

EU GMP Annex 1

安业立新 信诚致远

新草案及其对无菌产品制造的影响



曲满红
山东安信制药有限公司
13645311972

报告提纲

✚ EU-GMP Annex1的概况

✚ 修订该附录的触发点

✚ 新草案的关键变更

✚ 新草案的新结构

✚ 新草案的范围

✚ 新草案的CCS

✚ 新草案关键的章节变化

EU-GMP Annex1的概况

简介

“欧盟药品管理法规(EudraLex)”的第一附录构成了欧洲指南第四卷的一部分，该指南涵盖了无菌产品的制造与放行，这些无菌产品遵循一些特殊要求。

--是无菌药品(最终灭菌与无菌灌装药品)制造、控制与放行的主要治理文件

EU-GMP Annex1的概况

✦ 在无菌生产中的位置

➤ 全球有两个主要的无菌产品制造指南文件：

1. 美国食品药品监督管理局(FDA)指南(最新修订于2004年(4))

2. 欧盟药品生产质量管理规范(EU-GMP)第一附录。

- - 欧盟药品管理法规(EudraLex)的第一附录构成了欧盟指南第四卷的一部分(1)；世界卫生组织(WHO)指南的一部分内容

➤ 面向的制药企业：

1. 在欧盟制造与向欧盟出口企业

2. 脱欧后的英国

EU-GMP Annex1的概况

发展历史



为何本次修订内容如此之多?

修订该附录的触发点

01

新技术

02

新规范

03

无效的纠正与预防措施 (CAPA)

04

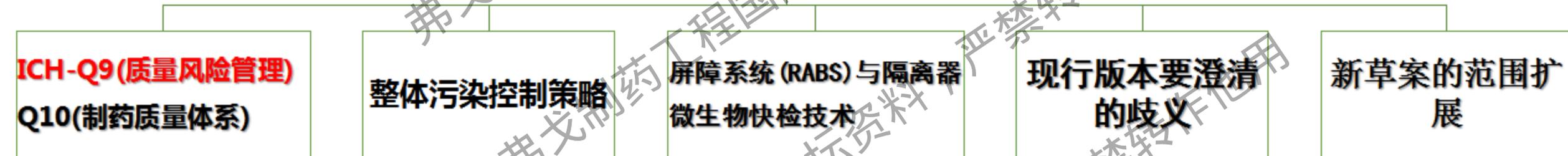
监管方面的其他问题
包括ICH Q9的执行不力

05

解释第一附录要求时的歧义

新草案的关键变更

五个变更领域

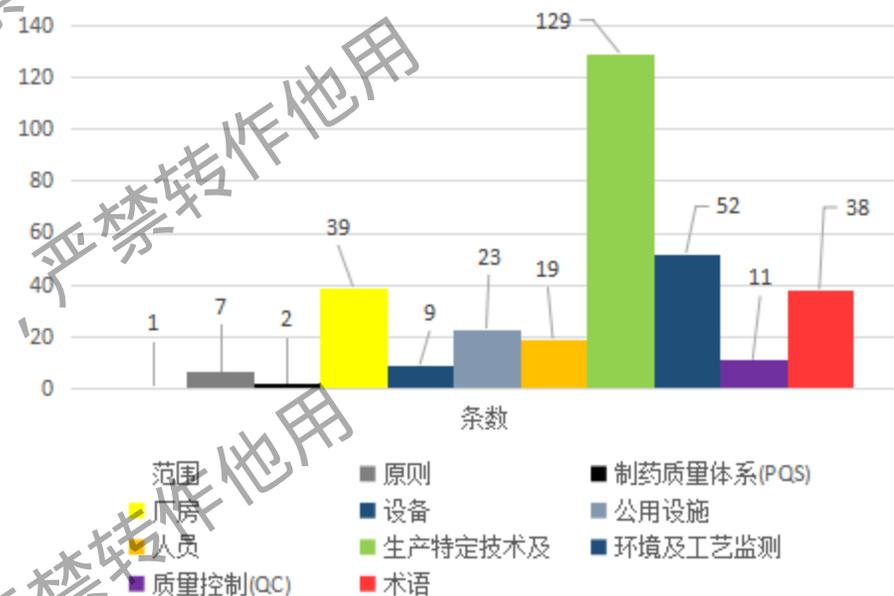


监管思维

监管思维已朝着以风险为中心的方式发生了重大转变

新草案的新结构

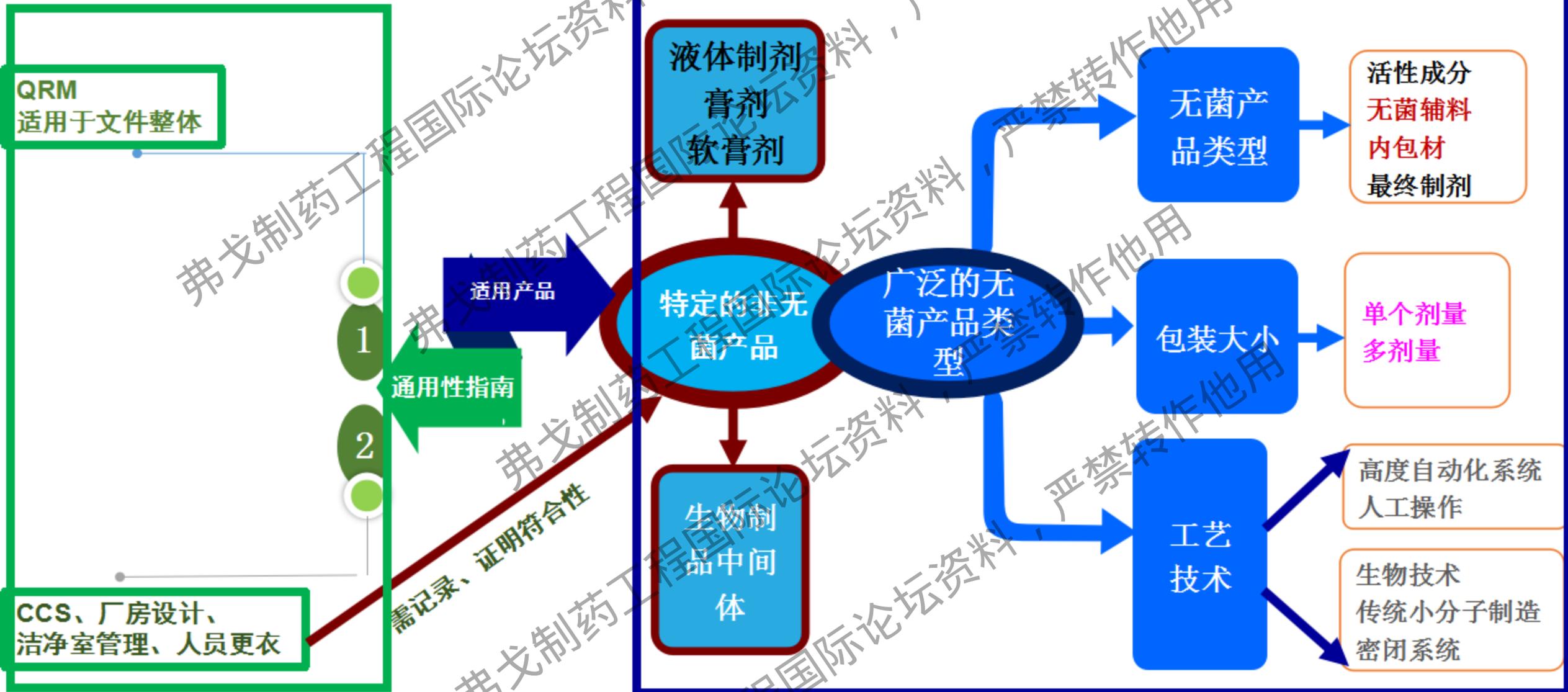
章节号	章节名称	条款数	总体综述
1	范围	1	包括本附录总体原则可以应用补充领域(除无菌产品以外)。
2	原则	7	总体原则应用于无菌产品制造。
3	制药质量体系(PQS)	2	强调了应用于无菌产品时制药质量体系(PQS)特定要求。
4	厂房	39	有关厂房设计特定需求总体指南以及包括使用屏障技术的厂房确认指南。
5	设备	9	设备设计与操作总体指南。
6	公用设施	23	有关诸如水系统、气体系统以及真空系统等公用设施特定要求指南。
7	人员	19	对于特定培训、知识及技能要求的指南。同时也给出人员资质指南。
8	生产特定技术及	129	讨论所采用的无菌以及最终灭菌工艺方式。讨论产品、设备以及包装构件灭菌。同样讨论不同技术, 诸如, 冻干与成型-灌装-密封, 特定要求。
9	环境及工艺监测	52	该章节不同于在本指南第四章给出的应于系统与设定行动限度与报警限度以及趋势数据回顾的持续日常监测的指南。本章节提供了无菌工艺模拟(APS)指南。
10	质量控制(QC)	11	给出关于无菌产品特定质量控制要求指南。
11	术语	38	解释具体术语。



文件长度已大大扩展

- 现行第一附录英文版16页, 2017年第一征求意见稿英文版共50页
- 新草案英文版分为11个部分,共52页
- 有300个不同的条款(现行版本约为100个条款, 扩展了许多条款)
- 大约100个条款不与现有条款关联
- 重写许多其他条款

新草案的范围



新草案的CCS

引入

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

新草案的CCS

优势挑战

优势

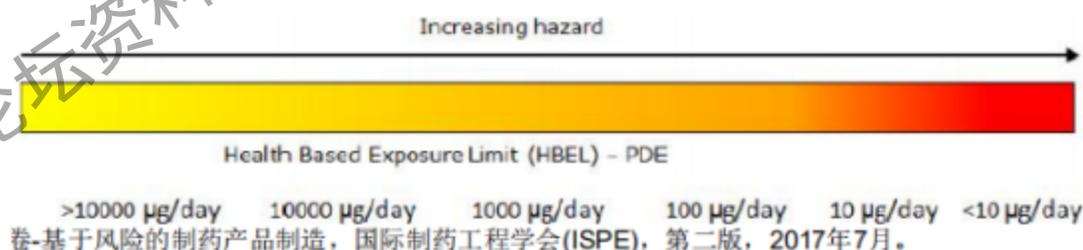
- 整体分析
- 综合信息 (QRM引用)
- 检查入口点
- 自定义范围
- 控制评估进一步整合 (类似与质量手册)

挑战

- 缺乏清晰构架
- 成熟度低
- 历程复杂、相互关联/重叠
- 风险评估深度
- 更新频率
- CPP
- 生物过程趋势

如何做CCS?

1. 系统要素是否到位?
2. 各类文件中是否都有CCS的应用?
3. 如何弥补差距并应用既有的风险?



新草案的CCS

计划

定义无菌操作原则与行为

识别固有与纠正性干预

关于规程草案-设计与序列

风险评价与模拟分析

干预环境监测

无菌工艺模拟/干预/确认

干预分析/最差条件分析

操作人员资质

指定干预SOP/培训

15个元素

不仅仅局限于生物污染，而且与可见颗粒、药品化学污染相关

新草案关键的章节变化

制药质量体系

质量管理审核(3.1)

变更控制(3.1)

定期质量审核(3.1)

批放行—负责无菌产品质量放行的人员有权恰当地使用制造及质量信息，并具备相应知识与经验(3.1)

调查(3.2)

无面测试失败、环境监测超标或与已建立的规程偏离

调查应确定对工艺与产品质量潜在影响

明确地合理性说明并记录原因

供应企业管理

供应企业的批准—诸如，关键构件、构件灭菌及一次性使用系统(SUS) 供应企业，与服务。

无菌消毒剂认证

构件，杀菌，服务

质量风险管理

风险评估的使用

残余风险的缓解和接受

新草案关键的章节变化

洁净室/厂房

- 洁净室入口(4.1/4.12)
 - 更衣室充当气闸
 - 人员和物料气闸分开
 - 必要时根据时间进行分离
 - 基于污染控制策略(CCS)的B级单独出入口

结合ISO-14698增加微生物监测内容

洁净室/厂房

设计/控制措施相关的测试

- 已安装的过滤器泄漏与完整性测试
- 气流测量-体积与速度
- 压差测量(新草案将规范从10帕斯卡到15帕斯卡, 变更为最小10帕斯卡)
- 气流方向与可视化
- 气载微生物与表面微生物污染
- 温度、相对湿度测量
- 恢复测试
- 密闭泄漏测试

QbD的理念:

厂房章节下的主要变化涉及洁净室的设计与运行。在洁净室的总体设计中,草案强调了“质量源于设计”的重要性,尤其是对布局与工艺流程的参考,其中工艺步骤反映了保持污染控制的意图。此设计概念扩展到在洁净区之外实施所有不必要工艺的必要性。

新草案关键的章节变化

• 对于颗粒物评估：

- 附录保留了对 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 与 $5.0\mu\text{m}$ 的气载颗粒物计数的要求(这继续与美国食品与药品管理局(FDA)无菌工艺指南保持差异化 (FDA仅指 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 的颗粒物)。对于静态的A级与B级区，仅需要对 $\geq 0.5\mu\text{m}$ 的颗粒物进行分类。
- 洁净室分类预期适用于“静态”与“动态”(对于“动态”状态，建议在无菌工艺区域中，在培养基灌装期间进行模拟，以代表最坏情况)。
- 颗粒物测定位置，要遵循ISO-14644方法，并额外期望确定无菌工艺区域的取样位置，包括**所有关键工艺区域**，如灌装点与胶塞料斗，并基于风险评估。

• 关于风速：

- 在工作高度时，一般要求为 $0.36-0.54\text{m/s}$ 。但是，如果污染控制策略中有科学依据与详细说明，公司应该设计出超出此范围运行清洁空气设备的范围。**借助气流可视化(“烟雾”)**

• 自净：确认期间的“自净”周期(确定为1.5分钟至20分钟)(4.31)

• 压力控制：

- 与压力相关的环境控制有关的信息。除了修改压力限制(如上所示)外，还要求所有具有压差的区域都应设置警告警报，其中警告信号表示送风存在潜在问题。

新草案关键的章节变化

3

屏障技术

- 该附录没有强制要求使用屏障技术。但是，建议制造企业考虑采用“适当的技术”，诸如，限制进入屏障系统(RABS)或隔离器。该建议扩展到对机器人系统的考虑，这将减少对人工干预的需求。
- 附录强调了屏障技术，要求必须对任何替代方案进行严格的风险评估。

灌装隔离器

强调了消毒前清洁的重要性(因为残留物的存在会抑制消毒剂穿过微生物细胞壁的能力，这个能力对于杀死微生物是必不可少的)。为了保持清洁，“清洁保持时间”也需要进行确认。有必要确证所使用的消毒剂及其相关任何剩余的残留物，一定对产品没有不良影响。

组装之后使用杀孢子的消毒工艺

洁净室/D级

首次为D级颗粒物提供了指导，尽管是“静态”而不是“动态”。在此，将29,000个 $\geq 0.5 \mu\text{m}$ 的颗粒物作为限度值。现行的附录仅将D级粒子列为“单独确定”，没有提供进一步的指导。

隔离器

物品的传递应减至最少，并且最好在快速净化腔室内进行。认为手套是隔离系统的最薄弱点，最小间隔内进行手套泄漏测试(泄漏评估也扩展到了主隔离器单元)。具有良好的手工操作与化学耐受性。CCS说明更换手套的时间间隔的合理性。

新草案关键的章节变化

1

人员

草案中最大的章节是专门针对人员的章节。本章节包括限制进入洁净室的人员数量的要求。建议根据风险评估将人员数量(尤其是无菌制造区域的人员)减至最少。这承认洁净室中微生物污染的最大风险来自人,主要是通过脱落与接触关键表面带来的。

- **关于进入洁净室的控制:** 监督活动可在洁净室外部完成,诸如通过检查窗或通过使用闭路电视(CCTV)来实现。

- **培训在人员章节中扮演着重要作用:**

这扩展到进入洁净室的每个人,包括清洁与维护人员。制定培训计划的最低要求含产品无菌性失败对患者潜在安全隐患与微生物学基本要素。对于进入更高级别的洁净室(A级与B级)以在无菌工艺生产线上工作的人员,应要求其已具备完整的无菌工艺资质(诸如通过培养基模拟灌装)。在特殊情况下,维护人员需要制定程序来描述如何对此进行控制。

- **对于操作人员资质确认及进入方式要求:**

是指“有资质的”与“无资质的”操作人员(如果涉及微生物污染,有资质的操作人员也有可能变得无资质的)。资质确认的一部分是着装测试,以及进出旨在尽量减少污染而精心设计的净室系统。加强了为进入B级与C级区而进入更衣区的要求。草案指出,不能将户外衣物(个人内衣除外)带入更衣室。关于那些物品不允许带入洁净区的规定,附录现在标出了移动设备(反映了智能手机等设备的普遍存在),除非这些移动设备是由组织提供的,并且证明适合用于洁净室,并且经过清洁与消毒过程。进入B级更衣区,需要有单独的进入通道与单独的退出通道(已删除将其添加到C级区域的要求)。

- **对于着装要求:**

着装必须合适、防止脱落,处理方式及确认;首次提出了着装碟的微生物学限度(这些限度与手指碟具有相同的最大值)。此外,对于着装,新草案现在需要定义可以着装的最大穿着时间。(评估着装的完整性)

新草案关键的章节变化

消毒剂使用及确认

消毒剂的有效性

耐药性，不是指“获得性耐药性”（没有什么科学依据），而是指先天耐药性，其中某些微生物(如其细胞壁因素)对给定的消毒剂更具耐药性

清洁
与
消毒

消毒剂

- ◆ 仍然需要在两种不同的消毒剂之间进行轮换，尽管其中一种应作为杀孢子剂这一事实是新的。
- ◆ 洁净室与转移消毒(将物品引入洁净室或在不同等级的洁净室之间转移的行为)，提供了关于消毒剂的确认的参考
- ◆ 消毒剂效力测试描述为重要的，还暗示这是一种需要按设施单独进行的测试。（表面及菌群区域化差异）
- ◆ 需要评估非无菌消毒剂的生物负荷并指定有效期

验证

- ◆ 研究与使用消毒剂的特定方式有关(例如，喷洒、喷洒后擦拭以及预浸湿巾之间会有差异)
- ◆ 验证需要扩展到制备好的溶液的使用期限

新草案关键的章节变化

设计与控制对于患者安全至关重要

强调了仅进行监测或测试并不能保证无菌

加强监测举措：

确证接触碟没有由于存在消毒剂残留而提供错误的计数

微生物环境监测

连续监测和趋势

取样位置

为了进行活性颗粒物监测，提供了与取样位置选择有关的扩展信息，指出这需要基于风险，并在适用时通过回顾气流可视化研究来确定。

A级限度

1个菌落形成单位(CFU)变为“无生长”。可以应用不同类型的技术替代传统的基于培养的方法，允许使用诸如快速与自动化的微生物方法，证明等效性或优越性。

新草案关键的章节变化

微生物检测：

CCS考量下原料的检查、中间体
微生物负载

无菌测试：

核心在于测试更具代表性(最
终灭菌及冻干产品关注点)

质量控制

容器完整性的参考

过滤

- ◆ 除菌过滤是无菌灌装产品的关键步骤，产品在压力与受控的时间内通过 $0.22\ \mu\text{m}$ 的过滤器。
- ◆ 使用前灭菌后的完整性测试(PUPSIT)问题：还需要了解供应链；运输方式；除菌过滤器的包装等

产品检查

- ◆ 无菌药品必须无菌、无热原与无颗粒物。后一点与目视检查有关；
- ◆ 每个设施都必须列出一系列关键缺陷，诸如颗粒物、毛发与浑浊度
- ◆ 对操作人员进行定期评估。实际及最差条件。
- ◆：稳定性研究、运输的影响(GDP)、微生物侵入研究(或替代方法)确定可接受塞子高度位移。

- ◆ 首先是与稳定性研究有关，应测试在真空下密封的容器是否保持真空。
- ◆ 第二个问题是容器密闭性完整性测试需要考虑运输的影响(GDP)。
- ◆ 第三点是应利用微生物侵入研究(或替代方法)来确定可接受的塞子高度位移。

新草案关键的章节变化

运行时间的控制问题：

- 灌装前时间应作为培养基灌装的一部分进行评估
- 无菌组装所需的时间限度
- 灭菌容器与密封件在封闭包装前的最大暴露时间
- 对于“公司内部”灭菌 (诸如, 高压灭菌) 的物品, 需要将它们存储在A级或B级中, 并使用适当密封的包装, 并且必须确定最大保存期限

- 增加了对单向气流以及灭菌或净化的强调
- 物品进行灭菌, 并通过双开门灭菌器传送
- 如果无法在物品转移时进行灭菌, 单向气流以及转移消毒方法的传递窗。
- 对于无菌工艺所需的设备灭菌, 对所有直接与间接接触部件进行灭菌。

生产特定技术

物品与设备向无菌工艺区域的转移

无菌加工的连接

- ◆ 允许使用固有的无菌连接装置进行无菌连接, 以最大程度地减少来自直接环境潜在污染, 如果连接设备已经过适当验证, 证明不会引入微生物污染, 则可以在较低等级的环境中执行

A级工艺主要要素 (CCS及QRS)

- ◆ 维护关键工艺区;
- ◆ 灌装设备无菌组装
- ◆ 无菌连接(如可行, 应通过原位蒸汽灭菌)。
- ◆ 特别关注无菌配制与混合。
- ◆ 关于无菌产品、容器与密封件补充添加相关的风险
- ◆ 关于从热灭菌器中取出与冷却物品的关注点
- ◆ 无菌内包装构件的暂存与传送
- ◆ 无菌灌装、密封、开放或部分加塞小瓶的转移, 包括干预
- ◆ 冻干机的上料和出料

新草案关键的章节变化

设计控制：

- 要求水在整个分配系统中保持湍流状态，并且必须使用消毒方法。例如，提出将水保持在70°C或更高的温度。
- 水系统的另一控制措施是过滤。

首次引用了加热系统

- ◆ 关键公用设施参数的趋势有额外的要求。通过基于警报的监测，尤其将重点放在注射用水系统上，该系统在用风险确定的位置采用了在线总有机碳与电导率监测技术。
- ◆ 因为这种允许连续监测的过程分析技术被认为优于化学部门可能进行的离散监测的类型。

公用设施

《欧洲药典》更新对水系统的影响

- ◆ 在出现微生物的位置，尤其是响应呈上升趋势的位置，正常的解决方法是(通过加热或化学消毒)对系统进行消毒。
- ◆ 为使生物膜形成的风险降至最低，应按照预定的时间表并在微生物数量超过行动限值的情况下进行水系统的灭菌，消毒或再生。

消毒或再生

- ◆ 允许通过蒸馏以外的方法生产注射用水(WFI)。
- ◆ 由于对过滤器上生物膜生长的不确定性以及内毒素的潜在风险，附录草案提出了建议，将进一步的技术(诸如纳滤与超滤)与反渗透膜结合使用。

总结

希望每个设施都有正式、全面的CCS，重点是在无菌制造方面将污染控制最小化

关于更广泛使用屏障技术的建议



2 洁净室分级的其他要求(超出国际标准化组织(ISO)要求)

3 1. 重点关注基于风险的方法

2. 高度重视人员控制, 诸如更衣与培训

差距分析

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

弗戈制药工程国际论坛资料，严禁转作他用

扬帆起航
再创辉煌

启航