

## 第十七改正日本薬局方第二追補 元素不純物試験法に基づく ICPMS-2030 による分析法の評価

### ■はじめに

平成 27 年 9 月 30 日、医薬品の不純物ガイドライン：ICH Q3D<sup>1),2)</sup>が発出され、毒性が懸念される 24 元素について一日許容曝露量 (Permitted Daily Exposure : PDE) が設定されると共に、適切な試験法での含有量の管理が求められるようになりました。これを受け、令和元年 6 月 28 日に第十七改正日本薬局方第二追補<sup>3)</sup>に、元素不純物試験法として誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) が収載されました。

今回は経口製剤として使用されている構成成分を被験試料とし、定量試験の手順に従って、ICPMS-2030 を用いた分析法のバリデーションを行いました。PDE 値の 30% (管理閾値) より低濃度レベルの分析を行う場合を想定し、24 元素を対象として真度、精度、定量限界、特異性を確認した例をご紹介します。

K. Hori, T. Nakao

### ■分析対象元素

医薬品の投与経路によって、リスクアセスメントを実施すべき元素は異なります。経口投与の場合は合成時の触媒利用など元素を意図的に添加した場合を除き、クラス 1, 2A の 7 元素のみのリスクアセスメントだけでよいとされています。ここでは意図的に添加された場合を想定して、クラス 2B, 3 の元素を含む 24 元素を分析対象元素としました。

### ■目標濃度

日本薬局方では「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設定 PDE 値の 30%を超えないと予想される場合において、デ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には、更なる管理は必要とされない」としています。そこで被験試料の元素不純物濃度が設定 PDE 値の 30% (管理閾値) より十分低いことを示す場合を想定し、管理値は PDE 値の 10%としました。

目標濃度は試料の 1 日投与量が 10 g 以下であることから、最大一日投与量を 10 g (オプション 1) で(1)式より算出しました。

$$\text{目標濃度} [\mu\text{g/g}] = \frac{\text{管理値 (PDE} [\mu\text{g/day}] \times 0.1)}{\text{最大一日投与量} [\text{g/day}]} \dots(1)$$

### ■試料

被験試料：トシル酸トスフロキサシン水和物

標準物質：  
・Elemental Impurities according to ICH Q3D oral, Standard 1 (SIGMA-ALDRICH)  
・Elemental Impurities according to ICH Q3D oral, Standard 2 (SIGMA-ALDRICH)  
・Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn 1000 mg/L 標準液 (関東化学)

### ■前処理

被験試料の溶液化にはアントンパール社製マイクロ波前処理装置「マイクロ波反応システム Multiwave PRO」を用いました。分解処理のフローを図 1 に示します。試料 0.2 g の分解には硝酸、塩酸、超純水を使用しました。分解後は分解液を 50 mL に定容 (250 倍希釈) しました。なお、Os の測定には安定性を担保するため、別条件で処理した分解液を使用しました。

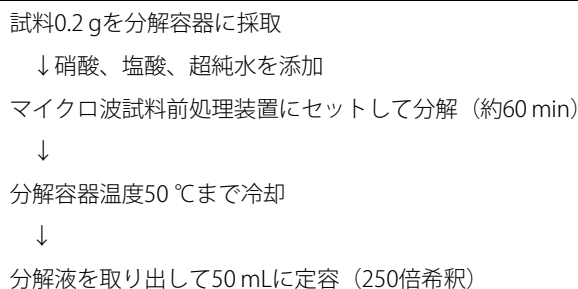


図 1 分解処理のフロー

### ■バリデーション試験

今回は、定量試験における真度と精度 (併行精度) の適合性試験、定量限界及び特異性の評価を行いました。なお、定量限界は、真度の適合試験により確認できます。

## ■ 標準溶液

分析対象元素を 0.5、1.0、1.5J\*1 の 3 水準の濃度で含む溶液、並びにブランク溶液を調製しました。試料溶液と同一のマトリックス溶液となるように酸を添加しました。

## ■ 試料調製

### ・真度

試料分解処理前に目標濃度の 50%、100%、150% の 3 濃度となるよう標準物質を添加し調製しました。なお、添加された標準物質の分解処理後の濃度は 0.5J、1.0J、1.5J となります。

### ・精度（併行精度）

6 個の独立した試料に対して、目標濃度になるよう標準物質を添加し調製しました。真度で調製した目標濃度の 100% 試料と同一操作となります。

\*1 J：試料溶液中の目標限度値での対象元素の濃度 (w/v)  
試料に分解処理を行って試料溶液を調製する際は、(2)式より目標濃度 (μg/g) を試料溶液中の濃度の J (μg/L) に換算します。目標濃度から 1.0J への換算を表 1 に示します。

$$J [\mu\text{g/L}] = \frac{\text{目標濃度} [\mu\text{g/g}]}{\text{希釈倍率} [\text{L/g}]} \cdots (2)$$

表 1 PDE 値から目標濃度、J への換算

クラス	元素	経口製剤 PDE 値	経口製剤 PDE 値 10%	目標濃度 オプション 1 最大摂取量 10 g	1.0J
		μg/day	μg/day	μg/g	μg/L
1	As	15	1.5	0.15	0.6
	Cd	5	0.5	0.05	0.2
	Hg	30	3	0.3	1.2
	Pb	5	0.5	0.05	0.2
2a	Co	50	5	0.5	2
	Ni	200	20	2	8
	V	100	10	1	4
2b <sup>*1</sup>	Ag	150	15	1.5	6
	Au	100	10	1	4
	Ir	100	10	1	4
	Os	100	10	1	4
	Pd	100	10	1	4
	Pt	100	10	1	4
	Se	150	15	1.5	6
	Rh	100	10	1	4
	Ru	100	10	1	4
Tl	8	0.8	0.08	0.32	
3 <sup>*1</sup>	Ba	1400	140	14	56
	Cr	11000	1100	110	440
	Cu	3000	300	30	120
	Li	550	55	5.5	22
	Mo	3000	300	30	120
	Sb	1200	120	12	48
	Sn	6000	600	60	240

\*1 経口製剤では意図的に添加されない限りリスクアセスメント不要なクラス

## ■ 内標準元素補正

内標準元素として Be、Bi、Ga、Sc、Tb、Te、Y を使用しました。

内標準元素の添加は内標準自動添加キットを用いました。内標準元素溶液：試料=1：9 で混合しました。

## ■ 分析条件

表 2 ICP-MS 分析条件

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	: 0.7 L/min
試料導入	: ネブライザー-07
ポンプ回転数	: 20 rpm
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
サンプリングコーン / スキマーコーン	: 銅製
コリジョンガス	: He
内標準元素添加方法	: 自動添加

## ■バリデーション結果

### (1) 真度・精度・定量限界

- 適合基準

真度：各濃度につき、3回繰り返し調製した試料から得られた添加回収率の平均が70~150%  
 精度（併行精度）：独立した6個の試料の測定値の相対標準偏差が各分析対象元素について20%以下  
 定量限界：目標濃度50%以下で真度の適合基準に適合

- 結果

目標濃度の50%と150%の濃度の添加試料をn=3、目標濃度の添加試料と未添加試料をn=6で測定しました。添加回収率は、各試料の定量値の平均を用いて算出しています。測定結果を表3に示します。

真度：目標濃度の50%、100%、150%の各添加試料の添加回収率は94~105%となり、適合基準を満たしました。

精度（併行精度）：目標濃度の添加試料の相対標準偏差が0.5~3.9%となり、適合基準を満たしました。

定量限界：目標濃度50%の真度が適合基準を満たしたため、定量限界を確認することができました

表3 真度・精度・定量限界 (µg/L)

クラス	元素	m/z	未添加試料 定量値 平均 (n=6)	目的濃度 50%添加			目的濃度 100%添加				目的濃度 150%添加		
				添加濃度	定量値 平均 (n=3)	真度 添加 回収率	添加濃度	定量値 平均 (n=6)	精度 相対 標準偏差	真度 添加 回収率	添加濃度	定量値 平均 (n=3)	真度 添加 回収率
1	As	75	0.02	0.3	0.32	99%	0.6	0.59	1.2%	95%	0.9	0.87	95%
	Cd	111	<0.001	0.1	0.099	99%	0.2	0.189	1.5%	95%	0.3	0.286	95%
	Hg	202	0.01	0.6	0.62	103%	1.2	1.22	1.4%	101%	1.8	1.83	101%
	Pb	207	0.02	0.1	0.12	97%	0.2	0.21	0.5%	96%	0.3	0.31	98%
2a	Co	59	<0.005	1	0.985	98%	2	1.93	2.2%	96%	3	2.94	98%
	Ni	60	0.1	4	4.0	98%	8	8.0	1.8%	98%	12	12.1	100%
	V	51	0.02	2	1.89	94%	4	3.86	3.9%	96%	6	5.83	97%
2b	Ag	107	<0.003	3	3.09	103%	6	6.09	0.7%	101%	9	9.16	102%
	Au	197	<0.01	2	2.04	102%	4	3.99	0.5%	100%	6	6.04	101%
	Ir	191	<0.001	2	1.99	100%	4	3.92	0.6%	98%	6	5.91	98%
	Os	188	<0.007	2	1.99	100%	4	3.94	0.9%	99%	6	5.93	99%
	Pd	108	0.14	2	2.12	99%	4	4.06	1.9%	98%	6	6.08	99%
	Pt	194	<0.004	2	2.03	102%	4	3.97	0.5%	99%	6	6.00	100%
	Se	78	<0.03	3	3.06	102%	6	5.96	1.2%	99%	9	9.12	101%
	Rh	103	<0.0009	2	2.00	100%	4	3.88	1.6%	97%	6	5.92	99%
	Ru	101	<0.005	2	1.99	100%	4	3.89	1.8%	97%	6	5.91	98%
	Tl	205	<0.003	0.16	0.163	102%	0.32	0.317	0.7%	99%	0.48	0.479	100%
3	Ba	137	0.06	28	29.1	104%	56	57.4	1.5%	102%	84	85.6	102%
	Cr	52	<0.09	220	220	100%	440	431	1.2%	98%	660	651	99%
	Cu	65	<0.2	60	60.5	101%	120	119	1.5%	99%	180	181	100%
	Li	7	<0.07	11	10.6	96%	22	20.8	1.0%	94%	33	31.3	95%
	Mo	95	0.04	60	59.7	99%	120	117	1.2%	97%	180	177	99%
	Sb	121	<0.01	24	25.2	105%	48	49.9	1.3%	104%	72	74.5	104%
	Sn	118	<0.04	120	124	104%	240	246	0.9%	102%	360	365	101%

<：検出限界（3σ）未満

σ：ブランク溶液繰り返し n=10 測定標準偏差

## (2) 特異性

分析法は他の分析対象元素など含有の可能性がある成分やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的に評価できなければなりません。ICP-MS では、同重体や、Ar 起因の多原子イオン、共存する元素の酸化物、塩化物イオンによる干渉についての評価が必要です。ここでは As、Cd の 2 元素について評価しました。

### 1. As

As には Ar と Cl 起因の多原子イオン ArCl が干渉します。被験試料には分解に使用した塩酸が 0.5% 含まれているため、干渉が大きく影響します。図 2 に塩酸 0.5% 溶液を測定した際の As ( $m/z=75$ ) スペクトルを示します。コリジョンガスを使用することで ArCl の干渉が大幅に減少していることがわかります。また、塩酸 0.5% 溶液について As の定量分析を行いました。結果を表 4 に示します。コリジョンガス未使用の場合は干渉により、値が高い異常値となっていますが、コリジョンガスの使用で検出限界値未満となっています。これよりサンプルの分解に塩酸を使用した場合でも ArCl の干渉を受けることなく定量できることが確認できました。

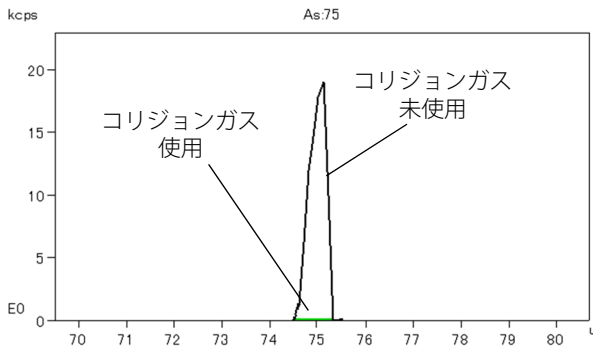


図 2 塩酸 0.5% 溶液 As プロファイル

表 4 塩酸 0.5% 溶液 As 定量結果 (μg/L)

元素 ( $m/z$ )	コリジョンガス未使用	コリジョンガス使用
As (75)	2.6	<0.009

### 2. Cd

Cd にはクラス 3 の Mo 由来で MoO が干渉します。Mo 180 μg/L 溶液 (1.5J 相当濃度) を測定し、Cd への干渉量を測定しました。ここではコリジョンガスの使用に加えて、元素間補正を行いました。結果を表 5 に示します。

コリジョンガスの使用で、MoO の干渉は減少しますが、僅かに干渉が残ります。そこで元素間補正を併用すると、定量値は検出限界値未満となりました。この結果よりコリジョンセルで除去しきれなかった干渉は元素間補正を併用することで、適切に補正できることが確認できました。

さらに元素間補正は 2 価イオンや同重体イオン由来の干渉を補正可能であり、リアクションセルを使用することなく測定を行うことができます。

表 5 Mo 180 μg/L 溶液 Cd 定量結果 (μg/L)

元素 ( $m/z$ )	コリジョンガス使用 元素間補正なし	コリジョンガス使用 元素間補正あり
Cd (111)	0.056	<0.001

## ■ まとめ

今回の分析手順より、管理閾値より低濃度レベルに管理値を設定した場合でも真度と精度の適合性試験について良好な結果が得られました。また、前処理により添加する塩酸や他の分析対象元素の存在下でもコリジョンガスの使用と元素間補正により分析対象元素を問題なく分析できることを確認しました。

以上から、第十七改正日本薬局方第二追補の元素不純物測定法として ICPMS-2030 が有効であることがわかりました。

### <謝辞>

前処理装置マイクロ波反応システム Multiwave PRO の使用に際し、株式会社アントンパール・ジャパン様より助言と協力をいただきました。深く感謝いたします。

### <参考文献>

- 医薬品の不純物ガイドライン (薬食審査 0930 第 4 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D(R1)
- 第十七改正日本薬局方第二追補 (令和元年 6 月 28 日厚生労働省告示 第 49 号)

その他、本文中に記載されている会社名および製品名は、各社の商標および登録商標です。本文中では「TM」、「®」を明記していない場合があります。

**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

初版発行：2020 年 2 月

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。