

无菌药品附录（征求意见稿）

第一章 范 围

第一条无菌药品是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药，包括无菌制剂和无菌原料药。

第二条本附录适用于无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程。

第二章 原则

第一节 基本要求

第三条无菌药品的生产须满足其质量和预定用途的要求，应当最大限度降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原的污染，并遵循以下要求：

（一）无菌药品的生产必须严格按照经验证的方法及规程进行，以保障产品的无菌性。无菌药品生产用厂房、设施、设备应当经过确认或验证，并保持持续的验证状态。

应当考虑使用适当的技术（如限制进入屏障系统（RABS）、隔离器、机器人系统），以加强对产品的保护，使其免受人员、物料和周围环境等潜在的微生物、微粒和细菌内毒素/热原的外

来污染源的影响，并考虑使用快速/替代方法和连续监测系统，以快速检测环境和产品中的潜在污染物。

(二) 人员应当具备足够的资质和经验，经过培训，掌握行为规范，并在生产、包装和发运过程中重点关注无菌药品的保护。

(三) 应当对物料进行充分的控制和检验，确保其微生物负荷和细菌内毒素/热原水平适合其预定用途。

(四) 产品的无菌或其他质量特性绝不能仅依赖于任何形式的最终处理或成品检验（包括无菌检查）。

第四条应当按照质量风险管理的原则对工艺、设备、设施和生产活动进行管理，从而主动识别、科学评估和控制潜在质量风险，以确保产品免受微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染。

第五条企业应当建立污染控制策略（CCS），确定所有关键控制点，并评估药品质量管理、风险控制以及监测措施的有效性。CCS 的综合策略应当能够建立有效的污染预防保障措施。CCS 应当经过审核并适时更新，以持续改进生产和控制方法，其有效性应当定期评估。现有控制系统如有效并受控，可以不作替换，但应当纳入 CCS 中，并阐明各系统的相互关联关系。

第六条 降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原等污染风险所采取的控制措施通常包括一系列相互关联的活动，可分别进行评估、控制和监测，但应当综合考虑其整体有效性。

第七条应当根据充分的技术和工艺知识制定 CCS，CCS 中考虑的要素应当至少包括：

(一) 厂房和工艺的设计。

- (二) 设施和设备。
- (三) 人员。
- (四) 公用系统。
- (五) 原辅料控制 (包含过程控制) 。
- (六) 产品容器和密封系统。
- (七) 供应商的批准 (关键物料和关键服务的供应商 , 包括提供组件和一次性使用系统 (SUS) 灭菌等服务的供应商) 。
- (八) 委托活动 (如委托灭菌服务) 的管理及沟通。
- (九) 工艺相关的风险管理。
- (十) 工艺验证。
- (十一) 灭菌工艺验证。
- (十二) 预防性维护。
- (十三) 清洁和消毒。
- (十四) 监测系统。
- (十五) 纠正措施和预防措施。
- (十六) 基于上述信息的持续改进。

第八条制定 CCS 应当全面考虑 , 并持续更新和定期回顾 , 必要时应当对药品质量体系 (PQS) 进行更新。现有体系如发生变更 , 应当在变更执行前后评估其对 CCS 的影响。

第二节 药品质量体系

第九条无菌药品的生产是一项复杂的活动 , 需要采取特定的控制和措施以确保产品的质量。企业的 PQS 应当涵盖并满足无菌药品生产的特定要求 , 并确保所有活动得到有效控制 , 以尽可

能降低无菌药品中的微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染风险。除药品生产质量管理规范的通常要求外，无菌药品的 PQS 还应当确保：

（一）应当将风险管理有效贯穿于产品生命周期各阶段，以尽可能减少微生物污染并确保无菌药品质量。

（二）企业人员应当具备所生产产品的专业知识，以及相应生产工艺、关键设备和工程等方面的专业技术。

（三）流程、操作或设备运行失败应当进行根本原因分析，以正确识别和理解产品风险，从而实施适当的纠正和预防措施。

（四）应当基于风险管理原则建立并维护 CCS。风险管理应当有记录，并应当详细说明采取风险降低措施及接受残留风险的决策理由。

（五）高层管理人员应当有效地监督企业总体情况以及药品全生命周期中的受控状态，持续改进质量管理，包括对质量风险管理结果的定期评估，应当关注出现的变更、重大问题及产品质量回顾分析。

（六）无菌药品的最终处理、贮存和运输等操作过程应当避免破坏容器的完整性及增加污染的风险。应当按照注册批准的条件贮存药品，以确保药品质量。

（七）负责无菌药品放行的人员应当有适当途径获取生产和质量信息，并具备无菌药品生产及其相关关键质量属性方面的足够知识和经验，以确保放行人员能正确判定无菌药品是否符合放行要求。

第十条应当在作出批次放行结论之前充分调查所有的不合格，如无菌检查失败、环境监测异常、偏离工艺规程或操作规程的偏差。调查应当确定对工艺和产品质量的潜在影响以及是否有任何其他工艺或批次产品受到影响。应当详细说明并记录将产品或批次纳入调查范围或排除在外的理由。

第三章 厂房与设施

第一节 厂房

第十一条应当根据产品特性、工艺和设备等因素，确定无菌药品生产用洁净区的级别。生产人员、设备和物料应当通过气锁间或传递窗进入洁净区，采用机械连续传输物料的，应当用正压气流保护并监测压差。洁净区、气锁间或传递窗应当达到并维持适当的洁净度标准。

第十二条物料准备、产品配制、灌装或分装等操作必须在洁净区内分区域（室）进行，并应当采取适当的控制措施，以防止混淆和污染。

第十三条高风险的操作宜在限制性进入屏障系统（RABS）、隔离器等隔离操作设施内完成。如采用其他替代技术方法，应当证明其合理性。

第十四条无菌药品生产所需的洁净区可分为以下4个级别：

A级：高风险操作的关键区域，如无菌配制操作区、灌装区、胶塞加料盘、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器

的区域及无菌装配或连接操作的区域等 ,A 级洁净区应当维持单向气流状态。

B 级 :对于无菌制备和灌装等高风险操作 ,B 级是 A 级洁净区 (不包括隔离器) 所处的背景区域。B 级洁净区压差应当持续监测。

C 级和 D 级 :指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。

第十五条 洁净区内货架、柜子、设备等不得有难清洁的部位。门的设计应当便于清洁 , 不宜使用移动门。

第十六条 洁净区内使用的建筑材料和物品应当尽量减少颗粒的产生 , 并可耐受清洁剂、消毒剂和杀孢子剂。

第十七条 无菌生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏。在其他洁净区内 , 水池或地漏应当有适当的设计和布局 , 并安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌。同外部排水系统的连接方式应当能够防止微生物的侵入。水池和地漏应当定期清洁、消毒和维护。

第十八条 厂房设计时应当对设备和物料进出洁净区和关键区域的活动进行风险评估 , 并基于评估结果采取相应措施降低污染风险。

无菌生产所用的包装材料、容器具、设备和其他任何物品均应当灭菌。应当通过双扉灭菌柜、双扉去热原烘箱、隧道烘箱 , 或以其他能避免引入污染的方式进入无菌生产区。

无法进行灭菌的物品 , 应当采用其他经过验证的方式进入无

菌生产区，如进行有效的传递消毒，采用有效的隔离器的快速传递系统，气态或液态物料通过除菌过滤后进入。

A/B 级洁净区应当设置单独的物流通道转出物料、废弃物和环境监测样品等。如无法避免转出与进入共用物流通道时，应当分时段进行物品进、出传递，避免对进入洁净区的物品造成污染。

第十九条更衣室和物流通道应当按照气锁方式设计，尽可能避免不同区域间的交叉污染。进出洁净区的人流通道与物流通道应当分开设置，无法避免共用时，应当按程序规定在不同时间分别进行人员进出和物料的转移。气锁间应当有足够的换气次数。更衣室后段静态级别应当与其通向的洁净区级别相同。

气锁间的设置应当符合以下要求：

(一) 人员气锁间：

进出洁净区时应当设置人员气锁间。一般情况下，洗手设施只能安装在更衣的第一阶段，直接进入 B 级区的更衣室里不得设置洗手设施。

人员进出 B 级区的更衣室应当分开设置，无法分开时，应当在不同时间进行进、出活动。如果 CCS 表明风险很高，进入和离开其他洁净级别洁净区的更衣间也应当分开设置。

(二) 物料气锁间：

物料和设备进出洁净区时应当设置气锁间（或传递窗）。应当制定通过物料气锁间进入 A/B 级区的物料和设备清单及流程。A 级区使用的设备和物料在通过 B 级区时应当有保护。清单以外的物品如需转入 A/B 级区，应当通过风险评估得到批准后方

可进行。其风险评估及降低风险措施应当至少包括特定的清洁、消毒和监测程序。

物料气锁间(或传递窗)的设计应当能够保护较高级别的洁净区环境,如传递窗应当使用经过滤的空气进行有效风淋。将物料或设备从较低级别转移到较高级别的洁净区时应当根据 CCS 的规定进行适当的清洁和消毒。

第二十条 传递窗和气锁间两侧的门不得同时打开。通向 A/B 级区的气锁间应当采用互锁系统,通向 C 级或 D 级区的气锁间至少应当采用声光报警系统,避免两侧的门同时打开。如采用互锁系统,还应当设置互锁门关闭和打开之间的时间延迟。

第二十一条在所有运行状态下,洁净区均应当通过适当的送风确保对周围低级别区域的正压,维持良好的气流方向,保证有效的净化能力。

应当特别保护关键区域。当关键区域内使用或生产某些致病性、剧毒、放射性或活病毒、活细菌的物料与产品时,空气净化系统的送风和压差应当适当调整,防止有害物质外溢。必要时,生产操作的设备及该区域的排风应当进行去污染处理(如排风口安装过滤器)。如果有空气流向关键区域,则该空气应当来自相同或更高(洁净)级别的区域。

第二十二条单向流系统应当进行气流流型研究,非单向流系统在必要时也应当进行气流流型研究。气流流型研究应当可视化,并能够证明所用气流方式不会导致污染风险。气流流型研究应当包括静态和动态(如模拟操作员的干预),其视频记录及研究结

果应当归档，并应当根据研究结果制定厂房环境监测规程。

应当避免气流方式出现以下可能导致污染的情形：

- (一) 空气从低级别区域进入更高洁净级别区域。
- (二) 空气从洁净程度较低的区域流向洁净程度较高的区域。
- (三) 空气经过设备或人员流向较高洁净级别的区域。

第二十三条应当根据 CCS 确定压差监测位置及其关键程度，至少应当在相邻级别区之间以及隔离器与其背景之间安装压差指示装置。关键位置的压差数据应当持续监测并记录，其他位置压差数据应当定期监测和记录。

应当设置送风故障及关键压差低于限度的报警系统。应当制定操作规程，详细说明出现报警的处理流程。

第二十四条洁净厂房的设计，应当尽可能避免管理或监控人员不必要的进入。A 级和 B 级洁净区的设计应当能够使管理或监控人员从外部（如通过视窗、远程摄像系统等）观察到内部的操作。

第二节 屏障技术

第二十五条隔离器和 RABS 及其所处环境的设计，应当将 A 级区和背景区域有效隔离，保证关键区域的空气质量达到设定标准。应当采用快速转移系统或其他经验证的技术，尽可能降低生产过程中物品进出带来的风险。

第二十六条 隔离器和 RABS 的设计应当确保关键区域保持在适当状态，有效保护生产操作中的暴露产品。

- (一) 隔离器：

隔离器的设计应当确保工作区域达到 A 级要求。开放式隔离器以及内部包含生产线的密闭式隔离器,应当在关键区域提供首过空气保护,同时在整个生产过程中保持对暴露产品的单向流吹扫。进行简单操作的密闭式隔离器,气流可以不完全为单向流,但不应增加暴露产品的污染风险。

仅当产品(如放射性产品)需要防止外溢时方可使用负压隔离器,同时需要采取特殊风险控制措施来确保关键区域不受影响。

(二) RABS :

RABS 应当通过单向流和首过空气等设计确保关键区域达到 A 级要求。应当保持从关键区域到背景环境的正向气流。

第二十七条隔离器和 RABS 的背景环境应当确保将污染的风险降至最低。

(一) 隔离器 :

开放式隔离器的背景环境通常至少为 C 级,密闭式隔离器的背景应当至少为 D 级。开放式隔离器的接口处应当进行气流流型研究,证明没有空气进入隔离器。

应当基于风险评估确定隔离器的背景环境,并在 CCS 中说明。风险评估至少应当包括以下关键因素:去除微生物污染的程序、自动化程度、手套操作对关键工艺点首过空气的影响、屏障或手套完整性损坏导致的风险、使用的物料传递系统,以及隔离器最终去除微生物污染之前需进行的开门活动(如安装或维护)。如发现额外的工艺风险,且无法通过 CCS 有效控制时,应当考虑采用更高级别的背景环境。

(二) RABS :

用于无菌生产工艺的 RABS 的背景环境应当至少为 B 级 , 应当进行气流流型研究 , 证明干预过程中没有空气进入。如干预过程中无法避免开门操作 , 应当在气流流型研究中予以充分关注。

第二十八条隔离器和 RABS 手套系统的材料应当具有适当的机械和化学耐受性 , 手套更换的频率应当在 CCS 中说明。

(一) 隔离器 :

应当采用经验证的方法定期对隔离器的手套系统进行完整性测试 , 通常至少在每批次或阶段性生产的开始和结束时进行测试 , 必要时应当在阶段性生产周期内增加测试次数。应当在每次使用时 , 以及执行可能影响手套系统完整性的操作后 , 进行目视检查 , 以监测手套系统的完整性。对于单件或小批量的手工无菌生产活动 , 应当考虑在每个生产阶段开始和结束时进行完整性测试。

隔离器系统应当按规定定期进行完整性测试。

(二) RABS :

RABS 中用于 A 级区操作的手套应当在安装前进行灭菌 , 并在阶段性生产前采用经验证的方法进行灭菌或去除微生物污染 ; 操作过程中 , 手套每次暴露于背景环境后 , 应当按规定进行消毒 ; 应当在每次使用时对手套进行目视检查 , 并定期进行完整性测试。

第二十九条应当详细规定隔离器和 RABS 内去除污染的方法(清洁和去除微生物污染 , 以及必要时进行的生物材料灭活) , 并进行控制。去除微生物污染前应当先进行清洁。应当提供证据

证明清洁剂和消毒剂的使用未对产品产生不良影响。

(一) 隔离器：

隔离器内部应当采用经验证的自动化方法去除微生物污染，相关操作应当在规定的参数范围内进行，并包括适当形式（如气态或蒸汽）的杀孢子剂，确保有效去除隔离器内表面和关键区域的微生物。操作时应当将手套适当伸展、手指分开，以确保与消毒剂充分接触。

(二) RABS：

应当使用杀孢子剂对 RABS 内部进行消毒，确保所有内表面始终适用于无菌生产环境。消毒方法应当经过验证。

第三节 消毒

第三十条应当按照操作规程对洁净区进行清洁和消毒。一般情况下，所采用消毒剂的种类应当多于一种，消毒通常还包括定期使用杀孢子剂。不得用紫外线消毒替代化学消毒。应当定期进行环境监测，检验微生物种群的变化，及时发现耐受菌株及污染情况。清洁程序应当能够有效去除消毒剂的残留。

第三十一条消毒方法应当经过验证，证明消毒剂适用于所消毒的表面材料，并证实其消毒的效果。应当确认配制后消毒剂的使用期限。

第三十二条 A/B 级洁净区应当使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂。必要时，C 级和 D 级区也可能需要使用无菌的消毒剂。应当监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况。配制后的消毒剂和清洁剂应当存放在清洁容器内，存放期不得超过规定

时限。经对供应商确认后，外购消毒剂和清洁剂可以根据供应商检验报告或合格证进行验收。

第三十三条必要时，可采用熏蒸的方法（如汽化过氧化氢）降低洁净区内卫生死角的微生物污染，应当验证熏蒸方法和熏蒸剂的有效性，并考虑熏蒸剂的残留水平。

第四章 设备

第三十四条企业应当有详细的设备设计资料（包括管道仪表流程图等）作为初始确认文件的一部分，并持续更新。

第三十五条设备监测的功能应当在设备用户需求中提出，并经确认。设备运行中出现的报警信息应当确认并进行趋势评估。应当基于报警信息的关键程度确定调查处理的时限要求，关键的报警信息应当立即调查处理。

第三十六条生产设备及辅助装置的设计和安装，应当尽可能便于在洁净区外进行操作、维护和维修。

在洁净区内进行设备维修时，如洁净度或无菌状态有遭到破坏的风险，应当采取适当的预防措施（如限定维修人员、限定可以进入的区域、制定维修方案和维修流程等）。还应当对该区域进行必要的清洁、消毒或灭菌，待监测结果合格后方可重新开始生产操作。

需灭菌的设备应当尽可能在完全装配后进行灭菌。

第三十七条清洁方法应当经过验证，以证明能够有效清除残

留物或微粒，避免对所用消毒剂的效果产生不利影响。清洁时和消毒前，应当尽量减少对产品的化学、微生物和微粒污染风险。

第三十八条无菌生产工艺中使用的直接或间接接触药品的设备及部件均应当进行灭菌。

第三十九条灭菌柜、空气净化系统和水系统等设备应当经过确认，并进行计划性维护。维护完成后，经批准方可使用。如需对影响产品无菌的关键设备进行计划外维修，应当评估对产品无菌的潜在影响，并进行记录。

第四十条除传送带本身能连续灭菌(如隧道式灭菌设备)外，传送带不得在 A/B 级洁净区与低级别洁净区之间穿越。

第五章 公用系统

第一节 基本要求

第四十一条公用系统控制的范围和程度应当经过风险评估确定，并与公用系统相关的产品质量风险相适应，该风险评估应当在 CCS 中予以说明。风险程度较高的情形包括：

(一) 与药品直接接触的(如清洗或淋洗用水、气体和灭菌用蒸汽)。

(二) 与最终成为成品一部分的物料相接触的。

(三) 与直接或间接接触药品的表面相接触的。

(四) 其他直接影响药品质量的。

第四十二条公用系统的设计、安装、运行、维护和监测应当

确保公用系统的功能符合预定用途。

第四十三条应当对高风险公用系统的关键参数和关键质量属性定期进行趋势分析，以确保系统保持适当性能。

第四十四条公用系统的安装记录应当包括系统的图纸、材质清单、说明书等，并长期保存。通常应当确认以下关键信息：

- (一) 管道的流向、坡度、管径和长度、连接方式。
- (二) 储罐和容器的信息。
- (三) 阀门、过滤器、排水设施、取样点和使用点。

第四十五条洁净区内应当尽可能避免安装管道和其他公用系统。不可避免时，系统的安装应当防止死角，接口严密，便于管道外表面的清洁和消毒。

第二节 水系统

第四十六条水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行、监测和维护应当防止微生物的滋生，确保制药用水达到设定的质量标准。应当采取措施（如适当倾斜管道、避免盲管等）最大限度地减少微生物、微粒、细菌内毒素/热原污染的风险。水系统中安装有过滤器的，应当特别注意对其进行监测和维护。

第四十七条水系统的验证和确认应当考虑季节变化的影响，以确保保持适当的物理、化学和微生物控制水平。

第四十八条纯化水、注射用水在分配系统管路中应当保持湍流状态，最大程度降低微生物黏附、形成生物膜等风险。应当在确认时确定流速，并进行日常监测。

第四十九条注射用水储罐的通气口应当安装不脱落纤维的

疏水性除菌滤器；在安装前和使用后测试过滤器完整性，并采取
措施（如加热）防止过滤器形成冷凝水。

第五十条应当按照确认的周期对水系统进行灭菌或消毒；当
水系统监测结果达到纠偏限度或超标时，也应当采取灭菌或消毒
的措施。

采用化学方法对水系统消毒后，应当按照经验证的程序进行
清洗，待化学项目检验合格后，方可重新开始生产；待微生物限
度/细菌内毒素项目检验合格后，产品方可放行。

第五十一条 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，
并有相应的记录。应当按照规定对水系统进行化学和微生物监测，
以确保制药用水符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关
要求。

企业可以根据水系统初始确认的数据制定监测的警戒限度
和纠偏限度，并通过再确认、日常监测和异常调查的数据定期评
估和更新。

制药用水日常监测的取样计划应当符合以下要求：

- （一）取样计划应当以初始确认、日常监测等数据为依据。
- （二）取样点应当包括所有出水口、回水口和使用点。
- （三）应当对不同的取样点制定适当的取样频率，并考虑潜
在最差的取样点，以确保取样具有代表性。
- （四）应当确保每天至少选取一个有代表性的生产使用点进行
取样检测。

第五十二条 应当对日常监测数据进行审核，及时识别系统

性能的不良趋势。当制药用水监测结果达到警戒限度时，应当进行记录和审核，确认其是否为孤立事件，是否为不良趋势或系统恶化。当监测结果达到纠偏限度时，应当调查根本原因，并评估对产品质量和生产工艺的潜在影响。

第五十三条 注射用水系统应当具备在线监测功能(如总有机碳、电导率等)，传感器的位置应当基于风险设置。

第三节 灭菌用纯蒸汽

第五十四条 纯蒸汽(洁净蒸汽)发生器的进水应当适当纯化。纯蒸汽发生器及其分配系统的设计、安装、运行应当确保纯蒸汽质量达到设定的标准。

第五十五条 灭菌用蒸汽应当符合设定的质量要求，且含添加剂的量不应当给产品或设备造成污染。

用于物料、与产品直接接触设备表面灭菌的纯蒸汽(如湿热灭菌柜)，其冷凝水应当符合《中华人民共和国药典》注射用水质量标准的要求，其中微生物限度检查项目可依据风险评估结果确定。

应当制定适当的取样计划，定期对纯蒸汽进行监测，取样应当具有代表性。纯蒸汽的不凝性气体、干度值(干度分数)和过热值等也应当定期监测。

第四节 其他系统

第五十六条 与产品、内包装容器表面直接接触的气体应当符合设定的质量标准，应当具有适当的化学、微生物和微粒控制水平。应当根据生产用气体的用途和类型、气体系统的设计，制

定含油分、水分等项目的质量标准，并应当符合《中华人民共和国药典》的质量标准和产品质量的要求（如适用）。

第五十七条 进入无菌生产区的生产用气体（如压缩空气、氮气等，但不包括可燃性气体）均应当经过除菌过滤，过滤位置应当尽可能靠近使用点，并定期对使用点气体进行微生物监测。

应当基于风险评估定期进行除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性测试。对无菌生产过程中用于过滤与产品直接接触气体的过滤器（如无菌灌装时采用的保护气体过滤器、药液储罐的呼吸过滤器），应当在产品放行前完成该过滤器的完整性测试，并将测试结果作为产品放行审核内容的一部分。位于最终除菌过滤器后的输送管道、管件均应当灭菌。

第五十八条 当真空或压力系统的回流对产品质量存在潜在风险时，应当安装防止真空或压力系统关闭时发生回流的装置。

第五十九条 应当采取适当的措施控制液压、加热和冷却系统等的泄漏和交叉污染，并尽可能避免其安装于灌装间内。必要时，应当设置泄漏指示系统。

第六章 人员

第六十条 企业应当配备足够数量并在无菌药品生产、检验和相关特定生产技术方面具备适当资质（含学历、培训和实践经验）的管理和操作人员，以确保无菌药品生产符合规范要求。

第六十一条 无菌药品生产企业的生产管理负责人、质量管

理负责人、质量授权人应当具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验,其中至少三年无菌药品生产和质量管理的实践经验。

第六十二条 洁净区内的人数应当严加控制。应当在洁净区首次确认和无菌工艺模拟试验等活动中确定洁净室内允许的最大操作人员数量,并按要求执行,以确保无菌保证水平不受影响。检查和监督应当尽可能在无菌生产的洁净区外进行,不可避免时,不应当对药品质量产生不利影响。

第六十三条 进入洁净区的人员(包括生产人员、设备维修人员、监测人员及其他进入洁净区的人员)应当定期接受与无菌药品生产相关培训、更衣确认以及生产行为规范性评估。应当基于人员工作岗位和工作区域的关键性确定人员培训程度,培训的内容应当包括卫生和微生物方面的基础知识、洁净区操作、更衣培训、污染控制、无菌技术、无菌药品保护(针对执行无菌生产干预操作的人员)、无菌药品染菌对健康的危害等。

未受培训的外部人员在生产期间需进入洁净区时,应当对他们进行特别详细的指导和监督。

第六十四条 进入无菌生产区的人员应当接受无菌更衣和无菌生产行为规范培训。上述人员应当通过更衣确认和至少每年一次的定期再确认,确保无菌更衣符合要求。确认内容应当包括目视检查和微生物监测,监测取样位置一般包括手指、前臂、胸部和头罩(面罩/前额)等。只有通过资质确认的人员方可在无监督的情况下进入正在进行或将要进行操作的无菌生产区,资质

确认包括更衣确认合格以及参加过成功的无菌工艺模拟试验。

未经资质确认的人员一般不得进入处于动态操作中的无菌生产区。应当建立操作规程，明确在特殊情况下未经资质确认的人员进入无菌生产区的流程，并对其活动进行监督、评估和记录。

第六十五条 应当建立操作规程，对相关人员进入洁净区或在洁净区内工作的权限进行管理，权限的授予和取消应当综合考虑培训情况、无菌工艺模拟试验的参与情况、人员监测情况以及持续评估情况等。被取消权限的人员应当重新接受培训并经资质确认合格后方可恢复权限。其中进入 B 级洁净区或执行 A 级洁净区干预操作的人员，资质再确认应当包括参与至少一次成功的无菌工艺模拟试验。

第六十六条 从事无菌药品生产的人员应当随时报告任何可能导致污染的异常情况，包括个人卫生和健康情况。可能导致微生物污染风险增大时，应当由指定的人员采取适当的措施。

第六十七条 从事动物组织加工处理的人员或从事与当前生产无关的微生物培养的工作人员通常不得进入无菌药品生产区，不可避免时，应当严格执行相关人员的净化操作规程。

第六十八条 手表、化妆品、首饰、手机等个人物品和其他非必需品不得带入洁净区。洁净区内可以使用设计得当且能够进行相应清洁和消毒的电子设备(如仅供洁净区内使用的手机或平板电脑)，应当将该类设备的使用和消毒纳入 CCS。

第六十九条 进入洁净区人员应当按照操作规程更衣和手部清洁消毒，尽可能减少对工作服的污染或将污染物带入洁净区。

第七十条 工作服的选择应当尽可能减少因操作人员移动而导致的脱落物。工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应,其式样和穿着方式应当能够满足保护产品和人员的要求。各洁净区的着装要求如下:

B级(包括执行A级洁净区干预操作):穿无菌工作服前,应当穿上专用的内层服装。穿无菌工作服时,应当戴经灭菌且无颗粒物(如滑石粉)散发的橡胶或塑料手套。应当用无菌头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖,如头罩与无菌服是分离的,应当将头罩下摆塞进无菌服的衣领内。应当戴无菌口罩和无菌眼罩(如防护目镜),以覆盖并包裹住所有的面部皮肤,以防止飞沫和微粒脱落。应当穿经灭菌或消毒的脚套,裤腿应当塞进脚套内。应当戴第二副无菌手套,并将工作服的袖口塞进手套内。应当对工作服材质进行确认,确保不脱落纤维或微粒,并能够滞留身体散发的微粒。工作服的包装和折叠方式应当确保操作人员在更衣时不接触工作服的外表面,并避免触碰到地板。

C级:应当将头发、胡须等相关部位遮盖,应当戴口罩。应当穿手腕处可收紧、高领的连体服或衣裤分体的工作服,并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应当不脱落纤维或微粒。

D级:应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应当采取适当措施,以避免带入洁净区外的污染物。

如在C级和D级洁净区内进行被CCS定义为具有污染风险的活动时,则需要额外的防护,如戴手套和面罩。

第七十一条 应当在更衣前和更衣后立即对工作服的清洁度和完整度进行目视检查。离开洁净区时，也应当对工作服的完整度进行检查。对于无菌工作服和无菌防护目镜，应当确保使用前已经过灭菌，并在规定的效期内使用，使用前应当对其包装进行目视检查以确保其完整。不得使用已损坏或超过既定使用寿命的工作服和防护目镜。

第七十二条 应当在适当洁净度级别的更衣室内进行更衣，以保持工作服的清洁度。个人外衣不得带入通向 B 级或 C 级洁净区的更衣室。进入 B 级和 C 级洁净区的更衣室之前，应当穿能够覆盖手臂和腿的连体或分体式工作服，以及覆盖脚的工作袜。工作服和工作袜不得对更衣区或生产操作产生污染风险。人员每次进入 B 级或 A 级洁净区，均应当更换合适尺寸的无菌工作服（包括防护目镜和口罩）。操作过程中应当经常对手套进行消毒，当工作服和手套损坏或对产品带来污染风险时，应当立即更换。

第七十三条 洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证其不携带污染物，不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌，洗衣间最好单独设置。清洗后和包装前，应当目视检查工作服的洁净度及是否有损坏。

第七十四条应当通过必需的测试对工作服进行确认，包括对目检无法识别损坏情况的检测。确认内容应当包括工作服管理流程、最大清洗和灭菌循环使用次数。对于 A 级和 B 级区无菌工作服的确认还应当包括更衣后最长穿着时间的确认。

第七十五条 正在进行无菌生产时，应当特别注意减少洁净

区内的各种活动。应当规范人员的活动，使其缓慢、受控，以避免剧烈活动散发过多的微生物和微粒。无菌操作人员应当始终遵循无菌操作技术，避免因气流变化将洁净度较低的空气引入关键区域。应当限制关键区域及附近的活动，避免阻碍首过空气的路径。无菌生产操作人员应当接受气流可视化研究相关内容的培训。

第七章 洁净区的确认和监测

第一节 洁净区和空气净化设备确认

第七十六条 洁净区和洁净空气设备(如单向流单元、RABS和隔离器)的设计必须符合相应的洁净度要求，包括达到“静态”和“动态”的标准。应当按规范要求确认，其确认应当与环境监测明确区分进行。

第七十七条 洁净室和洁净空气设备的确认可以参考 ISO 14644 系列标准。确认应当至少包括以下项目：

- (一) 过滤系统检漏和完整性测试。
- (二) 风量和风速⁽¹⁾。
- (三) 压差检测。
- (四) 气流流型测试。
- (五) 悬浮粒子监测。
- (六) 沉降菌、浮游菌和表面微生物检测。
- (七) 温度测量。
- (八) 相对湿度测试。

(九) 泄漏测试。

(十) 自净测试。

注：(1) A 级洁净区应当进行风速测试。其他级别洁净区的风速测试应当基于风险评估决定，且在 CCS 中进行描述。用于最终灭菌产品灌装的区域、作为 A 级和 RABS 背景的区域等，采用单向流送风时需要进行风速测试。对于非单向流的区域，可用自净时间测试来代替风速测试。

第七十八条 洁净区级别确认是洁净区确认的一部分。洁净区的级别确认时应当分别测量 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 和 $\geq 5\mu\text{m}$ 的颗粒的总数。测试需要在“静态”和“动态”操作环境中进行。级别确认活动应当避免对工艺或产品质量造成任何影响。初始级别确认建议在模拟操作期间进行，重新级别确认建议在模拟操作期间或无菌工艺模拟试验期间进行。

各洁净级别悬浮粒子的标准规定如下表：

级别	悬浮粒子数最高限度 $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$		悬浮粒子数最高限度 $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$	
	静态	动态	静态	动态
A	3520	3520	不作规定 (1)	不作规定(1)
B	3520	352000	不作规定 (1)	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	不作统一规定(2)	29300	不作统一规定(2)

注：(1) 如有 CCS 或历史趋势数据依据，可考虑将 $\geq 5\mu\text{m}$

颗粒总数作为分级的参考标准。

(2) D 级的动态限度不作统一规定。企业应当根据风险评估和日常监测的数据确定动态限度。

第七十九条 洁净区级别确认时,测试取样点位置及最低数量应当符合 ISO 14644 (第 1 部分) 要求。对于无菌生产区及背景环境 (即 A 级区和 B 级区), 应当考虑增加额外的取样点。应当根据生产操作的具体情况和风险评估确定关键生产区的测试取样点, 评估应当包括灌装点和胶塞加料盘等在内的所有关键生产区域。

第八十条 单向流系统的确认方案应当明确送风速度的测量要求 (包括测量位置), 其工作区域应当均匀送风, 风速指导值为 0.36—0.54m/s。单向流系统的气流可视化研究应当与风速测量相关联。

第八十一条 洁净区确认时应当对微生物进行测定。根据洁净度级别、气流可视化研究结果、生产操作情况以及风险评估, 确定取样点的位置和数量。测试需要在静态及动态操作环境中进行, 采样方法不应当对生产操作引入污染风险。

各洁净级别微生物监测的标准规定如下表:

级别	空气采样 CFU/m ³	沉降碟 (直径 90mm) CFU/4 小时 (1)	接触碟 (直径 55mm) CFU/碟
A	无生长		
B	10	5	5
C	100	50	25

D	200	100	50
---	-----	-----	----

注：（1）沉降碟应当充分暴露在环境中，单个沉降碟的暴露时间不得多于4小时，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。应当基于回收率研究确定单个沉降碟最长暴露时间，以防沉降碟培养基出现脱水干燥。

第八十二条 洁净室与洁净空气设备的再确认应当根据规定的程序执行，再确认应当至少包括以下内容：

- （一）洁净区级别确认（悬浮粒子数）。
- （二）终端过滤器的完整性。
- （三）风量测量。
- （四）房间之间的压差确认。
- （五）风速测试。

第八十三条 洁净区应当定期进行再确认。A级和B级再确认的最长时间间隔为6个月。C级和D级再确认的最长时间间隔为12个月。设备、设施、运行方式发生变更或洁净区空调系统关闭重启时，也应当适当考虑进行再确认。

第二节 环境和人员监测

第八十四条 环境监测是CCS的重要部分，用于监测降低微生物和微粒污染风险的控制措施。通常由以下元素组成：

- （一）悬浮粒子数。
- （二）微生物。
- （三）温度、相对湿度和其他监测项目。

应当综合考虑上述监测结果，以确认所监测系统的设计、验

证和操作等是否符合要求。

第八十五条 监测结果应当用于日常批次放行、产品质量回顾分析或调查。应当根据产品和工艺类型(最终灭菌工艺和无菌生产工艺)确定监测结果对其影响的关键程度。

第八十六条 应当结合 CCS 建立监测规程,对悬浮粒子和微生物等进行监测,并有相应记录,以达到以下目的:

(一)确保洁净区或洁净空气设备按照其设计和法规要求持续提供符合要求的洁净环境。

(二)能有效捕捉到环境偏离限度的情况,及时调查并评估产品质量风险。

第八十七条 应当基于风险评估建立环境监测规程,确定取样位置、监测频率、监测方法,以及微生物的培养条件,取样方法应当避免对生产活动造成污染。

风险评估的因素包括工艺和产品知识、厂房、设备、操作步骤及其关键程度、级别确认和日常监测数据,以及环境中分离出的典型微生物等相关信息。关键区域监测位置的风险评估还应当考虑气流可视化研究结果等。

风险评估应当定期回顾,以确保环境监测规程持续有效。

第八十八条 洁净区、洁净空气设备和人员的日常监测应当在“动态”条件下进行,并贯穿关键操作的全过程,包括设备组装操作。

第八十九条 应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数,这些参数不应当对洁净区(如 A/B 级)洁净度造成

不良影响。

第九十条 A 级洁净区的监测应当符合以下要求：

(一) 应当能够证明关键操作过程中始终符合无菌操作的环境条件要求。

(二) 监测位置应当包括所有对无菌设备表面、容器、密封件和产品具有高污染风险的位置。

(三) 监测取样点(包括取样设备放置的位置、高度、朝向等)应当合理,以确保监测结果可靠。

第九十一条 应当制定适当的悬浮粒子和微生物监测警戒限度和纠偏限度,并对持续监测数据趋势进行定期回顾。

应当制定文件明确规定监测结果超标时纠偏的详细措施。应当调查监测超标的根本原因,并评估对产品(包括在数据监测和报告期间生产的批次)的潜在影响。

本附录规定了悬浮粒子和微生物监测的最高纠偏限度,企业可以根据产品和操作性质、监测数据趋势及 CCS 制定更严格的纠偏限度。

第九十二条应当制定文件明确规定趋势分析的方法,趋势分析应当至少包括：

(一) 超出纠偏限度或警戒限度的次数增加。

(二) 连续超出警戒限度。

(三) 可能具有共同原因的、定期但孤立的超出纠偏限度(如总是在计划的预防性维护之后出现单个点的偏离)。

(四) 微生物类型、数量及优势菌群的变化。应当特别注意

采集到的可能反映环境恶化或失控的微生物或难以控制的微生物（如形成孢子的微生物、霉菌）。

微生物种群、数量以及特定优势微生物的变化。应当特别注意采集到的可能反映环境失控、洁净度恶化或难以控制的微生物（如形成孢子的微生物和霉菌）。

第九十三条 各洁净级别悬浮粒子环境监测标准(最高纠偏限度)规定如下表：

级别	悬浮粒子数最高限度 $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$		悬浮粒子数最高限度 $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$	
	静态	动态	静态	动态
A	3520	3520	29	29
B	3520	352000	29	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	不作统一规定 ⁽¹⁾	29300	不作统一规定 ⁽¹⁾

注：(1)表中未规定D级动态监测标准，企业应当基于风险评估和日常监测数据制定合适的动态监测标准。

洁净区的悬浮粒子在经确认的短暂“自净”(自净时间指导值：少于20分钟)后，应当达到上表中的“静态”标准。

由于电子噪声、光散射、偶然损失等情况，A级区内的粒子计数，有时会被判定为计数错误，尤其是当量直径 $\geq 5\mu\text{m}$ 的粒子。然而，连续的或者有规律的计数发现低水平结果表明可能存在污染事件，应当进行调查。此类事件可能是空调送风系统的早期故障、设备故障引起，也可能是设备组装和不良常规操作所导致。

第九十四条 在关键操作的全过程中，包括设备组装操作，

应当对 A 级洁净区进行悬浮粒子持续监测。

第九十五条 A 级洁净区监测的频率及取样量,应当能够及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。采样流速应当达到 28L/min (1ft³/min) 以上,系统应当按一定频率将单个结果与警戒限度和纠偏限度进行对比,频率的设定应当能够及时发现并反馈潜在的偏离情况,超过警戒限度应当触发报警。操作规程应当详细说明报警时应当采取的措施,包括考虑额外的微生物监测。

第九十六条 在 B 级洁净区可采用与 A 级洁净区相似的监测方法。可根据 B 级洁净区对相邻 A 级洁净区的影响程度,调整采样频率和采样量。

第九十七条 应当对尘埃粒子计数器(包括采样管)进行确认。采样管应当采用适宜的管径和弯曲半径,长度通常应当不超过 1 米,并尽量减少弯曲次数。在确认级别时,应当使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器。在单向流系统中,应当采用等动力学取样头。取样头应当具有适当的朝向,并尽可能地靠近关键位置,以确保采样具有代表性。

第九十八条 当生产操作中使用物料(如可能引起生物、化学或放射性危害的活生物、粉末状产品或放射性药物)可能对监测产生影响时,应当考虑选择适当的监测方法。

第九十九条 生产过程中的污染(如活生物、粉末状产品或放射危害)可能损坏尘埃粒子计数器时,应当在设备调试操作和模拟操作期间进行测试。操作规程中应当明确规定模拟操作的执

行频率。应当制订合理的监测频率和策略，以证明暴露风险前后的环境洁净度。

第一百条 使用自动化系统进行监测时，采样量通常取决于所用系统的采样速率。日常监测的采样量可与洁净级别确认时的空气采样量不同，操作规程中应当详细说明监测采样量。

第一百零一条 应当对微生物进行动态监测，评估无菌生产的微生物状况。监测方法有沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如棉签擦拭法、接触碟法）等。动态取样应当避免对 A 级、B 级气流流型造成不利影响。对表面和操作人员的监测，应当在操作完成后进行。

微生物动态监测应当贯穿于产品可能会受到污染的关键操作过程（如无菌组装、无菌操作、灌装、冻干上料等）。

第一百零二条 各洁净级别微生物动态监测标准(最高纠偏限度)如下：

级别	浮游菌 CFU/m ³	沉降菌 (90mm) CFU/4 小时 (1)	表面微生物	
			接触(55mm) CFU/碟(2)	5 指手套 CFU/手套
A	无生长(3)			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

注(1)当采用沉降菌采样法对 A 级和 B 级区进行监测时，应当贯穿操作全过程（包括设备组装操作）。沉降碟应当充分暴露在环境中，单个沉降碟的暴露时间不得多于 4 小时，同一位置

可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。应当基于回收率研究等验证结果确定单个沉降碟最长暴露时间，以防对所用培养基适用性产生不利影响。

应当通过质量风险管理确定 C/D 级洁净区监测的沉降碟暴露时间（最长 4 小时）以及采样频率。

（2）接触碟限度适用于 A 级和 B 级区内的设备、房间和洁净服表面监测。

（3）特别需要注意的是，A 级区出现的任何长菌均应当进行调查。

第一百零三条 在关键操作的全过程中，包括设备组装操作，应当对 A 级洁净区进行连续微生物监测（如浮游菌或沉降菌采样）。应当基于无菌工艺的风险考虑是否在 B 级使用类似的方式进行监测。监测应当能够捕获所有干预、瞬时事件和任何的系统恶化，并应当避免任何由监测操作造成的风险。

第一百零四条 未进行生产的洁净区(如消毒后、生产前、批次生产结束后)，及未使用的相关区域，也应当进行微生物监测，以识别可能影响洁净室控制的潜在污染事件。如出现污染，可增加取样监测以确认纠正措施(如清洁和消毒)的有效性。

第一百零五条 应当对 A 级、B 级洁净区人员进行微生物监测。根据人员活动情况、与关键区域的接近程度，以及风险评估结果，确定人员监测的位置、类型和频率。操作过程中应当以适当时间间隔对人员进行采样，采样方式应当避免对操作产生不利影响。人员监测应当特别关注以下方面：

(一) 人员进行关键干预操作后，应当对其手套进行取样。应当根据关键干预操作的具体情况确定是否对洁净服进行取样，并按规定执行。

(二) 人员退出 B 级洁净区时，应当对手套和洁净服进行取样。

(三) 如关键干预后进行了手套取样，应当在继续操作之前更换外层手套。如关键干预后进行了洁净服取样，则应当在进一步活动之前更换洁净服。

第一百零六条 当采用人工操作(如无菌配制或灌装)的生产方式时，应当加强对 A 级、B 级洁净区人员洁净服的微生物监测，并在 CCS 中予以说明。

第一百零七条 如日常监测由生产人员进行，质量部门人员应当进行监督。

第一百零八条 企业应当考虑采用合适的替代监测系统(如快速方法)以加速发现微生物污染事件，降低产品风险。此类快速自动化监测方法应当经验证后使用，验证应当证明与目前已建立的方法具有等效性或优越性。

第一百零九条 应当制定操作规程详细说明微生物取样方法、操作流程，以及监测结果的正确判定。取样方法应当有微生物回收率的支持性数据。

第一百一十条 A 级或 B 级洁净区检测到的微生物应当鉴定到种，并应当评估微生物对产品质量(涉及的所有批次)和总体控制状态的潜在影响。

以下情形需考虑对 C 级和 D 级洁净区检测到的微生物进行鉴定：

- (一) 微生物监测结果超过警戒限度或纠偏限度。
- (二) 分离出可能导致失控、洁净度恶化的微生物。
- (三) 分离出难以控制的微生物(如形成孢子的微生物、霉菌)。

上述区域微生物鉴定频次应当合理,以保证充分掌握洁净区典型微生物情况。

第八章 生产管理

第一节 基本要求

第一百一十一条 无菌药品生产的每个阶段(包括灭菌前的各阶段),应当依据 CCS 采取措施降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原的污染。

第一百一十二条 应当制定文件明确规定无菌药品生产工艺的详细操作要求。应当识别、评估无菌药品生产的相关风险,并采取适当措施进行控制,应当记录可接受的残留风险。应当在 CCS 中明确相关措施的可接受标准、监控要求和有效性回顾。

第一百一十三条 应当尽可能采用 RABS、隔离器或其他系统来减少对 A 级洁净区的干扰。可采用机器人和自动化设计(如隧道烘箱、冻干自动装载、在线灭菌),尽量降低人为干扰。

第一百一十四条 除另有规定外,无菌药品批次划分的原则如下:

(一)大(小)容量注射剂以同一配液罐最终一次配制的药液所生产的均质产品为一批;同一批产品如用不同的灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的,应当可以追溯。

(二)粉针剂以一批无菌原料药在同一连续生产周期内生产的均质产品为一批。

(三)冻干产品以同一批配制的药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的均质产品为一批。

(四)眼用制剂、软膏剂、乳剂和混悬剂等以同一配制罐最终一次配制所生产的均质产品为一批。

第一百一十五条洁净区内应当避免使用易脱落微粒、纤维的容器和其他物品。

第二节 最终灭菌产品

第一百一十六条 最终灭菌产品的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。

洁净度级别	最终灭菌产品生产操作示例
C级背景下的局部A级	高污染风险 ⁽¹⁾ 产品的灌装(或灌封)
C级	1.产品灌装(或灌封); 2.高污染风险 ⁽²⁾ 产品的配制和过滤; 3.眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装(或灌封); 4.直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理。

D 级	1.轧盖； 2.灌装前物料的准备； 3.产品配制(指浓配或采用密闭系统的配制)和过滤； 4.直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗。
-----	---

注：(1) 此处高污染风险产品是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封等状况。

(2) 此处高污染风险产品是指容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制。

第一百一十七条 包装容器和设备部件应当采用经过验证的工艺进行清洁，以确保微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染得到适当的控制。

第一百一十八条应当尽可能在灌装前使用减菌过滤器过滤药液，以降低微生物负荷，并减少微粒。

应当尽可能缩短药液从开始配制到灭菌的间隔时间，并根据产品的特性及贮存条件建立配制至灌装、灭菌的间隔时间控制标准。

第三节 非最终灭菌产品

第一百一十九条 非最终灭菌产品的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。

洁净度级别	非最终灭菌产品的生产操作示例
A 级	1.灌装设备和灭菌后器具的无菌装配； 2.最终除菌过滤器之后的无菌连接 ⁽¹⁾ ； 3.无菌配制和混合；

	<p>4. 无菌原料或产品、直接接触药品的包装材料等暴露操作；</p> <p>5. 无保护的物品在灭菌后的转运和冷却；</p> <p>6. 直接接触药品的包装材料处于未完全密封状态下的转运和存放；</p> <p>7. 处于未完全密封⁽²⁾状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞以及压塞后的转运等；</p> <p>8. 冻干机装载过程；</p> <p>9. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。</p>
B 级	<p>1. A 级洁净区所处的背景区域（隔离器的情形除外）；</p> <p>2. 直接接触药品的包装材料、设备和其他辅助用品灭菌后处于密闭容器内的转运和存放。</p>
C 级	<p>1. 灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制，包括取样和配料；</p> <p>2. 产品的过滤。</p>
D 级	<p>1. 设备的清洁；</p> <p>2. 设备、部件清洁后的处理，如在高效空气过滤器气流下，装配已清洁、灭菌前的设备和部件；</p> <p>3. 使用内置无菌连接装置组装已灭菌且完全密封的一次性使用系统。</p>

注：（1）该连接应当尽可能进行在线湿热灭菌。

（2）轧盖前产品一般视为处于未完全密封状态。

第一百二十条 应当通过完全装配后灭菌等工程设计，尽量减少无菌操作。与产品直接接触的管道、设备应当尽可能在装配后进行在线灭菌。

第一百二十一条 应当建立干预活动的清单并经批准，明确

正常生产过程中允许的干预活动，包括固有干预和纠正性干预。

干预活动需谨慎设计，考虑干预活动对气流、关键表面和产品的潜在影响，应当尽可能通过设备设计减少人员干预。干预活动应当始终遵守无菌生产操作的原则（如使用无菌工具进行操作）。

应当通过风险评估和无菌工艺模拟，确定固有干预和纠正性干预的情形，以及实施这些干预的程序，并适时更新。

未经批准的干预活动应当仅在特殊情况下实施，需通过充分的风险评估，并经过质量部门批准。对该干预活动应当详细记录，全面调查，质量部门在批准放行前，应当彻底评估和审核。

第一百二十二条 干预操作和停机应当记录在批生产记录中，记录的内容至少包括日期、时间和操作人员。

第一百二十三条 应当尽可能减少无菌生产每个阶段的时间，规定相应间隔时间的控制标准并经过验证。包括：

（一）设备、包装材料和容器的清洗、干燥和灭菌的间隔时间以及灭菌至使用的间隔时间。

（二）环境净化（如 RABS 或隔离器）至使用前的间隔时间。

（三）药液从开始配制到除菌过滤或灭菌（如适用），直至灌装结束的间隔时间。应当根据每种产品的特性及贮存条件规定相应的间隔时间。

（四）已灭菌或除菌过滤的产品灌装前的保持时间。

（五）无菌生产工艺的时间。

（六）灌装时间。

第一百二十四条 应当由具备无菌工艺专业知识的人员定期观察无菌操作(包括无菌工艺模拟),确认操作(包括操作人员在洁净室内的行为)是否正确,并在发现不当行为时予以纠正。

第一百二十五条最终制剂无法除菌过滤的无菌产品,应当考虑对原辅料、中间产品、药液等进行灭菌,并采用无菌操作方式投料、生产。

第一百二十六条 冷冻干燥是无菌药品生产的关键工序,冻干设备及其工艺的设计应当能够确保产品或物料的无菌性。所有可能影响产品或物料无菌性的操作,均应当采用无菌生产操作的方式。应当在CCS中评估确定冻干工序的污染控制措施。

第一百二十七条 冻干机和相关部件(如托盘、小瓶支撑环)的灭菌工艺应当经过验证,并在无菌工艺模拟时,适当地挑战灭菌至使用的间隔时间。

冻干机应当定期灭菌,并在维护和清洁后再次灭菌,应当采取措施防止灭菌后的冻干机及相关部件受到污染。冻干机的灭菌频率应当根据系统设计以及操作过程污染的风险来确定。无屏障系统的手工装载和卸载的冻干机应当在每次装载前灭菌;采用自动化装载和卸载系统或有屏障系统保护装载和卸载的冻干机,灭菌频率应当经过确认,并在CCS文件中规定。

第一百二十八条 冻干机在灭菌后使用前,以及冷冻干燥过程中,应当维持设备密封性。用于维持冻干机密封性的过滤器应当在每次使用前灭菌,过滤器完整性测试合格后,产品方可放行。

应当规定冻干机腔体真空泄漏率测试的频率和允许的最大

真空泄漏率，在每次冷冻干燥前应当检查是否按上述规定执行。

第一百二十九条 应当规定检查和维护冻干托盘的周期，以确保其无变形或损坏。

第一百三十条 冻干机装载和卸载系统的设计应当尽可能减少人员干预，并能防止产品灌装至冷冻干燥结束过程中微生物和微粒污染的风险。冻干机装载和卸载的要求应当至少包括：

（一）规定并记录冻干机的装载方式。

（二）应当在 A 级条件下，将未完全密封的产品转移至冻干机，转移方式的设计应当最大程度地减少人员干预。可以采用传送带系统或移动式转运系统（如洁净层流车、移动式单向气流工作台），并确保系统符合洁净度要求。如果采用在 A 级内密封，经 B 级区转运未完全压塞的小瓶（如采用密封的箱子）的方式，应当经过验证。

（三）传送装置和装载区域的送风不应当对气流流型产生不利影响。

（四）未密封的产品（如未完全压塞的小瓶）应当在 A 级条件下暂存，并通过屏障系统或其他适当的措施与操作人员隔离。

（五）未密封的产品从冻干机转移至下一工序，应当保持在 A 级条件下。

（六）冻干机传送、装载和卸载过程使用的工具（如托盘、袋子、定位装置、镊子）应当无菌。

第四节 无菌药品的最终处理

第一百三十一条 无菌药品应当使用经验证的方法进行密

封，避免产品遭受污染。包装容器密封性验证应当考虑运输条件（如减压或极端温度）可能对容器密封性产生的不利影响。

第一百三十二条 吹—灌—封（BFS）、成型—灌装—密封（FFS）、袋装注射剂、玻璃或塑料安瓿等采用熔封的产品，应当评估、确定影响密封性的关键参数和因素，并有效控制和监测。应当使用经验证的方法进行密封性测试，其中不大于 100 ml 的熔封产品应当进行 100%密封性测试；对于大于 100 ml 的熔封产品，当历史数据证明工艺和过程控制技术可靠时，可减少检查样本量。目视检查的方法是不可接受的。

第一百三十三条 应当采用经过验证的方法对非熔封产品进行密封性抽样检查。密封性的抽样检查计划（如频率、样本量）应当基于所获得的全部数据资料来确定，包括包装容器相关的知识和经验、供应商管理、包装组件标准等信息。

第一百三十四条 在抽真空状态下密封的产品包装容器，应当在预先确定的适当时间后，检查其真空度，包括放行前以及有效期内。

第一百三十五条 轧盖会产生大量微粒，应当设置单独的轧盖区域并设置适当的抽风装置。不单独设置轧盖区域的，应当能够证明轧盖操作对产品质量没有不利影响。

第一百三十六条 无菌灌装产品的轧盖通常在 B 级背景下的 A 级环境中操作。根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素，轧盖操作可选择在 C 级或 D 级背景下的 A 级送风环境中进行。A 级送风环境应当至少符合 A 级区的

静态要求。在 A 级送风环境下进行轧盖操作时，需在轧盖前使用经确认的胶塞高度监测装置，自动剔除缺塞或翘塞产品。

原则上不得采用人工轧盖，特殊情况下需要采用人工轧盖的，应当在 A 级环境下完成。

第一百三十七条 如果轧盖操作需要人工干预，应当采用适当的系统（如 RABS 或隔离器），避免人员接触小瓶引入污染。

第一百三十八条 应当逐一对无菌药品的外部污染或其他缺陷进行检查。缺陷的类型和关键程度应当基于科学知识及风险确定，评估时考虑的因素包括给药途径和对患者的潜在风险等。生产过程中应当对缺陷样品进行分类统计，并每批进行趋势分析，出现异常时应当进行调查。

对通过检查的产品进行抽检时，不应当发现关键缺陷。如发现关键缺陷，表明原检查可能是失败的，应当进行调查，并采取适当措施确保产品质量。

应当建立并维护缺陷样品库，确保包含所有已知缺陷类型，并对生产和质量相关人员进行培训。

第一百三十九条 采用灯检法检查时，应当在符合要求的照明和背景条件下进行，检查的速度应当适当控制并经过确认，灯检人员连续灯检时间不宜过长。灯检人员应当至少每年进行一次资质确认，包括在最差条件（如检查时间、产品传送速度、容器尺寸或疲劳程度）下使用缺陷库中的样品进行测试，以及视力检查结果的确认。

第一百四十条 采用自动化设备检查时，应当等同或优于人

工检查的方法，其检查方法应当经过验证，证明能够发现已知的缺陷。应当在设备每次运行前，采用代表性缺陷样品进行设备性能挑战测试。

第一百四十一条 应当采用统计学方法对缺陷的类型、数量和剔除率进行趋势分析与回顾。发现不良趋势时应当进行调查，并评估对已上市产品的影响。

第五节 无菌工艺模拟试验

第一百四十二条 工艺监测与环境监测共同构成了 CCS 中的监测系统。无菌工艺模拟试验是工艺监测的重要组成部分，是确认无菌工艺控制有效性的重要手段。

无菌工艺控制有效性的确认应当包括无菌工艺模拟试验。无菌工艺模拟试验应当定期进行，可采用培养基或其他模拟介质。应当根据产品的物理特性选择合适的模拟介质，模拟介质不应当抑制潜在微生物的生长。如果工艺操作可能影响引入微生物的活性，应当尽可能使用替代方法进行。

无菌工艺控制的有效性取决于工艺设计、药品质量体系 and 工艺控制的执行情况、培训、监测数据的评估等，不能仅通过无菌工艺模拟试验结果确认。

第一百四十三条 无菌工艺模拟应当尽可能模拟常规的无菌生产工艺，包括所有对无菌结果有影响的关键操作，以及生产中可能出现的各种干预和最差条件。如：

(一) 无菌工艺模拟应当评估从工艺所用物料的灭菌和去污染开始到容器密封之间所有无菌操作。

(二) 对于不可过滤的产品，应当评估所有无菌生产工序。

(三) 如实际生产中需要使用惰性气体，在模拟试验过程中应当考虑用无菌空气替代，必要时，可采用惰性气体模拟厌氧无菌工艺。

(四) 对于无菌粉末及特殊产品，应当选择合适的模拟介质进行试验，模拟介质应当存放在与实际工艺相同的容器中。

(五) 如生产工艺涉及多个独立操作单元(如无菌粉末的干燥、混合、整粒和分装)，应当避免分开进行模拟试验。不可避免时，应当有文件规定可进行单独模拟试验的情形，并确保模拟试验能够覆盖整个工艺。

(六) 冻干产品的工艺模拟应当包括装载、冻干、卸载操作过程，同时避免模拟影响微生物回收率的工艺(如溶液沸腾、冻结)。冻干工艺模拟时考虑的因素应当至少包括使用无菌空气替代氮气或其他工艺气体平衡腔体压力、冻干机灭菌至使用的最长时间、过滤至冻干的最长生产时间、最大装载量、最长装载时间。

第一百四十四条 无菌工艺模拟试验应当包括在正常生产以及最差条件下可能出现的各种无菌操作和干预操作。无菌模拟试验的干预设计应当基于产品无菌风险评估确定，固有干预、纠正性干预的频次和操作方式应当与实际的生产活动保持一致。

无菌工艺模拟试验不应当通过挑战不合理的干预证明其合理性。

第一百四十五条 制定无菌工艺模拟试验方案应当至少考虑：

(一) 基于风险评估确定最差条件，如容器尺寸和生产线速

度，评估中需明确其对工艺的影响以及合理性。

(二)明确验证使用的模拟容器以及密封件组合的代表性规格。使用相同容器或密封件的不同产品，可在工艺等同的情况下使用括号法或矩阵法进行验证。

(三)无菌工艺中暴露的无菌产品和设备的最长保存时限。

(四)容器中培养基灌装体积应当确保能接触到所有可能直接污染产品的设备和组件表面。灌装量应当保证有足够的空间支持潜在微生物的生长，并有利于培养基浊度观察。

(五)所选择的培养基应当能够支持中国药典中指定菌种以及环境监测和无菌检查中发现的典型微生物生长。

(六)应当采用科学的微生物污染监测方法，确保微生物污染能被检出。

(七)无菌工艺模拟时长应当足以覆盖工艺挑战操作、干预活动执行、人员换班操作、生产环境监测等。

(八)应当评估人员班次轮换或延长班次等生产方式对无菌生产工艺带来的风险，并挑战其最差条件，如操作人员在洁净室中的最长停留时间。

(九)应当模拟无菌生产过程中正常中断的情况（如换班、补料等）。

(十)环境监测应当按照日常生产的要求进行，并贯穿整个工艺模拟期间。

(十一)采用阶段性生产时，无菌工艺模拟试验应当考虑阶段性生产开始和结束相关的风险，并证明阶段性生产时长不会引

入风险。

(十二)“生产或阶段性生产结束后的无菌工艺模拟试验”可作为一种补充验证方式进行，但应当在 CCS 中说明，且不得取代常规的无菌工艺模拟试验。如进行该补充无菌工艺模拟试验，应当确保残留产品不会影响引入微生物的生长。

第一百四十六条 无菌工艺模拟试验首次验证每班次至少连续进行 3 次成功试验。对产品无菌保证有影响的生产操作、厂房设施、设备等，发生重大变更后均应当进行无菌工艺模拟试验。

通常每种无菌工艺、每条灌装线、每个班次，应当每年重复两次（每六个月一次）无菌工艺模拟试验。每个操作人员每年至少应当参与一次成功的无菌工艺模拟试验。

停产、生产线长期闲置、生产线停用或改建前，应当考虑在生产结束后进行一次无菌工艺模拟试验。

第一百四十七条 当生产过程（如无菌配药或灌装）采用手工操作时，应当对每种类型的容器、容器密封件、设备或设备组合进行首次验证，每个操作人员至少连续参与 3 次成功的无菌工艺模拟，并且每个操作人员需在大约每 6 个月一次无菌工艺模拟试验中进行再验证。无菌工艺模拟试验批量应当模拟常规无菌生产工艺中使用的批量。

第一百四十八条 无菌工艺模拟试验的生产（灌装）容器的数量应当足以有效模拟代表无菌生产工艺的所有活动。应当在 CCS 中评估该数量的合理性。产品的生产批量小于 5000 支时，模拟灌装数量至少与生产批量相同；生产批量在 5000 支至 10000 支

时，模拟灌装数量应当与产品实际的生产批量相当；生产批量大于 10000 支时，模拟灌装数量不得低于 10000 支。无菌原料药模拟试验批量应当足以代表常规生产，能够模拟最差条件下的干预操作，并能够覆盖无菌产品能够接触到的设备表面。

第一百四十九条 一般应当在培养前对模拟灌装样品进行搅拌、颠倒、轻摇，确保培养基接触所有内表面。

无菌工艺模拟中所有完成灌装的样品均应当进行培养和检查，包括有外观缺陷或者中控检查的样品。仅实际生产中明确可以剔除的情形（如装机后、特定类型干预后的产品剔除），可在模拟试验时按照规定条件（如干预类型、剔除位置、剔除数量）剔除已灌装样品，剔除数量不应当大于实际生产时的剔除数量。

剔除样品可进行单独培养以充分了解无菌工艺，培养结果可不纳入无菌工艺模拟试验的结果评定。

第一百五十条 无菌工艺模拟试验应当包括生产工艺中直接接触产品接触表面但又被废弃的物料（如产品冲洗液）的培养，除非有充分的证据证明该废弃工艺对产品的无菌性无影响。

第一百五十一条 无菌工艺模拟试验通常使用无色透明容器进行灌装，确保可通过目视准确观察微生物生长情况。如产品容器为棕色或不透明容器，可使用相同构造的透明容器代替，以便于观察。如无法使用结构相同的透明容器替代，应当开发并验证适用的微生物检测方法。从污染产品中分离出的微生物应当在可行的情况下鉴定至种，以便于开展污染途径调查。

第一百五十二条 无菌工艺模拟试验样品应当尽快培养，从

而保证潜在微生物的最高回收率。应当对培养条件以及培养时间进行验证，确保其检测灵敏度符合需求。

第一百五十三条 无菌工艺模拟试验样品培养后的检查应当符合以下要求：

(一) 进行无菌工艺模拟试验样品检查的人员，应当接受过微生物污染检测培训以及资质确认。

(二) 样品检查的环境应当便于识别微生物污染。

(三) 灌装的样品应当接种适当种类的参照微生物和具有代表性的本地分离菌进行阳性对照。

第一百五十四条 无菌工艺模拟试验可接受标准为无微生物生长。如出现微生物生长情况则判定无菌工艺模拟试验失败，并应当采取以下措施：

(一) 应当彻底调查，确定最可能的根本原因。

(二) 制定并实施纠正措施。

(三) 应当连续进行足够数量的成功的无菌工艺模拟试验（通常至少3次）以证明无菌工艺恢复至受控状态。

(四) 及时回顾自上次成功无菌工艺模拟试验以来所有与无菌生产相关的记录：

1. 明确自上次至今所有生产批次中潜在无菌偏差的风险评估结论；

2. 调查范围应当包括所有尚未放行的批次，在对相关批次进行放行时，应当考虑调查结果。

(五) 应当隔离无菌工艺模拟失败后该生产线生产的所有产

品，直至成功解决问题。

(六)如果根本原因调查结果表明无菌工艺模拟灌装的失败与操作人员活动有关，则应当取消相应操作人员无菌操作的权限，直至其完成再培训和再次资质确认。

第一百五十五条 应当完整记录所有无菌工艺模拟试验，包括已灌装样品的物料平衡（如已灌装、已培养和未培养）、已灌装未培养样品的原因、所有干预操作（包括每次干预操作开始和结束的时间以及相关人员）、所有微生物检测数据和其他检测数据等。

第一百五十六条 仅在出现实际生产中明确可以中止的情形时，无菌工艺模拟试验才可以中止，应当进行调查并记录。

第一百五十七条 无菌工艺应当重新进行首次验证的情况至少包括以下情形：

(一)某一无菌工艺长时间未运行。

(二)工艺、设备、程序或者环境的变化可能会影响无菌工艺，或增加了新的产品容器或容器密封组合。

第九章 灭菌工艺和灭菌方法

第一节 灭菌工艺

第一百五十八条 无菌药品应当尽可能采用加热方式进行最终灭菌。当产品不能最终灭菌时，可采用无菌生产工艺并结合最终热处理，以提高无菌保证水平。

第一百五十九条 灭菌设备的选择、设计和安装应当符合规范要求。灭菌工艺必须与注册批准的要求一致，并经过验证。应当明确灭菌工艺的所有参数，并对关键参数进行控制、监测和记录。

第一百六十条 灭菌工艺验证应当考虑产品成分、储存条件以及从待灭菌产品配制或物料准备开始至其灭菌之间的最长时间。

灭菌工艺在投入使用前，应当采用物理测量手段和合适的生物指示剂，验证该灭菌工艺与产品和设备的适用性，证明每种装载方式的所有部位均能始终达到预期的灭菌效果。

待灭菌物品（如产品、设备表面等）应当按规定要求处理，以获得良好的灭菌效果。

第一百六十一条 灭菌工艺均应当规定装载方式，并经过验证及定期再验证，验证应当涵盖最大装载和最小装载。应当基于风险定期回顾、确认灭菌工艺的有效性。设备重大变更后，须进行再验证。

热力灭菌工艺中最差情况的装载方式，应当至少每年进行一次再验证，其他装载方式应当以 CCS 中规定的频率进行再验证。

第一百六十二条 每一次灭菌操作均应当有灭菌记录，对灭菌操作参数进行审核，并作为产品放行的依据之一。任何灭菌失败或偏离验证工艺的偏差（如加热阶段延长或缩短）均应当进行调查，并评估对产品质量的影响。

第一百六十三条 应当对生物指示剂供应商进行资质确认，

并控制运输和储存条件，保证生物指示剂质量不受影响。应当按照供应商的要求使用生物指示剂，并进行阳性对照试验。应当采取严格管理措施，防止因使用生物指示剂导致的微生物污染。

使用新批次的生物指示剂前，应当确认该批次生物指示剂的初始微生物数量、纯度和特性，其他关键参数（如 D 值、Z 值）可以使用供应商质量报告中的数值。

第一百六十四条 应当明确区分已灭菌物品和待灭菌物品。每一车（盘或其他装载设备）产品或物料均应当有标识（或电子追踪），清晰地注明品名、批号并标明是否已经灭菌。必要时，可用湿热灭菌指示带、辐照灭菌指示剂等加以区分。

第一百六十五条 无菌生产所用的物料、设备和组件应当采用适用且经验证的方法进行灭菌。灭菌后应当提供适当的保护以防止再次污染。灭菌后不立即使用的物品，应当在密封状态下贮存，并验证最长保存时限。使用密封包装保护灭菌物品时，应当在灭菌前完成包装操作。

在经过验证的情况下，如果组件使用多层无菌包装，且无菌包装转移至 A 级时便于消毒，则转运前可存放在较低级别洁净区（如，使用多层无菌包装，在每次从较低级别区转移至较高级别区时去除一层包装）。

第一百六十六条 无菌生产所用的物料、设备、组件和辅助用品在密封包装中灭菌、转移时应当符合以下要求：

（一）应当确认密封包装能最大限度地防止微生物、微粒和细菌内毒素/热原或化学污染，并适用于所选的灭菌方法。

(二) 包装密封工艺应当经过验证。验证时应当考虑无菌保护屏障系统的完整性、灭菌前的最长保存时限和灭菌后物品的最长使用时限。

(三) 灭菌后物品在使用前均应当检查密封包装的完整性。

(四) 灭菌后物品应当使用经验证的方法转入 A 级区，应当证明转移方法能够有效控制对 A 级和 B 级区的潜在污染风险。可以考虑使用快速传递接口技术。

(五) 灭菌后物品转入 A 级区时应当对密封包装的外表面进行消毒，并证明消毒方法能将包装上的污染降低至进入 A/B 级区的可接受水平。

第一百六十七条 无菌生产中不接触产品，且不能灭菌的材料、设备、部件和辅助物品，应当采取经验证的程序消毒和转移，并防止消毒后再被污染。上述物品及其他可能造成污染的途径应当纳入环境监测计划。

第二节 灭菌方法

第一百六十八条 热力灭菌通常有湿热灭菌和干热灭菌，应当符合以下要求：

(一) 在验证和生产过程中，用于监测或记录的温度探头与用于控制的温度探头应当分别设置，设置的位置应当通过验证确定。每次灭菌均应当记录灭菌过程的时间—温度曲线。

采用自控和监测系统的，应当进行验证，保证满足工艺要求。自控和监测系统应当能够记录系统以及工艺运行过程中出现的故障，并有操作人员监控。应当定期将独立的温度显示器的读数

与灭菌过程中记录获得的图谱进行对照。

(二) 可使用化学或生物指示剂监控灭菌工艺，但不得替代物理测试。

(三) 应当监测每种装载方式所需的升温时间，且从所有被灭菌产品或物品达到设定的灭菌温度后开始计算灭菌时间。

(四) 应当有措施防止已灭菌产品或物品在冷却过程中被污染。任何与产品或物品接触的冷却用介质(液体或气体)均应当经过灭菌或除菌处理，除非能证明生产过程中可剔除任何渗漏的产品或物品。

第一百六十九条 湿热灭菌通常利用蒸汽(直接或间接接触)或过热水系统实现灭菌。湿热灭菌应当符合以下要求：

(一) 湿热灭菌工艺的设计和参数设置(如压力、加热和冷却速率及装载方式)，应当能够防止最终灭菌的非刚性容器的变形损坏。

(二) 湿热灭菌工艺监测的参数应当至少包括灭菌时间、温度或压力。

(三) 灭菌工艺中包括抽真空操作的灭菌柜，应当测定并记录其底部排水口在灭菌全过程中的温度数据。如灭菌验证时对装载探头与控制系统进行数据对照，可根据关联结果使用装载探头测定排水口温度。

对于在线蒸汽灭菌系统，应当测定并记录冷凝水排放点在灭菌全过程中的温度数据。

(四) 灭菌工艺中包括抽真空操作的，应当定期对腔室做检

漏测试。

(五) 灭菌工艺包括排空操作的(如多孔物品、冻干机腔室的灭菌),应当在灭菌前和灭菌过程中保证充分排气。

灭菌柜应当定期进行排气测试(通常每天进行)或使用空气探测器系统。灭菌装载方式应当能够保证有效排气并利于排水,以防止冷凝水的积聚。

(六) 除已密封的产品外,待灭菌物品应当干燥,应当用合适的材料适当包扎,所用材料及包扎方式应当有利于空气排放、蒸汽穿透并在灭菌后能防止污染。在规定的温度和时间,被灭菌物品所有部位均应当与灭菌介质充分接触。

(七) 所有从灭菌柜中取出的已灭菌物品的干燥度应当符合目检干燥要求;

对于已灭菌的多孔硬物,还应当检查其完好性及包装完整性。不符合预期要求的物品均应当移出生产区并进行调查。

第一百七十条 湿热灭菌的关键操作参数及其范围应当通过验证确定,并用于日常监测。多孔物品的灭菌工艺验证应当包括平衡时间、灭菌阶段暴露时间、压力与温度的相关性以及灭菌暴露期间温度波动范围(最低/最高)等的确认。液体产品的灭菌工艺验证应当包括温度、时间和/或 F_0 值的确认。

第一百七十一条 在线蒸汽灭菌系统通常用于固定管道系统、容器和冻干机腔体的灭菌,其设计应当能够确保被灭菌物体所有部分经过有效灭菌。在线蒸汽灭菌系统应当经过验证,并保持持续的验证状态。应当根据验证结果确定监测位置,对其进行

温度、压力和时间的日常监测。监测位置应当具有代表性，并与升温最慢位置相关联。已灭菌系统应当保持其完整性，根据操作需要，已灭菌系统在使用前应当处于正压保护之下，或配备除菌呼吸过滤器。

第一百七十二条 过热水灭菌工艺验证应当包括装载热分布、热穿透以及重现性研究。被灭菌产品应当均匀升温，并在规定的时间内达到要求的温度。应当根据验证确认的最差条件确定日常监测的温度探头位置。应当对灭菌设备进行日常检查，确保喷嘴（进水口）没有堵塞，排水管中无碎片。

第一百七十三条 干热灭菌利用高温空气或气体对产品或物品进行灭菌。适用于对耐高温物品进行去除细菌内毒素/热原的灭菌，通常用于无菌灌装组件的准备。干热灭菌通常使用烘箱或连续隧道进行，如玻璃容器的灭菌和除热原。

应当制定温度、灭菌时间等参数，确保对产品、组件或设备的干热灭菌能够杀灭微生物或消除细菌内毒素/热原。

第一百七十四条 干热灭菌/除热原隧道烘箱的设置应当能够保持适当的压差和气流，确保 A 级区维持无菌环境状态。应当评估压差状况和气流变化的影响，以确保隧道烘箱灭菌温度曲线维持稳定。进入隧道烘箱的空气应当经过高效过滤器过滤，高效过滤器应当至少每半年进行一次完整性测试。任何与灭菌后组件接触的隧道烘箱部件应当进行适当的灭菌或消毒。其验证和日常操作需考虑的关键要素应当至少包括：

（一）传送带速度或在灭菌区的停留时间。

(二) 温度—最低温度和最高温度。

(三) 物料/物品的热穿透。

(四) 热分布/均匀性。

(五) 压差和气流状况。

第一百七十五条 干热灭菌用于去除热原时,验证应当包括细菌内毒素挑战试验,并符合以下要求:

(一) 应当使用添加有细菌内毒素的容器,并对其进行严格的物料平衡管理。

(二) 应当结合生产所用包装材料的组成、孔隙率、尺寸、标称容积等确定验证用容器,其选择应当具有代表性。

(三) 应当确认细菌内毒素的定量值和回收率。

(四) 应当证明达到适当的 F_h 值,并使细菌内毒素浓度至少下降 3 个对数单位。达到此要求时,不需额外证明其灭菌效果。

第一百七十六条 干热灭菌柜通常用于对内包装组件、原辅料进行灭菌或除热原,但也可用于其他工艺过程。干热灭菌的全过程和灭菌后放置期间,灭菌柜腔室应当保持正压,阻止非无菌空气进入。进入腔室的空气应当经过高效过滤器过滤,高效过滤器应当经过完整性测试。其验证和日常操作需考虑的关键要素应当至少包括:

(一) 温度。

(二) 暴露时间。

(三) 腔室压力。

(四) 风速。

(五) 烘箱内的空气质量。

(六) 物料/物品的热穿透。

(七) 热分布/均匀性。

(八) 待灭菌/除热原物品的装载模式和构造，包括最小装载和最大装载。

第一百七十七条 辐射灭菌应当符合以下要求：

(一) 经证明对产品质量没有不利影响的，方可采用辐射灭菌。辐射灭菌应当符合《中华人民共和国药典》和注册批准的相关要求。

(二) 辐射灭菌工艺应当经过验证。验证方案应当包括辐射剂量、辐射时间、包装材质、装载方式，并考察包装密度变化对灭菌效果的影响。

(三) 辐射灭菌过程中，应当采用剂量指示剂测定辐射剂量。

(四) 生物指示剂可作为一种附加的监控手段。

(五) 应当有措施防止已辐射物品与未辐射物品的混淆。在每个包装上均应当有辐射后能产生颜色变化的辐射指示片。

(六) 应当在规定的时间内达到总辐射剂量标准。

(七) 辐射灭菌应当有记录。

第一百七十八条 环氧乙烷灭菌应当符合以下要求：

(一) 环氧乙烷灭菌应当符合《中华人民共和国药典》和注册批准的相关要求。

(二) 灭菌工艺验证应当能够证明环氧乙烷对产品不会造成破坏性影响，且针对不同产品或物料所设定的排气条件和时间，

能够保证所有残留气体及反应产物降至设定的合格限度。

(三)应当采取措施避免微生物被包藏在晶体或干燥的蛋白质内,保证灭菌气体与微生物直接接触。应当确认被灭菌物品的包装材料的性质和数量对灭菌效果的影响。

(四)被灭菌物品达到灭菌工艺所规定的温、湿度条件后,应当尽快通入灭菌气体,保证灭菌效果。利用蒸汽使被灭菌物品达到所需温度、湿度条件,蒸汽质量应当符合适当要求。

(五)每次灭菌时,应当将适当的、一定数量的生物指示剂放置在被灭菌物品的不同部位,监测灭菌效果,监测结果应当纳入相应的批记录。应当通过验证确定生物指示剂的放置位置。

(六)每次灭菌记录的内容应当包括完成整个灭菌过程的时间、灭菌过程中腔室的压力、温度和湿度、环氧乙烷的浓度及总消耗量。应当记录整个灭菌过程的压力和温度,灭菌曲线应当纳入相应的批记录。

(七)灭菌后的物品应当存放在受控的通风环境中,以便将残留的气体及反应产物降至规定的限度内。灭菌工艺验证应当包括该通风过程。

第三节 非最终灭菌产品的除菌过滤

第一百七十九条 可最终灭菌的产品不得以过滤除菌工艺替代最终灭菌工艺。如果药品不能在其最终包装容器中灭菌,可使用 $0.22\mu\text{m}$ (更小或相同过滤效力) 的除菌过滤器将药液滤入预先灭菌的容器内。选择的过滤器应当与产品相容并符合产品注册批准要求。

第一百八十条 应当采取措施降低过滤除菌的风险。可在最终除菌过滤器前安装多个已灭菌的除菌或减菌级过滤器，以降低最终除菌过滤前药液的微生物负荷，最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。过滤器的管理应当作为 CCS 的一部分。

第一百八十一条 过滤工艺设计时，应当根据待过滤介质属性及工艺目的，选择合适的过滤系统组件，评估并确定过滤系统的连接方式、布局及相关的过程参数。选择过滤器及相关组件材质时，应当充分考察其与待过滤介质的兼容性。过滤器不得与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量产生不利影响。过滤系统应当最大限度减少微粒的产生，除菌过滤器不得脱落纤维，严禁使用含有石棉的过滤器。

第一百八十二条 过滤系统的设计应当考虑：

- (一) 过滤系统应当在经验证的工艺参数范围内运行。
- (二) 能持续保证过滤后产品的无菌性。
- (三) 应当尽可能减少最终除菌过滤器与产品灌装之间的无菌连接次数。
- (四) 过滤系统应当便于清洁。
- (五) 过滤系统应当便于灭菌，如采用在线灭菌。
- (六) 应当考虑过滤器完整性测试的方便性及其给系统带来的微生物污染风险，必要时可采用在线完整性测试。

第一百八十三条 除菌过滤系统的验证应当覆盖最差条件，可根据产品的规格、性质等进行分组，分组的策略应当进行充分评估确认。

第一百八十四条 应当尽可能将挑战微生物直接接种在待过滤产品中进行细菌截留试验。如果产品或工艺条件本身可能会影响挑战微生物的存活力，应当提供充足的数据和解释，证明替代产品的适用性和合理性。应当评估细菌截留试验的挑战微生物选择的合理性。

第一百八十五条 应当对除菌过滤系统相关参数进行验证，至少包括：

（一）过滤器完整性测试的润湿介质：

1.应当根据过滤器供应商的建议或待过滤产品的性质，建立完整性测试标准；

2.如果系统冲洗或在线完整性测试使用的液体不是实际产品，应当避免对产品质量产生不利影响。

（二）过滤工艺条件包括：

1.产品预过滤后的保存时限和对微生物负荷的影响；

2.必要时使用液体浸润过滤器；

3.最长过滤时间/过滤器与产品的总接触时间；

4.最大工作压力；

5.流速；

6.最大过滤体积；

7.温度；

8.过滤一定量药液所需时间及过滤器两侧压力。

第一百八十六条 应当对除菌过滤工艺进行监控，确保过滤参数符合验证。过滤除菌工艺应当经过验证，关键工艺参数应当

在批记录中进行记录,包括但不限于过滤一定量药液所需的时间及过滤器两侧压力。任何明显偏离关键参数的情况应当有记录并进行调查,调查结果应当归入批记录。

第一百八十七条 除菌过滤器组件应当在使用前灭菌后进行完整性测试。用于药液除菌的除菌过滤器,应当在使用后从外壳中取出前进行完整性测试。应当采用经验证的方法进行完整性测试,依据过滤系统验证确定的标准对测试结果进行判定。

由于工艺限制(如药液量很少)无法在使用前灭菌后进行完整性测试时,可以在全面风险评估并采取适当控制措施后使用替代方法。风险评估中需考虑的要点至少包括:

(一)过滤器灭菌过程中的温度、压差、装载方式等关键灭菌参数的控制,最大程度降低过滤器损坏的可能性。

(二)过滤器的供应链及控制:

- 1.过滤器供应商的灭菌设施;
- 2.运输方式;
- 3.已灭菌过滤器的包装方式,是否能够避免在运输和储存过程中损坏过滤器。

(三)相关的无菌生产工艺:

- 1.具体的产品类型,包括微粒水平以及是否存在影响过滤器完整性的风险;
- 2.在最终除菌过滤之前是否有预过滤和处理步骤。

第一百八十八条 用于关键无菌气体(如压缩空气、氮气)除菌的气体过滤器,应当在使用后从外壳中取出前进行完整性测

试。

第一百八十九条 非关键空气或气体的排气过滤器可定期进行完整性确认并记录。如果该过滤器使用前放置较长时间，应当在安装时和更换前进行完整性测试。应当通过风险评估确定过滤器最长使用时间（如最大使用次数、最多灭菌循环次数）并进行监测。

第一百九十条 气体过滤器及过滤设备应当保持干燥，以保证气体顺利通过滤芯。

第一百九十一条 当验证结果表明需要一系列（两个或以上）的除菌过滤器才能达到除菌效果时，这一系列的过滤器被认为是一个除菌单元，在使用后必须全部通过完整性测试。

第一百九十二条 对于冗余过滤（在最终除菌过滤器前增加一个冗余除菌过滤器作为备用，但除菌工艺验证仅需要一个过滤器），使用后应当先对主过滤器进行完整性测试，如果主过滤器完整性测试通过，则冗余过滤器不需要进行完整性测试；如果主过滤器完整性测试失败，则需要对冗余过滤器进行完整性测试，应当对主过滤器测试失败的原因进行充分的调查和风险评估。

第一百九十三条 最终除菌过滤前，应当对待过滤产品取样进行微生物负荷的检测。如果使用冗余过滤系统，应当在第一个过滤器之前进行取样。取样系统的设计应当考虑避免引入污染。

第一百九十四条 除非经过验证，液体除菌过滤器通常用于单个批次生产，同一过滤器连续使用一般不得超过一个工作日。

第一百九十五条 产品阶段性生产应当经过验证并在 CCS

中进行充分论证，应当满足以下要求：

（一）评估并记录与过滤器使用时间相关的风险。

（二）应当通过验证确定每个产品药液和相应除菌工艺条件下过滤器的使用时间，确保除菌过滤器的性能及滤液质量。

（三）记录过滤器已验证的最长使用时间，并采取适当措施确保过滤器的使用不会超出验证的最长使用时间。相关记录应当妥善保存。

（四）采取适当控制措施，避免使用被污染或有其他缺陷的过滤器。

第十章 生产特定技术

第一节 成型—灌装—密封技术

第一百九十六条 成型—灌装—密封技术（FFS）工艺中包装组件的装配、包装膜或成型容器的使用和处理过程应当有效控制，以尽可能降低污染的风险。应当确保包装膜或成型容器符合规定的质量标准，包括材料厚度和强度、微生物和微粒污染水平、完整性和外观图案（如适用）。应当在文件中规定包装膜或成型容器及包装组件的取样频率、微生物负荷以及细菌内毒素/热原污染水平（如适用），并在CCS中予以说明。

第一百九十七条 应当对FFS设备的运行情况进行评估，包括组装/成型、灌装、密封以及切割过程，以充分理解、验证、控制和监控关键工艺参数。FFS设备确认中确定的控制措施应当

与 CCS 保持一致。应当考虑的方面至少包括：

- (一) 关键区域边界的确定。
- (二) 环境控制和监测，包括设备及其放置的背景环境。
- (三) 人员更衣要求。
- (四) 产品灌装线和过滤系统的完整性测试（如适用）。
- (五) 批次或阶段性灌装的持续时间。
- (六) 包装膜材或成型容器的控制，包括去污染或灭菌的要求。
- (七) 必要时对设备进行在线清洁和在线灭菌。
- (八) 设备操作、设置和报警管理（如适用）。

第一百九十八条 FFS 的关键工艺参数应当在设备确认期间确定，应当至少包括：

- (一) 包装尺寸和切割方式。
- (二) 成型温度（包括预热和冷却）、成型时间和压力。
- (三) 密封温度、密封温度均匀性、密封时间和压力。
- (四) 环境和产品温度。
- (五) 特定批次的包装密封强度和均匀性。
- (六) 灌装量、灌装速度和灌装均一性。
- (七) 印字（如批号）、凹凸压纹设置。
- (八) 灌装容器完整性测试的方法和参数。

第一百九十九条 应当建立操作规程，规定如何检测和纠正成型和密封问题。不合格的包装或密封性问题应当记录和调查。

第二节 吹—灌—封技术

第二百条 用于生产最终灭菌产品的吹—灌—封 (BFS) 设备至少应当安装在 D 级洁净区环境中。

第二百零一条 用于生产非最终灭菌产品的 BFS 设备应当符合以下要求：

(一) 用于无菌灌装的往复式设备，型坯在环境中敞口，因此型坯挤出、吹塑和封口的区域，以及灌装环境的设计和维护应当满足 A 级条件。

(二) 用于无菌灌装的旋转式设备，型坯通常在成型后密闭于环境，型坯内灌装环境的设计和维护应当满足 A 级条件。

(三) 设备应当至少安装在 C 级环境中，且操作人员应当穿着 A/B 级洁净服。

第二百零二条 BFS 环境控制和监测应当考虑工艺中的部件移动、复杂的气流路径以及持续输出高热的影响 (如通过气流可视化研究或其他等效研究)。环境监测还应当考虑空气过滤器配置、空气过滤器完整性、冷却系统完整性、设备设计和确认等因素。

(一) BFS 环境监测的静态和动态微生物和悬浮粒子均需满足相应洁净级别的限度要求。

(二) 由于在运行过程中聚合物挤出和切割会产生微粒，且受 BFS 设备关键灌装区尺寸的限制，可不对 BFS 设备的悬浮粒子进行动态监测。但应当提供数据证明 BFS 设备的设计可确保灌装过程中关键区域的环境满足 A 级区的动态要求。

(三) BFS 工艺的微生物监测应当基于风险，应当对关键操

作的全过程（包括设备组装）进行动态微生物的监测，对于封闭式 BFS 设备，可能无法监控关键灌装区。如设备安装于 C 级环境中，应当基于风险对操作人员的微生物污染情况进行监测，并根据人员的生产操作活动确定监测频率和可接受标准。

第二百零三条 应当合理设计、控制和维护聚合物粒料的储存、取样和分配系统，以防止聚合物粒料被微生物和微粒污染。

第二百零四条 应当验证挤出系统为成型容器提供适当的无菌保证的能力。应当在文件中规定聚合物粒料的取样频率、微生物负荷以及细菌内毒素/热原水平（如适用），并在 CCS 中予以说明。

第二百零五条 灌装规程中应当明确规定需停止挤出、吹塑、灌装和封口的干预措施，以及需对灌装机进行重新灭菌的干预措施，无菌工艺模拟中应当包括相关的干预措施。

第二百零六条 BFS 设备确认中确定的控制措施应当与 CCS 保持一致。应当考虑的方面至少包括：

- （一）关键区域边界的确定。
- （二）环境控制和监测，包括设备及其放置的背景环境。
- （三）人员更衣要求。
- （四）产品灌装线和过滤系统的完整性测试（如适用）。
- （五）批次或阶段性灌装的持续时间。
- （六）聚合物颗粒的控制，包括分配系统和关键挤出温度。
- （七）必要时对设备进行在线清洁和在线灭菌。
- （八）设备操作、设置和报警管理（如适用）。

第二百零七条 BFS 的关键工艺参数应当在设备确认过程中确定，至少包括：

(一) 产品管道和灌装针(芯轴)的在线清洁和在线灭菌参数。

(二) 挤出参数的设置、维护和监测，包括温度、速度和影响型坯厚度的挤出模块设置(如适用)。

(三) 模具温度的设置、维护和监测，包括产品稳定性所需的冷却速率(如适用)。

(四) 添加到成型单元中的辅助组件(如瓶盖)的准备和灭菌(如适用)。

(五) 关键挤压区、转移区和灌装区的环境控制、清洁、灭菌和监测(如适用)。

(六) 容器关键点的包装壁厚。

(七) 正确的装量、速度和均一性的设置(如适用)。

(八) 印字(如批号)、凹凸压纹的设置。

第二百零八条应当建立操作规程，规定如何检测和纠正吹塑、成型和密封问题。不合格的包装或密封性问题应当记录和调查。

第二百零九条 BFS 工艺中包括向成型容器添加组件(如瓶盖)时，应当对组件进行适当地去污染处理，并使用洁净受控的方式添加。

(一) 对于无菌工艺，应当在 A 级条件下添加预先灭菌的组件，以确保关键表面的无菌性。

(二) 对于最终灭菌产品，最终灭菌工艺的验证应当确保组

件和容器之间的所有关键产品通路的无菌性，包括灭菌期间无法润湿的区域。

(三)应当建立并验证测试程序，以确保组件和成型容器的有效密封。

第二百一十条 对成型容器的模具所做的任何变更均应当评估对成品包装完整性的影响，必要时应当进行验证。

第三节 密闭系统

第二百一十一条 密闭系统的设计应当尽可能减少人工操作以及由此带来的风险。

第二百一十二条 无菌工艺中密闭系统的设计和选择应当确保维持无菌性。最终除菌过滤器之后的管路应当采用无菌连接（如通过内置无菌连接装置）。

第二百一十三条应当采取适当的措施确保无菌连接所用组件的完整性，并在CCS中明确，必要时应当进行适当的系统完整性测试。组件供应商的评价应当包括可能导致系统无菌保证失败的相关数据。

第二百一十四条 应当基于密闭系统的设计和所采取的工艺确定其所处环境的级别。对于无菌生产工艺，如果存在可能损害系统完整性的任何风险，应当将系统放置在A级区。如每次使用时均能证明系统的完整性（如通过压力测试和监测），可将其放置在较低级别的环境中。应当对跨级别转移的风险进行充分评估。密闭系统打开时（如生产线的维护）的操作环境，应当与物料所需的洁净级别相适应（如最终灭菌工艺的C级、无菌生

产工艺的 A 级) , 否则应当进一步对密闭系统进行清洁、消毒以及灭菌 (针对无菌工艺) 。

第四节 一次性使用系统

第二百一十五条 一次性使用系统 (SUS) 的设计应当减少操作需求 , 降低人工干预的复杂性。

第二百一十六条 使用 SUS 时 , 应当在 CCS 中考虑与其有关的特定风险 , 至少包括 :

(一) 产品接触表面与产品之间的相互作用 (吸附、可提取物和浸出物) 。

(二) 与固定的可重复使用的系统相比的脆弱性。

(三) 增加的手工操作 (包括系统的检查和处理) 和连接的数量及复杂性。

(四) 装配的复杂程度。

(五) 除菌过滤器使用前后的完整性测试。

(六) 存在孔洞和泄漏的风险。

(七) 打开外包装时损害系统的可能性。

(八) 微粒污染的风险。

第二百一十七条 SUS 的灭菌工艺应当经过验证 , 证明对系统性能无不良影响。

第二百一十八条 供应商 (包括提供灭菌服务的供应商) 评估对 SUS 的选择和使用至关重要。对于无菌 SUS , 供应商资质确认时应当对其无菌保证能力进行确认 , 并且在来货验收时检查每个单元的灭菌证明文件。

第二百一十九条 对产品生产所用 SUS 的相容性评估应当在工艺条件下进行。

第二百二十条应当评估 SUS 的可提取物和浸出物等对产品质量的影响，特别是当系统由聚合物材料制成时。应当针对每个组件评估可提取物数据的适用性。对于具有高浸出风险的组件，包括对物料有吸附或与物料长时间接触，应当对其浸出物进行安全性评估。如果采用模拟工艺条件，应当基于科学依据准确反映实际工艺条件。

第二百二十一条 SUS 的设计应当能在预定操作条件和持续时间内保持完整性。日常加工或运输过程中可能暴露于极端条件（如冻融过程）下时，需关注一次性组件的结构完整性，包括确认内置无菌连接装置（热密封和机械密封）在极端条件下的完整性。

第二百二十二条应当建立 SUS 的质量标准并执行，质量标准应当与产品和工艺的风险或关键性相适应。验收时，应当对每件 SUS 进行检查，确保其按照已批准的质量标准生产、供应和交付。应当在使用前对外包装（如外包装盒、产品袋的外观）、标签印刷进行目检，审核所附文件（如合格证书、灭菌证明），并记录。

第二百二十三条 SUS 的关键人工操作（如装配、连接）应当进行适当控制，并在无菌工艺模拟中进行确认。

第十一章 质量控制

第二百二十四条 企业应当配备接受过适当培训(包括微生物学、无菌保证和工艺知识)且有实践经验的人员,以支持生产活动的设计、环境监测的管理及微生物相关事件对无菌药品安全性影响的调查评估活动。

第二百二十五条 监测结果或 CCS 表明需对物料和产品的微生物、微粒和细菌内毒素/热原进行控制时,相应项目应当纳入其质量标准。

第二百二十六条应当根据所用灭菌或除菌过滤方法的效果确定灭菌前或除菌过滤前产品微生物污染水平的限度标准,并每批次进行监测,监测结果应当作为产品放行的依据之一。对于过度杀灭法的最终灭菌产品,应当按照适当的间隔时间对微生物负荷进行监测。

取样应当具有代表性,并能够代表“最差状况”。

第二百二十七条产品的无菌绝不能只依赖于无菌检查,不能将无菌检查结果视作不符合设计、规程或验证参数产品无菌性的保证。无菌检查方法应当经过验证。

第二百二十八条 无菌检查应当在无菌条件下进行。无菌检查的取样计划应当根据风险评估结果制定,确保包括微生物污染风险最大的产品。无菌检查样品的取样应当至少符合以下要求:

(一) 无菌灌装产品的样品必须包括最初、最终灌装的产品以及灌装过程中发生较大偏差后的产品。应当基于风险进行额外取样,如在关键干预操作之后的取样。

(二) 最终灭菌产品应当从可能的灭菌冷点处取样。

(三) 同一批产品经多个灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，样品应当从各个/次灭菌设备中抽取，同时应当考虑对其他项目进行检验。

第二百二十九条 对于因有效期短而无法在产品放行前完成无菌检查的产品，应当通过风险评估制定操作规程，详细说明操作流程、降低风险的措施，以及额外的监测要求或替代的检验方法。

第二百三十条 无菌检查前，任何对无菌样品外表面去污染处理的操作（如汽化过氧化氢、紫外消毒等）均不得对无菌检查方法的灵敏度或样品的可靠性产生不良影响。

第二百三十一条 应当按照药典方法对产品检验用培养基进行质量控制试验。环境监测和无菌工艺模拟试验用培养基，应当采用经科学论证的指定菌种（包括环境监测和无菌检查中发现的典型微生物）进行促生长能力的测定。培养基质量控制试验通常应当由企业自行开展，如确需委托他人开展试验的应当经过论证，并充分考虑培养基的运输和发运条件。

第二百三十二条 洁净区的环境监测数据和趋势分析数据应当作为产品放行的依据之一。操作规程中应当详细说明当发现环境监测数据超出趋势或规定的限度时应当采取的措施。对于有效期短，可能无法及时获得生产过程中的环境监测数据的产品，应当将对最新已有监测数据的审核作为其放行依据，企业应当考虑采用快速方法或其他替代方法。

第二百三十三条 常规生产中采用快速和自动化微生物检测方法，应当经过验证。

第十二章 附则

第二百三十四条 无菌辅料和直接接触药品的无菌包装材料等无菌产品的生产应当参照本附录执行。

对于液体、乳膏、软膏以及低微生物负荷的生物制品中间体等不需要达到无菌水平，但需要控制和降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染的药品生产，可参照本附录中 CCS、厂房设计、洁净区级别划分和监测、确认与验证、人员更衣等原则执行。

第二百三十五条 本附录下列术语的含义是：

(一) A 级送风：指不要求进行悬浮粒子数连续监测且无 A 级微生物监测限度要求的情况下，通过过滤器（经确认该过滤器能够产生质量达到 A 级悬浮粒子数要求的空气）过滤的空气。如用于保护尚未轧盖的已完全加塞的西林瓶。

(二) 本地分离菌：指工厂的代表性微生物，一般通过洁净区（尤其是 A 级区和 B 级区）的环境监测、人员监测或无菌检查结果阳性等途径得到。

(三) 成型—灌装—密封（Form-Fill-Seal，FFS）：指一种自动灌装工艺，通常用于最终灭菌产品的生产，如将连续的成卷的包装膜制成内包装容器，同时对成型的容器进行产品灌装，然后对容器进行密封的连续生产工艺。FFS 工艺是利用单网系统

(单个成卷的薄膜自身缠绕形成腔体)、双网系统 (两个成卷的薄膜一起形成腔体) 或型坯系统 (型坯拉伸成型形成腔体)，通常借助真空模具或加压气体，对成型的腔体进行灌装、密封并形成单个包装。薄膜通常由聚合材料、聚合涂层箔或其他合适的材料组成。

(四) 除菌过滤器 :指经过验证可以去除液体或气体中的特定挑战用微生物，并能获得无菌滤出物的过滤器。其孔径通常不大于 $0.22\mu\text{m}$ 。

(五) 吹—灌—封 (Blow-Fill-Seal , BFS) :指一种由热塑性材料吹制成容器并可连续完成灌装和密封的全自动化操作技术。最常见的吹—灌—封设备类型是往复式 (带有型坯切割) 和旋转式 (封闭型坯)。

(六) 单向流 :指以单一方向、稳定和均匀方式以及足够速度流动的气流，可不断地将悬浮粒子从关键区域或检验区域中清除。

(七) 单向流单元 :指提供经过滤的单向流的机柜。

(八) 等动力学取样头 :指几乎不会对空气产生干扰的采样头，可以使悬浮粒子像没有经过取样头一样进入取样口，即进入取样口的空气的平均流速与该位置气流的平均流速几乎相同 ($\pm 20\%$)。

(九) 动态 :指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

(十) 隔离器 :指能够经受反复内表面去除微生物污染，提

供满足 A 级空气质量的内部工作区域的设备，可以为其内部提供与外部环境(例如周围洁净室空气和人员)无间断的持续隔离。

隔离器主要有两种类型：

1. 密闭式隔离器系统通过与辅助设备的无菌连接实现物料转移，而不是使用向周围环境开口的方式，从而阻断外部污染物进入隔离器内部。密闭系统在整个操作中保持密封状态。

2. 开放式隔离系统允许在操作过程中通过一个或多个开口连续或半连续地传进和进出物料。开口的设计(如使用持续正压)以阻断外部污染进入隔离器。

(十一) 更衣确认：指确认人员完整穿戴工作服能力的程序，需首次和定期执行。

(十二) 固有干预：指常规和有计划的无菌操作(如无菌组装、装载胶塞、环境监控等)，是无菌工艺不可或缺的一部分。

(十三) 关键表面：指可能与无菌产品或其容器或密封件直接接触或产生直接影响的表面。关键表面在生产操作开始前应当达到无菌，并且在整个生产过程中保持无菌性。

(十四) 关键干预：对关键区域的干预(固有干预或纠正性干预)。

(十五) 关键区域：无菌操作区域内，产品、已清洁的器具和已清洁的与产品直接接触的包装材料直接暴露的区域。

(十六) 过滤器完整性测试：指用于确认过滤器(产品、气体或空调系统过滤器)保持其截留性能，并且在处理、安装或操作过程中未被损坏的测试。

(十七) 阶段性生产 : 指在一段时间内 , 严格按照既定且经验证的控制措施生产多批次同一产品的生产方式。

(十八) 静态 : 指所有生产设备均已安装就绪 , 但没有生产活动且无操作人员在场的状态。

(十九) 纠正性干预 : 指在执行过程中纠正或调整无菌工艺的干预措施。在常规无菌工艺中这些措施可能不会以固定的频率出现。例如清除组件阻塞、阻止泄漏、调整传感器和更换设备部件。

(二十) 快速传递系统/接口 (Rapid Transfer Port , RTP) : 指用于将物品传输至 RABS 或隔离器中的系统 , 可将关键区域的风险降至最低。例如具有 α/β 接口的快速传递容器。

(二十一) 密闭系统 : 指使产品不暴露于周围环境的系统。如 , 对于散装产品的容器 (例如罐或袋) , 可以使用彼此连接的管道或管子作为一个系统 , 如用于无菌产品 , 则在连接完成后对整个系统进行灭菌。密闭系统可以是大规模可重复使用的系统 , 如原料药生产中所使用的系统 ; 也可以是一次性软袋和多支管系统 , 如生物制品生产中所使用的系统。密闭系统在操作结束前不应当被打开。本附录中提及的“密闭系统”并非指 RABS 或隔离器等系统。

(二十二) 内置无菌连接装置 : 指一种降低连接过程中污染风险的装置 , 可以是机械密封或熔融密封。

(二十三) 平衡时间 : 指灭菌循环的平衡时间是指参考测量点达到灭菌温度至负载内所有点达到灭菌温度之间所需的时间。

(二十四) 屏障：指一种将无菌操作区域(通常为 A 级)与周围环境隔开，为无菌操作区域提供保护的物理隔断。此类系统通常部分或全部使用诸如 RABS 或隔离器的屏障技术。

(二十五) 手工无菌操作：指操作人员手工配制、灌装、放置或密封无菌产品敞口容器的无菌生产工艺。

(二十六) 首过空气：指在接触暴露的产品和产品接触表面之前没有被阻碍从而在到达关键区域之前不太可能被污染的经过过滤的气流。

(二十七) 微生物负荷：也称为微生物污染水平，指与特定目标相关(如人员、生产环境(包括空气和表面)、设备、产品包装、原辅料(包括水)、中间产品或成品)的微生物总数。

(二十八) 无菌生产区：指非最终灭菌产品采用无菌生产工艺的无菌操作所处的区域，该区域通常为 A 级。无菌生产工艺在本附录中也称作无菌生产。

(二十九) 污染控制策略(Contamination Control Strategy, CCS)：指源于现有产品和工艺的理解得出的针对微生物、微粒和细菌内毒素/热原的一系列有计划的控制措施，以确保工艺性能和产品质量。控制措施可包括：原辅料以及制剂物料和组件相关的参数和属性、厂房设施设备的操作条件、过程控制、成品质量标准以及相关的监控方法和频次。

(三十) 细菌截留试验：指为了验证过滤器可以去除气体或液体中的细菌开展的试验。该试验通常采用标准微生物(如最低浓度为 10^7 CFU/cm² 的缺陷短波单胞菌(Brevundimonas

diminuta)) 进行。

(三十一) 限制进入屏障系统 (Restricted Access Barrier System , RABS) : 指提供一个封闭但未密封环境的系统 , 该环境通过使用硬质外壳和整合在系统上的手套将内部环境与周围环境分开以满足特定的空气质量条件 (用于 A 级无菌工艺) 。 RABS 的内表面应当经过杀孢子剂消毒和净化。操作人员使用手套、半身服、快速传递系统和其他集成的传输端口来执行操作或将材料传输到 RABS 内部。根据设计 , 门几乎不被打开 , 仅在严格的预先定义条件下打开。

(三十二) 药品质量体系 (Pharmaceutical Quality System , PQS) : 指为在质量方面指导和控制制药公司而建立的管理体系。
(依据 ICH Q10)

(三十三) 一次性使用系统 (Single Use Systems , SUS) : 指在无菌药品生产中用于代替可重复使用设备(如不锈钢输送管道或容器) 的系统。通常由一个或多个组件组成 , 如袋子、过滤器、管道、连接器、阀门、储瓶及传感器等。