

どである。欧州薬局方は、各条に規定されていなければ、この目的のための標準物質、クロマトグラムのピークパターン (a type chromatogram)、あるいは相対保持時間に関する情報を提供することはない。したがって、原薬ユーザーは、新たな不純物が検出された場合、利用しうる最新の分析手段を駆使して構造決定を進めねばならない。

新規不純物

新規製造工程あるいは確立された工程の一部変更により新規の不純物が発生した場合、安全性の確認に関して表1に示される考え方に準拠して判断する必要がある。また、その不純物管理に係る各条規定の妥当性について確認する必要がある。適合性証明書 (Certificate of Suitability) ***は、ある特定の製造施設からの原薬について新規不純物が十分に管理されていることを確認するための手段となる。あるいは (そうでない場合)、証明書は、一定の判定基準で新規不純物を管理するための方法が記載されることになる。また、後者の場合、各条規定の改訂が開始されることになるだろう。

*** 適合性証明とは、医薬品用原薬の製造者又は供給者が、原薬の化学的純度、微生物学的な品質及び伝染性海綿状脳症 (TSE) の危険性について、対応する EP のモノグラフ並びに 2001/83/EC と 2001/82/EC の指針に適合していることを証明するために欧州医薬品庁 (EDQM) に申請を行って、認められれば、証明書が発行される。医薬品製造者は、販売承認申請にこの証明書を利用し、用いる原薬が EP のモノグラフや 2001/83/EC と 2001/82/EC の指針に適合していることを証明することができる (別紙3)。

分離分析法

日本薬局方は、有機性不純物に対する分離分析法として薄層クロマトグラフィー、液体クロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィーを一般試験法として規定しており、これらの試験法を不純物管理のための一般的な手法として用いることができる。これらのうち、液体クロマトグラフィーは定量的分離分析法として特に有用であり、第一選択の分析法として推奨される。

用語の定義 (GLOSSARY)

測定不要濃度 (Disregard limit) : クロマト的な試験において、不純物の合計を計算する際に、

それ以下のピーク/シグナル強度であれば、カウントしない下限の濃度 (Nominal concentration)。限界濃度の数値と報告の必要な閾値は、通常、同一である。

構造確認の必要な閾値 (Identification threshold) : 不純物の量がその値を越える (>) と構造の決定が必要とされる限度値。

構造既知の不純物 (Identified impurity) : 構造決定された不純物。

不純物 (Impurity) : 医薬品用原薬に含まれる物質のうち、原薬以外の成分。

実質濃度 (Nominal concentration) : 対照物質の濃度と補正係数 (感度係数) を考慮して計算される不純物濃度。

他の検出可能な不純物 (Other detectable impurities) : それぞれの規制当局により承認された医薬品用原薬中に構造確認の閾値を越えて存在することはないが、存在する場合、各条中で規定する試験により検出される得る構造をもつ潜在的な不純物 (Potential impurity)。

理論的に生成する可能性がある不純物 (Potential impurity) : 製造に伴い又は保存中に生成する可能性があるとして理論的に考えられる不純物を指し、実際にその原薬中に現れる場合と現れない場合がある。そのような不純物が各条中で規定される試験により検出され得ることは自明であるが、各国の規制当局により承認された医薬品中には通常、存在しないことも知られている場合、不純物の項の「他の検出可能な不純物」として情報提供される。

安全性の確認 (Qualification) : 規格に設定された限度値のレベルでの個々の不純物又は原薬に含まれる不純物全体の生物学的安全性を立証するために必要なデータを収集し、評価する作業のこと。

安全性確認の必要な閾値 (Qualification threshold) : 不純物の量がその値を越える (>) と安全性の確認が必要とされる限度値。

類縁物質 (Related substances) : 医薬品各条中、有機性不純物に対して適用される一般的試験の試験項目名。

報告の必要な閾値 (Reporting threshold) : 不純物の量がその値を越える (>) と報告が必要とされる限度値。

個別規格設定不純物 (Specified impurity) : 医薬品各条中、個別にリストアップされ、限度規制される、構造既知又は未知の不純物。

構造未知の不純物 (Unidentified impurity) : 構

造決定できず、定性的な分析上の特性（例えば、相対保持時間）によってのみ特定される不純物。

個別規格を設定しない不純物（Unspecified impurity）:独自の判定基準が設定されて個別にリストアップされるのではなく、一般的な判定基準により規制される不純物。

C-2. ICH 合意の安定性試験と貯法について (Ver. 3)

平成14年度の報告において、『ICHでの合意を受けて「安定性試験ガイドラインの改定について」が通知され、合わせて質疑応答集も示されたが、そこでは、安定性試験の結果を反映させて貯法(保存温度)をどう規定すべきかにつき、明確な考え方が示されていないため、欧州医薬品庁 (EMA) のガイドラインを参考にして、わが国においても同様な対応をすべきこと、ただし、わが国の規制の現状及び気候条件も加味した柔軟な対応が期待される』ことを具体的に示した。その後、2003年4月、EMAのガイドラインの修正版が出されたことから、その修正版に差し替えを行うとともに、平成14年度の報告に対する見直しを行った結果をQ&A形式に整理し直し、平成15年度報告「ICH合意の安定性試験と貯法について (Ver.2)」としてまとめた。

この平成15年度報告につき、ICH安定性試験ガイドラインの意味合いが正しく理解されていない、Q&Aに力点が置かれてしまい、本文中での説明が不十分、等の批判が関係者より出されたことから、前年度の報告を再度、見直すこととした。

この問題に関する欧州医薬品庁 (EMA) からのガイドライン “Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions for Medical Products in the Products Particulars” (CPMA/QWP/609/96, 28 Jan. 1998) は、ICH/Q1A (R2) のSTEP 4 合意前に出され、合意後も特に見直されることなく、2003年3月まで運用されてきた。同年4月、この改訂版 “Note for Guidance on Declaration of Storage Conditions, A: In the Product Information of Medicinal Products B: For Active Substances (CPMA/QWP/609/96/Rev 1, 3 April 2003) が出された (平成15年度報告参照)。変更点が明らかとなるよう、新しいガイドラインに示される安定性試験と要求される表示の関係を見え消しの形で再掲する(表1)。

EMA の改正の要点としては、

- (1) 長期の安定性試験条件として、25℃、60%RH と別に 30℃、65%RH を追加
 - (2) 中間的 (intermediate) な安定性試験条件として、30℃、60%RH と別に 30℃、65%RH を追加
 - (3) 安定性試験条件を示す温度及び相対湿度に対する許容幅を示さず、一点表示
 - (4) 冷蔵又は冷凍条件での保存が要求される場合の表示につき、保存温度を具体的に示さず、「冷蔵」又は「冷凍」を用いて表示。ただし、添付文書 (Package Leaflet) 等で具体的な温度、例えば、2～8℃を示すこと。が挙げられるが、詳しい解説は示されていない。
- 一方、わが国においても「安定性試験ガイドラインの改定について」が通知されたが (医薬審第 0603001 号, H15.6.3)、微細な改正にとどまり、依然として上記の EMA のガイドラインに相当するガイドラインは通知されていない。

表1に示される安定性試験条件と保存温度の表示の関係は、欧州の気候条件を考えた場合、科学的に妥当なものと考えられる。一方、わが国は欧州に比べ、総じて高温多湿な気候条件であること及び規制の現状を加味して、表1を参考にしながら、わが国の安定性試験条件と保存温度の表示の関係を表2に提案する (平成15年度報告書中の表3の改訂版)。

提案した表2の内容について、以下に概説する。まず、一般的な原薬及び製剤については、長期保存試験 (25℃、60%RH又は30℃、65%RH) 及び加速試験 (40℃、75%RH) において安定性に問題のないものと、加速試験 (40℃、75%RH) において「明確な品質の変化」が認められたため、中間的試験 (30℃、65%RH [医薬審発第565号通知の中間的な試験条件である30℃、60%RHで既に実施されたものも含む]) が実施され、この条件であれば安定であるものに区別される。加速試験の目的の一つはガイドラインに記載されているように“輸送中に起こり得る貯蔵方法からの短期的な逸脱の影響の評価”であり、加速試験 (40℃、75%RH) において安定であるものは、輸送等において、室温を超える環境下に曝されることがあっても、加速試験条件で安定であったことを考慮し、短期的な逸脱は許容されるものと考えられる。これに対して、加速試験 (40℃、75%RH) において変化が認められ、中間的な試験条件 (30℃、65%RH) で安定であるものは、輸送等においても室温の範囲を超えることのないように管

理される必要がある。

上記のような考え方は、冷蔵保存を必要とする原薬及び製剤に対しても同様に適用できるものと考えられる。すなわち、長期保存試験（5℃）及び加速試験（25℃，60%RH）において安定性に問題のないものと、加速試験（25℃，60%RH）において「明確な品質の変化」が認められるものに区別される。加速試験において安定であるものは、輸送等において冷蔵の範囲（2～8℃）を超える環境下に曝されることがあっても、加速試験で安定であったことを考慮し、短期的な逸脱として許容されるものと考えられる。若しくは、例えば、輸送に要する期間が確実に管理されている場合、冷蔵でなく加速試験条件である25℃以下での輸送も可能と考えられる。これに対して、加速試験（25℃，60%RH）において変化が認められたものについては、輸送等においても冷蔵の範囲を超えることのないように管理される必要がある。

冷凍保存を必要とする原薬及び製剤については、ガイドラインにおいて加速試験の設定がない。しかしながら、“上昇させた温度（例えば、5℃±3℃又は25℃±2℃）で適切な期間にわたる試験”の実施が求められている。このような試験が実施されている場合、輸送等において冷蔵の範囲を超える環境下に曝されたとしても、その影響が無視できるだろうことをその加速試験結果をもって説明することができる。さらには、冷蔵保存を必要とする原薬及び製剤と同様に“上昇させた温度”での試験で安定であったならば、例えば、零度以上であっても、その試験温度以下であれば、輸送可能と考えら

れる。これに対して、“上昇させた温度”における試験で変化が認められたものについては、輸送等においても指定された冷蔵の範囲を超えることのないように管理される必要がある。

さらに、EMA ガイドラインの表1の“補助の表示”に示されているように、日本においても低温保存や冷凍保存されることにより、品質が劣化したり、凍結等による医薬品の物理的な状態変化が不可逆的な化学変化を引き起こしたり、又は医薬品容器の破損等により品質又は機能が維持されないこと等が予想されるものは、その確認のための適切な試験を実施し、その試験結果を基に、必要ならば、「冷蔵を避ける」又は「凍結を避ける」等の追加的な表示を行うべきである。

なお、ガイドラインに示されている試験条件はミニマムな要求事項であり、表2はそれに対応したものをまとめただけであることから、貯蔵方法、期間の設定及びそれらの表示等、その具体的運用は、製造業者の責任の下で実施する必要がある。また、個々の原薬及び製剤の特性等に応じた安定性試験を実施し、その試験結果を反映させた保存条件の設定と管理がなされるべきことは当然である。

表2に示された内容が適切に運用されるためには、適当な解説が必要と思われるので、これらをQ&A形式にまとめて、以下に質疑応答集（案）としてまとめた。改正薬事法施行に伴う通知等、適切な方法により、関係者に広く周知されることが期待される。

表1. EMA のガイドラインに示される安定性試験と要求される表示（修正版）

安定性試験	要求される表示	補助の表示(適切であれば) ¹⁾
長期: 25℃±2℃, 60%RH±5% 加速: 40℃±2℃, 75%RH±5% 又は 長期: 30℃, 65%RH 加速: 40℃, 75%RH	特に保存に関する情報はいない。 ²⁾	冷蔵又は凍結を避ける。
長期: 25℃±2℃, 60%RH±5% 加速(中間): 30℃±2℃, 60%RH±5% 又は 長期: 30℃, 65%RH	30℃以下で保存する。	冷蔵又は凍結を避ける。
長期: 25℃±2℃, 60%RH±5%	25℃以下で保存する。	冷蔵又は凍結を避ける。
長期: 5℃±3℃	冷蔵で2℃～8℃で保存する。 ²⁾ 又は 冷蔵で輸送及び保存する。 ^{2, 4)}	凍結を避ける。
長期: 0℃以下	冷凍で試験した温度で保存する。 ²⁾ 又は 冷凍で輸送及び保存する。 ^{2, 5)}	

1) 剤形や製品の性質に依存して、低温に曝された際に物理的変化による劣化の危険がある場合がある。あるケースでは低温に保存することにより包装に影響する場合がある。補助の表示はこの可能性に対して注意を喚起するために必要

なことがある。

- 2) 製品概要(SPC)や添付文書に温度範囲(例えば、2℃~8℃)に対する指示を盛り込むこと。
- 3) 製品概要(SPC)や添付文書に次の記載が要求される:この医薬品は特別な保存条件を必要としない。
- 4) 輸送時に冷蔵が必要かどうかを決める際に、加速試験の 25℃/60%RH の安定性試験データを考慮すること。例外的な場合のみ、その表示を用いる。
- 5) 冷凍下での輸送が重要な場合のみ、その表示を用いる。

(注)アンダーライン部は、追加事項

表 2. 担保される安定性試験結果と保存にあたって推奨される表示 (案)

安定性試験	推奨される表示
長期: 25℃±2℃, 60%RH±5% 加速: 40℃±2℃, 75%RH±5% 又は 長期: 30℃±2℃, 65%RH±5% 加速: 40℃±2℃, 75%RH±5%	室温 ¹⁾
長期: 25℃±2℃, 60%RH±5% 加速(中間的条件): 30℃±2℃, 65%RH±5% ^{2,3)} 又は 長期: 30℃±2℃, 65%RH±5%	室温
長期: 5℃±3℃ 加速: 25℃±2℃, 60%RH±5%	冷蔵 ⁴⁾
長期: 5℃±3℃ ⁵⁾	冷蔵
長期: -20℃±5℃	冷凍 ^{6,7)}

- 1) 輸送等において、加速試験で安定であったことを考慮し、必ずしも厳しい管理を必要としない。
- 2) 医薬審発第 565 号通知(平成 13 年 5 月 1 日)の条件である 30℃, 60%RH で既に取得されたデータも利用できる。
- 3) 「安定性試験ガイドライン」に従い、加速試験(40℃, 75%RH)が実施され、「明確な品質の変化」が認められるために実施されるもの。
- 4) 輸送等において、加速試験で安定であったことを考慮し、必ずしも厳しい管理を必要としない。
- 5) 「安定性試験ガイドライン」に従い、加速試験(25℃, 60%RH)が実施され、「明確な品質の変化」が認められたもの。
- 6) -20℃よりも低い温度で安定性試験が実施された場合は、その試験が実施された温度を記載する。
- 7) “上昇させた温度”での試験で安定であったものは、輸送等において、その試験結果を考慮した管理が可能である。

改正薬事法施行に伴う通知等、適切な通知に上記の表 2 を掲載し、次のような Q&A を追加することを提案する。

安定性試験と貯法に関する質疑応答集 (案)

Q 1: 欧州医薬品庁 (EMA) は、ICH 合意の安定性試験ガイドラインを踏まえて、安定性試験の各試験条件に対応させて、製品に「要求される表示」内容を定め、ガイダンスノートとして公表していますが、わが国においても同様な対応をする考えはないか。

A 1. EMA がそのような対応をしていることは承知している。わが国としては、その問題について、独立したガイドラインの作成は考えていないが、この質疑応答集の中で明示することを考えており、現在、既に次のような素案(上記の表 2)を準備している。

以下、表 2 を踏まえての Q&A (案):

Q 2. EMA の「要求される表示」と比較し

て、いくつかの点で差異があるように思われるが、その背景は何か。

A 2. ヨーロッパと異なる、夏期の高温多湿な気候条件を考慮して、わが国のレギュレーションの現状に合わせた対応を行った結果とお考えいただきたい。

Q 3. EMA では、「30℃以下で保存」の製品群があることを認めていますが、わが国ではこれを認めないということか。

A 3. そういうことではない。日本薬局方通則 9 で「室温は 1~30℃」と定義しているので、「30℃以下での保存」は、室温保存に包含されるという意味である。

Q 4. 一般的な原薬及び製剤で、加速試験(40℃, 75%RH)で安定でなかったものは、厳しい管理が必要となるのか。

A 4. 原則、そのとおりである。加速試験(40℃, 75%RH)において安定であるものは、輸送等において、室温を超える環境下に曝されるこ

とがあっても、加速試験で安定であったことを考慮し、その期間の範囲内で許容されるものと考えられる。これに対して、加速試験(40℃, 75%RH)において変化が認められ、

Q5. 冷蔵保存を必要とする原薬及び製剤で、加速試験(25℃, 60%RH)で安定でなかったものは、厳しい管理が必要となるのか。

A5. 原則、そのとおりである。加速試験(25℃, 60%RH)において安定であるものは、輸送等において、冷蔵の範囲を超える環境下に曝されることがあっても、加速試験で安定であったことを考慮し、試験期間の範囲内での短期的逸脱も許容されるものと考えられる。これに対して、加速試験(25℃, 60%RH)において変化が認められたものは、輸送等においても冷蔵の範囲を超えること

Q6. 冷凍を必要とする原薬及び製剤は、輸送等に関わり無く、冷凍保存が要求されるのか。

A6. 原則、そのとおりである。しかし、“上昇させた温度”での試験で安定であったならば、その期間の範囲内で、例えば、零度以上であっても“上昇させた温度”以下であれば、輸送可能と考えられる。これに対して、“上昇させた温度”における試験で変化が認められた場合、輸送等においても指定された冷凍の範囲を超えることのないように管理される必要がある。

Q7. EMEA ガイドラインでは、補助的な表示があるが、日本においては必要ないのか

A7. 日本においても低温保存や冷凍保存されることにより、品質が劣化したり、液状医薬品で凍結等の物理的な状態変化があったり、又は医薬品容器の破損等により品質又は機能が維持されない等の事態が予測される場合、それらを防ぐために、「冷蔵を避ける」等の追加的な表示が必要である。

Q8. EMEA では、具体的な温度を用いずに「冷蔵」及び「冷凍」の用語を用いて、保存条件を簡潔に表現しているが、わが国でも同様な簡潔表示とできないか。

A8. ここでは、安定性試験ガイドラインに合わせ、「冷蔵」及び「冷凍」の用語を用いたが、実際の製品への表示においては、具体的な温度範囲の表示をされたい。なぜならば、日本薬局方通則9において、「冷所」は定義されて

いるが、「冷蔵」及び「冷凍」の定義がないため、その使用を差し控えるべきと考える。安定性試験ガイドラインを考慮し、日局通則中で、これらの用語を定義し、品質管理のための用語として広く利用したいというご意見があることもよく承知している。

以上、安定性試験と推奨される表示の関係について、EMEA のガイダンスノートを参考にわが国でのあり方につき、昨年度に引き続いての検討を行った。この問題は、医薬品の製造及び品質管理の問題として重要ではあるが、日本薬局方で採り上げるべき問題としては、ややなじみにくいため、改正薬事法施行に伴う通知等、いずれか適切な通知文書により、質疑応答集の形で対応していただけるよう、問題点を Q&A 形式にまとめ直した。

C-3. 無機性不純物に対するプロファイル分析について—高周波誘導プラズマ分析(ICP)法の応用と一般試験法案の作成

医薬品の開発及び製造の各段階において、適切な品質確保及び製造管理の観点より、原料、合成中間体及び最終製品(原薬)中に含まれる有機性不純物(類縁物質)、無機性不純物及び残留溶媒のプロファイル分析が必要とされている。

これらの不純物中、有機性不純物及び残留溶媒については、日本薬局方で規定される分離分析法(薄層クロマトグラフ法、液体クロマトグラフ法及びガスクロマトグラフ法)を適用することにより、プロファイル分析が可能な条件整備ができていていると考えることができる。一方、無機性不純物に対する含量評価法として、日本薬局方は原子吸光光度法(AAS法)、重金属試験法及び強熱残分試験法を規定しているが、個々の無機性不純物に対して特異性のある分析法としては、AAS法のみであり、他の二つの試験法は重金属又は無機性不純物の総量を規制しようとするものであり、個別分析することはできない。また、AAS法はアルカリ・アルカリ土類金属又は重金属類の個別分析が可能であるが、分析対象金属を特定して光源(中空陰極ランプ)を取り替える必要があるため、プロファイル分析への適用は困難である。

一方、高周波誘導プラズマ分析(ICP)法は、多元素同時分析が可能であることに加え、AAS法に比較して高感度であること及び分析可能な元素の範囲も広いことから、無機性不純物のプロファイル分析には不可欠な分析法とい

うことができる。この分析法は、既に一般工業分野及び食品分野で広く利用されるようになってきており、日本工業規格 (JIS) 及び食品添加物公定書においては、一般試験法として採用されている。

C-3-1. ICP 法による重金属の個別分析と重金属試験法との比較研究

日局重金属試験法は、試料中に含まれる重金属類を酸性溶液中、硫化物として沈殿させ、鉛標準液から調製した比較液の懸濁状態と比較することにより、試料中に含まれる重金属類の総量を限度規制しようとする試験法であり、個別の重金属含量を知ることはできない。また、個々の重金属により硫化ナトリウムとの反応性に差異があることから、複数の重金属類が含まれた場合の限度値の信頼性にも疑念が残る。本実験においては、複数種類の重金属を含む標準試料を対象に ICP 法による個別分析と日局重金属試験法との比較検討を行った。

なお、ICP 法については ICP 発光分析法 (ICP-AES) 及び ICP 質量分析法 (ICP-MS) の両法による分析を行った。

実験材料及び方法

1. 実験材料

日局「乳糖」は、エビス製薬製 (Lot No. 500709) のものを用いた。鉛 (Pb)、銅 (Cu) 及びカドミウム (Cd) の金属標準液 (1000ppm) は、いずれも和光純薬工業社製の原子吸光分析用鉛標準液 (Pb 1000)、銅標準液 (Cu 1000) 及びカドミウム標準液 (Cd 1000) をそれぞれ用いた。その他の試薬 (硝酸、等) 及び水は、高度に精製され、各種の金属元素含量が低レベルであることが保証された (日本標準化機構?? (JSCC) による認定品)、関東化学社製のものを用いた。

その他、ICP 法による個別の元素分析で用いた標準液又は試薬等は、入手可能な最高品質のものを用いた。また、ICP 用の内標準溶液調製のために用いたコバルト (Co)、イットリウム (Y)、タリウム (Tl)、ロジウム (Rh) 及びゲルマニウム (Ge) 標準液としては、SPEX 社製の高純度金属標準溶液 (1000mg/L) を用いた。

なお、重金属試験だけに用いた試薬等については、試薬特級品を用いた。

2. 試料溶液、検量線作成用金属標準溶液及

び標準添加試料の調製

2-1. 試料溶液の調製

「乳糖」40g に温湯 200mL を加えて溶かす。冷後、水を加えて正確に 300mL とし、試料原液とする。

(1) 重金属試験用試料溶液の調製

試料原液 20mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL を加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、重金属試験用試料溶液とする。

(2) ICP-AES 用試料溶液の調製

試料原液 30mL に ICP-AES 用内標準原液 5mL を正確に加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、ICP-AES 用試料溶液とする。

(3) ICP-MS 用試料溶液の調製

試料原液 2.5mL に内標準原液 2.5mL を加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、ICP-MS 用試料溶液とする。

2-2. 検量線作成用金属標準溶液の調製

(1) 重金属試験用鉛標準溶液の調製

鉛標準液 (Pb : 1000ppm) 1.0mL を正確に量り、水 10mL 及び硝酸 0.5mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし、鉛標準原液とする (Pb : 10ppm)。

鉛標準原液 0, 0.5, 1, 2.5 及び 5mL を正確に量り、それぞれに水 10mL 及び 0.1mol/L 塩酸試液 1mL ずつを加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、検量線作成用鉛標準溶液とする (Pb : 0~1.0ppm)。

(2) ICP-AES 用混合金属標準溶液の調製

鉛標準液、銅標準液及びカドミウム標準液の各 1.0mL ずつを正確に量り、水 10mL 及び硝酸 0.5mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし、ICP-AES 用混合金属標準原液とする (Pb, Cu 及び Cd : 各 10ppm)。別に、原子吸光分析用イットリウム標準液 10mL を正確に量り、水 10mL 及び硝酸 4mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし、ICP-AES 用内標準原液とする (Y : 100ppm)。

混合金属標準原液 0, 0.5, 1, 2.5 及び 5mL を正確に量り、それぞれに内標準原液 5mL を正確に加えた後、水を加えて正確に 50mL ずつとし、検量線作成用の混合金属標準溶液とする (Pb, Cu 及び Cd : 各 0~1.0ppm)。

(3) ICP-MS 用混合金属標準溶液の調製

ICP-AES 用混合金属標準原液 5mL を正確に量り、水 10mL 及び硝酸 0.5mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とし、ICP-MS 用混合金

属標準原液とする (Pb, Cu 及び Cd: 各 0.5ppm). 別に, コバルト標準液, イットリウム標準液, ロジウム標準液, タリウム標準液の各 1mL 及びゲルマニウム標準液 3mL のそれぞれを正確に量り, 水 10mL 及び硝酸 1mL を加えた後, 水を加えて正確に 100mL とする. この液 2mL を正確に量り, 水 10mL 及び硝酸 1mL を加えた後, 水を加えて正確に 100mL とし ICP-MS 用内標準原液とする (Co, Y, Rh, Tl: 各 0.2ppm, Ge: 0.6ppm).

ICP-MS 用混合金属標準原液 0, 0.5, 1, 2.5 及び 5mL を正確に量り, ICP-MS 用内標準原液 2.5mL を正確に加えた後, 水を加えて正確に 50mL とし, 検量線作成用の混合金属標準溶液とする (Pb, Cu 及び Cd: 各 0~0.05ppm).

2-3. 標準添加試料の調製

重金属試験法及び ICP 法による重金属分析の確かさを確認するため, 試料に複数の重金属を既定量添加した場合の重金属総量又は個別重金属の回収率試験を試みた. 標準添加試料を調製するため, 鉛 (Pb), 銅 (Cu) 及びカドミウム (Cd) 標準液を用いて, 混合金属標準液 1~6 を調製する (Table 1). いずれの混合標準液についても, 重金属の総濃度が 10ppm となるよう調整している. 標準添加試料の調製は, 下記のように行うこととする.

(1) 重金属試験用標準添加試料の調製

試料原液 30mL に 0.1mol/L 塩酸試液 1mL 及び混合金属標準液 1~6 のいずれか 2mL を加え, 水を加えて正確に 50mL とし, それぞれ重金属試験用標準添加試料 I~VI を調製する (「乳糖」に対する添加重金属の総濃度: 5ppm).

(2) ICP-AES 用標準添加試料の調製

試料原液 30mL に ICP-AES 用内標準原液 5mL 及び混合金属標準液 1~6 のいずれか 2mL を正確に加えた後, 水を加えて正確に 50mL とし, それぞれ ICP-AES 用標準添加試料 I~VI を調製する (「乳糖」に対する添加重金属の総濃度: 5ppm). 別に, 3種の重金属のすべてが「乳糖」に対してそれぞれ 5ppm 含まれるよう ICP-AES 用標準添加試料 RS を調製する.

(3) ICP-MS 用標準添加試料の調製

混合金属標準液 1~6 の 5mL ずつを正確に量り, それぞれに水 10mL 及び硝酸 0.5mL を加えた後, 水を加えて正確に 100mL とし, 希釈混合金属標準液 1~6 を調製する (重金属の総濃度: 0.5ppm).

試料原液 2.5mL に内標準原液 2.5mL 及び希

釈混合金属標準液 1~6 のいずれか 2mL を正確に加えた後, 水を加えて正確に 50mL とし, それぞれ ICP-MS 用標準添加試料 I~VI を調製する (「乳糖」に対する添加重金属の総濃度: 1.2ppm). 別に, 3種の重金属のすべてが「乳糖」に対してそれぞれ 1.2ppm 含まれるよう ICP-MS 用標準添加試料 RS を調製する.

3. 試験方法

重金属試験法による重金属総量に関する試験及び ICP 法 (ICP-AES 法及び ICP-MS 法) による重金属類の個別分析につき, 以下のとおり試験を実施した.

(1) 重金属試験法

日局「重金属試験法」は, 限度試験であり, 重金属総量に対する定量的評価が困難であるため, 本試験においては, 硫化物の生成に起因するにごりの度合いを波長 400nm における吸光度で評価する方法を採用することにより, 重金属総量の定量的評価を行うこととする.³⁾

5種の検量線作成用鉛標準溶液各 50mL に硫化ナトリウム試液 1滴ずつを加えて混和し, 5分間放置した後, 波長 400nm における吸光度を測定する. 吸光度の鉛濃度との関係をプロットし, 検量線を作成する.

次に, 試料溶液又は標準添加試料溶液の各 50mL につき, 同様に操作し, 波長 400nm における吸光度を測定する. 検量線を用いて試料溶液又は標準添加試料溶液中の鉛換算の重金属含量 (ppm) を推定する.

試料溶液及び標準添加試料溶液につき, 繰返し 3回の試験を行い, 平均値及び標準偏差を求める.

(2) ICP-AES 法

「乳糖」中に混在する重金属含量を個別に分析するため, ICP-AES の測定条件を下記のように設定した. なお, 装置は島津製作所社製の ICPS-8100 型を用いた.

本試験における試料「乳糖」は水に溶けやすいことから, 湿式分解などの前処理をせず, 直接分析法を採用することとした. また, 試料溶液及び標準添加試料溶液の乳糖濃度がやや高く (4g/50mL), 一定速度での試料導入量を確保するため, ペリスタポンプを使用したこと, 及びネブライザでの乾燥による目詰まりを防ぐため, ウォーターバブラを使用したこと以外は, 当該装置 (島津製作所社製 ICPS-8100 型) の通常の測定条件であり, 下記のような条件設定により測定を行った:

周波数	27MHz
出力	1.0 Kw
冷却ガス流量	14 L/min
プラズマガス流量	1.0 L/min
キャリアーガス流量	0.7 L/min
パージガス流量	3.5 L/min
試料吸い上げ量	1.0 mL/min
	(ペリスタポンプ使用)
トーチ	標準トーチ
チャンバ	サイクロンチャンバ
ネブライザー	同軸ネブライザ (ウォーターバブラ使用)
観測高さ	13mm

測定は、定時間法及び内標準法（内標準物質：イットリウム）により行い、各重金属の分析波長はPb: 220.351 nm, Cu: 324.754 nm, Cd: 214.438 nmとした。

(3) ICP-MS 法

「乳糖」中に混在する重金属含量を個別に分析するため、ICP-MS の測定条件を下記のように設定した。なお、装置は島津製作所社製の ICPM-8500 型を用いた。

ICP-AES 法におけると同様に、本試験においても湿式分解などの前処理をせず、直接分析法を採用することとした。また、試料溶液及び標準添加試料溶液の粘性がやや高い（乳糖 4 g/600mL）ことを考慮してのペリスタポンプの使用及びネブライザでの乾燥による目詰まりを防ぐため、ウォーターバブラの使用以外は、当該装置（島津製作所社製 ICPM-8500 型）の通常の測定条件であり、下記のような条件設定により測定を行った：

周波数	27MHz
出力	1.2 Kw
冷却ガス流量	7 L/min
プラズマガス流量	1.5 L/min
キャリアーガス流量	0.60 L/min
試料吸い上げ量	0.4 mL/min
	(ペリスタポンプ使用)
トーチ	3重管ミニトーチ 高塩用(内径 1.5mm)
チャンバ	冷却式スコット型チャンバ
ネブライザー	同軸ネブライザ (ウォーターバブラ使用)
サンプリング深さ	3.5mm
サンプリングインターフェイス部	銅製

測定は、定時間法及び内標準法（内標準物

質 Pb:タリウムム, Cu:コバルト, Cd:イットリウム) により行い、各重金属に対する測定質量数(m/z)は、Pb: 207, Cu: 65, Cd: 114 とした。

実験結果

1. 重金属試験法

重金属試験法による測定結果を Table 2 に示した。

この結果、試料として用いた「乳糖」より検出される重金属総量は、鉛換算で 3.4 ± 0.3ppm であり、日局における限度規格「5ppm 以下」に適合していることが示された。標準添加試料 I の重金属総量は 8.1ppm であり、これからブランク値(3.4ppm)を差し引いて求められる添加回収率は 95 ± 4(%) であり、平均値及びばらつきとも良好な試験成績といえることができる。すなわち、鉛だけが混在する場合、現行の重金属試験法により、かなり精度よく含量評価が可能であることを示している。

一方、標準添加試料 II ~ VI は、鉛をまったく含まないか又は鉛以外の重金属（銅又はカドミウム）も一定割合で含み、重金属総量として 5ppm 含まれるよう調製した標準試料であり (Table 1), これらの試料に対する重金属試験の実測値は 5.8 ~ 7.5ppm, 鉛換算の添加回収率は 48 ~ 81% と期待される値より低く、鉛に比較して銅及びカドミウムのこの試験における反応性が相対的に低いことを示している。

2. ICP 法による分析

ICP-AES 法及び ICP-MS 法による標準添加試料 RS 及び I ~ VI に対する定量分析の結果を表 3 に示す。ICP 法による測定では、測定元素の発光強度のみを測定する定時間法による測定が一般的であるが、試料の粘性などにより、プラズマへの試料の導入効率が低下することによる物理的干渉が問題となることもあり、このような試料に対しては、イットリウムなどの内標準元素の発光強度に対する測定元素の発光強度比を測定する内標準法を適用することもできる。表 3 には、同一試料に対しての定時間法と内標準法による測定結果を合わせて示した。

また、ICP-AES 法では、個々の元素に対して、複数の分析線が存在するため、測定波長の選択が重要なファクターとなる。通常は、選択性及び感度の高い分析線を選択するが、試料のマトリックスに起因する妨害を避けるため、異なる分析線を測定波長として選択す

ることも可能である。表3では、鉛 220.351nm, 銅 324.754nm, カドミウム 214.438nm の分析線による測定結果を示している。また、これらの分析波長における各重金属に対する検出限界は、鉛 0.20 ppm, 銅 0.02 ppm 及びカドミウム 0.01 ppm であった。

表3によれば、ICP-AES 法による標準添加試料に対する鉛、銅及びカドミウムの添加回収率は、定時間法では 79.8~90.9%, 内標準法では 88.0~97.2% であり、内標準法を選択することにより、より高い添加回収率の確保されることが示された。また、3種の重金属それぞれに対してほぼ同様な回収率が得られていること、1.5ppm レベルの重金属に対しても約 90%の回収率が得られていることが重金属試験法との大きな差異となっていることが確認された。

別に、銅 327.396nm, カドミウム 228.802nm における測定も行ったが、銅については、分析線による差異はほとんど認められなかったが、カドミウムについては、214.438nm における分析結果(回収率)がやや優れていることが示された。

一方、ICP-MS 法は、ICP-AES 法と比較して感度が 2桁程度高いため、試料溶液をより希釈した状態での測定が可能となり、試料の粘性などに起因するプラズマへの導入効率の低下による影響は ICP-AES 法による測定ほど大きくないと推定されるが、ICP-AES 法による測定と同様に定時間法と内標準法による測定も実施した。なお、各元素には同位体が存在するため、複数の測定質量数 (m/z) が選択可能であるが、表3には、鉛 207, 銅 65, カドミウム 114 での測定結果を示した。別に、鉛 208m/z また内標準法の場合、内標準元素として、測定元素と質量数の近い元素を選択することにより、より精度の高い測定が可能となるが、表3には、鉛ではタリウム、銅ではコバルト、カドミウムではイットリウムを内標準元素として用いた場合の測定結果を示した。

表3によれば、ICP-MS 法による標準添加試料に対する3種の重金属の二つの濃度レベルにおける添加回収率は、定時間法で 96.4~104.0%, 内標準法で 94.6~100.3% という成績であり、定時間法でやや高い回収率が得られている。重金属の種類及び濃度レベルによる差異が認められないことは、ICP-AES 法の場合と同様である。また、ICP-AES 法と比較して、相対的に高い回収率が得られていることも注目される。これは、ICP-AES 法と比較し

て、試料溶液をより希釈した状態で測定するため、試料溶液の粘性の影響及びマトリクス効果が小さくなったためと考えられる。各重金属の内標準法における検出限界は、Pb: 0.003 ppm, Cu: 0.004 ppm 及び Cd: 0.002 ppm であった。

別に内標準法では、内標準元素として銅ではゲルマニウム及びイットリウムを、カドミウムではロジウムを用いた測定も行ったが、各重金属の回収率及び繰り返し精度において、ほとんど差異が認められなかった。

ICP 法の利点は、他元素の同時分析が可能なことにある。本実験で用いた試料「乳糖」中に鉛、銅及びカドミウムなどの重金属類はほとんど観察されていないが、無機性不純物がまったく混在しないというわけではない。ICP法の利点を活かし、試料中に存在する無機性不純物に対するプロファイル分析を行った結果、0.2ppm 以上含有される可能性のある元素として、ナトリウム、リン、イオウ、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ケイ素、鉄及びアルミニウムの9元素が観察されており、それぞれの含有量の推定値を表4に示した。カリウム及びリンが、それぞれ 100ppm 及び 50ppm レベルで存在すること及びナトリウム、硫黄、カルシウムが 20~40ppm レベルで存在することが明らかとなった。

表4 検出元素と推定含有量 (ppm)

検出元素	ICP-AES	ICP-MS
Na	20	21
P	55	43
S	39	30
K	90	103
Ca	24	22
Mg	2.9	2
Si	0.7	4
Fe	0.3	2
Al	—	0.2

考 察

試料として「乳糖」を用いて鉛、銅及びカドミウムの3種の重金属類を含む標準添加試料を調製し、これらの標準試料につき、日局重金属試験法と ICP法(ICP-AES 法及び ICP-MS 法)による個別重金属分析についての比較研究を行った。

重金属試験法では、試料中に 3.4ppm の重金属類が含有されるという試験成績が得られた

が、ICP法 (ICP-AES法又はICP-MS法) では、Pb, Cu及びCdのいずれも検出されていない。重金属試験法で検出された重金属が何に由来するものか、ICP法によるプロファイル分析によっても特定することはできなかったが、試料中にPb, Cu及びCdがICP法による検出限界以上の濃度で含有されないことを確認することができた。

重金属試験法及びICP法による個々の重金属についての回収率試験の結果 (表2及び表3) によれば、鉛の添加回収率は、重金属試験法では95%、ICP法では88~104% (ICP-AES法 (内標準法) : 88~95%、ICP-MS法 (内標準法) : 95~104%) の値を示し、両法間に大きな差異は認められない。一方、銅の添加回収率は、重金属試験法では72%、ICP法では92~99% (ICP-AES法 (内標準法) : 93~97%、ICP-MS法 (内標準法) 92~99%) であり、カドミウムの場合、重金属試験法では61%、ICP法では86~100% (ICP-AES法 (内標準法) : 86

~94%、ICP-MS法 (内標準法) : 95~100%) の値が得られており、両法間にかなりの差異が認められる。重金属試験法が重金属類の総量を鉛換算量として評価しようとする試験の性格上、止むを得ないこととはいえ、銅及びカドミウム含量に対しては必ずしも定量的評価がされていないことがわかる。一方、ICP法はppmレベルで混在する個別の重金属含量を正しく評価していることが明らかである。

ICP法による「乳糖」を試料とするプロファイル分析の結果、0.2ppm以上含有される可能性のある元素として、ナトリウム、リン、イオウ、カリウム、カルシウム、マグネシウム、ケイ素、鉄及びアルミニウムの9元素が検出された。すなわち、重金属試験法又は強熱残分試験法では知ることのできない、無機性不純物の種類と量に関する情報を入手できる優れた分析法であることが示された。

表1 混合金属標準液中の個別重金属濃度 (ppm)

標準液名	混合金属標準液					
	1	2	3	4	5	6
Pb	10	---	---	3	---	7
Cu	---	10	---	7	3	---
Cd	---	---	10	---	7	3
合計	10	10	10	10	10	10

表2 重金属試験法による回収率試験成績

	添加量 (ppm)*	実測値 (ppm)	回収率 (%)
試料	—	3.4 ± 0.3	—
標準添加試料			
I	Pb: 5	8.1 ± 0.3	95 ± 4
II	Cu: 5	7.0 ± 0.1	72 ± 5
III	Cd: 5	6.5 ± 0.2	61 ± 4
IV	Pb:1.5, Cu:3.5	7.2 ± 0.5	75 ± 3
V	Cu:1.5, Cd:3.5	5.8 ± 0.4	48 ± 2
VI	Pb:3.5, Cd:1.5	7.5 ± 0.6	81 ± 6

表3 ICP-AES法及びICP-MS法による個別重金属分析

試料	添加量 ³⁾ (ppm)	ICP-AES法 ¹⁾				ICP-MS法 ²⁾			
		定時間法		内標準法		定時間法		内標準法	
		実測値 (ppm)	回収率 (%)	実測値 (ppm)	回収率 (%)	実測値 (ppm)	回収率 (%)	実測値 (ppm)	回収率 (%)
RS ⁴⁾	Pb: 5	4.26	85.2	4.54	90.7	5.20	104.0	4.98	99.5
	Cu: 5	4.55	90.9	4.85	97.0	5.11	102.2	4.98	99.6
	Cd: 5	4.46	89.1	4.71	93.9	5.16	103.3	5.00	100.0
I	Pb: 5	4.08	81.6	4.44	88.8	4.82	96.4	4.76	95.1
	Cu: 0	ND		ND		ND		ND	
	Cd: 0	ND		ND		ND		ND	
II	Pb: 0	ND		ND		ND		ND	
	Cu: 5	4.33	86.5	4.68	93.5	4.88	97.5	4.80	95.9
	Cd: 0	ND		ND		ND		ND	
III	Pb: 0	ND		ND		ND		ND	
	Cu: 0	ND		ND		ND		ND	
	Cd: 5	4.33	86.6	4.60	91.7	4.95	98.9	4.84	96.8
IV	Pb: 1.5	1.27	84.5	1.42	94.5	1.49	99.4	1.45	96.7
	Cu: 3.5	3.06	87.1	3.27	93.4	3.52	100.5	3.39	96.9
	Cd: 0	ND		ND		ND		ND	
V	Pb: 0	ND		ND		ND		ND	
	Cu: 1.5	1.29	85.8	1.40	92.7	1.49	99.5	1.44	95.7
	Cd: 3.5	2.96	84.4	3.19	90.8	3.49	99.8	3.32	94.7
VI	Pb: 3.5	2.84	81.1	3.08	88.0	3.43	98.0	3.31	94.6
	Cu: 0	ND		ND		ND		ND	
	Cd: 1.5	1.31	86.9	1.41	93.2	1.54	102.6	1.51	100.3

1) ICP-AES法における各重金属の分析波長(nm)と内標準物質

Pb: 220.351 nm; Cu: 324.754 nm; Cd: 214.438 nm,

内標準物質は、イットリウム(Y)

2) ICP-MS法における各重金属の測定質量数(m/z)と内標準法における内標準元素

Pb: 207m/z, タリウム(Tl), Cu: 65m/z, コバルト(Co), Cd: 114m/z, イットリウム(Y)

3) 「乳糖」に対する添加量(ppm)

4) 「乳糖」1gに対し、鉛、銅及びカドミウムの総量が ICP-AES 用にはそれぞれ5µg, ICP-MS 用にはそれぞれ1.2µg含まれるよう調製した、標準添加試料

C-3-2. ICP法による無機性不純物の個別分析と強熱残分試験法との比較研究

日局強熱残分試験法は、医薬品原薬中に不純物として混在するアルカリ・アルカリ土類金属、シリカ、リン等、無機性不純物の総量を知るための試験法であり、化学合成による医薬品原薬の大部分でその限度規制が求められている。しかし、強熱残分試験法は試料を湿式灰化し、硫酸塩として、残留物の重量(質量)分析を行うという古典的方法であることから、無機性不純物の種類と個別の含量に関する情報は得られない。

本研究においては、既知量の無機性不純物(アルカリ金属、アルカリ土類金属及びアルミニウム)を含む標準添加試料を調製し、これを試料として強熱残分試験法と ICP 法

(ICP-AES法又はICP-MS法)による個別分析法との比較実験を行った。さらに、平成15年度の検討結果から、試料(乳糖)中に0.2ppm以上存在すると予想されたNa, P, S, K, Ca, Mg, Si, Fe及びAlについて、ICP法による含量測定も行った。

実験材料及び試験方法

1. 試料, 標準液及び試薬

日局収載の医薬品原薬より、水溶液試料の調製が容易な乳糖を試料として選択した。

各元素の標準液は、日本標準化機構(JCSS)のトレーサビリティが保証されている和光純薬製のナトリウム(Na), カルシウム(Ca), アルミニウム(Al), カリウム(K), マグネシウム(Mg), 鉄(Fe)及びイットリウム(Y), SPEX社

製のイオウ(S), リン(P), ケイ素(Si), コバルト(Co)の単元素 1000ppm($\mu\text{g/mL}$)標準液を使用した。

その他の試薬として、強熱残分試験では、日局の試薬・試液適合品を使用し、ICP法による元素の個別分析では、分析に必要なレベルの高純度試薬を用いた。

1-1. 回収率試験における標準液及び標準添加試料溶液の調製

1-1-1. 金属標準液 1～6 の調製

既知量の Na, Ca 及び Al を含有する 6 種類の金属標準液 1～6 を、塩化ナトリウム(NaCl), 炭酸カルシウム(CaCO_3) 及び塩化アルミニウム(III)六水和物($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)を用いて調製した(表 5)。金属標準液 1～6 の濃度は、これらを後述の調製法にしたがって試料に添加し、強熱残分試験用標準添加試料の調製のための湿式灰化を行うとき、試料 1g に対して硫酸塩としての総量がナトリウム及びカルシウムでは 10mg, アルミニウムは 2.8mg となるよう標準液濃度を決定している。

1-1-2. 強熱残分試験用標準添加試料の調製

「乳糖」1.0g ずつをあらかじめ恒量にした磁製るつぼまたは白金製るつぼに量り、それぞれに水 3mL 及び金属標準液 1～6 の各 2mL ずつを加え、穏やかに加熱して溶かす。更にこれらの液を注意して加熱して蒸発乾固し、標準添加試料 1～6 とする。対照として、金属標準液無添加の試料 1g につき、同様に試料を調製する。

1-1-3. ICP 用標準添加試料溶液等の調製

1-1-3-1. 内標準溶液の調製

ICP-AES: イットリウム(Y)標準液(1000 $\mu\text{g/mL}$) 30mL を正確に量り、水 10mL 及び硝酸 1mL を加えた後、水を加えて正確に 300mL とし、ICP-AES 用内標準溶液とする。

ICP-MS: コバルト(Co)標準液 1mL を正確に量り、水 10mL 及び硝酸 1mL を加えた後、水を加えて正確に 100mL とする。この液 4mL を正確に量り、水 10mL 及び硝酸 1mL を加えた後、水を加えて正確に 200mL とし、ICP-MS 用内標準溶液とする。

1-1-3-2. 試料溶液の調製

「乳糖」40g を温湯 200mL に溶かし、室温まで冷却した後、水を加えて正確に 400mL とし、試料原液とする。この試料原液 10mL に薄めた硝酸(1→10) 2mL 及び ICP-AES 用内標準溶液 5mL を正確に加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、ICP-AES 用試料溶液とする。

一方、試料原液 2mL に薄めた硝酸(1→10) 2mL 及び ICP-MS 用内標準溶液 2.5mL を正確に加えた後、水を加えて正確に 50mL とし、ICP-MS 用試料溶液とする。

1-1-3-3. 標準添加試料溶液 1～6 の調製

(1) ICP-AES 法

金属標準液 1～6 2mL ずつを正確に量り、それぞれに薄めた硝酸(1→10) 8mL ずつを正確に加えた後、水を加えて正確に 200mL とし、ICP-AES 用金属標準液 I～VI とする。

次に、試料原液 10mL ずつを正確に量り、それぞれに薄めた硝酸(1→10) 2mL, ICP-AES 用内標準溶液 5mL ずつを正確に加えた後、ICP-AES 用金属標準液 I～VI の 2mL ずつを正確に加え、水を加えて正確に 50mL とし、ICP-AES 用標準添加試料溶液 1～6 とする。

(2) ICP-MS 法

金属標準液 1～6 5mL ずつを正確に量り、それぞれに薄めた硝酸(1→10) 2mL を正確に加えた後、水を加えて正確に 50mL とする。これらの液 1mL ずつを正確に量り、薄めた硝酸(1→10) 2mL を加え、更に水を加えて正確に 50mL とし、ICP-MS 用金属標準液 I～VI とする。

次に、試料原液 2mL ずつを正確に量り、それぞれに薄めた硝酸(1→10) 2mL, ICP-MS 用内標準溶液 2.5mL ずつを正確に加えた後、ICP-MS 用金属標準液 I～VI の 4mL ずつを正確に加え、更に水を加えて正確に 50mL とし、ICP-MS 用標準添加試料溶液 1～6 とする。

1-2. プロファイル分析における検量線作成用元素標準溶液の調製

ICP法(ICP-AES法又はICP-MS法)による個別金属又は無機性元素分析のための検量線作成用元素標準溶液 S0～S4 は、各元素につき、表 6 (ICP-AES 用) 又は表 7 (ICP-MS 用) のような濃度レベル(ppm)で調製を行った。なお、ICP-MS 法においては、装置 A 及び装置 B で異なる元素標準溶液の調製が行われた(表 7-1 及び表 7-2)。

2. 試験方法

強熱残分試験及び ICP 法(ICP-AES 法及び ICP-MS 法)による 3 種の金属(ナトリウム、カルシウム及びアルミニウム)の回収率試験及び試料「乳糖」に含まれる無機性不純物の ICP 法によるプロファイル分析を以下のとおり実施した。

2-1. 強熱残分試験法

1-1-2. 項に記載する方法で調製された試料及び標準添加試料 1～6につき、日局 14「強熱残分試験法」に基づいて試験を行う。ただし、ろつぼは磁製又は白金製のろつぼを用いることとし、強熱温度は $600 \pm 50^\circ\text{C}$ とする。

2-2. ICP 法 (ICP-AES 法又は ICP-MS 法)

強熱残分試験の結果と比較検討するため、3種の金属に対する ICP 法 (ICP-AES 及び ICP-MS) による回収率試験を行うとともに、試料「乳糖」中の無機性不純物に対するプロファイル分析を行う。ICP-AES 法の測定条件を表 8-1 に、ICP-MS 法の測定条件を表 8-2 に示した。なお、ICP-MS 法の測定は異なる二つの装置を用いて行った：

装置 A：島津 ICPM-8500 型

装置 B：アジレント社：Agilent 7500s).

結果及び考察

1. 強熱残分試験法と ICP 法による回収率

3種の金属 (ナトリウム、カルシウム、アルミニウム) を試料中に混入させた標準添加試料 1～6 を用いて強熱残分試験法 (4 施設) と ICP 法 (2 施設) による回収率試験を実施し、それぞれの結果を表 9 及び表 10 に示した。

表 9 中の強熱残分の理論量は、試料に添加した 3種の金属とも硫酸塩 (Na_2S_4 , CaSO_4 , $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$) として、すべて灰中に残存とした場合の添加金属量に基づく、試料 1g あたりの灰分量 (%) を表している。4 施設における試料の強熱残分の平均値は 0.04～0.06% とほぼ同様の値であり、この試験法の検出限界 (恒量) 付近の灰分量であることが示された。一方、標準添加試料については、試料 3 を除けば、いずれも理論量にほぼ相当する値が得られており、各金属とも硫酸塩としてほぼ確実に回収されていることがわかる。また、困難な試験であるにもかかわらずバラツキが小さいことも驚異的であり、熟練した試験者によれば、古典的な分析法ながら、かなり信頼性の高い数値が得られることがわかる。ただし、試料 3 の場合、理論量に近い値は 1 施設において得られたのみであり、他の 3 施設では 0.43～0.66% とやや真値からのずれが認められたが、これは他の試料に比較して金属添加量が小さい (0.28% 相当) ことによるものと推察される。

ICP 法 (ICP-AES 法及び ICP-MS 法) によるナトリウム Na、カルシウム Ca 及びアルミニウム Al の回収率試験の結果は表 10 に示すとおり、ICP-AES 法で 97～106%、ICP-MS 法で 99

～114% の範囲内であり、強熱残分試験法での添加量に対して 1/10 の金属添加量であることを考慮すれば、いずれも良好な値であると考えられる。強熱残分試験で若干のバラツキが認められた試料 3 についても、添加回収率の平均値は 101～111% であり、良好な試験成績が得られている。

2. ICP 法による試料中の無機性不純物プロファイル

平成 15 年度における ICP 法による予備的な試験により、今回、試料として用いた乳糖中にはナトリウムほか、9種の無機性不純物が 0.2ppm 以上の濃度で混在していることが明らかとなった。今年度は、確認されたこれらの無機性不純物に対する回収率試験を実施するとともに、それらの含量評価を行うこととした。

2-1. 回収率試験

標準添加試料 Sm を用いて行った、ナトリウムほか 9種の無機性元素に対する回収率試験成績を表 11 に示した。硫黄を除く、いずれの無機性元素に対しても 96～102% の平均回収率が得られており、発光分析法 (ICP-AES) であるか質量分析法 (ICP-MS) であるかによる差異は認められなかった。硫黄の回収率は 90% と他に比べてやや低い値を示しているが、その詳細は定かでない。

2-2. 無機性不純物プロファイル

試料「乳糖」中に混在するナトリウムほか、9種の無機性元素に対する含量評価試験を行った結果を表 12 に示した。硫黄、シリコン及び鉄を除き、二つの方法、ICP-AES 法 ICP-MS 法、による試験成績に差異はなく、それぞれの元素含量はほぼ同一の値を示した。なお、ICP-MS 法において硫黄及びシリコンの測定が困難であったが、その原因として、試料 (乳糖) に多く含まれる炭素 (C) による多原子イオン (CO) のスペクトル干渉が大きいものと推察される。

表 12 の元素中、強熱残分試験の結果に影響を与えそうなナトリウム、カリウム及びカルシウムについて、それぞれの分析結果に基づいて硫酸塩 (K_2SO_4 , Ca_5O_4 及び Na_2SO_4) としての総量を概算すると約 400ppm (0.04%) となり、強熱残分試験の結果 0.04～0.06% (表 9) とほぼ同様であり、まったく異なる分析法であるにもかかわらず、乳糖中の無機性不純物の総量がそれぞれ正しく評価されているものと考えられる。

ICP 法 (ICP-AES 及び ICP-MS) による試料「乳糖」中の無機性不純物プロファイル分析を行った結果、ナトリウムほか9種の無機性不純物が 0.2ppm 以上の濃度で混在することが明らかとなった。また、20ppm 以上の濃度で混在する無機性元素はナトリウム、リン、硫黄、カリウム及びカルシウムの5種であった。このうち日局の強熱残分試験において灰

分として寄与し得る元素としてはナトリウム、カリウム及びカルシウムであり、ICP 法によるそれぞれの含量評価結果から、硫酸塩としての強熱残分量を推定すると約 400ppm (0.04%) となり、強熱残分試験の結果 (0.04~0.06%) とほぼ一致することが明らかとなった。

表5 金属標準液中のナトリウム、カルシウム及びアルミニウム濃度 (mg/mL)

元 素	金属標準液					
	1	2	3	4	5	6
Na	1.6223	---	---	1.1356	---	0.4867
Ca	---	1.4812	---	0.4444	1.0368	---
Al	---	---	0.7501	---	0.2250	0.5251

表6 ICP-AES/検量線用標準溶液の元素濃度

溶 液	ICP-AES 用標準溶液 (ppm)					
	S0	S1	S2	S3	S4	Sm*
K	0	1.0	2.0	5.0	10	5.0
P, S	0	0.5	1.0	2.5	5.0	2.5
Na, Al, Ca	0	0.2	0.4	1.0	2.0	1.0
Mg, Si, Fe	0	0.05	0.1	0.25	0.50	0.25
Y(内標準元素)	10	10	10	10	10	10

* 表中のすべての元素を含む標準添加試料溶液 (乳糖 16mg/mL)

表7-1 ICP-MS/検量線用標準溶液の元素濃度/装置 A

溶 液	ICP-MS 用標準溶液 (ppm)					
	S0	S1	S2	S3	S4	Sm*
K	0	0.2	0.4	1.0	2.0	1.0
Na, Si, Al, P, S, Ca	0	0.1	0.2	0.5	1.0	0.5
Mg, Fe	0	0.01	0.02	0.05	0.10	0.05
Be, Sc	10	10	10	10	10	10
Co(内標準元素)	20	20	20	20	20	20

* 表中のすべての元素を含む標準添加試料溶液 (乳糖 16mg/mL)

表7-2 ICP-MS/検量線用標準溶液の元素濃度/装置 B

溶 液	ICP-MS 用標準溶液 (ppm)				
	S0	S1	S2	S3	S4
Na, Si, Al ¹⁾ , P, S, Ca, K	0	0.1	0.2	0.5	1.0
Mg ²⁾ , Fe ²⁾	0	0.1	0.2	--	--
Be, Sc	10	10	10	10	10
Co(内標準元素)	20	20	20	20	20

1) 試料溶液の測定には S0 及び S1 のみを使用し、標準添加試料溶液の測定には S0~S4 のすべてを使用。

2) 試料溶液の測定には S0, S1 及び S3 のみを使用。

表 8-1 ICP-AES 法の測定条件

周波数	27 MHz
出力	0.8 Kw
冷却ガス流量	16 L/min
プラズマガス流量	0.6 L/min
キャリアガス流量	0.7 L/min
パージガス流量	3.5 L/min
試料吸い上げ量	1.0 mL/min (ペリスタリックポンプ使用)
トーチ	高塩用トーチ
チェンバ	サイクロンチェンバ
ネブライザ	同軸ネブライザ, ウォーターバブラ
観測高さ	11 mm

表 8-2 ICP-MS 法 (装置 A 及び装置 B) の測定条件

	装置 A	装置 B
周波数	27 MHz	27 MHz
出力	1.2 Kw	1.5 Kw
冷却ガス流量	7 L/min	—
補助ガス流量	—	1.0 L/min
キャリアガス流量	0.60 L/min	1.3 L/min
試料吸い上げ量	0.4 mL/min	0.1 rpm
トーチ	3 重管ミニトーチ (φ 1.5mm)	3 重管トーチ (φ 2.5mm)
チャンバ	冷却式スコット型	冷却式スコット型
ネブライザ	同軸ネブライザ	同軸ネブライザ
サンプリング深さ	2.5 mm	6 mm
サンプリンググインターフェース部	銅製	ニッケル製

表 9 強熱残分試験法による回収率試験成績¹⁾

項目	強熱残分量 ¹⁾					
	理論量 ²⁾	施設 A	施設 B	施設 C	施設 D	
試料	0	0.06±0.01	0.04±0.00	0.04±0.05	0.05±0.01	
標準	1	1.00	1.00±0.02	0.89±0.06	0.97±0.01	
2	1.01	1.05±0.02	1.02±0.03	0.90±0.08	1.00±0.02	
添加	3	0.28	0.43±0.06	0.27±0.20	0.66±0.19	0.44±0.04
4	1.00	0.99±0.04	1.01±0.03	0.83±0.05	1.04±0.02	
5	0.79	0.81±0.03	0.84±0.02	0.73±0.06	0.91±0.01	
6	0.50	0.57±0.02	0.59±0.02	0.48±0.08	0.60±0.01	

1) 繰り返し 3 回の試験成績の平均値及び標準偏差 (単位: %)

2) 3 種の金属 (Na, Ca 及び Al) 添加量から計算される硫酸塩 (Na₂SO₄, CaSO₄ 及び Al₂(SO₄)₃) としての理論回収率 (%)

表 10 ICP法 (ICP-AES 及び ICP-MS) による回収率試験 (%)

標準添加 試料	Na		Ca			Al		
	ICP-AES	ICP-MS		ICP-AES	ICP-MS		ICP-AES	ICP-MS
		装置 A	装置 B	装置 A	装置 B	装置 A	装置 B	
1	97±1	99±2	108±3					
2				102±0	101±4	109±6		
3							103±1	101±0 111±3
4	102±1	101±2	106±5	106±1	106±3	105±3		
5				103±2	105±1	111±4	103±2	102±1 114±4
6	106±1	100±1	113±4				103±2	100±1 115±4

表 11 ICP-AES 法及び ICP-MS 法による無機性元素の回収率試験成績

元素	ICP-AES 法 ¹⁾		ICP-MS 法 ²⁾	
	測定波長 (nm)	回収率 (%) ³⁾	測定質量数 (m/z)	回収率 (%) ³⁾
Na	589.592	99±0	23	99±1
Mg	279.553	101±1	25	100±2
Al	167.079	98±1	27	101±1
Si	251.612	96±0	28	97±2
P	178.287	102±0	31	98±1
S	180.731	90±1	---	---
K	766.491	99±1	39	100±2
Ca	393.366	102±0	43	101±2
Fe	259.940	101±0	54	100±2

1) 内標準元素：イットリウム Y (測定波長：371.029nm)

2) 内標準元素：コバルト Co (測定質量数：59)

3) 回収率 (%) は、いずれも繰り返し 3 回の平均値及び標準偏差を示す。

表 12 ICP 法による試料 (乳糖) 中の無機性不純物含量

元素	ICP-AES 法 ¹⁾	ICP-MS 法 ²⁾	
	(ppm) ³⁾	装置 A (ppm) ³⁾	装置 B (ppm) ³⁾
Na	22.8±0.1	23.4±0.1	25.1±0.2
Mg	3.1±0.0	3.1±0.1	3.1±0.0
Al	0.3±0.0	0.4±0.0	0.9±0.8
Si	0.9±0.0	---	---
P	62.1±0.5	58.1±0.4	55.2±0.2
S	54.6±0.5	---	62.5±6.9
K	119.7±0.9	119.6±0.2	115.9±1.6
Ca	24.5±0.1	25.2±0.4	24.6±1.6
Fe	0.3±0.0	0.3±0.1	---

1) 内標準元素：イットリウム Y (測定波長：371.029nm)

2) 内標準元素：コバルト Co (測定質量数：59)

3) 無機性不純物含量 (ppm) は、いずれも繰り返し 3 回の平均値及び標準偏差を示す。

C-3-3. ICP 法の日局一般試験法案の作成

無機性不純物のプロファイル分析のためには ICP 法が不可欠であり、重金属試験法又は強熱残分試験法では知りえない、個々の無機性不純物の含量評価が可能となる。これにより、無機性不純物の混入が懸念される原薬の製造及び品質管理をより合理的かつ科学的な手法に切り替えてゆくことができることから、ICP 法の日本薬局方一般試験法又は参考情報への早期収載が期待されている。

以下には、一般試験法としての「高周波誘導結合プラズマ分析法」(案)を示す。

高周波誘導結合プラズマ分析法 (案)

高周波誘導結合プラズマ分析法には、誘導結合プラズマ発光分析法 (ICP-AES) と誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) の二種類がある。

ICP-AES は、試料に含まれる被検元素を高周波プラズマにより気化励起し、得られる被検元素の原子スペクトル線の発光強度を測定することによって定量を、また、個々の元素に特有の原子スペクトル線を検出し、その波長を比較することによって定性を行う方法である。

一方、ICP-MS は、試料に含まれる被検元素を高周波プラズマによりイオン化し、生成したイオンを質量分析計に導入し、被検元素の質量/電荷数 (m/z) の強度 (イオンカウント数) を測定することによって定量を、また、個々の元素に特有の質量/電荷数を検出し、その質量/電荷数を比較することによって定性を行う方法である。

装 置

通例、ICP-AES 及び ICP-MS は、図 1 に示すとおり、試料導入部、プラズマ部、分離検出部、データ処理部及び制御システム部から構成される。

試料導入部は、発光部またはイオン化部に試料を導入するための部分で、ネブライザ、

スプレーチャンバ及びドレイントラップから構成され、ペリスタルティックポンプを併用することもある。

プラズマ部は、試料中の被検元素を励起させ、原子化あるいはイオン化させるためのトーチ及び誘導コイル、誘導コイルに電気エネルギーを供給し制御する電源回路及び制御回路からなり、付属として、ガス供給部や冷却装置を含む。トーチは三重管からなり、中心の管から試料が導入される。通例、プラズマを形成するためのガスにはアルゴンを用いる。

分離検出部は、ICP-AES と ICP-MS で方式が異なる。ICP-AES は、プラズマ部から放射された光を効率よく分光器に導く集光系、スペクトル線を分離する分光器及び入射された光をその強度に応じた電気信号に変換する検出器から構成される。一方、ICP-MS は、大気圧下のプラズマ中で生成したイオンを質量分析計へ導くためのインターフェイス、入射されたイオンを電場・磁場の電磁場作用を利用して質量ごとに時間的・空間的に分離する質量分析計及び分離されたイオンを検出し、読み取り可能な信号に変換する検出器から構成される。

データ処理部は、測定に必要な信号を出力する部分であり、データ処理を行い、検量線、測定結果などを表示する。表示には CRT、プリンタなどを使用する。

制御システム部は、最適な条件下で装置を使用するために、ガス流量、トーチ測光位置、プラズマ出力など、装置の各部の動作を制御する部分である。

その他、試料導入部の付属装置として、オートサンブラ、超音波ネブライザ、水素化物発生装置、フローインジェクション装置、電気加熱気化導入装置、レーザーアブレーション装置、マトリックス分離カラム装置などがある。

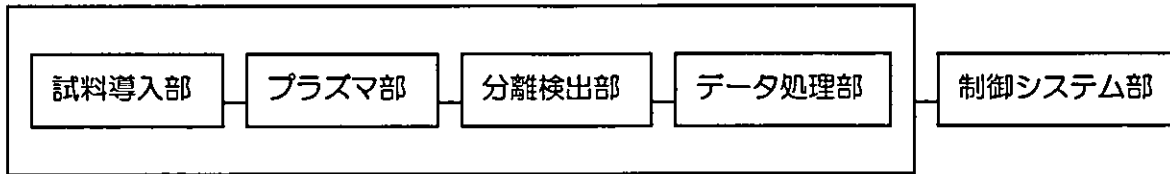


図1 高周波誘導結合プラズマ分析装置の構成

試料溶液の調製

試料溶液の調製は、通例、次のいずれかの方法による。

(1) 直接法

試料を水、薄めた硝酸又は薄めた塩酸などの溶液で、希釈あるいは溶解し、試料溶液とする。

(2) 分解法

試料を乾式分解、湿式分解などで分解させた後、水、薄めた硝酸、薄めた塩酸などの溶液に溶かし、試料溶液とする。

(3) 有機溶媒法

試料をジメチルスルホキシドなどの不燃性の有機溶媒に溶かし、試料溶液とする。

操作法

装置を動作させ、プラズマを点灯させた後、15～30分間の暖気運転を実施し、装置が安定に作動することを確認後、以下の校正を行う。ICP-AESでは、アルゴンの発光線、水銀ランプからの発光線または短・中・長波長の元素を含んだ調整用溶液を用いて被検元素の波長と分光器の波長を一致させる。ICP-MSでは、低・中・高質量の元素を含んだ調整用溶液を用いて3質量数程度を同時にモニターしながら被検元素の質量数と質量分離部の質量軸を一致さ

せる。校正終了後、試料溶液及び標準溶液を導入し、適当な発光スペクトル線の発光強度または適当な質量/電荷数の強度を測定する。

なお、測定に際しては、ICP-AESでは、高周波出力、キャリアガス流量、測光高さを調整し、ICP-MSでは、イオン化部及びイオンレンズ部のパラメータを調整し、測定条件の最適化を行う。さらに、ICP-AESでは、他の元

素の発光線または分子バンドによる分光干渉、試料溶液と標準溶液の物理的性質の違いにより生じる物理干渉、試料溶液中に高濃度で共存する元素によるイオン化干渉を考慮する必要がある。一方、ICP-MSでは、同重体イオン、多原子イオン、二価イオンなどによるスペクトル干渉のほか、ICP-AESと同様、物理干渉、イオン化干渉なども考慮する必要がある。

定性

ICP-AESの場合は、試料の発光スペクトル中から検出される各元素に特有の原子スペクトル線の有無を空試験と比較することにより行う。このとき、複数の原子スペクトル線を比較するか、標準溶液から得た各元素に特有の原子スペクトル線と比較することにより、より確度の高い同定が可能となる。

ICP-MSの場合は、試料の質量スペクトル中から検出される各元素に特有の質量/電荷数の有無を空試験と比較することにより行う。このとき、複数の質量/電荷数を比較するか、標準溶液から得た各元素に特有の質量/電荷数と比較することにより、より確度の高い同定が可能となる。

定量

通例、次のいずれかの方法による。なお、定量に際しては、干渉及びバックグラウンドを考慮し、ICP-AESでは、必要に応じてバックグラウンド補正を実施する。

(1) 検量線法

被検元素につき、3種以上の濃度が異なる検量線用標準溶液を調製する。この検量線用標準溶液及び検量線用ブランク溶液を用い、特有の原子スペクトル線の発光強度または特有の質量/電荷数の強度(イオンカウント数)

と濃度から検量線を作成する。次に測定可能な濃度範囲に調製した試料溶液の発光強度又は質量／電荷数強度を測定し、作成した検量線から被検元素量（濃度）を求める。

(2) 標準添加法

同量の試料溶液 4 個以上をとり、標準被検元素を添加しないもの 1 種類と標準被検元素をそれぞれ異なる濃度で添加したもの 3 種類以上の標準溶液を調製する。それぞれの液を用い、特有の原子スペクトル線の発光強度又は特有の質量／電荷数の強度（イオンカウント数）と濃度との回帰線を作成し、横軸（濃度）の切片から被検元素濃度を求める。ただし、この方法は、(1) による検量線が原点を通る直線の場合にのみ適用できる。

(3) 内標準法

内標準元素の一定量に対し、標準被検元素をそれぞれ異なる濃度で加えた検量線作成用標準溶液を調製する。この検量線用標準溶液及び同一濃度の内標準元素を添加した検量線用ブランク溶液を用い、内標準元素に対する特有の原子スペクトル線の発光強度比又は特有の質量／電荷数の強度（イオンカウント数）比と濃度から検量線を作成する。次に、あらかじめ標準溶液と同量の内標準元素を加えた試料溶液の発光強度比または質量／電荷数の強度比を測定し、作成した検量線から被検元素量（濃度）を求める。

注意：試験に用いる試薬、試液及びガスは測定妨げとならないものを用いる。また、試料溶液を調製する際には、試験者の手指または被服との接触、大気浮遊粒子、使用容器など外部からの汚染などに注意する。

C-4. 近赤外分光光度法について

新しい製造・品質管理技術として PAT (Process Analytical Control) が注目されているが、そこで用いられる代表的な分析技術として近赤外分光法 (NIR) がある。この分析法が原薬の製造及び品質管理の中で広く活用されてゆくためには、近赤外分光法が日局一般試験法又は参考情報として導入される必要があ

る。欧州薬局方 (EP5) は、近赤外分光法を既に一般試験法として採用していることから、日局がこれを一般試験法又は参考情報として導入するにあたり、EP の一般試験法 2.2.40 NEAR-INFRARED SPECTROPHOTOMETRY が参考となるはずであり、まずは EP 5 の翻訳版を作成することとした。

以下に EP 5 2.2.40 “NEAR-INFRARED SPECTROPHOTOMETRY” (別紙 4) の日本語訳を掲載する。

近赤外分光光度法 (EP^{5th})

近赤外 (NIR) 分光光度法は薬剤分析において幅広く様々な用途を持つ方法である。NIR のスペクトル域は約 780nm から約 2,500nm (約 12,800cm⁻¹ から約 4,000cm⁻¹) にわたる。いくつかのケースでは、最も有益な情報が約 1,700nm から約 2,500nm (約 6,000cm⁻¹ から約 4,000cm⁻¹) のスペクトル域で見られる。NIR スペクトルは、主に C-H、N-H、O-H、S-H の倍数共鳴と基本振動モードの組み合わせからなる。適切なケモメトリックスアルゴリズムによって情報を抽出すれば、このスペクトルは非常に情報量の多い特性を示す。NIR バンドは、その、もととなる基本的中間 IR 振動よりもはるかに弱い。NIR 域におけるモル吸光係数は低いため、その放射光は一般に固体を含めた物質中に数ミリ侵入する。さらに、ガラスなどの多くの物質はこの領域では比較的透明である。

測定は、標準サンプリングおよび試験手順に加え、*in situ* の試料に対し直接行うことができる。定性、定量の双方の化学的情報と物理的情報が NIR スペクトルから得られる。しかし、試験対象の物質で得られたスペクトルを、赤外吸収分光光度計で用いられるような、化学的基準物質の基準スペクトルと直接比較することは適切ではない。データについて、適切にバリデートされた数学的処理を行うことが必要となる。

NIR 分光光度法には、化学分析と物理分析の双方で幅広い多様な用途がある。たとえば

以下に挙げるようなものがある。

化学分析

- 活性物質、賦形剤、剤形、製造中間体、化学原料、包装材の同定
- 活性物質と賦形剤の定量、ヒドロキシル価、ヨウ素価、酸価の測定、含水量の測定、ヒドロキシル化の程度の測定、溶剤含量の管理
- 工程管理

物理分析

- 結晶性形状と結晶化度、多形、偽多形、粒径
- 溶解挙動、壊変パターン、硬度
- 膜特性の検査
- 工程管理、たとえば混合や顆粒化のモニタリングなど

NIR 領域の測定は、以下に記すような多くの化学的、物理的要因に影響される。結果の再現性と妥当性はこれらの要因の管理に左右され、測定値は、通常は定義されたキャリブレーションモデルについてのみ妥当である。

装置

NIR 分光法は、約 780nm から約 2,500nm (約 $12,800\text{cm}^{-1}$ から約 $4,000\text{cm}^{-1}$) の領域のスペクトルを記録するのに用いられる。すべての NIR 測定は、光を試料に通し、あるいは試料内に入れ、出てきた (透過、散乱、反射) 光線の減衰を測定することに基づく。NIR 領域の測定用の分光光度計は、適切な光源、モノクロメータもしくは干渉計からなる。よく用いられるモノクロメータとして、音響光学変調フィルター (AOTF)、回折格子、プリズムがある。クォーツやタングステンランプなどの高強度光源が用いられる。タングステンランプの光源は高度に安定化させることができる。このため、多くの NIR 機器は単光束方式の設計になっている。シリコン、硫化鉛、ヒ化インジウム、インジウムガリウムヒ化物、水銀カドミウムテルライド (MCT) および重水素化硫酸トリグリシンが一般に検出剤として用いられる。従来型のキューベット試料ホルダー、光ファイバプローブ、透過ディップ

セル、回転試料ホルダー、横断試料ホルダーがよく用いられるサンプリング装置である。その選択にあたっては、分析する試料の種類に対するサンプリングシステムの適性に特に注意を払い、目的とする用途に基づいて行う。適切なデータ加工および評価ユニットは一般にシステムの一部である。

測定法

透過モード. 透過率 (T) とは、放射線が試料を通り抜ける際の、任意の波長の線強度の低下についての指標である。試料は光源と検出器の間の光線中に置く。この配置は多くの従来型分光光度計 (分光法) と似ており、結果は透過率 (T) 及び/又は吸収度 (A) によって直接表すことができる。

$$T = I/I_0$$

I_0 = 入射光の強度

I = 透過光の強度

$$A = -\log_{10} T = \log_{10} (1/T) = \log_{10} (I_0/I)$$

拡散反射モード. 拡散反射モードでは、試料 (I) から反射した光の強度とバックグラウンドあるいは基準反射面 (I_r) との比率の指標である反射率 (R) が得られる。NIR 光は試料にかなりの距離侵入し、そこで試料中に存在する検体種の振動結合と倍音共鳴により吸収される。非吸収光は試料に反射して検出器に戻る。NIR 反射率スペクトルは、一般に、波長あるいは波数に対し、 $(1/R)$ の対数を計算し、プロットすることにより得られる。

$$R = I/I_r$$

I = 試料から拡散反射する光線強度

I_r = バックグラウンドあるいは基準反射面から反射した光線強度

$$A_R = \log_{10} (1/R) = \log_{10} (I_r/I)$$

透過反射モード. このモードは透過率と反射率の組み合わせである。透過反射率 (T') を測定する場合、鏡か拡散反射面を用いて、試料を通して透過する光を再び反射させ、パス長