

# 医薬品開発における Quality-by-Design 実施のための アジレントのソリューション

入門書

The Measure of Confidence



Agilent Technologies

---

## 目次

はじめに : Quality by Design の概要 .....	3
分析メソッドの開発における変動の排除 .....	5
デザインスペースを評価するために多変量解析を使用した 自動メソッド開発ソリューション .....	7
QbD 環境で頑健な分析メソッドを開発するための機器のコンプライアンス .....	14
分析メソッド移管における変動の排除 .....	17
アジレントのインテリジェントシステムエミュレーション技術 .....	17
Agilent 1290 Infinity クオータナリポンプを使用した 自動/ダイナミックオンライン混合 .....	19
製剤原料および製剤製品に対する重要品質特性の 品質リスクアセスメントおよび評価 .....	21
QbD の実施のための溶出試験ソリューション .....	21
品質リスク査定のための不純物分析の精度向上 .....	24

# はじめに : QUALITY BY DESIGN の概要

Quality by design (QbD) は、事前に定義された目標から始まり、科学的手法とリスク管理を用いて製品および工程、そして最終的には工程管理についての理解を深める、医薬品開発のための系統的なアプローチです。<sup>1</sup>

開発および製造のすべての段階に QbD の原則を適用すると、工程をさらに頑健にし、後の段階での失敗を回避することができます。

つまり QbD は、従来の品質管理の方法にとどまらず、リスクベースの管理戦略に基づいて中間体や最終生成物を試験し、製品と工程を十分に理解することで一貫性のある医薬品品質を確保します。<sup>1</sup>

QbD では、変動性を排除するための詳細な科学的研究により、研究開発の早期で品質管理を行うことを特に重視しています。<sup>3</sup> QbD の実施により、不純物や分解生成物も詳細に調べることができます。

QbD の概念は、医薬品規制調和国際会議 (ICH) ドキュメント Q8 で導入され、Q9、Q10、および Q11 でサポートされています。米国食品医薬品局 (FDA) と欧州医薬品庁 (EMA) のいずれも医薬品業界による QbD の原則の実施をサポートしています。ICH Q8-11 を確実に一貫して実施するために、2011 年 3 月に FDA が EMA との協力のもと、3 年間のパイロットプログラムを発表しました。このパイロットプログラムの一環として、QbD の一部の要素を明らかにする 2 組の Q&A ドキュメントが 2013 年に発行されました。<sup>2</sup> 特に関連機関は、企業が製剤原料の重要品質特性 (CQA) と各 CQA の許容限界値、最終製品、および賦形剤のリストに加えて、これらの特性を CQA とする理由を提供するよう期待しています。

## 従来のアプローチ

- 製品仕様：  
得られたバッチデータに基づく平均的制御手段
- 品質管理：  
主に中間体または最終製品の試験によって
- ライフサイクル管理：  
逆向的

## Quality by Design によるアプローチ

- 製品仕様：  
必要な製品性能および総合的な品質管理戦略に基づく
- 品質管理：  
十分に理解された製品および工程のリスク管理ベースの制御戦略
- ライフサイクル管理：  
継続的改善に基づく

従来のアプローチと、QbD アプローチを使用した医薬品開発/製造との比較<sup>1,3</sup>

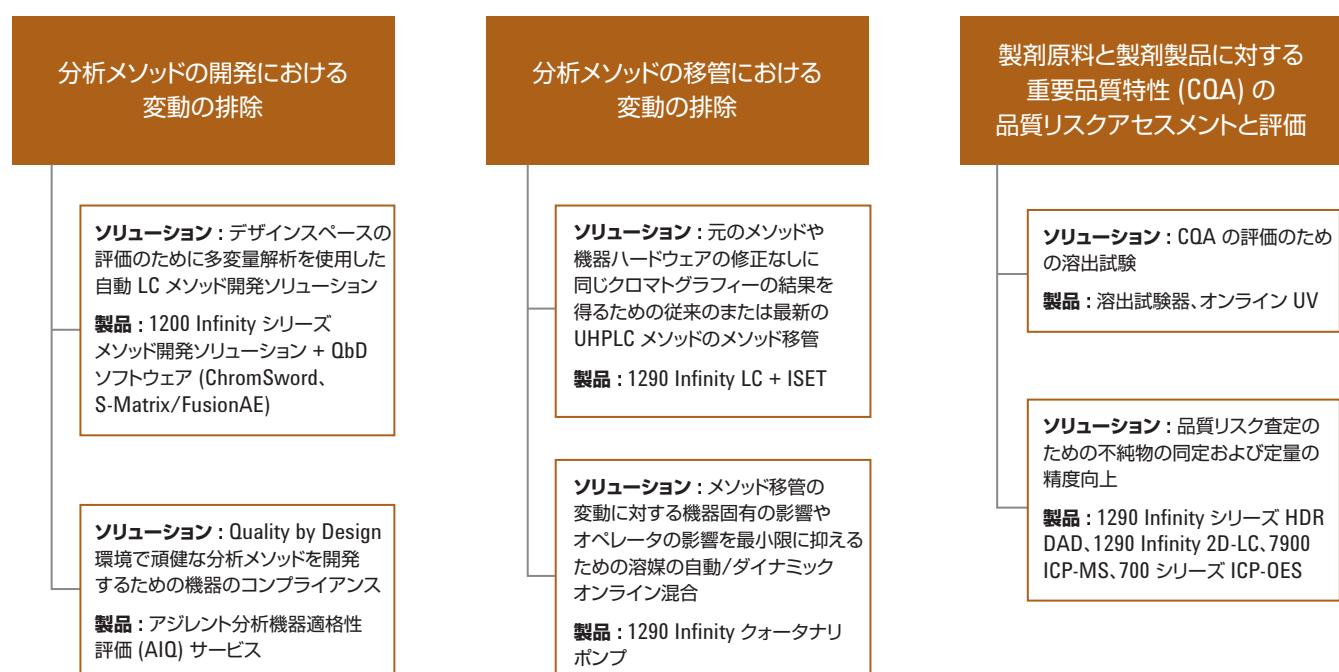
医薬品ラボは分析メソッドを工程と見なし、QbD の概念の適用を開始しました<sup>3</sup>。このようなラボはリスク査定と統計的に計画された実験を使用して、分析対象プロファイル (ATP) と分析メソッドのオペレーションナルデザイン範囲 (MODR) を定義します。

工程のバリデーションに注目するだけではなく、メソッドの変数をすべて確認することが、製品の寿命を通じて適用できる頑健な分析メソッドを開発するうえで非常に重要です。分析開発での QbD は、承認後の変動に関連する労力とコストを大幅に削減するものと広く期待されています。

分析メソッドのための QbD アプローチには、入力パラメータの変動が分析結果に与える影響を理解し、機器、ラボ、サンプル、メソッドパラメータ、分析担当者などに起因する多変量相互作用を評価し、さらに分析手法およびメソッドの予備情報を入手することが論理上必要です。

アジレントは、お客様の成功に必要なツールと技術の提供に尽力し、ソリューション実施のためのパートナーとしてお客様の信頼を獲得しています。このドキュメントでは、医薬品開発への QbD の実施をサポートするためにアジレントが提供するツールについて説明します。アジレントは、科学ベースおよびリスク管理ベースのアプローチをサポートするツールを提供しています。アジレントのツールは、変動を詳細に調べることで製品品質の一貫性を確保するよう設計されています。アジレントのツールを使用すると、頑健な分析メソッドのためのデザインスペースを設定し、メソッド移管時の変動を排除し、CQA を評価することができます。

#### アジレントのソリューションによる QbD の実施のサポート

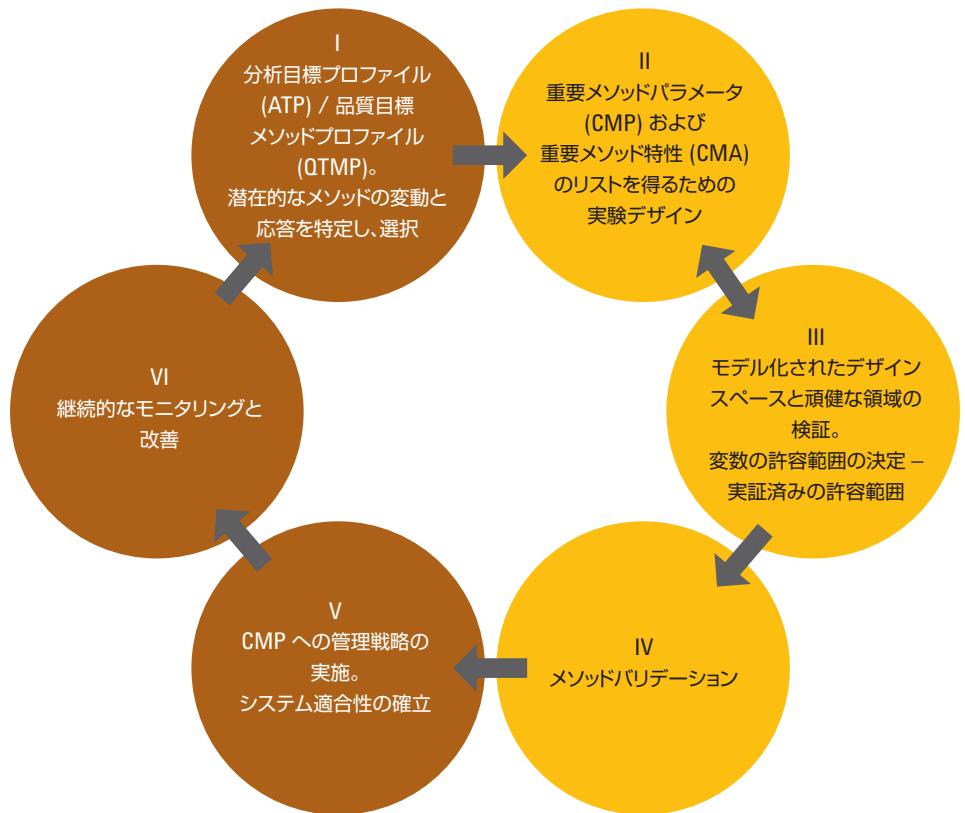


注：このカタログのソリューションと実験データは説明のために提供しているものであり、個々のプロジェクトの特性に応じて、特定の製品または工程のアプローチや実験のレベルが異なることがあります。ここで示した概念と考え方は、企業の公式の方針を反映したものではありません。本書ではすべての読者に対し、規制当局の公式ウェブサイトやその他の信頼性の高いソースで、最新情報を確認することを推奨します。

## 分析メソッドの開発における変動の排除

QbD では分析メソッドの開発に科学およびリスク管理ベースの方法を適用する必要があります。リスクの査定、デザインスペースの定義、管理戦略の確立、メソッドの頑健性の絶え間ない向上が必要です。QbD ベースの分析メソッドの開発は、不十分なメソッド性能につながる変動の原因を特定し、最小限に抑えるために役立ちます。また、製品およびメソッドのライフサイクルを通じて、メソッドが目標とする性能要件を満たすこととも保証します。メソッドの開発自体に品質が組み込まれているため、分離能が向上します。実験前に変数を系統的に調べることにより、各変数の最適な範囲に実験を集中させることができます<sup>3-5</sup>。

使用ライフサイクルを通じて高い信頼性を提供するメソッドを作成するよう設計された QbD ベースの分析メソッドを開発する際の一般的なワークフローを次に示します。



QbD ベースの分析メソッド開発の一般的なワークフロー。ステップ II、III、IV はソフトウェア支援セクションを表します。

QbD ベースの分析メソッドを開発するための最初のステップは、実験開始前に目標を定義し、変数を選択することです。分析目標プロファイル (ATP) には、使用目的、つまりそのメソッドが何を測定するためにデザインされ、要望に合った応答が何であるかが記述されています<sup>3</sup>。

この定義段階では、潜在的変数、特にメソッドの性能に影響を与える可能性がある変数とその範囲を完全に確認する必要があります。次に、重要な変数とその特性/応答の範囲のリスク査定を実行します。次に、科学に基づく実験の統計的デザインを使用し、選択性とメソッドの性能に大きな影響を与えるパラメータを選択します。統計ソフトウェアを使用すると、実験的に測定した応答をモデル化してデザインスペースを決定できます。変数の許容偏差、つまり実証済みの許容範囲が、メソッドパラメータのわずかな変動では重要メソッド特性が変化しない頑健な領域を形成します。変数および工程パラメータの多変量相互作用を調べることにより、メソッド性能の変動性についての理解を深め、その結果、品質がさらに保証されて以降のステージでのメソッドの失敗を回避することができます。モデル化の実験で必要な結果が得られない場合は、メソッド変数を調整し、さらに実験を行って、開発したメソッドをバリデーションできます。

次のステップは、管理戦略を評価し、メソッドが意図する目標を達成するかどうかを確認することです。システムの適合性は、必要なメソッド特性が確実に提供されるように実施しなければなりません。QbD ベースの分析メソッド開発の主要なコンポーネントの 1 つに継続的な機能改善があります。メソッド性能のモニタリング後に工程を変更する必要がある場合は、継続的な機能改善が ATP の再定義に役立ちます。

分析 QbD の用語	例
分析目標プロファイル (ATP)	分解物からの干渉のない API の正確な定量
品質目標メソッドプロファイル (QTMP)	pKa、Log P、溶解度
重要メソッドパラメータ (CMP)	流量、温度、pH
重要メソッド特性 (CMA)	分離能、ピークテーリング、 ピーク容量
制御戦略	pH ± 0.1、波長 ± 2nm

## デザインスペースを評価するために多変量解析を使用した自動メソッド開発ソリューション

アジレントは、工程を自動化し、QbD 原則の適用に必要な多変数を使用した実験を簡略化する機器やソフトウェアツールを提供することにより、分析メソッド開発に対する QbD のアプローチをサポートします。アジレントは幅広いカラムを提供しています。これらのカラムを使用して、さまざまな条件下でデザインオプションを確認することができます。1000 を超える固有の分離条件を実現できます。使いやすい非常に有効なツールである Agilent Method Scouting Wizard を使用すると、カラム、溶媒、グラジエント、および温度の多次元マトリックスをスクリーニングするためのシーケンスとすべてのメソッドを定義できます。Agilent 1200 Infinity シリーズメソッド開発ソリューションは ChromSword、S-Matrix/Fusion AE などの高度な QbD メソッド開発ソフトウェアと組み合わせることができます<sup>6</sup>。



Agilent 1200 Infinity シリーズメソッド開発ソリューション

- 最大で 8 本のカラムと 26 種類の溶媒
- 1000 を超える独自の分離条件
- 4~6 の温度ゾーン
- 内径 2.1~4.6 mm、長さ最大 300 mm のカラム
- 様々なモジュール/検出器の組み合わせに対応
- 1260 Infinity LC ベースのバージョンから本格的な 1290 Infinity LC ベースのソリューションへの高度なスケーラビリティ。旧式の 1100 または 1200 シリーズ LC システムでの構築可能(要アップグレード)



高度なメソッド開発ツールを結合した OpenLAB CDS ChemStation Edition

- Agilent Method Scouting Wizard
  - サンプルシーケンスの設定をガイドし、カラムのフラッシュと平衡化を自動的に判断
  - カラム、溶媒、グラジエント、温度の多次元マトリックスでサンプルをスクリーニング
- ChromSword、S-Matrix/Fusion AE などの QbD ソフトウェアと結合可能
  - 頑健なクロマトグラフィメソッド開発のための QbD の原則の適用
  - メソッドデザインスペースの特性解析
  - 結果のすばやい表示と自動的レポート生成

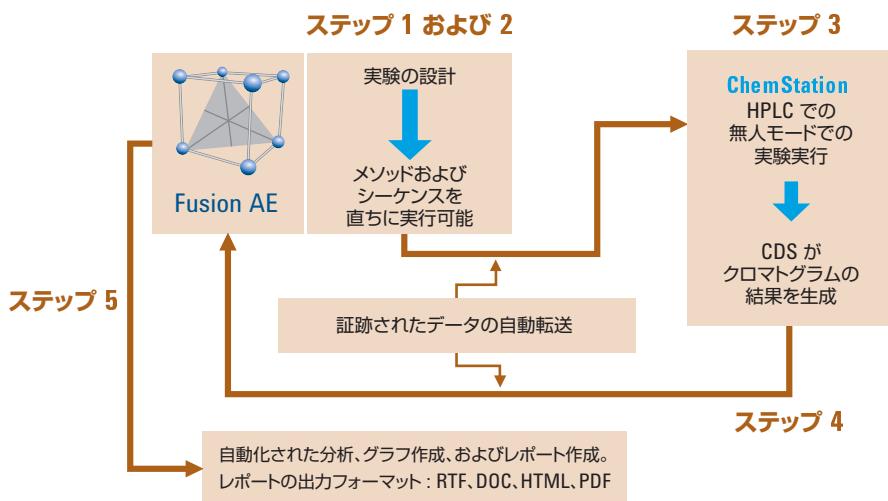


頑健な LC カラム製品シリーズ

- 極端な pH や温度で使用する相を含む幅広い選択性を使用して分離能を最適化可能
- さまざまなサイズや圧力機能により生産性の最適化を支援
- 複数のロットを用意することで徹底的な評価が可能

## リナグリブチン安定性表示メソッド開発への QbD の原則の適用

次に示す Fusion AE 自動メソッド開発ソフトウェアのワークフローでは、Agilent 1200 Infinity シリーズメソッド開発システムでのリナグリブチン安定性評価メソッドの開発に QbD の原則が適用されています。<sup>7</sup> Fusion AE ソフトウェアは機器の無人操作、実験デザインの設定、コンポーネントの追跡、応答のモデル化を行います。統計的実験計画 (DoE) の概念を、移動相およびカラム充填剤のスクリーニングと、メソッド最適化のための実験に適用しました。移動相の組成、pH、カラム温度などの重要メソッドパラメータ (CMP) の多変量解析を使用して、最終的なデザインスペースを決定しました。



Fusion AE ソフトウェア : 無人モードで一晩実行

目標品質メソッドプロファイル (QTMP) の設定後、次のステップには、これまでの情報に基づく充填剤の初期スクリーニングと、移動相のタイプ、pH、カラム充填剤、分析時間を変数として使用した初期リスクアセスメントが含まれます。選択した溶出メカニズムは QTMP に基づくグラジエントでした。全因子デザインまたはその他のデフォルトのデザインを利用した実験の統計的デザインを使用できます。

#### スクリーニング分析で使用するカラム、溶媒、およびグラジエントの条件

##### カラム

Agilent ZORBAX RRHD StableBond C18、3.0 X 50 mm、1.8 µm (p/n: 857700-302)

Agilent ZORBAX RRHD Bonus-RP 2.1 x 50 mm、1.8 µm (p/n: 857768-901)

Agilent ZORBAX RRHD Eclipse Plus C8、3.0 x 50 mm、1.8 µm (p/n: 959757-306)

Agilent ZORBAX RRHD StableBond Phenyl 3.0 X 50 mm、1.8 µm (p/n: 857700-312)

Agilent PLRP-S 4.0 x 50 mm、3.0 µm (p/n: PL1512-1300)

Agilent ZORBAX RRHD Extend-C18、3.0 x 50 mm、1.8 µm (p/n: 757700-302)

##### 溶媒

移動相 A1 pH 2.0、10 mM TFA 水溶液

移動相 A2 pH 5.0、10 mM 酢酸アンモニウムおよび 5 mM 酢酸水溶液

移動相 A3 pH 6.4、10 mM 酢酸アンモニウム水溶液

移動相 A4 pH 8.0、10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液

移動相 A5 pH 11.0、10 mM アンモニア水溶液\*

移動相 B1 アセトニトリル

移動相 B2 メタノール

##### グラジエント

最初の保持 0.6 分、5 % B

グラジエント時間  
**条件 1、5 分間 – 5 % B ~ 95 % B**  
**条件 2、10 分間 – 5 % B ~ 95 % B**

保持 95 % B で 1 分間

再平衡化 5 % B で 3 分間

##### 実験の詳細 (一定)

ポンプ流量 0.6 mL/min

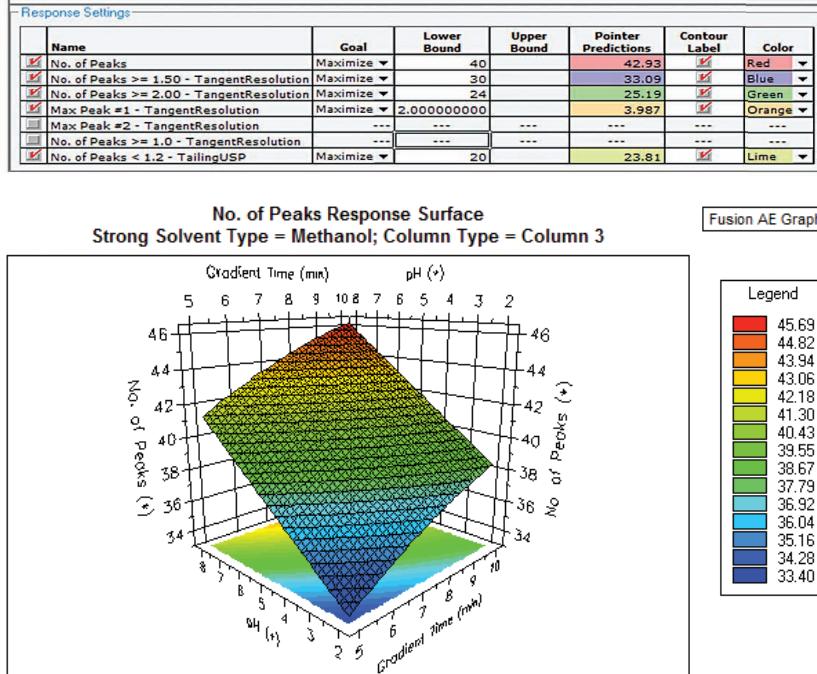
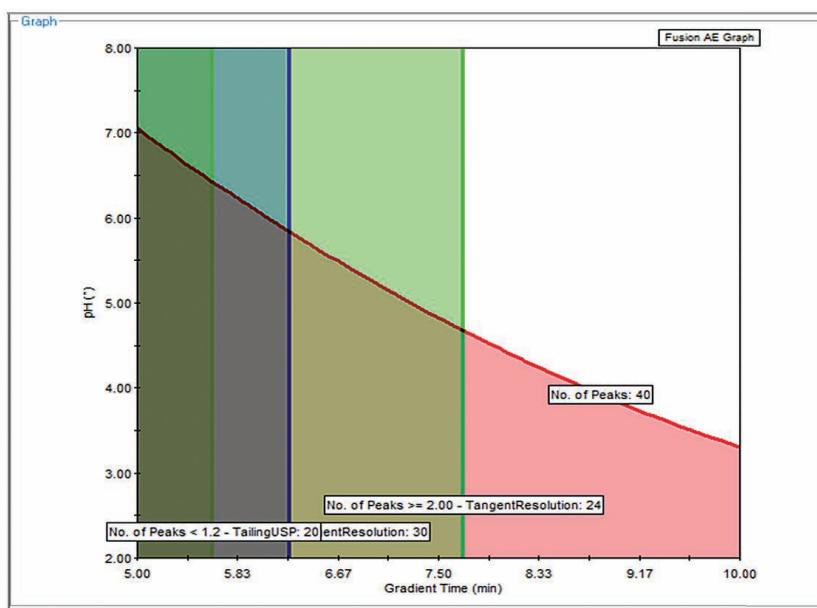
注入量 1 µL

オーブン温度 40 °C

波長 292 nm ± 4 nm (ref 400 ± 20 m)

詳細については、アジレント文献 5991-3834EN をご覧ください。

ピーク積分の後、Fusion AE ソフトウェアにデータをエクスポートし、これをデータのモデル化に使用します。ピーク数、分離能、1.2 未満のテーリングを持つピークなどの重要メソッド属性が最適化され、ソフトウェアはさまざまなカラムのコンタープロットをモデル化します。ZORBAX Eclipse Plus C8 のモデル化データのコンタープロット（下）では、影のない領域を、すべての重要な特性が満たされる許容領域として示しています。このプロットから、8 分を超えるグラジエント時間と 5.5 を超える pH によって最大数の積分ピークが得られることが分かります。Fusion AE でのモデルの設定時に最大のピーク (API) の分離度を最小化することによっても最適なスクリーニング条件が得られます。ここでは、メインピーク付近に溶出するピークとの分離度について示されています。一般に、このメソッドが特定範囲内の pH およびグラジエント時間/傾きの変化に大きく影響されることが分かります。これは、これらのメソッドパラメータのコントロールが重要であることを示しています。



グラジエント時間の関数としての pH の 2 次元プロット [a]。表面プロット [b] は、グラジエント時間と移動相の pH に基づく最大ピーク数を示しています。詳細については、アシリコント文献 5991-3834FN をご覧ください。

Agilent ZORBAX ラピッドレゾルーション High Definition (RRHD) Eclipse Plus C18、ZORBAX RRHD Bonus-RP、ZORBAX RRHD Phenyl Hexy を含む 6 種類のカラムを比較しました。ZORBAX RRHD Eclipse Plus C8 が次の段階の実験に最適な分離能を提供しました。次に示すように、スクリーニングの実験から、Eclipse Plus C8、pH 7、およびグラジエント時間 10 分間が最適であることがわかりました。次の段階では、これらのパラメータを小さい増分でさらに変化させることができます。

最高の結果	
強溶媒	メタノール
グラジエント時間	10 分
pH	7
カラムの種類	Agilent ZORBAX RRHD Eclipse Plus C8 3 × 50 mm、1.8 µm

詳細については、アジレント文献 5991-3834EN をご覧ください。

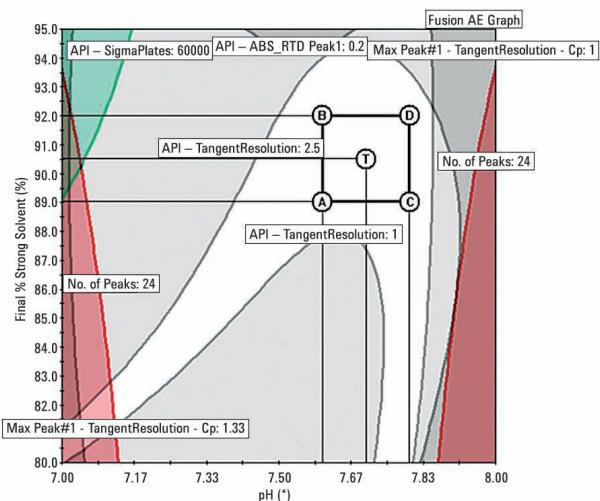
次の段階では、開始/終了グラジエントの移動相比率/傾き、分析時間、狭い pH 範囲、および温度を変数として使用し、平均性能の最適化を行います。最適な条件を決定するために、カラム充填剤と移動相の pH を一定に維持します。平均性能の最適化の結果を次の表に示します。

最適化分析で得られた最高の結果	
グラジエント時間	15 分
最終 % (強溶媒)	90.5 %
pH	7.7
オーブン温度	45 °C

詳細については、アジレント文献 5991-3834EN をご覧ください。

最終段階では、重要メソッドパラメータ (CMP) について重要メソッド特性 (CMA) のデザインスペースを決定します。デザインスペースは、メソッドパラメータの変化が結果に大きい影響を与えない領域のことです。デザインスペース内で操作すると、メソッドの小さい偏差が分析に大きな影響を与えないため、さらに頑健なメソッドが作成されます。デザインスペースには平均メソッド性能とメソッドの頑健性 (メソッド性能の変動) の両方が含まれます。次のページに示すグラフの影がない領域は、確認した重要メソッドパラメータの観点から重要な応答のデザインスペースを定義しています。これは、このデザインスペースに平均メソッド性能とメソッド頑健性の両方が含まれているからです。

### 有機移動相の最終混合比率と水系移動相の pH との比較



影の付いていない領域はデザインスペースを示し ( $45^{\circ}\text{C}$ )、正方形は頑健性が最大の領域を示しています。詳細については、アジレント文献 5991-3834EN をご覧ください。

メソッド (pH による変動、強溶媒の割合、オーブン温度) を深く理解することにより、頑健なオペレーション範囲 (制御限界) を定義できます。デザインスペース内での変数の偏差は許容変動を表します。この範囲内では、分離度やピークのテーリング基準などのメソッド性能を満たすものと予想されます。必要なメソッド特性に基づく結果を次の表にまとめます。実験を行って、開発したメソッドの頑健性をバリデーションすることができます。

重要メソッドパラメータ (CMP)	実証済みの許容範囲 (PAR)	重要メソッド特性 (CMA)
カラム : Agilent ZORBAX RRHD Eclipse Plus C8 3.0 x 50 mm, 1.8 $\mu\text{m}$	—	ピーク数 (> 40) API 分離度 (> 1.5) ピーク純度 ( $\geq 98\%$ ) ピークテーリング (< 1.5)
強溶媒 : メタノール	—	
% 強溶媒 : 90.5 %	$\pm 1.5\%$	
水系溶媒 pH : 7.7	$\pm 0.1$	
グラジエント範囲 : 5~90.5 %	—	
オーブン温度 : 45 $^{\circ}\text{C}$	—	
グラジエント時間 : 15 分	—	
流量 : 0.6 mL/min	—	
波長 : 292 nm	—	

詳細については、アジレント文献 5991-3834EN をご覧ください。

QbD メソッド開発は、変数についての理解を深め、頑健性の高いパラメータと分離度の限界を定義するために役立ちます。この QbD の実施の一環として、移動相とその他のメソッドパラメータに加えて、複数のカラム充填剤を評価しました (バリデーションの実験を実施した後に管理戦略を実施する必要があります)。頑健性の領域を広げ、より多くの変数を含めることで、徐々に継続的な機能改善を達成できます)。ここで説明した自動メソッド開発は、手動によるメソッド開発と比べて所要時間が短いだけではなく、メソッドのバリデーションやメソッド移管の際の失敗の発生率が低いという利点もあります。

## 工程の合理化に役立つ アジレントメソッド開発キット およびメソッドバリデーション キット

アジレントは、時間の短縮と完全な分離を実現するために必要な幅広いカラム充填剤と選択性を提供するキットを用意しています。次の UHPLC メソッド向けメソッド開発キットのリストをご覧ください。

### アジレントメソッド開発キット

部品番号	内訳
5190-6152	ZORBAX RRHD pH メソッド開発キット (SB-C18、Eclipse Plus C18、Extend-C18)、2.1 x 50 mm
5190-6153	ZORBAX RRHD Eclipse Plus メソッド開発キット (Eclipse Plus C18、Eclipse Plus C8、Eclipse Plus Phenyl-Hexyl)、2.1 x 50 mm
5190-6154	ZORBAX RRHD Aqueous メソッド開発キット (SB-Aq、Bonus RP、Eclipse Plus Phenyl-Hexyl)、2.1 x 50 mm
5190-6155	Poroshell 120 Selectivity メソッド開発キット (EC-C18、Phenyl-Hexyl、Bonus RP)、2.1 x 50 mm
5190-6156	Poroshell 120 Selectivity メソッド開発キット (EC-C18、Phenyl-Hexyl、Bonus RP)、4.6 x 50 mm
5190-6157	Poroshell 120 Aqueous メソッド開発キット (SB-Aq、Phenyl-Hexyl、Bonus RP)、2.1 x 50 mm
5190-6158	Poroshell 120 Aqueous メソッド開発キット (SB-Aq、Phenyl-Hexyl、Bonus RP)、4.6 x 50 mm
5190-6159	Poroshell 120 L1、L7、および L10 USP メソッド開発キット (EC-C18、EC-C8、EC-CN)、4.6 x 100 mm
5190-6160	Poroshell 120 L1、L7、および L10 USP メソッド開発キット (EC-C18、EC-C8、EC-CN)、3.0 x 100 mm

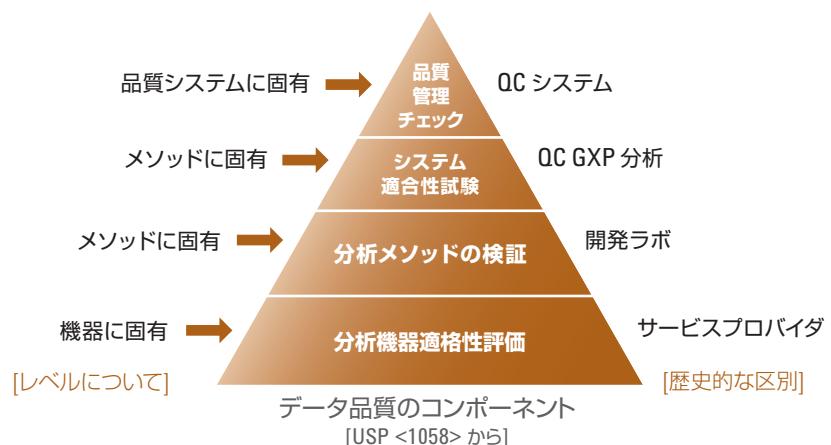
メソッドを開発したら、アジレントメソッドバリデーションキットを使用します。このキットには、メソッドのバリデーション用に同じ相の 3 つの異なるロットのカラムがパッケージされています。

## QbD 環境で頑健な分析メソッドを開発するための機器のコンプライアンス

米国薬局方協会 (USP) 総則 <1058> (分析機器の適格性評価) で定義されているデータ品質トライアングルのコンポーネントは次の間の関係を表しています。

- ・ 機器が正しく動作することの確認 (機器適格性評価)
- ・ 分析メソッドがその用途に適していることの確認
- ・ システム (機器、メソッド分析担当者) がその日に動作していることの確認 (システム適合性基準)

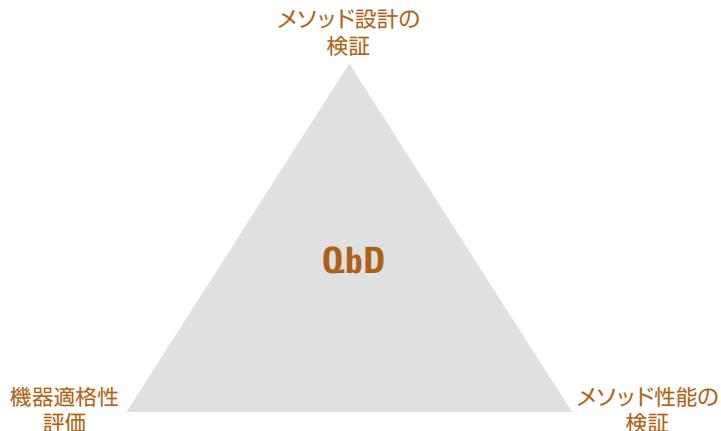
これを、役割の分割と、一般に適用される階層の考え方の例とともに下に示します。



データ品質トライアングルの原則は、すぐれた科学的手法に基づくため、すべてのラボに普遍的に適用されます。ただし、このように考えると、作業の分割と直線的な階層の考え方方が明確に見えてきます。

QbD 環境では、製品と工程に関する理解に加えて、変動性の制御に特に重点を置いています。トライアングル上部の 3 つのレベルは、階層モデルというよりも連続したコンポーネントと見なすことができます。つまり、分析メソッドがその用途に合わせて設計され、その分析メソッドの変動と性能に関する理解が深まります。ただし、この QbD の枠組みの中では、分析機器の性能に加えて、分析メソッドのバリデーション/デザインスペースおよび QbD ベースのシステムの適合性を個別に試験/検証し、モニタリングできるよう求める基本要件もあります。たとえば HPLC では、機器の性能は機器適格性評価計画で定義されています。達成すべきシステム適合性の原則は (注入精度など) USP <621> などの米国薬局方総則で定義されています。USP <621> などの総則の幅広い原則は今後も引き続き適用されますが、使用時の総合的な試験 (システム適合性基準など) の許容基準が分析メソッドで定義される動きが予測されます。QbD 環境では、分析メソッド性能のパラメータの一部は修正ができない可能性があります。これらのパラメータは変動しますが、必要な品質測定または COA を実現するよう特別に設計されます。

規則性を向上させながら の原則を分析メソッドに適用することにより、機器適格性評価について で提供される階層の展開が予測されます。USP では、分析機器適格性評価がトライアングルの基層として表されています。この原則は変化しません。分析機器が正しく設置されていない場合、または環境がその機器に適していない場合、あるいは機器が正しく動作していない場合は、結果が有効でない可能性があります。このような統合された考え方が の根本にあるため、機器適格性評価、デザインスペース、Qb ベースのシステム適合性の間の真の均衡を表すために、データ品質トライアングルのレベルがさまざまな方法で検討されることがあります。



分析メソッドの開発とバリデーションに の原則を適用した結果、I で定義された固定のメソッドバリデーション基準から特定の要件に合わせて設定された基準への移行がおそらく生じることでしょう。固定のメソッドバリデーション要件が過去のものになると同様に、通常は書面に記載されたプロトコルに従う固定の機器適格性評価基準も使用されなくなる可能性があります。その代わりとして、設定可能な電子的適格性評価が必要になります。紙ベースのプロトコルから電子的な適格性評価 インクを使用した署名ではなく電子的な承認などのオプションも含む) への移行によって などの規制機関のデータ完全性に関する懸念を払拭することができますが、規制要件を満たすためには柔軟性を完全に管理する必要があります。

Ag ソフトウェアは、最も厳しい規制要件を満たしながら、将来の要件を満たす管理された柔軟性も提供するように設計されています。適格性評価済みのソフトウェアと分析機器は、常にラボで生成された分析データの信頼性の鍵となり続けます。頑健な医薬品品質システム のもとでキャリブレーションをモニタリングし、メンテナンスすることは非常に重要です。

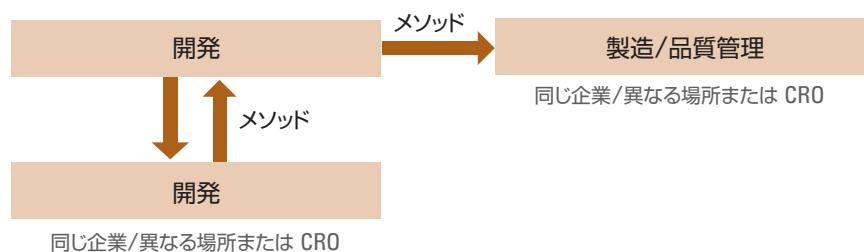
アジレントは、お客様の分析ラボに包括的な適格性評価サービスポートフォリオを提供しています<sup>9</sup>。さらにマルチベンダシステムにも対応するアジレントは、10年以上にわたり市場のリーダーとして位置づけられています。すべてのサービスは GMP (Good Manufacturing Practice)/GLP (Good Laboratory Practice) の要件を満たすように設計されており、医薬品業界の変化を続ける適格性評価のニーズに対応しています。アジレントは、契約に従いお客様の仕様に適合できる据付時適格性評価と稼働時適格性評価を提供しています。アジレントの適格性評価サービスの管理された柔軟性と組み込まれた品質は、科学的なリスク査定に基づき、お客様のビジネス要件に合わせて調整された、調和が取れ、コストパフォーマンスの高いアプローチにより幅広いシステムと技術に対応します。

- 信頼性の高いメソッドと結果を提供する、全世界で 150,000 件を超える適格性評価サービスの導入実績
- 実証された自動化プロトコル、キャリブレーション済みツール、また適格性評価報告書と証明書を迅速に高い信頼性で提供する認定エンジニアにより、コストパフォーマンスの高いソリューションを実現
- 機器の規制コンプライアンスを完全に文書化することで、すべての適格性評価サービスを容易に確認し、承認

アジレントは、独立した調査機関が実施した調査により、1995 年以降 5 回連続でコンプライアンスサービスについて 1 位を獲得しています<sup>9</sup>。

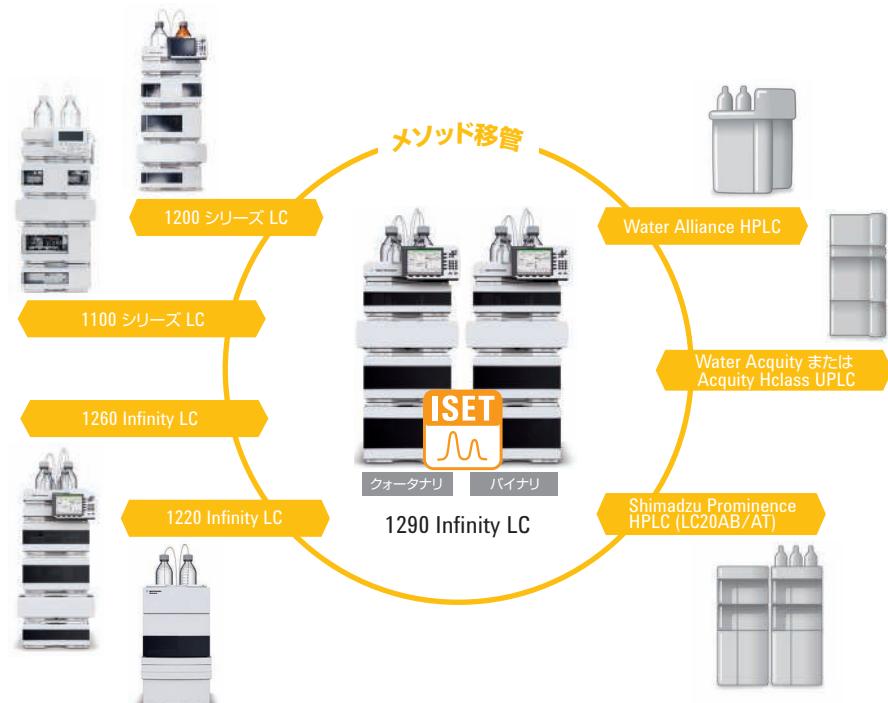
## 分析メソッド移管における変動の排除

研究開発部門、受託研究機関 (CRO)、および製造との間での分析メソッドの移管は、新しい医薬品のライフサイクルに不可欠です。FDAによる数百もの指摘や、USP <1224>、「分析手順の移管」という新しい章の提案では、このトピックの重要性を強調しています。LC 機器間での設計の違い (圧力流量範囲、ディレイボリューム、ミキシング挙動、温度制御、カラム外ボリューム、検出器セルの設計など)、メソッドの違い、またメソッド再開発時の分析経験のレベルの違いによって、1つのシステムから別のシステムにメソッドを移管する際にクロマトグラムに影響を及ぼします。QbD の原則では、メソッド移管における変動を排除することを主張しています。



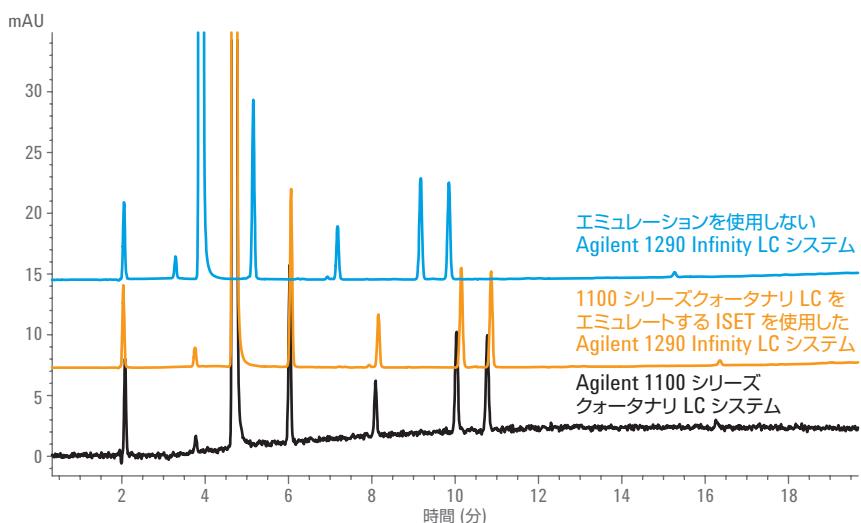
### アジレントのインテリジェントシステムエミュレーション技術 (ISET)

アジレントのインテリジェントシステムエミュレーション技術 (ISET) を使用すれば、あらゆる旧 HPLC メソッドや最新 UHPLC メソッドを実行し、同じクロマトグラフィー結果を得ることができます。オリジナルメソッドに変更を加えたり、機器ハードウェアを修正したりする必要はありません。<sup>10</sup> この新しい技術では、アジレントの革新的なエミュレーションアルゴリズムによって最高の性能がもたらされます。

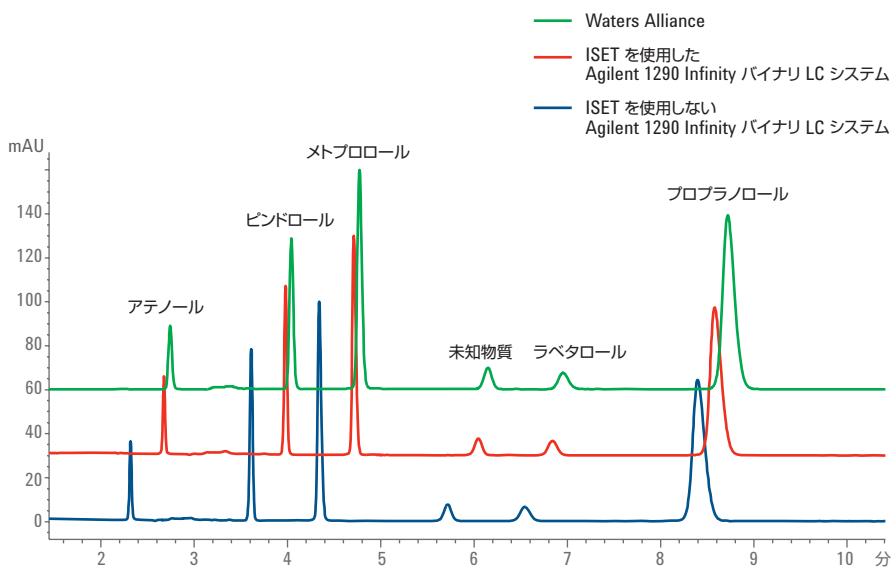


目的の LC 機器の動作に関する正確な情報を使用して、ISET がエミュレーション関数を作成し、Agilent 1290 Infinity LC が目的の LC と同一のグラジエント挙動で動作します。リテンションタイムのずれや分離能の変化は発生しません。

- ・マウスをクリックするだけで他の (U)HPLC 機器をエミュレート
  - ・メソッドやシステムの変更なしに既存の (U)HPLC メソッドを実行
  - ・同一のリテンションタイムとピーク分離能の提供による限りなく優れたメソッド移植
- 次に示すアプリケーションの例では、メソッド移管時に発生する変動の問題への対応に ISET が役立つことが示されています。<sup>10</sup>



Agilent 1290 Infinity LC システム (青)、ISET を使用した Agilent 1290 Infinity LC システム (オレンジ)、および Agilent 1100 シリーズクォータナリ LC システム (黒)で、パラセタモールとその不純物について得られた 270 nm におけるクロマトグラムの重ね表示詳細については、アジレント文献 5990-9715EN をご覧ください。



Alliance および ISET を使用した/使用しない Agilent 1290 Infinity バイナリ LC システムで得られた  $\beta$ -プロッカーチのクロマトグラムの重ね表示。詳細については、アジレント文献 5991-1603EN をご覧ください。

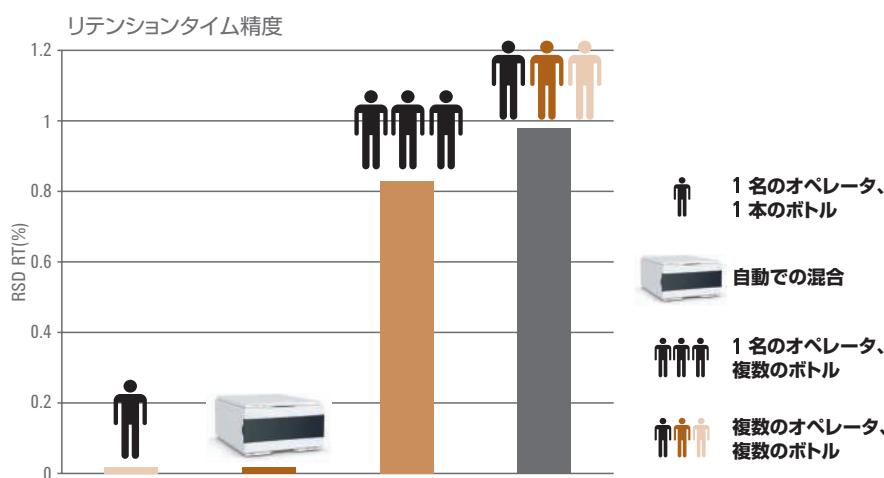
## Agilent 1290 Infinity クオータナリポンプを使用した自動での移動相混合



Agilent 1290 Infinity クオータナリポンプ

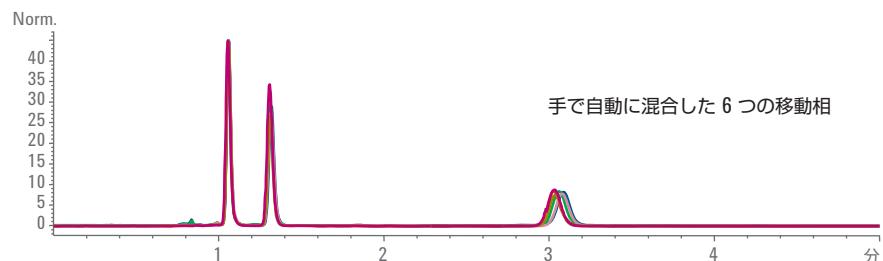
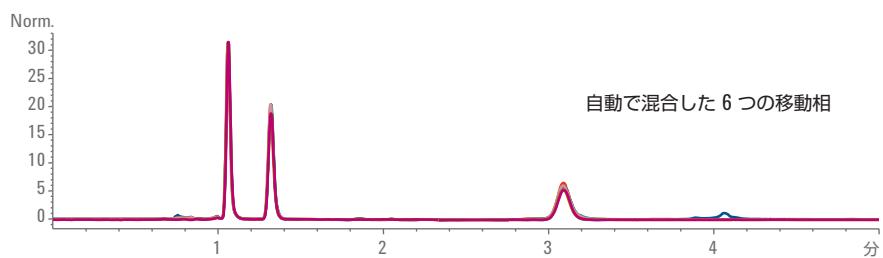
医薬品分析では、医薬品製剤の品質管理分析においてイソクラティックの UHPLC 条件が使用されることが頻繁にあります。リテンションタイムについて最高の精度を確保するため、多くの場合において、移動相を事前に混合することができます。事前に混合した移動相の組成を常に同一に維持するには、必ず再現性のある混合手順が必要です。しかし各調製の間に、またユーザーの違いにより組成にわずかな変化が生じことがあります。組成のわずかな変化にも反応する化合物では、再現性の低い移動相の混合によってリテンションタイムの精度が低下してしまいます。

Agilent 1290 Infinity クオータナリポンプは、実際に分析を行うラボで目的のメソッド性能を満たすために必要な混合性能を提供します。<sup>11</sup> このポンプが混合する移動相の組成は非常に精度が高いため、最高精度のリテンションタイムが長期にわたって得られます。リテンションタイムの精度は、事前に混合した移動相を使用した時と同じになります。自身の手で行っていた溶媒混合を、ポンプによる自動/ダイナミックオンライン混合に変えることで、機器に固有の変動の要因だけではなく、オペレーターによる要因も最小限に抑えることができます。

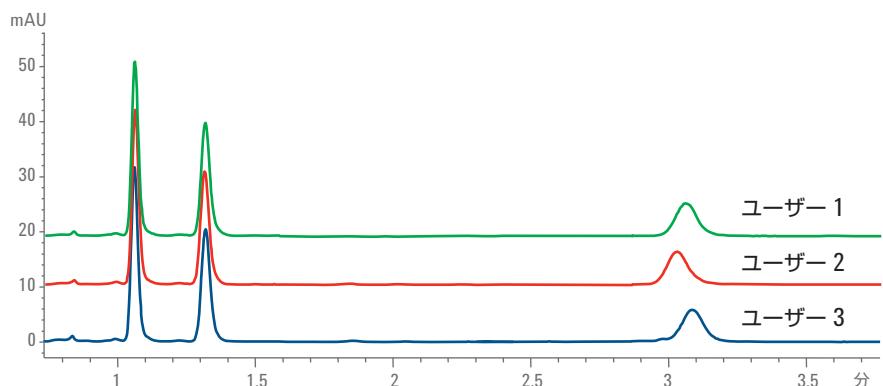


自動混合による溶媒と手で事前に混合した溶媒の流量正確性の変動。詳細については、アジレント文献 5991-0098EN をご覧ください。

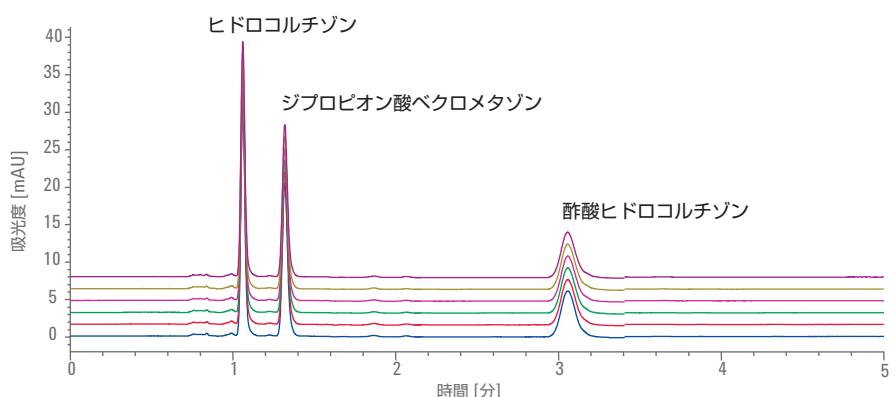
Agilent 1290 Infinity クオータナリポンプを使用すると、移動相を事前に混合する必要がなくなり、次の 3 種類のグルココルチコイドの分析で示すように、日間再現性を向上することができます。



6 つの混合した移動相と手で事前に混合した 6 つの移動相を使用した 6 つのシーケンスのクロマトグラムの比較



3 名の異なるユーザーが調製した移動相によって得られたクロマトグラムの比較



自動で混合した移動相を使用したグルココルチコイドの分析

詳細については、アジレント文献 5991-0098EN をご覧ください。

---

## 製剤原料および製剤製品に対する 重要品質特性の品質リスクアセスメントおよび評価

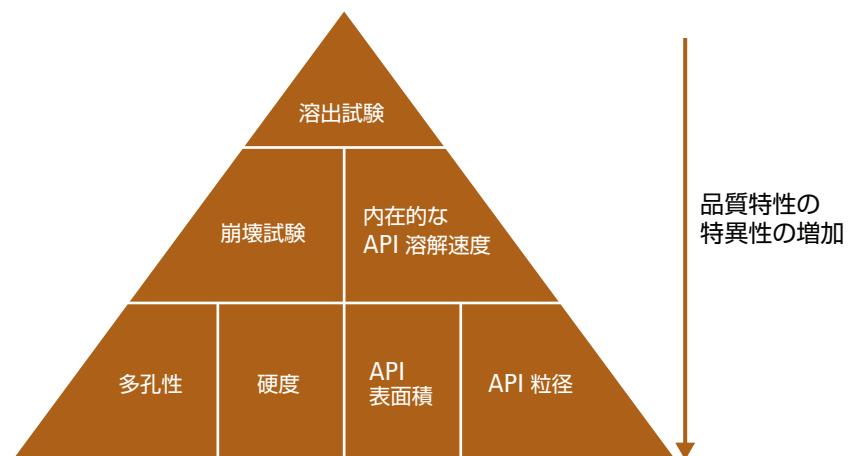
重要品質特性 (CQA) とは、必要となる製品品質を確保するために適切な限界、範囲、または分布内に収まつていなければならぬ物理的、化学的、生物的、または微生物的特性または特徴です<sup>1</sup>。ICH Q11 に記載されているように、製剤原料の CQA には、通常は同一性、純度、生物活性、および安定性に影響を与える特性または特徴が含まれます。たとえば、固体経口製剤の溶出能力は CQA として認識されています。製品開発サイクルを通じて *in vitro* の溶出が使用されます。これは、ブレンド時間、粒度、賦形剤、錠剤硬度などの重要工程パラメータ (CPP) が溶出速度に与える影響を示す際に非常に重要です。溶出試験は、医薬品原料 (API) の粒径など、CQA の定義にも使用できます。ここでは、溶出速度を粒径と相關付け、API の制御放出を行うように調整できます。

不純物は、医薬品の安全性に与える潜在的な影響により、重要なクラスの潜在的製剤原料 CQA となります (ICH、Q11 に記載)<sup>4</sup>。有機不純物 (潜在的遺伝毒性不純物など)、無機不純物、および残留溶媒は、規制ガイドラインに従って一般に評価される 3 つの主要な不純物タイプです。アジレントの入門書『Pharmaceutical Impurity Analysis Solutions』では、これらの 3 種類を分析するための幅広いソリューションを説明しています<sup>13</sup>。

溶出試験が進化したことにより、固体経口製剤のバイオ医薬品性能の特性解析において決定的なツールとなりました。溶出試験はこれまで、バッチ間における一貫性のある品質の確認、処方の最適化、医薬品の経時安定性のモニタリング、開発中の製剤とジェネリック医薬品の製剤との生物学的同等性の確立などの目的で実施されてきました。しかし、この溶出試験は現代の医薬品製造ではさらに重要な役割を果たしています。この試験には、製品開発段階だけではなく、溶出分析メソッドの開発段階でも QbD の原則が採用されたからです。科学的に頑健な溶出メソッドと仕様を確立することで、重要品質特性と製品の性能特性を特定し、モニタリングすることができます。これは、一貫性のある制御された製造によって製品の品質を確保するために API、賦形剤、および製造工程に関する情報 (さらに、開発対象の医薬品の機構に関する詳細な情報) を適用するといった FDA の指針に適合しています。

### QbD 実施のための 溶出試験ソリューション

溶出試験は、QbDにより製品性能を理解するため、また入力パラメータやデータ処理での変更の影響を確認するために、より重要なツールとなっています。医薬品設計におけるメカニズムのアプローチは、デザインスペースに基づく溶出メソッドのインテリジェントデザインとともに適用することと同様に重要です。



QbD 実施における溶出試験<sup>8</sup>

従来の溶出メソッドは、バイオ医薬品の性能の観点から医薬品製剤を最適化するために設計されていました。しかしこのようなメソッドには制限があることが知られており、場合によっては避けられない変動を含むメソッドもありました。個々の製剤に対して科学的に適していない溶出メソッドを使用すると、判断不足や過剰情報のメソッドとなることがあります。その結果、製品の性能や仕様の設定を誤って解釈することがあります。つまり、信頼性の低いメソッドでは多くの問題が発生することがあります。この結果、重要な製造特性があいまいになり、in vitro/in vivo の相関関係が不十分になり、最終的に提出、規制審査、および承認において高コストで大幅な遅延が発生し、開発工程が脅かされます。

QbD の原則 (剤形の設計、開発、および製造について現在推奨されている原則) を溶出メソッドの開発に適用すると、より一貫した高精度の医薬品性能の測定が可能になります。知識に基づくアプローチによって溶出メソッドの開発への QbD 原則を詳細に適用・確認することで次が可能になります。

- 溶出メソッドの変動とその原因を理解する
- API と賦形剤に関する情報に基づいて高精度のメソッドを構築する
- 生物学的関連性の点から溶出メソッドの重要な特性を特定する
- 製品の性能に関連する製造工程の重要な特性を特定する
- 有意な製品溶出仕様を設定する
- 分析デザインスペースによって頑健で信頼性の高いメソッドを保証する
- 分析メソッドの潜在的な変化に対し規制の柔軟性を提供する
- メソッドを継続的に改善する
- 将來の製品開発のために情報ライブラリに貢献する



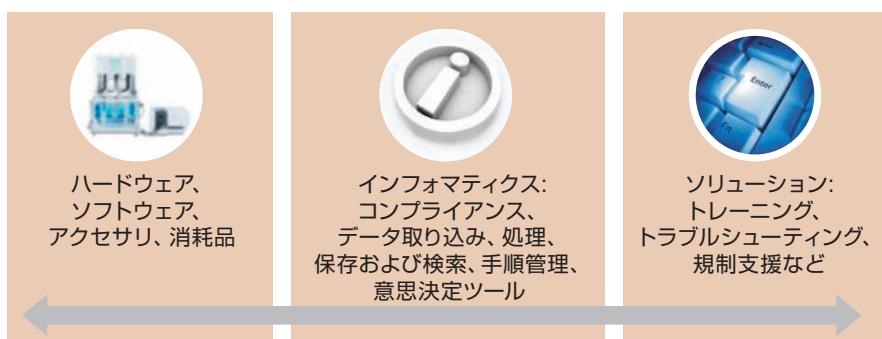
Agilent 708-DS 溶出試験器

アジレントは、医薬品開発に QbD の原則を正しく適用するために役立つ溶出試験ソリューションを提供しています<sup>12</sup>。科学的に頑健なメソッド開発は、革新的な設計により業界をリードする溶出試験器で実行される DoE (実験計画) によって可能になります。これにより、変動を排除し、機械適格性評価の厳格な仕様と許容値に対応することができます。Agilent 708-DS システムおよび 709-DS バスレスシステムは、次の機能によって従来の、または革新的な剤形の試験を柔軟に実行できる最新の溶出プラットフォームを提供します。

- ・ 従来のパドルおよびバスケット装置
- ・ 固有の溶出 - 溶出速度定数の確認に重要
- ・ 手動または自動溶出サンプリング
- ・ キャップ付き HPLC バイアルへのサンプリング
- ・ 無人操作のためのオンライン分析
- ・ 多くのプロファイルデータポイントおよび微粒子分析のための光ファイバ分析

アジレントの溶出試験器を使用し、QbD の原則に従って有意な溶出メソッドを開発することで、変動と想定外の処方変更の問題を軽減し、メソッドの頑健性を向上させ、製品についての理解を深め、製造工程の重要な特性を特定することにより、剤形が市場に出るまでの総コストを下げることができます。このアプローチは、最終的に製品と製品開発サイクルの絶え間ない改善につながります。

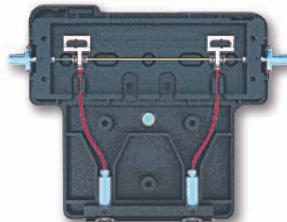
#### アジレント溶出試験ポートフォリオ



## 品質リスク査定のための 不純物分析の精度向上

Agilent 1200 Infinity シリーズハイダイナミックレンジ  
ダイオードアレイ検出器 (HDR-DAD) を使用した  
大量の製剤原料に含まれる微量有機不純物の分析

大量の製剤原料に含まれる微量不純物の同定と定量は特に困難です。たとえば、有効成分の割合が変化する生理作用に対して一定量の医薬品を試験する場合は、微量不純物の分析は非常に複雑になります。高濃度量の原料と低濃度量の原料を組み合わせる場合、従来の HPLC および UHPLC ダイオードアレイ検出器を使用した分析では、微量化合物を高い信頼性で定量し、すべての化合物を検出器の直線範囲内で確実に定量するには、少なくとも 2 回の注入が必要です。



光路長 60 mm のフローセルを使用した  
検出器 1



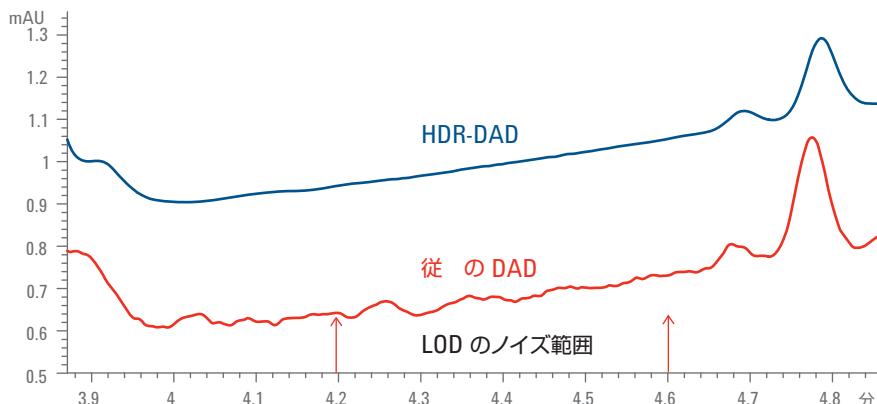
光路長 3.7 mm のフローセルを使用した  
検出器 2

2 つのクラスタ化された検出器を使用した Agilent 1200 Infinity シリーズ HDR-DAD。詳細については、アジレント文献 5991-1409EN をご覧ください。

Agilent 1290 Infinity HDR-DAD の高い能力は、1:80 パラセタモール/クロルフェナミン配合剤サンプルの分析で実証されています。この分析では、従来の DAD に比べて精度が大幅に向上し、検出下限が下がりました。<sup>14</sup> クロルフェナミンの検出下限は 10 倍に向上しました。

	S/N=3 の LOD (従来の DAD)	S/N=3 の LOD (HDR DAD)
クロルフェナミン	約 1 ng	約 0.1 ng

従来の DAD および HDR-DAD の信号でのクロルフェナミンの検出下限。詳細については、アジレント文献 5991-0115EN をご覧ください。



1:80 パラセタモール:クロルフェナミン配合剤と、ビタミン C、カフェイン、およびその他の少量の未知不純物の分析。Agilent 1290 Infinity HDR-DAD により、従来の DAD よりも大幅に向上した精度と検出下限の向上が達成されました。クロルフェナミンの検出下限は 10 倍に向上しました。高濃度量の原料パラセタモールでは、HDR DAD 信号の面積精度が 30 倍に向上しています。詳細については、アジレント文献 5991-0115EN をご覧ください。

## Agilent 1290 Infinity 2D-LC を使用した主要化合物と共に溶出する微量有機不純物の分析

ほとんどの不純物は主要化合物やそのほかの不純物と構造が類似しているため、他の不純物や主要化合物とともに溶出することがあり、多くの場合、分離は非常に困難です。最悪の場合、カラムと移動相の組み合わせだけでは分離できないこともあります。

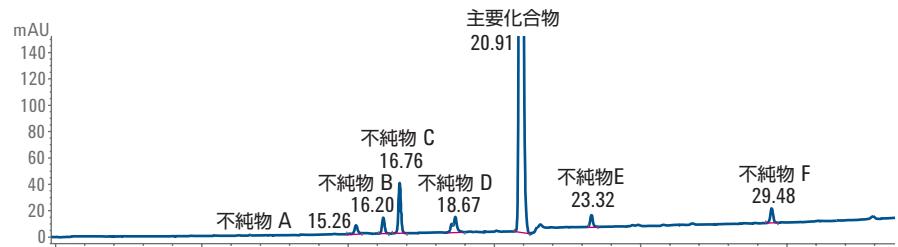
Agilent 1290 Infinity 2D-LC システムは、この問題に対する解決策を提供します。このシステムでは、包括的な 2D-LC (LC×LC) だけではなくハートカット 2D-LC (LC-LC) も実行できます。<sup>15</sup> ハートカット分析では、1 次元カラムから溶出した溶液のうち決められた量をループキャピラリーに送り、スイッチングバルブにより 2 次元カラムに導入します。2 次元目では 1 次元目と異なる長さと選択性を持ったカラムと移動相を組み合わせ、最適なグラジェント条件で分離を行えることから、1 次元目で共溶出した化合物を 2 次元目で分離できます。

### ハートカット 2D-LC アプリケーションのための機器の設定

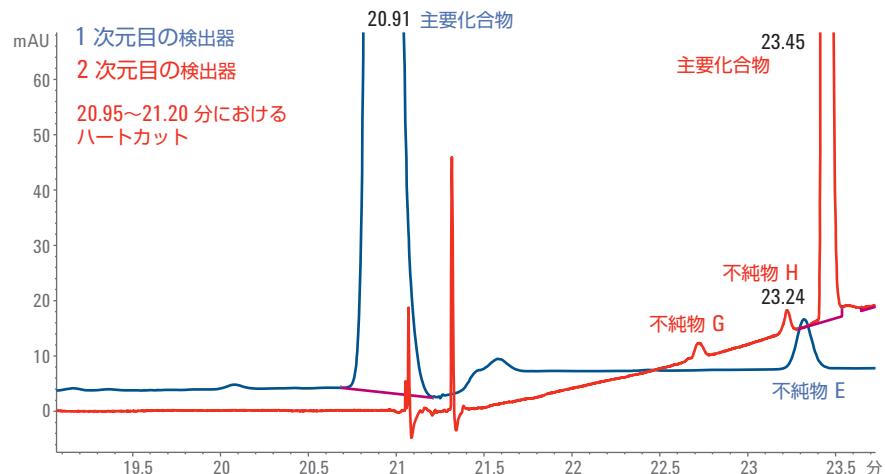


この構成では、1 次元目と 2 次元目に同じポンプを提示しています。一般的に、2 次元目では高速グラジエントを適用することから、2 次元目のポンプは 1290 Infinity ポンプでなければなりません。1 次元目のポンプには選択の余地があり、1260/1290 Infinity クォータナリポンプまたは 1260 Infinity バイナリポンプにすることもできます。詳細については、アジレント文献 5991-0834EN をご覧ください。

次のデータは、Agilent 1290 Infinity 2D-LC がハートカットアプリケーションに対応できることを示しています。微量不純物は、共溶出する主要化合物からハートカットによって分離されます。ハートカットの後、2次元カラムで単離した微量不純物は、追加のスパイクと分離性能の統計的評価により確認されます。



主要化合物と検出された不純物 A～F。詳細については、アジレント文献 5991-0834EN をご覧ください。



1次元目のクロマトグラム(青)と 20.75~21.00 分のメインピークから得られたハートカット(赤)のクロマトグラム。主要化合物は 23.26 分に 2 次元カラムから溶出します。詳細については、アジレント文献 5991-0834EN をご覧ください。

## ICP-MS および ICP-OES を使用した元素不純物の分析

2013 年に、ICH は『Guideline for Elemental Impurities Q3D』を発行しました。ここには潜在的毒性元素の不純物の安全上の許容限界または 1 日許容曝露量レベルが記載されています。<sup>16</sup> この指針では、次の表に示す 4 つの毒性クラスについて説明しています。

含まれる元素の不純物	リスク査定に含めるかどうか
クラス 1 As、Pb、Cd、Hg	はい
クラス 2A V、Mo、Se、Co	はい
クラス 2B Ag、Au、Tl、Pd、Pt、Ir、Os、Rh、Ru	はい(意図的に追加した場合のみ)
クラス 3 Sb、Ba、Li、Cr、Cu、Sn、Ni	管理経路に応じて (クラス 3 の説明を参照)
クラス 4 B、Fe、Zn、K、Ca、Na、Mn、Mg、W、Al	いいえ

ICH Q3D (ステップ 2B バージョン) による元素の不純物の分類<sup>16</sup>

指針の草案では、元素の不純物について 4 段階の工程、つまり同定、分析、評価、および制御を推奨しています。制御成分については、メーカーがサプライヤからデータを取得し、最終製品を試験し、製造または梱包時に生じた不純物を説明するよう求めています。指針の草案に記載されているように、「元素の不純物の測定は、用途に適した適切な手順を使用して実行しなければなりません。特に理由のない限り、試験はリスク査定時にコントロール用に同定した各元素の不純物に固有のものでなければなりません。元素の不純物レベルの測定には、薬局方の手順、またはバリデーション済みの適切な手順を使用しなければなりません。」

医薬品サンプルに含まれる無機汚染物質の監視に使用する現在のメソッドは、USP <231> で定義されている 100 年の歴史を持つ比色試験です。主観的な目視比較では明らかに潜在的な先入観が入るだけではなく、USP<231> は 10 個の元素の合計に基づく限定試験であるため、個々の元素について個別の濃度は得られません。USP<231> は新たに総則 USP<232> (限界値) および <233> (手順) に置き換えられることが予測されます。この新しいメソッドは、特に対象化合物のリスト、サンプル前処理、揮発性対象化合物の保持、また、個々の対象化合物を回収し、濃度を正確に測定するための密閉容器でのサンプル分解と新しい機器技術という点において、現在のメソッドの限界に対応しています。

USP<232> は、触媒など対象とする化合物が多く、許容最大レベルはメソッドの機能ではなく毒性に応じて定義されています。新しい重金属テスト (USP<233>) では、機器に基づくメソッドを使用して元素不純物を測定すること、また、標準メソッドが誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) または誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-OES) に基づいていること (どちらの分析法でも密閉容器マイクロ波分解が使用されます) が要件になります。この結果、以前の比色分析法の特徴であった特異性の問題が排除され、サンプル灰化手順における対象化合物の損失に関する大きな制限がなくなり、検出下限が大幅に下がります。

アジレントは、ICP-MS と ICP-OES の両方について新しい厳格な規制のニーズを満たす、業界をリードするシステムを提供しています。<sup>16-17</sup> いずれのメソッドでも、サンプル分析は、直接 (溶解なし)、水系/有機溶媒への溶解によるサンプル前処理、密閉容器マイクロ波システムを使用した酸分解、の 3 通りの方法で実行することができます。



Agilent 7900 ICP-MS



Agilent 700 シリーズ ICP-OES

### アジレントの元素不純物分析用ソリューション

#### 7900 ICP-MS

- 研究およびルーチン分析、ハイスループット、および高マトリクスアプリケーション向けのパワフルな高感度システム
- 大規模なサンプルの希釈が必要な場合でも、新しい USP <233> メソッドで規制されるレベル以下で、16 種類のすべての規制元素に対して信頼性の高い (干渉のない) 分析を提供
- 7900 はヘリウム (He) セルモードとあわせて独自のスクリーニング機能を提供し、サンプルマトリックスにかかわらず、すべての対象化合物から多原子干渉を除外。また、シンプルで解釈が容易なスペクトルと包括的な元素組成を 1 回の迅速なスキャンで提供

#### 700 シリーズ ICP-OES

- 最高の検出下限を必要としない USP<232> の基本要件に対応
- 予算に制限があるユーザー や比類のない OES 性能を求めるユーザーなど、あらゆるユーザーのニーズに対応
- 安定性、スピード、柔軟性を提供
- 規制対象のほとんどの元素に ppb レベルの検出を提供
- すべてのモデルは、広いダイナミックレンジ、堅牢なプラズマを備えているほか、1 回の表示、1 回の分析で多量元素、少量元素、微量元素を測定することが可能

#### 1200 Infinity シリーズ LC + 7900 ICP-MS

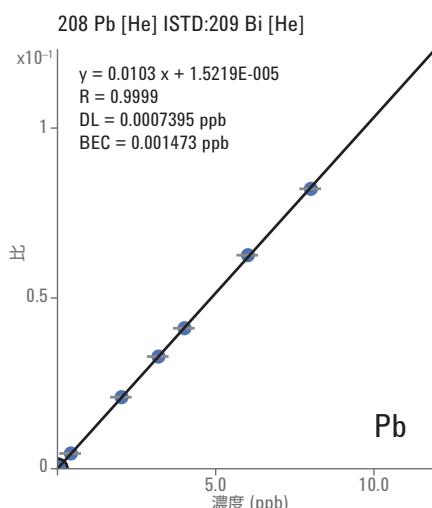
- 規制対象の特定の元素 (As および Hg) のスペシエーションを提供
- 同じ機器を研究アプリケーションにも使用可能

#### OpenLAB ECM、 OpenLAB Data Store、 または Agilent SDA

- IQ/OO サービスなど、21 CFR Part 11 で求められるすべての要件を 1 つのクローズドシステムで完全にサポート
- SDA は 700 シリーズ ICP-OES および 7900 ICP-MS 向けのシングル PC コンプライアンスソリューションを提供

#### ICP-MS および ICP-OES 用消耗品

- アジレント純正のコーン、ネブライザ、チューブ、およびトーチにより最適で信頼性の高い機器性能を保証



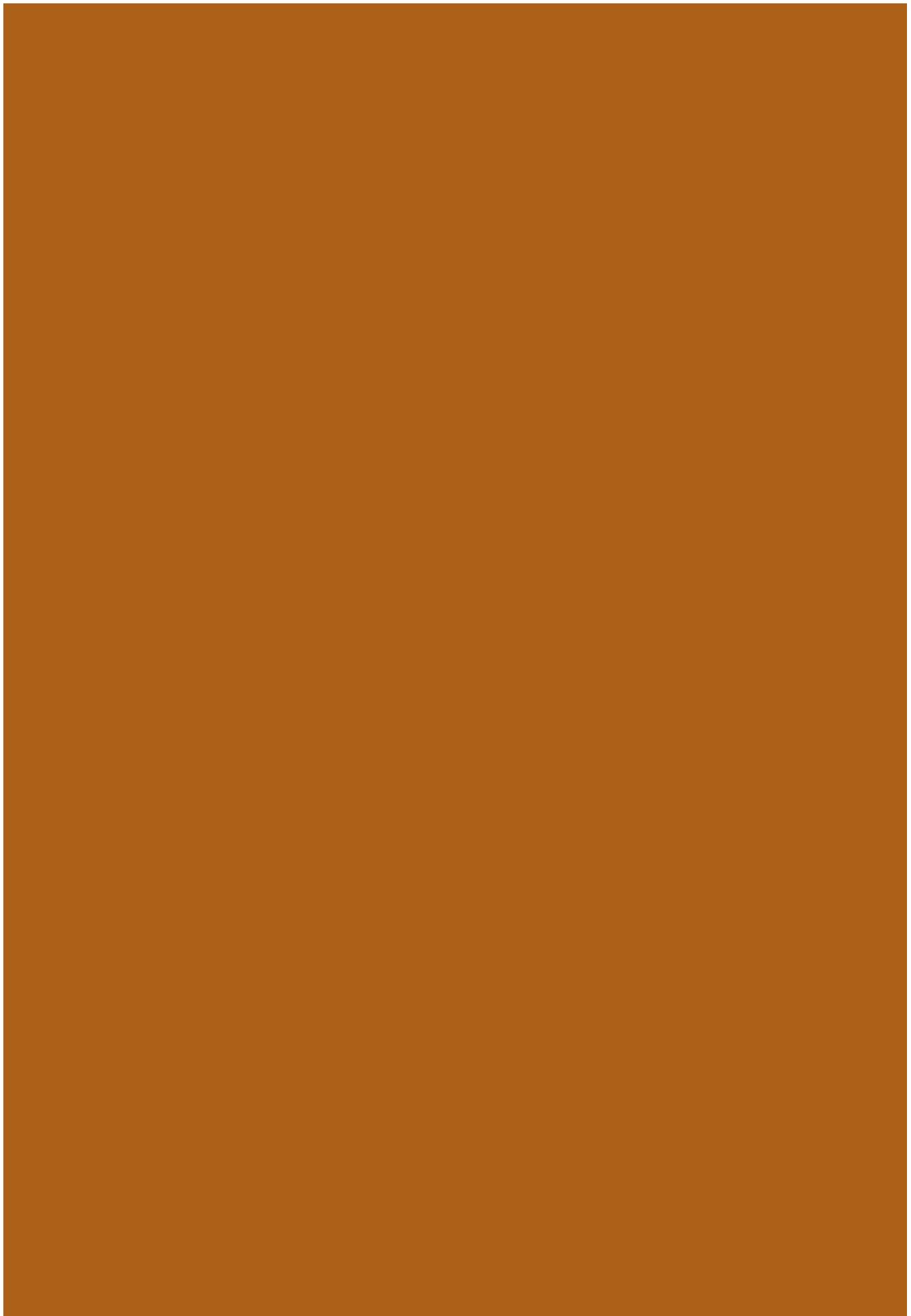
He モードでの Pb の検量線。1 ng/L 以下の検出下限と優れた感度および直線性を示しています。規制対象のすべての元素のデータについては、アジレント文献 5990-9365EN をご覧ください。

---

## 参考文献

- (1) (a) The International Conference on Harmonization (ICH), Tripartite Guideline, ICH Q8 (R2), 2009; Q9 Quality Risk Management, 2006; Q10 Pharmaceutical Quality System, 2008; Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological/biological entities), Step 2 Draft Consensus Document, 2011.
- (2) (a) EMA-FDA pilot program for parallel assessment of quality-by-design applications: lessons learned and Q&A resulting from the first parallel assessment, 20 August 2013; (b) Questions and Answers on Design Space Verification; EMA-FDA pilot program for parallel assessment of quality-by-design applications, 24 October 2013.
- (3) (a) QbD for better method validation and transfer, Phil Nethercote, Phil Borman, Tony Bennett, Gregory Martin, Pauline McGregor, Pharmaceutical Manufacturing, 37-47, April 2010; (b) Quality by Design-based Development of a Stability-Indicating HPLC Method for Drug and Impurities, Karmarkar S., Garber R., Genchanok Y., George S., Yang X., Hammon, R. Journal of Chromatographic Science, Vol. 49, July 2011, 439-446; (c) Quality by Design: Multidimensional Exploration of the Design Space in High-Performance Liquid Chromatography Method Development for Better Robustness Before Validation, Monks K., Molnar I., Rieger H., J. Bogati B., Szabo E., Journal of Chromatography A, 1232 (2012), 218-230.
- (4) QbD for drug substance: An enhanced approach to drug-substance development manufacture, Angie Drakulich, Pharmaceutical Technology, 34-37, February 2012.
- (5) Borman, Phil, et. al., "The Development Phase of an LC Method Using QbD Principles," Separation Science, 2012.
- (6) (a) Agilent 1200 Infinity Series Multi-method Solutions, Infinitely better for multiple LC methods, Agilent publication 5990-6226EN; (b) Agilent 1200 Infinity Series Method Development Solution – User Guide, Agilent publication G4230- 90004.
- (7) Quality-by-Design Approach to Stability Indicating Method Development for Linagliptin Drug Product, Agilent publication 5991-3834EN.
- (8) "A Biopharmaceutical Classification System Approach to Dissolution: Mechanisms and Strategies" W. E. Bowen, Q. Wang, W. P. Wuelfing, D. L. Thomas, E. Nelson, Y. Mao, B. Hill, M. Thompson, R. A. Reed In "Biopharmaceutics Applications in Drug Development" R. Krishna and Lawrence Yu, Ed.; Springer, 2008, 290.
- (9) (a) Maximize Laboratory Productivity: Compliance Using an Integrated Service Solution, Agilent publication 5990-8855EN; (b) Hidden Costs and Undiscovered Opportunities in Analytical Instrument Qualification, Agilent publication 5989-7054EN; (c) Analytical Instrument Qualification and System Validation, Agilent publication 5990-3288EN.
- (10) (a) Method Development on the Agilent 1290 Infinity LC Using Intelligent System Emulation Technology (ISET) with Subsequent Transfer to an Agilent 1100 Series LC, Agilent publication 5990-9715EN; (b) Agilent 1290 Infinity Binary LC System with ISET-Emulation of the Waters Alliance 2695 LC system analyzing beta-blockers, Agilent publication 5991-1603EN; (c) Agilent 1290 Infinity LC with ISET under Waters Empower control – Emulation of Agilent 1100 Series LC, Agilent publication 5991-2275EN.

- (11) Agilent 1290 Infinity Quaternary Pump: Comparing premixed isocratic conditions with dynamically-mixed conditions analysis of glucocorticoid drugs, Agilent publication 5991-0098EN.
- (12) Dissolution Testing and Analysis:Dissolution Systems Source Book, Agilent publication 5991-3085EN.
- (13) (a) PHARMACEUTICAL IMPURITY ANALYSIS SOLUTIONS, Agilent publication 5991-0090EN; (b) Genotoxic Impurities in Pharmaceutical Products: Regulations and Analysis, Agilent publication 5991-1876EN; (c) Pharmaceutical Applications Compendium PURITY AND IMPURITY ANALYSIS, Agilent publication 5991-2796EN.
- (14) (a) Single-Run Assay and Impurity Testing of Fixed-Dose Combination Drugs Using the Agilent 1200 Infinity Series High Dynamic Range Diode Array Detector Solution, Agilent publication 5991-0115EN; (b) Reliable and Automatic Integration of Trace Compounds Using the Agilent 1200 Infinity Series High Dynamic Range Diode Array Detector Solution, Agilent publication 5991-1409EN.
- (15) (a) Detection of Impurities by Heart Cutting Using the Agilent 1290 Infinity 2D-LC Solution, Agilent publication 5991-0834EN; (b) Heart-Cut 2D-LC/MS Approach for Pharmaceutical Impurity Identification Using an Agilent 6540 Q-TOF LC/MS System, Agilent publication 5991-1873EN.
- (16) GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES QbD: Current Step 2b version dated 26 July 2013.
- (17) (a) Pharmaceutical Analysis by ICP-MS: New USP Test for Elemental Impurities to Provide Better Indication of Potentially Toxic Contaminants, Agilent publication 5990-5427EN;  
(b) Validating the Agilent 7700x ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233>, Agilent publication 5990-9365EN.



詳細情報

**[www.agilent.com/chem/jp](http://www.agilent.com/chem/jp)**

カストマーコンタクトセンタ

**0120-477-111**

**email\_japan@agilent.com**

研究目的にのみ使用できます。診断目的では使用できません。  
本資料に記載の情報は、予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2014

Printed in Japan February 14, 2014

5991-2166JAJP