

2017 年版 USP <1058> の変更点

著者

Dr. R. D. McDowall
R. D. McDowall Limited, UK
P. A. Smith
Agilent Technologies, Inc.

はじめに

分析機器適格性評価 (AIQ) に関する米国薬局方 (USP) 総則 <1058> は、2008 年に初めて発行されて以来 9 年間、変更されていませんでした。2017 年、USP は <1058> を 2 回、8 月と 12 月に改訂しました。これらの改訂は AIQ に大きな影響を及ぼし、AIQ に特化した総則を持つ唯一の主要薬局方であることから、USP <1058> の改訂は世界的に大きな意味を持ちます。

規制対象ラボが 2017 <1058> の要件に完全に準拠できるようにするため、アジレントは、<1058> の作成に深くかかわったコンプライアンスコンサルタントの Bob McDowall 氏と連名で 4 本のホワイトペーパーを発表しました。このシリーズは次のホワイトペーパーで構成されます。

1. 2017 年版 USP <1058> の変更点¹
2. How to Comply with the 2017 Version of USP <1058> (2017 年版 USP <1058> へ準拠するには)²
3. The Role of Analytical Instrument Qualification in Data Integrity with the 2017 Version of USP <1058> (2017 年版 USP <1058> とのデータインテグリティにおける分析機器適格性評価の役割)³
4. What Does Performance Qualification Really Mean with the 2017 Version of USP <1058>? (2017 年版 USP <1058> における稼動性能適格性評価の意味)⁴

シリーズ第 1 作であるこのホワイトペーパーでは、8 月⁵ および 12 月⁶ の改訂が <1058> に与える影響の大きさをわかりやすく説明すると同時に、2017 年版と 2008 年版の <1058>⁶ における USP 要件を比較します。

付録には、2017 年版 USP <1058> を構成するセクションの概要を表したフローチャートとともに、このホワイトペーパーで取り上げた 2008 年版と 2017 年版の詳細な比較を掲載しています。

USP <1058> の略歴

2008 年に初めて発行された USP <1058> の起源は、2003 年に開催された米国製薬科学者協会 (AAPS) 会議にあります。その結果、作成されたホワイトペーパー⁷ が USP <1058> のベースとなり、公開レビューを経て、2008 年に USP へ取り入れられました。

2010 年、AAPS 会議⁸ で <1058> についての討論会が開催されました。Paul Smith 氏が共同議長を務めたこの会議では、簡単な概要説明の後、Bob McDowall 氏 (欧州の立場を代表)、Horacio Pappa 氏 (USP 代表)、Cindy Buhse 氏 (FDA 代表) を招いた公開討論形式の質疑応答セッションが行われました。2 時間にわたるこのイベントには 250 人を超える聴衆が集まり、ここで <1058> の改訂に関する議論が始まりました。改訂は 2012 年、Pharmacopeial Forum⁹ で Burgess 氏と McDowall 氏が改訂プロセスの推進を刺激する論文を発表したときに始まりましたこの論文は、AIQ への統合アプローチとコンピュータシステムバリデーション (CSV) を提案するものでした。<1058> の改定案は、2015 年と 2016 年に Pharmacopeial Forum で発表され、一般に意見が求められました。2017 年版の <1058> は、2017 年 8 月 1 日⁵ に発効され、変更の大半が反映されました。12 月の改訂⁶ では、稼動時適正評価 (OQ) セクションの表現を明確にするための修正が行われました。小さなことですが、重要な変更でした。

本書では、新しいバージョンの USP <1058> における変更点と、ラボや AIQ に対するラボのアプローチへの影響について説明します。

USP <1058> のグローバルな役割

USP は、AIQ に関する総則を持つ唯一の主要薬局方であるため、多くの企業が、分析機器の適正を評価するための基準として、このアプローチを使用しています。このテーマについて、リスクに基づいた規制を説明したガイダンスは USP <1058> 以外にないため、これは重要な文書です。

USP <1058> は、重要なガイダンスを提供する情報を集めた総則で、AIQ に対する科学的でリスクをベースにしたアプローチを概説していますが、特定の機器タイプにおける許容基準を定義していないことが次のように述べられています⁶。

「機器において、適格性評価の対象となる機器の詳細な操作パラメータについては、特定の機器タイプに対応した総則を参照してください。」

2017 年 12 月⁶ に発行された改訂版では、OQ セクションで明確な表現を行うように変更したことが、次のように述べられています。

「OQ は、選択された使用への適合を明示し、URS を反映する必要があります。」

USP <1058> グループ A、B、および C の概要

AIQ に対する 2008 <1058> では、データ品質トライアングルの条項 (「データ品質のコンポーネント」セクション) とグループ A、B、および C への機器の分類の 2 つが非常に有益です。これらはどちらも 2017 <1058> 改訂版にそのまま残され、総則の浸透に貢献しています。機器をグループ分けするのは、分類によるリスクベースの考え方の一例で、USP <1058> と『GAMP Good Practice Guide (GAMP 実践規範ガイド)』¹⁰ の間にある多数の類似点の 1 つです。

グループ A、B、および C は 2017 <1058> にそのまま残ります。分類も同様ですが、表現が改善されています。

- **グループ A:** マグネティックスターラーやボルテックスミキサーなど、測定機能を持たず、ユーザーがキャリブレーションしなくても使用できる、複雑ではない標準的な機器が含まれます。このグループに属する機器が適切に機能しているかどうかは目視で確認できます。また、適格性評価は必要ありません。
- **グループ B:** 測定を行う、または測定に影響を与える可能性のある実験条件を伴う機器が含まれます。pH メーターやオープンがこれに該当します。このグループに属する機器は、定期的なキャリブレーションやメンテナンス、性能チェックを行うだけで、適切に機能させることができます。動作の範囲は、アプリケーションの重要度によって異なります。このような機器は通常、ソフトウェアではなく、ユーザーによる更新の必要なファームウェアを搭載しています。
- **グループ C:** このグループには、高速液体クロマトグラフィーや質量分析システムなど、高度にコンピュータ化され、複雑性の高い分析機器が含まれます。ソフトウェアバリデーションを含め、適格性評価に関連するすべての要素を考慮し、このグループに属する機器の適切な動作を保証する必要があります。

図 1 は、これら 3 種類の機器グループそれぞれに対する一般的なコンプライアンス戦略を表したものです。

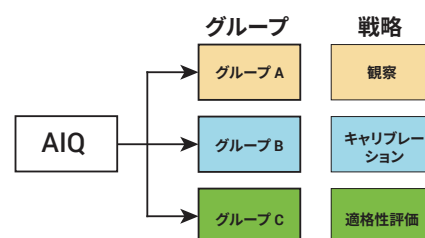


図 1. <1058> 機器グループの管理戦略

データインテグリティにおける AIQ の役割

規制対象ラボのデータインテグリティは、医薬品業界で最大の注目を集めているポイントです。データインテグリティに対する AIQ の多大な貢献を認識することが重要です。これを最もよく表しているのが 4 層のデータインテグリティモデル¹¹ です。図 2 は分析部分をまとめたものです。この 4 層アプローチは、家の建築に例えることができます。

- **基礎:** データ管理、管理のリーダーシップ、ポリシーおよび手続き、トレーニング、企業文化、および認識。
- **1 層:** ジョブに適した機器とシステム: 機器の適格性評価とコンピュータシステムのバリデーション。
- **2 層:** ジョブに適した分析メソッド: 分析手順の開発とバリデーション。
- **3 層:** 適切でレポート可能な結果を適切に分析: 結果のサンプリングからレポートまでの分析。

この 4 層モデルの基礎部分は、管理のリーダーシップ、ポリシー、データインテグリティのための手続きとトレーニング、データ管理要素で構成されます。このような要素が、組織にしっかりと整っていないければ、ほかの層での作業は、データインテグリティ違反で、失敗する可能性があります。

基礎に続く分析機器ソフトウェア、またはコンピュータシステム (第 1 層) が「目的の用途に適合」していない場合、「分析層」2 と 3 は失敗します。USP <1058> では、AIQ について、次のように述べられています。

「AIQ は、品質の高いデータを生成するための基礎を形成します」

3 層	適切でレポート可能な結果の適切な分析 取得日および変換された、完全で信頼性が高く、正確なデータ
2 層	適切なジョブに、適切な分析手続き 実際の使用条件にのってバリデーションまたは検証
1 層	適切なジョブに、適切な機器とシステム 目的の用途に対して適格性評価およびソフトウェアバリデーションされた機器
基礎	データインテグリティ (DI) に対する適切な企業文化と認識 データ管理、管理のリーダーシップ、DI ポリシー、手続きとトレーニング、 開放的な文化の発達

図 2. データインテグリティモデル (RSC の許可を得て転載)

図 2 の 4 層 データインテグリティモデルで、確実な分析結果を得るには、すべての層を確実に整える必要があります。データインテグリティにおける AIQ の役割の詳細については、本シリーズの 3 作目、The Role of Analytical Instrument Qualification in Data Integrity with the 2017 Version of USP <1058> (2017 年版 USP <1058> とのデータインテグリティにおける分析機器適格性評価の役割)³ で検討します。

USP <1058> の改訂版が必要である理由

2008 年版の <1058> には、次のような短所があります。

- **ユーザー要件が定義されていない:** これは、事実上、どのような OQ プロトコルでも機器の適格性評価に使用できることを意味します。たとえ、そのプロトコルが、機器の操作範囲全体をカバーしていなくても問題ないということになります。
- **DQ の責任はユーザーにある:** 2008 <1058> では、設計時適格性評価工程はサプライヤの責任であるという事実が重要視されていますが、GMP 規則に準拠するように機器の目的の用途を定義できるのはユーザーだけです (§ 211.63)。
- **サプライヤの真の役割が不明である:** 機器の仕様、詳細設計、および機器の製造の責任は、サプライヤにあります。2008 <1058> はこのことに言及していません。

- **ソフトウェアのバリデーションに関するガイダンスが不十分である:** 211.68(b) は、組み込まれた計算の検証を義務づけていて、ユーザー定義のプログラムの検証と、機器のアプリケーションソフトウェアのバリデーションの責任はユーザーにありますが、これは不適切です。
- **PQ 要件が不明確である:** 機器の OQ および PQ テストの役割に関連する差異が明確ではありません。

2008 <1058> には、AIQ に対して、法規制にのっとり、リスクに基づいたシンプルなアプローチを導入したことにより、カテゴリ A と B に属する機器の要件が簡素化されたという良い点もありました。<1058> 以前には、文書化に過度に依存していました⁷。2017 年版の <1058> では、分析機器適格性評価の要件とコンピュータシステムバリデーションの要件が統合されています。これにより、初版の長所をすべて維持したまま制約を克服し、AIQ の簡素化をグループ C カテゴリの一部にまで拡張することができます。

2017 <1058> での変更点

2017 年版の <1058> では、初版の制約（前述）への対処が行われ、AIQ への統合アプローチとコンピュータシステムバリデーションが導入されました。この統合アプローチでは、これまで以上に、USP <1058> と GAMP をより密接に連携させています¹⁰。

付録の表 2 は、初版である 2008 年版 USP <1058> と 2017 年版の <1058> の主な違いをまとめたものです。以下に、そのうちのいくつかを取り上げます。

- **グループ A、B、および C に属する機器の例を削除:** 2017 年版には、グループ A、B、または C に属する機器の例を集めたリストは、掲載されていません。これは、「変化しない」カテゴリの例は、リスクに基づいた柔軟な考え方とは方向性が一致せず、誤解を招く恐れがあるためです。<1058> では、分類は、目的とする用途に基づいて行われるようになり、「目的とする用途によっては、同じタイプの機器が複数のカテゴリにあてはまることもある」と記載されています。
- **ユーザー要件の文書化は必須:** ユーザー要件なしには、テストの対象となるシステムが、目的の用途に適合していることを示すことはできません。これにより、ユーザーが目的の用途を定義する際に使用する 21 CFR 211.63 と <1058> の内容が統一されます。ユーザー要件は、AIQ には不可欠です。
- **リスク評価:** 機器の適格性評価（および、機器の割り当て先グループの決定）に対する正しいアプローチを判断するには、リスク評価が必要です。

- **適格性評価文書は一本化可能:** 例えば、IQ と OQ など、適切な適格性評価フェーズを 1 つにまとめることができます。これにより、<1058> は、適格性評価とバリデーションについて、EU GMP Annex 15 の 2.5 項と統一されます。
- **ソフトウェアの指定が必要:** ソフトウェアは、グループ B と C 全体で使用されているため、機器が目的とする用途とともに指定する必要があります。
- **稼動時適正評価:** ユーザー要件とリンクする必要があります。
- **稼動性能適格性評価:** 機器の OQ と PQ の働きの違いを明確化します（両方の実行が必要です）。

プロトコル文書化オプション: 適格性評価文書の統合

2017 年版 USP <1058> と EU GMP Annex 11 の Clause 2.5 はいずれも、許容される場合は、一部の文書（例えば、IQ と OQ プロトコル）を 1 つの文書に統合してもよいとしています。ただし、「許容される場合は」に注意してください。機器が 1 台のとき、これは IQ と OQ の両方を、1 組の実行前署名と実行後署名を使って実行できることを意味し、同じ機器に対して IQ と OQ を別々に実行する場合と比べ、時間を節約できます。しかし、これには、「複数の機器を使用している場合には、複数のサービスエンジニアが並行で評価を進められなくなるため、評価文書の統合は推奨できず、現実的ではありません」という注意書きが必要です。

IQ や OQ などの AIQ 工程を 1 つの文書に統合することにより、科学的な健全性および法規制コンプライアンスの点から見た作業のレビューと承認というラボユーザーの役割が不要になるわけではありません。実用的な理由から、文書を統合するかどうかの判断は、文書のサイズにも影響を受けます。

4Q モデルに対する変更の影響

2017 <1058> の変更が 4Q モデルに与える影響は大きく、図 3 で詳しく説明しています。GAMP をベースにしたモデルなど、ソフトウェアに基づく V モデルは、うまく AIQ に変換されません（ただし、その機器の AIQ が、CDS などの機器コントロールソフトウェアのバリデーションと直接関連づけられている場合を除きます）。機器に固有の適格性評価図の大半は、通常、4Q モデルを線形プロセスとして表していますが、図 3 は、主要機器の適格性評価工程間にある本当の V モデル関係を示しています。

ラボが最も影響を受ける変更は、ユーザー要件仕様書 (URS) の作成と、グループの分類を決定するためのリスク評価 (RA) の実施の 2 つが必要になった点です。これは、機器の適格性評価 V モデルの左側に表示されます。このアプローチの結果、V モデルの右側に表示されているとおり、OQ は、ユーザー要件で定義された使用範囲をテストする必要があります。

影響はこれだけではありません。OQ プロトコルは、URS で定義されたとおりにラボの実際の要件をテストするのでしょうか。それとも、どのテストでも使用できる、汎用的な適格性評価を使用するのでしょうか。汎用的なものを使用する場合、テスト範囲がユーザー要件を満たさないという問題があります。次のセクションでは、これについて検討します。

適格性評価機器に対する 変更の影響

規制対象ラボで使用される分析機器（例えば、製薬分野における GxP 分析）は、適切な変更管理プロセスに従う必要があります。これにより、変更を実施する前に、その影響の可能性を評価し、承認することができます。これは、変更管理手続きを使って管理する必要があります。

機器に対する変更のうち、管理が必要なものには、例えば次のようなものがあります。

- 用途の変更
- コンポーネントの変更
- 場所の変更
- コンプライアンスステータスの変更

機器の用途変更と AIQ への影響

2017 <1058> での主な変更点の 1 つに、AIQ 工程の多くが動的であって、静的ではないというものがあります。例えば、機器の用途が変わった場合、その影響は、AIQ 要件から、最終的にはコンプライアンスステータスまでに及ぶ可能性があります。機器の責任者にとって、ユーザー要件を理解することは重要です。これにより、用途に変更があった場合、責任者は機器の適格性評価と関連する文書の更新が必要かどうかを判断できるようになります。図 3 のフィードバックループはこれを表しています。例えば、表 1 にあるとおり、HPLC ポンプの流量の仕様は、0.5 ～ 2.1 mL/min であるとし、ここで、流量が 1.0 mL/min の新しいメソッドを実装した場合、変更は適格性評価の範囲内ですから、問題は起こりません。しかし、新しいメソッドの流量が 2.5 mL/min である場合、これは適格性評価の制限範囲と、

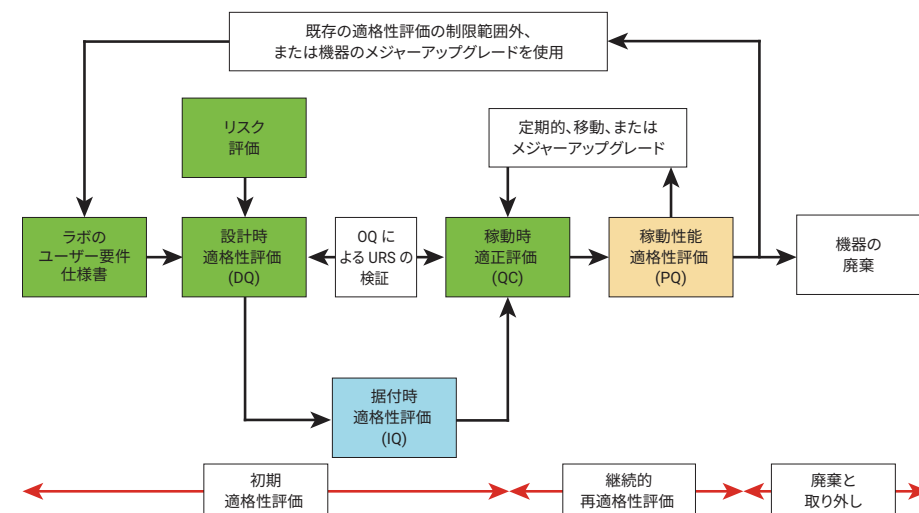


図 3. 分析機器適格性評価における 4 Q モデル (修正後)

目的とされる用途の仕様（例：URS）を逸脱するため、機器に直接影響が及びます。この原則は、AIQ 中に指定およびテストされる機器の機能すべてに適用されます。

したがって、前述の用途の変更例（流量が 2.5 mL/min である新しいメソッド）では、次の作業が必要になります。

- URS の更新
- DQ の更新（単独で文書化されている場合）
- リスク評価を見直して、なんらかの変更が必要であるかどうかの確認
- OQ プロトコルの更新、承認、実行前テスト、および実行後レビューの実施テストの範囲は、ポンプモジュールだけかもしれませんし、クロマトグラフ全体の総合的なチェックが含まれる可能性があります。これはラボそれぞれの手続きによって変わります。
- 新しい制限に応じた使用を許可

コンポーネントの変更

コンポーネントの同等性を裏付けるに十分な情報がある場合、コンポーネントの交換は、機器の変更とはみなされません。コンポーネントの中には、消耗品で、ユーザーによる交換が可能なものに分類されるものもあれば、通常、資格を持ったエンジニア（または、同等の訓練を受けた人）が交換するものもあります。コンポーネント部品に対するテストや証明のレベルは、企業によって異なります。コストを削減するために、永久保証のない HPLC ランプのような低コストの部品を使用すると、機器が損傷し、ラボの全体的なコストが増加する可能性があります¹²。

ファームウェアを更新する必要がある（例えば、互換性のために標準化する）場合、これは、変更管理を通じて承認を受ける必要があります。機器のファームウェアとともにリリースされた情報は、変更管理プロセスのサポートに役立ちます。ファームウェアでの変更の文書化方法とテスト方法は、このプロセスで定義する必要があります。

機器の設置場所の変更

「この適格性評価機器を移動するだけです」

これは特に問題のないことと思われるかもしれませんが、品質保証部門は注意が必要です。機器の設置場所を変更（移動、引っ越しなど）した場合、その機器がポータブル（例えば、モバイル、ハンドヘルドなど）に分類されていない限り、通常、変更管理プロセスに従う必要があります。機器の移動を検討するときには、適格性評価の観点から、何が必要になるかをよく考えなければなりません。

- ベンチを含む小さな移動
- 部屋から部屋へ
- ビルからビルへ
- サイトからサイトへ
- 国から国へ

どのような場合でも、機器を移動するときには、変更管理プロセスに従う必要があるだけでなく、リスク評価を行い、どのレベルの適格性評価（どの程度のライフサイクルを実施する必要があるか、など）が必要かを判断しなければなりません。また、機器を分解して、発送する前に、どのようなテストを実施する必要があるかも考える必要があります。移動前テストを実施せずに移動し、その後、移動先で機器が適格性評価で不合格になった場合、そのトラブルが輸送中に起こったのか、それとも移動前からあったが、検出されていなかったものなのかがはっきりしない可能性があります。これは移動前に機器が出した結果に対する疑問につながり、影響評価が要求されます。機器のタイプ別に、移動前テストと移動後テストを標準化しておき、移動前に機器をテストして適切な動作をしていたことを確認し、移動後、改めて同じテストを繰り返すといいいでしょう。通常、移動先で行われる IQ/OQ/PQ のほかに、移動前テストと移動後テストを行います。

コンプライアンスステータスの変更

規制対象ラボが対処すべき問題の 1 つに、機器修理後に要求される再適格性評価のレベルがあります。修理された機器の性能をテストせずに、その機器を現場に戻すことはできません。例えば、HPLC ポンプのポンプシールを交換した場合に必要なテストは、修理に関係するもの（例えば、この例ではポンプの流量の正確性と精度）だけです。しかし、判断を裏付けるためのフレームワークとして、これを適切に文書化する必要があります。そうでなければ、どのようにささいな修理を行った場合でも、監査者は、十分な適格性評価が行われていることを求める場合があります。ラボに修理時適格性評価フレームワークの作成に必要な専門知識がない場合には、サプライヤやサービスプロバイダが支援を申し出してくれる可能性もあります。

機器の損傷が分析結果に及ぼす可能性のある影響をラボで評価するには、修理に関連する情報が役立ちます。一部には、機器を動作させ続けるために、システムのモジュールを取り替えるラボもあります。あらかじめ適格性評価されているモジュールをシステムに挿入するときには、システムで適切なレベルのテストを実施する必要があります。機器の修理情報がないければ、影響評価の実施は難しいでしょう。

原理から実践へ

表 1 では、クロマトグラフィー機器のコンポーネントを例に、ユーザー要件の特定に必要な考え方をわかりやすく説明しています。2017 <1058> には、市販機器のユーザー要件は必要最低限にすべきと記載されていますが、実際の現場ではこれはどういう意味を持つでしょうか。

ユーザー要件と機器の仕様を適合性評価プロセスと比較する場合、次のように考慮すべき重要な点が多数あります。

- **機器のライフサイクル文書:** 設計文書、製造の詳細、ファームウェアのテスト、製造プロセス中、および出荷前に実施されるテストの仕様など、機器メーカーに関連するライフサイクル情報が詳述されています。これは企業の機密情報で、サプライヤの監査契約、または機密情報開示契約を経て初めて入手可能になる場合があります。
- **機器メーカーの仕様書:** 機器の仕様は、必ずしも、機器メーカー間で定義の方法が統一されているとは限らず、比較する場合には注意が必要です。
- **適格性評価の制限値:** 機器の仕様が、USP (米国薬局方)、Ph. Eur. (欧州薬局方) をはじめとする薬局方などで定義されている規制項目よりも、大幅に厳格なことがあります。これにより、適格性評価で使用するべき制限値に関して混乱することがあります。一般に、AIQ で適用される許容基準は、規制当局による監査の際、異議申し立ての対象となる可能性があるため、規制項目と整合させる必要があります。規制項目よりも厳しい制限値を適用することにより、機器が AIQ に不合格となるリスクが高まります。ユーザー要件の定義が重大な工程であるのはこのためです。

表 1. ユーザー要件、関連する機器の仕様、および OQ プロトコルテストの例

用途	モジュール	設定	ユーザー要件	機器の仕様	目的の用途を検証するための OQ プロトコル条件
メソッド	ポンプ	流れ	範囲 (mL/min)	0.001~10	精度
A		0.5	0.5~2.1	≤1 %	≤5.00 %
B		2.1		精度 RSD	精度 RSD
C		1.8		≤0.07 %	≤0.50 %
メソッド	ポンプ	グラジエント組成	範囲 (%B)	0~100 (0.1 単位で増加)	ステップ 20、40、60、80 %
A		35~75	25~75	<0.2 % RSD	精度 ≤ 2.00 %
B		NA (イソクラティック)			直線グラジエント 100 ~ 0 % (R ² ≥0.999)
C		25~45			
メソッド	オートサンプラ	温度	範囲 (°C)	4~40 °C	精度
A		NA (室温)	4	室温より 4~5 °C 下	設定値との差異 ≥-2.0 °C および ≤5.0 °C
B		4			
C		4			
メソッド	カラムオープン	温度	範囲 (°C)	室温 -10 °C~85 °C	精度
A		NA (室温)	20~55	±0.5 °C	≤3.0 °C
B		20		安定性	安定性
C		55		±0.1 °C	≤1.0 °C
メソッド	UV 検出器	波長	範囲 (nm)	190~600 nm	カフェイン
A		205	205~281	±1 nm、重水素線を使ってセルフキャリブレーション	205、273 (≤3.0)
B		281			酸化ホルミウム
C		224			287 (≤3.0)

- ユーザー要件:** これまで、機器のユーザー要件を定義するときに、機器メーカーの仕様をコピーしている企業がありました。機器の仕様は、機器の選択プロセスで、重要な役割を果たします。
 - グループ A:** URS は必要ありません。
 - グループ B:** リスク評価によりグループ B に分類される簡易な市販機器 (pH メーターなど) については、URS で機器メーカーの仕様を参考にしてもかまいません。
 - グループ C:** リスク評価によりグループ C に分類される複雑な市販機器 (HPLC システムなど) については、URS に機器の仕様をコピーすることは避けるべきです。

- システム構成:** システムに含まれる特定のコンポーネントやモジュールが、仕様や OQ テストに影響を与えます (例えば、検出器のタイプなど)。
- 詳細な仕様:** UHPLC など、複雑なシステム (例えば、Agilent Infinity II システム) では、すべてのモジュールオプションを考慮した場合、機器の完全な仕様書は 100 ページを超えます¹³。

表 1 の 1 列目には、その機器で使用される分析メソッド A、B、および C が入っています。これらのメソッドに対する機器の設定も、システムコンポーネントごとに表 1 にリストされています。これらが、目的の用途に対する基準、つまり、システムのユーザー要件を形づくります。実際のラボで、メソッドが 4 つ以上ある場合でも、原理は同じです。

例えば、前述の例では、3 つのメソッドの HPLC 流量は 0.5 ~ 2.1 mL/min の範囲です。ポンプの仕様では、0.001 ~ 10 mL/min ですから、ポンプ流量要件は、機器の仕様範囲内で、目的の用途に適合しています。OQ での、ポンプ流量の測定値は、目的の用途の範囲 (0.5 ~ 2.1 mL/min) をカバーしていますが、機器の流量仕様全部をテストすることに意味はありません。同様に、目的のメソッドの 1 つはイソクラティックですが、残りの 2 つは 25 ~ 75 %B のグラジエント比例範囲を組み合わせたグラジエント HPLC メソッドです (話をわかりやすくするため、この例では、二成分混合であるとします)。OQ は、目的の混合範囲全体で、グラジエントポンプの性能を示す必要があります。サービスプロバイダまたはサプライヤが OQ で目的の使用範囲をテストしなかった場合、ラボが、機器の OQ テストを実行する必要があります。

機器のパラメータの一部は、使用範囲のテスト能力が、参照物質の可用性により制限されます。例えば、HPLC UV 検出器の波長仕様は、通常、190 ～ 600 nm です。しかし、HPLC UV 検出器に適した、カフェインピークが 205 nm を下回る参照物質はありません。この検出器では、カフェイン (もしくは、その他の科学参照物質) を使用して、205 nm 未満のテストをすることはできません。この検出器を使用して、205 nm 未満の検出を行う場合には、ラボでの調節が必要です。メソッドの 1 つは 281 nm の波長を使用しますが、これはカフェインピークの 273 nm を超えているため、過塩素酸の酸化ホルミウムなど、追加の参照物質を使用して、使用する波長範囲 (この場合は 205 ～ 281 nm) が OQ で確実にテストされるようにする必要があります。

温度管理された分析メソッドでは、温度制御された機器コンポーネントの温度安定性の評価が必要です。このとき、適切にキャリブレーションされたデバイスを使用し、直接計測法による測定を行うのが理想的です。

AIQ における中心的存在の役割と責任

2017 <1058> の導入部には、次のように明言されています。

「機器が適切に評価されていることを保証する責任は、所有者/ユーザー、およびその管理担当者にあります」

また、2017 <1058> の OQ セクションには、次のように補足されています。

「サービスプロバイダまたはサプライヤから購入した OQ テストパッケージについては、ユーザーが内容物を見て、テストの科学的な健全性、および適用される規制への準拠を確認する必要があります」

この適格性評価のプロトコルは、必ず、承認を受けてから実行します。また、OQ 作業が完了したら、レビューと承認を受ける必要があります。

「役割と責任の変更」は以下のとおりです。

- **ユーザー:** ユーザーは、ニーズを具体的に指定し、選択した機器がこのニーズに合っていること、およびデータ品質とインテグリティが維持されていることを確認する責任があります。
- **機器メーカー:** 機器メーカーは、機器を設計および製造し、使用されるプロセスの品質を保証する責任があります。また、有意な仕様を作成し、ラボの要求が確実に満たされるような測定条件をユーザーの代わりに整備する責任もあります。
- **製造担当:** サプライヤ、サービス担当者、コンサルタントが含まれます。
- **技術契約:** ユーザーと、機器メーカー/サービスプロバイダの間で、グループ B 機器およびグループ C システムの動作および責任の範囲を定義する技術品質契約を締結する必要があります。

AIQ と CSV の統合

2017 年版以前の USP <1058> では、AIQ と CSV はそれぞれ独立した作業と考えられていました。しかし、2017 年版の USP <1058> では、時間と手間を節約するために、AIQ と CSV を統合したアプローチが設計されています。この統合に向けての取り組みは、2012 年の『GAMP Good Practice Guide for A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems』第 2 版¹⁴ (ISBN: 978-1-936379-49-1) で始まり、図 4 に示すソフトウェアを新たに分類した Vuolo-Schuessler らによる論文は 2014 年に発表されました。ここから、GAMP ソフトウェアカテゴリと、2017 年版におけるグループ B および C ソフトウェアの分類が極めてよく似ていることがわかります¹⁰。

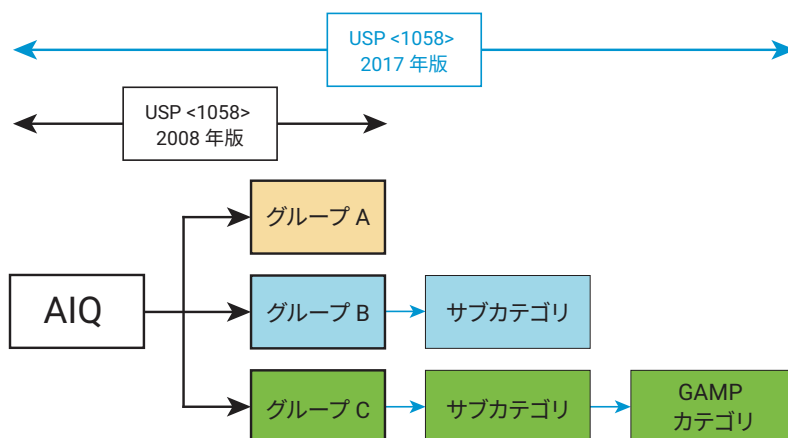


図 4. USP <1058> の 2008 年版および 2017 年版におけるソフトウェアの比較

AIQ-CSV の統合アプローチ定義の一環として、2017 <1058> の範囲が拡張され、ソフトウェアバリデーションに関連するセクションの表現が修正されました。次のように、ソフトウェア固有のセクションも、AIQ の OQ フェーズに追加されています。

- **ソフトウェアの機能:** このセクションは、構成後のアプリケーションソフトウェアの重要な要素をテストするための要件を規定します。
- **安全なデータ保存、バックアップ、およびアーカイブ:** このセクションは、データハンドリング、保存、バックアップ、およびアーカイブをテストするための要件を規定します。
- **ソフトウェア構成とカスタマイズ:** このセクションでは、ルーチン分析に使用されるソフトウェアを使用して OQ を実施すべきであることを規定しています。また、ソフトウェアの構成やカスタマイズを行って (設定を文書化して) から、OQ を実行するように規定しています (そうしなかった場合、一部のテストを再度実行する必要があります)。

2017 年版の要件を遵守するには、OQ では、その機器で日常的に使用されているオペレーティングソフトウェアを使って、機器をコントロールする必要があります。例えば、クロマトグラフィー機器の場合、この機器で日常的に使用されているクロマトグラフィーデータシステム (CDS) を、適格性評価作業で使用します。このアプローチにより、適格性評価作業のデータインテグリティが強化されます。

ただし、ソフトウェアの OQ 作業では、アプリケーションがよく理解されている (例えば、規制対象ラボに既にインストールされ、構成/使用されている) 場合を除き、定期的に行うための設定がソフトウェアのインストール時に行われることはありません。最初のインストール時に、ラボが、目的の用途の役割それぞれに関連するワークフロー、ユーザーロール、またはソフトウェアの機能権限を明確にしていないことがあります。

データインテグリティの保証におけるソフトウェアの本質的な役割については、本シリーズの 3 作目、『The Role of Analytical Instrument Qualification in Data Integrity with the 2017 Version of USP <1058> (2017 年版 USP <1058> とのデータインテグリティにおける分析機器適格性評価の役割)』³ で説明します。

まとめ

2017 年版 USP <1058> と 2008 年発行の旧版はよく似ているため、一度読んだだけでは、USP <1058> の変更を詳細まで十分に把握できない可能性があります。このような変更点の説明に特化したホワイトペーパーの作成により、このリスクは軽減されるはずです。このホワイトペーパーを読み、2017 年版 USP <1058> での変更点を熟考してから、現在の AIQ および CSV の手続きやプロセスを確認すると、USP 要件の一部が遵守されていない可能性があります。まず、現在の手続きをレビューし、それを 2017 <1058> の要件と比較する必要があります。完全に準拠するためには、SOP と適格性評価アプローチの変更が必要になる場合も考えられます。

このシリーズ 2 番目のホワイトペーパー、『How to Comply with the 2017 Version of USP <1058> (2017 年版 USP <1058> へ準拠するには)』では、変更の重要性をさらに掘り下げ、コンプライアンスに関する実用的な情報を提供します。

付録

図 5 は、2017 年版 USP <1058>⁶ を構成する 8 つのセクションそれぞれが総則に占める割合を % 単位で表したものです (単語数に基づく。ただし、変更点は除く)。

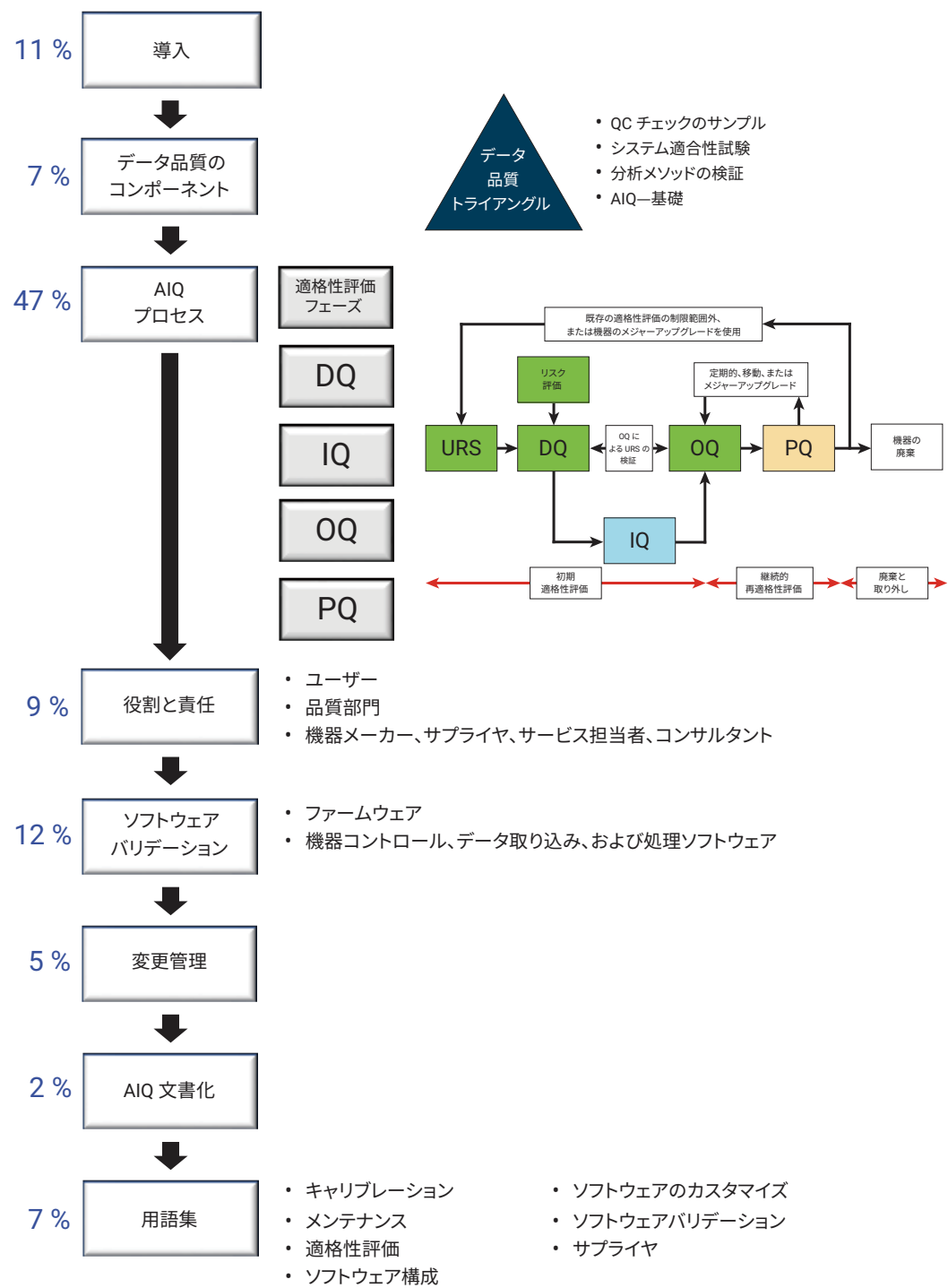


図 5. 2017 年版 USP <1058> の 8 セクション構造の概要

表 2. USP <1058> の 2008 年版および 2017 年版における分析機器適格性評価の比較

条項	USP <1058> 2008 年版	USP <1058> 2017 年版
はじめに		- 導入部を拡張 - 作業 (IQ、OQ など) を統合可能 - グループ A、B、および C の概要説明を「はじめに」へ移動 - 機器の分類は目的の用途に依存
バリデーションと適格性評価	2 つの用語の違いを要約	
データ品質のコンポーネント	- データ品質トライアングルには変更なし - 基本的にどちらのバージョンも同じ	
AIQ プロセス	設計時適格性評価	
	- このタスクを実行するのはサプライヤーであることを強調 - ユーザーの介入はほとんど不要に等しい	- ユーザーは、機能仕様、稼働仕様、目的の用途 (URS) を定義する必要がある - 市販されている機器については、必要最低限であること - 選択した機器がユーザー要件 (DQ) を満たすことを明示 - サプライヤーによる堅牢な設計、開発、およびテストの文書化 - 用途の変更により、ユーザー要件のレビュー/更新が必要に
	据付時適格性評価	
	中古の機器には IQ が必要	- セクションを拡張し、ネットワークへのインタフェースとしてのソフトウェアのインストールと IT の関与を記載 - 適格性評価に合格していない機器のリスク評価
	稼働時適正評価	
		- テストは、URS の要件を満たすこと - IQ と統合可能 - ソフトウェアの機能に関する新しいセクションが追加 - ソフトウェアの構成およびカスタマイズに関する新しいセクションが追加 - OQ テスト前にソフトウェアを構成 - ユーザーは、サプライヤーの適格性評価資料をレビューすること - OQ テストでは、機器に固有の総則を参照
	稼働性能適格性評価	
		拡張し、PQ の実践、変更管理、定期的レビューに関するセクションを拡張
表 1	AIQ 各フェーズのタイミング、適用性、および作業	
役割と責任		- サプライヤー、サービス担当者、およびコンサルタントを含むように機器メーカーに関するセクションを拡張 - ユーザーとサプライヤーの間の技術契約要件
ソフトウェアのバリデーション	スタンドアロンのソフトウェア	- 導入部を拡張 - ファームウェアには、今後、計算のコントロールとユーザー定義プログラムが含まれる - 機器コントロールソフトウェアのセクション削除
変更管理		変更管理のアプローチを簡素化し、より簡潔に
AIQ 文書化	基本的にどちらのバージョンも同じ	
機器のカテゴリ	- グループ A、B、および C の説明 - 各グループの例	
用語集		7 つの用語の定義

参考文献

1. What Has Changed with the 2017 Version of USP <1058>, *Agilent Technologies White Paper*, publication number 5991-9418EN, **2018**.
2. How to Comply with the 2017 Version of USP <1058>, *Agilent Technologies White Paper*, publication number 5991-9419EN, **2018**.
3. The Role of Analytical Instrument Qualification in Data Integrity with the 2017 Version of USP <1058>, *Agilent Technologies White Paper*, publication number 5991-9420EN, **2018**.
4. What Does Performance Qualification Really Mean with the 2017 Version of USP <1058>? *Agilent Technologies White Paper*, publication number 5991-9421EN, **2018**.
5. USP General Chapter <1058>, Analytical Instrument Qualification, *USP 40-NF 35, 1 Supplement*, 1 August **2017**.
6. USP General Chapter <1058>, Analytical Instrument Qualification, *USP 40-NF 35, 2 Supplement*, 1 December **2017**.
7. Bansal; et al. Qualification of Analytical Instruments for Use in the Pharmaceutical Industry: A Scientific Approach, *AAPS PharmSciTech* **2004**, 5(1).
8. Analytical Instrument Qualification: Towards Globalisation, Roundtable Discussion, Analysis and Pharmaceutical Quality (APQ), *AAPS Conference, New Orleans*, 15 November **2010**.
9. Burgess, C.; McDowall, R. D. An Integrated and Harmonized Approach to Analytical Instrument Qualification (AIQ) and Computerized System Validation (CSV) – A Proposal for an Extension of USP <1058>, *Pharmacopeial Forum* **2012**, 38(1).
10. Vuolo-Schuessler; et al. Harmonizing USP <1058> and GAMP for Analytical Instrument Qualification, *Pharmaceutical Engineering*, January/February **2014**.
11. McDowall, R. D. *Validation of Chromatography Data Systems, Ensuring Data Integrity, Meeting Business and Regulatory Requirements*, 2nd Edition, Royal Society of Chemistry, ISBN 978-1-84973-662-6, **2017**.
12. Illuminating the Need for Quality when Replacing HPLC Detector Lamps, *Agilent Chromnews*, April 7, **2017**.
13. Agilent InfinityLab, Specification Compendium, *Agilent Manual* 01200-90062.
14. ISPE GAMP® Good Practice Guide: A Risk-Based Approach to GxP Compliant Laboratory Computerized Systems, Second Edition, October **2012**.

ホームページ

www.agilent.com/chem/jp

カスタムコンタクトセンタ

0120-477-111

email_japan@agilent.com

本製品は一般的な実験用途での使用を想定しており、医薬品医療機器等法に基づく登録を行っておりません。本文書に記載の情報、説明、製品仕様等は予告なしに変更されることがあります。

アジレント・テクノロジー株式会社
© Agilent Technologies, Inc. 2018
Printed in Japan, May 17, 2018
5991-9418JAJP