

製薬業界向け洗浄バリデーションのための TOC法の分析法バリデーション

Application Note

製薬会社は全有機炭素（TOC）を使って、洗浄バリデーションの品質と効率を向上できます。TOCはサンプル中の炭素含有量を評価する方法として認められており、設備の清浄度を評価できます。TOCを使うことで、直接サンプリング法（スワブ法）または間接サンプリング法（リンス法）の2つの分析方法を開発できます（分析機器適格性のバリデーションが必要¹⁾）。洗浄後に残留する可能性のある対象物質は、医薬品有効成分（API）/賦形剤/たばく質/分解物/洗浄剤です。多くの製薬会社は製薬用水の適合性試験のためにTOC計を所持しているため、洗浄バリデーションにもTOCを使用できます。

ICH²⁾が公表した「Q2B Validation of Analytical Procedures」のガイダンスでは、分析手順のバリデーションをどのように考慮すべきかについての推奨事項が示されています。また、洗浄バリデーションのための分析法バリデーションの際に検討すべき方向性も示されています。このアプリケーションノートでは、Q2Bガイダンスに準じて、TOCを使った分析法バリデーションに関連する以下パラメータの評価例を紹介します。

- 検出限界（LOD） / 定量限界（LOQ）
- 精度 / 再現性
- 直線性 / 回収率
- 堅牢性

検出限界(LOD)/定量限界(LOQ)

検出限界（LOD）は、測定値が機器のノイズ由来なのか化合物の存在由来なのかを評価するための値です。LODはサンプル中の分析対象物の最低検出量ですが、必ずしも十分な統計的确实性で定量化されているわけではありません。

定量限界（LOQ）は、意味のあるデータと意味のないデータを評価するための値です。LOQ以下の測定値は、有機物の存在を示していますが、実際の濃度が定量されているわけではありません。LOQ以上の測定値は、定量可能なデータ/意味のあるデータとみなされます。

洗浄バリデーションプロトコルでは、バックグラウンドTOCを測定し、LODとLOQを決定します。試験用水とバイアル由来のTOCを考慮した低TOCブランク水またはスワブブランクが必要です。一般的には、ブランクの標準偏差を求め、それに3を乗じてLOD、10を乗じてLOQを算出します³⁾。

精度/再現性

分析法バリデーションでは、精度と再現性を区別することが重要です。精度は、分析対象物の測定値が真の値にどれだけ近いかを評価するための指標です。一般的にTOCの精度は、標準液の測定において、実測値と期待値の差から算出されます。

再現性は相対標準偏差かRSD（変動係数）として測定されます。再現性とはサンプルを複数回分析してその値が互いに一致していることの精密さの指標です。

TOCの分析法バリデーションでは、既知濃度の対象物で調製したサンプルを分析し、測定値と期待値の差とRSDを評価することで、精度と再現性を評価できます。ICH文書では、精度と再現性を評価するためには、分析装置の測定範囲をカバーする最低でも異なる3つの濃度レベルで最低9回の測定値を用いることを推奨しています⁴⁾。

直線性/回収率

一般的に直線性試験では、測定値が分析対象物の濃度と直線的な関係を持つことを検証します。図1はウシ血清アルブミン（BSA）における、TOC 1.00 ppm～7.50 ppmの範囲における直線性を示しています。ブランク水に既知濃度のBSAを添加し、Sievers TOC計ラボ型で分析しました。分析対象物の相関係数（R²）が0.97以上であることが要求されますが、図1は相関係数の基準を満たしています（R²=0.9977）。

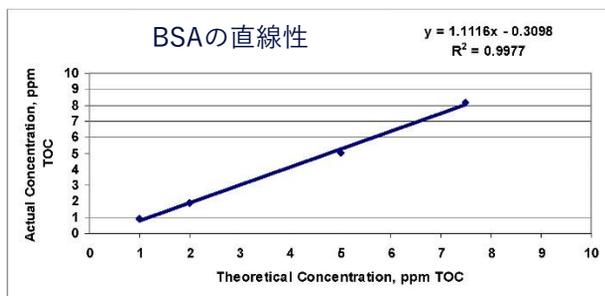


図1. Sievers TOC計ラボ型によるデータ

分析対象物に対するTOC法の適格性を検証するためには、回収率を評価する必要があります。直接サンプリング法を用いた以下の例では、洗浄剤（CIP-100）を用いてTOC既知濃度の溶液を調製し、既知量をステンレス製のクーポンに滴下します。BSAの例と同様に、CIP-100の濃度を3段階に調製してクーポンにスパイクしてから、スワブでクーポン表面を拭き取り、スワブを空白水に入れます。表1にクーポン表面からのスワブ回収率を示します⁵。

表1.スワブサンプルの回収率（分析担当者 1）

理論値 (ppm)	実測値 (ppm)	回収率	RSD
5.33	5.44	102.2%	1.2%
1.07	1.073	100.3%	2.1%
0.32	0.32	100.0%	0.3%

堅牢性

堅牢性も重要なパラメータです。堅牢性は、分析法開発時のパラメータからわずかな変動があっても、正常な結果が得られる分析法の能力の指標です。

また、堅牢性は通常使用時の精度の指標にもなります（たとえば、異なる分析者間のサンプリング方法）。回収率は高いことが望ましいですが、回収率に再現性があることも同様に重要であり、分析法開発の際には十分に評価する必要があります。

表1と表2は、サンプル間のばらつきを検証するために2人の分析担当者が行ったCIP-100スワブ回収率試験の結果です⁵。

表2.スワブサンプルの回収率（分析担当者2）

理論値 (ppm)	実測値 (ppm)	回収率	RSD
5.05	5.11	101.3%	2.0%
1.03	1.070	105.8%	2.1%
0.29	0.32	104.9%	1.9%

最後の考慮すべきポイント

医薬品の品質を評価するための試験方法には、様々な要求事項があります。洗浄バリデーションに関して、cGMP (21 CFR 211.194 (a)) では、医薬品の適合性を評価するための試験方法は精度と再現性の基準を満たすことを要求しています⁶。

TOCの分析法バリデーションを行う場合、用水試験や洗浄バリデーションのようなアプリケーション要件を満たしていることをラボ試験によって検証する必要があります。このアプリケーションノートでは、Sievers TOC分析計を使用した、洗浄バリデーションに関連する、直線性/回収率/精度などのパラメータの評価方法を紹介しています。

参考文献

1. USP <1058> Analytical Instrument Qualification.
2. Guidance for Industry. Q2B Validation of Analytical Procedures:Methodology. November 1996. ICH, FDA, CDER, CBER.
3. Taylor, John K. Quality Assurance of Chemical Measurements. Lewis Publishers imprint of CRC Press; 1987.
4. USP <1225> Validation of Compendial Methods.
5. The Swab Recovery Determination of CIP-100 in Solutions by TOC Analysis Using a Sievers TOC Analyzer, Steris Corporation Analytical Method; 1993.
6. 21 CFR 211.194(a) Laboratory Records.

(翻訳：セントラル科学株式会社)