



TOC 測定品質管理

分析機器の製造会社として、顧客から、TOC 分析計の品質管理およびバリデーションの問題についてアドバイスを求められることがよくあります。本稿では、校正、検証、システム適合性、および研究室管理例に関連するさまざまな関心領域についての識見を提示します。その内容は、低水準の TOC 測定に関する経験に基づくものであると同時に、業界標準の参考文献である Greenberg らの *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater, 18th ED* および Taylor の *Quality Assurance of Chemical Measurements* に依拠したものです。

校正の基本

Sievers* 900 Series TOC 分析計の校正および検証は選択肢が広いので、アプリケーションに適切な実施法を選ぶ際に混乱する顧客もいます。以下に簡単なヒントを挙げてみましょう。

1. **1 点校正の場合、必ず水試料中の TOC の範囲を上回る校正標準を選択する。** 校正標準の最高値が必ず水試料中の TOC 濃度を上回るようにします。このようにすれば、試料はその機器の実証済みの直線範囲内に収まります。さまざまな不明点を抱える顧客の場合は、1 mg C/L ~ 50 mg C/L に設定した 5 点校正で Sievers 900 を校正してもかまいません。
2. **1 種類以上の標準物質を用いて、直線範囲内で定期的に校正を検証する。** 医薬品の安全性試験の実施に関する基準 (GLP) は、目標範囲での検証を推奨しています。詳細については、本アプリケーション・ノートに従ってください。
3. **研究室用管理の標準物質とは独立して調製した校正標準液を使用する。** 独立した検証とは、機器にある重大なバイアスを見出すための重要なクロスチェックのことです。例えば、多くの顧客は KHP 標準液を用いて校正し、別のショ糖標準液を用いて性能を検証します。GE Analytical Instruments は、校正、検証、および研究室管理用の広範な標準液を提供し、このようなニーズにこたえます。

校正の真度と校正ドリフト

校正は、すべての測定システムに必須のステップです。校正の目的は、測定プロセスで生じるバイアスを最小限にすることです。GLP は、校正プロセス時にバイアスが生じなかったことを確認する検証ステップを求めています。校正検証には 1) 校正手順の真度を測定する、2) 校正ドリフトを示すという明確な 2 つの役割があります。

有効な校正を行った直後に真度を検証し、校正曲線の真度を簡単に測定します。真度の検証に使用する標準液は、校正に使用する標準液とは別途調製するか、あるいは異なる化合物を用いて調製します。このように検証用標準液は、校正から完全に独立した対照標準として機能します。一方、やや時間が経過してから検証した場合 (例、校正から 6 カ月後)、その主な目的は校正ドリフトを示すことです。校正ドリフトの評価に使用する標準液は、校正時に使用した標準液と同一濃度とします。

Sievers 900 Series を使用する顧客は、上記の例のいずれかまたは両方に適合する検証プロトコルに従うことができます。Sievers 900 Series の TOC 校正用標準液は、米国商務省標準技術局 (NIST) にトレーサブルな KHP (1 ~ 50 mg C/L の範囲) を用いて調製します。これに対応する検証用標準液は、NIST ショ糖 (0.5 ~ 50 mg C/L の範囲) を用いて調製します。純水 (PW) または注射用水 (WFI) を分析する顧客の多くは 1 mg C/L で校正し、0.5 mg C/L で真度を検証します。このようにして顧客は目標範囲以上を校正し、目標時点で真度を検証することができます。校正ドリフトの指標が関心対象である場合、この例では 1 mg C/L での検証を推奨します。

システム適合性試験は何回必要か

有効な分析データを生成するには、かなり高品質な機器が必要です。実際には、以下の 4 要素からなる適切にコントロールされた測定システムが必要です。

- 十分訓練を受けた適格なスタッフ
- 標準業務手順書 (SOP) の遵守
- バリデーション済みで良好に整備された機器
- トレーサブルな標準物質

現行の USP Chapter <643>および EP 法<2.2.44>による TOC 規定は、各 TOC 分析計を製造会社の推奨事項に基づいて校正し、なおかつ各分析計の適合性を定期的に証明することを求めています。残念ながら、USP および EP の規格では、システム適合性試験 (SST) を何回実施すべきかについて説明されていません。その答えには、2 つの基本的かつ相反する問題点があります。

- ・ システムが許容値外となるリスク
- ・ システムが許容値内であることを実証するためのコスト

この 2 つの問題点の元となる要因はいくつかあり、設備にかかわる問題として、判断する必要があります。

1. SST 失敗でどのようなリスクがあるか
失敗により設備にどのような影響があるか
2. 測定を行うスタッフにはどの程度の経験が必要か
作業者は、SST の試験間隔を延ばせるだけの十分なスキルを有し、訓練を受けているか
3. 測定システムは一貫して試験に合格しているか
測定システムは長期にわたって安定し、信頼できるか
4. 従うべき業界トレンドまたは社内規定はあるか
監査担当者は通常とは異なるスケジュールを認めるか
5. SST の実施にどれだけのコストがかかるか

システム適合性試験の実施方法

TOC 分析計の適合性は、ブランク (Rw)、シヨ糖 0.5 mg C/L (Rs)、および 1,4-ベンゾキノン 0.5 mg C/L (Rss) の 3 種類の溶液を試験することにより確認します。反応効率 (RE) は、次のように計算します。

$$RE = 100 [(Rss - R_w) / (R_s - R_w)]$$

85% < RE < 115% の場合、その分析計は適合していると判断されます。

TOC 分析計を初めて導入したときは頻繁に SST を実施し、測定システム全体 (スタッフ、プロセス、機器、標準液等) の性能を記録することが推奨されています。多くの顧客は、半年以上にわたって毎日または毎週 SST を実施します。多くの場合、管理図を用いて、実際のデータに基づいて平均性能、警告限界、および管理限界を設定します。初回評価後の任意の時点で、管理者は収集したデータを評価し、進行中の SST に適した実施頻度を選択します。そうすることで、頻繁な SST 実施にかかるコストと許容値外となるリスクのバランスがうまくとれた決定を下すことができます。

研究室管理用標準物質の重要性

製薬会社および都市飲料水等、特に厳しく規制されている業界では、研究室管理用標準物質 (LCS) は、測定システムが管理されていることを裏付ける一般的な方法です。LCS は、試料の全ロットを用いて分析するのが一般的です。管理用標準物質は、実際の試料と同じ濃度範囲に、あるいは特定の目標濃度 (例、WFI 試験の場合、0.5 mg C/L) にします。

測定システムをもっとも頑健な方法で確認するなら、NIST にトレーサブルな証明済みの標準液を外部納入業者から入手するのがよいでしょう。社内で調製した標準液をルーチンの品質管理に使用する場合、外部から供給された証明済みの標準物質を定期的に使用して検証することを推奨します。例えば、毎日のチェック用標準液として自社で溶液を調製する顧客もありますが、毎週のシステム適合性試験には Sievers による証明済みの標準物質を使用します。予算が限られる場合、このような 2 段階式の方法で上手にバランスをとることができます。

© 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。

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

ライフサイエンス統括本部

〒169-0073

東京都新宿区百人町 3-25-1 サンケンビルディング

お問合せ：バイオダイレクトライン

TEL : 03-5331-9336 FAX : 03-5331-9370

e-mail : Tech-JP@ge.com



ISO 9001:2000認証取得