

第一章 范围

第一条 无菌药品是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药，包括注射剂、眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等。

第二条 本附录适用于无菌制剂生产全过程以及无菌原料药的灭菌和无菌生产过程。

第三条 悬浮粒子、浮游菌、沉降菌和表面微生物等测试方法应按照相关标准执行。

第二章 原则

第四条 无菌药品的生产须满足其质量和预定用途的要求，应最大限度降低微生物、各种微粒和热原的污染。生产人员的技能、所接受的培训及其工作态度是达到上述目标的关键因素，无菌药品的生产必须严格按照精心设计并经验证的方法及规程进行，产品的无菌或其它质量特性绝不能只依赖于任何形式的最终处理或成品检验。

第五条 无菌药品按生产工艺可分为两类：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。

第六条 无菌药品生产的人员、设备和物料应通过气锁间进入洁净区，如采用机械连续传输物料时，应采用正压气流保护并监测压差。物料准备、产品配制和灌装或分装等操作必须在洁净区内分区（室）进行。

第七条 应按所需环境的特点确定无菌药品洁净生产区的级别。每一步生产操作的环境都应达到适当的动态洁净度标准，以尽可能降低产品或所处理的物料被微粒或微生物污染的风险。

第三章 洁净度级别及监测

第八条 洁净区的设计必须符合相应的洁净度要求，包括达到“静态”和“动态”的标准。

第九条 无菌药品生产所需的洁净区可分为以下4个级别：

A级

高风险操作区，如：灌装区、放置胶塞桶、敞口安瓿瓶、敞口西林瓶的区域及无菌装配或连接操作的区域。通常用单向流操作台（罩）来维持该区的环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风，风速为0.36-0.54m/s（指导值）。应有数据证明单向流的状态并须验证。

在密闭的隔离操作器或手套箱内，可使用较低的风速。

B 级

指无菌配制和灌装等高风险操作 A 级区所处的背景区域。

C 级和 D 级

指生产无菌药品过程中重要程度较低的洁净操作区。

以上各级别空气悬浮粒子的标准规定如下表：

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/立方米			
	静态		动态 ⁽³⁾	
	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}^{(2)}$	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$
A 级 ⁽¹⁾	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

注：

(1) 为了确定 A 级区的级别，每个采样点的采样量不得少于 1m^3 。A 级区空气尘埃粒子的级别为 ISO 4.8，以 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 的尘粒为限度标准。B 级区（静态）的空气尘埃粒子的级别为 ISO 5，同时包括表中两种粒径的尘粒。对于 C 级区（静态和动态）而言，空气尘埃粒子的级别分别为 ISO 7 和 ISO 8。对于 D 级区（静态）空气尘埃粒子的级别为 ISO 8。测试方法可参照 ISO14644-1。

(2) 在确认级别时，应使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器，以避免在远程采样系统长的采样管中 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 尘粒的沉降。在单向流系统中，应采用等动力学的取样头。

(3) 可在常规操作、培养基模拟灌装过程中进行测试，证明达到了动态的级别，但培养基模拟试验要求在“最差状况”下进行动态测试。

第十条 应对洁净区的悬浮粒子进行动态监测。

1. 根据洁净度级别和空调净化系统验证中获得的結果及风险评估，确定取样点的位置并进行日常动态监控。

2. 在关键操作的全过程，包括设备组装、应对 A 级区进行微粒监测。工艺的污染（如活生物、放射危害）如可能损坏粒子计数器时，应在设备调试操作和模拟操作期间进行测试。A 级区监测的频率及取样量，应能及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏。灌装或分装时，由于产品本身产生粒子或液滴，灌装点 $\geq 5 \mu\text{m}$ 粒子也许不能始终如一地符合标准，这种状况是可以接受的。

3. 在 B 级区可采用相似于 A 级区的监测系统。根据 B 级区对相邻 A 级区的影响程度，采样频率和取样量可予以调整。

4. 悬浮粒子的监测系统应考虑到采样管的长度和弯管的半径对测试结果的影响。
5. 日常监测的采样量可与洁净度级别和空调净化系统验证时的空气采样量不同。
6. 在 A 级区和 B 级区，连续或有规律地出现少量 $\geq 5.0 \mu\text{m}$ 粒子计数时，可能是污染事件的征兆，应进行调查。
7. 生产操作全部结束，操作人员撤离生产现场并经 15~20 分钟（指导值）自净后，洁净区的悬浮粒子应达到表中的“静态”标准。
8. 应按照质量风险管理的原则对 C 级区和 D 级区（必要时）进行动态监测。监控要求以及警戒/纠偏限度可根据所从事操作的性质来确定，但自净时间应达到规定要求。
9. 温度、相对湿度等其它指标取决于产品及操作的性质，这些参数不应对规定的洁净度造成不良影响。

第十一条 为评估无菌生产的微生物状况，应对微生物进行动态监测，监测方法有沉降菌法、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。动态取样应避免对洁净区造成不良影响。成品批记录的审核应同时考虑环境监测的结果。

对表面和操作人员的监测，应在关键操作完成后进行。在正常的生产操作监测外，可在系统验证、清洁或消毒等操作完成后增加微生物监测。

洁净区微生物监测的动态标准^(a)如下：

级别	浮游菌 cfu/m ³	沉降菌（ $\phi 90\text{mm}$ ） cfu /4 小时 ⁽²⁾	表面微生物	
			接触碟（ $\phi 55\text{mm}$ ） cfu /碟	5 指手套 cfu /手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

注：

- (1) 表中各数值均为平均值。
- (2) 单个沉降碟的暴露时间可以少于 4 小时，同一位置可使用多个沉降碟连续进行监测并累积计数。

第十二条 应制定适当的悬浮粒子和微生物监控警戒和纠偏限度。操作规程中应详细说明结果超标时需采取的纠偏措施。

第十三条 无菌药品的生产操作环境应根据产品特性、工艺和设备等因素选择适当的洁净度级

别。

洁净度级别	最终灭菌产品生产操作示例
C 级背景下的局部 A 级	高污染风险 ⁽¹⁾ 的产品灌装（或灌封）
C 级	产品灌装（或灌封） 高污染风险 ⁽²⁾ 产品的配制和过滤 眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封） 直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理
D 级	轧盖 灌装前物料的准备 产品配制和过滤（指浓配或采用密闭系统的稀配） 直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗

注：

(1) 此处的高污染风险是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封等状况；

(2) 此处的高污染风险是指产品容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭容器中配制等状况。

洁净度级别	非最终灭菌产品的无菌生产示例
B 级背景下的 A 级	处于未完全密封 ⁽¹⁾ 状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖 ⁽²⁾ 等 灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装
B 级	处于未完全密封 ⁽¹⁾ 状态下的产品置于完全密封容器内的转运 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于完全密封容器内的转运和存放
C 级	灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制 产品的过滤
D 级	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌

注：

- (1) 轧盖前产品视为处于未完全密封状态。
- (2) 轧盖也可在 C 级背景下的 A 级送风环境中操作。A 级送风环境应至少符合 A 级区的静态要求。

第四章 隔离操作技术

第十四条 采用隔离操作技术能最大限度降低操作人员的影响，并大大降低无菌生产中环境对产品微生物污染的风险。高污染风险的操作宜在隔离器中完成。隔离操作器及其所处环境的设计，应能保证相应区域空气的质量达到设定标准。传输装置可设计成单门或双门、甚至可以是同灭菌设备相连的全密封系统。

物品进出隔离操作器应特别注意防止污染。

隔离操作器所处环境的级别取决于其设计及应用。无菌生产的隔离操作器所处环境的级别至少应为 D 级。

第十五条 隔离操作器只有经过适当的验证后方可投入使用。验证时应当考虑隔离技术的所有关键因素，如隔离系统内部和外部所处环境的空气质量、隔离操作器的消毒、传递操作以及隔离系统的完整性。

第十六条 隔离操作器和隔离用袖管或手套系统应进行常规监测，包括经常进行必要的检漏试验。

第五章 吹灌封技术

第十七条 吹塑、灌装、密封（简称吹灌封）设备是一台可连续操作，将热塑性材料吹制成容器并完成灌装和密封的全自动机器。

第十八条 用于生产非最终灭菌产品的吹灌封设备本身应装有 A 级空气风淋装置，人员着装应符合 A/B 级区的式样，该设备可安装在洁净度至少为 C 级的环境中。在静态条件下，此环境的悬浮粒子和微生物均应达到标准，在动态条件下，此环境的微生物应达到标准。

用于生产最终灭菌产品的吹灌封设备至少应安装在 D 级环境中。

第十九条 因吹灌封技术的特殊性，应特别注意设备的设计和验证、在线清洁和在线灭菌的验证及结果的重现性、设备所处的洁净区环境、操作人员的培训和着装，以及设备关键区域内的操作，包括灌装开始前设备的无菌装配。

第六章 人员

第二十条 洁净区内的人数应严加控制，检查和监督应尽可能在无菌生产的洁净区外进行。

第二十一条 凡在洁净区工作的人员（包括清洁工和设备维修工）都必须定期培训，以使无菌药品的操作符合要求，培训的内容应包括卫生和微生物方面的基础知识。未受培训的外部人员（如外部施工人员或维修人员）在生产期间需进入洁净区时，应对他们进行特别详细的指导和监督。

第二十二条 从事动物组织加工处理的人员或者从事与当前生产无关的微生物培养的工作人员通常不应进入无菌药品生产区，不可避免时，应严格遵循相关的人员净化规程。

第二十三条 高标准的个人卫生要求极为重要。应指导从事无菌药品生产的员工随时报告任何可能导致污染的异常情况，包括污染的类型和程度。当员工由于健康状况可能导致微生物污染风险增大时，应由指定的人员采取适当的措施。

第二十四条 更衣和洗手必须遵循相应的书面规程，以尽可能减少对洁净区的污染或将污染物带入洁净区。

第二十五条 洁净区内不得佩戴手表和首饰，不得涂抹化妆品。

第二十六条 工作服及其质量应与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应，其式样和穿着方式应能满足保护产品和人员的要求。各洁净区的着装要求规定如下：

D级区：应将头发、胡须等相关部位遮盖。应穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应采取适当措施，以避免带入洁净区外的污染物。

C级区：应将头发、胡须等相关部位遮盖，应戴口罩。应穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应不脱落纤维或微粒。

A/B级区：应用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖，头罩应塞进衣领内，应戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜。应戴经灭菌且无颗粒物（如滑石粉）散发的橡胶或塑料手套，穿经灭菌或消毒的脚套，裤腿应塞进脚套内，袖口应塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服，不脱落纤维或微粒，并能滞留身体散发的微粒。

第二十七条 个人外衣不得带入通向B、C级区的更衣室。每位员工每次进入A/B级区，都应更换无菌工作服；或至少每班更换一次，但须用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应经常消毒手套，并在必要时更换口罩和手套。

第二十八条 洁净区所用工作服的清洗和处理方式应确保其不携带有污染物，不会污染洁净区。工作服的清洗、灭菌应遵循相关规程，并最好在单独设置的洗衣间内进行操作。

第七章 厂房

第二十九条 洁净厂房设计时，应尽可能考虑避免管理或监控人员不必要的进入。B级区的设计应能从外部观察到内部的操作。

第三十条 为了减少尘埃积聚并便于清洁，洁净区内货架、柜子、设备等不应有难清洁的部位。门的设计应尽可能便于清洁。

第三十一条 无菌生产的 A/B 级区内禁止设置水池和地漏。在其它洁净区内，水池或地漏应有适当的设计、布局和维护，以降低微生物污染，并安装易于清洁且带有空气阻断功能的气水分离装置以防倒灌。同外部排水系统的连接方式应能防止微生物的侵入。

第三十二条 更衣室应按照气锁方式设计使更衣的不同阶段分开，以尽可能避免工作服被微生物和微粒污染。更衣室应有足够的换气次数。更衣室后段的静态级别应与其相应洁净区的级别相同。必要时，可将进入和离开洁净区的更衣间分开设置。一般情况下，洗手设施只能安装在更衣的第一阶段。

第三十三条 气锁间两侧的门不应同时打开。可采用连锁系统或光学或（和）声学的报警系统防止两侧的门同时打开。

第三十四条 在任何运行状态下，洁净区通过适当的送风应能确保对周围低级别区的正压，维持良好的气流组织，保证有效的净化能力。

应特别注意保护已清洁的与产品直接接触的包装材料和器具及产品直接暴露的操作区域。

当使用或生产某些致病性、剧毒、放射性、活病毒、活细菌的物料或产品时，空调净化系统的送风和压差应作适当调整以防止有害物质外溢。必要时，生产操作的设备及该区域的排风应作去污染处理（如排风口安装过滤器）。

第三十五条 应能证明所用气流方式不会导致污染风险并记录（如烟雾试验的录像）。

第三十六条 应设送风机组故障的报警系统。应在压差十分重要的相邻级别区之间安装压差表。压差数据应定期记录或者归入有关文档中。

第三十七条 由于轧盖会产生大量的微粒，应设置单独的轧盖区域并设置适当的抽风装置。

第八章 设备

第三十八条 除传送带本身能连续灭菌（如隧道式灭菌器）以外，传送带不得在 A/B 级区与低级别洁净区之间穿越。

第三十九条 在现实和可能条件下，生产设备及辅助装置的设计和安装方式，应便于在洁净区外操作、保养和维修。需灭菌的设备应尽可能在完全装配后进行灭菌。

第四十条 无菌药品生产的洁净区空调净化系统应保持连续运行，维持相应的洁净度级别。因故停机后再次开启空调净化系统，应进行必要的测试以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。

第四十一条 在洁净区内进行设备维修时，如所规定的洁净度或无菌状态遭到破坏，应对该区域进行必要的清洁、消毒或灭菌后，方可重新开始生产操作。

第四十二条 关键设备，如灭菌柜、空调净化系统和工艺用水系统等，都必须验证并进行计划性维护，并经批准后方可使用。

第四十三条 进入无菌生产区的生产用气体（不包括可燃性气体）均应经过除菌过滤。用于无菌生产的公用介质（如压缩空气、氮气）的除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性应定期检查。

第九章 消毒

第四十四条 应按照操作规程对洁净区进行必要的清洁和消毒。一般情况下，所采用消毒剂的种类应多于一种。为及时发现是否出现耐受菌株及其蔓延情况，应定期进行环境监测。紫外线杀菌效力有限，不能用以替代化学消毒剂。

第四十五条 应监测消毒剂和清洁剂的微生物污染状况，配制后的消毒剂和清洁剂应存放在事先清洁过的容器内，存放期不得超过规定时限。A/B级区应使用**无菌的或经无菌处理**的消毒剂和清洁剂。

第四十六条 必要时可采用熏蒸的方法以降低洁净区内卫生死角的微生物污染，应对熏蒸剂的残留水平予以验证。

第十章 生产管理

第四十七条 生产的每个阶段（包括灭菌前的各阶段）应采取措施降低污染。

第四十八条 无菌生产工艺的验证应当包括培养基的模拟试验。

应根据产品的剂型、培养基的选择性、澄清度、浓度和灭菌的适用性来选择培养基。应尽可能模拟常规的无菌生产工艺，并包括所有对结果有影响的关键生产工序。此外，还应考虑正常生产中已出现过的各种偏差及最差情况。

培养基模拟试验的初始验证每班次需要连续进行3次合格试验。此模拟试验应在规定的时间间隔以及空调净化系统、设备、生产工艺及人员有重大的变更后重复进行。培养基模拟试验通常按生产工艺每班次半年进行1次，每次至少一批。

培养基灌装容器的数量应足以保证评价的有效性。对批量比较小的产品而言，培养基灌装的数量应至少等于产品的批量。培养基模拟试验的目标是不出现长菌，且遵循以下原则：

1. 灌装少于 5000 支时，不应检出污染品；
2. 灌装在 5000 至 10000 时：
 - (1) 有 1 支污染需进行调查，并考虑重复培养基灌装试验
 - (2) 2 支污染需进行调查，并可即视作再验证的理由
3. 灌装超过 10000 支时：
 - (1) 1 支污染需进行调查
 - (2) 2 支污染需进行调查，并可即视作再验证的理由

4. 发生任何微生物污染时，均应进行调查。

第四十九条 应采取措施确保任何验证试验不能对生产造成不良影响。

第五十条 无菌原料药的精制、无菌药品的配制、直接接触药品的包装材料和器具等最终清洗、A/B级区内消毒剂和清洁剂的配制用水应符合注射用水的质量标准。

第五十一条 原水、制药用水及水处理设施的化学和微生物污染状况应定期监测，必要时还应监测细菌内毒素。应保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

第五十二条 当无菌生产正在进行时，应特别注意减少洁净区内的各种活动。应减少人员走动，避免剧烈活动散发过多的微粒和微生物。由于所穿工作服的特性，环境的温湿度应保证操作人员的舒适性。

第五十三条 应尽可能减少物料的微生物污染程度。必要时，物料的质量标准中应包括微生物限度、细菌内毒素或热原检查项目。

第五十四条 洁净区内应尽量避免使用易脱落纤维的容器和物料；在无菌生产的过程中，应完全避免使用此类容器和物料。

第五十五条 应采取各种措施减少最终产品的微粒污染。

第五十六条 最终清洗后包装材料、容器和设备的处理应避免被再次污染。

第五十七条 应尽可能缩短包装材料、容器和设备的清洗、干燥和灭菌的间隔时间以及灭菌至使用的间隔时间。应建立规定贮存条件下的时限控制标准。

第五十八条 应尽可能缩短药液从开始配制到灭菌（或除菌过滤）的间隔时间。应建立各产品规定贮存条件下的时限控制标准。

第五十九条 应根据所用灭菌方法的效果确定灭菌前产品微生物污染水平的监控标准，并定期监控。必要时，还应监控热原或细菌内毒素。

溶液除菌过滤器应尽可能安装在接近灌装点处。

第六十条 无菌生产所用的包装材料、容器、设备和任何其它物品都应灭菌，并通过双扉灭菌柜进入无菌生产区，或以其它方式进入无菌生产区，但应避免引入污染。

第六十一条 除另有规定外，无菌药品批次划分的原则：

1. 容量注射剂以同一配液罐最终一次配制的药液所生产的均质产品为一批；同一批产品如用不同的灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，应可追溯。

2. 粉针剂以一批无菌原料药在同一连续生产周期内生产的均质产品为一批；

3. 冻干产品以同一批配制的药液使用同一台冻干设备在同一生产周期内生产的均质产品为一批；

4. 眼用制剂、软膏剂、乳剂和混悬剂以同一配制罐最终一次配制所生产的均质产品为一批。

第十一章 灭菌

第六十二条 所有的灭菌工艺都应经过验证。应尽可能采用热力灭菌法。

第六十三条 任何灭菌工艺在投入使用前，都必须通过物理检测手段和生物指示剂，验证其对产品或物品的适用性及所有部位都达到了灭菌效果。

第六十四条 应对灭菌工艺的有效性定期进行再验证（每年至少一次）。设备有重大变更后，应进行再验证。应保存再验证的结果和记录。

第六十五条 所有的待灭菌物品均须按规定的要求处理，以获得良好的灭菌效果，灭菌工艺的设计应确保灭菌完全。

第六十六条 应通过验证确认灭菌设备腔室内待灭菌产品和物品的装载方式。

第六十七条 应按供应商的要求保存和使用生物指示剂，并通过阳性对照来确认其质量。

使用生物指示剂时，应采取严格措施，防止由其所致的微生物污染。

第六十八条 应有明确区分已灭菌产品和待灭菌产品的方法。每一车（盘或其它装载设备）产品或物料均应贴签，清晰地注明品名、批号并标明是否已经灭菌。必要时，可用湿热灭菌指示带加以区分。

第六十九条 每一个灭菌批次都应有灭菌记录。应把灭菌记录作为该批产品放行的依据。

第十二章 最终灭菌方法

热力灭菌

第七十条 热力灭菌通常有湿热灭菌和干热灭菌。

第七十一条 在验证和生产过程中，用于监测或记录的温度探头与用于控制的温度探头应分别设置，设置的位置应通过验证确定。每次灭菌均应记录灭菌过程的时间/温度曲线。

如采用自控和监测系统，该系统应经过验证，以确保符合关键工艺的要求，该系统应能记录系统本身以及工艺运行过程中出现的故障，操作人员应监控这类故障的发生。应定期将独立的温度显示器的读数与灭菌过程中记录获得的图谱对照。

第七十二条 可使用化学或生物指示剂监控灭菌工艺，但它们不得替代物理测试。

第七十三条 应监测每种装载方式所需升温时间，且从所有被灭菌产品或物品达到设定的灭菌温度后开始计算灭菌时间。

第七十四条 应有措施防止已灭菌产品或物品在冷却过程中遭受污染。任何与产品或物品相接触的冷却用介质（液体或气体）应经过灭菌或除菌处理，除非能证明生产过程中可剔除任何渗漏的产品或物品。

湿热灭菌

第七十五条 湿热灭菌工艺监测的参数应包括灭菌时间、温度或压力。

腔室底部装有排水口的灭菌柜，必要时测定并记录该点在灭菌全过程中的温度数据。如灭菌工艺中包括抽真空操作，则应经常对腔室作检漏测试。

第七十六条 除已密封的产品外，被灭菌物品应用合适的材料适当包扎，所用材料及包扎方式应有利于空气排放、蒸汽穿透并在灭菌后能防止污染。在规定的温度和时间内，被灭菌物品所有部位均应与灭菌介质充分接触。

干热灭菌

第七十七条 干热灭菌时灭菌柜腔室内的空气应循环并保持正压，以阻止非无菌空气进入。进入腔室的空气应经过高效过滤器过滤，高效过滤器应经过完整性测试。

当干热灭菌用于去除热原时，验证应包括细菌内毒素挑战试验。

干热灭菌过程中的温度、时间和腔室内外压差应有记录。

辐射灭菌

第七十八条 只有证明辐射灭菌对产品质量没有不良影响时方可采用，并应符合《中华人民共和国药典》的相关要求。

第七十九条 辐射灭菌过程中，应采用剂量指示剂测定辐射剂量。

第八十条 生物指示剂可作为一种附加的监控手段。

第八十一条 验证方案应包括考察包装密度变化对灭菌效果的影响。

第八十二条 应有措施防止已辐射物品与未辐射物品的混淆。在每个包装上均应有辐射后能产生颜色变化的辐射指示片。

第八十三条 应在规定的时间内达到总辐射剂量标准。

环氧乙烷灭菌

第八十四条 若采用环氧乙烷灭菌方法，灭菌工艺验证应能证明环氧乙烷对产品不会造成破坏性影响，并能证明针对不同产品或物料所设定的排气条件和时间能够确保所有残留气体及反应产物降至设定的合格限度。

第八十五条 应采取避免微生物被包藏在晶体或干燥的蛋白质内，保证灭菌气体与微生物直接接触。应确认被灭菌物品的包装材料的性质和数量对灭菌效果的影响。

第八十六条 被灭菌物品达到灭菌工艺所规定的温、湿度条件后应尽快通入灭菌气体，以保证灭菌效果。

第八十七条 每次灭菌时，应将适当的、一定数量的生物指示剂安放在被灭菌物品的不同部位，用以监测灭菌效果，监测结果应归入相应的批记录。

第八十八条 每次灭菌记录的内容应包括：完成整个灭菌过程的时间、灭菌过程中腔室的压力、温度和湿度、环氧乙烷的浓度及总消耗量。应记录整个灭菌过程的压力和温度，灭菌曲线应归入相应的批记录。

第八十九条 灭菌后的物品应存放在受控的通风环境中，以便将残留的气体及反应产物降至规定的限度内。

第十三章 非最终灭菌产品的过滤

第九十条 对可最终灭菌的产品不得以除菌过滤工艺替代最终灭菌工艺。如果药品不能在其最终包装容器中灭菌，可用 $0.22\ \mu\text{m}$ （更小或相同过滤效力）的除菌过滤器将药液滤入预先灭菌的容器内。由于除菌过滤器不能将病毒或支原体全部滤除，可采用热处理方法来弥补除菌过滤的不足。

第九十一条 与其它灭菌方法相比，除菌过滤的风险最大，因此，宜安装第二只已灭菌的除菌过滤器再过滤一次药液。最终的除菌过滤器应尽可能接近灌装点。

第九十二条 过滤器应尽可能不脱落纤维。严禁使用含石棉的过滤器。过滤器不得因与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量造成不利影响。

第九十三条 除菌过滤器使用后，必须采用适当的方法立即对其完整性进行检查并记录。常用的方法有起泡点试验、扩散流试验或压力保持试验。

过滤工艺应经过验证，验证中应确定过滤一定量药液所需时间及过滤器二侧的压力。任何明显偏离正常时间或压力的情况应有记录并进行调查，调查结果应归入批记录。

第九十四条 同一规格和型号的过滤器，应经过验证确定其使用时限。

第十四章 无菌药品的最终处理

第九十五条 无菌药品包装容器的密封性应经过验证，以避免产品遭受污染。

熔封的产品（如玻璃安瓿或塑料安瓿）应作 100% 的检漏试验。其它包装容器的密封性应根据适当的规程进行抽样检查。

第九十六条 在抽真空状态下密封的产品包装容器，应在预先确定的适当时间后，检查其真空度水平。

第九十七条 无菌药品应逐一对其外部污染或其它缺陷进行检查。如采用灯检法，应在符合

要求的条件下进行检查，灯检人员连续灯检时间不宜过长。应定期检查灯检人员的视力。如果采用其它检查方法，该方法应经过验证，定期检查设备的性能并记录。

第十五章 质量控制

第九十八条 产品的无菌检查只能视为确保无菌的一系列控制措施中的最后一项措施。

第九十九条 在批准实施参数放行条件下，应特别注意验证及生产全过程的监控。

第一百条 应从批产品中抽取具有代表性的样品作无菌检查，尤其应从该批污染风险最大的那部分产品中取样，例如：

1. 对无菌灌装产品而言，所取的样品必须包括最初、最终灌装的产品以及灌装过程中发生较大偏差后的产品；
2. 对最终灭菌产品而言，应考虑从可能的灭菌冷点处取样；
3. 同一批产品经多个灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，样品应从各个/次灭菌设备中抽取。

第十六章 术语

1. 动态 (Operational condition)

是指生产设备按预定的工艺模式运行并有规定数量的操作人员在现场操作的状态。

2. 单向流 (Unidirectional airflow)

空气朝着同一个方向，以稳定均匀的方式和足够的速率流动。单向流能持续清除关键操作区域的颗粒。

3. 隔离操作器 (Isolator)

隔离器是配备 B 级 (ISO 5 级) 或更高级别的通风，并能使其内部环境始终与外界环境 (如其所在洁净室和操作人员) 完全隔离的装置或系统。

4. 静态 (At-rest condition)

是指所有生产设备均已安装就绪，但没有生产活动且无操作人员在场的状态。

5. 密封 (Sealed)

系指将容器或器具用适宜的方式封闭，以防止外部微生物侵入。

6. 无菌生产 (Aseptic processing)

无菌生产系在本附录规定的环境条件下，将无菌的物料分装于无菌的容器中并完成密封，以获得无菌药品的过程。

7. 最终灭菌 (Terminal Sterilization)

系对完成最终密封的产品进行灭菌处理, 以使产品中微生物的存活概率 (即无菌保证水平, SAL) 不得高于 10^{-6} 的生产方式。通常采用湿热灭菌方法的标准灭菌时间 F_0 值应大于 8 分钟。流通蒸汽处理不属于最终灭菌。