

EDXによる錠剤のICH Q3D元素不純物分析
—第十七改正日本薬局方 第二追補 限度試験に準拠した検証—

第十七改正日本薬局方第二追補(以下、局方第二追補)が2019年6月28日に告示されました。推奨分析手順はICP-MS/ICP-AESですが、要件を満たす場合は分析手順の代替が認められています¹⁾²⁾。

そこで、エネルギー分散型蛍光X線分析装置EDX-7000を用いて、局方第二追補『2.66元素不純物試験法 3.1.限度試験の手順*1』に準拠し、経口固形製剤(錠剤)における元素不純物分析のバリデーションを行いました。

なお、錠剤における元素不純物の有意性を評価する試験を行うものとし、PDE値*2の30%(管理閾値)を最大一日投与量で除した値を目標濃度(許容濃度)に設定し、検証を行いました。

*1 EDXでの測定試料は「粉末」であるため、試験法記載の「溶液」部分を「粉末」に置き換えました。

*2 PDE: Permitted Daily Exposure, 許容一日暴露量

T. Nakao, H. Nakamura

■ 元素

測定元素はICH Q3D³⁾に記載されている方法に準拠し、リスクアセスメント必須7元素(Class1、2A)と、意図的に添加された元素をPd(Class2B)としました。

- Class1 : As,Hg,Pb,Cd
- Class2A : V,Co,Ni
- Class2B : Pd

■ 試料

検量線試料: ICP用標準液を添加調製したセルロース粉末
被験試料 : 表1に示します

表1 被験試料

錠剤 有効成分の含有量 剤形 最大一日投与量 主成分	経口固形製剤(医療用医薬品) 30mg/0.5g中 素錠 0.5g ヒドロキシプロピルセルロース
--	--

■ 目標濃度

PDE値の30%を最大一日投与量で除した値を目標濃度としました。各元素におけるこれらの値を表2に示します。

表2 経口製剤のPDE値と目標濃度

元素	単位	As	Hg	Pb,Cd	Co	V,Pd	Ni
経口製剤のPDE値	μg/day	15	30	5	50	100	200
目標濃度	μg/g	9	18	3	30	60	120

■ 試料調製

被験試料を砕いて粉末化しました。検量線試料、標準粉末、添加試料1、2はICP用標準液を添加し調製しました。これらの詳細を表3に示します。

表3 検証に用いた試料

試料名	マトリックス	添加濃度	作製数n
検量線試料	セルロース粉末	0J, 0.5J, 1.5J	各1
標準粉末	セルロース粉末	1.0J	3
添加試料1	被験試料	目標濃度	3、6
添加試料2	被験試料	目標濃度80%	3
非添加試料	被験試料	添加なし	3、6

■ 試料の前処理

各試料はポリプロピレンフィルムを張った試料容器に入れました。試料の様子を図1に示します。

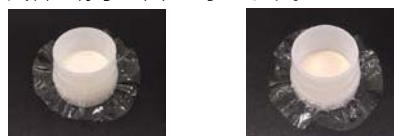


図1 標準粉末(左)と添加試料1(右)

■ 検量線

検量線は、0J、0.5J、1.5Jの3点で作成しました。

検量線および相関係数Rを図2に示します。

相関係数Rは0.999以上で良好な直線性が得られています。

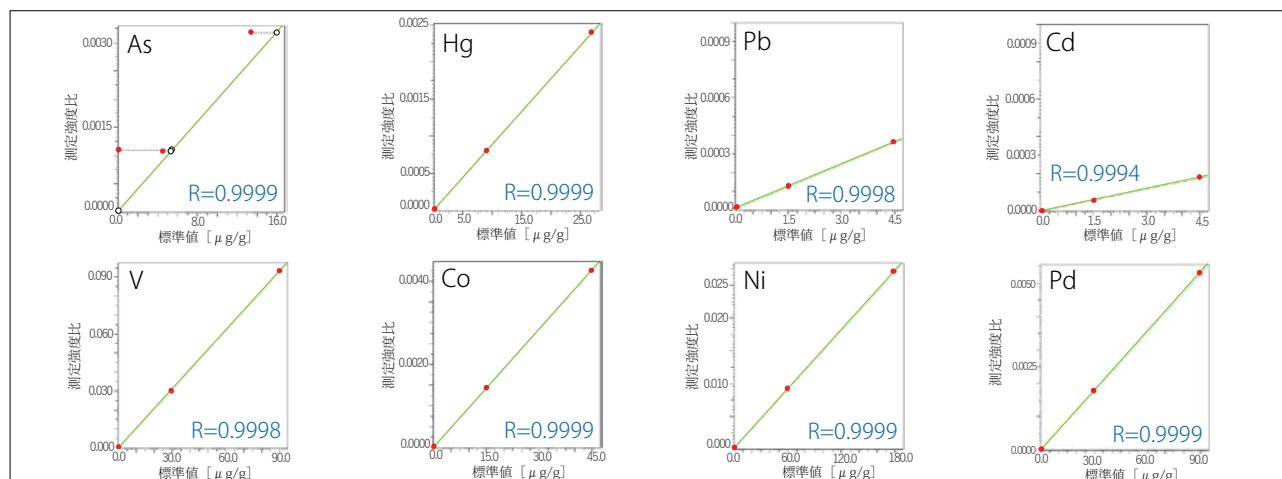


図2 検量線と相関係数R

表4 バリデーション要件・適合基準・結果

バリデーション要件	方法	適合基準	結果	判定
①検出感度	(1) 標準粉末 : n=3を各3回測定 添加試料1 : n=3を各3回測定	添加試料1の平均値が標準粉末の平均値の±15%以内に入ること	【表5 結果(1)】	適合
	(2) 添加試料2 : n=3を各3回測定	添加試料2の平均値<標準粉末の平均値	【表5 結果(2)】	適合
②特異性	・非添加試料との比較 ・スペクトルの確認 ・マトリックス成分、共存元素重なりの影響の除去、補正	マトリックス成分、共存元素に対して特異的に検出できる (検出感度要件も満たすこと)	【図3】 ・AsはPb、CoはFeの重なり補正を適用 ・非添加試料と比較し、添加試料1の各元素スペクトルピークは明瞭	適合
③併行精度	添加試料1の6個を測定	相対標準偏差 (RSD) ≤20%	【表6】	適合

表5 ①検出感度

[μg/g]

元素 添加濃度	As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Pd	判定
(A) 標準粉末1.0J	9.0	18.2	3.0	2.9	58.5	29.9	120.5	59.1	適合
(B) 非添加試料	<0.47	<0.26	<0.63	<1.15	<2.25	<1.17	<0.52	<0.63	
(C) 添加試料1 (目標濃度)	9.3	17.8	3.1	2.9	56.7	29.3	117.9	59.5	
結果(1) [(C)/(A) - 1]×100 [%]	+3.6	-2.2	+2.6	0.0	-3.1	-2.0	-2.2	+0.7	
添加濃度	7.2	14.4	2.4	2.4	48	24	96	48	適合
(D) 添加試料2 (目標濃度80%)	7.5	13.9	2.4	2.1	45.9	23.3	95.1	48.2	
結果(2) (D)<(A)の関係	<	<	<	<	<	<	<	<	

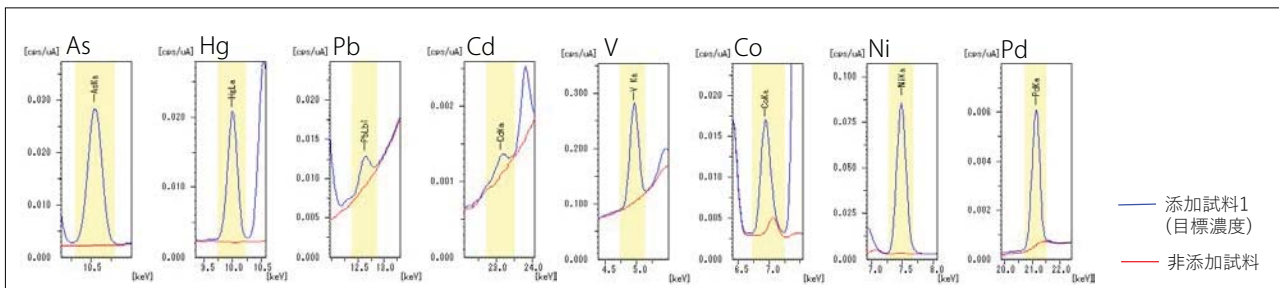


図3 ②特異性

表6 ③併行精度

[μg/g]

元素	As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Pd	判定
連続測定による定量値の平均値	9.3	17.5	3.0	2.9	56.1	28.9	119.0	60.4	適合
標準偏差	0.09	0.09	0.06	0.19	0.83	0.22	0.76	0.32	
RSD [%]	0.9	0.5	1.9	6.6	1.5	0.8	0.6	0.5	

表7 測定条件

装置	: EDX-7000、ターレットオプション
元素	: As, Hg, Pb, Cd, V, Co, Ni, Pd
分析グループ	: 定量
検出器	: SDD
X線管球	: Rhターゲット
管電圧	: 50 [kV]
管電流	: Auto [μA]
コリメータ	: 10 [mmφ]
1次フィルタ	: #1 (Cd, Pd), #2(V), #4 (As, Hg, Pb, Co, Ni)
雰囲気	: 大気
積分時間	: 1800 [秒]×3 (#1, #2, #4)
デッドタイム	: 最大30 [%]

<参考文献>

- 1) 第十七改正日本薬局方第二追補
(厚生労働省告示第49号 2019年6月28日)
- 2) Application News No.X271
EDXによる原薬のICH Q3D元素不純物分析
- 3) 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 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

バリデーション結果

バリデーション要件・方法・適合基準・結果を表4に、詳細を表5、6および図3に示します。

結論

EDX-7000を用いた、局方第二追補に準拠した手順による元素不純物分析（限度試験）は有効であり、類似した組成の製剤や原薬の管理に応用できると考えられます。

推奨のICP-MS/ICP-AESと共に、製剤の種類や投与量に応じてEDXを用いることでコスト削減が期待できます。

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：2019年10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。