

## Agilent 7900 ICP-MS での USP <232>/<233> および ICH Q3D/Q2(RI) プロトコルに準拠した無菌人工涙液点眼薬の 元素不純物分析



### 著者

Jennifer Sanderson and  
Lindsey Whitecotton  
Agilent Technologies, Inc.

### はじめに

医薬品は世界中で継続的に使用されており、規制機関が医薬品の安全性と有効性を保証する責任を負っています。この義務を果たすには、元素不純物を含むすべての潜在的な毒物および有毒汚染物質を特定して、最大許容摂取量を決定することが必要です。これに対処しているのは、米国薬局方（USP）、医薬品規制調和国際会議（ICH）、欧州、中国、日本の薬局方などの規制団体です。これらのさまざまな団体が連携し、統一した標準を策定しています。これは、ICH ガイドライン Q3D<sup>1</sup> および USP 国民医薬品集（NF）の <232> 章<sup>2</sup> で定義されています。

統一な ICH および USP メソッドでは、USP および ICH が提供するメソッドを基に、モニタリング対象の 24 元素を指定し、 $\mu\text{g/day}$  の単位で 1 日最大摂取許容量 (PDE) を割り当てています。統一な ICH および USP メソッドの規制対象元素と PDE を表 1 に示します。

表 1. 薬品中の 24 の対象元素不純物の ICH Q3D と USP <232> の PDE 値。  
少なくとも、オレンジ色の背景の元素は製品リスク評価で考慮する必要があります。

ICH/USP クラス	元素	許容濃度 ( $\mu\text{g/day}$ )		
		注射剤	経口製剤	吸入剤
クラス 1	Cd - カドミウム	2	5	2
	Pb - 鉛	5	5	5
	As - ヒ素 (無機)	15	15	2
	Hg - 水銀 (無機)	3	30	1
クラス 2A	Co - コバルト	5	50	3
	V - バナジウム	10	100	1
	Ni - ニッケル	20	200	5
クラス 2B	Tl - タリウム	8	8	8
	Ag - 銀	10	100	1
	Se - セレン	80	100	1
	Au - 金	100	100	1
	Pd - パラジウム	10	100	1
	Ir - イリジウム	10	100	1
	Os - オスミウム	10	100	1
	Rh - ロジウム	10	150	130
	Ru - ルテニウム	10	150	7
	Pt - 白金	10	100	1
クラス 3	Li - リチウム	250	550	25
	Sb - アンチモン	90	1,200	20
	Ba - バリウム	700	1,400	300
	Mo - モリブデン	1,500	3,000	10
	Cu - 銅	300	3,000	30
	Sn - スズ	600	6,000	60
	Cr - クロム	1,100	11,000	3

製品のリスク評価に含める元素と各元素に関係付けられる PDE は、使用される医薬品とその管理方法に応じて変わる場合があります。すべての製品でクラス 1 元素について評価が必要であるのに対し、注射剤や吸入剤では、必要であると認められた場合にクラス 3 元素を評価します。リスク評価では、意図的にまたは意図せずに添加された元素を含めなければなりません。経口製剤と比べると、注射剤および吸入剤では PDE がかなり低い傾向があります。局所的または粘膜に塗布される薬は元素不純物がわずかにしか吸収されないという理由のために、この新しい章には記載されていません。局所的薬および粘膜薬には、経口製剤 PDE の制限値を使用することができます。

ICH/USP の総則の分析メソッドの適合性を評価するには、精度、特異性、感度、再現性を示すために性能テストが必要です。ICH Q2(R1)<sup>3</sup> および USP<sup>4</sup> では、特異性は必須の基準です。特異性は、他の元素およびサンプルマトリックス干渉が存在する中で分析対象成分を正確に評価するための手順の性能の指標となります。このアプリケーションノートでは、人工涙液点眼薬中の元素不純物を測定する手順のバリデーションについて説明するためのデータを示します。

元素分析や低濃度レベルの定量の必要性の高まりには、アジレントの誘導結合プラズマ (ICP)、原子吸光 (AA)、マイクロ波プラズマ (MP) と、豊富にそろった無機標準、カスタム仕様のレポートを含む使いやすいソフトウェアから成る、アジレントの包括的なワークフローが適しています。アジレントはこのポートフォリオにより、サンプル導入からレポート作成までのシングルソースのトータルワークフローソリューションを提供することができます。

## 実験方法

医薬品材料中の元素不純物の分析に使用される任意の機器でのシステム適合性テスト用のサンプル前処理およびメソッドバリデーションの手順は USP で定義されています。<sup>4</sup>

Agilent USP 232 注射剤キット (部品番号 5191-4536) を用いて、24 元素を 5% 酸マトリックス (9:1 HNO<sub>3</sub>:HCl) に適切な濃度で添加し、キャリブレーション用に注射剤の目標濃度が 0.5、0.8、1.0、1.5 J となるようにしました。J 値は、PDE の基準単位で、発行済みのアプリケーションノート<sup>5</sup> で説明しています。この注射剤キットには、最大の安定性を実現するためにマトリックス互換性を基に組み合わせた異なる元素を入れた 3 本のボトルが含まれています。サンプル前処理を容易にするもう 1 つの特徴は、各元素が特定濃度で存在することです。このため、投与量と質量を基に計算される J 値を得る場合、スパイク済みサンプルの作成やキャリブレーションの実行に必要な量は標準の各ボトルで同一量となります。例えば、注射剤で 1 日最大投与量が 5 g の場合、1 g を最終容量 50 mL に希釈することで、1 J 濃度となることを元素それぞれについて計算することができます。スパイク量を決定するための追加の計算により、各標準ボトルから分注される量が得られます。表 2 に、これらの標準の内訳を示します。

表 2. Agilent USP 232 標準試薬キットには 1 つの内部標準混合液と 3 つのキャリブレーション標準混合液が含まれます。各混合液の元素とその濃度を示します。

ICH/USP 232 注射剤混合物 1 (µg/mL)		As	15.00
Ag	10.0	Cd	2.00
Ba	700	Co	5.00
Cr	1,100	Hg	3.00
Cu	300	Ni	20.00
Li	250	Pb	5.00
Mo	1,500	V	10.00
Sb	90.0	<b>医薬品用内部標準 1 (µg/mL)</b>	
Se	80.0	Bi	5.00
Sn	600	Ge	5.00
Tl	8.00	In	5.00
<b>ICH/USP 232 注射剤混合物 2 (µg/mL)</b>		Lu	5.00
Au	100	Sc	5.00
Ir	10.00	Te	5.00
Os	10.00		
Pd	10.00		
Pt	10.00		
Rh	10.00		
Ru	10.00		
<b>ICH/USP 232 注射剤クラス 1 および 2 元素 (µg/mL)</b>			

## サンプルの前処理

今回の研究では、注射剤 PDE 値を添加した SATED を使用してシステム適合性テストを実施しました。点眼薬の溶液には USP および Q3D が設定した PDE の指定値がありません。しかし、投与方法に基づいて、Q3D のガイドラインを用いると、修正せずに注射剤 PDE 値を適用できます。<sup>1</sup> 1 日投与量の 5 g/day を使用し、24 元素について計算して求めた J 値を表 3 に示します。

表 3. SATED の注射剤 1 日投与量と 50X 希釈での 5 g/day をベースとする J 値

元素	PDE (µg/day)	J 値 (µg/L)
Cd	2	8
Pb	5	20
As	15	60
Hg	3	12
Co	5	20
V	10	40
Ni	20	80
Tl	8	32
Ag	10	40
Se	80	320
Au	100	400
Pd	10	40
Ir	10	40
Os	10	40
Rh	10	40
Ru	10	40
Pt	10	40
Li	250	1,000
Sb	90	360
Ba	700	2,800
Mo	1,500	6,000
Cu	300	1,200
Sn	600	2,400
Cr	1,100	4,400

この等張液中の有効成分は、ポリビニルアルコール (0.5%) とポビドン (0.6%) です。50 mL 遠心分離チューブに 20 滴滴下させた後、5% の 9:1 HNO<sub>3</sub>:HCl 酸溶液で 50 mL に定容し、分析用試料を調製しました。

全金属含有量をさらに評価するために、Mars 6 マイクロ波分解システム (CEM、米国、ノースカロライナ州) でマイクロ波分解を実行して 4 mL 量を 3 つ前処理しました。サンプルは、表 4 に記載されたパラメータを使用して前処理しました。9:1 HNO<sub>3</sub>:HCl 比で 20 % の酸を含む分解後のサンプルを 4 倍に希釈して、酸濃度を 5 % にし、MilliQ H<sub>2</sub>O でサンプルを希釈して最終容量 50 mL とし、未分解サンプルに相当するレベルにしました。

表 4. SATED の前処理に使用されるマイクロ波酸分解メソッド

無菌人工涙液点眼薬		希釈	
サンプル/酸		Milli-Q 水	40 mL
サンプル量	4 mL	最終容量	50 mL
HNO <sub>3</sub>	9 mL	最終希釈	
HCl	1 mL	サンプル量	12.5 mL
マイクロ波分解		Milli-Q 水	37.5 mL
温度	210 °C	最終希釈	200X 希釈
昇温	20 分		
保持	15 分		
圧力	800 psi		
電力	900 ~ 1,050 W		

分解済みおよび未分解の SATED サンプルについては、24 元素すべてを含む標準を 0.5 および 1.0 J を添加してマトリックスサンプル中の回収率および他のシステム適合性基準を評価しました。堅牢性などの定量バリデーションには 24 元素すべてを添加した新しい 6 つの 1.0 J のセットを別の日に前処理して分析しました。

## 装置構成

オクタポールリアクションセル (ORS) を搭載し He コリジョンガス用に最適化された Agilent 7900 ICP-MS は、製薬分野における分析に適しています。このシステムを、光学系、検出器、サンプル導入システムのオートチューン機能を使用して最適化しました。マトリックスからの多原子イオン干渉を低減させながら信号を最適化するために、He コリジョンガスは手動で微調整しました。表 5 に、最適化条件を示します。

表 5. USP 232 注射剤分析用の Agilent 7900 設定条件

パラメータ	設定値
機器	Agilent 7900 ICP-MS
プラズマモード	汎用
RF マッチング	1,550 W
サンプリング深さ	8 mm
ネブライザガス流量	1.05 L/min
スプレーチャンバ温度	2 °C
引き出しレンズ 1	0 V
運動エネルギー弁別	5 V
He セルガス流量	4.4 mL/min

ICP-MS へのサンプルの導入には、Agilent SPS 4 オートサンプラを使用しました。7900 ICP-MS には、標準ガラス製同軸ネブライザ (部品番号 G3266-80004)、石英製スプレーチャンバ、内径 2.5 mm の石英製トーチ、ニッケル製サンプル/スキマーコーンを装着しました。サンプルは、ペリスタルティックポンプに内径 1.02 mm のチューブ (白/白、部品番号 G1833-65569) を付けたものを使用して導入しました。内部標準は、オレンジ/青の 0.25 mm チューブ (部品番号 G3280-67047) を用いて導入しました。オンライン内部標準追加キット (部品番号 G3280-60590) を使用し、サンプルおよび内部標準 (硝酸で 10 倍に希釈した医薬品用内部標準 I) をネブライザの前で混合しました。

## ICP-MS MassHunter ソフトウェア

直感的でシンプルかつ洗練された Agilent MassHunter ソフトウェアにより、データ解析とカスタム仕様のレポート作成が容易になります。USP <232>/ICH Q3D のためのプリセットメソッドがソフトウェアにあらかじめロードされているため、時間を節約でき、数回クリックするだけでバッチを設定して実行できます。事前にサンプルの種類を定義することで、PDE 値の QC チェックを容易にできます。また、レポート機能を使用すると、ワンクリックで回収率および再現性/堅牢性を表示できます。

## 結果と考察

### バリデーションおよびシステム適合性

分析機器のバリデーションは性能ベースの基準によって実施されます。ICH および USP <233> は性能評価のための基準を定義しています。システム適合性は、分析全体を通じたシステムの安定性を表しています。USP <233> は限度試験手順および定量試験手順を具体的に指定してシステム適合性を立証します。限度試験手順では、検出能力、正確性、特異性の許容性能を例示する必要があります。定量試験手順では、精度、再現性および堅牢性による正確性、特異性、定量下限 (LOQ)、範囲、直線性を検証します。今回の分析では、定量試験手順に従いました。

### 正確性 (再現性)

機器の限度試験手順についての許容基準を満たすために、1.0 J を添加した 6 つの個別のサンプルの相対標準偏差 (RSD) は 20 % 未満となる必要があります。表 6 に示すように、すべての元素で RSD はしきい値よりも十分に低くなっています。一次同位体では RSD が 3 % 未満となり、優れた再現性を示しています。

		Method		
Outlier	Minimum Value	Maximum Value	Reference	
Calibration Curve Fit R	0.95			
ISTD Recovery % [ compared with CalBlk ]	80	120		
Spike Recovery % [ compared with SpikeRef ]				Spike Ref
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC1' Sample ]	0	100		Oral (QC1)
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC2' Sample ]	0	100		Parenteral (QC2)
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC3' Sample ]	0	100		Inhalational (QC3)
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC4' Sample ]				QC4
QC Sample Conc Stability % [ use 'QC5' Sample ]				QC5
Count RSD %			5	>= 10000 cps
Blank Conc Level % [ use 'BlkVrfy' Sample ]			100	BlkVrfy
Out of Calibration Curve Concentration Range %			100	

Units	Outlier	Level			QC		
		Level 1	Level 2	Level 3	Oral (QC1)	Parenteral (QC2)	Inhalational (QC3)
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				100	10	1
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				11000	1100	3
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				200	20	5
ug/ml	<input checked="" type="checkbox"/>				3000	300	30

図 1. Agilent MassHunter ソフトウェアでの QC チェック

### 中間精度 (堅牢性)

堅牢性は、1.0 J レベルで分析された 6 個の添加済みサンプルの新しいセットを用い、合計で n = 12 の 1 J を添加したサンプルについて、繰り返し再現性テストを解析することによって測定できます。同じ機器を使用する場合は、別の日に実行する必要があります。このようにして今回の研究を実施しました。バリデーション基準を満たすには、12 回以上の繰り返し分析で %RSD が 25 % を超えてはなりません。7900 ICP-MS は、銀の同位体を含めすべての元素で %RSD が 2 % 以下となっており、優れた安定性を示します。表 6 にこれらの値を示します。

### 特異性

ICP-MS による検出は、質量選択検出の性質により、特異性に優れています。今回の調査でモニターした 24 の各元素には、同重体干渉がない独自の質量が少なくとも 1 つあります。7900 ICP-MS では ORS コリジョンセルと He ガスを用いて干渉に対処できます。ヘリウムモードでは運動エネルギー弁別によって多原子イオンを効果的に減衰させ、ターゲット化合物の質量への干渉の関与を取り除きます。

多くの元素の確認は、確認イオンとして使用できる追加の同位体を測定することによって実現できます。<sup>6</sup>

表 6. 24 元素について 1.0 J を添加した SATED サンプルの再現性および堅牢性のデータ。一部の元素には二次同位体もあり、それらも分析しました。

m/z	元素	1 J 実際値 (µg/L)	1 J 平均値	%RSD (n = 6)	%RSD (n = 12)
7	Li	1,000	966	0.7	0.8
51	V	40	40	1.1	1.2
52	Cr	4,400	4,361	1.5	1.5
53	Cr	4,400	4,367	0.8	1.1
59	Co	20	20	1.0	1.1
60	Ni	80	78	1.1	1.1
62	Ni	80	77	0.7	1.0
63	Cu	1,200	1,174	1.1	1.2
65	Cu	1,200	1,169	1.6	1.6
75	As	60	60	0.9	1.1
77	Se	40	41	1.3	1.9
78	Se	40	41	1.0	1.2
82	Se	40	41	1.0	1.1
95	Mo	6,000	5,945	1.0	1.2
97	Mo	6,000	5,924	1.3	1.5
101	Ru	40	39	1.9	1.6
103	Rh	40	39	1.5	1.4
105	Pd	320	309	1.5	1.3
107	Ag	40	39	2.7	2.0
109	Ag	40	39	3.8	2.7
111	Cd	8	8	1.2	1.4
114	Cd	8	8	1.5	1.5
118	Sn	2,400	2,394	1.4	1.4
121	Sb	360	363	1.2	1.6
135	Ba	2,800	2,781	1.5	1.7
137	Ba	2,800	2,775	1.2	1.6
138	Ba	2,800	2,789	1.8	1.7
188	Os	40	39	0.9	1.1
189	Os	40	40	0.8	0.9
191	Ir	400	392	1.0	1.1
193	Ir	400	393	1.3	1.5
194	Pt	40	39	1.3	1.2
195	Pt	40	39	1.2	1.3
197	Au	40	37	1.5	1.9
200	Hg	12	12	0.6	1.1
201	Hg	12	12	0.6	1.1
202	Hg	12	12	0.6	1.1
205	Tl	32	32	0.5	0.9
206	Pb	20	20	0.9	1.3
207	Pb	20	20	0.9	1.2
208	Pb	20	20	0.9	1.2

## 定量試験手順

### 精度

SATED サンプルは、0.5、1.0、1.5 J レベルで添加しました。添加していないサンプルから算出濃度を補正した後、各添加レベルの許容基準の回収率は 70 ~ 150 % となります。図 2 に示すように、回収率はこの基準を容易に満たしており、24 元素すべてについて各レベルで添加回収率の変動は 10 % 未満です。

さらに、これらのレベルを使用して、検量線を作成し、メソッドの LOQ を決定しました。すべての元素で優れた直線性が得られ、0.999 を超える良好な直線回帰値が示されました。図 3 は、異なるクラスの元素の検量線を示します。バックグラウンド相当濃度 (BEC) はすべて低 ng/L (ppt)、または一桁 µg/L (ppb) の範囲内に収まりました。バナジウムやヒ素のような元素についてはバックグラウンドを増大させる塩素系多原子イオン干渉があるため、これは特に注目に値します。He-ベースの ORS を使用すると効果的にこれら多原子イオンを除去でき、より低いバックグラウンドが得られます。

### サンプル分析：分解済みサンプル対未分解サンプル

人工涙液では 24 のモニタリング対象元素すべてについて検出されませんでした (0.5 J 未満)。分解済みサンプルは未分解サンプルと比べると濃度の上昇を示しましたが、24 元素すべての算出濃度は 0.5 J 標準よりも少なくとも 2 桁低い値でした。1 日最大投与量と各元素の 1 日最大摂取許容量に基づくと、この分析において分解は不要なステップで、このマトリックスにはシンプルな希釈で十分です。

### 検出能力

0.5、1.0 J (ターゲット値の 50 および 100 %) を添加した SATED サンプルを使用して検出能力を示しました。1.0 J 標準液と比較して、15 % 以内の添加回収率の基準を 1.0 J での 3 回繰り返し分析の平均に適用しました。また、0.5 J を添加したサンプルは、1.0 J を添加したサンプルの算出濃度の半分となる必要があります。表 7 からは、標準液と 0.5 J と 1.0 J を添加したサンプル間で回収率が良く合致していることが分かります。

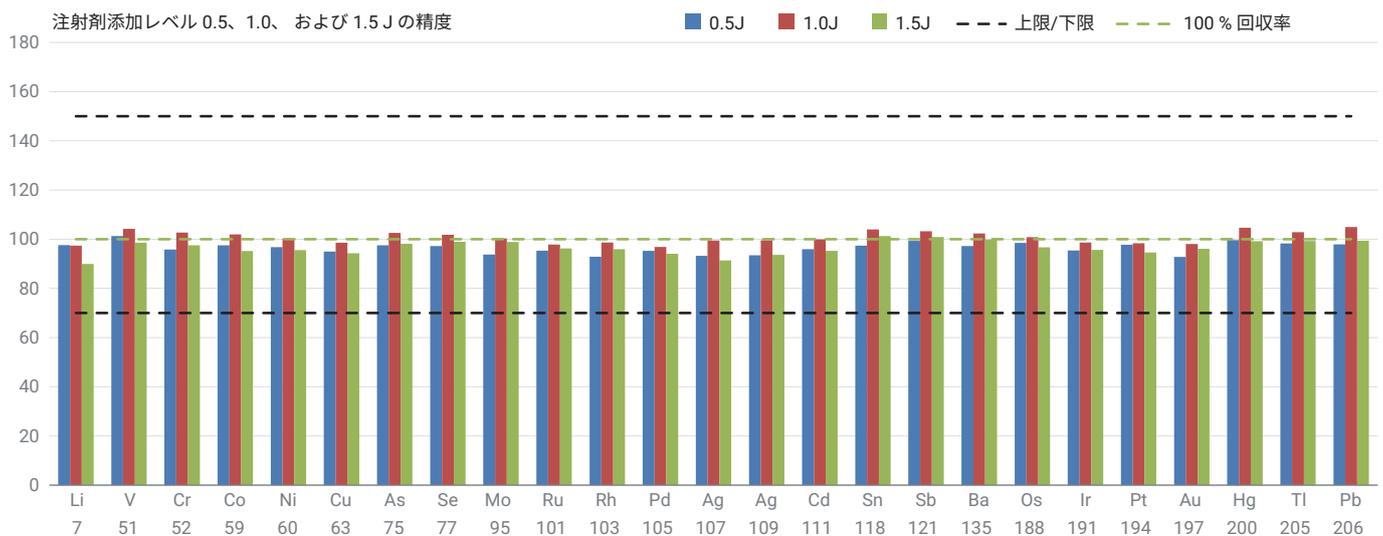


図 2. 0.5、1.0、1.5 J で添加した SATED サンプルについて Agilent 7900 ICP-MS で得られた回収率結果

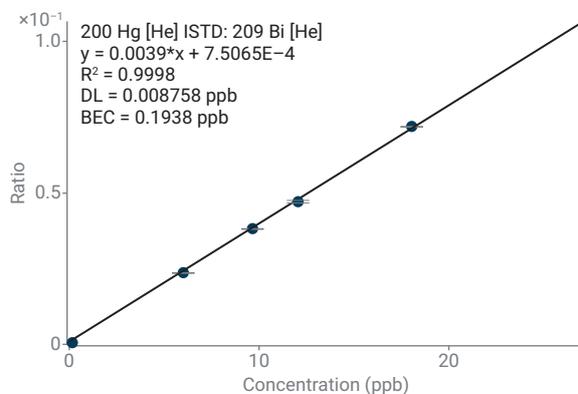
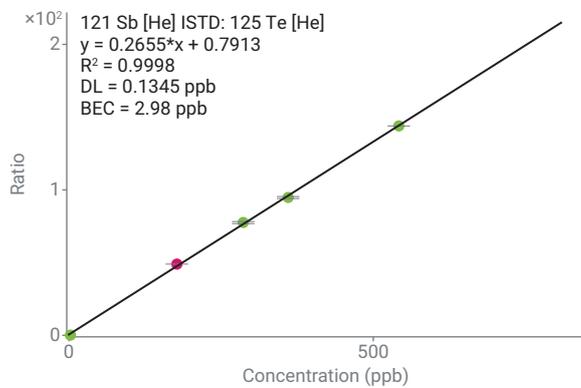
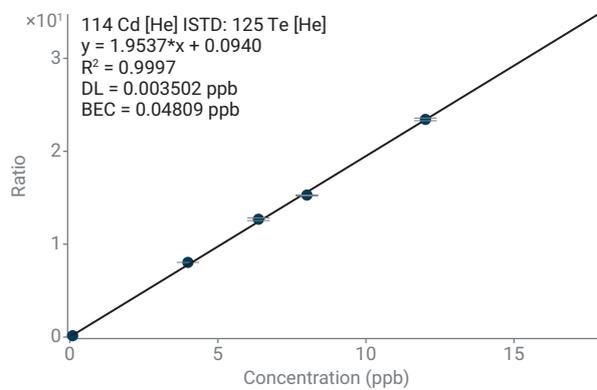
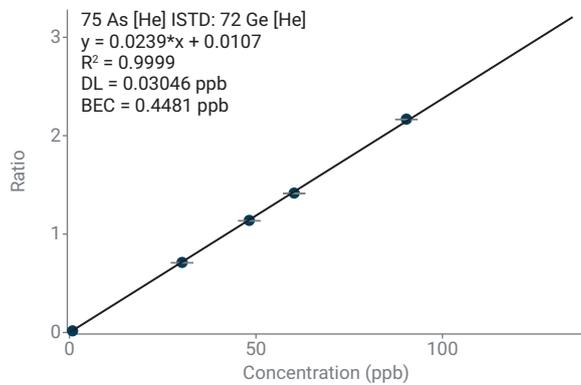
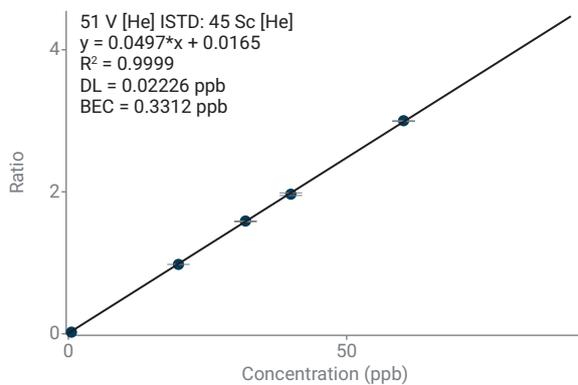
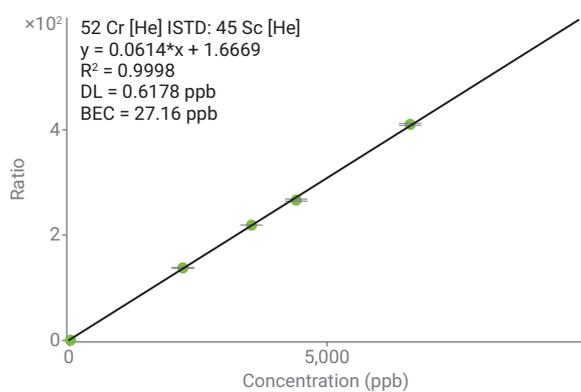
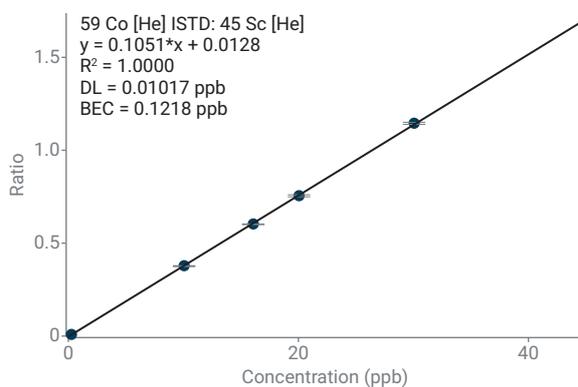
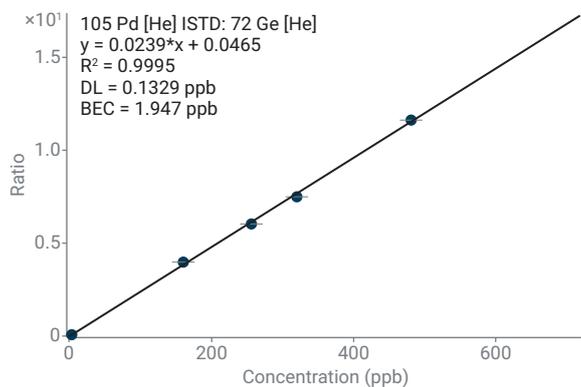


図 3. Agilent 7900 ICP-MS で得られた、Pd、Co、Cr、V、As、Cd、Hg、Sb の検量線

表 7. 0.5、1.0 J レベルで示された検出能力

m/z	元素	標準溶液 0.5 J	計算結果0.5 J	回収率 (%)	標準溶液 1.0 J	計算結果1.0 J	回収率 (%)
7	Li	557	542	97	1031	964	93
51	V	21	21	99	40	41	101
52	Cr	2,326	2,251	97	4,453	4,361	98
53	Cr	2,293	2,234	97	4,445	4,366	98
59	Co	11	10	97	20	20	98
60	Ni	43	42	97	80	78	98
62	Ni	43	41	95	80	78	97
63	Cu	641	616	96	1,216	1,173	96
65	Cu	631	608	96	1,197	1,166	97
75	As	32	31	99	60	61	102
77	Se	21	21	100	40	42	104
78	Se	21	21	99	40	41	103
82	Se	21	21	99	40	42	103
95	Mo	3,122	3,010	96	5,977	5,954	100
97	Mo	3,119	3,017	97	6,001	5,919	99
101	Ru	21	21	97	40	39	99
103	Rh	21	20	95	40	39	98
105	Pd	170	162	95	317	310	98
107	Ag	22	20	94	40	39	97
109	Ag	21	20	93	40	41	102
111	Cd	4	4	96	8	8	96
114	Cd	4	4	98	8	8	97
118	Sn	1,243	1,229	99	2,432	2,376	98
121	Sb	186	186	100	362	362	100
135	Ba	1,459	1,427	98	2,826	2,774	98
137	Ba	1,449	1,424	98	2,842	2,775	98
138	Ba	1,460	1,433	98	2,832	2,801	99
188	Os	21	20	98	40	39	97
189	Os	21	21	99	40	40	98
191	Ir	208	204	98	402	390	97
193	Ir	207	202	98	404	391	97
194	Pt	21	20	97	40	39	97
195	Pt	21	20	97	40	39	96
197	Au	20	17	87	40	37	92
200	Hg	6	6	98	12	12	100
201	Hg	6	6	98	12	12	100
202	Hg	6	6	98	12	12	100
205	Tl	17	17	97	32	32	100
206	Pb	11	10	98	20	20	101
207	Pb	10	10	98	20	20	100
208	Pb	11	10	99	20	20	101

### MassHunter ICP-MS ソフトウェアでのレポート作成

精度と添加回収率のレポートは、USP <232> アプリケーション用にカスタマイズされた既存のテンプレートを使用して簡単に作成できます。添加していないサンプルを基準として使用し、サンプルバックグラウンドを自動的に減算して添加したサンプルの回収率と精度を計算しました。添加濃度ごとに見やすい表が作成されます。図 4 に、ソフトウェア生成による、1.0 J 添加サンプルを 6 回繰り返し分析したレベル 2 スパイクのレポートの抜粋を示します。各元素について、濃度とともに、測定値の平均および %RSD が報告されています。

堅牢性に関するレポートは、バッチ分析の該当ファイルを追加または削除するだけで簡単に作成できます。ポップアップウィンドウから任意のバッチのサンプルを簡単に削除および追加できます。結果のレポートには、バッチごとに分けられて、サンプルの濃度、% 回収率、濃度の %RSD が示されます。図 5 にレポートの抜粋を示します。

	Sample Name	111 Cd [ He ]		114 Cd [ He ]		118 Sn [ He ]		121 Sb [ He ]	
		Conc. [ppb]	Recovery [%]						
1	SATED NOSPK	0.011		0.003		0.265		0.038	
	Mean	0.011		0.003		0.265		0.038	
3	SATED 1.0J	7.749	96.7	7.922	99.0	2376.230	99.0	362.459	100.7
4	SATED 1.0J	7.548	94.2	7.827	97.8	2352.859	98.0	357.301	99.2
5	SATED 1.0J	7.580	94.6	7.900	98.7	2394.578	99.8	363.020	100.8
6	SATED 1.0J	7.791	97.2	8.054	100.6	2420.406	100.8	368.985	102.5
7	SATED 1.0J	7.770	97.0	8.021	100.2	2420.879	100.9	366.857	101.9
8	SATED 1.0J	7.638	95.3	7.892	98.6	2398.333	99.9	361.043	100.3
	Mean	7.679	95.8	7.936	99.2	2393.881	99.7	363.278	100.9
	RSD of Conc. [%]	1.4		1.1		1.1		1.1	

図 4. Agilent MassHunter で作成された、1.0 J を添加したサンプルの再現性のレポートからの抜粋

	Sample Name	135 Ba [ He ]		137 Ba [ He ]		138 Ba [ He ]		188 Os [ He ]	
		Conc. [ppb]	Recovery [%]						
1	SATED 1.0J	2774.191	99.1	2774.648	99.1	2800.918	100.0	39.023	97.5
2	SATED 1.0J	2723.445	97.3	2715.472	97.0	2750.059	98.2	38.928	97.3
3	SATED 1.0J	2793.643	99.8	2783.742	99.4	2788.082	99.6	39.226	98.0
4	SATED 1.0J	2809.762	100.3	2814.682	100.5	2817.966	100.6	39.563	98.8
5	SATED 1.0J	2804.823	100.2	2800.133	100.0	2810.305	100.4	39.637	99.0
6	SATED 1.0J	2782.058	99.4	2759.068	98.5	2769.389	98.9	39.268	98.1
	Mean	2781.320	99.4	2774.624	99.1	2789.453	99.6	39.274	98.1
	RSD of Conc. [%]	1.1		1.3		0.9		0.7	

図 5. 1.0 J を添加したサンプルの堅牢性を示すレポートの抜粋

## 結論

Agilent 7900 ICP-MS を用いて、USP および ICH のガイドラインで提示されている USP <232>/<233> 定量試験のための適合性テストを適切に完了できました。SATED マトリックスのすべてのテストおよび QC は、精度、正確性、堅牢性、特異性について合格しました。標準試薬、キャリブレーション、マトリックススパイクから USP <232>/<233> および ICH Q3D レポートの自動作成までの全分析ワークフローを、アジレントの機器、標準試薬、消耗品を用いて完遂できました。この包括的なソリューションは、製薬ラボにおいて、そのワークフローにシームレスに組み入れて容易に利用できます。USP <232> 注射剤標準キットは、高速かつ簡単なキャリブレーションおよびマトリックススパイクを実現します。7900 ICP-MS は性能において、堅牢性の調査で示されたように優れた安定性を提供します。新しく調製した添加サンプルを数日にわたって厳しい正確性と精度で分析できました。分析対象の全 24 元素すべての直線ダイナミックレンジも広く、1 に近い回帰値が得られます。各元素の複数の濃度におけるマトリックススパイクの回収率によって、堅牢性が示されました。

## 参考文献

1. Guideline for Elemental Impurities Q3D - Step 5, July **2016**, *International Conference on Harmonisation*.
2. Elemental Impurities—Limits.*Pharm.Forum* **2016**, 42(2), Revision to Chapter <232>.
3. Validation of Analytical Procedures Q2(R1)—Step 4, November **2005**, *International Conference on Harmonisation*.
4. Elemental Impurities—Procedures.*Pharm.Forum* **2014**, 40(2), Revision to Chapter <233>.
5. Whitecotton, L. *et al.* Validating Performance of an Agilent 7800 ICP-MS for USP <232>/<233> & ICH Q3D/Q2(R1): Elemental Impurity Analysis in Pharmaceuticals, *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5991-8335EN, **2017**.
6. Wilbur, S.; McCurdy, E. Using Qualifier Ions to Validate MultiElement ICP-MS Data in Complex Samples.*Spectroscopy* **2010**, 25(5), 2–7.

ホームページ

**[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)**

カスタムコンタクトセンター

**0120-477-111**

**[email\\_japan@agilent.com](mailto:email_japan@agilent.com)**

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、  
医薬品医療機器等法に基づく登録を行っていません。  
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。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2019

Printed in Japan, December 19, 2019

5994-1561JAJP

DE.7233449074

