

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.1—XXXX

医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求

Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements

(ISO 13408-1:2023, IDT)

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件是YY/T 0567《医疗产品的无菌加工》的第1部分。YY/T 0567已经发布了以下部分：

- 第1部分：通用要求；
- 第2部分：除菌过滤；
- 第3部分：冻干法；
- 第4部分：在线清洗技术；
- 第5部分：在线灭菌；
- 第6部分：隔离器系统；
- 第7部分：医疗器械及组合型产品的替代加工。

本文件等同采用ISO 13408-1:2023《医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求》。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国消毒技术与设备标准化技术委员会（SAC/TC200）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

- 2005年首次发布为YY/T 0567.1—2005；
- 2018年第一次修订为GB/T 0567.1—2013；
- 本次为第二次修订。

引 言

在可能的情况下，应采用最终灭菌工艺对最终密封容器中的无菌医疗产品进行最终灭菌，该工艺经过验证可达到规定的无菌保证级别（SAL）。ISO/TC 198 已经制定了医疗产品最终灭菌标准，例如（但不限于）：ISO 11137 系列（辐射灭菌）、ISO 17665-1（湿热灭菌）、ISO 20857（干热灭菌）、ISO 11135（环氧乙烷灭菌）和 ISO 14160（液体化学灭菌）。

如果医疗产品的目的是无菌，但在其最终容器中无法承受最终灭菌，则无菌加工为产品生产提供了一种可接受的替代方法。

ISO/TC 198 还制定了 ISO/TS 19930，该标准为基于风险的方法提供了指导，以确保无法经受最大限度达到 10^{-6} SAL 的加工的最终灭菌一次性医疗产品的无菌性。

无菌加工是通过组装部件（如产品、容器和容器封盖）来生产最终容器中的无菌产品，这些部件已分别通过适合个部件的有效受控流程进行了灭菌。每个装配过程都可能产生误差，导致产品污染。此外，当灭菌后的部件组装成最终产品时，人员、设备或环境也可能造成污染。控制所有可能的污染源非常重要，这样无菌生产流程才能在产品灌装、组装和密封过程中保持先前已灭菌组件的无菌状态。从根本上说，无菌加工最大限度地降低了偶发微生物污染事件发生的概率。使用无菌加工的理由取决于产品，而不仅仅是基于生产方面的考虑。

无菌加工的应用实例包括：

- 溶液、悬浮液、半固体和粉末的无菌处理和灌装；
- 固体产品（包括固体医疗器械）的无菌处理、转移和包装；
- 组合产品的无菌处理、转移和包装；
- 组织或生物生产系统（如疫苗）的无菌处理。

作为无菌加工先决条件的产品和部件的灭菌程序是与无菌加工活动分开建立和验证的。

传统上，无菌加工是在洁净室和相关受控环境中进行的，以提供一个对空气供应、材料、设备和操作人员进行监管的环境，从而保持已灭菌组件的无菌状态。无菌加工技术的进步包括采用全封闭隔离系统（如隔离器）、自动化和机器人等系统，防止操作人员直接接触关键加工区的开放式产品容器或暴露的产品接触面。这意味着传统的洁净室并不总是适合无菌加工活动。

为确保无菌加工产品的无菌性，本文件确定了无菌加工过程开发和操作中的三项关键活动，以降低和控制微粒和微生物污染风险：

- 过程设计
- 风险评估
- 污染控制策略（CCS）。

有效的风险管理方法是开发、验证和控制无菌加工过程的重要工具。只有确定了微粒和微生物污染的风险，并在可能的情况下消除或最大限度地减少和控制这些风险，才能认为无菌工艺适合其预期目的。对某些传染性病原体（如原生动物或寄生虫）的控制可能需要采取多方面的方法，以确保成分或产品的安全。ISO/TC 198 的最终灭菌或无菌加工标准没有考虑这些类型的传染性病原体。ISO 18362 适用于良好生产规范（GMP）的规定和 EDQM 指南提供了指导。

本文件介绍了无菌加工的基本要求，无论无菌加工的性质如何，如小规模与大规模、开放式与封闭式加工、一次性使用、一次性无菌系统、传统洁净室与隔离器系统、手动与自动或机器人系统、自体无菌产品、采用无菌后杀灭处理的加工以及使用实时微生物监测的加工。然而，本文件没有说明无菌加工活动上游或下游的其他生产过程的要求。

本文件承认不同地区对无菌加工采用不同的监管方法，并认识到新的无菌加工方法正在改变传统的无菌加工。本文件认识到，未来无菌加工技术的改进有赖于现有产品和新产品（如前沿无菌治疗药物产品）技术应用的改进。

为鼓励采用合适的先进无菌加工技术和持续的过程监控，本文件引入了一个概念，即认可在基于风险的过程设计、微粒和微生物污染控制以及风险管理方面所做的努力，以证明有理由考虑采用替代方法来证明持续的过程有效性，例如减少重新验证、取样或实时放行成品的频率。

无菌加工产品的无菌保证不应与“无菌保证级别（SAL）”混淆。SAL 是一种数学推断，仅适用于已知微生物致死率的经过验证和受控的最终灭菌工艺，并适用于经过该工艺处理的每个密封产品单元。由于无菌加工过程中发生微生物污染的可变性和偶然性，无菌加工模拟生产（APS）并不能得出受污染单元中存在单一、可存活微生物的数学概率，而只能说明在后续产品批次的常规加工过程中可能发生的情况（见 ISO/TS 19930:2017，第 4 条）。

本文件规定了医疗产品无菌加工的一般要求。ISO 13408-2 至 ISO 13408-7 规定了无菌加工过程中经常采用的其他工艺的要求和指导，即除菌过滤（ISO 13408-2）、冻干（ISO 13408-3）、在线清洁（CIP）技术（ISO 13408-4）、在线灭菌（SIP）（ISO 13408-5）、隔离器系统（ISO 13408-6）以及医疗器械和组合产品的替代工艺（ISO 13408-7）。

ISO 18362 规定了对微生物污染有控制要求的基于细胞的医疗器械在使用以风险为基础的方法加工时所需满足的最低要求，并提供了相关指导，要求对可存活和不可存活的微生物污染进行控制。它适用于贴有“无菌”标签的基于细胞的医疗器械，也适用于未贴有“无菌”标签的基于细胞的医疗器械。对于无菌加工的基于细胞的医疗器械，ISO 18362 标准引用本文件和 ISO 13408-7。含有非无菌起始物料的基于细胞的医疗器械不符合 ISO 11139 无菌加工的定义，除其他外，该定义要求使用无菌产品和成分。因此，ISO 18362 还包括对此类产品加工的要求和指导，以减少和控制微生物污染风险。

ISO 13408 系列和 ISO 18362 之间的关系如图 1 所示。

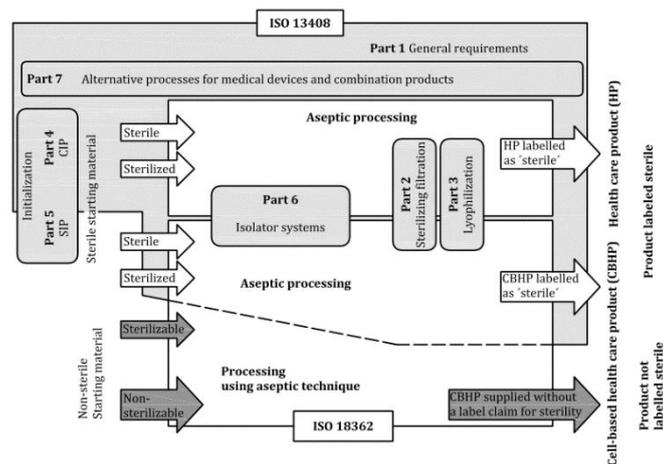


图 1 ISO 13408 系列标准与 ISO 18362 标准之间的关系

医疗产品的无菌加工 第 1 部分：通用要求

1 范围

本文件规定了医疗产品无菌加工的开发、确认和日常控制过程、计划和程序的通用要求，并提供了相关指导。

本文件包括与无菌加工总体主题相关的要求和指导。

与除菌过滤、冻干、在线清洁（CIP）技术、在线灭菌（SIP）和隔离器系统有关的各种专门工艺和方法的具体要求和指导，见 ISO 13408 的其他部分。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

ISO 13408-2, Aseptic processing of health care products — Part 2: Sterilizing filtration

ISO 13408-6, Aseptic processing of health care products — Part 6: Isolator systems

ISO 14644-1:2015, **Cleanrooms** and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration

ISO 14644-2, **Cleanrooms** and associated controlled environments — Part 2: Monitoring to provide evidence of **cleanroom** performance related to air cleanliness by particle concentration

ISO 14644-4, **Cleanrooms** and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up

ISO 14644-7, **Cleanrooms** and associated controlled environments — Part 7: Separative devices (clean air hoods, **gloveboxes**, isolators and mini-environments)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

措施限 **action level**

需要立即采取干预措施的监测值

3.2

深度无菌加工 **advanced aseptic processing**

在关键加工区进行的无需（或不允许）穿戴洁净服的人员对开放产品容器或暴露的产品接触表面进行介入操作的无菌加工（3.5）

3.3

气闸 **airlock**

用于维持邻近区域间压差并带有互锁门的密闭空间

3.4

警戒限 **alert level**

为规定条件的偏离提供早期警报的监测值

3.5

无菌加工 **aseptic processing**

在受控环境中对无菌的产品、容器及器械进行处理。受控环境中的气源、材料、设备和人员均不得破坏环境的无菌状态。

3.6

无菌加工区 aseptic processing area APA
用于无菌加工（3.4）的设施，由多个区域组成

3.7

生物负载 bioburden
产品和（或）无菌屏障系统表面或内部存活微生物的总数。

3.8

生物去污 bio-decontamination
去除微生物污染或者使其减少到可接受水平。

3.9

清洁 cleaning
除去物品上的污染，使之达到预定用途或为进一步加工所需的程度。

3.10

洁净室服装系统 cleanroom clothing system
可重复使用或一次性洁净服及其他配件（如内衣、鞋类、袜子、头罩、面罩、眼罩、手套等）的组合，旨在将无菌环境操作污染风险降至最低

注1：洁净室着装体系还可以根据无菌环境中处理的产品来保护人员免受其他危险品（如化学、生物危险品等）影响。

3.11

密闭系统 closed system
〈无菌加工〉防止危险制剂外泄以及外部污染侵入的手段

3.12

复合型产品 combination product
通过将受不同法规监管的单元一起组装或混合从而以单一医疗产品形式呈现的独立产品实体
注1：此类产品实体可以是医疗器械和药品（或生物药品）的组合。

3.13

纠正 correction
为消除已发现的不合格所采取的措施
注1：纠正可在纠正措施实施前后或同时进行。
注2：纠正可包括重加工或重分类等活动。

3.14

纠正措施 corrective action
为消除已发现的不合格原因，并防止其再次发生所采取的措施
注2：一个不合格可以有若干个原因。
注3：采取纠正措施是为了防止再发生，而采取预防措施（3.32）是为了防止发生。

3.15

关键控制点 critical control point
可实施控制措施的无菌过程节点、步骤或程序，这些控制措施对于风险因素的预防或消除或将其降低至可接受水平至关重要。

3.16

关键加工区 critical processing zone
无菌生产区域内，产品和关键表面暴露在环境中的位置。

3.17

关键表面 critical surface
可能与产品直接接触的表面，包括产品容器或盖子，此类表面可造成污染风险

3.18

去热源 depyrogenation
去除热原或使其灭活至特定水平的过程
注1：热源包括细菌内毒素（3.22）

- 3.19
设计鉴定 design qualification
确认为设施、设备或者系统所拟定的各项技术规范适合预期用途的验证过程。
- 3.20
直接支持区 direct support zone
与关键生产区直接相连的保护区域。
- 3.21
消毒剂 disinfectant
用于消毒的化学剂或化学剂组合。
- 3.22
消毒 disinfection
对有活力微生物进行灭活并使其水平符合预期用途的过程
- 3.23
内毒素 endotoxin
革兰阴性菌的细胞壁中具有热稳定性，并且能引发动物和人类各种炎症反应的脂多糖成分。
- 3.24
更衣程序 gowning procedure
根据洁净室洁净等级规定的防护服穿着步骤。
- 3.25
医疗产品 health care product
医疗器械（包括体外诊断器械）或医药产品（包括生物制剂）。
- 3.26
间接支持区 indirect support zone
位于无菌加工区内，对直接支持区起保护作用的区域。
注1：间接支持区洁净等级要求取决于无菌加工技术以及其所涉及的活动。
- 3.27
安装鉴定 installation qualification; IQ
通过客观证据确定所有工艺设备及辅助系统的关键安装方面符合规定规范的过程
- 3.28
隔离器 isolator
〈无菌加工〉能通过内外部物理隔离来防止污染物侵入的密闭体。该密闭体内部能进行可重复生物去污，并使操作人员通过绝对物理屏障与其内部始终保持隔离。
注1：若有防护需求（如危险物料的无菌加工），那么隔离器必须能防止泄漏。
- 3.29
运行鉴定 operational qualification; OQ
验证当按照操作规程使用时，设备可在预定的范围内运行，并将验证形成记录的过程。
- 3.30
包装系统 packaging system
无菌屏障系统及保护性包装的组合。
- 3.31
性能鉴定 performance qualification; PQ
通过客观证据来确定工艺能在预期条件下持续生产符合所有预定要求的产品的过程
- 3.32
预防措施 preventive action
为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施
注1：一个潜在不合格可以有若干个原因。
注2：采取预防措施是为了防止发生；而采取纠正措施（3.14）是为了防止再发生。
- 3.33
模拟生产 process simulation
模拟整个生产过程或部分生产过程的试验，以证明该过程的能力。

3.34

过程分析技术 process analytical technology (PAT)

通过及时（即在加工过程中）测量原材料和过程物料及过程的关键质量和性能属性来设计、分析并控制生产的系统，以确保最终产品质量。

3.35

保护性包装 protective packaging

用于防止完成组装的无菌屏障系统及其内容物在使用前受到破坏的材料配置。

3.36

鉴定 qualification

为证明公用设施、设备以及方法或模式符合其预期用途并能正常运行而进行的活动

注：设备和/或工艺的鉴定一般包括安装鉴定（3.27）、运行鉴定（3.29）和性能鉴定（3.31）。

3.37

质量源于设计 quality by design (QbD)

系统化的开发方法，以可靠的科学和质量风险管理为基础，从预定目标出发，并注重产品和过程的理解以及过程控制。

3.38

限制进入屏障系统 restricted access barrier system, RABS

通过物理屏障和空气溢流提供隔离但非密闭受控环境，并能以可复现方式进行内部生物去污的系统。

注：操作人员通过绝对物理屏障与受控环境隔离，但也可打开物理屏障（如：门）进入受控环境。

3.39

风险评估 risk assessment

风险分析及风险评估的总过程。

3.40

风险控制 risk control

将风险降低至或维持在规定水平范围的过程，在该过程中需做出决策并执行措施。

3.41

风险评定 risk evaluation

将估算的风险与给定的风险标准进行比较，以确定风险可接受性的过程。

3.42

风险管理 risk management

在风险分析、评估、控制和监测任务中管理政策、程序和规范的系统化应用

3.43

隔离装置 separative device

利用结构和动态方式保证一定容积空间的内外之间达到一定隔离保证水平的设备。

注：用于特定行业的隔离装置有：洁净空气罩、污染物包裹体、手套箱、隔离器和微环境等。

3.44

班次 shift

由指定的一组工人进行规定时间的工作或完成规定产量的生产。

3.45

无菌 sterile

没有可存活的微生物。

3.46

无菌屏障系统 sterile barrier system; SBS

能最大程度降低微生物侵入风险并可实现无菌取用的最基础包装

3.47

灭菌 sterilization

经过确认的用于获得不含可存活微生物产品的过程。

注1：在灭菌过程中，微生物灭活曲线呈指数变化，因此微生物在单个物品上的存活情况可用概率来表示。微生物存活概率可以降至极低水平，但无法达到“零”值。

注2：注1不适用于除菌过滤。

3.48

最终灭菌 terminal sterilization

在无菌屏障系统内对产品进行灭菌的过程。

3.49

单向气流 unidirectional airflow

具有一个限定方向的气流。

3.50

单元操作 unit operation

生产过程中的特定阶段。

3.51

确认 validation

通过提供客观证据，确认某一特定用途或应用要求已得到满足的过程。

4 总体要求

4.1 无菌加工活动按照质量风险管理（QRM）原则进行，以管理产品质量受到微生物污染的风险。为确保始终如一地执行本文件规定的要求，应建立、实施和维护必要的流程。对无菌加工尤为重要的流程包括但不限于：

- 文件控制，包括记录；
- 分配管理责任；
- 提供充足的资源，包括合格的人力资源和基础设施；
- 对外部提供的产品进行控制；
- 在产品生命周期内做出明智的决策，包括更新和改进无菌加工工艺，以进一步降低产品质量风险；
- 建立无菌加工工艺，保持微生物控制状态；
- 投资于对无菌工艺的了解和对工艺性能的监控；
- 产品在整个过程中的识别和可追溯性，以及
- 不合格产品的控制，包括相关的纠正和预防措施。

注：质量管理是一种管理职能，用于指导和控制与质量有关的组织。生产质量管理规范（GMP）、质量控制和质量保证的基本概念在质量管理中是相互关联的。各国和各地区的 GMP 规范都阐述了它们在药品和基于细胞的医疗器械无菌加工过程中的重要性。对于医疗器械而言，ISO 13485 标准涵盖了产品生命周期中所有阶段的质量管理体系，以达到监管目的。国家和/或地区对提供保健产品的监管要求可能要求实施全面的质量管理体系，并由公认的合格评定机构对该体系进行评估。

4.2 为满足本文件的要求，应规定校准所有设备（包括测试仪器）的程序。

5 无菌加工的原则

5.1 通用要求

5.1.1 无菌加工是由多个单元操作组成的活动，各单元操作应有效组合方可维持无菌状态。这些操作应记录在案并说明理由。

5.1.2 使用先进的无菌加工系统应作为风险管理程序的一部分加以考虑。

注3：无菌加工包括在无菌加工区（APA）内为准备产品生产而进行的所有设置活动，以及产品和部件灭菌后直至最终容器或包装密封前的所有生产步骤。

注4：关于无菌加工的单元操作和典型要素的进一步指导见附录 A。

5.1.3 在无菌加工的设计、开发鉴定和操作的每个阶段，都必须对风险进行评估、控制和适当的监测。风险评估应记录在案。

5.1.4 应制定污染控制战略（CCS），说明如何监测和控制已确定的风险，以尽量减少产品污染的风险。

5.1.5 应对风险控制措施的有效性进行评估。

5.1.6 在设计流程、布局、活动和检测制度时应采用基于风险的方法。

图 2 说明了开发和操作无菌加工的关键活动。

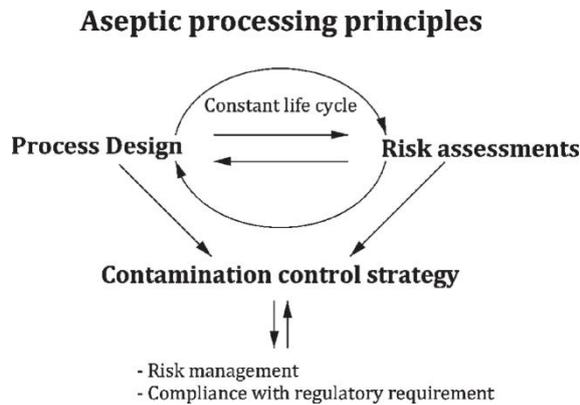


图 2 无菌过程开
及相互关系

发和运行过程中进行的关键活动

5.2 无菌过程的

使用

应将无菌供应
发的一项输入。
应评估产品承
定的无菌保证水平（SAL）。

产品的要求确定为过程设计和开
受最终灭菌工艺的能力，以达到规

在可能的情况下，无菌产品应在其最终容器中通过经过验证的最终灭菌工艺进行灭菌。如果产品无法承受最终灭菌的加工条件，则无菌加工是制造无菌产品的一种可接受的替代方法。

产品选择无菌加工的理由应记录在案。理由应包括为克服最终灭菌工艺对产品的不利影响而研究的策略，以及支持该产品选择无菌加工的技术原因。理由应包括但不限于以下讨论：

- a) 改变材料或配方使产品能够承受最终灭菌工艺的加工条件的可行性；
- b) 重新设计或修改产品或无菌屏障系统（SBS），使其能够承受最终灭菌过程的处理条件的可行性；
- c) 改变产品的灭菌方式，以减少最终灭菌的加工条件的可行性；
- d) 减少和控制产品和包装的生物负载，以便使用危害较小的灭菌条件的可行性；
- e) 改变灭菌工艺参数以减少对产品有害影响的可行性；
- f) 与过度杀菌工艺相比，建立一个加工条件不那么苛刻的最终灭菌工艺的可行性，例如使用基于生物负载或生物负载-生物指标相结合的方法来定义工艺；
- g) 考虑采用不同的最终灭菌方式以减轻与特定最终灭菌方式相关的有害影响的可行性；
- h) 在适用的情况下，有证据表明不能进行最终灭菌的产品包装具有更好的应用和/或治疗优势；
- i) 对于有效期较短的产品，最终灭菌是否会对产品稳定性产生不利影响并进一步缩短有效期；
- j) 如果适用，每剂给药量，注意在可能的情况下，大容量肠外产品应进行最终灭菌。
- k) 全面评估无菌加工与最终灭菌的效益-风险比。

当产品出现以下情况时，仍应记录选择无菌加工的理由：
——含有被明确认定与最终灭菌不相容的材料或物质；或
——公认可通过无菌加工进行传统生产，例如某些眼用药。

注1：指南见 ISO/TS 19930:2017，第 7 章，参考文献[35]和参考文献[46]。

注2：国家或地区要求可适用于指定为“无菌”的无菌加工医疗器械，例如 EN 556-2 和 ANSI/AAMI ST67: 2019。

5.3 核心要素

在过程设计、综合碳捕获和控制及风险评估过程中应考虑的核心要素包括：

- a) 环境和空气处理（包括设施和场所）；
- b) 材料和部件（包括表面）
- c) 处理和加工（包括人员）；
- d) 设备（如阻隔系统、灌装和密封设备、自动化、机器人）和公用设施；

- e) 产品
- f) 流向管理；
- g) 清洁和消毒。

注：根据产品或工艺，或两者的不同，可能还有其他需要考虑的因素。

5.4 无菌加工区域

5.4.1 通用要求

应为无菌加工活动规定无菌加工区域。

注1：附录C为无菌加工区域提供了进一步指南。

注2：附录D为洁净室的分级提供了进一步指南。

5.4.2 关键加工区域

在正常运行条件下，关键加工区域的隔离和运行应确保达到标准ISO 14644-1:2015 5级环境。

注1：本文件指 ISO 14644-1 根据颗粒浓度对空气洁净度的分级，例如 ISO 5 级、ISO 8 级等。

注2：关键加工区域通常所进行的活动实例包括：

- a) 灌装设备的无菌装配；
- b) 无菌连接；
- c) 无菌配料和混合；
- d) 已灭菌的初级包装材料的上料和传送；
- e) 无菌灌装、加塞、敞口或半压塞西林瓶的传递，包括干预；
- f) 环境监测。

如果隔离的关键加工区域使用隔离器或者类似的分离装置，ISO 13408-6和ISO 14644-7标准适用。

5.4.3 直接支持区

对于关键加工区，应提供至少符合 ISO 14644-1:2015、ISO 7级环境的直接支持区，以防止关键加工区受到污染。

在使用隔离器系统或类似隔离设备的情况下，应根据ISO 13408-6确定必要的周围环境等级。

注：在直接支持区通常所进行的活动实例包括：

- a) 传送和准备的包装材料引入关键加工区域；
- b) 在关键加工区域执行干预作业的操作人员的准备（如手套消毒、工具准备）。

5.4.4 间接支持区

无菌加工区（APA）内的间接支持区应与直接支持区隔离。所需要的洁净度级别依所选择的分隔结构而定。

注1：通常提供对应于标准 ISO 14644-1:2015 ISO 8 级的一个洁净区。

注2：通常在间接支持区进行的活动包括：

- a) 待过滤产品溶液的准备；
- b) 装配需要被灭菌的已清洁设备；
- c) 设备的清洁。

6 过程设计、开发和风险管理

6.1 通用要求

6.1.1 设计无菌工艺的投入（包括产品属性）应记录在案。

应使用正式的、基于风险的设计和开发流程来开发无菌工艺。

设计、开发和风险管理过程应：

- 考虑无菌工艺的所有核心要素（见 5.3）；
- 包括有记录的污染风险分析。

6.1.2 设计成果应包括：

- 无菌工艺各要素的规格，并附有可验证的性能标准，在设计鉴定时可提供客观证据；

- 无菌工艺的工艺参数；
- 材料和产品处理过程（见 6.5），包括转移系统（见 6.12）；消毒、灭菌、去热源和无菌状态维持措施（若适用）；
- 必要的生产环境（见 6.6），包括洁净室服装系统（见 6.8.3）和隔离区（见 6.12）；
- 风险分析中确定的风险控制措施，包括关键控制点（见 6.4）；
- CCS 制定的依据（见 7.1）；
- 采用基于风险的方法对每个工艺要素进行设计鉴定的策略。

注1：基于风险的方法假定设计中存在风险。它确定、评估风险并对风险进行排序（按优先级从高到低），实施能消除风险或至少将风险降低到可接受水平的策略（按风险优先级排序），并对风险进行持续监控，以确定风险水平的波动。

注2：这也被称为“质量源于设计”（QbD）方法。该方法在设计阶段主动考虑工艺和设备设计对产品质量属性的影响。

6.1.3 应定期考虑和评估新技术，看其是否有可能降低产品和过程风险。

过程分析技术（PAT）有三个相互关联的要素：连续性、自动控制和监测。过程分析技术包括但不限于：

- 连续灭菌器的温度测量和压力测量；
- 连续监测环境中的微粒
- 连续监测环境中的空气微生物；
- 过滤器的自动完整性检测。

在连续性较高的生产过程中，通过频繁或连续测量，可以更早地检测到微生物污染。

实时检测可提高产品质量保证，应予以考虑。实时检测可为加快产品放行提供依据。

在实施实时检测时，应遵守以下要求：

- 实时测试必须有计划和记录；
- 应在生产流程中建立 PAT；
- 参与实时检测的 PAT 设备的校准和控制要求应合理。

注1：见欧盟 GMP，附录 17 [39]。

注2：无菌保证的提高增强了对患者安全的信心；然而，无菌是无法测量的，因为不可能检测到不存在的微生物。一个先进的无菌加工系统，如果包括健全的基于风险的过程设计、微生物污染控制和风险管理，就有理由考虑与监管机构讨论在不进行无菌检验的情况下，根据工艺控制释放产品的可行性。例如，在隔离器系统内进行的自动化工艺，在关键的加工区域没有操作人员的例行干预，对每批产品的关键控制参数、无活力颗粒（NVPs）和有活力颗粒进行持续监测，并有能力及时发现超出规格的结果，这样就可以考虑在不进行无菌检验的情况下放行成品，因为所使用的技术比传统的洁净室无菌加工更能保证无菌，从而更能保证病人的安全。

6.1.4 如果在一个强有力的质量风险管理框架内同时应用和控制以下要素，就能提高质量保证和病人安全：

- QbD 原则；
- 包括实时测试在内的 PAT（根据生产过程中收集到的信息确保最终产品质量）；
- 深入的产品知识
- 全面了解生产过程。

6.2 过程设计

过程设计输入应包括对将要生产的产品的完整描述，包括适用的特殊处理和安全预防措施。

注：在确定无菌工艺的策略和设计时，最重要的是全面了解要生产的产品。

示例：高致敏材料、高活性材料、病毒或放射性药物。

应确定从原材料和组件到最终无菌包装的生产工艺。应确定生产过程中的处理和加工步骤。

应根据记录在案的风险评估，对使用人工还是自动操作进行评估。

无菌加工的每个单元操作的总时间应限制在规定的最长时间内，如有可能，应尽量缩短时间。示例包括但不限于：

- a) 除菌过滤（若适用）前配制好的散装物料的保存时间；
- b) 灭菌成分在使用前的保留时间；
- c) 灌装或无菌装配；
- d) 灌装前无菌散装产品的保持时间；

- e) 成分清洗和灭菌；
- f) 闭合前灭菌容器和闭合装置在关键加工区（包括灌装）的暴露时间。

6.3 风险评估

应选择适合待评估要素的风险评估工具。

在进行风险评估之前，应制定风险可接受标准。

注1：ISO 14971 或 ICH Q9 [41] 为风险评估的设计提供了指南。

注2：风险是发生概率和危害严重程度的组合。无菌加工的目标是生产无微生物污染的产品，因为产品污染有可能造成伤害。因此，在本文件的范围内，对患者造成伤害的严重程度被默认为较高。

为简单易行起见，可将无菌工艺细分为单个区块或操作（如产品转移、灌装、冻干），并分别对每个区块进行风险评估。风险评估可以汇总，以评估整个无菌操作的风险概况。

注3：详情见附录 B。

6.4 关键控制点和过程参数的确定

在设计和风险评估过程中，应确定关键控制点，并酌情规定限值。关键控制点应作为设计过程的输出记录在案。

注 关键控制点是指无菌工艺中对成功完成工艺具有确定风险的环节。它们通常位于可能对产品造成微生物污染的地方，如产品或主包装部件暴露于环境或人员干预，或两者兼而有之。关键控制点有一个用于控制危害的限值。进行监控是为了确保不突破限值。

过程设计应确定如何监控关键控制点，并能对数据进行分析（见 8.3.2）。

在每个生产步骤中都应了解和评估工艺的关键工艺参数（CPP）和质量特性，以确保产品无菌。应评估每个参数对质量特性的影响，以确定与无菌有关的 CPP。

6.5 处理和加工

在可行的情况下，应采用自动化流程，因为这些系统具有更高的可靠性、减少人为错误的风险、操作人员安全和提高产品质量等优点。

产品加工流程的设计应尽量减少微粒的释放，并确保初始空气在接触暴露产品之前不受污染。

注 初始空气是指从供应高效微粒空气（HEPA）或超高效微粒空气（ULPA）过滤器出来的空气。初始空气通常由空气扩散器滤网进行分配，并首先与表面接触，途中不接触任何其他表面。

6.6 环境和空气处理

生产环境的设计应符合 ISO 14644-4，安装和认证应始终满足 ISO 14644-1 洁净室和洁净区的要求，并满足严格的微生物污染控制要求，除非另有说明。

应制定环境控制和监测计划，以确保无菌加工环境。

注1：可适用 ISO 14644-2 和 ISO 14644-3。

注2：有关洁净室分类的进一步指导见附录 D。

生产环境的设计过程应考虑以下因素：

- a) APA 布局，包括
 - 1) 外壳的物理属性；
 - 2) 所有洁净区的隔离；
 - 3) 人员和材料（如原材料、部件、废物）的流动；
 - 4) 操作隔离（如部件准备、产品准备、灌装）。
- b) APA 空气处理要求，包括
 - 1) 气流速度
 - 2) 压差（若适用）；
 - 3) 气流流型（包括气流方向）；
 - 4) 温度和湿度。
- c) 微粒和微生物监测；
- d) 公用设施的引入和排出；
- e) 材料的引入和清除；

- f) 清洁和消毒;
- g) 人员的服装和洁净服;
- h) 维修和保养通道。

注3: 人员被认为是无菌加工环境中最大的污染源。使用隔离器和 RABS 等排除人员的屏障系统是降低污染风险的有效手段。隔离系统可设在较低等级的背景环境中(见 5.4.3 和 ISO 13408-6)。

6.7 物料

6.7.1 无菌加工环境中的表面应

- a) 平整、不透水(包括开关、电源插座等配件);
- b) 耐用、坚固,并尽量减少颗粒脱落;
- c) 易于接近和清洁,尽量减少壁架或凹槽;
- d) 经得起清洁剂和消毒剂的暴露。

6.7.2 在适用情况下,设计应使用可保护人员不接触有害物质(如辐射)的建筑材料。

注 隔离器系统等屏障系统可用来保护人员免受有害物质的伤害。

6.8 人员

6.8.1 通用要求

人员被视为无菌加工环境中最大的污染源。

6.8.2 培训

操作人员应接受培训,掌握胜任其工作所需的知识和技能。在启动培训计划之前,应将培训目标和结果评估记录在案。培训领域可包括

- a) GMP;
- b) 基本微生物学和无菌技术;
- c) 具体操作程序;
- d) 具体的处理要求;
- e) 设备操作;
- f) 卫生习惯;
- g) 污染控制;
- h) 与服装有关的要求。

培训应记录在案。应在规定的时间间隔内或在工艺发生变更时提供复训。

成功参与培训计划后,操作人员应进行资格认定。应按规定的时间间隔提供文件并进行资格重审。

注1: 使用人员监控、自动数据采集和分析来识别不良性能趋势可降低操作人员出错的风险。

注2: 在操作人员培训中,模拟场景或虚拟现实技术可能是有用的工具。

注3: 执行新开发的无菌工艺或无菌工艺操作可能需要额外的培训计划。

注4: 操作人员的资格认证通常包括每年成功参与至少一次无菌加工模拟。

如果发生不良事件,可能需要对过程相关人员进行额外或更频繁的重新资格认证。

6.8.3 健康

被指派在洁净室或受控环境中工作的人员应向管理层报告任何可能影响产品质量或污染无菌工艺环境的健康问题。这些问题包括但不限于:

- a) 发烧;
- b) 咳嗽;
- c) 呼吸道疾病;
- d) 肠胃不适;
- e) 湿疹;
- f) 皮疹;
- g) 晒伤;
- h) 鼻部和眼部感染。

管理层应决定出现或经历健康问题的人员是否适合参与无菌流程或进入受控环境。

6.8.4 干预措施

操作人员的干预措施应作为关键控制点加以确定并记录（见 6.4 和 8.2.2）。

注 操作人员人工干预的数量和类型所带来的风险可通过自动化降至最低。

操作人员干预及相关风险和控制应成为人员培训和资格认证计划的内容。

6.8.5 维护人员

维护人员应接受培训，了解 GMP 的基本要求和无菌加工所需的良好卫生程序。当处于例行生产操作（包括“休息”状态）时，能力资格认证适用于所有进入关键加工区或邻近洁净室的人员。

注 本要求不适用于停机状态。

6.8.6 洁净室服装系统

洁净室服装系统的设计应基于对无菌环境中执行的具体干预措施的评估，并考虑到屏障系统的存在和无菌加工环境的分类，最大限度地降低污染风险。

洁净室服装系统应在洁净室服装系统规范中详细描述，包括所有必要的服装、配件和包装以及灭菌需求（若适用）。

洁净室服装系统规范应附有更衣/退更程序的详细说明，包括任何必要的消毒。

注1：退更程序对于保护操作人员和环境免受潜在或已知危险（如化学和生物危险）的污染非常重要。

应评估洁净室服装系统在更衣/退更程序中的可用性，包括包装无菌服装的无菌展示（若适用）和所需的消毒步骤。

洁净室服装系统**鉴定**应包括：

- 洁净室服装系统的设计，包括材料和可用性；
- 无菌更衣/退更程序（若适用），包括所需的更衣室；
- SBS 的消毒及无菌移除；
- 在关键区域工作的所有人员。

注2：附录 G 提供了关于如何实施无菌洁净室服装系统鉴定的进一步指导。

应为可重复使用服装的清洗、清洁和（若适用）再灭菌过程制定独立的鉴定计划，以确保：

- a) 保持服装的最低性能特征；
- b) 加工过程遵循既定规范；
- c) 过程可重复；
- d) 已识别的风险得到控制，风险控制措施有效。

洁净室服装系统、更衣/退更程序以及相关风险、控制和鉴定及再鉴定要求的说明应记录在污染控制策略中（见第7章）。

6.9 无菌加工设备

6.9.1 通用要求

无菌加工设备应适合其预期用途。其设计、生产和质量应能确保维持无菌加工条件。

关键加工区的设备或设备部件应：

- 能够在无菌加工开始前进行灭菌和无菌组装，或进行表面消毒（与产品接触的部件应是无菌的）；
- 易于组装，连接数量最少。

设备的设计应尽量减少或消除无菌加工过程中的人为干预，并尽可能提供物理屏障，将无菌加工操作人员与无菌产品和部件隔开。

设备校准要求应记录在案。设备设计应尽量降低维护要求和在线调整必要性。

6.9.2 自动化流程和机器人

包括机器人在内的自动加工机器必须能够进行清洗、消毒或灭菌（若适用）。其设计应能最大限度地减少或最好能防止微粒释放。自动加工设备应有足够的安全措施，以防止预期过程出现无意或未经

授权的变更，这些措施必须记录在案。可编程自动加工设备的操作应根据过程设计规范进行验证。设计规范应考虑服务和维护的便利性。

注：关于密闭系统和机器人技术的进一步指导见附录 F。

6.9.3 一次性使用系统和连接装置

用于无菌加工的一次性使用系统应能满足产品加工要求，在实际使用条件下能保持无菌状态，并在使用期间进行评估。

确定特定应用的最佳解决方案取决于多种因素，如加工的材料、选择的管材、流量要求、加工条件、储存和运输，以及适当的装配环境、SIP系统和管材焊接设备的可用空间。

在设计一次性使用系统时，应考虑系统使用前的储存、有效期和组件尺寸的变化。

一次性使用系统应与产品兼容。如果一次性使用系统是作为一个密闭系统或容器，则必须验证其完整性，包括任何无菌连接和管路的完整性。必须对一次性使用系统各组件的完整性进行验证，包括但不限于以下方面

- 端口泄漏；
- 针孔。

至少应在使用前、使用中和使用后对系统的完整性进行目视检查。

6.9.4 辅助设备和公用设施

管子、管道和其他公用设施的安装不得造成凹陷、未密封的开口或难以清洁的表面。

管子、导管和电缆应尽可能安装在外部服务区或管道内。取电点、配电盘、水龙头和连接处的设计和安装应便于定期清洁，并避免在封盖内或封盖后积聚污染物。在无法避免护罩或护盖的情况下（例如设备的配电盘），应将其密封，以防止生产环境受到污染，并且只能在不生产产品时打开。

辅助设备在进入生产环境之前必须进行清洁和消毒。

注：最佳做法是将辅助设备存放在该区域内，而不是将其从该区域搬进搬出。存放设备时盖上盖子可防止污染和可能的额外清洁。

水槽和下水道不得位于关键加工区和直接支持区。在加工设备与下水连接时，应使用适当的防逆流装置。在间接支持区，水槽和下水道应适合消毒，机器或水槽与下水道之间应安装隔气装置，以防止回流污染。间接支持区的地漏应适合消毒，安装有疏水阀或水封，不使用时应密封。

在需要对密闭系统进行冲洗的地方（例如在细胞毒素生产中），应考虑并解决受污染废水的隔离和处理问题。

6.10 组件

作为成品组成部分的所有组件均应有书面规范，其中包含可接受标准，包括生物负载或无菌性、内毒素和必要的包装。所有部件的处理和储存方式均应防止变质、污染或错误标识。

6.11 与产品有关的安全要求

对人员、其他产品或生产环境造成危害的产品，必须采取有效的、有记录的无菌污染控制遏制策略。另见 6.2 和 6.3。过程设计和风险评估至少应考虑以下方面：

- a) 危害类型（如放射性、腐蚀性、致癌性、传染性病原体、灌装过程产生的气溶胶、冻干过程产生的粉末、液体泄漏）；
- b) 接触途径（如吸入、皮肤接触）；
- c) 接触剂量；
- d) 处理和操作；
- e) 包装；
- f) 意外释放（即泄漏管理）；

所制定的策略应考虑在过程完成时对残留的危险产品进行，并/或从 APA 中去除。

6.12 无菌最终包装过程

容器和闭合装置应是无菌的，在适用的情况下，应是非热原性的。硅胶等密封助剂应是无菌的，并与产品相容。

容器—闭合系统在整个有效期内保持其微生物屏障完整性并因此维持产品无菌的适宜性应予以证明和记录。

示例：容器封闭完整性测试方法包括浸泡测试、微生物挑战测试、气泡测试、真空测试、染料渗透测试、电导率测试、微量气体泄漏测试。

6.13 流向管理

6.13.1 防护

应根据无菌加工操作的危险性设立防护区。

如果操作人员的保护是主要考虑因素，则设计初级和二级防护区以保护产品和操作人员免受污染可能是有益的。

防护区的设计应考虑残留产品的防护和整个加工过程中潜在的人员接触，包括区域清理和设备维护（如更换受污染的过滤器）。

传递系统（包括手动系统）的设计应能保护无菌加工区免受污染物侵入，在加工危险产品时还能防止污染物泄漏。从低级洁净区转移到高级洁净区的物品必须经过生物去污处理，其洁净度至少应与物品进入的环境相当。

6.13.2 交叉污染

应采用物理屏障、空气动力屏障、空间分区和时间等隔离策略，尽量减少产品交叉污染和微生物污染的风险。

应设计气流和压力级联，以清除空气中的污染物或将其从高等级洁净区域转移到低等级洁净区域。如果人员保护是主要考虑因素，则可设计气流和压力级联以防止污染物排放到低等级区域。

应将特定过程的清洁和消毒策略形成文件。

无菌过程设计应考虑无菌操作过程中和操作后产品、组件以及清洁和消毒剂残留物的存在，并应包括将残留物（如有）控制在可接受水平的策略。

6.13.3 物品引入

物品应按照计划方案引入 APA。进入受控环境的物品应具有与受控环境相适应的洁净度。物品引入方案应经过确认。方案设计应至少考虑以下方面：

- a) 物品排列和装载模式（即消除表面遮蔽）；
- b) 表面生物去污（即手动与自动）；
- c) 环境隔离；
- d) 清洁剂和消毒剂残留；
- e) 传递系统的人体工程学；
- f) 物品包装，包括对预定生产过程和受控环境进行适当的完整性验证。

如果物品包装是无菌的，则必须实施完整性验证策略，以确保从灭菌处理到使用点都能保持无菌状态，包括测试或检查的方法和频率，以及适当的验收标准（包括 7.4 中的要求）。

多层包装可作为在物品引入过程中提供环境屏障或环境隔离的一种手段。使用多层包装可免除在传递过程中进行表面生物去污的必要性，但必须具体说明并经过验证。

6.13.4 移出

物品（即产品、设备和材料）只能按照计划安排从洁净区移出。应对移出方案进行验证，以确认洁净区的空气洁净度不会受到不利影响。

6.13.5 废弃物管理

废弃物必须与组件和产品分开，以防止交叉污染或无意中使用时。废弃物需通过与成品不同的路线离开无菌加工区，或与成品物理隔离，如果使用相同的移出路线，则需明确标识为废弃物。

废弃物的管理应尽量减少无菌操作区内的杂物。

在处理危险物料时，应控制清洁作业产生的固体和液体废弃物。

6.14 生产过程持续时间

过程设计应考虑产品生产的预期持续时间（即单批次生产的产品数量）。手工过程应考虑操作人员疲劳对流程可重复性的影响。

应尽量缩短产品暴露在环境中的时间。以下因素会对生产过程的持续时间产生影响，应在过程设计中加以考虑：

- a) 加工时间；
- b) 关键区大小；
- c) 敞口产品和容器的暴露面积；
- d) 设置时间和物品定位；
- e) 去污间隔时间；
- f) 手工与自动化流程；
- g) 计划干预的次数；
- h) 计划外干预的概率。

7 污染控制策略（CCS）

7.1 通用要求

应实施污染控制策略。该策略至少应考虑风险评估的结果（见 6.1），并至少涉及以下方面：

- a) 清洁和消毒计划；
- b) 灭菌计划，包括保持无菌状态所需的适用 SBS，以及内毒素和去热原过程的控制；
- c) 维护和校准计划；
- d) 环境监测计划；
- e) 强效或有毒物质的控制；
- f) 原材料和组件控制（采购和进货质量计划）；
- g) 人员培训和资格认证计划；
- h) 洁净室服装系统和穿衣程序。

7.2 清洁和消毒计划

7.2.1 通用要求

应处理并记录以下项目：

- a) 应明确规定 APA 的清洁和消毒计划。
- b) 须制定评估、批准和控制使用清洁剂和消毒剂的程序。
- c) 用于同一表面的清洁剂和消毒剂必须相互兼容。
- d) 保留记录以证明清洁和消毒程序的应用。
- e) 必须验证关键表面（区分产品接触表面和非产品接触表面）上消毒剂和清洁剂残留物的清除情况。

注：清洁剂残留物会影响消毒。

- f) 应根据环境数据趋势评估、产品污染评估以及无菌过程的频率和性质，对 APA 进行清洁和消毒，以提供适当的环境控制。
- g) 用于无菌操作区的消毒剂和清洁剂容器及其他手工清洁设备应专门用于该区域。
- h) 清洗剂和消毒剂的储存和使用必须遵守生产商的说明，除非有正当的理由并经过确认。
- i) 关键加工区和直接支持区使用的消毒剂和清洁剂必须是无菌的。
- j) 必须对设备进行标识和贴标签，以便于清洁的可追溯性。
- k) 清洁剂和消毒剂容器须至少标明物质名称及其有效期。

7.2.2 清洁

记录在案的清洁计划至少应包括：

- a) 经批准的清洁剂、其工作稀释度、经批准的储存条件和消毒方法（若适用）；
- b) 基于有效方法的清洁程序（若适用）（参见 7.2.5）；

- c) 使用的清洁辅助工具、其维护以及（若适用）灭菌和储存；
- d) 清洁的时间和频率；
- e) 责任分配；
- f) 残留物；
- g) 清洁确认的频率和范围；
- h) 清洁记录；
- i) 操作人员培训和评估频率。

7.2.3 消毒

文件化的消毒计划至少应包含以下内容：

- a) 经批准和验证的消毒剂、其工作稀释度、预期使用温度、经批准的储存条件和时 间，以及消毒方法（若适用）；

注：美国《联邦杀虫剂、杀真菌剂和杀鼠剂法》（FIFRA）和欧洲《杀菌剂产品条例》（BPR）是适用的消毒剂注册和审批法规的例子。

- b) 消毒程序、消毒剂的使用、所需的作用接触时间和人员安全预防措施（若适用）**以经确认的**方法为基础；
- c) 使用的消毒辅助工具、其维护以及灭菌和储存（若适用）；
- d) 残留物以及必要时的消毒后清洁；
- e) 消毒的时间和频率；
- f) 责任分配；
- g) 消毒确认的频率和范围；
- h) 消毒记录；
- i) 交替使用一种以上的消毒剂，包括使用杀孢子剂，但只使用一种杀孢子剂的情况除外（如隔离器系统中的自动消毒过程）；
- j) 操作人员培训和评估频率。

7.2.4 用于 APA 清洁和消毒的设备

在 APA 中用于清洁和消毒的设备应设计适当并经批准使用。在适当情况下，设备应专用于生产区或关键加工区。

应考虑在 APA 内清洁或消毒设备的预期用途，并进行适当的评估。使用 APA 时应考虑以下特点：

- a) 颗粒生成（湿和干）；
- b) 灭菌兼容性；
- c) 确保无菌转移到 APA 区域的包装。

7.2.5 清洁过程确认

应根据QRM方法对清洗工艺进行确认，并进行记录。

注1：根据清洁过程的复杂性和关键性确定是否需要清洁过程进行验证。例如，ISO 14644-1:2015、ISO 8 级通用走廊的拖地过程不需要确认。

清洁确认至少应包括：

- a) 清除化学和 微粒污染的可接受标准；
- b) 检测和分析限值；
- c) 确认的适用性；

注2：清洁过程的确认要求可能因情况而异。例如，在加工同一产品的不同批次之间清洁设备，与在加工不同产品之前清洗同一设备。

- d) 过程的可变性（例如，用力与不用力的手工清洁）；
- e) 可重复性。

7.2.6 消毒过程确认

应根据记录在案的风险评估来确定消毒过程确认的必要性和程度。

消毒确认应至少涉及以下方面

- a) 预期的微生物污染；

- b) 目标微生物（如孢子、病毒、细菌、真菌）、表面污垢和所需的消毒程度；
 - c) 使用剂量、使用温度和接触时间；
- 注：使用温度指室温、冷藏条件或高温等。
- d) 分布和覆盖范围；
 - e) 中和与消除；
 - f) 过程的可变性；
 - g) 可重复性。

7.2.7 设备的清洁和消毒

应制定设备的清洁和消毒计划并记录在案。生成的所有记录均应保留。该计划至少应包括：

- a) 需要控制的试剂残留量。这些残留物应达到规定的、合理的最高水平。
- b) 关键表面的清洁和消毒程序。应制定、验证和记录这些程序，并确保将残留物清除到规定的水平。

注1：残留物会影响随后的消毒和灭菌。

- c) 清洁和消毒程序的有效性。

注2：在线清洁指南见 ISO 13408-4。

7.2.8 清洁和消毒程序

清洁或消毒程序应包括

- a) 进行清洁或消毒的地点；
- b) 拆卸、清洁和重新组装的程序；
- c) 经批准使用的试剂和工具，包括浓度、用量、洁净度等级或规格、预处理（如灭菌）以及经批准的储存时间和条件；
- d) 保护已清洁设备或其部件免受再次污染的措施；
- e) 应达到的洁净度规格（如允许残留限量）；
- f) 为确保达到洁净度规格而采取的控制措施；
- g) 清洁和/或消毒的时间表和责任；
- h) 清洁或消毒的顺序或次序。

7.3 灭菌

7.3.1 通用要求

进入关键加工区的原材料、中间体和组件须通过合适且经过确认的灭菌过程进行灭菌。所选灭菌过程必须有正当理由。

关键设备表面，包括与产品间接接触的表面，以及与无菌加工产品或其灭菌容器和盖子接触的组件（如直接加入产品中的原料和预先制备的散装悬浮液），需通过适当和有效的灭菌工艺进行灭菌。所选灭菌工艺须有正当理由。

7.3.2 灭菌程序

灭菌过程应：

- a) 经过确认、控制和监测，以证明过程的有效性；
- b) 按规定的间隔定期再鉴定。

注：有关灭菌工艺重新认证的进一步指导和要求，见 ISO 11135、ISO 11137 系列、ISO 17665 系列、ISO 20857、ISO 14160、ISO 14937 或 ISO 13408-5。

7.3.3 灭菌设备

灭菌设备应：

- a) 进行鉴定，以确保其适用于预定用途；
- b) 定期进行预防性维护，以确保其适用性。

注：7.3.2注中给出的ISO标准包括灭菌设备的鉴定和维护的要求和指导。

7.3.4 灭菌程序

灭菌程序至少应包括：

a) 拆卸、预处理、灭菌和重新组装（若适用）的程序；

注1：设备的拆卸、灭菌和无菌重新组装最好采用 SIP 程序。

b) 灭菌工艺的类型、过程参数及其公差，以及要求达到的 SAL；

c) 控制措施，以确保经过确定和规定的灭菌过程得到实施，并符合灭菌工艺规范；

注2：不对无菌过程中使用的灭菌物品进行常规无菌检查，以验证其无菌性。例如，可通过审查灭菌验证数据和批次灭菌周期参数来适当验证无菌性。

d) 视情况使用 SBS 或盖子保护灭菌物品免受再次污染的程序（见 7.4）；

e) 灭菌物品的储存条件和时限（若适用），以防止再次污染。

灭菌物品应与非灭菌物品明确区分。

如果产品通过除菌过滤工艺灭菌，则应适用 ISO 13408-2 的要求。

灭菌分包商（如容器、容器盖）应遵守与现场灭菌处理相同的灭菌标准要求。

7.3.5 无菌后杀灭处理

无菌后杀灭处理是指在无菌加工后采用的最终灭菌过程，包括特定的 SAL。对无菌加工后的产品进行无菌加工后杀灭处理时，应遵循标准灭菌过程中使用的方法，以证明所需的杀灭率。加工条件由产品的具体情况以及整个无菌加工过程中的控制或风险决定。

7.3.6 内毒素控制

应将是否有必要控制或降低特定产品或产品组件的内毒素水平的理由记录在案。

如采用某种过程来降低关键表面的内毒素含量，则应对该过程进行确认，以证明内毒素含量已达到规定的降低水平。

应批准适当的清洁、干燥和储存程序，以控制规定的内毒素含量。

用于生产注射剂产品或其他要求或标称不含热源的产品的材料应符合特定的内毒素限度测试。规定的限度应说明理由。

这适用于产品生产过程中使用的原材料（包括加工用水）、中间产品（如散装溶液或悬浮液）及其他成分（如容器成分）。

7.3.7 去热原过程

去热原过程应：

——进行确认、控制和监测，以证明过程的有效性；

——按规定的时间间隔定期再鉴定。

注1：塑料医疗器械（如一次性使用袋）、闭合件和/或容器可在灌装前通过冲洗工艺和/或高温模塑和/或挤压工艺进行脱氮处理。橡胶瓶塞可在最终灭菌前通过多次循环清洗和漂洗使其不含热原。

注2：ISO 20857 包括对干热去热原工艺的要求和指导。

去热原设备应：

——进行鉴定，以确保其适用于预期目的；

——定期进行预防性维护，以确保其适用性。

注3：ISO 20857 包括对干热去热原设备的鉴定和维护的要求和指南。

在确定去热原过程规定的 \log_{10} 内毒素减少量时，应考虑到产品和生产过程的能力，如输入源、内毒素水平、去热原工艺有效性和规定的成品内毒素限值。

注4：从历史上看，去热原过程的效率是通过证明加标内毒素挑战至少减少 3 \log_{10} 数值来评估的。采用风险管理 和 QbD 原则可能意味着单一、标准的内毒素降低标准（即至少降低 3个 \log_{10} ）不再适用于所有去热原过程。例如，在高温下成型并迅速包装的玻璃瓶，在注射用水清洗之前，单位体积内的内毒素含量可能很低，因此要求3个 \log_{10} 的内毒素含量降低可能会被视为过于严苛。相反，有些工序的内毒素含量可能较高，因此可能要求内毒素含量的降低量大于 3个 \log_{10} ，以确保成品的内毒素含量处于安全水平。

内毒素含量应通过国际统一的药典细菌内毒素测试或其他公认标准来确定，除非考虑到产品的性质，生产商有必要确定替代或修改测试程序，并形成文件。

注5：欧盟药典[50]、日本药典[46]和美国药典[51]中的细菌内毒素测试方法是国际统一的。ISO 11737-3 中也提

供了指南。

在适用情况下，去热原记录应作为无菌加工产品批次放行程序的一部分进行审查。对不合格的去热原过程应进行正式调查。

去热原分包商（如容器封口）应遵守与现场去热原处理相同的生产质量管理体系要求。

7.4 无菌性维持

7.4.1 除非灭菌物品可在 ISO 5 级单向气流条件（或类似条件）下直接从灭菌器转移到关键区，否则应实施风险控制措施以降低再污染风险。

为防止灭菌物品再污染，灭菌前应将其密封或封闭在一个或多个 SBS 中。

可使用多层无菌包装的多入口 SBS，在从低等级区传递到高等级区的过程中去除包装层，以降低污染无菌环境的风险。在转运过程中应采用适当的无菌技术、传递程序（如无接触传递、快速传递口）或消毒步骤，以将污染风险降至最低。应证明风险控制措施的有效性。

为保持无菌状态，首选密封或密闭的 SBS，但在适当的环境中，可考虑在灭菌后覆盖灭菌物品以降低污染风险。

注：灭菌前也可使用覆盖物，以尽量减少清洁后、灭菌前或包装灭菌前的污染风险。

如使用 SBS，应遵守以下规定：

- a) 经最终灭菌的 SBS 及其保护性包装（若有）的设计应能最大限度地降低完整性丧失的风险，使其在特定的加工、储存和处理过程中暴露于预期的条件和危险中仍能保持无菌状态，直至在使用点打开 SBS 或有效期终止。
- b) SBS 的设计应便于取出已灭菌的物品，同时最大限度地减少对已灭菌物品和无菌加工环境的污染风险。
- c) 应选择合格的包装材料，以尽量降低灭菌物品或无菌加工过程受到微粒、微生物或化学污染的风险。
- d) 如使用多孔材料，应能充分阻隔微生物。
- e) SBS 应与密封或封装在 SBS 内的物品适用的特定灭菌工艺兼容，包括周期参数。SBS 应能允许对密封或封装在 SBS 内的物品进行有效灭菌，能耐受灭菌过程的条件，并能在灭菌后及随后灭菌物品的储存或处理过程中保持微生物屏障。灭菌过程的任何有害影响不得影响 SBS 的功能或性能。

7.4.2 SBS 的密封或闭合过程应进行确认。应规定密封强度和宽度。密封应符合规定的要求。确认应包括可剥离密封的可剥离特性。应证明密封完整性和/或闭合完整性。

包装的测试方法应形成文件，包括：

- a) 选择这些方法的理由；
- b) 验收标准；
- c) 测试方法重复性和再现性的验证；
- d) 完整性测试方法的敏感性。

应证明经灭菌的 SBS 在规定的有效期内的完整性。无菌检查不适合用于支持有效期声明。

注：ISO 11607-1 和 ISO 11607-2 为最终灭菌医疗器械的 SBS 确认提供了指南，包括与灭菌过程的兼容性。这些标准的一般要素可适用于进入无菌加工环境的灭菌原材料、中间体或组件的 SBS。需要评估的主要方面包括 SBS 的完整性、微生物屏障和物理性能。

7.4.3 如使用盖子，应遵守以下规定：

- a) 所用材料须符合在无菌加工环境中使用的要求，最大限度地降低微粒产生、微生物和化学污染的风险。
- b) 多孔材料应有足够的微生物屏障，以尽量减少潜在污染物进入的风险。
- c) 应根据用户要求规格中规定的关键特性的稳定性数据来规定盖子的保质期，并考虑到暴露于预定灭菌工艺的情况。
- d) 盖子的设计应
 - 1) 使盖子易于放置，尽量减少操作人员的移动；
 - 2) 在储存和运输过程中保持原位；
 - 3) 易于取下。

除非盖子在灭菌后直接转移到无菌加工环境中，否则灭菌盖子应包装在经过验证并允许无菌展示的 SBS 中。

可使用多入口包装，以减少将灭菌盖子带入无菌处理环境时的污染风险。

注：关于对故意含有无法灭菌的可存活物质的 APA 物品的特定微生物状态的控制，见 ISO 18362。

7.5 维护和校准计划

7.5.1 维护人员

污染控制策略应包括一个控制程序，规定维护人员在生产环境中执行维护和校准活动的通道。在设备的 APA 设计和布局期间，应考虑操作人员和维修人员的进出。

注：通常，公用系统和设备的安装方式允许在洁净区域外进行维护活动。

应实施适当的培训计划，以确保维护人员在进入或被指派在 APA 工作之前具备适当的资格。培训内容包括但不限于

- a) 卫生参考；
- b) 洁净室操作；
- c) 污染控制；
- d) 无菌技术；
- e) 产品无菌性丧失对病人安全的潜在影响；
- f) 微生物学的基本要素。

每年至少一次，所有在运行中或“静止”状态下在有效的关键处理区内从事维护或校准工作或同时从事这两种工作的人员均应参加符合本文件要求的模拟生产试验（见 8.2.3）。应制定书面程序，概述需要将未接受过此类培训的外部人员（如建筑或维护承包商）进入 APA 的程序。

7.5.2 定期维护活动

污染控制策略应包括定期预防性维护活动。包括仪器校准在内的预防性维护应根据预先制定的书面程序进行计划、执行和记录，并适当考虑 APA 的要求。

预防性维护计划应包括公用设施、服务和设备。转运系统、垫圈和密封件是维护计划应涵盖的其他部件。所有设备，如灭菌器、空气处理和过滤系统、水处理、发电、储存和分配系统，均应进行预防性维护，其恢复使用应得到批准。

工具和其他维护辅助工具应：

- a) 设计合适；
- b) 能够清洗；
- c) 能够消毒或灭菌；
- d) 妥善存放，防止污染。

注：通常情况下，专用设备留在 APA 中，以尽量减少引入污染的风险。

如果在维护活动期间无法保证 APA 的完整性，则应停止 APA 的使用，直到对其进行了规定的清洁和消毒程序，并进行有效鉴定为止。计划维护后重新启动过程应遵循既定程序，以确保重新建立规定的过程条件。

7.5.3 计划外维护

在无菌操作过程中，关键加工区和直接支持区的任何计划外维护均应使用无菌技术进行，且只能在模拟生产过程中进行模拟。

在对产品无菌性至关重要的设备进行计划外维护时，必须对产品无菌性的潜在影响进行评估并记录。

如果计划外维护不合格或评估显示存在产品无菌性丧失的风险，则应停止工艺流程，并将任何暴露的产品单元从工艺流程中移除并妥善处理。

如果在维护活动期间无法保证 APA 的完整性，则应停止使用 APA，直至对其进行规定的清洁和消毒程序并重新进行合格鉴定。计划外维护后重新启动流程应遵循既定程序，确保重新建立规定的过程条件。

7.5.4 校准设备

在可能的情况下，校准专用设备应留在 APA 内，以尽量减少引入污染的风险。

仪器须在过程或加工系统进行运行鉴定之前校准。

测量仪器或测量系统的校准须按照预先确定的书面程序进行规划、以适当的间隔执行并记录。应制定进一步的书面程序，以确保这些设备保持校准状态。

校准计划应包括时间表、准确度和精密度限值，以及在准确度或精密度或两者均超出限值时采取补救措施的规定。

所有测量仪器的准确度和公差均应足以满足测量过程的要求。不得使用不符合规定要求的测量仪器。

7.6 环境监测

7.6.1 通用要求

应根据记录在案的方案对 APA 的可存活和不可存活微粒污染进行监测，该方案应包括在超过规定的措施限时采取的调查和纠正行动计划。应按规定的时间间隔重新评估风险评估，以确认环境监测计划的有效性。

注1：有关不同区域的信息，见附录 C 和 D。

注2：可能需要满足国家或国际 GMP 要求。

注3：见 ISO 14644-1、ISO 14644-2、ISO 14698-1 和 ISO 14698-2。

应根据监测结果设定适当的警戒和措施限。警戒和措施限应根据风险评估和性能鉴定（PQ）测试结果或趋势数据确定，并应定期审查。

记录在案的取样计划至少应包括

- a) 被监测的地点（监测点）；
- b) 监测的频次；
- c) 监测的条件（静态或动态，或者两者兼有）；
- d) 测的方法；
- e) 取样的时间和持续时间；
- f) 警戒限和措施限。

关键加工区应在每个操作班次期间进行监测；在某些管辖区，可能需要更频繁或连续取样。

监测方法不得影响产品的无菌性和无菌条件的维持。

注4：表面取样和人员取样通常在操作结束时或关键干预后进行。

直接和间接支持区的监测频次可以比关键加工区域的监测频次低。应规定这些区的监测频次。监测频次应该足以识别趋势。

因固定点取样计划的局限性，日常取样计划应包括操作期间和 / 或操作后在其他附加取样点的周期性监视性监测。

注5：此类额外取样点的一个示例是用于关键加工区干预的工具表面。所选位点通常与可能对产品造成污染风险的活动有关（即关键控制点）。

在首次启动操作或长期停机或对设施进行变更后，应进行额外监测。

7.6.2 用于无活力微粒监测的取样

对 APA 中产品质量或测试准确性可能受微粒影响的区域或设备，应按照 ISO 14644-2 标准进行无活力微粒监测。

注1：在某些情况下，并非总能证明在运行条件下符合微粒标准，例如，在产品灌装点，过程本身会产生液滴或微粒。

注2：在某些法规中，要求对关键加工区域和被建议的直接支持区的微粒进行连续或频繁的取样。

7.6.3 微生物环境监测取样

微生物监测的取样计划应包括指定有源和无源空气监测点以及表面监测点（包括设备表面）。

根据污染的风险评估，针对特定的无菌处理操作进行取样点的选择。取样点应源自验证活动期间的取样点，并且与其相一致，同时应代表对产品的最高微生物风险。选择取样点的基本原则应形成文件。

空气取样应在设施运行中收集。产品接触表面仅在分装操作结束后进行，以防对产品造成污染风险。

当无菌加工在经过验证的隔离器系统中进行时，与风险较高的无菌加工环境所需的监控水平相比，可以考虑降低隔离器系统中微生物监控的水平（如位点数量、次数），前提是隔离器系统能：

- a) 防止操作人员直接干预在关键加工区中打开的产品容器或暴露的产品接触面；
- b) 采用经过确认的工艺进行生物去污；
- c) 对关键控制参数进行连续监测；
- d) 在适当的规定时间段内的监测数据显示微生物检出为零。

例如，可以考虑不使用沉降碟，但必须进行有源空气取样。任何监测的减少都应通过可靠的微生物污染风险评估来确定。

注：国家和/或地区法规或 GMP 规范可能要求同时使用有源和无源空气取样方法。降低隔离器系统中的微生物监测水平可能需要监管机构的事先批准。

7.7 高浓度或有毒物质的防护

对于使用活性或有毒物质的工艺，应考虑并有效实施适当的防护措施，以防止交叉污染并保护操作人员。

清洁过程应经过确认，以确保最差水平的高活性物质能在最差位置降低至已知可量化和可重复水平。

对于每种产品，应制定在生产过程中保护操作人员的必要限度以及必要的清洁或交叉污染限度。

注：ISO 10993-17 提供了进一步的指南。

8 证明有效性

8.1 设备鉴定和确认

8.1.1 通用要求

用于无菌加工或相关检测的设备，如组件清洗机、灭菌器、过滤器组件、灭菌滤器、封口放置设备、封口机械和冻干机等，必须经过鉴定，以确保其适用于预期目的。

8.1.2 用户需求说明

应制定用户需求说明文件，用于定义所需设备的功能和性能。应由用户审核和批准该文件。需考虑的事项（除了其他的技术或者安全问题外）应包括（如适用）：

- a) 表面光洁度；
- b) 清洁的耐受力；
- c) 被灭菌的耐受力；
- d) 方便实现无菌的装配；
- e) 避免设备本身及下方出现凹进部分避开设备中的和下方的凹进部分；
- f) 无菌操作作用的公用管道或者电缆的适当布置；
- g) 如果可能，在风险操作时可从外部对无菌加工区（APA）内部的工作区进行干预，包括能够从外部维护设备；
- h) 尽可能在关键加工区域的外部容易进行机械或电气的调节，或者在对关键加工区域造成最小干扰的情况下容易进入该区；
- i) 如果可能，设备的操作与隔离器中的操作相兼容；
- j) 防止计算机和键盘受到污染；
- k) 设备配备一个带过滤器的排气装置，这样，该排气装置所排出的空气质量至少与被排放到该区域的空气质量是一样的；
- l) 设备在线清洗或者在线灭菌。

8.1.3 设计鉴定

应收集形成文件的证据，以证明设备适合预定的产品或者流程。

8.1.4 安装鉴定（IQ）

应按照文件化的程序执行安装鉴定。安装鉴定时应对照相关设备以及“实际安装”技术规范。应收集文件化的证据来确认设备的安装适合其在无菌加工区内运行。仪器应在运行鉴定前经过校准。

应有操作说明书。

计算机控制系统以及相关的软件，当安装时，应在设备确认之前或者与设备同时进行验证。

8.1.5 运行鉴定 (OQ)

运行鉴定应证明所安装的设备能够在指定的运行范围内提供规定的过程。

应收集文件证据，以证明该设备能够在无菌加工区 (APA) 中运行，从而指定的洁净间的环境得以维持。对于在关键加工区域运行的设备，在所有常见的操作条件下，应维持 ISO 14644—1:2015 中的5类条件或者更好的条件。

8.1.6 性能鉴定 (PQ)

在开始PQ之前，应对安装鉴定和运行鉴定期间所产生的数据进行复查，以确认是否与8.1.4和8.1.5中的一致。

应确定性能鉴定的要求，并应包括证明设备适合用途并能按预期始终如一地运行。

应记录数据，以证明整个过程在规定的允许误差范围内，满足所定义的物理和/或化学条件。

性能鉴定应在模拟日常操作程序的条件下进行，并应在合理可行的情况下包括最坏情况。

8.1.7 再鉴定

应按规定的周期或者根据偏差或者投诉调查结果的需要，评估是否需要利用指定的设备对过程进行再鉴定。

应对照规定的验收标准，依照文件化程序定期复查监测数据和过程中数据。应保存重新验证数据复查的记录，以及保存如果指定的验收标准得不到满足时所采取的纠正措施的记录。

应证明进行再鉴定的范围是合理的。

应记录和保存再鉴定的报告。

8.2 无菌过程验证

8.2.1 通用要求

在任何产品投放市场之前，必须证明生产过程是可靠的，并能确保产品质量始终如一。生产过程必须经过预期确认计划。

作为过程验证的一部分，应进行无菌模拟生产 (APS)。

8.2.2 建立和管理干预措施

在无菌过程开发和优化过程中，应考虑与每个无菌干预措施相关的 QRM 和 QbD 原则。应采取适当措施消除或降低产品风险。

干预措施应分为常规干预措施或纠正性（计划外）干预措施。应制定一份经批准的清单，列出在产品生产过程中或在模拟生产过程中允许进行的例行干预和纠正性干预措施。

必要时应更新干预程序，以确保与实际生产活动保持一致。

在纠正性（计划外）干预期间和之后，应进行特定的监控。

8.2.3 模拟生产

8.2.3.1 通用要求

模拟生产应涵盖无菌加工的所有方面，并且包括所有的无菌操作。可以将无菌加工过程分成多个操作单元，但是该生产过程的所有部分都应进行模拟。

注1：模拟生产通常称为培养基灌装。

应确认过滤器的细菌截留能力。

注2：见 ISO 13408-2。

注3：模拟生产的目的是验证产品的除菌过滤（即除菌过滤器截留微生物的能力）。

对于无菌液体，主流的方法是使用微生物生长培养基代替产品进行模拟生产，以确保无菌生产过程运行正常。

对于无菌液体以外的产品，如无菌生产的无菌半固体、粉末、固体材料（包括医疗器械）、微球、脂质体、大体积或不规则形状的产品、稀有和稀缺的产品，或在培养基中分解产生可与微生物生长混淆的颗粒的产品，使用传统的液体培养基灌装进行评估并非总是可行。遇到这些情况，应制定尽可能接近真实生产的替代方法，并加以证明。这些替代方法可以包括按照正常生产处理无菌替代品，然后将其浸泡在无菌培养基中，或者一些其他的模拟方法。在替代品经历整个无菌生产过程后，再对其进行无菌检查。

注4：更多信息见 ISO 13408-7。

在制定模拟生产试验计划时，应采用风险管理原则。模拟生产所使用的配置应说明理由并记录在案。

模拟生产测试计划应涵盖由各种不同技术组成的过程，如开放式加工、无菌（固有）连接、无菌（固有）连接和密闭系统，以证明不同系统之间能成功互动。密闭系统内部的活动如能单独鉴定，在模拟生产中可能无需进行。

基于单一密闭系统的过程可视为非常规无菌加工，并不一定需要进行模拟生产。

注5：有关密闭系统和机器人技术的进一步指南见附录 F。

8.2.3.2 培养基选择和促生长能力

为模拟生产运行选择的微生物生长培养基应通过促生长试验。促生长实验应根据所用药典中规定的菌种和方法进行。每个模拟灌装的样品中，阳性菌的接种量应少于100 CFU。

注1：通常使用大豆酪蛋白消化培养基进行模拟生产。如果从环境或产品样本中分离出厌氧生物，则可能需要厌氧培养基。植物源培养基可用于模拟生产，以防止生产线接触动物源培养基（若适用）。

如果模拟生产中用到缓冲液之类的替代品，则该替代品不得抑制参照微生物的生长。

应使用一定数量的经过培养的模拟灌装产品对培养基的促生长能力进行验证。

注2：药典的示例包括欧洲药典[50]、日本药典[46]和美国药典[51]。

注3：对于复杂的模拟生产，可能有必要确定用于促生长试验的培养基样品是整个过程的代表，以确保工艺的任何部分都不会改变培养基的生长促进特性。

8.2.3.3 模拟程序

模拟生产的设计部分基于以污染控制为重点的正式过程风险评估。只要合理可行，则模拟生产的条件中还应包括可允许的最坏条件。

应模拟以下情况：

- a) 允许的最长中途停机时间和人为干预时间（如：装量调整，瓶身/瓶盖或产品的补料以及环境监测）在模拟生产中出现的次数应能代表正常生产时灌装一定数量产品过程中可以接受的最高出现次数；
- b) 应模拟不定期发生的人为干预（例如：处置瓶身破损、倒瓶、液体泄漏、内塞卡住及生产线停机）。这些人为干预在模拟生产中出现的次数应能代表实际生产，且应以对生产线干预程序最大的情况进行模拟。

如果无菌灌装用的瓶身/瓶盖仅在尺寸方面存在差别，则在初始确认可以采用具有代表性的几个尺寸（即交叉法）。

注1：在初始无菌鉴定之后，每种配置可以按指定的频率用于模拟生产。

注2：容器开口直径最大且生产线运行速度最慢时，由于其暴露时间最长，可代表最差情况；而体积小的容器因其在操作过程中稳定性差而导致人为干预增多，代表另一种最差情况。

注3：有些产品容器难以用肉眼检查灌装容器来检测是否有微生物生长。例如不透明容器和深色容器。使用替代容器进行模拟生产以方便目测检查灌装容器是否有微生物生长是可以接受的，但替代容器必须能代表产品灌装工艺，且不影响关键过程参数。

模拟生产应与全面的环境监测方案结合进行。

每个容器的灌装量应足以打湿容器的所有表面（当容器旋转或者倒置时），并且有足够的液面以上空间，以确保微生物能够生长，同时确保在检测时能够检测出混浊度。

对于在惰性气体环境下进行常规制造的产品，应用空气替代惰性气体进行模拟生产，除非打算进行厌氧模拟生产。

注4：如果有必要进行失效调查，单元标识（如按时间顺序或其他方式）有助于调查。

注5：有关冻干产品的更多信息，见 ISO 13408-3。

应在最大允许的灌装时间内进行模拟生产运行。如果不可能，那么，模拟运行应持续足够长的时间，以涵盖代表性的操作、干预和实际处理中的轮班变化。

如果实际无菌加工被中断（例如：从夜晚持续到第二天），那么也应该模拟这种中断。应进行环境监测，以确保灌装环境没有破坏。

8.2.3.4 培养基灌装单元的培养和检验

在培养之前，应搅拌、旋转或者倒置已灌装的容器，以确保介质与容器的所有内表面接触。

对于出现泄漏、破裂或被损坏的灌装单位，若按照常规目测检验的程序，即使泄漏、破裂或者损坏的程度没有被判定为不合格，那么，也应记录和剔除这些灌装单位。表面缺陷、非破坏性重量检查和所有其他单位应利用其他单位进行识别和培养。

如果文件中明确说明干预期间暴露容器的处置要求，并且按惯例对这些容器做报废处置，那么在模拟生产试验期间，不需要培养这些容器。

完好无损、已灌装的模拟生产单位的培养时间不得少于14 d，培养温度应在20℃～35℃范围内。若采用特定的温度或者温度范围，应验证和记录这种特定的温度或者温度范围。

注1：如果采用两种培养温度，那么每种温度下灌装单位通常被培养至少7d。

培养期结束后，应按记录的程序检查装有培养基的容器是否有微生物生长。

注2：在较早的时间段对单位进行检查有助于初步了解模拟生产结果。对于不透明或深色容器，污染检查可能比较复杂，可使用带颜色指示剂的培养基作为辅助工具，帮助检测无菌灌装单元中的生长和浑浊情况。

污染单位中分离的微生物应鉴定至种的水平或者一个需要的水平，以助于确定可能的污染源。

注3：对模拟生产和环境污染物进行基因型鉴定有助于确定污染物的可能来源。

8.2.4 初始无菌鉴定

初始无菌鉴定应包括至少三次连续成功的模拟生产运行，涵盖无菌工艺的所有班次。

初始无菌鉴定应针对整条生产线的每个无菌加工操作和以前的无菌资格鉴定未涉及的每个产品配置进行。

8.2.5 定期的性能再鉴定

8.2.5.1 通用要求

定期无菌再鉴定至少应包括一次成功的灌装配置模拟生产运行，其中包括无菌过程的活动和干预措施，包括班次和换班。

默认情况下，应每隔大约六个月对每个无菌过程、每条灌装线和每种有代表性的产品配置进行定期无菌再认证。

在有正当理由的情况下，应在无菌生产过程的风险管理方法中具体说明偏离默认值的频率。

例如，对于在经过确认的隔离器系统中进行的先进无菌生产过程，每批产品都要接受持续的微生物和无活力微粒监测，可以考虑每年进行一次无菌再确认。做出这一决策的理由应充分说明并记录在案，同时考虑到无菌操作标准。

注1：与隔离器系统中的机器人生产流程相比，洁净室中的人工无菌生产流程需要更多的干预，因此会增加产品受污染的风险。对于风险较高的无菌加工环境和过程，与风险较低的环境和过程相比，有关无菌再认证频率的要求可能会更加严格。

注2：国家和/或地区法规或《GMP 规范》可要求每年进行两次无菌再鉴定，而不论产品无菌加工环境的性质和对这一环境的监测情况如何。降低隔离器系统的无菌再鉴定频率可能需要事先获得监管机构的批准。

当调查发现有必要时，例如在人员发生重大变化、环境监测结果或成品无菌检查结果出现异常的情况下，应在预定间隔之前对过程或生产线进行再鉴定。

注3：变更控制可能要求再鉴定。

再鉴定的程度应说明理由。

无菌灌装或生产线和产品容器配置，如风险评估指出使用频率较低，在恢复生产之前应通过可接受的模拟试验再鉴定。

再鉴定报告应予以记录和保存。每次再鉴定的模拟使用试验均应完整记录，包括偏差、不符合项等，并应具有完整的可追溯性。

8.2.5.2 需要处理的数量

在每次模拟生产运行中，应处理足够数量的单元，以有效地模拟标准操作、过程变量、活动和干预，这些都是无菌过程的代表。单元数量的理由应说明并记录在案。

注 1 对于小批量生产，单元数通常等于生产批量。

注 2 对于大批量生产，单元数可少于生产批量。

8.2.5.3 可接受标准

模拟生产的目标应是零污染单元。

任何污染单元都将导致模拟生产运行失败。应进行调查确定根本原因以及适当的纠正措施，并记录在案。

在重新开始无菌鉴定之前，必须实施适当的纠正措施。

至少应连续进行三次成功的模拟生产运行，以证明无菌过程处于适当的控制和确认状态。

如果模拟生产运行的失败归因于与无菌过程的有效性无关的因素，则可将失败记录为与过程的有效性无关（如停电、失去其他服务等），而不要求再连续进行三次成功的模拟生产运行。

8.2.6 重复初始无菌鉴定

无菌过程或灌装线在下列情况下应重复进行初始无菌鉴定研究：

- a) 再装线的复检（重新合格验证）失败；
- b) 生产线长期未投入使用，如一年或一年以上；
- c) 存在可能影响无菌过程的变化。

应至少连续进行三次成功的模拟生产运行，以证明无菌过程处于适当的控制状态（见 8.2.4）。

8.2.7 模拟生产的文件

所有模拟生产运行均应形成完整文件。所有运行应包括已处理单元的协调。应全面地记录所有的模拟生产运行。所有运行应包括已处理单元的调整。每个模拟生产运行的记录中所包含的或者交叉参考的信息应包括：

- a) 模拟生产的日期和时间；
- b) 识别所使用的加工区域或房间；
- c) 容器/胶塞的类型和规格；
- d) 每一容器的装量；
- e) 处理速度；
- f) 已灌装培养基的类型；
- g) 已灌装单元的数量；
- h) 检查时不合格单元的数量以及不合格的原因；
- i) 已培养的单元的数量；
- j) 呈阳性单元的数量；
- k) 培养时间和温度；
- l) 用于模拟一个正常灌装生产的一切步骤的程序，且可能包括例如模拟的冻干法或者小瓶顶部气体的置换；
- m) 培养基灌装准备和运行期间所获得的微生物监测数据；
- n) 参与模拟生产的每班人员的名单；
- o) 促生长结果；
- p) 从所有阳性的单元鉴定微生物；
- q) 管理回顾；
- r) 模拟生产所涵盖的产品；
- s) 有呈阳性单元的运行或者失败运行的调查；
- t) 模拟生产中的常规干预和纠正干预。

如果调查结论表明失败的原因，则应实施纠正措施。

在可能的情况下，应调查纠正措施的有效性，并在进行更多运行之前分别进行确认。

8.2.8 已灌装产品的处置

凡是模拟生产后在一条生产线上生产的所有产品应进行隔离，直到模拟生产完成为止。

注：也称为有条件生产线放行。

在模拟生产失败的情况下，该生产线上加工的所有产品均应隔离，直到失败已被成功解决。

应立即审查自上次成功进行模拟生产以来与无菌生产有关的所有适当记录。审查内容应包括自上一次成功的模拟生产以来，对该生产线上加工的所有产品的无菌状态发生破坏的风险评估。

审查结果应记录在案，并应包括处理受影响产品批次的理由。

8.2.9 无菌过程生命周期考虑因素

模拟生产设计应考虑整个无菌过程生命周期。

初始模拟生产方法应在无菌过程开发过程中确定，首次模拟生产应在生产首批人用临床产品之前进行，以确认可接受的无菌加工条件。

随着无菌过程规模的扩大和临床生产后期阶段的加强，模拟生产方法应予以修改，以适应不断变化的无菌过程。

注：早期临床生产所使用的无菌过程往往是人工操作和/或未经过优化或未按商业生产的要求进行放大。

对于商业生产，应设计并执行模拟生产研究，作为过程验证的一部分。

8.3 过程维护

8.3.1 通用要求

为确保无菌生产过程始终处于受控状态，应考虑以下项目：

a) 按规定的间隔对过程进行审查（如进行年度审查）；

注：该审查与 8.2.5 中所述的定期无菌再鉴定是不同的活动。

b) 可能影响过程性能的过程变更或发展（如设备、设施设计或主要操作人员的变更）；

c) 按规定的间隔对风险评估进行审查；

d) 重大事件（如批次非无菌）。

8.3.2 生产过程审查

应按照记录在案的程序，根据规定的验收标准定期审查监测和过程数据。

应保留再鉴定数据的审查记录，以及在未达到规定验收标准时采取的纠正措施的记录。

在再鉴定之前，应对过程进行彻底审查，并应包括对以下内容的审查：

a) 趋势分析；

b) 偏差；

c) 不符合项；

d) 变更控制；

e) 已确定的关键监测点；

f) 预防措施。

8.3.3 生产过程的变更或发展

无菌过程的任何变更都可能增加风险，因此应进行额外的风险评估和降低措施，并重新评估模拟生产策略。

鼓励使用与环境隔绝且无人员互动的系统进行无菌过程，这样外源性污染的风险较小。必要时应对关键污染点（如连接点）进行评估和监测。

虽然开放式系统仍被接受，但考虑到与环境 and 人员外在污染相关的风险，不鼓励使用开放式系统。应明确识别、监控、跟踪和评估这些风险，以便持续改进。

应使用合理的科学依据，并将理由记录在案。建议让微生物学家或接受过微生物学培训的人员参与，以帮助提供科学见解和理由。

9 产品放行

9.1 通用要求

应规定产品从无菌加工中放行的程序。程序应规定无菌生产过程与无菌过程确认过程中确认的过程规范相符所需达到的标准，包括无菌、无热原和无支原体。

如果某项过程不符合以上确定的一致性标准，则应调查原因。调查情况应记录在案。

如果一个或多个过程未满足一致性标准，则产品应被视为不合格产品。任何不合格均应按照相关程序处理。

9.2 无菌检查

如果需要对无菌灌装的产品进行无菌测试（见 9.1），那么，应对每批进行测试。

产品必须使用药典无菌检查方法进行检验，只要该方法适用于要检验的产品。应证明无菌检查方法对产品的适用性。

如果药典无菌检测方法不适用于某一特定产品，则该产品的生产商应说明所用的适当检测方法和取样计划。这种检验方法必须经过验证。应证明测试方法适用于特定产品。

注1：《欧洲药典》[50]、《日本药典》、[46]《美国药典》[51]和《英国药典》均对无菌检查方法进行了说明。

[34] 这些药典还允许使用经过确认的替代检验方法，例如快速微生物学方法（RMM）或非生长检测方法，作为药典无菌检查的替代方法。

注2：某些产品不适合按照药典检查方法进行检验，例如样品量有限或病人用药时间有限的产品。

注3：对于单件批次产品，例如前沿治疗药物或放射性药物，可能只有少量产品可用于检测。

注4：在某些司法辖区内，非药用无菌检查可能需要得到有关主管当局的批准。

9.3 细菌内毒素检测

如果无菌灌装产品需要进行细菌内毒素检测（见 9.1），则应规定检测频率、取样计划、检测方法和可接受标准。检测频率通常规定为每批产品检测一次，但也可根据风险评估结果减少检测频率。

注 1 可接受标准可根据产品与患者接触的类型和国家法规而有所不同。

注 2 相关指导见药典、ISO 11737-3 或 ANSI/AAMI ST72。

9.4 支原体检测

当需要对无菌灌装产品进行支原体检测时，应规定检测频率、取样计划、检测方法和可接受标准。

9.5 快速和替代微生物方法

鼓励采用快速或替代微生物学方法来支持无菌加工活动。任何快速或替代微生物方法都应经过确认。其检测限不应超过传统或药典方法的检测线，并应能像传统或药典方法一样检测出不良趋势。

注：有关指导见附录H。

附 录 A
(资料性)
无菌加工—典型要素

以下清单包含了建立和记录无菌过程所需的典型要素：

- a) 正当理由/合理性（为什么没有使用最终灭菌）；
- b) 适用的法规要求和准则；
- c) 适用的质量管理体系；
- d) 设施设计；
- e) 设备设计；
- f) 产品与传递系统；
- g) 所执行的流程和工艺；
 - 1) 产品与部件准备；
 - 2) 产品、部件和设备灭菌和去热原处理；
 - 3) 产品和部件进入 APA 和在 APA 内的传递；
 - 4) 无菌加工保护措施，即 RABS、隔离器或洁净室；
 - 5) 人员保护系统和方法对无菌加工的影响；
 - 6) 产品生产方法；
 - 7) 容器封闭或 SBS 的完整性保证，或两者兼而有之；
- h) 环境控制和监测计划；
- i) 主要的验证计划（例如：模拟生产、单元操作的验证）；
- j) 产品放行流程和可接受标准。

在制定无菌过程定义时，可根据产品的特性和呈现形式将产品分组。

注：按单元操作组织无菌过程是有用的，见附录 E 中的流程图示例。

附录 B (资料性) 特定风险考量

B.1 通则

QRM 是设计和鉴定无菌过程的最重要工具之一。有效的风险管理计划有助于仔细控制无菌过程，降低污染风险。

质量风险管理是对整个产品生命周期中的产品质量风险进行评估、控制、沟通和审查的系统过程。在无菌加工过程中使用质量风险管理工具的示例包括：

- a) 设备和设施设计：故障模式和影响分析 (FMEA) 和故障树分析等质量风险管理工具可用于识别高风险设施和设备。这种投入包括在洁净室设计中增加环境控制和监控系统，以减少或消除潜在的故障模式。
- b) 设备和设施鉴定：QRM 工具可用于确定无菌加工设备或洁净室和洁净区的关键环节是否合格。
- c) 过程确认：QRM 工具可用于确定需要监控的关键输入、关键过程参数和关键输出。这样就可以有重点地进行 APS 验证，确保对产品无菌保证至关重要的工艺参数得到适当验证。

B.2 质量风险管理过程

B.2.1 风险评估

风险评估包括确定潜在危害、分析危害、伤害以及与暴露于这些危害相关的风险。风险评估过程的要点包括

- a) 风险评估应由来自工程、质量保证、验证和制造等学科的合格专家团队进行，最好由熟悉风险评估流程的人员协助。
- b) 风险评估应回答三个基本问题：
 - 1) 什么会出错？确定由于无菌状态丧失而可能对最终用户造成伤害的危害。
 - 2) 出错的可能性有多大？发生危险的概率是多少？
 - 3) 危险发生的后果有多严重？
- c) 估算已识别危险的相关风险（风险分析）。
- d) 将确定和分析的风险与预先确定的标准进行比较（风险评估）。

B.2.2 风险控制

风险控制包括制定降低或接受风险的计划，或两者兼而有之。风险控制的目的最好是消除风险或将风险降低到可接受水平。在这一阶段应提出以下问题：

- a) 风险可接受性的标准是什么？
- b) 什么是可接受的风险水平？
- c) 如何降低或消除风险？
- d) 风险控制工作是否会带来新的风险？
- e) 如何继续提高风险评估的准确性？
- f) 如何进行风险评估？

B.2.3 风险沟通

决策者之间的风险沟通可以根据产品和过程的风险等级正式或非正式地进行。国家或地区的要求可适用于风险管理沟通。

B.2.4 风险审查

风险审查是对风险的定期审查，是持续质量管理过程的一部分。可进行正式或非正式风险审查的示例包括定期管理审查、作为变更控制计划的一部分或作为年度产品审查的一部分。图 B.1 举例说明了质量风险管理过程。

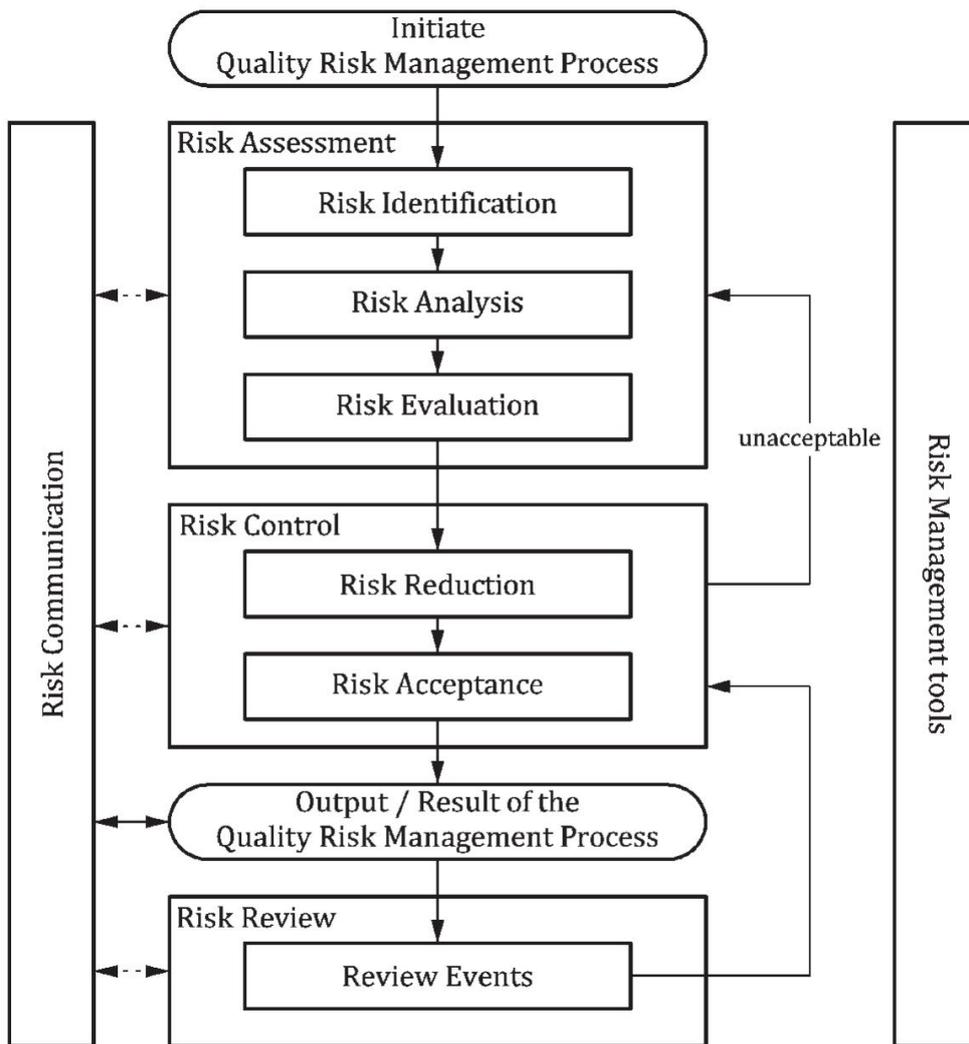


图 B.1 风险管理过程 (引自 ICH Q9)

B.3 风险评估工具

B.3.1 概述

风险评估工具应适合要评估的要素。以下是保健产品行业常用的几种风险评估工具。这些只是示例，还可以使用其他风险管理方法。

B.3.2 失效模式和影响分析 (FMEA)

故障模式与影响分析 (FMEA) 是一种以团队为基础的结构化风险评估方法，可根据相对感知风险分配一个数字风险优先级编号。FMEA 通常在产品生命周期的无菌过程设计和开发阶段以及整个产品生命周期中使用。FMEA 取决于团队成员的专业知识。表 B.1 和表 B.2 举例说明了无菌加工过程中的 FMEA。

表 B.1 一次性使用加工设备无菌连接的 FEMA 示例

失效模式	潜在影响	潜在原因	PO	当前控制	D	PN	风险降低
进行无菌连接时人员阻挡首过空气	产 品 接 触 面 污 染； 产 品 污 染	人 员 无 菌 技 术 不 足、指 导 书 或 设 备 不 足		ISO 5级环境、无菌洁净服和手套、将人员与无菌核心区隔离的部分屏障		25	使用详细的程序文件；使用可将人员手套和前臂与产品及产品接触面隔离的工具
说明 S=严重度 PO=发生概率 PD=检出概率 RPN=风险优先级数							

严重度、发生概率和检出概率根据数字表（如 1 至 10）进行评分。在开始风险评估之前，应确定并记录 FMEA 评分系统以及 RPN 可接受程度。评分系统应说明数字标度与结果或后果之间的关系。以“检出概率”为例，可将 1 分配给一定会被检测到事件。分值为 5 的事件有可能被检测到，也有可能不被检测到（即检出概率为 50/50），分值为10的事件不会被检测到。用户可以设置数字标度的范围，以提高评分的精确度，例如使用1到50而不是1到10的数字标度。不过，数值范围及其与结果或后果的关系应适当且切合实际。

表 B.2 生物反应器在线清洁

失效模式	潜在影响	潜在原因	PO	当前控制	D	PN	风险降低
生物反应器未正确清洁	残留产品可能污染后续产品	CIP 过程不完整		过程报警和监测			当前控制充分
		化学剂浓度		无		5	报警功能定期检测并校准
说明 S=严重度 PO=发生概率 PD=检出概率 RPN=风险优先级数							

B.3.3 故障树分析 (FTA)

故障树分析是一种风险评估方法，它以故障事件为起点，利用图表确定导致故障所需的事件序列。FTA 可用于设备设计、确定预防故障事件所需的程序控制，以及确定鉴定和控制策略。FTA 包括以下步骤：

- a) 确定要研究的故障（意外事件）；

- b) 获取系统知识（召集专家团队分析系统）；
- c) 构建故障树；
- d) 评估故障树、
- e) 针对确定的危害制定控制策略。

图 B.2 是 FTA 的示例。

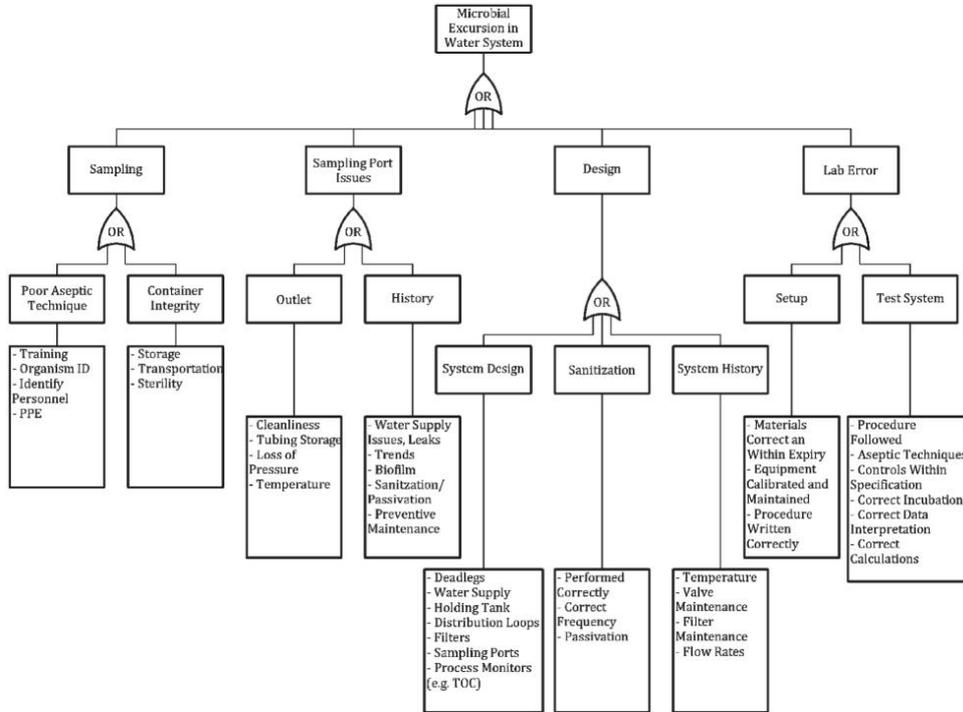


图 B.2 FTA 示例图

图 B.2 是 FTA 的示例。

B.3.4 危险与可操作性分析 (HAZOP)

HAZOP 是一种结构化的技术，用于识别设施、公用设施和洁净室可操作性以及人员互动方面的潜在危害和/或问题，识别各种原因造成的后果，并提出改进设计和操作的建议。

HAZOP 分析用于识别系统中的潜在危险或操作中的偏差。这些危害包括机械（如移动系统）、化学、电气、温度（如热、冷）。HAZOP 分析可用于危险难以量化的情况，如与人类行动或行为相关的危险。它可用于确定合理的使用和误用条件。

示例 1 有人在工艺中添加了过多或过少的化学品。过多会导致危险情况（如放热反应），过少则无法产生预期效果或结果。

示例 2 有人在移动的小瓶灌装线停止移动之前或仍在移动时与之发生碰撞。此人可能受到轻微或严重伤害，生产线可能受损，产品可能被错误处理或破坏。

示例 3 在加工过程中，操作员需要移动一个尖锐、沉重、形状复杂的设备，并将其放入支架中。操作人员的手指可能会被卡住，搬运时可能会拉伤，边缘可能会划伤。

有关 HAZOP 的更多信息，见 IEC 61882。

B.3.5 危害分析和关键控制点 (HACCP)

危害分析和关键控制点包括危害识别和危害对最终用户风险程度的评估。一旦确定并评估了危害，小组就会确定关键控制点。这些控制点是必须控制危害的地方，否则会给最终用户带来风险。

HACCP 最常用于常规生产中的无菌过程确认。HACCP 的七项原则包括：

- a) 进行危害分析；

- b) 确定关键控制点 (CCP)
- c) 确定关键限值
- d) 建立监控 CCP 控制的系统;
- e) 当监测表明某个 CCP 不受控制时, 确定应采取的纠正措施;
- f) 制定核查程序, 以确认 HACCP 系统有效运行;
- g) 建立与这些原则及其应用相适应的所有程序和记录的文档。

HACCP 评估用于识别和控制可能导致所生产产品破坏的任何生物、化学、辐射或物理特性。评估将关键控制点应用于消除危害或将危害降至可接受水平的点、步骤或程序。

关键控制点的限值适用于控制危害的控制点, 并实施监测以确保不超过限值。应制定一项计划, 确定出现超过限值时应采取的纠正措施, 以确保不从过程中释放掺假产品。

示例: 可能从手套表面、机械传输系统或隔离器中的机械臂上脱落的颗粒。层流气流的速度是一个关键的控制点, 以确保有足够的气流将产生的颗粒从产品上带走。对气流速度设定了限值, 并实施监控, 以确认气流速度在限值范围内。如果超出限值, 通常会通过声音和/或视觉警报通知操作人员, 并按照预先制定的程序确定与产品和气流有关的进一步措施。

B.3.6 简化风险评估

评估的程度和方法的选择应与潜在的危害和被评估过程的复杂程度相称。例如, 可以在有受影响的职能部门成员参与的文件化风险评估会议上评估特定无菌加工操作的穿衣要求。在这种情况下, 风险评估文件可能包括会议讨论和决策的总结。

例如, 根据以下信息, 确定使用隔离器系统的无菌处理操作员的工作服要求为公司提供的工作服或一次性非无菌工服、公司提供的鞋具、发网和手套:

- a) 隔离器安装在 ISO 8 级环境中。
- b) 隔离器的完整性测试 (手套和隔离器的泄漏测试) 每天在使用前进行, 并立即得出结果。这表明隔离器的内部环境每天都在限制外部污染。
- c) 使用口罩会增加技术人员的不适感, 降低交流的便利性, 因此不需要使用口罩。如果微生物趋势 (如环境监测或故障调查) 表明存在潜在的口腔污染源, 则将重新考虑口罩要求。
- d) 隔离器去污过程自动化, 并经过确认, 在暴露后和生产前对过程记录进行审查, 以确保对内表面进行适当的去污。

经确定, 在开放式 RABS 设备上工作的无菌加工操作人员的工服要求是公司提供的工服和鞋具、灭菌个人防护设备 (PPE, 即工作服、头罩、面罩、护目镜、手套和袖子)。与隔离系统相比, RABS 需要额外的设备, 原因如下:

- RABS 位于 ISO 7 级环境中, 通常有更严格穿衣要求。
- 没有例行的完整性或泄漏测试, 但如果门被打开, 流程会自动停止。
- 无菌服、口罩和袖套的目的是从微生物和微粒的角度消除皮肤与 RABS 表面和环境的接触。
- RABS 去污过程是人工操作的, 因此在不同的过程中有更大的可变性。

附录 C
(资料性)
典型加工区域

C.1 概述

APA 由关键加工区和其他支持区组成。关键加工区的边界由隔离屏障或隔离罩划定，直接支持区位于边界之外。关键加工区形成一个系统，其分类取决于材料和人员与边界的互动以及通过边界的互动。

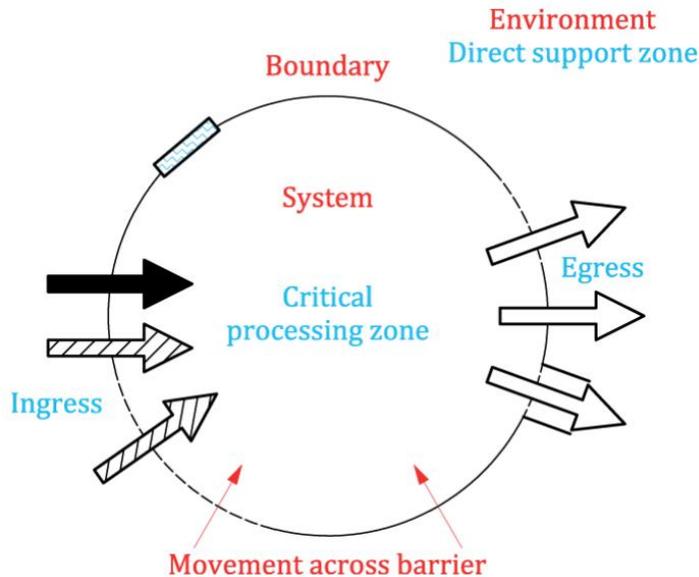


图 C.1 关键加工区和支持区

图 C.1 通过考虑运行期间关键加工区边界上的物流、移动和空气供应，以示意图的形式展示了关键加工区与环境的边界隔离。

表 C.1 列出了 APA 系统的类型，这些类型与操作期间关键加工区边界上的物流、移动和气流边界有关。

系统分为开放式和封闭式。封闭式系统将关键加工区与周围环境物理隔离，不允许操作人员直接进入关键加工区。封闭式系统可在 ISO 8 级或更高洁净度支持区内运行。开放式系统要么不将关键加工区与周围环境进行物理隔离，要么允许操作员直接进入关键加工区。开放式系统安装在 ISO 7 级或更高洁净度的辅助环境中。设计合理、操作正确的开放式隔离系统可以在 ISO 8 级或更高洁净度的辅助环境中运行。

注：按照边界分类法，所有 RABS 都是开放式系统。

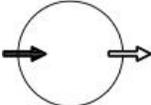
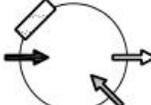
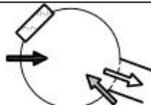
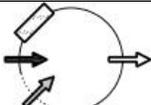
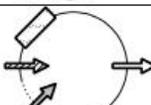
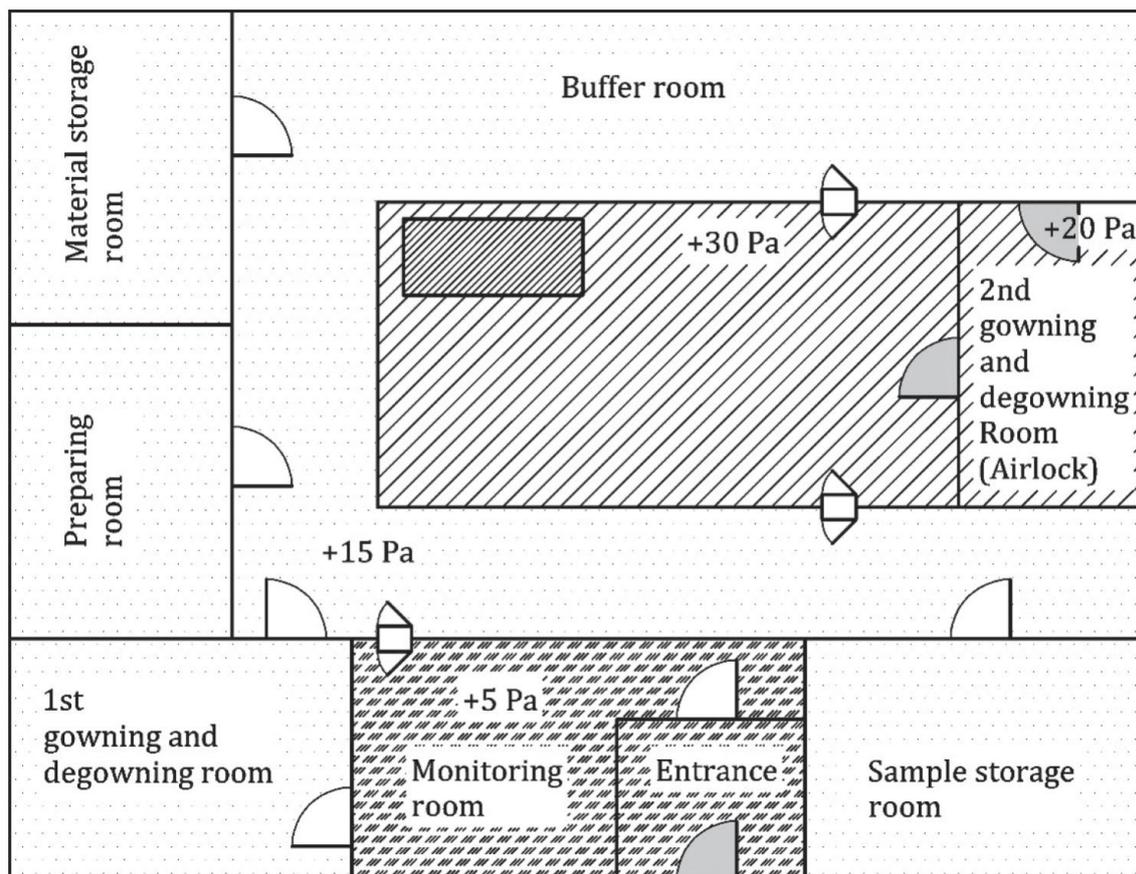
系统	设备	支持区洁净度	系统清洁	跨界物料进入程序	跨界传递屏障类型
密闭系统		桶、袋	ISO 8级或更高	无菌或灭菌	物理屏障
密闭式隔离器系统		无鼠孔隔离器	ISO 7级或更高	无菌、灭菌或生物去污	物理屏障与瞬时气流屏障
开放式隔离器系统		带鼠孔隔离器			
其他开放式系统		RABS			
		RABS		消毒	
		超净台			压降气流屏障
		安全柜			无压降气流屏障

表 C.1 无菌加工区系统

表 C.1 还列出了密闭完整性的等级，通常与污染风险成正比。系统可以根据传输系统、消毒方法、操作等因素上下移动。例如，采用自动消毒和转移系统的 RABS 的污染风险可能低于采用手动消毒和转移系统的开放式隔离器。

C.2 无菌加工区配置示例

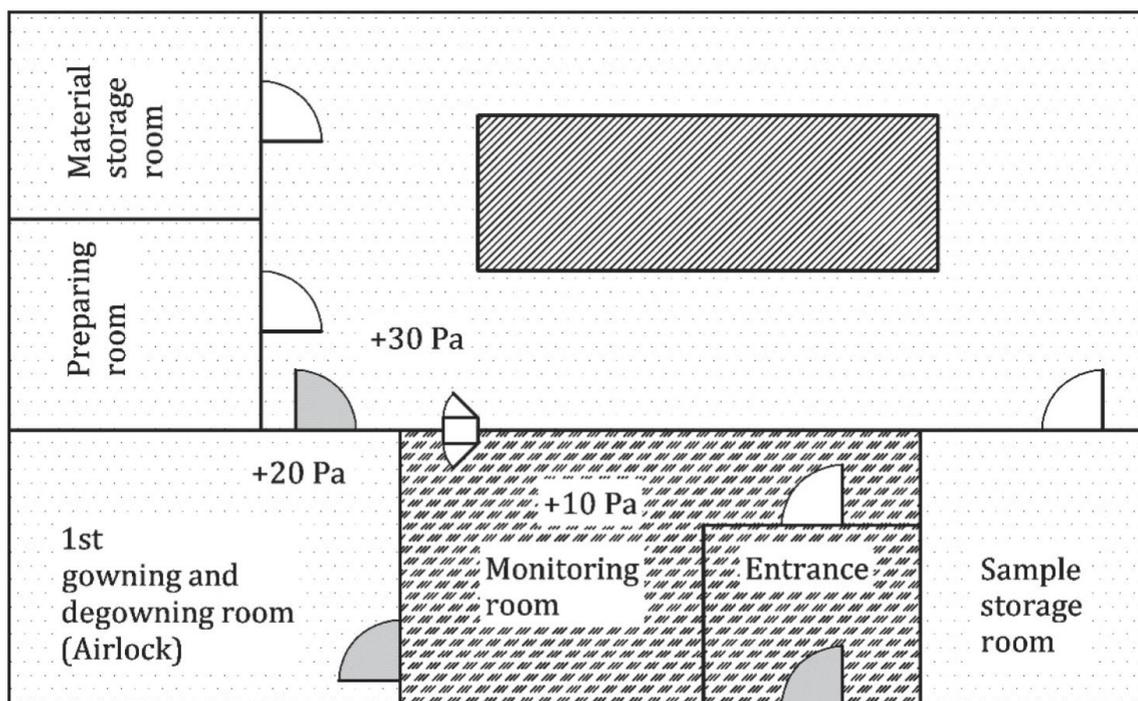
图C.2提供了使用RABS或生物安全柜的无菌加工区的配置示例。



图注

- 关键处理区（5 级，安全柜）
- 直接支持区（运行时7 级）
- 间接支持区（运行时8 级）
- 非分级区
- 气闸门（密闭门）
- 非气闸门
- 材料气闸（传递箱）

图 C.2 使用 RABS 或生物安全柜的无菌加工区的配置示例



图注

关键处理区（5 级，隔离器）

关键处理区封闭系统（无菌支持区（8 级，静止状态）

非分类区

气闸门（密闭门）

非气闸门

材料气闸（通行箱）

图 C. 3 使用密闭系统的无菌加工区的配置示例

图C. 3给出了使用密闭系统的无菌加工区的配置示例。

注：动态条件内部限值由生产商规定。

附录 D

(资料性)

洁净室和过滤器分级比较

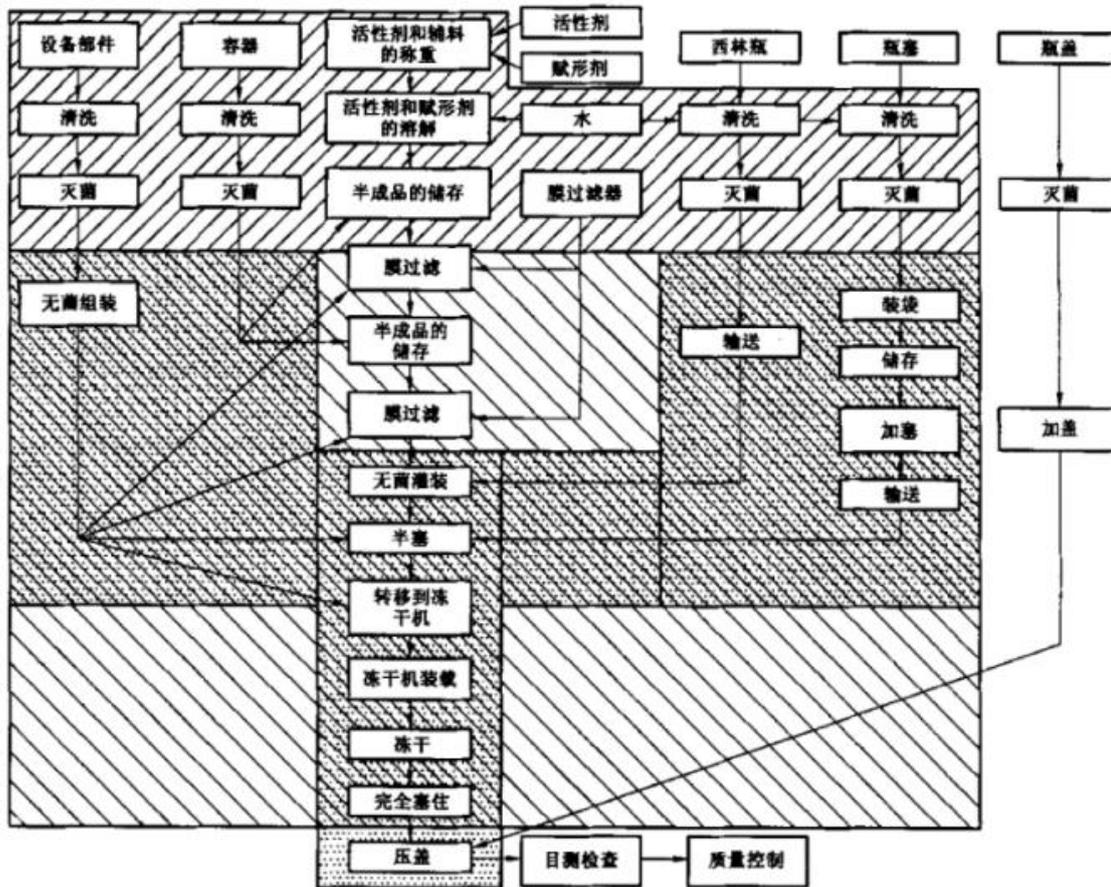
本文件参考 ISO 14644-1 等级。本附录提供了其他地区 and/或国家等级系统的信息。

表 D.1 分级体系

ISO 14644-1	FDA 无菌加工指南 (2014)		欧盟 GMP 附录 1 (2008)			
	洁净区等级 (微粒数 \geq 0.5 $\mu\text{m}/\text{ft}^3$) (微粒数 \geq 0.5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$)	活性微生物空气措施限 (cfu/m ³)		有源微生物空气采样 (cfu/m ³)	等级 (微粒数 \geq 0.5 $\mu\text{m}/\text{m}^3$)	微生物空气采样 (cfu/m ³) “动态”
	100 (100) (3520)	1	A/B 级 (3520)	< 1/10	A 级 (3520)	< 1
	1000 (1000) (35200)	7	未规定	未规定	未规定	未规定
	10000 (10000) (3520000)	10		100	B 级 (352000)	10
	100000 (100000) (3520000)	100		200	C 级 (3520000)	100
9(仅适用于运行条件) (35200000)	未规定	未规定	未规定	未规定	未规定	未规定

洁净室根据表 D.1 中的要求进行分级。洁净室空气过滤器是证明这些要求的一个关键部分。尽管国际上已对 HEPA 和 ULPA 过滤器进行了规定，但并未指定应选择何种过滤器类型。表 D.2 给出了各类可使用的过滤器的信息。

附录 E
(资料性)
无菌工艺流程图示例



说明:

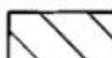
-  表示间接支持区
-  表示无菌加工区以外的直接支持区
-  表示关键加工区域
-  表示直接支持区

图 E.1 分成操作单元的无菌加工示例

附录 F
(资料性)
密闭系统及机器人技术

F.1 概述

本附录中的“密闭系统”一词并非指RABS或隔离器等系统（见表C.1）。

无菌加工生产工艺的设计涉及主动的风险管理。利用封闭系统可大大降低与无菌加工相关的加工风险。只要有可能，封闭系统就应取代开放式无菌加工步骤。无菌加工工艺可设计为几种加工技术的组合，从开放式无菌步骤到封闭式系统（封闭式系统示例见图 F.1 和图 F.2），以及介于两者之间的任何中间完整性等级。对于与工艺相关的风险管理和后续工艺设计，不同的完整性状态是风险评估的一部分。开放步骤、无菌固有连接、无菌连接、无菌连接、无菌固有连接和封闭系统以及它们的组合是工艺设计的可能选项。每种方案都需要通过设计直接支持区控制来提供不同的保护。开放式步骤、无菌固有连接和无菌连接代表了传统的无菌加工步骤，需要进行无菌工艺模拟（APS）测试以证明其有效性。

根据表C.1中密闭系统的示例，此类系统不被视为传统无菌加工步骤，可能需要不同的方法来进行鉴定。

F.2 在无菌工艺中采用一次性使用系统作为密闭系统

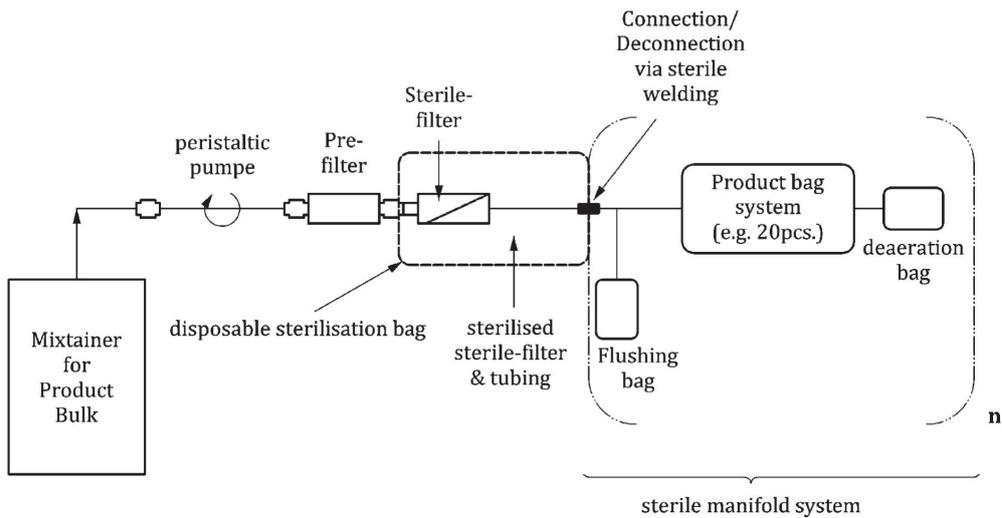


图 F.1 包含多个连接/分离装置的灌装系统的概略图

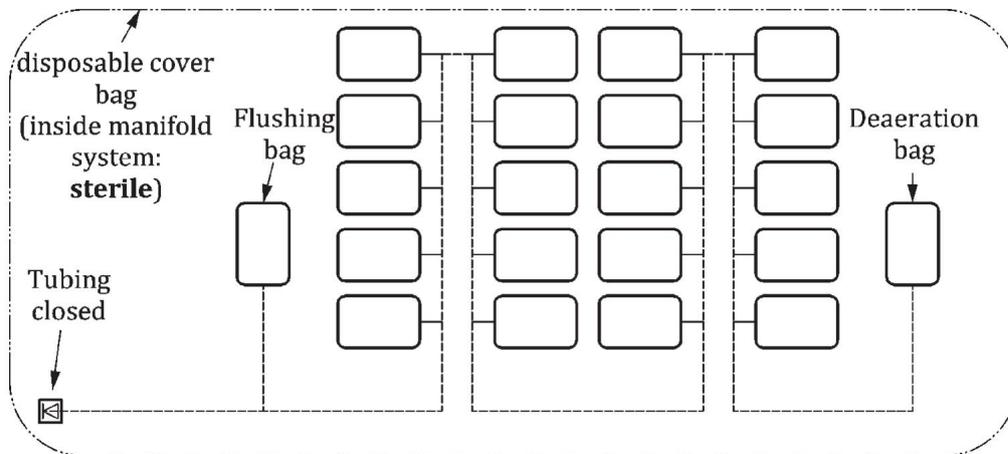


图 F.2 单一无菌歧管系统示例

无菌密闭系统连接/断开示例：

- 通过无菌接头/焊接：周围洁净室等级为 8 级；
- 通过非无菌连接器/焊接：周围的洁净室等级为 5 级。

密闭系统的直接支持区：

- 人员着装条件：头发、胡须和小胡子应遮盖起来。应穿一般防护服和经过适当消毒的鞋或套鞋。
- 应采取适当措施，避免污染物从清洁区域外进入。
- 在从事根据风险评估被认为有污染风险的活动时，应佩戴手套。密闭系统直接支持区：

F.3 机器人技术

无菌加工中的机器人系统可执行可重复、可验证的工作程序。机器人系统可以自动完成单调或重复的操作，无需人工干预，从而降低出错风险。机器人系统可集成到 ISO 5 要求的房间中，例如，用于执行关键无菌应用的隔离器系统，或安装在 ISO 7/8 区域中，该区域围绕着用于不同 ISO 区之间无菌传送的 ISO 5 机器人系统（见图 F.3）。对于隔离器系统的安装，使用机器人系统可以减少操作员通过隔离器手套进行的干预。机器人系统可在开放式洁净室或隔离器系统内执行非常复杂的无菌操作，并可取代人工操作的转移系统或手套，从而降低污染风险。机器人系统可以通过验证操作减少可行的监控。

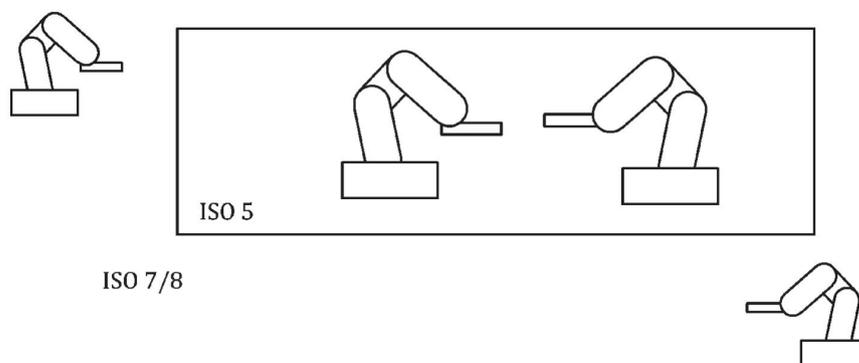


图 F.3 ISO 5 级和 ISO 7/8 级洁净环境中的机器人系统示例

机器人系统可以安装在无菌加工间内，也可以安装在隔离器系统内。机器人系统的运动方式各不相同，有直线运动，也有非常复杂的运动。重要的是要考虑机器人系统的体积和速度，以避免在接近开放式无菌操作时产生湍流。

机器人系统内机器人系统可采用不同活动方式，包括线性及复杂活动方式。宜考虑机器人系统的体积和活动速度，以避免在进行开放无菌操作时产生紊流。应避免在进行开放无菌操作时产生紊流。

与人工操作相比，机器人系统可减少占地面积。例如，安装在无菌隔离器系统中的机器人系统可大大缩小隔离器系统和周围房间的整体尺寸。

与传统的操作设计相比，机器人系统可以取代人工干预。隔离器系统中使用的手套可以减少或取消。

机器人系统可以实现无菌操作的全自动转移或无菌部件的转移。

机器人系统可以提供全自动无菌操作传递或无菌组件传递。

机器人系统在处理高活性或高危害性无菌产品的封闭性方面确实具有优势。关键的密闭操作由机器人系统执行，工作人员可以在安全和封闭的区域内进行观察。

机器人系统可以对房间、设备和部件进行全自动清洗。

附录 G
(资料性)
无菌洁净室服装系统鉴定

G.1 概述

本附录假定：

- 已根据对无菌环境中进行的具体干预进行的风险评估，确定了洁净室服装系统，以尽量降低污染风险；
 - 洁净室服装系统规范有洁净室服装系统的详细说明，包括所有必要的服装和配件；
 - 对更衣步骤（包括必要的消毒步骤）进行详细说明和风险评估，并确定风险控制措施；
 - 灭菌过程和无菌包装系统已按照相关灭菌和包装标准的要求进行了确认。
- 更多信息见 6.8.2。

G.2 设计鉴定

G.2.1 概述

设计鉴定工作应包括以下方面：

- 材料鉴定（见 G.2.2）；
- 性能测试（见 G.2.3）
- 稳定性测试（见 G.2.4）；
- 可用性评估（见 G.2.5）。

G.2.2 材料鉴定

单件服装的材料至少应从以下几个方面进行评估：

- 纤维和颗粒脱落
- 颗粒过滤效率
- 细菌过滤效率
- 机械性能；
- 接缝或焊接强度和阻力
- 灭菌兼容性；
- 适用的耐化学性。

G.2.3 性能测试

G.2.3.1 概述

宜进行性能测试，以评估微粒的扩散性（包括材料脱落和人对颗粒的污染）。在可能的情况下，应区分有活力和无活力微粒。

性能测试可通过模拟使用（可从服装供应商处获得数据）或实际使用来进行，或通过两者。在引进新的洁净室服装系统时，最好通过模拟使用来进行性能测试，因为它能提供更客观的比较依据，并能在前端将风险降至最低。在调查环境监测发现的问题时，模拟使用也是一种很好的支持。

G.2.3.2 模拟使用洁净室服装系统

根据 IEST 003.4 [43]，人体箱测试或 **Helmk** 滚筒测试被认为是最先进的性能测试，用于评估整个洁净室服装系统的颗粒脱落或过滤效率。

G.2.3.3 以实际使用的历史数据支持洁净室服装系统的性能 许多洁净室服装系统已成功使用多年，其运行的历史数据可用于支持性能评估。

G.2.4 无菌洁净室服装及配件的稳定性测试

G.2.4.1 概述

稳定性测试的目的是证明服装在规定的使用期限内性能足够稳定，从而保持最起码的性能特点。这适用于一次性服装的规定保质期和可重复使用服装的使用寿命。

G. 2. 4. 2 一次性无菌防护服

应记录关键材料特性在规定保质期结束时是否符合验收标准。

G. 2. 4. 3 可重复使用服装

对于可重复使用的服装，应确定按照所提供的说明进行处理是否会导致限制使用 寿命的降解。

- a) 如果预计会发生降解，文件中应说明允许的最长再处理周期数。具体做法可以是说明根据测试可重复使用的服装可重复使用多少次，或说明使用前的性能测试方法，或说明建议进行的目视检查以及验收或失效标准（如不可接受的劣化，如撕裂、破洞、分层、密封件破裂）。
- b) 应确定可重复使用服装在按照建议的处理和消毒说明进行处理后，在规定的整个使用寿命期间都能保持最低性能特征。

G. 2. 5 可用性评估

宜进行可用性评估，以证明服装的可接受性符合预期用途，其中可包括：

- 无菌包装易于打开
- 服装的无菌递呈；
- 便于多层处理；
- 服装无菌展开；
- 服装穿戴；
- 配件的应用；
- 工作场景；
- 脱衣。

G. 3 安装鉴定

应根据风险评估进行安装鉴定，以实施有效的洁净室服装系统。其中应包括

- 洁净室服装系统的所有要素；
- 更衣室和退更室；
- 工作台、光线、空气质量、储存；
- 消毒剂；
- 标准操作程序（SOP）；
- 文件、使用说明。

安装鉴定应包括对所有风险控制措施均已实施的评估。

G. 4 运行鉴定（OQ）

运行鉴定应进行目视和微生物评估，并对以下主题进行环境监测：

- 服装的无菌递呈；
- 更衣概念；
- 任何必要的消毒步骤；
- 在对流程进行实际干预时。

注 运行鉴定将显示更衣和退更概念、CCS、各种干预措施、标准操作程序和培训是否充分。运行鉴定应包括评估与洁净室服装系统有关的风险控制措施是否已实施且有效。在 OQ 期间，工作重点可放在最坏情况上，这也可作为 PQ 的基础。

G. 5 性能鉴定（PQ）

应通过目视和微生物评估以及环境监测进行性能鉴定，包括：

- 预期场景；
- 处理风险评估中确定的项目，包括风险控制措施是否已实施并发挥作用。

性能鉴定可与生产环境鉴定和无菌工艺验证相结合。
应根据性能鉴定得出的结论制定洁净室服装监控和重新认证计划。
风险管理文件应根据鉴定计划每个步骤的结论进行更新。

附录 H (资料性) 快速和替代微生物方法

快速微生物方法和替代微生物方法使用前沿的技术和设备平台,比传统的微生物检测方法更为复杂。快速微生物方法(RMM)是一种不同于传统(包括药典)生长法的现代方法,用于检测、培养或鉴定微生物。与传统方法相比,它能更快地得出结果。

替代微生物方法是一种现代检测方法,但得出结果的时间不如标准微生物方法快,可以短于或接近于传统方法。

自动微生物检测法使用仪器和软件来加快传统人工检测法的部分或全部处理步骤。与传统的人工检测方法相比,其得出结果的时间可以相同或能更早发出警告。这种自动化微生物检测方法不是快速或替代微生物检测方法(如自动培养箱和菌落计数器)。

有效实施快速或替代微生物学方法可在无菌加工和相关活动中取得重要成果,例如

a) 提高微生物检测的速度和质量,例如

——提高准确性、灵敏度和特异性

——减少重复检测;

——保质期短、需要紧急用药的药品,如正电子发射断层扫描(PET)药物;

——更快得出结果(如环境监测和无菌测试)。

b) 改进过程控制和质量控制,如

——实时或近实时的检测可在产品生产过程中而不是事后对质量进行监控(如原料、工艺用水、过程中无菌检测和 APA 的环境监测);

——更早地对异常情况或不良趋势做出反应;

——更早实施调查或纠正措施。

c) 及时提供微生物数据,促进改进工艺和产品 QRM,例如

——降低产品污染风险;

——减少生产延误

——减少产品拒收或召回;

——更快地放行产品。

快速或替代微生物方法应能对微生物质量进行科学合理的测量。

快速或替代微生物方法的验证通常包括整个设备系统、软件、数据库定制、数据完整性和微生物性能。有关快速或替代微生物方法验证的信息和指导可参见参考文献 [34]、[46]、[49]、[50] 和 [51]。

鼓励实施和使用快速或替代微生物方法来支持无菌加工活动。在考虑此类方法时,潜在用户必须彻底确定其用户要求,并确定如何才能最好地满足这些要求。设备选择、确认、验证、文件、培训、维护和持续的技术支持是用户需要考虑的重要方面。在这方面,潜在用户应与设备供应商、技术顾问以及监管机构密切合作。一些微生物快速检测方法可在药典中找到。

参 考 文 献

- [1] ISO 5667-13:2011, Water quality — Sampling — Part 13: Guidance on sampling of sludges
- [2] ISO 9000:2015, Quality management systems — Fundamentals and vocabulary
- [3] ISO 10993-17, Biological evaluation of medical devices — Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- [4] ISO 11135, Sterilization of health-care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [5] ISO 11137 (all parts), Sterilization of health care products — Radiation
- [6] ISO 11139:2018, Sterilization of health care products — Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards
- [7] ISO 11607-1, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- [8] ISO 11607-2, Packaging for terminally sterilized medical devices — Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes
- [9] ISO 11737-3, Sterilization of health care products — Microbiological methods — Part 3: Bacterial endotoxin testing
- [10] ISO 13408-3, Aseptic processing of health care products — Part 3: Lyophilization
- [11] ISO 13408-4, Aseptic processing of health care products — Part 4: Clean-in-place technologies
- [12] ISO 13408-5, Aseptic processing of health care products — Part 5: Sterilization in place
- [13] ISO 13408-7:2012, Aseptic processing of health care products — Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products
- [14] ISO 13485, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes
- [15] ISO 14160, Sterilization of health care products — Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives — Requirements for characterization, development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [16] ISO 14644-3, Cleanrooms and associated controlled environments — Part 3: Test methods
- [17] ISO 14698-1, Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control — Part 1: General principles and methods
- [18] ISO 14698-2, Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control — Part 2: Evaluation and interpretation of biocontamination data
- [19] ISO 14937, Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
- [20] ISO 14971, Medical devices — Application of risk management to medical devices
- [21] ISO 17665 (all parts), Sterilization of health care products — Moist heat
- [22] ISO 18362, Manufacture of cell-based health care products — Control of microbial risks during processing
- [23] ISO/TS 19930:2017, Guidance on aspects of a risk-based approach to assuring sterility of terminally sterilized, single-use health care product that is unable to withstand processing to achieve maximally a sterility assurance level of 10⁻⁶
- [24] ISO 20857, Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

- [25] ISO 29463-1, High efficiency filters and filter media for removing particles from air — Part 1: Classification, performance, testing and marking
- [26] ISO 29463-5, High-efficiency filters and filter media for removing particles in air — Part 5: Test method for filter elements
- [27] ISO/IEC Guide 51:2014, Safety aspects — Guidelines for their inclusion in standards
- [28] ISO/IEC Guide 63:2019, Guide to the development and inclusion of aspects of safety in International Standards for medical devices
- [29] IEC 61882, Hazard and operability studies (HAZOP Studies)
- [30] EN 556-2, Sterilization of medical devices — Requirements for medical devices to be designated “STERILE” — Part 2: Requirements for aseptically processed medical devices
- [31] EN 1822-1, High efficiency air filters (EPA, HEPA and ULPA) Classification, performance testing, marking
- [32] ANSI/AAMI ST67: 2019, Sterilization of health care products — Requirements and guidance for selecting a sterility assurance level (SAL) for products labeled ‘sterile’
- [33] ANSI/AAMI ST72, Bacterial endotoxin — Test methods, routine monitoring and alternatives to batch testing
- [34] British Pharmacopoeia SC IVL and European Pharmacopoeia 5.1.6 Alternative Methods for Control of Microbiological Quality
- [35] Device Risk Management Training Using HACCP Principles, 2nd edition. June 2003. Medical 2793, HACCP Alliance. Editors: George Flick, Joseph L. Salyer, et al, 320 pages
- [36] EDQM Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application, 4th edition
- [37] EMA Guideline on the sterilization of the medicinal product, active substance, excipient and primary container (EMA/CHMP/CVMP/QWP/850374/2015)
- [38] EU GMP Guide. Annex 1, 1)
- [39] EU GMP Guide. Annex 17, 2)
- [40] FDA Guidance for aseptic processing, September 2004, [https:// www.fda.gov/cder/](https://www.fda.gov/cder/)
- [41] ICH Guidance for Industry — Q9 Quality Risk Management 3)
- [42] ICH Guidance for Industry — Q8 (R2) on pharmaceutical development 6
- [43] IEST 003.4, Garment System Considerations for Cleanrooms and Other Controlled Environments
- [44] IEST-RP-CC001.6, HEPA and ULPA filters
- [45] ISPE, Baseline Guide, <http://www.ispe.org/index.wv>
- [46] Japanese Pharmacopoeia 17th Amendment, Microbial Rapid Testing Method
- [47] JIS Z 8122, Contamination control – Terminology
- [48] Ophthalmic preparations, The International Pharmacopoeia, Tenth Edition, 2020, [https://digicollections.net/phint/ 2020/ index .html #d/ b .1](https://digicollections.net/phint/2020/index.html#d/b.1)
- [49] PDA Technical Report No. 33 (2013) Evaluation, Validation and Implementation of Alternative and Rapid Microbiological Methods
- [50] Eur Ph., European Pharmacopoeia, www.phEur.org
- [51] United States Pharmacopeia. <1223> Validation of Alternative Microbiological Methods, www.usp.org