目次

はじめに…… 3

第 1 章　はじめに …… 7
1.　胃腸薬からドーピング禁止薬物へ - 使用中止と自主回収への経緯　9
　1.1.　事故の詳細経緯 …… 9
　1.2.　原因の判明 …… 9
　1.3.　事例から見える洗浄バリデーションの課題 …… 10
2.　バリデーションの基本概念 …… 10
　2.1.　バリデーションの考え方の誕生 …… 10
　2.2.　バリデーションとベリフィケーションの概念的違い …… 10
　2.3.　バリデーションの正式定義 …… 11
　2.4.　プロセスバリデーション（PV）の概念 …… 11
3.　FDA の洗浄バリデーションに対する取り組み …… 12
　3.1.　洗浄バリデーションの歴史的経緯 …… 12
　3.2.　FDA の洗浄バリデーションに対する 6 つの期待 …… 12

第 2 章　用語の定義 …… 15
1.　洗浄バリデーション …… 17
2.　洗浄ベリフィケーション …… 17
3.　再バリデーション …… 17
4.　ダーティホールドタイム (DHT) …… 17
5.　クリーンホールドタイム (CHT) …… 17
6.　製品ファミリーグループ化法 …… 18
7.　機器グループ化法 …… 18
8.　ブラケティング法 …… 18
9.　サニタイゼーション …… 19
10.　毒性学的評価 …… 19
11.　MACO (Maximum Allowable Carry Over) …… 19
12.　ADE (Acceptable Daily Exposure) …… 19
13.　NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) …… 19
14.　NOEL (No Observed Effect Level) …… 20
15.　OEL (Occupational Exposure Limit) …… 20
16.　ADI (Acceptable Daily Intake) …… 20
17.　ASL (Acceptable Surface Limit) …… 20
18.　TTC (Threshold of Toxicological Concern) …… 20

第 3 章　洗浄バリデーション概要…… 21
1.　洗浄バリデーションの重要性 …… 23

2. 洗浄バリデーションの目的 …… 23
3. 洗浄バリデーションに対する要求事項の変化（その 1）…… 24
4. 洗浄バリデーションの範囲 …… 24
5. 洗浄バリデーションの評価対象 …… 25
6. 高活性物質 …… 25
7. Worst Case Approach（ワーストケースアプローチ）…… 25
7.1. ワーストケースの特定 …… 26
7.2. ワーストケースの例 …… 26
7.3. ワーストケース ～製品～ …… 26
7.4. ワーストケース ～最長保持時間～ …… 26
7.5. ワーストケース ～機器の最長連続使用期間～ …… 27
7.6. ワーストケース ～洗浄困難部分～ …… 27
8. 洗浄バリデーションに対する要求事項の変化（その 2）…… 28
8.1. GMP 省令 …… 28
8.2. GMP 省令施行通知（薬生監麻発 0428 第 2 号）（令和 3 年 4 月 28 日）…… 28
8.3. ICH Q9 品質リスクマネジメント …… 29
9. 洗浄の結果に影響を及ぼすリスク …… 29
10. リスクに基づいた取り組み（共用設備の考え方）…… 29

第 4 章　洗浄バリデーションの規制要求 …… 31
1. バリデーション指針（バリデーション基準の改定）…… 33
2. PIC/S GMP Annex 15 適格性評価とバリデーション…… 33
3. 洗浄バリデーション …… 34
3.1. 全ての製品接触の設備表面に関する洗浄バリデーションの実施…… 34
3.2. 清浄度についての目視検査の位置づけ …… 34
3.3. 洗浄バリデーションプログラムの実施時間と必要なデータ 34
3.4. 自動化された洗浄工程の考慮 …… 34
3.5. 洗浄効果に影響する変動要因とワーストケースの特定 …… 35
3.6. 製品残留による持越しの限度値の設定 …… 35
3.7. 微生物およびエンドトキシン汚染のリスク考慮 …… 35
3.8. ホールドタイムの影響評価 …… 36
3.9. キャンペーン製造における洗浄バリデーション …… 36
3.10. ワーストケース製品の選定と新製品追加時の対応…… 36
3.11. サンプル採取箇所の選定と許容基準 …… 36
3.12. サンプリング方法の選択と妥当性確認 …… 37
3.13. 洗浄工程の実施回数の決定 …… 37
3.14. 洗浄工程が無効または不適切な場合の対応 …… 37
3.15. 手動洗浄の有効性確認の重要性 …… 37

4. バリデーション指針における洗浄バリデーション …… 38
4.1. バリデーションにより検証する事項 …… 38
4.2. バリデーションの種類等 …… 38
5. GMP 事例集（2022 年版）における洗浄バリデーションの考え方 39
5.1. GMP13-55（洗浄バリデーション）…… 39
5.2. GMP13-56（残留許容限度値の設定）…… 40
5.3. GMP13-57（洗浄バリデーションの繰返し回数）…… 40
5.4. GMP13-58（指標成分による評価）…… 41
5.5. GMP13-59（自動洗浄システムの日常管理）…… 41
5.6. GMP13-60（洗浄バリデーションの試験法）…… 41
5.7. GMP13-61（洗剤成分の残留確認）…… 41
5.8. GMP13-62（リンス法の適用条件）…… 42
5.9. GMP13-63（複数設備の洗浄バリデーション）…… 42

第 5 章　洗浄手順の確立に関する包括的ガイドライン…… 43
1. 洗浄手順の確立 …… 45
1.1. 洗浄に関わる記録項目（例）…… 45
2. 洗浄バリデーションのための洗浄手順の確立 …… 45
3. 対象設備 …… 46
3.1. グルーピングの考え方 …… 46
3.2. グルーピングの例 …… 46
3.3. ICH Q7 における洗浄バリデーションの取り扱い …… 47
3.4. 原薬 GMP のガイドラインに関する Q&A …… 47
3.5. PIC/S GMP Annex15 における規定 …… 47
4. 対象物質 …… 47
4.1. 原薬設備において残留を考慮すべき物質 …… 47
4.2. 製剤設備において残留を考慮すべき物質 …… 47
5. 洗浄方法 …… 48
5.1. 洗浄液の選定 …… 48
5.2. 洗剤 …… 48
5.3. 洗浄剤の選択基準 …… 48
5.4. 洗浄方法の選択とその特徴 …… 48
5.5. CIP（定置洗浄 /Cleaning In Place）…… 48
5.6. 定置洗浄（CIP）手順 ～機器の設計と CIP の適格性確認～ 49
5.7. マニュアル洗浄 …… 49
5.8. マニュアル洗浄手順 …… 49
5.9. COP（定置外洗浄 /Cleaning Out of Place）…… 50
5.10. 定置外洗浄（COP）手順 …… 50
6. サンプリング方法 …… 51

6.1. スワブ法 …… 51
6.2. リンス法 …… 51
7. 測定方法 …… 52
7.1. 目視法 …… 53
7.2. 化学的分析法 …… 54
7.3. 生物学的測定法 …… 54
7.4. 定量限界 …… 54
8. ホールドタイム …… 54
8.1. DHT（ダーティホールドタイム）…… 54
8.2. CHT（クリーンホールドタイム）…… 54
8.3. DHT の重要性 …… 55
8.4. CHT の設定 …… 55
8.5. DHT（ダーティホールドタイム）の詳細 …… 55
8.6. DHT 設定の重要性 …… 56
8.7. CHT（クリーンホールドタイム）の詳細 …… 56
9. 残留許容限度値 …… 57
9.1. 残留限度値に関する 2 つの視点 …… 57
9.2. 残留限度値に対する FDA の見解 …… 59
9.3. これまで提案されている 3 つの基準 …… 60
9.4. 残留許容限度値の設定 …… 60
9.5. 0.1% 法 …… 61
9.6. 10ppm 法 …… 62
9.7. 目視 100 μ g 法 …… 62
9.8. 残留許容限度値の上限と接触表面積の考え方 …… 62
9.9. ADI 法 …… 63
9.10. ADE 法…… 63
9.11. 検出限界以下 …… 64
9.12. Health Based Exposure Limits：健康に基づく暴露限界 … 64
9.13. 溶媒の MACO の設定 …… 65
9.14. MACO の設定方法…… 65
9.15. 物質の薬理活性（TD）に基づく限度 …… 65
9.16. 毒性に基づく限度 …… 66
9.17. MACO の計算例…… 66
10. 結論 …… 66

第 6 章 洗浄バリデーションの実施 …… 69
1. 洗浄バリデーションの方法 …… 71
1.1. 予備検討 …… 71
1.2. 計画書作成 …… 71

1.3. バリデーション評価 …… 71
1.4. モニタリング・再バリデーション …… 71
2. 洗浄方法の検討 …… 72
2.1. 洗浄機器の選定 …… 72
2.2. 洗浄レベルの設定 …… 72
2.3. 洗浄実施タイミング決定 …… 73
2.4. 洗浄手順書作成 …… 73
2.5. 洗浄手順のポイント …… 73
3. 洗浄剤の選択基準 …… 74
3.1. 物性 …… 74
3.2. 安全性 …… 75
3.3. その他 …… 75
4. 洗浄バリデーション計画書 …… 75
4.1. 目的 …… 76
4.2. 適用範囲 …… 76
4.3. 対象品目および工程 …… 76
4.4. リスクアセスメント内容（該当する場合）…… 77
4.5. 実施場所 …… 77
4.6. 実施時期 …… 77
4.7. 組織責任体制 …… 78
4.8. 実施条件 …… 78
4.9. 洗浄手順 …… 79
4.10. サンプリング方法 …… 79
4.11. 試験方法 …… 79
4.12. 確認・評価 …… 80
4.13. 検証項目および判定基準 …… 80
4.14. 異常、逸脱時の措置方法 …… 81
4.15. 改訂事項および改訂理由 …… 81
5. GMP 事例集（2022 年版）からの引用 …… 81
6. 適格性評価とバリデーションのステージ（PIC/S GMP Annex 15） 82
7. 装置と洗浄バリデーション …… 83
7.1. 製剤処方・プロセス検討 …… 83
7.2. 既存装置・設備の評価または新規施設・設備の導入 …… 83
8. 適格性評価（Qualification）とは …… 84
9. 構造設備における適格性評価とプロセスバリデーション …… 84
10. 専用ラインの種類とバリデーション …… 86
10.1. 単一製品専用ライン …… 86
10.2. 同一活性成分専用ライン …… 87
10.3. 特定分類製品専用ライン …… 87