



医薬分析 特集号



図1 クリーンルーム外観



図2 誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)



図3 元素不純物分析の対象化合物

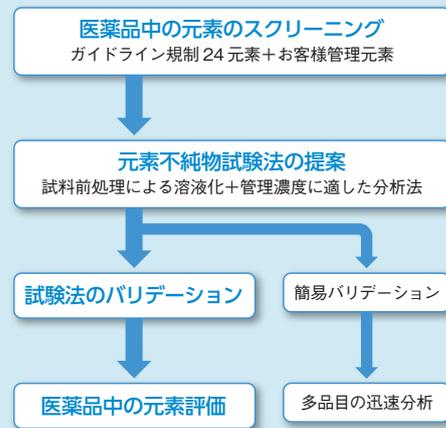


図4 元素不純物の評価フロー

医薬分析 特集号

元素不純物分析 (ICH Q3Dガイドライン): 日本薬局方JP17第二追補に収載 日本薬局方に従って元素不純物の評価が始まります

Elemental Impurities Test (ICH Guideline Q3D) was Listed in the Japanese Pharmacopoeia

医薬品の安全性がますます重要になる中で、医薬品中の不純物の厳しい管理が求められています。不純物とは、医薬品有効成分または製剤に残存している不要な化合物です。医薬品の品質、有効性、安全性に関するガイドラインを作成している日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) では、不純物の管理についても議論を重ね、不純物に関するガイドライン(ICH Q3)を公開しています。

当社では、製剤や原薬中の不純物や異物の分析、容器由来の不純物の評価、さらには有効成分の確認試験によって、品質管理、許認可申請、技術開発をトータルサポートしています。その技術のいくつかをご紹介します。

▶なぜいまこれが?

医薬品の元素不純物試験がいよいよ本格的に始まります。2019年6月28日、第十七改正日本薬局方第二追補の一般試験法に「元素不純物試験法」が、参考情報に「製剤中の元素不純物の管理」が収載され、日本薬局方に従った元素不純物の評価・管理となりました。

これまでの重金属試験は、限定された種類の元素の総量を鉛として求める方法で、元素不純物の評価としては不十分でした。2015年9月に、医薬品の元素不純物ガイドライン (ICH Q3D) が日本でも発出され、元素

の毒性や混入リスクに応じた24元素の許容一日曝露量 (PDE) が決定されました。医薬品中の元素濃度をPDE値と比較する個別評価が始まったことで、元素不純物試験は測定感度の高い誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS) による評価に移行しています。

▶これがポイント!

当社では、2016年からクリーンルームに設置したICP-MSによりGMPならびに信頼性基準で元素不純物分析を受託してきました(図1・図2)。日本薬局方に試験法が収載されるまでは、米国薬局方の元素不純物試験法を用いて、金属・半導体・有機材料など様々な分野で培った極微量元素分析技術を応用して、正確かつ精度よい分析を提供してきました。もちろん、第二追補に収載された元素不純物試験法での実績もあります。

これまでに、100を超える医薬品や医薬品を構成する物質の元素不純物を評価してきました。その評価対象物質を図3に示します。製剤には、原薬に加えて多種類の賦形剤や安定剤などの添加剤が混合されています。元素不純物試験では、鉱物由来の賦形剤が容易には分解しない場合があることから、賦形剤の完全な分解は試験実施のポイントとなります。当社は、材料分析における試

料の完全分解技術を適用することで、数多くの賦形剤や賦形剤を含む製剤中の元素不純物を正確に評価してきました。また、 μg 、 ng レベルの分析が必要になるPDE値との比較評価においても、材料分析における極微量元素分析技術が役に立っています。

いずれの物質の元素不純物の評価においても、お客様の評価目的や管理基準に応じて、医薬品の金属不純物のスクリーニング、試料の分解法ならびに分析法の確立、確立した分析法のバリデーション、限度試験または定量試験を提供しております。元素不純物評価の流れの一例を図4に示します。薬局方に収載された試験法にもとづいた分析においても、対象物質の性状や評価する元素濃度によって、試料の溶液化方法やICP-MSでの分析条件が異なることがあります。当社では、お客様のご要望やご質問に対応し、これまで培った技術力で高感度、高精度の元素不純物評価結果を提供しています。

お気軽にご相談ください。

▶お問い合わせ先

分析ソリューション本部 先端医薬分析・解析センター

八尾 泰子

y-yao@jfe-tec.co.jp

川崎地区 高品質GMPラボが本格稼働しました!

▶なぜいまこれが?

当社は2016年に先端医薬分析・解析センターを設立し、医薬品の分析評価事業を展開してきました。川崎地区では、2017年に神奈川県より医薬品等適合試験所の認定を受け、NMRを用いた確認試験を行っており、このたびNMR装置 (JEOL社製400MHz) を増設、試験情報管理システム (LIMS) (図1) と封じ込め装置を導入いたしました。これにより、より高度な品質のNMR確認試験をご提供開始しました(写真)。

▶これがポイント!

確認試験は製品が市場に出る前の重要な試験です。高い品質保証と迅速な納品が必要です。LIMSを導入したことにより、試験検体の受入から報告書作成までシステム化しました。検体ロット

ごとに確認試験のワークフローを一元的に管理することで、試験結果の誤入力や検体の取違ミスを防ぎます。さらに、いつ、誰が、どのデータに何をしたのかについての監査証跡を残した試験を実施しています。また、短納期の試験にも対応しています。

確認試験は、日本薬局方医薬品各条で規定された試験法での実施はもちろんのこと、お客様で規格化された試験法も同等性試験 (同じ結果を得られるか確認) で当社での試験の妥当性を確認することで実施しています。また、医薬品各条で規定されたヘパリンナトリウムへの過硫酸コンドロイチン硫酸の混入を検出する純度試験にも対応しています。封じ込め設備も設置していますので、高薬理活性医薬品の確認試験に

も対応しています。

川崎地区の試験室では、確認試験以外に二次元NMR法 (COSY、NOESY、HSQC、HMBCなど) により医薬品原薬や添加剤などの構造解析を行っています。また精密質量分析が可能なLC/MSを保有し、これによる医薬品やその不純物の構造解析、医用材料からの溶出物・浸出物評価 (Extractables and Leachables, E&L) 等、医薬品の品質管理に必要な有機分析に幅広く対応しています。お気軽にご相談ください。

▶お問い合わせ先

分析ソリューション本部 先端医薬分析・解析センター
鈴木 冬彦
f-suzuki@jfe-tec.co.jp



写真 川崎地区 高品質GMPラボ

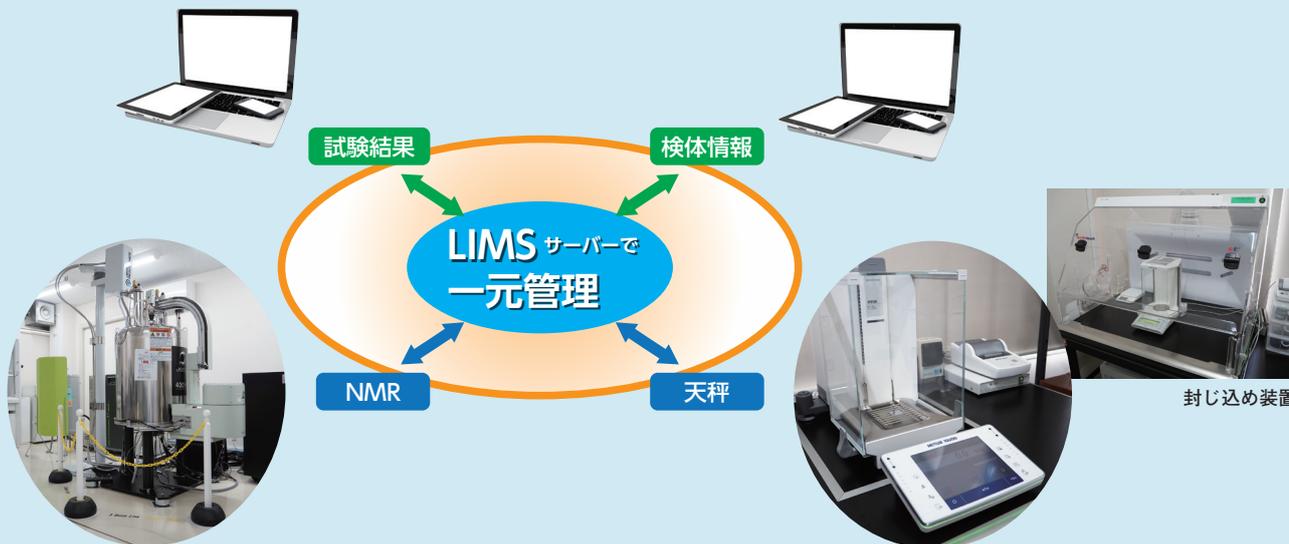


図1 LIMSを使った確認試験

医薬品と包装システムとの化学的相互作用(E&L)の評価技術

▶なぜいまこれが？

医薬品は製造、輸送、保管及び投与の過程で、包装システムの材料と化学的相互作用を生じる可能性があり、汚染物質のモニタリングと抑制が急務となっています。米国食品医薬局 (FDA) のデータによれば、至近では、1年間で1000件といった規模で、この汚染物質に関するリコールが発生しています。そのため、汚染物質に関して高感度かつ高精度な評価方法が求められていますが、日本では検討中であり標準化された規格が無いのが現状です。

▶これがポイント！

包装材料からの汚染調査にはE&L法が用いられています。汚染物質の評価は、初めに苛酷条件下で材質から抽出される可能性のある抽出物(Extractables)を求めます。リスクアセスメントにより管理すべき元素を決定し、実際の製造や使用条件下で浸出試験を行い医薬品

中に検出される浸出物 (Leachables) を評価します。それらを合わせた評価法がE&L法と呼ばれています。

当社では、医療機器分野において培ってきた溶出試験のノウハウや医薬品中の元素不純物分析技術を基に、海外での試験方法を取り入れたE&L評価法を構築しました。ブチルゴム栓付バイアルから溶出リスクのある元素について米国薬局方を参考に評価した結果を表1に示します。ブチルゴム栓をイソプロパノールで抽出するとSbが検出されます。Sbは経口投与では毒性は低いものの、吸入及び注射による投与ではリスク評価が必要です。また、ガラスの抽出物でも重金属が検出されリスク評価が必要です。このように、包装システムで使用されている容器、材料に合わせ

た溶出試験をデザインすることがポイントとなります。検出された元素についてリスクアセスメントを実施し、試験法の確立、分析法バリデーション、そして医薬品と包装の相互作用のリスクアセスメントを実施する試験 (図1) を提案いたします。是非お気軽にご相談下さい。

▶お問い合わせ先

分析ソリューション本部 先端医薬分析・解析センター
大澤 弘幸
h-osawa@jfe-tec.co.jp



図1 E&Lの評価フロー

表1 各包装材料の抽出条件及び検出元素

包装材料	抽出溶媒	検出元素
ブチルゴム栓	イソプロパノール: 超純水	Mg, Sb
ガラス容器	グリシン溶液	Li, Al, Cr, Fe, Ni, Cu, Zn, Ga, Sr, Zr, Mo, Sn, Sb, Ba, Pb

LC-MSによるポリソルベートのプロファイル解析

▶なぜいまこれが？

近年がん治療などに期待されているバイオ医薬品では、有効成分であるタンパク質の凝集を防ぐ安定化剤としてポリソルベート (PS) が添加されています。PSは多種の分子種で構成され、その存在比 (プロファイル) はバイオ医薬品の開発や製造工程における有効成分の安定性に影響するため、バイオ医薬品の安定化・品質管理に重要と考えられます。今回、高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS) を用いたPSのプロファイル解析技術を開発し、ポリソルベート20 (PS20) 製品7種:A ~ Gにおけるロット間差を評価しました。

▶これがポイント！

PSの定性分析には、薄層クロマトグラフィー法 (厚生労働省通知法) が用いられてきましたが、構成分子種ごとの詳細なプロファイル解析は困難でした。今回使用したLC/MSは、PSを構成する多成分のクロマトグラフィー分離が可

能であり、質量情報から各成分の推定構造を得ることができます。

図1にLC/MSで分離したPSのトータルイオンクロマトグラム (TIC) を示します。複数のピークが分離よく検出できることがわかります。また得られた精密質量数の解析から、PS20を構成する32種の分子種を同定することができ、その強度データを用いてPS20製品のプロファイルの評価をしました (図2)。

図1に示したTICでは、同じような波形のため製品ごとの違いが確認できません。しかし分子種ごとの評価をした場合、図2に示すように製品AとBの比較では、一部の分子種で存在比が2倍以上の差となります。同じPS20でもメーカーによりプロファイルが異なることがわかります。本法はPSのロット間差や、メーカー間差、変性評価に

適用できます。是非お役立てください。

本技術は、日本薬学会 第139年会 (千葉) にて「LC/MSを用いたPSのプロファイル解析」と題してポスター発表を行いました。

▶お問い合わせ先

分析ソリューション本部 先端医薬分析・解析センター
鈴木 冬彦
f-suzuki@jfe-tec.co.jp

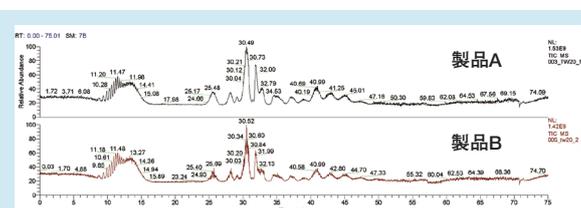


図1 PS20のTIC (代表として製品Aおよび製品B)



図2 PS20分子種(32種)プロファイルの比較(代表として製品Aおよび製品B)矢印は存在比で2倍以上差がある分子種を示す

LA-ICP-MSを用いた生体試料のPtイメージング分析

▶なぜいまこれが？

抗がん剤の一つにDNA複製阻害や、がん細胞の自滅を誘導する効果が期待される白金 (Pt) 製剤があります。効果的で副作用の少ない抗がん剤の開発には、生体組織中での製剤の分布を把握することが重要です。「レーザによる局所分析」と「ICP-MSの高感度検出」を併せ持つレーザアブレーション (LA) -ICP-MSを生体試料に適用することで、生体組織中の微量Pt分布を捉え、白金製剤の分布を把握することが可能となりました。

▶これがポイント！

生体組織中の明瞭な微量元素分布 (元素イメージング) を得るためには、適切な試験片作製と測定条件 (レーザ出力・周波数・照射径、質量分析条件等) の適正化が不可欠です。当社では生体試料の分析に

適したマイルドな測定条件を確立し、明瞭な微量元素イメージング像を取得することに成功しました。図1に代表的な白金製剤であるシスプラチンを投与したマウス腎臓薄片試料のLA-ICP-MS分析結果を示します。腎髄質側に比べ、腎皮質側に明らかなPtの集積が認められ、Ptの分布状況を視覚的に判断できます。シスプラチンは副作用として腎毒性を示すことが知られており、本結果は薬理作用との関連性について重要な知見となることを示唆しています。LA-ICP-MSは、前処理 (蒸着) 不要で、大気圧下で分析することができ、レーザを最小φ4μmまで絞り込むことで局所分析が可能です。また、電子線マイクロアナライザ (EPMA)、走査型電子顕微鏡 (SEM) では困難とされる1μg/g程度の微量元素の検出が可能です。当社では、生体試料以

外にも各種材料におけるLA-ICP-MS技術の適用実績も豊富にご覧いただけますので、お気軽にご相談ください。

▶謝辞

試料提供及びご指導いただいた新潟大学大学院医歯学総合研究科 斎藤亮彦 特任教授、後藤佐和子 特任助教に感謝申し上げます。

▶お問い合わせ先

分析ソリューション本部 分析評価・解析センター
金田 健
t-kaneda@jfe-tec.co.jp

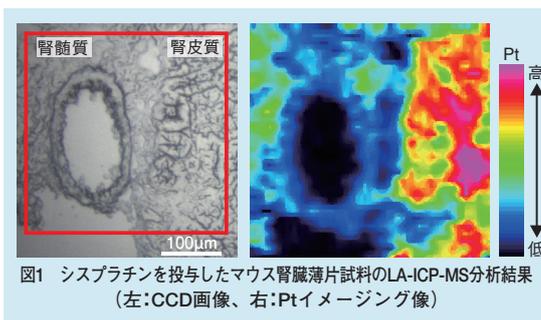


図1 シスプラチンを投与したマウス腎臓薄片試料のLA-ICP-MS分析結果 (左: CCD画像、右: Ptイメージング像)

SEM-EDXを用いた製剤中における微細不溶性異物/凝集体の評価

▶なぜいまこれが？

人の体内に入る医薬品の品質トラブルは、健康被害の原因となります。しかし、徹底した品質検査を行っても、100%異物の混入を防ぐことは難しいのが現状です。微量な異物でも製品効果や人体への影響が懸念されるため、どのような異物が混入しているかを調べることが重要です。

当社が取り組んでいる、製剤中の異物のイメージングと元素をとらえた一端をご紹介します。

▶これがポイント！

分散されたタンパク質溶液中に異物が混入すると、表面電位 (ゼータ電位) の差により、凝集や吸着が生じることが知られています。タンパク質溶液に、異物として酸化鉄を添加した模擬実験で生

じた、凝集体の分析例を図1に示します。極低加速電圧走査電子顕微鏡 (ULV-SEM) にて、加速電圧0.6kVで観察すると、10μm程度の凝集体が確認されます。凝集体中央部を、物質の違いがわかる反射電子像で見ると、数百nmの明るいコントラストが見られます。この部分を3kV以下の低加速電圧でEDXマッピングを行うことで、明るいコントラストと対応する位置に、ナノメートルサイズのFeが分布している様子を可視化することができます。

当社では、低加速電圧下で元素を特定できるウインドウレスタイプのEDXを最近導入いたしました。ナノメートルオーダーの分析、軽元素の検出などの一歩進んだ製剤中異物の分析が可能となりました。ご好評いただいているULV-SEMとULV-EDXを駆使し、サンプルに合わせて観察条件を最

適化することで、有機物を主とする非導電性の物質でも無蒸着で観察・分析が可能です。このほか、熱ダメージを受けやすいものなどは、クライオシステムを併用しての観察・分析も承っております。ご興味のある方は是非お問い合わせください。

▶お問い合わせ先

機能材料ソリューション本部 ナノ解析センター
塚田 奈穂子
n-tsukada@jfe-tec.co.jp

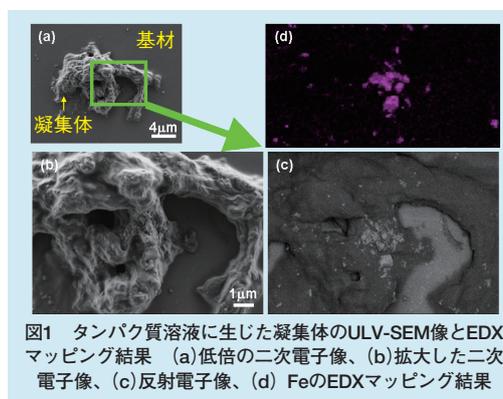


図1 タンパク質溶液に生じた凝集体のULV-SEM像とEDXマッピング結果 (a)低倍の二次電子像、(b)拡大した二次電子像、(c)反射電子像、(d) FeのEDXマッピング結果

◆このパンフレットの送付中止、宛名変更は jfetecsalesmarketing@jfe-tec.co.jp へご連絡ください

JFE-TEC News <2019>
No.60
2019年7月発行

発行人/蛭田 敏樹
発行所/JFEテクノリサーチ株式会社 営業企画部
〒100-0004 東京都千代田区大手町2-7-1 (JFE商事ビル7F)
☎ 0120-643-777

