

## チャンバーのバリデーション/マッピングの8つの手順



環境チャンバー内の状態を定期的にマッピングすることは、温度などの（時には湿度も）状態のバリデーションが義務付けられている、米国食品医薬品局（FDA）などの規制対象アプリケーションのコンプライアンスにとって非常に重要です。1、2、3、4、5 このアプリケーションノートでは、バリデーションプロジェクトの現行適正製造基準（cGMP）要件を満たす上で役立つ、いくつかの方法をご提案します。

注記：当アプリケーションノートの記述では、プローブ、センサ、データロガーをそれぞれ読み替えることが可能です。これらは大まかなガイドラインであり、提案の大半はデータロガーを検出装置として用いた場合にに基づいています。

### 手順1 バリデーションプランの作成

まず、バリデーションの目的を書面で定義し、採用する手法の概要をまとめ、予想される課題を列記します。多くの場合、これら3項目でバリデーションプロトコルの大半が作成されます。下記は、バリデーションプランの一環として書面に盛り込むのが望ましい項目とその回答です。

#### 準拠すべき規制および要件

施設の品質ガイドラインに記載されている規制（例えば、CFR 210、211など）のレビューから着手し、最近変更・更新された項目がないかどうか確認します。多くの規

制機関は制御する空間の温度マッピングを義務付けているものの、特定の手法を指定していないため、マッピング手順の文書化と正当性証明の責任は各自にゆだねられています。

#### モニタリング/マッピングに必要なデータ測定箇所数

環境、温度/湿度範囲、アプリケーションなどの要因の数によって、必要となるデータ測定箇所数は異なりますが、小規模なチャンバーのマッピングに通常用いられる測定箇所数は以下のとおりです。

- 9箇所：ごく小規模なベンチトップ型アプリケーションを除いて、たいいていチャンバ

### バリデーションにおける8つの手順

- 手順1  
バリデーションプランの作成
- 手順2  
機器および文書の確認
- 手順3  
機器の動作確認
- 手順4  
データロガーの設定
- 手順5  
データロガーの設置
- 手順6  
経過の定期的なチェック
- 手順7  
データの回収および保管
- 手順8  
確認事項の報告

一内のサンプリング場所は最低9箇所です。ロガーを、四隅の近くに1個ずつ、計4個の2層にし、中央に1個を設置します。

- 15箇所：四隅の近くに1個ずつ、計4個中央に1個の配置を3層に設置します。
- シェルフ1つにつき4～5個のロガー。

#### 各データロガーの設置場所

均等な格子状にロガーを設置することをお勧めしますが、熱損失や空気の動きを考慮に入れて、チャンバー内で最悪条件のサンプリング場所をモニタリングすることも重要です。チャンバーの四隅および孔/開口部をモニタリングすれば、最悪条件のサン

ブリッジ場所の大半をカバーできますが、チャンバー内に棚やラックを取り付ける場合には、最悪条件のサンプリング場所をさらに特定する必要があります。温度制御ユニット用に、制御センサ上またはその近くにセンサを設置し、チャンバー内にはアラームセンサを設置してください。

### チャンバー荷重量

稼働性能適格性確認(OQ)についてはチャンバーが空の状態、稼働時適格性確認(PQ)についてはチャンバーを製品で満たした状態で、それぞれマッピングを行いますか? 製薬やバイオテクノロジーの多くのアプリケーションでは、どちらの試験も重要となります。OQおよびPQが、プロセスにどのような影響を与えるか検討してください。また、一部の規制機関<sup>2</sup>では、バリデーションプロセスにおいて最大および最小の荷重量を使用することを義務付けています。空のチャンバーは最小の荷重量とみなされ、たいいていチャンバー内の温度がばらつく面では最悪条件となります。

### チャンバー内の気温と内部生成物の温度の追跡

内部の製品、例えば溶液ボトル内温度など内部生成物の温度を追跡する方が意味がある場合があります。それは扉の断続的な開閉などの軽微なかく乱の影響からデータを分離できるために有意義であると考えられています。

### 計測パラメータ

チャンバーのマッピングは温度についてのみ行いますか?あるいは、温度と相対湿度を対象にしていますか?湿度感受性のある製品を保管する予定がある場合、チャンバーの温度に加えて、相対湿度のマッピングも行うべきです。

### サンプリング周期

標準的なサンプリング周期は1分または5分

に1回ですが、バリデーションの他の項目と同様に、サンプリング周期の正当性を証明できるように準備をしておき、その論拠をプランやプロトコルに盛り込みます。

### マッピング調査時間

これもまちまちで、正当性の証明が必要な場合があります。標準的な調査時間は、24時間、48時間、72時間です。施設のマッピングは、1週間、1か月、あるいはそれ以上の期間にわたることもあります。実験室規模のチャンバーやウォークイン型チャンバーの場合は、24時間～72時間で十分でしょう。しかしながら、温度が施設外部の温度の影響を受ける可能性がある大規模プロジェクト(温度制御された倉庫など)の場合、長期間の調査が必要になります。大規模チャンバーでは、施設の所在地における季節的な温度差に応じて、夏季と冬季の調査も必要となることがあります。

### 調査期間

バリデーション試験のスケジュールを事前に策定することにより、バリデーション担当者がすべてのデータロガーがデータ収集を同時にスタートし、同時にストップするよう設定できます。

### 試験頻度

初回の認定のみを必要とする業界もあれば、温度マッピングの定期的な実施を必要とする業界もあります。適用される規制を改めて確認し、試験頻度をバリデーションプランまたはプロトコルに明記してください。一般的に、初回の認定にはたいいてい空のチャンバーおよび荷重したチャンバーのマッピングが含まれており、それ以降の再認定では荷重したチャンバーのマッピングのみが必要とされます。

### その他の有用な試験

多くの場合、規制機関は空のチャンバーおよび荷重したチャンバーのバリデーションのみを要求します。しかしながら、その他の

種類の試験も貴重な情報をもたらします。以下に、多くの企業で有用とされている、2種類の一般的な試験をあげます。

#### • 温度回復調査

この調査は、マッピング調査と同一のサンプリング場所、同数のプローブを用いて、15秒～30秒間隔で計測します。チャンバーの温度が安定しており、データロガーがデータを記録している状態で、チャンバーの扉を通常利用の際と同じ時間だけ開けて(実験室規模のチャンバーの場合は1分間、出荷/受入区域で使用される大規模なウォークイン型チャンバーの場合は5分間以下)、その後閉めます。データ収集は、チャンバーが仕様の動作範囲に戻るまで続けます。この試験により、チャンバーの通常運用時に製品の温度が影響を及ぼさないかを確認できます。

#### • 断熱性/温度変化の調査

この調査も、マッピング調査と同様の設定・間隔で計測を行います。チャンバーの温度が安定しており、データロガーがデータを記録している状態で、チャンバーの温度制御ユニットから電源を取り外します。データは通常12時間収集します。この調査によって、チャンバーが停電の際にどれくらいの時間、仕様の動作範囲を維持できるかを把握できます。この調査で得られたデータは、停電による製品への影響を判断するのに用いられるほか、停電が起きた場合に製品を別のチャンバーや施設に移送する手順を策定するのに用いられます。

以上の項目の多くは、過去の事例、プロトコル、標準作業手順書(SOP)によって、すでに対策定められているでしょう。

## 手順2 機器および文書化の確認

適正製造基準 (GMP) 環境では、チャンバー適格性確認に使用される機器が、その業務に適切であるだけでなく、正常運転できる状態にあることが必要不可欠です。

考慮すべき点は以下の2つです。

- 当該ロガーで、この種のアプリケーションに対するバリデーションを行ったことがありますか？ 機器メーカーがそのために据付時適格性確認 (IQ) および稼働性能適格性確認 (OQ) バリデーションプロトコルを提供するのが理想的です。
- センサは校正してありますか？ 校正証明書 (これもメーカーから提供されるもの) を確認しましょう。バリデーションソフトウェアにも校正の日付情報が表示されているはず (各機器のメモリに保存されていることが多い) です。熱電対を使用する場合は、前校正および後校正も必要です。米国立標準技術研究所にトレーサブル (通常 NIST トレーサブルと呼ばれます) な校正済みデータロガーに関しては、前および後校正は不要です。



## 手順3 機器の動作確認

使用前に破損がないことを確認します。この種の確認について定めた標準作業手順書 (SOP) があるかもしれません。ない場合には、正常な動作を確認する方法がいくつかあります。例えば、データロガーがまとめて保管されており、「データがフルになれば、古いものから上書きされる」設定にされている場合には、データロガーが収集した情報を PC に転送し、さまざまなデータロガーからの指示値を比較します。ロガーがまとめて保管されていない場合には、それらの動作を確認する方法として、ロガーを短時間並べて指示値を比較します。値がずれてしまった機器を使用してしまうリスク最小限に抑えるため、校正を確認する方法が何通りか考えられます。

標準値と大きく異なる計測指示値など、明らかな問題の兆候があるかもしれません。環境が安定している場合は、センサ計測にエラーをもたらした可能性のある化学物質の汚染を確認してください。ロガーが落下した場合には、回路の破損という物理的損傷が原因になっていることもあります。小さな値のずれが疑われ、原因が明確でない場合は、ロガーを校正試験室に送らずに手短かに精度検査を実施する方法があります。参照用に、ロガーを (NIST トレーサブルな) 他の校正済みデータロガーまたは NIST トレーサブルな装置本体と比較します。最後に、疑いのあるロガーを、認定されている参考基準 (アイスバスまたは飽和食塩水環境など) と比較することは、その判断が正しいかのチェックにもなります。

## 手順4 データロガーの設定

- マッピングソフトウェア内で、サンプル間隔およびロガーの名前に合わせて試験の開始/終了時間を設定します。
- すべてのデータロガーを設定・設置する時間が十分に取れ、データ収集が始ま

る前にチャンバーが安定するよう、開始時間を遅らせます。

- すべてのデータロガーに対して、同一の開始/終了時間を設定します。開始/終了時間を同期することで、関係のないデータの収集が排除されます。
- 当該アプリケーションに適切であるサンプル間隔を設定します。ここでも、標準的で「安全」なサンプル間隔は1分間に1回です。
- 各データロガーにチャンバー内のサンプルリング場所を表す ID を付与するなど、各データロガーに有用な情報を記載します。

## 手順5 データロガーの設置

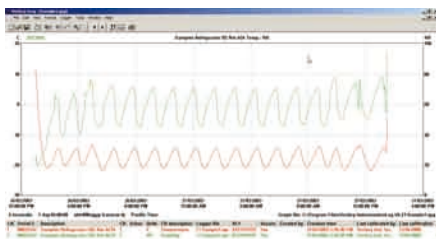
バリデーションプロトコルに従って、または格子状に、センサをチャンバーに設置します。ロガーおよび製品の配置を示すため、チャンバー内部の写真を撮影することも有用です。(内部センサを備えたロガーでなく) プローブセンサを使用する場合は、それらがチャンバー内のどの面にも接触していないことを確認することが重要です。

周囲温度のモニタリングや、周囲温度および相対湿度のモニタリングを行うため、データロガーをチャンバー外にも設置してください。外部の温度が内部の動作に大きな影響を与える場合もあるため、これを怠ると結果が無効になることがあります。このチャンバー外データロガーは、外壁、機器の発熱部分、窓の近く、交通量の多い場所など、過度の温度影響を受けるエリアから離して設置してください。

## 手順6 経過の定期的なチェック

可能であれば、調査結果を定期的にチェックして、マッピングが予定どおりに進んでいることを確認することをお勧めします。例として、標準的なバリデーションプロトコルでは、チャンバー内の温度が安定している





時に、調査全体の運営を検証するために、バリデーションの定期的なチェックを行います。フラットケーブルを使用すれば、チャンバーに影響を与えることなくロガーのデータを定期的にチェックできます。

## 手順7 データの回収および保管

調査が完了したら、各データロガーからデータをPCに転送します。ファイルの追跡と、配置した位置との関連付けがしやすいよう、ファイル名のフォーマットをカスタマイズします。各ファイル名に、データロガーの製造番号、データのダウンロードの日付および時刻、データロガーのユーザーが付けた名前といった情報が自動的に含まれるよう、ソフトウェアを設定することをお勧めします。バリデーションソフトウェアの大半は、米国食品医薬品局 (FDA) の電子記録要件である21 CFR Part 11 (連邦規則第21条第11章) を満たすよう、改ざん防止機能を備えたセキュアなファイルを提供しています。各ファイルは、ユーザーがプリントアウトしたファイルをデータロガーのオリジナルのファイルと結びつけられるよう、一意で特定可能である必要があります。

## 手順8 確認事項の報告

マッピング調査の結果を報告する方法がいくつかあります。

- すべてのデータロガーのファイルを1つのグラフにまとめ、チャンバーのさまざまな部分の相違を示す。
- 上記のグラフの補助として、すべての指示値およびそれに関連した日付と時刻を元データとしてプリントアウトする。
- データをExcelにエクスポートし、付加的な報告書を容易に作成できるようにする。

報告書では各データロガーのサンプリング場所で記録された最高、最低、標準の温度を特定することが重要です。場合によっては、各サンプリング場所の平均動態温度を盛り込むことも有用です。チャンバー内のホットスポットやコールドスポットには環境モニタリング用センサおよびアラームを設置する必要がありますが、上記の情報はそれらの場所を特定する上で有益です。<sup>3</sup>

**温度バリデーションプロジェクトの成功事例に関する詳細は、ヴァイサラまでお問い合わせください。**

## 注釈

1. 米国薬局方  
「Good Storage and Shipping Practices」  
<1079> USP 32-NF 27
2. 英国医薬品庁 (MHRA)  
「Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors」(2007年)
3. カナダ保健省(ガイド - 0069)  
「Guidelines for Temperature Control of Drug Products During Storage and Transportation」
4. EU欧州委員会  
「Annex 15 Guide to Good Manufacturing Practices」
5. 米国食品医薬品局 (FDA) CFR 21 211.142