



JFRL ニュース Vol.8 No.11 Jun. 2026

有機体炭素及び全炭素測定を利用した 洗浄バリデーションについて

はじめに

医薬品等の製造現場において、洗浄は製品間でのクロスコンタミネーション(交叉汚染：別の工程や製品が次製品を汚染すること)を防ぐために重要な工程です。したがって、適切な洗浄によって次の製造サイクルに悪影響を及ぼす残留物がないことを検証・確認する取り組みである「洗浄バリデーション」は、厳格な品質管理が求められる業界において必須となっています。医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準である GMP 省令第 9 条第 1 項第 5 号関係¹⁾においては、洗浄バリデーションに関して以下の要件が示されています。

- ・薬理的・毒性学的評価による科学的データに基づいて、当該製品等の成分の残留管理が可能である旨が裏付けられること。
- ・当該成分の残留管理のための限度値について、薬理的・毒性学的評価に基づいて設定され、検証された分析法により適切に定量することができること。

このように、「科学的・リスクベース」の考え方がより明確となったことで、洗浄バリデーションの評価基準には、従来の「10 ppm」や「0.1 %」といった経験的な一律基準に加え、毒性学的評価に基づき算出される健康ベース曝露限界値(HBEL: Health Based Exposure Limit)を用いた評価が求められます。

しかし、医薬品等の製造現場においては、厳格化するこれら基準への対応と同時に、多品目生産に伴う「洗浄評価の効率化」が課題となっています。特定の有効成分だけでなく、未知の残留物や洗浄剤も含めて網羅的に、かつ客観的な数値として評価できる「炭素量」を指標としたアプローチは有効な手段となります。

本稿では、有機体炭素(TOC: Total Organic Carbon)及び全炭素(TC: Total Carbon)測定を利用した洗浄バリデーションに関して、弊社にてご提供が可能な分析試験についてご紹介します。

洗浄バリデーションのプロセス

医薬品等の製造現場において「除去すべき汚れ」として、例えば医薬品製造ラインの製品切り替え時に残る前製品の有効成分や分解物、あるいは医療機器の出荷・リユース時に付着している切削材や洗浄剤などが挙げられます。

洗浄バリデーションは、これらの汚れの除去に有効な方法を構築・検証し、その妥当性を確認した上で適切な管理状態を維持するために、図-1 に示す5つのステップで進めます。

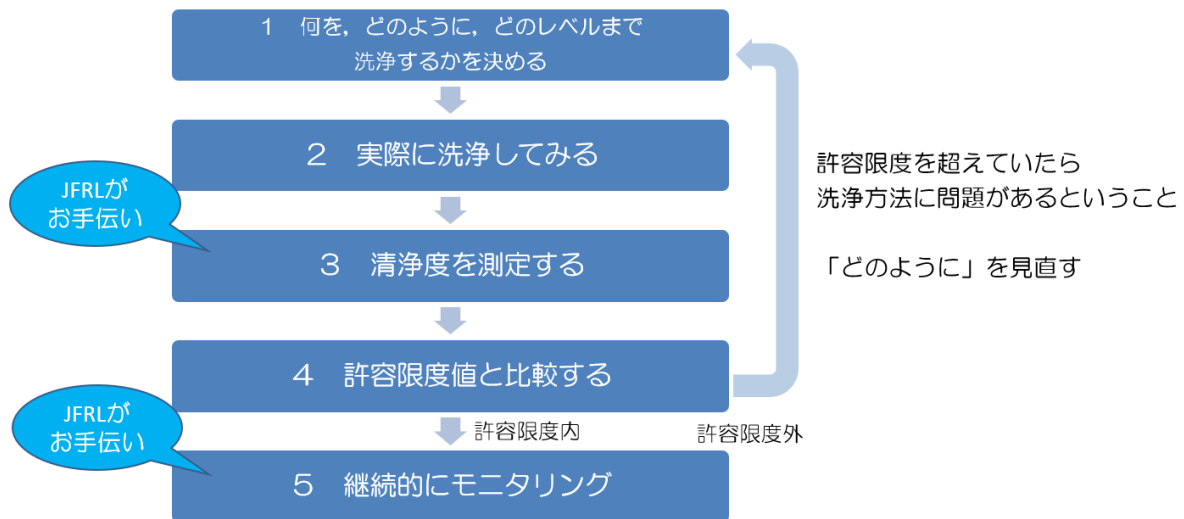


図-1 洗浄バリデーションの一般的なプロセス

① 計画の策定

薬理的・毒性学的評価による科学的データに基づき、「何を」「どのように」「どのレベルまで」洗浄するのか、具体的な目的と基準を決め、計画を策定します。

② 洗浄の実施

策定した計画に基づき、実際に洗浄作業を行います。

③ 清浄度の測定

洗浄後の状態を確認するため、試料採取及び測定を行い、清浄度を確認します。

④ 許容限度値との比較

測定結果と、あらかじめ設定した許容限度値(後述)を比較して洗浄効果の確認を行います。

- ・許容限度内の場合はステップ⑤の「継続的なモニタリング」へ移行します。
- ・許容限度外の場合は洗浄方法に問題があると判断し、ステップ①に戻って「どのように洗浄するか」という洗浄計画や方法を再検討し、改善を図ります。

⑤ 継続的なモニタリング

洗浄効果の確認後は、その洗浄品質が一定期間維持されているかを確認するため、定期的にモニタリングを行い、管理状態を継続的に監視します。

有機物を指標とした評価の有用性(何を)

洗浄工程を管理する上で特に重要となるのが「指標の選定」です。

一般的に前製品の有効成分等の汚れは、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 等を用いて特定の成分を個別分析しますが、成分ごとに適切な試験方法(試験条件)の設定が必要となります。一方、切削材や洗浄剤などを含め、多くの物質には有機物が含まれています。有機物は主に炭素(C)と水素(H)という元素で構成されているため、「炭素量」を直接測定することで、特定の有効成分だけでなく未知の成分や分解物も含めて網羅的に汚れを確認できるというメリットがあります。

このように、汚れを「炭素量」として数値化できる点は、客観性が求められる洗浄バリデーションにおいて強みとなります。したがって、多様な有機物を包括的に測定したい局面において、炭素を指標としたアプローチは合理的で信頼性の高い手段となります。

有機体炭素(TOC)と全炭素(TC)の定義と使い分け

実際の評価においては、試料採取方法(スワブ法・リンス法)や、測定対象の形態、あるいは無機炭素(炭酸塩など)の含有状況に応じて、「有機体炭素(TOC)」と「全炭素(TC)」の2つの指標を選択して使い分けます。

1. 有機体炭素(TOC)：全有機体炭素計による測定

水中に存在する有機物の総量を指し、一般に水質の汚れを示す重要な指標として用いられます。洗浄工程で除去すべき残留物の多くは有機物であるため、特に「水に溶け出す汚れ」の評価に適しています。水試料を測定する場合、空気中から溶け込んだ二酸化炭素などの無機炭素(IC：Inorganic Carbon)が測定値に含まれます。しかし、これらは汚れとは無関係な成分であるため、純粋な汚れの量のみを正確に把握する目的で、全炭素から無機炭素を差し引いた値($TOC = TC - IC$)を算出します。これにより、洗浄評価において「真の有機物量」の測定が可能です。

2. 全炭素(TC)：固体燃焼装置を接続した全有機体炭素計による測定

試料中に含まれるすべての炭素の総量を指し、有機体炭素と無機炭素を合算した値($TC = TOC + IC$)で表されます。水に溶けにくい「非水溶性の汚れ」は、水による抽出が困難なためTOCでの評価には向きません。そのため、汚れを拭き取ったろ紙や、部品・デバイスそのものを直接高温で燃焼させ、発生したガスから炭素の総量をダイレクトに測定する手法を採用します。この場合、水試料のように空気中の二酸化炭素が溶け込んで影響を及ぼすことがないため、TCの値をそのまま「炭素を含む汚れの総量」として評価に用いることが可能です。特に水に溶けない薬剤や油分、樹脂成分などの評価に有効です。

対象検体に応じた具体的な測定方法(どのように)

評価目的や汚れの性質(水溶性・非水溶性)に合わせ、以下の方法を適用します。

1. リンス水(すすぎ液)による広範囲の評価

設備全体に行き渡った最終洗浄後のリンス水を回収し、清浄度を評価します。

- ・**リンス法**：水溶性の汚れが対象です。製造ラインに使用したリンス水を弊財団にご提供いただき、有機体炭素を測定します。

2. スワブ(ふき取り)による局所的な評価

装置表面の汚れがたまりやすい部分や洗浄しにくい部分を直接ふき取り、汚れの残留確認を行います。

- ・**抽出法**：水溶性の汚れが対象です。水で湿らせた専用スワブで対象部位をふき取った後、スワブを水で抽出し、抽出液の有機体炭素を測定します。市販のサンプリングキット(例：TOC サンプリングキット TX3340)⁴⁾の使用が可能です。

- ・**燃焼法**：水溶性及び非水溶性の汚れが対象です。水またはエタノールで湿らせた石英ろ紙(例：シリカろ紙 QR-100)⁵⁾で対象部位をふき取った後、ろ紙を直接燃焼させ、付着している全炭素を測定します。

3. デバイス(製品・部品)そのものの評価

部品や医療機器などの製品本体から残留物を評価します。

- ・**抽出法**：水溶性の汚れが対象です。デバイスそのものを水に浸漬させて超音波処理を行い、抽出液の有機体炭素を測定します。ふき取りが困難な複雑な形状の部品や医療機器などの評価に適しています。

- ・**燃焼法**：水溶性及び非水溶性の汚れが対象です。弊財団において石英ろ紙でふき取り、そのろ紙を直接燃焼させ全炭素を測定します。スワブ(ふき取り)による局所的な評価の燃焼法と同様の方法ですが、表面に凹凸がなくふき取り操作が容易な検体が対象です。

- ・**直接燃焼法**：非水溶性の汚れが対象です。長さ 3 cm、高さ 1 cm 以内の小型部品(金属製ネジなど)を固体燃焼装置内で直接燃焼させ、表面に付着した全炭素を直接測定します。抽出やふき取りの工程を介さないため、ロスが少なく高い精度での評価が可能です。

許容限度値の設定と評価(どのレベルまで)^{2), 3)}

各測定手法によって得られた結果(TOC や TC の測定値)が「許容限度内」であるかどうかを判断するためには、事前に科学的な根拠に基づいた許容限度値を設定する必要があります。

主要な設定基準として以下の 3 つをご紹介します。

- ・**毒性学的評価に基づく基準(HBEL : PDE/ADE)**：一生涯、毎日その物質を摂取(曝露)するとしても健康に悪影響がないと科学的に保証される限界値です。具体的には無毒性量(NOEL)等に安全係数を加味して算出される一日曝露許容量(PDE/ADE)を指し、これらから許容限度値を設定します。

PDE : Permitted Daily Exposure

ADE : Acceptable Daily Exposure

- ・ **0.1 % 基準(薬理活性基準)**：前製品の有効成分が，次製品の一日当たりの最小投与量の 1/1000(0.1 %)を超えて混入しないように規制するものです。
- ・ **10 ppm 基準(一律基準)**：次製品に混入する前製品の残留総量を，濃度として一律 10 ppm としたものです。

設定されたこれらの許容限度値を，各物質の炭素含有率に基づいて炭素量へと換算することで，有機体炭素及び全炭素測定による判定が可能となります。

例えば，物質 A の許容限度値を 100 μg と設定した場合，物質 A の炭素含有量を分子量などから仮に 20 % とすると，有機体炭素または全炭素の測定値が 20 μg (100 μg \times 20/100) を下回れば，適切に洗浄されたと判断することができます。

試験結果のご報告

通常，実際にご依頼いただいた際の有機体炭素測定の結果は分析試験成績書(COA)，全炭素測定の結果は試験報告書でのご報告となります。ご参考までに，試験報告書に記載される試験結果のイメージを以下に示します。

検体	全炭素量 (μg)	
	測定値	報告値
A	12.55	13

弊財団のサポート

洗浄バリデーションの一般的なプロセス(図-1)のうち，主に「3. 清浄度の測定」及び「5. 継続的なモニタリング」のステップにおいて，有機体炭素及び全炭素による客観的な分析データを提供し，お客様が実施される洗浄工程の妥当性確認をサポートいたします。

おわりに

本稿では主に洗浄バリデーションの概要についてご案内させていただきましたが，お客様の製造現場の環境や評価目的，検体や汚れの性質に合わせ，最適な測定方法や条件をご提案いたします。まずはお気軽にご相談ください。

参考文献(参考資料)

- 1) 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正について (令和 3 年 4 月 28 日，薬生監麻発 0428 第 2 号)
- 2) 毒性学的評価によるバリデーション(PIC/S ガイド・改正 GMP 省令等を踏まえた HBEL にもとづく洗浄評価)．第 2 版．株式会社じほう．2022 年．20-23，81-82，188-192

- 3) 人見 英明ほか. 《原薬・製剤》洗浄バリデーション及び具体的な洗浄手法. 初版. サイエンス&テクノロジー株式会社. 2008年. 3-9, 100-107
- 4) 3-6470-13 TOC サンプルングキット TX3340. アズワン.
<https://axel.as-1.co.jp/asone/d/3-6470-13/>, (参照 2026-04-01)
- 5) 4-859-06 シリカ濾紙 QR-100 100枚入 36701045. アズワン.
<https://axel.as-1.co.jp/asone/d/4-859-06/>, (参照 2026-04-01)