

# 工程能力指数による洗浄基準の妥当性評価

## 知見

TOCデータ(スワブ法/リンス法)に基づいた工程能力指数を算出することで、洗浄プロセスや洗浄基準値の妥当性を検証することができます。上流工程から下流工程にかけて「デフォルト」の洗浄基準値 1ppm Cを使用しているプロセスを例に工程能力を計算します(図1)。通常、サンプルのTOCは、TOC法のLODやLOQに近い場合、一般的には片側規格により洗浄基準値を設定して、工程能力を検証します。工程能力指数は、従来の $C_{pk}$ アプローチと $C_{npk}$ アプローチから算出しました。

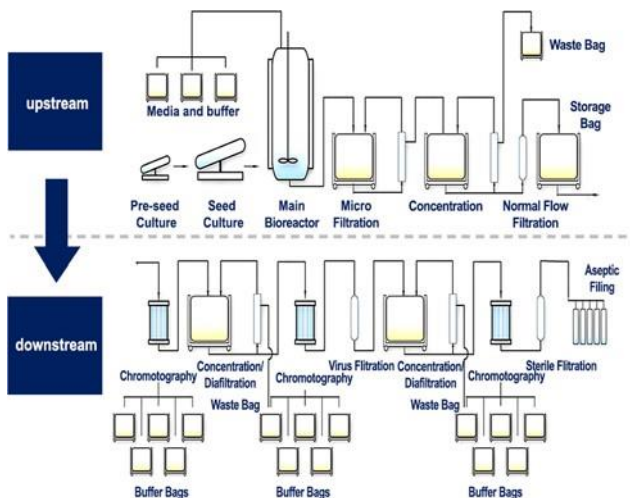


図1.プロセスの上流～下流工程

## 洗浄基準値の評価

どの工程においても、洗浄基準値(スワブ法/リンス法)が実用的で達成可能であるかを評価するために、工程能力指数が一般的に使用されます。もし、現在までのTOCデータが工程能力指数の基準を満たす場合、現在のTOC基準値やプロセスが洗浄バリデーションに適していることを正当化することができます。それぞれの製造プロセスにおいて、洗浄プロセスがどの程度良好に機能しているかを評価した例を紹介します。

ここでは以下のTOC洗浄基準値を評価します。

- TOCスワブ法: < 1ppm C
- TOCリンス法: < 1ppm C

## 統計的根拠

工程能力指数は、今までのTOCデータ(スワブ法/リンス法)のばらつきを考慮して、ある工程が受け入れ可能かどうかを判定するために計算されます。受け入れ可能なプロセスとは、洗浄基準値が統計学的な観点から妥当であり、工程能力指数が1.25以上のプロセスと定義されます。洗浄バリデーションの判定基準は片側規格であるため、従来の基準値“工程能力指数 1.33以上”とは異なります<sup>(1)</sup>。

工程能力指数を適切に計算するために、スワブ法とリンス法のTOCデータの分布および判定基準の種類(片側規格または両側規格)を考慮する必要があります。スワブ法とリンス法のTOC洗浄基準値が1.0 ppm C未満であることを考慮すると、工程能力指数は片側規格に該当します。しかしながら、スワブ法とリンス法のTOCデータの正規性を評価することは重要です。

通常、洗浄バリデーションサンプルでは、データは正規分布しません。そこで、工程能力指数を計算するためのパーセンタイルを決定するために、データの変換を行うことを推奨します<sup>(2)</sup>。表1のTOC生データを使ってヒストグラムおよびパーセンタイルを決定する例を紹介します。この際、MinitabまたはSAS JMPのような統計プログラムを使用することを推奨します。

表1. TOC生データ

サンプル タイプ	サンプル の数	TOC 測定結果 (ppm or mg / L) の数									
		< 0.3	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1
リンス法	100	95	3	1	0	1	0	0	0	0	0
スワブ法	200	185	5	5	1	0	1	2	0	0	0

## スワブ法によるTOC値のパーセンタイルの決定

現行の洗浄プロセスの洗浄バリデーションでは、設備のPQや継続的なモニタリングなど、全ての洗浄キャンペーンにわたるスワブ法とリンス法のTOCデータが得られています。上記の例では、ヒストグラムプログラムを用いてデータをプロットし、正規性を決定しました。先述したように、データは正規分布から著しく逸脱しています。データの大部分は分析方法のLODに近いので、データの正規性を近似化することは理にかなっていません。従って、スワブ法のTOCデータには、処理能力指数を計算するためのパーセンタイルが必要です。パーセンタイルは統計プログラムにより決定することを推奨します。

ここでは、スワブ法の99.5パーセンタイルは0.8 ppm (800 ppb)、リンス法の99.5パーセンタイルは0.6 ppm (600 ppb)であると決定されました。これらの値はパーセンタイルを用いて片側規格の工程能力指数を計算するのに重要です。

TOCを使った重要な洗浄処理パラメータ(TACT)を検証することで、従来の洗浄プロセスの評価や見直しが可能です。

## スワブ法・リンス法サンプルTOC値の工程能力の決定

パーセンタイルを決定したら、スワブ法およびリンス法の工程能力指数を計算します。片側規格の場合、指数は以下のように計算されます。

$$C_{npk} = (USL - \text{中央値}) / (p(0.995) - \text{中央値})$$

$C_{npk}$  = ノンパラメトリック工程能力指数<sup>1</sup>

USL = 洗浄バリデーションにおけるスワブ法およびリンス法のTOC上限規格値

中央値 = サンプルの50パーセンタイル

TOCデータの50パーセンタイルはLODに近いので、一般的にTOCサンプルの中央値は、0.1 ppmか、または0とLODの間です

$p(0.995)$  = データの99.5パーセンタイル

この計算式を用いて、それぞれのパーセンタイル (スワブ法: 0.8ppm、リンス法: 0.6ppm) を適用すると、工程能力指数(C)は以下のように計算できます。

$$\text{TOCスワブ法: } C_{npk} = 1.4 \quad \text{TOCリンス法: } C_{npk} = 1.8$$

片側仕様の判定基準における受け入れ可能なプロセスは、工程能力指数が1.25以上である必要があります。今回の例では、洗浄のバリデーションのプロセスおよび重要パラメータ(TACT: 時間、攪拌/速度、濃度、温度)が、TOC法(スワブ法/リンス法)の洗浄基準値1 ppm未満を満たすことができることを示しています。

### 参考文献

1. Montgomery, D.C., (1991). Introduction to Statistical Quality Control, John Wiley and Sons; New York, New York, p 373
2. NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods, Section 6.1.6, What is Process Capability? <http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/index.html>

(翻訳: セントラル科学株式会社)