

药品共线生产质量管理指南
(征求意见稿)

目录

第一章 总则.....	1
1.1 目的.....	1
1.2 定义.....	1
1.3 范围.....	2
第二章 基本原则.....	2
2.1 遵守法律法规及规范要求.....	2
2.2 药品上市许可持有人主导原则.....	3
2.3 生命周期原则.....	3
2.4 质量风险管理原则.....	5
2.5 风险控制措施与收益整体平衡原则.....	6
第三章 药品研发阶段对共线生产策略的考量.....	6
3.1 药品的毒理学评估和基于健康的暴露限度评价.....	7
3.2 清洁工艺的设计和开发.....	8
第四章 技术转移阶段对共线生产策略的考量.....	9
4.1 特殊品种共线应考虑的因素.....	11
4.1.1 临床试验用药物与商业化药品共线.....	11
4.1.2 中药产品共线.....	12
4.1.3 生物制品共线.....	13
4.1.4 最终灭菌产品和非最终灭菌产品共线.....	15
4.1.5 某些激素类、细胞毒性类、高活性化学药品共线.....	16
4.1.6 基因治疗和细胞治疗产品共线.....	18
4.1.7 麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品共线.....	20
4.1.8 青霉素类及β-内酰胺结构类产品共线.....	21
4.2 设备清洁验证应考虑的因素.....	22
4.2.1 清洁验证方案的制定.....	22
4.2.2 清洁验证的实施及清洁程序的确认.....	23
4.2.3 清洁可接受限度.....	24
第五章 药品生产阶段对共线生产策略的考量.....	25
5.1 交叉污染途径的影响因素及控制策略.....	26
5.1.1 残留.....	27
5.1.2 机械转移.....	28
5.1.3 空气传播.....	29
5.2 已有控制措施的执行评估.....	31
5.3 上市后共线策略发生变化后的考量.....	31
第六章 术语.....	32
第七章 参考法规与指南.....	34

第一章 总则

1.1 目的

为指导和规范药品共线生产管理，避免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，科学确定残留的可接受限度，分析产生污染和交叉污染的途径，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，达到本指南要求。

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，不包括共用质量控制实验室、库房、取样间等辅助设施、仪器。

1.3 范围

本指南适用于持有人和药品生产企业使用药品商业化生产线进行共线生产的产品或药品，包括非商业化生产规模的试制样品、临床试验药品、工艺验证所引入的模拟物料等。用于临床试验样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。

第二章 基本原则

2.1 遵守法律法规及规范要求

持有人和药品生产企业应当按照法律法规要求，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，并形成共线生产可行性报告。

当药品具有如下风险时，需要专用设施或设备进行生产：

- (1) 法律法规规章、国家标准明确使用专用设施或设备的（例如：高致敏药品、性激素类避孕药等）；
- (2) 毒理学评价得出的科学数据不支持交叉污染风险可控的；
- (3) 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的；
- (4) 污染和交叉污染风险不能通过操作过程和/或技术措施得到充分

控制的。

2.2 药品上市许可持有人主导原则

持有人有义务和责任主导制定完整的药品共线生产策略,以确保有效控制药品共线生产的污染和交叉污染风险。

受托药品生产企业应配合持有人制定药品共线生产策略,提供共线生产的其它产品信息(包括拟共线生产其他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。在委托合同和质量协议中,持有人应明确受托生产企业在共线生产风险评估中的义务和责任,如共线生产风险评估需受托药品生产企业完成,评估报告需经持有人审核并批准。持有人还应对受托药品生产企业共线生产风险控制措施的有效性进行定期审核,如有重大变更,也应进行变更审核。

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、上市后监测反馈四个阶段。在产品研发阶段应注重收集积累药品药理毒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,设计清洁验证方案并着手开展清洁验证;在药品生产及上市后监测反馈阶段确保完成清洁验证并持续开展共

线生产风险控制措施的监督，积累清洁过程数据，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。

持有人应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，持有人和受托药品生产企业需要重新进行共线生产风险评估，根据评估结果更新控制和预防措施。

（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转移到清洁工艺的设计开发和持续清洁确认上，即开发清洁工艺、确定关键控制参数，并对清洁过程进行监控，确保清洁工艺能持续有效地将直接接触产品的设备内表面残留物降低至可接受水平，以保证对药品的安全性和有效性不产生影响。

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、毒理等信息、清洁工艺转移或放大的结果确定清洁工艺。

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，手工清洁应定期确认清洁效果，并确保清洁工艺处于受控状态。

同时将清洁验证融入到产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）；在技术转移阶段制定清洁验证方案并着手实施清洁验证（4.2 设备清洁验证应考虑的因素）；在药品生产阶段开展清洁工艺的持续确认（5.2 已有控制措施的执行评估）。

上述内容不是独立的和绝对的，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

本指南的全部内容均适用质量风险管理，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）应根据科学知识及经验对药品共线生产的风险进行评估，避免药品的污染和交叉污染，保证产品质量；

（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。风险管理结果应作为改进质量管理的一部分，定期审查风险管理中建立的控制措施，以确保其适用性。

企业应当基于法律法规及相关规范要求，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

风险控制的措施应与存在的风险级别相适应，同时不增加或引入新的风险。持有人和药品生产企业应进行成本收益分析，以确保共线生产控制措施的有效性和效益最大化。

在设计共线生产控制策略时，应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。需要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。

第三章 药品研发阶段对共线生产策略的考量

药品研发阶段应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。研发、注册及医学专业人员尤其是具有药理、毒理学背景知识的人员需参与样品危害程度评估工作，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、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

在评价化学物质的毒性时，常用的指标包括致死剂量、阈剂量、最大无作用剂量和毒作用带等。其中，阈剂量在毒理学试验中获得的类似参数是观察到最低可见不良作用水平（Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL），无可见不良作用水平（No Observed Adverse Effect Level, NOAEL）为在毒理学试验中未观察到损害作用的剂量。

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。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。同时需要关注化学物质基于健康的暴露限度（Health Based Exposure Limits, 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，允许日暴露量（Permitted Daily Exposure, PDE）是一个被普遍接受的标准，通常 PDE 的计算需使用 LOAEL 或 NOAEL。

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、降解物或副产品、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。在设计清洁工艺验证阶段应予以充分考虑和评估。清洁方法的开发应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，应考虑残留物的检测方法的灵敏度，清洁剂的腐蚀性，被清洁设备的可操作性等。

(2) 实用性：活性物质残留限值设定的合理性和必要性，如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：确定基于健康的暴露限度(HBEL) 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、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、效果监测参数等。

多产品共线生产时,开发出适用于残留物限值以下活性物质的检测方法是十分重要的。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基于健康的暴露限度之下,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可以被有效控制。

第四章 技术转移阶段对共线生产策略的考量

技术转移是药品生命周期中的一个关键阶段,是药品从研发到商业化生产的桥梁。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。

共线生产风险评估中应当综合考虑药品的特性、工艺流程和预定用途等因素,技术转移转出方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,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用的可行性,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根据共线产品的具体问题进行分析,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)
- 毒性(如是否具有细胞毒性、治疗窗窄、基因毒性、致癌性等, PDE 值、职业接触限值(OEL)、毒性饮片等)
- 活性

- 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）

（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,企业采取风险评估的深度、正式程度和文件化水平应当与风险级别相适应。

4.1 特殊品种共线应考虑的因素

4.1.1 临床试验用药物与商业化药品共线

用于临床试验中的试验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。临床试验用药物与其它的临床试验用药物或商业化药品共线生产时,应当根据临床试验用药物的毒性、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、受试者的风险以及药理毒理等因素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、清洁确认措施。在进行风险评估时,应特别考虑以下因素开展共线生产可行性评估并形成报告:

(1) 早期临床试验用药物的生产尽可能使用专用或独立的生产设施设备、一次性生产系统或采用阶段性生产、清洁确认相结合方式;临床试验用药物和其他临床试验用药物共线生产时,在对临床试验用药物特性基

本了解的基础上，采取必要的预防措施，如阶段性生产、一次性生产系统等方式，避免临床试验用药物相互之间的污染和交叉污染，确保共线生产产品的安全性。

(2) 每批临床试验用药物生产后可采用目检并结合擦拭法或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

中药产品由于成分复杂，多来源于动植物，虽然部分成分药理学、毒理学数据不明确，检验方法灵敏度不高，但总体危害程度不高。因此中药产品共用同一生产设施和设备的应采取适当的控制措施；中药与化学药共用同一生产设施和设备进行生产时，应重点考虑化药对于中药产生污染的可能性。在进行风险评估时应特别考虑以下因素：

(1) 对含有毒性药材或饮片的品种，应根据毒性的大小、炮制工艺作用等进行分析和控制；

(2) 含有挥发性成分的中药产品应重点考虑挥发对中药有效性的影响，同时考虑挥发性成分油溶特性，评估清洁溶剂适用性、设备内表面残留等引起的交叉污染；

(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) 一般中药产品清洁难度较高，应选取合适的清洁方法，目视干净应作为清洁的最低标准。

4.1.3 生物制品共线

生物制品由于工艺路线长，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和控制措施，避免污染和交叉污染，药品生产质量管理规范及附录、《中国药典》三部规定不能共线生产的不得共线生产。如进行多产品共线生产时对于生物制品的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。同时在进行风险评估时可考虑以下因素：

(1) 生物制品生产过程中生物安全性要求比较高，多产品共线生产时，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 声明、菌毒种的污染等。

(2) 对于生物制品多产品共线生产时，需要考虑生物制品的部分工艺步骤存在活体物质的特点，由于活体物质容易造成交叉污染，对于不同活体物质共线生产时，需要采取预防和控制措施，避免活体物质的泄露和交叉污染。

(3) 对于治疗性生物制品共线生产时，除了需要关注活体物质相互交叉污染的风险外，还需要关注非活体物质的污染和交叉污染，特别是多

个生物制品共用一些关键的生产设备的。

(4) 对于预防用生物制品共线生产时，特别需要注意细菌、病毒、细胞的可繁殖和复制的特性，结合减毒活疫苗和灭活疫苗生产工艺、安全性差异，以及清洁不充分导致细菌、病毒、细胞活体生物及残留蛋白、碎片带来的交叉污染，影响产品的安全性、有效性，开展共线生产可行性评估。

(5) 对于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，需要特别注意原核生物容易污染环境和其他产品的特点，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，对于上游发酵阶段，原核生物和真核生物尽可能使用独立的区域进行生产活动，避免多产品共线生产。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，也应考虑不同原核生物间、不同真核生物间的污染和交叉污染。

(6) 对于化学药品（如多肽类）和生物制品在制剂阶段共线生产时，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，避免生物制品被化药污染后产生变性，同时也要关注病原微生物类生物制品对化药产生的影响。

(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。

(8) 在生物制品共线生产过程中，相对于传统的不锈钢系统，一次性抛弃技术是更好防止交叉污染的方式，在充分确认一次性抛弃系统密闭性的条件下，可以考虑生物制品的多产品共线生产。对于传统的不锈钢系统在多产品共线生产时，需要进行风险评估和清洁验证，避免产品的交叉污染。

(9) 对于生物制品，清洁程序通常设计为将产品接触设备暴露在极端pH值（如 $\text{pH} \leq 2$ 或 $\text{pH} \geq 13$ ）和温度（如 60°C - 80°C ）数分钟。在这种情况下单克隆抗体、治疗性蛋白和其他生物制品会快速降解和变性，不再具有药理活性。当无法直接检测某些特殊生物制品残留时，可以选择其他具有代表性的参数进行测试。

4.1.4 最终灭菌产品和非最终灭菌产品共线

无菌药品是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂和原料药，包括无菌制剂和无菌原料药。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，不推荐最终灭菌产品和非最终灭菌产品共线。

特殊情况下在无菌产品生产过程中，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，应充分考虑二者不同的无菌工艺控制点，最终灭菌产品生产过程不应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

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。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及法规符合性，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。可参照以下控制策略执行：

(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，某些激素类、细胞毒类、高活性化学药品同类型制剂间共用同一生产设施和设备生产的，应采取特别防护措施，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设备或专用密闭设备，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；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，进行共用设备清洁确认，保证设备残留符合限度标准，经必要的验证（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验证等）能够证明空气净化系统潜在的交叉污染风险得到有效控制。

（3）为了避免高毒高活产品在共线生产过程中产生交叉污染，可以考虑对于已有生产线和生产设备引入的新产品按照职业接触限值（OEL）进行分级，分级标准参见表 4.1 职业暴露等级（OEB）分类表，对于不同毒性和活性的药品生产采取不同的控制措施。在进行风险评估时可考虑以下因素：

①如果对于产品毒性未知，但确信其为潜在的高毒性或极高毒性的产品，建议归到职业暴露等级（OEB）为 4 级或 5 级。

②对于职业暴露等级（OEB）为 4 级和 5 级的同类产品尽可能使用专用设施、专用设备、一次性设备或密闭设备进行生产，避免和减少对其他产品的影响。不建议职业暴露等级（OEB）为 4 级或 5 级高毒高活产品与其他级别的产品共线生产。对于职业暴露等级（OEB）为 2 级和 3 级的产品可以在经过风险评估和采取预防措施后，采取分阶段生产、或使用密闭设备进行生产，并进行清洁验证。

③对于均为高毒高活多产品共线生产的，需要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、一次性设备或密闭设备进行生产，并且在生产后进行产品灭活和清场清洁，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。

④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，避免污染到企业其他生产场地生产的产品。

表 4.1 职业暴露等级 (OEB) 分类表

职业暴露等级 OEB	职业接触限值范围 OEL($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	慢性毒性	致癌性	突变性	性能	建议控制策略
1	≥ 500	低	无	无	药物活性低，非常安全	常规的房间通风系统。带有局部排气通风的常规开放式设备。
2	100-500	低	无	无	成分有害，且/或有低的药物活性	半封闭或全封闭的物料转运系统；层流/定向层流，工程化的局部排气通风。
3	10-100	中	无	可能突变	成分有中等毒性且/或有中等药物活性	使用直接耦合或封闭的系统进行转移。选择使用单向流设备。
4	1-10	严重	可能致癌物	可能突变	成分有毒性且/或有高的药物活性。	全封闭工艺；直接耦合传递；隔离技术。
5	< 1	非常严重	确认致癌物	高突变性	成分极毒，且/或有非常高的药物活性	隔离技术；远程操作；全自动化。

4.1.6 基因治疗和细胞治疗产品共线

基因治疗和细胞治疗产品由于涉及的活体材料的可变性及可能含有传染性疾病的病原体，如质粒、病毒、病原体类产品的危害性较高，建议

专用生产线或使用一次性生产系统进行生产。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，在进行风险评估时可考虑以下因素：

（1）基因治疗和细胞治疗产品是活体生物，存在容易繁殖或者复制的特点，基因治疗和细胞治疗产品多产品共线生产时，需要采取与风险相适应的适当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进行灭活和清洁，灭活和清洁的效果应当经过确认。

（2）对于质粒的生产，由于质粒的生产是原核生物进行表达，且质粒存在可复制性的风险，对于质粒的多产品共线生产，应避免在同一空间里面生产两种质粒，每一种质粒生产结束后，需要对生产设备进行清洁并灭活，采取有效的方式对可能残留的质粒及生产区域进行灭活和清洁，避免空气中质粒残留导致质粒之间的交叉污染；同时应当考虑对空调系统如风管、过滤器等的处理措施，防止污染和交叉污染。

（3）对于病毒的生产，由于病毒具有自我复制的可能，所以在病毒生产过程中，尽可能避免多种病毒共线生产，一条生产线一次只能生产一种病毒，一个空间一次也只能生产一种病毒。在每种病毒生产结束后需要对生产线进行清洁和灭活，对于残留的病毒需要通过灭活剂进行灭活，再切换其他的病毒进行生产，同时应当考虑对空调系统如风管、过滤器等的处理措施，防止污染和交叉污染。

（4）对于细胞治疗产品的生产，由于供体材料是活体材料，其存在可变性，并可能含有传染性疾病的病原体，由于不同的供体有可能含有不

同的外源性因子，细胞治疗产品多产品共线时，尽可能采取一次性系统、密闭系统，避免不同细胞产品之间的交叉污染，同一个空间尽可能每次只生产一个批次（如使用密闭系统进行细胞培养的情况除外），每个批次生产结束后进行清洁和灭活，包括空间消毒和灭菌，同时应当考虑对空调系统如风管、过滤器等的处理措施，防止污染和交叉污染。

如果采用阳性供体的活体材料进行生产，应采用独立的空调系统，采用单独的生产设备，开口操作区域应保持相对负压。该产品生产区域每次只能生产一个批次的产品（同一供体除外）。

4.1.7 麻醉药品、精神药品和药品类易制毒化学品共线

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，需要严格按国家有关管理规定执行。应根据产品安全管理风险和潜在的污染和交叉污染风险，采取专用生产设施、关键设备专用、多产品共线或共用设备采取阶段性生产方式等措施。

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。在进行风险评估时可考虑以下因素：

（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，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

青霉素是一种可以引起过激过敏性免疫反应的致敏原，应当采取措施防止青霉素污染其它药物。非青霉素 β -内酰胺结构药物也可能是致敏原，其它药物被其污染后可能会引发与青霉素同样的药物超敏反应，包括危及生命安全的变态过敏反应。因此，非青霉素 β -内酰胺结构类药物的生产必须采用类似的措施以防止交叉污染，从而降低药物引起危及生命的过敏反应的可能性。

对于青霉素类及 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。

(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) 碳青霉烯类: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。凡采用全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,可按照普通化学类药品管理。

(4) 单环 β -内酰胺类:氨曲南为全合成的单环 β -内酰胺类药品,该产品生产可按照普通药品管理,但应与其它 β -内酰胺类药品生产区域严格分开。

(5) 头霉素类、氧头孢烯类:该两类产品临床注意事项等均与头孢菌素类产品相似,其生产应按头孢菌素类药品管理。

(6) β -内酰胺酶抑制剂: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 设备清洁验证应考虑的因素

4.2.1 清洁验证方案的制定

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，应核对公用系统和设备的操作程序，确认共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该考虑产品的溶解度、清洁难易度、毒性和活性等。多产品分阶段性共线生产时，应考虑每个阶段结束后清洁难易程度的影响，批生产最长时间和批生产最大量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

清洁验证是证明清洁工艺可将活性物质清除至可接受水平的文件化证据，企业应在药品上市前完成清洁验证工作。清洁工艺验证阶段应进行的典型活动包括但不限于以下方面：检查设备和公用设施的确认情况，检查目标成分和清洁剂分析方法的确认证据，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的评估建立。相对于传统方法（如 1/1000 最低日治疗剂量、10ppm 方法）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 值是相对较低的，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。如果采用传统方法设定的限值，应该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）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。

第五章 药品生产阶段对共线生产策略的考量

药品生产阶段应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

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

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

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

指生产过程中因物料、产品、标签等的混淆，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系统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 设备清洁验证应考虑的因素。

5.1.1.1 共用设备中残留的控制措施

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得到充分控制• 在线清洁或离线清洁系统的设计应适用• 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能够将管道中的液体排尽，同时考虑在管道最低点设计观察窗或检查点，便于日常检查管道积液情况
(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

<p>(3) 设备清洁</p>	<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），应采用适宜的清洁设备和清洁程序进行处理 • 已受污染或待清洁的设备移至公共清洁区域之前，需要对其进行充分的预清洁或保护，避免对环境和其他设备的污染
<p>(4) 设备状态</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 设备状态应清晰、明确、易读 • 专用设备/部件有清楚的标识并进行适当的控制
<p>(5) 设备维护</p>	<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、生产工艺管线使用前在线检漏、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、物料储存等环节和过程也应加强管理。

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
<p>(1) 人员方面</p>	<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

	<ul style="list-style-type: none"> • 洁净服的清洁需要防止交叉污染，例如粉尘较大的功能间，人员进出该功能间应进行洁净服表面处理；物料进出该功能间应进行外包装表面擦拭处理；不同产品同时在不同功能间生产的，应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 • 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、时长，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稳定的气溶胶(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,并在该区域大量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、工艺类型和操作流程等有关,如多品种共线生产时,开放设备较比密闭系统的空气传播产生交叉污染可能性更大。

5.1.3.1 空气传播的控制措施

减少空气传播风险的手段包括且不限于以下方面:

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

- 暴露工序和产品应尽量远离房间入送口、回风和排风口
- 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

应定期对共线生产的可行性风险评估进行回顾，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：周期性回顾清洁工艺，确定需增加的取样点和检测项目，监测清洁过程能力，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，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。

持有人应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，使污染和交叉和污染处于受控状态，充分保护患者和操作员工的健康安全。

第六章 术语

1. 风险

是指化合物在特定的暴露条件下会产生伤害的可能性。

2.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。

3.高毒性、高活性产品

对于职业暴露限值 (OEL) 和职业暴露等级 (OEB) 为 4 和 5 的产品可以认为是高毒高活产品。

4.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。

5.职业暴露等级 (Occupational Exposure Band , OEB)

对危害潜能渐增的生物制品或化合物的健康危害分类系统，根据化合物的药理或毒理特性，制定 OEB 的目的为各个产品生产选择合适的生产设施和操作规程，制定一个分级标准。

第七章 参考法规与指南

[1]国家药品监督管理局.《中华人民共和国药品管理法》.

<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).

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

[3]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).

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

[4]International Council for Harmonisation(ICH),ICH Harmonised Tripartite Guideline,Impurities:Guideline for Residual Solvents-Q3C(R6),20 October 2016.
<http://www.ich.org>.

[5]International Council for Harmonisation (ICH),ICH Harmonised Tripartite Guideline,Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients-Q7, Step 4,10 November 2000, <http://www.ich.org>.

[6] Q7 Implementation Working Group on ICH Q7 Guideline:Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients,Questions and Answers, International Council for Harmonisation (ICH),June,2015, <http://www.ich.org>.

[7]International Council for Harmonisation (ICH), ICH Harmonised Tripartite, Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk–M7,23 June 2014, <http://www.ich.org>.

[8]PIC/S Aide Memoire:Cross Contamination in Shared Facilities,PI043-1,July2018, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S), <http://www.picscheme.org>.

[9]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,July2018,Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(PIC/S),
<http://www.picscheme.org>.

[10]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, June 2020, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), <http://www.picscheme.org>.

[11]PIC/S Aide Memoire:Inspection of Health Based Exposure Limit (HBEL) Assessments and Use in Quality Risk Management, PI 052-1, June 2020, Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), <http://www.picscheme.org>.

[12] EudraLex Volume 4–Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Chapter 5:Production (Revision),March2015,
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.

[13]EudraLex Volume 4–Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human and Veterinary Use,Annex 15:Qualification and Validation,
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.

[14] EMA Guideline on Setting Health Based Exposure Limits for Use in Risk Identification in the Manufacture of Different Medicinal Products in Shared Facilities,2014,European Medicines Agency (EMA),EMA/CHMP/CVMP/SWP/169430/2012,http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/11/WC500177735.pdf.

[15] 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’ European Medicines Agency (EMA)April 2018,
<http://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-answers-implementation-risk-based-prevention-cross-contamination-production-guideline.en.pdf>.

[16]EudraLex Volume 4–Guidelines for Good Manufacturing Practices for Medicinal

Products for Human and Veterinary Use, Chapter 3: Premises and Equipment (Revision), March 2015, http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm.

[17] Guidance for Industry Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A Cgmp Framework for Preventing Cross-Contamination, US Food and Drug Administration (FDA), <http://www.fda.gov>.

[18] 21 CFR Part 600—Biological Products: General, Code of Federal Regulations, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), US Food and Drug Administration (FDA), <http://www.fda.gov>.

[19] 21 CFR Part 211—Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, Code of Federal Regulations, US Food and Drug Administration (FDA), <http://www.fda.gov>.

[20] Guidelines on good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principle. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, forty-eighth report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 986; https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/TRS986annex2.pdf?ua=1, accessed 4 May 2020).

[21] Good manufacturing practices: guidelines on validation. Appendix 3. Cleaning validation. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-third report. Geneva: World Health Organization; 2019: Annex 3 (WHO Technical Report Series, No. 1019; https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/WHO_TRS_1019_Annex3.pdf?ua=1, accessed 4 May 2020).

[22] WHO guidelines on quality risk management. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: forty-seventh report. Geneva: World Health Organization; 2013: Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 981; https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex2_TRS-981.pdf, accessed 4 May 2020).

[23] PDA Technical Report No. 29, Points to Consider for Cleaning Validation, 2012, Parenteral Drug Association (PDA), <http://www.pda.org>.

[24]PDA Technical Report No. 49,Points to Consider for Biotechnology Cleaning Validation,2010,Parenteral Drug Association (PDA), <http://www.pda.org>.

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

[26]ISPE Baseline® Pharmaceutical Engineering Guide, Volume 7 – Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products, International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE),First Edition,September 2010, <http://www.ispe.org>.

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

[28]ASTM E3219-20 Standard Guide for Derivation of Health-Based Exposure Limits,HBEL2020ASTM International West Conshohocken PANVN. <https://www.astm.org/>.

[29] APIC Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants, Active Pharmaceutical Ingredients Committee(APIC),September2016, <http://apic.cefic.org/pub/APICCleaningValidationGuide-updateSeptember2016-final.pdf>.

[30] The NIOSH Occupational Exposure Banding Process for Chemical Risk Management , DHHS (NIOSH) Publication Number 2019-132 , July 2019 , <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2019-132>.

[31]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.

<http://www.cpema.org/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=49&id=41>.

[32]国家食品药品监督管理局药品认证管理中心.《药品 GMP 指南》[M].北京: 中国医药科技出版社, 2011.