

ICPMS-2040/2050を用いた経口製剤中の 元素不純物分析 ー第十八改正日本薬局方ー

松野 夏奈、堀 貴翔

ユーザーベネフィット

- ◆ PDE値の濃度換算方法にオプション1を用いた場合の管理閾値でも、十分な感度で定量することができます。
- ◆ 元素不純物試験法の定量試験における真度・精度の適合基準を、容易に満たして分析できます。
- ◆ プリセットメソッドを用いることで条件設定の手間を省略でき、誰でも簡単に分析を開始できます。

■はじめに

医薬品の元素不純物ガイドライン：ICH Q3D¹⁾²⁾には、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）が設定されており、適切な試験法での含有量の管理が求められています。

これを受け第十八改正日本薬局方（局方）には、一般試験法として「2.66 元素不純物」³⁾が定められており、この中の「II 元素不純物試験法」の分析手順2として、誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）が収載されています。

今回はICPMS-2050（図1）を用いて、市販の経口製剤（胃腸薬）を分析しました。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、定量試験における真度、精度、定量限界を確認した例をご紹介します。

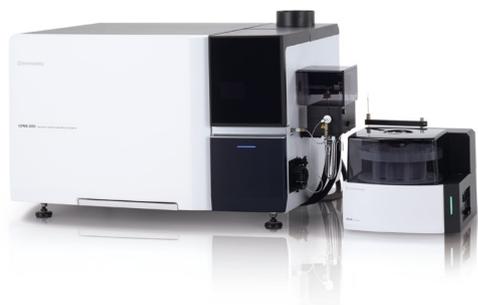


図1 ICPMS-2050、AS-20装置外観

■ 試料

被験試料： 経口製剤（胃腸薬 OD錠）
標準物質： 多元素混合標準液 ICH Q3D 経口剤用
（Cd, Pb, As, Co, V, Ni）
水銀標準液 ICH Q3D用
Sc, Ga, In, Bi単元素標準液

■ 分析対象元素

製剤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。経口製剤でリスクアセスメントが求められる、クラス1と2Aの元素について定量しました。

■ 前処理

被験試料の前処理手順を図2に示します。

被験試料約0.2 gに純水4 mL、硝酸4 mL、塩酸0.5 mLを添加し、マイクロ波分解装置で分解（200 °C、約60 min）しました。塩酸は、Hgなど一部の元素の溶液中安定性向上のために添加しています。

沸点の低い元素が気化することを防ぐため室温まで分解容器を冷却したのち、50 mLに定容して試料溶液を得ました（250倍希釈）。

分解処理時の各元素の汚染量の確認のために、同様の手順で、被験試料を含まない処理ブランク液も用意しました。

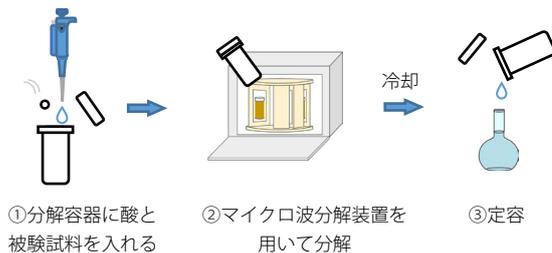


図2 前処理手順

■ 目標限度値と試料溶液中濃度（J値）

元素不純物量の有意性を評価する場合には、PDEの30%（管理閾値）を最大一日投与量で除した値を目標限度値とできます（式1）。PDE値の濃度換算方法は、最大一日投与量を10 gとするオプション1を選択しました。

$$\text{目標限度値} [\mu\text{g/g}] = \frac{\text{PDE} [\mu\text{g/day}] \times 30[\%]}{10 [\text{g/day}]} \dots [1]$$

目標限度値を、試料溶液中の濃度に換算した値はJとして表され、式2より求められます。

$$J [\mu\text{g/L}] = \frac{\text{目標限度値} [\mu\text{g/g}] \times \text{被験試料分解量} [\text{g}]}{\text{定容量} [\text{L}]} \dots [2]$$

■ 標準試料の調製

● 標準溶液

クラス1と2Aの元素を0.5J、1.0J、1.5Jの3水準で含む溶液、並びにブランク溶液を調製しました。硝酸と塩酸は試料溶液と同一量添加しました。

● 内標準溶液

内標準元素として使用するため、Scを2000 μg/L、Gaを1000 μg/L、InとBiを100 μg/Lになるよう、市販の単元素標準液を希釈、混合して内標準溶液を調製しました。硝酸と塩酸は試料溶液と同一量添加しました。試料調製の手間を省力化するため内標準添加キットを用いて、試料:内標準溶液=約9:1で自動添加しました。

■ 定量試験

定量試験における真度と精度の評価を行うため、試料溶液に分析対象元素を0.5J、1.0J、1.5J添加した添加試料液を測定しました。

真度は添加回収試験の回収率、精度は1.0J添加した試料を6回測定した際の相対標準偏差（RSD）、定量限界は0.5Jの添加回収率で確認しました。

■ 装置構成と分析条件

装置の構成を表1に、分析条件を表2に示します。今回使用した分析条件や測定質量は、LabSolutions™ ICPMSのプリセットメソッドから簡単に呼び出すことができます。

スペクトル干渉の除去にはコリジョンモード（Heガス）を使用しており、コリジョンモード専用機のICPMS-2040でも同様の分析を実施できます。

表1 装置構成

装置	:	ICPMS-2050
ネブライザー	:	ネブライザー DC04
チャンバー	:	サイクロンチャンバー
トーチ	:	ミニトーチ
スキマーコーン	:	ニッケル製
オートサンブラ	:	AS-20
内標準元素添加方法	:	内標準自動添加キット (試料:内標準溶液=約9:1)

表2 分析条件

高周波出力	:	1.20 kW
プラズマガス流量	:	9.0 L/min
補助ガス流量	:	1.10 L/min
キャリアガス流量	:	0.85 L/min
セルガス	:	He

■ 測定結果

結果を表3に示します。被験試料の固体中換算濃度は、試料溶液濃度から処理ブランク濃度を差し引き、希釈倍率を乗じて換算しました。

試料溶液中濃度は、全元素でJ値以下でした。

局方の定量試験における適合基準について、真度は添加回収率が70～150%、精度はRSDが20%以下、定量限界は0.5J以下の濃度で真度の適合基準を満たすこと、とされています。今回、添加回収率は94%～104%、RSDは3%以下と、適合基準を十分な余裕をもって満たしました。

また、10σ⁴⁾は0.5Jのさらに1/10以下と十分に低い値であることが確かめられました。

■ まとめ

本アプリケーションニュースでは、ICPMS-2050を用いて経口製剤の分析を行いました。

局方の適合基準と比較し、真度、精度、定量限界を、余裕をもって満たす性能があることが確かめられました。

また、測定質量や分析条件の検討には手間や時間がかかりますが、LabSolutions ICPMSのプリセットメソッドを用いて省略することが出来ました。

以上より、経口製剤中の元素不純物分析にICPMS-2050が有効であることを確認できました。

<参考文献>

- 1) 医薬品の元素不純物ガイドライン
(平成27年9月30日、薬食審査発0930第4号)
- 2) 医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について
(令和5年1月20日、薬生薬審発0120第1号)
- 3) 第十八改正日本薬局方 2.66 元素不純物
(令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)
- 4) 第十八改正日本薬局方 2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法
(令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)

表3 定量結果

クラス	元素	10σ [μg/L]	処理 ブランク液 濃度 [μg/L]	試料溶液 濃度 [μg/L]	固体中 濃度 [μg/g]	0.5J添加		1.0J添加			1.5J添加	
						添加濃度 [μg/L]	回収率 [%]	添加濃度 [μg/L]	回収率 [%]	RSD [%]	添加濃度 [μg/L]	回収率 [%]
1	¹¹¹ Cd	0.02	<	<	<	0.3	94	0.6	97	2.2	0.9	96
	²⁰⁸ Pb	0.004	0.005	0.029	0.006	0.3	102	0.6	103	0.95	0.9	103
	⁷⁵ As	0.04	<	<	<	0.9	103	1.8	100	0.74	2.7	99
	²⁰² Hg	0.01	<	<	<	1.8	96	3.6	96	0.94	5.4	97
2A	⁵⁹ Co	0.01	<	<	<	3	100	6	100	0.73	9	100
	⁵¹ V	0.05	<	<	<	6	103	12	104	0.93	18	104
	⁶⁰ Ni	0.4	<	<	<	12	104	24	104	0.60	36	104

10σ = ブランク溶液を繰り返し測定した際に得られた標準偏差 × 10 × 検量線の傾き
< : 10σ未満

LabSolutionsは、株式会社島津製作所またはその関係会社の日本およびその他の国における商標です。

株式会社 島津製作所 分析計測事業部
https://www.an.shimadzu.co.jp/

01-00577-JP 初版発行：2023年 7月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

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。
本文中に記載されている会社名、製品名、サービスマークおよびロゴは、各社の商標および登録商標です。
本文中では「TM」、「®」を明記していません。