

洗浄バリデーション: TOCを利用した現状の洗浄プロセスのパフォーマンスの確認

知ってほしいこと

製薬業界では、バリデートされた洗浄プロセスおよび洗浄パラメータの性能について検証するには、全有機炭素計 (total organic carbon : TOC) を使った分析方法が有効です¹。バリデートされた洗浄プロセスのベリフィケーションのために、製薬企業の多くが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(ELISA)などの方法は、洗浄プロセスの設計や開発には役立つことがあります²が、TOCは洗浄バリデーションプログラムの設計(phase I)、妥当性確認(phase II)、および連続的な検証(phase III)の各段階で、これらの方法よりも大きな利点があります。

設計

Phase I

妥当性確認

Phase II

検証

Phase III

挑戦

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することができますが、必ずしも洗浄プロセス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、主に洗浄プロセス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、洗浄プロセスが正常に完了したことをユーザー自身で確認することができます。検査のためのFDA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CVプログラムの例が強調されています。これは、以前の化合物が存在しないことのみ焦点を当てているためです。

ビジネスへの影響

洗浄プロセスは、化合物をより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。いくつかのケースでは、洗浄プロセスで製品固有の方法を継続的に依存しています³。

- 設計、開発、完成までに数年かかる可能性があるたくさんの人手を要する方法の確認
- 洗浄プロセスの確認のためには手間のかかるテストが必要
- 製造する製品を変更するために長時間検証することは、業務効率の低下に繋がります。

解決策と推奨事項

- 重要な洗浄プロセスパラメータ (TACT) を確認するために、TOCを使用して既存の新しい洗浄プロセスを改良または変更します。
- 妥当性確認若しくは検証のためのHPLC/ELISAからの切り替え時に新しく導入したTOCで全ての項目の妥当性確認を行います。
- 生産現場にTOCがあれば使用コスト削減を実現させつつ、連続で検証するための結果をほぼリアルタイムで分析し、報告することができます。

Sieversは、世界各国で定められている様々な規制要件を満たし、洗浄プロセスで妥当性確認完了後に残留しているすべての有機化合物を測定することができる堅牢なSievers 900 ラボ型およびポータブル型を提供しています。この機器は、設備の認定取得または連続で検証を行うためのスワブまたはリンスサンプルの回収テスト、方法およびプロセスの妥当性確認に非常に有効です。サンプリング材料(スワブとバイアル)および各種標準液も洗浄バリデーションプログラムをサポートするために利用できます。

製薬業界向けのガイダンス

2010年に非経口医薬品協会（PDA）は、技術報告書第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プロセスの設計、妥当性確認および連続的な検証の効果を確保するうえで利便性が高いと強調されています。

「製品（API）製造過程での特異的な分析方法（HPLC/ELISA）は、洗浄プロセスが有効かどうかを判断する適切な手法ではありません」 – Anurag Rathore and Destin LeBlanc⁴

「TOC計での分析は、洗浄プロセスがどの様に設計され、妥当性の確認が行われ、連続的に実行されているかを検証するための優れた測定ツールであることに同意します」 – Baxter, PDA CV担当部署社員

洗浄プロセスを管理し保証するための妥当性確認でかかる時間外のコストが、連続的な検証にすでに含まれています。^{5,6} また、洗浄プロセスの設計で大きな偏りがない限り、「再検証」の必要がなくなります。設計段階と妥当性確認段階は、通常一度だけ行われます。

我が社の誓い

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するのでご安心下さい。

参考文献

¹ Parenteral Drug Association (PDA) (2010). *Technical Report No. 49: Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation*.

² USFDA (1993). *Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes*. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074922.htm>.

³ Sharnez, R (July-August 2004). *A Rapid and Simple Method for Determining Worst-Case Soils for Cleaning Validation*. PDA Journal.

⁴ A.S. Rathore, D.LeBlanc. March 2011. *New Technical Report for Biotech Cleaning Validation*. PDA.

⁵ USFDA (2001). *Guidance for Industry Q7A: Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients*. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124777.htm>.

⁶ USFDA (2011). *Guidance of Industry Process Validation: General Principles and Practices*. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070336.pdf>.

⁷ GE Analytical 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)