



テクニカルレポート No.26

2008 年改訂版

液体ろ過滅菌

Sterilizing Filtration
of Liquids

Pharmaceutical Science
And Technology

2008 年追補 第 62 卷 No.S-5



液体のろ過滅菌 タスクフォース

Hanna R. Kviat Antonsen, Novo Nordisk A/S
Victor Awafo, PhD, Sanofi Pasteur
Mrs. Jean L, Bender, Genentech, Inc.
Jeffrey R. Carter PhD, GE Healthcare
Robert S. Conway, PhD, Consultant
Stefan Egli, Pall Corp.
Teresa M. Feeser, PhD, Bristol-Myers Squibb Company
Maik W. Jornitz, Sartorius Stedim Biotech S.A.
Mary Kearns, Schering-Plough Corporation
Richard V. Levy, PhD, PDA
Russell E. Madsen, The Williamsburg Group, LLC
Jerold M. Martin, Pall Corporation
Leesa D. McBurnie, Meissner Filtration Products, Inc.
Laura S. Meissner, Meissner Filtration Products, Inc.
Theodore H. Meltzer, PhD, Capitola Consulting Company
Vinayak Pawar, PhD, U.S. Food and Drug Administration
Maurice Phelan, Millipore Corporation
Paul S. Stinavage, PhD, Pfizer Inc
Neal Sweeney, PhD, U.S. Food and Drug Administration
Humberto Vega, PhD, Merck & Co., Inc.
Leonore C. Witchey-Lakshmanan, PhD, GeneraMedix, Inc.

このテクニカルレポートの内容と視点は、執筆したタスクフォースによる合意の結果であり、必ずしも彼らが代表する組織の視点であるとは限らない。

一般社団法人 日本 PDA 製薬学会 注記：

- 本資料の日本語訳の責任は、日本 PDA 製薬学会に帰す。
- 本資料の翻訳における、日本ポール株式会社殿の多大なるご尽力に、深く感謝の意を表します。
- 最終的には日本 PDA 製薬学会内で十分照査して、この翻訳文を完成しました。



液体のろ過滅菌

テクニカルレポート No.26 (2008 年改訂版)

PDA ジャーナル 製薬科学と技術 追補

第 62 巻 No.S-5

2008



目次

1.0 序論	7
1.1 目的／範囲	
2.0 用語集	8
3.0 フィルターの機能	14
3.1 孔径格付け	
4.0 フィルターの選択と特性	15
4.1 フィルターの適格性確認とバリデーション	
4.1.1 リバリデーション	
4.2 フィルターの清浄度	
4.3 フィルターの安全性	
4.3.1 毒性	
4.3.2 動物由来成分	
4.4 運転範囲	
4.5 プロセス流体とフィルターの相互作用	
4.5.1 フィルターからの溶出物、浸出物の評価	
4.5.2 化学的適合性	
4.5.3 吸着	
5.0 フィルターの使用、取り扱い、設計に関する検討	22
5.1 流量特性	
5.2 フィルターによる処理量	
5.3 フィルターのスケールアップ検討	
5.3.1 小型スケール機器での試験	
5.3.2 フィルターカートリッジのデザイン	
5.4 システムデザインの効果	
5.5 運転条件	
5.5.1 入口と差圧	
5.5.2 ろ過プロセスの温度	
5.5.3 ろ過時間(期間)	
5.5.4 フラッシング条件／フィルターの前処理	



6.0 ろ過滅菌フィルターのバリデーション/バクテリアの捕捉 3 2

- 6.1 バクテリア捕捉に影響を与える要素
- 6.2 バクテリア捕捉のバリデーションスタディ
- 6.3 バクテリア捕捉のバリデーションスタディ – リスクアセスメント
- 6.4 チャレンジ微生物の選択基準
- 6.5 培地の維持管理とチャレンジ準備
- 6.6 試験手順とプロトコール開発
- 6.7 抗菌性のないプロセスと液体
- 6.8 静菌性/抗菌性/非分散性のチャレンジ流体
 - 6.8.1 接液時間の短縮
 - 6.8.2 試験方法のパラメーター変更
 - 6.8.3 試験品の処方変更
 - 6.8.4 耐性のある常在バイオバーデンの使用
- 6.9 ろ液のサンプリング
- 6.10 結果の解釈
- 6.11 連続ろ過
- 6.12 フィルターアッセンブリーの変更

7.0 完全性試験 4 3

- 7.1 完全性試験結果とバクテリアチャレンジ捕捉能力の関係
 - 7.1.1 バリデーション試験
 - 7.1.2 生産用フィルターの完全性試験
 - 7.1.3 ろ液の滅菌保証
- 7.2 製品を湿潤液とした完全性試験
 - 7.2.1 製品を湿潤液としたバブルポイント試験
 - 7.2.1.1 バブルポイントレシオのアプローチ
 - 7.2.1.2 バブルポイントの統計的アプローチ
 - 7.2.2 製品を湿潤液としたディフュージョン/フォワードフロー試験
- 7.3 自動化された完全性試験装置
- 7.4 大型および複数本入れのハウジングにおける完全性試験
- 7.5 完全性試験装置の適格性確認
- 7.6 滅菌グレードのフィルターの完全性試験を実施すべき時期
 - 7.6.1 使用前の完全性試験の留意点
 - 7.6.2 ろ過後の完全性試験における留意点
 - 7.6.3 連続ろ過
- 7.7 不合格分析/トラブルシューティング



7.7.1 湿潤不足の不合格分析

8.0 フィルターの滅菌 6 2

8.1 蒸気滅菌

8.1.1 オートクレーブ滅菌

8.1.2 定置蒸気滅菌

8.2 放射線滅菌

8.3 ガス滅菌

8.4 フィルターの繰り返し滅菌

9.0 シングルユース ディスポーザブルシステム 6 6

9.1 フィルターカプセル

9.2 ユーザー要求仕様

9.3 使用部品とシステムの適格性

9.3.1 適格性確認試験

9.3.2 プロセスと機能性試験

10.0 付録 6 9

付録 A: 拡散流量理論

付録 B: 非破壊による物理的完全性試験方法

付録 C: 製品を湿潤液としたバブルポイント算出のための統計的調整

付録 D: 完全性試験トラブルシューティングガイド

11.0 参考文献 8 8



1.0 序論

ろ過滅菌とは製品の品質に悪影響を与えることなく流体から微生物*を除去するプロセスである。(1-4) このテクニカルレポートは液体のろ過滅菌の用途で最も適切なフィルターを選定しバリデーションするための体系的なアプローチの提供を意図している。

PDA によるオリジナルのテクニカルレポート No.26(液体のろ過滅菌)は 1998 年に発行され、一世代にもわたって製薬産業の科学者と技術者を対象に、ろ過滅菌の利用法とバリデーションを記述した。今回の改訂は、ろ過技術の発達と製薬産業における最近のさらなる規制要件に対応して作成されている。規制に関する文書、規格、科学出版物を参照すれば、より詳細で裏付けとなるデータを得ることができるだろう。

メンブレンフィルターが 1960 年代に市場に参入したとき、 $0.45\ \mu\text{m}$ と格付けされたメンブレンが「滅菌グレード」フィルターであると考えられ、注射剤のろ過滅菌において問題なく使用されていた。これらのフィルターは *Serratia marcescens* を用いて定格付けられたが、この細菌は水質試験に用いられるメンブレンを定格付けるための標準細菌であった。

しかしながら、1960 年に発行された論文で、FDA の Frances Bowman 博士は $0.45\ \mu\text{m}$ で“ろ過滅菌”されたはずの培地が微生物によって汚染していることを観察し、それ以後も $10^4\text{-}10^6/\text{cm}^2$ を超えてチャレンジされたとき、少数ではあるが微生物が繰り返しメンブレンを通過することを示した。(5) これがきっかけとなって、ろ過滅菌グレードのメンブレンフィルターを評価する標準試験法である ASTM F838 が作成されるに至ったのである。(6) チャレンジ微生物については 6.4 でさらに考察している。

1.1 目的／範囲

タスクフォースの主目的は、ろ過滅菌に関する科学的なテクニカルレポートを作成することであった。レポートは必ずしも特定領域の規制上の期待事項に取り組んではおらず、むしろ、ろ過滅菌の指針を確立する目的で産業界と規制当局が利用する最新の科学的推奨事項を提供している。このレポートは手引書と考えられるべきであり、ろ過滅菌について強制的な規格となることを意図していない。このレポートに表れている概念は、ろ過滅菌フィルターの性能が必須であるプロセスか、もしくは、すべてのろ過プロセスに普遍的に当てはまる訳ではないプロセス（初期ステージのろ過や所定のバイオバーデンなど）にも関連している。これらは細胞培養培地、バッファー、無菌プロセスでの中間品、バルク、最終無菌充填物をも包含しているが、一方でこれらに限定されるものではない。

タスクフォースはヨーロッパと北アメリカの産業界および規制側の専門家で構成され、多様な観点を提供している。それによって、表現されているろ過滅菌の手法、用語や実践が



健全な科学を反映し、全世界的な利用を可能にしている。このレポートはアメリカ、アジアパシフィックおよびヨーロッパからのフィードバックを含め 11 週間のグローバルな技術的照査・レビューを受けている。

*注) ろ過滅菌にはウィルス除去は意図されていない。

2.0 用語集

このテクニカルレポートには以下の用語が使用されている。また、場合によって、それらの同義語も示している。

Adsorption 吸着:

溶質、浮遊するコロイド粒子、微生物が流体の接触する表面（ろ過メンブレンの細孔の表面など）に捕捉されること。

Aseptic 無菌:

病気を引き起こす微生物のいない状態。微生物の進入による汚染を防ぐように設計された管理環境下で行なわれる操作。

Assay アッセイ:

混合物中の特定の物質の純度や濃度を測定するために使用される分析方法。

Bacteria バクテリア:

通常、細胞壁と特徴のある形状（球状、桿状、らせん状、線維状など）の単細胞で微細な生物。明確な細胞核を持たない原核生物。

Bioburden バイオバーデン:

ろ過滅菌する前の流体に生存する微生物の個体数。(7)

Bracketing Approach ブラケットティングアプローチ:

プロセスや製品の極端を試験するバリデーション手法。極端が両極端の間にあるすべてのサンプルの典型であると推測する手法。[同義語:マトリックスバリデーション]

Bubble Point バブルポイント:

湿潤液（水、アルコール、製品など）が湿潤した多孔質メンブレンの最大孔を通して押し出され、安定した連続気泡や多量の気体流量が検出されたときの気体の差圧。

[同義語:転移バブルポイント]



菌プロセスで生き残った微生物の数は、確率的な観点で表現することが可能である。しかしながら、そうした確率は非常に低い数まで下がることはあっても、決して零になることはあり得ない。

Sterilizing-Grade Filter ろ過滅菌グレードのフィルター:

プロセスの流れから試験微生物を再現性良く除去し、無菌のろ液を製するフィルター。

Surface Tention 表面張力:

定義された条件の下、可能な最も小さな面積に接する液体の表面の傾向。dyne/cm で表現される。

Surfactant 界面活性剤:

(ミセルの形成を引き起こす) 二液間、もしくは液体・固体間で液体の表面張力や界面張力を下げる溶解性化合物。

Throughput 処理量:

フィルターを通過する溶液の総量。メンブレンの面積を通った量として表記される。[同義語:キャパシティ]

Upstream 上流:

フィルターへの流入側、つまり入口側。

Validation バリデーション:

特定のプロセス、方法、システムが一貫して既定の合否基準に合致する結果を作り出すことを高度に保証する文書プログラム。

Volatile 揮発性:

容易に蒸発する、つまり容易に液体から気体に変化する性質。

3.0 フィルターの機能

フィルターは、流体を細孔に通過させ、開口部分の大きさに対してより大きな粒子を捕捉するものと広く考えられている。粒子を阻む、すなわち捕捉するというこのメカニズムは、篩除去、物理的捕捉、直接遮断やサイズによる排除など、さまざまな用語によって知られている。こうしたものの見方は、細孔にとって大きすぎる粒子は通過することができないという立体幾何学の原理に基づいている。サイズによる除去は表面でのスクリーニングとフィルターマトリックス内での取り込みとの組み合わせである。



もしフィルターにチャレンジされるそれぞれの粒子が細孔を通過するには大きすぎる場合、粒子の数は問題とならないだろう。なぜならば、それらはフィルターを通過しないはずだからである。フィルターの能力は、圧力が粒子や細孔を変形させず、つまりは篩除去に悪影響を与えない限り、適用される差圧とは無関係である。

液体における粒子除去のもう一つのメカニズムは吸着である。フィルターの細孔に入り込むに十分に小さかったとしても、フィルターによって捕捉される可能性のある粒子は、ろ過に影響を与える他の運転条件次第で捕捉状態が異なる。(8) もし孔径よりも小さなバクテリアが存在していると、影響は重大である。(9-11)

吸着による捕捉の有効性はフィルター表面の化学的性質と、適用条件における粒子や微生物の種類に依存する。適用される差圧、流量、粒子の量、表面張力の観点においては液体溶媒の性質、pH、イオン強度を含む多くのさまざまな運転条件が、粒子に対する吸着除去に影響を与える。フィルターバリデーションにおいては、これらすべての条件を考慮し理解するべきである。

3.1 孔径格付け

フィルターの格付け法は、主に孔径の測定についてメーカー間の統一性がないために、常に論議されてきた。(12) それゆえに、孔径の格付け法は、微生物の捕捉を予見することや、さまざまな構成部材とフィルターメーカーとの間の比較検討材料を提供することに、限られた意味しか与えていない。

孔径によるろ過滅菌グレードのフィルターの分類には限られた意味しかないため、孔径の測定はバクテリア捕捉の観点による定義に置き換えられてきた。(13,14) 以前から、ろ過滅菌グレードのフィルターとは、プロセス条件下でフィルターの有効ろ過表面積 1 cm² あたり 10⁷cfu の *Brevundimonas diminuta** (*B.diminuta*) ATCC19146 を捕捉するフィルターと定義付けられてきた。(12)

*注) 以前の *Pseudomonas diminuta*

4.0 フィルターの選択と特性

ろ過滅菌グレードのフィルターについては、多岐にわたるサイズ、形状（平面シート、カプセル、カートリッジなど）および性質の異なるメンブレンが市販されており、フィルターユーザーは特定の用途に最も適しているフィルターを選択することができる。一般的に使用されるメンブレンの材質に、フッ化ビニリデン樹脂(PVDF)、ポリスルホン、ポリエー



テルスルホン(PES)、ナイロン、セルロースエステル、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)、ポリエステル、およびポリプロピレンがある。化学的特性が異なると流量特性とろ過性能に違いが出るばかりでなく、フィルターからの溶出物や浸出物レベル、フィルターの温度や物理的特性、プロセス流体との相互作用（適合性試験によって決定される）に影響を与える。

ろ過滅菌グレードのフィルターは、いかなる無菌プロセスにあっても重要な位置を占めているため、フィルターメーカーは膨大な試験と文書化によってフィルターの検証を行う。そうした文書に、バリデーションガイド、書類、製品資料、仕様書、技術資料、アプリケーションノートがある。また、製薬グレードのフィルターには、フィルターの製品番号、ロット番号や出荷基準を一覧にした個別の証明書を伴うことが多い。

この章ではフィルターメーカーから提供される典型的な情報をレビューし、フィルターユーザーがろ過滅菌グレードのフィルターを選択するに際して、より多くの情報を基にした判断ができるようにしたいと考えている。バクテリアチャレンジ試験とフィルターの完全性試験がメーカーから提供される主要な構成要素なので、これらのトピックスは 6 章および 7 章で、個別に取り上げることにする。

4.1 フィルター適格性確認とバリデーション

一般的に、フィルターメーカーは製薬用途におけるフィルターの適格性を確認するために、適用できる薬局方の方法に従って実施した試験結果を公表している。この適格性に関する資料は、フィルターユーザーによって実施されるプロセスバリデーションの一部としての設備性能適格性確認を支持するものの、置き換える性質のものではない。表 4.1-1 に、通常メーカーが実施しフィルターユーザーがバリデーションする、メンブレンと機器に関する適格性確認とロットリリース試験の項目を挙げた。