

1) フィルターとろ過システムの洗浄

フィルター使用者は、ろ過システムを工程開発中に確立された妥当な操作で洗浄すること。

2) ろ過システムの滅菌

フィルター使用者は、ろ過システムを工程開発中に確立された妥当な操作で、微生物の増殖を防止するために洗浄工程後速やかに滅菌すること。

3) 完全性試験

バリデートされたフィルターの完全性試験は、フィルターアッセンブリーを分解せずに、ろ過（使用）後に実施すること。工程条件が可能であればフィルター滅菌後のろ過（使用）前にも実施すること。

4) バイオバーデン管理

フィルター使用者は、ろ過前の製品のバイオバーデンレベルを確認すること。

5) メンテナンスと変更管理

フィルター使用者は、試験機器を含め、フィルターとろ過システムのメンテナンス操作を確立し実施すること。フィルター使用者は、フィルターの使用及びメンテナンス操作の条件を変更する際には、事前確認と記録の手順を厳密に評価すること。

6) 操作者の訓練

フィルター使用者は、製造工程でろ過滅菌に従事する操作者の訓練を実施すること。その訓練内容には、完全性試験の操作法、完全性試験における不合格時の調査手順とその実施、フィルターの装・脱着操作、フィルターの滅菌と洗浄等が含まれる。

7) バッチ製造記録

フィルター使用者はバッチ製造記録として最低下記を記載・保存すること。

①ろ過の手順

②ろ過する製品の名称及びバッチ数

③操作者氏名、サイン

④フィルター製造者、フィルタータイプ及びフィルターのロット・シリアル番号

⑤フィルター及びろ過システムの滅菌及び洗浄条件

⑥ろ過工程条件（差圧、一次側及び二次側圧力、流量、操作温度、時間など）

⑦フィルターの完全性試験と合否

18.2 空気・ガス

18.2.1 ガスろ過滅菌用フィルターの選定

ガスフィルターの事前選択においては、疎水性素材からなるフィルターを選択すること。また、個々のフィルターの化学的・物理的特性、生物学的安全性、微生物捕捉性能データなどを考慮し選定し、その上で工程特性にあわせ、必要膜面積を必要流量と工程差圧から算出すること。また、選定するガスろ過滅菌フィルターの公称孔径は一般に $0.2\mu\text{m}$ 以下である。

18.2.2 ガスのろ過滅菌と滅菌工程の管理

1) 滅菌操作

ガスフィルターは一般に多数回使用するため、適用する滅菌条件での累積滅菌時間の許容限界を決定すること。代表的なフィルターの滅菌手法には、定置滅菌（SIP）、オートクレーブ、ガス滅菌、放射線滅菌がある。

蒸気滅菌においてフィルターに水が残存した場合、ろ過流量の低下が生じるため、十分なブローダウン時間を、また細菌の増殖を防ぐため短時間でのブローダウン時間を設計すること。

2) 完全性試験操作

使用フィルターの捕捉性能を確認するために、非破壊試験による完全性試験を実施すること。

① ろ過したガスが直接滅菌製品に接触する工程

ろ過したガスが直接、滅菌製品に接触する工程（無菌充填装置、滅菌バルクホールディングタンクのペントフィルター、凍結乾燥機やオートクレーブのパキュムブレイクフィルターなど）に使用するガスフィルターは、液体ろ過滅菌フィルターと同じ液体での細菌チャレンジテストとの相関性を持った完全性試験を実施すること。本試験法については、フィルター製造者に確認すること（18.2.3を参照）。

② ろ過したガスが直接滅菌製品に接触しない工程

ろ過したガスが直接滅菌製品に接触しない工程（中間体バルク工程や発酵工程でのエア供給など）に使用するガスフィルターは、上述①あるいはエアロゾル条件での細菌あるいは細菌オフィージチャレンジテストとの相関性を持った完全性試験を実施すること。本試験法については、フィルター製造者に確認すること（18.2.3を参照）。

3) ろ過工程条件

ガスフィルターは一般に多数回、長期間使用されるため特にその構成素材の酸化劣化を含む耐久性を確認すること。またろ過工程での下記パラメータを確立すること。

①温度 ②最大差圧 ③ガス流方向 ④使用期間 ⑤滅菌回数

18.2.3 捕捉性能の確認

フィルター使用者は、ガスフィルターの微生物捕捉性能の試験法、捕捉性能評価結果について、フィルター製造者から提供される製品保証書、バリデーションサポート資料などで確認すること。

18.2.4 ろ過システムの設計

フィルター上に凝縮水が発生した場合、ろ過流量の低下や細菌の増殖が生じる可能性があるため、凝縮水が速やかにハウジングやフィルター内部から排出されるように設計

すること。WFI タンクのように凝縮水が発生する場合は、フィルターハウジングを加温するなどしてその発生を防ぐこと。

18.1.4 項を参照。

18.2.5 定期的手順（バリデーション）

ろ過したガスが直接滅菌製品に接触する工程のように、ガスフィルターからの粒子・ファイバー離脱が製品品質に影響を及ぼす可能性のある場合、液体を用いてその離脱を評価することができる。一般にはフィルター製造者のデータに基づき、使用者でのフィルターの洗浄（CIP や滅菌前の洗浄）のバリデーションが必要かを検討する。

18.1.5 項を参照。

19. 凍結乾燥工程

19.1 一般要件

- 1) 凍結乾燥庫に搬入する前の容器は、バイアルにおいては栓との間に開放された空間部を有し、アンプルにおいても開口状態にあるため、充てん区域から凍結乾燥装置までの運搬中、凍結乾燥チャンバーの中、及び当該工程の終了から密封に至るまでは、製品を微生物汚染から守る配慮を行うこと。
- 2) 凍結乾燥庫への搬入に際しては、重要区域（グレード A）の清浄度が維持された作業室、トンネル型の自動搬送ライン、一方向気流装置を備えた搬送車、またはアイソレータなどを使用すること。
- 3) バイアルの封栓は凍結乾燥庫内で行うか、封栓の完了までは重要区域の環境が維持された搬出経路を使用すること。また、アンプルの熔閉、バルクの密封容器への収納は当該プロセスの完了までは重要区域の環境が維持された搬出経路と作業環境であること。
- 4) 庫内での封栓後、巻締めまでは、汚染や吸湿などのリスクに対応して、この密着性が維持されるよう容器の設計が配慮され、気密性を保つ位置まで栓が押しこまれていることを確認すること。キャップ巻締めは、その製剤の汚染リスクに応じたグレード C 以上の区域で行ない、環境からの汚染リスクに応じて付加的措置を講じること。
- 5) 上記 2), 3), 4) を実施する環境の微生物学的清浄度の確認を行うこと。
- 6) 製品出荷後の無菌性担保のため、容器完全性試験をバリデーション、工程管理試験、あるいは全数のリーク試験などを実施し保証すること。
- 7) 凍結乾燥中の無菌性保持のために、減圧下の庫内への外部空気の侵入は極限まで抑制されなければならない。さらに、このためのリーク試験法と復圧フィルターや真空度を制御するためのリークフィルターの完全性を保証する確認基準を定めること。

19.2 バリデーション

- 1) 凍結乾燥工程の無菌性保証のため、凍結乾燥とその前後のプロセスについて、適切な微生物学的及び物理的監視のプログラムが設定され、バリデーションが実施されなければならない。微生物学的監視プログラムというのは通常、培地充てん試験またはプロセスシミュレーションと呼ばれる手法と一般的な凍結乾燥設備を含む滅菌のバリデーションやバイオーバーデン管理などであり、物理的監視プログラムはリーク試験と復圧フィルターの完全性試験がある。通常の滅菌のバリデーションやバイオーバーデン管理、フィルターの完全性試験などは他の無菌製剤製造設備と同様に実施すること。
- 2) 凍結乾燥工程での重要な管理プログラムとして、以下について手順を定め、プロセスシミュレーションを実施すること。
 - ① 充てん、半打栓容器の凍結乾燥機への移動工程
 - ② 充てん、半打栓容器の棚への挿入工程
 - ③ 乾燥中間製品の巻締工程への移動工程このとき、採用されている下記の操作法を再現してプロセスシミュレーションを実施すること。
 - ① 人手による直接操作方法
 - ② 人手によるトレイ搬送台車、またはリモコン操作による間接、直接混合方法
 - ③ 無人化された全自動搬入、搬出方法
 - ④ アイソレータ利用による方法(有人ハーフスーツ使用または無人操作)
- 3) プロセスシミュレーションはワーストケースを考慮して実施すること。ワーストケースの条件としては下記のようなことがある。
 - ① 滅菌後、通常の作業標準より無菌作業区域に長期間保管された充てん液、容器、栓を使用する。
 - ② 容器の開口面積を最大とする。
 - ③ 無菌作業区域内の作業員を規定の最大限度まで増員する。
 - ④ 最大本数を最も遅い速度で充てんし、凍結乾燥庫への搬入までの時間を最大にとって環境への曝露による汚染の機会ワーストケースを取る。
 - ⑤ 実生産で想定され得る非定常操作、例えば容器破損などのトラブルが想定される場合は、該当するトラブル解除の模擬操作などを組みこむ。
- 4) 凍結乾燥プロセスのシミュレーションの実施にあたっては、実際の製造プログラムを参照しつつ、微生物の発育を阻害しないよう、あるいは培地の性能を損なわない適切な条件を選択すること。
 - ① 適切な冷却温度及び冷却時間を定めること。
 - ② 減圧度についても、突沸と自己凍結を起さない緩やかな減圧度を選択すること。
 - ③ 培地の乾燥や性能低下を伴うことのない凍結乾燥プログラム、特に乾燥時間を設定すること。
 - ④ 凍結乾燥のプロセスのうち、減圧開始時、復圧時、搬入時などの乱流が発生する工程、

及び作業員が介在する作業などの微生物汚染の確率が最も高い工程を適切にシミュレートし、ワーストとしてこれらを複数回実施することも考慮する。

- ⑤ 凍結乾燥製剤の中には安定性保持のために、窒素などの不活性ガス封入を行う場合がある。このような場合、ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト（SCD）培地を使う場合には好気性菌に対する生育条件を確保するため、不活性ガスの代わりに空気を用いる。嫌気性菌の存在が確認できたとき、あるいはその存在の懸念がある場合には、不活性ガス並びに嫌気性菌用の培地（チオグリコール酸培地など）を用いる。
 - ⑥ 標準的な培地充てんの本数と凍結乾燥機のサイズの関係から、後者が前者と同等か、それを下回る場合は凍結乾燥機のサイズに相当する本数を充てんする。培地充てんの標準的なサイズ 5000 本を超えるサイズの凍結乾燥機では適切な位置を選択して培地を充てんした容器を置くこと。すなわち、通例ランダムに置くか、順番に間引いて凍結乾燥庫の中にまんべんなく設置し、評価に偏りが出ないようにしなければならない。一方、復圧フィルターの不完全さや、扉の隙間からのリーク、あるいはアイスコンデenser側からのリークや真空ポンプからの逆拡散による汚染などを中心にワーストケースを評価しようとする意図があれば、そのような汚染の機会が多いところに置く事も考慮する。
- 5) 製品出荷後の無菌性保証のため、容器の完全性に関するバリデーションを実施すること。
 - 6) 減圧下の庫内への外部空気の侵入に関して、リーク試験法の妥当性と復圧フィルターや真空度を制御するためのリークフィルターの完全性のバリデーションを実施すること。リーク試験の判定基準は、凍結乾燥機の庫内容量、製造プロセスにおける減圧の保持時間、凍結乾燥機周辺の外部空気のバイオーバーデンを考慮し、凍結乾燥庫内の微生物汚染の危険性を最小レベルに設定すること。

19.3 凍結乾燥装置の洗浄と滅菌

- 1) 凍結乾燥装置の洗浄にあたっては次のようなことに留意すること。
 - ① 凍結乾燥庫内の洗浄は、内部構造が複雑であるため、それらの洗浄性の難易度をよく認識し、洗浄手順を設定すること。
 - ② 洗浄効果を確認する場合、排水を採取するだけでなく、棚裏や排水口近傍ではスワップ法も併用することが望ましい。また、清浄な粘着テープによる転写法も有効である。
 - ③ 洗浄に関して洗剤を使用する場合は、洗剤の毒性データなどを入手し、スワップ法やリンス法による評価方法を定めて、残留洗剤の評価を行うこと。
- 2) 凍結乾燥機の滅菌においては適切な滅菌方法を設定し、滅菌のバリデーションを実施すること。
 - ① 凍結乾燥庫内の滅菌は、内部構造が複雑であり、多種多様な材質が使用されている

ため、コールドポイントや滅菌ガスの拡散を考慮して、安全サイドで選択し、特に滅菌ガスの場合、温度や湿度のばらつきが避けられないため、十分な時間をかけること、またガスの循環・拡散方法をよく検討すること。

- ② 蒸気滅菌においては内部構造が複雑であり、残留空気の置換と凝縮水の排除に注意すること。
- ③ 蒸気滅菌の頻度は原則として凍結乾燥サイクル毎に実施すること、製品の種類やその他の要因で滅菌間隔を変更する場合は、その間の微生物学的バリデーションにより妥当性を検証すること。

19.4 日常管理と保守点検事項

- 1) 凍結乾燥機のリーク量測定は下記のように実施すること。また、庫内からのガス発生に由来する擬似リーク量に注意すること。
 - ①凍結乾燥時のバッチリーク試験
凍結乾燥終了時のリーク試験で、簡潔に測定記録を取る。
 - ②蒸気滅菌終了後のリーク試験
蒸気滅菌工程は乾燥庫に大きなストレスを与えるために、滅菌冷却後に測定記録を取る。
 - ③定期的再バリデーション時のリーク測定
定期的再バリデーションの時期などに合わせて、装置を空にし、一昼夜程度の時間をかけ、実リーク量を測定できるように実施する。
 - ④ ①項あるいは②項の測定において、異常の傾向が発見された場合には直ちに追加のリーク試験を実施する。
- 2) 定期機能診断プログラムには棚熱媒循環系、冷凍機冷却系、真空排気系等の機能診断を含める。
- 3) 復圧フィルター、真空シール用パッキング等は運転時間、運転回数により定期的に交換する。
- 4) 監視、制御を実施する温度制御器、真空計等の重要計器は定期的に校正し、記録保管すること。校正頻度は前回の結果で頻度変更の必要性が示されないかぎり、約6ヶ月毎とするのが望ましい。
- 5) 真空計は微小圧力を測定する高精度測定器で、現場校正は現状では困難であり、専門の校正機関に依頼し、トレーサビリティのある方法をとること。

20. その他の無菌製造設備

20.1 アイソレータシステム

無菌医薬品製造用アイソレータシステムは、無菌操作区域を最小限にとどめ、汚染の原因となる作業員を重要操作区域から排除することにより、高度な無菌環境を維持するため

の設備・装置である。薬理活性の高い薬物の製造には内部が陰圧に保持された封じ込めタイプのもを用いることもあるが、通常の無菌医薬品製造には、内部が陽圧に保持されたアイソレータが用いられる。

適切に設計されたアイソレータでは高度な完全性が達成されるが、完全に密閉された空間ではない。グローブ、ハーフスーツ及び各種シール部について包括的な予防保全プログラムが必要である。

20.1.1 一般要件

- 1) 無菌医薬品の製造を目的とするアイソレータを設置する環境の清浄度は、少なくともグレードDとすること。
- 2) 二つのアイソレータの接続や無菌的な資材の搬出入に用いる接続ポートは、アイソレータ完全性及び無菌性を維持する構造とすること。
- 3) ハーフスーツ、グローブ、搬出口及び接続ポートの数は、汚染の機会を少なくするために必要最小限とすること。
 - 4) 製品や半製品等の搬出口は、外部からの汚染を防ぐことのできる構造とし、適切な差圧を維持すること。
- 5) アイソレータシステムの内表面の除染効果は、適用する除染剤に対して抵抗性の高いバイオロジカルインジケータを用いて4～6対数減少を実証すること。除染の程度は設備の用途やバイオーバーデンを考慮して設定すること。アイソレータシステムに持ち込む資材等についても、同様に4～6対数減少を実証すること。
6対数減少は菌数 10^6 のバイオロジカルインジケータの全数死滅を求めるものではない。
- 6) 製品と接触する表面については6対数減少以上の除染を実証すること。
- 7) あらかじめ設定した基準に基づいてリーク試験を実施すること。
- 8) 除染頻度はバリデーションによって確立すること。

20.1.2 空調システム

- 1) アイソレータシステムの換気回数は、微粒子、汚染物質、昇温を避ける十分な回数であること。
- 2) 空気の流速及びフローパターンは、アイソレータシステム内における作業内容に適した清浄環境を維持するに十分なものであること。
- 3) バッチで作業を行い、かつ内部構造が単純な小型の密閉型アイソレータシステムでは乱流下での作業が容認されるが、連続的な搬出口を有するアイソレータシステムでは一方向気流を採用すること。
- 4) アイソレータシステム内部の清浄度は、ユーザーが予め定めたグレードに適合するものであること。
- 5) アイソレータシステム内の空気の循環は、HEPA規格以上のフィルターを介して行うこ

と、アイソレータ外との吸排気もHEPA 規格以上のフィルターを通すこと。

- 6) アイソレータシステムは、作業形態に応じて設置室内環境と適切な差圧を維持すること。アイソレータシステムをグレードDに設置した場合、最低17.5 パスカル程度の差圧を保持すること。ただし、作業にハーフスーツやグローブを使用する場合など、作業内容によっては、更に高い差圧を保持することが必要となる。運転中は差圧を連続的にモニタリングし、記録に残すこと。圧力異常低下時には警報を発すること。

20.1.3 除染

- 1) 除染工程の確立にあたって、あるいは日常の除染工程実施の際には、以下の点を配慮すること。

①アイソレータシステム内表面の洗浄と乾燥

除染に先立ち、必要に応じてアイソレータシステム内表面を洗浄し、乾燥させること。洗浄剤を使用する場合は、アイソレータシステムの全ての構造材料と適合性のあるものを選択し、洗浄バリデーションと同等の残留確認を行うこと。

② バイオロジカルインジケータ

③ ケミカルインジケータ

④ 内部及び周囲温度（温度分布確認を含む）

⑤ 湿度

⑥ 除染剤への曝露時間（除染時間）

⑦ 除染剤の曝露濃度

⑧ 差圧

⑨ 除染剤の全内表面への拡散

⑩ バイオバーデン

- 2) 除染剤は、アイソレータシステムの材質、アイソレータ内での作業内容、アイソレータ内に持ち込む資材等の量と形態、アイソレータ内のバイオバーデン等を考慮して選定する。除染剤は過酸化水素蒸気その他、過酢酸ミストまたは蒸気、オゾンガス、二酸化塩素ガスなどである。

- 3) 除染に使用するミスト、蒸気あるいはガスの特性、及びこれらの発生装置の運転を十分に理解した作業員が除染作業を行うこと。

- 4) アイソレータシステム設置室における除染剤の濃度が作業環境基準を満たしていることを確認するなど、取扱いには作業従事者への影響を考慮すること。

- 5) 除染剤使用前に、あらかじめ設定されている除染剤の組成と同一性を確認すること。

20.1.4 教育訓練

アイソレータシステムの使用にあたっての教育訓練には、少なくとも以下のことを含むこと。

- ① グローブとハーフスーツの適切な使用方法
- ② アイソレータシステム内部の除染
- ③ アイソレータシステムの完全性試験
- ④ 資材の搬入及び製品あるいは半製品等の搬出
- ⑤ アイソレータシステムの運転，モニタリング，維持管理
- ⑥ 「化学物質等安全データシート」に基づいた除染剤の安全管理とアイソレータシステムとの適合性
- ⑦ プロセスに特異的な標準作業手順

20.1.5 日常管理

アイソレータシステムの日常管理には、少なくとも以下のことを含むこと。

- 1) バリデーション成績をベースに、アイソレータシステムを運転する作業手順書を作成すること。
- 2) アイソレータシステムでは高い完全性が維持されていると考えられるが、絶対的な完全性が保たれているわけではない。したがって、一定期間毎及び除染サイクル前にリーク試験を行うこと。以下にリーク試験例を示すが、リーク試験はこれらの方法に限らない。
 - ① 圧ホールド試験
 - ② ガス検出法
- 3) グローブは毎使用時、目視により破れ等がないことを確認すること。
- 4) 物理的なグローブリーク試験及びスワブ等による微生物学的なモニタリングは定期的に行うことが望ましい。
- 5) 予防保全計画を作成し、消耗資材の交換時期を明らかにしておくこと。
- 6) 除染サイクル実施時には、温度、湿度、ガス濃度など、除染に影響を及ぼすと考えられる項目について、予め定めた測定ポイントで測定し、記録すること。
- 7) アイソレータ内部の微粒子数は、予め定めた箇所で、一定間隔でモニタリングすること。
- 8) 微生物モニタリングは、バリデーションから得られた成績に基づき、予め定めた箇所で、一定間隔で実施すること。アイソレータシステム内表面、グローブ表面、アイソレータシステムに搬入した資材及びそれらの接触箇所等がモニタリングの対象となる。

20.2 ブローフィルシール

20.2.1 ブローフィルシールとは

「ブローフィルシール」は、清浄環境下で、プラスチックペレットから、プラスチック容器を成型し、同時に、充てん、閉塞し、無菌製品を製造する一環製造方式による技術である。容器の成型・充てん・熔閉を連続して密閉環境で行うもので、全作業が無菌環境で

行われるため、通常、製品の熔閉後の滅菌（高圧蒸気滅菌など）を行わずに無菌性を保証できる。閉鎖系による自動一環連続工程であるために、効率的であり、また、製造時の汚染の機会が少ない点に特徴がある。

20.2.2 「ブローフィルシール」の範囲と対象工程

ブローフィルシールによって製造する無菌医薬品の製造工程のうち、液状医薬品の場合は薬液の除菌ろ過以後、プラスチックの供給・容器の成型、充てん、閉塞まで、粉末医薬品の場合は、無菌粉末の供給、プラスチックの供給、容器の成型、充てん、閉塞までを対象とする。充てん、熔閉後の滅菌（高圧蒸気滅菌等）のない場合を記載する。これに関係した工程のうち、特に留意すべき事項は以下の通りである。

- 1) プラスチック容器からの可塑剤・添加物・未重合物モノマーなどの溶出、
- 2) プラスチックペレットのバイオバーデン
- 3) 容器の成型の環境
- 4) 薬液の滅菌（ろ過滅菌による薬液の製造）
- 5) 容器と薬液とのコンパティビリティ
- 6) 充てん環境の清浄度、機器の設置環境
- 7) 熔閉作業
- 8) 充てん後の滅菌の有無

特に、2)プラスチックのバイオバーデン、3)容器の成型の環境、成型された容器内の空間の清浄度、6)充てん環境の清浄度、7)熔閉作業及び「無菌性の評価」について無菌管理の面から厳密な基準が必要である。

20.2.3 ブローフィルシール工程のうち、容器の成型及び医薬品充てんの工程フローとその環境：

1)重要工程

- ① 液調製
- ② ろ過滅菌
- ③ 貯蔵
- ④ 成型（含：成型環境清浄空気）
- ⑤ 充てん
- ⑥ 熔閉

2)ブローフィルシール工程の特徴

- ① プラスチック容器の成型充てん、熔閉操作を連続した一連の自動作業によって行われること、
- ② 充てん、熔閉作業は、周辺と隔離された小空間で行われること、したがって、通常は無菌製品製造で必要となるグレード A のいわゆる無菌「室」は必要でなく、成型・充

てん部の局所小空間がグレード A に保持されていけばよい。したがって、成型・充てん部小空間の清浄度の管理が重要となる。また、薬液（薬品）の滅菌（ろ過滅菌）以後、一時貯蔵、プラスチック容器の成型、薬液（薬品）の充てん、熔閉 に至る一連の工程に CIP, SIP （設備組立、連結状態での洗浄・高圧蒸気滅菌の適用）が可能な場合には、設備の設置場所は、無菌室である必要はなく、また、作業員も無菌衣着用の必要はない。ただし、無菌製品への異物・微粒子の混入防止、清浄環境での設備組立、CIP, SIP の完備が必要となるため、グレード C の清浄度を保持できる環境が必要である。

20.2.4 容器の無菌性の評価-1：プラスチックペレット及び熔解プラスチック内の無菌性保証：

- 1) ブローフィルシールでは、成型されたプラスチック容器の内面は無菌でなければならない。プラスチック容器内面の無菌性が確保されているためには、次の 2), 3) の条件が必要となる。
- 2) プラスチックペレットが熔融され、成型される工程は、水分のない乾熱状態となるため、成型工程で、微生物の乾熱滅菌が十分に行われているか、原料プラスチックペレットの汚染が起こらない状態に保持されていること。
- 3) 熔融・成型時の温度・時間は、樹脂の成型のみならず、樹脂由来の微生物滅菌の観点からも重要であり、プラスチックの熔融・成型にいたる時間・温度が管理されていること。
- 4) 成型・充てん工程とその環境は、培地充てんシミュレーションによって「充てん以後の工程」をバリデートする。

20.2.5 製品充てんラインの無菌性の評価：培地シミュレーション手順

- 1) 容器製造工程の確認バリデーション（工程設備設計時の確認）、ペレットの無菌性、熔融-成型工程の管理、チャレンジテストの実施：ブローフィルシールの無菌性の管理の第一は、ペレットの無菌性、熔融-成型工程の無菌化に始まる。原料ペレット〔内部を含む〕及び熔融工程でペレット及び熔融プラスチックの無菌性が保証されていない場合は、ペレット及びプラスチック熔融液に標準菌胞子のチャレンジテストを行い、製造されたプラスチック容器に培地を充てんし、樹脂の熔融温度及び成型時間で胞子が生存しないことを確認する。
- 2) オーバーキルの条件を満足していない場合は、プラスチックペレットに微生物チャレンジを行い、成形したバイアルに培地を充てんし無菌性を確認する。
- 3) プラスチックペレットに起因する汚染の有無とその死滅をバイオバーデン法または標準菌のチャレンジテストで確認した後は、日常管理としてはプラスチックペレットの

バイオバーデン管理及び溶融ペレットの温度、押出し速度の管理を行う。

参考：ブローフィルシール工程のプラスチックは微生物の乾熱滅菌に影響を与えていないことが報告されている。日米欧薬局方では、乾熱滅菌の指標菌として、*Bacillus astrophaeus* を推奨している。*B. astrophaeus* ATCC9372 についてガラス上での実測 D_{160} (160°C) 値は、0.89–1.22、プラスチック上では、1.22 –2.07 と報告されている。

20.2.6 ブローフィルシール工程の重要管理項目

ブローフィルシール工程において、重要な管理項目を示す。

1) プラスチックのバイオバーデン（特に、真菌）

プラスチックの材質、添加剤は、事前に確認されているべきものであるが、プラスチックメーカーでの情報が十分でない場合には、プラスチックの清浄度に留意する必要がある。

2) プラスチックの熔融温度、及び押出し成型までの時間の管理が必要である。

3) 薬液調製ラインの滅菌と製品の無菌性の保証のため、薬液製造、輸送ラインは、CIP, SIP が行えるように設備されていることが望ましい。

CIP, SIP が行えない設備では、同等の結果が保証されるような、オフラインでの管理が必要である。

4) 環境空気の品質

ブローフィルシールでは、製品が環境空気に曝露されるのは、成型、充てん部位のみである。成型、充てん部位局所の環境及び供給空気が、グレードAを満足していることをモニターできること。また、局所に供給される空気の清浄度をモニターし、管理すること。

機器周辺の空気の品質は、グレードCあるいはD、作業員もこれに準じた衣服管理が必要である。特に無菌衣、無菌管理は必要ではない。

5) 射出成型用空気の品質〔露点、生菌数、微粒子数（グレードA相当）、空気ろ過器の完全性〕

射出成型には、

① 熔融プラスチック中に圧空を送気して成型するタイプ、

② プラスチックの外表面を金型側面から減圧吸引して成型するタイプ がある。

後者は、大量の空気がプラスチック内、容器内面に接触することがないので、望ましいタイプである。いずれの場合も、容器内表面に接触する空気は、その多少にかかわらず、汚染のないもの、露点、生菌数、微粒子数（グレードA相当）の管理されたものでなければならない。

6) 充てんの局所空間の空気（グレードA相当、HEPA の完全性）

充てん部位の局所の空気はグレードA 相当に保たれて、モニターされていなければならない。

7) 加熱媒体と製品品質

加熱媒体が直接製品に接触することはないが、プラスチック中への万一の漏洩，混入に配慮し，ピュアスチームを用いる。

8) 冷却媒体と製品品質

冷却媒体が直接製品に接触することはないが，樹脂中への漏洩，混入に留意しなければならない。

9) 熔閉の完全性

熔閉の完全性は，ブローフィルシールの工程においてきわめて重要である。

希ガス封入検知法，高圧電気検知法，その他種々の方法が考案されている。熔閉の完全性を保証する方法をもちいて確認するとともに，その信頼度を調べておくことが重要である。

10) ブローフィルシール工程の CIP 及び SIP (温度，時間， F_0)

11) 充てんラインの SIP 及び密封の完全性

12) 工程へのチャレンジテスト

13) 充てん工程の培地シミュレーション試験

14) 連続運転 (無休止，連続稼動限度の確認)

ブローフィルシール工程は連続運転されることが多い。連続運転の限度を定めておかなければならない。また，中断・休止後の再開の手順と確認事項を定め，これを遵守しなければならない。

2.1 プロセスシミュレーション

21.1 プロセスシミュレーション概要と範囲

プロセスシミュレーションは，「培地充填試験法」の考え方を「充填」以外の全無菌工程に広めたものである。無菌製品は，複数の無菌化工程，無菌原材料の組合せによる複合プロセスにより製造されるものであり，充填工程は無菌製品を製造するための一工程である。無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を検証するためには，無菌操作で行う全工程についてプロセスバリデーションを行わなければならない。プロセスシミュレーションは，その一方法であり，製造する医薬品の代わりに，培地あるいは，菌の増殖を保持する物質を用い，無菌充填工程にとどまらず，無菌製品製造工程全般の評価を行う方法である。その対象範囲は，「ろ過」，「晶出」，「乾燥」，「粉碎」，「混合」，「粉末のトレイ凍結乾燥工程」，「乾燥工程」など無菌原薬の製造工程，無菌粉末や医薬品溶液の「充填」，「閉塞」等の無菌製品の製造工程全般が包含されている。

また，作業を行う「作業員」，「作業環境」，「作業操作」も，実製品の製造工程を用いかつ，最悪のケースを想定して行う。

21.2 プロセスシミュレーションの実施要領

21.2.1 試験数量

5000 ユニット以上あるいはバルクの場合、1 製造単位を用いて行うことを原則とする。

21.2.2 培地・培養

滅菌培地あるいは放射線滅菌を行ったダミー粉末〔乳糖、D-マンニトール、ポリエチレングリコール、など〕を用いる。

培養に際しては、指標菌（*）を用いて菌の発育阻害のないことをあらかじめ（あるいは、同時に並行して）確認する。

粉末培地あるいはダミー粉末を用いてシミュレーションを行う場合は、指標菌（*）を用いて、あらかじめ溶解した培養液について菌の発育阻害がないことを確認し、溶解濃度を設定すること（溶液の浸透圧に留意する）。

（*指標菌：日本薬局方「無菌試験法」の培地性能試験用菌株を用いる。）

21.3 プロセスシミュレーションの留意事項

プロセスシミュレーションでは、「充てん工程」以外に汚染の可能性のある工程が多くなるので、種々の工程をシミュレートしなければならない。したがって、工程シミュレーション試験を行うに際しては、潜在的汚染要素を点検し、定常作業での全ての汚染要素が含まれるように計画しなければならない。

日本薬局方参考情報「培地充てん試験法」に加え、次の点に留意してプロセスシミュレーションを行う。

- ① 無菌操作中に起こるおそれのある許容介入事象の全てをシミュレートする。
- ② プロセスシミュレーション操作は、実際の工程で通常実施される大部分の操作が含まれるよう十分な時間をかけて実施する。
 - (1) 通常起こりえる稼働の中断を想定する
 - (2) 作業員とその配置、作業員の特定とその訓練度
 - (3) 無菌原料、ゴム栓等の供給
 - (4) シフト及び関係する全従事者
 - (5) ラインスピード（汚染の機会の多い例を想定）
 - (6) 作業中に行う工程管理作業
 - (7) 容器サイズ
- ③ プロセスシミュレーションは、許容介入が通常予想される最大、最悪のケースを含む操作条件の下で行う（ライン障害の修理、無菌作業に関する機器の修理・交換、ラインフィルターの交換、関与する要員人数など）。
- ④ 実作業をシミュレーションする時間は、最長稼働時間で起り得る現象を想定する。
- ⑤ その他、通常は無菌操作に付随して起こる作業による中断を考慮する。

21.4 判定

プロセスシミュレーション結果の判定

プロセスシミュレーション による結果は、「陽性ゼロ」を原則とする。

充填工程のみのシミュレーションの判定は、日本薬局方参考情報「培地充てん試験法」 に準拠する。

附 属 資 料

A 1 細胞培養／発酵により製造する原薬

A1.1 一般要件

他の法規，ガイドライン，本指針の他章に加え，細胞培養／発酵により製造する原薬の管理で，追記すべき注意点をあげる。

- 1) 「クラシカル発酵」とは，天然に存在する，又はコンベンショナルな手法による変化させた微生物を使用する原薬製造工程を指し，「バイオテクノロジー工程」は，原薬製造のために組換え DNA，ハイブリドーマ，その他技術により生み出された又は変化させた細胞又は微生物を使用するものを指す。微生物管理レベルは一般的に蛋白又はポリペプチド生産でのバイオテクノロジー工程がクラシカル発酵より厳しくなる。
- 2) 細胞培養／発酵により製造する際の原料（培地，緩衝剤成分）は微生物汚染の良好な基質となりうるため，供給源，調製法及び製造する無菌医薬品の種類，特性，製造工程に応じて，バイオバーデン等必要な管理項目を適切に設定し管理すること。細胞培養に使用する培地などについては，マイコプラズマなどについても必要に応じて管理すること。
- 3) 作業区域については製造する発酵・培養医薬品，作業の種類に応じて清浄度管理レベルを適切に設定し管理すること。装置が密閉系の場合は重要区域である必要はないが，汚染防止の必要から清浄度の管理は必要である。
- 4) ウイルスの安全性については，ICH ガイドライン Q5A「バイオテクノロジー応用製品／生物起源由来製品の品質：ヒト又は動物起源細胞株を用いたバイオテクノロジー応用製品のウイルス安全評価」の記述に従うこと。
- 5) 工程内管理・品質管理（及び重要工程のモニタリング）では微生物管理の観点から装置滅菌，環境微生物モニタリング等の記録や逸脱のあった場合の記録を保管すること。
- 6) 細胞培養／発酵での作業所への立ち入り制限，更衣基準，健康管理などの衛生管理に関する基準を定め，作業員に対する教育訓練を適宜実施すること。

A1.2 細胞培養／発酵

- 1) ワーキング・セル・バンクなど細胞培養／発酵工程での開始原料はその汚染を防止するため適切な管理及び手順を定め実施すること。
- 2) 可能な場合には、細胞基材、培地、緩衝液及び気体の無菌的な添加が可能なように閉鎖系又は封じ込めシステムを使用すること。最初の容器への接種やその後の移送又は添加（培地、緩衝液）を開放容器で行う場合には、汚染を最小限にするための管理及び手順を備えること。
- 3) 重要な工程管理パラメータ、例えば、細胞増殖、生存率（細胞培養について）及び生産性は細菌、真菌、マイコプラズマ等の汚染により悪影響を受けるためモニタリングすること。
- 4) 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる装置方式を用いる場合には、培養期間中の当該培養槽における培養条件を維持するために必要な措置を講じること。
- 5) 細胞培養及び発酵装置をバイオテクノロジー製品の生産に使用する場合、使用後清掃し滅菌すること。クラシカル発酵工程用の発酵装置は適切に清掃し消毒すること。細胞培養装置及び発酵装置の洗浄については被洗浄物の特性を考慮した洗浄方法を設定すること。CIP、SIP 等の他に分解洗浄、手洗浄なども構造特性などを考慮して必要に応じて行う。
- 6) 培養培地は培養／発酵液の品質を保護するために必要な場合には使用前に適切な方法で滅菌すること。
- 7) 汚染を検出し、取るべき処置の方針を決定するために適切な手順を備えること。これには、製品に対する汚染の影響を判定するための手順及び装置から汚染を除去し、次のバッチに使用する条件に戻すための手順が含まれる。
- 8) バイオテクノロジー工程に関しては、開放容器を使用する作業は、必要に応じて汚染を防止するために生物学的安全キャビネット又は同様に管理された環境で行うこと。なお、作業員や環境への汚染防止としてのバイオハザード対策と製造工程の微生物汚染防止の両観点で管理すること。

A1.3 ハーベスト、分離及び精製

- 1) 細胞又は細胞組成物の除去、又は、細胞破壊後の細胞組成物を回収するハーベスト工程は、ハーベスト、環境及び作業員への微生物汚染を最小限にするように設計した装置及び区域で行うこと。
- 2) 精製工程で開放システムを使用する場合、精製中間体の品質を保持するのに適切に管理された清浄環境下で実施すること。
- 3) 製造に用いた生物体、細胞残渣及び培地成分を除去又は不活化するための工程は、生産物の分解、汚染及び品質の低下を最小限にしなが、一定した品質の中間体又は原薬を得ることを保証するのに適切な手順とすること。

- 4) 精製工程で使用する緩衝液、カラムクロマトグラフィー装置等などは必ずしも無菌である必要はないが製品品質に影響を与えない程度の微生物レベルであること。要求される微生物レベルは工程所要時間、温度、pH 等によって異なる。また、必要に応じてエンドトキシンの測定を行うこと。
- 5) 全ての装置は、使用后適切に清掃をするともに必要に応じて消毒を行うこと。
- 6) 精製された中間体はろ過などの方法で滅菌するか、適切な微生物レベルに管理して保管すること。

A 2 製薬用水

医薬品の製造と加工、容器や設備などの洗浄、製品の用時溶解などに使用される水を製薬用水と称する。水は優れた溶媒であり、微生物の生育に必須な物質であることから、不純物の混入や微生物の増殖原因になりえる。製薬用水の管理を怠ると不純物の汚染や微生物の増殖を招き、製品に汚染が生じた場合には重大な健康被害を引き起こす危険性がある。そのため、製薬用水の品質を確保するためには、微生物汚染防止策を含めたハード及びソフトの整備を行った上で、要求される品質の水が恒常的に供給されることを適切なバリデーションで保証し、日常の水質管理により定められた品質を保証することが重要である。本指針では、製薬用水の製造管理と品質管理に関する基本的考えを示す。

A2.1 製薬用水設備の基本設計

要求される品質に適合する製薬用水を恒常的に製造するため、構造設備、製造管理及び品質管理に関する手順並びにその他の方法を、あらかじめ明確に定めてから基本設計を行う。基本設計上、考慮すべき重要事項を以下に示す。

- 1) 製造する水の規格、量及び管理方法を明確にした上で設計を行うこと。
- 2) 季節的な変動を含め原水の水質を把握した上で設計する。
- 3) 最大瞬間使用量、使用時間、使用頻度、ユースポイントでの諸条件(温度、取出し箇所数、配管規格)などを設定し、適切な造水能力・水質などを供給可能な設計とする。
- 4) 薬剤などによる殺菌が実施できない供給設備は、循環ライン(ループ)で供給することを原則とするが、微生物管理を確実にするための殺菌あるいは滅菌を考慮した設備とする。
- 5) サンプルングロを設ける場合の位置は、当該設備の計画段階で検討し、水質評価が必要な各種工程内水処理設備の直近に設置する。
- 6) 製造又は最終すすぎ用の配管装置に対して、水中のいかなる個所においてもフィルターは利用しないこと。
- 7) 異なる装置の接続部では逆流を防止すること。
- 8) 取り外し可能な継ぎ手類を有するサニタリーステンレス鋼ラインが、供給及び交換用にラインから取り外さなければならない設備または弁類に隣接する場合があることを除き、上記滅菌用に具備されているオーステナイト系不銹鋼等級の溶接ステンレス鋼(たとえば、SUS316 または

SUS316L)で構成すること。

9) 完全排水できるような傾斜を設けること。

10) 当該配管の軸心から測って未使用管の長さが本管径の6倍以内にすること。

A2.1.1 前処理設備

要求される品質に適合するために、用途に応じた水質以上の水を製造するために供給水中に存在し、除去すべき物質や粒子を調べ、処理装置の処理効率や有効寿命などを最大化することを考慮して、前処理設備の選定・設計を行うこと。前処理設備の選定に当たっては、装置汚染の兆候、汚染後の洗浄方法を考慮するとともに、重金属、遊離塩素、有機物質、微生物、懸濁及びコロイド状粒子などによる装置機能及び寿命などへの影響を最小化することを考慮すること。

A2.1.2 注射用水製造設備

注射用水は、その使用目的から微生物学的には高度な清浄度が要求されるので、注射用水製造設備は定期的にピュアースチーム(Pure Steam)を用いて、121℃以上で一定時間の滅菌が可能な設備とすること。耐熱性などの問題でピュアースチームによる滅菌ができない場合は、熱水あるいは薬剤による殺菌あるいは何らかの滅菌可能な設備とすること。注射用水設備に関する留意点を以下に示す。

1) 蒸留器

蒸留器は、蒸気ミストと微粒子などが混合同伴された飛沫の分離・除去、凝縮などの物理的操作により高沸点成分、低沸点成分、飛沫成分などを分別し、水を化学的及び微生物学的に純粋化する装置として有効である。一般的に使用可能な形式として、単効用缶式、多重効用缶式、蒸気圧縮式などがあるが、多重効用缶式と蒸気圧縮式の二つの方式は製造能力が大きく、熱効率が良いため、大容量の製薬用水の必要があるシステムでは、そのどちらかの採用を検討すること。3つの蒸留方式には、各々特徴があるため、用途及び設計仕様に応じて、適切な選定を行い、それぞれの特性を利用する必要がある。

設計に際しては、必要に応じて蒸留器への供給水の前処理(イオン交換、RO、UFなど)を組み合わせ、原水中の不純物が水蒸気に付随して持ち込まれる飛沫同伴の防止、濃縮による硬度スケールの発生、濃縮排水量の適切な設定、各蒸留缶からの集合排水の缶内への逆流防止、熱交換部については冷却水及び加熱蒸気による汚染を留意するなどの配慮を行う。

2) 逆浸透法(RO)

ROは半透膜と十分な膜間の圧力差による水の透過により、無機塩類程度の小分子溶質や溶媒分子、微生物、エンドトキシンなどの水質要因を改善する。RO処理法は常温操作が可能であり、蒸留器に比べてエネルギーコストを低減できるメリットがあるが、ピンホールなどによる二次側へのリークや微生物汚染に対する管理が蒸留器以上に必要である。ROの留意点を以下に示す。

- 1) 二酸化炭素やアンモニアガスは、RO によって除去できないので、RO 処理前に脱気、中和あるいはイオン交換などによる除去を実施すること。
- 2) エンドトキシン除去には限界があるため、供給される水の前処理段階で、微生物に対する管理とモニタリングシステムを組み入れ、処理可能な水質の維持を図ること。
- 3) 一般に常温操作であり、その膜構造からピンホールなどによるリークで、二次側汚染の可能性があり、信頼性向上と管理の面から直列 2 段構成が望ましい。さらに下流では UV 殺菌、加熱処理などを行い、微生物増殖の抑制を行うこと。
- 4) 常温操作における微生物増殖を管理するために、バリデーションに基づく薬剤あるいは耐熱性 RO の利用により、熱水殺菌を施すこと。

逆浸透法 RO で製した水を注射用水とするときは、長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製した水と同等の品質が恒常的に実現できることを保証すること。

3) 限外ろ過法 UF

UF は製薬用水装置の中で多用され、エンドトキシン除去能を有する超ろ過法の一つであり、RO とは異なり、高圧を与える必要がなく、耐熱性が優れ、また蒸気滅菌にも耐えられるグレードもあり、装置内の高温水滅菌及び薬剤処理が比較的容易である。分画分子量 6,000～10,000 程度以上の有機物除去目的に合致するグレードの利用が望ましい。RO と同様に、UF の精製機能は上流側の水質及びシステムにもよるが、微粒子、微生物などに起因する目詰まりなどによる菌増殖が生成能力及び水質に悪影響を与えないように日常的に保安全管理する必要がある。

限外ろ過法 UF で製した水を注射用水とするときは、長期間にわたるバリデーションと綿密な日常管理により、蒸留法により製した水と同等の品質が恒常的に実現できることを保証すること。

4) 注射用水等の貯蔵設備

無菌医薬品の製薬用水は微生物汚染や化学的成分の劣化を避けるために、製造後速やかに使用するのが望ましいが、製造量と使用量は通常一致しないことが通例なので、一旦水槽に貯留する。その留意点を以下に示す。

- 1) 内面が平滑な密封型とし、水槽からの突起部分及び開口部の数は必要最小限とし可能な限り短くかつ少なくすること。
- 2) 滞留部分を生ぜず、内部洗浄が容易な構造であって、完全に排水できる構造とすること。
- 3) 製造された水が長期間使用されないと品質の悪化を招くので、適切な容量とすること。
- 4) 通気口には微生物や不純物の侵入を防ぐために、疎水性の 0.2
ること。
- 5) 熱水殺菌する場合に、上部も含め水槽内全体に熱がかかるような機構を付加すること。
- 6) 水槽内水質の完全性を守るために破裂板(Rupture Disc Valve)が破れた時、それを知らせる

警告装置の設置が望ましい。

- 7) 水槽内面の気液界面は、微生物が繁殖し易く、腐食を生じ易いので、頂部も含め流水により常に流動させて、水槽内全体に流水が行き渡ることが望ましい。

5) 配管構造

水槽に貯えられた製薬用水は、配管を通してユースポイントに運ばれるが、管径が比較的小さく密閉系であるので、一度設置されると内部の確認が困難となり、設計段階から管理方法やトラブル防止対策を練り上げておく必要がある。

主な留意点を以下に示す。

- 1) 基本的には、一方向の流れを持ち逆流防止構造を施したループ配管とし、バイパス配管と枝管は可能な限り設けないこと。
- 2) 注射用水は、微生物や有機物の定着を防ぐために 80℃以上に加温し、流速 1.0m/s 以上で常時循環させることを推奨する。循環しない場合は毎日排水し水を入れ替えること。
- 3) 常温で循環するラインは、微生物増殖防止のために、途中に UV ランプ(紫外線滅菌灯)を設置するのが望ましい。
- 4) ループは全ての取り出し口で一定の流速を保証するために、ループの末端に圧力調節バルブを持つのが望ましいが、そうでない場合は、使用時に他のサンプリングポイントからの逆流の可能性がないように設計すること。
- 5) 循環しない方式を採用する場合は、未使用時に水が滞留し汚染を引き起こす可能性があるため、管理方法はバリデーション結果を基にして手順書に厳密に定め、原則として毎日使用前に高温(80℃)流水洗浄を行い、微生物汚染防止を図ること。
- 6) ループから枝管(たとえば T 字管)へのバルブは、デッドレッグ(Dead Leg)を最小化するために、できるだけループに近いところにする。主管の軸心から枝管端部までの距離は 6D 以内を原則とし、できれば 3D 以内を目標とすること。
- 7) 適当な間隔で内容流体の方向及びその種類を、人がアクセスする可能性のある箇所の管外面に表示すること。
- 8) 横引き配管には 1/100 以上の勾配を設け、水の滞留を防ぎ、デッドエンド(Dead End)を設けないこと。
- 9) ドレインの排出が容易にできるように排出口を設けるとともに、逆流を防止する構造とすること。
- 10) 交叉汚染を考慮しなければならない作業室間は、一般エリアと高活性エリアなどの間で配管を通じて交差汚染の可能性がある場合に、同一の配管ラインの設置を避けること。

6) 熱交換器

熱交換器のリークによる供給水の汚染を防止する方法として、二重管(Double Tube)あるいは二重管板型(Double Tube Sheet Type)を使用する。プレート型など、他の構造のものを使用する場合、