Agilent

Trusted Answers

医薬品不純物分析の概要

入門書

Agilent
Trusted Answers

医薬品不純物分析の概要

入門書

目次

目次

1. 医薬品不純物の分析 – 概要と法規制の現況 5
1.1 医薬品不純物の 3 つの主要カテゴリ 6
有機不純物 6
無機 (元素) 不純物 6
残留溶媒 8
1.2 医薬品不純物の管理に関する公開文書およびガイドラインの例 9

2. 医薬品開発における不純物プロファイリングのための分析技術 11
概要 11
2.1 分取液体クロマトグラフィー (LC) 12
液体クロマトグラフィーと UV 検出 (LC/UV) 12
液体クロマトグラフィーと質量分析 (LC/MS) 13
2.2 ガスクロマトグラフィー (GC) 14
2.3 キャピラリー電気泳動 (CE) 14
2.4 誘導結合プラズマ発光分光分析 (ICP-OES) と誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) 15
ICP-OES 15
ICP-MS 15
ICP-QQQ 16
2.5 超臨界流体クロマトグラフィー (SFC) 16
2.6 フーリエ変換赤外分光 (FTIR) 17

3. 3 つの主要タイプの不純物分析に最適なアジレントのアプリケーションソリューション 18
概要 18
3.1 有機不純物の分析 18
LC/MS による医薬品中の有機不純物の正確な分析 24
シングル四重極 LC/MS システムによる高コスト効率、高性能不純物分析 24
Agilent LC/トリプル四重極システムによるAPI 中の高感度、高信頼性不純物分析 25
Agilent LC/TOF および LC/Q-TOF システムによる微量濃度不純物の同定に向けたプロファイリングの改善 27
2D-LC/MS による MS 対応メソッド移管の最適化 28
正確な不純物の検出と同定に不可欠な MS データの解析 30
有機不純物のプロファイリングに関するアジレント資料 33
3.2 無機不純物の分析 34
元素不純物の分析に関するアジレント資料 36
3.3 残留溶媒の分析 36
残留溶媒の分析に関するアジレント資料 38

4. 付録 39
4.1 アジレントの医薬品不純物分析ソリューション 39
4.2 カラムと消耗品 40
4.3 ソフトウェアとインフォマティクス 40
4.4 ラボのコンプライアンスとコンプライアンスコンサルティング 40

1. 医薬品不純物の分析 – 概要と法規制の現況

医薬品不純物とは、医薬品有効成分 (API) または製剤に残存している不要な化学物質を指します。原薬で見られる不純物は、合成時に生じるものもあれば、出発物質、中間生成物、試薬、溶媒、触媒、反応副産物などに由来するものもあります。また、医薬品の開発中には、次のような経緯で不純物が生じる可能性があります。

- 原薬そのものの不安定性の結果として形成
- 添加された賦形剤との不適合性
- 包装材および容器施栓系 (CCS) との相互作用の結果として発生

最終医薬品の最終的な安全性は、原薬で検出される多様な不純物の量によって決まります。そのため、医薬品開発プロセスで不純物を同定、定量、定性し、管理することがきわめて重要になります。

次のようなさまざまな規制機関で不純物の管理が重視されています。

- 医薬品規制調和国際会議 (ICH)
- 米国食品医薬品局 (US FDA)
- 欧州医薬品庁 (EMA)
- The Canadian Drug and Health Agency
- 日本医薬品医療機器総合機構 (PMDA)
- オーストラリア保健省医療物品管理局

この他、英国薬局方 (BP)、米国薬局方 (USP)、日本薬局方 (JP)、欧州薬局方 (EP)、中国薬局方 (ChP) などいくつかの公定書には、API および製剤中の不純物レベルを制限する基準値が盛り込まれています。これらの規制は曝露限度値にもとづいているため、投与される最終的な製剤で汚染物質のレベルを管理する必要があります。つまり、医薬品メーカーは、原料や製造プロセスに由来する汚染だけでなく、包装、輸送、CCS など製造後の汚染源についても考慮しなければなりません。

1.1 医薬品不純物の 3 つの主要カテゴリ

原薬に関連する不純物は、ICH ガイドラインに従って有機不純物、無機不純物、および残留溶媒の 3 つのカテゴリに大きく分類できます。

有機不純物

有機不純物は、製造プロセスまたは原薬の保管の過程で API または製剤中に生じる可能性があります。これには、出発物質、中間生成物、予測外の副生成物、分解生成物などを汚染源とする既知、未知、揮発性、または不揮発性化合物があります。また、エナンチオマー形態相互の汚染であるラセミ化によって不純物が生じることもあります。どの不純物も、望ましくない生物活性や毒性につながるおそれがあります。

先日、医薬品の変異原性不純物が、規制機関および医薬品メーカーの大きな注目を集めました。一般に、変異原性不純物には、DNA に直接損傷を与える可能性のある DNA 反応性物質が含まれています。潜在的変異原性不純物には、医薬品の製造および保管中に生成される微量濃度のプロセス由来の不純物や分解物などがあり、一般的な不純物より大幅に低濃度に抑えることが FDA および EMA のガイドラインで義務付けられています。医薬品中の変異原性不純物に対する推奨許容閾値は、USFDA および EMA が公開しているガイドライン文書に記載されています (このセクションの最後に掲載する主な公開文書のリストを参照)。変異原性不純物に関する ICH M7 ガイダンスは、「M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk (M7 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価および管理)」という仮称で策定が進められています。

無機 (元素) 不純物

元素不純物は、製剤中に発生する不要な元素です。その発生源は、医薬品有効成分、原料、合成添加剤、賦形剤、触媒、製造プロセス、製造時に使用する装置など多岐にわたります。規制機関は医薬品メーカーに対し、リスク評価によって最終医薬品でこれらの不純物のモニタリングと管理を実施するよう求めています。各メーカーは、包装材、容器施栓系、および薬剤搬送システムからの潜在的汚染源を評価し、抽出物および浸出物 (E&L) の評価によってこれらの不純物を同定、定量する必要があります。特に、最も毒性の高い元素不純物 4 種 As、Cd、Hg、および Pb については、すべての医薬品で濃度を測定することが要求されます。製造時に添加される可能性のある他の元素群による不純物も、最終医薬品でのモニタリングが必要です。原料以外にも、リガンド、触媒 (白金族元素 (PGE) など)、他の製造段階で混入する金属 (プロセス水やステンレス製反応容器など)、活性炭、ろ過に使用される材料由来の元素などが無機不純物の潜在的汚染源になる可能性があります。

米国薬局方 (USP) の元素不純物の試験手順 (総則 USP<232>) が医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン Q3D に調和されました。新しい手順では、USP 重金属限度試験 (USP<231>) や EP 重金属の 2.4.8 章など、適用範囲、精度、感度、および特異性に関して不十分であると広く認識されている既存の比色分析法および湿式化学分析法が置き換えられています。USP には、栄養補助食品のみを対象とした関連元素不純物メソッド <2232> も盛り込まれています。

USP<232> および ICH Q3D では、表 1 に示す元素不純物 24 種に対する 1 日曝露許容量 (PDE) 限度が規定されています。これらの元素は、毒性と、医薬品中に存在する可能性に従って複数のクラスに分類され、クラスごとに投与経路に応じて各医薬品のリスク評価に含める必要のある元素不純物が定められています。USP 総則 <233> および ICH Q2(R1) では、医薬品中の元素不純物の分析に用いるあらゆる機器のシステム適格性評価に使用すべきメソッドバリデーション手順が規定されています。USP および ICH の手順に使用する分析機器のバリデーションは、性能にもとづいて分析の特異性、真度、および精度を確保するように、従来の湿式化学分析法から大幅に改善されています。また、元素不純物の分析メソッドでは、一部の元素の毒性がその化学形態によって異なることが考慮され、As および Hg については、無機形態にもとづいて基準値が定められています。これらの元素は、元素不純物の分析メソッドにより化学形態ごとに分離することが可能です。例えば、HPLC と ICP-MS を組み合わせることで、総濃度が PDE を超えた場合でも、より毒性の高い形態の PDE 限度に適合していることを確認できます。

表 1. 投与経路に応じた医薬品中の元素不純物の 1 日曝露許容量 (PDE) 限度。製品のリスク評価で考慮する必要のある元素を黄色で示しています。自然に存在する元素か、意図的に添加または非意図的に混入する元素かを問わず、記載されているすべての元素をリスク評価に含める必要があります。

ICH/USP クラス	元素	経口 PDE (µg/日)	非経口 PDE (µg/日)	吸入 PDE (µg/日)
クラス 1	カドミウム (Cd)	5	2	2
	鉛 (Pb)	5	5	5
	ヒ素 (As) (無機)	15	15	2
	水銀 (Hg) (無機)	30	3	1
クラス 2A	コバルト (Co)	50	5	3
	バナジウム (V)	100	10	1
	ニッケル (Ni)	200	20	5
クラス 2B	タリウム (Tl)	8	8	8
	金 (Au)	100	100	1
	パラジウム (Pd)	100	10	1
	イリジウム (Ir)	100	10	1
	オスミウム (Os)	100	10	1
	ロジウム (Rh)	100	10	1
	ルテニウム (Ru)	100	10	1
	セレン (Se)	150	80	130
	銀 (Ag)	150	10	7
	白金 (Pt)	100	10	1
クラス 3	リチウム (Li)	550	250	25
	アンチモン (Sb)	1,200	90	20
	バリウム (Ba)	1,400	700	300
	モリブデン (Mo)	3,000	1500	10
	銅 (Cu)	3,000	300	30
	スズ (Sn)	6,000	600	60
	クロム (Cr)	11,000	1,100	3

残留溶媒

残留溶媒とは、製造プロセスで使用されるか、医薬品の製造過程で生成される揮発性有機化学物質です。医薬品の合成に使用される有機溶媒には、毒性または環境有害性があるにもかかわらず、完全な除去が非常に難しいことがわかっているものもあります。多くの医薬品の製造プロセスでは、最終的な精製ステップで結晶化が行われますが、このときに閉じ込められた溶媒が残留不純物として作用したり、医薬品の分解を引き起こしたりする可能性があります。残留溶媒濃度は、ICH、USP、および EP の規制対象となっています。

残留溶媒は、ICH ガイドライン Q3C で規定される医薬品中の基準値に応じて 3 つのクラスに分類されています。クラス 1 は避けるべき溶媒であり、ベンゼン、四塩化炭素、1,1-ジクロロエテン、1,2-ジクロロエチレン、1,1,1-トリクロロエタンが含まれます。クラス 2 の溶媒は 1 日曝露許容量 (PDE) 限度が定められており、メタノール、ピリジン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどが含まれます。表 2 に、揮発性不純物として検出される一般的な有機溶媒の例と、それぞれに対する ICH ガイドラインの基準値を示します。クラス 3 は、GMP またはその他の品質にもとづく要件によって制限すべき溶媒であり、酢酸、アセトン、イソプロピルアルコール、ブタノール、エタノール、酢酸エチルなどが含まれます。

表 2. 揮発性不純物として検出される一般的な有機溶媒に対する ICH の基準値の例

揮発性有機不純物	基準値 (ppm)	PDE (mg/日)
アセトニトリル	410	4.1
1,4-ジオキサン	380	3.8
クロロホルム	60	0.6
塩化メチレン	600	6.0
ピリジン	200	2.0
1,1,2-トリクロロエタン	80	0.8

2009 年版 USP 総則 <467> には、1997 年に策定された ICH ガイドラインと同様の、より包括的な残留溶媒分析メソッドが盛り込まれています。この文書には、クラス 1 およびクラス 2 の溶媒の基準値試験が示されています。クラス 2C の溶媒は沸点が高いため、一般に非ヘッドスペースメソッドによって測定します。クラス 3 の溶媒の推奨検出下限 (LOD) は最大 5,000 ppm です。残留溶媒濃度が USP または ICH の基準値を超えている場合は、定量が必要になります。

1.2
医薬品不純物の管理に関する公開文書およびガイドラインの例

主なトピック	タイトル (日本語と記載のないものはすべて英文です)
不純物の管理に関するガイドライン	International Conference on Harmonisation (ICH) Q3A (R2) Impurities in New Drug Substances, 25 October 2006
	Guidance for Industry Q3A Impurities in New Drug Substances, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), June 2008
	EMA/CPMP/ICH/2737/99 Note for guidance on impurities testing: impurities in new drug substances; ICH Topic Q3A (R2) Impurities in new Drug Substances (October 2006)
	ICH Q3B (R2) Impurities in New Drug Substances, 2 June 2006
	Guidance for Industry Q3B(R2), Impurities in New Drug Products, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), July 2006
	EMA/CPMP/ICH/2738/99 Note for guidance on impurities in new drug products; ICH Topic Q3B (R2) Impurities in New Drug Products, June 2006
変異原性不純物の管理に関する具体的ガイドライン	Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products:Recommended approaches; US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Silver Spring, MD, USA, December 2008
	EMA/CHMP/SWP/431994/2007 Rev. 3, Questions and answers on the guideline on the limits of genotoxic impurities, adopted September 23, 2010
	Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, CPMP/SWP/5199/02, EMEA/CHMP/QWP/2513442006; Committee for Medicinal products (CHMP), European Medicines Agency (EMEA); London 28 June 2006
	Pharmeuropa, Vol 20, No. 3, July 2008, Potential Genotoxic Impurities and European Pharmacopoeia monographs on Substances for Human Use
	EMA/CHMP/ICH/83812/2013 Committee for Human Medicinal Products ICH guideline M7 on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk Step 4, 25 August 2015
	M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May 2015
	International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonized Guideline M7 (R1): assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk (current step 4 version dated 31 March 2017)

注: このドキュメントで言及する不純物の規制基準値は例として示すもので、必要な情報がすべて網羅されていない可能性があります。完全な情報、現行の法規制情報、および最新の更新については、各規制機関の Web サイトをご確認ください。

変異原性不純物の管理のための分析法に関するガイドライン	International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonized Tripartite Guideline Q8(R2), Pharmaceutical development, August 2009
	International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonized Tripartite Guideline Q9.2005. Quality Risk Management, November 2009
	Guidance for Industry Q8(R2) Pharmaceutical Development U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), November 2009
	Guidance for Industry Q9 Quality Risk Management U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), June 2006
	EMA/CHMP/ICH/167068/2004 Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development Step 5 (22 June 2017)
	EMA/CHMP/ICH/24235/2006 Committee for Human Medicinal Products ICH guideline Q9 on quality risk management Step 5 (September 2015)
	International Conference on Harmonisation ICH S2 (R1):Harmonized Tripartite Guideline: guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use; (current step 4 version 9 November 2011)
	Guidance for Industry S2(R1) Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), June 2012
	EMA/CHMP/ICH/126642/2008 ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use Step 5 (June 2012)
元素不純物の管理に関するガイドライン	International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonized Guideline for elemental impurities Q3D (Current Step 4 version dated 16 December 2014)
	Q3D Elemental Impurities Guidance for Industry, U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), (September 2015)
	EMA/CHMP/ICH/353369/2013 Committee for Human Medicinal Products, ICH guideline Q3D on elemental impurities Step 5 (25 July 2016)
	Elemental Impurities in Drug Products Guidance for Industry Draft Guidance, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), June 2016 (this document contains guidance on both ICH Q3D and the latest version of USP <232/233>)
	USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), March–April 2016
	USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38–NF 33, Second Supplement
残留溶媒の管理に関するガイドライン ICHQ3C	International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonized Guideline Impurities: guideline for residual solvents Q3C(R6) (Current Step 4 version dated October 20, 2016)
	EMA/CHMP/ICH/82260/2006 Committee for Human Medicinal Products, ICH guideline Q3C (R6) on impurities: guideline for residual solvents Step 5 (6 December 2016)
	FDA Guidance on ICH Q3C Maintenance Procedures for the Guidance for Industry Q3C Impurities:Residual Solvents (2017); https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm125820.htm

注: このリストには、最近の主な規制公開文書の一部を記載しています。完全な情報、現行の法規制情報、および最新の更新については、各規制機関の Web サイトをご確認ください。

2. 医薬品開発における不純物プロファイリングのための分析技術

概要

不純物プロファイルとは、医薬品中の同定および未同定の不純物に関する記述です (出典: Guidance for Industry, Q3A Impurities in New Drug Substances)。通常、不純物のプロファイリングプロセスでは、まず不純物を検出し、続いてその分離と特性解析を実施します。プロセスの開発時には、3 種類すべての不純物について、最終的に QA/QC 用として検証し、移管できる堅牢なメソッドを開発することが重要です。変異原性不純物など、規制濃度が非常に低い不純物を高い信頼性で分析可能なメソッドを開発する必要があることから、このプロセスの難易度は高まっています。

原薬および医薬品中に存在する不純物をより確実に検出、同定、定量、および特性解析するには、感度と特異性に優れた堅牢な分析ツールが必要です。不純物分析の主な分析ツールには、分光分析法、クロマトグラフィー、および質量分析法の他、これらをさまざまに組み合わせたタンデム手法があります。分析の際には、不純物の性質や分析から得る必要のある情報のレベルに応じて、適切な手法を選択します。医薬品開発に伴う分析上の問題は多様で複雑であるため、その解決には、複数の分析法が必要になります。LC/UV、LC/MS、GC/MS、CE/MS、LC/UV などの分析法は、オーソゴナルな検出が可能で、相互に補完する情報が得られ、その情報によってこれらの課題を時間効率よく解決できることから、未知不純物の同定から最終的な構造解析にいたる医薬品の不純物プロファイリングにおいてきわめて重要な役割を果たします。

表 3 に、不純物分析で使用される分析法をいくつかまとめます。次のセクションでは、不純物プロファイリングのための主な各分析法とタンデム手法について詳しく説明します。

表 3. 不純物の分析法

不純物の種類	技術
有機不純物	FTIR、分取 LC、LC/UV、LC/MS (SQ、Q-TOF、QQQ)、CE、SFC
無機/元素不純物	ICP-OES、ICP-MS
残留溶媒	GC、GC/MS

略語の定義については、以降のセクションをご覧ください。

2.1
分取液体クロマトグラフィー (LC)

Agilent 1260 Infinity II 分取 LC/MSD システム

液体クロマトグラフィーと UV 検出 (LC/UV)

Agilent InfinityLab LC シリーズのシステムとカラム

通常、原薬中に存在する不純物はごく微量のため、まず不純物を単離しないかぎり詳細な分析を行えません。これは、医薬品ラボにとって大きな課題です。分取 LC は、(通常は、API の結晶化後の残留溶液など、不純物が濃縮された分析対象物から) FTIR、NMR、LC/MS、GC/MS などによる構造分析に十分な量の不純物を単離する場合に役立ちます。

医薬品品質管理 (QC) ラボで用いられているいくつかの不純物分析メソッドでは、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と UV 検出を組み合わせた手法 (HPLC/UV メソッド) が使用されています。UV 検出では、原薬中の不純物または分解物を吸収極大にもとづいて同定することができます。この手法は選択性が高い (サンプル中に存在する多数の成分を 1 つの分析手順で個々に定量的に測定できる) ことから、不純物プロファイリング、特に標準物質が入手可能な状況でのルーチン分析に適した、最も重要で汎用性の高い分析メソッドの 1 つとなっています。また、イオンペアリング、疎水性相互作用の増大、pH の変動など、複数のモードで機能する固定相システムを利用できるため、サンプル固有の特性に応じて、多様なサンプルを同時に分析することができます。不純物の検出に LC/UV 分析を用いる場合は、高い分解能が特に役立ちます。誤差の可能性を減らしながら、すべての不純物を同定できるからです。

分析 LC 用の Agilent InfinityLab ソリューションには、最新技術を搭載した高効率の HPLC および UHPLC システムが含まれています。これらのシステムは、従来の LCとの完全な互換性も維持しています。Agilent 1220 Infinity II LC では、手頃な価格で高品質の結果が得られます。また、Agilent 1260 Infinity II LC は、運用効率に優れた柔軟なシステムであり、1260 Infinity II Prime LC では、さらに快適な操作性を提供します。Agilent 1290 Infinity II LC は、卓越した性能により優れた成果をもたらす次世代の液体クロマトグラフです。1260 Infinity II Prime LC は、1260 Infinity II LC ポートフォリオの中でも最高の機能性と利便性を誇り、最大圧力 80 MPa、最大流量 5 mL/min に対応しています。実績ある 1290 Infinity II LC 技術を継承し、使いやすさと多彩な機能を備えた、ルーチン分析に最適なシステムです。

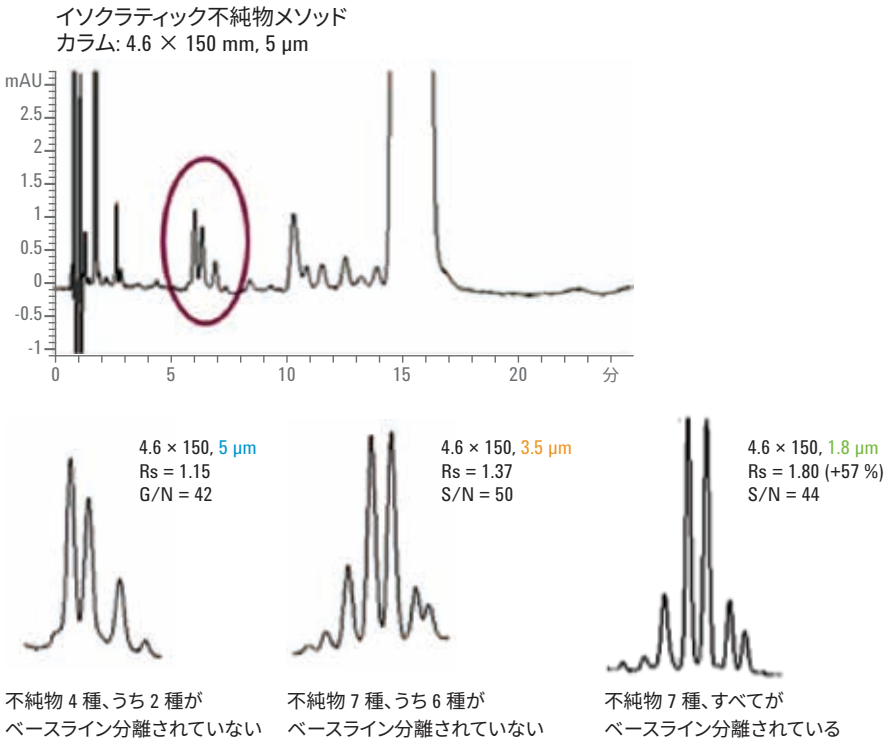


図 1. これらのデータは、Agilent 1290/1260/1220 IInfinity II シリーズシステムをはじめとする UHPLC システムの、不純物分析に対する有効性を示しています。Agilent 1.8 µm RRHD カラムとの組み合わせでは、7 種類の不純物すべてを良好なベースライン分離により同定し、正確に定量することができます (アジレント・テクノロジー、未公開データ)。

液体クロマトグラフィーと質量分析 (LC/MS)

Agilent 6100 Series Single Quadrupole MS

Agilent 6500 Series Q-TOF

Agilent 6400 Series Triple Quadrupole MS

アジレントの質量分析計

LC/MS は、感度および特異性に優れた分析ツールです。医薬品開発では、医薬品中の不純物の検出、同定、および定量に日常的に使用されています。数百 ppm の検出下限を容易に達成できるため、0.1 % を超える濃度の不純物を確実に同定できます。一般に、質量分析を用いるメソッドでは、UV 単独などの手法より感度および特異性が高まります。既知不純物の確認および未知不純物の予備的な構造評価には、シングル四重極質量分析計が最適です。一方、高感度の Q-TOF 質量分析計では、高分解能精密質量情報が得られ、未知の微量不純物を明確に同定できることから、変異原性不純物の分析に特に有効です。一般に、プロセス開発時の API の不純物プロファイリングには MS ベースのメソッドが選択され、製造拠点の QC ラボにおける変異原性不純物の試験には UV ベースのメソッドが使用されています。

トリプル四重極 (QQQ) LC/MS/MS システムは、医薬品分析ラボにおける有機不純物の定量分析の標準プラットフォームです。Agilent 6400 シリーズトリプル四重極をはじめとするトリプル四重極タンデム質量分析計にマルチプルリアクションモニタリング (MRM) を組み合わせることで、非常に高感度の多成分定量分析が可能になります。MRM 分析は、血漿や尿など、複雑な混合物および生物マトリックス中に存在する化合物の生物学的分析研究に特に役立ちます。

本製品は一般的な研究開発用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録は行っておりません。

2.2
ガスクロマトグラフィー (GC)

GC と水素炎イオン化検出器 (FID) を組み合わせたシステムは、残留溶媒などの揮発性有機不純物の標準的な分析法です。ガスクロマトグラフィーヘッドスペースメソッドは、ICH Q3C ガイドラインに厳密に準拠しているため、世界中の品質管理ラボで残留溶媒の分析に使用されています。サンプルの前処理および導入は静的ヘッドスペースによって行われ、ほぼ不揮発性の原薬や医薬品で汚染されることなく、揮発性溶媒が選択的に導入されます。そこで FID 検出器を使用することで、残留溶媒を優先的に同定、定量できます。また、ガスクロマトグラフィーと質量分析を組み合わせれば (GC/MS)、成分を確認、同定できることから、この技術の柔軟性の高さがわかります。

Agilent 7890 GC と 7697A ヘッドスペースサンプラを組み合わせたシステム

Agilent Intuvo 9000 GC

Agilent Intuvo GC カラム

2.3
キャピラリー電気泳動 (CE)

CE は他のクロマトグラフィー手法と比べて分離効率に優れているため、医薬品分析では、医薬品に関連する不純物の測定にも使用されています。CE は、特に極性の非常に高い化合物など、HPLC 法では十分な測定精度が得られない不純物にも対応できます。関連不純物の測定メソッドでは、最小要件として報告閾値 0.05 % が広く受け入れられていますが、CE を使用すれば、この要件を満たすことができます。また、CE は、ジアステレオマーやエナンチオマーなど、密接な関連性のある化合物の分離にも非常に役立ちます。不純物分析における CE の有効性は、例えばヘパリン (抗凝血性高分子) の分析によって実証されています。この場合、標準的な LC では、有害事象に関連する医薬品ロットを識別できませんでしたが、CE では、未知不純物を容易に同定できました (図 2)。このことから、この分析上の課題の解決に CE が役立つことがわかりました。

Agilent 7100 CE

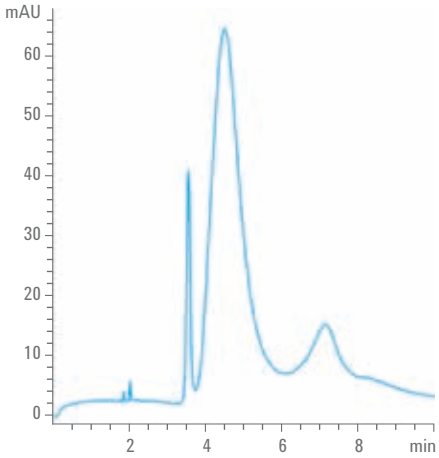


図 2. 高濃度の緩衝液と 25 µm バブルセルキャピラリーを用いたヘパリンおよび関連不純物のキャピラリー電気泳動。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-3517EN をご覧ください。

2.4 誘導結合プラズマ発光分光分析 (ICP-OES) と誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS)

USP および ICH の調和後の元素不純物メソッド (ICH Q3D/Q2(R1) および USP<232>/<233>) では、適切な特異的、定量的分析手順によって元素不純物の濃度を測定することが義務付けられています。また、USP<233> では、機器ベースのメソッドを使用することが定められており、リファレンスメソッドとして ICP-MS または ICP-OES が用いられています。どちらのメソッドでも、次の 3 通りの方法でサンプルを分析できます。

- 直接 (溶解なし)
- 水性または有機溶媒への溶解によるサンプル前処理後
- 密閉容器マイクロ波システムによる酸分解後

ICP-OES

Agilent 5110 ICP-OES

ICP-OES では、医薬品に含まれる大半の規制対象元素について ppb レベルの検出下限が実現され、サンプルの直接分析または小さな希釈係数での分析が適している経口投与剤形の規定基準値を容易に満たすことができます。また、広いダイナミックレンジと堅牢なプラズマを備え、主成分元素、少量元素、および微量元素を 1 回で測定できます。そのため、ICP-OES は、バルク原料や経口投与医薬品中の元素不純物を直接分析するためのコスト効率の高いソリューションを求めているユーザーなど、幅広いニーズに対応できます。

ICP-MS

Agilent 7800 ICP-MS

ICP-MS は、感度と特異性に優れ、ICH Q3D および USP<232> で基準値が定められている 24 種類の元素すべてについて信頼性の高い微量分析が可能です。LOD が低い (通常は ng/L (ppt)) ため、経口投与用の原薬や医薬品の他、非経口および吸入投与薬に対して要求されるより低い基準値での測定も正確に行えます。利用できるサンプルがごくわずかな場合など、サンプル前処理中に大きな希釈係数を用いるサンプルでも、必要とされるすべての成分を規制濃度以下で容易に測定できます。さらに、ICP-MS をクロマトグラフィー分離法 (通常は HPLC) に接続することで、元素の多様な化学形態の分離 (スペシエーション) が可能になります。Agilent 7800 および 7900 四重極 ICP-MS システムは、干渉を効率よく抑え、有機溶媒など高濃度の多様なサンプルマトリックスにも対応できます。また、ダイナミックレンジが広いため、主要元素と微量元素を 1 回の分析で正確に測定できます。Agilent ICP-MS システムには、プリセットメソッド、設定ウィザード、およびシステム最適化機能が搭載されています。また、標準操作手順書が付属しているため、医薬品のルーチン分析に向けた導入とバリデーションをすばやく完了できます。

ICP-QQQ

Agilent 8900 ICP-QQQ

このように、ICP-MS および ICP-OES は、医薬品およびその成分に含まれる元素不純物のルーチン分析に最適です。メソッド開発アプリケーションによっては、トリプル四重極 ICP-MS (ICP-QQQ) の高い柔軟性と性能が役立つ場合もあります。Agilent ICP-QQQ システムは、特に分析困難な S、P、Si などの元素に対して四重極 ICP-MS を上回る検出下限を実現し、複雑なサンプルマトリックスであっても、微量濃度の元素を正確に測定することができます。

2.5
超臨界流体クロマトグラフィー (SFC)

Agilent 1260 Infinity II SFC システム

SFC は、移動相に超臨界 CO_2 を使用するクロマトグラフィー分離法です。有機溶媒の消費量を抑えながら HPLC レベルの感度が得られるため、不純物の検出に活用できます (図 3)。キラル不純物の分析でも威力を発揮し、不純物濃度がきわめて低い鏡像体過剰率の測定にも役立ちます (図 4)。

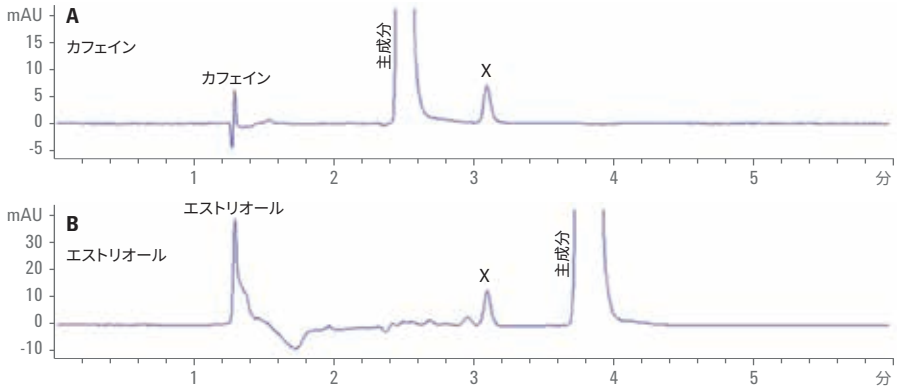


図 3. 主成分 (カフェイン (A) およびエストリオール (B)) からの不純物 (0.05 % w/w レベル) のイソクラティック分離。濃度 0.01 % の不純物の S/N は 2 ～ 3 を優に上回っており、一般にはこれが LOD になります。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-6413EN をご覧ください。

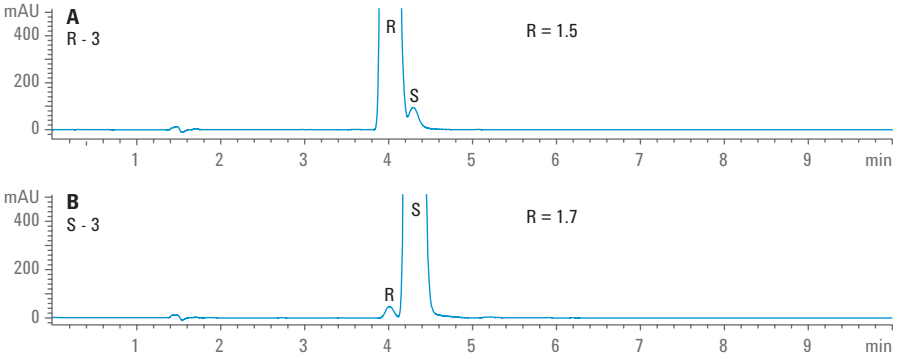


図 4. SFC による不純物濃度 0.05 % 未満での鏡像体過剰率の測定。5,000 ppm の R-1,1’-bi-2-ナフトール (A) および S-1,1’-bi-2-ナフトール (B) のクロマトグラム。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-5969EN をご覧ください。

2.6
フーリエ変換赤外分光 (FTIR)

Agilent Cary 630 FTIR

Agilent DialPath アタッチメント

すべての化合物は固有のスペクトルフィンガープリントを持つため、FTIR は、不純物や分解物の構造の同定および確認に非常に有効です。FTIR が特に得意とするのが有機化合物の分析です。FTIR スペクトルは、分子構造や存在する官能基によって決まることから、逆に官能基分析を構造の同定や調査対象の化合物の濃度の測定に役立てることができます。また、純粋な標準物質の FTIR ライブラリスペクトルと不純物または分解物のスペクトルを比較することにより、構造の変化を相関付けることができます。

Agilent Cary 630 FTIR は、精度とコンプライアンスという強力な組み合わせを兼ね備え、医薬品ラボでの定性分析と定量分析の双方に最適な FTIR システムです。幅広いアタッチメントを使用することで、液体および固体サンプルを分析できます。液体サンプリングに特許取得済みの Dialpath を用いれば、適切な光路長と最適な測定条件が容易に見つかるため、サンプリングの手間を減らしながらエラーのリスクを低減できます。Cary 630 FTIR では、グリセロール中のエチレングリコールやジエチレングリコールなどの不純物をすばやく簡単に測定できます。また、MicroLab Pharma ソフトウェアにより、規制項目 21 CFR Part 11 への準拠プロセスが効率化されます。メソッドにもとづき、不純物濃度が仕様範囲外の場合はアラートが出されます (図 5)。

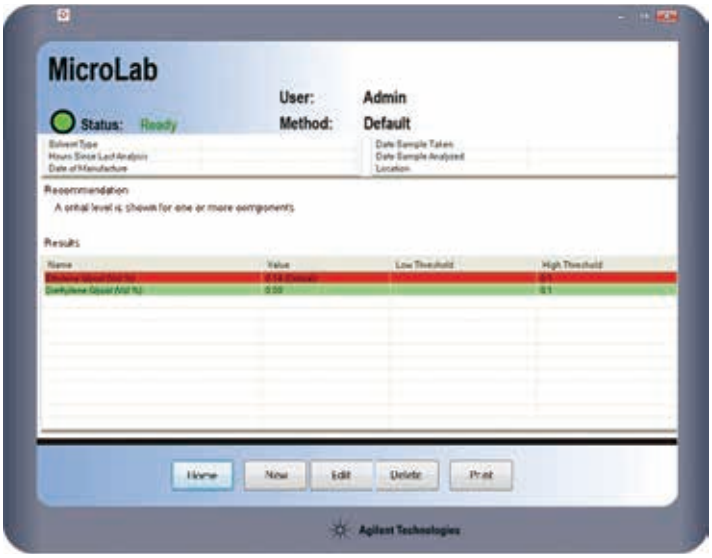


図 5. グリセロール中の不純物であるエチレングリコールの濃度の分析結果が表示された Agilent MicroLab ソフトウェア。赤い帯は、不純物の濃度が仕様範囲外であることを示します。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-7880EN をご覧ください。

3. 3 つの主要タイプの不純物分析に最適なアジレントのアプリケーションソリューション

概要

このセクションでは、USP の手順にもとづく微量有機不純物の定性および定量分析、元素不純物の測定、および残留溶媒の分析に伴う課題を解決するために開発されたアジレント製品の適用例を紹介します。

3.1 有機不純物の分析

- Agilent InfinityLab シリーズ HPLC/UV システムにより、不純物分析に必要な精度、直線性、感度、およびスピードを実現
- Agilent LC/Q-TOF システムにより、微量濃度の不純物の同定に向けたプロファイリングの生産性を向上
- Agilent LC/QQQ システムによる API 中の変異原性不純物の定量分析

3.2 無機不純物の分析

- Agilent ICP-OES および ICP-MS ベースのメソッドによる、USP の手順にもとづく医薬品成分中の元素不純物の測定

3.3 残留溶媒の分析

- Agilent GC システムにより、USP <467>にもとづく残留溶媒分析のスピードと感度を向上

3.1 有機不純物の分析

Agilent InfinityLab シリーズ LC システムによる不純物分析のための選択性、感度、精度の実現

Agilent InfinityLab シリーズ LC/UV システムは、不純物分析に関する規制基準で要求される精度、直線性、感度、およびスピードの実現を目指す医薬品品質管理ラボに最適なソリューションです。図 7 は、Agilent 1290 Infinity II ハイダイナミックレンジ (HDR) ダイオードアレイ検出器 (DAD) ソリューションによる固定容量配合剤およびその不純物の分析結果です。このアプローチにより、医薬品の主成分と微量成分および不純物を 1 回の LC 分析で同時に検出、定量することができます。この分析の所要時間は 7 分未満でした。LOD は、従来の DAD を使用した場合の約 1 ng から約 0.1 ng に向上しています。また、優れたピーク面積精度が実現され、RSD は医薬品成分 (ビタミン C、パラセタモール、カフェイン、クロラミン) については 0.1 % 未満、不純物 4 種については 1 ～ 3 % でした。これに対し、従来の DAD を用いた場合の RSD は、それぞれ 2 % 未満と 5 ～ 15 % でした。

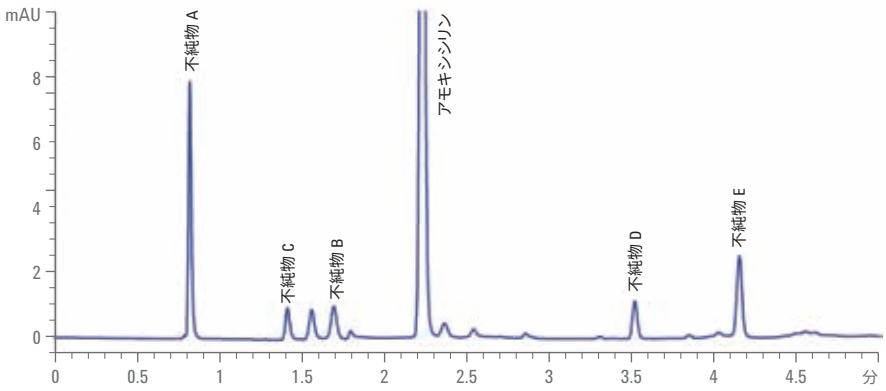


図 6. Agilent 1220 Infinity LC システムと UV 検出器、Agilent ZORBAX SB-Aq カラム、および Agilent ChemStation ソフトウェアを組み合わせ、グラジエントメソッドを使用してアモキシシリンおよび不純物 5 種を分析した結果。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-6093EN をご覧ください。

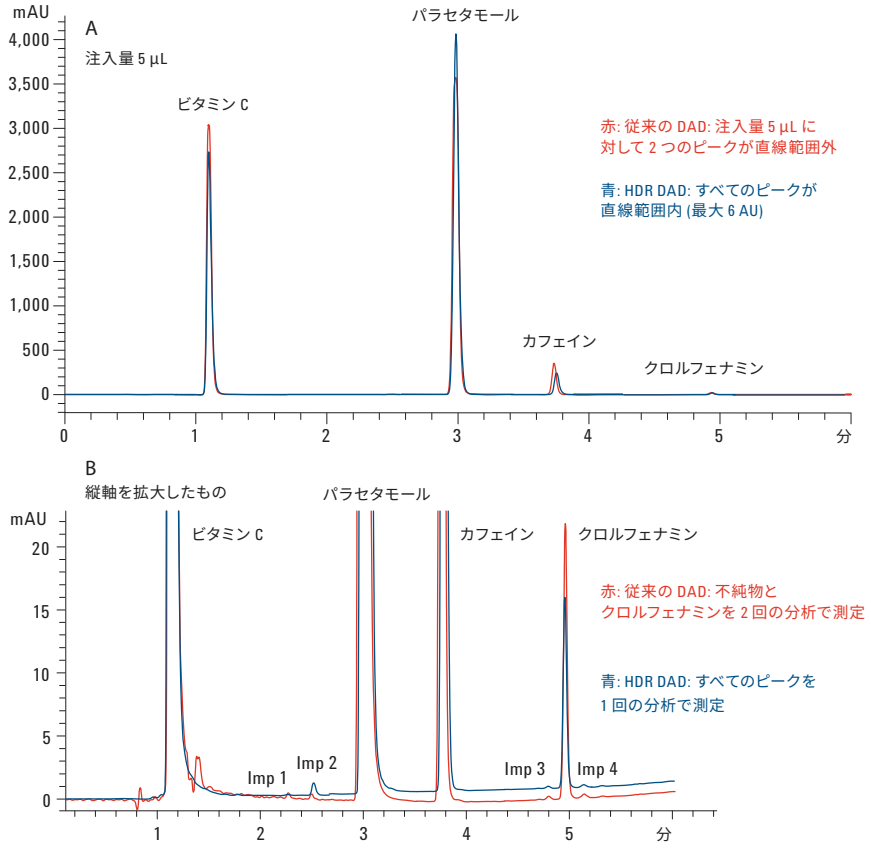


図 7. 注入量 5 µL に対する従来の DAD および HDR DAD シグナルの重ね表示 (A) と、不純物 4 種のピークを示すため縦軸を拡大したもの (B)。従来の DAD (赤のトレース、上段) では、ビタミン C およびパラセタモールのピークが範囲外のため、定量できません。詳細については、アジレントの技術概要 5991-3874EN をご覧ください。

Agilent UHPLC/UV システムを使用すると、感度とサンプルスループットを高め、不純物プロファイリングのコストを大幅に節約できます。1290 Infinity II LC システムは最大 130 MPa の圧力に対応できるため、非常に高感度の DAD を使用することで、きわめて高速なメソッドを開発し、不純物プロファイリングの生産性を向上できます。これにより、分析あたりのコストが大幅に削減されます。

1290 Infinity II HDR-DAD 不純物分析ソリューションは、詳細な特性解析が求められる医薬品の不純物分析のための専用システムです。従来の UV 検出の最大 30 倍のダイナミックレンジと感度を備え、UHPLC のスピードと分離能で検出と定量を同時に実行できます。

Agilent 1290 Infinity II の UHPLC および HPLC 用メソッド開発ツールは、固定相と移動相の最適な組み合わせを特定する場合など、クロマトグラフィーの実験条件のテストに最適です。特に、短い分析時間を使用する場合は、固定相と移動相の評価を簡単かつ自動的に行えます。

1290 Infinity II LC は、優れた分析機能を備えているだけでなく、あらゆるクロマトグラフィー分析の性能を最適化します。LC システム間でのメソッド移管が必要な場合も、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) により、他社製システムを含む (U)HPLC システムの性能をすばやく再現できます。

カラムの寸法や粒子タイプ、移動相や固定相、流量、または圧力の制限に縛られることはもうありません。ISET 搭載の 1290 Infinity II LC システム (図 8) なら、設計の異なる HPLC および UHPLC システム間での切り替えをワンクリックでシームレスに行えます。

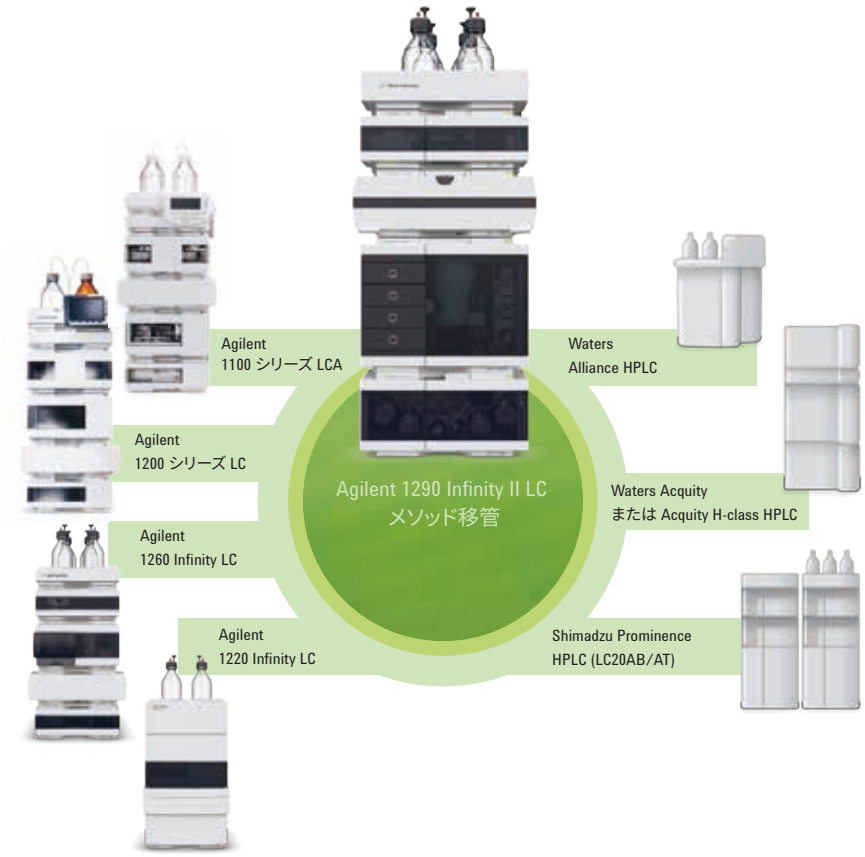


図 8. Agilent ISET システムにより、幅広いシステムから最終的な QC 環境へメソッドを効率よく移管できます。詳細については、アジレントのカタログ 5991-4605JAJP をご覧ください。

元のメソッドの開発に使用した LC システムをエミュレートすることにより、そのメソッドと同じクロマトグラフィー結果が簡単に得られます (図 9)。旧式の LC システムを使用し続けなくても、従来のメソッドをそのまま使用でき、しかもより優れた感度と精度、少ないキャリーオーバーなど、最新の UHPLC システムの利点を活かすことができます。新しいメソッドは意図したとおり動作するため、安心して分析を続けられます。

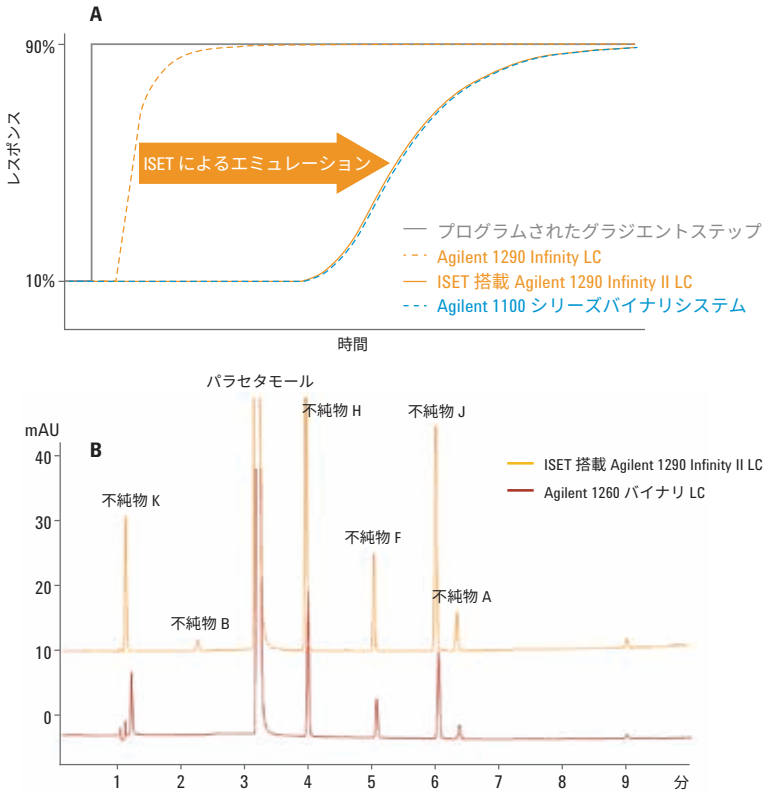


図 9. Agilent 1100 シリーズで開発したグラジエントプログラムの ISET による Agilent 1290 Infinity II LC でのエミュレーション。(B) Agilent 1260 Infinity LC システムで開発したグラジエントプログラムと 1290 Infinity II LC システムで ISET を使用してエミュレートしたプログラムによるクロマトグラムの比較。1290 Infinity II LC システムでは、溶出パターンの一貫性を維持しながら感度が高まっています。

図 9 は、ISET による不純物分析メソッドのシームレスな移管の利点を示しています。ISET 技術を使用してディレイボリュームと混合性能をシミュレートすることにより、1290 II Infinity LC で Agilent 1100 シリーズバイナリ LC システムと同じグラジエントが提供されます。また、システムの条件やメソッドを変更しなくても、同じ分離能とリテンションタイムが維持されます。

LC システムだけでなく、カラムも有機不純物プロファイリングの結果を大きく左右する可能性があります。例えば、従来の長い 5 µm 多孔質 LC カラムを使用して公定書にもとづく分析を実施しているラボは、Agilent InfinityLab Poroshell 120 表面多孔質カラムを使用することで、分析スピード、分離能、および感度を向上できます。

Agilent InfinityLab Poroshell 120 カラム

USP および EP のガイドラインでは、イソクラティックメソッドと、カラム長および粒子径を低減する柔軟性が許容されているため、カラム長のより短い粒子径 2.7 µm の InfinityLab Poroshell 120 カラムにメソッドを移管することにより、クロマトグラフィーの分離能を維持しながら、分析時間を大幅に短縮できます。その結果、従来の 5 µm カラムを使用した場合と比べてスループットと生産性が大幅に高まります (図 10)。

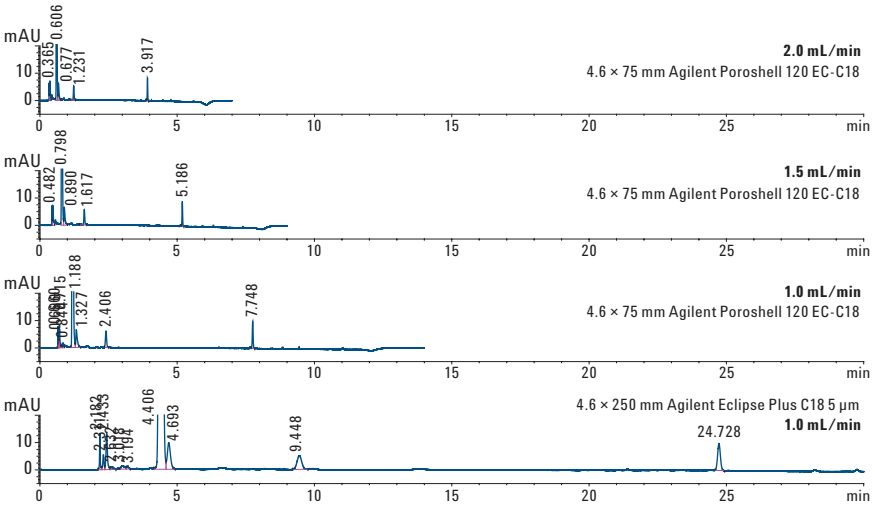


図 10. Agilent ZORBAX Eclipse Plus (5 µm) および Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 (2.7 µm) カラムによるセフェピムと関連不純物の高速分析。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-7492EN をご覧ください。

ソフトウェアも、不純物プロファイリングに必要ないくつかの重要タスクに役立ちます。例えば、Agilent OpenLab ECM では、指示に従うことで完全なワークフローを実施し、規制基準に準拠した中央の安全なリポジトリですべてのデータを文書化できます。

Agilent OpenLab CDS には、ピーク純度評価機能が搭載されており (図 11)、最終的な純度プロファイルレポートを作成できます。ピークの上り坂、頂点、および下り坂から UV スペクトルを比較することにより、濃度 0.5 % 未満の不純物を同定できます。この作業を習慣的に行うことで、信頼性の高い高品質のデータが得られます。解析ソフトウェアのカスタム計算機能は、分析全体の総不純物濃度を計算する場合に役立ちます。不純物の毒性クラスに応じて、ユーザー定義の基準値による合格/不合格の通知を含めることもできます。

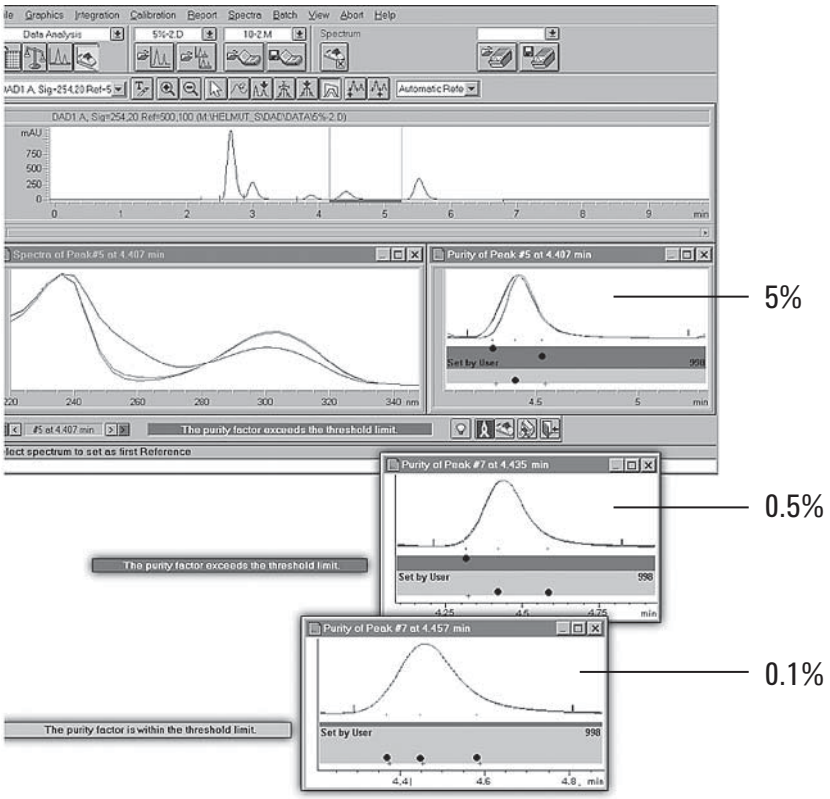


図 11. Agilent ChemStation のピーク純度ソフトウェアによるスペクトルの差異にもとづく濃度 0.5 % 未満の不純物の特定。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5988-8647EN をご覧ください。

LC/MS による医薬品中の有機不純物の正確な分析

液体クロマトグラフィーの分離能と、質量分析の選択性、分析感度、および精度を組み合わせた最適なメソッドを使用することで、ラボにおける有機不純物分析の要件を満たすことができます。特定の不純物分析アプリケーション用に選択する LC/MS システムは、重要な基準を満たしていなければなりません。

一般に、(API に対して) 0.05 % 以上の濃度で存在する不純物は報告義務があり、0.1 % の不純物は同定が必要です。また、0.15 % 以上の不純物については、薬理学的および毒性学的特性を把握しておく必要があります。これらの要件を満たすには、LC による不純物の分離が効率的で、かつ MS 分析に対応しており、必要な特異性と分析感度が得られなければなりません。また、最終ステップでは、効果的なデータ解析によって不純物を同定し、正確に定量する必要があります。

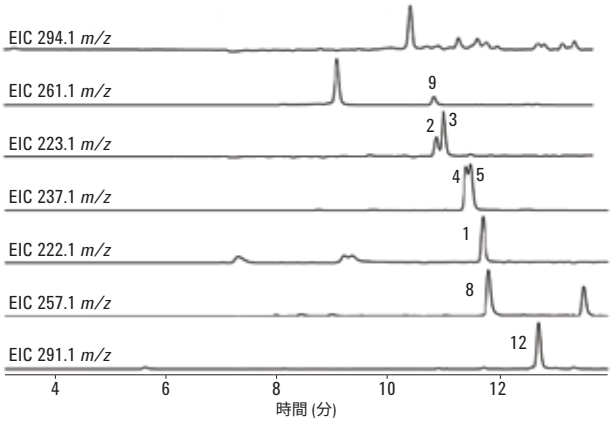
アジレントには、高分離能のクロマトグラフィーからハートカット 2D-LC まで、これらの課題を確実に解決できる包括的な分析ソリューションがあります。MS に対応するための複雑なメソッド移管や高度な MS データ解析のスキルは必要ありません。

シングル四重極 LC/MS システムによる高コスト効率、高性能不純物分析

Agilent MSD シリーズシングル四重極 LC/MS システムは、不純物分析に必要な優れた MS データ品質を小型で高性能の使いやすいパッケージで提供します。業界で最も広く使用されているシングル四重極 LC/MS であり、予算に応じた柔軟な構成が可能です。ラボの既存の LC 検出器を補完し、Agilent OpenLab CDS の LC コントロールにシームレスに組み込むことができます。

6100 シリーズシングル四重極 LC/MS システムでは、ダイオードアレイ分析を補完する、不純物の検出と同定に役立つ情報が得られます (図 12)。例えば、LC/MSD では、より高速な UHPLC クロマトグラフィーの優れたスループットを最大限に活用できます。

Agilent InfinityLab LC/MSD



回収率	
化合物	%
1	92.5
2	39.2
3	94.7
4	78.2
5	105.9
8	86.5
9	124.4
12	57.8
13	92.9

図 12. LC/MS による潜在的変異原性不純物 (PGI) 1 ppm を添加したビタミン C を分析したクロマトグラム。PGI は誘導体化の後、分析されました。詳細については、「J. Chromatogr. A」2009 年第 1216 版 3563 ～ 3570 ページに掲載の Vanhoenacker 他による論文をご覧ください。

UHPLC のピーク幅が 1 秒程度の狭さであっても、超高速イオン極性切り替えによってポジティブスペクトルとネガティブスペクトルが両方捕捉され、1 回の注入から最大限の情報が引き出されます。また、注入間のサイクル時間が 10 ms 未満のため、1 時間あたりに分析できるサンプル数が増え、生産性がさらに高まります。MS データを MassHunter データ形式に変換し、定性および定量分析を行うこともできます。

Agilent LC/トリプル四重極システムによるAPI 中の高感度、高信頼性不純物分析

Agilent Jet Stream 技術搭載の Agilent 6470 トリプル四重極 LC/MS システム

Agilent 6400 シリーズトリプル四重極 LC/MS システムは、業界最高レベルの感度と効率を備え、API および植物性医薬品中の変異原性不純物の微量定量などのアプリケーションにおいて重要な役割を果たします。幅広い質量範囲にわたってイオン化効率およびイオン透過率が最大化されるため、多様なサンプルに対して低い LOD および定量下限 (LOQ) と、フェムトグラムレベルの感度が実現されます。

画期的な設計のコリジョンセルにより、クロストークが排除されます。また、1 ms という短いイオンドウェルタイムでの高速マルチプルリアクションモニタリング (MRM) が実現され、効率が向上します。革新的なダイナミック MRM (dMRM) では、単一期間で最大 4,000 個の MRM を自動的に分析することが可能です。各化合物のコリジョン電圧やコリジョンエネルギーなどの MS パラメータは Agilent MassHunter Optimizer によって自動的に最適化されるため、効率がさらに高まります。

図 13 は、1290 Infinity LC と Agilent 6400 シリーズトリプル四重極 LC/MS を組み合わせたシステムによる、微量濃度 (API に対して 1 ppm をはるかに下回る濃度) のアリルアミン系およびアミノピリジン系潜在的変異原性不純物 (PGI) 9 種の MRM ベースの定量結果を示しています。MS/MS を使用することにより、これらの PGI 9 種について、API に対する相対濃度 20 ppb を下回る検出下限が得られました (アジレントのアプリケーションノート 5990-5732EN を参照)。各 PGI に対して特定のクオンティファイアおよびクオリファイアを使用することにより、関連不純物の存在下でも選択性が確保されました。Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18 RRHD カラム (2.1 × 150 mm、1.8 µm) を用いることで、9 種類すべての PGI が 9 分未満で明確に分離されました。カラムを ZORBAX Eclipse Plus C18 RRHD、50 mm カラムに置き換えれば、さらに分析時間を 3 分に短縮できます。PGI の標準溶液との比較により求めた回収率は 70 ～ 130 % で、医薬品の微量分析手順 (基準値試験など) の一般的な基準値と同等でした。

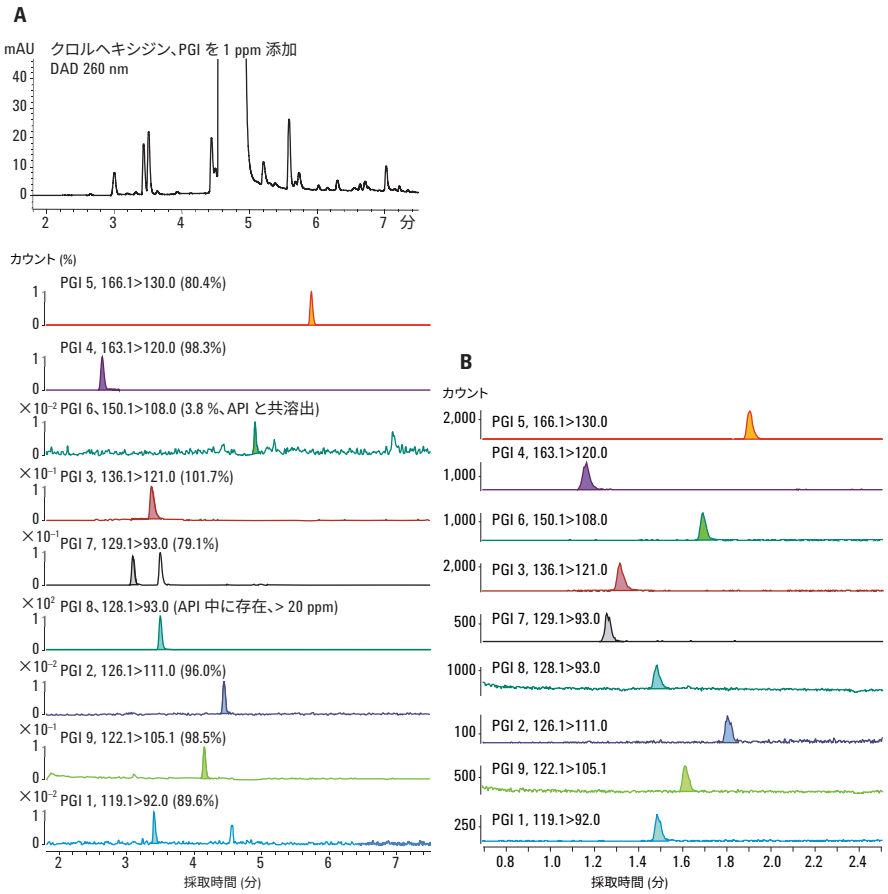


図 13. PGI を添加したクロルヘキシジンサンプルの DAD の結果とクオリファイア MRM トランジション。150 mm (A) および 50 mm (B) の Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18 RRHD (内径 2.1 mm、1.8 µm) カラムで得られた結果を比較し、それぞれにトランジション数と回収率の計算値を示しています。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-5732EN をご覧ください。

Agilent LC/TOF および LC/Q-TOF システムによる微量濃度不純物の同定に向けたプロファイリングの改善

Agilent 6500 シリーズ Q-TOF システム

精密質量による合成医薬品化合物の確認と不純物の同定には、小型のベンチトップシステムで最高レベルのスピードと性能を実現する Agilent 6200 シリーズ精密質量飛行時間型 (TOF) LC/MS システムが最適です。サブ ppm の質量精度により、結果の信頼性が高まり、偽陽性が低減されます。また、20,000 の質量分解能により、ターゲット化合物が干渉物質から確実に分離されます。最大 5 桁のスペクトル内ダイナミックレンジを備え、高濃度および低濃度の化合物の検出と定量を同時に行えます。さらに、低ピコグラム (pg) のオンカラム感度により、きわめて低濃度の不純物であっても検出、定量が可能です。

未知の API 不純物を同定するために構造解析が必要な場合は、卓越した質量精度、質量分解能、感度、ダイナミックレンジ、およびスピードを兼ね備えた Agilent 6500 シリーズ Q-TOF LC/MS システムを使用すれば、正確な同定と定量を実現できます。四重極での衝突誘起解離 (CID) によってフラグメントが生成され、それをもとにサンプル成分の構造を同定することができます (MS/MS)。

6500 Q-TOF のサブ ppm の質量精度により、不確実性が大幅に解消され、偽陽性を最小化しながら、未知化合物についてより正確なデータベース検索スコアと分子式が得られます。最大 45,000 という高い分解能が、複雑なサンプル中のあらゆる対象成分について、きわめて信頼性の高い結果をもたらします。また、優れた MS/MS 感度により、フェムトグラム (fg) レベルの成分のピークを確実に捉えることができます。

長期にわたって卓越した信頼性と優れた分解能および質量精度を実現する 6500 Q-TOFは、医薬品不純物の構造解析に最適なシステムです。この Q-TOF と、標準ハートカット構成の Agilent 1200 シリーズ Infinity LC および Agilent MassHunter ソフトウェアを使用することにより、デュロキセチンに近接して溶出する不純物をこの医薬品のメチル誘導体として同定できました (図 14)。2D-LC/MS アプローチについては、次のセクションで詳しく説明します。

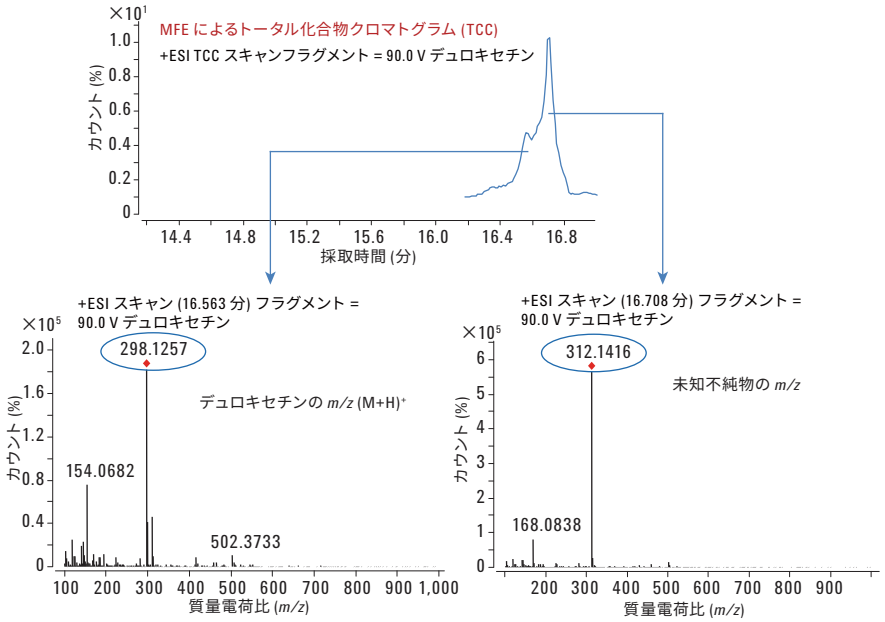


図 14. API デュロキセチン (298.1257) とその不純物 (312.1416) の質量スペクトル。
不純物は、デュロキセチンのメチル誘導体として同定されました。
詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5991-1873EN をご覧ください。

2D-LC/MS による MS 対応メソッド移管の最適化

HPLC メソッドでは、クロマトグラフィーによる明確な分離を達成するために、リン酸、EDTA、TFA、硫酸ナトリウム、トリエタノールアミン、イオンペア試薬などの塩緩衝液を大量に使用しなければならないことがよくあります。ただし、これらの緩衝液は MS 分析に対応しておらず、また MS に対応した試薬に置き換えると、不純物のリテンションタイムやピークの溶出順が変化するなど一連の問題が生じ、不純物の分離と同定がさらに複雑化する可能性があります。アジレントは、この課題を克服するための独自の革新的なソリューションを用意しています。

アジレントは、バルブ切り替えにより、一次元目で LC 分離に使用した MS 非対応の移動相を二次元目で MS 対応の移動相に変更する 2D-LC メソッドを開発しました。一次元目のクロマトグラフィー条件は変更されないため、各クロマトグラフィーピークのリテンション挙動が維持されます。一次元目で分離された各ターゲット成分は、続いて MS 分析を行うために二次元目のカラムに送られます。このアプローチにより、最初の LC メソッドを変更することなく、MS 非対応の移動相を使用する LC メソッドに MS 分析を適用できるようになります。この技術と、アジレントの不純物同定データ解析ワークフローを組み合わせることで、不純物の同定をすばやく効率的に完了できます。

標準ハートカット 2D-LC を搭載した 1290 Infinity II LC は、無機塩 (リン酸) を含む移動相システムと有機イオンペア修飾剤 (ドデシル硫酸ナトリウムやテトラブチルアンモニウムヒドロキシドなど) を含む移動相システムに対応できることが実証されています。また、実験のニーズに応じて、分析メソッドの移動相の置き換えやマトリックス抑制の低減などにより、このメソッドの適用範囲を広げることができます。さらに、Agilent LC システムはモジュール設計のため、クロマトグラフィー分離に必要な性能に応じてシステムを柔軟に構成できます。従来の Agilent LC/MS システムから 2D-LC/MS 構成へのアップグレードも、モジュールの追加または取り外しだけで行えるため、既存の機器を無駄なく活用できます。標準ハートカット 2D-LC 搭載の 1290 Infinity LC は、いくつかの API の不純物分析に使用されています。図 15 は、その 1 つであるセリチニブの分析結果です。一次元目のクロマトグラフィー分離条件では、エレクトロスプレー MS 分析に非対応のテトラブチルアンモニウムヒドロキシド緩衝液を含む移動相 A が使用されています。この条件で DAD 検出器を使用して不純物から API を分離した後 (図 15A、上段)、不純物のピークをハートカットして二次元目の C18 カラムに送りました。そこで水とメタノールのグラジエントにより分離し、このカラムからの溶出液を Agilent 6540 Q-TOF MS に移送しました。図 15A はこの成分の抽出イオン電流 (EIC) トレース、図 15B はその質量スペクトルを示しています。これらのデータを MassHunter ソフトウェアで解析し、Molecular Formula Generator (29 ページ) により不純物の化学式が $C_{13}H_{15}ClN_3O_3S$ であることを突き止めました (図 15C)。

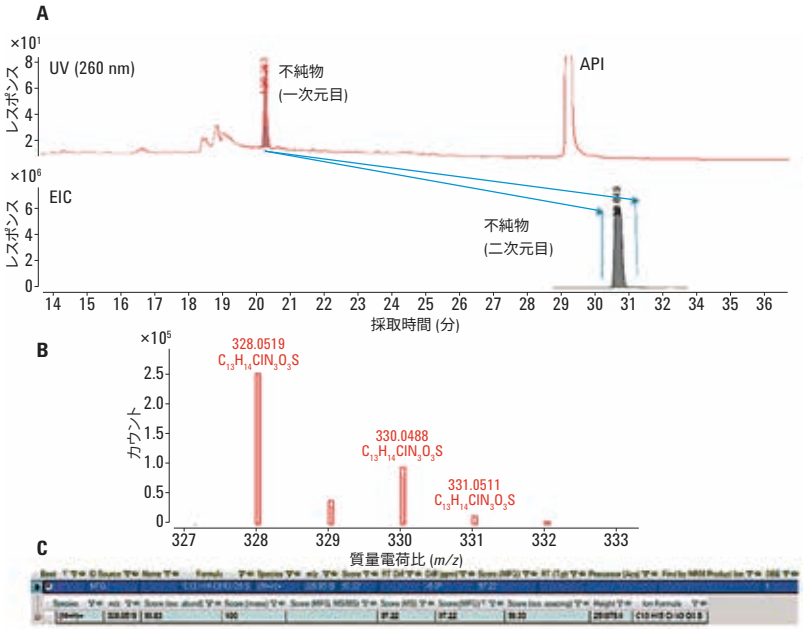


図 15. セリチニブの不純物分析。一次元目の分離による UV トレース (A、上段) および二次元目のクロマトグラフィーによる不純物の EIC (A、下段) と、不純物の質量スペクトルの分子イオン部分 (B)、MS データと Agilent MassHunter ソフトウェアにより導き出した不純物の分子式 (C) を示しています。

このアプローチにより、元の分離の溶出順が維持される一方、きわめて重要な MS 情報が得られ、その情報をもとに不純物が同定されました。同じアプローチが、デュロキセチンに近接して溶出する低アバンダンスの不純物の同定にも使用されました (アプリケーションノート 5991-1873EN、27 ページ)。このアプローチで不純物が特性解析されたその他の API として、ロイコボリン、グアノシン 5’-三リン酸三ナトリウム塩、ダプトマイシン、ガドベン酸、ベタヒスチン、フロ酸フルチカゾン、アモキシシリン、リン脂質、インスリンがあります。

正確な不純物の検出と同定に不可欠な MS データの解析

収集される MS データは、高分解能 MS 分析の場合は特に膨大な量にのぼることがあります。そのため、MS/MS データやリファレンスライブラリスペクトルとの比較を使用する構造解析には、非常に効率的な解析ツールが必要です。

Agilent MassHunter ソフトウェアとパーソナル化合物データベースライブラリ (PCDL) では、効率的なアプローチによって MS データから化合物を同定することができます。不純物を見落とすと、医薬品の安全性の問題につながるおそれがあるため、サンプルに含まれる不純物を可能な限り検出することがきわめて重要です。そのためには、ピークを見つけるだけの単純なメソッドでは不十分な可能性があります。最高の質量分解能であっても、1 つのピークに複数の化合物が隠れていることがあるからです。アジレント独自の Agilent MassHunter ソフトウェアには、正確かつ迅速な不純物の同定と構造解析のための MS データ解析ツールが搭載されています。例えば、Molecular Feature Extractor (MFE) ツールでは、高分解能 MS データから未知不純物を発見できます (図 16)。モレキュラーフィーチャーとは、LC のリテンションタイム (RT)、質量 (同位体情報など)、およびシグナル強度の組み合わせによって定義される個々の分子です。MFE は、大量の生の LC/MS データから推定される不純物に関する有益な情報を引き出すことのできるきわめて重要な解析ツールです。

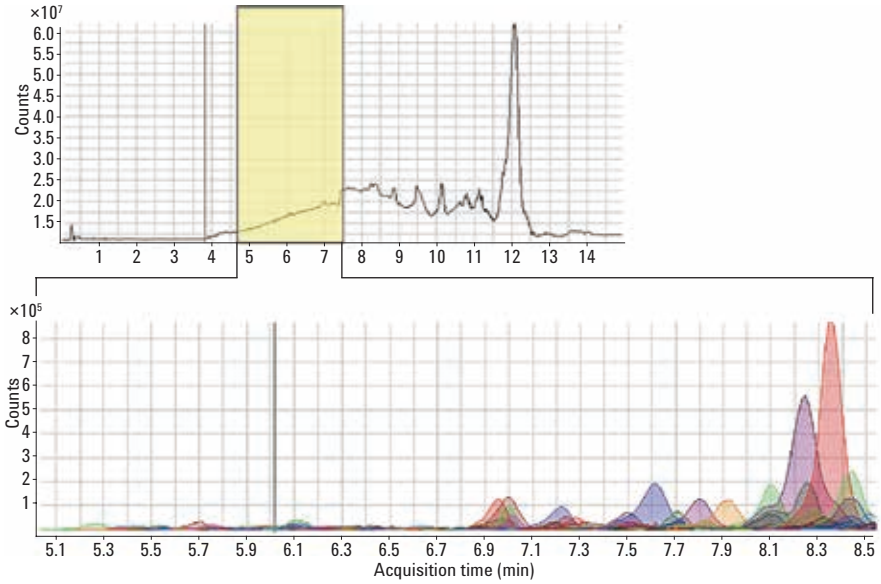


図 16 . Agilent MassHunter ソフトウェアの Molecular Feature Extractor (MFE) により、個々に分離していないクロマトグラフの領域から複数の分子を明らかにすることができます。

既知の不純物の場合、不純物の特性解析を最も直接的かつ効果的に行える MassHunter ツールが Find By Formula (FBF) と Molecular Formula Generator (MFG) です。これらのツールは、既知不純物の特性を利用して、生の MS データから分子を直接検索して抽出します。分子式、質量スペクトル、同位体アバンダンスおよび同位体間隔のマッチングの組み合わせにもとづく正確な結果が得られます (図 17)。

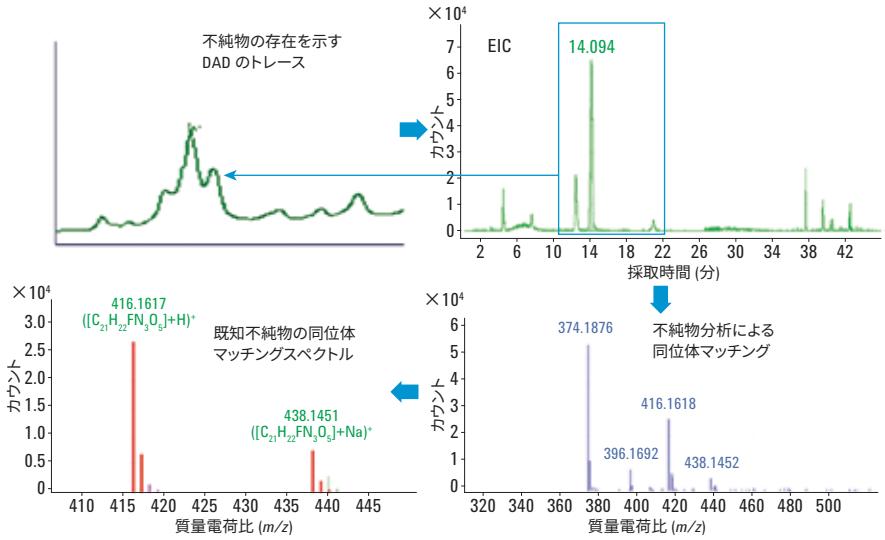


図 17. Agilent MassHunter ソフトウェアの FBF および MFG ツールによる API 中の既知不純物の同定。まず、不純物のピークについて MS EIC が測定され、ESI スキャンから同位体スペクトルが生成されます。その後、そのスペクトルと既知不純物の同位体スペクトルが比較され、存在が確認されます。

アジレントのパーソナル化合物データベースライブラリ (PCDL) は、効率的な不純物分析に不可欠です。PCDL に化合物情報を簡単にインポートして、高度にカスタマイズされたプロジェクトデータベースを作成することもできます。PCDL には、化合物名、構造、化学式、精密質量、CAS、および IUPAC 識別子を登録できます。リテンションタイムと精密質量を組み合わせて PCDL で照合することで、化合物の同定の信頼性を高めることができます。

また、PCDL を使用した MS/MS ライブラリ検索では、特異性の高い方法で化合物を同定できます。複数のコリジョンエネルギーで採取されたリファレンス化合物の高分解能 MS スペクトルを保存して、不純物の分析で得られたフラグメントイオンと比較することもできます。データベースに登録されている化合物の MS/MS スペクトルとの類似性検索は、構造の確認に役立ちます。これは、プロセスの過程で混入する不純物や分解により生じる不純物の分析に非常に有効です。

ソフトイオン化技術、特にエレクトロスプレーイオン化 (ESI) では、擬分子イオンが生成されます。ただし、これらの質量スペクトルには、構造的に重要な診断用イオンが現れない場合があります。CID および MS/MS 法によってこのような情報を得ることもできますが、同じ化合物でも分析する機器が異なると、コリジョンガスの選択やコリジョンエネルギーの調整の違いから異なる MS/MS スペクトルが生成される可能性があります。こういった問題を解決するために、幅広い条件で採取したスペクトルを参照できる標準質量スペクトルライブラリが市販されています。

このギャップを埋めるために、プロジェクト固有の ESI-MS/MS PCDL を構築できます。その後、MassHunter Molecular Structure Correlator (MSC) を使用して、MS/MS フラグメントイオンの精密質量と元素組成をもとに未知不純物の構造を確認することができます (図 18)。MSC では、データベース検索機能 (ChemSpider など) もサポートされるため、類似性検索など、さまざまな方法で未知不純物を同定できます。

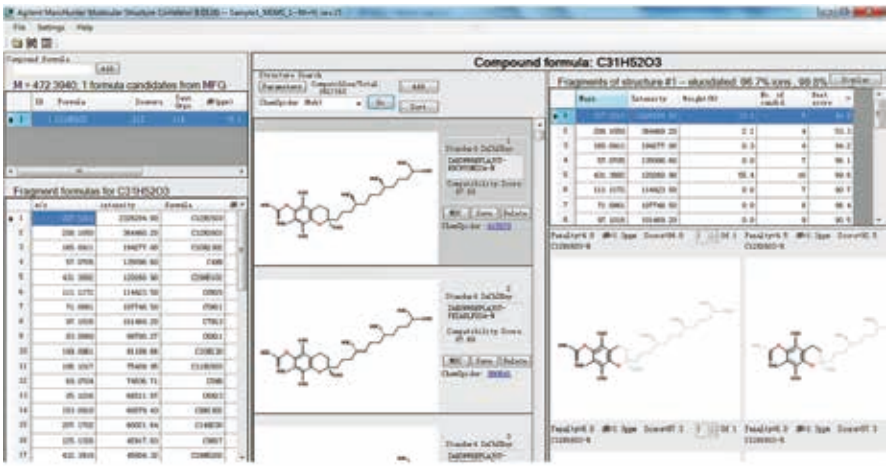


図 18. Agilent MassHunter ソフトウェアの MSC 構造解析ツール

同じ API または不純物のデータ解析を繰り返し行う場合は、モレキュラーフィーチャー抽出の処理から構造解析までの MassHunter データ解析ワークフローを自動化し、データ採取直後に開始することができます。これにより、能率的なデータ解析プロセスが実現され、解析効率が大幅に高まります。

有機不純物のプロファイリングに関するアジレント資料

資料番号	タイトル (日本語と記載のないものはすべて英文です)
5991-3874EN	Single-Run Assay and Impurity Testing of Fixed-Dose Combination Drugs Using the Agilent 1200 Infinity Series High Dynamic Range Diode Array Detector Solution
5991-5743JAJP	Impurity Testing of Fixed-Dose Combination Drugs Using the Agilent 1290 Infinity II HDR-DAD Impurity Analyzer Solution (Agilent 1290 Infinity II HDR-DAD 不純物分析ソリューションを用いた合剤の不純物分析)
5991-4605JAJP	Agilent 1290 Infinity LC:More Efficiency More Free Time (Agilent 1290 Infinity II LC: 効率化を追求した次世代 UHPLC)
5990-7492EN	Fast analysis of cefepime and related impurities on Agilent Poroshell 120 EC-C18
5990-9715JAJP	Method development on the Agilent 1290 Infinity LC using Intelligent System Emulation Technology (ISET) with Subsequent Transfer to an Agilent 1100 Series LC: Analysis of an Analgesic Drug (1290 Infinity LC でのメソッド開発と、Agilent 1100 シリーズ LC への変換: 鎮痛剤の分析)
5989-7925EN	Success Story at AstraZeneca:Direct analysis by LC/MS speeds up determination of potential genotoxins in pharmaceutical drug candidates
5990-4460JAJP	Quantification of genotoxic “Impurity D” in atenolol by LC/ESI/MS/MS using the Agilent 1200 Series RRLC and Agilent 6410B Triple Quadrupole LC/MS (Agilent 1200 シリーズ RRLC および 6410B トリプル四重極 LC/MS システムを用いた LC/ESI/MS/MS によるアテノロール中の遺伝毒性「不純物 D」の定量)
5990-5732JAJP	Analysis of potential genotoxic arylamine and aminopyridine impurities in active pharmaceutical ingredients by UHPLC and UHPLC-MS/MS using the Agilent 1290 Infinity LC system and the Agilent 6460A Triple Quadrupole MS system (医薬品有効成分中の遺伝毒性が疑われるアリールアミンおよびアミノピリジン不純物の分析)
5991-3175CHCN	Replacement of MS incompatible mobile phase in impurity analysis of amoxicillin achieved by 2D-LC Heart Cutting
5991-1873EN	Heart-cut 2D-LC/MS approach for pharmaceutical impurity identification using an Agilent 6540 Q-TOF LC/MS System
5991-5643EN	Application of multiple heart-cutting 2D-LC in method development for impurity analysis:The Agilent 1290 Infinity 2D-LC Solution
5991-1375JAJP	Pharmaceutical Impurity Identification and profiling using Agilent Q-TOF LC/MS combined with advanced MassHunter Data Processing Software (Agilent Q-TOF LC/MS と MassHunter データ処理ソフトウェアによる医薬品不純物の同定とプロファイリング)
5991-5564CHCN	Application of Agilent 2D-LC/MS Heart-cutting technology in pharmaceutical impurity identification
5991-2796EN	Pharmaceutical applications compendium purity and impurity analysis
5991-0090JAJP	医薬品不純物分析の概要
5990-9380EN	Purification, purity analysis, and impurity analysis solutions for pharmaceutical research and development
5989-8529EN	Detection and identification of impurities in pharmaceutical drugs:Computer-assisted extraction, profiling and analysis of Q-TOF data for determination of impurities using Agilent MassHunter software
5991-1876JAJP	Genotoxic Impurities in pharmaceutical products, regulations and analysis primer (医薬品中の遺伝毒性不純物: レギュレーションと分析手法: 入門書)

3.2
無機不純物の分析

Agilent ICP-OES および ICP-MS システムによる ICH および USP メソッドにもとづく医薬品成分中の元素不純物の測定

医薬品サンプルの前処理および分析の方法は、ICH Q3D、USP 総則 <232> および <233> に規定されています。最近改定されたこれらの手順では、医薬品ラボが、従来の旧式の重金属限度試験 (USP<231>) に代わって簡素化されたメソッドや最新の機器を活用できるようになっています。元素不純物に関する USP<233> および ICH/Q3D 文書の新しいメソッドでは、ICP-OES や ICP-MS などの正確な定量分析法を使用してすべてのターゲット元素を測定することが要求されます。ICP は、迅速な多元素分析、高いマトリックス耐性、広い直線ダイナミックレンジ、および高サンプルスループットという理想的な特性を兼ね備えた分析法です。Agilent 5110 ICP-OES の堅牢なプラズマシステムは、未希釈の有機溶媒や濃縮塩溶液など、きわめて分析困難なサンプルにも対応できます。経口投与用のバルク原料や医薬品に関する規制要件に適合した検出下限も備えています。5110 ICP-OES は、前処理または分解時に大きな希釈係数を必要としないサンプルを高速かつ正確に分析できる、コスト効率に優れたソリューションです (図 19 を参照)。

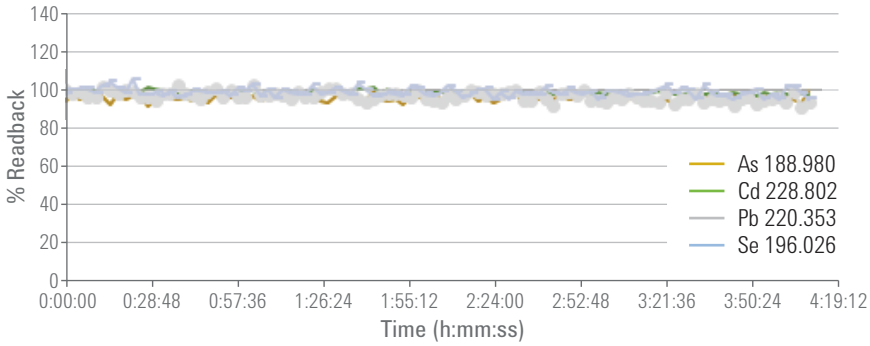


図 19. Agilent 5110 ICP-OES の堅牢な垂直配置のプラズマシステムにより、分析困難なサンプルであっても、優れた分析性能が維持されます。ここには、例として 25 % NaCl 溶液に各元素を 250 ppb 添加したサンプルの分析結果を示しています (アジレント・テクノロジー、未公開の結果)。

Agilent 7800 および 7900 四重極 ICP-MS システムでは、多様な医薬品材料に低濃度で含まれる規制対象元素をすべて測定できます。このことは、経口投与剤形の他、非経口薬または吸入薬とその原料 (規制限度がきわめて低い) に含まれる元素不純物を測定するラボにとって大きな意味を持ちます (アジレントの技術概要 5991-8333EN および 5991-7674EN を参照)。このシステムには、元素不純物用の USP/ICH プリセットメソッドが搭載されているため、メソッド開発とルーチン分析を簡単に行えます。このメソッドでは、すべての成分およびサンプルに対して同一のヘリウム (He) セルモード条件セットが使用されます。また、USP<233> の要件に従い、成分の明確な同定と結果の確認が、He モードで測定される二次 (クオリファイア) 同位体によって行われます。

重要性の高い潜在的に有毒な微量元素 (特にクラス 1 不純物として定義される As、Cd、Hg、および Pb) については、低い検出下限 (LOD) が特に重要になり、ICH Q3D および USP<232> に従ってすべての医薬品で測定する必要があります。図 20 は、これらの元素と、触媒として添加する場合に ICH Q3D および USP<232> でモニタリングが義務付けられている白金族元素 (PGE) の代表的元素である Pd および Pt の検量線です。Agilent 四重極 ICP-MS システムの大きな特長であるメソッド設定のシンプルさを示すため、すべての元素は同じモード (He セルガス) で測定されています。

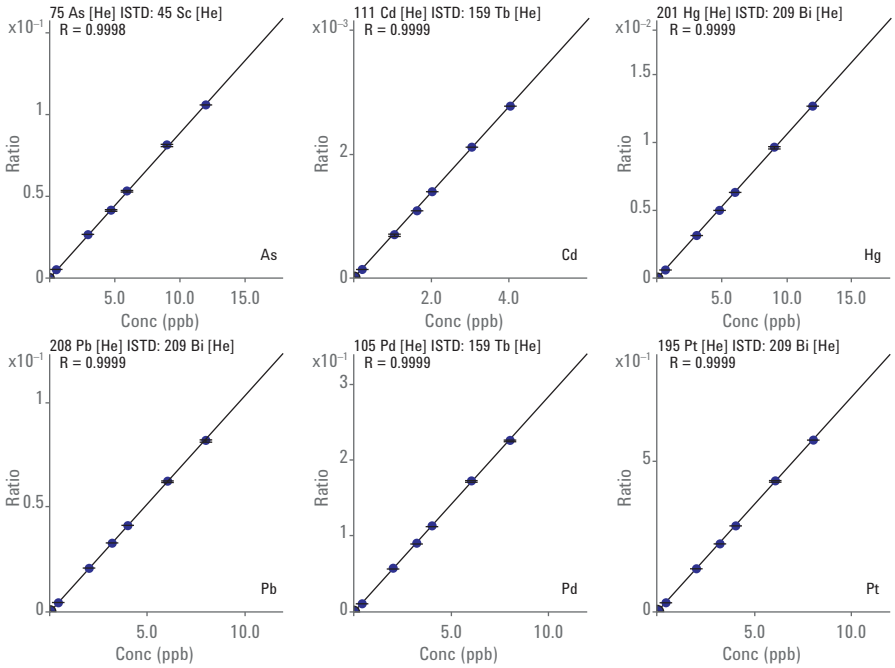


図 20. Agilent 7800 ICP-MS、He モードで測定した As、Cd、Hg、Pb、Pd、Pt の検量線。
LOD は 1 ng/L 以下で、HCl 添加による安定化を必要とする Hg、Pd、Pt を含むすべての元素について、優れた感度と直線性を示しています。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5991-8335EN をご覧ください。

7800 および 7900 ICP-MS システムのシステム性能バリデーションでは、現行の微量元素規制濃度を数桁下回る検出下限で、メソッドの精度、安定性、および添加回収率要件を優に満たすデータが得られています。すなわち、将来的に規制基準値が引き下げられても、7800 および 7900 四重極 ICP-MS システムなら、ICH/USP メソッドで規制されるすべての医薬品材料の規制要件に準拠できることを裏付けています。

また、7800 および 7900 四重極 ICP-MS システムは、フル質量スペクトルスクリーニング機能を備え、広く用いられているすべての有機溶媒に対応できます。さらに、As および Hg の無機形態に対して定められた ICH Q3D および USP<232> の基準値が満たされているかどうかを確認する必要がある場合は、クロマトグラフィーシステムに接続して、これらの元素の各形態の分離と分析を総合的に実施することができます。

元素不純物の分析に関する
アジレント資料

資料番号	タイトル (日本語と記載のないものはすべて英文です)
5991-8140EN	Agilent Resources for Workflow Compliance—Measuring elemental impurities in pharmaceutical materials
5991-8335EN	Validating performance of an Agilent 7800 ICPMS for USP <232>/<233> & ICH Q3D/Q2(R1):Elemental Impurity Analysis in Pharmaceuticals
5991-7674EN	Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Ingredients using USP/ICH Methodology and ICPMS
5991-8337EN	Elemental Impurities in Aspirin; Validating USP <233> and ICH Q3D using the 5110 ICP-OES
5991-8149JAJP	USP <232>/<233> and ICH Q3D Elemental Impurities Analysis: Agilent's ICPMS solution (USP <232>/<233> および ICH Q3D に準じた元素不純物分析: アジレントの ICP-MS ソリューション)
5991-8150JAJP	USP <232>/<233> and ICH Q3D Elemental Impurities Analysis: Agilent's ICP-OES solution (USP <232>/<233> および ICH Q3D に準じた元素不純物分析: アジレントの ICP-OES ソリューション)
5991-2002JAJP	Support for 21 CFR Part 11 and Annex 11 Compliance: SDA module for Agilent ICPMS MassHunter software (SDA コンプライアンスソフトウェア: Agilent ICP-MS MassHunter ソフトウェア用)
5991-8143EN	Support for 21 CFR Part 11 and Annex 11 Compliance:SDA module for Agilent ICP Expert software
5991-2593EN	Meeting regulatory compliance guidelines with Agilent ICPMS MassHunter and OpenLAB Server
5991-1925EN	Meeting regulatory compliance guidelines with Agilent ICPMS MassHunter and OpenLAB ECM

3.3
残留溶媒の分析

Agilent GC システムによる USP <467>にもとづく残留溶媒分析のスピードと感度の向上

品質保証ラボでは、残留溶媒の分析に米国薬局方 (USP) メソッド <467> が日常的に使用されています。Agilent 7697A ヘッドスペースサンプラと Agilent Intuvo GC または 7890 GC を組み合わせることで、水性溶液中に規制濃度で存在する USP<467> のクラス 1 およびクラス 2 残留溶媒を非常に効率的に分析することができます。

USP<467> では、クラス 1 およびクラス 2 残留溶媒について次の 3 つの手順が定められています。

- **手順 A:** 同定と基準値試験
- **手順 B:** 確認試験 (溶媒が基準値を超えている場合)
- **手順 C:** 定量試験

手順 A では USP フェーズ G43 の Agilent 624 カラム (VF-624ms または DB-624) を使用し、手順 B では USP フェーズ G16 (HP-INNOWax) カラムを使用します。一般に、これらのいずれかのフェーズで共溶出する成分は、もう一方のフェーズでは共溶出しません。

図 21 および図 22 に、残留溶媒の分析における Agilent 7697A ヘッドスペースサンプラの優れた再現性を示します。クラス 1、クラス 2A、およびクラス 2B 溶媒について、相対標準偏差 (RSD) 2.5 % を上回る再現性が得られています。

不活性なサンプル流路、±0.1 ° C 未満の設定点安定性を持つ温度ゾーン、および絶対圧力による EPC 制御のバイアルサンプリングのすべてが、システムの性能に貢献します。構成にかかわらず、キャリーオーバーは実質的にゼロです。分析の合間に、ユーザーがプログラム可能な流量と時間でニードル/ループのパージおよびベントラインのパージが効果的に実行され、システムがクリーニングされます。ラボでは、USP または ICH ガイドラインに従って、システム適合性試験と提案されたメソッドのバリデーションを実施する必要があります。

新薬の開発および品質管理、特に未知化合物の同定または確認が必要な場合には、FIDと質量選択検出器 (MSD) を両方使用したデュアルチャネル構成が、残留溶媒を測定するための強力なツールになります。このシステムは、USP<467> ガイドラインに従う必要のない汎用メソッドの開発に特に適しています。また、現在、医薬品の製造に使用されている溶媒は 60 種類を超えているため、MSD 分析は不確実性を排除するうえでも役立ちます。未知のピークまたは溶媒が存在する場合の確認および定量には、このシステムが最適でしょう。

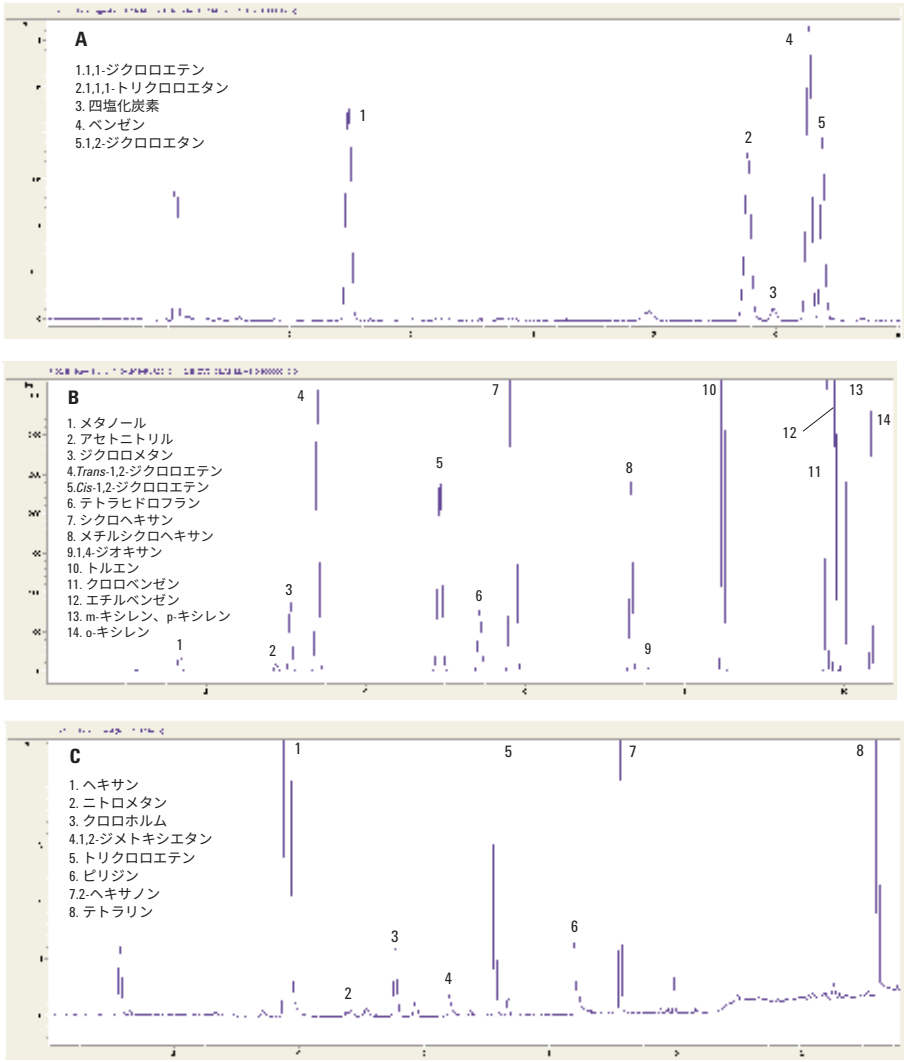


図 21. USP<467> の規制濃度のクラス 1 (A)、クラス 2A (B)、およびクラス 2B (C) 溶媒。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-7625JAJP をご覧ください。

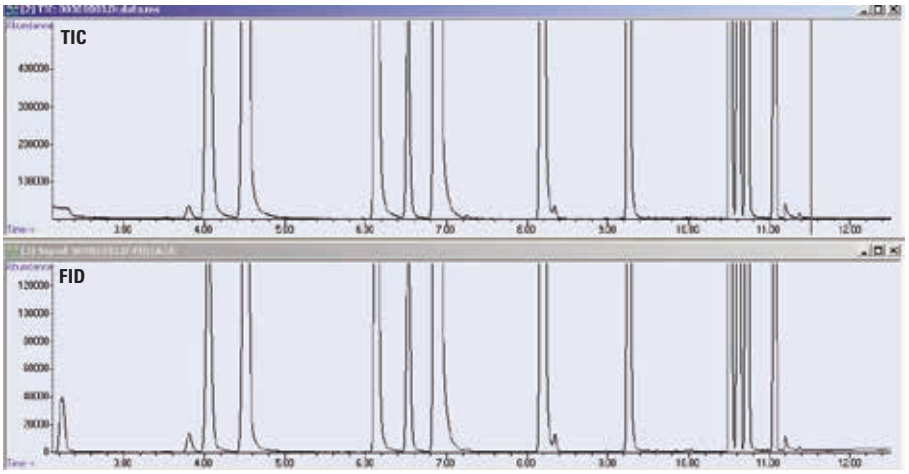


図 22. FID-MSD による規制濃度のクラス 2A 溶媒の分析結果。詳細については、アジレントのアプリケーションノート 5990-7625JAJP をご覧ください。

残留溶媒の分析に関するアジレント資料

資料番号	タイトル (日本語と記載のないものはすべて英文です)
5990-7625JAJP	Analysis of USP <467> residual solvents with improved repeatability using the Agilent 7697A Headspace Sampler (Agilent 7697A ヘッドスペースサンプラによる再現性に優れた USP <467> 残留溶媒分析)
5989-8085EN	Simultaneous dual capillary column headspace GC with flame ionization confirmation and quantification according to USP <467>
5989-9726JAJP	A generic method for the analysis of residual solvents in Pharmaceuticals using static headspace GC-FID/MS (静的ヘッドスペース GC-FID/MS を用いた医薬品残留溶媒分析の汎用メソッド)
5990-5094JAJP	Fast analysis of USP <467> residual solvents using the Agilent 7890A and low thermal mass (LTM) system (Agilent 7890A GC と Low Thermal Mass (LTM: 低熱質量) システムを用いた USP 467 残留溶媒の高速分析)
5989-6079JAJP	Improved retention time, area repeatability and sensitivity for analysis of residual solvents (残留溶媒分析におけるリテンションタイム、ピーク面積再現性および感度の向上)
5991-4418EN	Flier Streamline your USP <467> residual solvent detection

4. 付録

4.1 アジレントの医薬品不純物分析ソリューション

アジレントは、不純物分析のための機器システム、LC および GC カラム、ソフトウェア、およびインフォマティクスソリューションを幅広く提供し、業界をリードしています。

装置構成

不純物カテゴリ	アプリケーション	装置構成
有機不純物	不純物の検出と迅速なメソッドスカウティング/開発	Agilent InfinityLab シリーズ LC + ダイオードアレイ検出器 SL
	HPLC では分離の難しい不純物の検出 (極性の非常に高い化合物など)	Agilent 7100 CE システム
	キラル不純物の検出	Agilent 1260 Infinity II 分析 SFC システム
	不純物の単離	Agilent InfinityLab 分取スケール精製システム
	不純物の構造の同定	Agilent 600-IR シリーズ FTIR + Agilent 1200 Infinity シリーズ LC + Agilent 6100 シリーズシングル四重極または 6200 シリーズ精密質量 TOF または 6500 シリーズ Q-TOF LC/MS システム (微量濃度の変異原性不純物の場合)
	変異原性不純物の定量	Agilent InfinityLab シリーズ LC + Agilent 6400 シリーズトリプル四重極 LC/MS システム
無機不純物	医薬品成分中の元素不純物の分析 — 最小の検出下限を必要としない USP の基本要件	Agilent 5110 ICP-OES
	あらゆるタイプの医薬品材料中の規制対象元素全 24 種の分析。大きな希釈係数でのサンプル希釈が必要な場合も含む、新しい USP および ICH メソッドによる規制濃度以下での正確な分析。	Agilent 7800 および 7900 シリーズ ICP-MS、Agilent 8900 ICP-QQQ (先進材料および研究に適す)
	特定の規制対象元素のスペシエーション (As および Hg)	Agilent InfinityLab シリーズ LC + Agilent 7700 シリーズ ICP-MS
残留溶媒	USP<467>にもとづく分析	Agilent 7890B GC または Agilent Intuvo 9000 GC + Agilent 7967A ヘッドスペースサンプラ
	未知のピーク/溶媒に関連する分析	Agilent 7890B GC または Agilent Intuvo 9000 GC + Agilent 5977B GC/MS システム + Agilent 7697A ヘッドスペースサンプラ

4.2 カラムと消耗品

アジレントは、最大限の性能と再現性の高い結果を実現する、クロマトグラフィー、質量分析、分光分析用の GC および LC カラムと消耗品の包括的なポートフォリオを提供しています。そのすべてが ISO 9001 規格に適合しています。

Agilent InfinityLab は、LC 業界をリードする最適化された LC システム、カラム、および消耗品のポートフォリオです。これらの製品は、アプリケーション分野を問わず、シームレスに連携することで最大限の効率と性能を発揮します。InfinityLab Poroshell 120 カラムは、優れたピーク形状と分解能により分離効率を高めます。幅広い固定相が 3 種類の粒子径 (1.9 µm、2.7 µm、4 µm) で用意されており、その優れた選択性と拡張性が医薬品ライフサイクルをラボの開発環境にわたってサポートします。アジレントは、革新的なウルトライナート GC カラムをはじめとする GC カラムも豊富に取り揃えています。

アジレントは、バイアル、シリンジ、ガス管理用品、フローメータ、リークディテクタ、フィッティング、工具、標準試薬など、包括的な消耗品のポートフォリオを提供しています。これらの消耗品はすべて、アジレントの機器設計チームによって設計または選択され、アジレントの厳格な仕様に従って製造され、多様な条件で試験されています。

4.3 ソフトウェアとインフォマティクス

業界をリードするアジレントのソフトウェアとインフォマティクスのポートフォリオは、ますます増大するライフサイエンスおよび化学業界のニーズに応え、さらに幅広い分析ワークステーション、データおよびラボ管理ソリューション、およびアプリケーションをカバーするために継続的に拡充されています。アジレントのソフトウェアソリューションを統合することで、実験計画、データ採取、知識管理、解析など、科学データをそのライフサイクルにわたってオープンシステムアーキテクチャで管理することができます。Agilent OpenLab ソフトウェアスイートには、複数のクロマトグラフィーデータシステムとコンテンツ管理ソリューションが含まれ、ラボのニーズにぴったりなソリューションを構成できます。

4.4 ラボのコンプライアンスとコンプライアンスコンサルティング

業界を問わず、ラボでは、データインテグリティへの関心が高まりつつあります。その焦点は、システムの性能をいかに評価して文書化し、ラボの監査時にその正当性をどう立証するのかという問題にまでおよんでいます。Agilent ACE は、アジレントのエンジニアがあらゆるメーカーのラボ機器の性能の試験および文書化に使用しているソフトウェアです。医薬品ラボを対象とした 2017 年版 USP<1058> に則した分析機器適格性評価 (AIQ) サービス、ISO 17025 の認定を目指すラボのために設計された機能検証 (FV) サービスも利用できます。この他、コンピュータシステムバリデーション、監査および評価、カスタム手順書の作成など、多彩なカスタムバリデーションサービスも提供しています。数十万件の適格性評価実績を持つアジレントなら、適格性評価を安心してお任せいただけます。もちろん、データインテグリティも万全です。

ホームページ
www.agilent.com/chem/jp

カストマコンタクトセンタ
0120-477-111
email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、
医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。
本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに
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. 2018
Printed in Japan, April 20, 2018
5991-0090JAJP

Agilent
Trusted Answers