洁净环境监测与无菌药品污染控制策略

基于现场检查的无菌药品生产企业药品污染控制策略实施现状及问题分析

Analysis of the Implementation Status and Problems of the Pharmaceutical Contamination Control Strategy in Sterile Manufacturing Enterprises Based on On-site Inspections

王　军[1]，牟玥静[1]，韩　莹[1]，谢兰桂[2]，张　镇[1*]，黄　兴[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 100050）

WANG Jun[1], MU Yuejing[1], HAN Ying[1], XIE Langui[2], ZHANG Zhen[1*], HUANG Xing[1*]

（*1. Shandong Center for Food and Drug Evaluation and Inspection, Jinan 250014; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*）

摘要：实施污染控制策略（CCS）时，企业需将无菌药品污染控制的关键控制点及控制措施关联起来进行详细评估；而CCS实施水平与企业无菌保障水平直接相关。文章结合山东省2023—2025年药品注册核查实践，将在无菌生产企业核查中发现的缺陷，按欧盟附录CCS中的16个要素分类，分析缺陷分布特征，并举例典型问题，为提升CCS提出了相关建议，以期提高药品检查员无菌药品检查风险识别和问题发现的能力，同时为无菌药品生产企业CCS的建立与实施提供一定的参考。

关键词：现场检查；无菌药品；污染控制策略；实施现状；问题分析

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)08-0990-05

引用：王军, 牟玥静, 韩莹, 等. 基于现场检查的无菌药品生产企业药品污染控制策略实施现状及问题分析[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 990-994. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.014

无菌药品包括无菌制剂和无菌原料药[1]，生产过程应尽可能降低微生物、微粒及内毒素/热原污染的风险。药品生产企业应建立污染控制策略（contamination control strategy，CCS），确定所有污染控制的关键点，并评估用于药品质量管理和安全风险的所有控制、监控措施的有效性。2022年8月22日，EMA发布GMP附录1《无菌药品生产》（以下简称“欧盟附录”）[2]，首次明确提出CCS的概念和要求。2025年3月17日，NMPA就《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）[3]公开征集意见，首次引入CCS要求，关于CCS体系的考量要素与欧盟附录基本一致，均强调基于风险的全面污染控制，后续将成为无菌药品生产企业的硬性合规要求。

欧盟及国际药品监查合作计划（The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme，PIC/S）已形成成熟的CCS理论体系与实践规范。目前，CCS的国外相关研究聚焦于与质量风险管理的融合、CCS的持续更新及新技术在CCS中的应用等方面[4]。而国内研究多集中于CCS概念解读[5-6]、通用实施框架构建CCS体系[7-8]以及CCS检查要点策略分析[9-11]等。从检查视角分析特定区域企业的历史缺陷，并据此评

收稿日期：2026-01-30

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）、药品监管科学全国重点实验室课题（2024SKLDRS0213）

作者简介：王　军，副主任药师，从事药品注册检查及药品生产质量风险的研究。

通信作者：张　镇，主管药师，从事药品注册检查及药品生产质量风险的研究。

黄　兴，高级工程师，主要从事药品注册检查及药品生产质量风险的研究。

价 CCS 实施情况的研究，尚未见报道。基于此，本文剖析了无菌药品 CCS 的实施情况并列举典型缺陷问题，以助于提升药品检查员对无菌药品的风险识别与问题排查能力，同时为无菌药品生产企业建立 CCS 体系以及监管部门制定相关法律法规提供参考。

1 研究方法

1.1 数据来源

2023 年 1 月至 2025 年 8 月，山东省食品药品审评查验中心依申请对 223 个无菌药品实施药品注册核查，发现无菌保障相关缺陷 311 条（已去除重复项）。将发现缺陷依据欧盟附录中 CCS 的 16 个要素［“厂房和工艺的设计”“设施和设备”“人员”“公用系统”“原辅料控制（包含过程控制）”“产品容器和密封系统”“供应商的批准”“委托活动（如委托灭菌服务）的管理及沟通”“工艺相关的风险管理”“工艺验证”“灭菌工艺验证”“预防性维护”“清洁和消毒”“监测系统”“纠正措施和预防措施”“基于上述信息的持续改进”］进行分类，统计各要素的出现频次，对问题突出的要素进行举例剖析。

1.2 CCS 要素分类

无菌核查发现缺陷的 CCS 要素分类，主要依托 3 类核心指标：缺陷描述指向性、法规条款关联性和风险导向性，具体是以缺陷描述指向性指标为初步依据，以 GMP 法规关联性为合规支撑，以风险导向为判定基准，从而确保 CCS 要素分类的客观性、一致性和法规符合性，贴合无菌药品 CCS 的逻辑。具体如下。

1.2.1 缺陷描述指向性指标

缺陷描述指向性指标是分类的首要依据。通过缺陷描述中的关键词、行为主体、涉及对象，可直接匹配 CCS 要素，如“操作、培训、取样”匹配“要素 3：人员”。

1.2.2 法规条款关联性指标

注册核查发现的缺陷均已对应 GMP 条款，可通过 GMP 条款的范畴反向匹配 CCS 要素，如“GMP 第四十八条（洁净区设计要求）”对应“要素 1：厂房和工艺的设计”。

1.2.3 风险导向分类指标

通过判断问题对污染控制的风险路径，完成 CCS 要素分类（部分问题可能跨要素，但应优先匹配“风险源头”要素）。例如，设备密封不好导致的污染，风险源头是设备，应优先匹配“要素 2：设施和设备”，而非“要素 14：监测系统”。

1.3 分析方法

①根据问题场景、要素定义等进行 CCS 要素的直接匹配。例如，某品种灌装区域 A 级区的悬浮粒子监测曲线显示，3 号粒子采样头（灌装工位）处直径 0.5 和 5 μm 的悬浮粒子数升高，这种情况可直接匹配“要素 14：监测系统”。

②依据缺陷关键词定位 CCS 要素。例如，缺陷含有洁净区、气流、压差、布局、人流 / 物流等关键词，可匹配“要素 1：厂房和工艺设计”。

③若缺陷涉及多个要素，优先匹配风险源头要素。例如，人员操作不当导致灭菌设备参数偏离，设备参数偏离是风险结果，人员操作是源头，因此应匹配“要素 3：人员”。

2 实施现状分析

2.1 缺陷概况

311 条缺陷归属 GMP 正文及附录《无菌药品》的 89 个条款。其中，附录《无菌药品》第十一条、第三十三条，正文第一百三十八条等条款出现频次较高，涉及洁净区环境监测、气流流型确认、设施设备确认与验证等方面，具体如表 1 所示。

2.2 缺陷 CCS 要素分类

按上述方法进行 CCS 要素分类，可能会出现 1 个缺陷归属多个 CCS 要素的情况，导致分析时的缺陷数量远大于现场核查发现的缺陷数量。例如，某企业过氧化氢传递窗装载方式按照最大 / 最小装载方式验证，未包含最常用接触碟（环境监测、人员取样），生物指示剂未基于循环风最差位置进行放置；生物指示剂放置时未考虑灭菌物品与窗体接触位置，过氧化氢较难穿透（GMP 第一百三十八条）。进行 CCS 要素分类时，可归属到“厂房和工艺的设计”“设施和设备”“人员”“工艺验证”“灭菌工艺验证”“监测系统”这 6 个 CCS 要素。本研究中的 311 个缺陷，

表 1　无菌药品注册核查发现的缺陷分布

Tab.1　Distributions of Deficiencies Identified during Registration Inspections of Sterile Products

GMP 条款	主要内容	出现频次
附录第十一条	洁净区环境监测	24
附录第三十三条	气流流型确认	18
第一百三十八条	确认与验证的设计	15
第二十七条	人员培训	14
附录第四十七条	培养基模拟灌装	13
第十四条	质量风险评估	12
第一百九十七条	污染与防交叉污染	12
第一百七十条	工艺规程	9
附录第四十六条	降低污染	9
第七十一条	设备的设计、选型、安装、改造和维护	8
第一百五十条	文件管理	8
第一百五十九条	文件记录	7
第一百七十五条	批生产记录	7
附录无菌药品第二十五条	更衣	7
第四十八条	配置空调系统	6
第一百三十九条	确认与验证的实施	6
附录第三条	无菌药品的生产	6

表 2　无菌药品注册核查缺陷的 CCS 要素分布

Tab.2　CCS Element Distributions of Registration Inspection Defects for Sterile Drugs

CCS 要素名称	出现频次 / 次	占比 /%
厂房和工艺的设计	187	18.4
人员	142	14
设施和设备	121	11.9
灭菌工艺验证	116	11.4
工艺验证	100	9.9
监测系统	72	7.1
清洁和消毒	62	6.1
公用系统	56	5.5
原辅料控制（包含过程控制）	52	5.1

平均每个缺陷关联的 CCS 要素为 3.24 个。缺陷的具体分类情况如表 2 所示（注：仅统计了占比≥ 5% 的 CCS 要素）。

2.3　CCS 要素间的关联性分析

本研究中，CCS 要素呈现出较强的关联性。如“**2.2**”项下的例子，该缺陷归属于 6 个 CCS 要素，即这 6 个 CCS 要素之间分别关联了 1 次。对 311 个缺陷依次分析汇总，结果显示：“厂房和工艺设计”与“人员”关联 97 次，例如洁净区人员取样不规范，则影响环境监测结果；“设施和设备”与“灭菌工艺验证”关联 70 次，例如灭菌柜温度分布不均，则导致灭菌工艺验证失败；“设施和设备”与“人员”关联 54 次，例如人员操作不当，则导致设备运行参数偏离。

2.4　法规条款与 CCS 要素的关联分析

采用上述分析方法对 GMP 第二十七条人员培训相关的 14 个缺陷进行分析，可知其关联 CCS 要素 52 次，去除重复，可关联“厂房和工艺的设计”“设施和设备”“人员”“原辅料控制（包含过程控制）”“产品容器和密封系统”“委托活动的管理及沟通”“工艺验证”“灭菌工艺验证”“预防性维护”“清洁和消毒”“监测系统”这 11 个 CCS 要素。其他关联 CCS 要素较多的法规条款如下：GMP 第一百三十八条设施设备确认与验证关联 12 个 CCS 要素，附录第十一条环境监测相关要求关联 12 个 CCS 要素，GMP 第一百九十七条污染和交叉污染措施关联 11 个 CCS 要素，附录第三十三条气流流型确认关联 10 个 CCS 要素。

2.5　典型问题示例分析

针对表 2 中频率较高的前 6 个要素进行示例分析。

2.5.1　厂房和工艺的设计

示例：车间灌装间（C 级区）与灭菌间（一般区）之间设传递窗缓冲，但未确认三者的压差梯度值；灌装区域 A 级区层流与隔断留 20 cm 间隔，未评估动态生产时气流流型影响以及 C 级区的污染风险。

分析：“压差梯度合理性”“气流流型完整性”“不同级别洁净区隔离”缺陷，均背离 CCS 要素“厂房和工艺的设计”中“厂房设计需降低交叉污染风险”的要求。这类问题通常为设计缺陷，需通过更改设计，增加或改造设施解决。

2.5.2　人员

示例：车间滤芯完整性测试人员不了解泡点测试要素；灭菌岗位人员对控制探头、监测探头的概念混淆；B 级区人员更衣时，帽子接触地面，手消毒操作不一致。

分析：人员是保障无菌操作的关键因素。“培训

不充分”“无菌意识薄弱”“操作不规范”缺陷均背离 CCS 要素中“人员须具备资质和经验，经过培训，掌握无菌行为规范”的要求。这类问题需要企业制定培训计划，通过培训使人员行为满足无菌产品生产要求。

2.5.3 设施和设备

示例：车间灌封机在线灭菌时，4 组灌装头采用并联管路，但仅在主管路设温度探头，无法确保各管路均达到灭菌温度。

分析：设施、设备是无菌保证的核心载体。设备设计（如温度探头布点）未匹配无菌工艺要求，背离了 CCS 要素中“设备需降低污染风险、便于验证与维护”的要求。企业须配备必要的设备及附件，并制定完善的验证确认方案，确保设备良好的运行状态。

2.5.4 灭菌工艺验证

示例：车间过氧化氢传递窗装载方式按照最大 / 最小装载方式验证，但最大装载方式时未包含最常用接触碟（环境监测、人员取样）；生物指示剂未基于循环风最差位置进行放置，即生物指示剂布点不合理。

分析：灭菌工艺验证可验证工艺的有效性、稳定性和重现性，为产品的无菌性能保障提供科学依据。欧盟附录要求灭菌工艺在投入使用前，使用物理测量手段和合适的生物指示剂，验证该灭菌工艺与产品、设备的适用性，从而确保灭菌设备的装载方式在所有位置均能达到预期的灭菌效果。

2.5.5 工艺验证

示例：工艺验证批生产记录未记录灌封开始 / 结束的取样，未验证灌装全周期的装量稳定性。

分析：工艺验证是保证药品质量安全和有效性的重要活动，其过程应证明按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。这就要求工艺验证时要覆盖最差工艺条件，在工艺验证前或同步做好设备的性能确认，保证工艺持续验证合规。

2.5.6 监测系统

示例：某车间灌封间 C 级区的浮游菌、沉降菌监测，仅在灌装区左侧均匀分 2 点布点，未依据人员活动、气流方向、设备采风、回风口位置进行合理评估，布点不具代表性。

分析：环境监测强调整体策略，监测系统控制应从厂房设计、关键设备评估开始，设置相应的监测位置和监测频率，以及合理的警戒限、纠偏限，通过趋势分析从整体上对环境进行控制，避免监测项目不全、布点不合理、缺少报警处置等问题。

3 建议

3.1 企业层面

①完善 CCS 体系建设。CCS 各要素之间相互关联，不能仅依靠某一项控制。无菌药品生产企业应充分研究国内外相关法规文件，组织生产、质量保证、微生物、设备等人员，结合产品和工艺特性开展精准风险评估，制定个性化 CCS 文件。

②强化关键环节管控。确保人员完成相关法律法规、无菌模拟灌装等培训，并经过考核和资格确认；规范设施、设备验证与维护，确保其持续符合工艺要求；增加隔离器、一次性使用系统等新技术的应用，最大程度减少污染风险；加强物料管控，物料供应商应经过确认并保持有效状态，从而保障物料供应的稳定性和连续性；优化环境监测方案，通过对监测数据的趋势分析，综合评估生产环境的整体状态并找出风险点，并结合公用系统的消毒周期，确定监测频率。

③健全有效性评估机制。企业制定并实施 CCS 后，应根据关键控制点的监测结果、产品质量回顾、发生的偏差、客户反馈等进行趋势分析，评估风险是否得到有效控制。若已有效控制，则定期再评价；若控制策略无效，则要重新评估并更新控制策略，再重新评价。CCS 发生变更时，应更新评估、控制策略和效果评价的相应内容。

④保持 CCS 持续改进。CCS 的有效性评估、相关变更、法律法规更新等会产生一系列改进需求；定期对偏差、不合格品、召回、投诉、环境监测趋势、模拟灌装等进行回顾，也会产生改进需求。应根据改进需求更新控制策略，降低微生物、细菌内毒素和微粒污染风险，持续提升无菌保证水平，提高无菌药品质量及用药安全性。

3.2 监管层面

①完善法规体系建设。药品监管部门应加快CCS法律法规的制定、落实，目前的CCS标准仍处于征求意见阶段，无菌药品生产企业缺少实施依据。例如气流研究与可视化，现行版仅附录第三十三条简单提及“烟雾试验”。

②细化检查标准。应制定统一的CCS检查指南，区分不同规模、不同品种企业的检查重点，统一检查尺度。

③加强政策引导。通过核查筛选出CCS运行较好的企业，组织开展经验交流分享，以示范引领带动药品生产行业无菌管控水平的整体提升。引导原辅料、包材、设备、药品生产、检验检测等上下游企业单位参与制药企业CCS体系的构建，形成全链条污染风险管控合力。

④加强能力建设。开展检查员CCS的专业培训，提升其风险识别与评估能力。

4 讨论

本研究以山东省2023—2025年无菌药品生产企业注册核查问题为核心数据源，按CCS关键要素进行分类汇总，剖析了典型问题；但受检查类型、药品检查员认知水平等因素制约，所识别问题与CCS要素对应关系的准确性仍有提升空间。同时，研究数据仅覆盖存在上市后变更、药品再注册恢复生产事项的企业，未囊括山东省所有无菌药品生产企业，样本的代表性有待进一步增强。后续研究可扩大数据来源范围，纳入日常监督检查、GMP符合性检查等多种核查数据，进一步提高结果的普适性与可靠性。

随着我国加入PIC/S进程的稳步推进，GMP无菌药品附录公开征求意见，我国制药行业正迎来高质量发展的新阶段。面临新的机遇与挑战，无菌药品生产企业应紧跟全球制药监管趋势，逐步推进CCS系统建设，切实保障无菌药品免受微生物污染。

参考文献：

[1] 原国家食品药品监督管理总局．关于发布《药品生产质量管理规范(2010年修订)》无菌药品等5个附录的公告(2011年第16号)[EB/OL]．(2011-02-24)[2025-12-04]．https://www．nmpa．gov．cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20110224164501312．html．

[2] EMA．EU guidelines for good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use[EB/OL](2022-08-25)[2025-12-04]．https://health．ec．europa．eu/latest-updates/revision-manufacture-sterile-medicinal-products-2022-08-25_en．

[3] 国家药监局综合司．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)[2026-04-23]．https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20250317155644123.html．

[4] van der Galiën R, Langen A L, Jacobs L J M, *et al*．Practical application of setting up an annual contamination control strategy(CCS) assessment [J]．*PDA J Pharm Sci Technol*, 2025, **79**(2): 208-217．

[5] 赵嵩月．欧盟新版无菌药品附录主要变化点及对我国无菌药品生产管理的启示[J]．广东化工, 2023, **50**(12): 98-100．

[6] 胡敬峰, 明奕, 王金子, 等．欧盟与我国GMP无菌药品附录差异分析与探讨[J]．药学研究, 2023, **42**(8): 636-640．

[7] 汤平, 蒋芙蓉, 陈超, 等．污染控制策略在无菌药品参数放行中的应用探讨[J]．中南药学, 2024, **22**(7): 1957-1962．

[8] 忻运, 王杰, 魏佳鸣．洁净室污染控制策略的研究[J]．中国医药工业杂志, 2024, **55**(5): 731-735．

[9] 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．

[10] 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．

[11] 王丹, 杨敬鹏．结合PIC/S GMP无菌药品附录修订探讨国内无菌药品生产现场检查策略[J]．中国生物制品学杂志, 2023, **36**(11): 1403-1408．