

Application News

ICP質量分析計 ICPMS-2030

プラスチック製医薬品包装材の抽出元素分析

桐山智帆 漆崎文彩 谷口理 平松崇英

ユーザーベネフィット

- ◆ 抽出物、浸出物（E&L）のガイドラインを考慮した抽出元素の検討ができます。
- ◆ 包装材から抽出された元素は、ICPMS-2030を用いて評価できます。
- ◆ ICPMS-2030は、高感度に多元素の一斉分析が可能です。

■ はじめに

包装材から医薬品への抽出物・浸出物は無視できない重要な課題です。今回のアプリケーションでは、医薬品中の元素不純物ガイドラインICH Q3Dの元素をターゲットとし、ICP質量分析法（ICP-MS）を用いて、包装材抽出物の詳細分析を行いました。ICP-MSは抽出液に対して多元素を高感度で一斉分析できるため、詳細な分析が可能です。

■ 抽出物と浸出物

（Extractables and Leachables：E&L）

バイオ医薬品のような分子量の大きな医薬品は経口投与では体内への吸収が難しいため、注射剤のように溶液で保管されます。錠剤であれば包装材との接触面は非常に小さいですが、溶液では包装材との接触面が非常に大きく、包装材からの浸出物について考慮する必要があります。また包装材だけでなくシングルユース製品を用いた生産も増えていることから、製造ラインに用いられる樹脂からの浸出物も大きな課題です。

通常、包装材から医薬品へ移行する物質は“浸出物（Leachables）”、通常の保管条件よりも過酷な条件を与えたうえで生じる化合物は“抽出物（Extractables）”と言えます。浸出物を測定する場合、医薬品へ移行した物質を測定するため、通常の保管条件で保管した医薬品そのものが測定対象になります。一方抽出物は、潜在的な危険性を明らかにし、最悪の場合の浸出物特性を明らかにすることが目的であるため、包装材の抽出液が測定対象になります。

抽出物と浸出物の測定に関する規格は、FDAによるガイドランス¹⁾やPQRI²⁾、BPOG³⁾等の民間任意団体による様々なガイドラインがありますが、統一されていません。このような状況を打開するために、ICHは抽出物と浸出物（E&L）の評価と管理に関する Q3E ガイドラインの策定を進めており⁴⁾、2023年1月現在、2025年にStep4到達を目指しています。ICH Q3Eは上記のバイオ医薬品だけでなく、低分子医薬品も対象となる予定です。

元素不純物も抽出物と浸出物（E&L）として考慮される必要があります。すでに発行されているICH Q3D⁵⁾には、5.2および5.3 元素不純物の潜在的な起源において、容器施栓系から原薬及び製剤中に溶出する可能性がある元素不純物のリスクアセスメントの必要性について、以下のように記述されています。

「液剤及び半固形製剤に関しては、製剤の有効期間中に容器施栓系から元素不純物が溶出する可能性がより高い。容器施栓系からの潜在的な溶出物（例えば、洗浄後、滅菌後、照射後等におけるもの）を理解するための調査を行うべきである。」

■ 抽出物中の元素分析

本アプリケーションは包装材の抽出物中の元素不純物を測定することを目的としています。ICH Q3Dの元素不純物の分析手法として、第18改正日本薬局方、USP<233>、Ph.Eur,Chapter 2.4.20では、ICP発光分析法（ICP-AES/OES）、ICP質量分析法（ICP-MS）が用いられていますが、抽出物中の元素不純物の測定についてもこれらの装置は利用できます。特にICP-MSは高感度で多元素の一斉分析が可能です。

本アプリケーションで使用する島津ICPMS-2030（図1）は、高感度かつ、アルゴンガス消費量の低減や低純度アルゴンガスの利用による低ランニングコストでの運用を行うことができ、効率的な分析を行うことができる装置です。



図1 ICPMS-2030

■ 分析サンプル

今回、一般的な輸液バック3種（表1）をサンプルとして、溶出する可能性のある元素のリスク評価を行いました。

表1 輸液バック材質

ポリ塩化ビニル（PVC：DEHPフリー）
ポリエチレン（PE）
エチレン-酢酸ビニル共重合樹脂（EVA）

■ 実験方法

・抽出溶媒の調製

多くの規格やガイドラインでは、実際の医薬品で起こりうる危険性を予測するために、抽出溶媒の選択が重要であるとしています。あまりに極端な抽出条件でのE&L試験は意味をなさないため、抽出のための溶媒の選択は慎重であるべきです。

PQRIでは、水系の溶媒としてpH 2.5とpH 9.5の水を用いています。これは一般的にこれらのpH範囲を超えた溶媒はほぼ存在しないためです。また溶解補助剤が入った試薬をシミュレートするために50%IPAを挙げています²⁾。本試験では、表2に示す抽出溶媒を用いて抽出試験を行いました。

表2 抽出溶媒とその試薬

抽出溶媒	試薬
pH 2.5 溶液	0.01M KCl：富士フィルム和光純薬 0.003M HCl：関東化学
pH 9.5 溶液	0.0045M りん酸二水素ナトリウム ：富士フィルム和光純薬 0.007M りん酸水素二ナトリウム ：Sigma-Aldrich（1M NaOHでpH調製）
50%IPA	高純度IPA：関東化学 純水で希釈

・サンプルの抽出方法

輸液バッグの印字のない部分を切り取り、面積と重量を測定した後、純水でよく洗浄し、セラミック製はさみを用いて細かく裁断しました。裁断したサンプル 約100 cm²をDigiTubes（GLサイエンス社製）に投入し、抽出溶媒を30 mL加え、加温（70 °C, 24 H）しました。放冷後、空の容器に移し、抽出液としました。処理はn=6で行いました。

操作ブランクとして、DigiTubesに抽出溶媒を30 mL加え、同様の処理を行いました。処理はn=3で行いました。

表3に抽出条件を示します。試験管に溶媒とサンプルを入れて抽出する方法はPQRIの文書を参考にしていますが、抽出時の温度や時間は全く同じものではありません。PQRIの文書もそうであるように本アプリケーションはベストプラクティスを導き出すための一つの試案であるためです²⁾。

表3 抽出条件

サンプル総面積	約100 cm ²
抽出溶媒容量	30 mL
加熱温度	70 °C
加熱時間	24 時間

・測定試料の調製

各抽出溶媒から得られた抽出液を純水で10倍希釈し、測定試料としました。このとき、試料中に硝酸および塩酸をそれぞれ1%（v/v）、0.5%（v/v）となるよう添加しました。これらは試料中の元素を安定化させるために添加しています。

また、抽出液に一定濃度の標準液を添加し、添加回収用試料を作製しました。

・標準試料の調製

測定対象の元素について検量線作成用の標準試料を調製します。標準試料はXSTC-22（汎用混合標準液 SPEX社製）、XSTC-2071A（ICH Q3D対応混合標準液 SPEX社製）および市販の単元素標準液を適宜希釈混合、希釈して調製しました。また、調製時に硝酸、塩酸を各1%（v/v）、0.5%（v/v）となるように添加しました。50%IPA用の標準試料は、上記標準試料調製時に、さらにIPAを5%（v/v）となるように添加しました。

今回、測定対象は主にICH Q3Dで指定されている元素としましたが、対象元素すべてを含有する市販の標準液がないため、複数の標準液を利用し全対象成分の検量線を作成しています。

・分析

表4の分析条件により、検量線法を用い、ICH Q3DのClass1～3の24元素およびFe、Znの一斉分析を行いました。

内標準元素としてBe、Sc、Ga、Y、In、Te、Bi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。

また、分析値の妥当性確認のため、添加回収試験用試料を測定し、添加回収率を算出しました。

表4 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

■ PVCサンプルの分析結果

・PVC抽出物の分析結果

表 5, 6に、PVCを 3 種類の抽出溶媒で抽出した結果を示します。いずれの溶媒でもTl, Znが抽出されました。Pb, Baは pH 2.5、50%IPAにおいて溶出が確認されており、PVCでは酸性下、50%IPAでPb, Baの溶出が大きくなることが伺えます。

本表では抽出元素濃度をng/cm²としています。材料1 cm²あたりからどれだけの量の元素が抽出されたかを示す値であり、この材料を包装材として使用する場合、その包装材の大きさを加味して抽出量を換算する必要があります。

・添加回収率と定量下限

表 5 にpH 2.5抽出液を測定した際の定量下限と添加回収率を示します。添加回収率は95～108%と、良好な値が得られました。

この表に示されているPDE値*1の材料中換算値は、1日に1バックを投与すると仮定した場合、ICH Q3Dに示されている注射剤PDE値をバッグ内側の表面積で割った値です。今回の試験において、ICPMS-2030を用いた測定では、PDE値を十分に測定できる定量下限であることが確認できました。

*1：ICH Q3Dでは、医薬品中の24 元素について一日許容曝露量（Permitted Daily Exposure：PDE）が設定されると共に、適切な試験法での含有量の管理が求められています。

表 5 PDE値、pH2.5抽出の定量下限、添加回収率、抽出元素濃度

Class	元素	注射剤 PDE値	PDE値の 材料中換算*2	材料中 定量下限*3	添加 回収率	pH2.5 抽出元素濃度*4
		μg/day	ng/cm ²	ng/cm ²	%	ng/cm ² (n=6)
1	Cd	2	3	0.008	100	<0.008
	Pb	5	8	0.01	99	0.18 ± 0.04
	As	15	23	0.02	104	<0.02
	Hg	3	5	0.05	103	<0.05
2A	Co	5	8	0.003	101	<0.003
	V	10	15	0.7	95	<0.7
	Ni	20	30	0.2	102	<0.2
2B	Tl	8	12	0.01	99	0.053 ± 0.010
	Au	300	452	0.05	95	<0.05
	Pd	10	15	0.2	98	<0.2
	Ir	10	15	0.01	102	<0.01
	Os	10	15	0.02	103	<0.02
	Rh	10	15	0.008	98	<0.008
	Ru	10	15	0.006	102	<0.006
	Se	80	121	0.1	95	<0.1
	Ag	15	23	0.01	99	<0.01
	Pt	10	15	0.03	97	<0.03
	Li	250	377	0.02	97	<0.02
3	Sb	90	136	0.01	101	<0.01
	Ba	700	1056	0.008	101	0.16 ± 0.05
	Mo	1500	2262	0.009	100	<0.009
	Cu	300	452	0.2	108	<0.2
	Sn	600	905	0.02	101	<0.02
	Cr	1100	1659	0.1	104	<0.1
その他	Zn			0.2	101	148 ± 44

表 6 抽出溶媒の違いによるPVCからの抽出元素

元素	pH9.5 抽出元素濃度	50%IPA 抽出元素濃度
	ng/cm ² (n=6)	ng/cm ² (n=6)
Cd	<0.01	<0.02
Pb	<0.05	0.083 ± 0.02
As	<0.03	<0.01
Hg	<0.1	<0.05
Co	<0.01	<0.02
V	<0.2	<0.3
Ni	<0.1	<0.2
Tl	0.054 ± 0.002	0.082 ± 0.003
Au	<0.09	<0.03
Pd	<0.3	<0.2
Ir	<0.03	<0.03
Os	<0.05	<0.09
Rh	<0.005	<0.008
Ru	<0.007	<0.02
Se	<0.2	<0.07
Ag	<0.006	<0.01
Pt	<0.05	<0.01
Li	<0.01	<0.009
Sb	<0.02	<0.02
Ba	<0.01	0.21 ± 0.03
Mo	<0.006	<0.04
Cu	<0.1	<0.1
Sn	<0.02	<0.1
Cr	<0.2	<0.1
Zn	70.0 ± 4.0	562 ± 95

*2：PDE値の材料中換算 = 注射剤PDE値/バッグ内側表面積（1日に1バックを投与すると仮定）

*3：材料中定量下限 = 測定試料中定量下限（10σ）×30（抽出溶媒量）×10（希釈倍率）/ 材料面積（100 cm²）

*4：抽出元素濃度 = （抽出液中元素濃度 - 操作ブランク中元素濃度）×30（抽出溶媒量）×10（希釈倍率）/ 材料面積

<X：定量下限未満、X：定量下限

■ PE/EVAの特異的な測定結果

PVCの結果と同様にPE,EVAもほとんどの元素は定量下限未満の測定値でした。表7にPE,EVAで検出された元素の測定結果を示します。PEでは、Sbは溶媒によらず一定の溶出が確認できます。Znはアルカリ性下、50%IPA下で溶出しています。EVAではFeが酸性下で溶出しています。

■ まとめ

今回採用したICH Q3Dの許容値に対して、ICPMS-2030は十分な感度を持ち、抽出物の特定と定量が可能であることを示すことができました。抽出溶媒により、溶出挙動が異なる元素があることがことも明らかにすることができました。

表 7 PE,EVAで抽出された元素濃度、添加回収率

サン プル	元素	pH2.5		pH9.5		50%IPA	
		抽出元素濃度 (n=6) ng/cm ²	回収率 %	抽出元素濃度 (n=6) ng/cm ²	回収率 %	抽出元素濃度 (n=6) ng/cm ²	回収率 %
PE	Sb	3.35 ± 0.68	102	2.48 ± 0.28	106	6.8 ± 1.3	111
	Zn	<0.2		0.52 ± 0.29	102	0.72 ± 0.32	89
EVA	Fe	0.88 ± 0.40	107	<0.3		<0.5	

<X：定量下限未満、X：定量下限

材料中定量下限 = 測定試料中定量下限 (10σ) × 30 (抽出溶媒量) × 10 (希釈倍率) / 材料面積 (100 cm²)

■ 参考文献

- 1) Guidance for Industry Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologics,
<https://www.fda.gov/media/70788/download>
(参照 2023-01-24)
- 2) Experimental Protocol for Qualitative Controlled Extraction Studies on Material Test Articles Representative of Prefilled Syringe (PFS) and Small Volume Parenteral (SVP) Container Closure Systems,
<https://pqri.org/wp-content/uploads/2015/08/pdf/StudyProtocolStage1amend1.pdf>
(参照 2023-01-24)
- 3) BIOPHOREM BEST PRACTICES GUIDE FOR EXTRACTABLES TESTING OF POLYMERIC SINGLE-USE COMPONENTS USED IN BIOPHARMACEUTICAL MANUFACTURING,
<https://www.biophorum.com/wp-content/uploads/Best-practices-guide-for-extractables-testing-April-2020.pdf>
(参照 2023-01-24)
- 4) Final Concept Paper, ICH Q3E: Guideline for Extractables and Leachables (E&L) ,
https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3E_ConceptPaper_2020_0710.pdf
(参照 2023-01-24)
- 5) GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D (R2) ,
https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf
(参照 2023-01-24)