

PATアプリケーション：洗浄バリデーションと製品切替のためのアットラインTOC測定

Application Note

汎用性の高いTOC計 Sievers* M9 ポータブル型で洗浄バリデーションと製品切替の効率向上

2004年に導入されたPATガイダンスは、医薬品開発/製造/品質保証に関する革新的なフレームワークです。それ以来、製薬業界は望ましい品質状態を達成するためのツールを利用できるようになりました。PATガイダンスは、医薬品開発/製造/品質保証における革新と効率をサポートすることを目的とした、科学的なリスクベースの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、業界と行政機関による革新とリスクベースの規制決定を促進するためのプロセス理解に基づいています。

PATガイダンスでは、プロセスの近くでサンプリングして全有機炭素（TOC）測定を行うような「アットライン」方式を使用したプロセスからのデータ取得も紹介されています。このアプリケーションノートでは、TOC計 Sievers* M9ポータブル型の適用性/機能性/汎用性を紹介し、定期的な洗浄バリフィケーションや製品切替のためのアットラインTOC分析を利用したスワブテストを適用する方法を紹介します。さらに、アットラインTOCプロセス分析技術

（PAT）アプリケーションの例も紹介します。

ポータブルTOC計をバリデーションドキュメントへ組み込む

2006年、洗浄バリデーションのためのアットラインTOCを実装する取り組みが大手製薬会社で実施されました。バリデーションマスタープランの概要が示され、ワーストケースの条件と洗浄基準値を設定し、バリデーションプロトコルとレポートを生成しました。そして、Sievers 洗浄バリデーションサポートパッケージにあるプロトコルとレポートのテンプレートを使用してTOC測定を行いました。バリデーションドキュメントと分析結果は、Sievers TOC計の測定技術（湿式UV酸化+ガス透過膜式導電率測定方式）が適切であり、分析法バリデーションとプロセスバリデーションにおいてチャレンジ物質を回収できたことを示しています。また、Sievers TOC計は製造施設内のさまざまな場所で使用できるポータブル計として分類されました。サンプリング前後には、Sievers純正標準液を使ってシステム適合性試験を実施しました。

TOCを使用した定期的な監視（洗浄バリフィケーション）と製品切替

定期的な洗浄バリフィケーションや製品切替の度にスワブサンプリングを実施します。洗浄基準値は、スワブ法とリンス法の両方で1.25 ppm Cが設定されています。ワーストケースチャレンジのための領域が設定されているため、スワブサンプリングとTOC測定を定期的に行っています。大規模な自動充てんカラムの4つのワーストケース（洗浄が困難な場所）を図1に示します。

スワブサンプリングによって設備が汚染されていないことを保証するために、スワブ後に注射用水（WFI）リンスを実施します。スワブサンプルを採取した後、TOC計 Sievers M9 ポータブル型をCIP設備の近くに移動して、WFIリンス水を分析します。最終リンスサイクル中に、リンスサンプルを採取して、設備が汚染されていないことを再度確認します。

PAT - アットラインTOC測定：どのように適用するか

まず試験室でシステム適合性試験を実施して合格した後、LIMS（検査情報管理システム）番号がTOCサンプルに割り当てられます。サンプルは、指定された拭き取り領域でラベル付けされ、実験ノートまたは設備の使用記録に文書化されます。サンプリング材料とTOC計は現場に持ち込まれ、カラムのCIPの近くでサンプリングを行います。

スワブサンプルを取得したら、Sievers M9 ポータブル型のバイアルサンプラーを使ってTOCを測定します。測定結果は、ラボノートブックと切替ドキュメントに記録します。スワブのTOC分析が完了すると、WFIリンスを開始して、規定された手順に従って適切な時間にリンスサンプルを取得します。Sievers M9 ポータブル型を使ってリンス水をインラインで分析し、設備がスワブや環境によって汚染されていないことを確認します。一連のドキュメントの例を表1に示します。

品質を備えたプロセスの合理化

この例は、PATアプリケーションに革新的な測定器を使用するひとつの例です。通常、製品の切替やサンプルの定期的な監視は、Sievers M9 ポータブル型を使用して数分～数時間以内に完了できるため、製造設備の効率を向上させます。この簡単なアプローチ方法によって、試験室における定期的な製薬用水測定に影響を与えずに、製品切替のコスト削減ができます。品質グループと製造グループは、結果をリアルタイムで文書化してバリデーションパッケージと製品切替記録を迅速に承認することで、製造設備が清浄で次の製品を製造する準備ができていることを示すことができます。

(翻訳：セントラル科学株式会社)

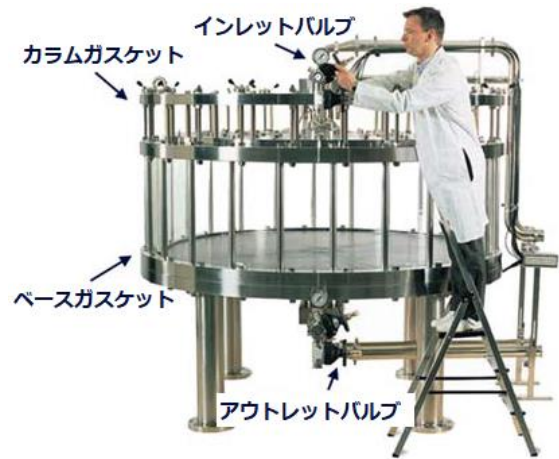


図1. スワブサンプリングポイントのワーストケース

表1. ドキュメントの例

分析計		標準液	製品No. & ロットNo.	合格/不合格※
Sievers M9		Sievers 1ppm 校正確認標準液セット	STD90008-01 18190-2427	合格
スワブ拭き取り場所	LIMS No.	スワブ No.	TOC結果 TOC 1.25ppm未満か？	合格/不合格※
インレットバルブ	120231	1	126 ppb	合格
カラムガスケット	120232	2	222 ppb	合格
ベースガスケット	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 No.	水のグレード	TOC結果 TOC 1.25ppm未満か？	合格/不合格※
カラム 1_A	120235	WFI最終リンス	42.3 ppb	合格
分析計		標準液	製品No. & ロットNo.	合格/不合格※
Sievers M9		Sievers 1ppm 校正確認標準液セット	STD90008-01 18190-2427	合格

※製品切替または定期的な監視手順では、逸脱または不合格が発生した場合、インシデントレポートを生成し、LIMS No.をラボノートブックおよび設備の使用記録に記録する必要があります。

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