

Application News

ICP質量分析計 ICPMS-2040/2050

ICPMS-2040/2050を用いた医薬品中の元素不純物24元素スクリーニング分析

松野 夏奈、堀 貴翔

ユーザーベネフィット

- ◆ 元素不純物24元素のスクリーニング分析によって、管理すべき元素を確認することができます。
- ◆ LabSolutions™ ICPMSのプリセットメソッドを用い条件検討の手間を省いて、簡単に分析を開始できます。
- ◆ 内標準補正の候補元素が検討できます。

■はじめに

医薬品の元素不純物ガイドライン：ICH Q3D¹⁾では、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）が設定されています。

リスクアセスメントにおいて考慮すべき元素は、製剤の投与経路によって異なります。経口製剤の場合、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と2Aの7元素のみが考慮すべき元素とされています。しかし、元素不純物が混入する起源は、原薬、添加剤などの構成成分だけでなく、製造設備、器具など多岐にわたります。

そこで、潜在的な元素不純物を考慮し、24元素すべてを対象にスクリーニング分析しました。

また、関連アプリケーション²⁾のように内標準補正を用いる場合には、内標準元素の候補となる元素の試料中の含有量を予め確認する必要があります。本稿では、ICPMS-2040/2050（図1）に内蔵されている医薬品向けスクリーニング分析用プリセットメソッドを用い、元素不純物として医薬品中24元素の濃度を簡便に分析しました。さらに、内標準補正に用いる元素の医薬品中濃度を測定し、補正に使用できることを確認しました。

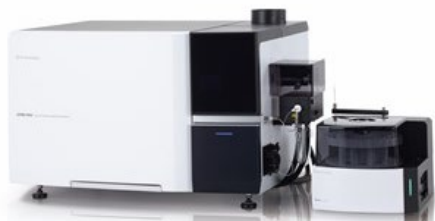


図1 ICPMS-2040/2050, AS-20装置外観

登録元素・質量リスト(R):

	元素	質量	タイプ	条件	セルガス
1	Ag	107	定量	He1	He
2	As	75	定量	He1	He
3	Au	197	定量	He1	He
4	Ba	137	定量	He1	He
5	Be	9	定量	No Gas	OFF
6	Bi	209	定量	He1	He
7	Cd	111	定量	He1	He
8	Co	59	定量	He1	He
9	Cr	52	定量	He1	He
10	Cu	63	定量	He1	He
11	Ga	71	定量	He1	He
12	Hg	202	定量	He1	He
13	Ho	165	定量	He1	He
14	In	115	定量	He1	He
15	Ir	193	定量	He1	He
16	Li	7	定量	No Gas	OFF
17	Mo	95	定量	He1	He

図2 分析元素・質量登録画面

■分析フロー

まず元素不純物24元素を2点検量線でスクリーニング分析し、簡便に濃度を把握します。また、内標準補正に使用することの多いSc, Ga, In, Biを内標準元素の候補とし、試料溶液中濃度を24元素と同時に測定します。

その後、アセスメント必須の7元素とスクリーニング分析で絞り込んだ元素を、決定した内標準元素を用いて正確に定量します³⁾。

■プリセットメソッド

LabSolutions ICPMSソフトウェアには医薬品向けスクリーニング分析用プリセットメソッドがあり、分析条件や測定質量、標準溶液濃度などがあらかじめ登録されています（図2、図3）。そのため、条件を検討したり、多数の測定質量や濃度を登録したりといった手間はかかりません。

本稿では登録されたメソッドに従って測定しました。

■被験試料

経口製剤（胃腸薬 OD錠）

■前処理

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。

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）。

検量線試料リスト(L)(チェックON = 質量の除外):

	元素	単位	CAL1 BLK	CAL2 STD
	Ag	ug/L	0.0000000	30.00000
	As	ug/L	0.0000000	15.00000
	Au	ug/L	0.0000000	5.00000
	Ba	ug/L	0.0000000	30.00000
	Be	ug/L	0.0000000	100.0000
	Bi	ug/L	0.0000000	10.00000
	Cd	ug/L	0.0000000	5.00000
	Co	ug/L	0.0000000	30.00000
	Cr	ug/L	0.0000000	30.00000
	Cu	ug/L	0.0000000	30.00000
	Ga	ug/L	0.0000000	100.0000
	Hg	ug/L	0.0000000	5.00000
	Ho	ug/L	0.0000000	10.00000
	In	ug/L	0.0000000	10.00000
	Ir	ug/L	0.0000000	5.00000
	Li	ug/L	0.0000000	30.00000
	Mo	ug/L	0.0000000	30.00000
	Ni	ug/L	0.0000000	30.00000
	Os	ug/L	0.0000000	5.00000

図3 校正試料登録画面

■ 標準溶液の調製

分析対象の24元素と内標準補正に用いる候補元素を含んだ標準溶液と、ブランク溶液を用意しました。調製の省力化のため下記の認証混合標準液などを使用し、メソッドに登録している濃度で調製しました(図3)。設定する管理目標値や使用する標準液に応じて、適宜濃度は変更できます。

● 標準物質

ICH Q3D対応認証混合標準液^{*1}(XSTC-2071A, XSTC-2073)
水銀標準液 ICH Q3D用^{*2}

Sc, Ga, In, Bi単元素標準液^{*2*}^{*3}

*1 SPEX CertiPrep社製

*2 富士フイルム和光純薬株式会社製

*3 関東化学株式会社製

■ 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。

なお、医薬品向けプリセットメソッドではスペクトル干渉の除去にセルガスとしてHeガスのみを使用しています。ICPMS-2040とICPMS-2050のセルへ導入可能なガスは表3のとおりで、いずれの装置でも本稿と同様の分析を実施できます。

表1 装置構成

装置	:	ICPMS-2040/2050
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

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

表3 導入可能なセルガス

装置	He	H ₂	3rdガス (オプション)
ICPMS-2040	○	×	×
ICPMS-2050	○	○	○

■ 測定結果

標準溶液とブランク溶液の2点検量線で試料溶液を測定しました。測定結果を表4に示します。

試料溶液中の元素不純物含有量は、PDE濃度換算値を大きく下回ることが分かりました。

Sc, Ga, In, Biはいずれも未検出で、内標準元素として使用できることが分かりました。内標準元素の添加量は、ばらつきが十分小さくなる濃度、もし試料中に検出された場合はその含有量が無視できる程度添加してください。

表4 元素不純物24元素測定結果

クラス	元素	経口製剤 PDE値 ²⁾ (µg/day)	PDE 濃度換算値 ²⁾ (µg/g)	被験試料中 定量限界 (µg/g)	被験試料中 濃度 (µg/g)
1	¹¹¹ Cd	5	0.5	0.005	<
	²⁰⁸ Pb	5	0.5	0.0005	0.007
	⁷⁵ As	15	1.5	0.01	<
	²⁰² Hg	30	3	0.001	<
2A	⁵⁹ Co	50	5	0.004	<
	⁵¹ V	100	10	0.02	<
	⁶⁰ Ni	200	20	0.05	<
2B	²⁰⁵ Tl	8	0.8	0.0008	<
	¹⁹⁷ Au	300	30	0.001	0.006
	¹⁰⁵ Pd	100	10	0.002	<
	¹⁹³ Ir	100	10	0.0005	<
	¹⁸⁹ Os	100	10	0.002	<
	¹⁰³ Rh	100	10	0.0007	<
	¹⁰¹ Ru	100	10	0.003	<
	⁷⁸ Se	150	15	0.2	<
	¹⁰⁹ Ag	150	15	0.002	<
	¹⁹⁵ Pt	100	10	0.002	<
3	⁷ Li	550	55	0.02	<
	¹²¹ Sb	1200	120	0.007	<
	¹³⁷ Ba	1400	140	0.006	0.007
	⁹⁵ Mo	3000	300	0.007	<
	⁶³ Cu	3000	300	0.02	<
	¹¹⁸ Sn	6000	600	0.006	<
	⁵² Cr	11000	1100	0.01	0.07

PDE濃度換算値：最大1日投与量10gとするオプション1を選択
定量限界：10 × σ(検量線ブランク試料の標準偏差) × 検量線の傾き

<：定量限界未満

■ まとめ

本稿では、ICPMS-2040/2050を用いて経口製剤中の元素不純物24元素と、内標準補正に用いる候補元素を、一斉にスクリーニング分析しました。

LabSolutions ICPMSのプリセットメソッドを用いることで、今回のように多数の元素について分析条件や測定質量を検討、登録する手間を省くことができます。

<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)

<関連アプリケーション>

- a. ICPMS-2040/2050を用いた経口製剤中の元素不純物分析
— 第十八改正日本薬局方 — [Application News 01-00577-jp](#)

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/>

01-00718-JP

初版発行：2024年 3月

島津コールセンター ☎ 0120-131691

お問合せはこちら

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」、「®」を明記していない場合があります。