



アットライン TOC により医薬品製造における洗浄確認 および品目切り替えにかかるコストは 92% 減少する

問題

ある主要なバイオ医薬品製造会社（生命維持に必要であり化学療法の影響を最小限にする作用を持つタンパク質を製造）が、洗浄バリデーションの問題に直面しました。この企業の成熟したバリデーション済みの生産施設では、最新技術を駆使してプロセスを円滑かつ安全に、また経済的に進めていました。例えば、洗浄確認および品目切り替えの際には、非常に特異的な HPLC 法を用いてルーチンのスワブを分析する代わりに、非特異的な全有機炭素 (TOC) 分析法を用いることでコストをかなり節約できることをこの企業はすでに認識していました。

また、製造プロセスで使用されるタンパク質精製カラムでは、ワーストケースの問題化合物について、4カ所で TOC のバリデーションを行っていました。4 週間の予備バリデーション試験を行ったところ、ラボで行われる洗浄確認プロトコル（ルーチンの確認および品目切り替え）を用いると、洗浄確認のコストが 54,000 ドル増えることがわかりました。この企業がこのまま稼働を続けると、洗浄確認のコストは 500,000 ドルを超えると考えられました。

ささいなプロセスではありませんが、ラボでは頻繁な洗浄サンプル水の分析に非生産的かつ膨大な時間が投入されています。洗浄確認のコストは、ラボの技術者が製造フロアへ行ってサンプルを取り出し、ラボへ持ち帰るコストだけでなく、それ以上にはるかにかかります。試験装置を使用する場合、従業員はサンプルをロードし、処理が終了するのを待ちます。結果が出たら、それをラボや機器のノートパソコンに入力し、報告書を作成するのにさらに多くの時間を費やします。図 1 の左側はこうした現行のプロセスマップを示します。

企業が計算したところ、典型的な 4 週間の試験期間中、精製カラムの 4 カ所より得られた 371 件のサンプル—洗浄の確認および品目切り替えに必要なサンプルを試験するのに 895 時間かかると考えられました。これらのサンプルにかかるコストは推定 53,700 ドルでした。さらに、ラボから結果が返ってきて生産が再開されるまでに最長 48 時間かかると考え

られます。これが生産スケジュールの大半を占めているのです。この企業はラボでは分析を行わないことにして、もっとコストのかからない方法を探りました。

ソリューション

この施設ではさまざまな代替法について検討し、アットライン TOC を使用することにしました。オンラインサンプリングと似ていますが、アットラインサンプリングは製造ライン（プロセスストリーム）の近くで行われ（しかし製造ラインの中ではないところ）、ポータブル型分析計を用いて該当スポット上で分析が行われます。図 1 の右側は、このような方法で TOC サンプリングプロセスにおける費用のかかる無駄なステップが実質的に省かれることを示しています。結果は 30 分ほどで出ますので、従業員は生産記録に記録するだけです。

この企業が GE Analytical Instruments 製の Sievers 900 ポータブル型 TOC 分析計を選んだのは、本装置が 3 つの主要問題に対応していたからです。第 1 に、TOC 分析法 (Sievers の湿式 UV 酸化方式、ガス透過膜式導電率検出技術) はラボでバリデーション済みであったため、技術面で満足できました。また、FDA がアットライン法を支持しているため、文書化および報告に関する規定も手間のかかるものではないであろうこともはずみになりました¹。製造チームは取り出したサンプルを分析計にかけ、結果を速やかに記録することができました。結果を記録し、装置を承認するのに品質管理 (QC) を待つ必要はありません。アットライン TOC 分析法により、サンプリングプロセスの場がラボから生産フロアへ移行します。

2 つめの問題は、900 ポータブル型分析計の分析結果をラボで出る結果と同等以上にすることでした。ラボでは標準化するか、あるいはシステム適合性試験を実施するかして結果を確認し、それから洗浄バリデーション用サンプルを流しました。さいわい、アットラインで 900 ポータブル型分析計を使用した場合の手順は同じだったので、試験結果は TOC 分析法が「同等」であることを裏付けました。

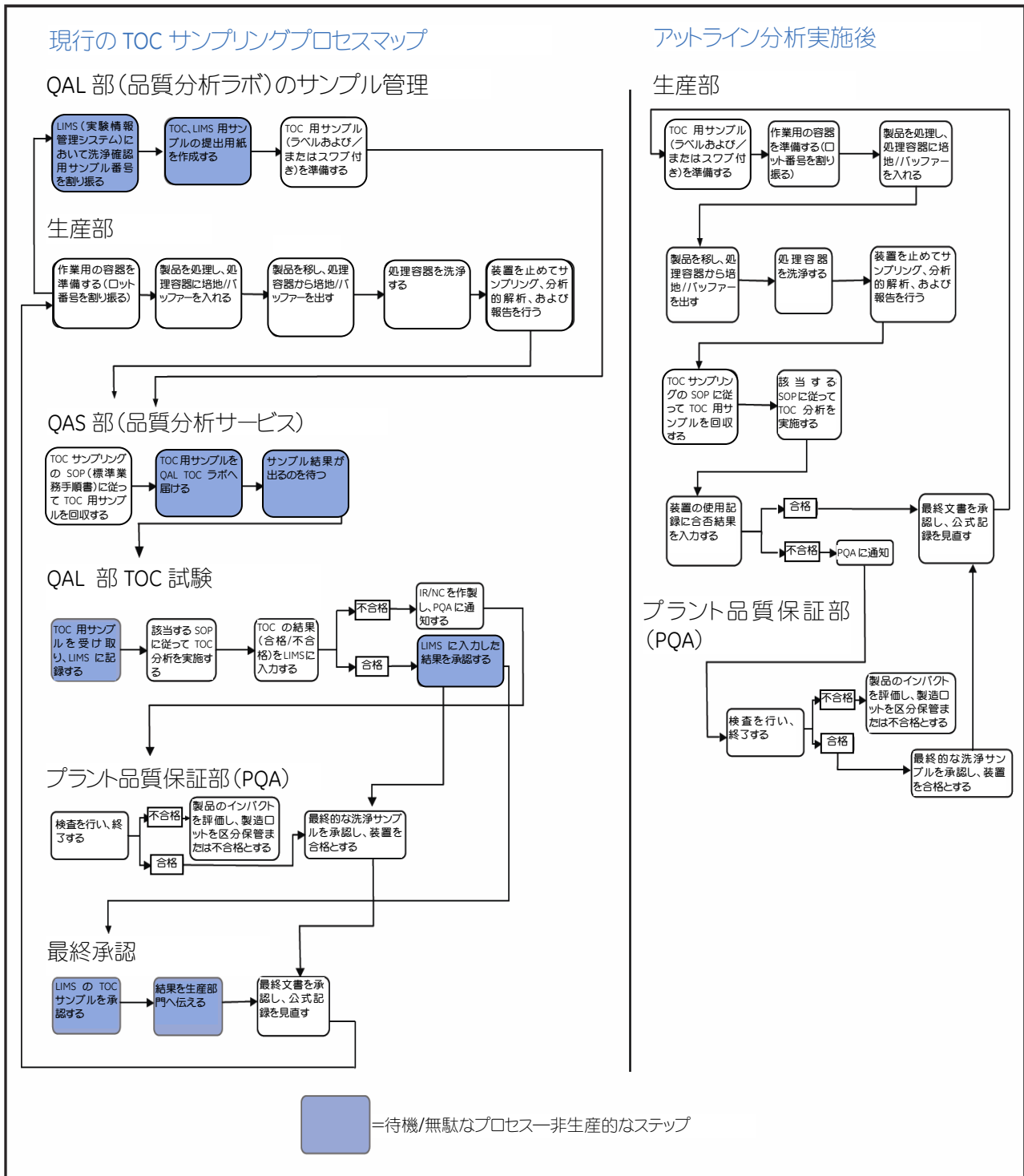


図 1. サンプルングプロセスマップ

第 3 の問題は、装置および分析法に関する知識を製造スタッフへどう伝えるかでした。しかし、生産フロアの従業員は

160 分間の研修/適格性講座を受けるだけで装置に慣れることができたため、これは問題にならないことがわかりました。

結果

必要な変更管理の評価および文書化が終了すると、この企業では、900 ポータブル型分析計を採用してすぐに、かなりのコストを削減できたことが明らかになりました。装置はポータブル型なので、製造チームはさまざまな生産施設でサンプル分析を行うことができました。この分析計にかかった総コストは、1 年間に供給したバイアル、スワブ、標準試薬に装置バリデーションも加えてわずか約 40,000 ドルでした。これはラボでの試験の見積もりである 500,000 ドルを大幅に下回っていました。

企業はラボで実施される TOC 分析にかかるコストとアットライン TOC 分析計についてそれまでに集めたコストデータを比較しました。この企業の見積もりによると、ラボにおける TOC を生産フロアへ移行させると、洗浄確認および品目切り替えに関する年間のサンプリングコストが約 92%減少すると考えられます(図 2)。さらに、QC グループと製造グループは、時間をより効率的に使うようになりました。気が遠くなるほどプロセスが遅れることもなくなりました。その代わりに、従業員はリアルタイムで分析結果を記録し、バリデーションパッケージと品目切り替え記録を早々と切り上げることができるようになり、信頼性も高くなりました(図 3)。

企業の戦略的計画には、生産プロセスを FDA のプロセス分析技術 (PAT) イニシアティブ¹へ移行させることも含まれていました。PAT は最終製品に向けた製造品質のフレームワークです。医薬品業界におけるプロセス変更は管理および文書化が難しいのですが、この企業は変更こそ優れた対処法である—もっとも新しく、革新的であると認識していました。FDA も認めています。PAT イニシアティブは、医薬品業界がアットライン TOC 等の新しいテクノロジーを開発し、世に送り出すことを推奨しているのです。

コストや時間をかけてアットライン分析法へ移行するのではなく、この企業は洗浄確認プロトコルの変更について、有効かつ容易にバリデーションを行いました。アットライン TOC 分析法が PAT のフレームワークを実行するためのコストのかからない方法であることを効果的に証明したのです。

Reference

¹ Federal Drug Administration, "Guidance for Industry PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance." 2004. <http://www.fda.gov/cdet/guidance/6419fnl.pdf> (米国食品医薬品局/PAT ガイダンス—革新的な医薬品の開発・製造・品質保証のフレームワーク,2004 年)

© 2010 GEヘルスケア・ジャパン株式会社 本書の全部または一部を無断で複製することは、著作権法上の例外を除き、禁じられています。本書に掲載されている製品の名称、仕様などは改良のため予告なく変更される場合があります。掲載されている社名や製品名は、各社の商標または登録商標です。

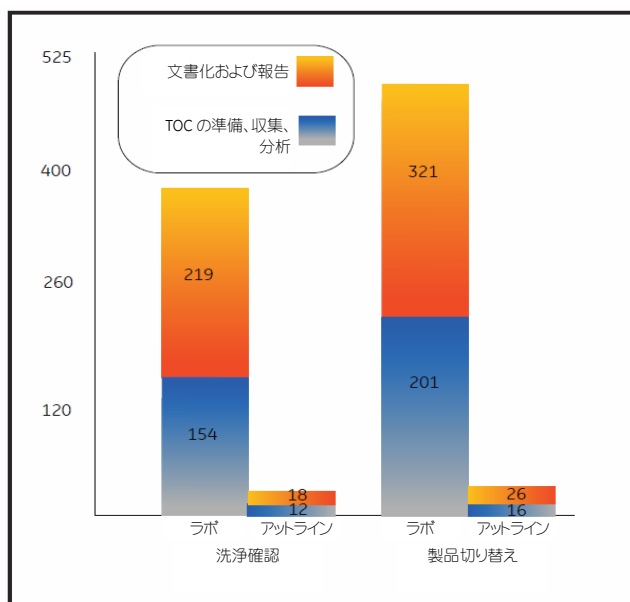


図 2. アットライン TOC によってコストが 92%減少します

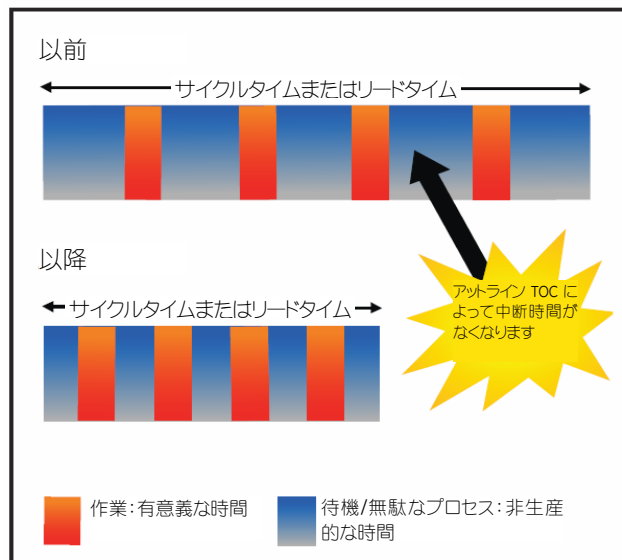


図 3. アットライン TOC はサイクルタイムを短縮します