



VVQ とは—

バリデーション (Validation)、検証 (Verification)、適格性評価 (Qualification) が TOC 分析計に及ぼす影響

Jon Yourkin および Liz Cundall

洗浄バリデーションの根本的な問題は、「洗浄するとはどういうことか」というものです。全有機炭素 (TOC) の機器および分析法の場合、バリデーション、検証、または適格性評価を実施するかどうかの問題となります。これは必ずしもどのモードを使用すべきか、ということではなく、「その測定法または機器は目的に『適して』いるのか」という問題をはらんでいます。現在、製薬業界では、TOC 法は公定書 (USP <643>) 記載の分析法として使用されています。

米国食品医薬品局 (FDA) は、継続的に新しいガイダンスを発行し、規制団体および規制機関を通じてこれを更新しています。米国薬局方 (USP) は、General Chapter <1058> Analytical Instrument Qualification、<1225> Validation of Compendial Methods、<1226> Verification of Compendial Methods を継続的に更新しています。これは、医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) ガイドラインの実施ならびに ASTM (米国材料試験協会) および国際標準化機構 (ISO) などのコンセンサス標準化機構の動向を反映するためです。このような新しい情報のどれもが、厳しく規制されている製薬業界をさらに混乱させる可能性があります。本稿は混乱を助長するのではなく、TOC の機器および分析法にどのモード (バリデーション、検証、または適格性評価) を使用すべきか示すことを意図しています。

バリデーション、検証、適格性評価とは

簡単にいうと、プロセスは「バリデーション」され、機器は「適格性評価」されます。検証とは比較的新しい用語で、実際の使用条件下における公定書記載の手順の適合性に適用されます。¹ しかし、ISO は、バリデーションのことを、公定書記載の試験法の特定の使用目的またはアプリケーションの要件が満たされているという客観的な証拠提示による確認と考えています。² 検証は、規定の要件 (洗浄バリデーションまたは方法の開発等) が満たされているという客観的な証拠提示による確認のことです。³ つまり、公定書記載の試験法

を使用している場合は、検証を行います。公定書に記載されていない分析法または別の分析法を用いる場合は、バリデーションを行います。一方、適格性評価は、機器、明確には製造設備および水システムに特有のモードです。分析機器適格性評価 (AIQ) により、その機器が使用目的にかなうように機能し、適切に維持・校正されていることを示す証拠文書が得られます。⁴

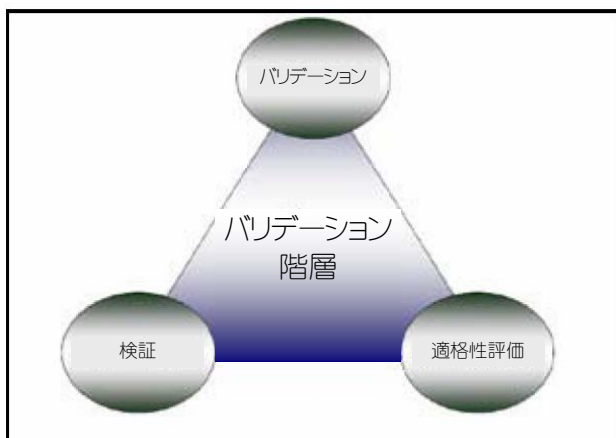
分かりにくいように思われるかもしれませんが、1 つの重要要素 (分析法または機器の使用目的) とバリデーション、検証、および適格性評価に関連するさまざまな階層構造を見てみましょう。

バリデーションの特徴

検証法、適格性評価法、ソフトウェア、製造プロセス、洗浄法またはサンプリング法、およびシステム適合性⁵ のすべてが「バリデーション」階層を構成します。多くの製薬会社は適格性評価、検証、およびバリデーションという用語を区別なく使用していますが、検証と適格性評価の 2 つは実際にはバリデーションの一部です。どの機器についても適格性評価を行う必要があり、どのプロセスにも検証は必要ですが、すべてのプロセスにバリデーションが必要というわけではありません。あるプロセスのバリデーションを行う場合、システム、ソフトウェア、および分析法はすべてバリデーションの必要があり、次にシステム適合性試験を定期的実施して、プロセスを常に点検するようにします。

2007 年初めに USP は、Chapter <1225>⁶ に掲載されている分析法のバリデーション・ガイドラインを改訂しようとした。改訂により ICH Q2 (R1) として知られる ICH 分析法ガイドラインに引き続き調和させることを主な目的としていました。USP <1225> および ICH Q2 (R1) は、真度、精度、直線性、特異性、定量限界および検出限界、分析範囲、頑健性など特定のパラメータのバリデーションを推奨しています。しかし、

ICH Q2 (R1)では、分析法のバリデーション時に評価すべき主要パラメータとしてシステム適合性が記載されていることに留意することが重要です。ガイドラインには、システム適合性試験とは、装置、電子工学的技術を用いる系、分析操作および分析試料がそれらだけで評価できる完結したシステムを構成しているという考え方に基づいていると記載されています。また、分析法において確立すべきであるシステム適合性のパラメータは、バリデートしようとする手順と手法のタイプに依存しているとも記載されています。⁷



洗浄バリデーションや検証といったアプリケーションに TOC 法を用いるには、分析法と同様に TOC 法を扱い、バリデーションを行う必要があります。しかし、実際のところ TOC 法も薬局方メソッドであり、薬局方メソッドに別のメソッド・バリデーションは必要ないと考える人もいます。USP Chapter <643>は「バリデーション済みの」分析法と認識されているため、別のメソッド・バリデーションは不要だと主張する人もいます。もちろん、これは TOC 法が USP メソッドであり、公定書収載の試験法にも分析法にも使用できる場合です。しかし、TOC 法が USP メソッドであるという事実は、TOC が純水 (PW) および注射用水 (WFI) 中の TOC を測定するのに「適する」方法である(これが分析法の使用目的である場合)ことを示しているだけです。TOC 法が洗浄バリデーションのプロトコルまたは試験用の水中またはスワブにある有機的な原薬 (API) のバリデーション済みの測定法であることを示しているわけではありません。したがって、TOC 法を洗浄バリデーション用試料に使用する場合、ICH Q2 (R1)に従ってバリデーションを実施するのがよいでしょう。

検証の特徴

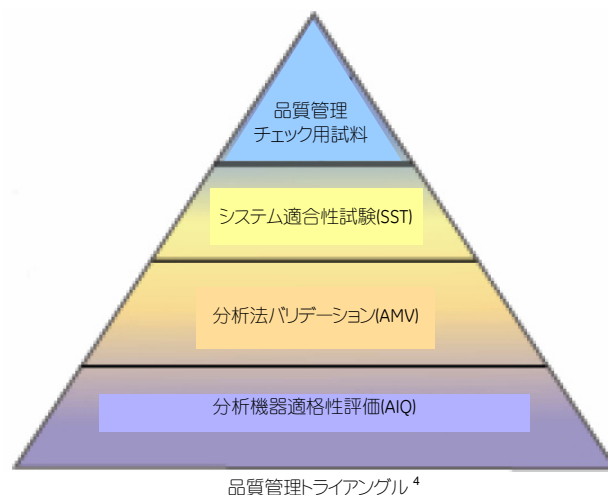
一般に、USP メソッドはバリデーションが行われると考えられていますが、これまで何がバリデーションを意味していたのかが不明で、それが医薬品研究室のスタッフを悩ませていました。USP Chapter <1225>には、完全なバリデーション・プロトコルがない場合に手順を検証する方法についての指針は記

載されていません。この新しい Chapter には、完全なバリデーション試験やプロトコルを終了するのではなく、一部のバリデーション特性を検証することによって、公定書収載の手順または方法が特定の原体、賦形剤、洗浄剤、または削形に影響を及ぼすことを確認する必要があると要約されています。Chapter <1226>は Chapter <1225>をさらに発展させたものとされており、両方ともほぼ同じ用語を使用しています。

<1226>の意図は、初めて使用される公定書収載の手順が「実際の使用条件下」で、つまり研究室または運営スタッフ、設備、および成分を用いて、合格基準の結果が出ることを検証する方法について指針を示すことです。公定書収載の試験法の検証は、全バリデーション・プロセスを繰り返すのではなく、真度、精度、および検出限界等 [上記および Chapter <1225>または ICH Q2 (R1)に記載のとおり]、選択した分析性能パラメータを評価し、適切な関連データを生成することから成り立っています。検証プロセスは、公定書収載の試験法、研究室スタッフ、承認済みの手順またはプロトコル、データ比較、合格基準の評価、最終的な要約または証明書、および必要であれば是正措置の 6 つの要素から構成されています。

分析プロセスのバリデーションの特徴

USP <1058>に記載されているとおり、信頼性の高い一貫したデータの生成に關与する重要な要素は 4 つあります。分析プロセスのバリデーションを行うには、この 4 つの要素に対応する必要があります。次の図は、これらの要素を階層化された業務として品質管理トライアングル内に示し、また信頼性の高い一貫したデータを分析機器から得るための土台として分析機器適格性評価 (AIQ) を示しています。品質データの生成に必要なその他の要素は、分析法バリデーション (AMV)、システム適合性試験 (SST)、および品質管理チェック用試料 (QCCS) です。⁴



AIQ

USP <1058>に記載されているとおり、AIQ は機器が使用目的に適するように機能し、適切に維持・校正されていることの証拠文書です。適格性評価は通常、設計時適格性評価 (DQ)、設備据付時適格性評価 (IQ)、運転時適格性評価 (OQ)、および稼働性能適格性評価 (PQ) の 4 段階に分類されます。USP <1058>には各適格性評価ステップの詳細な説明および特性が記載されています。

AMV

上記のとおり、AMV は分析法または手順が使用目的に適しているという証拠およびデータを含む文書です。適格な分析機器を用いたバリデーション済みの手順を使用することで、合格水準の品質の試験データが生成されます。⁴

SST

システム適合性試験および試料分析を行い、試験時点の機器の稼働性能が「合格」するようにします。公定書に記載されるために TOC 法が使用される場合 (Chapter <643>)、システム適合性の合格基準は、反応効率 85%~115%となっています。

また、TOC 法が洗浄バリデーション/検証プロトコルの分析法として使用される場合、USP システム適合性試験は実際の使用条件下における機器の稼働性能を確認するには不十分だと考えられます。システム適合性試験では、洗浄バリデーションの合格基準値またはその近似値について試験する場合もあれば、しない場合もあるからです。USP システム適合性手順の使用目的が主に PW および WFI 中の TOC を測定する機器の適合性をチェックすることであって、必ずしも洗浄バリデーションではない場合は、合格基準値またはその近似値、あるいは洗浄バリデーション・プロトコル用に設定された残留基準 (例、10 ppm C または 1 ppm C) を用いて検証するとよいでしょう。

QCCS

標準化された機器の分析は、ほとんどの場合、一定の合格基準値またはその近似値にて、チェック用標準として標準物質を用いて行われます。ある管理状態が持続していることを示すのに必要なシステム適合性および/または品質管理チェック用試料の範囲は、分析の複雑性や難易度 (例、洗浄バリデーション用試料) によって異なると考えられました。分析法の分析や洗浄バリデーションに使用される TOC 分析計の場合、分析開始時に 1 種類のチェック用標準を用いて、また試験終了時に 1 種類のチェック用標準を用いて試験が行われることはめざしくありません。このような「ブラケットイン

グ(一括)」法は満足度の高い検証法ですが、品質/リスクおよび「実用性」の両見地から考える必要があります。

USP <1058>は、複雑性および適格性評価の目標レベルに基づいて機器も 3 つのカテゴリー (A、B、C) に分類しています。ユーザーの要件に A 群の機器が合致しているかは、目視により確認されます。独立した適格性評価プロセスは必要ありません。A 群の機器の例はスパチュラ、オープン、電磁攪拌機、顕微鏡、およびボルテックス・ミキサーなどです。ユーザーの要件に B 群の機器が合致しているかは、当該機器の SOP (標準業務手順書) により確認され、通常は速やかに故障を識別することができます。このカテゴリーに属す機器の例は pH 測定器、天秤、温度計、冷蔵室-冷凍室、および真空オープンなどです。C 群の機器は、方法にきわめて特異的な複雑な機器と定義されており、合致するかはアプリケーションにより決まります。この群では、完全な適格性評価を機器に適用する必要があります。機器の例は高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) およびガスクロマトグラフィー (GC) 装置、分光計、質量分析計、ならびに電子顕微鏡などです。また、TOC 分析計は、アプリケーションにおける使用目的に応じて B 群または C 群に属すと考えられます。

USP <1058>、<1225>、および<1226>に関する混乱状態を解消する

効果的なバリデーションは、その分析法の目的を適切に表明することから始まります。バリデーションおよび検証の場合、TOC 法の根本にある目的—TOC 法を USP グレードの水のモニタリングおよび承認または洗浄プロセスの承認に使用するかどうか—を忘れてはなりません。

測定法が薬局方収載のものであり、薬局方収載の物質が要件を満たすことを証明する (便覧用) ために使用される場合、その分析法はバリデーション済みとみなされ、USP Chapter <643>に関して TOC が使用されるのと同様に、本分析法によりこの試験物質が使用に適していることを検証することが必要になります。分析法は薬局方収載であるが、便覧の要件を満たすために使用するのではない場合、承認・受諾された ICH ガイドラインに従って、薬局方に収載されていない特定の目的 (例、洗浄バリデーションに使用される分析法) については、バリデーションを行う必要があるかもしれません。最後に、薬局方に収載されていない方法が便覧の要件を満たすことを意図していない場合 (USP <643>)、特定の目的に従ってバリデーションを受けなければなりません。これを薬局方収載の試験法や HPLC など特定の分析法 <621>と比較する必要はありません。

結論

TOC 分析計に必要な適格性評価の範囲は、この機器が属する USP <1058> のカテゴリーによります。このようなカテゴリー化は、本機器の使用目的に基づいています。TOC 分析計は、一般に B 群または C 群に分類されます。TOC 分析計が単なるモニタリング装置であり、情報にデータを加えるだけの場合は、たいてい B 群に分類されます。TOC 分析計によりプロセスのバリデーションまたは物質リリース (WFI 水リリース等) で使用されるデータが得られる場合は C 群に分類されます。

実施すべき特定の TOC プロセスの検証とは、検証手順においてその機器が試験対象の TOC 値またはその近似値を正

確に検知する能力および実際の使用条件下でこの値を検知する能力について試験を行うことです。例えば、特定の手順で 500 ppb の値を検知する必要がある場合、この手順の検証には約 500 ppb の試験標準物質が含まれます。「実際の使用条件下」で機器を試験することは、機器を研究室に設置し、スタッフや最終的にはその機器の「条件」となる手順を使用することです。

両極端なプロセスについて試験する場合も、TOC プロセスのバリデーションには、機器の適格性評価およびプロセスの検証のほか、機器および手順によって高真度・高精度の頑健かつ繰り返し可能なデータが生成されるという証拠文書をも含めたすべての条件が必要とされます。

参考文献

- 1 USP PF 32 General Chapter <1226> Verification of Compendial Methods
- 2 ISO 9000:2000 clause 3.8.5
- 3 ISO 9000:2000 clause 3.8.4
- 4 USP PF 32 General Chapter <1058> Analytical Instrument Qualification
- 5 M. E. Swartz and I. S. Krull, Analytical Method Development and Validation (Marcel Dekker, New York, 1997)
- 6 Pharmacopeial Forum 31 (2), 549 (Mar./Apr. 2005)
- 7 ICH Q2 (R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology

© 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