

1 2.66 元素不純物

2 II. 元素不純物試験法の項を次のように改める。

3 II. 元素不純物試験法

4 本試験法は、三薬局方で調和合意に基づき規定した試験法である。

5 なお、三薬局方で調和されていない部分のうち、調和合意において、
6 調和の対象とされた項中非調和となっている項の該当箇所は「[◇]、[◆]」
7 で、調和の対象とされた項以外に日本薬局方が独自に規定することと
8 した項は「[◇]、[○]」で囲むことにより示す。

9 三薬局方の調和合意に関する情報については、独立行政法人医薬品
10 医療機器総合機構のウェブサイトに掲載している。

11 [◇]元素不純物試験法は、製剤やその構成成分などに含まれ
12 る元素不純物を管理するために用いる方法である。[○]この試験
13 法では、元素不純物のレベルを評価するための二つの分析手
14 順(手順1及び2)とバリデーション要件を示す。以下に規定する
15 バリデーション要件を満たすのであれば他の分析手順を用い
16 てもよい。被験試料の化学的組成及び対象元素の規格限度値
17 は非常に多様であるため、全ての被験試料に対して、適切な
18 試料調製法及び測定法を示すことは困難である。したがって、
19 バリデーションにより、その分析手順が対象とする被験試料
20 に用いるのに適切であることを確認する。同じ試料を分析し、
21 当該分析により分析手順1又は2と同等の結果が得られるか否
22 かを確認する必要はない。元素不純物は至るところに微量で
23 も存在している可能性がある。したがって、試験に当たって
24 は、試料中への汚染を避けるよう特別の注意を払う必要があ
25 る。

26 [◇]注：本試験法において説明されている分析法以外の原子
27 吸光度法などの方法でも、バリデートされている場合には、
28 分析手順1又は2に対してクロスバリデーションなしに使用で
29 きる。[○]

30 1. 試料調製法

31 試料調製の種類には未処理試料、水溶液、有機溶媒溶液、
32 分解処理溶液が含まれる。被験試料の性質に応じ、適切な調
33 製方法を選択する。試料調製法が医薬品各条に規定されてい
34 ないときは、適切にバリデートされた調製法を使用しなければ
35 ならない。調製法を以下に示すが、これに限られるもので
36 はない。適切なシグナル強度を得るために被験試料へ分析対
37 象元素を添加する必要がある場合には、当該分析対象元素を、
38 可能であれば同じスパイク溶液を用いてブランクにも添加す
39 るべきである。被験試料には、試料調製法の手順を実施する
40 前にスパイク溶液を添加しなければならない。標準溶液には、
41 複数の分析対象元素が含まれていてもよい(注：定量試験に用
42 いる場合、被験試料を適切に取り扱う。例えば、揮発性溶液
43 はピペットを用いて容量を量り、粘性溶液は質量を量る。)
44 未処理試料：液体試料、又は溶媒に溶解することなく測定可
45 能な分析手順に用いる。

46 水溶液：試料が水性溶媒に可溶な場合に用いる。

47 有機溶媒溶液：試料が有機溶媒に可溶な場合に用いる。

48 分解処理溶液：通例、被験試料が水にも有機溶媒にも溶解し
49 ない場合に用いる。分解処理溶液は被験試料を全て分解で
50 きるものが望ましい。被験試料の分解には、以下に示す密

51 閉容器内分解法又はそれに類似した方法を用いる。

52 密閉容器内分解：この試料調製法は密閉容器内分解装置を用
53 いて濃い酸の中で被験試料を分解する方法である。密閉容
54 器内分解は揮発性不純物の損失を最小限にできる。試料マ
55 トリックスを構成する物質により、選択すべき濃い酸は異
56 なる。どのような濃い酸を使用してもよいが、それぞれの
57 濃い酸には固有の安全性のリスクがある。そのため、適切
58 な安全上の予防措置を常に行うべきである(注：用いる分解
59 装置の要件を満たすように、使用する質量や容量を調整し
60 てもよい)。

61 広く適用可能な一例を以下に示す。被験試料0.5 gを5
62 mLの新たに調製した濃い酸で脱水及び前分解する。ドラフ
63 トチャンパー内で緩く覆った状態で30分間静置する。10
64 mLの濃い酸を追加し、密閉容器内分解手法を用いて、澄
65 明な溶液が得られるまで、分解又は抽出を行う。必要な場
66 合は、濃い酸5 mLを繰り返し追加する(注：密閉容器内分
67 解が必要な場合は、安全に使用するために容器の使用手順
68 に従う)。

69 分析手順のバリデーションを行う際には、澄明な溶液が
70 調製されることが望ましい。澄明な溶液が得られない場合
71 は、適切なバリデーションにより試験方法の使用目的に適
72 した回収率が得られることを保証すべきである。

73 試薬：試料や標準溶液の調製に用いる全ての試薬は試験の目
74 的になかった純度でなければならない。

75 2. 分析手順1及び2

76 適切な標準物質を用いた検量線作成とシステム適合性の評
77 価は、一連の試験ごとに行われるべきである。

78 2.1. 方法と検出技術

79 分析手順1は、一般的に誘導結合プラズマ発光分光分析法
80 (ICP-AES又はICP-OES)による検出が適した元素不純物
81 に適用可能である。分析手順2は、一般的に誘導結合プラズ
82 マ質量分析法(ICP-MS)による検出が適した元素不純物に適
83 用可能である。初回使用開始前に、以下のバリデーションの
84 要求事項に合致することを確認することによって、装置と被
85 験試料にとってその方法が適切であることを検証すべきであ
86 る(手順の検証)。

87 2.2. 分析手順1：ICP-OES

88 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対
89 象元素 1.5Jを含む。

90 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対
91 象元素 0.5Jを含む。

92 試料原液：1.試料調製法の項に従い調製する。必要に応じて
93 試料を冷却する。水銀の定量の際は、[◇]必要に応じて適切な
94 安定剤を加える。

95 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の
96 最終濃度を検量線範囲内に調整する。

97 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液

98 元素分光システム

99 モード：ICP

100 検出器：光学検出システム

101 洗浄液：[◇]通例は希釈溶媒

102 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク

103 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス
104 溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素が含まれ

105 る標準溶液

106 システム適合性の要件

107 装置稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性

108 試験用溶液から得られた結果を比較する。

109 適合基準：各分析対象元素について、システム適合性試験

110 用溶液の理論濃度からの偏差が20%以下(注：試料の無

111 機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入

112 前に、キャリアオーバーが最小限となるようにシステム

113 をよく洗浄し、ブランクの測定により確認する)。

114 分析：製造業者の指定するプログラムや波長に従い分析する。

115 元の被験試料一定量当たりの元素不純物量を算出する[注：

116 マトリックスによる干渉(例：波長のオーバーラップ)を補

117 正するために適切な対策を講じなければならない]。

118 2.3. 分析手順2：ICP-MS

119 標準溶液1：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対

120 象元素 1.5Jを含む。

121 標準溶液2：試料溶液と同一のマトリックス溶液中に分析対

122 象元素 0.5Jを含む。

123 試料原液：1.試料調製法の項に従い調製する。必要に応じて

124 試料を冷却する。水銀の定量の際は、必要に応じて適切な

125 安定剤を加える。

126 試料溶液：試料原液を適切な溶媒で希釈し、分析対象元素の

127 最終濃度を検量線範囲内に調整する。

128 ブランク：試料溶液と同一のマトリックス溶液

129 元素分光システム

130 モード：ICP {注：冷却噴霧室(スプレーチャンバー)付装置

131 が有効な場合がある[衝突(コリジョン)セル又は反応(リア

132 クション)セルの使用も有益であろう]}。

133 検出器：質量分析計

134 洗浄液：^o通例は希釈溶媒

135 検量線：標準溶液1, 標準溶液2, ブランク

136 システム適合性試験用溶液：試料溶液と同一のマトリックス

137 溶液中に検量線範囲内のある濃度の分析対象元素が含まれ

138 る標準溶液

139 システム適合性の要件

140 装置稼働安定性：試料溶液の測定前後のシステム適合性

141 試験用溶液から得られた結果を比較する。

142 適合基準：各分析対象元素について、システム適合性試験

143 用溶液の理論濃度からの偏差が20%以下(注：試料の無

144 機物含量が高い場合は、システム適合性試験用溶液導入

145 前に、キャリアオーバーが最小限となるようにシステム

146 をよく洗浄し、ブランクの測定により確認する)。

147 分析：製造業者の指定するプログラムと *m/z* 値に従い分析す

148 る。元の被験試料一定量当たりの元素不純物量を算出す

149 る[注：マトリックスによる干渉(例：ヒ素の検出における

150 塩化アルゴンの干渉)を補正するために適切な対策を講じな

151 ければならない]。

152 3. 分析法のバリデーション要件

153 すべての分析法は以下に示すバリデーション要件に従って

154 バリデートされなければならない。ある分析法が許容範囲に

155 入っているかを示すために必要なバリデーションのレベルは、

156 限度試験か定量試験かにより異なる。バリデートされ、以下

157 に記載する適合基準を満たす分析法は、使用に適していると

158 みなされる。^o妥当である場合には、元素不純物含量の評価

159 目的に応じてバリデーションの方法及び基準値を変更しても

160 よい。また、誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合

161 プラズマ質量分析法(2.63)に記載のシステム適合性基準を満

162 たす上で必要な要件と異なる場合がある。

163 3.1. 限度試験の手順

164 限度試験における分析能パラメーターとその許容範囲を

165 以下に規定する。適切な試験と標準物質を用いてバリデーシ

166 ョン試験を行い、これらの要件を満たすことが示されなけれ

167 ばならない。試験の妥当性は、適切な目標濃度において対象

168 となる各分析対象元素を既知の濃度で添加された被験試料を

169 用いて試験を実施することにより示される。

170 3.1.1. 検出限界

171 目標濃度と目標濃度より低い既知濃度の目的元素を含有

172 する試料を分析することで、検出限界が十分に低いことを

173 示す。その分析方法が可能な限りの低濃度の結果を示さな

174 ければならないという意味ではない。

175 標準溶液：分析対象元素の標準物質を試料溶液と同一のマ

176 トリックス溶液に1.0Jの濃度で含むように調製したもの。

177 添加試料溶液1：分析対象元素を目標濃度になるように適切

178 な標準物質を添加した試料溶液を、1.試料調製法の項に従

179 い溶解又は分解して調製する。

180 添加試料溶液2：分析対象元素を目標濃度80%となるように

181 適切な標準物質を添加した試料溶液を、1.試料調製法の項

182 に従い溶解又は分解して調製する。

183 非添加試料溶液：被験試料を、添加試料溶液と同様の方法で

184 溶解又は分解する。

185 適合基準

186 機器を用いない手順：添加試料溶液1は標準溶液と同等か

187 それ以上の強度を示す。添加試料溶液2は添加試料溶液1

188 よりも小さい強度又は例えば色によるシグナル/レスポ

189 ンスを示さなければならない(注：各添加試料溶液は非添

190 加試料溶液以上の強度を示す)。

191 機器を用いた手順：添加試料溶液1の繰り返し測定3回の平

192 均値は、標準溶液の繰り返し測定で得られた平均値の±

193 15%以内である。添加試料溶液2の繰り返し測定の平均

194 値は、標準溶液のシグナル強度又は値より小さな値を示

195 さなければならない(注：各添加試料溶液から得られた値

196 を非添加試料溶液から得られた値を用いて補正する)。

197 3.1.2. 特異性

198 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分

199 やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的

200 に評価できなければならない。

201 3.1.3. 機器分析法における精度(併行精度)

202 試料溶液：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になる

203 ように添加した、被験試料の独立した6個の試料溶液。

204 適合基準

205 相対標準偏差：各分析対象元素について20%以下

206 3.2. 定量試験の手順

207 定量試験における分析能パラメーターとその許容範囲を

208 以下に規定する。適切な試験と標準物質を用いてバリデーシ

209 ョン試験を行い、これらの要件を満たすことが示されなけれ

210 ばならない。

211 3.2.1. 真度

212 標準溶液：適切な標準物質を用いて、試料溶液と同一のマトリ

213 ックス溶液に0.5～1.5Jの範囲内で、3水準の濃度の分析対
214 象元素を含む溶液、[◇]並びにブランク[。]を調製する。
215 試料：試料調製(分解又は溶解)前に、適切な各分析対象元素
216 の標準物質を[◇]目標濃度の50～150%の範囲内にある3濃度
217 [。]となるように添加した被験試料を各試料につき三つ調製
218 する。添加された標準物質の[◇]試料調製後の[。]濃度は0.5～
219 1.5Jの範囲にあり、少なくとも異なる3濃度を含まなけれ
220 ばならない。

221 適合基準

222 添加回収率：各濃度につき、3回繰り返し調製した試料か
223 ら得られた添加回収率の平均が70～150%

224 3.2.2. 精度

225 併行精度

226 試料：分析対象元素の適切な標準物質を目標濃度になるよ
227 う添加した、被験試料の少なくとも6個の独立した試料
228 (同一ロットから得る)。又は、特定の範囲をカバーする
229 少なくとも9回の繰り返し測定(例えば、3濃度それぞれ3
230 回の繰り返し測定)。

231 適合基準

232 相対標準偏差：どちらの場合でも各分析対象元素につい
233 て20%以下

234 室内再現性

235 併行精度の分析を、分析日、装置、分析者のいずれか一
236 つ以上を変えて、少なくとも一度再実施する。この分析結
237 果を併行精度分析の結果と合わせる。

238 適合基準

239 相対標準偏差：各分析対象元素について25%以下

240 3.2.3. 特異性

241 分析法は、他の分析対象元素など含有の可能性がある成分
242 やマトリックス成分の存在下でも、各分析対象元素を特異的
243 に評価できなければならない。

244 3.2.4. 範囲及び直線性

245 真度の要件を満たすことにより示す。

246 3.2.5. 定量限界

247 [◇]真度の適合基準に適合するとき、定量限界が確認できる。
248 定量限界は目標濃度の50%以下でなければならない。[。]

249 4. 用語

250 (i) 濃い酸：分析の目的にかなう濃い硝酸、硫酸、塩酸又
251 はフッ化水素酸若しくは適切に示された他の酸あるいはそれ
252 らの混合物。

253 (ii) 試料溶液と同一のマトリックス溶液：試料溶液と同一
254 の溶媒組成の溶液。水溶液の場合、試料溶液と同一のマトリ
255 ックス溶液には試料溶液と同一の濃度の同一の酸及び水銀の
256 安定化剤が用いられている。

257 (iii) 分析対象元素：[◇]製剤中の存在量が管理されなければな
258 らない元素。[。]

259 (iv) 目標限度値又は目標濃度：評価される元素不純物の許
260 容値。目標限度値を超える場合は被験試料中の元素不純物量
261 が許容値を超えていることを示す。[◇]製剤中の目標限度値は、
262 PDEを最大一日投与量で除することで概算できる。また、元
263 素不純物量の有意性を評価する場合には、PDEの30%(管理
264 閾値)を最大一日投与量で除した値を目標限度値とできる。さ
265 らに、製剤の構成成分中の元素不純物の許容濃度が設定され
266 ているときには、許容濃度を目標濃度とできる。[。]

267 (v) J：標準溶液及び試料溶液中の対象元素の最終濃度。

268 目標限度値において装置の稼働範囲内に適切に希釈された対
269 象元素の濃度(w/v)に相当する。もし、希釈が必要なければ、
270 Jは目標限度値に等しい。例えば、一日投与量10 gの経口固
271 形製剤の誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)を用いた分
272 析における分析対象元素が鉛とヒ素の場合は、これらの元素
273 の目標限度値は0.5 µg/gと1.5 µg/gである。しかしながら、こ
274 の場合、ICP-MSの直線性の範囲はこれらの元素について
275 0.01 ng/mLから0.1 µg/mLであることが知られている。その
276 ため、装置の直線性の範囲で分析を行うために、少なくとも
277 1：100の希釈係数が必要とされる。鉛とヒ素のJは、それぞ
278 れ5 ng/mLと15 ng/mLとなる(注：試料溶液の密度を考慮し
279 なければならない場合がある)。

280 (vi) 適切な標準物質：「適切な標準物質」が規定されてい
281 る場合、[◇]原則として、[。]国家計量機関(National metrology
282 institute：NMI)の認証標準物質(Certified reference
283 materials：CRM)又はNMIのCRMにトレーサブルな標準物
284 質が用いられるべきである。

285 [◇](vii) クロスバリデーション：妥当性が示された異なる分析
286 法に対して、同じ試料を測定して、同様の結果が得られるこ
287 とを確認する。[。]