



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

第 9/ISAF/2022 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《管制從事藥物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《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、《藥物生產質量管理規範》為藥物及活性藥物成分生產質量管理的基本要求。

該規範經作出必要配合後，適用於中成藥、中藥飲片、中藥提取物生產質量管理的基本要求。

三、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。

四、廢止經第 09/SS/2012 號批示核准的《藥物生產質量管理規範》技術性指示。

五、本批示自公佈翌日起生效。

二零二二年三月十五日於藥物監督管理局

局長 蔡炳祥

附件
(第一款所指者)
藥物生產質量管理規範 (GMP)

1. 藥物工業的質量管理

- 1.1. 整個製藥工業的質量管理通常可以定義為確定並實施質量方針的管理職能，即由最高管理層正式發佈並批准的有關組織質量的總目標和總方向。
- 1.2. 這些活動的總和稱為“質量保證”。在一個組織內，質量保證可作為一種管理工具。在簽訂合同時，質量保證也可為供應商樹立信譽。質量保證、GMP、質量控制及質量風險管理 (QRM) 的概念是質量管理中相互關聯的層面，且應屬於所有人員的責任。下面將一一加以描述，旨在強調其相互關係及其對藥物生產和質量控制的重要意義。

2. 製藥質量系統

2.1. 原則

製造商必須承擔物料及製成品的質量責任，確保其符合預定的用途，符合藥物註冊的要求，並不讓患者承擔安全、質量和療效的風險。達到這一質量目標是高級管理層的責任，它要求製造商內部各部門不同層次的所有人員、供應商和經銷商共同參與承擔各自的義務。為切實實現這一目標，製造商必須建立涵蓋 GMP 及質量風險管理控制在內的全面的製藥質量系統。

- 2.2. 高層管理者具有最終責任確保具備有效的及配置充分資源的製藥質量系統，並在整個組織中界定、溝通與執行當中的角色、職責與權力。高層管理者的領導工作與主動參與製藥質量系統尤為重要，領導工作應確保在組織內的所有階層與製藥場所的工作人員對該製藥質量系統的支持與承諾。

- 2.3.“質量管理”是一個廣義的概念，它包括影響產品質量的所有單個或綜合因素。質量管理是指為確保製成品符合預定用途所需要質量要求的全部活動的結合。質量管理包含 GMP 以及本規範以外的其他因素，如產品的設

計和開發。

2.4. GMP 適用於從研究用藥物及活性藥物成分的製造、技術移轉、商業製造到產品終止的生命週期階段。製藥質量系統可以延伸至製藥開發生命週期階段，應促進創新與持續改善，以及強化藥物及活性藥物成分開發與製造活動之間的連結。製藥質量系統的所有部門應適當配置及維持足夠數量的勝任人員，以及合適的廠房、設備與設施。

2.5. 適合製造藥物及活性藥物成分的製藥質量系統應確保下列事項：

- 1) 產品實現是經由設計、規劃、執行、維持與持續改進的系統所達成，以允許持續地產出具有適當質量屬性的產品；
- 2) 產品與工藝知識在生命週期的所有階段皆加以管理；
- 3) 藥物及活性藥物成分的設計與開發方式應考慮 GMP 的要求，及其他相關規範，如“藥物非臨床研究質量管理規範” (GLP) 和“藥物臨床試驗質量管理規範” (GCP)；
- 4) 生產和控制作業應以書面形式清楚界定，並採用生產質量管理規範；
- 5) 管理責任應於工作描述中清楚界定；
- 6) 為正確的原料與包裝材料的製造、供應與使用、供應商的選擇與監督，以及為確認每次交貨都是來自經核准的供應鏈等進行安排；
- 7) 對原料、中間產品和待包裝產品以及其他中間控制、校驗和驗證實施所有必要的控制；
- 8) 按預定規程正確地進行製成品的生產和查核；
- 9) 未經技術主管（見 10.3.10. 及 10.3.11.）確認每批製成品的生產、控制和放行符合倘有的註冊要求前，不得銷售或供應；
- 10) 具備程序，以確保委外活動的管理；

- 11) 有適當的措施儘可能確保在儲存、發放和隨後的各種處理過程中，物料及製成品質量在貨架期限內保持不變；
 - 12) 已制訂自檢或質量審計規程，定期評核製藥質量系統的有效性及適用性；
 - 13) 在批次放行及在偏差的調查中，應考慮產品與工藝監測的結果，並採取預防行動，以避免在未來發生潛在的偏差；
 - 14) 考慮法規管理的通報與核准（需要時），對於計劃性變更的先期性評估及其實施前的核准，具有適當的安排；在任何變更實施之後進行評估，以確認達成質量目標，並且對產品質量沒有非預期的不良影響；
 - 15) 應對製成品質量定期進行檢討，以證實生產工藝的一致性，並確認有待改善的事項；
 - 16) 經由開發及使用有效的監測與管理控制系統，對工藝性能與產品質量建立並維持管理控制的狀態；
 - 17) 經由適合現行工藝與產品知識水準的質量改善的實施，促進持續改善；
 - 18) 設有質量風險管理系統；
 - 19) 對任何偏差、質疑的產品缺陷與其他問題，予以報告、調查和記錄。在調查上，應使用適當程度的根本原因分析。應辨別最可能的根本原因及確認並採取適當的糾正及預防措施 (CAPAs)。CAPAs 的有效性應加以監測。
- 2.6. 製藥質量系統的運作應有定期的管理檢討，並有高層管理者參與，以確認對於產品、工藝與系統本身的持續改善機會。除非另有正當理由，否則，前述的檢討通常應每年最少執行一次。
- 2.7. 製藥質量系統應加以界定並文件化。應建立質量手冊或其他等同的文件，

並且應含有包括管理人員職責在內的質量管理系統的描述。

2.8. 質量風險管理

質量風險管理是針對藥物與活性藥物成分質量風險的評價、管理控制、溝通及檢討的系統過程。可用前瞻性及回顧性的方式來執行。

2.9. 質量風險管理應確保：

- 1) 質量風險的評估應以科學知識及工藝經驗為基礎且最終連結到對病人的保護；
- 2) 質量風險管理過程的力度、正式程度和文件化程度應與風險水平相適應。

2.10. 產品質量檢討

所有藥物及活性藥物成分，包括只供外銷的產品，其常規性、定期性或輪動式的質量檢討應以證實既有工藝的一致性、現行標準對原料與最終產品的適當性為目標而執行，以凸顯任何趨勢並確認產品與工藝的改善事項。前述的檢討通常應每年執行一次並加以文件化，並考量先前的檢討，且至少包含下列項目：

- 1) 用於產品的原料及包裝材料，特別是那些來自新來源者的檢討，尤其是活性藥物成分供應鏈的可追溯性的檢討；
- 2) 關鍵工藝的管理控制及最終產品結果的檢討；
- 3) 不符合既定標準的所有批次及其調查的檢討；
- 4) 所有顯著的偏差或不符合項目、其相關的調查及採取的糾正預防措施效果的檢討；
- 5) 工藝或分析方法所有變更的檢討；
- 6) 對註冊卷宗變更的檢討，包括已提交、核准或被拒絕的變更；
- 7) 穩定性監測計劃的結果及任何不良趨勢的檢討；

- 8) 所有與質量有關的退回、投訴、回收及當時所執行調查的檢討；
 - 9) 任何其他過往產品工藝或設備糾正措施適當性的檢討；
 - 10) 為新的註冊卷宗及其變更作出上市後承諾；
 - 11) 相關設備與公用設施，例如，空調系統（HVAC）、水系統、壓縮氣體等的驗證狀態，以及對前述設施、設備的輸出進行監測所得結果的檢討；
 - 12) 任何技術協議的檢討，確保其為最新的。
- 2.11. 在製藥質量系統下，製造商應評估上述檢討的結果，而且應評估是否須採取糾正預防措施或進行任何再驗證。倘製造商與藥物註冊持有人不同時，雙方應同時負責評估。糾正預防措施應按書面程序適時地及有效地完成。應設有程序確保對有關行動進行持續管理及檢討，且在自檢期間應證明這些程序的有效性。當符合科學正當性時，質量檢討得按其產品類型，例如固體劑型、液體劑型、無菌製劑等予以分組。若藥物註冊持有人不是製造商時，雙方應有一份界定其各自在產品質量檢討上所負職責的技術協議。負責批次的最終核定的技術主管與藥物註冊持有人應確保質量檢討適時執行且為準確的。

3. 《藥物生產質量管理規範》（GMP）

GMP 是質量管理的其中一部份，它確保製造商持續穩定地進行產品的生產和控制，以符合與其預定用途相適合的質量標準，並符合藥物註冊、臨床試驗許可或產品標準的要求。GMP 與生產及質量控制兩者有關，其主要目的是為了對藥物製造固有的風險作出管理及將風險降至最低限度以確保產品的質量、安全性及有效性。GMP 要求：

- 1) 須明確規定所有的生產工藝，按照科學知識及經驗有系統地檢討相關風險，證明所有的生產工藝能夠持續穩定地生產出符合所要求的質量，即符合其質量標準的製成品；
- 2) 須進行確認和驗證；

3) 須配備所有必要的資源，包括：

- (1) 具有充足及適當資格並經培訓的人員；
 - (2) 足夠的廠房和場地；
 - (3) 適當的設備和維修服務；
 - (4) 正確的物料、容器和標籤；
 - (5) 經批准的規程和操作指令；
 - (6) 適當的儲存及運輸條件；
 - (7) 足夠的中間控制人員、實驗室和設備。
- 4) 須使用清晰準確的語言制訂相關設施設備的專屬操作指令和規程；
- 5) 程序被正確地執行，該程序的操作者應經培訓；
- 6) 生產過程須有紀錄（人手和/或儀器記錄），表明既定規程和操作指令所要求的所有步驟有效地執行，產品數量和質量符合預期要求。所有重大偏差須經過調查並有完整紀錄，以確定根本原因為目標進行調查，並實施適當的糾正及預防措施；
- 7) 生產、批發的所有紀錄須妥善保存，查閱方便，可追溯每一批產品的全過程；
- 8) 物料及產品儲存及批發適當，能將質量風險降至最低限度，並考慮藥物分銷質量管理規範的要求；
- 9) 須有可回收任何一批已出售及批發產品的系統；
- 10) 審查上市產品的投訴，須仔細地調查導致質量缺陷的原因，並針對缺陷產品採取適當措施，防止再次發生。

4. 清潔及衛生

藥物或活性藥物成分生產的各個方面均應有高標準的清潔衛生。清潔衛生的範圍包括人員、廠房、設備、儀器、生產物料、容器、清潔劑和消毒劑，以及可能成為產品污染源的任何物品。應有完整的綜合清潔衛生計劃消除潛在的污染源（人員衛生見 12“個人衛生”；清潔見 13“廠房”）。

5. 確認與驗證

- 5.1. 為證明對具體操作的關鍵方面進行了控制，製造商應明確進行那些所要求的確認和驗證工作。
- 5.2. 在驗證總計劃中，應以文件形式明確規定確認和驗證計劃的關鍵要素。
- 5.3. 確認與驗證應建立並具有文件紀錄的證據，以證明：
 - 1) 廠房、配套輔助設施、設備和工藝已按 GMP 的要求進行設計（設計確認，或 DQ）；
 - 2) 廠房、配套輔助設施、設備已按設計標準進行建造和安裝（安裝確認，或 IQ）；
 - 3) 廠房、配套輔助設施、設備已按設計標準運行（運行確認，或 OQ）；
 - 4) 特定的生產工藝將持續穩定地生產出符合既定質量標準和質量特性的產品（工藝驗證，或 PV，也稱為性能確認，或 PQ）。
- 5.4. 可能直接或間接影響產品質量的操作的任何方面，包括廠房、設施、設備或工藝的重大變更，都應該經過確認和驗證。
- 5.5. 不得視確認和驗證為一次性的工作，初次實施確認和驗證後，應有持續的計劃，該計劃應根據年度回顧制訂。
- 5.6. 相關的製藥廠文件，如質量手冊或驗證總計劃，應有保持持續驗證狀態

的承諾。

- 5.7. 應明確規定實施驗證的職責。
- 5.8. 驗證是 GMP 的一個重要部份，應按預先制訂並經批准的方案進行。
- 5.9. 應撰寫及保存書面報告，匯總所記錄的結果和得出的結論。
- 5.10. 應根據驗證實施的結果制訂生產工藝和規程。
- 5.11. 應特別關注分析試驗方法、自動化系統和清潔規程的驗證。

6. 投訴

6.1. 原則

所有投訴以及關於有潛在缺陷產品的其他訊息，都應按書面規程仔細進行審核，並應採取整改措施。

6.2. 總則

- 6.2.1. 應指定專人以及足夠的輔助人員負責處理投訴，並決定所採取的措施。如果此人不是技術主管，則應將任何投訴、調查或回收的情況告知技術主管。
- 6.2.2. 應有書面規程闡明發生產品可能有缺陷的投訴時應採取的措施(包括考慮回收的必要性)。
- 6.2.3. 應特別注意確定涉及投訴的產品是否與質量缺陷有關。
- 6.2.4. 與產品缺陷有關的所有投訴都應予以記錄，包括所有最初的情況，並進行徹底調查。質量控制負責人一般應參與對這類調查的審核。
- 6.2.5. 如發現或懷疑一個批次的產品有缺陷，則考慮是否應查核其他批次產品，以確定其是否也受到影響，特別是其他批次中含有對缺陷批次返工所得的產品，應進行調查。
- 6.2.6. 對投訴進行調查和評估後，必要時，應採取跟進措施，包括產品回收。

- 6.2.7. 作為投訴的結果而作出的所有決定和採取的措施應予以記錄，並註明相關的批紀錄。
- 6.2.8. 應定期審核投訴紀錄，以便發現須引起注意並可能有理由回收上市產品的特殊跡象或重複出現的問題。
- 6.2.9. 如果製藥廠因生產過失、產品變質、存在偽造或產品其他嚴重質量問題而考慮採取措施，則應向藥物監督管理局報告。

7. 產品回收

7.1. 原則

應有能迅速有效地從市場回收已知或懷疑有缺陷產品的系統。

7.2. 總則

- 7.2.1. 技術主管應負責執行並協調回收，並應有足夠的人員以適當的緊急程度處理回收的所有事務。
- 7.2.2. 應有組織回收的書面規程，並定期審核與更新。應能迅速在銷售鏈中所需的層級啟動回收工作。
- 7.2.3. 在書面規程中應有操作指令，規定已回收的產品在等待處理決定時應儲存在安全的隔離區。
- 7.2.4. 如因存在或懷疑有缺陷而擬回收指定產品時，應迅速通知該產品所有上市國家的權限當局。
- 7.2.5. 技術主管應能迅速查閱到批發紀錄，批發紀錄應含有批發商和直銷客戶（對於出口產品而言，還應包括收到有關產品將之作為臨床試驗樣品和醫療樣品的直銷客戶）的足夠訊息，以便有效地進行回收工作。

7.2.6. 產品的回收過程應予以監控和記錄，該紀錄應包括產品的最終處理的詳細情況。應發佈最終報告，包括產品發放上市量和回收量之間的數額平衡計算。

7.2.7. 應不斷檢驗及評價產品回收系列活動的有效性。

8. 委託製造和檢驗

8.1. 原則

為避免誤解而造成產品、工作或檢驗質量問題，委託製造或檢驗的內容必須正確無誤地予以明確、經雙方同意並予以嚴格監控。

8.2. 總則

8.2.1. 委託製造與檢驗的所有協議（包括在技術或其他方面所作的變更）均應符合該產品相關註冊、經核准或相關質量標準及要求。

8.2.2. 合同應允許委託方對受託方的設施和活動進行審計。

8.2.3. 委託檢驗時，應按照生產質量管理規範及定明於合同內的藥物註冊、經核准或相關質量標準及要求，由技術主管負責最終審批產品的放行。

8.3. 委託方

8.3.1. 委託方的製藥質量系統應包括任何委外活動的控制及檢討。委託方應負責評估受託方是否合法、合適及具足夠的能力以承接被委託的工作或檢驗，並以合同的方式確保其嚴格按照 GMP 原則結合質量風險管理的原則執行。

8.3.2. 委託方應向受託方提供所有必要的資料，以便受託方能夠按相關註冊、經核准或相關質量標準及要求準確無誤地執行合同。委託方應讓受託方充份瞭解與產品、工作或檢驗有關的並可能危害受託方的廠房、設備、人員及其他物料或其他產品的有關問題。

- 8.3.3. 委託方應負責審查及評估與委外活動相關的紀錄與結果。委託方應確保受託方所交付的所有產品及物料均按照 GMP 處理及符合相關註冊、經核准或相關質量標準及要求，以及產品按照 GMP 規定及相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的規定經由技術主管放行。
- 8.3.4. 委託方應監督與檢討受託方的表現，以及識別與實施任何需要的改進及其有效性。
- 8.3.5. 委託方負責確保受託方瞭解其活動可能會受到監管實體的檢查。

8.4. 受託方

- 8.4.1. 受託方必須具備足夠的廠房、設備、知識和經驗以及稱職的工作人員，以能充份執行委託方所委託的工作。承接委託製造業務的受託方須持有符合 GMP 要求的證明文件。
- 8.4.2. 受託方不得將接受委託製造的藥物及活性藥物成分再委託第三方製造。
- 8.4.3. 受託方不應從事對所委託製造或檢驗的產品質量可能會產生不利影響的活動（包括合同條款以外未經授權的變更）。

8.5. 合同

- 8.5.1. 委託方與受託方之間應簽訂書面合同，明確規定各自職責，包括與相關產品或作業有關的委外活動，與委外活動相關的聯繫程序，以及與該合同的任何有關的技術協議。
- 8.5.2. 合同應詳細規定技術主管放行每批產品或發放分析證書以及履行合同其他工作職責的方式，以確保每批產品都已按照相關註冊、經核准或相關質量標準及要求進行生產和查核。
- 8.5.3. 合同中的技術性條款應由具有製藥技術、質量檢驗和 GMP 知識的稱職的人員擬訂。

- 8.5.4. 委託製造及檢驗的協議必須符合相關註冊、經核准或相關質量標準及要求並經雙方同意。
- 8.5.5. 合同應闡明何方負責委託活動，例如，知識管理、技術移轉、供應鏈、檢驗和放行使用以及生產和質量控制（包括中間控制）；同時也應明確何方負責取樣和檢驗。在委託檢驗的情況下，合同應闡明受託方是否在委託方的廠房現場取樣。
- 8.5.6. 製造、檢驗、批發紀錄及留樣應由委託方或受託方保存，但委託方能夠隨時調閱或檢查。委託方應能查閱出現投訴、或懷疑有質量缺陷、或調查懷疑偽造產品、或懷疑實驗室詐騙情況時的所有產品質量評價紀錄，並在委託方的質量缺陷處理規程或產品回收處理規程中作出明確的詳細規定。
- 8.5.7. 質量缺陷處理程序或產品回收處理程序，包括在出現投訴、懷疑質量缺陷、懷疑偽造產品、懷疑偽造實驗室數據的情況時，確保委託方能查閱產品涉及的所有質量評價紀錄。
- 8.5.8. 合同應闡明拒收的原料、中間產品、待包裝產品和製成品的處理方法；合同應規定在委託檢驗表明被檢產品不符合標準時應遵循的程序。

9. 自檢、質量審計、供應商審計及批准

9.1. 原則

自檢方案的制訂應確保本 GMP 實施及有效跟進，並建議必要的整改措施。應定期進行自檢，也可以在出現特殊情況時進行自檢，如從市場回收產品時，或重複多次出現產品拒收，或者藥物監督管理局通知將會進行檢查時。自檢小組應由能夠對 GMP 執行情況做出客觀評價的人員組成，自檢小組所建議的整改措施應予以執行。自檢情況應記錄歸檔，並應制訂有效的跟進計劃。

9.2. 自檢內容

應制訂書面的自檢指令，闡明統一的基本標準。自檢規程可以 GMP 的要求為基礎，但至少應涵蓋下述內容：

- 1) 人員；
- 2) 廠房，包括工作人員使用的設施；
- 3) 廠房和設備的維護；
- 4) 原料和製成品的儲存；
- 5) 設備；
- 6) 生產及中間控制；
- 7) 質量控制；
- 8) 文件；
- 9) 清潔衛生；
- 10) 驗證和再驗證計劃；
- 11) 儀器和計量器具的校驗；
- 12) 回收規程；
- 13) 投訴管理；
- 14) 標籤的控制；
- 15) 前次自檢以及整改結果。

9.3. 自檢小組

最高管理層應從熟悉 GMP 各個領域方面的專家中選定有關人員組成一個自檢小組。小組成員可來自於機構內部，也可來自於機構外部。

9.4. 自檢頻次

自檢頻次可根據製藥廠自身要求而定，但至少一年一次。自檢頻次應在相關規程中予以明確。

9.5. 自檢報告

自檢完成後，應撰寫自檢報告，內容應包括：

- 1) 自檢結果；
- 2) 評價和結論；
- 3) 所建議的整改措施。

9.6. 跟進措施

應有有效的跟進計劃。製藥廠管理層對自檢報告和整改措施應做出評價。

9.7. 質量審計

質量審計可補充自檢的不足。質量審計指為改進質量系統而對其進行的全部或部份的檢查評價。質量審計通常由製造商最高管理層指定的外來的或獨立的專家或專家小組負責。質量審計也可延伸至供應商和受託方（見 8“委託製造和檢驗”）。

9.8. 對供應商的質量審計與批准

- 9.8.1. 質量控制負責人有責任匯同其他有關部門共同批准能夠可靠地供給符合質量標準的原料和包裝材料的供應商。
- 9.8.2. 在供應商得到批准並被列入被批准的供應商名單或相關質量標準中之前，應對其進行評估。評估內容須考慮該供應商的歷史及其所供應物料的性質。如需要進行質量審計，應查明供應商是否具有足夠的能力符合 GMP 標準。

10. 人員

10.1. 原則

良好質量保證體系的建立和維持以及製成品的正確生產與控制都取決於人員。因此，應配備足夠數量的具有適當資格的人員承擔製造商的工作職責。每一個人員的職責都應以書面形式明確規定，並確保有關人員能夠正確理解。

10.2. 總則

10.2.1. 製造商應配備足夠數量的具有必要資格和實踐經驗的工作人員。每一人員所承擔的職責不應過多，以免產生產品質量風險。

10.2.2. 所有負責人員應有書面的工作職責，並擁有相應的權力，其權責可授予具有相當資格的代任人。GMP 實施人員的責任不得有空缺或未予說明的重疊。製造商應有組織架構圖。

10.2.3. 所有人員均應瞭解與其有關的 GMP 原則，並應接受入職和持續培訓，培訓內容應包括相應的衛生指令；應激勵所有人員盡全力建立並保持高質量標準。

10.2.4. 應採取必要的措施防止未經批准人員進入生產區、儲存區和質量控制區，這些區域不得用作非該區工作人員的通道。

10.3. 關鍵人員

10.3.1. 關鍵人員須包括技術主管、生產部門負責人以及質量部門負責人。質量部門通常包括質量保證工作組及質量控制工作組。某些情況下，該些工作組可合併為一個部門。技術主管可對一個或多於一個的質量部門負責。一般地，關鍵職位應由全職人員擔任。生產和質量部門負責人應相互獨立。關鍵人員的工作職能必要時可以委託予代任人，但職責不得委託。

10.3.2. 負責監管藥物或活性藥物成分生產和質量部門的關鍵人員應具有相關科學教育學歷和實踐經驗，所受教育應包括下列學科的適當組合：

- 1) 藥學及製藥技術；
- 2) 化學（分析化學及有機化學）或生物化學；
- 3) 化學工程；
- 4) 微生物學；
- 5) 藥理學及毒理學；
- 6) 生理學，或
- 7) 其他有關學科。

10.3.3. 上款所指的關鍵人員還應具有足夠的藥物或活性藥物成分生產和質量保證實踐經驗。為獲得這樣的經驗，他們首先應經過一個預備期；在這段時間內，他們應在專業人員的指導下工作。這些關鍵人員所接受的科學教育以及實際經驗應使其能夠應用科學原理並根據其在藥物或活性藥物成分生產和質量控制中對所遇實際問題的理解，做出獨立的專業判斷。

10.3.4. 生產部門負責人和質量部門負責人具有一些共同的質量責任，包括：

- 1) 書面規程和其他文件的審批和修訂；
- 2) 生產環境的監控；
- 3) 工廠衛生；
- 4) 工藝驗證和檢驗儀器的校驗；

- 5) 內容包括質量保證原則及其實施的培訓；
- 6) 供應商的批准和監督；
- 7) 受託方的批准和監督；
- 8) 物料和產品儲存條件的確定和監控；
- 9) 中間控制的實施和評價；
- 10) 紀錄的保存；
- 11) GMP 執行狀況的監控；
- 12) 為監控某些質量影響因素而進行檢查、調查和取樣。

10.3.5. 生產部門負責人負有下述責任：

- 1) 確保產品根據書面規程進行生產和儲存，從而保證產品質量；
- 2) 批准生產作業指令（包括中間控制）並確保其嚴格執行；
- 3) 確保生產紀錄由指定人員對其進行評審並簽署；
- 4) 查核生產部門、廠房和設備的維護情況；
- 5) 確保生產工藝的驗證和控制設備的校驗都已實施並記錄歸檔，有關報告可供查閱；
- 6) 確保生產部門人員都已經過必要的入職和持續培訓，並根據實際需要對培訓作出適當的調整。

10.3.6. 質量部門負責人負有下述責任：

- 1) 根據相關質量標準審批原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品；

- 2) 評價批紀錄；
- 3) 確保所有必要的檢驗得以實施；
- 4) 批准取樣指令、質量標準、檢驗方法和其他質量控制規程；
- 5) 批准和監督由受託方承擔的委託檢驗；
- 6) 查核質量控制部門、廠房和設備的維護情況；
- 7) 確保所需的驗證（包括檢驗方法的驗證）以及控制設備的校驗都已進行；
- 8) 確保質量部門人員都已經過必要的入職和持續培訓，並根據實際需要對培訓作出適當的調整；
- 9) 建立、實施及維護質量系統；
- 10) 監控製藥廠內部的常規質量審計或自檢；
- 11) 參加外部質量審計（供應商審計）；
- 12) 參與驗證。

質量控制部門的其他職責見 18.3. 和 18.4.。

- 10.3.7. 技術主管負責確保遵守與產品質量有關的技術和法定管理要求，並負責製成品上市的放行審批。
- 10.3.8. 製成品的質量評價應包括所有相關因素：生產條件、中間控制檢測結果、生產（包括包裝）文件、成品質量與相應標準的相符性，以及對製成品的最終包裝的檢查。
- 10.3.9. 未經技術主管認定產品符合相關註冊、經核准或相關質量標準及要求之前，任何一批產品均不得放行銷售；
- 10.3.10. 批准放行每批產品的負責人應確保滿足下述：

- 1) 產品符合相關註冊、經核准或相關的質量標準的要求；
- 2) 符合本規範的主要原則和指引；
- 3) 主要生產工藝和檢驗方法經過驗證；
- 4) 所有必要的查核和檢驗均已進行，並考慮了生產條件和有關的生產紀錄；
- 5) 在有關產品放行之前，生產和質量控制活動中所有計劃性變更或偏差均根據明確的報告系統進行了通報。這些變更可能有必要向藥物監督管理局報告並得到批准；
- 6) 專門針對計劃性變更或偏差，已經進行了必要的取樣、檢查、檢驗和查核；
- 7) 所有必要的生產和質量控制文件齊全，並由經適當培訓的負責人簽署確認；
- 8) 由經驗豐富並經適當培訓的人員進行質量審計、自檢或現場檢查；
- 9) 經過質量控制部門負責人批准；
- 10) 考慮所有相關因素，包括與待放行批次沒有直接明確相關的一些因素（例如，源自於同一批半成品的數批產品之間的分批處理或連續數批生產時的一些有關因素）。

10.3.11. 批准放行某批產品的職能可以委託給具有適當資格和經驗的指定人員。指定人員必須按照經過批准的規程放行產品，通常由質量保證人員通過批紀錄審核的方式實施產品的放行程序。

11. 培訓

11.1. 製造商應根據書面方案向所有需要進人生產區及質量控制實驗室工作

的人員(包括技術、維護和清潔人員)以及所要求的其他人員提供培訓。

- 11.2. 新聘人員除應接受關於 GMP 理論與實踐的基礎培訓外，還應接受有關工作職責培訓。製造商應對人員進行持續培訓，且應定期評價實際培訓效果。有經過批准的培訓方案，培訓紀錄應予以保存。
 - 11.3. 在存在污染危害區(如潔淨區或高活性、毒性、傳染性、高致敏性物料加工區)工作的人員應接受專門的培訓。
 - 11.4. 培訓時，應對質量保證的概念以及有助於增進對其理解和執行的所有措施進行充份的討論。
 - 11.5. 參觀人員和未經培訓的人員不應進入生產區和質量控制區；如果不可避免，應預先將有關情況告訴他們，特別是有關個人衛生和穿戴防護服裝的要求，並對其進行嚴密的監督。
 - 11.6. 顧問和外來合同人員應有與其所提供服務相適應的資格證明，培訓紀錄中應包括這方面的證據。
12. 個人衛生
- 12.1. 所有人員在聘用前和聘用期間均應接受健康檢查。執行目測的人員應定期接受視力檢查。
 - 12.2. 所有人員都應接受人員衛生培訓，與生產有關的人員都應遵守高標準的人員衛生要求，尤其有關人員進入生產區前必須洗手，並張貼要求洗手的標誌。
 - 12.3. 任何員工任何時候被發現患有可能影響產品質量的疾病或體表創傷時，在經認定病情不影響產品質量前，不得從事原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品的加工處理。
 - 12.4. 應教育和鼓勵所有人員主動向直屬負責人報告可能影響產品質量的任何不良情況(與廠房、設備或人員有關的各種情況)。
 - 12.5. 操作人員應避免裸手接觸原料、內包裝材料、中間產品或待包裝產品。
 - 12.6. 為避免污染產品，工作人員應穿戴與所從事工作相適應的潔淨工作服，

包括頭罩。穿戴過的服裝，如可重複使用，應存放在專用密封容器中，直至進行適當的洗滌；必要時，進行消毒或滅菌。

- 12.7. 生產區、實驗室、儲存區以及可能影響產品質量的其他區內不得抽煙、飲食、咀嚼食品、種養花草、存放食品、飲料、吸煙器具和個人使用的藥物。
- 12.8. 進入生產區的所有人員，包括以合同方式聘用的人員、參觀人員、高級管理人員和稽查人員均應按照有關個人衛生規程執行，包括穿戴工作服。

13. 廠房

13.1. 原則

廠房的選址、設計、建造、改造和維護必須確保其適用於預定的作業。

13.2. 總則

- 13.2.1. 為避免交叉污染、灰塵積聚以及出現可能影響產品質量的其他不良因素，廠房的佈局和設計必須將產生差錯的風險減少到最低限度，並有利於有效的清潔和維護。
- 13.2.2. 在產塵區（例如，在取樣、稱重、混合和加工作業以及粉末的包裝），應採取措施避免污染並易於清潔。
- 13.2.3. 結合考慮保護生產的措施，廠房應處於能將物料或產品受到污染的風險降至最低限度的環境區域位置。
- 13.2.4. 用於製造製成品的廠房設計和建造應確保便於清潔衛生。
- 13.2.5. 廠房應予以仔細維護。為達至此效力，應確保修理和維護不對產品質量產生危害。
- 13.2.6. 廠房應按詳細的書面規程進行清潔或必要的消毒。有關紀錄應予以保存。

13.2.7. 廠房內應有適當的供電、照明、溫度、濕度和通風，確保被生產或儲存製成品的質量以及相關設備的性能不受直接或間接影響。

13.2.8. 廠房的設計和配置應最大限度地防止昆蟲、鳥類或其他動物的進入。應有齒動物和害蟲的防控措施。

13.2.9. 廠房的設計應確保人員和物料的合理流向。

13.3. 輔助區

13.3.1. 休息室和茶點室應與生產區及控制區分開。

13.3.2. 更衣室、衣服存放室和洗手間應便於進出，並與使用人數相適應。洗手間不得與生產區或儲存區直接相連。

13.3.3. 如有可能，維修間應與生產區隔開。如果維修用的備件和工具需存放在生產區內，則應將其存放在專門的房間或工具櫃中。

13.3.4. 動物房應與其他區嚴格分開，並設有專門供動物用的入口以及空氣處理設施。

13.4. 儲存區

13.4.1. 儲存區應有足夠的空間，以便有序地適當分開與隔離存放各類物料和產品：原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品、待驗產品、放行、拒收、退回或回收的產品。

13.4.2. 儲存區的設計和改造應確保良好的儲存條件。特別注意該區應保持清潔、乾燥和照明充足，溫濕度應保持在規定限度內。如需特殊儲存條件（如溫度、濕度），則應予以提供，並予以控制和監測，必要時作出記錄。

- 13.4.3. 收貨和發貨區應當分開，並能保護物料和產品，使之免受不良氣候的影響。收貨區的設計和配置應確保進貨的外包裝在進入儲存區前（如有必要）可以進行清潔。
- 13.4.4. 如果使用單獨的區儲存物料，則待檢區應有明確的標記，而且只限獲授權人員可以出入。如果採用其他替代方法，應確保其具有同等的安全性。
- 13.4.5. 拒收、回收或退回的物料或產品應隔離存放。
- 13.4.6. 高活性和放射性物料、麻醉藥品、精神藥物或其他易被濫用、易燃、易爆的危險性藥物和物質應存放安全區內。
- 13.4.7. 印刷包裝材料是確保製成品與相應標識保持一致的關鍵，因此，應特別注意這類物品的取樣和安全儲存。
- 13.4.8. 通常應有單獨的原料取樣區。如果在儲存區內取樣，應採取措施防止污染或交叉污染。

13.5. 稱重區

原料的稱重以及為估算產量而進行的稱重通常應在專門設計（如有防塵、捕塵設施）的單獨的稱重區內進行。該區可屬於儲存區也可屬於生產區。

13.6. 生產區

- 13.6.1. 為將由交叉污染引起的嚴重藥物風險降至最低程度，一些特殊藥物或活性藥物成分，如高致敏物料（如青黴素類）或生物製劑（如活性微生物製品）必須採用專門和獨立封閉的生產設施。某些高活性產品，如抗生素、激素、細胞毒素或某些非藥物產品不應使用同一生產設施。特殊情況下，如採取特別防護措施並經過必要的驗證（包括清潔驗證），則可以利用同一生產設施在不同時期生產不同藥物。藥物或活性藥物成分生產廠房不允許用於殺蟲劑和除草劑等工業毒性物品的生產。

- 13.6.2. 廠房應按生產工藝流程及相應潔淨級別要求合理佈局。
- 13.6.3. 工作區和中間物料儲存區應有足夠的空間，以可有序地存放設備和物料，最大限度地降低不同產品或其組分之間的混淆，並避免交叉污染和遺漏或弄錯生產或質量控制步驟。
- 13.6.4. 存有原料、內包裝材料、中間產品或待包裝產品所暴露環境的車間內表面，如牆壁、地面、天棚，應平整光滑、無裂縫、接縫嚴密、無顆粒性物質脫落，利於清洗和必要時的消毒。
- 13.6.5. 管道、照明設施、送風口和其他公用設施的設計和安裝應避免出現難以清潔凹陷處，並儘可能地在生產區之外對其進行維護。
- 13.6.6. 排水設施應大小適宜，並應配備防止倒灌的裝置。應儘可能避免明渠排水；不可避免時，明渠則不宜過深，以便清潔和消毒。
- 13.6.7. 應根據所處理產品和有關作業要求以及外部環境狀況配備空調淨化系統，以對生產區進行有效的通風，包括空氣過濾防止污染和交叉污染、溫度控制以及必要時的濕度控制。在生產期間和非生產期間，該區應定期進行環境監測確保其符合設計標準。
- 13.6.8. 進行藥物或活性藥物成分包裝的廠房應專門設計和佈局，以免混淆或交叉污染。
- 13.6.9. 生產區應提供足夠的照明，特別是在線燈檢區。

13.7. 質量控制區

- 13.7.1. 質量控制實驗室應與生產區分開。生物檢定、微生物檢定或放射性同位素檢定區應彼此分開。
- 13.7.2. 實驗室設計應確保其適用於預定的用途，實驗室應有足夠的空間以避免混淆和交叉污染，同時應提供足夠的空間，用於樣品、

對照標準品（必要時應有冷藏設施）、試劑、溶劑和紀錄的保存。

13.7.3. 實驗室設計時，應考慮選用適當的建築材料及安裝排煙和通風設施。實驗室與生產區的通風系統應分開。生物檢定室、微生物室以及同位素檢定室應分別配備單獨的空調系統和其他必要設施。

13.7.4. 應設有專門的儀器室或必要時將儀器隔離，使儀器免受靜電、震動、潮濕或其他外界因素的影響。

14. 設備

14.1. 設備的位置、設計、結構、改造及維護應適合於所進行的操作。設備的佈局和設計應使發生差錯的風險降至最低程度，並便於有效清潔和維護，以避免交叉污染、灰塵或污垢的積聚以及對產品質量的任何不良影響。

14.2. 設備的安裝應將發生差錯或污染的風險降至最低限度。

14.3. 固定管線應標明其內容物，如有可能，也應標明流向。

14.4. 所有供給管線和裝置均應有適當的標記，應特別注意危險性氣體和液體使用專用接頭或連接裝置的要求。

14.5. 應配備具有適當量程和精密度的天秤和其他計量設備用於生產和控制作業，且應按照固定計劃對其進行校驗。

14.6. 生產設備應按照固定計劃進行徹底的清潔。

14.7. 實驗室設備和儀器應與所用檢驗方法相適應。

14.8. 應選擇使用不會造成污染的洗滌、清潔和乾燥設備。

14.9. 生產設備不應對產品帶來任何危險，與產品接觸的部件不應與產品發生化學反應或吸附作用或向產品中釋放異物而影響產品質量。

- 14.10. 已發生故障的設備應儘可能搬出生產和質量控制區，或者至少貼上明顯的狀態標誌以防止被使用。
- 14.11. 可能時，應使用封閉設備。如果使用開放性設備，或在設備打開時，應採取措施儘可能地減少污染。
- 14.12. 在生產不同產品時，非專用設備應根據經過驗證的清潔程序進行清潔，以避免交叉污染。
- 14.13. 關鍵設備及其輔助系統的最新圖則應予以保存。

15. 物料

15.1. 原則

製藥廠的主要目的是使用物料（原料、包裝材料、氣體、溶劑、工藝助劑、試劑和標示性材料）生產供患者使用的藥物。

15.2. 總則

- 15.2.1. 用於清潔、設備潤滑和害蟲控制的物料不得與產品直接接觸。可能時，這類物料應達到合適的技術等級（例如食品級），以儘可能減少對健康產生的風險。
- 15.2.2. 所有進來的物料和製成品在接收或加工生產後應立即“待驗”存放，直至被批准使用或放行批發。
- 15.2.3. 所有物料和產品應在製造商規定的條件下有序地分批儲存，並按照近效期先出的原則週轉。
- 15.2.4. 用於生產藥物或活性藥物成分的水應適用於預定用途。

15.3. 原料

- 15.3.1. 原料的採購是一項非常重要的工作，應有對產品和供應商具有專門、全面的瞭解的人員參與其中。

- 15.3.2. 原料只能從經批准的供應商採購，並應儘可能直接向製造商採購。建議製造商與供應商確定原料的質量標準。製造商與供應商在原料生產和控制的所有關鍵方面達成協議，包括處理、貼籤、包裝要求、投訴以及產品拒收規程等。
- 15.3.3. 每次訂運貨物時，應至少查核容器外包裝的完好性及密封情況，並查明訂貨單、訂運的貨物單與供應商的標籤所示是否一致。
- 15.3.4. 所有進貨須經查核，以確保其與訂貨單一致。必要時外包裝應予以清潔，並標上必要的訊息。如果在容器上貼上額外的標籤，則應確保原有訊息不被丟失。
- 15.3.5. 如發現外包裝有任何損壞或其他可能影響物料質量的問題，應予以記錄，向質量控制部門報告並進行調查。
- 15.3.6. 如一次訂運的貨物的物料是由數批構成，應逐批取樣、檢驗及放行使用。
- 15.3.7. 儲存區內的原料應有適當的標誌，至少標明下述內容：
- 1) 指定的原料名稱和製造商內部代碼（倘適用）；
 - 2) 供應商編配的批號和製造商接收時所賦予的控制號或批號（如有），應予以記錄，以確保可追溯性；
 - 3) 原料的狀態（如：待驗、在檢、放行、拒收、退回及回收）；
 - 4) 原料的有效期或倘適用的覆檢日期。
- 15.3.8. 如使用經驗證的完全電子化儲存管理系統，則不必標出上述所有內容。
- 15.3.9. 應有適當的規程或措施，確保每一包裝內的內容原料正確無誤；已被取樣的大容量包裝應作好標記。

- 15.3.10. 只有經質量控制部門批准放行並不超出其貨架期的原料方可投入使用。
- 15.3.11. 應由專門指定的人員按照書面規程進行配料，確保正確的原料經精確稱量，然後投入潔淨的並有適當標記的容器中。
- 15.3.12. 配製的每一物料及其重量或體積應由他人單獨進行核對查核，並予以記錄。
- 15.3.13. 用於製備一批製成品的所有配料應集中存放，並標上相應的明顯標誌。

15.4. 包裝材料

- 15.4.1. 直接包裝材料和印刷包裝材料的採購、處理和控制要求與原料相同。
- 15.4.2. 應特別注意印刷包裝材料，印刷包裝材料應存放在安全區內以免他人未經許可而隨意進入。可能時應使用卷筒式標籤。切割式標籤和其他散裝印刷材料應分別置於封閉容器內貯運以防混雜。包裝材料只能由專人按照經批准的適當的書面規程發放使用。
- 15.4.3. 每次交付的或每一批的印刷包裝材料或直接包裝材料應給予特定的代碼或識別標記。
- 15.4.4. 過期的或廢棄的直接包裝材料或印刷包裝材料應予以銷毀並予以記錄。
- 15.4.5. 所有產品和包裝材料在交付包裝部門時，應查核其數量、標識，並查明其是否與包裝作業指令相符。

15.5. 中間產品及待包裝產品

- 15.5.1. 中間產品和待包裝產品應在適當條件下儲存。

15.5.2. 外購的中間產品和待包裝產品在收貨時視同原料處理。

15.6. 製成品

15.6.1. 製成品在最終批准放行前應待驗儲存；批准放行後，應按製造商所規定的條件作為合格品存放。

15.6.2. 製成品的評價及其批准放行所必須的文件見 18“質量控制規範”。

15.7. 拒收、重新利用、返工和重新加工的物料

15.7.1. 拒收物料和產品應有明顯的相應標誌，並單獨存放在控制區內。有關物料和產品應退回給供應商、及時進行適當的返工或予以銷毀。所有處理方法都應由技術主管批准並予以記錄。

15.7.2. 只有在特例情況下，拒收產品可作重新加工或重新利用處理。只有最終產品的質量不受影響並符合質量標準，且對質量風險做出適當評估後，方可根據經批准的既定規程對拒收產品進行重新加工或重新利用處理。有關情況應予以記錄。處理而得到的批產品應給予新的批號。

15.7.3. 只有預先經過批准，方可將以前生產的、符合一定質量要求的數批產品或其中某一部份在某一既定生產階段併入另一批同一產品中。這樣的重新利用合併處理應在對潛在的質量風險（包括可能對貨架期的影響）做出適當評估後方可按照既定規程進行，並予以記錄。

15.7.4. 質量控制部門應考慮對返工處理、重新加工的或重新利用合併的製成品進行附加檢驗。

15.8. 回收的產品

回收的產品應予以適當的標識並單獨存放在安全的區內直至作出處理決定。

15.9. 退回的產品

從市場退回的產品應予以銷毀，除非其質量無可置疑；只有經質量控制部門根據既定書面規程審慎地做出評價後，方可考慮將退回的產品重新放行銷售或重新貼籤或採取其他措施。評價時應考慮產品的性質、所要求的特殊儲存條件、產品的現狀和歷史以及發放與退回之間的時間跨度等因素。如懷疑產品存有質量問題，則不應將產品重新發放或重新使用。所採取的任何措施均應予以記錄。

15.10. 試劑及培養基

15.10.1. 所有試劑和培養基的接收或製備情況均應予以記錄。

15.10.2. 實驗室自製試劑應按書面規程配製並貼上合適的標籤，標籤應標明濃度、標定因子、貨架期限、再標定日期和儲存條件等，並由配製人員簽署及註明日期。

15.10.3. 每一次使用和配製培養基時，應通過陽性和陰性對照試驗來檢查其適用性，陽性對照試驗中所接入菌種數應符合適當的靈敏度要求。

15.11. 對照標準品

15.11.1. 如果有官方認可對照標準品，則應優先使用。

15.11.2. 官方認可對照標準品應只適用於藥典所規定的用途。

15.11.3. 生產商供應的對照標準品應同官方認可對照標準品一樣經過檢驗、批准放行並在適當條件下儲存，而對照標準品由專責人負責存放在安全的區內。

15.11.4. 可通過試驗建立工作標準品或二級標準品，但應定期對其進行質量查核確保其標準性。

15.11.5. 對照標準品應合適地標註至少下述內容：

1) 物料名稱；

2) 批號及控制編號；

3) 製備日期；

4) 貨架期限；

5) 效價；

6) 儲存條件。

15.11.6. 如果有官方認可對照標準品，則內控對照標準品在最初應以官方認可對照標準品為依據進行標定，以後應定期標定。

15.11.7. 所有對照標準品的儲存和使用都不應損害其質量。

15.12. 廢棄物料

15.12.1. 應制訂待處理廢棄物料的安全儲存規程；毒性物品、易燃性物料應儲存於經恰當設計的獨立密封櫃中。

15.12.2. 不應積聚廢棄物料。應用合適的容器存放廢棄物料，並定期以安全衛生的方式進行處理。

15.13. 各類雜物

滅鼠劑、殺蟲劑、熏蒸劑及消毒劑不應對設備、原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品或製成品造成污染。

16. 文件

16.1. 原則

合適的文件系統是質量保證體系的基本要素，它應涉及 GMP 的各個方面。文件系統的目的旨在明確所有物料的質量標準、生產和控制方法，保證所有有關人員都能夠確切瞭解如何及何時完成各自的工作職責，以確保技術主管完全掌握決定一批物料或產品是否能放行銷售所必需全部訊息，或者確保有書面證據和可追溯性，並提供審查線索以便進行調查。文件系統確保有足夠的數據資料，用於驗證、審查回顧和統計

分析。文件的設計和使用應由製造商自行決定。有些情況下，可將下述一些或全部文件合併；但通常這些文件應相互分開。

16.2. 總則

- 16.2.1. 應精心地設計、制訂、審查和發放文件，其內容應與製造准照及相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的部份保持一致。
- 16.2.2. 文件應由合適的負責人批准、簽署並註明日期。文件未經批准不得更改。
- 16.2.3. 文件內容不可模稜兩可，應闡明文件的標題、性質和目的。文件的佈局應條理分明及便於查核。複印文件應清晰可見；以基準文件複印工作文件時，不得產生任何差錯。
- 16.2.4. 文件應定期審查和更新。應設有一套系統，有效防止舊版文件的誤用。舊版文件應保存一定時期。
- 16.2.5. 如果文件需要輸入數據，則文件應留有足夠的空間，人手填寫的內容應清晰、易讀和不易丟失。
- 16.2.6. 文件的任何修改都應有簽署並註明日期；改動處應保留原有訊息並使之清晰可讀；必要時，改動的理由應予以記錄。
- 16.2.7. 生產過程中採取的每一項活動均應予以記錄，以便可追溯所有重要的生產活動。所有紀錄存檔三年，如相關物料或製成品的有效期為三年以上，則有關文件及紀錄存檔至有效期屆滿後一年。
- 16.2.8. 可使用電子數據處理系統、照像技術或其他可靠的方式記錄數據資料（和用於儲存紀錄）。應有生產工藝規程以及與所用系統有關的標準操作規程，記錄的準確性應經過查核。如果使用電子方法處理文件系統，只有授權人員方可通過電腦輸入或更改數據，修改和刪除情況應予以記錄。應使用密碼和其他方式來限制他人登錄數據系統。關鍵數據輸入後，應由他人獨立進

行查核。用電子方法儲存的批紀錄，應備份到磁帶、縮微膠卷、打印紙或其他媒介中以保證紀錄的安全性。數據資料在保存期間應便於調閱。

16.3. 標籤

16.3.1. 容器、設備或廠房所貼標籤應清晰明瞭，其格式應經過製造商審批。除了在標籤上使用文字說明外，同時還可採用不同的顏色分別表示被標示物所處狀態（如待驗、接收、拒收或清潔）。

16.3.2. 所有製成品均應根據法定要求使用標籤加以標識，至少包括下述內容：

- 1) 產品名稱；
- 2) 活性成分清單（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs）及各自含量、淨裝量（如藥物數量、重量或體積）；
- 3) 製造商編訂的批號；
- 4) 有效期（不是以編碼形式表示）；
- 5) 特殊儲存條件或必要的處理注意事項；
- 6) 使用說明和必要的警告事項及注意事項；
- 7) 製造商或註冊持有人的名稱和地址。

16.3.3. 對於對照標準品，標籤或隨同的有關文件應表明倘適用的效價或濃度、生產日期、有效期、第一次開封日期、儲存條件和控制號。

16.4. 質量標準及檢驗方法

16.4.1. 用於常規檢驗前，文件所述檢驗方法應考慮實際所用的儀器和設備進行驗證。

- 16.4.2. 原料、包裝材料和製成品應有經過批准並標註日期的質量標準，標準應包括鑑別、含量、純度與質量的檢驗等；必要時，應有中間產品或待包裝產品的質量標準。工藝用水、溶媒和試劑（如酸和鹼）也應制訂相應的質量標準。
- 16.4.3. 質量標準應由質量控制部門或質量保證部門批准、簽署、註明日期和保存。原料、中間產品、待包裝產品、製成品和包裝材料的質量標準見 16.5.-16.7.。
- 16.4.4. 質量標準應定期修改，以使其符合最新版藥典或其他官方認可標準。
- 16.4.5. 質量檢驗室應備有藥典、對照標準品、標準圖譜以及其他參考資料。

16.5. 原料及包裝材料的質量標準

- 16.5.1. 原料、直接包裝材料或印刷包裝材料的質量標準一般應有對物料的描述，內容包括：
- 1) 指定名稱（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs）和內部使用代碼；
 - 2) 藥典專論的名稱或代碼（如有）；
 - 3) 定性和定量的限度要求。

根據製造商的實際需要，標準中還應加進如下內容：

- 1) 物料供應商和生產商的名稱；
- 2) 印刷包裝材料的樣本；
- 3) 取樣和檢驗方法或相關規程的參考資料；
- 4) 儲存條件和注意事項；
- 5) 覆檢前的最長儲存期。

16.5.2. 包裝材料應符合相應的質量標準，直接包裝材料與內容物或藥物或活性藥物成分應具有相容性。應檢查物料是否符合質量標準，是否存有缺陷以及標識是否正確。

16.5.3. 應按每種原料的穩定性，在檢驗方法中註明需要再覆檢的頻率。

16.6. 中間產品和待包裝產品的質量標準

中間產品和待包裝產品應有質量標準。原料或製成品的質量標準，經適當的調整後，可作為中間產品和待包裝產品的質量標準。

16.7. 製成品的質量標準

製成品的質量標準應包括：

- 1) 指定的產品名稱和倘適用的代碼；
- 2) 指定的活性成分名稱（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs）；
- 3) 配方或其代碼；
- 4) 對劑型和包裝的詳細說明；
- 5) 取樣和檢驗方法或相關規程的參考資料；
- 6) 定性和定量的限度要求；
- 7) 儲存條件和倘有的注意事項；
- 8) 貨架期。

16.8. 生產工藝規程

16.8.1. 每一批量的每一產品均應有相應的經正式批准的生產工藝規程。

16.8.2. 生產工藝規程應包括：

- 1) 產品名稱以及與其質量標準相關的產品代碼；
- 2) 產品劑型、含量或效價和批量；

- 3) 所用原料的清單（倘適用的國際非專利藥物名稱，INNs），每一物料的指定名稱、用暈和代碼（對生產過程中可能消失的物質應作說明）；
- 4) 最終產量限度及中間產品的產量限度；
- 5) 對生產場所和所使用主要設備的說明；
- 6) 關鍵設備的準備和操作，如清洗（特別是更換產品）、組裝、校驗、滅菌和使用等方法或相應方法的參考資料；
- 7) 詳細的生產作業指令（如物料的查核、前處理、加入物料的順序、混合時間、溫度等）；
- 8) 所有中間控制及其允許限度；
- 9) 必要的產品儲存要求，包括容器、標籤及特殊儲存條件；
- 10) 必要的特別注意事項。

16.9. 包裝作業指令

每一產品的每一規格和每一包裝類型應分別有各自的經正式批准的包裝作業指令。包裝作業指令須包括下述內容：

- 1) 產品名稱；
- 2) 劑型、含量或效價和倘適用的使用方法；
- 3) 最終包裝容器中的產品裝量，以數量、重量或體積表示；
- 4) 標準批量所需包裝材料清單，包括包裝材料的數量、規格、類型以及每一包裝材料質量標準的代碼或代號；
- 5) 在適合情況下，印刷包裝材料的樣本或複製品，註明產品批號及有效期的打印位置；
- 6) 特別注意事項，包括為了確保包裝作業前後已經清場而對包裝區和設備進行的檢查；
- 7) 包裝作業說明，包括重要的輔助作業和所用設備；

8) 中間控制的詳細情況，包括取樣指令及合格限度。

16.10. 批生產紀錄

16.10.1. 每一批產品均應有相應的批生產紀錄，批生產紀錄應以現行批准的生產工藝規程的相關部份為依據。在製作批生產紀錄時，應考慮避免抄錄差錯——建議使用複印的方式或使用經驗證過的電子系統。應避免抄寫已獲批准的文件。

16.10.2. 在生產加工之前，應進行查核，確保設備和工作場所沒有遺留產品、文件或預定生產作業要求以外的物料，有關設備處於清潔狀態並適於使用。檢查情況應予以記錄。

16.10.3. 生產活動的同時，應記錄下述內容。活動完成時，該批生產紀錄須註明日期，並由作業負責人簽署：

1) 產品名稱；

2) 生產中的產品批號；

3) 生產及重要工序的開始日期和時間以及完成日期和時間；

4) 每一生產工序的負責人姓名；

5) 各重要生產階段操作者的簡簽；必要時，應有對每一操作（如：稱重）進行查核的人員的姓名縮寫；

6) 每一原料的批號及/或檢驗控制編號及實際重量（包括投入的經重新利用或返工處理所得物料的批號及數量）；

7) 有關生產作業或事件及所用主要設備；

8) 中間控制實施情況、實施人員簡簽及所得結果；

9) 不同生產階段或相關生產階段所得產量，以及對實際產量嚴重偏離預期產量的評價說明和解釋；

10) 對一些特殊問題的註釋，包括對經簽署批准的偏離工藝規程的偏差情況的詳細說明。

16.11. 批包裝紀錄

- 16.11.1. 每一批或其中某一分批應保存有相應的批包裝紀錄。包裝紀錄應以經批准的包裝作業指令的相關部份為依據。在製作批包裝紀錄時，應考慮避免抄錄差錯——建議使用複印的方式或使用經驗證過的電子系統。應避免抄寫已獲批准的文件。
- 16.11.2. 包裝開始前，應進行查核，確保設備和工作場所沒有遺留產品、文件或預定包裝作業要求以外的其他物料，設備應處於清潔狀態並適於使用。檢查情況應予以記錄。
- 16.11.3. 包裝作業的同時，應記錄下列內容，並須註明日期及作業負責人簽署或輸入電子密碼：
 - 1) 產品名稱、批號、待包裝產品的數量；成品批號，預計產量和實得產量及其數額平衡核算；
 - 2) 包裝日期和時間；
 - 3) 包裝作業負責人姓名；
 - 4) 各重要階段操作人員簡簽；
 - 5) 為鑑別和確保符合包裝作業指令所進行的檢查，包括中間控制結果；
 - 6) 包裝作業的詳細情況，包括所用設備及包裝生產線的代號；必要時，應有保存未包裝產品的指令或未包裝產品送回儲存區的紀錄；
 - 7) 可能時，所用印刷包裝材料的樣品，包括已獲批准及在包裝過程中作例行檢查的、印有批號、有效期及其他打印內容的印刷包裝材料的樣本；
 - 8) 對一些特殊問題的註釋，包括對經簽署批准的偏離包裝作業指令的偏差情況的詳細說明；

9) 發放、使用、銷毀或送回儲存區的所有印刷包裝材料和待包裝產品的數量、代號或標識和實得產量，以便進行物料平衡檢查。

16.12. 標準操作規程和紀錄

16.12.1. 下述活動應有相應的標準操作規程和有關紀錄，必要時應有結論：

- 1) 設備的裝配與驗證；
- 2) 檢驗儀器及其校驗；
- 3) 維護、清潔和消毒；
- 4) 人員情況包括資格、培訓、更衣及衛生；
- 5) 環境監測；
- 6) 蟲害控制；
- 7) 投訴處理；
- 8) 產品回收；
- 9) 退貨處理。

16.12.2. 每一原料、直接包裝材料和印刷包裝材料應有關於接收的標準操作規程和相應紀錄。

16.12.3. 接收貨物紀錄應包括如下內容：

- 1) 訂運的貨物單和包裝容器所註物料名稱；
- 2) 倘資料與上項所述不同時，應註明內部所用物料名稱及/或代碼；
- 3) 接收日期；
- 4) 供應商名稱和倘有的製造商名稱；

- 5) 製造商編配的批號或代號；
- 6) 接收的總數量和容器數量；
- 7) 接收後所編配的批號；
- 8) 有關說明（如容器的狀況）。

16.12.4. 關於原料、包裝材料或其他物料的內部標識、待驗和儲存應制訂書面的標準操作規程。

16.12.5. 每一儀器和設備都應有相應的標準操作規程(如使用、校驗、清潔和維護)，並應存放在設備或儀器附近。

16.12.6. 應制訂關於取樣的標準操作規程，其中應明確規定取樣人員。

16.12.7. 取樣作業指令應包括如下內容：

- 1) 取樣方法和取樣計劃；
- 2) 取樣所用設備；
- 3) 為避免物料污染或影響質量應採取的預防措施；
- 4) 取樣數量；
- 5) 需要分樣時的作業指令；
- 6) 樣品容器類型，即無菌取樣容器、一般取樣容器以及標籤要求；
- 7) 特殊預防措施，尤其是無菌或有毒物料的取樣。

16.12.8. 應有詳細闡述批號編制系統的標準操作規程，以確保每批中間產品、待包裝產品或製成品都有特定的批號。

16.12.9. 適用於生產階段的批號編制的標準操作規程與適用於包裝階段的批號編制的標準操作規程應相互關聯。

- 16.12.10. 批號編制系統的標準操作規程應當確保同一批號不會重複使用，此規程亦適用於返工。
- 16.12.11. 批號編配後應立即記錄（如記錄在工作日誌中）。紀錄應包括編配批號的日期、產品名稱和批量。
- 16.12.12. 應制訂適用於不同生產階段的物料和產品的書面檢驗規程，闡明所用方法和設備。檢驗情況應予以記錄。
- 16.12.13. 檢驗紀錄至少應包括以下內容：
- 1) 物料或產品名稱及倘適用的劑型；
 - 2) 批號及倘適用的製造商和/或供應商的名稱；
 - 3) 質量標準、檢驗規程的參考資料；
 - 4) 檢驗結果（包括觀察和計算結果）以及標準限度；
 - 5) 檢驗日期和代號；
 - 6) 檢驗人員的簡簽；
 - 7) 對檢驗和計算進行複核的人員的簡簽和註明日期；
 - 8) 對被檢物品作出是否放行或拒收的結論（或其他決定），以及指定負責人員的簽署和日期。
- 16.12.14. 應有據以判定物料和產品放行或拒收的書面規程，特別是技術主管對製成品予以放行銷售的書面規程。
- 16.12.15. 每一批發放上市的產品均應保存相應的批發紀錄，以便必要時的產品回收處理。
- 16.12.16. 主要或關鍵設備應有相應的日誌，以記錄其驗證、校驗、維護、清洗或維修情況，操作人員在紀錄中應簽署並註明日期。

16.12.17. 主要關鍵設備以及生產加工區的使用情況應按年月日順序加以記錄。

16.12.18. 應有書面規程，明確規定清潔衛生的職責，適度詳細地說明清潔計劃、方法、所用設備和物料、待清潔設施和設備。書面規程應嚴格執行。

17. 生產規範

17.1. 原則

生產作業必須按照符合製造准照及相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的明確規程執行，以確保產品符合質量要求。

17.2. 總則

17.2.1. 所有物料及產品的處理，如：接收、清潔、待驗、取樣、儲存、貼籤、配料、生產加工、包裝及批發均應按照書面規程或指令執行，且予以記錄，倘有需要，上述的操作以紀錄核實。

17.2.2. 應儘可能避免出現偏離作業指令或規程的偏差。如出現偏差，應按經過批准的規程處理。偏差應由指定人員書面批准，在適當情況下，質量控制部門應參與其中。

17.2.3. 倘需要時，應檢查產量並進行物料平衡檢查，確保產量沒有超出允許限度。

17.2.4. 除非沒有混淆或交叉污染的風險，否則同一房間或區內不應同時或連續進行不同產品的生產。

17.2.5. 生產期間，物料、裝載待包裝產品的容器、主要生產設備及所用操作室和包裝線均應有標誌或使用其他方式標明被加工產品或物料的名稱及其含量（倘適用）、批號。有必要時，同時應標明所處生產階段。在某些情況下，宜記錄前次所生產產品的名稱。

17.2.6. 生產廠房僅限於獲授權人員進入。

17.2.7. 非藥物產品不得與藥物或活性藥物成分使用同一生產設備或生產區。

17.2.8. 中間控制大部份都在生產區內進行，但不得影響產品或其他產品的質量（如交叉污染或混淆）。

17.3. 生產過程中交叉污染和微生物污染的預防

17.3.1. 如果生產過程中使用乾性物料或產品，應採取預防措施防止塵埃的產生和飛揚。應有適當的空氣控制措施（如符合一定質量要求的空氣供給及排放）。

17.3.2. 應避免原料或產品被其他物料或產品所污染。由物料、產品、設備表面的殘留物、入侵的昆蟲以及操作人員的皮膚和服裝所產生的塵埃、氣體、粒子、蒸汽、噴霧物或生物體都有可能會引起交叉污染，而這種污染所導致的危險性隨污染物的類型和被污染產品的不同而不同。最具危險性的污染物則是高致敏性物料、生物製劑（如活性微生物）、一些激素、細胞毒性物質以及其他高活性物質。對於注射劑、開放性創傷用藥、大劑量藥物或長期使用的藥物而言，防止污染最為重要。

17.3.3. 應採取適當的技術手段或管理措施防止交叉污染，尤指：

- 1) 在專屬及獨立封閉區內生產青黴素、活性疫苗、活菌製劑以及一些其他生物製品；
- 2) 採用階段式生產方式（時間隔離），生產一階段後隨即按照經過驗證的清潔規程進行清潔；
- 3) 提供適當設計的氣閘、壓力差、送風和排風系統；
- 4) 將由循環使用或通入未經處理或處理不當的空氣而導致的污染風險降至最低程度；
- 5) 處理產品或物料時，操作人員應穿著防護服裝；

- 6) 使用有效的清潔和除污的規程；
- 7) 使用“全封閉生產系統”；
- 8) 對殘留物進行檢驗；
- 9) 在設備上使用設備清潔狀態標籤。

- 17.3.4. 應按照有關標準操作規程的要求，定期檢查預防交叉污染的措施及其有效性。
- 17.3.5. 在易受污染的產品的生產區內，應定期進行環境監測（例如，監測微生物和粒子）。

17.4. 生產作業

- 17.4.1. 生產作業前，應採取措施確保工作區和設備已處於清潔狀態，現行生產作業要求之外的所有原料、產品、產品殘留物、標籤或文件都已清除。
- 17.4.2. 應進行必要的中間控制和有需要的測試以監控環境，並予以記錄。
- 17.4.3. 應使用適當方式標明有故障的設備或其配套設施（例如：水或氣體供應設施）。有故障的設備在修復前不得使用。生產設備使用後應立即按照詳細的書面規程進行清洗，並在清潔乾燥條件下儲存在一個單獨的區內，或者採取其他措施防止污染。
- 17.4.4. 設備清潔後至使用前的儲存時限應根據科學數據予以明確。
- 17.4.5. 待灌裝容器在灌裝前應予以清潔，應採取特別措施避免存有或者清除玻璃碎片、金屬顆粒等污染物。
- 17.4.6. 實際產量明顯偏離預期產量時，應予以記錄和調查。
- 17.4.7. 對將產品從一個區域輸送至另一個區域的連接管道或設備，應進行檢查，確保連接正確無誤。

- 17.4.8. 蒸餾水、去離子水及倘有需要，其他用水的輸送管道應按照書面規程進行消毒及存放，該書面規程應詳細闡明微生物污染糾偏限度以及所應採取措施。
- 17.4.9. 計量、稱量、記錄和控制設備、儀器應定期維護、校驗並予以記錄存檔。檢驗儀器每天或使用前應進行檢查，確保其功能正常。校驗、維護、再校驗日期應予標貼在儀器上。
- 17.4.10. 修理和維護不得影響產品質量。

17.5. 包裝作業

- 17.5.1. 在制訂包裝作業規程時，應特別注意採取措施將交叉污染、混淆或差錯風險降至最低限度。不同產品不應在鄰近區內包裝，除非採取物理隔離措施或等效的其他系統。
- 17.5.2. 包裝作業前，應採取適當措施確保工作區、包裝線、印刷機及其他設備已處於清潔狀態，沒有現行包裝作業不需要的遺留產品、物料或文件。應按適當規程及查核清單對包裝線進行清場。這些操作須予以記錄。
- 17.5.3. 每一包裝場所或包裝線均應標明被包裝產品的名稱和批號。
- 17.5.4. 通常情況下，產品灌裝、密封後應儘快貼籤；否則，應按照適當的規程執行，以避免混淆或貼錯標籤。
- 17.5.5. 應檢查單獨打印的或包裝過程打印的文字內容（如代碼或有效日期的打印），確保其正確無誤，並予以記錄。應注意人手打印，並應對其作定期複核。
- 17.5.6. 每當使用切割式標籤，或者在包裝線之外在標籤上打印文字內容，或者是採用人手包裝作業，則須採取專門的管理措施。卷筒式標籤比切割式標籤更有助於防止混淆。採用自動化電子系統在包裝線上對標籤進行自動檢查有助於預防混淆，但對電子

條碼閱讀器、標籤計數器或其他類似裝置應進行檢查，確保其正常操作。如果人手貼籤，則應更頻繁地進行中間控制檢查。

17.5.7. 包裝材料上的印刷及壓印內容應清晰、不褪色、不易塗抹。

17.5.8. 包裝期間進行的在線控制應至少包括下述檢查內容：

- 1) 包裝外觀；
- 2) 包裝是否完整；
- 3) 產品和包裝材料是否正確；
- 4) 打印內容是否正確；
- 5) 在線監控裝置的功能是否正常。

17.5.9. 取自包裝線的樣品不得退回包裝線。

17.5.10. 只有經過專門檢查、調查，並由技術主管批准，包裝出現異常情況下所得到的產品方可重新投入批產品中作為正常產品處理，並應詳細記錄。

17.5.11. 經物料平衡檢查發現待包裝產品、印刷包裝材料以及製成品數量發生重大或異常偏差時，應進行調查；沒有得出合理的解釋及作出記錄前，製成品不得放行。

17.5.12. 包裝結束時，印有批號的剩餘包裝材料應全部銷毀，並予以記錄。如將未印批號的包裝材料退回倉庫，則應嚴格按照退回未使用物料前檢查的書面規程執行。

17.6. 生產紀錄被移交予技術主管前應予以檢查，它是批產品放行過程的一部份。如發現不符合生產標準，應進行徹底的調查；必要時，調查應延伸至與其有關的相同產品的其他批次或其他不同產品。調查情況應有書面紀錄，包括調查結論和跟進措施。

18. 質量控制規範

18.1. 質量控制是 GMP 的一部份，它涉及取樣、質量標準、檢驗以及組織架構、文件系統和產品的放行規程等，質量控制旨在確保所有必要的檢驗都已完成，而且所有物料或產品只有經認定其質量符合要求後方可放行銷售或供應。質量控制不僅僅局限於實驗室內的檢驗，它必須涉及影響產品質量的相關決定。

18.2. 質量控制獨立於生產是非常重要的。

18.3. 每一製造商都應建立質量控制部門。質量控制部門應獨立於其他任何部門，其負責人應具有適當的資格和經驗。質量控制部門應配備足夠的資源，確保所有質量控制能夠有效、可靠地得以完成。質量控制的基本要求如下：

- 1) 必須有足夠的設施，經過培訓的人員和經批准的規程，可對原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品進行取樣、檢查和檢驗，並為確保符合 GMP 的要求而進行必要的環境監測；
- 2) 必須由質量控制部門批准的人員按規定對原料、包裝材料、中間產品、待包裝產品和製成品抽樣；
- 3) 確認和驗證；
- 4) 必須做好有關記錄(人手及/或儀錶記錄)，以表明所要求的取樣、檢查和檢驗都已完成，出現的任何偏差都已記錄在案並經過調查；
- 5) 藥物必須符合藥物註冊證書所述關於定性定量組成的要求；成分必須符合必要的純度標準，貯於適當容器中，並正確標示；
- 6) 物料、中間產品、待包裝產品和製成品必須按照質量標準進行檢查和檢驗，並予以記錄；產品的質量評價必須包括對有關生產文件和紀錄的審核以及對指定規程的偏差的評價；
- 7) 原料和產品必須留有足夠的樣品，以便進行必要的檢查；留樣產品應保存至適當限期，除非最終包裝容器非常龐大時，當中可以

等同該產品的上市包裝系統的方式保存，否則須保存在相應的最終包裝容器內。

18.4. 質量控制部門的職責包括：

- 1) 制訂、驗證和實施所有質量控制規程；
- 2) 評價、維護和儲存對照標準品；
- 3) 確保物料和產品容器上的標示正確無誤；
- 4) 監測活性藥物成分和產品的穩定性；
- 5) 參與產品質量投訴的調查；
- 6) 參與環境監測活動；
- 7) 參與質量風險管理計劃；

該類活動都應按照既定的書面規程進行；必要時，應予以記錄。

18.5. 質量控制人員必須有權進入生產區進行取樣及必要的調查。

18.6. 原料、中間產品、待包裝產品和製成品的控制

18.6.1. 每一物料或產品的檢驗應按照相應的書面規程進行。判定物料或產品是否放行或拒收前，主管人員應查核檢驗結果。

18.6.2. 樣品應具有代表性，取樣應按照經批准的書面規程進行。

18.6.3. 取樣應避免污染或影響樣品質量。已取過樣品的容器應有相應標記，取樣後應仔細密封。

18.6.4. 取樣時應採取措施防止污染或混淆。與物料相接觸的取樣設備應清潔乾淨。對於具有特殊危險性或高活性的物料，應採取相應的專門措施。

18.6.5. 每一次使用前後，取樣設備應進行清潔。如有必要，應進行滅菌，並與其他實驗設備分開存放。

18.6.6. 樣品容器應貼有標籤，並標明如下內容：

- 1) 樣品名稱；
- 2) 批號；
- 3) 被取樣包裝的編號；
- 4) 取樣數量；
- 5) 取樣員的簽署；
- 6) 取樣日期。

18.6.7. 對產品或物料的不符合標準的檢驗結果，應按照已經批准的規程進行調查。應保存相關紀錄。

18.7. 原料及包裝材料檢驗要求

18.7.1. 在原料或包裝材料被放行使用前，質量控制部門負責人應確保被檢查物料符合質量標準，如鑑別試驗、含量或效價、純度及其他質量指標。

18.7.2. 每一包裝的原料都應抽取樣品進行鑑別檢驗（見 15.3.9.）。若只對部份數量的原料容器進行取樣及鑑別測試，必須有已驗證的規程以確保原料的容器沒有標示錯誤。上述的驗證，應特別注意以下方面要求：

- 1) 製造商和原料供應商的生產範圍和合法性以及其對 GMP 要求的認知；
- 2) 生產原料的製造商的質量保證系統；
- 3) 原料的生產及控制條件；及

4) 原料的性質及其所製造的藥物產品的最終用途。

在此一系統下，對於以下情況，透過驗證規程可允許豁免對每一接收的原料容器進行鑑別檢驗：

- 1) 原料源於單一產品的製造商；或
- 2) 原料直接購自製造商或購自於負責密封容器的製造商，後者須具有可靠的背景以及由購買者（如製造商）或官方認可機構對製造商進行定期審計。

以上規程不適合對以下情況作驗證：

- 1) 原料由仲介人提供，有關原料生產源頭不明或未經審計；或
- 2) 原料用於生產輸液。

18.7.3. 每一批印刷包裝材料接收後必須予以檢查。

18.7.4. 供應商提供的分析證書可以取代製造商的檢查，前提是製造商應通過對供應商提供的檢驗結果進行定期驗證（見 9.8.1. 和 9.8.2.），並進行實地質量審計（這一要求不影響 18.7.2.），確立其可靠性。檢驗證書必須是原件；否則，必須保證複印件的真實性。檢驗證書必須包括下列內容：

- 1) 供應商的名稱和地址；
- 2) 供應商相關人員的簽署，以及對其資格的說明；
- 3) 被檢物料的名稱；
- 4) 被檢物料的批號；
- 5) 對所用質量標準和檢驗方法的說明；
- 6) 檢驗結果；
- 7) 檢驗日期。

18.8. 中間控制檢驗要求

中間控制紀錄應予以保存，它是批紀錄的一部份（見 16.10.1）。

18.9. 製成品檢驗要求

18.9.1. 每批製成品在放行前，應有適當檢驗，結果應符合相應的質量標準。

18.9.2. 不符合既定質量標準或其他有關質量要求的產品應拒絕接收。

18.10. 批紀錄的審核

18.10.1. 質量控制紀錄被移交予技術主管前應予以檢查，它是批產品放行過程的一部份。如發現不符合質量標準，應進行徹底的調查；必要時，調查應延伸至與其有關的相同產品的其他批次或其他不同產品。調查情況應有書面紀錄，包括調查結論和跟進措施。

18.10.2. 每批製成品的留樣量至少應保留至有效期後一年。製成品留樣通常應以最終包裝形式在推薦條件下保存。如果製成品的包裝特別大，可考慮分成較小的樣品存在合適容器內。活性原料的樣品至少應保留到相應製成品有效期一年後。其他原料（溶劑、氣體、水除外）如穩定性允許，至少應保留兩年。物料或產品的留樣量至少應滿足兩次覆檢的全項檢驗量。

18.11. 穩定性試驗

18.11.1. 質量控制部門應評價製成品的質量和穩定性，必要時也應評價原料和中間產品的質量和穩定性。

18.11.2. 質量控制部門應在穩定性試驗的基礎上，根據儲存條件確定產品的有效期和貨架期。

18.11.3. 應制訂書面的持續性穩定性試驗計劃並遵照執行，內容應包括：

1) 對有關藥物的全面描述；

- 2) 所有檢驗參數，闡述含量或效價、純度、物理特徵等項目的檢驗方法，以及證明這些檢驗能夠反映藥物穩定性的書面證據；
- 3) 穩定性試驗的批次數量要求；
- 4) 每一藥物的試驗計劃；
- 5) 特定儲存條件的要求；
- 6) 足夠留樣的要求；
- 7) 試驗數據的總結，包括對試驗的評價和結論。

18.11.4. 生產工藝、生產設備和包裝材料等發生重大變化時，經過試驗確定產品的穩定性後方可決定產品是否可以上市。

19. 附則

19.1. 本規範下述用語的含義

- 19.1.1. “氣閘”介於兩個或多個房間（例如不同潔淨級別）之間、配有两个或多個門的封閉區，以控制人或物進入其間時的氣流。人員或物料和/或設備需設計並使用氣閘。
- 19.1.2. “獨立封閉區”指用明確的規程、控制和監測對生產操作的所有方面（包括人員和設備的移動）採取完全隔離的廠房，包括物理分隔和單獨的空氣處理系統，但並不意味著必須有兩個獨立的建築。
- 19.1.3. “潔淨區”有確定的懸浮粒子和微生物污染控制環境要求的區域，該區的建造及使用方式，能夠減少污染的介入、滋生和滯留。
- 19.1.4. “校驗”在特定條件下，確定一台測量（特別是稱重）、記錄和控制用儀器或系統的顯示值，或一種測量物質所代表的量值與

一已知對照標準品之間關係的一系列操作。應設定測量結果的可接受範圍。

- 19.1.5. “藥物註冊證書”由藥物監督管理局發出且載有藥物的成分及含量、劑型、包裝規格、製造商名稱和註冊持有人名稱的文件。
- 19.1.6. “污染”不期望存在的化學、微生物或異物屬性的雜質引入到物料或製成品內或表面。
- 19.1.7. “交叉污染”是指一種物料或製成品被其他物料或產品污染。
- 19.1.8. “容器”是指物料或製成品的包裝所使用的材料，包括內包裝、外包裝及運輸包裝。
- 19.1.9. “中間控制”為確保產品符合其質量標準，在生產過程中對工藝進行監控或必要的調節所進行的檢查。環境或設備控制亦可視為中間控制的一部份。
- 19.1.10. “質量部門”獨立於生產並履行質量保證與質量控制責任的組織單元。該單元的形式得為分開的質量保證部門及質量控制部門或單一個人或一組人，依組織的大小與結構而定。
- 19.1.11. “退貨”是指一種物料或製成品因質量缺失或其他原因被退回有關製造商或供應商。
- 19.1.12. “包裝”待包裝產品成為製成品前必須經過的所有操作，包括灌裝和貼籤。無菌產品的無菌灌裝以及最終滅菌產品的灌裝一般不視為包裝的一部份。
- 19.1.13. “質量標準”指生產中所用或所得產品或物料所必須符合的一系列詳細要求。它是質量評價的依據。
- 19.1.14. “製造商”是指持有由相關國家或地區主管當局發出的藥物或活性藥物成分生產許可的實體。

19.1.15. “製藥廠”是指進行全部或部份涉及製造藥物或活性藥物成份工序的場所；當中包括原料接收、製造、獲得製成品及包裝。

19.1.16. “製造”包括物料和產品的採購、藥物或活性藥物成分的生產、質量控制、放行、儲存和批發及有關控制在內的所有操作。

19.1.17. “近效期先出”是指用以確保最接近有效期的存貨較其他同一品種的存貨優先分銷的程序。

19.1.18. “生產工藝規程”詳細闡述生產一定數量製成品所必需的原料及其數量、包裝材料、規程、注意事項的一份或一套文件，還包括加工指令和中間控制。

19.1.19. “活性藥物成分”是指具有確定化學結構且源自於人體、動物、植物或由化學合成的、用以製成藥物的具藥理活性的物質。

19.1.20. “批”指經過一個或一系列加工過程以使其均質的規定數量的原料、包裝材料或製成品。必要時可將一個批分成若干個小批，之後將其合併成一個最終均質的批。如果採用最終滅菌工藝，批量大小最終取決於蒸氣滅菌釜的容量。在連續生產中，一個批必須對應予符合預期均質性要求的規定部份的生產，批量大小可以規定為固定的產品數量或為固定時間段內所生產的產品數量。

19.1.21. “包裝材料”指用於藥物包裝中所使用的任何物料，包括印刷包裝材料，但不包括用於運輸或發貨的外包裝材料。按是否直接與產品相接觸，包裝材料可分為直接包裝材料和外包裝材料。

19.1.22. “原料”指用於製造藥物或活性藥物成分且在製造過程中不改變、改變或消失的任何物質，但不包括包裝材料。

19.1.23. “批號”指載於標籤、包裝、紀錄、分析證書及商業文件、用以辨別物料或製成品的生產批次的數字、字母或數字與字母的組合。

- 19.1.24. “關鍵操作”可能造成製成品質量變化的生產工藝操作。
- 19.1.25. “標準操作規程”在生產和批發藥物的過程中，有關運作及直接或間接所採取的注意事項及預防措施的描述。
- 19.1.26. “生產”藥物或活性藥物成分製備過程中，從物料的接收到加工、包裝和再包裝和貼籤直至製成品完成所涉及的全部操作。
- 19.1.27. “製成品”包括將藥物或活性藥物成分裝入最終容器和貼籤在內的所有生產工序均已完成的成品。
- 19.1.28. “待包裝產品”是指已完成生產工序，並準備作最終包裝的產品。
- 19.1.29. “中間產品”部份加工的產品，必須經過進一步的生產步驟後方可成為待包裝產品。
- 19.1.30. “確認”證明任何廠房、系統及設備能夠正確運行並確實導致預期結果的活動；“驗證”的詞義有時可擴展，使其包括“確認”的概念。
- 19.1.31. “待驗”採用物理隔離或其他有效隔離的原料或包裝材料、中間產品、待包裝產品或製成品等待放行、拒收或返工處理決定的狀態。
- 19.1.32. “回收”是指物料或製成品因質量缺失或嚴重不良反應的投訴而被製造商、註冊持有人或分銷商從分銷渠道或向公眾供應的地方作出的收回程序。
- 19.1.33. “物料平衡”理論數量與實際數量所進行的比較。
- 19.1.34. “重新利用”將符合一定質量要求、以前生產的數批產品（或重新蒸餾的溶劑及類似產品）的一部份或全部在指定生產工序加入至另一批次中。它包括從廢品中除去雜質以獲得純品，或是將使用過的物料回收以作他用。

19.1.35. “批紀錄”與一批待包裝產品或製成品製造有關的所有文件，它們提供每批產品的歷史情況以及與最終產品質量有關的所有情況。

19.1.36. “訂運的貨物”根據某一特定要求或訂單而由某一製造商一次提供的一定數量的製成品。一次訂運的貨物可由一個或多個包裝或容器組成，也可包括多個批次。

19.1.37. “返工”指將一批不符合預定質量標準的加工中的產品、待加工中間體（最終的生物製品中間產品）或待包裝產品的一部份或全部回至經過驗證的生產工藝中的前一工序進行再加工處理。生物藥品偶爾需要返工是可預計的，這種情況下，返工的方法必須經過驗證，並作為藥物註冊的一部份而需預先經過批准。

19.1.38. “重新加工”指使用不同的生產工藝方法將一批不符合預定質量的加工中或待加工的中間體（最終的生物製品中間產品）或製成品進行重新加工處理。

19.1.39. “驗證”按照《藥物生產質量管理規範》的主要原則證明任何規程、工藝、設備、物料、活動或系統確實能導致預期結果的活動（參見“確認”）。

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^{【註 1】}。

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^{【註 2】}。

19.4. 對生物製品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 III^{【註 3】}。

【註 1】按藥物監督管理局局長第 6/ISAF/2024 號批示修改

【註 2】按藥物監督管理局局長第 6/ISAF/2024 號批示新增

【註 3】按藥物監督管理局局長第 5/ISAF/2025 號批示新增

附錄 I

中藥生產質量管理規範

1. 範圍

本附錄適用於中成藥、中藥飲片及中藥提取物的製造、質量控制、儲存、供應和運送。

2. 原則

- 2.1. 中成藥的質量與中藥材和中藥飲片的質量、中藥材前處理和中藥提取工藝密切相關。應當對中藥材和中藥飲片的質量以及中藥材前處理、中藥提取工藝嚴格控制。在中藥材前處理以及中藥提取、儲存、供應和運送過程中，應當採取措施控制微生物污染，防止變質。
- 2.2. 中藥成分來源應當相對穩定。中藥成分的供應商應當與相關註冊、經核准或相關質量標準及要求的供應商一致。

3. 架構與人員

- 3.1. 中藥製藥廠的質量管理部門應當有專人負責中藥材和中藥飲片的質量管理。
- 3.2. 專職負責中藥材和中藥飲片質量管理的人員應當至少具備以下條件：
 - 3.2.1. 具有中藥學、生藥學或相關專業大專以上學歷，並至少有三年從事中藥製造、質量管理的實際工作經驗；
 - 3.2.2. 具備鑑別中藥材和中藥飲片真偽優劣的能力；
 - 3.2.3. 具備中藥材和中藥飲片質量控制的實際能力；
 - 3.2.4. 根據所製造品種的需要，熟悉相關毒性中藥材和中藥飲片的管理與處理要求。
- 3.3. 專職負責中藥材和中藥飲片質量管理的人員主要從事以下工作：
 - 3.3.1. 中藥材和中藥飲片的取樣；

- 3.3.2. 中藥材和中藥飲片的鑑別、質量評價與放行；
- 3.3.3. 負責中藥材、中藥飲片（包括毒性中藥材和中藥飲片）專業知識的培訓；
- 3.3.4. 中藥材和中藥飲片標本的收集、製作和管理。

4. 廠房設施

- 4.1. 中藥材和中藥飲片的取樣、篩選、稱重、粉碎、混合等操作易產生粉塵的，應當採取有效措施，以控制粉塵擴散，避免污染和交叉污染，如安裝捕塵設備、排風設施或設置專用廠房（操作間）等。
- 4.2. 中藥材前處理的廠房內應當設揀選工作台，工作台表面應當平整、易清潔，不產生脫落物。
 - 4.2.1. 中藥提取、濃縮等廠房應當與其生產工藝要求相適應，有良好的排風、水蒸汽控制及防止污染和交叉污染等設施。
 - 4.2.2. 中藥提取、濃縮、收膏工序宜採用密閉系統進行操作，並在線進行清潔，以防止污染和交叉污染。採用密閉系統製造的，其操作環境可在非潔淨區；採用敞口方式製造的，其操作環境應當與其製劑配製操作區的潔淨度級別相適應。
 - 4.2.3. 中藥提取後的廢渣如需暫存、處理時，應當有專用區域。
 - 4.2.4. 浸膏的配料、粉碎、過篩、混合等操作，其潔淨度級別應當與其製劑配製操作區的潔淨度級別一致。中藥飲片經粉碎、過篩、混合後直接入藥的，上述操作的廠房應當能夠密閉，有良好的通風、除塵等設施，人員、物料進出及製造操作應當參照潔淨區管理。
 - 4.2.5. 中藥注射劑濃配前的精製工序應當至少在 D 級潔淨區內完成。
 - 4.2.6. 非創傷面外用中藥製劑及其它特殊的中藥製劑可在非潔淨廠房內生產，但必須進行有效的控制與管理。

4.2.7. 中藥標本室應當與生產區分開。

5. 物料

- 5.1. 對每次接收的中藥材均應當按產地、採集部位、藥材等級、藥材外形（如全株或切斷）、包裝形式等進行分類，分別編制批號並管理。
- 5.2. 接收中藥材、中藥飲片及中藥提取物時，應當核對外包裝上的標識內容。中藥材外包裝上至少應當標明品名、規格、產地、供應商；中藥飲片外包裝上至少應當標明品名、規格、產地、產品批號、製造日期、製造商名稱；中藥提取物外包裝上至少應當標明品名、規格、批號、製造日期、有效期或儲存期限、儲存條件、製造商名稱。
- 5.3. 中藥飲片應當儲存在單獨設置的倉庫中；儲存鮮活中藥材應當有適當的設施（如冷藏設施）。
- 5.4. 毒性和易串味的中藥材和中藥飲片應當分別設置專庫（櫃）存放，且毒性中藥材和中藥飲片專庫（櫃）應當上鎖。
- 5.5. 倉庫內應當配備適當的設施，並採取有效措施，保證中藥材、中藥飲片、中藥提取物及中成藥按照相關標準的規定儲存，符合其溫、濕度或照度的特殊要求，並進行監控。
- 5.6. 儲存的中藥材和中藥飲片應當定期養護管理，倉庫應當保持空氣流通，應當配備相應的設施或採取安全有效的養護方法，防止昆蟲、鳥類或齧齒類動物等進入，防止任何動物隨中藥材和中藥飲片帶入倉儲區而造成污染和交叉污染。
- 5.7. 在運送過程中，應當採取有效可靠的措施，防止中藥材、中藥飲片、中藥提取物及中成藥發生變質。

6. 文件管理

- 6.1. 應當制定控制產品質量的生產工藝規程和其它標準文件：

- 6.1.1. 制定中藥材和中藥飲片養護制度，並分類制定養護操作規程；

- 6.1.2. 制定每種中藥材前處理、中藥提取、中間產品、中成藥的生產工藝規程，各關鍵工序的技術參數必須明確，如：標準投料量、提取、濃縮、精製、乾燥、過篩、混合、儲存等要求，並明確相應的儲存條件及期限；
- 6.1.3. 根據中藥材和中藥飲片質量、投料量等因素，制定每種中藥提取物的收率限度範圍；
- 6.1.4. 制定每種經過前處理後的中藥材、中藥提取物、中間產品、中成藥的質量標準和檢驗方法。
- 6.2. 應當對從中藥材的前處理到中藥提取物整個製造過程中的製造、衛生和質量管理情況進行記錄，並符合下列要求：
- 6.2.1. 當幾個批號的中藥材和中藥飲片混合投料時，應當記錄本次投料所用每批中藥材和中藥飲片的批號和數量。
- 6.3. 中藥提取各製造工序的操作至少應當有以下紀錄：
- 6.3.1. 中藥材和中藥飲片名稱、批號、投料量及監督投料紀錄；
- 6.3.2. 提取工藝的設備編號、相關溶劑、浸泡時間、升溫時間、提取時間、提取溫度、提取次數、溶劑回收等紀錄；
- 6.3.3. 濃縮和乾燥工藝的設備編號、溫度、浸膏乾燥時間、浸膏數量紀錄；
- 6.3.4. 精製工藝的設備編號、溶劑使用情況、精製條件、收率等紀錄；
- 6.3.5. 其它工序的製造操作紀錄；
- 6.3.6. 中藥材和中藥飲片廢渣處理的紀錄。

7. 製造管理

- 7.1. 中藥材應當按相關標準進行揀選、整理、剪切、洗滌、浸潤或其它炮製加

工。未經處理的中藥材不得直接用於提取加工。

- 7.2. 中藥注射劑所需的原藥材（未經前處理加工或未經炮制的中藥材）應當由中藥製藥廠採購並自行加工處理。
- 7.3. 鮮用中藥材採收後應當在規定的期限內投料，可存放的鮮用中藥材應當採取適當的措施儲存，儲存的條件和期限應當有規定並經驗證，不得對產品質量和預定用途有不利影響。
- 7.4. 在製造過程中應當採取以下措施防止微生物污染：
 - 7.4.1. 處理後的中藥材不得直接接觸地面，不得露天乾燥；
 - 7.4.2. 應當使用流動的工藝用水洗滌揀選後的中藥材，用過的水不得用於洗滌其它藥材，不同的中藥材不得同時在同一容器中洗滌。
- 7.5. 毒性中藥材和中藥飲片的操作應當有防止污染和交叉污染的措施。
- 7.6. 中藥材洗滌、浸潤、提取用水的質量標準不得低於飲用水標準，無菌製劑的提取用水應當採用純化水。
- 7.7. 中藥提取用溶劑需回收使用的，應當制定回收操作規程。回收後溶劑的再使用不得對產品造成交叉污染，不得對產品的質量和安全性有不利影響。

8. 質量管理

- 8.1. 中藥材和中藥飲片的質量應當符合藥物監督管理局認可的相關標準，並在現有技術條件下，根據對中成藥質量的影響程度，在相關的質量標準中增加必要的質量控制項目。
- 8.2. 中藥材和中藥飲片的質量控制項目應當至少包括：
 - 8.2.1. 鑑別；
 - 8.2.2. 中藥材和中藥飲片中所含有關成分的定性或定量指標；
 - 8.2.3. 已粉碎生藥的粒度檢查；

- 8.2.4. 直接入藥的中藥粉末入藥前的微生物限度檢查；
 - 8.2.5. 外購的中藥飲片可增加相應原藥材的檢驗項目；
 - 8.2.6. 藥物監督管理局認可的相關標準包含的其它檢驗項目。
- 8.3. 中藥提取、精製過程中使用有機溶劑的，如溶劑對產品質量和安全性有不利影響時，應當在中藥提取物和中成藥的質量標準中增加殘留溶劑限度。
- 8.4. 應當對回收溶劑制定與其預定用途相適應的質量標準。
- 8.5. 應當建立製造所用中藥材和中藥飲片的標本，如原植（動、礦）物、中藥材使用部位、經批准的替代品、偽品等標本。
- 8.6. 對使用的每種中藥材和中藥飲片應當根據其特性和儲存條件，規定儲存期限和複驗期。
- 8.7. 應當根據中藥材、中藥飲片、中藥提取物、中間產品的特性和包裝方式以及穩定性考察結果，確定其儲存條件和儲存期限。
- 8.8. 每批中藥材或中藥飲片應當留樣，留樣量至少應滿足兩次覆檢的全項檢驗量，留樣時間至少應保留到相應製成品有效期後一年。其他原料（溶劑、氣體、水除外）如穩定性允許，至少應保留兩年。
- 8.9. 中藥材和中藥飲片儲存期間各種養護操作應當有記錄。
9. 委託製造
- 9.1. 中藥材前處理、中藥提取物和中間產品的委託製造應當至少符合以下要求：
- 9.1.1. 委託製造使用的中藥材和中藥飲片來源和質量應當由委託方負責；
 - 9.1.2. 委託方應當制定委託製造產品質量交接的檢驗標準。每批產品應當經檢驗合格後，方可接收；

- 9.1.3. 委託製造的產品放行時，應當查閱中藥材和中藥飲片檢測報告書，確認中藥材和中藥飲片的質量。
- 9.2. 中藥提取的委託製造還應當注意以下事項，並在委託製造合同中確認：
 - 9.2.1. 所使用中藥飲片的質量標準。
 - 9.2.2. 中藥提取物的質量標準。
 - 9.2.3. 中藥提取物的收率範圍。
 - 9.2.4. 中藥提取物的包裝容器、儲存條件、儲存期限。
 - 9.2.5. 中藥提取物的運送條件：
 - 中藥提取物運送包裝容器的材質、規格；
 - 防止運送中質量改變的措施。
 - 9.2.6. 中藥提取物交接的確認事項：
 - 每批提取物的交接記錄；
 - 受託方應當向委託方提供每批中藥提取物的生產記錄。
 - 9.2.7. 中藥提取物的收率範圍、包裝容器、儲存條件、儲存期限、運送條件以及運送包裝容器的材質、規格應當進行確認或驗證。

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、微粒和微生物的污染。

- 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 $0.5\mu\text{m}$ 和 $5\mu\text{m}$ 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 $\geq 0.5\mu\text{m}/\text{m}^3$ | | 總粒子數最高限度 $\geq 5\mu\text{m}/\text{m}^3$ | |
|----|--|----------------------|--|----------------------|
| | 靜態 | 動態 | 靜態 | 動態 |
| A | 3520 | 3520 | 未界定 ⁽¹⁾ | 未界定 ⁽¹⁾ |
| B | 3520 | 352000 | 未界定 ⁽¹⁾ | 2930 |
| C | 352000 | 3520000 | 2930 | 29300 |
| D | 3520000 | 未預先確定 ⁽²⁾ | 29300 | 未預先確定 ⁽²⁾ |

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 $5\mu\text{m}$ 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 ³ | 沉降培養皿（直徑 90mm）CFU/4 小 時 ⁽¹⁾ | 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 級區介人的操作人員，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 紿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 | <ul style="list-style-type: none">- 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蒸汽滅菌。- 無菌配製和混合。- 無菌待包裝產品、容器和密封件的補充。- 從滅菌器中取出和冷卻未受保護（如無包裝）的物品。 |
|-----|--|

| | |
|-----|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> - 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。 - 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。 - 凍乾機的裝載。 |
| B 級 | <ul style="list-style-type: none"> - 作為支持 A 級的背景（當不在隔離裝置中時）。 - 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。 |
| C 級 | <ul style="list-style-type: none"> - 待過濾藥液的製備，包括取樣和調配。 |
| D 級 | <ul style="list-style-type: none"> - 設備清潔。 - 經清潔後組件、設備和配件的處理。 - 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。 - 使用內建無菌連接裝置組裝已密封和滅菌的 SUS。 |

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 ($\leq 100\text{ml}$) 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 ($>100\text{ml}$)，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、組件和輔助用品，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 F0 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) 热分佈和均勻性。
 - 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 F_h 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 $0.22\mu\text{m}$ ，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 $0.22\mu\text{m}$ 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，包括微粒物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物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) 挤出參數的設置、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平整性不受影響。
 - 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開。
- 5) 倘在凍乾機打開前，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 ⁽¹⁾ | 29 300 | 未預先確定 ⁽¹⁾ |

- (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 ³ | 沉降培養皿 (直徑 90mm) CFU/4 小時 ⁽¹⁾ | 接觸培養皿 (直徑 55mm) CFU/皿 ⁽²⁾ | 手套印 (包 括雙手的各 5 個手指) CFU/隻 |
|-----|----------------------------|--|---|------------------------------------|
| A 級 | 無生長 ⁽³⁾ | | | |
| 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，應將其鑑定到種，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）進行鑑定，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閒情況(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鑑定至種，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它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鑑定，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/cm² 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/m³，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) 累積性介入：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水平的程序。
- 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，但不需要求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 α/β 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，例如不鏽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 1×10^{-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。

附錄 III

《生物製品生產質量管理規範》

1. 範圍

人用生物活性物質和製品（“生物活性物質和製品”）的製造方法是制定適當監管控制的關鍵因素。因此，生物活性物質和製品主要是根據其製造方法而界定。本附錄旨在為被界定為生物活性物質和製品的製造提供指引，但不包括先進療法產品（Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs）。附表提供了本附錄適用的範圍，但僅為說明性質。

本附錄分為兩個主要部分，第一部分包含生物活性物質和製品生產的補充指引，範圍涵蓋從種子批和細胞庫直到最終操作的控制和檢測；第二部分包含對特定類別的生物活性物質和製品的進一步指引。本附錄應結合現行《藥物生產質量管理規範》（GMP）及其他相關附錄一起應用。

抗生素不被界定為生物製品，但在進行生物製造階段，可以使用本附錄中的指引。

在某些情況下，其他法規可適用於生物製品的起始物料，例如用作藥物起始物料的人體組織和細胞，其捐贈、採集、檢測、處理、養護、儲存和配送可能受到相關國家及/或地區的法律監管，當這些組織和細胞用作本附錄內一些生物製品的活性物質時，則適用於 GMP 和其他藥物法規的規定；又例如用作藥物起始物料的血液或成分血，相關國家及/或地區的法律可規定對捐血者的篩選與血液和成分血的採集、檢測、處理、儲存和配送予以技術要求。

轉基因生物的製造和控制需要遵守相關國家及/或地區的要求。應在處理任何轉基因微生物的設施中建立和維護適當的圍堵措施。此外，應根據相關國家及/或地區的法規規定，建立和維持適當的生物安全等級，且不應與 GMP 的要求存在抵觸。

附表：本附錄範圍內的製造活動的說明

| 物料類型與來源 | 產品示例 | 灰色顯示本附錄適用的製造步驟 | | | |
|------------------|------------------------|------------------|--------------|-------|-------|
| 1. 動物或植物來源(非轉基因) | 肝素、胰島素、酶、蛋白質、過敏原提取物、免疫 | 植物、器官、動物源物料或體液的採 | 切割、混合及/或初始處理 | 分離和純化 | 配製、灌裝 |

| | 疫血清 | 集 ¹ | | | |
|-----------------|---------------------------------|--|--------------------|---------------------|----------|
| 2. 病毒或細菌發酵/細胞培養 | 病毒或細菌疫苗；酶、蛋白質 | 主細胞庫 MCB ² 、工作細胞庫 WCB、病毒主種子 MVS、病毒工作種子 WVS 的建立和維護 | 細胞培養及/或發酵 | 滅活（如適用）、分離和純化 | 配製、灌裝 |
| 3. 生物工程發酵/細胞培養 | 重組產品、單克隆抗體 mAb、過敏原、疫苗 | 主細胞庫 MCB ² 與工作細胞庫 WCB、主種子批 MSL、工作種子批 WSL 的建立和維護 | 細胞培養及/或發酵 | 分離、純化、修飾 | 配製、灌裝 |
| 4. 動物來源(轉基因) | 重組蛋白 | 轉基因主庫與轉基因工作庫 | 收集、切割、混合及/或初步處理 | 分離、純化、修飾 | 配製、灌裝 |
| 5. 植物來源(轉基因) | 重組蛋白、疫苗、過敏原 | 轉基因主庫與轉基因工作庫 | 種植、收穫 ³ | 初始提取、分離、純化、修飾 | 配製、灌裝 |
| 6. 人類來源 | 尿液衍生酶、激素 | 體液的採集 ⁴ | 混合及/或初步處理 | 分離和純化 | 配製、灌裝 |
| 7. 人類來源 | 來自細胞或組織的產品(未被分類為先進療法 產 品 ATMPs) | 起始組織/細胞的捐贈、採集和檢測 | 初始處理、分離和純化 | 細胞分離、培養、純化、與非細胞成分組合 | 配製、組合、灌裝 |

GMP 要求遞增

¹ 請參閱“動物來源的產品”有關 GMP 原則的適用範圍；

² 請參閱“種子批和細胞庫系統”有關 GMP 原則的適用範圍；

³ 可參閱相關國家及/或地區的適用技術文件內的原則；

⁴ 對 GMP 的適用原則，請參閱“範圍”的說明。

2. 原則

生物活性物質和製品的製造涉及源自於其產品與工藝特性的本質考慮。生物製品的製造、控制和管理方式必須採取一些特別的預防措施。

與採用具有高度一致性的化學和物理技術製造的常規藥物不同，生物活性物質和製品的製造涉及生物過程和生物材料，例如細胞培養或從活有機體的提取等。這些生物性製造過程存在固有的可變性，因而其副產物的範圍和特性也存在可變性。因此，質量風險管理 (QRM) 原則對於此類物料尤為重要，而且應當應用於製造各個階段的控制策略的制定，以最大限度地減少其變異性，並且減少污染和交叉污染的機會。

由於培養過程中使用的物料和製造條件旨在為特定細胞和微生物提供生長條件，這也為外來的微生物污染物的生長提供了機會。此外，某些產品對各種的純化技術的承受能力可能有限，特別是那些旨在滅活或去除外來病毒污染物的技術。因此，工藝、設備、設施、公用設施的設計，以及緩衝液和試劑的製備和添加條件、取樣以及操作員的培訓，都是使該等污染事件減到最少的關鍵考慮因素。

與產品相關的標準（如藥典各論、臨床試驗許可和上市許可的標準）將決定物質和物料是否以及在哪個階段需要具有限定的生物負載水平或需要無菌。同樣地，製造必須符合臨床試驗許可或上市許可規定的其他標準（例如種子批或細胞庫之間的世代數（倍增、傳代））。

對於無法滅菌（如經由過濾）的生物材料必須執行無菌操作，以最大限度地減少污染物的引入。倘存在其他指引文件，應參考這些指引文件驗證特定的製造方法，如病毒去除或滅活。應使用適當的環境控制和監測，以及在可行的情況下，使用密閉系統連同原位清潔和原位滅菌系統，可以顯著地減少意外污染和交叉污染的風險。

控制通常涉及生物分析技術，該技術比物理化學測定具有更大的可變性。因此，穩健的生產工藝至關重要，而過程控制對生物活性物質和製品的製造具有特別的重要性。

含有人體組織或細胞的生物製品必須符合國家及/或地區對人體組織和細胞

編碼、處理、保存、儲存和配送的要求。這些物料的採集和檢測必須按照適當的質量體系執行，並符合適用的國家及/或地區的要求。此外，國家及/或地區對可追溯性的要求適用於從捐贈者（同時維持捐贈者保密性）到組織製備場所的各個階段，並根據藥物法規延伸至產品使用的機構。

生物活性物質和製品必須符合適用的國家及/地區指引，以最大限度地減少通過人用和動物用藥物傳播動物海綿狀腦病（TSEs）病原體的風險。

第一部分：一般指引

人員

1. 在生物活性物質和製品的生產和檢驗區域工作的人員（包括涉及清潔、維護或質量控制的人員），應接受針對所生產的產品及其工作相關的培訓及定期再培訓，包括保護產品、人員和環境的特定安全措施。
2. 應考慮人員的健康狀況以保障產品的安全性。必要時，從事生產、維護、檢驗、動物照護（和檢查）的人員應接種適當的特定疫苗，並定期進行健康檢查。
3. 人員健康狀況發生的任何變化若可對產品的質量產生不良影響時，應禁止其在生產區工作，並保存適當的紀錄。卡介苗和結核菌素產品的生產應僅限於有定期接受免疫狀態或胸部 X 光檢查監測的員工進行。人員健康監測應與風險相適應，接觸有害生物的人員應尋求醫療建議。
4. 若需最大限度地減少交叉污染的風險，應根據質量風險管理（QRM）原則對所有人員（包括質量控制、維護和清潔人員）的流動進行限制。原則上，人員不應從暴露活微生物、轉基因有機體、毒素或動物的區域，穿放到其他產品、滅活製品或不同生物的處理區域。若無法避免此類跨區穿越，應根據質量風險管理（QRM）原則採取相應的污染控制措施。

廠房設施與設備

5. 作為控制策略的一部分，生產設施的顆粒物和微生物污染的環境控制程度應與活性物質、中間產品或製成品及其生產步驟相適應，同時應考慮起始物料的潛在污染水平及對產品的風險。環境監測計劃應根據質量風險管理（QRM）原則的評估結果，補充對特定微生物（如宿主有機體、酵母菌、黴菌和厭氧菌等）的檢測方法。

6. 生產與儲存設施、工藝及環境級別應經設計以防止產品受到外來污染。儘管污染可能在發酵和細胞培養等過程中變得顯著，但預防污染比檢測和去除更適當。對於非密閉工藝導致產品暴露於操作環境的情況(例如在添加補充劑、培養基、緩衝液和氣體期間)，應根據質量風險管理 (QRM) 原則採取控制措施，包括工程和環境控制。在選擇環境級別梯度及相關控制措施時，質量風險管理 (QRM) 原則應參考《無菌藥物生產質量管理規範》相應部分的原則和指引。
7. 應使用專用生產區來處理活細胞。病原性有機體的生產應使用專用生產區(即生物安全 3 級或 4 級或其等同標準)。
8. 若具有以下或等同的考慮因素和措施(根據所涉及的產品類型而定)，作為防止交叉污染的有效控制策略的一部分，則在多產品共線生產設施中進行生產是可以接受的：
 - (a) 掌握同一設施內所有細胞、有機體及任何外源因子(例如致病性、可檢出性、持久性和滅活敏感性等)的關鍵特性；
 - (b) 當涉及使用不同起始物料進行多個小批量生產時，在制定控制策略過程中評估同時操作的可行性時，應將捐贈者的健康狀況及產品完全損失等風險因素納入考慮；
 - (c) 通過阻斷所有潛在交叉污染路徑，並採用一次性組件和密閉系統等工程措施，防止活有機體和其孢子進入非關聯區域或設備；
 - (d) 在後續生產其他產品前，去除有機體及孢子的控制措施應同時將空調系統納入考慮，並應驗證有機體和孢子的清潔和去污染；
 - (e) 當生產的微生物能持久存在於生產環境且具備檢測方法時，在生產期間以及清潔和去污染完成後，應對鄰近區域進行針對該微生物的環境監測。在處理活有機體及/或孢子形成有機體的區域，還應注意使用某些監測設備(如懸浮粒子監測儀)所產生的風險；
 - (f) 產品、設備、輔助設備(例如用於校準和驗證)和一次性物品只能以防止污染其他區域、其他產品和不同的產品階段的方式在該區域內移動和移除(例如防止未滅活產品污染經滅活或類毒素產品)；
 - (g) 階段性生產。
9. 對於配製、灌裝和包裝的操作，專用設施的需求將取決於上述及額外考慮因

素，例如生物製品的特定需求，以及在同一設施中其他產品的特性，包括任何非生物製品。最終操作的其他控制措施可能包括需要特定的添加順序、混合速度、時間和溫度控制、光照限制，以及洩漏時的圍堵與清潔程序。

10. 圍堵（即對環境和操作人員的安全）所需的措施和程序不應與保障產品質量的措施和程序相衝突。
11. 空氣處理機組的設計、建造和維護應最大限度地減少不同製造區域之間交叉污染的風險，並且可能需要為某些區域設置專用的空氣處理機組。根據質量風險管理原則，應考慮採用單通道空調系統。
12. 應使用正壓區域來處理無菌產品，但出於圍堵原因，可以接受在病原體暴露的特定區域採用負壓。當負壓區域或安全櫃用於對具有特殊風險的物料（例如病原體）進行無菌處理時，其周圍應設置適當等級的正壓潔淨區。應明確界定相應的壓力梯度，並設置適當的警報參數持續監測。
13. 用於處理活有機體及細胞的設備（包括取樣設備），其設計應能防止在操作期間造成任何污染。
14. 一級圍堵應經設計及定期測試，以確保防止生物物質逃逸入直接的工作環境。
15. 應盡可能使用在線清潔和在線蒸氣（在線滅菌）系統。發酵容器的閥門應為可完全蒸氣滅菌的。
16. 空氣通風口濾器應為疏水性，並根據適當的質量風險管理（QRM）原則定期進行完整性測試，以驗證其預定的使用期限。
17. 排水系統的設計必須確保能有效將廢水中和或去污染，以最大限度地減少交叉污染的風險。必須遵守適用的法規，並根據廢棄物的生物危害特性相關的風險進行處理，最大限度地減少對外在環境污染的風險。
18. 由於生物製品或生產工藝的可變性，必須在生產過程中對相關/關鍵原料（例如培養基和緩衝液）進行測量或稱重。在此情況下，可以根據設定的標準（例如在該批次生產或階段性生產的期間），在特定時間段內將少量此類原料存放在生產區域內。

動物

19. 許多動物物種被用於製造多種生物製品。這些動物物種的來源可以分為兩大類：

- (a) 活的動物群體、畜群、禽群：例子包括脊髓灰質炎疫苗（猴子）、抗蛇毒和破傷風免疫血清（馬、綿羊和山羊）、過敏原（貓）、狂犬病疫苗（兔子、小鼠和倉鼠）、轉基因產品（山羊、牛）；
- (b) 來自屍體解剖和屠宰場等機構的動物源物料：例子包括屠宰場來源的酶、抗凝血劑和激素（綿羊和豬）。

此外，動物也可用於質量控制的通用檢測項目，例如熱原（兔子），又或特定的效價測定，例如百日咳疫苗（小鼠）、卡介苗疫苗（豚鼠）。

20. 除了遵守傳染性海綿狀腦病（TSE）的相關規定外，其他值得關注的外來病原體（人畜共患疾病、動物源疾病）也應透過持續的健康計劃進行監測和記錄。在制定此類計劃時應徵求專家建議。應調查來源動物/捐贈體動物出現健康不佳的情況，以了解其及與其接觸的動物繼續使用的適用性（在生產方面作為起始物料與原料的來源、在質量控制和安全測試方面），並記錄有關決定。應建立回顧程序，為使用或融入動物來源起始物料與原料的生物活性物質或製品的持續適用性決策過程提供依據。該決策過程可包括複檢來自同一捐贈動物此前收集的留樣（倘適用），以確定最後一次捐贈動物的陰性結果。治療來源動物/捐贈動物的藥物的停用期間必須予以記錄，並用以決定將這些動物在設定的期間從計劃中移除。
21. 應特別注意預防和監測來源動物/捐贈動物的感染，該等措施應包括來源、設施、飼養、生物安全程序、檢測制度、墊料和飼料的控制。這些措施對於必須符合藥典各論要求的無特定病原體動物尤其重要。應為其他類別的動物（例如健康的禽群或畜群）的飼養設施和健康監測作出明確規定。
22. 對於由轉基因動物生產的產品，應保持從來源動物產生該動物的過程的可追溯性。
23. 應注意相關國家及/或地區對用於科學目的之動物保護的要求。用於生產和控制生物活性物質和製品的動物飼養設施，應與生產和控制區域分開。
24. 應對不同的動物物種的關鍵標準作出界定、監測和記錄。這些標準可能包括動物的年齡、體重和健康狀況。
25. 應具備對動物、生物物質和所進行的檢測的識別系統，以防止任何混淆風險並控制所有已識別的危害。

26. 起始物料與原料可能需要有關來源、種源、分銷鏈、製造方法和所採用的控制措施的額外文件，以確保適當的控制水平，包括其微生物質量。
27. 某些產品類型可能需要特別界定其組成批次所需的物料，尤其是細胞。
28. 當使用捐贈的人體細胞或組織時，必須要求對從起始物料與原料（包括與細胞或組織接觸的所有物質）到產品在使用點接收確認全過程的完整追溯，同時維護個人隱私和健康相關資訊的保密性。追溯紀錄必須在產品有效期屆滿後保留 30 年。應特別注意保持特殊用途產品的可追溯性，例如捐贈者匹配的細胞。若成分血在產品製造過程中用作起始物料與原料，其可追溯性要求以及嚴重不良反應和事件的通報應符合相關國家及/或地區的要求。

生產

29. 由於許多生物活性物質和製品的固有可變性，應在產品質量回顧期間，重新評估用於提高工藝穩固性的步驟，從而減少工藝可變性並提高產品生命周期不同階段的可重現性，例如工藝設計。
30. 由於培養條件、培養基和試劑是為了促進細胞或微生物的生長而設計，通常處於純培養物的狀態，因此在控制策略上應特別注意，以確保具有穩固的步驟來防止或最大限度地降低非預期的生物負載、相關代謝物及內毒素的產生。對於細胞和組織來源的產品，由於生產批次通常較小，應根據規定的程序和要求控制來自不同健康狀況的不同捐贈者的細胞製備之間的交叉污染風險。

起始物料與原料

31. 應明確界定起始物料與原料（例如冷凍保護劑、飼養細胞、試劑、培養基、緩衝液、血清、酶、細胞因子和生長因子）的來源、種源和適用性。若所需的檢測耗時較長，可以允許在獲得檢測結果前處理起始物料。應清楚了解使用潛在不合格的物料及該等物料對其他批次的潛在影響的風險，並根據質量風險管理的原則（QRM）進行評估。在這種情況下，製成品的放行取決於該等檢測的滿意結果。此外，所有起始物料的鑑別應符合適用其生產階段的要求。
32. 必須評估起始物料與原料在供應鏈傳遞過程的污染風險，尤其是動物海綿狀腦病（TSEs）病原體。此外，還必須考慮與製造設備或產品直接接觸的物料（例如用於培養基灌裝實驗的培養基及可能與產品接觸的潤滑劑）。

33. 由於污染引入的風險和其對製成品的影響在生產的各階段均相同，因此應基於《無菌藥物生產質量管理規範》內適當的原則與指導建立控制策略，以保護產品，以及溶液、緩衝液和其他添加物的配製。對於無法進行最終滅菌的產品，起始物料與原料的質量控制和無菌生產工藝的控制尤為重要。若臨床試驗許可或上市許可規定可允許的生物負載的類型和限值時（例如在活性物質階段），控制策略應明確指出維持生物負載在所規定限值的方法。
34. 若需對起始物料與原料進行滅菌處理，在可行的情況下應使用熱處理法。必要時，也可以使用其他適當的方法（例如輻照和過濾）對生物物料進行滅活處理。
35. 為減低採集的活組織及活細胞的生物負載，可能需要在早期生產階段使用其他措施（例如抗生素）。應避免使用這類措施，如必要時，其使用的合理性應予以論證，且應在臨床試驗許可或在上市許可指定的生產工藝階段將其移除。
36. 用於生物製品起始物料的人體組織及細胞的捐贈、採集和檢測應符合適用法律的要求。用於生物製品起始物料的人體組織和細胞應保持其從捐贈者到製成品批次的可追溯性。製造商與組織和細胞供應商之間應就健康捐贈者資訊的轉移作出適當的安排，該等資訊可能在起始物料供應後獲得，並且可能對由此製造的產品的質量或安全性產生影響。
- (a) 人體組織和細胞的採集、捐贈與檢測在一些國家/地區是受管制的。該等供應場所必須獲得當地權限當局的適當批准，並作為起始物料供應商管理的一部分進行確認。
 - (b) 若進口人體細胞或組織，必須符合相應國家/地區的質量和安全標準。可追溯性以及嚴重不良反應和嚴重不良事件的通報應符合適用的法規要求。
 - (c) 在某些情況下，用於生物製品起始物料的細胞和組織會在供應機構內進行處理。
 - (d) 人體組織和細胞經供應機構的責任人放行後，方可發運至藥物製造商，此後，該等物料適用於常規藥物起始物料的控制要求。藥物製造商應從供應機構獲取所有組織/細胞的檢測結果，並用於對物料作出適當的隔離和儲存的決定。若必須在收到供應機構的檢測結果之前開始生產，倘藥物製造商已建立控制措施以防止與供應機構責任人放行的組織和細胞的交叉污染，則可以將組織和細胞發運至藥物製造商。

- (e) 人體組織和細胞運輸至製造場所必須由相關責任方透過書面協議進行控制，製造場所應保存遵守指定的儲存和運輸條件的證明文件。
 - (f) 應保持從供應機構到接收者（反之亦然）全過程可追溯性的要求，包括與細胞或組織接觸的物料。
 - (g) 各責任方（例如製造商、供應機構、發起者和上市許可持有人）之間應簽訂技術協議，明確界定各方的工作，包括放行責任人與技術主管。
37. 若製造過程中使用人類或動物細胞作為飼養細胞，應對其來源、檢測、運輸和儲存採取適當的控制，包括符合相關國家/地區對人類細胞控制的要求。
- 種子批和細胞庫系統
38. 為了防止因重複傳代培養或多代培養可能導致的性質漂變，由微生物培養、細胞培養或胚胎和動物繁殖獲得的生物活性物質和製品的生產應基於病毒主種子批和病毒工作種子批及/或細胞庫系統。
39. 種子批或細胞庫之間的代數（倍增、傳代）、生物活性物質和製成品應與臨床試驗許可或上市許可的標準一致。
40. 作為產品生命週期管理的一部分，種子批和細胞庫（包括主代和工作代）的建立應在適當的 GMP 條件下進行。這應包括適當的受控環境，以保護種子批和細胞庫以及操作人員。在建立種子批和細胞庫期間，不得同時在同一區域或同時由同一人員處理其他活性或傳染性物料（例如病毒、細胞系或細胞株）。GMP 原則可應用於主種子或主細胞庫世代建立之前的所有階段。對於建立主細胞庫之前（pre-master bank）的所有階段，應保存文件紀錄以支持可追溯性。從初始來源和基因開發開始，所有在開發期間與使用的組成物（例如生物來源試劑）相關的且可能影響產品安全性的問題均應進行記錄。對於疫苗，適用藥典各論的規定。
41. 在建立主細胞庫和工作細胞庫以及主種子批和工作種子批後，應遵循待檢和放行的程序，包括對污染物進行充分的特性描述和檢測。其持續適用性應通過連續生產批次產品的特性與質量的一致性進一步證明。種子批和細胞庫的穩定性和復蘇能力應有書面紀錄，並應以可進行趨勢評估的方式保存紀錄。
42. 種子批和細胞庫的儲存和使用方式應最大限度地減少污染或改變的風險（例如儲存在含有液氮的密閉容器中）。應確保遵守不同種子及/或細胞在同一區域或設備中的儲存措施，以防止混淆，並考慮物料的傳染特性以避免交叉污染。

染。

43. 儲存容器應密封、標識清晰及保持在適當的溫度，並保留庫存記錄。儲存溫度應持續記錄，若使用液氮儲存，還需監測液氮液位。任何超出設定限值的偏差及採取的糾正預防措施均應進行記錄。
44. 應對庫存進行分裝，並將分裝後的庫存儲存在不同地點，以最大限度地降低全部損失的風險。儲存地點的控制措施應提供前述段落所述的各項保證。
45. 庫存品的儲存和處理條件應按照相同的程序和參數進行管理。一旦容器從種子批/細胞庫管理系統中取出，該容器不應返回庫存。

操作原則

46. 變更管理應定期評估變更（如工藝變更）對製成品質量、安全性和有效性的影響，包括變更的累積影響。
47. 應對關鍵操作參數及其他影響產品質量的輸入參數進行識別、驗證和記錄，並證明其持續符合規定要求。
48. 物品和物料進入生產區的控制策略應基於風險管理（QRM）原則。在無菌工藝中，進入潔淨區或潔淨/隔離區的耐熱物品和物料，應優先採用雙扉穿牆式滅菌櫃或隧道烘箱滅菌後進入。對於不耐熱的物品及物料，應通過帶有互鎖裝置的氣閘間進入，並在該區域完成有效的表面消毒處理。若物品及物料採用多層包裝（包裝層數應與進入潔淨區的階段數相配合），並通過氣閘室進入且採取適當的表面消毒措施，則允許在其他區域進行滅菌處理。
49. 培養基的促進生長效能特性應經證明適合其預定用途。倘可行時，應對培養基進行原位滅菌。在可行的情況下，發酵罐常規添加氣體、培養基、酸或碱溶液及消泡劑等物料時，應採用在線滅菌過濾器。
50. 向發酵罐和其他容器添加物料或培養物，以及取樣時，應在嚴格受控的條件下進行，以防止污染。進行添加或取樣操作時應注意確保容器連接正確無誤。
51. 某些生產工藝（例如發酵工藝）需要進行連續監測，該等數據應構成批紀錄的一部分。若使用連續培養工藝時，應特別考慮此類生產方式所需的質量控制要求。
52. 產品的離心和混合操作可能導致氣溶膠的形成，必須對該等操作進行圍堵以最大限度地降低交叉污染。

53. 意外泄漏事件必須迅速和安全地處理，尤其涉及活有機體。針對每種有機體或相關有機體群，應制定有效的去污染措施。若涉及單一菌種的不同菌株或高度相似的病毒，可使用代表性菌株對去污染處理進行驗證，除非有理由認為其對相關消毒劑的抗性存在顯著差異。
54. 若存在明顯污染（如泄漏或氯溶膠污染）或涉及潛在危害性有機體時，必須對生產物料、質控物料及文件進行充分消毒，或需通過其他方式傳輸資訊。
55. 若在生產過程進行病毒滅活或去除工藝，應採取相應措施，以避免未處理的產品對已處理的產品造成再污染的風險。
56. 對於通過添加試劑滅活的產品（例如在疫苗生產過程中的微生物），其工藝應確保將活有機體完全滅活。除需充分混合培養物和滅活劑外，還應考慮滅活劑需與所有暴露於活培養物的產品接觸表面充分接觸，並按需要轉移至第二容器儲存。
57. 層析純化工藝涉及多種設備的使用，在階段式生產（時間隔離）或多產品共線生產環境中，應基於質量風險管理（QRM）原則制定層析介質、殼體及相關設備的控制策略。應避免在同一工藝的不同階段重複使用相同介質。應明確界定層析柱的驗收標準、操作條件、再生方法、使用期限及消毒或滅菌方法。
58. 若使用經輻照處理的設備和物料，應參考有關藥物製造的電離輻射的應用或等同技術文件的指導。
59. 對於具有特殊風險的製成品或中間產品，應建立灌裝後容器的密封完整性的保證系統，並制定泄漏或溢出處理程序。應對灌裝和包裝操作制定適當的程序，以保持產品符合各項指定的限值，例如時間及/或溫度。
60. 含有活生物物質的西林瓶的處理操作必須防止污染其他產品或將活生物物質泄漏至工作環境及外部環境。應將該等有機體的存活能力及生物安全等級納入風險管理考量的部分。
61. 應注意標籤的製作、印刷、儲存和使用，包括直接包裝和外部包裝上針對指定患者產品的特定內容說明。對於自體治療產品，外包裝上必須標明患者唯一識別碼及“僅供自體使用”的字樣；若無外包裝，則應在直接包裝上標明。
62. 若採用超低溫儲存條件，應確認標籤在該溫度條件下的相容性。
63. 若在採集後獲得影響產品質量的捐贈者（人或動物健康）資訊，應納入產品

回收程序予以考慮。

質量控制

64. 過程控制在確保生物活性物質和製品質量一致性較常規藥物更為重要。應在生產的適當階段進行過程控制檢測，以控制對製成品質量至關重要的條件。
65. 若可延長中間產品的儲存時間（數天、數周或更長時間），應考慮將使用最長儲存時間的中間產品所生產的製成品批次納入持續穩定性考察計劃。
66. 對於細胞產品，應在無抗生素培養條件下對細胞或細胞庫進行無菌檢測，以證明不存在細菌和真菌污染，並在適當條件下能夠檢出苛養性有機體。
67. 就本附錄而言，短效期的生物製品是指有效期短於 14 天無菌檢驗結果出具周期，且需在完成製成品所有質量控制檢測（如無菌檢測）前進行批次放行的產品。必須對短效期的生物製品建立適當的控制策略，該等控制需建立在對產品和工藝性能深入了解的基礎上，並考慮起始物料與原料的控制與屬性。整個放行程序必須準確和具有詳細的描述，包括參與生產數據和分析數據評估的不同人員的職責。必須對質量保證體系的有效性進行持續評估，並應以可進行趨勢評估的方式保存紀錄。

若因產品效期過短無法完成製成品檢驗，應考慮採用替代方法（例如快速微生物檢測法）獲取等效數據以支持批次放行。批次放行確認可分兩個或多個階段進行：

- (a) 由指定人員對批生產紀錄和環境監測結果（倘有時）進行評估，當中應涵蓋生產條件、所有偏離正常程序的情況、以及倘有的分析結果，以供相關責任人進行初始放行確認時審核。
- (b) 由技術主管對最終分析檢驗結果及其他可用資訊進行評估，以完成最終放行確認。應制定程序以規範在獲得不合格檢驗結果時所需採取的措施（包括與臨床工作人員的聯絡）。應對此類事件進行全面調查，並記錄為防止事故再次發生所實施的相關糾正和預防措施。

第二部分：對特定產品類型的專用指南

B1. 動物來源的產品

本指引適用於動物源物料，包括來自屠宰場等機構的物料。由於此類物料的供應

鏈非常廣泛和複雜，因此需依據質量風險管理 (QRM) 原則實施控制措施。同時，也應參照相關藥典各論的要求，包括需要在指定的階段進行特定檢測。應建立可證明供應鏈追溯性的文件體系，並明確供應鏈各參與方的職責，通常應包括詳盡且最新的流程圖 (Process Map)。

1. 應針對人類健康關注的動物疾病建立監測計劃。在進行風險評估與風險緩解因素評估時，組織機構應參考可靠來源發佈的國家疫病流行率報告，例如世界動物衛生組織。此外，還應以國家和地方層面的衛生監測與控制計劃的資訊作為補充，其中地方層面資訊包括動物的來源（如養殖場或飼育場）以及運輸到屠宰場期間的控制措施。
2. 若屠宰場作為動物組織的供應來源，應證明其運作符合嚴格的標準。應參考國家/地區監管機構的報告，以確認屠宰場遵守食品安全與質量、獸醫及植物衛生相關法規的要求。
3. 屠宰場等場所對起始物料與原料的控制措施應包括質量管理體系的適當要素，以確保操作人員培訓、物料的可追溯性、控制和一致性達到滿意的水平。這些措施可取自 GMP 以外的來源，但應證明可提供同等水平的控制。
4. 應制定有關起始物料與原料在生產和供應鏈的流轉過程的控制措施，以防止可能影響該等物料與原料質量的因素介入，或至少提供該等活動的紀錄證據。這些措施應涵蓋起始物料與原料在初始採集場所、部分純化與最終純化場所、儲存場所、中轉站、集運商和代理商之間的流轉，並在追溯系統記錄相關安排的細節、不合規情況、調查和採取的行動。
5. 應定期對起始物料與原料的供應商進行審計，以確認其在不同生產階段對起始物料與原料控制的遵守情況，並對發現的問題依其重要性進行相應程度的調查及保留完整的紀錄。此外，還應建立相應的制度以確保採取有效的糾正和預防措施。

B2. 過敏原產品

物料可通過天然來源提取或重組 DNA 技術製造。

1. 應對來源物料作出充分詳細的描述，以確保供應的一致性，例如包括通用名稱與學名、種源、性質、污染物限度及採集方法。動物源物料應來自健康個體。應對用於過敏原提取的群落（例如蟻、動物）實施適當的生物安全控制措施。過敏原產品應在規定的條件下儲存，以最大限度地減少變質。

2. 應對生產工藝步驟進行詳細的描述及驗證，包括前處理、提取、過濾、透析、濃縮或冷凍乾燥步驟。
3. 應詳細描述經修飾過敏原提取物（如類過敏原、偶聯物）的修飾工藝，並對生產過程中產生的中間產物進行鑑別和控制。
4. 過敏原提取混合物應由單一來源物料的單獨提取物製備。每種單獨的提取物應被視為一種活性物質。

B3. 動物免疫血清產品

1. 應特別注意對生物來源抗原的控制，以確保其質量、一致性和無外源性物質。用於對來源動物進行免疫接種的物料（如抗原、半抗原載體、佐劑、穩定劑）的製備，以及在免疫接種前對該等物料的儲存應按照書面的程序進行。
2. 免疫接種、試驗採血和終末採血時間表應符合臨床試驗許可或上市許可批准的時間表。
3. 製備抗體亞片段（如 Fab 或 F(ab')₂）和任何後續修飾的生產條件，必須符合經驗證和批准的參數要求。若使用的酶由多種成分組成，應確保其一致性。

B4. 疫苗

1. 若使用雞蛋，應確保所有用於生產雞蛋的來源雞群的健康狀況（是否無特定病原體或是否為健康雞群）。
2. 用於儲存中間產品的容器完整性及保存時限必須經過驗證。
3. 裝載滅活產品的容器不得在存有活體生物物質的區域開啟或抽樣。
4. 在中間產品或製成品的配製過程中，活性成分、佐劑和賦形劑的添加順序必須符合標準要求。
5. 若在製造或檢測過程中需使用具有較高生物安全等級的有機體（如大流行疫苗株）時，必須建立適當的圍堵措施。此類圍堵措施須經相關權限部門核准，並保存核准的文件以供確認。

B5. 重組產品

1. 細胞培養、蛋白質表達和純化過程的工藝條件必須維持在經驗證的參數範圍

內，以確保產品一致性，且雜質含量控制在工藝能夠將其降低至預定的可接受水平。根據生產所使用的細胞類型，可能須採取額外措施以確保無病毒污染。若涉及多次採收的生產工藝，連續培養時間應在設定的限度內。

2. 去除不必要的宿主細胞蛋白、核酸、碳水化合物、病毒及其他雜質的純化工藝應在經驗證的設定限度內。

B6. 單克隆抗體產品

1. 單克隆抗體可通過鼠源雜交瘤、人源雜交瘤或重組 DNA 技術製造。應對用於建立雜交瘤/細胞株的不同來源細胞（包括倘使用的飼養細胞）及物料制定適當的控制措施，以確保產品的安全性和質量。應確認控制措施符合批准的範圍，並應特別強調沒有病毒的污染。應注意來自相同生產技術平台生產的產品的數據，可用於證明其適用性。
2. 生產週期結束及提前終止時，應確認其監測標準符合批准的範圍。
3. 製備抗體亞片段（如 Fab、F(ab')₂、scFv）和任何後續修飾（如放射性標記、偶聯反應、化學鍵結）的生產條件必須符合經驗證的參數要求。

B7. 轉基因動物產品

與非轉基因生物技術相比，轉基因起始物料的一致性更難以控制。因此，對證明產品批次之間在各方面的一致性的要求更高。

1. 多種物種可用於生產生物製品，這些製品可通過體液（如乳汁）進行收集與純化。應對動物個體進行清晰且唯一的標識，並應制定主要標識丟失時的備案安排。
2. 應界定動物飼養和護理的安排，以最大限度地減少動物接觸病原體及人畜共患病原體的風險。應制定適當措施以保護外部環境。此外，還應建立健康監測計劃和記錄所有結果，所有事故均應進行調查，並確定其對動物的後續使用及先前產品批次的影響。應注意確保用於治療動物的藥物不會對題述產品造成污染。
3. 從創始動物到生產動物的譜系必須完整記錄。由於轉基因品系源自單一的遺傳創始動物，因此，不得將來自不同轉基因品系的物料混合使用。
4. 產品採收條件應符合臨床試驗許可或上市許可的要求。採收時程安排及動物

退出生產之條件，應按照批准的程序及標準執行。

B8. 轉基因植物產品

與非轉基因生物技術相比，轉基因起始物料的一致性更難以控制。因此，對證明產品批次之間在各方面的一致性的要求更高。

1. 需採取適當的措施以防止外源植物物料和相關外源因子對轉基因主庫和工作庫造成污染。此外，應監測基因在規定的代次數內的穩定性。
2. 應對植物進行清晰且唯一的標識，並在整個種植期間內按規定的周期確認作物的關鍵特徵（包括健康狀況），以確保作物出產質量的一致性。
3. 應盡可能制定作物的防護措施，以最大限度地減少微生物污染和與非相關植物的交叉污染的風險。應制定措施防止農藥和肥料等物質對產品造成污染。此外，還應建立監控計劃和記錄所有結果，所有事故均應進行調查，並確定作物對後續生產計劃的影響。
4. 應明確界定從生產中移除植物的條件。應對可能干擾純化過程的物質（例如宿主蛋白）設定可接受的限值，並確認檢測結果符合批准的限值。
5. 應記錄從種植、栽培到採收和收成物暫存過程可能影響重組蛋白質量屬性與產量的環境條件（溫度、降雨）。在制定相關標準時，應參考相關國家及/或地區的相適應技術文件內的原則。

術語表

- 1) 佐劑：可增強對抗抗原免疫反應的化學或生物物質。
- 2) 先進療法藥物 (ATMP)：ATMP 是指以下供人類使用的藥物
 - 2.1. 基因治療藥物 (GTMP)：是指具有下列特性的生物製品：
 - 2.1.1. 包括一種含有或由重組核酸組成，且用於或施用於人體，以調節、修復、替換、添加或刪除基因序列的活性物質；
 - 2.1.2. 其治療、預防或診斷作用與其所含的重組核酸序列或該序列基因表达的產品直接相關。
 - 2.2. 體細胞治療藥物：是指具有下列特性的生物製品：
 - 2.2.1. 含有經過實質性處理 (substantial manipulation) 從而改變了與預期

臨床用途相關的生物學特性、生理功能或結構特性的細胞或組織，或由這些細胞或組織組成；又或含有非預期在接受者與捐贈者體內發揮相同基本功能的細胞或組織，或由這些細胞或組織組成。

2.2.2. 呈現具有針對人類的特性、或者是用於或施用於人體，通過其細胞或組織的藥理學、免疫學或代謝作用以治療、預防或診斷疾病。

2.3. 組織工程產品：是指以下產品：

2.3.1. 含有或由經工程化的細胞或組織組成，並且

2.3.2. 呈現具有針對人類的特性、或者是用於或施用於人體，以期再生、修復或替換人體組織。

組織工程產品可能含有人類或動物來源的細胞或組織，又或兩者皆有。細胞或組織可能是活的或不存活的。此類產品還可含有其他物質，例如細胞產物、生物分子、生物材料、化學物質、支架或基質。若產品僅含有或完全由非存活的人類或動物細胞及/或組織組成，不含任何活細胞或組織，並且不是主要通過藥理學、免疫學或代謝產生作用，則不屬於本定義範圍。

細胞或組織若至少符合下列一項條件，則應被視為“經工程化”：

2.3.3. 細胞或組織經過實質性處理 (substantial manipulation)，從而實現與預期再生、修復或替換相關的生物學特性、生理功能或結構特性，或者

2.3.4. 這些細胞或組織在接受者體內非預期用於與捐贈者體內相同的基本功能。

2.4. 組合型先進療法藥物 (ATMPs)：是指滿足以下條件的先進療法藥物：

2.4.1. 必須包含一種或多種醫療器械或一種或多種有源植入式醫療器械作為產品的組成部分，並且

2.4.2. 其細胞或組織部分必須含有活細胞或組織，或其所含非存活的細胞或組織能夠對人體產生的作用可被視為與關聯器械同等重要。

2.5. 根據法律由權限部門分類或認定為先進療法藥物的產品。

3) 類過敏源：經化學修飾以減少 IgE 反應性的過敏原。

4) 抗體：由與特定抗原結合的 B 淋巴細胞產生的蛋白質。根據其製造方法的主

要差異，抗體可分為兩種主要類型。

- 4.1. 單克隆抗體 (MAb)：由單一淋巴細胞克隆或通過重組技術獲得並與單一抗原表位結合的均質抗體群。
- 4.2. 多克隆抗體：源自不同類型的淋巴細胞克隆，在人類和動物體內產生，與大多數“非自身”分子上的抗原表位產生反應。
- 5) 抗原：能夠誘導特異性免疫反應的物質（例如毒素、外來蛋白質、細菌、組織細胞）。
- 6) 區域：建築物內與任何一種產品或多種產品的製造相關的一組特定房間，這些房間具有共同的空氣處理單元。
- 7) 技術主管：由權限當局認可的具有必要的基礎科學與技術背景以及經驗的人員。技術主管根據上市許可或臨床試驗許可對批次進行確認。在完成確認後，該批次藥物可放行銷售或供應市場。技術主管對產品放行負全部責任。
- 8) 生物負載：原料、培養基、生物物質、中間體或產品中存在的微生物的水平和類型（不論有害或無害），當其含量及/或類型超出標準時被視為污染。
- 9) 生物製品：生物製品是以生物物質為其原料藥製備的產品。生物物質是由生物來源生產或提取的物質，需要結合物理-化學-生物檢測，以及生產工藝及其控制，以鑑別其特性和確定其質量。
- 10) 生物安全等級 (BSL)：安全處理不同危害的有機體所需的圍堵條件，範圍從 BSL1（最低風險，不太可能引起人類疾病）到 BSL4（最高風險，導致嚴重疾病，可能傳播，並無有效的預防或治療）。
- 11) 階段式生產：在給定時間內按順序生產一系列批次的相同產品，然後在轉換到另一產品的生產前，嚴格遵守可接受的控制措施。這些產品不會同時進行生產，但可使用相同的設備。
- 12) 密閉系統：使活性物質或產品在生產期間不會暴露於直接作業的室內環境的系統。
- 13) 關鍵工藝參數：為一個工藝參數，其可變性會對關鍵質量屬性產生影響，因此應對其進行監測或控制，以確保工藝產生預期的質量。
- 14) 關鍵質量屬性：為物理、化學、生物或微生物固有特性或特徵，其應處於適當的限度、範圍或分佈範圍內，以確保預期的產品質量。

- 15) 飼養細胞：用於共同培養以維持多能幹細胞的細胞。對於人類胚胎幹細胞培養，典型的餵養層包括小鼠胚胎成纖維細胞或人類胚胎成纖維細胞，該等細胞已經過處理以防止其分裂。
- 16) 發酵罐：對於（哺乳動物）細胞系，術語發酵罐應理解為生物反應器。
- 17) 基因：編譯成一種（或多種）蛋白質的 DNA 序列。
- 18) 轉基因有機體：人類以外的一種有機體，其基因物質經由非自然發生的交配及/或非自然重組方式進行改變。本附錄的轉基因有機體旨在涵蓋非因自然事件發生而是由人為干預產生的突變。
- 19) 半抗原：一種低分子量分子，其本身不具抗原性，除非與“攜帶體”分子偶聯。
- 20) 雜交瘤：一種可分泌所需（單克隆）抗體的永生化細胞系，通常是由 B 淋巴細胞與腫瘤細胞融合所衍生。
- 21) 主細胞庫 (MCB)：為單一細胞池的均等分裝，其通常是在規定條件下從選定的細胞克隆中製備，分配到多個容器中並在規定條件下儲存。主細胞庫用於衍生所有工作細胞庫。
- 22) 轉基因主庫：同上，但針對於轉基因植物或動物。
- 23) 病毒主種子 (MVS)：同上，但與病毒有關。
- 24) 多產品共線生產設施：同時或以階段式生產方式（時間隔離）生產一系列不同的生物活性物質和產品的設施，並且該設施內的設備鏈可能專用或非專用於特定的生物活性物質或產品。
- 25) 原料：製造過程中與產品直接接觸但不一定為最終配方一部分的所有物料（例如冷凍保護劑、飼養細胞、試劑、培養基、緩衝液、血清、酶、細胞因子及生長因子）。
- 26) 無特定病原體：用於生物製品的生產和質量控制的動物源物料（例如雞、胚胎或細胞培養物），此類物料源自於不含特定病原體的動物群體（例如禽群或畜群）。該等動物群體被界定為共享一個共同環境的動物，且其照顧者不與非無特定病原體的群體接觸。
- 27) 轉基因：使有機體的正常基因組分中包含外源基因，用於表達生物製藥物料。
- 28) 工作細胞庫 (WCB)：衍生自細胞主庫 MCB 的均質細胞池，均勻分裝於若干

容器中，並以確保穩定性的方式儲存及供生產使用。

29) 轉基因工作庫：如上所述，但針對於轉基因植物或動物。

30) 病毒工作種子 (WVS)：如上所述，但與病毒有關。

31) 人畜共患疾病：可傳播給人類的動物疾病。