

科学监管方法之湿热灭菌药品参数放行探索研究

尚悦¹, 马仕洪², 张启明², 杨昭鹏^{1*} (1. 国家药典委员会, 北京 100061; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要: 通过研究国内外法规文献, 结合我国湿热灭菌无菌药品生产实际情况, 分析我国目前行业及法规现状, 并在生产企业范围进行调研, 最后对我国试行参数放行提出建议。使未来《中华人民共和国药典》中湿热灭菌产品参数放行的内容能够与国际上其他通用标准初步接轨, 并为国内无菌药品等生产企业的无菌保障工作起到切实可行的指导作用。

关键词: 湿热灭菌; 参数放行; 药典; 无菌药品

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)05-0497-06
doi:10.16153/j.1002-7777.2022.05.003

Study on Parametric Release of Moist-heat Sterilized Drugs by Scientific Supervision Methods

Shang Yue¹, Ma Shihong², Zhang Qiming², Yang Zhaopeng^{1*} (1. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract: Through the study of domestic and foreign laws, regulations and literature and combined with the actual production situation of drug products terminally sterilized by moist heat in China, the present situation of the industry, laws and regulations in China was analyzed. After the scope of manufacturers was investigated, suggestions were put forward for the trial parametric release in China so that the parts about the parameter release of drug products terminally sterilized by moist heat in *Chinese Pharmacopoeia* could be preliminarily in line with other general international standards in the future. This paper will serve a practical guideline for domestic aseptic drug manufacturers in their aseptic guarantee work.

Keywords: moist-heat sterilization; parametric release; pharmacopoeia; aseptic drugs

为落实我国关于制定国民经济和社会发展第十四个五年规划纲要^[1], 坚定不移建设质量强国, 全面推进健康中国建设, 全面提高公共安全保障能力, 提高食品药品等关系人民健康产品和服务的安全保障水平, 从政府监管角度, 中央提出要加快转变政府职能, 深化简政放权、放管结合, 提高决策科学化水平。在信息化时代, 用传统工具、传统方法、旧标准已经无法满足监管需要, 解决新时代药

品监管难题就要开发监管科学新工具、新标准、新方法, 用“利器”迎接挑战, 提高监管机构的权威性和公信力, 坚守药品安全“把关人”地位, 履行保护和促进公众健康使命^[2]。

药品必须满足已授权的放行质量标准要求和有效期内货架期质量标准的要求。参数放行就是一种改进的放行质量控制方法, 以实践良好的GMP为基础, 基于质量源于设计 (Quality

by Design, QbD)、质量风险管理(Quality Risk Management, QRM)和过程分析技术(Process Analysis Technique, PAT)等先进理念,运用风险管理工具,从产品和包装的设计、产品工艺设计、生产过程控制、质量管理体系建立中,分析生产过程的每个工艺步骤和无菌保证程序的每个要素并识别关键风险点,消除或降低所有可能影响产品无菌的风险,建立关键操作参数,实现对产品无菌的最大保证。参数放行避免了药典无菌检查传统方法在灵敏度和统计学方面的局限性,提高了产品质量,确保公众用药更加安全。

2020年1月21日,国家药品监督管理局发布公告^[3],要求在按照现行药学技术要求基础上,尽早按照ICH Q系列共11个指导原则的要求开展研究并执行,规定参数放行的ICH Q6A(《质量标准:新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度:化学物质》指导原则)即包含在其中。为我国对接国际标准、转化实施ICH参数放行要求提供了适用原则,并提出时间要求。

参数放行属于放行范畴,本文将全面介绍参数放行的由来、定义、适用范畴和国际实施现状,期望以湿热灭菌无菌药品参数放行新方法为抓手,对我国开展科学监管研究提供借鉴。

1 参数放行的由来

1962年,世界上第一部《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)在美国诞生,无论是药品监管机构还是制药行业均认为“药品质量是通过检验来控制的”。然而在20世纪60-70年代,美国发生了多起由大容量注射剂染菌造成的患者伤害和死亡的严重药品不良反应事件。1971年3月,美国7个州8个医院共发生了405起败血症病例。在1976年之前的十年间,美国因产品质量问题从市场撤回输液产品的事件超过600起,造成410名患者受到伤害和54名患者死亡。这些事件涉及的产品均是通过无菌检查合格后才投放市场的。

美国食品药品监督管理局(以下简称美国FDA)成立专门调查组,由药品监管人员、微生物专家和设备工程师组成,调查结果表明:灭菌设备及灭菌工艺的不完善,以及生产过程失控是造成产品污染的主要原因。1976年,美国FDA修订GMP草案,将制药行业引入验证体系,即要求药品的生产严格按照经过验证的工艺进行,认为“药品质量是

通过生产过程控制来实现的”。

伴随制药行业质量管理体系的不断提升和完善,20世纪80年代初,美国有学者通过统计分析,发现了无菌检验的局限性,即当无菌检查中检测20个样品时(20个是药典规定的常规样本量),如果产品染菌率为1%,通过100次无菌检查,大约会有82次结果合格,即无菌检查有高达82%的机会检不出1%的染菌品,从而错误地放行了这些染菌药品。如果染菌比例更低,则更难通过无菌检查被检出,即使扩大无菌检查的样本量,也无法保证无菌检查的可靠性。可见,最终产品抽样检验的结果永远无法完全证明整批产品的无菌性,对于 10^{-6} 的无菌保证要求来说,应主要依靠严格的生产过程控制。

无菌检查的局限性导致参数放行程序的开发。1981年,美国百特公司首先向FDA提出了不再进行最终产品的无菌检验,而是依靠严格的生产过程控制参数,评价放行最终产品。历经4年的评估调查,FDA于1985年1月第一次批准了百特公司的输液和腹膜透析液约40个产品的参数放行。

参数放行理念推行到21世纪,已被普遍认为是依据现行良好的GMP基础,基于质量源于设计(QbD)、质量风险管理(QRM)和过程分析技术(PAT)等先进理念,运用风险管理工具,从产品和包装的设计、产品工艺设计、生产过程控制、质量管理体系建立中,分析生产过程的每个工艺步骤和无菌保证程序的每个要素并识别关键风险点,消除或降低所有可能影响产品无菌的风险,建立关键操作参数,实现对产品无菌的最大保证。参数放行是“药品质量是通过良好的设计而生产出来的”一种典型体现。

2 参数放行的定义

关于“参数放行”,不同组织有不同的定义,现就美国、欧盟和ICH对参数放行的定义梳理如下:

美国药典附录1222 参数放行^[4]明确:参数放行是依靠工艺过程的控制确定投放市场或供临床使用的产品具有适当浓度/活性、安全性、纯度和有效性,以替代成品检测放行的常规做法。参数放行以证明在生产全过程中,能保持相关生产步骤的工艺条件为基础,而这些步骤决定了产品的关键质量属性。无菌即是这些过程控制中可替代最终产品测试

的一个属性。

美国注射剂协会 (Parenteral Drug Association, PDA) 第30号技术报告《采用湿热灭菌法的最终灭菌药品及医疗器械的参数放行》^[5]中定义, 参数放行系指基于对无菌产品经验证生产工艺的有效控制、监测及文件化而建立的无菌放行程序。此程序根据关键运行参数及性能属性决定无菌放行, 替代基于最终成品无菌检查结果的无菌放行。

欧盟GMP附录17 实时放行测试^[6]明确: 参数放行是实时放行测试的一种形式。最终灭菌产品的参数放行是基于对产品过程监控参数的审核 (例如: 终端灭菌过程的温度、压力、时间) 结果放行而不是对样品的特定质量属性的测试。

ICH Q6A《质量标准: 新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度: 化学物质》^[7]指导原则明确: 在某些情况下, 经管理机构批准后, 对制剂来说, 参数放行可替代常规的释放检验。终端灭菌制剂的无菌检验就是一例。在此情况下, 每个批次的放行取决于对特定参数的监测结果的满意度, 例如对制剂生产最终灭菌阶段的温度、压力和时间。这些参数通常可以被更精确地控制和测定, 因此在判断无菌结果时, 它们比最终成品的无菌检测结果更可靠。在参数放行的方案中, 可包括适当的实验室检测 (如化学或物理指示方法)。值得注意的是, 在提出参数放行前, 灭菌工艺应经过充分验证, 并定期进行再验证以表明其始终保持在有效的状态。在进行参数放行时, 仍应在质量标准中制订未直接控制的项目 (如无菌) 及与其相关的检测方法。

从最新的美国药典、欧盟GMP和ICH对参数放行的规定可以看出, 参数放行着重过程控制和验证, 用特定关键工艺参数来替代原终产品放行时采用的无菌检查药典方法。因此, 参数放行是一种改进的放行质量控制方法, 它避免了药典无菌检查方法在灵敏度和统计学方面的局限性。当关键工艺参数不符合要求时, 不能依据药典无菌检查方法所得的符合性结果支持产品上市前的无菌放行。产品上市后有效期内的无菌检查, 即上市后监管, 仍采用产品注册质量标准中规定的药典无菌检查方法进行控制。

因此, 参数放行是在保持原监管方法的基础上, 采用新的控制方法进一步将监管风险前置, 最大程度确保了产品放行和有效期内产品的无菌保

障。符合我国《药品管理法》鼓励企业不断完善上市放行规程、提高药品质量水平的要求, 体现了《药品注册管理办法》接纳新方法新标准的科学性和适用性, 彰显了我国监管科学及法规的科学性, 避免了传统认知导致的局限。

3 参数放行的适用范畴

最早实施参数放行的品种, 是曾因染菌造成严重不良事件的大容量注射剂类产品。因湿热灭菌工艺具有广谱的杀灭效力, 杀灭值可用数学模式计算, 灭菌设备和传感器技术的进步使灭菌工艺易于验证便于控制, 其工艺具有可靠性且有效性获得广泛认可, 因此, 采用湿热灭菌工艺制备的可终端灭菌的大容量注射剂, 在20世纪80年代被最早开发运用于参数放行。

随后, 有更多终端灭菌技术被开发用于无菌药品和医疗器械的参数放行。现行美国药典附录1222参数放行, 允许用于参数放行的灭菌方式有3种: 湿热灭菌、环氧乙烷灭菌和辐射灭菌。欧洲药典5.1.1允许用于参数放行的灭菌方式有3种: 湿热灭菌、干热灭菌和辐射灭菌。

2018年正式发布实施的欧盟GMP 附录17 实时放行测试, 将参数放行特定用于使用过程控制参数对终产品无菌检查的替代; 同时将参数放行概念扩展到实时放行测试, 实时放行测试已被应用于无菌产品之外的其他产品。如在口服固体制剂中, 和药品颗粒相关的属性, 例如多孔性、颗粒大小、表面积、密度等, 如果显示出和溶解标出有预测的关系, 这些属性可用作实时放行测试对溶解测试的替代。

4 国际实施参数放行现状

目前普遍对湿热灭菌药品采用参数放行的国际组织包括欧盟人用药品委员会 (Committee for Medicinal Products for Human Use, CMHP)、人用药品注册技术要求国际协调会议 (International Conference on Harmonization of Requirements for Registration Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 和国际药品认证合作组织 (The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/s)。同时, 美国、加拿大、智利、德国、英国、爱尔兰、比利时、哥伦比亚、澳大利亚、新加坡和日本等国家药品监督管理部门普遍接受参数放行理念并付诸实施。

国际上具有规范成熟的参数放行法规和技术指南,包括药典规定、参数放行技术要求、参数放行应用及文件要求和GMP检查指南,具体汇总见表1。

表1 国际参数放行法规和技术指南汇总

分类	国际参数放行法规和技术指南	概要
药典 标准 规定	欧洲药典 5.1.1 ^[8]	阐述了无菌产品的制备方法,并列出了多种不同的灭菌方式
	美国药典 1222 最终灭菌产品 - 参数放行 ^[4]	对参数放行的一般性综述和灭菌模式介绍
	ICH Q6A 质量标准 ^[7]	《质量标准:新原料药和新药制剂的检测方法和认可限度:化学物质》2.6 参数放行
技术 要求	欧盟 GMP 附录 17 实时放行测试 ^[6]	详细介绍了欧盟实时放行测试的具体要求
	美国注射剂协会(PDA)第30号技术报告《采用湿热灭菌法的最终灭菌药品及医疗器械的参数放行》 ^[5]	采用湿热灭菌无菌产品的参数放行基于涵盖经证实的最佳实践的参数放程序,对实施参数放行的相关技术要求进行详细的介绍
GMP 检查 指南	参数放行指南 PIC/S ^[9]	明确了欧盟参数放行体系的现场检查基础和文件清单,主要为了培训 GMP 审查员,也涉及到参数放行企业的设施的检查准备工作
	美国 US Guidance for Industry Sec.490.200 参数放行 - 湿热灭菌的注射药物 ^[10]	明确了美国参数放行体系的检查、执行及调查、承诺等要求,主要用以指导 FDA 的审查员审查工作
应用 文件 要求	欧盟人用药物委员会实时参数放行测试指南	全面介绍了欧盟实时放行测试的背景、应用和文件要求
	美国 PR-FDA-GFI 参数放行应用文件行业指导原则 ^[11]	详细介绍了美国实施参数放行所涉及的应用文件的要求

5 我国实施参数放行试点情况

我国参考美国、欧盟等发达国家和组织的参数放行指南,原国家食品药品监督管理局从2002年起开展实行参数放行的研究工作,经过充分调研和反复论证,于2005年3月1日下发了《关于开展药品参数放行试点工作的通知》,批准无锡华瑞制药有限公司、广州百特医疗用品有限公司两家企业开始进行参数放行试点,涉及的产品主要是采用湿热灭菌法灭菌的大容量注射剂。试点工作于2010年结束,目前两家企业已建立实施参数放行的组织架构并配备成熟的关键技术人员,包括质量负责人、参数放行工作负责人和无菌保证关键技术专家(微生物和无菌保证工程师)等。

另外,通用电气药业(上海)有限公司虽然没有参加我国药监局组织的参数放行试点研究,但是他们于2011年向美国FDA申报了两个注射剂产品的参数放行补充申请,并于2013年3月通过美国FDA的参数放行认证并批准实施参数放行,同一个

生产线同一批次,80%的产品直接参数放行出口国外市场,20%无菌培养合格后放行供应国内市场。从管理理念、国际法规、实质性系统运行等方面都产生了示范作用,也证明以中国专业团队为主体的企业具有国际化高质量运作水平。

6 我国实施参数放行的基础和基本条件

尽管我国已在湿热灭菌大容量注射剂药品领域具有十五年参数放行试点经验,试点经验已明确参数放行对加强生产过程控制、保证产品质量具有重要意义,但是鉴于国内不同生产企业在质量管理水平、关键技术人员和设备等方面的差异性,如何正式推进实施还需要结合我国国情,明确实施参数放行的基础和基本条件。

依据美国注射剂协会(PDA)第30号技术报告《采用湿热灭菌法的最终灭菌药品及医疗器械的参数放行》,参数放程序以质量系统为基础,包括人员培训、设备及设施系统的设计和确认、工艺开发和验证、变更管理、生产控制机制及质量风险

管理计划。参数放行不是简单用某些关键参数代替最终产品放行质量标准的无菌检查方法。除了要有良好的GMP实施历史做基础,还需具备两个前提条件:一是实施风险管理系统,采用风险管理工具识别可能造成微生物污染的所有风险点,制定工艺控制和监测策略,确保产品的生物负荷在灭菌前低于规定的水平;二是生产过程中具备可靠的灭菌工艺能力。

而实现这两个前提条件,仍需进行更深入的研究:①产品设计:确保有效灭菌;②制造工艺和环境设计、验证和维护管理:产品生物负荷得到有效控制;③科学合理的灭菌工艺日常控制和监控策略,包括建立各种相关的程序控制规程,确立灭菌工艺的运行参数,以及选择合适的生物指示剂等;④具备有资质的设备工程师、微生物工程师和无菌保证工程师,并由具有专业资格的人员决定无菌保证相关问题的处理和产品的处置。

基于以上前提,2020年10月1日,中国医药质量管理协会发布实施了国内首个《湿热灭菌无菌产品参数放行要求》^[12] 社团标准(标准编号:T//CAQP/3001-1-2020)。本标准规定了采用最终湿热灭菌工艺生产的无菌产品实施参数放行所需具备的基本条件及通用要求。首先,企业应具有实施GMP的良好历史。对本企业的产品生产工艺有深入的理解并进行持续一致的控制。应对产品无菌保证水平有充分的控制能力,包括产品生物负载控制和灭菌工艺验证等。其次,企业应建立以质量风险管理为基础的无菌保证系统和完善的质量风险管理系统和规程,并应用风险管理方法建立无菌保证系统,设计和验证灭菌工艺,充分评估并消除生产放行不符合参数放行标准产品的风险。最后,企业应根据所生产药品和灭菌工艺的特性制定合适的关键参数及参数放行标准。修订产品放行质量标准,将关键参数及其接受标准纳入到产品放行质量标准中。承诺通过参数放行的产品,在有效期内都应符合无菌要求。

7 在我国实施参数放行的思考与建议

参数放行是在良好GMP要求的基础上,基于质量源自设计(QbD)、质量风险管理(QRM)和过程分析技术(PAT)等先进理念,运用风险管理工具全面完善无菌保证体系、质量管理体系,建立参数放程序程和标准,升级改造关键设备设施并改

进、加强生产和质量管理来实现的。从而确保参数放行在管理和技术基础上可实施,是科学监管和信息技术的深度融合。

参数放行的理念及其推广应用,对行业发展意义重大且具有现实价值,对于提高药品质量具有重大推动作用。符合习近平主席提出的“最严谨的标准”、李克强总理提到“对标国际先进水平”及“放管服”简政放权和科学监管等理念,监管科学里最大的课题就是落实企业是第一责任人,在我国开展参数放行研究非常必要。

质量源于设计和生产过程控制,国际监管机构实施参数放行,已具备规范成熟的法律法规和技术指南,且实施广泛。我国作为ICH成员国,正在转化实施相关参数放行指导原则,国内已经具备实施参数放行的法规条件。

结合美国药典、欧洲药典、ICH指导原则等关于参数放行的规定,以及我国湿热灭菌药品的参数放行试点开展情况和ICH指导原则在我国的转化实施建议,依据新颁布的《药品管理法》《药品生产监督管理办法》和《药品注册管理办法》关于药品上市许可持有人的主体责任及应当建立上市放行规程的要求,建立适合我国国情的参数放行科学监管体系,包括建立我国参数放行药典标准、技术指导原则和GMP检查指南,并确定补充申请法规的注册路径。

鉴于不同生产企业在质量管理水平、关键技术人员和设备等方面的差异性,建议分层分步稳步推进参数放行。如对于具有多年参数放行试点经验的企业,经申请验收后先行批准实施;再对实施GMP良好且有意向的企业筛选适合可最终灭菌品种,进行差距分析并开展针对性整改,待其参数放行体系模拟运行平稳后,自愿提出试点申请,经批准后开展参数放行试点,积累参数放行管理经验和试点数据。可行政委托符合资质的第三方组织对新增试点单位进行培训和技术指导,积极稳步地推进参数放行的实施。

参考文献:

- [1] 中共中央关于制定国民经济和社会发展第十四个五年规划和二〇三五年远景目标的建议[EB/OL]. [2021-11-03]. http://www.gov.cn/zhengce/2020-11/03/content_5556991.htm.

- [2] 杨悦.《美国药品监管科学研究》后记[M]. 第1版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于适用《Q2 (R1): 分析方法论证: 正文和方法学》等11个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2020年第7号) [EB/OL]. [2021-08-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200121171201430.html>.
- [4] USP. <1222> Terminally Sterilized Pharmaceutical Products—Parametric Release: 1_GUID-47A43122-C422-4E0B-BF92-3B408614555A_6_en-US. [EB/OL]. [2021-09-01]. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-47A43122-C422-4E0B-BF92-3B408614555A_6_en-US.
- [5] 中国医药设备工程协会. 美国注射剂协会技术报告汇编: 1号、30号和48号[M]. 第1版. 北京: 中国质检出版社, 2019.
- [6] European Commission. EU GMP Annex 17: Real Time Release Testing and Parametric Release[EB/OL]. [2021-04-20]. https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/2018_annex17_en.pdf.
- [7] ICH. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances[EB/OL]. [2021-11-10]. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q4B_Annex_5/Step4/Q4B_Annex5_R1_Step_4.pdf.
- [8] EP (10.0) Vol I [S]. 2020.
- [9] PIC/S. Annex1: Manufacture of Sterile Medicinal Products[EB/OL]. [2021-04-20]. <https://picscheme.org/docview/2468>.
- [10] FDA. Guidance for Industry for the Submission Documentation for Sterilization Process Validation in Applications for Human and Veterinary Drug Products[EB/OL]. (1994-09) [2021-04-20]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-documentation-sterilization-process-validation-applications-human-and-veterinary-drug>.
- [11] FDA. Guidance for Industry Submission of Documentation in Applications for Parametric Release of Human and Veterinary Drug Products Terminally Sterilized by Moist Heat Processes[EB/OL]. (2012-06) [2021-11-10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-490200-parametric-release-parenteral-drug-products-terminally-sterilized-moist-heat>.
- [12] 中国医药质量管理协会. 湿热灭菌无菌产品参数放行要求团体标准[EB/OL]. [2021-11-10]. <http://www.cqap.cn/article?id=1147>.

(收稿日期 2021年11月18日 编辑 邹宇玲)