

附件

“药品无菌保障指导原则的研究”课题调查问卷

请仔细阅读以下说明后填写问卷：

- ① 本问卷仅为开展课题研究所用，所得信息并不公开，请各单位如实填写问卷中的内容，如有问题涉及企业机密不便作答，可在该问题下注明。
- ② 本问卷设计的问题包含三类，一是选择类，请在对应的选项打“√”，或根据问题下方说明，选择合适的选项并将编号填写在相应位置；二是填空类，请根据问题说明，参考填写示例，将问题涉及内容填写在表格相应位置；三是问答类，请仔细阅读题目及问题说明，回答内容尽量全面、以建议形式呈现。
- ③ 如问题后留白不足，可另附页填写。
- ④ 建议于电子版问卷中填写并反馈。

一、基本信息

1. 基本信息

企业名称：_____

地址：_____

联系人：_____

联系方式：_____

2. 贵公司的企业性质为：

A.国有企业 B.私营企业 C.港澳台商投资企业 D.外商独资企业 E.中外合作企业 F.中外合资企业 G.其他：_____

3. 贵公司生产的药品所属类别为（可多选，如为其他请补充）：

A.中药饮片 B.中成药 C.化学药 D.生物制品 E.其他：_____

4. 根据微生物控制要求，贵公司生产的药品类别与主要剂型为（请包含所有生产的药品类别和剂型，如有其他请补充）：

4.1 无菌药品主要剂型：_____

4.2 非无菌药品主要剂型：_____

A.片剂 B.注射剂 C.胶囊剂 D.颗粒剂 E.眼用制剂 F.鼻用制剂 G.软膏剂、乳膏剂 H.吸入制剂 I.喷雾剂 J.气雾剂 K.凝胶剂 L.糖浆剂 M.口服溶液剂、口服混悬剂、口服乳剂 N.其他_____

5. 贵公司实施的 GMP 符合_____要求（可多选，如有其他请补充）。

A.中国 B.欧盟 C.美国 D.日本 E.澳大利亚 F.WHO G.其他_____

6. 无菌药品品种信息

请在本企业生产的无菌药品中选择 1 个无菌保障方式为无菌生产工艺或无菌生产工艺结合热处理（ $F_0 < 8$ ）的品种，作为本问卷的主要调查对象，第 7~39 题依据该品种具体情况作答。若无此类品种，可选择终端灭菌品种作为主要调查对象，在本问卷的问题中如遇到不适用问题可注明“不适用”或直接跳过。

所选品种名称：_____

如需隐去品种名称，请对品种进行描述（如小容量注射剂，5ml/支，安瓿瓶；或大容量注射液，500ml，玻璃瓶）

所选品种无菌保障方式：A.无菌生产工艺；B.终端灭菌；C.无菌生产工艺结合热处理（ $F_0 < 8$ ）

请填写所选品种的基本信息，按照说明填写表 1。

表 1 品种基本信息

品种名称	是否为原料药	剂型	包装容器	无菌保障方式

是否为原料药：A.是；B.否

剂型：A.液体制剂；B.粉剂（冻干）；C.粉剂（非冻干）；D.混悬剂；E.膏剂/凝胶剂；F.其他（请说明）

包装容器：A.安瓿瓶；B.西林瓶；C.玻璃输液瓶；D.输液软袋；E.卡式瓶；F.预灌封注射器；G.其他（请说明）

无菌保障方式：A.无菌生产工艺；B.最终灭菌；C.无菌生产工艺结合热处理

二、包装系统密封性

7. 所选产品的包装系统密封性需要达到什么样的密封效果？

A. 需维持无菌和产品组分含量，无需维持顶空气体；

- B. 需维持无菌、产品组分含量和顶空气体
- C. 要求维持无菌的多剂量包装，即包装被打开后，防止药品使用过程中微生物侵入和药品的泄漏。
8. 在产品开发初期，是否进行了包装密封系统设计和质量控制？
- A. 是
- B. 否
9. 在产品工艺的开发阶段，是否对与密封性相关的关键工艺步骤和关键工艺参数进行研究和控制？
- A. 是
- B. 否
10. 是否进行了密封性检查方法的开发和验证？如果是，使用和何种方法？
- A. 是，请简述_____
- B. 否
11. 商业化生产的产品，是否进行了 100%的密封性检查？为什么？
- A. 是，因为_____
- B. 否

三、原辅料的微生物控制

12. 请描述原辅料来源、验收指标及限度、标准依据，按要求填写表 2（可增加行）。

表 2 原辅料来源、验收指标及限度、标准依据

原辅料名称	来源	验收指标及限度	标准依据

来源：系指接收入厂阶段，填写选项：

- A.直接接收原材料开始：例如合成/半合成工艺使用的起始物料
- B.接收来自外部供应商提供的：原材料经过前处理的中间品 / 粗品
- C.接收来自外部供应商提供的：中间品经过合成、纯化后的原辅料
- D.其他（请说明）

验收指标及限度、标准依据：系指原材料/中间品、粗品/原辅料/其他加工前的质控指标。填写微生物污染相关的质控项目（包括微生物限度、生物负载、需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、细菌内毒素等）、限度及标准依据（包括国标、行业标准或内控标准），注明名称和版本号。如未控制上述项目请划“/”。

示例：表 2 原辅料来源、验收指标及限度、标准依据

原辅料名称	来源	验收指标及限度	标准依据
头孢曲松钠	A	原材料：7-ACA（7-氨基头孢 烷酸） 细菌内毒素：<1.0EU/mg	内控标准 A***，0*版本

13. 请以工艺流程图的形式，简述从原辅料到制剂的工艺，并在图中用图解或者特殊标注表明可能增加微生物负载的步骤。

14. 请描述生产过程中使用的内包材材质和包装形式、内包材微生物控制指标及限度、标准依据、监控频次或原则、完整性确认方法和标准，按要求填写表 3（可增加行）。

表 3 内包材基本信息、控制指标及标准

内包材用途	材质和包装形式	微生物控制指标及限度	标准依据	监控频次或原则	完整性确认方法和标准

内包材用途：填写用于起始物料、中间品、原辅料。

微生物控制指标及限度：请填写内包材的微生物限度、生物负载、需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、细菌内毒素或热原等控制指标及限度，若无需检测，说明控制工艺。

标准依据：请注明标准来源、出处。

监控频次或原则：请说明内包材监控频次或原则。

完整性确认方法和标准：用于无菌原辅料 / 无菌制剂，或者其他重要中间品的内包材是否进行完整性验证或检测？如有，请注明方法、检测原理及标准。

示例：表 3 内包材基本信息、控制指标及标准

内包材用途	材质和包装形式	微生物控制指标及限度	标准依据	监控频次或原则	完整性确认方法和标准

用于中间品、原料药	药用低密度聚乙烯袋	微生物限度：需氧菌不得过 1000cfu/100cm ² ， 霉菌和酵母菌总数不得过 100cfu/100cm ² ， 大肠埃希菌不得检出。	《国家药包材标准》 YBB00072005-2015，P266	每批检验或每月抽检*批	可参考袋的耐压性能测试：往袋内加约 1/2 水，并模拟生产扎袋封口，在上下板加压的方式观察袋的密封完整性。
用于无菌原料药	药用铝瓶	无菌：应无菌生长。	验证标准，非日常控制标准。	灭菌工艺进行定期验证	真空物理法，不能产生连续气泡。

15. （原辅料企业）是否对生产的原辅料、所用的原材料、内包材均制定了微生物限度（或生物负载）、细菌内毒素限度标准？

- A. 是
- B. 否，简述未制定限度的原材料、原辅料、内包材类型及原因
- C. 非原辅料生产企业，不适用

16. 原辅料取样环境、取样工具和样品包装容器类型、清洁消毒程序是否有明确规定和控制？

- A. 是，原辅料取样环境、取样工具和样品包装容器类型、清洁消毒程序有明确规定和控制，且经验证
- B. 是，原辅料取样环境、取样工具和样品包装容器类型、清洁消毒程序有明确规定和控制，但未经验证
- C. 无明确书面规定，但在实际取样过程中有控制
- D. 否，未作规定和控制，请简述原因_____

17. 生产过程中，有无降低微生物负载的工艺 / 步骤（可多选）？

- A. 有，灭菌工艺
- B. 有，过滤除菌工艺
- C. 有，其他降低微生物负荷的工艺 / 步骤，请具体描述
- D. 无

18. 如生产过程使用灭菌工艺/除菌过滤工艺，是否对灭菌/除菌过滤前中间产品允许的最长保存时间进行了研究？

- A. 是
- B. 否
- C. 未使用灭菌工艺/除菌过滤工艺，不适用

19. 生产过程中，有无去除或降低内毒素的工艺 / 步骤（可多选）？

- A. 有，活性炭吸附
- B. 有，干热灭菌
- C. 有，碱处理
- D. 有，超滤
- E. 有，其他去除或降低内毒素的工艺 / 步骤，请具体描述_____
- F. 无

20. 生产过程中，是否对生产工艺中各工序之间的时间间隔有明确规定和控制？

- A. 是，时间间隔有明确规定和控制，且经验证
- B. 是，时间间隔有明确规定和控制，但未经验证
- C. 无明确书面规定，但在实际生产过程中有控制
- D. 否，未作规定和控制，请简述原因

21. 请结合工艺流程图，说明生产过程中微生物质控点的设计位置、检测指标及限度、标准依据、监控频次或原则，按要求填写表 1-3。

表 4 生产过程中微生物质控点

质控点	检测指标及限度	标准依据	监控频次或原则

质控点：请说明设计在哪步工艺环节（结合工艺流程图）。

检测指标及限度：包括但不限于微生物限度、生物负载、需氧菌总数、霉菌和酵母菌总数、细菌内毒素等。

标准依据：包括国家法定标准、行业标准或内控标准，注明名称、编号或版本号，描述限度标准，如对应标准中有多种方法的，请注明具体使用方法。

监控频次或原则：请说明监控频次或原则。

示例：表 4 生产过程中微生物质控点

质控点	检测指标及限度	标准依据	监控频次或原则
原料药成品	细菌内毒素： <6.0EU/mg; 微生物限度：需氧菌不 得过 100cfu/g, 霉菌和 酵母菌总数不得过 10cfu/g, 大肠埃希菌不 得检出/g。	中国药典 2020 年版二部 P....., 细菌内毒素：凝胶限度法; 微生物限度：薄膜过滤法。	每批检验或每月抽检 *批

22. 是否建立来自原辅料、内包材及生产过程中各质控点的污染菌数据库，并定期对数据进行分析？

- A. 是
- B. 否

23. 原辅料的微生物限度是否使用了替代方法？如果是，请明确具体方法。

- A. 否
- B. 是，微生物限度替代方法为：①生物发光技术、电化学技术、比浊法等；②固相细胞计数法、流式细胞计数法等；③脂肪酸测定技术、核酸扩增技术、基因指纹分析技术等；其他，请具体描述_____

24. 原辅料的细菌内毒素检测是否使用了替代方法？如果是，请明确具体方法。

- A. 否
- B. 是，细菌内毒素检测替代方法为：①利用重组技术人工合成鲎试剂中的关键酶-C 因子来量化细菌内毒素的重组 C 因子法；②仍然使用鲎试剂，但用量仅为原方法十分之一的微量凝胶法；③其他，请具体描述_____

四、灭菌

25. 您所在企业采取的灭菌或除菌的工艺为（可多选）：

- A. 最终灭菌工艺
- B. 无菌生产工艺
- C. 无菌生产工艺结合最终灭菌
- D. 湿热灭菌法
- E. 干热灭菌法

F. 辐射灭菌法

G. 气体灭菌法

H. 过滤除菌法

I. 其他, 请具体描述_____

26. 您所在企业是无菌制剂或原料的无菌检查是否使用了替代方法? 如果是, 请明确具体方法。

A. 否

B. 是, 无菌检查替代方法为: ①基于核酸的检查方法, 如 PCR 法; ②基于呼吸信号、化学发光等的快速培养法; ③其他, 请具体描述_____

27. 您所在生产企业是否对灭菌前料液(或物料)的生物负载进行监控?

A. 是

B. 否

28. 您所在生产企业是否关注制剂或原料药中已杀灭微生物的数量的情况?

A. 否

B. 是, 具体方法为: ①通过监控热原有无、内毒素、DNA 片段的含量等参数评估样品曾经被微生物污染的情况, 并将以上参数作为安全性风险评估的输入性参数; ②其他, 请具体描述

29. 您认为无菌保障指导原则中是否需要根据药品类别(如化药、中药等)分别要求?

A. 是, 原因为_____

B. 否

30. 您所在企业使用的是哪一类除菌过滤器?

A. 一次性使用类

B. 多次使用类, 请明确过滤器使用寿命(例如使用时间或次数)_____, 每次使用前对过滤器进行效能验证的监控项目_____

31. 您所在企业用于包装材料、物料的灭菌方法是什么?(可多选)

A. 湿热灭菌法

B. 干热灭菌法

C. 辐射灭菌法

D. 气体灭菌法

E. 过滤除菌法

F. 其他，请具体描述_____

32. 您所在企业是否开展参数放行研究或试运行？

A. 是

B. 否

33. 您认为现阶段我国是否应当实施参数放行？

A. 是

B. 否

34. 请详细说明您认为影响灭菌和除菌有效性的因素有哪些？并说明对这些因素的监测和控制措施分别是什么？

五、设备

35. 请根据生产设备的实际使用情况，按照填写说明完成表 5。

表 5 生产设备的使用情况

设备名称	设备类型	应用阶段	操作模式	维护方式	维护时间或频率

设备类型：依据设备对成品质量的影响程度分类，填写以下选项：

A. 直接接触设备：与药品配方、成品、原材料和初级包装部件直接接触，如混合和储存容器、管道系统和管道、过滤器、灌装泵和进料漏斗等；

B. 间接接触设备：对产品质量有重大影响，但不接触部件、初级包装材料和无菌产品，包括灌装机、加塞机、冻干机和灭菌器的机电元件等；

C. 其他设备

应用阶段： A.包材清洗 B.配制 C.过滤 D.灌装 E.轧盖 F.灭菌 G.冻干 H.包装 I.其它

操作模式： A. 全自动；B. 部分自动（请说明）；C. 手动：核心灌装区外操作；D. 手动：核心灌装区内操作

维护方式： A. 清洁 B. 消毒 C.灭菌

维护时间或频率：A.每批前 B.每批后 C.每天 D.每周 E.每月 F.每季度 G.每年 H.其它

灭菌设备：请根据生产中灭菌设备的实际使用情况，按照填写说明完成表6。

表6 灭菌设备的使用情况

设备名称 /编号	灭菌 类型	应用 范围	关键参数	效果监测方式	用于产品放行
					☐ 是； ☐ 否
					☐ 是； ☐ 否
					☐ 是； ☐ 否
					☐ 是； ☐ 否

灭菌类型：A. 湿热灭菌；B. 干热灭菌；C.过热水喷淋；D.空气蒸汽混合；E.辐射灭菌；F. 气体灭菌；G.过滤除菌；H.汽相灭菌；I.液相灭菌；K 其它（请说明）

应用范围：A.产品的终端灭菌；B.原辅料、半成品等；C.胶塞、铝盖的灭菌；D.瓶的灭菌；E.管道、配件以及器具的灭菌 F.其它（请说明）

监控参数：A.温度 B.时间 C.压力 D.真空度 E.F0 值 F.脉动次数 F.湿度 G.灭菌介质浓度 G. 辐射剂量；H.其它（请说明）

效果监测方式：A.物理参数的监控；B.使用生物指示剂监控 C.其它。

是否用于产品的放行：是指该灭菌设备的运行监控数据结果是否影响产品的放行。

36. 有无设备存在保持开放状态的结构？如有，该类设备防止污染的措施有哪些？请按照填写说明完成表7。

表7 设备防止污染的措施

设备名称	生产环节	防污染措施（可多选）

设备名称：存在保持开放状态的结构设备名称。

生产环节：A.包材清洗 B.配制 C.过滤 D.灌装 E.轧盖 F.灭菌 G.冻干 H.包装 I.其它

防污染措施：A. 洁净空气保护 B.安装于洁净区域 C.定期消毒/灭菌 D.高温灭菌(如隧道烘箱) E. 其它(具体描述)_____

37. 保证灭菌设备正常运转、确保灭菌效果的措施包括（可多选）：

A. 设备设计、安装、性能验证

- B. 再验证
- C. 日常维护
- D. 日常监控
- E. 异常/偏差处理
- F. 周期性回顾
- G. 其他, 请具体描述

38. 对于设备和设施的清洁、消毒和灭菌流程, 以及允许用于后续生产, 是否制定了相应操作规程 (是/否)? 如有, 具体包含以下哪些内容 (可多选)?

- A. 明确设备和实施清洁、消毒、灭菌相关人员的职责。
- B. 清洁、消毒和灭菌实施计划及频率。
- C. 完整的流程描述, 包括设备和设施清洁、消毒和灭菌所用的工具、设备、清洁剂和消毒剂 (包括清洁剂和稀释流程)。
- D. 设备和设施组件拆卸和安装的指导, 以确保适当的清洁、消毒和灭菌, 如适用。
- E. 与前一版本相比移除或删除的内容描述。
- F. 防止已清洁设备和设施下次使用前被污染的指导。
- G. 设备和设施使用前进行检查以确保洁净度和无菌性, 如可行。
- H. 生产完成后, 设备和设施清洁、消毒和灭菌前允许放置的最长时间, 如适用。

39. 日常生产中, 主要的空间消毒和灭菌设备有哪些? (可多选)

- A. 紫外线灯
- B. 过氧化氢发生器
- C. 臭氧发生器
- D. 其他 (具体描述) _____

该灭菌工艺在日常的使用和运行维护中, 存在哪些优缺点? 请分别说明。

六、清洁和消毒

本调查问卷所指清洁消毒是针对非物料接触表面或间接接触表面 (如洁净室顶面、墙面、地面、设备设施表面、进入洁净区的物品的外表面), 不包括物料接触表面的在线清洁 (CIP) 或离线清洁 (COP)。

40. 贵公司使用的清洁剂包括什么? (可多选, 如选择其它, 请给予适当说明)

- A. 水
- B. 乙醇

- C. 酸
- D. 碱
- E. 其它_____

41. 在进行清洁验证时，是否考虑了微生物的去除？

- A. 是，请简述需要达到的微生物下降水平_____
- B. 否

42. 清洁操作时，是否对抹布/拖把和装有清洁剂的桶进行了分级管理和使用（例如，第一遍与第二遍清洁工具不混用）？

- A. 是
- B. 否

43. 在清洁操作时，是否使用无尘抹布？

- A. 洁净区都是用无尘抹布
- B. A/B 级使用无尘抹布
- C. C/D 级区使用无尘抹布
- D. 不使用

44. C/D 级区使用的清洁工具的清洗使用何种水？

- A. 纯化水
- B. 注射用水
- C. 自来水
- D. 其它，或简述_____

45. A/B 级区使用的清洁工具的清洗使用何种水？

- A. 纯化水
- B. 注射用水
- C. 自来水
- D. 其它，或简述_____

46. 日常清洁确果确认时如何确认清洁效果？（可多选）

- A. 目视无污渍
- B. 取样检验相关化学物质
- C. 其它，请简述_____

47. 生产洁净室使用何种消毒方式（可多选）：

- A. 擦拭
- B. 湿拖
- C. 喷雾
- D. 熏蒸（甲醛或臭氧）
- E. 雾化（过氧化氢湿雾或干雾）

48. C/D 级区使用的化学消毒剂有哪些？（可多选）

- A. 醛类
- B. 醇类
- C. 酚类
- D. 含氯消毒剂
- E. 含碘消毒剂
- F. 氧化型消毒剂
- G. 季铵盐类
- H. 双胍类
- I. 其它_____

49. A/B 级区使用的化学消毒剂有哪些？（可多选）

- A. 醛类
- B. 醇类
- C. 酚类
- D. 含氯消毒剂
- E. 含碘消毒剂
- F. 氧化型消毒剂
- G. 季铵盐类
- H. 双胍类
- I. 其它_____

50. 在消毒剂的使用之前，是否进行了消毒剂效果评价？

- A. 是
- B. 否

51. 对不需要无菌级别的消毒剂，是否定期监测其生物负载？

- A. 是

B. 否

52. 消毒剂效果评价的试验方法参考的来源? (可多选, 如选择其它, 请给予适当说明)

A. 卫生部 消毒剂消毒技术规范 2002 年版

B. 美国药典<1072>

C. 日本药典

D. EN 标准

E. AOAC 方法

F. 其它, 请简述_____

53. 消毒剂效果评价使用的方法? (可多选, 如选择其它, 请给予适当说明)

A. 悬液法

B. 载体法

C. 实际使用现场的效果确认

D. 其它, 请简述_____

54. 消毒剂效果评价和确认是否使用了标准菌株?

A. 是

B. 否

55. 消毒剂效果评价和确认是否使用了环境监控分离菌?

A. 是

B. 否

56. 是否会定期对消毒剂效果进行再评价?

A. 是, 再验证周期为_____

B. 否, 原因是_____

57. 出现环境监控数据异常或偏差时, 是否会考虑做消毒剂效果再评价?

A. 是

B. 否

58. AB 级区使用的消毒剂是如何达到无菌的? (如选择其它, 请给予适当说明)

A. 使用之前过滤除菌

B. 使用商业化无菌级的

C. 其它, 请简述_____

59. 消毒剂配制和使用规程中是否规定了配制后的储存有效期?

A. 是

B. 否

60. 是否选择 2 种或 2 种以上的消毒剂配合使用？

A. 是

B. 否

61. C/D 级洁净区是否使用杀孢子剂？

A. 是

B. 否

C. 有时候，在有芽孢或霉菌孢子可能存在的时候使用

62. 消毒程序是否包括消毒剂与被消毒物品接触时间？

A. 是

B. 否

63. 对间接接触物料的设备表面，是否考虑消毒剂残留？

A. 是

B. 否

64. 间接接触物料的设备表面，是否进行消毒剂残留的确认？

A. 是

B. 否

65. 进入洁净区物品的清洁消毒程序是否考虑了不同物品的特性，并分别制定清洁消毒措施？

A. 是

B. 否

66. 制定进入不同洁净级别物品的消毒措施时，都考虑了哪些因素？（请给予描述说明）

七、环境监控

67. 洁净区的环境采样方案（如采样点的位置、采样频率等）是否经过风险评估？若否，请选 A。若是，请在选项（B-I）中选择所考虑因素，未在选项中的因素请在其它一项中增加说明。（可多选）

A. 没有经过风险评估

B. 法规相关规定

C. 房间面积、构造，洁净级别；房间内气流方向、回风口位置、换气次数

- D. 工艺流程
- E. 设备运转配置、设备故障发生区域
- F. 物料暴露点、物品流向、物品是否在房间有工序
- G. 人员介入区域，包括关键操作区域、操作频繁的区域、走动频繁的区域、接触频繁的地方、验证时微生物负荷高的区域
- H. 环境监测的历史数据和趋势图分析。
- I. 其它：_____

68. 行动限和警戒线设立的依据是什么？请在选项中选择所考虑因素，未在选项中的因素请在其它一项中增加说明。（可多选）

- A. 指导原则和法规要求
- B. 环境监测历史数据的统计分析
- C. 培养基模拟灌装数据
- D. 洁净区域认证以及清洁消毒验证的环境监测数据
- E. 其它：_____

69. 悬浮粒子监测数据是否也纳入警戒线和行动限的设置考虑当中？

- A. 是
- B. 否

70. 若由环境监控数据而得到的行动限和警戒线，所采用的数学模型是什么？请在选项中选择对应的数学模型，未在选项中的模型请在其他一项中增加说明。

- A. 截止值法（cut-off value approach）
- B. 正态分布法
- C. 泊松分布法
- D. 非参数容许限值法（No parametric tolerance limit approach）
- E. 其它：_____

71. 环境监控数据是否会作为终产品的放行依据？

- A. 是
- B. 否

72. 环境监控中的沉降菌、浮游菌以及表面微生物，使用了哪种采样方法？（可多选）

- A. 拭子
- B. 接触皿

- C. 表面冲洗
- D. 沉降皿
- E. 离心式采样器
- F. 表面真空采样器
- G. 滤膜式的采样器

73. 是否制定了环境分离微生物的鉴定策略?

- A. 是
- B. 否

74. 实际使用了哪些微生物鉴定技术? (可多选)

- A. 显微镜
- B. 手工生化试剂条
- C. 半自动/自动生化鉴定设备
- D. 分子生物学技术
- E. 光谱技术(红外、质谱)
- F. 其他_____

75. A/B 级区分离微生物(包括人员)鉴定到何种程度?

- A. 革兰氏分类及形态学
- B. 属
- C. 种
- D. 菌株分型或分子印迹分析

76. C/D 级区分离微生物(包括人员)鉴定到何种程度?

- A. 革兰氏分类及形态学
- B. 属
- C. 种
- D. 菌株分型或分子印迹分析

77. 对产品造成重大污染影响(培养基灌装、无菌测试)和环境、水系统有重大不良影响的微生物鉴定到何种程度?

- A. 革兰氏分类及形态学
- B. 属
- C. 种

D. 菌株分型或分子印迹分析

78. 是否定期对环境分离微生物的鉴定结果进行总结，并进行群落分析？

A. 是

B. 否

79. 洁净区环境菌的分布特点是什么？

A. 革兰氏阳性球菌为主

B. 革兰氏阳性杆菌（芽孢杆菌）为主

C. 革兰氏阴性杆菌为主

D. 不清楚

八、人员

80. 进入无菌生产区域的人员，其培训内容包括哪些内容？（可多选）

A. 无菌操作技术

B. 洁净室行为规范

C. 微生物学、卫生学基础知识

D. 着装更衣程序

E. 由于无菌药品染菌带给患者的危害

F. 书面的无菌生产区域操作规范

G. 其他_____

81. 培训内容是否包括实操？

A. 是

B. 否

82. 培训的考核内容是否包括实操？

A. 是，请简述评估方法_____

B. 否

83. 更衣培训后，是否有更衣效果评估？

A. 是

B. 否

84. 更衣效果评估是否包括表面微生物取样？

A. 是

B. 否

85. 人员更衣的再确认的周期?
- A. 1~2 个月
 - B. 3~6 个月
 - C. 6~12 个月
 - D. 12 个月以上
86. 人员进入洁净区是否需要授权?
- A. 是, 请详述授权人、授权方式以及可能取消授权的情形等_____
 - B. 否
87. 是否有对进入洁净区人员的持续健康监测和管理?
- A. 是
 - B. 否
88. 是否明确哪些非健康或疾病的情形不得进入洁净区?
- A. 是, 请详述有哪些非健康或疾病的情况_____
 - B. 否
89. 是否对每批生产的核心灌装区操作人员进行表面微生物监测?
- A. 是
 - B. 否
90. 是否对核心灌装区进行最大人数限制?
- A. 是, 制定依据为_____
 - B. 否
91. 是否对灭菌和消毒的洁净服、护目镜等设定有效期?
- A. 是
 - B. 否
92. 是否规定了重复使用洁净服的最多使用次数?
- A. 是
 - B. 否
93. 是否使用气流可视化的方法, 对洁净区, 特别是核心灌装区的气流进行研究?
- A. 是
 - B. 否
94. 在核心灌装区内的无菌操作的 SOP 的制定以及培训中, 是否使用气流可视化的研究?

- A. 是
- B. 否

九、工艺控制和规程

第 95~110 题调查对象为无菌灌装生产的无菌产品，如贵公司无此类产品，可跳过 95~110 题。

95. 一般情况下，培养基模拟灌装的频次？

- A. 3 个月 1 次
- B. 6 个月 1 次
- C. 其它

96. 进行培养基模拟灌装试验时，最差（边缘）条件的选择考虑哪些因素？（可多选）

- A. 人员
- B. 时限
- C. 灌装速度
- D. 固有干预
- E. 纠正性干预

97. 无菌检查结果阳性，会启动培养基模拟灌装试验吗？

- A. 是
- B. 否
- C. 调查后决定

98. 所有在核心灌装区工作的人员都会参与到培养基模拟灌装试验吗？

- A. 是
- B. 否

99. 核心灌装区工作的新员工在上岗之前，会参与至少 1 次模拟灌装试验吗？

- A. 是
- B. 否

100. 培养基模拟灌装试验时，灌装量是否与日常生产的装量一致？

- A. 是
- B. 否，使用容器的最大容积
- C. 否，其他灌装量请说明_____

101. 模拟灌装时，是否使用与日常生产一致的灌装速度？

- A. 是
- B. 否, 使用最慢速度
- C. 否, 其他灌装速度请说明_____

102. 是否建立了培养基模拟灌装试验失败的调查程序?

- A. 是
- B. 否 (可跳过 104 题)

103. 培养基模拟灌装试验失败的调查程序包括哪些因素?

- A. 物料
- B. 空调洁净系统
- C. 水系统
- D. 人员
- E. 其它

104. 在培养基模拟灌装失败之前生产的产品, 如何处理?

- A. 放行
- B. 不放行
- C. 调查之后决定是否放行

105. 在培养基模拟灌装失败之后生产的产品, 如何处理?

- A. 放行
- B. 不放行
- C. 调查之后决定是否放行

106. 模拟灌装试验失败后, 需要连续进行几次成功的模拟灌装试验才能够恢复生产?

- A. 1 次
- B. 2 次
- C. 3 次

107. 是否建立了固有干预程序的操作规程 (固有干预是指生产过程中常规和有计划的无菌操作和行为, 例如装载胶塞、环境监控、设备和组件的安装等。)

- A. 是
- B. 否

举例说明固定性干预的操作规定, 包括行为, 程序, 降低微生物污染的措施, 是否在培训和培养基模拟灌装中体现。

108. 是否依据风险定义关键干预活动?

A. 是, 请列举风险考量因素_____

B. 否, 原因是_____

109. 在无菌灌装过程中, 是否在关键干预活动后加采无菌样品?

A. 是, 请列举风险考量因素_____

B. 否, 原因是_____

110. 是否建立了纠正性干预程序的操作规程? (纠正性干预是指在无菌生产中需要调整和纠正的操作。在常规的生产中该干预发生的概率不确定。例如清除破碎的瓶子、排除卡住的胶塞、调整传感器或更换设备组件等。)

A、是

B、否

举例说明纠正性干预的操作规定, 包括行为, 程序, 降低微生物污染的措施, 是否在培训和培养基模拟灌装中体现。

111. 是否建立原辅料、水系统、中间产品生物负载超标调查管理程序?

A、是

B、否

请举例说明调查内容和步骤。

112. 是否建立环境监控及环境菌数据 (人员, 表面和空气等) 偏差调查管理程序?

A、是

B、否

请举例说明调查内容和步骤。

113. 是否建立无菌检查阳性结果 (OOS) 的调查管理程序?

A. 是

B. 否

请举例说明调查内容和步骤。

十、制药用水微生物监测和控制

114. 贵公司涉及的制药用水类型包括 (可多选, 如为其他请补充):

A. 纯化水

B. 注射用水

C. 灭菌注射用水

D. 其他: _____

注意: 以下问题主要调查对象为纯化水、注射用水以及制备纯化水所使用的原水, 请按要
求作答。如贵公司不涉及该类型制药用水, 可跳过相应问题。

115. 请依据贵公司制药用水系统微生物监测策略填写表 8 (可增加行)。

表 8 水系统微生物监测策略

水系统 类型	取样点设置	各取样点对应的取样频率		单次取样量/ 单次检验量 (单位: ml/ml)
	A. 总出 B. 总回 C. 使用点 (请注明用途) _____ D. 储罐 E. 其他 _____ F. 不适用	A. 每天 C. 每半月 E. 每季度 G. 每年	B. 每周 D. 每月 F. 每半年 H. 其他 _____	
原水				
纯化水				
注射 用水				

116. 贵公司制药用水监测的取样方法为: _____

A. 直接取样

B. 取样点放水一段时间后取样

C. 考虑系统内沉积微生物

D. 不考虑系统内沉积微生物

E. 其他: _____

117. 贵公司制药用水微生物检验方法为: _

A. 平皿

B. 薄膜过滤法

C. 快速微生物方法: _____

D. 其他: _____

118. 贵公司制药用水微生物检验用培养基为:

A. R2A

B. TSA

C. 其他: _____

119. 贵公司制药用水微生物检验的培养温度为:

A. 20~25℃

B. 30~35℃

C. 其他: _____

120. 贵公司制药用水微生物检验的培养时间为:

A. 5 天

B. 7 天

C. 其他: _____

121. 请依据贵公司 2021 年度制药用水系统微生物监测结果填写表 9。

表 9 2021 年水系统微生物监测结果

微生物监测数值	原水 (CFU/ml)	纯化水 (CFU/ml)	注射用水	
			微生物 (CFU/100ml)	内毒素 (EU/ml)
年度平均值				
最高月度平均值 (请注明月份)				
最低月度平均值 (请注明月份)				
警戒限				
纠偏限				

122. 贵公司是否对制药用水系统中检出的微生物进行分离鉴定：_____

- A. 是
- B. 否（可跳过 124~128 题）

123. 贵公司对于哪类水系统检出的微生物进行鉴定（可多选，如为其他请补充）：_____

- A. 纯化水系统
- B. 注射用水系统
- C. 其他：_____

124. 贵公司在何种情况下会对水系统检出的微生物进行鉴定（可多选，如为其他请补充）：

- A. 出现新形态菌落时
- B. 计数结果超出警戒限时
- C. 计数结果超出纠偏限时
- D. 其他偏差需调查时
- E. 其他：_____

125. 贵公司对水系统检出微生物的鉴定由_____完成（可多选，如为其他请补充）。

- A. 公司内部实验室
- B. 委托政府监管实验室
- C. 委托社会第三方机构
- D. 委托科研院所
- E. 其他：_____

126. 贵公司主要采用_____方法对水系统检出微生物进行鉴定分析（可多选，如为其他请补充）。

- A. 染色镜检
- B. 手工生化鉴定试剂条
- C. 全自动生化或碳源鉴定仪
- D. 核酸测序
- E. 质谱
- F. 其他：_____

127. 贵公司对水系统检出微生物要求的鉴定水平为：_____

- A. 属水平
- B. 种水平

C. 株水平

D. 不同情况下鉴定水平不同，请具体说明：_____

128. 贵公司是否建立制药用水系统相关微生物菌库：_____

A. 是

B. 否（可跳过 130~131 题）

129. 贵公司微生物菌库收集信息包括（可多选，如为其他请补充）：_____

A. 检出时间

B. 检出位置

C. 菌落形态

D. 鉴定方法

E. 其他：_____

130. 请列举贵公司制药用水系统中发现的主要微生物类群，并填写表 10。

表 10 水系统发现的微生物类群

水系统 类型	微生物类群	主要检出位置	平均负载量 (CFU/ml)	请简要描述该微生物 类群特性
原水				
纯化水				
注射 用水				

--	--	--	--	--

131. 贵公司是否对制药用水系统检出微生物进行趋势分析：_____

- a) 是
- b) 否（可跳过 133~136 题）

132. 贵公司制药用水系统微生物趋势分析的内容包括（可多选，如为其他请补充）：_____

- A. 微生物数量
- B. 微生物类群
- C. 其他：_____

133. 贵公司制药用水系统微生物趋势分析的周期为：_____

- A. 每月
- B. 每季度
- C. 每半年
- D. 每年
- E. 其他：_____

134. 贵公司的质量管理体系中是否对“超趋势”有明确定义：

- A. 是，请简述：_____
- B. 否

135. 贵公司是否会依据趋势分析结果调整警戒限或纠偏限：

- A. 是，请简述调整依据：_____
- B. 否

136. 贵公司的质量管理体系中是否有制药用水系统微生物数据偏差处理程序：

- A. 是
- B. 否（可跳过 138~139 题）

137. 贵公司的微生物数据偏差处理程序的依据为：_____

- A. 经验
- B. 国内外法规标准：_____
- C. 其他：_____

138. 请简述贵公司的微生物数据偏差处理程序：

139. 贵公司是否出现过制药用水系统微生物数据偏差：

- A. 是
- B. 否（可跳过 141~143 题）

140. 贵公司制药用水系统微生物数据偏差一般来源于（可多选，如为其他请补充）：

- A. 实验室原因
- B. 原水质量
- C. 设备设计不当
- D. 设备操作、维护不当
- E. 取样、监控过程污染
- F. 其他：_____

141. 贵公司曾采取的纠偏措施包括（可多选，如为其他请补充）：

- A. 反冲洗
- B. 混床再生
- C. 化学清洗/消毒
- D. 热水消毒
- E. 部件更换
- F. 其他：_____

142. 贵公司是否出现过因制药用水系统导致的中间产品或终产品微生物污染/超标：

- A. 是
- B. 否

143. 贵公司制药用水系统是否曾形成生物膜：

- A. 是
- B. 否（可跳过 145 题）

144. 请简述生物膜形成位置、主要微生物类群、所采取的清除措施及效果：

145. 贵公司是否已采用快速微生物方法进行制药用水系统微生物监测：

- A. 是，所采用的方法为_____（可跳过 147 题）
- B. 否

146. 贵公司尚未采用快速微生物方法进行制药用水系统微生物监测的原因是：

- A. 无使用需求或意愿（可跳过 148 题）

- B. 成本原因
- C. 法规原因
- D. 方法开发与验证困难
- E. 其他: _____

147. 贵公司对于采用快速微生物方法进行制药用水系统微生物监测的关注重点为（可多选，如为其他请补充）: _____

- A. 检测时间
- B. 准确程度
- C. 成本
- D. 操作难易程度
- E. 法规支持
- F. 其他: _____

148. 请简述贵公司制药用水系统设计中包含的降低/控制水系统生物负载的仪器设备及方法:

149. 贵公司制药用水系统消毒方法为（可多选，如为其他请补充）: _____

- A. 巴氏消毒
- B. 纯蒸汽/过热水消毒
- C. 紫外线消毒
- D. 化学消毒，请简述方法及消毒剂种类: _____
- E. 其他: _____

150. 贵公司是否对制药用水系统清洁/消毒程序进行验证:

- A. 是，验证依据为_____
- B. 否

151. 贵公司制药用水系统在暂停运行时间超过_____（多长时间）之后，重新恢复循环时会进行再验证；暂停运行时间超过_____（多长时间）之后，重新恢复循环时会采取微生物控制措施，基本步骤为: