



図17 無菌製剤製造プロセスへのSA状態分析法による評価事例

4. 研究成果の位置付けと提言

既に述べたように「SA 状態分析法」(Analysis of Sterile/Aseptic Status)は、対象とする無菌の物品の置かれている重要区域の無菌性のリスクを、構造設備面から評価する手法である。この方法は、HACCPやFMEAなどの従来のリスク分析手法(Risk Analysis)で評価しにくい構造設備面について、その考察を可能にするものである。換言すれば従来のリスク分析とこのSA状態分析を組み合わせることで、無菌製品の無菌性リスクをより正確に評価できる。

当該SA状態分析法の優れた特性は2つある。一つは高い客観性であり、いま一つは最終滅菌法か無菌操作法かと言った無菌医薬品製造方法の違いを乗り越えて、同じ評価軸上に対象となる製造方法の位置付けが可能なことである。

高い客観性を持つことは、次の様な大きな長所を有している。

- ① 評価者が異なっても、ほぼ同じ評価結果となる。
- ② 複数の施設の構造設備の比較評価が可能となる。
- ③ 文書により構造設備の状況を事前に把握できるため、構造設備を実際に確認するにあたって、リスクの高い個所に資源をより集中させることが出来る。

また、製造方法を無菌医薬品の製造方法全体の位置付けにおいて評価できることは、次の様な長所を有している。

- ① 現在の製造方法が持つ無菌的リスクを明解に示すことが出来る。
- ② 従来のリスク分析と異なり、その理解に各人の概念の深さを要求しないため、微生物学的知識の少ない第三者に対しても容易に理解を与えることが出来る。

- ③現在の製造方法が、無菌製品の製造法のどの様な位置付けにあるかを客観的に示せる。
- ④新技術の開発にあたって、従来技術との

改善点を明確に示せる。

これらの特徴をリスク分析と比較した結果を表15に示した。

表15 SA 状態分析(静的評価)とリスク分析(動的評価)の比較

比較項目	静的評価(S/A 状態分析)	動的評価(リスク分析)
議論の積み重ね	新たに開発された手法であるため、現在の用途はまだ限定的である。	長年のリスク研究により、FEMA や HACCP などの確立された手法が存在する。
評価の主たる対象	無菌製剤製造技術全体での当該構造設備の無菌的なリスクの位置付けを評価する。	特定の構造設備を前提とした無菌管理の運用面でのリスク評価となる。
第三者に対する説得力	客観性が高く、無菌製品製造技術全体の中で問題点の位置付けが可能であるため、第三者に対する高い説得力を持つ。	特定の構造設備を前提にしての無菌リスク議論であるので、当該構造設備を知り、また無菌管理に対する高い知識を必要とする。
評価結果に対する客観性	客観性が高く、異なった人たちが行った分析結果の比較検討が可能である	客観性は低く、評価を行ったグループが分析した結果の比較は、技術的にあまり意味を持たない
分析に要する時間	高い客観性を持つため、非常に短時間に評価が出来る。 リスク分析の経験のない人でも、短時間の研修で、静的評価ができる。	主観的要素が大きく、分析に長時間を必要とする。 研修と経験のある人のみが FEMA や HACCP などの動的評価ができる。
複数の分析結果の比較の普遍性	分析対象の工程の詳細さのレベルを統一すれば、誰が行っても、ほぼ同じ結果が得られる。 複数の分析対象を比較する場合に、工程の詳細さのレベルを同一パターン化できない時は、リスク・スコアを検討し、その平均点とバラツキの概念の導入が必要となる。	分析者が異なった場合、複数の評価結果の比較は通常の場合、普遍性を持たない。 特定の構造設備に依存する議論であるので、分析にあたっては全員がそれについて同等な知識が必要となる。 また、リスク分析は各分析者の知識と経験により大きな影響を受けるものであり、概念のベクトルを合わせる事前の協議が必要である。
リスク評価の定量性	構造設備の静的状態を評価するものであり、定量性は低い。 第三者への説明が非常に簡単である。 専門性がなくても、「見える化」で、リスクの結果が簡単に理解し評価できる。	採用する分析手法によるが、大まかな確率論的評価が可能である。 第三者がリスク分析の結果を、理解し評価するには、リスク分析を行った人と同等の専門性と経験が必要である。

SA 状態分析を適用することの一つ目の利点は、製造設備の無菌性リスクの事前評価を可能とすることである。これは行政当局あるいは製造販売業の品質保証部門が、ある無菌医薬品の構造設備の無菌性担保について、どの部分(工程)にリスクが高いかを事前に判断することが可能であり、どの部分(工程)は文書/記録による照査をすれば良いか、反面、どの部分(工程)を実際に確認しなければならないかを把握できる。すなわち効率的な資源配分と同時に、リスク管理をも可能にする。製薬会社への応用として、無菌工程の品質保証・改善の優先順位付け及び効果の検証が考えられ、無菌製剤の委受託先の選定の一次スクリーンの資料としても利用できる。さらに、無菌技術のベンチマークとして、自社の無菌技術をどの方向へめざすのか明確な指針となる。

二つ目の利点は、高い客観性から派生するものであるが、第三者への説得力である。たとえば無菌工程の改善を経営陣に説明する場合、複雑な概念を駆使して説明をしなくても、SA 状態分析のマップの位置の移動を説明することで、投資費用に対する効果を容易に説明が可能である。これは「見える化」の一つの手法とも言える。この「見える化」により、FMEA や HACCP などの専門知識がない人でも、評価が簡単にできるため、SA 状態分析が活用できると思われる。

三つ目の利点は、新技術や新規設備の評価である。S/A 状態分析のマップは無菌製品製造におけるハード面全体を表しているものであり、その新技術あるいは新規設備

の位置や分布のパターンを従来のそれと比較することで、その革新性/優越性を客観的に表現することが可能である。

5. 終りに

3年間に亘る本研究では、研究分担者と研究協力者メンバー8名が合計21回開催した研究協力者会議での問題提起と議論を繰り返すことによって、研究目的である、無菌操作法の製造工程の無菌性管理により保証する手法の開発、つまりリスクに応じた柔軟性のある管理概念、実用性のある運営方法の提案を目指した。

その結果、高い客観性を持ち、最終滅菌法、無菌操作法等の無菌医薬品製造方法の違いを乗り越えて、同じ評価軸上で評価できるSA 状態分析法を提案することが出来、所期の目的を達成することが出来た。

提案する SA 状態分析法は、まだ改善の余地があり、その有用性の判断は実際の使用局面での利用結果を待つ必要があり、今後の検討によっては更に新たな展開が望める手法と考えられるが、我々研究班メンバーは、この分析手法が無菌製剤全体の管理に多少とも資することを願ってやまない。

当該研究遂行に際しては、研究協力者の熱意継続によって支えられ、棚元先生、佐々木先生の的確な指導および、同じ研究班であるアイソレータグループ(ヒトの介在しない無菌技術の無菌性評価に関する研究)との意見交換、日本PDA無菌委員会メンバーとの意見交換によって有効な成果

創出ができたものである。

なお、本詳細報告書は研究協力者の分担執筆によるものであるが、ブローフィルシールへの適用事例は清水信夫氏(ファーマパック株式会社)の協力を得たことを付記する。

<参考情報>

当該研究期間での研究発表は以下の2件である。

- 渡辺恵市郎:無菌操作法で製造する無菌医薬品のリスクマネジメント、日局シンポジウム:『無菌医薬品の製造に関する国内外の規制動向』平成19年10月29日開催
- 渡辺恵市郎:無菌操作法で製造する無菌医薬品のリスクマネジメント、PHARM TECH JAPAN、Vol.24 No.2(2008)

分担研究報告書

ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究

研究分担者 小久保護 澁谷工業株式会社 微生物制御技術部長

研究要旨：

平成 20 年度に渡辺班との合同会議を含め、3 回の班会議を開催し、アイソレータを採用した無菌医薬品製造設備のアイソレータの内部環境の除染、及び無菌性維持に及ぼすリスクファクターについて評価研究を行った。その結果、別紙 1 及び別紙 2 に示すリスク（原因／工程の不具合）が明らかになった。これらのリスクでリスク優先度(RPR)が M あるいは H となった項目について「推奨される対応」を行った後、再度 RPR を求めた。結果、ほとんどのリスクの RPR は L となったが、グローブを使用することによるリスクやグローブ操作に伴う気流の乱れなど、客観的に評価できないいくつかの項目が M のまま残り、リスクファクターとして存在することが明らかとなった。研究班ではこれらのリスクファクターの製剤の無菌性に及ぼす影響について検討した結果、「推奨される対応」により、アイソレータを採用した無菌医薬品製造設備では 10^{-6} に限りなく近い無菌保証レベルが維持できるものと考えた。

研究協力者：

ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究

上野 誠二	中外製薬株式会社
片山 博仁	アステラス製薬株式会社
河田 正人	財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所
川崎 康司	株式会社 エアレックス
北 智仁	中外製薬株式会社
小牧 正人	ニプロファーマ株式会社
佐々木 裕子	国立感染症研究所
鈴木 正彦	第一三共株式会社
須藤 浩孝	アステラス製薬株式会社
竹内 正人	第一三共株式会社
出口 統也	澁谷工業株式会社
平井 武徳	財団法人 化学及血清療法研究所
三根 朗彦	財団法人 化学及血清療法研究所

A. 研究目的

非経口的に投与する注射薬などでは製剤の無菌性が求められる。こうした医薬品の多くはオートクレーブなどによって最終滅

菌を行うことで無菌性を担保している。しかし、生物製剤など熱に不安定な製剤ではオートクレーブなどによる最終滅菌ができない。こうした無菌医薬品を製造する場合

は容器や充填液/粉末を個々に滅菌し、重要区域において無菌組立てを行わなければならない。これらの医薬品容器や充填液/粉末は、加熱滅菌や無菌ろ過によって比較的容易に無菌化することができるが、最も問題となるのは作業に携わる作業員からの汚染であるといわれている。このため、重要区域に作業員が直接介入しない方法で医薬品を製造すれば、より無菌性の高い医薬品を製造することができる。

無菌医薬品製造設備において、ヒトが直接重要区域に立ち入ることなく製造作業を行うことのできる設備としては、完全に自動化された設備、ブローフィルシール及びアイソレータ技術を採用したものがあげられる。

本研究ではこのうちアイソレータを採用した設備によって製造される無菌医薬品製造設備のアイソレータの内部環境の除染、及び無菌性維持に及ぼす様々なリスクファクターについて評価研究を行う。

B. 研究方法

アイソレータシステムを使用している無菌製剤を製造している製薬会社及びアイソレータを製造販売している業者から協力研究者を募り、研究班を組織した。研究の詳細については班会議を開催して決定した。班の全体会議は平成 20 年度に 3 回開催し、その内の 1 回は渡辺班との合同会議を開催した。さらに必要な場合は電子メールで情報交換を行なった。

会議では、無菌操作法で製造する無菌医薬品の無菌性について研究を行なっている渡辺班の成果を受け、アイソレータ方式を採用した場合、製造される医薬品の無菌性

に直接影響を及ぼす最重要区域(SA 空間)、すなわちアイソレータ内部の無菌性が、医薬品製造時のいかなる場合に損なわれるのかについて再調査・検討することになった。また、アイソレータ内部は無菌医薬品の製造に先立ち除染が行なわれなければならないが、この除染が正しく行なわれるかどうかについてのリスク分析についても検討を行なうこととした。

研究班を構成するメンバーはいずれもアイソレータを採用した製造設備の使用経験を有しているか、あるいはアイソレータの設計・製造に関わっており、これまでの経験に基づいてリスクを抽出・分析行なうこととした。さらに、分析の結果リスクが高いと評価された項目について、推奨される対応策についての検討を実施し、対応後の影響度、発生頻度及びリスク優先度について再評価を行なうこととした。

リスク分析について、影響度は「アイソレータ内部の無菌性を損ない、製造される製品の無菌性に影響を及ぼす」事象のみとし、発生頻度及び検出難易度はそれぞれ 3 段階評価で実施を行なうこととした。

リスクランキング及びアイソレータの前提条件については別紙 1 を参照のこと。

C. 研究経過

第 1 回目の班会議ではそれぞれのこれまでの使用経験からどのようなリスクが存在するのか、あるいはアイソレータ設備について査察を受けた企業から査察時の指摘事項からどのようなことがリスクと考えられているかについて報告を受け、リスクについての基本的な考え方を一致させた。会議後、協力研究者はそれぞれの企業で分担さ

れた項目についてリスクを抽出・評価を行い、併せてリスクを低減させる対応を検討して、対応後のリスク分析も行なった。

第2回目の会議では分担したクリティカルポイントのリスク分析結果を協力研究者が発表し、分析内容について討議を行なった。

その結果、天災に伴うトラブルのリスク分析を除外し、メーカーによって除染方式が異なる過酸化水素除染については、各社のパラメータを考慮したものについて行なうことになった。また、発生頻度のランキングはどうしても個人の判断となってしまうため、判定基準を別紙1の通りとした。

第3回目の班会議では渡辺班の小暮慶明、田原繁広、両協力研究員が参加し、渡辺班では重要空間について人が介在しなければ、除染レベルは別としてアイソレータとコンベンショナルクリーンルームで違いは無いと考えて検討を進めているとの報告を受けた。

アイソレータのリスク分析について再度ディスカッションを行い、分析表を完成したが、過酸化水素除染の分析項目については再度協議して整理することとした。

D. 結果及び考察

D-1 除染時のリスク分析

除染時のリスク分析については別紙2-1及び別紙2-2に示した。アイソレータ方式による無菌医薬品製造設備における無菌性を損なう可能性のあるトラブルのうち、生産準備段階の除染時のトラブルとして最も高頻度に発生しているのは蒸気発生装置の異常であった。主なものとしては過酸化水素水の汲み上げ異常があるが、生産準備

作業中であり、装置の警報により再除染となるため、リスクとはなっていない。

除染が、予め定められたレベルまで除染できない要因としては除染時の負荷の増加があげられる。ほとんどの要因は対応処置によってリスク優先度(RPR)がLとなったが、グローブやハーフスーツの皺については、客観的に判定できる検出方法がないため、Mのままであった。しかし、除染時にグローブを一定形状にホールドするための治具を使用したり、予めグローブや、ハーフスーツの皺になりやすい部分をアルコールで消毒することなどにより、除染が不十分となることを防止できるものとする。

除染時の気密性に関して、グローブのピンホールからのリークが懸念される。現状では小さなピンホールからのリークを検出方法がないため、対応後もRPRはMとなるが、ピンホール程度のリークが除染に及ぼす影響はほとんどないとする。

D-2 製造時のリスク分析

製造時のリスク分析については別紙3-1～別紙3-2に示した。製造作業中にアイソレータ内部の無菌性を損なう可能性のあるトラブルとしては、ハーフスーツ動作、グローブ操作及びその他オペレーターのマニュアル操作に伴う気流方向の乱れが指摘された。こうした介入による気流の乱れは、気流を検出する適切な方法がないため、RPRはMとなったが、対象としている設備がアイソレータを採用した設備であり、アイソレータの内部は一定のレベルまで除染されていることから、実質的に製造環境の汚染、製品汚染の原因とはならないものとする。

また、製造中に実施されるグローブ操作による各種モニタリング作業に関しても、試験を実施することによる汚染の可能性も考えられる。さらに、製造プロセスにグローブ操作を伴っている場合にはグローブの破損というリスクが常に存在する。大きな破損があった場合は作業を中止したり、予めアイソレータ内に準備しておいたグローブに交換することによって対応することもできるが、80-100 μ mより小さなピンホールに関しては、現在の技術では検出できないため対応はできない。したがって、この場合もRPRはMになってしまうが、直に製品に触れる場合を除いて製品汚染のリスクは非常に低く、通常はダブルグローブで作業を行なうことでほぼアイソレータ内部の汚染を回避できると考えられている。

アイソレータ周辺での作業でもリスクは存在する。マウスホール付近の作業ではマウスホールからの気流に逆流を生じる可能性が報告されている。現状で気流をリアルタイムでモニタリングする方法がないため、リスクとして残ってしまうが、適切な差圧を維持することによって逆流を防ぐことはできる。しかし、検出難易度がMであるため、リスク分析ではRPRがMとなる。

D. 結論

アイソレータは閉鎖空間であり、内部を過酸化水素蒸気などのガス除染剤で除染することができる。この除染は生物指標などを使用することによってバリデーションすることができるが、除染後の無菌維持に関しては別紙3-1～別紙3-3に示されるように、様々なリスクが存在する。

研究班ではこれらのリスクファクターに対する対応策を検討したが、グローブリークあるいは気流の乱れに関する検出方法が確立されていないなど、客観的に評価できないいくつかの項目が残ったため、 10^{-6} の無菌保証レベルが維持できることを証明するには至らなかった。しかし、それぞれのリスクについて示した「推奨される対応」等を採用することにより、 10^{-6} に限りなく近い無菌保証レベルが維持できるものと考えた。

E. 研究発表

上野誠二、須藤浩孝：ヒトの介在しない無菌製造技術の無菌性評価に関する研究。
PHARM TECH JAPAN Vol24 (4)
15-23(2008)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

別紙1 リスクランキンング

リスク区分 ランキンング/定義 影響度	Low	Medium	High
	低	中	高
発生頻度	N/A	N/A	アイソレータ無菌性を損なう
検出難易度	原因が稀に起こる 非定常な事象 1回未満/5年	原因が起こるかも しれない 無菌性を損なうか もしれない 1回/5年~1回/ 6箇月	原因がおきると推測 される可能性が高く 無菌性を損なう 普通で既知の事象 1回以上/6箇月
検出難易度	既存の管理で原因 が検出され、対応 が可能	原因が既存の管理 で検出されるかも しれない	既存の管理で原因 はおそらく検出でき ず、無菌性を損なう

リスク評価

発生頻度	L	M	H
	M	H	H
	M	H	H
検出	L	M	H
	M	H	H
	L	M	M

アイソレーターの前提条件

- ・ アイソレータ設置環境グレードC
- ・ 層流アイソレータ
- ・ 移動式アイソレータ
- ・ 乾熱トンネルに接続
- ・ 凍結乾燥機への充てん品ローディング/アンローディングは、自動及び移動用アイソレータ(ハーフスツ)を想定
- ・ 凍結乾燥機へのローディング/アンローディングが自動の場合、アイソレータと凍結乾燥機が直結
- ・ 凍結乾燥機に接続
- ・ 滅菌済みゴム栓供給はRTP経由
- ・ 充てん機はC/SIP
- ・ 凍結乾燥機はC/SIP
- ・ バイアル及びアンブール用充填機
- ・ ゴム栓ホッパー・フィーダーはアイソレータと共に除染
- ・ アイソレータ内は浮遊塵埃数連続モニタリング
- ・ 製造中に浮遊菌測定
- ・ 製造後に(ブレード前)に付着菌測定
- ・ 凍結乾燥温度をTCでモニタリング
- ・ グローブ及びハーフスツを想定
- ・ 充填機ペントフィルタはアイソレータの外に設置
- ・ 過酸化水素により除染対象表面は10-6以下になる
- ・ 除染可能範囲は、アイソレータ内全てではない

アイソレータを用いた製造設備のアイソレータ内部の無菌保障 FMEA
除染時¹

No.	工程	影響要因	影響度 SEV	原因/工程の不具合	発生頻度 OOC	現在の管理	検出 難易度 DET	リスク優先度 RPR	リスクの許 容可否	推奨される対応	対応後のランク			
											SEV	OOC	DET	
1	除染	気流	H	除染剤発生機のファン異常	L	なし	H	M	否	除染剤発生機での警報発報	H	L	L	
2			H	HEPA給気スクリーン破損	L	目視確認, 定期的風速測定	L	L	L	可				
3			H	ファン能力不足による除染剤不均一	L	風速	L	L	L	可				
4			H	振動ファンの異常による除染剤不均一	L	なし	H	H	M	否	定期的なファン風速の測定	H	L	L
5			H	ローディングパターン不適切(非定常)による気流の乱れ	L	目視確認	L	L	L	可				
6		負荷	H	開口部(センサーなし)の閉め忘れ	L	目視確認 リーグテスト	M	M	否	アイソレータ内の除染剤濃度測定 センサーの取り付け	H	L	L	
7			H	ローディングパターン不適切(非定常)による除染剤濃度不足	L	目視確認	L	L	L	可				
8			H	負荷量(表面積)増加による除染不足	L	目視確認	L	L	L	可				
9			H	材質変更による負荷変動	L	目視確認	H	H	M	否	変更管理の実装	H	L	L
10			H	グローブ吊り下げ状態	L	目視確認	M	M	M	否	除染性能バリデーション ワークステーションでの除染性能確認	H	L	M
11			H	グローブ・ハーフスーツのしわ	L	目視確認	M	M	否	作業の初期によるしわの軽減 しわ部への即ちヤレングによる除染検 査	H	L	M	
12			H	異物, 有機物の付着	L	目視確認	L	L	可					
13			H	被除染物の温度	L	目視確認 バリデーション	L	L	可					
14		気密性	H	アイソレータ扉	L	除染前リーグテスト 除染剤到達の確認 肉眼観察	L	L	可					
15	H		アイソレータダクト	L		L	L	L	可					
16	H		除染装置	L		L	L	L	可					
17	H		アイソレータドレン	L		L	L	L	可					
18	H		グローブリーク	M	グローブリークテスト 目視確認	M	M	H	否	定期的交換 スリーブの目視確認	H	L	M	
19	H		ハーフスーツ	L	リーグテスト	L	L	L	可					
20	H		機器とのシール部(充填機など)	L	リーグテスト	L	L	L	可					
21	H	自動搬送装置との接合部	L	リーグテスト	L	L	L	可						
22	H	微粒子カウンタサンプリング経路	L	リーグテスト	L	L	L	可						
23	H	浮遊細菌サンプリング経路	L	リーグテスト	L	L	L	可						
24	H	CSIP経路	L	CSIP経路含むリーグテ ン	L	L	L	可						
25	H	マウスホールのシャッター	L	リーグテスト, 目視確認	L	L	L	可						
26	H	設備とのベローズ接合部	M	目視確認	L	M	M	可	定期的交換	H	L	L		
27	H	乾燥トンネルシャッター	L	リーグテスト	L	L	L	可						
28	H	凍乾燥扉開	L	リーグテスト, 目視確認	L	L	L	可						
29	H	RTP	L	リーグテスト	L	L	L	可						
30		構造	H	機器設置位置不適切による非一方向流	L	なし	H	M	否	除染性能バリデーション	H	L	L	
31	H		表面状態	L	なし	H	H	M	否	除染性能バリデーション	H	L	L	
32	H		機器の非暴露表面(駆動部など)	L	なし	H	H	M	否	掃地充てん	H	L	L	
33	H		滞留部	L	なし	H	H	M	否	掃地充てん	H	L	L	
34	H		ハンチング板採用時の気流障害	L	なし	H	H	M	否	除染性能バリデーション	H	L	L	
35	H		排気位置	L	なし	L	H	M	否	除染性能バリデーション	H	L	L	

No.	工程	影響要因	影響度 SEV	原因/工程の不具合	発生頻度 OCC	現在の管理	検出 難易度 DET	リスク優先度 RPR	リスクの許 容可否	推奨される対応	対応後のランク SEV OCC DET RPR			
36	除染	除染装置	H	過酸化水素原液濃度	L	濃度計	L	L	可					
37			H	過酸化水素投入量	L	センサー	L	L	L	可				
38			H	過酸化水素投入速度	L	センサー	L	L	L	可				
39			H	保持時間	L	タイマー	L	L	L	可				
40			H	アイソレーター内温度	L	アイソレーター内温度	L	L	L	L	可			
41			H	アイソレーター内湿度	L	アイソレーター内湿度	L	L	L	L	可			
42			H	過酸化水素蒸気分散状態	L	過酸化水素蒸気分散状態	L	バリデーション	M	M	否	信頼できるセンサーの設置	H L L L	
43			H	リーク量	L	リーク量	L	センサー	L	L	可			
44			H	除染時アイソレーター内圧力	L	除染時アイソレーター内圧力	L	センサー	L	L	可			
45			H	投入口温度	L	投入口温度	L	センサー	L	L	可			
46			H	過酸化水素配管温度	L	過酸化水素配管温度	L	センサー	L	L	可			
47			H	ポンプの故障	L	ポンプの故障	L	センサー	L	L	可			
48			H	蒸発器温度	L	蒸発器温度	L	センサー	L	L	可			
49			H	過酸化水素蒸気濃度	L	過酸化水素蒸気濃度	L	センサー	M	M	否	信頼できるセンサーの設置	H L L L	
50			H	電子天秤の故障	L	電子天秤の故障	L	定期校正	L	L	可			
51			H	過酸化水素の滴下速度	L	過酸化水素の滴下速度	L	センサー	L	L	可			
52			H	除染剤量	L	標準分欄による使用前点検	L		L	L	可			
53			H	ホットプレート温度	L	ホットプレート温度	L	なし	H	M	否	アイソレーター内の除染剤濃度測定	H L L L	
54			H	除染剤量モニタリング用秤量器	L	除染剤量モニタリング用秤量器	L	なし	H	M	否	アイソレーター内の除染剤濃度測定	H L L L	
55			H	除染剤の品質(濃度など)	L	除染剤の品質(濃度など)	L	なし	H	M	否	アイソレーター内の除染剤濃度測定	H L L L	
56			H	除染剤濃度計	L	除染剤濃度計	L	なし	H	M	否	適切な校正及び校正頻度の設定	H L L L	
57	H	除染剤の滴下(蒸気)速度	L	除染剤の滴下(蒸気)速度	L	滴下センサー	L	L	可					
58	H	ファン能力高すぎることによる除染剤濃度低下	L	ファン能力高すぎることによる除染剤濃度低下	L	なし	H	M	否	アイソレーター内の除染剤濃度測定	H L L L			
59	除染サイクル		H	除染剤注入システム誤動作	L	なし	H	M	否	アイソレーター内の除染剤濃度測定	H L L L			
60			H	除染中の差圧(漏圧)	L	差圧	差圧	L	L	可				
61			H	風速低下	L	風速低下	L	風速	L	L	可			
62			H	時間誤設定	L	時間誤設定	L	Wチェック	L	L	可			
63			H	タイマー故障	L	タイマー故障	L	なし	H	M	否	定期校正	H L L L	
64			H	アイソレーター内湿度(除湿工程)	L	アイソレーター内湿度(除湿工程)	L	湿度	L	L	可			
65			H	ダンパー制御不良	L	ダンパー制御不良	L	差圧	L	L	可			
66			H	シーケンスの駆動作	L	シーケンスの駆動作	L	なし	H	M	否	アイソレーター内の除染剤濃度測定	H L L L	
67			H	HEPA用ファンモーター加熱	L	HEPA用ファンモーター加熱	L	湿度	L	L	可			
68			H	隣接機器の放熱(SIP巻)	L	隣接機器の放熱(SIP巻)	L	湿度	H	M	否	ファストケースでの熱伝導性バリデーション	H L L L	
69			H	湿度センサー異常	L	湿度センサー異常	L	なし	H	M	否	定期校正	H L L L	
70			差圧		H	除染モード切り替り時の差圧制御不良	L	差圧	L	L	可			
71					H	給気ファン動作不良	L	給気ファン動作不良	L	差圧	L	L	可	
72					H	ダンパー制御不良	L	ダンパー制御不良	L	差圧	L	L	可	
73					H	アイソレーター差圧計故障	L	アイソレーター差圧計故障	L	なし	L	L	可	定期校正
74	H	給気HEPA差圧計故障			L	給気HEPA差圧計故障	L	差圧	L	L	可			
75	H	差圧変動			L	差圧変動	L	差圧	L	L	可			
76	H	給気HEPAのリーク			L	給気HEPAのリーク	L	フィルタ差圧	M	M	否	定期的リーク(完全性)試験	H L L L	
77	HEPA		H	給気HEPAシール部リーク	L	フィルタ差圧	M	M	否	定期的リーク(完全性)試験	H L L L			
78			H	HEPA目詰まりによる換気回数低下	L	HEPA目詰まりによる換気回数低下	L	風速	L	可				
79			H	HEPAプレフィルターの目詰まり	L	HEPAプレフィルターの目詰まり	L	フィルタ差圧	L	L	否			

No.	工程	影響要因	影響度 SEV	原因/工程の不具合	発生頻度 OCC	現在の管理	検出 難易度 DET	リスク優先度 RPR	リスクの許 容可否	推奨される対応	対応後のランク SEV OCC DET RPR	
1	製造	差圧	H	ハーフスーツ動作	M	差圧	L	M	否	適切な差圧設定	H L L L	
2			H	グローブ操作	M	差圧	L	M	M	否	適切な差圧設定	H L L L
3			H	給気HEPA目詰まり	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
4			H	給気ファン動作不良	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
5			H	ダンパー制御不良	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
6			H	アイソレータ差圧計故障	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
7			H	給気HEPA差圧計故障	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
8			H	トンネル差圧制御	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
9			H	マウスホール開放	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
10			H	マウスホールの開口速度	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
11			H	アンブルチップ排出口の開口速度	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
12			H	RTP接続不良	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
13			H	乾燥トンネルシャッター高さ誤設定/故障	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
14			H	移動用アイソレータ後経過時の差圧変動	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
15			H	アイソレータ扉リーク/開放	L	差圧	L	L	L	可		L L L L
16	製造	気密性	H	アイソレータ扉	L	感染前リークテスト 除染濃度到達の確認 肉眼観察	L	L	可		L L L L	
17			H	アイソレータダクト	L	なし	L	L	L	可		L L L L
18			H	除染装置	L	なし	L	L	L	可		L L L L
19			H	アイソレータドレン	L	なし	L	L	L	可		L L L L
20			H	ハーフスーツ	L	リークテスト	L	L	L	可		L L L L
21			H	機器とのシール部(充填機など)	L	リークテスト	L	L	L	可		L L L L
22			H	自動搬送装置との接合部	L	なし	L	L	L	可		L L L L
23			H	微粒子カウンタサンプリング経路	L	リークテスト	L	L	L	可		L L L L
24			H	浮遊細菌サンプリング経路	L	なし	L	L	L	可		L L L L
25			H	CSIP経路	L	>SIP経路含むリークテスト	L	L	L	可		L L L L
26			H	マウスホールのシャッター	L	リークテスト、目視確認	L	L	L	可		L L L L
27			H	設備とのベローズ接合部	M	定期交換	L	L	L	可	定期交換	L L L L
28			H	乾燥トンネルシャッター	L	リークテスト	L	L	L	可		L L L L
29			H	凍乾燥庫扉	L	リークテスト、目視確認	L	L	L	可		L L L L
30			H	RTP	L	リークテスト	L	L	L	可	シール部定期交換	L L L L
31	製造	気流方向 (ワークポジション以上)	H	給気HEPAスクリーン破損	L	目視確認	L	L	可		L L L L	
32			H	異容物のローディング/タウーン	L	目視確認	L	L	L	可	バリデーション	L L L L
33			H	ハーフスーツ動作	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
34			H	グローブ操作	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
35			H	浮遊菌モニタリング	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
36			H	粘排気バランス	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
37			H	乾燥トンネル開放時の気流の乱れ	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
38			H	ゴム注射機時の気流の乱れ	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
39			H	凍乾燥ローディング時の気流	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
40			H	凍乾燥へのIC設置	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
41			H	破皿・倒皿・打戻不良など非常作業	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M
42			H	充てん品サンプリング操作	L	なし	H	M	M	否	気流確認・増地充てん	H L H M

アイソレータを用いた製造設備のアイソレータ内部の無菌保障 FMEA
製造時2

No.	工程	影響要因	影響度 SEV	原因/工程の不具合	発生頻度 OCC	現在の管理	検出 難易度 DET	リスク先度 RPR	リスクの許 容可否	推奨される対応	対応後のランク		
											SEV	OCC	DET
43	製造	接続・投入・挿込	H	キヤップからの汚染	L	なし	H	M	否	キヤップの裏面	H	L	L
44			H	不適切なゴミ投入操作	L	目視確認、バリチェック	M	M	否	キヤップの裏面 ピンホールチェックなどの検出	H	L	L
45		RTP	H	RTPリップシールの公差	M	目視確認	M	H	否	定期的リップシール交換 作業毎の取組手順によるワイプ かバーなどでリップ面を磨く	H	L	L
46			H	RTPリップシールの変形	L	目視確認	M	M	否	定期的リップシール交換	H	L	L
47			H	RTPリップシールのキズ	L	目視確認	M	M	否	定期的リップシール交換	H	L	L
48			H	RTPリップシールの結露	L	目視確認	L	L	可				
49			H	RTPリップシールの劣化(硬化)	L	目視確認	M	M	否	定期的リップシール交換	H	L	L
50			H	RTPリップシールの密閉性	L	目視確認	H	M	否	作業毎のリークチェックの実施	H	L	L
51			H	RTP本体の割れ・欠け	L	目視確認	L	L	可				
52			H	RTPリップシールへの異物挟み込み	L	目視確認	L	L	可				
53	グローブ 目視確認		H	検査能力不足による見逃し(電脱)	L	ダブルチェックによる確認	L	L	可				
54			H	検査能力不足による見逃し(ピンホール=微細な亀裂もしくは穴)	H	ダブルチェックによる確認	M	H	否	試験機でのテストを実施	H	L	L
55			H	試験範囲不足	L	ダブルチェックによる確認	M	H	否	試験機でのテストを実施	H	L	L
56			H	検査能力不足による見逃し(亀裂)	L	ダブルチェックによる確認	L	H	可				
57			H	検査能力不足による見逃し(ピンホール=微細な亀裂もしくは穴)	H	ダブルチェックによる確認	M	H	否	試験機でのテストを実施	H	L	L
59	グローブ 目視確認		H	検査能力不足による見逃し(亀裂)	L	目視で製造前に確認	L	L	可				
60			H	検査能力不足による見逃し(ピンホール)	L	スワブ試験で製造前に確認	M	M	否	検査レベルを設定	H	L	L
61			H	計器故障	L	定期Calにて確認	L	L	可				
62			H	試験による破損	L	次回試験時に確認	L	L	可				
63			H	試験による汚染	L	標準試験により確認	M	M	否	アイソレーター運転時には 実施しない 除菌滅菌方式の採用	H	L	M
64			H	交換頻度設定の不備	L	グループ安全性試験にて確認	L	L	可				
65			H	保管状態の不備	L	グループ安全性試験にて確認	L	L	可				
66			H	スワブ試験での未検出	L	製品試験標準試験にて確認	M	M	否	手順の教育	H	L	L
67	グローブ設置		H	取り付け部からのリーク(固定方法)	L	グループ安全性試験にて確認	L	L	可				
68	グローブ作業		H	グループ操作中の差圧変動	L	標準モニタリング状況を確認	L	L	可				
69			H	作業中のグローブ脱着	L	目視にて確認可能	L	L	可				
70			H	塵材への接触によるグローブ破損	M	グループ安全性試験にて確認	L	M	否	二重グローブ、 グローブ強度の向上	H	L	L
71			H	異常処理中のグローブ破損	M	グループ安全性試験にて確認	L	M	否				
72			H	メンテナンス作業時のグローブ破損(交換・清掃)	L	グループ安全性試験にて確認	L	L	可				
73	グローブ/ハーフスリーブ操作		H	グローブの破損	M	目視確認	M	H	否	二重グローブ	H	M	M
74			H	ハーフスリーブの破損	M	目視確認	M	H	否	定期的交換	H		
75			H	運搬品用トレー移動操作(挟み込み)	M	目視確認	M	H	否	定期的交換	H		

No.	工程	影響要因	影響度 SEV	原因/工程の不具合	発生頻度 OCC	現在の管理	検出 難易度 DET	リスク喪失度 RPR	リスクの許 容可否	推奨される対応	対応後のランク				
											SEV	OCC	DET	RPR	
76	製造	マウスホール 無菌性 (気流の逆流)	H	グローブ操作	M	差圧計、微粒子計、パリアーション	L	L	可						
77			H	EM培地/不良製品 排出	M	差圧計、微粒子計	L	L	可						
78			H	排除機接続バルブ締め忘れ	L	差圧計	L	L	可						
79			H	付近での操作	L	差圧計、微粒子計	L	L	可						
80			H	蓋の外し忘れ	L	差圧計	L	L	可						
81			H	設備故障(ファン、インバータ、ダンパー、センサー)	L	警報	L	L	可						
82			H	庫内風量低下	L	差圧計、風速計、リーク試験	L	L	可						
83			H	施設空調故障	L	警報、リーク試験、マメーター	L	L	可						
84			H	マウスホール付近での動作	M	なし	H	H	H	否	パリアーション 適切な風量・差圧設定	H	L	M	M
85			H	バイアル転倒防止治具の設置	L	目視確認	L	L	L	可					
86	構造	H	機器の破損/異常騒動による非滅菌表面の暴露	L	目視確認	L	L	可							
87		H	配管、計装から非滅菌物液体/気体の漏れ	L	目視確認	M	M	M	否	定期的メンテナンス	H	L	L	L	
88	HEPA	給気HEPAのリーク	H	シール部から非滅菌物(液体/気体)の漏れ	L	目視確認	M	M	否	定期的メンテナンス	H	L	L	L	
89			H	給気HEPAのリーク	L	フィルター差圧	M	M	M	否	定期リークテスト	H	L	L	L
90			H	給気HEPAシール部リーク	L	フィルター差圧	M	M	M	否	定期リークテスト	H	L	L	L
91			H	目詰まりによる換気回数低下	L	風速	L	L	L	可					
92			H	HEPAプレフィルターの目詰まり	L	フィルター差圧	L	L	L	可					
93			冷却部滅菌 (冷却部滅菌不良 に拠る無菌性影響)	H	温度上昇不良	L	センサー	L	L	可					
94				H	減菌時間不良	L	タイマー	L	L	可					
95				H	シャッター閉閉不良	L	センサー	L	L	可					
96				H	シャッター密閉不良	L	センサー	L	L	可					
97			充填異物混入	H	HEPAの劣化	L	リーク試験	L	L	可					
98	H	破綻		L	目視	L	L	可							
99	充填無菌性	H	差圧不良	L	差圧計	L	L	可							
100		H	HEPAの劣化	L	リーク試験	L	L	可							
101	内部環境評価		H	エアサンブラー配管清掃(洗浄)不良	L	分格目視	L	L	可						
102			H	培地によるエアサンブラー用フィルター汚染	L	目視	L	L	可						
103			H	培地操作時のグローブ汚染	L	目視	L	L	可						
104			H	浮遊菌測定用フィルターの非滅菌不良による汚染	L	業者成績書	L	L	L	可					
105			H	エアサンブラーによる気流の乱れ	L	パリアーション	L	L	L	可					
106			H	表面付着菌用プレートの非滅菌不良による汚染	L	業者成績書	L	L	L	可					
107			H	外付けエアサンブラー接続不良	L	SOP遵守	L	L	L	可					
108			H	過酸化水素による培地性能の欠落	L	パリアーション	L	L	L	可					

無菌医薬品製造ガイドラインの
フォローアップ研究

研究分担者 曲田純二 日本ミリポア(株)プロセス事業本部次長

研究要旨：2008年7月にISO13408 Part1「ヘルスケア製品の無菌操作法 一般要件」の第2改訂版が日米欧他29カ国の同意の下、発効された。この国際規格作成作業には、佐々木次雄氏、小久保護氏、曲田が日本の代表として参画してきた。2006年に作成された日本の「無菌医薬品製造における無菌操作法の製造指針」の、今後行われるであろう改定作業において、この国際規格も考慮し作成されるものと思われる。なお、添付の資料は同国際規格案であり、最終の国際規格自体ではない。同国際規格については、日本規格協会より入手されたい。

- A. 研究目的 その改訂内容の要点について報告する。
- 「無菌操作法による無菌医薬品の製造指針」の改定作業の参考となるであろうISO13408Part1改定版の要点を検証する。
- B. 研究方法
- ISO TC198/WG9の国際会議への参画およびドキュメント作成を行った。
- C. 研究経過
1. 数年前より Dr. Haberer 氏を座長とする ISO 作業部会において、無菌操作法一般要件の国際規格の改定作業が行われてきた。同部会は、主にドイツ、アメリカ、イギリス、スウェーデン、フランス、カナダ、日本から 15 名程度のメンバーから構成されている。
 2. 2008年6月に開催された国際会議において、最終国際規格ドラフト段階から、国際規格に昇格させることが同意され、同年7月に日米欧他29カ国に発効された。
 3. この国際規格においては、無菌操作法を導入するに当たり、最低必要とされる構成要件が整理・網羅された。今回、
- D. 考 察
- 改定の大きな特徴は、無菌操作法を実施する際、ドキュメントとして網羅されるべき必要要件を示したところにある。その要件とは下記である。
1. 根拠（終末滅菌を使用しない）
 2. 適用される規制要求および指針
 3. 適用される品質マネジメントシステム
 4. 施設の設計
 5. 設備の設計
 6. 製品および輸送のシステム
 7. 実施される工程および技術
 - 7.1. 製品と原材料の調製
 - 7.2. 製品、原材料および設備の滅菌/脱パイロジェン
 - 7.3. 無菌操作の区域（RABS、アイソレーター、クリーンルームなど）
 - 7.4. 無菌操作上の職員による汚染防止システム/方法の有効性
 - 7.5. 製品の製造方法
 - 7.6. 容器の密封性保証
 8. 環境管理とモニタリング

9. マスターバリデーションプラン（プロセスシミュレーション、単位操作のバリデーションなど）

10. 変更管理計画

11. 製品出荷計画

上記が 29 カ国の合意の下発効されたことは、グローバルな医薬品製造での調和に向けて有用である。

また、ICH Q9 を受けてリスクマネジメントの事例を取り上げているところも特徴的で有用な情報が網羅されている。

E. 結 論

日本の無菌操作法の改定時には、本国際規格や 2008 年 2 月に発効された EU Annex1 を参考にしながら実施されることになると思われる。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況特許取得

1. 特許取得

なし

2. 実用新案

なし

3. その他

なし



Aseptic processing of health care products —

Part 1:

General requirements

Traitement aseptique des produits de santé —

Partie 1: Exigences générales

[Revision of first edition (ISO 13408-1:1998)]

ICS 11.080.01

In accordance with the provisions of Council Resolution 15/1993 this document is circulated in the English language only.

Conformément aux dispositions de la Résolution du Conseil 15/1993, ce document est distribué en version anglaise seulement.

To expedite distribution, this document is circulated as received from the committee secretariat. ISO Central Secretariat work of editing and text composition will be undertaken at publication stage.

Pour accélérer la distribution, le présent document est distribué tel qu'il est parvenu du secrétariat du comité. Le travail de rédaction et de composition de texte sera effectué au Secrétariat central de l'ISO au stade de publication.

THIS DOCUMENT IS A DRAFT CIRCULATED FOR COMMENT AND APPROVAL. IT IS THEREFORE SUBJECT TO CHANGE AND MAY NOT BE REFERRED TO AS AN INTERNATIONAL STANDARD UNTIL PUBLISHED AS SUCH.

IN ADDITION TO THEIR EVALUATION AS BEING ACCEPTABLE FOR INDUSTRIAL, TECHNOLOGICAL, COMMERCIAL AND USER PURPOSES, DRAFT INTERNATIONAL STANDARDS MAY ON OCCASION HAVE TO BE CONSIDERED IN THE LIGHT OF THEIR POTENTIAL TO BECOME STANDARDS TO WHICH REFERENCE MAY BE MADE IN NATIONAL REGULATIONS.

PDF disclaimer

This PDF file may contain embedded typefaces. In accordance with Adobe's licensing policy, this file may be printed or viewed but shall not be edited unless the typefaces which are embedded are licensed to and installed on the computer performing the editing. In downloading this file, parties accept therein the responsibility of not infringing Adobe's licensing policy. The ISO Central Secretariat accepts no liability in this area.

Adobe is a trademark of Adobe Systems Incorporated.

Details of the software products used to create this PDF file can be found in the General Info relative to the file; the PDF-creation parameters were optimized for printing. Every care has been taken to ensure that the file is suitable for use by ISO member bodies. In the unlikely event that a problem relating to it is found, please inform the Central Secretariat at the address given below.

Copyright notice

This ISO document is a Draft International Standard and is copyright-protected by ISO. Except as permitted under the applicable laws of the user's country, neither this ISO draft nor any extract from it may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, photocopying, recording or otherwise, without prior written permission being secured.

Requests for permission to reproduce should be addressed to either ISO at the address below or ISO's member body in the country of the requester.

ISO copyright office
Case postale 56 • CH-1211 Geneva 20
Tel. + 41 22 749 01 11
Fax + 41 22 749 09 47
E-mail copyright@iso.org
Web www.iso.org

Reproduction may be subject to royalty payments or a licensing agreement.

Violators may be prosecuted.

Contents

Page

Foreword	vi
Introduction.....	vii
1 Scope.....	1
2 Normative references.....	1
3 Terms and definitions	2
4 Quality system elements	7
4.1 General	7
4.2 Assignment of responsibilities	7
5 Aseptic processing master plan	7
5.1 General	7
5.2 Risk assessment and control.....	8
5.2.1 General	8
5.2.2 Identification of microbial contamination risks	10
5.2.3 Assessment of contamination risks	10
5.2.4 Monitoring and detection of contamination	10
5.2.5 Prevention of contamination	11
6 Manufacturing environment	11
6.1 General	11
6.2 Manufacturing environment design	12
6.2.1 General	12
6.2.2 Construction features	12
6.3 Layout.....	13
6.3.1 General	13
6.3.2 Critical processing zone.....	13
6.3.3 Direct support zones.....	14
6.3.4 Indirect support zones	14
6.3.5 Material air locks, transfer hatches, and product exit openings	14
6.3.6 Personnel air locks.....	15
6.3.7 Ancillary areas	15
6.4 Material and personnel flow	15
6.4.1 General	15
6.4.2 Introduction of materials and components to the APA	16
6.5 HVAC system.....	16
6.5.1 General	16
6.5.2 Air handling.....	16
6.5.3 Airflow patterns	16
6.5.4 Temperature and relative humidity.....	17
6.5.5 HEPA (including ULPA) filters	17
6.6 Cleanroom qualification.....	18
6.7 Utility services and ancillary equipment.....	18
6.7.1 General	18
6.7.2 Water and wastewater.....	18
6.7.3 Gases.....	18
6.7.4 Vacuum utilities	18
6.8 Environmental and personnel monitoring programmes ((6.8 as revised by the Convenor)).....	18
6.8.1 General	18
6.8.2 Sampling for particulate monitoring	19
6.8.3 Sampling for microbiological environmental monitoring	19
6.8.4 Monitoring of personnel	20

6.8.5	Monitoring procedures.....	20
6.8.6	Evaluation of monitoring data.....	20
7	Equipment.....	22
7.1	Qualification.....	22
7.1.1	General.....	22
7.1.2	User requirements.....	22
7.1.3	Design qualification.....	23
7.1.4	Installation qualification.....	23
7.1.5	Operational qualification.....	23
7.1.6	Performance qualification.....	23
7.1.7	Requalification.....	24
7.2	Maintenance of equipment.....	24
7.2.1	Scheduled preventive maintenance.....	24
7.2.2	Unplanned maintenance.....	24
8	Personnel.....	25
8.1	General.....	25
8.2	Training for APA qualification.....	25
8.3	Gowning procedures.....	26
8.3.1	General.....	26
8.3.2	Gowning for entering the APA.....	27
8.4	General employee health.....	28
9	Manufacture of the product.....	28
9.1	Attainment and maintenance of sterility.....	28
9.1.1	Component sterilization.....	28
9.1.2	Depyrogenation.....	28
9.1.3	Product sterilization.....	28
9.2	Duration of the manufacturing process.....	29
9.3	Aseptic manufacturing procedures.....	29
9.4	Cleaning and disinfection of facilities.....	29
9.4.1	General.....	29
9.4.2	Cleaning.....	30
9.4.3	Disinfection.....	30
9.4.4	Equipment used for cleaning/disinfection in APA.....	30
9.4.5	Monitoring of cleaning and disinfection effectiveness.....	31
9.4.6	Effectiveness of disinfection procedures.....	31
9.5	Cleaning, disinfection, and sterilization of equipment.....	31
9.5.1	General.....	31
9.5.2	Cleaning of equipment.....	31
9.5.3	Disinfection of equipment.....	32
9.5.4	Sterilization of critical surfaces.....	32
9.5.5	Endotoxin control on critical surfaces.....	32
10	Process simulation.....	32
10.1	General.....	32
10.2	Media selection and growth support.....	33
10.3	Simulation procedures.....	33
10.4	Incubation and inspection of media filled units.....	34
10.5	Initial performance qualification.....	35
10.5.1	General.....	35
10.5.2	Numbers to be filled.....	35
10.5.3	Acceptance criteria.....	35
10.6	Periodic performance requalification.....	35
10.6.1	Scheduling requirements.....	35
10.6.2	Numbers to be filled.....	35
10.6.3	Acceptance criteria.....	35
10.7	Repeat of initial performance qualification.....	36
10.8	Documentation of process simulations.....	36
10.9	Disposition of filled product.....	37
10.10	Sterility testing.....	39