

ICHQ3D (R2) ICP 質量分析法による皮膚および経皮適用製剤中の元素不純物分析

堀 貴翔

ユーザーベネフィット

- ◆ PDE値から目標濃度への換算方法をオプション1とした場合でも、管理値はPDE値の10%に設定可能です。
- ◆ 第十八改正日本薬局方一般試験法2.66元素不純物の定量試験における真度・精度の適合基準を容易に達成することができます。

■はじめに

医薬品の不純物ガイドライン：ICHQ3Dでは、毒性が懸念される24元素について、経口剤、注射剤、吸入剤における許容一日曝露量（Permitted Daily Exposure：PDE）が定められています。国内では分析方法を記載した第十八改正日本薬局方¹⁾が令和3年6月7日に告示されたため、3年の猶予期間内に日本薬局方で示された対象の製剤の元素不純物管理を実施する必要があります。

さらにICHQ3DのガイドラインはQ3D(R2)²⁾に移行し、新たに皮膚および経皮適用製剤のPDE値が設定されました。Q3D (R2) が国際合意された後には、他の投与経路の製剤と同様に、各国の局方へ組み込まれていくことになるため、皮膚および経皮適用製剤についても元素不純物管理を検討しておく必要があります。

このアプリケーションニュースでは、皮膚および経皮適用製剤で需要の高い白色ワセリンとヘパリン類似物質油性クリームを被験試料とし、リスクアセスメントが必須となるclass1、2Aの元素を対象に分析した例をご紹介します。

■目標濃度の設定

皮膚および経皮適用製剤の場合は、Ni及びCoに対して皮膚及び経皮濃度限度値（CTCL）が設定されており、PDE値から算出された濃度限度値とCTCLの両方に適合することが必要となります。今回は目標濃度への換算方法を、最大一日投与量を10gとするオプション1を選択し、PDE値から算出した濃度限度値がCTCLを下回ったため^{*1}、この濃度限度値を使用しました。

またICHQ3Dでは、被験試料の元素不純物がPDE値（及びNi、Coの場合はCTCL）の30%（管理閾値）以下であることを示した場合、更なる元素不純物管理は不要とされています。今回は被験試料の元素不純物が、管理閾値より十分低いことを示す場合を想定し、目標濃度はPDE値の10%としました。

^{*1} 最大一日投与量が少ないとき、CTCLを使用することがあります。例として最大一日投与量を1gとした場合、Coの濃度限度値は50 µg/gとなりますが、CTCLの35 µg/gを超えるため、CTCLを使用します。

■試料

被験試料：白色ワセリン、
ヘパリン類似物質油性クリーム
標準物質：
＜標準溶液＞
Cd、Pb、As、Hg、Co、V、Ni 1000 mg/L標準液
（関東化学）
＜内標準溶液＞
Ga、Te、Y、Tl 1000 mg/L 標準液（関東化学）

■前処理

被験試料の溶液化にはアントンパール社製の試料前処理装置「マイクロ波反応システム Multiwave 5000」を用いました。分解処理のフローを図1に示します。

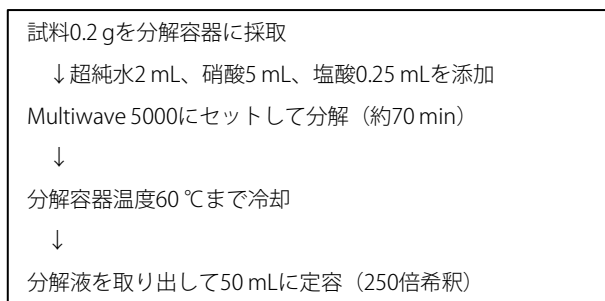


図1 分解処理フロー

■標準溶液

分析対象元素を0.5、1.0、1.5J^{*2}の3水準の濃度で含む溶液、並びにブランク溶液を調製しました。試料溶液と同一のマトリックス溶液となるように酸を添加しました。

^{*2} J：目標濃度から算出した測定溶液中の対象元素の濃度（w/v）

表1 PDE値から目標濃度、Jへの換算

クラス	元素	皮膚用製剤 PDE値	オプション1 最大一日投与量10g 濃度限度値	CTCL	目標濃度 PDE値10%の場合	1.0J
		µg/day	µg/g	µg/g	µg/g	µg/L
1	Cd	20	2	-	0.2	0.8
	Pb	50	5	-	0.5	2.0
	As	30	3	-	0.3	1.2
	Hg	30	3	-	0.3	1.2
2A	Co	50	5	35	0.5	2.0
	V	100	10	-	1	4.0
	Ni	200	20	35	2	8.0

■ 真度・精度確認用試料の調製

測定の実度と精度を確認するため、被験物質に対して標準物質を0.5J、1.0J添加して調製し、未添加試料と共に分析しました。

■ 内標準元素補正

内標準元素としてGa、Te、Y、Tlを使用し、内標準自動添加キットを用いて、内標準元素溶液：試料＝1：9で試料に内標準元素溶液を添加しながら測定しました。

■ 分析条件

表2 ICP-MS分析条件

装置	: ICPMS-2030
高周波出力	: 1.2 kW
プラズマガス流量	: 9.0 L/min
補助ガス流量	: 1.1 L/min
キャリアーガス流量	: 0.7 L/min
試料導入	: ネブライザー07 UES
ポンプ回転数	: 20 rpm
チャンバー	: サイクロンチャンバー (電子冷却)
プラズマトーチ	: ミニトーチ
サンプリングコーン/ スキマーコーン	: 銅製
コリジョンガス	: He
内標準元素添加方法	: 自動添加

■ 測定結果

測定結果を表3、4に示します。真度と精度は0.5J、1.0Jの添加試料の測定によって確認しました。真度は添加回収試験の回収率で表示し、精度はそれぞれの試料をn=6測定した際のRSDで表示しました。

■ まとめ

測定の結果、2種類の製剤の分析対象元素は全て検出限界以下となりました。

濃度換算方法に最大一日投与量の多いオプション1を使用し、PDE値の10%を目標濃度として測定を実施した場合でも、検出限界は1.0Jを大きく下回りました。さらに真度、精度の結果は第18改正日本薬局方 定量試験の適合基準と比較して添加回収率70～150%に対して98～106%、相対標準偏差20%以下に対して2.6%以下と良好な結果が得られました。ICPMS-2030はこのような厳しい目標濃度の設定においても十分な感度があり、日本薬局方の適合基準を容易に達成できる性能があります。

以上より皮膚および経皮適用製剤の元素不純物分析にICPMS-2030が有効であることを確認できました。

<謝辞>

マイクロ波反応システム Multiwave 5000の使用に際し、株式会社アントンパール・ジャパン 奥野政徳様より助言と協力をいただきました。深く感謝いたします。

<参考文献>

- 1) 第十八改正日本薬局方 (令和3年6月7日厚生労働省告示第220号)
- 2) GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D(R2) Draft version

表3 白色ワセリン 測定結果 (µg/L)

クラス	元素	m/z	未添加試料 定量値 平均	0.5J 添加				1.0J 添加			
				添加濃度	定量値 平均 (n=6)	精度	真度	添加濃度	定量値 平均 (n=6)	精度	真度
						RSD	添加 回収率			RSD	添加 回収率
1	Cd	111	<0.0005	0.4	0.41	0.8%	103%	0.8	0.81	0.7%	102%
	Pb	208	<0.0009	1	1.01	0.7%	101%	2	2.00	0.4%	100%
	As	75	<0.006	0.6	0.59	1.4%	98%	1.2	1.21	1.6%	101%
	Hg	200	<0.009	0.6	0.59	2.6%	98%	1.2	1.21	1.1%	100%
2A	Co	59	<0.001	1	1.01	1.5%	101%	2	1.98	0.5%	99%
	V	51	<0.02	2	2.07	2.1%	104%	4	4.10	1.2%	102%
	Ni	60	<0.02	4	4.09	0.9%	102%	8	8.03	0.7%	100%

表4 ヘパリン類似物質油性クリーム 測定結果 (µg/L)

クラス	元素	m/z	未添加試料 定量値 平均	0.5J 添加				1.0J 添加			
				添加濃度	定量値 平均 (n=6)	精度	真度	添加濃度	定量値 平均 (n=6)	精度	真度
						RSD	添加 回収率			RSD	添加 回収率
1	Cd	111	<0.0005	0.4	0.41	1.2%	103%	0.8	0.81	1.0%	101%
	Pb	208	<0.0009	1	1.03	0.8%	103%	2	2.00	0.7%	100%
	As	75	<0.006	0.6	0.59	1.2%	99%	1.2	1.15	1.1%	96%
	Hg	200	<0.009	0.6	0.60	1.8%	100%	1.2	1.19	1.0%	99%
2A	Co	59	<0.001	1	1.01	1.0%	101%	2	1.97	0.8%	98%
	V	51	<0.02	2	2.12	2.4%	106%	4	4.10	2.1%	102%
	Ni	60	<0.02	4	4.11	0.8%	103%	8	8.05	0.5%	101%

< : 検出限界 (3σ) 未満

σ : ブランク溶液繰り返しn=10測定の標準偏差