



Sievers TOC 分析法のバリデーションに特異性・頑健性試験を追加する

概要

規制下にある医薬業界において、装置のバリデーションは品質プログラムを成功させる上で重要な側面を常に担ってきました。この品質目標を維持するため、GE Analytical Instruments は全有機炭素 (TOC) 分析に使用できるもっとも包括的なバリデーションパッケージを提供してきました。ユーザーは、このパッケージを用いて水リソースの簡易検査から洗浄バリデーションまで、さまざまなアプリケーションにおいて Sievers* 900 および Sievers 500 RL 分析計のバリデーションを実施することができます。現行の業界指針に準拠するように、多くの顧客が特異性・頑健性試験を実施していたため、われわれは最新のバリデーションサポートパッケージ (VSP) を提供したいと考えました。このアプリケーションには、VSP の具体的な変更事項および現行の試験法のバリデーションの慣行との整合性についての詳細が記載されています。

現行の試験法のバリデーションの慣行との整合性

製薬用水中の不純物について、TOC を用いて試験を行う場合、cGMP により「試験法の真度、感度、特異性、および再現性を確立し、記録する……」ことが定められています。意図は明確ですが、これらの規制では試験法を包括的に検証するのに必要な特定の試験について具体的には説明されていません。さいわい、日・米・EU 三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) や米国薬局方 (USP) 等、国際的に認知されている機関が、分析法のバリデーションに関するガイドラインを発行することでこのギャップを埋めようとしてきました。これはリアルタイムリリース (RTR) やアットライン/オンライン洗浄確認のように、オンライン技術を用いるアプリケーションの進歩には特に重要です。このようなアプリケーションには代替の分析法として TOC 分析が必要なため、バリデーションの対象になるのです。²

Sievers VSP の最近のアップデートは、こうした現行の規制方針に準拠していることを意味しています。これにより、cGMP 環境および研究環境のもと、さまざまなアプリケーションで Sievers ブランドの TOC 分析計および分析法のバリデーションを行えるようになります。

**cGMP によって、
「試験法の真度、
感度、特異性、および
再現性を確立し、
記録する……」ことが
定められています。**

-21CFR 211.165 (e)

表 1 は、分析法のバリデーションの際に試験対象となるバリデーション特性を強調しています。これらの要素のほとんどが VSP に含まれていることに留意してください。しかし、21 世紀の cGMP に取り残されないように、2 種類の試験をこのバリデーションパッケージに追加しました。

表 1. 分析法の確認と ICHQ2(R1)³ および USP <1225>⁴ に基づくバリデーション特性

ICHQ2(R1)の 分析特性	Sievers 500 RL および 900 バリデーションのプロトコル名	Sievers VSP
レンジ システム適合性 試験	1 点較正または多点較正 システム適合性 (反応効率) の検 証	OQ (運転性能 適格性評価)
真度 精度	真度および精度の検証	PQ (稼働性能 適格性評価)
直線性	直線性の検証	PQ (稼働性能 適格性評価)
検出限界 定量限界	検出限界および定量限界プロトコ ル	PQ (稼働性能 適格性評価)
特異性 頑健性	試験法の特異性の検証 試験法の頑健性の検証	新 PQ

試験法の特異性および頑健性の検証

特異性および頑健性の検証プロトコルは、Sievers 900 および 500 RL の VSP に新たに加えられたものです。ICH および USP はこれらの分析特性を次のように定義しています。

- 特異性とは「存在が予想される成分の存在下で、分析対象物を正確に評価する能力」³
- 頑健性とは「試験法のパラメータの故意による小さな変動に対して分析法が影響を受けずにいられる能力を表す指標」³

試験法の特異性の検証プロトコルは、化学的構造および特異的な分子組成物を問わず、分析計がさまざまな有機炭素化合物を正確に測定する能力を調べるものです。この課題を実行するため、新たな基準セットを作製し、Sievers 900 と Sievers 500 RL 分析計の両試験を裏付けました。この基準セットに含まれる化学物質は、この試験法の酸化能を求め、結果生じる炭素とその他の阻害成分を正確に見分けるべく、特異的に選別したものです。表 2 に、基準セットの構成成分と化合物の選択の根拠を示します。

試験法の頑健性の検証は、サンプルマトリックスを故意に変化させるときに測定値が影響されにくい能力を調べるものです。これを実行するための各モデルの基準セットは、試薬水ブランク(Rw)、USP ショ糖 (Rs) 溶液 500 ppb C、および USP 1,4-ベンゾキノ (Rss) 溶液 500 ppb C からなります。これらのセットでは、他のバリデーション基準に対し pH を故意に変化させます。このようなプロトコルにより、サンプルの pH を故意に変化させても、本法を用いてさまざまな有機化合物を同程度回収できるようになります。

表 2. 特異性の基準成分

基準	試験の根拠
試薬水ブランク	基準となる結果のブランク補正に必要
メタノール 500 ppb C	考えられる最終的な水汚染物質であるアルコールファミリーの代表的なメンバー。紫外線透過による酸化が困難
ニコチンアミド(ビタミン B3) 500 ppb C	酸化が困難。有機窒素化合物。さまざまな TOC 分析法で干渉物質となりうる ⁵
フタル酸水素カリウム 500 ppb C	従来の TOC 較正基準。薬局方の TOC 用試薬 ⁶

21 世紀の TOC

製薬業界の規制環境は、従来のアプローチからリスク軽減および持続的な品質保証の方向へ変化しているため、GE Analytical Instruments は必要とされる支援を提供すべく存在し続けます。装置のバリデーションを通じて、簡易検査に TOC を使用するかどうか、洗浄の検証等、他の選択肢を探るかどうか、有効な試験法開発の試金石となります。分析法の国際的に認知された基準と足並みをそろえることによって、Sievers バリデーションサポートパッケージは、必要な文書化を作成してこれらの基準を確実に遵守しつつ、提供しつつ、最高水準の品質を備える分析法を提供します。

References

- 1 US Food and Drug Administration, *Code of Federal Regulations 21 CFR 211.165(e)*.
- 2 U.S. Food and Drug Administration, *Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance*, 2004.
- 3 ICH Harmonized Tripartite Guideline, *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*, November 2005.
- 4 United States Pharmacopeia, <1225> *Validation of Compendial Procedures*.
- 5 Kauffman, Jon S., *Validating On-line TOC Analyzers for Real-Time Release, Pharmaceutical Manufacturing*, Nov/Dec 2006.
- 6 Chapter <2.59> *Test for Total Organic Carbon, Japanese Pharmacopeia 15*, English, General Tests, page 65-66, Japan Pharmaceuticals & Medical Devices Agency.

© 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写複製することは、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 サンケンビルチング

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