



テクニカルレポート No.26

Technical Report No.26

液体のろ過滅菌（2025 年改訂版）

Sterilizing Filtration of Liquids (2025)

著者

共同リーダー：

Maik Jornitz

BioProcess Resources, LLC

William Peterson

Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA

Holger Bromm

Sartorius

Morven McAlister

Cytiva

Steven Ensign

Eli Lilly & Company

Leesa McBurnie

Meissner Corporation

Annie Leahy

MilliporeSigma

Brian Thome

Biogen Inc.

目 次

1.0 はじめに	1
1.1 目的と適用範囲	1
2.0 用語集	2
2.1 略語	8
3.0 フィルターの仕組み	9
3.1 孔径の格付けとフィルターの用語体系	10
3.2 ろ過滅菌フィルターの進化	11
4.0 フィルターの適格性評価、設計、および特性評価	13
4.1 フィルターの適格性評価とバリデーション	14
4.2 フィルターの設計	16
4.3 シングルユースディスポーザブルシステムにおけるフィルター	19
4.4 フィルターの毒性と生体適合性	20
4.4.1 毒性	20
4.4.2 動物由来材料	20
4.5 フィルターの清浄度	21
4.6 フィルター抽出物	21
4.6.1 化学的適合性	22
4.7 運転範囲	22
4.8 保存期間および輸送試験	23
5.0 ろ過プロセスの設計、使用、および取り扱いに関する考慮事項	23
5.1 プロセス設計：デザインスペースの評価	24
5.1.1 製品特性とフィルターの適合性	24
5.1.2 デザインスペースと運転範囲の定義	25
5.2 流量特性	26
5.2.1 入圧と差圧	27
5.2.2 ろ過プロセス温度	28
5.2.3 ろ過時間	29
5.3 ろ過処理量（能力）と最大ろ過容量	29
5.4 スケールダウンシステムと試験	30
5.4.1 小スケールデバイス試験	30
5.4.2 ろ過プロセスのスケールアップに関する考慮事項	32
5.5 ろ過システムの設計と統合	33
5.5.1 複数フィルターの直列構成（直列構成の多段ろ過）	34
5.5.1.1 2本のフィルターによる滅菌（二重ろ過、ダブルフィルトレーション）	34
5.5.1.2 前ろ過（プレろ過）	34
5.5.1.3 リダンダントろ過	34
5.6 ろ過前バイオバーデンモニタリング	36

5.7	フラッシング条件／フィルタープライミング（ろ過前準備）	37
5.8	フィルターの取り扱いと設置	38
5.8.1	カートリッジの取り扱いと設置に関する考慮事項	38
5.8.2	インライン蒸気滅菌に関する考慮事項	39
5.8.3	オートクレーブ滅菌に関する考慮事項	40
5.8.4	フィルターカプセルの取り扱い	40
5.9	フィルター滅菌の影響	40
6.0	ろ過滅菌における製品およびプロセス固有のバリデーション試験	41
6.1	プロセス固有のフィルターバリデーションの実施	41
6.2	プロセス固有のフィルターバリデーション試験の目的	42
6.3	クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の原則に従ったワーストケース試験パラメータの選択	43
6.4	吸着	43
6.5	抽出物および溶出物	44
6.6	細菌捕捉試験	45
6.6.1	細菌捕捉に影響を与える要因	46
6.6.2	チャレンジ微生物の選択基準	47
6.6.3	培養液の維持管理およびチャレンジ菌の準備	47
6.6.4	生存性／フィルターフラッシングの適格性試験手順およびプロトコルの開発	49
6.6.5	細菌捕捉バリデーション試験	50
6.6.6	細菌捕捉バリデーション試験：ワーストケース試験条件の選択に関する考慮事項	52
6.6.7	細菌捕捉試験設計における考慮すべき要素	53
6.6.7.1	非殺菌性プロセスおよび流体	54
6.6.7.2	静菌性／抗菌性／非分散性のチャレンジ液	55
6.6.7.3	曝露時間の短縮（微生物接触時間の短縮）	55
6.6.7.4	試験法パラメータの変更（修正）	55
6.6.7.5	試験製品の組成変更（修正）	56
6.6.8	ろ液のサンプリング	56
6.6.9	結果の解釈	56
6.7	ろ過滅菌グレードフィルターを直列構成にする場合の考慮事項	57
6.8	フィルターの化学的適合性	57
6.9	再バリデーションに関する考慮事項	58
6.10	その他	58
7.0	完全性試験	59
7.1	完全性試験結果と細菌捕捉能の関係	61
7.1.1	試験方法の選択	62
7.1.2	ろ液の無菌性保証	64
7.2	自動完全性試験装置	64
7.3	完全性試験装置の適格性評価	65
7.4	製品を湿潤液とした完全性試験	66

7.4.1	製品を湿潤液としたバブルポイント試験	66
7.4.1.1	バブルポイントレシオアプローチ	67
7.4.2	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	67
7.5	ろ過滅菌グレードフィルターの完全性試験を実施すべき時期	68
7.5.1	使用前滅菌後完全性試験（PUPSIT）に関する考慮事項	70
7.5.2	ろ過後完全性試験に関する考慮事項	71
7.5.3	直列ろ過またはリダンダントろ過における完全性試験	71
7.5.3.1	2段フィルター滅菌（二重ろ過、ダブルフィルトレーション）	72
7.5.3.2	前ろ過（プレろ過）	72
7.5.3.3	リダンダントろ過	72
7.6	不合格分析／トラブルシューティング	73
7.6.1	湿潤不足による不合格分析	75
8.0	フィルターの滅菌	75
8.1	蒸気滅菌	76
8.1.1	オートクレーブ滅菌	76
8.1.2	定置滅菌（SIP）	77
8.2	放射線滅菌	78
8.3	ガス滅菌	78
8.4	フィルターの再滅菌	79
9.0	参考文献	79
10.0	付録Ⅰ：拡散流量理論	83
11.0	付録Ⅱ：非破壊的な物理的完全性試験方法	86
11.1	バブルポイント試験	86
11.2	ディフュージョン／フォワードフロー試験	88
11.3	プレッシャーホールド／ディケイ試験	89
11.4	自動完全性試験装置	91
11.5	プレッシャーホールド／ディケイと拡散流量の相関関係	91
12.0	付録Ⅲ：完全性試験のトラブルシューティングガイド	93
13.0	付録 参考文献	95
図表索引		
表 3.1-1	ろ過滅菌グレードフィルターに関する推奨用語	11
図 3.1-1	ろ過滅菌フィルターの用語：ベン図	11
表 4.1-1	適格性評価およびバリデーションの推奨事項	14
図 4.2-1	フィルターカートリッジ (A)、フィルターカプセル (B)、フィルター構成部材 (C)	16
図 4.2-2	各種フィルタータイプと形状	16
図 4.2-3	カートリッジ内部の構成部材	17
図 4.2-4	カプセル内部の構成部材	17

図 4.2-5A	T 型フィルターハウジング	18
図 4.2-5B	T 型フィルターのフロー図	18
図 4.2-6A	カートリッジを入れた状態のインライン型ステンレス製 フィルターハウジングの断面図	18
図 4.2-6B	インラインフィルターのフロー図	18
図 4.2-7	カートリッジアダプターのオプション例	19
表 5.1.2-1	ろ過滅菌プロセスの設計および開発中に運転範囲を決定する際に 考慮すべき要素	25
表 5.2-1	流量に影響を与える一般的な要素	27
図 5.2.2-1	フィルター圧力／温度耐性の例	29
表 5.3-1	処理量に影響を与える要因	30
図 5.4.1-1	フィルターディスク	31
図 5.4.1-2	フィルターディスクホルダー	31
図 5.5-1	単一フィルターのろ過構成	35
図 5.5-2	プレフィルター設置のろ過構成	35
図 5.5-3	ろ過滅菌グレードフィルターのリダンダントろ過構成	36
図 5.5-4	「ダブル」フィルトレーション（二重ろ過）のろ過構成（特殊なケース）	36
表 6.2-1	プロセス固有のフィルターバリデーションのための試験の種類	42
表 6.4-1	吸着の可能性を評価するためのワーストケース試験パラメータに 関する考慮事項	43
表 6.5-1	抽出物／溶出物試験における選択因子のワーストケースパラメータ	45
表 6.6.6-1	細菌捕捉試験パラメータの選択に関する考慮事項	53
図 6.6.7-1	ろ過滅菌プロセスのバリデーション戦略	54
表 6.8-1	適合性試験におけるワーストケースの考慮事項	57
図 7.0-1	湿潤したメンブレンにおける気体の拡散	60
図 7.0-2	湿潤したメンブレンにおけるバブルポイント	60
図 7.0-3	メンブレンの特性曲線	61
図 7.1-1	ガスフロープロファイル値とろ液の無菌性	62
表 7.1.1-1	ろ過面積に基づく推奨完全性試験方法	63
図 7.5-1	フィルターのライフサイクルー完全性試験実施の時期	69
図 7.6-1	完全性試験の不合格分析のディシジョンツリーの例	74
図 11.0-1	典型的な手動バブルポイント試験装置	86
図 11.0-2	手動で拡散流量を測定するための典型的な試験セットアップ	88
図 11.0-3	プレッシャーホールド／ディケイ試験の典型的な試験セットアップ	90
表 11.5-1	式 10－14 で使用される記号の名称	93
表 12.0-1	自動設備での完全性試験のトラブルシューティングガイド	93

1.0 はじめに

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す (1-4)。このテクニカルレポートは、液体ろ過滅菌用途に最適なフィルターの選定と検バリデーションのための体系的なアプローチを提供することを目的としています。

PDA が 1998 年に発行した最初のテクニカルレポート「液体のろ過滅菌」(TR 26) は、製薬業界の科学者やエンジニア向けに、ろ過滅菌の適用バリデーションについて解説しました。ろ過技術の進歩と、当時の製薬業界における最近の規制要件の追加を受けて、2008 年に最初のレポートの改訂版が作成されました。この改訂版は、現在のベストプラクティスと規制上の期待を反映し、フィルターサプライヤーとエンドユーザーの役割を明確にするために実施されました。より詳細な情報や裏付けとなるデータが記載されている科学出版物や国際規制文書の参考文献も提供されています。

メンブレンフィルターが商業規模で普及した当初、0.45 μm のメンブレンが「ろ過滅菌グレード」フィルターとみなされ、注射剤のろ過滅菌に効果的に使用されました。これらのフィルターは、水質試験用メンブレンの適格性確認のための標準細菌として *Serratia marcescens* を用いて適格性が確認されました。しかし、1960 年に発表された論文の中で、米国食品医薬品局 (FDA) のフランシス・ボウマン博士は、0.45 μm の「ろ過滅菌済み」培養液が、 $10^4 \sim 10^6$ コロニー形成単位 (CFU)/cm を超えるチャレンジレベルで、少数ではあるが 0.45 μm のメンブレンを繰り返し通過する微生物に汚染されていることを発見しました (5)。この発見がきっかけとなり、ろ過滅菌グレードのメンブレンフィルターを評価するための標準試験方法である米国材料試験協会 (ASTM) F838 が開発されました (6)。チャレンジ微生物については、6.0 でさらに詳しく説明します。

※注意：ろ過滅菌はウイルス除去を目的としたものではありません。

1.1 目的と適用範囲

TR 26 改訂チームの主目的は、ろ過滅菌に関する最新の科学的な技術報告書 (テクニカルレポート) を作成することでした。本報告書は、必ずしも地域固有の規制要件に対応しているわけではありませんが、業界および規制当局がろ過滅菌ポリシーを策定する際に活用できる最新の科学的推奨事項を提供しています。本報告書はガイドとして捉えるべきであり、ろ過滅菌に関する強制的な基準を確立することを意図したものではありません。TR 26 で提示されている概念は、ろ過を用いて液体を滅菌するプロセス、およびそれに付随するすべての手順に関するものであり、上流のバイオバーデン低減ステップなど、すべてのろ過プロセスに普遍的に適用できるとは限りません。

改訂チームは、多様な視点を提供するために、欧州および北米の業界専門家で構成され

ており、提示されているろ過滅菌の方法、用語、および実践が健全な科学を反映し、世界中で使用できることを確認しています。本報告書は、南北アメリカ、アジア太平洋地域、および欧州の専門家からのフィードバックを含む、世界中の技術者によるレビューを受けたものとなります。

2.0 用語集

本文書で解説されている概念を明確にするために、定義が提供されています。一部の定義は、例えば企業や地域によって異なる場合がありますが、本テクニカルレポートでは、以下に示す定義を一貫して使用しています。定義が他の出版物に基づいている場合は、出典が明記されています。

Adsorption : 吸着

溶質、懸濁コロイド粒子、または微生物を、ろ過膜の細孔表面など、流体接触面に保持すること。

Aseptic : 無菌

生存している微生物を最小限にする条件。

Assay : 分析

混合物中の特定物質の純度または濃度を測定するために用いられる分析方法。

Bacterial Retention Study : 細菌捕捉試験

フィルターが特定の条件下で、規定レベルの微生物を効果的に捕捉できることを実証するために用いられる試験。

注：これは「バクテリアチャレンジ試験」とも呼ばれる

Bioburden : バイオバーデン

物質単位あたりの微生物の種類と数 (7)。

Bracketing Approach : ブラケットティングアプローチ

プロセスまたは製品の仕様の両極端を試験するバリデーション手法。この手法では、両極端の条件がその間にあるすべてのサンプルを代表するものと仮定する。

Bubble Point : バブルポイント

湿潤した多孔質メンブレンの最大の細孔から湿潤液（水、アルコール、製品など）が押し出され、安定した連続的な気泡の流れがまたは多量の気体流量（バルクフロー）が検出さ

れたときの気体の差圧の測定値。

注：これは「遷移点」とも呼ばれる。

Bubble Point Test：バブルポイント試験

フィルターの最大孔径を示す試験。特定の試験条件下で、予め湿潤させたフィルターから液体（通常は水）が最大の細孔から押し出され、一定の気泡流が検出されたときの気体の差圧。特定の孔径（および種類）のフィルターについて、検証済みの圧力値、湿潤液、温度を用いてフィルターの完全性を試験するために用いられる。

Capsule Filter：カプセルフィルター

自己完結型のフィルターデバイスまたはアセンブリ。

Cartridge Filter：カートリッジフィルター

使用にハウジングを必要とするフィルターデバイス。

Compatibility：適合性

フィルター、プロセス流体、およびろ過条件の間に望ましくない相互作用が生じていないことの証明。

Critical Process Parameter：重要プロセスパラメータ（CPP）

変動が重要な品質特性に影響を及ぼすプロセスパラメータであり、したがって、プロセスが要求される品質を確実にするために監視または管理する必要がある（8）。

Diffusive Flow：拡散流、拡散流量

濃度差（例えば、気体の圧力の差）に基づいて、液体で湿潤したメンブレンを通過する溶存ガスの移動。

Diffusive Flow Test：ディフュージョン／フォワードフロー試験

設定された圧力値において、湿潤したフィルターメンブレンを通過する気体の拡散流速を測定することにより、フィルターの完全性を判定する試験。

注：「拡散流量」と「フォワードフロー」は一般的に同義語であるが、この文書では「拡散流量」を使用する。

Double Filtration：二重ろ過、ダブルフィルトレーション

直列に配置された2つのフィルターを通すろ過。製品およびプロセス固有の細菌捕捉バリデーション試験で定められた無菌のろ液を得るために、両フィルターが必要となる（つま

り、両方のフィルターが使用後完全性試験の規格を満たす必要がある)。

注：これは「追加ろ過」とも呼ばれる。

Downstream Side (of a Filter)：下流側（フィルターの）

ろ液またはフィルターの出口側。

Effective Filtration Area：有効ろ過面積（EFA）

プロセス流体が利用できるフィルターの総表面積。

Effluent：排出液

プロセスステップから流出する流体。

Endotoxin：エンドトキシン

グラム陰性細菌の外メンブレンの主成分で、lipid A、コア多糖体、および O 抗原多糖体から構成される。エンドトキシンはリポ多糖（LPS）としても知られる。

Extractable：抽出物

人為的または過剰な力（例：溶媒、温度、時間）を加えることで物質から除去される化学成分。

Filter (noun)：フィルター（名詞）

多孔質メディアと支持構造からなる、流体プロセスストリームから粒子を除去するために使用されるデバイス。

液体または気体を通過させることで、微生物および非微生物の粒子を除去する多孔質材料 (6)。

Filter (verb)：ろ過する（動詞）

流体を多孔質メディアに通過させることで、流体から微生物および非微生物の粒子を除去すること。

Filterability Test：ろ過特性試験

特定の流体に対するフィルターの適合性とサイズを決定する試験。通常、特定のフィルターを通過する液体のろ過速度と、フィルターが目詰まり／ファウリングを起こす前の最大ろ過容量を測定する。

Filter Efficiency：ろ過効率

フィルターがどれだけ効果的に粒子を捕捉するかを示す測定値。通常、特定のサイズの粒子をフィルターが捕捉する割合（パーセンテージ）または比率で表す。

Filter Element : フィルターエレメント

カートリッジまたはカプセルを組み立てるための基本フィルターユニット。

Filtrate : ろ液

フィルターを通過した流体。

Filtration : ろ過

多孔質材料に流体を通すことで、流体から粒子を除去するプロセス。

Flow Rate : 流量

溶液の流動速度。時間あたりの体積で示される（例：L/分、ガロン/日）。

Flux : 透過流束

ろ液の流量をメンブレン面積で割った値。

Forward Flow Test : フォワードフロー試験

「ディフュージョン／フォワードフロー試験」を参照。

Fouling : ファウリング

溶質がメンブレンの細孔を塞いだり（ブラインディング）、閉塞を起こしたりすることで生じる現象。透過流束の減少（一定圧力下）またはろ過差圧の上昇（一定透過流束下）として観察される。

Gamma Irradiation : ガンマ線照射

放射性原子核の崩壊によって発生する電離放射線。材料の滅菌に利用できる。

Gauge Pressure ゲージ圧

ゲージ圧とは、ある流体の圧力と大気圧の圧力の差である。

Hydrophilic : 親水性

文字通り「水を好む」フィルターで、水溶液で濡れて低圧力差でも通水する。

Hydrophobic : 疎水性

文字通り「水を嫌う」フィルターで、水溶液やその他の表面張力の高い液体をはじくため、高い圧力差をかけない限り濡れない。アルコールなどの表面張力の低い流体で事前に湿潤させると、メンブレンは低い圧力差で通水する。