

Application News

No. J119

ICP/MS
Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

ICH Q3D 医薬品金属不純物ガイドラインの ICP 質量分析法による分析：ICPMS-2030

Analysis of ICH Q3D Guideline for Elemental Impurities in Drug Products by ICP-MS: ICPMS-2030

■ ICH Q3D 医薬品金属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 医薬品金属不純物ガイドラインには、毒性が懸念される金属不純物 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 のガイドラインを示します。

金属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金属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。

ここでは ICH Q3D のガイドラインの対象 24 元素を ICP 質量分析法により分析した例をご紹介します。

S. Wakasugi S. Hashimoto

■ 試料 Sample

- 錠剤 (1 日の摂取量 : 1 錠 (0.2 g))

■ 試料前処理

Sample Preparation

錠剤 (1 日の摂取量 1 錠 (0.20 g)) 1 錠と、塩酸 0.5 mL、硝酸 5 mL をクォーツ製分解容器に入れた後、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、塩酸 0.1 mL を添加、純水で 20 mL に定容し測定溶液としました (100 倍希釈)。このとき、内標準元素として Sc, Ga, Y と Te (測定溶液濃度として 10 µg/L) を添加しました。また、試料の分解処理後に測定元素を添加し、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 ICP 質量分析装置 ICPMS-2030 を用いました。測定条件を Table 2 に示します。

ICPMS-2030 は、高感度であることに加え、ヘリウムガスによるコリジョンシステムを搭載することで、アルゴンや塩素などに起因するスペクトル干渉を大きく低減します。また、ミニトーチ、Eco モードの採用により、従来の ICP-MS に比べ、ガスにかかるランニングコストを大幅に低減できます。

Table 1 ICH Q3D における金属不純物の PDE 値
Permitted Daily Exposure for Elemental Impurities of ICH Q3D

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
2A	Co	50	5	3		Tl	8	8	8
	Ni	200	20	5	Ba	1400	700	300	
	V	100	10	1	Cr	11000	1100	3	
2B	Ag	150	10	7	3	Cu	3000	300	30
	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 測定条件
Analytical Conditions

装置	: ICPMS-2030
高周波出力	: 1.2 kW
プラズマガス流量	: 8.0 L/min
補助ガス流量	: 1.1 L/min
キャリアーガス流量	: 0.60 L/min
試料導入	: ネブライザー 10
チャンバー	: サイクロンチャンバー (電子冷却)
プラズマトーチ	: ミニトーチ
コリジョンガス	: He

■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 Results

Table 3 に錠剤の分析結果を示します。各試料の添加回収率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は許容濃度を十分満たしていました。

■まとめ

Conclusion

ICPMS-2030 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、短時間で精確に分析することができます。

[参考資料]

Reference

- ・医薬品の元素不純物ガイドラインについて (平成 27 年 9 月 30 日、薬食審査第 4 号)
- ・元素不純物ガイドライン Q3D (平成 26 年 12 月 16 日付)
- ・第十六改正日本薬局方の第一追補 一般試験法

Table 3 錠剤の分析結果
Analytical Results of Tablet

元素名	経口製剤 PDE	*1 許容濃度	*2 錠剤中換算 検出限界 (3σ)	測定値 (錠剤中)	添加濃度 (錠剤中)	添加回収率
	μg	μg/g	μg/g	μg/g	μg/g	%
Ag	150	750	0.001	N.D.	0.1	107
As	15	75	0.002	N.D.	0.2	101
Au	100	500	0.001	N.D.	0.2	91
Ba	1400	7000	0.002	0.013	0.2	96
Cd	5	25	0.003	N.D.	0.2	96
Co	50	250	0.0006	N.D.	0.4	101
Cr	11000	55000	0.003	0.017	0.4	104
Cu	3000	15000	0.04	0.15	0.4	102
Hg	30	150	0.006	N.D.	0.2	100
Ir	100	500	0.0005	N.D.	0.2	98
Li	550	2750	0.01	N.D.	0.2	93
Mo	3000	15000	0.001	N.D.	0.2	107
Ni	200	1000	0.003	0.156	0.4	101
Os	100	500	0.007	N.D.	0.2	92
Pb	5	25	0.001	0.003	0.2	105
Pd	100	500	0.006	N.D.	0.2	104
Pt	100	500	0.003	N.D.	0.2	99
Rh	100	500	0.0008	0.003	0.2	101
Ru	100	500	0.002	N.D.	0.2	98
Sb	1200	6000	0.0009	0.007	0.2	98
Se	150	750	0.01	N.D.	0.2	98
Sn	6000	30000	0.002	N.D.	0.2	98
Tl	8	40	0.0005	N.D.	0.2	103
V	100	500	0.002	N.D.	0.4	100

*1 許容濃度：1 日の摂取量 (0.2 g) での PDE 値は経口製剤の値を用いた許容濃度

*2 錠剤換算検出限界 (3σ)：測定溶液中検出限界 (3σ) × 希釈倍率 (100)

N.D.：未検出