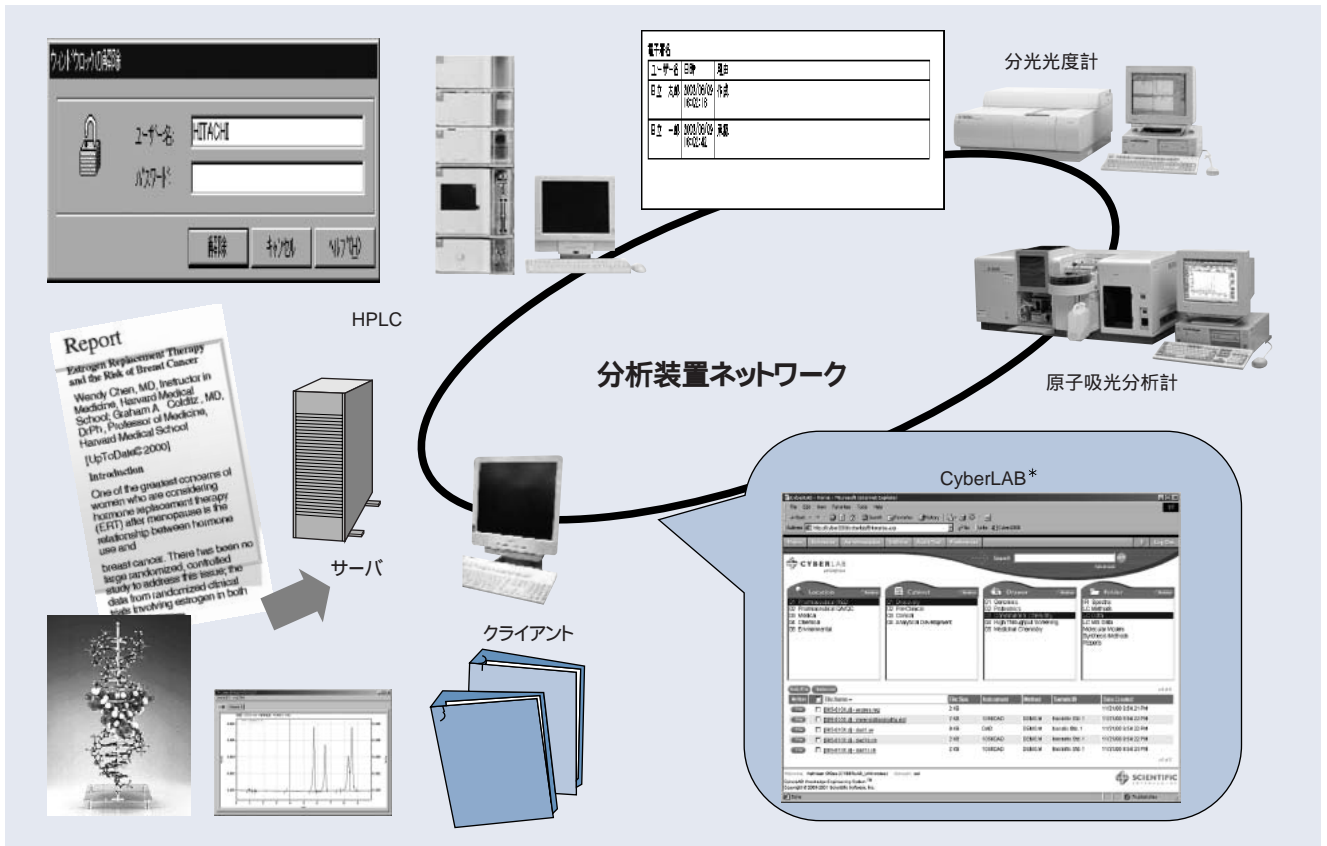


品質管理・分析業務におけるレギュレーションに対応した日立グループのソリューション

Analytical Instruments Complying with Restrictions in Quality Assurance

本田 俊哉 Toshiya Honda 白岩 民雄 Tamio Shiraiwa



注：略語説明ほか HPLC(High-Performance Liquid Chromatography ; 高速液体クロマトグラフィー)

* CyberLAB Knowledge Engineering Systemは、米国Scientific Software Inc.の米国における登録商標である。

レギュレーション対応分析装置ネットワークシステムの概要

レギュレーション対応分析装置ネットワークシステムでは、分析装置単独でのレギュレーション対応から、ユーザー管理を一括で行うクライアント・サーバのシステムまでのシステムを構築することができる。「CyberLAB KESシステム」では、異なるメーカーおよび種類の分析装置からの電子データをレギュレーションに対応した形で保存、管理することができる。

品質管理部門において、GMP(Good Manufacturing Practice : 医薬品製造・品質管理基準)は最も重要なレギュレーションである。その中でも、分析業務におけるGMPへの対応は医薬品の品質を守るうえで重要な役目を果たしている。そのため、品質管理部門における分析業務では、GMPへの対応が必要となり、分析の前処理の手順(SOP)化、分析装置の性能維持・メンテナンスおよびデータの適切な管理など多くの項目が要求されている。特に、分析装置を用いる測定は分析業務の中核を成すものであり、そこから得られる結果は、分析装置の信頼性・妥当性に依存して

いる。すなわち、分析業務におけるレギュレーションへの対応の中で最も重要なのは、分析装置のバリデーションを確保することである。

日立グループは、HPLCをはじめとして、分析装置からのデータの信頼性の向上を図り、バリデーションについての項目をいち早く定め、装置の性能維持・確保のための試験項目の提示およびそれらの試験項目の自動化システムを提供している。また、電子記録の正当性を確保するために定められている基準「Part 11」への対応機能など、レギュレーションに対応するために数多くの機能を提供している。

1 はじめに

製薬会社に限らず、品質管理部門は、最終製品（医薬品）が規定（申請書）どおりに作られているかをチェックする組織である。特に、医薬品におけるレギュレーションでは、GMP（Good Manufacturing Practice）という規則でその内容を厳しく規制している。医薬品は、病人という非健康人に用いられるものであり、また生理作用に直接影響を及ぼすものであるため、品質管理は重要な項目である。具体的な品質管理の業務は、検体の受け付けから始まり、前処理のための操作、分析機器の分析条件や解析条件などの設定からレポートの作成までのさまざまな項目から成り立ち、いずれも重要な作業である。これらの業務の中で、GMPでは「機器の管理」について特に細かく触れており、使用する機器には、得られた測定結果について、適正な装置から得られたことを証明する「バリデーション」が要求されている。品質管理部門では、この機器の機能と性能が十分満たされているかを検証すること「バリデーション」が義務づけられている。

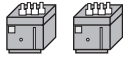



ここでは、このバリデーションへの対応、および電子データのサーバ上での管理システムである「CyberLAB KESシステム」を含む日立グループのソリューションについて述べる。

2 レギュレーションに対応するための機能

レギュレーションへの対応という項目の中でGMPが規定しているバリデーションの項目、および電子記録のレギュレーション対応の一つである、米国「FDA 21 CFR Part 11」¹⁾の対応機能について一般的事項として以下に述べる。

2.1 GMPにおけるバリデーションが要求する機能

分析装置におけるバリデーションにおいて最も重要なものは、IQ（Installation Qualification）とOQ（Operational Qualification）である。IQは、据え付けられたものと要求したものが整合性よく収まっているかを確認するもので、事前にメーカーとユーザーの間で取り決めておくべき内容である。この文書のひな型はメーカーが準備するケースが多い。OQでは、「装置の性能と機能」について、メーカーとユーザー間であらかじめ決めた内容をチェックする。HPLC（High-Performance Liquid Chromatography：高速液体クロマトグラフィー）におけるバリデーション項目（OQ項目）を図1に示す。装置のバリデーションは、装置自体にバリデーションをサポートする機能がなくても、外部規準によって間接的に証明することができるので、「要求される機能」というのは存在しない。しかし、最新の分析装置では、バリデーションを支援する機能としてさまざまな機能が搭載されるようになってきている。

| ユニット | 項目 |
|---|---|
| ポンプ  | 流量真度、相対流量真度、流量精度、グラジエント真度、グラジエント精度、グラジエントリップル |
| オートサンブラ  | 注入精度、キャリオバ、注入量直線性、バイアル温度真度（冷却ユニット使用時） |
| カラムオープン  | オープン温度真度、オープン温度安定性 |
| 検出器  | ランプエネルギー、波長真度、オートゼロ機能、ベースラインノイズ・ドリフト、吸光度直線性 |

注：青文字（ユニット単体評価項目）、黒文字（システム評価項目）

図1 HPLC各モジュールのバリデーション項目

モジュール別の項目を示す。アンダーラインが施してある機能は自動化が可能である。

2.2 Part 11の条文と装置が備えるべき条件

GMPの監督下においてバリデーションされた装置が電子記録・電子署名を利用するシステムであれば、FDA（Food and Drug Administration：米国食品医薬品局）へ申請などを伴う場合、Part 11への対応が必要になる。

特に、Part 11への対応は通常の機器のバリデーションに比べて複雑であり、手数がかかるものである。レギュレーションの代表的なものとして、Part 11への対応について、分析装置が備えるべき機能について以下に述べる。

Part 11の条文は、サブパートA、B、およびCの3部構成である。サブパートBには「クローズドシステム」が要求する項目が示されている（表1参照）。その要求を実現する具体的な内容は以下のとおりである。

- （1）ユーザー権限の設定：具体的方法については、11.300に記載があり、識別コードとパスワードによって本人を認識し、さらに、その本人に対してアクセス権限を与える方法である。それぞれのメーカーにより、その設定方法や権限の種類が異なる。さらに、分析装置特有のパラメータ設定などがあり、統一された見解がないのが実情である。
- （2）電子記録の可読性・コピーする能力：保存された電子記録は何らかの形で人が読めるものでなくてはならない。特に、分析装置の場合は「分析条件のパラメータ」も電子記録

表1 代表的なPart 11の条文と要求項目

Part 11の条文の中から、分析装置が備えなければならない項目に限定して示す。

| 項目 | 条文番号 |
|----------------------------|----------|
| （1）ユーザー権限の設定（システムへのアクセス権限） | 11.10（d） |
| （2）電子記録の可読性・コピーする能力 | 11.10（b） |
| （3）電子記録の保護（バックアップ・リストア） | 11.10（c） |
| （4）監査証跡（履歴一覧） | 11.10（e） |
| （5）電子署名 | 11.50（a） |
| （6）個人特定のためのユーザー管理 | 11.20（a） |
| | 11.30（a） |
| （7）パスワードの管理 | 11.30（b） |

として扱われるため、これらも含めて表示できるようにしてはならない。しかし、GMPのうえでは、これらのデータを関連づけられることが要求されており、最新のシステムでは、分析条件および生データを一つのファイルとして保存する「コンボファイル形式」が採用されている。

(3) 電子記録の保護：保存された電子記録を別の媒体にコピーして保存したり、そのデータを元に戻したりする機能である。データベースを利用することや、サーバ上で保存する場合が増えている。医薬品の品質管理に欠かせない記録であるから、電子記録の保護はPart 11の最も重要な項目であると考えられる。

(4) 監査証跡：「適用と範囲」で自由裁量になった項目である。電子記録の変更は、前の情報を覆い隠すことなく行わなければならない。したがって、分析装置における再処理の場合、それらの記録を併わせて保存しておく必要がある。かなり難しい機能であることから、対応できない装置については、手順書などによって電子記録の変更の規準を設けるなど規制に対応する必要がある。

(5) 電子署名：手書きの署名を電子的に行う場合の規定であり、具体的な内容はサブパートCで述べられている。詳細については後述する。

(6) 個人特定のユーザー管理：11.1Q(d)で記述されている内容の具体的方法が示されている。分析装置における個人特定の方法としては、個人番号(ID)およびパスワードの組み合わせが一般的であり、その他の方式(指紋や虹(こう)彩などの生物学的方法)は採用されていない。さらに、パスワードの管理方法など広範囲の機能が要求される。

3 レギュレーションに対応した日立グループの分析装置(Part 11・バリデーション機能)

3.1 日立グループのHPLCにおけるバリデーション機能

日立グループのHPLCのバリデーション項目は、モジュール単体で行えるもの(黒色文字で表示)と、システムとして組み合わせで行うものに分かれる(図1参照)。日立グループの最新HPLC「LaChromElite」は、これらのバリデーションを自動で行う機能を備えている。自動で行う場合でも、その準備の手順は明確に決められており、用意する試薬や装置(温度計)などにも規定がある。

バリデーションの項目と基準値、およびパラメータを入力する画面の例を図2に示す。この内容に従って、バリデーションを自動で実行し、最終的にはレポートにまとめる機能を持たせている。

以上の自動機能のほかに、重要な項目として、IQとOQへの対応がある。IQとOQでは、ユーザーと事前に設計仕様書・機能仕様書として取り交わしたものを据付け時に検証し、報告書として提出する体制を整えている。OQの報告書の例

| 番号 | 項目名 | 基準値 | 単位 |
|----|-------------------------------------|-------------------|---------------------------------|
| 1 | Lamp energy (Detector) | => 100000 | 250 nm |
| 2 | Lamp energy (DAD) | => 100000 | 250, 600 nm |
| 3 | Wavelength Accuracy (Detector) | =< 1.00 nm | 486, 656, 254, 365, 436, 546 nm |
| 4 | Wavelength Accuracy (DAD) | =< 1.00 nm | 486, 656, 254, 365, 436, 546 nm |
| 5 | Auto Zero Action (Detector) | | |
| 6 | Auto Zero Action (DAD) | | |
| 7 | Flow Rate Accuracy (PumpA) | =< 1.00 % | 1.0 mL/min |
| 8 | Vial Temp Accuracy | =< +/- 4 °C | 15, 4 °C |
| 9 | Baseline Noise (Detector) | =< 5.0 X10-5 AU | 250 nm |
| 10 | Baseline Drift (Detector) | =< 5.0 X10-5 AU/h | 250 nm |
| 11 | Baseline Noise (DAD) | =< 5.0 X10-5 AU | 250 nm |
| 12 | Baseline Drift (DAD) | =< 5.0 X10-5 AU/h | 250 nm |
| 13 | Oven Temp Stability | =< +/- 0.20 °C | 40 °C |
| 14 | Gradient Accuracy | =< +/- 1.0 % | 10, 50, 90, 100 % |
| 15 | Gradient Ripple | =< +/- 1.0 % | 50 % |
| 16 | Gradient Reproducibility | =< +/- 1.0 % | 10, 50, 90, 100 % |
| 17 | Change Solvent | | |
| 18 | Flow Rate Relative Accuracy (PumpA) | =< +/- 1.00 % | 0.50, 2.00 mL/min |
| 19 | Column Switching | | |
| 20 | Injection Reproducibility | =< +/- 1.00 % | 10 µL |
| 21 | Flow Rate Stability | =< +/- 1.00 % | 1.0 mL/min |
| 22 | Absorbance Linearity (Detector) | => r= 0.9990 | 250 nm |

図2 テスト項目、基準値、パラメータの表示画面例

オートバリデーションソフトウェアで自動判断するための項目を事前に入力し、テスト終了後、自動的に出力する。

印刷日時: 2002/05/21 9:30:50

日立LaChrom Eliteバリデーションレポート

署名

試験者: _____ 日付: ____/____/____

審査者: _____ 日付: ____/____/____

承認者: _____ 日付: ____/____/____

バリデーション結果

N°(P)~(A)開始時間: 2002/04/01 15:12:30
 N°(P)~(A)終了時間: 2002/04/01 17:56:38
 試験者(ユーザーID): Hitachi High Technologies Corp.
 N°(P)~(A)結果: 合格
 N°(P)~(A)理由: 定期点検用
 コメント: 再テストなし
 再テスト理由: なし
 再テストコメント: _____

バリデーションシステム

住所: 茨城県ひたちなか市市毛882
 会社名(株): 日立ハイテクノロジーズ
 部署: バイオシステム設計部
 設置場所: HPLC実験室
 装置名: LaChrom Elite
 コメントID: 1
 コメント: _____

Page 1 of 4

図3 OQ(Operational Qualification)の結果出力例

あらかじめユーザーと取り決めた要求の内容であるかをバリデートした結果報告書を出力する。

を図3に示す。

3.2 日立グループのHPLCにおけるPart 11対応機能

Part 11対応機能のうちで、監査証跡と電子署名の機能についての日立グループのHPLCの対応例について以下に述べる。

(1) 監査証跡

監査証跡では、どこまでの履歴を残す必要があるかの判断が不明確である。したがって、どこまであればPart 11に対応できるという規準はない。このように電子記録が変更される際には、元の情報が隠されないように、すべての条件を保存するように設計している。これは過剰気味な内容であるものの、厳格性を重視したものである。さらに、監査証跡には、分析時間やそのときの装置状態なども合わせて記録するようにしている。この機能は、電子記録の履歴という点で、すべ

での操作における履歴という形で保存するものである。

(2) 電子署名機能

電子署名機能は、Part 11対応の必須条件ではない。しかし、ほとんどの分析装置で機能として搭載されている。電子署名を行う際の入力画面と署名が施されたレポートの例を図4に示す。電子署名には、本人であることを確認する手段として、ユーザーIDとパスワードの入力が必須である。また、不正入力を防ぐ目的でパスワードのまちがいの回数にも制限を設けており、署名の信頼性を高めている。

4 分析装置のバリデーション対応の統一

HPLCのさまざまなバリデーション項目において、その実際の検証方法はメーカーごとに異なっているのが実情である。また、すべてのバリデーション項目を実施するのではなく、優先順位を付けて特定の項目だけを行うこともある。このようなバリデーションについての方法論が規格化されていない中で、ユーザーは、複数メーカーのHPLCを使用し、個々にバリデートしなければならないという煩雑な課題がある。日立グループは、できるだけメーカーに依存しないバリデーション法を提供し、かつその項目が分析にどのような影響を与えるのかを提示している。これにより、ユーザーは、明確な規定の中で、同一条件のバリデーション項目を選択、実施することができるようになる。

また、レギュレーション対応機能の中で、Part 11対応機能についてもメーカーごとにその方法が異なっており、統一した方式がない。特にユーザー管理については、各メーカーが独自色を出しているため、ユーザー管理の統一がバリデーション活動の中で重要になっている。ユーザーの一括管理を行うためには、各分析装置をネットワーク環境で接続し、ユーザー管理をサーバ上でドメイン管理により行うのが適切な方法であると考えられる。さらに、すべての分析装置の電子データもこのサーバ上で管理を行うことにより、セキュリティやデータを一括バックアップすることが可能となる。

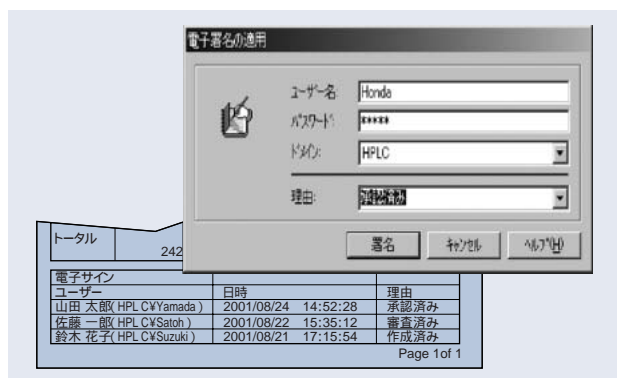


図4 電子署名の入力、表示例

ユーザーIDとパスワードにより、本人であることを確認する。

日立グループは、これらを解決するソフトウェアとして“CyberLAB KES (Knowledge Engineering System)”を提供している。“CyberLAB KES”は、さまざまな分析装置をネットワークで接続し、ユーザー管理およびデータ管理をサーバで行うシステムである(25ページの図参照)。このシステムは、従来の品質管理システムなどのLIMS (Laboratory Information Management System: 検査室情報管理システム)とは異なり、分析装置からの生データをメインにした保管・管理システムであり、LIMSで見られるようなカスタマイズの必要はなく、必要な機器を簡単に登録することができ、データをサーバ上に転送する機能を持っている。

5 おわりに

ここでは、医薬品の品質管理と分析業務におけるレギュレーションへの対応、および電子データのサーバ上での管理システムである「CyberLAB KESシステム」について述べた。

分析装置のレギュレーション対応は、装置が持つ対応機能のほかに、運用上の手順も重要な項目である。最新の分析装置にはバリデーション対応 (Part 11対応機能を含む) の機能が搭載されているものの、運用面での課題も残る。日立グループは、これからも、規制の状況を把握し、製品に反映させ、それを適切に運用していくためのソリューションを提案していく考えである。

参考文献など

- 1) FDA : Title 21 Code of Federal Regulations (21 CFR Part 11) Electronic Records; Electronic Signatures (1997.3.20公布)
- 2) FDA : Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures Scope and Application (2003.9公布)
- 3) 国内GMP

執筆者紹介



本田 俊哉

1990年日立製作所入社、株式会社日立ハイテクノロジーズライフサイエンス事業統括本部 所属
現在、分析装置のレギュレーション対応に従事
薬学博士
日本薬学会会員、日本分析化学会会員
E-mail : honda-toshiya @ nst. hitachi-hitec. com



白岩 民雄

1991年日立計測エンジニアリング株式会社入社、株式会社日立サイエンスシステムズ 設計開発センタ システムソリューション部 所属
現在、製薬業界向けネットワークソリューション“CyberLAB KES”のシステムエンジニアリングに従事
E-mail : shiraiwa-tamio @ nst. hitachi-hitec. com