



元素不純物に関する新たな ICH および USP メソッド案:医薬品分析における ICP-MS および ICP-OES の適用

白書

著者

Amir Liba、Ed McCurdy、
Ross Ashdown

アジレント・テクノロジー



概要

USP (米国薬局方) および ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議) は、医薬品およびその成分に含まれる無機不純物について、新たなメソッドの策定を進めています。現行の USP メソッド <231>「重金属基準値試験」は、現状に十分対応できていないとの認識から、2015 年 12 月に新メソッド USP <232> (基準値) および <233> (手順) への移行を予定しています。新たなメソッドは現行メソッドの限界に対応するもので、対象元素を拡大し、摂取上限値を引き下げ、曝露経路を考慮することとなります。また、密閉容器サンプル分解の使用、正確な回収や各元素濃度の測定を可能にする最先端の機器テクニックの使用という点が重視されています。この白書では、新たな USP メソッドと ICH の元素不純物に関するガイドライン (Q3D) について触れ、Agilent 7900 ICP-MS および 5100 ICP-OES が新たなメソッド案の要件に対応できることを説明します。



Agilent Technologies

はじめに

医薬品サンプル中の不純物の存在は、大きな懸念事項です。一部の汚染物質に毒性があるというだけでなく、医薬品の安定性や使用期限に悪影響を与えたり、望ましくない副作用を引き起こしたりするおそれがあるためです。このような問題を防ぐために、医薬品製造に用いられる水、中間物質、原薬 (API)、賦形剤 (安定剤、充填剤、結合剤、着色料、香料、コーティングなど) などの原材料や最終投与形態の医薬品に含まれる有機および無機 (元素) 不純物をモニタリングし、管理する必要があります。触媒の残留物や製造処理機器由来の汚染物質など、製造プロセスで混入する不純物についてもモニタリングが必要です。

それぞれの国および地域では、医薬品の安全性および有効性に関する規制が独自に策定、施行されています。その一方で、多くの製薬会社のターゲット市場は世界各地にまたがっています。この状況を背景に、摂取上限値および分析メソッドを世界規模で調整することを目指し、1990年に日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) が設立されました。ICHは米国、欧州、および日本の規制機関、その他の国および医薬品業界の代表者をメンバーとし、元素不純物に関するガイドライン (Q3D) の策定に取り組んできました。現在、ICH Q3Dはステップ2b段階 (審議のためのガイドライン草案の公開) にあり、ICHに参加する全規制機関の承認を待っている状態です。

米国では、国内向けに製造される医薬品に対し、USP (米国薬局方) で定められた汚染物質 (元素不純物を含む) の基準値および測定手順の遵守を義務付けています。また、その施行は食品医薬品局 (FDA) が担っています。USPはICH Q3Dと並行して、医薬品中無機 (元素) 不純物のモニタリングに関する新たな試験法を策定しています。新メソッドである USP <232> (基準値) および <233> (手順) 案は、2015年8月1日に正式に制定され、2015年12月に発効される予定です。

一方、欧州では、欧州医薬品庁 (EMA) の欧州医薬品委員会 (CHMP) が医薬品中の14元素の管理に関するガイドラインを2000年に発表しています (CHMP/SWP/4446/2000)。これらのガイドラインは、触媒の残留物や製造プロセスで添加される試薬に重点を置いた内容となっています。これに対し、ICHおよびUSPの新たなメソッドには、汚染物質として存在する可能性のある数種類の毒性元素が盛り込まれることとなります。

医薬品中無機不純物のモニタリングに用いられている現行のUSPメソッドはUSP <231> で規定されているもので、100年前に策定された比色分析法です。「重金属基準値試験」と呼ばれるこのメソッドは、チオアセトアミドなどの試薬との反応により、10種類の硫化物形成元素 (Ag, As, Bi, Cd, Cu, Hg, Mo, Pb, Sb, Sn) を沈殿させる手法がベースとなっています。試薬との反応で生じた有色の沈殿物と10 ppm Pb基準を目視で比較し、重金属基準値の規定を満たしているかどうかを判断します。この方法では主観的な目視による比較に伴い、判定にばらつきが生じる可能性があることに加えて、USP <231> は10元素合計の基準値測定試験であるため、各元素についての個別の濃度基準は示されていません。また、製造過程で触媒として一般に用いられるCrや白金族元素 (PGE) などの多くの元素の測定には用いることができません。さらに、チオアセトアミドとH₂Sの使用は、世界の多くの国で認められていません。

ICH Q3DおよびUSP <232> では、触媒や、原材料、製造プロセス、環境、および容器密閉システム (CCS) 由来の元素汚染物質など、さらに幅広い元素が規制対象となります。また、最大許容濃度は、メソッド性能ではなく毒性により決定されます。USP <233> では、USP <231> で用いられている比色分析法に代えて、多元素を検出可能なICP-MSやICP-OESなどの最先端機器を使用することを推奨しています。

USP <233> では、密閉容器マイクロ波分解による揮発性元素の完全分解と保持など、使用すべきサンプル前処理オプションも規定しています。これに対し、USP <231> で規定されているサンプル前処理法では、最高600℃の加熱炉でサンプルを加熱する必要があります。そうした高温処理により、高い毒性をもつHgなどの揮発性元素は必然的に失われることとなります [1, 2, 3]。

1995年に開催された第1回薬局方フォーラム (PF) の「プロセス改訂の促進」で発表された論文のなかで、Blake は「加熱中に金属が失われるため、現行の USP (<231>)、日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP) の一般試験手順で得られた試験結果は、その有効性に疑問がある」と述べています [1]。2000年に発表された Wang の論文では、USP <231> で用いられている比色分析法に代えて、最先端の機器メソッド (ICP-MS) を導入することが提案されています。また、同論文では USP <231> の限界が指摘されており、「硫化沈殿物の色の強度にもとづくメソッドは、特異的でなく、感度が低く、時間と手間がかかり、予想以上に回収率が低く、まったく回収できないこともある」と述べています [4]。

こうした問題が認識されたことで、USP <231> に代わる、信頼性や精度、感度、特異性、堅牢性の高い新たな機器メソッドを策定するプログラムが発足しました。現在、元素不純物に関して、USP <232>、<233>、および <2232> という3つの新 USP メソッド案が並行して策定されています。USP <2232> は栄養補助食品に限定されるもので、USP <232> と <233> は医薬品とその成分に適用されます。

表1では、USP <232> で新たに規定された15種類の元素 (As、Cd、Hg、Pb、V、Cr、Ni、Mo、Cu、Pt、Pd、Ru、Rh、Os、Ir) について、1日あたりの摂取上限 (PDE) 値を示しています [5]。USP <232> の最新改訂版 (2013年12月) は、2014年3月1日に薬局方フォーラム (PF) 40(2) で発表されました。この草案には、元素不純物専門家パネルの勧告にもとづく改訂が盛り込まれ、USP <232> の一部が ICH Q3D ステップ2で公表された基準値に合わせて調整されています [6]。ただし、これによって2つのメソッドで規定される基準値が一致したわけではありません。ICH Q3D で基準値を規定している元素は合計24種類にのぼり、これには USP <232> で規制対象となっていない Li、Co、Se、Sn、Sb、Ba、Au、Ag、Tl が含まれています。どちらのメソッドでも、毒性の高い元素 (As、Cd、Hg、Pb、「ビッグ4」とも呼ばれます) については、基準値が他の元素よりも大幅に低い濃度に抑えられ、すべてのサンプルで測定する必要があるとされています。

ICH Q3D [6] および USP <232> [5] で規定されている元素のリストと基準値は、(USP <231> のように) メソッド性能ではなく、毒性データをもとに策定されたものです。このリストには、無機触媒 (PGE、Pt、Pd、Ru、Rh、Os、Ir) が初めて加わりました。合成またはサンプリング処理の過程で触媒金属が添加される可能性がある場合は、現行の EMA ガイドラインと同様に、これらの触媒金属を測定することが求められています。

表1. 医薬品中の元素不純物に関する ICH Q3D、USP <232>、EMA の対象元素と1日あたりの摂取上限 (PDE) 値 (µg/日)。記載されている基準値は経口投与される医薬品のもので、非経口および吸入投与される場合は、異なる基準値が適用されます [5]

ICH クラス	元素	ICH (µg/日)	USP (µg/日)	EMA (µg/日)
クラス 1	As - ヒ素 (無機)	15	15	na
	Cd - カドミウム	5	5	na
	Hg - 水銀 (無機)	40	15	na
	Pb - 鉛	5	5	na
クラス 2A	Co - コバルト	50		
	Mo - モリブデン	180	180	250
	Se - セレン	170		
	V - バナジウム	120	120	250
クラス 2B	Ag - 銀	170		
	Au - 金	130		
	Ir - イリジウム	1000*	100	100**
	Os - オスミウム	1000*	100	100**
	Pd - パラジウム	100	100	100
	Pt - 白金	1000	100	100
	Rh - ロジウム	1000*	100	100**
	Ru - ルテニウム	1000*	100	100**
	Tl - タリウム	8		
	クラス 3	Ba - バリウム	13000	
Cr - クロム		11000	nc	250
Cu - 銅		1300	1300	2500
Li - リチウム		780		
Ni - ニッケル		600	600	250
Sb - アンチモン		1200		
クラス 4	Mn - マンガン			2500
	Zn - 亜鉛			13000
	Fe - 鉄			13000

* 十分なデータがないため、PDE 値は Pt にもとづいています。

** サブクラス基準値 - PDE 値はこれらの元素の合計にもとづいています。

na EMA ガイダンスでは規定されていません。

nc 吸入投与される医薬品を除き、安全上の懸念がないものとみなされます。

表 1 に示した 1 日あたりの摂取上限値は、1 日あたりの推奨最大投与量に応じて調整する必要があります。例えば、1 日の投与量が 10 g の医薬品の場合、剤形での元素不純物濃度 ($\mu\text{g/g}$ 単位で測定) は表の基準値の 10 分の 1 になります。この濃度レベルであっても、USP <232> で言及されている ICP-OES や ICP-MS などの最先端の機器テクニックを用いれば、表 1 の PDE 値を容易に直接測定できます [7]。ただし、多くの医薬品は、元のサンプルの希釈を伴う酸分解を必要とします。すなわち、機器に送られるサンプル溶液中の元素濃度は、医薬品の PDE 値よりも著しく低くなります。しかも、新薬の多くは、これまで以上に複雑でコストのかかる原薬 (API) をベースにしており、きわめて少量しか利用できない場合もあります。サンプル重量が mg レベルで、さらに前処理に希釈を伴う場合は、分析に使用する機器を慎重に検討したうえで選択する必要があります。Agilent 5100 ICP-OES は、最大投与量が 10 g/日以下の経口医薬品や賦形剤に十分対応できる感度と直線ダイナミックレンジを備えています。ただし、検出下限の低さとダイナミックレンジの広さ (Agilent 7900 ICP-MS の場合は最大 11 桁) を求めるなら、ICP-MS が最適です。特に基準値が経口医薬品より大幅に低い非経口および吸入医薬品を分析する場合は、ICP-MS が有力な候補となるでしょう。低い検出下限は、医薬品中の濃度を最小限に抑える必要のある一部の毒性微量元素、特に As、Cd、Hg、Pb の測定において、とりわけ重要になります。

USP <232> には、元素の形態 (種) に関するセクションが盛り込まれており、一部の形態で毒性が著しく高くなる As と Hg が特に重要視されています。As の PDE 値は無機形態を基準としています。測定された As の (総) 濃度が PDE 値を超えた場合は、As を化学形態別に分離して定量できる手順を用いて、サンプルを再分析することが求められています。こうした手順が必要となるのは、無機 As、すなわち亜ヒ酸 (As (III)) およびヒ酸 (As(V)) の毒性が、アルセノバタインなど一般的な有機形態の As の毒性よりもきわめて高いためです。異なる化学形態を分離し、無機 As の濃度 (亜ヒ酸とヒ酸の合計) が PDE 値を下回ることを確認するためのスペシエーション分析が必要となります。同様に、Hg の基準値も多くの医薬品における存在形態である無機 Hg (Hg^{2+}) を基準としています。これより毒性が高い形態としてメチル水銀 (MeHg) がありますが、医薬品中に MeHg が存在することはほとんどありません。ただし、MeHg を大量に含む可能性のある材料 (魚の組織など) に由来するサンプルの場合は、MeHg を分離し、個別に

測定する必要があります。これらの元素を形態ごとにクロマトグラフィーで分離すると、元素の総濃度よりも信号強度が低くなるため、さらに検出下限の低い機器が必要となります。

表 1 に示した ICH、USP <232>、および EMA の 1 日あたりの PDE 値は、経口投与される医薬品のもので、その他の経路で投与される医薬品には、異なる基準値が適用されます。例えば、非経口投与される医薬品の場合は、投与量に応じて PDE 値を修正し、修正後の基準値に適合しなければなりません。通常、この値は経口投与の場合の基準値より大幅に低くなります。大量非経口投与 (LVP) 医薬品 (1 日あたりの投与量が 100 mL 以上) は、LVP の成分ごとに元素不純物を測定することによって管理できます。この場合の基準値は、経口投与医薬品の基準値の 100 分の 1 になります。例えば、LVP の各成分では、無機 Hg の濃度が $0.15 \mu\text{g/g}$ 未満、各触媒元素 (Ir、Os、Pd、Pt、Rh、Ru) の濃度が $1 \mu\text{g/g}$ 未満でなければなりません。

USP <232> および ICH Q3D では、1 日あたりの PDE 値を医薬品またはその成分 (API、賦形剤など) 中の濃度に換算する方法をいくつか提案しています。例えば、USP <232> では、原薬および賦形剤における各成分基準値を規定しています。表 2 に示す基準値は、1 日あたりの最大投与量を 10 g 以下と仮定した場合のもので、これらの成分基準値は、最終製品の認証のためのものではなく、製造時の品質管理に使用することを目的としています。医薬品メーカーは、これらの基準値をもとに、最終医薬品に使用される原材料や中間生成物中の不純物濃度を管理することができます。製造プロセスおよび原材料の組成を管理することで製品品質を確保するという点で、ICH Q3D および USP <232> はともに、クオリティ・バイ・デザイン (QbD) という目標に向かっていきます。QbD は、製品やプロセスのばらつき原因を把握し、管理する手段として、医薬品製造に浸透しつつあります。PDE 値と同様に、表 2 に示した濃度基準値も、経口投与される医薬品を基準としています。非経口または吸入投与される医薬品には、これとは異なる基準値が適用されます。

表 2. 1日あたりの最大経口投与量が 10 g 以下の医薬品の原薬および賦形剤に含まれる元素不純物の成分基準値 [5,6]。非経口または吸入投与用の医薬品の成分基準値は、多くの元素についてこれより大幅に低くなります。

ICH クラス	元素	ICH Q3D** (µg/g)	USP <232>** (µg/g)	EMA CHMP/ SWP/ 4446/2000 (現行) (µg/g)
クラス 1	As - ヒ素 (無機)	1.5	1.5	na
	Cd - カドミウム	0.5	0.5	na
	Hg - 水銀 (無機)	4	1.5	na
	Pb - 鉛	0.5	0.5	na
クラス 2A	Co - コバルト	5		
	Mo - モリブデン	18	18	25
	Se - セレン	17		
	V - バナジウム	12	12	25
クラス 2B	Ag - 銀	17		
	Au - 金	13		
	Ir - イリジウム	100*	10	10***
	Os - オスミウム	100*	10	10***
	Pd - パラジウム	10	10	10
	Pt - 白金	100	10	10
	Rh - ロジウム	100*	10	10***
	Ru - ルテニウム	100*	10	10***
	Ti - タリウム	0.8		
クラス 3	Ba - バリウム	1300		
	Cr - クロム	1100	nc	25
	Cu - 銅	130	130	250
	Li - リチウム	78		
	Ni - ニッケル	60	60	25
	Sb - アンチモン	120		
クラス 4	Mn - マンガン			250
	Zn - 亜鉛			1300
	Fe - 鉄			1300

* 十分なデータがないため、PDE 値は Pt にもとづいています。

** 提案値

*** サブクラス基準値・PDE 値はこれらの元素の合計にもとづいています。

na EMA ガイダンスでは規定されていません。

nc 吸入投与される医薬品を除き、安全上の懸念がないものとみなされます。

分解や希釈が必要となるサンプルについては、サンプル前処理の際に適用される希釈係数に応じて、PDE 値および濃度基準値を補正する必要があります。例えば、Cd の PDE 値は、経口投与医薬品では 5 µg/日、1日あたりの最大投与量が 10 g の医薬品の投与形態では 0.5 µg/g です。サンプル分解の際の希釈係数が 250 倍 (例えば、0.2 g のサンプルを最終容量 50 mL に分解および希釈) の場合、サンプル分解物における Cd の濃度基準値 (「J」値) は 2 µg/L (ppb) になります。この場合、0.5 J (1 µg/L) での回収精度を実証することが求められるため、この濃度よりも低い検出下限が必要となります。表 2 を参照してください。表 3 は、分解/希釈濃度による J 値の変化を示しています。

表 3. 1日あたりの経口投与量が 10 g 以下の医薬品における分解濃度ごとの実際の J 値 (µg/L, ppb) の計算。250 倍希釈時の他の元素の J 値については、表 4 を参照してください。

元素	250 倍希釈時の「J」値	50 倍希釈時の「J」値
As - ヒ素 (無機)	6	30
Cd - カドミウム	2	10
Hg - 水銀 (無機)	6	30
Pb - 鉛	2	10

表 4 は、ICH Q3D で提案されている、一般的な分解サンプル溶液 (250 倍希釈) 中の経口医薬品成分の基準値です。USP <232> の基準値案も示されていますが、PGE (触媒の残留物) 以外の基準値のほとんどが、Pd を除いて ICH Q3D の基準値の 10 分の 1 になっています。表 4 には、7900 ICP-MS の検出下限も示されています。サンプル量が少ない場合や希釈係数が大きい場合でも、7900 ICP-MS なら医薬品分析で求められる検出下限に容易に対応できることがわかります。非経口または吸入投与される医薬品および賦形剤の成分基準値は、多くの元素について、経口投与される場合の基準値より大幅に (最大 100 分の 1) 低くなります。例えば、USP <232> で規定されている Pd の成分基準値は、経口投与される医薬品では 10 µg/g、非経口投与の場合は 1.0 µg/g、吸入投与の場合は 0.1 µg/g です。希釈係数を考慮しても、分解サンプル中の成分濃度は 7900 ICP-MS の検出レンジに容易に収まります。

サンプル前処理

表 4. 250 倍 (0.2 g を最終容量 50 mL に分解) 希釈サンプル中の元素不純物の成分基準値 (J 値) と、7900 ICP-MS の検出下限 (IDL) ($\mu\text{g/L}$, ppb)。最大不純物濃度は、1 日あたりの経口投与量が 10 g 以下の医薬品のもので*

ICH クラス	元素	ICH Q3D** $\mu\text{g/L}$, ppb	USP <232>** $\mu\text{g/L}$, ppb	Agilent 7900 ICP-MS の IDL*** $\mu\text{g/L}$, ppb
クラス 1	As - ヒ素 (無機)	6	6	0.005
	Cd - カドミウム	2	2	0.0001
	Hg - 水銀 (無機)	16	6	0.001
	Pb - 鉛	2	2	0.0002
クラス 2A	Co - コバルト	20		0.0002
	Mo - モリブデン	72	72	0.0002
	Se - セレン	68		0.02
	V - バナジウム	48	48	0.005
クラス 2B	Ag - 銀	68		0.0005
	Au - 金	52		0.0002
	Ir - イリジウム	400	40	0.0002
	Os - オスミウム	400	40	0.0005
	Pd - パラジウム	40	40	0.0001
	Pt - 白金	400	40	0.0002
	Rh - ロジウム	400	40	0.0001
	Ru - ルテニウム	400	40	0.0002
	Ti - タリウム	3.2		0.0001
	クラス 3	Ba - バリウム	5200	
Cr - クロム		4400		0.002
Cu - 銅		520	520	0.002
Li - リチウム		312		0.01
Ni - ニッケル		240	240	0.002
Sb - アンチモン		480		0.0002
Sn - スズ		2560		0.001
クラス 4	Mn - マンガン			0.001
	Zn - 亜鉛			0.002
	Fe - 鉄			0.01

* 非経口または吸入投与用の医薬品の成分基準値は、多くの元素についてこれより大幅に低くなります。

** 提案値

*** 1% HNO_3 /0.5% HCl のマトリックスにおいて推奨同位体で測定した場合の IDL。

ICH Q3D および USP <232>/<233> を用いた分析が必要となる可能性のある医薬品サンプルは多岐にわたるため、メソッドにおいて、すべての種類のサンプルに適した詳細なサンプル前処理法を提示するのは現実的ではありません。一部の医薬品サンプルは希釈せずにそのまま分析できますが、水系溶媒 (水や希酸など) や適切な有機溶媒 (2-ブトキシエタノール: 水 (25:75) [3]、DMSO、DGME など) に希釈または溶解しての分析が適しているサンプルもあります。希釈や溶解を用いるメソッドでは、化学的安定性を考慮する必要があります。また、有機溶媒の場合は、サンプル中に存在する化合物の揮発性の違いも考慮する必要があります。多くの原薬の場合、有機溶媒を用いた希釈が適しています。この場合、キャリブレーション溶液よりも揮発性種が多い (または少ない) ことから生じる回収率の変動を避けるために、分析対象元素を安定化させる措置が必要となることもあります [8]。

賦形剤、中間生成物、原薬、最終製品の多くは、一般的に用いられる水系溶媒または有機溶媒に溶解しません。そのため、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」を用いることが規定されていますが、扱うサンプルにおいて許容基準内の回収率とサンプル安定性を得られる酸の組成や分解メソッドの開発とバリデーションについては、各ラボの裁量に委ねられています。ただし、分解が必要となるほとんどの種類のサンプルに適用できる、一般的なポイントがいくつかあります。

- ICH Q3D および USP <232> で規定されている元素には、Hg と PGE が含まれています。これらの元素は、硝酸 (HNO_3) や硝酸/過酸化水素 ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$) などの酸化マトリックスに低濃度で含まれる場合、化学的に不安定になります [9, 10]。USP <233> では、Hg を測定する場合、ICP-MS で分析するサンプルに適切な安定剤を添加することが規定されています (改訂版では、Hg はすべてのサンプルで測定する必要のある元素です)。医薬品サンプル分解物中の Hg および PGE の安定性を確保するために、濃度が 1% 程度のすべての溶液に、錯化剤として作用する HCl を添加することを推奨します。溶液中の Hg の安定剤として塩化金 (III) が推奨されることもありますが、ICH Q3D では、Au は測定する必要のある (クラス 2B) 元素として指定されているため、医薬品サンプルの前処理には適していません。

- 医薬品は、原薬だけでなく、充填剤、結合剤、着色料、コーティング剤などの組み合わせにより成り立っています。こうしたコーティングの多くは有機ポリマーで、胃酸による消化に耐え、小腸で薬剤成分が放出されるように調合されています。サンプルの幅が広く、マトリックスも複雑で変化に富んでいることから、医薬品サンプルを完全に分解するためには、一般的にはマイクロ波分解が用いられます。また、USP <233> では、固体サンプルに適した分解テクニックとして、密閉容器マイクロ波分解が挙げられています。密閉容器分解では、すでに述べた USP <231> の問題点である Hg などの揮発性元素のロスも回避できます。
- 7900 ICP-MS は、市販 ICP-MS のなかで最高のプラズマ温度を備えています (最小 CeO/Ce 比は約 1 %)。これにより、マトリックス分解が向上し、また As、Cd、Hg、PGE、Os、Ir、Pt などのイオン化しにくい元素でも、良好にイオン化することができます。ペルチェ冷却式スプレーチャンバは、USP <233> で好ましいとされている ICP-MS ハードウェア構成ですが、7900 ICP-MS 機器に標準搭載されています。7900 ICP-MS は、アジレント独自の超高マトリックス導入 (UHMI) システムも備えています。これは、精密にコントロールされた再現性の高いエアロゾル希釈により、比類のないマトリックス耐性を実現するものです。さらに、プラズマの堅牢性を高め、イオン化を向上し、干渉を低減するほか、溶解固形分濃度の高いサンプル (塩濃度が最大 25 % のマトリックス) を分析する際には、解離していないサンプルマトリックスのインタフェースやイオンレンズへの曝露を大幅に低減します。

バリデーション

USP <233> のメソッドバリデーション要件は、使用する手順 (規定の ICP 手順、または代替的な手順) によって異なります。また、特定のモノグラフで定義されている手順が基準値測定試験か定量測定かによっても異なってきます。基準値測定試験の場合は、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。定量測定の場合は、真度、精度 (再現性と堅牢性)、特異性を実証する必要があります。

USP <233> で規定されている基準測定的手順および定量的手順に関する Agilent ICP-MS のシステム適合性および性能試験バリデーションについては、別のアプリケーションノートで説明しています [14]。

使用機器

新 USP メソッド案の目的の 1 つは、現行の主観的な比色試験 (USP <231>) に代わる最先端の機器分析メソッドを導入することです [11]。USP <233> では、この目的にかなう機器として ICP-MS と ICP-OES を挙げています。

ICP-MS の利点

規制対象のすべての元素およびスペシエーション分析で低い検出下限が得られる ICP-MS の利点についてはすでに述べたとおりです。特に Agilent 7900 ICP-MS システムは、分解医薬品サンプルで一般的にみられる可変的な高塩化物マトリックスの分析に非常に適しています。

- 7900 ICP-MS は、第 4 世代のオクタポールリアクションシステム (ORS⁴) を備えています。この ORS⁴ は、ヘリウム (He) コリジョンモードで運動エネルギー弁別 (KED) により干渉を除去するよう最適化されています。He モードでは、サンプル組成にかかわらずプラズマおよびマトリックス起因の多原子イオン干渉が除去されます。活性の高いガスを用いた ICP-MS メソッドでは一般的だった、サンプルや分析対象元素に特化した時間のかかる最適化は必要ありません [12]。7900 ICP-MS の He モードを使えば、多量および可変量の塩化物を含むサンプル (一般的な医薬品サンプル分解物に含まれる HCl 由来の塩化物など) の分析の際にも、塩化物起因の多原子イオン干渉の影響を受ける元素の検出能を損なわずにすみます。こうした元素には、⁷⁵As (⁴⁰Ar³⁵Cl 干渉)、⁵¹V (³⁵Cl¹⁶O)、⁵²Cr (³⁵Cl¹⁶O¹H)、⁵³Cr (³⁷Cl¹⁶O) などがあります。7900 ICP-MS では、このすべての元素を、高 % レベルの HCl の存在下でも正確に測定できます。
- 7900 ICP-MS の He モードでは、各元素のすべての同位体について多原子イオン干渉が除去されるため、他の同位体を利用して元素を同定することもできます。USP <233> では、他の測定元素やマトリックス成分などの存在下でもターゲット元素を明確に測定できなければならないと定められているため、この利点は医薬品分析においては特に有益となります。複数の同位体をクオリファイアイオンとして用いるのは、He モードを備えた 7900 ICP-MS 独自の確立された機能です [13]。

- 原薬や他の物質を有機溶媒中で安定化できる場合、ICP-MS 機器は、そうした溶媒を用いたルーチン分析に耐えられるものでなければなりません。7900 ICP-MS はペルチエ式冷却スプレーチャンバを標準装備しているため、有機溶媒の吸引のためにスプレーチャンバを交換する必要はありません。オプションの第 5 マスフローコントローラを追加すれば、プラズマに酸素を導入し、有機マトリックスを燃焼させることができます。サンプル導入系およびインタフェースは、溶媒耐性のあるバージョンに容易に交換できます。また、7900 ICP-MS の高度な周波数マッチング型 RF ジェネレータと、改良されたトーチデザインおよびプラズマ点火パラメータにより、揮発性有機溶媒に対するシステムの耐性が確保されます。非水溶性溶媒でも直接分析できます。
- 7900 ICP-MS は、アジレント製またはサードパーティ製の HPLC (液体クロマトグラフィー/イオンクロマトグラフィー) システムと容易に連結することができます。これにより、As や Hg のような元素で「総」濃度が PDE 値を超えた場合に必要となる、元素の「種」や化学形態の分離に対応できます。
- 7900 ICP-MS の He モードで高速半定量スクリーニングを行えば、未知サンプルを迅速に定性できます。この分析モードは、処理汚染物質の測定や製造ミス分析に特に有効です。

7900 ICP-MS の He モードにより分解の際に用いた HCl に起因する Cl 干渉を効果的に除去できることを確認するために、最も影響を受ける元素 (V と As) をノーガスモードと標準的な He モードで測定しました。両モードで得られた検量線を図 1 に示しています。これらの図から、V および As の検出下限が He モードで劇的に向上していることがわかります。

図 1a と 1c はノーガスモードにおける V と As の検量線、図 1b と 1d は He モードでの検量線を示しています。ノーガスモードでは、Cl 起因の干渉により、どちらの元素でもバックグラウンド相当濃度 (BEC) が上昇しています (V で 2.49 $\mu\text{g/L}$ 、As で 2.55 $\mu\text{g/L}$)。He モードでは、7900 ICP-MS に搭載されている ORS⁴ の He モードにより ClO および ArCl 干渉が効果的に除去されているため、V と As のいずれについても、BEC は少なくとも 100 分の 1 になっています (V で 0.023 $\mu\text{g/L}$ 、As で 0.005 $\mu\text{g/L}$)。

干渉が ng/L (ppt) バックグラウンドレベルにまで効果的に低減されることで、医薬品ラボで一般的に分析される可変的で複雑なマトリックスにおいて、これらの干渉を受ける元素を規制対象濃度で確実に測定することができます。

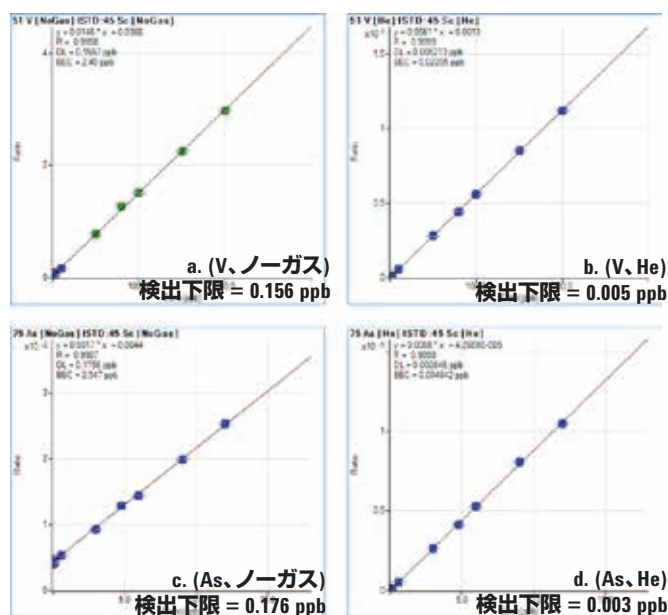


図 1. 干渉を受ける元素 V、As のノーガスモード (a と c) および He モード (b と d) における検量線。He モードでは Cl 起因の干渉が効果的に除去されていることがわかります (セル条件はすべての元素について酸マトリックス 1% HNO₃/0.5% HCl で共通)。

ICP-OES の利点

ICP-OES には、高マトリックスの負荷下でも高い感度を維持でき、操作が容易でサンプルスルータイムが高いという利点があります。

Agilent 5100 ICP-OES は、USP <232> および USP <233> メソッドを用いた医薬品サンプルの分析に非常に適しています。以下のような長点があります。

- サンプルマトリックスの急速な変化に対応できます。水系溶媒や有機溶媒に溶解した医薬品成分という幅広く複雑なマトリックスにおいても、USP <233> で求められる性能を発揮します。5100 ICP-OES のアキシアルビュー垂直配置トーチは、高い感度と一般的な「ラディアル方向」の性能を備えています。総溶解固形分濃度の高いサンプルマトリックスにも、水系溶媒か有機溶媒かを問わず容易に対応できます。

- 5100 ICP-OES システムは高マトリックス負荷 (25 % の TDS) にも対応できるため、質量の大きいサンプルでも、推奨される密閉容器マイクロ波分解手順により分解できます。希釈倍率が低減されるため、汚染源や人的な希釈ミスを最小限に抑えることができます。これは USP <233> で規定している検出能力や精度を確保するうえで役立ちます。
- 装置の長期的な安定性は、USP <233> の再現性要件を満たすうえで不可欠です。5100 ICP-OES では、すべてのプラズマガスのマスフローガスコントロール、ソリッドステート RF によるプラズマ生成、カラムコンパートメント光学系内の可動部品の低減によって、優れた信号安定性が実現されます。図 2 は、きわめて複雑なマトリックスの存在下でも長期的な安定性を示す 5100 ICP-OES の性能を示しています。

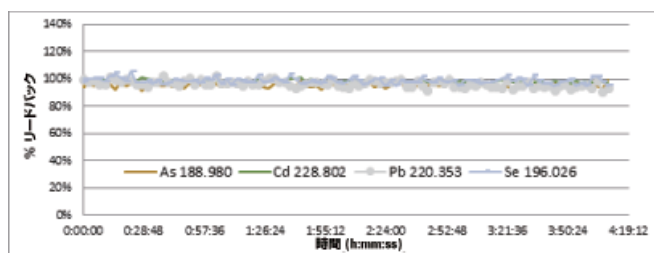


図 2. 250 µg/L の As, Cd, Pb, Se を含むサンプルについて、2.4 % を下回る安定性を 4 時間以上の長期にわたって実現しています。使用サンプルマトリックスは 25 % w/v NaCl です。測定は、5100 ICP-OES でデュアルビュートーチ、2.4 mm インジェクタ、およびアルゴン加湿装置アクセサリ (AHA) を用いて実行されました。リキャリブレーションおよび内部標準補正は行われていません。

- 5100 ICP-OES の CCD 検出器は波長範囲が広いいため、USP <232> が定める分析対象元素の濃度を「メソッドに従って」測定できます。この測定では、主発光波長から得られた濃度の計算値が、同じ元素に対して代替発光波長から得られた濃度の計算値を用いて検証されます。このテクニックは USP <233> の特徴でもあり、公正かつ確実な分析を可能にします。表 5 は、2 つの Cd 発光波長の同時測定を 3 回繰り返すことにより Cd 濃度を「メソッドに従って」検証した結果です。

- 5100 ICP-OES の幅広い波長範囲と、優れた感度および分解能により、USP の対象元素を、分解物または混合溶媒中に存在する可能性の高いその他 14 元素から明確に分離できます。図 3 は、226.502 nm で分離された Cd のスペクトルです。このスペクトルは、医薬品分析で一般的なマトリックスである、ケロシンに溶解したオイルサンプルに対する、5100 ICP-OES の分解能と感度を示しています。Cd は、オイル/溶媒溶液中に 35 µg/L の濃度で存在しています。

表 5. 約 35 ppb の濃度で 2 つの発光波長から得られたオイルサンプル中の Cd 濃度

測定	214.439 nm で測定された Cd 濃度 (mg/L)	226.502 nm で測定された Cd 濃度 (mg/L)
1	0.0374	0.0354
2	0.0393	0.0345
3	0.0361	0.0348

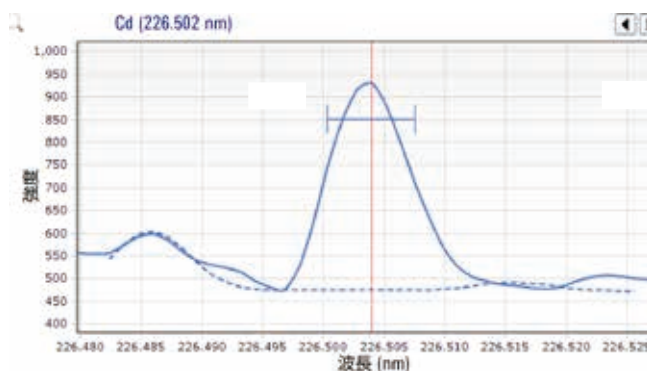


図 3. 21 元素オイルと溶媒の混合物中の Cd 226 スペクトル

どの機器テクニックを選ぶべきか

ラボにおいて、分解/希釈または有機溶媒への溶解を必要とする医薬品や成分を分析する場合は、検出下限の低い 7900 ICP-MS が不可欠でしょう。また、非経口または吸入投与される医薬品の場合も (PDE 値が大幅に低い)、Agilent 7900 ICP-MS を使用すれば、常に正確な測定が可能になります。ただし、以下のようなラボでは状況が異なります。

- サンプルの希釈をほとんど、またはまったく必要としない経口投与医薬品およびその原材料の分析が中心
- 高いサンプルスループットが必要
- コストを抑えることを重視

このような場合は、Agilent 5100 ICP-OES が最適です。

表 6. 医薬品製造におけるサンプル分析のコンプライアンス要件

コンプライアンス要件	コンプライアンスソリューション
システムバリデーション。分析機器やソフトウェアの設計時適格性評価 (DQ)、製造 QC、ライフサイクル管理、据付時および稼動時適格性確認 (IQ/OQ)、稼動性能適格性確認 (PV または PQ) など	製造時の品質記録、ソフトウェアバリデーション証明書、および機器の適格性評価記録
機器コントロールおよびデータ処理のためのワークステーションへのアクセス管理 (パスワード保護によるユーザーアクセスの制限)	ユーザーアクセス管理 (UAC) ソフトウェア
電子記録管理 (安全な保存、ファイルのバージョンング、監査証跡、電子署名、アーカイブ/検索)	UAC 機能が組み込まれた統合型ソフトウェアおよびコンピュータシステムによる、ラボ活動中に生成された電子記録の管理
システム操作、適合性テスト、手順、ラボおよび記録への物理的アクセス	システム適合性テスト (SST) の性能試験結果、分析試験メソッドに関する標準操作手順書 (SOP)、スタッフトレーニングの記録など ラボへの物理的アクセスの適切な管理

医薬品製造に関するコンプライアンス

21 CFR Part 11 および EU/PIC/S Annex 11

コンプライアンス (連邦規則の遵守) は、医薬品製造のサンプル分析における重要な要素です。連邦規則集第 21 巻パート 11 (21 CFR part 11) は、米国の食品および医薬品を対象とするもので、電子記録の保存と保護および電子署名の適用に関する米連邦ガイドラインが収載されています。欧州連合では、これに相当する規制を EU GMP Annex 11 として規定しています。これらの規制は、医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム (PIC/S) を構成する 48 の規制機関 (現時点) が採用している標準のベースにもなっています。米国 FDA の 21 CFR Part 11 および EU/PIC/S Annex 11 の目的は、電子記録の安全性、完全性、トレーサビリティを確保することにあります。電子記録には、データ、分析レポート、分析機器の使用に関連するその他の記録 (日々の性能確認など) が含まれます。

分析結果に関するコンプライアンスを構成する 4 つの分野を表 6 に示します。

アジレントは、幅広いソフトウェアソリューションを通して、ラボにおけるコンプライアンス要件を満たすことができるよう支援しています。Agilent OpenLAB Data Store および OpenLAB ECM (エンタープライズコンテンツマネジャー) は、ICP-MS データを安全に保存することのできるサーバーベースのストレージで、バージョン管理機能および記録管理機能を備えています。

Agilent SDA (Spectroscopy Database Administrator) は、Agilent ICP-OES および ICP-MS で利用できます。ICP-OES 用の ICP Expert ソフトウェア および ICP-MS MassHunter ソフトウェアとシームレスに連動し、1 台の ICP-OES または ICP-MS 機器に対してシンプルでコスト効率の高いコンプライアンスソリューションを提供します。

Agilent SDA は Agilent ICP-OES 機器に対し、パスワード管理されるユーザーごとに権限を設定することで利用可能な機能を制限し、マルチレベルのユーザーアクセスを実現します。ICP-OES 用の Agilent SDA では Spectroscopy Configuration Manager (SCM) が使用されます。SCM は、システムの安全性、ユーザー管理、およびデータパスに関するデータを作成、設定、維持する単純なツールです。

7900 ICP-MS 用の ICP-MS MassHunter ユーザーアクセス管理ソフトウェア、Agilent OpenLAB Data Store、OpenLAB ECM、および SDA で構成される幅広いソリューションにより、1 台の ICP-MS 機器を使用するラボから、世界各地に多数の機器を導入しているグローバル企業まで、21 CFR Part 11 および EU/PIC/S Annex 11 の要件を満たすことができます。ユーザーアクセス管理ソフトウェアでトレーサビリティを提供する一方、OpenLAB Data Store や ECM で提供されるサーバーベースのファイル管理機能、または PC ワークステーションベースの SDA により、安全性と完全性を確保します。また、データベースまたは LCDF (ロケーション [location]、キャビネット [cabinet]、ドロワー [drawer]、フォルダ [folder]) 構造により、分析結果と PDF レポートファイルを、チェックサムで保護されたファ

イルに安全に保存できます。アジレントのフレキシブルでマルチレベルの ICP-MS ユーザーアクセス管理ソフトウェアとアジレントのコンプライアンスソフトウェアを統合すれば、規制項目をすべて遵守するために不可欠な ICP-MS データの安全性、完全性、トレーサビリティが実現します。ICP-MS ハードウェアおよびソフトウェアのメーカー品質証明書と包括的な据付時および稼働時適格性確認サービス (IQ および OQ) とともに、アジレントは規制対象となるラボ向けに、最も幅広いコンプライアンスサービスを提供しています。

結論

ICH Q3D および USP <232>/<233> 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、医薬品ラボにとって、手法や機器を改良することで、現行の重金属基準値試験 (USP <231>) の深刻な限界を解消し、クオリティ・バイ・デザインの方針に従うための機会となります。新メソッドである USP <232>、<233>、および <232> では、新たなサンプル前処理および安定化メソッドが推奨され、最先端の ICP 機器を用いた分析メソッドが概説されています。

アジレントが提供する ICP-OES および ICP-MS は、多様な医薬品を対象に、ICH Q3D および USP <232> に最適な機能を備えています。Agilent 7900 ICP-MS は、USP <232> に準拠した理想的な分析機能を実現します。規制対象となるすべての元素について、低い検出下限と広いダイナミックレンジ (11 桁) を備えていることに加えて、医薬品ラボでよく扱われる高濃度のさまざまなマトリックスにも対応できる優れた耐性、He モードによる効果的な干渉除去機能、複数同位体を用いた確認機能も備えています。

7900 ICP-MS では、スペシエーション分析機能にて、毒性が化学形態と関連している元素の種を分離し、定量することも可能です。また、高速スクリーニングや半定量分析により、他の元素汚染物質の存在を調べたり、プロセス管理を行ったりすることもできます。7900 ICP-MS に、品質証明書や包括的なバリデーションサービス、OpenLAB DataStore、ECM、または SDA を組み合わせれば、ICH Q3D や USP <232>/<233> の遵守を望む医薬品メーカーに適した、完璧なコンプライアンスソリューションとなります。

Agilent 5100 ICP-OES は、原材料および最終的な経口投与医薬品を USP <232> に則して分析することのできる、シンプルでコスト効率に優れたソリューションです。機器に搭載されているハードウェアおよびソフトウェア技術が、優れたスピード、複雑なマトリックスの処理性能、安定性、操作性、メンテナンス性を実現します。これらの特長により、迅速な分析が可能となり、関連する USP メソッドへのコンプライアンスを確実に実施できます。

参考文献

1. K. B. Blake, Harmonization of the USP, EP, and JP heavy metals testing procedures, (Pharm.Forum, 1995), 21(6), pp 1632–1637.
2. R. Ciciarelli, D. Jäkel, E. König, R. Müller-Käfer, M. Röck, M. Thevenin and H. Ludwig, (Pharm.Forum, 1995), 21(6), pp 1638–1640.
3. N. Lewen, S. Mathew, M. Schenkenberger and T. Raglione, J. Pharm. Biomed. Anal., 35(4), 739–752 (2004).
4. T. Wang, J. Wu, R. Hartman, X. Jia and R. S. Egan, J. Pharm. Biomed. Anal., 23(5), 867–890 (2000).
5. Elemental Impurities—Limits, (Pharm.Forum, 2013), 40(2), Chapter <232>.
6. Draft Guideline for Elemental Impurities Q3D Step 2b, July 2013, International Conference on Harmonisation
7. Elemental Impurities—Procedures, (Pharm.Forum, 2013), 40(2), Chapter <233>.
8. A. S. Al-Ammar and J. Northington, J. Anal. At. Spectrom., 26, 1531–1533 (2011).
9. S. E. Jackson, B. J. Fryer, W. Gosse, D. C. Healey, H. P. Longerich and D. F. Strong, Chem. Geol., 83, 119–132 (1990).
10. A. Frimpong, B. J. Fryer, H. P. Longerich, Z. Chen and S. E. Jackson, Analyst, 120, 1675–1680 (1995).
11. S. Lira, P. Brush, L. Senak, C. Wu and E. Malawer, (Pharm.Forum, 2008), 34(6), pp 1613–1618.

12. E. McCurdy and G. Woods, *J. Anal. At. Spectrom.*, 19, 607–615 (2004).

13. S. Wilbur and E. McCurdy, *Spectroscopy*, 25(5), 2–7 (2010).

14. Samina Hussain, Amir Liba and Ed McCurdy, 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、
アジレント資料番号 5990-9365JAJP (2011).

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。

本資料に記載の情報、説明、製品仕様などは予告なしに変更されることが
あります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2014

Published October 20, 2014

Publication number: 5990-9382JAJP