

第9回 Japan Bioanalysis Forum

# GLP規制下での実験室の自動化

株式会社新日本科学 薬物代謝分析センター  
堀内 歳和

# 概要

1. 自動化について
2. 弊社における試料前処理操作の自動化の取り組みについて
3. まとめ

# 1. 自動化について

# ラボラトリーオートメーションとは？

実験、研究には非常に多くの機器を必要とし、また種々の異なった条件で繰り返し確認作業を行うことが必要である。

さらに、こうした実験、研究は高度なシステムが求められ、また、煩雑な作業が要求される。研究者自身は、この煩雑で単調な測定作業を繰り返して、結果を追い求めている。

このような実験室の非効率な性格をコンピューター技術によって、改善することをラボラトリーオートメーションという。



ロボットやAIを活用し、煩雑な実験操作への負担(時間、労力、コストなど)を抑えて、効果的に成果物(実験結果)を生み出すシステム。



# 自動化によるメリット及びデメリット

## メリット

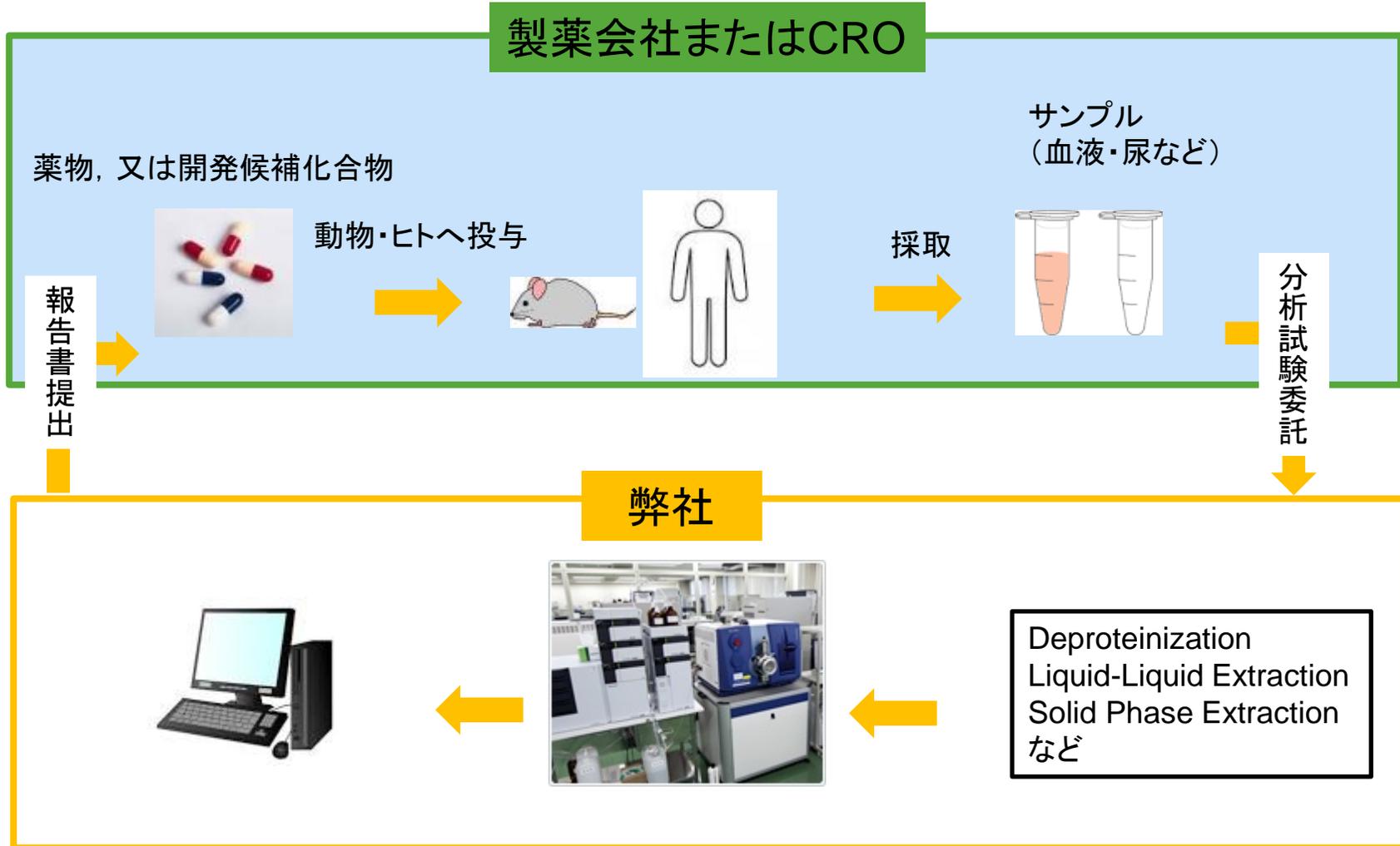
- 作業担当者の拘束時間の減少
- ヒューマンエラーの発生の低減
- 作業の信頼性の向上
- 作業効率の向上
- 熟練度に左右されない安定した再現性
- 作業内容のデータ化による再現性確保
- 作業者の安全性確保

## デメリット

- 初期導入コスト
- 使用装置への理解不足による誤操作
- 処理検体数が少ないことによる効率化の低下
- 選定装置によって、対応できない使用条件も存在する



# 試験の流れ



ある薬物を「分析できる」という方法を構築するだけでは**不十分**である！

なぜか？

- **分析試料数が多い。**
- **一度の分析**で未変化体や**複数の**代謝物が分析対象物質となる。
- **バイオマーカーや高分子等の分析対象が多様化している。**

**より正確に、より迅速に膨大な数の情報**を得る必要がある。

投資する資源(時間・ヒト・装置)には、限りがある。



自動化が求められる。

## 2. 弊社における試料前処理操作の自動化 の取り組みについて

# 弊社における効率化への取り組み



- 効率的な試料前処理操作の実施  
→ 自動サンプル前処理装置の導入
- LC-MS/MSにおける測定時間の短縮  
→ 高圧力対応HPLC及び高性能質量分析装置の使用による分析時間短縮(処理能力の向上)
- 実験データの処理時間の短縮  
→ Laboratory Information Management System (LIMS)の導入により、自動帳票作成を実施することで迅速なデータ処理

プロジェクト内の各パート毎(実験操作やデータ報告など)で、効率化を進めることでプロジェクト全体に要する時間を短縮する。

# これまでに取り組んだ試料前処理操作の自動化

これまでも、試料前処理操作の自動化を試みてきたが...

On-line自動固相抽出装置の導入(前処理～測定を自動化)

Off-line自動分注装置の導入(前処理部分を全てを自動化)



以下の内容が、問題となっていた。

- 設置場所の確保
- プログラム作成・変更方法
- 試料前処理方法(配管・流路)の変更方法
- 点検・確認内容の煩雑さ
- ミス・トラブル発生頻度・特定
- 導入にかかる初期コスト

# 使用自動サンプル前処理装置

今までの導入経験やCROという立場から求められるものとは？

- **設置スペース**

実験作業台に収まる コンパクトなサイズ

- **様々な前処理方法への汎用性**

プレート型とカラム型どちらのタイプも利用可能

SLE+, SPE, PPT+, PLD+, Filter+それぞれに対応した  
メソッドをプレインストール

カラムモードとプレートモードの切替が、ユーザーにより5分  
以内に実行可能

- **条件変更や操作の簡便さ(操作性)**

自由にメソッド構築を可能

- **費用**

一般的な装置に比べ低価格であり、特別な消耗品は不要

- **拡張性**

その他の自動化要件との接続性



# 試料前処理操作の自動化

試料採取

除タンパク方法

液-液抽出法

固相抽出法

試薬溶液の添加

測定用試料の  
調製

- 試料前処理操作中の**液体ハンドリング部分**を自動化
- 従来、自動化に向かなかった液-液抽出方法についても、**保持液抽出法**へ切り替えることで、自動化へ対応



# 規制条件下で自動化を進めるには？

## 規制下での試料前処理操作の自動化について考慮した点

1. 作業担当者の教育訓練について？
2. 機器の維持管理(使用方法・点検方法)について？
3. 標準操作手順書の作成？
4. 試験計画書・作業記録への記載？
5. その他  
マニュアル及び自動化操作についての考え方  
作業者の変更についての考え方

# 作業担当者の教育訓練

資格制度の導入により, GLP試験に従事することができるかを判断。

標準操作手順書による教育訓練

日常業務を通じた教育訓練



GLP試験担当者としての登用試験の実施

自動サンプル前処理装置の使用・管理に関する研修を受けることで、規制下の担当業務ができるようにしている。

# 機器の維持管理(使用方法・点検方法)

- **分析機器適格性確認**の実施

設計時適格性評価 (Design Qualification: DQ)

据付時適格性評価 (Installation Qualification: IQ)

運転時適格性評価 (Operational Qualification: OQ)

性能適格性評価 (Performance Qualification: PQ)

- **使用時点検**の実施(使用日毎に実験担当者による点検)

動作確認(加圧及び分注動作)

分注容量の確認(**超純水**の採取量を確認)

- **定期点検**の実施(1年に1回業者による点検)

動作確認(加圧及び分注動作)

分注容量の確認(**超純水**の採取量を天秤を用いて、**重量法**により確認)

# 標準操作手順書の作成

## (標準操作手順書への記載例)

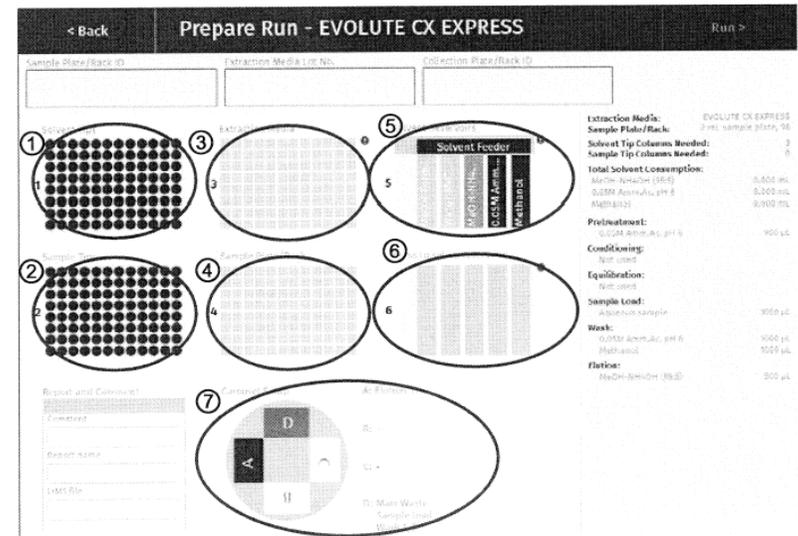
以下の内容を、標準操作手順書に記載。

- 機器の名称、型式、消耗品
- 機器の各部の名称、周辺機器
- 操作手順
- 点検の種類、内容、判定基準
- 保守及び異常時の対応方法

- ④ Manage Methods : 前処理メソッド作成
  - ⑤ Data Administration : 溶媒、プレート登録、サンプル分注エアギャップなどの設定
  - ⑥ Maintenance : 溶媒ラインの置換など
  - ⑦ Service : サービスメニュー
  - ⑧ About : バージョン確認
  - ⑨ Shut Down : シャットダウン
- 3.1.3. 廃液吸引ポンプの電源スイッチを押して電源を入れる。
- 3.1.4. 装置接続N<sub>2</sub>ガス供給ラインの元栓を開き、レギュレータで供給圧力を(0.6 MPa)に調整する。

### 3.2. 前処理メソッドの実行

初期画面より「Run Single Methods」をタッチして「Run」をモニターに表示する。「Select Method」画面内には「User methods」、「Locked methods」及び「Biotage predefined methods」の3フォルダが存在する。3フォルダ内から実行させるメソッドを選択し、「Prepare Run」をタッチし、「Prepare Run-XXX」をモニターに表示させる。次に前処理メソッド実行のための詳細設定を実施する。



# 試験計画書・作業記録への記載

自動化した(装置を使用した内容)が分かるように、試験計画書に記載し、紙ベースで作業記録を作成、保存。

## (作業記録への記載例)

### 試料前処理法の記録

(自動サンプル前処理装置使用の有無: \_\_\_\_\_) 実施日: \_\_\_\_\_

自動サンプル前処理装置:

ABC (No. \_\_\_\_\_) (XYZ 株式会社)

...

- 1) 検量線用標準試料 (S0~S7) 60  $\mu$ L  に内標準溶液 (IS-1) 10  $\mu$ L  及び超純水 100  $\mu$ L  を加え攪拌する 。  
 ブランク試料 60  $\mu$ L  にメタノール 10  $\mu$ L  及び超純水 100  $\mu$ L  を加え攪拌する 。  
 QC 試料 (Q1~Q4) 50  $\mu$ L  , 希釈妥当性確認試料 50  $\mu$ L  又はマトリックス効果確認用試料 50  $\mu$ L  にメタノール 10  $\mu$ L  , 内標準溶液 (IS-1) 10  $\mu$ L  及び超純水 100  $\mu$ L  を加え攪拌する 。
- 2) アセトニトリル 500  $\mu$ L  , 超純水 500  $\mu$ L  の順でコンディショニングした固相抽出プレートに試料を全量負荷する 。
- 3) 5%アセトニトリル 500  $\mu$ L  で洗浄する 。
- 4) アセトニトリル 200  $\mu$ L  で溶出する 。
- 5) 溶出液を窒素気流下 (設定値: 40°C)  で乾固する 。
- 6) 残渣  に 0.1% 硝酸溶液 / アセトニトリル (65:35, v/v) 100  $\mu$ L  を加えて十分に攪拌し  , LC/MS/MS に注入する。

自動サンプル前処理装置を使用しない方法での固相抽出操作においてのみ、真空ポンプで減圧することによって通液を行う。また、自動サンプル前処理装置を使用する方法では、上記 1) の超純水 100  $\mu$ L を加え攪拌する作業から 4) の作業で自動サンプル前処理装置を使用する。

# マニュアル及び自動化操作の取扱い

マニュアル⇒自動化、又は自動化⇒マニュアルへ変更した際について

Analyte	Auto /Manual	Theoretical Concentration (ng/mL)	Concentration found (mean; ng/mL)	SD	Precision (%)	Accuracy (%)
Amlodipine	Auto	0.05	0.0532	0.0030	5.6	106.4
		0.125	0.133	0.003	2.3	106.4
		1.25	1.38	0.02	1.4	110.4
		8.00	8.93	0.15	1.7	111.6
	Manual	0.05	0.0499	0.0022	4.4	99.8
		0.125	0.129	0.004	3.1	103.2
		1.25	1.38	0.01	0.7	110.4
		8.00	9.04	0.10	1.1	113.0

SD: Standard deviation

Precision (%) =  $SD / \text{Mean} \times 100$

Accuracy (%) =  $\text{Mean measured concentration} / \text{Theoretical concentration} \times 100$

マニュアル操作及び自動化導入操作から得られた分析結果に差がないことを確認するためのバリデーションとして真度・精度を評価。

# バリデーションにおける作業者変更の取扱い

(マニュアル操作の場合)

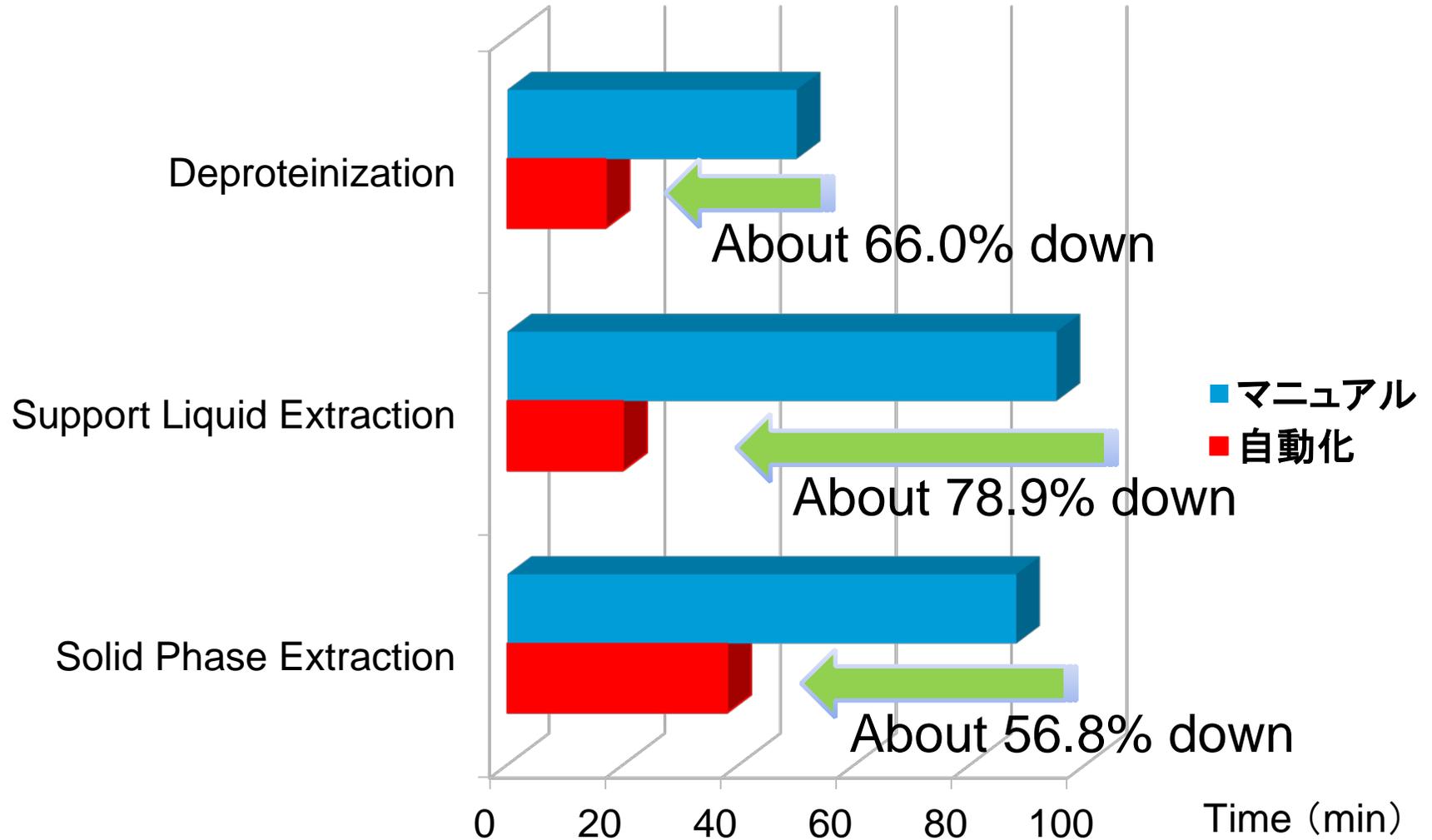
作業担当者が変更した場合、**分析者間変動の確認を実施。**

(自動化導入操作の場合)

**同一装置を別の作業担当者が操作する場合、分析者間変動を確認していない。**ただし、自動サンプル前処理装置を使用する資格を有しているかは事前に確認している。

**【参考】別の同一機種となる装置を使用する場合は事前に、分析機器適格性確認を実施し、装置間で測定値の変動に問題ないのか確認する必要がある。**

# 作業担当者の前処理作業時間の比較



### 3. まとめ

# 自動化の成功には、また、今後の課題として、...

1. **自動化導入目的を明確にする。**  
どのような作業に自動化を導入し、効率化を図るのか？
2. **実稼動の状況を具体的に考えておく。**  
点検方法が煩雑であったり、メソッド構築に時間を要するようだと、自動化を進められない。
3. **今後の課題として、電子データの生データ化をどのように取り扱うのか？**  
各種システムや機器との連携やCSVの取扱いについてどうするのか？

ご清聴、ありがとうございました。

疑問、ご質問、お問い合わせ等、ございましたら

企業展示ブース

にて、お待ちしております。