

药品生产验证指南

(2003)

国家食品药品监督管理局 药品安全监管司 组织编写
药品认证管理中心



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

F4267-62

74/78

药品生产验证指南

(2003)

国家食品药品监督管理局 药品安全监管司 组织编写
药品认证管理中心

化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心
·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药品生产验证指南 (2003). / 国家食品药品监督管理局
药品安全监管司, 国家食品药品监督管理局药品认证管理
中心组织编写. —北京: 化学工业出版社, 2003. 5

ISBN 7-5025-4171-3

I. 药… II. ①国…②国… III. 制药工业-质量管理体
系-验证-中国-指南 IV. F426.7-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 028903 号

药品生产验证指南

(2003)

国家食品药品监督管理局 药品安全监管司
药品认证管理中心 组织编写

责任编辑: 张文虎 郎红旗 叶露 杨燕玲

责任校对: 洪雅姝 李林

封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 40 字数 995 千字

2003 年 7 月第 1 版 2003 年 7 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4171-3/R·137

定 价: 150.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

1996年原国家医药管理局组织编写出版的《药品生产验证指南》，为我国制药企业开展药品生产质量管理规范（GMP）的验证工作起到了积极的推动和指导作用。近几年来，随着医药科技的进步、信息的广泛交流和国外资金的融入，我国制药工业得到了突飞猛进的发展。为进一步贯彻《中华人民共和国药品管理法》（2001年修订）和《中华人民共和国药品管理法实施条例》，实施《药品生产质量管理规范》（1998年修订），提高我国药品GMP认证工作的整体水平，应广大制药企业的强烈要求，国家食品药品监督管理局药品安全监管司和药品认证管理中心组织全国既有较高理论水平又有实践经验的专家，在总结了近几年我国制药企业验证工作的基础上，参照国际上GMP验证工作的发展现状，对原版《药品生产验证指南》的内容做了较大的修改与补充，出版《药品生产验证指南（2003）》，以适应我国加入世界贸易组织和制药工业发展的需要。

该书内容丰富，不仅介绍了药品GMP验证的基本理论和方法，还注重以大量验证实例的形式具体介绍各验证过程。我深信，该书的出版发行将有助于我国的药品生产验证工作步入一个新阶段。

国家食品药品监督管理局局长

郑筱萸

二〇〇三年六月七日

再 版 前 言

《药品生产验证指南》一书于1996年出版发行后，我国制药企业将它作为重要的技术参考书，在组织和实施验证中起了积极作用。在过去的几年内，制药业发生了许多重大的事件。在国内：国家食品药品监督管理局（SFDA）组建成立；《药品生产质量管理规范》（1998年修订）颁布实施；《中华人民共和国药品管理法》（2001年修订）及《药品管理法实施条例》颁布施行。在国际上：我国加入世贸组织；美国食品药品监督管理局（FDA）及人用药品注册技术要求国际标准协调会（ICH）正式公布原料药GMP，使ICH成员国有了原料药通用的GMP标准。这些对我国制药业的进一步发展必将产生深远的影响。因此，《药品生产验证指南（2003）》作为一本技术参考书，在总结了前几年我国制药企业验证实践的基础上，按照国际社会公认的GMP要求，阐述验证的哲理、验证的方法、手段及合格标准，对原版的内容做了必要的修订和补充，以适应我国制药业的发展及广大读者的实际需要。

《药品生产验证指南（2003）》增加了“滴眼剂生产验证”一章和“中药生产验证”（另行出版）；较大幅度地修改和充实了非最终灭菌产品生产验证及口服制剂回顾性验证的内容。

总则中增加了“项目设计建设中的验证”，概述验证总计划的制订及项目建设对验证文件的要求。专家们称验证总计划是实施GMP的起点，它体现了“质量是设计及生产出来的”重要思想，对项目设计及技改具有指导意义。此外，总则中将设备验证与工艺验证的联系及区别作了讨论，以避免企业在实际工作中容易产生的混淆。

第三篇为检验方法、清洁验证及无菌保证。这篇共三章，对原版的内容作了较大的充实与修改。如检验方法验证中，在修改检验方法验证的同时，参照最新版美国药典的要求，充实了药品微生物检查方法验证的内容。近年来国内外企业通过大量的实践，对清洁验证逐步达成共识。因此本版将“清洁验证”作为一章单独列出，便于对清洁验证的方法、取样要求、参照物选择及残留物限度进行系统而详细的阐述。本篇第三章“无菌保证”，是在原大容量注射剂附录的基础上修改扩充而成。它参照“最终灭菌产品参数放行”国际研讨会的专题材料，对热力灭菌的基础理论、灭菌设备、微生物监控等方面做了较详细的阐述，回答了最终灭菌产品 F_0 是否必须大于8、流通蒸汽灭菌在何种条件下可以认可等问题，这有助于理解及执行《中华人民共和国药典》（2000年版）附录灭菌法的要求，缩小我国与国际间的差距。专家们认为，参数放行是一个重要的概念，随着验证在药品生产及其工艺过程的深入开展，人们对参数放行的信心必将倍增，它的应用范围也将越来越广。参数放行给人们的启示是：必须进一步将GMP管理的重心从成品检验把关的思想，转移到验证及生产全过程的有效监控上来。

《药品生产验证指南》是一本验证工作方面的技术参考书，不具有法规性。编者按此精神，在修订各篇、章的过程中，根据不同内容的要求和剂型特点，努力阐述有关的验证理论，尽可能结合生产实践介绍验证的操作和实例。企业在运用书中的某一验证指标和方法时，还应参考其他剂型的有关内容，并注意结合本企业的实际情况和我国药品监督管理相关法规开展验证工作。

本书由大连辉瑞制药有限公司、上海禾丰制药有限公司、无锡华瑞制药有限公司、中美上海施贵宝制药有限公司、中美天津史克制药有限公司、中国大冢制药有限公司、西安杨森制药有限公司、西南药业股份有限公司、杭州眼力健制药有限公司、陕西汉江药业股份有限公司和葛兰素史克制药(重庆)有限公司等11个单位的专家和工程技术人员,结合本企业的实践经验,分别承担有关篇、章的编写修订任务。在工作中,得到上述单位领导的大力支持,在此表示感谢。

由于编者水平有限,难免有不足之处,恳请专家及读者不吝赐教。

国家食品药品监督管理局药品安全监管司

国家食品药品监督管理局药品认证管理中心

2003年6月

目 录

第一篇 总 则

第一章 验证的由来及意义	1	第二节 前验证的一般步骤及要点	16
第一节 引言	1	一、设计确认	17
第二节 验证的由来	1	二、安装确认	17
第三节 术语、缩略语	2	三、运行确认	18
第四节 验证的内涵	5	四、性能确认	19
第五节 企业实施验证的原则要求	6	五、工艺验证及产品验证	19
第二章 项目设计建设中的验证	8	第三节 回顾性验证	20
第一节 将验证哲理融入设计	8	第四节 验证合格标准的确定	21
第二节 重视项目建设中的清洁	9	第五节 工艺验证及产品验证的相 关性	23
一、厂房建造中的清洁	9	第五章 验证文件	24
二、管道、HVAC 系统的清洁	10	第一节 验证文件的基本内容	24
三、设备的清洁	10	一、验证文件的标识	24
第三节 项目和验证的协调	11	二、文件的审核批准	24
第三章 验证的分类及适用条件	12	三、验证总计划	25
第一节 前验证	12	四、验证计划	26
第二节 同步验证	13	五、验证方案	27
第三节 回顾性验证	13	六、验证原始记录	27
第四节 再验证	14	七、验证报告及小结	27
一、强制性再验证和检定	14	八、验证总结报告	28
二、改变性再验证	14	第二节 回顾性验证文件	28
三、定期再验证	14	参考文献	29
第四章 验证的组织及实施	15		
第一节 验证职能机构及职能	15		

第二篇 厂房与设施的验证

第一章 药品生产企业的厂房与设施	31	第一节 药品生产环境	43
第一节 GMP 对药品生产企业厂房与设 施的要求	31	第二节 空气洁净技术在药品生产企业 的应用	44
一、概述	31	一、药品生产环境的空气洁净度级别 要求	44
二、我国 GMP 对药品生产企业厂房与 设施的要求	31	二、净化空调系统的空气处理措施	45
三、药品生产企业洁净室(区)的特点	32	三、空气洁净技术的具体应用	51
第二节 厂房设计的确认	33	第三节 空气净化系统的验证	53
一、厂房与设施验证的内容	33	一、空气净化系统验证的组成	53
二、厂房设计的确认	34	二、空气净化系统测试仪器的校准	54
第二章 药品生产环境的验证	43	三、空气净化系统的安装确认	55

四、空气净化系统的运行确认	59	一、药品生产企业公用工程的主要 内容	112
五、洁净度测定	65	二、公用工程的要求	112
附录 2-1 受控环境验证实例	68	第二节 洁净室(区)的排水系统和电气 照明	113
第四节 环境消毒方法及效果的验证	72	一、洁净室(区)的排水系统	113
一、洁净室的消毒措施	72	二、洁净室(区)的电气和照明	114
二、消毒效果的验证	75	第三节 工业气体的验证	116
附录 2-2 消毒效果验证实例	77	一、概述	116
第五节 无菌室人员更衣的确认	80	二、工业气体的验证	118
一、建立更衣的标准操作程序	81	三、气体过滤器的完整性试验	122
二、人员的发菌量	81	第四节 过滤系统的验证	123
三、更衣的确认程序	82	一、过滤器的结构	123
第六节 环境验证的周期	82	二、过滤器及过滤系统的验证	125
第七节 HVAC 的通风与除尘系统验证	84	第五章 制药设备的验证	131
一、HVAC 的含义	84	第一节 《规范》对制药设备的要求	131
二、通风与除尘的作用	85	一、净化、清洗和灭菌的要求	131
三、通风与除尘系统的验证	88	二、材质、外观和安全设计要求	131
第三章 纯化水、注射用水(清洁蒸汽)系统 的验证	90	三、结构设计要求	132
第一节 概述	90	四、在线监测、控制和验证的要求	132
第二节 GMP 对工艺用水的要求	91	五、对公用工程的要求	133
第三节 纯化水、注射用水系统	93	第二节 仪器、仪表的校准	133
一、工艺用水处理的对象	93	一、仪器、仪表和计量	133
二、水的净化技术	94	二、仪器仪表在保证产品质量中的重要 作用	134
三、GMP 对纯化水、注射用水系统的 规定	95	三、仪器仪表的周期校准	134
第四节 纯化水、注射用水系统的验证	99	四、不合格仪器仪表的处理	136
一、纯化水、注射用水系统验证的方法	99	五、仪器仪表校准的内容	137
二、纯化水、注射用水(清洁蒸汽) 系统验证的文件	100	第三节 设备的安装确认和运行确认	141
三、纯化水制备设备确认的要点	100	一、设备的设计确认和工厂验收试验	141
第五节 纯化水系统的验证	104	二、设备的安装确认	143
一、纯化水系统的安装确认	104	三、设备的运行确认	148
二、纯化水系统的运行确认	105	四、设备的性能确认	150
三、纯化水系统的监控(验证)	106	第四节 设备的清洁验证	151
四、纯化水系统验证的周期	107	一、设备清洁验证中常用的术语	151
第六节 注射用水(包括清洁蒸汽)系统 的验证	107	二、验证设计	151
一、注射用水系统的安装确认	107	三、设备清洁验证步骤	153
二、注射用水系统的运行确认	108	四、清洁验证失败的调查	155
三、注射用水系统的监控(验证)	109	五、清洁程序的制订	155
四、注射用水系统的日常监测	111	六、验证报告的完成	157
五、注射用水系统验证的周期	111	七、验证报告的审查和批准	157
第四章 其他公用工程的验证	112	第五节 设备变动控制	157
第一节 公用工程的要求	112	一、变动控制的有关定义	157
		二、有关部门的责任	157

三、设备变动的控制方法	157	参考文献	158
-------------------	-----	------------	-----

第三篇 检验方法和清洁验证、无菌保证

第一章 检验方法验证	159	四、残留溶剂的限度标准	200
第一节 概述	159	五、微生物污染控制标准	201
一、引言	159	六、取样与检验方法学	201
二、检验方法验证的意义	160	七、验证方案	203
第二节 验证的定义及分类	161	第四节 验证的实施	204
一、验证的定义	161	第五节 清洁方法的监控与再验证	204
二、验证的分类	161	一、日常监控	204
第三节 检验方法验证的基本内容	162	二、变更管理	205
一、检验仪器的确认	162	第六节 清洁方法的优化	205
二、检验方法验证的类型及基本要求	164	第七节 验证方案实例——大容量注射剂	
三、检验方法验证过程	167	在线清洗验证方案	206
第四节 药品微生物检查方法的验证	167	一、目的	206
一、微生物学检验的影响因素	168	二、清洁规程	206
二、消除抑菌性的方法	168	三、验证人员	206
三、药品微生物检查方法的验证——		四、参照产品与限度	206
生长比较法	169	五、取样工具	207
四、更换培养基的验证	171	六、取样溶剂	207
第五节 确认及验证示例	172	七、检验仪器	207
一、仪器确认示例	172	八、取样和检验方法	207
二、检验方法验证示例	178	九、取样位置	207
附录 3-1 容量仪器、分析天平及精密仪器		十、取样计划	207
的校正	185	参考文献	208
参考文献	190	第三章 热力灭菌动力学基础与无菌	
第二章 清洁验证	191	保证	209
第一节 概要	191	第一节 热力灭菌的动力学基础	209
第二节 清洁方法的制订	192	一、热对活细胞的作用	209
一、清洁方式	192	二、影响灭菌效果的因素	210
二、清洁规程的要点	193	三、热力灭菌的对数规则	210
三、清洁剂的选择	194	第二节 灭菌产品的无菌保证	219
第三节 清洁验证方案的准备	195	一、无菌检查的局限性	219
一、参照物质与最难清洁物质	195	二、灭菌和无菌保证	222
二、最难清洁部位和取样点	195	三、容器/密封系统完好性考察	237
三、残留物限度的确定	197	参考文献	238

第四篇 制剂生产验证

第一章 粉针剂生产验证	239	一、洁净生产厂房	241
第一节 概述	239	二、注射用水生产、贮存、供应、使用	
一、粉针剂生产验证的主要内容	239	系统	244
二、粉针剂生产验证的基本过程	240	三、洁净蒸汽系统验证	244
第二节 厂房设施、公用工程系统的		四、HVAC 系统	245
验证	241	五、计算机控制系统的验证	247

第三节 灭菌系统的验证	247	第七节 验证结果的评价与确认	330
第四节 干热灭菌、除热原系统的验证	248	一、影响冻干制品特性的因素	330
一、干热灭菌设备构造、性能及工程质量		二、超过“设计允许值”时的处理	
评价	249	方法	331
二、干热灭菌器安装质量确认	251	第八节 冻干工艺日常监控与再验证	331
三、干热灭菌器设备运行确认	251	一、冻干工艺的日常监控活动	332
四、仪表校正	251	二、冻干工艺的再验证	332
五、性能确认	252	第九节 回顾性验证	332
第五节 湿热灭菌系统的验证	255	参考文献	332
一、验证目的	256	第三章 大容量注射剂的验证	334
二、验证项目及要 求	256	第一节 引言	334
三、再验证	257	第二节 厂房及公用工程系统	335
第六节 无菌粉针剂分装过程的验证	257	一、厂房及空调净化系统	335
一、无菌粉针剂分装过程验证——		二、纯化水及注射用水系统	337
非培养基模拟分装法	257	三、氮气系统	342
二、无菌粉针剂分装过程验证——		第三节 设备	342
培养基模拟粉针剂分装试验	258	一、洗瓶机	342
第七节 产品生产工艺过程的验证	264	二、洗塞机	347
参考文献	264	三、灭菌柜	349
附录 4-1 $\times\times\times\times 1.0g$ 无菌粉针剂	265	四、过滤设备	355
第二章 冻干粉针剂生产验证	281	五、干热灭菌设备	359
第一节 概述	281	六、灌装及压盖设备	360
第二节 冻干工艺的基本知识	281	第四节 工艺过程	361
一、冻干工艺概述	281	一、清洁	361
二、冻干工艺的优缺点	282	二、在线灭菌	364
第三节 冻干过程简介	283	三、过滤系统	366
一、冻干工艺曲线及产品干燥过程	283	四、产品验证	368
二、预冻	283	参考文献	371
三、升华干燥	283	第五节 塑料容器的工艺验证	371
四、二次干燥	284	一、生产工艺流程	371
第四节 冻干粉针剂的生产工艺与设备	285	二、塑料容器污染水平的调查	372
一、典型的冻干粉针剂工艺流程	285	三、容器重量偏差、折叶强度的验证	372
二、冻干工艺机械设备、辅助系统及		四、清洗验证	372
控制系统概述	285	五、吹洗过程中除静电效果的验证	372
第五节 冻干粉针剂生产设备验证	290	六、灭菌条件验证	373
一、验证方案的准备	290	参考文献	373
二、冻干有关技术文件的确认要求	290	附录 4-2 容器/密封系统完好性试验——	
三、冻干机械设备的确认	291	微生物侵入试验	373
四、其他工艺设备的性能确认	299	附录 4-3 大容量注射剂湿热灭菌工艺的	
第六节 冻干生产工艺验证	301	生物指示剂验证	375
一、产品的工艺验证	301	附录 4-4 嗜热脂肪杆菌 D 值测定法	379
二、制造过程工艺验证	305	附录 4-5 灭菌柜及灭菌程序验证示例	381
三、冻干生产线工艺平面的设计确认	325	第四章 小容量注射剂生产验证	392
四、空调净化系统的确认	327	第一节 概述	392

第二节 厂房与公用系统验证	393	三、异常情况的再验证	440
一、气体验证的概述	393	第六节 回顾性再验证	440
二、惰性气体验证	393	第七节 生产工艺的日常监控	440
三、压缩空气的验证	395	参考文献	441
第三节 设备验证	398	第六章 片剂、胶囊剂、干混悬剂生产	
一、安瓿洗烘灌封联动机	398	验证	442
二、湿热灭菌柜及灭菌程序的验证	405	第一节 概述	442
第四节 药液过滤系统的验证	414	一、范围	442
一、概述	414	二、责任	443
二、超过滤	414	三、过程描述	443
三、微孔滤膜	416	四、步骤	443
四、我国微滤技术的发展趋势	419	五、验证工作总结	444
五、过滤工艺系统验证	419	六、可接收标准	444
第五节 生产工艺验证	420	七、参照	444
一、产品验证	422	第二节 生产工艺流程图	444
二、验证小组	422	一、片剂生产工艺流程	444
三、验证内容	422	二、胶囊剂生产工艺流程	444
四、验证结果汇总	422	第三节 生产设备验证	446
五、验证结果与评估	422	一、预确认/设计确认	446
第六节 清洗验证	423	二、安装确认	448
一、目的	423	三、运行确认	453
二、取样容器的准备	423	四、性能确认	457
三、验证的实施	423	第四节 生产工艺验证	458
四、验证结果与评价	424	一、新产品确定处方和工艺前的预	
参考文献	424	试验	459
第五章 滴眼剂生产验证	425	二、新产品处方、工艺的确认和关键	
第一节 概述	425	工序的验证	459
第二节 滴眼剂的生产工艺	425	三、产品工艺验证	459
一、药品质量设计	425	四、再验证	466
二、生产工艺流程	425	第五节 清洁验证	466
第三节 校准	428	一、概述	466
一、校准的定义	428	二、组织	467
二、验证所必需的校准	428	三、实施	467
第四节 前验证	428	四、清洁验证的后续措施和再验证	473
一、灭菌工艺验证	428	第六节 回顾性验证	479
二、无菌培养基灌装模拟试验	436	一、回顾性验证的准备阶段	480
三、配液混合均匀性的确认	437	二、回顾性验证方案的制定	480
四、产品密闭性的稳定性考察	438	三、统计和分析	480
五、使用标签及不干胶标签的验证	438	四、同步验证	484
六、清洁验证	438	五、总结和批准	484
七、人员素质、教育、训练	439	第七节 试验方法及分析方法的验证	484
第五节 再验证	439	一、概述	484
一、变更时的再验证	439	二、内容	484
二、定期再验证	439	第八节 干混悬剂生产的验证	490

一、概述	490	四、清洁验证文件	525
二、工艺流程图	490	五、清洁程序的再验证	526
三、干混悬剂生产环境	490	第六节 小结	526
四、生产设备	490	参考文献	526
五、生产验证的前提条件	491	第八章 定量吸入气雾剂验证	528
六、验证的实施	491	第一节 概述	528
七、干混悬剂产品/工艺验证例	495	第二节 定量吸入气雾剂的生产工艺	528
参考文献	497	一、工艺流程图	528
第七章 混悬剂、乳膏剂、栓剂的生产		二、工艺流程的设置	528
验证	498	第三节 定量吸入气雾剂验证工作的组织	
第一节 概述	498	和实施	530
第二节 厂房与设施验证	498	一、验证的组织	530
第三节 设备验证	499	二、验证的实施	530
一、设备验证的目的	499	第四节 定量吸入气雾剂验证的一般	
二、设备验证的方法	499	要求	530
三、设备验证结论	505	一、简述	530
四、设备变更控制	506	二、厂房的验证	531
五、原有设备的验证	506	三、公用系统的验证	531
六、设备验证文件	506	四、计算机系统的验证	531
第四节 工艺过程验证	507	五、生产设备的验证	531
一、工艺过程验证的目的	507	六、生产工艺的验证	531
二、工艺过程验证的方法	507	七、人员验证	534
三、工艺过程验证结论	515	八、其他相关验证	534
四、工艺过程验证文件	516	第五节 验证实施的实例	534
五、回顾性验证	517	一、建立验证小组	534
第五节 清洁验证	521	二、制订和批准验证总计划	535
一、清洁验证的目的	521	三、确认检查和检验	536
二、清洁验证的方法	521	四、验证总报告	538
三、清洁验证结论	525		

第五篇 原料药的生产验证

第一章 无菌原料药生产工艺的验证	541	第四节 产品均一性的验证	563
第一节 概述	541	一、无菌性的验证	564
第二节 验证项目	542	二、不溶性杂质和金属颗粒污染的	
一、厂房设施的验证	542	检查	564
二、生产设备在线蒸汽灭菌规程的		附录 5-1 对筒式过滤器的检验	564
验证	542	附录 5-2 离心机 (FS-1) 的蒸汽灭菌	567
三、射线灭菌的验证	556	附录 5-3 热穿透实验结果评价	569
四、过滤除菌系统验证	556	附录 5-4 生物指示剂法确认蒸汽灭菌的	
五、生产工艺的验证	559	效果	569
六、清洗验证	560	第二章 非无菌原料药生产验证	571
第三节 不溶性微粒控制	562	第一节 概述	571
一、不溶性微粒的来源	562	第二节 验证总计划	571
二、不溶性微粒控制	562	一、介绍	571

二、生产区域概述	571	四、工艺验证的内容	580
三、验证组织机构及职责	572	五、附加研究	582
四、支持文件	572	六、可接受标准	582
五、验证方法	572	七、偏差	583
六、可接受标准	572	八、验证文件	583
七、验证文件要求	572	附录 5-9 工艺验证方案样本	583
八、标准操作程序	572	附录 5-10 工艺验证报告样本	584
九、时间进度和人力安排	573	第五节 清洁验证	586
十、附录	573	一、验证的目的	586
第三节 设备验证	573	二、清洁程序的一般要求	586
一、验证的目的	573	三、清洁验证的一般要求	587
二、技术标准确认	573	四、清洁验证的内容	588
三、设计确认	574	五、清洁验证的文件	590
四、安装确认	574	参考文献	590
五、运行确认	575	第三章 无菌制剂用的非无菌原料药的生产	
六、性能确认	576	验证	591
七、变更控制	576	第一节 概述	591
附录 5-5 安装确认方案样本	576	第二节 非无菌原料药附加验证要求	591
附录 5-6 安装确认报告样本	577	一、产品的附加要求	591
附录 5-7 运行确认方案样本	577	二、环境的附加要求	592
附录 5-8 运行确认报告样本	578	三、生产用水的附加要求	592
第四节 工艺验证	578	四、其他物料的附加要求	592
一、验证的目的	578	五、设备清洁的附加要求	592
二、工艺的划分	579	六、人员的要求	592
三、工艺验证的一般要求	579		

第六篇 计算机系统验证管理

第一章 概述	593	四、软件文件标准	603
第二章 范畴	594	五、测试要求	603
第三章 名词解释	595	六、其他	603
第四章 英文缩写解释	598	第四节 系统设计	603
第五章 计算机系统分类	599	一、系统设计	603
第六章 计算机系统发展及验证生命周期	600	二、源代码和配置	604
第七章 验证实施过程	602	三、系统设计文件	604
第一节 可行性研究	602	第五节 系统测试	604
第二节 工程计划	602	一、单元测试	604
一、工程计划	602	二、集成测试	604
二、供户评估	602	第六节 系统验收及确认	604
三、验证计划	602	一、安装确认	604
四、费用申请	603	二、运行确认	606
第三节 需求定义	603	三、性能确认	606
一、系统说明	603	四、人员培训	606
二、物理要求	603	五、释放通知	606
三、硬件文件标准	603	第七节 系统使用及维护	607

一、问题报告	607	四、验证实施控制	612
二、变更控制	607	五、变更控制	612
三、系统管理	607	六、系统周期性回顾	612
四、安全程序	608	七、验证文件管理	612
五、备份/存档/灾难恢复	608	第九章 计算机系统验证举例 (PLC 系统	
六、维护日志	609	验证)	613
七、周期性回顾	609	第一节 PLC 系统简介	613
八、培训	609	第二节 PLC 系统验证实施	613
第八节 系统引退	609	一、需求定义	613
一、工程计划	609	二、系统设计	613
二、系统引退报告	609	三、安装确认	614
第八章 验证分工与职责	610	四、运行确认	615
第一节 用户	610	五、性能确认	615
一、确定系统需求	610	第十章 电子记录及电子签名	618
二、计算机系统验收及确认	610	第一节 采用电子文件的优越性	618
三、系统使用	610	第二节 电子记录及签名目前存在的	
四、培训	610	问题	618
五、标准操作规程	610	第三节 目前国际上相关法律法规对电子	
六、系统安全性	610	记录及电子签名的要求	619
七、变更控制	610	第四节 电子记录及电子签名定义及相关	
八、系统周期性回顾	610	特性	619
第二节 供户	610	一、电子记录	619
一、系统设计及开发	610	二、电子签名	619
二、接受供户质量体系审计	611	第五节 电子签名要求	619
三、系统测试	611	一、基本要求	619
四、系统安装及调试	611	二、电子签名的组成及控制	619
五、提供培训	611	三、识别码及密码控制	620
六、售后服务	611	第六节 电子记录要求	620
第三节 IT 部门 (或系统维护部门)	611	一、基本要求	620
一、系统管理规程	611	二、封闭系统中对电子记录的要求	620
二、系统需求定义	611	三、开放系统中对电子记录的要求	621
三、供户审计	611	第七节 电子签名与电子记录的链接	621
四、系统测试	611	一、电子签名在电子记录上的表现	621
五、变更控制	611	二、电子签名与电子记录的链接	621
六、系统维护	611	第八节 电子签名与电子记录系统的	
七、周期性回顾	612	验证要求	621
第四节 质量保证部门	612	一、验证范围	621
一、建立验证管理规程	612	二、验证实施	621
二、审批验证文件	612	三、应特殊考虑的问题	622
三、供户审计	612	参考文献	622

第一篇 总 则

第一章 验证的由来及意义

第一节 引 言

世界上第一个药品生产质量管理规范（GMP）1962年在美国诞生。GMP的理论在此后6年多时间中经受了考验，获得了发展，它在药品生产和质量保证中的积极作用逐渐被各国政府所接受。1969年世界卫生组织（WHO）GMP的公布标志着GMP的理论和实践从那时候起已经从一国走向世界。

在以后的20多年内，许多国家的政府为了维护消费者的利益和提高本国药品在国际市场的竞争力，根据药品生产和质量管理的特殊要求以及本国的国情，分别制订或修订了自己的GMP。我国于1988年3月17日公布了《药品生产质量管理规范》（此后简称《规范》），1992年发布了修订版。国家药品监督管理局成立以后，从强化药品生产及质量管理出发，1999年6月公布了修订后的《药品生产质量管理规范》（1998年修订）。

在长期的实践过程中，人们对药品生产及质量保证手段的认识逐步深化，GMP的内容不断更新。如果对这类规范的各个版本作一历史的回顾，可以看出两个倾向：一是规范的标准“国际化”，即国家的规范向国际性规范的标准靠拢或由其取代；二是“规范”朝着“治本”的方向深化，验证概念的形成和发展则是GMP朝着“治本”方向深化的一项瞩目成就。

本章的目的是介绍验证的定义和概念，验证的由来，验证的范围及其意义，即它在药品生产和质量保证中的地位和作用。

第二节 验证的由来

同一切事物一样，GMP的理论和实践必然遵循“形成、发展和不断完善”的规则。世界上第一个GMP于1962年诞生在先进工业国——美国，对GMP发展产生深远影响的验证概念也起源于美国。众所周知，验证是美国FDA对污染输液所致触目惊心的药难事件调查后采取的重要举措。要理解验证的内涵并切实做好药品生产验证工作，对验证由来的历史作一简要的回顾是十分有益的。

——20世纪50至60年代，污染的输液曾导致过各种败血症病例的发生。

——1970至1976年，爆发了一系列的败血症病例。1971年3月第一周内，美国7个州的8所医院发生了150起败血症病例；一周后，败血症病例激增至350人；1971年3月27日止，总数达到405个病例。污染菌为欧文氏菌（*Erwina* spp）或阴沟肠杆菌（*Enterobacter cloacae*）。1972年，英国德旺波特（Devonport）医院污染的葡萄糖输液导致6起败血症死亡病例。

——1976年据美国会计总局（General Accounting Office）的统计：1965年7月1日至1975年11月10日期间，从市场撤回LVP（Large Volume Parenteral，大容量注射剂）产

品的事件超过 600 起，410 名病人受到伤害，54 人死亡；1972 年至 1986 年的 15 年间，从市场撤回输液产品的事件高达 700 多起，其中 1973 年为 225 起。

频频出现的败血症案例及民众的强烈呼声使美国政府受到了强大压力，以致 FDA 成立了特别工作组，对美国的输液生产厂着手进行全面的调查。考虑到输液污染的原因比较复杂，工作组除政府药品监管官员外，还特邀微生物专家及工程师参加。他们先从美国 4 个主要的输液生产厂查起，之后将调查范围扩大到所有的输液厂及小容量注射剂生产厂。调查的内容涉及以下各个方面：

- ① 水系统：包括水源，水的预处理，纯化水及注射用水的生产及分配系统，灭菌冷却水系统；
- ② 厂房及空调净化系统；
- ③ 灭菌柜的设计、结构及运行管理；
- ④ 产品的最终灭菌；
- ⑤ 氮气、压缩空气的生产、分配及使用；
- ⑥ 与产品质量相关的公用设备；
- ⑦ 仪表、仪器及实验室管理；
- ⑧ 注射剂生产作业及质量控制的全过程。

调查经历了几年时间。调查的结果表明，与败血症案例相关的批并不是由于企业没做无菌检查或违反药事法规的条款将无菌检查不合格的批号投放了市场，而在于无菌检查本身的局限性、设备或系统设计建造的缺陷以及生产过程中的各种偏差及问题。FDA 从调查的事实清楚地看出，输液产品的污染与各种因素有关，如厂房、空调净化系统、水系统、生产设备、工艺等，关键在工艺过程。例如，调查中 FDA 发现箱式灭菌柜设计不合理；安装在灭菌柜上部的压力表及温度显示仪并不能反映出灭菌柜不同部位被灭菌产品的实际温度；产品密封的完好性存在缺陷，以致已灭菌的产品在冷却阶段被再次污染；管理不善，已灭菌及待灭菌的产品发生了混淆；操作人员缺乏必要的培训等。FDA 将这类问题归结为“过程失控”——企业在投入生产运行时，没有建立明确的控制生产全过程的运行标准，或是在实际生产运行中缺乏必要的监控，以致工艺运行状态出现了危及产品质量的偏差，而企业并没觉察，更谈不上及时采取必要的纠偏措施。FDA 从败血症案例的调查分析中深切地体会到产品需要检验，然而检验并不能确保药品的质量。从质量管理是系统工程的观念出发，FDA 当时认为有必要制订一个新的文件，以“通过验证确立控制生产过程的运行标准，通过对已验证状态的监控，控制整个工艺过程，确保质量”为指导思想，强化生产的全过程控制，进一步规范企业的生产及质量管理实践。这个文件即是 1976 年 6 月 1 日发布的“大容量注射剂 GMP 规程（草案）”，它首次将验证以文件的形式载入 GMP 史册。实践证明，验证使 GMP 的实施水平跃上了一个新的台阶，因此专家认为该规程是 GMP 发展史上新的里程碑。

第三节 术语、缩略语

由于各个国家 GMP 发展的不平衡，验证涉及的专业领域较宽，制药、食品等不同领域的工程技术人员往往按照他们自己的经验来描述同一概念的事物，因此在一段时间内验证术语的使用出现过混乱。例如，一些人员讲灭菌设备的验证，它的本意是指灭菌设备性能的一般确认，尚没有涉及工艺条件；实际生产中采用的工艺条件通常以程序来描述，如 115℃，

35min, 这样的程序必须在设备及工艺要求相结合的条件下方能验证。这种状况不利于同行之间的交流。为方便读者理解与验证相关的一些名词的含义, 本章从 WHO GMP 1992、美国 cGMP 及《制药工艺验证》等材料中收集了一些常见而又易混淆的名词, 对它们的含义作简要的解释。

(1) Automated Quality Assurance Inspection Equipment (AQAI) /在线自动质量保证检查设备 如标签条形码系统、称量自动检查系统等。

(2) Bioburden /生物负荷 存在于原辅材料及其中间产物中的微生物(杂菌或标准中规定菌株)的类型及数量。对非无菌产品而言, 如果菌检结果(杂菌或标准中规定菌株)没有超标, 不必将生物负荷作污染论处。对无菌产品而言, 生物负荷则以污染菌论处。生物负荷试验包括总菌落数(污染水平)及污染菌耐热性检查。

(3) Business Planning & Control System (BPCS) /业务计划及控制系统。

(4) Challenge test/挑战性试验 旨在确定某一个工艺过程或一个系统的某一组件, 如一个设备、一个设施在设定的苛刻条件下能否确保达到预定的质量要求的试验。如干热灭菌程序验证过程中, 在被灭菌的玻璃瓶中人为地加入一定量的内毒素, 按设定的程序灭菌, 然后检查内毒素的残留量, 以检查灭菌程序能否确实达到了设定的要求。又如, 为了验证无菌过滤器的除菌能力, 常以每平方厘米滤膜能否滤除 10^7 的缺陷假单孢菌的技术要求来进行菌液过滤试验。

(5) CIP/在线清洁 Cleaning in Place 的译意, 通常指系统或较大型的设备在原安装位置不作拆卸及移动条件下的清洁工作。

(6) Certification/合格证明 常指某一机器设备/设施安装后经检查和运行, 或某项工艺的运行达到设计要求而准予交付使用的证明文件。

(7) Concurrent Validation/同步验证 指生产中在某项工艺运行的同时进行的验证, 即从工艺实际运行过程中获得的数据作为验证文件的依据, 以证明某项工艺达到预定要求的一系列活动。

(8) Design Qualification (DQ) /设计确认 通常指对项目设计方案的预审查, 包括平面布局、水系统、净化空调系统、待订购设备对生产工艺适用性的审查及对供应厂商的选定等。设计确认被认为是项目及验证的关键要素, 因为设计的失误往往会造成项目的先天性缺陷。

(9) Edge-of-failure/不合格限 指工艺运行参数的特定控制限度, 工艺运行时一旦超过这一控制限的后果是工艺失控, 产品不合格。

(10) Good Engineering Practice (GEP) /工程设计规范。

(11) HVAC/空调净化系统 是 Heating Ventilation and Air Conditioning 的译意。在洁净厂房设计规范中称为净化空调系统。

(12) Installation Qualification (IQ) /安装确认 主要指机器设备安装后进行的各种系统检查及技术资料的文件化工作。

(13) Laboratory Information Management System (LIMS) /实验室信息管理系统。

(14) Material Requirements Planning (MRP) /物料需求计划系统。

(15) Operational Qualification (OQ) /运行确认 为证明设备或系统达到设定要求而进行的各种运行试验及文件化工作。

(16) Out-of-specification Results/检验不合格结果 指检验不符合注册标准或药典标准