
无菌药品生产污染控制策略
技术指南
(征求意见稿)

中国医药设备工程协会
无菌药品先进制造专业委员会
组织编写

编 委 会

主 编 顾维军 肖志坚

副 主 编 徐敏凤 王 丰

编 委 (以姓氏汉语拼音为序)

王 亮 王 胜 许建辰 尹放东 袁 野

编写人员 (以姓氏汉语拼音为序)

陈 严 陈增凯 高凯萍 黄 欣 阚 静 李德彪 李 泉
李 智 马成友 苏 虹 汤佳丽 王 丰 王 松 邢毓杰
许青青 许士奇 薛 骏 杨 欢 杨 鹏 袁 野 张越琳
周进莉

审稿人员 (以姓氏汉语拼音为序)

步晓明 陈亚利 陈 澈 陈增凯 崔 涛 戴新铭 高凯萍
郜 岩 耿 虹 郭光星 郭 丽 何 婷 黄 俊 黄 欣
江映珠 阚 静 兰贞燕 李德彪 李永胜 李 智 娄再飞
卢 阳 南东坡 仇模龙 任 民 申景丰 宋昱甫 苏 虹
汤佳丽 陶建虹 王 丰 王 胜 王 霞 王晓博 文孙谋
邢轶华 邢毓杰 徐敏凤 许青青 许士奇 薛 骏 杨 欢
杨 烁 杨 鹏 尧志亮 殷文超 袁超磊 袁 野 张柄南
张 新 张越琳 赵勇杰 周进莉 朱培婷 颀孙燕

目 录

1	总则	1
1.1	目的	1
1.2	范围	1
2	污染控制策略的制定	1
3	质量体系在污染控制策略中的作用	3
3.1	质量风险管理	3
3.2	变更控制	3
3.3	调查	3
3.4	纠正措施和预防措施（CAPA）	4
3.5	质量回顾和趋势分析	4
3.6	供应商管理	4
3.7	质量控制	4
4	污染控制策略的基础	5
4.1	科学知识	5
4.1.1	生产系统知识	5
4.1.2	产品和工艺知识	5
4.1.3	微生物、热原/内毒素及微粒知识	5
4.2	基于质量风险管理的理念	6
4.3	持续改善的质量管理体系	6
4.4	质量文化及人员意识	6
5	污染控制策略的控制要素	7
5.1	厂房设施	7
5.1.1	厂房设施的设计	7
5.1.2	厂房设施的使用、维护和维修	8
5.1.3	厂房设施的日常监测	10
5.1.4	厂房设施的定期回顾	11

5.2	设备	11
5.2.1	设备的设计	11
5.2.2	设备的使用、维护与维修	13
5.2.3	设备的定期回顾	14
5.3	人员	15
5.3.1	权限控制	15
5.3.2	人员卫生和健康条件	15
5.3.3	洁净服和更衣流程	16
5.3.4	培训	16
5.3.5	更衣资质认证	17
5.3.6	人员最大数量	17
5.3.7	洁净服监控	18
5.3.8	更衣资质再认证	18
5.3.9	人员资质的吊销	18
5.3.10	无菌行为要求	18
5.4	公用系统	18
5.4.1	设计	18
5.4.2	确认	20
5.4.3	日常监控	21
5.4.4	日常维护	22
5.4.5	数据分析趋势回顾	22
5.4.6	持续改进 (偏差, 变更)	23
5.4.7	系统停机后的恢复	23
5.5	物料	23
5.6	产品和工艺	26
5.6.1	无菌生产工艺	26
5.6.2	最终灭菌工艺	36
5.6.3	冻干工艺	39
5.6.4	BFS 工艺	44
5.6.5	FFS 工艺	48

5.7	环境监测	50
5.7.1	概述	50
5.7.2	环境监测流程的设计	51
5.7.3	环境监测性能确认及周期性再确认	53
5.7.4	环境监测的持续评估	53
5.7.5	持续改进（偏差、变更）	54
5.7.6	环境恢复时对环境监测的考量	55
5.8	污染控制策略各控制要素的相互联系	55
6	污染控制策略的监控和有效性分析	56
7	术语	57
8	附录	58
8.1	污染控制相关的风险识别实例分析	58
8.2	污染控制策略文件参考示例	61
8.3	污染控制策略有效性分析参考示例	66
8.4	生物制品原液生产工艺污染控制策略	67
9	参考法规、指南和文献	76

1 总则

1.1 目的

为最大程度降低药品生产过程中引入污染的风险，保证药品质量和患者用药安全，药品生产企业需要根据 GMP 的要求制定各种污染控制措施，但一直以来，这些污染控制措施相对独立，并未考虑各要素间相互作用和相互依存的关系。为进一步提高污染控制的有效性，欧盟 GMP 附录 1（2022 版）提出应在药品生产过程中采用整体控制的方式实施污染控制策略（CCS），通过确定包括厂房设施、设备、人员、公用系统、物料、产品和工艺、环境监测等在内的所有关键控制点，全面评估企业所有的污染控制和监测措施的有效性，来管控药品质量和用药安全性风险。针对目前企业在制定污染控制策略时所存在的各控制和监测措施如何有机结合、现有控制和监测方式的有效性如何评估、污染控制策略如何与现有质量体系协同作用等难点，中国医药设备工程协会无菌药品先进制造专业委员会组织编写本指南，旨在为业界提供药品生产过程中污染控制策略的设计、实施、评估和管理的相关指导，帮助业界企事业单位和人员理解污染控制策略的理念，更加有效地建立和实施污染控制策略。

本指南为药品生产企业、厂房设施设计单位、设备制造商等提供技术参考，不具有强制性。

1.2 范围

本指南适用于无菌药品的微生物、热原/内毒素和微粒的污染控制实践，不涉及交叉污染的相关要求。非无菌药品不在本指南的讨论范围内，但对其进行污染控制改进时可作参考。

2 污染控制策略的制定

污染控制策略是基于对产品和工艺的理解而建立的一套针对微生物、热原/内毒素和微粒的计划性控制措施，它综合反映了 ICH Q8、Q9、Q10 的理念和要求，无论是针对新建厂房还是现有厂房，其制定依赖于详细的技术和工艺知识，需从整体的角度出发，融入风险管理意识，考虑污染防控的所有方面，涵盖厂房设施、设备、人员、公用系统、物料、产品和工艺、环境监测等与生产过程密切相关的所有要素，并建立各要素内部以及各要素之间的相互联系，实现全面且主动的污染控制。污染控制策略文件将所有控制措施概括在一起整体列出，包括其控制原理和支持性规程和报告，以便整体确认和评估这些措施。

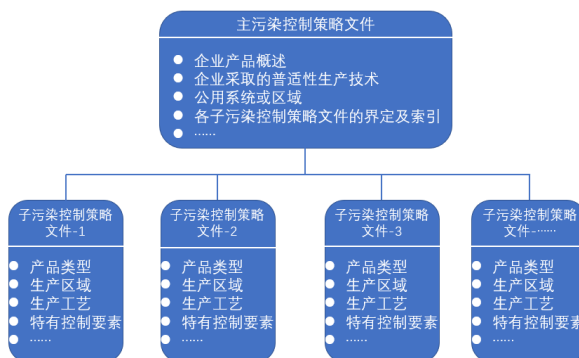
污染控制策略的制定不是一次性的行为，应将其融入到企业质量体系中并持续更新，同时还应定期对污染控制措施进行回顾，评估其整体有效性和前沿性，且通过回顾，可能会发现一些潜在的改进点，进而推动企业对污染控制策略进行持续改进。

典型的污染控制策略制定和维护步骤如下：

阶段	具体步骤	
	新建厂房	现有厂房
准备阶段	成立跨部门、跨层级的多角色污染控制策略小组	
	确定并宣传污染控制策略文化	
制定阶段	制定污染控制策略管理文件	
	收集整理产品工艺信息	
	风险评估，确定生产系统和关键控制点	整合已有生产系统和控制措施、监测方式
	再次通过风险评估确定全面的控制措施和监测方式	风险评估，确定已有控制措施和监测方式的全面性和有效性，必要时建立纠正措施和预防措施
	制定或完善污染控制策略及相应文件	
执行和有效性评估阶段	贯彻污染控制策略的执行，监督执行效果	
	建立定期回顾机制，评估污染控制策略的有效性	
持续改进阶段	以质量体系推动污染控制策略的持续更新	

污染控制策略制定和维护步骤示例

对于有多条生产线和多品种产品的企业，可以按产品分别书写污染控制策略文件，也可以在企业“主污染控制策略文件”的框架下，以生产线布局、产品类型（包括但不限于产品理化特性、产品的毒理药理、适应症和给药途径）、生产工艺等为依据进行划分，相同类型的生产线或产品书写一份“子污染控制策略文件”，以实现体系化管理，如下图所示。无论形式如何，建议企业对所有的污染控制策略文件进行索引，以便快速找到对应生产线或产品的污染控制策略。



多产品污染控制策略架构图示例

3 质量体系在污染控制策略中的作用

污染控制策略需要被纳入到企业的质量体系中，以进一步完善并加强质量体系的持续稳定运行。污染控制策略的制定、维护及有效性检查等整个生命周期均需以强有力的质量体系为支撑，质量体系如质量风险管理、变更控制、调查、纠正措施和预防措施、质量回顾和趋势分析、供应商管理和质量控制等为污染控制提供了运行框架和反馈机制，驱动各控制要素的有效运行，并使其持续优化和提升。

3.1 质量风险管理

在 CCS 开发和维护过程中，均需要使用质量风险管理理念，包括识别、评估、降低和控制污染风险。比如，当开发 CCS 时，企业需通过风险评估审阅目前各控制要素相关的风险有哪些，这些风险当前是如何控制的，还可以采取哪些措施进行控制。完成该评估后，针对污染可能性高、污染可检测性差的风险点进行重点评估和管控。当起草新的风险评估报告时，风险因素中需要考虑污染风险，以便采取相应污染控制措施来强化 CCS，反之，当 CCS 评估相应区域和要素需要风险评估时，则需要单独对其进行风险评估，并将结果反馈给 CCS。再比如，质量风险管理在 CCS 中可用于评估设计的适用性、无菌工艺风险、环境控制水平、过程控制水平、操作流程控制水平等。CCS 中常用的风险评估方法有失败模式效果分析（FMEA）、危害分析和关键控制点（HACCP）等。

3.2 变更控制

在无菌药品生产相关变更管理过程中，均需要考虑任何变更对污染控制的影响，并将其纳入必须评估的范畴之一。任何对产品和工艺、厂房设施、设备、物料等各控制要素的变更，均需评估所可能产生的微生物、热原/内毒素和微粒的污染，并有可能触发整个 CCS 的临时审阅和更新。当对污染控制的任何部分进行变更时，都存在着潜在的固有风险，需要对风险的高低进行评估，由适当领域的专家或有经验的专业团队对变更进行审核，依据评估意见做出最终的变更决定，必要时进行相应污染控制策略的更新。

3.3 调查

污染控制策略相关的调查可能来自多个方面，如生产过程控制、物料及产品检验、环境监测、不良趋势、工艺验证、清洁验证及产品投诉等，调查是检验污染控制策略有效性的反馈闭环，以确保污染控制策略各重要要素的持续改进和完善。另外，当企业出现针对涉及微生物、热原/内毒素和微粒超合格限或出现不良趋势的情况，在按照企业调查流程处理的同时，需要通过整体性的污染控制策略视角进行调查，调查内容包括污染源的确定、各控制要素对污染异常情况贡献程度如何、是否存在整体 CCS 有效性的缺陷等等。必要时，企业可针对污染调查，特别是环境监测调查、无菌性阳性调查、模拟灌装阳性调查等，建立标准化的调查流程和模板，涵盖实验室调查、人机料法环等各方面，以便指导和保证调查的全面性。可以说，CCS 理论的提出对现有调查体系特别是污染控制相关调查提出了更高的要求。

3.4 纠正措施和预防措施（CAPA）

CAPA 是质量体系中实现各体系管理的重要手段，通过实施 CAPA，可使污染控制水平不断提升，及时解决 CCS 中存在的问题。在建立和执行 CAPA 过程中，不能仅仅考虑 CAPA 直接针对的控制要素，还要考虑对其他 CCS 控制要素的间接影响。同时，对于关键的 CAPA，需要建立 CAPA 有效性评估行动来保证其达到预期目的。可以说，CCS 理论的提出，对现有 CAPA 体系特别是污染控制相关 CAPA 提出了更高的要求，在设定 CAPA 时，需要尽可能选择能够对多个污染控制要素有贡献的 CAPA，以便最大程度发挥 CAPA 的作用，比如，设定将开放式生产转变为封闭式生产的 CAPA，这将可以从环境污染、设备污染、物料污染等多个角度同步降低污染水平，CCS 整体水平也将有大幅提高。

3.5 质量回顾和趋势分析

利用趋势分析可以评估一个特定时间段内各控制要素绩效指标的运行情况，及时发现污染隐患。任何不良趋势，都是 CCS 需要重点关注和评估的内容，比如温湿度、环境监测、各类报警、过滤器/隔离手套完整性测试等的不良趋势，也都需要经过全面和详尽的调查和分析，设定有效的 CAPA，来及时找到污染源并扭转不良趋势。在产品质量回顾中，分析产品各质量指标的同时，还需要考虑污染控制相关指标与上一回顾周期的对比变化情况，分析变化的原因并整体评估所回顾产品的污染控制情况。企业应针对偏差、OOS/OOT 等各类不符合事件有相应追踪、调查和反应性行动机制，同时也应建立如定期污染控制小组会议、污染控制文化宣贯、CAPA 有效性分析和优化、污染控制相关设备预防性维护等主动性行动机制。

3.6 供应商管理

为确保污染控制策略的有效执行，企业需要将污染控制的管控延伸到对供应商的管理中，以降低其提供的物料和服务造成污染的风险。在供应商筛选和评估中，需要考虑供应商的污染控制水平和有效性，评估其在物料生产过程中或者服务过程中是否有效管控了污染风险。需要和供应商签署质量协议，质量协议中需要明确规定污染控制相关内容。供应商资质确认和后续常规审计过程中，均需要将 CCS 纳入评估和检查范畴。考虑到物料相关的控制要素，在供应商管理中，企业需要从该物料在企业的使用用途和洁净级别等角度，与供应商商定如包装形式、生产环境等关键污染控制水平条款，以降低物料使用中的污染风险。

3.7 质量控制

质量控制包括对原料、产品、验证样品等的检验，它是监测和监控污染控制要素的重要手段。质量标准应考虑包括微生物、热原/内毒素及微粒相应标准的设定。质量控制实验室需保证检验数据的完整性和可靠性，减少实验室错误结果的产生。在任何污染偏差调查中，实验室也应彻底调查，以排除实验室的影响。

4 污染控制策略的基础

4.1 科学知识

4.1.1 生产系统知识

生产系统知识是指企业对所生产产品的生产控制体系的认知。企业对生产系统的认知是污染控制策略制定和实施的基础之一。这些知识主要包括：

- (1) 车间情况：例如车间设计、洁净区级别划分、人流及物流的设计；
- (2) 设施及设备：例如空调系统、水系统、气体系统的设计、确认及监控；
- (3) 环境控制：例如人员更衣、环境的清洁消毒、虫害控制策略、环境监测；
- (4) 人员控制：例如人员的知识背景、培训及职责定义；
- (5) 物料控制：例如物料供应商的管理、物料来源、物料效期；
- (6) 外包活动：无菌活动相关外包活动的供应商/服务商管理，例如委托洁净服清洗灭菌、消毒剂效力验证、清洁服务等。

4.1.2 产品和工艺知识

污染控制策略应建立在企业对产品及其生产工艺有充分了解的基础上。产品及工艺的理解可以是同类型产品及工艺归为一类进行特性分析并建立污染控制策略，也可以是针对每个产品及每种工艺进行特性分析而建立污染控制策略。但是当企业有多种不同类型的产品及工艺时，不应只通过一个污染控制策略管理所有情况，过于粗放的和针对性较弱的污染控制策略难以达到有效控制污染的目的。

- (1) 产品特点：了解产品的特性及产品受到污染的可能性等，以便设计产品在生产过程中的保护策略，中控点及中控标准，并选择可采取的能避免产品受到损害的污染去除方法，例如最终灭菌、除菌过滤等；
- (2) 生产工艺：掌握产品在生产工艺的每个环节，包括但不限于物料的加入过程及方法、每个工艺步骤可能增加的污染和/或可能产生的污染去除作用等，从而做到在兼顾风险与收益的同时，保障尽可能少的污染引入，及有效的污染去除。

4.1.3 微生物、热原/内毒素及微粒知识

企业应有具备相关专业背景的技术人员对污染物的性质、来源及去除的方法和原理等有深刻的认知，以便在分析污染风险和制定措施时能基于科学做出正确的判断。例如，微生物的生长及行为特性，生物膜的形成及去除，清洁消毒、灭菌及除菌过滤的知识，细菌内毒素的产生和去除方法，微粒的来源及分类等。还应具备对微生物、热原/内毒素及微粒数据的统计和趋势分析能力，及时发现不良趋势并有效预警。

4.2 基于质量风险管理的理念

企业应建立质量风险管理流程，选择合适的质量风险管理工具对可能的污染进行识别、评估及控制措施制定。采用质量风险管理的原则和理念来建立企业的污染控制策略，例如：

(1) 利用已经成功或失败的经验，为新的产线、产品提供信息，以尽可能从设计阶段就最小化污染风险的可能性。

(2) 尽可能设置相对独立的污染控制单元，以减少一个系统失败对其他系统的影响。例如，使用开放式的灌装系统，不充分的背景环境清洁对灌装区的影响比使用隔离系统更大。

(3) 考虑采用补充性的保障系统，以降低污染去除的失败概率，例如在必要时进行冗余过滤的设计。

4.3 持续改善的质量管理体系

污染控制策略不是一蹴而就的，企业应对污染控制策略中制定的风险控制措施的实施效果进行监控、反馈及改进。

(1) 常见的监控手段包括但不限于：偏差、OOS、参数监控（例如洁净环境、温湿度、压差、工艺参数、设备运行参数等）、定期回顾（例如风险级别的定期沟通及回顾）、差距分析（例如法规、指南、行业新技术等）、再验证、投诉及药物警戒等。

(2) 常见的反馈手段包括但不限于：产品质量回顾、质量管理评审、趋势分析等。

(3) 常见的改进方法包括但不限于：质量变更控制、文件修订、参数监控调整、再验证周期调整、质量改进计划等。

4.4 质量文化及人员意识

企业制定的污染控制策略是否可以有效落地实施，质量文化及人员意识发挥了至关重要的作用，这也是污染控制策略的基础之一。主要包括，企业管理层配备足够资源，推进污染控制策略的实施和污染控制策略的沟通，高层管理者在污染控制管理中的角色及作用，企业制定的质量方针及计划，企业是否雇佣了具有相关专业知识和能力的人员对员工实施持续的培训，以及当有污染事件发生时，企业的管理人员对待污染事件的态度及反应（如是否高度重视污染事件的调查，对重复性问题做出强烈的反应，称赞和奖励相关工作岗位及为污染控制做出贡献的人员等）。

5 污染控制策略的控制要素

5.1 厂房设施

厂房设施是药品生产质量的必要保证，药品生产企业需根据不同药品剂型的要求，组织专业技术人员对厂房设施进行规划与设计，并执行相关验证以确认其性能能够满足预期需求。在厂房设施的生命周期中，仅仅只有良好的设计是不够的，其使用、维护、维修和日常监测也是不可或缺的环节，同时，还需定期对厂房设施进行回顾，确保其能持续有效地进行污染控制。污染控制策略的制定，离不开厂房设施全生命周期的整体考量。

5.1.1 厂房设施的设计

按 GMP 的要求进行厂房设施的设计是一项技术性很强的工作，在此阶段，不仅需要国家政策、安全、环保等相关规定，还需结合产品工艺，融入污染控制策略的理念，从硬件和源头上将污染的风险降到最低。洁净级别、空调系统、物理隔离、人流/物流通道、清洁消毒、虫害控制、建筑装修材料等都应该在厂房设施设计的初期阶段予以充分考虑。需要特别注意的是，这些关注点在评估的过程中不是孤立存在的，而应该从整体出发，全面考察，相互包含，并避免为降低某一风险而引入其他风险的情况出现。

以物理隔离为例，作为污染控制最有效的措施之一，其设计应贯穿于产品生产的全流程，包括已清洗与未清洗物品的隔离、产品与周围环境的隔离等，但从污染控制策略的理念出发，需要设计的点远不止于此，空调系统的配套能力、物理隔离内部及表面的清洁消毒、人流/物流的匹配性和便捷性等等，都应该给予充分且合理的评估，对于隔离器，还需对其生物净化程序、自动化程度、首过空气对产品的保护、人员操作对首过空气的影响、隔离器和隔离手套的完整性、物料转入/转出隔离器的操作设计、隔离器与其背景环境之间的压差设计等予以考虑，保证接触到产品的空气均是首过空气，且隔离器内部不会受其背景环境或物料的影响。

鉴于无菌生产技术的飞速发展，且不同产品可能会存在不同的污染控制策略关注点，在设计厂房设施时，需要考虑建筑平面和空间布局的灵活性以及所用建筑装修材料，为后续改进留有充足的空间和可能性。

在厂房设施设计阶段的污染控制考量包括但不限于：

- 洁净区厂房设施建筑所用材料是否光滑、无渗漏性且无裂缝？是否利于清洁和必要的消毒？是否耐受清洁剂和消毒剂的重复使用？
- A/B 级洁净区是否存在地漏、水池等潜在污染源？
- 洁净区空调系统是否有足够的自净能力？单向流系统是否有足够的气流可视化研究？

- 不同洁净级别之间是否建立合理的压差梯度以防止污染？是否有足够的措施确保气流不会从洁净级别低的区域吹向洁净级别高的区域？是否依据产品暴露、操作间功能等方面对操作间的关键性作出充分的设计和评估？压差、温度和相对湿度指示器的设置点是否经过评估？
- 是否使用限制性进入隔离系统（RABS）或隔离器？若未采用，其替代方法的污染控制程度和风险如何？
- RABS 和隔离器的背景环境如何？能否预防产品污染的风险？对于 RABS，是否设置延展单向流？其背景环境是否为 B 级？对于隔离器，开放式隔离器和封闭式隔离器的隔离等级有所不同，其背景环境的选择是否依具体风险而定？
- RABS 或隔离器所用隔离手套是否具有适当的机械和化学抗性以满足日常使用需求？
- 是否使用物料传递仓或气锁进行物料转移？物料传递仓能否通过风淋等措施对较高级别的环境进行保护？
- 不同洁净级别的人流通道和物流通道是否设置气锁？人流通道和物流通道是否分开设置？若未分开设置，如何控制污染风险？
- 人员进出洁净区的通道是否分开设置？若未分开设置，是否有足够的措施降低污染风险？
- 物料进出洁净区的通道是否分开设置？若未分开设置，是否有足够的措施降低污染风险？
- 如何防控虫害鼠害？在厂房设施入口处是否设计风幕、灭虫灯等防控措施？

5.1.2 厂房设施的使用、维护和维修

厂房设施设计完工且经过各类确认并交付使用后，企业需按照预定的使用方式制定完善的使用流程。以物料转移流程为例，物料的性质、包装形式、状态、用途、对产品质量的影响等都是在选择转移方式、建立转移流程时需要严格考虑的，且转移过程应经过精心设计，无论是转入还是转出，均应避免对高洁净级别环境产生不良影响。同时，还应对可进入 B 级区和 A 级区的物料进行严格控制并建立物料转移清单，仅允许清单内的物料进行转移，转移过程需经过验证，如有清单外的物料需要被转移，则需要进行额外的评估和批准，从物料材质、物料结构、转移方式、去污措施等方面全面评价，必要时还需引入适当的监控措施，以降低污染风险。

厂房设施的任何功能性故障或缺陷均可能导致污染控制的失效，甚至使得厂房设施本身成为污染源，因此，制定并执行全面的定期维护计划就显得十分重要。例如，空调系统的功能维护对于洁净区不同洁净级别间压差的维持以及高效过滤器阻隔污染的能力非常关键，但在维护空调系统时，不能脱离洁净级别、物理隔离等单独执行。

在执行厂房设施硬件功能维护/维修的过程中，需要注意避免让维护/维修活动本身带来额外的污染风险。一方面，执行维护/维修活动的人员需经过充分的培训，并具备良好的污染控制意识，另一方面，在厂房设施设计阶段就需要考虑到后续维护/维修活动的便捷性和可行性。

除了对厂房设施进行硬件功能的定期维护外，作为污染消除措施，日常清洁消毒也是厂房设施使用和维护的重要组成部分。污染控制策略应从厂房设施清洁消毒计划、清洁剂和消毒剂的选择和使用、建筑装修材料的耐腐蚀性等方面综合考量，以达到预期的污染消除目的。

在厂房设施的使用、维护和维修阶段的污染控制考量包括但不限于：

- 日常生产中，洁净区是如何保证其持续符合相应洁净级别的要求的？若洁净区出现可能引入污染的异常情况，相应的控制措施是什么？洁净级别被破坏后，如何使其恢复至洁净状态？
- 隔离手套的更换频次如何？是否依据尖锐点分析、使用频次、使用方式、历史更换数据等综合评估？
- 隔离手套的完整性测试如何进行？是否采用原位测试的方式？若未采用原位测试，如何确保隔离手套安装完成后的完整性？
- 是否对可转移入 B 级区或 A 级区的物料建立物料转移清单？清单上物料的转移过程是否经过验证？
- 不同物料的转移流程是否与其性质、包装形式、状态、用途、对产品质量的影响等相匹配？例如，与产品直接或间接接触的无菌生产用零部件是否采用经验证的灭菌方式从 C 级转移至 B 级洁净区？
- 人员出入洁净区是如何管理的？是否有洁净区最大人数的限制？
- 厂房设施的定期维护计划是否完善？是否包含所有生产区域？定期维护项目是否充足？定期维护频次的确定是否经充分评估？
- 是否具备完善的流程确保厂房设施硬件功能的维护/维修不会带来额外的环境污染风险？
- 厂房设施的清洁消毒程序是否充分考虑所有被消毒表面的杀菌效力和耐受性？是否考虑不同类型消毒剂的联合使用？清洁消毒频次如何？是否定期对消毒程序的整体有效性进行评估？
- 清洁剂和消毒剂是如何确定的？是否有残留？若有，清洁消毒程序中是否包含了去残留措施？
- A 级区和 B 级区使用的清洁剂和消毒剂在使用前是否无菌？C 级区和 D 级区使用的清洁剂和消毒剂的无菌性是否与该区域内的操作相匹配？是否经过评估？

- 若企业自行稀释或配制清洁剂和消毒剂，是否有足够的措施确保稀释或配制过程无污染风险？清洁剂和消毒剂是否有使用效期的评估和规定？
- 日常生产中如何进行厂房设施的虫害控制？

5.1.3 厂房设施的日常监测

压差控制是厂房设施实现污染控制最重要、最有效的手段之一。污染控制策略应依据操作间的关键性等对压差的关键程度进行评估。对于关键压差，应连续监测、记录，并设置报警系统以提示操作人员压差的异常。

为维持良好的压差稳定性，日常操作中要尽量避免人员在不同房间之间的走动。但鉴于工艺需求，某些开/关门的动作是不可避免的，因此药品生产企业可依据评估设置报警延迟，以更有效地监测压差波动。

单向流系统的高效过滤器完整性及风速需定期测定，另外，洁净区的温度和相对湿度在污染控制策略中也需要进行阐明，不适宜的温湿度不仅会造成不必要的人员活动增加，导致人体释放的颗粒数变多，而且还会为微生物的滋生提供环境。

除 5.7 所述环境监测外，在厂房设施的日常监测阶段的污染控制考量包括但不限于：

- 是否依据操作间的关键性等对关键压差作出充分评估？
- 是否对温度和相对湿度进行了合适的控制？产品是否对温度和相对湿度有特殊要求？若有，是否据此评估出关键温度和相对湿度？
- 关键压差、温度和相对湿度是否持续监测和记录？其警戒限和纠偏限是如何确定的？是否存在报警系统？报警系统能否即时警告操作人员压差、温度和相对湿度超限且不会在未经评估的情况下被覆盖？
- 是否有压差、温度和相对湿度超限后的处理措施？该处理措施是否经过充分评估？
- 报警系统是否设置了报警延迟？若是，报警延迟是否经过充分评估和论证？
- 非关键房间的压差、温度和相对湿度是否有定期监测和记录？
- 单向流系统的风速测定频次如何？在工作区域能否提供 0.36-0.54m/s（指导值）范围内的均匀风速？若不能，是否有足够的评估，如结合气流可视化研究等？
- 是否存在虫害监测？监测频次如何？若虫害监测结果超限，是否有相应的处理措施？

5.1.4 厂房设施的定期回顾

定期回顾是厂房设施生命周期中非常重要的一环。在设计阶段完成后，需对厂房设施进行初始确认，确定其满足预期需求后，还需定期对空调系统等进行再确认，确保所有功能持续有效，再确认项目应涵盖总微粒浓度、终端过滤器的完整性测试、气流量、压差、A级单向流风速、B/C/D级非单向流的恢复测试等。不仅如此，厂房设施的日常巡检和维护，也应以定期回顾的形式进行总结，并据此进一步优化完善巡检和维护频次，甚至触发改进的需求。

厂房设施定期回顾在污染控制策略的整个体系中十分关键，尤其是对现有厂房，通过定期回顾，可及时发现潜在的污染风险，从而避免设施老化、控制措施不足等带来的产品污染风险。

在厂房设施的定期回顾阶段的污染控制考量包括但不限于：

- 是否对隔离系统，如隔离手套的完整性、更换频次等进行定期回顾？
- 是否对压差、温度和相对湿度进行定期回顾？
- 空调系统的定期回顾频次如何？是否包含再确认？进行再确认时，是否依据历史趋势对B级静态和A级区5 μm 微粒进行考量？
- A级区单向流的气流可视化研究是否定期回顾、更新？其频次如何？定期回顾、更新时是否与风速测定相关联？
- 虫害监测是否定期回顾、更新？其频次如何？
- 定期回顾如何与日常管理、持续改进等相关联？

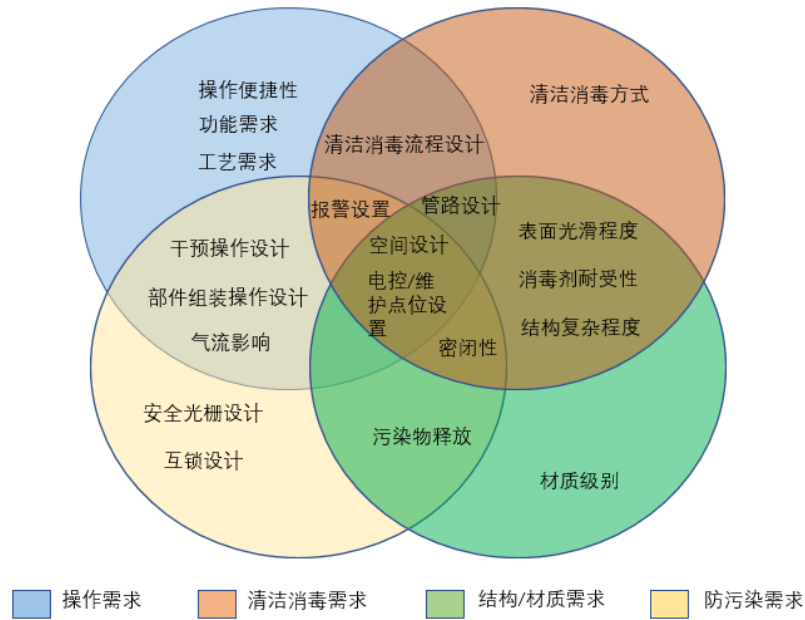
5.2 设备

设备管理包含了设备整个生命周期各阶段的所有活动，有效的设备管理体系可最大程度地防控药品生产过程中的潜在污染。设备设计、使用、维护与维修、定期回顾等都是污染控制策略的重点关注点，任何一个因素控制的不足或因素间联系的缺失均有可能导致整个污染控制策略的缺陷。

5.2.1 设备的设计

设备设计需符合预期用途，同时还需避免设备本身对产品的污染风险。从污染控制策略的角度出发，在设计阶段需要整体考虑的点至少包括：操作需求、清洁消毒需求、防污染需求、结构/材质需求等。同厂房设施设计一样，所有的设计要点应予以通盘考虑，避免顾此失彼。

以产品直接暴露的设备，如分装机为例，在操作需求方面，为提高操作者操作的便捷性，往往需要较大的设备空间，但是过大的空间一方面会给清洁消毒带来较大的难度，另一方面某些操作可能会导致隔离手套的破损或脱落，破坏设备防污染功能。良好的分装机设计考虑要点示例如下：



分装机设计考虑要点示例图

部分设备可能会使用到润滑剂、冷却剂等，在设备设计阶段，应尽量避免此类物质在无菌区的应用，若无法避免，需保证从设计上减少其对产品的污染风险。也有些设备因工艺需求，会安装除菌或减菌过滤器等配套部件，在设计选型时同样需注意材质、型号、密封性等要求，避免产品污染的风险。

设备设计除需考虑设备自身外，还要考虑不同设备之间、设备与厂房设施之间的连接和匹配性，例如不同设备之间传送带的设计、不同设备的联动操作、设备与厂房设施之间的连接与密合等，避免因配合不当造成的污染风险。

所有设计需求均应体现在用户需求文件中，通常情况下，设备设计需求应由生产、工程、质量等跨部门团队成员基于生产工艺和污染控制策略共同完成。应经过一系列的确认和测试证明设备的设计、功能满足预期用途，设备设计的书面文件应予以保存并持续更新。

设备设计阶段的污染控制考量包括但不限于：

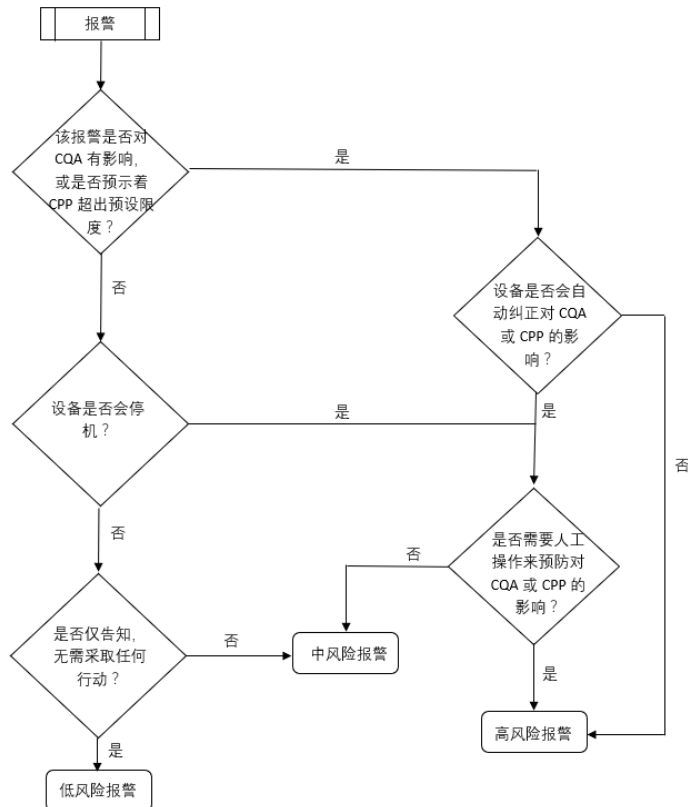
- 设备材质是否会产生颗粒等污染风险？是否能耐受所用清洁剂和消毒剂？
- 设备表面是否光滑无缝隙、无死角？结构是否简单？是否易于清洁和消毒？
- 设备自动化程度如何？是否能最大限度地减少固有干预操作？
- 设备组装如何进行？能否最大程度地减少在无菌区的设备组装操作？
- 设备电控和机械维护点是否设计在无菌区外？能否在无菌区外完成常规的设备维护维修工作？
- RABS 或隔离器内部的设备构造和人员操作是否可避免隔离手套的过度拉伸？

- 设备是否有互锁或安全光栅设计，以防止操作人员误操作带来的污染风险？

5.2.2 设备的使用、维护与维修

设备的合理、正确使用是污染控制的重要环节。应建立完善的设备操作规程和人员差错预防机制，防止错误操作带来的污染风险，除此之外，GMP 中还规定了诸多污染防控相关的设备使用具体要求，如设备的拆装、清洁/消毒或灭菌、状态标识的设置、已清洁设备的保护和其使用前的最长保存时限要求等，以避免污染，企业在制定污染控制策略时，需予以全盘考虑。

设备的报警管理是设备使用的重要一环，不同设备的不同报警对产品的污染风险不一样，依据报警本身是否影响产品质量或关键工艺参数、报警后设备是否有自动停机 and 自动剔除产品机制等，可将设备报警进行风险分级，不同风险等级的报警采取不同的管理方式。以隧道灭菌机为例，若在运行过程中出现加热段温度低的报警，且报警后没有自动剔除产品的机制，因其可能会影响玻璃容器的除热原/内毒素效果，存在潜在的微生物和内毒素污染风险，故其风险等级较高，一旦发生此类报警，需立即进行评估、审核。而对于无潜在质量风险的低风险报警，其处理方式可有所不同。



报警分级决策树

与厂房设施一样，企业需对设备制定详细且全面的预防性维护计划，以维持设备正常运转，降低污染风险。在制定计划时，可基于设备设计、风险等级和历史数据

等，确定关键设备及设备的关键部件，并通过评估针对不同的设备及设备部件选择不同的维护方式和频次。对于洁净区设备，其预防性维护尽量在洁净区外进行，或者结合实际生产情况，选择在大修或特定的非生产时间段进行。

当设备运行过程中出现故障时，为保证生产的顺利进行，通常需对设备进行纠正性的维修活动。相比于预防性维护，设备的纠正性维修带来的污染风险更大，尤其是关键设备和关键部件，因此，对于此类维修，在执行前需进行全面的风险分析，若维修活动在洁净区进行，执行维修后，需考虑对维修区域进行额外的清洁、消毒等措施，必要时进行维修后环境监测，若在 A 级关键区内进行了维修，此类活动还需经过无菌工艺模拟试验。总而言之，企业应通过预防性维护来减少设备的纠正性维修。

在设备使用、维护与维修阶段的污染控制考量包括但不限于：

- 设备的拆装顺序是否标准化？能否避免污染的风险？无菌区内的设备组装操作能否采用自远而近、自上而下的组装方式？若不能，是否有避免污染的措施？
- 是否有具体且完整的设备清洁、消毒或灭菌方法？是否充分考虑被消毒表面的杀菌效力和耐受性？
- 设备生产结束至清洁前所允许的最长间隔时限是如何规定的？
- 是否具备保护已清洁、消毒或灭菌设备免受污染的方法？已清洁、消毒或灭菌设备的最长保存时限是如何规定的？是否经过验证？
- 与产品直接或间接接触的设备零部件是否经过清洁验证？
- 是否有足够的、清晰完整的标识和物理隔离区分已清洁、消毒或灭菌设备与未清洁、消毒或灭菌设备？是否能确保标识和物理隔离本身不会带来污染风险？
- 是否对设备报警进行充分的评估？对于高风险报警，是否有足够的措施避免污染风险？
- 设备的预防性维护计划是否完善？定期维护项目是否充足？定期维护频次的确定是否经充分评估？
- 是否具备避免设备维护与维修带来污染风险的措施？相关措施是否经过充分评估？
- 生产过程中发生如电力闪停等突发事件，关键设备是否有应急处理预案？

5.2.3 设备的定期回顾

设备的生命周期管理中，需定期对其进行回顾分析，以更好地预防污染。

对于预防性维护，一方面可通过回顾纠正性维修来进行完善，当设备频繁出现某一故障或出现不同故障但根本原因相同时，需考虑预防性维护计划的进一步完善，另

一方面，也可通过对预防性维护本身进行定期回顾，以期不断地自我完善。预防性维护的完善是多样的，包括维护项目或频次的增减等。在使用方面，如前所述，设备的报警管理对污染控制十分重要，因此也需对设备报警，尤其是报警分类、高风险报警的发生情况进行定期回顾分析，以不断优化设备使用状态。

设备的定期回顾还需包含相关变更、偏差等，部分设备的年度再验证也是定期回顾的一部分，生产线上设备较多，可考虑将同类设备进行分类管理，配合年度再验证计划，不同类型的设备或系统按照不同的频次进行回顾。通过定期回顾，确保设备保持持续的验证状态。在定期回顾过程中的污染控制考量包括但不限于如下几点：

- 是否对设备预防性维护进行定期回顾？是否依据定期回顾结果对预防性维护计划进行持续更新？
- 是否定期对报警分类进行评估？是否对高风险报警进行定期回顾？
- 对于需再验证的设备或系统，其再验证频次如何？再验证项目是否全面？

5.3 人员

关于无菌药品生产的人员方面，可从如下几个方面采取预防措施来最大程度降低微生物、热原/内毒素和颗粒对设施和产品的污染：

5.3.1 权限控制

只有已完成相关培训并通过考核的人员才能进入洁净区和厂房。访客必须始终由受过培训的人员陪同。

门禁系统需要确保仅允许经过培训并获取了相关资质的人员进入受控区域。

5.3.2 人员卫生和健康条件

5.3.2.1 人员卫生

人员是洁净区内最大的污染源，因此所有进入洁净区工作的人员都需要遵守个人卫生的基础要求，例如定期沐浴，剪指甲，不佩戴首饰，不化妆，个人物品严禁带入洁净区等。工厂需要建立明确的个人卫生规章制度并及时更新。

5.3.2.2 健康条件

所有人员都有义务及时向车间管理人员汇报自身疾病或者感染的症状和严重程度。如症状较轻，人员可以在洁净区之外进行工作直至痊愈。如症状较重应禁止进入洁净区，并及时就医。如有需要，人员需接受专业的医疗再检查，以确保健康状况不影响产品质量。

5.3.2.3 健康检查

参与无菌药品生产的员工需要根据岗位要求进行定期健康检查。

5.3.3 洁净服和更衣流程

良好的穿衣程序设计可最大限度地减少人员对产品的污染风险，并通过洁净室性能确认得到证实。

应基于风险和验证确定洁净服的清洁/灭菌频次，清洁/灭菌条件及清洁/灭菌后的储存期限，可耐受的清洁/灭菌次数。

5.3.3.1 C/D 级区域洁净服要求

在进入 C/D 级别之前，人员必须洗手。更换 C/D 级洁净服和 C 级鞋。衣服材质需要不易脱落粒子，缝制方式要满足要求以降低粒子渗透率。洁净服需要在手腕和脚腕处有收口设计。进入 C/D 级更衣室之前，人员需要佩戴帽套，口罩，胡须套（必要时），并确保四肢没有暴露于洁净区内。对于同一房间内有不同分级的更衣室，更衣流程应在高级别区域一侧完成。对于 C 级区域的特定工作任务（例如处理清洁物品、制剂等），需要额外的衣服，如手套、防护服等。

5.3.3.2 A/B 级区域洁净服要求

从事无菌加工（例如级别 A/B 的无菌过滤和灌装）的人员，在进入无菌区域之前必须洗手。A/B 级的更衣原则是，更换 B 级近视镜（如需要），更换 B 级袜子，穿上无菌连体服、靴子、口罩和无菌手套。A/B 级衣服需要覆盖整个身体，包括脸部。在离开 A/B 级区域时，人员在出口气闸门处脱下全部 A/B 级洁净服。

5.3.4 培训

进入洁净区工作的人员需要培训关于污染风险和控制的很多方面的内容，强制培训的内容包括但不限于：

- 基础微生物学和无菌行为
- 洁净区的清洁和消毒
- 健康条件
- 更衣流程
- 物料传递

对于 A 级无菌生产区域，培训还应当包含：

- A 级特殊无菌行为和无菌技术
- 无菌药品生产所需的无菌操作技术，例如灭菌，产品过滤，污染溯源，无菌工艺模拟等

培训效果应在生产过程中通过过程确认来确认，并接受 QA 的定期监管，制定相应的改善措施。上文所述的内容需要定期进行再培训，培训内容应涵盖当年所发生的

重大变更，偏差，审计发现项，日常监管发现的主要问题，最新的烟雾测试等。培训对象应涵盖生产、工艺、质量以及相关的管理层。

5.3.5 更衣资质认证

进入 A/B 级区域工作的员工需要通过特殊的培训和认证后方可上岗，其中更衣资质的认证是最重要的一环。员工的良好更衣可以显著减少对洁净区环境和产品的潜在污染风险。

更衣资质认证分为四部分：理论培训，实际操练，洁净服取样和过程确认。

- 理论培训

员工可通过观看标准操作流程，VR 虚拟现实设备，或者培训师的讲解来了解 A/B 级更衣的具体流程和关键注意事项。

- 实际操练

员工在理论培训结束后，可在培训室内练习更衣流程。通常该流程需要反复多次练习才能到达熟练程度。之后培训师会逐一观察受训员工的每一步更衣流程，并对其中的问题进行纠正。直至员工可以熟练正确的穿戴 A/B 级洁净服并避免在穿戴过程中对洁净服产生交叉污染。

- 洁净服取样

员工在指定时间内进入 A/B 级更衣室，在实际环境中进行 A/B 级洁净服的穿戴。穿戴结束后对洁净服表面进行取样，以确认员工在更衣过程中没有污染洁净服。取样结果将作为员工是否通过考核的重要依据。

- 过程确认

取样结束后，培训师会对员工在实际环境中更衣的流程进行过程确认。如更衣流程合格则可以授予员工 A/B 级区域的进入资质。如不合格，即使洁净服样品都合格，也不可以授予员工进入 A/B 级区域的资质。需要对其进行再培训，确认更衣流程完全符合标准操作流程后方可重新取样。

更衣资质不是一成不变的，需要制定相应的规则来规定什么情况下可以吊销员工的 A/B 级更衣资质。

5.3.6 人员最大数量

为了降低洁净区的污染风险，每一个房间都通过环境监测（EM）性能确认对最大人数进行了确认。对于 A 级无菌生产房间，最大人数还需要通过无菌工艺模拟中进行确认。

洁净区内每个房间需规定最大人数限制。同时无菌行为的标准操作流程中也要体现最大人数的要求，并对员工进行培训。日常工作中通过过程确认或 QA 监管来确

保员工遵守了这一要求。对于 A 级无菌生产房间，可以通过自动化系统来自动控制房间最大人数。

5.3.7 洁净服监控

洁净服的取样点选择和取样频率的确定需要通过风险评估来制定。员工参与了关键活动之后必须取样。

如果监控结果超标了，需要使用偏差进行调查并制定相应的纠偏措施和预防措施。

洁净服监控的流程也需要进行日常过程确认和 QA 监管，一旦发现问题可以立即采取纠正措施。

5.3.8 更衣资质再认证

A/B 级区域的更衣资质需进行定期再认证。再认证结果如合格，员工将被赋予新一年进入 A/B 级区域的权限。如果结果不合格或者超过了认证期限，需要调查原因，并再次取样。如果结果仍不合格，员工将被吊销 A/B 级区域的权限，并需要重新参加全部的更衣资质认证。在重新获得更衣资质之前，员工不得进入 A/B 级区域工作。

如果员工由于体型变化需要更换洁净服尺码，也需要进行更衣资质的再认证。

5.3.9 人员资质的吊销

人员的资质需要持续的评估，包括人员持续表现、人员监测计划不良趋势、参与失败的无菌工艺模拟等。如人员资质被吊销，重新取得资质需要参加全部的初始人员资质认证。

5.3.10 无菌行为要求

企业需要根据产品特性制定洁净室内的无菌行为要求。无菌行为的关键考量点是要确保来自于人员的微生物和微粒污染不会对产品和洁净室产生影响。无菌行为要求需要规定在质量管理体系中，并随着经验的积累和新技术的出现随时进行更新。需要对参与无菌药品生产的人员进行初次培训和定期再培训，并通过定期的监管来确认无菌行为的实施效果。

企业需要持续培养和提高员工的无菌意识，包括但不限于：定期培训，定期监管，汇总问题和分享，无菌行为文化的形成等。通过日常生产中对员工的无菌行为的定期评估，逐步提升员工的无菌意识，并确认培训的有效性，如有需要可加强培训频率和内容。

5.4 公用系统

5.4.1 设计

洁净公用系统的范围包括纯化水，注射水，纯蒸汽以及洁净气体系统。

洁净公用系统的设计

质量源于设计是一种基于科学和风险的方案，可确保在生产过程或产品中实现一致的质量。洁净公用系统在设计前，每个系统都需要有一份用户需求来定义用户的要求。设计会基于用户需求进行相应的设计确保满足需求。

5.4.1.1 纯化水

对于纯化水系统的污染控制策略，在设计阶段重点考虑：

- 1) 原水水质
- 2) 制水工艺确保有效去除水中的污染物，如有机物，细菌，内毒素和胶体等。
- 3) 管道材料以及阀门仪表附件等材质的选择确保采用无添加剂、无吸收性，无毒和耐腐蚀（非反应性）的材料。
- 4) 系统的卫生设计，确保湍流，无死角和盲管，合适的坡度，避免微生物和细菌的滋生。
- 5) 取样点的设计需具有代表性，所取样品需代表使用点的水质。需能够在系统运行时取样，并且每个取样点能够完全排干。
- 6) 日常运行的系统消毒措施
- 7) 日常运行中在线的 PH 值，电导率和 TOC 监控，以及离线实验室取样测试。
- 8) 自动放空和排放功能
- 9) 安装呼吸器，以避免污染入侵，若纯化水非常温，如热循环系统，需有控制措施（如加热）避免在呼吸器产生冷凝水。
- 10) 在线监测的报警功能，及其对应的联锁控制

5.4.1.2 注射水

对于注射水系统的污染控制策略，在设计阶段重点考虑对生物膜形成的预防和控制：

- 1) 采用纯水蒸馏制成
- 2) 管道材料以及阀门仪表附件等材质的选择确保采用无添加剂、无吸收性，无毒和耐腐蚀（非反应性）的材料。
- 3) 系统的卫生设计，确保湍流，无死角和盲管，合适的坡度，避免微生物和细菌的滋生。
- 4) 取样点的设计需具有代表性，所取样品需代表使用点的水质。需能够在系统运行时取样，并且每个取样点能够完全排干。

-
- 5) 考虑系统在线消毒功能
 - 6) 日常运行中在线的 PH 值，电导率和 TOC 监控，以及离线实验室取样测试。
 - 7) 自动放空和排放功能
 - 8) 安装呼吸器，以避免污染入侵。同时需有控制措施（如加热）避免在呼吸器产生冷凝水。
 - 9) 在线监测的报警功能，及其对应的联锁控制

5.4.1.3 纯蒸汽

对于纯蒸汽系统的污染控制策略，在设计阶段重点考虑：

- 1) 通常以纯化水作为原料水。
- 2) 管道材料以及阀门仪表附件等材质的选择确保采用无添加剂、无吸收性，无毒和耐腐蚀（非反应性）的材料。
- 3) 管路的设计避免冷凝水的积聚，同时考虑坡度便于冷凝水的排放。
- 4) 取样点的设计能够在运行中取样，并且每个取样点能够完全排干。
- 5) 离线实验室取样测试。

5.4.1.4 洁净气体

对于洁净气体的污染控制策略，在设计阶段重点考虑：

- 1) 管路及其阀门附件材质的选择
- 2) 各种杂质，微粒、水分和油分的去除。
- 3) 终端用户点除菌过滤。
- 4) 日常取样点的选择及监测频率。

5.4.2 确认

确认是指所有的厂房设施，系统和设备均已安装良好，且运行正常并能产生预期结果的一系列活动。洁净公用系统在投入使用前必须进行初始的确认，包括设计确认，安装确认，运行确认和性能确认。对于系统的污染控制的确认需要重点考虑：

设计确认对设计说明和系统流程图进行审核，确保系统设计能够满足用户需求，其中水系统的管道雷诺数在该阶段进行计算确认。安装确认需对系统材质，管道坡度，焊接质量等进行确认。运行确认需进行灭菌消毒测试。性能确认进行三轮取样和测试，确保品质满足药典的要求。

5.4.3 日常监控

公用系统是无菌药品生产的基础，通常可分为水系统（纯化水，注射用水，洁净蒸汽）和洁净气体系统。考虑药品生产中的污染物来源通常分为微生物污染（如微生物、内毒素），物理污染（如颗粒物污染），生物污染（如毛发、昆虫）和化学污染，为防止公用系统中引入相关污染，需对系统进行针对性周期性质量监测。

5.4.3.1 监测项目

(1) 水系统：

根据《中国药典》二部中的定义，纯化水为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水，不含任何添加剂；注射用水为纯化水蒸馏所得的水。纯化水和注射用水需满足药典的要求，洁净蒸汽未收录在《中国药典》中，为纯化水蒸馏所得。

(2) 洁净蒸汽：

《中国药典》和中国 GMP 中暂未明确提出洁净蒸汽的质量标准。一般洁净蒸汽的测试项目可分为两类，分别是洁净蒸汽冷凝液测试和物理测试。其中，冷凝液测试可参考《中国药典》中注射用水章节的要求。而物理测试要求，可参考其他国家或地区的药典或标准（如 EP, USP, EN285, HTM 01-01 等）。例如 HTM 01-01 洁净蒸汽物理测试标准如下：

测试项目	限度
干燥度	≤ 0.9 , 对于金属装载 ≤ 0.95
不凝性气体含量	$\leq 3.5\%$
过热度	$\geq 25\text{ C}^\circ$

(3) 洁净气体

参考中国 GMP 无菌附录 1 要求，其固体颗粒和微生物限度要求需满足对应环境级别要求

5.4.3.2 监测点位和监测频率

对于洁净公用系统的检测点位及测试频率，应满足相应法规要求，同时基于用点关键程度和质量风险管理理念进行制定。确保能真实反映公用系统系统处于受控状态，并持续产出合格的公用系统介质。

所有的纯化水、注射用水和洁净蒸汽使用点都应进行定期监测。根据系统验证结果、风险评估结果和生产需要确定取样点及取样频率。监测项目可主要分为微生物

监测和理化分析监测。根据取样点在循环系统中的位置和功能不同，可分为关键点和非关键点，进行不同频率及不同项目的监测计划。关键点的监测频率应高于非关键点。

对于洁净气体取样点，所有与产品或产品接触表面直接接触的洁净气体用点均应设定取样点。代表性取样点需能代表使用点的气体质量，其他用点可根据关键程度和风险评估结果决定是否检测和检测频率。

5.4.3.3 警戒限设定

除了满足药典规定的项目限度要求，一般工厂内部需建立警戒限以进行预警，有助于提早发现异常结果和趋势。警戒限的建立可通过统计学方法得出。如初始警戒限可根据系统确认和验证阶段的历史数据进行计算，并在周期性数据回顾时考虑是否重新计算警戒限。

5.4.4 日常维护

公用系统除了进行定期监测，完善的定期维护计划是保证系统正常运行的关键之一，包括预防性维护和纠正性维护。同时建议建立定期系统质量回顾机制。

水系统的维护一般有系统的定期冲洗/清洗与消毒、泄露检查、部件更换、除红锈与钝化等。当水系统出现超出行动限/法规限的测试结果时，应根据调查结果进行相应的纠正行动，如消毒、灭菌、冲洗/清洗等，并进行一定程度的加强监测。

洁净气体系统由于运行较稳定，因此维护活动较为简单，一般为过滤器的定期测试与更换。

定期对系统整体及各个监测点进行数据和趋势回顾，并进行必要的数据统计分析。根据回顾结果，考虑调整警戒限和/或行动限。

5.4.5 数据分析趋势回顾

作为污染控制策略中的重要一环，在对公用系统（水系统、洁净气体系统）进行周期性质量检测后，应形成相应的数据分析和趋势报告（如月度、年度报告）。企业应运用合理的分析方式和工具，对一段时间内或不同情况下的控制信息进行整体的分析，识别不良趋势，调查可能的原因和帮助持续改进。

针对不同的公用系统，应制定合理的回顾周期和频率（如月度、年度），最终结果以正式报告形式呈现。年度报告写作过程中，需对警戒限进行评估，如需变更，则应按照相应的变更管理流程进行调整，并评估其影响。基于数据和趋势分析，在所有的周期性评估报告里，如果有发现问题或可改进的区域，可针对发现的问题提出的一些建议或措施。

对于微生物数据，应统计非零样品数目和百分比，超过警戒限和纠偏限的样品数目。应对微生物鉴定结果的种类进行统计。对于化学和颗粒物监测相关的数值型数据，可以通过图表形式展现评估阶段内或自定义时间段内的数据趋势。

对于所有的周期性评估报告，如果在报告期间，有对取样或测试结果有潜在影响的偏差或者变更发生，应做记录，并简要叙述其已调查清楚的根本性原因。并评估相应系统的纠偏措施及其产生的系统性影响。尤其对于季度和年度报告，需要对所有该系统相关的偏差或者变更的累积性影响进行评估。

5.4.6 持续改进 (偏差, 变更)

在初始确认完成后，需在公用设施设备的整个生命周期维持其确认状态。评估公用设施设备的确认状态的首要机制是设备维护，包括预防性维护，仪表校验，纠正性维护以及在公用设施设备使用过程中发生的偏差引发的纠正预防措施（CAPA）。

除设备维护之外，变更控制规程中对变更的影响评估，需包括对公用设施预期功能和确认状态的影响评估，是否需要对新设施进行确认，或对受影响设施重新执行确认等。同时，通过周期性的质量回顾对相应的数据趋势和变更累积的影响进行整体评估以确保公用设施设备处于确认状态。

5.4.7 系统停机后的恢复

对于公用系统，除了日常正常使用外，可能还会有一些计划的停机维护或者在遇到异常情况之后停机。企业应制定相关的停运和恢复规程，以便最大限度地避免污染。

对于水系统，正常情况下一般是不会停机的。如果遇到停机维护或者异常情况停机，按照规程开机运行之后，应对相应设备、管道、系统进行清洁消毒，在投入使用之前有相应的取样检测。并通过评估确认系统恢复使用前需要满足的检测项目。

对于洁净气体系统，在按照规程启动之后，应对管道进行吹扫，排尽管道中残余气体，再投入使用。

5.5 物料

在产品的全生命周期中，物料（包括原辅料和一级包材）也应该基于风险评估在各流程/步骤中（主要流程/步骤见下表）得到有效的控制。

物料流程	主要控制点
选择	<ul style="list-style-type: none"> • 一般是在产品设计阶段选择适宜的物料并确定质量标准 • 在选择时应考虑物料的纯度、杂质、包装等多方面因素 • 在设定质量标准时，同时应基于兼容性等验证确定适宜的质量标准；另外，应考虑多种物料的累计效果和工艺过程的影响 • 对于一级包装材料（如卡式瓶），应考虑在质量标准中包括完整性或破损检查

物料流程	主要控制点
	<ul style="list-style-type: none"> • 在某一物料选择时，亦应在供应商管理体系下，结合物料对最终产品质量的影响，充分评估供应商工艺（如最后的精制、包装工艺和环境等）对物料质量的影响，以便尽可能在工艺的前端降低微生物和粒子污染的可能性。
供应	<ul style="list-style-type: none"> • 所有物料供应商的确定和变更均应进行质量评估，并考察其生产过程对微生物污染、热原/细菌内毒素污染和微粒污染的控制措施 • 应通过对原辅料的年度质量回顾分析等方法，确保物料质量的稳定性，并及时对异常趋势采取有效措施
验收和储存	<ul style="list-style-type: none"> • 物料验收 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 应关注包装容器的完整性 ➢ 对于有问题的物料应及时进行隔离并标识 ➢ 推荐使用自动化系统（如 ERP）对物料进行管理 • 物料的储存 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 应在适宜的温湿度范围内 ➢ 应避免对包装完整性的破坏 ➢ 应通过有效的控制避免不同状态的物料混淆
取样、检验和放行	<ul style="list-style-type: none"> • 取样 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 应在不低于使用环境的级别下进行取样 ➢ 应基于风险评估确定取样量并确保其代表性 ➢ 应避免取样工具和操作对物料的污染 ➢ 取样后应确认恢复包装的密闭性和完整性 • 检验 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 检验项目应基于风险评估进行选取，以确保对微生物污染、热原/细菌内毒素污染和微粒的有效控制 ➢ 检测方法应经过验证并充分考虑物料特性对微生物污染、热原/细菌内毒素污染和微粒检出结果的影响 ➢ 一般物料的内控标准应不低于法定标准 ➢ 一级包材的检验标准应确保没进去的微生物污染水平符合要求。

物料流程	主要控制点
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 复验应基于既定流程并经 QA 批准 ➤ 应注意异常趋势 • 放行 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 放行流程应确定明确的审核流程并进行标识 ➤ 对于降级使用物料，应基于风险评估并基于既定审核和批准流程进行
传递和使用	<ul style="list-style-type: none"> • 传递 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 传递方式应经过确认，证明可以有效去除内外包装表面的微生物和颗粒 ➤ 传递方式应对物料的内包装、物料本身和接收环境不产生不良影响 ➤ 物料的无菌传递方式应根据物料的特性和工艺要求进行选择，如连续传递的隧道烘箱、双扉湿热灭菌器等 ➤ 对于不耐受热力灭菌的物料，可以考虑其他合适的霉菌/去污染方式，如辐射、熏蒸、气化过氧化氢等 • 使用 <ul style="list-style-type: none"> ➤ 对于不能一次性消耗的物料，应基于风险分析确定适宜的开包装后保留时间，必要时应经过验证 ➤ 应根据工艺建立适宜的过程控制，如 <ul style="list-style-type: none"> ◇ 在配制过程中进行取样确认物料的微生物水平 ◇ 一级包装材料的清洗和灭菌过程需经过确认并进行定期的监控或再验证 ◇ 对于卡式瓶在上料过程中进行完整性检查 ◇ 对灌装后的产品通过目视或检查设备对其完整性进行检查 ◇ 在灌装过程中进行抽样进行目视检查（完整性和颗粒）
趋势分析	<ul style="list-style-type: none"> • 物料应在现有的质量体系基础上进行定期进行监控和趋势分析。主要包括以下趋势分析包括但不限于： <ul style="list-style-type: none"> ➤ 供应商的产品年度回顾（包括重要变更，如物料来源、生产工艺和包装材料等）

物料流程	主要控制点
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 供应商评估报告 ➤ 原辅料的定期质量回顾报告 ➤ 实验室的定期趋势分析 ➤ 产品的年度质量回顾 ➤ 客户投诉趋势 • 趋势分析报告可以根据其数据与物料或产品的质量属性的关系进行选取（输入、过程控制和输出），并明确其相互关系

5.6 产品和工艺

5.6.1 无菌生产工艺

无菌产品是指中国药典规定的需要进行无菌项目检查的原料药或制剂，按生产工艺可分为最终灭菌工艺和非最终灭菌工艺。采用最终灭菌工艺的为最终灭菌产品，部分或全部工序采用无菌生产工艺的为非最终灭菌产品。

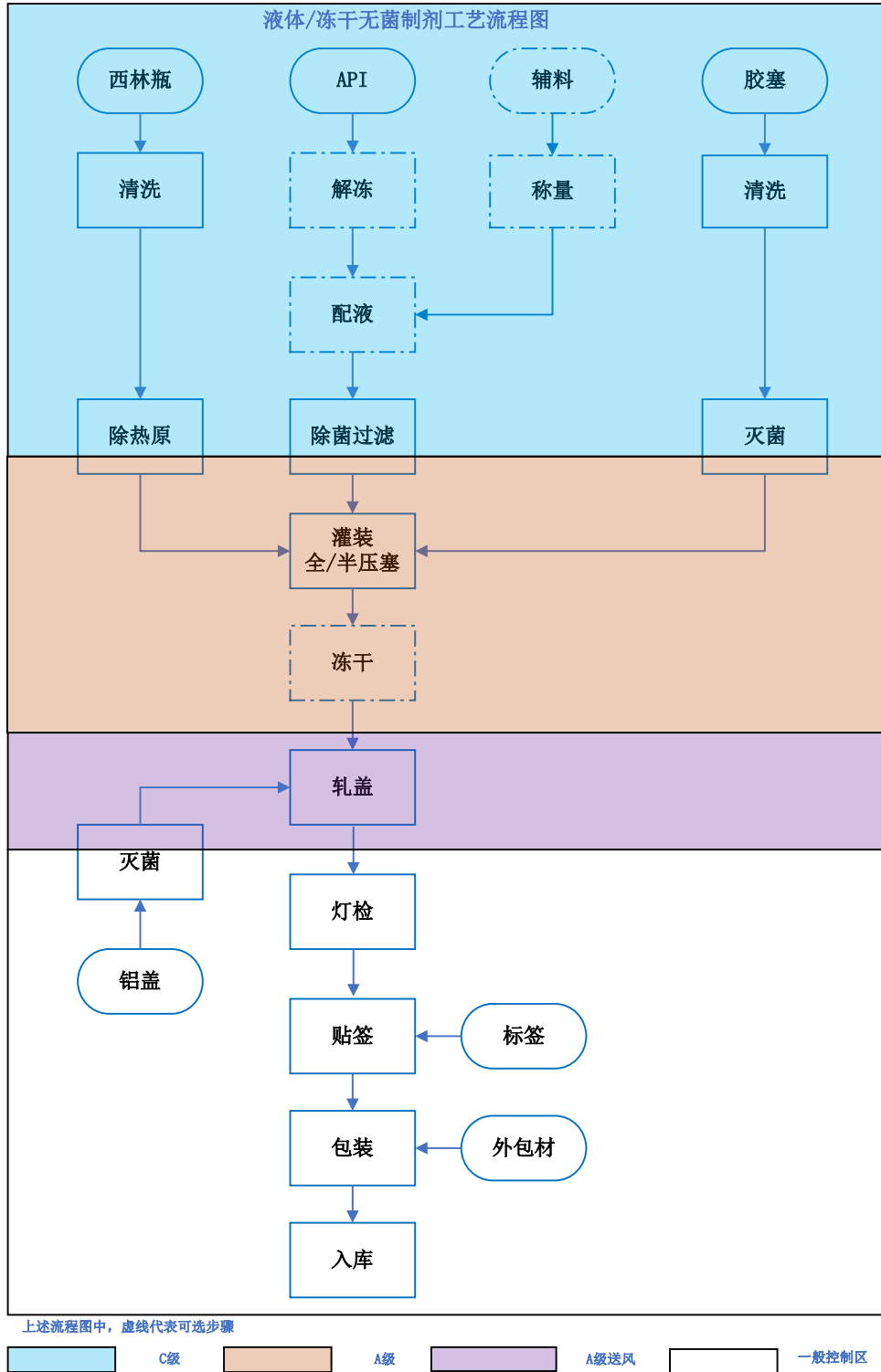
最终灭菌和非最终灭菌工艺关注重点不同。最终灭菌工艺是在对药品、容器和密封组件等进行微生物控制的基础上，将融封/密封的产品进行终端灭菌，工艺核心在于终端灭菌工艺的控制，其关键的操作步骤，灌装和密封在高质量的环境（如 C 级背景下的局部 A 级）中进行，常用湿热灭菌法对装在最终容器中的产品进行灭菌，适宜于大容量和小容量注射剂；

非最终灭菌工艺则严格要求对操作的每个环节和步骤进行无菌控制，强调对生产工艺每个环节的把控。ISO13408-1 对非最终灭菌工艺的定义是“在受控的环境内操作无菌的产品、容器和/或器械，该受控环境的空气、材料、设备和人员都受管控以保持无菌性”。在实际中它是各无菌部件的组合过程，该过程不能造成无菌部件的重复污染。

根据 GMP 相关规定，无菌药品的灭菌方式应根据产品特性进行选择，尽可能采用湿热灭菌方式进行最终灭菌，对热不稳定的产品，可采用无菌生产操作或过滤除菌的替代方法。

由于非最终灭菌工艺生产的药品一般是不耐热不能进行最终成品灭菌的药品，所以必须特别强调药品生产过程中的无菌操作。非最终灭菌制剂工艺流程示例如下：

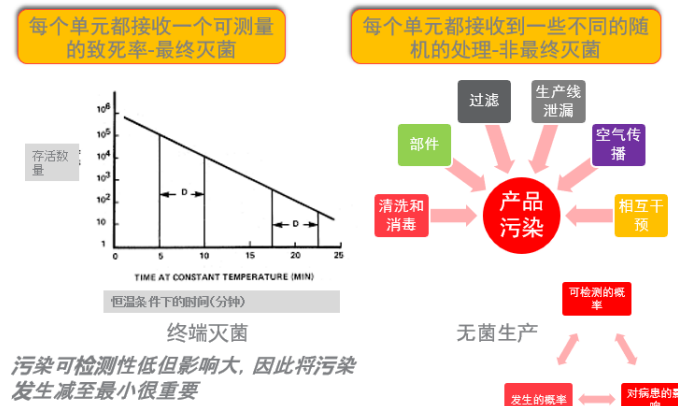
5.6.1.1 非最终灭菌制剂生产工艺流程图（示例）



5.6.1.2 非最终灭菌制剂生产工艺污染控制策略

相对于最终灭菌工艺，非最终灭菌工艺的无菌风险要大得多，主要体现在它既要保证各部件的无菌性（原料、内包材、设备），又要保证无菌部件的组合过程不会造成重复污染。

由于非最终灭菌产品和工艺类型有许多不同，对相关要求的解释/理解也存在诸多差异，我们不能像讨论终端灭菌产品那样讨论非最终灭菌工艺的无菌保证，下图形象表示了最终灭菌和非最终灭菌产品的风险：



即使对非最终灭菌产品进行了非常严格的控制，非最终灭菌产品的无菌保证水平（Sterility Assurance Level-SAL）也远低于终端灭菌产品，这也是监管当局对非最终灭菌产品生产过程要求比较严格的原因。因此，对于非最终灭菌产品生产过程的污染控制特别重要。非最终灭菌产品生产过程的污染控制策略是由相互交织和连续关联的众多要素组成，如图所示：



总之，和无菌工艺相关的任何风险、要求应被识别、评估并进行适当的控制。工厂的污染控制策略应清晰的规定这些控制措施的接受标准，监控相关要求和有效性回顾。根据工厂的污染控制策略，在无菌环境的准备过程中，在所有工艺阶段(包括

半成品灭菌之前和之后的阶段), 直到产品密封在最终容器中, 均应采取预防措施, 以尽量减少微生物, 热原/内毒素和微粒污染。

5.6.1.3 非最终灭菌工艺污染风险评估

非最终灭菌制剂工艺主要由配液、除菌过滤、无菌灌装、压塞、冻干(如有)、轧盖、灯检、包装等工序组成。对于轧盖及以后工序, 由于产品已处于密封状态, 污染风险较低, 本章只对其密封完整性进行阐述; 非最终灭菌制剂的冻干过程及控制, 另有单独的章节进行讨论, 本章不再介绍。

对非最终灭菌工艺各步骤污染风险举例如下:

序号	项目	风险因素 (包括但不限于)
1	原料药 (原液)	原料药热原/内毒素超标 原料药生物负荷过高 原料药微粒较多 工艺时限未验证或超出
2	配制(如有)	配制过程引入微生物、热原/内毒素、微粒污染 工艺时限未验证或超出 配制容器清洁不干净或超过清洁有效期 配制容器未灭菌或超过灭菌有效期
3	除菌过滤	除菌过滤前原料药生物负荷、热原/内毒素、微粒超出过滤能力 无效的除菌过滤 过滤器材质不符合工艺需求 工艺时限未验证或超出
4	西林瓶清洗除热原	西林瓶清洗除热原工艺不符合要求 西林瓶清洗水未过滤或过滤无效 清洗除热原后的西林瓶被重复污染 工艺时限未验证或超出 隧道烘箱环境不符合要求

5	胶塞清洗灭菌	胶塞清洗灭菌工艺不符合要求 胶塞清洗水未过滤或过滤无效 胶塞本身热原超标 胶塞转移过程被重复污染 工艺时限未验证或超出
6	无菌灌装/压塞/轧盖	各组件非无菌 各组件热原/内毒素、微粒超标 各无菌组件灌装/压塞/轧盖过程被污染（人员、环境、设备） 工艺时限未验证或超出
7	容器密封完整性	产品密封完整性不符合工艺需求

5.6.1.4 非最终灭菌工艺污染控制

(1) 原料药（原液）污染控制

虽然对于非最终灭菌工艺而言，原料药须经除菌过滤才能进行后续步骤，但不应完全依赖于除菌过滤，主要原因在于：

除菌过滤无法有效去除热原/内毒素，且除菌过滤前微粒较多会堵塞滤器，甚至破坏滤器完整性（滤器使用后完整性测试假阴性），除此之外，除菌过滤前生物负荷过高，还会对过滤器的细菌截留能力造成挑战、引起一定的微生物风险。因此，对原料药的污染控制是必要的，控制要求可以参考以下几个方面：

- 原料药的生产，应进行低生物负荷控制。微粒、热原/内毒素、微生物污染的风险评估应覆盖原料药的生产过程。
- 对原料药生产使用的设备应进行清洁消毒/灭菌、清洁消毒/灭菌的有效性应经过验证。
- 清洁消毒验证过程中，对保存条件应有明确要求，日常设备的保存，应和验证过的保存条件一致。
- 应根据清洁消毒验证结果，制定合理的脏设备最大保持时间，清洁和消毒/灭菌效期。
- 对原料药生产使用的一次性耗材应制定合理的放行标准，只有经检测合格并放行的一次性耗材才可用于生产过程。

-
- 原料药生产工艺中应有除热原或热原控制的工艺步骤。
 - 应对原料药生产工艺中的环境进行控制，环境的控制标准依赖于对工艺风险的认识，例如，越接近原料药终端工艺，环境控制应越严格。
 - 对原料药应制定放行标准，只有各项检测结果符合接受标准，原料药才可放行用于下步工艺。

(2) 配制工序污染控制（如有）

- 配制工序推荐封闭操作。
- 如果配制工序为非密闭操作，应至少在 A 级送风环境下进行。
- 配制工序所使用的器具如非一次性使用，应注意清洁灭菌的有效性和清洁灭菌后的保护和效期。
- 应对日常设备清洁灭菌的参数进行监控，保持和验证状态一致。
- 物料应采取密封、密闭、遮盖等措施尽可能减少已备好物料被污染的风险。
- 参与配制操作的人员，应经过充分的操作和无菌意识培训，应严格按照 SOP 进行操作。
- 应通过风险评估，确定参与配制操作的人员的着装，必要时（如敞口），应佩戴可覆盖至手肘的长手套。一般而言，不推荐裸手操作。手套材质应经过评估。
- 如果存在不可避免的敞口操作，应尽可能控制敞口操作的时间。

(3) 除菌过滤

除菌过滤的污染风险主要来自两个方面：滤芯本身的污染风险和无效的除菌过滤带来的风险。其一般控制措施包括：

- 在工艺设计时，应结合制剂批量、原液特性，对除菌过滤使用的过滤器进行选型，选择合适材质和过滤面积的滤器。
- 除菌过滤的工艺设计，应尽可能接近灌装点。除菌过滤后至灌装，原则上不应有其它可能导致交叉污染的工艺操作。
- 除菌过滤的工艺设计，应尽可能减少死体积，推荐使用一次性过滤系统。
- 除菌过滤系统的验证，应结合其工艺特点，工艺参数，充分评估过滤器和药液的兼容性，浸出物，细菌截留效果。

- 日常除菌过滤过程中的工艺监控，应结合除菌过滤工艺验证的参数进行监控并记录，包括但不限于过滤压差、批量、温度、过滤时间，一旦任何验证的参数发生变化，应进行评估，确定是否需要重新进行除菌过滤系统的工艺验证。
- 日常除菌过滤过程中，对除菌过滤压力的监控，除关注其允许的最大过滤压差外，还应关注最小过滤压差，尤其对于一些难过滤的工艺。例如，除菌过滤一直保持的压差突然明显下降，或过滤量无明显变化的前提下，过滤时间突然明显缩短，此时应进行调查。
- 除菌过滤器，使用前后应进行完整性测试。如果采用产品进行完整性测试，则基于产品的滤器完整性测试方法应经过验证。除菌滤器使用前的完整性测试，推荐在灭菌后使用前（PUPSIT）进行，但无论是在使用前灭菌前，还是使用前灭菌后进行完整性测试，均应对其可能潜在的污染风险进行充分评估。
- 推荐使用冗余过滤的方式，以进一步降低因滤器完整性问题可能带来的风险。
- 除菌过滤推荐采用封闭系统进行操作。应采取适当措施确保无菌连接中使用的组件的完整性。实现这一目标的方法应在污染控制策略中确定和获得。
- 过滤器/滤芯的清洁/灭菌/保存/更换应建立相应的操作规程指导操作。
- 如果涉及滤芯润湿后的压缩空气/氮气吹扫，所使用的工艺气体应经 0.2um 滤器过滤后使用。

(4) 西林瓶清洗除热原

西林瓶使用前处理包括清洗和除热原，西林瓶清洗和除热原的一般流程如下：



对西林瓶清洗除热原应从清洗除热原工艺的有效性和避免重复污染两个方面进行污染控制，一般控制策略描述如下：

- 无菌制剂生产使用的西林瓶，应使用经过充分验证的清洗和除热原工艺进行清洗和除热原。
- 西林瓶的清洗工艺验证，应充分考虑验证过程中取样的代表性，应对取样的代表性进行充分评估，并在日常西林瓶清洗过程中，严格遵循验证后的清洗参数。
- 西林瓶的清洗过程，应至少保证最后清洗阶段使用的是注射水。

- 西林瓶清洗使用的注射水，在该用水终端应经 0.2um 除菌滤器过滤后使用，以降低可能存在的微粒污染，应基于风险评估定义过滤器的更换周期。
- 隧道烘箱的验证，应结合高效过滤器完整性，风速，压差，悬浮粒子，空载温度分布，负载热穿透等进行。空载和满载的温度分布测试，应至少进行 3 次，以确定灭菌过程的重现性。应在隧道烘箱的验证过程中，确定空载和负载的冷点，并在验证和日常使用过程中重点监控。
- 隧道烘箱的除热原效果验证，应至少包括除热原的内毒素指示剂，应可保证灭菌后内毒素下降至少 3 个对数单位值。
- 如果使用的是即用型的西林瓶，应对其运输、储存、使用转移过程中可能存在的污染风险点进行充分评估，并采取有效措施消除或降低可能存在交叉污染。

(5) 胶塞清洗灭菌

胶塞的使用前处理包括清洗和灭菌，胶塞清洗和灭菌的一般流程如下：



胶塞的清洗和灭菌应从清洗灭菌工艺的有效性和避免重复污染两个方面进行污染控制，一般控制策略描述如下：

- 无菌制剂生产使用的胶塞，应使用经过充分验证的清洗和灭菌工艺进行清洗和灭菌。
- 胶塞的清洗工艺验证，应充分考虑验证过程中取样的代表性，应对取样的代表性进行充分评估，并在日常胶塞清洗过程中，严格遵循验证后的清洗参数。
- 胶塞的清洗过程，应至少保证最后清洗阶段使用的是注射水。
- 胶塞清洗使用的注射水，在该用水终端应经 0.2um 滤器过滤后使用，以降低可能存在的微粒污染，应基于风险评估定义过滤器的更换周期。
- 应定义胶塞灭菌后的使用效期，并在灭菌有效期内使用。胶塞灭菌有效期的制定，应结合其储存条件制定。
- 胶塞灭菌后使用前的转移，推荐在密闭系统中进行，以降低可能存在的重复污染风险。
- 如果使用的是免洗胶塞或即用型胶塞，应对其运输、储存、使用转移过程中可能存在的污染风险点进行充分评估，并采取有效措施消除或降低可能存在交叉污染。

(6) 设备/器具清洁灭菌

- 推荐无菌灌装过程中使用一次性器具
- 对于可重复使用的设备/器具，应进行清洁灭菌，清洁灭菌的有效性应经过验证。
- 清洁灭菌验证过程中，对保存条件应有明确要求，日常设备的保存，应和验证过的保存条件一致。
- 应根据清洁灭菌验证结果，制定合理的未清洁设备最大保持时间，以及清洁和灭菌效期。
- 无菌灌装过程中使用的设备器具的清洁灭菌，其清洁水和灭菌蒸汽，均应是经过 0.2um 除菌过滤器过滤后使用。过滤器的更换周期，应经风险评估确定。
- 无菌灌装过程中使用的工艺气体，包括但不限于压缩空气、氮气等，均应经过 0.2um 除菌过滤器过滤后使用。过滤器的更换周期，应经风险评估确定。

(7) 无菌灌装/压塞/轧盖

灌装压塞轧盖工艺过程，由于除菌过滤后的药液直接暴露在开放空气条件下，虽然是在 A 级环境下操作，但对于非最终灭菌制剂而言，仍是污染风险最高的工艺步骤，因此，应尽量缩短灌装和密封的时间。应对灌装工艺潜在的污染风险进行全面评估并制定合理的控制措施。控制措施有效性的监控频率和接受标准应被清晰定义。应基于全面细致的风险评估，充分识别可能存在的污染风险并进行有效的控制，控制策略包括但不限于以下方面：

- 基于质量源于设计的理念，灌装工艺设计时应充分考虑可能潜在的污染风险并进行控制，如除菌过滤接近灌装点，灌装时间尽量短以降低暴露时间，采用小瓶口西林瓶等。
- 对参与无菌操作的人员，应进行有效的培训，该培训不是随机的，而是有体系和有针对性的。应该认识到，操作人员良好无菌意识的养成，单靠有限的培训是不够的，培训的有效性还应结合员工的操作频率、无菌意识和操作表现进行评估，必要时加强培训频率。
- 对于无菌灌装而言，人员的更衣方法和他们所穿衣服的质量是防御污染源的第一道防线，因此，应对洁净服的选择进行充分的评估，对更衣程序进行充分的培训。
- 与一次性系统相关的一些特定风险应作为污染控制策略的一部分进行评估，这些评估包括但不限于应对无菌灌装使用的一次性耗材，例如灌装袋、各种一次性管道、接头进行充分的溶出析出风险评估，必要时，进行溶出析出研究，包括对溶出物的安全评估；应基于一次性耗材可能引入的微粒、微生物、热原风

险进行充分评估，并制定合理的控制措施，例如对生产商的评估和管理，放行检查，二次处理（如润洗）等。

- 推荐使用新技术减少灌装过程的人员干预，如全封闭的隔离器。但切不可因为用了先进的设备就对无菌的控制和管理降低重视程度。任何的设备都应有充分的风险评估，并基于风险评估匹配合适的控制措施和管理。
- 无菌灌装过程，如上文所述，实质上是各无菌部件（包括经除菌过滤的原料药）的组合过程，该过程不能造成无菌部件的重复污染。为证明该过程的有效性，应进行模拟灌装，模拟灌装是考察无菌过程控制有效性的必要手段，但应注意，模拟灌装是证明无菌工艺生产无菌产品的能力，并非证明无菌保障水平。
- 好的模拟灌装应从设计开始。设计模拟灌装时，应结合风险评估，综合考虑容器类型、灌装速度、过程干预、灌装时间、生产线品种、人员活动、班次变化等，设计出能代表最差情况的条件进行模拟。注意，所谓代表最差情况，是基于正常操作的最差条件，而非高风险活动。模拟灌装前，应消除高风险活动。
- 执行“生产或活动结束的无菌工艺模拟”可作为额外保证或调查的目的，但它们在污染控制策略中的使用应基于合理的判断和评估，它不应取代常规的无菌工艺模拟。如果使用生产或活动结束的无菌工艺模拟，应证明任何残留的产品不会对任何潜在微生物污染的回收产生负面影响。
- 模拟灌装使用的数量应足以有效的模拟代表无菌生产工艺的所有活动，定义模拟灌装数量的理由，应在污染控制策略中清楚列明。
- 应基于清洁消毒/灭菌验证及模拟灌装，建立各组件的消毒/灭菌效期，及无菌灌装的工艺保持时间。
- 企业应意识到，无菌灌装的污染控制，是一个动态持续改进的过程，应建立有效的监控机制，并保持对数据的敏感度，定期对风险及控制措施进行评估，必要时更新。

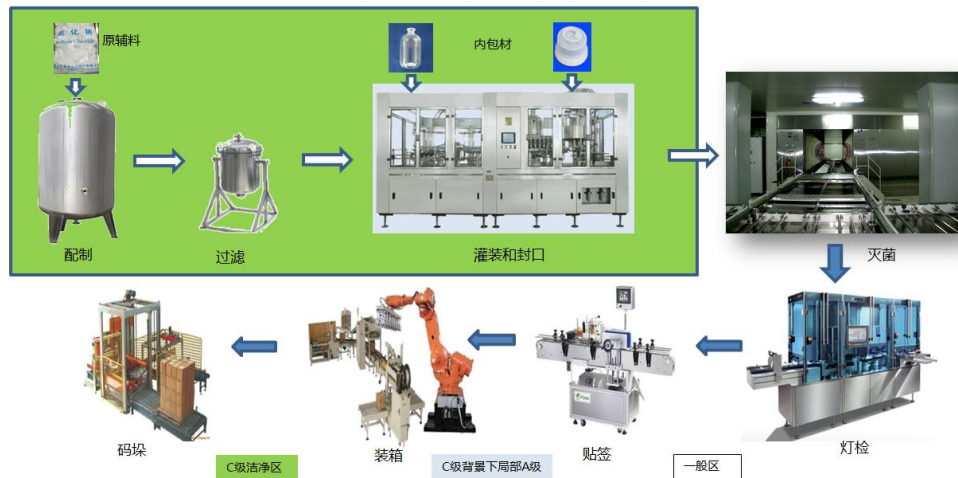
(8) 包装系统密封性

- 包装系统密封性，又称容器密封完整性，是指包装系统防止内容物损失、微生物侵入以及气体（氧气、空气、水蒸气等）或其他物质进入，保证药品持续符合安全与质量要求的能力。
- 包装密封性检查应考虑包装的类型、预期控制要求。可根据药品自身特点、生产工艺和药品生命周期的不同阶段，结合检查方法的灵敏度和适用性等，基于风险评估，选择适宜的密封性检查方法。

如果压塞和轧盖在不同级别洁净间进行，例如压塞在 A 级，轧盖在 A 级送风级别，则应评估轧盖前压塞的密封效果。

5.6.2 最终灭菌工艺

5.6.2.1 最终灭菌工艺流程图



最终灭菌工艺流程图示例（简要）

5.6.2.2 工艺污染的风险评估

无菌药品的生产须满足其质量和预定用途的要求，应当最大限度降低微生物、各种微粒和热原/内毒素的污染。从最终灭菌工艺生产的各个工艺步骤看，有可能污染产品的过程，包括：配料、溶液配制和减菌过滤、容器具的清洗和消毒/灭菌、容器的准备、容器密封件的准备、灌装、直接接触产品部件的清洁和消毒/灭菌、产品的灭菌、最终处理、已灭菌产品的贮存和转运。其风险主要来自于以下几点：

(1) 产品灭菌前微生物、热原/内毒素和微粒污染水平

产品的微生物、热原/内毒素和微粒污染风险主要有以下影响因素：

a 原辅料、包装材料、空气中的微生物、热原/内毒素和微粒污染风险在于其可能在生产中进入产品。

b 人员

人是生产过程中最大的污染源，任何操作不当都有可能成为污染风险，人员本身的卫生习惯、健康问题、更衣操作、行为规范等外源性的影响因素，可能会造成对产品的污染。

c 公用系统

公用设施主要为水系统（纯化水、注射用水）、压缩空气系统等，在公用设施相关的设计、应用、维护保养不当时，可能会导致产品在生产过程中出现污染、交叉污染。

d 生产设备

注射剂通常采用固定的设备，安装了生产及在线清洗、消毒/灭菌等多种工艺管道。因此设备存在残留物或微生物、微粒的可能，对产品有潜在污染风险。

e 消毒/灭菌过程控制

清洁消毒/灭菌的效果直接影响物料、设备、辅助工具等对象的微生物水平。

f 微生物在产品中的增殖

活微生物在适宜的条件下能迅速繁殖而使产品带菌量急剧增加。药液的性质，如有无抑菌性、pH 等也能显著影响微生物的繁殖速度。

g 微生物耐热性检查

从灭菌原理可知，产品微生物水平不仅与灭菌前产品中的污染数量有关，也与污染菌的耐热参数相关。产品污染的微生物有耐热性，将其杀灭则需要更多的热量，增加灭菌负荷。

(2) 灭菌工艺的可靠性

灭菌工艺的目的是使具有一定微生物污染水平的产品,经灭菌后达到残存微生物概率不超过百万分之一的水平。无菌风险主要来自以下三个环节。

a 灭菌设备的适用性

灭菌设备的适用性是指灭菌设备执行灭菌工艺的能力，即灭菌设备对灭菌工艺各参数的控制的准确度和精确度能否使任意位置的产品的实际灭菌参数符合灭菌工艺规定的灭菌参数标准。

b 灭菌工艺的验证

灭菌工艺的验证一般分为物理确认和生物学确认 2 部分，物理确认包括热分布试验、热穿透试验等，生物学确认主要是微生物挑战试验。灭菌工艺的验证应同时采用物理确认和生物学确认证明该工艺能够达到预期的灭菌效果，并证明其重复性和可靠性。

在物理确认时，应基于风险评估的原则，综合灭菌器的几何形状、空腔尺寸、产品装载方式以及试验确认的冷点、热点等确定温度探头的个数和安装位置，如热穿透试验时整个包装中最难灭菌的位置应安装温度探头，并通过图表或照片等方式对产品装载方式及探头放置合理性进行说明。实际生产中应结合灭菌条件、灭菌设备的特点以及产品的实际情况综合分析拟定运行参数的合格标准，一般根据获得的数据，综合评估整个灭菌程序的实际控制情况。

生物学确认时，根据待灭菌产品和灭菌工艺选择合适的生物指示剂，在使用生物指示剂时，除了对生物指示剂的主要质量参数，如总芽孢数、DT 值和存活时间、杀灭时间等进行评估或测定外，还应结合实际条件下生物指示剂的耐受性进行评估，进行试验结果的评价时，除了根据生物指示剂的 DT 值、接种量外，还需结合挑战试

验验证结果及产品灭菌前微生物的污染水平(耐受性及微生物污染数量)来评价产品在验证的灭菌条件下实际达到的 SAL 值。通过对生物指示剂在灭菌过程中破坏的定量指标, 评价被灭菌物质在特定工艺条件下是否实现无菌的可能性。

c 灭菌工艺的执行

灭菌设备执行, 主要风险在于灭菌设备中的温度传感器准确度发生漂移, 使记录的灭菌数据与真实值不符合导致的偏差。意外事件如停电等导致的灭菌中断和数据丢失。灭菌工艺的执行应有识别灭菌偏差、数据异常(不符合灭菌参数的情况, 如升降温时间过长、过短)的机制, 并建立灭菌柜故障应急响应机制, 能确保生产发生异常或故障时能够迅速, 准确, 有效地组织抢修, 最大限度的减少故障对产品的影响。建立不同异常情况下的以及充分调查处理这些偏差的流程。工艺执行中是否需要增加灭菌工艺定期确认的要求。

(3) 药品容器密封完整性

最终灭菌产品及其包装设计应利于高效灭菌并且灭菌后的产品在其有效期内始终保持无菌状态。

(4) 管理体系.

防止发生未灭菌产品和已灭菌产品的混淆。

5.6.2.3 工艺污染控制策略

序号	项目	风险因素	污染控制措施
1	原辅料、包材及组件	制造环境	至少应在 D 级环境中制备, 以降低微生物、内毒素、微粒污染的风险。
2	人员	人员资质	在污染控制方面, 主要从人员培训、更衣、操作规范性、控制洁净区人数入手。上岗前必须对人员进行基础微生物学、个人卫生、岗位专业知识的培训, 取得上岗资格证后方可开展工作。在洁净区的工作人员需要时刻注意自己的行为规范, 任何操作都应尽可能轻缓, 幅度要小, 避免对气流产生扰动。
		洁净服阻隔效果	穿过的洁净服在进行清洗、消毒/灭菌的过程中, 多次清洗、消毒/灭菌会造成磨损物脱落, 洁净服的纤维结构被破坏之后就失去了阻隔效果, 无法阻隔人体的污染, 清洁、消毒、灭菌不当也会造成对环境的二次污染。所以洁净区人员所穿洁净服的清洗、消毒/灭菌必须需经过验证, 洁净服的更换需有指导操作文件。
4	生产环境	生产环境洁净级别	C 级背景下的局部 A 级: 高污染风险的产品灌装 (或灌封) C 级: 高污染风险药液的配制、过滤、产品灌装 (或灌封)

			D级：灌装前组件的准备、药液的配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤。
5	内包装	包材清洁	内包材应经过验证的工艺条件进行清洁，保证微粒、内毒素、微生物污染得到相应的控制。
6	配制	稀配操作、设备设计	应注意物料的防护和微生物污染的控制，避免因容器具使用、环境控制、人员操作等引入污染。产品的灌装，应有适当的技术和操作隔离的方式防止人员在A/C级设施内进行，如有联锁装置打开互锁后会自动停机。设备应经过合理设计，避免出现清洁死角，应制定详细的清洁操作规程，以最大程度降低操作过程中带来的微生物污染，且其方式应经过验证。
7	洗灌封	洗灌封操作、设备设计	
8	过滤工艺	过滤级别	建立多级过滤工艺，药液经多级钛棒过滤器和/或微孔过滤器过滤送至灌装工序，降低微粒。检测过滤后微生物限度，保障减菌滤芯的减菌过滤效果。
9	清洁工艺	药液管路系统清洗	建立药液管道系统、配液罐及灌装机清洗、灭菌/消毒操作文件，规定具体的清洗方法。
10	工艺时限	工艺时限	应当根据产品的特性及贮存条件建立相应的间隔时间控制标准，并以适当的时间间隔对设备和用具进行清洁、干燥和(或)消毒。
11	灭菌工艺	区分已灭菌产品和待灭菌产品	灭菌区与待灭菌区应设置物理隔断，每车灭菌前后均应设置状态标识，每一车（盘或其它装载设备）产品均应清晰地注明品名、批号，并标明是否已经灭菌。
12	容器密封完整性	密封性研究	产品应进行密封性验证，采用物理法和/或微生物法。如采用两种方式进行密封性验证，应对两种方法的灵敏度进行比较研究。应在最苛刻条件下设计密封性的研究方案进行密封性挑战试验。
		密封性过程控制	如容器最终通过熔融密封时，应评估、确定影响密封性的关键参数及变量，并在生产过程中进行有效控制及监测。
		密封性检测	建立生产过程中的抽检方法、标准及异常情况处理措施。

5.6.3 冻干工艺

5.6.3.1 工艺描述

冻干（Lyophilized；即冷冻干燥，真空冷冻干燥；Freeze drying，Vacuum freeze-drying）：是指将被干燥含水物料冷冻到其共晶点温度以下，凝结为固体后，在适当的真空度下逐渐升温，利用水的升华性能使冰直接升华为水蒸汽，再利用真空系统中的冷凝器（捕水器）将水蒸汽冷凝，使物料低温脱水而达到干燥目的的一种技

术。该过程包括三个彼此独立又相互依赖的步骤：预冻、一次干燥（升华）以及二次干燥（解吸附）。

冻干的三个阶段

典型冻干工艺由 3 个阶段组成：冷冻、初级干燥和二级干燥。

- 冷冻：是将溶液冷却到一定温度，在此温度下，水和固体被充分结晶或冰晶和固体被包围在一个非晶态浓缩固体，自由水固化，赋予产品干燥后与干燥前有相同的形态，防止抽空干燥时起泡、浓缩、收缩和溶质移动等不可逆变化发生，也就是把物料冷冻成固态，并形成适合干燥的结构。
- 初级干燥：是在一定的温度和压力控制下，吸附水从固体中升华出来，并被冷阱凝结的过程。这个过程，去除 90% 以上的水，时间最长，通常占到整个工艺时间的 90% 以上。此阶段将水以冰晶的形式除去，因此冻干层的温度和升华界面的压力一般控制在产品共晶点（或塌陷温度）以下，才不致使冰晶溶化。
- 二级干燥：除去不能被冻结的结合水，这些水被束缚在结晶产品的晶体表面或包含在非晶型产品的内部。这一阶段产品的温度应足够高，只要不超过允许的最高温度，不破坏制品的活性或外观即可。

一般冻干工艺的步骤：

- (a) 将药品和赋形剂溶解于适当的溶剂（通常使用注射用水）中。
- (b) 将药液通过一个或两个串联的 0.2um 除菌过滤器进行除菌。
- (c) 灌装到各个已灭菌的容器中（通常为玻璃瓶），并在无菌条件下进行半压塞。
- (d) 在无菌条件下将半加塞后的容器转移至冻干箱内。
- (e) 溶液的预冻：将半加塞后的容器置于冻干箱的搁板上。
- (f) 箱体抽真空并对搁板升温，以便在冷冻状态下通过升华除去水分。
- (g) 全压塞密封：通常由安装在冻干机内的液压式或螺杆式压塞装置完成。
- (h) 冻干压塞后产品出冻干箱在 A 级条件下转运至轧盖。

其中从“c”步骤半压塞开始直至“h”步骤为冻干工艺特定工艺步骤。本 CCS 指南只分析冻干的特殊工艺流程。

5.6.3.2 工艺污染的风险评估

风险分析活动流程

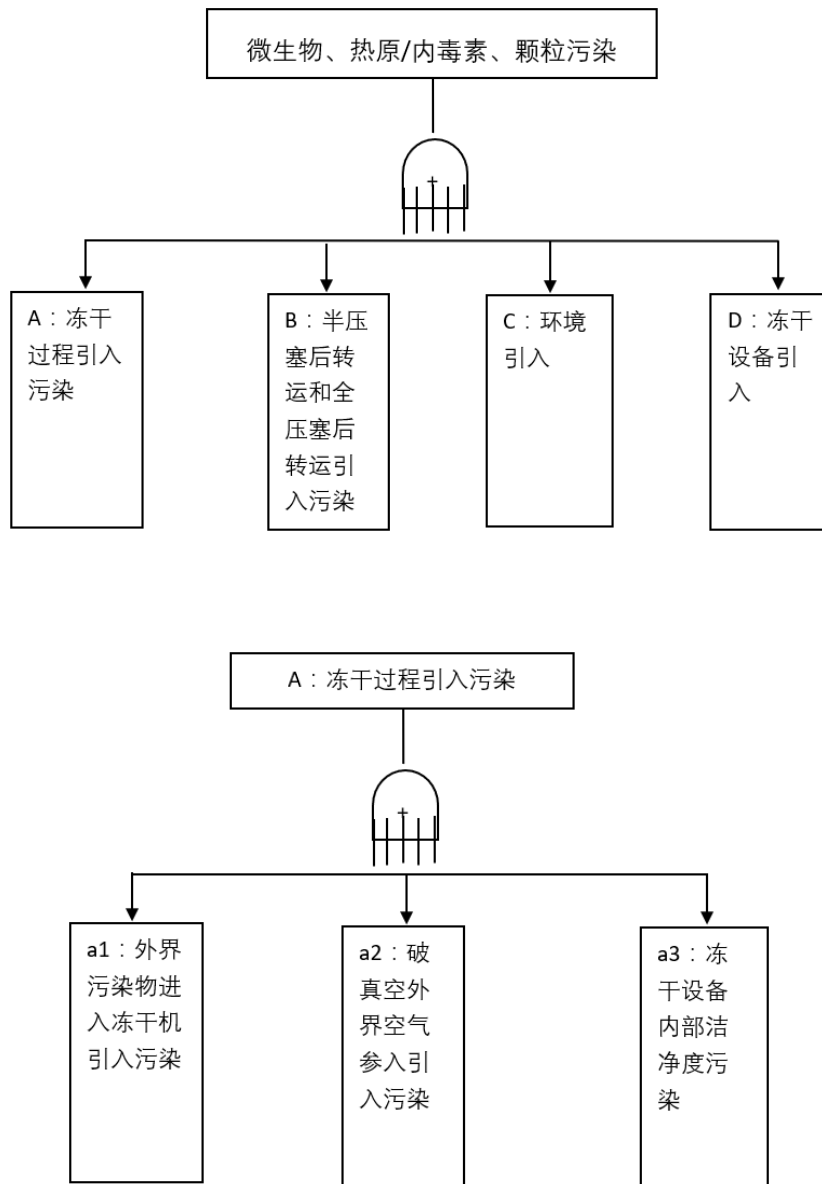
- 风险识别：根据冻干工艺的实际情况，从机、料、法、环四个方面分析，运用风险管理工具（如：鱼骨图、FTA 等）分析生产可能出现的相关风险，同时对每一项风险进行编号。
- 风险控制：针对识别出来的风险进行措施实施评估。
- 总结报告：对风险分析全过程进行总结，形成书面报告。

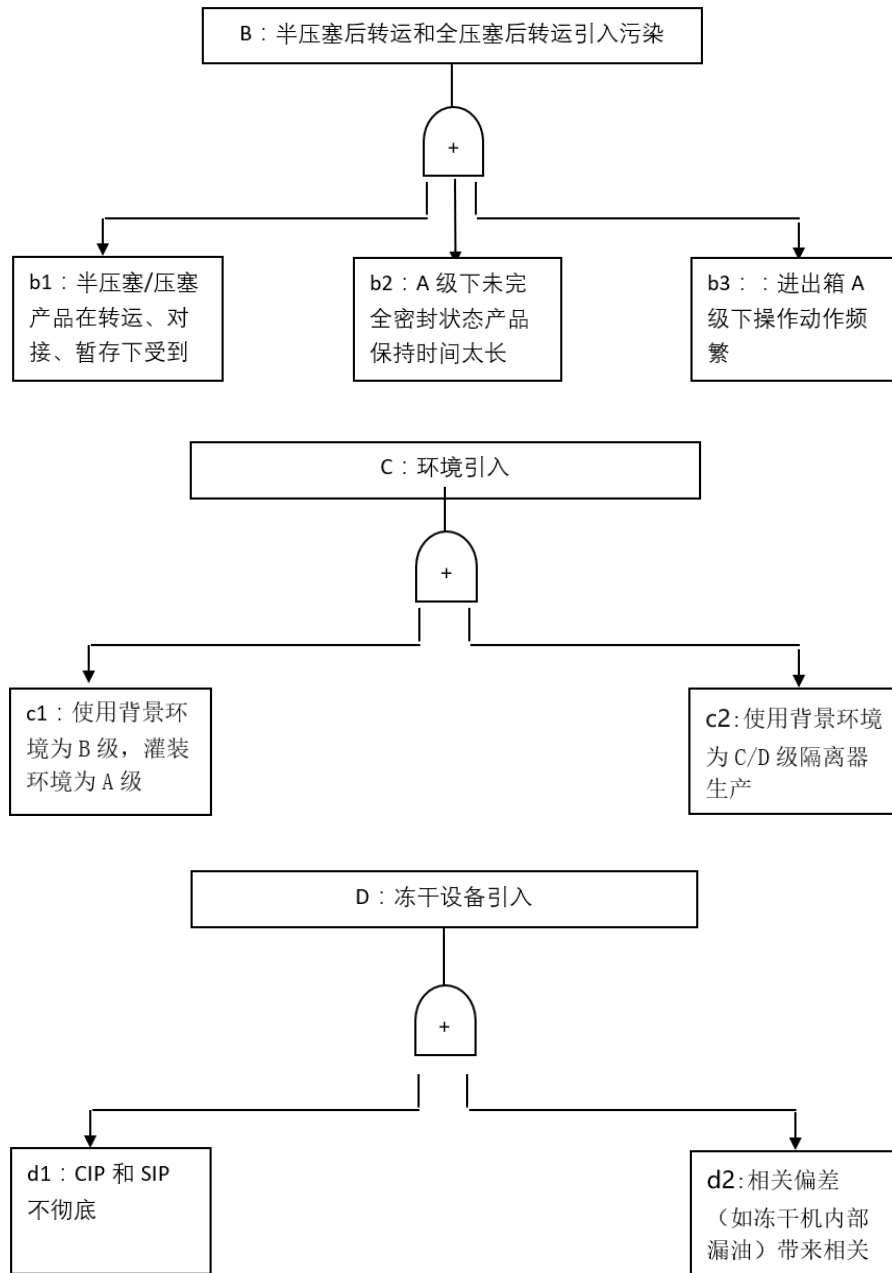
5.6.3.3 风险识别

根据冻干工艺特殊流程实际情况，从机、料、法、环四个方面分析（人为因素不是冻干特殊考虑项目，故不进行确认），运用风险管理工具 FTA 分析冻干工艺特有流程可能出现的风险，同时对每一项风险进行编号。

故障树分析（FTA）是由上往下的演绎式失效分析法，利用布林逻辑组合低阶事件，分析系统中不希望出现的状态。故障树分析主要用来了解系统失效的原因，并且找到最好的方式降低风险，或是确认某一事故或是特定系统失效的发生率。故障树分析用在制药及其他领域的风险识别。

故障树分析（FTA）：





FTA 法分析风险中间事件

5.6.3.4 工艺污染控制策略

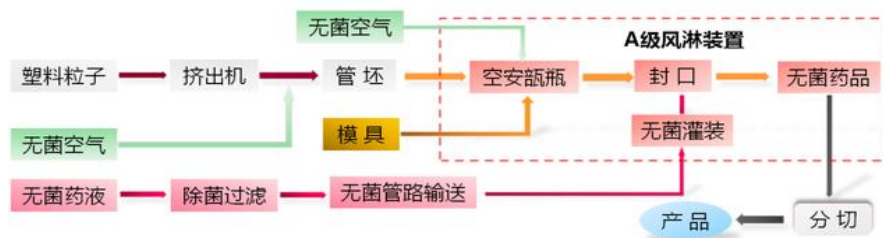
冻干设备/工艺	已识别污染风险	污染控制措施
冻干过程引入污染	a1：外界污染物进入冻干机引入污染	1) 开门时冻干机保持对外正压，A级开关冻干机门，应有气流流型烟雾测试。 2) 冻干机定期泄露测试合格。 3) 保持与冻干机对接区域为A级。 4) 破真空气体过滤的除菌滤芯，要定期进行完整性测试。
	a2：破真空外界气体参入引入污染	1) 破真空气体经除菌过滤，保证无菌、粒子、含油含水等指标合格。 2) 制定合适周期对破真空气体经除菌过滤滤芯进行完整性测试。
	a3：冻干设备内部洁净度污染	按照设备验证合格后的程序执行CIP/SIP。
半压塞后转运和全压塞后转运引入污染	b1：半压塞/压塞产品在转运、对接、暂存下受到污染	1) 半压塞后的轨道转运、进箱、出箱到轧盖确保静态和动态下均符合活性微粒和总微粒限度的A级条件。 2) 制定合理的A级环境消毒和监测机制（例如：风速、高效过滤器检漏、气流模型等）。
	b2：A级下未完全密封状态产品保持时间太长	1) 尽可能减少在A级下未完全密封状态产品保持时间。 2) 保持时限应在无菌工艺模拟充分评估和模拟。
	b3：：进出箱A级下操作动作频繁	1) 使用全自动对接平台和冻干进出料系统，尽可能减少人为干扰操作动作。 2) 干扰操作动作应在无菌工艺模拟充分评估和模拟。
环境引入	c1:使用背景环境为B级，灌装环境为A级	1) 环境应进行设计和维护，确保静态和动态下均符合活性微粒和总微粒限度的A级条件。 2) 人员使用A/B级工作服，人员微生物监测要求。 3) 经过验证的清洁、消毒/灭菌的方式和周期。

	c2:使用背景环境为C/D级隔离器生产	1) 环境应进行设计和维护, 确保静态和动态下均符合活性微粒和总微粒限度的A级条件。 2) 规范隔离器操作。 3) 隔离器环境灭菌符合要求
设备引入	d1:CIP和SIP不彻底带来相关污染	1) CIP、SIP验证合格, 以及清洁灭菌后的保存时限经过验证。
	d2:相关偏差(如冻干机内部漏油)带来相关污染	1) 制定适当的维护保养和检修策略。 2) 设置相关报警。

5.6.4 BFS工艺

5.6.4.1 工艺介绍

(1) 吹、灌、封 (Blow/Fill/Seal) “三合一”无菌灌装工艺 (以下简称 BFS 工艺), BFS 设备可在计算机程序控制下完成所有物料管线的 CIP/SIP (在线清洗/在线灭菌), 使制瓶、灌装、封口 3 种工艺过程均在 A 级风淋或洁净空气保护下的同一无菌环境中完成。

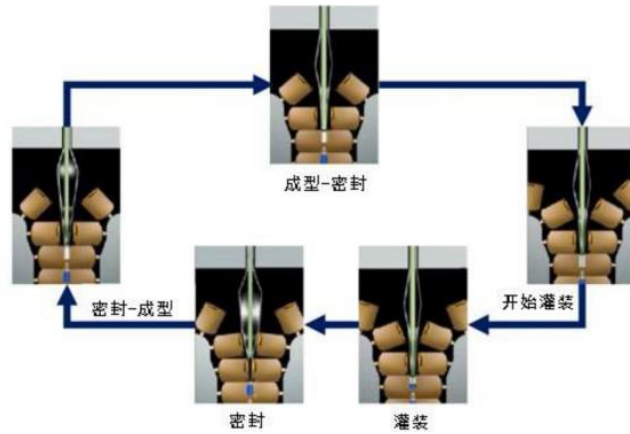


▲ BFS 无菌灌装工艺流程

(2) BFS 设备工作原理：设备的螺杆注塑挤出部分将塑料粒子加温热融后，通过挤出头在洁净空气的支撑下形成型坯；在 A 级风淋或洁净空气的保护下，型坯进入模具，在洁净压缩空气和真空的作用下加工成容器，灌注系统在容器中灌入产品的同时排出容器内的气体，密封单元的头模将容器密封，最后模具单元张开，产品传输到下工序。



▲ BFS 设备（往复式）工艺流程



▲ BFS 设备（旋转式）工艺流程

(3) BFS 设备按照模具运动方式分为往复式和旋转式结构。往复式设备成型和灌装封口属于两个工位，增加容器夹持传输过程。旋转式设备将上一组产品封口的同时完成下一组瓶坯的瓶体成型。产品根据工艺需要通常选用 PP（聚丙烯）、PE（聚乙烯）等材料。

5.6.4.2 污染风险

BFS 设备/工艺在污染风险方面需要考虑以下方面：

(1) BFS 设备结构

BFS 设备	污染风险
往复式 BFS 设备	型坯在设备环境中为敞口（开放式型杯），污染风险相对较高。
旋转式 BFS 设备	型坯成型后在设备环境中为密闭（封闭式型杯），污染风险相对较低。

(2) BFS 设备使用背景环境

BFS 设备使用背景环境	污染风险
往复式 BFS 设备 (B 级)	环境控制和监测、人员使用洁净服要求等
旋转式 BFS 设备 (C 级)	

*上表为非最终灭菌制剂的背景环境，最终灭菌制剂使用往复式设备可以根据风险评估选择较低的环境级别。下述以非终端灭菌制剂的生产进行说明。

(3) BFS 生产工艺

- BFS 关键工艺参数确认和管理
- APS 实施等（非最终灭菌无菌制剂）

5.6.4.3 污染控制策略

BFS 设备/ 工艺	已识别 污染风 险	污染控制措施	
往复式 BFS 设 备	型坯在 设备环 境中为 敞口	1) 型坯挤出、吹塑和密封 等关键区域符合 A 级条件。 2) 设计适当的排气系统， 以排除型坯切割过程产生的 粒子。	1) 进行环境控制和监测 风险评估 (需考虑 BFS 过程产生 的运动部件和复杂的气 流路径以及过程的高热 量输出的影响(例如，通 过使用气流可视化研究 和/或其他等效研究)、 包括设备组装的关键操 作全过程动态活性微粒 监测、对于旋转式 BFS 设备，可能无法监控关 键灌装区。
旋转式 BFS 设 备	型坯成 型后在 设备环 境中为 密闭	型坯内的灌装环境符合 A 级 条件。	环境监测计划还应考虑 空气过滤器配置、空气 过滤器完整性、冷却系 统完整性、设备设计和 确认等因素。
往复式 BFS 设 备	使用背 景环境 为 B 级，灌 装环境 为 A 级	1) 人员使用 B/A 级工作 服； 2) 人员进入洁净区资质确 认及管理； 3) 人员微生物监测要求。	2) 建立环境控制和监测 规程文件，制定环境监 测计划，对日常监测结 果进行记录、统计并趋 势分析、警戒限/纠偏限 管理等。
旋转式 BFS 设 备	使用背 景环境 为 C 级，灌 装环境 为 A 级	1) 人员使用 C 级工作服； 2) 人员微生物监测要求。	
BFS 生 产工艺	BFS 设 备关键 工艺参 数确认 和管理	1) 进行 BFS 设备确认，确定 BFS 的关键工艺参数，包括 但不限于： <ul style="list-style-type: none"> ❖ 在线清洁和在线灭菌。 ❖ 挤出温度、速度和型坯厚度的挤出机喉部设置。 	

		<ul style="list-style-type: none"> ❖ 模具温度冷却速率。 ❖ 灌装装量、速度和均一性确认 ❖ 额外印刷（批编码）、压花或凹刻设置确认 ❖ 灌装容器 100%完整性测试方法和参数确认 ❖ 去除已灌装单元周围的废塑料的切割机或冲压机的设置确认。 <p>2) BFS 设备工艺的监控参数至少应包括:</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ 温度：产品和气体管路的灭菌、挤出机、冷却水、液压系统; ❖ 压力：缓冲罐、产品和气体管路、挤出机; ❖ 速度：挤出机、循环时间; ❖ 风淋室压差和型坯支撑气体压力。 <p>BFS 设备上药液滤芯配置、完整性确认、滤芯过滤前后压差监测、关键挤出、转移和灌装区域的环境控制、清洁、灭菌和监控。在容器的关键点对包装壁厚进行批次特定测试。</p> <p>3) 建立设备操作和监测规程文件：确认、监测和记录 BFS 关键工艺参数和设备运行情况；描述检测和纠正吹塑、成型和密封问题，并记录和调查不合格单元或密封问题；报警管理等。</p> <p>4) 建立 BFS 设备生产包装容器质量检测标准和取样要求：描述取样频率、微生物负荷以及细菌热原/内毒素水平等。</p> <p>5) 建立模具管理规程文件：关键模具定义、模具分类、模具变更管理（用于形成容器的模具被认为是关键设备,对模具的任何更改或修改都应导致对成品容器完整性的评估，并且在评估表明的情况下，应得到验证的支持。）、模具偏差管理（任何表明存在潜在产品质量问题的问题都应记录并进行调查）。</p>
	APS 实施	<p>1) 根据日常生产操作设计 APS 中干预操作方案（包括停止灌装和/或挤出、模塑和密封，以及必要时灌装机再灭</p>

		<p>菌的干预措施等)，并进行 APS 确认，确认干预操作、频次和时长等。</p> <p>2) 对最长工艺时限、容器的开口尺寸、最长的容器敞开暴露时间、灌装速度、灌装量、生产环境消毒效期等最差条件进行 APS 确认。</p> <p>3) 建立灌装操作规程文件，对灌装操作进行明确规定和描述（包括正常操作、干预操作、频次和时长等）。</p>
<p>如果 BFS 工艺包括在模制容器中添加组件(例如，为 LVP 瓶添加瓶盖)，这些组件应进行适当的去污处理，并使用清洁、受控的流程添加到流程中。应根据风险制定适当的维护程序,包括对装置密封、完整性和无菌性至关重要的项目的维护和检查计划。</p>		

5.6.5 FFS 工艺

5.6.5.1 工艺介绍

灌封设备为非 PVC 软袋全自动灌装封口机，是集制袋、灌装、封口三位一体的全自动大输液软袋产品生产设备。整个生产过程实现了全自动，无人操作，密闭灌装、产品质量稳定可控。其生产工艺为膜材由供膜工位送至打印工位，打印袋体名称及三期，并在周边热合工位制袋成型，并同时完成组件的焊接；在灌装工位完成药液灌装后对袋体进行焊接封口，整个过程在 C 级背景下 A 级送风条件下进行。

软袋包装方式的产品可以在同一设备中进行制袋、灌装、密封，热合制袋过程中可同步完成产品信息印制(如名称、规格、批号、生产日期、有效期等)；也可以在单独的制袋机上完成制袋，制备后需要进行适当的包装和转运，随后进行信息印制、灌装和密封。经过终端灭菌后灯检剔除不合格品，合格品进行包装入库。软袋膜材与包装组件通常在其他区域或供应商进行生产。根据袋体成型方式可分为(水平)制袋灌封法、垂直制袋灌封法。

制袋灌封法 (form-fill-seal,FFS): 多层共挤膜经水平热合模具制成袋体后灌装药液并进行密封。

垂直制袋灌封法 (vertically-form-fill-seal,VFFS):多层共挤膜经垂直热合模具制成袋体后灌装药液并进行密封。

双室袋和三室袋生产技术与软袋相似。相较于玻璃瓶与塑瓶，软袋生产流程更简便，污染引入风险更小。

5.6.5.2 污染风险考虑点

按照生产工艺流程，围绕微生物、内毒素、微粒污染引入从人、机、料、法、环几个方面以及工艺过程控制等进行风险识别，其中人员、物料、设备和环境的通用要

求有单独的章节进行阐述，本章节不再进行分析。针对 FFS 工艺其风险主要有以下方面：

- (a) 清洁和消毒/灭菌，清洁和消毒/灭菌不合理可能导致环境和药液系统的微生物、内毒素和微粒污染超标，进而影响产品的微生物、内毒素和微粒的控制。
- (b) 清洁消毒后保存不当，在保存期内，微生物和微粒污染。
- (c) 过滤系统，过滤系统合理的配置，可以降低产品的微生物和微粒的污染，系统配置不合理和完整性不合格，产品不能被有效的过滤，进而影响产品的微生物和微粒的污染。
- (d) 包装密封性，包装密封性直接影响产品的无菌保障，包装密封性的缺陷影响产品效期内的无菌。
- (e) 过程监控，生产过程监控是为掌握产品控制水平情况，当出现异常时能够及时发现，并采取对应的措施保证产品质量可控。
- (f) 内包装材料控制，内包装材料是直接与产品接触，内包材材料的质量影响产品质量和包装密封性，可能引入微生物、内毒素和微粒的污染。
- (g) 工艺时限，微生物在产品中随着时间的增加，可能会大量的繁殖导致产品灭菌前微生物负荷增加，进而影响产品的内毒素水平。

5.6.5.3 污染风险控制要点

针对识别出的风险点，从设计、验证、过程控制、日常检查等几个维度来考虑制定相应的控制策略。

序号	风险点	控制要点
1	清洁、消毒/灭菌	环境和设备表面：根据环境确认和环境监测情况选择合适的消毒剂、消毒方式和频率。
		与产品接触的系统：清洗剂、清洗方式、清洗频率的考量，优选 CIP 系统，消毒/灭菌方式优选 SIP 系统，消毒/灭菌的频次。
		对清洁、消毒/灭菌程序的验证。 消毒剂效果验证。
		规定存放方式，保存期限，并进行验证。

2	过滤系统	基于产品特性和工艺要求，选择合适的过滤配置，如：预过滤+终端过滤，数量基于待过滤量，材质基于与产品的相容性等。
		完整性测试，使用前后进行完整性测试。
		过滤工艺参数进行验证。
3	包装密封性	对不同包装材料的组合进行密封性参数研究，确定合格的参数范围。
		包装密封性验证。
		生产过程参数监测。
4	内包装材料	依据产品工艺要求、内包装材料来源（如：外购，自产）等，制定内包装材料标准，进行质量协议签订，供应商审计，相关指标的检测等。
5	过程监控	根据产品灭菌工艺制定灭菌前微生物负荷的监测频次；对包装密封性进行抽查。
6	工艺时限	根据产品特性制定工艺时限。

5.7 环境监测

5.7.1 概述

环境监测是污染控制策略的关键要素之一，在本章节将从环境监测生命周期的四个不同阶段（设计、确认、数据分析、持续改善）进行阐述。环境监测要求的起点是基于产品/工艺步骤的环境分级，基于法规或药典等要求，产品及其工艺步骤自身的特性决定了其所需的生产环境等级。而法规中明确了对于不同洁净级别的粒子水平和微生物水平的要求。基于法规的要求，企业需要建立一系列的环境污染控制措施，如厂房设计、清洁消毒、人员更衣等等，来确保所要求的环境被建立，确认和维护。而在法规的期望和企业控制措施之间，环境监测作为重要的纽带，来证实企业的环境控制效果与法规期望是否契合。换言之，环境监测承担着环境污染控制措施有效性的评判者的角色。其本身不是一个控制措施，环境监测本身并不能够改变环境指标，降低污染。一个有效的环境监测体系是能反映洁净区内的粒子和微生物的真实水平。确认环境是否满足法规的要求，同时给予污染控制措施有效的反馈，识别潜在的污染源，以达到不断提升控制措施的目的。

环境监测虽然是有效的反映环境污染水平的方式，但其监测方法本身的变异性比较高，如空气取样监测方法在准确度、精密度、敏感性、检测限相关的数据是有限的。而表面取样方法的实际回收率也比预期的要低。由此我们需要意识到微生物样品的无生长只能说明生长的现象没有被探测到，而不能说明环境中一定没有污染。

换言之，好的微生物监测数据并不一定意味着没有问题，企业需要意识到无菌保障水平不是依赖于环境监测、无菌工艺模拟检测出来的。这也是为什么利用环境监测数据去合理化不良设计，不良操作是不可取的。环境监测的数据更多的是识别环境控制的变化，而不是提供环境微生物水平和粒子水平的定量信息。

5.7.2 环境监测流程的设计

5.7.2.1 取样方法

环境监测项目考虑的是对生产环境中微生物和悬浮粒子的监测。日常生产应当对微生物进行动态监测，监测方法需多元化，并根据区域内所需监测的活动类型，活动时长以及表面污染监测等考量因素，选择一个或多个合适的取样方法组合进行监测。一般微生物取样方法包括沉降菌法、定量空气浮游菌采样法和表面取样法（如棉签擦拭法和接触碟法等，可根据具体取样表面类型决定）等，表面取样包括对厂房设施、设备以及人员更衣等表面的监测。除以上取样方法，公司也可根据需求选择其他的取样方法，如快速测试法，需要清楚说明本公司使用的具体取样方法及选取原则。对于悬浮粒子的监测，其测试方法可参照 ISO14644-1，需考虑粒子监测系统的采样管长度，弯管半径以及采样量等是否满足要求。若使用自动化系统进行粒子监测时，采样量通常取决于系统的采样速率。采样量不需要与洁净室和洁净空气设备的正式分级所用的采样量相同。采样量的合理性应经过论证。对于某些特殊的工艺（如活细胞，粉末的生产以及含放射性物质的工艺），因其工艺本身可能会对粒子计数器造成破坏的，需要定义好合适的取样方法，频率和时机以全面监测工艺（可考虑适当增加微生物监测），证明生产前后的环境级别一致，环境未被破坏。此外，可对模拟操作进行监测，但需定义合适的操作时机和间隔。

此外，对于任何所选用的取样方法，需注意取样方法本身不能对无菌工艺引入额外污染。如在有气流模型测试要求的 A 级区和 B 级区，需证明取样方法和活动本身不会对气流产生影响；又如对人员洁净服表面，或处于生产使用期间的设备和洁净室表面取样时，需考虑合适的取样方法及时机以避免培养基残留对环境和产品质量的影响。

5.7.2.2 取样点及取样频率

取样点的选择，取样方法的使用，取样频次的设定是确保环境监测能反映环境中粒子和微生物真实水平的关键要素。而取样点数量及取样频次需要在一个合理的范围内，其所获得的环境监测（EM）数据是有限的。因此在有限的样品数量下，需要通过质量风险管理（QRM）的原则来选择取样点、取样方法和对应的取样频率。基于风险评估能确保取样点设置在识别出的污染风险高的区域，采用的取样方法适用于所要捕捉的潜在污染类型，取样频率要能确保潜在污染引入后被及时发现。需要强调的是，基于质量风险管理原则建立环境监测流程是法规明确的期望：在中国 GMP 法规附录 1—无菌药品，欧盟 GMP 法规附录 1—无菌药品，美国 GMP 法规—无菌工艺无菌药品，以及 PIC/S, WHO GMP 的要求中，均要求通过风险评估/质量风险管理的方式选择具有代表性的取样点，制定合理的监测频率。

风险评估需要基于工艺和最终产品，厂房，设备，特定工艺和工艺步骤的关键程度，涉及的操作，日常监测数据，环境监测性能确认时的数据，环境中分离出来的典型微生物菌群的信息，以及气流流型研究等要素，来建立环境监测程序中的取样点位置，监测频率和取样方法。质量风险管理方法及工具可参见 ICH Q9，环境监测风险评估常用的风险评估工具有失效模式分析（FMEA），危害分析及关键控制点（HACCP），BioPhorum 方法等。企业风险评估团队需要基于企业的实际情况选择最适合的风险评估工具。本报告 7.1 章节将分享环境监测风险评估案例以供参考。

5.7.2.3 环境监测相关的研究

环境监测（EM）的主要目的是提供与生产工艺环境质量相关的有意义的信息。环境监测的一个重要组成部分是使用培养基来监测可能污染制造过程和最终产品的微生物。

为了使环境监测有效，所使用的培养基必须经过验证以证明其能够支持各种微生物的生长。微生物环境监控的样品来自生产过程中的许多不同方面，例如空气、表面和人员。

大豆酪蛋白消化培养基（“SCDM”），也称为胰蛋白酶大豆琼脂（TSA）平板，是目前用于环境监测的标准促生长培养基。液体巯基乙酸盐培养基（FTM）主要用于培养和分离厌氧和微需氧微生物。

中和剂可以添加到培养基配方中，以中和消毒剂残留。针对监测可能接触消毒剂残留的环境表面，应对微生物环境监测方法进行验证，以确认消毒剂不会影响微生物的回收。

环境监测选择的营养培养基应基于风险评估，例如，在厌氧环境中进行生产，或者在环境中检测出厌氧菌，无菌和/或培养基模拟灌装有厌氧菌检出时应考虑进行日常厌氧菌取样。

通过培养基确认和每批次来料测试证明培养基能够支持相关药典中描述的指定参考微生物群以及具有适当代表性的本地分离株的生长。

沉降碟的暴露时间应基于包括回收研究在内的验证，确认培养基在暴露过程中的水分丢失不会对所用培养基的适用性产生任何负面影响。

除了培养基外，还有其他因素影响微生物环境监测的有效性，其中最重要的影响因素之一是培养温度。在培养过程中，设置合适的温度范围以回收所有待分析的环境监测微生物至关重要。

中国、美国和日本药典都没有规定适用于检测细菌、酵母和霉菌的生长情况的培养温度顺序。欧洲药典对环境样品的培养条件没有具体规定。

根据 PDA 13 号技术报告（2022 年更新）环境监测的说明，通常使用的培养条件是在 30°C–35°C 下培养细菌 48-72 小时，在 20°C–25°C 下培育酵母和真菌（霉菌）5-7 天。当已知污染物生长缓慢时，可以考虑更长的培养时间。

建议企业对生产工艺环境中的不同污染源以及本地环境分离株进行分析，并执行相关技术研究支持日常环境监测培养基培养方案，以确保所使用的培养条件适用于相应生产环境中的微生物污染源监测。

5.7.3 环境监测性能确认及周期性再确认

厂房设施用于日常药品生产前，需完成环境监测性能确认（EMPQ）以确保在已批准的控制措施下，拟定分级区能满足特定微生物及粒子水平要求。EMPQ 是以证明文件的形式全面评估环境控制的方法，是建立常规环境监测取样计划的基础。

EMPQ 是一个持续过程。一般分为首次 EMPQ 和周期性再确认。在批准的控制措施已在位情况下，首次 EMPQ 发生于新建厂房设施确认，各区域满足拟定分级区要求并开始建立常规环境监控计划阶段。周期性再确认包括定期再确认及其他因厂房设施或生产工艺等发生重大变更引发的有因再确认，或根据历史数据趋势分析认为需要再确认以支持所需无菌保障水平的达成。

落实已批准的环境控制措施是实施 EMPQ 的先决条件，包括但不限于已完成区域分级、已建立人流物流、已建立与分级区适配的更衣流程、已建立清洁消毒流程；HAVC 完成确认，自净测试已完成，微生物和粒子取样和测试流程已建立及完成所有参与 EMPQ 人员的培训等。

EMPQ 中各区域的取样计划基于风险评估确立。ISO14644 中规定了每个房间区域内最小取样数量的要求，这是最低要求。其他考虑原则还包括需要保证取样点在洁净室或洁净区域内均匀分布，覆盖活动高度，同时风险评估通过多个风险因子识别更关键的区域，以确定是否需要增加额外的样品量。

5.7.4 环境监测的持续评估

5.7.4.1 警戒限、行动限的设定以及响应流程

环境监测数据可认为是某一时刻环境状态的快照式呈现，对这些数据的记录、前置的趋势分析有利于识别潜在变化，帮助及时做出响应以确保环境受控状态的有效评估。限度设定是其中的关键环节。

环境监测法规及行业指南载有不同分级区适用的纠偏限度，法规同时也推荐设定警戒限度。企业一般根据法规及行业指南原则设定纠偏限度，根据监测区域历史数据分析结果建立警戒限度。

超过纠偏限度，可能代表对正常情况的偏移，需要对产品质量的潜在负面影响进行评估并立即开展调查，设定措施。响应速度与级别与分级区关键度直接相关。

超过警戒限度，代表超过该区域历史数据水平，需重点考虑超警戒限事件的系统性及趋势性。根据区域活动复杂及关键程度，可通过一定周期内（如月度，年度等）环境监测数据的趋势分析帮助识别，如识别到超警戒限的不良趋势，应及时调查并采取措​​施以降低潜在风险。

5.7.4.2 微生物鉴定及非典型菌株策略

微生物鉴定是环境监测程序的重要组成部分。通过微生物鉴定建立环境分离菌数据库，可用于指导洁净区清洁消毒程序的制定，系统趋势分析以及进行污染溯源等，对污染控制具有重要的意义。

微生物鉴定方法主要分为表型微生物鉴定（生化反应，质谱分析等）和基因型微生物鉴定，应结合实际需求选择合适的鉴定方法。

初始阶段，可以对厂房内的检出菌进行鉴定以建立各个区域分离菌的菌种库。在日常监测中，定期对发现的微生物进行鉴定从而检查是否优势菌群发生变化。微生物菌群的变化有可能意味着一个系统的变化，必要时进行调查。一般来说，对于关键区域如 A 级区和与之相邻的 B 级区，所有检出微生物均应进行微生物鉴定。其他 B 级区，应挑选代表性菌落进行鉴定。C/D 级区则应考虑每季度对环境微生物进行鉴定以识别出季节性的变化。并且在监测结果超过警戒限或纠偏限时，也应该考虑进行鉴定。

环境中如果检出孢子形成的微生物如芽孢杆菌和霉菌，需引起重视，必要时进行调查和额外的清洁消毒措施（如杀孢子剂擦拭消毒）。

5.7.4.3 趋势分析（阳性率、微生物菌群趋势，超警戒限趋势）

环境监测数据应当定期进行回顾和分析，以识别任何系统产生的不良趋势。定期的数据回顾分析有助于证明工艺稳定性和评估整体环境控制效果，包括回顾风险评估和环境监测方案的适用性与持续更新。考虑运用控制图或统计分析等方法进行此类分析。

趋势分析包括但不限于：阳性样品回收率、超警戒限或行动限事件的趋势、连续超出警戒限、微生物菌群类型和数量的变化、环境优势菌的变化等。

5.7.5 持续改进（偏差、变更）

现有药品质量体系（PQS）和 GMP 质量管理机制均可用于污染控制策略的有效性评估，包括偏差管理规程，投诉管理规程，变更管理规程，自检计划，质量体系管理评审等。污染控制策略的执行情况应进行定期审核，更新，且用于推动持续改进。整体污染策略的审核应基于工艺的风险，工艺应用的频率，工艺和产品的变更情况定义审核周期。

环境监控作为污染控制策略的重要组成部分，需依据不同产品和工艺的风险评估，需将环境监控数据的评估作为日常批次放行评估或调查评估的重要组成部分。然

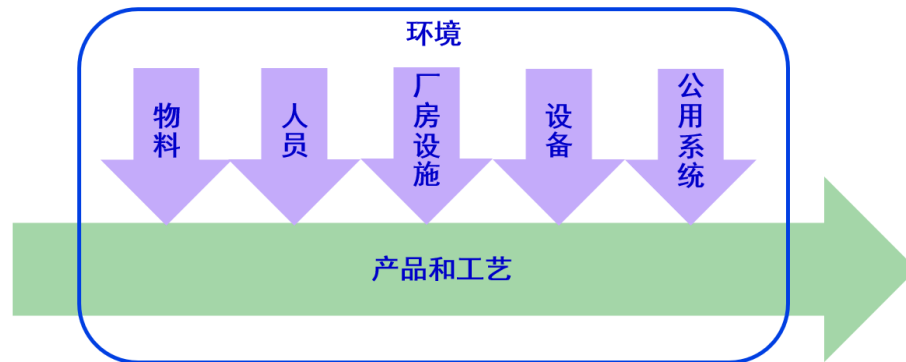
而，需要强调的是，再多的环境监测都不能替代不良的环境污染控制。同时，由于环境监测方法（包括取样点，取样频率，取样时间，培养基等等）的局限性，对环境监测数据的不良趋势分析比单一异常数据的响应更为重要。应有适当的管理机制定期的对环境监控数据进行趋势分析，并且与跨部门的管理层汇报，及时沟通污染控制策略有效性的评估结论。

5.7.6 环境恢复时对环境监测的考量

在洁净区内进行任何对厂房洁净度造成破坏的维修活动，或发生如泄漏，断电等非预期破坏环境的事件后，需考虑制定环境恢复计划以对影响区域实施必要的清洁和消毒，并考虑在恢复生产前对影响区域实施额外的静态微生物及粒子的监测。取样范围，取样方法和取样点位的选择可根据维修活动影响范围和环境破坏程度等因素而定，选择利用已定义的日常取样点，EMPQ 取样点或者额外评估新增特定取样点以监测特定维修活动后清洁消毒计划的有效性。取样结果需满足相应环境级别静态要求。应至少在所有环境静态粒子结果通过后才可恢复生产，并在微生物结果释放后做最终影响确认。

5.8 污染控制策略各控制要素的相互联系

建立和执行污染控制策略的体系，需要药品生产企业将原有针对每个要素相对独立和割裂的管控操作模式，转变成“整体性管控”，进而需要考虑各要素间的相互依赖和相互配合，以便实现更加全面且更具前瞻性的污染控制，提高污染控制的有效性。GMP 中针对每个要素的许多要求都会成为 CCS 体系的一部分，包括厂房设施的设计、物料管理、人员培训等，而某一单一要素的 GMP 要求执行的水平和成功与否，并不能保证 CCS 一定成功，但 CCS 的成功必然是所有要素共同作用的结果。需要通过整体性管控物料、人员、厂房设施、设备、公用系统所带来的污染源，并在强有力的环境控制措施下，实现产品和工艺的有效实施，最终生产出具有高质量水平的药品。



对于污染控制策略的各个要素，在考虑每个要素自身的“设计、控制措施、监控系统、趋势分析”这样生命周期下的污染控制外，还必须要考虑与其他要素的影响和相互配合，做到所有要素的污染控制目标一致、协同作用、综合防控。

在书写污染控制策略报告时，针对每个要素的污染控制策略的设计和效果分析时，都建议涵盖该要素的污染控制策略与其他可能影响的污染控制要素间的相互作用，对其他要素潜在有影响的项目，需要说明其他要素会做哪些控制手段以保证本要素的污染控制的效果可以达到，从而保证污染控制策略的整体性网络性控制，更加有效和全面。举例如下：

(1) 环境控制是 CCS 的基础要素之一，环境中的污染物可能通过设备、公用系统、原料和工艺流程等途径对产品造成污染，在设计和评估环境监控体系时，需要考虑所实施的环境监控体系，是否可以有效发现其他要素如人员无菌行为、厂房设施设备清洁消毒、空调系统设备运行情况等方面在污染控制上的缺陷，及时避免污染对产品生产过程的影响。

(2) 在选择和评估物料及供应商时，首先需要考虑物料在生产工艺中的用途、使用点所处的环境，以终为始，进而考虑物料向洁净区的转移方式、物料的包装形式、物料的用量和使用频率、供应商的生产环境和生产设备等其他因素，评估该物料引入污染的可能性，对于风险相对较高的潜在污染问题，可能需要通过其他要素的改进来解决，例如考虑提高物料传递房间的换气次数、提高物料转移用消毒剂的级别、增加供应商物料最终包装环节的空气洁净度等。

(3) 厂房设施和设备的设计时，需要考虑使用相应厂房设施和设备进行的产品生产工艺、人员操作、环境控制要求等因素，避免出现如因为隔离器内部布局和设计不合理，导致额外的不必要的干预操作的产生，或者如因为单向流系统高度不当或设计能力不足，导致送风量不足，无法有效保护操作范围，都会增大污染的风险。

6 污染控制策略的监控和有效性分析

为最大限度地降低微生物和微粒的污染风险而采取的一系列污染控制措施是连续相关的，这一系列污染控制措施的总体有效性应定期进行评估（推荐为每年一次），以确保其与工艺保持同步，特别是采用新的、更有效的技术的潜在需要。定期评估应该由一个跨部门的团队完成，以监测与工艺、产品、人员和设施、公用系统相关的污染控制的有效性。

该有效性分析需要对这一年度的重要变化，以及能够反馈出现有手段是否有效的数据和趋势进行分析。通过对这一年度重要的变化，包括工厂变更控制，验证活动，关键工艺参数进行回顾，确定这些变化是否对污染控制有一定影响，现有的 CCS 文件是否包含了这些变化；通过对质量数据以及趋势，包括产品年度回顾，质量趋势，污染事件，环境监测趋势分析进行回顾，确定这些质量数据和趋势是否有异常或者不良影响，以确定现有手段是否有效。通过以上每项内容的独立回顾后，对其进行总结分析，确定现有 CCS 报告是否需要更新，现有污染控制手段是否有效，是否有采用新的，更有效技术的潜在需要。

回顾的内容重点如下：

(1) 工厂变更控制

-
- (2) 产品年度回顾
 - (3) 验证活动
 - (4) 关键工艺参数
 - (5) 质量趋势（包括事件，偏差以及相关的行动），
 - (6) 污染事件，环境监测趋势分析。
 - (7) 无菌工艺模拟试验报告（仅适用于采用无菌工艺生产的产品）

有效性分析报告中使用的数据、分析以及结论可采取在本有效性分析报告中或附件中进行整理，分析的方式，也可采取引用自产品年度回顾，环境趋势分析等文件的方式进行。

7 术语

定期回顾

按照既定的时间间隔对厂房设施、设备、系统、工艺、产品、方法等的参数、监测/检验结果等进行回顾，以确保其始终处于验证状态，符合现行法规要求和标准。

警戒限

系统的关键参数超出正常范围，但未达到纠偏限，需要引起警觉，可能需要采取纠正措施的限度标准。

纠偏限

系统的关键参数超出可接受标准，需要进行调查并采取纠正措施的限度标准。

生命周期

贯穿于厂房设施、设备、产品、方法等的开发直至终止的各生命阶段，包括设计、验证、分析、回顾、持续改进等，生命周期管理即对各阶段的科学和风险管理。

生物负载

每单位物料中微生物的种类和数量。

污染

在生产、取样、包装或重新包装、贮存或运输等操作过程中，原辅料、中间产品、待包装产品、成品受到具有化学或微生物特性的杂质或异物的不利影响。

污染控制策略

通过对当前产品和工艺的理解而得出的一套计划性的针对微生物、热原/内毒素、微粒的控制措施，以确保工艺性能和产品质量。

预防性维护

定期按计划对厂房设施、设备、公用系统等进行的维护性工作，以确保其持续处于良好的运行状态。

质量源于设计

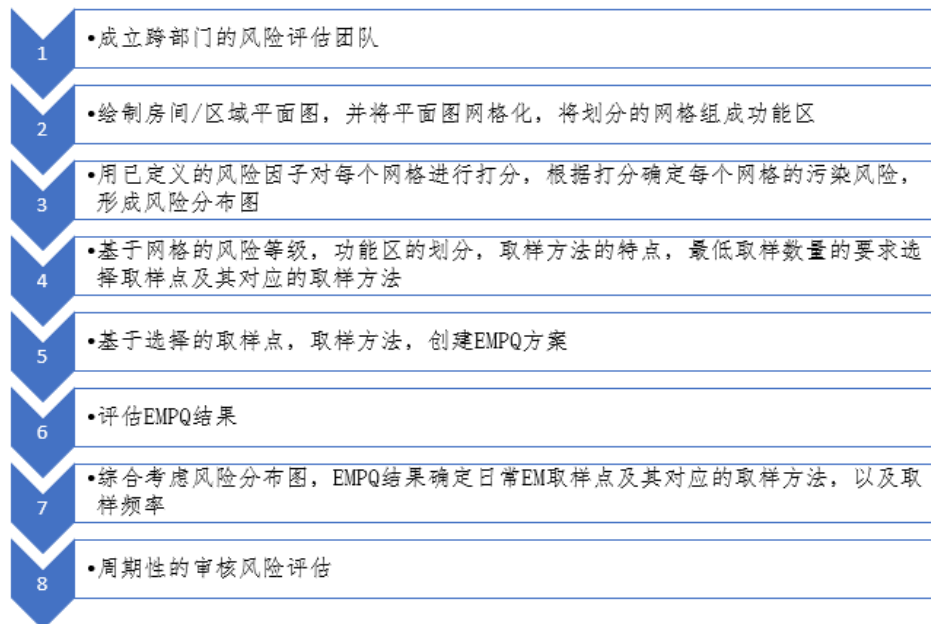
基于对科学和风险管理，以预期目标为出发点，强调对产品和工艺的理解和控制的一套系统的研究开发方法。质量源于设计的关键要素包括：目标产品质量概况、关键质量属性、关键工艺参数、关键物料属性、风险评估、设计空间、控制策略等。

8 附录

8.1 污染控制相关的风险识别实例分析

质量风险管理（QRM）的原则适用于污染控制的各个要素，在开发 CCS 时，需要通过风险评估的方式对 CCS 各要素进行污染风险的识别、分析和评估，基于风险评估的结果定义 CCS 的关键控制点（CCP），通过关键控制点的实施以使风险达到可接受的程度。当 CCS 建立后，需要持续评估 CCS 的有效性，而 CCS 有效性的周期性审核本质上也是风险控制水平的周期性审核。因此从 CCS 的开发到 CCS 有效性持续评估的全生命周期都需要运用质量风险管理的原则。

企业对于不同的工艺或流程可分别进行风险评估，并形成各自的文件，如干预风险评估，环境监测风险评估，无菌更衣风险评估，物料传递风险评估等等。企业在进行风险评估时，需选择合适的风险评估工具，以确保科学的、系统性的实施评估。此章节将以环境监测的风险评估为案例介绍风险评估的原则及风险评估工具的使用。



环境监测风险评估流程图

(1) 成立跨部门的团队

进行环境监测风险评估前，需要建立一个跨部门的、具有丰富知识的、对工艺非常熟悉的合作团队。例如：由无菌保障部门、工程部、生产部、环境监测部门、微生物学家、质量部、验证部门等组成。环境监测风险评估不是由一个人或者一个部门单独完成的。例如在评估维护活动对环境的影响时，需要工程部门提供维护活动的频次，维护活动影响范围等等。

(2) 绘制区域网格化平面图，并将划分的网格组成功能区

一个合理大小的评估单元对于风险评估非常重要，如果评估单元过大，如对房间进行整体评估，会导致评估结果没有区分度，对于取样点的选择没有帮助。如果评估单元太小，则可能会将一个操作步骤拆分在两个单独的网格中进行评估，会影响评估的整体性和可操作性。企业需根据自己的区域设计（如面积、布局）选择合适的网格大小，以下为举例：A 级区域为 0.5 m²，B/C/D 级区域为 4 m²，若 B/C/D 级区域面积大于 100 平方米，网格尺寸可适当增加。

(3) 基于风险因子对每个网格进行打分，并绘制出风险分布图

企业需要考虑污染的类型及特点、污染可能的来源，污染的传递方式等制定合理的风险因子，同时也需要结合自身的工艺特点，如采用无菌工艺生产的产品，风险因子的选择需要侧重考虑无菌区活动。常见的风险因子有：设备和表面的易清洁程度、人员停留和流动、物流、与暴露产品或与暴露的物料（产品直接接触）的距离、人员执行的干预/操作及其复杂程度、干预的频率（仅适用 A 级区）。此外还有一些需要额外考虑的因素，如气流流型，空调系统运行确认测试数据反应的粒子水平分布等。

根据制定的风险因子，跨部门团队需要进入被评估区域现场，根据风险因子对每个格子进行打分。需强调的是，打分不是在办公室或者会议室，需要进行现场实地的打分以保证评估的准确性。现场打分后需将各个风险因素的分值相乘已确定该网格的最终风险等级，并将风险等级反应在网格图中，从而形成区域风险分布图。

(4) 选择取样点及其对应的取样方法

基于网格的风险等级，功能区的划分，取样方法的特点，最低取样数量的要求选择取样点及其对应的取样方法；

- **网格风险等级**：识别出的中、高风险的网格，在 EMPQ 时需要有取样点。低风险网格有时也需要考虑取样点，例如整个区域或房间都是低风险网格，必须选择房间最低数量取样点。此时取样点的选择可参考风险因子打分。若该低风险网格内物流打分较高，可以考虑空气采样点，若易清洁程度打分较高，可考虑对不易清洁的表面进行表面微生物取样。
- **功能区的划分**：虽然对区域进行网格化分析得到了精准的风险分布图，但对一个区域内每个网格选取取样点，而不考虑这些网格内的工艺/功能的相关性是不

实际且不合理的。因此建议将多个网格组合在一起形成一个功能区用于评估取样点。如可考虑在一个功能区内实现监测方法的多元化，包括粒子、浮游菌、沉降菌和表面微生物的监测。

➤ **取样方法的特点：**

- 浮游菌取样方法优先考虑设计在有人员短暂活动且活动有较大可能性造成扰流的位置。例如对于无菌区，建议放置在靠近关键工艺步骤的位置：例如灌装、加塞和有复杂干预的工位。
- 沉降菌取样方法适合用于有持续监控需求的区域，或者有存在固有扰流对产品有潜在污染风险的区域。例如对于无菌区，产品接触部件或内包材（如胶塞碗、震荡盘、转轮）等需要长时间暴露在环境中的位置。以及一些有污染进入风险的位置，如鼠洞、隔离器的进料口等。
- 尘埃粒子取样位置可采用与浮游菌一样的原则。在 RABS 和隔离器中，建议采用固定式的采样设备，在靠近关键工艺步骤的位置进行持续监测。
- 表面微生物：建议对产品接触的表面、难消毒的表面、RABS 手套等进行采样。表面取样应能代表不同材料种类的表面。

➤ **最低取样数量的要求：**

粒子采样点数量需要满足 ISO 14644-1 的要求，对于微生物的空气采样点可以采用与粒子一样的最低数量要求。企业也可以基于风险评估自行确定微生物采样点的最低数量要求。

(5) 执行 EMPQ 并评估 EMPQ 结果

基于选择的取样点、取样方法进行静态和动态的环境监测性能确认，并分析 EMPQ 结果。

(6) 选择日常取样点

得到 EMPQ 数据后，部分 EMPQ 点位将被选择作为日常环境监测点位。日常点位的选择可基于各网格的风险等级（包括决定分线等级的各个风险因子的分值），EMPQ 的结果等等。表面微生物监测需要保留不同表面材料的代表性点位。

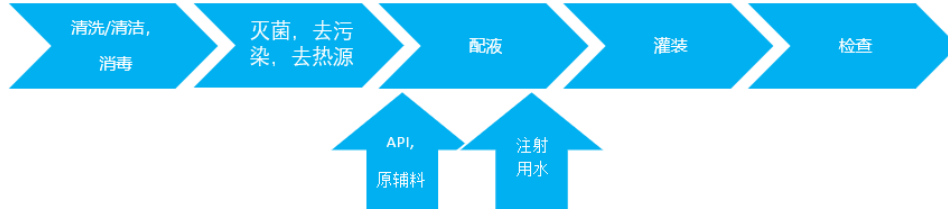
(7) 周期性审核风险评估

由于厂房设施，生产工艺，人员操作等等影响环境监测的要素随着时间的推移会发生潜在的变化，同时持续产生的环境监测数据也为环境监测流程的有效性提供了反馈。因此为避免影响环境监测的要素的累积变化，以及持续提高环境监测流程的有效性，应该定期进行风险评估的审核。

8.2 污染控制策略文件参考示例

本附录以下图所示的非最终灭菌工艺为例，介绍 CCS 报告的编写，供不同药品生产企业参考并可根据自身工艺的特点对相关内容进行适宜的补充或删减。

所有 CCS 内所列的控制均是在质量体系的基础上，基于风险评估并结合各企业的产品和工艺特点进行设计并贯彻产品生命周期。



章节		章节标题	主要内容
1	NA	污染控制策略介绍	描述污染控制策略的目的和意义，强调文件为动态文件，会定期更新
2	NA	范围	描述评估的范围（生产工艺，厂房，产品等）。
3	NA	厂房	NA
	3.1	厂房的设计	<ol style="list-style-type: none"> 1. 厂房设计思路（传统 B+A 设计，还是 RABS 或者隔离器），使用的主要材料（墙面，地面，主要设施设备），厂房面积，楼层等信息。洁净室是否有气锁间设计，是否有地漏下水等，附上厂房布局图。 2. 人流和物流 <ul style="list-style-type: none"> ● 物料在洁净室的主要流向，注意标注哪些位置是单向流，哪些是交叉流。进出洁净室不同级别的物流要求，尤其是 B 到 A 的物料传递要求。个人物品进入洁净室的要求。可附上物流图。 ● 废弃物传递的要求，例如扎紧袋子，避免废弃物泄露。可附上废弃物流程图。 ● 人员在洁净室的主要流向，注意标注哪些位置是单向流，哪些是交叉流，可附上人流图。 3. 关于暖通空调系统的设计，逐一分析如下条目： <ul style="list-style-type: none"> - 过滤器测漏 - 洁净级别 - 换气次数 - 恢复时间 - 单向流 - 侵入测试 - 气流流速 - 压差，温度和湿度设计 - 烟雾测试/气流流型研究

章节	章节标题	主要内容																				
		可引用布局图等。列出每一项测试的具体要求，可接受标准，频率等。																				
3.2	洁净区的确认	<p>洁净室性能确认的整体思路：模拟房间活动，创造最差条件，在最差条件下取样，包含动态和静态测试。</p> <p>描述具体测试计划，接受标准和结论。</p> <p>按照如下表格对洁净室不同级别和对应的主要生产活动进行归纳：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>欧盟分级标准</th> <th>美国分级标准</th> <th>ISO 分级标准</th> <th>各级别的活动</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A 级</td> <td>关键区域 100 级</td> <td>5</td> <td>灌装 除菌过滤</td> </tr> <tr> <td>B 级</td> <td>辅助性洁净区 10,000 级</td> <td>7</td> <td>A 级背景区域，更衣室，高温 灭菌卸载区，储存区，走廊</td> </tr> <tr> <td>C 级</td> <td>辅助性洁净区 100,000 级</td> <td>8</td> <td>B 级背景区域，处理非无菌工 艺，例如配制，器具清洗，走 廊</td> </tr> <tr> <td>D 级</td> <td>不适用</td> <td>不适用</td> <td>物料通道和更衣室的缓冲区域</td> </tr> </tbody> </table>	欧盟分级标准	美国分级标准	ISO 分级标准	各级别的活动	A 级	关键区域 100 级	5	灌装 除菌过滤	B 级	辅助性洁净区 10,000 级	7	A 级背景区域，更衣室，高温 灭菌卸载区，储存区，走廊	C 级	辅助性洁净区 100,000 级	8	B 级背景区域，处理非无菌工 艺，例如配制，器具清洗，走 廊	D 级	不适用	不适用	物料通道和更衣室的缓冲区域
欧盟分级标准	美国分级标准	ISO 分级标准	各级别的活动																			
A 级	关键区域 100 级	5	灌装 除菌过滤																			
B 级	辅助性洁净区 10,000 级	7	A 级背景区域，更衣室，高温 灭菌卸载区，储存区，走廊																			
C 级	辅助性洁净区 100,000 级	8	B 级背景区域，处理非无菌工 艺，例如配制，器具清洗，走 廊																			
D 级	不适用	不适用	物料通道和更衣室的缓冲区域																			
3.3	厂房的清洁和消毒	<p>列举如下条目：</p> <ul style="list-style-type: none"> - 厂房消毒和清洁的范围 - 厂房消毒和清洁的方式 - 厂房消毒和清洁的频率 - 清洁用水 - 消毒剂的选择（是否轮转使用） - 消毒剂效力验证 - 杀孢子剂的使用 - 厂房熏蒸 																				
3.4	厂房的监控和维护	<ol style="list-style-type: none"> 1. 厂房设施的定期监控和预防性维护措施，年度回顾等。 2. 暖通空调系统，写明： <ul style="list-style-type: none"> - 再验证频率 - 暖通空调系统监控 																				
4	NA	设备																				
	4.1	设备的设计																				
		将主要生产设备和辅助设备分别列在两张表格中，并列设备所处的房间和级别，清洁消毒方式和频率，独立使用还是公用。																				
		设备的设计要充分考虑到设备本身的污染水平和设备运行过程中的污染水平。设备的材质，结构，工作原理要符合洁净室的使用条件，并且不会对无菌产品产生交叉污染。																				

章节		章节标题	主要内容
	4.2	设备的清洁和消毒	<ul style="list-style-type: none"> • 包括所有生产过程中的关键设备和辅助设备 • 建议以表格的方式进行梳理，主要内容包括（但不限于）以下： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 设备的名称 ➢ 设备的编号 ➢ 设备的所在的生产房间 ➢ 设备的目的（使用的生产步骤） ➢ 设备是专用/公用 ➢ 设备的准备 ➢ 设备的清洗/清洁 ➢ 设备的灭菌
	4.3	设备的维护和校验	<ol style="list-style-type: none"> 1. 维修的分类：预防性维修和纠正性维修。描述维修活动应尽量在洁净室外，或者降级期间完成。如需要在洁净室内进行维修，需要何种保护措施避免对洁净室产生污染。维修后如何清洁和取样。 2. 校验时需要何种保护措施避免对洁净室产生污染。校验后如何清洁。
5	NA	人员	NA
	5.1	人员权限控制	进入洁净室的权限要求，如何获得权限和取消权限，如何进行记录等。
	5.2	人员卫生和健康条件	<p>人员卫生：人员进入洁净室的个人卫生要求</p> <p>健康条件：如身体出现不同的健康状况如何判定能否继续进入洁净室工作的要求。</p>
	5.3	人员培训和资质认证	<ol style="list-style-type: none"> 1. 列出人员培训的具体内容和要求，例如要涵盖基础微生物学，个人卫生，更衣流程，GMP 相关知识，无菌操作技术等，明确再培训频率。 2. 人员获得更衣资质的具体要求，步骤，可接受标准等。人员获得年度更衣资质再认证的具体要求，步骤，可接受标准。
6	NA	公用工程	NA
	6.1	注射用水	<ol style="list-style-type: none"> 1. 列举水系统的整体设计思路，并阐述防止污染的一些设计，例如气隙等。 2. 列举水系统的日常监控项目和标准，检测方法等。行动限和警戒限是如何设定的。如果出现超标情况如何处置。 3. 水系统消毒的方式，频率，最长停机时间等。 4. 趋势报告的频率和内容。
	6.2	洁净蒸汽	<ol style="list-style-type: none"> 1. 列举洁净蒸汽系统的整体设计思路，并阐述防止污染的一些设计。 2. 列举洁净蒸汽系统的日常监控项目和标准，检测方法等。行动限和警戒限是如何设定的。如果出现超标情况如何处置。 3. 趋势报告的频率和内容。
	6.2	压缩空气	<ol style="list-style-type: none"> 1. 列举压缩空气系统的整体设计思路，并阐述防止污染的一些设计，例如使用过滤器等。 2. 列举压缩空气系统的日常监控项目和标准，检测方法等。行动限和警戒限是如何设定的。如果

章节		章节标题	主要内容																															
			出现超标情况如何处置。 3. 趋势报告的频率和内容。																															
7	NA	物料	NA																															
	7.1	原辅料	供应商选择的标准，是否为集团采购，是否为中央仓库集中配货。 收货时需要进行何种检测，如不合格如何处置。 是否使用 ERP 系统统一管理物料。																															
	7.2	初级包材	1. 初级包材应由认证和批准的供应商提供，QA 需要检查检测指标并对其放行。 2. 清洗和清洁由何种设备完成，灭菌由何种设备完成，阐述灭菌原理和方法，以及可接受标准。验证和再验证如何实施。 3. 通过何种方式进行去热源（如干热灭菌），并阐述可接受标准。验证和再验证如何实施。																															
8	NA	产品和工艺	NA																															
	8.1	配液	<p>1. 配制工艺</p> <ul style="list-style-type: none"> 以流程图的方式展示本工艺的主要操作单元 简述每个操作单元的主要活动和相应的生产房间 或可以采用表格的方式进行总结，如下所示 <table border="1" data-bbox="651 1014 1578 1476"> <thead> <tr> <th>操作单元</th> <th>生产房间</th> <th>主要生产活动和关注点</th> <th>相应操作流程（文件名称和编号）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>设备清洁灭菌</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>物料称量和储存</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>产品配制</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>过程控制</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>取样</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>无菌过滤</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>完整性检测</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>2. 过程控制</p> <ul style="list-style-type: none"> 对于生物负载，应在验证的基础上确立合理的取样流程和检测限度 对于过滤器的完整性检测，应在验证的基础上设立检测流程和限度（前后检测） <p>3. 工艺验证</p> <ul style="list-style-type: none"> 一般包括需对产品配制工艺进行以下工艺验证（不限于）： <ul style="list-style-type: none"> 各工艺步骤之间的时间限度，尤其是生物负载的取样前保留时间和检测限度 过滤器验证（如检测方法和限度，细菌保留试验等） 无菌模拟灌装（APS，包括工艺和人员） 	操作单元	生产房间	主要生产活动和关注点	相应操作流程（文件名称和编号）	设备清洁灭菌				物料称量和储存				产品配制				过程控制				取样				无菌过滤				完整性检测		
操作单元	生产房间	主要生产活动和关注点	相应操作流程（文件名称和编号）																															
设备清洁灭菌																																		
物料称量和储存																																		
产品配制																																		
过程控制																																		
取样																																		
无菌过滤																																		
完整性检测																																		

章节		章节标题	主要内容
			<ul style="list-style-type: none"> 相关验证应依据批准的验证流程/方案进行并有批准的验证报告，同时设定合理的再验证周期
	8.2	灌装	<ol style="list-style-type: none"> 灌装工艺 <ul style="list-style-type: none"> 以流程图的方式展示本工艺的主要操作单元 简述每个操作单元的主要活动和相应的生产房间 一般灌装工艺包括如下主要操作单元 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 装线 ➢ 灌装 ➢ 压盖 ➢ 拆线 ➢ 清洁和消毒 过程控制 <ul style="list-style-type: none"> 取样方法和标准 控制项目（如粒子，完整性等） 人员资质 工艺验证 <ul style="list-style-type: none"> 一般包括需对灌装工艺进行以下工艺验证（不限于）： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 兼容性测试 ➢ 装量测试 ➢ 无菌模拟灌装（APS，包括工艺和人员） 相关验证应依据批准的验证流程/方案进行并有批准的验证报告，同时设定合理的再验证周期
	8.3	灯检	<ul style="list-style-type: none"> 灯检是一种重要的过程控制方法 检测方法可以是人员目检或用设备自动进行检查 检测限度应基于验证进行确立（相应的文件名称和编号）
9	NA	环境监控	NA
	9.1	日常监控	<ol style="list-style-type: none"> 取样方法：用表格列出不同的环境监控取样方法，使用的何种琼脂盘，取样设备，取样原理等。 环境监控取样点和频率：通过风险评估的方式选择环境监控取样点和确定取样频率。通过评估难以进入的区域选择相应的取样点。取样点和取样频率的风险评估需要年度回顾。 警戒限和行动限：环境监控的警戒限和行动限是根据什么原则设计的，警戒限是否会进行重新计算。超过了警戒限和行动限会触发何种措施。 趋势报告：环境监控趋势报告的内容包含哪些（环境监控数据，连续粒子监控数据，物理参数，菌种鉴别结果等），趋势报告的频率是多少。报告中如出现不良趋势如何处理。 菌种鉴定和微生物菌株对比：菌种鉴定和基线测试如何做，以何种频率进行。基线报告的频

章节	章节标题	主要内容
		率。基线报告中如何对比不同的微生物，出现不良趋势后如何处理。
9.2	无菌工艺模拟 (APS)	无菌工艺模拟的范围，实施周期和频率，方法，最小灌装量等。是否包含多批次灌装。 培养的要求：培养的温度和时间，可接受标准是多少。
10	NA	污染控制策略有效性的其他监控系统 and 趋势分析
		<ol style="list-style-type: none"> 1. 列举出没有在上述文件中描述的其他监控系统。 2. 列举出哪些系统需要做趋势分析。 3. 年度回顾污染控制策略的有效性，如有必要改进，需要后续跟进。 4. 污染控制策略文件贯穿于质量管理体系中，如遇到变更，偏差，新技术引入等导致污染控制策略和手段发生变化，需要考虑将其纳入污染控制策略文件中。
11	NA	污染控制策略的参与人
		列出全部参与污染控制策略讨论的人员名单。
12	NA	定义
		将定义逐一列出。
13	NA	变更记录
		撰写每一个版本的变更记录。

8.3 污染控制策略有效性分析参考示例

_____年度无菌车间污染控制策略有效性分析报告	
分析与结论	
此部分总结整体的有效性分析结果，确定 CCS 报告是否需要更新，工艺是否保持同步，是否有采用新的、更有效的技术的潜在需要。	
变更控制	
此部分对上一年度变更控制进行回顾，确定这些变更是否对 CCS 报告有一定的影响，需要更新 CCS 报告。	
验证活动	
此部分对上一年度验证活动进行回顾，分析验证活动是否有失败的情况或者不良趋势，确定现有的监控手段是否有效，并确定这些验证是否对 CCS 报告有一定的影响，需要更新 CCS 报告。	
关键工艺参数	
此部分对上一年度关键工艺参数进行回顾，分析是否有不良趋势，确定现有的监控手段是否有效，并确定这些不良趋势是否对 CCS 报告有一定的影响，需要更新 CCS 报告。	

质量趋势（包括偏差，事件和相关行动）
此部分对上一年度质量趋势进行回顾，分析偏差、事件和相关行动是否有不良趋势，确定现有的监控手段是否有效，并确定这些不良趋势是否对 CCS 报告有一定的影响，需要更新 CCS 报告。
污染事件，环境监测趋势分析
此部分对上一年度环境监测数据进行回顾，分析污染事件，环境监测是否有不良趋势，确定现有的监控手段是否有效，并确定这些污染事件或不良趋势是否对 CCS 报告有一定的影响，需要更新 CCS 报告。
无菌工艺模拟试验报告
其他

8.4 生物制品原液生产工艺污染控制策略

本章节中“人用重组单抗制品（简称单抗）”，系指采用单克隆抗体筛选技术、重组 DNA 技术及细胞培养技术制备的人用单克隆抗体药物，典型的单抗制品生产工艺主要包括以下几个阶段：细胞培养、纯化、制剂生产。其中制剂生产是无菌工艺，对此工艺的过程介绍和污染控制要求参见本指南“5.6 无菌生产工艺”部分；细胞培养和纯化阶段均属于原液生产阶段，其产物是细胞培养表达纯化的蛋白产物，尽管其是非无菌制剂，但仍需要控制潜在的微生物污染，因为污染物可能会改变工艺性能（例如，堵塞工艺过滤器），影响最终产品的质量（例如，工艺过程溶液或中间品的降解、微生物生长代谢产生的意外的杂质）。

在生物制品生产污染控制策略中，需要控制的三种污染物分别是微生物、热原/内毒素、微粒。在介绍原液生产工艺前，先对污染物、主要来源和控制方式进行概括介绍：

- 微生物：包括细菌、真菌及病毒、支原体。

主要来源包括但不限于人员、设备、物料、不良的生产工艺设计、生产环境等。

控制方式包括但不限于良好的更衣、物料转移设计，强酸强碱试剂的处理、清洁/消毒/灭菌等。

- 热原/内毒素

内毒素为革兰氏阴性细菌细胞壁中存在的致热产物（即脂多糖），是热原的主要构成之一，如产品中内毒素含量过高，可能导致接受注射的患者发热甚至死亡。

主要来源包括但不限于物料（如原辅料、内包材或其它直接接触的物料）、生产过程中能接触到产品的能产生细菌内毒素的微生物。

控制方式包括但不限于强酸强碱试剂的处理、吸附、高温处理（250C°30min以上）、用内毒素含量低的注射用水冲洗等。

- 微粒：微粒是指注射产品中意外存在的气泡以外的可移动的、不溶的粒子。注射剂产品中的可见颗粒会危及患者安全。

主要来源包括但不限于产品特性固有微粒（与特定产品或其配方如蛋白质微粒、脂质体或附聚物相关）、内源性微粒（来自生产设备、产品配方或容器系统的微粒）、外源性微粒（源自生产环境的微粒）。

控制方式包括但不限于采用易清洁无死角且不脱落微粒的设备、使用符合微粒可接受要求的物料耗材、采用经过验证的方法清洗物料耗材、控制生产过程环境。

本章节将对单抗制品商业化生产阶段的细胞培养和纯化两个工艺阶段，选取代表性工艺，结合污染物特性、可能来源和控制要求，概述单抗制品原液生产工艺的污染控制。

8.4.1 原液上游-细胞培养工艺

典型的单抗制品生产细胞培养工艺有流加补料培养（fed-batch）、灌流培养（perfusion）以及浓缩流加补料培养（concentrated fed batch）等方式，使用不锈钢生物反应器和一次性使用生物反应器两种形式。本节将以流加补料培养工艺为代表工艺进行介绍。

下图简述了常见的上游细胞培养的工艺流程，首先取工作细胞库（working cell bank, WCB）进行解冻复苏，然后通过生物反应器（通常包括波浪式生物反应器和搅拌式生物反应器）继续扩增，最后接种至生产生物反应器中培养进行产品表达。细胞培养结束后通过离心机或（和）深层过滤进行收获。



原液上游细胞培养的工艺流程图示例

上游生产工艺中的污染控制主要关注细胞培养物的外源污染控制，在细胞培养过程中，细菌、霉菌、酵母菌、支原体及病毒可以利用细胞培养物的营养进行快速增殖，同时，其产生的大量代谢产物（如毒素、酶等）会破坏细胞的生长环境，影响目的蛋白的表达，是上游工艺中最关键的污染控制对象。为了帮助企业对污染控制的情况进行整体把控和系统管理，应从“污染源”、“风险评估”及“污染控制措施”几个方面考虑，系统地制定与污染风险相适应的所有控制措施和监测措施的整体策略。

(1) 污染源介绍：

细胞株引入的支原体、病毒及其他微生物等；

物料引入的病毒、微生物和热原/内毒素；

工艺环境和操作过程引入的微生物、热原/内毒素等。

注：微粒通常对细胞培养的性能不会产生关键的影响，因此在上游生产阶段不是主要关注的污染源。

(2) 风险评估的考虑点及对应的控制策略：

企业可以考虑从厂房环境、设备设施、生产工艺、物料、人员等几个方面进行污染的风险评估和控制策略的制定。

以下列举上游生产各个方面的一些关注要点以及主要的控制要求

- 厂房设施及环境（工艺操作的生产环境、洁净级别要求、清洁消毒流程）
 - 培养基和补料等溶液的配制：应在 C 级或 D 级洁净级别的房间内完成，配制过程需尽量避免敞口操作，若无法避免需敞口操作，要控制操作带来的污染风险，需在流程中定义清洁消毒流程并定期进行动态环境监测。
 - 细胞复苏、接种及摇瓶培养：应在 C 级洁净级别的房间内完成，接种操作需要在生物安全柜或其他 A 级送风环境下完成，对于执行接种操作的关键岗位人员，需要进行无菌操作培训及考核，接种操作过程中应进行动态环境监测，在流程文件中定义操作注意事项以及清洁消毒流程。
 - 细胞在生物反应器中的培养：细胞培养需要在密闭的反应器中进行，背景环境应在 D 级洁净级别以上，需定义房间的清洁消毒流程，并定期进行动态环境监测。
 - 细胞收获：细胞通过离心机或深层过滤膜包获得澄清的细胞收获上清液，此步骤尽量在与细胞培养相独立的细胞收获区域进行，区域的洁净级别在 D 级以上，需定义房间的清洁消毒流程，并定期进行动态环境监测。

➤ 设备

主要考虑细胞扩增、培养过程使用到的、直接接触培养液以及存放过滤后培养基的设备：分为一次性系统和不锈钢系统，一次性系统应重点关注一次性耗材的供应商管理和物料管理，不锈钢系统需重点关注 CIP 清洁和 SIP 灭菌方法及频率，需要完成相关的验证活动。企业需建立设备转移进洁净区和日常设备的清洁消毒规程，以降低微生物污染。

➤ 生产工艺设计

工艺步骤	有代表性的控制策略
物料称量	<p>物料敞口的操作区域，其洁净级别等于或高于物料用于生产时的环境级别</p> <p>制定设备维护计划，定期检测其气流状态和风量</p> <p>每种物料称量后对区域进行适当清洁后再进行下一物料的称量</p>
培养基/溶液配制	<p>使用 0.1μm 的过滤器进行培养基的过滤（具备去除支原体的能力），当配制过滤体积较大时，增加 0.2μm 的预过滤器，确保 0.1μm 过滤器的过滤效果</p> <p>进行配制到除菌过滤/灭菌放置时间的研究，依据研究结果输出规定日常操作中的时限</p> <p>过滤后进行滤芯完整性测试，完整性测试失败的情况下，培养基/溶液不得用于后续的工艺</p> <p>对过滤后培养基/溶液进行贮存条件和时限的研究，依据研究结果输出规定日常操作中的时限</p>
细胞复苏、接种及摇瓶培养	<p>对进行细胞复苏敞口操作的人员进行无菌操作培训及考核，以确保其资质</p> <p>如采用水浴进行细胞解冻，应采取有效的防止污染的措施</p> <p>对于摇瓶培养的摇瓶，需要选择无菌、无热原且带疏水呼吸膜的摇瓶，需对摇瓶的供应商进行资质确认，并对每批进行来料检查</p>
细胞传代/培养	<p>对于一次性生物反应袋，需对其供应商进行资质确认，进行来料放行检查，使用前需确认其完整性及辐照标识</p> <p>细胞扩增过程中的细胞液接种，需使用无菌转接头进行密闭转接</p> <p>补料容器与生物反应器需采用无菌对接，物料传输使用密闭的管路相连</p> <p>用于细胞培养的工艺气体需定期进行微生物项目和粒子的监测，进入生物反应器前需经过减菌过滤器进行过滤</p> <p>每日取样进行显微镜镜检，确认细胞液污染情况</p> <p>在细胞收获前，对未处理的细胞培养收获液设置可能污染源的检测项及合适的接受限度，通常包含支原体、微生物、细菌内毒素和外源病毒等</p>

取样操作	对于一次性生物反应器，将取样袋与培养袋进行一体化设计，并采用无菌封管切断技术，可以避免细胞液被暴露在环境中；对于不锈钢系统，可以使用针刺式取样阀进行取样操作，确保取样在密闭的管路中进行
细胞收获	<p>对于收获使用的一次性储液袋，需对其供应商进行资质确认，进行来料放行检查，使用前需确认其完整性及辐照标识</p> <p>进行收获液贮存条件和时限的研究，依据研究结果输出规定日常操作中的时限</p> <p>在下一工序最后一个循环上样前进行澄清收获液的微生物负荷和细菌内毒素的取样检测，并设置合适的接受限度</p>

➤ 物料（包含细胞库、培养基、生产用水和一次性耗材（如有））

- 细胞库：细胞库应按《中国药典》的要求进行全检后方可放行用于生产，待检、检验不合格以及检验合格的细胞库的储存应彼此进行分开，贮存在不同的液氮罐中，生产用细胞库和非生产用细胞库（如检验用细胞库）的贮存应严格分开，非生产用细胞不应进入 GMP 生产区域
- 原料（细胞培养基、细胞培养补充物等）：选择物料时应尽可能避免动物来源的衍生物，或应从供应商处获得相应的 BSE/TSE 声明，避免引入软病毒；原料应进行供应商管理，在供应商审计时了解供应商的生产环境和工艺是否能有效控制微生物及细菌内毒素的污染，制定原料的微生物限度/无菌（针对即用型的液体培养基）及细菌内毒素控制标准，并基于风险和物料属性的评估对入厂的物料进行检查。
- 配制用水：一般使用注射用水对培养基和补料进行配制，需要定期监测注射用水的微生物限度和细菌内毒素结果。
- 一次性耗材：直接接触产品的一次性耗材，应根据待检测项目选择相应的无菌、无热原器具，企业应检查器具的辐照灭菌证书及厂家 COA 中微生物限度和细菌内毒素的检测结果。

➤ 人员

所有进入洁净室的人员，均需定期接受无菌药品生产相关纪律的培训，包括微生物学和卫生学的相关内容，需要进行更衣流程的培训及考核，对于现场的生产工艺操作，均需由有资质的人员上岗后方可进行，企业应建立现场监督管理流程对生产现场的人员操作和行为进行管理。

(3) 过程监控计划：

企业应对上游关键生产工序对生产过程样品进行污染指标的检查，以下表格列举了在生物制品上游细胞培养生产过程中对关键工序的污染检查参数：

上游细胞培养工序	检查参数	说明
生物反应器内收获前细胞液	支原体、外源病毒检查、无菌或微生物限度、细菌内毒素	每批进行，如检测微生物限度，应设立合适的内控标准
细胞培养基	微生物限度、细菌内毒素	若依据储存研究规定了最大配制和储存时间，可以无需日常每批进行取样
细胞培养补料	微生物限度、细菌内毒素	若依据储存研究规定了最大配制和储存时间，可以无需日常每批进行取样
澄清收获液	微生物限度、细菌内毒素	每批进行

(4) 微生物偏差调查：

企业应对微生物偏差数据制定相应的调查流程，对于原液上游生产工艺步骤来说，微生物数据偏差可能出现在过程监控样品和洁净环境、水/气体等洁净公用系统监控样品中，此时应立即进行实验室调查，一旦确认结果有效，应立即开启全面的生产调查。应对污染菌进行鉴定，微生物鉴定结果可以提供一些调查方向，如霉菌、芽孢杆菌等微生物往往与土壤、空气尘埃相关，假单胞菌、罗尔斯通氏菌等革兰氏阴性杆菌通常与积水相关，葡萄球菌等革兰氏阳性球菌说明污染很有可能来自于人员。尽管微生物偏差调查的难度较高，但可以通过有经验的微生物专家和调查团队一起强有力的及时行动和数据来确定（最可能的根本原因，对于所有微生物数据偏差，均应依据（最可能的）根本原因制定全面、合理的纠正和预防措施，并进行有效性检查。

对于微生物污染事件，还应关注污染的消除：

- 当洁净环境出现了微生物污染偏差，应在调查污染来源的同时，尽快对环境进行全面的清洁消毒处理，并对受影响批次产品质量进行充分的影响评估，如必要，在全面清洁消毒后增加环境监控确认现场环境污染是否消除。
- 当上游生产工艺监控过程样品出现了微生物污染时，应立即对被污染的系统进行隔离，对现场的设备和物料进行检查，关注是否有泄露或液渍等异常情况，现场勘察的同时进行调查取样（包括擦擦拭样品、环境监控、液体取样等），调查取样之后应尽快对被污染的料液以及设备、管路进行灭活排废（如使用强碱以达到一定的 pH 值）处理，并对污染系统所在区域进行全面的清洁消毒，清洁后进行环境监控确认现场环境污染是否消除。

8.4.2 原液下游-蛋白纯化生产工艺

单抗制品下游生产各工序的主要目的是去除产品相关杂质（如聚合物、降解产物），去除工艺相关杂质（如培养基成分、宿主细胞蛋白、素质细胞 DNA、脱落蛋白 A 配基、抗生素、消泡剂、有机溶剂等），调节电荷异构体比例，灭活及去除潜在病毒，同时将单抗分子置换到稳定的缓冲体系内，加入适量稳定剂以利于单抗分子的长期贮存。

下图简述了常见的单抗下游纯化的工艺流程。下游工序从收集到的上游澄清收获液为原料开始，首先经过亲和层析捕获目标抗体分子，然后通过低 pH 值（或其他化学灭活剂）灭活病毒，再通过阴/阳离子交换层析进行精细纯化、除病毒过滤，以及切向流超滤浓缩换液，最后添加辅料，配制过滤，分装成原液并进行冷藏或冷冻贮存。



原液下游纯化工序流程图示例

单抗下游生产过程为控制微生物负荷的非无菌生产工艺，常规的层析、病毒清除/灭活，超滤换液、原液配制、过滤、分装及贮存等工序无法具有化学或蒸汽灭菌相同的灭菌能力，而且单抗药物最终的给药方式以注射方式为主，如中间产品微生物符合过高，会对产品的质量与患者的安全带来风险。如：微生物产生的酶会降解产品有效组分，影响效价；微生物产生的异源蛋白在体内会产生免疫原性，产生的内毒素、外毒素、外源 DNA 等会对人体产生不良反应；前端微生物负荷过高会对最终产品的无菌性产生影响等等。因此对下游生产过程的微生物负荷和细菌内毒素的控制要求相对较高。

企业从下游工艺设计开始，即应考虑工艺过程中微生物的控制风险点。

应从“污染源”、“风险评估”及“污染控制措施”几个方面考虑，系统地制定与污染风险相适应的所有控制措施和监测措施的整体策略。

(1) 污染源介绍：

物料引入的微生物和热原/内毒素；

工艺环境和操作过程引入的微生物、热原/内毒素等。

(2) 风险评估的考虑点及对应的控制策略：

➤ 厂房设施及环境

因生物制品的中间产品无法通过化学、高温灭菌等直接灭菌方式控制微生物，下游生产各操作工序的操作环境应考虑工艺的实际情况，例如在 C 级洁净环境下进行，并需定期进行动态环境监测。

➤ 设备及贮存容器

分为一次性和不锈钢系统，一次性搅拌及储液袋、过滤器和液体传输管路经预先辐照灭菌处理，可有效降低过程中微生物引入的概率，但容易发生漏液，需要重点关注供应商管理，做好使用前的目视检查；不锈钢贮存及传输系统需关注清洁消毒 CIP 和 SIP 方法及频率、管路设计是否尽量避免死角、消毒后保持时间，中间产品贮存时限等，以避免微生物增殖。企业需建立设备转移进洁净区和日常设备的清洁消毒规程，以降低微生物污染。

➤ 生产工艺设计

工艺步骤	有代表性的控制策略
物料称量	<p>物料敞口的操作区域，其洁净级别等于或高于物料用于生产时的环境级别</p> <p>制定设备维护计划，定期检测其气流状态和风量</p> <p>每种物料称量后对区域进行适当清洁后再进行下一物料的称量</p>
缓冲液配制	<p>配制缓冲液的原材料入厂验收需考虑微生物及细菌内毒素的检项，并设置合适的可接受限度</p> <p>缓冲液配制用水一般为纯化水或注射用水，并进行定期的微生物项目的监测</p> <p>除特殊原因（如缓冲液成分可抑制微生物生长）外，推荐缓冲液经 0.2μm 过滤后使用；如有过滤，进行配制到除菌过滤时间的研究，依据研究结果输出规定日常操作中的时限</p> <p>对过滤后缓冲液进行贮存条件和时限的研究，依据研究结果输出规定日常操作中的时限</p> <p>选择具有代表性的缓冲液，进行适当批次的微生物限度和细菌内毒素</p>
层析纯化、除病毒过滤、超滤浓缩换液	<p>病毒清除工艺应经过验证</p> <p>应尽可能采用密闭式操作，避免开放操作，以减少微生物的侵入</p> <p>对于层析柱填料和超滤膜包，应对其储存和使用的整个生命周期内进行微生物的控制，验证其清洁消毒流程的有效性</p> <p>对于每一步工艺获得的中间产品，在进入下一工序前，其暂存条件和时限是重要的考虑因素，企业应基于科学与风险，评估确定暂存条件及暂存时限，必要时，进行生产环境和规模下的暂存条件确认，或以有利于微生物生长的模拟物代替中间产品进行确认</p> <p>对中间产品应进行减菌过滤，并在过滤后测试滤芯完整性</p>

	企业应建立对中间产品进行每批次的微生物限度和细菌内毒素监测的计划
原液配制、分装工序	<p>对于原液配制工序所用的溶液，需要将细菌内毒素作为常规监测指标</p> <p>应尽可能采用密闭式操作，避免开放操作，以减少微生物的侵入</p> <p>原液过滤完成后，应对过滤器的完整性进行测试，以保证原液过滤的有效性</p> <p>应对每批原液的微生物限度和细菌内毒素进行取样监测，取样位点和取样时间的设定应考虑取样代表性和取样过程的风险</p>

➤ 人员

所有进入洁净室的人员，均需定期接受无菌药品生产相关纪律的培训，包括微生物学和卫生学的相关内容，需要进行更衣流程的培训及考核，对于现场的生产工艺操作，均需由有资质的人员上岗后方可进行，企业应建立现场监督管理流程对生产现场的人员操作和行为进行管理。

(3) 过程监控计划：

《中国药典》三部人用重组单克隆抗体制品总论明确要求应对工艺过程中微生物污染（如微生物限度、细菌内毒素等）进行监控，为考察生产过程中微生物分布情况，企业应制定全面的微生物监控计划。以下表格列举了在生物制品下游原液纯化生产过程中对各工序的污染检查参数：

下游纯化工序	监测样品	检查参数	说明
层析纯化	层析设备及层析柱清洁消毒后流出液	微生物限度、细菌内毒素	企业结合工艺的实际情况，在生产过程中持续进行，监测取样位点和频率经风险评估后确定
	操作工序结束后的中间产品	微生物限度、细菌内毒素	可选择在中间产品过滤前或过滤后暂存的最长时间点作为最差条件进行每批取样
除病毒过滤	操作工序结束后的中间产品	微生物限度、细菌内毒素	可选择在中间产品过滤前或过滤后暂存的最长时间点作为最差条件进行每批取样

超滤浓缩换液	超滤膜包清洁消毒后的流出液	微生物限度、细菌内毒素	企业结合工艺的实际情况，在生产过程中持续进行，监测取样位点和频率经风险评估后确定
	超滤浓缩缓冲液	微生物限度、细菌内毒素	对每批配制后或使用前监测微生物限度和细菌内毒素
	操作工序结束后的中间产品	微生物限度、细菌内毒素	可选择在中间产品过滤前或过滤后暂存的最长时间点作为最差条件进行每批取样
原液配制	组成原液成分的配方缓冲液	微生物限度、细菌内毒素	对每批配制后或使用前监测微生物限度和细菌内毒素
原液分装	原液过滤前样品	微生物限度、细菌内毒素	对每批配制后过滤前原液监测微生物限度和细菌内毒素
	原液	微生物限度、细菌内毒素	由于不同项目有不同的工艺需求，原液的分装和贮存有多种操作方式，每批原液的微生物限度和细菌内毒素监测取样应经过充分评估，确定取样位点。

(4) 微生物偏差调查：

对于原液下游生产过程中出现的微生物数据偏差事件，调查流程、影响评估和污染消除等考虑点可参考原液上游工艺 8.4.1 (4) 微生物偏差调查部分

9 参考法规、指南和文献

- [1] 国家药品监督管理局.《药品生产质量管理规范》（2010 版）
- [2] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.《药品 GMP 指南·无菌制剂》（2023 版）
- [3] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心.《药品 GMP 指南·厂房设施与设备》（2023 版）
- [4] 国家药典委员会.《中华人民共和国药典》（2020 版）
- [5] European Commission. The rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 1. (Revised 2022)

-
- [6] International Society for Pharmaceutical Engineering. Sterile Product Manufacturing Facilities (Third Edition)
- [7] 化学工业出版社.《制药工艺验证实施手册》(2012版)
- [8] 中国医药设备工程协会.《采用吹灌封(BFS)技术生产无菌产品通用技术要求》(01-2022)
- [9] Pharmaceutical and Healthcare Sciences Society. Contamination Control Strategy Guidance (Published 2023)
- [10] European Compliance Academy. How to Develop and Document a Contamination Control Strategy (Published 2022)
- [11] Parenteral Drug Association. Technical Report No.03. Validation of Dry Heat Processes Used for Depyrogenation and Sterilization (Revised 2013)
- [12] Parenteral Drug Association. Technical Report No.88. Microbial Data Deviation Investigations in the Pharmaceutical Industry (Published 2022)
- [13] Parenteral Drug Association. Technical Report No.90. Contamination Control Strategy Development in Pharmaceutical Manufacturing (Published 2023)
- [14] Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing---Current Good Manufacturing Practice (Published 2004)
- [15] Health Technical Memorandum 01-01: Management and decontamination of surgical instruments. Part C: Steam sterilization
- [16] ISO 13408-1: Aseptic processing of health care products (Revised 2023)