

# 点眼剤のろ過滅菌に関する技術解説書

2024年3月

公益社団法人 東京医薬品工業協会 点眼剤研究会

## 目次

1. はじめに.....	2
2. 滅菌とろ過滅菌.....	3
3. フィルターの基礎情報.....	5
3.1. ろ過対象物とろ過の種類.....	5
3.2. フィルターの構造.....	6
3.3. フィルターの形状.....	6
3.4. フィルターの材質.....	9
4. ろ過滅菌フィルターの選定.....	10
4.1. フィルターの選定方法.....	10
4.2. フィルターの材質選定.....	10
4.3. フィルターのサイズ（膜面積）設定.....	10
4.3.1. Vmax 試験の実施例.....	11
5. ろ過滅菌フィルターのバリデーション.....	13
5.1. 化学的適合性試験.....	13
5.2. 微生物捕捉性能試験（バクテリアチャレンジ試験）.....	14
5.3. 抽出物／溶出物試験.....	16
6. 液体ろ過滅菌フィルターの日常管理.....	17
6.1. フィルターの完全性試験.....	18
6.1.1. 微生物捕捉性能との相関性.....	19
6.1.2. 完全性試験の規定値の決定.....	20
6.1.3. 完全性試験の方法.....	20
6.1.4. 湿潤液.....	24
6.1.5. 完全性試験時のポイント.....	24
6.1.6. 完全性試験の実施のタイミング.....	24
6.2. バイオバーデン.....	25
6.2.1. 試験方法.....	26
6.2.2. バイオバーデンの管理基準.....	26
7. その他.....	27
7.1. フィルター選定検討時における主なトラブル事例.....	27
7.1.1. フィルターへの成分吸着.....	27
7.1.2. フィルターサイズの増大.....	27
7.1.3. フィルターからの異物及び溶出物の混入.....	28
7.1.4. バクテリアチャレンジ試験における試験不合格.....	28
7.2. ろ過滅菌工程における主なトラブル事例.....	29
7.2.1. 完全性試験における試験不合格.....	29
7.2.2. ろ過工程における目詰まり.....	31

## 1. はじめに

点眼剤は日本薬局方で無菌製剤と定義されており，その無菌製剤の製造には滅菌が必要となります．滅菌法を適用する場合には，包装を含む被滅菌物の適合性に応じて，適切な滅菌法を選択する必要があります．点眼剤の場合，多くはプラスチック製容器であり，熱に弱いことから，主な滅菌法として最終滅菌法ではなくろ過法（ろ過滅菌）が用いられています．このような観点から東京医薬品工業協会 点眼剤研究会では，点眼剤の開発，製造，承認申請及び品質管理等を経験してきた会員が中心となり，点眼剤のろ過滅菌について調査してまいりました．ろ過滅菌について，工程の設計から管理まで全体を通した解説書がないことから，この度，点眼剤のろ過滅菌について，全体を通した解説書をまとめました．

本解説書を点眼剤の開発，製造に係る方や，関連する業界の方々にご活用いただけますと幸いです．

## 2. 滅菌とろ過滅菌

点眼剤は日本薬局方では、「無菌試験法」，「点眼剤の不溶性微粒子試験法」，「点眼剤の不溶性異物検査法」が規定されており，厳しい管理が求められている．特に無菌については，点眼剤の多くは耐熱性に劣るプラスチック製容器に充填されていることから，主な滅菌方法として最終滅菌法ではなく，ろ過法が用いられている．

[日本薬局方 参考情報 G4.微生物関連 滅菌法及び滅菌指標体〈G4-10-162〉](#)では，滅菌及びろ過法について以下のように記載されている．

「日本薬局方 参考情報 G4.微生物関連 滅菌法及び滅菌指標体〈G4-10-162〉」より抜粋

滅菌とは，物質中の全ての微生物を殺滅又は除去することをいう．本参考情報は，無菌製品の製造のほか滅菌が必要な場合に適用する．滅菌法を適用する場合には，各滅菌法の長所・短所を十分理解した上で，包装を含む被滅菌物（製品又は滅菌が必要な設備，器具，材料など）の適合性に応じて，適切な滅菌法を選択する．

滅菌においては，滅菌装置据付け（滅菌工程の設計・開発を含む）後，その工程が科学的根拠や妥当性をもって設計どおりに正しく稼動していることを評価する適格性評価に基づき設備の保守点検プログラムを設定すること．また，無菌医薬品の製造所では，製造全般に関わる品質システムを確立すること．例えば，滅菌後の無菌性を含め品質に影響を及ぼし得る全ての作業を明確にし，製品の微生物汚染を回避するために必要な手順書等を設定し，適切に運用すること．

滅菌条件を設定し，滅菌後の無菌性を保証するためには，被滅菌物の滅菌前のバイオバーデンを定期的又は一定滅菌単位ごとに測定すること．

また，滅菌方法の種類として，熱によって微生物を殺滅する加熱法として湿熱滅菌法，乾熱滅菌法，高周波滅菌法，滅菌ガスによって微生物を殺滅するガス法として，酸化エチレン（EO）ガス滅菌法，過酸化水素滅菌法， $\gamma$ 線によって微生物を殺滅する放射線法，滅菌用フィルターによって微生物を物理的に除去するろ過法についての説明が記載されている．

「日本薬局方 参考情報 G4.微生物関連 滅菌法及び滅菌指標体〈G4-10-162〉」より抜粋

### 2.4. ろ過法

ろ過法は，滅菌用フィルターによって液体又は気体中の微生物を物理的に除去する方法である．したがって，熱，放射線に対して不安定な被滅菌物にも適用できる．なお，ここに記載したろ過による被滅菌物は，0.2  $\mu\text{m}$  メンブランフィルターで除去できる微生物であり，細菌の中でもマイコプラズマやレプトスピラ，またウイルスは対象としない．ろ過法における管理項目，ユーティリティ及び制御装置を，参考として表7に示した．

液体ろ過滅菌では，ろ過時間，ろ過量，ろ過流速，ろ過差圧，温度などがフィルターの微生物除去に影響を及ぼす重要パラメーターとして挙げられる．気体ろ過滅菌では，ろ過差圧，温度などが影響を及ぼす重要パラメーターとして挙げられる．フィルターの微生物除去では，滅菌の対象が液体の場合には，ろ過を行う液体の物理化学的性質（粘度，pH，界面活性作用など）に影響される．一般に，適切な条件下で培養された指標菌 *Brevundimonas diminuta* (ATCC 19146, NBRC 14213) 又はこれより小さな適切な菌を用いて，フィルターの有効ろ過

単位 面積 (cm<sup>2</sup>) 当たり 10<sup>7</sup> CFU 以上をチャレンジし、フィルターの二次側に無菌のろ液が得られることにより、滅菌用フィルターの微生物捕捉性能は検証される。

なお、ろ過前の液体中のバイオバーデンは、ろ過滅菌性能に影響を及ぼすため、その管理について考慮する。

また、無菌医薬品の製造におけるろ過滅菌に関する規定を記載している資料として、以下に一例を示す。

- ・ [無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 \(2011年4月20日改訂版\)](#)
- ・ [PIC/S GMP Annex1 \(2023年8月25日改訂版\)](#)

### 3. フィルターの基礎情報

#### 3.1. ろ過対象物とろ過の種類

フィルターには様々な種類があり、用途や対象物によって使い分けられる。以下にろ過の種類とろ過対象物の大きさを示す。

(1) 一般ろ過（粗ろ過）

数  $\mu\text{m}$  以上の粒子（砂、花粉、毛髪、カビなど）を対象物として捕捉することを目的とする。通常、金属メッシュ、不織布積層、繊維質の糸巻きなどのフィルターが用いられる。

(2) 精密ろ過（MF）

0.02  $\mu\text{m}$ ～数  $\mu\text{m}$  の微粒子及び微生物を対象物として捕捉することを目的とする。通常、メンブレンフィルターが用いられる。ろ過滅菌は、この精密ろ過に該当する。

(3) 限外ろ過（UF）

精密ろ過よりさらに小さなサイズの対象物で、数千～数 100 万の分子量の溶質、あるいは数  $\text{nm}$ ～0.05  $\mu\text{m}$  程度の微粒子を捕捉することを目的とする。通常、この用途に用いられるフィルターは UF フィルターと呼ばれる。

(4) 逆浸透（RO）

分子量 200 以上の対象物を捕捉することを目的とする。通常、RO フィルターと呼ばれ、精製水の製造装置に用いられる。

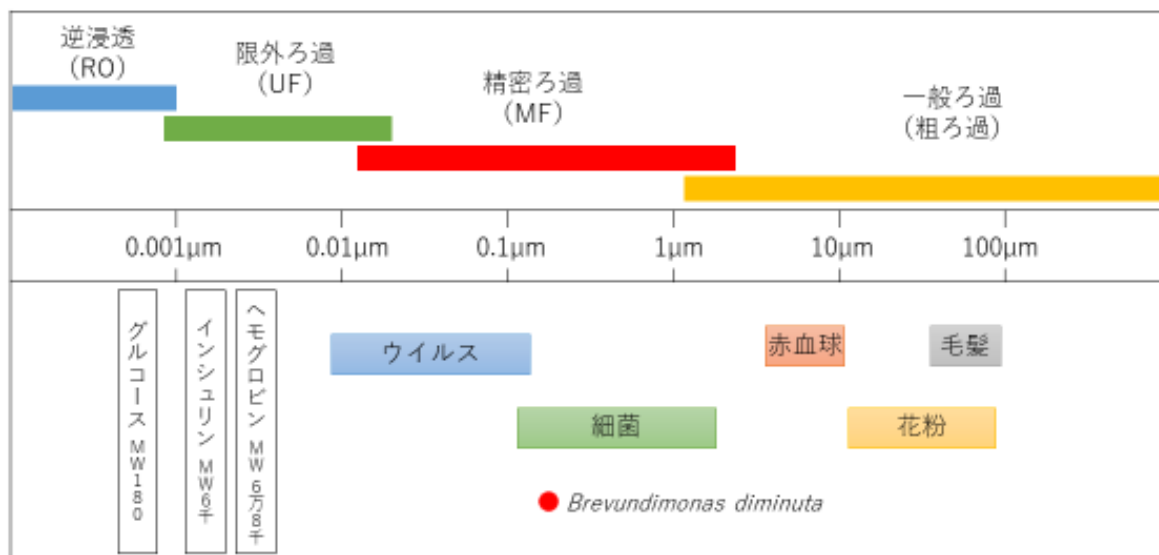


図 3-1 ろ過の種類とろ過対象物

また、ろ過対象物には液体と気体（ガス）があり、一般的に、ろ過対象物が、液体の場合は親水性のフィルターの材質、気体の場合は疎水性の材質が使用される。

### 3.2. フィルターの構造

点眼剤の製造工程では、主に、ろ過滅菌前に粗大粒子などを除去するための除塵を目的とする粗ろ過、及び、微生物の除去を目的とする滅菌ろ過にフィルターが用いられる。

これら粗ろ過及び滅菌ろ過に使用されるフィルターの構造は、大別するとデプスフィルター、サーフェスフィルター及びメンブレンフィルターの3種類に分けられる。

デプスフィルターは、繊維製で孔径が均一でなく、層が厚いフィルターで、フィルター表面だけでなく内部でも固体粒子を捕捉する構造を持つ。

サーフェスフィルターは、繊維を熱で固定又は繊維を樹脂で固めたもので、孔径は比較的均一で、薄いフィルターであり、流体中の粒子状物質をフィルター内部でなく、フィルターの一次側の面で捕捉し、ろ過条件により捕捉性能が変化しにくい。

メンブレンフィルターは非常に頑丈な構造で、孔径が極めて均一で、高い空隙率で厚みが薄い。滅菌グレードフィルターは除菌性能を持ち、0.02～数 $\mu\text{m}$ の微粒子及び微生物をろ過により分離するために用いる。

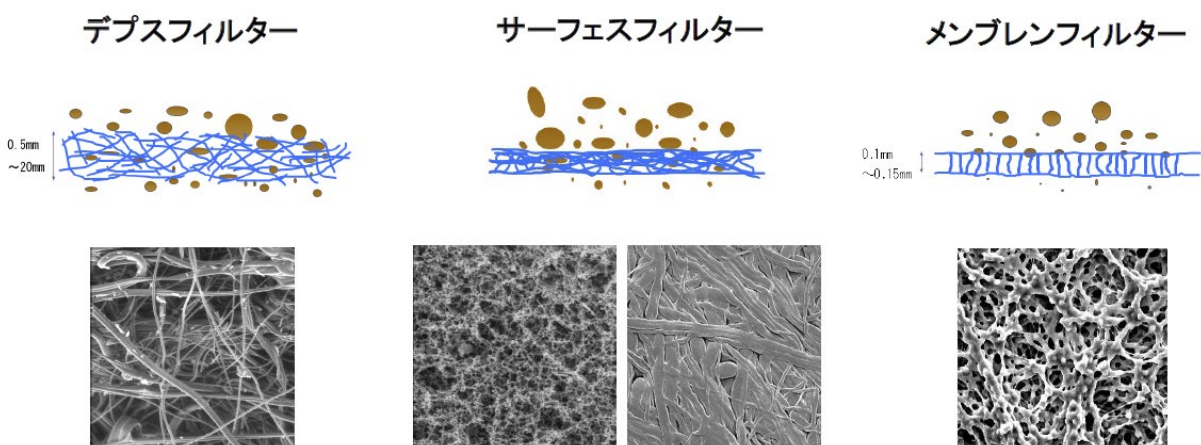


図 3-2 フィルターの種類と構造  
(資料提供：メルク株式会社)

### 3.3. フィルターの形状

フィルターの形状は、フィルターの材質、構造及びサイズなどによって異なる。

フィルターサイズが小さいもので平膜のディスクフィルターがあり、サイズが大きくなるとカートリッジタイプのフィルターになる。カートリッジタイプにはデプスタイプとプリーツタイプの2種類がある。デプスタイプは不織布をロール状に巻きつけた構造の不織布積層したタイプと樹脂や金属製の芯材に糸（ヤーン）を巻きつけた構造の糸巻きしたタイプをカートリッジ形に成形したものであり、プリーツタイプは不織布フィルターや平膜あるいは金網をひだ折加工して、カートリッジ形に成形したものである。

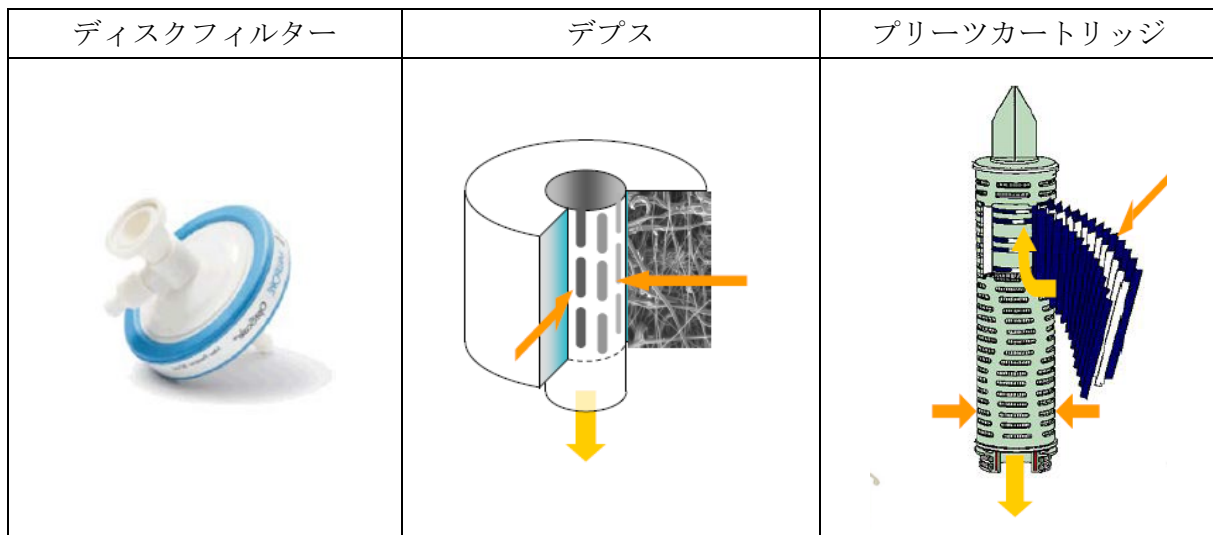


図 3-3 フィルターの形状  
( 資料提供：メルク株式会社 )

なお、メンブレンフィルターはその構造上、膜の厚みが薄いことから、カートリッジタイプではプリーツ状に収納できるためデプスフィルターと比較し同じサイズでもろ過面積を広くすることができる。

さらに、メンブレンのカートリッジフィルターは、近年、プリーツ状態を改良することにより更なるろ過面積の拡張が行われている。

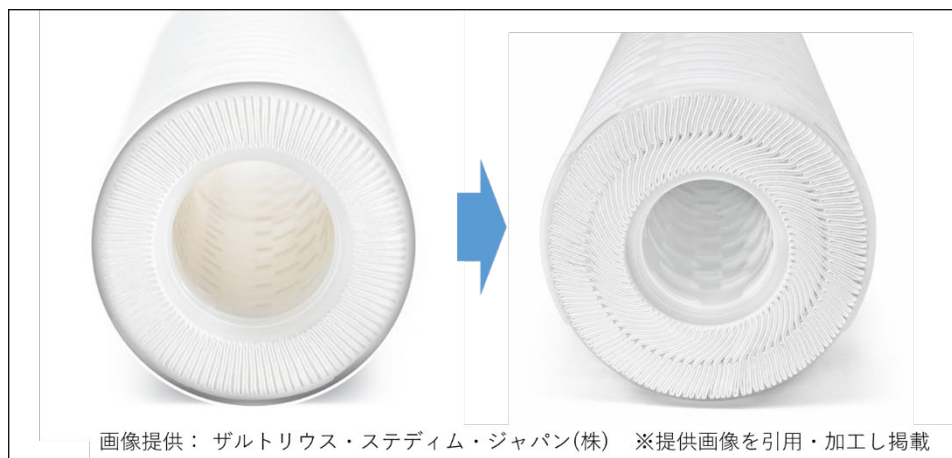


図 3-4 カートリッジフィルターのろ過面積の拡張 ( 例 )

また、カートリッジフィルターやディスパーザブルフィルターの場合、メディアフィルター以外にサポート材やハウジングなどで様々な部材が必要となり、それらに使用される材料 ( 材質 ) も数多くある。

サポート材、コア、エンドキャップ等としてはポリプロピレン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン ( PTFE ) ，ステンレスが用いられ、O-リングはシリコン、フッ素ゴム、エチレンプロピレンゴム ( EPR ) ，ハウジングはステンレス、ポリプロピレン、ポリエステル、PTFE、ポリエーテルイミドなどが使用されている。



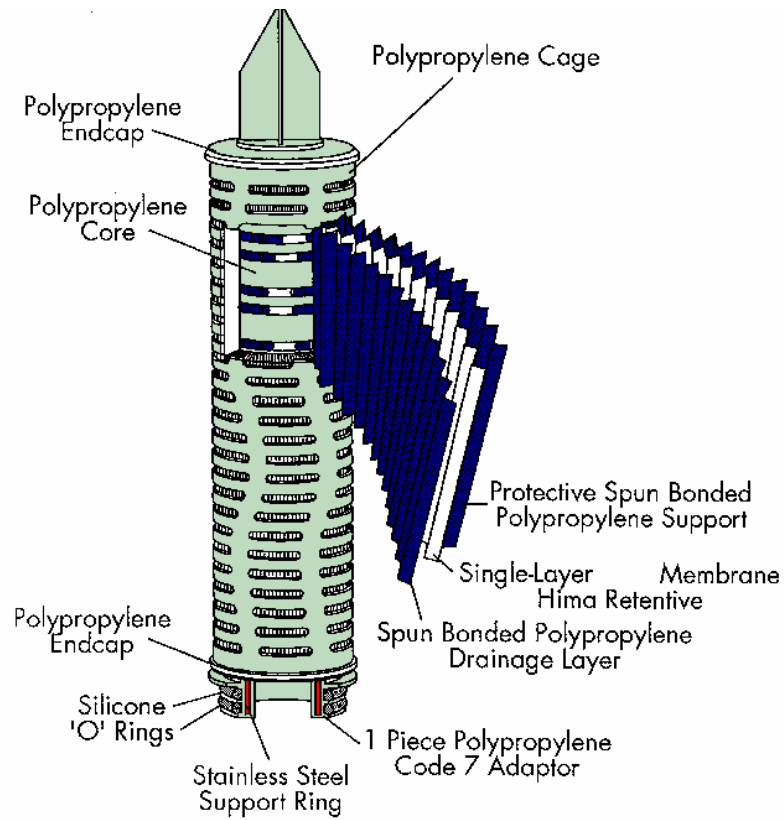


図 3-6 カートリッジフィルターの構造及び部材  
 ( 資料提供 : メルク株式会社 )

### 3.4. フィルターの材質

点眼剤のろ過に使用される主なフィルターの材質を以下に示す。

#### 液体ろ過

##### ナイロンやポリアミド

濡れ性が非常に良い  
溶出物、吸着特性でPES, PVDFに劣る  
低pHに適合性が低い

##### 親水性ポリフッ化ビニリデン (親水性PVDF)

###### 膜構造：対称膜

濡れ性が良い  
溶出物が少ない  
吸着が少ない  
高pHに適合性が低い

##### 親水性ポリエーテルスルホン (親水性PES)

###### 膜構造：非対称膜

pH適合範囲が広い  
溶出物が少ない  
吸着が少ない  
流量特性が高い  
SIP前にフラッシングが必要

##### ポリスルホン (PS)

幅広く対応できるスタンダードタイプ

##### ポロプロピレン (PP)

幅広く対応できるスタンダードタイプ

##### セルロースアセテート

タンパク質の吸着性が非常に低い  
繰り返し滅菌耐性

##### ニトロセルロース

121°Cまでの熱安定性がある  
タンパク質の吸着性が高い

#### 気体ろ過

##### ポリテトラフルオロエチレン (PTFE)

耐熱性・耐薬品性に非常に優れる  
ガンマ線滅菌できない

##### ポリフッ化ビニリデン (PVDF)

ガンマ線滅菌が可能

他、

ステンレス：高温・低温流体、高粘性流体

ポリプロピレン：各種プレフィルター

## 4. ろ過滅菌フィルターの選定

### 4.1. フィルターの選定方法

点眼液のろ過滅菌用を使用するフィルターは、「3.フィルターの基礎情報」の記述のとおり様々な材質、形状、サイズがあるため、実生産で使用する無菌ろ過工程において最適なフィルターを選定する必要がある。ろ過滅菌用フィルターの選定では、各フィルターでの化学的特性、物理的特性、生物学的安全性、微生物捕捉性能及びフィルターからの溶出物に係るデータ等を考慮し、対象となる薬液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、確認し選定する。

#### (1) 化学的特性

耐薬品性：酸，アルカリ耐性 ⇒ 薬液接触後のフィルターの目視確認，バブルポイントの確認

薬液の有効成分，保存剤等の吸着 ⇒ 薬液ろ過後のろ液中の成分の含量確認

#### (2) 物理的特性

耐熱性，耐圧力，耐放射線

⇒フィルター滅菌時の滅菌方法（SIP，オートクレーブ，放射線滅菌）の適合（温度，圧力及び放射線照射条件）の確認

#### (3) 生物学的安全性

フィルター供給者（フィルターメーカー）からフィルター構成部材の生物学的安全性評価のデータ等入手，確認してリスクを評価

#### (4) 微生物捕捉性能

バクテリアチャレンジ試験において，無菌の薬液が得られることの確認

#### (5) フィルターからの溶出物

ろ過後の薬液中に溶出される化合物

⇒フィルター供給者から溶出特性のデータ等入手，確認して薬液でのリスクを評価

### 4.2. フィルターの材質選定

ろ過滅菌用フィルターについて，一般的に使用されているフィルターの材質を「3.4. フィルターの材質」に示している。フィルター材質の違いにより，熱及び物理的特性，流量特性及びろ過特性，薬液との化学的特性（耐性）に影響を及ぼす可能性もあることから，各フィルターの特徴（膜構造，熱，薬品耐性）を十分に理解し，必要に応じて薬液との適合性を評価して材質を選定する必要がある。また，同じフィルター材質でもフィルターメーカーによって，膜の表面処理方法の違いによりフィルター特性（成分吸着など）が異なることも想定されることから，フィルター材質が同じ場合においても選定の際には注意が必要である。

### 4.3. フィルターのサイズ（膜面積）設定

ろ過滅菌用フィルターのサイズ（膜面積）設定のための試験として，Vmax試験がある。

Vmax 試験はディスクフィルターもしくは小型のカートリッジフィルターを用いた小スケールでのろ過実験を行う手法であり、Vmax 試験を実施することで薬液の最大処理量やろ過時間などの予測が可能であり、短い試験時間及び少量の薬液でフィルターのサイズ（膜面積）設定を行うことができる。

他手法としてフローディケイ試験があるが、実生産ラインに近いろ過工程条件でろ過実験を行う手法であるため、フィルターが完全に目詰まりするか、又は想定しているろ過工程時間のろ過を行わないと処理量やろ過流量を求めることはできない。そのため、フローディケイ試験では実生産時のろ過工程に近い情報を得られるメリットはあるが、膨大な試験時間、薬液量が必要になるというデメリットがある。

次項では Vmax 試験の実例を詳述する。

#### 4.3.1. Vmax 試験の実施例

試験装置、操作手順の一例及び Vmax の計算を以下に示す。

##### (1) 試験装置

試験装置は候補フィルターをディスクホルダーに装着して一定圧力下で薬液のろ過を行い、一定時間毎にろ過されたろ液の処理量（V）を測定する。ここで一定圧力とは想定される最大ろ過圧力以下が望ましく、一定時間は複数ポイントの処理量が測定可能な時間（例：30 秒，1 分など）が望ましい（図 4 参照）。

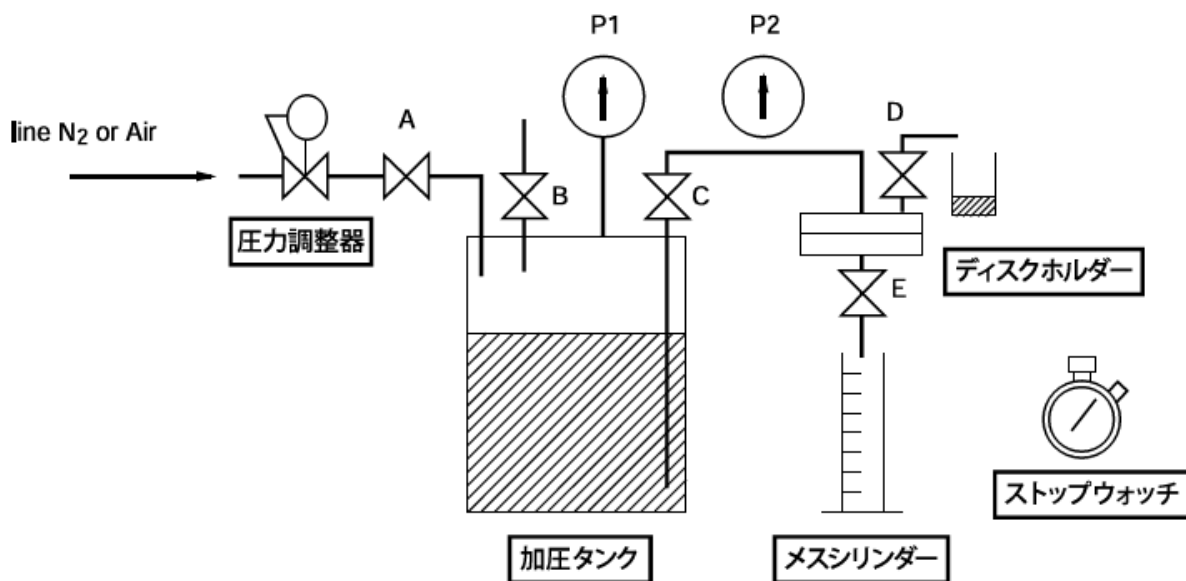


図 4.Vmax 試験の試験装置例

（資料提供：メルク株式会社）

##### (2) 操作手順

- ① 加圧タンクに薬液を投入する。
- ② 候補フィルターを図 4 のディスクホルダーに装着する。
- ③ バルブ B, C, D 及び E を閉じ、A を開けて圧力調整器を開け、タンク圧（P1）を任意の圧力にする。

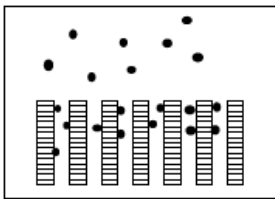
- ④ バルブ C を開け，バルブ D をゆっくり開けてエアイベントから十分にエアが出たところでバルブ D を閉じる．
- ⑤ バルブ E を全開にし，メスシリンダーにろ液が出たところからストップウォッチで時間を測り始める．この時の P2 が任意の圧力になるように圧力調整器にて調整する．
- ⑥ 一定時間毎の処理量 (V) を記録する．
- ⑦ 任意の時間が経過もしくはろ過が終了したらバルブ E を閉じ，測定を終了する．
- ⑧ 測定終了後，圧力調整器を閉じ，バルブ B を開けて圧力を開放する．

### (3) Vmax の計算

Vmax は目詰まりのメカニズム (標準閉塞<sup>\*</sup>) から導き出された式でデータ処理を行う．ろ過実験において得られた結果を用いて，横軸に時間 (t) を，縦軸に時間 (t) / 処理量 (V) をグラフにプロットすると，標準閉塞の場合にはそのグラフは直線となり (式 1) が成り立つようになる．

$$t/V = at + b \quad (\text{式 1})$$

#### ※標準閉塞



ろ材を直径と長さが一様な平行毛細管の集合と見なし，粒子が毛細管の中に入ってその内壁に捕捉され，その結果，ろ過の進行とともに毛細管の半径が減少すると仮定した目詰まりモデル．

標準閉塞の目詰まりメカニズムであることがろ過実験により確認できれば，(式 1) における傾き (a) 及び切片 (b) を求めることで Vmax を含め，以下のろ過に関する情報を得ることができる．なお，小スケールでのろ過実験において得られた情報は，実生産ラインで想定されるフィルターのろ過面積に換算することで実生産ラインでのろ過に関する情報を計算で予測することが可能である．

任意の時間での処理量：

$$V = \frac{t}{at + b}$$

任意のバッチ処理に必要な時間：

$$t = \frac{b}{1/V - a}$$

最大限得られる処理量 (Vmax)：

$$V_{\max} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{t}{at + b} = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{a + b/t} = \frac{1}{a}$$

無限時間後のろ過量となるため (式 1) の傾き a の逆数が Vmax となる．

## 5. ろ過滅菌フィルターのバリデーショ

バリデーショとは製造所の構造設備並びに手順や工程等が期待される結果を与えることを検証し、文書化することによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることが目的であり、ろ過滅菌工程におけるフィルターのバリデーショにおいて期待される結果として、以下が挙げられる。

- (1) フィルターが薬液の影響でその機能を損なわないこと
- (2) フィルターのろ液が無菌であること
- (3) フィルターのろ液に含まれる溶出物が製品品質に影響を及ぼさないこと

また、バリデーショは以下の事項を考慮に入れ、実生産において想定される Worst Case の条件下にて実施する。

- (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

「PDA Technical Report No.26 :2008」ではフィルター使用者（製薬会社等）が実施、検討するバリデーショの推奨項目として、化学的適合性、薬液中の微生物捕捉、抽出物／溶出物及び完全性試験の記載がある。各項目で実施、検証する試験については次項に概要を記述する。なお、完全性試験については「6.1. フィルターの完全性試験」に記述する。

### 5.1. 化学的適合性試験

薬液とフィルターの化学的相互作用（反応性、吸着性など）によるフィルター、デバイスに与える影響（ダメージ、変性など）を確認、評価する試験である。



図 5-1 フィルター、デバイスへのダメージ、変性  
（資料提供：メルク株式会社）

化学的適合性試験の実施例としては、実際の薬液を用いて使用するフィルターもしくは同等のフィルターデバイス等に通液させて、実生産における温度及び接触時間をシミュレートして試験を行う方法がある。



図 5-2 化学的適合性試験の装置例  
( 資料提供：メルク株式会社 )

試験の判定基準としては外観検査、フィルターの完全性、質量等が挙げられ、接液前後でのフィルター及びデバイス両方について比較する。

化学的適合性の評価はフィルター供給者（フィルターメーカー）から入手できるフィルターの構成部材の適合性データ等の入手・確認、ラボスケールでの試験の実施・評価など調査結果を文書化することが望ましい。

## 5.2. 微生物捕捉性能試験（バクテリアチャレンジ試験）

薬液の物理化学的特性（粘度、pH、界面活性作用など）が微生物に与える影響を考慮して、実生産で使用するフィルターと同等のフィルターデバイス等を用いて、実生産で想定されるワーストケースの条件下（最大ろ過量、差圧等）でろ過を行い、微生物の捕捉性能を評価することで無菌のろ液が得られることを検証する試験である。

通常、バクテリアチャレンジ試験は本試験の前に予備試験（抗菌性試験）を行い、本試験で使用する操作条件（薬液組成及び試験手法）を決定する。抗菌性試験では使用する微生物が試験で使用する薬液内で生存可能な最大時間を事前に確認・決定するための試験である。なお、バクテリアチャレンジ試験で使用する微生物は通常、*Brevundimonas diminuta*（フィルター孔径 0.45  $\mu\text{m}$  を通過し、0.2  $\mu\text{m}$  は通過しない微生物）が選択される。抗菌性試験の結果からバクテリアチャレンジ試験で使用する薬液（抗菌性無：実際の薬液、抗菌性有：模擬液 or 食塩水）を決定する。また、試験手法については、薬液に抗菌性が無いもしくは一定時間であれば抗菌性が無い場合では薬液に微生物を懸濁して試験を行う直接懸濁法もしくは微生物の生存可能な時間のみ微生物を懸濁した薬液を用いて行う接触時間減少法が選択され、抗菌性が有る場合には抗菌成分を抜いた模擬液もしくは食塩水に微生物を懸濁して行う置換法が選択される。

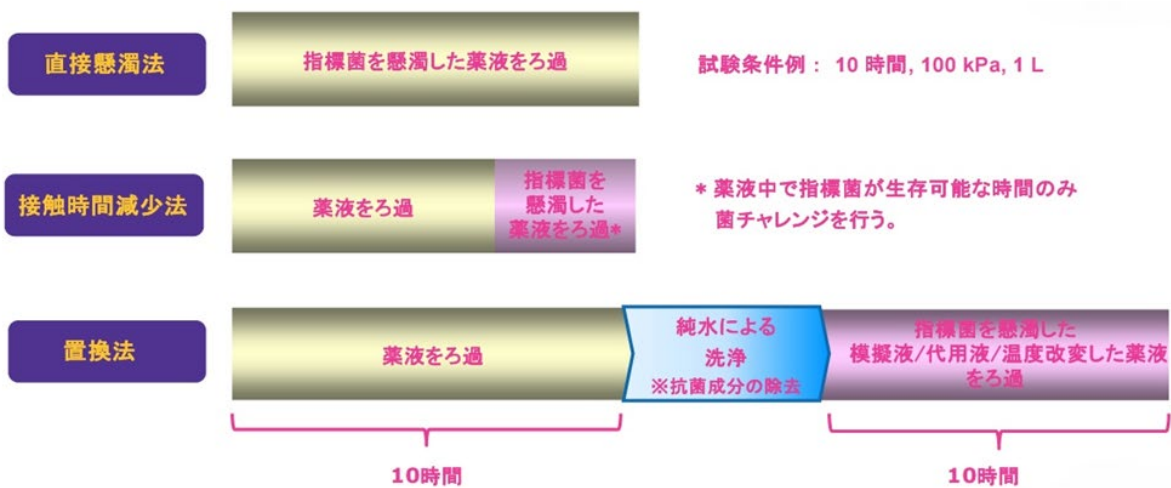


図 5-3 バクテリアチャレンジ試験の試験手法例  
(資料提供：メルク株式会社)

バクテリアチャレンジ試験は実生産のろ過工程（薬液とフィルターの接液時間，温度，ろ過圧，ろ過流量）をラボスケールでシミュレートする試験法である。ろ過工程のワーストケース条件の参考となるリスクを表 5-1 に示す。

表 5-1 ろ過工程の各ファクターのリスク

高リスク	ファクター	低リスク
より長い	時間	より短い
より高い，室温	温度	冷蔵
より高い	差圧	より低い
より高い	流量	より低い

バクテリアチャレンジ試験に使用するフィルターは低バブルポイントのフィルター1枚以上を含む，異なる3ロットのフィルターで実施し，インラインで微生物のサイズコントロール用フィルターの試験を同時に行い，試験に使用する微生物の妥当性も確認する。



図 5-4 バクテリアチャレンジ試験の装置例  
(資料提供：メルク株式会社)



バクテリアチャレンジ試験の評価は、使用するフィルターの通液後に設置した微生物を回収する分析用フィルターを試験終了後に回収し、培地上にのせて培養し微生物の有無を確認する。判定基準は使用する試験フィルターが微生物を捕捉すること（つまり、分析用フィルターに微生物が認められないこと）及び微生物がサイズコントロール用フィルター（孔径 0.45 μm）を通過することを確認することで試験適合の判定となる。

### 5.3. 抽出物／溶出物試験

抽出物試験は実生産ラインにおけるろ過工程でのワーストケースを超える適切に過剰な条件で薬液中に抽出される化合物を評価する試験である。抽出物試験の実施例としては、使用する薬液の物性に近いモデル溶剤を用いて使用するフィルターもしくは同等のフィルターデバイス等に実生産のワーストケース条件における温度及び時間を接触（浸漬、循環等）させて、抽出操作を行い薬液中の化合物を評価する方法がある。

溶出物試験は実生産ラインにおけるろ過工程での実工程条件で薬液中に実際に抽出される化合物を評価する試験である。溶出物試験の実施例としては、使用する薬液もしくはプラセボ液を用いて使用するフィルターもしくは同等のフィルターデバイス等に実生産の条件における温度及び時間を接触（浸漬、循環等）させて、実際に抽出される薬液中の化合物を評価する方法がある。

試験の評価方法として、以下のような分析法を用いて薬液中の化合物の定量、同定を行う。

- ・有機体炭素（TOC）
- ・不揮発性残留物（NVR）
- ・フーリエ変換赤外分光法（FTIR）
- ・逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）
- ・ガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS） 等

試験についてはフィルター供給者から溶出特性のデータ等入手・薬液特性を考慮したリスク評価を行う。リスクに応じて抽出物試験を実施し、抽出物データを取得後に必要に応じて安全性評価や溶出物試験を実施することが望ましい。

## 6. 液体ろ過滅菌フィルターの日常管理

点眼剤の製造工程で使用される液体ろ過滅菌用フィルターは、適切な日常管理を行うことで、ろ過滅菌工程の保証を確実なものにすることができる。

[無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（2011年4月20日改訂版）](#)には、日常管理の手順について以下の記載がある。

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針，17. ろ過滅菌工程」より抜粋

### 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いての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

これらの手順の中でも、『フィルターの完全性試験』と『バイオバーデン管理』は，ろ過滅菌が正常に実施されているかどうかを確認する重要な手段であると考えられる．『フィルターの完全性試験』はフィルターそのものの性能，『バイオバーデン管理』はろ過滅菌される液体自体の微生物汚染を評価するもので，これらに異常がないことがろ過滅菌工程の無菌性保証の裏付けとなる．

本章では，これら2項目について解説する．

## 6.1. フィルターの完全性試験

ろ過滅菌工程で使用するフィルターが何らかの原因で破損している場合，ろ過工程で微生物を捕捉できず，ろ過後の薬液の無菌状態は達成できない．フィルターの破損を目視で検出することは非常に困難であるため，使用するフィルターが破損のない正常なフィルターであることを確認する手段として完全性試験が挙げられる．

「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針，17. ろ過滅菌工程」より抜粋

### 17.1.2 液体ろ過滅菌の実施及び滅菌工程の管理

#### 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

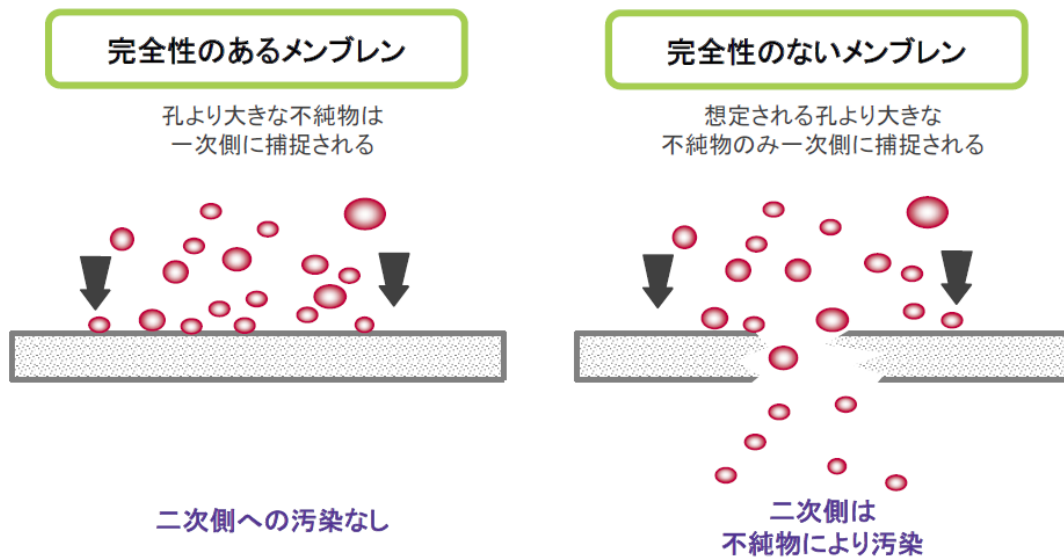


図6-1 フィルターへの捕捉イメージ  
(資料提供：メルク株式会社)

### 6.1.1. 微生物捕捉性能との相関性

完全性試験は、フィルターが物理的欠陥を持たずに、定められた捕捉性能をもつことを非破壊的な方法により確認する試験を指し、バブルポイント試験、ディフュージョン（フォワードフロー）試験、ハイドロコア（ウォーターイントルージョン）試験等の試験法により実施される。対して、微生物捕捉性能を直接的に確認する試験としてはバクテリアチャレンジ試験があり、実際に微生物を通過させ、ろ液の無菌性を確認する破壊試験である。

バクテリアチャレンジ試験で得られる微生物捕捉性能データと完全性試験データの相関性を実証することで、完全性試験の規定値を決定することができ、微生物捕捉性能を間接的に評価することが可能となる。

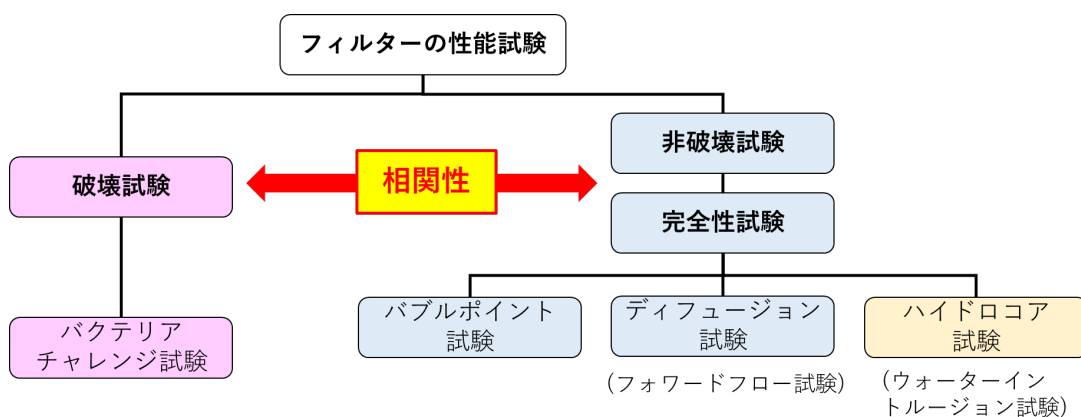


図6-2 フィルターの各種性能試験

通常は、フィルター供給者（フィルターメーカー）がバリデーションとしてバクテリアチャレンジ試験－完全性試験との相関を確認し、完全性試験の規格値を決定する（湿潤液は主に水）。フィルター使用者（製薬会社等）は、規格値に準じて完全性試験を実施する（湿潤液

は主に水)。湿潤液に実液を用いる場合は、別途フィルターメーカー等に委託して完全性試験の規定値を決定する必要がある。

### 6.1.2. 完全性試験の規定値の決定

相関性の実証として、異なる特性（バブルポイント値やディフュージョン値）のフィルターを多数用いてバクテリアチャレンジ試験を行い、どのポイント（圧力又は流量）で菌がフィルターを通過し、ろ液に混入したかを定量的に把握することが重要である。菌が初めて通過したポイントの一つ上のレベルが不適合境界となり、ここから安全率を考慮して完全性試験の規定値を決定する。

表6-1 完全性試験とバクテリアチャレンジ試験の相関性（一例）

バブルポイント値 (bar) *完全性試験のデータ	4.0	3.8	3.6	3.4	3.2	3.1	3.0
ろ過後のろ液の無菌性 *バクテリアチャレンジ試験のデータ	無菌	無菌	無菌	無菌	無菌	無菌	非無菌
					↑ 規定値	↑ 不適合境界	↑ 不適

### 6.1.3. 完全性試験の方法

完全性試験には、いくつかの方法があるが、点眼剤の場合、溶媒はほとんどが水であるため、主にディフュージョン（フォワードフロー）試験又はバブルポイント試験が選択される。これらは、フィルター膜を湿潤液で濡らし、圧力をかけたときに気体が通過する物理的特性（拡散現象）を利用した試験である。

表6-2 完全性試験の各種試験方法

試験方法	適用フィルター	
	親水性	疎水性
バブルポイント試験	○	○
ディフュージョン試験（フォワードフロー）又は拡散流量試験	○	○
プレッシャーホールド試験	○	○
ウォーターイントリュージョン（ハイドロコア）試験	—	○

#### 6.1.3.1. 拡散現象の利用

フィルターを湿潤液で湿潤させると、フィルター細孔の空隙部全体が湿潤液で満たされ、フィルターには液膜が形成される。このフィルター膜の一次側の気相に圧力を徐々にかけていくと、フィルター細孔に形成した液膜は、圧力が一定の値（バブルポイント）に達するまでは細孔に保持される。バブルポイントに達するまでは加圧された気体が湿潤液中に溶解し、その気体は液

中を拡散し、フィルター膜の二次側に拡散空気として放出される。この拡散空気の発生量は圧力の負荷量に比例して増大する（拡散流量領域）。圧力がバブルポイントに達すると、細孔に保持された液が押し出され、気相の流路が形成され、気体の流れが増大する（バルクフロー領域）。

完全性試験は、これらの拡散現象を利用して、フィルターの状態を確認することができる。

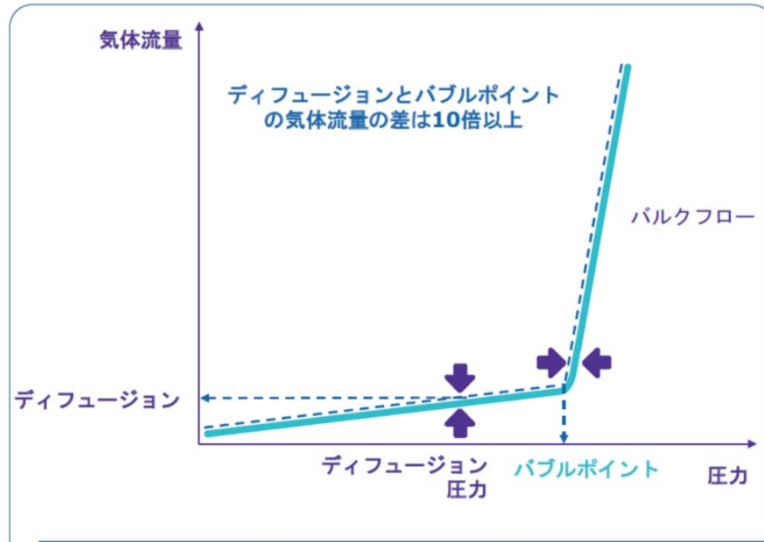


図6-3 拡散流量スペクトル  
(資料提供：メルク株式会社)

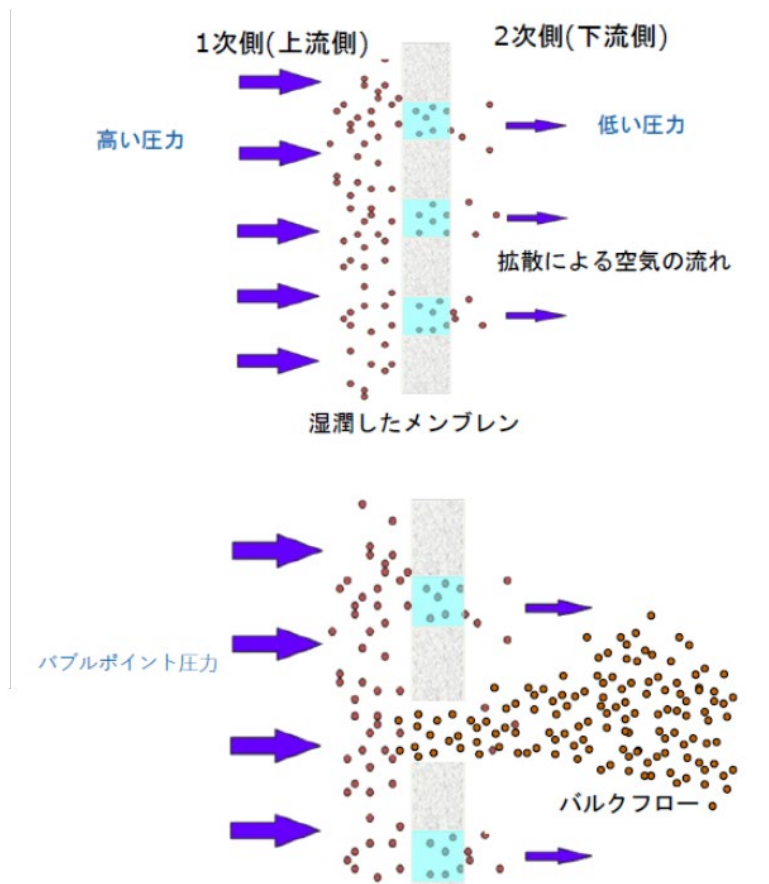


図6-4 フィルター通過時の気体の拡散イメージ  
(資料提供：メルク株式会社)

### 6.1.3.2. バブルポイント試験

適切な湿潤液でフィルターを十分に濡らし、気体の加圧によってフィルター細孔から液体が押し出された時の圧力を測定することにより、フィルターの完全性を確認する試験法である。

フィルターの孔径が小さい程、細孔内の液を保持する力が大きく、押し出す力が必要になるため、バブルポイントはフィルター孔径が小さいと高く、大きいと低くなる。即ち、フィルターにピンホール等の破損が生じている場合、バブルポイント値が低下するため、フィルターの完全性に異常が生じたことを確認できる。

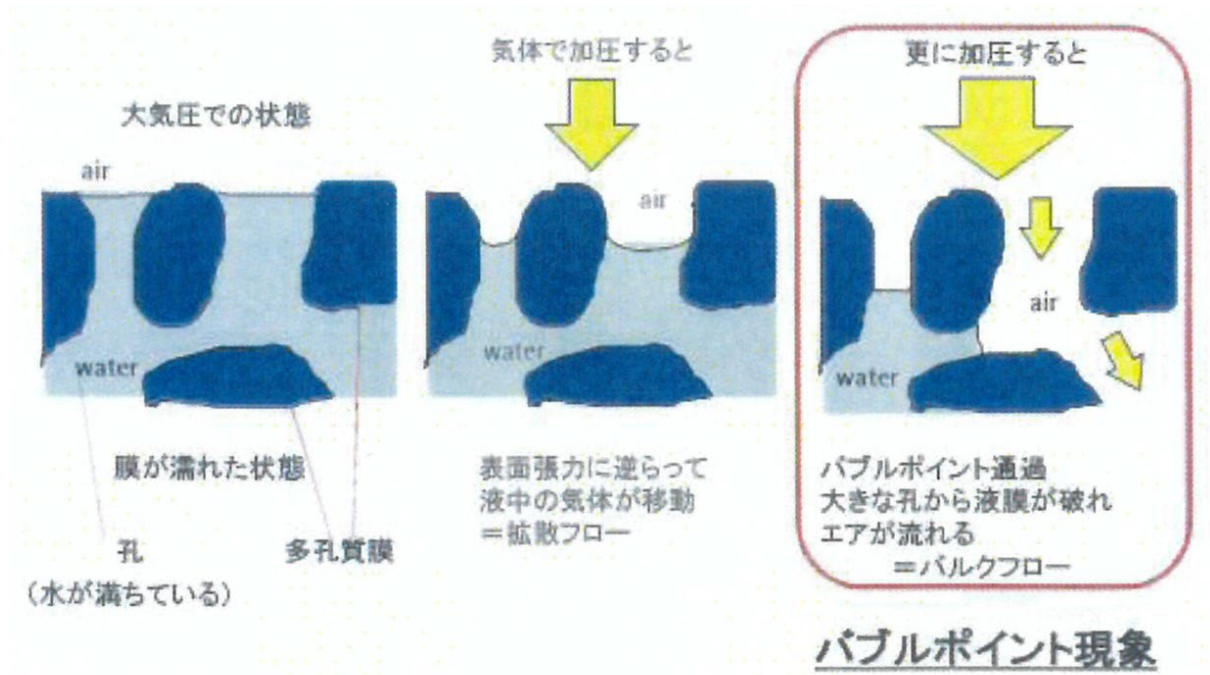


図6-5 バブルポイント試験の原理①

( 出典：ザルトリウス・ステディム・ジャパン(株)，完全性試験セミナー資料，p.4より抜粋 )

### ストロー キャピラリー

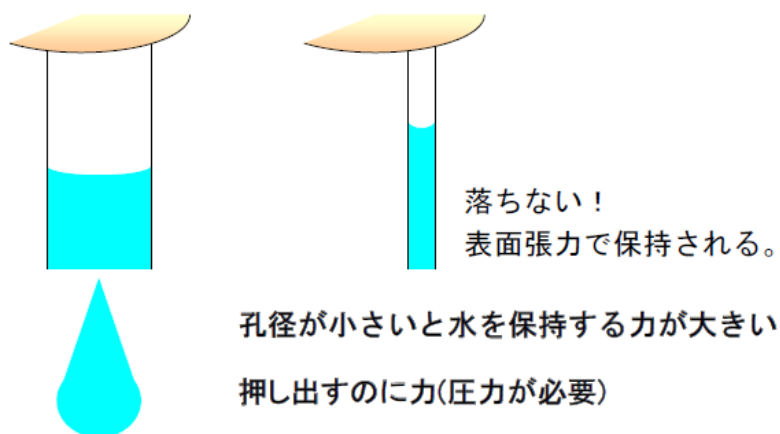


図6-6 バブルポイント試験の原理②

( 資料提供：メルク株式会社 )

### 6.1.3.3. ディフュージョン（フォワードフロー）試験

適切な湿潤液でフィルターを十分に濡らし、バブルポイント以下の圧力で、気体により加圧したとき、拡散によって二次側に押し出される気体の流量を測定することにより、フィルターの完全性を確認する試験法である。

気体の溶解度は湿潤液の温度に影響されやすいため、特に高温でのろ過工程においてはその管理に留意する必要がある。

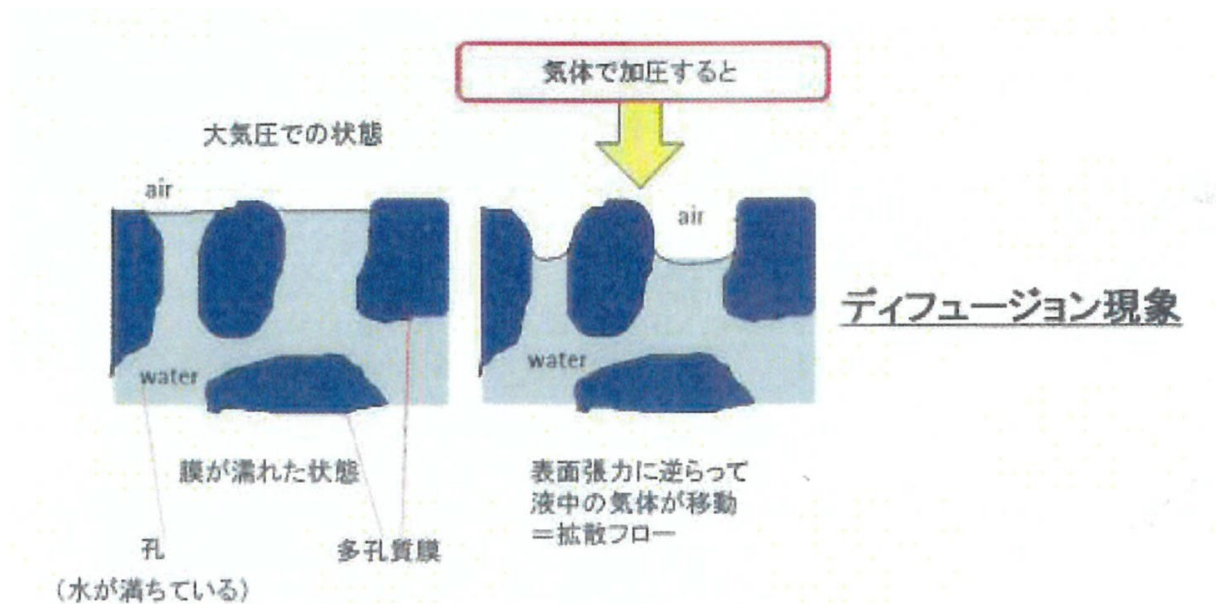


図6-7 ディフュージョン試験の原理①

( 出典：ザルトリウス・ステディム・ジャパン(株)，完全性試験セミナー資料，p.4より抜粋 )

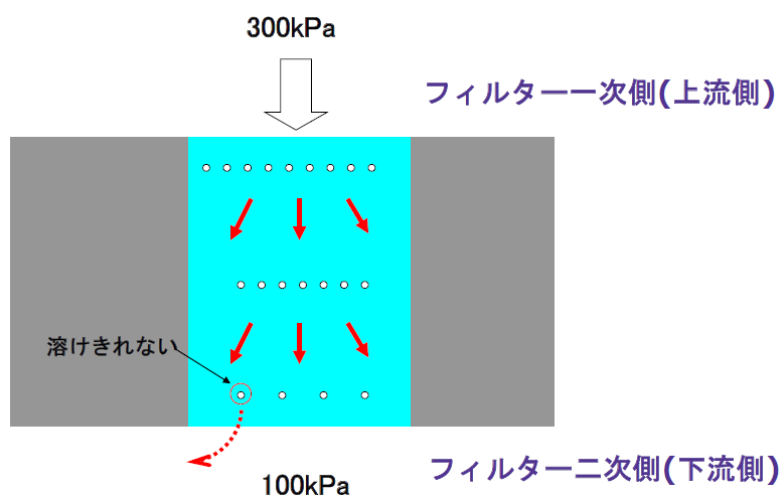


図6-8 ディフュージョン試験の原理②

( 資料提供：メルク株式会社 )



#### 6.1.4. 湿潤液

完全性試験における湿潤液として水が多用されるが、ろ過後にフィルターに残る薬液の洗浄が困難で、水での完全性試験が安定しない場合等には、薬液を湿潤液に選択することができる。薬液を湿潤液とした場合、以下のようなメリットがあるが、あらかじめその薬液でのフィルターの完全性試験規格値をバリデートする必要がある。

例えば、標準湿潤液（主に水）での完全性試験値と薬液での完全性試験値を測定し、その比率としてバブルポイントレシオ又はディフュージョンレシオを算出し、標準湿潤液の完全性試験規格値にその比率を乗じて薬液の完全性試験規格値を決定する。

表6-3 薬液で完全性試験をするメリット

ろ過後の水の完全性試験による問題点	薬液で行う完全性試験
洗浄不良による完全性試験の見かけの不合格	洗浄不良は生じない
フィルターの水洗浄にかかる時間とコスト	不要
実液の混入した洗浄水	大量には排出されない

（資料提供：メルク株式会社）

#### 6.1.5. 完全性試験時のポイント

完全性試験では、フィルター自体の問題（破損等）の他に、システム自体の漏れ（装着・接続不良）がないかも検出することができる。フィルターアッセンブリー（ハウジング+フィルターカートリッジ）を分解せず、フィルターをハウジングに装着した状態で完全性試験を行うことで、フィルターが正しく装着されていたかを確認することができる。フィルターをはずし、他のハウジングなどに再装着した場合、フィルター自体の完全性は確認できるが、装着不良を評価することができない。最も効果的な状態は、インラインでの完全性試験の実施である。

#### 6.1.6. 完全性試験の実施のタイミング

完全性試験の実施のタイミングについては、各国の規制によって扱いが異なっている。日本国内での規制では、フィルター使用后（無菌ろ過後）は必須であり、フィルター使用前（ろ過滅菌前）の完全性試験の実施は推奨とされている。

表6-4 各規制における完全性試験実施のタイミング

実施 タイミング		確認できる 不具合	日本	米国	欧州
			無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針	FDA 無菌操作法による無菌医薬品の製造	EU-GMP Annex1 / PIC/S-GMP Annex1
ろ過前	滅菌前	システムリーク, 装着不良, フィルターの取違い, フィルター自体の不具合	任意 ( 工程のリスクを勘案して必要に応じて実施 )	任意	—
	滅菌後 *PUPSIT	滅菌等によるフィルターの不具合			必須 ( 別アプローチの場合は十分にリスクアセスメントを実施する )
ろ過後		ろ過工程の負荷が原因の不具合	必須	必須	必須

<PUPSIT>

PUPSIT とは、Pre-Use Post Sterilization Integrity Test ( 使用前 滅菌後 完全性試験 ) の略称であり、ろ過前の滅菌後のフィルターに対して完全性試験の実施を推奨したものである。

PUPSIT を行うことで、フィルター滅菌 ( SIP やオートクレーブ ) によるフィルターの破損などの不具合をろ過滅菌の前に検知することが可能になる。その他にも、ろ過後の完全性試験にて不合格となった場合の不具合要因の特定に活用することができる。また、破損した ( 完全性のない ) フィルターを用いてろ過滅菌し、ろ過後に完全性試験を行った場合、通常は不合格結果となるが、まれにマスクング効果 ( 破損部が目詰まりにより塞がる ) により誤って合格結果になることがある。PUPSIT はこのようなリスクも軽減する効果がある。

しかしながら、PUPSIT は滅菌後のインラインでの完全性試験となるため、フィルター二次側の逆汚染等のコンタミネーションリスクがあり、設備面や作業面のハードルが高くなる。日本国内では、現時点で必須要件ではない。PIC/S では PUPSIT は必須要件であるが、十分なリスクアセスメント等を実施することで別のアプローチを取ることが可能であるとされている。

本来はフィルターが滅菌で破損しないような滅菌方法やマスクング効果が生じないような適切なフィルター選定や滅菌ラインの構築が重要であり、毎回 PUPSIT を実施する必要性について十分な論拠を持つべきと考えられている。

6.2. バイオバーデン

バイオバーデンとは、ろ過滅菌する前の薬液に生存する微生物の個体数、すなわち微生物汚染の度合いを指す。直接フィルターの性能を測定するものではないため、毎回実施する必要はないと考えられる。ただし、ろ過前の薬液の品質としても定期的に確認することは重要である。近年

では、毎ロットでの管理が求められるケースが増えてきている。

無菌ろ過フィルターは無限に微生物を捕捉できるわけではない。バクテリアチャレンジ試験で実証された捕捉以上の微生物の捕捉は保証できず、フィルター自体の破損（詰まりや穴あき等）のリスクにも繋がる。ろ過前の薬液に生存する微生物の個体数が、適当な数値（少なくともバクテリアチャレンジ試験で実証されている範囲内である）あることを確認することは、無菌ろ過の無菌性保証にも繋がってくる。

### 6.2.1. 試験方法

バイオバーデンの測定には主に日本薬局方 微生物限度 生菌数試験が用いられる。生菌数試験にて、微生物（細菌及び真菌）の数を求め、ろ過前の薬液中の生存数を算出する。

微生物の生存が確認された場合は、定性することも重要である。

以下に試験方法の例を記載するが、あくまで一例であり、これに限られるものではない。

#### <試験例>

- ① ろ過滅菌前の薬液を適量採取する。このとき、サンプリングにおける微生物汚染がないように採取する。採取した薬液はなるべく早く試験に供する（時間が経過すると防腐剤の影響により生菌数が減少してしまう可能性がある）。
- ② 日局微生物限度 生菌数試験のメンブランフィルター法にて試験を行う（\*）。メンブランフィルターに適量の薬液を通過させ、そのフィルターを培地にセットし、培養する。
- ③ 培地上のコロニー数を数え、薬液中の生菌数を算出する。

\* 試験方法の適合性をあらかじめ確認する必要がある。点眼剤の多くは防腐効果を発揮させるために薬液中に防腐剤を含有しており、この防腐剤がフィルター上に吸着し、微生物の発育阻害が生じる可能性がある。それらの影響がないこと、影響があれば不活化する方法をあらかじめ適合性試験を実施して確認することが重要である。

### 6.2.2. バイオバーデンの管理基準

バイオバーデンの限度値に関して、各国の規制で異なっており、日本国内においては明確な限度値は設けられていない。一方 EU (EMA ガイドライン) では無菌ろ過前のバイオバーデンは 10 CFU/100 mL 未満でなければならないと示されている。この限度値を参考にすることもあるが、使用するフィルターの有効ろ過面積、最大ろ過量等を考慮して限度値を設定することが重要であると考えられる。

また、バイオバーデンの確認の頻度に関しても各国の規制で異なっている。EU ではオーバーキルでの最終滅菌以外は無菌操作法、最終滅菌法含め毎バッチろ過前のバイオバーデン測定が義務付けられているが、日本国内ではろ過前のバイオバーデンについて毎バッチ測定までは要求されていない。バイオバーデンを低く管理できている場合は、毎バッチ測定ではなく定期的に測定するといった運用も可能と考えられるが、ろ過前の最大バイオバーデン限度値の設定は必要である。

## 7. その他

### 7.1. フィルター選定検討時における主なトラブル事例

#### 7.1.1. フィルターへの成分吸着

ろ過滅菌に使用されるフィルターには、薬液中の成分が吸着する可能性があり、その吸着量は、対象成分及びフィルターの材質やメーカーによって異なる。フィルターへの成分吸着量が、製品の品質に影響を与える（製品品質上許容できない）場合には、改善等の対応が必要となる。

その改善対応の例を以下に示す。

- (1) 吸着が少ないフィルターを再度選定する（材質及び/又はメーカーを変更する）。
- (2) フィルターサイズ（フィルター面積）を小さくする。
- (3) ろ過初流液を廃棄する、又は、廃棄量を増やす。
- (4) 対象成分の吸着量を確認し、増量仕込みを行う。

#### 7.1.2. フィルターサイズの増大

点眼剤では、水溶性高分子の配合などにより高粘度製剤や特殊な性質を有する製剤が増えている。これらの製剤は難ろ過性であることが多く、ろ過量を確保するためにフィルターのろ過面積が大きくなる傾向がある。そのため、フィルターコストが高くなる、又は、従来のフィルター設備では設置できないなどの課題が発生する可能性がある。

このような場合に可能な限りろ過流量を上げてフィルターサイズを小さくするための対応例を以下に示す。

- (1) 対象とする製剤に最適なフィルターを選定する  
⇒材質及び構造はフィルター毎に異なるため、最適なフィルターは対象とする製剤組成との相性により異なる可能性がある。
- (2) ろ過圧力を上げる  
⇒フィルター面積当たりのろ過量が多くなり、フィルターサイズを小さくできる可能性がある。
- (3) ろ過温度を変更する  
⇒ろ過対象液の温度と粘度は、ろ過流量に影響を与える因子であるため、ろ過時の液温度を上げることによりフィルターサイズを小さくすることができる可能性がある。
- (4) プレフィルターを設置する  
⇒プレフィルターを用いることにより滅菌フィルターへの負荷が軽減され、滅菌フィルターのサイズダウンが可能となる場合がある。一般的に、プレフィルターは滅菌フィルターよりも安価であることから、大きなサイズの滅菌フィルターのみ使用する場合と比較し、プレフィルターを用いて滅菌フィルターをサイズダウンする方がコスト削減になる可能性がある。また、プレフィルターを設置することにより目詰まりの軽減に繋がる可能性もある。

### 7.1.3. フィルターからの異物及び溶出物の混入

フィルターから微粒子や溶出物などが薬液に混入し、品質に影響をあたえる可能性があることから、フィルターは使用（薬液ろ過）する前に精製水などで洗浄（フラッシング）する必要がある。この時に使用する精製水の量は、フィルターメーカーが推奨する量以上で行うことが望ましい。なお、薬液の特性によって、溶出挙動が異なる可能性があるため、対象となる薬液においても溶出物の有無を確認することが望ましい。

### 7.1.4. バクテリアチャレンジ試験における試験不合格

対象となる薬液に使用するフィルターを設定する際には、バクテリアチャレンジ試験を実施し、微生物捕捉性能を検証する必要があるが、本試験において不合格の結果が得られることが稀にある。この場合、薬液に対し選定したフィルターが適切ではないということが考えられるが、その他に試験条件などの原因で不合格になる可能性がある。

バクテリアチャレンジ試験が不合格になる主な要因を以下に示す。

#### (1) ろ過圧力

ろ過工程におけるろ過圧力が高いとフィルターへの負荷が高まることから、極端に高いろ過圧力で試験を実施した場合は、試験菌がフィルターを通過する可能性がある。

#### (2) ろ過時間

ろ過工程におけるろ過時間が長くなるとフィルターへの負荷が高まることから、極端に長時間で試験を実施した場合は、試験菌がフィルターを通過する可能性がある。

#### (3) ろ過方法

ろ過方法として、連続ろ過と断続ろ過の2つの方法があるが、断続ろ過の方がフィルターへの負荷が高まることから、極端に長時間や多回数の断続ろ過条件で試験を実施した場合は、試験菌がフィルターを通過する可能性がある。

#### (4) その他（試験時の不具合）

バクテリアチャレンジ試験時に明らかな不具合が確認された場合は、試験エラーによる不合格と考えられる。

#### (5) 特殊な製剤の場合

難ろ過製剤（リポソーム、エマルジョン等）の場合、物理的・化学的に複雑であるため、ろ過滅菌工程には特有の課題（フィルターとの相互作用による目詰まりの発生等）が生じる可能性がある。難ろ過製剤の主なトラブル事例を以下に示す。

#### 難ろ過製剤の主なトラブル事例

- ① 高い目詰まり状態で菌捕捉能力が低下し、通常溶液と比較して菌が通過しやすくなる  
⇒目詰まり状態における菌通過条件の検証が必要となる可能性がある
- ② ろ過圧力を上昇させるとろ過処理量は向上するが、菌捕捉能力が低下する  
⇒最適ろ過圧力条件の検証が必要となる可能性がある

難ろ過製剤の場合、スクリーニング試験により適切な試験条件の設定を行うことが望ましい。

上記の不具合が生じた場合、設定したろ過条件を見直して再試験することにより試験合格となる可能性がある。

## 7.2. ろ過滅菌工程における主なトラブル事例

### 7.2.1. 完全性試験における試験不合格

フィルターの完全性試験において不合格の結果が得られた場合、フィルターの破損が考えられるが、その他の原因によりフィルターの性能に問題がない場合においても不合格になる可能性がある。

フィルターの完全性試験が不合格になる主な要因を以下に示す。

#### 完全性試験不合格の一般的な原因とその解消方法

##### (1) 不完全な湿潤

湿潤液量や流量が不適切な場合、湿潤が不十分となり、不合格となる場合がある（ただし、粒子や微生物の捕捉性能は同じ）。

下記図は湿潤不足によるトラブル事例を示す。a,b は合格である一方、c のディフュージョン値は不合格でバブルポイントは安定しない、d は両者ともに不合格となる。

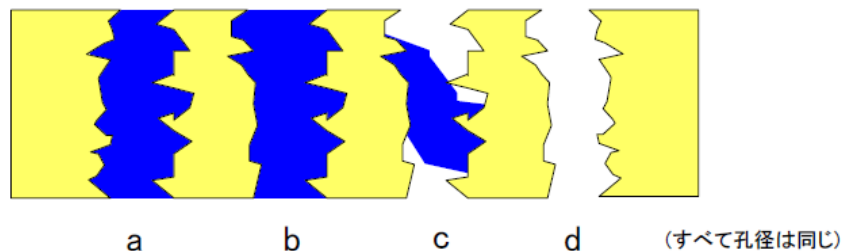


図 7-1 湿潤不足によるトラブル事例

(資料提供：メルク株式会社)

湿潤不足の解消方法としては、「湿潤時間の延長」、「湿潤液温の上昇」、「湿潤圧力の増加」、「アルコールの使用」が挙げられる。また、気体がフィルター膜内部にトラップされていると疑われる場合、高圧保持により改善される可能性がある。

##### (2) 薬液の残存

薬液ろ過後のフラッシングが不十分である場合や水で洗浄しにくく、フィルター上に薬液が残存している場合、完全性試験値が不合格となる可能性がある（ただし、粒子や微生物の捕捉性能は保持されている）。

薬液残存による影響の解消方法としては、「ろ過後の湿潤液の選択」が挙げられる。適切な洗浄液量を検証するために、「水での規格値」、「ろ過前の実測値（水）」、「ろ過後の実測値（薬液）」を記録し、洗浄効果（有効性及び再現性）の検証を進めることが考えられる。

また、フィルターメーカーは水又はアルコールを湿潤液として完全性規格値を設定しているが、薬液による完全性を選択することが可能であり、規制文書において、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方法が認められている。本手法を用いるこ

とにより、水を用いた場合の問題として挙げられる洗浄不良による完全性試験の見かけの不合格、フィルターの水洗浄にかかる時間とコスト、薬液が混入した洗浄水の発生等を軽減することも可能である。

(3) その他原因について

① フィルターの破損（メンブレン、O-リング含む）

完全性試験は、フィルターが破損していると不適合となる。なお、この場合には、試験圧力が規定値まで達することなく試験が終了する可能性がある。また、フィルターの破損は、初期破損、SIP等の滅菌による破損及びろ過による破損などが考えられる。

② フィルターの設置間違い

完全性試験の試験条件（基準含む）は各フィルターで設定されているため、フィルターの孔径、材質及びサイズなどが異なると適切に評価できない。

③ 試験条件の設定間違い

②と同様、完全性試験の試験条件（基準含む）は各フィルターで設定されているため、試験条件の設定を間違えると適切に評価できない。

④ 試験環境（温度変化）

完全性試験は、温度変化によって影響を受けるため、試験中にフィルター周辺環境で極端な温度変化が発生した場合、適切に評価できない。

⑤ 試験装置又はシステムのリーク

試験装置又はフィルター周辺の配管やバルブなどのシステムにリークが発生した場合、適切に評価できない。なお、この場合には、試験圧力が規定値まで達することなく試験が終了する可能性がある。

⑥ フィルター欠損のマスキング（擬陽性の原因）

ろ過により捕捉された物質による影響により、完全性のないフィルターが誤って完全性試験に適合と判断されてしまう可能性がある。従って、マスキング自体のリスクを下げるべく、ろ過滅菌プロセスの設計、適切なフィルター選定が重要となる。

フィルターの完全性試験において不合格結果が得られた場合には、上記要因を考慮して、原因調査及び再試験等を実施する必要がある。

フィルターの完全性試験が不合格となった場合の対応フローについて、一例を記載する。

1. 試験フィルターの確認
2. 試験条件及び試験装置の確認
3. 試験環境の確認
4. 試験システムの確認
5. 適切な手順で再試験を実施
6. 再試験でも不合格が得られた場合は、湿潤液の量を増やすなどより確実にフィルターの洗浄及び湿潤を行った上で試験を実施する
7. 更に不合格となった場合は、フィルターメーカーが推奨するアルコール溶液を湿潤液として用いて、フィルターの洗浄及び湿潤を行った上で試験を実施する
8. さらに不合格となった場合は、完全性試験は不適合となる

不合格の原因についてはフィルターメーカーも交えて調査を行う。

### 7.2.2. ろ過工程における目詰まり

ろ過滅菌の工程中に目詰まりが発生した場合、まず、ろ過液の異常に因るものと考えられるが、その他の原因に因って目詰まりが発生する可能性がある。

フィルターの目詰まりが発生する主な要因を以下に示す。

#### (1) ろ過液の異常

ろ過液に不溶物が多く含まれる場合は、目詰まりが発生する可能性がある。また、ろ過液が高粘度又は水溶性高分子を含む場合は、ろ過液の粘度や高分子の影響を受けて目詰まりが発生する可能性がある。エマルジョン製剤の場合は、粒子径増大（経時変化等）による目詰まりやろ過前後の粒度分布変化に注意する必要がある。

#### (2) フィルターの設置間違い

ろ過滅菌に使用するフィルターは、ろ過液の物性などを考慮し、選定されているため、フィルターの孔径、材質及びサイズなどが異なると目詰まりが発生する可能性がある。

#### (3) ろ過条件の設定間違い

(2)と同様、ろ過滅菌のろ過条件は、ろ過液の物性などを考慮し設定されているため、ろ過条件の設定を間違えると適切にろ過できず目詰まりが発生する可能性がある。

#### (4) ろ過ラインの不具合

ろ過時にフィルターの2次側（フィルター通過後）においてバルブの開閉が不十分であるなどの不具合が生じた場合は、ろ過後薬液の流路が十分確保できず、フィルターの目詰まりと同様な症状になる可能性がある。

目詰まりが発生した場合には、上記要因を考慮して、原因調査を実施する必要がある。



## 謝 辞

本解説書の執筆にあたり、フィルター及びろ過滅菌に関する数多くの資料をご提供くださいました。グローバルライフサイエンステクノロジーズジャパン株式会社、ザルトリウス・ステディム・ジャパン株式会社及びメルク株式会社の皆様並びにご指導・ご支援いただいた関係各位に深く感謝いたします。

東京医薬品工業協会点眼剤研究会では、記載内容の正確性について万全を期して本解説書を作成しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。