



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0567.1—2013/ISO 13408-1:2008
代替 YY/T 0567.1—2005

医疗保健产品的无菌加工 第 1 部分:通用要求

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

(ISO 13408-1:2008, IDT)

2013-10-21 发布

2014-10-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

目 次

前言	I
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
4 质量管理体系要素	6
5 无菌加工定义	7
6 制造环境	9
7 设备	17
8 人员	19
9 产品的生产	21
10 模拟生产	25
11 无菌测试	29
附录 A (资料性附录) 流程图举例	30
附录 B (资料性附录) 无菌加工定义的典型要素	31
附录 C (资料性附录) 特定风险举例	32
附录 D (资料性附录) 洁净间的分级比较	33
附录 E (资料性附录) 生产用水技术规范	34
附录 F (资料性附录) 无菌加工区	36
参考文献	37

前 言

YY/T 0567《医疗保健产品的无菌加工》分为六个部分：

- 第1部分：通用要求；
- 第2部分：过滤；
- 第3部分：冻干法；
- 第4部分：在线清洗技术；
- 第5部分：在线灭菌；
- 第6部分：隔离器系统。

本部分为 YY/T 0567 的第1部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 YY/T 0567.1—2005《医疗产品的无菌加工 第1部分：通用要求》，与 YY/T 0567.1—2005 相比主要修改内容如下：

- 修改了“引言”；
- 修改了“范围”；
- 增加了“规范性引用文件”；
- 修改了部分的术语和定义；
- 修改了“质量体系要素”；
- 增加了“无菌加工定义”；
- 修改了“制造环境”、“设备”、“人员”、“产品的生产”、“模拟生产”、“无菌测试”等部分的内容；
- 删除了原有的附录 A，增加了附录 A、附录 B、附录 C、附录 D、附录 E 和附录 F。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 13408-1:2008《医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

GB 18280.2—2011 医疗保健产品灭菌 辐照 第2部分：建立灭菌剂量 (ISO 11137-2:2006, IDT)

GB/T 19001—2008 质量管理体系 要求 (ISO 9001:2008, IDT)

GB/T 19974—2005 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求 (ISO 14937:2000, IDT)

GB/T 25915.1—2010 洁净室及相关受控环境 第1部分：空气洁净度等级 (ISO 14644-1:1999, IDT)

GB/T 25915.2—2010 洁净室及相关受控环境 第2部分：证明持续符合 GB/T 25915.1 的检测与监测技术条件 (ISO 14644-2:2000, IDT)

GB/T 25915.3—2010 洁净室及相关受控环境 第3部分：检测方法 (ISO 14644-3:2005, IDT)

GB/T 25915.4—2010 洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造、启动 (ISO 14644-4:2001, IDT)

GB/T 25915.5—2010 洁净室及相关受控环境 第5部分：运行 (ISO 14644-5:2004, IDT)

GB/T 25915.7—2010 洁净室及相关受控环境 第7部分：隔离装置 (洁净风罩、手套箱、隔离器、微环境) (ISO 14644-7:2004, IDT)

GB/T 25916.1—2010 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第1部分：一般原理和方法 (ISO 14698-1:2003, IDT)

YY/T 0567.1—2013/ISO 13408-1:2008

GB/T 25916.2—2010 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第2部分:生物污染数据的评估与分析(ISO 14698-2:2003, IDT)

YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系用于法规的要求(ISO 13485:2003, IDT)

YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2007, IDT)

YY/T 0567.2—2005 医疗保健产品的无菌加工 第2部分:过滤(ISO 13408-2:2003, IDT)

YY/T 0567.3—2011 医疗保健产品的无菌加工 第3部分:冻干法(ISO 13408-3:2006, IDT)

YY/T 0567.4—2011 医疗保健产品的无菌加工 第4部分:在线清洗技术(ISO 13408-4:2005, IDT)

YY/T 0567.5—2011 医疗保健产品的无菌加工 第5部分:在线灭菌(ISO 13408-5:2006, IDT)

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本部分起草单位:杭州泰林生物技术设备有限公司、国家食品药品监督管理局广州医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人:郑燕、夏信群、赵振波、叶大林、黄秀莲。

本部分由全国消毒技术与设备标准化技术委员会负责解释。

本部分代替 YY/T 0567.1—2005。

引 言

标识有“无菌”字样的医疗保健产品,应使用质量体系规定的适当的且经过验证的方法进行生产,并严格执行质量体系规定的控制要求。对于药品和医疗器械而言,还需符合其他相关法规的要求,如:标准、法规以及药典要求。

采用最终灭菌的无菌医疗保健产品,应尽量在封装到最终容器中后,再进行灭菌。ISO/TC 198 已经制定了用于医疗保健产品各种最终灭菌工艺的相应标准,包括:辐射灭菌(GB 18280)、湿热灭菌(ISO 17665-1)、干热灭菌(ISO 20857)和环氧乙烷灭菌(GB 18279)。

当一种医疗保健产品要求无菌却又不能进行最终灭菌时,无菌加工可作为一种替代方案。凡是与无菌加工的产品直接接触的产品、产品部件和/或部件以及所有的设备应经过预灭菌。无菌加工旨在使经过预灭菌处理的部件和产品在装配期间仍然保持无菌状态。从而使封装在最终容器中的产品达到无菌的要求。无菌加工也可用于防止生物制品或者生物系统(例如:生物组织、疫苗)受到污染。

最终灭菌的灭菌工艺明确,可以通过控制该灭菌工艺使最终灭菌对产品达到一定的杀灭力。并且能够从灭菌数据推断出无菌保证水平(SAL)值。但是,这不适用于无菌加工。

无菌加工的应用实例包括:

- 溶液、悬浮液、半固体和粉末的无菌处理与无菌灌装;
- 固态产品(包括固态医疗器械)的无菌处理、无菌转移和无菌包装;
- 组合产品的无菌处理、无菌转移和无菌包装;
- 生物组织或者生物制品系统的无菌处理。

作为进行无菌加工前提条件的部件和/或零部件的灭菌程序可以作为独立的程序来对待,并且应分别进行评估和验证。尽量降低部件和/或零部件灭菌程序的风险是非常重要的。无菌加工涵盖从产品和部件的灭菌直到产品最终封装在容器或者包装中的所有生产步骤。为了使无菌加工的界定清晰、可行,YY/T 0567 的本部分专门针对维持无菌状态的风险。

控制所有可能的污染源对于保持各部件的无菌状态非常重要。为此,界定无菌加工时应涵盖每件产品,且基于风险分析;在应用时,综合考虑产品、包装设计、环境和生产工艺设计。产品加工应在受控环境中进行,该受控环境的微生物水平和微粒水平应维持在所即定的最低水平,同时尽量减少人为干预。使用经过验证的系统、经过充分培训的人员、受控的环境和具有完善的文件体系的生产程序以确保成品的无菌状态。

无菌加工被分为多个单元操作(例如:产品或者部件的灭菌,包括无菌过滤、部件组装、已灭菌产品的处理和储存)。而且,应考虑和最小化来自材料、部件、产品、人员、设施、设备和公用介质(例如水系统)的潜在污染。只有当所有的风险都已经被识别、并且已经被尽可能地最小化、被消除或者被控制且最终经评估被认为可接受时,无菌加工的控制才能被视为是可接受的。需要对无菌加工的指定要素进行适当的验证,其中过程模拟研究是必需的。

本次 YY/T 0567.1 标准的修订旨在使该标准适用于该领域的技术现状。

医疗保健产品的无菌加工

第1部分:通用要求

1 范围

YY/T 0567 的本部分规定了关于经过无菌加工的医疗保健产品的制造过程的开发、确认和日常控制的流程、程序和执行步骤的一般要求以及指南。

本部分涵盖关于整个无菌加工的总体要求和指南。其他部分则规定了关于过滤、冻干、在线清洗、在线灭菌和隔离系统的各种专用/专门流程和方法的特定要求及准则。

注: YY/T 0567 本部分并不取代或者替代国家的法规要求,诸如“药品生产质量管理规范(GMPs)”和/或属于特定的国家或者地区管辖范围内的制药要求。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

ISO 9001 质量管理体系 要求(Quality management systems—Requirements)

ISO 11135-1 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分 医疗器械灭菌过程开发、确认和常规控制要求(Sterilization of health care products—Ethylene oxide—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 11137-1 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分 医疗器械辐射灭菌的开发、确认和常规控制要求(Sterilization of health care products—Radiation—Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 11137-2 医疗保健产品灭菌 辐照 第2部分:建立灭菌剂量(Sterilization of health care products—Radiation—Part 2: Establishing the sterilization dose)

ISO 13408-2 医疗保健产品的无菌加工 第2部分:过滤(Aseptic processing of health care products—Part 2: Filtration)

ISO 13408-3 医疗保健产品的无菌加工 第3部分:冻干法(Aseptic processing of health care products—Part 3: Lyophilization)

ISO 13408-4:2005 医疗保健产品的无菌加工 第4部分:在线清洗技术(Aseptic processing of health care products—Part 4: Clean-in-place technologies)

ISO 13408-5 医疗保健产品的无菌加工 第5部分:在线灭菌(Aseptic processing of health care products—Part 5: Sterilization in place)

ISO 13408-6 医疗保健产品的无菌加工 第6部分:隔离器系统(Aseptic processing of health care products—Part 6: Isolator systems)

ISO 13485 医疗器械 质量管理体系用于法规的要求(Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes)

ISO 14160 含有动物源性材料的一次性医疗器械的灭菌 利用液态化学灭菌剂灭菌的确认与常规控制(Sterilization of single-use medical devices incorporating materials of animal origin—Validation and routine control of sterilization by liquid chemical sterilants)

ISO 14644-1 洁净室及相关受控环境 第1部分:空气洁净度等级(Cleanrooms and associated controlled environments—Part 1:Classification of air cleanliness)

ISO 14644-2 洁净室及相关受控环境 第2部分:证明持续符合 GB/T 25915.1 的检测与监测技术条件(Cleanrooms and associated controlled environments—Part 2:Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1)

ISO 14644-3 洁净室及相关受控环境 第3部分:检测方法(Cleanrooms and associated controlled environments—Part 3:Test methods)

ISO 14644-4 洁净室及相关受控环境 第4部分:设计、建造、启动(Cleanrooms and associated controlled environments—Part 4:Design,construction and startup)

ISO 14644-5 洁净室及相关受控环境 第5部分:运行(Cleanrooms and associated controlled environments—Part 5:Operations)

ISO 14644-7 洁净室及相关受控环境 第7部分:隔离装置(洁净风罩、手套箱、隔离器、微环境)[Cleanrooms and associated controlled environments—Part 7:Separative devices(clean air hoods, gloveboxes,isolators and mini-environments)]

ISO 14698-1 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第1部分:一般原理和方法(Cleanrooms and associated controlled environments—Biocontamination control—Part 1:General principles and methods)

ISO 14698-2 洁净室及相关受控环境 生物污染控制 第2部分:生物污染数据的评估与分析(Cleanrooms and associated controlled environments—Biocontamination control—Part 2:Evaluation and interpretation of biocontamination data)

ISO 14937 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌工艺的设定、确认和常规控制的通用要求(Sterilization of health care products—General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 14971 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(Medical devices—Application of risk management to medical devices)

ISO 17665-1 医疗保健产品的灭菌 湿热 第1部分:医疗器械灭菌过程的制定、确认和常规控制的要求(Sterilization of health care products—Moist heat—Part 1:Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ISO 20857 医疗保健产品的灭菌 干热 医疗器械灭菌过程的制定、确认和常规控制要求(Sterilization of health care products—Dry heat—Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices)

ICH 准则——Q9 质量风险管理¹⁾(Guidance for Industry—Q9 Quality Risk Management)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

措施限 action level

需要立即采取跟踪和纠正措施的微生物或微粒监测结果的限度。

1) 文件见 <http://www.ich.org>。

3.2

气闸 airlock

用于维持不同洁净度级别的相邻房间之间的压力控制,且装有互锁门的房间。

3.3

警戒限 alert level

警示操作条件可能已经偏离正常范围的微生物或者微粒监测结果的限度。达到警戒限并非应采取相应的纠正措施,但可能需要跟进调查。

3.4

无菌加工 aseptic processing

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

注: 无菌加工包括过滤除菌,因为过滤除菌是后续无菌加工不可分割的一部分。

3.5

无菌加工区(APA) aseptic processing area

由若干个区域组成的,用于无菌加工(3.4)的厂房设施。

3.6

生物负载 bioburden

产品和/或包装及内部存活微生物的总数。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.2]

注: 对于无菌加工的目的,所关注的生物负载除产品的表面及内部的微生物数量外,还包括影响产品生物负载的所有因素,如:原料、中间体、部件和设备等。

3.7

生物去污 bio-decontamination

去除微生物污染或者使其减少到可接受水平。

[ISO 13408-6:2005,定义 3.1]

3.8

清洁 cleaning

除去物品上的污染,使之达到预定用途或为进一步加工所需的程度。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.7]

3.9

复合型产品 combination product

通过物理、化学或其他方式将药物-器械或生物制品-器械或药物-生物制品或者药物-器械-生物制品组合或混合而生产出来的完整产品。

3.10

纠正 correction

为消除已发现的不合格所采取的措施。

注: 纠正可连同纠正措施一起实施。

[ISO 9000:2005,定义 3.6.6]

3.11

纠正措施 corrective action

为消除已发现的不合格或其他不期望情况的原因所采取的措施。

[ISO 9000:2005,定义 3.6.5]

注 1: 一个不合格可以有若干个原因。

注 2: 采取纠正措施是为了防止再发生;而采取预防措施(3.29)是为了防止发生。

注 3: 纠正和纠正措施是有区别的。

注 4: 变更控制可能导致相关纠正措施的采用。

3.12

关键加工区域 critical processing zone

无菌生产区域内,产品和关键表面暴露在环境中的位置。

3.13

关键表面 critical surface

与产品或其容器、盖子接触的表面或对其产生直接影响的表面。

3.14

去热原 depyrogenation

经过确认的用于去除或者灭活内毒素的过程。

3.15

设计鉴定 design qualification

确认为设施、设备或者系统所拟定的各项技术规范适合预期用途的验证过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.12]

3.16

直接支持区 direct support zone

与关键生产区直接相连的保护区域。

3.17

消毒剂 disinfectant

能够减少可存活微生物数量的化学药剂。

3.18

消毒 disinfection

去除、破坏或者灭活物体或者表面上的微生物的过程。

[ISO 14644-5:2004,定义 3.1.4]

3.19

内毒素 endotoxin

革兰阴性菌的细胞壁中具有热稳定性,并且能引发动物和人类各种炎症反应的脂多糖成分。

3.20

环境分离自然菌 environmental isolates

存在于加工、制造环境中的微生物和/或从中分离出来的微生物。

3.21

更衣程序 gowning procedure

在进入无菌加工区(APA)(3.5)时,为减少污染风险而规定的防护服穿着步骤。

3.22

医疗保健产品 health care product

医疗器械(包括体外诊断器械)或医药产品(包括生物制剂)。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.20]

3.23

高效空气微粒过滤器(HEPA 过滤器) high efficiency particulate air filter, HEPA filter

微粒截获效率至少达 99.97%(即 0.3 μm 的微粒的最高穿透率为 0.03%)的截留过滤器。

3.24

间接支持区 indirect support zone

位于无菌加工区内,对直接支持区起保护作用的区域。

注:间接支持区所需的洁净度级别取决于在该区域进行的无菌生产活动。

3.25

安装鉴定 installation qualification; IQ

验证设备规格正确,安装符合技术规范,并将验证形成记录的过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.22]

3.26

隔离器 isolator

通过内、外部物理隔离,从而能够防止污染物进入的密闭体。隔离器能够承受反复的内部生物去污。

注:隔离器可小至一个盒子,大至一个房间。

3.27

运行鉴定 operational qualification; OQ

验证当按照操作规程使用时,设备可在预定的范围内运行,并将验证形成记录的过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.27]

3.28

性能鉴定 performance qualification; PQ

验证当设备安装、运行符合操作规程的情况下,设备性能持续符合预定标准,生产出的产品能满足其技术规范要求,并将验证形成记录的过程。

[ISO/TS 11139:2006,定义 2.30]

3.29

预防措施 preventive action

为消除潜在不合格或其他潜在不期望情况的原因所采取的措施。

[ISO 9000:2005,定义 3.6.4]

注 1:一个潜在不合格可以有若干原因。

注 2:采取预防措施是为了防止发生;而采取纠正措施(3.11)是为了防止再发生。

3.30

鉴定 qualification

医疗保健产品制造商,在设备和/或工艺批准用于正式生产之前,为保证设备和/或工艺的可靠性和性能而进行的形成记录的验证过程。

注:设备和/或工艺的鉴定通常包括安装鉴定(3.25)、运行鉴定(3.27)和性能鉴定(3.28)。

3.31

风险控制 risk control

将估计的风险和给定的风险准则进行比较,以决定风险可接受性的过程。

[ISO 14971:2007,定义 2.19]

3.32

隔离装置 separative device

利用结构和动态方式保证一定容积空间的内外之间达到一定隔离保证水平的设备。

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

[ISO 14644-7:2004,定义 3.17]

3.33

班次 shift

由指定的一组工人进行规定时间的工作或完成规定产量的生产。

注：一个班次通常不超过 12 h。

3.34

无菌 sterile

没有可存活的微生物。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.43]

注：实际上,这种关于微生物不存在的绝对说法还没能得到证实。参见灭菌(3.35)。

3.35

灭菌 sterilization

经过确认的用于获得不含可存活微生物产品的过程。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.47]

3.36

最终灭菌 terminal sterilization

在无菌屏障系统内对产品进行灭菌的过程。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.52]

3.37

超低穿透率的空气过滤器(ULPA 过滤器) ultra low penetration air filter

0.3 μm 的微粒最低截留率达 99.999% 的过滤器。

3.38

单向气流 unidirectional airflow

具有一个限定方向的气流。

3.39

单元操作 unit operation

在生产过程中所定义的一个化学或者物理步骤。

注：参见“附录 A”的流程图举例。

3.40

确认 validation

为设定某可持续生产出符合预定技术规格的产品的工艺,获得、记录和解释结果的文件化程序。

[ISO/TS 11139:2006, 定义 2.55]

3.41

最坏情况 worst case

在常规生产期间将可接受的对产品完整性和安全性具有最大挑战的一系列条件。

4 质量管理体系要素

4.1 概述

4.1.1 应执行适合于操作运行特性的质量管理体系,确保影响无菌处理的所有活动得到控制。除非采用国家、地区或者国际的生产质量管理规范(例如:世界卫生组织 GMPs),否则,质量管理体系应符合 ISO 9001 和/或 ISO 13485 的要求。

注: ISO 9004 标准和 ISO/TR 14969 标准给出了选择合适模型的指引。

4.1.2 应制定并实施无菌加工中的开发、确认、常规监测和控制的各个阶段的文件化程序。

4.1.3 本部分所要求的文件应由指定的人员进行审查和批准。

4.1.4 为了提供符合本部分要求的证据,应保存开发、确认、常规控制和监测的记录。

4.2 职责分配

4.2.1 实施、执行和监控标准本部分标准中所描述的程序的职责和权限应依照标准 ISO 13485 分配给主管人员的指定职责。

4.2.2 管理层应负责确保有足够数量的有资格的工作人员执行所要求的工作,而且管理层负责监督他们的执行情况。为了评估任何需要改进的方面,管理层应定期审查质量管理体系的执行情况。

4.2.3 如果是由具有独立质量管理体系的组织来保证本部分要求,那么,应规定每一方的职责和权限。

4.3 校准

4.3.1 应规定所有测量仪器校准或者测量系统校准的形成文件的程序。

4.3.2 所有测量仪器的精度和公差应适合待测量的程序。

5 无菌加工定义

5.1 概述

5.1.1 无菌加工是由多个单元操作组成的活动,各单元操作应有效组合方可维持无菌状态。

定义无菌加工的目的是为了全面理解不同要素的整合。典型的要素参见“附录 B”。

5.1.2 应使用文件证明使用无菌加工的合理性。

注:最终容器中的最终灭菌是优先选择。

5.1.3 应在无菌加工定义的基础上评估无菌加工风险。应描述和实施控制这些风险的方法与程序(参见 5.2)。应证明残留物的风险。

5.1.4 应按照规定的时间间隔定期审查无菌加工定义,或者发生可能影响产品的变更或者在发生重大事件(例如:批次无菌不合格)后,应审查无菌加工定义。

5.1.5 在定义无菌加工时,应全面考虑整个流程,并原理性地描述无菌加工涉及的各要素在持续获得无菌产品中各自的作用。

注:关于被指明为“无菌”且在无菌状态下制造的医疗器械的要求,也可参阅 ISO 15223 和相关的国家或地区要求,例如 EN 556-2 或 ANSI/AAMI ST67(2003)。

5.2 风险管理

5.2.1 概述

5.2.1.1 应进行风险管理,具体依照 ISO 14971 和/或 ICH Q9。

为了确立无菌加工定义的所有要素的接收标准,应识别、评估和控制与无菌加工相关的风险。

满足第 6 章及以下各条款和/或法规文件中所定义的要求即可证明所执行的风险控制是可接受的。

注:虽然本部分内容主要涉及微生物污染问题,但是也存在其他相关的污染风险(例如:内毒素、微粒污染和化学污染)。

5.2.1.2 在制定风险管理策略时,应考虑产品的特性及其预定的临床用途。微生物风险管理应该遵循下列四个阶段:

- a) 识别/确定污染风险;
- b) 评估污染风险;
- c) 监视和检测污染物;

d) 预防污染。

控制这些风险所采取的措施应与已察觉的风险相匹配。

应考虑具体的风险,并在设计无菌加工时,充分考虑每一个已识别的因素(相关准则,请参见“表 C.1”)。

5.2.2 微生物污染风险的识别

应评估每个单元操作中可能危及产品质量的风险。需要考虑的因素包括:

- a) 污染的产生:
 - 污染源;
- b) 污染的路径:
 - 1) 不适当的无菌操作技术;
 - 2) 微生物穿越隔离屏障的能力;
 - 3) 微生物通过运送穿越不同加工区;
- c) 污染的扩散:
 - 有助于微生物繁殖的条件;
- d) 污染的检测和清除:
 - 1) 微生物污染的检测;
 - 2) 充分去除微生物。

注:高风险操作包括对无菌产品或者设备的手工操作,以及产品或者关键表面暴露在环境中。风险的程度取决于人员与物件之间的隔离程度,以及环境中的微生物的控制情况。

5.2.3 污染风险评估

应根据对产品质量的潜在影响,评估所有已识别的污染风险。评估应包括对相关加工数据或者监测数据的评价。应根据风险评估结果制定风险措施的优先级。

注:可以运用“失效模式与影响分析”(FMEA)或“关键控制点和危害分析”(HACCP)等即定程序来识别风险。

5.2.4 污染物的监测与探测

5.2.4.1 应有监测无菌加工的程序。

5.2.4.2 无菌加工的监测程序不应仅限于隔离和识别微生物污染。对微粒和内毒素有要求的地方还应监测微粒和内毒素。本部分未提及与无菌加工没有特别关联的其他污染风险。

注:微粒监测能够实时发现可能的过程偏差。

5.2.4.3 应根据原料的特性及其可能的微生物污染程度,进行原料生物负载和内毒素负载的监测。应根据微生物繁殖的风险和加工过程中采用的控制方法设置警戒限和措施限。

5.2.4.4 为了能够全面管理产品的微生物特性,应对无菌加工进行监测。监测应针对:

- a) 产品在制造过程各指定阶段的微生物特性(参见 6.8);
- b) 制造环境的微生物特性,包括房间内的空气和表面(参见 6.8.3.1)、设备表面(参见 6.8.3.1)以及工具(参见 6.8.1.7);
- c) 按限定的时间间隔,个人防护装置诸如手套和工作隔离服的微生物状态(参见 6.8);
- d) 对加工活动的观察也有助于识别可能引入的污染源;
- e) 监测生物负载是否超过设定的限度是某些地区的法定要求。

5.2.4.5 所使用监测方法的基本原理应形成书面记录。

注:药典规定的程序,诸如中国药典、欧洲药典、日本药典、美国药典中的“非无菌产品的微生物学检查法:微生物计数试验”可能适用。

5.2.4.6 应在风险识别的基础上,评估监测方法的适用性和通过这些方法所获得的结果的可靠性。

注:总之,可用的微生物监测方法不足以敏感到能够检测出所有的微生物污染物。

5.2.4.7 应评价监测收集到的数据,以便采取适当的措施。针对一个监测结果采取的措施应该与风险管理流程中识别到的风险相关联。

5.2.5 污染的预防

5.2.5.1 一旦风险被识别,就应采取纠正和预防措施,以尽量减小或者消除这些风险。

注:这些措施可以包括设计变更、补充培训或者程序修改。

5.2.5.2 应采取适当的评估方法来证明预防措施的有效性。

6 制造环境

6.1 概述

6.1.1 应按照标准 ISO 14644-4 设计和建立制造环境。

6.1.2 应定义制造环境控制程序的目标。

注:无菌处理旨在预防产品受到污染。如果高活性或者高细胞毒性的医疗保健产品需要处理,那么,在无菌处理设计中应考虑为人员和环境提供保护的辅助要素。

6.1.3 制造环境的控制程序应针对:

- a) 无菌加工区(APA)布局与设计,包括:
 - 1) 房间的物理属性;
 - 2) 所有洁净区的隔离;
- b) 无菌加工区(APA)采暖、通风与空调(HVAC)系统,包括:
 - 1) 气流速度、每小时换气次数和压差;
 - 2) 关键加工区域(以及如果需要,直接支持区)的气流方式;
 - 3) 温度与相对湿度;
- c) 为微粒和微生物所设定的适当监测参数和控制水平;
- d) 公用介质的引入与排放;
- e) 原料、部件、产品和废弃物的引入与清除;
- f) 清洁与消毒程序步骤;
- g) 规定与操作程序,包括人员进出的更衣程序;
- h) 维修与维护出入口;
- i) 无菌加工区(APA)中人员的行为与活动;
- j) 无菌加工区(APA)内纠正措施的规定;
- k) 人流;
- l) 虫害控制。

6.2 制造环境设计

6.2.1 概述

6.2.1.1 应按照标准 ISO 14644-1、ISO 14644-4 和 ISO 14644-7 设计和构建无菌加工区(APA)。

6.2.1.2 设施的设计应与流程或者所处理的产品类型相一致。

6.2.1.3 应对每个无菌加工区进行设计评审,并且记录这一设计评审。设计评审应证明该设计符合无菌加工定义或者相当的定义。应保存这类设计评审的记录。(参见 4.1.4)

6.2.1.4 在对设施进行重大变更之前,应进行设计评审,包括风险评估。

6.2.2 结构特征

6.2.2.1 天花板、墙壁、墙壁系统和地板的设计与构造应确保其便于清洁和消毒,同时尽量减少微粒或者微生物的脱落或者聚集。所选择的材料应能够耐受清洁剂和消毒剂。对于洁净室的地板的四周边缘与墙壁的接合部位,应盖住和密封好。

6.2.2.2 应对天花板进行密封处理,以防微粒从上方空间进入。过滤器、滤框和外壳、扩散器、灯或者任何其他穿越点应进行密封处理,且应与天花板平齐。吊顶和壁装式部件应进行密封处理,以防污染物污染周围区域。

6.2.2.3 窗户应嵌入洁净室的墙壁中,以便能够从洁净室的外面观察无菌操作,从而尽量减少因为(除直接参与无菌操作以外的)任何原因需要出入洁净区的次数。如果玻璃需要嵌入墙壁中和门中,则装好的玻璃应与无菌加工区(APA)中的表面平齐,以避免形成开口。

6.2.2.4 如果在无菌加工区(APA)中设置通信系统,这些系统的设计应满足便于清洁的要求。

6.2.2.5 如果屏障用于为气流导向,则这些屏障所使用的材料应是耐用的材料,且能够耐清洁剂和消毒剂。

6.2.2.6 无菌加工区(APA)的设计应满足一定的要求,如尽量减少水平表面,能够对天花板、地板、墙壁和其他表面进行充分清洁和消毒。

6.2.2.7 应确保管线和其他公用设备的安装不会造成凹槽、不密封的开口或者难以清洁的表面。

管线和电缆应尽可能铺设在外服务区或者导管中。动力输出点、配电盘、水管和接头的设计与安装应确保便于定期清洁和避免污染物聚集在堵盖中或者后面。如果无法避开保护罩或者保护盖(例如:设备的配电盘中的保护罩或者盖),则应密封好这些保护装置,以防无菌加工区(APA)受到污染。此外,只有当无菌加工区(APA)不使用时,才可以打开这些保护装置。

6.2.2.8 水槽和开放式排水通道不得位于关键加工区域(参见 6.3.2)和直接支持区(参见 6.3.3)内。如果需要将排水管装配到加工设备,应采取适当的防逆流措施。其他区域的水槽和地漏应能够承受消毒处理。在机器或者水槽与排水管之间应装配空气隔离装置,以防回流污染。间接支持区(参见 6.3.4)的地面排水管应能够承受消毒处理,或者当不使用时能够水封和密封。

6.3 布局

6.3.1 概述

6.3.1.1 应在无菌加工区(APA)内进行无菌产品的无菌加工。应在无菌加工区(APA)的不同区域中进行配料、产品制备和灌装操作。

注:利用空气流净化措施、压差、物理屏障或者它们的组合方式在无菌加工区(APA)内设置隔离(或者分隔)。参见 ISO 14644-4 国际标准。

当无菌加工区(APA)应用于致敏剂、细胞毒性或者其他危险材料处理时,应进行适当的布局。

6.3.1.2 无菌加工区(APA)中设备的布局应便于操作员和维护人员出入,尽量减少将敞口容器或产品暴露在环境中的时间。

注:如有可能,公用系统和设备的布局应确保能够从无菌加工区(APA)外执行维护活动。

6.3.1.3 如参照标准 ISO 14644 系列章条中所列的级别,则这些级别涉及操作状态。

6.3.2 关键加工区域

6.3.2.1 在正常运行条件下,关键加工区域的隔离和运行应确保达到标准 ISO 14644-1:1995 级的环境。

注 1:本部分涉及根据标准 ISO 14644-1 的分类。关于其他地区的分类系统,请参见“附录 D”。

注 2: 在关键加工区域通常所进行的活动实例包括:

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

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

6.3.3 直接支持区

对于一个关键加工区域,应为关键加工区域提供一个至少满足标准 ISO 14644-1:1999 中 7 级环境要求的直接支持区,以防关键加工区域受到污染。

隔离器或者类似分离装置的情况,风险评估应确定必要的周围环境级别。根据隔离系统的应用情况,通常考虑设立符合标准 ISO 14644-1:1999 中 8 级的环境或者更好的环境。此房间(周围环境)的特别考虑事项适用于负压隔离器(参见标准 ISO 13408-6)。

注: 在直接支持区通常所进行的活动实例包括:

- a) 传送和准备的包装材料引入关键加工区域;
- b) 从关键加工区域移出封闭的产品;
- c) 在关键加工区域执行干预作业的操作员的准备(例如:手套消毒、工具准备)。

6.3.4 间接支持区

应将无菌加工区(APA)内的间接支持区隔开,而且间接支持区应为直接支持洁净区提供保护。所需要的洁净度级别依所选择的分隔结构而定。

注 1: 通常提供对应于标准 ISO 14644-1:1999 中 8 级的一个洁净区。

注 2: 在间接支持区通常所进行的活动实例包括:

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

6.3.5 材料气锁、传递窗和产品出口

6.3.5.1 气闸和传递窗应具有合适的大小尺寸,能够轻松、顺利地传送材料,且应配备联锁门,以防同时打开。

6.3.5.2 物料若通过同一气闸进出无菌加工区(APA)时,应错时进行,或通过独立的入口气闸或出口气闸进出无菌加工区(APA)。气闸应可进行适当的清洁或消毒。

6.3.5.3 静态的气闸室的空气环境质量应与其相连的最洁净的级别相对应。

6.3.5.4 产品出口应尽可能地小,且不得降低关键加工区域的洁净度或者隔离。

6.3.6 人员气闸

6.3.6.1 人员和材料应通过各自独立的气闸进入。

6.3.6.2 更衣室应明确划分为相对清洁的区域与次清洁区域。其中,清洁区域与相对应的高级别洁净区相连,次清洁区域与相对应的低级别区域相连。人员通过低级别区域进入更衣室,相对清洁的区域应与其通往的区域有相同的洁净度。

注：通常至少设置一个人员可从上部跨越的分隔柜，用于将气闸室的相对清洁的区域与次清洁区域分开，以方便执行更衣程序。

应通过时间安排或通过设置已按风险评估所确定的进出路径，将进出直接支持区的人员分开。

人员气闸室应该装配联锁门，以防洁净区域和次清洁区域的门同时打开。如果无法实现联锁，则房门应配备声频-视频指示器和记录器系统。紧急出口应设置有某种显示方式，指示其已经被打开。

6.3.6.3 应提供足够的空间，以便能够适当地完成洁净室工作服的更衣程序（参见 8.3.1.2），而没有造成污染。

6.3.6.4 应有可用于无菌工作服的存放、污染工作服处置、洗手和手消毒的设施和空间。洗手设施仅限于在 ISO 14644-1:1999 中 8 级区域或者较低控制的其他区域设置。

应直观显示适当的更衣规范。

应在进入直接支持区的更衣区域入口设置一面镜子，以便于操作员确认是否已经正确完成更衣。

6.3.7 辅助区域

辅助区域（诸如清洁、服务和公用设施）、洗手间以及茶点区域应与无菌加工区（APA）分开，以避免少许的泄露而影响隔离。

6.4 物流与人流

6.4.1 概述

6.4.1.1 应规定物流和人流的执行程序。这些程序应说明人员的流动和运送到无菌加工区（APA）的材料、部件以及设备的搬运和处理，以便：

- a) 保持关键加工区域的完整性；
- b) 尽量避免污染物从无菌加工区（APA）外部进入，并且截留这种污染物，使之无法到达关键加工区域；
- c) 防止无菌加工区（APA）内出现交叉污染，确保清洁物品与污染物品隔离，而且确保已灭菌和未灭菌的部件隔离。

6.4.1.2 只有经过培训和（如第 8 章中所述的）有资格的人员，在正确的着装（如 8.3.2 中所述）情况下，才有权进入无菌加工区（APA）。

6.4.2 材料和部件引入到无菌加工区（APA）

6.4.2.1 接触材料、部件和设备，和运送它们进出气闸控制区，在所有的操作条件下仍然保持洁净区域的隔离。

6.4.2.2 连续输送装置不得在不同级别的区域之间输送。

6.4.2.3 除了合理的情况外，被带入关键加工区域的材料应经过灭菌处理。如果不能进行灭菌（例如：微粒计数器），那么，应对材料和/或设备进行生物去污处理。这类材料可以包括在监测程序中。

如果可能，应该将专用设备留在无菌加工区（APA）中，以尽量降低引入污染物的风险。

6.4.2.4 凡用于对无菌加工区（APA）所使用的部件或者材料进行灭菌的每个灭菌过程应依照 ISO 11135-1、ISO 11137-1、ISO 11137-2、ISO 14160、ISO 14937、ISO 17665-1 或者 ISO 20857 进行确认。

6.4.2.5 使用特定的装置和程序对气闸室内部进行生物去污，使进入无菌加工区（APA）的物料没有微生物污染，用于生物去污的设备和去污程序应经过确认。

6.4.2.6 含有生物负载的原料、中间体、其他部件和设备在进入无菌加工区（APA），基于风险评估，以确定和合理的频率进行生物负载的测定。

6.4.2.7 应控制大体积溶液和悬浮液的配制过程，以避免可能的微生物和内毒素水平随着无菌过滤时间的延长而增加。

溶液应在充分保护的罐中进行混合。应该确定过滤前溶液允许的最大保留时间。

6.5 暖通空调系统

6.5.1 概述

对洁净室中的无菌加工区(APA)进行通风和隔离,从而使其在动态条件下亦能够维持特定的洁净度。进入洁净室的空气应通过 HEPA 过滤器,以便使空气达到指定的洁净度级别(参见 6.2)。

6.5.2 空气调节

6.5.2.1 在无菌加工区(APA)内,空气经过 HEPA 过滤,在所有运行条件下,相对于较低级别的周围区域应保持正压状态。

对于关键加工区域,除了在隔离器内,气流均应是单向流的,并且其气流速率足以提供充分的保护。参见标准 ISO 13408-6:2005 的 5.4。

6.5.2.2 应定义每小时的换气次数和压差,包括限值和测量位置。应控制和记录指定的参数,以便能够证明在生产期间维持规定的条件。

6.5.3 气流形式

6.5.3.1 在关键加工区域和直接支持区内,应明确一个有效的清洁气流形式。有效性需要通过文件化程序证明和检查,例如通过空气可视化研究方式明确气流状态没有表现出污染风险(例如:将产生微粒的人、操作或者机器分布到一个较高风险产品的区域)。

6.5.3.2 如果单气流确定,则应按照为每个 HEPA 过滤器所预定的时间间隔,通过足够的手段、方法,评估单向气流,而且只要配置改变,就应重新确立气流的形式。

注:风速陡然减小可能增大污染的可能性,而且风速的变化能够影响气流的单向流型。

6.5.3.3 应尽量减小对单向流的干扰,因为紊流可能影响空气净化化的效果。

6.5.4 温度和相对湿度

6.5.4.1 无菌加工区(APA)的温度和相对湿度应保持在舒适的范围内,而且与被制造的产品特性相匹配。在全部操作人员在场并且所有设备处于运行状态的情况下,这些要求应得到满足。

6.5.4.2 必要时,应对温度、湿度水平和压差进行监测、记录和报警。

6.5.5 HEPA(包括 ULPA)过滤器

6.5.5.1 概述

应按照 ISO 14644-3 对过滤器进行测试。

6.5.5.2 HEPA 过滤器认证

6.5.5.2.1 对用于维持无菌加工区(APA)内环境条件的 HEPA 过滤器,应在过滤器制造商的设施内,按照所定义的气溶胶挑战试验对 HEPA 过滤器进行评估。

6.5.5.2.2 收到的 HEPA 过滤器应附有供应商的证明书,而且证明书中应注明该过滤器对 $0.3\ \mu\text{m}$ 或者更大的微粒过滤效率不小于 99.97%。

6.5.5.3 已安装过滤器的泄漏试验

6.5.5.3.1 当 HEPA 过滤器被安装在无菌加工区(APA)时,这些过滤器应按照所定义的方法(例如:气溶胶挑战试验)接受泄漏试验。

6.5.5.3.2 应确认关键加工区域和直接支持区的 HEPA 过滤器的完整性。

注：通常，每 6 个月进行一次这样的确认。

6.5.5.4 HEPA 过滤器失效

6.5.5.4.1 对于过滤器的完整性可能已经受到损害的地方，应有过滤器测试的文件化程序。

6.5.5.4.2 如果过滤器失效，应进行一项有文件记录的调查，以便确定可能的失效原因，而且应文件化已经采取的一切补救措施。应依照所定义的执行程序对调查报告进行备有文件记录的管理评审。

6.5.5.4.3 应明确能够修复的过滤器表面面积的比例。

6.6 洁净室鉴定

应确定洁净室满足 ISO 14644-1、ISO 14644-2、ISO 14644-3、ISO 14644-4、ISO 14644-5 和 ISO 14644-7 中所规定的要求，以及满足适用的法规准则；此外，在静态和动态条件下，洁净室应与制造环境污染控制程序相兼容。应在一个正式的鉴定程序中说明。

6.7 公用设施与辅助设备

6.7.1 概述

6.7.1.1 为无菌加工区 (APA) 所提供的公用设施，其设计、布局 and 安装应确保洁净室不会受到这些设施的污染。

6.7.1.2 与过程相关的公用工程的制造、储存和分配系统应经过确认，例如：纯化水、注射用水、压缩空气(和/或其他气体)、洁净蒸汽和在线清洗/在线灭菌)。

6.7.2 水与废水

6.7.2.1 在 ISO 14644-1:1999 中的 7 级或更高级别的区域不得设置水龙头、水池或地漏。如果为了使设备正常运行而需要水(例如：冷却水)，这种水应盛装在一个封闭的系统中，以防无菌加工区 (APA) 受到污染。应定期确认封闭式水冷却系统的完整性。

6.7.2.2 辅助区域生产用水(例如：初始包装材料的冲洗)应是适当水质的水，以防将污染物带入到过程中。用于该过程中的水应满足“附录 E”中的要求。

6.7.3 气体

凡是进入无菌设施的所有压缩气体(不包括易燃气体)应是干燥和无油的。与无菌产品、容器/胶塞或者关键表面直接接触的气体应经过过滤除菌处理。在过滤器使用前，应确认除菌过滤器的完整性，其后在规定的间隔周期还应定期确认，最好采用在线测试。

6.7.4 真空设施

6.7.4.1 如使用便携式真空净化设备，则应配备一个排气过滤器，且该过滤器的效率至少与通风所用的空气过滤器的效率一样。

6.7.4.2 如使用一个固定的真空源，该真空源应有适当的设计，以防发生回流/逆流。

6.8 环境和人员监测程序

6.8.1 概述

6.8.1.1 应依照一个已定义的、文件化的程序监测无菌加工区 (APA)，以确认该区域是否存在微生物和微粒的污染物。文件化的程序应包括过程和生产区域中日常的微粒与微生物监测，以及包括一个纠

正措施计划(当超出指定的措施限时)。

注：关于不同区域划分和范围的信息，参见“附录 F”。

6.8.1.2 应该依照 ISO 14644-1、ISO 14698-1、ISO 14698-2 和/或相关的 GMP(药品生产质量管理规范)要求，制定符合适当微粒控制标准的技术规范要求，而且在制定这些技术规范时，应考虑风险评估和确认研究结果。

6.8.1.3 所定义的书面采样计划至少应包括：

- a) 被监测的地点(监测点)；
- b) 监测的频次；
- c) 监测的条件(静态和动态)；
- d) 监测的方法；
- e) 采样的时间和持续时间；
- f) 警戒限和措施限。

6.8.1.4 应明确不同区域的监测频次：

- a) 对于新的设施，这种频次应基于风险评估；
- b) 在其他情况下，这种频次应基于历史环境监测数据和管理要求。

6.8.1.5 在每个换班期间，应监测关键加工区域。

监测方法不得影响产品的无菌。

注：表面取样通常在操作结束时进行。

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

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

注：这种附加的取样点包括：例如用于干预关键加工区域的工具的表面。选定的取样点通常涉及对产品可能带来污染风险的活动。

6.8.1.8 设施初次启动运行后或者设施长时间停机后或者维修设施后，应进行额外的监测。

6.8.2 用于微粒监测的取样

如果产品质量或者测试准确性可能受到微粒的影响，无菌生产设施中的区域或者设备的微粒监测程序应符合 ISO 14644-2 的要求。

注 1：普遍认为，由于过程本身的微粒或者液滴，当无菌生产正在进行中时，不可能总是能够证明产品暴露点的监测程序满足微粒标准要求。

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

6.8.3 用于微生物环境监测的取样

6.8.3.1 微生物监测的取样计划应包含(除 6.8.1.3 之外)：通过主动式和被动式空气监测的规定监测点，以及表面监测点，包括设备表面。

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

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

6.8.4 人员的监测

6.8.4.1 经过培训并获得资质的无菌加工区(APA)工作人员，应接受日常的微生物监测程序。监测

数据应用于确定趋势和评估是否需要再培训。

应每天监测直接支持区和/或关键加工区域在场人员戴手套的指部。也应按照规定周期对工作服进行取样(例如:两个前臂、胸部、帽子)。对工作服进行微生物污染测试后,不得在无菌加工区(APA)再次穿着,直到已经被清洗和灭菌。

注:工作服和手套的取样频次应以所执行的活动性质为依据。

6.8.4.2 对于发现经常超出所规定的微生物水平的人员,应对他们进行调查,并取消他们在无菌加工区(APA)工作的资格。应制定再培训和重新获得资质的程序。

6.8.5 监测程序

6.8.5.1 无菌加工区(APA)日常监测通过使用定量空气取样方法确认微生物是否存在。此外,适当时,应该使用半定量取样法,例如:沉降法、擦拭法和接触板法。对于主动式取样,应使用已校准的设备。选择取样方法的基本原理应形成文件。

6.8.5.2 所使用的生长培养基应显示出能够恢复生产环境中或/或产品中可以出现的细菌、酵母、霉菌。选择该培养基的理由和用于确立促生长能力的微生物应形成文件。

注:合格的培养基,例如:药典“非无菌产品的微生物检测:微生物列举试验”中所列的培养基。

6.8.5.3 微生物环境监测程序应包括已恢复的微生物(分离)的鉴定,以便于连续评估这类微生物对产品的风险。

注:常规特性描述的程度或从其他区域中分离的鉴定取决于无菌加工区(APA)内的采样点的位置。

如果超出了措施限,那么,微生物分离的鉴定应是偏差调查的一部分。

6.8.6 监测数据的评估

6.8.6.1 警戒限和措施限

应为无菌加工区(APA)中所有的取样点设定警戒限和措施限。对于关键加工区域,应调查已检测到的每一微生物。应按规定的周期审查警戒限和措施限。无菌加工区(APA)中的警戒限应是由数据趋势分析得出的,并且与数据趋势分析的结果一致。

注1:支持区的措施限通常是以法定准则为依据的。

注2:对于新的设施,常常利用源自历史数据库、模拟生产、洁净室鉴定和灭菌研究的微生物监测数据来设定监测水平。

当超出措施限时,应在采取纠正和预防措施之前进行适当的调查。重复的警戒限结果可以被视为等同于超出措施限。

6.8.6.2 数据复查与趋势分析

6.8.6.2.1 应对照批量放行前为无菌加工区(APA)所确立的警戒限和措施限,复查生产期间关键加工区域内环境监测的每个单独样本的结果。应评估任何偏差对产品质量的影响。

注:在不考虑个别高值的情况下对结果取平均值可以掩盖无法接受的局部条件。

6.8.6.2.2 环境数据(计数和微生物分离的类型)的趋势分析是日常工作的基础。应定期发布描述所有环境观测值和趋势概况的趋势报告。趋势报告应该包括地点、班次、房间、操作员或者其他参数生成的数据。当按个别偏差和/或趋势数据进行说明时,应开始进行调查。

注1:重要的是,当单一取样点趋势不可以完全代表被监测的环境时,切勿忽略两个取样点之间的相关性。

注2:需要调查的趋势实例包括:

- a) 一个取样点的微生物的数量呈现较高的趋势;
- b) 不常遇到微生物的重复出现。

6.8.6.3 调查与报告

6.8.6.3.1 利用文件化的程序所进行的调查应是在发生了可能对环境失去控制的事件后开始执行,这类事件诸如:

- a) 超出措施限;
- b) 超出警戒限,可能出现不利的趋势;
- c) 低于措施限但高于历史水平的微生物计数增加;
- d) 异常情况发生或者持续(例如:机械故障延长);
- e) 审核显示污染风险可能增大;
- f) 一个不利的趋势。

注1:调查过程中需要考虑的要素包括例如:

- 1) 问题的范围;
- 2) 需要收集的数据(例如:在其他位置的监测);
- 3) 环境控制数据的复查范围;
- 4) 对产品潜在的影响(例如:需要对产品进行隔离);
- 5) 后续测试;
- 6) 通知受影响的负责人员。

注2:可以要求进行其他的测试,例如:

- 识别污染源;
- 规定偏差可能对产品质量的影响;
- 表明这些纠正措施是成功的,该区域再次受到控制。

6.8.6.3.2 此项调查应以报告的方式形成文件。应由有资格的人审核和批准该报告,并将报告分发给负责的关键人员。

6.8.6.3.3 如适用,该报告应包括纠正措施和产品处置的建议。

7 设备

7.1 鉴定

7.1.1 概述

用于无菌加工或者相关测试的设备,诸如部件清洗机、灭菌器、过滤器组件、除菌过滤器、封装设备、封口机和冻干机,应具有质量合格证明,以确保其适用于预定的用途。

注:本部分仅涉及无菌加工特定的功能部件。设备鉴定是一个更广的概念,需要进一步考虑技术鉴定。

7.1.2 用户要求

应制定一个用户要求文件,用于定义所需设备的功能和性能。应由用户审核和批准该文件。需要考虑的事项(除了其他的技术或者安全问题外)应包括(如适用):

- a) 表面光洁度;
- b) 被清洁的耐受力说明;
- c) 被灭菌的耐受力说明;
- d) 方便实现无菌的装配;
- e) 避免设备本身及下方出现凹进部分避开发设备中的和下方的凹进部分;
- f) 无菌操作作用的公用管道或者电缆的适当布置;
- g) 如果可能,在风险操作时可从外部对无菌加工区(APA)内部的工作区进行干预,包括能够从

外部维护设备；

- h) 尽可能在关键加工区域的外部容易进行机械或电气的调节,或者在对关键加工区域造成最小干扰的情况下容易进入该区；
- i) 如果可能,设备的操作与隔离器中的操作相兼容；
- j) 防止计算机和键盘受到污染；
- k) 给设备配备一个带过滤器的排气装置,这样,该排气装置所排出的空气质量至少与被排放到该区域的空气质量是一样的；
- l) 设备在线清洗或者在线灭菌。

7.1.3 设计鉴定

7.1.3.1 设备的设计应确保设备能够在指定的洁净区使用,并且满足与其预定用途相关的功能和安全要求。

7.1.3.2 应收集形成文件的证据,以证明设备适合预定的产品或者流程。

7.1.4 安装鉴定

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

7.1.4.2 应有操作说明书。

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

7.1.5 运行鉴定

应收集文件证据,以证明该设备能够在无菌加工区(APA)中运行,从而指定的洁净间的环境得以维持。对于在关键加工区域运行的设备,在所有常见的操作条件下,应维持 ISO 14644-1:1999 中的 5 类条件或者更好的条件。

运行鉴定应证明所安装的设备能够在所定义的运行范围内实现规定的过程。

注：在证明无菌加工中所用设备的运行鉴定期间,通常指定项包括,例如：

- a) 屏障的完整性；
- b) 验证气流形态和空气质量；
- c) 验证报警系统。

7.1.6 性能鉴定

7.1.6.1 应对安装鉴定和运行鉴定期间所产生的数据进行复查,以确认是否与 7.1.4 和 7.1.5 中的一致。

7.1.6.2 应确定性能鉴定的要求。性能鉴定应包括确认设备自始至终输出无菌产品的证书。

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

7.1.6.4 应收集书面证据,以证明当设备在最坏情况下运行时仍然维持持续的隔离状态和最小化的干预操作。

7.1.7 再鉴定

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

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

7.1.7.3 应证明进行再鉴定的范围是合理的。

7.1.7.4 应记录和保存再鉴定的报告。

7.2 设备维护

7.2.1 预防性维护

7.2.1.1 公用工程、设施和设备应属于预防性维护程序的一部分。

7.2.1.2 应依照形成文件的程序计划、执行和记录预防性维护,包括仪器的校准。

7.2.1.3 工具和其他的维护用辅助工具应:

- a) 是适当设计的;
- b) 能够被清洁;
- c) 能够被消毒或者灭菌;
- d) 适当储存,以防受到污染。

7.2.1.4 应考虑无菌加工区(APA)要求的情况,形成文件化维护程序。

7.2.1.5 如果维护期间,无法维持无菌加工区(APA)的完整性,则该区域应停止使用,而且不得重新使用,直到该区域重新获得验证之前已经按照所规定的清洁和消毒程序完成清洁和消毒为止。

7.2.2 计划外的维护

7.2.2.1 无菌操作期间,对于关键加工区域和直接支持区的计划外的维护,应利用无菌技术进行这类维护,而且只能达到模拟生产期间已经模拟的程度范围。如果计划外的维护还没有得到验证,那么,应停止当前流程,同时应从当前流程取出一切暴露的产品,并进行适当的处置。

7.2.2.2 如果维护期间,无法维持无菌加工区(APA)的完整性,则该区域应停止使用,而且不得重新使用,直到该区域重新获得验证之前已经按照所定义的清洁和消毒程序完成清洁和消毒为止。

7.2.2.3 计划外维护后过程的重新启用应遵循已确定的程序进行重新启用,以确保规定的过程条件获得重新建立。

8 人员

8.1 概述

8.1.1 应制定和执行文件化的人员培训和绩效评价程序。管理层应负责制定人员绩效评价标准。这些标准至少应包括:参与模拟生产、更衣鉴定和遵循标准程序的能力。

8.1.2 现场应有明确的操作规程,以确保人员不会破坏无菌生产的环境条件。生产商应定期评估这些文件化程序的有效性。

8.1.3 管理层应负责实施适当的培训方案,以确保人员(包括主管、质量保证人员和维护人员)在进入或者被分配到无菌加工区(APA)之前,已具备了 8.2 中的规定相应资质。

8.2 无菌加工区(APA)资格培训

8.2.1 进入无菌加工区(APA)的所有人员(包括只需要临时进入的人员)均应通过相应的培训,并被确认相应资质。培训课程和培训活动应该与个人的职责相适应,授课人员应具有适当的知识水平。

8.2.2 凡是在无菌加工区(APA)中工作的人员均应经过以下方面的培训:

- a) 与无菌加工相关的微生物学基础知识;
- b) 为控制设备污染的所作的设计和相应的功能,包括隔离、屏障、监视器和报警器;
- c) 微生物风险评估与风险预防;

- d) 个人卫生(例如:洗手和消毒程序,以及报告一切不利健康状况的要求);
- e) 有关使用化妆品和佩戴手表及珠宝手饰的守则;
- f) 无菌加工区(APA)内的无菌产品生产;
- g) 无菌技术;
- h) 更衣程序;
- i) 洁净间规范;
- j) 保护产品质量的应急程序[例如:HVAC(采暖、通风与空调)系统发生故障、断电等]。

注:良好操作规范(GMP)和健康安全方面的普遍问题不在本部分范围内。

8.2.3 洁净间规范相关培训应包括操作员对无菌加工区(APA)和生产过程的影响方面的概述。须确保操作员经过培训掌握了良好无菌操作的知识和技能,以避免:

- a) 接触关键表面,包括已灭菌的材料和部件;
- b) 与墙面、地板和已清洁的表面发生不必要的接触;
- c) 会产生尘或导致气流扰动的不必要的或快速的动作;
- d) 不必要的谈话;
- e) 伸过敞口的容器和暴露的产品及部件上方;
- f) 阻挡关键表面上方的气流。

8.2.4 更衣鉴定应包括对更衣操作技术的观察和对洁净服上多个位置的微生物监测。观察和监测结果的验证情况应形成文件,并通知受检人员和管理层。

8.2.5 生产商应根据所执行的操作的性质,确定的更衣鉴定的频率,并按此频率进行更衣鉴定。确定该频率的理由应文件化。

8.2.6 应尽量减少非无菌加工区人员进入无菌加工区;当必需进入时,应当由有资质进入无菌加工区的人员全程陪同。应明确规定拥有法定出入权或者合同约定的出入权的人员(例如:管理当局、获准进入的机构、承包商)进入无菌加工区(APA)的要求。

其他来访者不得进入关键加工区域和直接支持区。

8.2.7 凡是在关键加工区域中直接从事无菌生产设备安装设置、无菌产品灌装或者生产、以及维护工作的人员,每年应至少参加一次符合本部分要求的生产模拟。

8.2.8 对于将在关键加工区域工作的新人员,在允许参与关键加工区域内的生产活动之前,应至少参加一次成功的生产模拟或者能证明其已具备的相关的无菌操作能力。上述工作可以在培训时进行。

8.2.9 所有人员应定期或在必要时,根据文件化的程序接受工作职责和质量体系相关要素方面的再培训。

8.2.10 培训应文件化,培训效果应加以适当评估(例如:通过口试或者笔试、成功参与实际操作或者生产模拟)。培训和评估记录应妥善保存。

8.3 更衣程序

8.3.1 概述

8.3.1.1 应根据无菌加工区(APA)的无菌加工步骤、设施污染控制评估和隔离要求制定更衣要求。在无菌加工区(APA)中所用工作制服的技术规范应文件化。

8.3.1.2 更衣顺序应包括:

- a) 脱下外套;
- b) 穿上厂区工作服;
- c) 穿上间接支持区工作服;
- d) 穿上关键加工区域和直接支持区工作服。

注:可以在专用的更衣室内完成从b)~d)更衣步骤。

不得将直接或者间接支持区的工作服穿到无菌加工区(APA)之外。

8.3.1.3 应规定更衣气闸室内能够同时容纳的人数上限。

8.3.2 进入无菌加工区(APA)的更衣

8.3.2.1 更衣应遵循文件化的程序,以确保人员不会破坏无菌加工环境。更衣程序应对如下方面加以说明:

- a) 脱掉外套和鞋子;摘下手表、首饰和去除化妆品;
- b) 手部清洗和/或手部消毒;
- c) 全套洁净服的技术规范;
- d) 跨过符合隔离概念的屏障;
- e) 洁净服穿着的顺序;
- f) 穿、脱洁净服的操作要求;
- g) 工作制服清洗和经过验证的洁净服灭菌程序。

应规定洁净服可以清洗和灭菌的次数,并建立跟踪制度以确定洁净服实际清洗和灭菌次数。应制定洁净服完整性可接受标准。

8.3.2.2 更衣时,头发(包括胡须)应遮盖在洁净服内。洁净服可以是上下身连体式的或者上下身分体式的,带有高领,并有合适的鞋子或者鞋套。洁净服的各部分均不应有纤维脱落。

8.3.2.3 在关键加工区域和直接支持区内使用的已灭菌的洁净服应能够完全遮盖住身体。面部区域不得暴露在外。洁净服应能截留住微粒,但透气,以便穿着舒适。所用织物应能尽量避免纤维微粒脱落。人员每次进入这些区域时,均应穿上经过清洗和灭菌后未被使用过的洁净服。

注1: 关键加工区域和直接支持区的洁净服通常是由连体服、帽子、鞋套、手套、口罩和防护镜组成。

注2: 某些洁净室的作业需要使用袖套、高统靴和双层手套,以尽量避免活动过程中出现缝隙或者撕裂的可能。

注3: 通常洁净服在专用的设施中进行清洗,并单独包装在可灭菌的袋子中,然后蒸汽或者照射进行灭菌。

8.3.2.4 在无菌加工区(APA)中所穿着的洁净服应适合每个操作员的身材。

注: 例如,身材矮小的人员穿着大码的洁净服时,可能产生“风箱”效果,从而在正常操作过程中,从而可能向室内释放出微生物和微粒。相反,身材高大的人员穿上小码的洁净服,可能无法完全遮住毛发和皮肤。

8.3.2.5 当在关键加工区域和直接支持区时,应戴上手套。

注: 经常需要使用双层手套;内层手套作为洁净服的一部分使用。

8.3.2.6 在进入洁净区之前,至少应通过照镜子检查洁净服和手套是否正确穿戴,是否完好无损。

8.3.2.7 穿着洁净服应注意洁净服不同部分的连接处(例如小腿、手腕和脖子)应无明显缝隙或者暴露的皮肤。

8.3.2.8 在ISO 14644-1:1999中规定的8级或者更低级别区域中的人员穿着的洁净服应从设计上尽量减少微粒的产生,但通常在这些区域使用的洁净服在使用前不要求是无菌的。

8.4 人员的健康

8.4.1 在无菌加工区工作的人员应报告可能影响无菌作业的健康状况,如发热、外伤、感冒、腹泻等。

8.4.2 已经上报或出现可能影响无菌加工的健康状况的人员不得进入无菌加工区(APA),但可以安排这些人到其他区域工作。

9 产品的生产

9.1 无菌状态的获得与维持

9.1.1 部件灭菌

9.1.1.1 进入关键加工区域的原料、中间体和部件应先经过灭菌处理。

9.1.1.2 已灭菌物品应有适当的保护,以避免再次污染。

9.1.2 去热原

9.1.2.1 对于要求或者声明无内毒素的注射用产品和其他产品,其生产原料应满足生产商规定的并经证实的内毒素限度测试的要求。本项适用于原料(包括生产用水)、中间品(如:大体积溶液或悬浮液)以及作为产品一部分的其他部件(如:容器的部件)。应按照药典规定的方法测定内毒素含量。若无法采用药典规定的方法,则可由生产商根据产品特性,制定替代测试方法或者更改测试方法并文件化。

注:药典包括中国药典、欧洲药典、日本药典和美国药典等。

9.1.2.2 应有数据显示去热原前各部件上内毒素含量。

9.1.2.3 使用去热原处理时,应进行验证研究,以证明去热原处理可以去除的内毒素量大于部件或者产品上原有的内毒素含量。

通常,干热法去热原能去除的内毒素量至少应比内毒素峰值含量大3个数量级。

注:塑料的医疗器械、外壳和/或容器可以在灌装前通过冲洗处理、和/或高温成型和/或挤压成型工艺去除热原。

橡胶成分的塞子可以在最终的蒸汽灭菌之前通过多次洗涤和冲洗达到无热原状态。

9.1.3 产品灭菌

9.1.3.1 如果产品是利用无菌技术生产的,用于生产该产品的材料(包括直接构成产品的原料、事先配制的大体积悬浮液和容器部件),若可能,均应采用适合该种物料的经过确认的灭菌方法进行灭菌处理。应证明所选择的灭菌方法是合理的。

9.1.3.2 如果产品是采用基于除菌过滤的灭菌方法生产的,则ISO 13408-2的要求适用。

9.1.3.3 如果物料(例如:活体组织或者某些活疫苗)无法进行灭菌处理,则应规定使产品达到所需质量水平的程序。

9.2 生产过程的持续时间

应尽量缩短无菌加工的每个单元操作所需的时间,并控制在规定的时限之内。例如:

- a) 过滤前配制的大体积溶液的存放时间(如适用);
- b) 灌装/装配前和期间已灭菌部件的存放时间;
- c) 灌装或者无菌装配;
- d) 灌装前无菌产品的存放时间;
- e) 部件清洗与灭菌;
- f) 封闭前,关键加工区域(包括灌装)中已灭菌的容器和外壳的最长暴露时间。

9.3 无菌生产程序

9.3.1 现场应有描述所有关键设备操作的程序。

9.3.2 文件化的操作程序中应详细描述无菌生产程序。这些程序应明确规定各步骤的执行顺序、如何执行、所需时间以及允许的干预行为。

9.4 设施的清洁与消毒

9.4.1 概述

9.4.1.1 应规定无菌加工区(APA)的清洁与消毒方案。

9.4.1.2 现场应有经过验证的清洁与消毒程序,以便评估、审批和控制清洁剂和消毒剂的使用。

用在同一个表面上的清洁剂和消毒剂应是相互兼容的。

9.4.1.3 应记录清洁剂和消毒剂的使用情况,并保存这些记录。

9.4.1.4 应验证关键表面上消毒剂和清洁剂残留是否有效去除。

注：在消毒前，可能需要清除残留的清洁剂。

9.4.1.5 无菌加工区应定期清洁和消毒，且清洁和消毒频率应能保证有效的环境控制。频率的确定应基于对环境数据趋势的分析以及对无菌加工频率与特性导致的产品污染的评估。

9.4.1.6 无菌加工区中使用的消毒剂和清洁剂容器以及其他的清洁设备应只能在该区域使用。

9.4.1.7 应按照生产商的说明书来储存和使用清洁剂和消毒剂，除非备选的储存和使用程序被证实是合理的。

9.4.1.8 选择清洁剂、消毒剂以及消毒程序时，应考虑安全规程。

9.4.1.9 用在关键加工区域和直接支持区的消毒剂和清洁剂应是无菌的。

9.4.2 清洁

文件化的清洁计划至少应包含以下内容：

- a) 批准使用的清洁剂、清洁剂的稀释方法、允许的储存时间以及灭菌方法（如适用）；
- b) 清洁的程序；
- c) 所使用的清洁辅助用品、清洁辅助用品的维护，以及如果适用，清洁辅助用品的灭菌和储存；
- d) 清洁的时间和频率；
- e) 职责。

9.4.3 消毒

9.4.3.1 文件化的消毒计划至少应包含以下内容：

- a) 批准使用的消毒剂、消毒剂的稀释方法、允许的储存时间和条件、ISO 14644-1:1999 中 5 级和 7 级无菌加工区的灭菌方法；如果环境监测显示有必要使用杀孢子剂，则应使用杀孢子剂；
- b) 消毒程序、消毒剂应用、要求的消毒作用时间和人员安全注意事项；
- c) 使用的消毒辅助用品、消毒辅助用品的维护，以及如果适用，消毒辅助用品的灭菌和储存；
- d) 如果需要，消毒后的清洁；
- e) 消毒的时间和频率；
- f) 职责。

9.4.3.2 消毒剂容器应标明失效期。

9.4.3.3 在用于关键加工区域和直接支持区之前，应对消毒剂的稀释容器进行彻底清洁和灭菌处理。这些容器应只限使用一个工作日。

9.4.3.4 应考虑交替或者轮换使用不同消毒剂。

注：当观测到微生物的种类或者种类比例发生变化，可以考虑更换或者轮换使用消毒剂，以避免微生物对消毒剂形成耐药性。

9.4.4 用于无菌加工区(APA)中的清洁/消毒设备

9.4.4.1 用于无菌加工区(APA)中的清洁/消毒设备应设计合理的和批准使用的设备。用于 ISO 14644-1:1999 中 7 级或者更高级别区域中的设备在使用前应经过灭菌处理。

9.4.4.2 应考虑无菌加工区(APA)中的清洁/消毒设备的预期用途，并应对其进行适当的评估。当用于无菌加工区(APA)时，应考虑下列特性：

- a) 产生固体或液体微粒的情况；
- b) 灭菌兼容性；
- c) 确保无菌转移到无菌加工区(APA)中的包装。

9.4.5 清洁和消毒效果监测

应评估清洁与消毒的持续效果并文件化(参见 6.8.6)。

9.4.6 消毒程序的效果

9.4.6.1 应确定消毒程序应用的效果和频率。

注：通常，通过实验室研究确认消毒剂对试验菌悬浮液和模拟使用条件下的灭活效果。如果验证条件与实际使用条件相当，则可以接受经过确认的消毒剂生产商的验证报告或者独立测试机构的验证报告。

9.4.6.2 消毒程序效果评价应考虑清洁前后从被消毒表面上获得的微生物的类型以及数量。

9.5 设备的清洁、消毒与灭菌

9.5.1 概述

9.5.1.1 应制定设备清洁、消毒和灭菌方案。

9.5.1.2 清洁、消毒和灭菌应文件化，并保存相关记录。

9.5.1.3 应将清洁剂的残留水平控制在规定的、经过证实的最高水平内。

9.5.2 设备的清洁

9.5.2.1 应制定、验证关键表面的清洁程序并文件化，并确保将残留清除到规定的水平。

注：残留物会干扰后续的消毒和灭菌。

9.5.2.2 清洁程序应包括以下内容：

- a) 需进行清洁的部位；
- b) 拆卸、清洁和重新组装的程序；
- c) 批准使用的清洁剂，包括清洁剂的浓度、使用的量、洁净等级或者技术指标、预处理(例如：灭菌)和准许的储存时间和条件；
- d) 需要使用的工具(例如：抹布)，包括工具的洁净等级或者技术指标、预处理(例如：灭菌)和储存条件；
- e) 保护已清洁设备或者部件防止受到污染的措施；
- f) 需要达到的洁净度指标(例如：允许的残留物限度)；
- g) 为确保达到洁净度指标而采取的控制措施。

9.5.2.3 若使用在线清洁，则 ISO 13408-4 适用。

9.5.3 设备的消毒

9.5.3.1 应确定消毒程序的效果。

9.5.3.2 应遵循已批准的方法执行消毒，消毒方法至少应包括：

- a) 消毒、消毒剂应用、要求的接触时间、消毒后清洁(如果需要)的程序和人员安全注意事项；
- b) 批准使用的消毒剂、消毒剂浓度(使用浓度)、消毒剂的灭菌方法(如果适用)、允许的储存时间(注明失效期)以及适用的储存条件；
- c) 消毒的计划和责任。

9.5.4 关键表面的灭菌

9.5.4.1 设备的关键表面应无菌。

注：优先采用 SIP 而非拆卸、灭菌和无菌重新组装。

9.5.4.2 灭菌程序应进行验证。

9.5.4.3 灭菌程序应至少包括：

- a) 拆卸、预处理、灭菌和重新组装的详细程序(如适用)；
- b) 灭菌方式和需要达到的灭菌条件；
- c) 用于确保整个设备和所有关键表面均达到灭菌工艺指标而采取的文件化控制措施；
- d) 保护已灭菌的设备或者部件，防止灭菌后的再次污染的程序；
- e) 已灭菌部件的储存时间和条件(如适用)；
- f) 灭菌工艺再验证措施的程序和频率。

9.5.4.4 如果采用在线灭菌，标准 ISO 13408-5 适用。

9.5.5 关键表面的内毒素控制

9.5.5.1 应由生产商提供书面文件说明是否有必要控制或者降低特定产品或者产品部件的内毒素水平的理由。

9.5.5.2 若采用降低关键表面上内毒素水平的处理程序时，应验证该程序能够将内毒素降到规定的水平之内。

9.5.5.3 应审批适当的清洁、干燥和储存程序，以便将内毒素控制到设定水平。

10 模拟生产

10.1 概述

10.1.1 模拟生产应涵盖无菌加工的所有方面，并且包括所有的无菌操作。可以将无菌加工过程分成多个操作单元，但是该生产过程的所有部分都应进行模拟。并应按照 ISO 13408-2 验证过滤器对细菌的截留能力。

注：模拟生产不能用于产品的灭菌确认(例如：除菌滤器的效率)。

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

对于无菌生产的半固体、粉末、固体材料(包括医疗器械)、微球体(微滴)、脂质体和其他配方，可能无法采用传统的流体培养基灌装法进行评估。遇到这些情况，应制定尽可能接近真实生产的替代方法，并加以证明。这些替代方法可以包括按照正常生产处理无菌替代品，然后将其浸泡在无菌培养基中，或者一些其他的模拟方法。在替代品经历整个无菌生产过程后，再对其进行无菌测试。

10.2 培养基选择及其促生长能力

10.2.1 为模拟生产运行所选择的微生物生长培养基应能够生长一组指定的参照微生物，并且能够支持这些微生物的由少量恢复生长。

注：通常采用大豆酪蛋白消化物培养基进行模拟生产。如果从无菌生产环境中或从取样的产品中分离出专性的厌氧菌，则可能需要用厌氧菌培养基进行培养基灌装。

10.2.2 如果模拟生产中用到缓冲液之类的替代品，则该替代品不得抑制参照微生物的生长。

10.2.3 应使用一定数量的经过培养的模拟灌装产品对培养基的促生长能力进行验证。促生长实验应根据所用药典中规定的菌种和方法进行。每个模拟灌装的检品中，阳性菌的接种量应少于 100 CFU。

注 1：药典包括中国药典，欧洲药典(Ph. Eur)，日本药典(JP)和美国药典(USP)等。

注 2：对于复杂的生产过程的模拟，可能有必要确定为促生长试验所采集的培养基样本能够代表整个生产过程，以确保该流程的各个步骤均不会改变培养基的促生长特性。

10.3 模拟程序

10.3.1 应在常规生产程序下进行模拟生产。只要合理可行，则模拟生产的条件中还应包括可允许的

最坏条件。

应模拟以下情况：

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

应编制允许干预的清单并加以保存。

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

注1：初始确认后,每种配置可以按指定的频率用于模拟生产。

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

10.3.3 模拟生产应与全面的环境监测方案结合进行。

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

10.3.5 容器应有足够透明度,以便能够评估溶液的混浊度。如果不可能进行这种检测,应将容器中的全部内容物转移到透明容器中进行检测。

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

10.3.7 应该按年月顺序识别模拟生产的单元(单独的或者分组的),或相反,如果必要,协助进行调查。

对于冻干产品模拟生产,标准 ISO 13408-3 适用。

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

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

10.4 培养基灌装单元的培养和检验

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

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

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

10.4.3 培养基灌装评估单元的培养时间不得少于 14 d,培养温度应在 20℃~35℃ 范围内。若采用特定的温度或者温度范围,应验证和记录这种特定的温度或者温度范围。

注：如果采用两种培养温度,那么,每种温度下灌装单位通常被培养至少 7 d(先从较低的温度开始)。

10.4.4 培养期限结束后,应利用一个已定义的程序检验培养基已灌装的容器,以确认是否存在微生物生长。

注：提前检验灌装单位可能有助于获得一个初步的结果。

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

注：基因型识别法可能有助于确定可能的污染源(如果这种方法被应用于试验和环境分离自然菌)。

10.5 初始性能鉴定

10.5.1 概述

对于没有包含在之前的性能鉴定中的每条生产线和每个独特的产品配置,应针对每个无菌处理操作进行初始性能鉴定。

10.5.2 需要灌装的数量

10.5.2.1 应灌装足够数量的单位,以便有效地模拟代表制造流程的所有活动。

10.5.2.2 关于最小模拟数量和每次模拟所灌装单位的数量,请参见“表 1”。

注:为了涵盖生产中普遍遇到的过程变量和干预,所灌装的容器数量可能有必要多于每次培养基灌装运行的最小灌装容器数量(即最小灌装容器数量/每次培养基灌装运行)。

10.5.3 接受标准

10.5.3.1 模拟生产的目标应是达到零污染的灌装单位。

注:因为目的是灌装无菌产品而且少量污染单位的灌装产品,所以,灌装大量的小瓶没有发生较大数量的污染单位是可以被接受的。

10.5.3.2 任何受到污染的灌装单位应进行调查,目的是确定污染的原因(若可能)。

关于接受标准,请参见“表 1”。

表 1 培养基灌装初始性能鉴定

最小模拟次数	已灌装单元数量/ 模拟	在任意三次模拟中 受到污染的单元	受到污染单元影响的 模拟运行	措施
3	<5 000	≥ 1	≥ 1	调查、纠正措施、重新 做初始性能鉴定
3	5 000~10 000	1	1	调查、考虑重复培养基 灌装
		>1	>1	调查、纠正措施、重新 做初始性能鉴定
3	>10 000	1	1	调查
		>1	>1	调查、纠正措施、重新 做初始性能鉴定

10.6 定期的性能再鉴定

10.6.1 时间安排要求

10.6.1.1 对于每个无菌工序和每条灌装线,每年应进行两次(大约每 6 个月一次)预定的模拟生产再鉴定。对于每次再鉴定运行,应选择一种灌装配置。灌装线鉴定应包括代表每班和每次交接班的所有活动以及干预。

10.6.1.2 对于使用频率少于每 6 个月一次的无菌灌装线和产品/容器配置,在恢复生产之前,应利用可接受的模拟生产试验进行再鉴定。

10.6.1.3 如果人员出现重大变动、环境监测结果或者成品无菌测试结果出现异常,必要时,应在预定的每 6 个月之前进行过程或者灌装线的再鉴定。

注:变更控制可能需要再鉴定。

10.6.2 需要灌装的数量

关于最小运行数量和每次模拟所灌装的单元数量,参见“表 2”。

注:为了涵盖生产中普遍遇到的过程变量和干预,所灌装的容器数量可能有必要多于每次培养基灌装运行的最小灌装容器数量(即最小灌装容器数量/每次培养基灌装运行)。

10.6.3 接受标准

10.6.3.1 模拟生产的目标应是零污染的单元。

10.6.3.2 应调查导致单元受到污染的每个模拟生产。

10.6.3.3 接受标准见“表 2”中所示。

10.6.3.4 如果发现单元受到污染,应在重新开始性能鉴定之前采取纠正措施。

表 2 培养基灌装定期(周期)性能重新鉴定

最小模拟次数	已灌装单元数量/模拟	受到污染的单元	措施
每年两次 ^a	<5 000	1	调查、重新做初始性能鉴定
	5 000~10 000	1	调查、考虑重复培养基灌装
		>1	调查、纠正措施、重新做初始性能鉴定
	>10 000	1	调查
		>1	调查、纠正措施、重新做初始性能鉴定
^a 模拟应涵盖所有的灌装线配置和所有的轮班。			

10.7 重复初始性能鉴定

当出现下列情况时,无菌过程或者灌装线应接受鉴定:

- a) 灌装线的复检(重新合格验证)失败;
- b) 生产线长时间没有投入使用,例如:一年;
- c) 存在可能影响无菌过程的变化。

10.8 模拟生产的文件

10.8.1 应全面地记录所有的模拟生产运行。所有运行应包括已处理单元的调整。每个模拟生产运行的记录中所包含的或者交叉参考的信息应包括:

- a) 模拟生产的日期和时间;
- b) 识别所使用的加工区域或房间;
- c) 容器/胶塞的类型和规格;
- d) 每一容器的装量;
- e) 处理速度;
- f) 已灌装培养基的类型;
- g) 已灌装单元的数量;
- h) 检查时不合格单元的数量以及不合格的原因;
- i) 已培养的单元的数量;
- j) 呈阳性单元的数量;
- k) 培养时间和温度;

- l) 用于模拟一个正常灌装生产的一切步骤的程序,且可能包括例如模拟的冻干法或者小瓶顶部气体的置换;
 - m) 培养基灌装准备和运行期间所获得的微生物监测数据;
 - n) 参与模拟生产的每班人员的名单;
 - o) 促生长结果;
 - p) 从所有阳性的单元鉴定微生物;
 - q) 管理回顾;
 - r) 模拟生产所涵盖的产品;
 - s) 有呈阳性单元的运行或者失败运行的调查。
- 10.8.2 如果调查结论表明失败的原因,那么应实施纠正措施。
可调查纠正措施的有效性,如果可能,在进行额外的运行之前,单独检查。

10.9 已灌装产品的处置

- 10.9.1 凡是模拟生产后在一条生产线上生产的所有产品应进行隔离,直到模拟生产完成为止。
- 10.9.2 如果模拟生产失败,应立即审查自上次模拟生产成功后所有与无菌生产相关的相关记录。审查的结果应包括受影响批次产品处置的理由。

11 无菌测试

11.1 概述

如果需要对无菌灌装的产品进行无菌测试,那么,应对每批进行测试。当测试方法适用时,则采用药典中的无菌测试。如果药典中没有适用于特定产品的特定方法,那么,制造商应指定需要使用的无菌测试方法。

注 1:“药典”包括中国药典(ChP)、欧洲药典(Ph. Eur.)、日本药典(JP)和美国药典(USP)。

注 2:某些法规要求,使用非药典规定的无菌测试方法时,需要相关的管理部门审批。

11.2 对无菌测试阳性单元的调查

11.2.1 应对无菌测试阳性的单元作出评估,并同时开展查找污染源的调查,包括确定微生物生长是否由于试验过程污染而导致的。

11.2.2 应评估生产环境中、无菌测试室中以及无菌测试阳性的单元中发现的微生物种类之间的相关性。

注:关于对从无菌测试阳性的单元中分离所得的微生物的进一步调查指南,请参阅药典。

附录 A
(资料性附录)
流程图举例

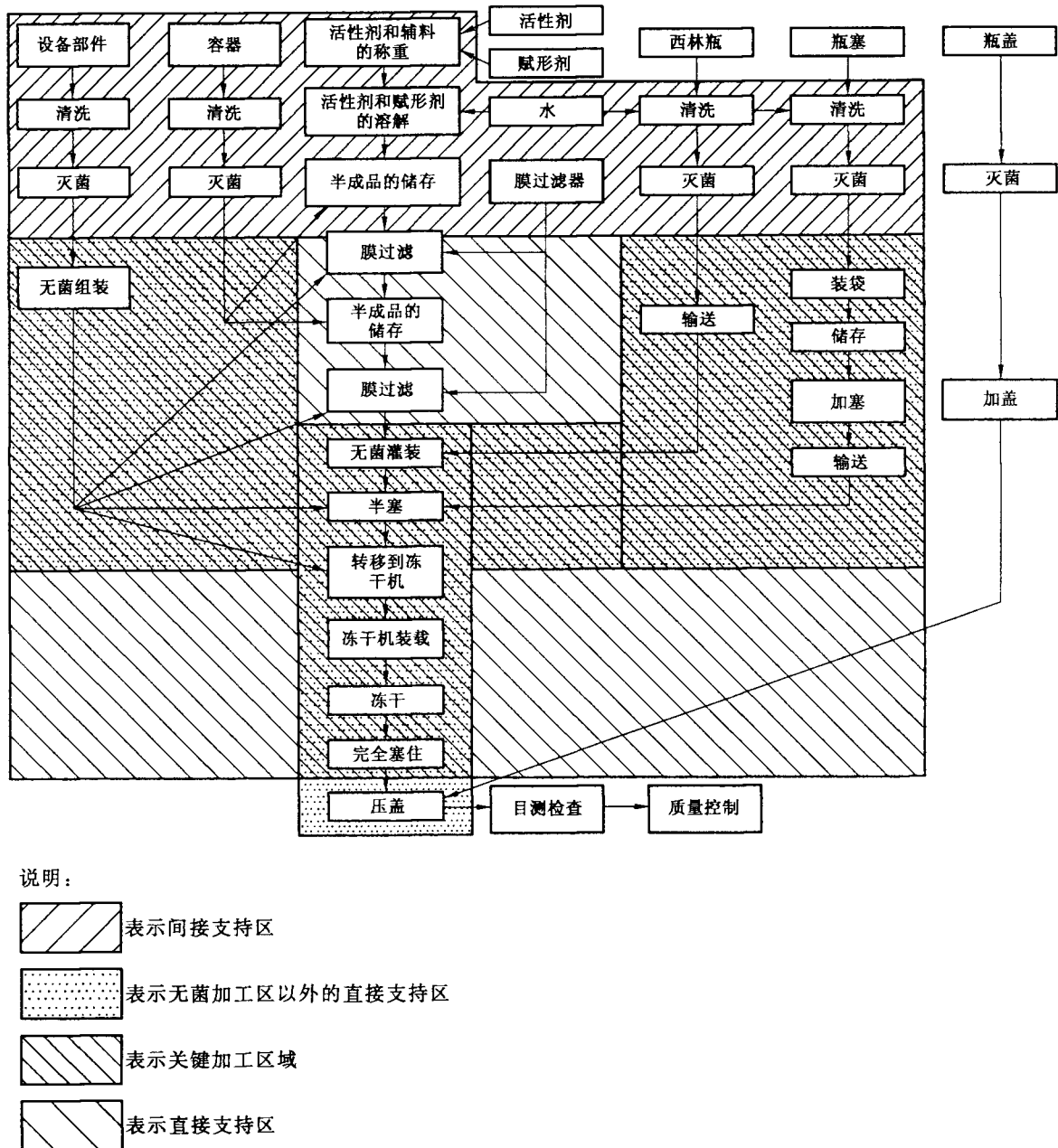


图 A.1 分成操作单元的无菌加工示例

附 录 B
(资料性附录)
无菌加工定义的典型要素

以下列出了确立和记录一个无菌加工定义时应该考虑的典型要素：

- a) 正当理由/合理性(为什么没有使用最终灭菌)；
- b) 适用的法规要求和准则；
- c) 适用的质量管理体系；
- d) 设施设计；
- e) 设备设计；
- f) 产品与传递系统；
- g) 所执行的流程与工艺；
 - 1) 产品与部件准备；
 - 2) 产品、部件和设备灭菌/去除热原；
 - 3) 无菌加工保护措施,例如限制进入屏障系统(RABS)、隔离器或洁净室；
 - 4) 人员防护系统和方法对无菌加工的影响；
 - 5) 产品制造方法；
 - 6) 封口/包装完整性保证；
- h) 环境控制与监测方案；
- i) 主要的验证计划(例如:模拟生产、单元操作的验证)；
- j) 变更流程控制；
- k) 产品放行流程。

在策划一个无菌过程定义时,可以根据产品的特点和包装对其进行分组。

注:有助于按单元操作筹划无菌加工;相关的实例,请参见“附录 A”中的流程图。

附 录 C
(资料性附录)
特定风险举例

表 C.1 仅做指导性参考。此表包含风险管理策略中可能与其相关的特定风险的实例。

表 C.1 特定风险实例(包括控制措施实例)

方面	实例	特定的微生物风险实例	控制措施实例 ^a
材料	● 生物源 ● 天然产品 ● 合成源 ● 具有杀菌活性的成分	● 大量酵母、霉菌和细菌 ● 支原体 ● 病毒 ● 内毒素水平 ● 朊毒体	● 选择已批准的供应商 ● 供应商审核 ● 供应商证书 ● 来料的控制 ● 预过滤控制生物负载(酵母、霉菌和细菌)的控制 ● 超滤(内毒素)
产品的类型	● 溶液(抑菌的或者无抑菌的) ● 悬浮液 ● 结晶粉末 ● 冻干粉末 ● 乳剂或者软膏 ● 固体器械 ● 组合产品 ● 具有杀菌活性的配方	● 支持微生物生长的能力 ● 生物负载增加 ● 内毒素污染 ● 制造期间的污染	● 对产品进行生长研究(如果是水基的、非抑菌的) ● 单剂量配方 ● 水活性测定 ● 大批非无菌溶液的保留时间限制 ● 大批量非无菌溶液的冷藏 ● 过程中生物负载监测
产品包装/设计	● 安瓿 ● 西林瓶 ● 预灌装的注射器 ● 软袋 ● 多剂量容器	● 制造期间的污染	● 100%泄漏试验 ● 容器轧盖完整性试验 ● 使用 RABS 或者隔离器 ● 双重过滤器、靠近灌装点的最终过滤器 ● 环境计划包括连续的微粒监测
制造过程的技术复杂性	● 多阶段加工 ● 手工装配步骤 ● 复杂的传递装置	● 制造期间的污染	● 使用 RABS 或者隔离器 ● 在保持时间阶段,给无菌贮液罐加压 ● 所有无菌产品接触部分的在线清洗/在线灭菌 ● 机器人装配相对人工装配 ● 冻干制品的自动传输,装料与卸料
产品预期的临床用途	● 外用 ● 注射用 ● 眼部护理 ● 单剂量/多次使用 ● 植入性 ● 多剂量无抑菌剂的说明	● 产品的潜在影响	● 患者便利器械 ● 护士便利器械(例如:配制的西林瓶) ● 使用中时间研究 ● 新的保存系统
^a 这些仅仅是举例;可以有备选/替代措施,而且可能对某个特定应用更有效。			

附 录 D
(资料性附录)
洁净间的分级比较

本标准仅参考了已制定的 ISO 14644-1 的分级。本附录给出了其他一些地区和/或国家的分级系统的信息。

表 D.1 分级系统

传统的分类依据 ^a				
标准 GB/T 25915.1 (微粒 $>0.5\ \mu\text{m}/\text{m}^3$)	YY/T 0567.1	(微粒 $\geq 0.5\ \mu\text{m}/\text{ft}^3$)	欧盟 GMP 指南 附录 1 ^b (动态)	欧盟 GMP 指南 附录 1 ^b (静态)
5(3 520)	关键加工区域	100	A 级	A 和 B 级
6(35 200)	未定义	1 000	未定义	未定义
7(352 000)	直接支持区	10 000	B 级	C 级
8(3 520 000)	间接支持区 ^c	100 000 ^c	C 级	D 级
			D 级	未定义
^a FDA([美国]食品及药品管理局)无菌生产指南(2004 年 9 月颁布); ^b 《欧盟 GMP 指南,附录 1(2003 年)》(2005 年修订草案)参考 ISO 14644 标准,但是非生物性微粒的限度有不同的定义。 ^c 这些区域中的动态按照“欧盟 GMP 指南,附录 1”中分为 C 级和 D 级。				

附 录 E
(资料性附录)
生产用水技术规范

E.1 源水

E.1.1 无菌生产中所使用的纯化水应采用饮用水或者符合饮用水要求的水作为源水来制备。源水的其他用途应限于除无菌加工区(APA)以外的清洁用途和更衣室的洗手。

E.1.2 应制定文件化的源水的技术规范。在制定该技术规范时,应考虑与源水的水质相关的当地法规。

E.2 源水的处理

E.2.1 如果给予对源水进行再处理以进一步减少生物负载,那么,应将处理过的水与未经处理的源水之间保持严格的分离。

a) 适当的再处理(附加处理)可以包括臭氧处理或者加氯消毒作为初始处理步骤。

b) 处理过的源水也可用于某些情况,诸如在冷却液无法被灭菌的高压灭菌器中喷射冷却液(例如:通过循环遍布的高压灭菌器)。

E.2.2 应经常监测高压灭菌器循环期间用于喷雾冷却的处理过的源水,以确认微生物的含量和已添加物质的活性。

E.3 纯化水

E.3.1 纯化水可用于流程最开始时冲洗部件、设备、胶塞等等。纯化水可用作某些非注射用产品(例如:隐形眼镜护理液)中的成分。

注:关于纯化水的定义,可以参阅国家和地区药典。

E.3.2 应监测和控制微生物的含量;应按照可适用的法规或者药典的技术规范,将微生物的含量控制到适合纯化水预定用途的极限水平。

注:适宜的测试方法,请参阅药典。

E.3.3 固定系统中分配的纯化水应是循环的或者始终保持流动的,其目的是尽量避免管道和水罐内侧形成生物膜。该系统应根据文件规定的频率进行卫生处理。

E.3.4 配水系统的设计应确保能够避免某些区域的水不能自由流动和不得停滞。

E.3.5 如果可截留细菌的过滤器被用于这种系统中,那么,这些过滤器应经过灭菌处理,应经过完整性测试,而且应根据指定的频率(定期)和程序进行更换。其他孔径的过滤器(例如:可截留微粒的过滤器)则应定期更换(如果使用)。

E.3.6 纯化水的水罐和配水系统应该采用适合其预定用途的材料制造。

E.4 注射用水

E.4.1 注射用水(WFI)应按照国家法规要求用于配制可注射的产品和其他医疗保健产品,并且用于最后冲洗这些产品制造时所使用的部件、设备、胶塞等等。

E.4.2 WFI 设备的供水应经过适当的预处理。应该注意这类供水中的生物负载和/或内毒素水平。

引入源水的成分应该决定后续预处理步骤的选择。如果有氯存在,那么,应该考虑使用碳床。如果源水中的胶质、有机物或者硅酸盐能够穿透离子交换器,那么,可以采用诸如单通或双通反渗透装置作为附加的步骤。建议使供水循环,以尽量避免生物膜的形成。

E.4.3 配水系统中的 WFI 应维持在 $>70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度,而且在一个回路内循环。如果温度 $<70\text{ }^{\circ}\text{C}$,应考虑按照经过验证的卫生处理周期进行处理。这类系统的设计应确保能够避开无法自由流动的区域,同时确保水流不得停滞。应该按最低限度监测温度,而且在回流结束时记录温度。

E.4.4 WFI 配水系统应是由适合其预定用途的不锈钢材料制成。其适宜性应记录在设计鉴定中。关于抛光、焊接、坡度等的设计,可以参考相关设计准则(例如:ISPE 基准)。

E.4.5 应经常监测电导率、TOC、生物负载和内毒素。应按照文件规定的监测程序,对水从系统分配的所有使用点进行监测。

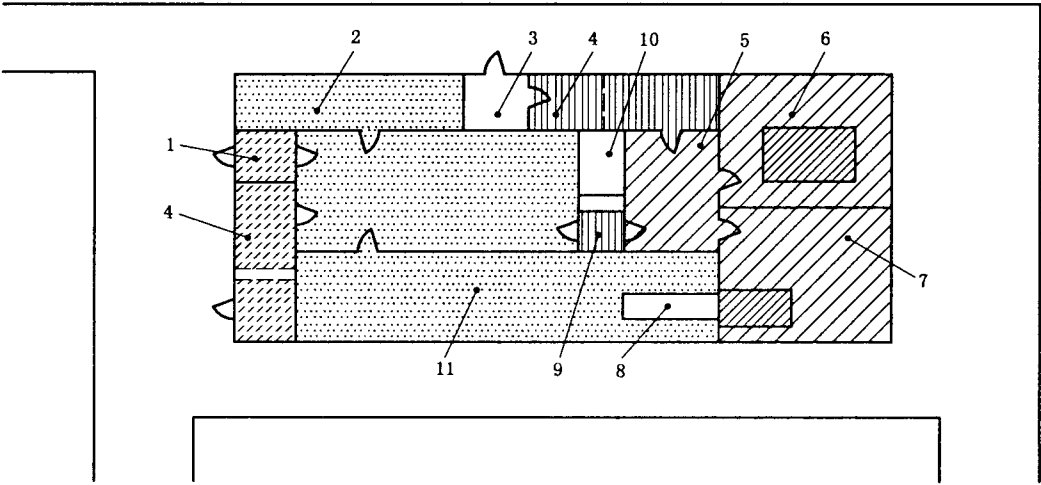
注:关于适宜的试验方法,请参阅药典。

E.4.6 应根据所定义的程序和频率,以及在系统出错后或者系统完整性出现问题后,对 WFI 系统进行消毒或者卫生处理。如果在清洗/消毒/卫生处理过程中使用了化学药品,那么,应从系统中清除这些化学品,同时确认已清除干净。

在高于 $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下连续循环的 WFI 系统可能不需要定期消毒,除非系统出错后或者系统完整性出现问题。无论如何,某些情况下,建议加热到例如 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

附录 F
(资料性附录)
无菌加工区

图 F.1 所示为一个无菌加工区的实例。



说明：

-  表示关键加工区域
-  表示直接支持区
-  表示静态时的直接支持区
-  表示间接支持区
-  表示静态时的间接支持区
-  表示非分类区域

- 1 ——物料气闸室；
- 2 ——配液区；
- 3 ——气闸室；
- 4 ——更衣室；
- 5 ——缓冲区；
- 6 ——无菌处理室 1；
- 7 ——无菌处理室 2；
- 8 ——洗瓶机、灭菌隧道；
- 9 ——物料气闸室；
- 10 ——高压灭菌器；
- 11 ——最终清洗。

图 F.1 无菌加工区

参 考 文 献

- [1] ISO 9000:2005, *Quality management systems—Fundamentals and vocabulary*
 - [2] ISO 9004, *Quality management systems—Guidelines for performance improvements*
 - [3] ISO 11137-3, *Sterilization of health care products—Radiation—Part 3: Guidance on dosimetric aspects*
 - [4] ISO/TS 11139, *Sterilization of health care products—Vocabulary*
 - [5] ISO/TR 14969, *Medical devices—Quality management systems—Guidance on the application of ISO 13485:2003*
 - [6] ISO 15223, *Medical devices—Symbols to be used with medical device labels, labelling and information to be supplied*
 - [7] ANSI/AAMI ST67: 2003, *Sterilization of health care products—Requirements for products labeled “STERILE”*
 - [8] IEC 60812, *Analysis techniques for system reliability—Procedures for failure mode and effects analysis (FMEA)*
 - [9] EN 556-2, *Sterilization of medical devices—Requirements for medical devices to be designated “STERILE”—Part 2: Requirements for aseptically processed medical devices*
 - [10] EN 1822-1, *High efficiency air filters (HEPA and ULPA)—Part 1: Classification, performance testing, marking*
 - [11] *Device Risk Management Training Using HACCP Principles*, 2nd Edition. June 2003. Medical 2793, HACCP Alliance. Editors: George Flick, Joseph L. Salyer, et al, 320 pages
 - [12] Ph. Eur., *European Pharmacopoeia*, www.pheur.org
 - [13] JP, *Japanese Pharmacopoeia*, <http://jpd.b.nihs.go.jp/jp14e>
 - [14] USP, *United States Pharmacopoeia*, www.usp.org
 - [15] ISPE, *Baseline Guide*, <http://www.ispe.org/index.w>
 - [16] EU GMP Guide, Annex 1, <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>
 - [17] FDA Guidance for aseptic processing, September 2004, <http://www.fda.gov/cder/>
-

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准

医疗保健产品的无菌加工

第 1 部分:通用要求

YY/T 0567.1—2013/ISO 13408-1:2008

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100013)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235
读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 2.75 字数 76 千字
2014 年 2 月第一版 2014 年 2 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-26415 定价 47.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



YY/T 0567.1-2013