

LC-MS/MS を用いた原薬中の N-ニトロソプロプラノロールの定量

Marian Twohig, Amy Bartlett, Dr. Padmakar Wagh

Waters Corporation

要約

N-ニトロソアミン（ニトロソアミン類）は変異原性および発がん性を有する可能性があります。2018 年以降、複数のクラスの医薬品中にニトロソアミン類が発見されています。重要な医薬品への安全なアクセスを引き続き確保しつつ、すべての市販の医薬品中のニトロソアミンの存在を低減するための協調的な取り組みが行われてきました。

ニトロソアミン原薬関連不純物（NDSRI）が複数の医薬品から検出されています。NDSRI 形成は、賦形剤由来の亜硝酸塩の存在など、特定の化学的条件下においてニトロソ基が付加される場合がある第 2 級アミンや第 3 級アミンなど、反応しやすい構造特性の存在によって発生します。

最近、EMA と FDA の両方が、許容摂取量（AI）の値の決定方法に関する改訂を発表しました。この改訂により、既知のニトロソアミンに由来する発がん性のデータ（発がん性カテゴリー分類アプローチ、CPCA）に基づいた、様々なリスクのカテゴリーによる拡張構造活性（SAR）アプローチが導入されました。2022 年、 β 遮断薬であるプロプラノロールが、医薬品中にニトロソ化された不純物 N-ニトロソプロプラノロールが検出されたため、リコールの対象になりました。この試験では、エレクトロスプレー検出（ESI）および Xevo™ TQ-S micro タンデム四重極質量分析計を搭載した超高速液体クロマトグラフィー（UPLC）を使用した、原薬中の N-ニトロソプロプラノロールの分析について説明します。NDSRI の検出に使用する分析法は、AI に由来する限界および医薬品有効成分（API）の最大 1 日用量（MDD）の 10% が定量下限（LOQ）である必要があります。MDD を 320 mg と仮定すると、このアッセイは、改訂された AI による N-ニトロソプロプラノロールの規制要件 1500 ng/日を超えていました。この分析法は、N-ニトロソプロプラノロールの濃度範囲 0.01 ~ 100 ppm で良好な直線性を示し、濃度の偏差は 15% 未満でした。R² は 0.998 より大きい値でした。分析法の回収率は 89.3 ~ 104.6% の範囲で、正確性は真の値の +/-10% 以内でした。

アプリケーションのメリット

- Xevo TQ-S micro タンデム四重極質量分析計を MRM 取り込みモードで使用した N-ニトロソプロプラノロールの分析における、新しい CPCA アプローチで定義された必須の規制限界を超えた微量レベルの検出
- 必要な回収率の範囲内での原薬中の N-ニトロソプロプラノロールの定量分析のための、正確で再現性のある分析法
- プロプラノロール、N-ニトロソプロプラノロール、N-ホルミルプロプラノロール間のクロマトグラフィー分離能

はじめに

ニトロソアミンは変異原性および発がん性を有する可能性があります¹⁻²。2018 年以降、複数のクラスの医薬品中にニトロソアミン類が発見されています³⁻⁵。重要な医薬品への安全なアクセスを引き続き確保しつつ、すべての市販の医薬品中のニトロソアミンの存在を低減するための協調的な取り組みが行われてきました⁶。

ニトロソアミン原薬関連不純物 (NDSRI) (医薬品有効成分 (API) とそのニトロソ化不純物の間の構造上の関係を示すために使用される用語) が、複数の医薬品から検出されています。NDRSI 形成は、賦形剤由来の亜硝酸塩の存在など、特定の条件下においてニトロソ基が付加される場合がある第 2 級アミンや第 3 級アミンなど、反応しやすい構造特性の存在によって発生します²。

最近、EMA と FDA の両方が、許容摂取量 (AI) の値の決定方法に関する改訂を発表しました⁷⁻⁸。この改訂により、既知のニトロソアミンに由来する発がん性のデータ (発がん性カテゴリー分類アプローチ、CPCA) に基づいた、様々なリスクのカテゴリーによる拡張構造活性 (SAR) アプローチが導入されました。ポテンシスコアの計算は、改訂された AI 限度の割り当てに役立ちます⁹。現在のポテンシーカテゴリーは、18 ng/日 (EMA) および 26.5 ng/日 (FDA) ~ 1500 ng/日の範囲です。装置の感度における柔軟性は、すべてのポテンシーカテゴリーにわたってニトロソ不純物を正確に測定できるようにする重要な特性です。タンデム四重極質量分析計は、その使いやすさ、頑健性、感度、およびマルチプルリアクションモニタリング (MRM) 実験におけるプリカーサーイオンおよびプロダクトイオンの選択 (取り込み) により得られるアッセイの選択性により、医薬品などの複雑なマトリックス中での定量的測定において最良の性能特性を提供します。

2022 年、高血圧、心拍リズムの異常、およびその他の循環器疾患の治療に使用されている β -アドレナリン作動性受容体遮断薬 (β -遮断薬) であるプロプラノロールは、エレクトロスプレー検出 (ESI) およびタンデム四重極質量分析計を搭載した超高速液体クロマトグラフィー (UPLC™) を使用して、原薬中にニトロソ化された不純物 N-ニトロソプロプラノロールが検出されたことにより、リコールの対象となりました。試験において、被験 API サンプルの 1 つに、N-ホルミルプロプラノロールが含まれていることがわかりました。N-ホルミルプロプラノロールは m/z が 288 で、クロマトグラフィー分離を行わない場合、N-ニトロソプロプラノロールの一部の MRM トランジションでシグナルのオーバーラップを引き起こす可能性のあるフラグメントを含みます。

実験方法

LC 条件

LC システム:	ACQUITY Premier バイナリー (FTN 搭載)
検出:	PDA 210 ~ 400 nm: 230 nm の単一波長
バイアル	TruView LC/MS (製品番号: 186005663CV)
カラム:	Xbridge® BEH C ₈ 2.5 μm 3.0 × 100 mm (製品番号: 186006047)
カラム温度:	45 °C
サンプル温度:	5 °C
注入量:	10 μL
流速:	0.50 mL/分
移動相 A:	0.1% ギ酸水溶液
移動相 B:	0.1% ギ酸メタノール溶液
拡張ループ:	拡張ループ、50 μL、HPS (製品番号: 700012825)

MS 条件

イオン化モード:	エレクトロスプレーポジティブ
キャピラリー電圧 (kV) :	1.0
コーン電圧 (V) :	表 2

コリジョンエネルギー (eV) :	表 2
イオン源温度 (°C) :	130
脱溶媒温度 (°C) :	500
脱溶媒和ガス流量 (L/時) :	1000
コーンガス流量 (L/h) :	100

サンプル前処理

標準品と試薬

N-ニトロソプロプラノロールの真正標準試料は Toronto Research Chemicals (オンタリオ州トロント) から購入しました。プロプラノロール塩酸塩は、Sigma Aldrich (ミズーリ州セントルイス) から購入しました。N-ホルミルプロプラノロールは BOC Sciences (ニューヨーク州シャーリー) から購入しました。Optima LC/MS グレードの溶媒およびギ酸は Fisher Scientific から購入しました。プロプラノロール (1 mg/mL)、10 mg/mL の N-ニトロソプロプラノロールおよび N-ホルミルプロプラノロールの一次ストック溶液を使用して、作業用溶液を調製しました。

回収率、正確性、精度の試験

プロプラノロール ($C_{16}H_{21}NO_2$) はプロプラノロール塩酸塩 ($C_{16}H_{21}NO_2 HCl$) の 87.8% を構成します。プロプラノロール塩酸塩 (5.7 mg = 5.005 mg のプロプラノロール) のアリコート を 5 mL 遠心チューブ (Eppendorf) に量取りました。スパイク溶液を、ガラス製シンチレーションバイアル内で、2.5 $\mu\text{g/mL}$ 、250 ng/mL、25 ng/mL になるようにメタノールで調製しました。このスパイク溶液を使用して、回収率の評価用の 3 種類の濃度を調製しました。

スパイク前: 各濃度のスパイク溶液 10 μL を、プロプラノロール塩酸塩 5.7 mg が入ったチューブ 6 本にピペットで注入しました。サンプルを 30 分間平衡化させてから、5 mL のメタノールを添加して、最終濃度を 5 ng/mL、0.5 ng/mL、0.05 ng/mL にしました (各濃度レベルで $n=6$)。遠心チューブをボルテックス混合しました (1 分間)。

スパイク後: スパイク後のサンプルは、5.7 mg のプロプラノロール塩酸塩を 5 mL の遠心チューブに量取り、5 mL のメタノールを添加して調製しました。3 種類のスパイク溶液をメタノールに 10 μL 添加して、濃度 5 ng/mL、0.5 ng/mL、0.05 ng/mL の各濃度を 6 回繰り返して調製しました。遠心チューブをボルテックス混合しました (1 分間)。

マトリックスブランク試料: マトリックスブランク試料は、5.7 mg のプロプラノロール塩酸塩が入ったチューブ 6 本に 5 mL のメタノールを添加して調製しました。遠心チューブをボルテックス混合しました (1 分間)。

標準試料溶液: 各試験濃度レベル (5 ng/mL、0.5 ng/mL、0.05 ng/mL) の標準試料溶液 ($n=6$) を、5 mL 遠心チューブ中に、5 mL のメタノールに 10 μL のスパイク溶液を添加して調製しました。遠心チューブをボルテックスで混合

しました（1分間）。

検量線の作成

真正標準試料の検量線

メタノール中の N-ニトロソプロプラノロール（10 mg/mL）の真正標準試料を段階希釈して、0.005 ng/mL ~ 100 ng/mL の範囲の検量線を作成しました。

マトリックス検量線

プロプラノロール塩酸塩（21.34 mg）を 20 mL ガラス製シンチレーションバイアルに量り取りました。1 mg/mL のプロプラノロールストック溶液は、プロプラノロール塩酸塩を 18.7 mL のメタノールに溶解して調製しました。この溶液を、N-ニトロソプロプラノロールのマトリックス検量線の希釈溶媒として使用しました。N-ニトロソプロプラノロールの真正標準試料を、1 mg/mL のプロプラノロール溶液で段階希釈して、0.005 ppm ~ 100 ppm の範囲の検量線を作成しました。

結果および考察

クロマトグラフィー分離

フォトダイオードアレイ検出器（PDA）データを、MRM データと同時に収集しました。MRM データで検出された微量レベルの不純物からの、API および UV で検出された他の不純物のクロマトグラフィー分離を、観測された保持時間（ t_R ）に基づいて評価しました。MS の飽和を避けるため、クロマトグラフィー実行の最初の 6.5 分間は、内蔵の溶媒ダイバートバルブを使用して廃液に転流しました。プロプラノロール API と N-ニトロソプロプラノロールの間の分離を、 C_8 固定相で最適化しました（表 1 および図 2）。サンプル中の高レベル API が近接して溶出するために発生する可能性のあるマトリックス効果を回避するには、微量レベルの不純物から API をクロマトグラフィー分離することが重要です。

MRM トランジションを、MassLynx™ ソフトウェアにある Intellistart 自動チューニング機能を使用してチューニングしました。マトリックスのためにノイズが増加する場合は、複数の MRM トランジションを使用して特異性を高めることが有用である場合があります。図 2 に、確認トランジションの 1 つ（289>259）と定量トランジション（289>72）、の最適化した 2 つの MRM トランジションを示します。

時間 (分)	流速 (mL/分)	%A	%B	曲線
0.00	0.50	85	15	6
0.50	0.50	85	15	6
3.00	0.50	50	50	6
9.00	0.50	40	60	6
10.00	0.50	5	95	6
12.00	0.50	5	95	6
12.10	0.50	85	15	1

表 1. グラジエントプログラム

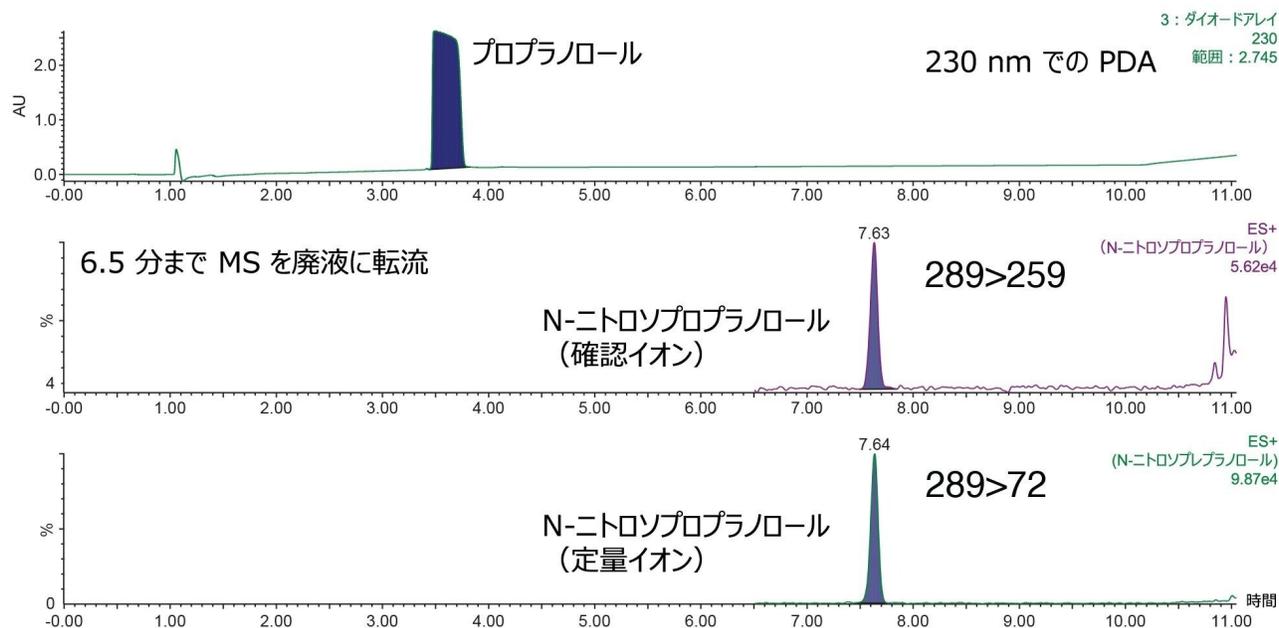


図 2. 0.1 ppm になるように N-ニトロソプロプラノロールをスパイクした 1 mg/mL のプロプラノロール API の分析（メタノール中の 10 μ L を注入）で得られた 230 nm の PDA クロマトグラム（上）。確認イオンおよび定量イオンの MRM クロマトグラムをそれぞれ下に示します。

N-ホルミルプロプラノロールと N-ニトロソプロプラノロールの分離

試験中に、いくつかの API サンプルを試験しました。1つのサンプルでは、図 1 に示す構造を持つ N-ホルミルプロプラノロールが検出されました。N-ホルミルプロプラノロールのアイデンティティは、真正標準試料を使用して確認しました。N-ホルミルプロプラノロールには m/z 288 の $[M+H]^+$ があり、N-ニトロソプロプラノロールにはこれより 1 amu 高い m/z 289 の $[M+H]^+$ があります。N-ホルミルプロプラノロールの最適化された 2 つの MRM トランジション (288>144 および 288>102) は、N-ニトロソプロプラノロールの確認トランジションと比較して、プリカーサーイオン質量とプロダクトイオン質量の両方で 1 amu 少なくなっています (表 2)。したがって、N-ホルミルプロプラノロールの ^{13}C 同位体は、 ^{13}C が 1 amu 高いため、N-ニトロソプロプラノロールに使用する 2 つの MRM トランジション (289>145 および 289>103) でシグナルが生じます。図 3 では、N-ニトロソプロプラノロールの 289>145 MRM トランジションに、同じ t_R (7.14 分) の N-ホルミルプロプラノロールのクロマトグラフィーピークが見られます。したがって、これらの MRM トランジションのシグナルのオーバーラップを避けるために、クロマトグラフィー分離を行うことを推奨します。提案している分析法を使用すると、N-ニトロソプロプラノロールから N-ホルミルプロプラノロールを分離することができます (図 3)。

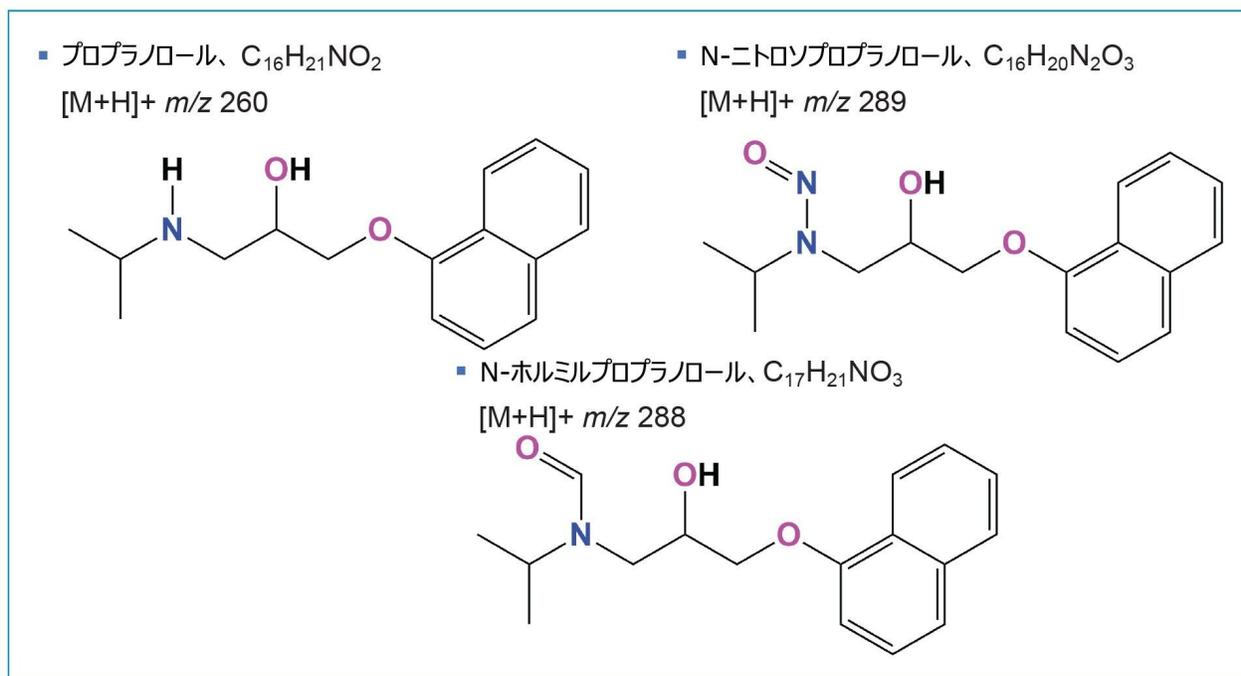


図 1. プロプラノロール、N-ニトロソプロプラノロール、N-ホルミルプロプラノロールの構造

化合物名	プリカーサーイオン (m/z)	プロダクトイオン (m/z)	コーン電圧 (V)	コリジョンエネルギー (eV)
プロプラノロール	260.12	72.08 (定量)	34	22
		74.06 (確認 1)	34	22
		116.11 (確認 2)	34	16
N-ニトロソプロプラノロール	289.15	71.98 (定量)	28	12
		145.00 (確認 1)	28	8
		102.97 (確認 2)	28	22
N-ホルミルプロプラノロール	288.12	144.04 (定量)	30	10
		101.90 (確認 1)	30	22
		58.00 (確認 2)	30	36

表 2. プロプラノロール、N-ニトロソプロプラノロール、N-ホルミルプロプラノロールに使用した、定量 MRM トランジションおよび確認 MRM トランジション、コーン電圧、コリジョンエネルギーの設定

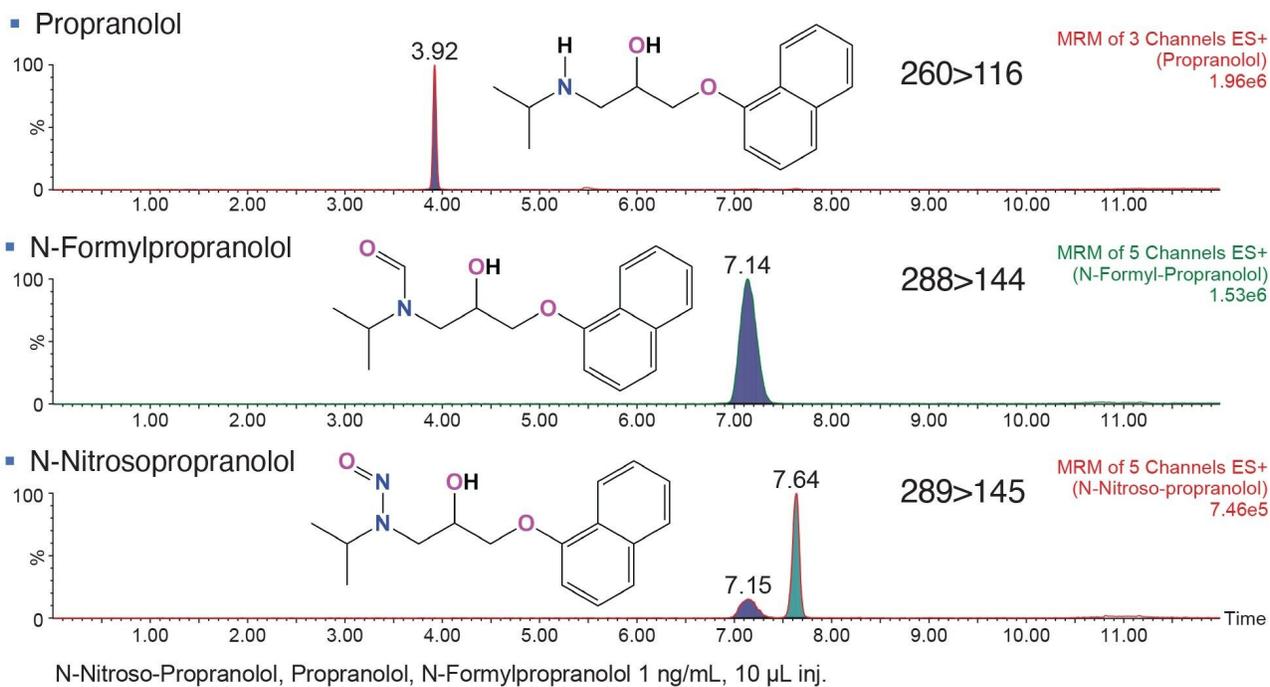


図 3. プロプラノロール、*N*-ホルミルプロプラノロール、*N*-ニトロソプロプラノロールの真正標準試料混合物のメタノール溶液 (1 ng/mL) を 10 μ L 注入して得られた MRM クロマトグラム。*N*-ニトロソプロプラノロールの 289>145 MRM トランジションに、同じ t_R の *N*-ホルミルプロプラノロールのピークが見られます。

クロマトグラフィーピークの形状

高濃度の有機溶媒を含む注入溶媒は、有害な溶媒効果を及ぼして、クロマトグラフィーピークの形状不良を引き起こす可能性があります。このアッセイで使用する 100% メタノールの注入溶液は、ピーク形状の歪みをもたらします。ただし、流路にプレカラム容量を追加することで、ピーク形状を大幅に改善することができます。サンプルマネージャーバルブのポート 6 に拡張ループ (ポリウム 50 μ L、製品番号: 700012825) を追加したことで、不純物のピーク形状が保持されました (図 4)。

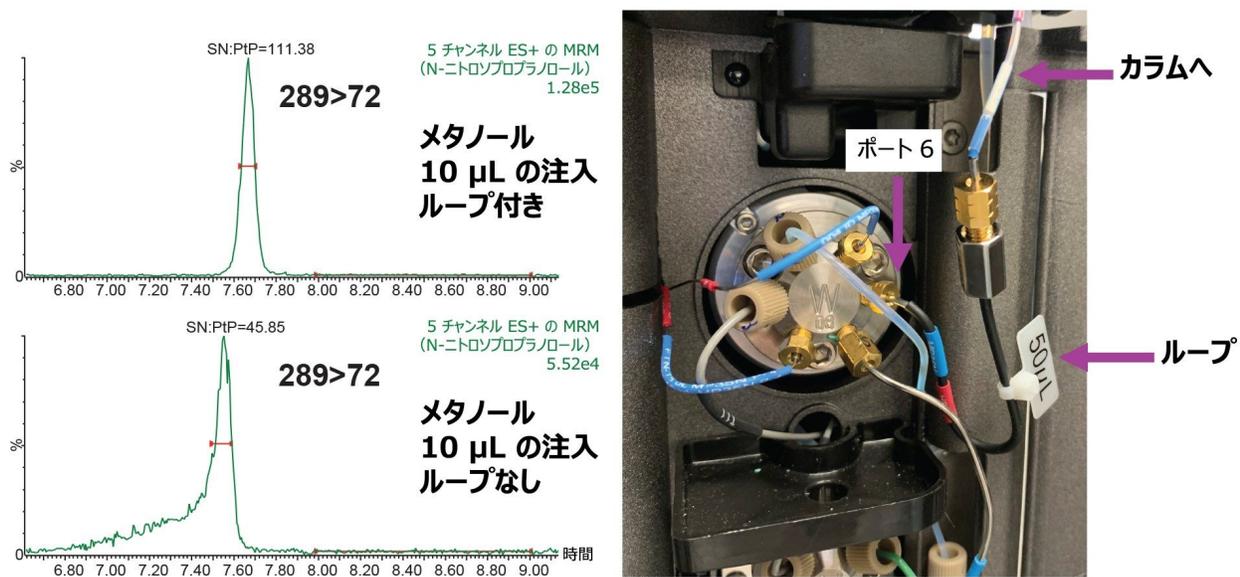


図 4. 50 mL の拡張ループを流路に含めた場合（上）と含めない場合（下）のピーク形状の比較を示す MRM クロマトグラム。0.1 ppm の N-ニトロソプロプラノロールを含む 1 mg/mL プロプラノロールメタノール溶液を 10 μ L 注入。

検出限界（LOD）、定量限界（LOQ）、およびリニアダイナミックレンジ

アッセイの定量限界を、N-ニトロソプロプラノロールの真正標準試料を使用してまず確立しました。シグナル対ノイズ（S/N）3:1 および 10:1 に基づく LOD および LOQ をそれぞれ図 5 に示します。N-ニトロソプロプラノロールの真正標準試料の LOD および LOQ は、それぞれ 0.005 ng/mL および 0.01 ng/mL であることがわかりました。

N-ニトロソプロプラノールのしきい値レベルは 4.69 ppm で、このしきい値レベルの 10% は 0.469 ppm です。図 7 に、1 mg/mL プロプラノロール中に 5 ppm および 0.5 ppm になるようにスパイクした N-ニトロソプロプラノロール、および API マトリックスブランクについて得られたレスポンスを、PtP アルゴリズムを使用して計算した S/N とともに示し、この分析法が、規制しきい値レベルにおいて必要な感度を超える性能を有することを示しています。

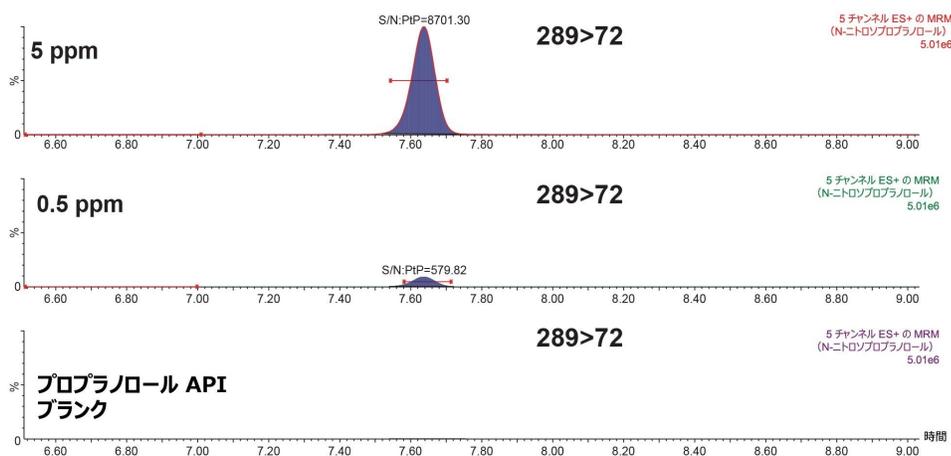


図 7. 1 mg/mL のプロプラノロール中に 5 ppm および 0.5 ppm になるようにスパイクした N-ニトロソプロプラノロールの分析で得られた MRM クロマトグラム。API ブランクおよび PtP S/N も示しています。

API の存在下で N-ニトロソプロプラノロールを評価する前に、N-ニトロソプロプラノロールの真正標準試料を使用して、リニアダイナミックレンジを決定しました。3 回繰返し注入の検量線は、0.005 ~ 100 ng/mL の範囲で直線性を示し、この範囲全体にわたって R^2 0.998、濃度偏差は 10% 未満でした（データは示していません）。

1 mg/mL の API 中の N-ニトロソプロプラノロールの検量線を図 8 に示します。 R^2 は 0.998 で、濃度偏差は、1/X 重み付けを使用して、0.01 ~ 100 ng/mL（4 桁）の範囲にわたって 15% 未満でした。

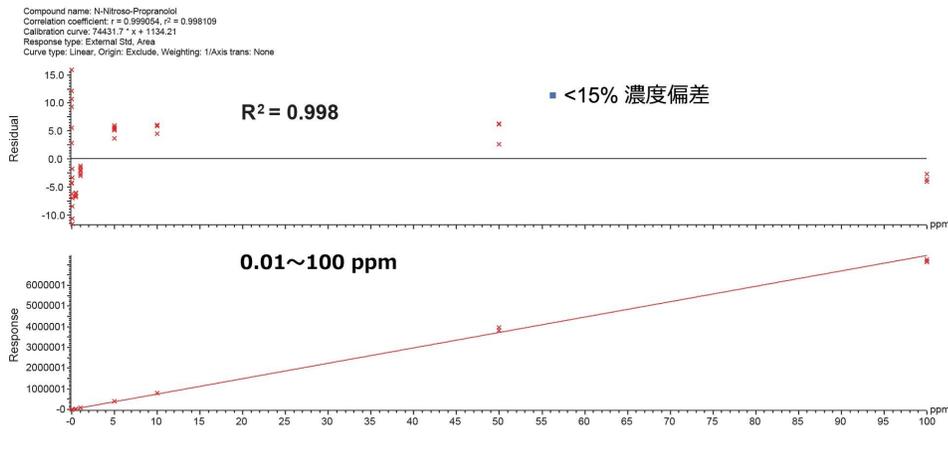


図 8. 1 mg/mL のプロプラノロール中の N-ニトロソプロプラノロールの直線性範囲は 0.01 ~ 100 ng/mL、3 回繰り返し注入で試験したキャリブレーション範囲にわたる残差は 15% 未満

回収率、精度、正確性

回収率の実験を 0.05 ppm、0.5 ppm、5 ppm (n=6) で実施しました。結果は表 4 にまとめています。API に内因性レベルの N-ニトロソプロプラノロールが存在するため、回収率の計算は、API ブランク試料に存在する N-ニトロソプロプラノロールの平均レスポンス (n=6) を用い、事前にスパイクした API サンプルの補正レスポンスに基づいて行いました。API のピークの平均レスポンスを、事前にスパイクしたサンプルの各レスポンスから減算しました。回収率は、以下の式を使用して計算しました。

$$\% \text{ 回収率} = (\text{補正済みの事前スパイクのレスポンス} / \text{標準試料のレスポンス}) * 100\%$$

回収率の計算値は 89.3 ~ 104.6% でした。各濃度レベルでの回収率の %RSD は 5% 未満でした。

濃度 (ppm)	平均 (n = 6)	標準偏差	%RSD	範囲 (%)
0.05	98.50	4.10	4.16	92.6-104.6
0.5	96.873	0.98	1.01	96.0-98.5
5	92.0	3.15	3.43	89.3-97.8

表 4. 1 mg/mL API 中 0.05 ppm、0.5 ppm、5 ppm における分析法の回収率 (n = 6) のサマリー

分析法の精度と正確性を 0.5 ppm および 5 ppm で評価しました (表 5)。アッセイの精度は、0.5 ppm および 5 ppm での 6 回繰り返し測定 の %RSD によって評価しました。試験したレベルで %RSD は 2% 未満でした。正確性を公称値からの偏差の割合として評価したところ、10% 以内で正確でした。

濃度 (ppm)	平均 (n = 6)、SD	%RSD	正確性 (%)
0.500	0.454 (0.0046)	1.01	91
5.000	5.51 (0.07)	1.31	110

SD = 標準偏差

■ 1 mg/mL プロプラノロール API で測定

表 5. 0.5 ppm および 5 ppm での精度と正確性のサマリー

純標準試料で得られたレスポンスをスパイクしたサンプルの補正レスポンスと比較することにより、マトリックス効果を 0.05 ppm、0.5 ppm、5 ppm で評価しました。マトリックス効果は、試験したすべてのレベルで 10% 未満であることがわかりました。

結論

この試験では、原薬中の N-ニトロソプロプラノロールの定量用 UPLC-MS/MS 分析法を開発しました。この分析法により、良好な精度および正確性で、規制ガイドラインを満たすために必要な回収率の範囲内で、高感度の定量分析を実行できます。さらに、不純物の N-ホルミルプロプラノロールを、N-ニトロソプロプラノロールからクロマトグラフィー

分離することができ、N-ニトロソプロプラノロールのMRM トランジション (289>145 および 289>103) において、¹³C 同位体からのシグナルのオーバーラップを回避することができます。このクロマトグラフィー分離は、アッセイの特異性を保持し、不純物レベルを誤って報告するリスクを低減するために重要です。

参考文献

1. Montesano, R.; Hall, J. Nitrosamine Metabolism and Carcinogenesis. In *Mutation, Cancer, and Malformation*, Chu, E. H. Y., Generoso, W. M. Eds.; Springer US, 1984; pp 447–464.
2. Holzgrabe, U. Nitrosated Active Pharmaceutical Ingredients - Lessons Learned? *J Pharm Sci* 2023, 112 (5), 1210–1215. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.01.021 From NLM.
3. Moser, J.; Schlingemann, J.; Saal, C. N-Nitrosamines Impurities in Pharmaceuticals The Abrupt Challenges that Resulted, the Evolving Science, and the Regulatory Framework. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2023, 112 (5), 1161–1162. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.01.016> <
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.01.016>> .
4. Teasdale, A.; Moser, J.; Ford, J. G.; Creasy, J. N -Nitrosamines. In *Mutagenic Impurities*, Teasdale, A. Ed.; Wiley, 2021; pp 269–320.
5. Bharate, S. S. Critical Analysis of Drug Product Recalls due to Nitrosamine Impurities. *Journal of Medicinal Chemistry* 2021, 64 (6), 2923–2936. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c02120.
6. Charoo, N. A.; Dharani, S.; Khan, M. A.; Rahman, Z. Nitroso Impurities in Drug Products: An Overview of Risk Assessment, Regulatory Milieu, and Control Strategy. *AAPS PharmSciTech* 2023, 24 (2), 60. DOI: 10.1208/s12249-023-02523-w.
7. Nitrosamines EMEA-H-A5(3)-1490 - QA Art.5(3) Implementation_ QA10_revision 18_Oct23 (europa.eu) [accessed October 16th, 2023].
8. Updated Information | Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance-Related Impurities (NDSRIs) | FDA [accessed October 16th, 2023].
9. Burns, M. J.; Ponting, D. J.; Foster, R. S.; Thornton, B. P.; Romero, N. E.; Smith, G. F.; Ashworth, I. W.; Teasdale, A.; Simon, S.; Schlingemann, J. Revisiting the Landscape of Potential Small and Drug Substance Related Nitrosamines in Pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. DOI: 10.1016/j.xphs.2023.10.001 (accessed October 16th, 2023).

10. Pfizer Recalls Inderal-LA (propranolol hydrochloride) Capsules due to a Nitrosamine Impurity. Pfizer Recalls Inderal-LA (propranolol hydrochloride) Capsules due to a Nitrosamine Impurity - Canada.ca. [accessed October 16th, 2023].
11. Li, X.; Le, Y.; Seo, J.-E.; Guo, X.; Li, Y.; Chen, S.; Mittelstaedt, R. A.; Moore, N.; Guerrero, S.; Sims, A.; *et al*. Revisiting the Mutagenicity and Genotoxicity of N-nitroso Propranolol in Bacterial and Human In Vitro Assays. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2023, 141, 105410. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105410>. <<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105410>>

ソリューション提供製品

ACQUITY Premier システム <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135077739>>

Xevo TQ-S micro タンデム四重極質量分析計 <<https://www.waters.com/134798856>>

2998 フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器 <<https://www.waters.com/1001362>>

MassLynx MS ソフトウェア <<https://www.waters.com/513662>>

MassLynx 定量アプリケーション <<https://www.waters.com/513791>>

720008171JA、2024 年 1 月



© 2025 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[利用規約](#) [プライバシーポリシー](#) [商標](#) [キャリア](#) [法的通知](#) および [プライバシー通知](#) [Cookies](#)
[Cookie 環境設定](#)