洁净室环境监测方案的数据完整性挑战

2021年3月

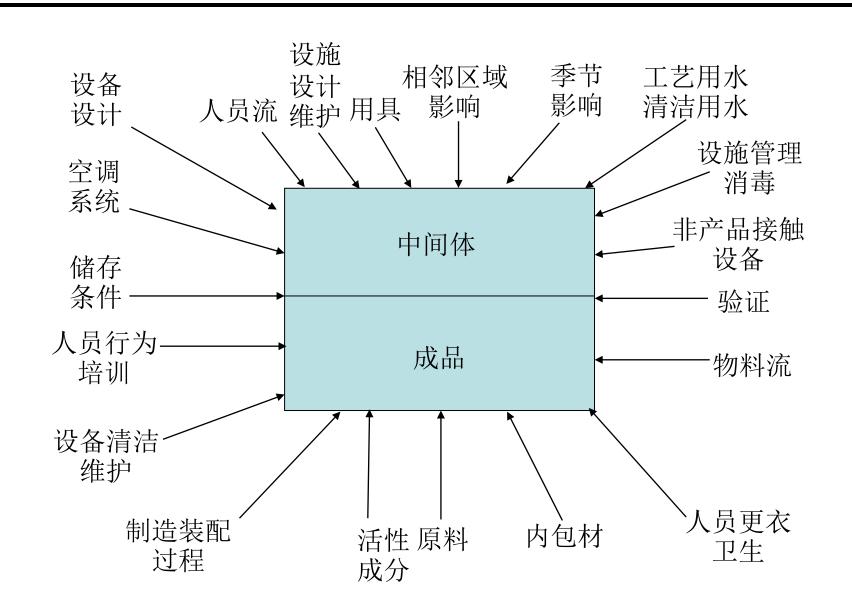
提纲

- 微生物污染控制的基础知识
 - 分布、来源、防范和消除
- 环境监测方案
 - 参考法规、技术指南、关注要点
 - 监测技术、取样位置和频率、限度制定、培养条件、微生物鉴别
- 环境监测的数据完整性
 - 数据类型、关注点、培养结果的差异来源和数据完整性管理

自然界中的微生物分布

- ▶人员(体表)
 - 革兰氏阳性球菌
 - 革兰氏阳性杆菌(非芽孢类)
- ▶土壤
 - 革兰氏阳性杆菌 (芽孢类和非芽孢类)
 - 霉菌
- 》水
 - 革兰氏阴性杆菌
 - 生物膜 附着在表面的微生物群落
- 〉空气
 - 漂浮着来自人员、土壤和水的各种微生物

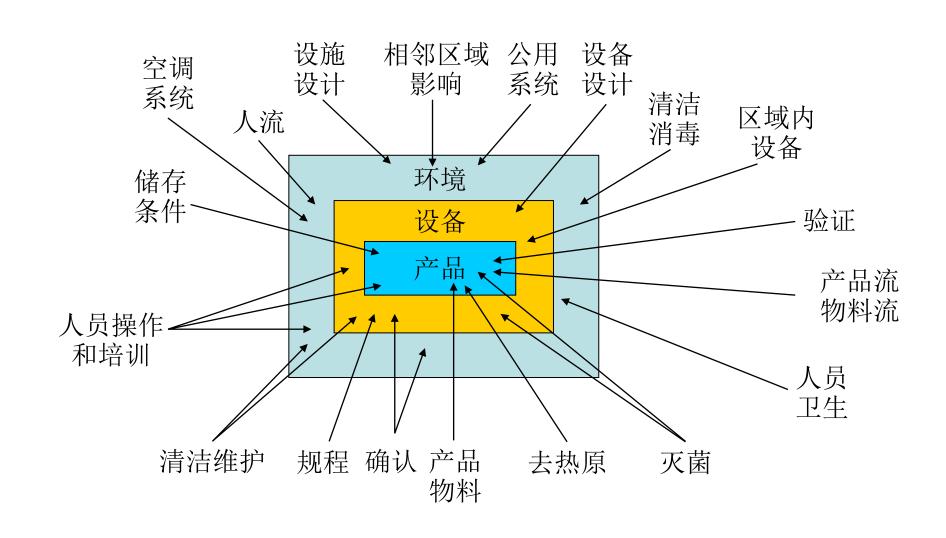
非无菌药品的微生物影响因素



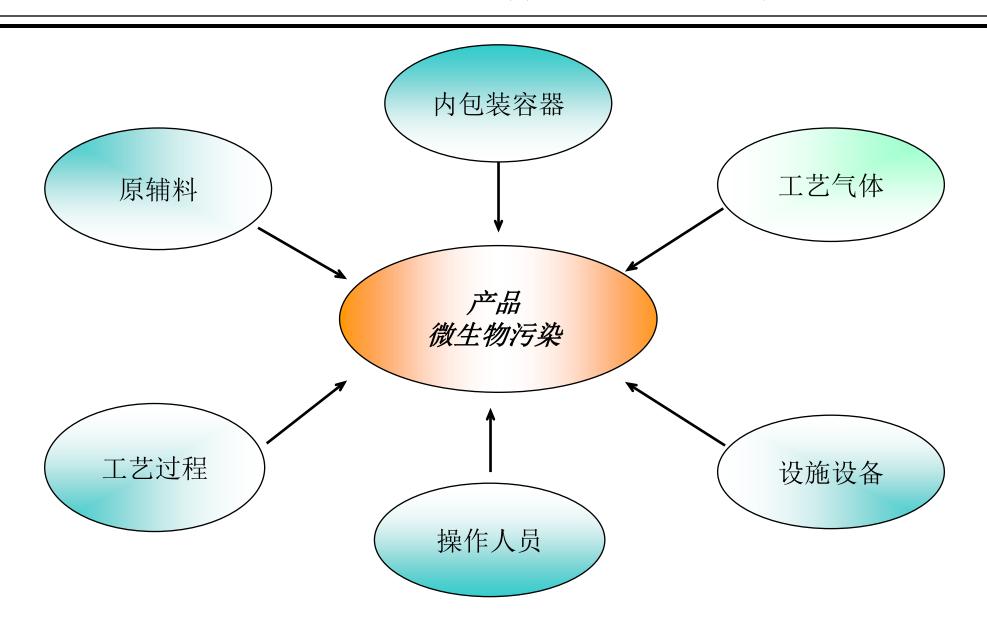
- 主要因素
- 配制用水
- 原料
- 生产设备
- 人员
- 环境

呈降序排列

无菌药品的微生物影响因素



无处不在的微生物污染



生产阶段的微生物污染防范和消除

>实现方式

- 原辅包控制
- 工艺气体控制
- 完整光滑表面
- 设备清洁灭菌

- 洁净送风
- 环境消毒
- 人员卫生防护
- 人员行为

- 制造过程控制
- 环境监测
- 中间产品检验
- 成品检验











EUROPEAN COMMISSION ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods Pharmaceuticals

洁净环境监测主要法规

药品生产质量管理规范(2010年修订)(卫生部令第79号)

2011年02月12日 发布

中华人民共和国卫生部 令

第 79 号

《药品生产质量管理规范(2010年修订)》已于2010年10月19日经卫生部都务会议审议通过,现予以发布,自2011年3月1日起施行。







EUROPEAN COMMISSION ENTERPRISE AND INDUSTRY DIRECTORATE-GENERAL

Consumer goods Pharmaceuticals









参考标准与技术文献

- ➤ 世界标准化组织 ISO/TC 209中的 ISO 14644和 ISO 14698 系列 (Cleanrooms and associated controlled environments)
- ➤ 国标 GB 50073-2013《洁净厂房设计规范》
- ➤ 国标 GB 50457-2008《医药工业洁净厂房设计规范》
- ➤ 国标 GB/T 16292~16294 2010 《医药工业洁净室(区)悬浮粒子、浮游菌和沉降菌的测试方法》
- ➤ 国标 GB/T 25915 2010 《洁净室及相关受控环境》
- ➤ 国标 GB/T 25916 2010 《洁净室及相关受控环境 生物污染控制》
- ➤ PDA第13号技术报告《Fundamentals of an Environmental Monitoring Program》

系统的环境监测方案

▶技术要素:

- 监测方法
- 鉴别手段
- 文件记录
- 人员培训

▶管理要素:

- 限度标准
- 监测位点
- 监控计划
- 人员培训

▶管理要素:

- 趋势分析
- 偏差调查
- 纠正和预防
- 决策依据

环境监测方案的关注要点

▶技术层面

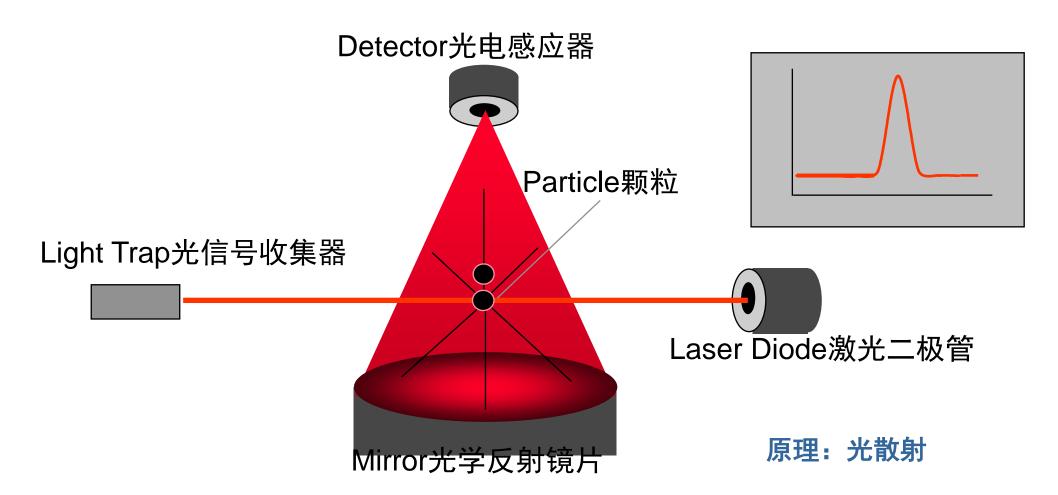
- 具备可操作性
- 结果准确、可靠,必要时考虑时间因素

▶管理层面

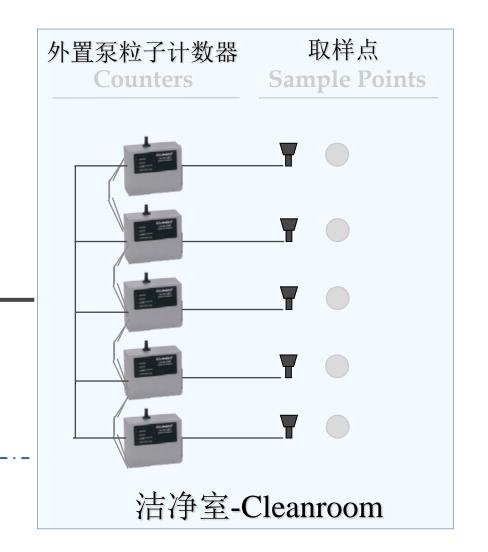
- 监测位置、限度和计划的适用性
- 及时准确地识别异常趋势
- 偏差调查的深入程度
- 由科学依据与合理推测所构建的风险决策

空气悬浮粒子监测

▶计数器工作原理

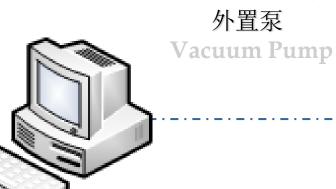


空气悬浮粒子连续监测









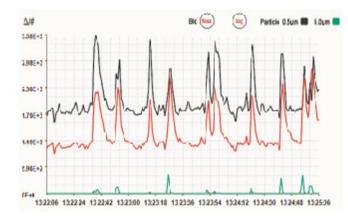
外置泵

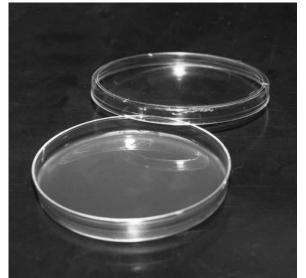
环境微生物监测项目与技术

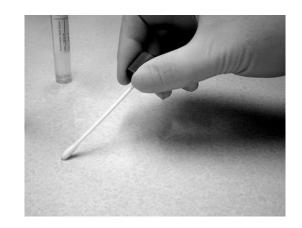


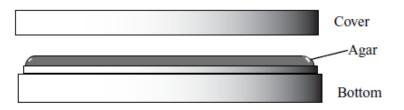












取样位点与取样计划

▶制定依据

- 考虑法规要求与风险分析结果
- 区别对待设施确认阶段与日常监测阶段
- 取样位点与计划可以动态调整
 - 考虑厂房设施、通风系统、加工设备与制造工艺的变化
 - 考虑监测数据的变化

取样位点的选择

▶取样目的

提供有意义的数据,以便发现由特定工序、设备、材料和工艺所带来的实际或 潜在的污染

▶取样点的设置原则

- 取决于洁净室的设计和生产流程
- 易导致产品受到污染的位置
- 可以靠近但不要接触产品

取样位点的风险评估

▶基于对以下因素的评估进行取样点选择

- 通风系统

- 设备布局

- 操作流程

- 接触区域

- 移动线路

••••

- 污染程度

- 消毒措施

- 后续影响

- 使用频率

- 历史数据

• • • • •

取样频率制定原则

- ▶取样频率的确定取决于多种因素
 - 适用的法规要求
 - 生产工艺或产品类型、设施/工艺的设计、人员干预
 - 后续处理方式和环境监测历史数据
- ▶取样频率的调整
 - 生产操作、法规要求、微生物趋势发生变化
 - 添加新设备、附近房间或公用系统的改造
- > 所选择的取样频率应有助于发现系统潜在的缺陷

环境微生物监测用培养基和培养条件

- ▶培养基选择
 - 关注点
 - 支持广谱微生物生长
 - 可使用TSA培养基,必要时使用SDA培养基
 - 如有消毒剂残留,应考虑使用中和剂
 - 对非抗生素生产级区环境设施表面监测时,通常在大豆胰蛋白胨琼脂(TSA)培养基内添加0.7%的聚山梨酯(吐温)80和0.1%的卵磷脂

环境微生物监测用培养基和培养条件

▶培养条件

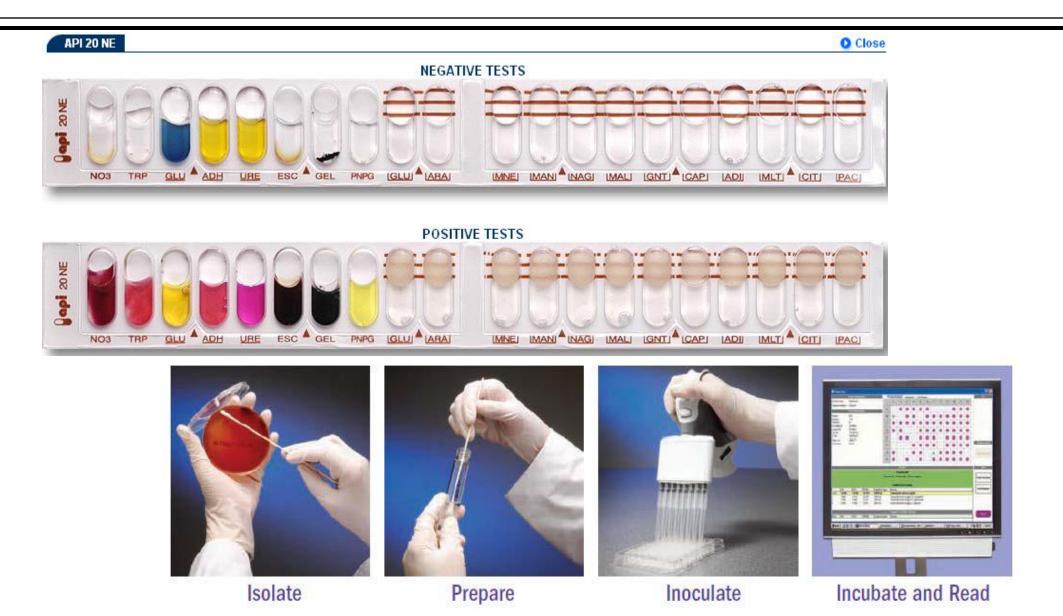
- 关注点
 - 通常为TSA在30-35°C下培养48-96小时
 - 其它可选模式
 - a) 同一块TSA平板, 20-25 ℃×48-72hrs→ 30-35 ℃×48-72hrs
 - b) 同时使用TSA+SDA, SDA培养条件20-25 ℃×48-72hrs, TSA培养条件 30-35 ℃×48-72hrs
 - 通过验证确定合适的方法

环境微生物监测用培养基和培养条件

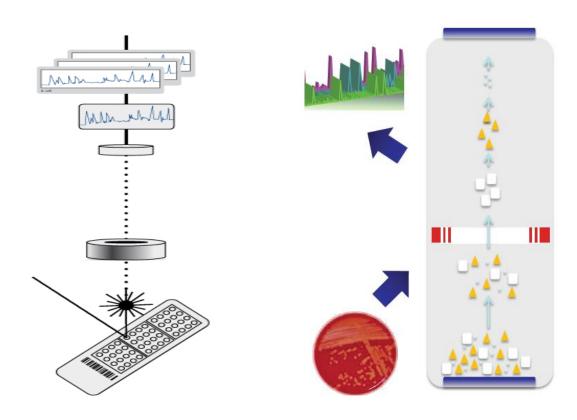
▶培养条件

- 符合USP要求的培养条件选择
 - USP 42 <1116>提到,使用TSA培养在20-35 °C下培养不少于72小时。可将同一块平板放置在两个温度下培养,但首先低温培养可能影响球菌的恢复生长
 - 可参考信息
 - a) 培养基灌装样品的培养, 20-25 °C×48-72hrs→ 30-25 °C×48-72hrs
 - b) 文献资料: 首先高温培养可能影响霉菌的恢复生长
 - 符合USP要求的组合条件:
 - a) 单一培养基TSA,单一培养温度28±2°C,培养时间72小时
 - b) 通过验证确定合适的方法

实验室常用微生物鉴定技术



实验室常用微生物鉴定技术





Bacterial Barcodes DiversiLab System



MicroSeq ® Microbial Identification System



DuPont **RiboPrinter® System**

数据完整性(数据可靠性)的定义

- >数据可靠性(数据完整性)
 - 指在数据生命周期内,数据完整、一致、准确的程度
 - 应当以安全的方式收集和维护数据,从而保证数据归属至人、清晰可溯、同步记录、原始一致、准确真实
- >数据完整性是GMP的基石
 - 适用于电子数据和手工(纸质)数据
 - 企业应当处于一种基于数据完整性风险的可接受控制状态



数据完整性的法规与指南

▶主要参考文件

- US FDA, Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry (2018.12)
- MHRA, GxP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry (2018.03)
- EMA, Questions and answers: Good manufacturing practice Data integrity (NEW August 2016)
- WHO, Guideline on data integrity (draft, 2020.06)
- PICS, Good Practices for Data Management and Integrity in Regulated GMP/ GDP Environments (draft, 2018.11)
- NMPA, 药品记录与数据管理要求(试行)
- PDA, Points To Consider: Fundamental Concepts in Data Integrity (2016, 10)-25-

洁净室环境监测数据完整性考量

▶技术角度

- 取样方法

- 取样位置

- 点计原则

- 洁净室行为

- 仪器信息

- 培养基/材料信息

- 培养温度

- 微生物鉴别

• • • • •

▶监管角度

- 平皿计数结果发生错误
- 培养结果与纸质记录不一致
- 重复进行微生物鉴定以取得良好的数据
- 菌落特征与鉴定结果相冲突
- 培养条件超范围后未对培养结果进行评估

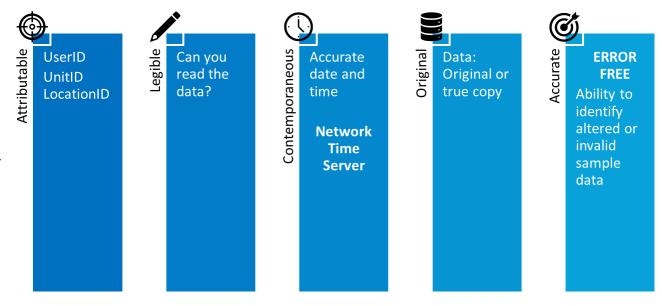
环境监测数据类型

▶电子化记录

- 培养温度
- 空气悬浮粒子连续监测数据
- 空气悬浮粒子巡检数据

▶人工记录

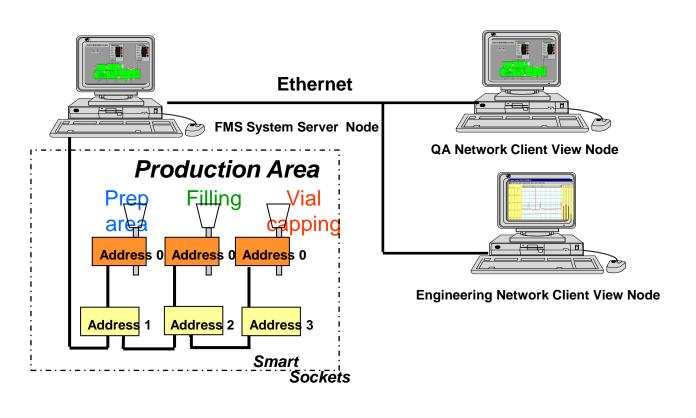
- 培养基适用性检查和环境监测数据 ①温度,②时间,③计数

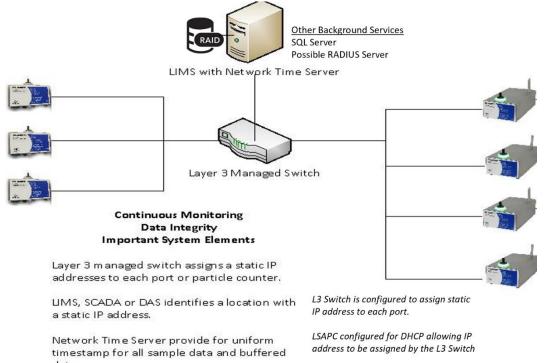


空气悬浮粒子计数器的ALCOA关注点

电子化记录的数据完整性

▶典型FMS系统示例





电子化记录的数据完整性

▶评估内容

- 系统生命周期管理: 风险管理、校验/确认/验证
- 访问控制和权限管理:权限清单、权限控制、管理员权限、权限记录、权限注销、接口权限
- 密码管理: 密码唯一性、密码更新、安全强度、退出或锁屏
- 参数输入及修改
- 时区/时间:可修改性、同步性、误差
- 审计追踪: 功能、替代方式、要素
- 数据存储: 位置、容量、类型、安全性

电子化记录的数据完整性

▶评估内容

- 数据备份与恢复: 周期方式范围、正确性/可访问性/可读性/完整性、期限
- 存档检索: 锁定
- 打印: 可打印性、打印件用途、打印件处理、打印件信息
- 培训: 使用人员、管理人员
- 文件: 管理规程
- 灾难恢复及应急: 应急预案与流程
- 变更和配置管理: 管理规程、再确认
- 定期回顾,预防性维护,系统退役,业务持续性

培养结果的数据差异来源

- ▶检验方法本身
 - 数据会受到方法局限性与样品均匀性的影响
- >不当行为
 - 人员疏忽
 - 人员不遵守特定程序要求
 - 缺少有效的检查措施
 - 管理人员监督不到位

培养结果的数据完整性管理示例

工作流程	数据完整性关注点	控制措施
环境监测及取样	行为失控	制订取样计划,对取样活动进行培训,按计划取样,如实记录样品缺失及增补信息,及时准确记录培养结果,数据按时复核
样品转移	丢失或污染	风险评估,制定有效措施
样品处理	跌落、损坏、污染	实验技术培训,增加阴性对照样品,特定区域的环境监测
样品培养	温度超限或超时	培训,通过风险评估制定处置措施
读取培养结果	发生漏记、误记	特定培训,双人读取,及时输入LIMS或填入报告单
超标数据的报告	未及时报告	特定培训,及时报告QA,主管人员定期复核
数据计算	平均值计算错误	有效复核

谢谢

