

PIC/S GMPの施行に向けた新たな取り組み

ーダイヤモンドATRによる医薬品原料の確認試験ー

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社

キーワード

PIC/S、医薬品、FT-IR、ATR

PIC/S GMPガイドラインによる 全数試験の課題と考察

PIC/S（詳細は後述）加盟国への輸出品については、全数分析への対応が必要となる可能性が高い²。一般的な検体数 n 個につき、 $\sqrt{n}+1$ 個の試料をサンプリングし試験を行う場合と比べ n 個全数について試験を行う場合、検体数は大幅に増える。このような工数増加に対応する確認試験の分析手法として、赤外分光法（IR）、近赤外分光法（NIR）、ラマン分光法（ラマン）などの活用が挙げられる。

近赤外分光法・ラマン分光法

NIRとラマンは試料の前処理が不要で、ポリ袋などの外側から内容を直接測定可能であることと操作が簡単であるため、医薬品の製造原料などの受け入れ試験にこれらを適用する試みが積極的に行われており、PIC/S加入の対応を先取りする観点で注目を集めている。ただ、これらの分析手法にも問題がある。NIRでは標準スペクトルと試料スペクトルの同等性の判定に多変量解析などを用いるため、生産現場の査察対応において統計的解析に関する専門的な知識が求められる。さらにNIRは、粒子径や水分などの影響を受けやすく、得られたスペクトルの解析において、これらの影響を十分に考慮する必要がある。また、ラマンにおいては、天然物由来の発酵培地原料や、原料に含まれる不純物が蛍光を発する場合、良好なスペクトルが得られない。したがって、天然物由来の不純物が多い試料では、蛍光による妨害のリスクも高くなる。実際、植物性タンパク質では、試料由来の蛍光により分析困難となる例が報告されている。

赤外分光法

IRは、非接触分析法ではないが、特異性に優れており、日本薬局方（以降局方と呼ぶ）収載分析手法であるので、局方品を測定する限りにおいては、基準・規格・試験法を設定する必要がない。NIR、ラマンと比較してIRの試験装置は比較的安価で、NIRの様に統計処理を用いることなく試験判定ができることや、ラマンの様に蛍光による試料の選択性がないなど、実質的なメリットが多い。現在多くの医薬品企業の品質管理では、従来型の透過法、拡散反射法を用いたFT-IR（フーリエ変換赤外分光光度計）による確認試験が実施されているが、既述の通りPIC/S施行後は、検体数の増加は避けられず、確認試験の項目も比較的多いため、試験業務を円滑に実施する必



要が生じると思われる。そこで今回、測定方法の中でも特に簡便で精度の高いATR法を、透過法、拡散反射法の代替法として活用できるかを主な医薬品原料を用い検証を行った。

PIC/S GMPガイドライン

PIC/S（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme：医薬品査察協定および医薬品査察協同スキーム）は、医薬品分野の調和されたGMP基準および、査察当局の品質システムの国際的な開発や実施ならびに保守などを主目的としている。2013年1月現在、EUを中心に米国などを含めて全世界で41カ国（43当局）が加盟し、アジア地域ではマレーシア、シンガポール、インドネシア、台湾、韓国が加盟。日本は2012年3月に加盟申請した。つまり、PIC/Sが医薬品品質保証を確保するための世界標準となりつつある。PIC/S GMPガイドライン¹のAnnex 8（出発原料および包装材料のサンプリング）においては、以下のように述べている。「出発原料の完全なバッチの同一性は、通常個々のサンプルをすべての容器から採取し、また同一性試験が各サンプルについて実施された場合のみ保証される」。つまり容器ごとの受入れ時の確認試験に対応することが重要となる。全容器について確認試験を実施することは、受入れ時の確認試験の信頼性を高めるだけでなく、製剤化工程のリスク回避にも有効である。

FT-IRの特徴

- ・分子の基準振動による高い識別能力
- ・個体、粉末、液体などさまざまな試料形態に対応
- ・現場に持ち運んで分析が可能
- ・ハイスループット



軽量コンパクト

- ・横幅 35 cm、重量 10 kg
- ・小型で軽量の本体は、現場への持ち運びも可能

パフォーマンス

- ・S/N比 22,000:1 以上、分解能 0.8 cm^{-1}
- ・ダイナミックアライメント干渉計

信頼性と安定性

- ・密閉型乾燥光学系、温度、湿度、振動、電磁干渉にも強い
- ・データの信頼性を高めるシステムパフォーマンステスト機能 (ASTM E1421準拠) を搭載

FT-IR

振動分光法の一つで、極めて高い物質同定能力を有している。固体、液体、気体などさまざまな試料形態に適用でき、室温、大気圧下で、迅速かつ容易な分析が行える。エネルギーの低い電磁波が測定に用いられていることから、試料を損傷することなく非破壊分析が可能である。それらの要因からFT-IRは、さまざまな分野において品質管理や品質検査などに利用されている。

ATRの分析深さ

波数 (cm^{-1})	4000	3000	2000	1600	1300	1000	650
ダイヤモンド	0.50	0.67	1.00	1.25	1.54	2.01	3.34
Ge	0.17	0.22	0.33	0.41	0.51	0.66	1.02

ATRのしみ込み深さの求め方

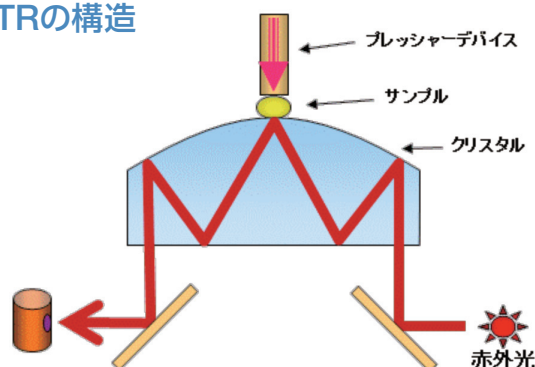
$$d_p = \frac{\lambda}{2\pi n_1 \sqrt{\sin^2 \theta - (n_1 / n_2)^2}}$$

単位は μm 、サンプルの屈折率を1.5として計算
 d_p = しみ込み深さ
 n_1 = クリスタルの屈折率
 n_2 = 試料の屈折率
 λ = 赤外線波長の波長

ATR

ATR (Attenuated Total Reflection) は、屈折率が大きな赤外透過材料のクリスタルに試料を密着させることで、高感度な赤外スペクトルが得られる分析手法である。試料に潜り込む深さが表層に限定されるので、透過法や反射法と異なりピークが飽和しない。近年の一回反射型ATRやダイヤモンドクリスタルの登場により、分析手法としての適応範囲や利便性が増し、圧倒的に利用率の高いFT-IRの分析法となった。

ATRの構造



ATR・透過・拡散反射 比較表

	ATR	透過	拡散反射	コメント
前処理	◎ (不要)	×	△	KBrと混合、錠剤作成など
分析時間	◎ (数秒～)	×	△	試料の前処理を含めた時間
操作性	◎	×	△	簡便
再現性	○	△	△	計量が必要 (透過・拡散)
非破壊分析	△	×	×	透過、拡散は KBr と混合
ランニングコスト	◎	△	△	透過、拡散は KBr が必要

確認試験の手順

局方における確認試験での特異性とは、分析対象物質を誤りなく確認できる能力であると明記されている。今回の検討では、医薬品原料として汎用される乳糖を用いた。乳糖水和物は公定試験法（確認試験）として吸収赤外スペクトル測定法（2・25）を用いることになっている。その方法は、乳糖標準品のスペクトルと試料スペクトルを比較し同一波数のところに同様の吸収を確認すると記載されている。当社の標準ソフトウェアを使って標準品と試料のピーク情報を比較し、同一性を確認することができる。



図1: Nicolet iS5 + iD5

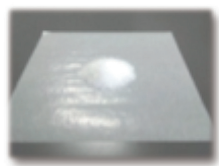


図2: 乳糖（SuperTAB乳糖）

1 粉末サンプルをダイヤモンドクリスタルの上に乗せる。

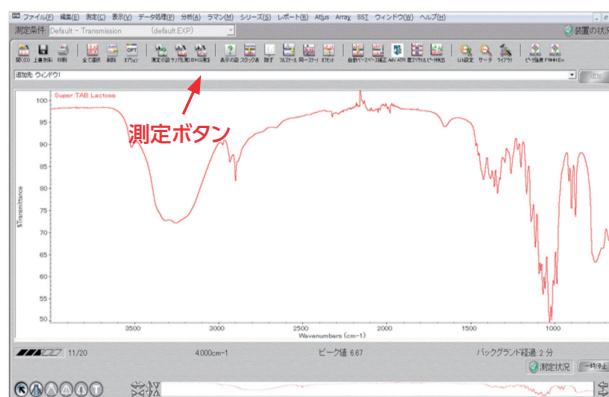


2 プレッシャーデバイスを回し、サンプルをクリスタルに密着させる。スリップクラッチ機構により圧力は一定となる。



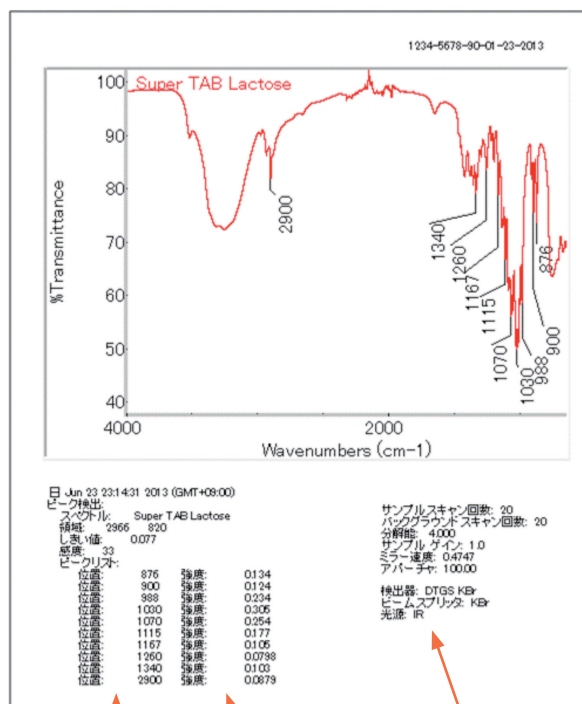
3 OMNICソフトウェアのサンプル測定ボタンを押す。

3



4 測定されたスペクトルは、レポート機能により直ちに局方に定められたピーク位置・強度による標準品との同一性確認試験結果²として出力される。

測定結果は、PDFフォーマット出力可能。ピーク位置・強度、分析条件など既定のフォーマットへ編集可能。



ピーク位置 ピーク強度 分析条件コメント

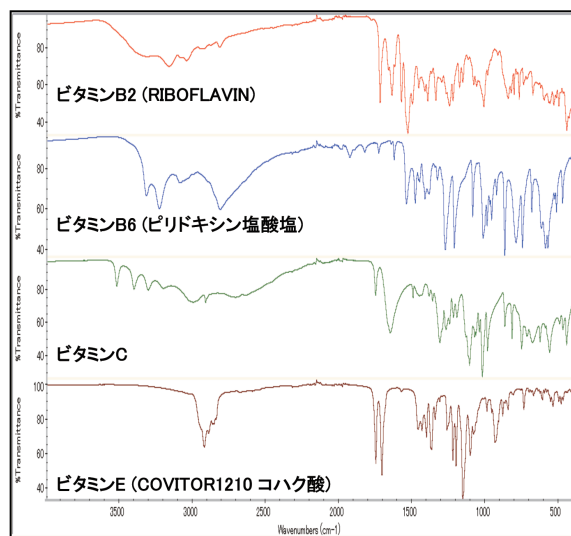
「分析法」バリデーション

透過法、拡散反射法からATRに試験法を変更する際には、「代替検討」が必要となります。また、局方品以外の原料に対しては、新たな試験法、規格、基準を設定する「分析法バリデーション」も考慮する必要があります。当社では、装置のIQ/OQに加え、こうした「代替検討」「分析法バリデーション」といった業務に対するご相談についても承ります。

分析事例

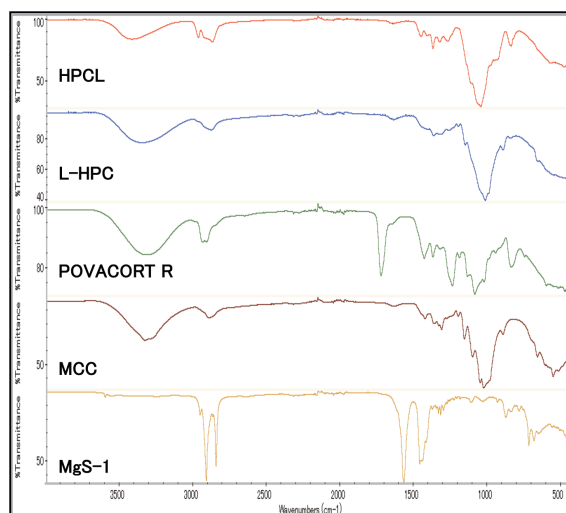
主薬 ビタミン類

それぞれがピーク位置、強度ともに明確に異なっている。ビタミンの種類により固有の赤外スペクトルを持ち、識別が可能であることが分かった。



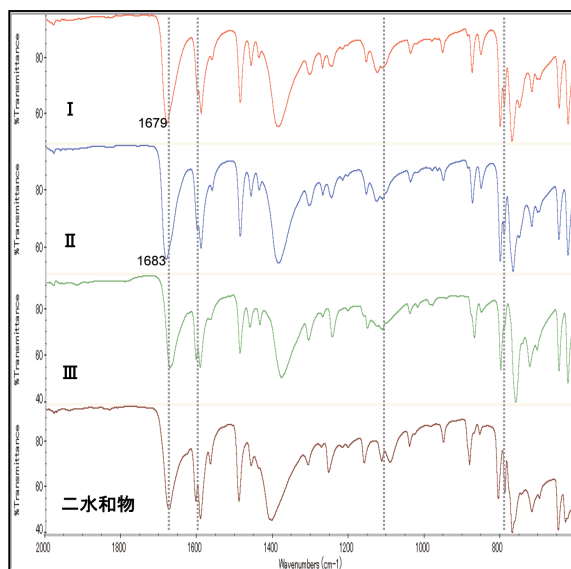
添加剤

添加剤として用いられる各種原料粉体について、ATR測定を実施した。賦形剤（結晶セルロース）、崩壊剤（L-HPC）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム）を測定した。各原料粉体において明瞭な赤外スペクトルに認められ、それぞれの原料粉体の識別が可能であることが分かった。



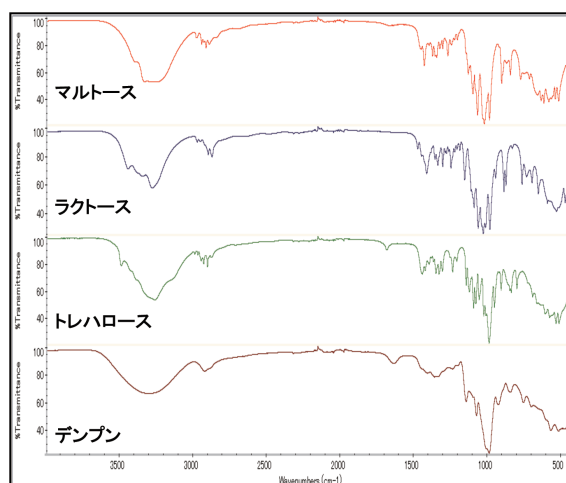
結晶多形 カルバマゼピン

医薬品を構成する有機化合物の中には、結晶多形を有するものや、結晶形が不安定なものが存在する。結晶多形や結晶性は、溶解性や安定性に影響するため、その特性を明らかにしておく必要がある。抗てんかん剤として用いられるカルバマゼピンの赤外スペクトルで、結晶多形の識別ができた。



糖類・多糖類

ラマン分光法では困難な天然物由来の発酵培地原料をATR測定した。主要なピークは共通するが、識別に可能な程度の違いを確認できた。



参考文献

- 厚生労働省：PIC/S GMPガイドラインを活用する際の考え方について、事務連絡、平成24年2月1日
- 第十六改正日本薬局方（日局16）「試料から得られた吸収スペクトルと確認しようとする物質の参照スペクトルを比較し、両者のスペクトルが同一波長のところと同様の強度の吸収を与え、互いの同一性が確認される。」

©2013 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.

- ここに記載されている会社名、製品名は各社の登録商標または商標です。
- ここに記載の内容は、改善のために予告なく変更することがあります。
- ここに記載されている製品は研究用機器であり、医療機器ではありません。

サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社
分析機器に関するお問い合わせはこちら

☎ 0120-753-670 FAX 0120-753-671

〒221-0022 横浜市神奈川区守屋町3-9 C棟

〒532-0011 大阪市淀川区西中島6-3-14 DNX新大阪ビル

E-mail: analyze.jp@thermofisher.com

www.thermoscientific.jp

E1306

Thermo
SCIENTIFIC

Part of Thermo Fisher Scientific