

# 洗浄バリデーションにおける 最大許容キャリーオーバー（MAC）の計算 Application Note

アメリカ食品医薬品局（FDA）は、2011年にcGMPのバリデーションのガイダンスをリリースしました<sup>1</sup>。ガイダンスでは、ベストプラクティスの推奨事項としてのバリデーションプロセスの従来のアプローチがライフサイクルアプローチに置き換えられました。



ライフサイクルアプローチは、デザイン/クオリフィケーション/ベリフィケーションの3段階に分かれています。各段階は静的ステップではなく、プロセスの存続期間中に絶えず確認/更新される動的ステップとされています。この新たな方向性は、洗浄バリデーションにも適用されます。

従来の洗浄プロセスでは、医薬品有効成分（API）/分解物/賦形剤/洗浄剤の残留物を除去/削減することを目的としていました。これは、製品の完全性と患者の安全を確保するために重要です。

新たなライフサイクルアプローチにおいては、従来の単一のAPIを測定する特異的分析方法では十分にプロセスを理解できないため、FDAのベストプラクティスガイダンスに適合しなくなりました。非特異的分析方法である全有機炭素（TOC）分析は、あらゆる残留物を炭素含有量として測定します。TOCを使うことで洗浄プロセスを継続的に評価できるため、FDAのベストプラクティスガイダンスに適合できます。

洗浄バリデーションプロセスの重要な課題は、実用的/達成可能/検証可能な科学的に正当な洗浄基準値の設定です。このアプリケーションノートでは、FDAのベストプラクティスガイダンスに準拠して、TOCを使用した洗浄バリデーションの基準値設定方法のフレームワークを示します。

## プロセスを知る

洗浄バリデーションプロセスを構築するための課題の1つは各プロセスが特殊であることです。原材料/プロセスフロー図/作業手順/作業効率/最小バッチサイズ（MBS）/操作順序は、洗浄プロセスに影響を与える要因のごく一例です。さらに、どのように洗浄し、どのように測定するかは、洗浄バリデーションプロセス構築に特有の課題です。これらの要因は、このアプリケーションノートでは取り上げませんが、MACを計算する前に理解しておく必要があります。

## 製品の切り替え

生産設備における製品切替の際に、MACを設定する必要があります。図1に示すように、ある製品（製品A）を洗浄して、別の製品（製品B）を再充填する時に製品切替が発生します。MACは、製品Bに含まれても患者に危険を及ぼすことのない製品Aの量です。

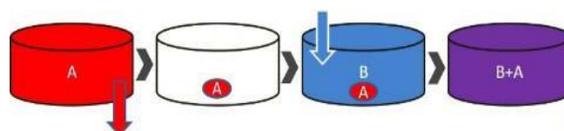


図1. AからBへの製品切替  
(AからBへのキャリーオーバー)

## 洗浄基準値の設定における参考値

MACの計算は各製品の臨床基準値を特定することから始めます。これらには1日摂取量（TDD）/一日摂取許容量（ADI）/半数致死量（LD<sub>50</sub>）/一日暴露許容量（PDE）が関係します。臨床基準値はPubChem DSSToxによる一日最大投与量データベース（DSSTox FDAMDD）<sup>2</sup>を参照することもできます。引用元に関係なく、開始基準値は科学的に正当でなければなりません。このアプリケーションノートの開始基準値は、DSSTox FDAMDDに基づいています。

### TDDからMAC

TDDからMACを求める場合、タンク内の現在の製品（製品A）と次の製品（製品B）を知る必要があります（図1）。両方の製品の既知の情報により、正当な臨床基準値を設定できます。MACを求めるためには、リスク評価に基づいた安全率（SF）が使用されます<sup>3</sup>。一般的な安全率の値は1000です。

$$MAC_A = \frac{TDD_A \times MBS_B}{SF \times TDD_B}$$

### LD<sub>50</sub>からMAC

LD<sub>50</sub>からMACを求める場合、TDDと同様にタンク内の現在の製品（製品A）と次の製品（製品B）を知る必要があります（図1）。次に、製品AのLD<sub>50</sub>を使用して、無影響量（NOEL）を計算します。そして、算出されたNOELからMACを計算します。NOEL計算式の分母 2000は、文献で参照されている経験的な定数であることに注意してください<sup>3</sup>。

$$NOEL_A = \frac{LD_{50 \text{ of } A} \times 70 \text{ kg (avg. patient mass)}}{2000}$$

$$MAC_A = \frac{NOEL_A \times MBS_B}{SF \times TDD_B}$$

## MACからの製品基準値

設備をリリースするためにはMACだけでは不十分です。MACが決定したら、実際の製品基準値（ppm）を計算する必要があります。製品基準値は、MACのサンプリング方法を考慮しています。

一般的なサンプリング方法は以下の2つです。

1. スワブサンプル
2. リンスサンプル

### スワブからの製品基準値

一定面積をスワブしてサンプリングする場合、APIが対象領域全体に均一に分布すると想定したMACを使用して製品基準値を計算できます。

$$Product \ Limit \left( \frac{mg}{dm^2} \right) = \frac{MAC(mg)}{Active \ Surface \ Area \ (dm^2)}$$

### リンスからの製品基準値

最終リンス水をサンプリングする場合、MACから最終リンス量に基づいた製品基準値（mg/L）を計算できます。

$$Product \ Limit \left( \frac{mg}{L} \right) = \frac{MAC(mg)}{Total \ Rinse \ Volume \ (L)}$$

## TOC基準値と製品基準値

製品基準値をTOC基準値として直接利用することはできません。製品基準値に炭素含有率を掛けることによってTOC基準値を計算できます。

HPLCなどの特異的分析方法の基準値が既に計算されている場合、炭素含有率を使用することで、TOCなどの非特異的分析方法の基準値を計算できます。例えば、HPLCによるAPIの製品基準値が10 ppmで炭素含有率が50%の場合、TOC基準値は5 ppmになります。

### TDDの使用例

この例では製品Aはエピネフリンで、製品Bはジアゼパムです。臨床基準値は以下の通りです<sup>2</sup>

$$TDD_A(\text{Epinephrine}) = 0.0167 \frac{mg}{kg \text{ bw}}$$

$$TDD_B(\text{Diazepam}) = 0.667 \frac{mg}{kg \text{ bw}}$$

最小バッチサイズ（MBS）/安全率/患者の平均体重（kg）に関するプロセス情報は以下の通りです。

$$Avg. \ Patient \ Mass = 70 \text{ kg bw}$$

$$MBS_B(\text{Diazepam}) = 7.0 \times 10^7 \text{ mg}$$

$$SF = 1000$$

この情報により、ジアゼパム中のエピネフリンのMAC(MAC<sub>A in B</sub>)を計算できます。

$$\begin{aligned} MAC_{A \text{ in } B} &= \frac{\left( 0.0167 \frac{mg}{kg \text{ bw}} \times 70 \text{ kg bw} \right) \times (7 \times 10^7 \text{ mg})}{1000 \times \left( 0.667 \frac{mg}{kg \text{ bw}} \times 70 \text{ kg bw} \right)} \\ &= 1752 \text{ mg} \end{aligned}$$

サンプリング方法を考慮して、MACから製品基準値を計算する必要があります。この例では、タンク内の1 dm<sup>2</sup>の面積を拭き取ります。タンクの充填レベルに基づき、タンクの有効表面積を全体の80%とします。

$$\begin{aligned} \text{Active Surface Area} &= 1500 \text{ dm}^2 \times 0.8 \\ &= 1200 \text{ dm}^2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Epinephrine Product Limit} &= \frac{1752 \text{ mg}}{1200 \text{ dm}^2} \\ &= 1.46 \frac{\text{mg}}{\text{dm}^2} \end{aligned}$$

40 mL TOCバイアルの容量も既知です。スワブ法によるサンプリング方法のため、スワブをバイアルに折り入れます。したがって、エピネフリンの最終的な製品基準値は以下の通りです。

$$\begin{aligned} \text{Vial Volume} &= 0.040 \text{ L} \\ \text{Epinephrine Product Limit} &= \frac{1.46 \text{ mg}}{0.040 \text{ L}} \\ &= 36.5 \text{ ppm} \end{aligned}$$

製品基準値が決定したら、エピネフリンの化学式C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>の炭素含有率（59%）を使ってTOC基準値を計算できます。

$$\begin{aligned} \% \text{ Carbon (Epinephrine)} &= \frac{9 \times 12.010 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}{183.207 \frac{\text{g}}{\text{mol}}} \times 100 \\ &= 59\% \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{TOC Limit (Epinephrine)} &= 36.5 \text{ ppm} \times 0.59 \\ &= 21.5 \text{ ppm} \end{aligned}$$

臨床基準値から始めると、ジアゼパム中のエピネフリンのMACは1.46mg/dm<sup>2</sup>となります。MACとサンプリング方法に基づくと、ジアゼパム中のエピネフリンのTOC基準値は21.5 ppmとなります。

### まとめ

最新のFDAガイダンスに基づいたライフサイクルアプローチは、洗浄バリデーションプロセスを検討するためのベストプラクティスです。ライフサイクルアプローチでは、洗浄バリデーションプロセスのデザイン/クオリフィケーション/ベリフィケーションを継続的に監視および更新する必要があります。洗浄バリデーションプロセスの有効性を検証するための分析方法を選択する場合、単一のAPIを対象とした特異的分析方法は、他の汚染物質を見逃してしまうリスクがあるため、ベストプラクティスの推奨事項に適合していないことに注意する必要があります。

TOCなどの非特異的分析方法は、特定のAPIだけでなく、洗浄プロセスの汚染物質を包括的に検出できるため、ベストプラクティスの推奨事項に適合できます。分解物/賦形剤/洗浄残留物などの潜在的汚染物質は、HPLCなどの特異的分析方法では検出できませんが、TOCなどの非特異的分析方法では検出できます。

このアプリケーションノートは、洗浄バリデーションにおいて、臨床基準値からTOC基準値を簡単に計算できることを紹介しています。FDAのベストプラクティスは、洗浄バリデーションにTOCを採用するための魅力的な側面のひとつです。

### 参考文献

1. "Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices." U.S. FDA Pharmaceutical Quality/Manufacturing Standards (CGMP), fda.gov, www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf. Accessed 10 Sept. 2017.
2. "DSSTox (FDAMDD) FDA Maximum (Recommended) Daily Dose Database." Pub Chem BioAssay Database, Record for AID 1195, ncbi.nlm.nih.gov, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/1195>. Accessed 10 Sept. 2017.
3. "Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Pharmaceutical Ingredient Plants." APIC Publications, APIC.cefic.org, [http://apic.cefic.org/pub/apic\\_cleaning\\_validation\\_2014.pdf](http://apic.cefic.org/pub/apic_cleaning_validation_2014.pdf). Accessed 10 Sept. 2017.

(翻訳：セントラル科学株式会社)