

工艺验证检查指南

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心

2024年11月

目 录

| | |
|------------------------------|----|
| 1 目的 | 1 |
| 2 适用范围 | 1 |
| 3 工艺验证基本原则 | 2 |
| 3.1 全生命周期管理原则..... | 2 |
| 3.2 质量风险管理原则..... | 2 |
| 4 工艺验证类型 | 3 |
| 4.1 首次工艺验证..... | 4 |
| 4.2 工艺再验证..... | 4 |
| 4.3 持续工艺确认..... | 5 |
| 5 工艺验证方法 | 6 |
| 5.1 传统工艺验证方法..... | 6 |
| 5.2 连续工艺确证..... | 8 |
| 5.3 混合方法..... | 9 |
| 6 商业规模生产工艺验证的实施 | 10 |
| 6.1 商业规模生产工艺验证前准备..... | 10 |
| 6.2 商业规模生产工艺验证方案..... | 12 |
| 6.3 商业规模生产工艺验证的开展..... | 13 |
| 6.4 商业规模生产工艺验证报告..... | 14 |
| 6.5 持续工艺确认实施..... | 14 |
| 7 特殊情况的技术考虑 | 18 |

| | |
|---------------------------|-----------|
| 7.1 多规格产品工艺验证..... | 18 |
| 7.2 包装工艺验证..... | 20 |
| 7.3 多批原液混合生产制剂的验证..... | 23 |
| 7.4 原液冻融的验证..... | 24 |
| 7.5 设备分组的工艺验证..... | 26 |
| 8 工艺验证现场检查要点 | 27 |
| 8.1 验证计划..... | 28 |
| 8.2 工艺验证前提条件的确认..... | 29 |
| 8.3 工艺验证的实施..... | 30 |
| 术语..... | 32 |
| 参考法规及指南 | 33 |

1 目的

工艺验证是保证药品质量和有效的重要活动，贯穿于药品研发和药品上市的各个阶段，确保药品上市许可持有人、药品生产企业能够始终如一地生产出符合预定用途和注册标准的产品。本指南在总结分析国内药品工艺验证实施现状和存在问题的基础上，依据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及附录的相关要求，结合PIC/S GMP指南附录15《确认与验证》的工艺验证原则、ICH相关指导原则，对药品上市前和上市后工艺验证的重点内容进行阐述，为工艺验证现场检查提供参考性指导。

2 适用范围

本指南作为药品检查技术指导文件，概述了工艺验证的原则、类型、方法等，提示产品工艺验证实施的一般要求和特殊情况的技术考虑，并从工艺验证计划、工艺验证前提条件的确认、工艺验证的实施等方面，阐述了现有法律框架下药品商业规模生产工艺验证检查重点。

工艺验证是一项跨越产品整个生命周期的活动，链接工艺开发、商业规模生产工艺验证和常规商业规模生产时期的工艺维护。工艺验证的第一阶段工艺设计主要为工艺表征阶段，基于当前我国工艺验证的相关法规和监管要求以及已在行业内达成的共识，本指南着重阐述工艺验证第二阶段商业规模生产工艺验证和第三阶段持续工艺确认的原则和建议，为检查员进行工艺验证检查提供参考。

3 工艺验证基本原则

3.1 全生命周期管理原则

药品GMP要求工艺验证应当贯穿于产品生产工艺的整个生命周期，从第一阶段工艺设计开始，通过工艺技术转移，到第二阶段商业规模生产工艺验证，再到常规商业规模生产的持续工艺确认，证明药品生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。



3.1.1 在工艺设计和开发阶段，应当建立目标产品概况（TPP）和目标产品质量概况（QTPP），确认关键质量属性（CQAs），确定控制策略，通过工艺设计/开发、工艺放大获得产品和工艺知识，确定商业规模生产工艺。

3.1.2 商业规模生产工艺验证应当对工艺设计进行评估，确认工艺是否具备可重现的商业化生产能力。在我国现有法规标准体系下，商业规模生产条件下开展的首次工艺验证一般在提交药品上市许可申请前完成。

3.1.3 在常规的商业规模生产阶段，通过持续工艺确认、必要的再验证来证明既定的生产工艺能够维持在受控状态。

3.2 质量风险管理原则

质量风险管理应贯穿于工艺设计、商业规模生产工艺验证以及持续工艺确认的整个生命周期验证工作中。在工艺验证质量风险管理过

程中，应当遵循以下基本原则：

3.2.1 风险评估起于工艺设计阶段，并贯穿于工艺验证的各个阶段，通过风险评估增加对产品和工艺知识的理解，识别工艺验证的范围和影响产品质量的要素，控制工艺验证周期中的各种变量，降低产品质量和患者安全方面存在的风险。

3.2.2 在产品研发阶段，通过质量风险管理建立适当的生产及质量控制策略，确定关键工艺参数和关键质量属性，完善工艺参数、中间产品和成品的质量标准。

3.2.3 在商业规模生产工艺验证阶段，根据质量风险管理原则确定工艺验证方法、工艺验证批次数和取样计划，以获得充分的数据来评价工艺和产品质量。

3.2.4 在常规的商业规模生产阶段，通过持续监控产品的工艺和质量参数，根据质量风险管理原则持续确认生产工艺维持在商业规模生产工艺验证的受控状态。

3.2.5 质量风险管理是动态的、持续改进的。基于对产品工艺及其变化等理解的不断加深，应更新风险评估，以确保其适用性。

4 工艺验证类型

基于生命周期管理的工艺验证原则，结合工艺验证开展的原因和时机，工艺验证的类型包括首次商业规模生产工艺验证（生命周期的工艺验证第二阶段，以下简称首次工艺验证）、影响产品质量的重大变更后的验证、必要的再验证、在产品生命周期中的持续工艺确认（生命周期的工艺验证第三阶段）。

4.1 首次工艺验证

首次工艺验证应基于以下原则开展：

4.1.1 首次工艺验证是在工艺开发、设计完成后进行的第一次工艺验证，标志着产品从开发和临床试验样品生产转移到商业规模生产，证明在商业规模生产下工艺设计的有效性和工艺控制策略的适用性。采用新处方、新工艺时应进行首次工艺验证，验证产品生产工艺在商业规模生产条件下的适用性。

4.1.2 首次工艺验证应当涵盖产品的所有规格，可根据风险评估的结果采用简略的方式（如括号法、矩阵法）进行后续的工艺验证，如选取有代表性的产品规格或包装规格、最差工艺条件等进行验证，或适当减少验证批次。

4.1.3 首次工艺验证应当涵盖产品涉及的所有生产线，以证明生产工艺在每条生产线上的可行性和稳健性。

4.2 工艺再验证

工艺再验证包括发生变更时的“改变”性再验证和每隔一段时间进行的“定期”再验证，旨在证实已经验证过的工艺其“验证状态”没有发生漂移，生产工艺和产品质量始终处于受控的状态。

4.2.1 当发生影响产品质量的变更，通常包括制剂处方中辅料的变更、制剂所用原料药供应商的变更、原料药/中药提取/原液和制剂生产工艺变更、生产场地变更、生产批量变更、主要生产设备发生改变等，应基于质量风险管理的原则，经充分评估后进行必要的再验证。

4.2.2 在首次工艺验证后，应当定期（通常每年）进行一次风险评估，确定是否需再验证。

4.2.2.1 对于关键的生产工艺和操作规程，如灭菌工艺、无菌工艺

模拟试验等，应当按照药品GMP要求定期进行再验证。

4.2.2.2 根据产品年度回顾分析情况、偏差/OOS调查结果、投诉调查结果等，进行必要的再验证。

4.2.2.3 当持续工艺确认表明工艺性能存在异常趋势时，或工艺性能趋势达到行动限时，应开展风险评估，根据评估结果确定是否需要再验证。

4.3 持续工艺确认

持续工艺确认是指在产品生命周期中通过对商业规模生产的关键工艺参数及产品质量进行监控和趋势分析，持续确认生产工艺和产品质量始终处于受控的状态。

4.3.1 首次工艺验证完成后，应在常规的商业规模生产中持续确认工艺的受控状态，根据产品或工艺所涉及的风险制定持续工艺监控计划，确保工艺参数始终维持在首次验证建立的范围内。

4.3.2 持续工艺确认包括以下内容：

- 产品质量与工艺的监控与趋势分析；
- 产品质量一致性与工艺能力的分析与评估；
- 触发再验证的趋势结果、后续确认计划。

4.3.3 持续工艺确认应建立一个收集和分析与产品质量相关的产品和过程数据的持续计划。持续工艺确认强调工艺验证的持续状态，并非是回顾性验证或者产品年度质量回顾，也不是在每年某一个特定阶段回顾工艺性能。

4.3.4 在产品生命周期中，考虑到对工艺的理解和工艺性能控制水平的变化，应当对持续工艺确认的范围和频率进行周期性的审核和调整。

4.3.5 持续工艺确认的数据可以用来支持产品质量回顾分析，确认工艺验证处于受控状态。

4.3.6 持续工艺确认的结果可以显示工艺和产品质量的趋势，同时发现工艺监控中不可预期的事件和趋势，提示工艺控制问题或者工艺改进的机会。当趋势出现渐进性变化时，应当进行评估并采取相应的措施。

4.3.7 首次工艺验证后，即可确定持续工艺确认计划并实施。

4.3.7.1 如生产工艺需根据首次工艺验证结果做出调整的，经评估需即时实施持续工艺确认的，应在首次工艺验证之后的首个批次开始生产前启动，并通过变更控制程序进行管理。

4.3.7.2 针对上述情形，可以在首次工艺验证之后的一段时间仍然按照首次工艺验证的取样计划进行取样。

5 工艺验证方法

根据工艺验证的实施方法，工艺验证通常包括传统工艺验证、连续工艺确证、混合型工艺验证，应根据工艺验证类型及产品生产工艺技术（如批量生产模式/连续制造模式）选择相应的工艺验证方法。按照现有的工艺验证理论体系，回顾性工艺验证不再作为工艺验证的一种方法。

5.1 传统工艺验证方法

5.1.1 前验证

5.1.1.1 前验证是前瞻性工艺验证的简称，是目前首选的工艺验证方法，首次工艺验证应采用前验证方法。

5.1.1.2 在新产品、新处方、新工艺、新设备正式投入生产使用前，应采用前验证方法完成工艺验证并达到设定要求。

- 一般在药物研发和/或工艺开发结束，放大至商业生产规模后，在产品上市前进行；
- 验证的批量应当与拟上市商业规模生产批次的批量一致；
- 通常应当在商业规模生产条件下至少进行连续三批成功的工艺验证；
- 连续三批一般是指批号连续的三批，在一段时间内完成，以避免人员、环境等因素造成差异。值得注意的是，一般首次工艺验证应当是连续的批次，中间不穿插其他产品的生产。对于一些特殊情况，如A产品三批生产过程中插入了B产品生产（如 A1→A2→B1→A3，A1→B1→A2→A3，A1→B1→A2→B2→A3），一般来说可以算作是连续三批。但如果A产品连续生产四批（如 A1→A2→A3→A4），仅挑选其中三批（如 A1→A2→A4），这种做法是不可取的。如果确需执行，必须说明批次选取的原因。

5.1.1.3 当发生影响产品质量的重大变更后（如产品处方、工艺、批量发生变更，新建/改建/扩建生产线等），通常采用前验证的方法开展工艺验证，验证的批次应结合相应药品上市后变更指导原则，并基于风险评估确定。

5.1.1.4 涉及工艺复杂的多工序步骤的产品，如原料药、中药、生物制品等，工艺验证应结合工艺复杂性和产品变异性进行考虑，可以通过对单个单元操作（或相关的操作分组）进行验证来实现产品工艺验证。

5.1.2 同步验证

5.1.2.1 同步验证是同步性工艺验证的简称，首次验证或重大变更后的再验证如需采用同步验证的方法，需进行充分论证。

5.1.2.2 在极个别情况下，允许进行同步验证。如因药物短缺可能增加患者健康风险、因产品的市场需求量极小而无法连续进行验证批次的生产。

5.1.2.3 因同步验证批次产品的工艺和质量评价尚未全部完成时产品即已上市，应当增加对验证批次产品的监控。

5.2 连续工艺确证

连续工艺确证通过利用先进的生产技术和分析技术，如“工艺分析技术系统（PAT）”，连续不断地获得质量属性和工艺数据，通过对生产工艺性能进行连续的监控和评估确证工艺的可行性和稳健性。因该方法能够对生产工艺性能持续进行监控和确认，该工艺验证方法可以替代传统工艺验证方法。

5.2.1 连续工艺确证可以应用于工艺验证生命周期中的任何阶段，适用于不同的生产规模，以在线数据为主，可包括多个数据来源（IPC、批处理、在线和离线），通过实时采集，实时分析及实时判断，确保批次的受控状态。

5.2.2 连续工艺确证应基于质量风险管理和生命周期原则，在采用连续工艺确证前应考虑：

- 从先前类似产品和/或工艺中获得的开发和生产知识；
- 通过研发和/或商业生产经验对工艺的理解程度；
- 产品和/或生产工艺的复杂程度；
- 自动化工艺和分析技术的使用水平。

5.2.3 工艺分析技术系统（PAT）可实现工艺和产品属性的连续确

证，确证的重点一般在控制方法的精确性和可靠性、工艺控制改进以及在工艺开发和性能确认阶段未考虑到的工艺变量等方面。

5.2.4 如果数据趋势显示有偏离预期监测结果的迹象，应进行偏离原因的分析，以确定是否需要对该控制系统进行变更，或者是否需对工艺进行改进。

5.2.5 当发现有变量没有被适当监控时，需要进行监控方法的变更。所有变更均应进行风险评估，评估变更是否对工艺和产品属性产生影响，同时应基于风险评估采取行动，以保证残留风险不会对工艺性能或产品质量带来不利影响。应当对变更后的工艺和设备进行确认。

5.3 混合方法

混合方法是一种由传统工艺验证方法和连续工艺确证方法组合而成的工艺验证方法，一般遵循以下原则：

5.3.1 基于大量的产品与生产工艺知识、生产经验和历史生产数据等，在保证对工艺有良好认识的情况下，可以使用传统工艺验证方法和连续工艺确证方法组成的混合方法进行工艺验证。

5.3.2 如产品最初采用传统方法进行了验证，在商业化生产后可采取混合方法进行工艺验证；混合方法也可用于变更后或持续工艺确认的任何验证活动中。

5.3.3 对于不同的生产工序，可以分别使用传统工艺验证或连续工艺确证方法，当采用这种混合方法进行验证时，验证计划/方案中应当明确何种工序采用何种验证方法。验证的批量和批次取决于工艺的风险和连续工艺确证的应用程度。

6 商业规模生产工艺验证的实施

结合我国法规对工艺验证的要求以及ICH Q12生命周期管理理念，工艺验证的实施通常包括：工艺验证前准备、工艺验证方案、工艺验证实施、工艺验证报告以及生命周期中的持续工艺确认。

6.1 商业规模生产工艺验证前准备

在实施产品商业规模生产工艺验证前，应当确认已经完成以下工作。

6.1.1 工艺设计

通过工艺设计，对产品具有较高水平的科学认知。

6.1.1.1 工艺设计阶段通常包括以下几个环节：确定目标产品质量概况（QTPP）、确定关键质量属性（CQA）、选择生产工艺、通过风险评估确定关键工艺参数（CPP）及其对关键质量属性的影响、确定关键工艺参数的可接受范围、工艺放大并确定放大关键工艺参数的可接受范围。

6.1.1.2 控制策略也是工艺设计阶段主要输出之一，开始于研发阶段，并且随着对产品、处方和工艺理解的深入逐步优化。控制策略一般包括：关键物料属性的控制、关键工艺参数的控制、过程控制、中间产品表征、放行检测等。

6.1.1.3 尽管早期工艺设计不需要严格按照药品GMP要求进行，但应在合理的科学原则下进行。应遵循良好的文件规范，记录工艺开发与工艺优化中的数据、观察与结论。

6.1.2 生产工艺技术转移

技术转移是连接研发和商业化生产的重要桥梁，可以将研发过

程中所获得的产品知识和经验转移给生产场地，确保产品商业化生产的顺利进行。

6.1.2.1 技术转移应经过风险评估，风险评估应基于科学知识和经验，包括工艺和产品等方面。技术转移的详细程度与所转移的生产工艺类型和复杂性相适应。

6.1.2.2 产品的技术转移应在良好的质量管理体系下进行，以确保知识传递的准确、风险管控措施的正确实施。质量管理相关工具，如质量风险管理、变更管理、偏差管理、纠正和预防措施伴随技术转移项目的整个进程。

6.1.2.3 转出方应提供与所转移的工艺、产品相关的风险、关键步骤及接受标准等信息，作为差距分析和风险评估工作的基础。转出方还应在相关文件中提供与产品、工艺或程序有关的所有必要信息和知识，以及产品工艺的耐用性问题，供接收方参考。

6.1.2.4 转移过程中的问题和结果应当进行全面回顾分析，并形成技术转移报告。

6.1.3 关键物料供应商批准

用于工艺验证批次生产的关键物料，如直接影响药品质量的原料、辅料和直接接触药品的包装材料需在生产使用前完成供应商的资质确认（如适用，包括工厂主文件、生产许可证、营业执照、质量体系认证证书、产品质量标准、产品生产批件、供应商检验报告书和产品质量历史信誉等）、样品检测及供应商现场审计，确认所用物料及供应商为质量管理部门批准的合格供应商。

6.1.4 厂房设施设备确认

厂房设施设备的安装、运行、性能确认应当在工艺验证前完成，仪表应经过校准，并符合要求。特殊情况下，性能确认经评估可在一

定条件下与工艺验证同步进行。

6.1.5 分析方法确认或验证

工艺验证所涉及到的中间产品、成品的分析方法应当经过验证或确认，并符合要求。应当能够有效地保证工艺验证检验过程的正常进行和检验结果的准确性。特殊情况下与工艺验证同步进行的分析方法确认，需在工艺验证报告中评估检验方法对工艺验证结果的影响。

6.2 商业规模生产工艺验证方案

工艺验证实施前应制定工艺验证方案，根据研发数据或工艺知识明确关键工艺参数(CPP)、关键质量属性(CQA)和相关可接受标准。工艺验证方案应经过相应部门(包括质量管理部门)的审核和批准后，方可执行。

6.2.1 工艺验证方案应至少包括以下内容：

- 验证目的、验证范围；
- 工艺的简短描述（包括批量、批次等）、生产工艺流程图；
- 关键质量属性的概述及可接受限度；
- 关键工艺参数的概述及其范围；
- 需验证的其他质量属性和工艺参数的概述；
- 所要使用的主要设备、设施清单以及校准和确认状态；
- 中间产品的质量标准的（如适用）、成品放行的质量标准；
- 相应的检验方法清单以及验证或确认状态；
- 中间控制参数及其范围；
- 拟进行的额外试验，测试项目的可接受标准，已验证的用于测试的分析方法；
- 工艺验证项目；

- 取样方法及计划（包括取样点及取样样品份数、取样量（如取样体积）、样品储存条件、样品分析方法等），取样应具有代表性，既需覆盖生产全过程，也需考虑最容易造成产品不均匀性的风险点（例如加料过程、设备停机/启动过程等重要事件对产品均匀性的影响）；
- 记录和评估结果的方法（包括偏差处理）；
- 职能部门和职责；
- 人员培训；
- 建议的时间进度表；
- 引用文件（如工艺设计报告、工艺验证主计划、商业规模生产的批记录、相关设施、公用工程、设备确认文件、质量标准及检验操作规程等）。

6.3 商业规模生产工艺验证的开展

验证实施人员应按经批准的工艺验证方案要求有序实施验证活动，验证过程中的记录应及时、准确、清晰并有适当的说明（如对一些验证活动或验证过程中异常情况、偏差的说明）。

6.3.1 采用传统工艺验证方法进行验证时，通常应当通过额外的取样检测对关键生产步骤进行研究。取样应当充分考虑取样代表性。

6.3.2 工艺验证的实施应当符合药品GMP要求，质量管理如质量风险管理、变更管理、偏差管理、纠正和预防措施等有关要求在工艺验证实施过程中均应当遵守。

6.3.3 发生可能影响产品质量的重大偏差时，应当评估是否需进行再验证。如未按既定的工艺验证方案进行操作，偏离了生产工艺要求，无法证明按照既定的生产工艺生产出符合要求的产品，则应当重

新开展工艺验证。如工艺验证时物料属性、工艺参数等控制在原有的验证范围内，但产品质量属性发生偏离，经调查可能是由于工艺参数不恰当或物料质量范围过宽，则应基于偏差调查的结果，启动变更，对生产工艺进行调整，再对变更后的生产工艺进行验证。

6.4 商业规模生产工艺验证报告

工艺验证结束后，应及时汇总分析获得的数据和结果，必要时使用统计学工具对数据进行分析，判断是否符合工艺验证方案要求，生产工艺是否处于受控状态，并明确工艺验证结论，撰写验证报告。

6.4.1 应在报告中对验证过程中出现的偏差进行评估和彻底调查，并采取相应的纠正措施和预防措施。

6.4.2 变更已批准的验证方案的，应当重点关注变更内容，对变更前后的内容进行对比分析。

6.4.3 验证报告应当经过书面审核、批准。

6.4.4 当验证结果不符合预先设定的可接受标准时，应当进行记录并分析原因。

6.4.5 工艺验证批次间的各评价项目的生产/监控数据应当无明显差异，具有良好的稳定性和重现性。否则应对工艺验证期间波动较大的数据进行调查分析，以确认产品生产的持续稳定性。

6.4.6 如对原先设定的可接受标准进行调整，需进行科学评估，得出最终的验证结论。

6.5 持续工艺确认实施

6.5.1 持续工艺确认计划

持续工艺确认的设计开始于商业规模生产工艺控制策略的建立。

在工艺验证主计划之下持续工艺确认计划通常包括以下要素：

- 职能部门和职责；
- 取样和数据收集的策略；
- 数据分析方法（例如过程控制统计方法和程序）；
- 可接受标准（适当时）；
- OOT 和 OOS 结果处理策略；
- 决定何种工艺变更或工艺趋势需返回工艺设计阶段和/或工艺验证阶段的机制；
- 持续工艺确认的周期。

6.5.2 持续工艺确认报告

确认报告是确认结果的输出，通过确认证明整个生产过程中关键工艺参数及质量属性是否得到适当控制，工艺是否维持在验证状态；是否需要通过改变工艺或产品的某些方面来改进和/或优化工艺，例如操作条件（范围和设定点）、工艺控制、组件或工艺中物料特性；是否需要进行额外的工艺设计和工艺验证活动等。确认报告内容通常包括：

- 确认的原因和目的；
- 确认的时间段及产品批次；
- 确认实施的描述；
- 确认数据、结果的总结和分析；
- 明确的确认结论；
- 确认过程中的异常处理（包括变更、偏差、OOS/OOT）和对验证结论的影响评估；
- 下阶段持续工艺确认的时间。

6.5.3 持续工艺确认期间如果监测工艺发现了漂移与偏离，应进

行分析调查,若超出行动限需执行偏差处理程序。根据偏差调查结果,如果是工艺问题应针对具体原因采取必要的措施,如增加取样、调整工艺及后续的持续工艺确认方案(如必要)或开展必要的再验证等。持续工艺确认期间如发生关键工艺参数等可能影响产品质量的改变时,应进行变更审批。

6.5.4 已上市品种持续工艺确认

6.5.4.1 已上市品种通常有较完善的监控,一般不需要采取太多行动,但是也应基于对工艺历史、监控数据以及工艺变化的评估做出相应决定。评价工艺时,应采用统计学方法对工艺稳定性和工艺能力进行评估。

对现有工艺控制策略适宜性的评估,可以作为决定该产品持续工艺确认中是否需要其他额外取样/监控的基础。应考虑进行一段时间的加强取样,以获得大量变量的评估数据,作为设定日常取样和监控水平和频次的依据。

6.5.4.2 判断产品的取样计划是否充分时,可采用统计学的方法对其科学性、合理性及代表性进行评价。根据数据的数量和类别不同,有些数据可能无需进行统计分析,但应作为对历史数据和监控方法进行初步评估的一部分。

6.5.5 持续工艺确认取样计划

6.5.5.1 在持续工艺确认中可通过常规取样获得一些数据,但也应当考虑非常规取样。取样计划在由首次工艺验证阶段进入持续工艺确认阶段时应动态更新,且应定期更新和审核。

6.5.5.2 一个增强的取样计划(可同时包括在线和离线分析)可保证收集到足够的的数据。首次工艺验证的取样计划是持续工艺确认取样计划的基础。但如果首次工艺验证证明,商业化生产时某些参数能够

得到有效控制，则这些参数可以不纳入持续工艺确认取样计划中。例如，生产工艺要求充分清除工艺残留或工艺相关杂质，这可在首次工艺验证批中得到证实，不需要在持续工艺确认时继续取样和测试。当历史数据有限或数据显示有较大变动时，首次工艺验证后应继续进行取样和趋势分析，以充分保证某一特定杂质受到控制。

6.5.5.3 持续工艺确认的取样批次和批内的取样频次应在持续工艺确认的取样计划中说明。

6.5.6 数据分析和趋势分析

6.5.6.1 持续工艺确认计划应说明收集的数据如何进行分析。一方面可与预定的可接受标准进行比较，特别是对于严格受控的数据；另一方面可进行数据的统计分析，评估工艺趋势，此时应在持续工艺确认计划中明确持续工艺控制的统计方法和原则。通常可用控制图评估一段时间的工艺控制情况，其适用于评价过程控制并分析工艺趋势。根据持续工艺确认要求，控制图可按批为基础建立和评估。

6.5.6.2 应建立预期标准以确认工艺处于受控状态。如超出控制范围（如趋势超标、超出控制限、检验结果超标、超出行动限等），则应启动偏差等。应结合风险评估使用趋势分析和过程控制等统计学工具。

6.5.7 持续工艺确认监测结果的应用

在商业化生产中，除了工艺趋势分析外，还需要整合持续工艺确认监测结果来维持生产工艺的已验证状态，通过对监测结果进行审核、沟通，完善生产过程的控制策略。

7 特殊情况的技术考虑

7.1 多规格产品工艺验证

对于采用传统工艺验证方法开展的工艺验证，经过充分科学论证，可以基于风险，采用括号法、矩阵法等简略的方法减少部分规格的验证批次。选择代表性验证规格和批数的理由应在工艺验证总计划和工艺验证方案中概述，并应考虑在后续常规商业规模生产时对所有规格进行补充性验证，经风险评估采用合适的验证方法。

括号法策略适用于单个工艺元素可变，但其它全部可变条件保持固定的情况下。当制剂不同规格产品间所有非活性和活性组成比例完全相同时，可考虑使用括号法。例如使用相同的终混物(可以是粉末、颗粒或微丸)，压制成不同规格的药片或灌装成不同规格颗粒剂或灌装成不同规格胶囊剂。

矩阵法适用于不同规格产品间有多于一种变化时的工艺验证。该方法基于的假设是选定的验证规格和批次可代表所有组合情况。

工艺验证中，使用括号法和/或矩阵法选择验证规格和批次数示例如下：

示例1（含有缓释微丸的缓释胶囊）：

使用相同的缓释微丸灌装不同规格产品，微丸灌装量与产品规格成正比。工艺验证可采用括号法减少中间规格验证批次，验证批次包括至少3批缓释微丸的工艺验证，胶囊灌装工艺验证包括高、低规格各3批，中间规格各1批。

示例2（采用湿法制粒工艺制备的亲水凝胶骨架缓释片）：

不同规格间通过调整填充剂1的处方用量使得片重保持相同。此

外，不同规格制粒工艺还包括不同制粒溶液使用量这一变量，且中间规格制粒溶液使用量在高低规格制粒溶液使用量范围内。此产品工艺验证可采用矩阵法减少中间规格验证批次，验证批次包括高、低规格各3批，中间规格各1批。

| 规格 | 10mg | 20mg | 30mg | 40mg |
|------|------------|------|------|------|
| | 各组分用量 (mg) | | | |
| 原料药 | 10 | 20 | 30 | 40 |
| 填充剂1 | 68.5 | 58.5 | 48.5 | 38.5 |
| 填充剂2 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 缓释材料 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 润滑剂 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| 包衣材料 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 片重 | 210 | 210 | 210 | 210 |
| 制粒溶液 | ++++ | +++ | ++ | + |

示例3 (口服溶液剂):

不同规格间灌装体积和灌装浓度均不相同。由于高低规格产品工艺包括了灌装体积和灌装液浓度的极端状态，此产品工艺验证可采用矩阵法减少中间规格验证批次，验证批次包括高、低规格各3批，中间规格各1批。

| 灌装体积 (ml) | 灌装液浓 (mg/ml) | 成品规格 (mg) |
|-----------|--------------|-----------|
| 10 | 2.00 | 20 |
| 10 | 4.00 | 40 |
| 15 | 4.00 | 60 |
| 10 | 8.00 | 80 |
| 15 | 8.00 | 120 |
| 20 | 8.00 | 160 |
| 25 | 8.00 | 200 |

示例4（含有缓释微丸的缓释胶囊）：

使用相同的缓释微丸灌装不同规格产品，微丸灌装量与产品规格成正比。由于微丸处方、批量、工艺等变更，但后续灌装工艺未发生变更，此种情况变更性再验证包括变更后缓释微丸的工艺验证，以及代表性规格的胶囊灌装工艺验证。

需特别强调的是，此处工艺验证产品规格和批次的选择仅是从工艺验证角度进行考虑，稳定性及样品检验等方面对于产品规格和批次的选择需参见相关指导原则。

7.2 包装工艺验证

对于无产品依赖性的部分包装工艺，需要验证的是包装而不是产品。当确定包装设备和/或操作没有影响产品关键质量属性（CQA）时，如固体制剂的瓶装或铝塑包装等，可以制定针对不同包装量、不同尺寸药片或胶囊的通用验证策略。

7.2.1 包装工艺的验证策略

对于包装验证而言，验证主要针对包装工艺开展。当确定包装设备和/或操作没有影响产品关键质量属性（CQA）时，可通过生命周期的设备确认来确保产品生命周期的包装工艺验证。

7.2.1.1 矩阵法验证包装工艺

在考虑验证策略矩阵时，应考虑不同包装、属性和参数的组合。有些属性需要包括最小和最大的尺寸，有些属性则可以根据最差条件的方式进行验证（如：包装设备运行速度）。可以在设备确认（如：OQ、PQ）期间对不同属性的组合进行确认，并根据确认期间执行的测试范围，替代具体产品包装工艺验证。

7.2.1.2 包装工艺验证的批次

应通过风险分析来确定所需批次数，风险评估因素包括：对产品
和工艺的经验理解、产品和工艺复杂性、类似的生产线/工艺的知识、
产品暴露保持时间的评估等。

当产品包装工艺与现有的包装工艺非常相似，低风险的产品/工
艺可能只需要一个批次进行验证，而高风险产品/工艺可能需要多个
批次进行验证。

示例5（固体制剂产品塑瓶包装工艺验证矩阵选择策略）：

| 序 号 | 产 品 | 规格 | 瓶尺寸 | 盖尺寸 | 带 防 儿 童 设 计 | 计 数 | 填 充 | 干 燥 剂 | 封 口 | 密 封 | 速 度 | 标 签 |
|--------|--------|------|-------|------|----------------------------|--------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | A | 5mg | 20ml | 28mm | Y | 30 | Y | Y | Y | Y | 200 | C |
| 2 | A | 10mg | 20ml | 28mm | Y | 30 | Y | Y | Y | Y | 220 | C |
| 3 | B | 60mg | 20ml | 28mm | Y | 30 | Y | N | Y | Y | 200 | D |
| 4 | B | 60mg | 50ml | 28mm | Y | 30 | Y | N | Y | Y | 200 | E |
| 5 | B | 60mg | 100ml | 33mm | N | 60 | Y | N | Y | Y | 100 | F |

因素1：对于包装验证而言，不考虑A或B产品的差异；

因素2：假设每种产品规格都有不同大小的片子，则需要对1
（5mg）、2（10mg）、3或4或5（60mg）进行验证；

因素3：假设每个内包装尺寸都有一个不同高度的瓶子，并且尺
寸可能会影响到感应热密封的热量，每个尺寸都应该进行验证，故需
要对1或2或3（20ml）、4（50ml）和5（100ml）进行验证；

因素4：每个尺寸的盖应该被验证，故需要对1或2或3或4（28mm）、
5（33mm）进行验证；

因素5：包装带有防儿童设计的包装是最差形式，故对1或2或3或
4进行验证；

因素6：假设每个产品计数是独立的，故需要对1或2或3或4（30

计数)、5(60计数)进行验证;

因素7: 所有包装均有填充物, 故对任意包装进行验证即可;

因素8: 使用干燥剂是最差条件, 故需对1或2进行验证;

因素9: 通常情况下速度越快条件越差, 故需要对2进行验证;

因素10: 不同产品的标签只是内容不同, 这里仅考虑标签的大小布局的差异, 故需对1或2(C)、3(D)、4(E)、5(F)进行验证;

考虑到上述因素, 可以选取混合组合进行验证, 以便采取更少的验证数量识别包装工艺的最差情况。并且在后续引入新产品时, 进行不断的评估以使其始终能够覆盖工艺的最差情况。

示例6(包装工艺风险):

通过对产品、包装能力和包装线的分析, 以新的、现有的/类似的、现有的三个类型, 评价不同情况给患者带来的风险。

| 包装情形 | 产品 | 包装能力 | 包装线 |
|------|-----|---------|---------|
| a | 新的 | 新的 | 新的 |
| b | 新的 | 新的 | 现有的/类似的 |
| c | 新的 | 现有的/类似的 | 新的 |
| d | 类似的 | 现有的/类似的 | 现有的/类似的 |
| e | 现有的 | 新的 | 现有的/类似的 |
| f | 类似的 | 类似的 | 类似的 |
| g | 现有的 | 类似的 | 现有的 |

注:(1)这里的产品指的是保护药品不受外界损害、污染和变质的药品包装;(2)包装能力可以理解为生产过或验证过相似包装工艺, 具备一定的知识和经验, 能够顺畅的执行包装工艺。

对于一个全新的包装线、包装工艺, 因缺乏足够的知识和工艺理解, 相应的风险较高; 反之, 对于成熟的生产线且生产过类似的药品包装, 对相应包装工艺具有足够的了解和控制, 那么风险则较低。最

终的包装工艺风险，应基于包装工艺特点和生产需求，判定整体风险的高低，选择合适的包装验证批次。

7.3 多批原液混合生产制剂的验证

工艺设计中，如果存在多批原液混合生产一批制剂的情况，应首先确保每批次原液的质量符合要求、可追溯，原液混合生产等工艺稳定可控。在设计合理的基础上，在工艺验证中还应充分考察混合均匀性。

7.3.1 多批原液混合生产的前提条件

采用多批原液混合生产一批制剂的，应至少符合下列条件：

- 混合的每批原液均应在有效期内；
- 每批原液应按规定的工艺生产、单独检验，并符合相应质量标准要求；
- 不得将不合格批次与其他合格批次原液进行混合制备半成品；
- 混合的各批原液应可追溯；
- 如需对原液进行稀释或加入其他辅料制成半成品，应确定半成品的质量控制要求，包括检定项目和可接受的标准；
- 原液合批生产应规定一批制剂对应的原液批次数（不包括多批次的原液零头合批生产制剂）。

7.3.2 多批原液混合生产的工艺验证

当存在多批原液混合生产一批制剂时，工艺验证应重点关注验证批次批量的代表性、解冻和混合过程的参数控制、配制后的均匀性等方面。

7.3.2.1 验证批次批量的代表性

工艺验证批次的生产规模应具有代表性，关注生产最大产量的限

定，保证生产出具有批间一致性、质量可控的产品。

7.3.2.2 解冻和混合过程的参数控制

应根据合批的策略充分评估确定验证方案，需要考虑不同的混合体积比例、批次数目等的变异可能对解冻（如涉及）和配制混匀过程产生的影响。

对于使用冻存的原液生产的品种，应对解冻条件进行考察。原液合批生产的操作不应影响单个包装原液的解冻速率或解冻步骤的操作时间，否则应通过验证证明这些变化不会影响蛋白的质量。此外，在解冻和配制过程中原液的稳定性应经过验证。

7.3.2.3 配制后的均匀性

配制均匀性方面，在制剂生产前应确保合并使用的原液批次质量均一，同时应证明经配制后的中间产品混合均匀。

配制均匀性的考察中应当充分考虑影响混匀效果的因素，例如配制体积（批量）、搅拌转速、混匀时间，验证时所选择的条件应当能够覆盖商业化生产时的范围。此外，原液如经过冻存，应在风险评估的基础上选择经冻存后的原液批次进行均一性验证。

选择取样点时，应考虑真实反映配制系统内的整体混匀情况，对配制系统进行混合均一性研究或在验证过程中取不同位置样品，以避免数据缺乏代表性。所考察的指标应结合产品本身的特性进行评估，除蛋白质含量、辅料含量外，对于有特殊要求的产品还应考虑产品相关杂质，如聚体、降解物含量等，以充分评价中间产品质量的均一性。应结合分析方法的波动情况，合理制定混合均匀性的可接受标准。

7.4 原液冻融的验证

原液通常需要低温保存，长期贮存一般为-20℃、-40℃、-80℃或

更低温度。对于原液冻融过程的研究和验证,应综合考虑冻融容器(冻融袋)的性能、冻融容器与原液的相容性、原液质量在冻融过程中的变化情况等方面。

7.4.1 冻融袋的性能

冻融袋是一种一次性的预组装无菌容器,使用中的温度变化及长期的低温储存需求对其设计提出了一定挑战。

冻融袋的选型应考虑如下要点:

- 袋体材质应耐受使用温度变化、长期低温储存及反复冻融,如有必要,应设计保护壳来确保储存和运输过程中的密封性;
- 冻融袋及保护壳(如有)等的设计应考虑温度交换需求;
- 袋体、管路、接头及其他各类组件的设计应易于操作和清洁;
- 标签应确保在使用过程中不会脱落或无法辨识。

冻融袋性能的相关验证应包括特定温度下的长期储存及反复冻融等条件对于冻融袋的影响,考察的参数应覆盖最差的使用情况(如最低温度、最长时间、冻融条件和次数等)。如果原液涉及复杂的运输过程,还应考虑按照相关标准开展运输验证,确保运输过程中不会出现污染或泄漏。这些验证也可以由供应商完成。

7.4.2 冻融袋材质与原液的相容性

应根据相关指导原则对冻融袋与原液的相容性进行研究,如可提取物和浸出物试验、吸附情况等,并开展安全性评价。

7.4.3 冻融工艺的验证

原液的冻融过程可能对质量产生影响,例如过慢或过快的冻融速率会加剧浓差极化现象或产生细小冰晶,从而引发蛋白的聚集或降解,影响产品的纯度和活性(如聚合物、降解物水平等)。故对于冻融过程,应结合产品实际情况合理设计参数,可采用程序控温或梯度控温

的方法进行控制，并综合考虑装载情况对产品冻融的影响，验证过程应评价冻融产品包装温度分布情况，确认冻融产品每步骤均达到预定温度。

应在研究的基础上，明确定义冻融过程的工艺参数，并进行验证。通常工艺中的关键或重要操作参数可能包括：

- 蛋白浓度；
- 缓冲液的组分和浓度；
- 冻结温度和速率；
- 解冻温度和速率；
- 容器的种类和尺寸。

可评估这些操作是否应在实验室中比例缩小模型进行质量特性的研究，如存在任何关键参数，应在商业化规模下进行监控和验证。如存在反复冻融，应模拟实际生产条件进行考察，并在制剂工艺验证中使用经过反复冻融的原液。工艺验证过程中，应关注冻融相关的参数控制及冻融前后产品质量的变化情况，充分评价冻融过程在批次间是否稳定一致、具有重现性。

在原液和制剂的稳定性研究中，应考察反复冻融对于产品质量的影响。在选取稳定性考察的样品批次时，应考虑样品的代表性，例如选用原液经反复冻融后生产的制剂成品进行成品的稳定性考察。

7.5 设备分组的工艺验证

中成药的提取、生物制品细胞培养通常在多条生产线上进行，每条生产线使用相同的设备和工艺，使用设备分组法进行提取单元、发酵单元的工艺验证是可行的。

例如，生物制品生产中，当使用多组同样的设备进行发酵单元操

作时，可以考虑使用设备分组法进行发酵工艺验证。当使用设备分组法进行工艺验证时，设备的型号和生产商应相同。工艺验证时，应综合评估对工艺知识的理解程度、关键工艺参数的数量及对产品的影响，以及工艺参数的控制能力等来确定每个设备组中每台设备开展工艺验证的批次数，如对于一个没有关键工艺参数的操作单元，可以进行较少批数的工艺验证。分组法应在验证方案中清晰论证，并有数据证明。

示例7（设备分组法进行生物制品发酵工艺验证）：

| 设备分组 (生物反应器) | 评估 | 工艺验证 运行次数 | 支持数据 |
|-----------------|--|---|------------------------------|
| #1 #2 #3 | 对比： 结构设计 设计规格 材质 IQ、OQ、PQ 验收标准 操作原理 工艺控制仪器 和软件 | 生物反应器#1—3 批 生物反应器#2—1 批 生物反应器#3—1 批 | 支持参数范围的 多个小规模生产 过程运行数据 |

8 工艺验证现场检查要点

药品生产现场检查中对工艺验证的关注是确保药品生产过程能够稳定、可控地生产出符合预定用途和注册要求的产品。现场检查应基于产品的质量特性、法规要求、工艺验证的策略（类型、方法）评判工艺验证的科学性、合理性。基于本指南前面所概述的原则和建议，

工艺验证检查关注以下内容。

8.1 验证计划

8.1.1 工艺验证前是否进行了风险评估。

8.1.1.1 工艺验证是否使用质量风险管理方法，基于从研发阶段或者商业生产期间的变更中累积的知识和了解，根据需要是否重复进行风险评估，是否详细记录用于支持验证活动的风险评估方法；

8.1.1.2 执行风险评估的人员是否对产品、工艺、设备等有充分的认识和经验；

8.1.1.3 是否基于对产品和工艺的充分理解，评估出工艺中关键物料、关键设备、关键步骤、关键控制点、关键工艺参数；

8.1.1.4 是否针对关键工艺及关键工艺参数制定控制策略；

8.1.1.5 通过工艺关键性分析是否识别出验证过程中需注意的与产品安全性、有效性的关键质量属性相关联的风险，以及是否有措施来控制或减轻这些风险；

8.1.2 是否基于风险评估制定工艺验证计划，检查工艺验证计划是否完整，包括验证的范围、目标、设计和计划的合理性，工艺验证的策略（类型、方法）是否适当；

8.1.2.1 新产品的工艺验证是否包括所有规格和生产线，是否计划在商业规模生产上市销售前完成；上市许可批准后，是否对上市许可申请时的工艺验证重新进行评估，以保证符合药品注册批准的要求和质量标准；根据评估结果需要重新工艺验证的是否制定工艺验证计划；

8.1.2.2 工艺验证采用的方法是否与工艺验证类型相适应；

8.1.2.3 采用前验证和同步验证的，是否根据生产工艺的复杂性、

工艺变更的类别，基于风险评估决定工艺验证的批次，尤其复杂产品（如中药、生物制品、原料药等）或生产周期较长产品验证批次选择的合理性，证明其生产工艺的一致性；

8.1.2.4 对工艺验证的要求是否持续贯穿于工艺的整个生命周期，常规商业规模生产期间是否对生产工艺制定相适宜的持续工艺确认计划，确保工艺一直处于受控状态；

8.1.2.5 经验证的商业规模生产工艺，所规定的原辅料、包装材料、设备、批量、生产场地、工艺、检验方法、人员条件是否发生变更，是否根据对变更的评估结果制定工艺验证计划，验证方法是否与变更程度相适应，如同一场地内或者两个不同场地之间转移的产品是否制定工艺验证计划。

8.2 工艺验证前提条件的确认

8.2.1 对照验证总计划，检查工艺验证前设备、设施、公用设施和系统是否已经确认；检查相关的性能确认结果能否符合即将验证的生产工艺要求。

8.2.2 对照工艺验证方案、中间产品质量标准、成品质量标准，检查工艺验证所用的分析方法是否已进行验证或确认并符合要求。

8.2.3 对照合格供应商清单，检查工艺验证批次生产前，关键原辅料、包装材料的生产商（供应商）是否已批准确认。

8.2.4 对照工艺验证方案/报告/记录、人员培训档案及记录，检查日常生产操作人员是否在工艺验证前经过了适当的培训（如药品GMP、工艺操作和验证程序等相关知识和技能），并参与工艺验证批次生产。

8.3 工艺验证的实施

8.3.1 工艺验证方案

8.3.1.1 方案的内容是否完整、合理；

8.3.1.2 在工艺验证方案中明确关键工艺参数、关键质量属性和相关可接受标准，以及操作的关键要素、关键工艺参数和关键控制指标，是否与研发数据或知识相一致；

8.3.1.3 验证方法、验证批次是否与风险评估的结果一致，是否与预定的验证计划相符。

8.3.2 工艺验证报告及记录

8.3.2.1 验证方法、验证批次、关键工序、关键工艺参数是否与方案一致；

8.3.2.2 对照产品工艺规程及相关操作规程，检查工艺过程及工艺参数与工艺验证报告相关要求一致，并按要求对关键工艺参数进行监控；

8.3.2.3 查看批生产记录，记录中工艺步骤和参数执行是否与工艺规程一致，参数范围及数值等与验证的工艺一致；对关键参数进行监控及记录，监控及记录内容完整；验证过程中发生偏差的，是否进行偏差调查，并对工艺验证结果进行分析和评价，对采取纠正预防措施的有效性是否进行评价；

8.3.2.4 查看批检验记录，重点关注影响产品关键质量属性的检验项目的检验结果，是否符合工艺验证的接受标准；如存在超出标准（OOS）、超出趋势（OOT）、异常数据（AD）的，是否进行相应处理，并对工艺验证结果进行分析与评估。

8.3.3 关注工艺验证中偏差与纠正情况，验证实施过程中发现方

案存在缺陷，或者结果出现偏差或异常的，应按照偏差处理规程记录偏差，查找原因，并采取纠正措施。对于重大偏差应有补充性验证方案，并重新进行验证。所有偏差处理是否经过审核、批准。

8.3.4 查看相关设备、仪器的电子数据，关注验证过程中生产、检验数据的可靠性。

8.3.5 药品注册核查工艺验证，对照工艺开发与工艺设计阶段形成工艺开发报告，检查工艺验证方案、验证报告中关键工艺参数（CPP）、关键质量属性（CQA）和相关可接受标准与研发数据或工艺知识是否相符。是否制定上市后验证计划，如持续工艺确认，上市后常规商业化生产的药品GMP符合性检查，关注工艺设计（阶段一），商业规模生产工艺验证（阶段二）和持续工艺验证（阶段三）三个阶段的实施情况，是否符合预定的验证计划。

8.3.6 关注商业规模生产过程中持续工艺确认的范围和频次，查看持续工艺确认方案和报告，是否采用合适的工具对已验证的工艺变化和工艺性能进行判断，工艺和产品质量是否始终处于受控状态。

8.3.7 关注工艺验证及持续工艺确认时产品关键质量属性（如含量、杂质），是否在规定的限度内；重点关注杂质限度，是否与工艺开发阶段确定的限度或者关键临床和毒理研究批次的杂质数据相当。

8.3.8 关注产品原辅料、包装材料、生产工艺、生产设备、生产场地等变更的产品工艺再验证情况，是否符合预定的验证计划。

8.3.9 产品质量回顾分析如工艺性能发生漂移时，是否根据评估进行工艺再验证。

8.3.10 在发生影响产品质量重大偏差的情况下，是否根据评估进行工艺再验证。

8.3.11 对于无菌生产工艺，是否在产品工艺验证前完成相关的无

菌工艺研究和控制，如非最终灭菌的无菌制剂，检查无菌工艺模拟试验是否开展，以及无菌工艺模拟试验的可接受标准是否有规定，是否合理；无菌工艺模拟持续时间、班次是否能代表日常生产时间、班次；无菌工艺模拟试验样品的培养温度是多少，是否适合所有潜在微生物污染的回收；无菌工艺模拟试验样品剔除的原则，是否具有代表性，能够发现日常生产工艺中存在的潜在的微生物风险；确保灌装后的样品接触到所有无菌表面；无菌工艺模拟试验的界限，模拟范围是否能够覆盖日常生产的无菌工艺；无菌工艺模拟试验的灌装体积是如何考虑、确定的；无菌工艺模拟试验干预的类型和频率有无已批准的指导文件，是否存在模拟不合理的干预；无菌工艺模拟试验开展的次数是否合理等。具体可参考《无菌工艺模拟试验指南（无菌制剂）》《化学药品注射剂灭菌和无菌工艺研究及验证指导原则》。

8.3.12 结合产品和生产工艺的特点，关注混合均匀度和中控剂量单位均匀度。如化学药口服固体制剂工艺验证，取样计划及验收标准可参考《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则》或其他取样计划并拟定验收标准。

8.3.13 验证文件（方案、报告、记录等）是否保存完整，是否按照规定保存期限进行保存。

术语

1. 工艺设计（Process design）：基于工艺开发或放大活动获得的知识定义商品化生产工艺的书面化过程。

2. 工艺验证(Process Validation)：为证明工艺在设定参数范围内能有效稳定地运行并生产出符合预定质量标准和质量特性药品的验

证活动。

3. 持续工艺确认 (Continued Process Verification/Ongoing Process Verification): 在常规商业规模生产过程中, 持续收集和分析产品工艺数据, 以证明工艺在商业化生产中始终处于受控状态的书面证据。

4. 连续工艺确证 (Continuous Process Verification): 一种对生产工艺性能进行连续监控和评估的工艺验证方法。

5. 同步验证 (Concurrent Validation): 在商业化生产过程中进行的验证, 验证批次产品的质量符合验证方案中所有规定的要求, 但未完成该产品所有工艺和质量的评价即放行上市。

参考法规及指南

- [1] 《药品生产质量管理规范 (2010年修订)》
- [2] 《药品生产质量管理规范 (2010年修订)》附录 确认与验证
- [3] PICS GMP指南及附录
- [4] ICH Q7 原料药GMP
- [5] ICH Q8 药品研发
- [6] ICH Q9 质量风险管理
- [7] ICH Q10 药品质量体系
- [8] ICH Q12 药品生命周期管理
- [9] FDA工业指南《工艺验证: 一般原则与规范》
- [10] ISPE 药品包装验证综述
- [11] PDA TR60 工艺验证: 生命周期方法
- [12] ISPE 践行生命周期模式的工艺验证指南