药学管理与信息

注射剂类药品生产风险防控检查的分析与改进对策

Analysis and Improvement Countermeasures on the Risk Control Inspection of the Injection in Pharmaceutical Enterprises

陆仕华[1]，李　杉[1]，蒋明艳[2]，赵　杰[3]，蒋受军[1]，张　洁[1]*

（1. 广西壮族自治区食品药品审评查验中心，广西南宁 530029；2. 广西壮族自治区食品药品检验所，广西南宁 530021；3. 山东省食品药品审评查验中心，山东济南 250014）

LU Shihua[1], LI Shan[1], JIANG Mingyan[2], ZHAO Jie[3], JIANG Shoujun[1], ZHANG Jie[1]*

(*1. Guangxi Food and Drug Evaluation & Inspection Center, Nanning 530029; 2. Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021; 3. Shandong Food and Drug Evaluation & Inspection Center, Jinan 250014*)

摘要：注射剂类药品品种为高风险品种，为确保药品的质量安全，充分了解注射剂类药品生产企业在生产过程中存在缺陷和风险的规律及特点就显得尤为重要。文章分析汇总了2020年广西辖区内11家注射剂类药品生产企业接受风险防控检查产生的缺陷情况，结果显示，企业在无菌工艺模拟试验、无菌操作、洁净区环境监测、质量管理体系、偏差管理、文件记录信息或内容以及工艺验证和确认7个方面存在不足。建议注射剂生产企业加强风险管理意识，重点关注生产过程中出现的薄弱环节，持续提升注射剂企业生产过程中的无菌保障水平，全面提高无菌药品的质量。

关键词：药品生产监督管理；风险防控检查；注射剂；高端制剂

中图分类号：R95　　**文献标志码**：C　　**文章编号**：1001-8255(2022)10-1516-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.020

注射剂类药品属于高风险药品品种，临床使用广泛，药品出现质量问题时影响面大。为避免注射剂类药品在临床中因质量问题而引起药品不良反应和药害事件的发生，在生产过程中的过程控制和无菌保障水平是确保此类药品安全和质量可控的关键，同时监管部门应加强对注射剂类高风险生产企业的风险防控检查，为保障药品质量安全提供更有力的支撑。《药品生产监督管理办法》第五十五条（二）规定[1]，对疫苗、血液制品、放射性药品、医疗用毒性药品、无菌药品等高风险药品生产企业，每年不少于1次药品生产质量管理规范符合性检查，为依法开展注射剂类药品生产风险防控检查提供了法律保障。

1　药品GMP风险防控检查基本情况

本研究抽取2020年1月至2020年12月广西食品药品审评查验中心（以下简称广西中心）对辖区内11家注射剂类药品生产企业进行的13次药品GMP风险防控检查（部分企业接受3次检查）的结果及数据。接受检查的注射剂类药品生产企业生产范围有大容量注射剂、小容量注射剂、小容量注射剂（非最终灭菌）、体内放射性药品（小容量注射剂）、粉针剂、冻干粉针剂和无菌原料药等剂型。

2　药品GMP风险防控检查缺陷分布情况

检查结果显示，有2家企业停产，停产整改1家，限期整改8家，整改通过9家。检查缺陷分布情况：现场检查发现缺陷项目共133条，其中严重缺陷0项，主要缺陷17项，一般缺陷116项；平均每家次发现严重缺陷0项，主要缺陷1.3项，一

收稿日期：2022-04-19

基金项目：广西壮族自治区药品监督管理局2021年药品安全科研项目计划（桂药监办2021-32直属）

作者简介：陆仕华（1983—），男，副主任药师，从事食品药品审评查验研究。

通信作者：张　洁（1985—），女，副主任药师，从事食品药品审评查验研究。

E-mail：446953019@qq.com

般缺陷 8.9 项；缺陷分布在机构与人员、厂房与设施、设备、物料与管理、确认与验证、文件管理、生产管理、质量控制与保证、无菌附录和其他附录。分布情况分别见表 1 和图 1。

表 1 药品 GMP 风险防控检查缺陷分布情况统计

Tab.1 Results of Defect Item Distribution in the Risk Control Inspection of GMP

缺陷项目(章节)	频率/次	占缺陷项目百分比/%	涉及企业/家次	占企业数百分比/%
机构与人员	10	7.5	9	69.2
厂房与设施	12	9.0	9	69.2
设备	16	12.0	9	69.2
物料与管理	4	3.0	4	30.8
确认与验证	9	6.8	7	53.8
文件管理	26	19.5	12	92.3
生产管理	11	8.3	4	30.8
质量控制与保证	30	22.6	10	76.9
无菌附录	12	9.0	4	30.8
其他附录	3	2.3	3	23.1
合计	133	100	—	—

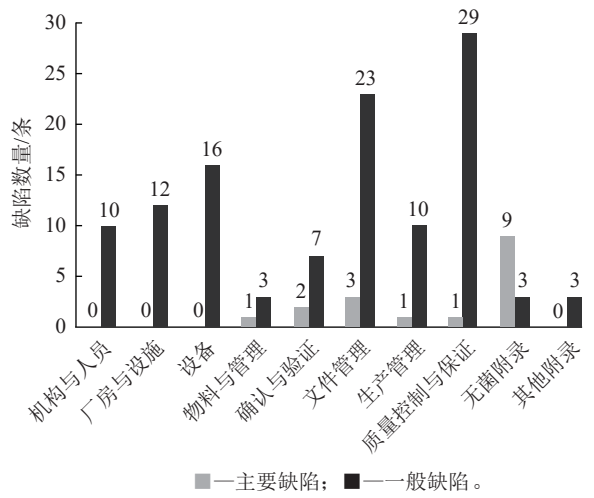


图 1 缺陷项目分布柱状图

Fig.1 Histogram of Defect Item Distribution

3 药品 GMP 风险防控检查过程中存在的质量风险问题分析

3.1 企业在无菌工艺模拟试验方面存在不足

无菌工艺模拟试验是指采用适当的培养基或其他介质模拟制剂或原料药生产中无菌操作的全过程，是评价该工艺无菌保障水平的一个重要手段 [2]。药品 GMP 风险防控检查中发现个别企业的培养基方案设计、实施及污染调查不到位，如培养基模拟灌装试验方案设计中未考虑灌装数量是否能够完成各种干预活动，实际部分干预活动进行时并未灌装，培养基模拟灌装试验方案中所用取样工具器不规范；2 ml 注射剂生产线培养基模拟灌装灯检工序发现的染菌样品数量记录在其他不合格品项目中，未注明具体不合格情形，未进行后续培养；培养基模拟灌装试验中监测的操作员人体表面微生物、灌封机表面微生物及操作房间浮游菌检测均存在超标情况，企业将其判定为一般偏差，调查结论为“灌封人员没有按照文件要求进行操作”，措施为“待环境监测合格后重新进行模拟灌装”，未对模拟灌装不合格的深层次原因进行充分调查，未评估对此前生产产品质量的影响。

3.2 企业在无菌操作方面存在不足

企业在无菌药品生产过程的无菌操作水平是确保无菌产品不受污染的关键环节之一 [3]，药品 GMP 风险防控检查中发现个别企业人员在进行无菌操作时不够规范，如灌封岗位人员操作中行动过快，手触碰衣领后未及时消毒；C 级洁净区工作服样式设计欠合理，不能完全包盖工作人员的胡须及脚部；B 级灌封间的门在生产期间多次被打开，对操作人员及现场质量保证（quality assurance，QA）人员进出次数未进行限制；生产期间，现场 QA 检查装量使用的量筒在更衣室进行清洗并带入 B 级走廊使用 [4]。

3.3 企业在洁净区环境监测、清洁验证、消毒操作方面存在不足

药品 GMP 风险防控检查中发现个别企业存在洁净区环境监测不规范、清洁验证不彻底及消毒操作不到位等问题。如企业选取沉降菌监测点时未开展相关风险评估；《洁净区环境消毒操作规程》中规定臭氧消毒 45 min，相对湿度最好保持在 70% 以上，次日将空调机组切换到排风模式，排风 1 h，企业实际操作与文件操作规定不一致；臭氧消毒验证内容不全面，未充分结合实际情况设计验证方案；标识为已清洁的药液贮罐罐体内部及出口处有少部分锈斑；洁净室沉降菌、浮游菌测试记录中，采样

点数采样不规范；个别品种的无菌检查方法验证报告缺少部分必须菌株的验证结果。

3.4 企业在质量管理体系方面存在不足

药品 GMP 风险防控检查中发现个别企业在文件控制和文件管理方面不够严格，如批生产记录的某些记录无受控标识或编号，在针剂车间办公室发现有多份灯检岗位、包装岗位生产和清场空白记录；部分文件记录未受控管理，如手套箱检漏记录、过滤器完整性测试及更换记录为活页纸；部分检验原始记录在个人手中保存，中间体含量检测的相关原始记录在现场 QA 处保存；个别企业某品种批生产记录里的生产指令、原辅料定额量、称量岗位生产记录没有留足够空格填写物料的进场编号。

3.5 企业在偏差管理方面存在不足

药品 GMP 风险防控检查中发现部分企业偏差调查和处理不充分，如某注射液批记录显示在进瓶 2 监测点的悬浮粒子报警 3 min，企业未按《灌装岗位操作规程》要求开展偏差调查；某批记录显示该批产品生产过程出现偏差，在灯检工序发现大量可见异物（约 8 000 多支），企业未进行充分评估，偏差调查不充分；中针线培养基模拟灌装试验记录中胰酪大豆胨液体培养基除菌过滤前微生物限度检查记录结果超出可接受标准，企业进行的偏差调查不充分；2 ml 注射剂生产线培养基模拟灌装试验记录中灌封机设备表面（A 级）微生物超过标准规定，隔离手套（A 级）微生物为每皿 2 个菌落形成单位（colony-forming unit，CFU），企业未进行原因分析及偏差调查处理；注射剂配制药液微生物监控操作规程中对微生物检查结果超过标准规定没有相应的处理措施。

3.6 企业在文件记录信息或内容方面存在不足

药品 GMP 风险防控检查中发现部分企业的文件记录内容不全，不利于保证产品生产过程的追溯，如过滤器完整性测试仪设备使用日志无具体操作人及操作时间等信息；《氮气质量监控操作规程》中规定悬浮粒子和浮游菌的检测频率为每月 6 次，但企业实际操作频率为 6 个月检测 1 次；某品种批记录中物料平衡计算公式错误；氯化钠注射液（规格：5 g ∶ 100 ml）的批生产记录中浓配工序未记录钛棒过滤器和滤芯的编号等相关信息；《成品放行单》标注的审核项目与企业制定的《物料和成品审核放行标准管理规程》规定内容不符；无菌瓶和注射器无菌检验记录缺少培养基配制批号，残留溶剂和氨基聚醚检验记录缺少称量用电子天平信息。

3.7 企业在工艺验证和确认内容方面存在不足

药品 GMP 风险防控检查中发现部分企业的工艺验证和确认内容不够充分，如企业上批生产剩余的灭菌后的安瓿瓶，转入下一批次再次清洗灭菌后使用，没有经过相应的验证和风险评估；培养基模拟灌装试验药液从开始配制到开始除菌过滤时间不超过 5 h 的验证方法不充分；中针线培养基模拟灌装试验方案中沉降菌检查频次为每 4 h 布碟 1 次，企业未对培养皿连续暴露 4 h 的培养效果进行验证；企业《过滤器完整性测试和更换操作规程》规定某注射液的精滤滤芯（0.22 μm）更换周期为 3 个月，除菌过滤滤芯（0.22 μm）重复使用次数为 25 次，但过滤系统验证中未对某注射液生产用滤芯的重复使用次数进行验证，实际生产中未按操作规程要求填写《过滤器材使用记录》；未建立超净工作台性能验证、生物安全柜性能验证、干燥电热烘箱灭菌性能验证的操作规程。

4 对策建议

4.1 企业充分做好无菌工艺培养基模拟灌装试验的验证

根据《药品生产质量管理规范》（2010 年修订）无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）附录，无菌工艺模拟试验是指采用适当的培养基或其他介质，模拟制剂生产中无菌操作的全过程，评价该工艺无菌保障水平的一系列活动。

一是无菌工艺模拟灌装必须覆盖无菌生产的整改过程，在制定无菌工艺模拟灌装试验验证方案时必须把无菌生产过程的所有因素都考虑进去，对具体的无菌生产过程进行充分的风险评估，评估的内容包括制剂剂型，西林瓶和安瓿瓶材质，洗灌封环境，灌装数量，灌装时长（可以持续的最长时间），灌装时出现倒瓶、卡瓶、爆瓶、碎瓶的干预手段和

干预时间，出现设备故障的维修清洁消毒，灌装过程的换班，以及灌装过程 A/B 级灌装区的开门次数（避免形成乱流或压差不达标对产品的影响）等因素，应对这些因素充分评估后选择最适宜的培养基，制定最佳培养时间和培养环境，保证模拟灌装试验的有效性。

二是无菌工艺模拟灌装试验的可接受标准为零污染[5]，对在模拟灌装试验出现阳性菌时要进行彻底调查，包括对出现的阳性菌进行分离、培养和鉴定，溯源其种类及来源，分析其是由于生产过程中的交叉污染引起的，还是由于灭菌剂选择不当或微生物已对灭菌剂产生了耐受性，条件允许的企业可以建立生产环境微生物数据库，最终根据实际情况选择最佳的灭菌程序和灭菌方法，避免风险类似的阳性菌再次出现。

三是在进行培养基模拟灌装试验时必须把考察的“最差条件”设计进来，不同的产品特性对“最差条件”考察的要求不一，企业可以根据实际情况设计出符合产品验证的“最差条件”考察。

4.2 持续加强无菌生产高风险区域人员无菌知识及无菌操作的培训

在无菌制剂的生产过程中，需要严格控制“人、机、料、法、环”5 个方面，对“人”的控制排在首要位置，“人”也是无菌生产过程中潜在的最大污染源[6]，在生产时被授权进入洗灌封高风险区域的无菌灌装间的灌装人员，还有 QA、质量控制（quality control，QC）及维修人员必须经过无菌知识和无菌操作的培训，包括：①对洗手消毒、更衣程序、无菌手套佩戴的专业培训和确认，确保在更衣、无菌手套佩戴的过程中尽量不与洁净服和无菌手套外部接触，避免造成微生物污染；②对洗灌封高风险区域的无菌灌装间岗位人员进行标准站立姿势、手臂规范摆放、行为走动速度和消毒间隔时长等行为规范的培训，使其了解自己的上述行为规范是否符合药品 GMP 的相关要求，明确了解其行为是否会给无菌生产的产品带来污染风险；③对洗灌封高风险区域的无菌灌装间岗位人员进行无菌操作规范培训，包括对具体品种的各项操作规程，使其将操作规程的关键操作步骤熟记于心、外化于行，确保所有操作都能严格按标准作业程序（standard operating procedure，SOP）进行；④进行无菌知识和微生物知识的培训，使洗灌封高风险区域的无菌灌装间岗位人员充分了解和掌握无菌和微生物限度的区别，确保生产产品的无菌。

4.3 重点做好无菌生产高风险区域洁净环境的监控

在无菌注射剂高风险制剂生产过程中，洁净环境是确保无菌产品生产的重要影响因素[7]，无菌药品生产企业的高风险区域生产环境［A/B 级洁净区：如灌装区、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，及无菌装配或链接的区域 / 无菌配制和灌装等高风险操作 A 级洁净区所处的背景区域（非最终灭菌产品）；A/C 级洁净区：如灌装区、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，及无菌装配或链接的区域 / 无菌配制和灌装等高风险操作 A 级洁净区所处的背景区域（最终灭菌产品）］又是洁净环境监控的重中之重[8]，提高对这一核心区域的监控，有利于及时发现出现悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物等异常情况，避免由于环境带来的污染造成对产品质量的影响，最大程度地避免产品产生污染和交叉污染的可能。

企业可以通过使用风险分析的方法制定合理的环境监控策略或方案，包括取样点的设置、取样频率、培养条件，并进行周期性的风险评估，对无菌生产高风险区域洁净环境的监测不仅要进行在线实时监测，还要进行清洁消毒前后、恢复生产之前的监测对比研究，及时发现潜在的风险隐患[9]；同时重点做好高风险区域洁净环境内设备的表面、操作台面以及地板和墙面的微生物消杀工作，对高效过滤器定期检漏和更换。夜间不连续生产无菌注射剂的企业应该让供热通风与空气调节（heating，ventilation and air conditioning，HVAC）系统保持送风状态的值班模式，确保高风险区域洁净环境符合要求[10—11]。另一方面企业可通过制定合理的消毒灭菌验证方案，建立合适的洁净区灭菌方法，优化臭氧对洁净区的灭菌条件，获得臭氧对洁净区的最

佳消毒灭菌效果[12—13]。

4.4 企业进一步完善对偏差的处理调查及处理

偏差定义的关键在于“偏离”,《药品生产质量管理规范》(2010年修订)将偏差描述为任何偏离生产工艺、物料平衡限度、质量标准、检验方法和操作规程等的情况[14—15]。涉及偏差的条款有5条,分别为第二百四十七条、第二百四十八条、第二百四十九条、第二百五十条和第二百五十一条,这些条款分别从正确执行生产工艺、质量标准、检验方法和SOP层面、对偏差的调查处理及记录要求、对偏差的风险评估、偏差的上报、调查报告和采取纠正预防措施,以及偏差调查处理的文件和记录归档保存等方面进行了规定。

笔者认为企业应该在以下几个方面对偏差进行管理:一是企业制定出科学、合理、规范的偏差调查程序和文件,在SOP中明确规定生产过程中出现的何种情形为偏差,确定好偏差的范围,同时在SOP中规定偏差处理和调查人员的职责,为偏差的识别打好制度基础,进而指导实际生产操作,在文件体系层面守好偏差处理和调查的第一关口;二是如实、及时、清晰、完整记录出现的偏差,记录完成后按偏差处理程序逐级将偏差记录上报主管部门和质量部门,质量管理部门按SOP对偏差进行充分的风险评估,确定偏差的等级,以指导后续偏差调查的开展;三是企业要充分运用药品GMP指南中鱼骨图、决策树等偏差调查工具[16],对偏差进行调查和处理,找出产生偏差的根本原因,从源头对偏差进行处理,从而采取切实有效的纠正及预防措施,防止类似偏差的再次出现。

4.5 企业加强对药品GMP体系文件的执行和管理

质量管理体系是制药行业进行质量管理共同实行的准则之一[17],是对药品整个生命周期(包括药品的研发、注册、生产、流通、使用及不良反应)进行质量管理,从而确保药品的质量安全、有效和可及,药品GMP是质量管理体系中的主要组成部分,质量管理体系的实施必须依靠文件管理体系的支持,不管是在生产管理,还是质量控制与质量保证的过程中都必须有文件、记录的支持,且必须处于受控状态,这也符合药品GMP第一百五十条规定的“文件是质量保证系统的基本要素”。企业必须有内容正确的书面质量标准、生产处方和工艺规程、操作规程以及记录等。笔者认为,在执行药品GMP时必须把握好文件执行和管理的几个基本准则:一是药品的生产过程中一切行为必须有依据,就是一切的行为规范必须有SOP、标准管理程序(standard management procedure,SMP)文件的支持,企业人员必须按照受控的SOP、SMP去操作和执行,这在无菌药品生产过程中要求更为严格;二是药品的生产过程中一切行为必须有记录,药品生产过程中涉及到要求填写的记录和表格必须严格、如实记录和填写,包括产品的批生产记录、批检验记录、批包装记录,产品的放行审核记录以及与生产过程中相关的记录信息等,以便对产品进行追溯;三是药品生产过程中的关键要素必须经过验证与确认,包括产品的工艺验证、清洁消毒验证、培养基模拟灌装验证、产品灭菌验证、检验方法验证以及生产设备和共用系统的确认等。

参考文献:

[1] 国家市场监督管理总局. 药品生产监督管理办法[EB/OL]. (2020-01-22)[2022-03-28]. http://www. gov. cn/zhengce/zhengceku/2020-04/01/content_5498002. htm.

[2] 胡敬峰, 韩　莹. 无菌工艺模拟试验中存在的问题与对策[J]. 中国药事, 2019, **33**(12): 1395-1399.

[3] 黄　玮. 无菌制剂生产中的无菌操作技术探讨[J]. 大医生, 2018, (Z1): 3.

[4] 杜　婧, 董江萍. 化学仿制药注射剂注册生产现场检查常见问题分析及对策[J]. 中国医药导刊, 2021, **23**(10): 768-771.

[5] 周海霞. 无菌工艺模拟试验方案设计探讨[J]. 化工与医药工程, 2020, **41**(3): 25-27.

[6] 季龙明. 应用法学视野下生物药品生产污染问题的管控研究—以新修订的《药品管理法》实施为背景[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, **41**(21): 2726-2729.

[7] 陈王露, 陈青青, 孙志勇, 等. 对无菌生产洁净环境验证与监控的讨论[J]. 生物化工, 2018, **4**(3): 16-20.

[8] 范一灵, 冯　震, 钟　玮, 等. 无菌药品生产企业核心区微生物污染调查与分析[J]. 中国药事, 2014, **28**(6): 586-

590.
[9] 王似锦, 余 萌, 王杠杠, 等. 制药企业洁净区环境监控与环境菌库的建设[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(10): 1334-1340.
[10] 朱玉彦. 洁净区悬浮粒子影响因素分析及控制[J]. 药学研究, 2021, **40**(3): 208-210.
[11] 赵 伟, 张彦国, 董秀芳. 生物制剂药厂值班模式案例分析与探讨[J]. 洁净与空调技术, 2020, (3): 76-77.
[12] 陈丽春. 优化臭氧对药品生产洁净区的灭菌条件[J]. 海峡药学, 2020, **32**(10): 79-82.
[13] 王冠夺. 制药用水储存及分配系统的消毒与灭菌[J]. 中国新技术新产品, 2019, (20): 79-80.
[14] 颜若曦. 药品生产企业质量保证系统要点分析[J]. 医药导报, 2022, **41**(1): 132-135.
[15] 曹琳琳, 武志昂. 2016-2019年被收回GMP证书的药品生产企业存在的缺陷分析及改进建议[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1107-1113.
[16] 国家食品药品管理局药品认证管理中心. 药品 GMP 指南(质量管理体系)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
[17] 王玉翠. 浅谈质量管理在无菌药品生产中的重要性[J]. 山东化工, 2021, **50**(15): 109-110.

广告索引

封二：Sievers 分析仪（威立雅）
封三：天津市天大天发科技有限公司
封底：苏州海顺包装材料有限公司
中彩插 1：鲁南厚普制药有限公司
中彩插 2 ～ 3：《中国医药工业杂志》第十七届编委会
中彩插 4：路博润管理（上海）有限公司
1418 页：公益广告