

药品共线生产质量风险管理指南

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2023年3月

目 录

1 总则	3
1.1 目的	3
1.2 定义	3
1.3 范围	4
2 基本原则	4
2.1 法律法规优先原则	4
2.2 药品上市许可持有人主责原则	5
2.3 生命周期原则	5
2.4 质量风险管理原则	7
2.5 风险控制措施与收益整体平衡原则	8
3 药品研发阶段的共线生产策略	8
3.1 药品的毒理学评估和基于健康的暴露限度评价	9
3.2 清洁工艺的设计和开发	9
4 技术转移阶段的共线生产策略	11
4.1 特殊品种共线生产应当考虑的因素	13
4.1.1 临床试验用药品与商业化药品共线生产	13
4.1.2 中药产品共线生产	14
4.1.3 生物制品共线生产	15
4.1.4 最终灭菌产品和非最终灭菌产品共线生产	19
4.1.5 某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品共线生 产	20
4.1.6 细胞治疗产品共线生产	23
4.1.7 麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品共线生	

产	27
4.1.8 青霉素类及 β -内酰胺结构类产品共线生产	28
4.2 设备清洁验证应当考虑的因素	30
4.2.1 清洁工艺验证方案的制定	30
4.2.2 清洁验证的实施及清洁程序的确认	31
4.2.3 清洁可接受限度	32
5 药品生产阶段的共线生产策略	33
5.1 交叉污染途径的影响因素及控制策略	34
5.1.1 残留	35
5.1.2 机械转移	36
5.1.3 空气传播	37
5.2 已有控制措施的执行评估	39
5.3 上市后共线策略发生变化后的考量	39
术语	40
附录：抗肿瘤产品共线生产评估示例	43
1. 危害等级判定的原则	43
2. 高毒高活产品生产示例	45
参考法规、指南和文献	47

1 总则

1.1 目的

为指导和规范药品共线生产管理,最大程度降低共线生产产品间的污染、交叉污染,保证药品安全、有效和质量可控,确保患者用药安全,依据《药品生产质量管理规范(2010年修订)》及附录,结合现阶段我国药品共线生产管理实际,制定本指南。

本指南旨在为药品全生命周期内药品共线生产策略的设计、实施及改进提供分析和指导,帮助相关人员基于质量风险管理的理念理解药品共线生产的危害、暴露和风险的关系,分析产生污染和交叉污染的途径,科学确定残留的可接受限度,采取降低污染和交叉污染措施,持续监控污染和交叉污染水平,确保污染和交叉污染风险得到有效控制,保障药品质量和患者用药安全。

本指南为药品上市许可持有人(以下简称“持有人”)、药品生产企业、厂房设施设计、设备制造以及药品监管等相关人员提供技术参考,不具有强制性。本指南是基于目前的认知与科技水平起草,并不限制采用新技术与新方法。持有人和药品生产企业可以采用经过验证的替代方法,达到药品生产质量管理规范的相应要求。

1.2 定义

本指南中的药品共线生产是指多种药品共用生产线进行生产,包括共

用生产厂房、设施和设备。其他如共用质量控制实验室、库房、取样间等辅助设施、仪器的共线生产管理也可参考本指南。

1.3 范围

本指南适用于持有人和药品生产企业（含原料药登记人）使用药品商业化生产线进行共线生产的产品或药品，包括原料药、非商业化生产规模的试制样品、临床试验用药品、工艺验证所引入的模拟物料等。用于临床试验用药品生产的非商业化生产线进行共线生产也可参考本指南的要求。

2 基本原则

2.1 法律法规优先原则

法律、法规、规章和国家标准明确使用独立或专用的厂房、设施、设备的，持有人和药品生产企业应当按照法律法规要求执行。

法律、法规、规章和国家标准未明确规定的，持有人和药品生产企业应综合考虑药品的特性、生产过程、预定用途、厂房设施与设备等因素，评估多产品共线生产的可行性，并形成共线生产风险评估报告。

当药品具有如下风险时，也需要专用设施或设备进行生产：

- (1) 毒理学评价得出的科学数据不支持交叉污染风险可控的；
- (2) 无法通过清洁验证证明清洁方法有效性的，如毒理学评价得到

的相关残留限度不能通过已验证的分析方法检出；

(3) 污染和交叉污染风险不能通过技术措施和/或操作过程及流程管理得到充分控制的。

2.2 药品上市许可持有人主责原则

持有人对持有品种的共线生产可行性和可控性负主体责任，应当向受托药品生产企业提供品种相关的药理毒理或基于健康的暴露限度（Health Based Exposure Limits, HBEL）等信息，审核批准受托生产企业提供的共线生产风险评估报告，并对受托药品生产企业共线生产风险控制措施进行定期审核，以确保有效控制药品共线生产的污染和交叉污染风险。

受托药品生产企业根据产品共线情况进行共线生产风险评估，评估内容包括但不限于共线生产的产品信息（如共线生产产品的药理毒理或基于健康的暴露限度（HBEL）等信息）、厂房、生产设施、设备情况以及现有清洁方法等。

持有人和受托药品生产企业应当按照药品管理法律法规规章和技术规范要求开展变更控制。任何一方发生可能影响受托生产药品质量的变更时，应当及时书面告知对方。持有人应当全面评估变更对委托生产产品污染和交叉污染的影响，按程序审核批准变更申请、报告。

2.3 生命周期原则

(1) 药品共线生产策略生命周期原则

本指南中药品共线生产策略生命周期涵盖药品研发、技术转移、药品生产及上市后四个阶段。在药品研发阶段应当注重收集积累药品药理学数据及开发清洁方法；在技术转移阶段应基于药品特性、工艺及设备等进行共线生产可行性风险评估；在药品生产及上市后阶段持续开展共线生产风险控制措施的监督和研究，持续改进污染和交叉污染控制措施。应注意生命周期各阶段间的联系，任何一阶段共线生产策略的改变均有可能影响其他阶段，要确保共线生产策略的整体统一和持续有效。

持有人和药品生产企业应当定期审核和回顾各阶段共线生产策略，加强数据的积累和更新。随着药品生产活动的进行，共线生产条件可能发生变化，如新增商业化生产药品、生产处方及工艺变更、原有设备设施的变更、临时引入非商业化品种或发生其他重大变更等均有可能引入新的污染和交叉污染风险，持有人和药品生产企业需要重新进行共线生产风险评估，根据评估结果更新纠正和预防措施。

（2）清洁验证生命周期原则

本指南引入了清洁验证生命周期理念，即分为清洁工艺设计和开发、清洁工艺验证、持续清洁工艺确认三个阶段。对比传统清洁理念，清洁验证生命周期理念的重点从执行清洁验证扩展到清洁工艺的设计开发和持续清洁确认上，同时将清洁验证融入到药品生命周期的各阶段中，即：在药品研发阶段推荐引入基于生命周期的清洁验证理念，收集用于清洁验证的药理、毒理研究数据，为开发清洁工艺提供科学数据（3.2 清洁工艺的设计和开发）；在技术转移阶段进行清洁效果确认（4.2 设备清洁验证应当

考虑的因素); 在药品生产及上市后阶段开展清洁验证和清洁工艺的持续确认(5.2 已有控制措施的执行评估)。

第一阶段: 清洁工艺设计和开发

根据产品开发过程中所获得的药理、毒理、溶解性等信息, 进行清洁工艺设计及转移、放大, 继而确定清洁工艺。

第二阶段: 清洁工艺验证

确保开发和设计的清洁工艺可重复产生预期的结果。

第三阶段: 持续清洁工艺确认

确保持续监控清洁过程关键参数和清洁效果, 定期确认手工清洁的清洁效果, 确保清洁工艺处于受控状态。

上述内容不是独立的和绝对的, 持有人和药品生产企业应当结合现有产品研发进度及实际生产的情况, 系统考量清洁工艺设计与开发、清洁验证及维持验证状态需开展的工作。

2.4 质量风险管理原则

质量风险管理适用于本指南的全部内容, 在药品共线生产风险管理过程中, 应当遵循以下基本原则:

(1) 应当根据科学知识及经验对药品共线生产的风险进行评估, 最大程度降低药品的污染和交叉污染, 保证药品质量;

(2) 质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在的风险级别相适应;

(3) 风险管理流程是动态的、持续改进的。风险管理结果应当作为改进质量管理的一部分，应当定期审核风险管理流程的输出内容，以确保其适用性。

持有人和药品生产企业应当基于法律、法规、规章和国家标准要求，充分理解并遵守相关要求。科学地应用风险管理有助于达到控制措施与收益整体平衡，促进持有人或药品生产企业的合规性，但是不能免除持有人或药品生产企业遵守法律法规及相关规范的责任。不能通过质量风险评估来规避法规的要求。

2.5 风险控制措施与收益整体平衡原则

风险控制措施应当与存在的风险级别相适应，尽量避免增加或引入新的风险，或确保引入的新风险能够得到有效控制。

在设计共线生产控制策略时，应当从风险与收益整体平衡角度考量相关设施、设备情况，制定合理的清洁残留限度标准，监控清洁工艺关键参数等内容，同时要充分考虑可操作性。可操作性的评估应当有一线操作人员参与，全面审核生产设施、设备组装、运行、干预、拆卸、维修和清洁时需要的操作，要达到设计要求与员工操作之间的平衡。还应当正确使用风险管理工具，识别出需要降低风险的区域和操作，采取适当而不是过度的风险控制措施。

3 药品研发阶段的共线生产策略

药品研发阶段应当充分考察研发样品的药理、毒理和理化性质，评估研发样品的危害程度，评估工作需研发、注册及具有药理、毒理学背景知识的人员参与，需对样品临床前或临床药学、毒理学、药效学数据进行汇总、审核、分析、计算，对制定清洁方法、残留限度、检测方法，设计清洁工艺等方面进行全面研究。

3.1 药品的毒理学评估和基于健康的暴露限度评价

在药品研发过程中，要充分收集样品毒理学的相关数据，如急性毒性试验、长期毒性试验、遗传毒性试验、生殖毒性试验、致癌毒性试验、过敏性试验等的相关研究数据，判定备选化合物是否具有高致敏性、高活性，研究化合物的剂量-反应关系、临界效应等。同时需要关注化学物质基于健康的暴露限度（HBEL），HBEL 在评估清洁残留数据时更具有科学性和优势。在评价 HBEL 时，每日允许暴露量（Permitted Daily Exposure, PDE）及每日可接受暴露量（Acceptable Daily Exposure, ADE）是被普遍接受的标准，PDE/ADE 的计算常用到未观察到作用水平（No Observed Effect Level, NOEL）或观察到作用的最低水平（Lowest Observed Effect Level, LOEL）等。化合物的溶解性等理化性质对清洁方法和清洁剂的选择也有很大影响，需进行充分研究。

3.2 清洁工艺的设计和开发

按照全生命周期的清洁验证理念，应当在研发阶段进行清洁工艺和残

留物检测方法的开发。

研发人员对目标化合物和样品处方的深入理解,有利于识别出处方和工艺中最难清洁的组分。在生产过程中,受化学、物理因素影响,活性物料杂质、降解物或副产物、处方中赋形剂及清洁剂等也可能成为更难清洁或毒性更大的残留物,在设计清洁工艺时应当予以充分考虑和评估。清洁方法的开发应当尽可能模拟商业生产中物料能够接触的设备表面材质,为后续产品技术转移和商业化生产提供可行的方法和详尽的数据支撑。

在清洁工艺开发过程中需要考虑以下几点:

(1) 可行性: 在开发清洁工艺时,应当考虑药品溶解性、残留物检测方法的灵敏度,清洁剂的特性,清洁工艺的可操作性等。

(2) 合理性: 应当适当考虑活性物质残留限值设定的合理性,若残留限度设置过低,在清洁设备过程中是否需要长时间停机,是否需要增加额外的人工清洁操作,是否因使用大量的溶剂或其他化学物质而带来其他风险等。

清洁工艺设计和开发过程中的典型活动包含但不限于以下方面:确定基于健康暴露限度(HBEL)或其他毒理学数据评估所得的活性物质残留限值、分析残留物特性、选择清洁剂、完成回收率研究、选择或开发经验证的残留物检测方法、制定清洁验证策略;确认设备设计(如有)、对设备分组、定义限值和可接受标准、按照质量风险管理原则拟定清洁工艺关键控制参数、效果监测指标等。

多产品共线生产时,如能获取药理、毒理数据,应当确保基于药理、

毒理数据计算的活性成分残留能够检出、开发出足够灵敏的检测方法是非常重要的。如果残留物的危害等级很高，但清洁工艺能将残留物清洁到可接受的残留限度之下，并且检测方法有效，结合必要的控制措施，在这种情况下多产品共线生产产生的污染和交叉污染风险也可以被认为得到了有效控制。

4 技术转移阶段的共线生产策略

技术转移是药品生命周期中的一个关键阶段，包括药品从研发到商业化生产的转移或者处于商业化生产阶段的药品从一个生产场地转移至另一个生产场地。技术转移阶段的评估和转移工作的质量将对后续的商业化生产产生重大影响。

共线生产风险评估应当综合考虑药品的特性、工艺流程和预定用途等因素。技术转移阶段的相关试验和研究结果可作为共线生产风险评估的一部分。应当结合技术转移接受方的硬件及软件条件，确定厂房、生产设施和设备多产品共线的可行性，并有相应的风险评估报告。对于拟共线生产的产品进行风险评估时应当根据共线产品的具体情况进行分析，可参照但不限于以下方面进行风险识别和分析：

(1) 拟共线生产品种的特性，如：

- 产品类别（如化学药品、中药制剂、生物制品、药用辅料等）
- 活性、毒性（如是否具有细胞毒性、治疗窗窄、基因毒性、致癌性

等，PDE/ADE 值、职业接触限值（OEL）、毒理学关注阈值（Threshold of Toxicological Concern, TTC）等）

- 致敏性
- 溶解度
- 活性微生物
- 性状（如：颜色、气味、粘度等）
- 物质状态（如：固态、液态等）
- 挥发条件
- 稳定性

（2）共线生产品种的工艺

- 最终灭菌或无菌生产工艺
- 采用生物工艺进行生产（生物安全性风险）
- 生产过程中所用物料的特性（如溶媒特性、生物安全性）
- 其他

（3）共线生产品种的预定用途

- 给药途径（如口服、外用、肌肉注射、静脉注射、鞘膜内注射等）
- 临床适应症
- 用药禁忌、配伍禁忌或联合用药
- 用药对象（如老年人、孕妇、儿童）
- 用药剂量
- 长期用药（药品在体内是否蓄积并产生毒性）

(4) 拟共线品种的厂房、设施共用情况

- 厂房、空调系统
- 设备种类、材质
- 清洁难易程度、清洁方法与清洁验证
- 设备控制方式及生产能力
- 暴露情况，包括识别暴露的潜在途径和来源等

生产某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品应当使用专用设施(如独立的空气净化系统)和设备;特殊情况下,如采取特别防护措施并经过必要的验证,上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备。持有人或药品生产企业进行风险评估的范围、正式程度和文件化水平应当与风险级别相适应。

4.1 特殊品种共线生产应当考虑的因素

4.1.1 临床试验用药品与商业化药品共线生产

用于临床试验中的试验药品(如创新型药物)其药理毒理信息可能尚不全面和充分,与商业化药品共线生产时,存在未知风险。临床试验用药品与其它临床试验用药品或商业化药品共线生产时,应当根据临床试验用药品的毒性、药理活性与潜在致敏性等特性,进行共线生产可行性的风险评估,包括对共线生产品种的适用人群、给药途径、受试者的风险(如儿童)以及药理毒理等因素(如 ADE 值, PDE 值, TTC 值)和清洁后残留物质可接受标准的评价,同时增加预防交叉污染的措施,进行清洁确认等。

在进行风险评估时，应当特别考虑以下因素：

（1）对于药理毒理学数据不充分的早期临床试验用药品的生产宜使用专用或独立的生产设施设备（如一次性使用技术）；临床试验用药品共线生产不可避免时，根据产品的特性可采用阶段性生产和清洁确认相结合方式。

（2）每批临床试验用药品生产后可采用目视并结合擦拭法和淋洗水法进行清洁效果确认，如出现检测结果超过预定的可接受标准时，可以采用重复清洁或优化改善清洁操作，再次取样检测残留物水平，确保残留水平满足预定的可接受标准。

4.1.2 中药产品共线生产

中药产品多来源于动植物，部分成分药理学、毒理学数据不明确，检验方法灵敏度不高，因此中药产品共用同一生产设施和设备的应当采取适当的控制措施；中药产品与化学药品共用同一生产设施和设备的，应当重点考虑化学药品对中药产品产生污染的可能性，以及中药产品对化学药品性状（如颜色）的影响。在进行风险评估时应当特别考虑以下因素：

（1）对含有毒性药材或饮片的品种，应当根据毒性的大小、炮制工艺特点等进行分析和控制。

毒性药材（如医疗用毒性药品管理办法规定的品种）的加工、炮制应当使用专用设施和设备，并与其他饮片生产区严格分开，生产的废弃物应当经过处理并符合要求。

处方中含有某些毒性较大饮片的中药注射剂，建议生产设备专用，提取溶媒回收利用不建议用于其他产品或用途，应当经评估确定回收利用的次数；含有某些毒性较大饮片的口服制剂，建议尽可能使用专用设备，如不能专用的应当采取阶段性生产等方式降低交叉污染风险，提取溶媒回收利用不建议用于其他产品或用途，应当经评估确定回收利用的次数。

(2) 含有大量挥发性成分的中药产品应当重点考虑处理工艺对产品中挥发性成分的影响，同时考虑挥发性成分脂溶特性，评估清洁溶剂适用性。

(3) 部分不含毒性成分的中药产品组分复杂，可检测指标性成分含量较低，检测方法灵敏度低，当无法直接检测残留物的限度时，可以选择其他具有代表性的参数进行测试，制定相应的限度标准，并对检验方法进行确认和验证。

(4) 应当根据中药产品清洁难易程度，选取合适的清洁方法，目视干净应当作为清洁的一项基本的可接受标准。

4.1.3 生物制品共线生产

生物制品由于种类繁多、工艺路线长，工艺复杂，原辅料种类多，在多产品共线生产时，需要针对生物制品的特性采取相应的预防交叉污染措施，如采用一次性使用技术、使用密闭系统、空调系统的分区设置、人物流的合理设计、空间灭菌或消毒、在线清洗和灭菌及阶段性生产方式等。药品生产质量管理规范及附录、《中国药典》等规定不能共线生产的不得

共线生产。

对于生物制品的菌毒种制备、原液生产和制剂生产可以根据风险水平的不同，经评估后采取不同的控制措施。在进行风险评估时应当特别考虑以下因素：

（1）生物制品生产过程中生物安全性要求比较高，多产品共线生产前，需要重点评估新引入物料、产品是否有可能带来生物安全性的风险，例如 TSE（BSE）的确认、外源因子、菌毒种的污染、病原微生物的泄露或生物安全防护水平等。

（2）生物制品的部分工艺步骤存在活细菌、真菌、病毒或细胞等活体物质的特点，对于不同活体物质共线生产时由于活体物质容易造成交叉污染，需要采取控制措施避免泄漏和交叉污染。存在暴露或泄漏可能的工艺应当充分评估暴露或泄漏后的处理措施是否有效。

（3）治疗类生物制品共线生产时，除了需要关注活体物质（如细菌、病毒、细胞等）交叉污染的风险外，还需要关注非活体物质（如蛋白、多肽、核酸等）的污染和交叉污染。特别是多个生物制品共用某些关键的生产设备（如发酵设备、纯化设备和储存设备等），以及交叉使用不同灭活设备的情况等。

（4）预防类生物制品共线生产时，应当特别关注细菌、病毒、细胞的可繁殖和复制的特性，结合减毒活疫苗、灭活疫苗、重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗或核酸疫苗等生产工艺、安全性的差异，以及清洁不充分导致的细菌、病毒、细胞活体生物及残留蛋白、碎片、核酸等带来的交叉污染。

(5) 原核生物表达的生物制品和真核生物表达的生物制品多产品共线生产时，由于原核生物容易在环境中存活和繁殖，而真核生物的生长过程中如果受到了原核生物污染，会导致生产过程的失败，并对生产设备造成污染。因此在共线生产评估时应当特别关注原核生物可能污染环境和其他产品的工序（如取样、开口操作等）。

对于上游发酵阶段，原核生物和真核生物应当尽可能使用独立的区域进行生产活动，避免原核生物与真核生物多产品共线生产，同时建议结合生物安全等级进行共线评估，充分考虑病原微生物的潜在影响。在下游纯化阶段，在确保没有活的原核生物和活的真核生物的情况下，可以考虑经过充分的风险评估采取有效的控制交叉污染措施后多产品共线生产。

如果共线生产品种均为原核生物表达的生物制品，或均为真核生物表达的生物制品，也应当考虑不同原核生物间、不同真核生物间的污染和交叉污染。同时，应当重点关注采用相似表达系统的治疗类生物制品和预防类生物制品的共线生产风险。

(6) 不建议生物制品与化学药品共线生产。某些情况下根据产品的特性，如与某些化学药品（如多肽类）在制剂阶段共线生产，要特别注意化学药品的毒理药理等特性对于生物制品的影响，避免生物制品被化学药品污染后发生变性，同时也要关注病原微生物类生物制品对化学药品产生的影响。

(7) 对于抗体偶联药物和其他生物制品的共线生产，要充分评估偶联物的毒理药理特性，按照偶联物和抗体的活性评估产品涉及的所有组成

部分的活力和毒性是否为高毒高活抗体偶联药物，可参照“4.1.5 某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品共线”的内容进行控制，并增加考虑不同产品间可偶联杂质的交叉污染风险。

(8) 相对于传统的生产系统（如不锈钢系统），一次性使用技术（如一次性培养袋和储存袋、一次性对接器、一次性过滤滤芯或硅胶管道等）是更好防止交叉污染的方式。在充分确认一次性使用技术密闭性的条件下，生物制品的多产品共线生产宜使用一次性使用技术。如使用传统的生产系统进行多产品共线生产，需要进行风险评估，并使用经验证的密闭设备、空间消毒、表面消毒、在线清洁和灭菌及气流保护等措施，避免产品的交叉污染。

(9) 对于体内（*in vivo*）基因治疗用产品（如病毒载体类产品、核酸类产品、细菌载体类产品）存在活体/可复制性分子（如质粒）或复合体（如病毒等）可能繁殖或者复制的特点，在共线生产时需要采取与风险等级相适应的控制措施来防止污染和交叉污染。

在病毒载体类产品和细菌载体类产品的生产过程中，由于部分病毒和细菌具有传播和复制的可能，因此建议尽可能避免多种病毒和细菌共线生产，一条生产线同时只能生产一种病毒或细菌，同一空间（共用空调系统的房间）同时只能生产一种病毒或细菌。在每种病毒或细菌生产结束后需要对生产线进行灭活和清洁，然后再进行其他病毒类或细菌类产品的生产。同时应当考虑增加对空调系统如风管、过滤器等的处理措施，降低不同病毒或细菌类产品之间交叉污染的可能性。

由于核酸类产品如质粒载体等产品的生产多采用原核生物进行，且质粒具有可复制的特性，存在因 DNA（质粒）重组引起交叉污染的风险。因此，对于质粒的多产品共线生产，建议避免在同一空间（共用空调系统的房间）同时生产多种质粒，在每一种质粒生产结束后，应当采取有效的方式对生产设备进行灭活和清洁。同时考虑对可能残留有质粒的生产区域进行灭活（如空间熏蒸）和清洁。基于质粒的稳定性，建议采用多种组合的方式进行灭活和清洁，并考虑开发合适的采样及检测方法对质粒的去除效果进行确认。质粒生产中的敞口操作尽可能在生物安全柜、隔离器等设备保护下进行，避免质粒气溶胶的产生，降低不同质粒之间交叉污染的可能性；同时应当基于风险评估对空调系统（如风管、过滤器等）采取处理措施，如增加过滤器等，降低不同质粒之间交叉污染的可能性。

4.1.4 最终灭菌产品和非最终灭菌产品共线生产

无菌药品按生产工艺可分为两类：采用最终灭菌工艺的为最终灭菌产品；部分或全部工序采用无菌生产工艺的为非最终灭菌产品。两种生产方式对于无菌产品的关键控制点不同，一般情况下，不建议最终灭菌产品和非最终灭菌产品共线。

特殊情况下，如果拟采用最终灭菌工艺和无菌生产工艺生产的两类产品共线生产，应当充分考虑二者不同的无菌工艺控制点，特别是最终灭菌产品生产过程不应当对非最终灭菌产品的生产操作人员、设施设备、生产环境、生产质量管理等带来不利影响。应当进行充分的、正式的风险评估

并采取有效的控制措施，确保能够按照非最终灭菌产品对物料、厂房、设备、生产环境、人员操作等要求来规范最终灭菌产品的生产管理，降低最终灭菌产品生产过程对厂房设施与设备、生产环境带来的微生物、内毒素、颗粒污染风险，持续保持操作人员无菌保证意识。

4.1.5 某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品共线生产

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。在符合法规要求的前提下，对于某些激素类、细胞毒类、高活性化学药品共线生产风险评估需考虑尽可能降低污染和交叉污染风险，如共线生产风险较高且风险不可控的，必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备；如共线生产风险较高或中等但可通过采取特别防护措施，并有必要的验证数据支持的，上述药品制剂则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备。在进行风险评估时应当特别考虑以下因素：

（1）生产性激素类避孕药品，必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开。

（2）在特殊情况下（如采用特殊工艺和设备、市场需求量小、罕见病用药等），某些激素类、细胞毒类、高活性化学药品不可避免共用同一生产设施和设备生产的，应当采取特别防护措施，如：产尘区域空气净化系统可采取直排方式；直接接触物料和难于清洁的生产设备可采用一次性使用技术或专用密闭设备，易于清洁的共用设备清洁后残留符合限度标准；

经必要的验证能够证明物料转运、人员操作等机械转移过程潜在的污染和交叉污染风险得到有效控制。并可采取阶段性生产方式，避免频繁更换品种导致的污染和交叉污染的风险。在更换品种时，应当进行共用设备清洁确认，保证设备残留符合限度标准。还应当使用必要的控制措施并进行验证（厂房清洁验证、设备清洁验证、空调系统防止交叉污染的验证、避免通过人员产生交叉污染的措施等）证明空气净化系统潜在的交叉污染风险得到有效控制。

对于激素类产品共线生产进行风险评估时，尤其应当考虑对共线生产品种的预定用途，如：给药途径（如口服、外用、肌肉注射、静脉注射、鞘膜内注射等）、临床适应症、用药对象（如老年人、孕妇、儿童）、用药剂量、是否长期用药等。

（3）药品生产企业应当基于科学和风险，使用具有科学性和代表性的工具，如基于健康的暴露限度（HBEL）或其他毒理学、药理学数据工具，制定高毒高活药品的分类分级标准，对于不同毒性和活性的药品生产应当采取不同的科学合理的控制措施。

对于高毒高活产品的生产，需要特别关注产品的毒理、药理和活性，在整个厂房设计、设备选型、人物流流向、生产管理中采取合理有效的预防管理措施，避免高毒高活产品对生产环境的影响，尽可能使用专用设施、专用设备、一次性使用技术或密闭设备进行生产，避免和减少对其他产品的影响。

①应当首先考虑药品中是否含有DNA反应性（致突变）杂质，如有，

应参照 ICH M7(R1)或其他科学标准制定 DNA 反应性（致突变）杂质可接受限度；对于在早期毒理实验中发现有潜在发育或生殖障碍毒性的抗肿瘤药，其可接受限度也可参考 ICH M7(R1)等科学标准。上述两类药品与其他药品共线生产时，应当考虑毒性杂质带来的风险，如不能将风险降低至可接受水平，则需要专线生产。

②对于均为高毒高活多产品特殊情况下需要进行共线生产的，应在生产过程中采取特殊的预防和控制措施，尽可能分阶段生产，使用专用设备、一次性使用技术或密闭设备进行生产，并且在生产后进行产品去除和清场清洁，对清洁后的设备设施的残留物进行取样检测，残留限度合格后才能进行下一个高毒高活产品的生产，如产品切换方式经过清洁验证，可周期性取样检测等。

③不建议高毒高活产品与其他非高毒高活的产品共线生产。特殊情况下（如采用特殊工艺和设备、市场需求量小、罕见病用药等），如经过充分的风险评估，采取相应的控制措施并经过必要的验证，上述药品则可通过阶段性生产方式共用同一生产设施和设备，但应采取相应的控制措施（如使用一次性技术、每批生产后进行清洁确认）。

④如果对于产品（原料药和制剂）毒性未知，但基于科学和经验分析其有可能为潜在的高毒性或极高毒性的产品，共线生产管理建议按照高毒高活产品处理。在共线生产的设计和实践中的需要考虑其产品的毒理学特殊性，尽可能采取密闭系统、专用设备进行生产，尽可能避免产品的泄露和残留，由于产品的毒性未知，建议避免与高毒高活产品共线生产，也尽可

能避免和非高毒高活产品共线生产。

对于高毒高活产品共线生产风险评估，本指南给出了某企业的案例仅供参考，详见附录部分。

4.1.6 细胞治疗产品共线生产

细胞治疗产品由于存在活体/可复制性分子（如质粒）或复合体（如病毒等）可能繁殖或者复制的特点，细胞治疗产品多产品共线生产时，需要采取与风险等级相适应的控制措施来防止污染和交叉污染。进行活体生物生产以后应当进行灭活和清洁，灭活和清洁的效果应当经过确认。

细胞治疗产品由于涉及供者材料的可变性和可能含有传染性疾病的病原体，这类产品的生物安全性风险较高，建议使用密闭系统、专用设备进行生产，以及阶段性生产方式，完成阶段性生产后需进行灭活、清洁操作然后进行产品切换。在多产品共线生产时应当采取合理的预防和控制措施，避免产品之间的污染和交叉污染。

细胞治疗产品和各类载体产品的共线生产总体策略如下：

（1）由于有可能存在的交叉污染风险，以下三类产品应当分别在各自独立的生产区域进行生产，并配备独立的空调净化系统，包括：

- ①直接用于细胞产品生产的基因修饰病毒载体；
- ②细胞治疗产品；
- ③其他赋予其特定功能的材料（如质粒、RNA、抗原肽、抗原蛋白、蛋白质-RNA 复合物等）。

(2) 对于不同载体或材料类产品不建议共线生产，对于相同类别的载体或材料类产品如采用共线生产应当采取合理的预防和控制措施，避免产品之间的污染和交叉污染，例如：

①对于病毒载体的多产品共线生产，由细胞治疗用病毒属于体外（*ex vivo*）基因基因修饰材料或部件，与体内基因治疗用病毒载体产品在生产工艺上具有相似性，不同病毒载体产品的共线生产策略可以参考本指南 4.1.3 “生物制品共线生产”。由于部分病毒具有传播和复制的可能，所以在病毒生产过程中尽可能专线独立生产，建议尽可能避免多种病毒共线生产，同一生产操作间同时只能生产一种病毒。

②对于体外（*ex vivo*）基因基因修饰材料或部件的质粒的多产品共线生产尽可能独立生产，每次同一生产区域只生产一种质粒，建议避免在同一生产操作间同时生产多种质粒，同时建议质粒的生产应当与“其他赋予其特定功能的材料”的生产分开。

③对于其他蛋白和核酸材料等体外（*ex vivo*）基因基因修饰材料或部件，建议的蛋白类产品和核酸类产品分开生产区域进行生产，不同蛋白类产品的共线生产可以参考本指南“4.1.3 生物制品共线生产”，不同核酸类产品的共线生产可以参考本指南“4.1.3 生物制品共线生产”。

(3) 对于细胞治疗产品的多产品共线生产策略如下要求：

①含有传染病病原体的自体供者材料，在生产、转运过程中应当与其它不含有传染病病原体的供者材料或细胞产品相互隔离。

如果采用传染病病原体供者或传染病病原体情况未知的活体材料进

行生产，应当采用独立的专用生产区域，独立的空调系统，采用单独的生产设备，开口操作区域应当保持相对负压。该产品生产区域每次只能生产一个批次的产品（同一供者除外）。

对于不同传染病病原体的细胞产品的生产，在共线生产时建议同一生产操作间同时只能生产一种细胞产品，同时在生产后采取有效的措施避免不同病原体的交叉污染和感染，例如清场、消毒、灭菌、灭活等有效的去污染的方式。

②采用非密闭系统或设备进行生产时，同一生产区域内不得同时生产不同品种的细胞产品，如果同时生产同一细胞产品不同批次，需要采取有效的预防措施避免混淆和差错，如使用标识管理、计算机化系统等。同一生产操作间内不得同时生产相同品种的不同批次细胞产品，在每个批次细胞产品的生产过程中需要考虑非密闭系统或设备有可能存在的风险，例如由于泄漏导致的交叉污染和污染的可能性，并采取有效的预防措施，如清场、消毒、灭活等有效去除污染的方式。

③同一生产操作间内有多个隔离器时，应当定期对其进行完整性检查，隔离器不应直接向操作间内排风，且排风不可循环利用。还应当采取有效的措施避免物料、产品和废弃物的差错和混淆，如密封转移、交替操作、定置管理、灭菌与消毒以及单向流传递等。建议在细胞产品生产结束采取有效的去除污染措施，例如隔离器可采取双氧水灭菌或灭活等方法降低交叉污染的可能性。

④同一生产区域内的多个生物安全柜，分布于不同生产操作间，宜采

用密闭系统同时进行同一品种不同批次细胞产品的生产；如无法保证全部生产过程的密闭控制，则应当充分进行风险评估，并采取有效的措施避免物料、产品和废弃物的差错和混淆，如密封转移、房间压差控制、不得跨越房间操作、直接操作人员不得交叉走动、灭菌与消毒以及单向流传递等。建议尽可能考虑使用一次性使用技术、人物流的单向流等手段来降低交叉污染的可能性。

⑤同一生产区域内采用密闭系统进行同一品种不同批次细胞产品生产时，除细胞培养步骤外应当避免在同一生产操作间内同时进行多个相同或不同步骤的生产操作，在完成一个步骤生产操作后应当及时进行清场。还应当采取有效的措施避免物料、产品和废弃物的差错和混淆，如房间压差控制、人员管控、交替操作、定置管理、灭菌与消毒以及单向流传递等。

采用密闭系统进行细胞培养时，同一生产操作间或同一培养箱内可同时培养和保存不同批次产品，但应当采取有效措施避免混淆，例如标识、定位、色卡、物理隔断；采用非密闭系统进行细胞培养，应当对培养箱内不同批次产品进行物理隔离（如采用蜂巢式培养箱）或采用不同生产操作间的独立培养箱，培养箱内应当保持一定的洁净度且可以进行消毒或灭菌，避免由于细胞产品泄漏导致的交叉污染。还应当进行充分的风险评估，采取有效措施以避免交叉污染和混淆，例如定期清洁和消毒、定期更换过滤器等。

⑥自体细胞治疗产品相对异体细胞治疗产品在对于传染病和病毒的检查和控制方面有可能存在区别，建议尽可能避免两者共线生产。

⑦考虑到病毒和质粒修饰的时候有可能会存在交叉污染的风险,对于需要体外进行病毒或质粒或者基因编辑等修饰的细胞治疗产品,建议尽可能避免与没有修饰过的细胞治疗产品(比如干细胞、DC 细胞等)共线生产。

(4) 密闭系统或设备发生意外开启或泄漏的,应当进行风险评估并采取有效的应急措施,例如提前制定紧急预案,现场配备消毒剂或中和剂。

4.1.7 麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品共线生产

对于麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品的共线生产,应当根据产品安全管理风险和潜在的污染和交叉污染风险,严格按国家有关管理规定执行。如采用共用设施和设备生产时,不得对其他麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品或普通药品的质量和安全产生不利影响。在进行风险评估时应当特别考虑以下因素:

(1) 产品特性、预定用途、不同生产阶段的工艺要求与安全管理特点、设施设备及职业安全与健康防护等。

(2) 共用设备的清洁应当能确保控制交叉污染的风险,可采用基于健康的限度(如 PDE 值)等方法进行风险识别。

(3) 含有特殊活性物质的废气、废液、废物处理应当符合环境安全和职业健康安全有关标准。

(4) 在共线生产过程中,需要增加有效的预防措施,避免特殊管理药品和其他药品的混淆和差错导致的污染和交叉污染,采取相应的控制措

施（例如上锁管理、清场管理等），采用合理有效的措施区分隔离特殊管理药品和其他药品。

（5）在生产管理中，不能因为其他产品的生产需求而降低特殊药品生产管理要求和设备设施要求，避免由于管理要求的降低导致特殊药品生产的预防措施失效，导致污染和交叉污染的风险。

4.1.8 青霉素类及 β -内酰胺结构类产品共线生产

化学结构中具有 β -内酰胺类的药品多为抗生素药品，常见的有青霉素类和头孢菌素类药品。近些年来，又出现了碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类以及 β -内酰胺酶抑制剂等药品。

β -内酰胺的化学结构可以诱导抗原决定簇的形成，导致人体特异性免疫球蛋白 E（IgE）抗体的产生，这些抗体可以在易感个体中诱导产生严重的过敏反应。但对于许多 β -内酰胺类化合物而言，导致其过敏反应的免疫病理学机制尚未得到广泛而深入的研究，也还未得出确切的科学结论。另外，考虑患者使用时的青霉素致敏史、药代动力学等个体差异因素， β -内酰胺类的药品致敏性的最低剂量往往不能确定，这也导致与非 β -内酰胺类药品共线生产时，其可接受的残留水平可能为“零”。基于上述风险， β -内酰胺类和非 β -内酰胺类药品原则上不能共线生产，因为，无论采用何种方式清洁， β -内酰胺类药品不可能得到清洁效果为“零”的结果。

对于 β -内酰胺结构类产品的共线生产，需要严格按国家有关管理规

定执行，同时也可以参考结合 ICH Q7《原料药的药品生产质量管理规范指南》第 4.4 章节和《ICH Q7 问答部分》4.1 部分，关于高致敏性药品包括青霉素类、 β -内酰胺结构类产品的共线生产要求。

(1) 生产特殊性质的药品，如高致敏性药品（如青霉素类），必须采用专用和独立的厂房、生产设施和设备。

(2) 生产 β -内酰胺结构类药品必须使用专用设施（如独立的空气净化系统）和设备，并与其他药品生产区严格分开。

(3) 凡采用半合成工艺生产碳青霉烯类原料药和采用此原料生产制剂的，均必须使用专用设备和独立的空气净化系统，并与其他类药品生产区域严格分开。

(4) 某些起始物料为非发酵中间体（如 7-氨基头孢烷酸（7-ACA））物料且采用全合成工艺所得的 β -内酰胺结构类药品（如全合成的碳青霉烯类药品、全合成的单环 β -内酰胺类药品氨曲南等）在对其生产工艺、杂质档案、临床应用（包括其致敏性）等进行充分风险评估的基础上，其原料药和采用此原料生产制剂的，在设计并实施有效的防止交叉污染和混淆的预防策略后，原则上可以允许与其他普通化学类药品共线生产。

尽管如此，也应当尽量专线生产，如不能避免与其他非 β -内酰胺结构类药品共线生产时，应当特别关注上市后药物警戒工作，并定期进行风险评估工作。一旦发现过敏反应，应当考虑与其他化学药品分开，单独生产。

(5) 对于 β -内酰胺酶抑制剂，多为类似青霉素类和 β -内酰胺结构

类的产品，为确保药品质量，避免青霉素类与头孢菌素类产品之间的交叉致敏，生产含 β -内酰胺酶抑制剂抗生素复方制剂的生产企业，在选择原料药供应商时，必须根据其配伍对象考察相关原料药的生产条件，避免青霉素类产品与头孢菌素类产品交叉污染。

4.2 设备清洁验证应当考虑的因素

4.2.1 清洁工艺验证方案的制定

清洁验证是证明清洁工艺可将活性物质、清洁剂、微生物、内毒素等污染清除至可接受水平的文件化证据，企业应当至少在产品上市放行前完成清洁工艺验证工作。通过风险评估确定影响清洁效果和性能的关键因素制定清洁验证方案。关键因素包括清洁工艺中的关键控制点和控制参数、详细的清洁规程、公用系统实际参数数值、取样点及取样方法、清洁工艺运行次数等。

可通过实验设计评估清洁参数对清洁工艺的影响程度，确定清洁工艺中的关键控制点、控制参数、监测参数，并应当根据残留物取样回收率、检测数据综合评估清洁效果；清洁验证方案应当详细、具有可操作性，避免因操作偏差带来的潜在污染和交叉污染；还应当考虑设备使用后至清洁前的间隔时间以及设备清洁后的保存时限、清洁步骤的清洗时间、溶剂温度、清洁剂的清洁效果及残留控制等；清洁验证方案也需要考虑清洁工艺中的自动化水平，使用自动化清洁工艺时，应当核对公用系统和设备的运行程序，确认公用系统和设备处于控制参数范围内。

当采用最差条件进行清洁验证时，要评估和说明选择最差条件产品的理由和依据，最差条件产品的选择标准应当考虑产品的溶解度、清洁难易度、毒性和活性等。多产品分阶段性共线生产时，应当考虑每个产品阶段生产结束后清洁难易程度的影响，阶段性生产的最长时间和最大批次数量、待清洁时限等是清洁验证的评价和挑战依据。

引入新产品时，要评估现有清洁方法的适用性，也要评估引入新产品对现有清洁验证的影响，如原有清洁方法满足新产品的要求，不需要强制设计一个新的清洁方法。

4.2.2 清洁验证的实施及清洁程序的确认

清洁工艺验证阶段应当进行的典型活动包括但不限于以下方面：检查目标成分和清洁剂分析方法的确证或验证情况，人员培训，预设定清洁验证可接受标准，执行清洁方案，确认人员操作规范性，记录偏差及变更情况，形成并批准最终验证报告，通过验证证明该清洁程序可以符合清洁验证可接受标准。

持有人应当对新产品的清洁方法的重现性和残留检测限度进行评估，确保清洁方法和残留检测限度分析方法得到完整准确转移，清洁方法的重现性确认可在中试车间进行，也可随产品试生产批在目标商业化车间生产线进行。

4.2.3 清洁可接受限度

活性物质残留限度标准应当基于产品毒理试验数据或毒理学文献资料结合实际生产情况建立，并在产品生命周期内进行定期评估。评估过程应遵循 HBEL、毒理学研究数据等的制定策略，并记录评估过程，包括但不限于物质毒理危害的识别、阈剂量的获取、PDE 计算过程校正因子的选择、用于识别危害的参考文献或原始试验数据等。相对于传统方法（如 1/1000 最低日治疗剂量、10ppm 方法等）设定的限度来说，基于健康的暴露限度（HBEL）的可接受标准（如 PDE 值）在评估清洁残留数据时更具有科学性和优势，可以对活性物质、清洁剂、降解或变性的活性物质、蛋白质碎片、其他物料建立残留限度标准。

对于大多数化合物，传统限度值相对于 PDE 值是相对严格的，但是对于某些抗生素类、细胞毒类抗肿瘤药物或高活性产品，传统限度值可能会超过 PDE 值，如果采用传统方法设定的限值，对患者长期暴露可能起不到充分保护，应提供理由说明如何为高危害的药物提供充分的保护。

对于现有产品，生产企业从传统的方法转为基于健康的暴露限度（HBEL）或其他毒理学数据评估时，当 PDE 值高于历史限值时，可选择继续采用历史限值，也可以经综合评估将历史使用的清洁限值设置为警戒限，超出清洁限度警戒限的结果应当予以调查，并在适当情况下采取纠正措施，以使清洁工艺性能处于清洁限度警戒限内，保证足够的清洁水平。重复多次超出清洁限度警戒限是不可接受的，说明这种清洁工艺不可靠。

如果 PDE 方法计算出的限值低于历史残留限值，则应当使用基于 PDE 的新残留限度，并评估对已建立的清洁验证和清洁工艺的影响。

目视检查是很重要的清洁接受标准，执行清洁程序后，至少应当保证目视清洁，但通常目视检查不能作为清洁验证的单一可接受标准使用。在执行目视检查时，需要确认检查人员的视力，环境照度等影响目视检查结果的因素。同时建议考虑使用内窥镜、相机或摄像头等技术手段增加对目视检查的可靠程度。

5 药品生产阶段的共线生产策略

药品生产阶段应当针对共线生产产品间的污染和交叉污染途径制定可行的控制措施，不定期对控制措施的执行情况进行检查，以确保持续有效地执行控制措施。在药品生产中产生污染和交叉污染的途径主要包括以下几个方面：

（1）残留（Retention）

指更换产品时直接接触产品的部分设备内表面未能清洁至残留限度以下，通过共用设备将一种产品残留带入到接续生产的产品中引起的污染和交叉污染；如产品 A 和产品 B 生产时共用某混合机，产品 A 生产结束后混合机内表面产品 A 的清洁未达到要求的清洁限度，接下来生产产品 B 使用该混合机时导致混合机内表面残留的产品 A 混入产品 B 造成交叉污染。

(2) 机械转移 (Mechanical Transfer)

指更换产品时非直接接触产品的设施、设备外表面未能清洁至目视合格，将产品通过操作人员衣服/手套等与设备外表面接触带入到另一产品中引起的污染和交叉污染；如产品 A 和产品 B 生产时共用某混合机，产品 A 生产结束后混合机外表面产品 A 的清洁不完全，接下来生产产品 B 时操作人员手套接触残留在混合机外表面的产品 A，导致产品 A 混入产品 B 造成交叉污染。

(3) 空气传播 (Airborne Transfer)

指产品或物料以粒子或气溶胶的形式通过气流组织沉降到另一个产品中。

(4) 混淆 (Mix-up)

指生产过程中因物料、产品等的混淆(多为系统设计缺陷和人为失误)，或标签错误导致物料或产品的混淆，而导致污染和交叉污染。

5.1 交叉污染途径的影响因素及控制策略

在生产中应当针对以上途径进行科学、合理的风险因素分析和采取有效的风险控制措施。由于混淆通常源自 GMP 的失效，如人员的低级失误（如未能遵循规程）或系统薄弱环节（如物料标识错误）引起的低技术含量的失效和失控，加强生产质量管理设计的科学性和符合性，提高岗位操作人员培训效果及执行力等措施是避免混淆的重要手段，因此在本指南中不再对混淆的影响因素及控制策略进行讨论。

5.1.1 残留

残留是交叉污染的主要途径，残留物包括清洁后的设备内表面残留的物料、产品、降解产物、清洁剂等。残留物需依靠清洁进行去除，科学制定残留限度标准、使用在线监测手段、关键设备部件专用和使用一次性使用技术等均可有效降低残留的污染风险，基于清洁验证结果建立的清洁工艺应当有效降低残留物产生的交叉污染，为患者提供最大程度的安全保障。清洁验证相关内容可参照 4.2 设备清洁验证应当考虑的因素。

残留的影响因素与清洁工艺验证的科学性和清洁工艺的有效执行相关。在清洁工艺中，应当全面考虑涉及难以清洁物质的清洁方法，这些物质可能因潮湿，形成粘稠的固体，也可能因干燥，在表面形成致密的结块。

表 5.1 共用设备模块的控制措施

	共用设备模块的控制措施
(1) 设备设计	<ul style="list-style-type: none">• 设备的设计应便于清洁和清洁确认（如目视检查/外观检查、擦拭取样）• 辅助设备和材料在不同功能间和不同区域之间的移动应当得到充分控制• 在线清洁或离线清洁系统的设计应当适用• 设备的管道设计需考虑坡度设计和排空设计，便于生产和清洁过程中将管道中的液体排尽，并在验证阶段予以确认
(2) 设备使用	<ul style="list-style-type: none">• 对于开放式或敞口操作的设备，需要安装捕尘装置或采取适合的防护措施，降低粉尘扩散• 难清洁的零件采取专用或一次性使用
(3) 设备清洁	<ul style="list-style-type: none">• 充分评估设备上难以清洁的部件，并提供支持数据• 对已不在生产活动中使用，但无法从该区域移除的设备进行充分保护，并应当在使用前重新清洁• 对于与工艺或产品相关的污染物（即灰尘、粉末、微粒等），应

	<p>当采用适宜的清洁设备和清洁程序进行处理</p> <ul style="list-style-type: none"> • 已受污染或待清洁的设备移至公共清洁区域之前，需要对其进行必要的预清洁或保护，避免对环境和其他设备的污染
(4) 设备状态	<ul style="list-style-type: none"> • 设备状态应当清晰、明确、易读 • 专用设备/部件有清楚的标识并进行适当的控制 • 设备使用时间应当进行管理，如连续使用时间、脏设备放置时间和清洁后设备放置时间等
(5) 设备维护	<ul style="list-style-type: none"> • 对设备进行预防性维护 • 规范设备维护、过程控制和取样(包括设备、个人防护设备/衣物、工具和更换零件)等可能带来交叉污染操作行为，对管线泄露进行预防性维护(如管道/设备气密性的测试或检查、生产工艺管线使用前在线检漏或检查、阀门的定期点检、对设备连接的快接口的检查及紧固等)，避免管道泄漏

5.1.2 机械转移

机械转移包括物料从受污染的非产品接触表面转移到产品中的所有可能的途径。药品 GMP 通常为控制生产过程中污染和交叉污染提供管理措施。需要对生产过程每个工艺步骤进行全面评估，以确保识别和评估所有潜在风险。应当加强对被污染器具、设备的管理和控制，转换产品时彻底清场，不同品种同时生产时，对人员操作、物料转运、物料储存等过程也应当加强管理。

表 5.2 机械转移的风险控制措施

影响因素	机械转移的风险控制措施
(1) 人员方面	<ul style="list-style-type: none"> • 人员进入和离开生产区域的更衣、退更过程应当尽可能避免交叉污染，对于高活性药品生产区域的更衣、退更可考虑分开设置 • 洁净服需要防止交叉污染，例如粉尘较大的功能间，人员进出该功能间应当进行洁净服表面处理；物料进出该功能间应当进行外包装

	<p>表面擦拭处理；不同产品同时在不同功能间生产的，应当建立人员进出不同功能间的管理制度，降低人员带来的粉尘机械转移风险</p> <ul style="list-style-type: none"> • 选择光滑不易产生静电材质的洁净服和手套 • 对于重复使用的个人防护设备如护目镜需要建立清洁及再次使用的管理制度，避免其成为污染源
(2) 设施设备方面	<ul style="list-style-type: none"> • 尽可能减少多个产品物料、工艺、人员交叉和共用区域，科学管理物流、产品工艺流、人流走向，尽可能降低多产品同时使用共用区域，如共用手工清洁区域时，同时存在来自不同工序和功能间的待清洁和已清洁的设备 • 对重点区域或功能间人员进出气闸的管理，物料进出使用气闸或传递窗的管理 • 在设备或容器离开生产区域/功能间时，清洁设备或容器的外表面或增加设备防护措施
(3) 文件方面	<ul style="list-style-type: none"> • 操作规程应当具体，包括具体操作步骤及关键步骤操作要求，达到的标准与所识别的危害相对应，并具有可操作性，确保员工能有效执行；尽可能使用电子方式在洁净区与非洁净区间进行通信和传递数据 • 应当对潜在的非计划性维护事件进行前瞻性风险评估，预测可能出现的问题以提前采取预防措施
(4) 物料方面	<ul style="list-style-type: none"> • 使用后的洁净服、一次性物品（如口罩、手套和过滤器）、剩余的物料、生产过程产生的废弃物等得到合理的处置 • 避免物料的多次转移，反复的装料和卸料可能导致物料泄漏 • 防止未清洁设备零部件或者生产过程中使用工具带来的产品转移
(5) 生产品种转换方面	<ul style="list-style-type: none"> • 在生产品种转换时，应当对更换生产品种的顺序进行规定和记录，同时分析和评估更换品种时需更换的零部件（如压片机冲头）的拆卸、清洁、运输和存储程序的合理性

5.1.3 空气传播

空气传播是指产品或物料产生的气溶胶（气溶胶是空气中细小固体或液体颗粒的悬浮物）移动至其他产品区域，并在该区域沉积在另一个暴露

的产品上，导致产品的交叉污染。化学污染不会像微生物污染一样有潜在的增长，相比混淆和残留，空气传播导致产品超过 PDE 水平的严重交叉污染的可能性较小，但可能增加污染物被机械转移的风险。

影响空气中的气溶胶生成和后续沉积范围的因素与化合物特性、工艺类型、工艺环境和操作流程等有关，如多品种共线生产时，开放设备较密闭系统的空气传播产生交叉污染可能性更大。

减少空气传播风险的手段包括但不限于以下方面：

表 5.3 空气传播的风险控制措施

影响因素	空气传播的风险控制措施
(1) 设施设备方面	<ul style="list-style-type: none"> • 尽可能使用密闭工艺系统 • 气流模型的设计应当考虑排风、真空传输系统和开门操作对气流的影响等情况 • 厂房设计时应当考虑供电故障或其他任何非预期因素（如真空损失或压力逆转）情况下系统的可靠程度 • 应当有适当的程序来检测控制系统的故障，特别是生产高活性产品的车间 • 防止产品泄漏进入天花板或墙板、设备空隙或间隙、建筑物的孔洞或缝隙内，如墙洞、技术间或电气间
(2) 空调系统方面	<ul style="list-style-type: none"> • 使用正压或负压缓冲间减少粉尘在不同功能间之间的转移 • 合理设计洁净区分级及对应的空调系统、压差梯度和气流 • 应当有适当的排风或封闭措施来控制粉尘和气溶胶在源头或风管中的扩散 • 对空调系统的回风和排风管路进行合理设计，选择合适规格的过滤器以确保去除空气中的污染物 • 暴露工序和产品应当尽量远离房间送风口、回风口和排风口 • 加强空调系统排风和回风管路过滤器管理，制定合理的过滤器更换周期并定期监测重点位置过滤器两侧压差 • 防止空调系统或公用系统维护或维修过程中导致产品的残留或积

聚

- 多个房间或区域共用空调系统生产不同品种时，应当针对每个产品特定危害进行评估以确定提供足够的保护

5.2 已有控制措施的执行评估

应当定期对共线生产风险评估进行回顾，以确保既定的控制措施仍适用。可采取多种方式对已有的控制措施和清洁工艺执行情况进行评估，如可采集清洁过程中产生的数据，评估 CIP 设备是否超出清洁工艺控制的范围；如采用可采集数据较少的人工清洁或设备清洁模式时，可在不通知车间生产人员的情况下，不定期取样抽查清洁效果等方式评估清洁工艺执行情况。

应当持续考察清洁工艺的执行情况和清洁工艺稳定性、重现性，及时发现清洁过程的异常情况，必要时进行偏差调查和纠正并持续改进清洁工艺，确保清洁过程和清洁能力能够避免共线生产产品间交叉污染。清洁工艺的持续确认可包含但不限于以下方面：周期性回顾或再验证清洁工艺，确定需增加的取样点和检测项目，回顾和清洁工艺相关的偏差和变更，确定并记录清洁工艺验证状态等。

5.3 上市后共线策略发生变化后的考量

《药品管理法》第七十七条规定，“药品上市许可持有人应当制定药品上市后风险管理计划，主动开展药品上市后研究，进一步确证药品的安全性、有效性和质量可控性，加强对已上市药品的持续管理”。在持有人

制度下，同品种不同受托企业的共线生产管理情况可能对药品安全性和质量可控性产生影响。因此，持有人新增受托生产企业后，或当受托生产企业新增共线生产品种时，持有人和受托生产企业要及时评估或更新产品共线策略，对可能出现的新污染和交叉污染风险做好管理预案，重视新的不良反应与共线生产污染和交叉污染的关联性，以利于后续的根本原因调查。

同时，持有人要加强药品上市后的客户投诉管理，全面深入调查所有客户投诉，对客户投诉进行归纳分类，对其中可能与共线生产相关联的投诉进行汇总分析，并定期将可能与共线生产相关的不良反应和客户投诉调查结果等反馈给受托生产企业，同时受托生产企业在新增共线生产产品时也要通报产品持有人，以利于共线生产策略的持续改进。

持有人和受托生产企业应当密切关注技术进步和更新的法规要求，及时审核和回顾共线生产策略，并及时地识别新的风险点，制定适宜的风险控制措施，降低共线生产风险，使污染和交叉污染处于受控状态，充分保护患者和操作员工的健康安全。

术语

1. 危害

本指南中危害指风险管理中伤害的严重性，为了确定可接受风险，首先需要评估和分类化合物。本指南中，危害描述了化合物产生不良影响的

固有特性。例如，在患者有可能接触到的化合物中发现被另一个化合物污染，这些化合物通常包括：

- (1) 活性药物成分 (API)
- (2) 辅料
- (3) 溶剂
- (4) 中间产品
- (5) 需要考虑的其他化合物包括杂质、副产物和降解产物。

2. 基于健康的暴露限度 (Health-Based Exposure Limits, HBEL)

HBEL 应该计算为每日可接受暴露量 (ADE) 或每日允许暴露量 (PDE)。这些值之间能够有效比较，并且代表着对任何给药途径下终生摄入低于等于该剂量时不可能导致不良反应的日暴露值的估测。

3. 每日允许暴露量 (Permitted Daily Exposure, PDE)

指药物或产品每日可接受的最大摄入量，PDE 是由大多数相关动物研究中的未观察到作用水平 (NOEL) 或观察到作用的最低水平 (LOEL) 得出的，计算公式如下，具体的计算方法和评估方法参照 ICH Q3C。

$$PDE = \frac{NOEL \times \text{体重调节}}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

以上公式仅为 PDE 的计算方式之一，还可以使用以下计算公式如：

$$PDE = \frac{PoD \times BW}{F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5}$$

也可按照行业相关指南的计算方法进行计算。

4. 每日可接受暴露量 (Acceptable Daily Exposure, ADE)

是在对健康不产生副作用的前提下，患者在终生时长内每天可以暴露于该物质的浓度限度，可以使用以下计算公式：

$$ADE = \frac{PoD \times BW}{UFc \times MF \times PK}$$

ADE	Acceptable Daily Exposure (mg/day)	每日可接受暴露量 (mg/天)
PDE	Permitted Daily Exposure (mg/day)	每日允许暴露量 (mg/天)
POD	Point Of Departure	起始点
BW	Is the weight of an average adult (e.g. 50 kg cfr EMA guideline)	平均成人体重 (例如 EMA指南中的 50kg)
UFc	Composite Uncertainty Factor: combination of factors which reflects the inter- individual variability, interspecies differences, sub-chronic-to-chronic extrapolation, LOEL-to-NOEL extrapolation, database completeness. NOEL No Observed Effect Level (mg/kg/day)	组分不确定因子: 反映单个变量之间、不同品种差异、亚急性折算为急性外推、LOEL折算为NOEL外推、数据完整性等补偿因素的综合系数。 NOEL 未观察到作用水平 (mg/kg/天)
MF	Modifying Factor: a factor to address uncertainties not covered by the other factors	修正因子: 用于表达未被其它因子覆盖的不确定因素
PK	Pharmacokinetic Adjustments	药动学调整
F1-F5	Adjustment factors to account for uncertainties. Refer to ICH Q3C Guidance for further explanation.	调整因子, 以计入不确定度。更多解释参见ICH Q3C指南。

5. 职业暴露限值 (Occupational Exposure Limit , OEL)

某种污染物的最大空气悬浮粒子浓度，在该浓度下几乎所有工人能够日复一日的反复接触该污染物，且不会造成不良反应。通常以每天八小时的时间加权平均值来表示。

6. 一次性使用技术 (Single Use Technologies)

一次性使用技术也称作一次性使用系统 (Single Use Systems, SUS) 或一次性使用设备 (Single Use Equipment)，是一种工艺设备解决方案，

通常由聚合材料组件装配而成，形成一个系统或单元操作，属于单次或一个阶段性制药生产活动。

附录：抗肿瘤产品共线生产评估示例

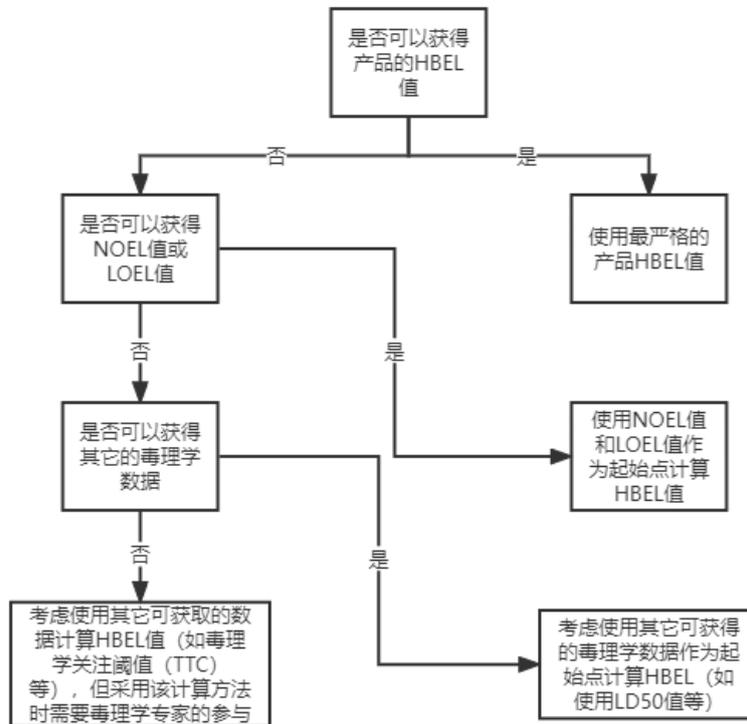
某企业拟在已有普通化学药品生产线引入不同的细胞毒性类、高活性的抗肿瘤新产品，为了防止这些细胞毒性类、高活性产品在共线生产过程中产生污染和交叉污染的风险，企业对共线生产进行全面的风险评估。本指南概略节选该企业共线生产的部分风险评估工作供参考。

1. 危害等级判定的原则

首先考虑药品中是否含有 DNA 反应性（致突变）杂质，或是否为潜在发育或生殖障碍毒性的抗肿瘤药。

对于产品是否为高毒高活产品参考《Application of the threshold of toxicological concern concept to pharmaceutical manufacturing operations》，制定分类分级标准可同时基于健康的暴露限度（HBEL）的工具，基本策略如下：

（1）在条件允许的情况下首先选择使用基于健康的暴露限度（HBEL）值（如 ADE 或 PDE）的方法来进行药品共线生产的风险评估。在判断是否是高毒高活产品以及计算产品的 HBEL 时基于以下流程进行：



企业规定：如果毒性和活性数据有限，无法得到药品的 PDE 值，这种情况下进行共线生产的风险评估时，可以慎重考虑使用药品的毒理学关注阈值（TTC）值等来进行。特别是药品早期开发阶段，可能没有 NOEL 值或 LOEL 值，这时可考虑使用毒理学关注阈值（TTC）值。

(2) 在使用 PDE 或 ADE 值时，按照以下危害递增原则建立标准并对产品进行评估：



图 1.1: 基于健康的暴露限度危害递增示意图

(3) 由于某些原因无法获得药品的基于健康的暴露限度（HBEL）

值时,其次考虑选择使用药品职业接触限值(Occupational Exposure Limits, OEL)的方法来进行药品共线生产的风险评估,同时参考以下示意图进行 OEL 值和 HBEL 值的换算。



图 1.2: 基于健康的暴露限度和职业接受限值换算示意图

2. 高毒高活产品生产示例

(1) 企业拟对研发中的抗肿瘤新产品 A 进行中试生产,经查阅研发毒理数据发现,该产品存在发育和生殖毒性,参考文献《Threshold of Toxicological Concern (TTC) for Developmental and Reproductive Toxicity of Anticancer Compounds》将残留可接受标准设置为 1.0 $\mu\text{g}/\text{天}$,经综合评估,如与现有非抗肿瘤产品共线生产,需采取额外有效措施方能使其毒性杂质的残留降低至可接受水平,且清洁方法难以有效验证,企业决定改造已停用的车间,在该车间内使用一次性密闭设备专线生产新产品 A。

(2) 企业在已有生产线和生产设备引入的新产品 B 时,经计算该产品的 PDE 值小于等于 10 $\mu\text{g}/\text{天}$ 或 OEL 值小于等于 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$,经评估企业将该产品按照高毒高活产品管理,使用专用设施、专用设备、一次性使用技术或密闭设备进行生产,以避免和减少对其他产品的影响。

(3) 企业在已有生产线和生产设备引入的新产品 C 时,经计算该产

品的 PDE 值处于 $100 \mu\text{g}/\text{天} \sim 10 \mu\text{g}/\text{天}$ 之间的或 OEL 值处于 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 \sim 1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 之间的，经评估将该产品按照潜在的高毒高活产品（可能的高毒高活产品）管理，并对共线生产应当采取的防止污染和交叉污染的措施进行分析 and 评估。

由于该产品可能是潜在的高毒高活产品，在共线生产的设计和实践中需要考虑其产品的毒理学特殊性，尽可能采取密闭系统、专用设备进行生产，尽可能避免产品的泄露和残留。但是由于厂房设施、设备等条件的限制不能采取上述方式。为避免高毒高活产品对该产品带来潜在影响，经评估该产品不与高毒高活产品共线生产，需要与非高毒高活产品共线生产。考虑到其潜在高毒高活特性，为避免对非高毒高活产品造成污染，决定采取阶段性生产、密闭设备、清洁验证、使用专用设备、不易清洗部件专用（如软管、垫片等）、生产后进行清洁确认等有效的预防和控制措施进行共线生产。

参考法规、指南和文献

[1] 国家药品监督管理局.《中华人民共和国药品管理法》[EB/OL].(2019-08-27)[2022-08-08].<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>

[2]国家药品监督管理局.药品生产质量管理规范（2010 年修订）（卫生部令第 79 号）[EB/OL].(2011-01-17)[2022-08-08].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110117120001434.html>

[3]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京：中国医药科技出版社,2020.

[4]国家药品监督管理局.关于加强碳青霉烯类等药品生产管理的通知（国食药监安[2007]108 号）[EB/OL].(2007-03-05)[2022-08-08].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20070305010101702.html>

[5]国家药品监督管理局.医疗用毒性药品管理办法（国务院令第 23 号）[EB/OL].(1988-12-27)[2022-08-08].

<https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/19881227010101905.html>

[6]International Council for Harmonisation(ICH).Guideline for Residual Solvents-Q3C(R8).[EB/OL].(2021-04-22)[2022-08-08].

https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q3C-R8_Step4_Presentation_2021_0422.pdf

[7]International Council for Harmonisation (ICH).Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients-Q7.[EB/OL].(2000-11-10)[2022-08-08].

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Guideline.pdf>

[8]International Council for Harmonisation (ICH).Questions and Answers: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients-Q7 Q&As.[EB/OL].(2015-06-10)[2022-08-08].

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q7%20Q%26As%20Questions%20%26%20Answers.pdf>

[9]International Council for Harmonisation (ICH).Assessment and Control of DNA

Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk–M7(R1).[EB/OL].(2017-06-01)[2022-08-08].

https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf

[10]Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S).Aide-Memoire on Cross-Contamination in Shared Facilities(PI043-1).[EB/OL].(2018-07-01)[2022-08-08].

<https://picscheme.org/docview/2270>

[11]Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S).Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities.(PI046-1).[EB/OL].(2018-07-01)[2022-08-08].

<https://picscheme.org/docview/2467>

[12]Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S).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(PI 053-1).[EB/OL].(2020-05-30)[2022-08-08].<https://picscheme.org/docview/1948>

[13]Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S).Aide Memoire:Inspection of Health Based Exposure Limit (HBEL) Assessments and Use in Quality Risk Management(PI 052-1).[EB/OL].(2020-05-30)[2022-08-08].

<https://picscheme.org/docview/1947>

[14]European Medicines Agency (EMA).Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities.[EB/OL].(2014-11-24)[2022-08-08].

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf

[15]European Medicines Agency (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.[EB/OL].(2018-04-19)[2022-08-08].

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-implementation-risk-based-prevention-cross-contamination-production-guideline_en.pdf

[16]US Food and Drug Administration (FDA)Guidance for Industry. Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination. [EB/OL]. (2013-04-17) [2022-08-08].<https://www.fda.gov/media/79971/download>

[17]World Health Organization(WHO).Guidelines on good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principle. Annex 2, WHO Technical Report Series 986, 2014.[EB/OL].(2014-10-01)[2022-08-08].

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/trs986-annex2.pdf?sfvrsn=320c9e62_1&download=true

[18]International Society for Pharmaceutical Engineering(ISPE).ISPE Guide: Cleaning Validation Lifecycle-Applications, Methods, & Controls, September 2020. www.ispe.org.

[19]International Society for Pharmaceutical Engineering(ISPE).ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7-Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)Second Edition, July 2017. <http://www.ispe.org>.

[20]ASTM E3219-20 Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits,HBEL2020.ASTM International West Conshohocken PANVN.

<https://www.astm.org/>.

[21]The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH).The NIOSH Occupational Exposure Banding Process for Chemical Risk Management.DHHS (NIOSH) Publication Number 2019-132,July 2019.[EB/OL].[2022-08-08]

<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2019-132/pdfs/2019-132.pdf?id=10.26616/NIOSH/UB2019132>

[22]中国医药企业管理协会 EHS 专业技术委员会.中国制药工业 EHS 指南（2020 版）.[EB/OL].[2022-08-08]

<http://www.cpema.org/uploadfile/2020/1123/20201123042101905.pdf>

[23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.关于发布强制性国家职业卫生标准《工作场所有害因素职业接触限值 第 1 部分：化学有害因素》的通告. [EB/OL].(2019-09-09)[2022-08-08]

<http://www.nhc.gov.cn/fzs/s7852d/201909/7abe11973e2149678e4419f36298a89a.shtml>

[24]David G. Dolan, Bruce D. Naumann, Edward V. Sargent, Andrew Maier, Michael Dourson. Application of the threshold of toxicological concerns concept to pharmaceutical manufacturing operations.[J].Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 43,Issue 1, October 2005, Pages 1-9.

[25]Brad Stanard, David G. Dolan, William Hanneman, Marie Legare, Joel P. Bercu. Threshold of toxicological concern (TTC) for developmental and reproductive toxicity of anticancer compounds.[J].Regulatory Toxicology and Pharmacology,Volume 72, Issue 3, August 2015, Pages 602-609.