

医薬品分析特集⑥

エネルギー分散型蛍光X線分析装置 EDXL 300 による
医薬品の微量不純物の分析

森山 孝男*

1. はじめに

医薬品の原料に含まれる有害元素やその製造過程における残留触媒元素といった金属不純物を分析することは、実生産（スケールアップ）におけるリスクアセスメントの観点から重要である。従来、医薬品の不純物の定量には、比色試験（湿式分析）が行われてきたが、より簡便に分析を行うために機器分析の手法が採用されつつある。

米国薬局方（略号USP）のUSP<232>では、不純物の毒性にもとづく限度値がクラス別に設定されている⁽¹⁾。また、欧州医薬品庁（略号EMA）においても残留金属元素の限度値のガイドラインが記されている⁽²⁾。昨今では、医薬品の品質確保のために日米EU医薬品規制調和国際会議（略号ICH）において金属不純物の安全基準のガイドライン（Q3D）が起草されている⁽³⁾。

不純物の元素分析は、ICP-OESやICP-MSが多く利用されているが、近年、試料処理の簡便さから蛍光X線分析法への関心が高まってきている。本節では従来の蛍光X線分析装置と比べ、感度に優れたエネルギー分散型蛍光X線分析装置EDXL 300を用いた医薬品試料の分析例を紹介する。

2. 蛍光X線分析法の特長

蛍光X線分析法は、励起X線を試料に照射し、発生する元素固有のエネルギーをもつ蛍光X線を測定する分析手法である。蛍光X線分析法の一般的な特長としては、(1)試料処理が簡便で固体、粉末、液体のあらゆる試料形態でも分析可能である、(2)非接触分析で、高濃度の共存元素が含有していても、装置が汚染されにくい、(3)測定試料の回収が可能である、(4)ランニングコストが低い、といった点があげられる。

一方、ICP-OESやICP-MSで分析を行う場合は酸分

解等の試料前処理が必要となる。また、高感度なICP-MSはppbレベルの低濃度まで分析できるが、高濃度の共存元素が含有している場合、その元素で装置を汚染することがあり、予め全元素をスクリーニング分析することが望まれる。

これと比較して蛍光X線分析法は固体や液体など様々な形態の試料が分析可能で、試料回収ができ、短時間で元素情報を得ることができるため、ICP-OESやICP-MSの分析の前処理の検討や装置汚染防止にも利用できる。

3. 微量元素の高感度分析が可能な EDXL 300

EDXL 300の概観を図1、装置仕様を表1に示す。空冷のX線管と電子冷却の半導体検出器を搭載しているため、X線管冷却用の水や液体窒素といった特別なユーティリティを必要としない。

図2の左図にEDXL 300の光学系を示す。X線管と試料の間に2次ターゲットを設置した偏光光学系を採用している。図2の右図に一般の直接励起型のエネルギー分散型装置とEDXL 300の比較スペクトルを示す。図2より、EDXL 300は、一般のエネルギー分散型装置と比べ、スペクトルのPB比が良く、高感度であることがわかる。

また、X線管からのX線を直接試料に照射しないため、熱に弱く、反応性の高い医薬品試料でもX線によるダメージを与えることなく分析を行うことができ



図1. EDXL 300の概観。

*株式会社リガク X線機器事業部 SBU WDXグループ

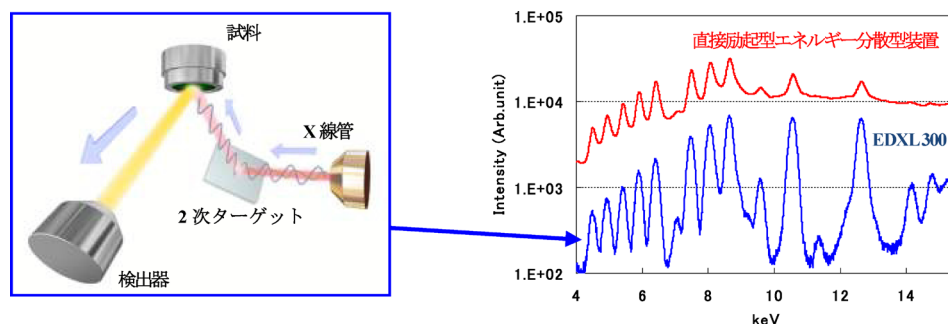


図2. EDXL 300の光学系 (左), EDXL 300と直接励起型エネルギー分散型装置とのスペクトル比較 (右).
(測定試料: 各元素500 ppm含有マルチエレメントオイル試料)

表1. EDXL 300の仕様.

X線管	Pdターゲット, 空冷
出力	50 W: 50 kV-2 mA (最大)
2次ターゲット	5ターゲット (最大)
検出器	SDD (シリコンドリフトディテクター)
測定雰囲気	真空, 大気, ヘリウム (オプション)

る. 測定元素範囲は, NaからUまでと広範囲であり, 特にPd-L α 線の単色励起によりICPが不得意なハロゲン系のClがppmレベルで分析可能である.

4. EDXL 300による分析例

触媒残渣中のPdの定性分析例として, Pd試薬を胃腸・栄養補給薬に添加して濃度調整した試料の定性スペクトルを図3(a)に示す. さらに, 触媒に使用され毒性の強いOsの粉末中の定性スペクトルを図3(b)に示す. 粉末試料を専用の試料容器に入れるだけの簡単な前処理で, ppmレベルの分析が可能である.

EDXL 300は検量線法⁽⁴⁾や散乱線を用いたFP (ファンダメンタル・パラメータ) 法⁽⁵⁾でも正確な定量分析ができる. 散乱線FP法は, 従来のFP法では成しえなかった非測定成分の有機物組成を散乱線により自動推定し, 検出成分の定量計算に用いることで, 正確な分析値を得ることができる新開発の手法である.

EMAが定めた残留金属触媒・金属試薬の濃度の限度値⁽⁶⁾に対するEDXL 300の検出下限(LLD)一覧を表2に示す. 経口投与の試料では, EDXL 300のLLDは限度値をほぼ満足している. 注射などの非経口投与の試料では, LLDは経口投与の試料とほぼ同じであり, 測定時間を長くすることにより限度値を満足する元素がある. 水溶液ベースの液体試料では, アプリケーションツールの高感度点滴濾紙「ウルトラキャリア[®]」⁽⁷⁾を用いることで, 通常の液体試料をそのまま分析するときと比べ, 1桁ほどLLDが向上する元素もある.

5. まとめ

医薬品中の不純物元素の分析に対して, EDXL 300の分析例を示した. EDXL 300は液体, 固体, 粉末をその試料形態のままで測定でき, そのLLDはEMAのガイドラインに示されている限度値をほぼ満足しており, 医薬品製造プロセスにおける管理分析に利用可能であると考えられる. また, 試料に対しダメージが少なく, 回収が可能であるため, 高感度のICP-MSに対する前処理検討や装置汚染防止のためのスクリーニン

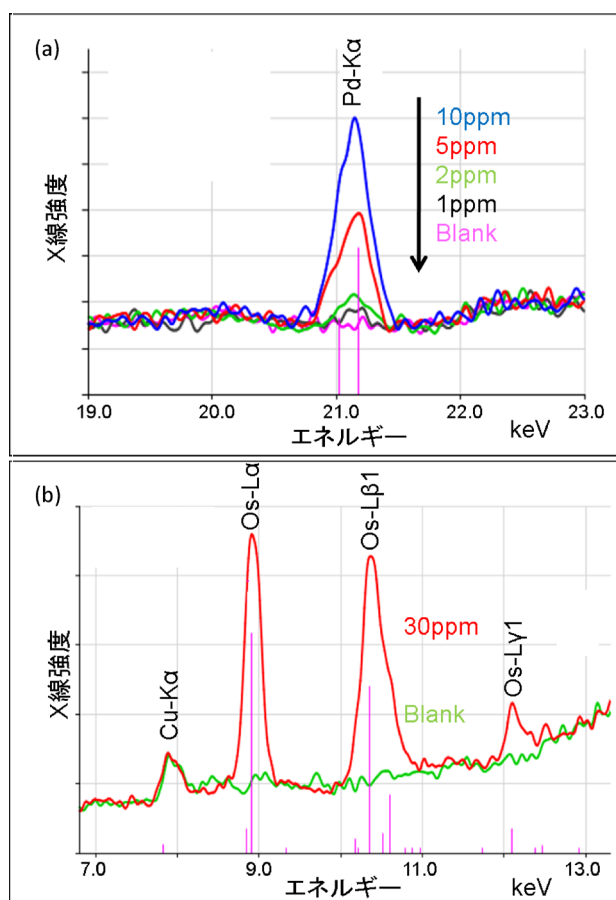


図3. (a) 胃腸・栄養補給薬に添加したPdの定性スペクトル, (b) Osの定性スペクトル.

表 2. 残留金属触媒・金属試薬の限度値（濃度のみ抜粋）のガイドラインと EDXL 300 による LLD.

単位：ppm

クラス	元素	経口投与		非経口投与 (注射剤など)	
		限度値	LLD ^{a)}	限度値	LLD ^{b)}
Class1A	Pt Pd	10	1.0 0.9	1	0.1 0.6
Class1B	Ir Rh Ru Os	10	1.0 0.9 0.8 1.0	1	0.1 0.6 0.6 0.1
Class1C	Mo Ni Cr V	25	5.0 0.7 0.5 0.8	2.5	1.5 0.05 0.07 0.07
Class2	Cu Mn	250	0.8 0.8	25	0.05 0.06
Class3	Fe Zn	1300	0.8 0.5	130	0.06 0.04

a) 健康食品系試料（粉末）から求めた LLD

b) ウルトラキャリアイトを用いた LLD

これらの LLD は試料のマトリックスによる変動があるため代表的な値とする。

測定時間：a) Cu ターゲット：300 秒，Mo ターゲット 300 秒，Al ターゲット 600 秒

b) Cu ターゲット：600 秒，Mo ターゲット 600 秒，Al ターゲット 900 秒

グ分析にも威力を発揮する。従来のエネルギー分散型蛍光 X 線分析装置をさらに高感度化した EDXL 300 の医薬品試料に対する応用範囲は広い。

参 考 文 献

- (1) USP ホームページ：http://www.usp.org/
- (2) EMA ホームページ：http://www.ema.europa.eu/ema/
- (3) ICH ホームページ：http://www.ich.org/
- (4) 森山孝男：リガクジャーナル，**39** (2008), No. 2, 22-25.
- (5) 森山孝男，堂井 真：ジャパンプードサイエンス，**49** (2010), 3 月号，51-57.
- (6) *GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENTS*, European Medicines Agency, London, (2008).
- (7) 森山孝男，山田康治郎，河野久征：X 線分析の進歩，**36** (2005), 201-212.