



USP ジェネラルチャプター <232>/<233> 草案に従った 医薬品成分中の元素不純物測定における Agilent 7700x ICP-MS のバリデーション

アプリケーションノート

製薬

著者

Samina Hussain

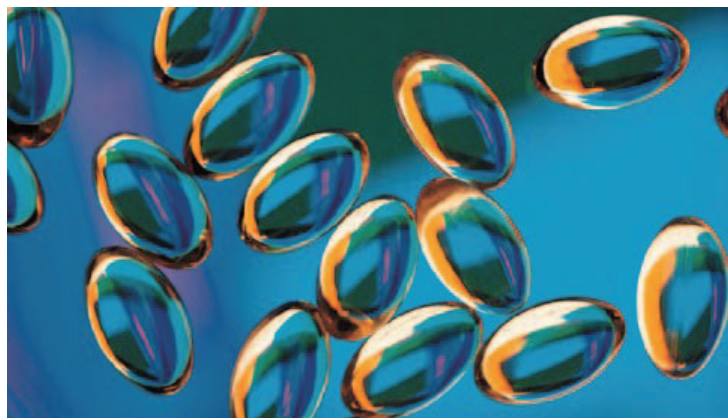
Exova

USA

Amir Liba, Ed McCurdy

Agilent Technologies

USA



概要

米国薬局方 (USP) は、医薬品および医薬品成分に含まれる元素不純物の測定に関して、新たなジェネラルチャプター (一般試験法) を策定しています。USP <232> は分析対象元素の摂取限度値を規定するもので、USP <233> では、密閉容器マイクロ波分解などのサンプル前処理オプションが規定されているほか、多元素を同時測定できる ICP-MS および ICP-OES といった最先端の機器の使用が推奨されています。USP <233> にもとづく分析機器の適格性確認は、性能試験ベースでおこなわれ、精度、再現性、分析対象元素の明確な同定を実証する必要があります。このアプリケーションノートでは、USP <232>/<233> に従ったゼラチンカプセル中の元素不純物測定に関して、Agilent 7700x ICP-MS が適格性を備えていることを示すデータを紹介します。



Agilent Technologies

規制対象となるすべての元素は、マトリックス干渉を受けられる可能性のある元素 (V、Cr および As に対する Cl の干渉等) を含めて、USP <233> で規定された許容基準を満たしました。なお、USP <232> の適用対象となる元素のうち一部の元素は、塩素系マトリックス中で化学的安定性が高くなることわかっています。特に、低濃度の Hg や白金族元素 (PGE) は、低 % レベルの HCl をすべての水性サンプルおよび酸分解サンプルに添加することで安定化が可能です。ICP-MS による測定では、7700 に搭載された He セルガスモードを使えば、Cl ベースの多原子干渉を確実に除去できるため、HCl を添加し、サンプルを安定化させる手法が問題になることはありません。

はじめに

米国薬局方 (USP) は現在、医薬品に含まれる無機 (元素) 不純物のモニタリングについて、新たな試験法を策定しています。新しいジェネラルチャプター USP <232> (限度値) および <233> (手順) 案は、2013 年に発効予定です。USP <232> では、幅広い無機 (元素) 不純物 (As、Cd、Hg、Pb、V、Cr、Ni、Mo、Mn、Cu、Pt、Pd、Ru、Rh、Os、Ir) について、これまでよりも低い摂取限度 (PDE) 値 (1 日あたり) が規定されています [1]。対象となる元素と PDE のリストを表 3 に示しています。

USP <233> では、2 つの分析手法 (ICP-OES と ICP-MS) が収載されています [2]。ただし、医薬品の種類や投与経路に応じて、USP <232> で規定された PDE 値を調整しなければならない点に注意が必要です。たとえば、非経口または吸入により投与される医薬品の場合、準拠すべき PDE 値は、経口投与の限度値の 10 分の 1 に修正したものに なります。また、大量非経口投与 (LVP) 医薬品 (1 日の投与量が 100 mL 以上) の満たすべき PDE 値は、基本 PDE 値の 100 分の 1 になります。USP <232> では、医薬品原料や添加剤に関する各成分の限度値も提示されています。この限度値は、最大投与量が 1 日あたり 10 g 以下と仮定した場合のもので、表 3 には、分解溶液中の成分濃度の限度値と、比較のために 7700x ICP-MS の機器検出下限も示しています。

さらに、USP <233> では、医薬品中元素不純物の分析に使用される機器のシステム適合性試験に用いるべきサンプル前処理手順とメソッドバリデーション手順も規定されています [2]。新たな USP <232>/<233> メソッドに用いられる分析機器のバリデーションは、機器性能についておこなわれることとなります。また、USP <233> では、分析が「特異的で、正確で、精密であること」を実証する際に用いるべき分析およびバリデーション手順も規定されています。

この研究では、2011 年 5 月改訂版の USP <232>/<233> に従ったゼラチンカプセル (ジェルキャップ) 分析において、Agilent 7700x ICP-MS のメソッドバリデーションとシステム適合性性能試験をおこないました。

実験手法

サンプル前処理

多くの医薬品や原材料では、酸分解が必要となります。USP <233> では、そうした不溶性サンプルの分解に「強酸」を使うことが規定されています。また、USP <233> では、密閉容器 (高温および高圧) マイクロ波分解が好ましいとされています。

この研究において、ジェルキャップサンプルの前処理に用いたマイクロ波分解メソッドを、表 1 に示しています。

分析対象元素に Hg や白金族元素が含まれる場合、ICP-MS 分析のサンプル前処理において、最低 0.5 % の HCl を用いてサンプルを安定化させる必要があることが、Agilent ICP-MS アプリケーションスペシャリストの研究により明らかになっています。Os などの一部の元素の場合、長期的な溶液安定性を保つために、より高い濃度の HCl (3 % 前後) が必要となることもあります。USP <232>/<233> では、分解後サンプルの安定性の測定は特に義務づけられていませんが、数日にわたるサンプルの安定性は製薬業界における一般的な必要条件で、FDA や医薬品規制調和国際会議 (ICH) でも言及されています。そのため、この研究においては、Hg と白金族元素の安定性を確保するために、2 % HNO₃ および 0.5 % HCl のマトリックスを用いてすべてのサンプルの前処理をおこないました。

表 1. ジェルキャップの前処理に用いたマイクロ波分解メソッド

パラメータ	
マイクロ波オープン	
製造会社およびモデル	Milestone Ethos
ロータータイプ	高圧、石英インサート
ローター容量	~20 mL x 10 バイアル
分解方法	
サンプル重量	0.2 g
HNO ₃	1 mL
HCl	0.25 mL
H ₂ O ₂	0.5 mL
イオン交換水	3.5 mL
オープン昇温条件	
分解前 (室温)	15 分
昇温 (1200 W まで、150 °C)	15 分
保持 (1200 W、150 °C)	10 分
冷却	30 分
試料の希釈	
イオン交換水	50 mL に定容
トータル希釈係数	250 倍

使用機器

Agilent 7700x ICP-MS を用いて、2011 年 5 月改訂版の USP <232> で規定された 16 種類の元素すべてを分析しました。標準液、再現性評価用の分解済みサンプル、および USP <233> で規定された濃度の元素を添加したスパイクサンプルを内部標準法で測定しました。医薬品の ICP-MS に関するアジレントのホワイトペーパーでは [3]、分解医薬品サンプルの分析に 7700x システムがきわめて適している理由が説明されています。以下に、その概要をまとめています。

- 7700 シリーズでは、きわめて高温のプラズマにより、マトリクス耐性が向上し、干渉が低減します。また、As、Cd、Hg、白金族元素、Os、Ir、Pt などのイオン化しにくい元素でも、完全にイオン化することができます (したがって、より高くで一貫した感度が得られます)。
- 7700x のヘリウム (He) コリジョンモードは、複雑で多様なサンプルマトリクスを含む試料において、多原子干渉を除去するもっとも効果的で信頼性の高い手法

です [4]。He モードでは、優れた検出下限と精密な分析結果を得られるほか、各元素の同位体も測定できます [5]。これを利用すれば、USP <233> で規定された元素を明確に同定することができます。

- 7700x は、医薬品サンプルの前処理に一般的に用いられるあらゆる溶媒を分析することも可能です。また、必要に応じて HPLC (および GC) と容易に連結し、As や Hg のスペシエーションをおこなうこともできます。
- 7700x の He モードで高速半定量スクリーニングをおこなえば、未知サンプルを迅速に特定することができます。この測定モードは、処理汚染物質の測定や製造工程での不良品の分析に特に有効です。

分析メソッド

分析全体をつうじて、マイクロミストネブライザを備えた標準的な Agilent 7700x ICP-MS を使用しました。ジェルキャップサンプルの分析に用いた分析条件を表 2 に示しています。

表 2. 医薬品サンプルの分析に用いた Agilent 7700x ICP-MS の動作条件

パラメータ	値
プラズマモード	ロバストモード
RF パワー (W)	1550
サンプリング位置 (mm)	8
キャリアガス流量 (L/min)	0.95
希釈ガス流量 (L/min)	0.15
スプレーチャンバ温度 (°C)	2
引出し電極 1 (V)	0
エネルギーディスクリミネーション (V)	4
He セルガス流量 (mL/min)	4

すべての元素およびすべてのサンプルにおいて、7700x ICP-MS のオクタポールリアクションシステム (ORS³) をヘリウムコリジョンモード (He モード) で使用しました。このモードでは、7700x の特長である簡単なメソッド設定でメソッドのルーチン化が可能です。すべての分析対象元素の 1 次および 2 次 (クオリファイア) 同位体、セルモード、内部標準、積分時間、メソッド検出下限 (MDL)、および PDE と成分限度値を表 3 にまとめています。MDL は、非添加ジェルキャップサンプルの 10 回の測定の標準偏差の 3 倍として算出しました。一部の元素を除いて、す

すべてのMDLは、溶液中で10 ng/L (ppt) レベルでした。一部の元素 (Mn、Cu など) では、標準液の濃度が高かったため、メモリー効果によりブランク濃度がわずかに上昇した可能性があります。これらの元素でも、MDLは溶液中で1桁のng/mL (ppb) の範囲内でした。固体に換算すると、 $\mu\text{g/g}$ (ppm) 以下になります。この値は、USP <232> で規定された成分濃度限度値の数百分の1にあたります。

結果

システム適合性試験

すでに述べたように、USP <232> で規定されたPDE値は、ICP-OES または ICP-MS を用いて測定することができます。大幅な希釈が必要な場合や、吸引または非経口投与用の医薬品を測定する場合は、低い検出下限と、広いダイナミックレンジ (7700 シリーズの場合は9桁) の直線性を備えたICP-MSが必要になることがあります。

表 3. Agilent 7700x の測定条件、必要とされるメソッド検出下限、分析性能指標

* MDLは、非添加ジェルキャップサンプルの 3σ として算出 (n=10回繰り返し測定)。1J対照限度値は、250倍の希釈をもとに測定 (例. 0.2gのサンプルを採取し、最終容量50 mL)。可能な場合には2次同位体 (イタリックで記載) のデータを採取し、1次同位体 (太字で記載) の分析結果の確認をおこないました。

質量	元素	セルモード	内部標準	積分時間 (秒)	1日の投与量 PDE ($\mu\text{g}/\text{日}$)	成分限度値 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	1J 実際値 (ng/mL)	MDL* (ng/mL)
51	V	He	Sc	0.5	250	25	100	0.162
52	Cr	He	Sc	0.5	250	25	100	0.176
53	<i>Cr</i>	He	<i>Sc</i>	0.1	250	25	100	0.261
55	Mn	He	Sc	0.5	2500	250	1000	1.694
60	Ni	He	Sc	0.5	250	25	100	0.359
62	<i>Ni</i>	He	<i>Sc</i>	0.5	250	25	100	0.339
63	Cu	He	Sc	0.5	2500	250	1000	1.333
65	<i>Cu</i>	He	<i>Sc</i>	0.5	2500	250	1000	1.114
75	As	He	Sc	1	15	1.5	6	0.015
95	Mo	He	Tb	0.5	250	25	100	0.180
97	<i>Mo</i>	He	<i>Tb</i>	0.5	250	25	100	0.183
101	Ru	He	Tb	0.5	100	10	40	0.063
103	Rh	He	Tb	0.5	100	10	40	0.070
105	Pd	He	Tb	0.5	100	10	40	0.063
111	Cd	He	Tb	0.75	5	0.5	2	0.005
114	<i>Cd</i>	He	<i>Tb</i>	0.75	5	0.5	2	0.004
188	<i>Os</i>	He	<i>Bi</i>	0.5	100	10	40	0.274
189	Os	He	Bi	0.5	100	10	40	0.270
191	Ir	He	Bi	0.5	100	10	40	0.065
193	<i>Ir</i>	He	<i>Bi</i>	0.5	100	10	40	0.062
194	<i>Pt</i>	He	<i>Bi</i>	0.5	100	10	40	0.064
195	Pt	He	Bi	0.5	100	10	40	0.066
200	<i>Hg</i>	He	<i>Bi</i>	2	15	1.5	6	0.059
201	Hg	He	Bi	2	15	1.5	6	0.060
202	<i>Hg</i>	He	<i>Bi</i>	2	15	1.5	6	0.061
206	<i>Pb</i>	He	<i>Bi</i>	0.5	10	1	4	0.013
207	<i>Pb</i>	He	<i>Bi</i>	0.5	10	1	4	0.014
208	Pb	He	Bi	0.5	10	1	4	0.011

USP <232> で規定された毒性のある一部の微量元素、特に As、Cd、Hg、Pb の測定においては、検出下限値が低いことがとりわけ重要となります。He モードにおけるこれらの元素と、代表的な白金族元素である Pd および Pt の検量線を図 1 に示しています。白金族元素については、製造中に処理触媒として追加する場合にモニタリングが求められています。

図 1 で検量線を示した元素のうち、低濃度の Hg、Pd、Pt では、サンプルに錯化剤 (このバリデーション試験で添加した 0.5 % HCl など) が含まれていなければ、長期間の安定性が得られない点に注意が必要です。HCl を添加しないと、これらの化学的な安定性が低い元素では、バックグラウンドが上昇し、洗浄が不完全となるほか、検量線の直線性や回収率が悪化することがあります。

USP <233> で規定されたシステム適合性試験手順は、分析に用いるテクニックにかかわらずにほぼ同様で、一連

のサンプル測定の前後に 2J (サンプル希釈を補正した対照限度値の 2 倍) の濃度の標準溶液を測定することが求められています。サンプル測定前後での標準溶液の感度ドリフトは、20 % を超えてはならないとされています。

7700x ICP-MS メソッドの長期的な安定性を確認するために、7 時間のシーケンスにおいて、2J 標準溶液を用いたキャリブレーション確認 (CCV) QC チェックを、サンプル分析の間に定期的に組み込みました。ジェルキャップサンプルシーケンスの分析結果を表 4 にまとめています。この結果は、シーケンス全体にわたって、初期のキャリブレーションが保たれていることを示しています。すべての元素について、RSD は 3 % 以下になっています。全体的な変動は、すべての元素で 7.5 % 未満で、多くは 2 % 未満でした。このことは、密閉容器マイクロ波分解に続く医薬品サンプルのルーチン分析における 7700x の堅牢性と操作の容易さを実証しています。

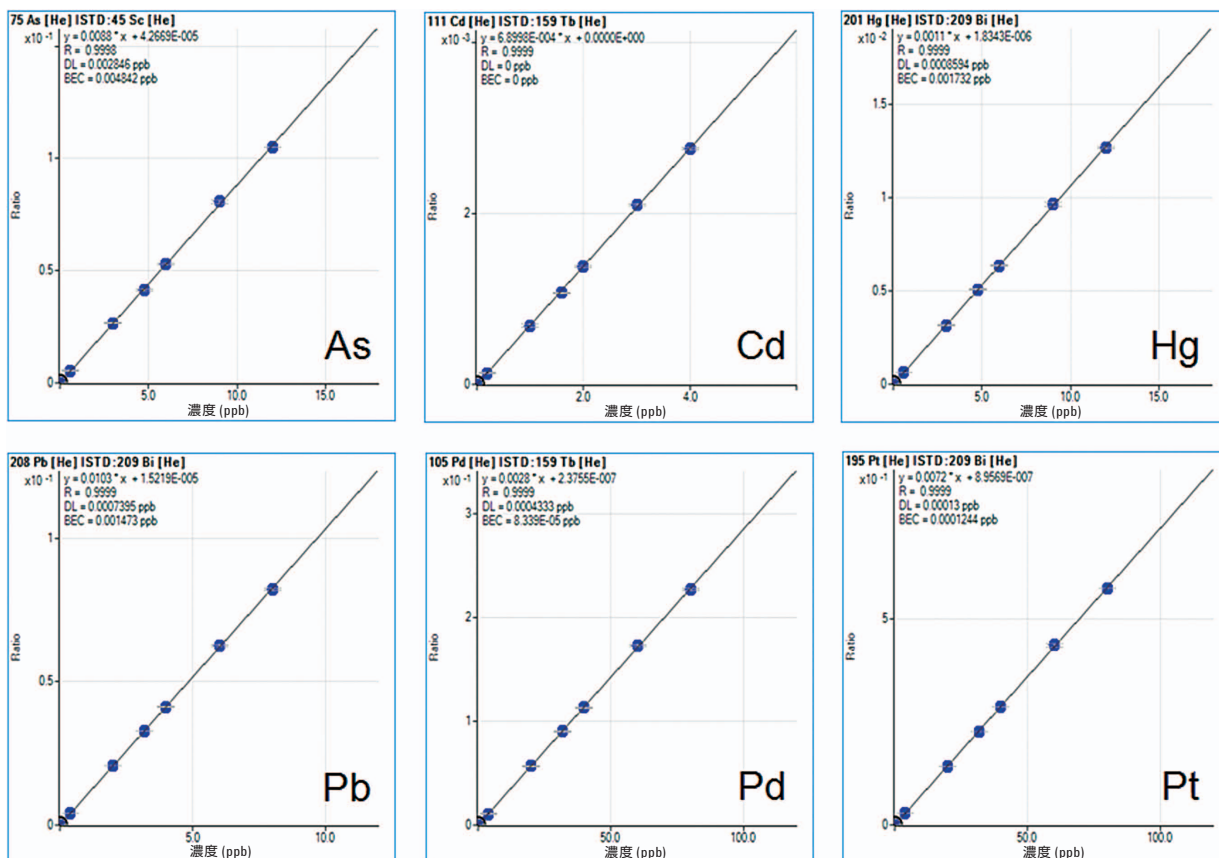


図 1. He モードにおける As、Cd、Hg、Pb、Pd、Pt の検量線。検出下限は 1 ng/L 以下で、HCl による安定化が必要な Hg、Pd、Pt を含めたすべての元素で、良好な感度と直線性が得られています

表 4. 機器バリデーション確認。2J 添加ジェルキャップサンプルの適合性および変動

質量	元素	2J 実際値	測定平均 (n=6)	% RSD	変動 (%)	限度値
51	V	200	202.3	0.6	-0.3	20%
52	Cr	200	202.0	0.6	-0.5	20%
53	Cr	200	202.9	0.9	-0.5	20%
55	Mn	2000	2025.8	1.2	2.6	20%
60	Ni	200	202.3	0.7	-0.9	20%
62	Ni	200	201.9	0.8	-1.5	20%
63	Cu	2000	2105.4	2.8	7.0	20%
65	Cu	2000	2112.4	3.1	7.5	20%
75	As	12	12.2	0.8	-1.7	20%
95	Mo	200	202.2	0.5	-0.5	20%
97	Mo	200	202.2	0.6	-0.5	20%
101	Ru	80	80.6	0.9	2.1	20%
103	Rh	80	80.3	0.9	2.1	20%
105	Pd	80	80.3	0.8	1.5	20%
111	Cd	4	3.9	0.8	-0.1	20%
114	Cd	4	4.0	0.6	0.0	20%
188	Os	80	78.3	1.3	-2.9	20%
189	Os	80	78.4	1.2	-2.6	20%
191	Ir	80	81.6	1.5	3.6	20%
193	Ir	80	81.7	1.4	3.2	20%
194	Pt	80	82.0	1.6	3.7	20%
195	Pt	80	82.1	1.6	4.0	20%
200	Hg	12	12.2	1.3	3.1	20%
201	Hg	12	12.2	1.6	3.6	20%
202	Hg	12	12.2	1.5	3.2	20%
206	Pb	8	8.0	0.6	0.9	20%
207	Pb	8	8.0	0.6	1.1	20%
208	Pb	8	8.0	0.6	1.2	20%

USP <233> のメソッドバリデーション要件は、使用する手順 (規定された ICP 手順、または代替的な手順) によって異なります。また、手順が限度測定的手順か、定量的手順かによっても異なります。限度測定的手順では、測定の検出能力、再現性、特異性を確認する必要があります。定量的手順では、精度、正確性 (再現性と堅牢性)、特異性を実証する必要があります。

限度測定的手順のメソッドバリデーション

限度測定的手順では、正確な添加回収が可能であること、およびターゲット濃度 (1J) の添加試験サンプルとターゲット濃度の 80 % (0.8J) で添加した同じサンプルを識別できることを証明する必要があります。添加回収は、1J で調製した標準溶液と 1J 添加サンプルの測定値を比較して評価します。添加サンプルの平均値は、標準溶液の ± 10 % でなければならないとされています。また、0.8J で添加したサンプルの測定値は、1J で添加したサンプルの測定値より小さくならなければいけません。

ICP-MS を用いて測定したジェルキャップの限度測定的手順のバリデーション結果を、表 5 に示しています。1J 標準の 6 回外部繰り返し測定、1J 添加ジェルキャップサンプルの 6 回測定、0.8J 添加ジェルキャップサンプルの 6 回測定の平均値を記載しています。優れた精度と再現性が実証されており、添加回収についても、1J と 0.8J の添加濃度の変動についても、バリデーション要件の範囲内に十分に収まっています。また、特異性の評価については、可能な場合には 2 次同位体を用いて、他の元素やマトリクス成分の存在下におけるターゲット元素の測定値を確認しました。

定量的手順のメソッドバリデーション

定量的手順では、各ターゲット元素について、J 値 (0.5J ~ 1.5J) の 50 % ~ 150 % の濃度で添加した 3 サンプルの平均の添加回収精度 (添加値の 70 % ~ 150 %) を実証する必要があります。このバリデーションでは、上で述べた限度測定的手順で用いた 0.8J および 1J 添加サンプルに加えて、0.5J および 1.5J の添加サンプルを使用しました。各添加濃度について、6 つの個別 (外部) サンプルを前処理し、分析しました。

再現性を実証するためには、規定の濃度で添加した 6 つの個別サンプルについて、RSD が 20 % を上回らない外部精度を備えていることを示す必要があります。また、堅牢性も評価する必要があります。堅牢性については、異なる日、異なる機器、異なる分析者のいずれかにおいて、再現性試験を繰り返し実施した場合の RSD が 20 % を上回らないことを示す必要があります。限度測定的手順と同様、特異性は各ターゲット元素の明確な評価 (つまり、2 次同位体を用いた結果確認) により実証する必要があります。

表 5. ジェルキャップにおける 1J 添加回収精度、1J と 0.8J 添加サンプルの変動 (各サンプルで n=6)

質量	元素	1J (n=6) 標準		1J (n=6) サンプル		回収率 (%)	0.8J (n=6) サンプル		検出能 0.8J/1J (%)
		平均 (ppb)	%RSD	平均 (ppb)	%RSD		平均 (ppb)	%RSD	
51	V	103.0	1.1	104.9	1.0	102	84.05	1.7	80
52	Cr	102.5	1.0	104.1	1.0	102	83.42	1.8	80
53	Cr	102.8	1.5	104.4	1.2	102	83.71	1.5	80
55	Mn	966.4	0.9	978.3	0.8	101	804.4	1.7	82
60	Ni	103.1	1.2	105.1	1.1	102	84.39	1.9	80
62	Ni	102.3	1.0	104.8	1.1	102	83.85	1.8	80
63	Cu	1090	1.0	1106	1.3	102	868.0	1.7	79
65	Cu	1113	0.9	1127	1.2	101	909.6	1.5	81
75	As	5.93	1.6	6.18	2.4	104	4.98	3.3	81
95	Mo	102.5	1.0	105.2	1.2	103	84.23	1.8	80
97	Mo	102.6	1.1	105.3	1.3	103	84.25	1.8	80
101	Ru	40.58	3.7	40.88	3.5	101	33.02	1.9	81
103	Rh	40.65	3.6	40.97	3.5	101	33.21	2.0	81
105	Pd	40.23	3.6	40.66	3.4	101	32.93	1.8	81
111	Cd	1.98	3.6	2.00	3.8	101	1.62	2.7	81
114	Cd	2.00	3.9	2.01	3.2	100	1.63	2.2	81
188	Os	34.10	0.8	35.24	1.1	103	28.02	1.7	80
189	Os	34.16	0.8	35.26	1.0	103	28.04	1.6	80
191	Ir	41.91	0.8	41.80	1.2	100	33.15	1.8	79
193	Ir	42.02	0.6	41.92	1.3	100	33.22	1.6	79
194	Pt	42.50	0.8	42.25	1.1	99	33.35	2.0	79
195	Pt	42.51	0.6	42.23	1.1	99	33.31	1.9	79
200	Hg	6.31	0.6	6.27	0.8	99	4.99	1.5	80
201	Hg	6.29	0.8	6.27	0.9	100	4.97	1.8	79
202	Hg	6.29	0.8	6.25	0.9	99	4.97	1.7	80
206	Pb	4.09	0.8	4.11	1.0	100	3.29	1.4	80
207	Pb	4.09	0.6	4.11	1.0	100	3.30	1.9	80
208	Pb	4.09	0.9	4.12	0.8	101	3.30	1.8	80

表 6 では、ICP-MS を用いたジェルキャップの定量的分析結果をまとめています。各添加濃度について、6 回繰り返し分析したものです。ここに示すすべての結果は、USP <233> で規定されたメソッドバリデーション要件内に十分に収まっています。添加回収率は、いずれも求められる限度値 (70 %~150 %) の範囲内でした。再現性は良好で、20 % RSD を超えてはならないという許容基準を十分に満たしています。

表 7 は、異なる日におこなった繰り返し分析の結果を示しています。2 日間の変動は 10 % 未満 (7.5 % RSD 未満) で、20 % RSD を上回ってはならないという堅牢性の基準を十分に満たしており、メソッドの堅牢性が実証されています。表 7 のデータでは、0.5J 添加サンプルに関する 2 セットの結果の堅牢性だけを比較していますが、これらのデータは、すべての添加濃度で 2 セットの結果が良好に一致することを示す代表的な値です。

表 6. 0.5J および 1.5J ジェルキャップサンプルにおける添加回収率の正確性と精度 (各サンプルで n=6)

質量	元素	0.5J (n=6) サンプル			回収率 (%)	1.5J (n=6) サンプル			回収率 (%)
		実際値 (ppb)	平均 (ppb)	%RSD		実際値 (ppb)	平均 (ppb)	%RSD	
51	V	50	52.84	1.6	106	150	157.4	1.6	105
52	Cr	50	52.63	2.3	105	150	155.9	1.4	104
53	Cr	50	52.74	2.2	106	150	157.2	1.6	105
55	Mn	500	524.0	1.7	105	1500	1696	1.1	113
60	Ni	50	52.96	1.9	106	150	155.9	1.5	104
62	Ni	50	52.72	1.9	105	150	156.1	1.5	104
63	Cu	500	523.9	1.7	105	1500	1733	1.4	116
65	Cu	500	524.0	1.2	105	1500	1727	1.4	115
75	As	3	3.21	3.9	107	9	9.53	3.2	106
95	Mo	50	52.61	1.8	105	150	157.5	1.5	105
97	Mo	50	52.65	1.6	105	150	157.1	1.4	105
101	Ru	20	20.75	2.0	104	60	62.64	1.2	104
103	Rh	20	20.91	2.0	105	60	62.57	1.2	104
105	Pd	20	20.77	2.2	104	60	62.19	1.2	104
111	Cd	1	1.03	2.7	103	3	3.04	1.2	101
114	Cd	1	1.04	2.5	104	3	3.08	1.3	103
188	Os	20	17.15	1.8	86	60	52.51	1.3	88
189	Os	20	17.17	1.6	86	60	52.63	1.2	88
191	Ir	20	20.56	1.6	103	60	63.33	1.2	106
193	Ir	20	20.63	1.9	103	60	63.42	1.1	106
194	Pt	20	20.63	1.8	103	60	63.77	1.2	106
195	Pt	20	20.64	1.6	103	60	63.87	1.1	107
200	Hg	3	3.09	2.0	103	9	9.51	1.3	106
201	Hg	3	3.09	2.3	103	9	9.47	1.0	105
202	Hg	3	3.08	1.9	103	9	9.47	1.3	105
206	Pb	2	2.08	1.9	104	6	6.21	1.5	104
207	Pb	2	2.08	1.9	104	6	6.22	1.4	104
208	Pb	2	2.08	2.1	103	6	6.20	1.1	103

結論

ジェネラルチャプター USP <232>/<233> 草案で規定されている医薬品サンプルの前処理と分析に関する新たな手法は、医薬品ラボにおける手法や機器を改良し、現行の重金属限度値試験 (USP <231>) の問題点を解消します。密閉容器マイクロ波分解と、HCl を用いたサンプル安定化を組み合わせれば、Agilent 7700x ICP-MS により、一般的な医薬品サンプル分解物に含まれるすべての規制対象元素を低濃度で測定できることが実証されています。He モードメソッドでは、すべての元素とサンプルで単一

の測定条件を使用できるため、簡単なメソッド開発とルーチン操作が実現します。

システム性能バリデーションの結果は、精度、安定性、添加回収に関するメソッド要件を十分に満たしました。また、検出下限はいずれも、微量元素の管理に求められる濃度を十分に下回りました。この結果は、USP メソッドの対象となる医薬品サンプルの測定に関して、7700x が規制要件を十分に満たしていることを裏づけています。将来的に限度値が大幅に引き下げられた場合にも対応することが可能です。

表 7. 堅牢性試験。異なる 2 日におこなった 0.5J ジェルキャップ添加サンプルの比較 (各サンプルで n=6)

質量	元素	%J 実際値 (ppb)	1 日目平均 (ppb)、n=6	2 日目平均 (ppb)、n=6	% 変動 (2 日目/1 日目)	%RSD (平均)	%RSD (n=12)
51	V	50	52.84	50.78	-3.91	2.8	2.4
52	Cr	50	52.63	50.23	-4.56	3.3	2.9
53	Cr	50	52.74	49.60	-5.96	4.3	4.1
55	Mn	500	524.0	517.4	-1.25	0.9	1.4
60	Ni	50	52.96	50.75	-4.16	3.0	2.6
62	Ni	50	52.72	50.84	-3.56	2.6	2.8
63	Cu	500	523.9	525.1	0.22	0.2	1.3
65	Cu	500	524.0	524.1	0.02	0.0	1.0
75	As	3	3.21	3.04	-5.06	3.7	5.2
95	Mo	50	52.61	48.88	-7.09	5.2	4.3
97	Mo	50	52.65	49.54	-5.89	4.3	4.2
101	Ru	20	20.75	18.79	-9.44	7.0	5.7
103	Rh	20	20.91	18.99	-9.15	6.8	5.4
105	Pd	20	20.77	19.00	-8.51	6.3	5.1
111	Cd	1	1.03	0.98	-5.30	3.8	3.5
114	Cd	1	1.04	0.98	-5.99	4.4	3.7
188	Os	20	17.15	18.70	9.01	6.1	7.3
189	Os	20	17.17	18.71	8.95	6.1	7.1
191	Ir	20	20.56	18.86	-8.27	6.1	4.7
193	Ir	20	20.63	18.91	-8.37	6.2	4.8
194	Pt	20	20.63	18.82	-8.74	6.5	5.0
195	Pt	20	20.64	18.76	-9.10	6.7	5.2
200	Hg	3	3.09	2.90	-6.41	4.7	3.7
201	Hg	3	3.09	2.89	-6.44	4.7	3.9
202	Hg	3	3.08	2.89	-6.22	4.5	3.7
206	Pb	2	2.08	1.99	-4.55	3.3	2.8
207	Pb	2	2.08	1.99	-4.53	3.3	2.8
208	Pb	2	2.08	1.98	-4.55	3.3	2.9

7700x の He モードを使えば、USP <232> が適用される 16 種類の元素すべてについて、明確な同定と定量をおこなうことができます。He モードでは、分析対象元素のすべての同位体から干渉を除去できるため、2 次 (クオリファイア) 同位体を用いて、1 次同位体で得られた結果の確認をおこなうことができます。7700x は、フル質量スペクトルスクリーニング機能や、一般的に使用される有機溶媒も導入できます。また、クロマトグラフィシステムと連結し、USP <232> の規定に従って、As や Hg などのスペシエーション分析を実施することが可能です。

新たなジェネラルチャプター <232>/<233> の策定と並行して、USP は新ジェネラルチャプター <2232> の草案も策定しています。これは、USP または NF (国民医薬品集) 規格への準拠を明記する必要がある栄養補助食品中の汚染元素を規制するものです。USP <2232> の最新改訂版 (2010 年 6 月) [6] では、ヒ素、カドミウム、鉛、水銀の 4 元素の PDE 値のみが記載されています。USP <2232> で規定される栄養補助食品中の各成分の元素限度値は、USP <232> で規定される医薬品の成分限度値 (表 3 参照) と同じです。USP <2232> でも、As または Hg の総濃度が各成分の限度値を上回る場合は、スペシエーション分析を実施することが求められています。

このアプリケーションノートで紹介したサンプル前処理と性能ベースの Agilent 7700x ICP-MS メソッドは、As および Hg のスペシエーションメソッドなどの USP <2232> にもとづく食品補助食品分析にも、同じように適用することができます。

参考文献

1. Elemental Impurities — Limits, (Pharm. Forum, 2011) 37(3), Chapter <232>.
2. Elemental Impurities — Procedures, (Pharm. Forum, 2011) 37(3), Chapter <233>.
3. A. Liba and E. McCurdy, Proposed new USP general chapters <232> and <233> for elemental impurities: The application of ICP-MS for pharmaceutical analysis, アジレント資料番号 5990-9382JAJP (2011).
4. E. McCurdy and G. Woods, J. Anal. At. Spectrom. 19, 607–615 (2004).
5. S. Wilbur and E. McCurdy, Spectroscopy, 25(5), 2–7 (2010).
6. Elemental Impurities — Dietary Supplements, (Pharm. Forum, 2010) 36(1), Chapter <2232>.

www.agilent.com/chem/jp

アジレントは、本文書に誤りが発見された場合、また、本文書の使用により付随的または間接的に生じる損害について一切免責とさせていただきます。

本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。著作権法で許されている場合を除き、書面による事前の許可なく、本文書を複製、翻案、翻訳することは禁じられています。

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2011
Published November 23, 2011
Publication number: 5990-9365JAJP



Agilent Technologies