

## 医薬品製造所における洗浄バリデーション事例

岸本清子\*, 中嶋順一\*, 守安貴子\*  
重岡捨身\*, 上村尚\*

### The Cases of Cleaning Validation in Pharmaceutical Factories

Kiyoko KISHIMOTO\*, Junichi NAKAJIMA\*, Takako MORIYASU\*  
Sutemi SHIGEOKA\* and Hisashi KAMIMURA\*

**Keywords:** 洗浄バリデーションcleaning validation, 医薬品製造所pharmaceutical factory, 製造管理manufacturing control, 品質管理quality control

#### はじめに

バリデーションは医薬品製造における品質確保のための作業・技術管理の概念であり、品質確保のシステムとして不可欠である。

「医薬品の製造管理及び品質管理規則」<sup>1)</sup>及びこれに基づく「バリデーション基準について」<sup>2)</sup>施行以来、東京都では、都内の主に中小企業を対象として医薬品製造所に対してバリデーション支援事業を行っている。このうち、技術支援及び科学的検証に関する部分は当所が担当している。そしてこれまでに、試験法のバリデーション、混合工程における含量均一性の検証等、重要工程のバリデーションに関する支援事例を報告してきた<sup>3-6)</sup>。

これら重要工程のバリデーションの他に、医薬品の品質確保の重要な事項として交差汚染の防止や異物混入の防止等がある。この防止のために製造装置や設備の洗浄作業が重要であり、少なくとも生理活性の強い成分を含むもので、複数の医薬品に共用している重要工程の設備機器については、製品毎に洗浄のバリデーションが必要とされている。

即ち、医薬品の製造にあたっては、当該医薬品や洗浄剤等の残留量が常に許容限度値以下となるように洗浄方法を検証しておくことである。また、検証した洗浄方法については、作業手順書を作成しておくことである。洗浄の対象としては、有効成分、分解生成物、添加物、洗浄剤、微生物、エンドトキシン等があり、洗浄効果の評価方法としてはスワブ(拭き取り)法、最終リンス法、目視法等がある。残留許容基準値の設定方法も0.1%投与限界(0.1%基準)、10 ppm限界(10 ppm基準)、目視基準等いくつかの考え方が提案されている<sup>7)</sup>が、現時点において確定的なものはなく、各企業が独自に設定しているのが現状である。

本報では、我々が都内医薬品製造所において洗浄等の作業の妥当性を検証した事例を3例、主にサンプリングと残留物の分析法を中心に報告する。

#### 事例1 液体製剤(殺菌消毒剤)

配合から充填に至る工程の設備機器を有効成分濃度の異なる複数製品に共用している製造所で、高濃度製品の次に低濃度製品を製造した際、規格を超えた製品が発見された。このため、洗浄手順の見直しを行い、併せて次製品の製造を行い成分の均質性を検証した事例である。

製造の最終段階に位置する充填タンクの構造により(図1)、タンク底部に前回製造製品が残留していたため規格外製品が製造されたことが判明した。残留液をサイフォンにより完全に排出させた後、洗浄作業を行うこととし、洗浄作業手順書の見直しを指導した。

##### 1. メーカーのバリデーション実施計画概要

- 1) 有効成分 次亜塩素酸ナトリウム(殺菌消毒剤)
- 2) 対象設備 配合タンクから充填タンクに至る製造設備
- 3) 洗浄方法 ろ過装置: 純水洗浄

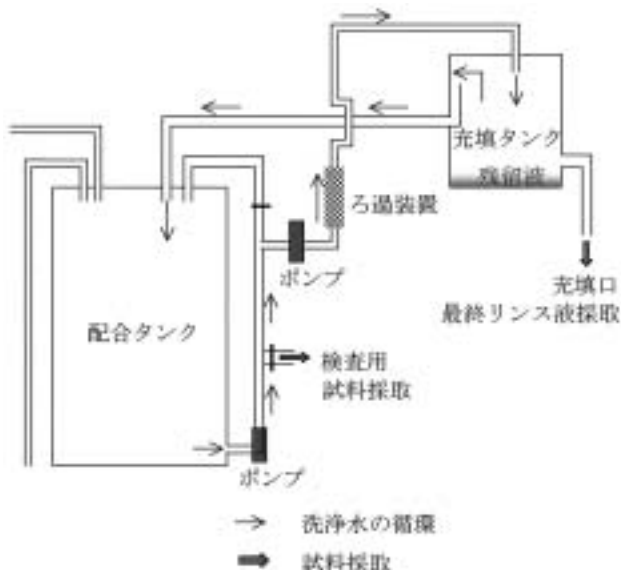


図1. 殺菌消毒剤製造工程

\* 東京都立衛生研究所理化学部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

\* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health  
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

配合タンク：水道水洗浄 純水による循環洗  
浄

充填タンク：純水洗浄，その後，純水600 L  
を用い製造ライン全体を循環させ  
る．

4) 分析対象 主剤（次亜塩素酸ナトリウム）

5) 残留許容基準 目視法（洗浄水の色，臭い，泡を認め  
ない）

主剤：10 ppm基準による．

6) サンプルング 最終リンス液

7) 分析方法 滴定法

**2. 洗浄効果の検証方法** 手順書に基づいた洗浄の効果確  
認を最終リンス法により行った．配合タンク洗浄作業後の  
洗浄水(1)及び配合タンクから充填タンクを循環させた最  
終リンス液を充填口より0, 5, 7, 10, 15分毎に各500  
mL(2-6)採取した．また，洗浄後に製造した製品の  
品質確認を行うため，製造最終段階である充填口から初め  
の20 Lを廃棄した後，製品(20 kg)50本充填毎に100 mL  
ずつ12検体採取した．これらの試料について滴定法により  
次亜塩素酸ナトリウム含有量を測定した．

**3. 結果及び考察** 配合タンク洗浄水(1)の次亜塩素酸ナ  
トリウム濃度は1 mg/mL 最終リンス液の0分後(2)は225 μ  
g/mLであったが，5分以降の循環水(3-6)はいずれも10 μ  
g/mL以下となり，主剤の残留はほとんど認められず，洗  
浄効果を確認することができた．

次亜塩素酸ナトリウム濃度の分析方法に関しては，従来  
法では塩素の滴定に際して指示薬を使用していないため，  
終点が明瞭でないこと，チオ硫酸ナトリウム規定液の使用  
量が約1 mLと少なく，定量値の精度が低いこと等が懸念さ  
れた．そこで，指示薬としてでんぷん試液を使用すること，

規定液を低濃度のもにに変更し，滴定量を10 mL以上とす  
ること等を提案した．

製品12検体について，従来法と改良法による定量値を比  
較した結果を表1に示した．従来法による値は，チオ硫酸  
ナトリウム規定液の濃度が高く滴定量が少ないため過剰滴  
定の可能性があり，見かけ上のバラツキは小さいが測定値  
の精度は低いと考えられる．また，有効数字の取り方にも  
問題があり，この場合の含量は全て5.0 w/v%となってい  
まう．これに比して改良法は，より精度の高い情報が得ら  
れたと考えられる．その結果，次亜塩素酸ナトリウム濃度  
が4.80 - 5.10 %の範囲で，平均4.89 %，CV1.59 %となり，  
製品の均質性が検証された(表1)．

## 事例2 固形製剤(錠剤)

水に難溶性の有効成分を含有する固形製剤の製造工程の  
洗浄バリデーション事例である．

本事例の対象となった製造所は洗浄のバリデーションに  
ついてのシステムが確立されており，通常は目視法とスワ  
ブ法により洗浄効果の確認を行っている．今回，メーカ  
ーのバリデーションが妥当であることを検証するため，通常  
行っている方法に加え最終リンス法を設定した．当所でも  
同様に試験を行い，両者間のデータを比較することで試験  
方法，試験精度，洗浄効果等について検討した．

### 1. メーカーのバリデーション実施計画概要

- 1) 有効成分 A(抗不安剤)
- 2) 対象設備 造粒乾燥機，V型混合機
- 3) 洗浄方法 水道水洗浄 洗剤洗い 水道水洗浄 乾燥  
洗剤：液体洗剤C  
器具：ガーゼ，たわし
- 4) サンプルング 一次リンス液，最終リンス液，スワブ

表1. 測定法による次亜塩素酸ナトリウム定量値の比較(事例1)

製品 No.	従来法 <sup>*1</sup>		改良法 <sup>*2</sup>	
	滴定量(mL)	含有量(W/V%)	滴定量(mL)	含有量(W/V%)
1	1.35	5.02	12.89	4.83
2	1.34	4.98	13.60	5.10
3	1.35	5.02	13.10	4.91
4	1.35	5.02	13.05	4.89
5	1.34	4.98	12.96	4.85
6	1.34	4.98	12.91	4.84
7	1.34	4.98	13.02	4.88
8	1.34	4.98	12.90	4.84
9	1.34	4.98	13.18	4.94
10	1.34	4.98	13.14	4.92
11	1.34	4.98	12.82	4.80
12	1.34	4.98	12.98	4.86
平均		4.99		4.89

\*1 従来法：50倍に希釈した試料5 mLを三角フラスコに量り，10%ヨウ化カリウム溶液10 mL及び0.1 mol/L硫酸規定液  
10 mLを加え混和し，0.1 mol/Lチオ硫酸ナトリウム規定液で滴定する．

\*2 改良法：10倍希釈した試料1 mLをヨウ素ビンに量り，水50 mL，酢酸10 mL，ヨウ化カリウム1 gを加え，10分放置後，  
0.01 mol/Lチオ硫酸ナトリウム規定液で滴定する．(指示薬：デンプン試液)

布, 水道水

5) 分析対象 主剤 (A), 洗剤 (陰イオン界面活性剤: ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウムとして)

6) 残留許容基準 目視法 (残留物を認めない.)

主剤: 10 ppm基準による.

洗剤: 自社基準による.

7) 分析方法 主剤: 吸光度法, HPLC法

洗剤: 吸光度法

2. 洗浄効果の検証方法 製造工程のうち造粒乾燥機及びV型混合機を対象とした. 図2に装置と試料採取位置(1-4)を示した.

造粒乾燥機の缶体上部のフィルターは掃除しにくい, 製品毎に交換するという事で除外した. スプレーノズルは残留しやすい部分であり, 通常の洗浄確認は目視法とスワブ法で行う. しかし, 今回はメーカーと当所がそれぞれ主剤と洗剤を試験するため, 一カ所4枚の拭き取りが必要であるが, 拭き取り面積の不足により除外した. 本体は缶体部とコンテナ部に分解され, 洗浄しにくい箇所はないと思われたが, 洗浄手順書による洗浄後, エタノール処理した10 cm x 10 cmのガーゼで主剤分析用に, 水処理したガーゼで洗剤分析用に各2カ所拭き取りした. 図3にスワブ法によるサンプリングの様子を示した.

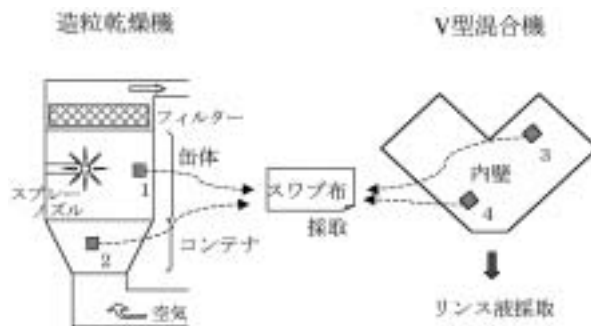


図2. 錠剤製造装置

1 - 4: 試料採取位置

V型混合機も洗浄しにくい部分はないと思われた. スワブ法は造粒乾燥機と同様に内壁2カ所の拭き取りを行った (図3). リンス法はV型混合機洗浄終了後20Lの水道水で洗浄した最終リンス液の他, 混合終了時, 顆粒排出後に40Lの水道水で濯いだ一次リンス水を参考に採取した.

各試料についてHPLC法により主剤であるAの定量及び標準品としてドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム水溶液 (ABS標準液) を用いて陰イオン界面活性剤簡易測定キットを用いた吸光度法による洗剤の定量を行った.

3. 結果及び考察 結果を表2に示した. Aについては参考に採取した1次リンス液を除いて, 全て検出限界以下で



a 造粒乾燥機

b コンテナ部  
(採取位置2)の拭き取り

c V型混合機

d 内壁  
(採取位置3,4)の拭き取り

図3. スワブ法サンプリング

表2. 主剤 (A) 及び洗剤の測定結果 (事例2)

試料		メーカー		当所	
対象	採取位置	主剤 (A)	洗剤	主剤 (A)	洗剤
缶体	1	検出しない*1	検出しない*3	検出しない*1	検出しない*3
コンテナ	2	検出しない*1	検出しない*3	検出しない*1	検出しない*3
V混	内壁 3	検出しない*1	4 µg/スワブ*3	検出しない*1	検出しない*3
	内壁 4	検出しない*1	4 µg/スワブ*3	検出しない*1	検出しない*3
	1次リンス液	0.012g/40L		8.8g/40L	
	最終リンス液	検出しない*2		検出しない*2	

\*1 検出限界: 45 µg/スワブ, 判定基準: 1.7mg/スワブ以下

\*2 検出限界: 9.6mg/40L, 判定基準: 1.1g/40L以下

\*3 検出限界: 2.25 µg/スワブ, 判定基準: 1mg/スワブ以下

あった。1次リンス液中Aの定量値の不一致については、リンス液からの抽出方法に問題があると思われた。メーカーに問い合わせたところ、1次リンス液の濁りは賦形剤によるものと考え、リンス液を超音波処理したのち遠心分離し、フィルターを過し、HPLC法により測定したことが判明した。Aの水に対する溶解度は0.01 mg/mLであり、リンス液に完全に溶解していなかったと考えられる。そこで、当所と同様の方法、即ちリンス液に同量のアセトニトリルを加え超音波抽出し、遠心分離した後フィルターを過し、HPLC法により測定した。その結果は両者とも良く一致し、洗浄効果の確認を行うことができた。

洗浄のバリデーションの場合、リンス液が大量であるため溶解度を考慮せず分析条件を設定しがちである。また、難溶性の医薬品の場合、最終リンス液には溶け出してこないことも考えられるので、注意しなければならない。

洗剤については両者の結果が一致し、残留は認められなかった。今回用いた簡易測定キット法は、陰イオン界面活性剤と定量的に反応して呈色した化合物を溶媒で抽出し、比色板と比較する方法である。しかし、本法ではABS標準液で同様に操作し、244 nmにおける吸光度を測定することにより定量した。測定操作が簡便で迅速測定が可能であるが、抽出溶媒にベンゼンを使用しているなど改善の余地がある。

陰イオン界面活性剤の試験方法は日本薬局方「常水」の項にも記載されている<sup>8)</sup>。また今回用いた測定キットの他にも簡易試験法が提唱されている<sup>9)</sup>。しかし、いずれの発色方法も洗剤以外の成分でも呈色することがあるため、成分既知の洗浄剤を使用し、妨害の有無を確認しておく必要がある。

### 事例3 液体製剤（注射剤）

無菌製剤である注射剤製造工程の洗浄効果を最終リンス法で検証した事例である。

#### 1. メーカーのバリデーション実施計画概要

- 1) 有効成分 B (呼吸促進剤)
- 2) 対象設備 液調整用タンク (200 L) から充填機までの製造設備
- 3) 洗浄方法 洗剤洗い 注射用水洗浄 滅菌 注射用水による循環洗浄

洗剤：液体洗剤 C

器具：スポンジ，超音波

- 4) 分析対象 主剤 (B)，洗剤 (陰イオン界面活性剤：洗剤 C として)，エンドトキシン

- 5) 残留許容基準 主剤：10 ppm 基準による。

洗剤：自社基準による。

エンドトキシン：検出しない。

- 6) サンプルング 1次リンス液，最終リンス液，注射用水

- 7) 分析方法 主剤：HPLC法

洗剤：日本薬局方「常水」の陰イオン界面活性剤の項による。

エンドトキシン：日本薬局方一般試験法・エンドトキシン試験法のゲル化法による<sup>10)</sup>。

**2. 洗浄効果の検証方法** 液調整用タンクから充填機に至る工程の薬液に直接接する設備機器を対象とした (図4)。注射液調整後の未洗浄のタンクに注射用水2,000 gを用いて内壁を濯いだ液を1次リンス液として参考に採取した。更に、手順書による洗浄後、注射用水2,000 gを用い液調整用タンクを満遍なく濯ぎ、回収したリンス液を図4に従いポンプにより受液タンクに送り、タンク内壁を濯いだ後、同様にサブタンクを濯ぎ、充填機の充填針より採取した。図5に最終リンス法によるサンプルングの様子を示した。また、回収率確認のため、B 400 μg及び液体洗剤 C 40 mg相当の水溶液を液調整用タンク内壁面に塗布し放置した後、2,500 gの注射用水を用いて同様な方法で添加回収試験を行った。

各試料を2分し、メーカーと当所で試験を行った。即ち、HPLC法により主剤 B 及び日本薬局方「常水」の陰イオン界面活性剤の項に従い、標準品として液体洗剤 C を用いて洗剤の定量を行った。また、注射用水及び最終リンス液についてはエンドトキシン試験も行った。

**3. 結果及び考察** 注射用水2,000 gを用い、全工程を通過した最終リンス液の回収量は1,540 g (77.0%)であった。各試料については主剤及び洗剤共両者による定量値がほぼ一致し、洗浄効果を確認することができた (表3)。しかし、回収率確認のためのリンス液を試験したところ、メーカーの結果は主剤92.6%、洗剤91.1%であったが、当所の

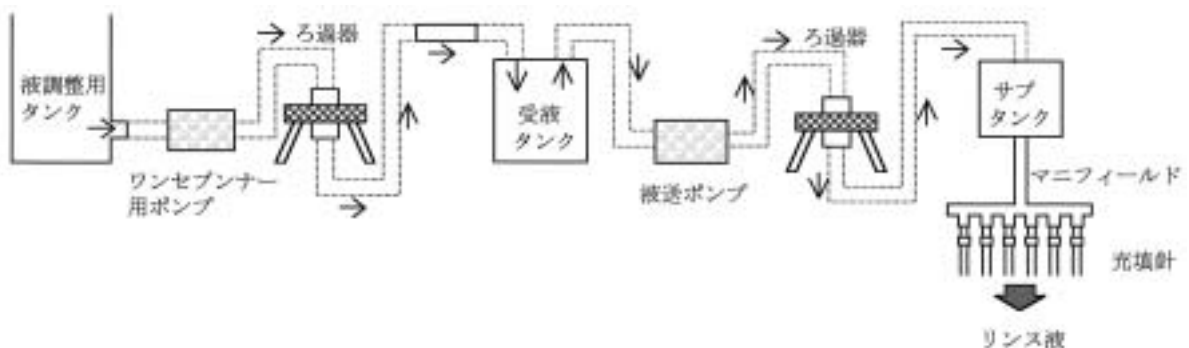


図4. 注射剤製造工程



a 液調製用タンク      b リンス液の回収      c ポンプから  
ろ過器のリンス      d 6本の充填針より採取

図5.最終リンス法サンプリング

表3.主剤(B)及び洗剤の測定結果(事例3)

試料	メーカー		当所	
	主剤(B)	洗剤	主剤(B)	洗剤
1次リンス液	2,052 µg		2,040 µg	
最終リンス液	検出しない*1	4.79 mg*2	検出しない*1	4.02mg*2
注射用水	検出しない	検出しない	検出しない	検出しない

\*1 検出限界: 34 µg, 判定基準1,000 µg以下

\*2 検出限界: 0.05mg, 判定基準298mg以下

結果は各々68.3%, 99.3%と差が著しかった。原因についてはリンス液量が全接液部面積に対して十分でないと思われること、主剤の含量が低く、リンス液中の濃度が低いためHPLCクロマトグラムのノイズにより定量値の再現性が低いこと等が考えられた。

注射用水と最終リンス液についてはエンドトキシンは検出されなかった(検出限界: 0.003EU/mL)。

### まとめ

洗浄のバリデーションにおいては、洗浄方法と共に洗浄効果の確認方法を確立することが非常に重要である。

今回の事例を通して、洗浄バリデーションにはいずれも“思い込みの危険性”が存在するということが明らかになった。既に重要工程のバリデーションが完了し、洗浄バリデーションのシステムも確立していると思われた製造所においてもまだ改善の余地が多かった。

例えば、十分に洗浄済みであるという思い込みから、水に難溶性の成分であっても極微量であれば溶解するはずであると考え、抽出溶媒を検討していない。あるいは、洗浄液の不溶物中に目的の物質があるはずがないという思い込みに起因する不備がみられるなど、バリデーションの本来の意味を改めて考えなければならないという事例が多かった。

洗浄バリデーションにおいては、あらゆるワーストケースを推定し、議論を重ねたうえで実施手順を作成し、許容限度値を確実に定量できる分析法を開発し、洗浄効果が十

分な基準に達していることを明確にする必要がある。

謝辞 本調査にご協力いただいた薬務部薬事指導課、東部薬事衛生事務所及び中部薬事衛生事務所の方々に深謝いたします。

### 文献

- 1) 「医薬品の製造管理及び品質管理規則」(平成6年1月27日厚生省令第3号)
- 2) 「バリデーション基準について」(平成7年3月1日薬発第158号)
- 3) 岸本清子, 安田一郎, 宮武ノリエ, 他: 東京衛研年報, 50, 49-54, 1999.
- 4) 中嶋順一, 寺嶋潔, 岸本清子, 他: 東京衛研年報, 50, 55-58, 1999.
- 5) 浜野朋子, 瀬戸隆子, 塩田寛子, 他: 東京衛研年報, 50, 59-64, 1999.
- 6) 瀬戸隆子, 浜野朋子, 塩田寛子, 他: 東京衛研年報, 51, 43-47, 1999.
- 7) 川村邦夫: J. Antibact. Antifung. Agents, 24, 11, 757-765, 1996
- 8) 日本公定書協会: 第14改正日本薬局方解説書, D-534-550, 2001, 廣川書店, 東京.
- 9) 津野敏紀: 富山県薬事研究所年報, 26, 115-120, 1999
- 10) 日本公定書協会: 第14改正日本薬局方解説書, B-63-84, 2001, 廣川書店, 東京.