

FDA 最新工艺验证指南深度解析

验证工作是实施 GMP 规范的基础，而工艺验证又是验证工作中的关键性环节。1987 年，FDA 发布了关于工艺验证的指南文件；FDA 关于工艺验证的要求和理解深深地影响着世界各国药政当局和制药行业。2008 年 11 月，FDA 再次发布最新的工艺验证指南（草案），对工艺验证的概念和文件要求进行了大幅度地修改和更新。毫无疑问，这个指南文件将对 GMP 实施产生巨大影响，尤其对于以国际市场为主的外向型制药企业，影响也必将是很深远的。

笔者通过查阅 FDA 网站资料，并结合其他著名制药企业和行业协会对于这个指南地评价意见，对这个指南文件进行系统的分析和解读。

一、工艺验证指南文件结构

FDA 工艺验证指南全名为《工艺验证：一般原则和规范》。指南全文分为 7 部分，依次是：简介、背景、工艺验证的法规和法规要求、建议、性能确认批次的同步放行、文件和分析方法学。

二、工艺验证指南文件解读

为了方便读者阅读，本部分顺序按照 FDA 工艺验证指南正文顺序进行依次解读和评价，并且采用了表格形式进行比较。

第一部分：简介

工艺验证指南 原文翻译	I. 简介 本指南概括了一般的原则与方法，这些原则与方法是 FDA 认为进行工艺验证的恰当要素，这些工艺被用于生产人用药、动物用药以及生物制品，包括活性药物成分 (API 或药用物质)，在本指南中以上统称为药品或产品。本指南整合了一般的原则和方法，所有的生产企业都可以将这些原则和方法应用于生产工艺的验证。
评价意见	应该在划线部分后面增加生物技术产品，应用范围和本指南后面描述保持一致。
工艺验证指南 原文翻译	本指南将工艺验证活动与产品生命周期概念以及现有 FDA 相关指南（这里指得是 Q8、Q9 和 Q10 指南）进行了协调。生命周期概念将产品与工艺开发、商业生产工艺的确认以及维护工艺在日常商业生产中处于受控状态连结在一起。本指南可促进现代生产的原则、工艺改进、创新并且形成完善的科学。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	以下类别的药品在本指南范围之内： • 人用药物 • 兽药 • 生物制品和生物技术产品 • 制剂产品与活性药物成分 (API 或药用物质) • 复合产品 (药物和医疗设备) 中的药物成分
评价意见	1—建议从这个指南应用范围删除 API 术语，采用 Q7 的 12.4 部分关于工艺验证的要求；或者将 Q7 引入这个指南，作为一个支持文件。因为指南正文和注释 3 里面的解释引用了 Q7 的完整 12 款，和后面第二阶段关于设施设备的验证要求相冲突。

	2—建议明确表明：这个指南使用范围限于新化学实体和新生物实体药物。对于已经上市的制剂和 API 而言，如果要求采用这个指南，实施难度太大。第三阶段建议的持续工艺核实应该通过进行产品年度质量回顾和提交生产报告来完成。 3—这个指南的应用范围是很随意的，应该修订。例如人药包括制剂和原料药，而兽药也包括制剂和原料药。 4—如果指南仅仅适用于复合产品中的药物成分，而不是适用于复合产品，那么复合产品制药企业会面临困惑。
工艺验证指南 原文翻译	本指南不适用于以下类别的产品： • A 型含药产品与含药饲料 • 医疗设备 • 膳食补充剂 • 公共卫生服务法361 节下的移植用人体组织
评价意见	1—什么是A型含药产品和含药饲料？在指南正文和注释里面没有发现任何有用的信息，应该给出一个名词术语解释。
工艺验证指南 原文翻译	本指南没有具体说明哪些信息应包括在药政提交文件中，有兴趣的人士可以参照适当的指南或与适当的中心联系，以确定哪些信息应包括在提交中。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	本指南也没有专门讨论自动化工艺控制系统的验证(即计算机硬件和软件界面)，这些常整合到现代药物生产设备中。当然，本指南也是与那些在生产中包括自动化设备在内的工艺验证相关的。
评价意见	1—在这个指南后面的196—198行段落对自动化系统进行了讨论，这里却说不包括。内容自相矛盾，需要澄清这段描述。 2—随着科学技术的发展，自动化设备和系统在生产工艺中所占比例越来越大。如果这个工艺验证指南不涉及这些问题，会给制药企业留下新的困惑，因此建议FDA在这个指南增加关于自动化工艺验证的详细信息，或者增加一个附录论述这个话题。

第二部分：背景

工艺验证指南 原文翻译	在 1987 年 5 月 11 日的联邦公报(52 FR 17638)上，FDA 发布了一个通告，宣布了题为工艺验证的一般原则指南(1987 年指南)的问世⁵。自那以来，通过我们的药政监管获得的额外经验，使得我们能够为业界更新我们关于这一议题的推荐建议。本修订指南传达了 FDA 关于工艺验证的目前思考，并与 1987 年指南最早引入的基本原则相一致。本指南同样提供了能反映 FDA 倡议的“21 世纪制药 cGMP—基于风险的办法”中某些目标的建议，特别是关于在药品生产中使用先进技术，以及实施现代风险管理和质量管理体系的工具和概念。当最终完成后，本指南将取代 1987 年的指南。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	FDA 有权力和责任来检查和评估生产厂家所实施的工艺验证。用于药品生产验证的 cGMP 法规要求药品应具有高度保证来生

	产以符合其预期拥有的所有属性（见 21CFR211.100(a) 与 211.110(a)）。有效的工艺验证为保证产品质量发挥了重大作用。质量保证的基本原则是药物生产应符合其预期使用目的；这一原则整合了对下列情况的理解： • 产品质量、安全性和有效性系由设计而得，或融入产品。 • 仅仅对中控和成品进行监控或检测，质量不能得到充分的保证。 • <u>对每一步的生产工艺进行控制，以确保成品符合所有设计特性与质量属性，包括规格标准。</u>
评价意见	1—建议增加第四款内容：“产品、工艺、设备和设施的设计提供关于患者所承担风险的足够控制”。因为这指南大幅度的引入了 Q9 的风险管理原则，患者利益应该兼顾。 2—建议删除符合所有设计特性，保留符合所有质量属性就够了。 3—对生产工艺的每一步进行控制，这个要求过高。对于 API，仅仅需要控制关键工艺步骤；而对于制剂，控制步骤可以适当的增加，这样更好的贯穿 Q9 风险管理的原则。
工艺验证指南 原文翻译	本指南将工艺验证定义为收集并评估从工艺设计阶段一直到生产的数据，用这些数据来确立科学证据，证明该工艺能够始终如一地生产出优质产品。工艺验证涉及到了在产品生命周期及生产中所发生的一系列活动。本指南将工艺验证活动描述为三个阶段。
评价意见	1—建议改为“工艺验证定义为收集并评估从工艺设计阶段一直到生产和<u>商业销售</u>的数据，用这些数据来确立科学证据，证明该工艺能够始终如一地生产出优质产品。”为了和后面提出工艺验证应该覆盖产品生命周期的概念相一致，应该增加<u>商业销售</u>环节。例如产品稳定性、裂片、包装完整性这些问题都可能发生在销售环节。 2—优质产品（quality product）应该准确定义，避免混淆。 3—新的工艺验证的概念确实引入了很多新概念，但是也给制药界传统的观念以很大的挑战。自从FDA的1987年工艺验证指南发布以后，其他药政机构发布了很多相关的工艺验证指南。总而言之，工艺验证具备3个关键点： ——工艺验证的对象是生产工艺。而在研发阶段，工艺还没有完全形成，还处于摸索和研究中，工艺验证要求的过分向前延伸给制药界很大的困惑和冲击。 ——工艺验证需要证实工艺符合预先设定的标准和目的用途。而在研发阶段，工艺参数范围还处于变化之中，制药行业同样对于这一条很难处置。 ——工艺验证需要证实工艺具有一致性。对于研发阶段的工艺，工艺的一致性是不可能达到的。 因此，建议这个指南对于第一阶段在工艺验证中的作用进行明确界定，避免引起行业的困惑。
工艺验证指南	第 1 阶段—工艺设计：在该阶段，基于从开发和<u>放大试验</u>活动

原文翻译	中得到的知识确定工业化生产工艺。 第2 阶段—工艺确认：在这一阶段，对已经设计的工艺进行确认，证明其能够进行重复性的商业化生产。 第3 阶段—持续工艺核实：工艺的受控状态在日常生产中得到持续地保证。
评价意见	1—认为第一阶段属于研发过程，而不属于工艺验证过程。或者说，属于工艺验证的准备阶段，而不属于正式的工艺验证阶段。 2—应该把更多的注意力集中于中试阶段获得知识的使用，而不是集中于设计阶段知识的使用。这是深刻理解研发的人给出的中肯建议。中试对于工艺的成败和完善，是非常重要的。鉴于人类对于微观世界和宏观世界的认识还是肤浅的，因此即使优秀研发专家，也不能确保在工艺设计阶段就可以看穿整个产品生命周期所面临的困难和工艺实施的障碍。因此，中试对于工艺的完善和工艺验证的成功，至关重要。
工艺验证指南 原文翻译	本指南描述了每一阶段的典型活动，但在实践中，有些活动在不同的阶段可能会重叠。
评价意见	1—这个指南没有提及再验证的概念，这是一个很大的缺陷。事实上，水平再高的研发队伍和药政法规队伍，也不可能确保工艺验证流程完全按照指南推荐的3个阶段按部就班的进行。工艺的改进、客户新要求的提出使得工艺验证更加复杂和具有挑战性。因此很多活动确实会在不同阶段交叉呈现。这样的活动属于验证的变更处理，还是再验证范畴，指南应该清楚界定。
工艺验证指南 原文翻译	从某工艺商业化销售给消费者使用前的任何一批，生产企业应该已经获得对该生产工艺性能的高度保证，即它将始终如一地生产出能满足关于鉴别、含量、质量、纯度和效价属性要求的原料药与制剂产品。这些保证应该从产品小试、中试和/或大生产研究的客观信息和数据中得到。这些信息和数据应该能够证明该商业化生产工艺有能力在其商业生产条件，也包括那些造成工艺失败的高风险条件下，一贯地生产出可接受的优质产品。
评价意见	1—我们建议删除“包括那些造成工艺失败的高风险条件下”，既然确定造成工艺失败的高风险条件是工艺验证的前提条件，那么这些高风险条件不应该出现在工艺验证的实践中。 一句话，我们实施工艺验证的目的是追求成功，而不是寻找失败。 3—有一个问题应该明确。如果制药企业通过工艺确认证实工艺是稳定的，可以生产出符合质量标准的产品，那么这些工艺确认过程中生产的产品可以销售吗？这个问题必须明确。 4—必须明确，或者应该给出指导性意见。工艺确认需要多少批次才能符合药政法规的要求。
工艺验证指南 原文翻译	一个成功的验证程序取决于来自产品与工艺开发的信息与知识，这种知识与理解是建立适合于生产工艺的某一控制方法的基础。生产企业应当： • 了解变异来源 • 检测变异是否存在以及发生的程度

	• 理解变异对工艺，以及最终对产品属性的影响 • 使用与工艺和产品风险相适应的方法来控制变异
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	每个生产企业应当判断是否已经对此获得了足够的理解，即对其生产工艺提供一个高度保证，从而证明其产品商业化销售的正当性。 <u>没有对生产工艺的理解而仅注重于资质性的成果，不可能带来对质量的充足保证。</u> 在工艺建立并确认后， <u>生产企业必须保证该工艺在其工艺生命周期内处于受控状态</u> ，既使是在材料、设备、生产环境、人员和生产工艺变更的条件下。
评价意见	1—建议修改为“<u>没有对生产工艺的理解而仅注重于工艺和制造系统的资质性的成果，不可能带来对质量的充足保证。</u>”修改目的是为了澄清概念。 2—建议增加名词解释，应该澄清生命周期对于不同产品的时间范围。这样，制药企业才能把我自己需要对生产工艺控制的程度。

第三部分：工艺验证的法规和法规要求

工艺验证指南 原文翻译	药品(制剂与其成分)的工艺验证是食品、药品与化妆品法之501(a)(2)(B)节规定的一个法定的、强制性的要求，其规定如下： 某一药品…，如果在其生产、加工、包装或持有中所使用的方法、设施或管理控制不符合cGMP 要求，或未按照cGMP 要求来操作或管理，以便保证药品符合本法规所要求的安全性、鉴别、含量并符合其声称的质量与纯度特性，该药品将被视为伪劣药品。 FDA 法规描述的cGMP 即是21CFR 的210 与211 部分。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	cGMP 的第210 和211 部分对工艺验证进行了一般性和特殊性的要求。§ 211.100(a)提供了工艺验证的基础，其指出，“应当有设计的书面的用于生产与工艺控制的程序，用以保证其声称或代表拥有的药品鉴别、含量、质量和纯度”（重点强调）。该法规要求生产企业设计一个能使产品符合这些特质的工艺，包括操作与控制。<u>在工艺验证中产品质量意味着产品性能在批与批之间、单位与单位之间是一致的。</u>许多产品为单一来源或涉及复杂的生产工艺。验证还提供了另一种保证，即工艺被适度地保护，远离了可能会影响生产产量的变异性来源，产量的损失可能会造成市场供应问题，进而影响到公众健康。
评价意见	1—建议改为“<u>在工艺验证中产品质量意味着产品性能在批与批之间、单位与单位之间是均一的。</u>”还需要解释一下，单位指得是生产操作单位，还是制剂单位？ 2—“许多产品为单一来源或涉及复杂的生产工艺。”然而，应该澄清的是相同的要求和原则适用于所有类型的产品，而不仅仅适用于这种类型的产品。 3—为了避免混淆，产品性能应该清楚定义。

工艺验证指南 原文翻译	其它的cGMP 法规界定了验证的不同方面。第211. 110(a) 节中控物料与药品的取样和检测，要求控制程序“…应该建立，以便监控产品的输出并对有可能造成中控物料与药品特性变异的那些生产工艺的性能进行验证”（重点强调）。该法规建立了这样的要求，即使是精心设计的工艺也必须包括中间工艺控制程序，以保证最终成品的质量。
评价意见	我们建议这段文字应该重新编辑，因为这段文字很特别，字面意思好像指得是工艺的参数放行。
工艺验证指南 原文翻译	cGMP 法规要求，批样品代表的是所分析的批号（参见 § 211.160(b) (3)），取样计划可带来统计上的信心（§ 211.165(c) 与 (d)），即该批符合其预定的规格标准（§ 211.165(a)）。第211. 110(b) 提供了在建立中控标准时要遵守的两个基本原则，第一项，“中间物料的规格标准应该与最终产品的规格标准相一致”，相应地，对中间物料应当进行控制以确保成品能符合其要求的质量。本法规第二项原则进一步要求中控标准，“应该来自于先前可接受的工艺平均值及可能的工艺变量估计，而且应该用合适的统计方法进行确定”。 <u>这项要求，部分地确立了生产企业分析工艺性能并控制批与批之间变异的必要性。</u>
评价意见	1—修改为“ <u>这项要求，部分地确立了生产企业分析工艺性能，有必要对中控参数和控制手段进行调整，并进而控制批与批之间变异的必要性。</u> ” 2—这段文字更多的强调工艺验证的传统方法，而有些忽略了意图推荐的现代化方法。建议增加现代化控制方法内容。
工艺验证指南 原文翻译	cGMP 法规中同样描述并定义了与过程设计、开发与维护相关的活动。第211. 180(e) 要求，产品性能与生产经验的资料和数据要进行定期审核，以确定是否与已经批准的工艺有任何变更。产品性能的持续反馈是工艺维护的本质特点。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	此外，cGMP 法规还要求生产药品的设施应当有合适的尺寸、材质以及布局以利于适当地操作(21CFR211. 42)。设备必须是适当的设计，足够的尺寸，并适当地布局以方便其预定的操作用途(21CFR211. 63)。自动化、机械以及电子设备必须根据书面程序进行校验、检查或核实以便保证其合适的性能。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	总之，cGMP 法规要求应当对生产工艺进行设计和控制，以确保工艺中间物料与成品满足其预定的质量标准，而且应当一贯如此。
评价意见	1—尽管指南罗列了很多法规内容，试图证明法规原来就对工艺验证有要求。但是实际上，没有任何一段法规明确提出工艺验证的概念和明确要求。因此建议FDA在修订cGMP时，增加工艺验证相关内容，解决上位法规和下位指南的支撑关系。

第四部分：建议

工艺验证指南 原文翻译	A. 工艺验证的一般考虑 在产品生命周期的各个阶段，旨在捕捉科学知识的良好项目管理与归档将使得工艺验证更加有效和高效率。这些惯例应确保统一收集并评估有关工艺信息，减少多余信息的收集与分析机会，在后面的产品生命周期里加强利用这些资料。
评价意见	1—我们建议删除“减少多余信息的收集与分析机会”，尽管这对于制造商代表一种商业风险，但是这句话和指南无关。
工艺验证指南 原文翻译	我们建议以 <u>整合团队</u> 的方式来进行工艺验证，其中包括来自于各不同的专门学科的专家，包括工艺工程、工业药学、分析化学、微生物学、统计学、生产和质量保证。项目计划，以及来自于高级管理层的全力支持，是必不可少的成功要素。
评价意见	1—建议对指南的注释 ⁸ 进行拓展，引入Q9指南。当分析涉及患者的风险时，也应该有多学科的团队来负责。
工艺验证指南 原文翻译	在整个产品生命周期中，可以开展各种研究以便发现、观察、联想或确认有关产品和工艺的信息。所有研究应该按照可靠的科学原则进行策划、实施并妥善记录，并且应当按照在适当的生命周期阶段建立的书面程序进行审批。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	B. 产品生命周期里工艺验证的阶段与活动 下面的小节描述了建议的阶段与具体活动。 1. 第1 阶段—工艺设计 a. 建立和捕获工艺知识与理解 工艺设计是定义商业化生产工艺的活动，这个工艺将反映在主生产和控制记录里。这个阶段的目标是设计一个适合于日常商业化生产的工艺，能够始终如一地生产出满足其 <u>关键质量属性</u> 的产品。
评价意见	1—关键质量属性应该准确定义。推荐采用Q8R的定义：关键质量属性是物理、化学、生物或者微生物性质或者特征，这些性质或者特征必须（直接地或者间接地）被控制来确保产品质量。
工艺验证指南 原文翻译	一般来说，早期工艺设计实验不需要在cGMP 条件下进行。当然，应当按照合理的科学方法和原则，包括良好的文件规范来实施。该建议与ICH 的工业指南Q10 制药质量体系是一致的。各种决策以及控制依据应该充分地记录归档并进行内部审核，以便核实和保存其价值，从而在以后的工艺与产品生命周期里使用。 <u>当然也有例外的情况，例如，清除病毒与杂质的研究会直接影响药物的安全性，应当在cGMP 条件下进行，即便是小规模地实施。质量部门应当参与这些研究，如同在典型的商业化生产中一样。</u>
评价意见	1—我们建议删除这段话，因为GMP作为验证活动的参考，对于患者使用的产品生产过程是强制性要求。然而，在工艺验证中很多产生的物料将不会被用于临床试验，并且某些验证研究是在GLP和良好文件规范监管下进行的，而不是在GMP监管下进行的，例如生物技术产品的病毒清除研究就是这种情况。 在这种情况下，如果过分的将GMP引入某些产品的研发阶段，会

	造成管理范围的混淆。 2—建议修改这段话，因为杂质清除的概念很宽泛。在药品研发的早期阶段，一些工艺设计的活动也用于清除杂质。如果过分引入GMP管理，成本会增加很多。
工艺验证指南 原文翻译	产品开发活动为设计阶段提供了关键的输入数据，如预定的剂型、质量属性以及一般的生产途径。从产品开发阶段得到的工艺信息在工艺设计阶段可以作为杠杆。当然，全部的在商业化生产中典型的输入变量在这个阶段一般是不知道的。应考虑商业生产设备的功能性和限制性，以及生产中设定的不同成分批号、不同生产操作者、不同环境条件以及不同计量系统所带来的变异的情况。设计的可代表商业化工艺的小试或中试规模的模型可以用来评估这些变异。当然，<u>对工艺进行开发和测试直至失败，这不是药政当局的期望，他们更希望工艺能够控制在商业化生产条件下，包括那些可能带来较高风险工艺失败的组合情况。</u>
评价意见	1—建议也考虑批量缩小的模式，因为这个模式也可能用于评估工艺操作情况和工艺的耐受性。 2—建议澄清这句话，既然在失败界限的检测不是一个验证当局的要求，然而这句话提到测试“包括使得工艺具有高风险失败的情况”。可以看出，指南中的这句话是矛盾的。
工艺验证指南 原文翻译	设计一个有效的工艺和一个有效的工艺控制方法取决于所获得的工艺知识和理解。实验设计(DOE)研究可以帮助开发工艺知识，它通过揭示相互关系，包括在可变输入(例如成分10特性或工艺参数)与结果输出(例如中间物料、中间体或成品)之间多种因素的相互作用来进行。风险分析工具可用于筛选DOE 研究中的潜在变量，实现以最小化的实验总数来获取最大化的知识。DOE 研究结果可以作为建立未来的成分质量、设备参数以及中间物料质量属性范围的依据。
评价意见	1—制药行业关心药政当局对于DOE和多变量分析的期望程度，因为实施成本很高。如果强制要求，制药企业会增加很多成本。
工艺验证指南 原文翻译	其他活动，如实验室规模或中试规模的实验或证明，可以对某些特定条件进行评估并对商业化工艺的性能进行预测。这些活动还可以提供能够用于模仿或模拟商业化工艺的信息。计算机化或虚拟模拟某些单元操作或动态能提供对工艺的理解并避免商业化规模的问题。重要的是要了解这些模型能在多大程度上代表商业化工艺，包括任何可能存在的不同，因为这可能会对来自于这些研究信息的相关性有影响。
评价意见	1—建议指南澄清期望的模式类型，是属于经验模式，还是理论模式？
工艺验证指南 原文翻译	至关重要的是要把这些理解产品的活动和研究记录在案。<u>档案文件应当能反映出对工艺进行决断的基础所在。</u>例如，生产企业应当记录针对某一单元操作进行研究的变量以及为何将它们标记为重要变量的基本原则，这些信息在随后的工艺确认及持续的工艺核实阶段也是有用的，尤其是当进行设计修正或对控

	制方法进行优化或变更的时候。
评价意见	1—对于已经生产的产品，文件应该包括已经发生的验证记录。而对于新开发的产品，研发过程的记录对于后续的工艺验证越来越重要。
工艺验证指南 原文翻译	b. 建立工艺控制方法 工艺知识与理解是为每个单元操作与工艺整体建立一个工艺控制方法的基础。工艺控制方法可以设计用来减少输入变异，在生产中调整输入变异(并以此减少对输出的影响)，或将两种方法结合起来。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	工艺控制关注变异性以确保产品质量。控制可以由对重要工艺点的物料分析及设备监控来构成，相对于输出质量来说，这种设计可保证操作维持在目标方向并受控。特别注意的是，下列情况下，通过操作限度和中间工艺监测对工艺的控制是必不可少的(1)由于取样或检测的限制，产品的属性不容易被检测(例如病毒的清除或微生物污染)；或(2)当中间体和产品不能够高度特征化，已经定义的质量属性不能够被识别，这些控制应包括在主生产与控制记录里(参见21CFR 211.186(a)与(b)(9))。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	更先进的方法，如过程分析技术(PAT)，使用及时的分析与控制回路来调整工艺条件，使输出保持不变。这种类型的生产系统可以提供更高层次的工艺控制。在PAT 战略中，工艺确认的方法将不同于其它的工艺设计。关于PAT 工艺的进一步信息可以在FDA 的PAT 工业指南“创新的医药开发、生产及质量保证框架”(A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance)中找到(可查 http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm 得到)。设计的商业化生产与控制记录，其中包含操作限度与工艺控制的总体策略，应转到下一阶段进行确认。
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	2. 第2 阶段—工艺确认 在工艺验证的工艺确认阶段，工艺设计被确认为能够进行重复性的商业化生产。这个阶段有两个要素：(1)设施设计、设备与公用系统的确认，以及(2)性能确认(PQ)。在这一阶段，必须遵守符合cGMP 的程序，而且在商业化销售前成功地完成本阶段也是必要的。本阶段所生产的产品如果是可接受的，则可予以放行。
评价意见	1—建议修订这部分内容，包括对进行的相关研究和研究的定义信息，这些研究是NDA/BLA和那些需要进行上市后研究药品的前提条件，例如使用的树脂。 2—建议性能确认应该被工艺核实(Process Verification)代替。因为性能确认在广泛流行的其他指南上面指得是设备或者系统的性能确认，这里最好使用“工艺性能确认”或者“工艺核实”来代替。

工艺验证指南 原文翻译	a. 设施设计、公用系统与设备的确认 某一生产设施的正确设计，参见cGMP 法规21 CFR 211 之C 部分的建筑和设施一节。至关重要的是采取行动以保证适当的设施设计以及在PQ之前的试车调试。<u>所开展的用以证明公用系统及各个设备适合于其预期用途而且运行正常的活动在本指南中被称为是确认。这些活动一定是先于产品的商业化规模的生产。</u>
评价意见	1 — ISPE 强烈建议将确认（qualification）改为核实（Verification）。但是就中文看来，确认确实更普遍使用。
工艺验证指南 原文翻译	公用系统与设备的确认一般包括以下活动： • 基于是否适合于其特定的用途，选择公用系统与设备的建造材料、操作原则以及性能特征。 • 核实公用系统与设备是否已按照其设计标准进行安装(例如，用适当的材料按设计建造，能力和功能，以及正确的连接和校验)。 • 核实公用系统与设备的操作是否按工艺要求在所有预期的操作范围进行操作。这应包括在负荷中挑战设备或系统的功能，将其与日常生产中的预期相比较。还应包括干预、中断以及重启功能，正如日常生产中期望的那样。操作范围应满足日常生产中一旦需要即可使用的能力。
评价意见	1—ISPE对这段进行了彻底修改，如下： 通常，设施和设备的确认活动应该包括如下活动： 1. 确认设计的关键因素，这些因素对于控制生产工艺来确保最终产品符合质量属性是必要的。 2. 确认可能发生工艺失败的高风险情况和设计的关键因素，这些因素可以控制风险或者减少风险。 3. 将结构设计整合进入设计审核、变更管理和其他GEP规范，来确保设计符合产品和工艺的要求，这些要求来自工艺理解和工艺控制方法。这包括物料选择、结构选择、操作原则、性能特征、预期用途。 4. 使用批准的流程和其他恰当的步骤来核实设施系统和生产设备的安装过程和操作过程，这些过程应该符合这些关键设计要求，并且对于控制工艺和工艺失败风险是必要的。核实活动应该包括恰当的物理检查、工艺设备和控制仪器的校验、功能测试和日常生产中预期的性能挑战。 从ISPE关于系统和设备确认的建议内容看，设备和系统确认的接受标准应该更多的来自制药行业，而不是设备系统制造行业。
工艺验证指南 原文翻译	公用系统与设备的确认可以作为单一的方案或整体项目方案的一个部分。这个方案应当考虑使用的需要，而且能够结合风险管理来区分某些活动的优先次序，并能辨识确认活动中性能与文档的投入水平。该方案应当辨识(1)所用的研究或试验；(2)用来评估结果的适当标准；(3)确认活动的时间限定；(4)责任；以及(5)用于归档或审核该确认的程序，还应包括公司对变更进行评估的要求。确认活动应记录在案，撰写报告进行总结，并有与接受标准对照的结论。质量控制部门必须审核并批准该确

	认的方案与报告(21CFR 211.22)。
评价意见	1—应该修订文字来澄清概念，这段指南描述不象IQ/OQ/PQ那些已有的工艺规范那样详细明了。直接使用IQ/OQ/PQ概念可能更好一些。 2—另外，在进行PQ之前，分析方法验证和清洁验证最好也作为前提条件来完成。
工艺验证指南 原文翻译	b. 性能确认方法 PQ 是第2 阶段工艺确认的第2个要素。PQ 将实际设施、公用系统、设备(每件已确认好的)以及训练有素的人员，与商业生产工艺、控制程序以及各种成分结合在一起生产商业化批号的产品。一个成功的PQ 将会确认工艺设计并证明商业化生产工艺已按预期实施。 这一阶段的成功发出了一个重要信号，是产品生命周期的重要里程碑，它需要在生产企业开始商业化销售之前完成。<u>决定开始商业化销售应该从商业化批次中得到数据的支持。从实验室和中试研究中得到的数据可以提供额外的保证。</u>
评价意见	1—这段话意思不清楚，需要再澄清。在决定商业销售之前，如何从商业批次获得数据？从字面意思看，这段话是自相矛盾的。 2—从实验室和中试研究中得到的数据可以提供额外的保证。这句话看起来是意犹未尽，还需要进一步补充。
工艺验证指南 原文翻译	PQ 的方法应当基于成熟的科学知识以及生产企业对产品及工艺的总体理解水平。应使用从相关研究中累积的数据(例如设计的实验、小试、中试及商业批次)来建立PQ的生产条件。例如，为了对商业化工工艺有足够的了解，生产企业需要考虑规模的影响；当然，如果有其他的数据可以提供保证，探索完整的商业化规模的操作范围也不总是必须的。足够相似产品和工艺的先前可信的经验也可加以考虑。<u>此外，我们强烈建议公司采用客观方法(如统计图表分析)，只要是可行和有意义的，来实现充分的保证。</u>
评价意见	1—尽管我们强烈建议制药企业采用客观的衡量手段（统计方法），而且这些手段可行和具有意义就可以获得足够的保证，但通常可以接受的是3个连续批次的符合标准参数的生产，将构成最初的验证实践。我们怀疑，连续3批的验证惯例可以被武断的拒绝吗？
工艺验证指南 原文翻译	大多数情况下，PQ 将会有有一个更高标准的取样，额外的测试以及更严格检查的工艺性能。监控和检测的水平应足以确认在加工批号产品的质量均一性。如果可能的话，随着较高水平的取样而进行的更严格的审查应该贯穿于工艺核实的全过程。
评价意见	1—伴随高水平的取样产生的更高的安全保证应该贯穿最初的工艺验证阶段（阶段2—工艺确认），而不应该仅仅限于PQ（性能确认）阶段。
工艺验证指南 原文翻译	一些物料如树脂柱或分子过滤介质，可在多大程度上进行重复使用且对产品质量没有不良影响，可在相关的实验室研究中进行评估，其使用寿命应该通过商业化生产中持续的PQ方案进行

	证实。 使用PAT 的生产工艺可以保证有一个不同的PQ 办法。这种工艺被设计成对中间物料的属性进行实时测定并及时控制回路来调整工艺，以便工艺保持在所设计的输出物料的质量。该工艺设计与工艺确认阶段应该聚焦于测量系统和控制回路。无论如何，目标是一样的：建立科学的证据证明工艺可以重现并能始终如一地提供优质产品。
评价意见	1—指南在这里遗漏了API生产中不可避免的问题：回收溶媒的套用问题。回收溶媒的套用批次在工艺设计阶段（阶段1）和工艺确认阶段（阶段2）都不可能获得足够的信息，应该有持续工艺核实（阶段3）的数据来证实。
工艺验证指南 原文翻译	c. 性能确认方案 一个规定了生产条件、控制、检测及预期结果的书面方案在工艺验证的这个阶段是必不可少的，我们建议该方案应探讨： • 生产条件，包括操作参数、工艺限度以及成分(原材料)的投入。 • 待收集的数据，以及何时、怎样对其进行评估。 • 每一个重要工艺步骤应做的检测(中间控制、放行和特性)以及验收标准。 • 每一单元操作与产品属性的取样计划，包括取样点、样本数量以及取样频率。样本数量应足够以便提供充分的批内与批-批之间质量统计的保证。所选择的置信水平可以建立在与考察中的特定属性相关的风险分析之上。这个阶段的取样应该比典型的日常生产中的取样更广泛。 • 做出工艺是否能始终生产出优质产品结论的判定标准，该标准应包括以下内容： ——用于分析所有已采集数据的统计方法的描述(例如用于定义批内及批-批间变异性的统计图表分析法)。 ——解决预期条件偏差的规定以及对不符合数据的处理。对于PQ 项目而言，如果没有证明文件和科学基础上的判定，数据不应被排除于进一步的考虑之外。 • 设施的设计与公用系统和设备的确认、人员培训与资质以及物料(原材料与容器/密闭材料)来源的核实，这些如果先前没有完成的话。 • 检测工艺、中间体与产品所使用分析方法的验证状态。 • 适当部门与质量部门的审核与批准。
评价意见	1—建议“性能确认方案”修改为“工艺确认方案”。因为制药工业已经习惯于将性能确认方案用于设备验证概念中，而不是工艺验证概念中。 2—建议明确工艺设计阶段（阶段1）文件和工艺确认阶段（阶段2）文件的衔接问题，避免内容交叉重复。
工艺验证指南 原文翻译	d. 方案实施与报告 方案只有经过所有的适当部门包括质量部门的审核与批准后方可实施。偏离既定的方案，必须按照方案中既定的程序或规定

	进行处理。这种偏离实施前也必须经过所有适当的部门以及质量部门的批准(§ 211.100)。 必须遵循商业化生产工艺与常规程序(§ § 211.100(b)和211.110(a)条)。PQ 批号的产品应当是在正常条件下,由那些预期的日常实施每一步单元操作的人员来生产。正常操作条件应包括公用系统(例如空气处理和水净化)、物料、人员、环境和生产程序。 方案完成后,记载和评估书面方案执行情况的报告应当及时完成,该报告应: • 讨论并相互参照方案的各个方面 • 按照方案的规定,汇总所收集的数据并进行分析 • 评价任何意料不到的观察结果以及方案中没有规定的额外数据 • 总结和讨论所有生产中的不符合项,如偏差、异常检测结果或其他的与工艺有效性相关的资料 • 充分详细地描述对现有程序与控制方法所采取的任何纠正行动或变更 • 明确地陈述结论,说明数据是否表明了这一工艺与方案中建立的条件相符合,以及工艺是否可视为处于足够受控状态。否则,该报告应阐明在能得出这样一个结论前还应当做些什么。该结论应该建立在有证明文件的判定理由之上,考虑到从设计阶段到工艺确认阶段所获得的整个知识及信息的汇编,这种理由也是批准该工艺并放行该验证批次产品所需的。 • 包括所有适当的部门与质量部门的审核与批准
评价意见	无
工艺验证指南 原文翻译	3. 第3 阶段—持续工艺核实 验证中第3阶段的目标是持续保证工艺能保持在商业化生产中的受控状态(即验证的状态)。完成这个目标至关重要的是要有一个或多个系统,用来探测与所设计工艺的非计划性的偏离。恪守cGMP 要求,尤其包括收集与评估关于工艺性能的信息和数据(见下文),将可得以探测工艺的<u>漂移</u>。评估应确定是否必须采取措施以防止工艺因漂移而失去控制(§ 211.180(e))。
评价意见	1—在持续工艺核实阶段,对于不经常生产的工艺,或者批次数很少的工艺,统计工艺控制技术一般不适用。取而代之,一些工具,例如产品质量审核或者生产报告是可以采用的。生产报告的名词解释和具体要求,应该补充,便于制药行业操作。 2—术语漂移应该定义。建议定义为“当工艺参数和输入量固定不变,工艺的输出量随着时间慢慢发生变化的情况”。
工艺验证指南 原文翻译	必须建立一个持续的程序来收集和分析与产品质量相关的产品与工艺数据(§ 211.180(e))。所收集的数据应包括有关的工艺趋势以及引入物料或成分、中间物料及成品的质量数据。这些数据应进行趋势统计并由经过培训的人员进行审核。所收集的信息应该能够证明,产品的关键质量属性在整个工艺过程中处

	于受控状态。 我们建议由统计专家或经过充分培训的人员来开发制定用于衡量与评价工艺稳定和工艺能力的数据收集方案、统计方法和程序。程序中应说明如何进行趋势分析和计算。程序还应当防止对单一事件以及不能探测工艺漂移的过度反应。应当收集生产数据以便评估工艺的稳定性与工艺能力。质量部门应当审核这些资料。如果做法得当，这些努力能够识别出工艺和/或产品的变异性；这些信息可以用来警告生产企业对该工艺加以完善。
评价意见	1—这些关于人员资质的要求是没有必要的。因为cGMP要求参加药品生产的所有人员具有相应的学历教育、培训经历和经验。
工艺验证指南 原文翻译	好的工艺设计与开发应该能预见重要的变异来源并建立适当的检测、控制和/或缓和战略，以及适当的报警与行动限度。当然，某一工艺可能会遭遇到这样的变异来源，即该变异是以前未曾探测到的或该工艺以前没有暴露出来的。许多工具和技术，某些统计的以及其它更多定性的方法，可用于探测变异，识别它，并确定其根本原因。我们建议生产企业使用任何可行的定量的、统计的方法。我们还建议详细检查批内与批间的变异，以此作为一个全面的持续工艺核实项目的一部分。 我们建议在工艺确认阶段已经建立的水平上进行持续监测和/或取样，直到获得足够的数据用以评估显著性的变异。一旦发现了变异，取样和/或监测应当调整至某个在统计学上适当的、有代表性的水平。<u>工艺变异应当进行定期评估，取样和/或监测也应作相应调整。</u>
评价意见	1—建议修改为“工艺变异应该定期的评估。如果观察到显著的变异，我们建议在工艺确认阶段增加取样和监控水平，直到获得足够的数据，<u>消除显著的变异。</u>一旦变异的原因是已知的，<u>取样和监控应该调整到具有统计意义和具有代表性。</u>工作力度、正式程度和文件化程度应该和工艺理解保持一致。”再次提醒指南应该贯穿Q9的原则，并且增加监控水平来消除变异。 2—我们关心的是在持续工艺核实过程中要求的高水平的取样和监控活动的频率是怎样的？制药企业需要了解药政当局来调整工作力度。
工艺验证指南 原文翻译	变异也可通过及时评估缺陷投诉、OOS 数据、工艺偏差报告、工艺收率变异、批记录、到货原料记录以及不良事件记录而得以发现。应当鼓励生产线操作人员与质量部门工作人员提供工艺性能的反馈信息。操作者的错误也应当进行追踪，以便评估培训计划的质量；辨识操作者的执行问题；查看潜在的批记录、程序和/或工艺改进，这些都将有助于减少操作者的错误。我们建议质量部门定期与生产人员会面以便评估数据，讨论可能的工艺趋势或漂移，并协调生产上的任何纠正或后续行动。
评价意见	1—追踪操作者的错误并且评估培训效果已经超出了产品质量本身。而且，对培训效果进行核实本身就是cGMP的规范要求，不应该在工艺验证方案里面过分强调。
工艺验证指南	本阶段收集到的数据可以为工艺改进和/或优化提供线索，比如

原文翻译	通过改变工艺或产品的某些方面如操作条件(范围与控制点)、工艺控制、成分或中间物料特性来改进和/或优化工艺。对计划的变更的描述,变更合理的理由,实施计划以及实施前质量部门的批准,这些都必须记录在案(21CFR211.100)。基于其对产品质量的重要性,修改可能需要实施额外的工艺设计与工艺确认活动。 设施、公用系统及设备的维护是确保一个工艺保持其受控状态的另一个重要方面。一旦建立,该确认状态必须通过例行监测、维护与校验程序和时间表来保持(21CFR 第211 部分之C 与D)。这些数据应当进行定期评估,以确定是否需要重新确认以及重新确认的程度。维护和校验的频率应根据这些活动的反馈信息进行调整。
评价意见	1—在这个段落,再验证的问题再次被涉及。但是指南没有对再验证问题进行深入讨论。

第五部分：性能确认批次的同步放行

工艺验证指南 原文翻译	V. 性能确认批次的同步放行 大多数情况下,PQ 方案需要在产品商业化销售之前完成。特殊情况下,PQ 方案可以设计成在方案完成前来放行PQ 的批次用于销售。关于生产工艺的结论应在方案完成并对数据进行全面评价后做出。 <u>FDA 希望尽量少使用同步放行。</u>同步放行可能适合于那些由于产品的有限性需求(如罕用药/孤儿药)之故而不经常使用的工艺,每批必须是很小批量的工艺(例如放射性药物、包括正电子发射断层显像药物),以及生产医学上必需的药物来缓解供应短缺的工艺,这些应与官方进行协调。 当必须使用时,同步放行应当伴有一个系统来认真监督所销售的批次,以方便客户快速反馈信息。举例来说,应迅速评估客户投诉和缺陷报告,以确定根本原因以及工艺是否应改善或变更。我们建议,同步放行项目中的每一批也进行稳定性检测,并对检测数据及时进行评估,以确保快速探测和纠正任何问题。
评价意见	1—建议修改为“FDA希望在最初的验证阶段,同步放行尽量少使用”。同步放行的尽量少的使用应该仅仅限于验证的初期阶段。对于微小变更引起的验证,或者没有足够数据供年度质量审核而需要进行的再验证,同步验证是广泛使用的工具。 2—我们建议删除这一部分或者修改,因为工艺优化的可能性和对应的同步放行的可能性是非常有必要的。另外,对于API的生产,相对于Q7的12.43的描述,这种情况也不是经常发生的。因此不要过分限制同步放行。

第六部分：文件

工艺验证指南 原文翻译	VI. 文件 在工艺验证生命周期的每一阶段,对于复杂、漫长和多学科项目的有效沟通来说,文件都是至关重要的一环。文件对于在生命周期每个阶段的其他相关人员来说也是重要的,它所记载的关于产品和工艺的知识使他们可以利用并易于理解。除作为遵
----------------	---

	循科学方法的基本原则外，信息透明与可用性也是必不可少的，这样方便了工艺的负责单位可以作出明智的、有科学依据的决定，最终支持了产品的商业放行。 cGMP 所要求的文件程度与类型在第二阶段工艺确认以及第三阶段持续工艺核实中是最高的。这些阶段的研究必须符合cGMP，而且必须由质量部门根据法规（见21CFR211. 22与211. 100）进行批准。病毒与杂质的清除研究，即使是小规模的实施，也有必要如同日常商业生产中一样由质量部门进行全面的监督。
评价意见	1—杂质的清除研究必须准确定义。关于杂质的清除，很多早期的工艺设计研究，也具有这样的作用；如果一律要求符合cGMP和在质量部门全面监督下进行，会增加额外的负担而不能得到保证。
工艺验证指南 原文翻译	商业生产的cGMP 文件（如最初的商业化主批生产和控制记录（21CFR211. 186）及支持程序）是第一阶段工艺设计的关键产物。我们建议企业绘制完整的工艺流程。流程图应说明每个单元操作，其在整个工艺中的位置、监测与控制点、原材料及其它工艺物料的输入（如工艺助剂）以及预期的产出（即中间物料与成品）。这也有助于生成和保存作为工艺进步的各种规模的工艺流程图，便于比较和判断其可比性。
评价意见	1—在第六部分最后段落增加一句：工艺验证第二阶段（工艺确认）的关键成果是对设施和设备的确认。支持设施和设备确认的文件应该与使用要求和风险管理优先性保持一致。增加解释的目的是区分用于商业生产的cGMP文件和用于设备确认的文件。

第七部分：分析方法学。

工艺验证指南 原文翻译	VII. 分析方法学 工艺知识的获得依赖于准确和精密的测量技术，这些技术用于检测和检验药品原料、中间物料以及成品的质量。对于预测工艺输出结果有价值的数据，至关重要的是所用的分析方法应科学合理（见21CFR211. 160下要求）。尽管分析方法的验证并没有在产品和工艺的开发活动中进行要求，但方法应当科学合理（例如专属性、灵敏度及准确度）、适用且可靠地用于其特定目的。应保证适当的设备功能可以正确用于实验室研究。分析方法和设备维护程序、文件规范以及支持工艺开发工作的校验规范都应记录或描述。支持临床供应性的生产，尤其是第2 阶段和第3 阶段研究所用的分析方法，必须遵循cGMPs 210 和211 的适当部分。
评价意见	1—建议修改“第2 阶段和第3 阶段研究所用的分析方法应该验证”为“第2 阶段、第3 阶段临床研究和商业供应阶段所用的分析方法应该验证”。 这里的第二阶段和第三阶段应该明确，是指临床第二阶段和临床第三阶段，还是指南本身描述的工艺验证的第二阶段和第三阶段。

三、工艺验证指南文件综合评价

纵观最新的工艺验证指南，FDA 在 1987 年工艺验证指南基础上，整合 ICH 最新的系列文件（Q8（R）、Q9 和 Q10）最新要求，结合制药行业的新技术和新理念，将工艺验证的概念和范畴进行了广度和深度的拓展，必将对制药行业产生深远影响。

同时，本指南除上述细节问题以外，整体缺陷如下：

- 第一、缺少一个名词术语表。应该增加一个名词术语表，确保术语概念和以往指南进行有序衔接，也为了避免对制药行业制造更大的困惑。
- 第二、缺少关于工艺再验证的阐述和具体要求。验证的持续进行是现代制药企业不可避免的话题，本指南应该增加相关内容。
- 第三、在指南文件部分（VI 部分），应该更加具体的描述，介绍药政当局对于工艺验证不同阶段文件的要求和期望，便于制药行业掌握和理解。
- 第四、关于自动化系统的验证、参数放行问题、同步放行问题，建议增加系列附录来进行专题阐述。
- 第五、制药企业不同部门在工艺验证中职责分配。尽管要求 FDA 为制药企业制定详细职责分配是不现实的，但是指南还是应该对不同部门在工艺验证中的作用进行简要的描述。

作者特别说明：

- 1—本文引用了其他著名制药企业和制药协会的评价意见，例如辉瑞、默克、罗氏、ISPE、S&D 等。在此特别说明，文中不再一一注明评价意见来源。
- 2—本文为了行文流畅，没有引入 FDA 指南的附录和参考文献部分，读者可以在原文看到相关内容。
- 3—由于作者水平有限和时间所限，文中不妥之处，敬请各位业界同仁批评和指教。
- 4—用于商业目的请联系作者；转载请注明来自丁香园论坛。