

# 洗浄バリデーションの分析法

## Application Note

### チャレンジ

洗浄バリデーションは、一般的に3段階のフェーズで構成されます。

- 1) デザイン
- 2) バリデーション
- 3) 継続的なベリフィケーション

各フェーズを通じて既知の残留物と潜在的な残留物の両方を評価できる分析方法を選択することが大きな課題です。

たとえば、初期のデザインフェーズでは、ワーストケースの化合物やその分解物の洗浄性に関する情報が不明な場合があります。潜在的な汚染物質の情報が未知な場合、製品固有の分析法開発において問題となります。バリデーションフェーズでは、対象物質以外にも、製品固有の分析法では検出できない分解物や難洗浄物質が含まれる可能性があるため、製品固有の分析法では不十分な可能性があります。継続的なベリフィケーションフェーズでは、設備の運用/コスト/継続的監視や自動監視の要望など、製造上の理由によって、製品固有の分析法が最適ではない可能性があります。

### 洗浄プロセス固有の分析法の選択

製品固有の分析法とは対照的な、TOCなどの洗浄プロセス固有の分析法を利用することで、各フェーズにおける洗浄プロセスの全体的な有効性を正確に把握できます。洗浄後の残留物の性質によって分析法を選択することが大切です。すべての干渉物質の影響が既知であり、有効成分が分解したり溶解したりしないことがバリデートされた洗浄プロセスにおいては、HPLC、UV/Vis、ELISAなどの製品固有の分析法が適切な場合があります。<sup>1,2</sup>

### 一般的な製品固有の分析法

製品固有の分析法は、特定の化合物の残留量のみを評価する方法で、従来から洗浄バリデーションのために使用されてきました。以下のような分析法があります。

#### 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

HPLCでは、クロマトグラフィーによってマトリックスから対象の化合物を分離し、UVやその他の検出器で化合物を測定します。

**利点：**特定の残留化合物を検出することで、洗浄失敗に関する情報を得られます。

**課題：**化合物が洗浄プロセスによって分解されないことを前提としています。すべての潜在的な干渉化合物や残留化合物に関する情報を知る必要があるため、幅広い分析法開発が必要になる場合があります。

#### 酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)

ELISAは、特定の抗原あるいは抗体を特異抗体あるいは抗原で捕捉し、酵素反応を利用して検出する方法です。特定のタンパク質が変質せずサンプル中に存在する場合は検出できますが、タンパク質が変質する場合、ELISAでは検出できません。ELISAとHPLCの利点と課題の多くが共通します。ELISAは主にバイオ医薬品の製造に適用されます。

#### 紫外/可視分光光度法 (UV/Vis)

UV/Visは、溶液による特定波長の吸光度を測定します。

**利点：**マトリックスから対象物を分離する必要がないシンプルな分析法です。

**課題：**すべての化合物に適用できるわけではなく、共存物質による干渉の可能性があります。

### 洗浄プロセス固有の分析法

洗浄プロセス固有の分析法は、洗浄アプリケーションで一般的に使用されます。以下のような分析法があります。

#### 全有機炭素 (TOC)

TOCは、すべての有機残留物を酸化し、発生した二酸化炭素を測定します。

**利点：**分解物や未知の化合物を含むすべての水溶性有機化合物を高感度に検出できます。分析法開発（単一の分析法）は簡単で、洗浄バリデーションのすべてのフェーズに適用可能です。

**課題：**洗浄バリデーションプロセスの失敗を識別するための優れた方法ですが、失敗原因の調査では追加の分析法が必要となる場合があります。また、化合物は水溶性である必要があります。

#### 導電率

導電率は、洗浄水中のイオン性物質を検出するために使用されます。一般的には、最終リンス水中の微量の酸性または塩基性の洗浄剤を検出するために使用されます。

**利点：**自動化が簡単（オンライン）で、イオン性残留物に対して非常に高感度で、分析法開発が簡単（単一の分析法）です。

**課題：**リンス法にしか使えない。洗浄剤やイオン性APIなど一部の化合物にのみ適用可能。

### 他の分析法

洗浄バリデーションでは、製品固有の分析法やプロセス固有の分析法以外に、以下の分析法も使用されます。

- 目視検査
- バイオバーデンまたはエンドトキシンによる微生物の検出
- イオンモビリティスペクトロメトリー (IMS) による特定化合物の迅速分析
- pHによる酸性または塩基性の洗浄剤の検出
- 赤外線法 (NIR/FTIR) による表面残留物の検出

### ディスカッション

洗浄バリデーションにおいて、目的に応じた適切な分析法を選択することが大切です。バリデートされた洗浄プロセスが設計通りに完了したことを分析法によって適切に判断することで、製品の汚染リスクを最小限に抑えられます。

各フェーズ（デザイン/バリデーション/ベリフィケーション）に最適な分析方法を選択することが理想です。ただし、実際の洗浄バリデーションでは、洗浄プロセスと分析法の使用目的によって選択できる分析法が制限されます。したがって、分析法は使用目的に対して「認識された」分析法ではなく、適切な分析法であることがより重要です。<sup>2</sup>

#### 参考文献

- 1) PDA Technical Report #29 (Revised 2012): Points to Consider for Cleaning Validation. Parental Drug Association, January 2012.
- 2) PDA Technical Report #49: Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation. Parental Drug Association, January 2010.

（翻訳：セントラル科学株式会社）