

他の支援区域においては、室内の清浄空気の給気口から換気口及び排気口への流れに配慮すること。

- 7) 職員への負担を軽減するよう設備を配置すること。
- 8) 製造設備及びユーティリティは、その要求される品質水準、生産時の使用量に対する設備能力、適用される法的要件(法令及びガイドラインなど)、使用する材質や機能などの要求仕様を明確にした文書(ユーザー要求仕様書;URS)を作成し、それとともに設計時適格性評価を行うこと。
- 9) 無菌製品及び無菌製品と接触する機器の表面や開口している製品容器の重要区域への曝露は、必要とする最小限の時間とすること。
- 10) 設備据付時適格性評価は、文書化した手順に従って、製造設備及びユーティリティが設計仕様に基づいて設置されていることを確認すること。
- 11) 運転時適格性評価は、製造設備及びユーティリティが設計仕様のとおり機能を有することを確認すること。製造設備及びユーティリティを無菌操作区域で運転する場合、その規定された清浄度が維持されることを確認すること。
- 12) 無菌操作区域において行われる無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす全ての工程について、その影響を科学的に評価し、当該工程に係るバリデーションを適切に実施すること。
- 13) 全ての重要設備の操作手順、並びに管理パラメータとその許容範囲は、手順書に適切に記載すること。
- 14) 洗浄装置、滅菌装置、培養装置、発酵装置、ろ過装置、充てん装置、打栓装置、凍結乾燥装置、密閉装置等に係る工程のバリデーションにおいては、当該工程における無菌製品に係る製品の無菌性保証レベルを評価すること。連続した工程に係る複数の装置については、これらをまとめて評価しても差し支えない。
- 15) 無菌製品に係る製品に直接的に接触する設備の表面の滅菌についてバリデーションを実施すること。
- 16) 精製水、注射用水、圧縮空気その他のガス、ピュアスチーム等を供給する構造設備、CIP/SIPシステム等ユーティリティに係る適格性評価を実施すること。
- 17) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために、滅菌済みの製造設備の使用期限を設定すること。また、重要な工程の変更が行われる時は、その変更が設定した使用期限に及ぼす影響を評価すること。
- 18) 無菌操作法による無菌製品の製造で適用される設計概念は多様であることから、無菌性保証を高める他の適切な技術もまた適用すること。
- 19) 連続式の滅菌装置については、コンベアベルトが無菌操作区域とこれより環境グレードの低い区域を行き来することがあってはならない。ただし、ベルト自体が常時滅菌される場合(トンネル式乾熱滅菌機など)はこの限りではない。また、非無菌側の空気が滅菌ゾーンに流入しないことを適切な方法により常時監視すること。

12.2 維持管理

- 1) 製造設備及びユーティリティの予防的な維持管理のため、責任の割当てその他必要な事項について、計画書及び手順書を作成すること。
- 2) 製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒、滅菌及び当該製造設備及びユーティリティの次回製造においての使用許可について手順書を作成すること。清浄化、消毒及び滅菌に係る手順については、再現性があり、かつ有効な方法により装置の清浄化、消毒及び滅菌を行うことができるよう十分に詳細な内容を含むものであって、次の事項を含むものであること。
 - ① 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌に係る責任の割当て
 - ② 清浄化、消毒及び滅菌に係る計画
 - ③ 製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の方法(洗浄剤の希釈方法を含む。)及び使用する器具、薬品等についての十分な説明
 - ④ 必要な場合においては、適切な清浄化、消毒及び滅菌を保証するために行う製造設備及びユーティリティの部品の分解及び組立てに係る指図
 - ⑤ 先行ロットの表示の除去又は抹消に係る指図
 - ⑥ 使用までの間における清浄な製造設備及びユーティリティの汚染防止のための指図
 - ⑦ 実施可能な場合においては、使用の直前の清浄度レベル及び無菌性についての検査
 - ⑧ 必要な場合においては、製造作業の完了から製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌までの間の最大許容時間
- 3) 無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼす影響を最小のものとするため、製造設備及びユーティリティの清浄化及び乾燥を行った上で保管し、必要な場合においては消毒又は滅菌を行うこと。
- 4) ある製造設備及びユーティリティを用いて、同じ無菌製品に係る製品の連続するロットを継続生産又は期間生産(キャンペーン生産)する場合においては、微生物汚染を防止できることがバリデートされた間隔により当該装置の清浄化、消毒及び滅菌を行うこと。
- 5) ワクチン等の無菌製品のように、有効成分として微生物そのもの、又は微生物由来成分を含む製品の製造に使用する製造設備及びユーティリティの清浄化、消毒及び滅菌の評価には、当該微生物に対する効果の評価を含めること。ただし、滅菌に関しては日局等に示された標準的に使用する微生物に比べ、当該微生物の抵抗性が弱いことを示す試験結果がある場合においては、当該評価を省略することができる。
- 6) 清浄化の手順並びに洗浄剤及び消毒剤の選択方法について規定し、その根拠を示すこと。
- 7) 製造設備及びユーティリティは、その内容物及び清浄の程度について適切な方法により識別すること。
- 8) 製造設備及びユーティリティは、それを修理や点検のために停止させた場合は、必要に応じて運転再開の前に除染あるいは滅菌を行うこと。

12.3 校正

- 1) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために重要な制御、測定及びモニタリングに係る各製造設備及びユーティリティの校正のため、責任の割当てその他必要な事項について計画書及び手順書を作成し、これらの文書に従って校正を行うこと。
- 2) 製造設備及びユーティリティの校正に当たっては、トレーサブル性を確保できる認証された標準器が存在する場合においては、それを用いて実施すること。
- 3) 上記の校正に係る記録は保管すること。
- 4) 重要な製造設備及びユーティリティについては、校正に係る現状を認識し、実証することができるようにしておくこと。
- 5) 校正基準に適合しない計器は使用しないこと。
- 6) 無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために重要な計器が承認された校正の標準値から逸脱した場合においては、これらの逸脱が、前回の校正以降において当該計器を用いて制御、測定又はモニタリングを行った環境下において製造した無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼしたか否かを判定するために、調査及び評価を行うこと。

12.4 変更管理

- 1) 無菌製品に係る製品の無菌性に影響を及ぼす恐れのある製造設備及びユーティリティ(パラメータを含む。)並びにその手順に係る変更の確認、照査、承認及び記録のため、責任の割当てを含め必要な事項について、手順書を作成すること。
- 2) 1)の変更については、当該設備機器の能力及び機能への影響が製品品質に及ぼす影響をリスクの観点から、適切な者が作成された内容の照査を行った上で、品質部門が照査し、承認すること。
- 3) 提案された変更が無菌製品に係る製品の無菌性に及ぼしうる影響をリスク管理の観点から評価すること。評価に当たっては、12.1 一般要件の項に記載の事項を考慮すること。
- 4) 承認を受けた変更を実施する場合においては、その変更によって影響を受ける全ての文書が確実に改訂されるものとするよう手順書に規定すること。
- 5) 当該変更を実施する前に、その機器の使用に関わる職員は教育訓練を受けていること。
- 6) 重要な工程の変更が、無菌製品に係る製品の無菌性を保証するために、設定した滅菌済みの製造設備の使用期限に及ぼす影響を評価すること。

13. 滅菌工程

13.1 一般要件

- 1) 製品に直接触れる容器及び栓、滅菌後の中間製品に直接触れる装置表面については、製品の無菌性保証レベルを維持できる適切な方法により滅菌を行うこと。
- 2) 容器及び栓に直接曝露する装置の表面についても、製品の無菌性保証レベルを損なうことが

ないよう、必要に応じて滅菌を行うこと。

- 3) 滅菌対象物については、未滅菌のものと滅菌済みのものとが混同されないように適切な措置を採ること。
- 4) 滅菌済みの対象物については、再汚染を防止するための措置を採ること。特に環境に直接曝露される場合には、原則として本指針に定める無菌操作法に従って取り扱うこと。
- 5) 重要区域において使用する製品等及び資材を滅菌するための滅菌工程については、それぞれ個別に滅菌バリデーションを行うこと。また、最低1年に1回の頻度で工程管理の定期照査を行うこと。
- 6) ログブックの作成等により、滅菌装置の使用履歴を適切に管理すること。
- 7) 滅菌に関連する工程管理、日常管理、維持管理、供給、滅菌確認等に関する手順、管理項目等を全て文書化すること。

13. 2 高圧蒸気滅菌

- 1) 滅菌に用いる蒸気の品質は、滅菌対象物の本来の性能及び安全性を損なわないものであること。一般的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(ピュアスチーム)を使用する。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。
定期的にその性状を確認し、品質の劣化が疑われる場合においては、原因を調査し適切な措置を採ること。
- 2) 繰り返し滅菌を行って使用する物(フィルター、器具等、無菌衣等)については、設定した最大の蒸気曝露が繰り返されても滅菌対象物の仕様、安全性及び機能が確保されるよう、管理方法(目視確認の手順、許容滅菌回数等)を定め、その範囲内で使用すること。

13. 2. 1 滅菌工程

- 1) 工程パラメータに係る許容範囲を確定し文書化すること。
- 2) 滅菌サイクルにおいて空気排除工程が必要な場合においては、装置の最大許容空気漏れ量、滅菌対象物に対して非凝縮性ガスの残留量を評価する方法等を定めること。
- 3) 滅菌サイクル中の滅菌対象物に空気又は水が接触する場合においては、その純度及び物理量(圧力、温度等)が滅菌対象物の機能及び安全性を阻害してはならない。
- 4) 滅菌工程の確認に使用する市販バイオロジカルインジケータ及びケミカルインジケータは、適用される国際規格等の要求事項を満たしていること。
- 5) 滅菌工程の確認において模擬の負荷品を使用する場合においては、当該負荷品の仕様の妥当性、有効性、使用限界等を検証し、文書化すること。
- 6) 滅菌工程の一部として滅菌以外の手順(乾燥等)を組み込む場合においては、その評価方法を定めて文書化し、適切に管理すること。
- 7) 洗浄等滅菌工程の前処理は、滅菌工程の有効性が阻害されないようにその条件を設定し、管理すること。

13. 2. 2 滅菌装置

- 1) 製造者名, 型式, 寸法, 構造, 材質, 機能, 能力等, 滅菌装置の主な仕様が文書化されていること. また, 通常運転方法のほか, 初期設定の方法, 異常時の対処方法, 分解及び再組立の方法, 校正を含む維持管理の方法等が記載された取扱説明書があること.
- 2) 運転パラメータの設定, 処理能力等, 当該滅菌工程に必要な性能を有すること.
- 3) 装置内部の壁面, 配管系等, 滅菌条件のストレスにさらされる部分については, 当該工程に対して十分に安定な素材を用いること. また, 工程又は製品の品質に悪影響(反応, 分解, 吸着等)を及ぼす恐れのある物質を放出するようなものを用いないこと.
- 4) 装置の一貫性のある運転を確保するため, 電力, 圧縮空気等のユーティリティの安定供給を確保すること.
- 5) 滅菌対象物が密封されていない場合においては, エアレーション又は復圧に用いるガスは滅菌すること. 当該ガスは無菌化するためのフィルターは, 滅菌できる構造及び材質とすること. また, 定期的に完全性試験を行い, 供給ガスの無菌性を保証すること.
- 6) 無菌性に影響を及ぼし得るサイクルパラメータを当該工程に必要な範囲内で自由に設定することができ, かつこれらが良好な再現性をもって管理することができること. また, 滅菌対象物の性質及び形態に応じて, 適切な滅菌パターンを設定できること.
- 7) 滅菌サイクルを正確に進行させるための機能(コンピュータによる制御等)を有すること. 連続式滅菌機においては, 正確に製品を搬送する機能を有すること.
- 8) 滅菌の目的を達成するために重要なサイクルパラメータについて, これを測定又は制御するためのセンサー類及び記録装置を備えること. また, センサーの仕様(種類, 精度, 材質等), 設置位置等については, 対象となる滅菌工程の特性及び要求される条件から適切なものを選択すること.
- 9) 予想される工程条件を勘案し, 常に許容範囲内の条件において運転が行われるための機能を有すること. 異常が発生した場合は, その内容に応じて必要な警報を発する機能及び警報の記録機能を持つことが望ましい. また異常が発生したときに重大な事故を防止するための安全装置(安全弁等)を備えていること.
- 10) 滅菌装置が設置される場所は, 作業を行うために十分な広さを有するとともに, 必要な清浄度レベルが確保されていること.
- 11) パネル操作, 製品の出し入れ等, 工程に付随する人手による作業が支障なく行える構造であること.
- 12) 製造管理に係るコンピュータ・システム等, 上位のコンピュータと接続され, システムとして制御されているコンピュータ・システムについては, 入出力情報の詳細, 制御仕様の詳細等が明確に文書化されていること.
- 13) 滅菌装置の物理的な変更及び工程の変更の内容が滅菌装置に係る仕様書に確実に反映されるための手順を構築し文書化すること.

13. 2. 3 滅菌バリデーション

高圧蒸気滅菌サイクルのバリデーションは滅菌チャンバーの熱分布、滅菌負荷に関する熱浸透性、及びBIを使用する滅菌能力の検証からなり、滅菌装置の稼働性能適格性評価を兼ねる。

- 1) 熱浸透性試験は、原則として実際の滅菌対象物を用いて行うこと。
ただし、参照負荷の物性データを元に、その妥当性が科学的に示される場合は、温度測定用サンプルを除き、参照負荷を用いてもよい。
- 2) 熱浸透性試験は最大負荷を含む各載荷パターンに対して、最低3回ずつ行うこと。最小負荷形態に対する評価は、必要に応じて行うこと。
検証を行った各負荷形態が分かる図又は写真を記録として残すこと。
- 3) 滅菌対象物の種類及び特性、滅菌のバッチサイズに応じて、製品や載荷形態のグルーピングを行った上で熱浸透性試験を行ってもよい。
- 4) 検証用の温度計設置ポイントには滅菌対象物のコールドスポットと、必要に応じてホットポイントも含むこと。
- 5) コールドスポットにおいて、所定の滅菌条件が達成されていることを温度計によって確認すること。
- 6) コールドスポットにおける滅菌の達成を、バイオロジカルインジケータ (BI) によって検証すること。BIの取扱いに関する詳細については、ISO 14161 (Sterilization of health care products -- Biological indicators -- Guidance for the selection, use and interpretation of results)を参照のこと。
- 7) 滅菌対象物のバイオバーデンに基づいて滅菌サイクルを確立する場合、BIの菌数、抵抗性、評価方法は、予想あるいは確立されたバイオバーデンを考慮して決定すること。
- 8) 確立された滅菌サイクルで、滅菌対象物の健全性を確認すること。
- 9) 滅菌サイクルの所要時間が、実際の生産タイムスケジュールにおいて、許容されるものであることを確認すること。
- 10) 温度分布の測定に、装置に装備されている以外の温度計を用いる場合は、試験の前後で校正を行うこと。
- 11) 滅菌装置の構造を変更した場合、滅菌対象物の載荷条件を変更した場合、ユーティリティの供給条件が変わった場合は再度、滅菌バリデーションをやり直すこと。
再バリデーションの範囲や回数については、製品の無菌性保証に対するリスクに応じて適切に定めること。
- 12) 多孔性の対象物を滅菌する場合は、深奥部まで十分にエアと蒸気の置換が行われるよう、注意深く滅菌サイクルを構築すること。
- 13) 滅菌サイクル中に滅菌機の缶体内部のエアが十分に抜けていることを定期的に確認することが望ましい。必要な場合は、日常管理項目に含むこと。代表的な方法としては、Bowie-Dick試験がある。

13. 2. 4 日常管理

- 1) バリデーションの結果に基づき、日常の滅菌工程管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化し、これに基づき個々の滅菌対象物毎に所定の滅菌条件が有効に再現されていることを実証すること。
- 2) 定期検査、維持管理、校正、装置のテスト項目等を、その具体的な手順及び頻度とともに文書化すること。
- 3) 日常の滅菌工程管理は滅菌工程毎に実施すること。
- 4) 滅菌サイクルパラメータの達成を実証するためのデータを記録すること。このデータには各滅菌サイクルの滅菌チャンバー内の圧力及び温度を含むこと。
- 5) 滅菌サイクルが規定の許容範囲内において達成されたことを立証するために、サイクルパラメータとして設定した項目について直接的な方法により測定を行い記録すること。必要な場合においてはバイオロジカルインジケータやケミカルインジケータを用いた確認も含めること。
- 6) 滅菌サイクルに蒸気浸透のための空気排除工程がある場合は、定期的にリーク試験を実施すること。また被滅菌物の乾燥等、製品品質に影響のある滅菌以外の性能の確認が必要な場合においても、文書化された方法に従って確認を行い記録すること。

13. 2. 5 滅菌対象物の取扱い

- 1) 滅菌工程終了後の滅菌対象物については、その取扱いについて手順書を作成し、当該手順書に従って取り扱うこと。当該手順書には、滅菌工程が当該滅菌の達成に係る要求事項に合致していることの判定方法及び判定基準を含むこと。滅菌達成の判定において工程パラメータのほか他に他の手段(バイオロジカルインジケータ又はケミカルインジケータによる確認等)が必要な場合においては、これを判定基準を含むこと。
- 2) 手順書には、滅菌工程の実施に関する各種記録の作成及びその保管について規定すること。記録には次の項目を含むこと。また各記録は責任者により確認、承認を受けること。
 - ① 滅菌工程を実施した日付並びに工程の開始時刻及び終了時刻
 - ② 使用した滅菌装置
 - ③ 滅菌対象物
 - ④ 適用した滅菌条件
 - ⑤ 滅菌工程の判定基準及び判定結果
 - ⑥ 滅菌工程の物理的記録(温度、圧力)
 - ⑦ 滅菌対象物の特定と追跡可能性
 - ⑧ 実施者の氏名なお、滅菌がバッチ操作で行われる場合、個別の滅菌操作にバッチ番号を与えることにより、滅菌済み物品の無菌性に関する遡及調査を容易にすることができる。
- 3) 判定結果が不適とされた滅菌対象物は、文書化された所定の手続きに従い処理すること。ま

た、不適の原因を調査し是正措置を実施すること。

- 4) 処理後の滅菌対象物の保管にあたっては、無菌性及びその他必要な特性を損なわない方法によること。保管場所、保管方法、保管環境、保管期間等をあらかじめ定め、適正に管理すること。

13.3 乾熱滅菌

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、乾熱滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 乾熱滅菌工程に発熱性物質の除去を要求する場合には、エンドトキシンチャレンジテスト等適切な方法により、当該工程のバリデーションを実施すること。
- 2) 滅菌前の滅菌対象物について、エンドトキシンの量を定期的に測定すること。
- 3) 滅菌装置に装着されているHEPAフィルターについては、定期的にリーク試験を実施し、性能が維持されていることを確認すること。リーク試験は半年に1回の頻度で実施することが望ましいが、最低でも1年に1回は行うこと。

13.4 電子線、 γ 線滅菌

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、電子線及び γ 線滅菌に特有の項目として、以下の管理を行うこと。

- 1) 滅菌線量については、滅菌対象物についての適切なバリデーションの結果に基づいて設定すること。
- 2) 滅菌工程のパラメータは、バリデーションの結果に基づき設定すること。また、そのパラメータに従って照射が行われたことを実証する適切な記録を作成し保管すること。
- 3) あらかじめ定められた頻度で滅菌対象物のバイオバーデンの調査を行うこと。
- 4) 照射を行う滅菌対象物として適切な形態については、原則としてバリデーションの結果に基づき文書化すること。また、滅菌前及び滅菌後の当該滅菌対象物の適正な保管管理の方法についても文書化すること。
- 5) 照射を受けた滅菌対象物の品名、載荷形態、数量、照射日及び吸収線量について管理すること。また、これら滅菌された滅菌対象物については、その滅菌に関する状態について追跡することが可能な適切な識別(例えば滅菌ロット番号)を行うこと。
- 6) 照射を受けた滅菌対象物は、その保管管理上の最少包装形態毎に、その外側の容易に確認できる位置に照射済である旨の表示を行うこと。
- 7) 線量測定システムは、国家標準への追跡可能性が確保されたものであること。
- 8) 照射滅菌を委託する場合には、ほかに定められている事項に加えて、委託者と受託者との間において少なくとも次の事項を文書により取り決めること。
 - ① 委託品の輸送中の無菌性保持に関すること。
 - ② 受託先より発行される照射済品であることを証明する書類の書式に関すること。

- ③ 照射滅菌された個々のロットについて、必要な場合においては、委託者の求めに応じて受託者が開示する滅菌条件に関すること。
- 9) あらかじめ定められた滅菌線量が引き続き適切なものであることを保証するための適切な頻度による定期的な確認(滅菌線量監査:sterilization dose audit)を実施すること。

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に設計すること。
- 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) 製品に曝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留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、凝縮水の滞留及び不要な分岐の排除並びにデッドレッグの最小化
- 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）が環境に曝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。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。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曝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が増加が起これないようにし、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密封容器及び当該容器と充てん装置とを接続する装置の密封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

粉末の無菌充てん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密封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) 粉末充填の後に、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 μm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性に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こと。
 - ・ 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てん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、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(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 $0.2\mu\text{m}$ / $0.22\mu\text{m}$ 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

グを加温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において、ガスフィルターから離脱した粒子又はファ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。17.1.4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。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。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。
- 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閉栓トルク管理又は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、