

ICP-MSによる経皮吸収製剤の元素不純物試験

高山 信幸, 米田 哲也, 小笠原 勝, 薬事研究会分析部会

The tests of elemental impurities for cutaneous drugs using inductivity coupled plasma mass spectrometry

Nobuyuki TAKAYAMA, Tetsuya YONEDA, Masaru OGASAWARA,
The Chemical Analysis Study Group in Toyama Pharmaceutical Research Association

要 約

第十八改正日本薬局方には、元素不純物試験法<2.66>に係る規定に従って適切に製剤を管理する旨の記載が通則に盛り込まれている。2022年4月26日、医薬品規制調和国際会議（ICH）において、経皮吸収製剤における元素不純物の限度値等が設定された。わが国では、2024年2月1日以降に申請される新医薬品に対して、元素不純物試験法が適用されることとなった。本検討では、経皮吸収製剤として軟膏剤及び貼付剤を用い、元素不純物試験法に則った分析が実施できるよう試験条件の構築を行った。軟膏剤は、経口製剤の汎用的なメソッド同様の手法で分析することが可能であった。貼付剤は、不織布等の支持体に製剤を塗布する方法で製造されており、支持体には多くの無機物質が含まれているため、フッ化水素酸を用いた分解方法についても検討を行った。貼付剤における添加回収試験では、回収率が95～107%となり、適合基準である70～150%を十分に満たすことが確認できた。フッ化水素酸を用いる実験系では、耐フッ化水素酸性にICP-MSのパーツを交換する必要がある。フッ化水素酸導入系では、通常系と比べて測定感度が低下することが知られている。そのため、通常系およびフッ化水素酸導入系における感度変化の差異についても報告する。

Summary

The Japanese Pharmacopoeia 18th edition has contained the general rules that drugs should be appropriately controlled within the acceptable limits in accordance with the elemental impurity test method<2.66>. At the International Council for Harmonization for Pharmaceuticals (ICH), the elemental impurity limits for cutaneous drugs were established. In Japan, new drugs which are applied for sell after February 1, 2024, are required to pass the elemental impurity tests. In this study, the ointments and patches were used as cutaneous drugs, and test methods were constructed so that the analysis can be performed in accordance with the elemental impurity test methods. The ointments could be analyzed by general methods such as oral preparations. Since the patch is manufactured by applying formulation to supports such as a nonwoven fabric, and the supports contain many inorganic substances, a decomposition method using hydrofluoric acid was also investigated. In the spike recovery tests of the patch, the recovery rate was 95~107%, it met the criteria of 70~150%. In the experimental systems using hydrofluoric acid, it is necessary to replace the ICP-MS parts for hydrofluoric acid resistance, and it is known that the measurement sensitivity of the hydrofluoric acid introduction system is lower than that of the normal system. Therefore, we also report the difference in the sensitivity change in the normal system and the hydrofluoric acid introduction system.

キーワード：経皮吸収製剤, 元素不純物, 誘導結合プラズマ質量分析計,

Key words : Cutaneous drugs , impurity elements, inductivity coupled plasma mass spectrometry,

緒 言

製剤中には、原薬や添加剤、合成時の触媒や反応容器などから元素不純物が混入する可能性がある。安全安心な医薬品が求められていることから、これらの潜在的な不純物の評価は、製薬業界にとって重要な課題となっている。本検討では、2022年4月26日、医薬品規制調和国際会議にて、新たに経皮吸収製剤においても

許容被曝量：PDE値($\mu\text{g}/\text{day}$)が設定されたことを受け（表1）¹⁾、軟膏剤や貼付剤などの経皮吸収製剤も分析対象として検討した。

なお、貼付剤においては、支持体として不織布や織布等の、無機物質を多く含む原料が使用されている。これまでの検討において確立した分析方法では、試料の分解において、塩酸・硝酸系の分解液を標準的手法として用いたが、無機物質を多く含む製剤について

は、標準的手法では分解できず、分解液へのフッ化水素酸の添加が必要であることが分かっている。本研究では、フッ化水素酸を用いた貼付剤の分析方法を確立した。

また、貼付剤のみならず、フッ化水素酸を用いた分析方法の利便性は高く、製薬業界における必要性も高

いが、フッ化水素酸の取り扱いには細心の注意が必要であり、また装置の一部を耐フッ化水素酸製の部品に交換するなど、フッ化水素酸に対応した適切な分析メソッドの構築が必要である。本検討では、これらの特殊な管理や操作を要する分析方法についても報告する。

表1. 各製剤の投与経路における元素不純物許容被曝量 単位 (µg/day)

クラス	元素	経口製剤	注射剤	吸入剤	経皮吸収製剤
1	Cd	5	2	3	20
	Pb	5	5	5	50
	As	15	15	2	30
	Hg	30	3	1	30
2A	Co	50	5	3	50
	V	100	10	1	100
	Ni	200	20	6	200

1. 測定試料

今回の検討に使用した試料について下記に示す (表2)。なお、貼付剤は、支持体と有効成分を含有する製剤で構成されるが、このうち、皮膚に接し、人体に吸収されるのは製剤部分のみである。このため、本検討においては、製剤中の元素不純物濃度を評価するこ

ととした。一方、貼付剤から製剤部分のみを単離して測定することは困難であるため、貼付剤 (支持体+製剤) と支持体だけの試料を別々に測定し、貼付剤の濃度から支持体の濃度を減算して算出する手法を取った (図1)。

表2. 測定試料

剤型	種類
軟膏	ワセリン
軟膏	市販軟膏① (鎮痒消炎剤)
軟膏	市販軟膏② (化膿性皮膚疾患治療薬)
軟膏	市販軟膏③ (鎮痒消炎剤)
貼付剤	支持体
貼付剤	支持体+製剤
貼付剤	支持体+製剤 添加回収試験

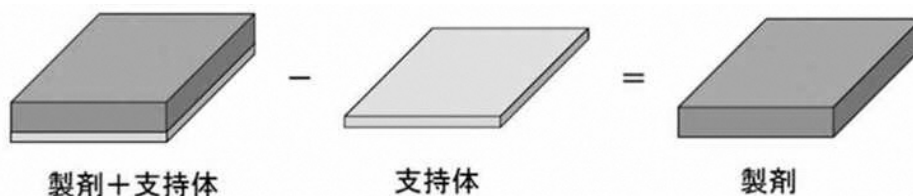


図1. 貼付剤の分析アプローチ

2. 標準溶液の調製

経皮吸収製剤のPDE値に基づいて調製された標準原液（表. 3）を用いて、経皮吸収製剤中の許容濃度から換算したJ値を基準とし、0J（レベル1）、0.5J（レ

ベル2）、1J（レベル3）、1.5J（レベル4）を含む4点の濃度となるように設定し（表. 4）、希釈を行った。酸の最終濃度は、硝酸8.4%、塩酸1.4%となるように調製した。

表3. 標準原液の金属組成

使用標準原液(SPEX製)	含有元素 (μg/mL = ppm)		
XSTC-4210 (MATRIX: 5% HNO ₃)	クラス1	As	30
		Cd	20
		Hg	30
		Pb	50
	クラス2A	V	100
		Co	50
		Ni	200

表4. 標準溶液の金属濃度

クラス	元素	検量線レベル 単位 (ng/mL = ppb)			
		0J(レベル1)	0.5J(レベル2)	1.0J(レベル3)	1.5J(レベル4)
1	As	0	3	6	9
	Cd	0	2	4	6
	Hg	0	3	6	9
	Pb	0	5	10	15
2A	V	0	10	20	30
	Co	0	5	10	15
	Ni	0	20	40	60

3. 測定試料の前処理（マイクロ波分解法）

3-1. 軟膏剤

マイクロ波分解容器に試料を各0.1 g量りとり、超純水12.0 mL、35%塩酸2.0 mL、70%硝酸6.0 mLを加え、下記の条件でマイクロ波分解をした。冷却後、超純水で希釈し、50 mLとした。

○マイクロ波分解の条件

1. 350 Wで15分間マイクロ波照射
2. 15分間で700 Wまでマイクロ波の出力上昇
3. 700 Wで20分間マイクロ波照射
4. 50℃まで冷却（約30分間）

3-2. 貼付剤

マイクロ波分解容器に貼付剤0.1 g、支持体0.07 gを各容器に量りとり、超純水12.0 mL、35%塩酸2.0 mL、70%硝酸6.0 mL、50%フッ化水素酸0.5 mLを加

え、軟膏剤と同一条件でマイクロ波分解をした。冷却後、超純水で希釈し、50 mLとした。また、添加回収試験として、貼付剤0.1 gに最終濃度が1.0 Jとなるように10倍希釈した標準原液を100 μL加え、同様に調製を行った。

4. 内標準溶液の調製

内標準原液（表5）を超純水で100倍希釈し、酸の最終濃度が硝酸8.4%、塩酸1.4%となるように調製した。

表5. 内標準原液の金属組成

金属元素	濃度 (ppb)
Te	25,000
Sc	10,000
Ge, In, Lu, Bi	5,000

5. 結果と考察

今回の分解条件において、軟膏剤、貼付剤ともに、澄明な分解液を得ることができ、完全に試料を分解できた。軟膏剤、貼付剤に含まれる元素不純物は表6.7に示した通りである。

貼付剤においては、前述の通り、貼付剤の濃度から支持体の濃度を差し引くことで、製剤における濃度を評価している。今回測定に用いた貼付剤は、本来、1枚当たり11.47gであり、そのうち製剤は10.07g（貼付剤に対して88%）、支持体は1.4g（貼付剤に対して12%）である。本検討では、まず貼付剤1gあたりの金属元素含有量から、支持体0.12g（貼付剤1gに対して12%）あたりの金属元素濃度を減算した。この値は、製剤0.88g（貼付剤1gに対して88%）あたりの

金属元素濃度を表すため、続いて、製剤1gあたりの金属元素濃度となるよう換算処理を行った。

この結果、貼付剤及び支持体ではCoが多く検出されたが、製剤中の濃度は極めて低いことが示唆された。Coは、支持体に用いられる化学合成繊維を製造する際の触媒として広く利用される金属元素であり、多くの貼付剤で多量のCoが検出される可能性がある。本検討にて用いた解析手法は、このような支持体由来の金属元素が検出された場合も、製剤中の金属元素濃度を評価できる点において、貼付剤の元素不純物分析に有用である。

また添加回収試験の結果（表8）についても、各金属元素の回収率は100%前後であり、本検討により、軟膏剤、貼付剤に適した分析方法を確立できた。

表6. 軟膏剤の測定結果 単位 (ppb = ng/g)

元素	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
ワセリン	47	0	7	6	0	26	5
市販軟膏剤①	97	0	60	16	0	15	16
市販軟膏剤②	50	0	31	18	0	8	10
市販軟膏剤③	93	0	91	22	1	2	18
許容量	100,000	5,000	20,000	3,000	2,000	3,000	5,000

表7. 貼付剤の測定結果 単位 (ppb = ng/g)

元素	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
支持体	2.4	27538.4	0.5	70.5	2.0	1.5	144.6
貼付剤	0	3005.7	11.4	16.8	1.4	0.0	29.6
製剤(支持体部分の金属減算)	-0.3	-355.6	11.4	8.2	1.2	-0.2	11.9
製剤(1gに換算)	-0.3	-405.0	13.0	9.4	1.3	-0.2	13.6
許容量	100,000	5,000	20,000	3,000	2,000	3,000	5,000

表8. 添加回収試験結果

元素	V	Co	Ni	As	Cd	Hg	Pb
測定結果	19.5	10.5	37.9	6.4	4.1	6.1	10.4
設定値	20.	10.0	40.0	6.0	4.0	6.0	10.0
回収率 (%)	97	105	95	107	102	101	104

6. フッ化水素酸導入系の検討

本検討において、軟膏剤は汎用的な硝酸・塩酸系、貼付剤は硝酸・塩酸にフッ化水素酸を加えたフッ化水素酸導入系の分析条件にて測定を行った。両条件にて得られる結果の差を比較するため、標準溶液（レベル

3:1.0J）の測定結果を比較したところ、硝酸・塩酸系と比較して、フッ化水素酸導入系でICP-MSの測定感度の低下が見られた（図2）。

ICP-MSは、試料溶液をネブライザーでエアロゾルとし、これを分析装置へと導入する機構となってお

り、測定感度は噴霧効率に大きく影響されることが知られている。フッ化水素酸導入系の分析条件においては、フッ化水素酸がガラス器具を腐食するため、ICP-MSの試料導入部を石英製のものから耐フッ化水素酸製（樹脂製）のものに変更する必要がある。しかしながら、耐フッ化水素酸製のネプライザーは石英製と比較して噴霧効率が悪く、これにより測定感度が低下したものと考えられる。

なお、塩酸・硝酸系と比較して測定感度は低下したものの、フッ化水素酸導入系で測定した場合の各元素の絶対的な検出量としては、測定対象元素で15,000～360,000 cps、内標準として用いる元素で6,800～270,000 cpsと十分量検出できている。このため、本検討においては、貼付剤をフッ化水素酸導入系で測定したが、測定感度の低下による測定結果への影響はないと考えられる。

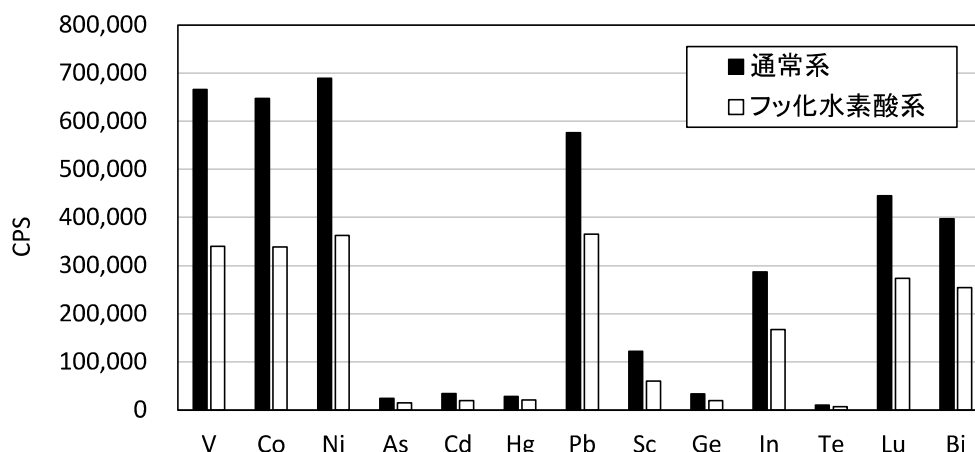


図2. レベル3 (1.0J)標準溶液における通常系とフッ化水素酸導入系の測定感度

まとめ

本検討では、経皮吸収製剤の軟膏剤と貼付剤について、分析方法を確立した。試料の前処理（マイクロ波分解）においては、軟膏剤は硝酸・塩酸系の分解溶液、貼付剤は硝酸・塩酸にフッ化水素酸を加えた分解溶液を用いることで、試料を完全に分解することができた。測定結果は軟膏剤と貼付剤のいずれも良好であり、併せて実施した貼付剤の添加回収試験でも95%～107%と各元素で良好な結果であったことから、本分析方法は適切であったと考えられた。

貼付剤はその製剤特性から、支持体と製剤を完全に分離することは難しいため、貼付剤の測定結果から支持体みの測定結果を減算することで、製剤中の金属元素濃度を算出するアプローチをとった。この手法により、支持体に用いられる繊維を合成する際の触媒等の、支持体由来の金属元素を除外して、製剤中の金属元素濃度を算出することができた。

フッ化水素酸導入系においては、汎用的な塩酸・硝酸系に対して、測定感度の低下が見られた。これは

ICP-MSの試料導入部を耐フッ化水素酸製の器具に変えたことが影響している可能性が考えられた。なお、検出感度の低下は見られたが、検出量としては十分量であり、貼付剤の測定結果に影響はないものと考えられた。

参考文献

- 1) 厚生労働省: 薬生薬審発0120第1号., 2023