洗浄バリデーション：洗浄工程の性能を検証する

Fact Sheet

知っていて欲しいこと

製薬業界では、バリデートされた洗浄工程や洗浄パラメータの性能について検証するには、全有機炭素（TOC）を使った分析方法が有効です[1]。多くの製薬会社は、バリデートされた洗浄プロセスの検証のために、特定の物質を測定する特異的分析方法ではなく、簡単に確実に判断できるTOCを利用した方法に変更しました。

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)や酵素結合免疫吸着測定法(ELIZA)などは、洗浄工程の設計や開発には役立つことがありますが、洗浄バリデーションプログラムの設計(フェーズ1)/バリデーション(フェーズ2)/継続的なベリフィケーション(フェーズ3)の各段階において、TOCには大きな利点があります。

チャレンジ

多くの製薬企業では製品検査へ非常に重点を置いています。このアプローチにより、リスク/コスト/煩雑性が増します。特異的分析方法では、個々の化合物が次のバッチに持ち越されなかったことを証明できますが、必ずしも洗浄工程の完了を証明することはできません。これらの分析方法は、特定の化合物が除去されたことを確認するだけであり、主に洗浄工程の設計段階に焦点を当てているからです。TOCのような非特異的分析方法は、あらゆる潜在的な有機物を検出することによって、洗浄工程が正常に完了したことを確認できます。FDAの査察ガイド – 洗浄プロセスの妥当性確認では、洗浄プロセス全体のパフォーマンスを検証しているものではなく、不適切な洗浄バリデーションプログラムの例が強調されています。これは、特定の化合物が存在しないことにのみ焦点を当てているためです[2]。

ビジネスへの影響

洗浄工程は、化合物を適切に除去できるかまたは可溶性にするように設計されています。この設計で、製造設備に分解物の形成や残留洗浄剤を残さず、次のバッチの製造に使うことができます。これらの工程を特異的分析方法に継続的に依存すると、以下のような結果になる可能性があります[3]。

- 分析法バリデーションの設計/開発/完成までに数年かかり、多くの人手を要する
- 洗浄工程の確認のためには手間のかかるテストが必要
- 製造品目を変更するために長時間検証することで、業務効率の低下につながる

解決策と推奨事項

HPLC などの特異的分析方法と比較して、TOCはより簡単な方法開発を提供し、対象製品だけでなく、賦形剤/分解物/洗浄剤の除去も検証できます。TOCを実装する際の考慮事項には、以下のようなものがあります。

- 重要な洗浄プロセスパラメータ(TACT)を確認して新しい洗浄工程を改良/変更するために、既存の分析方法からTOCへ切り替える
- HPLCやELISAからTOCへ切り替える際、新しく導入したTOCで全ての項目のバリデーションを行う
- 生産現場でTOCを使うことで、ほぼリアルタイムで分析して結果を得て報告できるため、隠れたコストを削減できる

Sievers* はTOC計 M9 ラボ型とポータブル型を提供しています。M9は世界各国の規制要件を満たし、バリデートされた洗浄工程の完了後に残る残留有機化合物を測定できます。また、回収率試験/分析法バリデーション/プロセスバリデーション/機器の認定/継続的なベリフィケーションのためのサンプリング(スワブ法/リンス法)に非常に効果的です。さらに、洗浄バリデーションプログラムをサポートするために、サンプリング材料（スワブとバイアル）と TOC 標準液も提供しています。

業界向けガイダンス

2010年と2012年に、PDAは技術レポート第49号でバイオテクノロジーにおける検討事項を発表しました。この報告書は、FDAから派遣された欧州および北米の専門家チーム、科学の専門家、医薬品製造の専門家によって作成され、洗浄バリデーションに関する新たな着目点と思考の変化を促しています。タイトルは独自の製造プロセスを示唆していますが、この報告書自体は、従来の製薬またはAPI製造プロセスに適用可能であるとPDAの洗浄バリデーション担当部署は述べています。この技術レポートでは、TOCのような非特異的な手法を用いた広範な分析が洗浄工程の設計、バリデーションやベリフィケーションの効果を確認するうえで利便性が高いと強調されています。

> 「製品(またはAPI)の特異的分析法(HPLC /ELISA)は、通常、洗浄工程が有効かどうかを判断するための適切な手法ではありません。」 – Anurag Rathore と Destin LeBlanc[4]

> 「TOC は、当社の洗浄工程がどれだけ適切に設計され、バリデーションされ、経時的に実行されるか（ベリフィケーション）を測定する優れた測定ツールであることに同意します。」 – Baxter社 PDA CV タスクフォースのメンバー

> 「TOC は、設計/開発/バリデーション/継続的なベリフィケーションを含む、洗浄バリデーションのすべての段階で使用できます。また、メンテナンスや調査にも使用できます。」 - PDA テクニカルレポート No.29、57 ページ[5]

継続的なベリフィケーションには、洗浄工程が時間経過とともに管理されていることを確認するための継続的なベリフィケーションコストが含まれることに注意することが重要です[6,7]。ベリフィケーションを継続することで、洗浄工程の設計に大きな逸脱がない限り、「再バリデーション」の必要もなくなります[8]。通常、設計とバリデーションのフェーズは 1 回だけ実行されます。

チャレンジ

医薬品の規制環境が従来のアプローチからリスク軽減と継続的な品質保証に重点を置いて変化し続けますが、Sieversは世界各国の規制に則したニーズをサポートします。

参考文献

1. . Parenteral Drug Association (PDA) (2010). Technical Report No. 49: Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation.
2. 2. USFDA (1993). Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes.http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm.
3. 3. Sharnez, R (July-August 2004). A Rapid and Simple Method for Determining Worst-Case Soils for Cleaning Validation. PDA Journal.
4. 4. A.S. Rathore, D.LeBlanc. March 2011. New Technical Report for Biotech Cleaning Validation. PDA.
5. 5. Parenteral Drug Association (PDA) (2012). Technical Report No. 29: Points to Consider for Cleaning Validation.
6. 6. USFDA (2001). Guidance for Industry Q7A: Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients. http://www.fda.gov/DrugsGuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124777.htm.
7. 7. USFDA (2011). Guidance of Industry Process Validation: General Principles and Practices. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf.
8. 8. Sievers Instruments (2010). At-line TOC Reduces Cleaning Verification and Product Changeover Costs by 92% for Pharmaceutical Manufacturer. Application Note 300 002014.

（翻訳：セントラル科学株式会社）

* Trademark of Veolia, may be registered in one or more countries.
©2023 Veolia. All rights reserved.