたため、定量結果は求めない
** : 検出限界未満

Table 5 オプション3 計算例：最終製品
Calculation by Option 3: Finished Product
濃度 (µg/g) = PDE (µg/day) / 製剤の1日摂取量 (g/day)

	1日の摂取量 (g)	PDE (µg)				最大許容濃度 (µg/g)			
		Pb	As	Pd	Ni	Pb	As	Pd	Ni
製剤	2.5	5	15	100	200	2	6	40	80

■ 試料

Sample

- ・ 点眼液
- ・ 錠剤 (1日の摂取量：1錠 (0.2g))

■ 試料前処理

Sample Preparation

1. 点眼液の試料前処理

試料 2 mL (約 2 g) をとり、塩酸 0.5 mL、硝酸 0.5 mL、内標準元素として Y (測定溶液濃度として 0.5 mg/L) を加え、純水で 10 mL に定容し測定溶液としました (5 倍希釈)。同様の処理液に測定元素の標準液を添加した添加回収試験溶液を作製しました。

2. 錠剤の試料前処理

錠剤 (1日の摂取量 1錠 (0.20 g)) 2錠と、塩酸 3 mL、硝酸 2 mL をマイクロ波試料前処理装置のクォーツ製容器に入れた後、マイクロ波試料前処理装置を用いて分解処理を行いました。

分解処理後、純水で 20 mL に定容し測定溶液としました (50 倍希釈)。このとき、内標準元素として Y と In (測定溶液濃度として Y 0.5 mg/L, In 1.0 mg/L) を添加しました。また、試料の分解処理前に測定元素を添加し、同様の前処理操作を行った添加回収試験溶液を作製しました。

■ 装置と測定条件

Instrument and Analytical Conditions

測定には、島津マルチタイプ ICP 発光分光分析装置 ICPE-9820 を用いました。測定条件を Table 6 に示します。

ICPE-9820 は、全元素・全波長の同時測定が可能な最新の CCD を使用した分光器と、高感度な軸方向観測により、ハイスループットで測定を行うことができます。また、モニターチによる高温プラズマは、高感度・低イオン化干渉であるため、正確な値を得ることができます。さらに、低アルゴンガス流量のモニターチプラズマ、Eco モード、真空分光器により、ランニングコストを大幅に低減できます。

Table 6 測定条件
Analytical Conditions

装置	: ICPE-9820
高周波出力	: 1.2 kW
プラズマガス流量	: 10 L/min
補助ガス流量	: 0.6 L/min
キャリアーガス流量	: 0.7 L/min
試料導入	: ネプライザー 10
チャンバー	: サイクロンチャンバー
プラズマトーチ	: ミネーチ
観測方向	: 軸 (AX) / 横 (RD)

■ 分析

Analysis

検量線法 - 内標準法により、ICH Q3D ガイドラインの対象 24 元素について定量分析および、添加回収試験を行いました。

■ 分析結果

Analytical Result

Table 7 に点眼液の分析結果を示します。点眼液の PDE 値は注射剤の値を用いました。Table 8 に錠剤の分析結果を示します。各試料の添加回収率 (Table 7, 8 *1) は良好な結果が得られました。また、試料中濃度に換算した検出限界 (Table 7, 8 *2) は許容濃度 (Table 7, 8 *3) を十分満たしていました。

■ まとめ

Conclusion

ICPE-9820 を用いることにより、ICH Q3D のガイドラインの対象 24 元素を、短時間で正確に分析することができます。

[参考資料]

- 1) 新規医薬品原薬中の測定に関するガイドライン (医食審発第 1216001 号)
- 2) 第十六改正日本薬局方の第一追補
- 3) ICH Q3D: 医薬品の元素不純物ガイドライン (STEP4)

Table 7 点眼液の分析結果
Analytical Results of Eye Drop

元素名	注射剤PDE	*3 許容濃度	処理後濃度	添加濃度	測定値(点眼液中)	*1 添加回収率	*2 点眼液中換算 検出限界 (3σ)
	μg	μg/mL	μg/mL	μg/mL	μg/mL	%	μg/mL
As	15	15	3	1	<DL	104	0.04
Cd	2	2	0.4	0.4	<DL	101	0.0006
Hg	3	3	0.6	0.3	<DL	105	0.007
Pb	5	5	1	0.3	<DL	102	0.01
Co	5	5	1	0.3	<DL	95	0.001
Ni	20	20	4	0.5	<DL	104	0.003
V	10	10	2	0.5	<DL	98	0.0008
Ag	10	10	2	0.5	<DL	104	0.0008
Au	100	100	20	0.5	<DL	99	0.006
Ir	10	10	2	0.5	<DL	101	0.01
Os	10	10	2	0.5	<DL	103	0.006
Pd	10	10	2	0.5	<DL	102	0.004
Pt	10	10	2	0.5	<DL	99	0.02
Se	80	80	16	0.5	<DL	103	0.02
Rh	10	10	2	0.5	<DL	95	0.007
Ru	10	10	2	0.5	<DL	103	0.003
Tl	8	8	1.6	0.5	<DL	95	0.02
Ba	700	700	140	0.5	<DL	96	0.0006
Cr	1100	1100	220	0.5	<DL	97	0.002
Cu	300	300	60	0.5	<DL	96	0.002
Li	250	250	50	0.5	<DL	99	0.01
Mo	1500	1500	300	0.5	<DL	100	0.003
Sb	90	90	18	0.5	<DL	103	0.01
Sn	600	600	120	0.5	<DL	100	0.01

PDE 値は注射剤の値を用いた

許容濃度：1日の使用量を1mLとしたときの許容濃度 (PDEを濃度に換算する計算はオプション3を使用)

処理後濃度：試料の前処理後の測定溶液中許容限度濃度, 添加濃度：添加回収試験溶液中の添加濃度

点眼液中換算検出限界 (3σ): 測定溶液中検出限界 (3σ) × 希釈倍率 (5)

<DL: 検出限界 (3σ) 未満

Table 8 錠剤の分析結果
Analytical Results of Tablet

元素名	経口製剤PDE	*3 許容濃度	処理後濃度	添加濃度	測定値(錠剤中)	*1 添加回収率	*2 錠剤中換算 検出限界(3σ)
	μg	μg/g	μg/mL	μg/mL	μg/g	%	μg/g
As	15	75	1.5	0.5	<DL	107	0.5
Cd	5	25	0.5	0.1	<DL	100	0.007
Hg	30	150	3	1	<DL	101	0.1
Pb	5	25	0.5	0.1	<DL	98	0.07
Co	50	250	5	1	<DL	101	0.01
Ni	200	1000	20	1	0.1	100	0.03
V	100	500	10	1	<DL	103	0.01
Ag	150	750	15	1	<DL	104	0.02
Au	100	500	10	1	<DL	105	0.03
Ir	100	500	10	1	<DL	100	0.09
Os	100	500	10	1	<DL	85	0.04
Pd	100	500	10	1	<DL	106	0.05
Pt	100	500	10	1	<DL	102	0.3
Se	150	750	15	1	<DL	108	0.3
Rh	100	500	10	1	<DL	101	0.1
Ru	100	500	10	1	<DL	100	0.03
Tl	8	40	0.8	0.1	<DL	103	0.2
Ba	1400	7000	140	1	<DL	102	0.003
Cr	11000	55000	1100	1	<DL	101	0.02
Cu	3000	15000	300	1	<DL	105	0.05
Li	550	2750	55	1	<DL	104	0.1
Mo	3000	15000	300	1	<DL	101	0.03
Sb	1200	6000	120	1	<DL	105	0.1
Sn	6000	30000	600	1	<DL	100	0.03

PDE 値は経口製剤の値を用いた

許容濃度：1日の摂取量 (0.2g) での許容濃度 (PDEを濃度に換算する計算はオプション3を使用)

処理後濃度：試料の前処理後の測定溶液中許容限度濃度, 添加濃度：添加回収試験溶液中の添加濃度

錠剤換算検出限界 (3σ): 測定溶液中検出限界 (3σ) × 希釈倍率 (50)

<DL: 検出限界 (3σ) 未満

C改訂版発行：2015年6月

初版発行：2014年8月

株式会社 島津製作所 分析計測事業部
グローバルアプリケーション開発センター

島津コールセンター ☎ 0120-131691
(075)813-1691

※本資料は発行時の情報に基づいて作成されており、予告なく改訂することがあります。
改訂版は下記の会員制 Web Solutions Navigator で閲覧できます。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/solnavi/solnavi.htm>

会員制情報サービス「Shim-Solutions Club」にご登録ください。

<https://solutions.shimadzu.co.jp/>

会員制Webの閲覧だけでなく、いろいろな情報サービスが受けられます。