

# 介紹 ASTM E3106 標準指南《基於科學和風險的清潔程序開發和確效》

By Andrew Walsh, Thomas Altmann, Joel Bercu, Ph.D., Alfredo Canhoto, Ph.D., David G. Dolan Ph.D., Andreas Flueckiger, M.D., Igor Gorsky, Jessica Graham, Ph.D., Ester Lovsin Barle, Ph.D., Ovais Mohammad, Mariann Neverovitch, and Osamu Shirokizawa

## 21 世紀系列：第 1 篇清潔確效<sup>1</sup>

(詳細)討論基於科學、風險和統計的方法。監管和產業的許多措施已導入產業，採用更多基於科學、風險和統計的清潔確效方法。清潔確效的重要里程碑，含 Barr Labs 法庭案例<sup>2</sup>、1996 修訂 GMP，及 1996 修訂<sup>3</sup>並導入 ISPE Risk-MaPP 指南<sup>4</sup>。1996，FDA 提議修訂 GMP，指出：“FDA 期望(要求)製造商辨識(Identify)生產存在(任何)交叉污染風險的藥物，並採取(必要)措施，消除風險”

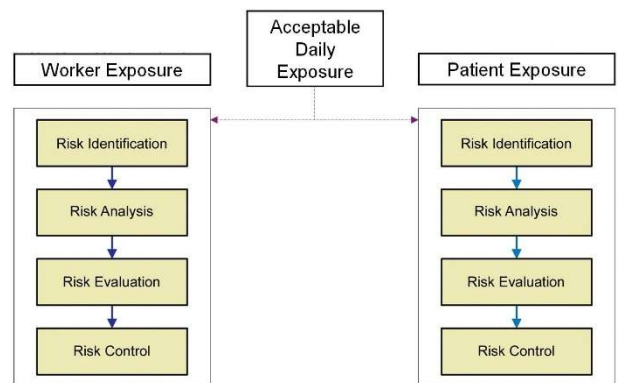
同期，一些監管和產業主題專家(SME)開始挑戰 0.001 劑量或 10ppm 的合法性，以設置清潔確效的可接受限量(Limits)<sup>5</sup>。逐漸認識(Recognized)到，使用(這些)標準計算的限量變化很大，(可能)使低風險產品無需專用設施(備)。(某些)情況下，傳統限量反而不夠低。更重要的是，(逐漸)認識(Understood)在確定(Determining)清潔確效限量時，未考量藥品的(所有)可用毒理學和臨床資料

2004 成立團隊，最終編寫 Risk-MAPP 指南。應對 1996 修訂版的挑戰，需新法來設置(Setting)清潔確效限量，該法考量(所有)可用的藥品毒理學和臨床資料。選擇用於確定製藥作業員接觸藥物的職業暴露限量(OEL)的有效模型。OEL 法(使用)計算可接受每日攝入量(ADI)原則，計算製藥作業員每天工作 8 小時的 OEL。然，ADI 本身與食物和口腔暴露密切相關，FDA 反對使用此術語。(儘管)計算法維持不變，然名稱已變更為可接受的每日暴露量(ADE)，FDA 認為這是可接受的。Risk-MaPP 將 ADE 定義為：人終生經(任何)途徑、每天以或低於此暴露劑量，不太可能產生不良影響的劑量

定義此暴露水平：每天、終生，不會對(任何)暴露途徑的患者，產生不利影響，實際上是非常嚴格的。由於 ADE 基於該化合物的(所有)可用毒理學和臨床資料，故可用于基於健康的暴露限量(HBEL)，不僅適用於作業員暴露量，亦適用於清潔。故，ADE (明顯)取替 Eli Lilly 最初導入的 10ppm 和 0.001 治療劑量標準

右圖(Fig 1)：概述 Risk-MaPP 程序

可接受工作人員暴露(Worker Exposure)和患者暴露(Patient Exposure)使用相同 ADE 基礎。多年來，用於解決作業員暴露問題的方法(即 OEL)將用於解決患者暴露問題。然，現已確定(Decided)風險辨識(Risk Identification)的適當基礎，但仍需 1 種方法處理右側列中(可接受的)患者暴露限量，以確定(Determine)風險分析(Risk Analysis)、風險評價(Risk Evaluation)和風險管控(Risk Control)



## ASTM E3106

2007 起，由美國、歐洲和亞洲的代表組成 1 個全球多學科團隊，為 Fig 1 中的右側開發一種基於科學和風險的方法，以解決患者在清潔後殘留物的暴露問題。團隊(所有)候選人須同意 3 原則：

- 基於科學、風險和統計的標準**：標準反映監管和產業(一直)指向的新方向(Directions)。即，基於科學、風險和統計的清潔程序(簡稱：清程)開發和方法確效。概念和原則，如：ICH Q9、FDA 2008 清潔確效指南草案<sup>6</sup>等的概念和原則，提供思維邏輯(哲學/Philosophy)
- 懷抱新想法(Ideas)**：標準將迎向未來，優化(Improvement)當前產業和監管規範。該標準提出新想法(Thinking)和程序。(很少)有公司不需變更(或進步)，且標準應是新的並能帶來新價值
- 展望未來(Let go of the past)**：團隊成員需接受以上幾點，而非試圖保護公司(可能)存在的任何做法。所有團隊成員須願意宣導產業，(甚至)為自己公司內部而變革(Advocate for change)

Table 1: ASTM E3106 Standard Guide 團隊

Team Member	Company	Country	Areas of Expertise
Thomas Altmann	Ecolab	Germany	Cleaning Agents, Clean-In-Place
Jim Bergum, Ph.D.	BMS (retired)	USA	Statistics
Alfredo Canhoto, Ph.D.	Alnylam	USA	Cleaning Process Development
Michel Crevoisier, Ph.D.	Novartis (retired)	Switzerland	APIs
Igor Gorsky	ValSource	USA	Limits, Statistics
Michael Hrytzak, Ph.D.	BMS (retired)	USA	Clinical Manufacturing
Robert Kowal	J&J (retired)	USA	Statistics
Mariann Neverovitch	BMS	USA	Methods (HPLC, TOC, Visual Inspection)
Mohammad Ovais	Consultant	Singapore	Limits, Statistics, Visual Inspection,
Osamu Shirokizawa	Life Scientia	Japan	Biomanufacturing, Engineering
Andy Walsh	CPCI	USA	Cleaning Process Development, Limits, TOC, Visual Inspection
Joel Young	BMS	USA	Methods (HPLC, TOC, Visual Inspection)

事實證明，此 3 個原則對一些人來說太難了，但最終選擇 1 個團隊，成員在清潔和確效方面擁有豐富經驗及在 1 個(或多個)領域的專業知識。該團隊還有來自製藥、生物技術、API 和臨床製造(Tab 1)公司的代表

### E3106 原則來自 ICH Q9

- ICH Q9 中有 2 個主要的 QRM 原則，是制定 ASTM E3106 的基礎：
- 品質風險評估應以科學知識為基礎，最終與保護患者相關聯
  - QRM 過程的努力程度、形式和文件/紀錄應與風險水平相稱

此 2 個原則適用於確效(Annex II.6)。ICH Q9 聲明適用於清潔，含清程的可接受限量( Annex II.4)。故，可將 ICH Q9 原則改為涵蓋清潔)如下：

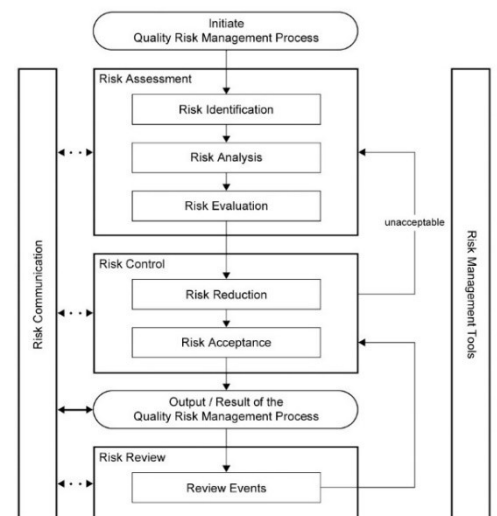


Figure 2: Overview of a typical QRM 程序

“清潔風險的評估應以科學知識為基礎，最終與保護患者聯繫起來；和清潔確效的努力程度、形式和文件/紀錄，應與清潔確效的水平相稱風險”

Risk-MaPP 構建在 ICH Q9 QRM 程序基礎(Fig 2)。ASTM E3106 亦構建在 ICH Q9 QRM 框架，且部分標準依此程序，逐步實施

### FDA 製程確效指南中的概念

FDA 於 2008 發佈新版製程確效指南草案<sup>6</sup>，與產品生命周期概念和 FDA 關於現行版 ICH Q8-Q10 內容一致。最終於 2011 發佈，描述(直接)適用於清潔和清潔確效的概念。FDA 公開表示，新指南適用於清潔確效<sup>7</sup>。將“清程”融入到製程確效指南的元素中，如下所示：

設計清程：建立和獲取清程知識和理解(Understanding)

- (1) 應用實驗設計(DOEs)於清程
- (2) 多變量(因)相互作用
- (3) 使用風險分析工具，篩選(潛在)變數(因)

清程驗證(Qualification)：使用統計方法，分析(所有)收集的清潔資料

(持續的)確認(Verification)清程：使用統計程序管控(SPC)技術

持續優化：使用歷史資料(監控等)或先進(Advances)技術，優化清程

製程確效指南中的概念，可融入此框架，應用在基於科學、風險和統計的清潔方法。結合 ICH Q9 風險管理法與 FDA 的製程確效指南，為實施 Risk-MaPP 方法和解決 1996 提議的修訂，提供 1 種(極好的)方法，以決定製造藥品是否在專用設施(備)。這 2 種方法的組合成為 ASTM E3106 標準指南

### ASTM E3106 清潔風險管理程序

在 ICH Q9，風險評估分為 3 個階段(Fig 2)：風險辨識、風險分析和風險評價

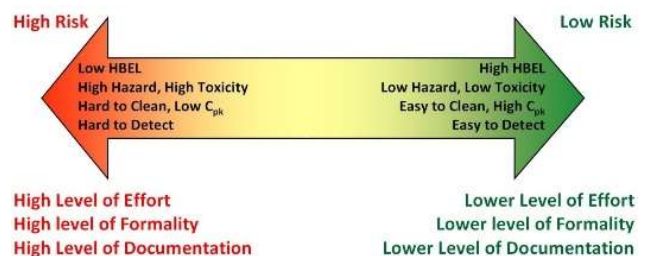
風險定義：風險= f (危害的嚴重度、暴露造成危害的程度、危害的可偵測性)

出於清潔目的，(進一步)風險定義

風險定義：風險= f (殘留物的毒性、殘留物的水平、殘留物的可檢測性)

Figure 3: 使用 ICH Q9 原則清潔風險連續指標 - 對(這些)因素的連續指標及如何影響風險的直觀描述

注意：HBEL 是基於健康的暴露限值，相當於 ADE(或 PDE)



E3106 基於 ICH Q9 的風險原則，即“確效(Validation)的努力(Efforts)程度、正式(Formality)和文件化(Documentation)應與風險水平相稱”。提供 1 種保護患者安全的方法，並確定(Determine)有效(Effective)和高效(Efficient)的清潔確效活動，將努力和資源(Resources)集中在提供最大價值處。下表呈現 ICH Q9 的清潔風險，描述(這些)因素如何影響風險。Fig 3&4 概述 E3106 中 QRM 程序(詳述於以下章節)

**風險評估第 1 步：風險(危害)辨識(Fig 2)**

辨識來自清潔後殘留物的危害、與設備設計(相關的)任何危害及與清程(SOP)相關的任何危害(Fig 5)

**化學危害(Chemical Hazards)**：清潔後殘留物的(潛在)危害，應由合格專家確定(Determined)。E3106 利用 HBEL 評估製造設施(備)清潔對患者的風險，並與 E3219 標準保持一致。已開發的毒性量表(Toxicity scale)(基於 HBEL)，易於可視化合物毒性，故易於比較危害(Fig 6)<sup>8</sup>

**微生物危害(Microbiological Hazards)**：辨識(Identified)來自先前藥品的(潛在)微生物危害，及清潔後增殖的可能

**設備危害(Equipment Hazards)**：需檢查(Examined)設備設計帶來的潛在危害，如：不易(Difficulty)清潔或(可能的)藥品(積聚)殘留。設備設計應易於清潔、檢查和監控，若清潔問題無法解決，應修改(或更換)。這對已運行很長時間，然未設計用於有效清潔、檢查和監控的舊設備，尤其重要

**清程危害(Procedural Hazards)**：使用前，應經清潔 FMEA 或其他風險管理工具，風險評估清程，以消除(或最小化)清程失敗的風險(如：防錯/Poka-yoke、ポカヨケ)，優化清程，使其更可靠(Reliable)和穩健(Robust) 儘管為初期風險評估。然，若辨識出風險(危害)，應降低風險

**風險評估第 2 步：風險分析(Fig 2)**

辨識出所造成的危害後，應分析(與之相關的)風險，含：開發清程、審查設施(備)設計、審查清程和審查分析方法。確定(Determine)可採取(哪些)步驟，減少(或消除)任何鑑別出的風險(Fig 7)

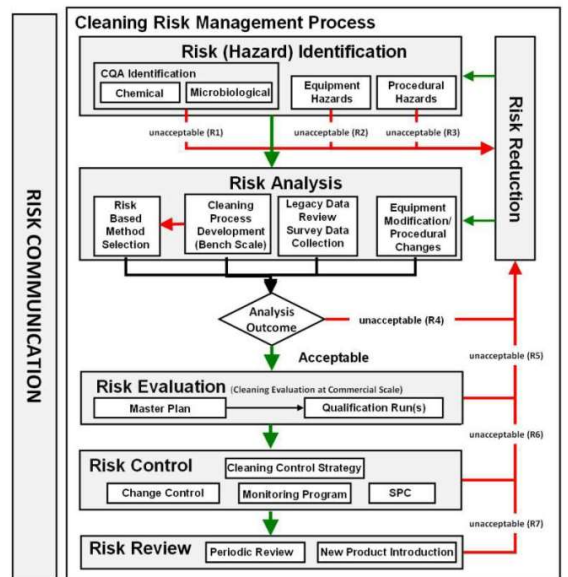


Figure 4: Overview of the ASTM E3106 cleaning risk management process – this diagram is a compilation of all the steps in the cleaning QRM process in E3106 that are described in more detail in the sections below

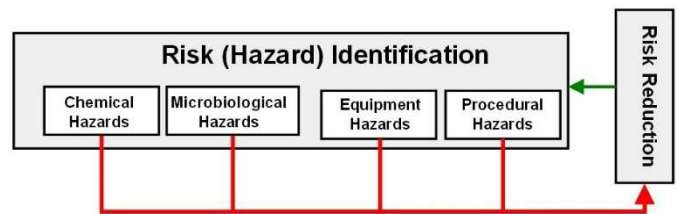


Figure 5: 辨識 4 個危害( hazard)

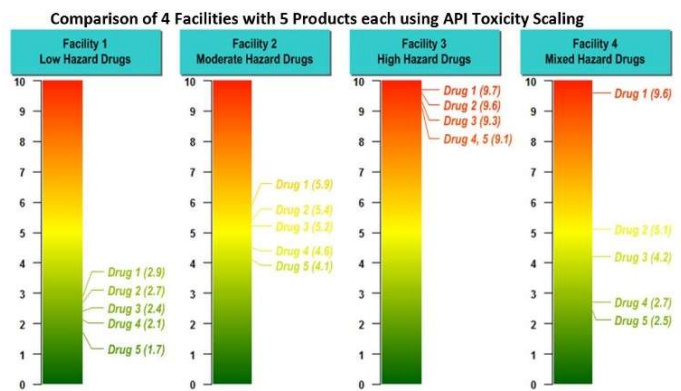


Figure 6: 不同設施的化學危害毒性評分比較示例

□ **開發清程(Cleaning Process Development)**：應在**瞭解**(與殘留物相關的)危害下**制定**清程，**確定**將殘留物水平(盡可能)**降低**(適當的清程參數)。**開發**清程應用於**創建**(Create) SOP。實驗室規模或“小規模/Bench scale”研究，可**提供**寶貴的清程知識和理解(Fig 8)。旨在類比實際製造設備和條件的小型設備中，進行研究<sup>9</sup>

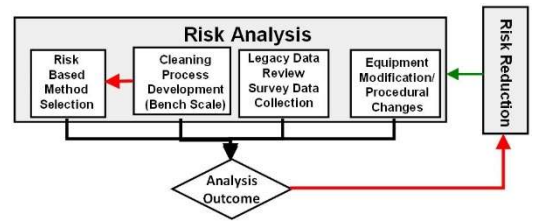


Figure 7: Cleaning risk analysis

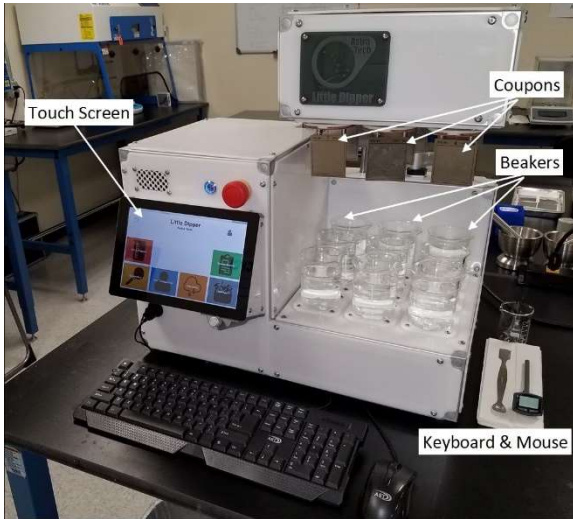


Figure 8: 自動化高通量可清潔性測試設備(專利申請中)- 該設備由微處理器控制，運行Windows 10 IoT Core，可運行多組程式，同時獨立管控和監控多達 9 個測試站。Test coupon 附在(9 個之1 的) 測試站上

□ **(基於風險的)分析方法的選擇(Risk-Based Analytical Method Selection)**：選擇分析方法應基於科學和風險。應**選擇**最簡單、合適且合理的技術，**減少**出錯的可能和**不**必要的費用。**結合**辨識危害與開發資訊(清程)，用於**證明**(Justify)方法選擇的合理性。隨風險水平**提高**，分析複雜度應**提高**(Fig 9)

■ **高危險品或高風險情況**：應考量**使用**專一性法，如：HPLC

■ **低風險情況**：可接受多種成分的存在，可使用**非**專一性法，如：TOC、UV、電導率、pH 和目視檢查

■ **很低風險情況**：單獨使用**目視**檢查進行確效(Validation)，(可能是)可接受的，前提是風險評估**表明**風險**很低**，且可在(適當的)查看條件下**檢查** 100%設備表面。已開發 **2 種**可檢測性量表(Fig 10)，1 種(CDI)用於 TOC(或其他方法)，另 1 種(VDI)用於目視檢查，可視化分析方法的適用(可靠)性<sup>12,13</sup>

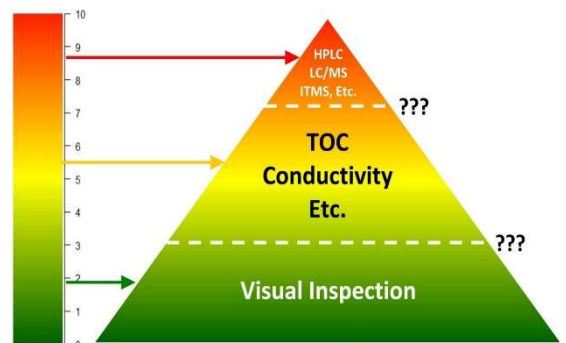
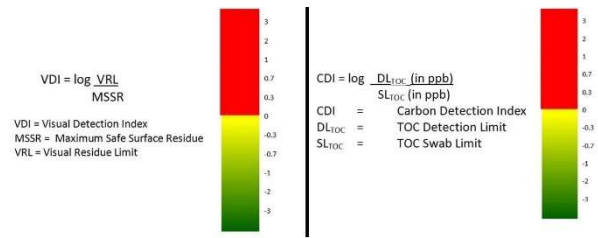


Figure 9: 基於風險的分析方法選擇—公司需**確定**從一種方法**轉向**另一種方法所需的風險水平(See Figure 13).

Fig 10(右圖)：分析方法的可檢測性量表(VDI 及 CDI)。CDI 適用於任何分析方法的度量，可經由簡易公式獲得。當 SL(swab or rinse)和 DL 相等時，對數值(CDI)等於 0(中風險/黃色區)。當 DL 低於 SL 時，CDI 變為負值(低風險/綠色區)。當 DL 提高時，CDI 變為正值(高風險/紅色區)



- **審查歷史資料和收集調查資料(Legacy Data Review and Collection of Survey Data)**：應**審查**清潔歷史及任何偏差、調查和糾正措施。統計**分析**(所有)清潔資料。審查可提供對清程的理解和知識，於風險分析中提供有用的資訊。有助於**辨識**(Identify)清程開發研究中使用的清程參數，**確定**(Determine)清潔失敗的可能性。應有足夠歷史資料分析和結論。若無足夠歷史資料，則應收集及分析**當前**清程的清潔資料
- **修改設備/變更步驟(Equipment Modification/Procedural Changes)**：設備設計(可能)**影響**可清潔性，風險分析**應**予考量。若受限於設備設計(或舊設備)而**無法**獲得令人滿意的清潔效果，則(可能)**需**修改設備、更換或專用。審查 SOP (必要時修訂)，以**防止**由於設備設計而**導致**(潛在的)清潔失敗<sup>11</sup>

### 風險管控第 1 步：風險接受(Fig 2)

完成風險(危害)辨識(Risk (Hazard) Identification)和風險分析(Risk Analysis)並行風險減低(Risk Reduction)後。進入風險**評價**(Risk Evaluation)，是否**接受**殘餘風險(Residual Risk)?若是，則**完成**階段性評估任務。若否，需**進一步**努力執行風險減低(Risk Reduction) (Fig 11)

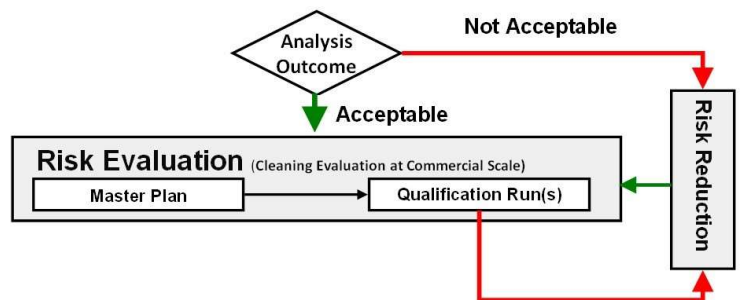


Figure 11: 清洗風險接受和風險評價

### 風險管控第 2 步：風險評價(Fig 2)

風險**評價**資訊來自風險(危害)辨識和風險分析，**確定**(Determine)哪些清潔驗證研究(Cleaning qualifications studies)是必要的?尚需多少研究(How many studies are necessary)?及辨識(Identify)適當的風險管控機制

在**辨識**風險(危害)的清程殘留物、**審查**歷史資料/**收集**調查資料及**審查**設備設計和清程後，應**制定**清潔主計畫(Master plan for cleaning)(Fig 10)。結合風險(危害)辨識和風險分析，為**制定**清潔主計畫和管控策略(CS)提供依據

清潔風險管理過程，若已**充分**執行風險(危害)辨識和風險分析，則合格運行(Qualification runs)應僅為**確認**(Confirmation)作業

評價(Evaluating)認證(Qualification run)期間收集清潔資料(基於表面殘留物的 HBEL)的推薦法，比較清潔資料與基於 HBEL 該清程殘留物的最大安全表面殘留物(MSSR)，確定(Determine)清程能力<sup>14</sup>比較清潔資料與 MSSR，可證明(Demonstrate)設備產品接觸表面上的清程殘留物，是否對患者構成重大風險，並可證明該清程殘留物的安全邊界(The margin of safety)是多少。狹窄的安全邊際表明風險較高，反之亦然。已開發 1 個清程能力量表<sup>15</sup>，可視化清程能力。故，易於比較對清程的有效性(Fig 12)。(類似)程序可用於評估微生物風險<sup>16, 17</sup>

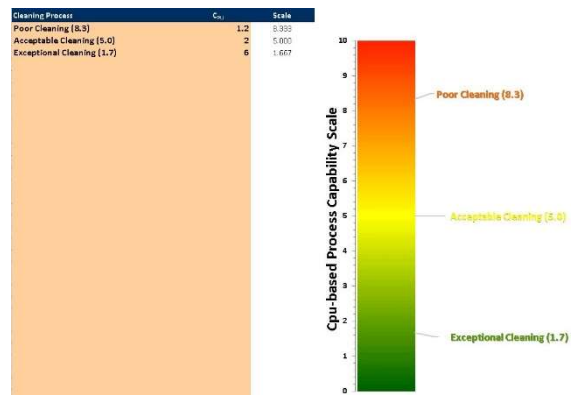


Figure 12: 化學危害的清程能力評分示例

所有清潔(Cleaning runs)結果應收集在資料庫中，根據現有清程，評價(Evaluated)新產品的 HBEL，評估(Assess)潛在清程能力，以降低(Reduce)新產品殘留物。可使用新 HBEL 中的限量及套用當前資料，進行簡單練習及計算清程能力。然，需假設新產品的清程殘留物具相同水平。快速計算清程能力，有助於可清潔性研究

若確定(Determined)新產品的(潛在)清程能力過低，需進一步開發研究清程，以確保(Ensure)清程可有效地將新產品去除到更安全和更可接受的水平

### 風險管控第 3 步：風險管控

在(任何)風險減低活動完成後，制定(Developed)清潔 CS。如：清程開發期間和驗證期間(Qualification runs)所收集的資料(Fig 13)清潔 CS 可含高風險情況下，持續監控關鍵清程參數(CCPPs)，及對關鍵清程品質屬性(CCQAs)採樣和測試，或低風險情況下，可僅行目視檢查風險評價或風險管控所收集的資料(運用分析資料，完成 SPC 限量)。

然後，使用 SPC 限量監控清程，代替(In place of) MSSR 限量(用於風險分析中的風險評價)。已開發出基於化合物毒性及清程能力的矩陣(Matrix)<sup>18</sup>，提供基於 ICH Q9 選擇 CS 的方法(Fig 14(右圖) Shirokizawa 矩陣示例：所付出的努力(Effort)、正式性(Formality)和文件化水平(Documentation)的程度)

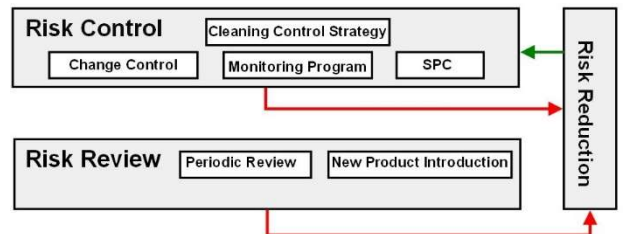


Figure 13: 清洗風險管控與風險回顧

		Toxicity Score									
		10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Process Capability Score	10	1 Not Acceptable Consider Dedicated Facility or Single-use Equipment					2 Formal Cleaning FMEA Cleaning Process Improvement Required Equipment Release After Sampling				
	9										
	8	3 Formal Cleaning FMEA Cleaning Process Improvement Required Equipment Release After Sampling					5 Cleaning Process Improvement Required Visual Inspection supported by Continued Analytical Monitoring Cleaning FMEA Suggested				
	7										
	6	4 Formal Cleaning FMEA Continued Analytical Monitoring Cleaning Process Improvement Suggested									
	5										
	4	6					7				
	3	Formal Cleaning FMEA					Visual Inspection Only for Routine Control and Validation of New Products Cleaning FMEA suggested				
	2	Periodic Analytical Monitoring									
	1										

## 風險回顧(Risk Review)

若已充分(Adequately)執行風險(危害)辨識、風險分析和風險減低步驟，那麼風險回顧應是無事(Uneventful)

風險回顧中(唯一的)顯著事件(Significant event)應是在導入新產品時。將新產品導入共用製造設備或設施前，應決定(Decision)並記錄在設施(備)中製造該產品的適當性(Appropriateness)。含由合格專家(Qualified expert)評估(Evaluation)所有相關毒理學資料，確定(Determine)新產品的 HBEL。評價(Evaluation)現有清程能力，以確定(Determine)清程去除新產品殘留物的潛在有效性。此時，若新產品是可接受且清程是有能力(Capable)，那麼產品的清潔度應經實驗室規模的測試來確定(Determine)，以確認(Confirm)清程參數仍合適。若新產品不能用現有的清程，開發清程將是必要(Necessary)的，含新清程的驗證研究(Qualification studies)

儀表板(Dashboard)廣泛使用於工作，提供簡單的“概覽/at-a-glance”，可快速顯示工作指標、關鍵績效指標(KPI)或(任何其他)對制定工作程序的決策，可視化呈現重要資料間(源)的複雜關係，可有效傳達知識並簡化決策過程。最終，QRM 等至關重要的程序將受益於儀表板，可呈現多個資料來源，從而可高效、信心地做出風險決策(Decision)

量表(Scales)可用于開發階段，如：儀表板。Fig 15 示例顯示：如何快速評價(Evaluated)新化合物，以確定(Determine)當前的清程和分析方法是否允許在共用設備/設施中製造這些化合物。基於新產品基於 HBEL 清潔限量(如：MSSR)的評價(Evaluated)和確定(Determined)：

- 使用產線現有的清潔資料
- 估計(Estimate)對新產品限量的(潛在)清程能力(Potential cleaning process capability)

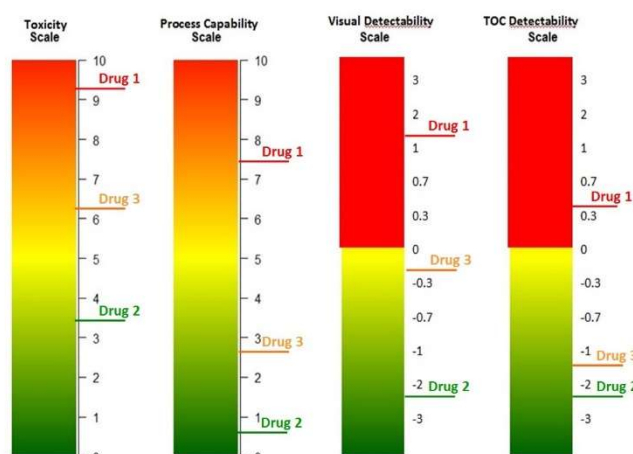


Figure 15: 清潔風險儀錶板示例

新的清潔限量可與已知的檢測限量(如：TOC、目視檢查)比較，使用可檢測性量表(Detectability scales)<sup>12,13</sup> 確定(Determine)現有方法是否能以可接受的方式，檢測新產品

**Drug 1 屬高毒化合物**：當前的清程無法充分(Adequately)清潔，以防止交叉污染。(注意：可比較現有的清潔資料與新化合物限

量，評估(Evaluated)清程能力。)。另，殘留物無法在安全水平(目視甚至 TOC 檢測)。導入 Drug 1 需實質(Substantial)優化清程和分析方法。最有可能，製造商製造 Drug 1 需專用設備/Equipment 或整個設施/Facility(專廠)

**Drug 2 屬非高毒(Not highly)化合物**：當前的清程可輕鬆(Easily)清潔，以防止交叉污染，且可經由目視或 TOC 輕鬆檢測任何殘留物。導入 Drug 2 時無需任何優化，初期評價(Evaluate)可能僅經由目視檢查

**Drug 3 屬中毒(Somewhate)化合物**：當前的清程可充分(Adequately)清潔，以防止交叉污染。然無法經由目視檢查，但可用 TOC 法檢測。導入 Drug 3 也無需(任何)優化

可使用表格以生成量表(Scales)(由 Ovais Mohammad 創建)：鏈結 GNU General Public License <sup>20-22</sup>

## 總結(Summary)

新版 ASTM E3106 更重視基於應用科學和風險的風險辨識和風險分析(含清程開發)。上述內容已涵蓋 Fig 4 (所有)步驟。在初期(Early stages)適當的努力，可減少確效(Validation)的努力(Efforts)程度、正式(Formality)和文件化(Documentation)，允許選擇基於風險的分析方法(含目視檢查)，在產品矩陣(Product matrix)中，簡化新產品的導入

ASTM E3106 可用於創建(Creat)基於科學、風險和統計的清潔和清潔確效新方法。通過實施真正以科學為基礎的方法，如：使用 HBEL 進行風險分析、(適當的)風險評估及(適當的)清程開發，可(輕鬆)制定簡化的清潔計畫，以確保(Ensure)患者安全和產品品質，同時減輕(Lightening)產業的監管負擔

本系列的下一篇文章 ASTM E3219，將詳細討論 HBEL 推導

## 同行評審(Peer Review)

感謝 Bharat Agrawal、James Bergum 博士、Sarra Boujelben、Gabriela Cruz 博士、Parth Desai、Tri Chanh Nguyen、Miquel Romero Obon、Prakash Patel、Siegfried Schmitt 博士、Basundhara Stapit, Ph.D.和 Joel Young 審閱本篇文章，並提供(有用的)評論和建議

## References:

1. Walsh A. and O. Shirokizawa, "Introduction to Science Based and Risk Based Cleaning Validation and the ASTM E3106 and E3219 Standard Guides". Pharm-Tech Japan, March 2020
2. United States vs. Barr Laboratories, Inc. Civil Action No. 92-1744, U.S. District Court for the District of New Jersey: 812 F. Supp. 458. 1993 US Dist. Lexis 1932; 4 February 1993, as amended 30 March 1993.
3. Current Good Manufacturing Practice: Proposed Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals. Federal Register / Vol. 61 No. 87 / Friday, May 3, 1996 / Proposed Rules
4. ISPE Baseline® Guide: Risk-Based Manufacture of Pharmaceutical Products (Risk-MaPP), International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE), First Edition, September 2010.
5. Walsh, Andrew, "Using TOC Analysis for Cleaning Validation" Barnett International Cleaning and Cleaning Validation Conference, Philadelphia, PA, February 2, 2001 DOI: 10.13140/RG.2.2.31546.64962
6. FDA Guidance for Industry: Process Validation - General Principles and Practices January 2011, U.S. Food and Drug Administration (FDA), www.fda.gov.
7. International Pharmaceutical Quality October 29, 2015 (Clarifying Questions Upfront is Key in Process Validation, US and EU PV Principles in Alignment — CDER's McNally)

<https://www.ipqpubs.com/2015/10/29/clarifying-questions-upfront-is-key-in-process-validation-us-and-eu-pv-principles-in-alignment-cders-mcnally-stresses/>

8. Walsh, Andrew, Ester Lovsin Barle, Michel Crevoisier, David G. Dolan, Andreas Flueckiger, Mohammad Ovais, Osamu Shirokizawa, and Kelly Waldron. "An ADE-Derived Scale For Assessing Product Cross-Contamination Risk In Shared Facilities" *Pharmaceutical Online*, May 2017
9. Song, Ruijin, Alfredo Canhoto, Ph.D., and Andrew Walsh, "*Cleaning Process Development: Cleanability Testing and "Hardest-To-Clean" Pharmaceutical Products*" *Pharmaceutical Online*, January 2019
10. European Medicines Agency: 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," 19 April 2018 EMA/CHMP/CVMP/SWP/246844/2018
11. Killilea, M.C., "Cleaning Validation: Viracept, 2007," *Journal of Validation Technology*, November 2012, Vol. 18, Issue 4, [www.ivtnetwork.com/jvt-journal](http://www.ivtnetwork.com/jvt-journal).
12. Walsh, Andrew, Thomas Altmann, Alfredo Canhoto, Ester Lovsin Barle, David G. Dolan, Andreas Flueckiger, M.D., Igor Gorsky, Robert Kowal, Mariann Neverovitch, Mohammad Ovais, Osamu Shirokizawa and Kelly Waldron. "A Swab Limit-Derived Scale For Assessing The Detectability Of Total Organic Carbon Analysis" *Pharmaceutical Online*, January 2018
13. Walsh, Andrew, Thomas Altmann, Alfredo Canhoto, Ester Lovsin Barle, David G. Dolan, Mariann Neverovitch, Mohammad Ovais, Osamu Shirokizawa and Kelly Waldron. "An MSSR-derived Scale for Assessing the Detectability of Compound-Carryover in Shared Facilities" *Pharmaceutical Online* December 2017 Walsh, A., "Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part I," *Pharmaceutical Engineering*, Vol 31, No. 4, July/August 2011, pp. 74–83, available from: <https://ispe.org/pharmaceutical-engineeringmagazine>.
14. Walsh, A., "Cleaning Validation for the 21st Century: Acceptance Limits for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs): Part II," *Pharmaceutical Engineering*, Vol 31, No. 5, September/October 2011, pp. 44–49,
15. Walsh, Andrew, Ester Lovsin Barle, David G. Dolan, Andreas Flueckiger, Igor Gorsky, Robert Kowal, Mohammad Ovais, Osamu Shirokizawa, and Kelly Waldron. "A Process Capability-Derived Scale For Assessing Product Cross-Contamination Risk In Shared Facilities" *Pharmaceutical Online*, August 2017
16. Docherty, S. E., "Establishing Microbial Cleaning Limits for Non-Sterile Manufacturing Equipment," *Pharmaceutical Engineering*, Vol 29, No. 3, May/June 1999, pp. 36–40
17. Walsh, A., "Microbial Aspects in Cleaning Validation," in *Microbiology and Sterility Assurance in Pharmaceuticals and Medical Devices*, Madhu Raju Saghee, Tim Sandle, and Edward C. Tidswell, eds., Business Horizons, 2011, ISBN: 978-8-190646-74-1.
18. Andrew Walsh, Thomas Altmann, Ralph Basile, Joel Bercu, Ph.D., Alfredo Canhoto, Ph.D., David G Dolan, Ph.D., Andreas Flueckiger M.D., Igor Gorsky, Jessica Graham, Ph.D., Ester Lovsin Barle, Ph.D., Ovais Mohammad, Mariann Neverovitch, Siegfried Schmitt, Ph.D., and Osamu Shirokizawa " The Shirokizawa Matrix: Determining The Level Of Effort, Formality, & Documentation In Cleaning Validation" *Pharmaceutical Online*, December 2019
19. Walsh, Andrew, Thomas Altmann, Alfredo Canhoto, Ester Lovsin Barle, David G. Dolan, Andreas Flueckiger, Igor Gorsky, Jessica Graham, Ph.D., Robert Kowal, Mariann Neverovitch, Mohammad Ovais, Osamu Shirokizawa and Kelly Waldron "Measuring Risk in Cleaning: Cleaning FMEA and the Cleaning Risk Dashboard" *Pharmaceutical Online*, April 2018
20. [https://www.researchgate.net/publication/324259996\\_Spreadsheet\\_to\\_Create\\_a\\_Toxicity\\_Scale\\_from\\_HBELs](https://www.researchgate.net/publication/324259996_Spreadsheet_to_Create_a_Toxicity_Scale_from_HBELs)
21. [https://www.researchgate.net/publication/324260079\\_Spreadsheet\\_to\\_Create\\_a\\_Process\\_Capability\\_Scale\\_from\\_Cpu\\_Data](https://www.researchgate.net/publication/324260079_Spreadsheet_to_Create_a_Process_Capability_Scale_from_Cpu_Data)

22. [https://www.researchgate.net/publication/324260010\\_Spreadsheet\\_for\\_create\\_Detectability\\_Scales\\_from\\_TOC\\_and\\_Visual\\_Inspection\\_Detection\\_Limits](https://www.researchgate.net/publication/324260010_Spreadsheet_for_create_Detectability_Scales_from_TOC_and_Visual_Inspection_Detection_Limits)