

【徹底解説】
医薬品洗浄バリデーション

村山 浩一 著

はじめに

医薬品洗浄バリデーションの重要性と本書の位置づけ

医薬品製造における品質保証は、患者の安全性を守るための最も重要な責務である。その中でも洗浄バリデーションは、製品間の交叉汚染を防止し、医薬品の品質を確保するための基本的かつ不可欠な要件として位置づけられている。しかしながら、わが国の医薬品業界において、洗浄バリデーションに関する体系的で実践的な解説書は決して多くはなかった。本書は、この分野における知識の空白を埋め、製薬企業の品質保証担当者、製造管理者、バリデーション担当者に対して、洗浄バリデーションの理論と実践の両面から包括的な指針を提供することを目的としている。

なぜ今、洗浄バリデーションが重要なのか

2019年3月に発生した沢井製薬の胃炎・胃潰瘍治療剤「エカベト Na 顆粒 66.7%『サワイ』」へのアセタゾラミド混入事例は、医薬品業界に大きな衝撃を与えた。ドーピング禁止薬物に指定されているアセタゾラミドが微量混入していたことが判明し、当該製品を服用したレスリング選手が競技の暫定的資格停止処分を受けるという事態に発展した。この事例が示す本質的な問題は、投与されて初めて混入が判明したこと、そして洗浄後の限度値は基準に適合していたにもかかわらず、最終的に回収に至ったという事実である。

この事例は、現代の分析技術の高度化により、従来の基準では検出できなかった微量の残留物が検出可能になったことを意味している。アンチ・ドーピング機構などの検査装置では、製薬企業や製造所の通常の検査では検出できないレベルの物質も検出されてしまう。したがって、洗浄バリデーションに対する要求水準は、かつてないほど高まっているのである。

本書の第1章では、このような実際の事例を詳細に検証し、洗浄バリデーションの重要性を再認識する契機としている。バリデーションの基本概念である「将来的に設計品質どおりの製品が製造できることを証明すること」という本質に立ち返り、洗浄バリデーションが単なる形式的な手続きではなく、製品品質を保証するための科学的根拠に基づいた体系的なプロセスであることを明確にする。

本書の構成と特長

本書は、洗浄バリデーションに関する包括的かつ実践的な知識を7つの章で体系的に解説している。

第1章「はじめに」では、洗浄バリデーションの重要性を実際の汚染事例を通じて理解し、バリデーションの基本概念と歴史的経緯を学ぶ。1970年代の米国における大容量注射剤の薬害死亡事故から生まれたバリデーションの概念が、どのように発展してきたかを詳述する。

第2章「用語の定義」では、洗浄バリデーションに関連する18の重要用語を詳細に定義している。洗浄バリデーション、洗浄ベリフィケーション、再バリデーションといった基本的な概念から、ダーティホールドタイム（DHT）、クリーンホールドタイム（CHT）などの

実務的な用語、さらには MAC O (Maximum Allowable Carry Over)、ADE (Acceptable Daily Exposure)、NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) などの毒性学的評価に関する専門用語まで、洗浄バリデーションを理解するために必要な全ての用語を網羅している。

第3章「洗浄バリデーション概要」では、洗浄バリデーションの目的、範囲、評価対象を明確にし、高活性物質への対応やワーストケースアプローチの考え方を解説する。また、規制要求の変化、特に ICH Q9 品質リスクマネジメントの導入による洗浄バリデーションアプローチの進化についても詳述している。

第4章「洗浄バリデーションの規制要求」では、日本のバリデーション指針、PIC/S GMP Annex 15「適格性評価とバリデーション」における洗浄バリデーションに関する15項目の要求事項を詳細に解説している。10.1 から 10.15 までの各項目について、実務的な観点から具体的な対応方法を示している。

第5章「洗浄手順の確立に関する包括的ガイドライン」は、本書の中核をなす章である。洗浄手順の確立から、対象設備のグルーピング、対象物質の特定、洗浄方法の選択 (CIP、マニュアル洗浄、COP)、サンプリング方法 (スワブ法、リンス法)、測定方法、ホールドタイムの設定、そして最も重要な残留許容限度値の設定まで、洗浄バリデーションの実施に必要な全ての要素を体系的かつ詳細に解説している。特に残留許容限度値の設定については、従来の 0.1% 法、10ppm 法、目視 100 μ g 法から、最新の ADI 法、ADE 法、Health Based Exposure Limits (健康に基づく暴露限界) まで、多様なアプローチを比較検討している。

第6章「洗浄バリデーションの実施」では、実際の洗浄バリデーションの実施プロセスを、予備検討、計画書作成、バリデーション評価、モニタリング・再バリデーションという4つのステップに分けて解説している。また、洗浄バリデーション計画書に記載すべき15の要素を詳細に示し、GMP 事例集 (2022 年版) からの引用や、適格性評価 (Qualification) の概念、専用ラインにおけるバリデーションの考え方で、実務に即した内容を提供している。

第7章「ライフサイクルアプローチと洗浄バリデーション」では、2011 年に FDA が発出したプロセスバリデーションのガイダンス「Process Validation: General Principles and Practices」に基づく3段階アプローチを洗浄バリデーションに適用する方法を解説している。Stage 1 (プロセス設計)、Stage 2 (プロセスクオリフィケーション)、Stage 3 (継続的プロセスベリフィケーション) という体系的なアプローチにより、洗浄バリデーションを製品ライフサイクル全体を通じた継続的な品質保証活動として位置づけることの重要性を強調している。

本書の特長と読者への期待

本書の最大の特長は、理論と実践の両面からのバランスの取れた解説である。規制要求の背景にある科学的根拠を理解すると同時に、実際の製造現場で直面する具体的な課題に対する実践的な解決策を提供している。また、日本の規制要求だけでなく、FDA、PIC/S GMP、ICH ガイドラインなど、グローバルな規制環境における要求事項を包括的にカバーしている点も大きな特長である。

さらに、本書は単に「何をすべきか」を示すだけでなく、「なぜそれをすべきか」という

根本的な理解を促すことを重視している。例えば、残留許容限度値の設定においては、従来の経験的な基準（0.1% 法、10ppm 法）から、科学的根拠に基づく毒性学的評価（ADE 法、MACO 設定）への移行の必要性とその理論的背景を詳細に説明している。この「なぜ」への理解こそが、単なる規制対応を超えた、真の品質保証体制の構築につながるのである。

本書はまた、洗浄バリデーションが決して「一度実施すれば終わり」という性質のものではないことを強調している。ライフサイクルアプローチの章で詳述しているように、洗浄バリデーションは継続的なプロセス検証活動であり、製造設備の経年劣化、製品の変更、洗浄プロセスの改善、分析技術の進歩などに応じて、定期的な再評価と改善が必要である。この継続的改善の視点は、現代の GMP における品質マネジメントシステムの中核的な考え方と完全に一致している。

読者の皆様へ

本書は、製薬企業の品質保証担当者、製造管理者、バリデーション担当者、さらには規制当局の査察官や学術研究者など、洗浄バリデーションに関わる全ての専門家を対象としている。初学者にとっては、洗浄バリデーションの基礎から実践までを体系的に学ぶための教科書として、経験豊富な実務者にとっては、最新の規制動向や科学的アプローチを確認し、自社の洗浄バリデーションプログラムを見直すための参考書として活用していただくことを想定している。

医薬品製造における洗浄バリデーションは、患者の安全性を守るための最後の砦の一つである。本書が、読者の皆様の洗浄バリデーションに関する理解を深め、より科学的で効果的な洗浄バリデーションプログラムの構築に貢献できることを心から願っている。また、本書を通じて、洗浄バリデーションが単なる規制対応ではなく、製品品質を保証し、患者の安全を守るための本質的な活動であるという認識が、製薬業界全体に広がることを期待している。

洗浄バリデーションは、見えない敵（交叉汚染）との戦いである。しかし、科学的な知識と体系的なアプローチ、そして継続的な改善努力により、この戦いに勝利することは可能である。本書が、その戦いにおける有力な武器となることを確信している。

2025 年 10 月

株式会社イーコンプライアンス

村山 浩一

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. ブラケットイング法 | 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 |

| | |
|--|-----------|
| 10.4. 注意点 | 87 |
| 第 7 章 ライフサイクルアプローチと洗浄バリデーション | 89 |
| 1. FDA ガイダンス文書の概要 | 91 |
| 2. プロセスバリデーションの 3 段階アプローチ | 92 |
| 2.1. Stage 1：プロセス設計 (Process Design) | 92 |
| 2.2. Stage 2：プロセスクオリフィケーション (Process Qualification) | 92 |
| 2.3. Stage 3：継続的プロセスベリフィケーション (Continued Process Verification) | 92 |
| 3. 洗浄プロセスにおけるライフサイクルアプローチ | 93 |
| 3.1. Stage 1：洗浄プロセス設計 (Cleaning Process Design) | 93 |
| 3.2. Stage 2：適格性評価・洗浄バリデーション (Cleaning Process Qualification) | 93 |
| 3.3. Stage 3：継続的な洗浄プロセスの検証 (Continued Cleaning Verification) | 94 |
| 4. 洗浄バリデーションの実施回数 | 94 |

第1章

はじめに

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

本書では医薬品洗浄バリデーションについて解説する。まず初めに、これは既に報道されているため実名で説明するが、沢井製薬の事例について取り上げる。

沢井製薬は 2019 年 3 月 4 日、胃炎・胃潰瘍治療剤「エカベト Na 顆粒 66.7%『サワイ』」について、アセタゾラミドが微量混入しているとの厚生労働省からの情報提供を受け、使用中止と自主回収を行うと発表した。アセタゾラミドはドーピング禁止薬物に指定されており、2018 年 6 月に当該製品を服用したレスリング選手が競技の暫定的資格停止処分を受けた。

同社は原薬メーカーの製造段階で混入したものとして調査を進めており、結果が判明するまでの間、使用中止と自主回収を決定した。仮に原薬に混入していたとしてもごく微量であり、製品の有効性や安全性に影響はなく、健康被害を及ぼすものではないとしている。

1.1. 事故の詳細経緯

当該選手は 25 歳の男性である。日本アンチ・ドーピング機構（JADA）の資料によると、2018 年 6 月 16 日、競技会検査でアセタゾラミドが検出された。選手は当日、食事制限後の食事に伴う胃腸への負担軽減のため、帯同医師から処方されたエカベト Na 顆粒を服用していた。その後の JADA の検査で当該製品のサンプルからアセタゾラミドが検出された。選手は競技歴 10 年で、過去に 5 ～ 6 回ドーピング検査を受けていたが、禁止薬物が検出されたことはなかった。

選手には 2018 年 8 月 16 日からの暫定的資格停止処分などが課された。しかし、2018 年 10 月から 3 回行われた選手への聴聞パネルや検出経路の調査結果などを受け、JADA は選手に過誤も過失もないと認定した。そして 2019 年 2 月 22 日に資格停止処分を取り消した。

1.2. 原因の判明

沢井製薬は 2019 年 4 月 19 日、胃炎・胃潰瘍治療薬の「エカベト Na 顆粒 66.7%『サワイ』」に、本来含有していないアセタゾラミドが混入した問題について、原薬の製造元である NAKODA 社（インド）の製造ラインに、アセタゾラミドが残留した状態になっていたことが原因だったと発表した。

同社では、同製品の原薬購入先である陽進堂（本社：富山県富山市）とともに同日、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長に対し、報告書を提出した。NAKODA 社に対し、より厳格な洗浄作業の実施と洗浄確認基準の見直しを要請していることを明らかにした。

アセタゾラミドは本来、緑内障の治療薬などに含まれている成分である。同社によると、混入量は 1g あたり 37 マイクログラムとごく微量で、製品の有効性や安全性にも影響はないというが、同社では混入が判明して以降、製造を中止している。再開の目処は立っていないという。

1.3. 事例から見える洗浄バリデーションの課題

この問題が示すのは以下の2つの点である。第一に、投与されて初めて混入が分かったこと。第二に、洗浄後の限度値は基準に適合していたことである。

この問題が一体何を意味しているかといえば、製薬企業の検査では検出できず、製造所の検査でも検出できず、投与されて初めて混入が判明したということである。さらに重要なことは、洗浄を当然実施していたにも関わらず、洗浄後の限度値は基準値に適合していたことである。だからこそ出荷していたのである。これが問題なのである。

現在の測定機器・分析機器は非常に発達している。こうしたアンチ・ドーピング機構などが検査する装置では検出されてしまう。こうした回収問題が起きてしまうのである。

しかしながら、本書でメインテーマとして説明するが、この残留物をゼロにするということはそもそも不可能である。もし実施したとすれば莫大な費用がかかってしまう。どの程度まで洗浄しなければならないか、どこまで残留物を減らさなければならないかという点が重要となる。

2. バリデーションの基本概念

2.1. バリデーションの考え方の誕生

本書は洗浄バリデーションについて説明するが、そもそもバリデーションの考え方がいつ、なぜ成立したかという点から説明する。

バリデーションの考え方は1970年代に米国で発生した大容量注射剤に起因する薬害死亡事故が契機となっている。

問題の注射剤は製造工程で滅菌処理され、出荷試験時には無菌試験に適合していた。メーカーは試験適合を確認して出荷したが、この製品を投与された患者が死亡する事故が相次いで発生した。

事故の原因は、菌で汚染された水を冷却水として使用したため、加熱滅菌処理したバイアルの内部は減圧状態となり、汚染された水がバイアルとゴム栓の隙間を通して内容液を汚染させたことであった。出荷試験は、無菌試験の抜き取り試験であり、全数を対象として実施しておらず、汚染されたバイアルの存在を検出できなかった。

この事故から米国FDAは、最終製品の品質に注目するだけでなく、製造工程でも品質が確保されていることを保証する必要性に気づき、バリデーションの概念を法規に取入れることとした。

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

FDAはしばしばバリデーションという用語とベリフィケーションという語を使い分けている。本書で説明するバリデーションとは何か。細かく言えば非常に緻密な定義があるが、本書では理解しやすくするため、簡単に説明する。

| 概念 | 定義 | 時制 |
|-----------|--|-----|
| バリデーション | 将来的に設計品質どおりの製品が製造できることを証明すること。設定どおりにプロセスが管理できることを証明し、一貫性を持って規格に適合する製品が製造できることを証明することである。 | 未来形 |
| ベリフィケーション | 設計品質どおりの製品が製造できたことを確認すること。設定どおりにプロセスが管理できたことを確認し、規格に適合した製品が製造できたことを確認することである。 | 過去形 |

「バリデーション」は未来形、「ベリフィケーション」は過去形である。

上述したように、滅菌や洗浄を後から試験しようとする、どうしても破壊検査を伴うため、破壊した製品は製品にならず、サンプリングしかできない。しかし、サンプリングをすると全てのものを検査できないため、不良品を見逃してしまうことになる。したがって、このベリフィケーション（検証）ができない。

滅菌や洗浄工程については、こうしたものに関してはバリデーションを実施する。つまり、全ての製品が製造工程において、全てのロットが合格するように、あらかじめバリデーション（未来形）で百発百中になるように保証せよというのが、このバリデーションの概念である。

2.3. バリデーションの正式定義

これはやや古いガイダンスであるが、FDA が 1987 年に出したガイドライン「General Principles of Process Validation」というガイドラインがある。この中で FDA は初めて医薬品におけるバリデーションの定義を示した。

2.3.1. バリデーションの定義（FDA 1987）

「あらかじめ定めた仕様や品質にあった製品を継続的に生産するプロセスに対して、高度の保証を与え、文書化された証拠を確立するものである。」

FDA はバリデーションの定義を、元々 ISO9000 の定義から医薬品向けに置き換えた。

ここで大切なことは、「あらかじめ定めた仕様」や「あらかじめ定めた品質」である。これに合った製品を継続的に生産する。継続的というのは 1 ロット目も 10 ロット目も 100 ロット目も 1000 ロット目も 1 万ロット目も、百発百中で全て同じ仕様、全て同じ品質で製造できることを高度に保証するということである。

文書化された証拠を確立するもの、これをバリデーションという。したがって、ベリフィケーション（製造した後から検査をして合格したものを出荷するというやり方）ではなく、あらかじめ高度に保証する。これがバリデーションである。

2.4. プロセスバリデーション（PV）の概念

プロセスバリデーション（本書で説明する洗浄バリデーションはプロセスバリデーションの一環）の全体の概念を説明する。まず、これら一つ一つの山があるが、これがロットまたはバッチだと考えていただきたい。

これを見ると、常に変動している。ロットごとに変動しているし、さらに一番奥の山は変動幅が広がっている。もしこれがあんぱんやジャムパンだったら問題ないかもしれない。あんこが大きかりょうが、ジャムが小さかりょうが、パンが焦げていようが半生であろうが、苦情

が来るかもしれないが消費者に健康被害を与えるようなことはないかもしれない。

しかし、医薬品でこのような品質管理をしたらとんでもないことが起きる。そこで大切なことは、安定的なプロセス（リニアという）にしてほしいということである。常に同じ仕様で同じ品質で製造できなければならない。

さらに問題は、全品検査ができない医薬品においては、サンプリング検査しかできない医薬品においては、全てのロット内の製品がスペックリミット（規格幅）に入らなければならない。つまり、この両端がはみ出ているが、これをサンプリングで検出することは困難である。

したがって、高度に保証するということは、このスペックリミットの中に全てのロットの中の製品が入るように高度に保証するということになる。これがバリデーションの概念である。

3. FDA の洗浄バリデーションに対する取り組み

3.1. 洗浄バリデーションの歴史的経緯

FDA が使用前に設備を清浄にすることを要求することは新しいことではない。医薬品の汚染や不純物の混入を防ぐため、FDA は製造設備の清浄を以前から求めてきた。

1963 年発出の GMP 規則（21 CFR 133.4）には次の記載がある：設備は、正常で整然とした方法で維持されること。

1978 年発出の cGMP にも 21 CFR 211.67 「設備の洗浄およびメンテナンス」の要求事項が含まれた。

歴史的に、FDA の査察官は、設備の不十分な洗浄およびメンテナンス、ならびに不十分な塵埃管理システムによる衛生状態の不備を探索してきた。

FDA は、ペニシリンによる非ペニシリン医薬品の汚染、または強力なステロイドやホルモンによる医薬品の交叉汚染についてより懸念を抱いてきた。

3.1.1. 具体的な汚染事故事例

例えば 2000 年には、最終製剤コレステラミンの回収事件も起きた。これは貯蔵に使用するドラム缶を不適切に使い回したことによるものである。これによって、当該製剤の原薬が農薬の生産から生じた低レベルの中間体や分解物に汚染されてしまったという事故である。

このような事故があって FDA はさらにこの洗浄に対しては厳しくなったという経緯がある。

3.2. FDA の洗浄バリデーションに対する 6 つの期待

FDA の洗浄バリデーションに対する 6 つの期待について紹介する。これは本書で何度か紹介することになるが、FDA の「Guide to Inspections Validation of Cleaning Processes」というものがある。ここに 6 つの "expect"（期待値）が記載されている。

| 期待項目 | 内 容 | 説 明 |
|-----------------------------------|-----------------|---|
| 1) 装置毎の洗浄方法を記載した文書による手順書 | 各装置に対する洗浄手順の明文化 | 装置ごとに具体的な洗浄方法を定めた手順書の作成 |
| 2) 洗浄プロセスをバリデートするための具体的な方法に関する手順書 | バリデーション実施方法の手順書 | 洗浄方法をバリデートするための具体的な手順。手順書をバリデーションするものであり、手順とプロセスパラメータを記載し、その通り洗浄すれば百発百中になる手順とプロセスパラメータを決定する |
| 3) バリデーション実施・承認体制と再バリデーション規定 | 責任体制と実施時期の明確化 | 誰がバリデーションを実施・承認するのか、判定基準、そしていつ再バリデーションを実施するかを規定。装置の経年劣化や人の力量変化に対応するため |
| 4) サンプルング手順と分析方法 | 検査体制の確立 | 各製造システムあるいは各装置に対するサンプルング手順と、感度を含む分析方法の事前設定 |
| 5) バリデーション実施と結果の文書化 | 実施記録の保管 | プロトコールに従ったバリデーションの実施と結果の適切な文書化 |
| 6) 最終バリデーション報告書 | 承認体制の確立 | 管理部門により承認され、洗浄プロセスがバリデートされているかどうかを記載した最終バリデーション報告書の作成 |

本書で何度も説明することになるが、洗浄バリデーションは何をするかというと、洗浄方法をバリデートするのである。したがって、まずは洗浄の手順書を作らないと洗浄バリデーションができない。手順書をバリデーションするのである。手順書の中には手順とプロセスパラメータが記載されていて、その通り洗浄したら百発百中になる、100 個洗浄したら 100 個成功するというようなプロセスとプロセスパラメータを決めるというのが洗浄バリデーションである。それらの手順書を作らなければならない。

なぜ再バリデーションするかというと、装置を購入したとしても、装置は経年劣化してくる。その洗浄に用いる装置が劣化していく。そうすると、購入した当時の性能ではない。したがって、定期的に再バリデーションしなければならない。それから、めったに実施しないが、手洗浄する場合は人の力量が結果に大きく影響する。そうすると人も定期的にバリデーションしないと、思い込みや勘違い、日常的な逸脱を繰り返している可能性もある。そういった再バリデーションの要求もある。

これも本書で問題提起をしたいが、感度である。この感度に問題がある。これを含む分析方法を記載した特定の事項に関する事前のバリデーションプロトコール（プロトコールは計画書のこと）の作成。

この 6 つの期待がある。

第2章

用語の定義

PROFILE



村山 浩一

むらやま こういち

株式会社イーコンプライアンス
代表取締役

長年にわたり医薬品・医療機器産業のコンプライアンス支援に携わり、500社以上の企業を支援してきた実績を持ちます。

最新のAI技術への深い知見と、規制対応の実務経験を融合させ、本当に使えるAI活用方法を具体的にお伝えします。

【関連の活動など】

日本PDA 第9回年会併催シンポジウム

21 CFR PART 11その現状と展望

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

基礎研究部会主催（東京）

東京大学大学院医学系研究科

臨床試験データ管理学講座などにて多数講演。など

略歴

1986年4月 日本デジタルイクイップメント株式会社（日本DEC）

ソフトウェアサービス部 入社

・GCP管理システム、症例データ管理システム企画・開発担当

（現ClinicalWorks/GCP/CDM）

・改正GCP（J-GCP）に対応した標準業務手順書作成コンサルティング

・製薬業界におけるドキュメント管理システム導入コンサルティング

1999年2月 日本アイ・ビー・エム株式会社 コンサルティング事業部 入社

・NYのTWG（The Wilkerson Group）でヘルスケア産業に特化したコンサルタントとして研修

・ヘルスケア産業におけるプロセス リエンジニアリング担当

・Computerized System Validation(CSV)、21 CFR Part11 コンサルティング担当

2001年7月 IBM認定主幹コンサルタント

・アイビーエム・ビジネスコンサルティングサービス株式会社へ出向

マネージング・コンサルタント

2004年7月 日本アイ・ビー・エム株式会社 退社

2004年8月 株式会社イーコンプライアンス設立

現在に至る

製薬・医療機器企業における規制要件遵守に関するセミナー・書籍多数

著者紹介

【活動】

医薬品業界・医療機器業界を担当し 30 年以上のキャリアをもつ。

医薬品企業・医療機器企業における、コンピュータ化システムの品質保証（CSV、Part11 対応）をはじめ、リスクマネジメント、CAPA（是正処置および予防処置）、QMS 構築支援、FDA 査察対応等のコンサルテーションなどを幅広く展開している。

サイエンス&テクノロジー株式会社におけるセミナー開催多数。

【主な著書】

- ・実践ベンダーオーディット実施の手引き（2008 年）イーコンプライアンス刊
- ・コンピューターシステムバリデーション・厚労省 ER/ES 指針・21 CFR Part 11「社内監査の手引き」（2009 年）イーコンプライアンス刊
- ・GAMP5,Annex11,厚労省 CSV 指針を基礎から解説【超入門シリーズ 1】コンピュータバリデーション（2009 年）イーコンプライアンス刊
- ・【厚労省新ガイドライン対応シリーズ】医薬品・医薬部外品製造販売業者における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」対応準備の手引き（2010 年）イーコンプライアンス刊
- ・GAMP 5, FDA, ANNEX 11 に対応した【改定版】コンピュータバリデーション実施の手引き（2011 年）イーコンプライアンス刊
- ・対応のためのガイドラインサンプル付【改定版】厚労省 ER/ES 指针对応実施の手引き（2011 年）イーコンプライアンス刊
- ・【要点をわかりやすく学ぶ】製薬・医療機器企業におけるリスクマネジメント（2015 年）サイエンス&テクノロジー刊
- ・【要点をわかりやすく学ぶ】PIC/S GMP Annex15 適格性評価とバリデーション（2015 年）サイエンス&テクノロジー刊
- ・医療機器設計管理入門（2020 年）イーコンプライアンス刊
- ・当局要求をふまえた データインテグリティ手順書作成の要点（2020 年）サイエンス&テクノロジー刊
- ・【改正 GMP 省令対応シリーズ 2】改正 GMP 省令で要求される『医薬品品質システム』と継続的改善（2021 年）サイエンス&テクノロジー刊
- ・【改正 GMP 省令対応シリーズ 3】改正 GMP 省令で要求される『CAPA(是正措置・予防措置)』導入・運用手順（2023 年）サイエンス&テクノロジー刊
- ・FDA 査察対応の手引き（2025 年）イーコンプライアンス刊
- ・【徹底解説】FDA 21 CFR 820 QSR から QMSR へ（2025 年）イーコンプライアンス刊
- ・数式を使わない医療機器統計的手法とサンプルサイズ決定解説（2025 年）イーコンプライアンス刊
- ・【徹底解説】CSV から CSA へ（2025 年）イーコンプライアンス刊
- ・【徹底解説】医療機器プロセスバリデーション（2025 年）イーコンプライアンス刊

- 【徹底解説】IEC 81001-5-1 医療機器サイバーセキュリティ（2025 年）イーコンプライアンス刊
- 【徹底解説】ISO 14971 医療機器リスクマネジメント（2025 年）イーコンプライアンス刊
- 【徹底解説】ICH Q9 品質リスクマネジメント（2025 年）イーコンプライアンス刊
- 【徹底解説】IEC 62366-1 ユーザビリティエンジニアリング（2025 年）イーコンプライアンス刊
- 【徹底解説】GDP ガイドライン（2025 年）イーコンプライアンス刊
- 欧州体外診断用医療機器規則（IVDR）性能評価編（2025 年）イーコンプライアンス刊
- 生成 AI を駆使した戦略的規制要件遵守&査察対応方法（2025 年）イーコンプライアンス刊
- 【徹底解説】医療機器洗浄バリデーション（2025 年）イーコンプライアンス刊

医薬品・医療機器業界向け

コンサルティングサービスにおける 生成AI・検索系AI活用による 革新的サービス

セキュリティと
コンプライアンス
の徹底

品質保証体制
の確立

責任ある運用
の実施

イーコンプライアンス
代表取締役

村山浩一

\詳しくはコチラ/



業界コンサルティング経験
30年 × 生成 AI



人材不足に打ち勝つ。生成AIで実現する戦略的規制対応コンサルテーション



人材不足の課題解決

製薬・医療機器業界の経営者が直面する最大の課題—優秀な規制対応人材の確保。採用コストは上昇し、育成には時間がかかります。

戦略的品質保証体制

生成AIと規制対応の専門知識を融合し、少数精鋭でも確実に規制要件を遵守できる戦略的な品質管理システムを提供

規制対応人材の採用

戦略的な規制要件遵守を少ない人員で実現し、余剰リソースを成長投資へ転換できます。



ご相談はいつでもお受けしておりますので
お気軽にご連絡ください。

 **050-3733-8134**



株式会社イーコンプライアンス

〒104-0061 東京都中央区銀座七丁目15番8号
<https://eCompliance.co.jp>

プライベートセミナー

生成AIを駆使した戦略的規制要件遵守 & 査察対応方法

🔍 その膨大な規制要件対応、もう人力だけに頼っていませんか？
医薬品・医療機器業界の規制要件対応は年々複雑化し、担当者の負担は増すばかり。
生成AIの力を活用すれば、規制対応の効率が劇的に変わります。

貴社のご要望に従って
カスタマイズした
セミナーを実施

規制要件対応を、生成AIの 力で革新的に効率化するプ ライベートセミナーです。

膨大な規制文書の理解、QMS監査の準備、SOPの作成、査察対応など、これまで多大な時間と人的リソースを要していた業務プロセスを生成AIによって大幅に効率化できます。

本セミナーでは、単なる生成AIの基礎知識だけでなく、GLP、GCP、GMPなどの規制環境下での具体的な活用方法を、実践的なプロンプト例とともに解説します。

- ・形式: オンラインウェビナー
- ・所要時間: 3時間または6時間
- ・費用: 20万円（3時間）、40万円（6時間）
- ・詳細: 下記のウェブサイトをご参照ください。



講師 村山 浩一

株式会社イーコンプライアンス

製薬規制・医療機器規制に30年以上の経験を持ち最新の生成AIと組み合わせた戦略的なコンサルティングを展開しています。

お申し込み

株式会社イーコンプライアンス

<https://eCompliance.co.jp/SHOP/AI-REG-001.html>



【徹底解説】
医薬品洗浄バリデーション

2025年10月31日 第1版 第1刷発行

定価：44,000円（税込）

著 者 村山 浩一

発行人 村山 浩一

発行所 株式会社イーコンプレス

〒630-0244 奈良県生駒市東松ヶ丘1-2 奥田第一ビル102

TEL 050-3733-8134 FAX 03-6745-8626

<http://eCompress.co.jp>

印刷・製本 株式会社マツモト
