

PIC/S GMP Annex 8 で求められる 出発原料の全数確認試験への対応を 目的とした Agilent Rapid 空間オフセット型 ラマン分光装置の適用



このアプリケーションノートは、Pharma Tech Japan, 2015¹ で公開された原著から抜粋したものです。原著は、アステラスファーマテック株式会社の著者によって執筆されました。

概要

アステラスファーマテック株式会社では日本が PIC/S の加盟承認となった 2014 年 7 月以前より²、ラマン分光装置を用いて EU GMP Annex 8 が要求する原料全梱包の同一性保証を効率的に実施するための検討を行ってきました。2013 年の報告³では、据え置き型ラマン分光装置 Raman RXN2 1000 や携帯型ラマン分光装置 TruScan RM の実用化検討の結果について報告しました。その後も検討を重ね、空間オフセット型ラマン分光装置 (Agilent Rapid) を用いた PIC/S GMP Annex 8 への適用検討を行いました。その結果、本装置により、既存のラマン分光装置では測定困難であったクラフト袋や不透明なポリ袋の上からでも製剤原料の確認試験が可能となり、工数の大幅な削減ならびにサンプリング時の異物混入および微生物汚染のリスクゼロを同時に達成することができました。

はじめに

製剤に用いられる原料から採取される検体は 2 種類存在します。1 つは、統計的手法により決定された梱包数から採取して混合される各種受け入れ試験項目（純度試験、定量試験など）を実施するための検体であり、ロット全体の品質を評価することを目的としています。もう 1 つは全梱包より個別に採取される検体で、Annex 8 で要求される同一性保証（確認試験で評価）のみを目的としています。後者の検体であっても、従来のスキームでは倉庫からの出庫、サンプリング室への搬入、開封、サンプリング、再度封をした後、倉庫に再入庫するといった一連の作業が発生していました。Agilent RapID ラマンシステムを使用する最大のメリットは、検体採取が不要となり、倉庫内での確認試験が実施可能となった点にあります。確認試験のみを実施する梱包については、検体の採取を行わない手順を採用できるため、作業効率の向上に加え、重量物運搬作業の削減、異物混入および微生物汚染のリスクをゼロにすることが可能となります。



多層紙袋越しの原料の同定検証

実験方法

製剤工場へ大量に入荷される製剤原料の代表として、乳糖水和物（クラフト袋入り、確認試験のみ実施する梱包数が 1 ロットあたり 200 個と想定）を選定し、全梱包の確認試験を日本薬局方・各条の確認試験（赤外吸収スペクトル測定法・臭化カリウム錠剤法、以下 IR 法）で実施した場合と、RapID で実施した場合の工数をそれぞれ試算しました（表 1）。IR 法の場合は 200 梱包すべてからサンプリングし、それらの検体を試験室で測定する必要があります。そのため、品質管理部門では 1 梱包ごとにサンプリング容器とラベルの準備、梱包の開封、抜き取り、その後倉庫での保管のための封緘などを実施する必要があります。また、需給部門においても倉庫から乳糖水和物を搬出入する作業が発生します。



Agilent RapID システム

結果と考察

RapID を用いた場合は長時間を要する IR プロセスが不要となるうえ、確認試験自体に要する時間も大幅に削減可能であり、表 1 に示すとおり工数は 1/10 以下と試算されました。なお、乳糖水和物は IR 法では比較的短時間で測定可能ですが、より手間のかかる確認試験法が設定されている原料の場合には、さらに大きな効果が期待できます。

表 1. 200 袋の乳糖の同定検証において IR および Agilent RapID による試験に要した時間 (hour) の比較

部門	作業	IR	Agilent RapID
QC	サンプリング容器のラベルの準備	0.5	0
輸送	倉庫からの受け取り	0.5	0
QC	開封 (および目視検査)	1.5	0
QC	サンプリング	1.0	0
QC	再梱包	10.0	0
輸送	倉庫への返却	0.5	0.5
QC	確認試験	33.5	3.5
合計		47.5	4.0

表 2. Agilent RapID の測定が可能な製剤原料と包装形態の組み合わせ

部門	パッケージ	色	正常なスペクトル
乳糖	クラフト袋	白	Y
マンニトール	クラフト袋	茶	Y
マルトース	クラフト袋	茶	Y
ステアリン酸マグネシウム	クラフト袋	茶	Y
コーンスターチ	クラフト袋	茶	Y
クロスカルメロースカルシウム	ポリエチレン袋	なし	Y
ヒプロメロース	ポリエチレン袋	なし	Y

結論

製剤原料の受け入れ試験を Annex 8 に対応させるためには、工数の大幅な増加や原料開封時の異物混入および微生物汚染のリスク増大などの課題がありましたが、Agilent RapID の実用化により、それらの多くが解消されました。特に、ラマン分光法の適用範囲がクラフト袋や不透明な袋で梱包された製剤原料にも拡大されたことには大きな意味があります (表 2 を参照)。

製剤原料の品質はその製品自体の品質を保証するうえで極めて重要であり、品質保証、GMP コンプライアンス (PIC/S 対応)、そして効率的な試験の実施といったあらゆる視点からベストプラクティスを見出すべく、さらなる検討が継続される予定です。

参考文献

1. Kawakubo, S.; et al. Pharm Tech Japan **2015**, Vol. 31, No. 12, 71–80.
2. <https://picscheme.org/layout/document.php?id=167>
3. Inoue, H.; et al. Pharm Tech Japan **2013**, Vol. 29, No. 6, 105.

【お問い合わせ先】

Agilent ラマン製品に関する販売およびサポートは、
ジャパンマシナリー株式会社に委託しております。
お問い合わせはジャパンマシナリー株式会社までお願いいたします。

ジャパンマシナリー株式会社

電話番号：

03-3730-4891

お問い合わせフォーム：

<https://www.japanmachinery.com/contact/>

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, February 1, 2018
5991-8859JAJP