

# LC/ELSD によるポリソルベート加水分解の 解析

Agilent AdvanceBio 界面活性剤プロファイリング  
HPLC カラムについて

## 著者

Chenchen He, Wendi A. Hale,  
Andrew Coffey,  
Andrea Angelo P. Tripodi, and  
Amanda McQuay  
Agilent Technologies, Inc.

## 概要

ポリソルベートは、タンパク質ベースの治療薬の安定剤として一般的に使用される界面活性剤です。特に高濃度の製剤の需要が高まっていることから、ポリソルベートの加水分解が注目されています。高濃度製剤では、ポリソルベートを加水分解する可能性がある宿主細胞タンパク質の濃度も上昇します。このアプリケーションノートでは、ポリソルベートの加水分解のモニタリングに伴う問題を取り上げ、ポリソルベート単量体から遊離脂肪酸を分離するための高速で高分離能のメソッドを紹介します。このメソッドは再現性が高く低キャリアオーバーで、ポリソルベートおよび遊離脂肪酸分析の相対定量など、他のアプリケーションにも使用できます。

## はじめに

多重特異性抗体、抗体薬物複合体、融合タンパク質など、多くのモノクローナル抗体 (mAb) やその他の治療用タンパク質には、凝集やタンパク質表面との相互作用を防止するために、製剤緩衝液に安定剤や界面活性剤が含まれています。治療薬の濃度が上がるにつれ、界面活性剤の重要性も高まります。凝集の可能性が上昇するためです。ポリソルベート、特にポリソルベート 20 (PS 20) とポリソルベート 80 (PS 80) は低濃度でも効果的に作用し、生体適合性が高いため、タンパク質治療薬に対し最適な界面活性剤です。発色団がないポリソルベートは、蒸発光散乱検出器 (ELSD) などの汎用検出器を使用して検出できます。

生物製剤の緩衝液中の界面活性剤として、ポリソルベートは多数のメリットがありますが、問題がないわけではありません。ポリソルベートは加水分解または酸化によって劣化する可能性があります。このアプリケーションノートでは、加水分解による劣化に焦点を当てます。加水分解は、化学的作用または酵素によって生じる可能性があります。エステル結合を切断して脂肪酸を遊離させる、宿主細胞タンパク質により、酵素加水分解の方が一般的です。宿主細胞タンパク質 (通常はリパーゼまたはエステラーゼ) は、精製中に完全に除去するのが困難で、加水分解は大きなリスクとなっています。これに対応するため、米国薬局方 (USP) は安定同位体標識リパーゼペプチド標準の販売を開始しました。<sup>1</sup> 高濃度 mAb 製剤では、宿主細胞タンパク質の精製と除去がさらに困難です。ポリソルベート分解により、タンパク質を安定化させる界面活性剤の作用が損なわれ、<sup>2</sup> タンパク質/遊離脂肪酸粒子が生成される可能性があります。<sup>3,4</sup>

この問題を認識したタンパク質治療薬メーカーが増加し、ポリソルベート特性解析メソッドを導入しています。<sup>5,6</sup> しかし、従来の C18 または C8 HPLC カラムを使用してポリソルベート単量体から遊離脂肪酸を分離することは容易ではなく、多くの場合、ベースライン分離のために 30 分を超える長時間のメソッドが必要です。この分析に対し、混合モードカラムは有効ではありません。ポリソルベートの分解成分はカラムに保持されず、ボイドボリュームで溶出するためです。このアプリケーションノートでは、新しい HPLC カラムと、ポリソルベートの加水分解をモニタリングするためのソリューションを紹介し、遊離脂肪酸とポリソルベート単量体のピークの良好に分離する、簡単に導入可能な高速メソッドを取り上げます。

## 実験方法

### 材料

すべての化学物質は Sigma-Aldrich または Thermo Fisher Scientific から購入しました。

### 装置構成

Agilent 1290 Infinity II UHPLC システムに Agilent 1290 Infinity II ELSD を組み合わせました。

- Agilent 1290 Infinity II ハイスピードポンプ (部品番号 G7120A)
- Agilent 1290 Infinity II マルチサンブラ (部品番号 G7167B)
- Agilent 1290 Infinity II サーモスタットカラムコンパートメント (部品番号 G7116B)
- Agilent 1290 Infinity II 蒸発光散乱検出器 (部品番号 G7102A)

### メソッド条件

表 1. ポリソルベート分析に使用する LC/ELSD パラメータ

| パラメータ         | 設定値   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
|---------------|---|--------|----|---------|---|-----------|--------|-----------|----|-----------|---------|-----------|----|---------|---------|---------|---------|---------|----|-------|--------|--------|---|
| カラム           | AdvanceBio 界面活性剤プロファイリング 300 Å, 3.5 µm, 2.1 × 50 mm (部品番号 865750-907) ガード付き (部品番号 821126-927)   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 移動相 A         | 10 mM 酢酸アンモニウム  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 移動相 B         | メタノール   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 流量            | 0.25 mL/min   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 注入量           | 10 µL (特に指定されていない限り)  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| カラム温度         | 30 °C   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 加水分解グラジエント    | <table border="1"><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>%B</th></tr></thead><tbody><tr><td>0 ~ 0.2</td><td>0</td></tr><tr><td>0.2 ~ 0.6</td><td>0 ~ 50</td></tr><tr><td>0.6 ~ 1.5</td><td>50</td></tr><tr><td>1.5 ~ 5.1</td><td>50 ~ 95</td></tr><tr><td>5.1 ~ 7</td><td>95</td></tr><tr><td>7 ~ 8</td><td>95 ~ 0</td></tr><tr><td>8 ~ 10</td><td>0</td></tr></tbody></table>   | 時間 (分) | %B | 0 ~ 0.2 | 0 | 0.2 ~ 0.6 | 0 ~ 50 | 0.6 ~ 1.5 | 50 | 1.5 ~ 5.1 | 50 ~ 95 | 5.1 ~ 7   | 95 | 7 ~ 8   | 95 ~ 0  | 8 ~ 10  | 0       |         |    |       |        |        |   |
| 時間 (分)        | %B  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 0 ~ 0.2       | 0   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 0.2 ~ 0.6     | 0 ~ 50  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 0.6 ~ 1.5     | 50  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 1.5 ~ 5.1     | 50 ~ 95   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 5.1 ~ 7       | 95  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 7 ~ 8         | 95 ~ 0  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 8 ~ 10        | 0   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 遊離脂肪酸グラジエント   | <table border="1"><thead><tr><th>時間 (分)</th><th>%B</th></tr></thead><tbody><tr><td>0 ~ 0.2</td><td>0</td></tr><tr><td>0.2 ~ 0.6</td><td>0 ~ 50</td></tr><tr><td>0.6 ~ 1.0</td><td>50</td></tr><tr><td>1.0 ~ 1.5</td><td>50 ~ 55</td></tr><tr><td>1.5 ~ 2.5</td><td>55</td></tr><tr><td>2.5 ~ 4</td><td>55 ~ 60</td></tr><tr><td>4 ~ 6.8</td><td>60 ~ 95</td></tr><tr><td>6.8 ~ 8</td><td>95</td></tr><tr><td>8 ~ 9</td><td>95 ~ 0</td></tr><tr><td>9 ~ 11</td><td>0</td></tr></tbody></table> | 時間 (分) | %B | 0 ~ 0.2 | 0 | 0.2 ~ 0.6 | 0 ~ 50 | 0.6 ~ 1.0 | 50 | 1.0 ~ 1.5 | 50 ~ 55 | 1.5 ~ 2.5 | 55 | 2.5 ~ 4 | 55 ~ 60 | 4 ~ 6.8 | 60 ~ 95 | 6.8 ~ 8 | 95 | 8 ~ 9 | 95 ~ 0 | 9 ~ 11 | 0 |
| 時間 (分)        | %B  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 0 ~ 0.2       | 0   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 0.2 ~ 0.6     | 0 ~ 50  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 0.6 ~ 1.0     | 50  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 1.0 ~ 1.5     | 50 ~ 55   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 1.5 ~ 2.5     | 55  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 2.5 ~ 4       | 55 ~ 60   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 4 ~ 6.8       | 60 ~ 95   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 6.8 ~ 8       | 95  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 8 ~ 9         | 95 ~ 0  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| 9 ~ 11        | 0   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| ニードル洗浄        | 20:80 メタノール:水   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| ELSD エバポレータ温度 | 30 °C   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| ELSD ネプライザ温度  | 30 °C   |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |
| ガス流量          | 1.20 SLM  |        |    |         |   |           |        |           |    |           |         |           |    |         |         |         |         |         |    |       |        |        |   |

## サンプル調製

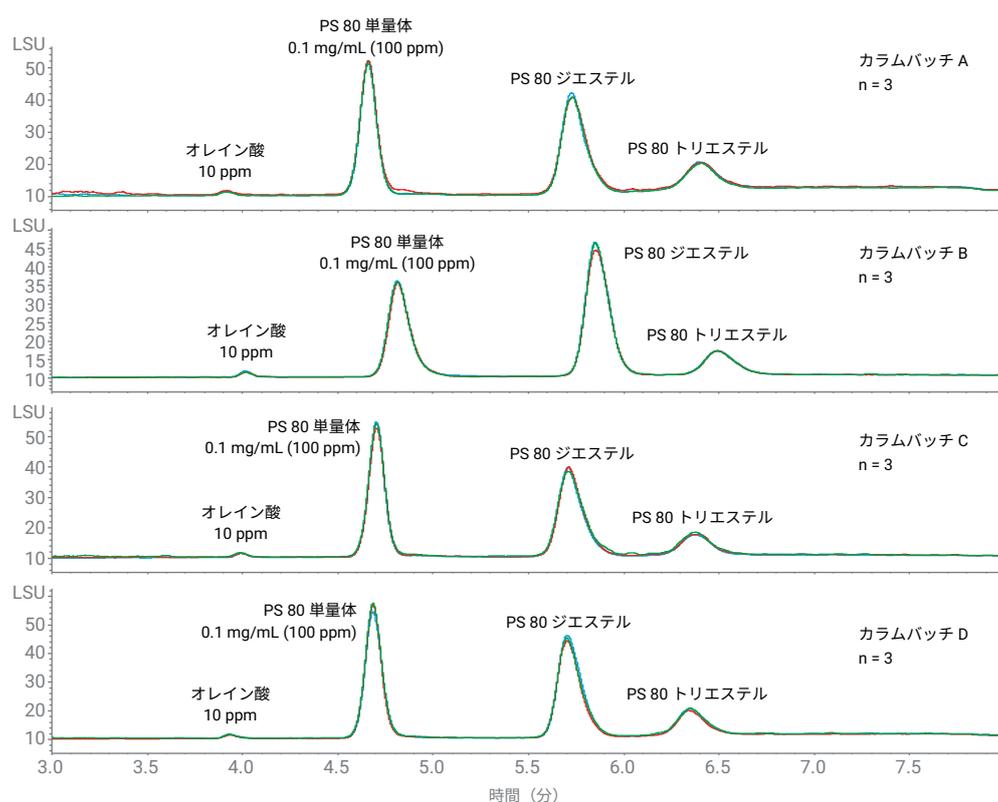
製剤緩衝液は、最終濃度 1.525 mg/mL のリン酸水素二ナトリウム、0.8625 mg/mL のリン酸一ナトリウム、6.1625 mg/mL の塩化ナトリウム、1.3 mg/mL のクエン酸、0.3 mg/mL のクエン酸三ナトリウム二水和物で構成されており、水酸化ナトリウムを用いて pH 6.0 に調整しました。再現性とキャリアオーバーの調査のために、PS 20 および 80 を 100 ppm で、オレイン酸を 10 ppm で、ラウリン酸を 5 ppm で製剤緩衝液にスパイクしました。脂肪酸および定量サンプル前処理プロトコルは、結果と考察のセクションで説明します。

## 結果と考察

### カラムの品質と堅牢性

新しいメソッドを開発する際に、注入間であろうと、バッチ間であろうと、一貫性に関しては、再現性の確保が大切です。この特定のメソッドの場合、ポリソルベート単量体のピークから遊離脂肪酸を完全に分離でき、理想的には、できるだけ短時間でこれを実行できることが重要です。

図 1 にこれらの要件を示します。PS 80 とその主な脂肪酸であるオレイン酸は、10 分の分析で優れた分離を示しています。さらに、4 種類の異なる充填剤のバッチから 3 回繰り返し分析を実施し、リテンションタイム、ピーク面積、分離能を測定しました。オレイン酸および PS 80 単量体のリテンションタイムはどちらも 4 つのバッチで一貫しており、ばらつきの相対標準偏差 (RSD) は 1.5 % 未満でした。12 回繰り返し分析におけるオレイン酸のピーク面積の再現性は 7.9 % で、バッチ間の PS 80 単量体の %RSD は 12.4 でした。データは、このばらつきの主な原因がバッチ B であることを示しています。Agilent LC カラムは高品質の標準を維持しているものの、特定の範囲内のばらつきは正常です。これらのばらつきはリテンションタイムや分離能に強い影響を及ぼしません。分離能については、オレイン酸と PS 80 単量体との間で平均 4.97 と良好な値となっており、%RSD は 3.1 です。



### バッチ間リテンションタイム (n = 12)

| 分析対象物     | 平均   | %RSD |
|-----------|------|------|
| オレイン酸     | 3.97 | 1.1  |
| PS 80 単量体 | 4.72 | 1.3  |

### バッチ間ピーク面積 (n = 12)

| 分析対象物     | 平均    | %RSD |
|-----------|-------|------|
| オレイン酸     | 7.27  | 7.9  |
| PS 80 単量体 | 263.1 | 12.4 |

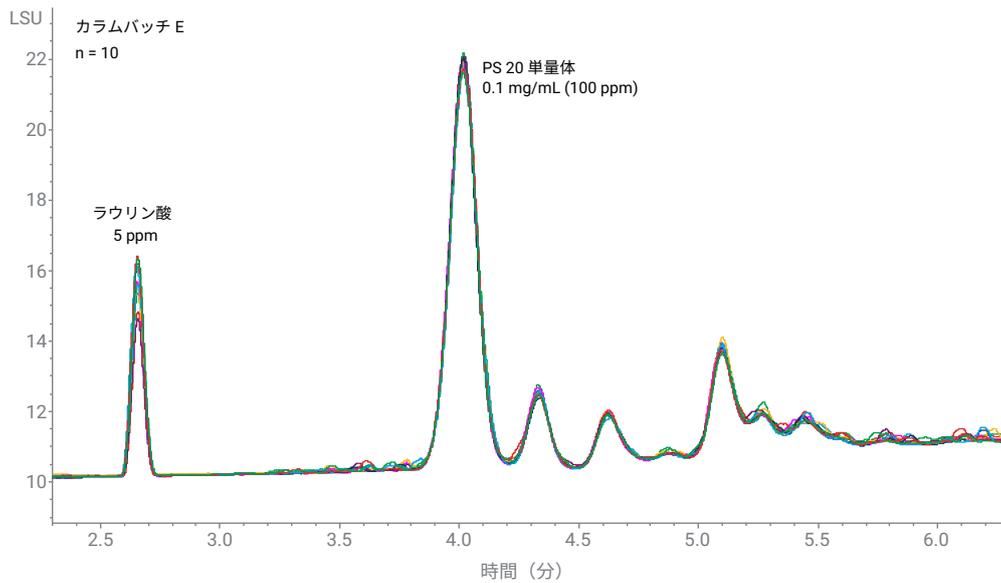
### バッチ間分離能 (n = 12)

| 分析対象物       | 平均   | %RSD |
|-------------|------|------|
| オレイン酸-PS 80 | 4.97 | 3.1  |

図 1. Agilent AdvanceBio 界面活性剤プロファイリングカラムのバッチ間の再現性により、リテンションタイム、分離能、ピーク面積に対して優れた精度が得られています (n = 12)。

このメソッドは、どちらも生物製剤に一般的に使用される PS 20 と 80 に対して、ELSD 設定が共通になるように設計されています。図 2 に、主な脂肪酸としてラウリン酸を使用した、PS 20 加水分解の例を示します。図 1 に示すのとは異なるバッチを用いて、注入間の再現性が実証されています。ラウリン酸と PS 20 単量体との間の分離能と同じように、リテンションタイムの再現性は優れた値となっています (8.7)。このバッチの再現性

も優れており、%RSD は 1.4 です。オレイン酸と同様に、低量で (5 ppm) スパイクしたラウリン酸は 12.8 % のピーク面積再現性を示しています。これは、検出限界 (LOD) に近い、優れた値です。PS 20 単量体のピーク面積の %RSD は 1.3 で、10 回繰り返し注入を通じて優れた再現性を示しています。



#### リテンションタイム

| 分析対象物     | 平均   | %RSD |
|-----------|------|------|
| ラウリン酸     | 2.66 | 0.08 |
| PS 20 単量体 | 4.02 | 0.05 |

#### ピーク面積

| 分析対象物     | 平均    | %RSD |
|-----------|-------|------|
| ラウリン酸     | 19.99 | 12.8 |
| PS 20 単量体 | 95.15 | 1.3  |

#### 分離能 (ラウリン酸および PS 20 単量体)

| 分析対象物       | 平均   | %RSD |
|-------------|------|------|
| ラウリン酸-PS 20 | 8.68 | 1.4  |

図 2. Agilent AdvanceBio 界面活性剤プロファイリングカラムを使用したこのメソッドは、グラジエントの調整や ELSD の変更なく、ポリソルベート 20 の分析にも適用できます。リテンションタイム、分離能、ピーク面積は優れた分析間の再現性を示しています。

メソッドの堅牢性を向上させ、スルーブットを最適化するためには、キャリアオーバーがほとんど、あるいはまったくないことが必須です。これが重要であるのは、遊離脂肪酸が「粘性の高い」化合物であるためです。実験セクションに示されたニードル洗浄ステップを使用して、PS 20、PS 80、またはそれらの主要な遊離脂肪酸に対してキャリアオーバーは観察されませんでした（図 3）。どちらの場合でも、注入した遊離脂肪酸の量は最小限でした。遊離脂肪酸のアバンダンスが高く、キャリアオーバー

の問題を引き起こしている場合、ニードル洗浄を調整し、最大 70 % にまでメタノールの量を増やすことができます。このような調整は、次のセクションに示す遊離脂肪酸の実験では不要ですが、遊離脂肪酸分析が関心対象となっている場合は、必要になることがあります。幸いにも、AdvanceBio 界面活性剤プロファイリングカラムはこのような分析に最適な選択肢です。

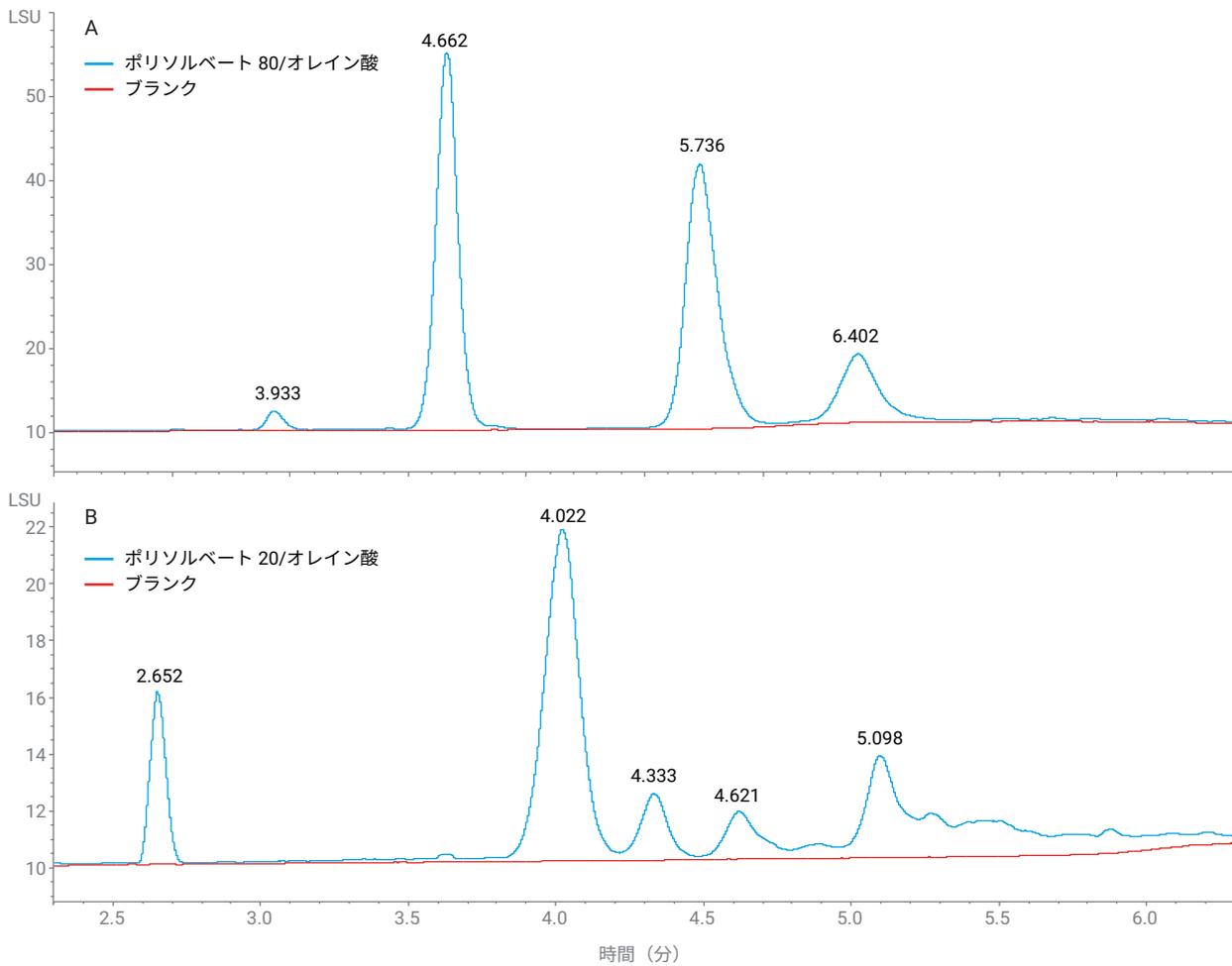


図 3. Agilent AdvanceBio 界面活性剤プロファイリングカラムを使用し、ポリソルベート 80 (A) およびポリソルベート 20 (B) のどちらでもキャリアオーバーは観察されません。遊離脂肪酸でもキャリアオーバーは見られません。

## メソッドの適用

遊離脂肪酸分析はガスクロマトグラフィーで実行できますが、これには誘導体化が必要になります。LC/ELSD でこのメソッドを実行する場合は追加のサンプル前処理が不要で、ポリソルベート加水分解メソッドに対してグラジエントを多少修正して実行できます。この実験では、PS 80 とその遊離脂肪酸を製剤緩衝液に添加し、実サンプルの条件を再現しました。さらに、遊離脂肪酸を 4 つの容量 (0、2、5、10  $\mu$ L) で注入し、USP 標

準に従い、それぞれを相対アバンダンスでスパイクしました。オレイン酸は 58 % で最大量を占め、リノレン酸は 4 % で最小量でした。ELSD で飽和脂肪酸は、不飽和脂肪酸よりも大きいレスポンスを示しています (図 4)。遊離脂肪酸分析はポリソルベート分解スクリーニングのための代替メソッドとして機能し、AdvanceBio 界面活性剤プロファイリングカラムは高速分析に有用です。

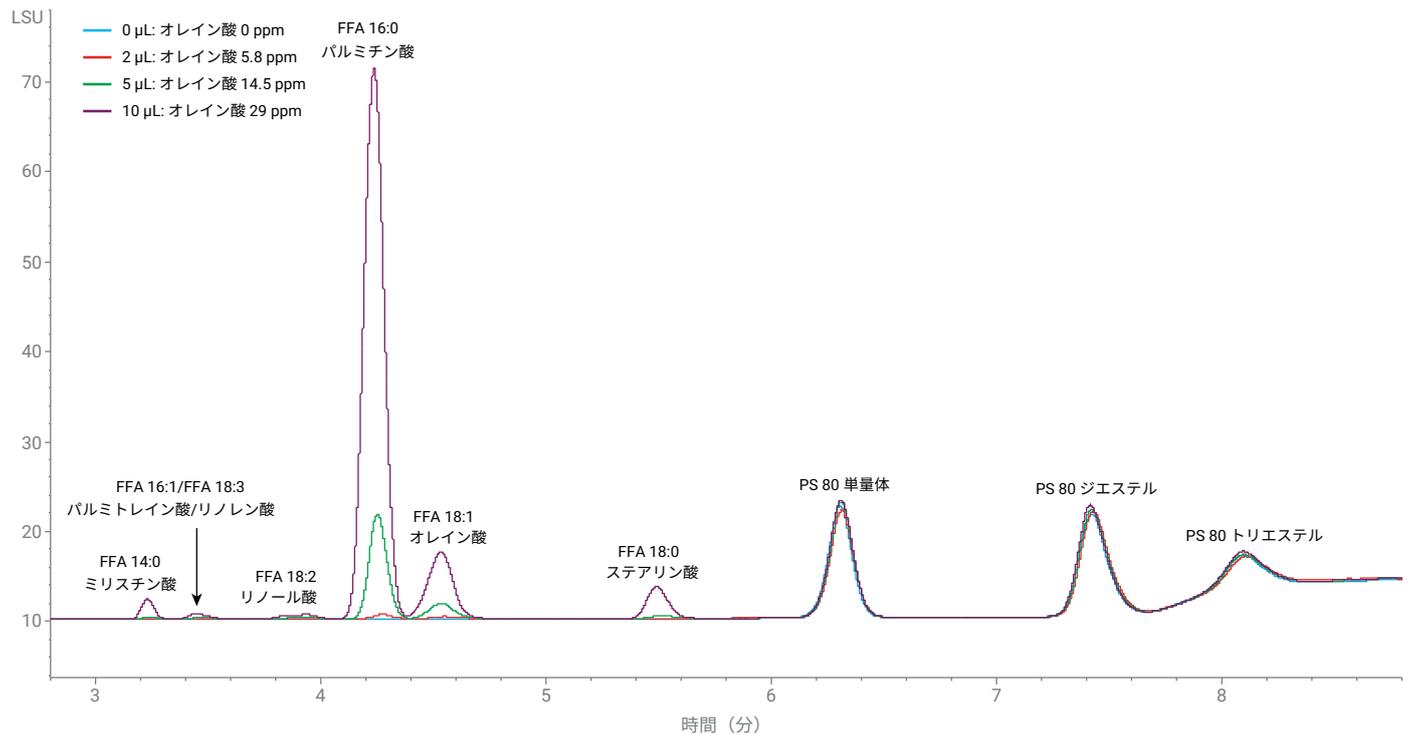


図 4. Agilent AdvanceBio 界面活性剤プロファイリングカラムを使用した、ポリソルベート 80 の遊離脂肪酸分析。7 種類の脂肪酸のうち 6 つの脂肪酸は、多少修正されたグラジエントを使用し分離されています。脂肪酸を 3 つの異なる容量で、USP 標準に従ってすべて相対量でスパイクしました。

規制機関では医薬品成分の定性/定量分析を要求しているため、製剤緩衝液中のポリソルベートの量を定量することが必要です。混合モードクロマトグラフィーはこの種の分析の標準分析法となっている一方で、特に開発ラボにおいて、定量情報と定性的な分解の特性解析とを組み合わせたアッセイを行うためにも役立ちます。検量線は、0.001 ~ 0.2 % (w/v) の範囲の、126 種類の市販のモノクローナル抗体 (mAb) の PS 80 含有量に基づき作成しました。<sup>7</sup> 検量線上の 10 ポイントを 0.0005 ~ 0.5 % (w/v) の範囲で、2 回収集しました。検量線は、各サンプルに 0.025 mg/mL のオレイン酸をスパイクし、製剤緩衝液で作成しました。最終注入量は 20 µL でした。検量線は両対数スケールで直線的となり、単量体のピーク面積から計算した値は高い再現性を示しています (図 5)。検量線上の最低ポイントの %RSD は、ちょうど定量下限の縁にあたる 20.9 となっています (表 2)。

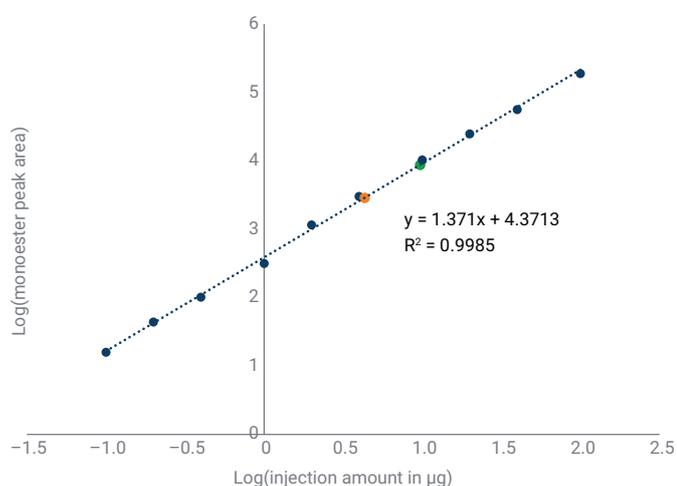


図 5. 126 の mAb のポリソルベート 80 含有量に基づき作成された検量線。このアッセイは定性分析を対象に設計されているものの、ラボのスループット向上を求める科学者のために、定量的に使用することもできます。未知化合物は 200 ppm および 500 ppm の PS 80 をスパイクしたタンパク質でした。

テストサンプルは、0.02 % および 0.05 % PS 80 をスパイクした製剤緩衝液に含まれる、5 mg/mL の市販タンパク質で構成されます。これらのテストサンプルの収集は 2 回行いました。タンパク質はおよそ 1 分以内に溶出し、脂肪酸やポリソルベートのピークを妨げませんでした。テストサンプルは高い精度と再現性を示し、2-in-1 メソッドとして、ポリソルベート定量のためにこのメソッドを使用することの実現可能性が実証されています (表 3)。

表 3. 2 つのテストサンプルの 2 回分析は優れた精度と確度を示し、定量メソッドの効果を実証しています。

| テストサンプル (ppm/%) | 200/0.02 | 500/0.05 |
|-----------------|----------|----------|
| 平均 (ppm)        | 220      | 470      |
| 精度              | 110 %    | 94 %     |
| %RSD            | 0.35     | 7.1      |

表 2. 検量線の精度。最低ポイントはほぼ定量下限にあたり、%RSD は 20.9 です。残りのポイントは、精度限界内に十分に収まっています。

| 検量線 (ppm/%) | 5/0.0005 | 10/0.001 | 20/0.002 | 50/0.005 | 100/0.01 | 200/0.02 | 500/0.05 | 1,000/0.1 | 2,000/0.2 | 5,000/0.5 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| %RSD        | 20.9     | 12.9     | 1.2      | 1.9      | 0.44     | 0.36     | 0.24     | 0.47      | 0.54      | 1.8       |

## 結論

ポリソルベートの分解、特に残留宿主細胞タンパク質によって生じる加水分解は、科学コミュニティにおいて注目が高まっている大きな問題です。このアプリケーションノートでは、ポリソルベート単量体から遊離脂肪酸を簡単に分離できる 10 分メソッドを紹介し、ポリソルベート加水分解のための有効なスクリーニングツールを提示しています。このメソッドは堅牢性と再現性に優れ、導入が容易です。さらに、半定量的に使用したり、遊離脂肪酸分析のために使用したりすることも可能です。

## 参考文献

1. Host Cell Protein Contaminants in mAb and Protein Therapy Manufacturing. Available online: <https://www.usp.org/biologics/host-cell-proteins>.
2. Zürcher, D.; Wuchner, K.; Arosio, P. Mitigation Strategies Against Antibody Aggregation Induced by Oleic Acid in Liquid Formulations. *Mol. Pharm.* **2024**, *21*, 5761–5771. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00754.
3. Aryal, B.; Lehtimäki, M.; Rao, V. A. Stress-Mediated Polysorbate 20 Degradation and Its Potential Impact on Therapeutic Proteins. *Pharm.Res.* **2024**, *41*, 1217–1232. DOI: 10.1007/s11095-024-03700-7.
4. Manning, M. C.; Holcomb, R. E.; Payne R. W.; Stillahn, J. M.; Connolly, B. D.; Katayama, D. S.; Liu, H.; Matsuura, J. E.; Murphy, B. M.; Henry, C. S.; *et al.* Stability of Protein Pharmaceuticals: Recent Advances. *Pharm.Res.* **2024**, *41*, 1301–1367. DOI: 10.1007/s11095-024-03726-x.
5. Wuchner, K.; Yi, L.; Chery, C.; Nikels, F.; Junge, F.; Crotts, G.; Rinaldi, G.; Starkey, J. A.; Bechtold-Peters, K.; Shuman, M.; *et al.* Industry Perspective on the Use and Characterization of Polysorbates for Biopharmaceutical Products Part 1: Survey Report on Current State and Common Practices for Handling and Control of Polysorbates. *J. Pharma.Sci.* **2022**, *111*, 1280–1291. DOI: 10.1016/j.xphs.2022.02.009.
6. Wuchner, K.; Yi, L.; Chery, C.; Nikels, F.; Junge, F.; Crotts, G.; Rinaldi, G.; Starkey, J. A.; Bechtold-Peters, K.; Shuman, M.; *et al.* Industry Perspective on the Use and Characterization of Polysorbates for Biopharmaceutical Products Part 2: Survey Report on Control Strategy Preparing for the Future. *J. Pharma.Sci.* **2022**, *111*, 2955–2967. DOI: 10.1016/j.xphs.2022.08.021.
7. Strickley, R. G.; Lambert, W. J. A Review of Formulations of Commercially Available Antibodies. *J. Pharm.Sci.* **2021**, *110*, 2590–2608. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.03.017.

ホームページ

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

カスタムコンタクトセンター

**0120-477-111**

[email\\_japan@agilent.com](mailto: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。

DE-004059

アジレント・テクノロジー株式会社

© Agilent Technologies, Inc. 2025

Printed in Japan, February 6, 2025

5994-8123JAJP