山东省无菌药品生产企业污染控制策略实施状况分析与探讨

Analysis and Discussion on the Implementation Status of Contamination Control Strategies in Pharmaceutical Manufacturers of Shandong Province

黄　兴[1]，谢兰桂[2]，江志杰[3]，魏佳鸣[4]，林晓明[1*]，韩　莹[1*]

（1. 山东省食品药品审评查验中心，山东济南 250014；2. 中国食品药品检定研究院，北京 102629；3. 北京市药品检验研究院，北京 102206；4. 上海市食品药品包装材料测试所，上海 201203）

HUANG Xing[1], XIE Langui[2], JIANG Zhijie[3], WEI Jiaming[4], LIN Xiaoming[1*], HAN Ying[1*]

（*1. Shandong Center for Food and Drug Evaluation & Inspection, Jinan 250014; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629; 3. Beijing Institute for Drug Control, Beijing 102206; 4. Shanghai Food and Drug Packaging Materials Testing Institute, Shanghai 201203*）

摘要：基于山东省 22 家无菌药品生产企业的调研数据，文章从厂房设施设备、人员管理、原辅料管理、生产工艺及环境监测系统等 5 个关键模块，分析企业的污染控制策略（CCS）建立和实施状况。无菌药品生产企业在 CCS 实施的基础控制方面执行较好，但需要加强工艺研发、厂房设备设计阶段的风险评估，完善设备维护和人员监控体系，强化供应商管理，推进新技术应用；同时，监管机构应加强政策体系和技术规范的建设，共同提升 CCS 实施能力，全面保障无菌药品质量安全。

关键词：无菌药品；污染控制策略；药品生产；监管建议

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)08-0995-07

引用：黄兴, 谢兰桂, 江志杰, 等. 山东省无菌药品生产企业污染控制策略实施状况分析与探讨[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 995-1001. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.015

2022 年 8 月，欧盟发布《GMP 附录 1：无菌药品》（EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products）[1]，提出了无菌药品生产过程中的污染控制策略（contamination control strategy，CCS），要求无菌药品生产企业基于对产品和工艺的理解，制定一整套针对微生物、热原 / 内毒素和微粒的有效控制措施，确保工艺性能和产品质量。目前，CCS 已在欧美药品生产企业中得到广泛关注并逐步应用，全球无菌药品质量管理的核心要求。2025 年 3 月，NMPA 组织对《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品附录进行修订，将 CCS 纳入监管体系[2]。药品生产企业需要通过严格的质量管理体系和 CCS 来控制药品生产过程中的风险，确保药品的无菌性和安全性[3-4]。

为系统了解药品生产企业的 CCS 实施现状，中国食品药品检定研究院、山东省食品药品审评查验中心（以下简称“山东中心”）等单位，承担了中国药品监督管理研究会《污染控制策略（CCS）在我国药品生产企业实施现状及监管挑战》研究课题。山东中心针对山东省无菌药品生产企业开展调研活动，评估山东省无菌药品生产企业的 CCS 实施情况，总结企业面临的共性问题和困难挑战，以期为监管部门后续制定 CCS 相关技术指南和监管策略提供数据支撑和决策依据，助力实现我国无菌药品质量水平和国际竞争力的持续提升。

1　基本情况

目前，CCS 尚未被正式纳入我国药品法规体系，国内药品生产企业实施 CCS，主要参照欧盟 GMP 附录 1 的相关要求。本课题选取药品生产企业作为调研对象，收集研究数据并进行分析。为提升研究

收稿日期：2026-03-23

基金项目：中国药品监督管理研究会研究课题（2025-Y-Y-011）、国家药典委员会 2023 年度国家药品标准制修订研究课题（2023Y05）

作者简介：黄　兴，高级工程师，从事药品生产检查及质量风险的研究。

通信作者：林晓明，副主任药师，从事药品生产检查及质量风险的研究。

韩　莹，主任药师，从事药品生产检查及质量风险的研究。

效率，山东中心将常态化开展的药品生产现场检查工作融入课题研究。基于调研企业选取标准，并结合调研周期内现场检查的企业情况，确定山东省内的 22 家无菌药品生产企业作为课题调研的研究样本，包括已按国外监管要求开展了 CCS 探索与实施的企业，以及尚未全面实施 CCS 的企业，从而确保调研活动尽可能全面反映不同发展阶段的行业现状。调研周期为 2025 年 6 月 10 日至 2025 年 10 月 30 日。

所选 22 家企业的生产品种覆盖了无菌原料药与多种剂型的无菌制剂，包括大 / 小容量注射剂、注射用无菌粉末、生物制品等（表 1），样本产品的剂型分布全面，基本涵盖了当前无菌药品的主要类别。

表 1　调研产品的类型分布

Tab.1　Type Distributions of Surveyed Products

产品类型	企业数量 / 家
注射剂	19
注射用无菌粉末	9
生物制品	5
无菌原料药	7
眼用制剂	2
吸入制剂	1

在 CCS 实施年限方面，22 家企业中有 1 家未实施 CCS，CCS 实施 1 ～ 2 年的企业（14 家）占比为 63.64%，CCS 实施 3 ～ 4 年的企业（7 家）占比为 31.82%。

2　研究方法

为全面、科学地调研无菌药品生产企业的 CCS 实施情况，山东中心在文献 [5-6] 基础上，采用线上问卷调查、现场实地调研和现场座谈相结合的研究方法。

2.1　现场实地调研

现场调研标准工作程序主要参考中国医药设备工程协会制定的《无菌药品生产污染控制策略（CCS）技术指南》[7]，内容包括 CSS 实施的控制要素、开展基础、质量体系应用情况及有效性分析等。山东中心按照工作程序、调研周期内的药品生产现场检查计划及调研企业的选取标准，在实施药品生产现场检查的 10 家企业中同步开展课题现场调研。

2.2　线上问卷调查

本研究制定了《CCS 调查表》，内容覆盖《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》无菌药品附录（征求意见稿）提出的 16 个 CCS 关键因素。鉴于调研周期内可同步纳入现场调研的企业数量有限，山东中心另选取 10 家企业开展线上问卷调查，以实现线上数据与现场调研数据的横向对比与分析。山东中心采用专业的线上调查工具（如“问卷星”）向 10 家企业发放调查表，并全部回收，有效问卷回收率达到 100%。

2.3　现场座谈会

山东中心先制定企业现场座谈会方案，再组织山东省无菌药品生产企业参加座谈会，围绕 CCS 实施难点展开充分讨论，以进一步了解企业对 CCS 的认识和实施情况。

现场座谈会对日程安排、议题准备、人员参会等要求较高，单次座谈会耗时较长。综合权衡研究收获和时间投入，山东中心选取 2 家 CCS 实施成效较为突出的企业，举办了 2 场现场座谈会，集中资源、深入挖掘行业在 CCS 认知水平、实施难点及发展预期等方面的深层信息。

2.4　数据分析

山东中心基于上述 3 种调研方式得到数据，以企业 CCS 实施的自评估情况为基础，对比不同企业 CCS 各个要素的实施情况，并进行归纳分析。

在 CCS 的控制要素中，人员管理是关键，可通过培训减少人为操作失误，降低污染风险；厂房设施设备是防控基础，良好的设计和维护使用，可最大程度预防生产过程的污染；原辅料管理是源头防控的关键，确保物料使用合规，可从生产输入端阻断污染引入；生产工艺是质量管控的核心，稳定、可控的工艺是确保产品质量的重要前提；环境监测系统是风险预警的屏障，通过实时监控和趋势分析提供风险预警，能为药品生产提供可靠保障。这 5 个方面相互关联，共同构成 CCS 实施的坚实框架，从而确保无菌药品生产全过程的质量可控与产品的安全性和有效性。

因此，本研究从人员管理、厂房设施设备、原

辅料管理、生产工艺及环境监测系统这 5 个方面归纳分析调研内容，评估药品生产过程中 CCS 实施水平，识别 CCS 实施的薄弱环节，探讨企业面临的问题和困难。

3 结果与分析

企业根据线上问卷题目评估 CCS 实施情况，基于自身对 CCS 有效性的认知和满意度进行评分，每道题目分值为 1 ～ 5 分。CCS 实施有效性越高，评估分值越高。自评估得分以百分比表示，即实际评分总和占理论总分的比例，得分越高表明企业认为自身 CCS 实施效果较为充分。

按照人员管理、厂房设施设备、原辅料管理、生产工艺及环境监测系统这 5 个方面进行分类，对比不同企业的自评估得分高低，同时结合现场调研情况，综合分析 CCS 实施中的问题和挑战。

3.1 人员管理方面

企业在人员管理方面的 CCS 实施状况较好，各项目自评估得分达到或接近 0.9（图 1），表明企业在人员卫生与洁净区行为规范方面的管理措施执行较为严格。值得注意的是，人员管理是 GMP 长期以来的关键理念，而 CCS 是对 GMP 既定内容的延续与强化，并未提出新的管理理念或标准。国内企业历来重视人员要求和操作，这与 CCS 在人员管理方面的要求是一致的。

结合现场调研情况，企业普遍制定了完善的人员更衣程序。A/B 级洁净区域的人员更衣、资质确认、洁净服、清洁效果验证等实施情况良好，表明企业对人员的基础控制措施基本落实到位。另一方面，对人员的无菌操作要求被纳入持续培训体系，通过定期培训和考核，不断优化人员无菌操作的规范性。

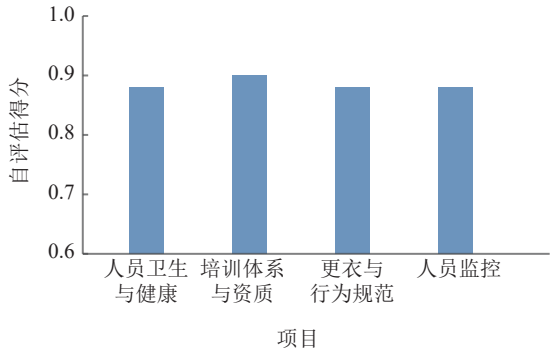


图 1 人员管理方面的企业线上调研自评估得分

Fig.1 Self-assessment Scores of Enterprises Regarding Personnel Management from the Online Survey

现场调研中发现，企业在人员管理方面还存在以下问题：①企业对洁净区等关键区域的人员监控（如手套、洁净服取样）结果的有效性和趋势分析有待加强，在相关 CCS 控制措施的改进方面存在不足；②企业培训管理资源短缺，导致长期离岗人员的资质再认证流程执行不严、耗时过短，无法确保返岗人员的无菌操作能力持续符合现行要求。

3.2 厂房、设施与设备方面

企业在厂房、设施设备方面的 CCS 实施状况总体良好，设备相关的性能确认、清洁验证等执行较为完善，相应指标的自评估得分情况分析如图 2 所示。企业在厂房布局与分区、人员和物料流向、设施的确认与验证等项目上自评估得分较高，在厂房设施设备总体设计理念、采用密闭系统减少敞开操作和人工干预、设备的清洁与维护项目上平均得分相对较低。

结合现场调研，企业对洁净区建筑材料的清洁消毒耐受性、压差梯度控制、设备清洁验证等 CCS 相关的关键点均已采取控制措施，尽可能全方位消除厂房与工艺方面导致污染的高风险点。

同时，本次调研发现企业在生产过程中普遍使用限制进入屏障系统（restricted access barrier system，RABS）进行生产，但隔离器设备用于药品生产的普及程度还有待加强。

3.3 原辅料管理方面

企业在物料接收检查和内控标准设定等基础控制措施方面的 CCS 实施情况良好，体现了对物料质量的高度重视和物料流向的全过程控制。企业自评估得分情况（图 3）表明，各企业在容器 / 密封件的准备、供应商质量协议等项目得分较高，但一次性使用系统（single use system，SUS）管理得分明显偏低，供应商评估与批准的得分也有待提高。

结合现场调研情况，企业基本能基于风险评估和原辅料实际使用情况，设定原辅料的微生物、热原 / 内毒素和微粒内控标准，并结合工艺需求进行

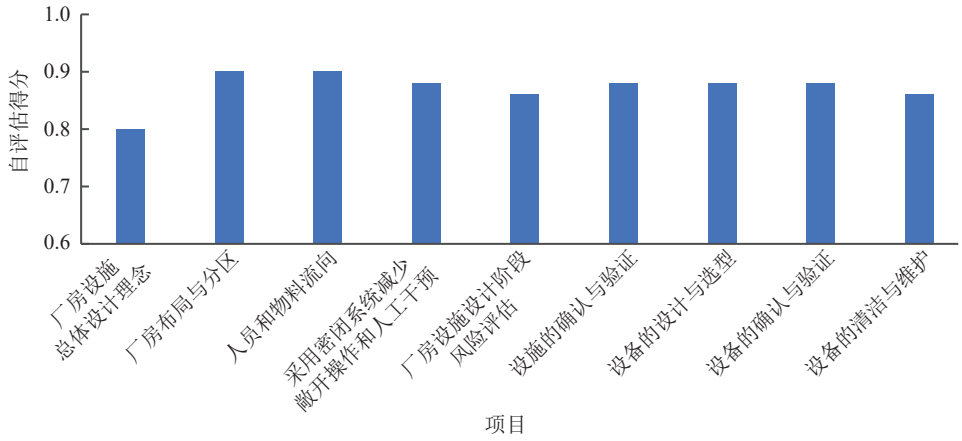


图 2　厂房、设施与设备方面的企业线上调研自评估得分

Fig.2　Self-assessment Scores of Enterprises Regarding Workshops, Facilities, and Equipment from the Online Survey

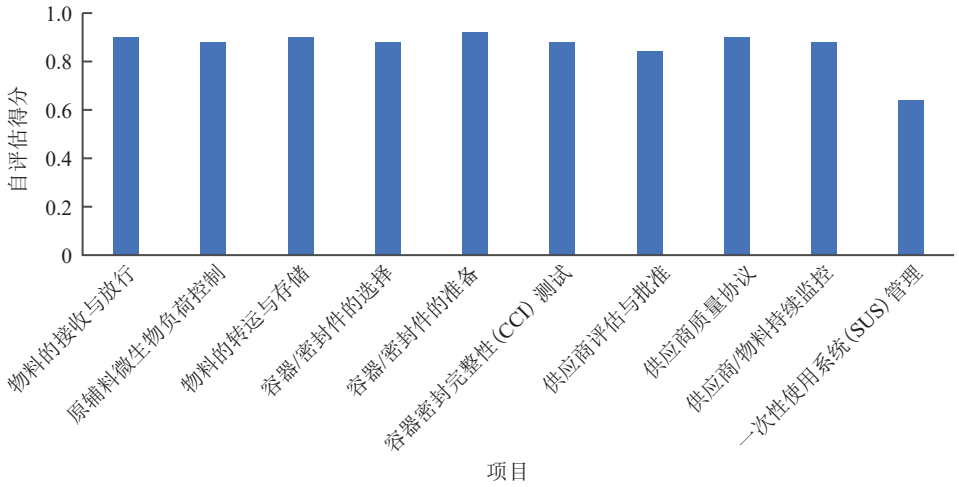


图 3　原辅料管理方面的企业线上调研自评估得分

Fig.3　Self-assessment Scores of Enterprises Regarding Raw Material Management from the Online Survey

动态调整，确保物料质量与产品要求相匹配。此外，通过逐步使用自动化系统，可实现物料状态的实时监控和追溯，有效减少人为失误，避免混淆和误用，提升物料管理的效率和可靠性。

调研中发现，企业在原辅料控制要素的 CCS 实施中存在以下问题：企业对供应商管理实施和质量评估不完善；未全面落实供应商质量评估；供应商质量协议中污染控制条款的覆盖内容不全面，未将污染控制责任明确写入委托协议。

3.4　生产管理方面

企业在生产工艺关键参数验证方面的 CCS 实施情况较好。企业自评估得分情况（图 4）表明，各企业在湿热灭菌验证、在线灭菌管理等项目得分较高，但辐射灭菌管理、干热灭菌 / 除热原工艺验证等项目得分明显偏低。

结合现场调研情况可见，企业的无菌工艺模拟（aseptic process simulation，APS）试验设计中已覆盖了最长暴露时间、最大人员干预等最差条件。企业建立的质量风险评估体系文件可支撑其开展全要素、动态化风险评估，并能伴随工艺、设备、人员等变更及时更新，从而避免因静态评估导致风险评估遗漏。

调研结果显示，生产工艺控制实施 CCS 过程中仍存在以下不足：①企业对于辐射灭菌工艺、干热灭菌工艺、杀孢子剂灭菌的验证，关键风险点评估

不足，验证还有待加强；②存在依赖经验进行风险评估、通过定性判断设定风险等级的情况，缺乏定量指标（如污染概率、影响范围数据）支撑，导致风险评估等级划分客观性不足。

3.5 环境监测系统方面

企业在环境监测计划和数据趋势分析的实施情况整体良好。企业自评估得分情况（图 5）显示，环境监测计划、警戒限和行动限管理等项目得分较高，消毒剂有效性验证、设备清洁验证等项目得分有待提高，洁净区人员监控计划项目的得分明显偏低。

结合现场调研情况可见，企业普遍能按照风险评估布置洁净区环境监测点位，基本覆盖所有关键区域；并且，已建立了趋势分析程序，能从数据中识别潜在风险信号，体现出风险管理从“事后调查”向“事前预防”的转变。

但环境监测系统也存在以下改进空间：①企业对洁净环境破坏后的恢复评估不够充分，消毒剂有效性验证还需要加强；②环境监测设备（如粒子计数器、浮游菌采样器）的校准记录不完整或校准周期设置不合理，可能会影响监测数据的可靠性和有效性。

3.6 自评估得分说明

本研究旨在通过企业间的横向比较，揭示 CCS 实施的相对状况，而非对企业实施水平进行优劣判定。调研企业的得分普遍较高（集中在 0.8 ～ 0.9），该得分区间仅作为 CCS 实施程度高低的参考指标，

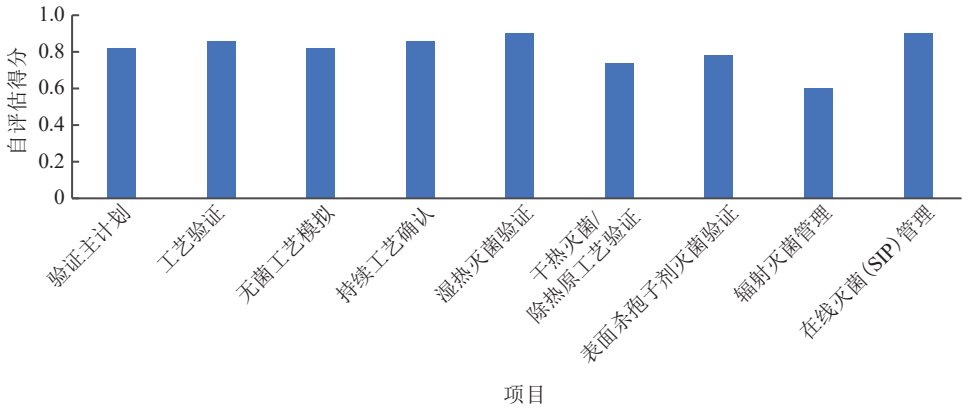


图 4 生产管理方面的企业线上调研自评估得分

Fig.4 Self-assessment Scores of Enterprises Regarding Production Management from the Online Survey

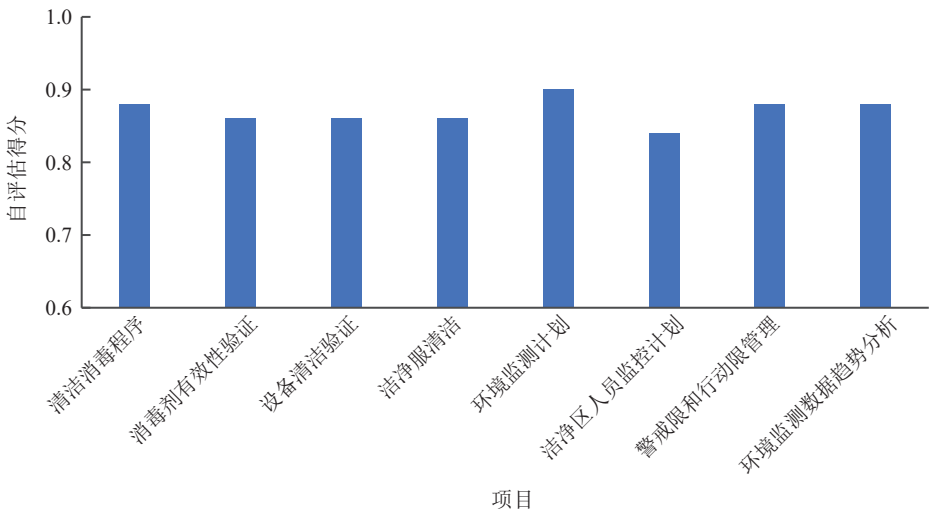


图 5 环境监测系统方面的企业线上调研自评估得分

Fig.5 Self-assessment Scores of Enterprises Regarding Environmental Monitoring Systems from the Online Survey

不直接对应 CCS 实施状况优秀或合格的绝对性等级评价。

自评估得分较高且相对集中的可能原因如下：①企业在 CCS 实施过程中对自身实际能力缺乏全面且充分的评估，填写线上调查表时存在一定的高估倾向；②企业对 CCS 理念的理解尚存在局限，在一定程度上导致自评估得分出现偏差。这也是本研究的不足之处，后续研究将考虑对调研项目进行更详细的说明，使调研更加准确。

另外，自评估得分也表明 CCS 实施年限不同的企业在整体执行情况上有所差别，具体如表 2 所示。随着 CCS 实施年限的延长，企业在污染控制方面积累了实践经验，对 CCS 的理解与执行亦更为深入和系统，从而在自评估中体现出更高水平。这也进一步说明，持续推进 CCS 有助于不断提升污染控制能力，推动质量管理体系不断完善。

表 2　不同 CCS 实施年限企业的自评估得分

Tab.2　Self-assessment Scores of Enterprises with Different Years of CCS Implementation

CCS 要素	实施年限	
	1 ～ 2 年	3 ～ 4 年
人员管理	0.84	0.99
厂房、设施与设备	0.82	0.99
原辅料管理	0.77	0.87
生产管理	0.76	0.92
环境监测	0.82	0.99

4　建议

4.1　企业层面的建议

国内无菌药品生产企业对 CCS 理念的认识以及体系的建立和实施需要一个过程，可参考国内外的技术指南 [4]。例如，欧洲法规符合性协会（European Compliance Academy，ECA）的《如何制定和记录污染控制策略》（How to Develop and Document a Contamination Control Strategy）[8]、美国注射剂协会（Parenteral Drug Association，PAD）第 90 号技术报告《药品生产污染控制策略的开发》（Technical Report No.90 Contamination Control Strategy Development in Pharmaceutical Manufacturing）[9]。中国《药品 GMP 指南》（2023 年版）在《无菌药品》分册也描述了 CCS 相关内容，指出 CCS 的建立是质量风险管理应用的结果 [10]。企业要通过积极借鉴国内外药品生产新技术的应用经验，不断提高 CCS 的实施效率和可靠性。

4.1.1　加强质量风险评估

质量风险管理是 CCS 的核心内容之一。企业应在厂房设计和工艺开发阶段开展系统的风险评估，将 CCS 要求融入设计理念，从源头降低污染风险。通用电气医疗药品诊断试剂工厂（GE HealthCare Pharmaceutical Diagnostics）采用危害分析关键控制点（hazard analysis and critical control point，HACCP）方法，系统评估和控制 CCS 中与污染源相关的所有潜在危害，以此作为监测各种污染源关键控制点的工具 [11]。建议企业根据自身产品工艺特点，结合不同质量风险评估工具与产品工艺的适用性，不断完善风险评估。

4.1.2　加强洁净区环境控制

高效过滤器完整性测试可客观、代表性地反映出实验室具备的洁净环境检测能力 [12]。企业应对洁净环境中的高效过滤器进行完整性测试，确保其符合要求，这是保证环境洁净水平的重要手段之一。此外，企业要加强高效过滤器的维护和测试，配置适当的环境监测仪器，从而实现对 A 级洁净区生产过程中悬浮粒子的连续监测、实时报警；定期分析环境监测数据，动态调整警戒限、行动限，做到数据闭环管理。

4.1.3　积极推进新技术应用

医药行业技术发展迅速，例如融合了现代智能化技术的悬浮粒子计数器，可实现自动化与数据互联，从而提升洁净环境监测的实时性与精准度 [13]。另外，除菌过滤工艺要求实施灭菌后使用前完整性测试（pre-use post-sterilization integrity test，PUPSIT），欧盟企业已开始积极探索应用。例如葛兰素史克公司研究了在高浓度、高黏度药品上实施 PUPSIT 所需关注的配方影响、工艺设计和风险评估等关键考量因素 [14]。采用除菌过滤工艺进行生产的国内企业，可参考国外已有经验，在 CCS 实施中逐步完善 PUPSIT 技术。

4.2　监管层面的建议

CCS 的实施，还需要药品监管机构在政策法规

层面进行技术指导。①加强 CCS 实施的法规引导。建议我国药品监管机构加快出台符合国情的 CCS 实施相关技术指南和检查要点，为企业提供清晰的技术指导和合规要求，推动 CCS 全面、有效实施。同时，制定科学、统一的 CCS 评估标准和方法，为监管检查和企业自评估提供技术依据。②强化药品监管人员的 CCS 专业培训和经验交流，从而提升监管检查的专业性和一致性，确保 CCS 监管要求有效落实。通过搭建 CCS 实施经验交流平台，推广优秀的实践案例，有助于行业内 CCS 整体水平提升。

5 讨论

本文系统评估了山东省无菌药品生产企业在 CCS 体系构建与执行方面的现实状况，深入剖析实施过程中面临的问题和挑战，提出了可供企业借鉴的建议，有助于企业从多维度解决 CCS 实施中的共性问题，也为我国药品监管机构制定符合国情的技术指南、优化监管路径提供了参考。

受限于研究经验和时间不足，本研究存在以下局限性：①样本构成上，为确保研究对象适用 CCS 的核心范围，本次调研选取的无菌药品生产企业基本具有 CCS 实施能力与较高成熟度，但未考虑已通过 FDA 等国际认证企业与未通过企业的质量管理体系对 CCS 实施的影响，导致不同类别研究样本不足。②由于自评估数据固有的主观性，企业在不同剂型（如最终灭菌产品与非最终灭菌产品）上的污染控制难度存在差异，本研究未对不同剂型进行分层比较，可能掩盖了剂型特征对 CCS 实施深度的具体影响。后续课题研究将针对以上不足，考虑更详细的调研方案，以期获得更全面的数据。

参考文献：

[1] ECA. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-08-22) [2026-05-03]. https://www.gmp-compliance.org/guidelines/gmp-guideline/eu-gmp-annex-1-manufacture-of-sterile-medicinal- products.

[2] 国家药监局综合司公开征求《药品生产质量管理规范（2010年修订）》无菌药品附录（征求意见稿）意见[EB/OL]. (2025-03-17) [2026-05-03]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20250317155644123.html.

[3] 夏昊昱. 药物无菌环境污染控制研究现状[J]. 质量安全与检验检测, 2025, **35**(2): 58-61.

[4] 王杰, 忻运, 魏佳鸣, 等. CCS相关的国内外法规及技术文件概况[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 856-861.

[5] 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析[J]. 医药导报, 2023, **42**(9): 1424-1429.

[6] 崔翔, 王金伟. 疫苗生产污染控制策略及检查要点分析[J]. 广东化工, 2024, **51**(6): 78-79.

[7] 中国医药设备工程协会. 无菌药品生产污染控制策略（CCS）技术指南: T/CPAPE 01-2024[S]. 北京: 中国医药设备工程协会, 2024, 57-58.

[8] ECA. How to develop and document a contamination control strategy [EB/OL]. (2022-12-01) [2026-05-03]. https://www.eca-foundation.org/files/userFiles/documents/20220119-ECA-Task-Force-CCS-Guideline-Vers2.pdf.

[9] PDA. Technical report No. 90 contamination control strategy development [EB/OL]. (2023-02-20) [2026-05-03]. https://www.pda.org/bookstore/product-detail/7155-technical-report-90-contamination-control.

[10] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 《药品GMP指南-无菌制剂》上册[M]. 2023版, 北京: 中国医药科技出版社, 26-36.

[11] van der Galiën R, Langen A L, Jacobs L G M, *et al*. Setup of a contamination control strategy using the hazard analysis critical control point (HACCP) methodology [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2023, **77**(4): 317-328.

[12] 赵燕君, 艾伦, 谢兰桂, 等. Ⅱ级生物安全柜高效过滤器完整性检测能力验证研究[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(10): 1327-1330.

[13] 宋佳慧, 包志红, 赵燕君, 等. 尘埃粒子计数器的技术发展及溯源概述[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(8): 1070-1076.

[14] Gupta V S, Jindal J, Gupta A, *et al*. Preuse/poststerilization integrity testing (PUPSIT): to do or not to do? [J]. *PDA J Pharm Sci Technol*, 2020, **74**(3):301-308.