

FDA/ICHガイダンスに沿った環境モニタリング/マッピングでより適切な安定性試験を実現



安定性分野のリスクを軽減

安定性の試験とモニタリングは、薬剤の研究、開発、製造における重要なステップであり、医薬品の生産、包装、ラベリング、販売の方法に影響を与えます。安定性試験で正確な環境条件を作り出すのは手間のかかる作業ですが、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)や米国食品医薬品局(FDA)などの規制機関が定めた基準を順守するために必要であり、医薬品の安全性と効能を保証する上でも必要です。

医薬品の安定性モニタリングに関するガイダンスについては、ICHによる取り組みが行われており、最終ガイダンスが、ヨーロッパ、日本、米国で採択されています。また、FDAは、21 CFR Part 203(連邦規則第21条第203章)の中で、「薬剤の製造業者、公認販売業者、およびそれらの代理店は、すべての薬剤標本を『安定性、完全性、有効性を保持した状態』で保管、処理し、薬剤標本に汚染、劣化、および不純物混入がないようにしなければなりません」と述べています。

しかし、安定性試験の間にまとめられたデータが不正確であったり不完全であったりすれば、試験に対する信頼は揺らぎ、計り知れない負債や損失を生む可能性があります。センサの基本特性、校正の詳細、記録・レポート作成の機能についての予備知識は、精度が高く欠落のない安定性試験を実施するためのシステムの決定に役立ちます。

安定性試験を左右するセンサ精度

データロガーは、定められた動作範囲で温度と湿度を記録できますが、得られたデータがその範囲内にあるという根拠だけでは不十分で、その他に考慮すべきパラメータがあります。より現実に近い試験環境は、条件の均一性と使用した計測機器の校正不確かさを考慮することによって得られます。

均一性を確立するためには、マッピング調査が必要です。安定性試験槽のマッピングに使用した機器の校正不確かさを管理するために、機器メーカーが校正プロセスに温度不均一性を要因の一つとして含めておくべきです。例えば、安定性マッピング向けに使用される湿度センサを校正する前に、メーカーはすべてのデータロガーについて、高精度の温度校正を行います。そうすれば、相対湿度の校正において、それぞれのロガーの計測温度は、試験槽内の温度不均一を補正でき、誤差の原因が大幅に減少します。

温湿度センサ

湿度は直接的な方法で校正されるため、正確に計測するのが容易なパラメータです。多くの標準的な湿度センサの精度は±0.10°Cです。温度と湿度の計測を何度も行う場合には、湿度センサはその範囲での温度補正が必要になるため、精度の高い湿度計測を行うのはより複雑になります。

湿度センサが最高品質のものでなく、校正が適切でなければ、すぐに劣化し、得られたデータは不正確で、事実上役に立たないものとなります。多くの湿度センサは非常に不安定で、どのような厳密な安定性試験においても発生する水分にさらされることで、精度が損なわれます。そのため、それぞれの安定性試験で発生する精度の「ドリフト」を軽減するために、湿度センサを使用環境で定期的に校正しなければなりません。

校正間隔は、センサタイプや稼働条件(温湿度範囲や空気中の汚染物質など)によって変動します。安定性の分野では、湿度センサの校正を広範囲の校正ポイントで行い、精度についてはすべての要素を考慮する必要があります。

安定性試験におけるデータ欠落の防止

安定性試験環境のモニタリングに使用するセンサは、バリデーションにも柔軟に対応でき、安定したものが理想的です。安定性試験槽の定期的なバリデーションを行う目的は、試験槽内全体の温度と湿度を均一にするという判定基準の順守にあります。実際に使用するセンサの数は試験槽のサイズによって異なりますが、ほとんどのバリデーション技師は10カ所以上に配置します。例えば、試験槽の4隅に1台ずつ、中央に1台、または各棚に3台ずつセンサを配置します。従来、温度マッピングは熱電対で行われていましたが、しばしば湿度センサも搭載できる、より安定した正確なサーミスタを内蔵したデータロガーによって、ほとんどの熱電対は時代遅れになってしまいました。安定性試験槽のマッピングに対する最も簡単な選択肢は、無線センサの使用です。

すべてのバリデーションプロセスで大きな問題となるのは、重要な試験手順で生じるデータ欠落のリスクです。これは、何らかの設備の不具合によってデータ収集システムの記録が停止した場合に起こります。その結果、温度または湿度のデータに記録のない時間帯が生じます。

採用するシステムや方法にかかわらず、データが欠落する可能性があります（チャート式レコーダーと中央管理型のシステムの両方で、この脆弱性があります）。



規制のための欠落対策

データ欠落のリスクを排除するために、多くの安定性モニタリング用途では、冗長なデータコレクタとして機能する自動バックアップを備えたデータロガーが使用されています。それぞれの機器がメモリと電源を搭載し、別々にデータを収集します。1次的か2次的にかかわらず、データ収集システムとして用いられるロガーは、記録障害によって生じるすべての欠落を埋めてくれます。

安定性モニタリング／バリデーションの規制文献として、FDA、医薬品評価研究センター（CDER）、生物製剤評価研究センター（CBER）、およびICHは、「業界向けガイダンス：Q1A（R2）新医薬品原薬および製剤の安定性試験」を発行し、EU、日本、米国の3地域でどのような安定性試験データであれば十分かを規定することを目指しています。このガイダンスの「一般原則」では、安定性試験の目的は、原薬または製剤の品質が所定の期間に、温度、湿度、光など多くの環境因子の下でどの程度の影響を受けたかを示す根拠をまとめる必要性にあると述べています。

安定性試験はまた、リテスト期間の決定や、定められた薬剤寿命に対して推奨される保管条件の決定にも役立つものであるべきです。安定性試験に関してもう一つのガイダンスを提供しているのが世界保健機関（WHO）です。WHOは、テクニカルレポートシリーズの一環として、「原薬および最終医薬品の安定性試験：附属文書2」を発行しています。いずれのガイダンスにも、安定性試験のプロトコルを設計および実施する際の基本方針が記載されています。

VAISALA

www.vaisala.co.jp

バリデーションについての詳細は、
www.vaisala.co.jp/contact で
ヴァイサラのライフサイエンス担当
セールスマンまでお問い合わせください。

チャート式レコーダーで
考えられるデータ欠落の原因は
以下の通りです。

- 用紙切れやインク切れ
- 停電
- 検出されていないレコーダーの機械的損傷

中央管理型のデータ記録システム
で考えられるデータ欠落の原因は
以下の通りです。

- 停電
- ネットワーク障害
- 断線
- 機器の移設
- システムのウイルス感染
- コンピュータのクラッシュ
- 部品不良
- 操作ミス

Ref. B211261JA-A ©Vaisala 2013

本カタログに掲載される情報は、ヴァイサラと協力会社の著作権法、各種条約及びその他の法律で保護されています。私的使用その他法律によって明示的に認められる範囲を超えて、これらの情報を使用（複製、送信、頒布、保管等を含む）をすることは、事前に当社の文書による許諾がない限り、禁止します。仕様は予告なく変更されることがあります。