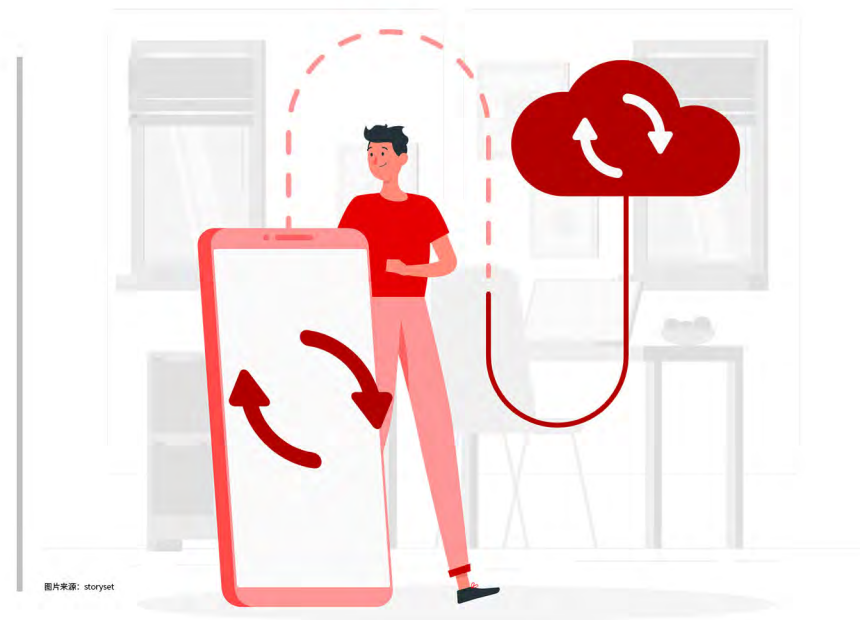


中国-无菌药品附录（征求意见稿）

对比

2022正式版欧盟GMP附录1



中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第一章】范围

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
1	<p>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，包括无菌制剂和无菌原料药。</p>		
2	<p>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。</p>	<p>无菌产品的生产涵盖了各种无菌产品类型(活性成分，辅料，内包材和制剂)，包装规格(从单剂量到多剂量)，工艺(从高度自动化系统到人工操作)和技术(如生物技术，传统小分子生产系统以及密闭系统)。本附录提供了采用质量风险管理(QRM)原则对所有无菌产品的生产中使用的设施、设备、系统和程序进行设计和控制时应该遵循的总体指导原则，以确保成品免受微生物，微粒和内毒素/热原污染。质量风险管理适用于本文全篇，通常不会在特定段落中提及。文中给出的特定限度、频次或范围应视为最低要求。它们是由以前发现的问题的历史监管经验而在文中进行规定的，这些问题已经影响到患者的安全。</p> <p>本附录旨在为无菌产品的生产提供指导。然而，有些原则和指导(例如污染控制策略、厂房设计、洁净室分级、确认、验证、监测和人员更衣)或许可用于支持其他不需要灭菌，但需要控制和降低微生物、微粒和内毒素/热原污染的产品的生产(如某些液体，乳膏，软膏以及低微生物负载的生物制品中间产品)。如果生产商选择将本指南应用于非无菌产品，生产商应明确记录所应用的原则，并认可应证明符合这些原则。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录无菌产品类型不包括欧盟附录 1 无菌药品中的辅料、包材等；</p> <p>2. NMPA 未在范围中强调质量风险管理原则的运用；</p> <p>3.NMPA 未提及低微生物负荷等产品的部分原则和指导的适用性。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第二章】第一节基本要求

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	基本要求	原则	
1	<p>第三条 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、微粒和细菌内毒素/热原的污染，并遵循以下要求：</p> <p>（一）无菌药品的生产必须严格按照经验证的方法及规程进行，以保障产品的无菌性。无菌药品生产用厂房、设施、设备应当经过确认或验证，并保持持续的验证状态。</p> <p>应当考虑使用适当的技术（如限制进入屏障系统（RABS）、隔离器、机器人系统），以加强对产品的保护，使其免受人员、物料和周围环境等潜在的微生物、微粒和细菌内毒素/热原的外来污染源的影响，并考虑使用快速/替代方法和连续监测系统，以快速检测环境和产品中的潜在污染物。</p> <p>（二）人员应当具备足够的资质和经验，经过培训，掌握行为规范，并在生产、包装和发运过程中重点关注无菌药品的保护。</p> <p>（三）应当对物料进行充分的控制和检验，确保其微生物负荷和细菌内毒素/热原水平适合其预定用途。</p> <p>（四）产品的无菌或其他质量特性绝不能仅依赖于任何形式的最终处理或成品检验（包括无菌检查）</p>	<p>2.1 无菌产品的生产应符合一些特殊要求，以尽量降低微生物、微粒及内毒素/热原污染的风险。应考虑以下关键领域：</p> <p>i.设施、设备及工艺应按照药品生产质量管理规范（GMP）指导原则相关章节进行适当的设计、确认和/或验证，在适用的情况下，应进行持续性确认。应考虑使用适当的技术（如限制进入屏障系统（RABS）、隔离器、机器人系统、快速/替代方法和连续监测系统），以加强对产品的保护，使其免受人员、物料和周围环境等潜在的内毒素/热原、微粒和微生物的外来污染源的影响，并协助快速检测环境和产品中的潜在污染物。</p> <p>ii.在生产、包装和分销的过程中，根据特别关注的涉及保护无菌产品的原则，人员应具有充分的资质、经验、培训和态度。</p> <p>iii.无菌产品生产所用的工艺和监测系统应该由具有适当的工艺、工程和微生物知识的人员进行设计、调试、确认、监测并定期回顾。</p> <p>iv.应对原料和包装材料进行充分的控制和检测，以确保其微生物负载和内毒素/热原水平适合其预期用途。</p> <p>2.7 生产商应采取一切必要的步骤和预防措施保障在其设施内生产产品的无菌性。不应将无菌性或其他质量指标完全寄托在任何终端工艺或成品检测上。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录未提及 2.7 中生产商采取一切必要措施控制产品无菌性的原则性要求；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录未规定工艺和监测系统设计、调试、确认、监测人员的资质。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第二章】第一节基本要求

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	基本要求	原则	
2	第四条 应当按照质量风险管理的原则对工艺、设备、设施和生产活动进行管理，从而主动识别、科学评估和控制潜在质量风险，以确保产品免受微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染。	2.2 应按照 QRM 的原则对工艺、设备、设施和生产活动进行管理，从而为识别、科学评估和控制潜在的质量风险提供一种主动的方法。 在使用替代方法时，应以适当的原理、风险评估和缓解措施作为支持，并应符合本附录的意图。首先 QRM 的重点应包括对设施、设备和工艺进行适当的设计，然后执行良好设计的程序，最后以监测系统作为要素，证明设计和程序已经得到正确执行，并继续按照预期执行。单纯的监测或检验并不能保证无菌性。	NMPA 无菌药品附录未规定使用替代方法的要求，未对 QRM 的重点内容进行规定。
3	第五条 企业应当建立污染控制策略（CCS），确定所有关键控制点，并评估药品质量管理、风险控制以及监测措施的有效性。CCS 的综合策略应当能够建立有效的污染预防保障措施。CCS 应当经过审核并适时更新，以持续改进生产和控制方法， 其有效性应当定期评估 。现有控制系统如有效并受控，可以不作替换，但应当纳入 CCS 中，并阐明各系统的相互关联关系。	2.3 应在整个设施内实施污染控制策略（CCS）以确定所有关键控制点，并评估用于管理药品质量和安全风险的所有控制措施（设计、程序、技术和组织机构）和监测措施的有效性。CCS 的组合策略应建立起稳健的污染预防保障措施。应积极审核并酌情更新 CCS，并应推动生产和控制方法的持续改进。 其有效性应成为周期性管理评审的一部分 。如果现有的控制系统已经到位并得到了适当的管理，这些系统可能不需要更换，但应在 CCS 中提及，并理解各系统之间的相关互动关系。	NMPA 无菌药品附录对于 CCS 的有效性要求进行定期评估，而 EMA 无菌附录明确要求其纳入周期性管理评审的过程中。
4	第六条 降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原等污染风险所采取的控制措施通常包括一系列相互关联的活动，可分别进行评估、控制和监测，但应当综合考虑其整体有效性。	2.4 污染控制和为最大限度地减少来自微生物、内毒素/热原和微粒等来源的污染风险而采取的步骤包括一系列相互关联的事件和措施。它们通常是单独进行评估、控制和监测的，但应综合考虑其总体效力。	基本一致
5	第七条 应当根据充分的技术和工艺知识制定 CCS，CCS 中考虑的要素应当至少包括： (一) 厂房和工艺的设计。 (二) 设施和设备。 (三) 人员。	2.5 制定 CCS 需要详细的技术和工艺知识。 潜在的污染源可归结为微生物和细胞碎片(如热原、内毒素)以及颗粒物(如玻璃和其他可见异物和不溶性微粒)。 在 CCS 中要考虑的要素应包括（但不限于）： i. 厂房和工艺的设计，包括相关的文件。 ii. 厂房和设备	NMPA 无菌药品附录中未描述可归结的潜在污染源类型

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第二章】第一节基本要求			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	基本要求	原则	
	(四) 公用系统。 (五) 原辅料控制（包含过程控制）。 (六) 产品容器和密封系统。 (七) 供应商的批准（关键物料和关键服务的供应商，包括提供组件和一次性使用系统（SUS）灭菌等服务的供应商）。 (八) 委托活动（如委托灭菌服务）的管理及沟通。 (九) 工艺相关的风险管理。 (十) 工艺验证。 (十一) 灭菌工艺验证。 (十二) 预防性维护。 (十三) 清洁和消毒。 (十四) 监测系统。 (十五) 纠正措施和预防措施。 (十六) 基于上述信息的持续改进。	iii.人员 iv.公用工程 v.原料控制 –包含过程控制 vi.产品容器和密封系统 vii.供应商批准-如关键部件供应商、无菌组件和一次性系统（SUS），以及关键服务供应商。 Viii.外包活动的管理和关键信息的可获得性/在各方面的转移，如委托灭菌服务。 ix.工艺风险管理 x.工艺验证 xi.灭菌工艺验证 xii.预防性维护 – 按照一定的标准对设备、公用工程和厂房进行维护（计划性和非计划性的维护），该标准应能确保没有额外的污染风险 xiii.清洁和消毒 xiv.监测系统 – 包括引入科学合理的、能优化环境污染检测的替代方法的可行性评估。 xv.预防机制 – 趋势分析、详细调查、明确根本原因、纠正和预防措施（CAPA）以及对全面调查工具的需求。 xvi.基于上述信息的持续改进。	
6	第八条 制定 CCS 应当全面考虑，并持续更新和定期回顾，必要时应当对药品质量体系（PQS）进行更新。现有体系如发生变更，应当在变更执行前后评估其对 CCS 的影响。	2.6CCS 应考虑到污染控制的全部方面，并进行持续和定期的回顾，酌情对药品质量体系进行更新。对现有体系的变更，应在执行前后评估其对 CCS 的任何影响。	基本一致
7		2.7 生产商应采取一切必要的步骤和预防措施保障在其设施内生产产品的无菌性。不应将无菌性或其他质量指标完全寄托在任何终端工艺或成品检测上	见第三条

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第二章】 第二节 药品质量体系

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	基本要求	原则	
1	<p>第九条 无菌药品的生产是一项复杂的活动，需要采取特定的控制和措施以确保产品的质量。企业的 PQS 应当涵盖并满足无菌药品生产的特定要求，并确保所有活动得到有效控制，以尽可能降低无菌药品中的微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染风险。除药品生产质量管理规范的通常要求外，无菌药品的 PQS 还应当确保：</p> <p>（一）应当将风险管理有效贯穿于产品生命周期各阶段，以尽可能减少微生物污染并确保无菌药品质量。</p> <p>（二）企业人员应当具备所生产产品的专业知识，以及相应生产工艺、关键设备和工程等方面的专业技术。</p> <p>（三）流程、操作或设备运行失败应当进行根本原因分析，以正确识别和理解产品风险，从而实施适当的纠正和预防措施。</p> <p>（四）应当基于风险管理原则建立并维护 CCS。风险管理应当有记录，并应当详细说明采取风险降低措施及接受残留风险的决策理由。</p> <p>（五）高层管理人员应当有效地监督企业总体情况以及药品全生命周期中的受控状态，持续改进质量管理，包括对质量风险管理结果的定</p>	<p>3.1 无菌产品的生产是一项复杂的活动，需要特定的控制和措施来确保所生产产品的质量。因此，生产商的 PQS 应包括并符合无菌产品生产的特定要求，并确保所有活动得到有效控制，以便将无菌产品的微生物、微粒和内毒素/热原污染的风险降到最低。除了 GMP 指导原则（第 I 部分 -药品的基本要求）第 1 章中详述的 PQS 要求外，无菌产品生产的 PQS 还应确保：</p> <p>i. 一个有效的风险管理系统被纳入产品生命周期的所有领域，目的是最大限度地减少微生物污染，确保所生产的无菌产品的质量。</p> <p>ii. 生产商在所生产的产品以及对产品质量有影响的设备、工程和生产方法方面有足够的知识和专业技能。</p> <p>iii. 对程序、工艺或设备故障进行根本原因分析，以正确识别和理解对产品的风险，从而实施适当的纠正和预防措施（CAPA）。</p> <p>iv. 在 CCS 的制定和维护的过程中要采用风险管理来识别、评估、降低/消除（如适用）和控制污染风险。风险管理应书面化，并应包括在降低风险和接受剩余风险方面所做决定的依据。</p> <p>v. 高级管理层应对整个设施和产品生命周期的受控状态进行有效监督。风险管理结果应作为持续质量管理的一部分，在变更期间、出现重大问题、以及周期性产品质量回顾期间，定期进行回顾。</p> <p>vi. 与无菌产品的最终工艺步骤、储存和运输有关的过程不应损害无菌产品。应考虑方面包括：容器的完整性、污染的风险以及通过确保产品按照注册的储存条件进行储存和维护来避免降解。</p> <p>vii. 负责无菌产品认证/放行的人员可以适当地获得生产和质量信息，并具备生产无菌产品和相关关键质量属性方面的足够知识和经验。这是为了使这些人能够确定无菌产品是否按照注册的质量标准和批准的工艺生产，并达到所要求的质量。</p>	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第二章】第一节基本要求

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	基本要求	原则	
	<p>期评估，应当关注出现的变更、重大问题及产品质量回顾分析。</p> <p>（六）无菌药品的最终处理、贮存和运输等操作过程应当避免破坏容器的完整性及增加污染的风险。应当按照注册批准的条件贮存药品，以确保药品质量。</p> <p>（七）负责无菌药品放行的人员应当有适当途径获取生产和质量信息，并具备无菌药品生产及其相关关键质量属性方面的足够知识和经验，以确保放行人员能正确判定无菌药品是否符合放行要求。</p>		
2	<p>第十条 应当在作出批次放行结论之前充分调查所有的不合格，如无菌检查失败、环境监测异常、偏离工艺规程或操作规程的偏差。调查应当确定对工艺和产品质量的潜在影响以及是否有任何其他工艺或批次产品受到影响。应当详细说明并记录将产品或批次纳入调查范围或排除在外的理由。</p>	<p>3.2 所有不符合要求的情况，如无菌检测失败、环境监测异常或偏离于既定程序的偏差，应在认证/放行批次之前进行充分调查。调查应确定对工艺和产品质量的潜在影响，以及是否有任何其他工艺或批次受到潜在的影响。将某一产品或批次纳入调查范围或将其排除在外的理由 应予以明确说明并记录。</p>	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】第一节 厂房

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	厂房	厂房	
1	<p>第十一条 应当根据产品特性、工艺和设备等因素，确定无菌药品生产用洁净区的级别。生产人员、设备和物料应当通过气锁间或传递窗进入洁净区，采用机械连续传输物料的，应当用正压气流保护并监测压差。洁净区、气锁间或传递窗应当达到并维持适当的洁净度标准。</p>	<p>4.1 无菌产品的生产应在适当的洁净室内进行，应通过作为人员气闸的更衣室和设备及物料气闸进入。洁净室和更衣室应维持在适当的洁净度标准，并有经适当效率的过滤器过滤的送风。控制和监测应该是科学合理的，应该有效地评估洁净室、气闸和传递窗的环境条件状况。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录增加了连续传输物料的环境控制</p>
2	<p>第十二条 物料准备、产品配制、灌装或分装等操作必须在洁净区内分区域（室）进行，并应当采取适当的控制措施，以防止混淆和污染。</p>	<p>4.2 在洁净室或设施内进行部件准备、产品配制和灌装等各种操作时，应采取适当的技术和操作隔离措施，以防止混淆和污染。</p>	<p>基本一致</p>
3	<p>第十三条 高风险的操作宜在限制性进入屏障系统（RABS）、隔离器等隔离操作设施内完成。如采用其他替代技术方法，应当证明其合理性。</p>	<p>4.3 限制进入屏障系统（RABS）或隔离器有利于保证所需的条件，并最大限度地减少与人在关键区的直接干预有关的微生物污染。在 CCS 中应考虑使用它们。使用除 RABS 或隔离器以外的任何替代方法都应说明其合理性。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录描述更简洁，删除了 CCS 的内容</p>
4	<p>第十四条 无菌药品生产所需的洁净区可分为以下 4 个级别： A 级：高风险操作的关键区域，如无菌配制操作区、灌装区、胶塞加料盘、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域等，A 级洁净区应当维持单向气流状态。 B 级：对于无菌制备和灌装等高风险操作，B 级是 A 级洁净区（不包括隔离器）所处的背景区域。B 级洁净区压差应当持续监测。 C 级和 D 级：指无菌药品生产过程中重要程度</p>	<p>4.4 对于无菌产品的生产，有四个级别的洁净室/区。 A 级：高风险操作的关键区域（如无菌生产线、灌装区、胶塞加料盘、敞口内包材或 在初始气流保护下进行无菌连接）。通常情况下，这种条件是由局部气流保护实现的，例如 RABS 或隔离器内的单向气流工作站。应证明和确认整个 A 级区均可维持单向气流。应通过厂房、设备、工艺和程序设计，尽量减少操作人员对 A 级区的直接干预（例如，没有屏障和手套箱技术的保护）。 B 级：用于无菌准备和灌装，这是 A 级（当不是隔离器时）的背景洁净室。应持续监测压差。当使用隔离器技术时，可考虑洁净度低于 B 级的洁净室（参考第 4.20 段） C 级和 D 级：这些洁净室用于进行无菌灌装的无菌产品生产中不太关键的阶段或作为隔离器的背景。它们也可用于制备/灌装终端灭菌产品。（关于终端灭菌活动的具体细节见第 8 节）</p>	<p>1.NMPA 无菌药品附录对于 A 级的描述保留了现行版无菌附录中的放置胶塞桶和无菌制剂直接接触的敞口包装容器的描述； 2.NMPA 无菌药品附录对于 A 级无菌连接的描述缺少初始气流保护的前置条件； 3.NMPA 无菌药品附</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】第一节 厂房

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	厂房	厂房	
	较低操作步骤的洁净区。		录缺少 A 级区单向流的描述； 4.EMA 无菌附录分别描述了 A/B/C/D 级的隔离器的使用情况。
5		4.5 在洁净室和关键区域，所有暴露的表面应该是光滑、非渗透且无破损的，以尽量减少颗粒或微生物的脱落或积聚。	NMPA 无菌药品附录删除了洁净室和关键区域表面的要求。
6	第十五条 洁净区内货架、柜子、设备等不得有难清洁的部位。门的设计应当便于清洁，不宜使用移动门。	4.6 为了减少灰尘的积累并方便清洁，不应有难以有效清洁的凹槽，因此，突出的窗台、架子、橱柜和设备应该保持在最低限度。门的设计应避免出现无法清洁的凹槽。由于这个原因，滑动门可能是不可取的。	NMPA 无菌药品附录将“滑动门”改为“移动门”。
7	第十六条 洁净区内使用的建筑材料和物品应当尽量减少颗粒的产生，并可耐受清洁剂、消毒剂和杀孢子剂。	4.7 应筛选洁净室中使用的材料，包括房间的建造材料和房间内使用的物品，以尽量减少颗粒的产生，并在需要使用的地方允许重复使用清洁剂、消毒剂和杀孢子剂。	NMPA 无菌药品附录提到耐受和 EMA 无菌附录的允许重复使用 表达意思一致
8		4.8 吊顶的设计和密封应能防止来自其上方空间的污染。	NMPA 无菌药品附录删除了吊顶设计的内容
9	第十七条 无菌生产的 A/B 级洁净区内禁止设置水池和地漏。在其他洁净区内，水池或地漏应当有适当的设计和布局，并安装易于清洁且带有空气阻断功能的装置以防倒灌。同外部排	4.9 A 级和 B 级区内禁止设置水槽和地漏。在其他洁净室内，应在设备或水槽和地漏之间安装空气隔断装置。低级别洁净室的地漏应设计能防止倒灌的存水弯或水封，并应定期清洗、消毒和维护。	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】第一节 厂房

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	厂房	厂房	
	水系统的连接方式应当能够防止微生物的侵入。水池和地漏应当定期清洁、消毒和维护。		
10	<p>第十八条 厂房设计时应当对设备和物料进出洁净区和关键区域的活动进行风险评估，并基于评估结果采取相应措施降低污染风险。</p> <p>无菌生产所用的包装材料、容器具、设备和其他任何物品均应当灭菌。应当通过双扉灭菌柜、双扉去热原烘箱、隧道烘箱，或以其他方式避免引入污染的方式进入无菌生产区。</p> <p>无法进行灭菌的物品，应当采用其他经过验证的方式进入无菌生产区，如进行有效的传递消毒，采用有效的隔离器的快速传递系统，气态或液态物料通过除菌过滤后进入。</p> <p>A/B 级洁净区应当设置单独的物流通道转出物料、废弃物和环境监测样品等。如无法避免转出与进入共用物流通道时，应当分时段进行物品进、出传递，避免对进入洁净区的物品造成污染。</p>	<p>4.10 设备和物料进出洁净室和关键区的转移是最大的潜在污染源之一。应评估任何有可能损害洁净室或关键区洁净度的活动，如果不能消除这些活动，应实施适当的控制。</p> <p>4.11 应通过单向流程将物料、设备和组件传入 A 级或 B 级区。如有可能，物品应通过密封在墙内的双端灭菌器（例如，通过双扉高压灭菌器或去热原烘箱/隧道）灭菌后进入这些区域。如果无法在传递物品时进行灭菌，则应验证并实施能够实现不引入污染的共同目标的程序，（例如，使用有效的传递消毒程序、隔离器的快速传递系统或对于气态或液态物料，使用细菌截留性过滤器）。从 A 级和 B 级区移除物品（如物料、废弃物、环境样品）应通过单独的单向程序进行。如果这不可能，应考虑按程序对传递（进/出物料）进行时间上的分离，并采取控制措施，以避免对进入洁净区的物品造成潜在污染。</p>	基本一致
11	<p>第十九条 更衣室和物流通道应当按照气锁方式设计，尽可能避免不同区域间的交叉污染。</p> <p>进出洁净区的人流通道与物流通道应当分开设置，无法避免共用时，应当按程序规定在不同时间分别进行人员进出和物料的转移。气锁间</p>	<p>4.12 气闸的设计和使用应能提供物理隔离，以最大限度减少不同区域的微生物和颗粒污染，并应为在不同级别之间移动的物料和人员设置气闸。只要有可能，用于人员移动的气闸应与用于物料移动的气闸分开。在不可行的情况下，应考虑按程序对（人员/物料）流动进行时间上的隔离。气闸应该用过滤后的空气进行有效的吹扫，以确保洁净室的级别得到保持。在“静止”状态下，气闸的最后阶段应该与它所通向的洁净室具有相同的洁净度级</p>	NMPA 无菌药品附录删除了人员进入洁净区域的洁净度增高的描述

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】第一节 厂房

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p style="text-align: center;">厂房</p>	<p style="text-align: center;">厂房</p>	
	<p>应当有足够的换气次数。更衣室后段静态级别应当与其通向的洁净区级别相同。</p> <p>气锁间的设置应当符合以下要求：</p> <p>（一）人员气锁间：</p> <p>进出洁净区时应当设置人员气锁间。一般情况下，洗手设施只能安装在更衣的第一阶段，直接进入 B 级区的更衣室里不得设置洗手设施。人员进出 B 级区的更衣室应当分开设置，无法分开时，应当在不同时间进行进、出活动。如果 CCS 表明风险很高，进入和离开其他洁净级别洁净区的更衣间也应当分开设置。</p> <p>（二）物料气锁间：</p> <p>物料和设备进出洁净区时应当设置气锁间（或传递窗）。应当制定通过物料气锁间进入 A/B 级区的物料和设备清单及流程。A 级区使用的设备和物料在通过 B 级区时应当有保护。清单以外的物品如需转入 A/B 级区，应当通过风险评估得到批准后方可进行。其风险评估及降低风险措施应当至少包括特定的清洁、消毒和监测程序。</p> <p>物料气锁间（或传递窗）的设计应当能够保护较高级别的洁净区环境，如传递窗应当使用经过过滤的空气进行有效风淋。将物料或设备从较</p>	<p>别（活性颗粒数和总颗粒数）。进入和离开 B 级区时最好使用单独的更衣室。在不可行的情况下，应该考虑按程序对（进/出）活动进行时间上的隔离。如果 CCS 表明交叉污染的风险很高，则应使用单独的更衣室来进入和离开生产区。气闸的设计应遵循以下原则：</p> <p>i. 人员气闸：用于人员进入的清洁度越来越高的区域（例如，从 D 级区到 C 级区再到 B 级区）。一般来说，洗手设施应该只在更衣室的第一阶段提供，而不应该出现在直接进入 B 级区的更衣室里。</p> <p>ii. 物料气闸：用于物料和设备的传递</p> <p>l 只有被列入批准清单并在传递过程验证中评估过的物料和设备，才可以通过气闸或传递窗转移到 A 级或 B 级区。设备和物料（打算在 A 级区使用）在通过 B 级区时应受到保护。任何需要转移的未经批准的物品都应作为例外情况预先得到批准。应按照生产商的 CCS 应用和记录适当的风险评估和缓解措施，并应包括由质量保证部门批准的特定消毒和监测程序。</p> <p>l 传递窗的设计应能保护较高等级的环境，例如通过使用主动过滤的空气进行有效风淋。</p> <p>l 将物料或设备从较低级别或未分级的区域转移到较高级别的洁净区时，应进行与风险相称的清洁和消毒，并符合 CCS 的规定。</p>	

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第三章】 第一节 厂房			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	厂房	厂房	
	低级别转移到较高级别的洁净区时应当根据 CCS 的规定进行适当的清洁和消毒。		
12	第二十条 传递窗和气锁间两侧的门不得同时打开。通向 A/B 级区的气锁间应当采用互锁系统，通向 C 级或 D 级区的气锁间至少应当采用 声光报警系统 ，避免两侧的门同时打开。如采用互锁系统，还应当设置互锁门关闭和打开之间的时间延迟。	4.13 进出传递窗和气闸（用于物料和人员）的门应不得同时开启。对于通向 A 级和 B 级区的气闸，应使用互锁系统。对于通向 C 级和 D 级区的气闸，至少应使用 视觉和/或听觉报警系统 。在需要保持区域隔离的情况下，应在互锁门的关闭和打开之间设置时间延迟。	NMPA 无菌药品附录要求 CD 级气锁间采用声光报警，而 EMA 无菌附录要求采用声或者光报警。
13	第二十一条 在所有运行状态下，洁净区均应当通过适当的送风确保对周围低级别区域的正压，维持良好的气流方向，保证有效的净化能力。 应当特别保护关键区域。当关键区域内使用或生产某些致病性、剧毒、放射性或活病毒、活细菌的物料与产品时，空气净化系统的送风和压差应当适当调整，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当进行去污染处理（如排风口安装过滤器）。如果有空气流向关键区域，则该空气应当来自相同或更高（洁净）级别的区域。	4.14 应向洁净室供应过滤后的空气，在所有动态条件下，相对于较低等级的背景环境，保持正压和/或气流，并应有效地吹扫该区域。不同级别的相邻房间应该 维持至少 10 帕斯卡（指导值）的压差 。应特别注意对关键区域的保护。在有必要防止某些物料（如病原体、剧毒或放射性产品或活的病毒或细菌物料）蔓延时，有关送风和压力的建议可能需要修改。 这种修改可能包括防止危险物料污染周围地区的正压或负压的气闸。对设施（如洁净室和供暖、通风和空调（HVAC）系统）进行去污染，以及对离开洁净区的空气进行处理，对某些操作来说可能是必要的。当防止蔓延要求空气流入关键区域时，空气的来源应来自相同或更高等级的区域	NMPA 无菌药品附录删除了不同级别的相邻房间应该维持至少 10 帕斯卡（指导值）的压差。
14	第二十二条 单向流系统 应当进行气流流型研究， 非单向流系统 在必要时也应当进行气流流型研究。气流流型研究应当可视化，并能够证	4.15 洁净室/区内的气流流型应进行可视化，以证明气流没有从低等级区域进入高等级区域，空气不会来自不太干净的区域（如地板）或流经可能将污染转移到高等级区域的操作员或设备。在需要单向气流的地方，应进行可视化研究以确定是否符合要求（参考第 4.4	1.NMPA 无菌药品附录分别描述了“单向流系统”以及“非单向流

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】第一节 厂房

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	厂房	厂房	
	<p>明所用气流方式不会导致污染风险。气流流型研究应当包括静态和动态（如模拟操作员的干预），其视频记录及研究结果应当归档，并应当根据研究结果制定厂房环境监测规程。应当避免气流方式出现以下可能导致污染的情形：</p> <p>（一）空气从低级别区域进入更高洁净级别区域。</p> <p>（二）空气从洁净程度较低的区域流向洁净程度较高的区域。</p> <p>（三）空气经过设备或人员流向较高洁净级别的区域。</p>	<p>和 4.19 段)。当已灌装、已封闭的产品通过一个小的出口转移到邻近的低等级洁净室时，气流可视化研究应证明空气不会从低等级洁净室进入 B 级区域。如果空气流动被证明是对洁净区或关键区的污染风险，则应实施纠正措施，如改进设计。应在静态和动态（如模拟操作员的干预）条件下进行气流流型研究。应保留气流流型的视频记录。应记录空气可视化研究的结果，并在建设设施的环境监测计划时予以考虑。</p>	<p>系统”的气流流型研究的要求；</p> <p>2.NMPA 单独描述了两种气流污染的情形。</p>
15	<p>第二十三条 应当根据 CCS 确定压差监测位置及其关键程度，至少应当在相邻级别区之间以及隔离器与其背景之间安装压差指示装置。关键位置的压差数据应当持续监测并记录，其他位置压差数据应当定期监测和记录。应当设置送风故障及关键压差低于限度的报警系统。应当制定操作规程，详细说明出现报警的处理流程。</p>	<p>4.16 洁净室之间和/或隔离器与其背景之间应安装压差指示器。CCS 中应考虑设定点和压差的关键性。对确定为关键的压差应进行持续监测和记录。应建立报警系统，以便在空气供应出现任何故障或压差降低（低于被确定为关键压差的设定限度）时立即指示并警告操作员。报警信号在没有评估的情况下不应该被推翻，应该有程序来概述在发出报警信号时要采取的步骤。在设置报警延迟的情况下，应该在 CCS 中对其进行评估并说明其合理性。其他压差应定期监测和记录。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录删除了报警信号可以被推翻的前提条件、以及 CCS 中评估报警延迟的合理性</p>
16	<p>第二十四条 洁净厂房的设计，应当尽可能避免管理或监控人员不必要的进入。A 级和 B 级洁净区的设计应当能够使管理或监控人员从外</p>	<p>4.17 设施的设计应允许从 A 级和 B 级区之外观察生产活动（例如，通过提供窗户或远程摄像头，全面观察该区域和流程，以便在不进入的情况下进行观察和监督）。在设计新设施或翻修现有设施时，应考虑这一要求。</p>	<p>基本一致</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】 第一节 厂房

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	厂房	厂房	
	部（如通过视窗、远程摄像系统等）观察到内部的操作。		

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】 第二节屏障技术

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	屏障技术	屏障技术	
1	第二十五条 隔离器和 RABS 及其所处环境的设计，应当将 A 级区和背景区域有效隔离，保证关键区域的空气质量达到设定标准。应当采用快速转移系统或其他经验证的技术，尽可能降低生产过程中物品进出带来的风险。	4.18 隔离器或 RABS（为不同的技术）以及与之相关的工艺，应被设计为通过隔离 A 级环境与周围房间的环境来提供保护。在生产过程中，应尽量减少由于物品进出所带来的危害，并由高性能的转移技术或经过验证的系统来支持，这些技术或系统能稳定地防止污染，并适合于各自的技术。	基本一致
2	第二十六条 隔离器和 RABS 的设计应当确保关键区域保持在适当状态，有效保护生产操作中的暴露产品。 （一）隔离器： 隔离器的设计应当确保工作区域达到 A 级要求。开放式隔离器以及内部包含生产线的密闭式隔离器，应当在关键区域提供首过空气保护， 同时在整个生产过程中保持对暴露产品的单向流吹扫。 进行简单操作的密闭式隔离器，气流可以不完全为单向流，但不应增加暴露产品的污染风险。 仅当产品（如放射性产品）需要防止外溢时方可使用负压隔离器，同时需要采取特殊风险控制措施来确保关键区域不受影响。 （二）RABS： RABS 应当通过单向流和首过空气等设计确保关键区域达到 A 级要求。应当保持从关键区域到背景环境的正向气流。	4.19 所使用的技术和工艺的设计应确保在关键区保持适当的条件，以保护操作期间暴露的产品。 i.隔离器： a.开放式隔离器的设计应确保在关键区域有初始气流保护的 A 级条件，在生产过程中，暴露的产品的上方和周围有单向气流吹扫。 b.封闭式隔离器的设计应确保在生产过程中对暴露的产品有进行充分保护的 A 级条件。在进行简单操作的封闭式隔离器中，气流可能不完全是单向的。但是，任何紊乱的气流都不应该增加暴露产品的污染风险。在封闭式隔离器中有生产线的情况下，应确保 A 级条件在关键区域有初始气流保护， 并且在生产过程中，暴露的产品的上方和周围有单向气流吹扫。 c.只有在有必要对产品进行抑制的情况下才可使用负压隔离器（如放射性药物产品），并应采取专门的风险控制措施，以确保关键区域不受影响。 ii. RABS： RABS 的设计应确保 A 级条件在关键区域有单向气流和初始气流保护。应维持从关键区域到支持性背景环境的正压气流。	NMPA 无菌药品附录要求对暴露产品提供单向流吹扫，而 EMA 无菌附录描述更加细致，要求对暴露产品的上方和周围有单向流吹扫，表达意思基本一致。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】 第二节屏障技术

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	屏障技术	屏障技术	
3	<p>第二十七条 隔离器和 RABS 的背景环境应当确保将污染的风险降至最低。</p> <p>（一）隔离器： 开放式隔离器的背景环境通常至少为 C 级，密闭式隔离器的背景应当至少为 D 级。开放式隔离器的接口处应当进行气流流型研究，证明没有空气进入隔离器。</p> <p>应当基于风险评估确定隔离器的背景环境，并在 CCS 中说明。风险评估至少应当包括以下关键因素：去除微生物污染的程序、自动化程度、手套操作对关键工艺点首过空气的影响、屏障或手套完整性损坏导致的风险、使用的物料传递系统，以及隔离器最终去除微生物污染之前需进行的开门活动（如安装或维护）。如发现额外的工艺风险，且无法通过 CCS 有效控制时，应当考虑采用更高级别的背景环境。</p> <p>（二）RABS： 用于无菌生产工艺的 RABS 的背景环境应当至少为 B 级，应当进行气流流型研究，证明干预过程中没有空气进入。如干预过程中无法避免开门操作，应当在气流流型研究中予以充分关注。</p>	<p>4.20 隔离器或 RABS 的背景环境应确保将污染转移的风险降至最低。</p> <p>i.隔离器： a.开放式隔离器的背景环境一般应至少相当于 C 级，封闭式隔离器的背景应至少相当于 D 级。应基于风险评估决定背景环境的级别，并在 CCS 中说明理由。 b.在对隔离器的 CCS 进行风险评估时，主要考虑的因素应包括（但不限于）：消毒程序、自动化程度、手套操作的影响（可能会影响关键工艺点的"初始气流"保护）、屏障/手套完整性可能受损的影响、使用的传递机制以及可能需要在隔离器的最终消毒前开门进行组装或维护等活动。如果发现额外的工艺风险，应考虑提高背景等级，除非在 CCS 中适当说明理由。 c.应在开放式隔离器的接口处进行气流流型研究，以证明没有空气进入。</p> <p>ii. RABS： 用于无菌生产的 RABS 的背景环境应至少达到 B 级，应进行气流模式研究，以证明在干预包括开门（如果适用）期间没有空气进入。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录强调了 RABS 的干预过程当无法避免开门时，应当在气流流型中进行研究。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】 第二节屏障技术

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	屏障技术	屏障技术	
4	<p>第二十八条 隔离器和 RABS 手套系统的材料应当具有适当的机械和化学耐受性，手套更换的频率应当在 CCS 中说明。</p> <p>（一）隔离器： 应当采用经验证的方法定期对隔离器的手套系统进行完整性测试，通常至少在每批次或阶段性生产的开始和结束时进行测试，必要时应当在阶段性生产周期内增加测试次数。应当在每次使用时，以及执行可能影响手套系统完整性的操作后，进行目视检查，以监测手套系统的完整性。对于单件或小批量的手工无菌生产活动，应当考虑在每个生产阶段开始和结束时进行完整性测试。</p> <p>隔离器系统应当按规定定期进行完整性测试。</p> <p>（二）RABS： RABS 中用于 A 级区操作的手套应当在安装前进行灭菌，并在阶段性生产前采用经验证的方法进行灭菌或去除微生物污染；操作过程中，手套每次暴露于背景环境后，应当按规定进行消毒；应当在每次使用时对手套进行目视检查，并定期进行完整性测试。</p>	<p>4.21 手套系统（包括隔离器和 RABS）所用的材料应证明具有适当的机械和化学耐受性。手套的更换频率应在 CCS 中加以规定。</p> <p>i. 隔离器： a.对于隔离器，应使用经证明适合于任务和关键性的方法对手套系统进行检漏。应按规定的时间间隔进行检漏。一般来说，手套完整性测试应在每个批次或阶段性生产的开始和结束时进行。额外的手套完整性测试可能是必要的，这取决于验证的阶段性生产的长度。手套完整性监测应包括与每次使用和在任何可能影响系统完整性的操作之后进行的目视检查。对于生产单件或小批量产品的手工无菌加工活动，完整性确认的频率可基于其他标准，如每个生产环节的开始和结束。</p> <p>b.应按规定周期进行隔离器系统的完整性/泄露测试。</p> <p>ii. RABS： 对于 RABS，在 A 级区使用的手套应在安装前进行灭菌，并在每个阶段性生产前通过验证的方法进行灭菌或有效的消毒。如果在操作过程中暴露在背景环境中，应在每次暴露后使用经批准的方法完成消毒。手套在每次使用时应进行目视检查，并应定期进行完整性测试。</p>	基本一致
5	<p>第二十九条 应当详细规定隔离器和 RABS 内去除污染的方法（清洁和去除微生物污染，以</p>	<p>4.22 应适当定义和控制去污染的方法（清洁和消毒，以及，如适用，对生物物料进行灭活）。在消毒步骤之前的清洁过程是至关重要的；任何残留物都可能抑制去污染过程的有效性。</p>	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】 第二节屏障技术

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	屏障技术	屏障技术	
	<p>及必要时进行的生物材料灭活)，并进行控制。去除微生物污染前应当先进行清洁。应当提供证据证明清洁剂和消毒剂的使用未对产品产生不良影响。</p> <p>（一）隔离器： 隔离器内部应当采用经验证的自动化方法去除微生物污染，相关操作应当在规定的参数范围内进行，并包括适当形式（如气态或蒸汽）的杀孢子剂，确保有效去除隔离器内表面和关键区域的微生物。操作时应当将手套适当伸展、手指分开，以确保与消毒剂充分接触。</p> <p>（二）RABS： 应当使用杀孢子剂对 RABS 内部进行消毒，确保所有内表面始终适用于无菌生产环境。消毒方法应当经过验证。</p>	<p>还应提供证据证明所使用的清洁剂和消毒剂不会对 RABS 或隔离器内生产的产品产生不利影响。</p> <p>i.对于隔离器 隔离器内部的消毒过程应该是自动化的，经过验证并控制在规定的参数范围内，并且应该包括适当形式的杀孢子剂（如气态或蒸汽形式）。手套应适当展开，手指分开，以确保与药剂的接触。所使用的方法（清洁和杀孢子剂消毒）应使隔离器的内表面和关键区域没有活的微生物。</p> <p>ii. 对于 RABS 杀孢子消毒应包括一种杀孢子剂的日常应用，该方法已被验证并证明能够稳定有效地涵盖内表面的所有区域，并确保有适合无菌加工的环境。</p>	
6		4.23-4.32（洁净室净化设备章节）	NMPA 无菌药品附录对于洁净室净化设备章节描述转移到第七章洁净区的确认和监测中，具体可参考第七章的比对部分

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第三章】 第三节 消毒

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	消毒	消毒	
1	第三十条 应当按照操作规程对洁净区进行清洁和消毒。一般情况下，所采用消毒剂的种类应当多于一种，消毒通常还包括定期使用杀孢子剂。 不得用紫外线消毒替代化学消毒。 应当定期进行环境监测，检验微生物种群的变化，及时发现耐受菌株及污染情况。清洁程序应当能够有效去除消毒剂的残留。	4.33 洁净室的消毒尤其重要。应该按照书面程序对它们进行彻底的清洁和消毒。 为使消毒工作有效，应事先进行清洁以清除表面污染。 清洁程序应能有效去除消毒剂残留。应采用一种以上的消毒剂，以确保当它们具有不同的作用机制时，它们的联合使用对细菌和真菌都有效。应定期使用杀孢子剂消毒。应定期进行监测，以评估消毒程序的有效性，并检测微生物菌群类型的变化（如对目前使用的消毒制度有抵抗力的生物）	1. NMPA 无菌药品附录明确 不得用紫外线消毒替代化学消毒。 2. EMA 无菌附录中 要求消毒前应先进行清洁去除表面污染。
2	第三十一条 消毒方法应当经过验证，证明消毒剂适用于所消毒的表面材料，并证实其消毒的效果。应当确认配制后消毒剂的使用期限。	4.34 消毒过程应进行验证。验证研究应证明消毒剂在 特定的使用方式 和在表面材料类型上，或者（如果有适当理由）代表性的材料上的适用性和有效性，并应支持所配制的溶液的在用有效期。	NMPA 无菌药品附录中缺少消毒剂的 特定使用方式的验证，但是根据行业做法，一般消毒方法的验证过程会涵盖使用方式。
3	第三十二条 A/B 级洁净区应当使用无菌的或经无菌处理的消毒剂和清洁剂。必要时，C 级和 D 级区也可能需要使用无菌的消毒剂。应当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当存放在清洁容器内，存放期不得超过规定时限。经对供应商确认后，外购消毒剂和清洁剂可以根据供应商检验报告或合格证进行验收。	4.35 在 A 级和 B 级区使用的消毒剂和清洁剂在使用前应该是无菌的。 在 CCS 中有规定时，C 级和 D 级区使用的消毒剂也可能要求是无菌的。 如果消毒剂和清洁剂是由无菌产品生产商稀释/配制的， 则应以防止污染的方式进行， 并应监测其是否受到微生物污染。稀释液应保存在事先清洁过的容器中（ 如有必要，应进行灭菌 ），并应只在规定的时间内保存。如果消毒剂和洗涤剂是“现成的”，那么在成功完成适当的供应商资格确认后，可以接受 CoA 或合格证上的结果。	1. NMPA 无菌药品附录缺少 CD 级消毒剂采用无菌级和 CCS 的 关联要求； 2.EMA 无菌附录对于 企业配制消毒剂的过程进行了要求，同时，对于存放的容器特定情况下的灭菌进行了要求。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第三章】 第三节 消毒			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	消毒	消毒	
4	第三十三条 必要时，可采用熏蒸的方法（如汽化过氧化氢）降低洁净区内卫生死角的微生物污染，应当验证熏蒸方法和熏蒸剂的有效性， 并考虑熏蒸剂的残留水平。	4.36 在对洁净室和相关表面进行熏蒸或蒸汽消毒（如气相过氧化氢）时，应获知并验证任何熏蒸剂和分散系统的有效性。	NMPA 无菌药品附录明确需要考虑熏蒸剂的残留水平。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第四章】设备			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	设备	设备	
1	第三十四条 企业应当有详细的设备设计资料（包括管道仪表流程图等）作为初始确认文件的一部分，并持续更新。	5.1 应有书面的、详细的设备设计说明（包括适当的工艺和仪表图）。这应构成初始确认文件包的一部分，并保持更新。	基本一致
2	第三十五条 设备监测的功能应当在设备用户需求中提出，并经确认。设备运行中出现的报警信息应当确认并进行趋势评估。应当基于报警信息的关键程度确定调查处理的时限要求，关键的报警信息应当立即调查处理。	5.2 设备监测要求应在开发的早期阶段在"用户需求标准"中定义，并在设备确认期间进行确认。应确认工艺和设备报警事件，并对其趋势进行评估。评估警报的频率应基于其关键性（关键性警报应立即审核）	NMPA 无菌药品附录阐述了报警信息的调查时限，而 EMA 无菌附录强调的是评估频率，两者不一致。
3	第三十六条 生产设备及辅助装置的设计和安装，应当尽可能便于在洁净区外进行操作、维护和维修。 在洁净区内进行设备维修时，如洁净度或无菌状态有遭到破坏的风险，应当采取适当的预防措施（如限定维修人员、限定可以进入的区域、制定维修方案和维修流程等）。还应当对该区域进行必要的清洁、消毒或灭菌，待监测结果合格后方可重新开始生产操作。 需灭菌的设备应当尽可能在完全装配后进行灭菌。	5.3 在可行的情况下，设备、配件和服务的设计和安装应使操作、维护和修理可在洁净室外进行。如果维修必须在洁净室内进行，而不能保持所要求的洁净度和/或无菌标准，那么应考虑采取预防措施，如限制特定人员进入工作区，制定明确的工作方案和维修程序。还应考虑额外的清洁、消毒和环境监测。如果需要对设备进行灭菌，应尽可能在完全重新组装后进行。	基本一致
4	第三十七条 清洁方法应当经过验证，以证明能够有效清除残留物或微粒，避免对所用消毒剂的效果产生不利影响。清洁时和消毒前，应当尽量减少对产品的化学、微生物和微粒污染	5.4 清洁程序应进行验证，以使其能够： i. 清除任何会对所用消毒剂的效果产生不利影响的残留物或碎屑。 ii. 在加工过程中和消毒前，尽量减少产品的化学、微生物和微粒污染。	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第四章】设备

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	设备	设备	
	风险。		
5	第三十八条 无菌生产工艺中使用的直接或间接接触药品的设备及部件均应当进行灭菌。	5.5 对于无菌工艺，直接和间接与产品接触的部件都应进行灭菌。 直接接触产品的部件是指产品经过的部件，如灌装针头或泵。间接接触产品的部件是不接触产品的设备部件，但可能与其他已灭菌的表面接触，其无菌性对整个产品的无菌性至关重要（例如，已灭菌的物品，如胶塞加料盘和导轨，以及已灭菌的包装组件）。	EMA 附录 1 无菌药品中列出了直接接触产品和间接接触产品的部件的举例
6	第三十九条 灭菌柜、空气净化系统和水系统等设备应当经过确认，并进行计划性维护。维护完成后，经批准方可使用。如需对影响产品无菌的关键设备进行计划外维修，应当评估对产品无菌的潜在影响，并进行记录。	5.6 所有设备，如灭菌柜、空气处理系统（包括空气过滤）和水系统，都应进行确认、监测和计划性维护。在维护完成后，应批准后才能恢复使用。 5.7 如果要对产品无菌性至关重要的设备进行计划外维修，应评估对产品无菌性的潜在影响并记录。	基本一致
7	第四十条 除传送带本身能连续灭菌（如隧道式灭菌设备）外，传送带不得在 A/B 级洁净区与低级别洁净区之间穿越。	5.8 传送带不应通过 A 级或 B 级区与空气清洁度较低的加工区之间的隔断，除非传送带本身被持续消毒（例如，在灭菌隧道烘箱中）	基本一致
8		5.9 应对粒子计数器（包括采样管）进行确认。应考虑生产商推荐的管子直径和弯曲半径的标准。除非有正当理由，否则管子的长度通常不应超过 1 米，并且应尽量减少弯曲数量。应将带有较短采样管的便携式粒子计数器用于房间分级。应在单向气流系统中使用等动力学采样头。它们应具有适当的朝向，并尽可能地靠近关键位置，以确保样品的代表性。	NMPA 无菌药品附录对粒子计数器的要求转移到第七章 洁净区的确认和监测中，具体可参考第七章的比对部分；

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第五章】公用系统

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
1	<p>第四十一条 公用系统控制的范围和程度应当经过风险评估确定，并与公用系统相关的产品质量风险相适应，该风险评估应当在 CCS 中予以说明。风险程度较高的情形包括：</p> <p>（一）与药品直接接触的（如清洗或淋洗用水、气体和灭菌用蒸汽）。</p> <p>（二）与最终成为成品一部分的物料相接触的。</p> <p>（三）与直接或间接接触药品的表面相接触的。</p> <p>（四）其他直接影响药品质量的。</p>	<p>6.1 适用于公用系统的控制性质和程度应与公用系统相关的产品质量风险相称。这种影响应通过风险评估来确定，并作为 CCS 的一部分进行记录。</p> <p>6.2 通常情况下，风险较高的公用系统如下：</p> <p>i.直接接触产品，比如清洗和冲洗用水，灭菌用的气体和蒸汽。</p> <p>ii.接触最终将成为产品一部分的物料。</p> <p>iii.与产品接触的接触面。</p> <p>iv.通过其他方式直接影响产品。</p>	基本一致
2	<p>第四十二条 公用系统的设计、安装、运行、维护和监测应当确保公用系统的功能符合预定用途。</p>	<p>6.3 公用系统的设计、安装、确认、运行、维护和监测方式应确保公用系统的功能符合预期。</p>	NMPA 无菌药品附录删除了“确认”这一步骤
3	<p>第四十三条 应当对高风险公用系统的关键参数和关键质量属性定期进行趋势分析，以确保系统保持适当性能。</p>	<p>6.4 对高风险公用系统的关键参数和关键质量属性的结果应定期进行趋势分析，以确保系统的性能保持合适。</p>	基本一致
4	<p>第四十四条 公用系统的安装记录应当包括系统的图纸、材质清单、说明书等，并长期保存。通常应当确认以下关键信息：</p> <p>（一）管道的流向、坡度、管径和长度、连接方式。</p> <p>（二）储罐和容器的信息。</p> <p>（三）阀门、过滤器、排水设施、取样点和使用点。</p>	<p>6.5 公用系统的安装记录应在系统的整个生命周期内保持。这种记录应包括当前的图纸和原理图，建造材料清单和系统质量标准。通常情况下，重要的信息包括以下属性：</p> <p>i.管道流向、坡度、直径和长度。</p> <p>ii.罐与釜的详情。</p> <p>iii.阀门、过滤器、排水、取样和使用点。</p>	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第五章】公用系统			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
5	第四十五条 洁净区内应当尽可能避免安装管道和其他公用系统。不可避免时，系统的安装应当防止死角，接口严密，便于管道外表面的清洁和消毒。	6.6 洁净室中不应该有管道、通风设施和其他公用设施。如果不可避免，那么它们的安装应避免出现凹槽、未密封的开口和难以清洁的表面。安装方式应便于对管道的外表面进行清洁和消毒。	基本一致
		水系统	
6	第四十六条 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行、监测和维护应当防止微生物的滋生，确保制药用水达到设定的质量标准。应当采取措施（如适当倾斜管道、避免盲管等）最大限度地减少微生物、微粒、细菌内毒素/热原污染的风险。水系统中安装有过滤器的，应当特别注意对其进行监测和维护。	6.7 水制备系统和分配系统的设计、建造、安装、调试、确认、监测和维护应防止微生物污染，并确保有合适质量的可靠水源。应采取措施最大限度地减少颗粒物、微生物污染/增殖和内毒素/热原存在的风险（例如，管道适当倾斜以保证完全排空及避免死角）。如果系统中有过滤器，应特别注意对其进行监测和维护。 生产的水应符合相关药典的现行专论。	EMA 附录 1 无菌药品中提到生产的水应符合相关药典的要求，NMPA 中没有对此进行要求
7	第四十七条 水系统的验证和确认应当考虑季节变化的影响，以确保保持适当的物理、化学和微生物控制水平。	6.8 水系统应该是经过确认和验证的，以保持适当的物理、化学和微生物控制水平，应同时考虑到季节性变化的影响。	基本一致
8	第四十八条 纯化水、注射用水在分配系统管路中应当保持湍流状态，最大程度降低微生物黏附、形成生物膜等风险。应当在确认时确定流速，并进行日常监测。	6.9 水流在分配系统的管道中应保持湍流状态，以最大程度降低微生物粘附和后期形成生物膜的风险。应在确认期间确定流速，并进行日常监测。	基本一致
		6.10 注射用水(WFI)应该用符合确认过程中定义的质量标准的水生产，其储存和分配方式应尽量减少微生物生长的风险(例如在 -70°C 以上的温度下持续循环)。WFI 应通过蒸馏或相当于蒸馏的纯化过程来生产。这可能包括反渗透加上其他适当的技术，如电去离子 (EDI)、超滤或纳滤。	NMPA 无菌药品附录删除了注射用水的储存和分配方式的内容

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第五章】公用系统

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
9	第四十九条 注射用水储罐的通气口应当安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；在安装前和使用后测试过滤器完整性，并采取控制措施（如加热）防止过滤器形成冷凝水。	6.11 如果 WFI 储罐配备了疏水性细菌截留呼吸器，则过滤器不应成为污染源，并在安装前和使用后测试过滤器的完整性。应采取控制措施，防止在过滤器上形成冷凝水（例如，通过加热）。	NMPA 无菌药品附录强调注射用水储罐通气口按照的除菌滤器不应脱落纤维，而 EMA 无菌附录描述该过程器不应成为污染源，强调的范围不一致。
10	第五十条 应当按照确认的周期对水系统进行灭菌或消毒；当水系统监测结果达到纠偏限度或超标时，也应当采取灭菌或消毒的措施。采用化学方法对水系统消毒后，应当按照经验证的程序进行清洗，待化学项目检验合格后，方可重新开始生产；待微生物限度/细菌内毒素项目检验合格后，产品方可放行。	6.12 为了最大限度降低生物膜形成的风险，应按照预先确定的时间表进行水系统的灭菌、消毒或再生，并作为超标结果后的补救措施。用化学品对水系统消毒后，应执行经过验证的淋洗/冲洗程序。消毒/再生后应进行水质检测。在水系统恢复使用前，化学检测结果应得到批准，在认证/放行用该系统的水生产的批次得到批准前，微生物/内毒素结果应确认符合质量标准。	EMA 无菌附录强调了再生的管理要求。
11	第五十一条 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。应当按照规定对水系统进行化学和微生物监测，以确保制药用水符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。 企业可以根据水系统初始确认的数据制定监测的警戒限度和纠偏限度，并通过再确认、日常监测和异常调查的数据定期评估和更新。 制药用水日常监测的取样计划应当符合以下要	6.13 应定期对水系统进行持续的化学和微生物监测，以确保水继续符合药典的预期。警戒限应基于最初的确认数据制定，此后根据随后的再确认、常规监测和调查中获得的数据定期进行重新评估。应当对持续的监测数据进行回顾，以确定系统性能的任何不良趋势。取样程序应反映 CCS 的要求，并应包括所有出口和使用点，以规定的时间间隔，确保定期获得有代表性的水样进行分析。取样计划应以确认数据为基础，应考虑潜在的最差条件取样位置，并确保在生产用水过程中的每一天至少包括一个有代表性的样本。	1. NMPA 无菌药品附录强调了原水的水质监测； 2.NMPA 无菌药品附录增加了纠偏限度的制定依据； 3.NMPA 无菌药品附录增加了取样点中回水点的取样，EMA 只

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第五章】公用系统

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	求： （一）取样计划应当以初始确认、日常监测等数据为依据。 （二）取样点应当包括所有出水口、回水口和使用点。 （三）应当对不同的取样点制定适当的取样频率，并考虑潜在最差的取样点，以确保取样具有代表性。 （四）应当确保每天至少选取一个有代表性的生产使用点进行取样检测。		强调了所有出口和使用点，正常应包括回水； 4.EMA 无菌附录要求取样和 CCS 相关。
12	第五十二条 应当对日常监测数据进行审核，及时识别系统性能的不良趋势。当制药用水监测结果达到警戒限度时，应当进行记录和审核，确认其是否为孤立事件，是否为不良趋势或系统恶化。当监测结果达到纠偏限度时，应当调查根本原因，并评估对产品质量和生产工艺的潜在影响。	6.14 应对超警戒限的异常情况进行记录和审核，并对其进行调查以确定该超标是否为个案（孤立事件），或者结果是否显示出不良趋势或系统恶化。应对每个超出行动限的异常情况进行调查，以确定可能的根本原因以及工艺用水对产品质量和生产工艺的任何潜在影响。	基本一致
13	第五十三条 注射用水系统应当具备在线监测功能（如总有机碳、电导率等），传感器的位置应当基于风险设置。	6.15 注射用水系统应包含连续监测系统，例如总有机碳（TOC）和电导率，因为这样会比非连续取样能够更好地反应系统的整体性能。传感器的位置应基于风险。	基本一致
		用于直接灭菌的蒸汽	
14	第五十四条 纯蒸汽（洁净蒸汽）发生器的进水应当适当纯化。纯蒸汽发生器及其分配系统	6.16 纯蒸汽（洁净蒸汽）发生器的供水应进行适当纯化。纯蒸汽发生器的设计、确认及运行应确保蒸汽质量符合规定的化学和内毒素水平。	NMAP 无菌药品附录强调符合设定的标

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第五章】公用系统			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	的设计、安装、运行应当确保纯蒸汽质量达到设定的标准。		准，和 EMA 无菌附录的化学和内毒素标准不完全对应。
15	<p>第五十五条 灭菌用蒸汽应当符合设定的质量要求，且含添加剂的量不应当给产品或设备造成污染。</p> <p>用于物料、与产品直接接触设备表面灭菌的纯蒸汽（如湿热灭菌柜），其冷凝水应当符合《中华人民共和国药典》注射用水质量标准的要求，其中微生物限度检查项目可依据风险评估结果确定。</p> <p>应当制定适当的取样计划，定期对纯蒸汽进行监测，取样应当具有代表性。纯蒸汽的不凝性气体、干度值（干度分数）和过热值等也应当定期监测。</p>	<p>6.17 用作直接灭菌的蒸汽应具有适当的质量，且不应含有可能引起产品或设备污染的水平添加剂。对于提供用于物料或产品接触表面（如蒸汽灭菌柜的多孔硬物装载模式）直接灭菌用蒸汽的发生器，蒸汽冷凝水应符合相关现行药典的 WFI 专论要求（蒸汽冷凝水不强制要求检测微生物）。应制定适当的取样计划，以确保定期对获得的代表性的纯蒸汽进行分析。灭菌用纯蒸汽质量的其他方面应根据验证过的参数定期进行评估。这些参数应包括（除非另有正当理由）：不凝性气体、干度值（干度分数）和过热值。</p>	基本一致
		气体和真空系统	
17	<p>第五十六条 与产品、内包装容器表面直接接触的气体应当符合设定的质量标准，应当具有适当的化学、微生物和微粒控制水平。应当根据生产用气体的用途和类型、气体系统的设计，制定含油分、水分等项目的质量标准，并应当符合《中华人民共和国药典》的质量标准和产品质量的要求（如适用）。</p>	<p>6.18 与产品/内包装容器表面直接接触的气体应具有适当的化学、粒子和微生物质量。所有相关参数，包括油分和水分，应当进行规定，同时考虑气体的使用和类型，气体发生系统的设计，应符合相应药典当前专论或产品质量要求（如适用）。</p>	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第五章】公用系统

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
18	<p>第五十七条 进入无菌生产区的生产用气体（如压缩空气、氮气等，但不包括可燃性气体）均应当经过除菌过滤，过滤位置应当尽可能靠近使用点，并定期对使用点气体进行微生物监测。</p> <p>应当基于风险评估定期进行除菌过滤器和呼吸过滤器的完整性测试。对无菌生产过程中用于过滤与产品直接接触气体的过滤器（如无菌灌装时采用的保护气体过滤器、药液储罐的呼吸过滤器），应当在产品放行前完成该过滤器的完整性测试，并将测试结果作为产品放行审核内容的一部分。位于最终除菌过滤器后的输送管道、管件均应当灭菌。</p>	<p>6.19 用于无菌工艺的气体应在使用点用除菌过滤器（最大标示孔径为 0.22μm）过滤。如果过滤器每批都要使用（如过滤用于无菌灌装产品的保护气体）或用作产品储罐的呼吸器，则过滤器应当进行完整性测试，且测试结果应作为产品批次认证/放行的一部分进行审核。任何位于最终除菌过滤器后的传输管道或软管都应当进行灭菌。当工艺过程中用到气体时，应在使用点定期对气体进行微生物监测。</p>	<p>1.NMPA 无菌药品附录对于无菌生产用气体明确不涵盖可燃性气体，保留了现行版无菌附录的内容；</p> <p>2.NMPA 无菌药品附录要求无菌生产用气体的过滤器应尽可能靠近使用点，而 EMA 无菌附录无该要求。</p>
19	<p>第五十八条 当真空或压力系统的回流对产品质量存在潜在风险时，应当安装防止真空或压力系统关闭时发生回流的装置。</p>	<p>6.20 当真空或压力系统的回流对产品构成潜在风险时，应当具有防止在真空或压力系统关闭时回流的机制。</p>	基本一致
		加热、冷却和液压系统	
20	<p>第五十九条 应当采取适当的措施控制液压、加热和冷却系统等的泄漏和交叉污染，并尽可能避免其安装于灌装间内。必要时，应当设置泄漏指示系统。</p>	<p>6.21 与液压、加热和冷却系统相关的设备的主要部分应尽可能的放在灌装室外。应该采取适当的措施来控制与各系统液体有关的任何泄漏和/或交叉污染。</p> <p>6.22 这些系统的任何泄漏，在对产品构成风险时，都应当都可被检测（例如，泄漏指示系统）。</p>	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第六章】人员

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
1	第六十条 企业应当配备足够数量并在无菌药品生产、检验和相关特定生产技术方面具备适当资质（含学历、培训和实践经验）的管理和操作人员，以确保无菌药品生产符合规范要求。	7.1 生产厂家应确保具有足够的合适人员，这些人员应经过适当的资质确认，在无菌产品生产、检验以及任何用于该工厂生产操作的具体生产技术方面经过培训并具有经验，以确保符合有关无菌产品生产和处理的 GMP 要求。	NMPA 无菌药品附录中单独强调了无菌药品生产企业的 关键人员从业经验
2	第六十一条 无菌药品生产企业的生产管理负责人、质量管理负责人、质量受权人应当具有至少五年从事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质量管理的实践经验。		
3	第六十二条 洁净区内的人数应当严加控制。应当在洁净区首次确认和无菌工艺模拟试验等活动中确定洁净室内允许的最大操作人员数量，并按要求执行，以确保无菌保证水平不受影响。检查和监督应当尽可能在无菌生产的洁净区外进行，不可避免时，不应当对药品质量产生不利影响。	7.2. 洁净室中应只有最少数量的所需人员在场。 应该在首次确认和无菌工艺模拟等活动中确定、记录并考虑洁净区内操作人员的最大数量，以确保不会破坏无菌保证。	<p>1. NMPA 无菌药品附录要求洁净区内的人数应当严加控制，与欧盟无菌附录 1 无菌药品生产 7 中的洁净室中应只有最少数量的所需人员在场表达意思基本一致。</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录增加了检查和监管无菌生产的要求及原则。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第六章】人员

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
4	<p>第六十三条 进入洁净区的人员（包括生产人员、设备维修人员、监测人员及其他进入洁净区的人员）应当定期接受与无菌药品生产相关培训、更衣确认以及生产行为规范性评估。应当基于人员工作岗位和工作区域的关键性确定人员培训程度，培训的内容应当包括卫生和微生物方面的基础知识、洁净区操作、更衣培训、污染控制、无菌技术、无菌药品保护（针对执行无菌生产干预操作的人员）、无菌药品染菌对健康的危害等。</p> <p>未受培训的外部人员在生产期间需进入洁净区时，应当对他们进行特别详细的指导和监督。</p>	<p>7.3. 执行清洁、维护保养、监测及其他进入洁净区的所有人员均应接受定期培训、更衣确认以及关于无菌产品正确生产训导的评估。该培训应包括关于微生物和卫生的基础知识，特别关注洁净室行为、污染控制、无菌技术、无菌产品的保护（针对进入 B 级洁净室和/或对 A 级进行干预的操作员工）以及产品非无菌对患者产生的潜在安全影响。培训水平应基于人员职能和工作区域的关键程度。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录征求意见稿"明确强调了未受培训的外部人员在生产期间需进入洁净区时，应当对他们进行特别详细的指导和监督。</p>
5	<p>第六十四条 进入无菌生产区的人员应当接受无菌更衣和无菌生产行为规范培训。上述人员应当通过更衣确认和至少每年一次的定期再确认，确保无菌更衣符合要求。确认内容应当包括目视检查和微生物监测，监测取样位置一般包括手指、前臂、胸部和头罩（面罩/前额）等。只有通过资质确认的人员方可在无监督的情况下进入正在进行或将要进行操作的无菌生产区，资质确认包括更衣确认合格以及参加过成功的无菌工艺模拟试验。</p> <p>未经资质确认的人员一般不得进入处于动</p>	<p>7.4. 进入 A 级和 B 级区域的人员应接受无菌更衣和无菌行为培训。应通过评估及至少每年定期再评估确认是否符合无菌更衣程序，并应包括目视和微生物评估（使用，如戴手套的手指、前臂、胸部和头罩（口罩/前额）等监测位置）。预期限度请参阅 9.30 节）。仅限于经过资质确认，即通过更衣评估并参与过成功 APS 的人员可无人监督地进入正在或将要进行无菌操作的 A 级和 B 级区域。</p> <p>7.5. 未经资质确认的人员不得进入处于动态的 B 级洁净区和 A 级区。在特殊情况下，如果这些人员需要进入，生产厂家则应该建立书面程序来规定未经资质确认的人员进入 A 级和 B 级区的流程。生产厂家的经授权人员应该指导未经资质确认人员的活动，并评估这些活动对该区域洁净度的影响。这些人员的进出应按照 PQS 进行评估和记录。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录未明确由经授权人员对无自制确认人员进行活动监督，评估。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第六章】人员

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
	态操作中的 无菌生产区 。应当建立操作规程，明确在特殊情况下未经资质确认的人员进入无菌生产区的流程，并对其活动进行监督、评估和记录。		
6	第六十五条 应当建立操作规程，对相关人员进入洁净区或在洁净区内工作的权限进行管理， 权限的授予 和取消应当综合考虑培训情况、无菌工艺模拟试验的参与情况、人员监测情况以及持续评估情况等。被取消权限的人员应当重新接受培训并经资质确认合格后方可恢复权限。其中进入 B 级洁净区或执行 A 级洁净区干预操作的人员，资质再确认应当包括参与至少一次成功的无菌工艺模拟试验。	7.6. 应建立关于取消人员在洁净室工作或无人监督进入洁净室资格的制度，其基于持续评估和/或人员监测计划不良趋势的识别和/或由于参与失败的 APS。一旦被取消资格，在允许该操作员参与任何无菌操作之前，应完成再培训和资格再确认。对于进入 B 级洁净室或对 A 级进行干预的操作员，资格再确认应包括参与一次成功的 APS。	基本一致
7	第六十六条 从事无菌药品生产的人员应当随时报告任何可能导致污染的异常情况，包括个人卫生和健康情况。可能导致微生物污染风险增大时，应当由指定的人员采取适当的措施。	7.7. 高标准的人员卫生和清洁对于防止过多散发脱落物或增加引入微生物污染的风险至关重要。应指示参与无菌产品生产的人员报告任何可能导致散发异常数量或类型污染物的任何健康状况或疾病，并因此不得进入洁净区。 应由指定的合格人员提供那些可能引入过多微生物危害的人员的健康状况和采取的措施， 并在程序中加以规定。	1.NMPA 无菌药品附录未强调卫生或者健康情况可能导致污染的人员不得进入洁净区； 2.EMA 无菌附录 1 单独描述了这种情况应该规定在程序中。
8	第六十七条 从事动物组织加工处理的人员或从事与当前生产无关的微生物培养的工作人员	7.8. 从事当前生产工艺中未使用到的人体或动物组织材料或者微生物培养物加工处理的人员， 或从事任何可能对质量产生负面影响活动（例如微生物污染）的人员 ，不得进入洁	1.NMPA 无菌药品附录缺少将从事可能对

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第六章】人员			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
	通常不得进入无菌药品生产区，不可避免时，应当严格执行相关人员的净化操作规程。	净区。除非遵循了明确定义的、有效去出污染和进入的程序， 并进行了记录。	质量产生负面影响活动的人员纳入不得进入洁净区范围； 2.EMA 无菌附录 1 单独对进入过程要求进行记录。
9	第六十八条 手表、化妆品、首饰、手机等个人物品和其他非必需品不得带入洁净区。洁净区内可以使用设计得当且能够进行相应清洁和消毒的电子设备（如仅供洁净区内使用的手机或平板电脑），应当将该类设备的使用和消毒纳入 CCS。	7.9. 手表、化妆品、珠宝首饰、移动电话等个人物品和任何其他非必需物品不得带入洁净区。洁净室中使用的电子设备，例如生产厂家提供的仅用于洁净室的移动电话和平板电脑，如果设计得当，并可以进行与其使用的级别相称的清洁和消毒，则可能被接受。此类设备的使用和消毒应包含在 CCS 中。	基本一致
10	第六十九条 进入洁净区人员应当按照操作规程更衣和手部清洁消毒，尽可能减少对工作服的污染或将污染物带入洁净区。	7.10. 净区更衣和洗手应按照书面程序执行，该程序旨在能最大程度减少洁净区的工作服污染和/或污染物转移到洁净区。	基本一致
11	第七十条 工作服的选择应当尽可能减少因操作人员移动而导致的脱落物。工作服及其质量应当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当能够满足保护产品 和人员 的要求。各洁净区的着装要求如下：B 级（包括执行 A 级洁净区干预操作）：穿无菌工作服前，应当穿上专用的内层服装。穿无菌工作服时，应当戴经灭菌且无颗粒物（如滑石	7.11. 洁净服及其质量应与工艺和工作区域的级别相适应。洁净服的穿着方式应能保护产品免受污染。 当所选择的服装类型需要为操作员提供针对产品的保护时，不应损害产品免受污染的保护。 在更衣前后，应立即目视检查洁净服的清洁度和完整性。退出洁净室时还应检查洁净服的完整性。对于已灭菌的洁净服和眼罩，应特别注意确保已对它们进行灭菌处理，且在规定的保存时间内，并在使用前对包装进行目视检查以确保其完整性。如果发现可重复使用的洁净服（包括眼罩）损坏或达到经确认研究设定的更换频次时应更换。 洁净服的确认应考虑任何必要的洁净服检测要求，包括单凭目视检查无法识别的损坏。	1. NMPA 无菌药品附录提及了穿着样式对于人员的保护，但是 EMA 无菌附录 1 强调了考虑对人员保护时，不应产生对产品的污染； 2. NMPA 无菌药品附

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第六章】人员

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
	<p>粉) 散发的橡胶或塑料手套。应当用无菌头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖, 如头罩与无菌服是分离的, 应当将头罩下摆塞进无菌服的衣领内。应当戴无菌口罩和无菌眼罩(如防护目镜), 以覆盖并包裹住所有的面部皮肤, 以防止飞沫和微粒脱落。应当穿经灭菌或消毒的脚套, 裤腿应当塞进脚套内。应当戴第二副无菌手套, 并将工作服的袖口塞进手套内。应当对工作服材质进行确认, 确保不脱落纤维或微粒, 并能够滞留身体散发的微粒。工作服的包装和折叠方式应当确保操作人员在更衣时不接触工作服的外表面, 并避免触碰到地板。</p> <p>C 级: 应当将头发、胡须等相关部位遮盖, 应当戴口罩。应当穿手腕处可收紧、高领的连体服或衣裤分体的工作服, 并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应当不脱落纤维或微粒。</p> <p>D 级: 应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应当采取适当措施, 以避免带入洁净区外的污染物。如在 C 级和 D 级洁净区内进行被 CCS 定义为具有污染风险的活动时, 则需要额外的防护, 如戴手套和面罩。</p>	<p>7.12. 应选择洁净服用以限制由于操作员的移动而散发的脱落物。</p> <p>7.13. 各洁净级别典型着装要求的说明如下:</p> <p>i.B 级(包括进入/干预 A 级): 在更衣前应穿上专用于无菌服内的适当服装(见 7.14 节)。穿上已灭菌洁净服时, 应戴上经过适当灭菌、无颗粒物的橡胶或塑料手套。无菌头罩应包住所有毛发(包括面部毛发), 当其于洁净服其余部分分开时, 应将头罩塞入无菌服的领口内。应当佩戴无菌口罩和无菌眼罩(如护目镜), 以覆盖并包裹所有的面部皮肤, 防止散发飞沫和颗粒。应穿上经灭菌的鞋子(如, 高筒套靴)。裤腿应当塞进套靴内。洁净服的袖子应塞进第二副无菌手套中, 第二副手套戴在穿洁净服时戴的那副手套外面。防护服应尽量减少纤维或颗粒的脱落, 并能滞留身体脱落的颗粒。应在洁净服确认期间对洁净服的颗粒脱落和颗粒滞留效率进行评估。洁净服的包装和折叠方式应使操作人员在更衣时能够不接触到洁净服的外表面, 并防止洁净服接触地板。</p> <p>ii.C 级: 应遮盖住头发和胡须。应穿着手腕处收紧的高领连体或上下两件式长裤套装, 并应穿适当消毒的鞋子或鞋套。它们应能尽量减少纤维和微粒的脱落。</p> <p>iii.D 级洁净区: 应遮盖住头发和胡须。应穿着普通防护服和经过适当消毒鞋子或鞋套。应当采取适当措施, 以避免将外部污染物带入洁净区。</p> <p>iv. 当执行 CCS 规定的被认为具有污染风险的活动时, 在 C 级和 D 级区可能需要额外的防护服包括手套和口罩。</p>	<p>录对于洁净服确认的检测要求在第七十四条;</p> <p>3. NMPA 无菌药品附录增加了 B 级用鞋子消毒的方式, EMA 无菌附录 1 强调了灭菌的鞋子;</p> <p>4. NMPA 无菌药品附录缺少洁净服确认期间对洁净服的颗粒脱落和颗粒滞留效率进行评估的要求。</p>
12	第七十一条 应当在更衣前和更衣后立即对工		

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第六章】人员

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
	作服的清洁度和完整度进行目视检查。离开洁净区时，也应当对工作服的完整度进行检查。对于无菌工作服和无菌防护目镜，应当确保使用前已经过灭菌，并在规定的效期内使用，使用前应当对其包装进行目视检查以确保其完整。不得使用已损坏或超过既定使用寿命的工作服和防护目镜。		
13	第七十二条 应当在适当洁净度级别的更衣室内进行更衣，以保持工作服的清洁度。个人外衣不得带入通向 B 级或 C 级洁净区的更衣室。进入 B 级和 C 级洁净区的更衣室之前，应当穿能够覆盖手臂和腿的连体或分体式工作服，以及覆盖脚的工作袜。工作服和工作袜不得对更衣区或生产操作产生污染风险。人员每次进入 B 级或 A 级洁净区，均应当更换合适尺寸的无菌工作服（包括防护目镜和口罩）。操作过程中应当经常对手套进行消毒，当工作服和手套损坏或对产品带来污染风险时，应当立即更换。	7.14. 洁净室更衣应在适当清洁级别的更衣室内进行，以确保保持洁净服的清洁度。不得将包括袜子在内的户外衣物（个人内衣除外）带入直接通往 B 级和 C 级区的更衣室。在进入 B 级和 C 级的更衣室之前，应穿着覆盖整个手臂和腿部的连体或上下两件式工作长裤套装，以及覆盖脚部的工作袜。工作服和袜子不应更衣区域或工艺产生污染风险。 7.15. 进入 B 级或 A 级区域的每个操作员都应在每次进入时穿上合适尺寸的洁净、灭菌的防护服（包括眼罩和口罩）。在一个班次内灭菌洁净服更换前可以穿着的最长时间应作为洁净服确认的一部分。 7.16. 操作过程中应定期对手套进行消毒。如果洁净服和手套受损或对产品有任何污染风险时，则应立即更换。	EMA 无菌附录 1 无菌药品生产 7.15 与 NMPA 无菌药品附录征求意见稿中第七十四条”对“进入 B 级或 A 级区域的每个操作员在一个班次内灭菌洁净服更换前可以穿着的最长时间应作为洁净服确认的一部分进行了规定。
14	第七十三条 洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证不携带污染物，不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌，洗衣间最好单独设置。清洗后和包装前，应当目视检查工作服的洁净度及是否	7.17. 可重复使用的洁净服应在与生产操作充分隔离的洗衣设施中清洗，使用经过确认的程序以确保洁净服在重复洗涤过程中不会损坏和/或被纤维或颗粒污染。使用的洗衣设施不应引入污染或交叉污染的风险。洁净服处理和使用不当会损坏纤维并增加颗粒脱落的风险。洗涤后和包装前，应目视检查洁净服是否损坏和清洁度。洁净服管理程序应作为洁净服确认计划的一部分进行评估和确定，且洁净服管理程序应包括洗衣和灭菌循环的最大次	1. NMPA 无菌药品附录对于洗衣间要求单独设置，而 EMA 无菌附录 1 中要求应设置与生产操作充分隔离

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第六章】 人员			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
	有损坏。	数。	<p>的洗衣设施，不完全一致；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录缺少清洗程序的确认需保证不会损坏洁净服或者污染洁净服的要求等细节描述；</p> <p>3.NMPA 无菌药品附录单独强调了AB级洁净服的确认应包括更以后最长穿着时间。</p>
15	第七十四条 应当通过必需的测试对工作服进行确认，包括对目检无法识别损坏情况的检测。确认内容应当包括工作服管理流程、最大清洗和灭菌循环使用次数。对于 A 级和 B 级区无菌工作服的确认还应当包括更衣后最长穿着时间的确认。		
16	第七十五条 正在进行无菌生产时，应当特别注意减少洁净区内的各种活动。应当规范人员的活动，使其缓慢、受控，以避免剧烈活动散发过多的微生物和微粒。无菌操作人员应当始终遵循无菌操作技术，避免因气流变化将洁净度较低的空气引入关键区域。应当限制关键区	7.18. 在洁净区中，对生产过程不重要的活动应保持在最低限度，尤其是在进行无菌操作时。人员的移动应缓慢、受控且有条不紊，以避免由于剧烈活动而导致颗粒和微生物的过多发散。进行无菌操作的操作人员应始终遵循无菌技术，以防止气流变化可能将质量较低的空气引入关键区域。应限制关键区附近的活动，并应避免阻碍单向气流（首过空气）。气流可视化研究的回顾应被视为培训计划的一部分。	NMPA 无菌药品附录征求意见稿中要求无菌生产操作人员应当接受气流可视化研究相关内容的培训，而

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第六章】人员

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	人员	人员	
	域及附近的活动，避免阻碍首过空气的路径。 无菌生产操作人员应当接受气流可视化研究相关内容的培训。		EMA 附录 1 无菌药品生产要求气流可视化研究的回顾、评估应被视为培训计划的一部分，两者不完全一致。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
1	第七十六条 洁净区和洁净空气设备（如单向流单元、RABS 和隔离器）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。 应当按规范要求 进行确认，其确认应当与环境监测明确区分进行。	<p>4.23 用于无菌产品生产的洁净室和洁净空气设备，如单向气流装置(UDAF)、RABS 和隔离器，应根据所需的环境特征进行确认。每个生产操作都需要有在动态条件下的适当的环境清洁度等级，以尽量减少被处理的产品或物料的污染风险。在“静态”和“动态”条件下，应该保持适当的清洁度等级。</p> <p>4.24 洁净室和洁净空气设备应采用符合附录 15 要求的方法进行确认。 洁净室确认(包括分级)应与动态环境监测明确区分开来。</p>	NMPA 无菌药品附录未明确确认的规范来源，而 EMA 无菌附录 1 明确了确认需符合附录 15 的要求。
2	第七十七条 洁净室和洁净空气设备的确认可以参考 ISO 14644 系列标准。确认应当至少包括以下项目： <ul style="list-style-type: none"> (一) 过滤系统检漏和完整性测试。 (二) 风量和风速 (1)。 (三) 压差检测。 (四) 气流流型测试。 (五) 悬浮粒子监测。 (六) 沉降菌、浮游菌和表面微生物检测。 (七) 温度测量。 (八) 相对湿度测试。 (九) 泄漏测试。 (十) 自净测试。 <p>注：(1) A 级洁净区应当进行风速测试。其他级别洁净区的风速测试应当基于风险评估</p>	<p>4.25 洁净室和洁净空气设备的确认是评估已分级洁净室或洁净空气设备与其预期用途的符合程度的总体过程。作为附件 15 的确认要求的一部分，洁净室和洁净空气设备的确认应包括(在与安装的设计/操作有关的情况下):</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 已安装过滤系统检漏和完整性测试 ii. 气流检测-风量和流速 iii. 压差检测 iv. 气流流向检测和可视化 v. 浮游菌和表面污染 vi. 温度监测测试 vii. 相对湿度测试 viii. 自净测试 ix. 气密泄漏测试 <p>洁净室和洁净空气设备的确认参考可以在 ISO14644 系列标准中找到。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 1. NMPA 无菌药品附录单独强调了确认悬浮粒子和沉降菌项目； 2. EMA 无菌附录 1 对于风速测试的要求在 4.32 中输出。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比																																																										
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测																																																											
	<p>决定，且在 CCS 中进行描述。用于最终灭菌产品灌装的区域、作为 A 级和 RABS 背景的区域等，采用单向流送风时需要进行风速测试。对于非单向流的区域，可用自净时间测试来代替风速测试。</p>																																																												
3	<p>第七十八条 洁净区级别确认是洁净区确认的一部分。洁净区的级别确认时应当分别测量 $\geq 0.5 \mu m$ 和 $\geq 5 \mu m$ 的颗粒的总数。测试需要在“静态”和“动态”操作环境中进行。级别确认活动应当避免对工艺或产品质量造成任何影响。初始级别确认建议在模拟操作期间进行，重新级别确认建议在模拟操作期间或无菌工艺模拟试验期间进行。</p> <p>各洁净级别悬浮粒子的标准规定如下表：</p> <table border="1" data-bbox="219 1050 728 1276"> <thead> <tr> <th rowspan="2">级别</th> <th colspan="2">悬浮粒子数最高限度 $\geq 0.5 \mu m/m^3$</th> <th colspan="2">悬浮粒子数最高限度 $\geq 5 \mu m/m^3$</th> </tr> <tr> <th>静态</th> <th>动态</th> <th>静态</th> <th>动态</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3520</td> <td>3520</td> <td>不作规定⁽¹⁾</td> <td>不作规定⁽¹⁾</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3520</td> <td>352000</td> <td>不作规定⁽¹⁾</td> <td>2930</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352000</td> <td>3520000</td> <td>2930</td> <td>29300</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3520000</td> <td>不作统一规定⁽²⁾</td> <td>29300</td> <td>不作统一规定⁽²⁾</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：（1）如有 CCS 或历史趋势数据依据，可考虑将 $\geq 5 \mu m$ 颗粒总数作为分级的参考标准。</p>	级别	悬浮粒子数最高限度 $\geq 0.5 \mu m/m^3$		悬浮粒子数最高限度 $\geq 5 \mu m/m^3$		静态	动态	静态	动态	A	3520	3520	不作规定 ⁽¹⁾	不作规定 ⁽¹⁾	B	3520	352000	不作规定 ⁽¹⁾	2930	C	352000	3520000	2930	29300	D	3520000	不作统一规定 ⁽²⁾	29300	不作统一规定 ⁽²⁾	<p>4.26 洁净室分级是洁净室确认的一部分，是通过测量总颗粒浓度，按洁净室或洁净空气设备的标准来评估空气洁净度水平的方法。分级活动的安排和执行，应避免对工艺或产品质量造成任何影响。例如，首次分级应该在模拟操作过程中进行，重新分级应该在模拟操作过程或无菌工艺模拟(APS)过程进行。</p> <p>4.27 对于洁净室的分级，应该测量大于等于 0.5 和 5 微米的颗粒的总数。这种测量应按表 1 中规定的限度，在静态和模拟操作中进行。</p> <p>表 1：分级中允许的最大总粒子浓度</p> <table border="1" data-bbox="792 960 1393 1216"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Grade 级别</th> <th colspan="2">Maximum limits for particle 最大粒子限度 $\geq 0.5 \mu m/m^3$</th> <th colspan="2">Maximum limits for particle 最大粒子限度 $\geq 5 \mu m/m^3$</th> </tr> <tr> <th>At rest 静态</th> <th>In operation 动态</th> <th>at rest 静态</th> <th>In operation 动态</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>3 520</td> <td>Not specified^(a) 未规定</td> <td>Not specified^(a) 未规定</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>352 000</td> <td>Not specified^(a) 未规定</td> <td>2 930</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>3 520 000</td> <td>2 930</td> <td>29 300</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520 000</td> <td>Not predetermined^(b) 非事先规定^(b)</td> <td>29 300</td> <td>Not predetermined^(b) 非事先规定^(b)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a)在 CCS 或历史趋势中有显示的情况下，应该考虑包括 5um 颗粒的分级。 (b)对于 D 级，没有预定的动态限度。如适用，生产商应根据风险评估和日常数据来确定动态限度。</p>	Grade 级别	Maximum limits for particle 最大粒子限度 $\geq 0.5 \mu m/m^3$		Maximum limits for particle 最大粒子限度 $\geq 5 \mu m/m^3$		At rest 静态	In operation 动态	at rest 静态	In operation 动态	A	3 520	3 520	Not specified ^(a) 未规定	Not specified ^(a) 未规定	B	3 520	352 000	Not specified ^(a) 未规定	2 930	C	352 000	3 520 000	2 930	29 300	D	3 520 000	Not predetermined ^(b) 非事先规定 ^(b)	29 300	Not predetermined ^(b) 非事先规定 ^(b)	基本一致
级别	悬浮粒子数最高限度 $\geq 0.5 \mu m/m^3$		悬浮粒子数最高限度 $\geq 5 \mu m/m^3$																																																										
	静态	动态	静态	动态																																																									
A	3520	3520	不作规定 ⁽¹⁾	不作规定 ⁽¹⁾																																																									
B	3520	352000	不作规定 ⁽¹⁾	2930																																																									
C	352000	3520000	2930	29300																																																									
D	3520000	不作统一规定 ⁽²⁾	29300	不作统一规定 ⁽²⁾																																																									
Grade 级别	Maximum limits for particle 最大粒子限度 $\geq 0.5 \mu m/m^3$		Maximum limits for particle 最大粒子限度 $\geq 5 \mu m/m^3$																																																										
	At rest 静态	In operation 动态	at rest 静态	In operation 动态																																																									
	A	3 520	3 520	Not specified ^(a) 未规定	Not specified ^(a) 未规定																																																								
B	3 520	352 000	Not specified ^(a) 未规定	2 930																																																									
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300																																																									
D	3 520 000	Not predetermined ^(b) 非事先规定 ^(b)	29 300	Not predetermined ^(b) 非事先规定 ^(b)																																																									

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
	(2) D 级的动态限度不作统一规定。企业应当根据风险评估和日常监测的数据确定动态限度。		
4	第七十九条 洁净区级别确认时，测试取样点位置及最低数量应当符合 ISO 14644（第 1 部分）要求。对于无菌生产区及背景环境（即 A 级区和 B 级区），应当考虑增加额外的取样点。应当根据生产操作的具体情况和风险评估确定关键生产区的测试取样点，评估应当包括灌装点和胶塞加料盘等在在的所有关键生产区域。	<p>4.28 对于洁净室的分级，取样位置的最低数量及其定位可在 ISO14644 第 1 部分中找到。对于无菌生产区和背景环境(分别为 A 级区和 B 级区)，应考虑增加额外的取样位置，并对所有的关键生产区，如灌装点和包材的加料盘进行评估。关键生产区应通过书面的风险评估和对该区域内要进行的工艺和操作的了解来确定。</p>	基本一致
		<p>4.29 洁净区分级应该分别在“静态”和“动态”下进行。</p> <p>i. “静态”的定义是:所有公用设施的安装都已完成，包括任何功能性 HVAC 系统，主要生产设备按规定安装，但没有运行，房间内没有人员在场。</p> <p>ii. “动态”的定义是:洁净室安装完毕，HVAC 系统完全运行，设备安装完毕并在生产商规定的运行模式下运行，最大人数在场进行或模拟日常运行工作的状态。</p> <p>iii. 应在操作和清场/清洁活动完成后的“自净”阶段内实现上表 1 中给出的“静态”下的总颗粒限度。“自净”时间(指导值小于 20 分钟)应在房间的确认过程中确定，在程序中书面化并遵守，以便在操作过程中当洁净度受到破坏时，使其恢复到合格状态。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录中静态与动态的定义解释输出在第二百三十五条中；</p> <p>2、EMA 无菌附录 1 要求”自净“时间需在确认阶段确定，并根据测试结果进行书面规定。以保证洁净环境在遭到破坏后可在规定的时间内恢复到合格范围。是对 4.25 中”自净测试“进行的解释和要</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】 洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
5	<p>第八十条 单向流系统的确认方案应当明确送风速度的测量要求（包括测量位置），其工作区域应当均匀送风，风速指导值为 0.36—0.54m/s。单向流系统的气流可视化研究应当与风速测量相关联。</p>	<p>4.30 单向气流系统的送风速度应在确认方案中明确说明其合理性，包括风速测量的位置。风速的设计、测量和维持应确保有适当的单向气流在工作位置(如:进行高风险操作—产品和/或包装组件暴露的地方)为产品和敞开的包装组件提供保护。单向气流系统应在工作位置提供 0.36-0.54 米/秒(指导值)范围内的均匀风速，除非 CCS 中有其他的科学合理性论证。气流可视化研究应与风速测量相关联。</p>	<p>求。NMPA 在该部分未明确描述。</p> <p>1. EMA 无菌附录 1 对于工作位置的气流描述更加详细，而 NMPA 无菌附录只规定了应均匀送风；</p> <p>2. EMA 无菌附录 1 提出如有其他的科学合理性论证未，可不要求 0.36-0.54 米/秒风速范围。</p>
6	<p>第八十一条 洁净区确认时应当对微生物进行测定。根据洁净度级别、气流可视化研究结果、生产操作情况以及风险评估，确定取样点的位置和数量。测试需要在静态及动态操作环境中进行，采样方法不应当对生产操作引入污染风险。</p> <p>各洁净级别微生物监测的标准规定如下表：</p>	<p>4.31 洁净室微生物污染水平应作为洁净室确认的一部分。取样点的数量应基于书面的风险评估和从房间分级、气流可视化研究中获得的结果以及对该区域将进行的工艺和操作的了解。表 2 中给出了每个等级在确认期间的微生物污染的最大限度。确认应包括静态和动态。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录单独强调了同一位置可使用多个沉降碟连续监测并累积计数；</p> <p>2.EMA 无菌附录 1 提出如果不使用表中的某种方法,或使用其他方法,呈现的结果与 CFU 不同,应科学说明所采取的方法的合理性,并规定了人</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比																																								
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测																																									
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>级别</th> <th>空气采样 CFU/m³</th> <th>沉降碟 (直径 90mm) CFU/4 小时⁽¹⁾</th> <th>接触碟 (直径 55mm) CFU/碟</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td colspan="3">无生长</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：（1）沉降碟应当充分暴露在环境中，单个沉降碟的暴露时间不得多于 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。应当基于回收率研究确定单个沉降碟最长暴露时间，以防沉降碟培养基出现脱水干燥。</p>	级别	空气采样 CFU/m ³	沉降碟 (直径 90mm) CFU/4 小时 ⁽¹⁾	接触碟 (直径 55mm) CFU/碟	A	无生长			B	10	5	5	C	100	50	25	D	200	100	50	<p style="text-align: center;">表 2: 确认阶段允许的最大微生物污染水平</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Grade 级别</th> <th>Air sample cfu/m³ 浮游菌 cfu/m³</th> <th>Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours^(a) 沉降菌 (直径90mm) cfu/4 小时^(a)</th> <th>Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate 表面微生物 (直径55mm) cfu/皿</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A^(b)</td> <td colspan="3">No growth^(c) 没有生长</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a) 沉降碟应在操作过程中暴露,并在最多 4 小时后根据需要更换。暴露时间应该基于回收率研究,不应使所用的培养基干燥。 注 1:表中为特定等级指定的所有方法都应用于该特定等级区域的确认。如果不使用表中的某种方法,或使用其他方法,应适当说明所采取的方法的合理性。 注 2:本文件中使用了 CFU 的限度。如果使用不同的或新的技术,其呈现的结果与 CFU 不同,生产商应科学地说明所用限度的合理性,并在可能的情况下将其与 CFU 关联起来。 注 3:对于人员更衣确认,应采用表 6 中给出的接触碟和手套印迹的限度。 注 4:采样方法不应引起对生产操作造成污染的风险。</p>	Grade 级别	Air sample cfu/m ³ 浮游菌 cfu/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours ^(a) 沉降菌 (直径90mm) cfu/4 小时 ^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate 表面微生物 (直径55mm) cfu/皿	A ^(b)	No growth ^(c) 没有生长			B	10	5	5	C	100	50	25	D	200	100	50	<p>员更衣确认的微生物标准应使用表 6 的限度。</p>
级别	空气采样 CFU/m ³	沉降碟 (直径 90mm) CFU/4 小时 ⁽¹⁾	接触碟 (直径 55mm) CFU/碟																																								
A	无生长																																										
B	10	5	5																																								
C	100	50	25																																								
D	200	100	50																																								
Grade 级别	Air sample cfu/m ³ 浮游菌 cfu/m ³	Settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours ^(a) 沉降菌 (直径90mm) cfu/4 小时 ^(a)	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate 表面微生物 (直径55mm) cfu/皿																																								
A ^(b)	No growth ^(c) 没有生长																																										
B	10	5	5																																								
C	100	50	25																																								
D	200	100	50																																								
7	<p>第八十二条 洁净室与洁净空气设备的再确认应当根据规定的程序执行,再确认应当至少包括以下内容:</p> <p>(一) 洁净区级别确认 (悬浮粒子数)。</p> <p>(二) 终端过滤器的完整性。</p> <p>(三) 风量测量。</p> <p>(四) 房间之间的压差确认。</p>	<p>4.32 洁净室与洁净空气设备的再确认应该根据规定的程序定期执行,洁净室区域再确认至少应报告以下内容:</p> <ul style="list-style-type: none"> -洁净室分级(总颗粒浓度) -终端过滤器的完整性 -气流流量的测量 -不同房间之间的压差确认 -风速测试(注:对于 B 级、C 级和 D 级,风速测试应根据作为 CCS 一部分的书面风险评估 	<p>1、NMPA 无菌药品附录对于风速测试的要求在第七十七条中输出;</p> <p>2、EMA 无菌附录 1 对运行方式变更的案例进行了举例。</p>																																								

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
	(五) 风速测试。	来进行。但是，对于有单向气流送风的灌装区(例如，当灌装最终灭菌的产品或 A 级和 RABS 的背景)，需要进行测试。对于具有非单向气流的等级，应以自净测试来代替风速测试)。	
8	第八十三条 洁净区应当定期进行再确认。A 级和 B 级再确认的最长时间间隔为 6 个月。C 级和 D 级再确认的最长时间间隔为 12 个月。设备、设施、运行方式发生变更或洁净区空调系统关闭重启时，也应当适当考虑进行再确认。	A 级和 B 级区再确认的最长时间间隔为 6 个月。 C 级和 D 级区再确认的最长时间间隔为 12 个月。 在为纠正设备或设施的缺陷而采取的整改措施完成后，或在设备、设施或工艺发生变更之后，也应进行至少包括上述测试的适当再确认。应通过变更管理程序来确定变更的重要性。 需要考虑的变更案例包括但不限于以下内容： i. 空气流动的中断，影响了装置的运行。 ii. 洁净室设计或 HVAC 系统运行设置参数的变更。 iii. 影响装置运行的特殊维护(例如，更换最终过滤器)。	
	环境和人员监测	环境和工艺监控	
9	第八十四条 环境监测是 CCS 的重要部分，用于监测降低微生物和微粒污染风险的控制措施。通常由以下元素组成： (一) 悬浮粒子数。 (二) 微生物。 (三) 温度、相对湿度和其他监测项目。 应当综合考虑上述监测结果，以确认所监测系统的设计、验证和操作等是否符合要求。	9.1 工厂的环境和工艺监测计划是整体污染控制策略(CCS)的一部分，应用于监测旨在将微生物和颗粒污染风险降至最低的控制措施。应该注意监控系统(活性的、非活性的和 APS)的每一个要素单独使用时的可靠性都是有限的，不应被单独视作无菌的指标。当同时考虑时，这些监测结果将有助于确认所监测的系统在设计、验证和操作方面的可靠性。 9.2 该监测计划通常由以下几个要素组成： -环境监测-总粒子数。 -环境和人员监测-活性粒子。 -温度、相对湿度和其他特定的监测项目。 -无菌工艺模拟 APS(仅无菌生产的产品)。	基本一致 NMPA 无菌药品附录将 APS 放在了第八章第五节。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
10	<p>第八十五条 监测结果应当用于日常批次放行、产品质量回顾分析或调查。应当根据产品和工艺类型（最终灭菌工艺和无菌生产工艺）确定监测结果对其影响的关键程度。</p>	<p>9.3 来自监测系统的信息应被用于日常批放行和工艺回顾或调查时的定期评估。这适用于最终灭菌和非最终灭菌工艺，但是，影响的关键程度可能因产品和工艺类型而不同。</p>	基本一致
11	<p>第八十六条 应当结合 CCS 建立监测规程，对悬浮粒子和微生物等进行监测，并有相应记录，以达到以下目的：</p> <p>（一）确保洁净区或洁净空气设备按照其设计和法规要求持续提供符合要求的洁净环境。</p> <p>（二）能有效捕捉到环境偏离限度的情况，及时调查并评估产品质量风险。</p>	<p>9.4 应建立书面环境监测计划，其目的是：</p> <p>i. 确保洁净室或洁净空气设备按照其设计和法规要求持续提供具有适当空气洁净度的环境。</p> <p>ii. 有效监测环境偏离要求的情况，并触发对产品质量风险的调查和评估。</p> <p>应通过风险评估建立全面的环境监测计划，即采样位置、监测频率、监测方法和培养条件（例如时间、温度、有氧和/或无氧条件）。</p>	<p>1. EMA 无菌附录 1 单独规定了风险评估的关键监测位置和位置举例；</p> <p>2. EMA 无菌附录 1 要求环境监测计划在趋势分析和 CCS 的背景下整体考虑建立，而 NMPA 无菌药品附录只提出了 CCS。</p>
12	<p>第八十七条 应当基于风险评估建立环境监测规程，确定取样位置、监测频率、监测方法，以及微生物的培养条件，取样方法应当避免对生产活动造成污染。</p> <p>风险评估的因素包括工艺和产品知识、厂房、设备、操作步骤及其关键程度、级别确认和日常监测数据，以及环境中分离出的典型微生物等相关信息。关键区域监测位置的风险评估还应当考虑气流可视化研究结果等。</p> <p>风险评估应当定期回顾，以确保环境监测规程持续有效。</p>	<p>风险评估应该基于以下详细知识开展：工艺输入与最终产品、设施、设备、特定工艺和步骤的关键性涉及到的操作、日常监测的数据、确认时获得的监测数据和从环境中分离得到的典型微生物菌群知识。风险评估应包含确定关键监测位置，生产过程中，这些位置出现的微生物可能会影响产品的质量(例如 A 级区域、无菌生产区域以及 A 级直接连接着的 B 级区域)。还应考虑其他信息，如气流可视化研究。应定期回顾这些风险评估，以确认环境监测计划的有效性。环境监测计划应在趋势分析和工厂 CCS 的整体背景下考虑。</p> <p>9.8 取样方法不应给生产操作造成污染风险</p>	

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
13	第八十八条 洁净区、洁净空气设备和人员的日常监测应当在“动态”条件下进行，并贯穿关键操作的全过程，包括设备组装操作。	9.5 洁净室、洁净空气设备和人员的日常监测应在贯穿所有关键工艺阶段的生产时下进行，包括设备组装。	基本一致，NMPA 无菌药品附录强调了日常监测应处于“动态”条件下
14	第八十九条 应当根据产品及操作的性质制定温度、相对湿度等参数，这些参数不应当对洁净区（如 A/B 级）洁净度造成不良影响。	9.6 其他监测项目，例如温度、相对湿度，应该控制在符合产品/工艺/人员相应要求的范围内，并支持所定义的洁净级别标准(例如 A/B 级)。	基本一致
15	第九十条 A 级洁净区的监测应当符合以下要求： 1. 应当能够证明关键操作过程中始终符合无菌操作的环境条件要求。 2. 监测位置应当包括所有对无菌设备表面、容器、密封件和产品具有高污染风险的位置。 3. 监测取样点（包括取样设备放置的位置、高度、朝向等）应当合理，以确保监测结果可靠。	9.7 A 级的监测应该证明在关键操作过程中无菌生产环境的维持情况，监测应该在对无菌设备表面、容器、密封件和产品造成最高污染风险的位置进行。监测位置、方向以及取样设备的放置位置应该经过评估且合理，以获得关键区域的可靠数据。	基本一致
16	第九十一条 应当制定适当的悬浮粒子和微生物监测警戒限度和纠偏限度，并对持续监测数据趋势进行定期回顾。 应当制定文件明确规定监测结果超标时纠偏的详细措施。应当调查监测超标的根本原因，并评估对产品（包括在数据监测和报告期间生产的批次）的潜在影响。 本附录规定了悬浮粒子和微生物监测的最高纠	9.9 应对活性微粒和总粒子数的监测结果设立适当的警戒限和纠偏限。最大总粒子数的行动限参见表 5,最大活性粒子数的行动限参见表 6。但是，基于数据趋势、工艺特性或 CCS 中的规定，可能需要使用更严格的行动限。另外，应根据洁净室级别确认中的测定结果建立活性微粒和总粒子数的警戒限,并根据持续监测的数据趋势进行定期回顾。 9.10 应设定 A 级(仅总粒子数)、B 级、C 级和 D 级的警戒限以监测和处理不良趋势(例如多次事件或能指示环境控制效果变坏的个例事件)。 9.12 C 级和 D 级洁净室的动态监测应基于级别确认和日常监测的数据,以便进行有效趋势分析。警戒限和行动限取决于所进行的操作的性质。行动限可能比表 5 和表 6 中列出的更	1.NMPA 无菌药品附录缺少应根据洁净室级别确认时的结果建立微生物和粒子的警戒限的描述; 2.NMPA 无菌药品附录缺少关于 ABCD 级的警戒限和不良趋势的管理要求。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第七章】 洁净区的确认和监测			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
	偏限度，企业可以根据产品和操作性质、监测数据趋势及 CCS 制定更严格的 纠偏限度 。	严格。 9.13 如果超出了行动限，操作规程中应描述根本原因调查、对产品潜在影响的评估的要求（包括在监测和报告期间生产的批次）以及纠正和预防措施的要求。如果超过警戒限，操作程序应描述评估和跟踪要求，其中应包括考虑调查和/或采取纠正措施，以避免环境的进一步恶化。	
17	<p>第九十二条 应当制定文件明确规定趋势分析的方法，趋势分析应当至少包括：</p> <p>（一）超出纠偏限度或警戒限度的次数增加。</p> <p>（二）连续超出警戒限度。</p> <p>（三）可能具有共同原因的、定期但孤立的超出纠偏限度（如总是在计划的预防性维护之后出现单个点的偏离）。</p> <p>（四）微生物类型、数量及优势菌群的变化。应当特别注意采集到的可能反映环境恶化或失控的微生物或难以控制的微生物（如形成孢子的微生物、霉菌）。</p> <p>微生物种群、数量以及特定优势微生物的变化。应当特别注意采集到的可能反映环境失控、洁净度恶化或难以控制的微生物（如形成孢子的微生物和霉菌）。</p>	<p>9.11 监测程序应该定义趋势分析的方法。趋势分析包括但不限于：</p> <ul style="list-style-type: none"> -超出纠偏限或警戒限次数的持续增加。 -连续超出警戒限。 -有规律但孤立的超出行动限可能有共同的原因，例如总是在计划的预防性维护之后出现单次超标。 -微生物菌落形态、数量及具有生长优势的特定微生物方面的变化。应特别注意那些表示洁净度恶化或失控时所采集到的微生物或难以控制的微生物，例如形成孢子的微生物。 	<p>基本一致</p> <p>NMPA 这里应该是重复了</p>
		环境监测-总粒子数	

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比																																																										
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测																																																											
18		9.14 应建立总粒子数监测计划,获取数据用以评估潜在污染风险,确保无菌操作环境维持在经确认的状态。	NMPA 无菌药品附录中无对应条款																																																										
19	<p>第九十三条 各洁净级别悬浮粒子环境监测标准（最高纠偏限度）规定如下表：</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">级别</th> <th colspan="2">悬浮粒子数最高限度 ≥0.5µm/m³</th> <th colspan="2">悬浮粒子数最高限度 ≥5µm/m³</th> </tr> <tr> <th>静态</th> <th>动态</th> <th>静态</th> <th>动态</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3520</td> <td>3520</td> <td>29</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3520</td> <td>352000</td> <td>29</td> <td>2930</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352000</td> <td>3520000</td> <td>2930</td> <td>29300</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3520000</td> <td>不作统一规定⁽¹⁾</td> <td>29300</td> <td>不作统一规定⁽¹⁾</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：（1）表中未规定 D 级动态监测标准，企业应当基于风险评估和日常监测数据制定合适的动态监测标准。</p> <p>洁净区的悬浮粒子在经确认的短暂“自净”（自净时间指导值：少于 20 分钟）后，应当达到上表中的“静态”标准。</p> <p>由于电子噪声、光散射、偶然损失等情况，A 级区内的粒子计数，有时会被判定为计数错误，尤其是当量直径≥5µm 的粒子。然而，连续的或者有规律的计数发现低水平结果表明可能存在污染事件，应当进行调查。此类事件可能是空调送风系统的早期故障、设备故障引起，也可能是设备组装和不良常规操作所导致。</p>	级别	悬浮粒子数最高限度 ≥0.5µm/m ³		悬浮粒子数最高限度 ≥5µm/m ³		静态	动态	静态	动态	A	3520	3520	29	29	B	3520	352000	29	2930	C	352000	3520000	2930	29300	D	3520000	不作统一规定 ⁽¹⁾	29300	不作统一规定 ⁽¹⁾	<p>9.15 环境监测中，各级别的悬浮粒子浓度监测限度见表 5</p> <p>表 5 总粒子数监测最大允许浓度</p> <p>Table 5: Maximum permitted total particle concentration for monitoring.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Grade</th> <th colspan="2">Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m³</th> <th colspan="2">Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m³</th> </tr> <tr> <th>at rest</th> <th>in operation</th> <th>at rest</th> <th>in operation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>3 520</td> <td>29</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>352 000</td> <td>29</td> <td>2 930</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>3 520 000</td> <td>2 930</td> <td>29 300</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520 000</td> <td>Not predetermined^(a)</td> <td>29 300</td> <td>Not predetermined^(a)</td> </tr> </tbody> </table> <p>（a）对于 D 级，动态标准未明确规定。在合适的情况下，企业应基于风险评估和日常监测数据来建立动态下的限度。</p> <p>注 1:表格中所列“静态”总粒子数的限度值应在操作完成后处于无人状态、经确认期间定义的短暂“自净”后获得(指导值少于 20 分钟)，(参见 4.29)。</p> <p>注 2:由于电子噪声、杂散光、重合损失等情况，A 级区内偶尔出现的大粒子计数，尤其是≥5µm 的大粒子，可能会被看做计数错误。但是，连续地或者有规律地的低水平计数结果可能表明可能存在污染事件，应进行调查。此类事件可能表明洁净室空调系统的早期故障、设备故障，也可能作为设备组装和日常操作期间不良做法的诊断提示。</p>	Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m ³		Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m ³		at rest	in operation	at rest	in operation	A	3 520	3 520	29	29	B	3 520	352 000	29	2 930	C	352 000	3 520 000	2 930	29 300	D	3 520 000	Not predetermined ^(a)	29 300	Not predetermined ^(a)	基本一致
级别	悬浮粒子数最高限度 ≥0.5µm/m ³		悬浮粒子数最高限度 ≥5µm/m ³																																																										
	静态	动态	静态	动态																																																									
A	3520	3520	29	29																																																									
B	3520	352000	29	2930																																																									
C	352000	3520000	2930	29300																																																									
D	3520000	不作统一规定 ⁽¹⁾	29300	不作统一规定 ⁽¹⁾																																																									
Grade	Maximum limits for total particle ≥ 0.5 µm/m ³		Maximum limits for total particle ≥ 5 µm/m ³																																																										
	at rest	in operation	at rest	in operation																																																									
	A	3 520	3 520	29	29																																																								
B	3 520	352 000	29	2 930																																																									
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300																																																									
D	3 520 000	Not predetermined ^(a)	29 300	Not predetermined ^(a)																																																									

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第七章】 洁净区的确认和监测			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
20	第九十四条 在关键操作的全过程中，包括设备组装操作，应当对 A 级洁净区进行悬浮粒子持续监测。	9.16 针对 A 级区，粒子(包括 活性粒子 和总粒子数，译者注)监测应该在 整个关键操作 中进行，包括设备组装。	NMPA 无菌药品附录未 强调活性粒子的监测 ，在 第 27 条 进行了相关规定。
21	第九十五条 A 级洁净区监测的频率及取样量，应当能够及时发现所有人为干预、偶发事件及任何系统的损坏 。采样流速应当达到 28L/min (1ft3/min) 以上，系统应当按一定频率将单个结果与警戒限度和纠偏限度进行对比，频率的设定应当能够及时发现并反馈潜在的偏离情况，超过警戒限度应当触发报警。操作规程应当详细说明报警时应当采取的措施，包括考虑额外的微生物监测。	9.17 A 级区应采用适当的采样流速(至少 28L/min(1ft3/min))进行持续监测(≥ 0.5 和 $\geq 5\mu m$ 的微粒)，以捕获所有干扰、瞬态事件以及任何系统损坏的情况。系统应该频繁地将单个结果与警戒限和 行动限 进行对比，该频率应能发现并及时反馈任何潜在的偏离。如果超过警戒限应触发报警。程序中应规定当报警时应采取何种措施，包括考虑进行额外的微生物监测。	NMPA 无菌药品附录强调 A 级区监测的频率和取样量应能及时发现干预、偶发和损坏等问题。
22	第九十六条 在 B 级洁净区可采用与 A 级洁净区相似的监测方法。可根据 B 级洁净区对相邻 A 级洁净区的影响程度，调整采样频率和采样量。	9.18 建议 B 级区使用类似的方式进行监测， 但采样频率可能会降低 。B 级区应以适当的频率和适当的取样量来进行监测， 监测计划应能够监测到任何污染水平的增加和系统恶化。如超过警戒限,应触发报警。	1.EMA 无菌附录 1 规定 B 级区采用频率可能会下降; 2.NMPA 无菌药品附录规定以 B 级区影响 A 级区的程度调整采样，而 EMA 无菌附录规定 B 级区的监测计划应该能够监测到污染水平的变化，两者

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】 洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
			的表述不一致。
23	<p>第九十七条 应当对尘埃粒子计数器（包括采样管）进行确认。采样管应当采用适宜的管径和弯曲半径，长度通常应当不超过 1 米，并尽量减少弯曲次数。在确认级别时，应当使用采样管较短的便携式尘埃粒子计数器。在单向流系统中，应当采用等动力学取样头。取样头应当具有适当的朝向，并尽可能地靠近关键位置，以确保采样具有代表性。</p>	<p>5.9 应对粒子计数器(包括采样管)进行确认。应考虑生产商推荐的管子直径和弯曲半径的标准。除非有正当理由，否则管子的长度通常不应超过 1 米,并且应尽量减少弯曲数量。应将带有较短采样管的便携式粒子计数器用于房间分级。应在单向气流系统中使用等动力学采样头。它们应具有适当的朝向，并尽可能地靠近关键位置，以确保样品的代表性。</p>	<p>基本一致, EMA 无菌附录 1 放在了第五章设备 5.9 中</p>
24	<p>第九十八条 当生产操作中使用物料（如可能引起生物、化学或放射性危害的活生物、粉末状产品或放射性药物）可能对监测产生影响时，应当考虑选择适当的监测方法。</p>	<p>9.19 监测系统的选择应考虑生产操作中使用的物料(例如可能引起生物/化学/放射性危害的活生物组织、粉末状产品或者放射性药物)所引入的任何风险。</p>	<p>基本一致</p>
25	<p>第九十九条 生产过程中的污染（如活生物、粉末状产品或放射危害）可能损坏尘埃粒子计数器时，应当在设备调试操作和模拟操作期间进行测试。操作规程中应当明确规定模拟操作的执行频率。应当制订合理的监测频率和策略，以证明暴露风险前后的环境洁净度。</p>	<p>9.20 如果因工艺过程产生污染物，且可能对粒子计数器有潜在损坏或引起危害时(如:活生物组织、粉末状产品和放射性危害)，其监测频率和策略应能确保在风险暴露前后的环境级别。应考虑增加微生物监测来确保全面的工艺监控。另外，应在模拟操作期间进行监测，此类操作应该在适当间隔内执行，操作的方法应在 CCS 中进行定义。</p>	<p>基本一致</p>
26	<p>第一百条 使用自动化系统进行监测时，采样量通常取决于所用系统的采样速率。日常监测的采样量可与洁净级别确认时的空气采样量不</p>	<p>9.21 使用自动系统进行监测时，采样量通常取决于所用系统的采样速率。采样量不需与洁净室和洁净空气设备在正式级别确认的采样量一致。采样量的设定应该说明理由。</p>	<p>基本一致</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比																																																				
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测																																																					
	同，操作规程中应当详细说明监测采样量。																																																						
27	<p>第一百零一条 应当对微生物进行动态监测，评估无菌生产的微生物状况。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、接触碟法）等。动态取样应当避免对 A 级、B 级气流型造成不利影响。对表面和操作人员的监测，应当在操作完成后进行。微生物动态监测应当贯穿于产品可能会受到污染的关键操作过程（如无菌组装、无菌操作、灌装、冻干上料等）。</p>	<p>9.22 无菌操作时，应经常进行微生物监测，使用诸如沉降碟、浮游空气(采样器)、五指手套-洁净服和表面取样(如棉签和接触碟)等组合的方法。所使用的取样方法应该在CCS中论证并且应该证明不会对 A/B 级流型产生不利影响。生产操作结束时，应当对洁净室和设备表面进行监测。</p>	<p>1.NMPA 无菌药品附录强调了操作结束后对于人员的监测；</p> <p>2.EMA 无菌附录 1 中微生物的监测明确包括了五指手套和洁净服的监测；</p>																																																				
28	<p>第一百零二条 各洁净级别微生物动态监测标准（最高纠偏限度）如下：</p> <table border="1" data-bbox="219 1002 748 1182"> <thead> <tr> <th rowspan="2">级别</th> <th rowspan="2">浮游菌 CFU/m³</th> <th rowspan="2">沉降菌 (90mm) CFU/4 小时⁽¹⁾</th> <th colspan="2">表面微生物</th> </tr> <tr> <th>接触 (55mm) CFU/碟⁽²⁾</th> <th>五指手套 CFU/手套</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td colspan="4">无生长⁽³⁾</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>注：(1) 当采用沉降菌采样法对 A 级和 B 级区进行监测时，应当贯穿操作全过程（包括设备组装操作）。沉降碟应当充分暴露在环境中，单个沉降碟的暴露时间不得多于 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</p>	级别	浮游菌 CFU/m ³	沉降菌 (90mm) CFU/4 小时 ⁽¹⁾	表面微生物		接触 (55mm) CFU/碟 ⁽²⁾	五指手套 CFU/手套	A	无生长 ⁽³⁾				B	10	5	5	5	C	100	50	25	-	D	200	100	50	-	<p>9.30 如表 6 所示，活性微粒污染的行动限。</p> <p>表 6: 活性微粒污染的最高行动限</p> <table border="1" data-bbox="1028 1007 1561 1139"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>Air sample CFU / m³</th> <th>Settle plates (diam. 90 mm) CFU / 4 hours^(a)</th> <th>Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate^(b)</th> <th>Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td colspan="4">No growth^(c)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>(a)沉降碟应该在操作过程中(包括设备组装)暴露在 AB 级采样，并且在最多四小时后按需更换(暴露时间应基于验证，包含回收率研究，并且不能对所用培养基的适用性有任何不利影响)。</p> <p>-对于 C/D 级，沉降碟的暴露时间(最多 4h)，采样频率应通过质量风险评估确定。</p> <p>-单个沉降碟可能暴露少于 4 小时。</p> <p>(b)接触碟限度适用于 A 级和 B 级区内的设备、房间和洁净服表面。根据 C 级和 D 级区</p>	Grade	Air sample CFU / m ³	Settle plates (diam. 90 mm) CFU / 4 hours ^(a)	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate ^(b)	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove	A	No growth ^(c)				B	10	5	5	5	C	100	50	25	-	D	200	100	50	-	<p>1. NMPA 无菌药品附录增加了同一位置可使用多个沉降碟连续监测并累积计数的要求；</p> <p>2.EMA 无菌附录 1 规定了 CD 级区域的洁净服一般不需要接触碟测试，NMPA 无该规定；</p> <p>3.EMA 无菌附录 1 中对微生物限度单位未做强制规定，可用不同于 CFU 的其他方式来表达结果，</p>
级别	浮游菌 CFU/m ³				沉降菌 (90mm) CFU/4 小时 ⁽¹⁾	表面微生物																																																	
		接触 (55mm) CFU/碟 ⁽²⁾	五指手套 CFU/手套																																																				
A	无生长 ⁽³⁾																																																						
B	10	5	5	5																																																			
C	100	50	25	-																																																			
D	200	100	50	-																																																			
Grade	Air sample CFU / m ³	Settle plates (diam. 90 mm) CFU / 4 hours ^(a)	Contact plates (diam. 55mm), CFU / plate ^(b)	Glove print, Including 5 fingers on both hands CFU / glove																																																			
A	No growth ^(c)																																																						
B	10	5	5	5																																																			
C	100	50	25	-																																																			
D	200	100	50	-																																																			

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
	<p>数。应当基于回收率研究等验证结果确定单个沉降碟最长暴露时间，以防对所用培养基适用性产生不利影响。</p> <p>应当通过质量风险管理确定 C/D 级洁净区监测的沉降碟暴露时间（最长 4 小时）以及采样频率。</p> <p>(2) 接触碟限度适用于 A 级和 B 级区内的设备、房间和洁净服表面监测。</p> <p>(3) 特别需要注意的是，A 级区出现的任何长菌均应当进行调查。</p>	<p>域的功能，一般不需要进行 C/D 级洁净服监测。</p> <p>(c)值得注意的是，对于 A 级，任何长菌都需要进行调查。</p> <p>注 1:应该注意上表中列出的监测方法是举例，其他方法也可以使用，只要它们满足在产品可能受到污染的整个关键过程中提供信息的意图(例如无菌线组装、无菌工艺、灌装和冻干上料)。</p> <p>注 2:整个文件中的限度标准是用 CFU 表示的。如果不同的或新的技术使用不同于 CFU 的其他方式来表达结果，生产商应该科学地说明所用限度的合理性，并且在可能的情况下将其与 CFU 相关联。</p>	<p>但需要科学的说明所有限度的合理性，最好可以和 CFU 关联。</p>
29	<p>第一百零三条 在关键操作的全过程中，包括设备组装操作，应当对 A 级洁净区进行连续微生物监测（如浮游菌或沉降菌采样）。应当基于无菌工艺的风险考虑是否在 B 级使用类似的方式进行监测。监测应当能够捕获所有干预、瞬时事件和任何的系统恶化，并应当避免任何由监测操作造成的风险。</p>	<p>9.24 在关键工艺的整个过程中应对 A 级区进行连续空气活性微粒监测(例如浮游菌采样和沉降碟采样)，包括设备(无菌组装)组装和关键工艺过程。应基于无菌工艺影响的风险考虑是否在 B 级洁净区使用类似的方式进行监测。监测应能捕获所有干预、瞬时事件和任何的系统恶化，并避免任何由监测操作造成的干扰风险。</p>	<p>基本一致</p>
30	<p>第一百零四条 未进行生产的洁净区(如消毒后、生产前、批次生产结束后)，及未使用的相关区域，也应当进行微生物监测，以识别可能影响洁净室控制的潜在污染事件。如出现污染，可增加取样监测以确认纠正措施(如清洁和消</p>	<p>9.23 洁净区内的活性微粒监测在生产操作未发生时也应该进行，(例如消毒后、开始生产之前、批生产完成时、停产结束后)以及在未使用的相关房间内进行，以检测可能影响洁净区内控制的潜在污染事件。在发生异常情况时，额外的采样点可用于确认纠正措施(例如清洁和消毒)的有效性。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录缺少当停产结束后进行微生物监测的要求。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
	毒)的有效性。		
31	<p>第一百零五条 应当对 A 级、B 级洁净区人员进行微生物监测。根据人员活动情况、与关键区域的接近程度，以及风险评估结果，确定人员监测的位置、类型和频率。操作过程中应当以适当时间间隔对人员进行采样，采样方式应当避免对操作产生不利影响。人员监测应当特别关注以下方面：</p> <p>（一）人员进行关键干预操作后，应当对其手套进行取样。应当根据关键干预操作的具体情况确定是否对洁净服进行取样，并按规定执行。</p> <p>（二）人员退出 B 级洁净区时，应当对手套和洁净服进行取样。</p> <p>（三）如关键干预后进行了手套取样，应当在继续操作之前更换外层手套。如关键干预后进行了洁净服取样，则应当在进一步活动之前更换洁净服。</p>	<p>9.25 根据员工所执行的活动和与关键区域的接近程度，来对人员监测的位置、类型和频率进行风险评估。监测应包括在工艺操作中以适当时间间隔对人员进行采样。人员采样应以不影响工艺的方式进行。对人员的监测应特别关注，需在参与关键干预后(至少进行取样手套，可能需要对洁净服适当的区域进行取样)以及每次退出 B 级洁净室时(手套和洁净服)进行取样。当在关键干预后进行了手套监测，则应在继续操作之前更换外层手套。如果在关键干预后需要进行洁净服取样监测，则应在下一步活动之前更换洁净服。</p>	<p>基本一致, EMA 无菌附录 1 中“应当对 A 级、B 级洁净区人员进行微生物监测”在 9.26 条</p>
32	<p>第一百零六条 当采用人工操作（如无菌配制或灌装）的生产方式时，应当加强对 A 级、B 级洁净区人员洁净服的微生物监测，并在 CCS 中予以说明。</p>	<p>9.26 应对 A/B 级区的人员进行微生物监测。如果生产操作本质上是手动的(例如无菌配制或灌装)，那么增加的风险应引起对洁净服的微生物监测的加强，并在 CCS 内证明其合理性。</p>	<p>基本一致</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
33	第一百零七条 如日常监测由生产人员进行，质量部门人员应当进行监督。	9.27 如果日常监测是由生产员工采样，则应在质量部门人员的监视下进行。(参见 8.19)	基本一致
34	第一百零八条 企业应当考虑采用合适的替代监测系统（如快速方法）以加速发现微生物污染事件，降低产品风险。此类快速自动化监测方法应当经验证后使用，验证应当证明与目前已建立的方法具有等效性或优越性。	9.28 生产商应考虑采用适宜的替代监测系统(例如快速方法)以加速微生物污染事件的发现，降低对产品的风险。在通过验证证明相对于目前已建立的方法具有等效性或优越性后，这些快速和自动微生物监测方法可以应用。	基本一致
35	第一百零九条 应当制定操作规程详细说明微生物取样方法、操作流程，以及监测结果的正确判定。取样方法应当有微生物回收率的支持性数据。	9.29 应充分理解所用的采样方法和设备，并有操作程序指导正确操作进而对所获得结果进行解释。所选采样方法的微生物回收效果应当有数据支持。	基本一致
36	第一百一十条 A 级或 B 级洁净区检测到的微生物应当鉴定到种，并应当评估微生物对产品质量（涉及的所有批次）和总体控制状态的潜在影响。 以下情形需考虑对 C 级和 D 级洁净区检测到的微生物进行鉴定： （一）微生物监测结果超过警戒限度或纠偏限度。 （二）分离出可能导致失控、洁净度恶化的微生物。 （三）分离出难以控制的微生物（如形成孢子	9.31 如果在 A 级或 B 级区监测到微生物，应将其鉴定到种，并针对这些微生物对产品质量(对每一相关的批次)和总体控制状态的潜在影响进行评估。对 C 级和 D 级区域发现的微生物也应该考虑进行鉴定(例如，超过警戒限或纠偏限)，或者对于那些指示洁净度恶化、失控的微生物或者是那些难以控制的例如孢子-形成微生物和霉菌以及需要足够的频率以维持对这些区域典型菌落当前的理解时，应考虑进行菌落分离。	

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第七章】洁净区的确认和监测

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	洁净区的确认和监测	洁净区的确认和监测	
	的微生物、霉菌)。 上述区域微生物鉴定频次应当合理，以保证充分掌握洁净区典型微生物情况。		

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】第一节生产管理基本要求			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第一节 基本要求	无菌准备和处理	NMPA 无菌药品附录对基本要求和最终灭菌的片段顺序进行了调整
1	第一百一十一条 无菌药品生产的每个阶段（包括灭菌前的各阶段），应当依据 CCS 采取措施降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原的污染。	8.8 在无菌环境的准备阶段，在所有工序（包括散装产品灭菌前后的阶段），直至产品密封于最终容器中，应根据工厂污染控制策略，采取预防措施以最大程度地降低微生物、内毒素/热原和微粒污染。洁净室内应尽量减少使用易产生微粒和纤维的材料。	基本一致 备注：欧盟附录一中 8.8 内容涵盖第一百一十一条及第一百一十五条
2	第一百一十二条 应当制定文件明确规定无菌药品生产工艺的详细操作要求。应当识别、评估无菌药品生产的相关风险，并采取适当措施进行控制，应当记录可接受的残留风险。应当在 CCS 中明确相关措施的可接受标准、监控要求和有效性回顾。	8.7 无菌工艺应被清晰定义。无菌工艺的相关风险及任何相关要求，都应被识别、评估和适当地控制。工厂污染控制策略应明确规定上述控制的可接受标准、监控要求及有效性审核。应描述并实施用于控制上述风险的方法和程序。接受的其他风险应形成正式文件。	基本一致
3	第一百一十三条 应当尽可能采用 RABS、隔离器或其他系统来减少对 A 级洁净区的干扰。可采用机器人和自动化设计（如隧道烘箱、冻干自动装载、在线灭菌），尽量降低人为干扰。	8.9 如可能，应考虑采用 RABS、隔离器或其它系统，以减少对 A 级区的关键干预并尽可能降低污染风险。可考虑采用机器人和工艺自动化以消除直接的人员关键干预（如，干热隧道，自动装载冻干机，SIP）。	基本一致
4	第一百一十四条 除另有规定外，无菌药品批次划分的原则如下： (一) 大（小）容量注射剂以同一配液罐最终		NMPA 无菌药品附录在现行版无菌附录的基础上保留了无菌药

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】第一节生产管理基本要求			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第一节 基本要求	无菌准备和处理	NMPA 无菌药品附录对基本要求和最终灭菌的片段顺序进行了调整
	<p>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，应当可以追溯。</p> <p>（二）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。</p> <p>（三）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。</p> <p>（四）眼用制剂、软膏剂、乳剂和混悬剂等以同一配制罐最终一次配制所生产的均质产品为一批。</p>		品批次划分的原则
5	第一百一十五条 洁净区内应当避免使用易脱落微粒、纤维的容器和其他物品。	8.8 在无菌环境的准备阶段，在所有工序（包括散装产品灭菌前后的阶段），直至产品密封于最终容器中，应根据工厂污染控制策略，采取预防措施以最大程度地降低微生物、内毒素/热原和微粒污染。洁净室内应尽量减少使用易产生微粒和纤维的材料。	基本一致 备注：欧盟附录一中 8.8 内容涵盖第一百一十一条及第一百五十五条

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第二节 最终灭菌产品

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比														
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术															
	第二节 最终灭菌产品	最终灭菌产品															
6	<p>第一百一十六条 最终灭菌产品的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。</p> <table border="1"> <tr> <td>洁净度级别</td> <td>最终灭菌产品生产操作示例</td> </tr> <tr> <td>C 级背景下的局部 A 级</td> <td>高污染风险⁽¹⁾产品的灌装（或灌封）</td> </tr> <tr> <td>C 级</td> <td>1.产品灌装（或灌封）； 2.高污染风险⁽²⁾产品的配制和过滤； 3.眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封）； 4.直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理。</td> </tr> <tr> <td>D 级</td> <td>1.轧盖； 2.灌装前物料的准备； 3.产品配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤； 4.直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗。</td> </tr> </table> <p>注：（1）此处高污染风险产品是指产品容易长菌、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。</p>	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⁾ 产品的灌装（或灌封）	C 级	1.产品灌装（或灌封）； 2.高污染风险 ⁽²⁾ 产品的配制和过滤； 3.眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封）； 4.直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理。	D 级	1.轧盖； 2.灌装前物料的准备； 3.产品配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤； 4.直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗。	<p>8.1 组分和物料的配制应至少在 D 级环境下进行，以减少微生物、内毒素/热原和微粒污染的风险，以使得产品适于灭菌。如产品有很高或异常的微生物污染风险（如，容易长菌的产品和 /或在灌装前需要等待很长时间和/或未在密闭罐内进行加工的），其配制应至少在 C 级环境下进行。在最终灭菌之前，软膏，霜剂，混悬剂和乳剂制备应在 C 级环境中进行。关于最终灭菌兽药产品的具体指导见 GMP 指南附件 4。</p> <p>8.3 用于最终灭菌的产品，其灌装应当至少在 C 级环境下进行。</p> <p>8.4 当 CCS 中指明产品存在异常的环境污染风险，例如灌装操作慢，容器口较宽或需要在密封前暴露数秒，则产品灌装需至少在 C 级背景下的 A 级环境进行。</p> <p>8.6 表 3 列举了各级洁净区内生产操作示例。</p> <p>Table 3: Examples of operations and grades for terminally sterilised preparation and processing operations</p> <p>表 3: 最终灭菌制剂和加工操作对应的操作和洁净级别举例</p> <table border="1"> <tr> <td>Grade A</td> <td>- Filling of products, when unusually at risk. 存在异常风险时，产品灌装。</td> </tr> <tr> <td>Grade C</td> <td>- Preparation of solutions, when unusually at risk. 存在异常风险时，溶液配制。 - Filling of products. 产品灌装。</td> </tr> <tr> <td>Grade D</td> <td>- Preparation of solutions and components for subsequent filling. 为后续灌装配制溶液和组分。</td> </tr> </table>	Grade A	- Filling of products, when unusually at risk. 存在异常风险时，产品灌装。	Grade C	- Preparation of solutions, when unusually at risk. 存在异常风险时，溶液配制。 - Filling of products. 产品灌装。	Grade D	- Preparation of solutions and components for subsequent filling. 为后续灌装配制溶液和组分。	<p>1. NMPA 无菌药品附录增加了与最终灭菌产品直接接触的包装材料和器具的最终清洗和最终清洗后处理时的洁净度级别；</p> <p>2.NMPA 无菌药品附录在现行版无菌附录的基础上保留了眼用制剂的配制、灌装洁净级别。</p>
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⁾ 产品的灌装（或灌封）																
C 级	1.产品灌装（或灌封）； 2.高污染风险 ⁽²⁾ 产品的配制和过滤； 3.眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封）； 4.直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理。																
D 级	1.轧盖； 2.灌装前物料的准备； 3.产品配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤； 4.直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗。																
Grade A	- Filling of products, when unusually at risk. 存在异常风险时，产品灌装。																
Grade C	- Preparation of solutions, when unusually at risk. 存在异常风险时，溶液配制。 - Filling of products. 产品灌装。																
Grade D	- Preparation of solutions and components for subsequent filling. 为后续灌装配制溶液和组分。																

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第二节最终灭菌产品

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第二节 最终灭菌产品	最终灭菌产品	
	(2) 此处高污染风险产品是指容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭系统中配制。		
7	第一百一十七条 包装容器和设备部件应当采用经过验证的工艺进行清洁，以确保微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染得到适当的控制。	8.2 内包装容器和组件应当使用经验证的程序进行清洗，以确保微粒、内毒素/热原和生物负载污染被适当地控制。	基本一致
8	第一百一十八条 应当尽可能在灌装前使用减菌过滤器过滤药液，以降低微生物负荷，并减少微粒。应当尽可能缩短药液从开始配制到灭菌的间隔时间，并根据产品的特性及贮存条件建立配制至灌装、 灭菌的间隔时间控制标准 。	8.5 在可能的情况下，药液的生产工艺应包含使用微生物截留过滤器的过滤步骤，以降低在灌装至最终产品容器前生物负载水平和微粒，而且应规定配制后至灌装前最大允许时间。	NMPA 无菌药品附录单独强调了应根据产品特性建立灌装至灭菌的间隔时间标准。

19 中国-无菌药品附录 (征求意见稿) & 欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第三节非最终灭菌产品

序号	中国-无菌药品附录 (征求意见稿)	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比								
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术									
	第三节非最终灭菌产品	无菌准备和处理									
9	<p>第一百一十九条 非最终灭菌产品的生产操作环境可参照表格中的示例进行选择。</p> <table border="1"> <tr> <th>洁净度级别</th> <th>非最终灭菌产品的生产操作示例</th> </tr> <tr> <td>A 级</td> <td> 1. 灌装设备和灭菌后器具的无菌装配; ← 2. 最终除菌过滤器之后的无菌连接⁽¹⁾; ← 3. 无菌配制和混合; ← </td> </tr> <tr> <td></td> <td> 4. 无菌原料或产品、直接接触药品的包装材料等暴露操作; ← 5. 无保护的物品在灭菌后的转运和冷却; ← 6. 直接接触药品的包装材料处于未完全密封状态下的转运和存放; ← 7. 处于未完全密封⁽²⁾状态下产品的操作和转运, 如产品灌装 (或灌封)、分装、压塞以及压塞后的转运等; ← 8. 冻干机装载过程; ← 9. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。 ← </td> </tr> </table> <p>注: (1) 该连接应当尽可能进行在线湿热灭菌。 (2) 轧盖前产品一般视为处于未完全密封状态。</p>	洁净度级别	非最终灭菌产品的生产操作示例	A 级	1. 灌装设备和灭菌后器具的无菌装配; ← 2. 最终除菌过滤器之后的无菌连接 ⁽¹⁾ ; ← 3. 无菌配制和混合; ←		4. 无菌原料或产品、直接接触药品的包装材料等暴露操作; ← 5. 无保护的物品在灭菌后的转运和冷却; ← 6. 直接接触药品的包装材料处于未完全密封状态下的转运和存放; ← 7. 处于未完全密封 ⁽²⁾ 状态下产品的操作和转运, 如产品灌装 (或灌封)、分装、压塞以及压塞后的转运等; ← 8. 冻干机装载过程; ← 9. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。 ←	<p>8.10 在不同级别环境下进行的操作举例见表 4。</p> <p>Table 4: Examples of operations and grades for aseptic preparation and processing operations 表 4: 无菌准备和加工操作对应的操作和洁净级别的举例</p> <table border="1"> <tr> <td>Grade A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Aseptic assembly of filling equipment. 灌装设备的无菌装配。 Connections made under aseptic conditions (where sterilized product contact surfaces are exposed) that are post the final sterilising grade filter. These connections should be sterilised by steam in-place whenever possible. 最终除菌过滤器之后在无菌条件下(已灭菌产品的接触表面暴露处)进行的连接。这些连接应尽可能采用 SIP 进行灭菌。 Aseptic compounding and mixing. 无菌配制和混合。 Replenishment of sterile bulk product, containers and closures. 无菌待分装/灌装产品、容器和封盖的补充。 Removal and cooling of unprotected (e.g. with no packaging) items from sterilisers. 移除和冷却灭菌器中未受保护(如, 没有包装)物品。 Staging and conveying of sterile primary packaging components in the aseptic filling line while not wrapped. 无菌灌装线中未包裹的无菌内包装组件的暂存和传送。 Aseptic filling, sealing of containers such as ampoules, vial closure, transfer of open or partially stoppered vials. 无菌灌装; 容器(如安瓿瓶)的封口; 西林瓶的密封; 开口或是半在灌装西林瓶的转移。 Loading of a lyophilizer. 冻干机的装载。 </td> </tr> </table> <p>8.12 与产品直接接触或间接接触的已灭菌设备、组件和附属品的拆包、组装应视为无菌过程并在 B 级背景的 A 级下操作, 以及无菌产品的设备组装和灌装应视为无菌过程, 并在 B 级背景下的 A 级区进行。当使用隔离器时, 背景区域应符合 4.20 的要求。</p> <p>8.13 当产品和组件暴露在环境并且产品不会随后过滤(通过除菌级别过滤)或最终灭菌时, 无菌产品如软膏、乳膏、悬浮液和乳剂的制备和灌装应该在 B 级背景下的 A 级区域进行。当使用隔离器或 RABS 时, 背景区域应符合 4.20。</p> <p>8.14 无菌连接应在 B 级背景下的 A 级进行, 除非后续有在线灭菌处理, 或使用验证过的</p>	Grade A	<ul style="list-style-type: none"> Aseptic assembly of filling equipment. 灌装设备的无菌装配。 Connections made under aseptic conditions (where sterilized product contact surfaces are exposed) that are post the final sterilising grade filter. These connections should be sterilised by steam in-place whenever possible. 最终除菌过滤器之后在无菌条件下(已灭菌产品的接触表面暴露处)进行的连接。这些连接应尽可能采用 SIP 进行灭菌。 Aseptic compounding and mixing. 无菌配制和混合。 Replenishment of sterile bulk product, containers and closures. 无菌待分装/灌装产品、容器和封盖的补充。 Removal and cooling of unprotected (e.g. with no packaging) items from sterilisers. 移除和冷却灭菌器中未受保护(如, 没有包装)物品。 Staging and conveying of sterile primary packaging components in the aseptic filling line while not wrapped. 无菌灌装线中未包裹的无菌内包装组件的暂存和传送。 Aseptic filling, sealing of containers such as ampoules, vial closure, transfer of open or partially stoppered vials. 无菌灌装; 容器(如安瓿瓶)的封口; 西林瓶的密封; 开口或是半在灌装西林瓶的转移。 Loading of a lyophilizer. 冻干机的装载。 	<p>1. NMPA 无菌药品附录在现行版无菌附录的基础上保留了 A 级下操作“无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。”</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录未单独强调隔离器的使用, 但可参考隔离器的使用内容“第二十五条至第二十九条”。</p> <p>3. NMPA 无菌药品附录缺少对于剂型为软膏、乳膏、悬浮液和乳剂的无菌产品的配制和灌装时洁净度级别的要求。</p> <p>4. NMPA 无菌药品附录缺少对于后续有在线灭菌处理, 或使用验证过的固有无菌连接设备进行无菌连接时</p>
洁净度级别	非最终灭菌产品的生产操作示例										
A 级	1. 灌装设备和灭菌后器具的无菌装配; ← 2. 最终除菌过滤器之后的无菌连接 ⁽¹⁾ ; ← 3. 无菌配制和混合; ←										
	4. 无菌原料或产品、直接接触药品的包装材料等暴露操作; ← 5. 无保护的物品在灭菌后的转运和冷却; ← 6. 直接接触药品的包装材料处于未完全密封状态下的转运和存放; ← 7. 处于未完全密封 ⁽²⁾ 状态下产品的操作和转运, 如产品灌装 (或灌封)、分装、压塞以及压塞后的转运等; ← 8. 冻干机装载过程; ← 9. 无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。 ←										
Grade A	<ul style="list-style-type: none"> Aseptic assembly of filling equipment. 灌装设备的无菌装配。 Connections made under aseptic conditions (where sterilized product contact surfaces are exposed) that are post the final sterilising grade filter. These connections should be sterilised by steam in-place whenever possible. 最终除菌过滤器之后在无菌条件下(已灭菌产品的接触表面暴露处)进行的连接。这些连接应尽可能采用 SIP 进行灭菌。 Aseptic compounding and mixing. 无菌配制和混合。 Replenishment of sterile bulk product, containers and closures. 无菌待分装/灌装产品、容器和封盖的补充。 Removal and cooling of unprotected (e.g. with no packaging) items from sterilisers. 移除和冷却灭菌器中未受保护(如, 没有包装)物品。 Staging and conveying of sterile primary packaging components in the aseptic filling line while not wrapped. 无菌灌装线中未包裹的无菌内包装组件的暂存和传送。 Aseptic filling, sealing of containers such as ampoules, vial closure, transfer of open or partially stoppered vials. 无菌灌装; 容器(如安瓿瓶)的封口; 西林瓶的密封; 开口或是半在灌装西林瓶的转移。 Loading of a lyophilizer. 冻干机的装载。 										

19 中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第三节非最终灭菌产品

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比												
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术													
	第三节非最终灭菌产品	无菌准备和处理													
		固有无菌连接设备进行连接以尽可能减少任何周围环境中的潜在污染。固有无菌连接设备的设计应降低污染风险。 当使用隔离器时，背景区域应符合 4.20。无菌连接应进行适当评估并确认其有效性。固有无菌连接设备的要求参见 8.129 和 8.130。	的洁净度级别要求。												
10	<table border="1"> <tr> <td>B 级[↵]</td> <td>1.A 级洁净区所处的背景区域（隔离器的情形除外）；[↵] 2.直接接触药品的包装材料、设备和其他辅助用品灭菌后处于密闭容器内的转运和存放。[↵]</td> </tr> <tr> <td>C 级[↵]</td> <td>1.灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制，包括取样和配料；[↵] 2.产品的过滤。[↵]</td> </tr> <tr> <td>D 级[↵]</td> <td>1.设备的清洁；[↵] 2.设备、部件清洁后的处理，如在高效空气过滤器气流下，装配已清洁、灭菌前的设备和部件；[↵] 3.使用内置无菌连接装置组装已灭菌且完全密封的一次性使用系统。[↵]</td> </tr> </table>	B 级 [↵]	1.A 级洁净区所处的背景区域（隔离器的情形除外）； [↵] 2.直接接触药品的包装材料、设备和其他辅助用品灭菌后处于密闭容器内的转运和存放。 [↵]	C 级 [↵]	1.灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制，包括取样和配料； [↵] 2.产品的过滤。 [↵]	D 级 [↵]	1.设备的清洁； [↵] 2.设备、部件清洁后的处理，如在高效空气过滤器气流下，装配已清洁、灭菌前的设备和部件； [↵] 3.使用内置无菌连接装置组装已灭菌且完全密封的一次性使用系统。 [↵]	<table border="1"> <tr> <td>Grade B</td> <td>- Background support for grade A (when not in an isolator). 支持 A 级区（当不在隔离器中）的背景区域。 - Conveying or staging, while protected from the surrounding environment, of equipment, components and ancillary items for introduction into grade A. 在保护其免受周围环境影响的情况下，转运设备、部件和附属物品，以待其引入 A 级区。</td> </tr> <tr> <td>Grade C</td> <td>- Preparation of solutions to be filtered including sampling and dispensing weighing. 待过滤溶液的配制，包括取样和配料称量。</td> </tr> <tr> <td>Grade D</td> <td>- Cleaning of equipment. 设备清洁。 - Handling of components, equipment and accessories after cleaning. 组件、设备和附件清洁后的处理。 - Assembly under HEPA filtered airflow of cleaned components, equipment and accessories prior to sterilisation. 灭菌前在 HEPA 过滤后的气流下组装已清洁的组件、设备。 - Assembly of closed and sterilised SUS using intrinsic sterile connection devices. 使用固有无菌连接设备进行密闭已灭菌的 SUS 的装配。</td> </tr> </table>	Grade B	- Background support for grade A (when not in an isolator). 支持 A 级区（当不在隔离器中）的背景区域。 - Conveying or staging, while protected from the surrounding environment, of equipment, components and ancillary items for introduction into grade A. 在保护其免受周围环境影响的情况下，转运设备、部件和附属物品，以待其引入 A 级区。	Grade C	- Preparation of solutions to be filtered including sampling and dispensing weighing. 待过滤溶液的配制，包括取样和配料称量。	Grade D	- Cleaning of equipment. 设备清洁。 - Handling of components, equipment and accessories after cleaning. 组件、设备和附件清洁后的处理。 - Assembly under HEPA filtered airflow of cleaned components, equipment and accessories prior to sterilisation. 灭菌前在 HEPA 过滤后的气流下组装已清洁的组件、设备。 - Assembly of closed and sterilised SUS using intrinsic sterile connection devices. 使用固有无菌连接设备进行密闭已灭菌的 SUS 的装配。	NMPA 无菌药品附录在现行版无菌附录的基础上保留了 C 级下操作“产品的过滤”。
B 级 [↵]	1.A 级洁净区所处的背景区域（隔离器的情形除外）； [↵] 2.直接接触药品的包装材料、设备和其他辅助用品灭菌后处于密闭容器内的转运和存放。 [↵]														
C 级 [↵]	1.灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制，包括取样和配料； [↵] 2.产品的过滤。 [↵]														
D 级 [↵]	1.设备的清洁； [↵] 2.设备、部件清洁后的处理，如在高效空气过滤器气流下，装配已清洁、灭菌前的设备和部件； [↵] 3.使用内置无菌连接装置组装已灭菌且完全密封的一次性使用系统。 [↵]														
Grade B	- Background support for grade A (when not in an isolator). 支持 A 级区（当不在隔离器中）的背景区域。 - Conveying or staging, while protected from the surrounding environment, of equipment, components and ancillary items for introduction into grade A. 在保护其免受周围环境影响的情况下，转运设备、部件和附属物品，以待其引入 A 级区。														
Grade C	- Preparation of solutions to be filtered including sampling and dispensing weighing. 待过滤溶液的配制，包括取样和配料称量。														
Grade D	- Cleaning of equipment. 设备清洁。 - Handling of components, equipment and accessories after cleaning. 组件、设备和附件清洁后的处理。 - Assembly under HEPA filtered airflow of cleaned components, equipment and accessories prior to sterilisation. 灭菌前在 HEPA 过滤后的气流下组装已清洁的组件、设备。 - Assembly of closed and sterilised SUS using intrinsic sterile connection devices. 使用固有无菌连接设备进行密闭已灭菌的 SUS 的装配。														
11	第一百二十条 应当通过完全装配后灭菌等工程设计，尽量减少无菌操作。与产品直接接触的管道、设备应当尽可能在装配后进行在线灭菌。	8.15 应该采用工程设计方案，如预装和已灭菌的设备，来尽量减少无菌操作（包括非内部无菌连接设备）。如可行，接触产品的管道和设备应预装，并进行在线灭菌。	基本一致												
12	第一百二十一条 应当建立干预活动的清单并经批准，明确正常生产过程中允许的干预活动，包括固有干预和纠正性干预。 干预活动需谨慎设计，考虑干预活动对气流、	8.16 应具备经过批准和确认的可进行干预活动的清单，包括可能发生在生产过程中的固有的和纠正性的干预（参见第 9.34 段）。应仔细设计干预措施，以确保有效降低环境、过程和产品污染的风险。设计干预措施的过程应包括考虑对气流和关键表面和产品的任何影响。应尽可能使用工程解决方案，以尽量减少操作员在干预期间的侵入。应始终遵守无	基本一致												

19 中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第三节非最终灭菌产品

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第三节非最终灭菌产品	无菌准备和处理	
	<p>关键表面和产品的潜在影响，应当尽可能通过设备设计减少人员干预。干预活动应当始终遵守无菌生产操作的原则（如使用无菌工具进行操作）。</p> <p>应当通过风险评估和无菌工艺模拟，确定固有干预和纠正性干预的情形，以及实施这些干预的程序，并适时更新。</p> <p>未经批准的干预活动应当仅在特殊情况下实施，需通过充分的风险评估，并经过质量部门批准。对该干预活动应当详细记录，全面调查，质量部门在批准放行前，应当彻底评估和审核。</p>	<p>菌技术，包括适当使用无菌工具进行操作。列出固有干预和纠正干预类型以及如何执行它们的程序应首先通过风险管理和 APS 进行评估，并保持更新。只有在特殊情况下才能使用未经确认的干预措施，并适当考虑与干预措施相关的风险并获得质量部门的批准。所进行干预的细节应根据制造商的 PQS 进行风险评估、记录和全面调查。任何未经确认的干预措施都应由质量部门进行彻底评估，并在批次处置期间予以考虑。</p>	
13	<p>第一百二十二条 干预操作和停机应当记录在批生产记录中，记录的内容至少包括日期、时间和操作人员。</p>	<p>8.17 干预和停止应记录在批记录中。每个生产线停止或干预都应在批次记录中充分记录，包括相关的时间、事件持续时间和所涉及的操作员（参见第 9.34 段）</p>	基本一致
14	<p>第一百二十三条 应当尽可能减少无菌生产每个阶段的时间，规定相应间隔时间的控制标准并经过验证。包括：</p> <p>（一）设备、包装材料和容器的清洗、干燥和灭菌的间隔时间以及灭菌至使用的间隔时间。</p> <p>（二）环境净化（如 RABS 或隔离器）至使用前的间隔时间。</p> <p>（三）药液从开始配制到除菌过滤或灭菌（如</p>	<p>8.18 无菌制备和处理的各环节的持续时间应尽可能减少，应限定在规定的和经过验证的最长时间内，包括：</p> <p>i. 设备，组件和容器的清洁、干燥及灭菌的之间保持时长。</p> <p>ii. 设备、部件和容器灭菌后至使用前，以及组装/灌装期间的保持时间。</p> <p>iii. 已净化环境如 RABS 或隔离器，在使用之前的保持时间。</p> <p>iv. 产品配制开始到灭菌或使用微生物截留过滤器（如果适用）过滤的时间，以及到最终无菌灌装工序结束之间的时间。基于产品的成分和规定的储存方法，每个产品应有最长的允许保持时间。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录增加“除菌过滤产品灌装前保持时间”，按照语境理解，已灭菌产品应包括除菌过滤的产品</p>

19 中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】 第三节非最终灭菌产品			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第三节非最终灭菌产品	无菌准备和处理	
	适用), 直至灌装结束的间隔时间。应当根据每种产品的特性及贮存条件规定相应的间隔时间。 (四) 已灭菌或除菌过滤的产品灌装前的保持时间。 (五) 无菌生产工艺的时间。 (六) 灌装时间。	v. 已灭菌产品灌装前的保持时间。 vi. 无菌工艺时间。 vii. 灌装时间。	
15	第一百二十四条 应当由具备无菌工艺专业知识的人员定期观察无菌操作（包括无菌工艺模拟），确认操作（包括操作人员在洁净室内的行为）是否正确，并在发现不当行为时予以纠正。	8.19 无菌操作(包括 APS)应由具有无菌工艺专业知识的人员定期观察，以确认操作的正确性，包括操作员在洁净室中的行为,并在发现不当操作时予以纠正。	基本相同
16	第一百二十五条 最终制剂无法除菌过滤的无菌产品，应当考虑对原辅料、中间产品、药液等进行灭菌，并采用无菌操作方式投料、生产。	8.11 对于最终配方不能过滤的无菌产品，应考虑以下几点： i. 所有与产品和组分接触的设备在使用前应灭菌。 ii. 所有原料或中间产品均应经过灭菌，并且以无菌操作方式添加。 iii. 分装/灌装前的料液或中间产品应经过灭菌。	NMPA 无菌药品附录未强调对于无法过滤的无菌产品要求设备使用前灭菌的要求，但是无菌生产方式应符合这一要求
17	第一百二十六条 冷冻干燥是无菌药品生产的关键工序，冻干设备及其工艺的设计应当能够确保产品或物料的无菌性。所有可能影响产品或物料无菌性的操作，均应当采用无菌生产操作的方式。应当在 CCS 中评估确定冻干工序的	8.121. 冷冻干燥是一个关键工艺步骤,所有可能影响产品或物料无菌性的活动都需要被视为灭菌后产品的无菌操作的延伸。冻干设备和其工艺的设计应能确保产品或物料在冻干期间无菌性的保持,防止用于冻干的产品灌装和冻干工艺结束之间的微生物和微粒污染。所有在线控制措施应由工厂的 CCS 决定。	基本一致，红色内容在第一百三十条中描述。

19 中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第三节非最终灭菌产品

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第三节非最终灭菌产品	无菌准备和处理	
	污染控制措施。		
18	<p>第一百二十七条 冻干机和相关部件（如托盘、小瓶支撑环）的灭菌工艺应当经过验证，并在无菌工艺模拟时，适当地挑战灭菌至使用的间隔时间。</p> <p>冻干机应当定期灭菌，并在维护和清洁后再次灭菌，应当采取措施防止灭菌后的冻干机及相关部件受到污染。冻干机的灭菌频率应当根据系统设计以及操作过程污染的风险来确定。无屏障系统的手工装载和卸载的冻干机应当在每次装载前灭菌；采用自动化装载和卸载系统或有屏障系统保护装载和卸载的冻干机，灭菌频率应当经过确认，并在 CCS 文件中规定。</p>	<p>8.122. 冻干机和相关设备（例如托盘、西林小瓶支撑环）的灭菌应经过验证，并在 APS 期间适当的挑战灭菌循环和使用之间的保持时限（详见 9.33）。冻干机应基于系统设计进行定期灭菌。在维护和清洁后应进行再灭菌。应防止灭菌后的冻干机和相关设备在灭菌后受到污染。</p> <p>8.123. 冻干机和相关的产品转移和装载/卸载区域的设计应尽可能减少操作员的干预。冻干机灭菌的频率应根据使用过程中与系统污染相关的设计和风险来确定。手动装载或卸载且没有屏障技术分离的冻干机应在每次装载前进行灭菌。对于由自动化系统装载和卸载或由封闭屏障系统保护的冻干机，应证明灭菌频率是合理的，并作为 CCS 的一部分记录在案。</p>	基本一致，红色内容在第一百三十条中描述。
19	<p>第一百二十八条 冻干机在灭菌后使用前，以及冷冻干燥过程中，应当维持设备密封性。用于维持冻干机密封性的过滤器应当在每次使用前灭菌，过滤器完整性测试合格后，产品方可放行。</p> <p>应当规定冻干机腔体真空泄漏率测试的频率和允许的最大真空泄漏率，在每次冷冻干燥前应当检查是否按上述规定执行。</p>	<p>8.124. 灭菌后以及冻干过程中应维持冻干机系统的完整性。用于维持冻干机完整性的过滤器应在每次使用前进行灭菌，且过滤器完整性测试结果应作为批放行证明的一部分。冻干机腔体的真空/泄露完整性测试的频率应当被记录，进入冻干机的最大允许空气泄漏率应有规定并在每次冻干循环开始时进行检查。</p>	EMA 无菌附录 1 强调了过滤器完整性测试结果需要作为批放行证明的一部分。
20	第一百二十九条 应当规定检查和维护冻干托	8.125. 应周期性检查冻干托盘以确保其无变形或损坏。	NMPA 无菌药品附录

19 中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第三节非最终灭菌产品

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第三节非最终灭菌产品	无菌准备和处理	
	盘的周期，以确保其无变形或损坏。		增加了冻干托盘的周期维护的要求，要求规定其维护周期。
21	<p>第一百三十条 冻干机装载和卸载系统的设计应当尽可能减少人员干预，并能防止产品灌装至冷冻干燥结束过程中微生物和微粒污染的风险。冻干机装载和卸载的要求应当至少包括：</p> <p>（一）规定并记录冻干机的装载方式。</p> <p>（二）应当在 A 级条件下，将未完全密封的产品转移至冻干机，转移方式的设计应当最大程度地减少人员干预。可以采用传送带系统或移动式转运系统（如洁净层流车、移动式单向气流工作台），并确保系统符合洁净度要求。如果采用在 A 级内密封，经 B 级区转运未完全压塞的小瓶（如采用密封的箱子）的方式，应当经过验证。</p> <p>（三）传送装置和装载区域的送风不应当对气流流型产生不利影响。</p> <p>（四）未密封的产品（如未完全压塞的小瓶）应当在 A 级条件下暂存，并通过屏障系统或其他适当的措施与操作人员隔离。</p> <p>（五）未密封的产品从冻干机转移至下一工序，</p>	<p>8.126. 装载（如果冻干后物料仍未密封并暴露，还包括卸载）设计要考虑的要点包括但不限于：</p> <p>i.应规定并记录冻干机的装载方式</p> <p>ii.将半封闭容器转运至冻干机时，需要始终在 A 级条件下并设计一种能够最小化操作员直接干扰的方式来进行。应使用诸如传送带系统或便携式转移系统（例如，洁净空气运输车，便携式单向流工作台）等技术，以确保能够维持用于转运部分密闭容器的系统的洁净度。或者，如经过验证，可以使用在 A 级区密闭且在 B 级区不再次打开的托盘以保护半压塞的西林（例如：适当密封的箱子）</p> <p>iii.气流流型应不受运输装置和装载区域通风的影响。</p> <p>iv.未密封的容器（例如未完全半压塞的西林瓶）应保持在 A 级条件下，且通常应通过物理隔离技术或其他适合的措施与操作员隔离。</p> <p>v.在冻干机打开前，若产品处于半压塞状态，则产品移出冻干机进行下一步操作时应保持在 A 级条件下。</p> <p>vi.用于冻干机装载和卸载的工具（例如：托盘、袋子、定位装置、镊子）应无菌。</p>	基本一致

19 中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】 第三节非最终灭菌产品			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第八章 生产管理	8. 生产与专项技术	
	第三节非最终灭菌产品	无菌准备和处理	
	应当保持在 A 级条件下。 (六) 冻干机传送、装载和卸载过程使用的工具（如托盘、袋子、定位装置、镊子）应当无菌。		

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】 第四节无菌药品的最终处理

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第四节 无菌药品的最终处理	无菌产品最终处理	
22	<p>第一百三十一条 无菌药品应当使用经验证的方法进行密封，避免产品遭受污染。包装容器密封性验证应当考虑运输条件（如减压或极端温度）可能对容器密封性产生的不利影响。</p>	<p>8.20. 敞口内包装容器应保持在具有第 4.20 段所述技术背景的 A 级条件下。对于部分阻塞的小瓶或预灌装注射器（请参阅第 8.126 段）。</p> <p>8.21. 最终容器应通过适当经验证的方法密封。</p> <p>8.25. 包装系统的完整性验证应当考虑任何可能对容器完整性产生负面影响的运输或装运要求（如，失压或极端温度）。</p>	基本一致
23	<p>第一百三十二条 吹—灌—封（BFS）、成型—灌装—密封（FFS）、袋装注射剂、玻璃或塑料安瓿等采用熔封的产品，应当评估、确定影响密封性的关键参数和因素，并有效控制和监测。应当使用经验证的方法进行密封性测试，其中不大于 100 ml 的熔封产品应当进行 100% 密封性测试；对于大于 100 ml 的熔封产品，当历史数据证明工艺和过程控制技术可靠时，可减少检查样本量。目视检查的方法是不可接受的。</p>	<p>8.22. 通过熔封进行最终容器密封，例如吹灌封（BFS）、制灌封（FFS）、小容量和大容量注射剂（SVP & LVP）袋、玻璃或塑料安瓿，应评估、确定影响密封完整性的关键参数和变量，在操作过程中得到有效控制和监控。玻璃安瓿瓶、BFS 装置和小容量容器（≤100 ml）应使用经过验证的方法进行 100% 完整性测试。对于通过熔合封闭的大容量容器（>100 升），在科学合理的情况下，根据证明现有工艺的一致性和高水平的工艺控制的数据，减少取样是可以接受的。应该注意的是，目视检查不被视为可接受的完整性测试方法。</p>	基本一致
24	<p>第一百三十三条 应当采用经过验证的方法对非熔封产品进行密封性抽样检查。密封性的抽样检查计划（如频率、样本量）应当基于所获得的全部数据资料来确定，包括包装容器相关的知识和经验、供应商管理、包装组件标准信息。</p>	<p>8.23. 应采集使用非融合系统的产品样品，并使用经过验证的方法检查其完整性。测试频率应基于所使用的容器和密封系统的知识和经验。应使用科学合理的抽样计划。样本量应基于供应商管理、包装组件规格和工艺知识等信息。</p>	基本一致
25	<p>第一百三十四条 在抽真空状态下密封的产品包装容器，应当在预先确定的适当时间后，检查其真空度，包括放行前以及有效期内。</p>	<p>8.24. 真空条件下密封的容器应在开报告单/放行前预先确定的时间间隔和货架期内检测真空度维持水平。</p>	NMPA 无菌药品附录描述真空度检查在放行前和有效期内，

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】 第四节无菌药品的最终处理			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第四节 无菌药品的最终处理	无菌产品最终处理	
26	<p>第一百三十五条 轧盖会产生大量微粒，应当设置单独的轧盖区域并设置适当的抽风装置。 不单独设置轧盖区域的，应当能够证明轧盖操作对产品质量没有不利影响。</p>	<p>8.26 如果轧盖设备产生大量非活性微粒，应当采取防止微粒污染的措施，如将此类设备放置在单独的场所并应当配置适当的抽风装置。</p>	<p>EMA 无菌附录 1 描述是在放行前和货架期内，两者描述略有差异。</p> <p>NMPA 无菌药品附录对于不单独设置轧盖区域的情况，要求能证明轧盖操作对产品质量没有不利影响。</p>
27	<p>第一百三十六条 无菌灌装产品的轧盖通常在 B 级背景下的 A 级环境中操作。根据已压塞产品的密封性、轧盖设备的设计、铝盖的特性等因素，轧盖操作可选择在 C 级或 D 级背景下的 A 级送风环境中进行。A 级送风环境应当至少符合 A 级区的静态要求。在 A 级送风环境下进行轧盖操作时，需在轧盖前使用经确认的胶塞高度监测装置，自动剔除缺塞或翘塞产品。 原则上不得采用人工轧盖，特殊情况下需要采用人工轧盖的，应当在 A 级环境下完成。</p>	<p>8.27 西林瓶的轧盖可以采用灭菌后的盖以无菌操作执行，或者在无菌区外以洁净工艺完成。如果采用后者，西林瓶应在 A 级环境保护下直至离开无菌操作区，此后已经加塞的西林瓶应在 A 级送风保护下直到完成轧盖，A 级送风的背景环境至少应满足 D 级要求。如果采用人工轧盖，则需要适当设计的隔离器中的 A 级下进行，或在 B 级背景下的 A 级环境进行。</p> <p>8.28. 在 A 级送风保护下采用洁净工艺对无菌灌装的无菌产品进行轧盖时，在轧盖之前，应将无塞或跳塞的西林瓶作报废处理。应使用经适当验证的自动检测方法，检测胶塞高度。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录对于轧盖要求在 B 下 A 进行，而 EMA 无菌附录 1 单独强调了盖子需要灭菌，且以无菌方式执行，对于盖子的要求不一致；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录对 A 送风环境明确了至少符合 A 级区的静态要求。</p> <p>3. NMPA 无菌药品附录强调原则上不得采用人工轧盖。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】 第四节无菌药品的最终处理			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第四节 无菌药品的最终处理	无菌产品最终处理	
28	<p>第一百三十七条 如果轧盖操作需要人工干预，应当采用适当的系统（如 RABS 或隔离器），避免人员接触小瓶引入污染。</p>	<p>8.29.当轧盖区需要人工干预时，应采用适当的技术和管理措施防止直接接触西林瓶，最大限度降低污染。RABS 和隔离器可能有助于确保所需的条件。</p>	基本一致
29	<p>第一百三十八条 应当逐一对无菌药品的外部污染或其他缺陷进行检查。缺陷的类型和关键程度应当基于科学知识及风险确定，评估时考虑的因素包括给药途径和对患者的潜在风险等。生产过程中应当对缺陷样品进行分类统计，并每批进行趋势分析，出现异常时应当进行调查。</p> <p>对通过检查的产品进行抽检时，不应当发现关键缺陷。如发现关键缺陷，表明原检查可能是失败的，应当进行调查，并采取适当措施确保产品质量。</p> <p>应当建立并维护缺陷样品库，确保包含所有已知缺陷类型，并对生产和质量相关人员进行培训。</p>	<p>8.30. 所有注射用产品的容器在灌装后应单独对其外源性污染或是其他缺陷进行检查。缺陷分类和关键性应在确认过程中根据风险和历史知识来确定。要考虑的因素包括，但不限于缺陷对患者的潜在影响和给药途径。应对不同缺陷类型进行分类，并对批产品进行评估。与日常生产中的缺陷数量相比（基于日常和趋势数据），应对缺陷水平异常的批次进行调查。应该建立并维护所获得的已知类型缺陷的缺陷库。缺陷库可以用于生产和质量保证员工的培训。不应在合格品的后续取样和检查中发现出关键缺陷，发现出的任何关键缺陷应发起调查，因为这表明原来的检查过程可能是失败的。</p>	基本一致
30	<p>第一百三十九条 采用灯检法检查时，应当在符合要求的照明和背景条件下进行，检查的速度应当适当控制并经过确认，灯检人员连续灯检时间不宜过长。灯检人员应当至少每年进行一次资质确认，包括在最差条件（如检查时间、产品传送速度、容器尺寸或疲劳程度）下使用</p>	<p>8.31.如果采用人工的方式进行检查，应当在照度和背景均受控条件下进行检查。检查速率频率应当经过适当的控制和确认。灯检人员应至少每年进行一次灯检资质确认（如果是戴眼镜的员工，应配备矫正镜片）。确认应使用生产商的缺陷库的样品组，并且考虑最差条件（如：检测时间，产品由传送带系统传递至操作员的速度，容器尺寸，或是疲劳程度），且应当包含视力检查。应尽可能地避免操作人员注意力分散，并在检查中设置适当的休息时间。</p>	EMA 无菌附录 1 单独强调了如果员工戴眼镜，应该佩戴矫正镜片。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】 第四节无菌药品的最终处理			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第四节 无菌药品的最终处理	无菌产品最终处理	
	缺陷库中的样品进行测试，以及视力检查结果的确认。		
31	第一百四十条 采用自动化设备检查时，应当等同或优于人工检查的方法，其检查方法应当经过验证，证明能够发现已知的缺陷。应当在设备每次运行前，采用代表性缺陷样品进行设备性能挑战测试。	8.32. 如采用自动化检查方法，应验证该工艺能检测已知缺陷（可能影响产品质量或安全的缺陷）并且等于或优于手工检查方法。在设备启动前和 整批内固定周期进行代表性缺陷的性能挑战。	NMPA 无菌药品附录缺少对批内周期性挑战缺陷样品的要求。
32	第一百四十一条 应当采用统计学方法对缺陷的类型、数量和 剔除率 进行趋势分析与回顾。发现不良趋势时应当进行调查，并评估对已上市产品的影响。	8.33. 应当记录检查结果，缺陷类型和数量进行趋势分析。各类型缺陷的不合格水平应基于统计学原则进行趋势分析。当发现不良趋势时，对已上市产品的影响应作为调查的一部分进行评估。	NMPA 无菌药品附录增加了对剔除率的分析 and 回顾要求。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】第五节无菌工艺模拟试验

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	无菌工艺模拟试验	无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）	
33	<p>第一百四十二条 工艺监测与环境监测共同构成了 CCS 中的监测系统。无菌工艺模拟试验是工艺监测的重要组成部分，是确认无菌工艺控制有效性的重要手段。</p> <p>无菌工艺控制有效性的确认应当包括无菌工艺模拟试验。无菌工艺模拟试验应当定期进行，可采用培养基或其他模拟介质。应当根据产品的物理特性选择合适的模拟介质，模拟介质不当抑制潜在微生物的生长。如果工艺操作可能影响引入微生物的活性，应当尽可能使用替代方法进行。</p> <p>无菌工艺控制的有效性取决于工艺设计、药品质量体系和工艺控制的执行情况、培训、监测数据的评估等，不能仅通过无菌工艺模拟试验结果确认。</p>	<p>9.32 无菌工艺控制的定期确认应包括使用无菌营养培养基和/或产品替代品的 APS（无菌工艺模拟，又称培养基模拟灌装）。APS 不应被视为验证无菌工艺或其无菌性的主要手段。无菌工艺的有效性应通过工艺设计、对药品质量体系和工艺控制的遵守情况、培训以及监测数据的评估来确定。合适的营养培养基和/或替代品的选择应基于其模拟产品物理特性的能力，这些特性在无菌工艺中被评估为可能对产品无菌性构成风险。若工艺阶段可能间接影响引入微生物污染的活性（例如无菌生产的半固体、粉末、固体物料、微球、脂质体及需冷却、加热或冻干的其他剂型），应开发尽可能贴近实际操作的替代程序。在 APS 中使用缓冲液等替代材料时，该材料不应抑制潜在污染物的生长</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录强调工艺监测和环境监测共同构成了 CCS 的监测系统；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录强调无菌工艺模拟是确认无菌控制有效性的重要手段，EMA 无菌附录 1 强调无菌工艺模拟不应该作为无菌工艺或无菌性的主要手段，两者不一致；</p> <p>3. EMA 无菌附录 1 单独列出了影响微生物活性的操作剂型；</p> <p>4. NMPA 无菌药品附录缺少规定在 APS 中使用缓冲液时，应不产生抑菌性。</p>
34	<p>第一百四十三条 无菌工艺模拟应当尽可能模拟常规的无菌生产工艺，包括所有对无菌结果有影响的关键操作，以及生产中可能出现的各</p>	<p>9.33 无菌工艺模拟（APS）应尽可能严格模拟常规无菌生产工艺，并涵盖所有关键生产步骤，具体包括：</p> <p>i. APS 需评估工艺中材料灭菌和去污周期后至容器密封前所涉及的所有无菌操作。</p>	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】第五节 无菌工艺模拟试验

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>无菌工艺模拟试验</p>	<p>无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）</p>	
	<p>种干预和最差条件。如：</p> <p>（一）无菌工艺模拟应当评估从工艺所用物料的灭菌和去污染开始到容器密封之间所有无菌操作。</p> <p>（二）对于不可过滤的产品，应当评估所有无菌生产工序。</p> <p>（三）如实际生产中需要使用惰性气体，在模拟试验过程中应当考虑用无菌空气替代，必要时，可采用惰性气体模拟厌氧无菌工艺。</p> <p>（四）对于无菌粉末及特殊产品，应当选择合适的模拟介质进行试验，模拟介质应当存放在与实际工艺相同的容器中。</p> <p>（五）如生产工艺涉及多个独立操作单元（如无菌粉末的干燥、混合、整粒和分装），应当避免分开进行模拟试验。不可避免时，应当有文件规定可进行单独模拟试验的情形，并确保模拟试验能够覆盖整个工艺。</p> <p>（六）冻干产品的工艺模拟应当包括装载、冻干、卸载操作过程，同时避免模拟影响微生物回收率的工艺（如溶液沸腾、冻结）。冻干工艺模拟时考虑的因素应当至少包括使用无菌空气替代氮气或其他工艺气体平衡腔体压力、冻干机灭菌至使用的最长时间、过滤至冻干的最长</p>	<p>ii. 对于非过滤型制剂，需评估任何额外的无菌步骤。</p> <p>iii. 若无菌生产在惰性气体环境下进行，模拟过程中应使用空气替代惰性气体（除非需进行厌氧模拟）。</p> <p>iv. 需添加无菌粉末的工艺应使用可接受的替代材料，并在与工艺评价相同容器中进行。</p> <p>v. 应避免单独模拟单个单元操作（例如干燥、混合、粉碎和无菌粉末分装），若有必要使用单独模拟，需通过文件证明其合理性，并确保所有单独模拟的总和仍能完整覆盖整个工艺。</p> <p>vi. 冻干产品的工艺模拟程序应代表整个无菌加工链，包括灌装、运输、装载、腔室停留的代表性时长、卸载和密封，且在已明确记录且合理的最差条件操作参数下进行。</p> <p>vii. 冻干工艺模拟应模仿工艺的所有环节，但需排除可能影响污染物存活性或回收的步骤（例如溶液沸腾或实际冻结）。设计 APS 时需考虑以下因素（如适用）：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 使用空气破真空而非氮气或其他工艺气体； • 模拟灭菌器与使用之间的最大间隔时间； • 模拟过滤与冻干之间的最长间隔时间； • 最差条件的定量分析，例如装载最大数量的托盘、模拟腔室暴露于环境的最长装载时间。 	

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】第五节无菌工艺模拟试验			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	无菌工艺模拟试验	无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）	
	生产时间、最大装载量、最长装载时间。		
35	<p>第一百四十四条 无菌工艺模拟试验应当包括在正常生产以及最差条件下可能出现的各种无菌操作和干预操作。无菌模拟试验的干预设计应当基于产品无菌风险评估确定，固有干预、纠正性干预的频次和操作方式应当与实际的生产活动保持一致。</p> <p>无菌工艺模拟试验不应当通过挑战不合理的干预证明其合理性。</p>	<p>9.34 无菌工艺模拟（APS）应考虑正常生产期间已知的各种无菌操作和干预措施，以及最差情况，并包含以下内容：</p> <p>i. 应以与常规无菌工艺相似的方式和频率执行代表常规工艺的固有性（常规）和纠正性（非常规）干预措施。</p> <p>ii. APS 中干预措施的纳入和频率应基于对产品无菌性的风险评估结果</p> <p>9.35 APS 不应用来证明造成不必要污染风险的做法的合理性。</p>	基本一致
36	<p>第一百四十五条 制定无菌工艺模拟试验方案应当至少考虑：</p> <p>（一）基于风险评估确定最差条件，如容器尺寸和生产线速度，评估中需明确其对工艺的影响以及合理性。</p> <p>（二）明确验证使用的模拟容器以及密封件组合的代表性规格。使用相同容器或密封件的不同产品，可在工艺等同的情况下使用括号法或矩阵法进行验证。</p> <p>（三）无菌工艺中暴露的无菌产品和设备的最长保存时限。</p> <p>（四）容器中培养基灌装体积应当确保能接触到所有可能直接污染产品的设备和组件表面。</p>	<p>9.36 在制定无菌工艺模拟（APS）计划时，应考虑以下因素：</p> <p>i. 识别涵盖相关变量（如容器尺寸、生产线速度）的最差条件及其对工艺的影响，评估结果应能证明所选变量的合理性。</p> <p>ii. 确定用于验证的代表性容器/密封组合尺寸，若不同产品的容器/密封配置工艺等效性已通过科学验证，可考虑采用分组法或矩阵法进行验证。</p> <p>iii. 确定无菌产品和设备暴露期间的最大允许存放时间。</p> <p>iv. 每个容器的灌装量应足以确保培养基接触所有可能直接污染无菌产品的设备表面，并提供足够的顶空空间以支持潜在微生物生长，同时确保在检查中可检测到浊度。</p> <p>v. 除非需进行厌氧模拟，否则应使用空气替代常规无菌生产中使用的惰性气体；在此类情况下，应考虑将偶发厌氧模拟纳入整体验证策略（见第 9.33 条 iii 款）。</p> <p>vi. 所选培养基应能培养药典指定的一组参考微生物及具有代表性的本地分离株。</p> <p>vii. 微生物污染检测方法应有科学依据，确保可靠检测污染。</p> <p>viii. 工艺模拟的持续时间应足以挑战工艺本身、执行干预的操作人员、班次更替及生产环</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录规定使用相同容器或密封件的不同产品，而 EMA 无菌附录强调的是容器或密封件等效性经过科学评估，两者不一致；</p> <p>2. EMA 无菌附录 1 单独强调了 9.33 条 iii 款；</p> <p>3. NMPA 无菌药品附录缺少引入额外设备的中断情况。</p>

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】第五节 无菌工艺模拟试验

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>无菌工艺模拟试验</p>	<p>无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）</p>	
	<p>灌装量应当保证有足够的空间支持潜在微生物的生长，并有利于培养基浊度观察。</p> <p>（五）所选择的培养基应当能够支持中国药典中指定菌种以及环境监测和无菌检查中发现的典型微生物生长。</p> <p>（六）应当采用科学的微生物污染监测方法，确保微生物污染能被检出。</p> <p>（七）无菌工艺模拟时长应当足以覆盖工艺挑战操作、干预活动执行、人员换班操作、生产环境监测等。</p> <p>（八）应当评估人员班次轮换或延长班次等生产方式对无菌生产工艺带来的风险，并挑战其最差条件，如操作人员在洁净室中的最长停留时间。</p> <p>（九）应当模拟无菌生产过程中正常中断的情况（如换班、补料等）。</p> <p>（十）环境监测应当按照日常生产的要求进行，并贯穿整个工艺模拟期间。</p> <p>（十一）采用阶段性生产时，无菌工艺模拟试验应当考虑阶段性生产开始和结束相关的风险，并证明阶段性生产时长不会引入风险。</p> <p>（十二）“生产或阶段性生产结束后的无菌工艺模拟试验”可作为一种补充验证方式进行，但应</p>	<p>境维持无菌产品生产条件的能力。</p> <p>ix. 若生产商采用不同或延长的班次，APS 应设计为捕捉经评估对无菌产品有风险的因素（如操作人员在洁净室的最大允许停留时间）。</p> <p>x. 模拟正常无菌生产中断情况（如班次交接、补充分装容器、引入额外设备）。</p> <p>xi. 确保环境监测按常规生产要求执行，并贯穿整个工艺模拟过程。</p> <p>xii. 若采用阶段性生产（如屏障技术或无菌活性物质生产），应设计并执行工艺模拟以评估阶段开始和结束时的风险，并证明阶段持续时间不会带来风险。</p> <p>xiii. “生产结束或阶段结束 APS”可作为额外保证或调查用途，但其使用需在 CCS（控制策略）中说明，且不得替代常规 APS。若使用，应证明任何残留产品不会对潜在微生物污染的回收产生负面影响。</p>	

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第八章】第五节无菌工艺模拟试验			
序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	无菌工艺模拟试验	无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）	
	当在 CCS 中说明，且不得取代常规的无菌工艺模拟试验。如进行该补充无菌工艺模拟试验，应当确保残留产品不会引入微生物的生长。		
37		9.37 对于无菌活性物质，批量大小应足够大以代表常规操作，模拟最差情况下的干预操作，并覆盖所有可能与无菌产品接触的表面。此外，所有模拟材料（替代物或培养基）均应进行微生物评估。模拟材料应足以满足被模拟工艺的评估需求，且不应影响微生物的回收。	NMPA 无菌药品附录缺少这一条。
38	<p>第一百四十六条 无菌工艺模拟试验首次验证每班至少连续进行 3 次成功试验。对产品无菌保证有影响的生产操作、厂房设施、设备等，发生重大变更后均应当进行无菌工艺模拟试验。</p> <p>通常每种无菌工艺、每条灌装线、每个班次，应当每年重复两次（每六个月一次）无菌工艺模拟试验。每个操作人员每年至少应当参与一次成功的无菌工艺模拟试验。</p> <p>停产、生产线长期闲置、生产线停用或改建前，应当考虑在生产结束后进行一次无菌工艺模拟试验。</p>	9.38APS 应作为初始验证的一部分进行，至少连续三次令人满意的模拟试验，涵盖无菌工艺可能发生的所有工作班次，并在对操作实践、设施、服务或设备进行任何重大变更（ 如 HVAC 系统、设备的修改、工艺变更、班次和人员数量、主要设施关闭 ）后进行。通常，每个无菌工艺、每个灌装线和每个班次应每年重复两次 APS（定期再验证）（大约每六个月一次）。每个操作员每年应至少参加一次成功的 APS。应考虑在关闭前的最后一批之后、长时间不活动之前或生产线退役或搬迁之前执行 APS。	EMA 无菌附录 1 对重大变更进行了举例。
39	第一百四十七条 当生产过程（如无菌配药或灌装）采用手工操作时，应当对每种类型的容器、容器密封件、设备或设备组合进行首次验	9.39 如果进行手动操作（例如无菌混合或灌装），每种类型的容器、容器密闭件和设备系列应由每个操作员参与至少 3 次连续成功的 AP 进行初始验证，并由每个操作员大约每 6 个月进行一次 APS 再验证。APS 批量应模拟常规无菌生产工艺中使用的批量。	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】第五节无菌工艺模拟试验

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	无菌工艺模拟试验	无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）	
	证，每个操作人员至少连续参与 3 次成功的无菌工艺模拟，并且每个操作人员需在大约每 6 个月一次无菌工艺模拟试验中进行再验证。无菌工艺模拟试验批量应当模拟常规无菌生产工艺中使用的批量。		
40	第一百四十八条 无菌工艺模拟试验的生产（灌装）容器的数量应当足以有效模拟代表无菌生产工艺的所有活动。应当在 CCS 中评估该数量的合理性。产品的生产批量小于 5000 支时，模拟灌装数量至少与生产批量相同；生产批量在 5000 支至 10000 支时，模拟灌装数量应当与产品实际的生产批量相当； 生产批量大于 10000 支时，模拟灌装数量不得低于 10000 支。无菌原料药模拟试验批量应当足以代表常规生产，能够模拟最差条件下的干预操作，并能够覆盖无菌产品能够接触到的设备表面。	9.40 APS 处理（灌装）的单位数量应足以有效模拟代表无菌生产工艺的所有活动。应在 CCS 中清楚地记录要填充的单元数量的理由。通常，至少填充 5000 至 10000 个单元。对于小批量（如 5000 个单位以下），APS 的容器数量应至少等于生产批次的大小。	<p>1. NMPA 无菌药品附录单独要求批量在 10000 以上的模拟 10000 支以上，EMA 无此要求；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录单独增加了无菌原料药的模拟要求。</p>
41	第一百四十九条 一般应当在培养前对模拟灌装样品进行搅拌、颠倒、轻摇，确保培养基接触所有内表面。 无菌工艺模拟中所有完成灌装的样品均应当进行培养和检查，包括有外观缺陷或者中控检查的样品。仅实际生产中明确可以剔除的情形（如装机后、特定类型干预后的产品剔除），可在模	9.41 在培养前，应搅拌、涡旋或倒置灌装的 APS 样品，以确保培养基与容器中的所有内表面接触。应培养和评估来自 APS 的所有样品，包括具有外观缺陷的样品或已通过非破坏性过程控制检查的样品。如果在工艺模拟过程中丢弃样品且未培养，则这些样品应与常规灌装过程中丢弃的样品具有可比性，且仅当生产 SOP 明确规定在相同情况下必须移除样品（即干预类型；生产线位置；剔除样品的具体数量）。在任何情况下，培养基灌装干预期间剔出的单位不得多于生产运行期间提出的样品。 示例可以包括在设置过程之后或在特定类型的干预之后的常规生产期间必须丢弃的那些。 为了充分了解工艺并评估无菌设置	EMA 无菌附录 1 单独强调了可以丢弃的示例。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】第五节 无菌工艺模拟试验

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	无菌工艺模拟试验	无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）	
	拟试验时按照规定条件（如干预类型、剔除位置、剔除数量）剔除已灌装样品，剔除数量不应大于实际生产时的剔除数量。 剔除样品可进行单独培养以充分了解无菌工艺，培养结果可不纳入无菌工艺模拟试验的结果评定。	或强制生产线清除期间的污染风险，这些装置通常将单独培养，并且不一定将其纳入 APS 的验收标准中。	
42	第一百五十条 无菌工艺模拟试验应当包括生产工艺中直接接触产品接触表面但又被废弃的物料（如产品冲洗液）的培养，除非有充分的证据证明该废弃工艺对产品的无菌性无影响。	9.42 若工艺中包含接触产品接触表面但后续被丢弃的材料（例如产品冲洗液），则应在 APS 中采用营养培养基模拟此类废弃材料并进行培养，除非能明确证明该废弃流程不会对产品无菌性造成影响。	基本一致
43	第一百五十一条 无菌工艺模拟试验通常使用无色透明容器进行灌装，确保可通过目视准确观察微生物生长情况。如产品容器为棕色或不透明容器，可使用相同构造的透明容器代替，以便于观察。如无法使用结构相同的透明容器替代，应当开发并验证适用的微生物检测方法。从污染产品中分离出的微生物应当在可行的情况下鉴定至种，以便于开展污染途径调查。	9.43 模拟灌装单元（APS）的样品应在透明容器中培养，以确保微生物生长的目检。若产品容器不透明（例如棕色玻璃、不透明塑料），可采用相同配置的透明容器替代以辅助污染检测。若无法使用相同配置的透明容器替代，则需开发并验证适合的微生物生长检测方法。分离出的污染物微生物应在可行时鉴定至种属水平，以便确定污染源的可能性。	基本一致
44	第一百五十二条 无菌工艺模拟试验样品应当尽快培养，从而保证潜在微生物的最高回收率。应当对培养条件以及培养时间进行验证，确保其检测灵敏度符合需求。	9.44 模拟灌装单元（APS）的样品应尽快进行培养，以确保潜在污染的最大可能回收率。培养条件和时间的选取应有科学依据并通过验证，以提供足够的微生物污染检测灵敏度。	基本一致

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】第五节 无菌工艺模拟试验

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	无菌工艺模拟试验	无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）	
45	<p>第一百五十三条 无菌工艺模拟试验样品培养后的检查应当符合以下要求：</p> <p>（一）进行无菌工艺模拟试验样品检查的人员，应当接受过微生物污染检测培训以及资质确认。</p> <p>（二）样品检查的环境应当便于识别微生物污染。</p> <p>（三）灌装的样品应当接种适当种类的参照微生物和具有代表性的本地分离菌进行阳性对照。</p>	<p>9.45 培养完成后：</p> <p>i. 灌装的 APS 样本应由经过微生物污染检测适当培训和资质认证的人员进行检验，检验应在有利于识别微生物污染的环境条件下进行。</p> <p>ii. 应对 APS 样本进行阳性对照试验，即接种一组具有代表性的参考菌种及本地分离株，以验证检测系统的灵敏度。</p>	基本一致
46	<p>第一百五十四条 无菌工艺模拟试验可接受标准为无微生物生长。如出现微生物生长情况则判定无菌工艺模拟试验失败，并应当采取以下措施：</p> <p>（一）应当彻底调查，确定最可能的根本原因。</p> <p>（二）制定并实施纠正措施。</p> <p>（三）应当连续进行足够数量的成功的无菌工艺模拟试验（通常至少 3 次）以证明无菌工艺恢复至受控状态。</p> <p>（四）及时回顾自上次成功无菌工艺模拟试验以来所有与无菌生产相关的记录：</p> <p>1.明确自上次至今所有生产批次中潜在无菌偏差的风险评估结论；</p>	<p>9.46 目标应为零生长。若出现污染样品，APS 应判为失败，并需采取以下措施：</p> <p>i. 开展调查以确定最可能的根本原因。</p> <p>ii. 制定并实施适当的纠正措施。</p> <p>iii. 进行足够数量的连续成功重复 APS（通常至少 3 次），以证明工艺已恢复受控状态。</p> <p>iv. 立即审查自上次成功 APS 以来与无菌生产相关的所有记录。</p> <p>a. 审查结果应包括对自上次成功 APS 以来生产批次潜在无菌破损的风险评估。</p> <p>b. 所有其他未放行至市场的批次均应纳入调查范围。关于其放行状态的决策需考虑调查结果。</p> <p>v. 在工艺模拟失败后生产的所有产品，应在工艺模拟问题成功解决前予以隔离。</p> <p>vi. 若根本原因调查表明失败与操作人员活动相关，需采取限制该操作人员活动的措施，直至其重新培训并通过资质认证。</p>	EMA 无菌附录 1 单独强调所有问题解决后才能恢复生产。

中国-无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第八章】第五节无菌工艺模拟试验

序号	中国-无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	无菌工艺模拟试验	无菌工艺模拟 APS（又名培养基模拟灌装）	
	2.调查范围应当包括所有尚未放行的批次，在对相关批次进行放行时，应当考虑调查结果。 （五）应当隔离无菌工艺模拟失败后该生产线生产的所有产品，直至成功解决问题。 （六）如果根本原因调查结果表明无菌工艺模拟灌装的失败与操作人员活动有关，则应当取消相应操作人员无菌操作的权限，直至其完成再培训和再次资质确认。	vii. 仅在所述工艺模拟失败问题成功解决后，方可恢复生产。	
47	第一百五十五条 应当完整记录所有无菌工艺模拟试验，包括已灌装样品的物料平衡（如已灌装、已培养和未培养）、已灌装未培养样品的原因、所有干预操作（包括每次干预操作开始和结束的时间以及相关人员的）、所有微生物检测数据和其他检测数据等。	9.47 所有无菌工艺模拟（APS）运行均应完整记录，并包括对已处理单位的核对（例如已灌装、已培养和未培养）。文档中应明确灌装和未培养样品的理由。所有在 APS 过程中执行的干预措施均应记录，包括每次干预的开始时间、结束时间及涉及人员。所有微生物监测数据及其他检测数据均应记录在 APS 批次记录中。	基本一致
48	第一百五十六条 仅在出现实际生产中明确可以中止的情形时，无菌工艺模拟试验才可以中止，应当进行调查并记录。	9.48 只有在书面程序要求同等处理商业批次的情况下，才应中止 APS 运行。在这种情况下，应记录调查。	基本一致
49	第一百五十七条 无菌工艺应当重新进行首次验证的情况至少包括以下情形： （一）某一无菌工艺长时间未运行。 （二）工艺、设备、程序或者环境的变化可能会影响无菌工艺，或增加了新的产品容器或容器密封组合。	9.49 以下情况时，无菌工艺应重新进行初始验证： i. 该无菌工艺已长期未运行。 ii. 发生了可能影响无菌工艺的变更（如工艺、设备、程序或环境），或新增了产品容器/密封组合。	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第一节 灭菌工艺

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	灭菌工艺和灭菌方法		
	灭菌工艺	灭菌	
1	第一百五十八条 无菌药品应当尽可能采用加热方式进行最终灭菌。当产品不能最终灭菌时，可采用无菌生产工艺并结合最终热处理，以提高无菌保证水平。	8.34 如可能，产品应尽量采用经过验证并受控的灭菌工艺进行最终灭菌，因为这比经过验证并受控的除菌过滤工艺和/或无菌加工工艺的无菌保障度更高。当产品不能经受最终灭菌时，应考虑采用无菌加工后再进行终端热处理，并与无菌加工相结合以提高无菌保障度。	基本一致，但 EMA 附录 1 无菌药品的描述比 NMPA 无菌药品附录更加细致，且阐述了灭菌方式应验证并受控，而 NMPA 无菌药品附录仅描述采用加热方式进行最终灭菌，但是实际应考虑到还有其他最终灭菌方式。
2	第一百五十九条 灭菌设备的选择、设计和安装应当符合规范要求。灭菌工艺必须与注册批准的要求一致，并经过验证。应当明确灭菌工艺的所有参数，并对关键参数进行控制、监测和记录。	8.35 灭菌设备和灭菌周期/程序的选择、设计和定位应基于科学原理和数据，这些数据应证明灭菌工艺的可重复性和可靠性。所有参数均应定义，关键参数应得以控制、监测和记录。	NMPA 无菌药品附录强调了灭菌工艺要与注册批准的一致，而 EMA 附录 1 无菌药品强调应基于科学原理和可证明重复性和可靠性的数据。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第一节 灭菌工艺

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	灭菌工艺和灭菌方法		
	灭菌工艺	灭菌	
3	第一百六十条 灭菌工艺验证应当考虑产品成分、储存条件以及从待灭菌产品配制或物料准备开始至其灭菌之间的最长时限。 灭菌工艺在投入使用前，应当采用物理测量手段和合适的生物指示剂，验证该灭菌工艺与产品和设备的适用性，证明每种装载方式的所有部位均能始终达到预期的灭菌效果。 待灭菌物品（如产品、设备表面等）应当按规定要求处理，以获得良好的灭菌效果。	8.36 所有灭菌工艺都要进行验证。 验证研究应考虑到产品的成分、储存条件以及待灭菌产品或物料从开始配制到灭菌的最长时间。采用任何灭菌工艺前，应采用物理测量手段和生物指示剂（BI），证明灭菌工艺适用于被灭菌的产品和设备，并证明该灭菌工艺在每种装载模式下的所有部位均能始终有效的达到预期的灭菌效果。为进行有效灭菌，所有产品、设备和部件的表面均能接受必要的灭菌处理，且灭菌工艺的设计应能确保实现有效灭菌。	EMA 附录 1 无菌药品单独强调了所有灭菌工艺都要进行验证。
4		8.37 当所采用的是现行欧洲药典没有描述的产品灭菌方法时或当灭菌方法用于非简单的水溶液时，需要引起特殊关注。 如可能，应尽量采用热力灭菌。	EMA 附录 1 无菌药品强调了欧洲药典以外的灭菌方法，需特殊关注。
5	第一百六十一条 灭菌工艺均应当规定装载方式，并经过验证及定期再验证， 验证应当涵盖最大装载和最小装载。 应当基于风险定期回顾、确认灭菌工艺的有效性。 设备重大变更后，须进行再验证。 热力灭菌工艺中最差情况的装载方式，应当至	8.38 应为所有灭菌工艺建立经过验证的装载模式，并应进行定期再验证。 最大和最小装载也应被视为整体装载验证策略的一部分。 8.39 灭菌工艺的有效性应根据风险，按计划的时间间隔进行回顾和验证。对于被认为是最差情况的负载模式，应以至少每年一次的最低频率开展再验证。其他负载模式应以 CCS 中合理的频率进行验证。	1. EMA 附录 1 无菌药品强调最大装载和最小装载是一种验证策略，但不是唯一策略/必须策略，NMPA 无菌药品附录直接说明应

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第一节 灭菌工艺

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	灭菌工艺和灭菌方法		
	灭菌工艺	灭菌	
	少每年进行一次再验证，其他装载方式应当以 CCS 中规定的频率进行再验证。		当进行最大、最小装载； 2. NMPA 无菌药品附录特殊强调了设备重大变更后须进行再确认。
6	第一百六十二条 每一次灭菌操作均应当有灭菌记录，对灭菌操作参数进行审核， 并作为产品放行的依据之一 。任何灭菌失败或偏离验证工艺的偏差（如加热阶段延长或缩短）均应当进行调查， 并评估对产品质量的影响 。	8.40 所有灭菌工艺均应建立日常操作参数，并应遵循这些参数进行灭菌，如物理参数和装载方式。 8.41 应该有适当的机制来发现不符合已验证参数的灭菌工艺。 应调查任何失败的灭菌或偏离已验证工艺的灭菌（例如，加热周期出现了阶段延长或缩短）。	1. NMPA 无菌药品附录要求灭菌记录要作为产品放行的依据； 2. NMPA 无菌药品附录强调了灭菌失败后要对产品质量进行评估； 3. EMA 附录 1 无菌药品单独明确需要建议机制发现不符合灭菌工艺参数的情况。
7	第一百六十三条 应当对生物指示剂供应商进行资质确认，并控制运输和储存条件，保证生	8.42 在恰当位置放置合适的生物指示剂 (BI) 应作为支持灭菌工艺验证的额外手段。BI 应按生产商说明进行保存和使用。当用 BI 来支持验证和/或监测某种灭菌工艺（如，环氧	NMPA 无菌药品附录缺少不能仅以 BI 结果

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第一节 灭菌工艺

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	灭菌工艺和灭菌方法		
	灭菌工艺	灭菌	
	<p>物指示剂质量不受影响。应当按照供应商的要求使用生物指示剂，并进行阳性对照试验。应当采取严格管理措施，防止因使用生物指示剂导致的微生物污染。</p> <p>使用新批次的生物指示剂前，应当确认该批次生物指示剂的初始微生物数量、纯度和特性，其他关键参数（如 D 值、Z 值）可以使用供应商质量报告中的数值。</p>	<p>乙烷) 时，每个灭菌周期均应进行阳性对照检查。如使用生物指示剂，应建立严格的预防措施来避免将微生物污染转移至生产或其他检测过程。单独的 BI 结果不能应用于推翻其他关键参数和工艺设计要素。</p> <p>8.43 BI 的可靠性很重要。供应商应具有资质，并应控制运输和储存条件，以免影响 BI 质量。在使用新批次的 BI 之前，应确认该批次指示微生物的数量、纯度和特性。对于其他关键参数，例如 D 值和 Z 值，通常可以使用合格供应商提供的批次证书中的数值。</p>	<p>来判断灭菌工艺是否合理的规定。</p>
8	<p>第一百六十四条 应当明确区分已灭菌物品和待灭菌物品。每一车（盘或其他装载设备）产品或物料均应当有标识（或电子追踪），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、辐照灭菌指示剂等加以区分。</p>	<p>8.44 应制定清晰区分已灭菌和未灭菌产品、设备和组件。用于转移产品的容器例如筐、托盘、设备和/或组件应清楚标识有物料名称、产品批号以及是否已灭菌的信息。应视情况是用高压灭菌指示胶带或辐照指示剂用来指示某批（或亚批）物料是否已进行了灭菌。然而，这些指示剂只显示是否进行了灭菌操作，它们不能代表产品处于无菌状态或达到了子要求的无菌保障水平。</p>	<p>EMA 附录 1 无菌药品强调灭菌指示标识不能作为单一条件在物料/组件使用前灭菌合格的判断标准。</p>
		<p>8.45 每次灭菌操作都要有灭菌记录。每个循环都应有唯一的识别码。这些记录的符合性应作为批放行程序的一部分进行审查和批准。</p>	<p>EMA 附录 1 无菌药品强调的是灭菌循环要有唯一识别码，是针对灭菌器数据完整性的要求，NMPA 强调的是</p>

无菌药品附录（征求意见稿） & 欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第一节 灭菌工艺

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	灭菌工艺和灭菌方法		
	灭菌工艺	灭菌	
			要对灭菌物料进行识别, 未关注灭菌设备的数据完整性追溯问题。
9	<p>第一百六十五条 无菌生产所用的物料、设备和组件应当采用适用且经验证的方法进行灭菌。灭菌后应当提供适当的保护以防止再次污染。灭菌后不立即使用的物品, 应当在密封状态下贮存, 并验证最长保存时限。使用密封包装保护灭菌物品时, 应当在灭菌前完成包装操作。</p> <p>在经过验证的情况下, 如果组件使用多层无菌包装, 且无菌包装转移至 A 级时便于消毒, 则转运前可存放在较低级别洁净区 (如, 使用多层无菌包装, 在每次从较低级别区转移至较高级别区时去除一层包装)。</p>	<p>8.46 各物料、设备和组件如需灭菌, 应采用适用于特定材料的经过验证的方法进行。灭菌后应采取适当的保护措施以防止再污染。如果已灭菌物品在灭菌后不能立即使用, 应将其保存于适当密封的包装内。应设定最长保存时限。当某组件用多层无菌袋包装时, 如果无菌袋包装的完整性和结构能够使其在被操作人员转移至 A 级区时易于消毒 (例如, 使用多层无菌包装袋, 且每次转移到一个更高级别环境时, 脱去一层), 则其不需要储存在洁净区内。当用密封袋包装来实现保护时, 应在灭菌前就实施包装操作。</p>	<p>EMA 附录 1 无菌药品对于多层无菌包装的无菌物料/部件可不储存在洁净区, 但 NMPA 无菌药品附录仍然要求在验证的情况下, 多层无菌包装的无菌物料/部件, 存放在洁净区 (可以是低级别的)。这种要求和行业实际做法有差异, 要求过于苛刻, 尤其是外购的多层无菌包装物料 (如免洗无菌胶塞、培养皿、无菌手套等), 储存和运输往往达不到洁净</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第一节 灭菌工艺

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	灭菌工艺和灭菌方法		
	灭菌工艺	灭菌	
			区的要求
10	<p>第一百六十六条 无菌生产所用的物料、设备、组件和辅助用品在密封包装中灭菌、转移时应当符合以下要求：</p> <p>（一）应当确认密封包装能最大限度地防止微生物、微粒和细菌内毒素/热原或化学污染，并适用于所选的灭菌方法。</p> <p>（二）包装密封工艺应当经过验证。验证时应当考虑无菌保护屏障系统的完整性、灭菌前的最长保存时限和灭菌后物品的最长使用时限。</p> <p>（三）灭菌后物品在使用前均应当检查密封包装的完整性。</p> <p>（四）灭菌后物品应当使用经验证的方法转入 A 级区，应当证明转移方法能够有效控制对 A 级和 B 级区的潜在污染风险。可以考虑使用快速传递接口技术。</p> <p>（五）灭菌后物品转入 A 级区时应当对密封包装的外表面进行消毒，并证明消毒方法能将包装上的污染降低至进入 A/B 级区的可接受水</p>	<p>8.47 当将物料、设备、组件和辅助物品装于密封容器内灭菌后转移至 A 级区时，该过程应采用适当的、经验证的方法（例如，气锁（气闸）或传递窗），并能对密封容器的外表面进行消毒。还应考虑使用快速传递接口技术。应证明这些方法能有效控制 A/B 级的环境造成污染的潜在风险，同样，应证明消毒方法能将包装上的任何污染有效降低至进入 A/B 级区的可接受水平。</p> <p>8.48 当将物料、设备、组件和辅助物品置于密封包装或容器内进行灭菌时，包装应确认以最大限度地减少微粒、微生物、内毒素/热原或化学污染的风险，并与所选的灭菌方法兼容。包装密封工艺应经过验证。验证应考虑无菌保护屏障系统的完整性以及灭菌前的最长保存时间和设置给已灭菌物品最大货架期寿命。在使用前，应检查每个灭菌物品的无菌保护屏障系统的完整性。</p>	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿） & 欧盟附录 1 无菌药品生产
【第九章】 第一节 灭菌工艺

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	灭菌工艺和灭菌方法		
	灭菌工艺	灭菌	
	平。		
11	第一百六十七条 无菌生产中不接触产品，且不能灭菌的材料、设备、部件和辅助物品，应当采取经验证的程序消毒和转移，并防止消毒后再被污染。上述物品及其他可能造成污染的途径应当纳入环境监测计划。	8.49 用于非直接或间接产品接触部件且无菌加工必需但不能灭菌的材料、设备、部件和辅助物品，应建立有效的、经过验证的消毒和转移程序。一旦对这些物品进行消毒，应采取防护措施以防止再污染。这些物品以及其他代表潜在污染途径的物品，应被纳入环境监测程序。	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
12	<p>第一百六十八条 热力灭菌通常有湿热灭菌和干热灭菌，应当符合以下要求：</p> <p>（一）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当分别设置，设置的位置应当通过验证确定。每次灭菌均应当记录灭菌过程的时间—温度曲线。采用自控和监测系统的，应当进行验证，保证满足工艺要求。自控和监测系统应当能够记录系统以及工艺运行过程中出现的故障，并有操作人员监控。应当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进行对照。</p> <p>（二）可使用化学或生物指示剂监控灭菌工艺，但不得替代物理测试。</p> <p>（三）应当监测每种装载方式所需的升温时间，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。</p> <p>（四）应当有措施防止已灭菌产品或物品在冷却过程中被污染。任何与产品或物品接触的冷却用介质（液体或气体）均应当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。</p>	<p>8.50 每个加热灭菌循环应以电子方式或纸质方式以适当的准确度和精确度记录在设备上。监测系统应独立于控制系统，应在控制和监测系统中具有安全措施和/或冗余配置，以检测出不符合经验证的循环参数要求的循环并中止或判定该循环失败（例如，独立的控制和监控系统使用复合式/双线探头）。</p> <p>8.51 用于控制和/或记录的温度探头的位置应在验证期间确定，并根据系统设计进行选择，以便正确记录和标识常规循环条件。验证研究应旨在证明系统控制和记录探头位置的适用性，并应包括在验证期间使用位于同一位置的独立监测探头来验证这些探头的功能和位置。</p> <p>8.52 在开始计算灭菌时间之前，整个负载应达到要求的温度。对于在负载内使用参考探头控制的灭菌周期，应特别注意确保在灭菌段开始之前将负载探头的温度控制在规定的温度范围内。</p> <p>8.53 热灭菌循环的高温阶段结束后，应采取预防措施防止灭菌后的装载物在冷却阶段被污染。任何接触产品或已灭菌物品的冷却液或气体均应进行灭菌。</p> <p>8.54 在允许进行参数放行情况下，应采用耐受性好的系统来进行产品生命周期验证以及生产工艺的日常监控。该系统应进行周期性回顾。附录 17 中有更多关于参数放行的指南。</p>	<p>1.NMPA 无菌药品附录和 EMA 附录 1 无菌药品对于控制和监测系统的描述不一致，但表达的意思基本一致；</p> <p>2. EMA 附录 1 无菌药品和 NMPA 无菌药品附录对于灭菌记录的要求，存在一些差异，EMA 附录 1 无菌药品未强调形式，NMPA 无菌药品附录注重灭菌曲线；</p> <p>3.EMA 附录 1 无菌药品明确验证时要使用测试探头来比对控制探头，NMPA 无菌药品附录未提及；</p> <p>4.NMPA 无菌药品附录提出了灭菌升温时间的考量，EMA 附录 1 无菌药品在此处未提及；</p> <p>4.NMPA 无菌药品附录</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】 第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
			<p>强调使用化学或生物知识剂协同进行灭菌工艺的监控,这与EMA附录 1 无菌药品 8.42 “在恰当位置放置合适的生物指示剂 (BI) 应作为支持灭菌工艺验证的额外手段”说法一致;</p> <p>5.NMPA 无菌药品附录相比 EMA 增加定期将独立温度探头和灭菌温度图谱进行对照的要求;</p> <p>6.NMPA 无菌药品附录提出了若能证明可剔除有渗漏风险的产品,那么可以不对冷却介质进行灭菌。</p> <p>7.EMA 附录 1 无菌药品允许参数放行,国内暂时说是有试点,未放开。</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
13	<p>第一百六十九条 湿热灭菌通常利用蒸汽（直接或间接接触）或过热水系统实现灭菌。湿热灭菌应当符合以下要求：</p> <p>（一）湿热灭菌工艺的设计和参数设置（如压力、加热和冷却速率及装载方式），应当能够防止最终灭菌的非刚性容器的变形损坏。</p> <p>（二）湿热灭菌工艺监测的参数应当至少包括灭菌时间、温度或压力。</p> <p>（三）灭菌工艺中包括抽真空操作的灭菌柜，应当测定并记录其底部排水口 在灭菌全过程中的温度数据。如灭菌验证时对装载探头与控制系统进行数据对照，可根据关联结果使用装载探头测定排水口温度。</p> <p>对于在线蒸汽灭菌系统，应当测定并记录冷凝水排放点在灭菌全过程中的温度数据。</p> <p>（四）灭菌工艺中包括抽真空操作的，应当定期对腔室做检漏测试。</p> <p>（五）灭菌工艺包括排空操作的（如多孔物品、冻干机腔室的灭菌），应当在灭菌前和灭菌过程中保证充分排气。</p> <p>灭菌柜应当定期进行排气测试（通常每天进行）或使用空气探测器系统。灭菌装载方式应当能够保证有效排气并利于排水，以防止冷凝水的积聚。</p>	<p>8.55 湿热灭菌可以使用蒸汽（直接或间接接触）实现，但也包括其他系统，如过热水系统（喷淋或浸没循环），可用于可能因其他方式灭菌容器（例如，吹灌封容器、塑料袋）被破坏的情况。</p> <p>8.56 除密封容器中的产品外，待灭菌的物品应干燥，包装在保护屏障系统中，该系统允许空气的排出和蒸汽的渗透，并防止灭菌后再次污染。从灭菌器中取出后，所有装载的物品都应干燥。作为灭菌过程验收的一部分，应通过目视检查确认负载干燥度。</p> <p>8.57 对于多孔（坚硬物品）循环来说，应使用时间、温度和压力来监测灭菌过程并记录。每件灭菌后的物品均应检查其是否损坏，包装材料的完整性，以及从灭菌柜中取出是否有水分。任何不符合预期目的的物品应转移出生产区，并进行调查。</p> <p>8.58 对于能够进行抽真空灭菌循环的高压灭菌器，应在整个灭菌期间记录腔室排水口的温度。在适当的情况下，也可以使用装载探头，但控制系统应保持与装载验证相关。对于在线蒸汽灭菌（SIP）系统，还应记录各冷凝水排水点在整个灭菌周期内的温度。</p> <p>8.60 当灭菌循环的某个阶段为真空阶段，或者系统在灭菌后回到或者低于周围环境压力时，灭菌系统应定期进行泄漏测试（通常每周一次）。</p> <p>8.61 当灭菌过程包括空气排除（如，高压灭菌器多孔物品装载、冻干机）时，应在灭菌前和灭菌过程中确保充分排除空气。对于高压灭菌器，应当有空气排除测试循环（通常每天进行）或使用空气探测器系统。待灭菌装载物的设计应能保证有效的排除空气，并便于排水以防止冷凝水的聚集。</p> <p>8.62 应通过适当的灭菌循环设计和控制（例如设置正确的压力，升降温速率和装载模式）来防止最终灭菌的非刚性容器（例如通过吹-灌-封或成型-灌-封技术生产的容器）的变形和损坏。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录明确湿热灭菌的监测参数，而 EMA 附录 1 无菌药品强调的多孔循环的监测参数，两者不一致；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录未明确灭菌柜泄露测试的周期，EMA 附录 1 无菌药品很明确的说明每周进行一次，对于 BD 测试都是推荐每天一次，规定相同；</p> <p>3.NMPA 无菌药品附录对于非密封物品阐述了包扎的包裹方式，而 EMA 附录 1 无菌药品阐述的是屏障系统，两者不一致；</p> <p>4.NMPA 无菌药品附录缺少湿热灭菌用于被破坏的其他灭菌方式的容器，如 BFS。</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>(六) 除已密封的产品外，待灭菌物品应当干燥，应当用合适的材料适当包扎，所用材料及包扎方式应当有利于空气排放、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当与灭菌介质充分接触。</p> <p>(七) 所有从灭菌柜中取出的已灭菌物品的干燥度应当符合目检干燥要求；对于已灭菌的多孔硬物，还应当检查其完好性及包装完整性。不符合预期要求的物品均应当移出生产区并进行调查。</p>		
14	<p>第一百七十条 湿热灭菌的关键操作参数及其范围应当通过验证确定，并用于日常监测。多孔物品的灭菌工艺验证应当包括平衡时间、灭菌阶段暴露时间、压力与温度的相关性以及灭菌暴露期间温度波动范围（最低/最高）等的确认。液体产品的灭菌工艺验证应当包括温度、时间和/或 F_0 值的确认。</p>	<p>8.59 多孔物品灭菌循环的验证应包括对平衡时间、暴露时间、压力与温度的相关性以及暴露过程中最小/最大温度范围，而液体物品灭菌循环的验证应考虑温度、时间和/或 F_0 值。应确定这些关键参数的限度（包括适当的允差），并将其作为灭菌验证和常规灭菌接受标准的一部分进行确认。</p>	基本一致
15	<p>第一百七十一条 在线蒸汽灭菌系统通常用于固定管道系统、容器和冻干机腔体的灭菌，其设计应当能够确保被灭菌物体所有部分经过有效灭菌。在线蒸汽灭菌系统应当经过验证，并保持持续的验证状态。应当根据验证结果确定</p>	<p>8.63 当使用了在线灭菌（SIP）系统时（例如，对于固定的管路、储罐和冻干机），该系统应进行适当的设计和验证以确保对系统的所有部分均进行了必要的处理。日常使用中应对系统恰当位置的温度、压力和时间进行监测，这是为了确保所有区域均进行了有效的和可重现的灭菌；首次和日常验证中应证明这些位置具有代表性，且和升温最慢的位置相关。一旦系统经 SIP 灭菌后，应在使用前保持其完整性并有正压保护，否则应在使用前重新</p>	<p>NMPA 无菌药品附录明确了若配备除菌呼吸过滤器，可允许非正压保护。</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	监测位置，对其进行温度、压力和时间日常监测。监测位置应当具有代表性，并与升温最慢位置相关联。已灭菌系统应当保持其完整性，根据操作需要，已灭菌系统在使用前应当处于正压保护之下，或配备除菌呼吸过滤器。	灭菌。	
16	第一百七十二条 过热水灭菌工艺验证应当包括装载热分布、热穿透以及重现性研究。被灭菌产品应当均匀升温，并在规定的时间内达到要求的温度。应当根据验证确认的最差条件确定日常监测的温度探头位置。应当对灭菌设备进行日常检查，确保喷嘴（进水口）没有堵塞，排水管内无碎片。	8.64 在使用过热水作为传热介质的流体负载循环中，热水应始终达到所有要求的接触点。首次温度确认研究应包括全部装载的温度分布。应该对设备进行日常检查，以确保喷嘴（喷入水的地方）没有被阻塞，并且排水管内没有碎屑。 8.65 过热水高压灭菌器中液体装载的灭菌验证应包括整个装载的温度分布以及热渗透和重现性研究。负载的所有部分应均匀加热，并在规定的时间内达到所需的温度。常规温度监测探头应与确认过程中确定的最差情况位置相关联。	1. EMA 附录 1 无菌药品强调流体负责的过热水应能始终达到所有接触点，而 NMPA 未规定； 2. NMPA 附录中并未明确要求首次温度确认研究应包括全部装载的温度分布。
17	第一百七十三条 干热灭菌利用高温空气或气体对产品或物品进行灭菌。适用于对耐高温物品进行去除细菌内毒素/热原的灭菌，通常用于无菌灌装组件的准备。干热灭菌通常使用烘箱或连续隧道进行，如玻璃容器的灭菌和除热原。应当制定温度、灭菌时间等参数，确保对产品、组件或设备的干热灭菌能够杀灭微生物或消除细菌内毒素/热原。	8.66 干热灭菌利用高温空气或气体对产品或物品进行灭菌。干热灭菌特别适用于热去除难以消除的耐热污染物，例如内毒素/热原，通常用于准备无菌灌装组件。当在设定的范围内进行日常灭菌操作时，产品、部件和设备所暴露的时间和温度的组合应能产生足够的且可重现的致死水平和/或内毒素/热原灭活/去除水平。该工艺可以在烘箱中或在连续隧道工艺中进行，例如在烘箱中进行玻璃容器的灭菌和除热原。	基本一致
18	第一百七十四条 干热灭菌/除热原隧道烘箱	8.67 干热灭菌/去热原隧道烘箱应配置成能维持从较高级别区域到较低级别区域的压力	NMPA 无菌药品附录

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>的设置应当能够保持适当的压差和气流，确保 A 级区维持无菌环境状态。应当评估压差状况和气流变化的影响，以确保隧道烘箱灭菌温度曲线维持稳定。进入隧道烘箱的空气应当经过高效过滤器过滤，高效过滤器应当至少每半年进行一次完整性测试。任何与灭菌后组件接触的隧道烘箱部件应当进行适当的灭菌或消毒。其验证和日常操作需考虑的关键要素应当至少包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> （一）传送带速度或在灭菌区的停留时间。 （二）温度—最低温度和最高温度。 （三）物料/物品的热穿透。 （四）热分布/均匀性。 （五）压差和气流状况。 	<p>差和气流，从而保证 A 级区的完整性和性能。气流模式应进行评估。应评估任何气流变化的影响，以确保维持灭菌曲线。供应给隧道的所有空气均应至少通过 HEPA 过滤器，并应至少每半年一次测试以证明空气过滤器的完整性。应对任何接触灭菌后组件的隧道烘箱的部件进行适当的灭菌或消毒。验证和/或日常操作时应考虑的关键工艺参数应包括，但不限于：</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 传送带速度或在灭菌区的滞留时间。 ii. 温度—最低和最高温度。 iii. 物品/组件的热穿透。 iv. 热分布/均匀性。 v. 压差导致的气流流型与热分布和热穿透研究相关。 	<p>强调为确保隧道烘箱灭菌温度曲线维持稳定，还应评估压差状况对其影响。</p>
19	<p>第一百七十五条 干热灭菌用于去除热原时，验证应当包括细菌内毒素挑战试验，并符合以下要求：</p> <ul style="list-style-type: none"> （一）应当使用添加有细菌内毒素的容器，并对其进行严格的物料平衡管理。 （二）应当结合生产所用包装材料的组成、孔隙率、尺寸、标称容积等确定验证用容器，其选择应当具有代表性。 （三）应当确认细菌内毒素的定量值和回收率。 	<p>8.68 当对任何组件或接触产品设备/物料使用加热工艺进行除热原处理时，应进行验证研究证明该工艺有合适的 Fh 值，并至少能降低 3 个对数值的内毒素。当达到这一点时，在这些情况下没有额外的要求证明达到灭菌要求。</p> <p>8.69 在验证过程中应使用添加了内毒素的容器，并通过完整的物料平衡控制管理。容器应能代表材料正常加工（关于包装材料的成分、孔隙率、尺寸、标称体积）。还应证明内毒素定量和回收物料平衡。</p>	<p>基本一致</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	(四) 应当证明达到适当的 Fh 值, 并使细菌内毒素浓度至少下降 3 个对数单位。达到此要求时, 不需额外证明其灭菌效果。		
20	<p>第一百七十六条 干热灭菌柜通常用于对内包装组件、原辅料进行灭菌或除热原, 但也可用于其他工艺过程。干热灭菌的全过程和灭菌后放置期间, 灭菌柜腔室应当保持正压, 阻止非无菌空气进入。进入腔室的空气应当经过高效过滤器过滤, 高效过滤器应当经过完整性测试。其验证和日常操作需考虑的关键要素应当至少包括:</p> <p>(一) 温度。 (二) 暴露时间。 (三) 腔室压力。 (四) 风速。 (五) 烘箱内的空气质量。 (六) 物料/物品的热穿透。 (七) 热分布/均匀性。 (八) 待灭菌/除热原物品的装载模式和构造, 包括最小装载和最大装载。</p>	<p>8.70 干热灭菌柜通常用于内包装组件、起始物料或活性物质的灭菌或去热原, 也可用于其它工艺。在整个灭菌和灭菌后保持过程中, 干热灭菌柜应该相对于较低等级区域维持正压力, 除非能够维持包装完整性。所有进入烘箱的空气应通过高效过滤器。验证确认和/或日常操作过程中应考虑的关键工艺参数应包括, 但不限于:</p> <p>i.温度。 ii.暴露时间。 iii. 腔室内压力 (维持过压)。 iv.风速。 v.箱体内空气质量。 vi.物料/物品的热穿透 (升温较慢的点)。 vii.热分布/均匀度。 viii.待灭菌/除热原物品的装载模式和配置, 包括最小和最大装载量。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录缺少若能够维持包装完整性, 干热灭菌柜相对于较低等级区域就不需要维持正压力。NMPA 无菌药品附录说明了维持正压的目的是阻止非无菌空气进入。</p> <p>2. NMPA 附录还强调了高效过滤器应当经过完整性测试 (EMA 附录在 8.67 项下也明确了高效过滤器应当至少每半年进行一次完整性测试)。</p>
21	<p>第一百七十七条 辐射灭菌应当符合以下要求:</p> <p>(一) 经证明对产品质量没有不利影响的, 方</p>	<p>8.71 辐照灭菌主要用于热敏感物料和产品的灭菌。紫外照射是不可接受的灭菌方法。有关电离辐照灭菌的指南可在附件 12 中找到。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录对辐照灭菌的对象、验证过程提出了更细</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>可采用辐射灭菌。辐射灭菌应当符合《中华人民共和国药典》和注册批准的相关要求。</p> <p>（二）辐射灭菌工艺应当经过验证。验证方案应当包括辐射剂量、辐射时间、包装材质、装载方式，并考察包装密度变化对灭菌效果的影响。</p> <p>（三）辐射灭菌过程中，应当采用剂量指示剂测定辐射剂量。</p> <p>（四）生物指示剂可作为一种附加的监控手段。</p> <p>（五）应当有措施防止已辐射物品与未辐射物品的混淆。在每个包装上均应当有辐射后能产生颜色变化的辐射指示片。</p> <p>（六）应当在规定的时间内达到总辐射剂量标准。</p> <p>（七）辐射灭菌应当有记录。</p>	<p>8.72 验证程序应确保考虑到了不同产品密度和包装变化的影响。</p>	<p>化的要求，如增加生物指示剂的监控手段，需要有措施防止已辐射物品与未辐射物品的混淆等等；</p> <p>2. NMPA 无菌附录缺少电离辐射灭菌的相关描述，EMA 附录在此处描述相对较多。</p>
22	<p>第一百七十八条 环氧乙烷灭菌应当符合以下要求：</p> <p>（一）环氧乙烷灭菌应当符合《中华人民共和国药典》和注册批准的相关要求。</p> <p>（二）灭菌工艺验证应当能够证明环氧乙烷对产品不会造成破坏性影响，且针对不同产品或物料所设定的排气条件和时间，能够保证所有残留气体及反应产物降至设定的合格限度。</p>	<p>8.73 只有当其他方法不可行时才能使用本方法。在工艺验证过程中，应证明对产品没有破坏效果，以及排气的条件和时间可将任何残留的环氧乙烷（EO）气体和反应产物降低至既定产品和物料的可接受范围内。</p> <p>8.74 气体和微生物细胞之间的直接接触是至关重要的，应采取预防措施避免可能包裹在物料（如晶体和干蛋白）中的微生物出现。包装材料的性质、孔隙度和数量可显著影响灭菌工艺。</p> <p>8.75 暴露于气体之前，应使物料平衡至灭菌工艺所要求的温湿度条件下。在使用蒸汽对装载进行灭菌处理的情况下，它应具有适当的质量。此过程所需要的时间应尽可能和缩短</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录明确了环氧乙烷灭菌需符合《中华人民共和国药典》和注册批准的相关要求；</p> <p>2. NMPA 附录未明确环氧乙烷不作为首选灭菌方法的地位，国内</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】第二节 灭菌方法

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>(三) 应当采取措施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。应当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。</p> <p>(四) 被灭菌物品达到灭菌工艺所规定的温、湿度条件后，应当尽快通入灭菌气体，保证灭菌效果。利用蒸汽使被灭菌物品达到所需温度、湿度条件，蒸汽质量应当符合适当要求。</p> <p>(五) 每次灭菌时，应当将适当的、一定数量的生物指示剂放置在被灭菌物品的不同部位，监测灭菌效果，监测结果应当纳入相应的批记录。应当通过验证确定生物指示剂的放置位置。</p> <p>(六) 每次灭菌记录的内容应当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。应当记录整个灭菌过程的压力和温度，灭菌曲线应当纳入相应的批记录。</p> <p>(七) 灭菌后的物品应当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。灭菌工艺验证应当包括该通风过程。</p>	<p>灭菌前放置时间的要求做权衡。</p> <p>8.76 每个灭菌循环应使用适当的生物指示剂进行监测，应将适当数量的生物指示剂分布在装载验证输出并定义为最差点的位置。</p> <p>8.77 灭菌工艺验证和日常监控中应考虑的关键工艺参数包括，但不限于：</p> <ul style="list-style-type: none"> i.EO 气体浓度。 ii.压力。 iii.EO 气体的使用量。 iv.相对湿度。 v.温度。 vi.暴露时间。 <p>8.78 灭菌完成后，应对装载物进行通气，以使 EO 气体和/或其反应产物从包装产品中释放出来，并达到预期水平。通气可在灭菌柜和/或独立的通气柜或通气室中进行。通气阶段应作为整个 EO 灭菌工艺验证的一个部分来进行验证。</p>	<p>环氧乙烷灭菌的器械、耗材等仍然大量存在，欧美由于环保和潜在致癌争议的原因，环氧乙烷灭菌正在边缘化；</p> <p>3. NMPA 附录强调了需要将监测结果纳入相应的批记录，还应当记录整个灭菌过程的压力和温度，灭菌曲线也应当纳入相应的批记录中。</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第九章】 第三节非最终灭菌产品的除菌过滤			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第三节 非最终灭菌产品的除菌过滤	非最终灭菌产品的除菌过滤	
23	<p>第一百七十九条 可最终灭菌的产品不得以过滤除菌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，可使用 0.22μm（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。选择的过滤器应当与产品相容并符合产品注册批准要求。</p>	<p>8.79 如果产品不能在最终容器中进行灭菌，那么溶液或液体需要通过一个无菌过滤的方式（经过适当的验证的孔径最大为 0.22μm，以获得无菌滤液）来进行灭菌，随后被无菌灌装至已预先灭菌的容器内。滤器的选择应当确保与产品是相容的，并符合其上市申请文件的描述（详见 8.135）。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录阐述了可最终灭菌的产品不得以过滤除菌的方式代替最终灭菌。</p>
24	<p>第一百八十条 应当采取措施降低过滤除菌的风险。可在最终除菌过滤器前安装多个已灭菌的除菌或减菌级过滤器，以降低最终除菌过滤前药液的微生物负荷，最终的除菌过滤器应当尽可能接近灌装点。过滤器的管理应当作为 CCS 的一部分。</p>	<p>8.80 生产过程中可在多个地方使用适当的降低生物负载的预过滤器和/或除菌级的过滤器，以确保在最终除菌级滤器前的液体的生物负载处于较低的且受控的水平。和其他灭菌工艺相比，由于无菌过滤工艺存在潜在的额外风险，在灌装前面通过一个尽可能靠近灌装位置的无菌的除菌过滤器进行的额外过滤应被考虑将作为整个 CCS 过程的一部分</p>	<p>NMAP 无菌药品附录明确预过滤要进行灭菌，虽然大多数企业也都是这么做的，EMA 附录 1 没有明确规定。</p>
25	<p>第一百八十一条 过滤工艺设计时，应当根据待过滤介质属性及工艺目的，选择合适的过滤系统组件，评估并确定过滤系统的连接方式、布局及相关的过程参数。选择过滤器及相关组件材质时，应当充分考察其与待过滤介质的相容性。过滤器不得与产品发生反应、释放物质或吸附作用而对产品质量产生不利影响。过滤系统应当最大限度减少微粒的产生，除菌过滤器不得脱落纤维，严禁使用含有石棉的过滤器。</p>	<p>8.81 过滤系统组件的选择，以及它们在过滤系统内的相互连接和布置方式，包括预过滤器，应建立在产品关键质量属性的基础上，并加以证明和记录。过滤系统应尽量减少纤维和微粒的产生，不会引起或造成杂质的不可接受水平，或改变产品质量和功效的工艺特性。同样的，过滤器特性应当与流体相匹配，待过滤产品不得对过滤器特性产生负面影响。应对产品组分吸附和过滤器组件的溶出/析出进行评估（详见 8.135）。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录单独强调了严禁使用含有石棉的过滤器。</p>
26	<p>第一百八十二条 过滤系统的设计应当考虑：</p>	<p>8.82 过滤系统应被设计为：</p>	<p>基本相同</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】 第三节非最终灭菌产品的除菌过滤

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	（一）过滤系统应当在经验证的工艺参数范围内运行。 （二）能持续保证过滤后产品的无菌性。 （三）应当尽可能减少最终除菌过滤器与产品灌装之间的无菌连接次数。 （四）过滤系统应当便于清洁。 （五）过滤系统应当便于灭菌，如采用在线灭菌。 （六）应当考虑过滤器完整性测试的方便性及其给系统带来的微生物污染风险，必要时可采用在线完整性测试。	i.允许在经验证的工艺参数范围内进行操作。 ii.维持滤液的无菌性。 iii.最小化最终除菌级别过滤器和产品最终灌装之间的无菌连接的次数。 iv.允许在必要时进行清洁程序。 v.允许在必要时进行包括 SIP 在内的灭菌程序。 vi.允许在必要时在过滤之前和之后对 0.22 μm 最终除菌级过滤器进行在线完整性测试，最好作为一个密闭系统，选择在线完整性测试方法，以避免对产品质量产生任何不利影响。	
27	第一百八十三条 除菌过滤系统的验证应当覆盖最差条件，可根据产品的规格、性质等进行分组，分组的策略应当进行充分评估确认。	8.83 液体的除菌过滤应当按照相关药典的要求进行验证。验证可按产品的不同规格或种类进行分组，但应当在最差情况下进行。应证明分组的合理性并记录。	NMPA 无菌药品附录缺少除菌过滤验证应 按照药典要求执行。
28	第一百八十四条 应当尽可能将挑战微生物直接接种在待过滤产品中进行细菌截留试验。如果产品或工艺条件本身可能会影响挑战微生物的存活力，应当提供充足的数据和解释，证明替代产品的适用性和合理性。应当评估细菌截留试验的挑战微生物选择的合理性。	8.84 过滤器验证期间，如可行，应使用待过滤产品进行除菌级滤器的细菌截留测试。当待过滤产品不适用于细菌截留测试时，应采用合适的替代产品用于测试并说明原因。应论证在细菌截留测试中所用的挑战微生物。	NMPA 无菌药品附录单独强调了工艺条件影响微生物挑战的情况。
29	第一百八十五条 应当对除菌过滤系统相关参数进行验证，至少包括： （一）过滤器完整性测试的润湿介质： 1.应当根据过滤器供应商的建议或待过滤产品	8.85 验证过程中应考虑和确定的过滤参数，应包括但不限于： i.用于过滤器完整性测试的润湿液： •用于过滤器完整性测试的润湿液应当基于滤器供应商的建议或为待过滤液体。应建立适当的完整性测试值的标准。	基本相同

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】 第三节非最终灭菌产品的除菌过滤

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>的性质，建立完整性测试标准；</p> <p>2.如果系统冲洗或在线完整性测试使用的液体不是实际产品，应当避免对产品质量产生不利影响。</p> <p>（二）过滤工艺条件包括：</p> <p>1.产品预过滤后的保存时限和对微生物负荷的影响；</p> <p>2.必要时使用液体浸润过滤器；</p> <p>3.最长过滤时间/过滤器与产品的总接触时间；</p> <p>4.最大工作压力；</p> <p>5.流速；</p> <p>6.最大过滤体积；</p> <p>7.温度；</p> <p>8.过滤一定量药液所需时间及过滤器两侧压力。</p>	<p>•如果用产品外的其他液体对系统进行冲洗或进行现场完整性测试，应采取适当的措施，以避免对产品质量产生任何有害影响。</p> <p>ii.过滤工艺条件包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> •预过滤液体的保存时间和对生物负载的影响 •如有必要，用液体对过滤器进行润湿。 •最长过滤时间/过滤器接触液体的总时间。 •最大操作压力 •流速 •最大过滤量 •温度 •过滤已知量散装溶液所用时间和过滤时过滤器两端的压差。 	
30	<p>第一百八十六条 应当对除菌过滤工艺进行监控，确保过滤参数符合验证。过滤除菌工艺应当经过验证，关键工艺参数应当在批记录中进行记录，包括但不限于过滤一定量药液所需的时间及过滤器两侧压力。任何明显偏离关键参数的情况应当有记录并进行调查，调查结果应当归入批记录。</p>	<p>8.86 应实施常规过程控制以确保遵循经过验证的过滤参数。关键工艺参数的结果应包含在批次记录中，包括但不限于过滤已知体积的散装溶液所需的最短时间和过滤器上的压差。应记录 and 调查生产过程中与关键参数的任何显著差异。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录单独强调除菌过滤过程发生的偏离关键参数的调查结果需要记录在批记录中。</p>
31	<p>第一百八十七条 除菌过滤器组件应当在使用前灭菌后进行完整性测试。用于药液除菌的除</p>	<p>8.87 已灭菌过滤器组件的完整性应在使用前通过完整性测试（使用前灭菌后完整性测试，PUPSIT），以检查由于过滤器使用前的准备造成的完整性破坏或降低。用于进行液体除菌</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录未强调完整性测试</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】 第三节非最终灭菌产品的除菌过滤

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>菌过滤器，应当在使用后从外壳中取出前进行完整性测试。应当采用经验证的方法进行完整性测试，依据过滤系统验证确定的标准对测试结果进行判定。</p> <p>由于工艺限制（如药液量很少）无法在使用前灭菌后进行完整性测试时，可以在全面风险评估并采取适当控制措施后使用替代方法。风险评估中需考虑的要点至少包括：</p> <p>（一）过滤器灭菌过程中的温度、压差、装载方式等关键灭菌参数的控制，最大程度降低过滤器损坏的可能性。</p> <p>（二）过滤器的供应链及控制：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.过滤器供应商的灭菌设施； 2.运输方式； 3.已灭菌过滤器的包装方式，是否能够避免在运输和储存过程中损坏过滤器。 <p>（三）相关的无菌生产工艺：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.具体的产品类型，包括微粒水平以及是否存在影响过滤器完整性的风险； 2.在最终除菌过滤之前是否有预过滤和处理步骤。 	<p>的除菌级滤器应当在使用后进行无破坏的完整性测试，然后再将滤器从滤壳中取出。完整性测试方法应经过验证，测试结果应当与过滤器在验证期间建立的微生物截留能力关联起来。使用的测试实例包括起泡点法，扩散流法，水侵入法或压力保持试验。通常认为，由于工艺的限制（例如过滤非常小体积的溶液），PUPSIT 并不能总是在灭菌后进行。在这样情况下，可采取替代方法，前提是已经进行了全面的风险评估，并通过实施适当的控制措施来实现合规，以降低过滤系统完整性损失的风险。在进行风险评估时应考虑的事项应包括但不限于：</p> <p>i.对过滤器灭菌工艺的深入了解和控制，以确保对过滤器的潜在损坏被降到最低。</p> <p>ii.对供应链的深入了解和控制，包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> •委托灭菌设施 •明确的运输机制 •对灭菌后的过滤器进行包装，防止在运输和储存过程中损坏过滤器。 <p>iii.对工艺的深入了解，例如：</p> <ul style="list-style-type: none"> •具体的产品类型，包含颗粒负荷和是否存在任何影响滤器完整性数值的风险，比如可能改变滤器完整性测试值，从而无法在使用后完整性检测过程中检测到非完整的过滤器。 •在最终除菌级过滤器前，通过预过滤和操作步骤，可以在除菌过滤前清除微粒负载并净化产品。 	<p>结果应当与验证时的微生物截留数据关联，但是实际企业操作层面也是这样执行的；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录未阐述具体的完整性测试方法；</p> <p>3. NMPA 无菌药品附录增加了代替 PUPSIT 时需要考虑的过滤器灭菌的参数控制。</p>
32	<p>第一百八十八条 用于关键无菌气体（如压缩空气、氮气）除菌的气体过滤器，应当在使用后从外壳中取出前进行完整性测试。</p>	<p>8.88 关键的无菌气体和排气过滤器（直接与产品的无菌性相关联）的完整性应当在使用后通过测试证明，且过滤器应保持在过滤器组件或滤壳中。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录未单独强调排气过滤器的完整性测试，但是</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】 第三节非最终灭菌产品的除菌过滤

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
			从语境和下一条款中看出该部分包括关键无菌排气过滤器。
33	第一百八十九条 非关键空气或气体的排气过滤器可定期进行完整性确认并记录。 如果该过滤器使用前放置较长时间，应当在安装时和更换前进行完整性测试。 应当通过风险评估确定过滤器最长使用时间（如最大使用次数、最多灭菌循环次数）并进行监测。	8.89 非关键的空气或气体过滤器的完整性应以适当的间隔进行确认并记录。 如果气体过滤器的持续使用时间较长，则应在安装过程和替换前进行完整性测试。 应根据风险规定和监测最长使用期限（例如适当时考虑允许的最大使用次数和热处理/灭菌周期）。	NMPA 无菌药品附录表达在使用前放置的时间较长，和 EMA 附录 1 无菌药品生产的持续使用时间不一致。
34	第一百九十条 气体过滤器及过滤设备应当保持干燥，以保证气体顺利通过滤芯。	8.90 当气体过滤时，应避免过滤器或过滤设备的意外潮湿或润湿。	基本相同
35	第一百九十一条 当验证结果表明需要一系列（两个或以上）的除菌过滤器才能达到除菌效果时，这一系列的过滤器被认为是一个除菌单元，在使用后必须全部通过完整性测试。	8.91 如果除菌过滤工艺是通过一个为实现给定液体无菌性要求而由多个过滤器组成的系统来被验证的，那么这个系统被认定为是一个单一除菌单元，并且系统内所有的过滤器都应当在使用后满意的通过完整性测试。	基本相同
36	第一百九十二条 对于冗余过滤（在最终除菌过滤器前增加一个冗余除菌过滤器作为备用，但除菌工艺验证仅需要一个过滤器），使用后应当先对主过滤器进行完整性测试，如果主过滤器完整性测试通过，则冗余过滤器不需要进行完整性测试；如果主过滤器完整性测试失败，则需要对冗余过滤器进行完整性测试，应当对主过滤器测试失败的原因进行充分的调查和风险评估。	8.92 在冗余过滤系统中（存在备用的第二个冗余除菌级别过滤器，但除菌工艺验证仅要求一个过滤器），应执行主除菌过滤器使用后的完整性测试，如果主除菌级别过滤器被证明是完整的，则不需要对备用冗余过滤器进行使用后的完整性测试。然而，如果主过滤器使用后的完整性测试失败，则应针对备用冗余过滤器开展使用后完整性测试，同时应针对主过滤器的完整性测试失败开展根本原因调查和风险评估。	基本相同

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第九章】 第三节非最终灭菌产品的除菌过滤

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
37	第一百九十三条 最终除菌过滤前，应当对待过滤产品取样进行微生物负荷的检测。如果使用冗余过滤系统，应当在第一个过滤器之前进行取样。取样系统的设计应当考虑避免引入污染。	8.93 生物负载的样品应取自散装产品，并在最终除菌过滤前即时取样。如果使用了冗余的过滤装置，则应在第一个过滤器之前进行取样。取样系统的设计不得引入污染。	基本相同
38	第一百九十四条 除非经过验证，液体除菌过滤器通常用于单个批次生产，同一过滤器连续使用一般不得超过一个工作日。	8.94 液体除菌过滤器应在单批操作完成后废弃，并且同一个过滤器的连续使用应不得超过 1 个工作日，除非进行过验证。	基本相同
39	第一百九十五条 产品阶段性生产应当经过验证并在 CCS 中进行充分论证，应当满足以下要求： （一）评估并记录与过滤器使用时间相关的风险。 （二）应当通过验证确定每个产品药液和相应除菌工艺条件下过滤器的使用时间，确保除菌过滤器的性能及滤液质量。 （三）记录过滤器已验证的最长使用时间，并采取适当措施确保过滤器的使用不会超出验证的最长使用时间。相关记录应当妥善保存。 （四）采取适当控制措施，避免使用被污染或有其他缺陷的过滤器。	8.95 在产品阶段性生产过程在 CCS 中已被适当的证明和验证后，过滤器使用人员应当： i.评估并记录为给定液体进行除菌过滤的过滤器的持续使用时间相关的风险。 ii.执行并记录有效的验证和确认研究，以证明在给定的除菌过滤过程和给定的液体中过滤器的使用时间不会影响最终除菌级过滤器的性能和滤液质量。 iii.记录经验证的过滤器最长使用时间，并实施控制措施，确保过滤器的使用时间不超过经验证的最长有效使用时间。这些控制的记录应予以保留。 iv.实施控制措施，确保被液体或清洗剂残留物污染的过滤器，或被认为有任何其他缺陷的过滤器不再使用。	基本相同

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】第一节 成型-灌装-密封技术

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	成型-灌装-密封技术	成型-灌装-密封	
1	<p>第一百九十六条 成型—灌装—密封技术 (FFS) 工艺中包装组件的装配、包装膜或成型容器的使用和处理过程应当有效控制, 以尽可能降低污染的风险。应当确保包装膜或成型容器符合规定的质量标准, 包括材料厚度和强度、微生物和微粒污染水平、完整性和外观图案(如适用)。应当在文件中规定包装膜或成型容器及包装组件的取样频率、微生物负荷以及细菌内毒素/热原污染水平(如适用), 并在 CCS 中予以说明。</p>	<p>8.96 用于最终灭菌产品的 FFS 设备的条件应符合本附录第 8.3 和 8.4 段的环境要求。用于无菌生产的 FFS 设备的条件应符合本附录第 8.10 段的环境要求。</p> <p>8.97 在组件制造、供应和处理过程中, 应通过适当的控制将 FFS 过程中使用的包装膜的污染降至最低。由于包装膜的关键性, 应实施相关程序以确保所提供的包装膜符合规定的质量标准, 并具有适当的质量, 包括材料厚度和强度、微生物和微粒污染、完整性和设计样稿(如相关)。应在 PQS 中定义和控制包装膜和相关组件的采样频率、生物负载和(如适用)内毒素/热原水平, 并在 CCS 中加以考虑。</p>	<p>EMA 附录 1 无菌药品生产单独强调了 FFS 设备在最终灭菌和非最终灭菌情况下的环境要求。</p>
2		<p>8.99 任何与产品接触的气体(如用于给容器充气或用作产品保护气的气体)应尽可能在靠近使用点的地方进行适当过滤。应根据第 6.18 和 6.19 段定期检查所用气体的质量和气体过滤系统的有效性。</p>	<p>关于产品接触气体和过滤器的要求 NMPA 输出在第五十七条</p>
3	<p>第一百九十七条 应当对 FFS 设备的运行情况进行评估, 包括组装/成型、灌装、密封以及切割过程, 以充分理解、验证、控制和监控关键工艺参数。FFS 设备确认中确定的控制措施应当与 CCS 保持一致。应当考虑的方面至少包括:</p> <p>(一) 关键区域边界的确定。</p> <p>(二) 环境控制和监测, 包括设备及其放置的背景环境。</p> <p>(三) 人员更衣要求。</p>	<p>8.98 应特别注意理解和评估设备的运行情况, 包括装配、灌装、封口和切割工艺, 以便适当的理解、验证、控制和监控关键工艺参数。</p> <p>8.100 在 FFS 确认期间确定的控制措施应与 CCS 保持一致。需要考虑的方面包括但不限于:</p> <p>i. 确定关键区域的边界。</p> <p>ii. 环境控制和监测, 包括设备和它所在的背景。</p> <p>iii. 人员更衣要求。</p> <p>iv. 产品灌装线和过滤系统的完整性测试(如相关)。</p> <p>v. 批次或灌装活动的持续时间。</p>	<p>基本一致</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】第一节 成型-灌装-密封技术

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	成型-灌装-密封技术	成型-灌装-密封	
	<p>(四) 产品灌装线和过滤系统的完整性测试(如适用)。</p> <p>(五) 批次或阶段性灌装的持续时间。</p> <p>(六) 包装膜材或成型容器的控制, 包括去污染或灭菌的要求。</p> <p>(七) 必要时对设备进行在线清洁和在线灭菌。</p> <p>(八) 设备操作、设置和报警管理(如适用)。</p>	<p>vi.包装薄膜的控制, 包括对包装薄膜去污或灭菌的任何要求。</p> <p>vii.必要时对设备进行在线清洗和在线消毒。</p> <p>viii.设备操作、设置和报警管理(如相关)。</p>	
4	<p>第一百九十八条 FFS 的关键工艺参数应当在设备确认期间确定, 应当至少包括:</p> <p>(一) 包装尺寸和切割方式。</p> <p>(二) 成型温度(包括预热和冷却)、成型时间和压力。</p> <p>(三) 密封温度、密封温度均匀性、密封时间和压力。</p> <p>(四) 环境和产品温度。</p> <p>(五) 特定批次的包装密封强度和均匀性。</p> <p>(六) 灌装量、灌装速度和灌装均一性。</p> <p>(七) 印字(如批号)、凹凸压纹设置。</p> <p>(八) 灌装容器完整性测试的方法和参数。</p>	<p>8.101 FFS 的关键工艺参数应在设备确认期间确定, 并应包括但不限于:</p> <p>i.根据验证的参数设置统一的包装尺寸和切割。</p> <p>ii.设置、维护和监测经过验证的相关成型温度(包括预热和冷却)、成型时间和压力。</p> <p>iii.设置、维护和监测经过验证的封口温度、整个密封的密封温度均匀性、密封时间和压力。</p> <p>iv.环境和产品温度。</p> <p>v.包装密封强度和均匀性的批次特定测试。</p> <p>vi.设置正确的灌装量、速度和均匀度。</p> <p>vii.任何附加印刷(批号)、凹凸压纹的设置, 以确保包装完整性不受影响。</p> <p>viii.灌装容器完整性测试的方法和参数(参见第 8.22 段)。</p>	基本一致
5		8.102 在生产过程中应采用适当的程序来验证、监控和记录 FFS 关键工艺参数和设备操作。	EMA 附录 1 无菌药品生产单独强调生产过程中需要有持续得验

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】第一节 成型-灌装-密封技术

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	成型-灌装-密封技术	成型-灌装-密封	
			证、监控和记录 FFS 关键工艺参数和设备操作。
6	第一百九十九条 应当建立操作规程，规定如何检测和纠正成型和密封问题。不合格的包装或密封性问题应当记录和调查。	8.103 操作程序应描述如何检测和纠正成型和密封问题。不合格的包装或密封问题应记录和调查。	基本一致
7		8.104 应根据风险制定适当的维护程序，包括对包装密封有效性至关重要的工具的维护和检查计划。任何识别出的表明潜在产品质量问题的问题都应记录在案并进行调查。	EMA 附录 1 无菌药品生产单独强调生产过程中需要有持续得 FFS 得维护和问题调查。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十章】第二节 吹-灌-封技术			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	吹-灌-封技术	吹-灌-封	
8	<p>第二百条 用于生产最终灭菌产品的吹—灌—封（BFS）设备至少应当安装在 D 级洁净区环境中。</p>	<p>8.105 用于制造最终灭菌产品的吹灌封设备应安装在至少 D 级环境中。灌装点的条件应符合 8.3 和 8.4 的环境要求。</p>	<p>欧盟附录 1 无菌药品生产对于灌装点的条件进行了详细的描述。</p>
9	<p>第二百零一条 用于生产非最终灭菌产品的 BFS 设备应当符合以下要求：</p> <p>（一）用于无菌灌装的往复式设备，型坯在环境中敞口，因此型坯挤出、吹塑和封口的区域，以及灌装环境的设计和维护应当满足 A 级条件。</p> <p>（二）用于无菌灌装的旋转式设备，型坯通常在成型后密闭于环境，型坯内灌装环境的设计和维护应当满足 A 级条件。</p> <p>（三）设备应当至少安装在 C 级环境中，且操作人员应当穿着 A/B 级洁净服。</p>	<p>8.106 用于无菌加工的 BFS：</p> <p>i. 用于无菌灌装的往复式设备，型坯是向环境开放的，因此型坯挤出、吹塑和封口的区域在关键区域应满足 A 级条件。灌装环境的设计和维护应满足 A 级条件，静态和动态的微生物和悬浮粒子数均需满足限度要求。</p> <p>ii. 对于用于无菌灌装的旋转式设备，型坯一旦形成通常就对环境封闭，型坯内的灌装环境的设计和维护应满足静态和动态 A 级条件下活性和总粒子数的要求。</p> <p>iii. 设备应至少安装在 C 级环境中，前提是使用 A/B 级防护服。在 C 级区域对穿着 A/B 级服装的操作人员进行微生物监测时，应按照风险管理原则进行，并考虑到这些操作人员所从事的活动而适用的限值和监测频率。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录缺少对于往复式设备的 A 级条件的解释，具体见下一条；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录和 EMA 附录 1 均对旋转式设备的型坯内灌装环境要求满足 A 级，只是 EMA 描述更加细致，表达意思一致；</p> <p>3. NMPA 无菌药品附录对于操作人员的微生物监测在第二百零二条。</p>
10	<p>第二百零二条 BFS 环境控制和监测应当考虑工艺中的部件移动、复杂的气流路径以及持续输出高热的影响（如通过气流可视化研究或其他等效研究）。环境监测还应当考虑空气过滤器配置、空气过滤器完整性、冷却系统完整性、</p>	<p>8.107 由于在运行过程中聚合物挤出和切割会产生颗粒，以及 BFS 设备关键灌装区的尺寸限制，因此可不对 BFS 设备的悬浮粒子进行动态监测。但是，应提供数据来证明设备的设计可确保灌装过程环境的关键区域在动态时满足 A 级条件。</p> <p>8.108 BFS 工艺的微生物监测应基于风险，并根据本附录第 9 节进行设计。应对关键工艺的全过程进行动态微生物的监测，包括设备组装。对于旋转式 BFS 设备，可能无法监控关</p>	<p>NMPA 无菌药品附录单独强调了 BFS 环境监测应满足粒子和微生物动态和静态的限度，与上一条 EMA 的</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】 第二节 吹-灌-封技术

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	设备设计和确认等因素。 （一）BFS 环境监测的静态和动态微生物和悬浮粒子均需满足相应洁净级别的限度要求。 （二）由于在运行过程中聚合物挤出和切割会产生微粒，且受 BFS 设备关键灌装区尺寸的限制，可不对 BFS 设备的悬浮粒子进行动态监测。但应当提供数据证明 BFS 设备的设计可确保灌装过程中关键区域的环境满足 A 级区的动态要求。 （三）BFS 工艺的微生物监测应当基于风险，应当对关键操作的全过程（包括设备组装）进行动态微生物的监测，对于封闭式 BFS 设备，可能无法监控关键灌装区。如设备安装于 C 级环境中，应当基于风险对操作人员的微生物污染情况进行监测，并根据人员的生产操作活动确定监测频率和可接受标准。	键灌装区。 8.109 环境控制和监测计划应考虑 BFS 工艺产生的活动部件和复杂的气流路径以及工艺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）。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（详见 6.21）、设备设计和确认等因素。	具体解释基本一致。
11		8.110 在包装材料的挤压、成型或密封过程中，与容器关键表面接触的空气或其他气体应经过适当的过滤。应根据第 6.18 和 6.19 段定期确认所用气体的质量和气体过滤系统的有效性。	关于产品接触气体和过滤器的要求，NMPA 无菌药品附录输出在第五十七条
12	第二百零三条 应当合理设计、控制和维护聚合物粒料的储存、取样和分配系统，以防止聚合物粒料被微生物和微粒污染。	8.111 应通过聚合物颗粒储存、取样和分配系统的适当设计、控制和维护来防止聚合物颗粒的微粒和微生物污染。	基本一致
13	第二百零四条 应当验证挤出系统为成型容器	8.112 应了解和验证挤出系统为包装材料提供适当无菌保证的能力。原料聚合物的采样频	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十章】第二节 吹-灌-封技术			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	提供适当的无菌保证的能力。应当在文件中规定聚合物粒料的取样频率、微生物负荷以及细菌内毒素/热原水平（如适用），并在 CCS 中予以说明。	率、生物负载和（如适用）内毒素/热原水平应在 PQS 中定义和控制，并在 CCS 中加以考虑。	
14	第二百零五条 灌装规程中应当明确规定需停止挤出、吹塑、灌装和封口的干预措施，以及需对灌装机进行重新灭菌的干预措施，无菌工艺模拟中应当包括相关的干预措施。	8.113 要求停止灌装和/或挤出、成型和密封的干预措施，以及在需要对灌装机进行重新灭菌的干预措施，应在灌装程序中明确规定和描述，并酌情包含在 APS 中（参见第 9.34、9.35 段）和 9.36）。	基本一致
15	第二百零六条 BFS 设备确认中确定的控制措施应当与 CCS 保持一致。应当考虑的方面至少包括： （一）关键区域边界的确定。 （二）环境控制和监测，包括设备及其放置的背景环境。 （三）人员更衣要求。 （四）产品灌装线和过滤系统的完整性测试（如适用）。 （五）批次或阶段性灌装的持续时间。 （六）聚合物颗粒的控制，包括分配系统和关键挤出温度。 （七）必要时对设备进行在线清洁和在线灭菌。 （八）设备操作、设置和报警管理（如适用）。	8.114 BFS 设备确认过程中识别出来的控制措施应与工厂的 CCS 一致，需要考虑的方面包括但不限于： i.确定关键区域的边界。 ii.环境控制和监测，包括设备以及设备所处的背景环境。 iii.人员更衣要求。 iv.产品灌装线和过滤系统的完整性测试（如相关）。 v.批或灌装操作的持续时长。 vi.控制聚合物颗粒，包括分配系统和关键挤出温度。 vii.必要时对设备进行在线清洁和在线消毒。 viii.设备操作、设置和报警管理（如相关）。	基本一致
16	第二百零七条 BFS 的关键工艺参数应当在设备确认过程中确定，至少包括：	8.115 BFS 的关键工艺参数应在设备确认期间确定，并应包括但不限于： i.产品管道和灌装针（芯轴）的在线清洁和在线灭菌。	NMPA 无菌药品附录 缺少规定关于 100%

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】第二节 吹-灌-封技术

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	<p>(一) 产品管道和灌装针（芯轴）的在线清洁和在线灭菌参数。</p> <p>(二) 挤出参数的设置、维护和监测，包括温度、速度和影响型坯厚度的挤出模块设置(如适用)。</p> <p>(三) 模具温度的设置、维护和监测，包括产品稳定性所需的冷却速率（如适用）。</p> <p>(四) 添加到成型单元中的辅助组件（如瓶盖）的准备和灭菌（如适用）。</p> <p>(五) 关键挤压区、转移区和灌装区的环境控制、清洁、灭菌和监测（如适用）。</p> <p>(六) 容器关键点的包装壁厚。</p> <p>(七) 正确的装量、速度和均一性的设置（如适用）。</p> <p>(八) 印字（如批号）、凹凸压纹的设置。</p>	<p>ii.挤出参数的设置、维护和监控，包括模坯厚度的温度、速度和挤出机关键设置。</p> <p>iii.模具温度的设置、维护和监控，包括产品稳定性所需的冷却速度。</p> <p>iv.添加到模制单元的辅助组件的制备和灭菌，例如：瓶盖。</p> <p>v.关键挤出、转移和灌装区域的环境控制、清洁、灭菌和监控。</p> <p>vi.在容器的关键点对包装壁厚进行批次测试。</p> <p>vii..正确灌装量、速度和均匀度的设置。</p> <p>viii.任何附加印刷（批号）、凹凸压纹的设置，以确保包装完整性和质量不受影响</p> <p>ix. 100% 灌装容器完整性测试的方法和参数（参见第 8.22 段）。</p> <p>x. 用于去除灌装单元周围的废塑料的切割器或冲头的设置。</p>	<p>灌装容器完整性测试和废塑料的切割器或冲头的设置的关键参数的验证要求。</p>
17		<p>8.116 在生产过程中应采用适当的程序来验证、监控和记录 BFS 关键工艺参数和设备操作。</p>	<p>EMA 附录 1 无菌药品生产单独强调生产过程中需要有持续得验证、监控和记录 BFS 关键工艺参数和设备操作。</p>
18	<p>第二百零八条 应当建立操作规程，规定如何检测和纠正吹塑、成型和密封问题。不合格的包装或密封性问题应当记录和调查。</p>	<p>8.117 操作程序应描述如何检测和纠正吹气、成型和密封问题。被判定为不合格的包装或密封问题应记录和调查。</p>	<p>基本一致</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】第二节 吹-灌-封技术

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
19	<p>第二百零九条 BFS 工艺中包括向成型容器添加组件（如瓶盖）时，应当对组件进行适当地去污染处理，并使用洁净受控的方式添加。</p> <p>（一）对于无菌工艺，应当在 A 级条件下添加预先灭菌的组件，以确保关键表面的无菌性。</p> <p>（二）对于最终灭菌产品，最终灭菌工艺的验证应当确保组件和容器之间的所有关键产品通路的无菌性，包括灭菌期间无法润湿的区域。</p> <p>（三）应当建立并验证测试程序，以确保组件和成型容器的有效密封。</p>	<p>8.118 如果 BFS 工艺包括向模制容器添加组件（例如，为 LVP 瓶添加瓶盖），这些组件应进行适当的去污处理，并采用清洁、受控的过程添加到工艺中。</p> <p>i.对于无菌工艺，应在 A 级条件下添加组件，以使用预先灭菌的组件确保关键表面的无菌性。</p> <p>ii.对于最终灭菌的产品，最终灭菌工艺的验证应确保组件和模制容器之间的所有关键产品通道的无菌性，包括灭菌期间未润湿的区域。</p> <p>iii.应建立并验证测试程序以确保组件和模制容器的有效密封。</p>	基本一致
20		<p>8.119 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>	EMA 附录 1 无菌药品生产单独强调根据风险制定维护程序和检查计划。
21	<p>第二百一十条 对成型容器的模具所做的任何变更均应当评估对成品包装完整性的影响，必要时应当进行验证。</p>	<p>8.120 用于制作容器的模具的设备是非常关键的设备，对其所做的任何的变更或修改均应评估其对成品容器完整性的影响，并通过验证支持。任何已识别的表明潜在产品质量问题应记录在案并进行调查。</p>	EMA 附录 1 无菌药品生产强调风险评估中识别风险的管理。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】 第三节 密闭系统

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第三节 密闭系统	密闭系统	
22	第二百一十一条 密闭系统的设计应当尽可能减少人工操作以及由此带来的风险。	8.127 密闭系统的使用可以减少来源于相邻环境的微生物、粒子和化学污染的风险。 密闭系统的设计应能始终减少人工操作及相关风险。	NMPA 无菌药品附录未阐述使用密闭系统可以减少的风险。
23	第二百一十二条 无菌工艺中密闭系统的设计和选择应当确保维持无菌性。最终除菌过滤器之后的管路应当采用无菌连接（如通过内置无菌连接装置）	8.128 保证用于无菌操作的密闭系统的所有产品接触表面的无菌性是非常关键的。 用于无菌工艺的密闭系统的设计和选择应当确保无菌性的保持。最终灭菌过滤器后的用于连接无菌设备（如管子与管路）与已灭菌产品通道的管路应设计为无菌连接的方式，例如通过内在的无菌连接装置。	NMPA 无菌药品附录未强调保证密闭系统所有产品接触表面无菌性的关键性。
24	第二百一十三条 应当采取适当的措施确保无菌连接所用组件的完整性，并在 CCS 中明确，必要时应当进行适当的系统完整性测试。组件供应商的评价应当包括可能导致系统无菌保证失败的相关数据。	8.129 应有适当的措施以确保用于无菌连接的组件的完整性。应在 CCS 中确定并记录所使用的方式。 当有损害产品无菌性的风险时 ，应考虑适当的系统完整性测试。供应商评估应包含对可能导致系统无菌性失败的潜在失败模型有关的数据进行收集。	基本一致
25	第二百一十四条 应当基于密闭系统的设计和所采取的工艺确定其所处环境的级别。对于无菌生产工艺，如果存在可能损害系统完整性的任何风险，应当将系统放置在 A 级区。如每次使用时均能证明系统的完整性（如通过压力测试和监测），可将其放置在较低级别的环境中。应当对跨级别转移的风险进行充分评估。密闭系统打开时（如生产线的维护）的操作环境，	8.130 密闭系统所处的背景环境应基于其设计以及使用的工艺。对于无菌工艺，如果当有系统完整性可能受损的风险时，则应将其放置在 A 级区域中。如果可以表明该系统在每次使用时都能保持完整性（例如通过压力测试和/或监测），则有可能将其放置在级别较低的环境中。应彻底评估不同级别区域之间的任何转移（详见 4.10）。如果密闭系统被打开（例如对散装生产线进行维护），则应在于物料相适当的	基本一致

<p>应当与物料所需的洁净级别相适应（如最终灭菌工艺的 C 级、无菌生产工艺的 A 级），否则应当进一步对密闭系统进行清洁、消毒以及灭菌（针对无菌工艺）。</p>	<p>洁净区内执行（例如，对于终端灭菌工艺，在 C 级区，对于无菌操作，在 A 级区），或者进行后续清洁和消毒（如果是无菌工艺，则灭菌）</p>	
---	--	--

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】 第四节 一次性使用系统

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	一次性使用系统	一次性使用系统（SUS）	
26	<p>第二百一十五条 一次性使用系统（SUS）的设计应当减少操作需求，降低人工干预的复杂性。</p>	<p>8.131 一次性使用系统（SUS）是用于无菌产品生产的技术，替代重复使用设备。SUS可以是单一组件，也可以是由多个组件制成，例如袋子、过滤器、管路、接头、阀门、储存瓶和传感器。一次性系统的设计应减少对操作的需求和人工干预的复杂性。</p>	<p>NMPA 无菌药品附录正文未描述 SUS 的定义，在第二百三十五条（三十三）进行了描述。</p>
27	<p>第二百一十六条 使用 SUS 时，应当在 CCS 中考虑与其有关的特定风险，至少包括：</p> <p>（一）产品接触表面与产品之间的相互作用（吸附、可提取物和浸出物）。</p> <p>（二）与固定的可重复使用的系统相比的脆弱性。</p> <p>（三）增加的手工操作（包括系统的检查和处理）和连接的数量及复杂性。</p> <p>（四）装配的复杂程度。</p> <p>（五）除菌过滤器使用前后的完整性测试。</p> <p>（六）存在孔洞和泄漏的风险。</p> <p>（七）打开外包装时损害系统的可能性。</p> <p>（八）微粒污染的风险。</p>	<p>8.132 与 SUS 有关的一些特定风险，应作为 CCS 的一部分进行评估，包括但不限于：</p> <ul style="list-style-type: none"> i 产品与产品接触表面的相互作用（例如吸附、浸出物和溶出物） ii 与固定的重复使用系统相比的脆弱属性。 iii 增加了人工操作（包括对系统的检查和处理）和产生的连接的数量和复杂程度。 iv 装配的复杂程度、 v 除菌级过滤器使用前后完整性测试的性能（详见 8.87） vi 小孔和泄露的风险、 vii 打开外包装时对系统的潜在影响、 viii 微粒污染 	<p>基本一致</p>
28	<p>第二百一十七条 SUS 的灭菌工艺应当经过验证，证明对系统性能无不良影响。</p>	<p>8.133 SUS 的灭菌工艺应经过验证，并对系统性能没有负面影响。</p>	<p>基本一致</p>

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】 第四节 一次性使用系统

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	一次性使用系统	一次性使用系统（SUS）	
29	第二百一十八条 供应商（包括提供灭菌服务的供应商）评估对 SUS 的选择和使用至关重要。对于无菌 SUS，供应商资质确认时应当对其无菌保证能力进行确认，并且在来货验收时检查每个单元的灭菌证明文件。	8.134 一次性使用系统（包括灭菌）的供应商评估对于这类系统的选择和使用是至关重要的。对于无菌 SUS，无菌保证的确认应作为供应商确认的一部分，每个单元的灭菌证据应在接收时进行检查。	基本一致
30	第二百一十九条 对产品生产所用 SUS 的相容性评估应当在工艺条件下进行。	8.135 应在工艺条件下评估产品和与产品接触表面的吸附和反应。	基本一致
31	第二百二十条 应当评估 SUS 的可提取物和浸出物等对产品质量的影响，特别是当系统由聚合物材料制成时。应当针对每个组件评估可提取物数据的适用性。对于具有高浸出风险的组件，包括对物料有吸附或与物料长时间接触，应当对其浸出物进行安全性评估。如果采用模拟工艺条件，应当基于科学依据准确反映实际工艺条件。	8.136 应当评估 SUS 的溶出物和吸附物，以及对产品质量的影响，尤其是当 SUS 系统是由高分子材料制造时。应评估每一个组件溶出物数据的适用性。对于被认为有吸附物高风险的组件，包括那些可能吸附被加工的物料或有较长的物料接触时间的组件，应考虑对可浸出物的研究进行评估，包括对安全性问题的考虑。如果采用模拟工艺条件，应能准确反映实际工艺条件并基于科学原理。	基本一致
32	第二百二十一条 SUS 的设计应当能在预定操作条件和持续时间内保持完整性。日常加工或运输过程中可能暴露于极端条件（如冻融过程）下时，需关注一次性组件的结构完整性，包括确认内置无菌连接装置（热密封和机械密封）	8.137 SUS 的设计应能在预期的操作条件下整个工艺期间保持完整性。在日常加工或运输过程可能出现暴露于极端条件（例如冻融过程）的情况，应当注意一次性使用组件的结构完整性，包括在这些条件下保持其固有无菌连接装置（包括热封和机械密封）完整性的确认。	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十章】 第四节 一次性使用系统

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	一次性使用系统	一次性使用系统（SUS）	
	在极端条件下的完整性。		
33	第二百二十二条 应当建立 SUS 的质量标准并执行，质量标准应当与产品和工艺的风险或关键性相适应。验收时，应当对每件 SUS 进行检查，确保其按照已批准的质量标准生产、供应和交付。应当在使用前对外包装（如外包装盒、产品袋的外观）、标签印刷进行目检，审核所附文件（如合格证书、灭菌证明），并记录。	8.138 应当为 SUS 建立并实施与风险或产品及其工艺的关键程度相适当的可接受标准。接收时，应检查每一件 SUS，确保其是按照批准的质量标准进行生产、供应和发运的。应当在使用前对外包装（例如外箱、产品保护袋的外观）、标签打印和附属文件的审核（例如符合性证书、灭菌证明）进行目视检查并记录。	基本一致
34	第二百二十三条 SUS 的关键人工操作（如装配、连接）应当进行适当控制，并在无菌工艺模拟中进行确认。	8.139 SUS 的关键人工操作，例如装配和连接，应当进行适当控制，并在 APS 中进行确认。	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十一章】质量控制			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第十一章 质量控制	10.质量控制 (QC)	
1	第二百二十四条 企业应当配备接受过适当培训（包括微生物学、无菌保证和工艺知识）且有实践经验的人员，以支持生产活动的设计、环境监测的管理及微生物相关事件对无菌药品安全性影响的调查评估活动。	10.1 应配备在微生物学、无菌保障和工艺知识方面有适当培训和经验的人员，以支持生产活动、环境监测计划的设计以及任何微生物事件相关联无菌产品安全性影响的调查评估。	基本一致
2	第二百二十五条 监测结果或 CCS 表明需对物料和产品的微生物、微粒和细菌内毒素/热原进行控制时，相应项目应当纳入其质量标准。	10.2 当监测和/或 CCS（污染控制策略）需要时，原料、组分和产品的质量标准应包含微生物、微粒和内毒素/热原限度的要求。	基本一致
3	第二百二十六条 应当根据所用灭菌或除菌过滤方法的效果确定灭菌前或除菌过滤前产品微生物污染水平的限度标准，并每批次进行监测，监测结果应当作为产品放行的依据之一。对于过度杀灭法的最终灭菌产品，应当按照适当的间隔时间对微生物负荷进行监测。取样应当具有代表性，并能够代表“最差状况”。	10.3 对于无菌灌装产品和最终灭菌产品，应对每批产品进行微生物负荷测定，其结果应作为最终批审核的一部分。应定义在终端除菌级滤器或终端灭菌步骤之前的生物负荷标准，此标准与所使用方法的效率有关。应在能代表最差条件的情况 （例如在保存时间结束时） 进行取样。如果为最终灭菌产品设置过度灭菌参数时，则应在适当的预定时间间隔监测生物负荷。	NMPA 无菌药品附录未对代表取样“最差情况”进行举例。
4		10.4 对于被批准进行参数放行的产品，在灭菌开始循环之前，应为已灌装产品制定支持性灭菌前生物负荷监测计划，并对每个批次产品都要进行生物负荷测定。灭菌前灌装单位的取样位置应基于最差的情况（确定），并具有代表性。应在生物负荷测定期间发现的任何微生物都应鉴定，并确定其对灭菌工艺有效性的影响。如有必要，应监测内毒素/热原水平。	NMPA 无菌药品附录未规定进行参数放行的产品相关要求。
5	第二百二十七条 产品的无菌绝不能只依赖于无菌检查，不能将无菌检查结果视作不符	10.5 成品无菌检测，只能作为无菌保证一系列关键控制措施中的最后一项。它不能用于确保不符合其设计、程序或验证参数的产品的无菌性。应对相关产品的无菌检测	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿） & 欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十一章】质量控制

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第十一章 质量控制	10.质量控制 (QC)	
	合设计、规程或验证参数产品无菌性的保证。无菌检查方法应当经过验证。	进行验证。	
6	<p>第二百二十八条 无菌检查应当在无菌条件下进行。无菌检查的取样计划应当根据风险评估结果制定，确保包括微生物污染风险最大的产品。无菌检查样品的取样应当至少符合以下要求：</p> <p>（一）无菌灌装产品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。应当基于风险进行额外取样，如在关键干预操作之后的取样。</p> <p>（二）最终灭菌产品应当从可能的灭菌冷点处取样。</p> <p>（三）同一批产品经多个灭菌设备或同一灭菌设备分次灭菌的，样品应当从各个/次灭菌设备中抽取，同时应当考虑对其他项目进行检验。</p>	<p>10.6 无菌检测应在无菌条件下进行。用于无菌检测的样品应能够代表整个批次，但应特别包括从被认为最有可能受到污染的部分采集样品,例如:</p> <p>i.对于无菌灌装的产品，样品应包括在批次开始和结束时灌装的容器。应基于风险考虑其他样品，如在关键干预措施后进行取样。</p> <p>ii 对于在最终容器中进行热力灭菌的产品，所取的样品应能代表最差情况的位置（例如，每个装载中可能最冷点或加热最慢的部分）</p> <p>iii 对于冻干的产品，从不同的冻干装载中取样。</p> <p>注: 如果生产过程中有含亚批 (例如，最终灭菌的品)，则应从每亚批中进行无菌样品的取样，并对每亚批进行无菌检测。还应该考虑对其他成品检测项目进行单独测试。</p>	<p>1. NMPA 无菌药品附录和 EMA 附录 1 关于无菌检测样品的描述不一致，但表达意思基本一致；</p> <p>2. NMPA 无菌药品附录明确要求无菌灌装产品在灌装过程中发生较大偏差后的产品应取样检测无菌；</p> <p>3. NMPA 无菌药品附录对最终灭菌产品只规定在灭菌冷点处取样，未规定在加热最慢的部分中取样。</p> <p>4. NMPA 无菌药品附录未规定冻干产品从不同的装载中取样。</p>
7	第二百二十九条 对于因有效期短而无法在产品放行前完成无菌检查的产品，应当通过风险	10.7 对于某些产品，由于产品的有效期太短，无菌检测可能无法在放行前完成并获得无菌检测结果。在这种情况下，应评估和记录降低已识别风险所需的工艺设计以及额外监测	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十一章】质量控制

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第十一章 质量控制	10.质量控制 (QC)	
	评估制定操作规程，详细说明操作流程、降低风险的措施，以及额外的监测要求或替代的检验方法。	和/或替代测试方法的额外考虑。	
8	第二百三十条 无菌检查前，任何对无菌样品外表面去污染处理的操作（如汽化过氧化氢、紫外消毒等）均不得对无菌检查方法的灵敏度或样品的可靠性产生不良影响。	10.8 在检测前，用于对无菌样品外表面进行去污染（清洁消毒）的任何过程（如 VHP、紫外线）都不应对检测方法的灵敏度或样品的可靠性产生负面影响。	基本一致
9	第二百三十一条 应当按照药典方法对产品检验用培养基进行质量控制试验。环境监测和无菌工艺模拟试验用培养基，应当采用经科学论证的指定菌种（包括环境监测和无菌检查中发现的典型微生物）进行促生长能力的测定。培养基质量控制试验通常应当由企业自行开展，如确需委托他人开展试验的应当经过论证，并充分考虑培养基的运输和发运条件。	10.9 用于产品检验的培养基 在使用前 应根据相关药典进行质量控制测试。用于环境监测和 APS 的培养基应 在使用前 使用科学合理并经指定的参考菌株和包含适合代表本地的分离株进行促生长试验。培养基质量控制测试通常由终端用户进行。任何依托培养基外包测试或供应商测试的都应经过论证，并应全面考虑在此情况下的运输条件。	1. NMPA 无菌药品附录未明确规定产品检验的培养基应在 使用前 进行质量控制测试； 2.NMPA 无菌药品附录未明确规定用于环境监测和 APS 的培养基应在 使用前 进行促生长实验。
10	第二百三十二条 洁净区的环境监测数据和趋势分析数据应当作为产品放行的依据之一。操作规程中应当详细说明当发现环境监测数据超出趋势或规定的限度时应当采取的措施。对于有效期短，可能无法及时获得生产过程中的环境监测数据的产品，应当将对最新已有监测数	10.10 洁净区产生的环境监测数据和趋势数据应作为产品批放行的一部分进行审核。应提供书面程序说明当发现环境监测数据超趋势或超过规定限度时应采取的行动。对于有效期短的产品，可能无法获得生产时的环境监测数据；在这些情况下，应包括对最近可用数据的审核，这些产品的生产商应考虑使用快速/替代方法。	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十一章】质量控制

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	第十一章 质量控制	10.质量控制 (QC)	
	据的审核作为其放行依据，企业应当考虑采用快速方法或其他替代方法。		
11	第二百三十三条 常规生产中采用快速和自动化微生物检测方法，应当经过验证。	10.11 如果快速和自动化微生物方法用于一般生产目的，则应针对相关产品或工艺使用这些方法进行验证。	NMPA 无菌药品附录未明确快速和自动化微生物检测方法应针对相关产品和工艺进行验证。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十二章】 附 则			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
1	<p>第二百三十四条 无菌辅料和直接接触药品的无菌包装材料等无菌产品的生产应当参照本附录执行。</p> <p>对于液体、乳膏、软膏以及低微生物负荷的生物制品中间体等不需要达到无菌水平，但需要控制和降低微生物、微粒和细菌内毒素/热原污染的药品生产，可参照本附录中 CCS、厂房设计、洁净区级别划分和监测、确认与验证、人员更衣等原则执行。</p>	<p>1. 本附录旨在为无菌产品的生产提供指导。然而，有些原则和指导(例如污染控制策略、厂房设计、洁净室分级、确认、验证、监测和人员更衣)或许可用于支持其他不需要灭菌，但需要控制和降低微生物、微粒和内毒素/热原污染的产品的生产(如某些液体，乳膏，软膏以及低微生物负载的生物制品中间产品)。如果生产商选择将本指南应用于非无菌产品，生产商应明确记录所应用的原则，并认可应证明符合这些原则。</p>	基本一致
2	<p>第二百三十五条 本附录下列术语的含义是：</p> <p>(一) A 级送风：指不要求进行悬浮粒子数连续监测且无 A 级微生物监测限度要求的情况下，通过过滤器（经确认该过滤器能够产生质量达到 A 级悬浮粒子数要求的空气）过滤的空气。如用于保护尚未轧盖的已完全加塞的西林瓶。</p>	<p>A 级送风:通过了过滤器的空气，该过滤器能够产生符合 A 级总粒子数要求的空气，但不要求执行连续总粒子数监测或满足 A 级微生物的监测限度。专门用于保护没有轧盖的全压塞小瓶。</p>	基本一致
3	<p>(二) 本地分离菌：指工厂的代表性微生物，一般通过洁净区（尤其是 A 级区和 B 级区）的环境监测、人员监测或无菌检查结果阳性等途径得到。</p>	<p>本地分离菌: 工厂的代表性微生物，经常在洁净区环境监测(特别是 A 级区域和 B 级区域)、 人员监测或无菌测试结果阳性等途径得到。</p>	基本一致
4	<p>(三) 成型—灌装—密封 (Form-Fill-Seal, FFS)：指一种自动灌装工艺，通常用于最终灭</p>	<p>成型 -灌装 -密封(FFS):一种自动灌装工艺，通常用于最终灭菌的产品，该工艺使用连续平卷的包装薄膜来生产内包装容器,同时向生产成型的内包装容器中灌装产品,并将灌装完</p>	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
	菌产品的生产，如将连续的成卷的包装膜制成内包装容器，同时对成型的容器进行产品灌装，然后对容器进行密封的连续生产工艺。FFS 工艺是利用单网系统（单个成卷的薄膜自身缠绕形成腔体）、双网系统（两个成卷的薄膜一起形成腔体）或型坯系统（型坯拉伸成型形成腔体），通常借助真空模具或加压气体，对成型的腔体进行灌装、密封并形成单个包装。薄膜通常由聚合材料、聚合涂层箔或其他合适的材料组成。	成的容器进行密封，整个工艺都是连续的。FFS 工艺可以使用单网系统(即一个平卷薄膜包裹其自身以形成空腔)或 双网系统(即两个平卷薄膜聚集在一起以形成空腔)，通常需要借助真空模具或加压气体。空腔形成后，向其中灌装、将其密封，然后切割成单个包装。薄膜通常由聚合物材料、聚合物涂层箔或其他合适的材料组成。	
5	（四） 除菌过滤器 ：指经过验证可以去除液体或气体中的特定挑战用微生物，并能获得无菌滤出物的过滤器。其孔径通常不大于 0.22μm。	除菌级过滤器 ：经过适当验证，可以从流体或气体中去除特定的挑战用微生物，并得到无菌流出物的过滤器。通常，此类过滤器孔径等于或小于 0.22um。	基本一致
6	（五） 吹—灌—封 (Blow-Fill-Seal, BFS) ：指一种由热塑性材料吹制成容器并可连续完成灌装和密封的全自动化操作技术。最常见的吹—灌—封设备类型是往复式（带有型坯切割）和旋转式（封闭型坯）。	吹灌封技术(BFS) ：一种技术，其容器由热塑颗粒制成，在灌装产品后通过连续、集成、自动化的操作进行密封。最常见的两种 BFS 机器类型是梭式(带有型坯切割)和旋转式机器(封闭型坯)。	基本一致
7	（六） 单向流 ：指以单一方向、稳定和均匀方式以及足够速度流动的气流，可不断地将悬浮粒子从关键区域或检验区域中清除。	单向流 ：以一种稳定而均匀的方式，并以足够的速度向单一方向流动的气流，以便不断地将颗粒从关键的操作区或检验区域中清除。	基本一致
8	（七） 单向流单元 ：指提供经过滤的单向流的机柜。	单向气流(UDAF)单元 ：提供过滤单向气流的机柜(以前称为层流罩或 LAF)	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十二章】 附 则			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
9	<p>(八) 等动力学取样头:指几乎不会对空气产生干扰的采样头,可以使悬浮粒子像没有经过取样头一样进入取样口,即进入取样口的空气的平均流速与该位置气流的平均流速几乎相同(±20%)。</p>	<p>等动力取样头:几乎不会对空气产生干扰的取样头,可以使悬浮粒子就像没有经过取样头一样进入取样口。(即进入采样口的空气的平均速度与该位置的气流的平均速度几乎相同(± 20%)。</p>	基本一致
10	<p>(九) 动态: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。</p>	<p>4.29. “动态”的定义是:洁净室安装完毕, HVAC 系统完全运行,设备安装完毕并在生产商规定的运行模式下运行,最大人数在场进行或模拟日常运行工作的状态。</p>	EMA 附录 1 无菌药品生产增加了“洁净室安装完毕, HVAC 系统完全运行”的要求。
11	<p>(十) 隔离器:指能够经受反复内表面去除微生物污染,提供满足 A 级空气质量的内部工作区域的设备,可以为其内部提供与外部环境(例如周围洁净室空气和人员)无间断的持续隔离。隔离器主要有两种类型:</p> <p>1.密闭式隔离器系统通过与辅助设备的无菌连接实现物料转移,而不是使用向周围环境开口的方式,从而阻断外部污染物进入隔离器内部。密闭系统在整个操作中保持密封状态。</p> <p>2.开放式隔离系统允许在操作过程中通过一个或多个开口连续或半连续地传进和进出物料。开口的设计(如使用持续正压)以阻断外部污染进入隔离器。</p>	<p>隔离器:能够进行可重复的内部生物净化的外壳,其内部工作区域满足 A 级条件,可将其内部与外部环境(例如周围洁净室空气和人员)无间断的持续隔离。隔离器主要有两种类型:</p> <p>1.密闭式隔离系统通过与辅助设备无菌连接实现物料的转移,而不是使用向周围环境开口的方式,从而隔绝了隔离器内部被外部污染。密闭系统在整个操作过程中保持密封状态。</p> <p>2.开放式隔离系统允许在操作期间通过一个或多个开口连续或半连续地传进和/或传出物料。开口经过设计(例如,使用持续正压)以防止外部污染物进入到隔离器。</p>	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
12	(十一) 更衣确认 : 指确认人员完整穿戴工作服能力的程序, 需首次和定期执行。	更衣确认 : 确定人员能够完整穿戴无菌服能力的程序, 需要首次和定期确认。	基本一致
13	(十二) 固有干预 : 指常规和有计划的无菌操作 (如无菌组装、装载胶塞、环境监控等), 是无菌工艺不可或缺的一部分。	固有干预 : 是无菌工艺不可或缺的一部分。是组装, 常规操作和/或监控 (例如: 无菌 组装, 容器补充, 环境取样等) 所必需的干预。固有干预措施应遵循规程或作业指导书的要求来执行无菌操作。	NMPA 无菌药品附录中提出常规和有计划的, EMA 附录 1 无菌药品生产中写的是需要遵循规程。
14	(十三) 关键表面 : 指可能与无菌产品或其容器或密封件直接接触或产生直接影响的表面。关键表面在生产操作开始前应当达到无菌, 并且在整个生产过程中保持无菌性。	关键表面 : 可能与无菌产品或其容器或密闭系统直接接触或产生直接影响的表面。关键表面在生产操作开始之前应达到无菌, 并且在整个生产过程中保持无菌性。	基本一致
15	(十四) 关键干预 : 对关键区域的干预 (固有干预或纠正性干预)。	关键干预 : 对关键区域的干预 (纠正或固有)。	基本一致
16	(十五) 关键区域 : 无菌操作区域内, 产品、已清洁的器具和已清洁的与产品直接接触的包装材料直接暴露的区域。	关键区域 : 无菌操作区域内, 产品和关键表面暴露于环境中的位置。	基本一致
17	(十六) 过滤器完整性测试 : 指用于确认过滤器 (产品、气体或空调系统过滤器) 保持其截留性能, 并且在处理、安装或操作过程中未被损坏的测试。	过滤器完整性测试 : 用于确认过滤器 (产品、气体或空调系统过滤器) 保持其截留性能, 在处理、安装、加工过程中未被破坏的一种测试。	基本一致
18	(十七) 阶段性生产 : 指在一段时间内, 严格按照既定且经验证的控制措施生产多批次同一	连续生产 : 在给定的时间段内, 按顺序生产一系列批次的相同产品, 并严格遵守既定且经过验证的控制措施。	术语命名不一致, 定义一致。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十二章】 附 则			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
	产品的生产方式。		
19	（十八） 静态 ：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。	4.29. “静态” 的定义是： 所有公用设施的安装都已完成，包括任何功能性 HVAC 系统，主要生产设备按规定安装，但没有运行，房间内没有人员在场。	EMA 附录 1 无菌药品生产增加了公用设施安装完成的要求。
20	（十九） 纠正性干预 ：指在执行过程中纠正或调整无菌工艺的干预措施。在常规无菌工艺中这些措施可能不会以固定的频率出现。例如清除组件阻塞、阻止泄漏、调整传感器和更换设备部件。	纠正性干预 ：在执行过程中纠正或调整无菌过程的一种干预措施。这些措施可能不会在常规的无菌过程中以设定的频率发生。示例包括：清除组件阻塞，阻止泄漏，调整传感器和更换设备组件。	基本一致
21	（二十） 快速传递系统/接口（Rapid Transfer Port, RTP） ：指用于将物品传输至 RABS 或隔离器中的系统，可将关键区域的风险降至最低。例如具有 α/β 接口的快速传递容器。	快速传输系统/端口(RTP) ：用于将物品传输到 RABS 或隔离器中的系统,可将关键区域的风险降至最低。	基本一致
22	（二十一） 密闭系统 ：指使产品不暴露于周围环境的系统。如，对于散装产品的容器（例如罐或袋），可以使用彼此连接的管道或管子作为一个系统，如用于无菌产品，则在连接完成后对整个系统进行灭菌。密闭系统可以是大规模可重复使用的系统，如原料药生产中所使用的系统；也可以是一次性软袋和多支管系统，如生物制品生产中所使用的系统。密闭系统在操作结束前不应当被打开。本附录中提及的“密闭	密闭系统 ：使产品不暴露于周围环境的系统。例如，可以通过使用管道或软管相互连接的待分装/灌装产品支架(例如罐子或袋子)作为一个系统来实现，并且在用于无菌产品的情况下，整个系统连接后进行消毒灭菌被制作。这些系统可以是(但不限于)大规模重复使用的，例如在活性成分生产中的系统，或一次性袋子和歧路系统，例如在生物产品生产中的系统。在操作结束之前，密闭系统不应被打开。本附录中使用的术语“密闭系统”，不包括 RABS 或隔离器系统。	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
	系统"并非指 RABS 或隔离器等系统。		
23	(二十二) 内置无菌连接装置 :指一种降低连接过程中污染风险的装置,可以是机械密封或熔融密封。	固有无菌连接装置 :在连接过程中降低污染风险的装置;这些可以是机械密封或熔封装置	基本一致
24	(二十三) 平衡时间 :指灭菌循环的平衡时间是指参考测量点达到灭菌温度至负载内所有点达到灭菌温度之间所需的时间。	平衡时间 :在参考测量点达到灭菌温度和负载内所有点达到灭菌温度之间所需的时间。	基本一致
25	(二十四) 屏障 :指一种将无菌操作区域(通常为 A 级)与周围环境隔开,为无菌操作区域提供保护的物理隔断。此类系统通常部分或全部使用诸如 RABS 或隔离器的屏障技术。	屏障 :一种物理分区系统,将无菌操作区域(通常为 A 级)与背景环境分开来提供无菌操作环境的保护。 这样的系统经常部分或全部使用被称为 RABS 或隔离器的屏障技术。	基本一致
26	(二十五) 手工无菌操作 :指操作人员手工配制、灌装、放置或密封无菌产品敞口容器的无菌生产工艺。	手动无菌加工 :操作人员手动配制、灌装、放置和/或密封装有无菌产品的开口容器的一种无菌工艺。	基本一致
27	(二十六) 首过空气 :指在接触暴露的产品和产品接触表面之前没有被阻碍从而在到达关键区域之前不太可能被污染的经过过滤的气流。	初始气流 :指在到达关键区域前,已通过过滤器的、在接触暴露产品或产品接触表面之前未被干扰可能引入污染的气流。	术语命名不一致,定义一致。
28	(二十七) 微生物负荷 :也称为微生物污染水平,指与特定目标相关(如人员、生产环境(包括空气和表面)、设备、产品包装、原辅料(包括水)、中间产品或成品)的微生物总数。	生物负载 :与特定项目相关的微生物总数,包括人员、生产环境(空气和表面)、设备、产品包装、物料(包括水)、中间产品或成品。	术语命名不一致,定义一致。
29	(二十八) 无菌生产区 :指非最终灭菌产品采		EMA 附录 1 无菌药品

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十二章】 附 则			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
	用无菌生产工艺的无菌操作所处的区域，该区域通常为 A 级。无菌生产工艺在本附录中也称作无菌生产。		生产无此术语内容。
30	（二十九） 污染控制策略（Contamination Control Strategy, CCS） ：指源于现有产品和工艺的理解得出的针对微生物、微粒和细菌内毒素/热原的一系列有计划的控制措施，以确保工艺性能和产品质量。控制措施可包括：原辅料以及制剂物料和组件相关的参数和属性、厂房设施设备的操作条件、过程控制、成品质量标准以及相关的监控方法和频次。	污染控制策略(CCS) ：从对当前产品和工艺的理解中得出的一套有计划的针对微生物，热原和粒子的控制措施，以确保工艺性能和产品质量。控制措施可以包括与活性物质、辅料、药品材料和组分、设施和设备操作条件、过程控制、成品标准以及相关的监控方法和频率有关的参数和属性。	基本一致
31	（三十） 细菌截留试验 ：指为了验证过滤器可以去除气体或液体中的细菌开展的试验。该试验通常采用标准微生物（如最低浓度为 10^7 CFU/cm ² 的缺陷短波单胞菌（ <i>Brevundimonas diminuta</i> ））进行。	细菌截留测试 ：执行此实验是为了验证过滤器可以去除气体或者液体中的细菌。通常使用一种标准菌株进行实验，例如最低浓度为 10^7 CFU/cm ² 的缺陷短波单胞菌。	基本一致
32	（三十一） 限制进入屏障系统（Restricted Access Barrier System, RABS） ：指提供一个封闭但未密封环境的系统，该环境通过使用硬质外壳和整合在系统上的手套将内部环境与周围环境分开以满足特定的空气质量条件（用于 A 级无菌工艺）。RABS 的内表面应当经过杀孢	限制进入屏障系统(RABS) ：提供一个封闭但未密封环境的系统，该环境通过使用硬质围挡和整合在系统上的手套将内部环境与周围环境分开以满足特定的空气质量条件(用于 A 级无菌工艺)。RABS 的内表面应经过杀孢子剂消毒和净化。操作员使用手套、半身服、快速传输系统 RTP 和其他集成的传输端口来执行操作或将材料传输到 RABS 内部。根据设计的不同,门几乎不被打开,或只在严格规定的情况下才能打开	基本一致

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产			
【第十二章】 附 则			
序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
	子剂消毒和净化。操作人员使用手套、半身服、快速传递系统和其他集成的传输端口来执行操作或将材料传输到 RABS 内部。根据设计，门几乎不被打开，仅在严格的预先定义条件下打开。		
33	（三十二）药品质量体系（Pharmaceutical Quality System, PQS）： 指为在质量方面指导和控制制药公司而建立的管理体系。（依据 ICH Q10）		EMA 附录 1 无菌药品无此术语内容。
34	（三十三）一次性使用系统（Single Use Systems, SUS）： 指在无菌药品生产中用于代替可重复使用设备（如不锈钢输送管道或容器）的系统。通常由一个或多个组件组成，如袋子、过滤器、管道、连接器、阀门、储瓶及传感器等。	一次性使用系统(SUS)： 产品接触部件仅使用一次以替代可重复使用的设备(如不锈钢输送管道或大容器)的系统。本文中涉及的 SUS 是指用于无菌产品的生产过程中的那些，通常由一次性组件组成，例如一次性的袋子、过滤器、管道、连接器、储存瓶和传感器等。	基本一致
35		气锁(气闸)： 指带有互锁门的密闭空间，用于维持相邻房间(通常是具有不同的空气洁净度标准)之间的气压控制。气锁的目的是为了防止从较低控制级别区域引入颗粒物质和微生物污染。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
36		行动限： 指设定的相关衡量指标(例如微生物或空气中悬浮粒子限度)，当超出时，应进行适当的调查并根据调查情况采取纠正措施。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
37		警戒限： 指设定的相关衡量指标(例如:微生物或者空气中悬浮粒子水平)，可以为潜在偏离常规操作条件和验证状态的情况提供早期预警，这不一定需要采取纠正措施，但应进行适	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
		当的监控和跟踪以解决潜在问题。警戒级别应该基于日常监测数据和确认趋势数据的建立的，并定期进行回顾。警戒限可以基于多个参数，包括不良趋势、超出设置限度的单个偏离事件，以及重复事件。	
38		无菌准备/处理： 在受控环境中处理无菌产品、容器和/或设施，在此环境中，送风、物料和人员都加以管控以防止微生物、内毒素/热原和粒子的污染。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
39		无菌工艺模拟(APS)： 一对整个无菌生产工艺的模拟，以确认工艺有能力保障产品的无菌性。包括所有与常规生产相关的无菌操作，例如，必要时进行设备组装、配料、灌装、冻干和密封操作。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
40		无菌： 通过使用无菌工作区域并以防止暴露的无菌产品被微生物污染的方式来执行活动的一种控制状态。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
41		生物净化： 通过使用化学杀孢子剂消除活性微生物负载的一种工艺。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
42		生物指示剂(BI)： 将微生物接种到合适的介质(例如溶液、容器或封闭物)上并置于灭菌器或房间中的装载位置以确定物理或化学灭菌或消毒工艺的效果。挑战用微生物的选择和验证应基于其对特定灭菌工艺的耐受能力。购进批的 D 值、微生物数量和纯度决定了 BI 的质量。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
43		分级区域： 包含多个洁净室的一个区域(参见洁净室定义)。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
44		清洁： 一种清除污染物的工艺，例如产品残留物和消毒剂残留物。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
45		洁净区： 指具有明确粒子和微生物洁净度标准的区域，通常包含多个相连的洁净室。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
46		洁净室 ：指经过设计、维护和控制以防止药品被粒子和微生物污染的房间。这样的房间被指定并可持续地满足适当的空气洁净度水平。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
47		洁净室分级 ：一种通过测量总粒子浓度，根据洁净室或洁净空气设备规范评估空气洁净度水平的方法。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
48		菌落形成单位(CFU) ：微生物学术语，指源自一个或者多个微生物形成的单个可检测菌落。对于液体样品，菌落形成单位通常表示为 CFU/ml，对于空气样品表示为 CFUm ³ ，对于在固体介质(如沉降或接触碟上)采集的样品，菌落形成单位通常表示为 CFU/样品。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
49		污染 ：生产、取样、包装或重新包装、存储或运输过程中,具有微生物性质的杂质(微生物的数量和类型，热原)或外来粒子被意外地引入到物料、中间产品、活性物质或制剂产品中，并可能会对产品质量产生不利影响。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
50		D 值 :将存活微生物数量减少到原始数量的 10%所需的灭菌参数值(持续时间或吸收剂量)。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
51		死角 :大于 3 倍管道内径的非循环管道(流体可能保持静止)的长度。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
52		停用 :工艺、设备或洁净室关闭且不再使用时。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
53		除污染 ：从一个区域、物品或人员身上去除或减少任何污染物(化学物质，废物，残留物或微生物)的整个过程。使用的除污染方法(例如清洁、消毒、灭菌)应进行筛选和验证，以达到适合于除污染的预期目的和清洁水平。参见生物除污染。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
54		除热原 :旨在将热原物质(例如内毒素)去除或灭活到指定的最小量的过程。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
55		消毒 :通过一种消毒产品对微生物结构或新陈代谢的不可逆作用，将微生物数量减少到被	NMPA 无菌药品附录

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
		认为符合预期水平的工艺。	无此术语内容。
56		内毒素: 存在于革兰氏阴性细菌细胞壁中的热原产物(即脂多糖)。内毒素可导致接受注射的患者发烧甚至死亡的反应。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
57		可提取物: 工艺设备在极端条件下暴露于适当的溶剂中，从工艺设备表面迁移到要加工的产品或物料中的化学物质。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
58		HEPA 过滤器: 依据相关国际标准规定的高效粒子空气过滤器	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
59		浸出物: 在正常使用和/或存储条件下，从工艺设备或容器的产品接触表面迁移到产品中的化学物质。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
60		冻干: 通过升华的方式来去除水溶液和非水溶液系统中溶剂的物理-化学干燥过程，主要是为了实现产品或物料的稳定性的。“冻干”与术语“冷冻干燥”是同义的。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
61		操作员: 参与工艺操作的任何个人，包括生产线组装，灌装，维护或与生产活动相关的其他人员。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
62		过度杀灭: 足以提供使最小 D 值为 1 分钟的微生物至少下降 12 个对数值的一种工艺。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
63		型坯: 由 BFS 机器挤出的聚合物“管”，用于形成容器。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
64		传递窗: 与气锁(参考气锁定义)同义，但通常尺寸较小。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。
65		患者: 人或动物，包括临床试验的参与者。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
66		无菌加工后终端热处理： 无菌加工后使用的一种终端湿热工艺，已证明可提供 $\leq 10^{-6}$ 无菌保证水平 SAL)。但不符合蒸汽灭菌的要求(例如 FO28 分钟)。这也有助于灭活可能无法通过过滤去除的病毒。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
67		热原： 可以引起被注射患者的身体发热反应的物质。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
68		原材料： 用于无菌产品生产的任何成分，包括那些可能不会出现在最终药品中的成分。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
69		杀孢子剂： 当在规定的接触时间内以足够的浓度使用时，可以破坏细菌和真菌孢子的药剂。预计会杀死所有无性繁殖微生物。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
70		无菌产品： 就本指南而言，无菌产品是指一种或多种暴露在无菌条件下的被灭菌的要素，并最终构成无菌活性物质或无菌产品。这些要素包括容器、密闭物和成品药的组件。或者，通过最终灭菌过程达到无菌的产品。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
71		终端灭菌： 在最终容器内的成品使用杀菌剂或特定条件以实现 10^{-6} 或更好的预期无菌保证水平(SAL)。 (例如，单个无菌产品中微生物存活理论概率等于或小于 1×10^{-6} (百万分之一))。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
72		湍流： 非单向空气流。洁净室中的湍流空气应通过混流稀释来冲洗洁净室，并确保维持可接受的空气质量。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
73		最差条件： 指包含工艺限度和环境的一组条件，包括标准操作规程中的条件，这些条件造成工艺或产品故障的可能性最大(与理想条件相比)。这样的条件最有可能但不一定导致产品或过程失败。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。
74		水系统： 一种用于制备、储存和分配水的系统,通常符合特定的药典等级(例如:纯 化水和注射用水(WFI))。	NMPA 无菌药品附录无此术语内容。

无菌药品附录（征求意见稿）&欧盟附录 1 无菌药品生产

【第十二章】 附 则

序号	无菌药品附录（征求意见稿）	欧盟附录 1 无菌药品生产	差异对比
	附则	术语	
75		Z 值:导致生物指示剂 D 值变化 10 倍的温差。	NMPA 无菌药品附录 无此术语内容。

泰格康利华(北京)咨询服务有限公司
TIGERMED-CANNY (BEIJING) CONSULTING INC.



电话：400-8770626

官网：www.china-canny.com

邮箱：canny@TigermedGrp.com

地址：北京市朝阳区朝阳门外大街20号联合大厦

欢迎关注“康利华咨询”