第1章 GMPに基づく洗浄バリデーションに関する規格および指針

平原エンジニアリングサービス株式会社 村上 大吉郎

1. PIC/S GMP に基づく洗浄バリデーション

PIC/S GMP は ICH^{*1} の品質ガイドラインに基づいて規定が構成されており、ICH Q（品質関連）シリーズの中に洗浄に関して記載されている事項がある。

※1) ICHとは、International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）の略称

1.1 ICH Q7A（原薬のGMPガイドライン¹⁾およびICH Q9（品質リスクマネジメントに関するガイドライン²⁾）

G7Aに「12.7 洗浄のバリデーション」として、洗浄手順、実施、不純物試験及び残留物の許容量など、以下のような基本的諸項目が示されている。

12.70 洗浄手順は、通常、バリデーションを行うこと。一般的に、洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な原材料等のキャリーオーバーが原薬の品質に最大のリスクをもたらす状況又は工程に対して行うこと。例えば、初期段階の製造では、残留物がそれ以降の精製段階で除去される場合には、装置の洗浄についてバリデーションを実施する必要のない場合がある。

12.71 洗浄手順のバリデーションでは、実際の装置の使用パターンを反映させること。種々の原薬・中間体を同じ装置で製造し、当該装置を同じ方法で洗浄する場合は、洗浄のバリデーションには代表的な中間体・原薬を選択する場合がある。その選択は、溶解性、洗浄の困難さ並びに力価、毒性及び安定性に基づく残留物限界値の推定に基づいて行うこと。

12.72 洗浄のバリデーション実施計画書には、洗浄する装置、手順、原材料等、合格洗浄水準、モニタリング及び管理を行うパラメータ並びに分析方法を記載すること。また、実施計画書には、採取する検体の種類、採取方法及び表示方法を記載すること。

12.73 不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、検体採取には、スワブ法、リンス

第8章 各製造品目の事例から見る洗浄バリデーション実施のポイント

第1節 原薬製造工程における 洗浄バリデーション

エイドファーマ代表 高平 正行

1. はじめに

「医薬品の製造装置は、製品の安全性、本質、力価、品質または純度を劣化させるような汚染を防止するため、適切に洗浄されなければならない」とcGMPに記載がある。またICH Q7には、「共用設備の品目切り替え時には完全に洗浄すること、専用設備であっても望ましくない物質や微生物汚染を防ぐため、適切インターバルで洗浄すること」と記載されている。そして装置の清浄化を維持するために、「洗浄しにくい箇所の判定と洗浄度評価」が重要となる。

原薬工程であれ製剤工程であれ、洗浄バリデーションの本質は変わらないが、1) 製造設備とWorst Location、2) 残留許容基準値の決め方、3) 原薬の洗浄バリデーションなど、原薬製造工程を特徴付ける事項がある。本稿では、装置などの形状により洗浄がしにくい又は困難な箇所(Worst Case Location)の特定と、サンプリング箇所、そしてその評価法につき原薬製造工程の洗浄バリデーションを解説する。

2. 製造設備における洗いにくい場所についての特定（原薬工程）

製造施設や機器・設備の洗浄後の残留物確認と評価を行うためのサンプリング箇所の選定にあたり、清掃や洗浄がし易くデザインされた設備・装置においてクリーニングプロセス又は洗浄溶剤の選択が適正に行われることの前提が必要であるが、必ずしもそのようになっていない場合も多い。

2.1 サンプリング箇所の選定 洗浄しにくい箇所（Worst Case Location）とは？—洗浄バリデーション、及び交叉汚染防止を目的としたサンプリング箇所の選定基準について—

FDAは洗浄バリデーションや機器・設備洗浄時のWorst Case Locationに関して、バルブやコネクターなどの洗浄の考え方を示しながら、通常の洗浄後に除去できない乾燥した残留物が存在する場合、リンス水のみを見て清浄化されたとは判断できないとしている。しかし、FDAガイドラインやその他の所見には、Worst Case Locationを意味するところの具体的記述がバルブとコネクター以外にみられないことから、分解が困難な箇所、且つ乾燥した残留物が、通常の清

第10章 洗浄バリデーション実施におけるよくあるQ&A

12.70 洗浄手順は、通常、バリデーションを行うこと。一般的に、洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な原材料等のキャリーオーバーが原薬の品質に最大のリスクをもたらす状況又は工程に対して行うこと。例えば、初期段階の製造では、残留物がそれ以降の精製段階で除去される場合には、装置の洗浄についてバリデーションを実施する必要はない場合がある。

12.71 洗浄手順のバリデーションでは、実際の装置の使用パターンを反映させること。種々の原薬・中間体を同じ装置で製造し、当該装置を同じ方法で洗浄する場合は、洗浄のバリデーションには代表的な中間体・原薬を選択する場合がある。その選択は、溶解性、洗浄の困難さ並びに力価、毒性及び安定性に基づく残留物限界値の推定に基づいて行うこと。

12.75 装置の洗浄作業・消毒作業の検討は、原薬中の生菌数又はエンドトキシンを低減する必要のある工程、又は、そのような汚染が問題となる他の工程（例えば、無菌製剤の生産に用いる非無菌原薬）について、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を対象として行うこと。

12.76 洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。装置の清浄性は、分析試験及び可能な場所では目視検査でモニタリングを行う場合がある。目視検査により、検体採取及び分析では検出できない、小さな部分に集中する大量の汚染の検出が可能な場合がある。

Q14：自動洗浄設備を設計・製作する上でのポイントは？

A14：自動化された洗浄の評価因子、確認方法および残留許容限度としては以下に示すものがあり、具体的には、洗浄溶媒に対する残留測定対象成分の溶解度および次生産物の特性と設備・器具類の構造などを科学的に考慮して設計・製作する。デッドスペースのある設備については、可能な限り分解して洗浄できるような設計とすること。

設計時に求められる性質

- ①構造の単純化
- ②特記物の最小化
- ③洗浄が容易なバルブの採用：サンタリーバルブの採用
- ④素材・材質：不活化素材
- ⑤管路、反応器・混合機の内部の鏡面仕上げ：配水管の位置、内部観察用覗き窓の設置

洗浄の評価因子（適切な洗浄設備）

以下の評価因子により、洗浄設備の妥当性について検討する。

- ①洗浄方式：洗浄し易い構造
- ②サンプリングの容易性：器機内部の単純化
- ③清掃、保守及び作業を容易とする配置、設計、建設（ICH Q74.10）
- ④回数と液量
- ⑤温度
- ⑥流量・圧力