

FDA检查员指导手册 CP 7356.002A:

无菌药品工艺检查

目 录

第一部分	背景	4
第二部分	实施	4
2.1	目的	4
2.2	程序实施指南	4
第三部分	检查	5
3.1.	审核和评估	5
3.2.	简略性检查	5
3.3.	全面性检查	6
3.4.	附录 A	7
3.5	样品采集	7
3.6	样本大小	8
3.7	报告	8
第四部分	分析	8
4.1	分析内容	8
4.2	分析	8
第五部分	法律/行政策略	9
第六部分	中心的职责	10
	无菌工艺检查的评估指南	10
	A. 组分的储存和准备	10
	B. 评估系统	11
	C. 主要系统和工艺	12
	a. 环境监测	12
	b. 设备清洁/消毒	13
	D. 生产设施	13
	a. 更衣	13
	b. 冻干	13
	c. 冻干验证	14
	E. 辅助系统	15
	F. 除热原	15

G. 容器和封口材料的完整性	16
H. 灭菌系统	17
a. 总则	17
b. 蒸气灭菌	17
c. 蒸汽灭菌验证	18
d. 干热灭菌(不包括除热原)	19
e. 化学灭菌/消毒/	21
f. 化学灭菌验证	21
g. 环氧乙烷气体灭菌	21
h. 环氧乙烷验证	23
i. 辐射灭菌	24
j. 辐射灭菌验证	25
k. 无菌除菌系统	26
l. 无菌灌装验证	28
I. 实验室	29
a. 稳定性和有效期	29
b. 无菌测试	29
c. 热源检测	30
d. 环境	30
e. 校正	30
I. 计算机	30
J. 生物指示剂的用法	30

第一部分 背景

该程序适用于所有无菌药品的生产，包括无菌原料药，眼科用药，小容量注射剂(SVP)，大容量注射剂（LVP）以及其它无菌制剂。

生物产品，兽药和生物分析药品不在本程序管辖范围内。

第二部分 实施

2.1目的

为确定某无菌原料药，无菌制剂生产者符合食品、药品和化妆品法案和药品生产质量管理规范的规定(cGMPs)，提供进行检查的指南。对那些已发现不符合上述要求的企业采取适当的行动。获得关键行为的资料，识别出需要采取纠正措施和改进的行为，评估无菌制药行业药品生产质量管理规范的实施现状。

2.2程序实施指南

对无菌药品生产企业的检查有两种检查方法：全面检查和简略性检查。在简略性检查里，只检查影响无菌药品质量的主要系统的关键部分。如果所得到的资料表明该企业的行为符合cGMPs,检查可以就此结束。

应当指出从任何方面来说，这种检查并不限制检查员的主动性。如果在本检查所列的系统之外发现了可疑的问题，鼓励检查员根据他/她的意愿扩大检查范围。

全面检查是对关键生产系统和工艺及其验证进行的深入检查，目的是对企业所有行为进行监督。

要完全了解全面检查和简略性检查所覆盖的范围，参见第三部分——检查及附件A。

对企业进行检查时应执行本程序。

应考虑由熟悉所检查工艺的检查员，和化学家，微生物学家，和工程师（适宜时，），组成一个小组进行检查。

检查员或小组成员应具有丰富的无菌药品生产经验和在注射剂生产，灭菌方法，程序和设备方面受过较好的正规培训。微生物学家应有无菌/热原检测经验和经历过无菌药品检查。

第三部分---检查

参考CP 7356.002，药品工艺检查，以寻求cGMP检查方面的基本资料。

在对国外的检查也应执行本程序，并将对检查的时间限制考虑进去。

本程序提供两种检查选择：简略性检查和全面检查。在决定采用何种检查方式时，可以运用下面较适宜的评估方法。

3.1.审核和评估

初次检查应采用全面检查法，也可根据区域分局的意愿在监督的基础上采取全面检查。

虽然不能指望每两年一度的检查都采用全面检查法，至少可以在较不频繁的时间间隔内采用该方法，如可以在每三年或四年的检查时。而且，一旦所获得的资料导致对该企业生产质量可靠的产品的能力发生怀疑时，就可以采取适宜的深入检查。

在对一个企业的初次检查不能采用简略性检查，当该企业的历史记录表明一时符合一时又不符合时，也不能采用简略性检查。区域分局应当利用一切资料，诸如，样品分析历史记录，投诉情况，产品召回，等，来确定对某一特定的企业是否适合采用简略性检查。

3.1.1.将现在运作情况与以前检查所做的现场检查报告（EIR）进行比较确定是否有变化发生。

出现下面这些变更时应采取全面检查：

3.1.1.1.对生产线或工艺的变更导致可能出现新的交叉污染。

3.1.1.2. 需要有新的专门技术，重要的新设备，或新设施的予以配套的新工艺的运用。

3.1.2.评审该企业的顾客投诉档案，药品问题报告程序,年度产品评审等。并确定顾客投诉的类型（或区域分局能够得到的其它资料）及企业内部拒收记录或重新加工批是否足以导致将本次检查延伸为全面检查，以发现该企业在工艺，系统或管理方面的缺点。

3.1.3.如果没有明显的变化发生且也没有发现违背cGMP的情况，采取简略性检查是适宜的。

3.1.4. 如果发生了最大变更，或如果发现了违背的或潜在违背cGMP的情况，应将检查延伸为全面检查以提供适宜的检查范围。

3.1.5.如果需要将检查延伸为全面检查，只能将检查范围延伸至存在疑问的一般产品或工艺。

3.2.简略性检查

该检查是一种为维持对企业活动的监督而进行的受到较多限制的检查。就像下面描述的一样，简略性检查作为例行检查是较适宜的且能够满足两年一度的检查要求。采用这类检查能够节省检查方面和事务性资源。

3.2.1.除不必覆盖对这些系统的验证和先前的全面检查已覆盖到的工艺以外，此类检查应

覆盖全面检查所列的那些条款。

在对一个企业生产设施进行检查时应包括对该企业生产的产品的具有代表性数量的主生产记录和批生产记录进行审核（至少5批）。应包括在以前对该企业的检查中出现问题的产品。在对实验室进行的简短检查中应抽查一定数量的测试记录（至少10份）以确认各批均经过适宜的测试并符合相应指标。

应特别注意该企业的包装与贴签管理。发现任何不适当的控制均表示应采取全面检查。如果遇到下列类型的操作，应对该企业的贴签系统进行深入的检查：

- 不同产品使用尺寸，形状和颜色相似的标签。
- 使用了外观相近裁切式标签且最终产品没有某种类型的100%电子系统确认。
- 如果没有按照现行的规定尽可能减少使用多联印刷裁切式标签。
- 如果该企业在过去两年里有不止一次因为误贴签而召回产品。
- 如果该企业将产品装入没有贴签的容器内，该容器稍后将贴上复合专有标签。

如果简略性检查没有发现严重的违背情况，也没有要求采取全面检查的其它因素，采用简略性检查是适宜的。

关于CGMP在原料药生产中的应用方面的指导，参考“化学原料药生产检查指南”。

3.3.全面性检查

当初现下列情况时采用全面性检查：(1)对某药品生产企业的初次检查；(2)在对某企业采取管制后的首次检查；或(3)在简略性检查中搜集的资料表明该企业的运作在或可能在一个或多个系统内存在缺陷。必须对可疑的企业的所有生产，支持，和文件系统进行深入的检查。然而，这种深入检查也可以局限于—根据检查员的判断—存在缺陷的那个系统。

不要期望采取此类检查会必然导致采取管制行动。

3.3.1指导原则

检查应专注于影响该企业生产的无菌药品的安全性和有效性方面的主要系统。

- 药品的灭菌程序；成分；容器/封口材料；产品接触的设备与表面。
- 水系统
- 空气处理系统
- 环境监测系统
- 对来料的处理
- 包装与贴签
- 实验室
- 冻干（如适用）

3.3.2.建议选择一个产品彻底检查；如果该企业使用多种产品灭菌工艺，应从每一种灭菌工艺中选择一个具有代表性的产品。

当选择一种药品检查时，应考虑药品问题报告程序所报告的或列在该企业顾客投诉文档内的产品。

3.3.2.1应当报告的药品资料

A.所选择的药品名称

B. 规格

C.含量；

D.批数量；

E.每年批次数；

应描述该企业生产的无菌药品的类型；

F.小容量注射剂；

G.大容量注射剂；

H.眼用制剂；

I.无菌耳用制剂；

J.无菌原料；

K.其它（应标示清楚）；

应注明这些药品是否是冻干的。

报告还应就所检查的每一种独特的药品和灭菌工艺分别描述。

3.4.附录A已为灭菌工艺检查中应评估的资料的类型提供了参考指南。

3.5 样品采集

既可采集文件样本也可采集实物样本，在可能时包括过程样品，以为检查中遇到的可疑的劣药和假药问题提供文件证明。

如果怀疑受到微生物污染，在可能时通过提取记录和在可能发生污染的部位，如注射用水系统，以无菌方式采集物理样品，证实可能导致产品微生物污染的条件。也用考虑抽取初始无菌测试阳性产品的样本。

如果所估计的微生物污染水平较低可疑不抽取物理样本。

当检查发现表明不正确的生产方式已经可能在产品中引入微粒或对最终产品的控制不足以保证拒收该部分产品时，应抽取样本进行微粒污染检查。

3.6 样本大小

要获得用于内毒素或无菌评估用的样本大小方面的指导，参考相应的药品监督要求。适

宜时，此类取样应按照该程序下区域分局的规定进行。

3.7 报告

检查员应使用IOM的590，591，和592部分作为编写检查发现报告的指南。

对根据HFD-33G所特别指派的任何检查，应对所有适宜的范围进行全面检查并应报告对所有企业的检查结果，不论是何种类型的检查。

作为对疑问的响应应该附上标准操作规范，质量标准，或其它文件，倘若在所有随后的叙述里能够对响应或缺陷进行清晰的描述的话，应清晰地表明该缺陷是可以接受的，如果发现有潜在的严重危害到人体健康的问题应立即通知部门主管。

第四部分—分析

4.1分析内容

应根据样品的性质进行下列相应项目的分析：

- 常规的化学分析
- .无菌测试
- 其它微生物检验
- 质谱法分析化学交叉污染
- 核磁共振分析化学物质交叉污染：
- 抗生素分析
- 生物检定
- 注射剂内的不溶性微粒

4.2分析

1.应对样品进行分析查看其是否符合适宜的指标。核查性分析应采用法定的方法，或当没有现存的法定方法时，可以采用经过验证的其它方法。

2.当存在交叉污染时，应采用另一种方法予以确认。光谱法，首选如质谱（MS,）核磁共振（NMR），紫外可见（Uv—visible），或红外（infrared）。然而，倘若色谱机理不同（如，离子对与传统的反相HPLC），也可采用另一种色谱方法。

3.无菌测试方法应基于USP和无菌分析手册。其余微生物检查方法应基于USP的适宜章节和生物分析手册（BAM），6th版，VII章，沙门氏菌和现行的增补版。

第五部分—法律/行政策略

在决定是否采取法律/行政行动时（如：不批准NDA/ANDA），应考虑该药品的治疗重要性和违背GMP对该药品潜在的不利影响。

当考虑到这种违背行为的性质与该药品的治疗重要性有关时而且已确定它们对消费者的只有极小的危险时，初步行为是寻求让企业管理层自觉采取纠正措施。然而，这并不意味着对这种情况不会采取法律行动。区域分局应要求以书面的形式呈报有关该企业管理层自觉采取纠正措施以符合相应要求的信息并应附有完成计划时间表。现场检查办公室应确定该时间表的时间安排是否合理并监督整个进程。

当自觉性行动没有完成或当所发现的偏差对消费者构成威胁时，应建议采取法律和/或行政行为。当决定采取何种类型行动时，起初的决定应以问题的严重性和能最有效的保护消费者为基础（如，当发现注射剂非无菌时，可选择强制令/召回等行动）。应同时遵循执法手册中的专门指导部分。

注：假如对CGMP缺陷已做了详细的记录的话，缺少明显不符合规定的样品实物并不阻碍采取执法和/或行政行动。样品实物符合标准也并不构成根据CGMP方面的指控继续采取行动的障碍。

*下面列举了中心认为应采取法律和/或行政行动的例子。

1. 受到污物，致病菌，毒性化学物质或其它化学药品污染；或有明显的污染可能，有明显的污染途径，诸如空气传播或通过不清洁的设备。

2. 不能保证每批均符合既定的，诸如NDA，USP，，客户的指标，和标称的指标。

3. 销售不符合既定指标的药品。

4. 使用没有经过正确验证的检验方法。

5. 为达到稀释和隐匿热原、微生物或其它有毒的污染的目的而故意混合，或将不符合标准的批与一个符合标准的批混合以得到一个符合最低指标的批。

6. 不能保证每批都具有均一的特性和均匀的质量。

7. 包装和贴签的方式存在贴错标签的严重危险，如使用了外观相近的裁切式标签而最终产品没有某种类型的100%电子确认系统。

8. 没有保持适当的记录，包括：

- o生产日期;
 - o生产的数量;
 - o 批号;
 - o 测试结果与日期;
 - o贴签记录和所使用的标签样张;
 - o负责完成关键步骤人员的签名包括:
 - (1) 确定产出量;
 - (2) 检查贴签后的容器以保证贴签正确;
 - (3) 检测以决定是否符合指标;
 - (4)混合, 如需要;
 - (5) 确认按照既定的生产方法生产;
 - (6) 评审生产和检测记录并批准产品放行销售。
9. 没有按批号记录销售情况以便可以及时召回。
10. 没有能确定在使用期限内质量稳定的任何资料。

第六部分—中心的职责

药物质量评价处(HFD-330)将评估所有的报告。并将与现场检查办公室, ORA和总部相关部门共享评价结果。

无菌工艺检查的评估指南

为评估特殊的药品, 生产系统, 和质量控制方法提供了下列参考。

为便于参照现场检查报告中叙述的内容各问题均进行了编号。

A.组分的储存和准备

- 1.该企业是否有适当的书面程序描述物料的接收, 处理, 该程序应能确保其无菌, 无热原。
- 2.对所有产品是否执行这些程序?
- 3.是否使用着色剂?
4. 该企业是否有适当的书面控制程序描述标签及包装材料的接收, 储存, 取样, 发放及

其物料平衡。

- 5.该企业使用切割式还是卷式标签？
6. 对不同品种或含量的产品是否使用颜色。形状，大小和格式相似的标签？
- 7.该企业使用电子标签确认系统吗（条形码，机器视觉系统等）？予以描述。
- 8.接收时，生产时是否对标签进行确认？
- 9.是否在线打印标签内容，批号，有效期等？
- 10.该企业使用专用的包装线吗？
- 11.是否以统计学方法对接收的标签进行抽样？描述取样方法。
- 12.标签是由企业制剂印制还是由外部供应商印制？
- 13.在药品生产中这些程序是否已经得到了完全正确执行？

B.评估系统

14. 该企业是否有供应商审计SOP？
- 15.该企业是否已经对(a)原料(b)容器(c)封口材料，和(d)标签供应商进行了审计？报告最后审计日期。
- 16.该企业是否有药品生产和过程控制的书面程序？
- 17.生产和过程控制记录经过该企业的质量管理部门和指定的部门批准了吗？
- 18.这些过程控制记录是否专为所生产的药品准备的？
- 19.简要描述该企业对上述标准操作规范进行变更的程序。
- 20.该企业有用于在批产品放行销售前评估和批准所有的批生产和控制记录的书面程序吗？
21. 这些程序在所抽查的药品评估中得到了执行了吗？
22. 该企业制定了什么样的程序针对批生产记录中出现无法解释的偏差，或批失败或其任何一种原料不符合指标进行调查？
23. 在所抽查的药品出现批偏差/失败时这些程序得到了完全和彻底执行了吗？
24. 该企业是否有书面的控制机制，包括变更控制程序，来确保所生产的药品符合既定的标准？
- 25.是否对所生产的药品进行指定的过程和产品检测？
26. 是否符合所有的指标？

C.主要系统和工艺

a.环境监测

- 27.向关键区域（产品暴露和灌装区域）输送的空气经过HEPA过滤器过滤并保持正压吗？

28.输送至关键区域使用点的空气通过层流罩传送？速度是多少？是否测定关键区域或过滤器表面风速？

29.输送至控制区的空气是如何过滤的（非无菌药品，过程物料，和容器/封口材料的准备区域）？

30.该企业下列区域的空气质量等级是：

a.产品暴露区域

b.灌装区域

c.周围区域

31.厂房分级是以联邦标准209d或其它为基础？

32. 测定HEPA过滤器效果吗？

33. 多长时间测定一次HEPA过滤器的完整性？用什么方法测试？

34.多长时间检查一次HEPA过滤器的空气流速？

35.该企业对不同级别的区域有书面的监测程序吗？该程序描述了取样位置，与工作性质的关系，取样频率及科学合理的取样计划吗？描述制定取样程序的基础。

36.生产过程中对所有级别的区域取样检测活性和非活性颗粒吗？

37. 报告对下列区域用动态取样方法取活性样品的频率：

a. 产品暴露区域

b.灌装区域

c.周围区域

38.报告所使用的限定值，取样周期长度，和取样是在动态还是静态时进行的。

39.报告所使用的活性取样仪器类型（STA，离心取样器，等）

40.该企业有数据表明这些取样器能够使微生物恢复生长，而不会有诸如因微生物或培养基受到碰撞或干燥而对其存活性造成有害影响吗？

41.报告每个取样点的实际空气取样量。

42. 测定沉降菌吗？描述暴露时间长度；取样频率；位置（包括接近关键操作部位）；微生物限定值。

43.通常鉴别所发现的微生物吗？做到什么水平（种，属）？

44.活性微生物监测程序中使用的培养基能够检测到霉菌，酵母菌，通过增菌研究能够检测到细菌吗？是否进行厌氧菌监测？

45.使用什么培养基？

46.对抗生素或其它抗菌药/细菌抑制剂使用灭活剂吗（如，青霉素酶）？该企业能表明它

们有效吗？（能拿到记录吗？计算正确吗？）

47. 培养时间多长，培养温度多少？

48.对下列区域多长时间测定一次非活性尘粒？

a.产品暴露区域

b.灌装区域

c.周围区域

49. 使用什么样的取样装置？空气取样量多少？

50. 每个位置取多少样？对结果进行平均吗？

51.取样仪器最近是什么时候校正的？

52.在所抽取批次的药品生产时，环境监测结果合格吗？（描述所有偏差和企业的反应）。

53.多长时间监测一次灌装间工作人员？

54.该企业对人员监测的预警值和动作限值是多少？

55.进行了什么类型的监测？

56.该企业有对与药品接触表面进行监测的书面程序吗？

57. 对与药品接触表面的检测采用了什么类型的监测仪器（RODAC，擦拭等）？

58.上次现场检查后空气处理或环境检测系统有任何变更吗？管理层有没有对变更进行评估以确定是否需要再验证？

b.设备清洁/消毒

59.有描述药品生产设备和容器清洁、消毒/灭菌的书面程序吗？

60.这些书面程序是否描述药品生产设备和容器清洁、消毒/灭菌？

D.生产设施

a.更衣

61.简要描述该企业的起始更衣程序和气闸后的再更衣程序。

b.冻干

62. 如果冻干是由一家外部企业完成的，报告该企业的名称和地址。如果冻干是在企业内部完成的，报告下列内容：

63.冻干机的制造商

64.企业冻干产品所占的百分比。

65.描述冻干设备内的加热和冷冻系统；用什么气体排除真空及其是否是无菌的；和温度控制系统。

66.简要描述要冻干无菌产品的准备情况，包括当装入冻干机时保护产品免受污染的程序。

67.药品是如何上塞的？

68.如果是自动进行的，是在真空条件下？如果不在真空条件下，使用何种气体及该气体经过灭菌吗？

69.如果药瓶是在冻干腔室外上塞的，描述在该阶段如何保护已冻干的产品免受污染。

70.该冻干机可以蒸气灭菌吗？

71.描述在同品种不同批之间和不同品种之间冻干腔室的清洁程序（包括所使用的灭菌剂/清洁剂和暴露周期）。

72.惰性气体和空气供应管线是如何清洁的、灭菌的？

c.冻干验证

73. 冻干产品的无菌处理过程是否经过下列验证：

(a)培养基灌装研究

(b)其它（予以描述）

74.如果进行了培养基灌装验证，所进行的灌装是否专门为评估该冻干工艺而做，还是作为无菌灌装工艺的一部分？

75.是否使用了同药液灌装一样的接受标准（允许的污染比例）？如果不是，使用了什么标准？

76.灌装的数量是多少？

77.在验证阶段，冻干腔室拉到多高的真空？

78.培养基灌装瓶在真空状态下在冻干腔室内停留的时间与实际生产时保留的时间相同吗？

79.培养基冻结了吗？

80.在验证阶段是否同生产阶段一样在冻干机装载过程中进行环境监测？

81.该企业是否有在上述操作以后进行培养基增菌培养的数据。

82.在验证阶段是否同生产阶段一样在冻干机卸载过程中进行环境监测？

83.使用什么排除真空（氮气，空气，其它气体）？

84.该企业是否对每种产品的冻干周期（如，时间，加热速度，温度，共晶熔化时间）进行了验证？（检查所抽取的药品和至少三个具有不同的物理和化学性质的其它药品的验证记录）。

85.审核上述所说产品的最少三批冻干生产记录。周期参数和所观测的结果在验证范围内吗？

86.该企业的接受和不接受标准是什么，包括性状，湿度，等项目吗？

E.辅助系统

a.注射用水

87.该厂的原水是什么？

88.简要描述在认为可以用于生产之前对原水所进行的处理。

89. 什么样的水可用于：

a.原料的混合

b. 非产品接触面

c.容器及封口材料的清洗

d.容器及封口材料的最终淋洗

e.产品接触面的最终淋洗

f.用于生产无菌药品的水

90.用什么样的工艺制备注射用水/无菌注射用水？

91.如制备的是蒸馏水，简要描述生产，输送和储存系统和温度。

92.简要描述对注射用水系统的热原/微生物控制。

93.该企业是否有书面程序详细规定所使用的各种水的指标和监测计划？

94.检查所抽取批次的药品生产前两个月和生产后一个月的工艺用水取样检测结果，是否合格？（如果不合格，描述差距及该企业的反应）。

95.自上次检查后工艺用水系统有任何变化吗？有无对这些变化进行评估以确定是否需要重新验证？

F.除热原

96.采用何种除热原方法？如果采用的是干热法，报告一个周期的时间/温度。

97.使用注射用水清洗吗？

98. 如果使用的是腐蚀性清洗剂，是什么清洗剂？

99.使用了超滤装置了吗？

100.描述所用的任何其它方法。

101.上述那种方法用于：

a. 原料

b.制剂用容器

c.制剂用容器的封口材料

d.接触无菌药品的表面

e.生产设备

f.制剂

102.用什么方法测定内毒素：家兔或鲎试剂（LAL）？

103.所有的除热原方法都经过验证已证明内毒素浓度至少有三个对数单位的下降？该企业有最初挑战研究时内毒素回收率数据吗？

104.自上次现场检查之后除热原方法有任何改变/增加/去除吗？这些改变有无经过评估以确定是否需要再验证？

105.如果热原测试是由厂外的机构完成，报告该机构的名称和地址。

G.容器和封口材料的完整性

a.微粒

106.评估该企业用于检查微粒数量的方法和标准的适宜性。

107.进行目测检查的操作人员每次持续时间是多久？

108.该企业在微粒方面总体拒绝比例是多少，主要是那种类型的微粒？

109. R报告对微粒来源/类型的调查结果（非目测检查）

110.在评估该企业不溶性微粒控制方法的适宜性时，要目检已通过该企业检查的有代表性数量的样品（至少100个）。报告所检查的数量；通过的数量；失败的数量。（可抽取库存的产品进行此项检查，该企业对不溶性微粒的正常拒绝水平是多少（%）？）

111.如果该企业使用了一套自动化的检测方法，提供该设备的名称和灵敏度。

112.该企业对不溶性微粒的预警值，动作值和拒绝水平是多少？

113.简要描述当其中一种水平超标时该企业的处理方法（如可能应附上SOP）

114.不溶性微粒检测的频次是多少？

115.如果不溶性微粒的水平是由企业外的其它机构测定的，报告该机构的名称与地址。

116.自上次现场检查之后对不溶性微粒污染的测试有任何变更吗（如，仪器方面）？这些改变有无经过评估以确定再验证的需求？

H.灭菌系统

a.总则

117.该企业生产的时哪种类型的注射剂？

a. 溶液剂；

b.混悬剂；

c. 冻干剂；

d. 粉末分装。

118. 这些产品用到制瓶（制袋）、装填，封口联动机器了吗？

119.上述哪种产品是采用无菌工艺生产的？

120.可以采取最终灭菌法生产的产品有采用无菌工艺生产的吗？（如有，描述该企业无菌工艺生产这些产品的理由）。

121.该企业所有的无菌灌装药品含有防腐剂吗？他们通过了USP防腐效力测试了吗？

122.如果在检查现场得不到所要的资料，应记录何处可以取得该资料。

如果该企业没有对特别参数进行记录，或不愿意出示，应记录由此可能产生的影响。

注：如果在生产和/或验证阶段使用了生物指示剂，列出所使用的各种指示剂资料。

123.合同灭菌商：如果所检查的企业是一家合同灭菌商，选择一种原料药/容器—封口系统并跟踪一个完整的灭菌过程。尽可能完成多一些项目，特别是通则项下和该原料药/容器—封口系统中所用的灭菌方法类型。有关FDA对合同灭菌商的责任和地位方面的政策参见达标政策指南7150.16。

b.蒸气灭菌

124.报告蒸汽灭菌器（高压灭菌器）的制造商。

125.该高压灭菌器内部容积是多少？

126.灭菌剂是什么（如，蒸汽，过压空气，过热水）？

127.如果有夹层，相对腔室而言夹层保持多少压力/温度？

128.使用什么类型的过滤器及多长时间对其进行一次完整性测试？

129.过滤器是疏水性的吗？为防止产生冷凝水对过滤器壳体加热吗？

130. 灭菌周期控制是手动的还是程控的？

131.使用的是何种类型的监测和控制传感器（如，玻璃水银温度计，热电偶，RTD，压力表）？

132.这些传感器是如何校正的？基准可追溯至NIST吗？

133.如果该高压灭菌器装有蒸汽喷嘴，对其进行描述（此种情况应有不止一个蒸汽进管）

134.如果该企业使用不止一台高压灭菌器，蒸汽生产系统的能力是多少？

135.灭菌周期参数是多少？（将主工艺记录/SOP中的参数与所抽取产品的生产记录进行比较）。

136.该企业下列指标的参数和实际观察到的参数是多少：

a.时间

b.温度

c.压力（psi）

d.压力降速度（按压力对时间描述）

136.周期控制传感器装在什么位置？

137. 上述参数是如何监测的（如未监测，应说明）：

138.在每个灭菌周期内均监测冷点吗？

139.报告其它特性（如，空气质量，水质，预警值，等）。

140.自上次现场检查以来该蒸汽灭菌系统有任何变更吗？这些改变有无经过评估以确定是否需要再验证？

c.蒸汽灭菌验证

141.该企业是否有书面验证程序，包括：

- (1)设备的安装确认；
- (2)设备运行确认；
- (3)带产品的性能确认；
- (4)什么情况下系统需要再验证和执行程序。

142.验证文件是否包括：

- (1)空载热分布研究；
 - (a)运转次数；
 - (b)是否确定冷点；
 - (c)报告该企业允许的偏差和实际发现的偏差；
- (2) 所进行的热穿透研究；
 - (a)对每一种装载形式/对使用的每一种体积的容器都进行了验证？
 - (b)每一种形式的运转次数？
 - (c)每一种形式均测定了冷点了吗？
- (3)使用的是那种温度测量系统？其对每一个热电偶均打印出独立的读数吗？
- (4)使用的是什么类型的热电偶？在每次运转前后均校正了吗？
- (5)校正时用了冰点参照标准了吗？
- (6) 高温对照标准是否均有NBS可追溯性吗？
- (7)如果在验证时使用了生物指示剂：
 - (a)指示剂类型；
 - (b)指示剂来源；
 - (c)是哪种微生物？
 - (1)浓度是多少？
 - (2) D值是多少？

(d) 生物指示剂是以“终点”还是“数量减少”方式使用的？

(1)如果发现了生物指示剂阳性（这是不希望出现的），该企业做出了什么反应？现场检查报告应包括记录和反应。

143.在验证时，如发现了热分布或热穿透研究不一致，该企业是如何纠正的或就这样接受了吗？

144.该企业是否根据容器大小，产品粘性等确定了延滞时间了吗，是否分别调整了灭菌周期？

d.干热灭菌（不包括除热原）

145.如果干热灭菌是由外单位给做的，报告其名称和地址。

146.如果干热灭菌是企业自己完成的，报告下列内容：

a.灭菌器制造商；

b.尺寸（内部体积）；

c.加热源的位置；

147. 该灭菌器是装备有风扇还是仅靠对流进行热分布？

148.冷却用空气经过HEPA过滤吗？

149.多长时间测定一次HEPA过滤器的完整性？

150.灭菌周期是人工控制还是自动控制的？

151. 使用的是什么类型的监测和控制传感器（如，玻璃水银温度计，热电偶，RTD，压力表）？多长时间校正一次？

152.灭菌周期参数是什么（将主工艺记录/SOP中的参数与所抽取的产品的生产记录进行比较）？

153.该企业对时间和温度的指标和实际观察到的参数是多少？

154.周期控制传感器装在什么位置？

155.上述参数是如何监测的（如未监测，予以说明）

156. 报告其它参数（如，空气质量，报警值，等）。

如果在日常生产周期内使用了生物指示剂，完成附件B部分。

157.自上次现场检查之后该干热灭菌系统有任何变更吗？这些改变有无经过评估以确定再验证的需求？

158.该企业有包括下列内容的书面验证程序吗：

(a)设备安装确认；

(b)设备运行确认；

(c) 带产品的性能确认；

(d) 什么情况下需要进行再验证和具体执行程序。

159. 验证文件是否包括：

(1) 空载热分布研究；

(a) 运转次数；

(b) 测定冷点了吗；

(c) 报告期允许的偏差和实际发现的偏差；

(2) 进行了下列热穿透研究：；

(a) 对每种装载方式/所用的不同大小容器；

(b) 每种装载方式的运转次数；

(c) 每种装载方式均测了冷点了吗？

(3) 使用的是何种类型的温度测试系统？

(4) 每次使用前后均对热电偶校正了吗？

(5) 校正时用了冰点参照标准了吗？

(6) 高温参照标准是否均有NBS可追溯性？

(7) 如果在验证时使用了生物指示剂：

(a) 指示剂类型；

(b) 指示剂来源；

(c) 微生物的类型；

(1) 浓度；

(2) D值；

(d) 生物指示剂是以“终点”还是“数量下降”方式使用的？如果发现了生物指示剂阳性（这是不希望出现的），该企业做出了什么反应？

160. 在验证时，如发现了热分布或热穿透研究不一致，该企业是如何纠正的或就这样接受了吗？

161. 该企业是否根据容器大小，产品粘性，等确定了延滞时间了吗，是否分别调整了灭菌周期？

e. 化学灭菌/消毒/

162. 什么产品（容器/封口材料；生产设备）用此方法灭菌？

163. 灭菌剂是什么，灭菌剂浓度和暴露时间是多少？

164. 在经灭菌剂暴露消毒后，被灭菌物经过最终清洗和/或经空气风干吗？

- 165.报告最终淋洗水的质量和空气的质量。
- 166.简要描述在使用前是如何保护被灭菌物免受污染的。
- 167.有书面程序详细描述所有的化学灭菌工艺吗？
- 168.在所抽取的药品的生产过程中这些程序得到执行了吗？

f.化学灭菌验证

- 169.描述该企业对所使用的所有化学灭菌工艺的验证情况，包括文件的完整性，挑战性研究所使用的微生物类型，和结果。
- 170.自上次现场检查之后化学灭菌方法有任何改变吗？这些变更是否经过评估以确定是否需要再验证？

g.环氧乙烷气体灭菌

- 171.如果环氧乙烷灭菌是由外面企业完成的，报告其名称和地址。
- 172.如果环氧乙烷灭菌是企业自己完成的，报告灭菌器的制造商名称。
- 173.环氧乙烷灭菌装置的内部容积是多少？
174. 环氧乙烷与载气的比例是多少（%）（如，12% 环氧乙烷/88%氟利昂；10% 环氧乙烷/90% CO，等）？
- 175.该气体有分析报告吗或有用用户自己检测（说明哪一种）？
- 176.指出所抽取的药品生产过程中，经过环氧乙烷灭菌的是设备、容器、封口材料还是其它。
- 177.灭菌周期是多少？（将主工艺记录/SOP中的参数与所抽取的产品的生产记录进行比较）？
- 178.进行预处理了吗（说明是灭菌室外还是室内，或都做，在灭菌周期的开始阶段）？
- 179.该企业工艺中对时间，相对湿度和温度的指标和观察到的参数是多少？
- 180.在预先调节湿度的周期内使用了生物指示剂了吗？

周期参数

- 181.工艺指标中及实际观察到的下列项目的参数是多少：

- a.真空（mm Hg, in. H₂O）；
- b.除真空外的其它排除空气的方法（在充环氧乙烷前或充气过程中）；
- c.温度；
- d.运行压力；
- e.相对湿度（%）；
- 在灭菌周期一开始；

-在灭菌过程中;

f.当将气体注入灭菌室内时是否预热(热交换器)或保温;

g.灭菌室内气体浓度(mg/L);

h.用循环风扇吗?

i. 产品暴露在灭菌剂内的时间(hrs.);

j.使用多次排空周期吗?(排空次数)

k.下降或排空速度;

182.如何监测上述各参数?(当没有监测时应说明)。

183.说明控制向灭菌室内增加环氧乙烷的方法(如,灭菌室内压力,环氧乙烷浓度分析,环氧乙烷总量测定,等)。

184.说明在灭菌周期内加湿的方法

185.如果该企业使用不台一个环氧乙烷灭菌器,或者在一个环氧乙烷灭菌系统内有多个环氧乙烷灭菌点,当所有的灭菌室/灭菌点均同时运行时,该系统维持既定的环氧乙烷浓度水平的能力是多少?

186.说明从汽源起的供应线长度,内径,该供应线所服务的设备数量。

187.对通风区域和灭菌工作区的环氧乙烷浓度进行检测吗?说明浓度。

报告附件B所要求的有关所使用的生物指示剂资料。

残留程度

188.报告用于确保能将环氧乙烷的残留去除的程序(说明时间,温度等)(如,存放在强制通风区域,存放在仓储区等)。

189.报告企业制定的残留指标和符合情况,如果存在的话。

190.该企业规定的和实际监测到的环氧乙烷浓度(ppm),乙二醇乙醚浓度(ppm),氯乙醇浓度(ppm)分别是多少?

191.残留水平是按照相关标准建立的吗?

192.要拿到消散曲线(当拿不到时应说明)

193.如果产品内的残留水平是由该生产企业以外的机构测定的,报告该机构的名称和地址。

194.自上次现场检查之后该环氧乙烷系统有任何改变吗?这些变更有无经过评估以确定是否需要再验证?

h.环氧乙烷验证

195.该企业有书面验证程序,用于:

- (a)设备安装确认
- (b)设备运行确认
- (c) 带待灭菌产品的性能确认
- (d)什么情况下需要再验证和具体执行程序。

196.验证文件是否包括：

(1)空载室内温度分布研究

- (a)研究的次数
- (b)所使用的探头数量及其位置
- (c)报告企业允许的偏差和实际发现的偏差

(2)空载室内环氧乙烷浓度分布研究

- (a)研究的次数
- (b)所使用的探头数量及其位置
- (c)报告企业允许的偏差和实际发现的偏差

(3)空载室内相对湿度测量研究

- (a)研究的次数
- (b)所使用的探头数量及其位置
- (c)报告企业允许的偏差和实际发现的偏差

(4)所进行的热/ 环氧乙烷穿透研究

- (a)对每种装载形式均进行了研究
- (b)每种装载形式运转的次数
- (c)每一种装载结构均进行了“冷点”测试

(5)使用的是什么类型的温度/ 环氧乙烷/相对湿度测量系统？

(6)该仪器按照既定的计划校正了吗，当需要是能追溯至NIST 标准吗？

(7)在进行每次研究前后测量系统均经过校正吗？

(8)如果在验证中使用了生物指示剂：

- (a)指示剂的类型
- (b)指示剂来源
- (c)所用的微生物种类

(1)浓度

(2) D值

(d)其放置是否以热/环氧乙烷穿透研究数据为基础？

(9)生物指示剂是以“终点”还是“数量减少”方式使用的？

(10)如果发现了生物指示剂阳性（这是不希望出现的），该企业做出了什么反应？

(11)如果不是使用生物指示剂来测定灭菌效果，采用了什么方法？

i.辐射灭菌

197.指出在所选择的产品生产过程中，用辐射法灭菌的是设备、容器、封口材料或其它物料？。

198.报告以下内容

a.灭菌器制造商

b.放射线类型（如， β ， γ ）

c. 辐射源(如., 钴 60)

d.放射量计的类型和供应商

e. 装载物内放射量计的摆放方式

199.如果辐射灭菌是由外部企业进行的，报告其名称和地址。

200.对放射量计确认的方法（如，NIST起始对照源的可追溯性，等）。

201.如果辐射灭菌是企业自己完成的，灭菌周期参数是多少？（将资料与所抽取的药品相比较）。

202. 企业对下列指标的参数和实际测定的水平是多少：

a.暴露时间

(1) 分批，报告时间

(2) 按连续性流程，报告传输装置速度

b.单位时间剂量(Mrad/hr.)

c.单位时间剂量的均一性

d.总剂量(Mrad)

可接受的最大剂量

可接受的最小剂量

e.温度

203.该企业是如何按照辐射源衰退调整暴露时间的及何时进行调整？

204. 该企业多长时间绘制一次该灭菌室的计量分布图？

205. 对上述参数是如何监测的（当未监测时应说明）？

206. 在日常进行灭菌时使用放射量计和/或生物指示剂吗？它们是用来确定一次灭菌能否放行的吗？如果是，附上放行参数。

207.自上次现场检查之后该辐射灭菌系统有任何变更吗？如果有，这些变更是否经过评估以确定是否需要再验证？

j.辐射灭菌验证

208.剂量设定：对每种 物料均制定了最低灭菌剂量了吗？

采用什么方法制定该灭菌剂量的？（如，AAMI B1, 82,等。进行任何剂量设定必须将待灭菌物料的数量和自然生物负荷的抵抗力考虑进去）。

对物料建立了无菌保证水平(SAL)了吗？

209.产品装载模式：对每种待灭菌的物料均确定了一种装载模式了吗？每种装载模式应描述在辐射室内物料单元的装载位置和数量。

210.剂量分布图：用实际物料或用与实际物料密度相近的模拟料对辐射室内物料内部的剂量分布进行测试了吗，？

对有不同输送路径的辐射室，必须对每种输送路径制作物料内剂量分布图。

测出最低和最高剂量区域了吗（对每种输送路径）？

211.周期计时器设定：对每一种物料均单独设定周期计时器以确保能获得最低需要剂量吗？

212. 如果在验证时使用了生物指示剂：

a.生物指示剂类型

b.指示剂来源

c.使用何种微生物

(1)浓度

(2) D值

213.在验证装载模式下和生物指示剂放置相关的辐射量计是如何放置的？

k.无菌除菌系统

粉针分装

214.简要描述制备无菌原料的工艺（即，无菌过滤，结晶，喷雾干燥，环氧乙烷气体处理，等）。

215.生产设施是专用于生产该药品的吗？如果不是，确定可能受到该企业生产的其它药品交叉污染的可能性。

216. 青霉素类药品与非青霉素类药品使用同一设施生产吗？

217.简要描述该企业在实际生产期间对关键区域的环境进行的监测情况（如，如何保持100级条件？取样点在什么位置？监测非活性尘粒吗？）

218.检查几个有代表性生产月份的监测数据。监测结果合格吗？如果不合格，该企业作出了什么反应？检查了几个月的数据？

219.该企业有规定分装粉针的书面程序吗？

粉针分装验证

220.该企业是如何验证分装操作的产品均一性的？

221. **粉针分装**程序有无通过用培养基灌装方法，辅料分装方法，或其它方法（描述）进行验证？

222.简要描述培养基灌装方法或辅料分装方法（包括频次，是否作为独立批或混入产品批内；通常分装的容器数量等）。

223.检查自上次现场检查以来培养基灌装/辅料分装的结果（或最少3次的运行结果，以数量大的为准）。结果合格吗？检查了多少批分装的结果？

224.在一次培养基灌装/辅料分装结果不合格后，该企业的有关指标和程序怎么样？

辅料分装

225.使用的是什麼辅料？

226.该辅料是如何灭菌的？

227.该企业使用的辅料分装接受标准同培养基灌装标准一样吗？如果不是，且允许的辅料分装的预警值及动作水平较高，确定其理由。

228.辅料分装样品培养多长时间及其培养温度是多少？

过滤除菌

I).除菌过滤器

229.提供该企业使用的除菌过滤器的下列资料：

a.类型；

b.制造商；

c.介质；

d.标称孔径；

e.使用压力；

f.流速。

230.在使用前后过滤装置均测试压力吗？

231.测试压力与生产中使用的压力有何关系？

232.进行了哪种完整性测试？

233.当过滤器在使用后测试不符合要求时该企业采取什么措施？

234.去年该企业有多少过滤器在测试不符合要求情况发生？

235.过滤器在测试不符合后采取了什么调查行动？

236.该企业是使用单个除菌滤器还是多个滤器？

237.该企业或滤器供应商对每批滤器介质做过细菌挑战性试验吗？概述测试程序（或附上文件）

238.滤器装置是如何灭菌的？灭菌工艺经过验证吗？（附上SOP）

239.滤器经过重新灭菌和重新使用吗？这种方法经过验证吗？（附上SOP）

240.在一批产品生产期间更换滤器吗？其更换频次经过验证吗？

滤器验证

241.该企业或供应商将每种滤器与生产中会遇到的产品组合进行物理和化学挑战性试验以验证滤器-产品的相容性了吗？（如果该试验是由外面单位进行的，报告其名称和地址）。概述试验结果或附上文件。

242.该测试的条件尽可能复制实际使用条件吗？

243.跟踪对一种用于给定的工艺和产品的专用滤器的验证，该企业将该验证发现延伸至有着相似的性质和工艺条件的相关产品吗？如果是，是否将这种延伸的理由文件化？

244.微生物挑战试验

a.使用了最差状况下才能有的微生物了吗？

b.挑战试验是否包括：

i. 流速，压力，体积；

ii.液体的性质，包括pH,离子的浓度，表面张力。对要过滤的溶液有一个表面张力（厘泊）的限值吗？如果适用的话，该企业决定在已延长时间的情况下确定了粘度提高的效果了吗？

iii.时间，进行了最差状况的验证吗？例如，该企业正在进行连续性的配制/灌装/封口操作并在已延长使用时间的滤器。

II). 无菌灌装

245.简要描述制剂从料液配制到灌装到封口的无菌灌装工艺，包括在实际生产过程中对关键区域的环境监测（如，如何保持100级洁净度，取样点在什么位置；对原料测试了微生物负荷了吗？）

246. 检查几个有代表性生产月份的监测数据，包括所抽取批次产品生产阶段。结果合格吗？如不合格，该企业作出了什么反应？

247.该企业有规定液体制剂无菌灌装的书面程序吗？

I. 无菌灌装验证

248.该无菌灌装程序经过培养基灌装法或其它方法验证吗？（描述）

249. 如果采用了培养基灌装，报告所采用的方法和结果，包括：进行的次数；每次灌装了多少瓶；瓶的大小和灌装量；所使用的培养基，培养周期，温度和结果；允许的污染比例...，对不符合给定标准的结果该企业有什么反应。

250.该企业进行周期性监测或对灌装线用培养基灌装法进行再验证吗？

251.如果使用了培养基灌装法，简要描述其方法（包括频次，是否作为独立批或混入产品批内；通常分装的容器数量，允许的污染比例，等）。

252.检查自上次现场检查以来培养基灌装/辅料分装的结果（或最少3次的运行结果，以数量大的为准）。结果合格吗？

253.在一次培养基灌装/辅料分装结果不合格后，该企业的有关指标和程序有无变动？

254. 对每一班均进行了培养基灌装吗？

255. 所有人员均参与了培养基灌装计划吗？

256.该企业用什么系统保证所有人员均参与培养基灌装计划？

257. 如果在实际生产中使用了终端过滤器，在培养基灌装中使用了么？

258.培养基灌装使用了多大的玻瓶或安瓿？

261.使用了一种以上培养基吗？

262.在不同生产线之间培养基灌装样品数量不一样吗？（如果是，请解释原因）

263.对每批用到的培养基均进行了增菌试验了么？

264.在每次培养基灌装时均进行增菌试验吗？

265.何时进行增菌试验（灌装前/后，培养以后等）？

266.增菌试验的菌种是USP I或其它来源（如是其它来源，予以描述，包括所使用的微生物类型）。

267.对培养基灌装样品的培养温度和时间是多少？

268. 对阳性瓶内的微生物鉴别出了其种了么？

269.这些微生物与环境监测中发现的有关系么？

I.实验室

a.稳定性和有效期

270. 所检查产品的有效期是多少？

271.对所抽取的产品的稳定性试验包括防腐剂效力的测试么？

272.分析方法的来源是什么？

b.无菌测试

273.如果无菌测试是由合同实验室做的，报告其名称和地址。

274.该企业有无对该合同实验室的检测方法和检测结果进行审核？最近一次审核时间是？

275.如果是企业自己进行无菌测试，负责无菌测试人员是什么资格？

276.该企业有用于对产品取样和进行无菌、效价，热原，不溶性微粒检测，和其它测试的适宜的书面程序吗？

277.检查所抽取产品的三个批号取样和检测记录：所有要求的测试都正确地进行了吗，测试结果合格吗？

278.审核自上次现场检查以来无菌测试记录台帐，或前六个月的，以时间长的为准。在下列方面该企业的总体失败比例是多少：

a.初次检测

b.第一次复测

c.第二次复测

279.在产品灭菌至对样品进行无菌检测通常间隔多少时间？待检样品的存放条件是什么样的？

280.平均每月进行多少批无菌检测？

281.描述该企业对初次无菌检测不合格批产品的评估程序。如何确定属于“假阳性”的？如果不能将无菌失败的原因确定为由生产环境或实验室错误引起，在放行该有疑问的批产品方面该企业做出了什么样的决定？（附上复测记录）

282.无菌灌装产品与最终灭菌的产品的“假阳性”比例相近吗？如果无菌灌装的假阳性比例明显高于最终灭菌产品的比例，而且他们都是采用类似的无菌测试方法，那么该比例说明是真的污染而不是“假阳性”，此时就应对无菌工艺进行深入检查。

c.热源检测

283.该企业用LAL测试热原吗，对该方法进行验证了吗？

d.环境

284.实验室环境的空气质量是什么样的？

285.无菌检测的专门区域是什么样的空气质量？有层流罩吗？

286.对实验室进行了什么类型的环境监测（如，监测类型与取样位置，取样设备，频次）？

287. 将该企业对实验室规定的环境指标与前三个月的监测数据相比较。结果合格吗？如不合格，对于下列方面该企业采取了什么措施：

(a)环境指标

(b)在环境测试结果不合格期间生产的产品？

e.校正

288.生产中和实验室使用的所有测试，测量，监测仪器（温度计，热电偶系统，压力表，pH计等。）均经过校正吗？

289.是否定期检查仪器的准确性并进行再校正？

290.有书面程序规定对生产和实验室仪器进行校正，周期性检查和再校正吗，包括其时间间隔和指标？

I.计算机

291.报告该企业是否采用自动工艺控制系统。报告在该企业能否获得源代码文件。

J.生物指示剂的用法

每种生物指示剂和/或产品单独一页

1.使用的是什么类型的生物指示剂（如，接种后的载体，接种后的产品，接种后的模拟产品等）？

2.指示剂是买来的（报告品牌和制造商）或是企业自己制备的？（说明微生物的来源，描述传代、储存和制备方法。）

3.使用的是什么微生物（说明种，属）？

4.在暴露给灭菌剂之前该生物指示剂的浓度是多少？

5.该企业对每批生物指示剂确定其活性孢子数量吗？

6.该企业或指示剂标称值能符合USP对蒸汽或环氧乙烷用生物指示剂的标准吗？

7.该企业对收到的每批生物指示剂按照USP要求进行测试吗？

8.该生物指示剂的D值约是多少？

9.每次灭菌使用多少指示剂？

10.描述该企业评估灭菌后指示剂的方法（即，USP, NASA,等）。（说明所使用的培养基，最佳和实际培养时间和温度。）

11.这些指示剂是如何包装用于灭菌工艺的？

12.这些生物指示剂放置在最难灭菌产品的位置吗（详细说明）？

13.绘一张所选择产品的灭菌装载模式的生物指示剂摆放分布图。

14.将生物指示剂从灭菌器内取出到测试间隔多少时间（hrs.）？有这方面的时间规定吗？如果超过了怎么办？

15. 平均每月灭菌柜次是多少？

16.每年有多少次灭菌柜次是生物指示剂阳性？

17.对生物指示剂阳性的批次是如何处理的（放行，改变标签，再灭菌，销毁，等）？

18.描述生物指示剂的储存条件：

a.房间，橱柜等的类型（如果储存在冷库和冰箱内，说明是否不会冻结）；

b.温度；

c.相对湿度（如知道）；

d.储藏区与灭菌器的最近距离。

19.如果生物指示剂用于监测环氧乙烷灭菌工艺，描述：

a.该批生物指示剂的储存史（包括接收批的有效期，被取样的批等。）；

b.该批生物指示剂在其制造商处储存了多长时间？

c.在使用前该批生物指示剂是否有接触过环氧乙烷的可能性？（如果有，予以说明）

20.如果该生物指示剂是由该使用厂家以外的其它机构测试的，报告该机构的名称和地址。

21.该企业用化学监测器指示暴露周期或测量一个或多个周期性参数吗？（报告类型，品牌和如何使用的）。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE