

# TOC / IC / 導電率のリアルタイムデータを用いた オンライン洗浄バリデーション

## Application Note

### 概要

洗浄バリデーションは、cGMPにおいて医薬品の純度/品質/効力と患者の安全を保証するための重要な要素です。洗浄プロセスのバリデーションは、長年にわたる規制要件であり、多くの製造施設ではTOCと導電率による手動サンプリングとスワブテストを行っています。

従来の洗浄バリデーションの方法は、時間がかかり、ヒューマンエラーのリスクがあり、多くの費用がかかります。そこで、効率的な監視方法として、オンライン洗浄バリデーションの採用例が増えています。TOCと導電率を同時測定できるTOC計 Sievers M9型を使ったオンライン洗浄バリデーションの概要を紹介します。

### チャレンジ

従来の手動サンプリングとラボ分析では、品質と作業効率が大幅に低下します。

- 容器の準備/ラベル付け/サンプリング/サンプル輸送/分析操作/データ入力&レビューには多くの時間がかかります。また、適切な回収率を得るために、スワブ操作方法の開発と操作教育が必要です。
- サンプルの完全性は、サンプリングと分析手順の影響を受けます。汚染リスクとサンプルの保管安定性は、すべての操作において評価する必要があります。
- データリリースの遅延は、設備の稼働停止時間を延長する原因となります。
- 洗浄サイクルを包括的に理解することは難しく、ある時点での状態しか分かりません。

### プロセス分析技術 (PAT)

2004年にFDAはプロセス分析技術 (PAT) <sup>1</sup> に関するガイダンスを公開しました。ガイダンスでは、cGMP製造業者がプロセスの理解/制御/継続的なベリフィケーションを実現するための推奨事項が記載されています。PATでは必要なパラメータをリアルタイムで測定します。リアルタイムデータを使用することで、手動サンプリングや分析をせずに、プロセスの理解が可能になります。

PATでは各パラメータの基準値に基づいて洗浄度合を評価します。

PATにより洗浄バリデーションを最適化することで、洗浄時間/洗浄剤/水使用量/設備の停止時間/ヒューマンエラーを削減できます。また、PATはFDAと同等の査察対象となるため、バリデーション済みのシステムを使った洗浄評価と設備管理が重要です。

### 分析計 VS センサー

適切なオンライン測定技術を選択する場合、アプリケーションと法令要件の理解が重要です。PATを使用して設備のリアルタイムリリースを実施するためには、分析機器適格性/分析法バリデーション/データインテグリティの要件を満たすバリデーション済みの分析計が必要です。

多くのオンラインTOC計は検出器として導電率計を採用しています。Sievers M9型を代表とするSieversブランドのTOC計は、二酸化炭素を選択的に測定できるガス透過膜式導電率測定方式を採用しています。この測定技術によって、高い精度と再現性が実現します。

一方、多くのTOCセンサーでは酸化前後の導電率を測定しますが、導電率センサーは炭酸イオンと共存イオンを区別できません。炭酸イオン以外の物質が測定に影響する場合でも、TOCとして検出されてしまいます。これは、洗浄プロセスに多く存在する妨害物質がサンプルに含まれている場合、過大/過小評価の原因となります (図1)。

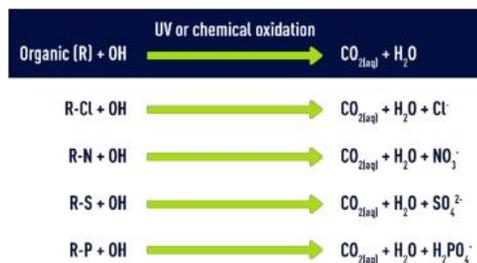


図1. リンスサンプルには、API/分解物/洗浄剤/賦形剤が含まれる場合があります。その際、有機炭素分子に結合した分子も酸化されます。

TOCセンサーは結果が不正確になるリスクだけではなく、コンプライアンスの問題やメンテナンス効率の問題もあります。たとえば、TOCセンサーはICH Q2 (R1) に準じた直線性と特異性を検証できません。分析法バリデーションは、cGMPにおいて重要な項目です。

また、メンテナンスのためにアタッチメントが必要となる場合や、メーカーへの機器返送の必要がある場合もあり、メンテナンス/校正/システム適合性に長い時間がかかります。Sievers M9型のメンテナンス/校正/システム適合性は、現場で実施できます。さらに、TOC/IC/導電率の3つの項目を同時測定することで、洗浄バリデーションのプロセス理解を深められます。

## 解決

TOC/IC/導電率を組み合わせることで、洗浄プロセスを包括的に理解できます。3つの項目をまとめて評価することで、OOS（規格外）結果の原因調査/トラブルシューティング/プロセスの最適化ができます。各パラメータの制御範囲を設定することで、逸脱を迅速に識別して対応できます。図2に示すようにデータを組み合わせることで、原因を推定できます。

	contamination sources				
	process in control	inorganic ionic	CO <sub>2</sub>	organic ionic	organic non-ionic
TOC	→	→	→	→	→
inorganic carbon	→	→	→	→	→
conductivity	→	→	→	→	→
contamination source examples		potassium chloride (KCl)	process open to atmosphere	citric acid (C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub> )	sucrose (C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub> )

図2. TOC/IC/導電率はOOSの検出と原因調査に有用です

Sieversの開発研究所では、M9 ポータブル型とCIPシステムを組み合わせ、リアルタイム通信を検証しました（図3）。

洗浄条件は一般的な洗浄プロセスを参考に設定しました。どのような洗浄条件（時間/体積/圧力）でも、最適なサンプリングキットを利用することでサンプリングを自動化できます。さらに、M9 ポータブル型とM9 ラボ型は同じ測定原理のため、ラボ分析からオンライン分析に切り替える際、分析法切替プロセスを合理化できます。

## 汚染リスクを軽減

サンプル分析後、配管内の微生物汚染リスクを軽減する対策が重要です。Sievers M9型は、部品やプロセスを追加することなく、配管内の微生物汚染リスクを軽減します。M9型のサンプリングシステム（iOS）は、cGMPプロセスで定期的に使用される蒸気滅菌/温水/洗浄剤にも耐えられます。

圧縮空気を配管内に吹き付けることで、清浄で乾燥した状態を保てます。これにより、オンライン洗浄バリデーションの汚染リスクを軽減できます。

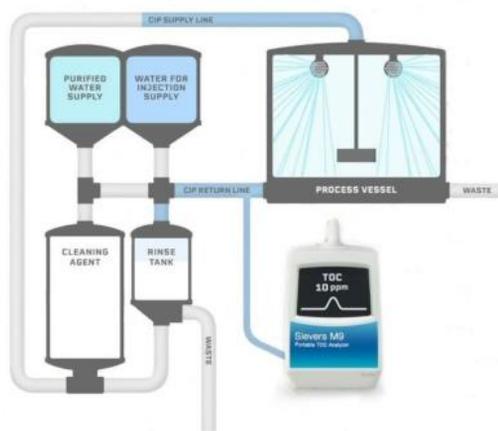


図3. CIPシステムにSievers M9 ポータブル型を組み込んでリンスサンプルをリアルタイム測定

## バリデーションとデータインテグリティ

Sievers M9 型をCIPシステムに組み込んだオンライン洗浄バリデーションは、規制要件に適合した効率的なアプローチです。また、Sievers バリデーションサポートパッケージを使ってM9型の性能を保証することができます。

データインテグリティは、cGMPにおいて注目されているトピックスです。Sievers M9型には、21 CFR Part 11およびデータインテグリティガイドラインに対応できるData Guard機能があります。適切な操作権限を付与することで、すべてのユーザーに適切なアクセスレベルを設定できます。監査証跡には、実行したすべての操作/日時/ユーザー名が記録されます。データ/測定方法/監査証跡は変更/削除できません。Data Guardを使用することで、データインテグリティ要件に適合した方法でリアルタイムデータを分析/保存/転送できます。

### 参考文献

- Guidance for Industry PAT—A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. FDA, 2004, <https://www.fda.gov/media/71012/download>

（翻訳：セントラル科学株式会社）

\* Trademark of Veolia, may be registered in one or more countries.