



无菌工艺的注意事项 (2023年修订)



无菌工艺的注意事项（2023年修订）团队

作者和贡献者

PDA无菌处理工作队

Harold Baseman, Valsource Inc.（主席）

Carol Lampe, 顾问

Gabriele Gori, Biogen International GMBH（联合主席）

William Miele, PhD, 辉瑞（已退休）
Rainer Newman, 顾问

Masahiro Akimoto, He artseed Inc.

Vincent

Marc Besson, 赛诺菲-巴斯德

EdwardH. Trappler, 冻干技术公司

Jette Christensen, 诺和诺德

Veronique Davoust, 辉瑞

查克·里德, 维勒工程公司（退休）

Phil DeSantis, DeSantis Consulting Associates

Maik Jornitz, BioProcess Resources, LLC

PDA 2023有针对性的修订

Marcia Baroni, Emerge nt BioSolutions

Gabriele Gori, Biogen International GMBH
布鲁斯·洛克斯利, 葛兰素史克

Harold Baseman, Valsource , Inc .

Vincent

Guenther Gapp, PhD, Gapp质量部

无菌工艺首要的注意事项 (2023年修订)

ISBN: 9 78 -1 -94 55 84 -42 -8

© 2023 胃肠外药物协会, Inc. All rights reserved.



目录

介绍1	主题G: A级和B级房间的清洁和消毒计划..... 48
词汇表. 2	主题H: 环境分离株 50
	议题一: 环境监测介质的促生长试验..... 52
	主题J: 环境监测样品的孵育温度..... 53
I. 物理环境 7	
主题A.1: 气流速度8	
题目A.2: 气流速度测量9	
题目A.3: 气流速度测量频率10	
主题B.1: 气流可视化11	
主题B.2: 气流可视化记录13	
主题C: 封盖机上的A级环境14	
主题D: 压差15	
主题E: HEPA过滤器的测试17	
主题F: HEPA滤网的修补19	
主题G: 层流与单向气流21	
主题H: 机载的长度和半径 取样管22	
主题I: RABS和隔离器-无菌加工技术23	
主题J: 环境清理期 确定(静止时) 27	
主题K.1: 吹填密封工艺设计和操作28	
主题K.2: 塑料树脂的储存和处理30	
主题K.3: 吹扫-灌装-密封工艺模拟31	
主题L: 气闸32	
主题M:	
主题N: 分类35的样本量	
主题O: $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 和 $\geq 5 \mu\text{m}$ 总微粒监测36	
II. 环境监测	
议题A.1: 设定警戒水平和行动限38 主	
题B.1: 环境监测警戒和行动限值40 主	
题C: 环境认证-与批次放行41的	
主题D: 活性微粒和总微粒监测的位置、频率和持续时间 42	
主题E: 环境监测偏离的调查和文件编制44	
主题F: 最终灭菌溶液产品的房间分类/分区46	
	III. 验证(无菌工艺模拟) .54
	主题A: 验收标准..... 55
	主题B: 工艺模拟与生产的持续时间 57
	主题C: 孵育温度..... 59
	主题D: 非完整和拒收单元的孵育60主题E: 无菌工艺模拟和核对 62
	主题F: 孵育前或孵育期间倒置装置..... 63
	主题G: 有氧与无氧 64
	主题H: 无菌过程模拟边界..... 65
	主题I: 灌装量 66
	主题J: 干预措施----类型和频率..... 67
	主题K: 视频录制 69
	主题L: 无效或中止的无菌工艺模拟 ... 70
	主题M: 无菌工艺模拟次数 测试要求..... 71
	主题N: 不常用的行..... 73
	主题O: 隔离器和其他先进无菌工艺主题
	P: 无菌原液75的放置时间
	IV. 人员 . 77
	主题A: 手套监测 78
	主题B: 无菌人员资格认证计划80 主题
	C: 无菌加工区访问控制85
	主题D: 环境监测的性能.86 主题E: 无菌加工区的监督.87
	主题F: 人员监测频率 地点..... 88
	主题G: Gown用法..... 90
	主题H: 无菌处理区的占用91
	题目一: 个人卫生和洗手守则..... 92

V. 材料转移 94	主题F: 0.2微米过滤器的完整性测试..... 106
主题A: 设备和材料进入无菌加工区95	主题G: 灭菌..... 110
主题B: 材料的无菌放置时间96	主题H: 冻干机泄漏确认 110
VI. 清洁、消毒和灭菌 97	主题I: 灭菌级气体或通风过滤器完整性测试.... 112
主题A: 消毒计划98	主题J: 使用前、灭菌后完整性试验
主题B: 消毒剂、消毒剂、 清洁剂100	消毒过滤器..... 113
主题C: 无菌包装部件、组件和其他材料的放置时 间 102	主题K: 灭菌过滤器的完整性测试..... 115
主题D: 灭菌过程再鉴定的频率103	主题L: 使用两个灭菌级过滤器
主题E: 多孔/硬物品灭菌过程鉴定105	产品无菌过滤..... 116
	VII. 关键公用事业..... 117
	主题A: 注射用水的生产方法要求118
	主题B: 注射用水的要求 119

图表索引

表 H-1	鉴别/表征方案..... 50
--------------	-----------------

介绍

无菌工艺的考虑要点（2023年修订） 提供了PDA的想法，并不代表标准或监管指南。

PDA于2003年首次发布了*无菌处理的考虑要点*为了发挥在这几年中所获得的知识的影响，发展局组建了一个由工业界专题专家组成的工作队，对本报告进行修订。于2015年和2016年发布的《*无菌加工的考虑要点*》第1部分和第2部分提供了关于当前主题、最佳实践和对优质无菌产品生产至关重要的澄清领域的立场

注： 2015年和2016年考虑要点文件中讨论的主题被本修订版取代

随着技术和法规的进步，特别是修订后的*欧洲GMP附件1的发布：无菌药品的生产*（EU附件1）¹于2022年8月，对本文件进行了另一次更新。此次修订反映了当前行业最佳实践和科学立场以及监管预期。如果本《考虑要点》文件中的建议与监管立场之间可能存在分歧，则应注明该分歧

2015年的考虑要点中包含的许多主题都是PDA成员在会议和会议上讨论和投入的结果在审查这些专题时，考虑到过去十年取得的进展，并酌情根据类似的投入对本报告进行了修订

本修订本保持了原先按类别编排的专题，但第一部分和第二部分分别讨论的专题每个主题讨论都以问题陈述的形式开始，问题是关于需要澄清的特定主题的问题或观点PDA工作队的建议，然后提出的问题的答案每项建议的理由和参考资料如下。

本文件提供了与进行无菌工艺的物理环境、该环境的监测、洁净室人员、物料转移、无菌工艺模拟和验证、现代吹灌封技术、清洁、消毒和灭菌以及关键公用设施相关的主题的考虑要点。它还包括过滤器完整性检测和注射用水（WFI）制备方面的考虑要点。有关特定主题的其他信息，请参考其他PDA要点、技术报告或类似文档。本考虑要点文件中提出的建议基于改进无菌医疗保健产品的五项指导和相关原则

1. 应使用科学合理的、基于风险的方法来获取做出与无菌产品生产工艺的评价、设计、鉴定、操作和监测相关的决策所需的信息还应使用基于风险和科学的方法来制定和实施控制策略和验收标准，以确保建立和维持影响产品无菌性的生产条件无菌药品生产工艺和检测要求应基于产品质量和患者安全风险并与之相关类似的原则和考虑也适用于非无菌药品。应制定风险管理和评估方法，不仅要查明风险，还要改进流程和**控制策略**。
2. 在可行的情况下，应考虑使用较新的技术，以缓解或减少在制造工艺和操作中发现的产品质量风险应鼓励参与无菌药品生产的公司识别并考虑使用

¹ PIC/S GMP附件1与EU附件1相同，以下EU附件1是指EU-PIC/S附件1。

现代技术和监管指南应通过提出鼓励使用这些技术的期望来实现这一点保护产品和 产品接触表面免受人员和环境接触并提供更可靠和有用信息的技术和设施、设备和 工艺设计对降低无菌工艺过程中微生物污染的风险特别有益。

3. 应重新评估某些用作控制战略的传统检测和监测方法的有效性。随着技术的引进和知识的获得，测试程序的用途和价值已经改变。应根据科学价值、产品质量风险、患者安全性和确定过程控制的有用性，设计和执行检测和监测，并对结果进行评价。如果测试和监测办法和方法不再满足当前的需要或不是最佳的，则应考虑对其进行替换或修改。使用过时的测试和监测方法有可能增加风险，给人一种虚假的控制感，证明是无效的，并以可能不是有效或最佳的方式部署资源，从而影响更有效的测试和监测方法的开发和使用
4. 新的产品/容器介绍、疗法和技术对现有的无菌产品的开发、制造、验证和测试方法提出了挑战为了应对这些挑战，在设计确保产品质量的有效方法时，强调对技术和工艺的全面了解、科学和风险将变得非常重要应该鼓励公司寻找最有效的方法，而不是试图将传统方法应用于这些新产品，技术和疗法。
5. 当科学方法相似并达成一致时，全球卫生当局的要求和指南在技术语言和定义上应保持一致。在可能的情况下，统一的技术和监管语言应与其他类似指导文件中提出的方法保持一致这一做法应有助于明确全球监管预期，并减少误解和重复努力的风险

术语表

提供了定义，以帮助澄清本文件中讨论的概念虽然有些定义因公司而异，但下文所述的定义在本《考虑要点》文件中的使用是一致的如果一个定义是基于另一个已发表的来源，则引用该来源

中止运行

无菌工艺模拟运行开始，然后停止，未灌装完成。

行动限

一项既定的相关措施（例如，微生物或气载颗粒物限值），当超过限值时，应根据调查结果触发适当的调查和纠正措施（1）。

注：在本文件的先前版本中，该术语称为

高级无菌处理人员资格

一种确定标准的规定和文件化程序，用于确定在商业操作期间，允许人员在较少监督的情况下进入无菌加工区并进行高风险和复杂活动的标准（见**第四节，主题B。**）

空气护罩

一种用于吹灌封（BFS）机器的物理外壳，包含或包围灌装区。它通常由无菌过滤或A级质量的空气供应空气护罩应进行灭菌或净化，以保持A级条件。

空气可视化研究/气流可视化研究

使用可见介质的测试（例如，烟雾或蒸发的液氮），模拟气流的特性，用于指示气流的方向和中断有时被称为

无菌制备/处理

在受控环境中处理无菌产品、容器和/或器械，其中对空气供应、材料和人员进行调节，以防止微生物、内毒素/热原和颗粒污染（1）。

无菌工艺模拟（APS）

一种建立无菌过程能力的方法，如使用生长培养基进行的

静止

所有公用设施安装完成的条件，包括任何正常运行的HVAC，主要生产设备按规定安装，但不运行，房间内没有人员（1）。

吹填密封（BFS）工艺

BFS机器，包括挤出、输送（如适用）、容器灌装和最终密封操作。

注：一些公司将此过程称为然而，EU附录1将成型-灌装-密封定义为“一种自动化灌装工艺，通常用于最终灭菌产品，该工艺用连续平卷包装膜构建一级容器，同时在连续工艺中用产品灌装成型容器并密封灌装后的容器”（1）。

纠正和预防措施（CAPA）

为消除所发现的不合格或其他不良情况的原因而采取的措施

注：采取纠正措施是为了防止再次发生，而采取预防措施是为了防止发生。

清洁剂

在清洗过程的清洗步骤中使用的溶液或溶剂清洁剂的实例是水、有机溶剂、稀释在水中的日用化学品和稀释在水中的配制洗涤剂

封闭型坯（旋转式或往复式机器）

BFS机器使用一个填充系统，封闭在连续式灌装机中容器的封闭方式应确保容器内部或灌装区不暴露于环境。

污染控制策略（CCS）

一套计划的微生物、内毒素/热原和微粒控制措施，源自当前产品和工艺理解，可确保工艺性能和产品质量。控制可以包括与活性物质、赋形剂和赋形剂相关的参数和属性。

制剂材料和组分、设施和设备操作条件、过程中控制、成品质量标准以及相关的监测 和控制 **方法和频率 (1)**。

临界表面

临界区域内可能与灭菌产品、容器或密封件直接接触的表面。

临界区

无菌加工区内产品和关键表面暴露于环境的位置 **(1)**。

注：此术语以前称为

消毒剂

减少、破坏或消灭有害微生物繁殖体的化学或物理试剂，但不包括孢子。

取消无菌处理人员

一种确定标准的规定和文件化程序，根据该标准，在商业操作期间，不再允许先前合格的无菌工艺人员进入无菌工艺区域并执行高风险和复杂的(See**第IV节，主题B：无菌 人员资格认证计划。**)

环境监测 (EM)

描述了表征和监测环境质量所需的过程和活动

第一空气

在接触暴露的产品和产品接触表面之前，过滤空气未被中断，可能在空气到达临界区 **(1)** 之前增加污染。

A级空气供应

通过过滤器的空气，该过滤器被鉴定为能够产生A级总颗粒质量空气，但不要求进行连续总颗粒监测或满足A级可行监测限值。专门用于保护瓶盖尚未压接的全加塞小瓶 **(1)**。

药品生产质量管理规范 (GMP)

制药或生物制药生产的最佳实践从监管的角度来看，GMP被认为是药品生产、加工、包装或保存中所用方法以及所用设施或控制的最低现行药品生产质量管理规范，以确保此类药品符合安全性、同一性和规格要求，并符合其声称或声称拥有的质量和纯度特征

高效空气微粒过滤器 (HEPA)

高效颗粒空气过滤器，最小0.3 μ m颗粒截留效率为99.97% **(3)**。

运营中

洁净室安装完成、HVAC系统完全运行、设备安装并在制造商规定的运行模式下运行，且最大数量的人员在场执行或模拟常规操作工作 **(1)** 的条件。

无效运行

灌装完成后无效的无菌处理模拟运行

隔离器

符合A级/ISO 5条件的封闭、净化环境，用于无菌工艺生产，提供内部与外部环境的不妥协、连续隔离。一旦通过经验证的循环进行净化，隔离器通过外壳和连续、受控的HEPA过滤空气超压供应防止无菌产品和内部产品接触表面的微生物污染（二）

封闭式隔离器系统通过无菌连接将材料转移到辅助设备，而不是使用通向周围环境 的开口，从而排除来自隔离器内部的外部污染 封闭系统在整个操作过程中保持密封（1）。

开放式隔离器系统被设计成允许材料在操作期间通过一个或多个开口连续或半连续地进入和/或离开。设计开口（例如，使用连续过压）以排除外部污染物进入隔离器。（一）

初始无菌处理人员资格

一种确定标准的规定和文件化程序，在商业操作期间，允许人员在直接监督下进入无菌加工区并执行某些低风险和不太复杂的活动（见**第四节，主题B。**）

正在进行的无菌处理人员评估

一种确定标准的规定和记录程序，用于确定在商业操作期间被视为有资格进入无菌加工区 并在无菌加工区进行活动的人员的绩效，并在规定的定期基础上进行评估（见**第四节，主题B。**）

开放式型坯（穿梭机）

吹灌封机，其中挤出机中的挤出物被切割，在运输到关键填充区的过程中，开口的挤出物被

取消资格后无菌处理人员的重新资格认证

一种确定标准的规定和文件化程序，根据该标准，在商业操作期间，先前不合格的无菌加工人员再次被允许进入无菌加工区域并进行活动（见**第四节，主题B。**）

限制进入屏障系统（RABS）

包括一个或多个关键工作区域的区域，该区域完全或部分由脊状或半刚性壁封闭，在无菌操作期间，限制无菌处理人员通过固定手套进入

消毒剂

一种化合物，可将植物微生物的数量减少到公共卫生要求确定的安全水平正常情况下，获得营养微生物的减少 10^3

总颗粒

通常被称为“非活性颗粒”，实际上，这是对活性和非活性颗粒的

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年8月28日访问）。
2. 胃肠外药物协会 *隔离器中无菌药品的无菌处理考虑要点*PDA，Bethesda，MD，2020年。
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：*通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范*;美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

I. 物理环境

主题A.1: 气流速度

问题陈述

对于灌装线或其他无菌加工区域，应在何处进行气流速度测量？

建议

气流速度测量应在关键表面或产品暴露的位置进行，并应受到“第一空气”的保护距离（过滤器表面15-30 cm）。由于设备配置导致气流速度干扰，可能需要修改测量位置，如风险评估所确定，并由污染控制策略（CCS）合理化和记录读数应具有重现性。

理由

在单向气流区域（例如，产品、产品接触包装组件和产品接触表面暴露的区域）是为了确保足够的气流，以保护材料免受外部空气污染，并验证是否持续符合当前的烟雾研究。环境的适当性可以部分地通过气流速度和气流可视化研究以及颗粒物监测（在工作位置）来确定

当在距过滤器表面足够接近过滤器表面的预定距离处评估气流速度以可再现地检测过滤器性能的变化时，可以进行精确的测量并且可以检测随时间的变化

这些数据必须与气流可视化研究相结合，以提供当气流速度在特定范围内（并且区域设计未发生变化）时无菌工艺得到充分保护的证据

气流速度取决于灌装线的设计、车间设计和空气处理系统。(See另见**第一节，主题A.2: 气流速度测量**。一旦确定了速度，确保速度保持在指定的参数范围内是很重要的。应在初始气流研究期间使用的相同位置进行常规风速测量，以确保一致性。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织ISO 14644-3: 2019洁净室和相关受控环境-第3部分：试验方法；ISO: Geneva, 2019。 <https://www.iso.org/standard/60598.html>（2023年4月26日访问）。
3. Ljungqvist, B., Reinmüller, B. 洁净室空气污染危害分析 -PDA J. Pharm. Sci. Tech. 1995年9月/10月, 49, 239-243。

主题A.2: 气流速度测量

问题陈述

在关键区域的工作表面，是否要求气流速度为0.45米/秒± 20%

建议

气流模式应足以保护暴露的产品、产品接触包装组件和产品接触表面免受关键区域外潜在环境污染物的侵入。单向流动是提供这种保护的重要因素。虽然在距离过滤器表面15 cm 至30 cm处测量时，0.45米/秒± 20%的线性空气速度是建立单向气流的常用推荐范围，但这不应被视为工作水平的要求。应在CCS中确定并证明工作液位和过滤器表面结合空气可视化研究进行此测试还可以证明在工作高度保持单向性，并且应在静止和运行情况下进行。

理由

气流速度和模式取决于关键区域内遇到的障碍物，包括灌装设备/生产线、人员干预以及将区域与外部环境隔开的屏障配置。单向流动的目的是让空气流动顺利过去和周围的这些障碍物与最小的湍流和没有诱导安全区外的潜在污染送风速度应与气流可视化研究相关联，并进行优化，以产生气流模式，保护暴露的产品、产品接触包装组件和产品接触表面免受工作水平的空气。这可能低于（甚至高于）建议的接受范围。

注：现行欧盟附件1（2022）规定气流可视化研究应与空气速度测量相关联。”空气速度范围被特别指出作为指导。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. Ljungqvist, B., Reinmüller, B. 洁净室空气污染危害分析
– *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* September/October 1995, 49 (5), 239-243.
3. 国际标准化组织ISO 14644-3: 2019。洁净室和相关受控环境-第3部分：试验方法。ISO: Geneva, 2019. <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en>（2023年4月26日访问）。
4. *Baseline[®] Guide Vol3: Sterile Product Manufacturing* 国际制药工程学会：2018年
<http://www.ispe.org/baseline-guides/sterile-manufacturing>（2023年4月26日访问）。

主题A.3: 气流速度测量频率

问题陈述

什么时候必须进行气流速度测量

建议

应在运行和性能鉴定研究期间进行气流速度测量。关键区域（即，A级和周围的B级区域）应每六个月进行一次测试，其他区域的HEPA过滤器测试频率应至少每年一次。如果洁净室质量的其他测量结果表明存在显著偏差（例如，增加空气中的微粒）。应通过进行气流可视化研究（作为适用的变更管理程序的一部分）来评估超出已确认验收标准的气流水平的影响

建议依据

测量气流速度以确保足够的气流保护暴露的产品、产品接触包装组件和产品接触表面。它还测量以确保加热、通风和空调（HVAC）系统的性能没有显著变化。在确认研究期间确定气流标准。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织ISO 14644-2：2015洁净室和相关受控环境-第2部分：提供洁净室性能证据的监测-与颗粒浓度有关的空气清洁度ISO：2015。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-2:ed-2:v1:en>（2023年4月
3. 国际制药工业协会。Baseline[®]GuideVol3：SterileProductManufacturing Facilities，第三版。ISPE，2018年4月。<http://www.ispe.org/baseline-guides/sterile-manufacturing>（2023年4月26日访问）。
4. Ljungqvist, B., Reinmüller, B.洁净室空气污染危害分析—*PDA J. Pharm. Sci. Tech.* 1995年9月/10月，49，239-243。

主题B.1: 气流可视化

问题陈述

气流可视化研究的目的是什么？多久进行一次

建议

应使用气流可视化研究来评估关键区域（包括A级和B级）的气流模式，以确保周围环境不会进入界面建议对新建或翻新设施或设施变更进行此类研究。特别是，应在确认研究期间进行气流可视化研究，并且当进行任何可能对研究结果产生影响的重大变更空气处理系统、无菌处理设备、HEPA过滤器、回风口/出口的变化、屏障系统的有效性，如限制进入屏障系统（RABS）门），并在与空气处理系统的能力和过程监控水平一致的定期间隔这种影响应按照适用的变更管理程序进行评估。

对于A级气流，还应进行可视化研究，以评估新的和当前的干预措施是否符合良好的无菌工作原则。对这些干预措施的评估应表明，它们适合于满足第一空气原则。然后，应在无菌工艺模拟（APS）运行中模拟和评估这些干预措施，并最终将其纳入授权干预措施列表中

气流可视化研究也可用于调查目的（例如，在污染的情况下）并且可以是非常有效的训练工具。应记录气流可视化研究的结果和批准

应在运行（动态）条件下执行可视化气流模式，以了解运动部件和人员干预对实际气流的影响应在关键区域进行现场空气模式分析，以证明在动态条件下单向气流和对产品的清扫作用还应在较不关键的区域进行研究，以核实从较清洁区域向较不清洁区域的流动情况（欧盟附件1，第4.15节）。气流可视化研究应伴随着对结果的全面分析和适当的纠正措施，包括可能重新设计设施、设备或干预措施（如有必要）。研究对于为总体CCS提供信息是有价值的，例如设施

由于这是对无菌区域的破坏性活动，因此应使用适当的护理和适当的技术来防止洁净室和安装的设备的恶化或污染。应建立一个程序，以确保在进行气流研究后，洁净室的适当消毒和清洁

重复空气可视化研究的决定和频率应基于对空气系统的过程和能力的风险评估即使认为洁净室或无菌加工活动没有发生变化，并且监测表明气流仍处于受控状态，也应谨慎考虑定期进行空气可视化研究，以确保工艺变量不会对气流性能产生不利气流可视化技术的改进也可以保证气流可视化研究的重复。

理由

暴露产品、产品接触包装组件和产品接触表面的第一空气冲洗对于确保充分保护免受污染至关重要建立气流模式

在确认研究期间，并根据变更进行评估，以确保确认条件未发生变化。它们的可视化允许评估它们是否适合此目的：多角度记录可能是必要的，以便在环境中充分可视化（另见**第I节，主题B.2：气流可视化记录**。空气可视化研究之间的时间不应过长，因为这些研究的准确性和实用性可能会受到影响。例如，如果这段时间超过5年，则可能需要为这段时间提供额外的理由

引用

1. 欧盟委员会。 *附件1：无菌药品的生产*， *EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 *ISO 14644-3: 2019. 洁净室和相关受控环境-第3部分：试验方法*。 ISO，2019年。 <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en>（2023年4月26日访问）。
3. Ljungqvist, B.; 赖因米勒湾 空气运动与污染物扩散之间的相互作用：单向气流洁净区。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* March/April 1993, 47, 60-69.
4. 美国食品和药物管理局。 *行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范*；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。

主题B.2: 气流可视化记录

问题陈述

是否应记录气流可视化研究

建议

应记录气流可视化研究（通常通过视频），并记录和保留视频记录的审查和批准应报告书面结论，以描述这些测试的结果优选地，烟雾产生源应当对该区域造成产生的烟雾量 应适合于被评估区域的大小，并足以清楚地辨别气流模式。应在气流可视化研究期间调查无菌工艺期间操作员干预和设备操作的影响

可能需要多个角度来提供气流的准确表示

视频记录是电子数据，必须相应地保留和维护。记录 还应将气流可视化研究作为洁净室操作人员的培训材料，例如，帮助他们可视化任何无菌操作对气流和污染风险的影响

理由

研究气流模式，以表明对暴露产品、产品接触包装组件和产品接触表面的充分保护。在 鉴定研究期间建立气流模式，以评估并确保正确的气流模式。应记录模式，以便识别更改。视频记录或其他可视化技术的记录必须显示三维环境中具有足够清晰度和清晰度的 由于视频记录提供二维可视化的事实，可能需要多个角度来提供三维气流可视化的准确 表示。

记录允许未参与其执行的员工在任何连续时间对研究进行额外评价，并用于培训目的。

引用

1. 欧盟委员会。 *附件1: 无菌药品的生产, EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会: 布鲁塞尔, 2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf (2023年4月26日访问)。
2. Howorth, H.气流的运动、周围卷吸和污染物的扩散。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* January/February 1988, 42 (1), 14-19.
3. 国际标准化组织ISO 14644-3: 2019。 *洁净室和相关受控环境-第3部分: 试验方法*。 ISO, 2019年。 <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en> (2023年4月26日访问)。
4. 美国食品和药物管理局。 *行业指南: 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范*;美国卫生和人力资源部: 马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf) (2023年4月26日访问)。

主题C：压盖机上的A级环境

问题陈述

当在A级环境外进行压盖时，无菌加工、加塞小瓶压盖的推荐环境条件是什么

建议

当在A级环境外作为清洁工艺进行压盖时，压盖机上方的A级空气供应是足够的，前提是 对所有小瓶进行经验证的自动检查（例如，使用缺失/升高的塞子检测器）在压盖站之前或之前立即就位，以拒绝在进入压盖和密封站之前没有保持适当就位的具有塞子的任何小瓶应 按照第I节主题E：HEPA过滤器测试中所述，定期对所用HEPA过滤器进行重新 鉴定。

公司应在风险评估后确定无菌芯外压盖机的总微粒和微生物污染的监测要求

注：EU附件1规定，当在无菌芯外进行小瓶压盖作为清洁工艺时，应使用A级气源保护 加塞小瓶，直至压盖。它还指出，RABS和隔离器可能有利于确保所需的条件。

理由

适当固定的胶塞代表充分密封的容器和微生物屏障。因此，应努力确保容器保持在不会 增加污染的条件当存在封盖前瓶塞可能升高的风险时，应采取措施拒收这些小瓶。

合格的无菌灌装工艺包括确保胶塞的适当常规放置，与容器密封完整性要求一致。必须 对缺失或凸起的胶塞-检测器进行常规鉴定和挑战，并且应在加盖前拒收胶塞受损或不完整的 装置。

引用

1. Arnold, J., 和Price, J.A.证明无菌灌装和塞住小瓶加盖的适当环境保护的方法*PDA J. Pharm. Sci. Tech.* November/December 2003, 57 (6) , 425-428.
2. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和 兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
3. 国际标准化组织 *ISO 14644-1: 2015。洁净室和相关受控环境第1部分：空气洁净度分类ISPE*，2015年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:en>（2023年4月
4. 国际标准化组织 *ISO 29463-1: 2017。去除空气中颗粒的高效过滤器和过滤介质-第1部分：分类、性能、测试和标志*。ISPE，2017年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:29463:-1:ed-2:v1:en>（2023年4月26日访问）。

主题D：压差

问题陈述

不同清洁度等级的区域之间的气压差应该是多少（例如，B级和C级区域之间）？

建议

不同空气洁净度等级的区域之间的正压应确保气流方向从“较

必须避免这些区域之间的长时间零压差，或压力反向到损害环境清洁度的程度

通常预计不同分类区域之间的压差不小于10帕斯卡（门关闭）但是，由于主要目的是确 保维持最小可测量正压，因此根据设施复杂性、HVAC系统设计和操作特性，可能需要 其他压差水平可能需要对某些材料类型（例如，致敏或有害物质）。在这种情况下，应 考虑替代策略，如加压（负压或正压）气闸室，其主要重点是限制材料，以防止转移到 其他区域。

适当的压差主要通过不同清洁度区域之间的连锁和报警气闸和门来维持，并应通过压差 装置进行持续监控虽然在门打开的情况下，区域和气闸（同一等级）之间可能存在短暂 的低压差或零压差，但应在气闸隔开的区域（不同等级）之间保持可测量的压差

应针对压差和/或压降的变化定义具有适当合格报警延迟限值的报警策略，并应通过质 量风险管理予以支持瞬时低压差或零压差事件代表关键报警功能，这些报警必须指示经 评估对区域清洁度构成风险的气流反转

气流反向可通过以下步骤进行纠正

- 房间平衡（例如，相邻房间的空气量和压差调节）和房间
- 开门顺序和/或时间的改变
- 工艺和洁净室设计（使用连锁装置）
- 清除回风障碍物

应包括气流可视化研究和/或入口挑战，以验证从清洁区到较脏区的适当级联的维护， 并证明当相邻房间之间的门打开时存在向外的气流

注： 当一个房间被认为比相邻的同一分类房间干净时，也应考虑同一分类房间之间的正 压差（例如，C级清洗区域和非清洗C级区域的周边在这种情况下，较低的初始压力可能 是合适的。

理由

压差的主要目的是保持级联（即，不同空气清洁度等级的区域之间的正压），以确保空气从较 清洁区域流向较脏区域。

压差是必要的，以确保不同空气洁净度等级的相邻连接区域之间的气流方向保持室内空气压差需要每单位时间向各种分类环境提供适当的空气量这反过来又会影响换气次数和供气速度。数据（例如，从气流可视化研究和物理测量）应可用于支持所选压差的充分性

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际制药工业协会。Baseline[®] Guide Vol3: Sterile Product Manufacturing Facilities, 第三版。ISPE, 2018年4月。http://www.ispe.org/baseline-guides/sterile-manufacturing（2023年4月26日访问）。
3. Ljungqvist, B., Reinmüller, B. 洁净室空气污染危害分析
– PDA J. Pharm. Sci. Tech. September/October 1995, 49 (5), 239-243.
4. Ljungqvist, B., Reinmüller, B. 空气流动与污染物扩散之间的相互作用：单向气流洁净区。PDA J. Pharm. Sci. Tech. March/ April 1993, 47 (2), 60-69.
5. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。

主题E: HEPA过滤器的测试

问题陈述

HEPA过滤器的测试频率是多少

建议

HEPA过滤器测试应包括完整性测试、气流体积测量和气流速度测试。HEPA过滤器应在初次安装和更换时进行最低限度的测试。重新鉴定频率应基于使用历史性能、可用数据、洁净室设计和使用的风险评估

A级（和周围B级）区域的HEPA过滤器性能特征应最长间隔6个月进行重新鉴定。对于低等级区域（C级、D级和其余不需要单向气流的B级区域），最长间隔为12个月。气流速度测试可以用恢复测试代替在这些较低级别区域进行恢复测试的频率应根据风险评估确定

在气流单向的低等级区域，风速测试应基于风险评估。

应安排生产活动，以便进行再鉴定。如果发生导致定期再鉴定延迟的例外情况，则应在延迟后尽快进行再鉴定，并应评估此类延迟对产品质量的风险

如果测试表明HEPA过滤器完整性或性能故障，应采取措施维修或更换过滤器，或以其他方式解决故障，还应采取措施解决故障对产品的影响

理由

由于常规监测不够灵敏，无法确保HEPA过滤器系统或单个HEPA过滤器的性能，因此定期重新测试HEPA过滤器系统和单个HEPA是有益的，如欧盟附件1和其他卫生当局指南所述

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 ISO 14644-1: 2015。洁净室和相关受控环境第1部分：空气洁净度分类ISO，2015年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:en>（2023年4月
3. 国际标准化组织ISO 14644-2: 2015。洁净室和相关受控环境-第2部分：通过颗粒浓度提供与空气洁净度相关的洁净室性能证据的监测。ISO，2015年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-2:ed-2:v1:en>（2023年4月
4. 国际标准化组织ISO 14644-3: 2019。洁净室和相关受控环境-第3部分：试验方法。ISO，2019年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en>（2023年4月26日访问）。

5. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部： 马里兰州罗克维尔2004.
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

主题F: HEPA过滤器修补

问题陈述

HEPA过滤器可以打补丁吗？如果是，允许的最大补丁大小是多少

建议

应避免对A级HEPA过滤器进行修补。B-D级HEPA过滤器的修补应仅在通过仔细的风险评估证明维修是合理的之后进行，维修应按照行业标准进行，以确保修补的耐久性，并且只有在维修后的HEPA过滤器的性能经过验证，表明其已恢复到合格状态后，才开始无菌工艺生产测试应包括泄漏和流速测试。如果测试未验证已修复的HEPA已恢复到合格状态，则应尽可能修复或更换HEPA

HEPA过滤器可以进行维修或修补，但公司应根据全面的风险评估，制定适用于不同安装和区域分类的允许过滤器维修形状和尺寸

如果这一基本原理支持维修，HEPA过滤器可以用室温硫化硅树脂或其他合适的材料修补，（房间压差和气流模式保持为已确认的）。

根据不同等级和不同安装的过滤器的不同性能要求，可以遵循以下所列的做法之维修后，需要进行额外的测试，以确保过滤器符合性能要求。

- 国际环境科学与技术（IEST）-推荐规程（RP）- CC001.5规定，“除非另有规定，否则洁净室或洁净空气装置应用中使用的过滤器装置的介质可使用介质或粘合剂进行修补，每个修补片的面积不超过13 cm²（2 in²），或总计修补面积的1%。”
- 欧洲标准EN ISO 29463-4规定，
- IEST RP-CC 034.5规定，
- ISO 14644-3第B.6.6节允许“通过客户和供应商之间的协议”进行维修和维修程序

理由

上述建议中列出的行业标准和建议支持有限使用适当的维修技术，以保持洁净室HEPA过滤器的完整性和性能然而，这种做法应在产品风险的基础上进行评估，因为对于更关键的操作，新的HEPA过滤器比修理过的过滤器更可取。如果修复后的HEPA过滤器符合资格标准，则该性能应足以允许其继续使用。

注：欧盟附件1要求在进行此类干预时采取预防措施，例如限制进入工作区，明确规定工作方案，以及考虑清洁、消毒和环境监测

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex

兽医使用/欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。

https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。

2. 环境科学与技术研究所。 *IEST-RP-CC001.6：HEPA和ULPA过滤器*。 IEST， Schaumburg， IL； 2016。 <https://www.iest.org/Standards-RPs/Recommended-Practices/IEST-RP-CC-001>（2023年6月22日访问）。
3. 环境科学与技术研究所 *IEST RP-CC 034.5：HEPA和ULPA过滤器泄漏测试*。 Schaumburg， IL； IEST， 2022年7月 <https://www.iest.org/Standards-RPs/Recommended-Practices/IEST-RP-CC-034>（2023年6月22日访问）。
4. 国际标准化组织 *ISO 29463-4：2011。去除空气中颗粒物的高效过滤器和过滤介质。第4部分：试验和方法*。 ISO， 2017年。网址：[//www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:29463:-4:ed-1:v1:en](http://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:29463:-4:ed-1:v1:en)（2023年4月
5. 国际标准化组织 *ISO 14644-3：2019。洁净室和相关受控环境-第3部分：测试方法* ISO， 2019。 <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en>（2023年4月26日访问）。
6. iTeh公司 *EN ISO 29463-4：2018-去除空气中颗粒的高效过滤器和过滤介质-第4部分：测定过滤元件泄漏的试验方法-扫描法（ISO 29463-4-2011）*。 iTeh， Inc.， 2018。 <https://standards.itih.ai/catalog/standards/cen/a388f807-31ea-4114-9f1f-b384a856bb7/en-iso-29463-4-2018>（访问日期：2023年6月29日）。

主题G：层流与单向气流

问题陈述

A级临界区的气流应该是层流还是单向的？

建议

关键A级区域中的气流（即，产品或无菌组件暴露的地方）应该是单向的。在无菌处理中，单向气流意味着空气质量从源（即，HEPA过滤器），以确保暴露的产品和无菌组件始终处于未通过任何其他组件、操作员或未灭菌设备的空气中这就是第一空气的概念

注：在封闭隔离器中，当通过运行确认证明可接受的微粒水平维持时，A级区域的湍流可能是可接受的

理由

术语“层流”，虽然在历史上用于这种情况下，是有问题的。真正的层流气流在物理环境中几乎是不可能实现的。此外，真正的层流气流对于实现保持第一空气概念的适当气流

ISO 14644-3：2019将单向气流定义为

第一空气方法适用于所有气流情况和无菌处理方法，其中通过空气传播的污染可能是一种风险。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EndraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
3. 国际标准化组织ISO 14644-3：2019。洁净室和相关受控环境-第3部分：试验方法。ISO，2019年。
<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en>（2023年4月26日访问）。
4. Ljungqvist, B., Reinmüller, B. 空气流动与污染物扩散之间的相互作用：单向气流洁净区。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* March/ April 1993, 47 (2), 60-69.
5. Ogawa, M. 无菌加工区HVAC系统的污染控制第一部分：单向气流工作站气流速度的计算流体力学研究。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* January/February 2000, 54 (1), 27-31.

主题H：空气采样管的长度和半径

问题陈述

应如何配置用于总颗粒物采样的管路

建议

应尽量减少样品管长度和弯曲次数弯曲半径应根据设备制造商推荐的做法最大化，并在技术上合理。应确定带有弯曲的管路的尺寸，以确保弯曲半径不变。

理由

基于例如气流速度和样品体积、管道直径、采样端口布置、温度、弯曲半径、管长度和管道材料，每个独特的颗粒尺寸将在管道中具有不同的沉积分布。因为它是一个大小范围（例如，0.5微米和更大的光学直径），颗粒监测试图评估，没有单一的一组半径或长度条件可以描述这些颗粒尺寸中的每一个的最佳实践目标应是尽可能减少管道弯曲的数量、尽可能增加半径和尽可能减少管道总长度，并应按照颗粒计数器设备制造商推荐的最佳实践进行

粒子计数器设备制造商应提供其建议的技术依据。仪器校准应解决采样配置问题。 **注：**

欧盟附件1现在规定，管长度通常不应超过1米。

注： ISO 14644-1：2015还规定，管路长度不得超过1 m。

引用

1. 欧盟委员会。 *附件1：无菌药品的生产, EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 *ISO 11607-1：2019。最终灭菌医疗器械的包装-第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求*。ISO，2019年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11607:-1:ed-2:v1:en>（2023年4月26日访问）。
3. 国际标准化组织 *ISO 14644-1：2015。洁净室和相关受控环境第1部分：空气洁净度分类*。ISO，2015年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:en>（2023年3月
4. Probert, S., 等人在吹填密封处理的动态操作条件下用于监测活性和非活性颗粒空气质量的空气取样系统。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech. September/October 2002*, 56 (5), 267-276.

主题一：RABS和隔离器-无菌处理技术

问题陈述

在无菌工艺系统中，应采用什么样的

建议

无菌工艺应使用屏障系统屏障方法通常包括隔离器和RABS，但也可能包括实现物理分离的其他技术CCS中应包括与屏障系统的设计和使用相关的系统和控制

屏障系统根据其与周围环境的接触情况被定义为虽然所有隔离器和RABS都提供了人员和外部环境的屏障，但相对于开放式隔离器系统和RABS，封闭式隔离器提供了更高级别的保护，这需要额外的预防措施和控制措施来防止污染。

隔离器与RABS不同，因为它们通常具有自动净化系统，采用连续HEPA过滤的空气压差/过压控制，与外部环境物理密封，或者在开放式隔离器的情况下，在产品出口处具有正气流，并且在无菌过程中由于任何原因不能打开门或面板，除非重复净化过程。因此，与RABS相比，隔离器应提供更高水平的保护，而RABS又提供了与经典的帘幕式手动无菌处理相比更高水平的保护。

设计和操作

隔离器和RABS的设计和应能够降低关键操作的微生物污染风险，包括材料和组件的转移、EM、灌装系统的设置、掉落容器或组件的移除、灌装检查或这些系统内的其他

隔离器和RABS的设计和应操作应考虑以下因素

- 开放式隔离器可放置在C级环境中。封闭式隔离器可放置在D级环境中。RABS只能放置在B级环境中。应鉴定、控制和监测材料进出隔离器和RABS的去污和转移，以防止材料和无菌产品污染
- 该设计应便于灌装线的简单无菌设置，并应消除与关键表面（例如，灌装针），并提供在关键区域内维持的第一空气原则
- 应避免RABS/隔离手套直接接触关键表面
- 隔离器和RABS中手套口和手套的位置应设计为便于所有人员有效且轻松地进行干预。它们的位置和设计应提供关键区域的第一空气保护，并且不应应对操作员构成人体工程学挑战，否则可能导致操作过程中的次优或无菌技术失效
- 在去污后和整个操作过程中，手套口、手套和转移口应保持完整，并应定期进行泄漏测试
- 手套的设计和位置应避免损坏。
- 隔离器和RABS的内部，包括手套端口、手套和其他设备的定位，应设计为便于有效去污和材料和产品的转移/移动
- 隔离器和RABS去污方法应经过验证和控制，以使表面和物品不会污染环境或无菌产品。

- 应采取控制措施，以保持内部、环境和材料的净化状态
- 去污方法不应化学污染或以其他方式损害材料。
- 设备、隔离器和RABS的设计应与操作程序和无菌技术配合使用，以尽量减少干预的需要。

干预控制

应使用适当的无菌技术在RABS/隔离器中进行活动和干预应评估在隔离器和RABS中进行的干预对产品的污染风险，如果它们对无菌工艺造成不可接受的风险增加，则不应允许

这些干预措施的设计应允许使用适当的无菌技术进行活动，包括采用第一空气原则和避免戴手套接触关键表面。

RABS的设计和应在无菌工艺期间关闭门和面板应避免打开门或面板的干扰。在可能的情况下，在RABS中进行的干预应使用固定安装的手套关闭门。如果不可能，应限制在打开RABS门的情况下进行干预，并应使用特殊控制和预防措施。对于某些手动设置活动，可能需要使用特殊控制和预防措施打开RABS门

当过程需要开门干预时，应对这些活动进行污染风险评估，这些活动必须是合格干预清单的一部分，并且必须根据这些活动可能产生的微生物污染风险纳入额外的控制措施

此类额外控制措施可包括（但不限于）：

- 使用合格的消毒剂和程序对非产品接触表面进行额外消毒和卫生处理，包括活动期间打开的门和面板的内部
- 具有记录的干预警报或有效的记录手段的门禁
- 记录的生产线清场
- 当门打开时，从外壳到周围环境的正气流，这已经在烟雾研究中进行了评估和记录
- 对产品接触表面和活动附近的内部环境进行额外监测
- 对暴露于干预措施的材料或产品进行额外移除或测试
- 开门干预后立即监测操作员手套和袖子
- 空气可视化研究或其他方法，以确保活动和干预设计允许在不破坏第一空气原则的情况下

去污

在整个生产过程中，应使用经验证的方法对直接接触产品的表面（包括产品和储存容器）进行灭菌，并使用合格的程序保持无菌状态

间接产品接触表面包括将接触灭菌表面的表面，这些表面随后将接触无菌产品，例如，直接接触塞子的塞子碗和轨道这些间接产品接触表面必须无可能污染直接产品接触表面的微生物污染在可能的情况下，使这些表面无微生物污染的方法应是灭菌。然而，如果由于隔离器或RABS的设计或当无菌部件的处理存在不可接受的风险时，这是不可行的，则应采用一种方法对间接接触部件进行去污，该方法应使这些表面无微生物污染，从而不会污染无菌产品。*在隔离器中无菌药品的无菌处理的PDA考虑要点*建议了一些方法

（参见主题6：隔离器的材料运输和装载）。

所有内部非产品接触表面，包括手套端口、手套、设备、转移端口、容器转移系统和设备表面，应使用经验证的方法进行去污，以防止产品的微生物污染，并且不影响产品质量

手套口和手套的设计和定位应避免在操作过程中损坏或丧失完整性应经常监测手套的完整性，通常在生产结束时以及进行可能对手套完整性构成风险的干预或活动

故障调查

如果工艺或设备设计存在缺陷或活动未正确执行，则人员仍可能成为隔离器和RABS中的污染源然而，由于隔离器和RABS降低了人员作为污染源的风险，因此还应特别考虑其他潜在的污染源这包括系统和过程设计、清洁和消毒程序、去污过程以及适当的转移程序和材料完整性，当调查和评价关键区域EM偏移、无菌测试失败和APS失败时。

理由

人员是微生物污染的重要来源，因此对产品无菌性构成风险努力将人员与无菌产品和产品接触表面分开，以降低微生物污染的风险隔离器和RABS等屏障系统在人员、外部环境和暴露的产品或产品接触表面之间提供物理隔离因此，它们比位于洁净室中的传统无菌加工线提供更多的预防性控制和保护

如果设计和使用得当，这些系统可以减少或消除直接的人类互动。然而，这些系统可能是封闭的，限制人员移动，是复杂的，并且具有去污和操作的挑战性因此，要使这些系统有效，就必须正确地设计和操作风险评估可以帮助确定哪些地方需要额外的控制措施和设计功能

这些系统的内部，包括固定手套，都是经过净化的，不一定是灭菌的。因此，需要适当的设备设计、合格的清洁程序和使用无菌技术和第一空气原则，并在进行活动和干预时避免接触关键表面。

屏障系统依靠屏障的完整性来防止污染。因此，转移系统、程序和手套完整性的设计和维护至关重要。

引用

1. 欧盟委员会。 *附件1：无菌药品的生产*， *EudraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 *ISO11607-1：2019。最终灭菌医疗器械的包装-第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求*。ISO，2019年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11607:-1:ed-2:v1:en>（2023年4月）
3. Lysfjord, J. ISPE定义：用于无菌处理的限制进入屏障系统（RABS）国际制药工程学会。 *Eng.* 2005年11月/12月，25（6）。<http://www.ispe.org/news/RABS-definition.pdf>（2014年11月）

4. 胃肠外药物协会在*隔离器中对无菌药品进行无菌处理的考虑要点*。PDA, 马里兰州贝塞斯达, 2020年。www.pda.org/bookstore (2023年4月26日)
5. 胃肠外药物协会*技术报告编号34: 用于医疗保健产品制造和测试的隔离器系统的设计和验证*。PDA, 马里兰州贝塞斯达, 2001. www.pda.org/bookstore (2014年11月)
6. Vanhecke, P., 等人一种有效安全的 H_2O_2 熏蒸方法. *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* July/August 2012, 66 (4), 354-370.

主题J：环境清理期的确定（静止时）

问题陈述

在这些条件被破坏后，需要多少时间来重新建立可接受的洁净室条件？

建议

“静止”状态的颗粒水平

实现这一概念的最佳办法不是时间限制，而是预先制定在综合传播战略出现偏差时应采取的步骤和措施方案该计划不应是对该做什么的描述，而应是在将环境恢复到受控状态 时应考虑什么的描述

理由

洁净室设施和操作不同。因此，在所有设施和操作中断后，不可能为建立可接受的洁净室条件规定时限公司应根据系统资质设立清理期

注：EU附件1第4.29节确实规定了洁净室条件建立的指导值为20分钟，但规定应在确认时 确定该时间段并在操作中遵守。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. Hertroys河，等人 迈向可用于释放无菌生产药物的（微生物）环境监测计划：一个假设，一个实际的程序，和一些结果。PDA J. Pharm. Sci. Tech. January/February 1997， 51（1）， 52-59.
3. 国际标准化组织ISO 13408-1：2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分：一般要求。ISO，2008年。www.iso.org（2013年11月
4. 胃肠外药物协会 技术报告编号13（2022年修订）：环境监测计划的基础 PDA，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
5. 胃肠外药物协会 技术报告编号 29（2012年修订）：清洁确认的考虑要点。PDA，马里兰州贝塞斯达，2012年。 www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。
6. 胃肠外药物协会 技术报告编号49：生物技术清洁验证的考虑要点。PDA，马里兰州贝塞斯达，2010年。 www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。
7. 胃肠外药物协会 技术报告编号62：手动无菌过程的推荐做法。PDA，马里兰州贝塞斯达，2013年。www.pda.org/bookstore（2014年11月

主题K.1: 吹填密封工艺设计和操作

问题陈述

吹扫-灌装-密封（BFS）工艺的独特环境污染控制考虑因素是什么？

建议

BFS机器所处的环境应足以保护产品接触表面和产品免受环境污染物（通常为C级）的影响。在BFS灌装洁净室中不应存在明沟。

关键灌装区环境应为A级。该环境可以包含在封闭的空气罩或屏障中，前提是系统经过鉴定并证明微生物侵入的风险较低

在A级临界区和C级BFS机器区域之间不需要B级过渡区域

应进行鉴定研究，包括气流可视化研究，以证明在操作和干预期间，环境中的空气不会从周围的灌装室流入关键灌装或暴露的

露天集装箱运输环境应符合A级条件，并应进行控制和监测，以保护集装箱的内部和外部在运输过程中免受污染可能有必要在切割区域使用直接HEPA过滤气流

应考虑可放置在灌装室外部或通过屏障或BFS生产线设计与灌装室

进行干预或以其他方式进入灌装室的洁净室人员应穿A级和B级洁净室工作服灌装区的任何活动必须使用适当的无菌技术。

应尽量减少干预措施，并将干预措施限制在封闭式空气屏蔽屏障系统和关键灌装和运输区之外应使用风险评估来确定允许进行哪些干预，以及应采取哪些步骤来降低干预导致的产品无菌性风险

应采用基于风险的EM方法，根据环境污染对产品污染造成最大风险的区域、EM数据可以最好地预测环境区域控制偏移的区域以及EM采样不会对产品污染或监测系统造成过度风险的区域选择监测位置

注：对于旋转式或封闭式BFS机器，由于喷嘴包含在封闭式BFS中，因此可能无法在灌装喷嘴附近采集环境

理由

由于高度自动化（在直接灌装区域没有操作员）、干预需求最小以及灌装和密封前容器暴露于受控环境的时间较短，因此适当设计和操作的BFS工艺可提供相对较低的微生物侵入或产品污染风险

通过BFS工艺设计解决潜在污染风险的努力，应进一步减少污染。

控制污染的风险围绕关键灌装区的封闭式空气护罩或其他屏障在灌装系统周围创建受控环境，以降低污染风险。

由于BFS工艺和设备的设计，可能难以达到规定的A级环境。在挤出/注塑切割和运输区域可能无法实现正确的压差和相邻的B级环境此外，螺旋切割过程可能会产生空气中的颗粒。因此，设备的设计应尽量减少外部微粒的产生，并防止微粒进入容器。鉴定研究可以帮助确定切割过程中产生的颗粒的基线然后，该基线可用于确定生产期间何时发生偏移应采取检查从切割和打开套管点到进入围带区域点的运输情况。

运输和灌装过程中对敞口容器的保护应缓解和控制容器内部和外部微生物污染的风险，因为外部微生物将进入关键灌装区。应设计并平衡气流体积和速度，以最大限度地降低污染物进入的风险，而不会造成过度湍流或暴露容器的意外冷却，这可能导致容器成型和密封困难。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EndraLex -EndraLex -Endra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
1. 胃肠外药物协会 *技术报告编号13（2022）：环境监测计划的基础PDA*，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 *技术报告编号77（2017）：使用吹灌封技术生产无菌药品。PDA*，马里兰州贝塞斯达，2017年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：*通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范*；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。

主题K.2: 塑料树脂的储存和处理

问题陈述

对于BFS工艺，独特的容器和树脂控制考虑因素是什么

建议

应通过公司批准的供应链管理系统维护树脂特性和质量应根据产品要求建立、控制和监测树脂生物负载（包括内毒素）限度

树脂应在受控的非分类区域储存和分配，以防止引入外来污染。应考虑温度和湿度控制。

储存在大型可再填充容器中的树脂（即，筒仓）应监测水分积累和生物负载。这些容器应关闭，定期清空，并进行清洁或消毒。

在容器成型中使用树脂-再研磨混合物应进行鉴定，以确认此类再研磨水平是可接受的。可接受性应至少基于保持容器中树脂生物负载和容器密封的能力，并且在产品的整个有效期内应保持容器完整性。

当需要更换树脂时，应制定程序，以确保清除和清洁输送线和挤出机中的现有树脂应保持树脂和树脂-再研磨混合物的批次可追溯性。

理由

树脂的选择、使用和处理是BFS工艺的关键组成部分树脂质量对于确保容器的正确成型、密封、稳定性和整体性能以及生物负载控制至关重要;因此，应保持树脂组成和鉴别

适当的处理和储存应降低生物负载形成的风险。生物量监测应提供树脂质量的额外保证 应采取措​​施识别和处理工艺中可能存在过量生物负载或其他污染源的区域

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会技术报告编号77（2017）：使用吹灌封技术生产无菌药品。
PDA，马里兰州贝塞斯达，2017. www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。

主题K.3: 吹扫-灌装-密封工艺模拟

问题陈述

BFS流程的独特APS注意事项是什么

建议

用于BFS的APS应以与非BFS无菌工艺相同的方式进行

理由

在设计APS时，应考虑自动化水平、无固有干预以及半透明、着色或不透明塑料容器中培养基污染的可见性，因为它们将用于任何无菌灌装工艺。

引用

1. 欧盟委员会。附件1: 无菌药品的生产, *EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则* ; 欧盟委员会: 布鲁塞尔, 2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf (2023年4月26日访问)。
2. 国际标准化组织 *ISO 13408-1: 2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分, 一般要求*。ISO, 2008年。www.iso.org (2013年11月)
3. 胃肠外药物协会 *技术报告编号22 (2011年修订): 无菌灌装产品的工艺模拟*。PDA, 马里兰州贝塞斯达, 2011年。www.pda.org/bookstore (2014年11月19日访问)。
4. 胃肠外药物协会 *技术报告编号77 (2017): 使用吹灌封技术生产无PDA*, 马里兰州贝塞斯达, 2017。www.pda.org/书店 (2023年4月26日访问)。
5. 美国食品和药物管理局。 *行业指南: 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范*; 美国卫生和人力资源部: 马里兰州罗克维尔 2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf> (2023年4月26日访问)。

主题L: 气闸

问题陈述

物料和人员进入关键区域是否需要单独的气闸，以防止污染？

建议

在可能的情况下，灭菌后的材料应在通过双门灭菌器灭菌或通过其他无菌转移装置去污后直接转移到关键区域如果未执行或无法执行，则应通过单独的气闸进入这些区域，并为（1）人员和（2）设备和材料提供主动空气供应

如果不可能或不可行将人员和物资的流动实际分开，或设置单独的气闸室，则应考虑按程序对流动实行时间上的分开然而，如果与CCS一致的评估表明污染风险很高，则应使用单独的房间供人员和材料进出生产区域更衣室的最后区域应处于与该区域通向的区域相同等级的静止（竣工）条件下。

进出关键区域、A级和B级区域（包括更衣室）应通过单独的气闸或入口。用于进出受控和分级区域的更衣室应设计有气闸，并用于提供不同更衣阶段的物理隔离，从而最大限度地减少防护服和更高受控区域的微生物和微粒污染。

对于设备和材料，应考虑为入口和出口设置单独的气闸如果无法单独设置气闸，则应制定程序，防止在未进行中间清洁或消毒的情况下进出。

理由

可通过以下方式对实体进行隔离，控制人员和材料移动造成的污染

- 过程的设计（例如，双门灭菌器）
- 人员和材料使用单独的气闸
- 人员、物资单向流动
- 在气闸中使用主动供气
- 使用联锁装置和定时程序打开顺序气闸入口

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织ISO 13408-1: 2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分，一般要求。ISO，2008年。www.iso.org（2013年11月）
3. 国际标准化组织 ISO 14644-1: 2015。洁净室和相关受控环境第1部分：空气洁净度分类ISO，2015年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:en>（2023年4月）
4. 国际制药工业协会。Baseline[®] Guide Vol3: 无菌产品

生产设施，第三版。ISPE，2018年4月。<http://www.ispe.org/baseline-guides/sterile-manufacturing>（2023年4月26日访问）。

5. Lorenz, M.;小罗宾逊J. 无菌设施的边界和气闸设计问题 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* November/December 1991, 45 (6), 279-285.
6. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

主题M:

问题陈述

除了在“运行”条件下，我们还应该在“静止”条件下测试或监测洁净室的总颗粒吗

建议

对于鉴定和定期再鉴定，应使用静态和运行中试验条件只要运行（总微粒）监测到位，就不需要对静止条件进行常规监测

应考虑对固有产生工艺相关颗粒的工艺进行总颗粒监测分析，例如，通过熔融或其他方式产生产品相关颗粒的工艺封闭的容器。这些可能包括与BFS、成型-填充-密封和粉末填充相关的工艺。

理由

静止条件反映了设计和初始操作，应定期进行验证（即，在重新鉴定期间），以确保未发生重大变更

静态监测也可能有助于建立基线条件，在设定过程中限度时可以考虑

引用

1. Agalloco, J. 洁净室环境的微生物评价和监测（会议总结）。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* July/August 1993, 47（4）， 152-154.
2. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产， *EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*; 欧盟委员会：布鲁塞尔， 2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范; 美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。
4. 国际制药工业协会。 *Baseline Guide Vol3: Sterile Product Manufacturing Facilities*， 第三版。ISPE， 2018年4月。 <http://www.ispe.org/baseline-guides/sterile-manufacturing>（2023年4月26日访问）。

主题N：分类样本量

问题陈述

洁净室分类所需的采样空气量与颗粒物的相关性是多少

建议

应使用ISO 14644-1最新版本中描述的样本量，因为这代表了全球许多监管机构要求的当前行业标准

理由

ISO标准基于科学原理和行业专业知识。

引用

1. 国际标准化组织 *ISO 14644-1: 2015。洁净室和相关受控环境-第1部分：按颗粒物浓度对空气洁净度进行分类*。ISO，2015年。
<https://www.iso.org/standard/53394.html>（2023年4月）

主题O: $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 和 $\geq 5 \mu\text{m}$ 总微粒监测

问题陈述

对于A级常规监测，是否应将限值应用于 $\geq 5 \mu\text{m}$ 微粒监测¹

建议

A级内 $\geq 5 \mu\text{m}$ 的常规监测可提供有用信息。但由于颗粒浓度较低，可能出现错误读数，限值的设置可能会出现误导。由于单独计数 $\geq 5 \mu\text{m}$ 微粒时测量对监测结果趋势的分析更为恰当。¹

理由

ISO 14644-1: 2015规定， $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 微粒的监测和报告，以及 $\geq 5 \mu\text{m}$ 应足以评估A级环境。²但是，对于 $\geq 5 \mu\text{m}$ 的颗粒，A级分类不需要限值。

引用

1. 伊顿, T., 等人使用即时检测系统和高效微生物采样器在运行洁净室中进行空气微生物监测 *欧洲 胃肠外药物科学*2012, 10 (4), 339-351.
2. 欧盟委员会。附件1: 无菌药品的生产, *EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会: 布鲁塞尔, 2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf (2023年4月26日访问)。
3. 国际标准化组织 *ISO 14644-1: 2015. 洁净室和相关受控环境-第1部分: 按颗粒物浓度对空气洁净度进行分类*。ISO, 2015年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:en> (2023年4月)
4. 胃肠外药物协会 *技术报告编号13 (2022年修订): 环境监测计划的基础PDA*, 马里兰州贝塞斯达, 2022年。www.pda.org/bookstore (2023年4月26日访问)。
5. Sundström, S., 等人吹填封口机关键区域空气中颗粒物的一些观察 *PDAJ. Pharm. Sci. Tech. January/February* 2009, 63 (1), 71-80.
6. 美国食品和药物管理局。行业指南: 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部: 马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf) (2023年4月26日访问)。

¹除 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 颗粒监测外，目前一些监管机构（包括欧盟）还要求对A级区域的 $\geq 5 \mu\text{m}$ 颗粒进行定量监测

²相同的建议应适用于非操作（竣工/静止）条件下的B级环境（ISO5级）。

II. 环境监测

主题A.1: 设定警戒水平和行动限

问题陈述

无菌加工区的建议警戒水平和行动限是什么

建议

每个制造商都应该有一个正式的计划，规定EM监测警戒限和行动限以及用于确定它们的方法。但是，应调查A级区域（以及A级区域周围的B级区域）或产品接触表面上的任何污染，并在批放行前评估对任何产品批次的影响

如果EM使用新技术，则这些方法的行动限应至少与既定方法设定的水平相当，并根据新方法的更高灵敏度考虑调整，并与监管机构达成一致。

警戒水平应基于历史数据，但应低于行动限，以便在达到行动限之前做出反应。PDA技术报告13（2022年修订）：《环境监测计划的基本原理》建议采用统计方法确定警戒水平。

对于没有历史数据的新设施、生产线或其他无菌加工区域，警戒水平可基于设施内或另一设施的类似无菌加工区域，或可通过使用验证研究期间生成的环境数据来确定在任何这些情况下，都会生成来自新区域的EM数据，并最终用于重置警报级别。此后，应定期审查数据，如果需要，可调整警报级别更紧或更松。当限制收紧到接近过程能力的水平时，应谨慎使用还应注意，还应避免显著高于趋势数据的警报限值，以确保一旦发生异常情况就触发警告

理由

一些机构已经公布了常规监测方法的建议行动限；这些限度应被视为水平，因为它们不是产品质量标准，可能不适合新的检测方法。

一般而言，当公司设计其EM程序时，应根据产品污染风险评估确定警戒限和行动限，该评估应考虑产品和工艺特性、工艺耐用性、更衣水平、历史数据和其他与产品污染风险相关的信息

并非所有情况都需要同时使用警戒限和行动限；例如，可能无法为A级环境中的微生物设定警戒水平，因为存在的任何微生物都需要采取行动。

一般来说，EM趋势是评估洁净室性能的重要因素。由于回收能力有限和方法的抽样性质，应特别注意趋势，但不能忽视关键区域（A级或B级）的单次计数结果。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex-EudraLex -Eudra 4 - EU人用药品生产质量管理规范指导原则，

兽医使用/欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。

https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。

2. 胃肠外药物协会 *技术报告编号13（2022年修订）：环境监测计划的基础PDA*，马里兰州贝塞斯达，2022年。 www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
3. 胃肠外药物协会 *技术报告编号59：利用统计方法进行生产监测*。PDA，马里兰州贝塞斯达，2012。 www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。
4. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的微生物控制和在USP 43-NF 38中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014。 www.usp.org（2023年6月27日访问）。

主题B.1: 环境监测警戒限和行动限

问题陈述

是否应将EM警戒限和行动限视为质量标准？

建议

EM警戒限和行动限不应视为质量标准。但是，应调查A级或周围B级区域或产品接触表面上的任何污染，并应在批放行前评估对任何产品批次的影响

理由

警戒限和行动限用于监测和控制过程。质量标准与产品质量的直接测量有关，要求符合官方专论或提交的申请。超过警戒限或行动限不会产生“超标”结果。然而，A级区域或产品接触表面的任何污染都可能表明潜在的产品污染，应进行调查，并应在批放行前彻底评估对任何产品批次的影响

确定EM警戒限和行动限的目的是检测经验证的无菌工艺环境中的潜在不利变化或漂移。这些水平通常来自历史数据，并保守设置。因此，偶尔会超过警戒限和行动限。这些情况提供了早期预警机制，允许在产品质量受到不利影响之前采取纠正措施将EM警戒限和行动限视为产品质量标准的扩展是不适当的，因为EM水平偏移和产品污染之间并不自动存在因果关系。零污染工艺模拟期间超过EM行动限的情况证明了这一点相反，也存在过程模拟失败且EM未检测到污染的情况

引用

1. 约翰逊河马德森河2000年8月21日举行的PDA环境监测和无菌加工特别科学论坛
PDA Letter, November 2000, 36 (11), 1.
2. Munson, T.E、索伦森河L. 环境监测：法规问题，载于：《无菌制药生产，20世纪90年代的应用》，Olson, W.P., 还有阿尼斯菲尔德 M. H、编辑，Interpharm Press: Buffalo Grove, IL, 1991; Vol.2, 169
3. 胃肠外药物协会 技术报告编号 13 (2022年修订)：《环境监测计划的基础》。PDA, 马里兰州贝塞斯达2022年。www.pda.org/bookstore (2023年4月26日访问)。
4. 胃肠外药物协会 技术报告编号88：《制药行业的微生物数据偏差PDA》，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore (2023年4月26日访问)。
5. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的 在USP 43-NF 38中。马里兰州洛克维尔2014年 www.usp.org (2023年6月27日访问)。
6. Tetzlaff, R.F. 调查趋势：洁净室环境监测。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* November/December 1992, 46 (6), 206-214.

主题C：环境认证-与批放行的关系

问题陈述

甲、乙级区EM数据与批放行有何关系

建议

在A级和B级环境中产生的微生物和微粒EM数据应作为批放行过程的一部分进行审查。来自低等级地区的微生物和微粒EM数据也可以考虑。应调查和审查A级和B级区域中超过既定行动限的EM结果，并评估产品安全性风险即使在A级和B级区域，如果调查确定对产品质量和安全性没有影响，则微生物计数偏离既定水平本身也不会导致批次拒收较低级别区域的行动限偏离也需要进行验证，该调查可能包括对批放行的影响。

理由

精心计划和执行的EM程序可以更好地了解生产环境。EM数据只是用于评价无菌生产工艺的众多指标之一。鉴于微生物计数结果缺乏准确性和精密度，单独的单个结果可能不具有显著性。但是，应调查A级和B级区域或产品接触表面上的任何污染，并在批放行前评估对任何产品批次的影响。

达到或超过环境行动限并不一定表明产品受到不利影响。一次行动层面的旅行应该促成一次调查。调查的总体目的是确定污染源，并尽可能确定观察到的行动水平微生物计数与偏离产品影响原因之间的因果关系通过对可能影响工艺和该工艺生产批次可接受性的所有条件进行全面调查，确定EM中行动水平偏离的显著性及其对批放行的影响

引用

1. 胃肠外药物协会 *技术报告编号13 (2022年修订)：环境监测计划的基础PDA*，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore (2023年4月26日访问)。
2. 美国药典。通则<71>无菌检查，*USP 43-NF 38*。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014。www.usp.org (2023年6月27日访问)。
3. 美国药典通则1116>无菌加工环境的微生物控制和在*USP 43-NF 38*中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2023年6

主题D：活性微粒和总微粒监测的位置、频率和持续时间

问题陈述

在分类洁净室区域中，活性和总颗粒EM的位置、频率和持续时间应该是多少

注：本主题中提出的原则适用于在洁净室区域（包括A级灌装区域和相邻支持区域）进行EM的决策和标准选择这些原则适用于各种加工技术，包括传统的填充室、RABS、吹填密封和隔离器。

建议

EM的位置，频率和持续时间应基于科学分析和基于风险的决策。

- 监测计划的设计应提供环境内控制的证据，而不影响产品的安全性，无论用于维护环境的技术如何监测方法应以有效确定环境控制的方式获取数据。应进行趋势分析，以评估污染控制措施的能力。
- 必须了解工艺和可能对产品质量产生不利影响的固有风险因素。这包括选择监测位置，以提供检测产品附近污染的最佳机会应考虑的风险因素包括EM导致的元素或条件（包括干预）以及组件和产品接触表面的无菌性，这些因素或条件可能对洁净室环境产生不利影响，从而影响产品质量。

公司应该使用风险评估和分析来确定哪些因素提供了做出这些决策所需的信息。风险因素可能包括但不一定限于监测区域内人类活动的频率和持续时间；屏障和其他旨在保护产品的控制系统的效率；环境污染对产品的影响；额外的控制和监测方法；与过程故障相关的历史数据；监测技术的有效性和风险；监管和组织承诺部件；工作（人员；材料；和过程）流；气流和压差；与暴露部件、产品或产品接触表面的接近程度；以及公司确定的具有潜在影响的其他因素。

注：有关更多规定性标准、实践和要求，请参见PDA TR-13。

- 应考虑进行EM相关干预的风险与EM信息可能提供的益处位置、频率和持续时间应以证明控制，而不会通过额外的监测引入额外的微生物污染风险。此外，应考虑使用不需要人为干预或使用媒体的EM方法，同时仍能持续时间不是表面采样的考虑因素；但是，应考虑时间仅应在生产结束时对灭菌产品接触表面进行活性监测并非每个产品/组件接触表面都需要监测。

理由

虽然A级和B级无菌加工区不是无菌的，但良好控制的A级和B级条件是确保产品无菌的重要因素。虽然与A级和B级区域相邻的洁净室区域的条件与性能之间的相关性，

A、B类区的划分并不是绝对的，对相邻的A、B类区进行监测是有科学价值的，建议进行监测。

监测虽然对于证明控制是必要的，但也需要本身存在风险的干预。因此，必须仔细考虑监测位置、频率和持续时间，以在管理风险的同时优化受益过度监测可能会增加人为干预的风险，而不会增加足够的收益来抵消额外的风险。当必须进行EM干预时，必须考虑风险，并采取措施将对产品的影响降至最低这些步骤可能包括使用不需要人为干预或存在营养培养基的新技术

还建议进行趋势分析，因为任何单一微生物EM结果固有的不准确集落形成单位¹⁾。尽管单个微生物结果可能并不表明存在问题，但不利趋势更有可能是环境中潜在退化或失控的早期预警应对这些不良趋势进行调查，以确保确定原因并保持控制。

如果有技术或方法，应考虑在A级和B级区域提供充分的科学信息，并需要最少的人类活动

在A级和B级环境中进行表面监测所需的人类活动水平和培养基残留的潜在风险会对产品、组件和产品接触表面造成污染风险。因此，该活动应在无菌工艺完成时进行

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织ISO 14644-2：2015洁净室和相关受控环境-第2部分：提供洁净室性能证据的监测 与颗粒浓度有关的空气清洁度。ISO，2015年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-2:ed-2:v1:en>（2023年4月
3. 国际标准化组织ISO 14644-3：2019。洁净室和相关受控环境-第3部分。ISO，2019年。<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:en>（2023年4月26日访问）。
4. 胃肠外药物协会 技术报告编号13（2022年修订）：环境监测计划的基础。PDA，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
5. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
6. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的微生物控制和在USP 43-NF 38中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014。www.usp.org（2023年6月27日访问）。

¹⁾然而，在放行之前，应对任何在A级和B级区域或产品接触表面显示污染的单个样品进行调查，并评估对任何产品批次的影响

主题E：环境监测偏离的调查和记录

问题陈述

如何调查和记录电磁偏移

建议

调查中包括的要素取决于发生行动水平偏离的样本类型关于调查中应包括哪些要素的建议，见PDA TR-13。必须记录纠正和预防措施，并将其作为良好生产工艺（GMP）文件保存，以便对超出行动限的情况进行调查有关调查要素的更多详细信息，请参见PDA技术报告编号88：制药行业的微生物数据偏差调查。

记录应作为常规EM程序的一部分进行维护，包括超过行动限的样品的结果，并包括对缺陷、可能原因、行动步骤及其实施时间表的描述，相关纠正措施负责人的识别，以及行动步骤有效性的评估调查中应包括并记录样本位置和相邻房间/区域的趋势评价以及微生物偏移鉴定结果

对于超过A级和B级行动限的EM结果，必须评价产品安全性风险调查应包括产品影响评估，并评价对同一时间范围内生产的其他产品的风险

理由

EM是无菌保证计划的关键要素，也是洁净区最重要的控制措施之一它提供了有关环境质量有意义的信息，并应及时识别潜在的污染途径，以便采取纠正措施，防止产品污染。

该文件用于记录和证明产品生产过程中的环境已得到控制，以及对产品质量的影响已得到评估。此外，应通过审查以前对类似事件的调查，将文件用于检查所采取的纠正和预防措施的有效性

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织ISO 13408-1：2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分，一般要求。ISO，2008年。www.iso.org（2014年11月
3. 胃肠外药物协会技术报告编号13（2022年修订）：环境监测计划的基础。PDA，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日生效）。
4. 胃肠外药物协会技术报告编号88：制药行业的微生物数据偏差调查。PDA，马里兰州贝塞斯达，2022。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。

5. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生与公众服务部：Rockville, Md., 2004.
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance Regulatory Information/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/Guidances/UCM070342.pdf) (2023年4月26日访问)。美国药典。通则1116> 无菌加工环境的微生物控制和监测 在USP 43-NF 38中。马里兰州罗克维尔2014年
www.usp.org (2023年6月)

主题F：最终灭菌溶液产品的房间分类/分区

问题陈述

用于最终灭菌液体产品生产的区域的适当清洁度等级是多少

建议

D级环境或更好的环境通常适用于控制最终灭菌产品配方配料期间的环境微生物风险，只要适当缓解该生产阶段的微生物C级或更好的环境通常适用于控制最终灭菌液体产品制剂灌装期间的环境微生物风险，只要在该生产阶段适当降低微生物侵入和生长风险。

根据风险评估和历史数据，最终灭菌液体产品的配料和灌装操作可能需要更高的环境分类应通过使用初始微生物风险评估，随后进行持续微生物检测，以确保原材料的微生物含量较低且处于高度控制状态，来解决和缓解源自WFI和制剂成分的微生物侵入风险配料和溶液传输系统（混合罐至过滤器至灌装机管道系统）应是一个封闭系统（配料部分仅在主动添加成分时才对环境开放），从而最大限度地降低配料和灌装工艺期间微生物进入工艺流的可能性该系统还应定期清洁和消毒，作为额外的微生物控制。

理由

生产环境的微生物控制对于防止产品中灭菌有效性和内毒素含量的风险至关重要

最终灭菌溶液产品的生产工艺通常包括以下主要步骤：

1. 将WFI中的药物成分混合至适当的处方要求
2. 溶液过滤（0.45 μm或更好）
3. 将溶液灌装并密封至容器密封系统中
4. 溶液和容器密闭系统的最终灭菌（PNSU $\leq 10^{-6}$ ）

该工艺的最大微生物风险包括：

1. 微生物通过WFI和其他原材料成分进入工艺
2. 微生物进入配料系统
3. 在混合和最终灭菌之间的时间内，水性制剂中微生物的生长
4. 灌装期间微生物进入产品
5. 微生物从驻留在容器密封系统上的微生物进入产品

只要微生物风险得到适当缓解，D级环境适用于最终灭菌产品配方的混合。

许多最终灭菌的溶液制剂可能支持微生物的生长然而，水溶液中微生物生长不受控制的风险可通过风险评估和随后通过冷藏和/或通过限制水溶液中微生物的浓度来缓解。

混合（WFI和药物成分最初混合时）和开始最终灭菌之间经过的时间。

灌装前应使用微生物截留过滤器（0.45 μm或0.2 μm）作为各溶液产品的关键控制点，以进一步降低上游微生物和微粒风险。活性过滤器完整性检测程序必须有效，完整性结果合格是产品放行的关键要求。

在灌装过程中，环境微生物风险对产品造成的风险最大C级环境通常适合用作最终灭菌液体产品灌装期间的环境微生物风险控制尽管微生物从环境进入产品或容器的风险有限，但在最终灭菌过程的设计及其对产品的物理和生物致死性的相关传递过程中，应考虑并缓解这种影响对整体产品生物负载的影响

将持续对最终灭菌溶液产品进行微生物检测，以评价配料至灌装工艺的总微生物控制状态微生物检测应在微生物截留过滤器的上游进行，并在暴露于最终灭菌工艺之前立即对可通过历史生物负载数据证明微生物控制处于高状态，该数据显示总计数和耐高温孢子计数较低产品生物负载样品的行动限应基于所用的灭菌周期设计方法，包括传递给产品的物理

引用

1. 国际标准化组织 *ISO 14644-1: 2015。洁净室和相关受控环境-第1部分：按颗粒物浓度对空气洁净度进行分类*。ISO，2015年。
<https://www.iso.org/standard/53394.html>（2023年4月）
2. 国际标准化组织 *ISO 14644-4: 2022洁净室和相关受控环境-第4部分：设计、施工和启动*；2022。www.iso.org（2023年4月26日生效）。
3. 国际标准化组织 *ISO 14644-5: 2004。洁净室和相关受控环境-第5部分：运营ISO*，2004年。<https://www.iso.org/standard/33445>的网站。html（2013年11月27日访问）。

主题G：A级和B级房间的清洁和消毒方案

问题陈述

A级和B级房间的清洁和消毒程序是如何设计和鉴定的？

建议

A级和B级房间的消毒程序应设计为达到可接受的去污水平。

消毒程序的设计应基于风险评估，包括考虑以下因素：

- 清洁A级和B级房间内的表面是有效消毒的先决条件
- 消毒剂应能够使代表性表面上的细菌孢子减少2个对数，植物/真菌减少3个对数，使微生物菌群（包括现场分离株）减少3个对数
- 消毒程序应能够在1-5分钟的接触时间内使细菌孢子或植物/真菌减少不少于1个对数
- 与表面的化学相容性
- 考虑到表面特性和必要的停留时间、润湿时间或接触时间，对不同表面的有效性;这应该通过在每个设施中使用实际应用过程对实际表面进行内部研究来确认，并且可以参考供应商文献来补充。
- 应用的可行性和安全性
- 应用程序的有效性和再现性
- 潜在消毒剂残留
- 充分详细地定义了消毒顺序和具体位置的程序航海日志

初始鉴定通常包括实际的消毒过程，包括消毒之间的最长时间，然后是更密集的环境采样。

EM以持续的方式评估消毒程序的有效性EM计划应包括趋势分析和环境植物群变化的定期评估

理由

消毒程序取决于所选择的消毒化学品、待消毒的物理表面、物理表面的清洁以及消毒剂应用过程的再现性的组合消毒过程的初始确认旨在证明该过程有效性的置信度正在进行的EM数据证明了微生物污染控制系统（包括消毒程序）的有效性与趋势历史相比，发现的实际微生物、数量和机构内的分布表明数据是否与历史区域性能一致或是否存在控制偏移。

在消毒剂有效性验证过程中，使用强力擦拭时应谨慎，因为擦拭动作可能会促进污染物的清除

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。

2. 胃肠外药物协会 技术报告编号13 (2022年修订): 环境监测计划的基础PDA, 马里兰州贝塞斯达, 2022年。www.pda.org/bookstore (2023年4月26日访问)。
3. 胃肠外药物协会 技术报告编号70: 无菌生产设施的清洁和消毒程序的基础。PDA, 马里兰州贝塞斯达2015年。 www.pda.org/bookstore (2015年7月1日访问)。
4. 美国食品和药物管理局。行业指南: 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部: 马里兰州罗克维尔2004.
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf) (2023年4月26日访问)。
5. 美国药典。通则1072>消毒剂和防腐剂。在 USP 43-NF 38。马里兰州罗克维尔2015。www.usp.org (2023年6月27日访问)。

主题H：环境分离株的鉴定

问题陈述

什么样的微生物鉴定策略适用于样品的EM

建议

从环境和人员监测中回收的微生物的表征、鉴定、菌株分型、潜在来源和原因是监测计划的重要组成部分实验室选择的表征和鉴定程序应以书面形式确定。该书面描述应规定 表征和鉴别的频率、所用方法的标准程序以及与法规预期鉴别的一致性。物种水平以外的特征描述、微生物鉴定概况的比较以及用户数据库的创建可能有助于跟踪和评价监测 趋势。

表H.1给出了可用于回收微生物分离株的表征程度方案示例应记录表征和理由的程度， 并应在考虑风险评估、设施鉴定和适当趋势分析的基础上逐案确定

Table H-1 鉴别/表征方案

分离株和来源的鉴别/表征程度（最低预期）	
仅表征（革兰氏染色反应和	C级和D级分类区域警戒级别偏移的环境监测
鉴别至种属水平	C级和D级分类区域行动水平偏离的环境监测
鉴别至种属水平	A级和B级分类区域以及来自辅料、成品、环境和水样的
使用菌株分型、分子指纹（基因型方法）、核糖核酸打印等方法鉴定菌株水平	严重的产品或过程污染故障（例如，培养基灌装或无菌试验）以及环境和水监测方面的重大不利趋势

注：在比较不同鉴别方法的结果时应小心

注：如欧盟附件1所述，“还应考虑在C级和D级区域（例如，超过行动限或警戒水平）或在分离可能表明失控、清洁度恶化或可能难以控制的微生物（如孢子形成微生物和霉菌）后检测到的微生物的鉴定，并以足够的频率维持对这些地区的典型植物群的了解。”

对于某些类型的工艺和产品，对特定微生物的关注可能决定所需的表征和鉴定水平最初，可以对许多分离株进行表征和鉴定，以建立该地区发现的微生物的数据库。在常规监测 中应进行定期鉴定，以检查微生物菌群优势群的变化。微生物菌群的变化可能意味着系统的变化，应该进行研究。此外，表征可以是分离物可能来源的有用线索例如，葡萄球菌属物种通常在皮肤上发现，假单胞菌属物种通常与水有关

理由

EM的目的是证明被监测的环境是否处于持续的控制状态鉴定EM分离物与风险相称，对了解污染源和载体是有价值的。

如果C级和D级区域显示控制良好，则行动限偏离将不常见。因此，建议定期对回收微生物的代表性菌落进行种属水平的鉴定，以便全面了解C级和D级区域的菌群

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 技术报告编号 13（2022年修订）：环境监测计划的基础。PDA，马里兰州贝塞斯达2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
3. 胃肠外药物协会 技术报告编号67：从非无菌药品、医疗器械和化妆品中排除不良微生物。PDA，马里兰州贝塞斯达，2014。www.pda.org/bookstore（2014年11月）。
4. 美国药典。通则<61>非无菌产品的微生物检查：微生物计数试验。在USP 43-NF 38中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014。www.usp.org。（2023年6月27日访问）。
5. 美国药典。通则71>无菌检查，USP 43-NF 38。USP，Rockville，2014年。www.usp.org。（2023年6月27日访问）。
6. 美国药典通则1113>微生物表征、鉴别和菌株分型。在USP 43-NF 38中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔2011年。www.usp.org（2023年7月25日访问）。
7. 美国药典通则1116>无菌加工环境的微生物控制和在USP 43-NF 38中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014。www.usp.org（2023年6月27日访问）。
8. 美国药典通则1117>微生物最佳实验室实践。在USP43-NF38中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2011年。www.usp.org（2023年7月）。

专题一：环境监测介质促生长试验

问题陈述

EM培养基常规促生长试验的科学适当方案是什么？

建议

应对所有来料或内部制备的培养基制定质量管理计划，以评估培养基的预期用途和验收。应检测大量培养基可靠回收微生物的能力促生长试验是微生物实验室进行的用于实现这一目的的试验之一对于EM所用培养基的促生长试验，应预先确定试验微生物列表该列表应包括药典微生物，如果环境分离株与药典微生物存在实质性差异，则可包括环境分离株该列表应代表在生产环境中可能遇到的一系列革兰氏阳性杆菌;革兰氏阳性球菌;丝状霉菌和酵母菌;革兰氏阴性杆菌）。

促生长试验还可证明运输途径和不同处理方法不会对培养基回收微生物的能力产生不利

未对所有批次进行检测的跳批检测可能基于风险因素的考虑而合理，包括但不限于稳健的供应商质量体系、审核计划、沟通/通知政策以及与供应商的经验。

理由

EM培养基应证明能够回收一系列潜在的微生物污染物。

引用

1. 美国药典。通则<61>非无菌产品的微生物检查：微生物计数试验。在*USP 43-NF 38*中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014. www.usp.org.（2023年6月27日访问）。
2. 美国药典。第71章无菌检查在*USP 43-NF 38*中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014. www.usp.org.（2023年6月27日访问）。
3. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的微生物控制和在*USP 43-NF 38*中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014. www.usp.org（2023年6月27日访问）。
4. 美国药典。通则1227>*USP 43-NF 38*中药典制品的微生物回收率验证;: USP, Rockville, MD, 2014年www.usp.org.（2023年6月27日访问）。

主题J：环境监测样品的孵育温度

问题陈述

什么样的培养条件在科学上适合EM样品？

建议

微生物孵育条件（20 °C至35 °C ± 2.5 °C范围内的单一温度，持续3至7天）适用于从正常环境温度生产环境中回收微生物

虽然酵母菌和霉菌的检测可以通过使用专门的回收培养基来改善，但非选择性微生物生长培养基，如大豆酪蛋白消化琼脂（或大豆酪蛋白消化琼脂（SCDA）），在大多数情况下适用于总需氧菌群。

建议对环境分离株和孵育温度方案进行评估，以确认使用非选择性培养基足以解决特定洁净室环境中任何独特条件造成的风险。

每个制造商应选择适当的培养基和孵育方案。各种监测方法所用的培养基应根据已建立的EM程序进行暴露和培养，并应使用药典标准微生物进行促生长试验；这些试验可包括环境分离株。

注意：一些研究表明，酵母和霉菌的回收可能会受到高温（30°C以上）孵育的阻碍，但科学共识尚未建立。

理由

没有一套通用的培养条件可以可靠地检测在给定时间点可能存在于给定采样点的因此，使用一组规定的孵育条件检测环境分离株的目的是确定生产环境中是否发生任何微生物变化或转移

使用非选择性培养基应足以实现这一目标。应进行环境分离株的评估，以确认使用非选择性培养基足以解决特定洁净室环境中任何独特条件所造成的风险

在选择孵育温度范围和孵育温度顺序时，应考虑环境霉菌的回收，程序和频率应基于风险评估。

引用

1. 胃肠外药物协会 技术报告编号 13（2022年修订）：*环境监测计划的基础*。PDA，马里兰州贝塞斯达2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 技术报告编号 22（2011年修订）：*无菌灌装产品的工艺模拟*。PDA，马里兰州贝塞斯达，2011。www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。
3. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的微生物控制和在USP 43-NF 38中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014。www.usp.org（2023年6月27日访问）。

III. 验证（无菌工艺模拟）

主题A：验收标准

问题陈述

无菌工艺模拟的验收标准是什么

建议

APS的目标是生产零污染单元，无论运行规模如何。因此，涉及这种模拟的目标应该是 零正单位。

一旦发现任何阳性单位，应进行包括全面风险评估在内的调查，以评估任何潜在根本原因、纠正和预防措施（CAPA）的实施以及相应的文件。

除其他鉴定要求外，建议包括多个过程模拟运行，以验证所实施纠正措施的稳健性¹，并考虑以下因素：

- 可能存在多个根本原因
- CAPA固有引入的非预期后果，这些后果在其他方面未受到充分挑战，或可能代表 偏离原始合格状态

确定明确且易于识别的根本原因的调查可能为减少重复运行次数提供依据但是，应实施CAPA以避免此类问题，并防止再次发生研究和过程偏离。

在所有情况下，在未进行全面的基于风险的调查以识别和纠正任何潜在根本原因的情况下 执行额外运行是不可接受的。

理由

在设计良好和操作良好的生产线中，应可实现导致零阳性单位的工艺模拟污染率。

APS定期提供额外的但不是绝对的过程控制保证。虽然工艺模拟是工艺验证总体方法的一部分，但它只是设计用于评价无菌生产工艺步骤的众多工具或方法之一无菌工艺的必 要高度控制和保证共同依赖于许多系统的确认和验证，包括产品、设备和组件灭菌、人 员培训和无菌行为以及环境控制，并延伸到设施设计，包括人员、物料和设备流。由于 这些过程与无菌的整体控制和保证有关，因此APS中即使出现单个受污染单元也可能表 明这些系统中的任何一个存在潜在问题，应视为重大事件。

由于无菌工艺的所有方面的复杂性和相互依赖性以及工艺模拟的有限诊断能力，特定事 件与阳性单位之间的相关性具有挑战性。必须使用质量风险管理原则对所有阳性单位进 行全面调查，以确定根本原因、实施CAPA并验证这些CAPA的有效性和影响（如适用）。即使在可能存在明确的根本原因的情况下，也需要采用这种方法，因为污染可能是由于 多个根本原因或因果因素造成的，这些因素都应被视为总体调查结论的一部分

¹在这种情况下，耐用性的重点是保持无菌性。

如果无法确定根本原因，则应考虑故障的所有合理潜在因果因素，并采取措施改善调查中发现的任何和所有问题，包括全面风险评估。应解决调查和风险评估中发现的所有缺陷

注：基于无菌工艺的局限性，全面调查可能得出结论，发现单个受污染单元并不表明工艺失败

连续工艺模拟中重复出现阳性单位表明存在问题，应进行调查和解决，即使每个单独模拟均符合验收标准

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。
3. 胃肠外药物协会实际无菌处理：填充和完成，卷。[2] Jack Lysfjord, Ed. PDA，马里兰州贝塞斯达2017年。www.pda.org/bookstore（2023年6月）。
4. 胃肠外药物协会技术报告编号 22（2011年修订）：无菌灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达，2011。www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。

主题B：工艺模拟与生产的持续时间

问题陈述

APS运行的适当持续时间是多少APS应如何解决多班制和凸轮- paign生产运行？

建议

工艺模拟的持续时间应足以充分挑战完整的无菌生产工艺。工艺模拟应侧重于评估常规工艺过程中允许的最高风险事件人为干预会对无菌操作造成风险;因此，应考虑性能以及自动化和屏障技术水平的人为可变性。如果涉及多个人员和班次，则应在风险评估和工艺模拟设计中加以说明在没有中间灭菌的情况下灌装多天的批次应在风险评估和工艺模拟设计中生产活动进行评价。请参见PDA技术报告第2009/2009号中的“隔离技术”一节。22: *无菌灌装产品的工艺模拟*，以了解更多信息。

工艺模拟的持续时间应基于风险，并设计为模拟更可能发现工艺污染的条件（即，最坏情况）。每家公司必须通过记录的风险评估和流程模拟设计，确定适用于其独特运营的适当原理和方法

- 持续时间应该足够长以允许模拟预定干预，考虑到填充平台（即，封闭隔离器、RABS、自动化、传统/常规洁净室或手动灌装操作），以及容器和封闭系统的其他固有特性
- 过程模拟的持续时间应足够长，以填充所需数量的单元，以确保涵盖必要的活动和干预（即使长于正常生产）。
- 无菌工艺的风险评估应确定每次培养基灌装的干预次数和频率，以及培养基灌装中应包括的任何持续时间相关条件或活动对于冻干工艺，应考虑与持续时间相关的工艺变量，例如单位的运输和处理以及代表性的腔室停留时间。
- 如果没有基于风险的持续时间相关影响，和/或如果更长的持续时间不会增加任何科学价值，则过程模拟不应等于或长于最大生产持续时间。
- 持续多日的作业还应包括对延长期内环境条件维持情况的评估
- 手动无菌灌装或关闭工艺高度依赖于操作员因此，建议使用全持续时间培养基灌装来确认这些工艺。

理由

无菌过程的污染主要是事件而不是时间的函数因此，APS的持续时间应足以评估风险评估中确定为可能引入污染的活动的性能无菌环境条件的维持最好通过环境系统设计和EM进行评估

适当设计的自动化和屏障技术应减少人为干预的频率或风险这些因素应在风险评估和工艺模拟设计中加以考虑

良好的工艺设计，包括人为因素评估、遵守第一空气原则、培训、操作经验、监测和人体工程学以及休息和休息时间的安排，是控制洁净室操作员的表现、操作和人体疲劳的潜在影响的更好工具，而不是通过较长时间的培养基灌装。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 技术报告编号 22（2011年修订）：无菌灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达2011年。www.pda.org/bookstore（2014年第19号）
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

主题C： 孵育温度

问题陈述

APS的合适孵育温度是多少

建议

培养条件应适合于回收所有潜在的微生物污染。一般而言，在20 °C至35 °C的指定温度范围内，孵育条件应不少于14天各无菌工艺生产商应提供选择孵育条件（包括温度）的科学依据。可采用文献数据或环境分离株的促生长试验来支持温度范围的选择。应进行促生长试验，以确认培养温度和条件的适用性。这可能涉及多个温度。当使用多个温度时，温度孵育的顺序和持续时间应合理。

理由

应根据对潜在污染物特性和工艺条件的了解来选择温度条件大多数嗜温环境污染物将在20-35 °C范围内的任何温度下生长

如果在20-35 °C范围内的两个不同温度下进行培养

应通过作为APS孵育程序设计的一部分进行的促生长试验来确认孵育温度的选择

引用

1. 欧盟委员会。附件1： 无菌药品的生产， *EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会： 布鲁塞尔， 2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 美国食品和药物管理局。 *行业指南： 通过无菌工艺生产的无菌制剂- 现行药品生产质量管理规范*;美国卫生和人力资源部： 马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
3. *技术报告编号22（2011年修订）： 无菌灌装产品的工艺模拟*;腹膜外药物协会： 2011年。 www.pda.org/bookstore（2014年11月
4. 药品检查公约/合作计划。 *PIC/S关于无菌工艺验证的建议（PI 007-6）*。 PIC/S，日内瓦， 2011年。 <https://picscheme.org/docview/3446>（2014年11月19日访问）。

主题D：非完整和拒收单元的孵育

问题陈述

非完整单元和/或在程序上被视为“拒收”单元（在常规操作期间）的单元是否应

建议

作为APS设计的一部分，应尽一切努力确保培养所有完整的¹个培养基灌装单元程序规定的非完整单元（作为常规操作的一部分进行检测和丢弃）不应进行孵育（例如，破裂的小瓶或未密封的容器）。因其他原因被拒绝的单位（例如，外观或灌装体积），否则不会影响容器密封完整性，因此不会影响

从孵育中排除任何单元需要理由和记录。重要的是要包括操作的高风险条件（例如，设置操作后或重要干预后的首次灌装单元通过自动化过程移除的单元）。任何排除单位应基于常规生产中任何排除的再现性如果书面程序和批文件充分描述了在干预期间取出未灌装或密封的单元，则这些单元无需孵育。但是，在任何情况下，在培养基灌装干预期间，移除的单位数量或清除的区域都不得超过生产运行期间清除的单位数量或清除的区域。

理由

APS的目的是评价可能影响产品无菌性和微生物污染的生产步骤所有可能影响最终产品无菌性的工艺步骤均应包括在模拟中。当认为培养基灌装期间灌装的任何单位代表这些工艺步骤并因此认为对支持研究有意义时，应进行评价。

根据设计，APS研究应包括提供最大挑战的工艺条件，无菌过程和产品无菌性，而不会引入人为的严格挑战。在培养基灌装背景下，人工严格挑战可视为不代表常规操作的挑战，因此不代表可商业分销的产品

非完整装置的孵育不会提供无菌工艺的任何有意义的测量，因为这些装置既不代表可接受的生产规范，也不代表可接受的容器密封完整性。移除此类非完整单元是适当的，因为这样做可能不准确地代表正常操作的无菌控制非完整灌装培养基单元的孵育和孵育后如果发现装置为非无菌，则由于装置的非完整条件，无法确定污染是无菌工艺失败的结果，而不是离开灌装室后进入装置的如果发现该装置是无菌的，那么它将无法提供关于保护灌装产品免受非完整装置污染的能力的可靠科学信息。

注：在孵育前未发现和移除的非完整单元仍是研究的一部分，如果发现被污染，则作为阳性进行研究

¹在本文中，整体是指封闭和密封的单元。

对于APS，在商业运营期间，通过检查过程或其他方式（例如，外观、颗粒和填充体积缺陷），应进行培养，并纳入污染率的评价和总体测定中。认为纳入这些单位是有意义的，因为这些小瓶的常规拒收与无菌保证的考虑无关因此，纳入这些装置可深入了解工艺维持环境控制和无菌保证的能力

如果公司选择孵育在干预期间通常被拒收的完整单元，则应保持这些单元的可追溯性，以防这些单元出现孵育后污染。在这种情况下，必须对污染进行调查。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 ISO 13408-1：2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分：一般要求。标准化组织，日内瓦，2008年。www.iso.org（2013年第27号
3. 胃肠外药物协会。技术报告编号 22（2011年修订）：非独立灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达，2011年。www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。
4. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

主题E：无菌工艺模拟和核对

问题陈述

APS的核对/问责要求是什么

建议

灌装单位的核对目标应为100%。缺乏100%的问责制是一种偏差，必须进行调查。应记录拒收的装置数量

至少应记录以下信息

- 灌装单位数量
- 拒收的装置数量和每次拒收的原因
- 孵育单位数量
- 孵育后检查的装置数量
- 微生物污染阳性的单位数量需要对孵育单位进

行100%核对。

理由

由于工艺模拟中的任何阳性单位均超过验收标准，因此所有孵育单位的100%核对/清点应成为目标。

根据计数系统的可变性和准确性，核对总加工单位可能具有挑战性，但应努力说明在正常生产公差范围内加工的所有单位

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会。技术报告编号 22（2011年修订）：非独立灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达2011年。 www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

主题F： 孵育前或孵育期间倒置单位

问题陈述

APS装置是否应在部分或全部孵育期之前或期间倒置

建议

所有灌装单元在孵育前应进行充分操作，以确保生长培养基接触所有无菌表面此类操作 应记录在案。

理由

试验装置的单次倒置通常足以使培养基接触容器密封系统上部内表面上存在的任何不应 强制要求倒置孵育。如果采用反演以外的方法（例如，搅拌或涡旋），则应证明该方法， 以表明所有内部产品接触表面均暴露于介质。对于某些复杂的容器或配置，单独倒置可 能不足以确保完全的介质接触。在这些情况下，应特别考虑选择动态和/或组合的操纵 方法。

注： 容器密封系统的完整性应单独评估。

引用

1. 欧盟委员会。附件1： 无菌药品的生产， *EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和 兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会： 布鲁塞尔， 2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 药品检查公约/合作计划。 *PIC/S关于无菌工艺验证的建议（PI 007-6）*。PIC/S， 日内瓦， 2011年。<https://picscheme.org/docview/3446>（2014年11月19日访问）。
3. Tidswell, E.C. 细菌粘附： 基于风险的清洁确认方法中的考虑因素。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech. January/February 2005*, 59（ 1）， 10-32.
4. 美国食品和药物管理局。 *行业指南： 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生 产 质量管理规范*;美国卫生和人力资源部： 马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

主题G：有氧与无氧

问题陈述

何时应进行厌氧APS灌装

建议

在极少数情况下，在生产中达到真正的厌氧条件时，厌氧培养基（例如，例如，当生产完全在厌氧环境中进行或在无菌试验中分离出确认的专性厌氧菌时，应考虑使用液体巯基乙酸盐）

过程模拟（即，培养基填充的）单元应在需氧条件下使用通用培养基如SCDA进行处理和培养。在生产过程中使用惰性气体顶空的情况下，在培养基灌装过程中应使用无菌空气替换该气体

注：氮覆盖工艺不代表厌氧条件。如果在工艺模拟中使用惰性气体覆盖，则应进行促生长研究，以确保惰性气体覆盖不会抑制需氧或微需氧微生物的生长。

建议依据

APS的目的是评估无菌生产工艺防止微生物引入的能力由于该生产在需氧环境中进行，因此应将需氧任何可能存在的孤立微生物污染更可能由需氧菌和微需氧微生物组成，而不是真正的厌氧菌。进行厌氧培养基灌装提供很少或没有重要的科学信息，除非可能在建议章节中提到的条件下。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 技术报告编号22（2011年修订）：无菌灌装产品的工艺模拟PDA，马里兰州贝塞斯达，2011年。www.pda.org/bookstore（2014年第19号

主题H：无菌工艺模拟边界

问题陈述

APS的边界是什么APS是否可以在不连续的部分中进行

建议

APS在材料和组件灭菌后开始，并在最终容器密封后结束

无菌过滤器组装的任何下游无菌连接或下游无菌操作，例如与使用前灭菌后完整性试验（PUPSIT）相关的操作，均代表干预，必须在APS中予以说明应通过单独验证证明产品的灭菌过滤效果使用不同的过滤器对培养基进行灭菌是可以接受的。

主要目的是模拟常规生产过程（即，非分段的）。因此，如果可行，应避免分割但是，如果合理化并记录，则APS可以作为离散部分执行在这种情况下，每个段应该重叠前一个和下一个。这种方法应在方案中描述，其中包括采用分段方法的理由或风险评估

建议依据

APS必须从无菌工艺开始的点开始过滤器不应被视为APS的一部分，因为过滤器灭菌和过滤器灭菌能力的确认是单独的活动。PUPSIT的性能在过滤下游存在潜在风险，因此应纳入APS中。

在某些情况下，执行APS可能是合适的，例如，在整个段覆盖所有过程步骤的情况下（即，每一段应当与前一段和后一段重叠，使得培养基通过无菌生产过程的邻接/连续阶段）。例如，无菌放置研究可与无菌灌装分开进行。这确保了培养基遇到的所有微生物进入风险与产品通常遇到的风险相同。该方法的策略、原理和验收标准必须在执行前明确并

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 技术报告编号 22（2011年修订）：无菌灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达，2011。www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。

主题I: 灌装量

问题陈述

为了评估潜在污染，APS应使用多少灌装体积

建议

灌装体积应足以评估潜在的微生物污染，并确保倒置时与容器内所有无菌表面完全接触。所用体积应提供足够的顶部空间，以支持潜在的污染物生长，并且应存在足够的体积。如果发现顶空不足以支持生长或体积不足以检测污染，则应调整生产规模容器中的顶空或体积。

理由

APS应尽可能模拟实际生产，以捕捉可能对过程产生负面影响的所有潜在固有风险或变量（例如，起泡、飞溅）。在促生长研究中，应验证顶空是否足以支持潜在的污染物生长。如果生产灌装量太小，无法目视检查污染物生长，则应将灌装量增加至目视检查有效的水平。

引用

1. 胃肠外药物协会 *技术报告编号22 (2011年修订)* : *无菌灌装产品的工艺模拟*。

PDA, 马里兰州贝塞斯达, 2011. www.pda.org/bookstore (2014年11月19日访问)。

主题J：干预措施-类型和频率

问题陈述

APS中应包括哪些类型的干预，频率如何

建议

APS的优先事项是设计过程，以最大限度地减少干预要求，并且预期的任何干预都被设计为尽可能低的风险任何被视为需要补救活动以降低其固有风险的风险都应要求完成这些活动，以免验证不良做法。在无菌灌装中进行干预的技术或方法应记录或列在书面程序中，并可通过图片或视频方式进行增强无菌灌装人员应接受这些干预措施的培训，以确保产品的无菌性不受影响。应保留一份经批准的合格干预措施清单，并应定期进行审查，以确保风险评估保持最新状态。

应进行基于风险的干预评估，以计划将其纳入APS。这可能包括一组性质类似的干预措施，只要它们的复杂性、风险和执行情况是可比的。应记录任何分组的理由

应根据风险评估证明APS中包含的干预频率的合理性常规生产中的干预类型和频率可通过工艺设计、生产日志、记录和无菌灌装工艺的观察来确定

应定期将常规生产中的干预措施与定期工艺模拟中包含的干预措施进行比较，以更新APS程序。

新的纠正干预措施（例如，未包括在公司APS计划中）必须作为偏差进行评价。如果干预与之前模拟的干预相似，并且采用了适当的无菌技术，则可以确定干预是可接受的。此类干预的评价可包括发生干预的填充后的APS对这种纠正干预措施的评价应得到风险评估的支持评估应得出结论，接受或拒绝与当前和未来制造过程相关的干预如果接受了新的干预，则应对其进行审查，以纳入计划APS期间模拟的已识别干预列表中

如果操作员的存在增加了污染风险，则应通过要求每个操作员参与工艺模拟来模拟最差情况条件，操作员可能存在的最长持续时间，并根据商业生产中使用的程序在洁净室中操作

理由

应使用适当的无菌技术设计和执行干预措施，以最大限度地降低产品污染的风险。

APS试验的原理是评估在规定条件下执行过程（包括干预）以实现无微生物污染的装置的能力因此，支持在实际（非模拟）生产条件下执行相同工艺时可获得相同可接受结果

（无菌生产）的置信水平该置信度得到了公司在APS测试期间监测和控制条件以及每次执行过程时验证相同/相似条件的能力的支持无菌工艺的设计、无菌处理人员的培训以及在干预过程中使用无菌技术至关重要。必须定期执行此模拟测试，以重新确认此能力。

在模拟中，在正常常规生产期间，包括操作员在最大允许时间内的在场，允许评估这些 操作员

同样，在APS测试中，包含某些活动（例如，干预措施）的目的是证明有能力执行这些 活动并取得可接受的结果。这并不是基于这些动作的重复次数与执行这些动作的能力直接相关的证明应当理解，APS本身并不足以鉴定干预措施。合格的干预措施应首先进行 风险评估，以了解干预措施的适用性，并根据干预措施的风险水平，在APS中模拟之前 通过烟雾研究进行确认。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 *技术报告编号 22（2011年修订）：无菌灌装产品的工艺模拟*。PDA，马里兰州贝塞斯达，2011. www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。

主题K：视频录制

问题陈述

APS是否应该录像，录像应保存多久

建议

APS的视频记录不是强制要求，根据制造组织的内部政策和程序，应是可选的

过程模拟的视频记录，除了人的观察，可以是非常有用的，不仅作为一种培训工具，但作为一种调查工具，在积极单位的评价和无菌培训效果的评价。

如果用作调查的一部分，视频记录的适用部分应与任何其他GMP文件一样保留然后，可以在任何提出的偏差中引用视频记录。每个制造商都应该有一个程序来定义视频记录的目的，如何使用它，以及它的保留期限。

注：在使用人员操作视频记录时，应考虑公司的内部隐私政策

理由

视频记录允许对实际模拟过程的执行进行多次审查，这有助于在产品污染的情况下进行调查它们也可以用于培训新员工。使用视频存在固有的限制（例如，摄像机视角的限制）作为评价无菌工艺的唯一手段，应考虑这些因素录像设备应适合进入无菌区，其放置不应干扰常规操作。一些国家对视频记录保留有严格的隐私和保留要求;在决定销毁录像带的时间时应考虑到这些因素。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. Intersoft Consulting.通用数据保护条例（GDPR）网站。<https://gdpr-info.eu/>（2023年4月26日访问）。
3. 胃肠外药物协会 技术报告编号 22（2011年修订）：无菌灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达，2011. www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。

主题L: 无效或中止的无菌工艺模拟

问题陈述

在什么情况下APS运行可以无效或中止？

注：出于本文件的目的，无效运行是指灌装完成后无效的运行。中止运行是指开始运行，然后停止运行，且未填充至完成。

建议无效

APS运行的无效应很少发生，仅在以下情况下才允许其中发现过程已被模拟过程的外部条件损害无效的APS需要重复。

以下可能是APS无效的原因

- 如果APS中没有阳性单位，则培养基促生长失败
- 用于APS的培养基不是无菌的证据（例如，无菌过滤器完整性-试验失败）。

堕胎

如果出现通常会导致生产运行停止的情况，APS运行可能会中止（中断）。应培养停药前已灌装的任何单位，无论灌装数量如何这些条件应在生产程序中描述

应收集导致停药的事件或情况的文件，以及APS中任何培养基灌装单元的处置根据最终灌装的单位数量，可能需要额外的APS来补充中止的APS。

理由

不支持挑战微生物生长或在APS开始时已被污染的培养基不适用于检测潜在工艺污染物。

可能对无菌工艺造成不可接受风险并导致生产灌装停止和中止的非预期事件不代表实际生产条件;因此，无需模拟。在正常生产条件下，在运行停止前灌装培养基的装置可视为可接受产品，因此应作为APS运行培养基灌装的一部分进行评价。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 技术报告编号 22（2011年修订）：无菌灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达，2011。www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。

主题M：所需的无菌工艺模拟试验次数

问题陈述

制造商如何确定要执行的APS测试的适当数量以及何时执行？

建议

对于新工艺或生产线，或者当工艺、设备或生产条件发生变化时，或者当工艺发生广泛中断时，应进行多次APS运行。

注：大多数卫生机构预期至少连续三次成功的APS运行。

风险评定可用于确定变更是否代表产品无菌性风险增加，因此应导致多次APS运行。

当公司决定APS运行的最小次数时，应考虑以下情况：

- 在没有可能增加产品污染风险的变更的情况下，应至少每半年进行一次APS运行。
- 在无菌工艺运行不符合标准的情况下，请参阅**第III节主题A**：验收标准中的建议
- 在新的常规过程的新颖性、持续时间和/或复杂性超过现场和操作员的APS经验的情况下，可以在风险评估和管理下考虑更大数量的APS运行
- 如果正在确认多个过程和/或产品配置，则需要更多的APS以充分涵盖操作。只有当过程具有显著相似性且在两个过程中可以模拟“最差情况”时冻干管线被旁路以仅进行液体填充
- 如果APS关闭后失败，关闭前执行培养基灌装不应妨碍对生产批次进行全面调查和影响评估

理由

多个APS运行提供了更好的机会来发现可能对无菌工艺性能产生不利影响的工艺变量，因此造成更高的产品污染风险

应对无菌工艺的变更进行评估，以确定其是否会导致更大的产品污染风险。如果这些变更确实导致风险增加，则认为工艺已变更，应考虑多次工艺模拟运行，以确定这些变更对工艺的潜在

应使用变更控制程序解决变更，并且必须记录运行次数的依据如果关闭后出现培养基灌装故障，则必须调查之前的批次，除非故障与关闭期间发生的变化相关

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 ISO13408-1：2008。医疗保健产品的无菌加工。第1部分：一般要求。国际标准化组织，日内瓦，2008年。 www.iso.org（2013年11月27日访问）。

3. 胃肠外药物协会 技术报告编号 22 (2011年修订): 无菌灌装产品的工艺模拟。PDA, 马里兰州贝塞斯达, 2011. www.pda.org/bookstore (2014年11月19日访问)。
4. 药品检查公约/合作计划。PIC/S关于无菌工艺验证的建议 (PI 007-6)。PIC/S, 日内瓦, 2011年。 <https://picscheme.org/docview/3446> (2014年11月19日访问)。
5. 美国食品和药物管理局。行业指南: 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部: 马里兰州罗克维尔2004. [http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf) (2023年4月26日访问)。

主题N：不常用的行

问题陈述

对于不经常使用的生产线或加工区域，应执行多少次APS运行

建议

如果未对合格的无菌工艺、设备、人员或生产区域进行变更，并且如果在生产线未使用期间，设备和区域保持在经证明的控制下，则半年一次的再鉴定程序应足够，并适当考虑确保操作员资格要求得到保证。

如果进行了变更或公司无法证明控制得到维持，则需要根据公司的变更控制计划解决这些变更或潜在变更，其结果可能涉及在重新推荐GMP生产之前进行额外的APS运行。根据组织政策和程序，可能还需要对其他人员进行再培训和再认证

理由

如果无菌工艺设备和生产区域保持在已证实的控制下，并且没有证据表明存在其他工艺变量，则可认为该工艺保持在合格状态。由于APS不是证明进行无菌工艺验证的唯一或主要方法，因此当不经常使用时，公司应同等重视正在进行的工艺控制、EM结果和培训维护因此，对于处于合格状态的生产线，重新启动GMP生产的理由应与更频繁使用的生产线相同

引用

1. 国际标准化组织 *ISO 13408-1: 2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分：一般要求*; ISO, 日内瓦, 2008年。www.iso.org (2013年第27号)
2. 药品检查公约/合作计划。PIC/S关于无菌工艺验证的建议 (PI 007-6)。PIC/S, 日内瓦, 2011年。https://picscheme.org/docview/3446 (2014年11月19日访问)。
3. 胃肠外药物协会。 *技术报告编号 22 (2011年修订)：非独立灌装产品的工艺模拟*。PDA, 马里兰州贝塞斯达2011年。 www.pda.org/bookstore (2014年11月19日访问)。

主题0：隔离器和其他先进无菌工艺中无菌工艺模拟的特殊考虑

问题陈述

APS在隔离器和其他先进的无菌工艺（例如，密封小瓶容器灌装）？

建议

建议对所有当前或先进工艺技术的APS采用相同的基于风险的分析和方法。

建议依据

无菌工艺污染的最高风险基于发生的事件过程的可变性（即，人工干预与自动干预的水平）和过程的保护（例如，封闭与开放等）这些风险因素也应该得到解决。许多隔离器应用仍然涉及许多干预措施，如果执行不当，这些干预措施可能会带来风险，因此不可能概括隔离器中工艺的相对风险

隔离器和密封瓶灌装系统提供了无菌工艺与微生物污染风险的隔离（例如，操作员和周围的房间环境）。对于这样的封闭系统，加工设备的稳健设计和制造过程中最小化的手动操作可能证明模拟较低数量的干预（例如，根据全面的风险分析）。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。
3. 药品检查公约/合作计划。PIC/S关于无菌工艺验证的建议（PI 007-6）；PIC/S，日内瓦，2011年。
<https://picscheme.org/docview/3446>。（2014年11月19日访问）。

主题P：无菌原液的放置时间

问题陈述

无菌灌装的APS中是否应包括无菌原液的最长放置时间

建议

APS中可包括最长放置时间;但是，APS不应用作确认或鉴定无菌散装产品/材料最长放置时间的主要方法。APS也不应用于确定最大生产保持时间。

最长放置时间应基于：

- 产量要求
- 物料/产品的稳定性和放置期间所需的条件
- 容器、组装件和程序保持散装材料/产品无菌性的能力，如CCS中所

材料/产品的无菌性维持应作为单独的无菌放置研究的一部分进行鉴定，该研究包括评价放置容器、组装件和程序的设计，以在该期间维持无菌条件。确认应包括对保存容器和组装件完整性的评价，可能包括将无菌培养基保存最长时间，然后评价培养基的微生物生长的研究。

如果使用一次性使用系统（SUS）容器，应进行单独的容器密封完整性研究，以证明SUS在最长放置时间内保持完整性的能力。用于保存灭菌材料的容器、组件和程序应首先进行鉴定，并定期通过基于风险的评估和CCS进行鉴定

一旦合格，在APS的设计和性能中应考虑最长保持时间。经评估受持续时间影响的放置时间条件应用作确定APS研究中模拟所需放置时间的依据

理由

密封前，灭菌材料/产品必须在保持其无菌性的条件下保存

任何作为无菌原液长期保存的原液应在证明符合以下条件的条件下保存：

- 与产品稳定性
- 能够保持无菌

这还进一步支持保持单元的

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会 技术报告编号 28（2006年修订）：无菌散装化学药品的工艺模拟试验。PDA，马里兰州贝塞斯达，2006年 www.pda.org/bookstore（2014年11月19日生效）。

3. 胃肠外药物协会 *技术报告编号29 (2012年修订)*：清洁确认的考虑要点。PDA，马里兰州贝塞斯达2012年。www.pda.org/bookstore (2014年11月)

IV. 人员

主题A：手套监测

问题陈述

何时以及在何种条件下应监测或更换一次性操作员手套¹

建议

无菌一次性手套的监测和更换应基于特定过程以及对产品、产品组件和产品接触表面的风险评估

有几种情况下应进行监测（微生物采样）

- 干预后，可能发生与产品接触表面的不适当接触，例如未能遵守第一空气要求或接触表面而不是使用批准的工具或器械
- 关键干预后，例如灌装部件和灌装线组装后，RABS中的开门干预和常规灌装线干预。
- 根据内部程序的规定定期进行（至少在每次从关键区域或无菌区域离开
- 根据特定过程风险认为必要时

由于消毒剂会干扰微生物的回收，因此不应在消毒、手套消毒和表面消毒后立即对手套进行监测

应更换无菌手套

- 当有撕裂、裂口或缺口的迹象

注：洁净室操作期间手套撕裂应记录在批记录中；如果损坏发生在关键手动操作期间，可能需要质量通知进行产品影响评估

- 在可能损害手套清洁度的干预或接触后，消毒可能无法使手套恢复到适当的状态
- 所有手指印模电镀后
- 根据特定过程风险认为必要时

更换手套时应小心，以确保在使用后和更换前进行所需的监测

理由

无菌加工区微生物污染的主要来源是人员。使用无菌手套防止污染转移。

换手套和消毒是污染控制计划的关键组成部分监测的目的是评估手套使用后的状况

监测前直接对手套进行消毒可能会抑制可能存在的微生物，从而损害本试验的完整性因此，程序应规定可接受的时间，以便对手套污染进行有意义的评价。

¹隔离器/RABS手套不在本主题范围内

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。
3. 世界卫生组织。附件2：WHO无菌药品生产质量管理规范，WHO技术报告系列1044。世卫组织，日内瓦，2022年。
<https://www.who.int/publications/m/item/trs-1044-annex-2>（2023年6月

主题B：无菌人员资格认证计划

问题陈述

什么是使人员有资格在无菌加工区（A级和B级区域）工作或进入无菌加工区的过程

建议

公司不应仅依赖符合无菌人员资格认证计划标准的人员或过度依赖APS的结果来提供对 无菌工艺控制策略有效性的信心相反，公司应采取措施，确保无菌工艺的设计能够提供 条件，帮助和允许人员熟练地进行无菌因此，所有相关人员都应定期接受培训和评估。

无菌人员资格认证计划应确认无菌处理人员已获得与其工作职能相关的背景主题的一般 知识，并证明其能够以旨在防止产品微生物污染的规定方式可靠地执行与其工作职能相 关的无菌处理活动

以下是人员资格分阶段方法的示例，允许操作员根据风险水平和所需的监督水平参与常 规无菌工艺活动它不一定确定不同类别的经营者，而是说明使经营者能够通过资格审查 阶段逐步达到完全合格地位的活动和标准

无菌人员资格认证计划

无菌人员资格认证计划应基于风险，并包括熟练程度证明、监督程度以及允许人员执行 的与所达到的资格水平相称的指定它应允许工作人员在达到每一级别的资格标准后，从 低风险活动晋升到高风险活动直接监督的需要应与这些级别相称，最初需要更多的直接 监督，随着人员资格级别的提高，需要的监督减少更复杂的干预措施和经评估具有更高 风险的干预措施应由具有更高技能和经验的人员执行

分阶段的方法应允许人员在满足该阶段资格标准的基础上参与规定的活动。它应包括基 于满足培训和资格要求而允许的活动，以及与完成资格等级相关的人员监督水平

资质认证

无菌人员资格认证计划应规定资格验收的先决条件标准，其中应包括成功完成：

1. 基本GMP培训
2. 无菌更衣程序培训，随后进行基于能力的评估，以证明能力，从而获得更衣资格或认证
3. 无菌技术和洁净室行为培训
4. 工艺理解
5. 了解其性能和相关卫生对产品质量和患者安全的影响
6. 基础应用微生物学和污染控制培训
7. 具体的工作职能、干预程序和实际培训，同时考虑到

参与或审查气流可视化研究，以加强对第一空气原理的影响和理解，以及在相关情况下防止第一空气破坏所采用的技术

注：观看气流可视化研究的视频记录对于提高对人员移动和活动对周围环境的影响以及污染风险的认识非常有效

8. 在影响其工作职能的制药质量体系方面以及其他相关公司政策、指令和程序方面进行培训

一旦先决条件得到满足，资格认证可包括允许人员执行规定活动的资格级别

初始无菌处理人员资格

应允许成功满足初始无菌工艺资格标准的人员在直接监督下参与规定的无菌工艺活动。应根据评估的活动相对风险确定和记录适当的活动水平和监督水平成功完成初始确认要求的人员应具有进行无菌工艺活动的资格，这些活动不太复杂，评估为风险较低，但应始终在获得高级资格的人员的直接监督下进行（根据本文件中描述的定义）。

初始标准

要被视为初步合格，人员应在以下方面没有观察到失误

1. 先决条件相关标准，包括更衣熟练程度、无菌技术和工作职能的证明
2. 通过成功完成涉及暴露于营养培养基的测试，证明了无菌技术的熟练程度该试验应包括与无菌操作期间类似的操作和活动，包括干预该测试可以与过程环境中的APS 相关联，或者可以在过程环境之外的模拟无菌环境中进行。
3. 在公司认为合适的时间内连续、成功地执行无菌工艺活动

高级无菌处理人员资格

根据评估的风险，应允许成功完成高级无菌工艺资格标准的人员参与监督级别较低的无菌工艺活动和/或执行不需要直接监督的

注：必须始终监督高风险干预措施当进行高风险干预时，应由另一名高级操作员观察执行干预的高级人员，以确认干预是否正确执行。

高级标准

要被视为高级合格，人员应在以下方面没有观察到失误

1. 成功完成初始资格标准，包括先决条件
2. 成功完成针对高级活动的工作培训（例如，被评估为具有中度至高度污染风险的活动

3. 在公司认为适当的时间段内，在APS之外成功执行模拟中至高污染风险的无菌工艺/活动
4. 成功参与过程APS运行，其中人员执行的功能与实际生产期间执行的功能相同（如适用），以确认其无菌工艺活动相关技能未发生变化;这些人员将有资格从事被认为风险较高的活动

正在进行的无菌处理人员评估

资格鉴定应包括持续的人员评估，旨在确定人员是否这应该是无菌人员资格认证计划的一部分，可能包括监测、观察和监督反馈等步骤

应将正在进行的人员评估计划记录在案，并应包括：

1. 确定定期重新鉴定或长期缺席后重新鉴定的频率和要求，以允许人员继续进入并参与无菌工艺活动
2. 每年至少一次成功参与APS运行，在该运行中，他们执行的功能与实际生产期间执行的功能相同（如适用），以保持其资格状态，并确保其无菌工艺活动相关技能未发生变化
3. 在确定确认状态时，应考虑人员监测结果、人员相关偏差和失效调查、工作绩效审查、观察结果、无菌工艺工作职能缺失

取消无菌处理人员的

无菌人员资格认证计划应包括人员丧失资格的标准，其中可能包括：

1. 不合格或不符合定期合格要求
2. 参与不成功或失败的APS，其表现被确定为失败的原因或促成因素
3. 以与洁净室或无菌工艺操作或功能相关的被视为不可接受的方式重复进行无菌工艺性能
4. 未能保持更衣资格
5. 未能保持培训要求
6. 重复人员监测偏移
7. 长时间不活动或不在无菌处理区域。
8. 主管确定的其他绩效方面（例如，行为）

取消资格后无菌处理人员的重新资格认证

无菌人员资格认证计划应规定在取消资格后重新认证人员的条件、要求和步骤，以及重新将人员恢复为合格状态的标准

这些标准应取决于与取消资格有关的原因和相对风险，并可包括：

1. 完成特定CAPA行动
2. 某些相关主题的再培训
3. 重复更衣确认
4. 成功的人员监测
5. 参与无菌处理演示或成功运行APS

长期缺席后的重新鉴定

公司应确定和规定长期缺勤的时间，因为缺勤可能会影响员工的能力或熟练程度，从而需要重新获得公司应规定重复任何资格认证先决条件的要求

无资格准入

当出现需要不合格人员（未被视为合格的人员）进入无菌加工区，通过普通无菌区进行规定和批准的活动时，应制定程序，以解决允许此类人员进入所需的控制措施。所需的程序和控制措施应基于风险，通常需要更高级别的直接监督、观察和记录。

未经事先鉴定进入无菌加工区的人员的程序控制至少应包括：

1. 允许不合格人员进入无菌区的情况类型
2. 允许这些不合格人员执行的活动，包括运输
3. 允许这些活动所需的事先通知和批准的程度
4. 所需的初始培训水平
5. 所需的直接监督水平
6. 所需的观察、监测和报告水平
7. 此类访问所需的文件和记录水平以及访问期间开展的活动
8. 需要采取的任何后续行动

理由

根据其工作职能，在无菌处理区存在和执行活动的人员存在微生物污染的风险他们必须能够以可控的方式充分履行其工作职能为了做到这一点并控制风险，他们需要特定的培训、技能以及对污染过程和影响的理解，并且他们必须有资格履行这些职能。

重要的是，对无菌人员具备以审慎的方式执行无菌工艺活动所需的知识和技能的能力有信心。与演示和测试相比，适当的流程设计和培训是确保人员持续绩效的更有效手段干预措施应经过适当设计、鉴定和论证（例如，通过空气可视化研究），他们可以成功地进行了合格的和适当的培训人员。演示和测试可以是提供这种信心的有效方法与正式过程APS或其他相关的APS，或类似的测试集，可以作为这些技能的演示。

人员资格认证是建立人员能力和展示技能的有效手段一个书面的、正式的资格认证计划，包括知识相关的先决条件和演示方法，可以帮助确保无菌加工区人员接受适当的培训，并掌握其各自活动的知识。

该计划应基于风险，应包括指南，并应设定合理的合格、不合格和重新合格标准。其设计应尽量减少人类活动、干预和不适当的无菌技术造成的污染风险。该计划应包括先决条件，定义资格程序，并预计取消资格程序的需要。

重要的是，人员资格不仅仅是APS运行中的性能证明APS的灵敏度不足以确定人员是否熟练并能够可靠地执行无菌处理活动。最好的情况下，APS与观察一起可以帮助识别人员绩效中的在这种情况下，对APS的依赖可能会导致限制进入洁净室。这可能会妨碍监督促进人员培训和观察的能力分阶段方法（如上述无菌人员资格认证程序章节所述）可允许人员在与待执行活动的相对风险相称的指定监督水平下进行访问因此，它应该是有效的，并符合当前的监管预期。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 ISO 13408-1：2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分：一般要求。标准化组织，日内瓦，2008年。www.iso.org（2013年第27号
3. 胃肠外药物协会。技术报告编号13（2022）：环境监测计划的基础PDA，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月
4. 胃肠外药物协会。技术报告编号22（2011）：无菌灌装产品的工艺模拟。PDA，马里兰州贝塞斯达2011年。www.pda.org/bookstore（2014年11月19日访问）。
5. 胃肠外药物协会。技术报告编号62：手动无菌过程的推荐做法。PDA，马里兰州贝塞斯达2013年。www.pda.org/bookstore（2014年11月
6. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
7. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的在USP 43-NF 38中。马里兰州罗克维尔2014年
www.usp.org（2023年6月27日访问）。

主题C：无菌处理区访问控制

问题陈述

制造商应如何控制人员进入无菌制备和加工区域？¹

建议

应通过程序和物理控制对无菌加工区的进出进行控制优选地，这可以在操作期间经由机电控制（例如，访问卡读取器或生物识别读取器）来实现在某些操作中，程序控制可能是适当的，但这种做法的理由应记录在案。所有进出无菌加工区的人员都应保留一份注明日期和时间的记录，并接受质量保证人员的例行审查

理由

进入无菌处理区的每个人都有可能引入微生物污染。因此，应采取控制措施，以确保只有指定人员才能进入无菌加工区，并应保留进出记录，以便在必要时进行可追溯性和调查记录时间和日期访问对于数据完整性考虑也很重要，因为它提供了信息的准确性和实时性

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EndraLex -EndraLex -Endra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 *ISO 13408-1: 2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分：一般要求*。标准化组织，日内瓦，2008年。www.iso.org（2013年11月27日访问）。
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：*通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范*；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔 2004。
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>（2023年4月26日访问）。
4. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的微生物控制和在*USP 43-NF 38*中。Rockville, Md, 2014. www.usp.org（2023年6月27日生效）。

¹本节主要论述A级和B级关键区域，但也应论述进入某些C级区域的问题可以利用风险评估来确定C级区域的风险

主题D：环境监测的绩效

问题陈述

谁应该执行EM？

建议

经过培训且合格的质量或生产人员可以进行EM。

执行监测的人员应接受良好采样规范培训，采用内部审核、飞行监测或由独立质量部门进行随机验证采样，以评估采样规范的遵守情况。

质量部门负责EM系统的设计和性能的有效性，并负责审查数据和确保监测的充分性，包括根据批准的程序进行定期观察。

理由

与任何程序一样，执行监测的人员应接受特定程序的培训。目标还在于最大限度地减少无菌区的人员数量和并发污染风险

只要有适当的保障措施（即，有效的培训和定期抽样监督），生产或质量部门的人员可以执行抽样活动。然而，质量部门负责对EM进行监督

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 ISO 13408-1：2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分：一般要求。标准化组织，日内瓦，2008年。www.iso.org（2013年第27号
3. 胃肠外药物协会。技术报告编号 13（2022年修订）：环境监测计划的基础。PDA，马里兰州贝塞斯达2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
4. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
5. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的在USP 43-NF 38中。马里兰州罗克维尔2014年
www.usp.org（2023年6月27日访问）。

主题E：无菌加工区的监督

问题陈述

有效监控无菌加工区所需的监督程度是什么

建议

无菌工艺的监督应由接受过培训、有资格和在所审查区域的无菌程序方面有经验的人员 进行。这些人员应全面了解工艺和潜在的污染风险。这种监督最好通过在这些区域的实际 存在来进行，同时考虑到限制微生物污染风险（例如，通过在可能的情况下通过窗口或 摄像机监视这些区域），这是由于在无菌处理区域中存在额外的

包含观察窗的无菌处理区域可允许从无菌处理区域外部观察无菌处理的某些方面

所需的监督程度可能取决于操作员与暴露产品和产品接触表面的物理隔离程度以及过程 自动化程度

需要进行适当的监督，但不限于所有班次的清洁、维护、生产或任何可能对无菌加工区 域内的无菌条件产生负面影响的

质量部还负责审查无菌区域的监督计划

理由

保持成功的无菌操作取决于操作纪律和人员的行为，无论内部或外部因素是否可能对他们的表现产生负面影响（例如，在短时间内完成生产运行的压力制造商应能够证明其操 作纪律得到了维护，而监督是实现这一目标的关键方法。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和 兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生 产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
3. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的在USP 43-NF 38中。马里兰州罗克维尔2014年
www.usp.org（2023年6月27日访问）。
4. 国际标准化组织 ISO 13408-1：2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分：一般要 求。标准化组织，日内瓦，2008年。www.iso.org（2013年第27号

主题F：人员监测频率和位置

问题陈述

无菌工作服人员监测的频率和采样点应该是多少

建议

对无菌加工区人员的监测应基于对产品、产品组件和产品接触表面以及特定工艺和系统（即，常规、RABS和隔离器无菌处理线）。

抽样计划应随监测频率和抽样地点而变化，并可根据趋势分析进行调整只要提供了书面依据，就可以根据该性能增加或减少采样频率应考虑纳入定期、不事先通知的人员监测。

取样地点应根据风险评估确定，并应足以评估污染的可能性。例如，在灌装线和RABS组装或开门干预等活动后，可考虑对手套、前臂和胸部进行监测，因为这些区域在干预期间可能靠近暴露的产品或产品接触表面。

每次员工离开无菌区域时，至少应监测手套（如**第IV节，主题A：手套监测**），并且在进入和离开时应检查手术衣的完整性

如果发现罩衣破损，应执行以下操作

- 质量通知/根本原因分析
- 产品影响评估
- 出于研究目的，在违反研究中心进行额外监查（如认为相关）

更衣室采样点可能需要监测，适用于该过程，并且在CCS中证明合理的关键手动干预后需要监测（EU附件1，第9.25节）。

理由

保持成功的无菌操作取决于操作纪律和人员按照其培训进行操作。对更衣的监测提供了一种早期预警工具，并允许根据趋势变化对无菌操作的意外变化做出适当反应

更衣监测可作为一种工具，用于证明工作人员接受了充分培训并遵循程序。因此，没有必要对人员进行与每次离开无菌处理区域时在更衣认证期间进行监测的程度相同的虽然更衣认证地点旨在检测工作人员是否能够适当地穿上服装，但常规监测旨在了解该区域的无菌行为以及无菌工艺或产品是否存在任何风险因此，在每次重大干预事件和离开无菌区时，需要监测手套根据风险评估标准，应包括其他长袍监测位置

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。

2. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的在USP 43-NF 38中。马里兰州罗克维尔2014年
www.usp.org（2023年6月27日访问）。
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产
质量管理规范;美国卫生和人力资源部： 马里兰州罗克维尔2004.
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
4. 国际标准化组织 ISO 13408-1： 2008。医疗保健产品的无菌加工-第1部分： 一般
要求。标准化组织， 日内瓦， 2008年。www.iso.org（2013年第27号

主题G：无菌衣的使用

问题陈述

每次进入无菌处理区都必须穿无菌罩衣吗

建议

每次进入无菌处理区时必须穿无菌罩衣。无菌罩衣定义为自灭菌以来从未穿过的密封包装罩衣。无菌罩衣的完整性可能受到损害时，应更换。应确定和定义无菌手术衣单次进入期间的最长使用时间以及单件手术衣可清洗和灭菌的最大次数。

理由

无菌加工区微生物污染的主要来源是人员。更衣是控制人员污染最直接、最重要的环境控制措施。在每次使用时穿戴无菌衣的时间期间，无菌衣的效率降低，因此，必须控制穿戴无菌衣的时间长度。此外，重复清洗和消毒的罩衣会导致降解，因此，必须控制无菌罩衣处理周期的数量。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 环境科学与技术研究所。*IEST-RP-CC003.5：洁净室和其他受控环境的服装系统考虑因素*。IEST，Schaumburg，IL，2011。<https://www.iest.org/Standards-RPs/Recommended-Practices/IEST-RP-CC003>（2023年6月27日访问）。

主题H： 无菌处理区的占用

问题陈述

在无菌加工区应有多少人

建议

应确定和规定安全有效地执行和监督无菌工艺活动所需的人员数量所需人员的数量将取决于所开展活动该数量可以表示所需的最大或最小人数

在相应的无菌加工区域，仅应配备执行和监督正在进行的无菌加工活动所需的人员这也适用于附属区域，如气闸和走廊。

给定房间允许的合格人员的最大数量应取决于区域的分类，并应通过EM和过程模拟进行验证

理由

从微生物学角度来看，人员对无菌生产工艺构成最大风险;然而，人员数量必须足以在符合良好无菌技术的适当注意力和活动水平下执行工艺一般而言，应配备最少数量的人员进行此类无菌生产工艺。

引用

1. 欧盟委员会。附件1： 无菌药品的生产， EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会： 布鲁塞尔， 2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 ISO 13408-1： 2008。 医疗保健产品的无菌加工-第1部分： 一般要求。 标准化组织， 日内瓦， 2008年。 www.iso.org（2013年第27号
3. 美国食品和药物管理局。 行业指南： 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部： 马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。
4. 美国药典。 通则1116>无菌加工环境的在USP 43-NF 38中。 马里兰州罗克维尔2014年
www.usp.org（2023年6月27日访问）。

主题一：个人卫生和洗手规范

问题陈述

洁净室人员更衣和进入洁净室的允许条件是什么

建议

在操作期间进入洁净室的人员应不存在对纯度和安全性构成高风险的条件（即，无菌性）。

人员应表现出高度的个人卫生、清洁和预防措施，包括但不限于以下内容：

- 工作人员不应佩戴首饰（即，戒指、手镯、穿孔或手表）或其他可能撕裂手套、长袍、靴子、头套或面罩或可能造成安全危害或过程污染风险的
- 穿在手术服内的人员服装不应造成超出手术服或靴子容纳能力的纤维或微生物污染
- 工作人员应在工作服内穿衣服，尽量减少出汗，但足以保证个人舒适和温暖。
- 工作人员应穿着专用鞋或在洁净室区域外不穿的鞋
- 需要穿专用的洁净室袜子如果穿着，工作人员应在穿上专用洁净室袜子之前脱掉个人
- 工作人员不应在手术服下穿靴子或鞋子，否则会撕裂手术服或造成污染。
- 工作人员不得使用香水、化妆品、挥发性化学品或可能污染产品的片状物质
- 需要视觉辅助设备和在洁净室进行日常工作的人员应配备可消毒而不降解的预刻眼镜
临时访客应在手部卫生站用水和肥皂清洗眼镜，不要接近危险区。
- 工作人员应在穿手术服前洗手并消毒，但不得使用会使皮肤干燥或导致皮肤剥落的肥皂或消毒剂
- 工作人员的皮肤上应有开放性切口、擦伤或新纹身，并用绷带或其他方法覆盖，如果确定这些情况的程度仍可能造成环境或产品污染的风险，则不应进入无菌加工区
- 患有呼吸道疾病、开放性病变或其他可能造成环境或产品微生物污染风险较高以及传播传染性病原体风险的潜在传染病的人员不得进入无菌区域。

理由

人员是微生物和化学污染的潜在来源因此，应采取预防措施，以尽量减少污染环境或产品的风险这些预防措施应与污染风险水平相称这些预防措施应考虑产品质量风险、人员安全和人员履行其工作职能的能力。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会。技术报告编号13（2022年修订）：环境监测计划的基础PDA，马里兰州贝塞斯达，2022年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
3. 胃肠外药物协会。技术报告编号62：手动无菌过程的推荐做法。PDA，马里兰州贝塞斯达，2013年。www.pda.org/bookstore（2014年11月

V. 材料转移

主题A：设备和材料进入无菌加工区

问题陈述

当物料和/或设备转移到A级和B级无菌处理区时，必须做什么

建议

应使用以下方法并采取以下预防措施将灭菌的材料和设备转移到A级和B级无菌处理区

- 用于将已灭菌的材料和/或设备转移到无菌处理区域的优选方法通过附连的双门高压灭菌器或去热原隧道），在材料或设备不能直接灭菌为A级的情况下，必须将它们转移到并通过B级区域，同时防止颗粒和微生物污染，多重包装
- 转移到A级和B级区域的预灭菌物品应包含在密封包装中，并在转移到B级区域和随后转移到A级区域之前进行消毒。包装的完整性应在使用前进行确认和目视验证。包装材料应与消毒方法和消毒剂相容当物品从控制较弱的区域转移到控制较强的区域（例如，C级到B级，B级到A级）。在可能的情况下，还应考虑使用快速转运港技术
- 如果包装的完整性和配置允许物品在转移到A级（例如，通过使用可以在每次从较小控制区域转移到较大控制区域时去除的多个层）
- 如果材料和/或设备在密封包装中灭菌，然后转移到该区域，则必须通过气闸或直通舱口进行灭菌，并对转移包装的外部进行消毒。
- 对于无菌处理所需但不适合灭菌的材料和/或设备润滑剂容器或电子仪器），必须采用有效且经过验证的消毒过程如果可能，设备应保留在无菌工艺区，以尽量减少重复转移的风险。
- 只有在批准清单上的物品才允许通过气闸转移到A级和B级区域任何需要转移的未经批准的项目应包括
包括通过咨询质量保证和微生物学人员得出的特定消毒和监测制度的偏离

理由

进入A级和B级区域的材料和设备可能会带来微生物污染的风险因此，必须采取预防措施，以降低无菌材料和设备以及A级和B级环境的污染风险

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EndraLex -EndraLex -Endra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。

主题B：材料的无菌放置时间

问题陈述

灭菌材料（例如，已灭菌设备、器具、组件）放置时间是否已制定并实施？

建议

应通过评估无菌材料及其包装的保存条件和工艺的预期使用要求来确定无菌材料的保存时间

预期经过适当灭菌的材料可无限期地保持在A级和B级环境中，直到和除非无菌保护屏障受损。对于进入隔离器的材料，受控储存（例如，防止包装损坏的储存）在C级环境中是必要和适当的。

由于屏障方法、材料、储存条件和工艺的要求各不相同，因此可接受的放置时间（即使是相似的材料）也可能差异很大。

应在APS中对无菌保护屏障的完整性进行最长保持时间鉴定，该过程应包括在使用前检查每个无菌物品，以确保无菌保护措施保持完好。如果是热封包装，热封工艺应合格。

对于在快速转移端口罐内灭菌的材料（与RABS或隔离器一起使用的材料），必须采用通风过滤器，以允许蒸汽在高压灭菌过程中进出罐。在这些情况下，必须进行过滤器使用后的完整性检测。此外，还应目视检查储液罐的完整性

建议依据

无菌材料将无限期保持无菌状态，直至暴露于污染物。无菌材料被污染的方式是无菌屏障系统的降解、损坏或失效维护屏障和检测屏障故障的能力是关键因素，而不是时间。由于包装完整性的主要关键因素不是时间，而是在每次运行时进行目视检查的储存，因此单个APS适用于支持放置时间。然而，包装材料的老化可能是导致屏障劣化的一个因素

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织ISO 11607-1：2019。最终灭菌医疗器械的包装-第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求。ISO，日内瓦，2019年。
<https://www.iso.org/standard/70799.html>（2023年4月26日访问）。
3. 胃肠外药物协会。技术报告编号第61章：一夜情PDA，马里兰州贝塞斯达，2013。
www.pda.org/bookstore（2014年11月）

VI. 清洁、消毒和灭菌

主题A：消毒计划

问题陈述

是否需要消毒剂轮换计划

建议

无需消毒剂轮换计划;然而，消毒剂和杀孢子剂的使用，其中试剂在确定的时间表上交替，可能是洁净室消毒程序的有效方法。

应证明消毒程序对预期水平的表面污染物、细菌和真菌有效

消毒程序应基于对无菌产品的风险应使用一种以上洁净室消毒剂（包括杀孢子剂）的选择和频率应基于EM数据（定量/定性）、趋势、洁净室材料和消毒程序的有效性一个典型的程序将包括频繁使用消毒剂与杀孢子剂的使用频率较低;然而，必须考虑到独特的灌装操作，以最好地确定为设施选择哪种制剂。

每个制造商都应该有一个正式的程序来管理消毒剂的鉴定、使用和处置。该计划应包括使用消毒剂或杀孢子剂的理由

应根据区域分类的使用、EM数据的审查和风险评估，定期评估和修改或维护消毒程序

对于隔离器，生物去污过程应包括气态或蒸汽形式的杀孢子剂对于RABS，消毒应包括杀孢子剂的常规应用杀孢子剂和使用频率应考虑对设备和材料表面的不良影响还应遵循消毒供应商的安全建议和预防措施，以保护人员免受接触杀孢子剂的有害影响

理由

洁净室消毒剂用于保持对洁净室环境污染水平的控制为了有效，洁净室消毒剂应与预期的污染水平相匹配

虽然没有证明微生物会对特定试剂产生抗性，但使用不同试剂以及消毒剂和杀孢子剂之间的轮换会导致更广泛的潜在环境污染物（包括细菌孢子形成物）被破坏在短期内，单独使用杀孢子剂可能是一种有效的微生物方法，然而，这种做法可能导致的腐蚀可能会带来洁净室和设备损坏的额外风险

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会在隔离器中对无菌药品进行无菌处理的考虑要点。PDA，马里兰州贝塞斯达，2020年。www.pda.org/bookstore（2023年4月

3. 胃肠外药物协会 技术报告编号13 (2022年修订): 环境监测计划的基础PDA, 马里兰州贝塞斯达, 2022年。 www.pda.org/bookstore (2023年4月26日访问)。
4. 胃肠外药物协会 技术报告编号70: 无菌生产设施的清洁和消毒程序的基础。 PDA, 马里兰州贝塞斯达2015年。 www.pda.org/bookstore (2015年7月1日访问)。
5. 普林斯河消毒剂轮换实践围绕着两个思想流派*清洁-客房杂志*。1998年1月, 12 (1), 29-30。
6. Sutton, S.消毒剂轮换 *环境控制杂志*2005年7月, 9-14。
7. 美国药典。通则1072>消毒剂和防腐剂。在 *USP 43-NF 38*。马里兰州罗克维尔2015。 www.usp.org (2023年6月27日访问)。
8. 美国药典。通则1116>无菌加工环境的微生物控制和 在 *USP 43-NF 38*中。 PDA, 贝塞斯达, 2014年。 <http://www.usp.org> (2023年6月27日访问)。

主题B：消毒剂、消毒剂和清洁剂的灭菌

问题陈述

您如何确保无菌处理区域（A级和B级）中使用的消毒剂、消毒剂和清洁剂（洗涤剂）不含污染物？

建议

A级和B级区域使用的消毒剂、消毒剂和清洁剂应无菌。在CCS中确定的情况下，C级和D级中使用的这些试剂也可能需要无菌如果消毒剂、消毒剂和清洁剂由无菌产品制造商稀释、制备和灭菌，则应以经验证的方式进行，以防止污染，并应监测微生物污染。这些制剂的灭菌是

通常使用0.2 μm或更小的孔隙度进行

应将无菌消毒剂、消毒剂和清洁剂保存在可维持这种条件的环境中。过滤后的制剂应储存在无菌密闭容器中，直至使用。从过滤到使用的时间段，以及使用的持续时间应进行确认。

对于A级，建议在喷雾瓶、加压喷雾罐、擦拭巾或其他施用器和容器中使用一次性无菌消毒剂、消毒剂和清洁剂当使用可重复使用的喷雾瓶时，应采取措施确保喷雾瓶可以重新灭菌，并且在使用过程中不会因空气被抽回容器而受到损害

对于购买的消毒剂、消毒剂和清洁剂，应遵循制造商

注：无需对购买的即用型无菌消毒剂、消毒剂和清洁剂进行无菌检查。这通常基于对供应商的审计、对供应商流程和测试的了解如果没有这种信心，可能需要进行一些确认性试验，即使是在跳批。

除非有相反的证据，杀孢子剂和杀孢子剂的灭菌可能是不必要的，因为它们被认为是

理由

供应商的灭菌程序或制造商的无菌过滤过程和放置程序应足以使消毒剂和清洁剂不受污染，因为这些溶液本身具有低生物负荷。

一旦实施了合格的过程，无菌试验将不会为即用型或购买的消毒剂、消毒剂和清洁剂增加任何进一步的保证水平

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会。技术报告编号70：无菌生产设施清洁和消毒程序的基础PDA，贝塞斯达，2015年。www.pda.org/bookstore（2015年7月1日访问）。

3. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范;美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

主题C: 无菌包装部件、组件和其他材料的放置时间

问题陈述

如何确定无菌包装部件、组件和其他材料的放置时间

建议

应优先考虑使用预制和密封的包装，而不是折叠和胶带包裹

每个包装上应标明灭菌日期和失效日期最长放置时间的设定应与工艺需求一致，并基于包装方法的确认得到支持

资格认证基于：

- 包装材料的阻隔性
- 合格的包装、搬运和储存程序
- 处理和储存环境的质量

在一次或多次培养基灌装中使用已保持最长保持时间的包装材料可能是确保初始确认中包装完整性的额外步骤;然而，单独的介质填充不足以或可能不需要限定包裹材料的保持时间。

建议依据

灭菌材料放置时间的变量包括包装方法、闭合和密封方法、处理条件、储存条件和微生物屏障能力和完整性。如果屏障材料在灭菌后保持干燥，则污染风险较低。如果程序合理，则时间不应是一个因素，除非包装材料随时间降解或损坏，因此最长放置时间不需要再验证，除非对所用材料或灭菌周期/方法进行变更但是，建议使用最长放置时间，因为开放时间可能会引入不可预见的变量。

引用

1. 国际标准化组织ISO 11607-1: 2019。最终灭菌医疗器械的包装-第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求。ISO，日内瓦，2019年。https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:11607:-1:ed-2:v1:en（2023年4月26日访问）。

主题D：灭菌过程再鉴定的频率

问题陈述

灭菌过程应多久重新鉴定一次

注：辐射灭菌不在本主题范围内

建议

成功的灭菌过程确认程序是在产品生命周期早期启动的程序，并持续进行，直到过程或产品达到该生命周期结束定义对工艺验证生命周期原则的期望和承诺的全面书面程序是成功验证计划的基础该政策应规定质量管理理念、确认组成部分、定期评审或再确认时间框架、文件要求（包括工艺确认主计划）、确认方案和报告以及组织内关键利益相关者的响应。

应评估设备或工艺的任何变更对工艺确认的影响，如有必要，应重新确认。应定期（通常每12个月）进行重新鉴定，以确保产品或工艺中没有未检测到的变化。应使用与原始确认运行相同的操作参数和验收标准进行再确认。根据工艺鉴定程序进行的试验的支持性文件应包括（如适用）原始鉴定工作中概述的信息

对于最终灭菌，还应在此时验证多孔/硬货物负载灭菌的可接受蒸汽质量。¹再鉴定研究的结果应证明灭菌器的性能自初始工作以来没有发生变化。所有灭菌器负载应定期纳入再鉴定运行。如果已确定灭菌器之间的等同性，则可考虑基于风险降低再鉴定活动

重新鉴定还应包括审查来自各种监测来源的性能数据（例如，灭菌器和支持设备的工程、维护、校准数据），以验证没有不利趋势或偏离确认期间确定的基线性能变更控制文件的审查应作为再鉴定的一部分进行

理由

一个合格的过程是一个高度保证过程将是可重复的，除非进行更改在实施变更之前，应对工艺或设备的任何变更进行评估和

定期再鉴定的目的是识别可能对有效性产生负面影响的未检测到的工艺变更和变量由于灭菌过程复杂，失效的影响严重，因此需要定期评估和再确认再验证频率的基础应强调工艺性能和控制，重点关注关键和关键参数交付的变异性水平

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra4-EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。

<https://health.ec.europa.eu/system/>

¹灭菌剂的质量也应定期确认。

files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月

2. 国际标准化组织ISO 17665-1: 2006医疗保健产品灭菌-湿热-第1部分: 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求。标准化组织, 2006年, 日内瓦。
www.iso.org (2014年11月19日访问)。
3. 技术报告编号1 (2007年修订): 湿热灭菌过程确认: 周期设计、开发、确认和持续控制; 胃肠外药物协会: PDA, 贝塞斯达, 2007年。www.pda.org/bookstore (2014年11月)
4. 胃肠外药物协会。技术报告编号第60章过程验证: 一种可操作的方法
PDA, 贝塞斯达, 2013年。www.pda.org/bookstore (2014年11月)
5. 美国食品和药物管理局。行业指南: 通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范; 美国卫生和人力资源部: 马里兰州罗克维尔2004。
http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf (2023年4月26日访问)。

主题E：多孔/硬货物灭菌过程鉴定

问题陈述

是否应该为所有的高温灭菌过程建立离散的装载模式

建议

应根据材料和设备的知识为所有预热灭菌过程建立装载模式，并作为过程鉴定的一部分进行验证在某些情况下，最小-最大括号法可能是可接受的，其中研究（例如，周期开发研究）表明，在最小和最大负载之间放置和包含材料不会比合格的最小-最大负载带来更多灭菌挑战

应考虑材料在负载内的定位和位置如果可以证明循环效率不受可变加载模式的影响，则可能不需要离散加载模式

理由

高温灭菌的重现性取决于灭菌过程在规定的装载模式下持续提供过程有效性的能力

循环对材料进行灭菌的能力取决于这些材料在灭菌器中的定位和位置，可能不一定受灭菌器中材料体积的影响

负载材料的方向应确保适当的空气排除、蒸汽渗透和冷凝水排除。

关于建立加载模式的更详细讨论，请参见技术报告第 1（2007 年修订）：*湿热灭菌过程的确认：周期设计、开发、鉴定和持续控制*。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际标准化组织 ISO 14937：2009。《医疗保健产品的灭菌-灭菌剂表征和医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的一般要求》。标准化组织，日内瓦，2009年。www.iso.org（2014年11月）
3. 国际标准化组织 ISO 17665-1：2006医疗保健产品灭菌-湿热-第1部分：《医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》。标准化组织，2006年，日内瓦。
www.iso.org（2014年11月19日访问）。
4. 胃肠外药物协会。技术报告编号 1（2007年修订）：*湿热灭菌工艺验证：周期设计、开发、鉴定和持续控制*。PDA，贝塞斯达，2007年。www.pda.org/bookstore（2014年11月）

主题F：0.2微米过滤器的完整性测试

问题陈述

如果0.2 μm过滤器用于除灭菌以外的目的（例如，预过滤、生物负载/生物负荷降低、冗余过滤器¹（个备用））是否进行完整性检测？

建议

除液体灭菌外，用于其他目的的0.2 μm过滤器可用于降低生物负荷和/或保护其他工艺设备，例如色谱柱。应使用适当的风险评估确定是否有必要检测此类过滤器的完整性，其中包括检测过滤器的功能、位置和工艺中的关键性

理由

应由过滤器用户自行决定是否测试0.2 μm级降菌过滤器的完整性。在某些情况下，过滤器用于保护另一个工艺步骤或作为病毒去除或超滤步骤之前的预过滤器关键性可能不需要进行完整性检测，因为下一个工艺步骤是确定产品质量的重点在其他情况下，0.2 μm过滤器可能处于更高的临界水平，或者可能被指定为达到规定的滤液质量；此时，执行的风险评估将指导最终用户对此类过滤器进行

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会。技术报告编号26（2008）：液体的灭菌过滤
PDA，贝塞斯达，2008年。www.pda.org/bookstore（2014年11月
3. 美国食品和药物管理局。行业指南：通过无菌工艺生产的无菌制剂-现行药品生产质量管理规范；美国卫生和人力资源部：马里兰州罗克维尔2004。
[http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance%20ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf)（2023年4月26日访问）。

¹对于冗余除菌过滤器系统，如果该工艺已被验证为仅需要一个过滤器，则无需对冗余（通常为第一个/上游）过滤器进行完整性检测，除非一级除菌（通常为第二个/下游）过滤器未通过其完整性检测。但是，如果冗余过滤系统已被验证可使用两个过滤器对产品进行灭菌，则必须对两个过滤器进行完整性检测

主题G：灭菌

问题陈述

欧洲标准EN 285：2015+A1：2021和国际标准ISO 17665-1：2006是否适用于制药高压灭菌器和自动化设备就地蒸汽灭菌（SIP）？

建议

EN 285和ISO 17665-1都是有价值的参考文件，其开发用于支持医疗保健中使用的医疗器械的灭菌，但也可用于评估制药行业中蒸汽灭菌器和SIP系统的结构、性能测试、操作和/或确认然而，这两项标准均未被监管机构正式采纳为GMP，也未被纳入FDA行业指南 或类似指南中，作为与药品GMP相关的推荐最佳实践。

理由

EN 285灭菌于2015年修订及批准，并于2021年加入修订A1它特别适用于大型蒸汽灭菌器的设计、构造和性能测试根据引言中包含的以下声明，EN 285适用于医疗器械：

本文件规定了测试程序和验收标准，以确认灭菌器是否安全，是否可以提供用于 医疗保健中使用的医疗器械和装载配置范围灭菌的操作循环

此外，EN 285提供了以下ISO 17665-1参考及其对灭菌确认和常规控制的适用性

...Requirements for the validation and routine control of sterilization are not addressed as they are specified EN

此外，EN 285 的附录ZA涉及该标准的各个章节，足以符合关于医疗器械的欧盟指令（EU）2017/745（在这种情况下，蒸汽灭菌器被视为医疗器械）。然而，从文本中可以清楚地看出，EN 285并不是符合指令的唯一方法

ISO 17665-1: 2006医疗保健产品灭菌-湿热-第1部分：发布了医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求 在2006年，并在2013年最新版本EN 285之前重申ISO 17665-1将EN 285作为参考文献纳入参考书目，但未将本文件纳入其规范性参考文件列表根据本文件的标题内容，适用于医疗器械。

ISO 17665-1构成了一个共识国际标准，如果遵循该标准，则可被视为为医疗保健行业所用医疗器械的蒸汽灭菌器的操作和确认提供了可接受的实践。但是，由于该ISO标准尚未被采纳，并且在已发布的GMP法规中未被引用（例如ISO 14644，在2022年修订版的欧盟附件1中引用），因此其不构成唯一的合规性方法

ISO/TS 17665-2: 2009医疗保健产品灭菌-湿热-第2部分：ISO 17665-1应用指南包括附录A：主要基于物理参数测量的灭菌过程评价。 本附录与EN 285的灭菌器测试和性能要求保持一致；但是，它允许不符合EN 285的灭菌器“记录的确认程序可以包括本附录和附录B中的测试和程序”。事实上

附件A的部分内容更多地针对医院和执业医师（例如，使用基于亚麻布的测试包），而没有制药工业所需的更复杂和确定性研究的手段。

*ISO 17665-2附录B：主要基于生物灭活和伴随的机械除气程序的灭菌工艺评价*结合了生物指示剂研究，通常更符合制药行业实践，如PDA TR-1所述。大多数制药从业者不会接受附件A中列出的严格的物理测量，在任何情况下，符合EN 285虽然是评价灭菌器能力和性能的重要工具，但不被视为确认药品生产中使用的灭菌过程的要求

注：根据EN 285和ISO 17665-1的标题

引用

1. 欧洲标准。BS EN 285: 2015+A1: 2021年消毒。蒸汽灭菌器。大型灭菌器。欧洲标准，2021年。www.en-standard.eu/ilnas-en-285-sterilization-steam-sterilizers-large-sterilizers/（2023年7月10日访问）。
2. 国际标准化组织，ISO 13408-5: 2006医疗保健产品的无菌处理-第5部分：原位灭菌。标准化组织，2006年，日内瓦。https://www.iso.org/standard/35290.html（2023年7月10日访问）。
3. 国际标准化组织 ISO 17665-1: 2006医疗保健产品灭菌-湿热-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求。标准化组织，日内瓦，2006年。https://www.iso.org/standard/43187.html（2023年7月10日访问）。
4. 国际标准化组织 ISO/TS 17665-2: 2009 医疗保健产品灭菌-湿热-第2部分：ISO 17665-1 应用指南。ISO，日内瓦，2016年。https://www.iso.org/search.html?q=ISO%2017665-2（2023年7月10日访问）。
5. 胃肠外药物协会，技术报告编号 1（2007年修订）：湿热灭菌过程的确认：周期设计、开发、鉴定和持续控制。PDA，马里兰州贝塞斯达，2007年www.pda.org/bookstore（2014年11月）。
6. 科技街AAMI/ISO 13408-5: 2006/（R）2015医疗保健产品的无菌处理-第5部分：原位灭菌，AAMI/ISO标准。Techstreet，2015。https://www.techstreet.com/searches/37883244（2023年7月10日访问）。
7. 科技街ANSI/AAMI/ISO 17665-1: 2006/（R）2013医疗保健产品灭菌-湿热-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求，AAMI/ISO标准。Techstreet，2015。https://www.techstreet.com/searches/37883475（2023年7月10日访问）。
8. 科技街ANSI/AAMI/ISO TIR 17665-2: 2009/（R）2016医疗保健产品灭菌-湿热-第2部分：开发、验证和常规控制要求 a 医疗器械的灭菌过程，AAMI/ISO标准。Techstreet，2015。网址：//www.techstreet.com/searches/37883475（2023年7月10日访问）。

9. 科技街*BS EN 285: 2015+A1: 2021* BSI标准出版物科技街，2021年。
<https://knowledge.bsigroup.com/products/sterilization-steam-sterilizers-large-sterilizers-3/standard>（2023年7月10日访问）。

主题H：冻干机泄漏确认

问题陈述

冻干机真空/泄漏完整性检测的频率和质量标准是什么

建议

真空/泄漏完整性试验应在灭菌后和装载每批产品前进行可以进行泄漏率以评估由泄漏引起的空气渗透水平也可用于评价蒸汽灭菌后冻干机的完整性这种测试被称为真空/泄漏完整性测试，以区别于真正的泄漏测试。必须区分测试和报告结果的差异。

真实泄漏率-评估从低压（真空）开始的冻干机内部压力的增加-反映了系统的完整性以及空气通过连接到腔室、冷凝器和腔室门的渗透水平。测量值可能受到挥发性组分从冻干机内表面解吸的影响;这被称为脱气。

尽管设备供应商提供了适当的值，通常作为设备规范的一部分，但没有强有力的科学证据来证实真空/泄漏完整性测试的可接受值。比较多个测试结果的最重要方面是再现相同的温度、压力和时间条件，因为它们会影响测试结果。

理由

泄漏率对于将其作为常规预防性维护的一部分以及进行更改或维修时的测试是有用的过程中真空/泄漏完整性试验可有效确保在蒸汽灭菌和后续冷却期间，容器的膨胀和收缩不会产生设备状况可能会影响真空/泄漏完整性测试的结果为了评估通过泄漏的大气渗透水平，而没有任何释气的贡献，冻干机应清洁、干燥和排空，并准备去除任何挥发性组分。这些条件下的结果更接近地反映了腔室、冷凝器连接件和门的密封表面和弹性垫圈的真实完整性损失蒸汽灭菌后测量的值受到冻干机内表面吸收的挥发性组分演变的强烈影响，产生的结果与真实泄漏率的结果大不相同压力升高的主要原因是蒸汽灭菌完成后残留水的解吸

值可以报告为随时间的压力增加，例如微米（毫托）/分钟或 μmHg /分钟，或者报告为微米（毫托）/表达结果适用于相同尺寸冻干机的趋势分析结果包括体积因子有助于比较不同尺寸冻干机的结果。

确保冻干机的完整性，使得未知和不受控的微生物和化学质量的空气渗透，导致产品质量的更高置信度。由于冻干机中的产品是不密封的，不再受HEPA过滤的单向空气保护，因此冻干机的完整性可保护产品免受潜在污染。因此，在将产品放入冻干机之前，验证产品是否具有足够的完整性非常重要

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex-EudraLex -Eudra 4 - EU人用药品生产质量管理规范指导原则，

兽医使用;欧盟委员会: 布鲁塞尔, 2022年。

https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf (2023年4月26日访问)。

2. Cameron, P.Ed. *药品冻干质量管理规范*, Interpharm Press, Buffalo Grove, IL: 1997.
3. Carlton, F.和Agalloco, J., Eds. *制药工艺验证: 无菌产品, 第2版。*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY: 1998.
4. Dushman, S., 和Lafferty-Dushman, J.M.*真空技术科学基础, 第2版* Wiley, New York, NY: 1962.
5. 詹宁斯, T.*冻干: 介绍和基本原理*。 Interpharm Press, Denver, CO: 1999.
6. Ryans, J.L., 和Roper, D. L.*工艺真空系统的设计和操作*。 McGraw-Hill, New York, NY: 1986.

主题I：灭菌级气体或通风过滤器完整性测试

问题陈述

灭菌气体或排气过滤器的完整性应多久进行一次验证

建议

应通过过滤后完整性检测确认整个关键过滤工艺中微生物截留的保证

作为一般规则，灭菌气体过滤器（疏水）在被置于关键应用之前应进行完整性测试，以确保其能够执行其规定的功能。对于关键的灭菌应用（产品或关键的表面接触），最佳做法是在安装或现场以及使用后对过滤器进行对于长期使用的气体过滤器或不太严格的应用，一些过滤器用户根据历史工艺耐久性、在线时间或灭菌周期数等因素指定了完整性测试频率没有一种方法适用于所有应用，应考虑对产品质量的影响，使用风险分析选择适当的检测频率和依据

在非无菌应用中，灭菌级过滤器应采用基于风险的完整性检测方法

理由

与其中一些实践相关的风险是，如果过滤器不符合要求的检测标准，则自上次成功的完整性检测以来生产的任何产品这反过来又会引发彻底调查的必要性，并可能导致产品损失在这些情况下，更频繁的测试可能更合适。

引用

1. 欧盟委员会。 *附件1：无菌药品的生产*, *EndraLex-第4卷-欧盟人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 胃肠外药物协会。 *技术报告编号40：气体的灭菌过滤*, PDA, Bethesda, MD, 2005年 www.pda.org/bookstore（2014年11月）

主题J：灭菌过滤器的使用前、灭菌后完整性检测

问题陈述

是否应对除菌过滤器进行使用前、灭菌后完整性检测（PUPSIT）

建议

现行版本（2022）的EU附件1要求在可能的情况下进行使用前、灭菌后完整性试验具体而言，

然而，人们认识到，过滤非常小体积的溶液。在这些情况下，可以采取替代方法，前提是已经进行了全面的风险(EU附件1)

液体灭菌级过滤器的PUPSIT作为确保过滤器在整个使用过程中完整性的一种手段，

PUPSIT过程和组装件的设计必须确保不会对无菌产品造成不可接受的风险水平应使用风险评估来识别产品质量风险和当前过程的控制，并在需要时减轻这些风险。

如果风险评估用于确定与过滤工艺和使用PUPSIT相关的产品质量风险，则应按生产线和产品执行风险评估，以包括控制措施的并行比较，其中可能包括进行与不进行PUPSIT。风险评估应评价产品和工艺特性，并为工艺建立最适当的控制措施风险评估应以公正的方式进行，不得有预先确定的结果。

风险评估应包括与风险有关的要素，例如：

- 过滤器失效的影响，包括可能将非无菌产品引入无菌区域
- 由于对预灭菌过滤器进行额外操作而导致的污染风险（例如，即用型过滤器）
- 检测潜在违规的能力
- 微生物进入过滤器下游侧的可能性（当进行PUPSIT
- 由于工艺流（微粒或生物负荷）导致无菌过滤器堵塞的可能性
- 是否可以修改现有生产线，以增加执行PUPSIT的能力，并通过实施此类修改来评估产品或无菌边界的潜在风险
- 是否有CCS用于蒸汽灭菌过程（例如，SIP），以防止在SIP过程
- 润湿液对产品稀释和产品属性的影响
- 所需额外时间对时间敏感进程的影响

与PUPSIT的组装和性能相关的干预和操作应包括在APS计划中，包括在A级环境中进行的干预和操作，以及在A级区域外进行的干预和操作，这些干预和操作被评估为对无菌过程构成风险

注：无菌产品接触气体的过滤不需要PUPSIT，因为预期气体不具有掩盖滤膜中任何最终损坏的特性

理由

PDA先前对PUPSIT的建议参考了基于风险的评估，并适当考虑了现有工艺，否则引入PUPSIT可能会因所需操作而导致更高的风险PDA认识到PUPSIT是欧盟和PIC/S监管机构的期望因此，PDA注意到并建议PUPSIT的实施符合不断变化的监管预期，并以精心设计的实施为基础

如果对设计良好的PUPSIT手术进行评估，表明使用PUPSIT不会导致风险增加，则PUPSIT的风险不应超过其受益。然而，可以为不支持PUPSIT工作的工艺提供经费，例如，在小批量的情况下。这些规定包括一项全面的风险评估，据此，可合理确定PUPSIT的替代方案，并且为此，现有的控制措施必须能够检测到非完整的过滤器。

尽管PUPSIT可以在整个加工过程中为过滤器的完整性提供额外的保证，PUPSIT程序可能会导致产品质量面临更高的风险，尤其是在A级区域进行活动并可能涉及暴露开路连接的情况下。在许多情况下，由于下游操作和/或在下游工艺中添加设备，灭菌后和使用前的过滤器完整性检测可能会增加产品污染之后可能无法检测到这种污染;因此，在APS期间执行或模拟这些活动非常

PUPSIT可提供在灭菌后和使用前检测非完整过滤器的机会，从而防止潜在的产品损失（在不可能再过滤的情况下）并防止将污染物引入无菌区域。

PUPSIT的使用部分是基于与产品或产品碎屑可能掩盖非完整过滤器相关的担忧由于掩蔽风险取决于产品的特性，因此这些特性可提供用于支持PUPSIT设计的有价值信息

引用

1. Bartel, K., 等人灭菌级过滤器的使用前/灭菌后完整性检测 *PDA J. Pharm. Sci. Tech.* September/October 2012, 66 (5), 394-395.
2. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
3. Jornitz, M.W., 和Meltzer, T.H.灭菌级过滤器的使用前/灭菌后完整性检测：风险评估的必要性。*美国药学评论*. 2011年7月1日，卷。14，第5期。
[http://ww w.ame ric anpharmaceutic alre vie w.com/Feature d-Artic les/36745-Pre -use -post-sterilization-Integrity -Testing-of-S te rilizing-Grade -Filt e r-The-Nee d-for-Risk-Assessme nt/](http://www.ame ric anpharmaceutic alre vie w.com/Feature d-Artic les/36745-Pre -use -post-sterilization-Integrity -Testing-of-S te rilizing-Grade -Filt e r-The-Nee d-for-Risk-Assessme nt/)（2023年4月26日生效）。

主题K：灭菌过滤器的完整性检测

问题陈述

如果初始失效，除菌过滤器的使用后完整性检测最多应进行多少次？

建议

PDA 技术报告No. 26：液体的灭菌过滤包括一个详细的过程，包括在过滤器用户现场进行多达三次测试。如果过滤器在用户现场出现三次故障，建议将过滤器提交给过滤器制造商进行进一步调查和测试

在每次完整性测试之前，应检查过滤器组件的完整性以及与完整性测试仪的连接

理由

在初始故障之后，以渐进和纠正的方式执行测试，以确定完整性测试结果是假故障还是真故障。大多数过滤器失效是由于整个过滤膜基质润湿不当造成发生这种情况的原因有很多，例如，产品残留、温度波动和冲洗过程中的压力条件。重新润湿和检查过滤系统的泄漏可以纠正错误的故障。如果过滤器第二次出现故障，通常建议用表面张力较低的液体（如水或溶剂混合物）冲洗液体过滤器，以确定是否存在润湿问题。

如果过滤器在过滤器用户现场第三次失败，建议将过滤器提交给过滤器制造商进行彻底调查，因为他们拥有专业知识、工具和方法，可以为调查提供支持信息，以确定过滤器完整性检测失败是否是真正的失败以及发生失败的原因确定过滤器故障的根本原因以避免将来的过滤器故障或过滤器损坏非常重要

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. Jornitz, M.W., 和Meltzer, T.H. 无菌双重过滤。 *Pharm. Tech.* 1998, 22 (10) .
3. Jornitz, M.W., 和Meltzer, T.H. 解决无菌过滤中的不均匀性：用双层过滤器和0.1 μm过滤器代替0.2 μm过滤器。 *Pharm. Tech. Europe* 2000, 12 (2) , 22-24.
4. Jornitz, M.W., 和Meltzer, T.H. 无菌过滤纽约：2001年。
5. 胃肠外药物协会。技术报告编号26：液体的灭菌过滤PDA，马里兰州贝塞斯达，2008年www.pda.org/bookstore（2015年4月

主题L：使用两个无菌级过滤器进行产品无菌过滤

问题陈述

是否应使用冗余（串联）灭菌过滤器，如果是，过滤器应安装在何处

建议

不应要求使用冗余或两个串联的灭菌级过滤器公司可能会基于风险决定在一个系列中包括第二个灭菌过滤器

并联使用过滤器不是冗余过滤，可用于特定情况。

最终灭菌过滤器的物理位置应尽量减少产品过滤后发生的无菌连接次数

最终灭菌过滤器应尽可能靠近灌装点放置，前提是该过滤器的放置不会对无菌工艺活动的性能产生不利影响或增加无菌产品的污染风险。

如果使用冗余过滤器并进行PUPSIT，则应考虑对被视为产品灭菌过滤器的过滤器进行PUPSIT

理由

一套经过适当选择、大小、验证并在验证参数范围内操作的灭菌级过滤器应足以在适当的生物负荷控制下对产品进行因此，不应需要冗余过滤器系统来进一步降低灭菌不充分的风险，并可能增加不必要的干预。

当使用后过滤器完整性失效导致的产品损失是不可接受的风险时，可将冗余过滤视为商业决策。在这种情况下，两个过滤器应尽可能靠近灌装操作。两个过滤器中至少有一个必须证明完整性，才能认为灭菌成功。但是，在适当的文件中必须明确（例如，CCS、化学、生产和控制部分，或主验证计划）如何管理此类过程

在需要并行过滤的情况下（例如，增加过滤表面积而不增加过滤器长度），可以考虑使用两个或多个并联的较小过滤器但是，这不是冗余过滤，所有过滤器必须满足所有要求，包括完整性要求。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. Folmsbee, M., 和Moussourakis, M.脂质体和相关含脂溶液的无菌过滤：提高成功的过滤器鉴定。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech. March/April 2012*, 66 (2), 161-167.
3. 马德森河Meltzer, T.除菌过滤中颗粒、孔隙和预滤器的临界影响。 *PDA J. Pharm. Sci. Tech. May/June 2009*, 63 (3), 240-244.

VII. 关键公用设施

主题A：注射用水的生产方法要求

问题陈述

注射用水应采用何种生产方法

建议

WFI必须符合药典的纯度要求可采用任何经验证可可靠产生并保持符合相关药典标准的 水分的方法

蒸馏是欧洲监管机构参考的方法;如果WFI的质量显示相当，则替代方法（如反渗透与其他纯化方法结合）是适当的。

应实施适当的设计、控制和监测，并应包括生产和分配系统，以确保持续保证输出质量 和预防分配系统生物膜。

控制和监测水平应基于特定WFI生产工艺和设备能力的风险评估

理由

在选择能够提供所需水质的技术方面的灵活性将使人们能够在更先进的系统出现时采用 最佳方法

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，*EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则*;欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 美国药典。通则<61>非无菌产品的微生物检查：微生物计数试验。在*USP 43-NF 38*中。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔，2014。www.usp.org（2023年6月27日访问）。
3. 美国药典。通则71>无菌检查。在*USP 43-NF 38*;USP，Rockville，MD，2014。
www.usp.org。（2023年6月27日访问）。
4. 美国药典。通则1231>制药用水。在
USP 43-NF 38。南太平洋大学，马里兰州罗克维尔2021年。www.usp.org
（2023年6月

主题B：注射用水要求

问题陈述

防止注射用水微生物污染的要求是什么

建议

WFI的生产应通过蒸馏或其他同等有效的合格技术或合格技术的组合进行WFI质量的保持。可以通过在高温下运行的连续再循环系统来实现在较低温度下运行的热再循环系统，甚至环境或冷回路，都是可以接受的，但应该有一种方法来确保WFI的生物负荷保持在控制之下。这也可以通过周期性的净化（例如，通过热水再循环或空回路和容器的周期性蒸汽）。WFI系统应根据适用药典的要求进行检测，以证明控制。

WFI分配系统和连接点的设计和安装中应避免死角。应特别考虑并采取措施，防止微生物污染和生物膜形成，其中用户点连接会导致积水和/或湿气积聚的空间

理由

在高温下接触WFI（例如，>70 °C）应足以维持WFI分配系统处于质量状态。然而，设计良好的系统可以在较低温度下保持可接受的质量设计成在环境温度下操作的系统（例如，<70 °C）需要定期用热水或蒸汽消毒。当水系统的设计不能排出蒸汽时，不应使用蒸汽能够加压并经过适当设计的系统可以使用蒸汽。

引用

1. 欧盟委员会。附件1：无菌药品的生产，EudraLex -EudraLex -Eudra 4 - EU人用和兽用药品生产质量管理规范指导原则；欧盟委员会：布鲁塞尔，2022年。
https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-08/20220825_gmp-an1_en_0.pdf（2023年4月26日访问）。
2. 国际制药工程学会。基线指南2014：水&蒸汽系统，第三版。ISPE，马里兰州贝塞斯达，2019。<https://ispe.org/publications/guidance-documents/baseline-guide-vol-4-water-steam-systems-3rd-edition>（2023年4月26日访问）。
3. 胃肠外药物协会。技术报告编号69：生物膜和生物膜管理在制药生产操作。PDA，马里兰州贝塞斯达，2015年。www.pda.org/bookstore（2023年4月26日访问）。
4. 美国食品和药物管理局。高纯水系统（7/93）：高纯水系统检查指南。美国卫生和人类服务管理局，2016年。<https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-guides/high-purity-water-system-793>（2023年4月26日访问）。
5. 美国药典。通则1231>制药用水
USP 43-NF 38。马里兰州罗克维尔2021。www.usp.org（2023年6月27日访问）。

PDA电子出版物（技术报告、书籍等）使用条款本电

子出版物的**授权用户**是购买者。

授权用户可以执行以下操作：

- 搜寻及浏览PDA电子刊物的内容
- 下载PDA电子刊物供授权使用者个人使用
- 列印个人数码助理电子刊物供授权使用者个人使用
- 影印合理数目的印刷版PDA电子刊物，供授权使用者个人使用

授权用户不得执行以下操作：

- 允许授权用户以外的任何人使用或查阅PDA电子刊物
- 向授权用户以外的任何人显示或以其他方式提供PDA电子出版物中的任何信息
- 在网站上发布PDA电子出版物或部分PDA电子出版物，无论是在互联网或内联网上，还是在没有PDA, Inc.许可的情况下以任何形式的在线出版物
- 通过电子邮件或任何其他文件传输协议以电子方式传输PDA电子出版物的任何部分
- 为PDA电子出版物的任何部分创建可搜索的存档
- 使用机器人或智能代理访问、搜索和/或系统地下载PDA电子出版物的任何部分
- 出售、转售、出租、租赁、许可、再许可、转让或以其他方式转让PDA电子出版物或其内容的使用
- 使用或复制PDA电子出版物作文件传递、收费服务用途、或以任何形式大量复制或分发材料，或作任何实质上类似的商业用途
- 更改、修改、重新包装或改编PDA电子出版物的任何部分
- 对PDA电子出版物的任何部分（包括任何文本或图形）进行任何编辑或衍生作品
- 以任何形式或格式（包括印刷品或影印本）删除或移除PDA电子刊物内所载的任何版权资料或通告
- 将PDA电子出版物的任何部分与任何其他材料

授权或购买再版

- **许可：**网站许可证和分发PDA电子出版物的许可证可以付费获得要了解有关许可选项和费率的更多信息，请联系：

TehyaEnger, 出版经理, +1 (301) 656-5900。

书面信函可发送至：PDA, Inc.收件人：Tehya Enger, 4350 East West Highway, Suite 150, Bethesda, MD 20814。

- **再版：**PDA电子出版物的再版可以付费购买欲订购重印本，请联系：

TehyaEnger, 出版经理, +1 (301) 656-5900。

书面信函可发送至：PDA, Inc.收件人：Tehya Enger, 4350 East West Highway, Suite 150, Bethesda, MD 20814。

无菌工艺首要的注意事项（2023年修订）

关于PDA技术报告

PDA技术报告是全球共识文件，由成员驱动的工作组（列于封面内侧）编写，工作组由内容专家组成，包括在制药/生物制药行业、监管机构和学术界工作的科学家和工程师在开发过程中，PDA技术报告要接受PDA成员和其他特定主题专家（通常包括监管官员）的全球审查编写工作队随后在编写最后工作草案时考虑全球审查提出的意见工作队和参与全球审查的人员的专门知识水平确保了广泛的视角，反映出目前的最佳思维和做法

最后的工作草案接下来由批准该项目的PDA咨询委员会或委员会进行审查PDA在此审查阶段之后，PDA董事会进行最终审查，并决定是否将该文件作为正式的PDA技术报告发布

虽然PDA竭尽全力确保每份技术报告都具有最高质量，但鼓励所有读者就任何文件中可能发现的任何科学、技术或法规不准确、差异或错误联系PDA 读者可以通过电子邮件发送PDA：TRfeedback@pda.org。

制裁咨询委员会：SAB

Gabriele Gori, *BiogenInternationalGMBH*（主席）

Ivy Louis, *Vienni Training Consulting, LLP*（副主席）

Greg Bassett, *安进*（前任主席）

Fred Ayers, *Eli Lilly and Company*

Marcia Baroni, *Emergent BioSolutions Inc.*

Rebecca Brewer, *质量执行合伙人Emily*

Cheah, PhD, *Charles River*

Laboratories Tom Damratoski, *CivicaRx*

David Exline, *Gateway Analytical, LLC*。

Rhonda Ezell, *Alkermes*

Mauro Giusti, *礼来意大利公司*

Ken-ichi Izutsu, *日本国立健康科学研究所*

Austin Kuo, *Eli Lilly and*

Company Gitte Letting, *Novo Nordisk*

A/S Bruce Loxley, *GSK Martine Nolan,*

Kiadis Pharma Netherlands B.V.

Vincent

肯·帕多克, *巴克斯特*

Jim Polarine, *STERIS Corporation*

Matthew Schmidt, *Merck & Co., Inc.*

Alexander Stoll, PhD, *Fresenius-*

Kabi Luca Tamarindo, *Akka*

克里斯汀·瓦伦特, *默克公司, Inc.*

PDA官员和董事

干事

主席：Susan Schniepp, *法规合规助理*

当选主席：Anil Sawant, PhD, *Merck & Co./夏普? 多梅? 默克*

秘书：Emma Ramnarine, *Roche Pharma*

财务主管：Melissa Seymour, *Biogen*

我前任主席：Jette Christensen, *诺和诺德公司*

主席：Glenn Wright

董事

Bettine Boltres, PhD, *West Pharmaceutical Services*

Christiana Campa, PhD, *GSK*

Javier Camposano, *Celltrion*

Mirko Gabriele, 博士, *Thermo Fisher Scientific*

Marc Gloglovsky, *ValSource Inc.*

安德鲁·霍普金斯, *艾伯维*

斯蒂芬·O Krause, PhD, *AstraZeneca*

Diagnostics Ivy Louis, *VIENNI Taining Consulting*

LLP Amy McDaniel, *BMS*

Cylia Chen Ooi, *安进公司*

Mathias Romacker（退休）

Osamu Shirokizawa, *Life Scientia*

PDA出版物制作和编辑 Jessie Lindner, *科学法规事务部*

Josh Eaton, *科学法规事务部*

Walter Morris, *出版和媒体关系高级总监*

Katja Yount, *出版设计师*

Marilyn Foster, *技术编辑/作家*



贝塞斯塔4350东
西高速公路
Suite 600
Bethesda, MD 20814
USA
电话: +1 (301) 656-5900
传真: +1 (301) 986-0296
电子邮件:
info@pda.org网址:
www.pda.org