



## 第 6/ISAF/2024 號批示

藥物監督管理局局長根據第 11/2021 號法律《中藥藥事活動及中成藥註冊法》第九條第三款、九月十九日第 58/90/M 號法令《管制從事藥劑專業及藥物業的活動》第七十七條第三款、第 35/2021 號行政法規《藥物監督管理局的組織及運作》第三條（八）項及第三十八條，以及第 46/2021 號行政法規《中藥藥事活動及中成藥註冊法施行細則》第二條的規定，作出本批示。

一、核准附錄 II《無菌藥物生產質量管理規範》，該技術性指示載於作為本批示組成部分的附件。

二、在第 9/ISAF/2022 號批示所核准的《藥物生產質量管理規範》附件內修改 19.2 及增加 19.3，內容如下：

“19.2. 對中成藥、中藥飲片、中藥提取物的生產質量管理的特殊要求，載於作為本規範組成部分的附錄 I。

19.3. 對無菌藥物的生產質量管理的特殊要求，載於作為本規範組成部分的附錄 II。”

三、將第 9/ISAF/2022 號批示所核准的《藥物生產質量管理規範》附件“附錄 I—中藥生產質量管理規範”的標題修改為“附錄 I—中藥生產質量管理規範”。

四、在本批示生效之日持有效中藥製造准照或藥物工業生產准照，且獲准製造的業務範圍涉及無菌藥物的製藥廠所有人，其從事的生產活動不適用本批示所核准的附錄 II《無菌藥物生產質量管理規範》，直至本批示生效之日起計五年為止。

五、因適用本批示而產生的疑問，由藥物監督管理局局長作出決定解決。



澳門特別行政區政府  
Governo da Região Administrativa Especial de Macau  
藥物監督管理局  
Instituto para a Supervisão e Administração Farmacêutica

六、本批示自二零二五年三月三十日起生效。

二零二四年十二月十二日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

## 附錄 II

### 《無菌藥物生產質量管理規範》

#### 1. 範圍

無菌產品的生產涵蓋多種無菌產品類型 ( 如原料藥、輔料、內包裝材料和成品製劑 )、包裝規格 ( 單劑量到多劑量 )、工藝 ( 從高度自動化系統到手動工藝 ) 和技術 ( 如生物技術、傳統小分子生產系統和密閉系統 )。本附錄提供的採用質量風險管理 ( QRM ) 原則的指引應用於設計和控制所有無菌產品生產所用設施、設備、系統和程序，以確保最終產品中不受微生物、微粒和內毒素/熱原污染。

QRM 適用於本附錄全文，通常不會在特定段落中加以說明。如已規定具體限度、頻率或範圍，這些規定值應視為最低要求。

本附錄旨在為無菌產品的生產提供指導。其中部分原則和指導，例如污染控制策略、廠房設計、潔淨室分級、確認、驗證、監測和人員更衣等，可用於支持其它非無菌但須控制和減少微生物、微粒和內毒素/熱原污染的產品的生產 ( 例如某些液體、乳膏、軟膏和低微生物負載的生物中間體 )。如果製造商選擇將本附錄內的指導應用於非無菌產品，則應明確記錄所應用的原則，並確認應證明符合這些原則。

#### 2. 原則

2.1. 為使微生物、微粒及內毒素/熱原的污染風險降到最低，無菌產品之製造應受制於特別的要求。下述關鍵領域應予以考慮：

- 1) 設施、設備和工藝應按照藥物生產質量管理規範 ( GMP ) 的相關章節進行適當的設計、確認和驗證，並在適用的情況下進行持續確認。應考慮採用適當的技術 ( 例如限制進入屏障系統 ( RABS )、隔離裝置、自動化系統、快速/替代方法和連續監測系統 )，加強對產品的保護，使其免受潛在的外來內毒素/熱原、微粒和微生物污染源 ( 例如人員、物料和周圍環境 ) 的影響，並幫助快速偵測環境和產品中的潛在污染物。
- 2) 人員應具備合適的資質和經驗，接受過相應培訓，且應採取適當

的行為，以確保無菌產品在生產、包裝和發運過程中獲得保護。

- 3) 無菌產品生產工藝和監測系統應由具備適當工藝、工程和微生物知識的人員設計、調試、確認、檢測和定期回顧。
- 4) 原料和包裝材料應得到充分控制並進行檢測，確保生物負載水平和內毒素/熱原滿足使用要求。

2.2. 工藝、設備、設施和生產活動應按照 QRM 原則進行管理，從而為潛在質量風險的識別、科學評估及控制提供一種前瞻性方法。如使用替代方法，應有適當的原理和科學依據支持。QRM 原則應涵蓋設施、設備和工藝的適當設計，以及良好設計的程序，同時包括應用監測系統證明設計和程序已正確實施並持續符合預期表現。僅通過監測或檢測不能保證無菌性。

2.3. 污染控制策略 ( CCS ) 應在整個設施內實施，從而明確所有關鍵控制點，並評估所有用於管理藥物質量風險的所有控制措施 ( 設計、程序性、技術性和組織性措施 ) 和監測措施的有效性。CCS 的綜合策略應為預防污染提供穩健有力的保證。應定期回顧並適當更新 CCS，以推動持續改進。CCS 的有效性應成為定期管理回顧的一部分。如果控制系統已經建立並獲得妥善管理，則這些系統可能不需要更換，但應在 CCS 中提及，並應了解系統之間在相關方面的相互作用。

2.4. 污染控制和為最大限度降低微生物、內毒素/熱原和微粒的污染風險所採取的步驟應包括一系列相互關聯的事件和措施。應對這些污染控制和步驟進行評估和控制，並個別和總體監測其有效性。

2.5. 制定 CCS 需要詳細的技術和工藝知識。潛在的污染源可歸因於微生物碎片、細胞碎片 ( 例如熱原、內毒素 ) 以及顆粒物 ( 例如玻璃屑和其它可目視或不可目視的微粒 )。

CCS 中要考慮的要素應包括：

- 1) 工廠和工藝的設計，包括相關的文件紀錄。
- 2) 廠房和設備。
- 3) 人員。
- 4) 公用設施。

- 5) 原料控制，包括過程控制。
  - 6) 產品容器和密封系統。
  - 7) 供應商審批，例如關鍵部件供應商，組件和一次性系統 ( SUS ) 滅菌服務及關鍵服務供應商。
  - 8) 對外包活動以及關鍵資訊在雙方之間的獲得/轉移的管理，例如：委託滅菌服務。
  - 9) 工藝風險管理。
  - 10) 工藝驗證。
  - 11) 滅菌工藝的驗證。
  - 12) 設備、公用設施和廠房的維護 ( 包括計劃內和計劃外的維護 )。
  - 13) 清潔和消毒。
  - 14) 監測系統，包括針對引入科學合理的替代方法以優化環境污染檢測的可行性評估。
  - 15) 預防機制，包括趨勢分析、詳細調查、根本原因確定、糾正和預防措施 ( CAPA ) 以及對全面調查工具的需求。
  - 16) 持續改進。
- 2.6. CCS 應考慮污染控制的所有方面，並進行持續、定期的回顧，從而適當更新藥物質量體系。現行體系如有變更，應在實施前後評估對 CCS 的任何影響。
- 2.7. 製造商應採取所有必要的步驟和預防措施，以確保其設施內生產的產品的無菌性。不應僅依賴任何終端工藝或成品檢驗來確保無菌性或其它質量要素。

### 3. 製藥質量體系 ( PQS )

- 3.1. 無菌產品的生產是一項複雜的活動，需要特定的控制和措施來確保產品質量。因此，製造商的 PQS 應涵蓋並符合無菌產品生產的特定要求，並確保所有活動得到有效控制，從而將以無菌產品中的微生物、微粒和內毒素/熱原污染的風險降至最低。除 GMP 中的 PQS 具體要

求外，無菌產品生產的 PQS 還應確保：

- 1) 將有效的風險管理系統納入產品生命週期的各個方面，旨在最大限度減少微生物污染並確保所生產的無菌產品的質量。
- 2) 製造商對所生產的產品以及對產品質量有影響的設備、工程和製造方法具備充分的知識和專業技能。
- 3) 對程序、工藝或設備失敗進行根本原因分析，正確識別和理解產品風險，從而實施適當的糾正和預防措施 ( CAPA )。
- 4) 在 CCS 的制定和維護中進行風險管理，以識別、評估、減少或消除 ( 如適用 ) 和控制污染風險。風險管理應書面化，並應包括降低風險和接受剩餘風險有關決策的理由。
- 5) 高級管理層應對整個設施和產品生命週期的受控狀態進行有效監督。風險管理的成效應作為持續質量管理的一部分進行定期審查；此外，在變更期間、出現重大問題，以及定期產品質量回顧期間也應進行審查。
- 6) 與無菌產品的最終處理、貯存和運輸相關的過程不應損害無菌產品的質量。應考慮的方面包括：容器完整性，污染風險，以及通過確保產品按照註冊貯存條件貯存和維護以避免降解。
- 7) 負責無菌產品認證或放行的人員應能適當獲取生產和質量資訊，並具備無菌產品生產及其相關關鍵質量屬性方面的足夠知識和經驗，從而確保這些人員能夠辨別無菌產品是否按照註冊的質量標準和批准的工藝生產並符合質量要求。

3.2. 所有不合格情況應在批次認證或放行之前充分調查，例如無菌檢驗不通過、環境監測異常或偏離既定程序的偏差等。調查應確定不合格情況對工藝和產品質量的潛在影響，以及是否有可能影響任何其它工藝或批次。某一產品或批次納入調查範圍或排除在外的理由應予以明確說明並記錄。

#### 4. 廠房

4.1. 無菌產品的生產應在適當的潔淨室內進行，人員應通過起到氣鎖作用

的更衣室進入潔淨室。潔淨室和更衣室應保持適當的潔淨度標準，並通過適當效率的過濾器送風。控制和監測應經過科學論證，並應有效地評估潔淨室、氣鎖和傳遞窗的環境條件的狀態。

- 4.2. 組件準備、產品製備和灌裝的各種操作應通過潔淨室或設施中適當的技術和操作隔離措施進行，以防止混淆和污染。
- 4.3. 限制性進入屏障系統 ( RABS ) 或隔離裝置有利於確保所需的條件，並最大限度減少關鍵區直接人為介入措施引起的微生物污染。在 CCS 中應書面說明它們的使用。如要採用任何方法替代 RABS 或隔離裝置，應證明該替代方法的合理性。
- 4.4. 用於無菌產品生產的潔淨室或區分為四個等級。

A 級：進行高風險操作的關鍵區域 ( 例如，無菌生產線，灌裝區，膠塞加料盤，敞口內包裝或在初始氣流保護下進行無菌連接 )。通常情況下，這種條件是由局部氣流保護實現的，例如 RABS 或隔離裝置內的單向流操作台。應證明並確認整個 A 級區的單向流維護狀態。應通過廠房、設備、工藝和程序性設計儘量減少操作人員對 A 級區的直接介入 ( 例如，沒有使用屏障和手套箱技術作為保護 )。

B 級：對於無菌製備和灌裝，這是 A 級的背景潔淨室 ( 當 A 級區不是隔離裝置時 )。應持續監測 B 級區與鄰近區域的壓差。在使用隔離裝置技術的情況下可考慮低於 B 級的潔淨室 ( 參見第 4.20 點 )。

C 級和 D 級：在無菌灌裝的無菌產品的生產中執行較不關鍵步驟或作為隔離裝置的背景的潔淨室。也可用於最終滅菌產品的製備或灌裝。( 關於最終滅菌活動的具體細節參見第 8 點 )。

- 4.5. 在潔淨室和關鍵區域，所有暴露的表面應光滑、無滲漏性且無破損，以儘量減少微粒或微生物的脫落或累積。
- 4.6. 為了減少灰塵累積及便於清潔，不應有難以有效清潔的凹槽，因此應最大程度減少突出的窗台、擱架、櫃子和設備。門的設計也應避免不能清潔的凹槽，因此滑動門可能並不合適。

- 4.7. 無論是建材還是在房間內使用的物品，潔淨室選用的材料應儘量減少微粒的產生，並且可容許反覆使用清潔劑、消毒劑和殺孢子劑。
- 4.8. 吊頂應經過設計和密封以防止來自其上方空間的污染。
- 4.9. A 級和 B 級區應禁止使用水槽和地漏。在其它潔淨室中，應在機器或水槽和地漏之間安裝空氣隔斷裝置。較低等級潔淨室的地漏應帶存水彎或水封以防止倒灌，並定期清潔、消毒和維護地漏。
- 4.10. 設備和物料轉入及轉出潔淨室和關鍵區域是最大的潛在污染源之一。任何有可能損害潔淨室或關鍵區潔淨度的活動都應進行評估，如果不能消除這些活動，應採取適當的控制措施。
- 4.11. 應通過單向流程將物料、設備和組件傳遞至 A 級或 B 級區。應盡可能將物品通過密封在牆內的雙端滅菌器( 例如通過雙扉高壓滅菌器或除熱原烘箱或隧道 ) 進行滅菌，然後再傳遞至這些區域。如果不能在物品傳遞時進行滅菌，應驗證並採用可實現不引入污染相同目的之程序 ( 例如，使用有效的轉移消毒程序，隔離裝置的快速轉移系統或接口，或者氣態或液態物料的除菌過濾器 )。應通過單獨的單向流程將物品 ( 例如，物料、廢物、環境樣品 ) 從 A 級和 B 級區移出。如果無法實現，應考慮按程序實現傳遞 ( 物料進或出 ) 時間上的分離，並採取控制措施，避免對進入潔淨區的物品造成潛在污染。
- 4.12. 氣鎖的設計和使用應能提供物理隔離並最大限度減少不同區域的微生物和微粒污染，物料和人員在不同級別之間的移動均應設置氣鎖。在可能的情況下，用於人員移動的氣鎖和用於物料移動的氣鎖應分隔開。如果無法實現，應考慮按程序實現移動 ( 人員或物料 ) 時間上的分離。氣閘應使用經過濾的空氣有效吹掃，確保潔淨室的潔淨級別得以維持。在“靜態”狀態下，氣鎖的最後階段應與目標潔淨室的潔淨級別相同 ( 活性粒子和總微粒 )。進入和離開 B 級區最好採用單獨的更衣室。如果無法實現，應考慮按程序實現活動 ( 進或出 ) 時間上的分離。當 CCS 表明污染的風險很高時，進入和離開生產區應各自使用單獨的更衣室。氣鎖的設計應遵循如下原則：
- 1) 人員氣鎖：用於人員進入的潔淨級別越來越高的區域( 例如從 D 級區到 C 級區到 B 級區 )。一般而言，洗手設施應僅設置在更衣

室的第一階段，且不能設置在直接進入 B 級區的更衣室中。

2) 物料氣鎖：用於物料和設備傳遞。

(1) 僅允許已列入批准清單中且在轉送程序驗證期間經過評估的物料和設備，才可以通過氣鎖或傳遞窗傳遞到 A 級或 B 級區。用於 A 級區的設備和物料在通過 B 級區傳遞時，應受到保護。任何需要轉送的未獲批准的物品應作為例外情況取得預先批准。按照製造商的 CCS，實驗和記錄適當的風險評估和緩解措施，包括經質量保證批准的特定的消毒和監測程序。

(2) 傳遞窗的設計應能保護較高級別的環境，例如主動供應過濾空氣進行有效風淋。

(3) 將物料或設備從較低級別或未分級區域移動到較高級別潔淨區時，應進行與風險相稱的清潔和消毒，並符合 CCS 的規定。

4.13. 進出傳遞窗和氣鎖(物料和人員)的門不應同時打開。對於通向 A 級和 B 級區的氣鎖，應採用互鎖系統。對於通向 C 級和 D 級區的氣鎖，應至少採用視覺或聽覺報警系統。如果需要保持區域隔離，應在互鎖門的關閉和打開之間設置時間延遲，並進行驗證。

4.14. 在所有操作條件下，應向潔淨室供應經過濾的空氣以維持正壓和與較低級別潔淨環境等級相同的氣流，並應有效吹掃該區域。不同級別的相鄰房間的壓差應至少為 10 帕斯卡(指導值)。應特別注意關鍵區域的保護。如果需要防止某些物料(例如致病性、高毒性或放射性產品或活病毒或活細菌物料)污染時，有關送風和壓力的建議可能需要修改。修改可能包括使用正壓或負壓氣鎖防止有害物料污染周圍區域。對某些操作而言，可能需要對設施(例如，潔淨室和空調系統(HVAC))進行去污染，以及對離開潔淨區的空氣進行處理。如果防護措施要求空氣流入關鍵區域，空氣源應來自同一或更高級別的區域。

4.15. 潔淨室和區域內的氣流流型應可視化，證明空氣沒有從較低級別區域進入到較高級別區域，並且空氣不會來自不太潔淨的區域(例如地板)或經過操作人員或設備而將污染轉移到較高級別區域。在需要使用單

向流的地方，應進行可視化研究以確定是否符合要求（參見 4.4 和 4.19 點）。當已灌封的產品通過一個小的出口轉移到較低級別的相鄰潔淨室時，氣流可視化研究應證明空氣不會從較低級別的潔淨室進入 B 級區。當空氣流動顯示出對潔淨區或關鍵區域的污染風險時，應採取糾正措施，例如設計改進。應在靜態和動態（例如模擬操作人員介入）條件下進行氣流流型研究。應保留氣流流型的錄像。應記錄空氣可視化研究的結果，並在建立設施的環境監測計劃時予以考慮。

- 4.16. 潔淨室之間和隔離裝置與其背景之間應安裝壓差指示器。CCS 中應考慮設置點和關鍵壓差，關鍵壓差應受到持續監測和記錄。應設置警報系統，在送風失敗或壓差降低（即關鍵壓差低於設定限度）時立即指示和警告操作人員。警報信號不應在未經評估的情況下被撤銷，應有程序概述發出警報信號時應採取的措施。如果設置了警報延遲，應在 CCS 內進行評估和論證，其它壓差應定期監測和記錄。
- 4.17. 設施的設計應允許從 A 級和 B 級區外觀察生產活動（例如，通過窗戶或遠程攝像頭全方位查看這些區域和工藝過程，以便在不進入的情況下進行觀察和監督）。在設計新設施或翻新現有設施時，應考慮這一要求。

#### 屏障技術

- 4.18. 隔離裝置和 RABS 兩種不同的技術及其相關工藝的設計，應通過將 A 級環境與周圍房間環境分隔以提供保護。應儘量減少工藝過程中物品進出所帶來的危害，並通過高性能轉送技術或經過驗證的系統提供支持，其能有效防止污染且適合於各自的技術。
- 4.19. 所用技術和工藝的設計應確保在關鍵區域維持適當的條件，從而保護操作期間暴露的產品。

##### 1) 隔離裝置：

- (1) 開放式隔離裝置的設計通過關鍵區域的初始氣流保護和在工藝過程中對暴露產品的單向流吹掃以確保 A 級條件。
- (2) 封閉式隔離裝置的設計通過在工藝過程中充分保護暴露產品以確保 A 級條件。在進行簡單操作的封閉式隔離裝置中，氣流可能不是完全單向的。然而，任何湍流不應增加暴露產

品的污染風險。當生產線包含在封閉式隔離裝置中時，應通過關鍵區域的初始氣流保護和在工藝過程中對暴露產品的單向流吹掃以確保 A 級條件。

- (3) 只當有必要對產品（例如放射性藥品）進行圍堵時才可使用負壓隔離裝置，並且應採用特定的風險控制措施以避免關鍵區域受到影響。

2) RABS：

RABS 的設計應通過單向流和關鍵區域初始氣流的保護以確保 A 級條件。應保持從關鍵區到支持性背景環境的正向氣流。

4.20. 隔離裝置或 RABS 的背景環境應確保將污染轉移的風險降至最低。

1) 隔離裝置：

- (1) 開放式隔離裝置的背景環境通常應至少為 C 級。封閉式隔離裝置的背景環境應至少為 D 級。背景環境級別的決定應基於風險評估並在 CCS 中論證其合理性。

- (2) 當進行隔離裝置 CCS 的風險評估時，關鍵考慮因素應包括生物去污染程序、自動化程度、可能危及關鍵工藝點“初始氣流”保護的手套操作的影響、屏障或手套完整性的潛在損失的影響、使用的傳遞機制以及可能在隔離裝置進行最終生物去污染程序前需要開門進行安裝或維護活動。當發現其它工藝風險時，應考慮更高級別的背景，除非在 CCS 中進行了適當的論證。

- (3) 應在開放式隔離裝置的接口處進行氣流流型研究，以證明沒有空氣侵入。

2) RABS：

用於無菌工藝的 RABS 的背景環境應至少為 B 級，並且應進行氣流流型研究以證明在介入過程中沒有空氣侵入，包括門的開口處（如適用）。

4.21. 應證明手套系統（用於隔離裝置和 RABS）的材料具有適當的機械和化學抗性。應在 CCS 中規定更換手套的頻率。

1) 隔離裝置：

- (1) 對於隔離裝置，應使用經證明適合於其任務和關鍵性的方法對手套系統進行檢漏測試。應按界定的期間進行檢漏測試，一般而言，手套完整性測試至少應在每個批次或階段性生產的開始和結束時進行。根據經過驗證的階段性生產時間長度，可能需要進行額外的手套完整性測試。手套完整性監測應包括與每次使用相關的目視檢查，以及可能影響手套系統完整性的任何操作後的目視檢查。
- (2) 對於生產單一劑量或小批量的手動無菌工藝活動，完整性確認的頻率可基於其它標準，例如每個生產週期的開始和結束。
- (3) 應按界定的期間進行隔離裝置系統的完整性和檢漏測試。

2) RABS：

對於 RABS，A 級區使用的手套應在安裝前進行滅菌，並在每次生產活動之前，應通過經驗證的方法進行滅菌或有效生物去污染。如果在操作過程中暴露在背景環境中，應在每次暴露後使用經批准的方法完成消毒。在每次使用時目視檢查手套，並定期進行完整性測試。

4.22. 應適當規定和控制去污染的方法（清潔和生物去污染，以及適用時生物材料的滅活）。進行生物去污染步驟之前的清潔非常重要：任何殘留物可能會抑制去污染過程的有效性。還應提供證據證明使用的清潔劑和生物去污劑不會對 RABS 或隔離裝置內生產的產品產生不良影響。

1) 對於隔離裝置

裝置內部的生物去污染過程應是自動化的、經過驗證的，應控制在規定的週期參數範圍內，並應包括適當形態的殺孢子劑（例如氣態或霧化形式）。手套應適當展開和將五指分開，以確保與殺孢子劑充分接觸。所用方法（清潔和殺孢子生物去污染）應確保隔離裝置的內部表面和關鍵區域不存在活的微生物。

2) 對於 RABS

殺孢子消毒應包括常規應用殺孢子劑，使用的方法應經驗證並證明能有效地覆蓋內部表面所有區域，並確保為無菌工藝提供合適的環境。

#### 潔淨室和潔淨空氣設備的確認

- 4.23. 用於無菌產品生產的潔淨室和潔淨空氣設備，如單向流裝置、RABS和隔離裝置，應進行確認。每個生產操作都要求在動態條件下達到適當的環境潔淨度水平，最大程度降低所處理的產品或物料的污染風險。應維持“靜態”和“動態”下的適當潔淨度水平。
- 4.24. 應使用適用的技術指引對潔淨室和潔淨空氣設備進行確認。潔淨室確認（包括分級）應與動態環境監測明確區分。
- 4.25. 潔淨室和潔淨空氣設備的確認是評估分級的潔淨室或潔淨空氣設備的符合程度的整體過程。作為確認要求的一部分，潔淨室和潔淨空氣設備的確認應包括（在與裝置的設計和運行相關時）：
- 1) 已安裝的過濾器系統洩漏測試及過濾器完整性測試。
  - 2) 氣流測試——體積和流速。
  - 3) 壓差測試。
  - 4) 氣流方向測試和可視化測試。
  - 5) 浮游菌和表面污染測試。
  - 6) 溫度測定測試。
  - 7) 相對濕度測試。
  - 8) 自淨測試。
  - 9) 圍堵洩漏測試。

潔淨室和潔淨空氣設備的確認可參考適用的技術指引和 ISO 14644 標準。

- 4.26. 潔淨室分級是潔淨室確認的一部分，是一種根據潔淨室或潔淨空氣設備的標準，通過測定總微粒濃度來評估空氣潔淨度水平的方法。分級活動的安排和執行應避免對工藝或產品質量產生任何影響。例如，應

在模擬操作期間進行初步分級，在模擬操作或無菌工藝模擬試驗 ( APS ) 期間進行再分級。

- 4.27. 對於潔淨室分級，應測定等於或大於 0.5µm 和 5µm 的微粒總數。最大允許微粒濃度限度見表 1。

表 1：各級別允許的最大總微粒濃度

級別	總粒子數最高限度 ≥0.5µm/m <sup>3</sup>		總粒子數最高限度 ≥5µm/m <sup>3</sup>	
	靜態	動態	靜態	動態
A	3520	3520	未界定 <sup>(1)</sup>	未界定 <sup>(1)</sup>
B	3520	352000	未界定 <sup>(1)</sup>	2930
C	352000	3520000	2930	29300
D	3520000	未預先確定 <sup>(2)</sup>	29300	未預先確定 <sup>(2)</sup>

CFU = 菌落形成單位

- (1) 在 CCS 或歷史趨勢中有說明的情況下，可以考慮包括 5µm 微粒的分級。
- (2) 對於 D 級區，沒有預先確定的動態限度。製造商應根據風險評估和適用的常規數據建立動態限度。

- 4.28. 對於潔淨室的分級，採樣點的最小數量及其位置可參見 ISO14644 第 1 部分。對於無菌工藝區及其背景環境 ( 分別為 A 級和 B 級區 )，應考慮額外的採樣位置，並應評估所有關鍵操作區，例如灌裝點和容器封蓋進料斗。關鍵操作位置應通過書面的風險評估以及對該區域所進行的工藝和操作的認識作決定。

- 4.29. 潔淨室分級應在 “靜態” 和 “動態” 下進行。

- 1) “靜態” 是指所有公用設施已安裝完成，包括任何正常運行的 HVAC，以及主要生產設備按規定安裝但未運行，並且沒有人員在場的狀態。
- 2) “動態” 是指潔淨室安裝完成、HVAC 系統全面運行、設備已安

裝並按照製造商規定的運行模式運行，並且有最大數量的操作人員在場執行或模擬日常操作的狀態。

- 3) 應在完成操作和生產線清場或清潔活動後的“自淨期”達到表 1 所訂的“靜態”總微粒限度。“自淨期”（指導值小於 20 分鐘）應在房間確認期間確定與記錄。如遇操作中斷時，應依程序執行，以將房間恢復到已確認的潔淨狀態。

4.30. 單向流系統送風速度的合理性應在確認方案中明確論證，包括風速的測定位置。風速的設計、測定和維持應確保在工作區域（例如，在進行高風險操作的區域以及產品或組件暴露的區域）有合適的單向氣流為產品和開放組件提供保護。除非在 CCS 中另有科學論證，否則單向流系統應在工作區域提供 0.36-0.54m/s（指導值）的均勻風速。氣流可視化研究應與風速測定相關聯。

4.31. 應釐定潔淨室的微生物污染水平作為潔淨室確認的一部分。採樣點的數量應基於書面的風險評估、房間分級、氣流可視化研究結果以及對該區域進行的工藝和操作的知識而定。各級別確認過程中的微生物污染最大限度見表 2。確認包括“靜態”和“動態”兩種狀態。

表 2：確認過程中允許的最大微生物污染水平

級別	空氣樣本 CFU/m <sup>3</sup>	沉降培養皿（直徑 90mm）CFU/4 小時 <sup>(1)</sup>	接觸培養皿（直徑 55mm）CFU/皿
A	無生長		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(1) 沉降培養皿應在整個操作期間暴露，並按需要或在最多 4 小時後更換。暴露時間應基於回收率研究，並且避免所用的培養基出現脫水乾燥。

註 1：表中針對特定級別所指的所有方法均應用於確認該特定級別的區域。倘不使用表中的任一方法，又或使用替代方法，則應進行適當論證。

註 2：在整份文件中使用 CFU 作為限度的單位。如果採用不同的或新的技術並且不以 CFU 的方式呈現結果，製造商應科學地論證其限度，並盡可能將其與 CFU 相關聯。

註 3：對於人員更衣的確認，應採用表 6 有關接觸培養皿和五指手套的限度要求。

註 4：採樣方法不應給生產操作帶來污染風險。

4.32. 潔淨室和潔淨空氣設備的再確認應按照規定的程序定期執行。再確認應至少包括以下內容：

- 1) 潔淨室分級（總微粒濃度）。
- 2) 終端過濾器的完整性測試。
- 3) 氣流量測定。
- 4) 房間之間的壓差確認。
- 5) 風速測試（註：對於 B 級、C 級和 D 級，風速測試應根據風險評估進行，並將其文件化作為 CCS 的一部分。然而，使用單向氣流的灌裝區（如灌裝最終滅菌產品時或 A 級和 RABS 的背景區），風速測試是必須執行。對於非單向氣流的級別，應以自淨測試代替風速測試）。

A 級和 B 級區再確認的最長時間間隔為 6 個月。

C 級和 D 級區再確認的最長時間間隔為 12 個月。

在為糾正不符合規定的設備或設施狀況而實施的補救措施完成後，又或設備、設施或工藝發生變更後，還應進行至少包括上述檢測的適當再確認。引致需要進行再確認的變更重要程度應透過變更管理程序予以確定。引致需要進行再確認的變更例子包括：

- 1) 氣流干擾而影響裝置的操作。
- 2) 潔淨室設計或 HVAC 系統的操作設定參數的變更。
- 3) 影響裝置操作的特殊維護（例如更換終端過濾器）。

## 消毒

4.33. 潔淨室的消毒尤為重要，應根據書面計劃徹底清潔潔淨室並消毒。為確保有效消毒，在消毒前應清潔以去除表面污染物。清潔計劃應有效

去除消毒劑殘留。應使用一種以上的消毒劑，確保這些消毒劑有不同作用機制及聯合使用時能有效殺滅細菌和真菌。消毒應包括定期使用殺孢子劑。應定期進行監測，以評估消毒計劃的有效性，並檢測微生物菌群類型的變化（例如，對目前使用的消毒方式產生耐受性的微生物）。

- 4.34. 消毒工藝應經過驗證。驗證研究應證明以特定方式使用消毒劑以及消毒劑對表面材料或代表性材料（如經論證）的適用性和有效性，並應支持製備溶液的使用有效期限。
- 4.35. A 級和 B 級區使用的消毒劑和清潔劑應為無菌。如在 CCS 中確定，C 級區和 D 級區使用的消毒劑亦應為無菌。當消毒劑和清潔劑由無菌產品製造商稀釋或製備時，應以防止污染的方式進行，並應監測微生物污染。稀釋液應保存在預先清潔（且在適用時已滅菌）的容器中，並且只能在規定的時間內保存。如果消毒劑和清潔劑為預製品，在對供應商資質進行適當的確認後，可以接受分析報告或符合證書的結果。
- 4.36. 如果潔淨室和相關表面使用薰蒸或氣相消毒（例如氣相過氧化氫），應瞭解並驗證所有薰蒸劑和分散系統的有效性。

## 5. 設備

- 5.1. 應提供關於設備設計的書面詳細說明（包括倘適用的工藝流程圖和設備儀表圖）。該說明應為構成初始確認文檔的一部分並持續更新。
- 5.2. 設備監測要求應在開發的初期在“用戶需求標準”中進行界定，並在確認過程中予以確認。應確認工藝和設備警報事件，並評估其趨勢。應基於警報的關鍵程度來決定警報的評估頻率（關鍵報警須立即審核）。
- 5.3. 設備、配件及支援服務的設計和安裝應盡可能地使其操作、維護和維修在潔淨室外進行。如果必須在潔淨室中進行維護，並且無法維持所要求的潔淨或無菌標準，則應當考慮採取預防措施，例如限制指定人員進入工作區，建立明確的工作方案和維護程序。還應考慮額外的清潔、消毒和環境監測。如果需要對設備進行滅菌，應盡可能在重新組裝完成後滅菌。

- 5.4. 清潔程序應進行驗證，確保其能夠：
- 1) 去除對使用的消毒劑的有效性產生不利影響的所有殘留物或碎片。
  - 2) 在清潔過程中和消毒前盡可能減少產品的化學、微生物和微粒污染。
- 5.5. 對於無菌工藝，直接和間接接觸產品的部件應進行滅菌。直接接觸產品的部件是指產品通過的部件，例如灌裝針或泵。間接接觸產品的部件是指不與產品的設備部件接觸，但可能與其它滅菌表面接觸，其無菌性對整個產品的無菌性至關重要( 例如膠塞貯盤和導槽等已滅菌物品，以及已滅菌組件 )。
- 5.6. 所有設備，如滅菌器、空氣處理系統( 包括空氣過濾系統 )和水系統，均應進行確認、監測和計劃性維護。維護完成後，經批准後方可恢復使用。
- 5.7. 當要對產品無菌性至關重要的設備進行計劃外維護時，其對產品無菌性的潛在影響應予評估及記錄。
- 5.8. 傳送帶不得穿越 A 級或 B 級區與較低空氣潔淨度工藝區之間的隔離牆，除非該傳送帶本身是持續地滅菌 ( 如置於滅菌隧道中 )。
- 5.9. 粒子計數器應經確認，包括採樣管。對於管徑和彎曲半徑，應考慮製造商建議的標準。除非另有正當理由，否則管長通常不應超過 1 米，並且應儘量減少彎曲點。在進行潔淨度分級時，應使用配備短採樣管的便攜式粒子計數器。在單向流系統中應使用等速採樣頭。採樣頭的朝向應適當並盡可能靠近關鍵位置，以確保樣品具有代表性。

## 6. 公用設施

- 6.1. 公用設施系統所用控制措施的性質和程度應與該公用設施相關的產品質量風險相稱。應通過風險評估來確定其影響並將其文件化，以作為 CCS 的一部分。
- 6.2. 一般來說，風險較高的公用設施指的是：
- 1) 直接接觸產品的公用設施( 例如用於清洗和淋洗的水、用於滅菌

的氣體和蒸汽)。

- 2) 最終成為產品一部分的接觸物料。
  - 3) 與產品接觸的接觸面。
  - 4) 以其他方式直接影響產品者。
- 6.3. 公用設施的設計、安裝、確認、操作、維護和監測方式應確保該公用設施系統如預期運行。
- 6.4. 高風險公用設施的關鍵參數和關鍵質量屬性的結果應定期進行趨勢分析，以確保系統保持適當的性能。
- 6.5. 公用設施系統的安裝記錄應在該系統的整個生命週期內予以保存。此類記錄應包括現行圖則和示意圖則、建築材料列表和系統標準。重要信息通常包括以下方面：
- 1) 管道流向、坡度、直徑和長度。
  - 2) 桶槽和容器的詳細資訊。
  - 3) 閥門、過濾器、排水設施、取樣點和使用點。
- 6.6. 管線、管道及其他公用設施不應設置在潔淨室內。如果不可避免，則其安裝應確保不會產生凹處、未密封的開口和難以清潔的表面。管線的安裝應允許其外表面的清潔和消毒。

#### 水系統

- 6.7. 水處理設施及其輸送系統的設計、建造、安裝、調試、確認、監測和維護應防止微生物污染，並確保適當質量的可靠水源。應採取措施，最大限度降低微粒、微生物污染及增生，以及內毒素/熱原的風險(例如傾斜管道以完全排水以及避免盲管)。當系統中包含過濾器時，應特別注意對其進行監測和維護。產出的水應符合相關藥典的現行個論。
- 6.8. 水系統應經過確認和驗證，以維持適當的物理、化學和微生物控制水平，並考慮到季節變化的影響。
- 6.9. 水流在水輸送系統的管道中應保持湍流狀態，以最大限度降低微生物粘附及隨後生物膜形成的風險。應在確認過程中確定流速並進行日常監測。

- 6.10. 注射用水 ( WFI ) 應使用符合在確認過程中界定的質量標準的水來製備，並以最大限度地降低微生物生長風險的方式存儲和輸送 ( 例如在 70°C 以上溫度恆定循環 )。WFI 應透過蒸餾或等同於蒸餾的純化工藝生產。這可能包括反滲透與其他適當技術的結合，如電去離子 ( EDI )、超過濾或納米過濾。
- 6.11. 如果製藥用水及 WFI 儲罐配有疏水性除菌過濾器，過濾器不應成為污染的來源，並應在安裝前和使用後進行過濾器的完整性測試。應採取控制措施以防止在過濾器上形成冷凝水 ( 例如，加熱 )。
- 6.12. 為最大程度降低生物膜形成的風險，應按照預定的時間表對水系統進行適當的滅菌、清潔、消毒或再生，並作為超出限度或超出標準後的補救措施。使用化學品對水系統進行消毒後，應使用經驗證的程序進行淋洗或沖洗。應在消毒或再生後進行水質檢測。在水系統恢復使用之前，其化學檢驗結果應獲得批准，並且在使用該系統的水所生產的批次得到認證或放行之前，微生物 ( 內毒素，倘適用 ) 結果應經核實在質量標準範圍內並獲得批准。
- 6.13. 應對水系統定期進行化學和微生物監測，確保水質持續滿足藥典要求。警戒限度應基於初次確認數據，並根據後續再確認、日常監測和調查中獲得的數據進行定期再評估。應對持續監測數據進行回顧，以及時發現系統性能的任何不良趨勢。取樣計劃應反映 CCS 的要求，涵蓋所有出水口和用水點，並規定時間間隔，以確保定期獲取有代表性的水樣本用於分析。取樣計劃應基於確認數據，考慮潛在最差狀況的取樣點，並應確保每天至少包括一個用於製造過程的代表性水樣本。
- 6.14. 偏離警戒限度的異常情況應進行記錄和審核，包括調查確定偏離是否為單個 ( 獨立 ) 事件，或結果是否顯示不良趨勢或系統劣化。應對偏離行動限度的每個情況進行調查，以確定可能的根本原因以及由於使用該工藝用水對產品質量和生產工藝的任何潛在影響。
- 6.15. WFI 系統應包括連續監測系統，例如總有機碳 ( TOC ) 和電導率，因為這些參數比離散取樣更好地指示整體系統性能。傳感器設置的位置應基於風險。

直接滅菌用蒸汽

- 6.16. 純蒸汽(潔淨蒸汽)產生器的原水應適當淨化。純蒸汽產生器的設計、確認和操作方式應確保產生的蒸汽的質量符合規定的化學和內毒素水平。
- 6.17. 作為直接滅菌劑使用的蒸汽應具有適當的質量，並且不應含有可能導致產品或設備污染的添加物。對於供應用於直接滅菌物料或產品接觸表面(例如多孔硬質高壓蒸汽滅菌器裝載)的純蒸汽的產生器，其蒸汽冷凝水應符合相關藥典的現行 WFI 的個論(蒸汽冷凝水不強制性要求微生物檢測)。應制定合適的取樣計劃，以確保定期獲得具代表性的樣本用於分析。樣本應能代表所使用的純蒸汽。滅菌用純蒸汽的其它質量方面應按照參數定期評估。這些參數應包括(除非另有論證): 不凝氣體、乾燥度(蒸汽乾燥度)和過熱度。

#### 氣體和真空系統

- 6.18. 與產品或內包裝容器表面直接接觸的氣體應具有適當的化學、微粒和微生物質量，包括含油率和含水量等所有相關參數應予以規定，設定參數時應考慮到氣體的用途和類型，以及氣體產生系統的設計，倘適用時，應同時符合相關藥典的現行個論或產品質量的要求。
- 6.19. 在無菌工藝中使用的氣體應在使用點通過除菌級過濾器(標稱孔徑最大為 0.22 $\mu\text{m}$ )過濾。如果過濾器是按產品批次使用(例如用於過濾覆蓋無菌灌裝產品的氣體)或作為產品容器的呼吸過濾器，則應對過濾器進行完整性測試，並將結果作為批次認證及放行的一部分進行審核。位於最終除菌級過濾器之後任何輸送管道或管線均應進行滅菌。當工藝中使用氣體時，應在使用點定期對氣體進行微生物監測。
- 6.20. 如果真空或壓力系統的回流會對產品造成潛在風險，該系統關閉時應有防止回流的機制。

#### 加熱、冷卻和液壓系統

- 6.21. 液壓、加熱和冷卻系統相關的主要設備部分應盡可能位於灌裝室外。應有適當的控制措施以圍堵與系統液體相關的任何溢出或交叉污染。
- 6.22. 對產品造成風險的任何系統洩漏應是可檢測的(例如使用洩漏指示系統)。

## 7. 人員

- 7.1. 製造商應確保在無菌產品生產、檢驗以及該場地生產操作所用的任何特定生產技術方面具有足夠經過適當資格確認、培訓，並富有經驗的合適人員。
- 7.2. 潔淨室只應有最低數量的所需人員在場。應在初始確認和 APS 等活動期間確定、記錄及考慮潔淨室操作人員的最大數量，以確保不會影響無菌保證。
- 7.3. 所有人員，包括執行清潔、維護、監控以及進入潔淨室的人員，均應定期接受無菌產品正確生產相關規範的培訓及更衣確認和評估。該培訓應包括微生物學和衛生學的基本原理(特別需關注潔淨室的工作實踐)、污染控制、無菌技術和無菌產品的保護(針對進入 B 級潔淨室或介入 A 級區的操作人員)以及如果產品不能達到無菌時對患者造成的潛在安全影響。培訓水平應基於人員職能以及工作區域的關鍵程度。
- 7.4. 進入 A 級和 B 級區的人員應接受無菌更衣和無菌行為的培訓。應通過評估和至少每年定期再評估來確認無菌更衣程序的遵循性，並應包括目檢和微生物評估，監測位置包括戴手套的手指、前臂、胸部和頭罩(面罩及額頭)(預期限度參見 9.30 點)。應僅限已通過更衣評估並參與過成功的 APS 的適當資質人員，可不受監督進入正在或即將進行無菌操作的 A 級和 B 級區。
- 7.5. 未經資格確認的人員不應進入操作中的 B 級潔淨室或 A 級區。如果在例外情況下需要進入，製造商應制定書面程序，概述未經資質確認的人員被帶入 B 級區和 A 級區的流程。在未經資質確認人員的活動期間，應由製造商批准的人員對其進行監督，並應評估這些活動對該區域潔淨度的影響。這些人員的進入應按照 PQS 進行評估和記錄。
- 7.6. 應設有關於取消人員在潔淨室工作資格或取消人員不受監督進入潔淨室資格的系統，基於的依據包括持續評估或識別該人員監測計劃的不良趨勢或參與的 APS 失敗。一旦取消資格，應完成再培訓和再次資質確認後方可允許該操作人員進一步參與無菌操作。對於進入 B 級潔淨室或執行 A 級區介入的操作人員，再次資質確認應包括參與過

一次成功的 APS。

- 7.7. 高標準的個人衛生和清潔對於防止過度散發脫落物或增加引入微生物污染的風險至關重要。應當指示參與無菌產品生產的人員報告可能導致脫落數量或類型異常的污染物的任何特定健康狀況或疾病，從而排除他們進入潔淨室。有關可能引入不適當微生物危害的人員的健康狀況和擬採取的措施，應由指定的合資格人員決定，並在程序中加以說明。
- 7.8. 參與過非當前生產過程使用的人體或動物組織物料加工處理或微生物培養、又或任何可能對質量造成不良影響的活動(例如微生物污染)的人員，除非已遵循明確界定及有效的去污染及進入潔淨區的程序，並對活動進行記錄，否則不應進入潔淨區。
- 7.9. 不應允許將手錶、化妝品、珠寶首飾、移動電話及其它非必需物品帶入潔淨區。由製造商提供的僅用於潔淨室的電子設備(例如移動電話和平板電腦)，倘經過適當設計，符合與其使用處潔淨級別的清潔和消毒要求，則可以接受。CCS 中應涵蓋這些設備的使用和消毒。
- 7.10. 潔淨室更衣和洗手應遵循相應書面程序，其設計應旨在最大限度減少潔淨服污染或減少污染物帶入潔淨區。
- 7.11. 工作服及其質量應符合工藝和工作區的級別。穿著工作服的方式應能保護產品免受污染。當選擇的工作服類型需要為操作人員提供保護時，其也不應損害對產品的污染保護。在更衣前後，均應目視檢查工作服的清潔度和完整性。離開潔淨室後也應立刻檢查工作服的完整性。對於已滅菌的工作服和護目鏡，應特別注意確保它們已經過滅菌處理及在規定的保持時間內。並且已目視檢查包裝確保在使用前是完整的。可重複使用的工作服(包括護目鏡)應在發現破損時更換，又或以確認研究中確定的頻率更換。工作服的確認應考慮到所有必要的工作服測試要求，包括僅通過目視檢查可能無法發現的工作服破損情況。
- 7.12. 選擇的工作服應能限制由於操作人員的移動而散發脫落物。
- 7.13. 各潔淨級別通常要求的著裝說明如下：
- 1) B 級(包括進入或介入 A 級區)：在更衣前應穿著在無滅菌服內的專用服裝(參見 7.14 點)。穿上已滅菌的潔淨工作服時，應戴

上經適當滅菌且無粉的橡膠或塑膠手套。無菌頭罩應包裹所有頭髮（以及面部毛髮），倘其與工作服其它部分分開，則應塞入工作服的衣領內。應佩戴無菌面罩和無菌眼罩（例如護目鏡），覆蓋和包裹所有面部皮膚，防止面部液滴和微粒發散。應穿經適當滅菌的鞋類（例如高筒套靴），褲腿管應塞入套靴內。在穿工作服時佩戴的無菌手套之外再佩戴另一副無菌手套，並將衣服袖口塞入外層手套內。防護服應最大限度減少纖維或微粒的脫落，並能保留身體散發的微粒。應在工作服確認中評估潔淨服的微粒脫落和微粒保留效率。選擇適當的潔淨服的包裝和折疊方式，使操作人員能在不接觸服裝外表面的情況下穿上工作服，並防止工作服接觸地板。

- 2) C 級：應遮蓋頭髮、面部及口部鬍鬚。應穿手腕處可收緊的高領連體服或分體式工作服，並穿經適當消毒的鞋或鞋套。這類服裝應盡可能減少纖維和微粒的脫落。
- 3) D 級：應遮蓋頭髮、面部及口部鬍鬚。應穿普通的防護服和經適當消毒的鞋子或鞋套。應採取適當措施，以避免潔淨區外的污染引入本區。
- 4) 在 C 級區和 D 執行 CCS 界定的存在污染風險的活動時，可能需要額外的工作服，包括手套和口罩。

7.14. 潔淨室更衣應在適當潔淨級別的更衣室進行，以確保維持工作服的潔淨度。不得將包括襪子在內的廠外衣著（個人內衣除外）帶入直接通往 B 級和 C 級區的更衣室。在進入 B 級和 C 級的更衣室之前，應穿著覆蓋整個手臂和腿部的連體工作服或分體式工作服，以及覆蓋腳部的工作襪。工作服和工作襪不應對更衣區或者工藝帶來污染風險。

7.15. 每位操作人員在每次進入 B 級或 A 級區時，都應更換合適尺寸及經滅菌的潔淨防護服裝（包括眼罩和面罩）。經滅菌的工作服在一個輪班期間內，更換前的最長穿戴時間應作為工作服裝確認的一部分予以界定。

7.16. 操作過程中應定期消毒手套。如果工作服和手套損壞並存在任何產品污染風險，應立即更換。

- 7.17. 可重複使用的潔淨區工作服應在與生產操作充分隔離的洗衣設施中透過經確認的程序進行清潔，確保工作服不會在重複洗衣過程中損壞或被纖維或微粒污染。洗衣設施不應引入污染或交叉污染風險。處理和使用工作服不當可能會損壞纖維，並可能增加微粒脫落的風險。清洗後和包裝前，應目視檢查工作服的損壞情況和清潔程度。應評估並確定工作服的管理流程，並以此作為工作服確認計劃的一部分，其中應包含最大洗衣和滅菌週期的次數。
- 7.18. 潔淨區中對生產過程不重要的活動應保持在最低限度，特別是在無菌操作進行時。人員移動應緩慢、受控有序，以避免由於過度活動導致的微粒和微生物的過量脫落。執行無菌操作的操作人員應全程遵循無菌操作技術，以防止氣流的變化，從而將較低質量的空氣引入關鍵區域。應限制鄰接關鍵區的移動，以及應避免單向流（初始氣流）通路的阻塞。應考慮將氣流可視化研究的回顧作為培訓計劃的一部分。

## 8. 生產和具體生產技術

### 最終滅菌產品

- 8.1. 組件和物料的製備應至少在 D 級潔淨室中進行，以降低微生物、內毒素/熱原和微粒污染的風險，使產品適於滅菌。當產品的微生物污染風險比較高或異常時（例如，產品會促進微生物的生長、產品在灌裝前需等待很長時間、或者產品主要不在密閉容器中加工），則應至少在 C 級環境中進行製備。軟膏劑、霜劑、混懸劑和乳劑應至少在 C 級環境下進行製備，然後最終滅菌。
- 8.2. 內包裝容器和組件應使用經驗證的工藝進行清潔，以確保微粒、內毒素/熱原和生物負載污染得到適當控制。
- 8.3. 最終滅菌產品的灌裝應至少在 C 級環境中進行。
- 8.4. 當 CCS 確認環境對產品污染的風險比較大時，例如灌裝操作慢，容器口徑寬或密封前須暴露數秒以上之時間，則產品應在至少 C 級背景的 A 級下灌封。
- 8.5. 待包裝溶液的加工應包括在可能的情況下使用微生物截留過濾器的過濾步驟，以在灌裝入最終產品容器之前降低生物負載水平和微粒，

並且配製和灌裝之間應規定最長允許時間。

8.6. 表 3 給出了各級區內操作的示例。

表 3：最終滅菌產品的製備和加工的操作及潔淨級別示例

A 級	- 高污染風險產品的灌裝。
C 級	- 高污染風險溶液的製備。 - 產品的灌裝。
D 級	- 灌裝前溶液及組件的製備。

#### 無菌製備和加工

8.7. 無菌工藝應被明確界定。無菌工藝相關風險以及任何相關要求應被識別、評估並適當控制。場所的 CCS 應明確界定這些控制的可接受標準、監測要求、以及其有效性審核。應描述並執行控制這些風險的方法和程序。可接受的殘留風險應被正式記錄。

8.8. 在無菌環境的準備過程中、在所有工藝階段(包括待包裝產品滅菌之前和之後的階段)、以及直至產品封裝入最終容器，都應按照場所的 CCS 採取預防措施，以最大限度減少微生物、內毒素/熱原和微粒污染。在潔淨室應盡可能減少存在容易產生微粒和纖維的物料。

8.9. 在可能的情況下，應考慮採用 RABS、隔離裝置等系統，減少對 A 級區的關鍵介入，並將污染風險降至最低。也可考慮以機器人和工藝自動化來消除直接的人為關鍵介入(例如乾熱隧道、自動裝載凍乾機、在線滅菌)。

8.10. 各級環境下執行的操作的示例見表 4。

表 4：無菌製備及加工的操作及潔淨級別示例

A 級	- 灌裝設備的無菌組配。 - 在無菌條件下最終滅菌過濾器後的連接(已滅菌產品的接觸表面暴露處)。這些連接應在可能的情況下經過在線
-----	---------------------------------------------------------------------

	<p>蒸汽滅菌。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 無菌配製和混合。</li> <li>- 無菌待包裝產品、容器和密封件的補充。</li> <li>- 從滅菌器中取出和冷卻未受保護(如無包裝)的物品。</li> <li>- 未包裹的無菌內包裝組件在無菌灌裝線中的分段暫置和傳送。</li> <li>- 無菌灌裝、安瓿瓶和西林瓶等容器的密封、敞口或半壓塞西林瓶的轉移。</li> <li>- 凍乾機的裝載。</li> </ul>
B 級	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 作為支持 A 級的背景 ( 當不在隔離裝置中時 )。</li> <li>- 設備、組件和輔助用品在免受周圍環境影響的情況下傳送或暫置等待進入 A 級區。</li> </ul>
C 級	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 待過濾藥液的製備，包括取樣和調配。</li> </ul>
D 級	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 設備清潔。</li> <li>- 經清潔後組件、設備和配件的處理。</li> <li>- 滅菌前已清潔的組件、設備和配件在經高效率空氣微粒子 ( HEPA ) 過濾的氣流下裝配。</li> <li>- 使用內建無菌連接裝置組裝已密封和滅菌的 SUS。</li> </ul>

8.11. 對於最終配方無法過濾的無菌產品，應考慮：

- 1) 所有與產品和組件接觸的設備應在使用前進行滅菌。
  - 2) 所有原料或中間產品應滅菌並以無菌操作方式添加。
  - 3) 待分裝的溶液或中間產品應滅菌。
- 8.12. 與產品直接或間接接觸的已滅菌設備、組件和輔助用品的拆包、組裝和準備，應被視為無菌工藝過程，並在具備 B 級背景的 A 級區內執行。無菌產品的灌裝線組裝和灌裝應被視為無菌工藝過程，並在具備 B 級背景的 A 級區內執行。當使用隔離裝置時，背景應符合 4.20 點的規定。
- 8.13. 如果產品及其組件暴露於環境下，且產品不會進行後續過濾( 通過除菌級過濾器 ) 或最終滅菌時，無菌產品如軟膏劑、霜劑、混懸劑和乳劑的製備和灌裝應在具備 B 級背景的 A 級區內進行。如果採用隔離裝置或 RABS，其環境應符合 4.20 點的規定。
- 8.14. 無菌連接應在具備 B 級背景的 A 級區內進行，除非隨後經線上滅菌或使用內建無菌連接裝置，從而最大程度地降低來自周圍環境的潛在污染。內建無菌連接裝置的設計應降低污染風險。倘採用隔離裝置，其環境應符合 4.20 點的規定。無菌連接應進行適當評估並確認其有效性。有關內建無菌連接裝置的要求，參見第 8.129 和 8.130 點。
- 8.15. 應透過工程設計方案儘量減少無菌操作( 包括非內建無菌連接裝置 )，例如將設備預先組裝並滅菌。當可行時，與產品接觸的管道和設備應盡可能預先組裝並在線滅菌。
- 8.16. 應制定經核准的清單，列出生產過程中可能發生並經過允許和確認的介入措施，包括固有性措施和糾正性措施 ( 參見 9.34 點 )。應謹慎設計介入措施，確保有效降低環境、工藝和產品的污染風險。設計介入措施時應考量對氣流、關鍵表面和產品的任何影響。應盡可能使用工程解決方案，儘量減少操作人員在介入過程中的動作。應時刻遵守無菌技術，包括適當使用無菌的工具進行操作。對於列出固有性和糾正性介入措施類型以及如何執行這些介入措施的程序，應首先通過風險管理和 APS 進行評估，並保持更新。未經確認的介入措施應僅在特殊情況下使用，並適當考慮與介入措施相關的風險並經質量部門批准。所實施的介入措施的細節應經過風險評估、記錄，並根據生產商的

PQS 進行全面調查。質量部門應徹底評估所有未經確認的介入措施，並在批次處理過程中予以考量。

- 8.17. 介入和停工應記錄在批記錄中。每次生產線的停工或介入都應在批紀錄中充分記錄，包括相關的時間、事件持續時間和參與的操作人員(見 9.34 點)。
- 8.18. 無菌製備和加工每個方面的持續時間應儘量縮短，並且應限制在經界定及驗證的最長時間內，包括：
- 1) 設備、組件和容器清潔、乾燥和滅菌之間的保持時間。
  - 2) 已滅菌設備、組件和容器在使用前和灌裝或組裝期間的保持時間。
  - 3) 已去污環境(例如 RABS 或隔離裝置)在使用前的保持時間。
  - 4) 從產品製備開始到滅菌或通過除菌過濾器過濾(如適用)，再到無菌充填過程結束的時間間隔。基於產品的成分和規定的儲存方法，每種產品都應界定最長允許時間間隔。
  - 5) 已滅菌產品在灌裝前的保持時間。
  - 6) 無菌工藝時間。
  - 7) 灌裝時間。
- 8.19. 無菌操作(包括 APS)應由具備無菌工藝專業知識的人員(獨立於無菌操作)定期觀察，核實操作的正確性，包括操作人員在潔淨室內的行為，並在發現不當操作時予以糾正，有關紀錄應予以保存。

#### 無菌產品的最終處理

- 8.20. 敞口的內包裝容器應置於 A 級環境中，並具有適用於相關技術的適當背景，如 4.20 點所述(對於半壓塞的西林瓶或預填充注射器，參見 8.126 點)。
- 8.21. 最終容器應通過經適當驗證的方法密封。
- 8.22. 當最終容器通過熔融密封時，例如吹灌封(BFS)、成型-灌裝-密封(FFS)、小容量注射劑和大容量注射劑的袋子、玻璃或塑料安瓿瓶，應評估、確定影響密封完整性的關鍵參數和變量，並在操作過程中進

行有效控制和監測。熔封的玻璃安瓿瓶、BFS 單元和小容量容器 ( ≤100ml ) 應使用經驗證的方法進行 100%完整性測試。對於熔封的大容量容器( >100ml )，在經過科學論證並基於證明現有工藝一致性的數據，以及在高水平的工藝控制情況下，減少取樣可能是可以接受的。目視檢測並不被視為是可接受的完整性測試方法。

- 8.23. 使用熔融密封以外方式密封的產品樣品應使用經驗證的方法進行取樣及檢查其完整性。完整性檢查的頻率應基於所使用容器和密封系統的知識和經驗。應使用經科學論證的取樣計劃。樣品量應基於供貨商確認、包裝組件質量標準和工藝知識等資訊。
- 8.24. 真空下密封的容器應在批認證及放行前的一般適當預定時間後，以及在貨架期內測試其真空的維持情況。
- 8.25. 容器密封完整性驗證應考慮任何可能對容器完整性產生負面影響的運輸或裝運要求 ( 例如減壓或極端溫度 )。
- 8.26. 如果軋蓋設備會產生大量微粒，則應採取措施防止微粒污染，例如將設備放置在單獨的工作間內，並配備適當的抽氣裝置。
- 8.27. 無菌灌裝產品的西林瓶軋蓋可使用經滅菌的瓶蓋進行無菌操作，或在無菌工藝區外進行潔淨操作。採用後一種方法時，西林瓶應受到 A 級條件的保護直至離開無菌工藝區，之後加塞的西林瓶應用 A 級送風保護直至瓶蓋壓合。A 級送風的背景環境應至少滿足 D 級要求。如果軋蓋為手動操作，則應在 A 級條件下進行，可在經適當設計的隔離裝置中或在 B 級背景環境下的 A 級區域內。
- 8.28. 當無菌灌裝的無菌產品的軋蓋作為潔淨工藝在 A 級送風保護下進行時，應在軋蓋前移除膠塞有漏塞或置放離位的西林瓶。應有經適當確認的自動化方法檢測膠塞高度。
- 8.29. 如果軋蓋操作台需要人為介入，應使用適當的技術和組織性措施來防止人員直接接觸西林瓶並最大程度減少污染。RABS 和隔離裝置可能有助於確保所需的條件。
- 8.30. 應逐個檢查所有灌裝後的注射產品容器是否存在外來污染物或其它缺陷。在確認過程中，根據風險和歷史知識確定缺陷分類和關鍵程度。需要考慮的因素包括缺陷對患者和給藥途徑的潛在影響。應對不同的

缺陷類型進行分類，並分析批次表現。當批次的缺陷數量異於該工藝日常生產的缺陷數量時（基於常規和趨勢數據），應進行調查。應建立並維護缺陷資料庫，錄入所有已知類型的缺陷，並將其應用到生產和質量保證人員的培訓中。初始檢查合格的容器於後續的取樣和檢查過程中，不應發現關鍵缺陷。隨後發現的任何關鍵缺陷都應發起調查，因為它表明初始檢查過程可能失敗。

- 8.31. 當採用人工檢查方法時，應在具適當且受控的照明和環境條件下進行。檢速率應經適當控制和確認。執行檢查的操作人員應至少每年接受一次目視檢查資質確認（如果佩戴眼鏡的員工，在接受資質確認時也應佩戴矯正鏡片）。資質確認應使用來自製造商缺陷資料庫的適當樣品組，並考慮最差狀況（例如檢查時間、由傳送帶系統傳送產品給操作人員的產線速度、容器尺寸及疲勞程度），並且應包括對視力檢查的考量。應儘量避免操作人員的分心，並應在檢查時經常進行適當的休息。
- 8.32. 當採用自動化檢查方法時，應對檢查程序進行驗證，以證明可以檢出已知缺陷（可能影響產品質量或安全性的缺陷），並且自動化檢查方法應等同於或優於人工檢查方法。應在設備啟動之前以及在整個批次中定期使用代表性缺陷樣品挑戰設備的性能。
- 8.33. 應記錄檢查結果，並對缺陷類型和數量進行趨勢分析。還應根據統計學原則對各種缺陷類型的不合格率進行趨勢分析。當發現不良趨勢時，應評估對市場上產品的影響以作為調查的一部分。

#### 滅菌

- 8.34. 在可行的情況下，製成品應使用經驗證且受控的滅菌工藝進行最終滅菌，因為這種滅菌工藝比經驗證且受控的除菌過濾工藝及/或無菌工藝提供更高的無菌保證程度。當產品不可能最終滅菌時，應考慮使用無菌工藝後的最終熱處理，並結合無菌工藝以提高無菌保證程度。
- 8.35. 滅菌用設備、其設計及位置擺放、以及滅菌週期/程式的選擇應基於科學原則和能證明滅菌工藝可重複性、可靠性的數據。應界定所有參數，並對關鍵參數進行控制、監測和記錄。
- 8.36. 所有滅菌工藝均應經過驗證。驗證研究應考慮產品成分、儲存條件以

及從待滅菌產品或物料的準備到其滅菌之間的最長時間。在採用任何滅菌工藝之前，應驗證其對產品和設備的適用性，以及每種裝載模式的所有部位每次均能達到預期滅菌效果的效能，驗證應主要通過物理測量，及在適當情況下配搭生物指示劑。為有效滅菌，產品全部及設備與部件的表面都應受到必要的處理，且相關程序的設計應確保達到此目的。

- 8.37. 若採用的滅菌方法未納入現行版本的藥典，或用於非單純水溶液的產品時，則需要特別注意。在可行情況下，加熱滅菌是首選方法。
- 8.38. 應為所有滅菌工藝建立經驗證的裝載模式，並且各裝載模式應定期進行再驗證。最大裝載和最小裝載也應視為裝載驗證策略的一部分。
- 8.39. 應根據風險且按照預定的時間間隔審核和確認滅菌工藝的有效性。加熱滅菌週期應以最差狀況的裝載模式至少定期每年一次再驗證。其它裝載模式應以 CCS 中論證的頻率進行驗證。
- 8.40. 應對所有滅菌工藝建立常規運行參數（例如物理參數和裝載模式）並依照執行。
- 8.41. 應有適當機制以偵測不符合驗證參數的滅菌週期。應對任何失敗的滅菌操作或偏離經驗證工藝的滅菌操作（例如加熱週期較長或較短）進行調查。
- 8.42. 在適當位置放置合適的生物指示劑可作為支持滅菌工藝驗證的附加方法，應按照生產商的說明儲存和使用生物指示劑。使用生物指示劑支持驗證或監測滅菌工藝（例如環氧乙烷滅菌）時，對每一個滅菌週期應進行陽性對照檢測。如果使用生物指示劑，應採取嚴格的預防措施以避免將微生物污染轉移至生產或其它檢測過程中。不應僅靠生物指示劑結果推翻其它關鍵參數和工藝設計要素。
- 8.43. 生物指示劑的可靠性很重要。應對供應商進行資格確認，以及對運輸和儲存條件進行控制，以避免影響生物指示劑質量。使用新批次的生物指示劑前，應確認該批次指示劑的微生物種群、純度和鑑別。對於其它關鍵參數（例如 D 值或 Z 值），通常可以使用由合格供應商提供的批次證明書。
- 8.44. 應有明確的方法以區分未滅菌和已滅菌的產品、設備和組件。用於承

載產品、其它設備或組件的設備，例如籃子或托盤，應清晰地標明(或以電子方式追蹤)產品名稱、批號及滅菌狀態。在適當的情況下，可以使用如高壓滅菌指示膠帶或輻照滅菌指示劑以標示某批次(或亞批物料、組件或設備)是否已經過滅菌處理，但這些指示劑僅顯示已經歷滅菌處理，並不代表產品處於無菌狀態或已達到要求的無菌保證水平。

- 8.45. 每次滅菌應有紀錄。每個滅菌週期應具有唯一的標識碼。紀錄的符合性應作為批認證或放行程序的一部分進行審核和批准。
- 8.46. 需要時，物料、設備和組件應以適用於特定材質的經驗證的方法進行滅菌。滅菌後應採取適當的保護措施，防止再次污染。如果滅菌後的物品未在滅菌後立即使用，則應採用適當密封的包裝儲存，並遵從設定的最長保持時間。在合理情況下，如果組件被包裝在多層無菌包裝中，且無菌包裝的完整性和構造允許操作人員在將其轉移至 A 級時便於消毒(例如，使用多層無菌包裝，每次從較低級別區轉移至較高級別區時去除一層包裝)，則這樣包裝的組件不需要存放在潔淨室中。如果以密封包裝進行密閉保護，則包裝作業應在滅菌前進行。
- 8.47. 如果物料、設備、組件和輔助用品在密封包裝中滅菌，然後轉入 A 級區，則應使用經驗證的適當方法(例如氣鎖或傳遞窗)，並同時對密封包裝的外表面進行消毒，還應考慮使用快速轉移接口技術。應證明這些方法能夠有效控制 A 級和 B 級區的潛在污染風險。同樣，應證明消毒方法能夠將包裝上的任何污染有效減少至進入 A 級和 B 級區的可接受水平。
- 8.48. 如果物料、設備、組件和輔助物品在密封包裝或容器中滅菌，包裝應經過確認能最大限度減少微粒、微生物、內毒素/熱原或化學污染的風險，並與所選滅菌方法兼容。包裝密封工藝應經過驗證。驗證應考慮無菌保護屏障系統的完整性、滅菌前的最長保持時間以及被滅菌物品的最長保存期。應在使用前檢查每種已滅菌物品的無菌保護屏障系統的完整性。
- 8.49. 對於非直接或間接與產品接觸，並且是無菌工藝所必需但不能滅菌的物料、設備、組件和輔助物品，應有有效且經驗證的消毒和轉移程序。

這些物品一經消毒，應加以保護以防止再次污染。這些物品以及代表潛在污染途徑的其它因素應包含在環境監測計劃中。

#### 加熱滅菌

- 8.50. 應使用具有適當準確度和精確度的設備，以電子或紙本方式記錄每個加熱週期滅菌週期。系統的控制和監測儀器中應有保障措施或冗餘配置，以檢測不符合驗證參數要求的週期，並中止該週期或判定該週期失敗(例如，通過使用雙重控制或雙探頭連接到獨立控制和監測系統)。
- 8.51. 用於控制和記錄的溫度探頭的位置應在驗證過程中確定，並根據系統設計進行選擇，以正確記錄和反映常規週期條件。驗證研究的設計應證明系統控制和記錄探頭位置的適用性，並應包括在驗證過程中使用位於同一位置的獨立監測探頭以確認這些探頭的功能和位置。
- 8.52. 在開始計算滅菌時間之前，整個負載應達到要求的溫度。對於在負載內使用參照探頭控制的滅菌週期，應特別注意，負載探頭溫度在週期開始前應控制在規定的溫度範圍內。
- 8.53. 在加熱滅菌週期的高溫階段結束後，應採取預防措施防止已滅菌負載在冷卻階段被污染。與產品或已滅菌物料接觸的任何冷卻液體或氣體均應經過滅菌。
- 8.54. 在批准以參數放行的情況下，應有穩健的系統應用於產品生命週期驗證和生產工藝的日常監測。該系統應予以定期回顧。

#### 濕熱滅菌

- 8.55. 濕熱滅菌可以利用蒸汽(直接或間接接觸)實現，也可以包括其它系統，如超熱水系統(噴淋或浸泡週期)可用於可能被其它週期設計損壞的容器(例如吹灌封容器、塑料袋)。
- 8.56. 除密封容器中的產品外，待滅菌的物品應是乾燥的，並用能排氣和允許蒸汽穿透且能防止滅菌後再受污染的保護屏障系統進行包裝。從滅菌器中取出時，所有裝載的物品應是乾燥的。負載乾燥度應通過目檢確認，作為滅菌工藝驗收的一部分。
- 8.57. 對於多孔物品滅菌週期(硬質物品)，應監測及記錄滅菌過程的時間、溫度和壓力。每個已滅菌物品從高壓滅菌器中取出時，應檢查是否有

損壞、包裝材料完整性及濕氣。任何不符合預期的物品均應移出生產區並進行調查。

- 8.58. 對於能夠進行預真空滅菌週期的高壓滅菌器，應在整個滅菌期間記錄腔室排水口的溫度。在適當的情況下，也可以使用負載探頭，但控制系統應保持與負載驗證相關聯。對於在線蒸汽滅菌系統，在整個滅菌期間應記錄適當的冷凝水排放點的溫度。
- 8.59. 多孔週期的驗證應包括計算平衡時間、暴露時間、壓力與溫度的相關性、以及暴露期間的最小/最大溫度範圍。液體週期的驗證應包括溫度、時間和 FO 值。關鍵操作參數應符合規定的限度（包括適當的容許偏差），並作為滅菌驗證和常規週期可接受標準的一部分予以確認。
- 8.60. 當真空階段是週期的一部分，或系統在滅菌後返回到低於滅菌器周圍環境的壓力時，滅菌器應定期（通常為每週）進行洩漏測試。
- 8.61. 當滅菌工藝包括空氣移除時（例如多孔高壓滅菌器負載、凍乾機箱體凍乾）時，應在滅菌前和滅菌過程中充分保證去除空氣。對於高壓滅菌器，應包括空氣移除測試週期（通常每天進行）或使用空氣探測器系統。待滅菌的負載設計應支持有效的空氣移除及利於排水，以防止冷凝水的積聚。
- 8.62. 應通過適當的週期設計和控制（例如設置正確的壓力、加熱和冷卻速率以及負載模式），防止最終滅菌的軟質容器（例如採用吹灌封或者成型-灌裝-密封技術生產的容器）的變形和損壞。
- 8.63. 當採用在線蒸汽滅菌系統進行滅菌時（例如對於固定管道系統、容器和凍乾機箱體），系統應經過適當的設計和驗證，確保系統的所有部分都經過了必要的處理。在日常使用中應在適當位置監測系統的溫度、壓力和時間，確保所有區域都經過有效和可重複的滅菌。首次和日常驗證中應證明這些位置具有代表性，並且與升溫最慢的位置相關。經過在線蒸汽滅菌的系統，應保持其完整性，並且根據具體的操作需要，帶有正壓保護，或在使用前配備除菌排氣過濾器。
- 8.64. 在使用超熱水作為傳熱介質的液體負載週期中，熱水應持續地到達所有要求的接觸點。首次確認研究應包括整個負載的溫度分佈。應對設備進行日常檢查以確保噴嘴（噴入水的地方）沒有堵塞，排水管中沒

有碎屑。

- 8.65. 超熱水高壓滅菌器中液體負載的滅菌驗證應包括整個負載的溫度分佈以及熱穿透和重現性研究。負載的所有部分應均勻加熱並在特定的時間內達到要求的溫度。常規溫度監測探頭應與確認過程中確定的最差狀況位置相關聯。

#### 乾熱滅菌

- 8.66. 乾熱滅菌利用高溫空氣或氣體對產品或物品進行滅菌。乾熱滅菌特別適用於以熱力去除難以消除的耐熱污染物，如內毒素/熱原，以及通常用於無菌灌裝組件的準備。在設定限度內進行常規操作時，產品、組件或設備所暴露的時間和溫度的組合應當能夠產生充分且可重現的致死水平和內毒素/熱原滅活或去除水平。該工藝可以在烘箱或連續隧道工藝過程中進行（例如用於玻璃容器的滅菌和除熱原）。
- 8.67. 乾熱滅菌或除熱原隧道烘箱的配置應能保持適當的壓差以及氣流，確保氣流保護 A 級滅菌區的完整性和性能。應設定及監察空氣壓差曲線，任何偏離設定限度的情況應予以適當的調查。應評估任何氣流變化的影響，以確保維持加熱曲線。提供給隧道的所有空氣應通過至少一個 HEPA 過濾器，並應至少每半年檢測一次，以證明空氣過濾器的完整性。與經滅菌組件接觸的任何隧道烘箱部件應進行適當的滅菌或消毒。在驗證或日常操作中應考慮的關鍵工藝參數包括：
- 1) 傳送帶速度或在滅菌區的滯留時間。
  - 2) 溫度-最低溫度和最高溫度。
  - 3) 物料或物品的熱滲透。
  - 4) 熱分佈和均勻性。
  - 5) 通過與熱分佈和熱滲透研究相關的空氣壓差曲線確定的氣流。
- 8.68. 當使用熱處理作為任何組件或產品接觸設備或物料的除熱原工藝的一部分時，應進行驗證研究以證明該工藝能提供合適的 Fh 值，並使內毒素濃度至少降低 3 個對數值。當達到這一標準時，不需要額外證明在這些情況下的滅菌效果。
- 8.69. 在驗證中應使用加有內毒素的容器，並通過全面的物料平衡對容器進

行謹慎管理。容器應能代表正常生產的物料 ( 涉及包裝材料的組成、孔隙率、尺寸、額定容量 )，還應證明內毒素的定量值和回收率。

8.70. 乾熱烘箱通常用於對內包裝組件、原輔料或原料藥進行滅菌或除熱原，但也可用於其它工藝過程。除非能保持包裝的完整性，否則在整個滅菌和滅菌後放置過程中，乾熱烘箱應保持相對於較低級別潔淨區的正壓。所有進入烘箱的空氣應通過 HEPA 過濾器。在確認或日常操作中考慮的關鍵工藝參數應包括：

- 1) 溫度。
- 2) 暴露期間或時間。
- 3) 腔室壓力 ( 用於維持過壓 )。
- 4) 風速。
- 5) 烘箱內的空氣品質。
- 6) 物料或物品的熱穿透 ( 冷點 )。
- 7) 熱分佈或均勻性。
- 8) 待滅菌或除熱原物品的裝載模式和配置，包括最小裝載和最大裝載量。

#### 輻照滅菌

8.71. 輻照滅菌主要用於對熱敏感物料和產品的滅菌。紫外線照射不是可接受的滅菌方法。

8.72. 驗證程序應確保已考慮產品密度和包裝變化的影響。

#### 環氧乙烷滅菌

8.73. 此方法僅在無其它可行方法時使用。在工藝驗證期間，應證明環氧乙烷對產品沒有損害效果，並證明脫氣條件和時間足夠將任何殘留的環氧乙烷 ( EO ) 氣體和反應產物減少至該產品或物料界定的可接受限度內。

8.74. 氣體和微生物細胞之間的直接接觸是必要的，應採取預防措施以避免存在可能被包裹在晶體或乾燥蛋白質等物質中的微生物。包裝材料的

性質、孔隙率和數量會顯著影響滅菌工藝。

- 8.75. 在暴露於氣體之前，應使物料與工藝所需的濕度和溫度達到平衡。當使用蒸汽調節負載的滅菌條件時，蒸汽應具有適當的質量。在滅菌前達到該狀態所需的時間，應依相對需求加以權衡，以縮減至最短。
- 8.76. 每個滅菌週期應使用合適的生物指示劑進行監測，將適當數量的測試單元分佈於整個負載中的特定位置，這些位置在驗證中已被證明是最差狀況的位置。
- 8.77. 滅菌工藝驗證和日常監測應考慮的關鍵工藝參數包括：
- 1) EO 氣體濃度。
  - 2) 壓力。
  - 3) EO 氣體的使用量。
  - 4) 相對濕度。
  - 5) 溫度。
  - 6) 暴露時間。
- 8.78. 滅菌後應對負載進行空氣通氣，使 EO 氣體或其反應產物從包裝產品中釋放出來，並達到預定水平。通氣可以在滅菌器內或單獨的通氣艙或通氣室內進行。通氣階段應作為整體 EO 滅菌工藝驗證的一部分進行驗證。

#### 非最終滅菌產品的除菌過濾

- 8.79. 如果產品不能在最終容器中滅菌，溶液或液體應通過除菌過濾器（過濾最大孔徑為 0.22 $\mu$ m，經過適當驗證可獲得無菌濾液）進行滅菌，並隨後無菌灌裝到預先滅菌的容器中。所用過濾器的選擇應確保其與產品相容並與其上市許可的描述相符（參見第 8.135 點）。
- 8.80. 在生產工藝過程中，可在多個點使用合適的減少生物負載的預過濾器或除菌級過濾器，以確保液體在經過最終除菌過濾器之前生物負載處於較低且受控的水平。由於除菌過濾工藝相比於其它滅菌工藝具有潛在的額外風險，因此，通過盡可能靠近灌裝點的無菌除菌級過濾器進行額外過濾應視為整體 CCS 的一部分。

8.81. 過濾系統組件的選擇及其在過濾系統內的相互連接和佈置，包括預過濾器，應基於產品的關鍵質量屬性，並經過論證和記錄。過濾系統應最大限度地減少纖維和微粒的產生，不會導致或促成不可接受的雜質水平，或具有以其他方式改變產品質量和效能的特性。同樣地，過濾器的特性應與流體相容，不會受到待過濾產品的不利影響。應對產品成分的吸附和過濾器成分的萃出或浸出作出評估（參見 8.135 點）。

8.82. 過濾系統的設計應：

- 1) 允許在經驗證的工藝參數內操作。
- 2) 保持濾液的無菌性。
- 3) 最大程度地減少最終除菌級過濾器和產品最終灌裝之間所需的無菌連接數量。
- 4) 允許在必要時進行清潔程序。
- 5) 允許在必要時進行滅菌程序，包括在線滅菌。
- 6) 允許在必要時在過濾之前和之後對 0.22 $\mu$ m 最終除菌級過濾器進行在線完整性測試，最好為密閉系統；應選擇在線完整性測試方法，以避免對產品質量產生任何不良影響。

8.83. 液體的除菌過濾應按照相關藥典要求進行驗證。驗證可以根據產品的不同含量或差異進行分組，但應基於風險因素（例如產品及條件）。分組的理由應經過論證並文件化。

8.84. 在過濾器驗證過程中，應盡可能使用待過濾產品進行除菌級過濾器的細菌截留測試。如果待過濾產品不適合用於細菌截留試驗，應選用合適的替代產品進行測試並論證其合理性。應論證用於細菌截留試驗的挑戰微生物的合理性。

8.85. 在驗證過程中考慮並建立的過濾參數應包括：

- 1) 用於過濾器完整性測試的潤濕液應是基於過濾器製造商的建議的潤濕液或待過濾液體。應建立適當的完整性測試標準值。
- 2) 如果使用產品之外的其他液體沖洗系統或進行在線完整性測試，應採取適當措施以避免對產品質量產生任何有害影響。

需考慮的過濾工藝條件包括：

- 1) 液體預過濾留置時間和對生物負載的影響。
- 2) 必要時使用液體預處理過濾器。
- 3) 最長過濾時間或過濾器與液體接觸的總時間。
- 4) 最大操作壓力。
- 5) 流速。
- 6) 最大過濾體積。
- 7) 溫度。
- 8) 過濾已知體積的待包裝溶液所需時間以及過濾器兩端的壓差。

8.86. 應實施常規工藝控制以確保符合經驗證的過濾參數。關鍵工藝參數的結果應包含在批紀錄中，包括過濾已知體積的待包裝溶液所需的最短時間和過濾器兩端的壓差。生產過程中與關鍵參數的任何顯著差異應予記錄並調查。

8.87. 無菌過濾器組件的完整性應在使用前通過完整性測試( 使用前滅菌後完整性測試，PUPSIT )進行核實，以檢查由於過濾器使用前準備造成的損壞和完整性損失。用於液體除菌的除菌級過濾器，應在使用後進行非破壞性完整性測試，然後再將濾器從外殼中取出。完整性測試過程應經過驗證，測試結果應與驗證過程中確定的過濾器的微生物截留能力相關聯。使用的測試實例包括起泡點法、擴散流法、水侵入法或壓力保持測試。由於工藝限制( 例如過濾非常少量的溶液 )，通常認為 PUPSIT 並不總能在滅菌後進行。在這些情況下，可以採取替代方法，前提是已經進行了全面的風險評估，並且通過採取適當的控制來降低非完整性過濾系統的風險，從而達致合規性。風險評估中要考慮的要點應包括：

- 1) 對過濾除菌工藝的深入瞭解和控制，以確保最大程度降低損壞過濾器的可能性。
- 2) 對供應鏈的深入瞭解和控制，包括：
  - (1) 受委託的滅菌廠；

- (2) 明確的運輸機制；
  - (3) 無菌過濾器的包裝，以防止在運輸和儲存過程中損壞過濾器。
- 3) 對工藝的深入瞭解，例如：
- (1) 特定產品類型，包括微粒子負荷量以及是否存在影響過濾器完整性數值的任何風險，例如改變完整性測試值的可能性，從而防止在使用後過濾器完整性測試中檢測出損壞的過濾器；
  - (2) 在最終除菌級過濾器之前通過預過濾和處理步驟，以在除菌過濾前去除微粒子負荷量並使產品變澄清。
- 8.88. 關鍵無菌氣體和空氣的排氣過濾器 ( 與產品的無菌性直接相關 ) 的完整性應在使用後通過測試核實，且過濾器應保留在過濾器組件或殼體中。
- 8.89. 非關鍵空氣或氣體的排氣過濾器的完整性應以適當的時間間隔進行確認和記錄。如果氣體過濾器使用時間較長，應在安裝時和更換之前進行完整性測試。應基於風險規定最長使用時間並進行監測 ( 例如考慮最大使用次數和允許的熱處理或滅菌週期次數，倘適用 )。
- 8.90. 對於氣體過濾，應避免過濾器或過濾設備遭受意外受潮或潤濕。
- 8.91. 如果除菌過濾工藝已作為多個過濾器組成的單個系統經過驗證，能保證特定液體的無菌性，則該過濾系統被認為是單個滅菌單元，系統內的所有過濾器在使用後應通過完整性測試。
- 8.92. 對於冗餘過濾系統 ( 存在第二個冗餘除菌級過濾器作為備用過濾器，但滅菌工藝驗證時僅使用一個過濾器 )，應進行主除菌級過濾器的使用後完整性測試，如果證明該過濾器是完整的，則不需要對冗餘 ( 備用 ) 過濾器進行使用後完整性測試。但如果主過濾器的使用後完整性測試失敗，應對二級 ( 冗餘 ) 過濾器進行使用後完整性測試，同時進行調查和風險評估，確定導致主過濾器測試失敗的原因。
- 8.93. 生物負載樣品應取自待包裝產品，並在最終除菌過濾前即時取樣。如果配備了冗餘過濾裝置，應在第一個過濾器之前進行取樣。取樣系統的設計不得引入污染。

- 8.94. 液體除菌級過濾器應在單一批次操作完成後丟棄，同一個過濾器不應連續使用超過一個工作日，除非此類使用經過驗證。
- 8.95. 如果產品的階段性生產在 CCS 中經過適當論證和驗證，過濾器使用人員應：
- 1) 評估並記錄與特定液體除菌過濾工藝中過濾器的使用時間相關的風險。
  - 2) 執行有效的驗證和確認研究並進行記錄，以證明特定液體和特定除菌過濾工藝中過濾器的使用時間不會影響最終除菌級過濾器的性能或濾液質量。
  - 3) 記錄經驗證的過濾器最長使用時間，並採取控制措施以確保過濾器的使用不會超出了經過驗證的最長持續時間，並保存這些控制措施的紀錄。
  - 4) 採取控制措施以確保被液體或清潔劑殘留物污染的過濾器，或以任何其他方式被認為有缺陷的過濾器不會被使用。

#### 成型-灌裝-密封 ( FFS )

- 8.96. 用於最終滅菌產品的 FFS 設備的條件應符合本附錄第 8.3 和 8.4 點的環境要求。無菌生產中使用的 FFS 設備的條件應符合本附錄第 8.10 點的環境要求。
- 8.97. 在組件製造、供應及處理過程中，應通過適當的控制將 FFS 工藝中使用的包裝膜的污染降至最低。由於包裝膜的關鍵性，應實施程序以確保提供的包裝膜符合設定的規格並且具有適當的質量，包括材料的厚度和強度、微生物和微粒污染、完整性和印刷圖文（倘相關）。應在 PQS 中設定和控制包裝膜和相關組件的取樣頻率、生物負載以及內毒素/熱原水平(倘適用)，並在 CCS 中予以考慮。
- 8.98. 應特別注意了解和評估設備的操作，包括安裝、灌裝、密封和切割工藝，以便對關鍵工藝參數進行適當的了解、驗證、控制和監測。
- 8.99. 任何與產品接觸的氣體( 例如用於給容器充氣或用作覆蓋產品的氣體 ) 應在盡可能靠近使用點的位置進行適當過濾。所用氣體的質量和氣體過濾系統的有效性應按照第 6.18 和 6.19 點進行定期確認。

8.100. 在 FFS 確認過程中識別的控制措施應與 CCS 保持一致。應考慮的方面包括：

- 1) 確定關鍵區的邊界。
- 2) 環境控制和監測，包括設備及其所在的背景區。
- 3) 人員更衣要求。
- 4) 產品灌裝線和過濾系統的完整性測試 ( 倘相關 )。
- 5) 批次或灌裝階段的持續時間。
- 6) 對包裝膜的控制，包括對包裝膜的去污染或滅菌的任何要求。
- 7) 必要時對設備進行在線清潔和在線滅菌。
- 8) 設備操作、設置和警報管理 ( 倘相關 )。

8.101. FFS 的關鍵工藝參數應在設備確認過程中確定，並應包括：

- 1) 根據經驗證的參數進行統一的包裝尺寸和裁切設置。
- 2) 經驗證的成型溫度( 包括預熱和冷卻 )、成型時間和壓力的設置、維護和監測 ( 倘相關 )。
- 3) 經驗證的封口溫度、整個封口的封口溫度均勻性、封口時間和壓力的設置、維護和監測 ( 倘相關 )。
- 4) 環境和產品溫度。
- 5) 批次特定的包裝密封強度和均勻性檢測。
- 6) 設置正確的灌裝量、速度和均一性。
- 7) 任何額外印刷 ( 批號編碼 )、印花或凹刻的設置，以確保單元完整性不受影響。
- 8) 已灌裝容器完整性測試的方法和參數 ( 參見第 8.22 點 )。

8.102. 生產過程中應採用適當的程序以確認、監測和記錄 FFS 關鍵工藝參數和設備運行情況。

8.103. 操作程序應描述如何檢測和糾正成型和密封問題。應記錄和調查不合格單元或密封問題。

8.104. 應根據風險建立適當的維護程序，並包括對單元密封有效性至關重要的工具的維護和檢查計劃。對發現任何表明存在潛在產品質量問題的事項均應記錄並進行調查。

#### 吹灌封

8.105. 用於生產最終滅菌產品的吹灌封設備應至少安裝在 D 級環境中。灌裝點的條件應符合第 8.3 和 8.4 點的環境要求。

8.106. 無菌工藝所用的 BFS：

- 1) 對於用於無菌灌裝的往復式設備，型坯對環境是開放的，因此進行型坯擠出、吹塑和密封的關鍵區域應符合 A 級條件。應對灌裝環境進行設計和維護，以在靜態和動態下均符合 A 級條件的活性粒子和總微粒限度。
- 2) 對於用於無菌灌裝的旋轉式設備，型坯通常在成型後就成為密閉環境，型坯內灌裝環境的設計和維護應在靜態和動態下均符合 A 級條件的活性粒子和總微粒限度。
- 3) 如果使用 A/B 級工作服，設備應至少安裝在 C 級環境中。在 C 級區穿著 A/B 級工作服的操作人員的微生物監測應按照風險管理原則進行，並應考慮操作人員所從事的活動以確定適用的限值和監測頻率。

8.107. 由於聚合物在操作過程中的擠出及切割會產生微粒，以及 BFS 設備關鍵灌裝區的尺寸限制，因此不預期對 BFS 設備的總微粒進行動態監測，但應有數據證明設備的設計可確保灌裝工藝環境的關鍵區域在動態下符合 A 級條件。

8.108. BFS 工藝的活性粒子環境監測應基於風險，並按照本附錄第 9 點進行設計。應對包括設備組裝在內的關鍵操作全過程進行動態活性粒子監測。對於旋轉式 BFS 設備，可能無法監測關鍵灌裝區域。

8.109. 環境控制和監測計劃應考慮 BFS 工藝產生的活動部件和複雜的氣流路徑，以及工藝的高熱輸出的影響（例如通過使用氣流可視化研究或其它等同研究）。環境監測計劃還應考慮諸如空氣過濾器配置、空氣過濾器完整性、冷卻系統完整性（參見第 6.21 點）、設備設計和確認

等因素。

- 8.110. 在成型容器的擠出、成型或密封過程中，接觸容器關鍵表面的空氣或其它氣體應進行適當的過濾。所用氣體的質量和氣體過濾系統的有效性應按照第 6.18 和 6.19 點進行定期確認。
- 8.111. 聚合物顆粒儲存、取樣和分配系統應通過適當的設計、控制和維護，防止聚合物顆粒被微粒和微生物污染。
- 8.112. 應瞭解和驗證擠出系統為成型容器提供適當的無菌保證的能力。聚合物原料的取樣頻率、生物負載以及內毒素/熱原水平（倘適用）應在 PQS 中界定和控制，並在 CCS 中加以考慮。
- 8.113. 應在灌裝程序中清晰界定和描述要求停止灌裝或擠出、模塑成型和密封，以及必要時灌裝機再滅菌的介入措施，並包括在 APS 中(倘相關時)（參見第 9.34、9.35 和 9.36 點）。
- 8.114. BFS 確認過程中確定的控制措施應與廠方的 CCS 保持一致。應考慮的方面包括：
- 1) 確定關鍵區的界線。
  - 2) 設備及其所在背景的環境控制和監測。
  - 3) 人員更衣要求。
  - 4) 倘相關時，產品灌裝線和過濾系統的完整性測試。
  - 5) 批次或灌裝階段的持續時間。
  - 6) 聚合物顆粒的控制，包括分配系統和關鍵擠出溫度。
  - 7) 必要時對設備進行在線清潔和在線滅菌。
  - 8) 倘相關時，設備操作、設置和警報管理。
- 8.115. BFS 的關鍵工藝參數應在設備確認過程中確定，包括：
- 1) 產品管道和灌裝針（芯棒）的在線清潔和在線滅菌。
  - 2) 擠出參數的設置、維護和監測，包括溫度、速度和型坯厚度的擠出喉部的設置。
  - 3) 模具溫度的設置、維護和監測，包括產品穩定性所需的冷卻速率。

- 4) 添加到成型單元中的輔助組件的準備和滅菌，例如瓶蓋。
  - 5) 倘相關時，關鍵之擠出區、轉移區和灌裝區的環境控制、清潔、滅菌和監測。
  - 6) 對特定批次的容器關鍵點進行包裝壁厚度測試。
  - 7) 達致正確的灌裝量、速度和均一性的設置。
  - 8) 任何額外印刷（批號編碼）、印花或凹刻的設置，以確保單元完整性和質量不受影響。
  - 9) 所有已灌裝容器 100%完整性測試的方法和參數（參見第 8.22 點）。
  - 10) 用於去除已灌裝單元周圍的廢塑料（去除毛邊）的切割機或衝壓機的設置。
- 8.116. 生產過程中應採用適當的程序來確認、監測和記錄 BFS 關鍵工藝參數和設備運行情況。
- 8.117. 操作程序應描述如何檢測和糾正涉及吹塑、成型和密封的問題。應記錄和調查不合格單元或涉及密封的問題。
- 8.118. 如果 BFS 工藝包括向成型容器添加組件（例如向 LVP 瓶添加瓶蓋），這些組件應適當去污並使用清潔、受控的工藝添加到工藝過程中。
- 1) 對於無菌工藝，應在 A 級條件下添加組件，並使用預滅菌的組件以確保關鍵表面的無菌性。
  - 2) 對於最終滅菌產品，最終滅菌工藝的驗證應確保組件和成型容器之間的所有關鍵產品路徑的無菌性，包括滅菌過程中未潤濕的區域。
  - 3) 應建立並驗證測試程序，以確保組件和成型容器的有效密封。
- 8.119. 應根據風險建立適當的維護程序，並包括對單元密封、完整性和無菌性至關重要的維護和檢查計劃。
- 8.120. 用於成型容器的模具被認為是關鍵設備，任何對模具的變更或修改均應導致對成品容器的完整性進行評估，並在評估表明的情況下，應有驗證支持。發現任何存在潛在產品質量問題的事項均應記錄並進行調

查。

## 凍乾

- 8.121. 冷凍乾燥是一個非常關鍵的工藝步驟，所有影響產品或物料無菌性的活動均應被認為是對已滅菌產品的無菌工藝的延伸。凍乾設備及其工藝應經過設計以確保在凍乾過程中保持產品或物料的無菌性，防止在產品灌裝到完成凍乾過程之間的微生物或微粒污染。所有在線控制措施應在廠方的 CCS 中確定。
- 8.122. 凍乾機和相關設備（例如托盤、西林瓶支撐環）的滅菌應經過驗證，應在 APS 期間適當挑戰滅菌週期與使用之間的保持時間（參見第 9.33 點）。應在維護或清潔後進行重新滅菌。應保護已滅菌的凍乾機及相關設備不受污染。
- 8.123. 凍乾機和相關產品的轉移、裝載或卸載區域應經過設計，盡可能減少操作人員的介入。凍乾機滅菌的頻率應根據設計和使用過程中與系統污染相關的風險來確定。沒有應用屏障技術隔離的手動裝載或卸載的凍乾機應在每次裝載前進行滅菌。對於通過自動化系統裝載和卸除或由密閉的屏障系統保護的凍乾機，應對滅菌頻率進行論證並作為 CCS 的一部分記錄在案。
- 8.124. 滅菌後和凍乾過程中應保持凍乾機的完整性。用於維持凍乾機完整性的過濾器應在每次使用系統前進行滅菌，其完整性測試結果應作為批次認證及放行的一部分。應記錄凍乾機艙室的真空及檢漏測試的頻率，允許滲入凍乾機的最大空氣量應予規定，並在每個週期開始時進行檢查。
- 8.125. 應定期檢查凍乾托盤以確保其沒有變形或損壞。
- 8.126. 裝載(及卸載，在凍乾物料未密封且暴露的情況下)的設計要點包括：
- 1) 應規定凍乾機內的裝載方式，並形成文件。
  - 2) 將半封閉容器轉移到凍乾機時，應始終在 A 級條件下進行，並以最大程度減少操作人員直接介入的方式處理。應使用如傳送帶系統或便攜式轉移系統（例如潔淨空氣傳輸車，便攜式單向流工作台）等技術，以確保用於轉移部分密閉容器的系統的潔淨度

得以維持。又或，在經過驗證的情況下，在 A 級密封且在 B 級區時不再重新打開的托盤可用於保護半壓塞的西林瓶（例如適當密封的箱子）。

- 3) 轉移裝置和裝載區的通風不應對氣流模式造成不良影響。
- 4) 未密封的容器（例如半壓塞的西林瓶）應保持在 A 級條件下，並且通常應通過物理屏障技術或任何其它適用措施與操作人員隔離。
- 5) 尚在凍乾機打開前，產品或物料處於非密封或半壓塞狀態，則產品移出凍乾機後隨後的操作應維持在 A 級環境下。
- 6) 凍乾機裝載和卸載過程中使用的器具（例如托盤、袋子、定位裝置、鑲子）應為無菌狀態。

#### 密閉系統

- 8.127. 密閉系統的使用可降低鄰近環境中微生物、微粒和化學污染的風險。密閉系統應始終設計為減少人工操作的需要以及由此帶來的風險。
- 8.128. 確保無菌工藝中密閉系統的所有產品接觸表面的無菌性至關重要。無菌工藝中任何密閉系統的設計和選擇均應確保能維持無菌性。在最終除菌級過濾器之後，無菌設備（例如管線或管道系統）與已滅菌產品通路的連接應設計成無菌連接（例如通過內建無菌連接裝置）。
- 8.129. 應採取適當的措施確保無菌連接所用組件的完整性。應在 CCS 中確定並記錄實現方式。如果存在影響產品無菌性風險時，應考慮適當的系統完整性測試。供貨商評價應包括收集整理與可能導致系統喪失無菌性的潛在失效模式的相關數據。
- 8.130. 密閉系統所處的環境應基於其設計和所採取的工藝。對於無菌工藝，如果存在可能損害系統完整性的任何風險，應將系統放置在 A 級區。如果能證明系統每次使用時都保持完整性（例如通過壓力測試和監測），則可以將其放置在較低分級區域的環境中。應徹底評估分級區域之間的任何轉移（參見第 4.10 點）。如果需開啟密閉系統（例如半成品生產線的維護），則應在適合於物料的分級區域內進行（例如最終滅菌工藝的 C 級，或無菌工藝的 A 級）或進行進一步清潔和消毒

( 如為無菌工藝則應滅菌 )。

#### 一次性系統 ( SUS )

8.131. 一次性系統 ( SUS ) 是指在無菌產品生產中運用以代替可重複使用設備的技術。SUS 可以是單獨的組件，也可以由多個組件組成，如袋子、過濾器、管線、連接器、閥門、儲瓶及傳感器等。一次性系統應設計為減少對人為操作的需求以及人工介入的複雜性。

8.132. 有一些與 SUS 有關的特定風險，應作為 CCS 的一部分予以評估。這些風險包括：

- 1) 產品與產品接觸表面之間的相互作用( 例如吸附，或可浸出物及可萃取物 )。
- 2) 與固定的可重複使用的系統相比的脆弱性。
- 3) 增加的手動操作( 包括系統的檢查和處理 )和連接的數量及複雜性。
- 4) 裝配的複雜性。
- 5) 除菌級過濾器的使用前後完整性測試的性能( 參見第 8.87 點 )。
- 6) 存在孔洞和洩漏的風險。
- 7) 打開外包裝時損害系統的可能性。
- 8) 微粒污染風險。

8.133. SUS 的滅菌工藝應經過驗證，證明對系統性能無不良影響。

8.134. 一次性系統，包括滅菌，供應商的評估對於這些系統的選擇和使用至關重要。對於無菌 SUS，無菌保證確認應作為供應商資質確認的一部分，並且在接收時應檢查每個單元的滅菌證據。

8.135. 應在工藝條件下評估產品與產品接觸表面的吸附性和反應性。

8.136. 應評估 SUS 的可萃取物和可浸出物的概況，以及對產品質量的任何影響，特別是當系統由聚合物材料製成時。應針對每個組件評估可萃取物概況數據的適用性。對於被認為具有高度可浸出物風險的組件，包括那些可能吸收工藝物料的組件或有較長的物料接觸時間的組件，

應考慮對其可浸出物的概況研究進行評估，包括安全性問題。如果採用模擬工藝條件，應準確反映實際工藝條件並基於科學依據。

- 8.137. SUS 的設計應能在整個工藝的預期操作條件下保持完整性。倘在日常加工或運輸過程可能出現暴露於極端條件下（例如冷凍及解凍過程），則須注意一次性組件的結構完整性。這應包括確認內建無菌連接裝置（熱密封和機械密封）在這些條件下保持完整。
- 8.138. 應對 SUS 建立並實施驗收標準，驗收標準應與產品和工藝的風險或關鍵性相適應。接收時，應對每件 SUS 進行檢查，以確保其按照已批准的質量標準生產、供應和交付。應在使用前對外包裝（例如外包裝盒、產品袋的外觀）和標籤印刷進行目檢，並審核所附文件（例如合格證書和滅菌證明），並形成文件紀錄。
- 8.139. SUS 的關鍵人工處理操作，如裝配和連接，應該採取適當的控制措施，並在 APS 中確認。

## 9. 環境與工藝監測

### 總則

- 9.1. 場所的環境與工藝監測計劃構成整體 CCS 的一部分，用於監測有關最大限度降低微生物和微粒污染風險的控制措施。需要注意的是，監測系統的每個要素（活性粒子、非活性粒子和 APS）的可靠性在單獨考量時都是有限的，不應單獨視為達到無菌的指標。當綜合考慮時，這些結果有助於確認監測系統的設計、驗證和操作的可靠性。
- 9.2. 該計劃通常包括以下內容：
- 1) 環境監測——總粒子數。
  - 2) 環境和人員監測-活性粒子。
  - 3) 溫度、相對濕度和其它特定性質。
  - 4) APS（僅用於無菌生產的產品）。
- 9.3. 來自這些系統的信息應用於日常批次認證及放行、以及用於工藝回顧或調查期間的定期評估。這適用於最終滅菌和無菌工藝，但其影響的嚴重程度可能因產品和工藝類型的不同而異。

## 環境與工藝監測

9.4. 應制訂環境監測計劃，並形成文件。環境監測計劃的目的在於：

- 1) 保證潔淨室和潔淨空氣設備依設計和法例要求，持續提供適當空氣潔淨度的環境。
- 2) 有效地檢測偏離環境限度的情況，以發起調查和產品質量風險評估。

應進行風險評估以建立全面的環境監測計劃，如取樣位置、監測頻率、監測方法和培養條件（如時間、溫度及需氧或厭氧條件）。

這些風險評估的開展應基於對工藝輸入和最終產品、設施、設備、特定工藝和步驟的關鍵性、所涉及的操作、常規監測數據、確認期間獲得的監測數據的詳細知識，以及對環境中分離的典型微生物菌群的知識。

風險評估應包括確定關鍵監測位置，這些位置在加工過程中倘出現微生物可能會對產品質量產生影響（例如 A 級無菌工藝區以及與 A 級區直接交界的 B 級區）。還應包括對空氣可視化研究等其他信息的考慮。這些風險評估應定期回顧，以確認場所環境監測計劃的有效性。監測計劃應在趨勢分析和廠方的 CCS 中予以考慮。

9.5. 潔淨室、潔淨空氣設備和人員的常規監測應在“動態”下進行，並涵蓋工藝的所有關鍵階段，包括設備組裝。

9.6. 溫度和相對濕度等其他項目應控制在符合產品、工藝及人員要求的範圍內，並支持所界定的潔淨標準得以維持（例如 A 級或 B 級）。

9.7. 對於 A 級區的監測應能證明在關鍵操作中無菌工藝條件得以維持。監測位置應為對無菌設備表面、容器、密封件和產品造成最高污染風險的位置。監測位置的選擇以及取樣裝置的方向和定位應合理，並適合從關鍵區域獲取可靠的數據。

9.8. 採樣方法不應給生產操作帶來污染風險。

9.9. 應對活性粒子和總微粒監測的結果設置適當的警戒限度和行動限度。最大粒子總數行動限度見表 5，最大活性粒子行動限度見表 6。然而，基於數據趨勢分析、工藝性質或按照 CCS 中的判斷，可以採用更嚴

格的行動限度。應根據潔淨室確認測試的結果設定活性粒子和總微粒警戒限度，並基於持續的趨勢數據予以定期回顧。

- 9.10. 應設定 A 級 ( 僅總粒子數 )、B 級、C 級和 D 級的警戒限度，以便檢測並處理不良趨勢( 例如顯示環境控制效果劣化的數個事件或個別事件 )。
- 9.11. 監測程序應訂明趨勢分析方法。趨勢分析應包括：
- 1) 偏離行動限度及警戒限度的次數增加。
  - 2) 連續偏離警戒限度。
  - 3) 可能由共同原因引起的獨立的，但有規律的偏離行動限度的事件 ( 例如總是在計劃性預防維護後出現的單次偏離 )。
  - 4) 微生物菌群類型和數量的變化以及主要特定微生物的變化。應特別注意採集到的、可能顯示潔淨度失控或劣化的微生物、或難以控制的微生物，如可形成孢子的微生物和黴菌。
- 9.12. 動態下 C 級和 D 級潔淨室的監測應基於確認期間收集的數據和常規監測數據，以便進行有效的趨勢分析。警戒限度和行動限度的要求將取決於所執行操作的性質。行動限度可能比表 5 和表 6 更為嚴格。
- 9.13. 如果超出行動限度，操作程序應規定進行評估及跟進，包括調查及糾正行動以避免環境進一步劣化。如果超出警戒限度，操作程序應規定進行根本原因調查、對產品潛在影響性的評估 ( 包括在監測和報告之間生產的批次 )、以及糾正和預防措施的要求。

#### 環境監測：總粒子數

- 9.14. 應建立總粒子數監測計劃，以獲取數據用於評估潛在污染風險，以及確保無菌操作環境維持在經確認的狀態。
- 9.15. 各級別區空氣懸浮顆粒濃度環境監測限度見表 5。

表 5：監測最大允許的總粒子濃度。

級別	$\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$ 的粒子總數的最大限度 ( 每立方米 )	$\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$ 的粒子總數的最大限度 ( 每立方米 )
----	------------------------------------------------------	----------------------------------------------------

	靜態	動態	靜態	動態
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	未預先確定 <sup>(1)</sup>	29 300	未預先確定 <sup>(1)</sup>

(1) 對於 D 級，動態限度沒有預先確定。製造商應根據風險評估和倘適用的常規數據建立動態限度。

註 1：操作完成後，在無人狀態下經過確認期間確定的、短時間的“自淨期”（指導值少於 20 分鐘）後應達到表格中“靜態”下的粒子數限度（參見第 4.29 點）。

註 2：由於電子噪聲、雜散光、偶合漏失等原因，A 級區的粒子計數值偶爾會很大（特別是 $\geq 5\mu\text{m}$ 的微粒），可被認為是計數錯誤。但是，連續或定期的低水平計數可能表明存在污染事件，應進行調查。此類事件可能表明房間送風過濾系統開始失效、設備故障、機器組裝和日常操作中不當行為的信號。

- 9.16. 對於 A 級區，粒子監測應在關鍵操作的全過程中進行，包括設備組裝。
- 9.17. 對 A 級區應持續監測（ $\geq 0.5\mu\text{m}$  及  $\geq 5\mu\text{m}$  的微粒）並採用合適的採樣流速（每分鐘至少 28 升），以便檢測所有介入、短暫突發事件和任何系統劣化情況。系統應經常地將每個單獨樣品的結果與警戒限度和行動限度關聯起來，該頻率應能足以識別任何潛在的偏移並及時做出回應。如果超出警戒限度，應觸發警報。程序應界定針對警報所採取的措施，包括考慮額外的微生物監測。
- 9.18. 建議對 B 級區使用類似的系統，採樣頻率可以降低。B 級區的監測頻率和樣品量應合適，以便監測程序能夠檢測任何的污染水平升高和系統劣化程度。如果超出警戒限度，應觸發報警。
- 9.19. 監測系統的選擇應考慮生產操作中使用的可能導致生物、化學或放射性危害的物料所帶來的任何風險（例如涉及活微生物的物料，粉末物

料或放射性物料)。

- 9.20. 對於所涉工藝產生的污染物，並且可能會損壞粒子計數器或造成危害（例如活微生物、粉末和輻射危害）的情況，所採用的監測頻率和策略應確保暴露於風險前後的環境級別。應考慮增加活性粒子監測以確保對工藝的全面監測。此外，應對模擬操作進行監測。模擬操作應按適當的間隔進行，其方法應在 CCS 中予以界定。
- 9.21. 使用自動化系統監測時，採樣量通常取決於系統的採樣速率。採樣量不需要與潔淨室和潔淨空氣設備的正式分級所用的採樣量相同。採樣量的合理性應經過論證。

#### 環境和人員監測：活性粒子

- 9.22. 當進行無菌操作時，應經常地採用如沉降培養皿、定量空氣採樣、手套、潔淨服和表面採樣（例如棉簽擦拭和接觸培養皿）等的組合方法進行微生物監測。所使用的採樣方法的合理性應在 CCS 中進行論證，並證明不會對 A 級和 B 級的氣流模式造成不利影響。在操作結束後應對潔淨室和設備表面進行監測。
- 9.23. 未進行正常生產操作的潔淨室（例如消毒後、生產開始前、批生產完成時和停產結束後）以及未使用的相關房間，也應進行活性粒子監測，以檢測可能影響潔淨室內控制的潛在污染事件。如果發生污染事件，可增加額外的採樣位置以核實糾正措施（例如清潔和消毒）的有效性。
- 9.24. 在關鍵操作的全過程中，包括設備組裝（無菌安裝）和關鍵操作，應當對 A 級區進行連續的空氣活性粒子監測（例如空氣採樣或沉降培養皿）。對於 B 級區潔淨室，應基於對無菌工藝的影響風險，考慮類似的方式。監測方式應能檢測及捕獲所有介入、短暫突發事件和任何系統劣化情況，以警示可引致的任何風險。
- 9.25. 風險評估應根據所執行的活動以及與關鍵區域的接近程度，對人員監測的位置、類型和頻率進行評估。監測應包括在工藝過程中定期對人員進行監測採樣。人員監測採樣應以不影響工藝過程的方式進行。對於人員監測，應特別關注對人員在參與關鍵介入操作後（至少包括手套，但可能需要監測適用於工藝的潔淨服區域）以及每次離開 B 級潔淨室時（手套和潔淨服）進行監測採樣。如果在關鍵介入操作後進行

了手套監測，則應在繼續操作之前更換外層手套。如果在關鍵介入操作後需要進行潔淨服監測，則應在潔淨室繼續操作之前更換潔淨服。

- 9.26. 應對 A 級和 B 級區的人員進行微生物監測。當操作屬手動操作時(例如無菌配製或灌裝)，風險的增加應加強對潔淨服微生物監測，並在 CCS 中進行論證。
- 9.27. 如果是由生產人員進行常規監測，應由質量部門進行定期監督(參見第 8.19 點)。
- 9.28. 製造商應考慮採用合適的替代監測系統(例如快速方法)，以加速檢測微生物污染問題並降低對產品的風險。在通過驗證證明對已建立的方法具有等效性或優越性後，可以採用這些快速或自動微生物監測方法。
- 9.29. 應充分瞭解採樣方法和所使用的設備，並應制訂程序以便正確操作和解讀所得結果。應有所選用採樣方法的回收效率的支持性數據。
- 9.30. 表 6 列出了活性粒子污染的行動限度

表 6：活性粒子污染的最大行動限度

級別	空氣樣本 CFU/m <sup>3</sup>	沉降培養皿 (直徑 90mm) CFU/4 小時 <sup>(1)</sup>	接觸培養皿 (直徑 55mm) CFU/皿 <sup>(2)</sup>	手套印(包 括雙手的各 5 個手指) CFU/隻
A 級	無生長 <sup>(3)</sup>			
B 級	10	5	5	5
C 級	100	50	25	---
D 級	200	100	50	---

CFU = 菌落形成單位

- (1) 沉降培養皿應在操作期間(包括設備安裝)暴露在 A 級和 B 級區，並在最多 4 小時後按要求更換(暴露時間應基於驗證，包括回收研究，且不應對所用培養基的適用性產生任何負面影響)。對於 C 級和 D 級區，暴露時間(最多

4 小時) 和頻率應基於質量風險管理 ( QRM )。單個沉降培養皿的暴露時間可以少於 4 小時。

- (2) 接觸培養皿限度適用於 A 級和 B 級區內的設備、房間和潔淨服表面。C 級和 D 級區通常不需要進行常規工作服監測，具體取決於該區域的功能。
- (3) 應注意，A 級區如有任何長菌情況都應進行調查。

註 1：應注意，上表中列出的監測方法類型為示例，可以使用其他方法，只要這些方法能滿足相同目的，為產品可能被污染的整個關鍵工藝過程提供信息（例如無菌生產線組裝、無菌工藝、灌裝和凍乾機上料）。

註 2：在整個文件中使用 CFU 表示限度單位。如果採用不同的或新的技術並且結果不以 CFU 的方式呈現時，製造商應科學地論證被應用的限度的合理性，並盡可能將其與 CFU 相關聯。

- 9.31. 在 A 級和 B 級區檢出的微生物，應將其鑒定到種，並應評估此類微生物對產品質量（每個相關批次）和整體受控狀態的潛在影響。還應考慮對 C 級和 D 級區檢出的微生物（例如超出行動限度或警戒限度）、分離出可能表明潔淨度失控或劣化的微生物、又或難以控制的微生物（例如可形成孢子的微生物和黴菌）進行鑒定，並以適當頻率更新對這些區域中典型菌群的認知。

#### 無菌工藝模擬 ( APS )

- 9.32. 無菌工藝控制有效性的定期確認應包括使用無菌營養培養基和產品替代品的 APS（又稱培養基灌裝）。APS 不應被視為驗證無菌工藝或無菌工藝各層面的主要手段。無菌工藝的有效性應通過工藝設計、對藥物質量體系和工藝控制的遵守、培訓、和監測數據的評估來確定。合適的營養培養基和替代品的選擇應基於其模擬產品於無菌工藝中具有對無菌性構成風險的物理特性的能力。如果工藝操作可能間接影響被引入的任何微生物污染的活性（例如無菌生產的半固體、粉末、固體物料、微球、脂質體以及產品被冷卻或加熱或凍乾的其他劑型），應開發盡可能代表該操作的替代程序。如果在 APS 的某些部分使用緩衝液等替代品，則其不應抑制任何潛在污染物的生長。
- 9.33. APS 應盡可能模擬日常無菌生產工藝，並包括所有關鍵生產步驟，具體如下：
  - 1) APS 應評估從工藝所用物料的滅菌和去污染後到容器密封之間

進行的所有無菌操作。

- 2) 對於不可過濾的劑型，所有額外的無菌步驟應經過評估。
- 3) 當無菌生產在惰性氣體中進行時，除非有意模擬厭氧條件，否則在工藝模擬中應使用空氣代替惰性氣體。
- 4) 對於需要添加無菌粉末的工藝，應使用可接受的替代品，並將其置於被評估工藝所用相同容器中。
- 5) 應避免分別對獨立單元操作進行模擬（例如涉及無菌粉末的乾燥、混合、粉碎和細分的工藝）。如要進行單獨模擬，應有書面依據支持，並確保所有單獨模擬的總和持續全面地涵蓋整個工藝。
- 6) 凍乾產品的工藝模擬程序應代表整個無菌工藝鏈，包括在特定的、有文件紀錄的、且經過論證代表最差狀況的操作參數的條件下進行的灌裝、轉移、裝載、在凍乾艙室停留的代表性時長、卸載和密封。
- 7) 除可能影響污染物的存活性或復甦外，凍乾工藝模擬應模擬工藝的所有層面。例如應避免溶液沸騰或凍結。在確定 APS 設計時要考慮的因素包括：
  - (1) 使用空氣代替氮氣或其它工藝氣體打破真空；
  - (2) 重現凍乾機滅菌與其使用之間的最長時間間隔；
  - (3) 重現過濾和凍乾之間的最長時間；
  - (4) 量化最差條件，例如裝載托盤的最大載量，重現凍乾艙室開放於環境的最長裝載時間。

9.34. APS 應考慮在正常生產以及最差狀況下已知會發生的各種無菌操作和介入，並考慮以下事項：

- 1) 代表常規工藝的固有性和糾正性介入應以與常規無菌工藝類似的方式和頻率進行。
- 2) APS 中的介入的內容和頻率應基於經對產品無菌性造成風險的評估。

9.35. APS 不應該用於證明那些造成不必要污染風險行為的正當性。

9.36. 在制定 APS 計劃時，應考慮：

- 1) 確定最差狀況，並涵蓋相關變數，例如容器尺寸和生產線速度以及它們對工藝的影響。評估的結果應證明所選擇的變數的合理性。
- 2) 確定用於驗證的容器或密封件組合的代表性尺寸。當工藝等效性經科學證明合理時，可考慮採用括號法或矩陣法對相同容器或密封件組合的不同產品進行驗證。
- 3) 無菌產品和設備在無菌工藝中暴露的最長允許保持時間。
- 4) 每個容器灌裝的體積應足以確保培養基接觸到所有可能直接污染無菌產品的設備和組件表面。使用的體積應能保證有足夠的頂部空間，以支持潛在微生物生長，並確保能在檢查期間能檢測混濁度。
- 5) 除非有意模擬厭氧，否則需要用空氣代替常規無菌生產工藝所用的惰性氣體。在這些情況下，應考慮將偶爾的厭氧模擬納入整體驗證策略的一部分（參見第 9.33 點，第 3 分點）。
- 6) 所選的營養培養基應能支持相關藥典所描述的指定對照微生物以及具適當代表性的本地環境分離菌的生長。
- 7) 檢測微生物污染的方法應經過科學論證，以確保可靠地檢出污染。
- 8) 工藝模擬應持續足夠的時間以挑戰工藝、執行介入的操作人員、換班以及為無菌產品的生產提供適當條件的工藝環境的能力。
- 9) 如果生產商採用不同的班次或延長班次時，APS 的設計應該能獲取與班次相關並且經評估會對產品無菌性造成風險的具體因素，例如操作人員在潔淨室中的最長停留時間。
- 10) 模擬正常無菌生產中斷的工藝空間情況（例如換班、分料容器補料、引入額外設備）。
- 11) 確保環境監測是按照常規生產的要求進行，並貫穿整個工藝模

擬期間。

- 12) 如果採用階段式生產，例如使用屏障技術或生產無菌原料藥，工藝模擬的設計和執行應考慮模擬與階段開始和結束相關的風險，並證明在階段持續期間不造成任何風險。
  - 13) 生產或階段結束時的 APS 之性能可作為額外保證或用於調查目的；但是，其使用應在 CCS 中進行論證，且並不應取代常規 APS。如使用時，應證明任何殘留產品不會對任何潛在微生物污染的回收產生負面影響。
- 9.37. 對於無菌原料藥，批量的大小應足以代表常規操作及模擬最差狀況下的介入操作，並覆蓋可能與無菌產品接觸的所有表面。此外，所有模擬物料（替代品或生長培養基）應進行微生物評估。模擬物料應足以滿足被模擬工藝的評估，並且不應影響微生物的回收。
- 9.38. APS 應作為初始驗證的一部分進行，至少有三次連續成功的模擬測試，並且涵蓋可能進行無菌工藝的所有工作班次，以及經評估會對產品的無菌保證有影響的操作實務、設施、服務或設備的任何重大變更（例如 HVAC 系統或設備的調整、工藝變更、班次數量和人員數量變化或主要設施關閉）。通常，對於每一種無菌工藝、每個灌裝線和每個班次，APS( 定期再驗證 )應每年重複兩次( 大約每六個月一次 )。每位操作人員應每年參與至少一次成功的 APS。應考慮在停產前的最後一個生產批次之後、長時間閒置之前、以及生產線退役或搬遷之前進行 APS。
- 9.39. 在手動操作（例如無菌配製或灌裝）的情況下，每種類型的容器、容器密封件和設備組應進行初始驗證，每位操作人員至少參與 3 次連續成功的 APS，並且每位操作人員大約每 6 個月應進行一次 APS 再驗證。APS 批量應模擬常規無菌生產工藝中使用的批量。
- 9.40. APS 的操作（灌裝）單元的數量應足以有效模擬代表無菌生產工藝的所有活動。應在 CCS 中清楚地闡釋待灌裝單元數量的合理性。通常，至少灌裝 5,000 至 10,000 個單元。對於小批量（例如 5,000 單元以下），APS 的容器數量應至少等於生產批次的數量。
- 9.41. 已灌裝的 APS 單元在培養前應進行振搖、旋轉或倒置，以保證培養

基與容器中的所有內表面接觸。APS 中的所有完整單元均應進行培養和評估，包括具外觀缺陷的單元或經非破壞性中控檢查的單元。在工藝模擬過程中被剔除且未進行培養的單元數量應與日常灌裝中被剔除的單元數量相當，且僅在生產 SOP 明確規定相同條件下（即介入類型、生產線位置、剔除單元的特定數量）才可以剔除單元。在任何情況下，培養基模擬灌裝介入期間剔除的單元數量均不應多於生產運行期間剔除的單元數量，例如在日常生產中的組裝過程後或特定類型的介入後必須剔除的單元。為了充分瞭解工藝並評估無菌組裝或強制性生產線清場期間的污染風險，這些單元通常會單獨培養，並且不一定包括在 APS 的驗收標準中。

- 9.42. 當工藝中包括與產品接觸表面接觸但隨後被丟棄的物料時（例如產品沖洗液），應使用營養培養基模擬被丟棄物料並作為 APS 的一部分進行培養，除非可以清楚地證明該廢棄處理不會影響產品的無菌性。
- 9.43. 已灌裝的 APS 單元應在透明的容器中培養，以確保可目測微生物生長。倘產品容器不透明（例如褐色玻璃或不透明塑料），可採用相同構造的透明容器替代，以方便檢測污染。當不能用相同構造的透明容器替代時，應開發並驗證合適的微生物生長檢測方法。從被污染單元中分離的微生物應在可行的情況下鑒定至種，以幫助確定污染物的可能來源。
- 9.44. 培養已灌裝 APS 單元應避免延遲，以盡可能達到潛在污染的最佳回收率。培養條件和培養時長的選擇應經過科學論證，並進行驗證以提供適當水平的微生物污染檢測靈敏度。
- 9.45. 培養完成後：
  - 1) 已灌裝的 APS 單元應由接受過適當的微生物污染檢測培訓且經資質確認的人員進行檢查。檢查應在有利於識別任何微生物污染的條件下進行。
  - 2) 已灌裝單元的樣品應接種適當範圍的對照微生物及具有適當代表性的本地環境分離菌以進行陽性對照。
- 9.46. 目標應為零生長。任何被污染的單元應判定 APS 失敗，並應採取以下措施：

- 1) 進行調查，確定最可能的根本原因。
- 2) 確定並實施適當的糾正措施。
- 3) 應進行足夠數量（通常至少 3 次）成功的、連續重複的 APS，以證明工藝已恢復到受控狀態。
- 4) 及時回顧自上次成功 APS 以來所有與無菌生產有關的適用紀錄。
  - (1) 回顧的結果應包括對自上次成功 APS 以來生產的批次中潛在無菌偏離的風險評估；
  - (2) 所有尚未放行至市場的其他批次都應納入調查範圍內。任何有關其放行狀態的決定均應考慮調查結果。
- 5) 工藝模擬失敗之後，該生產線生產的所有產品均應被隔離待驗，直到工藝模擬失敗得到成功解決。
- 6) 如果根本原因調查表明失敗與操作人員活動有關，則應採取措施以限制失敗操作人員的活動，直到其完成再培訓和再次資質確認。
- 7) 只有完成成功的再驗證後才能恢復生產。

9.47. 所有 APS 運行應予完整文件化，並包括已處理單元的物料平衡（例如已灌裝、已培養和未培養的單元）。文件中應包含已灌裝和未培養的單元數量的合理說明。在 APS 過程中進行的所有介入操作都應進行記錄，包括每次介入的開始和結束時間以及涉及的人員。所有微生物監測數據以及其它檢測數據應記錄在 APS 批記錄中。

9.48. 僅在有書面程序要求商業化批次同樣處理的情況下，才應中止 APS。在這種情況下，應記錄調查的情況。

9.49. 在下列情況下，無菌工藝應重複進行初始驗證：

- 1) 特定的無菌工藝長時間沒有運行。
- 2) 工藝、設備、程序或環境的變化可能會影響無菌工藝，或增加新的產品容器或容器-密封組合。

## 10. 質量控制（QC）

- 10.1. 應有接受過微生物學、無菌保證和工藝知識的適當培訓並具經驗的充足數量的人員，以支持生產活動的設計、環境監測管理，以及評估微生物相關事件對無菌產品安全性的影響的任何調查。
- 10.2. 當監測或 CCS 表明需要對微生物、微粒和內毒素/熱原進行控制時，原輔料、組件和產品的質量標準應包括微生物、微粒和內毒素/熱原限度的要求。
- 10.3. 無菌灌裝產品和最終滅菌產品的每個批次均應進行生物負載測試，並將結果作為最終批次審核的一部分。最終除菌級過濾器或最終滅菌步驟實施之前，應界定生物負載的限度，該限度與所用方法的效能有關。所取樣品應代表最差狀況（例如在保持時間結束時）。如果為最終滅菌產品設定了過度滅菌的滅菌參數，則應按照適當的時間間隔監測生物負載。
- 10.4. 對於批准以參數放行的產品，應為灌裝產品制定在滅菌週期之前的滅菌前生物負載監測的支持性計劃，並對每批產品進行生物負載分析。滅菌前灌裝單元的取樣位置應基於最壞狀況，並能代表該批次。生物負載檢測中發現的任何微生物均應進行鑒定，並確定其對滅菌工藝有效性的影響。必要時應監測內毒素/熱原水平。
- 10.5. 成品的無菌檢驗應僅被視為確保無菌性的一系列關鍵控制措施中的最後一步。成品無菌檢驗不能用於確保不符合設計、程序或驗證參數的產品的無菌性。檢驗方法應使用相關產品進行驗證。
- 10.6. 無菌檢驗應在無菌條件下進行。用於無菌檢驗的取樣應代表整個批次，尤其應特別包括該批次中被認為污染風險最大的部分樣品，例如：
  - 1) 對於無菌灌裝的產品，樣品應包括在該批次灌裝開始和結束時的容器。額外取樣應根據風險進行考慮（例如在關鍵介入之後取樣）；
  - 2) 對於在最終容器內進行加熱滅菌的產品，取樣應能代表最差狀況的位置（例如每批負載中潛在的最冷點或加熱最慢的部分）；
  - 3) 對於經凍乾的產品，從不同的凍乾負載取樣。

註：如果生產過程中出現了子批次（例如最終滅菌產品），則應從每個

子批次中取樣，並對每個子批次進行無菌檢驗（還應考慮對其它成品檢驗項目進行單獨檢驗）。

- 10.7. 某些產品可能因貨架期太短，以致無法在放行前完成無菌檢驗以獲得無菌檢驗結果。在這些情況下，應考慮採用額外的工藝設計及額外監測或替代檢驗方法以降低已識別的風險，並對此進行評估及記錄。
- 10.8. 檢測之前在無菌樣品的外表面使用的任何去污物質或處理（例如氯化過氧化氫、紫外線），不應對無菌檢驗方法的靈敏度或檢驗結果的可靠性產生負面影響。
- 10.9. 用於產品檢驗的培養基在使用前應根據相關藥典進行質量控制測試。用於環境監測和 APS 的培養基在使用前應使用經過科學論證及指定的對照微生物，並包括具適當代表性的本地環境分離菌，進行生長效能試驗。培養基質量控制測試通常應由終端使用者進行。任何依賴委託檢驗或供應商檢驗的培養基均應經過論證，並且徹底考慮在這種情況下的運輸和發運條件。
- 10.10. 分級區域的環境監測數據和趨勢分析數據應作為產品批次認證及放行的一部分進行審核。應有書面程序，描述當發現環境監測數據超出趨勢或超出既定限度時應採取的措施。對於貨架期較短的產品，可能無法獲得生產時的環境數據；在這些情況下，其符合性應包括對最新可用數據的審核。這些產品的製造商應考慮使用快速或替代方法。
- 10.11. 快速和自動化微生物方法應經驗證。

#### 術語表

- 1) 行動限度：一種既定的相關指標（例如微生物限度或浮游微粒限度），當超過此限度時，應發起適當的調查和基於此調查的糾正措施。
- 2) 氣鎖：設有互鎖門的封閉空間，其構建目的是維持相鄰房間（通常具有不同的空氣潔淨標準）之間的氣壓控制。氣鎖的目的是防止從較低級別控制區域引入微粒和微生物污染。
- 3) 警戒限度：一種既定的相關指標（例如微生物或浮游微粒水平），給出正常操作條件和已驗證狀態的潛在漂移的早期警示，不一

定成為糾正措施的依據，但應進行適當審查和跟進以解決潛在問題。警戒限度是根據常規和確認的趨勢分析數據建立，並定期回顧。警戒限度可以基於許多參數，包括不良趨勢、超出設定限度的單個偏移和重複事件。

- 4) 無菌：通過使用無菌工作區並以防止暴露的無菌產品被微生物污染來進行活動，從而獲得的控制狀態。
- 5) 無菌製備或加工：在受控環境下對無菌產品、容器或器械的處理，受控環境是指送風、物料和人員受到管控以防止微生物、內毒素/熱原和微粒污染。
- 6) 無菌工藝模擬 ( APS )：對整個無菌生產工藝的模擬，以確認工藝確保產品無菌性的能力。APS 包括與日常生產相關的所有無菌操作 ( 例如必要時的設備組裝、配料、灌裝、凍乾以及密封工藝 )。
- 7) 細菌截留試驗：進行該試驗是為了驗證過濾器可以移除氣體或液體中的細菌。該試驗通常採用標準微生物進行，例如最低濃度  $10^7$  CFU/cm<sup>2</sup> 的缺陷短波單胞菌( *Brevundimonas diminuta* )。
- 8) 屏障：一種通過將無菌工藝區 ( 通常 A 級 ) 與周圍環境隔開，為無菌工藝區提供防護的物理隔斷。此類系統的部分或整體經常使用稱為 RABS ( 限制性進入屏障系統 ) 或隔離裝置的屏障技術。
- 9) 生物負載：與特定物相關的微生物總數，如人員、生產環境 ( 空氣和表面 )、設備、產品包裝、原料 ( 包括水 )、中間體或製成品。
- 10) 生物去污染：通過使用殺孢子化學試劑消除活性生物負載的工藝。
- 11) 生物指示劑：被接種到適當培養基上 ( 如溶液、容器或密封件 ) 的定量微生物，並放置在滅菌器、負載或房間內的某個位置，以確定物理性或化學性工藝的滅菌或消毒週期效能。挑戰用微生物的選擇是根據其對特定工藝條件的耐受能力，並應進行驗證。購進批次的 D 值、微生物計數和純度決定了生物指示劑的質量。

- 12) 吹灌封 ( BFS ): 一種由熱塑性顆粒形成容器、灌裝產品、然後密封的連續、整合、自動化操作技術。兩種最常見的 BFS 機器類型是往復式 ( 帶有型坯切割 ) 和旋轉式 ( 密封型坯 )。
- 13) 階段性生產 : 在特定的時間內, 嚴格按照設定且經驗證的控制措施生產多批次同一產品的生產方式。
- 14) 分級區域 : 包含多個潔淨室的區域 ( 見潔淨室定義 )。
- 15) 潔淨區 : 一種有明確的粒子和微生物潔淨度標準的區域, 通常包含多個相連的潔淨室。
- 16) 清潔 : 去除污染 ( 如產品殘留或消毒劑殘留 ) 的程序。
- 17) 潔淨室 : 一種經設計、維護和控制以防止藥物受到微粒和微生物污染的房間。這樣的房間是被指定且可持續性地符合適當的空氣潔淨水平。
- 18) 潔淨室分級 : 一種根據潔淨室或潔淨空氣設備的標準通過測定總粒子濃度來評估空氣潔淨度水平的方法。
- 19) 潔淨室確認 : 一種評估潔淨室或潔淨空氣設備與其預期用途的符合程度的方法。
- 20) 密閉系統 : 產品不會暴露於周圍環境的系統。例如可以經由管道或管子相互連接的待包裝產品容器 ( 如桶或袋 ) 作為一個系統來實現。倘用於無菌產品, 則在連接完成後對整個系統進行滅菌。例如原料藥生產中可見到的大規模可重複使用的系統, 又或生物製品生產中可見到的一次性軟袋和歧管系統。密閉系統在操作結束前不會被開啓。本附錄中使用的術語 “密閉系統” 並非指 RABS 或隔離裝置等系統。
- 21) 菌落形成單位 ( CFU ): 一種微生物學術語, 描述起源自一個或多個微生物形成的單個肉眼可見的菌落。對於液體樣品, 菌落形成單位通常表示為 CFU/ml, 對於空氣樣品則表示為 CFU/m<sup>3</sup>, 對於在固體培養基 ( 例如沉降培養皿或接觸培養皿 ) 上的樣品則表示為 CFU/樣品。
- 22) 污染 : 在生產、取樣、包裝或再包裝、儲存或運輸過程中, 意外

地將具微生物性質的雜質(微生物的數量和類型、熱原)或外源微粒物引入原料、中間體、原料藥或藥物中，並可能對產品質量產生不利影響。

- 23) 污染控制策略 (CCS): 源於對現有產品和工藝的理解得出的針對微生物、內毒素/熱原和微粒的一系列有計劃的控制措施，以確保工藝性能和產品質量。其控制可包含與原料藥、輔料以及製劑物料和組件相關的參數和屬性，廠房設施設備的操作條件，過程控制，製成品質量標準，以及相關監測及控制的方法和頻次。
- 24) 糾正性介入：在無菌工藝過程中用以糾正或調整的介入。其在常規無菌工藝中不以固定的頻率發生。例如清除組件堵塞、阻止洩漏、調整傳感器和更換設備組件。
- 25) 關鍵介入：對關鍵區的介入(糾正性或固有性)。
- 26) 關鍵表面：可能直接接觸或直接影響無菌產品或其容器或密封件的表面。關鍵表面在生產操作開始前應使成為無菌，並在整個工藝中保持其無菌性。
- 27) 關鍵區：位於無菌工藝區內、產品和關鍵表面暴露於環境中的位置。
- 28) 盲管：長度大於管道內徑 3 倍的非循環管線(流體在此處可能保持靜止)。
- 29) 退役：將工藝、設備或潔淨室停用並且將不再使用。
- 30) 去污染：消除或減少區域、物體或人體的任何污染物(化學物質、廢物、殘留物或微生物)的整個過程。所用去污染方法(例如清潔、消毒、滅菌)應經選擇和驗證，以達到適合用於被去污染物品預期用途的潔淨水平。另請參見生物去污染。
- 31) 除熱原：旨在將致熱物質(例如內毒素)去除或滅活至規定最小量的程序。
- 32) 消毒：透過產品對微生物的結構或代謝功能進行的不可逆轉的處理，以將其數量減少至適合特定目的的水平程序。
- 33) D 值：將活性微生物數量減少至原始數量的 10%的滅菌參數值

( 持續時間或吸收劑量 )。

- 34) 內毒素：革蘭氏陰性細菌細胞壁中存在的致熱產物 ( 脂多醣 )。內毒素能導致接受注射的患者發熱至死亡的反應。
- 35) 平衡時間：從參考測量點達到滅菌溫度到負載內所有點達到滅菌溫度之間所經過的時間。
- 36) 可萃取物：在極端條件下暴露於適當溶劑中，從工藝設備表面遷移至被加工的產品或物料中的化學成分。
- 37) 過濾器完整性測試：一種用以確認過濾器 ( 產品、氣體或 HVAC 過濾器 ) 保持其截留特性並且在處理、安裝或加工過程中沒有被損壞的測試。
- 38) 初始氣流：指在接觸暴露的產品和產品接觸表面之前沒有被介入從而在到達關鍵區之前不太可能被污染的經過過濾的空氣。
- 39) 成型-灌裝-密封 ( FFS )：一種自動灌裝工藝，通常用於最終滅菌的產品，將連續的成卷的包裝膜製成內包裝容器，並同時對成型的容器進行產品灌裝，然後對灌裝好的容器進行密封的一個連續工藝過程。FFS 工藝可以利用單網系統 ( 單個成卷的薄膜自身纏繞形成腔體 ) 或雙網系統 ( 兩個成卷的薄膜一起形成腔體 )，該類工藝通常借助真空模具或加壓氣體。成型的腔體被灌裝、密封並切割成段。薄膜通常由聚合材料、聚合塗層箔或其它合適的材料組成。
- 40) 更衣確認：確立個人穿戴完整工作服的能力的計劃，需要在初始時及後續定期執行。
- 41) A 級送風：通過經確認能夠產生 A 級總微粒質量空氣的過濾器供應的空氣，但不需要進行總微粒連續監測或符合 A 級活性粒子監測限度。專門用於保護尚未軋蓋的已完全加塞的西林瓶。
- 42) 高效率空氣微粒子 ( HEPA ) 過濾器：符合相關國際標準的高效率空氣微粒子過濾器。
- 43) 固有性介入：無菌工藝不可分割的一部分，是組裝、常規操作和或監測 ( 例如無菌組裝、容器補充或環境採樣 ) 中所須的介入。

固有性介入是執行無菌工藝的程序或工作指令要求的介入。

- 44) 內建無菌連接裝置：一種降低連接過程中污染風險的裝置；其可以是機械式的或熔融式的密封方法。
- 45) 等速採樣頭：一種在設計上儘可能不會擾動空氣的採樣頭，以使進入管口的微粒與在沒有管口存在時通過該區域的微粒相同（即採樣條件為進入樣品探針入口處的平均空氣流速與該位置氣流的平均流速幾乎相同（ $\pm 20\%$ ））。
- 46) 隔離裝置：一種能夠被重複地內部生物去污染的封閉空間，連帶一個符合 A 級條件的內部工作區，以提供內部與外部環境（例如周圍潔淨室空氣和人員）的嚴格無間斷隔離。隔離裝置主要有兩種類型：
  - (1) 密閉隔離裝置系統通過與輔助設備的無菌連接而不是對周圍環境開放以完成物料轉移，從而阻斷外部污染物進入隔離裝置內部。密閉系統在整個操作中保持密封；
  - (2) 開放隔離裝置系統的設計允許操作過程中物料通過一個或多個開口連續或半連續進出。開口的設計（如使用連續超壓）可以阻斷外部污染進入隔離裝置。
- 47) 可浸出物：在正常使用或儲存條件下從工藝設備或容器的產品接觸表面遷移到產品中的化學物。
- 48) 本地環境分離菌：經常性從分級區或區域的環境監測（特別是 A 級和 B 級區）、人員監測或陽性無菌檢驗結果中回收到的、具有適當代表性的現場微生物。
- 49) 凍乾：一種通過昇華方式去除水性溶液和非水性溶液系統中溶劑的物理-化學乾燥工藝，主要是為了達到產品或物料的穩定性。凍乾是術語冷凍乾燥（freeze-drying）的同義詞。
- 50) 手動無菌工藝：由操作人員對於裝有無菌產品之敞口容器，以人工配製、灌裝、放置或密封的無菌工藝。
- 51) 操作人員：任何參與工藝操作的人員，包括生產線組裝、灌裝、維護或與生產活動有關的其他人員。

- 52) 過度滅菌：一種足以將最小 D 值為 1 分鐘的微生物至少降低 12  $\log_{10}$  的工藝。
- 53) 型坯：由 BFS 機器擠出的聚合物“管”，再由該“管”形成容器。
- 54) 傳遞窗：與氣鎖同義（參見氣鎖定義），但通常尺寸較小。
- 55) 患者：人或動物，包括臨床試驗的參與者。
- 56) 無菌工藝後的最終熱處理：無菌工藝後採用的最終濕熱工藝，已被證明可提供 $\leq 10^{-6}$ 的無菌保證水平（SAL），但不滿足蒸汽滅菌的要求（例如  $F_0 \geq 8$  分鐘）。這也可能有利於破壞可能無法經由過濾去除的病毒。
- 57) 熱原：一種引起接受注射的患者發熱反應的物質。
- 58) 快速轉移系統或接口（RTP）：一種用於將物品轉移到 RABS 或隔離裝置中的系統，以最大程度降低對關鍵區的風險。一個例子是具有 $\alpha/\beta$ 接口的快速轉移容器。
- 59) 原料：擬用於無菌產品生產的任何成分，包括可能不會在藥物製成品中出現的成分。
- 60) 限制性進入屏障系統（RABS）：提供一個封閉但未完全密封、符合規定空氣質量條件的環境（對於無菌工藝為 A 級）並使用硬質壁板和集成手套將內部與周圍潔淨室環境隔開的系統。RABS 的內表面用殺孢子劑進行消毒和去污。操作人員使用手套、半身工作服、RTP 和其它集成轉移接口操縱或傳輸物料至 RABS 內部。依其設計，RABS 的門幾乎不會被打開，並且僅在嚴格的預定義的條件下打開。
- 61) 一次性系統（SUS）：與產品接觸的組件僅被使用一次的系統，以代替可重複使用的設備，例如不銹鋼輸送管線或待包裝產品容器。本文件所指用於無菌產品生產的 SUS，通常由一次性組件組成，例如袋子、過濾器、管子、接頭、儲瓶和傳感器。
- 62) 殺孢子劑：以足夠濃度在特定接觸時間內使用時，可以破壞細菌和真菌孢子的試劑。預期會殺死所有營養型微生物。

- 63) 無菌產品：在本文件中，無菌產品是指一種或多種經暴露於無菌條件下並最終製成無菌原料藥或無菌成品製劑的滅菌元件。這些元件包括最終產品的容器、密封件和組件，又或者是指通過最終滅菌工藝滅菌的產品。
- 64) 除菌級過濾器：一種經過適當驗證、可以去除液體或氣體中的特定挑戰微生物以得到無菌濾液的過濾器。通常這種過濾器的孔徑等於或小於  $0.22\mu\text{m}$ 。
- 65) 最終滅菌：對最終容器內的產品使用致死的滅菌劑或滅菌條件，以達到預定的  $10^{-6}$  或更佳的無菌保證水平 (SAL) (即是已滅菌單元表面或內部存在單個活微生物的理論概率等於或小於  $1 \times 10^{-6}$  或百萬分之一)。
- 66) 湍流：非單向流動的空氣。潔淨室中的湍流應通過混流稀釋來沖洗潔淨室，並確保維持可接受的空氣質量。
- 67) 單向流：以單一方向、穩定和均勻方式、以及足夠速度移動的氣流，可重複地將粒子從關鍵操作區或檢測區帶走。
- 68) 單向流裝置：提供經過濾的單向流的機櫃(之前稱為層流單櫃或LAF)。
- 69) 最差狀況：包含加工限度和情況的一系列條件，並涵蓋標準操作規程內有最大可能導致工藝或產品失敗的條件(當與理想條件相比)。這些條件導致產品或工藝失敗的可能性最大，但不一定發生。
- 70) 水系統：用於製備、儲存和分配水的系統，其水質通常符合特定的藥典級別(例如純化水和注射用水)。
- 71) Z 值：導致生物指示劑 D 值發生 10 倍變化的溫度差。