

附件 1：9016 注射剂可见异物控制指导原则（新增）公示稿（第 2 次）

1 **9016 注射剂可见异物控制指导原则**

2 注射剂中的可见异物系指在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质，其粒径
3 或长度通常大于 50 μm。注射剂中的可见异物因其来源、物理化学性质以及给药途
4 径、患者等的不同可能导致不同程度的安全风险，应对其进行科学有效的控制。

5 注射剂中可见异物的控制始于生产环境、原辅料和容器或包材，也涉及生产工
6 艺及过程、检查程序及检查方法、产品储存、运输和临床使用等过程或环节。因
7 此，应结合可见异物来源、预防、数据积累及趋势分析等，进行全生命周期的可见
8 异物控制。

9 本指导原则主要适用于注射剂的可见异物控制，眼用液体制剂和无菌原料药中
10 可见异物的控制也可参考本指导原则。

11 **1. 概述**

12 由于可见异物的检出是一个概率事件，检出概率会因注射剂类型、产品配方、
13 异物属性（大小、形状和材质等）、容器或包材、检查人员及检查条件等因素的不
14 同而变化。无论是人工灯检法还是基于设备的自动检查方法，都难以达到对可见异
15 物 100%的检出。仅按照“可见异物检查法（通则 0904）”对注射剂成品进行检查
16 难以满足控制要求，应注重预防可见异物的引入与产生。因此，除了通过检查剔除
17 不合格产品和放行合格产品外，应当结合注射剂的产品特性，从源头把关，重视过
18 程控制，优化检查方法等，开展可见异物的识别和来源鉴定，从而最大程度地预防
19 可见异物的引入和产生，建立系统、科学、有针对性的可见异物控制体系。

20 **2. 基于产品全生命周期的可见异物控制**21 **2.1 可见异物来源**

22 可见异物分为外源性与内源性两类。外源性可见异物是与产品制造过程无关的
23 异物，如毛发、与工艺无关的纤维、淀粉、矿物等，通常是一次性出现，并可能存
24 在微生物污染的风险。内源性可见异物是与产品制造过程有关的异物，包括从生产
25 设备、原辅料及直接接触药品的容器或包材中引入的玻璃、胶塞、硅油等。；也包

26 括注射剂在储存或使用期间原料药结晶析出、蛋白聚集、微粒团聚或注射剂与容器
27 或包材相互作用产生的不溶性物质等。

28 可见异物的物理化学性质表征对于可见异物的识别至关重要，应建立和优化可
29 见异物的分离方法和分析技术。在产品研究过程中，应尽早对注射剂中可见异物的
30 尺寸、形状、组成成分及数量等进行表征和识别，进而确定不同异物的潜在来源。
31 结合异物的来源及属性、注射剂用药人群及临床应用方案，开展风险评估，优化检
32 查方法，和制定更加科学合理的放行标准。需要注意的是，某些注射剂中（如混悬
33 剂、乳剂、脂质体、蛋白质和细胞类生物制剂等）存在固有的可见颗粒，会干扰可
34 见异物的检查、识别和控制，应在检查中予以合理的区分，必要时应结合破坏性的
35 检查方法或补充检查来区分。虽然这些固有的可见颗粒是预期的、可接受的物质，
36 但当发现这些颗粒的尺寸、数量等超过预期水平时，也应作为可见异物进行检查、
37 处理和控制在。

38 2.2 可见异物预防

39 应从注射剂的处方及工艺设计、生产环境及人员控制、生产设施/设备的清洗
40 及维护、原辅料、容器或包材的选择和清洗、使用过程等方面预防可见异物的引
41 入。

42 预防外源性可见异物的引入，首先应保证注射剂的生产环境、生产设施及设
43 备、人员等符合 GMP 要求。应评估设备清洗后外源性可见异物的载量这些需防措施
44 的总体有效性，并防止人员或环境对已经清洁设施设备的污染。

45 对于在产品放行前引入的内源性可见异物，应从源头进行控制。如发现可见异
46 物来源于直接接触的容器或包材，应结合产品特性慎重选择容器或包材，或制定更
47 加严格的入厂标准，关注清洗工艺对异物的清除能力及工艺过程中容器或包材的使
48 用及处理方式对可见异物引入的影响。

49 对于在产品货架期间产生的可见异物，应结合注射剂的类型、处方工艺、质量
50 属性及包材等方面开展研究，阐明可见异物的产生原因。如果可见异物是由于注射
51 剂产品设计的问题造成的，应优化产品设计。

52 2.3 数据积累及趋势分析

53 可见异物控制体系的建立需要一个相对长期的过程，应持续积累产品开发、生
54 产、放行以及上市召回检验等过程中获得的可见异物数据，建立可见异物数据库，

55 进行合理的可见异物分类和趋势分析，形成有效的数据反馈及响应机制。数据趋势
56 分析可为可见异物控制提供依据。对于超出正常生产过程中可见异物的类型或限度
57 的情况，应启动偏差调查。通过偏差调查识别出可见异物及其来源，提出有针对性的
58 的纠正、预防或改进措施。

59 3. 检查程序和检查方法

60 注射剂可见异物的检查主要包括生产过程中的 100%检查、放行（或抽样）检
61 查、以及召回产品的检查等。根据检查结果、结合产品知识特性以及既往数据分析
62 的情况，还可能开展复检或补充检查。

63 生产过程中的 100%检查可反映制剂处方工艺的波动水平，识别非典型批次。
64 100%检查和放行（或抽样）检查均合格时，产品才被允许放行。当不合格率超过既
65 定限度时，应对产品进行 100%复检，并启动偏差调查。基于调查的实际情况，可
66 以通过优化检查条件加强复检对特定异物的检出能力，也可以采用更严格的验收标
67 准。从召回产品中检出的可见异物应进行充分的表征和识别，鉴定可能的来源，分
68 析在之前的检查过程中没有被检测到的原因。当注射剂的处方工艺、原辅料、容器
69 或包材、生产设施等发生变更等时，应评估原检查方案的适用性。

70 注射剂可见异物的检查方法及结果判定依据“可见异物检查法（通则
71 0904）”。当需要采用其他检查方法或检查条件（即替代方法）时，应进行替代方
72 法的验证，确认对可见异物的检出效果不低于药典的方法。

73 乳状液型注射剂、混悬型注射剂、细胞制剂、有色溶液、注射用冻干制剂、不
74 透明或有色容器包装的注射剂、预填充式注射剂、粉液双室袋、大容量或极小容量
75 的注射剂等，在 100%检查和放行（或抽样）检查中，如需要，可以通过延长检查
76 时间、增加光照强度、定向照明、使用放大镜等辅助设备来提高对可见异物的检出
77 能力，也可以采用灵敏度更高的检查技术等使可见异物得到更好的识别。如果上述
78 措施仍难以达到对可见异物稳定有效的检出，则需要增加破坏性补充检查。如将注
79 射剂中目标可见异物通过膜过滤法收集后再检查、将混悬型注射剂完全溶解或过滤
80 除去固有颗粒后再检查、乳剂破乳后再检查、冻干剂或无菌粉针复溶后再检查、有
81 色或不透明容器包装的产品转移至干净透明的容器中再检查等。

82 4. 检查过程的确认

83 注射剂可见异物的检查应由经过专业培训并且通过考核的检查人员在规定的检
84 查条件下完成，生产过程中 100%检查也可由检查性能已确证的设备完成。

85 应基于产品在研究阶段、生产过程或放行检查等过程中实际检出的不合格产品
86 获得可见异物参照样品；也可以基于以上可见异物的属性和特定注射剂的剂型特
87 征，人工制备可见异物标准粒子和参照样品。可见异物标准粒子应具有稳定的可见
88 异物检出概率。一般将可见异物标准粒子制备成训练集或测试集后，用于人员的培
89 训、检查资格确认或设备确证。训练集和测试集应包括在制剂及其生产工艺中可能
90 出现的代表性微粒所有已知的不同来源、不同类型和不同尺寸的可见异物。随着生
91 产检验过程中逐渐识别出新的可见异物，可不断补充。通过人机测试，保证设备对
92 特定注射剂中可见异物的检出能力不低于人工检查。执行可见异物检查人员的检查
93 资格和设备性能应周期性地再确认/确证。

94 基于可见异物来源的广泛性和检查的概率性，对可见异物的控制应持续贯穿整
95 个产品的生命周期。在严格按照“可见异物检查法（通则 0904）”检查和放行的
96 基础上，需结合产品特性、可见异物来源及属性，有针对性地建立并持续改进可见
97 异物控制体系，预防外源性可见异物引入风险，降低或避免内源性可见异物形成。

附件 2：9016 注射剂可见异物控制指导原则（新增）第二次公示修订说明

9016 注射剂可见异物控制指导原则第二次公示修订说明

根据首次公示反馈意见和建议，未避免歧义，对部分文字进行修订。

国家药监局