



## 洗浄バリデーションにおけるキャリーオーバー上限値(MCL)の計算法

製薬における洗浄プロセスの主な目的のひとつは、製造した医薬品成分や洗浄剤の残留物を取り除き、次に製造される医薬品にこれらの残留物が混入しないようにすることです。このことを確実にするために必要なことは、科学的に判定が可能な許容値を設定することです。このアプリケーション・ノートでは、TOC を使用する場合の許容値の設定の方法を段階を追って理解できるように紹介しています。

### 許容値を設定するための Sievers 計算式

許容値を設定する Sievers 計算式は多段階の計算式であり、最終的な許容基準に相当する炭素の量および API(原薬)の量を計算します。計算のための各段階は以下のとおりです。

#### [ステップ 1] 1 日の許容摂取量

1 日の許容摂取量 (ADI) は安全レベルとみなされ、バッチからバッチへのキャリーオーバーのリスクを低減させるために毒性レベルを盛り込んだ許容値の計算に通常使用されている。製造される製品に基づく安全係数を適用することにより NOEL(無毒性量等)を計算して ADI 値を導き出します。

#### [ステップ 2] 次の製品へのキャリーオーバーの上限値(MCL)

MCL は、次の製品「B」中に含まれる製品「A」の濃度の絶対量を表すために計算します。この計算で用いられているほとんどの数値は、製造承認申請書、製品表示、および各企業固有のバリデーション関連文書(例、マスタープラン、プロトコル、保証書、手順書)で容易に確認できます。次の修正式(元々は Foreman および Mullen が作成)により、最高許容濃度が得られます。

$$MCL = \frac{(ADI) (B_{\text{batch}})}{(B_{\text{max dose}})}$$

ここで、

MCL = キャリーオーバー上限値 (mg/L)  
ADI = 1 日許容摂取量 (mg)  
B batch = 次の製品「B」のロットサイズ (mg)  
B max dose = 製品「B」の最大投与量 (mg)

#### [ステップ 3] 表面積あたりの限界値

MCL 算出後、次のステップでは共有する製造装置表面の残留物の残留基準を算出します。

$$\text{表面積あたりの限界値} = \frac{MCL}{SSA}$$

ここで、  
MCL = キャリーオーバー限界値 (mg/L)  
SSA = 製品「A」および「B」の製造に使用される装置で共有される表面積 (cm<sup>2</sup>)

MCL の計算では、ときどき算出できない数値があります。例えば、開発段階で製品「A」および「B」の投与量を決めるのは時期尚早という場合があります。そのため、通常稼働時のその装置の処理能力を算出する容積計算を使用することが推奨されています。

$$MCL = \frac{(ADI) (\text{装置の性能の } \Sigma \text{ に基づくロット量})}{SSA}$$

ここで、  
MCL = キャリーオーバー上限値 (mg/L)  
ADI = 1 日許容摂取量 (mg)  
直方体装置の容積 = 長さ × 幅 × 奥行 (cm<sup>3</sup>)  
円筒形装置の容積 = 半径 × 奥行 (cm<sup>3</sup>)  
円錐形装置(例、V-ブレンダー)の容積 = 半径 × 奥行 / 3 (cm<sup>3</sup>)  
SSA = 製品「A」および「B」の製造に使用される装置で共有される表面積 (cm<sup>2</sup>)

このような計算式の数値は、すべての残留物量は共有される装置の共有表面積全体に等しく分布すると仮定することが重要です。次のステップでは、バリデーション済みの TOC 分析法を用いて分析対象のスワブ、またはリンス試料の限界値を算出する方法を示します。

#### [ステップ 4] 分析における試料ごとの絶対限界値

洗浄バリデーション用試料の分析の限界値を計算する場合、直接法(スワブ法)および間接法(リンス法)の 2 つの選択肢があります。

$$\text{試料ごとの限界値} = \frac{(\text{SSA の限界値}) (\text{SA})}{V}$$

ここで、 SSA の限界値 = 装置で共有される表面積に関連する MCL について計算したときの限界値 (mg/L cm<sup>2</sup>)

SA = スwabを使用する場合、拭き取った面積 (cm<sup>2</sup>)

V = スwab回収液(スwabチップからの抽出液)、またはリンス液の量 (mL)

この計算式は、TOC の分析結果としてスwab試料、またはリンス試料の絶対限界値を示します。この値は、より大きな分析数値を得るためや 1 ppm 未満の低濃度のときに他の TOC 機器でみられる感度不足を補正するために、スwabチップからの抽出に使用する容積は調整しないものとします。

[ステップ 5] API および炭素回収率 (TOC 分析限定)

API および炭素回収率は、化合物の分子量を用いて計算できます。炭素の割合 (% C) は、化合物の実験式から算出します。

$$\text{API および炭素回収率} = \text{製品の \% API} \times \frac{(\text{mg C}) (100)}{(\text{MW})} \times \text{試料ごとの限界値}$$

ここで、 製品の% API=製品中の API 濃度  
mg C = 化合物中の炭素量 (炭素数に 12 を乗じる)  
MW = 化合物の分子量  
試料ごとの限界値=試料中の濃度 (mg/L、ppm)

このステップは、TOC が溶液中の炭素濃度測定に特有の分析法であるため、これは洗浄バリデーションに TOC を使用する際の許容値を決めるのに非常に重要なステップです。

表 1. 製品製造の順序

製品ライン	次に製造される製品				
	A	B	C	D	E
A	2.50 (ppm)	3.12 (ppm)	3.00 (ppm)	3.50 (ppm)	3.50 (ppm)
B	3.27 (ppm)	1.87 (ppm)	3.64 (ppm)	1.00 (ppm)	2.76 (ppm)
C	1.25 (ppm)	1.25 (ppm)	1.96 (ppm)	1.25 (ppm)	1.75 (ppm)
D	2.00 (ppm)	2.29 (ppm)	3.27 (ppm)	2.75 (ppm)	2.00 (ppm)
E	3.12 (ppm)	1.96 (ppm)	3.00 (ppm)	1.15 (ppm)	2.00 (ppm)

© 2010 GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 本書の全部または一部を無断で複製することは、著作権法上の例外を除き、禁じられています。本書に掲載されている製品の名称、仕様などは改良のため予告なく変更される場合があります。掲載されている社名や製品名は、各社の商標または登録商標です。

## TOC の許容基準表に基づく製造品の分類

複数の製造品、および「ワーストケース」として混入の可能性のある化合物の許容基準を評価した後、多くの場合、適切な許容レベルを決めるために TOC の使用について製品分類表を作成します。このような表は、製造品やロット、API の変更と許容範囲内の炭素量の計算に基づいて簡単に作成できます。さまざまな順序でバッチ処理された各製品の結果について計算した後、科学的妥当性により許容基準を選択します。

表 1 は、ワーストケースの条件下において製品 B の後に製品 D を処理した結果です。そのため、もっとも困難な条件に基づいて許容できる限界値を選択できます。

## 進歩

科学的に言うと、MCL は最終製品「B」中に含まれる製品「A」の全濃度と定義されます。これはあくまでも製品「A」の全残留物が製品「B」の特定のロット内に均一に混合していることを仮定しています。もっとも重要なのは、製品、プロセス、洗浄剤、洗浄プロセス、および分析法に関する知識を備えることで、洗浄プロセス性能をもっともよく示し、次の製品が汚染されていないことを保証する基準の基盤が強化されるという点です。炭素の割合を含む Sievers 計算式を使用することで、MCL の式を用いて定量可能な TOC の限界値を計算できます。炭素の割合がわからない場合、MCL からは TOC 濃度ではなく、定量可能な化合物濃度が導き出されます。

## References

- 1 FDA Website: [http://www.access.data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search\\_Drug\\_Name](http://www.access.data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name)

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

ライフサイエンス統括本部  
〒169-0073

東京都新宿区百人町 3-25-1 サンケンビルディング

お問合せ：バイオダイレクトライン

TEL: 03-5331-9336 FAX: 03-5331-9370

e-mail: Tech-JP@ge.com



ISO 9001:2000認証取得