



図1 クライオプローブ搭載600MHz核磁気共鳴分析装置(NMR)



図2 クリーンルーム内の高感度ICP質量分析装置

## 医薬品開発・製造・品質管理のための分析・評価技術

### Analysis and Evaluation Technique for Development of Medical Supplies, Production and Quality Control

医薬品の安全性評価や有効性評価に対するニーズの高まりを受け、本年4月より医薬品分析事業に本格参入致しました。神戸医療産業都市内に設置した先端医薬品解析センターには国内最高レベルの最新鋭分析設備を配置して医薬品の類縁物質、分解物質、代謝物等の構造解析や定量分析を行います。また千葉地区では材料分析で培った高度な微量分析技術を生かし、医薬品分析専用クリーンルームで医薬品中元素不純物分析に対応致します。

新たに導入、整備した設備及び分析技術を以下にご紹介致します。

- (1) GMP<sup>\*1</sup>に適合した品質管理体制と施設環境
  - 交叉汚染や環境汚染を最小限に低減した最適レイアウトの試験室
  - 試験情報管理システム (LIMS: Laboratory Information Management System)

- (2) 最新鋭設備を用いた医薬品(原薬・中間体を含む)中不純物の構造解析
  - 精密質量測定可能な組成解析装置:二次元液体クロマトグラフィーオービトラップ型高分解能質量分析装置(2D-LC-orbitrap MS)
  - 微量・不安定化合物にも対応可能な単離濃縮装置:分取用二次元液体クロマトグラフィー質量分析装置(2D-LC-SPE-MS)
  - 国内最高レベルの高感度構造解析装置:クライオプローブ搭載600MHz核磁気共鳴分析装置(NMR)
- (3) 信頼性の高い純度試験(定量NMR)
- (4) ICH<sup>\*2</sup> Q3Dに対応した医薬品(原薬・中間体を含む)中の元素不純物分析
  - クリーンルーム内に設置した試料前処理設備と高感度ICP質量分析装置
  - 高度な試料前処理技術

さらに、不純物のリスクアセスメント等に必要の製造設備や包装容器の組成分析や溶出評価、異物の微細構造解析、医薬品製造のための検査装置まで、ものづくりのトータルソリューション技術を駆使して医薬品分析の開発、製造、品質管理まで、お客様の様々なご要望にお応えいたします。

- ※1 Good Manufacturing Practice: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
- ※2 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米EU 医薬品規制調和国際会議

お問合せ先: 分析ソリューション本部  
藤本 京子  
ky-fujimoto@jfe-tec.co.jp

## 医薬品開発・申請のための 不純物構造解析

～正確で迅速な有機不純物の構造解析～

分析ソリューション本部 先端医薬品解析センター  
片平 律子  
r-katahira@jfe-tec.co.jp

### はじめに

医薬品の承認申請では、成分中に0.1%以上存在する有機不純物の構造決定を行うことが要求されます。構造決定は、一般的に核磁気共鳴 (NMR) 法と質量分析 (MS) 法を用いて、①組成式の決定、②単離(分離・濃縮)、③構造決定、のステップで進めます。当社では、各ステップに最先端な装置を導入し、適切な条件で測定を実施することで、正確かつ迅速な構造解析を行っています。

### 正確で迅速な構造解析

市販試薬のバルサルタン成分中に含まれる不純物の構造解析を行いました。この事例を用いて当社の解析技術を紹介いたします。

①組成式の決定 二次元液体クロマトグラフ (2D-LC) を使うことで、局方に準じてりん酸塩移動相で得たクロマトを再現し、確実に目的物質を質量分析することができます。高分解能な質量スペクトルと解析技術で正しい組成式を決定することが可能となりました。

②単離(分離・濃縮) ①で得られた質量情報を基に不純物を単離します。用いるシステムは、分取型LC/MS-オンライン固相抽出 (SPE) システム (2D-LC-SPE-MS) で、二段階分離により不純物を高度に精

製することが可能です (図1)。また、このシステムでは、多量の試料を一度に分取してSPEに濃縮することで、短時間での分離・濃縮を実現しました。これにより、分解しやすい成分であっても、極限まで分解を抑えることが可能となりました。

③構造決定 単離した画分をNMR装置で測定し、組成式やそのMSフラグメントパターンを参照して構造解析します。当社の高感度NMRは、僅か10 $\mu$ gで二次元NMR測定が可能であり (図2)、高い解析技術により構造決定をしています。

### おわりに

当社では、特長ある装置と高度な技術力で構造解析に対応しています。また、GMP対応も可能です。ぜひお問い合わせください。

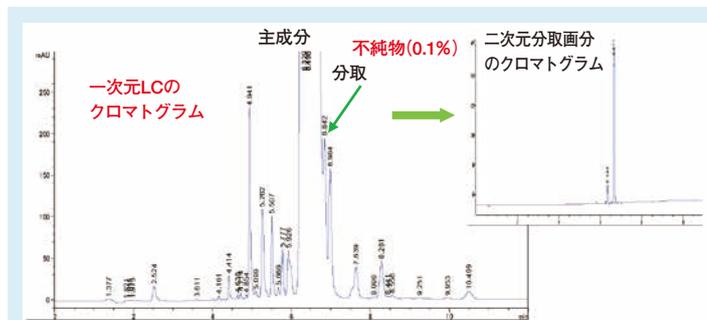


図1 バルサルタン中不純物の分離・濃縮

当社の分取・濃縮システムによる二段階の分離によって微量不純物が主成分から単離、濃縮されます。

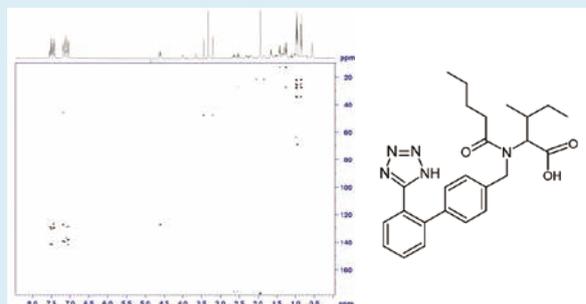


図2 NMRスペクトルと構造決定されたバルサルタン不純物の例  
約10 $\mu$ gの微量でNMR測定し正確な構造決定が可能になります。

## High Sensitivity Nuclear Magnetic Resonance (NMR) for Structural Analysis and Purity Analysis

### 高感度核磁気共鳴(NMR)を用いた構造解析と純度分析

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

### はじめに

核磁気共鳴法 (NMR) は有機化合物の同定や構造解析法として広く普及しています。この度、当社ではクライオプローブを搭載した高感度NMR (600MHz) を導入しました。汎用的なNMRと比較して感度が10倍以上向上し、微量な化合物の構造解析や、高精度な標準品等の純度分析において威力を発揮しています。

### 微量物質の構造解析

図1に、炭素-炭素間の直接結合をNMR観察した事例を示します。この観察は構造決定に極めて有効な手法ですが、“INADEQUATE (不十分な)” という名称が付けられるくらい感度の悪い測定法として知られています。従来、

100mg程度の試料で一週間程度と非常に長時間を要していました。本装置によれば僅か20 mgの試料、1日の測定で鮮明なスペクトルを得ることができました。また、構造解析の基本測定である<sup>1</sup>H-NMRは、1 $\mu$ g程度の少量試料で測定が可能です。

### 高精度な純度分析

近年、NMRを用いた有機化合物の絶対定量法 (定量NMR法) が実用化されました。この手法はSI単位にトレーサブルで信頼性が高く、定量物質の標準品が不要であるといった特長があります。当社では、高感度NMRを純度分析に適用することで、S/N比とスペクトル分解能を向上し、高精度な純度分析を実現しました。

ピリメタニルの純度分析におけるバリデーション結果を表1に示します。真度 (認証値との差) 0.2%、併行精度0.05%と信頼性の高い結果が得られています。

### おわりに

少量の検体しか依頼に出せない、純度分析で十分な精度が得られない等お困りのことがございましたら、是非お問合せください。

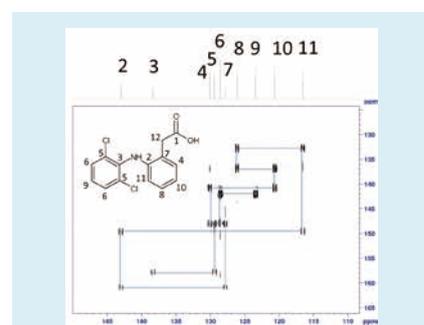


図1 ジクロフェナクのINADEQUATEスペクトル

表1 ピリメタニルの純度分析におけるバリデーション結果

項目	結果
特異性	選定した溶媒、内標準物質では妨害ピークは認められなかった。
定量限界	計算値: 0.2 mg/mL (S/N 100) 実際: 1 mg/mL (最小計量値より推定)
直線性	相関係数: 0.9999 (範囲: 1 ~ 11mg/mL)
真度	認証値との差 0.2 %
併行精度	相対標準偏差: 0.05 %

## 医薬品中元素不純物分析 (ICH Q3D)の紹介と JFE-TECの対応

分析ソリューション本部 分析部  
北野 和男  
k-kitano@jfe-tec.co.jp

医薬品の安全性確保のためには、原料、触媒、製造工程等に由来する元素不純物の評価が重要となります。平成27年9月30日には、平成29年4月1日以降に承認申請される新医薬品について、「元素不純物ガイドライン：ICH 合意ガイドライン Q3D」に基づき、医薬品中の対象元素不純物に関して十分なリスクアセスメントを行うよう通達がなされました(薬食審査発0930第4号)。リスクアセスメントは、患者のための安全性配慮と結び付くものであることから、医薬品中の元素不純物量評価が特に重要となります(表1にリスクアセスメントの対象元素を示します)。

医薬品の試験検査においては、厳格な品質管理が求められ、元素不純物分析においても事前に分析方法の妥当性を確認する目的でバリデーション試験を

行う必要があります。当社では分析結果のばらつきの要因となる試験環境からの汚染を低減する為、試料調製～測定まで全ての操作をクリーンルーム(清浄度100～1000/ft<sup>3</sup>)内で実施しています。また様々な分野で培った高度な試料前処理技術と高感度ICP質量分析装置を駆使することにより、併行精度、定量下限値等の全てのバリデーション項目にわたって基準値を充分満足できる分析結果をご提供致します。

近年、抗がん剤に代表される少量で薬効を与える高薬理活性医薬品が増加しており、これらの医薬品の取り扱いには試験作業者の暴露防止対策が必要となります。当社の試験室では、飛散しやすい粉体を封じ込めるエンクロージャー(写真1)内で医薬品を取り扱うシス

テムを構築しております。高薬理活性医薬品の元素不純物分析についても、お気軽にご相談下さい(\*1)。

(\*1) 毒性や試料性状によっては、試験をお受けできない場合があります。詳細はお問い合わせ下さい。



写真1 エンクロージャー

表1 ICH Q3Dリスクアセスメントの対象元素

元素	クラス	備考
As, Cd, Hg, Pb	1	・ヒトに対する毒性物質 ・すべての投与経路で評価必要
Co, V, Ni	2A	・製剤中の存在可能性大 ・すべての投与経路で評価必要
Ag, Au, Ir, Os, Pd Pt, Rh, Ru, Se, Ti	2B	・意図的に添加された場合に評価必要
Li, Sb, Ba, Mo Cu, Sn, Cr	3	・比較的低毒性 ・注射剤、吸入剤で原則評価必要 (経口剤では意図的以外評価不要)

## 様々な波長帯の電磁波を用いた分光計測技術による 医薬品の品質評価

計測・プロセスソリューション本部 計測機器開発部  
近藤 孝司  
k-kondo@jfe-tec.co.jp

医薬品の製造においては、製剤設計から製造、製品品質評価に至る各段階で分析・計測技術が重要です。原薬や製剤品の分析・評価、製造工程でのインライン検査、品質管理には種々の手法や装置が適用され、高品質の医薬品が安定、効率的に製造されています。

例えば、主薬原料の受入検査や混合工程における分散・混合状態のモニタリング、水分量の計測などには近赤外分光法、ラマン分光法やFT-IR分光法などが使用されています。

しかし、より厳密な品質管理を実現するには、科学的な情報収集に基づく計測・制御技術の導入が求められてきているため、当社では、医薬品開発を支援する分析・計測装置や製造工程での錠剤品質モニタリング装置を開発しています。これ

ら装置の基盤となるのは、様々な波長帯域での分光測定技術であり、点の測定から面の測定に拡張したイメージング分光技術です。以下に、事例を紹介します。

錠剤検査としては、結晶多形の分析にテラヘルツスペクトルが応用可能です。赤外波長域では結晶形の違いによるスペクトル変化は見られませんが、テラヘルツ帯域では違いが明瞭になります。また、含有成分特性を高感度に測定するには、ラマン分光法の1つであ

るコヒーレント・アンチストーク・ラマン散乱(CARS)分光法が適用できます。観測対象の成分分子からの共鳴散乱光を検出する手法であり、観察面に存在する微量成分分子固有の特性を鋭敏に反映したスペクトルが測定できるため、成分分析や各成分量のマッピングを取得可能です(光学系を図示します)。

以上のように、広い波長域でのイメージング分光法が様々なご要求に適用できますので、是非ご相談下さい。

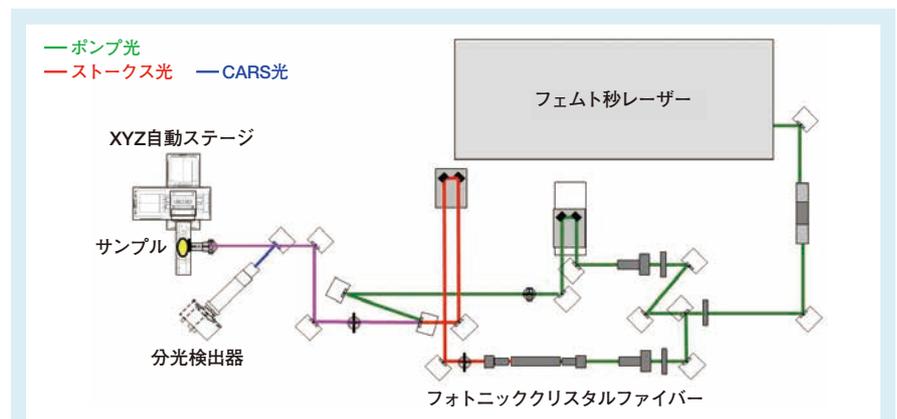


図 CARS分光イメージング装置の光学系概要

## インプラント分野の 試験所認定範囲を拡大

～脊椎インプラントや人工股関節の  
力学試験に認定拡大～  
機能材料ソリューション本部 インプラント材料評価センター  
森田 智之  
t-morita@jfe-tec.co.jp

### 医療機器の安全性評価

当社は、2011年4月にインプラント材料評価センターを設立し、人工歯根、骨折治療用の骨プレートや骨ねじ等、各種インプラントの力学的安全性評価を承っております。また、専門部署において、インプラントや医療機器の耐食性評価試験や溶出試験、CAE技術を用いたワーストケースの選定などを行っており、お客様の薬事申請を総合的に支援する役割を果たしております。

2015年1月にはJIS、ISO及びASTMの計10規格22試験についてISO/IEC 17025試験所認定を取得いたしました(認定番号:RTL 04050)。データに高度な信頼性が求められる医療機器の安全性評価機関においては、試験所認定がグローバルスタンダードとなっており、認定試験の報告書は海外でも高い信頼性を有す

るものとして認知されます。

### 脊椎及び股関節用インプラントの評価

当センターでは、評価対象を脊椎インプラントや人工股関節に広げ、ASTM F1717に規定される椎体切除後の脊椎固定術用具(システム)やASTM F2077ほかに規定される椎間板癒合具(脊椎ケージ)、また人工股関節ではISO 7206に規定されるネック部やステム部の力学的安全性評価を実施してまいりました。これらの実績を基に認定範囲拡大を公益財団法人日本適合性認定協会に申請、厳格な審査を経て、この度、認定を受けました。

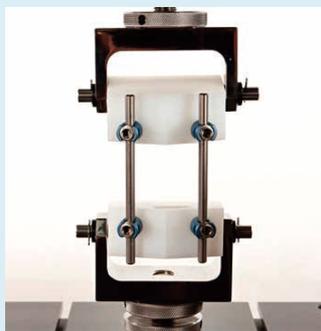


写真1 脊椎固定術用具の力学的安全性試験 (ASTM F1717) の例 (インストロンジャパン様ご提供)

### 試験所認定範囲の拡大

今回の認定拡大により、当社が試験所認定を受けている試験規格は、表1に示す16規格34試験になりました。また、インプラント専用の力学的安全性評価設備も疲労試験機6台、ねじり試験機1台、静的圧縮試験機1台に拡充するとともに、脊椎ケージの押し出し試験などの広範なニーズにお応えできるような体制を整えております。是非、お気軽にご相談ください。

表1 認定試験規格及び試験対象

規格	インプラントの種類
JIS T 0311	骨ねじ
JIS T 0312	骨プレート
JIS T 0313	CHS など
JIS T 6005	人工歯根
ASTM F382	骨プレート
ASTM F384	CHS など
ASTM F543	骨ねじ
ASTM F1264	髄内釘
ASTM F1717	脊椎固定具 (システム)
ASTM F1798	脊椎固定具 (連結部)
ASTM F 2077	脊椎ケージ
ASTM F2193	脊椎固定具 (パーツ)
ASTM F2267	脊椎ケージ (沈降試験)
ISO 7206-4	股関節 (ステム部)
ISO 7206-6	股関節 (ネック部)
ISO 14801	人工歯根

## お問い合わせ先

### 【営業本部】

#### 【営業総括部】

TEL:03-5821-6811 FAX:03-5821-6855  
※2016年11月21日より  
TEL:03-3510-3833 FAX:03-3510-3799

#### 【東京営業所】

TEL:03-5821-6811 FAX:03-5821-6855  
※2016年11月21日より  
TEL:03-3510-3801 FAX:03-3510-3799

#### 川崎支所

TEL:044-322-6200 FAX:044-322-6528

#### 宇都宮支所

TEL:028-613-1077 FAX:028-613-1078

#### 東北支所

TEL:022-211-8280 FAX:022-211-8281

### 【名古屋営業所】

TEL:052-561-8630 FAX:052-561-8650

### 【大阪営業所】

TEL:06-6534-7631 FAX:06-6534-7639

#### 神戸支所

TEL:078-304-5722 FAX:078-304-5723

#### 岡山支所

TEL:086-803-3065 FAX:086-803-3066

#### 倉敷支所

TEL:086-447-4621 FAX:086-447-4618

#### 福山支所

TEL:084-945-4137 FAX:084-945-3989

#### 九州支所

TEL:092-263-1461 FAX:092-263-1462

### 【機能材料ソリューション本部】

TEL:043-262-2188 FAX:043-262-2985

### 【構造材料ソリューション本部】

TEL:044-322-6626 FAX:044-322-6528

### 【分析ソリューション本部】

TEL:043-262-4815 FAX:043-262-2199

### 【計測・プロセスソリューション本部】

TEL:043-262-4181 FAX:043-262-2665

### 【知多ソリューション本部】

TEL:0569-24-2880 FAX:0569-24-2990

### 【西日本ソリューション本部】

倉敷 TEL:086-447-4621 FAX:086-447-4618  
福山 TEL:084-945-4137 FAX:084-945-3989

### 【ビジネスコンサルティング本部】

京浜 TEL:044-322-6429 FAX:044-322-6520

詳しくは、当社ホームページで <http://www.jfe-tec.co.jp>

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

JFE-TEC News <2016>  
No.49  
2016年10月発行

発行人/山上 伸夫  
発行所/JFEテクノリサーチ株式会社 営業総括部  
〒111-0051 東京都台東区蔵前2-17-4 (JFE蔵前ビル3F)  
Tel: 03 - 5821 - 6811

※2016年11月21日より以下の住所となります。  
〒100-0004  
東京都千代田区大手町2-7-1  
Tel: 03 - 3510 - 3833

Copyright ©2016 JFE Techno-Research Corporation. All Rights Reserved.  
本資料の無断複製・転載・WEBサイトへのアップロード等はおやめ下さい。