

多产品共线风险管控系列之一--综述

贾晓艳 曹蓓楠

篇首语

当使用共用设施生产不同的药品时，潜在的交叉污染就成为了一项极其关键的问题。

前言

当单产品生产时，就较少关心交叉污染问题。当两种或更多产品在同一厂房生产，共用厂房的某些房间或者某些设备，交叉污染就成为了风险管控的重点。

背景

由于已知的产品特性风险，中国、美国、欧盟、PIC/S 等国家和组织的药品监管机构已经要求将某些特殊性产品在专用或隔离的独立厂房设施内生产，包括“某些抗生素、某些激素、某些细胞毒素类和某些高活性药物”（即，在低剂量能导致严重不良反应的化合物）。而对于多产品共线的交叉污染问题，如：生产设施、系统、设备等共用的问题，如何能有效的识别潜在风险并采取合适的控制措施，始终是 GMP 关注的基本方面。

我们将就这一主题进行系列说明，本篇为多产品共线风险管控系列文章之一：综述篇，此篇意在对产品共线风险评估活动中需要参考的法规指南进行概述说明。在后续系列中，将基于参考的法规指南对风险评估的执行层面进行系统的介绍。

参考法规与指南

（一）中国 GMP

第四章 厂房与设施 第二节 生产区

第四十六条 为降低污染和交叉污染的风险，厂房、生产设施和设备应当根据所生产药品的特性、工艺流程及相应洁净度级别要求合理设计、布局和使用，并符合下列要求：

（一）应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素，确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性，并有相应评估报告；

（二）FDA cGMP

第 C 子部分：厂房和设施

第 211.42 节：设计与建造特点 (c)

需在明确规定的大小适宜的区域内进行操作。对于公司的下述操作，需有必要的隔开或规定区域或类似控制系统，以防止操作过程中发生污染或混淆...

(三) EU GMP

第一部分 药品生产的基本要求

第三章《厂房与设备》

3.6 所有的产品应当通过恰当的设计与制造设施操作来避免交叉污染。预防交叉污染的措施应当与风险相适应。应当使用质量风险管理基本原则来评估与控制风险。

根据风险的水平，可能必须采用专用厂房和设备来进行生产和/或包装操作，以控制某些药品所带来的风险。

第五章《生产》

预防在生产中的交叉污染

5.18 应防止起始物料或产品被另一物料或产品所污染。由于未受控制而释放的粉尘、气体、蒸汽、空气中微粒、基因类物料或来自活性物质、其它起始物料、在制品设备残留及操作者着装中的有机物所产生的意外交叉污染的风险应进行评估。该类风险的重要性因污染物的属性及被污染产品的属性不同而不同。一旦受到交叉污染后果比较严重的是那些注射给药和长期给药的产品。但是，对任何产品的污染都会对患者安全产生风险，其风险程序取决于污染的属性和程度。

5.19 如第 3 章所述，防止交叉污染应从厂房和设备的设计开始，并要注意工艺设计和所有相关技术或生产组织措施的实施，包括可重复的有效清洁程序，用以控制交叉污染风险。

(四) EMA《基于风险建立健康暴露限度的指南》及《问与答》

2015 年 6 月 1 日生效的 EMA《基于风险建立健康暴露限度的指南》，是对制药企业在如何防止交叉污染方面的进一步指导。该指南也可以认为是对欧盟 GMP 附录 15《确认和验证》中提到的清洁验证新的限度考虑方法的补充说明。

2018 年 4 月，EMA 发布了基于风险防止药品生产中交叉污染以及“共用设施中不同药品生产风险识别所用基于健康的暴露限设定指南”实施问答(EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012)-以下简称“问答”，这是欧盟在“有效控制交叉污染”专题中的持续关注。

需要注意的是，问答中提到的 HBEL，也就是每日允许暴露量（PDE）计算仍然是目前企业面临的巨大挑战。

(五) PIC/S 043-1 共享设施交叉污染 检查备忘录

该检查备忘录中提出：应根据所处理材料的危害确定、设计风险控制措施，并通过包含良好生产规范(GMP)以及质量控制(QC)和质量风险管理(QRM)的质量保证(QA)系统正确实施。应充分记录控制措施并监测其有效性，并在考虑科技和技术进步的情况下定期进行审查。交叉污染风险管理体系必须明确地与患者和/或目标动物的保护联系起来。

(六) ISPE 基准指南 7 《基于风险分析的制药产品生产》(MaPP) 第二版

MaPP 中提供了一系列基于风险分析的方法，来管理所有级别药品生产过程中交叉污染的风险，从而保证将交叉污染维持或低于可接受限度。尽管该指南初始关注点应该是 GxP 提到的交叉污染内容，但是其对工业卫生（操作人员安全）也进行了充分的说明。

总结

在世界范围内，药监组织机构始终大力支持采用基于风险的方法，以确定在多产品厂房内合规生产所需的控制水平。他们期望企业有一份文件化的风险评估，以确定产品是否可以共用设施设备生产，如根据风险评估如何采用多产品厂房、专用设备、厂房的专用区域和专用厂房等，以确定必要的控制措施并管理共用厂房的交叉污染风险。