

## 1. CGMP 法规是否允许在完成纠正措施后销毁内部质量保证审计报告？

根据成品药品生产的 CGMP 法规（21 CFR 第 210 和 211 部分），法规并未明确规定必须执行内部质量保证审计或保留相关记录。若内部审计报告主要用于核实公司质量系统的正常运作，并且所有纠正措施均已得到验证，则公司有权选择是否保留该报告。

然而，需要注意的是，任何因内部审计而产生的纠正措施文件都必须妥善保存（参见 §§211.180 和 211.188）。例如，若内部审计发现混合步骤存在问题并导致混合时间的调整，那么所有受影响的程序，包括主生产记录，都必须体现这些更改，并且这些记录将接受 FDA 的常规检查。同时，针对该问题对相关批次产生的影响进行的任何调查记录也必须保留，以备 FDA 检查（参见§211.192）。

此外，还需区分因响应产品投诉（§211.198）、供应商资质审核（§211.84）、记录和数据定期审查（§211.180（e））以及故障调查（§211.192）等而准备的调查或评估报告与上述内部审计报告的不同。这些记录不仅需要接受 FDA 的检查，还必须至少保留 CGMP 法规规定的时间（参见§211.180）。

### **References:**

21 CFR 211.84: Testing and approval/rejection of components, drug product containers, and closures

21 CFR 211.180: General requirements

21 CFR 211.188: Batch production and control records

21 CFR 211.192: Production record review

21 CFR 211.198: Complaint files

Preamble to the Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding regulations (43 FR 45015, paragraph 4, Sept 29, 1978)

Compliance Policy Guide Sec. 130.300 FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections (CPG 7151.02)

## 2. 是否可以对仓库中的容器、封口和包装材料进行抽样以进行收货检查？

可以的。通常情况下，这种抽样行为在药品生产设施的仓库中进行并不会对容器或封口构成风险，也不会影响样品结果的准确性。然而，是否违反 CGMP 关于容器“应以防止其内容物受到污染的方式打开、取样和密封”的要求（参见 21 CFR 211.94 和 211.113（b）），取决于被抽样材料的声称质量特性和仓库环境。对于声称无菌或已除热的容器或封口，抽样应在与被声称材料质量相当的环境条件下进行；若仓库环境无法满足这些要求，则需采取其他措施以保持剩余容器或封口的适用性，并确保样品完整性（特别是进行微生物污染检查时）。在抽样过程中和之后，应尽可能限制与环境的接触（例如擦拭外表面、减少原

包装打开的时间以及妥善重新密封原包装)。完善且遵循的程序是确保这一过程符合 CGMP 要求的关键要素。

另外, 根据 21 CFR 211.84 的 CGMP 法规, 制造商可以依据供应商的分析证书和对容器或封口的视觉识别来决定是否使用一批容器或封口。一旦通过验证供应商的测试结果确立了其可靠性, 制造商便可在仓库中仅进行目视检查。

**References:**

21 CFR 211.84: Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

21 CFR 211.94: Drug product containers and closures

21 CFR 211.113(b): Control of microbiological contamination

21 CFR 211.122: Materials examination and usage criteria

**3. 一家公司在多次培养基填充过程中失败。他们使用通过 0.2 微米灭菌过滤器过滤的胰蛋白胍大豆肉汤 (TSB) 进行培养基填充。调查没有显示任何明显原因。污染源可能是什么?**

某公司在多次尝试培养基填充时均告失败。这些填充操作均在隔离器内进行, 旨在模拟实际生产中的填充流程。公司采用商业途径获得的非无菌散装粉末 TSB 作为基础材料, 并通过 0.2 微米的灭菌过滤器将其制备成无菌溶液。已展开调查以追踪污染源。调查未能使用常规微生物技术成功分离或回收污染生物, 包括使用选择性 (例如血琼脂) 和非选择性 (例如 TSB 和胰蛋白胍大豆琼脂) 培养基以及显微镜检查。污染物最终被鉴定为通过使用 16S rRNA 基因序列的阿氏放线菌。该公司随后进行了研究, 以确认在使用的 TSB 批次中存在阿氏放线菌。因此, 最终确定污染物并非来自过程, 而是来自培养基来源。

莱氏阿米巴属于支原体, 这类微生物仅含有细胞膜而无细胞壁。它们对  $\beta$ -内酰胺类抗生素不敏感, 不进行革兰氏染色。单个生物体是多形态的 (从球菌到杆菌再到丝状菌), 大小从 0.2 微米到 0.3 微米不等。研究表明, 莱氏阿米巴能够穿透 0.2 微米的过滤器, 但会被 0.1 微米的过滤器截留 (见 Sundaram, Eisenhuth 等人, 1999)。莱氏阿米巴已知与动物源性物质有关, 微生物培养基通常来自动物来源。支原体环境监测需要选择性培养基 (PPL0 肉汤或琼脂)。

**解决方案:**

目前, 该公司已决定通过 0.1 微米过滤器过滤准备好的 TSB, 以用于媒体填充 (注: 我们不期望或要求公司经常使用 0.1 微米过滤器进行媒体准备)。将来, 该公司将在商业供应商提供无菌辐照 TSB 时使用无菌辐照 TSB。(由于公司的高压灭菌器容量有限, 无法处理大量 TSB 用于填充操作, 因此这不是一个可行的选择。) 该公司将继续监测支原体, 并重新验证其清洁程序以验证其去除。在这种情况下, 公司进行了彻底调查, 确定了失败的原因并采取了适当的纠正措施。

**References:**

21 CFR 211.113: Control of microbiological contamination

21 CFR 211.72: Filters

21 CFR 211.84(d)(6): Testing and approval or rejection of components, drug product container, and closures

Sundaram, S, J Eisenhuth, G Howard, and H Brandwein, 1999, Application of Membrane Filtration for Removal of Diminutive Bioburden Organisms in Pharmaceutical Products and Processes, PDA J Pharm Sci Technol, 53(4):186–201

Kong, F, G James, S Gordon, A Zekynski, and GL Gilbert, 2001, Species-Specific PCR for Identification of Common Contaminant Mollicutes in Cell Culture, Appl Environ Microbiol, 67(7):3195–3200

Murray, P, E Baron, M Pfaller, F Tenover, and R Tenover, 1995, Manual of Clinical Microbiology, 6th ed., Washington, DC: ASM Press

#### **4. 每批货物中各组件的多少个容器必须进行抽样和测试，以符合 CGMP 法规对于身份测试的要求？CGMP 法规是否允许多个容器的混合或复合样品进行身份测试？**

CGMP 法规主要在 21 CFR 211.84 中对组件的抽样和测试进行了规定。这些法规要求对每批货物的每批活性和非活性成分（或原材料）进行代表性抽样测试，以确认在用于药品生产之前，该成分与标签上的身份相符。法规承认可能需要多次测试才能确定成分的身份。为了回答这个问题，成分的身份是指其化学结构和物理形态（例如，多晶型，溶剂化物和外观），如果合适的话，还包括其立体化学或免疫化学。（另见 ICH 行业指南 Q6A 规范：新物质和新产品的测试程序和验收标准：化学物质和 Q6B 规范：生物技术/生物产品的测试程序和验收标准。）

CGMP 法规没有规定从每批收到的货物中要抽样的容器数量。但是，§211.84 (b) 确立了设计组件抽样计划应遵循的原则。本节的要求可以概括如下：

- 样品应代表收到的货物。
- 抽样容器的数量以及从每个容器中抽样的材料数量应基于组件变异性，置信水平和所需精度的统计标准。
- 抽样计划考虑了供应商过去的质量历史。
- 样品量应足够用于必要的分析和备用样品。

前三个与身份测试要抽样的容器数量问题最相关，即代表性抽样，对变异性 and 所需置信度的容忍度，以及过去的历史。（分析和储备所需的数量可以通过对一个容器进行抽样就能满足，因此一旦验证了货物的身份，容器的数量就不是一个重要的问题。）

与大多数组件属性不同，组件的身份通常是离散的变量，即容器中的材料要么是标签上声称的材料，要么不是。由于供应商或重新包装商的填充和标签错误，或者在药品制造商收到之前在分销和仓储过程中替换了容器的内容，组件容器的内容可能与容器标签上的内容不同。在加工过程中使用错误的成分可能会导致严重的公共卫生危害。因此，制造商需要开发一种方法，以提供高度的信心，即每批货物中的每个容器都包含标签上声称的材料。（另见 21 CFR 211.160 (b)，要求所有抽样必须具有代表性并科学合理。）该方法必须考虑到材料的身份必须与规定的内容相符。供应商过去的质量历史及其经营范围与供应商控制下发生错误的可能性相关，但并不一定与药物在供应商控制之外的情况有关。

#### **每批货物中各组件的多少个容器必须进行抽样和测试，以符合 CGMP 对身份测试的要求？**

§211.84 的法规要求收集每批货物的代表性样品进行测试。一些制造商已将 CGMP 法规解释为要求对货物中的每个容器进行抽样和身份属性测试。对每个容器进行测试以确定身份可能

是有价值的，特别是对于从分销商处购买的组件而言。（分析设备和方法很容易获得，允许在仓库区域中直接对容器中的材料进行快速，无损的识别。）只要抽样计划科学合理，能得出代表性样品，并符合§211.84 (b) 中确立的原则，CGMP 法规就允许每个药品制造商自行决定要抽样的容器数量。关于§211.84 有一个重要的警告：样品应由药品制造商在收货后从容器中取出（即，装运前样品或所谓的捎带样品通常不可接受）。

#### **CGMP 规定是否允许对多个容器的混合样本或复合样本进行身份测试？**

CGMP 法规直接涉及样品合成问题，但仅限于单个容器取样的情况下。第 211.84 (c) (4) 节明确禁止在必要时（如需要控制水分含量时，特别是当一个容器的一部分可能用于药品批次时）从单个容器的顶部、中部和底部取样。第 211.84 (c) (4) 节的前言进一步解释说，“没有一般禁止……从单个容器合成样品，只要这种合成不会掩盖不符合规范的样品细分”（见 1978 年前言外部链接免责声明，第 231 段）。

对多个容器中的单个样品进行测试可以提供高度的保证，并且符合 CGMP 的规定。对复合样品的身份进行测试可以满足 CGMP 的规定 (§§ 211.84 和 211.160)，但前提是制造商证明单个不合格容器的检测不会被复合掩盖，或者对复合样品进行常规的额外测试，以确保所有取样的容器含有相同的材料。因此，通过混合每个容器的等分样品制备的复合样品的纯度测定可能是可接受的，只要这种测试足够敏感，能够揭示单个不合格容器的存在。

#### **References:**

Preamble to the Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding regulations (43 FR 45014, Sept 29, 1978)

21 CFR 211.82: Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures

21 CFR 211.84: Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures

21 CFR 211.160: General requirements (Laboratory Controls)

FDA Guidance for Industry, 2000, ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [Text or PDF]

FDA Guidance for Industry, 1999, ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products

#### **5.什么分析方法适合测试药品成分中的三聚氰胺污染？**

FDA 建议使用一种基于制造商的风险评估和预防策略，经证明适合检测三聚氰胺掺假的方法。制造商选择的取样方法和测试方法的灵敏度应解决以下可能性：（1）三聚氰胺可能不是均匀分布在有风险的成分中，或（2）故意三聚氰胺污染的来源可能是用于生产有风险成分的起始材料。对工业有风险的药品成分进行三聚氰胺污染的指导提供了能够检测低至 2.5ppm 三聚氰胺的检测方法的链接。这些方法可以检测复杂基质（蛋白质材料）中的三聚氰胺和三聚氰酸，因此可能有助于开发其他有风险药物成分的检测方法。FDA 还认识到，在某些情况下，灵敏度较低的方法可能也适用于筛查。

#### **References:**

21 CFR part 211, subpart E: Control of Components and Drug Product Containers and Closures

FDA Guidance for Industry, 2009, Pharmaceutical Components at Risk for Melamine Contamination

Date: 12/17/2009

## 6. 美国食品和药物管理局是否要求或建议对动物源性药物成分的制造采取任何特殊的预防措施或控制措施，以防止污染？

是的，FDA 要求对动物源性成分进行控制，以确保不发生污染，从最初收集和动物源性材料开始，到加工和后续在成品药物中使用。例如，参见《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C 法案) 第 501 (a) (2) (A) 和 501 (a) (2) (B) 条。

FDA 特别关注动物源性成分易受致病因子（即可能引起人类或其他动物疾病或疾病的因子）污染的问题。作为背景，成分也被称为成分，成品药生产中使用的成分有两类：非活性成分（通常称为赋形剂）和活性成分（经常称为活性药物成分（API））。在本指南中，动物源性成分是指用于制造药品的动物来源物质。它们主要来自食品生产的副产品，包括从某些动物材料和动物乳液（如毒液）中提取，甚至可能是人类衍生的。动物细胞培养产品，包括单克隆抗体和治疗性蛋白质，在本指南中不被视为动物源性原料药。有关生物技术产品的更多信息，请参阅 ICH 行业指南 Q5A《人类或动物源细胞系衍生生物技术产品的病毒安全性评估》。成分制造商负责其生产的用于成品药品的原料的质量和安全性。成分是药品，药品需要符合现行良好生产规范（FD&C 法案，第 501 (a) (2) (B) 条）。成品药品制造商还负责成品药品中成分的选择、资格认证和使用（例如，CFR 第 21 篇第 211 部分 E 子部分的 CGMP 规定）。原料和成品制药厂应充分了解从牲畜加工设施（LPE）开始，到后续处理和加工过程中，致病菌污染的可能性，并建立严格的控制措施，以防止污染。制定并应用适当的测试或检查来检测污染也是任何有意义控制计划的重要组成部分。

### **References:**

FD&C Act, sections 501(a)(2)(A) and 501(a)(2)(B)

21 CFR part 211, subpart E: Control of Components and Drug Product Containers and Closures

FDA Guidance for Industry, 1998, ICH Q5A Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin

Date: 1/27/2011

## 7. 美国食品和药物管理局 (FDA) 关于动物源性药物成分中致病因子污染的主要关注点是什么？

FDA 关注在牲畜加工设施（LPE）处理过程中、随后的动物材料或原材料加工集中处理过程中，或在制造最终成分的制造过程中，动物源性成分受到致病因子污染的问题。人们应该认识到，动物源性材料不仅会携带病原体，而且往往会支持病原体的生长，因此应确保对这些材料的处理和加工进行适当的控制。在处理此类材料时，应遵循现行的良好生产规范，以确保不会发生污染，从而影响材料的质量和纯度，或在产品给予患者时造成危害。致病因子污染包括细菌、霉菌、病毒、原生动植物、寄生虫和朊病毒。致病因子可随动物材料进入生产设施，污染辅料、水、加工设备、人员、环境或包装。受污染的药物成分存在潜在的健康风

险，可能影响不同的患者群体，包括免疫受损患者以及所有年龄段的健康人。如果某种因子的存在对患者的安全构成重大风险，则可被视为致病因子。影响致病因子造成伤害能力的因素包括：

- 因子的性质（致病性、毒力）
- 致病因子的数量
- 制造过程的类型以及它是否影响致病因子的生存能力
- 致病因子在成分内生长的能力
- 药物产品的类型、给药途径和给药时间
- 药物产品的患者群体（包括可能服用该药物的最脆弱患者）。

## 8. 不同的致病因子会带来哪些制造污染风险？

不同的致病因子带来的制造污染风险可以包括以下几种：

**生长型细菌：**生长型细菌是处于积极生长和繁殖状态的细菌。如果在制造过程中没有采取措施杀死这些细菌，它们可能在药物成分处理过程中迅速繁殖和积累。

**产毒微生物：**有几种属和种的微生物能够产生毒素。微生物毒素可分为两大类：外毒素和内毒素。外毒素是由微生物（包括细菌、真菌、藻类和原生动物）分泌的可溶性蛋白质。外毒素可以包括热稳定毒素（在高达 100°C 的温度下仍然保持活性）和热不稳定毒素（通过热处理容易失活）。外毒素，特别是热稳定的外毒素，可以在整个制造过程中残留在成分中，并对患者健康产生不利影响。内毒素是革兰氏阴性细菌外膜的一种组分。与外毒素不同，内毒素仅在微生物被破坏或死亡时才会被释放。内毒素对热和化学处理具有抵抗力，如果被注入人体，可能会引起包括发热反应、低血压和休克在内的反应。

**产芽孢细菌：**产芽孢细菌可能难以从制造环境中消除，因为芽孢可能对热、冷冻、极端 pH 值、干燥和化学处理具有极强的抵抗力。产芽孢细菌可以产生外毒素，并且在没有营养的情况下可以长时间保持休眠状态。芽孢可以抵抗能够杀死生长型细菌的苛刻制造过程。当休眠的芽孢被重新引入到适宜的萌发环境中时，它们可以变成活跃的繁殖体细胞。一旦芽孢萌发并开始作为生长型细胞繁殖，外毒素的产生可能在很短时间内发生。

**真菌/霉菌：**霉菌是通过向空气中释放孢子进行繁殖的真菌的一个子集。如果孢子落在潮湿的营养源或动物组织上，它们可以萌发。一些霉菌种类会产生称为霉菌毒素的有毒副产物。霉菌毒素可以在动物组织中积累，使受影响的器官/组织不适合用作生产动物源性药物成分的起始材料。重要的是要防止霉菌在药物成分中生长，并在可行和有价值的情下去除所有可能污染这些成分的霉菌。另一种类型的真菌——酵母，也可能是病原体或导致成分变质。

**病毒：**尽管病毒只能在其宿主体内繁殖，但无意中来自病毒感染动物的物质或药物成分与病毒污染的表面接触，都可能将病毒颗粒传播给患者。病毒的存活率因病毒类型和与污染表面材料相关的变量而异。在坚硬、非多孔的表面上，一些病毒种类可以存活并保持传染性数天或数周。动物病毒污染动物源性成分的可能性将取决于原材料的病毒载量（例如组织、腺体、血液）和药物成分制造过程的病毒清除能力。在评估成分病毒污染的风险时，应考虑这两个因素。

**动物内部寄生虫：**内部寄生虫的传播是通过宿主摄入受污染的食物或水从宿主到宿主的。寄生虫在受感染宿主的组织和器官内生活和繁殖，并经常通过粪便排出。政府检查员经过培训，寻找内部寄生虫并防止不健康的动物进入食物供应。被认为适合食用的动物经过检查并被认证为健康。

**朊病毒：**防止朊病毒污染的措施包括从未感染牛海绵状脑病的动物处获取牛肉和牛肉副产品，并防止产品与高风险组织（特别是脑组织和脊髓组织）接触造成污染。将牛材料进口到美国的药品制造商应熟悉并遵守所有与食品和药品相关的进口资格要求和政府法规。重要的是农场、屠宰场和加工厂要遵守政府法规，禁止使用不健康的动物作为食品供应。在许多国家，被认为适合食用的动物通常都经过检查并被认证为健康。

## 9. 有什么方法可以最大限度地减少来料动物源性原料中的病原菌污染？

药物成分和成品 CGMP 指导方针和法规强调预防问题和避免污染，而不是仅进行最终测试或检查。换句话说，预防污染的控制策略是 CGMP 的核心，而仅基于测试的控制策略不符合 CGMP 规定。动物原料可能因原产国、LPE 加工、运输和制造加工而存在微生物病原体健康风险。在适当的情况下，动物原料可以为细菌和霉菌的增殖提供适宜的环境（如营养丰富），或为病毒和其他致病因子提供保持感染性的环境。如果未检测到的污染原料进入制造过程，它可以在产品中保持致病性并对消费者构成危害。大多数成分制造过程中使用的制造条件通常不足以消除成分中的所有致病因子。减少原料中致病因子污染的方法可能包括以下内容：

### 动物来源

使用动物源性材料时，重要的是它来自健康、无病的动物。不同动物物种的病原体发生率可能差异很大。成分制造商应了解与不同动物物种和物种内不同器官、腺体或组织相关的致病风险。药物成分制造商应注意，即使是健康的动物也可能是致病菌的宿主，处理不当可能会传播污染。如果处理不当，微生物污染可能会转移到未污染的组织并导致污染。

确保美国牲畜的健康是许多联邦机构的责任，其中大多数属于美国农业部（USDA）。动物健康和食品安全法规在《联邦法规》第 9 和 21 条中有详细规定。各州的动物卫生部门制定与联邦机构一致的法规，并负责监测和控制该州的家畜和家禽疾病。州检查员确保公司遵守各州标准以及联邦肉类和家禽检查法规。各州通过检查、测试、接种、治疗、检疫和其他活动协助控制疾病。

了解源动物的控制和监测条件将有助于确定哪些动物和动物部分适合药品生产。

### LPE

配料制造商应考虑审核向其供应原材料的 LPE，并确保其遵守所有联邦和州政府法规。建议制造商制定标准操作程序，并在屠宰后立即确定原材料的卫生要求，包括以下内容：

- 冷却要求（如有说明），包括温度范围以及屠宰后多久开始冷却
- 化学防腐方法（如有说明），包括所用化学防腐剂的类型和浓度

- 储存过程，包括容器和容器类型/材料的消毒（例如不锈钢与食品级塑料）
- 输标准，包括集装箱的消毒（如果与储存和温度范围不同）

尸体上病原体的总体污染不仅取决于动物毛发、皮肤和肠道中病原体的流行率和数量，还受到屠宰和加工过程中这些来源的交叉污染程度的严重影响（更多信息请参阅下面的美国农业部参考文献）。美国食品和药物管理局希望制造商为其进料中的生物负载制定适当的规范。

**References:**

USDA Animal and Plant Health Inspection Service

USDA Animal and Plant Health Inspection Service, Import and Export

USDA Food Safety and Inspection Service, Parasites and Foodborne Illness Fact Sheet

Date: 1/27/2011

**10. 对动物源性药物成分制造设施中病原菌污染的最低限度是否有控制措施？ 是的，控制措施可能包括以下内容：**

**过程控制**

应尽量减少动物源性材料的保存和处理时间，以减少微生物增殖的可能性。工艺鉴定研究应包括在多个时间点进行微生物取样，以评估时间、温度和加工条件对微生物生长的影响。常规微生物鉴定将提供有关来料和整个制造过程中存在的生物体类型的宝贵信息。然后可以调整加工条件，以帮助控制制造过程中存在的生物体的数量和类型。当过滤或过滤级联系统可能时，可以通过过滤去除孢子和许多细菌。通常孔径为 0.45 微米或更小的过滤器会从制剂中去除孢子和许多细菌。病毒和许多毒素是热不稳定的，因此在工艺开发的早期应考虑进行热处理。许多纯化和浓缩系统可能具有抗菌作用。工艺中的时间和序列位置以及适当的保存和处理时间可能有助于优化工艺的抗菌效果。

应在工艺开发阶段制定工艺监测试验和验收标准。

**设施和设备控制**

设施也可以作为病原体的储存库。在 CGMP 范围内维护设施应包括但不限于：

- 拥有经过充分培训的员工
- 在制造过程中使用合适的水
- 设施设计应尽量减少交叉污染的风险
- 提供成分的适当储存

清洁程序应包括清洁设施和设备，以确保清除批间所有原材料。设计有效的清洁方案包括设定具体标准，了解设施的微生物环境分离物，并选择合适的消毒剂来灭活产品或环境中可能存在的分离物。成分制造商应在清洁计划中以适当的间隔使用杀孢子剂，以破坏细菌和真菌孢子。

**References:**

FDA Guidance for Industry, 2001, ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients

United States Pharmacopeia (USP) General Information Chapter <1072> Disinfectants and Antiseptics (USP33–NF 28 Reissue, 2010)

Wiley, JM, L Sherwood, and CJ Woolverton, 2008, Prescott, Harley and Klein's Microbiology, Boston: McGraw-Hill Higher Education.

## 11. 药品制造商应如何防止装在小容量玻璃瓶中的注射剂药物形成玻璃薄片（玻璃碎片）？

在某些条件下，玻璃瓶会脱落形成碎片，称为玻璃薄片（Lachman, Lieberman 等，1986；Iacocca, Toltl 等，2010）。这些薄片从玻璃容器的内表面直接脱落到药物中，难以通过目视检查发现。由于这个问题，已经召回了几种药物：阿法依泊汀、甲氨蝶呤、重组透明质酸酶和氟尿嘧啶（参见 FDA 网站上的执法报告）。迄今为止，尚未报告也没有直接归因于这种现象的不良事件。但是，静脉内注射含有这些碎片的药物有可能引起栓塞、血栓和其他血管事件（例如静脉炎）；当皮下注射时，会导致异物肉芽肿、局部注射部位反应和免疫原性增加（Singh, Afonina 等，2010）。以下情况与玻璃薄片形成的发生率较高有关：

- 通过管制瓶工艺制造的玻璃瓶（因此在较高温度下制造）。这些瓶子的抗冲击性比模制玻璃瓶差，更容易脱落薄片（Ennis, Pritchard 等，2001）。用于制造玻璃瓶的加工条件可以设计为减轻以后脱片的可能性。
- 在高 pH 值（碱性）和某些缓冲液中配制的药物溶液。与薄片形成相关的常见缓冲液包括柠檬酸盐和酒石酸盐（Sacha 等，2010）。
- 药物产品与容器内表面接触的时间长度。时间长短与产品保质期内发生玻璃薄片形成的可能性直接相关（Lachman, Lieberman 等，1986）。
- 需要在室温下储存的药物产品。在室温下储存的药物比在较低温度下储存的药物形成玻璃薄片的可能性更大（Iacocca 和 Allgeier 2007）。
- 最终灭菌对玻璃的稳定性有重大影响（Iacocca, Toltl 等，2010）。

下面引用的文献中包括了有助于防止玻璃薄片形成的建议措施。例如，对于“有风险”的产品，可以通过适当选择玻璃成分（例如，高耐碱性、非碱土硼硅酸盐玻璃）、适当选择和鉴定供应商以及对来料瓶进行适当的质量控制来最小化小瓶表面的碱度。因此，FDA 建议药品制造商重新审查其与玻璃瓶制造商的供应商质量管理计划，以确保不会发生这种现象。此外，该机构提醒成品药品制造商，CGMP 法规要求药品容器不得产生反应或添加物，以改变药品的安全性或质量。请参阅 21 CFR 211.94；Rx-360 的网站外部链接免责声明，其中已对脱片问题进行了评论；以及用于现场警报报告（21 CFR 314.81）和生物制品偏差报告（21 CFR 600.14）的偏差报告法规。

### **References:**

Lachman, L, H Lieberman, and J Kanig, 1986, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 645–649, 796–798

Iacocca, RG, N Toltl, et al., 2010, Factors Affecting the Chemical Durability of Glass Used in the Pharmaceutical Industry, AAPS Pharm Sci Tech, DOI:10.1208/s12249-010-9506-9

Singh SK, N Afonina, et al., 2010, An Industry Perspective on the Monitoring of Subvisible Particles as a Quality Attribute for Protein Therapeutics, J Pharm Sci, 99(8):3302–3321

Ennis RD, R Pritchard, et al., 2001, Glass Vials for Small Volume Parenterals: Influence of Drug and Manufacturing Process on Glass Delamination, Pharm Dev and Tech, 6(3):393–405

Sacha, G., et al., 2010, Practical Fundamentals of Glass, Rubber, and Plastic Sterile Packaging Systems, Pharm Dev and Tech, 15(1):6–34

Iacocca, RG, and M Allgeier, 2007, Corrosive Attack of Glass by a Pharmaceutical Compound, J Mater Sci, 42:801–811

21 CFR 211.94: Drug product containers and closures

21 CFR 314.81: Other postmarketing reports

21 CFR 600.14: Reporting of biological product deviations by licensed manufacturers

Date: 3/25/2011

## 12. 柔性静脉注射液袋是否有任何特殊的加工或处理问题？

是的，由于其柔软灵活的设计，如果处理和标签过程中处理不当，IV 溶液袋很容易损坏。损坏的 IV 溶液袋可能无法保护其内容物免受微生物污染。通过泄漏或检查袋来检测损坏的 IV 溶液袋可能是不可能的。事实上，在微生物污染变得可见之前，微观缺陷可能不明显，这太晚了。预防这一潜在的严重问题是重要的。FDA 知道产品召回，其中柔性塑料袋中的 IV 产品在标签过程中暴露于粗糙表面或尖锐物体，造成微观刺破或削弱袋表面。当一个有缺陷的 IV 溶液袋被液体填充并按照预期膨胀时，弱点处可能会形成孔，导致无菌性或无菌保证的丧失。

提醒制造商，药品容器和封闭件必须以防止污染的方式进行搬运和储存（见《美国联邦法规》第 21 篇第 211.80(b)条和第 211.94 条）。

### **References:**

21 CFR 211.80(b): General requirements

21 CFR 211.94: Drug product containers and closures

Date: 7/5/2011

## 13. 静脉注射药物制造商可以采取哪些措施来帮助防止在标签过程中由于静脉注射液袋完整性受损而导致的无菌损失？

使用非压印印刷设备进行标签可以降低标签过程中灭菌失败的风险。如果制造商使用标签设备在静脉注射液袋上贴标签，并且标签设备在静脉注射液袋上留下压痕，则应制定程序定期检查标签设备，特别是在进行任何维护之后。制造设备不得有任何粗糙或锋利的表面，这些表面会在静脉注射液袋上造成刺破或薄弱区域。预防很重要：损坏的静脉注射液袋可能无法通过标准检查和测试（包括泄漏检查）进行检测。提醒制造商，设备维护和清洁必须适当，以防止故障或污染，这些故障或污染会改变药品的质量或纯度（见 21 CFR 211.67）。

其他信息：FDA 指南

- 无菌工艺生产的无菌药品—现行良好生产规范
- 人类药物和生物制剂包装用容器密封系统

**References:**

21 CFR part 211: Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals  
21 CFR 211.22: Responsibilities of quality control unit  
21 CFR 211.80: General requirements (for the control of components and containers)  
21 CFR 211.94: Drug product containers and closures  
21 CFR 211.67: Equipment cleaning and maintenance  
21 CFR 211.100: Written procedures; deviations  
Recall announcements [External Link Disclaimer](#) FDA Warning Letters [External Link Disclaimer](#)  
Date: 7/5/2011

**14. 是否必须使用美国药典（USP）专论中指定的分析方法检测每批美国药典（USP）级别的活性药物成分（API）？**

不需要；但是，如果出现争议，药典方法将被视为最终方法（见下文 USP 参考）。FD&C 法案第 201（g）条将“作为成品药品成分使用的物品”，包括 API（或药物物质）纳入其药品定义中，而第 501（b）条则要求 USP 中认定的药品必须符合官方专论中的强度、质量和纯度标准，或者必须明确标注其与 USP 标准的差异。尽管每批药典物品必须符合专论规范/验收标准，但如果替代方法经过充分验证、适合使用，并且获得的结果与官方 USP 方法相等或更好，那么用于显示符合性的分析方法可能与官方 USP 方法有所不同。所有 API 还必须按照 FD&C 法案第 501（a）（2）（B）条的规定，根据 CGMP 进行制造。

**References:**

FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices  
USP 38–National Formulary (NF) 33 (2015) General Notices, Section 6.30  
Date: 6/9/2015

**15. 谁负责分析测试 API，以确保它们符合其规格和 USP 要求（如有）？**

API 制造商对 API 进行分析测试，以确认它们符合所有为放行而建立的适用规格。成品药品制造商应确保其产品使用的 API 符合其所有既定规格，对于药典 API，还应符合 USP 要求。下方提供了更多信息。

**API 制造商责任：**FD&C 法案第 501（a）（2）（B）条要求所有药品（包括 API）的制造都必须符合 CGMP。因此，FDA 期望 API 制造商遵循 ICH 行业指南 Q7 活性药物成分良好生产规范指南中的建议。由 API 制造商提供的 API 标签包括分析证书（COA）。ICH Q7 第 11.4 节建议，API 制造商的 COA 应酌情包括 API 的名称、等级、批号/编号、放行日期，以及“根据药典或客户要求进行的每项测试，包括接受限度和获得的数值结果……”。例

如，对于药典级 API，COA 应注明所进行的药典测试（以及任何客户指定的测试）和测试结果。如果药典级 API 在强度、质量或纯度方面与 USP 标准有所不同，则应在标签上明确声明这种差异。

**成品药品制造商责任：**在成品药品的 CGMP 法规中，21 CFR 211.80 规定“[应制定]书面程序，详细描述.....[成品药品]成分的检测.....”。此外，21 CFR 211.84（d）（2）规定，“应对每种成分进行测试，以确认其符合所有适当的纯度、强度和质量书面规格。制造商可不进行此类测试，而接受来自成分供应商的分析报告，但前提是制造商至少对该成分进行一项特定的鉴别测试，并通过在适当的时间间隔内对供应商的测试结果进行适当的验证，来建立供应商分析的可靠性。”因此，如果成品药品制造商接受 API 供应商的 COA 中的测试结果，而不是自己进行测试（除了必须进行鉴别的制造商），则制造商必须验证 API 供应商的可靠性。此验证程序由成品药品制造商制定，应与 CGMP 和风险管理的原则保持一致。成品药品制造商还应确保药典级 API 符合药典规范，方法是通过测试 API 或验证 API 供应商的可靠性，如上所述。

***References:***

FD&C Act Chapter V: Drugs and Devices

21 CFR 211.80: General requirements

21 CFR 211.84: Testing and approval or rejection of components, drug product containers and closures

FDA Guidance for Industry, 2001, ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients

Date: 6/9/2015