

### 13.5 その他の滅菌法

基本的な要求事項及び管理方法は、高圧蒸気滅菌に準じたものとする。その他、当該技術に特有の項目については、適切な管理を行うこと。

## 14. 無菌製造設備の定置清浄化(CIP)

CIPとは、適切な洗浄剤を用いて、装置、配管等を取り外すことなく一連の設備を洗浄する方法である。CIP対応設備を設計する場合の要点や実施する際の留意点を以下に示す。実施する際の留意点はCIP対応設備だけでなく一般的な洗浄作業全般にも適用すること。

### 14.1 CIP対応の設計要点

CIPの対象となる装置、配管等並びにこれらにCIPに必要な洗浄剤を供給する設備を設計するに当たっては以下の事項に注意すること。

- 1) CIPを行う装置、配管等については、その内面が平滑であって洗浄の容易なものを選定の上、設計すること。また、洗浄の確認が容易な構造であること。
- 2) 装置、機器に付帯する配管はデッドレッグを可能な限り少なくすること。装置や付帯する配管、バルブ等は排水ができる構造、勾配を考慮すること。
- 3) CIPに必要な洗浄剤を供給する設備は、安定して流量、圧力、温度、洗浄剤濃度等を保つことができるように設計すること。
- 4) 洗浄対象を分割して洗浄する場合は分割した境界部分が適切かつ効果的に洗浄できるよう設計すること。
- 5) 洗浄物は洗浄後に再汚染させないこと。

### 14.2 洗浄剤の選定

- 1) 洗浄剤は、残留物質の除去能力、除去すべき残留物質の物理的及び化学的特性並びに製造装置との適合性を考慮して選定する。最終すすぎ工程を開始するまでに洗浄剤の全ての成分を規定値以下まで除去すること。
- 2) 洗浄剤には、水、温水、洗剤、アルカリ溶液、温アルカリ溶液、有機溶媒等が含まれる。
- 3) 製品に暴露する設備の表面の最終すすぎ水は、仕込み水と同等の品質を有すること。
- 4) 洗浄剤の品質規格を確立し、文書化すること。

### 14.3 CIP工程パラメータ

CIP対象表面のうち洗浄困難な部分はバリデーション段階で特定し、当該部分の洗浄のために必要な補足的作業又は工程を設定し効果を検証すること。バリデーションの結果をもとに、あらかじめ定めた許容レベルまでの洗浄が可能なCIP工程パラメータを定め設定根拠を文書化すること。CIP工程パラメータには以下のものが含まれる。

- 1) 洗浄剤の種類及び濃度
- 2) 洗浄剤の流量
- 3) 表面と洗浄剤との接触時間
- 4) 洗浄剤の温度及び圧力
- 5) 洗浄時間
- 6) 導電率, pH, TOC 等洗浄終点を示すパラメータ(洗浄剤の成分をもとに決定すること。)
- 7) 製造作業終了後 CIP 開始までの最大許容放置時間(製造作業による汚れが時間経過により洗浄されにくくならないよう管理すること)

#### 14.4 日常管理

CIP 工程毎にそのデータについて記録を作成の上保管し、定期的に照査すること。CIP 実施記録その他の記録には、少なくとも以下の事項を記載すること。

- 1) CIP 実施年月日及び時間
- 2) CIP 対象設備の名称
- 3) CIP 実施前に製造された製品の名称及び製造番号
- 4) CIP 実施後に製造された製品の名称及び製造番号
- 5) CIP の実施者
- 6) CIP 実施条件
- 7) CIP 実施条件の適合性確認
- 8) CIP 終了から当該 CIP 対象設備を使用するまでの時間
- 9) 洗浄終点を検出する計器, 流量, 圧力等CIPパラメータを示す計器の校正の有効性

#### 14.5 保守・管理

CIPパラメータである圧力, 温度, 流量に影響を与えるポンプなどの重要な機器については定期的に保守・管理を行うこと。重要な機器を交換する場合は同等の性能の機器を選定し交換前と同等なCIPが実施できることを検証し, 文書化すること。

#### 14.6 職員の教育訓練

CIPに関わる職員の教育訓練には以下の事項が含まれる。

- 1) CIP 設備の構造及び CIP 工程の概要
- 2) CIP 工程に異常が生じた場合に採るべき措置
- 3) その他必要事項

### 15. 無菌製造設備の定置蒸気滅菌(SIP)

SIP とは, 装置を取り外すことなく一連の設備を滅菌する方法である。滅菌媒体として高圧飽和蒸気を用いる方法が一般的である。

### 15.1 一般要件

- 1) 大きさ又は形態からオートクレーブによる滅菌が不可能な設備(タンク, 充てんライン, 移動ライン, ろ過装置及び注射用水製造装置等)についてSIPを適用する場合においては, 装置内の温度計, 圧力計, 熱電対, 及び湿熱抵抗性BI等の適切な手段を用いて, 十分な滅菌効果(通例は無菌性保証水準 $\leq 10^{-6}$ )のあることを実証すること. BIを使用する場合は蒸気や凝縮水の流れを妨げないように設置すること.
- 2) SIPには, 精製水又はそれ以上の品質の水を用いて発生させた蒸気を用いること. 蒸気の凝縮水は, 製品の仕込み水と同等以上の規格に適合すること.
- 3) 設備内において滅菌が最も困難な箇所(コールドスポット)を確定し, 当該コールドスポットにおける無菌性保証水準の達成度を定期的に検証すること.
- 4) SIP実施後の設備の無菌の完全性を維持すること. SIPにおいては, 全設備の内部がまだ蒸気陽圧下にあるうちに無菌ガス(空気又は窒素)を導入し, 蒸気及び凝縮水を当該設備から除去し, 当該設備の内部を使用準備が整うまで陽圧下に維持すること. 内部を陰圧又は常圧の条件下において運転を行うことがある設備については, それらの条件においても設備の無菌性が損なわれないことを検証すること. SIP終了からその設備を使用するまでの最大許容放置時間を定めて検証すること.
- 5) 自動的にSIPを行う機能を有していない設備については, 手動操作の手順を確立し, それを厳守するとともに重要な操作についてはダブルチェックとすること. また, 手順のとおり操作が行われたかどうかについて記録を作成すること.

### 15.2 装置設計の要点

SIPによる滅菌を行うための装置は, 使用する蒸気及び製品への適合性を考慮した上で, 空気及び凝縮水が滞溜することのないように設計すること. 設計時には, 以下の点を考慮すること.

- 1) 装置の内表面の円滑さ
- 2) 滅菌すべき全ての表面への飽和蒸気の到達性
- 3) 飽和蒸気の導入位置, 及び分配
- 4) 配管設備に係るエアポケット, 凝縮水の滞溜及び不要な分岐の排除並びにデッドレグの最小化
- 5) 配管の適切な勾配
- 6) 蒸気及び凝縮水の適切な排出口の設置
- 7) 装置の耐熱性及び耐圧性
- 8) 蒸気品質への装置材質の適合
- 9) 適切なベントフィルターの設置, 陽圧保持等, SIP中及びその完了後の無菌性を維持するための適切な方策
- 10) SIPを分割して実施する場合は分割した境界部分が確実に滅菌できるよう設計すること

### 15.3 日常管理

- 1) SIP 対象設備で CIP を含む洗浄を実施した場合は速やかに SIP を実施すること. SIP 工程毎にそのデータについて記録を作成の上保管し, 定期的に照査すること. SIP を実施するごとに, 設備内の温度(蒸気供給温度, タンク内温度, ドレイン末端温度等)及び圧力(蒸気供給圧力, タンク内圧力, 配管内圧力等)並びに処理時間に係るデータを蒸気導入から終了まで連続的に計測し, 記録することが望ましい. 連続的な計測及び記録の作成を行うことができない場合においては, 滅菌パラメータが達成されたことを確認することができる代替の方法によること
- 2) SIP 実施記録又はその他の記録には, 少なくとも以下の事項を記載すること.
  - ・SIP 実施年月日
  - ・SIP 対象設備の名称
  - ・SIP の実施者
  - ・SIP 実施条件
  - ・SIP 実施条件の適合性確認
- 3) SIP の実施前と実施後とについて容易かつ明確に識別できるようにすること.
- 4) SIP 工程において無菌ガスを導入するための無菌フィルター並びにタンク及びチャンバーのベントフィルターについては, 定期的に完全性試験を行い, 機能が維持されていることを確認すること.
- 5) 温度計等の重要な計器は適切な間隔で校正すること.

### 15.4 保守・管理

滅菌用蒸気の導入や凝縮水の排水が速やかに行われるようバルブやスチームトラップは定期的に保守を行うこと. SIP 対象部の配管の形状やサイズ, スチームの供給条件を変更した場合はバリデーションを実施すること.

### 15.5 職員の教育訓練

SIP に関わる職員の教育訓練には以下の事項を含むこと.

- 1) SIP 設備の構造及び SIP 工程の概要
- 2) SIP 工程に異常が生じた場合において採るべき措置
- 3) その他必要な事項

## 16. 無菌充てん工程

### 16.1 一般要件

無菌充てん工程は, 以下の要件を満たすこと.

- 1) 無菌充てん作業に関し, 充てん機器の組立を含む準備段階から, 滅菌, 打栓, 巻締め, 充てん後の洗浄・清浄化までの全ての工程に関する具体的操作手順並びにその他必要な事項

(使用設備機器の管理項目、クリーンルームでの行動、責任者体制、許容される介入等)について、明瞭に記載された手順書を作成すること。

- 2) 無菌充てんにおいて、充てん、打栓、凍結乾燥等の無菌医薬品の製造工程や、無菌ろ過された製品が直接接触する滅菌済み容器等(栓を含む)が環境に暴露される作業については、重要区域(グレード A)において行うものとする。キャップの巻締めは、その製品の容器-栓密封完全性に基づく汚染リスクに応じてグレードC以上の清浄度レベル区域に於いて行い、微生物汚染リスクまたは巻締め時に発生する微粒子などの汚染リスクに応じて補足的な措置を採ること。巻締め工程を無菌操作区域以外で実施する場合は、打栓されたバイアルが重要区域(グレード A)から搬出された後、巻締めが完了するまではグレードAの空気を供給することで保護されなければならない。また、打栓を行う場所と巻締めを行う場所との距離及び打栓から巻締めまでにかかる時間については、可能な限り短くすること。
- 3) 無菌充てん作業においては、薬剤が接触する部分を含む機器若しくは直接容器を供給する機器等の組立を含む準備工程を含めて、すべての作業中環境モニタリングを行い、その結果を評価すること。充てん工程の環境モニタリング頻度等は、本指針の環境モニタリングの項を参照とすること。
- 4) 無菌医薬品に係る製品が直接又は間接的に接触する設備機器表面は、バリデートされた方法によって製造前に除染や滅菌がなされていること。
- 5) 滅菌した設備は、使用されるまで無菌状態が維持されることが確認された方法により保管すること。
- 6) 充てん用無菌バルク容器と無菌充てん装置(充てんラインを含む)との接続箇所は重要区域において SIP 滅菌を行うことが望ましい。SIP 滅菌が適用できない場合は無菌性を保証する方法により行うものとし例えば次の様な方法にて実施する。
  - ・重要区域において無菌操作法により接続する。
  - ・グレードB以下の清浄度レベルの環境で接続する場合は接続後に当該環境に暴露した接続箇所及びその下流側を SIP 滅菌する。ただし、無菌性が高度に保証されている接続システム(市販の滅菌済み無菌コネクター等)を採用する場合はこの限りではない。
- 7) その他の直接支援区域を経由した滅菌ゴム栓等の無菌操作に使用される資材の搬入・供給については、当該資材の無菌性が保持されることが確認された方法により行うものとする。搬入・供給については必要最小限の回数とすること。
- 8) 無菌充てん工程の無菌性保証レベルについては、プロセスシミュレーションにより検証を行うこと。
- 9) 充てんされる無菌医薬品に係る製品が強い生理活性を有する物質又は感染性が否定できない微生物に係るものである場合においては、薬局等構造設備規則及び医薬品・医薬部外品 GMP 省令の規定に従うほか、必要に応じ、使用した設備及び充てんを行った区域について適切な不活化及び清浄化を行うこと。また、当該区域を通した空気を大気中へ放出する場合に

においては、適切な処理を行った後に放出すること。

- 10) 充てん工程については、最大許容時間を設け、その妥当性をバリデーションにより確認すること。

## 16.2 液体充てん工程

無菌の液体充てん工程は以下の項目を満たすこと。

- 1) 無菌バルクは、ガス用ろ過滅菌フィルターを装着した滅菌済み容器を用いて調製すること。用いたガス用フィルターは、使用後に完全性試験を実施すること。
- 2) 無菌バルクの調製に要する時間、及び調製から充てん終了までに要する時間について、その最大許容時間を定めること。また、調製済みの無菌バルクについては、その保管について、最大許容期間を定めること。なお、非無菌バルク液を調製し、充てんライン中においてろ過滅菌を行う場合は、当該バルク液中に微生物やエンドトキシンの増加が起らないようにし、バルク液調製後速やかにろ過滅菌を行うこと。
- 3) 充てん用無菌バルクの調製に用いる気密容器及び当該容器と充てん装置とを接続する装置の気密性について定期的に確認するとともに、その確認手順を定めること。また、パッキン類等については交換時期等を定めること。

## 16.3 粉末充てん工程

粉末の無菌充填工程は以下の項目を満たすこと。

- 1) 充てん用バルク粉末は、密封容器に保管すること。ただし、異物及び微生物の汚染に対してそれと同等以上の防御効果が立証されている方法を用いる場合においては、この限りではない。
- 2) 保管のための密封容器の気密性に関して確認の手順を定め、確認を行うこと。また、パッキン類等については交換頻度等を定めること。
- 3) 無菌操作区域のうち充てん工程に係る区域における浮遊微粒子モニタリングについては、工程の発塵等の影響を考慮して、粉末充てん作業時の浮遊微粒子管理基準を定めること。基準値の設定に当たっては、当該区域の空調システムの稼動状態におけるバリデーションを通して得られた、以下のデータに基づくこと。
  - ・粉末充てん装置非稼動時
  - ・粉末充てん装置空運転時
  - ・粉末充てん作業時(工程管理の定期照査において実施)
- 4) 粉末充てんの後に、加圧気体によって容器の外洗作業を行う場合においては、当該作業により発生する粉体の周囲への飛散を最少のものとする。

## 17. ろ過滅菌工程

### 17.1 液体ろ過滅菌工程

### 17.1.1 液体ろ過滅菌用フィルターの選定

液体ろ過滅菌用のフィルターについては、化学的特性、物理的特性、生物学的安全性、微生物補足性能及びフィルターからの溶出物に係るデータを考慮して選定し、その上で評価計画書又は評価手順書に従って、製品とフィルターとの適合性、必要な膜面積等の工程特性を評価すること。通例、選定される液体ろ過滅菌フィルターは、孔径0.2/0.22  $\mu\text{m}$ 以下のものである。

### 17.1.2 液体ろ過滅菌の実施及び滅菌工程の管理

フィルター及び製品の特성에基づいてあらかじめ工程パラメータを確立すること。確立したパラメータに関してバリデーションを実施すること。

#### 1) 洗浄操作

フィルター(二次側流路(ろ過後の配管, ホールディングタンク等)を含む。)について、抽出物、不溶性微粒子、還元性物質等を洗浄する工程を評価すること。

#### 2) フィルター器具の滅菌操作

ろ過滅菌に係る一連の操作を確立すること。フィルターが確実に滅菌されることのほか、その滅菌によってフィルターが損傷を受けないことを確認すること。多数回滅菌を実施する場合においては、適用する滅菌条件における累積滅菌時間の許容限界を定めておくこと。フィルターの代表的な滅菌手法には、高圧蒸気滅菌、ガス滅菌及び放射線滅菌がある。

#### 3) 完全性試験操作

製造で使用するフィルターの完全性試験は、微生物捕捉性能データとの相関性が実証された非破壊試験によること。完全性試験には、ディフュージョン試験(フォワードフロー)やバブルポイント試験がある。相関性の実証とは完全性試験規定値を満足するフィルターは、微生物捕捉性能が担保できることを確認すること(逆に規定値を下回るフィルターは微生物捕捉性能が担保できないこと)である。この基礎となるデータはフィルター供給者より提供をうけること。

① 適切な湿潤液を選択する。フィルター供給者が推奨する湿潤液又は実際にろ過滅菌を行う製品によりフィルターを湿潤させる。

② 完全性試験のための手順書は、少なくとも以下の事項を含むものとする。

- ・フィルター湿潤操作
- ・環境条件
- ・工程確認
- ・不合格分析及びトラブルシューティング
- ・記録
- ・ろ過滅菌工程条件

4) ろ過滅菌工程のバリデーションには、以下の事項を考慮に入れ、予想されるワーストケースの操作条件下において実施すること。無菌操作工程におけるリスクを評価し、場合によっては多段ろ過を検討することが望ましい。多段ろ過を導入する場合、後段ろ過滅菌フィルターは可能な限り充填部の近くに設置すること。

- ① 製品とフィルターとの適合性(耐薬品性等)
- ② 最大ろ過時間又は最大製品接触時間
- ③ 最大ろ過量
- ④ 最大流量
- ⑤ 温度
- ⑥ 最大差圧

### 17.1.3 製品固有の微生物捕捉性能のバリデーション

#### 1) 微生物チャレンジテスト

製品に対するフィルターの微生物捕捉性能は、最大ろ過量、差圧等予測されるワーストケースに係る条件下において、基本的に製品毎にバリデートすること。ただし薬液特性、工程条件を考慮してグループ化することは可能である。

#### 2) チャレンジ溶液及びチャレンジ微生物

##### ① チャレンジ溶液

試験に用いる溶液は実際にろ過滅菌される製品であること。製品の抗菌性等のためにチャレンジテスト溶液を改変する場合においても、製品とフィルターとの適合性を確認するために、実際にろ過滅菌される製品溶液を用いて実工程のワーストケースをシミュレートしたろ過を実施し、その後、改変した条件におけるチャレンジテストを実施すること。

##### ② チャレンジする微生物

*Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146) 又はより科学的に妥当と思われるチャレンジ微生物を用い、無菌のろ液が得られることを確認すること。そのチャレンジレベルはろ過面の単位面積 ( $\text{cm}^2$ ) 当たり最低  $10^7$  個以上であること。

### 17.1.4 日常の手順

#### 1) ろ過設備の洗浄

ろ過設備を工程開発において確立された妥当な操作により、フィルターハウジングや配管を洗浄すること。フィルターの洗浄・再使用は原則として行わないが、必要な場合は工程開発において確立された適切な操作によりフィルターの洗浄を行うこと。

#### 2) ろ過システム設備の滅菌

ろ過設備の滅菌は、工程開発において確立された妥当な操作により、微生物の増殖を防止するために洗浄工程後速やかに行うこと。

#### 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。工程のリスクを勘案し必要に応じて、(使用)前にも実施すること。

#### 4) バイオバーデン管理

ろ過前の製品のバイオバーデンレベルを適切な頻度で確認すること。



## 5) 維持管理及び変更管理

関連する試験検査設備を含め、フィルター及びろ過システム設備の維持管理手順を確立し実施すること。フィルターの使用及び維持管理手順の条件を変更しようとする場合における事前確認及び記録の手順をあらかじめ定めておくこと。

## 6) 職員の訓練

製造工程においてろ過滅菌に係る作業に従事する職員の訓練を実施すること。訓練の内容には、完全性試験の操作法、完全性試験が不合格であったときの調査の手順及びその実施、フィルターの装着及び脱着操作、フィルターの滅菌及び洗浄等が含まれるものとする。

## 7) 製造記録

製造記録には少なくとも下記の事項を記載すること。

- ① ろ過滅菌の手順
- ② ろ過滅菌を行った製品の名称及びロット数
- ③ ろ過滅菌を行った職員の記名押印又は署名
- ④ フィルターの供給者、フィルターの種類及びフィルターのロット番号又はシリアル番号
- ⑤ フィルター及びろ過設備の滅菌及び洗浄の条件
- ⑥ ろ過滅菌工程の条件(差圧、一次側圧力及び二次側圧力、流量、操作温度、ろ過時間、処理量等)
- ⑦ フィルターの完全性試験及びその合否

## 17.2 空気その他ガス

### 17.2.1 ガスろ過滅菌用フィルターの選定

ガスろ過滅菌用のフィルターについては、疎水性素材でできたものを選択すること。また、個々のフィルターの化学的特性及び物理的特性、生物学的安全性、微生物捕捉性能等に係るデータを考慮の上選定し、工程の特性に応じて必要流量及び工程差圧から必要な膜面積を算出すること。通例、選定されるガスろ過滅菌フィルターは、孔径 $0.2\ \mu\text{m}$ 以下又は $0.22\ \mu\text{m}$ 以下のものである。

### 17.2.2 ガスろ過滅菌の実施及び滅菌工程の管理

#### 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、適用する滅菌条件における累積滅菌時間の許容限界を定めておくこと。フィルターの代表的な滅菌手法には、定置滅菌(SIP)又はオートクレーブによる蒸気滅菌、ガス滅菌及び放射線滅菌がある。

蒸気滅菌においては、フィルターに水が残存しろ過流量の低下が生じないよう十分な時間をかけて乾燥を行う必要があるが、細菌の増殖を防ぐため乾燥を短時間で済ませるような操作とすること。

#### 2) 完全性試験操作

① フィルターの完全性試験は、使用フィルターの微生物捕捉性能を確認することができるような非破壊試験によること。(17.1.2 3)を参照)

② 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ベントフィルター, 凍結乾燥装置, オートクレーブのパキュームブレイクフィルター等に係る工程)に使用するガスフィルターは、液体ろ過滅菌用フィルターに係る液体を用いた細菌チャレンジテスト(通例, フィルターの供給者が液体(通例, 水を使用する.)を用いて実施する.)の結果との相関性を持った完全性試験を実施すること。この試験法については、フィルター供給者に確認すること(17.1.3を参照)。

③ ろ過したガスが直接滅菌製品に接触しない工程(中間体バルク工程及び発酵工程におけるエア供給等)に使用するガスフィルターはリスク分析に基づいて、適切な管理方法を確立すること。

### 3) ろ過滅菌工程条件

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又は劣化を含む耐久性を確認すること。またろ過滅菌工程においての以下①から⑤に示すパラメータを確立しておくこと(ガスフィルターについては、液体フィルターとは異なり、ワーストケースを考慮したパラメータの設定は現実的ではなく、したがって工程毎の微生物補足性能のバリデーションを敢えて要求しない。

- ① 温度
- ② 最大差圧
- ③ ガス流方向
- ④ 使用期間
- ⑤ 滅菌回数

### 17.2.3 微生物捕捉性能の確認

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, フィルター供給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等により確認すること。

### 17.2.4 ろ過設備の設計

ろ過設備は、フィルター上に凝縮水が発生し、ろ過流量の低下や微生物の増殖が生じることを防止するために、凝縮水を速やかにハウジング及びフィルターの内部から排出できるよう適切に設計すること。WFI タンクのように凝縮水が発生する恐れのある場合においては、フィルターハウジングを加熱するなどしてその発生を防ぐこと。17.1.4項を参照すること。

### 17.2.5 日常の手順及びバリデーション

ろ過したガスが直接滅菌製品に接触する工程といった、ガスフィルターから離脱した粒子又はフ

アイバーが製品の品質に影響を及ぼす可能性がある場合においては、液体を用いてその離脱を評価することができる。一般的にはフィルター供給者のデータに基づき、製造業者としてのフィルター洗浄(CIPや滅菌前の洗浄)のバリデーションの必要性を検討する。17.1.5項を参照すること。

## 18. 凍結乾燥工程

### 18.1 一般要件

- 1) 凍結乾燥工程において、バイアルにあつては半打栓、アンプルにあつては工程を通じて開口状態にあるため、充てん区域から凍結乾燥庫までの運搬中、凍結乾燥庫中、及び凍結乾燥工程の終了から密封に至るまでの間、製品を微生物汚染から防護する配慮を行うこと。
- 2) 凍結乾燥庫への搬入に際しては、重要区域(グレードA)の清浄度レベルが維持された作業環境で行うこと。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、アイソレータ等、職員の直接的な介入を避ける方法を採用することが望ましい。
- 3) 凍結乾燥工程を終えまだバイアルの打栓工程を終えていない製品、またアンプルの熔閉工程又はバルクの巻締め工程を終えていない製品については、グレードAの清浄度レベルが維持された搬出経路及び作業環境において取り扱うこと。
- 4) 凍結乾燥庫内においての打栓後、巻締めまでの間、密着性が維持されるよう容器及び栓の設計に配慮すること。キャップの巻締めは、その製品の汚染リスクに応じてグレードC以上の清浄度レベル区域に於いて行い、微生物の汚染リスクまたは巻締め時に発生する微粒子などの汚染リスクに応じて補足的な措置を採ること。巻締め工程を無菌操作区域以外で実施する場合は、打栓されたバイアルが重要区域(グレードA)から搬出された後、巻締めが完了するまではグレードAの空気を供給することで保護されなければならない。
- 5) 上記2), 3)及び4)を実施する環境の微生物学的清浄度レベルの確認を行うこと。
- 6) 巻締め後の無菌性について、バリデートされた容器の完全性試験、工程内管理に係る試験検査により保証すること。アンプル等の熔閉するものについては、全数のリーク試験等を実施すること。バイアルを巻締めする場合には、栓のないバイアル又は不適切に打栓されたバイアルを取り除くこと。巻締め工程における押し圧管理も有効な方法である。
- 7) 凍結乾燥中の無菌性の保持のために、減圧下の庫内への外部空気(例. 機械室等)の浸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及び復圧フィルター又は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ておくこと。

### 18.2 バリデーション

- 1) 凍結乾燥工程の無菌性を保証するため、凍結乾燥工程及びその前後の工程について適切な微生物学的監視プログラム及び物理的監視プログラムを策定し、バリデーションを実施すること。微生物学的監視プログラムは、通常、培地充てん試験、プロセスシミュレーション、一般的な凍結乾燥装置を含む滅菌工程のバリデーション、バイオバーデン管理等から構成される。物理的監視プログラムは、リーク試験並びに復圧フィルター及びリークフィルターの完全性試験

から構成される。通常の滅菌工程のバリデーション、バイオーバーデン管理、フィルターの完全性試験等は、無菌医薬品に係る他の製造設備と同様に実施すること。

- 2) 凍結乾燥工程における重要な管理プログラムとして、第20章にもとづき、プロセスシミュレーションを実施すること。

凍結乾燥工程に係るプロセスシミュレーションの実施に当たっては、実際の製造工程を参照しつつ、微生物の発育を阻害しない、かつ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 培地の乾燥及び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 凍結乾燥に係る工程のうち、減圧開始時、復圧時、搬入時等乱流が発生する工程、及び職員が介在する工程等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、ワーストケースとしてこれらを複数回実施することについても考慮する。
  - ⑤ 凍結乾燥製剤に係る製品の中には、安定性の保持のために、窒素等の不活性ガスが封入されるものがある。このような場合において、好気性菌の生育条件を確保するためには、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された場合又はその存在が懸念される場合においては、不活性ガス及び嫌気性菌用の培地を用いる
- 3) 標準的な培地充てんの本数及び凍結乾燥装置の大きさとの関係から、後者が前者と同等か又はそれを下回る場合においては凍結乾燥装置の大きさ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 5,000 本を超える大きさの凍結乾燥装置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、扉の隙間からのリーク、アイスコンデンサー側からのリーク、真空ポンプからの逆拡散による汚染等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ことについても考慮する。
  - 4) 無菌性保証のため、容器及び栓の完全性に関するバリデーションを実施すること。
  - 5) 減圧下の庫内への外部空気の浸入に関して、リーク試験法の妥当性並びに復圧フィルター及び真空度を制御するためのリークフィルターの完全性について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、凍結乾燥装置の庫内容量、製造工程における減圧の保持時間、凍結乾燥装置周辺の設置環境を考慮し、凍結乾燥庫内の微生物汚染の危険性が最小レベルになるよう厳格に設定すること。

### 18.3 凍結乾燥装置の洗浄及び滅菌

- 1) 凍結乾燥装置の洗浄に当たっては次のことに留意すること。
  - ① 凍結乾燥庫内は、構造が複雑であるため、それらの洗浄の難易度をよく認識し、洗浄手順を定めること。
  - ② 洗浄効果を確認する場合の採取方法については、排水の採取のほか、棚裏及び排水口近傍においてはスワブ法の併用が望ましい。また、清浄な粘着テープによる転写法も有効である。スワブ法及び洗浄水サンプリング法において、洗浄効果確認指

標とする薬剤(実製品, 模擬医薬品等)について, 洗浄の容易性や薬理活性の高さを考慮の上, 選定する必要がある。

- ③ 洗浄に関して洗剤を使用する場合においては, 洗剤の毒性データ等を入手し, スワブ法及びリンス法における評価方法を定めて, 残留洗剤の評価を行うこと。
- 2) 凍結乾燥装置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 凍結乾燥庫の内部は, 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, その滅菌方法については, コールドスポット又は滅菌ガスの拡散を考慮して, 安全側に立って設定すること。特に滅菌ガスによる場合においては, 温度や湿度のばらつきが避けられないことから十分な時間をかけることとし, 滅菌ガスの循環及び拡散の方法をよく検討すること。
    - ② 蒸気滅菌による場合においては, 凍結乾燥庫の内部の構造が複雑であることを勘案し, 残留空気の置換及び凝縮水の排除に注意すること。
    - ③ 蒸気滅菌の頻度については, 原則として凍結乾燥サイクル毎に実施するものとする。製品の種類その他の要因により滅菌間隔を変更する場合においては, その間の微生物学的バリデーションにおいて妥当性を検証すること。

#### 18.4 日常管理と維持管理事項

- 1) 凍結乾燥装置のリーク量測定の頻度は下記のように実施すること。また, 凍結乾燥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 凍結乾燥時のロット毎のリーク試験。  
凍結乾燥終了時のリーク試験において, 簡潔に測定記録を取る。
  - ② 蒸気滅菌終了後のリーク試験。  
蒸気滅菌工程は凍結乾燥庫に大きな負荷を与えることから, 冷却後に測定記録を取ること。
  - 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実施時期等に合わせて, 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又は②の測定において, 異常又はその傾向が発見された場合においては直ちに追加のリーク試験を実施等, 適切な是正措置を行うこと。
- 2) 設備の所定の機能が維持されていることを定期的に確認するときは棚熱媒循環系, 冷凍機冷却系, 真空排気系等を当該確認の対象に含めること。
- 3) 復圧フィルター, リークフィルター, 真空シール用パッキン等は運転時間及び運転回数を勘案し定期的に交換すること。
- 4) 監視及び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, 記録を作成の上保管すること。校正頻度は, 前回の結果において頻度変更の必要性が示されない限り, 約6カ月毎とすることが望ましい。
- 5) 真空計は微小圧力を測定する高精度の計器であり, トレーサブル性が確保された方法で現場校正を行うことは現状では困難である。専門の校正機関に依頼し, 工場外で校正を実施してもよい。

## 19. アイソレータシステム／バリアシステム／ブローフィルシール

### 19.1 アイソレータシステム

適切に設計されたアイソレータは高度な無菌性環境が達成されるが、完全に密閉された空間ではない。従って、薬理活性の高い薬物の製造においては内部を陰圧に保持し封じ込めを行うアイソレータが用いられることもあるが、通常は無菌医薬品に係る製品の製造においては、内部が陽圧に保持されたアイソレータが用いられる。また、製品の無菌性を高度に保証するためには、HEPA フィルター、グローブ、ハーフスーツ及び各種シール部の保守・点検を含む包括的な予防保全プログラムが必要である。

#### 19.1.1 一般要件

- 1) 無菌医薬品に係る製品の製造を目的とするアイソレータを設置する環境の空気の清浄度レベルは、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並びに無菌資材並びに無菌原料の搬入及び搬出に用いる接続ポートは、アイソレータの無菌性を維持することができる構造とすること。
- 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) 製品搬出口等の開口部にあつては、外部からの汚染を防ぐことができる構造とし、常にアイソレータ内部から外部へ向かう気流を確保すること。一般的には適切な差圧を維持することにより達成する。
- 5) アイソレータ設備の内表面の除染手順については、適用する除染剤に対して抵抗性の高い芽胞の4～6 log の減少が達成されることを検証したものであること。除染の程度は、アイソレータ設備の用途及びバイオバーデンを考慮して設定すること。アイソレータ設備に持ち込む資材等の除染手順についても、同様に4～6 log の減少を実証の上確保すること。
- 6) 製品と接触する表面の除染手順については、除染前のバイオバーデンをできるだけ低く抑える方策を講じると共に、6 log 以上の減少を達成できる条件によること。
- 7) あらかじめ定めた基準に基づいてリーク試験を実施すること。
- 8) 除染の頻度は、リスクに基づいて適切に設定し、バリデーションによって確立して定期的に見直すこと。

#### 19.1.2 アイソレータシステムの設計

アイソレータシステムの設計においては、装置の構造、運転条件、アイソレータ内で行う各種作業に関するリスク評価を行い、結果を仕様に反映すること。

#### 19.1.3 空調システム

- 1) アイソレータ設備の内部の清浄度は、グレードAに適合するものであること。

- 2) アイソレータシステムの換気回数は、微粒子及び汚染物質の増加並びに昇温を避けるために十分な回数であること。
- 3) 空気の流速及び気流パターンは、アイソレータシステムの内部における作業内容に適した清浄環境を維持するために十分なものであること。
- 4) アイソレータ設備の内部の空気の循環は、HEPA規格以上のフィルターを介して行うこと。アイソレータの外部との吸排気もHEPA規格以上のフィルターを通すこと。
- 5) アイソレータの差圧は設置室に対して最低17.5 パスカル程度を保持すること。ただし、作業にハーフスーツ、グローブを使用する場合等、作業の内容によっては、さらに高い差圧を保持することが必要となる。運転中は差圧について連続的にモニタリングを行い、圧力異常低下時においては警報を発するようにされていること。

#### 19.1.4 除染

- 1) 除染工程の確立に当たっては以下の点を考慮すること。
  - ① アイソレータシステム内表面の除染に先立ち、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。
  - ② 除染剤の投入量
  - ③ バイオロジカルインジケータ
  - ④ ケミカルインジケータ
  - ⑤ アイソレータ内部及び周囲の温度分布
  - ⑥ 湿度
  - ⑦ 除染剤への暴露時間(除染時間)
  - ⑧ ガス除染剤の場合は暴露濃度
  - ⑨ 差圧
  - ⑩ 除染剤の拡散確認
  - ⑪ 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、アイソレータ内における作業内容、アイソレータ内部に持ち込む資材等の量及び形態、アイソレータ内部のバイオバーデン等を考慮して選定すること。除染剤は、過酸化水素のほか、過酢酸、オゾン、二酸化塩素等である。
- 3) 除染に使用するミスト、蒸気又はガスの特性、及びこれらの発生装置の運転を十分に理解した職員が除染作業を行うこと。
- 4) 除染後、除染剤濃度が許容基準以下に低下していることを確認すること。この許容基準は職員の安全のほか、製品や後続工程への影響を考慮すること。
- 5) 除染剤はロット毎に、あらかじめ定められた除染剤の組成との同一性を確認すること。

#### 19.1.5 教育訓練

アイソレータシステムの使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項。
- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法。
- 3) アイソレータ設備内部の除染。

- 4) アイソレータ設備の完全性試験.
- 5) 製品等及び資材の搬入及び製品の搬出.
- 6) アイソレータ設備の運転, モニタリング及び維持管理.
- 7) 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及びアイソレータ設備との適合性.
- 8) 工程に特異的な標準作業手順.

#### 19.1.6 日常管理

アイソレータ設備の日常管理には, 少なくとも以下の事項を含むこと.

- 1) バリデーションの結果を基に, アイソレータ設備を運転する作業に係る手順書を作成すること.
- 2) アイソレータ設備では比較的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の都度その前にリーク試験を行うこと. 以下にリーク試験の例を示すが, 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) グローブの素材は使用する洗剤及び除染剤に耐性のあるものを使用すること.
- 4) 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.
- 5) グローブによる作業は, グローブを保護する目的でインナーグローブを装着して行うことが望ましい.
- 6) 物理的なグローブリーク試験及びスワブ法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.
- 7) 消耗資材について, 維持管理のための計画を作成し, 交換の時期を明らかにしておくこと.
- 8) 除染を実施するときは, 温度, 湿度, ガス濃度等, 除染に影響を及ぼすと考えられる項目について, あらかじめ定めた測定ポイント箇所において測定し, 記録を作成すること.
- 9) アイソレータ内部の微粒子数は, あらかじめ定めた箇所において, 一定間隔でモニタリングを行うこと.
- 10) 微生物学的モニタリングは, 構造設備の特徴及び作業の特性に応じたリスクに基づき, あらかじめ定めた箇所において一定間隔で実施すること. 一般的には, アイソレータ設備内部の表面, グローブの表面, アイソレータ設備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. 測定箇所と測定頻度の妥当性については, 定期的に評価すること.

#### 19.2 アクセス制限バリアシステム (RABS)

アクセス制限バリアシステム(Restricted Access Barrier System, 以下 RABS)は, 無菌操作において職員と重要区域を分離し, 職員による重要区域への直接的な介入を減らすことにより, 製品の高度な無菌性を達成する方策の一つである.

RABSは, 物理的な障壁と, HEPAフィルターを介して供給される気流, 適切な管理運用システム等を主要な要素とする, ハードとソフトを融合した無菌操作区域(重要区域)を有するシステムをい



う。

RABS の設備構成は、簡易的なハードウォールから、アイソレータと同等の強固な障壁と隔離性能をもつものまで様々である。また付随する空調システムの方式については、設置室の空調を利用するものや、独立した空調系統を持つもの等がある。本章では、RABS の設計並びに運用に関する基本的要件を示す。

### 19.2.1 一般要件

- 1) RABS 内の環境や空調システムは、本指針の7章に示す重要区域に掛かる要件を満足すること。
- 2) RABS が設置される部屋は直接支援区域として定義し、その環境の空気の清浄度レベルは、グレード B 以上とすること。
- 3) 無菌操作中に職員が介入する場合は、グローブ、又はハーフスーツを介して作業を行うこと。グローブやハーフスーツについては、製品汚染のリスクを最小限とするために、消毒や点検、交換などに関して適切な手順を定め、これを実行すること。グローブの運用に関する具体的な要件については 19.1 アイソレータの章を参照のこと。
- 4) RABS 内の製品接触面は SIP により滅菌されることが望ましい。SIP が不可能な部分については、オートクレーブなどで滅菌した後、無菌的に組み立てること。アイソレータのような除染工程を実施することが可能な場合は、製品接触面について更に高度な微生物学的清浄度を達成することができる。
- 5) RABS 内の製品の非接触面については、適切な方法により消毒を行うこと。
- 6) RABS 内へ滅菌された材料を持ち込む場合は、汚染を防ぐ適切な移送システムによって行うこと。容器に入った材料を容器毎、RABS 内に持ち込む場合は、容器の外面を適切な方法で除染すること。
- 7) 製造作業中に RABS の扉を開けて職員の介入操作を行う場合は、製品の汚染リスクが高くなるため、以下に留意すること。
  - a. 介入操作後に適切な消毒を行い、潜在的な汚染リスクを排除すること。
  - b. 扉を開けた時に RABS 内にあった容器の扱いについては、製品に対する汚染リスクに基づき、予め適切な処置手順を定めておくこと。想定外の事象により扉を開けた場合は、原則として RABS 内の容器を全て取り除くこと。
  - c. 介入操作は全て記録すること。
- 8) 無菌操作中に開ける可能性のある扉の外側には、ISO5 (少なくとも無負荷時) のプロテクションブースを備えていることが望ましい。扉を開けたときに、RABS 内からプロテクションブースへ向かう気流が確保されること。

### 19.2.2 教育訓練

RABS の使用に当たっての教育訓練には、少なくとも以下の事項を含むこと。

- 1) 無菌操作に関する一般事項
- 2) グローブ及びハーフスーツの適切な使用方法
- 3) RABS 内部の消毒
- 4) 中間製品、資材等の搬入及び搬出手順
- 5) RABS の運転、監視、測定及び維持管理
- 6) 扉を開けて行う介入操作の手順と留意事項

### 19.3 ブローフィルシール

ブローフィルシールは、清浄環境下において、プラスチックペレットからプラスチック容器を成型するとともに、同時に充てん及び閉そくを行い、無菌製品を製造する一貫製造方式による技術である。容器の成型、充てん及び熔閉を連続して密閉環境において行うもので、充填中は作業者の介入が全く無く、高度な無菌環境が維持されるため、通常、製品の熔閉後の滅菌（高圧蒸気滅菌等）を行わずに無菌性を保証できる。閉鎖系による自動一貫連続工程であるために、製造時の汚染の機会が比較的少ない点に特徴がある。

ただし、完全な閉鎖系の中で充填閉そくが行われるものや、キャップや中栓を外部から投入するものなど、異なるタイプのシステムがあるので、それぞれの特徴に応じた無菌管理プログラムを構築する必要がある。

#### 19.3.1 ブローフィルシールの範囲及び対象工程

ブローフィルシールによって製造する無菌医薬品に係る製品の製造工程へのこの指針の適用については、充てん及び熔閉の後に滅菌（高圧蒸気滅菌等）のない製造工程であって、液状医薬品に係る製品の製造においては薬液の除菌ろ過以後、プラスチックの供給、容器の成型及び充てんを経て閉そくまで、粉末医薬品に係る製品の製造においては無菌粉末の供給、プラスチックの供給、容器の成型及び充てんを経て閉そくまでを対象とする。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とおりである。

- 1) プラスチック容器からの可塑剤、添加物、未重合モノマー等の溶出
- 2) プラスチックペレットのパイロジェン
- 3) 容器成型の環境
- 4) 薬液の滅菌（ろ過滅菌による薬液の製造）
- 5) 容器と薬液との適合性
- 6) 充てん環境の清浄度レベル及び設備の設置環境
- 7) 熔閉作業

特に、2)プラスチックのパイロジェン、3)容器成型の環境、成型された容器内の空間の清浄度レベル、6)充てん環境の清浄度レベル、7)熔閉作業及び「無菌性の評価」について無菌性の管理の面から厳密な基準が必要である。

### 19.3.2 容器の成型及び製品充てんの工程のフロー及びその環境

#### 1) ブローフィルシール工程の重要工程

- ① 液調製
- ② ろ過滅菌
- ③ ろ過した液の保管
- ④ 成型(成型の環境に供給される清浄空気を含む.)
- 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, 充てん及び熔閉操作は, 連続した自動作業によって行われる.
- ② 充てん及び熔閉作業は, 周辺と隔離された小空間において行われる. このため通常の無菌製品の製造において必要となる空気の清浄度レベルがグレードAのいわゆる無菌室は必ずしも必要ではなく, 成型及び充てんに係る部分の局所小空間がグレードAの清浄度レベルに保持されていればよい. したがって, 成型及び充てんに係る部分の局所小空間の清浄度レベルの管理が重要となる.

### 19.3.3 プラスチック容器の無菌性保証

ブローフィルシールにおいては, 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. プラスチック容器の内面の無菌性が確保されていることを保証するためには, 次の条件が必要となる.

- 1) プラスチックペレットの保管期間に, 製品の無菌性やパイロジェンレベルに影響を及ぼすほどの微生物汚染が起きないように適切に管理されていること.
- 2) 熔融及び成型の温度及び時間は, 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る. プラスチックの熔融及び成型に至る時間及び温度が乾熱滅菌(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.)の条件として妥当なものであることが検証され, かつ管理されていること.

参考: 日米欧薬局方においては, 乾熱滅菌の指標菌として, *Bacillus atrophaeus* を推奨している. *B. atrophaeus* ATCC9372 についてガラス上における実測  $D_{160}$  値は 0.89~1.22, プラスチック上においては 1.22~2.07 と報告されている.

- 3) 成型及び充てん工程の無菌性を, プロセスシミュレーションによって検証すること.

### 19.3.4 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) プラスチックペレットのバイオバーデン

プラスチックの材質及び添加剤のバイオバーデン(特に真菌)は, 事前に確認されているべき

ものであるが、プラスチックペレット供給者からの情報が十分でない場合においては、プラスチックペレットの清浄度レベルに留意すること。

- 2) プラスチックの熔融温度及び押し出し成型までの時間の管理を行うこと。
- 3) 薬液調製ラインの滅菌及び製品の無菌性の保証のため、薬液の製造及び輸送のラインは、CIP 及び SIP を行うことができるように設計されていることが望ましい。CIP 又は SIP を行うことができない設備においては、同等の結果が保証されるような管理を行うこと。

#### 4) 環境空気の品質

ブローフィルシールでは、製品が環境空気に暴露されるのは、成型及び充てんに係る部分のみである。成型及び充てんに係る部分の局所の環境及びそこに供給される空気の清浄度レベルはグレード A を満足すること。

成型及び充てんに係る設備の周辺の空気の清浄度レベルはグレード C であること。職員の更衣についても設置環境に応じた清浄衣を着用すること。

#### 5) 射出成型用空気の品質及び空気フィルターの完全性

容器内表面に接触する空気は、ろ過滅菌エアフィルターを通した空気を用いること。圧縮空気を使用する場合は、油分や水分などの管理が行うことが重要である。また生菌数及び微粒子数に係る清浄度レベルに関して、グレード A 相当に管理すること。

#### 6) 充てんの局所空間の空気

充填局所空間となる充填ノズルが存在するエアシャワー室とプラスチック材料が熔融して吐出する部分への供給エアは、空気ろ過滅菌フィルターを使用することが一般である。この局所環境のモニタリングには、浮遊微粒子数を測定する方法が一般的であるが、当該限定区域をろ過滅菌フィルターを介した無菌エアでパージしている場合は、フィルターの完全性を確認することにより、無菌エアの無菌性を保証すること。

加えて、職員による調整操作や準備作業が充填中に介在することから、それらを考慮した適切な環境モニタリングを実施すること。

#### 7) 製品の冷却媒体及び製品の品質

冷却媒体が直接製品に接触することはないが、樹脂中への万一の漏えい又は混入に留意すること。

#### 8) 熔閉の完全性

熔閉の完全性は、ブローフィルシールに係る工程管理において極めて重要である。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。適切な方法により熔閉の完全性を保証すること。また、その方法の信頼性を調査しておくことが重要である。

#### 9) ブローフィルシール工程の CIP 及び SIP (温度、時間及び F<sub>0</sub>)

#### 10) 充てんラインの SIP 及び無菌性保持の完全性

#### 11) 熔閉工程に係るチャレンジテスト

#### 12) 充てん工程に係る培地シミュレーションテスト

#### 13) 連続運転(無休止、連続稼動限度の確認)