

医薬品原薬のエタノール溶解によるICH Q3D ガイドライン24元素の分析 - ICPMS-2050 (コリジョン/リアクションモード) -

姜 雨晶

ユーザーベネフィット

- ◆ ICH Q3Dガイドライン24元素を十分な感度で定量することができます。
- ◆ 医薬品原薬をエタノールで溶解し、ICP-MSの有機溶媒システムを用いて簡単に分析することができます。
- ◆ 水素リアクションモードを使用し、Seの高感度分析やCdに対するMoO干渉除去が可能となります。

■はじめに

医薬品の元素不純物ガイドライン：ICH Q3D^{1), 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。

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。

ICP-MSは多種類の微量元素を一斉に分析できるメリットを持ち、医薬品中の元素不純物の分析では多く使われています。ICP-MSは通常、液体試料を分析対象とするため、粉末などの固体試料の場合には前処理が必要になります。

本稿では3種類の原薬をエタノールで溶解し、そのまま島津ICPMS-2050の有機溶媒システムに導入して、元素不純物を分析しました。さらに、ICH Q3DのPDE値の30%（管理閾値）の分析を行う場合を想定し、薬局方（JP、USP、EP）に準拠した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。

■分析元素

Class 1： Cd, Pb, As, Hg

Class 2A： Co, V, Ni

Class 2B： Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt

Class 3： Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr

■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設定できます。PDE値の濃度換算方法は、最大一日投与量を10gとするオプション1を選択しました。

目標限度値 (μg/g) = PDE (μg/day) × 30% / 10 (g/day)

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、下記の式より求められます。

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

■被験試料と前処理

被験試料：原薬（アスピリン原薬、サリチル酸原薬、イブプロフェン原薬）

前処理：被験試料を0.1 g量り取り、希釈液で10 mLに定容しました。（100倍希釈）

■試料調製

・希釈液

電子工業用エタノール（富士フィルム和光純薬）に濃硝酸5 mLおよび濃塩酸2.5 mLを添加して、500 mLに定容しました。

・検量線試料

多元素混合標準液ICHQ3D経口剤用（Cd, Pb, As, Co, V, Ni：富士フィルム和光純薬）と多元素混合標準液ICHQ3D（Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru：富士フィルム和光純薬）と水銀標準液ICHQ3D用（Hg：富士フィルム和光純薬）および市販の単元素標準液を希釈液で希釈しました。溶液中の分析対象元素を0.5J、1.0J、1.5J含む溶液、並びにブランク溶液を調製しました。

各検量線試料中に含まれる測定元素の濃度を表1に示します。

表1 PDE値および検量線試料中の分析元素の濃度

クラス	元素	経口製剤 PDE値 (μg/day)	0.5J (μg/L)	1J (μg/L)	1.5J (μg/L)
1	Cd	5	0.75	1.5	2.25
	Pb	5	0.75	1.5	2.25
	As	15	2.25	4.5	6.75
	Hg	30	4.5	9	13.5
2A	Co	50	7.5	15	22.5
	V	100	15	30	45
	Ni	200	30	60	90
2B	Tl	8	1.2	2.4	3.6
	Au	300	45	90	135
	Pd	100	15	30	45
	Ir	100	15	30	45
	Os	100	15	30	45
	Rh	100	15	30	45
	Ru	100	15	30	45
	Se	150	22.5	45	67.5
	Ag	150	22.5	45	67.5
	Pt	100	15	30	45
	3	Li	550	82.5	165
Sb		1200	180	360	540
Ba		1400	210	420	630
Mo		3000	450	900	1350
Cu		3000	450	900	1350
Sn		6000	900	1800	2700
Cr		11000	1650	3300	4950

・内標準溶液

市販のBe, Bi, Ga, Yの単元素標準液を混合し、希釈液で希釈しました。溶液中のBe, Bi, Ga, Yの濃度は0.2 mg/Lとしました。

・真度試験用試料

被験試料に目標濃度の50%、100%、150%の3濃度となるよう標準試料を添加し調製しました。なお、添加された標準物質の溶液中濃度は0.5J、1.0J、1.5Jとなります。

・精度（併行精度）試験用試料

6個の独立した試料に対して、目標濃度になるよう標準試料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。

■ 装置構成と分析条件

表2にICP-MSの装置構成を示します。有機溶媒試料を導入するために有機溶媒導入システムを使用しました。白金製のサンプリングコーンを使用することで、長期間の有機溶媒導入によるコーンへのダメージを軽減できます。内標準自動添加キットを使用し、オンラインで内標準元素を添加することにより、試料調製を省力化し、定量分析を行いました。分析条件を表3に示します。

今回使用した分析条件はLabSolutions™ ICPMS (Ver. 2.10以降)のプリセットメソッドから簡単に登録でき、煩雑な条件検討は不要です。

表2 ICP-MS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
チャンバー温度	:	-5℃
トーチ	:	有機溶媒トーチ
サンプリングコーン	:	白金製
スキマーコーン	:	ニッケル製
オートサンブラ	:	AS-20 内標準自動添加キット
内標準元素添加方法	:	(試料(材質: Solva PVC、内径 0.76 mm ^{*1}): 内 部標準液(材質: Solva PVC、内径 0.38 mm ^{*2}) = 約4:1)

*1: S018-31558-61, 3 bridges
*2: S018-31558-62, 3 bridges

表3 分析条件

高周波出力	:	1.60 kW
サンプリング深さ	:	8.0 mm
プラズマガス流量	:	20.0 L/min
補助ガス流量	:	0.50 L/min
キャリアガス流量	:	0.55 L/min
希釈ガス流量	:	0.00 L/min
混合ガス流量	:	0.35 L/min
ペリスタルティックポンプ回転数	:	20 r.p.m.
セルガス種	:	No Gas He H ₂ (Se条件) H ₂ (Cd条件)
セルガス	:	- 7.0 mL/min 5.0 mL/min 6.5 mL/min
セル電圧	:	- -50 V -30 V -20 V
エネルギー	:	- 7 V 7 V 7 V
フィルター	:	-

表4 各元素の検出下限

クラス	元素	質量数	分析条件	検出下限 (µg/L)
1	Cd	111	H ₂ (Cd条件)	0.003
	Pb	208	He	0.004
	As	75	He	0.009
	Hg	202	He	0.009
2A	Co	59	He	0.004
	V	51	He	0.03
	Ni	60	He	0.2
2B	Tl	205	He	0.0007
	Au	197	He	0.004
	Pd	106	He	0.02
	Ir	193	He	0.001
	Os	189	He	0.002
	Rh	103	He	0.001
	Ru	101	He	0.007
	Se	78	H ₂ (Se条件)	0.04
	Ag	107	He	0.004
	Pt	195	He	0.004
3	Li	7	No Gas	0.02
	Sb	121	He	0.03
	Ba	138	He	0.03
	Mo	98	He	0.04
	Cu	63	He	0.1
	Sn	120	He	0.06
	Cr	52	He	0.09

■ 分析元素の検出下限

表1の検量線試料を用いて検量線を作成しました。各分析元素の検出下限 (Instrument Detection Limit, IDL) は、ブランク溶液を5回繰り返し測定した際に得られた標準偏差から計算し、その結果を表4に示します。

■ バリデーション要件³⁾

(1) 真度・精度・定量限界の適合基準

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: 目標濃度の50%濃度以下で真度の適合基準に適合

(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。

■ 真度および精度の分析結果

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。測定結果を分析試料別に表5~表7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94~111%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0.27~3.79%となり、適合基準を満たしました。

定量限界: 目標濃度の50%添加試料の真度が適合基準を満たしており、定量限界を確認することができました。

■ 特異性

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などについての評価が必要です。ここではCdについて評価しました。

Cdにはクラス3のMo由来でMoOイオンが干渉します。スペクトル干渉の影響を低減するために、コリジョン・リアクションセルによる干渉除去や、干渉補正 (元素間補正・ハーフマス補正・干渉補正式) を使用することがあります。ここでは、コリジョン・リアクション条件の最適化によりCdに対するMoOの干渉除去を試みました。

Cdの0~10 µg/Lの4点検量線を作成し、1 mg/LのMo標準液中のMoO干渉由来のCd濃度をHe-コリジョンとH₂-リアクションセルガス種で分析し、セル電圧を変化させて検討しました。結果を表8に示します。MoOの干渉由来のCd濃度から最適と考えられる条件 (赤枠) を分析に適用しました。

表8 異なるコリジョン・リアクションセル条件による1 mg/LのMo標準液中のCd分析結果

セルガス種	H ₂ リアクション		He コリジョン
セルガス(mL/min)	5.0	6.5	5.0
セル電圧(V)	-30	-20	-40
Cdの検出下限 3σ (µg/L)	0.02	0.007	0.02
1 mg/L Mo中MoO干渉由来のCd濃度 (µg/L)	1.42	N.D.*1	1.40

*1 N.D.: 検出下限以下

表5 アスピリンの分析結果およびバリデーション結果

元素	試料溶液中濃度 (µg/L)	原薬中濃度 (µg/g)	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 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=3)	真度 (添加回収率)	添加濃度 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=6)	真度 (添加回収率)	%RSD	添加濃度 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=3)	真度 (添加回収率)
Cd	N.D.*1	N.D.	0.75	0.706	94%	1.5	1.48	99%	3.79	2.25	2.46	109%
Pb	N.D.	N.D.	0.75	0.746	99%	1.5	1.49	99%	2.53	2.25	2.31	103%
As	N.D.	N.D.	2.25	2.29	102%	4.5	4.48	100%	2.26	6.75	6.95	103%
Hg	N.D.	N.D.	4.5	4.65	103%	9	9.52	106%	2.08	13.5	15.0	111%
Co	0.052	0.0052	7.5	7.31	97%	15	14.58	97%	2.10	22.5	22.8	101%
V	0.25	0.025	15	15.3	100%	30	30.5	101%	2.05	45	46	102%
Ni	0.4	0.04	30	30.3	100%	60	59.6	99%	1.94	90	92.9	103%
Tl	N.D.	N.D.	1.2	1.18	98%	2.4	2.47	103%	1.10	3.6	3.75	104%
Au	0.042	0.0042	45	45.7	101%	90	92.9	103%	2.26	135	146	108%
Pd	N.D.	N.D.	15	14.7	98%	30	30.8	103%	2.34	45	47.9	106%
Ir	0.002	0.0002	15	15.0	100%	30	30.9	103%	2.16	45	48.6	108%
Os	0.005	0.0005	15	15	100%	30	30.5	102%	2.30	45	47.9	106%
Rh	0.001	0.0001	15	14.7	98%	30	30.6	102%	2.31	45	47.8	106%
Ru	N.D.	N.D.	15	14.6	97%	30	30.4	101%	2.39	45	48.0	107%
Se	N.D.	N.D.	22.5	22.0	98%	45	46.6	104%	1.53	67.5	71.8	106%
Ag	0.054	0.0054	22.5	22.0	98%	45	44.8	106%	1.26	67.5	72.1	107%
Pt	N.D.	N.D.	15	15.1	101%	30	31.0	103%	2.44	45	49.0	109%
Li	0.91	0.091	82.5	82.5	99%	165	170	102%	1.55	247.5	270	109%
Sb	2.65	0.265	180	185	101%	360	372	103%	2.39	540	577	106%
Ba	0.28	0.028	210	207	98%	420	419	100%	2.40	630	653	104%
Mo	0.06	0.006	450	444	99%	900	914	102%	2.32	1350	1430	106%
Cu	0.1	0.01	450	443	98%	900	890	99%	2.07	1350	1380	102%
Sn	0.16	0.016	900	898	100%	1800	1803	100%	2.42	2700	2830	105%
Cr	0.42	0.042	1650	1650	100%	330	3210	97%	2.22	4950	5080	103%

*1 N.D.: 検出下限以下

表6 サリチル酸の分析結果およびバリデーション結果

元素	試料溶液中濃度 (µg/L)	原薬中濃度 (µg/g)	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 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=3)	真度 (添加回収率)	添加濃度 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=3)	真度 (添加回収率)	%RSD	添加濃度 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=3)	真度 (添加回収率)
Cd	0.004	0.0004	0.75	0.716	95%	1.5	1.44	95%	3.26	2.25	2.20	98%
Pb	N.D.*1	N.D.	0.75	0.710	95%	1.5	1.42	94%	1.66	2.25	2.28	101%
As	N.D.	N.D.	2.25	2.32	103%	4.5	4.39	97%	1.60	6.75	6.93	103%
Hg	0.013	0.0013	4.5	4.40	97%	9	9.11	101%	1.74	13.5	14.8	110%
Co	0.007	0.0007	7.5	7.37	98%	15	14.1	94%	2.01	22.5	22.7	101%
V	0.19	0.019	15	15.4	101%	30	30.1	100%	1.16	45	47.2	104%
Ni	0.3	0.03	30	29.4	97%	60	57.3	95%	1.50	90	92.9	103%
Tl	N.D.	N.D.	1.2	1.18	98%	2.4	2.34	98%	1.16	3.6	3.67	102%
Au	0.027	0.0027	45	44.3	98%	90	88.8	99%	1.71	135	145	107%
Pd	N.D.	N.D.	15	14.5	97%	30	29.3	98%	1.53	45	47.1	105%
Ir	0.003	0.0003	15	14.8	99%	30	29.4	98%	1.73	45	47.7	106%
Os	0.04	0.004	15	14.7	98%	30	29.2	97%	1.63	45	47.2	105%
Rh	0.001	0.0001	15	14.5	97%	30	29.2	97%	1.10	45	46.6	104%
Ru	N.D.	N.D.	15	14.6	97%	30	29.0	97%	1.10	45	46.6	104%
Se	N.D.	N.D.	22.5	22.2	99%	45	45.7	101%	1.21	67.5	71.9	107%
Ag	0.035	0.0035	22.5	21.8	97%	45	45.4	101%	1.06	67.5	70.4	104%
Pt	N.D.	N.D.	15	14.7	98%	30	29.6	99%	1.46	45	48.2	107%
Li	0.90	0.09	82.5	79.7	96%	165	162	98%	1.68	247.5	257	103%
Sb	2.03	0.203	180	180	99%	360	354	98%	1.36	540	553	102%
Ba	0.04	0.004	210	203	97%	420	394	94%	2.90	630	623	99%
Mo	0.04	0.004	450	440	98%	900	870	97%	1.05	1350	1390	103%
Cu	0.1	0.01	450	441	98%	900	859	95%	1.16	1350	1380	102%
Sn	0.09	0.009	900	883	98%	1800	1727	96%	1.14	2700	2750	102%
Cr	0.27	0.027	1650	1620	98%	330	3102	94%	1.57	4950	5080	103%

*1 N.D.: 検出下限以下

表7 イブプロフェンの分析結果およびバリデーション結果

元素	試料溶液中濃度 (µg/L)	原薬中濃度 (µg/g)	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 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=3)	真度 (添加回収率)	添加濃度 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=6)	真度 (添加回収率)	%RSD	添加濃度 (µg/L)	添加試料濃度 (µg/L) (n=3)	真度 (添加回収率)
Cd	0.004	0.0004	0.75	0.729	97%	1.5	1.44	96%	3.03	2.25	2.28	101%
Pb	0.009	0.0009	0.75	0.735	97%	1.5	1.47	97%	0.57	2.25	2.26	100%
As	N.D.*1	N.D.	2.25	2.16	96%	4.5	4.44	99%	0.67	6.75	6.78	100%
Hg	0.011	0.0011	4.5	4.37	97%	9	8.74	97%	1.19	13.5	13.9	103%
Co	0.014	0.0014	7.5	7.35	98%	15	14.8	98%	0.57	22.5	22.1	98%
V	0.16	0.016	15	15.0	99%	30	30.1	100%	1.42	45	45.6	101%
Ni	0.2	0.02	30	29.8	99%	60	59.6	99%	0.81	90	89.1	99%
Tl	N.D.	N.D.	1.2	1.17	98%	2.4	2.33	97%	0.32	3.6	3.6	100%
Au	0.024	0.0024	45	43.2	96%	90	87.3	97%	0.56	135	136	101%
Pd	N.D.	N.D.	15	14.9	99%	30	29.9	100%	0.62	45	46.6	104%
Ir	0.002	0.0002	15	14.6	97%	30	29.3	98%	0.26	45	45.6	101%
Os	0.002	0.0002	15	14.6	97%	30	29.3	98%	0.41	45	45.4	101%
Rh	N.D.	N.D.	15	15.0	100%	30	29.8	99%	0.39	45	46.1	102%
Ru	N.D.	N.D.	15	15.1	101%	30	29.7	99%	0.69	45	46.1	102%
Se	N.D.	N.D.	22.5	21.8	97%	45	43.6	97%	0.57	67.5	67.5	100%
Ag	0.020	0.002	22.5	22.6	100%	45	44.4	99%	0.59	67.5	69.9	104%
Pt	N.D.	N.D.	15	14.4	96%	30	29.2	97%	0.47	45	45.8	102%
Li	0.76	0.076	82.5	85.2	102%	165	167	101%	1.00	247.5	258	104%
Sb	0.91	0.091	180	185	102%	360	360	100%	0.67	540	551	102%
Ba	0.07	0.007	210	221	100%	420	410	98%	0.55	630	636	101%
Mo	0.05	0.005	450	449	100%	900	889	99%	0.27	1350	1370	101%
Cu	0.1	0.01	450	449	100%	900	899	100%	0.47	1350	1350	100%
Sn	0.06	0.006	900	915	102%	1800	1760	98%	0.62	2700	2760	102%
Cr	5.76	0.576	1650	1630	98%	3300	3275	99%	1.55	4950	4930	99%

*1 N.D.: 検出下限以下

■まとめ

本アプリケーションニュースでは、3種類のエタノールで溶解できる原薬をエタノールで溶解し、そのまま島津ICPMS-2050の有機溶媒システムに導入して、原薬中のICH Q3Dの24元素の分析を行いました。

薬局方 (JP、USP、EP) に準拠し、定量試験における真度、精度、定量限界、特異性を確認しました。バリデーション試験の結果では、余裕をもって適合基準を満たす性能があることが確かめられました。

以上より、エタノールで溶解できる原薬の24元素分析法として島津ICPMS-2050が有効であることがわかりました。

分析条件をプリセットメソッドから簡単に登録できるため、煩雑な有機溶媒の分析条件の検討を行うことなく分析することができます。

<参考文献>

- 1) 医薬品の元素不純物ガイドライン (2015年9月30日)
- 2) 「医薬品の元素不純物ガイドライン」の改正 (2023年1月20日)
- 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)

<関連アプリケーション>

1. 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](#)
2. 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 [Application News 01-00718](#)

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。

▶ アンケート

関連製品 一部の製品は新しいモデルにアップデートされている場合があります。



▶ ICPMS-2040/2050
ICP質量分析計



▶ LabSolutions™
ICPMS Ver. 2

関連分野

▶ 医薬・バイオ医薬品

▶ 低分子医薬品

▶ 価格お問い合わせ

▶ 製品お問い合わせ

▶ 技術お問い合わせ

▶ その他お問い合わせ