

交叉污染风险管理-清洁验证与质量管理体系的应用

贾晓艳

篇首语

防止交叉污染始终是制药企业关注的焦点。

交叉污染缺陷项目摘录

交叉污染定义为在生产中某起始原料、中间产品或最终产品被其他起始原料或产品污染。

FDA 曾有警告信中描述了关于交叉污染以及相关控制措施缺失的缺陷项目，部分摘录如下：

(1) 你公司未能按适当时间间隔清洁、维护以及根据药品特性消毒和/或灭菌设备与工器具，以防止发生故障或污染导致改变药品的安全性、鉴别、剂量、质量或纯度超出官方或其它既定要求 (21 CFR 211.67(a))。具体表现为：

你们生产设备的清洁验证和检查程序不足以防止交叉污染。

你公司经常有大量非专用设备和表面与清洁剂残留有关的清洁擦拭取样失败的情况发生。

在引入新的高风险（如难以清洁、低溶解度、效价）活性成分至生产操作时未全部执行充分验证或检查。

(2) 你公司未能建议和遵守书面设备清洁和维护程序 (21 CFR 211.67(b))。具体表现为：

你们未进行清洁验证研究以证明你们对非专用生产设备的清洁程序足以防止在你们设备内生产的药品之间潜在交叉污染。

在你们的回复中，你们声称会起草一份生产设备的清洁验证方案。但是你们并未提供完成清洁验证的时间表，以及保证设备清洁充分的临时应对措施。

不仅是美国 FDA，欧盟、英国 MHRA 等药监组织也对交叉污染风险给予了高度关注，要求在检查过程中注意交叉污染的风险管理。

法规指南背景

全球药监组织的 GMP 文件中均对防止交叉污染的控制进行了要求。其中，EU GMP 第五章《生产》5.21 更为明确的进行了说明：“应根据质量风险管理过程的结果来决定用于控制交叉污染风险所需的技术和组织方面的措施”，关于技术措施的建议和应用实践已经在前期系列微信稿中进行了说明。其针对组织措施的描述如下：

- i. 基于集中生产(专用隔离的时间)专用整个制造设施或自给自足的生产区域遵循有效性经过

验证的清洁过程；

- ii. 在交叉污染高风险产品加工区域内保持防护性着装；
- iii. 在每个产品生产周期结束后进行清洁确认，作为一个检测工具，用以支持较高风险产品质量风险管理方法的有效性；
- iv. 根据污染风险，对非产品接触面进行清洁确认，监控生产区域内和/或连接区域内的空气质量，以证明防止空气尘埃污染和机械转移污染的控制措施的有效性；
- v. 废物处理、污水及污染服装特定措施；
- vi. 记录泄漏、突发事件或与规程的偏差；
- vii. 对设施和设备的清洁程序进行设计以使得清洁程序本身不会带入交叉污染风险；
- viii. 设计清洁程序详细记录，以确保按照批准的规程完成清洁并在设备与制造区域使用清洁状态标签；
- ix. 在集中生产基础上使用通用洗涤区域；
- x. 工作行为监控，以确保培训有效性并符合相关程序控制。

本文将对防止交叉污染的组织措施要求的关键方面进行说明，并会对防止交叉污染的质量管理体系应用进行阐述。

组织措施-清洁验证/确认的应用

对产品所呈现的危害以适当的方式并按照所要求的频率进行清洁工艺验证，持续确认和必要的定期的再验证。其中：

1. 验证方案应定义了一个充分的结构性方法来完成清洁验证
2. 产品残留的限度应基于毒理学评估并进行风险评估论证后建立
3. 在每次清洁验证之后进行清洁确认或者作为同步清洁验证方案的一部分的时候，应有足够的保证来确保设备已经在进一步使用之前是清洁的
4. 对手动清洁和确认中的所有变量和故障因素进行识别、监测和控制
5. 当进行手动清洁的时候，清洁验证应能充分证明清洁方法始终适用于所有操作人员
6. 基于风险的原则，再验证类型或者持续确认的频率应当适当
7. 与清洁相关的偏差应进行调查并在清洁验证/确认的定期回顾中进行考虑
8. 对于任何清洁程序的变更应进行对清洁验证/确认影响的充分评估和记录

组织措施-质量管理体系的应用

管理交叉污染风险的许多方面都包含在了各种质量文件中，除了上述清洁和清洁验证，清场等，还需考虑总体质量策略，标准和 SOP，以管理将这些方面关联起来的交叉污染风险。

一个定义良好的防止交叉污染的质量体系是由一系列管理文件组成，这些管理文件由一个或是一组明确的管理交叉污染风险的策略进行统领。

策略建议考虑如下：

1. 交叉污染风险管理体系必须明确地与患者安全关联。
2. 产品的危害性通常通过 PDE 来确定。
3. 应根据所处理活性成分或是产品的危害性确定、设计风险控制措施，并通过包含 GMP 以及质量控制（QC）和质量风险管理（QRM）的质量保证（QA）体系的正确实施。
4. 降低交叉污染风险的技术措施和组织措施应基于对工艺的科学知识和经验。
5. 交叉污染风险管理和实施控制的努力程度，形式和文件记录与危害程度相适应。
6. 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。

受影响或与管理交叉污染风险有关的质量体系文件：



详细说明：

1. 技术转移（新产品引入）

公司应有技术转移规程以评估可能引入到工厂新产品带来的交叉污染风险，这包括：

- i. 其在将新产品引入工厂前触发可能的交叉污染风险的评估。评估的结果是确定产品的危害性是否能在共用设施中得到充分地控制，或是可能需要何种程度的专用设备和/或设施。
- ii. 在将新产品引入工厂之前进行清洁工艺的风险评估活动和必要的清洁工艺开发。
- iii. 分析方法要足够灵敏，以满足要求的可接受标准。

2. 风险管理

风险管理质量体系应提供对公司交叉污染风险的理解，以及如何评估、控制风险。

3. 变更控制

建议当变更可能影响交叉污染风险时，应进行变更控制和影响性评估。应重点考虑生产工艺/基础设施/设备/公用设施等的变更对交叉污染的潜在影响。

4. 纠正和预防措施(CAPA)

CAPA系统可用于跟踪风险降低措施，直至措施实现并确认效果完成。

5. 产品质量回顾

对交叉污染风险评估中采取的控制措施进行定期回顾以确保持续的适用性。交叉污染风险管理的结果可以成为产品质量回顾的一部分。此外，再确认或者监测程序还应该表明交叉污染风险处于受控状态。

6. 培训

所有相关人员的GMP培训应包括了解交叉污染如何发生以及避免交叉污染的实操活动。参与交叉污染风险管理的人员应进一步培训如何避免交叉污染和质量风险管理。

总结

组织措施补充了技术措施，如设施和设备的设计，以防止交叉污染；但是，组织措施不应被视为厂房和设备设计不充分或不适当的替代品，应遵循质量源于设计QbD的原则进行交叉污染风险的管控。

参考文献：

1. FDA cGMP

2. EU GMP Chapter 3 Premises and Equipment

EU GMP 第三章 厂房与设备

3. EU GMP Chapter 5 Production

EU GMP 第五章 生产

4. EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

EMA 在共享设施生产不同药品使用风险辨识设立健康暴露限度指南

5. EMA Questions and answers on implementation of risk-based prevention of cross-contamination in production and 'Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities'

EMA 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

6. ISPE Baseline Vol.7: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products. Second Edition

ISPE 基准指南 7 《基于风险分析的制药产品生产》(MaPP) 第二版

7. PIC/S PI 043-1 AIDE-MEMOIRE CROSS-CONTAMINATION IN SHARED FACILITIES

PIC/S PI 043-1 检查备忘 共享设施交叉污染

JUSTA