



PAT への応用：洗浄バリデーションおよび 品目切り替えのためのアットライン TOC 分析

Sievers 900 ポータブル型 TOC 分析計の汎用性は、洗浄バリデーションおよび品目切り替えにおいて最高の効率向上をもたらします

2004 年に「PAT に関する業界向けガイダンス—革新的医薬品の開発・製造・品質保証に関するフレームワーク」が導入されて以来、望ましい品質状態を達成するための数々のツールが製薬業界で利用可能となっています。上記のガイダンス文書では、医薬品の開発・製造・品質保証における新機軸の導入および高効率化を支援することを目的として、科学的でリスクに基づくフレームワークを提供しています。このフレームワークは業界および当局が新機軸の導入や、リスクに基づく判断を行うことを推進するため、プロセスを理解することに基礎を置いています。

こうした新機軸の 1 つとして、プロセスからのデータを「アットライン」で取得することが挙げられます。例えば、プロセスストリームの近くで採取したサンプルの全有機炭素 (TOC) 測定です。本アプリケーションノートでは、アットラインにおける TOC 分析の適用可能性および能力を、洗浄バリデーションでの定期的なスワブサンプリングの場合、および同様の操作を品目切り替えに応用した場合について、Sievers 900 ポータブル型 TOC 分析計を用いて実証します。また、Sievers 900 ポータブル機の汎用性を示すとともに、効率を向上させたり、洗浄プロセスおよび品目切り替えプロセスにおいて重大な変化が起きていないことを確実にするために TOC 測定をどのように利用したかという例を示します。さらに、本アプリケーションノートでは、TOC 分析をアットラインによるプロセス分析技術 (PAT) に応用した例も示します。

バリデーション文書におけるポータブル型 TOC 分析計の導入

2006 年、ある主要製薬会社 (機密保持のため、Q 社とします) において、アットライン TOC 分析を洗浄バリデーションで実施する試みがなされました。バリデーションの基本計画の概要が定まり、ワーストケースを想定し、判定基準の正当性を確認したところで、洗浄バリデーションに TOC 分析を使用することの妥当性を確認するバリデーションプロトコルおよび

レポートを、Sievers の洗浄バリデーションサポートパッケージのプロトコルテンプレートおよびレポートを利用して作成しました。バリデーション文書および分析結果から、TOC 法 (Sievers の UV/過硫酸塩酸化法、膜式導電率検出法) が、分析法のバリデーションおよびプロセスに適合性があり、対象化合物を回収できることが示されました。また、TOC 分析装置は特にポータブル型の分析計に分類されるものであり、製造施設内のさまざまな場所で使用されました。Sievers 証明書付きシステム適合性試験用試薬を使用して、システム適合性試験をサンプリングの前後に実施しました。

定期的モニタリング (洗浄バリデーション) および品目切り替えにおける TOC 分析の利用

プロトコルレポートでは、直接法 (スワブ法) によるサンプリングを、定期的に、および品目切り替えの実施時に行いました。判定基準の妥当性確認を行い、両方のサンプリング法 (スワブ法と間接法 (リンス法)) について、判定基準を 1.25 ppm C と決めました。頑健 (robust) バリデーション試験において良好な結果が得られましたが、ワーストケースを検討するための部位を選定し、スワブ法によるサンプリングと TOC 分析により定期的にモニターしました。次ページの図 1 に、GE ヘルスケアのラージスケール Chromaflo クロマトグラフィーカラムにおける、4 か所の「ワーストケース」が想定される洗浄困難な部位を示します。

プロトコルでは、スワブ法によるサンプリングの後に注射用水 (WFI) でのリンスを行うことで、システムが清浄であること、およびスワブ拭き取り操作がシステムや器具を汚染しないことを保証する必要性が示されました。スワブ法によるサンプル採取の後、WFI リンス液を分析するため、Sievers 900 ポータブル型 TOC 分析計を CIP スキッドの位置に移動しました。この最終のリンスサイクル中に TOC リンスサンプルを採取した結果、システムにはサンプリング資材の痕跡 (汚染) が残されていないことが再度示されました。

PAT—アットライン TOC 分析:どのように実現されたか

システム適合性試験と、スワブ法およびリンス法のサンプルを実験室で調製しました。システム適合性試験に合格した後、LIMS(実験室情報管理システム)番号を TOC サンプルに割り当てました。サンプルにはスワブ拭き取りを行った部位を示すラベルを貼付し、実験ノートまたは器具使用記録に適宜記録しました。サンプリング資材および TOC 分析計を製造フロアに持ち出し、カラムの CIP 洗浄後にアットラインでサンプリングを行いました。スワブサンプルを採取して部品を再接続した後、900 型ポータブル機に内蔵のオンラインサンプラー(iOS)を使用して TOC 分析を開始しました。分析結果は、実験ノートおよび適切な品目切り替え文書に記録しました。スワブ法による TOC 分析の完了後、WFI によるリンスを開始し、関連した手順に示されている方法で、リンスサンプルを適時に回収しました。リンスサンプルを回収し、Sievers 900 ポータブル型 TOC 分析計によりアットラインで分析することで、スワブや環境に由来する微量成分が器具を汚染していないことが証明されました。表 1 に、作成された詳細な文書の例を示します。

品質に基づくプロセスの効率化

ここに示したのは、PAT 用途に革新的装置を利用した数多くの例の 1 つです。通常、品目切り替えや定期的モニタリングのサンプルは、Sievers 900 ポータブル型 TOC 分析計を使用することで数分～数時間以内に分析を完了できるため、単一製品の施設でも、複数製品の施設でも、効率が向上します。シンプルな方法のおかげで、品目切り替えに関わる経費を節約できる可能性がある一方、分析検査室が実施する日常的な水サンプリングや、その他の洗浄バリデーションのための TOC サンプリングには影響がありません。品質部門および製造部門は、結果をリアルタイムで文書化でき、また、器具が清浄であって次の製品を製造する準備ができていることに強い確信をもって、バリデーションおよび品目切り替え記録に最終の署名をすることができるよう。

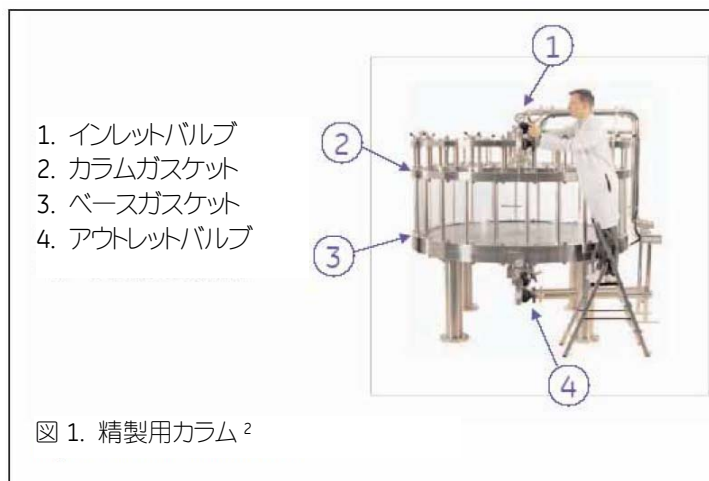


図 1. 精製用カラム²

表 1. 文書化の例³

分析計	標準物質	ロット番号&有効期限	レスポンス効率 (85~115%)	合否*
Sievers 900P #12313	Sievers 基準物質セット	Rw: Lot 05516 2006/06/21 Rs: Lot 05516 2006/06/21 Rss: Lot 05516 2006/06/21	99%	合格
スワブ拭き取り位置	LIMS 番号	スワブ番号	TOC 分析結果 (TOC<1.25 ppm C)	合否*
インレットバルブ	120231	1	126 ppb	合格
カラムバスケット	120232	2	222 ppb	合格
ベースバスケット	120233	3	245 ppb	合格
アウトレットバルブ	120234	4	134 ppb	合格
洗浄回路	LIMS 番号	水質グレード	TOC 分析結果 (TOC<1.25 ppm C)	合否*
カラム 1_A	120235	WFI 最終リンス	42.3 ppb	合格
分析計	標準物質	ロット番号&有効期限	レスポンス効率 (85~115%)	合否*
Sievers 900P #12313	Sievers 基準物質セット	Rw: Lot 05517 2006/09/21 Rs: Lot 05517 2006/09/21 Rss: Lot 05517 2006/09/21	98%	合格

*規格逸脱または TOC 分析エラーが発生した場合は、製品切り替えまたは定期的モニタリングの手順により、インシデントレポートを作成すること、および LIMS 番号を実験ノートと器具使用記録に記録することが求められています。

References

- "Guidance for Industry PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance," 2004. <http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm>.
- Large-scale Chromatography column reproduced with kind permission of GE Healthcare Bio-Sciences AB.
- Documentation tables like this can be found in the Sievers Cleaning Validation Support Package. For more information please visit www.geinstruments.com.

© 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

