

第2節 洗浄バリデーションの欧米の規制とガイドライン

エーザイ(株) 松村 行栄

建物および製造設備は、混入、交叉汚染および製品の品質に対する一般的な悪影響を防ぐために、効果的な洗浄が可能ないように配置、設計および操作されなくてはならない⁽¹⁾；Article 8.2 建物および設備)。

この節では、この目的を実現するために欧米で発出されている、洗浄に関する規制とガイドラインを紹介する。できる限り最新の情報を紹介するが、本冊子の出版後にも改訂が行われることもある。そこで使用にあたって、再度、最新版の確認ができるよう、節の終わりに各規制・ガイドラインのタイトルとURLを付記する。

1. 欧州の規制とガイドライン

1.1 欧州のGMP(本文)²⁾

欧州のGMPでは、「建物は必要により、詳細に文書化された手順で洗浄されなくてはならない」としている(3.2項)。また、製造エリアの洗浄について以下の要件がもとめられており、洗浄ができるように設計されなくてはならない。

- 3.9 出発物質、一次包材、中間製品またはバルク製品が環境に暴露される場所では、内装の表面(壁、床および天井)は容易で効果的な洗浄(消毒)ができなくてはならない。
- 3.11 (排水溝はできる限り塞がれていなくてはならないが)、必要があれば、洗浄(消毒)ができるように浅くなくてはならない。
- 3.14 粉塵が発生する場合(例えばサンプリング、計量、混合や打錠工程、粉体の包装)、洗浄を容易にするよう特別な対策がとられなくてはならない。

また、設備については以下の要件がもとめられており、この部分が洗浄バリデーション実施の基本となる。

- 3.36 製造設備は、容易で徹底的な洗浄ができるように設計されなければならない。また、詳細に文書化された手順に従って洗浄され、清浄で乾燥した状態で保管されなくてはならない。

第1部

3.37 洗浄に用いる器具は交叉汚染の原因とならないように選択し、使用されなくてはならない。

1.2 欧州のGMP (付属書)³⁾

洗浄バリデーションについて、欧州のGMP(本文)を補足するガイドラインが付属書15(適格性評価とバリデーション)にある。

洗浄バリデーションとは「承認された洗浄手順により、ヒト用医薬品の(製造)処理に適切な設備が準備されること、の文書による証明」と定義されている(定義)。洗浄手順が確立されていることは「運転時適格性評価(OQ)が成功裏に終了する要件」の一つで、設備使用開始の許可を与えるために必要である(15項)。また、既存の設備では、適格性が評価されている証拠として、「洗浄手順と記録が文書化されていなくてはならない」(19項)。

洗浄手順は、以下の洗浄バリデーションの要件を満たしていなくてはならない。

36. 洗浄手順の有効性を確認するために、洗浄バリデーションを実施しなくてはならない。製品残渣、洗浄剤および微生物混入の(次ロット)への持越し限度の選定論拠は、関係する原材料による論理的な根拠がなくてはならない。その限度は達成可能で、検証できなくてはならない。
37. バリデートされた分析方法は、残渣または混入物を検出できる感度がなくてはならない。個々の分析方法の検出限界は、残渣または混入物の確立された許容(限度)水準を検出するのに十分な感度でなくてはならない。
38. 通常は設備において、製品が接触する表面の洗浄手順だけをバリデートする必要がある。接触しない部分についても考慮しなければならない。使用后、洗浄するまでの期間、また洗浄後、再使用するまでの期間についてもバリデートしなければならない。洗浄の期間および方法を決定しなければならない。
39. 類似の製品およびプロセスにおける洗浄手順において、類似の製品およびプロセスの代表的な範囲を選定することは容認できると考えられる。“ワーストケース”法を採用した単回バリデーション検討は、最重要な課題を考慮しながら実施することができる。
40. 手法がバリデートできたことを証明するためには、一般的に3回連続した洗浄手法の適用を実施し、成功したことを示すべきである。
41. “洗浄されるまで試験をくりかえす(Test Until Clean)”ことは、洗浄バリデーションの適切な代替法とは考えられない。

第1部

企業によって夫々異なる工程で原薬を合成するため、その不純物は夫々異なっており、USPはある種の規格を定めるため、「一般不純物試験」を開発した。また、所有権のある情報を保護するために、特定の不純物及び溶媒に関する試験は、一般に概要には示されない。

USPでは、薬物の不純物プロファイルは、所定の製造工程で生産された薬物の代表的ロットに存在する不純物について記述することを注記している。この種の不純物は、検出し、定量化するだけでなく、妥当な範囲で可能な場合には、これを特定し特徴づけなければならない。主要なすべての不純物について、個々に限度値を定めなければならない。

1.1.7 不純物許容限度

<ヒト用医薬品 cGMP ノート>

ポリシーに関する質問：

FDAは、洗浄のバリデーションとその後の洗浄確認に不純物許容限度を設けているか？

A：FDAは、汚染及び交叉汚染問題を常に心配している。そうした汚染としては、前の製品の残留や使用した溶媒の残留による汚染だけでなく、洗剤や界面活性剤によるものもある。FDAは、ペニシリン以外には、洗浄バリデーションでの標準許容限度を設けていない。製造設備と製品の種類が多岐にわたるため、当局が特定の許容限度を決定することは現実的ではない。しかし、cGMPに則って、企業がその洗浄工程の洗浄能力や分析方法の特異性を反映させた許容限度を設定する必要がある。

ICH不純物ガイドラインとUSP一般総則の両方に記載されている不純物同定限度値0.1%を間違っただけで許容限度として採用している企業も認められる。この不純物限度値0.1%の採用が不適切なのは、それが製造工程や類縁物質に関連のある不純物が何かを明確にすることを意図したもので、交叉汚染による外因性の不純物を対象としたものではないからである。

1.1.8 残留物の測定

<ヒト用医薬品 cGMP ノート>

ポリシーに関する質問：

洗浄バリデーションにおいて残留物の測定は、リンス液を試験するだけで十分なのか？

A：FDAでは、洗浄水サンプルを「汚れたポットの洗浄水」にたとえている。汚れたポットの洗浄工程を評価するとき、ポットが清浄かどうかを見るのにその洗浄水を調べたりしない。

洗浄バリデーションの目的は、特定の洗浄工程が常に設備をあらかじめ設定された限度まで洗浄するものかどうかを実証することにある。その試料採取方法と分析方法は科学的にも確実で、しかもバリデーション結果を裏付ける十分な科学的根拠を実証できるものでなければならない。

1.1.9 洗浄に関する指摘事項⁴⁾

2001年度に発行されたFDA医薬品GMP警告通知により、特に複数の製品に使用される製造ラインでの洗浄作業において、GMP不適合の問題が多くあったことが明らかになっている。

- 1) 口内洗浄剤がPseudomonasによる汚染のために、クラスI指定で回収されることになった。
- 2) 綿棒で採取した試料が、装置において製品が接触する領域全体を代表するものであることを保証していない。また、綿棒の試料に関する回収データが文書化されていない。
- 3) 洗浄バリデーションプロトコルが不適切である。
- 4) 適切な手順書が確立されていない。例えば、バッチタンクの洗浄手順では、このタンクが再び安全に使用可能となるまでに、タンクを一定時間放置しなければならないことが規定されていなかった。
- 5) 「主要装置の洗浄、メンテナンスおよび使用」に関する記録文書が保管されておらず、また施設が、清潔または衛生的でなかった。
- 6) APIの生産に使用した施設と装置のいずれも、「外部からの汚染を予防できるように、清潔かつ衛生的に設計あるいは維持」されていなかった。特に、特定の製品が製造されている部屋が、しきりで保護されていない換気扇からの外部の空気に曝されており、一部の作業区域には、窓および扉が開放されているため、「昆虫が侵入」していた。
- 7) 残留物の分析法についてバリデーションを行っておらず、その結果、「API残留物、洗浄剤及び不純物」が適切に除去されたことを証明できなかった。

1.1.10 不純物に関するFDA査察指摘事例

査察中、パイロットバッチ原料の不純物プロファイルと商業スケール原薬バッチの不純物プロファイルを比較して、プロファイルに大きな変化があるかどうかを判定しなければならない。場合によっては、企業は、その書類提出において不純物プロファイルを提出している。それでも、ある査察において、ある程度細部に及んだとき、他の方法(グラジェントHPLC)によって得られる追加の不純物データが入手可能であったのに、まだ提出されていないことが明らかになった。したがって、企業に対して、個別に現在の完全な不純物プロファイルを求めるべきであり、このプロファイルは、許容可能な規格と一緒に、精製した薬物中に通常存在する溶媒