USP <232>/<233> および ICH Q3D に準じた元素不純物分析: アジレントの ICP-MS ソリューション

白書

元素不純物分析の新たな要件

世界各国の規制機関は、医薬品の有効性と安全性を確保する責任を担っています。その使命を果たすため、元素不純物をはじめとする潜在的に有毒で有害な汚染物質の同定を義務付け、患者が曝露される最大濃度に限度を定めています。2017 年 2 月、医薬品および原材料の元素 (無機) 不純物分析の新しい手順がまとめられました。これにより、欧州薬局方重金属の 2.4.8 章および米国薬局方協会 (USPC) <231> など、既存の湿式化学分析および比色分析法は、医薬品およびその原材料に含まれる個々の元素不純物を明確に定量する装置メソッドに置き換えられました。

Agilent Technologies

米国薬局方 (USP) は医薬品規制調和国際会議 (ICH) と並行して、医薬品およびその原材料中の無機不純物の測定に関する新しい基準を発出しました。この新たな USP 総則 USP <232> (元素不純物 – 限度) [1] および <233> (元素不純物 – 手順) [2] は 2018 年 1 月に発効される予定です。これと同等の ICH メソッドが元素不純物ガイドライン (Q3D) [3] において定義されており、現在はステップ 5 (実施) まで進んでいます。ICH-Q3D は 2016 年 6 月から新規販売承認申請に適用され、承認済み医療製品の申請期限は 2017 年 12 月です。

新しい ICH Q3D および USP <232> では、触媒元素や、原料、製造プロセス、環境、包装、および容器施栓系 (CCS) から医薬品に混入するおそれのあるその他の無機汚染物質が規制対象となっています。また、USP <231> では比色分析による硫化沈殿物試験のメソッド能力に基づいて最大摂取限度が決められていましたが、新しい基準では各不純物の毒性と投与経路に従って規定されています。

USP <233> では、USP <231> で用いられている比色分析法に代わり、最新機器 (誘導結合プラズマ発光分光分析計 (ICP-OES) や ICP 質量分析計 (ICP-MS)) を使用するよう勧告しています。USP 総則で規定される性能要件が満たされることを実証できれば、他の手段を使用することもできます。また、USP <233> では、水銀などの揮発性元素を含むすべての規制対象成分の定量的回収を確実に行うために、固体サンプルに対して密閉容器サンプル分解を使用することを推奨しています。

中国薬局方 (ChP) 第 10 版でも、医薬品材料 (漢方薬 (TCM) を含む) の分析に関する同等のメソッドが定められています。ChP 第 10 版の承認は 2015 年 6 月、発効は 2016 年 12 月ですが、医薬品中の元素不純物を測定するための推奨分析法として ICP-MS がすでに挙げられています。

元素不純物限度

ICH および USP の章で定められている経口、非経口、および吸入投与医薬品中の元素不純物の 1 日最大摂取許容量 (PDE) 限度を表 1 に示します。

元素不純物の潜在的毒性は、その投与経路によって異なります。そのため、製品のリスク評価では、元素不純物を最終的な医薬品の投与経路に基づいて捉えることが必要です。また、自然に存在する元素 (鉱物系原料に含まれる元素など) や意図的に添加または非意図的に混入する元素 (化学反応で用いられる触媒やプロセス機器から混入する汚染物質など) の可能性も考慮しなければなりません。最も毒性が高く、幅広い原材料中に存在するクラス 1 元素 (Cd、Pb、As、Hg) は、あらゆる医薬品のリスク評価で考慮する必要があります。一方、クラス 3 不純物などその他の元素は、非経口または吸入投与される医薬品でのみ必要に応じて考慮します。この 3 つのクラスは、元素の毒性と、各投与経路の医薬品中に存在する可能性に基づいて定義されています。

USP 総則 <232> は、特定の医薬品が規制限度に適合していることを実証するためにメーカーが実施すべきリスク評価方法に関するガイダンスです。元素不純物の評価には、最終的な製剤の直接分析、使用されている医薬品材料中の不純物濃度の測定、認定原料サプライヤが提供する試験データやリスク評価の確認などの方法を用いることができます。いずれの場合も、リスク評価では、表 1 にまとめた USP <232> のガイドラインに従う必要があります。

表 1. 投与経路に応じた医薬品中の元素不純物の 1 日最大摂取許容量 (PDE) 限度。表中、製品のリスク評価で考慮する必要のある元素を色付きで示しています。自然に存在する元素か、意図的に添加または非意図的に混入する元素かにかかわらず、記載されたすべての元素をリスク評価に含める必要があります。

ICH/USP クラス	元素	経口 PDE (µg/日)	非経口 PDE (µg/日)	吸入 PDE (µg/日)
クラス 1	Cd - カドミウム	5	2	2
	Pb - 鉛	5	5	5
	As - ヒ素 (無機)	15	15	2
	Hg - 水銀 (無機)	30	3	1
クラス 2A	Co - コバルト	50	5	3
	V - バナジウム	100	10	1
	Ni - ニッケル	200	20	5
クラス 2B	Tl - タリウム	8	8	8
	Au - 金	100	100	1
	Pd - パラジウム	100	10	1
	Ir - イリジウム	100	10	1
	Os - オスミウム	100	10	1
	Rh - ロジウム	100	10	1
	Ru - ルテニウム	100	10	1
	Se - セレン	150	80	130
	Ag - 銀	150	10	7
	Pt - 白金	100	10	1
クラス 3	Li - リチウム	550	250	25
	Sb - アンチモン	1200	90	20
	Ba - バリウム	1400	700	300
	Mo - モリブデン	3000	1500	10
	Cu - 銅	3000	300	30
	Sn - スズ	6000	600	60
	Cr - クロム	11000	1100	3

J 値

最終医薬品中の元素不純物の最大濃度は、1 日最大摂取許容量 (PDE) で表されます。この限度は、医薬品中に存在する元素の濃度と 1 日あたりの最大推奨摂取量に基づいて決められています。

分析前に溶媒で分解または希釈する必要のある材料については、成分濃度を使用機器の分析可能範囲に収めるために必要な希釈係数と 1 日最大摂取量で PDE 限度 (µg/日単位) を補正し、前処理済みサンプルで測定する濃度限度 (µg/L 単位) に換算する必要があります。

前処理済みサンプルでの目標濃度値は「J 値」と呼ばれ、そのサンプル中の成分の最大許容濃度限度は次の式で定義されます。

$$J = \frac{PDE}{\text{合計希釈係数 x 1 日最大投与量}}$$

Agilent ICP-MS MassHunter ソフトウェアでは、投与経路と適用された希釈係数に応じて各成分の J 値が計算されます。クラス 1 元素 (Cd、Pb、As、Hg) の計算値を表 2 に示します。ここでは、最大投与量を 1 g/日、希釈係数を 250 (50 mL 中 0.2 g など) および 1000 (100 mL 中 0.1 g など) としています。比較のため、Agilent 7800 ICP-MS の一般的な機器検出下限 (IDL) も示しています。

表 2. J 値の計算例と機器検出下限 (IDL) との比較

元素	経口 PDE (µg/日*)	J 値 @ 250 倍希釈 (µg/L)	J 値 @ 1000 倍希釈(µg/L)	Agilent 7800 ICP-MS の IDL (µg/L)
Cd	5	20	5	0.0001
Pb	5	20	5	0.0002
As**	15	60	15	0.005
Hg**	30	120	30	0.001

* この値は、1 日あたりの投与量が 10 g 以下の経口薬に適用されます。
** 無機形態

J 値は、キャリブレーション濃度および QC 濃度の定義にも使用されます。例えば、標準液は 0.5 J ～ 1.5 J の濃度で調製し、(限度測定手順の) 検出能の実証には J 値の 80 % (0.8 J) で添加したサンプルを使用し、添加回収率試験は J 値の50～150 % (0.5 J～1.5 J) の濃度で実施する必要があります。

元素不純物試験を支えるアジレントの総合的なワークフロー

サンプル前処理

USP <233> は、ICP-MS および ICP-OES による分析のためのサンプル前処理に使用できる複数のメソッドに言及しています。これには次のメソッドが含まれます。

- 直接分析
- 水または希酸など適切な水系溶媒での希釈/溶解
- 2-ブトキシエタノール:水 (25:75)、DMSO または DGME など適切な有機溶媒での希釈/溶解
- 間接溶液 (強酸による閉容器高周波分解が望ましい)

多くの固体医薬品材料は、硝酸および塩酸中での閉容器高周波分解により分解できます。これによって得られるサンプル分解物では、すべての規制対象元素が溶液中で安定するため、適切な希釈後に ICP-MS または ICP-OES で直接分析できます。アジレントは、世界中の主要なマイクロ波オーブンサプライヤと緊密な協力体制を築いています。製薬ラボでは、それぞれのメソッド要件とマイクロ波オーブンサプライヤの現地サポート能力に応じて最適なマイクロ波オーブンを設置することができます。

Agilent ICP-MS 機器は、一般的なあらゆる酸および有機溶媒マトリックスに加え [4]、固体サンプルの分解により生成される複雑なマトリックスにも対応できます。通常、これらのサンプルを測定するために、高い希釈係数は必要ありません [5]。また、Agilent ICP-MS システムは堅牢な高温プラズマを搭載しているため、イオン化しにくい As、Cd、Hg などの元素やいくつかの白金族触媒元素を含むあらゆる成分を良好にイオン化し、高感度で測定できます。

一般的な ICP-MS には、多原子干渉による誤差が伴います。Agilent 四重極 ICP-MS 機器 (Agilent 7800 および 7900) なら、ヘリウムコリジョンモードで動作するアジレント独自の ORS[4] コリジョンリアクションセルによって干渉が除去されるため、正確な結果が得られます。ヘリウムセルモードは、あらゆるサンプルのあらゆる成分に有効なため、メソッド開発が容易になります。分析するサンプルの種類や測定する元素を問わず、必要な条件セットは 1 つのみです。

Agilent ICP-MS システムでは、高濃度で存在する元素 (主成分元素) と低濃度の元素 (微量元素) を 1 回の分析で同時に測定できます。これは、10 桁または 11 桁という広いダイナミックレンジにより実現されます。そのため、サンプル前処理時間が短縮され (検出可能な濃度範囲に収めるための濃縮サンプルの希釈など)、範囲外の結果によりサンプルを再分析する必要性が低減されます。

Agilent ICP-MS システムの標準的なサンプル導入構成は、高濃度の溶解固形分を含むサンプルなど、幅広い水性および酸安定化サンプルに対する耐性があります。ヘキサン、DMSO、DGME など高濃度の有機溶媒に溶解または希釈したサンプルを分析する場合は、オプションで改良型の耐溶媒サンプル導入システムを利用できます。

同様に、完全に分解するためにフッ酸 (HF) の添加を必要とするサンプルの分析には、不活性な (PFA 製) サンプル導入システムを使用します。このようなサンプルはほとんどの製薬ラボにとって稀ですが、一部の鉱物系賦形剤の分析で必要になることがあります。

機器の性能と適合性の理解

USP 総則 <233> (元素不純物 – 手順) では、医薬品およびその原材料に含まれる元素不純物濃度の測定に ICP-MS または ICP-OES のいずれかを使用することを推奨しています。許容基準を満たしていることが実証されていれば、フレーム原子吸光分光分析法 (FAAS) など他の手法を使用することもできます。FAAS は、原料に高濃度で存在する元素の特性解析に適している場合もありますが、最終的な医薬品の試験にはほぼ不適です。検出対象成分の濃度が非常に低く、FAAS では正確に測定できないからです。

分析を認定コントラクトラボに委託するのか、試験を社内で実施するのかの決定をはじめ、元素不純物試験に最適なアプローチは、ラボの固有の要件によって異なってきます。この分析用に初めて新しい機器を評価して購入する場合は、メソッド要件に関連する機器の性能を理解する必要があります。予算や、ラボのスタッフのスキルと経験も考慮しなければなりません。

図 1. Agilent 7800 ICP-MS

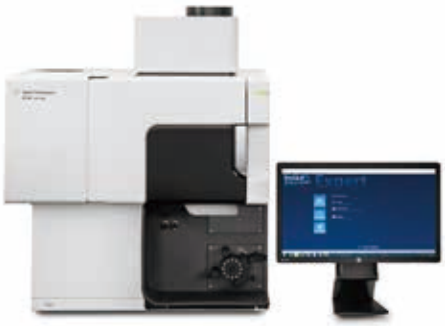

図 2. Agilent 5110 ICP-OES

ICP-OES か ICP-MS か

ICP-OES と ICP-MS の性能上の主な違いは次のとおりです。

検出下限

ICP-MS は、ほとんどの元素に対して ICP-OES より約 3 桁低い検出下限 (DL) を備えています。一方、ICP-OES は、ICP-MS より約 10 倍高濃度のマトリックスに対応でき、分析前にサンプルの希釈が必要ない場合もあります。ICP-OES の DL は、バルク原料 (賦形剤、結合剤など) などの原材料や経口薬など、PDE 限度が比較的高い元素の分析には十分です。ICP-MS 機器は、すべての規制対象元素に対して ppt レベルの検出下限を実現します。この検出下限であれば、一般に PDE 濃度が経口薬より 1 ～ 2 桁低い非経口または吸入投与用の医薬品も含め、剤形を問わずあらゆる必要元素を優に測定できます。幅広い製品を生産する製造施設では、ICP-MS を用いることで、サンプルの種類にかかわらずすべての規制対象元素の分析に必要な検出下限を柔軟に達成できます。

希釈

サンプルの前処理時に適用する希釈率も考慮しなければなりません。一部の医薬品有効成分 (API) など、利用できるサンプルがごく限られている場合、分析に十分なサンプル量を得るために大きな希釈率の適用が必要になることもあります。希釈率が大きくなると、溶液中の目標濃度 (J 値) が低くなるため、分析に求められる DL も低くなります。同様に、高濃度の溶解固形分を含むサンプルは、分析前に希釈する必要があります。より低い DL を備えた ICP-MS では、材料およびサンプル前処理手順に適した希釈率をより柔軟に選択できます。

溶解固形分への対応能力

Agilent ICP-MS システムは、最大約 2 % の総溶解固形分 (TDS) を含むサンプルに対応できます。これは、一般にマトリックス濃度が約 0.2 % に制限される他社製 ICP-MS システムの約 10 倍です。ICP-OES 機器は、ICP-MS よりさらに高濃度の溶解固形分に対応できます。Agilent 5110 ICP-OES では、最大 25 % の総溶解固形分を含むサンプルを測定できるため、PDE 限度が比較的高い経口薬用のバルク原料の測定を専門とするラボに最適です。

スペシエーション

一部の元素は、バイオアベイラビリティおよび毒性がその化学形態 (酸化状態、有機金属錯体など) に大きく左右されます。ICH/USP の規制対象成分のうち、ヒ素および水銀は特に懸念されている元素であり、どちらもすべての医薬品で分析が義務付けられています。これらの 2 つの元素について PDE 限度の対象となっているのは無機形態です。これは、無機ヒ素が最も毒性の高い形態であり、無機水銀は医薬品材料に存在する可能性が最も高い形態と考えられているからです。

ヒ素の濃度 (全形態の合計) が目標濃度を超える場合、USP <232> では、スペシエーション分析により無機 As を個別に定量するよう提言しています。無機 As が限度を下回っていることがわかれば、総 As 濃度が限度を超えていても、その材料は規制に適合しているものと見なされます。一般に魚や海藻などの海洋材料に由来する高毒性のメチル水銀種が試験材料に含まれている可能性がある場合は、水銀のスペシエーションを確立する必要があります。または、多くが無機水銀 (2^+) 形態で存在する Hg の総濃度を測定することにより、規制に適合していることを実証します。

図 3. スペシエーション分析のための**完全統合型 Agilent** LC-ICP-MS システム

スペシエーション分析は、液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー分離法と ICP-MS を組み合わせて実施します。Agilent LC-ICP-MS (図 3) は完全統合型システムです。医薬品材料中のヒ素および水銀のスペシエーションが可能なシンプルで信頼性の高いアプローチとして広く使用されています。スペシエーションのデータ解析には、これまで総濃度測定に用いてきたものと同じ、直感的でインタラクティブなデータバッチテーブルビューを使用します。これを図 4 に示します。

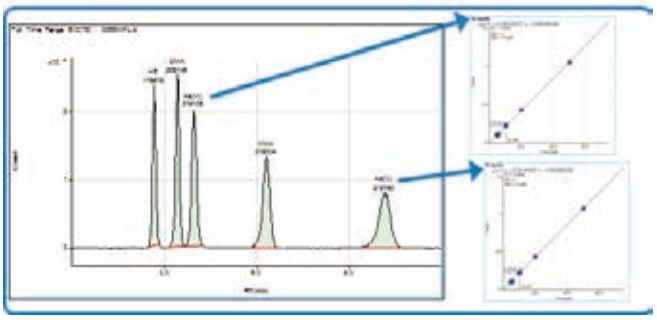

図 4. スペシエーションデータが、使い慣れたデータバッチテーブル形式で表示されます。

分析スピード

ICP-OES は非常に高速な分析法であり、サンプルスループットは ICP-MS の約 2 倍です。24 時間あたり測定可能な最大サンプル数は、ICP-MS が約 1000 サンプルであるのに対し、ICP-OES は 2500 サンプルです。そのため、ICP-OES は、経口薬に関連する非常に多数のサンプルを、比較的小さい希釈係数で測定するラボに最適です。

Agilent ICP-MS を選ぶ理由

USP/ICH 手順の実施は、金属分析および ICP 法に不慣れな製薬ラボにとって課題を伴うことがあります。Agilent 7800 ICP-MS は最新の手順を実施する必要があるラボに、次のようなシンプルかつ包括的なワークフローベースのソリューションを提供します。

- サンプル前処理を最小化、キャリブレーションを簡素化する次のようなハードウェア機能。
    - 独自の高マトリックス導入 (HMI) システム: マトリックス濃度の高いサンプルのルーチン分析を実現
    - 運動エネルギー弁別 (KED) を伴うヘリウムガスセルモード: すべての一般的多原子干渉をシンプルかつ信頼性ある手法で除去し、成分同定のための精度を保証してクオリファイア同位体へのアクセスを可能に
    - 10 桁のダイナミックレンジ検出器: 同じサンプル分析で主成分元素および微量元素、高低濃度サンプルを測定
- システムの最適化とチューニングの自動化により一貫したシステムパフォーマンスを確実にするソフトウェアツール。
- 作動状況、成分質量、積分時間、内部標準の割り当てなど、USP/ICH メソッドに求められる設定を事前に定義したプリセットメソッド。
- システム適合性テストレポート用のテンプレート。
- ラボの標準操作手順書 (SOP) の基盤として使用できる詳細な SOP テンプレート。ICH Q3D および USP <232> メソッドの設定および運用手順指示を含む。

Agilent 7800 ICP-MS は、医薬品および原材料中の元素不純物の微量分析用に効率的なソリューションを提供します。Agilent 7800 により、ICP-MS の設定および操作がこれまでになく容易になります。

医薬品 R&D アプリケーションなど、元素不純物のルーチン分析以外のアプリケーションに ICP-MS を必要とするラボには、Agilent 7900 ICP-MS 機器が最適です。さらに優れた検出下限とダイナミックレンジを備え、高度なアプリケーションに柔軟に対応できます。

ベンダーの適格性評価

ICP 機器の性能を理解して評価し、ラボのニーズに適したシステムを選択することは、組織内に元素分析能力を確立するうえできわめて重要なステップです。このプロセスの一環として、通常、ベンダーの適格性評価を実施します。この評価では、ベンダーの実績と経験を調べ、適切な品質管理システム (QMS) が実施されているかサプライヤに確認を求めます。QMS は、設計から旧式化/消費にわたって製品の品質を管理するためのシステムです。

アジレントは数十年にわたり、医薬品業界の頼れるサプライヤとしての役割を果たしてきました。アジレントの品質管理は高く評価されています。アジレント製品の一貫した高品質と設計どおりの性能は、製品ライフサイクル (PLC) および ISO 品質管理システムに関連するプロセスと文書によって実現されています。

Agilent ICP-MS システムを管理する ICP-MS MassHunter ソフトウェアは、次の要件に適合していることが認定されています。

- 21 CFR 58 (Good Laboratory Practice)
- 21 CFR 210 (Good Manufacturing Practice for Drugs)
- または 21 CFR 211 (current Good Manufacturing Practice for finished pharmaceuticals)

ICP-MS MassHunter の証明書を図 5 に示します。

Agilent Technologies

Declaration of Product Validation

June 17 2015

図 5. ICP-MS MassHunter ソフトウェアに付属する「製品バリデーション宣言」証明書の例

据付時および稼働時適格性評価

新しい分析能力を確立するための最初のステップでベンダーと機器を選択するときに、機器を納品、据付、および試運転するサプライヤの能力も、実装を円滑に進めるうえで重要な要因になります。適格性評価サービス (据付時適格性評価 (IQ) および稼働時適格性評価 (OQ))、メソッドの設定と最適化、およびオペレータのトレーニングは、規制対象業界における分析設備の導入に不可欠なステップです。アジレントの幅広い文書とアプリケーションの専門知識があれば、新しい機器の試運転後、生産段階へとすばやく効率的に移行できます。

適格性評価サービス

アジレントでは、元素不純物分析試験能力の確立を目指す製薬ラボに総合的なサポートサービスを提供しています。

アジレントの高度な製造品質管理と、訓練を積んだサポートエンジニアのグローバルチームが、迅速な据付と信頼性の高い一貫した機器性能を実現します。

機器の据付後は、Agilent CrossLAB Automated Compliance Engine (ACE) が、ペーパーレスの自動分析機器適格性評価 (AIQ) プロセスに従って機器適格性評価サービス、IQ/OQ を実施します。

ACE により、包括的なトレーサビリティが確保され、監査に対応した承認文書および機器適格性評価レポート (EQR) が生成されるため、コンプライアンスリスクを低減できます。

図 6. Agilent CrossLab 適格性評価サービスの文書とレポートの例

メソッドの設定

ルーチン分析に最適な Agilent 7800 ICP-MS はプリセットメソッドとあらかじめ用意されたレポートテンプレートを搭載し、ラボが新規で行う元素不純物メソッドの設定をサポートします。

Agilent ICP-MS MassHunter ソフトウェアは効率的なワークフローを取り入れています。これはガジェットベースのツールバーによってサポートされ、新規ユーザーはこのツールバーのガイドに沿って、メソッドやサンプル分析バッチの設定、結果の処理、承認、レポートといったプロセスを実施します。多くの重要なパラメータは事前に設定されています。また、システム設定には堅牢な自動最適化ツールが使用され、機器のステータスが幅広くモニタリングされるため、オペレータの経験を問わず常に高い性能が確保されます。

ICH-Q3D/USP <232>/<233> および ChP の元素不純物メソッドを簡単にロードして実行できますが、これはソフトウェア搭載のプリセットメソッドにて事前定義された設定 (プラズマ条件から成分同位体、積分時間および内部標準まで) によるものです。

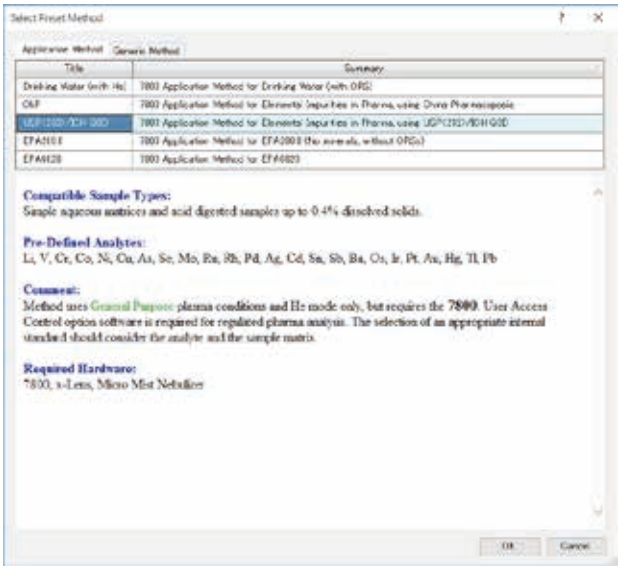

図 7. Agilent ICP-MS MassHunter ソフトウェアには、ICH/USP および中国薬局方 (ChP) のメソッドを用いた元素不純物分析のプリセットメソッドが含まれています。

ラボの要件が異なる場合、例えば規制対象成分の特定のサブセットを常に測定するといったケースでも、プリセットメソッドを変更して新規のカスタムメソッドテンプレートとして保存することができます。

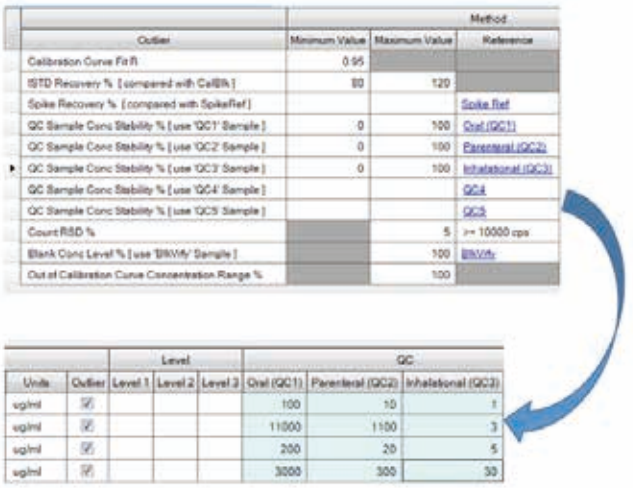

図 8. QC チェックでは、各成分が各投与経路の 1 日最大摂取許容量に基づく濃度限度に適合しているかどうかが評価されます。

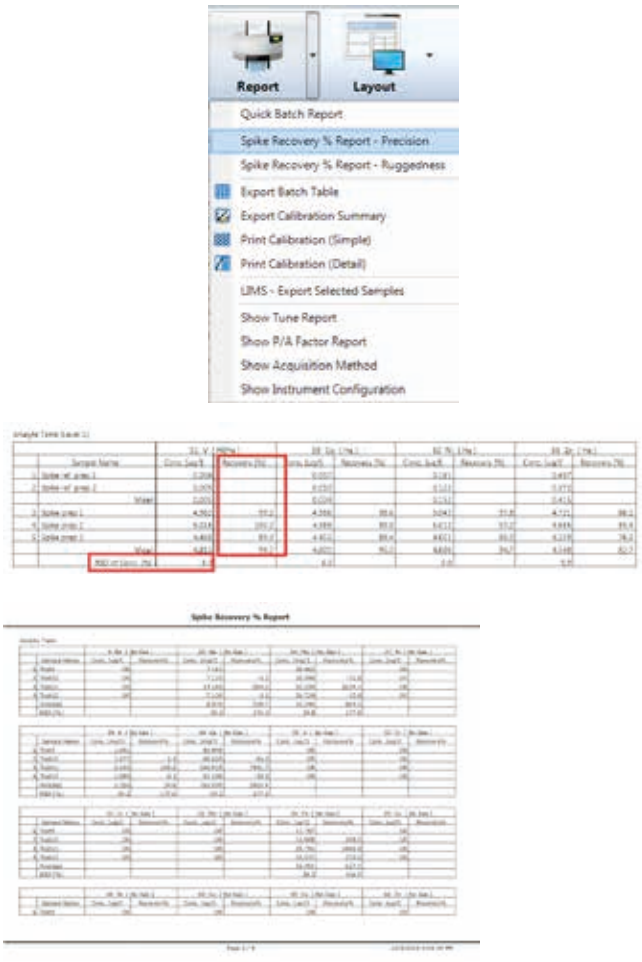

図 9. ICP-MS MassHunter ソフトウェアには、USP <233> で規定される真度および精度チェックを含むレポートテンプレートが搭載されています。

ICP-MS MassHunter ソフトウェアは QC チェック機能も搭載しており、各成分が 1 日最大摂取許容量 (PDE) に基づく J 値濃度限度に適合しているかを評価できます。成分が許容レベルを超えた場合、強調するフラグがデータテーブルに表示されます。医薬製品の投与経路ごとにそれぞれの限度が適用されます。

ICP-MS MassHunter には、USP <233> で定義された真度 (添加回収率) や精度 (再現性と耐久性) のチェックのため事前定義されたレポートテンプレートも含まれています。

手順の策定とオペレータのトレーニング

Agilent 7800 ICP-MS 機器には、元素不純物分析のための詳細な標準操作手順書 (SOP) テンプレートが付属しています。このテンプレートは次の内容で構成されています。

- メソッドの概要と成分のリスト
- サンプル前処理の詳細
- キャリブレーションと干渉
- プリセットメソッドパラメータ
- USP <233>/ICH メソッドのバリデーションとレポート
- トラブルシューティングガイド

SOP では、機器とメソッドの設定、データ取り込み、データ解析、およびレポート作成の手順をステップバイステップで説明しています。また、設定、操作、および機器のメンテナンスに関する包括的なユーザーマニュアルとチュートリアルも付属しています。この SOP をもとに独自の元素分析 SOP を作成できるため、品質管理文書の策定にかかる時間を大幅に節約できます。

図 10. 機器には詳細な SOP テンプレートが付属しているため、独自の元素不純物測定 SOP を迅速に策定できます。

トレース可能な認証標準液によるデータ品質の確保

分析結果の品質を実証する能力は、GMP の重要な要件です。データ品質を実証するうえで、分析機器のキャリブレーションおよびシステム適合性テストによる機器性能の確認に使用する標準液と参照物質の品質が重要になります。

アジレントの ICH/USP 認証標準物質 (CRM) は、ICH/USP メソッドで規定されている経口 PDE 限度に合わせて各元素が適切な相対濃度であらかじめ混合されています (他の投与経路の PDE 用の CRM は現在開発中)。この CRM は NIST にトレース可能なため、Agilent ICP-MS で生成された定量結果に対して高い信頼性を確保できます。CRM を使用することで、単元素標準液からラボ独自の標準液を調製する必要がなくなります。

図 11. アジレントのキットには、規制対象元素をすべてカバーする標準液が含まれています。

アジレントの元素不純物分析用 CRM は、規制対象元素をすべてカバーする 5 種類の標準液 (内部標準混合液を 1 つ含む) からなるキットとして提供されています。例えばクラス 1 元素のみを測定する場合など、必要に応じて 5 種類の溶液を個別に購入することもできます。

標準液は、ISO Guide 34 準拠施設で製造され、ISO/IEC 17025 認定試験ラボで認定されています。

表 3. アジレントの経口薬製品用 CRM 標準液に含まれる元素の濃度

ICH/USP クラス	元素	経口 PDE (µg/日)	原液濃度 (µg/mL)
クラス 1	Cd	5	5
	Pb	5	5
	As (無機)	15	15
	Hg (無機)	30	30
クラス 2A	Co	50	50
	V	100	100
	Ni	200	200
クラス 2B	Tl	8	8
	Au	100	100
	Pd	100	100
	Ir	100	100
	Os	100	100
	Rh	100	100
	Ru	100	100
	Se	150	150
	Ag	150	150
	Pt	100	100
クラス 3	Li	550	550
	Sb	1200	1200
	Ba	1400	1400
	Mo	3000	3000
	Cu	3000	3000
	Sn	6000	6000
	Cr	11000	11000
	ICH/USP ターゲット元素標準 A		
	ICH/USP ターゲット元素標準 B		
	ICH/USP ターゲット元素標準 C		
	ICH/USP ターゲット元素標準 D		

電子記録および電子署名 (ERES) に関する規制への適合

米国 FDA は、電子記録のセキュリティ、完全性、およびトレーサビリティの確保を義務付ける規制を施行しています。また、電子記録および電子署名を、用紙による記録および活字体 (手書き) の署名と同等の効力を持つものとして受け入れ可能かどうかの判断基準を盛り込んだガイドラインを公開しています。この規制は連合規制法第 21 章第 11 条 (21 CFR Part 11) に記されています。また、欧州委員会でも、同様の規制を GMP (Good Manufacturing Practice) 規則の Annex 11: Computerised Systems として施行しています。他の管轄地域で適用される同等の規制には、医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム (PIC/S) GMP、中国の GMP、ブラジル GMP のコンピューターシステムの章があります。

アジレントは広範なソフトウェアソリューションを取り揃え、ラボの Part 11、Annex 11、および同等の規制への適合をサポートしています。Agilent ICP-MS 機器には、アジレントのコンプライアンスソフトウェア製品を組み合わせることができます。ICP-MS 機器が 1 台のみのラボから、複数サイトで数十台～数百台の機器を運用する国際企業まで、あらゆる規模のラボに役立てることができます。

アクセス管理

機器に付属する ICP-MS MassHunter ソフトウェアにアジレントのユーザーアクセス管理 (UAC) モジュールを統合することにより、次の機能が提供されます。

- ワークステーション PC および ICP-MS ソフトウェアへのユーザーアクセスをパスワードで保護
- ソフトウェア機能への柔軟で構成可能なマルチレベルのアクセス (ユーザーレベルごとに定義)
- 監査証跡 — ワークステーションおよび ICP-MS MassHunter アプリケーションへのユーザーのログオン/ログオフの記録、ICP-MS MassHunter でのユーザー操作に関する詳細情報
- 特定の操作に関する電子署名プロトコル (ユーザー検証および理由) を監査証跡マップ (ATM) で定義

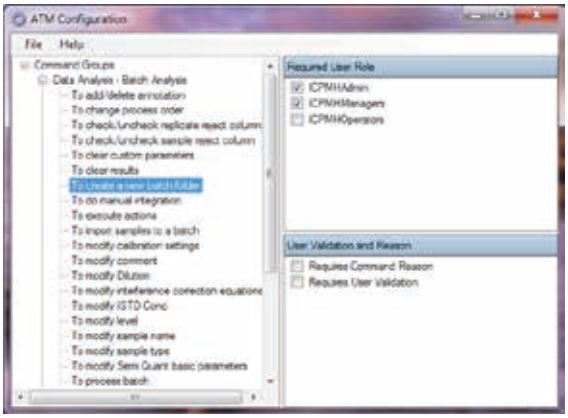

図 12. 特定の操作に関する電子署名プロトコル (ユーザー検証および理由) は、Agilent ICP-MS MassHunter ユーザーアクセス管理 (UAC) モジュールの監査証跡マップ (ATM) セクションで定義します。

UAC では、マルチユーザーおよびシフトベースの作業もサポートされます。自動シーケンシングまたは長時間におよぶその他の操作中に、ユーザーとデータ間の電子的リンクに影響を与えることなくユーザーを変更できます。

電子記録

アジレントの幅広いコンプライアンスソフトウェア製品は、バージョン管理など電子記録を安全に保管するための機能を備えています。次の 3 つのオプションから、ラボに最適なソリューションを選択できます。

Agilent Spectroscopy Database Administrator (SDA) は、1 台の Agilent ICP-MS で収集されたデータの安全なデータベースストレージとして機能します。SDA ソフトウェアと無料の Microsoft® SQL Server Express データベースを機器ワークステーション PC にインストールすれば、設定コストを最小限に抑えることができます。SDA は、ICP-OES 用の Agilent ICP Expert ソフトウェアとの互換性もあります。

Agilent OpenLAB Server は、柔軟な拡張が可能なソリューションです。ICP-MS MassHunter を搭載した Agilent ICP-MS システム、アジレントを含む幅広いメーカーの LC および GC、OpenLAB CDS が動作する Agilent シングル四重極 LC/MS および GC/MS 機器など、最大 100 台の機器のデータを保存できます。OpenLAB Server を RAID アーキテクチャの別のサーバーにインストールすることで、セキュリティとデータバックアップをさらに強化できます。

Agilent OpenLAB ECM もサーバーベースのソリューションです。無制限数の機器に対応し、マルチベンダーサポートおよび PDF 署名機能が提供されます。

サポート

Agilent ICP-MS システムには、主な操作、ワークフロー、およびメンテナンス作業に関する詳細なオペレータトレーニングと文書が付属しています。これらの資料を GLP (Good Laboratory Practice) および GMP (Good Manufacturing Practice) 要件への適合に役立てることができます。この他、アジレントの元素不純物 SOP に基づく分析メソッドの設定に関連する導入パッケージの一環として、アプリケーション固有のトレーニングも利用できます。

アジレントには、世界各地の医薬品材料メーカーをサポートする営業所および販売店のグローバルネットワークがあります。1 台の機器に対するサポートでも、複数のラボをまたぐソリューションでも、次のアジレントのサポートサービスにより、問題をすばやく解決し、稼働率を上げ、生産性を最大限に高めることができます。

- 設置場所でのメンテナンス、修理、コンプライアンス
- すべてのシステムおよび周辺機器に対応するサービス契約
- アジレントの国際的なスペシャリストネットワークが提供するアプリケーショントレーニングおよびコンサルティング
- 機器使用率を最適化し、生産性を最大化するリモートアドバイザーをすべてのサービスプランで利用可能

図 13. アジレントリモートアドバイザーのサポートアシスタントにより、ダウンタイムを最小化して効率を高めることができます。

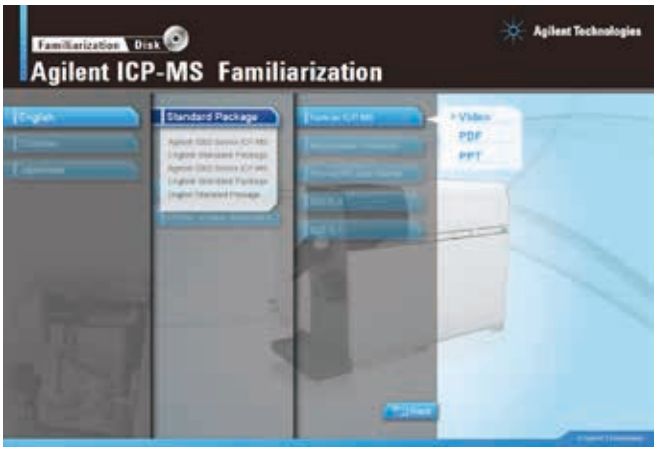

図 14. Agilent ICP-MS システムには、ファミリアライゼーションディスクが付属しています。ICP-MS MassHunter での一般的なワークフローについて説明する手順、プレゼンテーション、および 20 以上のチュートリアルビデオガイドが収録されています。これらのチュートリアルにより、シンプルかつ一貫性のある方法で再教育または新規ユーザートレーニングを実施できます。

ICP-MS MassHunter ソフトウェアには、延長可能な 1 年間のソフトウェアメンテナン契約 (SMA) が付属しています。保証期間中は、電話サポート、アップデートおよびアップグレードを無料で利用できます。

Agilent サービスギャランティは、業界で最も安心できる保証です。アジレントサービス契約の対象となっている機器に不具合が生じた場合、アジレントはその修理または交換作業を無償で実施します。ご使用の機器が最高の生産性で稼動し続けるため、他のメーカーに先行した高いレベルのサポートサービスを目指します。

参考文献

1. USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), Mar-April 2016.

2. USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38–NF 33, Second Supplement

3. ICH Guideline Q3D on Elemental Impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, July 2016.

4. Agilent Publication number: 5991-7674EN, Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Ingredients using USP/ICH Methodology and ICP-MS, 2017

5. 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/7800 ICP-MS のバリデーション、2015 年

ホームページ
www.agilent.com/chem/jp

カストマコンタクトセンタ
0120-477-111
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おりません。
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. 2017
Printed in Japan, May 26, 2017
5991-8149JAJP

Agilent Technologies