

原書 BioProcess International Nov.2007

Cleaning and Cleaning Validation in Process Chromatography

Gail Sofer、Jonathan Yourkin

プロセスクロマトグラフィーにおける洗浄と洗浄バリデーション

現在の工業的生産と今後の動向

本書はBioProcess Internationalの許可のもと、GEヘルスケア・ジャパンが翻訳し、製品参考用資料として配付しています。

本書の全部あるいは一部を無断で複写複製することを禁じます。

プロセスクロマトグラフィーにおける 洗浄と洗浄バリデーション

現在の工業的生産と今後の動向

Gail Sofer、Jonathan Yourkin

バイオ医薬品と生物製剤のメーカーに対する当局の査察では、クロマトグラフィー担体および多目的精製システムの洗浄および洗浄バリデーションに焦点があてられることが多くあります。クロマトグラフィー担体は、使用後に廃棄するか十分に洗浄することで、次のサイクルでの再現性を確実にする必要があります。担体の廃棄または再利用の判断は、通常コストの観点から行われます。コストは、運用規模、担体のコストと洗浄剤との適合性、フィード液の品質、精製スキームにおける担体の位置付け、製品開発段階などに依存します。

カラムを再利用する場合、担体の寿命検討には、連続使用後のカラムの性能について洗浄の評価を含める必要があります。再利用の検証コストについては、参考文献(1)で議論されています。一定の回数の再利用後に、担体を交換するほうが寿命の検討を延長するより低コストであることもよくあります。担体のコストと必要量を考慮に入れる必要があります。たとえば、大きなスケールの Protein A のカラムでは一般的に再利用が妥当ですし、小さなイオン交換カラムではそうではないかも知れません。さらに、充填が容易にできる事も考慮しなければなりません。生産スケールにおいてゲルろ過カラムが必要な場合には、再充填がどうしても必要になるまでは、再充填は極力避けるでしょう。もう 1 つの重要な要因は、洗浄剤に対する担体の十分



WWW.GEHEALTHCARE.COM

な耐性です。レクチンのような壊れやすいリガンドを使用すると、十分な洗浄を行えないため、患者の安全にリスクをもたらすこととなります。残留物に加え、このような担体には洗浄時にリガンドのリークの問題がある事もあるので、再利用によって能力が低下する場合があります。幸い、現在の担体製造業者はこの種の問題を最小限に抑えるように担体の設計と製造を行っています。

フィード液の性質と精製シーケンスにおける担体の位置も再利用するかどうかの判断に影響します。初期精製ステップで使用する担体は、ほとんどの場合、洗浄が困難です。一方、最終精製ステップではサンプルがより純度が高くなりますので、この製造後期の段階では、最終製品の品質の観点から、残留物のリスクのほうが重要になります。最後に、開発のどの段階であるかを考慮する必要があります。初期の臨床開発では製造条件は確定していません。洗浄計画のデザインと評価に過度の時間をかけることは通常望ましくありません。通常は、製品をより早く市場に投入して得られる経済的利益の方が、担体再利用による財政的利点を上回ります。

この記事では、まず再利用されたクロマトグラフィー担体と多目的機器の洗浄の基本原則を述べます。それが

製品対象: バイオ医薬品

プロセス対象: ダウンストリームプロセス
(クロマトグラフィー)

読者対象: プロセス開発および製造

キーワード: クロマトグラフィー、PAT 精製、
担体(樹脂)、フィード液、洗浄および洗浄バリデーション

レベル: 入門

ら開発と製造における洗浄と洗浄バリデーションについて論じます。最終のセッションでは、安定した洗浄を保証する PAT の可能性やウイルスクリアランスにおける再利用担体の具体的課題を取り上げます。

基本原理

どのようなユニットオペレーションにおいても洗浄を考慮する際にいくつかの標準的な疑問があります。清浄度をどのように測定するか？ 除去しようとする対象物は何か？ 最良の洗浄方法は何か？ どのような洗浄状態が「清浄」と言えるのか？

清浄度をどのように測定するか？

ダウンストリームプロセス中の特に担体および多目的機器の洗浄プロトコルの開発とその洗浄バリデーションの評価方法の決定が問題になってきました。この何年かの間、その製品独自の評価方法が使用され、残留物 (Carryover) が最終製品の安全性と有効性に及ぼす影響を判断するために、検出可能なあらゆる残留物のリスク評価が実施されてきました。カラムを強力な洗浄剤で洗浄した後に製品独自の評価方法では何も検出されないことが示されましたが、実際には、ELISA (2,3) では交差反応物質の存在が確認されています。

しかし、2005 年 5 月、FDA は全有機炭素 (TOC) の測定が洗浄効果の評価に有効な方法になり得ることを認めました。1993 年に洗浄バリデーションの検査指針を発行して以来、いくつもの研究が、汚染残留物の測定に TOC が適していることを示してきました：

TOC または TC は残留物のルーチンモニタリングと洗浄バリデーションに有効になり得る方法です。TOC 測定の機能が適切であるためには、まず汚染物質のかなりの割合が有機であり、TOC 試験条件下で酸化可能な炭素が含まれている必要があります。TOC では信頼性のある検出ができない有機化合物もあるので、この課題は重要です (4)。

炭素を含むバッファーを使用している場合は、TOC を用いるにはバックグラウンドが高すぎるため、残留物が過剰に見積もられる場合があります。このような場合、多くの企業では、HPLC あるいは SDS-PAGE など他の評価方法を用いたり、UV や pH、導電率などによるルーチンのモニタリングも行います。ダウンストリームプロセスにおいて、TOC と他の非特異的分析方法を使用する方法は世界中の規制当局に認められています。ICH の指針では、個々の分析手順の特異性がなければ、他の補助的な分析手順で補償できることを示しています (5)。しかし、洗浄方法については常に適切な規制機関と事前に協議することが賢明です。

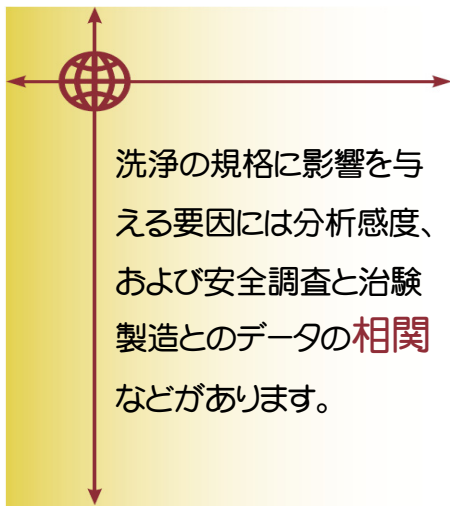
目視検査は常に必要ですが、クロマトグラフィー担体は、特に大腸菌培養液、血漿、あるいは植物に由来する一部のフィード液によって外見が変わるのも事実です。変色が発生した場合、どこで変色したかが重要で、目的物溶出中に変色する場合にはリスクとなる場合があります。

担体からの退色物の抽出について多くの調査が実施されましたが、その結果によれば、担体を破壊する洗浄剤を含めて、何も退色を引き起こす物質はありませんでした。それでも、変色が起きた場合は、この現象にリスクがないことを示すために、追加の評価を行う必要があります。

オンライン TOC ユニットは複数の製品の製造に使用されるクロマトグラフィーシステムとカラムの洗浄のモニターとバリデーションに使用されます。図 1 に、カラムの洗浄バリデーションにおける TOC 分析するための、手作業によるスワブサンプリングのプロセスの様子を表します。このサンプリングは最も洗浄が困難な、ワーストケースに分類される場所で行われます。このような場合のサンプリングは難しい場合があり、機器をさらに汚染する場合があります。バイオプロセス製造用施設では、オンライン TOC 分析計に UV、pH、導電率などのインラインモニタリング技術を補助として使用しているところが増えています。TOC 装置には pH や導電率、流速や温度などの運転パラメーターの変動に対処するように特別に設計されたものもあります。Sievers 900 や 500 RL などのオンライン TOC 分析計は、サンプルの真の TOC 含有量を測定するためにガス透過膜式導電率測定方式を採用しています。この特許技術は窒素、硫黄、および洗浄プロセスに存在する可能性がある塩素などのハロゲンを含む妨害化合物の影響を受けません。

図 1: TOC を用いた洗浄評価のためのカラムのサンプリング; 1(入口弁)、2(カラムガスケット)、3(ベースガスケット)、4(出口弁)、(WWW.GEHEALTHCARE.COM)





洗浄の規格に影響を与える要因には分析感度、および安全調査と治験製造とのデータの相関などがあります。

除去しようとする対象は何か？

ダウンストリームプロセスにおける洗浄を評価する非特異的分析法を採用しても、洗浄プロトコルをデザインするためには除去しようとする物質の基本的な化学的性質とそれが接触している表面の状態を理解している必要があります。クロマトグラフィー担体の表面積は大きく、相互作用が複雑に起こる環境にあります。たとえば、変性した親水性のタンパク質は、担体の架橋構造と相互作用する疎水性結合部位にさらされる見込みが高くなります。機器の表面状態も洗浄効力に影響を及ぼします。ある研究によると、多くの成分を含む初期のフィード液をガラス上にスパイクしたものの回収率は 55%にしかありませんでした。一方、ステンレス鋼から比較的純粋なタンパク質を除去する場合の回収率は 89%に上ります(6)。

開発段階ではフィード液が変化するため、洗浄方法を継続的に評価することが重要です。アップストリームで新しい成分を追加すると、特に脂質の場合、ダウンストリームで洗浄に問題が生じるおそれがあります。

最良の洗浄方法は何か？

その表面から除去したい物質を理解することに加え、決められたクロマトグラフィーのステップに合った洗浄プロトコルをデザインするために、担体と関連機器の湿った表面に対する洗浄剤の適合性、製造環境で洗浄剤を使用する能力、および担体の洗浄プロトコルが許容基準に適合出来る結果をもたらすかを評価する必要があります。

ベンダーは通常、担体と表面を湿らせた機器の耐薬品性のデータを提供します。この情報はレギュラトリーサポートファイルまたはドラッグマスターファイルで提供されます。その情報の供給フォーマットに関わらず、担体もしくは機器を利用する企業が規制機関の査察を受けている最中に、その情報を保有していることが肝心です。製造企業はクロマトグラフィー用担体を劣化させることが知られる洗浄剤を使用していないこと、また、その洗浄剤の有害性により担体の性能が低下したり、浸出液が出たりしないことを独自の研究で示さず、情報を引用してきました。ベンダーから提供されたデータを最初に使うのは良い方法で、その後の化学的適合性の調査の必要性を減らせます。しかし、各企業は洗浄剤が用途に適しているこ

とを自ら示す必要があります。長年にわたり、さまざまな洗浄剤が提案されてきました。ある担体に対する新しい洗浄剤の評価を行う場合には、必ずシステムの部品との適合性も確認する必要があります。洗浄剤によって Oリングやその他のカラム構成要素が損傷することは、プロセスにとってのリスクとなり、患者の安全にとってもリスクとなるおそれがあります。

担体に対して最も一般的に利用される洗浄剤は水酸化ナトリウムと塩化ナトリウムです。初期の評価では様々な洗浄順序を試験する必要があります。たとえば低濃度の塩、引き続き高濃度の塩、その後水酸化ナトリウムの順でイオン交換カラムの除去と洗浄を行います。プロトコルのデザインにおいては、疎水性の高いフィード液使用の場合、高塩濃度により疎水性相互作用が増加し、それによって、カラム上部でのタンパク質の析出が増加することを認識しておかなければなりません。多くの場合、最適な洗浄溶液の順序、濃度、容量の確立後、除去と洗浄のステップを組み合わせることでダウンタイムを短縮させるのが経済的にみて賢明です。

状況により、洗浄剤の追加が必要になることがあります。洗浄剤を選択するときには、検出可能な洗浄剤を選び、担体と機器を再利用する前に洗浄剤が除去されたことを証明できるようにする必要があります。たとえば、タンパク質精製の工程、で陰イオン交換カラムに高レベルの DNA をロードしている場合、その DNA の除去が非常に困難になることがあります。一部の企業は、カラムの洗浄に DNase を使用してきました。このような場合、担体を廃棄するコストを洗浄剤とその除去のバリデーションコストと比較するほうがよいでしょう。アルコールも洗浄に使用されますが、それが除去されたことのバリデーションを行わなければなりません。

安全マージンを洗浄プロトコルに含める必要があります。このマージンは、小スケールで洗浄試薬の濃度または接触時間を延長することによって決定できます。これはおそらく担体の洗浄の中で最も重要な要因です。洗浄して複数回使用したカラムは保管後、一般的に洗浄効果の増加が見られます。保管後に充填されたカラムを洗浄する規定の手順を確立しておく必要があります。多くの企業は TOC を使用して、次バッチのためにカラムを再平衡化する前にベースラインを確立しています。

洗浄プロトコルの検討中は、施設の能力の中でも、特に作業者の安全性を考慮します。規模が大きい場合、アルコールの濃度と量によっては防爆環境で作業する必要があります。加熱した水酸化ナトリウムが非常に優れた洗浄剤であるという報告がいくつかあります。しかし加熱しなくても高濃度の水酸化ナトリウムを使用し、設備と機器の評価を行い、安全な機器を使用して作業者の安全を確保する必要があります。

どのような洗浄状態が「清浄」なのか？

これは洗浄で最も難しい問題の一つです。何も検出されなければ、クロマトグラフィーのスキッドと充填カラムは清浄な状態なのでしょう。洗浄の規格設定に影響する

要因には、分析感度、および安全性調査と治験製造のデータとの相関が含まれます。バイオ医薬品に対しては、多品種薬剤製造に関して発行されたような一般的な規則は存在しません(7)。他の情報がなくても、それらの番号をいつでも出発点として用いることができます。しかし許容基準の決定にはリスク評価が最も重要です。リスク管理に関する ICH の文書 Q9 によれば、品質に対するリスクは科学的知見に基づくものでなければならず、患者の安全に結び付いている必要があります(8)。患者数、製品の適応、および投与量が、この評価に含まれる必要があります。TOC を使用して残留物質の限界を設定するときには、測定された炭素の全レベルが最も高いリスク要因に由来するものと想定しなければなりません。この分析法は、天然のタンパク質(洗浄プロセス後にも残留している場合)と分解されたタンパク質だけでなく、バッファーや潜在的な不純物である他の有機化合物も測定します。

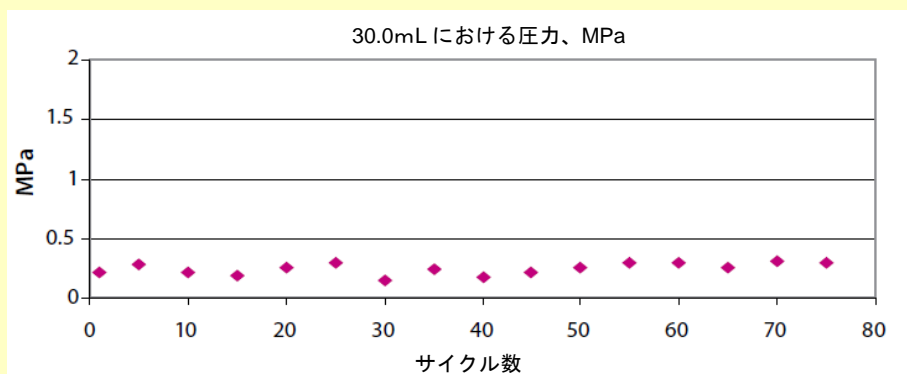
カラムは重要な品質特性を持つ中間製品を繰り返し提供できるように十分に洗浄されている必要があります。これはもちろん、製品と各精製ステップで除去される不純物のことを理解する必要があるということです。ここでは大腸菌ホモジネートの精製ステップの例を示します。各サイクル後、Capto Q 担体を1M 水酸化ナトリウムで4時間洗浄しました。カラムの理論段数(plates/m)、動的結合容量(QB 10%)、特定の不純物残留(エンドトキシン)、背圧、イオン交換容量、外観を79サイクルまで評価しました(表1 および図2)。繰り返し使用後も担体の変色は観察されませんでした。イオン交換容量は、未使用担体使用時の0.19 mmol Cl⁻/mLから最終サイクル後に0.17 mmol Cl⁻/mLまで変化しました。動的結合容量は39サイクル後で2.6%、79サイクル後で10%減少しました。1M 水酸化ナトリウムを用いた全洗浄時間は316時間でした。

表 1: サイクル運転後の性能と残渣の測定; 各サイクルには 1M 水酸化ナトリウムによる 4 時間の洗浄を含みます。

サイクル数	QB 10% (mg/mL Capto Q)	ブランラン時のエンドトキシン (EU/mL*)	カラムの充填効率 (plates/m)
0	116	21	2,986
1	120	9.6	3,134
11	116	90	3,146
20	115	36	3,186
29	116	20	3,155
39	113	6.5	3,139
50	108	72	3,126
59	109	20	3,328
69	105	307**	3,180
79	104	11	2,986

* 大腸菌ホモジネート: $\approx 2.5 \times 10^6$ EU/mL ** 汚染によるものと考えられます。

図 2: 80 サイクルまでの背圧; 背圧の上昇はカラムの洗浄が不十分であることを示します。



開発と製造における洗浄

汚染されたカラムとシステムを用いてプロセス設計の確立はできません。研究開発の初期段階であっても適切な洗浄方法を使用する必要があります。開発中の洗浄問題でさらに問題となるのは、アップストリームのプロセスの変更によってフィード液が頻繁に変化することです。アップストリームで消泡剤などの添加物が使用されると、それがカラムに吸着し、洗浄に関する新たな問題となることがあります。アップストリームとダウンストリームのグループ間のコミュニケーションが重要です。また、このことは全体のプロセスが確定しなければ洗浄プロトコルも確定しないことも意味します。

治験で使用するすべての治験薬は cGMP に従って作成しなければならないことに留意してください。しかし、この段階ではフィード液の密度と成分についての情報が少なく、現在の洗浄プロトコルに無理がかかることもあります。工程の複数の直交解析によって、安全な製品を製造するのに十分な洗浄が行われているという信頼感を提供できます。ブランクランによって非常に多くの情報が得られます。これらの初期段階では UV、導電率、pH、および全炭素量を測定することにより、ルーチンで清浄度を評価できます。

製造用フィード液が決定したら、すぐに、それを使って洗浄プロトコルおよび清浄度を評価するための分析を再評価する必要があります。これらの分析はバリデーション可能である必要がありますが、通常は開発段階（例、フェーズ 1 または 2）では、システム適合性試験を通じた認定で十分です。いったんプロセスが確定すれば、洗浄バリデーションを開始できます。クロマトグラフィー担体の洗浄バリデーションは小スケールと製造スケールの調査を組み合わせる実施するのが最良です。小スケールの実験は製造スケールを代表するものでなければならず、そのためにはバリデーション済みの小スケールモデルが必要です。そのモデルは洗浄と保管条件の要因も含めた繰り返しサイクルの評価にも使用できます（ライフサイクル調査）。

このような調査には、それらの結果に対し規制当局から承認を受けるために文書化されたデザインと実施基準が必要です。バッチの製造期間中、洗浄バリデーションは充填カラム規模で実施しなければなりません。これらのバッチを終えた後のルーチンモニタリングが重要です。今日の、定期的なブランクランは連続的な洗浄の効果を評価するために、製造時に実施されると想定されています。ブランクランは通常 5~10 サイクルごとに実施されますが、どの回数が適切かは既存の知識に基づき、企業ごとに決定されます。

いったん製造を開始したら、洗浄プロトコルは安全性と規制上の問題の評価をせずに変更してはなりません。実際の製造規模では、変色がより明らかになる場合があります。製造担当者は、以前は洗浄接触時間を変更して充填された担体の使用回数を強化しました。しかし、このような変更を行うと、新しい洗浄プロトコルで作成したこれ

らのバッチがリスクにさらされます。洗浄接触時間を変更すると、小スケールの推定寿命調査が無効になります。特に問題が生じ、コストがかかるのは、延長された洗浄接触時間の下では完全性が検証されていない劣化した担体を使ってウイルスクリアランス調査を実施した場合です。

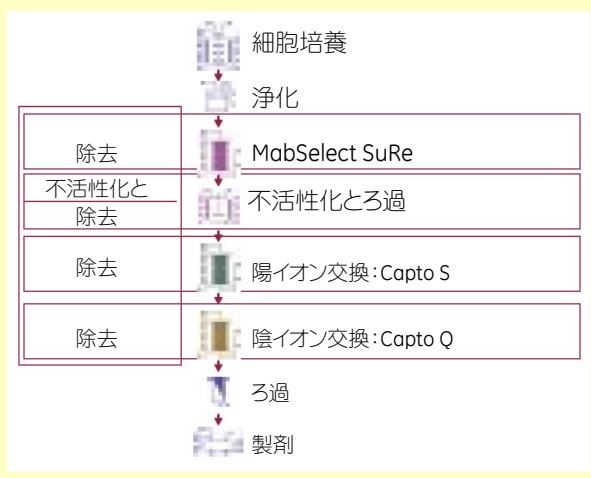
製造規模では、カラムから担体を取り外し、再度スラリーにして担体の洗浄剤への接触時間を増加させて洗浄効果を上げることも可能です。しかしこの方法を実施する際には標準プロトコルに記入しなければなりません。さらに大量の担体を扱うと担体の消耗につながるため、補給方法も考慮しなければなりません。担体のバックアップおよび適切な担体は手元にありますか？ 別のロットでも使用できますか？ 一貫した性能を担保するには、どの程度の担体の損失なら許容できますか？

特定の問題と可能性：PAT とウイルスクリアランス

Process analytical technologies (PAT) はプロセス完了時に十分に高い最終製品品質を確保させることが目的です(9)。プロセス管理 (in-process control) と洗浄のフィードバックは、PAT 技術をバイオテクノロジーに応用する良い方法です。洗浄サイクル中に、ある分析法によって洗浄が不十分であると示された場合は、PAT の考え方をを用いて、接触時間の延長や担体の品質測定を行う可能性があります。将来この考え方をカラムクロマトグラフィーの洗浄に応用できるかどうかは、分析感度と適切なフィードバック機構の両方に依存します。分析法が十分に高感度で、フィード液によって不純物がマスクされる心配がなければ、製造におけるブランクランをなくすることが可能になります。これにより、洗浄を継続的に管理できるようになると同時に、ブランクラン実施中の休止時間にかかる製造コストが低減できる可能性が出てきます。

ウイルスクリアランスは不活性化と除去により達成されます。クロマトグラフィーは、除去によって全体的なウイルス安全性を高め、大半のプラットフォーム技術では、ウイルス過剰と不活性化技術の両方とともに使用されます(図 3)。よりよい科学的なアプローチとリスク管理への関心が高まるなか、使用済み担体についてのウイルスクリアランス調査の必要性を考慮するのが適切でしょう。血漿由来製品ではリスクは高くなるかもしれませんが、CHO などの一般的に使用される低リスク細胞の哺乳類培養細胞ではリスクが低くなっています。CHO の細胞株はすでに何十年間も使用されており、感染性のレトロウイルス粒子はまったく検出されていません。そのような細胞株が使用されている場合、プロセス前のバルクにおけるウイルス感染性についての検査が実施され、GMP の基本原理は偶発的なウイルスを管理するために行われ、クロマトグラフィーが工程全体のウイルスの安全性を高めるために使用される場合には、業界と規制当局は使用済み担体のウイルスクリアランスに関する実験の必要性を再検討するでしょうか？

図 3: MAb 製造のプラットフォーム技術 (GE のヘルスケア製品を使用)、ウイルスクリアランスは除去と不活性化により達成されます。



実際に、FDA とバイオテクノロジー関連企業の共同研究がいくつか実施されています。たとえば、陰イオン交換カラムをフロースルーモードで使用して担体を劣化させない溶液で洗浄し、背圧の上昇、バンドの広がり、および DNA クリアランスを測定している場合、ウイルスクリアランス能力の低下よりもずっと早く担体の劣化が検出されることを発表しています(10)。

ウイルスがクロマトグラフィーカラム上に残留しているのではないかという懸念は常に存在してきました。バイオテクノロジー業界が、特にモノクローナル抗体のために使用されるようなプラットフォーム技術について経験を重ねていけば、洗浄サイクルを含むライフタイム調査に対する新しいアプローチを考案できるようになるでしょう。ここでウイルス除去の性能が、ウイルス安全性のために担体を継続的再利用するための決定要因であるならば、製造過程における DNA(9)のような代理マーカーが、寿命末期の担体のウイルスクリアランス調査を不要にする科学的根拠を提供する可能性があります。

進行中の技術

洗浄と洗浄バリデーションについては大量の情報を入手できます。基本原理はいくつかの出版物に記載されていますが、その情報の大半はすでに古くなっています(11-13)。これらの出版物では、一般的な情報は提供していますが、クロマトグラフィー担体の洗浄の詳細は扱っていません。製造過程のクロマトグラフィーでは、最初に担体を再利用するか使い捨てにするかを決定します。再利用すると決めた場合は、しっかりした洗浄プロトコルを設計することが重要です。最終的には、これを製造用のフィード液で試験し、通常は小規模運転と製造運転との組み合わせによって、バリデーションを行います。洗浄性能をモニターする実用的な分析ツールの選択は重要な要素です。清浄度の仕様の設定は大きな課題で、リスク評価が必要です。今後の科学技術の進歩により、充填カラムと多種製品製造用システムの洗浄に関する製造過程の測定

とフィードバック管理が強化されることでしょう。

謝辞

MabSelect SuRe および Capto は GE ヘルスケアカンパニー、GE ヘルスケア バイオサイエンス AB、ゼネラルエレクトリック社、Bjorkgatan, Uppsala, Sweden の登録商標です。Sievers はゼネラルエレクトリック社の登録商標です。大規模の Chromaflow クロマトグラフィーカラムは GE ヘルスケア バイオサイエンス AB のご厚意により複製させていただきました。

REFERENCES

- 1 Rathore AS, Sofer G. Life Span Studies for Chromatography and Filtration Media. *Process Validation in Manufacturing of Biopharmaceuticals*. Rathore AS, Sofer G, Eds. Taylor & Francis: Boca Raton, FL 2005; 169-203.
- 2 Hale G, et al. Repeated Cleaning of Protein A Affinity Column with Sodium Hydroxide. *J. Immunol. Methods* 171(1) 1994: 15-21.
- 3 Seely RJ, et al. Validation of Chromatography Resin Useful Life. *BioPharm* 7(7) 1994: 41-48.
- 4 United States Food and Drug Administration. *Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practices, Good Guidance Practices, Level 2 Guidance*; www.fda.gov/cder/guidance/cGMPs/equipment.htm#TOC.
- 5 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Text on Validation of Analytical Procedures (ICH Q2A)*. www.ich.org; www.fda.gov/cder/Guidance/ichq2a.pdf.
- 6 Lombardo S, et al. Development of Surface Swabbing Procedures for a Cleaning Validation Program in a Biopharmaceutical Manufacturing Facility. *Biotechnol. Bioeng.* 48(5) 1995: 513-519.
- 7 Fourman GL, Mullen MV. Determining Cleaning Validation Acceptance Limits for Pharmaceutical Manufacturing Operations. *Pharm. Technol.* 17(4) 1993: 54-60.
- 8 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. *Quality Risk Management (ICH Q9)*; www.ich.org; www.emea.europa.eu/Inspections/docs/ICHQ9Step4QRM.pdf.
- 9 CDER, Office of Pharmaceutical Science. *Process Analytical Technology (PAT) Initiative*; www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm.
- 10 Norling L, et al. Impact of Multiple Re-use of Anion Exchange Chromatography Media on Virus Removal. *J. Chrom.* 1069(1) 2005: 79-89.
- 11 United States Food and Drug Administration. Equipment Cleaning and Maintenance. *Code of Federal Regulations Part 211.67, Title 21, Rev. 25 May 2004*; www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_03/21cfr211_03.html.
- 12 United States Food and Drug Administration. *Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes* (1993); www.fda.gov/ora/inspect_ref/igs/valid.html.
- 13 PDA Biotechnology Cleaning Validation Subcommittee. *Cleaning and Cleaning Validation: A Biotechnology Perspective*. PDA: Bethesda MD, 1996; <http://store.pda.org/bookstore/ProductDetails.aspx?productID=320>.



Corresponding author **Gail Sofer** is director of regulatory compliance in Fast Trak, Life Sciences at GE Healthcare, 800 Centennial Avenue, Piscataway, NJ 08855; 1-732-457-8246, gail.sofer@ge.com; **Jonathan Yourkin**, MBA, is pharmaceutical product manager at GE Analytical Instruments for water and process technologies, Analytical Instruments, 6060 Spine Road, Boulder, CO, 80301, jonathan.yourkin@ge.com.

© 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。

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 サンケンビルヂング

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