

元素不純物に関する新たな USP メソッド <232> および <233> 案： 医薬品分析における ICP-MS の適用

白書

著者

Amir Liba、Ed McCurdy

Agilent Technologies
USA



概要

米国薬局方 (USP) は現在、医薬品およびその成分に含まれる無機不純物について、新たな試験法を策定しています。現行の USP <231>「重金属基準値試験」は、範囲、精度、感度、特異性という点で不適切であると広く認識されており、2013 年に新メソッド USP <232> (基準値) および <233> (手順) に移行する予定になっています。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、特に分析対象元素の種類、サンプル前処理、揮発性元素の保持、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、新メソッド策定の背景に触れ、Agilent 7700x ICP-MS が提案されている新メソッド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。そのため、医薬品製造に用いられる原材料や、中間物質および原薬 (API)、添加剤 (安定剤、賦形剤、結合剤、着色料、香料、コーティングなど)、最終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。触媒や製造処理機器由来の汚染物質など、製造プロセス中に添加される可能性のある不純物についても、モニタリングが必要です。

米国では、医薬品中汚染物質 (元素不純物を含む) のモニタリングに用いられる基準値や手順は、米国薬局方 (USP) により規定されていますが、規定の執行を担当している機関は食品医薬品局 (FDA) です。USP は現在、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、2013 年に発効される予定です。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) を沈殿させる手法をベースとしたものです。試薬との反応で生じた有色の沈殿物と 10 ppm Pb 標準を目視で比較し、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、バイアス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。

USP <232> は触媒を含む幅広い元素を対象としています。また、最大許容濃度は、メソッド性能ではなく、元素の毒性により決定されます。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おり、USP <231> で用いられている比色分析ではなく、ICP-MS や ICP-OES などの最先端機器を使用することが推奨されています。

USP <231> に関して広く認識されているもう 1 つの問題点は、サンプル前処理メソッドにおいて、最高 600 °C の加熱炉でサンプルを加熱する必要があるという点です。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、日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP) の一般試験法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法に代わって、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、「硫化物沈殿の比色にもとづくこれらのメソッド (USP <231>) 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」と述べられています [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 16 種類の元素 (As, Cd, Hg, Pb, V, Cr, Ni, Mo, Mn, 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]。最新改訂版 (2011 年 5 月) の USP <232> では、これまでのグループ I およびグループ II の元素が 1 つの表にまとめられていますが、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、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。

元素のリストと基準値は、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、触媒金属元素 (PGE、Pt、Pd、Ru、Rh、Os、Ir) が初めて加わりました。これらの触媒金属については、サンプル処理中に添加される可能性がある場合に測定することが求められています。

表 1. 医薬品に関する USP <232> 対象元素と 1 日あたりの摂取上限 (PDE) 値。大量非経口投与 (LVP) 医薬品の上限値はこの 100 分の 1 になります [5]

元素	1 日あたり摂取上限 (µg/日)
カドミウム	5
鉛	10
無機ヒ素	15
無機水銀	15
イリジウム	100
オスミウム	100
パラジウム	100
白金	100
ロジウム	100
ルテニウム	100
クロム	250
モリブデン	250
ニッケル	250
バナジウム	250
銅	2500
マンガン	2500

USP <232> で設定される基準値は、USP <233> で言及されている機器テクニック (ICP-OES または ICP-MS) のいずれかを用いて容易に測定できますが [6]、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をベースにしており、こうした原薬は、きわめて少量しか利用できない場合もあります。mg レベルの重量のサンプルでは、前処理に大幅な希釈を伴うことから、できる限り優れた検出下限を備えた機器が必要不可欠となります。低い検出下限と検量線のダイナミックレンジ (7700 シリーズの場合は 9 桁) の広さは、ICP-MS のきわめて大きな利点です。低い検出下限は、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、とりわけ重要となります。

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 の基準値は無機 As を基準としたもので、As の総濃度がその基準値を超えた場合には、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 の毒性が、アルセノベタインなどの一般的な有機形態の毒性よりもきわめて高いためです。そのため、異なる化学形態を分離し、無機 As の濃度 (亜ヒ酸 (As(III)) とヒ酸 (As(V)) の合計) が基準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 の基準値も無機 Hg (Hg²⁺) を基準としていますが、メチル水銀 (MeHg) はそれよりも毒性が高い形態です。医薬品中に MeHg が存在することはめったにありませんが、MeHg を大量に含む可能性のある材料 (魚の組織など) に由来したサンプルの場合は、MeHg を分離し、個別に測定する必要があります。

USP <232> で規定された PDE 値 (表 1) は、医薬品の種類や投与経路に応じて調整する必要があります。たとえば、非経口または吸入で投与される医薬品の場合、準拠すべき PDE 値は、経口投与の基準値の 10 分の 1 に修正した値になります。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基準値も提示されています。表 2 に示すこの基準値は、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、これらの成分の基準値は、原材料中の不純物や最終医薬品に用いられる中間物質の濃度を管理するためのもので、製造品質管理に適用されます。表 2 には、分解溶液中の成分濃度の基準値と、比較のために 7700x ICP-MS の機器検出下限も示しています。

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 値を補正する必要があります。たとえば、固体医薬品と添加剤の Cd の基準値はそれぞれ 0.5 µg/g (ppm) です。サンプル分解の際の希釈係数が 250 倍 (たとえば、0.2 g を分解し、最終溶液 50 mL となるように希釈) の場合、サンプル分

解物における Cd の PDE 値 (「J」値) は 2 ng/mL (ppb) になります。この場合、0.5J (1 ng/mL) での回収精度を実証することが求められるため、最低でもこの 10 分の 1 (0.1 ng/mL) の検出下限が必要となります。表 2 に示すように、ICP-MS を使えば、この濃度を容易に測定することができます。非経口または吸入で投与される医薬品と添加剤に関する成分基準値は、この値のさらに 10 分の 1 になるため、分解サンプルで必要とされる DL は 0.01 ng/mL となりますが、これも ICP-MS の測定可能範囲に十分に収まっています。

表 2. 1 日あたりの最大摂取量が 10 g/日以下の医薬品の各成分 (薬剤原料および添加剤) の USP <232> 濃度基準値 [5] と、Agilent 7700x ICP-MS の機器検出下限

* 非経口または吸引投与用の医薬品の成分基準値は 10 分の 1 になります。
† 7700x の IDL は、各元素について推奨同位体を選択し、1 % HNO₃ および 1 % HCl マトリクス中で測定しました。

銅	成分濃度 基準値 (µg/g, ppm)*	250 倍希釈溶液中 濃度基準値 (ng/mL, ppb)	7700x 機器検出下限 (ng/mL)†
カドミウム	0.5	2	0.0001
鉛	1	4	0.0002
無機ヒ素	1.5	6	0.005
無機水銀	1.5	6	0.001
イリジウム	10	40	0.0002
オスミウム	10	40	0.0005
パラジウム	10	40	0.0001
白金	10	40	0.0002
ロジウム	10	40	0.0001
ルテニウム	10	40	0.0002
クロム	25	100	0.002
モリブデン	25	100	0.0002
ニッケル	25	100	0.002
バナジウム	25	100	0.005
銅	250	1000	0.002
マンガン	250	1000	0.001

サンプル前処理

USP <232>/<233> を用いて分析される可能性のあるサンプルは多岐にわたるため、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方法を提示するのは実際的ではありません。一部の医薬品サンプルは直接 (非溶媒和) 分析することができますが、水性溶媒 (水や希酸など) や有機溶媒 (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、キャリア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 [7]。

原材料、添加剤、中間物質、原薬、最終製品の多くは、一般的に用いられる水性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。

- USP <232> の元素リストには、Hg と PGE が含まれています。これらの元素は、硝酸 (HNO₃) や硝酸/過酸化水素 (HNO₃/H₂O₂) などの酸化マトリクスに低濃度で含まれる場合、化学的に不安定となります [10, 11]。長時間にわたって安定性を保ち、確実に測定するためには、分解溶液に HCl などの錯化剤を混ぜる必要があります。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)。

- 医薬品は、原薬だけでなく、充てん剤、結合剤、着色料、コーティング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。
- 7700 は、第 3 世代のオクタポールリアクションシステム (ORS³) を備えています。この ORS³ は、ヘリウム (He) モードで運動エネルギー弁別 (KED) により干渉を除去します。He モードではサンプル組成にかかわらずマトリ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セル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]。7700 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せす。こうした元素には、⁵¹V (³⁵Cl¹⁶O 干渉)、⁵²Cr (³⁵Cl¹⁶O¹H)、⁵³Cr (³⁷Cl¹⁶O)、⁷⁵As (⁴⁰Ar³⁵Cl) などがあります。7700 では、このすべての元素を、%レベルの HCl の存在下でも正確に測定することができます。

使用機器

新 USP メソッド案の主要な目的の 1 つは、現行の主観的な比色試験 (USP <231>) に代わって、最先端の機器分析メソッドを導入することです。USP <233> では、そうした機器として ICP-MS と ICP-OES が挙げられています。すべての対象元素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ましたが、特に 7700x 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クスの分析に非常に適しています。

- 7700 シリーズは、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、すべての 7700 シリーズ機器に標準搭載されています。7700x は、アジレント独自の高マトリクス導入 (HMI) 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を分析する際には、解離していないサンプルマトリクスのインターフェースやイオンレンズへの曝露を大幅に低減します。
- 7700 の He モードのもう 1 つの利点は、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ができるという点です。USP <233> では、他の測定元素やマトリ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。ICP-MS において複数の同位体をクオリファイアとして用いるのは、He モード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させられる場合、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。7700 はペルチェ冷却式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、有機マトリクスを分解することができます。サンプル導入系およびインターフェースは、溶媒耐性のあるバージョンに容易に交換できます。また、高度な周波数マッチング型 RF ジェネレータと、改良されたばかりの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。不溶性溶媒でも直接分析できます。

- 7700x 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/イオンクロマトグラフィ) システムと容易に連結することができます。これにより、元素の「種」や化学形態の分離に対応できる完全統合型システムが実現します。As や Hg のような元素では、「トータル」濃度が基準値を超えた場合には、そうした分離が必要となります。
- 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。

7700 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、もっと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、干渉を受ける元素の検出下限が 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 µg/L、As で 2.55 µg/L)。He モードでは、7700 ORS³ 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 が少なくとも 100 分の 1 になっています (V で 0.023 µg/L、As で 0.005 µg/L)。

干渉が ng/L (ppt) レベルにまで低減されることで、医薬品ラボで一般的に分析される幅広く可変的で複雑なマトリクスにおいて、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。

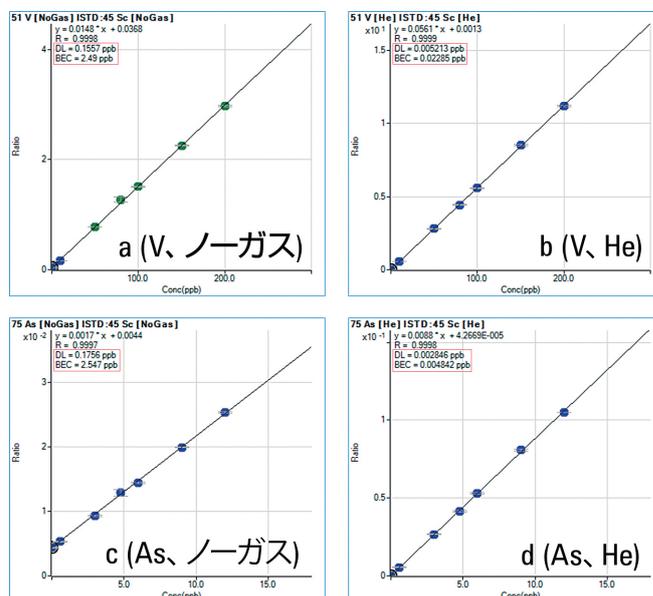


図 1. 干渉を受ける元素 V、As のノーガスモード (a と c) および He モード (b と d) における検量線。He モードでは Cl 起因の干渉が効果的に除去されていることがわかります (セル条件はすべての元素で同じ)。

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、手順が基準測定的手順か、定量的手順かによっても異なります。基準測定的手順では、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。

USP <233> で規定された基準測定的手順および定量的手順に関する 7700x 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]。

医薬品製造に関する規則遵守

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記載されています。この規則の目的は、電子記録の安全性、完全性、追跡可能性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。

分析結果に関する規則順守には、以下の4つの分野があります。

- 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適格性確認 (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
- 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)
- 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)
- 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

最初の項目は、機器メーカーの製造品質記録および機器バリデーション証明書により実証する必要があります。4番目の項目については、ラボへの物理的アクセスの適切な管理、システム適合性試験 (SST)、標準操作手順 (SOP) を文書化し、遵守することが求められます。

残りの2つの項目については、一般に、ユーザーアクセス管理ソフトウェアや、ラボの活動中に生成された電子記録を管理するための統合型システムが用いられます。

7700 用の ICP-MS MassHunter ユーザーアクセス管理ソフトウェアと Agilent OpenLAB ECM (Enterprise Content Manager) を組み合わせれば、21 CFR パート 11 のすべての要件を満たすことのできるソリューションが実現します。ユーザーアクセス管理ソフトウェアは、トレーサビリティを提供します。安全性と完全性は、OpenLAB ECM のサーバーベースのファイル管理により確保されます。LCDF (ロケーション [location]、キャビネット [cabinet]、ドローワー [drawer]、フォルダ [folder]) 構造により、分析結果と PDF レポートファイルが、チェックサムで保護されたファイルに安全に保存されます。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 Agilent OpenLAB ECM を統合すれば、規制要件を完璧に遵守するために求められる、ICP-MS データの安全性、完全性、トレーサビリティが比類のない水準で実現します。

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動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、もっとも幅広いコンプライアンス (規則遵守) サービスを提供しています。

結論

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、手法や機器を改良し、現行の重金属基準値試験 (USP <231>) の深刻な限界を解消するための機会となります。新メソッドである USP <232> および <233> 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 機器を用いたメソッドが概説されています。

Agilent 7700x 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 (9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クスに対する優れた耐性 (HMI によりさらに向上)、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。

7700x ICP-MS では、スペシエーション分析を実施し、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、プロセス管理をおこなったりすることもできます。7700 に、品質証明書や包括的なバリデーションサービス、Agilent OpenLAB ECM を組み合わせれば、USP <232>/<233> の遵守を望む製薬メーカーに適した、完璧なコンプライアンスソリューションが実現します。

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, 2011), 37(3), Chapter <232>.
6. Elemental Impurities—Procedures, (Pharm. Forum, 2011), 37(3), Chapter <233>.
7. A. S. Al-Ammar and J. Northington, J. Anal. At. Spectrom., 26, 1531–1533 (2011).
8. J. Huang, X. Hu, J. Zhang, K. Li, Y. Yan and X. Xu, J. Pharm. Biomed. Anal., 40, 228–233 (2005).
9. S. Lira, P. Brush, L. Senak, C. Wu and E. Malawer, (Pharm. Forum, 2008), 34(6), pp 1613–1618.
10. S. E. Jackson, B. J. Fryer, W. Gosse, D. C. Healey, H. P. Longrich and D. F. Strong, Chem. Geol., 83, 119–132 (1990).
11. A. Frimpong, B. J. Fryer, H. P. Longrich, Z. Chen and S. E. Jackson, Analyst, 120, 1675–1680 (1995).
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 21, 2011
Publication number: 5990-9382JAJP