药品共线生产问题分析及建议

Problem Analysis and Suggestions on Drug Share-line Production

楼双凤，曹　辉，张　闯*
（上海药品审评核查中心，上海 201210）

LOU Shuangfeng, CAO Hui, ZHANG Chuang*
（*Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210*）

摘要：该文结合国内外药品生产质量管理领域药品共线生产的法规要求，对检查过程中发现的共线生产问题进行梳理、总结，从药品上市许可持有人、药品生产企业两个角度分析了共线生产管理存在的风险，并提出了共线生产的持续改进策略和防止污染与交叉污染的措施建议。

关键词：共线生产；交叉污染；风险控制；分析与建议
中图分类号：TQ460.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)07-1062-04
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.021

共线生产是目前制药工业的主流生产方式，可降低建造和运行成本，提高经济效益，尤其是随着药品上市许可持有人（marketing authorization holder，MAH）制度的深入实施，委托生产成为较普遍的药品生产模式，多产品共线风险管理成为药品生产企业管理的难点，也成为监管机构的重点关注对象。本研究通过梳理分析近年在药品检查中发现的共线问题，为评估药品共线生产风险、有效控制药品污染与交叉污染、保障药品质量提供建议。

1　药品共线生产的法规要求

《药品生产质量管理规范》第四十六条明确规定[1]，药品生产企业应当综合考虑药品的特性、生产过程、预定用途、厂房设施与设备等因素，评估多产品共线生产的可行性，并形成共线生产可行性报告。

《ICH Q7 活性药物成分（API）的 GMP 指南》“4.4”限制章节明确规定[2]：“4.40”生产高敏感性的药物，如青霉素类或头孢类药物等，应采用专用的生产区域，包括设施、空气处理设备和（或）工艺设备；“4.41”生产含有传染性或高药理活性或毒性的物质时（如一些类固醇类或细胞毒性抗肿瘤药物），应考虑使用专用的生产区域，除非建立了经验证的灭活和（或）净化过程并得以保持；“4.42”应建立和执行适宜的措施，防止由于人员、物料等在不同的专业区域内流动而造成的交叉污染；“4.43”高毒性的非药用物质，如除草剂、杀虫剂的任何生产活动（包括称重、研磨或包装）都不应使用生产 API 所使用的厂房和（或）设备。这些高毒性的非药用物质的处理和贮存应与 API 分开。

国际制药工程协会（ISPE）基准指南 7《基于风险分析的制药产品生产》提供了一个基于风险分析的方法，来管理所有级别药品生产过程中交叉污染的风险[3]。

欧盟 GMP“第三章 厂房与设备”中规定[4]，所有的产品应当通过恰当的设计与制造设施操作来避免交叉污染；预防交叉污染的措施应当与风险一致；应当使用质量风险管理基本原则来评估与控制风险。

2　药品共线生产存在的问题

通过梳理近 2 年来药品生产检查发现的共线生产缺陷，发现问题主要集中在共线生产风险评估不

收稿日期：2022-02-27
作者简介：楼双凤(1978—)，女，国家级检查员，工程师，从事药品生产监管研究。
通信作者：张　闯(1985—)，女，国家级检查员，工程师，从事药品生产监管研究。
E-mail：zhangchuang@smda.sh.cn

充分，风险控制措施落实不到位等方面。其中共线生产风险评估不充分占 56.4%，清洁验证相关缺陷占 23.1%，设备及文件控制方面缺陷占 17.9%。以下结合当前药品生产企业实施的共线生产策略及风险控制措施落实情况，从持有人和生产企业不同职责的角度分析药品共线生产存在的问题。

2.1 对持有人检查发现的共线生产问题

2.1.1 对受托生产方的共线评估报告未审核或审核不到位

未审核或审核不到位主要体现在以下方面。①未对受托方提供的共线生产评估报告进行审核；②评估内容未包括药品的特性、工艺、预定用途等；③未根据拟新增共线品种的信息对引入新品种的共线生产可行性进行评估，并未在受托方要求的期限内将评估结果告知受托方；④《持有人确认受托方具有受托生产条件、技术水平和质量管理能力的评估报告》中未包含受托方生产线共线情况及受托方污染和交叉污染控制措施方面的能力评估内容；⑤持有人未能出示对受托生产企业引入新产品到共用生产线的变更文件。

2.1.2 对受托生产方共线生产的风险控制措施确认不到位

①持有人制定的共线生产风险评估报告显示 A 产品为不易清洁产品，但审计报告中未对受托方清洁验证效果进行评估；②共线评估报告结论为待控制措施完成后进行再评估，根据结果判断共线可行性，但未提供控制措施进展跟踪与确认的记录；③受托方共线品种按活性成分毒性大小、水中溶解性、清洁难易程度这 3 个指标进行排序，并分别以 70%、20%、10%的权重计算总分，根据总分高低选择确定共线生产清洁验证的目标产品，但持有人未对其合理性进行评估；④产品共用可行性风险评估报告中评估出有配伍禁忌的药品不得安排连续生产，但未出示执行该评估结论的相关文件记录；⑤委托生产产品与某不溶于水的 A 产品共线生产，风险评估报告未体现 A 产品的清洁评估、未制定共用生产工器具的具体管理措施。

2.2 对药品生产企业检查发现的共线生产问题

2.2.1 共线生产评估范围不充分

①共线生产风险评估报告的共线生产品种未包括在该车间研发试制的所有品种；②生产设备专用，未对共区域生产情况进行共线生产评估；③某原料药生产线上有供国内市场和供国外不同市场的产品生产，不同上市国家的产品处方量、部分工艺参数及质量标准不同，未对不同上市国家产品共线生产的情况进行评估；④某原料药采用 2 种不同的工艺获得粗品，精制工序之后为共线生产，未对不同工艺的粗品引入的物料及杂质情况进行评估；⑤某无菌药品进口分包装生产线新增品种，未评估包装工序的共线生产可能产生的混淆和交叉污染风险；⑥制粒间放置有 3 台流化床，用于某肠溶胶囊上药层、隔离层、肠溶层、修饰层等不同工序的包衣操作，仅规定了不得同时进行不同品种的包衣操作，但未评估同时进行同品种不同批号、同品种不同生产工序产生混淆或差错的风险；⑦两个中药颗粒剂品种共线生产，对两个产品分别进行了清洁验证，但未对共线生产的风险进行评估。

2.2.2 共线生产评估内容有欠缺

①某原料药与多个商业化产品共用厂房、生产设施及设备，共线评估报告中未列出所有共线设备和共线产品的信息；②某小容量注射剂生产车间共有 4 条生产线，共用称量间、物料存放间等区域，共线评估未结合 4 条生产线生产品种的生产工艺、药品特性和预定用途；③未对生产线引入的新原料药与其他产品的相互作用、适应证、API 之间可能的化学反应及产物进行描述及评估；④对临床样品与商业化产品的共线生产评估中未明确共线设备、工器具清单。

2.2.3 特殊性质物料相关的共线评估不充分

①企业分别对固体制剂普通车间和头孢车间共线生产情况进行了风险评估，某头孢产品的辅料初混在固体制剂车间进行，与非头孢固体制剂产品共用湿法制粒机，未评估非头孢类产品对头孢类产品的影响；②抗肿瘤产品外包装工序与其他产品共线

生产，《清场操作程序》未明确该产品在外包过程中出现破碎情况的处理措施；③共线产品中具有高生物活性属性，未对共用原料药取样区域进行风险识别；④大容量注射剂生产车间与乳膏剂（激素类）生产车间共用生产、品质保证（quality assurance，QA）人员，未制定相关的管理制度防止人员穿行可能引起的交叉污染。

2.2.4 共线设备的清洁情况确认不到位

①称量用工器具、过筛用手工筛为多品种共用，未对共用工器具的清洁方法进行确认；②未按照共线生产风险评估报告的规定，根据清洁验证的结果再次进行风险评估；③清洁验证方案中未对活性物质残留限度标准进行合理评估；④口服溶液生产线共用配制和灌装设备，清洁验证报告中料液输送管道清洁后仅开展水流形式确认和微生物负载检测，未对 API 的残留量进行检测；⑤原料药共线生产线清洁验证对象为离心工序后的关键设备（包括回转干燥器、筛粉机、干粉料仓、成品料仓），未对干燥之前的生产设备（如脱色储罐、滤液贮存器、超滤系统、浓缩罐、结晶罐、离心机等）不开展清洁验证的情况进行充分评估。

3 对药品共线生产风险控制的建议

企业应当充分理解并遵守法律法规及规范要求，科学运用风险管理对药品共线生产进行风险评估，正确使用风险管理工具，从产品特性、厂房设施、设备、物料管理、人员管理、生产现场管理等方面，识别出需要降低风险的关键区域和操作，采取与风险级别相适应的风险控制措施，并对措施的实施效果进行跟踪。建议从以下几方面对共线生产药品加强风险控制。

3.1 持有人对委托生产药品的共线风险管理要落实主体责任

MAH 制度下存在一家受托生产企业接受多家持有人不同品种的委托生产，或同品种委托不同受托生产企业的情况，受托生产企业的共线生产管理情况直接影响到药品安全性和质量可控性。持有人有义务和责任主导制定共线生产策略，对可能出现的污染和交叉污染风险做好管理预案。受托药品生产企业应提供共线生产的其他产品信息，包括拟共线生产的其他产品的药理毒理或基于健康的暴露限度、厂房、生产设施、设备情况以及现有清洁方法等。持有人和受托生产方之间对共线生产的风险评估、控制措施的审核批准、控制效果的确认、共线情况的变更沟通都要有明确的规定，可纳入委托生产质量协议的约定内容，并重点关注委托生产企业的年度审计，有效控制委托生产药品共线生产的污染和交叉污染风险。

3.2 药品生产企业加强药品共线生产风险控制

在多产品共线生产中，污染与交叉污染主要来自于生产过程中物料粉尘的散发，工艺设备、生产工器具和操作场所生产结束清洁后的残留，操作人员在不同工序之间的生产活动、空气的传播等。生产管理人员必须深入了解药品的特性，全面评估生产过程的每个工艺步骤，识别药品生产过程中的潜在风险。重点在以下几个方面采取风险控制措施[5]。

3.2.1 药品共线生产评估要充分

从“**2.2.1**”的缺陷来看，企业存在对共用生产区域、研发试生产品种、部分工序共用生产设备的情况未开展共线评估。GMP 中明确要对厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性进行评估。进入商业化生产线的产品，必须先进行共线可行性评估，不可因生产次数少、设备专用等原因存在侥幸，否则一旦不适宜共线生产的品种之间发生污染和交叉污染，将发生严重危害。拟共线生产的产品进行风险评估时应根据共线产品的具体问题进行分析，包括：①共线生产品种的特性，如产品类别、毒性、活性、致敏性、溶解度、性状、物质状态等；②共线生产品种的工艺如最终灭菌或无菌生产工艺、生产过程中所用物料的特性等；③共线生产品种的预定用途，如给药途径、临床适应证、用药禁忌、配伍禁忌或联合用药、用药对象、用药剂量、长期用药等；④应综合拟共线品种的厂房、设施如厂房、空调系统的共用情况，设备种类，材质，清洁难易程度等多方面因素进行全面评估[6]。

3.2.2 物质残留方面

残留是交叉污染的主要途径，指更换产品时直接接触产品的部分设备内表面未能清洁至残留限度以下，通过共用设备将一种产品残留带入到接续

生产的产品中引起的污染和交叉污染。企业在残留风险控制中遇到的最大问题就是清洁情况确认不到位，包括清洁确认范围不到位以及清洁确认程度不到位，因此应通过残留风险评估结果确定清洁确认的范围和程度，并且应在风险评估的基础上基于科学开发清洁工艺和确认清洁结果。通过可控的清洁程序进行彻底清洁，确保残留不会影响到下一批产品质量或引入新的残留风险。

一般而言，残留风险控制应该贯穿整个产品生命周期，从产品设计阶段就已经予以评估，如设备选型时，其材质以及内部设计应易于清洁，避免死角，便于对清洁状态进行有效确认；综合产品本身特性，如溶解性、毒性等设计适用的清洁程序；清洁确认过程中可考虑使用智能化的在线监测设备或可视化设备对清洁效果进行确认[7]。

3.2.3 空调系统方面

要确保洁净区合理的气流组织和相对压差。对于产尘操作间应设计为相对负压，防止粉尘扩散，设置高效除尘装置捕集除去空气中的粉尘；相对压差的大小要根据粉尘散发的程度、操作的频繁程度以及整个区域的风量平衡和压差梯度综合考虑；暴露工序和产品应尽量远离房间的送风、回风、排风口；加强对空调系统排风和回风管路过滤器的管理，防止空调系统维护过程中管路、过滤器中的残留粉尘产生污染和交叉污染。

3.2.4 设施设备方面

应合理设计物流、产品工艺流、人流的走向和时长，减少多产品同时使用共用区域的可能性，如防止清洁区域来自不同工序和功能间的待清洁和已清洁设备之间的污染。明确对已清洁设备的防护措施，如，同一功能间内有多台设备，对已清洁待使用设备要做好清洁防护；对已清洁设备的转移存放过程做好防护。明确设备零部件和工器具的管理，避免小部件、器具管理不善引起污染和交叉污染。

3.2.5 人员管理方面

生产管理及岗位人员应落实共线评估的风险控制措施。管理人员应依据共线评估的结果制定生产计划，如严格执行不同药品之间的生产顺序、阶段性生产等要求；岗位人员应加强资质培训，熟知并掌握共线生产管理制度。

另外，在人员行为方面应考虑操作者的站位与送风、排风口及产尘点的相互位置，避免操作者与产品之间的相互污染。人员进出洁净区更衣及进出粉尘大的功能间、生产不同产品的功能间都应有防止交叉污染的设计和管理制度，降低人员带来的机械转移风险。对重复使用的个人防护物品要明确清洁和再次使用的要求，对口罩、手套等一次性物品要合理处理等，避免人为因素造成的污染和交叉污染[8]。

4 结语

MAH制度释放了药品领域改革红利，对已上市药品来说，其生产企业、生产地址的变更比以往更灵活、可行，药品生产企业共线生产品种的更新也将更为频繁，持有人和生产企业应及时评估或更新共线生产策略，制定适宜的风险控制措施，切实履行好药品质量第一责任人义务，确保药品质量安全可控。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范(2010年修订)(卫生部令第79号)[EB/OL]. (2011-01-07)[2022-01-12]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html.

[2] ICH工作办公室. ICH Q7活性药物成分(API)的GMP指南[EB/OL]. (2000-11-10)[2022-01-12]. https://www.cde.org.cn/ichWeb/index.jsp.

[3] ISPE. Baseline guide vol 7: risk-based manufacture of pharma products [EB/OL]. [2022-01-12]. http://www.ispe.org.

[4] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 欧盟药品GMP指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008.

[5] 杨 军. 药品共线生产的风险及控制[J]. 山东化工, 2018, **47**(11): 116-120.

[6] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品GMP指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.

[7] 汤继亮. 脚踏实地探索制药行业“智能化”方向[J]. 自动化博览, 2016, (1): 38-41.

[8] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品共线生产质量管理指南(征求意见稿)[EB/OL]. (2021-11-12)[2022-01-12]. http://www.cfdi.org.cn/resource/news/14085.html.