

团 体 标 准

T/SHPPA 026—2024

除菌级过滤器生产质量管理指南

Guidelines for the manufacturing quality management
of sterilizing-grade filter

2024-01-05 发布

2024-02-01 实施

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 生产要求 3

 4.1 人员资质 3

 4.2 厂房与设施 3

 4.3 物料控制 4

 4.4 文件管理 4

 4.5 生产过程控制 4

 4.6 质量管理 5

 4.7 检测放行 5

 4.8 质量证书 5

 4.9 标识与包装运输 6

 4.10 储存 6

5 技术要求 6

 5.1 质量要求 6

 5.2 研究、确认及验证 8

6 使用要求 8

 6.1 使用关注点 8

 6.2 过滤工艺验证考虑要素 8

 6.3 变更考虑要素 9

参考文献 11

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由上海药品审评核查中心提出。

本文件由上海医药行业协会归口。

本文件起草单位：上海药品审评核查中心、默克化工技术（上海）有限公司、上海乐纯生物技术股份有限公司、上海市生物医药科技发展中心、格来赛生命科技（上海）有限公司、上海医药行业协会。

本文件主要起草人：李香玉、俞佳宁、成殷、韩彬、陈超、廖萍、刘芬、孙程洁、王立志、罗安中、廖逊、何燕娜、史彤、张华、任大伟、秦孙星、赵飞、时涛、王红、王平、王士玥、俞灵菊、朱佳娴、夷征宇、吴耀卫、朱蓓芬、郑玉林。

本文件首批执行单位：上海乐纯生物技术股份有限公司、杭州科百特过滤器材有限公司、赛普（杭州）过滤科技有限公司、艾里奥斯生物科技（上海）有限公司、上海百特医疗用品有限公司、上海君实生物工程有限公司、上海峰林生物科技有限公司。

引 言

生物医药行业是国家战略性新兴产业，近年来发展迅速、成果显著，在药物制造技术方面不断进步。但是在除菌级过滤器领域尚未形成完善的规范体系，相关技术标准也存在待解决的问题。

除菌级过滤器普遍应用于药物中间体、原液及最终产品等的减菌及除菌过滤，在无菌药品如无菌化学药品注射剂、生物制品、中药注射剂及滴眼剂等领域有着广泛应用，直接影响到药品的安全性和质量可控性，也直接决定药品的商业化生产是否成功。

2014年6月17日，国家食品药品监督管理总局发布了行业标准《输液用除菌级过滤器第1部分：药液过滤器完整性试验》（标准号：YY/T 0929.1-2014）；2017年9月7日，中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局和中国国家标准化管理委员会发布了国家标准《液体除菌用过滤芯技术要求》（标准号：GB/T 34244-2017）；2021年3月9日，国家药品监督管理局发布行业标准《医疗保健产品的无菌加工第2部分：除菌过滤》（标准号：YY/T 0567.2-2021）。除此之外，国家市场监督管理总局和国家标准化管理委员会于2023年5月23日发布的国家标准《微滤膜除菌过滤系统技术规范》（标准号：GB/T 42525-2023）。

上述相关文件未针对广义上药液除菌级过滤器的生产和质量管理进行细化规定，且目前也无相关法规对行业进行更具体的指导。本文件针对除菌级过滤器生产及使用全过程提出了相关管理要求，用于指导生产和使用，更好地促进除菌级过滤器产业的发展。

本文件第4、5章以除菌级过滤器制造商为主体，对除菌级过滤器的生产制造、质量控制和检测放行方面提出了要求。亦可为用户筛选、管理除菌级过滤器及其供应商提供参考。

本文件第6章以使用者为主体，对除菌级过滤器使用和维护提出了相关要求。

除菌级过滤器生产质量管理指南

1 范围

本文件规定了除菌级过滤器的生产制造、质量控制、检测放行和使用要求。
本文件适用于生产制造商及使用方对于除菌级过滤器的生产质量管理。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

中华人民共和国药典四部0903 不溶性微粒检查法
除菌过滤技术及应用指南（2018）

PDA 技术报告26号(2008) 液体的除菌过滤（PDA Technical Report No.26 (2008) Sterilizing filtration of liquids）

21 CFR 210.3 (b) (6) 美国联邦法规第21篇第210.3章节第(b) (6) 条款无纤维脱落过滤器（21 CFR 210.3 (b) (6) Non-fiber-releasing filter）

USP <788> 注射液中的颗粒物（Particulate matter in injections）

EP<2.9.19> 微粒污染：亚可见微粒（Particulate contamination: sub-visible particles）

JP <6.07> 注射剂不溶性微粒检测（注射剂の不溶性微粒子試験法Insoluble particulate matter test for injections ）

ICH Q4B <Annex 3, R1> 关于ICH区域内药典附录的评价及建议-不溶性微粒检查法（Evaluation and recommendation of pharmacopeia texts for use in the ICH regions on test for particulate contamination: sub-visible particles general chapter）

ANSI/AAMI/ISO 11137 医疗保健产品的灭菌-辐射（Sterilization of health care products-radiation）

ASTM F838-15 测定液体过滤用膜过滤器细菌截留的标准试验方法（Standard test method for determining bacterial retention of membrane filters utilized for liquid filtration）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

微生物负荷 bioburden

存在于原材料、原料药起始物料、中间体或原料药中微生物的种类及数量。

3.2

细菌内毒素 endotoxin

来自细菌细胞壁的脂多糖，主要来自革兰氏阴性菌。

注：注射至人体内会引起发热反应，从而导致严重的不良反应甚至致命。

3.3

灭菌 sterilization

用适当的物理或化学手段将物品中活的微生物杀灭或除去的过程。

3.4

伽马射线辐射 gamma irradiation

一种用于对材料进行灭菌的电离辐射技术，可以通过由 ^{60}Co 或 ^{137}Cs 衰变产生的射线杀灭微生物。

3.5

孔隙率 porosity

过滤介质的空隙体积与整个膜体积的比值，通常以百分比表示。

3.6

微粒 particle

材料结构表面的离散单元，是具有可观察的长度、宽度、厚度、大小和形状的可辨别的物质。

3.7

有效过滤面积 effective filtration area

可用于过滤工艺介质的过滤器总表面积。

3.8

通量 flux

单位时间滤过单位膜面积料液的量，可用 $\text{L}/(\text{m}^2 \cdot \text{hr})$ 等单位表示。

3.9

载量 throughput

通过过滤器单位面积滤膜的溶液体积或质量，可用 L/m^2 或 kg/m^2 等单位表示。

3.10

压差 differential pressure

过滤器上游（进料或进水）和下游（滤出）侧之间的压力差。

注：常用符号表示为： ΔP ，单位即压力单位，例如 psi 或 bar。

3.11

除菌级过滤器 sterilizing-grade filter

根据 ASTM F838-15 测定液体过滤用膜过滤器细菌截留的标准试验方法（Standard test method for determining bacterial retention of membrane filters utilized for liquid filtration）用挑战水平大于等于 $10 \times 10^6 \text{cfu}/\text{cm}^2$ 有效过滤面积的缺陷短波单胞菌对过滤器进行挑战，经过适当验证，可以稳定重现产生无菌滤出液的过滤器。

3.12

囊式过滤器 capsule filter

将除菌过滤滤芯与外壳通过焊接、粘结或者铸造的方式连接成为一个整体，形成外壳将过滤芯包裹其中的结构。

注：囊式除菌过滤器在使用中，无需再匹配套筒或者外壳。

3.13

筒式过滤器 cartridge filter

将过滤膜通过折叠、或者堆叠后与支撑材料焊接或者粘结在一起形成过滤芯，过滤芯需要放在套筒中构成完成的滤器结构来使用。

3.14

完整性测试 integrity test

与过滤器/过滤装置的细菌截留能力相关的一种非破坏性物理测试。

3.15

起泡点 bubble Point

气体从被充分润湿的多孔滤膜中的最大膜孔挤出并形成连续稳定或大量的气体时所需要的最小压力。

3.16

扩散流/前进流 diffusion/forward flow

施加一个低于起泡点的气体压力，气体分子通过充分润湿的膜孔扩散至滤膜下游的气体流速。

3.17

水侵入法测试 water intrusion test

在一定压力下，测量干燥疏水性滤膜对水润湿的抵抗力。即在低于水突破（水被压通过）压力下，测量少量但可测的液面下降所形成的“表观”水流量。

3.18

可提取物 extractable

在极端条件下（例如有机溶剂、极端高温、离子强度、pH、接触时间等），可以从过滤器及其他组件材料的工艺介质接触表面提取出的化学物质。

注：可提取物能够表征大部分在工艺介质中可能的潜在浸出物。

3.19

浸出物 leachable

在存储或常规工艺条件下，从接触产品或非接触产品的材料中迁移进入药物产品或工艺流体中的化学物质。

注：浸出物可能是可提取物的一个子集，也可能包括可提取物的反应或降解后产物。

3.20

兼容性试验 compatibility test

过滤器与被过滤介质之间有无不良的反应和相互作用的测试。

3.21

吸附 adsorption

待过滤介质中的某些成分粘附在滤膜（或滤器）上的过程。

注：可能影响待过滤介质的成分和浓度。

4 生产要求

4.1 人员资质

企业应当配备具有除菌级过滤器相应专业知识的生产、质量、管理人员和技术人员，其中生产管理负责人、质量管理负责人及质量授权人应符合质量管理体系相关人员资质要求，并具有相关专业知识和工作经验，能够在生产、质量管理中履行职责。

4.2 厂房与设施

除菌级过滤器的生产应有专门的生产区域，避免与其他产品产生混淆和差错。生产环境和设备设施

都应有相应措施控制，并进行定期维护和确认，生产环境的级别要求应当根据质量管理要求明确规定，以确保除菌级过滤器生产制造的质量可靠性和稳定性。

4.3 物料控制

除菌级过滤器生产商应当建立严格的供应商引入和定期评估考核制度，对物料和供应商按照风险等级分级控制，建立物料的管理制度和操作规程，并建立特定的质量控制标准，以确保物料质量的可靠性和稳定性。

4.4 文件管理

4.4.1 工艺规程

4.4.1.1 应有相关程序规定工艺规程的制/修订、审核和批准流程。

4.4.1.2 应建立相应的工艺规程，其基本内容应包含原材料的规格、工艺流程、关键设备操作要求、中间控制方法及质量标准、成品控制方法和质量标准以及物料平衡计算方法和限度。

4.4.2 批生产记录

每批产品均应有相应的批生产和检验记录，以记录生产过程所有要素的实际状态与结果，如所有原材料来源、用量、关键工艺参数、设备参数，物料平衡，操作与检验人员、中间控制和产品放行等，并可追溯该批产品生产历史及与产品质量相关的情况。

4.5 生产过程控制

4.5.1 原材料及设备

生产材料及生产相关设备、工具等进入生产车间过程需受到控制，有足够措施防止转移过程对环境的污染。应制定相关检验标准及控制方法以确保进入生产车间的生产材料的质量。

4.5.2 人员污染控制

进入洁净车间的人员应有相应的培训，并且进入洁净区域的最大人数得到相应的确认；人员进入生产车间应正确穿着洁净服，应保持洁净服的清洁以防止潜在的污染物引入的风险，应有足够的程序指导人员进入车间，避免对车间环境的污染。

4.5.3 生产区域的清洁和消毒

应制定有效措施控制生产区域内的污染风险，生产区域的清洁可包括生产环境清洁、生产中所使用到的加工设备及设施表面清洁，可使用适宜清洁剂或消毒剂对设备、环境进行消毒，消毒剂需轮换使用。还应使用清洁剂以清除消毒剂残留。

4.5.4 批生产记录

4.5.4.1 应划分产品批次，每批产品应编制唯一的批号。

4.5.4.2 每一批中最小区分单位的产品可制定相应的编号或者序列号予以区分。保持适当记录和标识，确保产品的状态在生产、包装及发货期间保持可识别。

4.5.4.3 每批产品应记录所有原材料来源、用量、工艺参数、物料平衡等。生产过程应建立相应的规程，包括工艺流程及关键设备操作要求、中间控制方法、合格标准以及物料平衡计算方法和限度等。

4.5.5 产品放行

产品应经过检验后符合检验标准且相关的偏差已被批准关闭后方可放行，应有记录。

4.5.6 不合格产品处理

若发现不合格产品，应根据其影响或潜在影响采取相应的措施。应展开调查、根本原因分析及制定纠正预防措施。

4.6 质量管理

4.6.1 企业应建立完善的质量管理体系，应当包含但不限于：偏差管理，纠正预防措施管理，审计、自查及内审管理，质量体系回顾，供应商管理，变更管理等。

4.6.2 膜包生产商是变更的责任主体，应当建立变更控制管理策略，对相关变更进行有效的管理和控制。变更管理需要遵循变更评估、变更申请、变更实施、变更评价等流程。应建立变更通知程序以向用户传达变更行为的相关信息。

4.7 检测放行

4.7.1 细菌截留能力

应对除菌级过滤膜或过滤器制定取样规程及挑战测试方法，取样进行细菌截留挑战测试，对于缺陷短波单胞菌（*Brevundimonas diminuta*）（ATCC19146或者等同菌种）的截留能力需要达到每平方厘米滤膜 10×10^6 cfu以上。

4.7.2 完整性检测

4.7.2.1 应对每个型号过滤器（如适用）制定出厂完整性测试的参数及合格判定标准。

4.7.2.2 除菌级过滤器需对每个滤器按照规定参数进行完整性检测并判断其完整性，只有通过完整性测试的过滤器才能予以放行出厂。

4.7.2.3 不合格产品应当予以剔除并加以标识，防止与合格品混淆。

4.7.3 流量与压降

对于每个型号的过滤器，应制定方法和接受标准，并取样检测在特定温度下的指定流速的压降，压降应处于该型号过滤器定义的范围内。或检测指定压力范围下所对应的流速，流速处于型号滤器定义的范围内才能予以放行出厂。

4.7.4 细菌内毒素

制定取样检测方案及标准，使用既定体积的液体润洗所取过滤器样品以提取细菌内毒素并检测，细菌内毒素含量应低于既定接受限度。

4.7.5 其他

可以根据需要，制定取样检测方案及标准来测试滤器经特定体积液体冲洗后的氧化物、TOC及电导率等。

4.8 质量证书

4.8.1 质量保证书一般包含了过滤器的基本信息，生产工厂质量管理体系及认证，过滤器技术质量要求、以及批放行标准等，每一批次的过滤器应有对应的质量证书或质量声明文件。

4.8.2 过滤器基础信息通常包括：过滤器名称、型号、过滤膜材质、孔径、过滤器批号等。

4.8.3 过滤器技术质量要求，通常可包含：无动物源性声明、纤维及颗粒脱离、毒性、间接食品添加剂、灭菌耐受性等。

4.9 标识与包装运输

4.9.1 标识

4.9.1.1 每个除菌过滤器应有唯一可识别的标识。过滤器内外包装应均贴有包含过滤器基本信息描述的标签，基本信息包括但不限于：膜材质、孔径、货号、批号、过滤器简略描述、生产日期或过期日期、生产地信息等。

4.9.1.2 预灭菌或经过辐照灭菌的过滤器内外包装应有相应的标识表明灭菌状态。

4.9.2 包装运输

4.9.2.1 包装需要通过运输测试以证明产品在运输过程中其包装可保持产品本身与外部环境存在完整屏障，以保证产品在整个运输过程中的完整性。

4.9.2.2 运输测试可根据当地或行业标准执行。

4.9.2.3 涉及预灭菌产品的无菌包装，应建立无菌屏障的工艺验证方法，并结合灭菌过程的相关验证进行包装运输测试。

4.10 储存

应保持原包装完整，储存在室温、阴暗干燥的环境，应避免阳光照射、冰冻、极端高温等情形。

5 技术要求

5.1 质量要求

5.1.1 外观

应建立适宜的外观放行标准，如：过滤器外观无明显损坏，表面无污垢、油脂及变色，未观察有毛发等其他异常异物。O型圈无明显变形及损坏。过滤器尺寸和各组件连接处无明显异常。在放行视检过程中，跌落或遭受撞击的过滤器，无论外观是否完好，都不应放行。

5.1.2 毒性/安全性

5.1.2.1 除菌过滤器的构成材料如果包含或者涉及动植物源成分，应当予以说明，且不能包含或者涉及可能会导致传播性海绵体脑炎/牛海绵体脑炎（TSE/BSE）风险的材料。

5.1.2.2 除菌过滤器的构成材料应安全无毒性，可对滤器的构成材料开展生物反应性测试，根据风险评估采用体内或者体外测试方法。测试应由具有资质的实验室完成。

5.1.3 颗粒物及纤维脱落

5.1.3.1 实际使用中，除菌级过滤器应尽可能少或者不释放颗粒物且无纤维脱落进入被过滤料液。制造商需设定测试方案并制定颗粒物的检测限度及指标，测试评价过滤器的颗粒物/纤维脱落情况。

5.1.3.2 颗粒物的检测限度及指标可综合参考各地药典及法规指南，具体见《中华人民共和国药典四部 0903 不溶性微粒检查法》，《USP <788> 注射液中的颗粒物》，《EP 2.9.19 微粒污染：亚可见微粒》，《JP 6.07 注射剂不溶性微粒检测》，《ICH Q4B (Annex 3, R1) 关于 ICH 区域内药典附录的评价及建议-不溶性微粒检查法》。

5.1.3.3 除菌过滤器经过适当预处理如清洗或冲洗，检测流出液中的颗粒物，需符合各地药典中关于注射剂中颗粒物的规定，合格的过滤器也可以被定义为无纤维脱落过滤器。具体内容可参考各地法规及行业指南，如《美国联邦法规第21篇第210.3章节第(b)(6)条款无纤维脱落过滤器》及《PDA 技术报告26号(2008)液体的除菌过滤》。

5.1.4 其他

可以根据需要，制定取样检测方案及标准来检测滤器经特定体积液体冲洗后的氧化物、TOC及电导率等其中的一项或者多项。

5.1.5 细菌截留试验

除菌级过滤器研发过程中，需对除菌能力开展截留挑战测试：例如使用美国菌种保藏中心的ATCC 19146或者等同菌种等细菌进行细菌截留挑战。对于高压灭菌或伽马射线灭菌的除菌过滤器，应根据其耐受灭菌的次数和条件的最大值进行验证。

5.1.6 细菌内毒素

应控制过滤器细菌内毒素水平，确保过滤器细菌内毒素水平符合规定。

5.1.7 完整性测试

5.1.7.1 应建立每种除菌级过滤器的非破坏性的完整性测试方法（如泡点、扩散流或水侵入方法），将完整性测试指标限值与过滤器的细菌截留能力相关联，并经过相关验证，使完整性测试的结果能够充分代表除菌级滤器的完好状态和细菌截留能力大于 $10 \times 10^6 \text{ cfu/cm}^2$ 。

5.1.7.2 每个除菌过滤器出厂前必须通过非破坏性完整性测试。为了更好地保障过滤器的除菌能力，制造商可采用高精度的完整性测试方法。

5.1.8 过滤器操作范围

过滤器制造商通常验证并制定了过滤器最高操作温度限值、最大可耐受的正向和反向压差限值、最大的灭菌次数，并提供水的流速和压力曲线等信息。过滤器使用者可参考这些信息，并结合小试工艺开发的结果及料液性质，选择适合的工艺流速、过滤温度、过滤压差及灭菌条件。

5.1.9 压力耐受

过滤器制造商应明确每个型号的过滤器的正向及反向压差耐受限度，制定取样检测方案及标准，对灭菌后的滤器样品施加最大正向及反向压力，测试后检测过滤器的完整性，滤器应当保持其原有完整性。

5.1.10 可提取物

制造商可提供过滤器可提取物的测试研究的数据（例如使用水，乙醇溶液经过抽提，进行非挥发性物质定量及定性分析）供用户参考。

5.1.11 辐照灭菌验证

5.1.11.1 若过滤器标识可以被辐照灭菌，应通过验证以证明过经辐照后能够实现预期的性能。

5.1.11.2 辐照灭菌验证建议参考ANSI/AAMI/ISO 11137 医疗保健产品的灭菌-辐射(sterilization of health care products — radiation)文件中关于辐照灭菌的标准进行验证，如采用VDmax25方法。验

证需证明过滤器在所标识的辐照剂量下，使用特定方法辐照灭菌后，微生物负荷小于各地法规规定限值。

5.1.11.3 辐照灭菌服务商应提供每批过滤器的辐照灭菌报告或证书，并由过滤器制造商质量保证部门确认并纳入过滤器批记录中。

5.1.11.4 过滤器制造商应定期对灭菌过程进行剂量审计，以证实灭菌剂量。

5.2 研究、确认及验证

5.2.1 除菌过滤验证包含除菌过滤器本身的性能确认和过滤工艺验证两部分，两者很难互相替代，应独立完成。性能确认一般由过滤器生产商完成，主要的确认项目包括细菌截留能力确认测试、完整性测试、生物安全测试（毒性测试和细菌内毒素测试）、流速测试、水压测试、多次灭菌测试、可提取物测试、颗粒物释放测试和纤维脱落测试等，质量要求见 5.1。

5.2.2 货架期研究和设定

5.2.2.1 除菌过滤器的货架期为在过滤器包装及灭菌后（如适用）推荐的储存条件下，过滤器够保持性能稳定，质量合格，维持无菌状态的性能（如适用），可以安全使用的参考时间。

5.2.2.2 货架期的设定基于现有的过滤器质量数据和稳定性数据，当数据更新后，货架期也可以更新。

5.2.2.3 货架期研究应涵盖该型号过滤的重要技术性能和质量指标如：目视检测，外包装检查，截留性能测试，完整性测试，多次灭菌后完整性测试，最大操作压力测试，液体润洗提取氧化物、TOC及电导率中的一项或多项测试，非挥发性残留物检测等。

5.2.3 滤器反复灭菌后强度研究

对可耐受多次灭菌的滤器（如高压蒸汽灭菌），需设计方案证实该型号滤器在设计的最严苛条件下经过最大次数灭菌后仍能够维持完整性，耐压强度及设计性能。

6 使用要求

6.1 使用关注点

过滤器的使用的关注点通常包括选型考虑，完整性测试，重复使用，冗余过滤设计，气体过滤器特殊考量等，可参考《除菌过滤技术及应用指南》（2018）。

6.2 过滤工艺验证考虑要素

6.2.1 过滤工艺验证

过滤工艺验证是指针对具体的待过滤介质，结合特定的工艺条件而实施的验证过程，一般包括细菌截留试验、化学兼容性试验、可提取物或浸出物试验、安全性评估和吸附评估等内容。如果过滤后，以产品作为润湿介质进行完整性测试，还应进行相关的产品完整性测试验证。除菌过滤工艺验证可以由过滤器的使用者或委托试验检测机构完成，但过滤器使用者应最终保证实际生产过程中操作参数和允许的极值在验证时已被覆盖，并有相应证明文件。具体验证要求可参考《除菌过滤技术及应用指南》（2018）。

6.2.2 细菌截留试验中的低泡点膜

在除菌过滤验证中使用滤膜还是滤器，取决于验证的目的。微生物截留试验中所用的滤膜必须和实际生产中所用过滤器材质完全相同，并应包括多个批次（通常三个批次）。其中至少应有一个批次为低

起泡点（低规格）滤膜。如果在验证中没有使用低起泡点滤膜，那么在实际生产中所使用的标准溶液滤膜/芯起泡点值，必须高于验证试验中实际使用的滤膜的最小起泡点值。

6.2.3 验证文件

不同过滤器制造商的验证文件不应相互替代，同一制造商同一材质的除菌过滤验证文件一般也不应直接互换，除非有合理的声明或文件支持。例如在生产过程中有两个或以上不同制造商提供同一材质或者不同材质的过滤器，或同一制造商的同一材质（不同的成膜工艺）的过滤器，验证应分别进行。

6.3 变更考虑要素

6.3.1 风险评估

6.3.1.1 除菌过滤器/滤芯的变更，应根据所应用的制品类型、工艺的自身特点及该制品所处的生命周期阶段，从对于工艺的影响和对产品质量和安全性的影响的角度出发，开展风险的识别、评估及管控。

6.3.1.2 除菌过滤器/滤芯作为除菌工艺或纯化工艺的相关设备，其变更可能会导致注册工艺的变更，应当参考相关的变更研究技术指导原则，结合品种特点、所处的生命周期阶段及变更的具体情形，经充分研究、评估和必要的验证后确定变更类别，并按法规及相关指导原则的要求进行补充申请、备案或者报告。

6.3.2 除菌过滤器及制造商的基础评估

6.3.2.1 过滤器工作原理的影响

过滤器的工作原理主要包括吸附和大小排阻。发生变更时，应明确拟变更过滤器的工作原理及截留机制，如变更后滤器采用不同的截留机制，应评估其对除菌过滤工艺的影响。

6.3.2.2 过滤器孔径等级

变更中应明确变更过滤器的孔径等级。如果变更后滤器的孔径等级发生变化，应评估其对除菌过滤工艺的影响。对于降低生物负荷过滤器或是预过滤器，由于不同的制造商对于孔径定义标准的不同，标示相同孔径的不同制造商的过滤器在实际过滤表现上也会有所区别，应额外评估对除菌过滤工艺的影响。

6.3.2.3 过滤器特性

6.3.2.3.1 过滤器的结构（如膜片式、囊式、筒式等），材质和尺寸的不同，会产生不同过滤性能，会影响可提取物和浸出物水平、过滤器的物理性质以及与料液的相互作用（通过化学兼容性测试确定）。

6.3.2.3.2 应对确定尺寸后的过滤器的有效过滤面积、温度和压力操作限度、滤出物及其与将要过滤的料液的相容性方面进行评估。

6.3.2.3.3 对于过滤器变更后由于结构不同可能导致的灭菌方式的不同，也需要评估不同灭菌方式对于过滤工艺，产品质量的影响。

6.3.2.4 供应商审计

应对过滤器供应商进行审计，根据需要决定审计的形式和方法。审计内容可包括资质审核，支持文件可包括质量文件档案或验证指南、质量证书、技术文件和使用指南等。质量证书应列出过滤器部型号、批号和放行标准。发生变更时，需评估滤器生产商的过滤器支持文件和生产质量体系以及不同生产质量体系对于生产环节的影响。

6.3.3 过滤器确认及验证

6.3.3.1 过滤器被验证于特定工艺后，若工艺有所变更且超出验证范围，需考虑进行再验证，例如：单位面积的流速高于已验证的流速；过滤压差超过被验证压差；过滤时间超过被验证时间；过滤面积不变的情况下提高过滤量；过滤温度变化；产品处方改变；过滤器灭菌条件或者灭菌方式改变；过滤器生产商改变，过滤器生产工艺变更，或者过滤器的膜材或结构性组成发生改变等。针对上述变化，需要进行对应风险评估来判断相关变更的潜在影响。

6.3.3.2 拟变更的除菌过滤器本身的性能确认一般由过滤器生产商完成，主要的确认项目包括微生物截留测试、完整性测试、生物安全测试（毒性测试和细菌内毒素测试）、流速测试、水压测试、多次灭菌测试、可提取物测试、颗粒物释放测试和纤维脱落测试等。

6.3.3.3 关键工艺位点的除菌过滤器发生变更时，需明确待过滤介质和过滤工艺条件是否有变化。对于拟变更过滤器需要结合工艺条件实施完善的验证过程，一般包括细菌截留试验、化学兼容性试验、可提取物或浸出物试验、安全性评估和吸附评估等内容。如果过滤后，以产品作为润湿介质进行完整性测试，还应进行相关的产品完整性测试验证。过滤器使用者应最终保证实际生产过程中操作参数和允许的极值在验证时已被覆盖，并有相应证明文件。

6.3.4 工艺影响评估

6.3.4.1 工艺参数及表现的影响

应对变更后过滤器/装置的工艺参数，包括进口压力、压差、过滤通量、工艺时间、工艺体积、回收率等进行考察和评估。此外，还需要考察变更后已经验证的工艺参数是否超出验证范围。

6.3.4.2 工艺规模及前后关联工艺的影响

应考察过滤器/装置的变更是否会引起工艺规模的变化及影响的程度。例如最终除菌过滤中，变更后的过滤器/装置对于后序灌装工艺的影响，过滤工艺参数的变化可能导致整体变更的风险提升，评估是否需要重新进行培养基模拟灌装等其他研究或验证。

6.3.5 产品质量影响

6.3.5.1 应评估过滤器/装置变更对产品质量产生的影响，包括但不限于无菌性、生物负荷、细菌内毒素、产品浓度、效价、杂质含量、颗粒物、pH、渗透压等工艺指标，产物自身的理化检测指标及毒性/产品安全性指标。如果是疫苗产品，还需要考虑对抗原或病毒的含量、纯度、滴度等指标的影响。对于中药和化药注射剂还应当考察对于药品有效成分的影响及对已知毒害物质或者有关物质的去除情况。

6.3.5.2 应结合变更品种特点，根据相关药学变更研究技术指导原则的要求，开展药学变更可比性研究。当药学可比性研究不足以支持变更可比性时，应进行非临床和/或临床的桥接研究，以确认变更前后的产品等同或等效。

6.3.5.3 应根据相关药学变更研究技术指导原则和已获得的变更研究验证数据综合评估，确定变更后的稳定性研究的策略。

参 考 文 献

- [1] GB/T 20103-2006 膜分离技术术语
 - [2] 药品生产质量管理规范（2010）及无菌附录
 - [3] 除菌过滤技术及应用指南（2018）
 - [4] 中华人民共和国药典（2020年版）四部
 - [5] 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）（2021）
 - [6] 已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）（2021）
 - [7] 已上市中药药学变更研究技术指导原则（试行）（2021）
 - [8] 疫苗上市后生产工艺变更研究技术指导原则（征求意见稿）（2019）
 - [9] 临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（上网征求意见稿）（2020）
 - [10] 欧盟医药管理法第4卷，欧洲人及兽用良好药品生产质量管理规范 附录1 无菌医药产品生产（2022）（The rules governing medicinal products in the European Union volume 4, EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use （2022））
 - [11] USP <85> 细菌内毒素检测（Bacterial endotoxins test）
 - [12] EP <2.6.14> 细菌内毒素检测（Bacterial endotoxins）
 - [13] JP <4.01> 细菌内毒素检测（エンドトキシン試験法，Bacterial endotoxins test）
-