

# 「洗浄バリデーション実施ノウハウと実務 Q&A 集」 目次

## 第1章 GMP に基づく洗浄バリデーションに関する規格および指針

1. PIC/S GMP に基づく洗浄バリデーション
  - 1.1 ICH Q7A (原薬の GMP ガイドライン) および ICH Q9 (品質リスクマネジメントに関するガイドライン)
  - 1.2 PIC/S※2GMP ガイドライン「アネックス 1: 無菌医薬品製造」および「アネックス 15: クオリフィケーション及びバリデーション」
  - 1.3 Cleaning Validation (EP8.04) 洗浄バリデーション
  - 1.4 EMA GMP における洗浄に関する条文
2. 日本の GMP の洗浄バリデーションに対する要求事項
  - 2.1 厚生労働省科学研究「無菌医薬品製造指針改訂版」
  - 2.2 厚生労働省の洗浄バリデーション規定
  - 2.3 残留物質の限度値の設定方法
  - 2.4 最新のリスクベースに基づいた残留許容基準の考え方を中心に、洗浄バリデーションの一般要件
  - 2.5 日本の洗浄バリデーションの一般要件と法規制
  - 2.6 PIC/S ガイドラインと国際整合性を踏まえた洗浄バリデーション
  - 2.7 再バリデーション
  - 2.8 GMP/QMS 事例集: 洗浄バリデーション
3. FDA の洗浄プロセスのバリデーション (1993 年 7 月発行)
4. PDA テクニカルレポート 29: 洗浄バリデーションに対する留意事項 (改訂版 2012)
5. 洗浄バリデーションガイドライン: カナダ保健省、2008 年 1 月 1 日発行
6. PIC/S GMP Annex 15.10 と J-GMP の洗浄バリデーションとのギャップ分析

## 第2章 洗浄バリデーション実施に向けたマスタープラン作成上の留意点

1. はじめに
2. ヒューマンエラーにどう対応するかーマスタープランの目的ー
3. Master Plan、SOP、Protocol、Report、そして Record
4. 規制文書に見るバリデーションマスタープラン
  - 4.1 規制文書に見るバリデーションマスタープラン
  - 4.2 洗浄バリデーションマスタープランの構成
5. 洗浄バリデーションマスタープラン (VMP) 作成上の留意点
  - 5.1 洗浄バリデーションマスタープラン (CVMP) の構成例
  - 5.2 洗浄バリデーションマスタープラン作成上の留意点
6. まとめ

## 第3章 洗浄しやすい (しにくい) 設備・設計の留意点と適格性評価

1. はじめに
2. 概要 (洗浄とは)
  - 2.1 CIP (Cleaning In Place (定置洗浄))
  - 2.2 COP (Cleaning Out of Place (定置外洗浄))
3. CIP システム
  - 3.1 CIP システム構築と選定
  - 3.2 CIP の手順
  - 3.3 CIP の管理項目

- 3.4 CIP の計測機器とモニタリング
4. 機器構成と仕様
  - 4.1 サニタリー機器と配管システム
  - 4.2 洗浄性を上げるための留意点
5. その他の留意事項
  - 5.1 排水
  - 5.2 メンテナンス
  - 5.3 シングルユース設備
6. 適格性評価
  - 6.1 設計時適格性評価 (DQ)
  - 6.2 設備据付時適格性評価 (IQ)
  - 6.3 運転時適格性評価 (OQ)
7. さいごに

## 第4章 洗浄方法/洗浄基準および残留許容値の設定方法の考え方

1. はじめに
2. 医薬品製造工場で採用される主な洗浄方法
  - 2.1 自動洗浄 (Clean In Place : CIP)
  - 2.2 マニュアル洗浄
  - 2.3 定位置外洗浄 (Clean Out of Place : COP)
  - 2.4 Placebo 洗浄
  - 2.5 定置滅菌 (Sterilize In Place、Sterilizing In Place : SIP)
  - 2.6 (使用回数を設定したうえで) 使い捨て
3. 洗浄と洗浄バリデーション
  - 3.1 いつ洗浄方法を決めるべきか
  - 3.2 洗浄バリデーションとサンプリング
  - 3.3 ワーストケースアプローチ
  - 3.4 洗浄バリデーションの対象
  - 3.5 専用ラインに洗浄バリデーションは必要か
4. 洗浄の評価の対象
  - 4.1 活性成分 (薬物+その分解物)
  - 4.2 洗浄剤
  - 4.3 微生物
  - 4.4 添加剤 (賦形剤、色素、香料)
  - 4.5 溶媒
5. 残留限度値の設定方法
  - 5.1 Fourmann らによる 3 つの基準
  - 5.2 毒性に基づいた基準
  - 5.3 PDE に関するデータがない場合の対応
  - 5.4 Fourman らの基準に基づく限度値 vs 毒性に基づく限度値
  - 5.5 目視限度値採用の上の問題
6. まとめ

## 第5章 洗浄バリデーションにおけるサンプリング方法の選定と科学的設定根拠

1. サンプリングに関する GMP 規定
  - 1.1 PIC/S GMP Annex 15
  - 1.2 FDA 査察ガイド/洗浄工程のバリデーション
2. サンプリング方法
  - 2.1 スワブ法によるサンプリング
  - 2.2 リンス水をサンプリングする方法
  - 2.3 クーポンを使用するサンプリング
  - 2.4 サンプリング法の回収率
  - 2.5 サンプリング法に影響を及ぼす要因

3. 分析方法
  - 3.1 目視検査法
  - 3.2 TOC 法 (全有機炭素法)
  - 3.3 分析法バリデーション
4. GMP 査察におけるサンプリングに係る指摘事例
  - 4.1 米国の医薬品製造業者への警告書
  - 4.2 FDA483 文書：手洗浄のサンプリング方法
5. おわりに

## 第6章 ダーティーホールドタイム・クリーンホールドタイムの設定と評価法

1. はじめに
2. ワーストケースアプローチとは何か?
  - 2.1 規制文書に見る Worst Case
  - 2.2 洗浄工程における Worst Case
3. 洗浄工程における 4 つのホールドタイム
  - 3.1 Dirty Hold Time (DHT)
  - 3.2 Clean Hold Time (CHT)
  - 3.3 Sampling Delay Time (SDT)
  - 3.4 Sample Holding Time (SHT)
4. 各国の規制文書にみるホールドタイム
  - 4.1 日本の規制文書にみる DHT と CHT
  - 4.2 PIC/S Annex 15 にみる DHT と CHT
  - 4.3 EU-GMP Annex 15 にみる DHT と CHT
  - 4.4 CGMP にみる DHT と CHT
5. DHT、CHT 設定における考え方・方法
  - 5.1 DHT の設定
  - 5.2 CHT の設定
  - 5.3 サンプリングとバリデーション
6. まとめ

## 第7章 わかりやすい洗浄作業手順書 (SOP) と報告書作成上の留意点

1. 洗浄バリデーションの規定
    - 1.1 バリデーション基準
    - 1.2 PIC/S GMP ガイドライン (Annex15)
    - 1.3 GMP 事例集 (2013)
  2. 洗浄バリデーションの概要
    - 2.1 対象設備
    - 2.2 対象物質
    - 2.3 洗浄方法
    - 2.4 サンプリング方法
    - 2.5 測定方法
    - 2.6 残留許容限度値
  3. 洗浄バリデーション計画書
    - 3.1 記載すべき事項
  4. 洗浄バリデーション報告書
    - 4.1 記載すべき事項
    - 4.2 洗浄バリデーション報告書作成の留意事項
  5. 洗浄作業手順書 (SOP)
    - 5.1 洗浄作業手順書の作成 (具体的に記載すべき事項)
    - 5.2 ログブックについて
    - 5.3 洗浄作業手順の教育訓練
- おわりに

## 第8章 各製造品目の事例から見る洗浄バリデーション実施のポイント

### 第1節 原薬製造工程における洗浄バリデーション

1. はじめに

2. 製造設備における洗いにくい場所についての特定 (原薬工程)
  - 2.1 サンプリング箇所の選定
 

洗浄しにくい箇所 (Worst Case Location) とは?  
ー洗浄バリデーション、及び交叉汚染防止を目的としたサンプリング箇所の選定基準についてー
  - 2.2 Worst Case Location を前提としたサンプリング法
3. 原薬工程の洗浄バリデーション
4. 洗浄度評価と最近の動向 (原薬工程) –EU-GMP 第3,5,6,8章の改訂案についてー
5. まとめ

### 第2節 治験薬製造工程における洗浄バリデーション

1. はじめに
  - 1.1 治験薬製造の基本コンセプト
  - 1.2 治験薬の洗浄バリデーションにおける留意点
  - 1.3 治験薬製造設備の洗浄手順構築
2. 治験薬洗浄バリデーションにおける残留許容基準について
  - 2.1 分類Ⅰの化合物について
  - 2.2 分類Ⅱの化合物について
  - 2.3 分類Ⅲの化合物について
3. おわりに

### 第3節 製剤製造工程における洗浄バリデーション

1. はじめに
2. 洗浄の基本
  - 2.1 洗浄のメカニズム
3. 洗浄バリデーションの概要
  - 3.1 洗浄バリデーションの概要
  - 3.2 洗浄バリデーションプロトコルの作成
  - 3.3 洗浄バリデーションプロトコルの承認と報告
4. バリデーションプロトコルに関連する重要項目
  - 4.1 洗浄記録の保管
  - 4.2 教育訓練記録
  - 4.3 装置/機器
  - 4.4 微生物学的側面
  - 4.5 サンプリング
5. おわりに

### 第4節 バイオ医薬品製造工程における洗浄バリデーション

1. はじめに
2. バイオ医薬品製造の洗浄の特徴
  - 2.1 製造プロセスと洗浄対象物質
  - 2.2 バイオ医薬品製造設備の洗浄
  - 2.3 バイオ医薬品製造工程での洗浄
3. バイオ医薬品製造における洗浄対象物質の残留評価
  - 3.1 評価方法
  - 3.2 サンプリングの特徴
  - 3.3 バイオ医薬品製造における洗浄基準値の設定
4. おわりに

## 第9章 3極 GMP 洗浄バリデーション査察指摘事例

1. はじめに
2. 査察方法と準備
  - 2.1 査察プロセス
3. 査察指摘事例 (全般事例)
  - 3.1 国内都道府県薬務課、PMDA 指摘用チェックリスト (PIC/S 加盟)

- 3.2 PMDA 指摘事例 (PMDA, PIC/S GMP, FDA)
- 3.3 PIC/S GMP (Part I、II (ICH Q7)) 指摘事例
- 3.4 cGMP 指摘事例
- 3.5 その他 (DHT、CHT に対する指摘、その他)
- 4. まとめ

## 第10章 洗浄バリデーション実施におけるよくある Q&A

Q1: 「洗浄等の作業」のバリデーションは、どの程度の範囲まで実施すればよいか?

Q2: 洗浄バリデーションは3回の繰返しが必要か?

Q3: PIC/S GMP 下での査察は、  
企業の洗浄バリデーションについてどのように査察を行うのか。

Q4: 洗浄すべき対象となる設備についてどのような点に留意すればよいか?

Q5: 洗浄バリデーションをおこないにくい設備にならないための、設計上の留意点とは?

Q6: 製造設備を共用するためには、どのような点に留意する必要があるか?

Q7: 製造設備・装置以外に洗浄バリデーションが必要な場所は? (壁、天井、ダクト、作業台等)

Q8: 洗浄バリデーション実施に当たって洗浄対象となるものはどのような物質か?

Q9: また、残留不純物はどのように管理すべきか?

Q11 設備洗浄の対象汚れには、どのようなものがあるのか?

Q12: 洗浄方法を確立する上での留意事項とは?

Q13: 洗浄作業手順書を作成する上での留意事項とは?

Q14: 自動洗浄設備を設計・製作する上でのポイントは?

Q15: ダーティーホールドタイム (DHT) ・  
クリーンホールドタイム (CHT) の設定の根拠をどう構築するか?

Q16: サンプルング方法の選択方法は?

Q17: スワブ法の場合、どの箇所をどの程度(面積) サンプルングすればよいか?

Q18: 洗浄しにくい箇所 (配管内など) のサンプルングはどうすべきか?

Q19: 採取したサンプルの分析法はどのように設定すべきか?

Q20: 洗浄物、洗浄箇所別にみる残留許容基準の設定に際して留意すべきことは?

Q21: 洗浄バリデーションはどのような時期 (タイミング) に行えばいいのか?

Q22: 洗浄バリデーション実施計画書を作成する上での留意事項とは?

Q23: 洗浄作業の教育訓練についての留意事項とは?