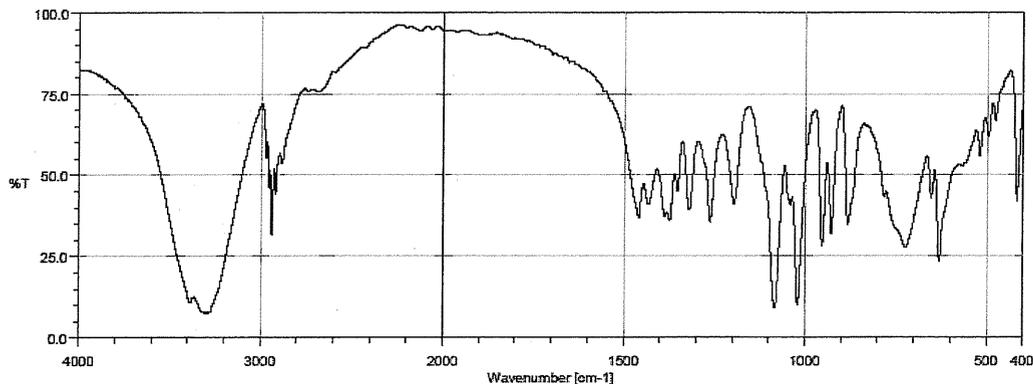
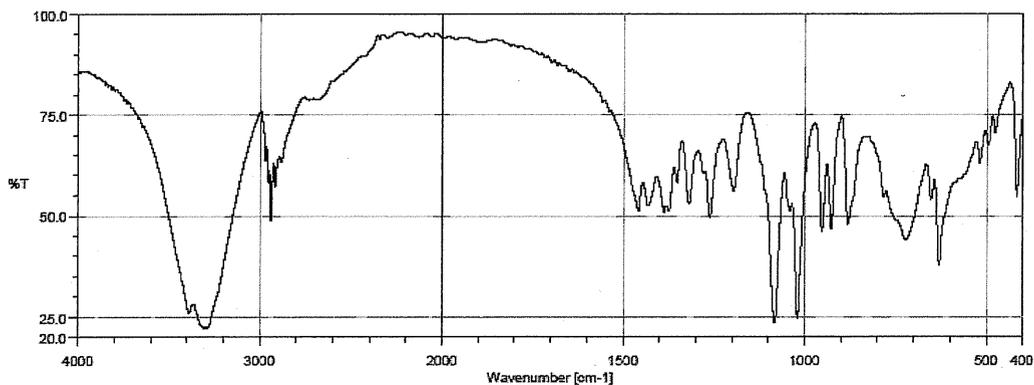


Attachment 5



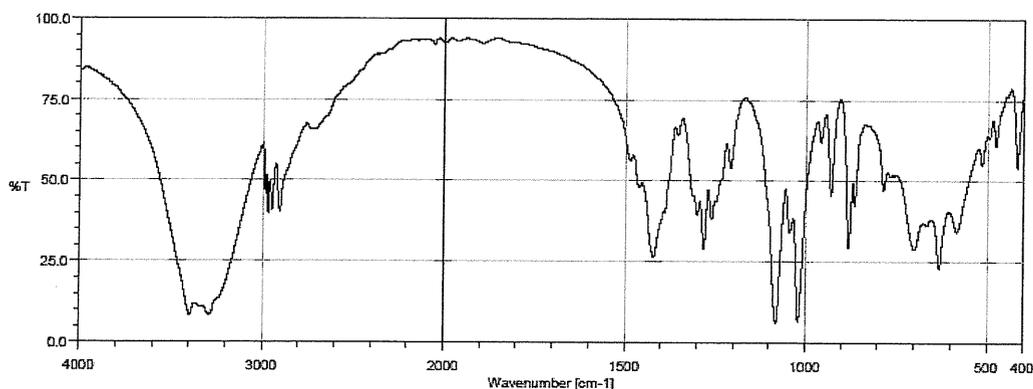
【コメント情報】	【測定情報】
試料名 β 形, recrystallized	機種名 FT/IR-6300typeA
コメント Heat at 100°C for 1hr, then dry in vacuum	シリアル番号 A004061024
測定者	測定日時 2012/02/17 18:36
所属 国立医薬品食品衛生研究所	光源 輝煌光源
会社	検出器 TGS
	積算回数 64
【データ情報】	分解 4 cm ⁻¹
作成日時 2012/02/17 18:36	ゼロファイリング On
データタイプ 等間隔データ	アポダイゼーション Cosine
横軸 Wavenumber [cm ⁻¹]	ゲイン Auto (2)
縦軸 %T	アパーチャ Auto (7.1 mm)
スタート 399.193 cm ⁻¹	スキャンスピード Auto (2 mm/sec)
エンド 4000.8 cm ⁻¹	フィルタ Auto (10000 Hz)
データ間隔 0.964233 cm ⁻¹	
データ数 3738	

Attachment 6



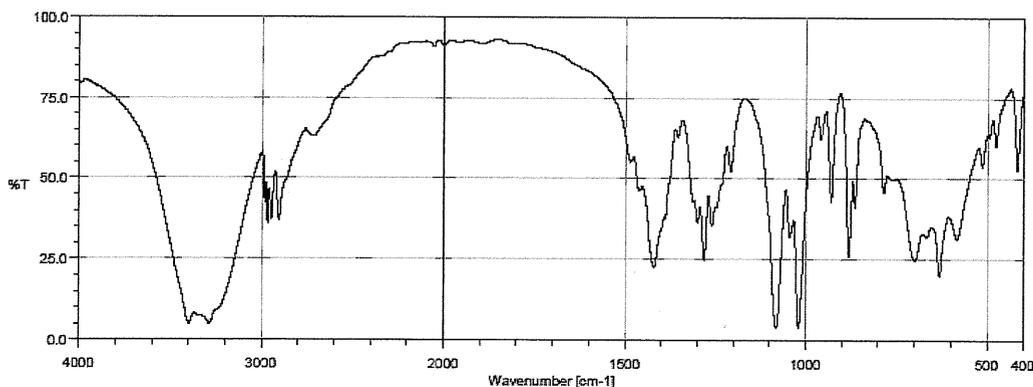
【コメント情報】	【測定情報】
試料名 α 形, recrystallized	機種名 FT/IR-6300typeA
コメント Heat at 100°C for 1hr, then dry in vacuum	シリアル番号 A004061024
測定者	測定日時 2012/02/17 20:04
所属 国立医薬品食品衛生研究所	光源 輝煌光源
会社	検出器 TGS
	積算回数 64
【データ情報】	分解 4 cm ⁻¹
作成日時 2012/02/17 20:07	ゼロファイリング On
データタイプ 等間隔データ	アポダイゼーション Cosine
横軸 Wavenumber [cm ⁻¹]	ゲイン Auto (2)
縦軸 %T	アパーチャ Auto (7.1 mm)
スタート 399.193 cm ⁻¹	スキャンスピード Auto (2 mm/sec)
エンド 4000.8 cm ⁻¹	フィルタ Auto (10000 Hz)
データ間隔 0.964233 cm ⁻¹	
データ数 3738	

Attachment 7



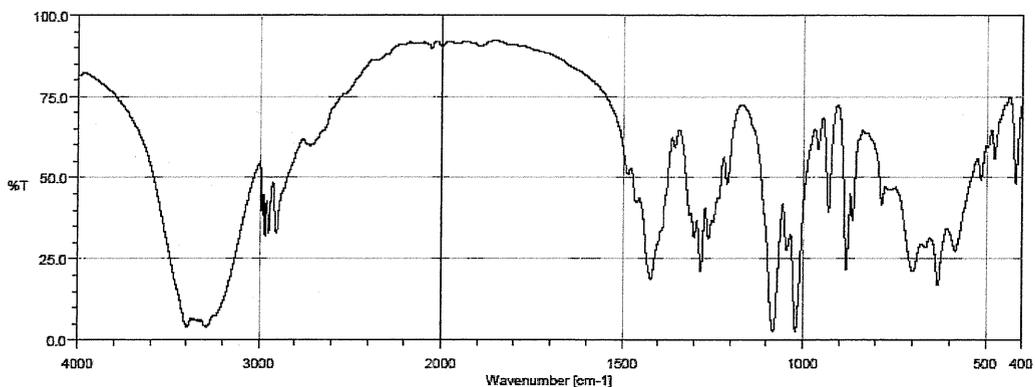
[コメント情報]	β形, recrystallized Dry in vacuum in an oven at 100°C	[測定情報]	FT/IR-6300typeA
試料名	120117-3(-CO2).jws	機種名	A004061024
コメント		シリアル番号	
測定者		測定日時	2012/01/17 16:52
所属	国立医薬品食品衛生研究所	光源	標準光源
会社		検出器	TGS
		検算回数	64
[データ情報]		分解	4 cm ⁻¹
作成日時	2012/01/18 12:40	ゼロフライング	On
データタイプ	等間隔データ	アポダイゼーション	Cosine
横軸	Wavenumber [cm ⁻¹]	ゲイン	Auto (2)
縦軸	%T	アパーチャ	Auto (7.1 mm)
スタート	399.193 cm ⁻¹	スキャンスピード	Auto (2 mm/sec)
エンド	4000.6 cm ⁻¹	フィルタ	Auto (10000 Hz)
データ間隔	0.964233 cm ⁻¹		
データ数	3738		

Attachment 8



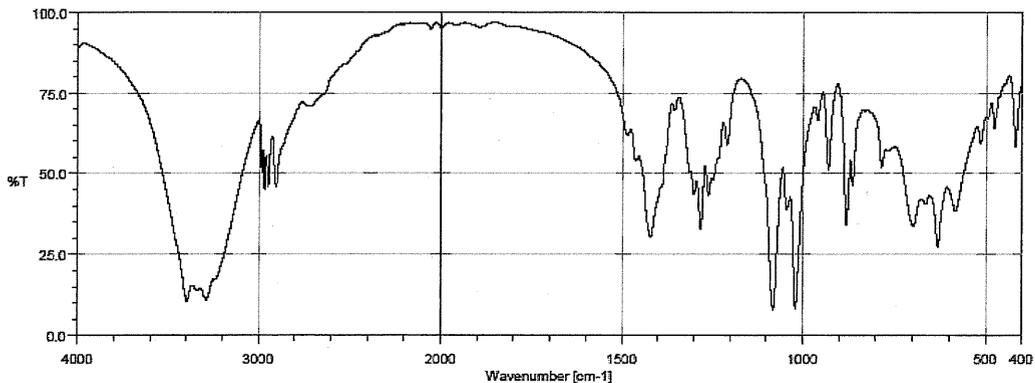
[コメント情報]	β形, recrystallized Dry in vacuum in an oven at 100°C	[測定情報]	FT/IR-6300typeA
試料名	120117-4(-CO2).jws	機種名	A004061024
コメント		シリアル番号	
測定者		測定日時	2012/01/17 17:30
所属	国立医薬品食品衛生研究所	光源	標準光源
会社		検出器	TGS
		検算回数	64
[データ情報]		分解	4 cm ⁻¹
作成日時	2012/01/17 20:24	ゼロフライング	On
データタイプ	等間隔データ	アポダイゼーション	Cosine
横軸	Wavenumber [cm ⁻¹]	ゲイン	Auto (2)
縦軸	%T	アパーチャ	Auto (7.1 mm)
スタート	399.193 cm ⁻¹	スキャンスピード	Auto (2 mm/sec)
エンド	4000.6 cm ⁻¹	フィルタ	Auto (10000 Hz)
データ間隔	0.964233 cm ⁻¹		
データ数	3738		

Attachment 9



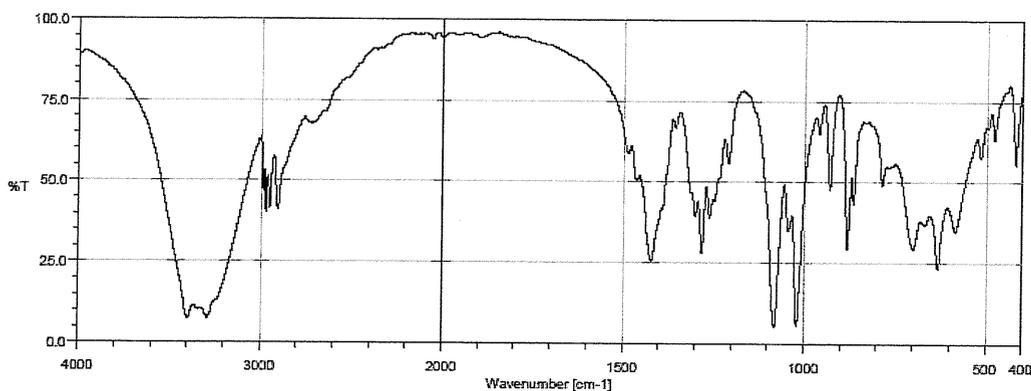
【コメント情報】	δ形, recrystallized Dry in vacuum in an oven at 100°C 120117-2(-CO2).jws 測定者 所属 会社 国立医薬品食品衛生研究所	【測定情報】	機種名 FT/IR-6300typeA シリアル番号 A804061024 測定日時 2012/01/17 16:31 光源 輝棒光源 検出器 TGS 積算回数 64 分解 4 cm ⁻¹ ゼロファイリング On アポダイゼーション Cosine ゲイン Auto (2) アパーチャ Auto (7.1 mm) スキャンスピード Auto (2 mm/sec) フィルタ Auto (10000 Hz)
【データ情報】	作成日時 2012/01/18 12:37 データタイプ 等間隔データ 横軸 Wavenumber [cm ⁻¹] 縦軸 %T スタート 399.193 cm ⁻¹ エンド 4000.6 cm ⁻¹ データ間隔 0.964233 cm ⁻¹ データ数 3738		

Attachment 10



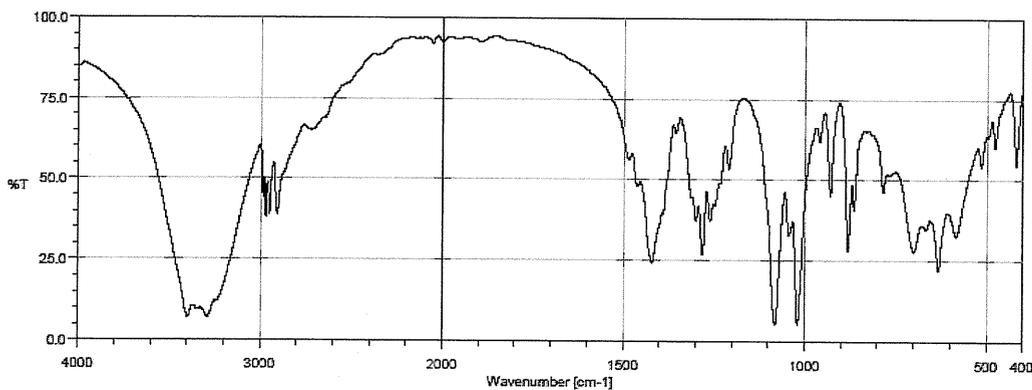
【コメント情報】	α形, recrystallized by JP method 120117-6.jws (1/15-1/17, 105°C4hr) 測定者 所属 会社 国立医薬品食品衛生研究所	【測定情報】	機種名 FT/IR-6300typeA シリアル番号 A804061024 測定日時 2012/01/17 18:58 光源 輝棒光源 検出器 TGS 積算回数 64 分解 4 cm ⁻¹ ゼロファイリング On アポダイゼーション Cosine ゲイン Auto (2) アパーチャ Auto (7.1 mm) スキャンスピード Auto (2 mm/sec) フィルタ Auto (10000 Hz)
【データ情報】	作成日時 2012/01/17 20:00 データタイプ 等間隔データ 横軸 Wavenumber [cm ⁻¹] 縦軸 %T スタート 399.193 cm ⁻¹ エンド 4000.6 cm ⁻¹ データ間隔 0.964233 cm ⁻¹ データ数 3738		

Attachment 11



[コメント情報]	[測定情報]
試料名 β 形, recrystallized by JP method	機種名 FT/IR-6300typeA
コメント 120117-6_ws (1/15-1/17, 105°C4hr)	シリアル番号 A004061024
測定者	64
所属 所属会社 国立医薬品食品衛生研究所	測定日時 2012/01/17 18:34
	光源 輝度光源
[データ情報]	検出器 TGS
作成日時 2012/01/17 18:35	積算回数 64
データタイプ 等間隔データ	分解 4 cm ⁻¹
検軸 Wavenumber [cm ⁻¹]	ゼロフリンジ On
%T	アポダイゼーション Cosine
スタート 399.193 cm ⁻¹	ゲイン Auto (2)
エンド 4000.6 cm ⁻¹	スキャナー Auto (7.1 mm)
データ間隔 0.984233 cm ⁻¹	スキャンスピード Auto (2 mm/sec)
データ数 3738	フィルタ Auto (10000 Hz)

Attachment 12



[コメント情報]	[測定情報]
試料名 δ 形, recrystallized by JP method	機種名 FT/IR-6300typeA
コメント 120117-7_ws (1/15-1/17, 105°C4hr)	シリアル番号 A004061024
測定者	64
所属 所属会社 国立医薬品食品衛生研究所	測定日時 2012/01/17 18:17
	光源 輝度光源
[データ情報]	検出器 TGS
作成日時 2012/01/17 18:19	積算回数 64
データタイプ 等間隔データ	分解 4 cm ⁻¹
検軸 Wavenumber [cm ⁻¹]	ゼロフリンジ On
%T	アポダイゼーション Cosine
スタート 399.193 cm ⁻¹	ゲイン Auto (2)
エンド 4000.6 cm ⁻¹	スキャナー Auto (7.1 mm)
データ間隔 0.984233 cm ⁻¹	スキャンスピード Auto (2 mm/sec)
データ数 3738	フィルタ Auto (10000 Hz)

厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）
医薬品の製造・品質管理の高度化と国際化に対応した日本薬局方の改正のための研究
平成 23 年度 研究分担報告書

理化学試験法の改正に関する研究

研究分担者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部

研究要旨

現在の第 16 改正日本薬局方では、元素の分析法として、原子吸光光度法が一般試験法に、誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES）が参考情報に記載されている。しかし、USP や EP では既に元素の分析法として誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）が記載されており、JIS にも高周波プラズマ質量分析通則として、ICP-MS 及び同様の測定原理を有する分析法が記載されている。

ICP-MS は、その高感度性や操作の簡便性から、今後、医薬品各条の確認試験や純度試験に多用されることが期待され、国際調和が求められる分析法であると考えられる。そこで本研究では、ICP-MS を JP16 局第一追補の一般試験法に記載するために必要な装置要件、測定に際して求められる装置の最適化条件などを、USP、EP 及び JIS と比較し、考察をした。

研究協力者

小椋康光 昭和薬科大学薬学部

A. 研究目的

誘導結合プラズマ発光分光分析法（ICP-AES）及び誘導結合プラズマ質量分析法（ICP-MS）は、誘導結合プラズマ（ICP：Inductively Coupled Plasma）を励起源又はイオン源として利用する元素分析法である。ICP は、高周波誘導結合法により得られるアルゴンプラズマの高温の熱エネルギーを有する励起源である。このプラズマ中に試料溶液を噴霧導入すると、試料溶液中に含有される原子が励起され、このとき生じる原子発光スペクトルの波長及び強度を測定して、元素の同定や定量分析を行う方法を ICP 発光分光分析法という。ICP は良い励起源であると同時に良いイオン化源でもあることから、検出器として質量分析計を用い、ICP によりイオン化された元素を m/z 値ごとに分離してイオンのピーク強度を測定することにより、定性分析及び定量分析を行う方法を ICP 質量分析法という。

ICP-AES 及び ICPMS は、原薬又は製剤中の無機不純物又は共存元素に対する特異的な微量分析法として優れており、アルカリ・アルカリ土類金属、重金属類だけでなく、医薬

品の安全性を確保するために適切な管理が必要とされる多くの元素の定性・定量分析が可能である。また、多数の元素の同時分析が可能なることから、無機元素のプロファイル分析を行ない、およその濃度を知ることにより、原薬などの品質確保を図ることができる。

このような利点から、JP16 局では無機元素の分析として原子吸光光度法に加え、ICP-AES を参考情報として加えた。しかし、その後、医薬品の金属の規制を、重金属としてではなく個別金属の規制として、国際的に調和を進めることとなり、ICHQ3D としてトピック化され、2 年に渡って国際会議が持たれてきた。ICP-MS は ICP-AES に比べ、さらに高感度であること、同位体希釈法といった試料中のマトリクスによる妨害を回避した測定が可能であることなどから、ICP-AES とともに USP 及び EP では既に記載されている。そこで、局方の国際整合の観点から、ICP-MS を加えて、ICP-AES とともに一般試験法化することが望まれた。そのような状況の中で、本研究では、多様な装置構成や分析条件の設定が可能な ICP-MS について、JP16 局第一追補に ICP-MS を一般試験法に記載するために必要な装置要件、測定に際して求められる装置の最適化条件などを、USP、EP 及び JIS と比較し、考察した。

なお、最終的には一般試験法 2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法として収載された(添付文書)。

B. 試験方法

分析結果に大きな影響を及ぼすと想定される ICP-MS に関する以下の項目について、JP16 局第一追補収載案(以下、JP)、USP、EP 及び JIS の間で比較した。以下の 1)~5) は装置構成要件を、6)~11) については装置の最適化や分析条件に関する項目を挙げた。

<比較検討項目>

1. ICP-AES との併記について
2. 試料導入部構成
3. hyphenation
4. 質量分離部構成
5. コリジョン・リアクションセルの収載
6. 2価イオン生成比
7. 酸化物イオン生成比
8. 分析上必要とする感度
9. 分析上必要とする直線性
10. 分析上必要とする再現性
11. 分析に用いるべき水

C. 結果及び考察

各試験法における比較結果を Table 1 にまとめた。

C-1. ICP-AES との併記について

ICP-MS はイオン化源として、ICP-AES と同様に誘導結合プラズマを用いる点で、装置の試料導入部からプラズマに至る部分までほぼ同様の装置構成となっている。そのため、ICP-MS と ICP-AES を併記している試験法もある。

USP においては、Plasma spectrochemistry という項目を立てており、ICP-MS は ICP-AES と併記されている。特に試料調製、試料導入、標準液調製及びプラズマ生成の原理については、ICP-AES 及び ICP-MS に共通する項目として記載されている。また EP については、別項目としてあるものの ICP の基本原理は ICP-AES を参照するように ICP-MS の項目に記載がある。一方、JIS では高周波プラズマ質量分析通則という項目立てにな

っており、分光光度法を測定原理とする ICP-AES とは分離されている。しかし、ICP-MS ではイオン源となるプラズマにアルゴンプラズマを用いるが、窒素をプラズマ源とするマイクロ波誘導プラズマ質量分析装置(MIP-MS)についても記載がある。

JP では、既に参考情報として ICP-AES が収載されていたことから、ICP-AES の記述に ICP-MS に必要な内容を付記することにより、両法の比較や移行が容易になるように ICP-AES と ICP-MS を同一項目内に記載した。また JIS に記載のある MIP については、現状では装置そのものが余り普及していないことに鑑み、記載はしなかった。

C-2. 試料導入部構成

USP では代表的な試料導入方法であるペリスタルティックポンプや負圧吸引による導入方法について記載がある。ネブライザーの種類についても、同軸型やクロスフロー型が取上げられている。さらに特殊な導入方法とも言える超音波ネブライザーや高効率直接導入型ネブライザー(DIHEN)についての記載も認められる。EP については、ペリスタルティックポンプを用いた方法が記載されているに留まっている。JIS については、USP で取上げられているよりもさらに詳細な方法が記述されている。水素化物発生装置や電気加熱による導入なども取上げられている。

JP においては、試料導入方法には多彩な方法が存在すること、測定対象とする元素によって適切な導入方法が異なることなどから、特定の試料導入方法を取上げることなく、多様な手法が利用できるような記載とした。

C-3. hyphenation

hyphenation とは、ICP-MS の試料導入部の前に、適切な試料の分離装置を結合させ、試料を化学形態、例えば分子量、電荷あるいは酸化還元状態などに基つき分離した後、ICP-MS により元素特異的に検出するいわゆる speciation のことである。分離装置と ICP-MS という独立した2つの機器を結合させるという意味で hyphenation という語が用いられている。

USP では、ICP-MS に結合可能な分離手段として、ガスクロマトグラフィー(GC)、液

体クロマトグラフィー (LC) 及びレーザーアブレーション (LA) を挙げている。EP については、hyphenation の記載は無い。JIS においては、LC、LA の他にキャピラリー電気泳動 (CE) を挙げている。

JP においては、hyphenation あるいは speciation に関しては、手法として必ずしも確立したものがある訳ではないということ を考慮し、記載はしていない。しかし、ヒ素をはじめとする類金属元素の毒性は、化学形態に著しく依存していることが知られているため、今後 JP においても speciation に関して記述が必要になるかもしれない。

C-4. 質量分離部構成

USP においては、最も汎用されている四重極型に加え、飛行時間型及び高分解能の磁場二重収束型の記載がある。EP においては、四重極型及び磁場二重収束型の記載がある。JIS においては、四重極型、飛行時間型、磁場二重収束型に加えて、三次元四重極型 (イオントラップ型) の記載がみられる。

JP においては、四重極型以外の ICP-MS は極めて特殊でまれな使用に限定されること、新たに開発される ICP-MS はほぼ四重極型に限られることから、四重極型のみの記載とした。

C-5. コリジョン・リアクションセルの収載

四重極型の ICP-MS の最大の短所は、分子イオンや同重体イオンの干渉を受けることである。特に鉄、ヒ素、セレン、などの金属の測定には、プラズマ源であるアルゴンに起因する大きな干渉が生じる。この干渉を回避するため、現行の ICP-MS にはコリジョン・リアクションセル (CRC) といわれる干渉回避装置が搭載されている。

USP 及び JIS では CRC の記載があるが、EP では記載が無い。JP では汎用型の四重極型 ICP-MS を使用することを想定しているため、CRC の記載を加えた。

C-6. 2価イオン生成比

2価イオン生成比は、次項の酸化物イオン生成比とともに、測定対象イオンの感度低下を評価する指標である。2価イオン生成比は、Ce などを含む溶液を測定した際に、測定対

象イオンである m/z 140 に検出される Ce^+ に対して、 m/z 70 に検出される Ce^{2+} のカウント比で表わされる。すなわち、本来 Ce^+ として検出されるべきイオンがプラズマ内で Ce^{2+} となる比率の限界を規定する指標である。

USP では特に数値を規定していないが、EP では試験用液として Ce あるいは Ba 溶液を用いた時に 3%以下、JIS では Ce 溶液で 5%以下、Ba 溶液で 10%以下と規定している。JP では、確認試験や純度試験を行うに必要な値として、Ce 溶液を用いた時に 0.05 以下と規定した。

C-7. 酸化物イオン生成比

前項同様に測定対象イオンの感度低下を防ぐ指標となる。Ce 溶液を用いた時に m/z 140 の Ce^+ に対して、 m/z 156 で検出される $^{140}Ce^{16}O^+$ の生成比で表わす。

USP では規定はないが、EP では Ce あるいは Ba 溶液を用いた場合、2%以下、JIS では Ce 溶液で 3%以下、Ba 溶液で 0.5%以下と規定している。JP では、確認試験や純度試験を行うに必要な値として、Ce 溶液を用いた時に 0.03 以下と規定した。

C-8. 分析上必要とする感度

感度は、規定濃度の標準溶液を導入した時に得られるカウント数のことであるが、測定条件によりイオンの積算時間が異なることを考慮し、JIS や JP では、1秒あたりのカウント数で規定している。JIS では $1\ \mu\text{g/L}$ の溶液を測定した際に、四重極型の ICP-MS では $5 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ cps (counts per second)、二重収束型の ICP-MS では $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ cps と規定している。JP では、測定対象となる元素毎にイオン化効率など感度に与える影響が異なることから、 $1\ \mu\text{g/L}$ の溶液を測定した際に、数万 cps と規定した。USP では規定はなく、EP では to obtain the highest possible number of count と規定されている。

C-9. 分析上必要とする直線性

各試験法では、標準溶液を用いて検量線を作成した時の直線性を相関係数で規定している。USP では 0.99 以上、EP ではブランクを含め 5 点の標準溶液で作成した際に 0.99 以上と規定している。JIS では規定はない。

JP では、定量分析を実施する際には、0.99 以上であることを規定している。

C-10. 分析上必要とする再現性

USP においては、適当な間隔を置いて測定した再定量用標準液の測定値が、単一の元素の分析であり、かつ標準液の濃度が 1 ng/mL 以上である場合は± 10%未満、複数の元素の同時分析または標準液の濃度が 1 ng/mL 未満の場合は± 20%未満と規定されている。EP では定量分析の場合は 3%以下、純度分析の場合は 5%以下と規定している。JIS には相当する規定が通則の中には示されていない。

JP では、最低濃度の検量線用標準液を 6 回測定して、相対標準偏差が、定量分析の場合は 3%以下、純度分析の場合は 5%以下と規定した。

C-11. 分析に用いるべき水

USP では、18MΩ 以上であり、この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておくことと規定されている。EP では ICP-MS の項に水に関する記載は無い。JIS では、JIS K0557 に規定する A3 または A4 であり、この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておくことと規定されている。

JP では、水は、ICP 分析用水を用いるとし、なお、その水に含まれる不純物が分析対象元素に干渉しないことを確認しておく必要がある。ここで、ICP 分析用水とは、電解質及びコロイド状の無機物並びに有機物を含まず、その導電率が $1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ (25℃) 以下の水とすると記載した。

D. 結論

て

E. 健康危険情報

該当する情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 四方田千佳子, 一般試験法の改正・理化学試験法, 薬局, 62, 58-64(2011)
- 2) Y. Anan, S. Tanabe and Y. Ogra: Comparison of selenoneine found in marine organisms

with selenite in the interaction with mercury compounds *in vitro*. *J. Toxicol. Sci.*, 36, 725-731 (2011)

- 3) T. Miyayama, Y. Ishizuka, T. Iijima, D. Hiraoka and Y. Ogra: Roles of copper chaperone for superoxide dismutase 1 and metallothionein in copper homeostasis. *Metallomics*, 3, 693-701(2011)
- 4) Y. Anan, T. Mikami, Y. Tsuji and Y. Ogra, Distribution and metabolism of selenohomolanthionine labeled with a stable isotope. *Anal. Bioanal. Chem.*, 399, 1765-1772(2011)

2. 学会発表

- 1) Y. Ogra and T. Miyayama: Elucidation of roles of a copper-regulating protein, COMMD1, by combination of molecular biological techniques and speciation. IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011 (ICAS2011), May 22-26, 2011, Kyoto, Japan
- 2) Y. Ogra, Y. Ishizuka, T. Iijima, T. Miyayama and D. Hiraoka: Roles of copper chaperone for superoxide dismutase 1 in copper homeostasis. The 2011 International Symposium on Metallomics (ISM2011), Jun 15-18, 2011, Münster, Germany.
- 3) Y. Ogra: Metabolism of selenium and tellurium in selenium-accumulating plants. The 5th International Conference on Metals and Genetics. September 04-08, 2011, Kobe, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
2. 実用新案登録
なし

Table 1. 三局および JIS における ICP-MS 法の比較

	USP	EP	JIS K 0133	JP
	Plasma spectrochemistry ICP-AES ICP-MS laser-induced breakdown spectroscopy (LIBS)イントロのみ	ICP-MS (ICP-AES とは別項目)	高周波プラズマ質量分析通則 ICP-MS MIP-MS 装置概要のみ	ICP-AES/ICP-MS
試料導入部	peristaltic pump self aspiration pneumatic (concentric, cross flow) ultrasonic DIHEN etc.	peristaltic pump	送液ポンプ 自然吸引 同軸型 v 溝型 クロスフロー型など 電気加熱 水素化物発生装置 超音波ネブライザーなど	型を限定しない
Hyphenation	GC, LC, laser ablation (LA)		LC, LA, キャピラリー電気泳動 (CE)	
質量分離部	quadrupole time-of-flight high-resolution sector field	quadrupole magnetic sector	四重極型 磁場形二重収束型 飛行時間型 三次元四重極型	四重極型
コリジョン・リアクションセル	○	×	○	○
装置の最適化				
2価イオン生成比		3%以下 (Ce か Ba)	5%以下 (Ce) 10%以下 (Ba)	0.05 以下 (Ce)
酸化物イオン生成比		2%以下 (Ce か Ba)	3%以下 (Ce) 0.5%以下 (Ba)	0.03 以下 (Ce)
感度		to obtain the highest possible number of count	1 µg/L 溶液で、 $5 \times 10^3 \sim 1 \times 10^4$ cps (四重極型)、 1×10^5	1 µg/L 溶液で、数万 cps

			~1 x 10 ⁶ cps(磁場形二重収束型)	
検量線の直線性 (相関係数)	0.99 以上	0.99 以上(ブランク含め 5 点)		0.99 以上(定量分析)
再現性	適当な間隔をおいて測定した再定量用標準液の測定値 ± 10% (単一元素分析かつ >1ppb). ± 20% (複数元素分析または <1ppb)	3%以下(定量分析) 5%以下(純度分析)		最低濃度の検量線用標準液を 6 回測定して、相対標準偏差が、 3%以下(定量分析) 5%以下(純度分析)
使用する水	18MΩ 以上. この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておく.		JIS K0557*に規定する A3 又は A4. この水に含まれる不純物が、測定対象元素に干渉しないことを確認しておく.	ICP 分析用水を用いる. なお、その水に含まれる不純物が分析対象元素に干渉しないことを確認しておく. ICP 分析用水とは、電解質及びコロイド状の無機物並びに有機物を含まず、その導電率が 1 μS・cm ⁻¹ (25℃)以下の水とする.

* JIS K0557

4. 種別及び質 水の種別を A1~A4 に分類し、その質を表 1 のように規定する。ただし、これは水の質を表す代表的な項目、質を規定したものであり、試験目的及び方法によって項目の選択又は追加を行ってもよい(備考 1.参照)。

表 1 種別及び質

項目(イ)	種別及び質			
	A1	A2	A3	A4
電気伝導率 mS/m (25℃)	0.5 以下	0.1 ^(イ) ^(ロ) 以下	0.1 ^(イ) 以下	0.1 ^(イ) 以下
有機体炭素 (TOC) mgC/l	1 以下	0.5 以下	0.2 以下	0.05 以下
亜鉛 μgZn/l	0.5 以下	0.5 以下	0.1 以下	0.1 以下
シリカ μgSiO ₂ /l	—	50 以下	5.0 以下	2.5 以下
塩化物イオン μgCl ⁻ /l	10 以下	2 以下	1 以下	1 以下
硫酸イオン μgSO ₄ ²⁻ /l	10 以下	2 以下	1 以下	1 以下

注(イ) 試験方法によっては、項目を選択してもよい。また、試験方法で個別に使用する水の規定がある場合は、それによる。

(ロ) 水精製装置の出口水を、電気伝導率計の検出部に直接導入して測定したときの値。

(イ) 最終工程のイオン交換装置の出口に精密ろ過器などのろ過器を直接接続し、出口水を電気伝導率計の検出部に直接導入した場合には、0.01mS/m (25℃) 以下とする。

2.63 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量分析法

3 誘導結合プラズマ発光分光分析法及び誘導結合プラズマ質量
 4 分析法は、誘導結合プラズマ(ICP : Inductively Coupled
 5 Plasma)を励起源又はイオン源として利用する元素分析法であ
 6 る。

7 ICPは、高周波誘導結合法により得られるアルゴンプラズマ
 8 の高温の熱エネルギーを有する励起源である。このプラズマ中
 9 に試料溶液を噴霧導入すると、試料溶液中に含有される原子が
 10 励起され、このとき生じる原子発光スペクトルの波長及び強度
 11 を測定して、元素の同定や定量分析を行う方法をICP発光分光
 12 分析法という。ICPは良い励起源であると同時に良いイオン化
 13 源でもあることから、検出器として質量分析計を用い、ICPに
 14 よりイオン化された元素を m/z 値ごとに分離してイオンのピーク
 15 強度を測定することにより、定性分析及び定量分析を行う方
 16 法をICP質量分析法という。

17 原子に外部から高エネルギーを与えると、最外殻電子が軌道
 18 遷移を起こし、励起状態になる。この励起状態の原子は、基底
 19 状態に戻る際に励起によって得られたエネルギーを光として放
 20 出する。このとき発生する光は、各元素に固有の振動数 ν 又は
 21 波長 λ を持っており、 h をプランクの定数、 c を光速とすれ
 22 ば、そのエネルギー ΔE は、次式により表される。

$$23 \quad \Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

24 最外殻電子の軌道遷移のエネルギー準位と放出エネルギーの
 25 組合せは、多数あることから、通常、一つの元素からの発光線
 26 は強弱合わせると数多く存在する。しかし、紫外・可視領域に
 27 あって、元素の定性・定量分析に必要な検出感度を有する発光
 28 線は限定される。原子発光スペクトルは、各元素に固有の振動
 29 数又は波長を有することから、分光器を通して検出されるこの
 30 スペクトルの波長を解析することにより、試料溶液中に含まれ
 31 る各元素を同定することができる。また、このスペクトル線の
 32 強度から、試料溶液中の各元素の定量分析を行うことができる。
 33 この原理を利用したのが、ICP発光分光分析法である。

34 ICP質量分析法は、原子吸光光度法やICP発光分光分析法な
 35 どの光学的な分析法に代わる元素分析法である。プラズマによ
 36 って元素をイオン化させた後、 m/z 値により分離、計測する
 37 という本法は、ICP発光分光分析法に比べ、高感度、同位体分析
 38 ができるなどの特長を持つ。

39 ICP発光分光分析法及びICP質量分析法は、原薬又は製剤中
 40 の無機不純物又は共存元素に対する特異的な微量分析法として
 41 優れており、アルカリ・アルカリ土類金属、重金属類だけでな
 42 く、医薬品の安全性を確保するために適切な管理が必要とされ
 43 る多くの元素の定性・定量分析が可能である。また、多数の元
 44 素の同時分析が可能なることから、無機元素のプロファイル分析
 45 を行ない、およその濃度を知ることにより、原薬などの品質確
 46 保を図ることができる。

47 1. 装置

48 1.1. ICP発光分光分析計の装置構成

49 ICP発光分光分析計は、励起源部、試料導入部、発光部、分
 50 光部、測光部及びデータ処理部で構成される。

51 励起源部は、発光部に電気エネルギーを供給・制御するため

52 の高周波電源、制御回路及びガス供給部からなる。試料導入部
 53 は、試料溶液を発光部に導入する部分で、試料溶液を霧化する
 54 ネブライザー及び噴霧室(スプレーチャンバー)などから構成さ
 55 れる。

56 発光部は、試料溶液中の元素を原子化・励起・発光させるた
 57 めの部分で、トーチ及び高周波誘導コイルなどからなる。トーチ
 58 は、三重管構造をしており、中心の管から試料溶液が導入さ
 59 れる。プラズマの生成及び試料溶液を搬送するためのガスとし
 60 てアルゴンガスを用いる。発光部から放射される光の観測方式
 61 には、プラズマの側面の光を観測する横方向観測方式及びプラ
 62 ズマの中心の光を観測する軸方向観測方式がある。

63 分光部は、発光部から放射された光をスペクトル線に分離す
 64 るための部分で、集光系及び回折格子などの光学素子からなる。
 65 分光器には、波長走査形分光器(モノクロメーター)と波長固定
 66 型の同時測定形分光器(ポリクロメーター)がある。なお、190
 67 nm以下の真空紫外領域のスペクトル線を測定する場合、分光
 68 器内は、真空排気を行うか、アルゴンガス又は窒素ガスにより、
 69 空気を置換する必要がある。

70 測光部は、入射した光をその強度に応じた電気信号に変換す
 71 る部分で、検出器及び信号処理系からなる。検出器としては、
 72 光電子増倍管又は半導体検出器が用いられる。

73 データ処理部は、データ処理を行い、検量線及び測定結果な
 74 どを表示する。

75 1.2. ICP質量分析計の装置構成

76 ICP質量分析計は、励起源部、試料導入部、イオン化部、イ
 77 ンターフェース部、イオンレンズ部、質量分離部、イオン検出
 78 部及びデータ処理部で構成される。

79 励起源部、試料導入部及びイオン化部は、それぞれICP発光
 80 分光分析計における励起源部、試料導入部及び発光部と同一の
 81 構造である。

82 インターフェース部は、大気圧下でプラズマにより生成され
 83 たイオンを高真空の質量分離部に導入するための境界部分でサ
 84 ンプリングコーン及びスキマーコーンより構成される。

85 イオンレンズ部は、インターフェース部を介して導入された
 86 イオンを収束させ、効率良く質量分離部に導くための部分であ
 87 る。

88 質量分離部は、多くの装置で四重極型の質量分析計が採用さ
 89 れている。なお、コリジョン・リアクションセルと呼ばれる室
 90 (セル)を真空内の質量分離部の前に配置し、水素、ヘリウム、
 91 アンモニア又はメタンなどのガスを導入することにより、後述
 92 の多原子イオン類による干渉を抑制できる。

93 イオン検出部は、検出器内に到達したイオンを、増倍管によ
 94 り増幅した後、電気信号に変換し、データ処理部で、得られた
 95 電気信号をデータとして処理し、検量線及び測定結果などを表
 96 示する。

97 2. 試料の前処理

98 医薬品原薬などの有機物を試料とする場合は、通例、乾式灰
 99 化法又は湿式分解法により有機物を灰化又は分解した後、残留
 100 物を少量の硝酸又は塩酸に溶かして試料溶液を調製する。別に、
 101 難分解性試料の場合、密閉式の加圧容器中、マイクロ波分解装
 102 置を用いて分解することもできる。少量の有機溶媒を含む液体
 103 試料は、前処理なしで装置に導入することができるが、有機溶
 104 媒中の炭素がトーチやインターフェース部に沈着することを防
 105 ぐため、助燃ガスとして酸素を導入する方法もある。

106 3. ICP発光分光分析計の操作

107 アルゴンガスを所定の流量に設定し、高周波電源を入れ、
108 プラズマを生成する。プラズマの状態が安定していることを確認
109 した後、医薬品各条に規定された方法で調製した試料溶液及び
110 標準溶液などを導入し、定められた分析線における発光強度を
111 測定する。また、確認又は同定のための定性試験を行う場合、
112 分析対象元素について、定められた複数の分析線が含まれる波
113 長範囲で発光スペクトルを測定する。

114 3.1. 分光器の性能評価

115 波長校正は、各装置に特有な方法があることから、それぞれ
116 に指示された方法・手順に従って、適切に実施する必要がある。
117 波長分解能は、通例、特定元素の分析線スペクトルの半値幅
118 が一定値(nm)以下として規定される。低波長側から高波長側
119 まで、通例、ヒ素As (193.696 nm)、マンガンMn (257.610
120 nm)、銅Cu (324.754 nm)及びバリウムBa (455.403 nm)の発
121 光線が選択される。

122 3.2. 操作条件の最適化

123 操作条件は、通例、次による。
124 装置は、15～30分の暖機運転により、プラズマの状態を安
125 定させた後、操作条件の最適化を図る。通例、高周波出力は
126 0.8～1.4 kW、アルゴンガスの流量は、冷却ガス(プラズマガ
127 ス) 10～18 L/分、補助ガス0～2 L/分、キャリアーガス0.5～2
128 L/分とする。プラズマの測定位置は、横方向観測方式の場合、
129 誘導コイルの上端より10～25 mmの範囲であり、溶液の吸い
130 上げ量は0.5～2 mL/分とする。一方、軸方向観測装置の場合
131 は、測定される発光強度の最大値が得られるように光軸の調整
132 を行う。また、積分時間は、測定される発光強度の安定性を考
133 慮し、1～数十秒の範囲内で設定する。

134

135 3.3. 干渉とその抑制又は補正

136 ICP発光分光分析法における干渉とは、測定に際して、共存
137 成分又はマトリックスが測定結果に影響を与えることの総称で
138 ある。種々の干渉を大別すると、物理干渉及びイオン化干渉な
139 どの非分光干渉と分光干渉があるが、適切な抑制法又は補正法
140 の適用により、その影響を排除又は軽減することができる。

141 物理干渉とは、試料溶液と検量線用標準溶液の粘性、密度、
142 表面張力などの物理的性状が異なる場合、発光部への試料溶液
143 の噴霧効率に差異が生じることから、測定結果がその影響を受
144 けることをいう。この種の干渉の影響を排除又は軽減するた
145 めには、干渉の生じない程度まで試料溶液を希釈すること、試料
146 溶液と検量線用標準溶液の液性とをできるだけ一致させること
147 (マトリックスマッチング法)のほか、定量法として内標準法(強
148 度比法)又は標準添加法の適用もその有力な補正法となる。

149 イオン化干渉とは、試料溶液中に高濃度の共存元素が存在す
150 る場合、それらの元素のイオン化により発生する電子により、
151 プラズマ内の電子密度が増加し、イオン化率が変化することに
152 よる影響を指す。イオン化干渉に対する抑制法又は補正法は、
153 基本的には物理干渉の場合と同様である。別に、光の観測方式、
154 観測高さ、高周波出力及びキャリアーガス流量などの選択及び
155 調節により、イオン化干渉の少ない測定条件を確保することが
156 できる。

157 分光干渉とは、分析対象元素の分析線に種々の発光線や連続
158 スペクトルが重なり、分析結果に影響を及ぼすことを指す。こ
159 の干渉を回避するためには、分光干渉を受けない別の分析線を

160 選択する必要があるが、適当な分析線が得られない場合、分光
161 干渉補正を行う必要がある。なお、有機物試料の前処理が不十
162 分な場合、試料溶液中の炭素に起因する分子バンドスペクトル
163 (CO, CH, CNなど)が分析対象元素の分析線に近接し、干渉
164 することがある。

165 4. ICP質量分析計の操作

166 プラズマの状態が安定していることを確認した後、装置の最
167 適化を行い、システムの適合性を確認する。医薬品各条に規定
168 された方法で調製した試料溶液及び標準溶液などを導入し、定
169 められた m/z 値における信号強度を測定する。また、確認又は
170 同定のための定性試験を行う場合、分析対象元素について、定
171 められた m/z 値の範囲で、マススペクトルを測定する。

172 4.1. 質量分析計の性能評価

173 質量分析計の性能評価項目として、質量真度と質量分解能が
174 ある。質量真度は、操作条件の最適化用の標準溶液を用いて標
175 準となる元素の m/z 値と質量分離部の質量軸を一致させること
176 により調整する。四重極型質量分析計の場合には、 ± 0.2 以内
177 であることが望ましい。質量分解能は、測定ピークの10%の高
178 さにおけるピーク幅が0.9以下であることが望ましい。

179 4.2. 操作条件の最適化

180 限度試験又は定量試験を行うときは、あらかじめ次に規定す
181 る感度、バックグラウンド、並びに酸化物イオン及び二価イオ
182 ンの生成比の最適化を行い、装置の稼働性能が適切であることを
183 を確認しておく。操作条件の最適化の実施に際しては、通常、
184 適切な濃度に調整した、 ${}^7\text{Li}$ 、 ${}^9\text{Be}$ 、 ${}^{59}\text{Co}$ 、 ${}^{89}\text{Y}$ 、 ${}^{115}\text{In}$ 、 ${}^{140}\text{Ce}$ 、
185 ${}^{205}\text{Tl}$ 及び ${}^{209}\text{Bi}$ などの環境中から汚染し難い、低質量数、中質
186 量数及び高質量数を代表する元素の標準溶液を用いる。

187 感度は、積分時間1秒当たりのイオンカウント数(cps)で判定
188 する。限度試験又は定量試験を行うときは、低質量数、中質量
189 数及び高質量数において、各元素濃度1 $\mu\text{g/L}$ (ppb)当たり数万
190 cps程度あることが望ましい。

191 バックグラウンドは、天然には存在しない元素の m/z 値、例
192 えば m/z が4, 8又は220などで測定した場合、10 cps以下であ
193 ることが望ましい。

194 酸化物イオン及び二価イオンの生成比は、 ${}^{140}\text{Ce}$ などの溶液
195 を用い、それぞれの酸化物イオン(${}^{140}\text{Ce}$ の場合 ${}^{140}\text{Ce}^{16}\text{O}^+$ 、 m/z
196 156)、二価イオン(${}^{140}\text{Ce}^{2+}$ 、 m/z 70)及び一価イオン(${}^{140}\text{Ce}^+$ 、
197 m/z 140)のカウント数を測定し、酸化物イオン及び二価イオン
198 のカウント数を一価イオンのカウント数で除して求める。酸化
199 イオン生成比、すなわち ${}^{140}\text{Ce}^{16}\text{O}^+ / {}^{140}\text{Ce}^+$ が0.03以下、及び二
200 価イオン生成比、すなわち ${}^{140}\text{Ce}^{2+} / {}^{140}\text{Ce}^+$ が0.05以下となるこ
201 とが望ましい。

202 4.3. 干渉とその抑制又は補正

203 測定に際しては、スペクトル干渉及び非スペクトル干渉に注
204 意する必要がある。

205 スペクトル干渉には、同体重体干渉並びに多原子イオン及び二
206 価イオンのマススペクトルの重なりによる干渉がある。同体重
207 体干渉とは、測定対象元素と原子量が近接している同体重イオン
208 による干渉をいう。例として、 ${}^{40}\text{Ca}$ に対する ${}^{40}\text{Ar}$ 、 ${}^{204}\text{Pb}$ に対
209 する ${}^{204}\text{Hg}$ の重なりがある。多原子イオンは、イオン化源とし
210 てアルゴンガスを使用しているため、例えば、Arに起因する
211 ${}^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}$ 、 ${}^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}^+\text{H}$ 、 ${}^{40}\text{Ar}_2$ などの多原子イオンが形成され、
212 それぞれ ${}^{56}\text{Fe}$ 、 ${}^{57}\text{Fe}$ 、 ${}^{80}\text{Se}$ の測定に干渉を生じる。コリジ
213 ョン・リアクションセルが付属している装置では、セル内でこれ

214 らの多原子イオンを減少させることができる。二価イオンとは、
215 当該の一価イオンの1/2の m/z 値にピークを持つイオンのこと
216 で、試料溶液中に測定対象元素の2倍の質量数の同位体を持つ
217 元素が共存する場合に干渉を生じる。

218 非スペクトル干渉には、ICP発光分光分析法の場合と同様に、
219 物理干渉及びイオン化干渉のほか、ICP質量分析法特有のもの
220 としてマトリックス干渉がある。マトリックス干渉は多量の共
221 存元素が存在すると測定対象元素のイオンカウント数が一般的
222 に減少する現象である。この傾向は、共存元素の質量数が大き
223 く、その濃度が高いほど、また、測定元素の質量数が小さいほ
224 ど顕著に表れる。非スペクトル干渉は、未知試料に対して既知
225 量の測定対象元素を添加することで、その回収率から干渉の程
226 度を確認できる。回収率が低く、分析の信頼性が確保されない
227 と判断される場合には、内標準法又は標準添加法によって補正
228 を行う。ICP質量分析法では特に同位体希釈法を用いると非ス
229 ペクトル干渉の影響を低減できる。

230 5. システム適合性

231 本法を用いて限度試験又は定量試験を行うときは、あらかじめ
232 規定するシステム適合性試験を行って、装置の稼働性能
233 が適切であることを確認しておく必要がある。

234 5.1. 検出の確認及び直線性の評価

235 分析対象元素を含まない溶液及び分析対象元素の規格限度値
236 の濃度に相当する標準溶液を調製し、それぞれブランク溶液及
237 びシステム適合性試験用溶液とする。ブランク溶液及びシステ
238 ム適合性試験用溶液につき、各装置により最適化された試験条
239 件の下で、スペクトルを測定し、システム適合性試験用溶液に
240 はブランク溶液と比較して、定められた波長又は m/z 値の範囲
241 に分析対象元素のピークが明確に観察されることを確認する。

242 ただし、規格限度値の濃度は定量限界(10 σ)以上の濃度である
243 こと。なお、定量試験においては、検出の確認は不要である。

244 直線性については、「6.2. 定量分析」において作成した検
245 量線の相関係数が0.99以上であることを確認する。なお、
246 「6.1. 定性分析」及び「6.2. (iv) 同位体希釈法」におい
247 ては直線性の確認は不要である。

248 5.2. システムの再現性

249 各装置により最適化された試験条件の下、最低濃度の検量線
250 用標準溶液を用いて、試験を6回繰り返すとき、別に規定する
251 もののほか、分析対象元素のスペクトル強度の相対標準偏差は
252 一定値以下(例えば、定量試験では3%以下、純度試験では5%
253 以下)であることを確認する。

254 6. 定性及び定量分析

255 6.1. 定性分析

256 ICP発光分光分析法では、試料溶液中に含まれる元素由来の
257 複数の発光線の波長及び相対的な発光強度が、標準溶液に含
258 まれるこれら元素の発光線の波長及び相対的な発光強度に一致
259 するとき、これら元素の含有を確認することができる。なお、
260 標準溶液に替えて、各装置に付属のライブラリー又はICP発光
261 スペクトルの波長表を利用することもできる。ICP質量分析法
262 では、短時間に全元素の質量数領域をスキャンするため、試料
263 溶液のスペクトル中のピークの m/z 値から試料溶液中に含まれ
264 る元素を定性分析できる。

265 また、試料中に不純物として混在が想定される金属触媒、無
266 機元素及び安全性の観点より常時監視しておく必要のあるヒ素、
267 鉛などの分析対象元素を定め、原薬の製造管理の一環として、

268 これら分析対象となる無機性不純物のプロファイル分析を行う
269 ことができる。

270 なお、各元素標準溶液は、別に規定する各元素の許容限度値
271 を考慮して、適切な濃度に調製する。

272 6.2. 定量分析

273 試料溶液中の無機元素の定量的評価は、一定時間の積分によ
274 って得られた発光強度あるいはイオンカウント数から、通例、
275 次のいずれかの方法により行う。

276 (i) 検量線法：分析対象元素について、4種類以上の異なる
277 濃度の検量線用標準溶液を調製する。この検量線用標準溶液を
278 用い、ICP発光分光分析法においては分析線における発光強度、
279 ICP質量分析法においては測定 m/z 値におけるイオンカウント
280 数と濃度との関係を作図し、検量線とする。この検量線を用い
281 て発光強度又はイオンカウント数に対応する試料溶液中の分析
282 対象元素の濃度を求める。

283 (ii) 内標準法：一定濃度の内標準元素を含み、分析対象元素
284 について、4種類以上の異なる濃度の検量線用標準溶液を調製
285 する。この検量線用標準溶液を用い、内標準元素に対する分析
286 対象元素の発光強度比又はイオンカウント数比と濃度との関係
287 を作図し、検量線とする。試料溶液の調製に際しても、検量線
288 用標準溶液中の濃度と同一となるように内標準元素を添加する。
289 この検量線を用いて、内標準元素に対する分析対象元素の発光
290 強度比あるいはイオンカウント数比に対応する試料溶液中の分
291 析対象元素の濃度を求める。

292 なお、本法の適用に当たっては、添加する内標準元素が試料
293 溶液中に含まれないこと、又は含まれていたとしても添加濃度
294 に対して無視できる程度であることを確認しておく必要がある。

295 また、内標準元素としては、ICP発光分光分析法においては、
296 測定条件や溶液の液性などによる発光強度の変化が、分析対象
297 元素と類似していること、及び分析線に対して分光干渉を生じ
298 ない発光線を選択するなどの必要がある。一方、ICP質量分析
299 法においては、測定対象元素と、スペクトル干渉を起こさず、
300 同程度のイオン化効率及び質量数を有する元素が望ましい。

301 (iii) 標準添加法：同量の試料溶液を4個以上とり、分析対象
302 元素を添加しないもの、及び分析対象元素を3種類以上の異な
303 る濃度で添加した検量線用標準溶液を調製する。それぞれの溶
304 液の発光スペクトル又はマスマスペクトルから、分析線における
305 発光強度又は測定 m/z 値におけるイオンカウント数と濃度との
306 関係を作図し、得られる回帰直線の横軸(濃度)切片の絶対値よ
307 り、試料溶液中の分析対象元素の濃度を求める。

308 この方法は、ICP発光分光分析法においては、試料溶液中の
309 共存物質による非分光干渉を補正する点で有効であり、分光干
310 渉がないか、又はバックグラウンド及び分光干渉が正しく補正
311 され、かつ発光強度と濃度の関係が良好な直線性を保つ場合に
312 のみ適用できる。一方、ICP質量分析法においては、試料溶液
313 中の共存物質による非スペクトル干渉を補正する点で有効であ
314 り、スペクトル干渉が正しく補正され、かつイオンカウント数
315 と濃度の関係が低濃度域まで良好な直線性を保つ場合のみ適用
316 できる。

317 (iv) 同位体希釈法：同位体希釈法は、ICP質量分析法に適用
318 可能な方法で、天然と異なる既知の同位体組成を持つ濃縮同位
319 体を試料溶液に添加することにより、測定対象元素の同位体組
320 成比の変化から濃度を求める方法である。同位体分析を行うた
321 め、天然に二つ以上の安定同位体が存在する元素に適用するこ

322 とができる。濃縮同位体の添加量と濃縮同位体混合試料溶液の
323 同位体比の測定のみで定量が可能であるため、分析精度が高く、
324 非スペクトル干渉の影響を受けないことが特長である。

325 7. 注意

326 本試験に用いる水及び試薬類並びに標準溶液は、次による。

327 (i) 水は、ICP分析用水を用いる。なお、その水に含まれる
328 不純物が分析対象元素に干渉しないことを確認しておく必要が
329 ある。ここで、ICP分析用水とは、その導電率が $1 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$
330 (25°C)以下の水とする。

331 (ii) 試薬類は、ICP分析に適した高品質のものを用いる。

332 (iii) アルゴンガスは、液化アルゴン又は圧縮アルゴンのい
333 れを用いても良いが、純度99.99 vol%以上のものを用いる。

334 (iv) 標準溶液は、日本薬局方標準液若しくは公的機関又は学
335 術団体などにより濃度の確認された標準液などを、ICP分析用
336 水などを用いて規定された濃度に希釈して調製する。ただし、
337 干渉を受ける場合は、標準溶液の液性は試料溶液と合わせるこ
338 とが望ましい。

339 (v) 複数元素を含む標準溶液を調製する場合は、沈殿及び互
340 いに干渉を生じないような試液及び元素の組合せを選択する。

製剤および製剤試験法の改正に関する研究

分担研究者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨 現行日局における容器・包装に関する記載内容を整理するとともに、課題についてまとめた。すなわち容器・包装関連の用語が新薬で用いられている用語と異なっており、今後整理、統一が必要である。製品ごとに適した容器は異なるので、医薬品各条では容器・包装は一律に規定するのではなく、最小限の要求を満たす容器に関する記載に加え、防湿性等必要に応じて対応すべき事項の記載とすべきである。また容器・包装に関する試験については、必ずしもじゅうぶんでなく、整備する必要がある。

研究協力者

加藤くみ子 国立医薬品食品衛生研究所
薬品部第四室長

A. 研究目的

平成 23 年 3 月 23 日に告示された第 16 改正日本薬局方（日局 16）における改正ポイントの中で、最も大きなものの一つが製剤総則の全面改正である。日本薬局方の製剤総則は医療現場で使用されている有用な製剤を合理的に分類、定義し、品質を保証するために必要な試験法、容器・包装、貯法等を示すものである。日進月歩の医療技術の中で製剤技術についても革新が著しいにもかかわらず、日本薬局方は法律に準じる公定規格基準書であり改正の影響が大きい。ため、製剤総則は個別の追加・訂正以外は本格的な整備をしないままに長時間が経過してきた。そこで 7 年にわたる検討期間を経て、第 16 改正にあわせ全面改正を行った。製剤総則の改正にあたっては、製剤の品質に密接に関わる容器・包装関連事項についても同様に整備をすることが望まれたが、まずは製剤に直接関わる事項の改正を行うこととし、容器・包装関連事項については、製剤総則改正後の課題とした。

本研究では製剤総則改正作業が一段落した今、容器・包装関連事項の整理を行うに先だつて、現行薬局方の容器・包装の問題点を整理し

た。

B. 試験方法

日本薬局方、ICH 品質ガイドライン、薬事法、およびこれらの解説、さらにはウェブ等における情報を調査し、現行薬局方の容器・包装に関する記載内容、および問題点を調査した。

C. 研究結果

C-1： 日局 16 における容器包装の記載

日局16での容器・包装に関する総論としての記載は以下の通りである。

1. 通則

37. 容器とは、医薬品を入れるもので、栓、ふたなども容器の一部である。容器は内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える物理的、化学的作用を及ぼさない。
38. 密閉容器とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、固形の異物が混入することを防ぎ、内容医薬品の損失を防ぐことができる容器をいう。密閉容器の規定がある場合には、気密容器を用いることができる。
39. 気密容器とは、通常の取扱い、運搬又は保存状態において、固形又は液状の異物が侵入せず、内容医薬品の損失、風解、潮解又は蒸発を防ぐことができる容器をいう。気

密容器の規定がある場合には、密封容器を用いることができる。

- 40 密封容器とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、気体の侵入しない容器をいう。
- 41 遮光とは、通常の手扱い、運搬又は保存状態において、内容医薬品に規定された性状及び品質に対して影響を与える光の透過を防ぎ、内容医薬品を光の影響から保護することができることをいう。
- 42 日本薬局方の医薬品で、医薬品各条において表示量、表示単位又は有効期限の規定があるものについては、その含量、含有単位又は最終有効年月を、直接の容器又は直接の被包に記載しなければならない。
- 43 日本薬局方の医薬品で、医薬品各条において基原、数値、物性等、特に表示するよう定められているものについては、その表示を、直接の容器又は直接の被包に記載しなければならない。

2. 製剤通則

- (10) 製剤の容器・包装は、製剤の品質確保と共に、適正な使用及び投与時の安全確保に適したものとする。空気中の酸素などから製剤の品質を保護するために、脱酸素剤を装てんすることや、容器などに低気体透過性の材料を用いることができる。

湿気が品質に影響を与えるおそれのある製剤では、乾燥剤を装てんすることや、容器などに水分透過の少ない材料を用いるなどの防湿包装とすることができる。

また、水分の蒸散により品質が変化するおそれのある製剤では、容器などに低水蒸気透過性の材料を用いることができる。

一回使用量ずつ包装したものは分包品と称する。

- (11) 製剤は、別に規定するもののほか、室温で保存する。製剤の品質に光が影響を与える場合、遮光して保存する。

C-2. 薬事法における容器・包装の記載

1) 薬事法関係(第50. 51. 52. 53. 54条)

① 医薬品は、その直接の容器または直接の被包に、次に掲げる事項が記載されていなければならない。(第50条直接の容器等の記載事項)

② 直接の容器または直接の被包には内袋は含まれない。

③ 外部の容器または外部の被包(第51条)

・直接の容器：医薬品がじかに収められている容器（缶、びん、箱等、アンプル、パイアル、チューブ、点眼剤用ユニット、ドーズ容器）

・直接の被包：医薬品がじかに収められている容器（紙、布、ビニール等）

・内袋：例えば単に防湿等を目的として被包の下に用いるビニール袋、散剤を1回分の服用量ずつ収めた薬袋等である（ポリ袋、SPパツタ、PTP、坐剤、プラスチックコンテナ）。

・外部の容器または外部の被包：直接の容器(被包)がさらに包装されている場合の包装

C-3. その他通知、ガイドラインでの記載

① 容器/施栓系

・新製剤中に認められる医薬品添加物由来の不純物、あるいは容器/施栓系から溶出する不純物については、本ガイドラインの対象としない。

(新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン; ICHQ3B(併、))

② 直接容器/施栓系

・本ガイドラインは、新製剤中の不純物のうち原薬の分解生成物又は原薬と医薬品添加物若しくは直接容器/施栓系との反応による生成物のみを対象としている。(ICHQ3B(R))

③ 一次包装:

・一次包装材料、一次包装工程

④ 二次包装:

・ただし、二次包装が安定性確保等の機能を持つ場合は二次包装も含める。

(化学薬品原薬の製造方法の承認申請書記載要領: 製造方法の記載内容)

⑤ 最終包装:

- ・最終包装形態(殺虫剤・殺菌消毒剤の取扱い)
- ・最終包装行為

⑥ 直接包装(一次包装):(新原薬及び新製剤の光安定性ガイドライン)・

原薬や製剤が直接接触する包装であり、それに貼付されているラベルを含めたものをいう。

⑦ 市販包装:(新原薬及び新製剤の光安定性ガイドライン)

直接包装及び紙箱などの直接包装以外の包装を合わせた全体をいう。

C-4: 日局 16 における容器・包装関係の一般試験法

7. 容器・包装材料試験法

・ 7.01 注射剤用ガラス容器試験法

注射剤用ガラス容器は、内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えないもので、完全に融封できるか、又は他の適当な方法によって微生物が侵入しないようにし、内容医薬品を保護できるものであり、次の規格に適合する。(以下略)

・ 7.02 プラスチック製医薬品容器試験法

本試験法は、プラスチック製医薬品容器の設計及び品質評価に用いることができる。常に、どのような医薬品容器についても、ここに記述したすべての試験を行うことが必要なわけではない。他方、本試験法はプラスチック製医薬品容器の設計・品質評価に必要なすべての試験方法を示すものではない。したがって、必要に応じて他の試験を追加すべきである。(以下略)

・ 7.03 輸液用ゴム栓試験法

輸液用ゴム栓は、輸液として用いる注射剤に使用する内容100mL以上の容器に用いるゴム栓(プラスチック等の材料でコーティング又はラミネートしたものを含む。)をいう。使用するゴム栓は内容医薬品と物理的又は化学的に作用してその性状又は品質に影響を与えないもので、また、微生物の侵入を防止し、内容輸液の使用に支障を与えないものであり、次の規格に適合する。(以下略)

C-5: 日局 16 における容器包装関連の参考情報

・ 24 プラスチック製医薬品容器

種々のプラスチックが医薬品の容器に使われている。しかし、それが医薬品の有効性と安全性、安定性を損なうものであってはならない。容器の選択にあたっては、添加された物質などを含むプラスチック容器の製造過程に関するすべての情報を得ることが望ましい。個々のプラスチックはその特有の性質を持ち、容器に充てんされる医薬品の性質も様々であるので、プラスチック製医薬品容器の適合性は個別のプラスチックの性質と医薬品の性質の組合せの中で判断されるべきである。(以下略)

D. 考察

D-1 容器・包装に関する用語についての課題

現在、局方で用いている容器・包装関係の用語については、概ね薬事法で用いられている用語に準じている。一方新有効成分医薬品を対象とする ICH-品質ガイドラインでは、欧米での用語を取り入れており、さらにこれらガイドラインに基づいた国内通知や医薬品ガイドラインでの用語では、多くの相違が生じている。表 1 にその相違内容をまとめた。このような違いは、これら新薬を今後日局に収載をはかる際に、混乱を生じることとなる。したがって、用語の整理、統一が必要である。その際には (1) 簡潔な用語、(2) 誤解を生じない用語とその定義、(3) 継続性のある用語、(4) 国内外の法律、公定書、ガイドラインとの整合性を念頭にいれる必要があると考えられる。

D-2 容器・包装に関する規定に関する課題

医薬品の容器・包装の役割、特に医薬品の品質確保における役割(内容物の保護、医薬品の品質保持、医薬品の使用上の過誤防止、利便性(保管、持ち運び、投与)、その他(商品価値の保持等))の視点からの規定が必要と考えられる。

医薬品の品質保持の観点からは、製品ごとの差を考慮すると、製品ごとに適切な容器を柔軟に選択できるようにすることが重要であり、このことが、優れた容器の開発の促進に結びつく。その意味で、旧来（日局 15）の製剤ごとの一律な規定ではなく、日局 16 の製剤総則における容器の規定の方針（最小限の要求を満たす容器（例：密閉容器）に加え、必要に応じて対応すべき事項（防湿性等）の記載）に沿った整理が妥当であろう。

D-3 容器・包装に関する試験法の課題

容器・包装の試験についての欧米の薬局方では日局に比較して整備が充実している。これら薬局方の容器の試験法との国際的整合性を考慮しつつ、整備することが必要である。

特に注射剤のゴム栓試験法については、科学的な情報の進展に応じた理化学試験の見直し、特に容器からの溶出物の試験法の見直しが重要である。さらに安全性評価においては、必ずしもヒトへの予測性が高くないインビボ動物試験から、インビトロ試験への代替をはかるべきであろう。

E. 結論

現行の日局における医薬品容器・包装関連の記載事項についてまとめた。日局の容器・包装関連の用語は、薬事法での用語に準じて表現されているものの、ICH 国際調和ガイダンスが適用される新有効成分医薬品での用語との違いが明確になっている。今後これら新有効成分を局方に収載する場合にも、また医薬品規制の国際的整合性を考えても、使用する用語の整理、適切な定義が必要な段階にあると考えられる。

また各医薬品については、製品ごとに適した容器は異なる。したがって医薬品各条についても、一律に保存容器を規定するのではなく、最小限の要求を満たす容器に関する規定に加えて、必要に応じて対応すべき事項を規定する方針が妥当と考えられる。

医薬品容器・包装の試験法については、日局はまだ十分ではなく、また試験法のアップデートが必要と考えられる試験法があり、これら試験法の整備を行う必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai-Kato K, Ota S, Hyodo K, Ishihara H, Kikuchi H, Kawanishi T. Size separation and size determination of liposomes. *J.Sep.Sci.* 20, 2861-2865, (2011).
- 2) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Stabilization of liposomes in frozen solutions through control of osmotic flow and internal solution freezing by trehalose, *J Pharm Sci.*, 100, 2935-44 (2011)
- 3) Miyazaki, T., Aso, Y., Kawanishi, T.; Feasibility of Atomic Force Microscopy for Determining Crystal Growth Rates of Nifedipine at the Surface of Amorphous Solids with and Without Polymers. *J.Pharm.Sci.*, 100, 4413-4420 (2011).
- 4) Izutsu, K., Yomota, C., Kawanishi, T.: Impact of heat treatment on the physical properties of noncrystalline multisolute systems concentrated in frozen aqueous solutions, *J. Pharmaceut.Sci.*, 100, 5244-53, (2011)
- 5) Sakai-Kato, K., Ota, S., Takeuchi, T., Kawanishi, T.: Size separation of colloidal dispersed nanoparticles using a monolithic capillary column., *J Chromatogr A.*, 1218, 5520-6, (2011)
- 6) Miyazaki, T., Aso, Y., Yoshioka, S., Kawanishi, T.: Differences in

crystallization rate of nitrendipine
enantiomers in amorphous solid
dispersions with HPMC and HPMCP, *Int
J Pharm*, 407, 111-8 (2011)

- 7) 川西徹 製剤総則の改正概要とその影響
ファームテックジャパン 27, 15-22
(2011)
- 8) 川西徹 第16改正日本薬局方の主な改正点
日本薬剤師会雑誌 62, 87-91 (2011)
- 9) Sakai-Kato, K., Ishikura, K., Oshima, Y.,
Tada, M., Suzuki, T., Ishii-Watabe, A.,
Yamaguchi, T., Nishiyama, N., Kataoka,
K., Kawanishi, T., Okuda H.: Evaluation
of intracellular trafficking and clearance
from HeLa cells of doxorubicin-bound
block copolymers, *Int J Pharm*, 423, 401-
409 (2012)
- 10) 川西徹 日本薬局方の今とこれから フ
ァルマシア 48, 119-123 (2012)
- 11) 川西徹 医薬品の品質を巡る話題 - 化
学合成医薬品に関わるレギュラトリーサイ
エンスー レギュラトリーサイエンス誌 2,
67-73 (2012)

2. 学会発表

なし

表 1. 容器・包装に関する用語と規定

1) 用語：整理、統一が必要

	容器自体	容器の構成	容器の種類
日局	容器、包装、被包	直接の容器or被包 外部容器or被包	密閉、気密、密封
薬事法	容器、包装、被包	直接の容器or被包 内袋 外部の容器or被包	密閉、気密、密封
ICH	容器・施栓系 容器、包装	直接容器・施栓系 直接容器or包装 一次容器or包装 二次容器or包装 最終包装 市販包装	不透過性容器 半透過性容器