

# 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

# 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 组织编写  
药品认证管理中心

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 2004 年 1 月北京第 2 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。

由于编审者水平有限，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

## 内 容 提 要

本书由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国内部分国有或合资制药企业的专家和工程技术人员，结合本企业开展 GMP 验证工作的实践经验编写而成。全书共六篇 34 章：第一篇 总则，介绍验证的基本概念及实施过程；第二篇 厂房与设施的验证，分章具体介绍药品生产环境、用水系统、公用工程、制药设备的验证方法；第三篇 检验方法和清洁验证、无菌保证；第四篇 制剂生产验证，分章具体介绍各类剂型的验证过程和方法；第五篇 原料药的生产验证；第六篇 计算机系统验证管理。

本书内容丰富，不仅介绍 GMP 验证的基本理论和方法，还注重以大量验证实例的形式介绍具体验证过程，可操作性强，为广大药品生产企业组织和实施验证工作提供借鉴和指导作用。对于从事药品研究开发、生产管理与药厂规划设计、制药设备设计制造的工程技术人员，以及 GMP 培训教育等，也不失为具有实用价值的参考书。

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

<b>第一章 检验方法验证</b> .....	159	四、残留溶剂的限度标准 .....	200
<b>第一节 概述</b> .....	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
<b>第二节 验证的定义及分类</b> .....	161	<b>第四节 验证的实施</b> .....	204
一、验证的定义 .....	161	<b>第五节 清洁方法的监控与再验证</b> .....	204
二、验证的分类 .....	161	一、日常监控 .....	204
<b>第三节 检验方法验证的基本内容</b> .....	162	二、变更管理 .....	205
一、检验仪器的确认 .....	162	<b>第六节 清洁方法的优化</b> .....	205
二、检验方法验证的类型及基本要求 .....	164	<b>第七节 验证方案实例——大容量注射剂</b>	
三、检验方法验证过程 .....	167	在线清洗验证方案 .....	206
<b>第四节 药品微生物检查方法的验证</b> .....	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 .....	205
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
<b>第五节 确认及验证示例</b> .....	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	<b>第三章 热力灭菌动力学基础与无菌</b>	
<b>第二章 清洁验证</b> .....	191	保证 .....	209
<b>第一节 概要</b> .....	191	<b>第一节 热力灭菌的动力学基础</b> .....	209
<b>第二节 清洁方法的制订</b> .....	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	<b>第二节 灭菌产品的无菌保证</b> .....	219
<b>第三节 清洁验证方案的准备</b> .....	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

<b>第一章 粉针剂生产验证</b> .....	239	一、洁净生产厂房 .....	241
<b>第一节 概述</b> .....	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
<b>第二节 厂房设施、公用工程系统的</b>		四、HVAC系统 .....	245
验证 .....	241	五、计算机控制系统的验证 .....	247

2015/02

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 评价 .....	249	二、超过“设计允许值”时的处理 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	<b>第三章 大容量注射剂的验证</b> .....	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—— 非培养基模拟分装法 .....	257	二、纯化水及注射用水系统 .....	337
二、无菌粉针剂分装过程验证—— 培养基模拟粉针剂分装试验 .....	258	三、氮气系统 .....	342
第七节 产品生产工艺过程的验证 .....	264	第三节 设备 .....	342
参考文献 .....	264	一、洗瓶机 .....	342
附录 4-1 $\times\times\times\times 1.0g$ 无菌粉针剂 .....	265	二、洗塞机 .....	347
<b>第二章 冻干粉针剂生产验证</b> .....	281	三、灭菌柜 .....	349
第一节 概述 .....	281	四、过滤设备 .....	355
第二节 冻干工艺的基本知识 .....	281	五、干热灭菌设备 .....	359
一、冻干工艺概述 .....	281	六、灌装及压盖设备 .....	360
二、冻干工艺的优缺点 .....	282	第四节 工艺过程 .....	361
第三节 冻干过程简介 .....	283	一、清洁 .....	361
一、冻干工艺曲线及产品干燥过程 .....	283	二、在线灭菌 .....	364
二、预冻 .....	283	三、过滤系统 .....	366
三、升华干燥 .....	283	四、产品验证 .....	368
四、二次干燥 .....	284	参考文献 .....	371
第四节 冻干粉针剂的生产工艺与设备 .....	285	第五节 塑料容器的工艺验证 .....	371
一、典型的冻干粉针剂工艺流程 .....	285	一、生产工艺流程 .....	371
二、冻干工艺机械设备、辅助系统及 控制系统概述 .....	285	二、塑料容器污染水平的调查 .....	372
第五节 冻干粉针剂生产设备验证 .....	290	三、容器重量偏差、折叶强度的验证 .....	372
一、验证方案的准备 .....	290	四、清洗验证 .....	372
二、冻干有关技术文件的确认要求 .....	290	五、吹洗过程中除静电效果的验证 .....	372
三、冻干机械设备的确认 .....	291	六、灭菌条件验证 .....	373
四、其他工艺设备的性能确认 .....	299	参考文献 .....	373
第六节 冻干生产工艺验证 .....	301	附录 4-2 容器/密封系统完好性试验—— 微生物侵入试验 .....	373
一、产品的工艺验证 .....	301	附录 4-3 大容量注射剂湿热灭菌工艺的 生物指示剂验证 .....	375
二、制造过程工艺验证 .....	305	附录 4-4 嗜热脂肪杆菌 $D$ 值测定法 .....	379
三、冻干生产线工艺平面的设计确认 .....	325	附录 4-5 灭菌柜及灭菌程序验证示例 .....	381
四、空调净化系统的确认 .....	327	<b>第四章 小容量注射剂生产验证</b> .....	392
		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	<b>第六章 片剂、胶囊剂、干混悬剂生产</b>	
一、安瓿洗烘灌封联动机 .....	398	<b>验证</b> .....	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
<b>第五章 滴眼剂生产验证</b> .....	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 .....	463
二、生产工艺流程 .....	425	第五节 清洁验证 .....	463
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
二、工艺流程图	490
三、干混悬剂生产环境	490
四、生产设备	490
五、生产验证的前提条件	491
六、验证的实施	491
七、干混悬剂产品/工艺验证例	495
参考文献	497
<b>第七章 混悬剂、乳膏剂、栓剂的生产验证</b>	498
第一节 概述	498
第二节 厂房与设施验证	498
第三节 设备验证	499
一、设备验证的目的	499
二、设备验证的方法	499
三、设备验证结论	505
四、设备变更控制	506
五、原有设备的验证	506
六、设备验证文件	506
第四节 工艺过程验证	507
一、工艺过程验证的目的	507
二、工艺过程验证的方法	507
三、工艺过程验证结论	515
四、工艺过程验证文件	516
五、回顾性验证	517
第五节 清洁验证	521
一、清洁验证的目的	521
二、清洁验证的方法	521
三、清洁验证结论	525

四、清洁验证文件	525
五、清洁程序的再验证	526
第六节 小结	526
参考文献	526
<b>第八章 定量吸入气雾剂验证</b>	528
第一节 概述	528
第二节 定量吸入气雾剂的生产工艺	528
一、工艺流程图	528
二、工艺流程的设置	528
第三节 定量吸入气雾剂验证工作的组织和实施	530
一、验证的组织	530
二、验证的实施	530
第四节 定量吸入气雾剂验证的一般要求	530
一、简述	530
二、厂房的验证	531
三、公用系统的验证	531
四、计算机系统的验证	531
五、生产设备的验证	531
六、生产工艺的验证	531
七、人员验证	534
八、其他相关验证	534
第五节 验证实施的实例	534
一、建立验证小组	534
二、制订和批准验证总计划	535
三、确认检查和检验	536
四、验证总报告	538

## 第五篇 原料药的生产验证

<b>第一章 无菌原料药生产工艺的验证</b>	541
第一节 概述	541
第二节 验证项目	542
一、厂房设施的验证	542
二、生产设备在线蒸汽灭菌规程的验证	542
三、射线灭菌的验证	556
四、过滤除菌系统验证	556
五、生产工艺的验证	559
六、清洗验证	560
第三节 不溶性微粒控制	562
一、不溶性微粒的来源	562
二、不溶性微粒控制	562

第四节 产品均一性的验证	563
一、无菌性的验证	564
二、不溶性杂质和金属颗粒污染的检查	564
附录 5-1 对筒式过滤器的检验	564
附录 5-2 离心机 (FS-1) 的蒸汽灭菌	567
附录 5-3 热穿透实验结果评价	569
附录 5-4 生物指示剂法确认蒸汽灭菌的效果	569
<b>第二章 非无菌原料药生产验证</b>	571
第一节 概述	571
第二节 验证总计划	571
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 .....	537
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	<b>第九章 计算机系统验证举例 (PLC 系统</b>	
六、维护日志 .....	609	<b>验证)</b> .....	613
七、周期性回顾 .....	609	<b>第一节 PLC 系统简介</b> .....	613
八、培训 .....	609	<b>第二节 PLC 系统验证实施</b> .....	613
<b>第八节 系统引退</b> .....	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
<b>第八章 验证分工与职责</b> .....	610	四、运行确认 .....	615
<b>第一节 用户</b> .....	610	五、性能确认 .....	615
一、确定系统需求 .....	610	<b>第十章 电子记录及电子签名</b> .....	618
二、计算机系统验收及确认 .....	610	<b>第一节 采用电子文件的优越性</b> .....	618
三、系统使用 .....	610	<b>第二节 电子记录及签名目前存在的</b>	
四、培训 .....	610	<b>问题</b> .....	618
五、标准操作规程 .....	610	<b>第三节 目前国际上相关法律法规对电子</b>	
六、系统安全性 .....	610	<b>记录及电子签名的要求</b> .....	619
七、变更控制 .....	610	<b>第四节 电子记录及电子签名定义及相关</b>	
八、系统周期性回顾 .....	610	<b>特性</b> .....	619
<b>第二节 供户</b> .....	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	<b>第五节 电子签名要求</b> .....	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	<b>第六节 电子记录要求</b> .....	620
<b>第三节 IT 部门 (或系统维护部门)</b> .....	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	<b>第七节 电子签名与电子记录的链接</b> .....	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	<b>第八节 电子签名与电子记录系统的</b>	
七、周期性回顾 .....	612	<b>验证要求</b> .....	621
<b>第四节 质量保证部门</b> .....	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	<b>参考文献</b> .....	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（*Erwinia* 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理念出发, 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℃,