



关于 建议

验证与确认

© PIC/S 2026
禁止为商业目的复制。
允许为内部使用复制，但必须注明来源。

编者：PIC/S 秘书处

电子邮件：info@picscheme.org
网址：<http://www.picscheme.org>

目录

	页码
1. 文件修订历史.....	4
2. 前言.....	4
2.1 文件目的与范围.....	4
2.2 文件适用范围.....	4
2.3 确认与验证的目标.....	5
2.4 术语.....	5
2.5 关于验证的总体意见.....	5
2.6 变更控制（注：在本文件中，变更控制与变更管理视为等同），另见PIC/ S PI 054《关于如何评估及证明基于风险的药品质量体系变更有效性的指南》 管理).....	6
2.7 验证的组织、规划与职责 验证.....	7
2.8 验证中的质量风险管理（QRM）原则 验证.....	8
3. 验证主计划（VMP）	8
3.1. 基本原理.....	8
3.2 目的.....	9
3.3 范围.....	9
3.4 格式和内容.....	9
4. 设施的预验证与验证阶段 辅助工具、设备与系统.....	12
4.1 原则.....	12
4.2 预验证阶段.....	14
4.3 验证阶段.....	15
4.3.1 安装验证(IQ).....	15
4.3.2 操作验证（OQ）	16
4.3.3 性能验证（PQ）	17
4.4 再验证.....	18
5. 工艺验证.....	18
5.1 原则.....	18
5.2 总则.....	19
5.3 前瞻性验证.....	21
5.4 并行验证.....	24

5.5	支持首次商业化的工艺验证研究之可接受方法商业化.....	25
5.6	持续工艺确认 (OPV)	27
5.7	重新验证.....	28
6.	其他验证事项.....	29
6.1	运输过程验证.....	29
6.2	固体剂型产品包装的验证.....	30
6.3	辅助工具验证.....	31
6.4	测试方法验证.....	33
7.	清洁验证.....	34
7.1	原则.....	34
7.2	目的及适用范围.....	35
7.3	总则.....	35
7.4	文档.....	38
7.5	人员.....	39
7.6	设备.....	39
7.7	微生物学相关内容.....	40
7.8	目视检查.....	40
7.9	取样.....	41
7.10	洗涤剂.....	42
7.11	分析方法.....	42
7.12	限值的制定.....	43
7.13	维持已确认的清洁工艺.....	43
8.	术语表.....	44
9.	修订历史.....	49

1. 文件历史

由 PIC/S 委员会采纳	1998年12月10-11日
版本 PR 1/99-1 生效	1999年3月1日
版本 PI 006-1 生效	2001年9月1日
版本 PI 006-2 生效	2004年7月1日
版本 PI 006-3 生效	2007年9月25日
版本 PI 006-4 生效	2026年10月1日

2. 引言

PIC/S与欧盟GMP指南附件15中详述了验证的基本原则及其应用。

本文件在2015年附件15修订后，更新并更名先前于2007年9月25日发布的 PI 006-3文件，标题为《验证总体计划、安装和操作验证、非无菌工艺验证及清洁验证的建议》。本文件包含有关制药制造机构中验证及确认相关各主题的具体建议。

2.1 文件目的

2.1.1 本文件所覆盖的主题反映了PIC/S检查机构识别的制药制造领域内部分需超出PIC/S GMP指南附录15指导的重点领域。

2.1.2 因此，本文件旨在为GMP检查员及制药行业提供指导及培训资源，以推动通过符合GMP要求的验证程序实现药品质量保障。

2.2 文件适用范围

2.2.1 本文件各部分定义的原则同样适用于活性药物成分（API）、中间体以及最终剂型的生产。

2.2.2 文件发布时，反映了该领域的最新预期。本文件并非旨在阻碍技术创新或对卓越的追求。

2.2.3 应注意，本文件不涵盖影响GMP的计算机系统验证，该部分由PIC/S GMP指南附件11涵盖；亦未对分析检测方法（6.4）的验证作深入探讨，因已有详尽的相关指导。此外，本文件亦不包括其他专业PIC/S文件中已涵盖的验证内容（例如：PIC/S PI 007《无菌工艺验证建议》）。

但这些领域适用的原则通常也体现在本文件中。

2.3 验证与确认的目标

2.3.1 验证研究的目标是提供书面证据，证明设施、辅助工具、设备及系统适用于其预定用途。

2.3.2 验证方案旨在证明控制策略的稳健性，以及制造工艺的可重复性，确保任何潜在变异来源被最大限度地控制。

2.4 术语

2.4.1 本文件中，“验证”一词指设施、辅助工具、设备与系统的验证。验证在本文件中指工艺验证、清洁验证及方法验证。

2.5 关于验证的一般性说明

2.5.1 凡新建或对现有设施、辅助工具、设备及系统进行可能直接或间接影响药品质量的变更，均应实施验证。

2.5.2 验证是制药质量系统的既定要求。
制造商对所有可能直接或间接影响药品产品质量的系统和工艺流程有适当的理解和控制非常重要。验证方法应不断重新评估和更新，以纳入现代概念（例如，产品开发工艺流程的改进、技术进步以及统计工具的更广泛使用）。

2.5.3 适当记录验证和资格的文档非常重要，以确保所执行的工作能够被清楚理解并符合GMP要求。

2.5.4 根据GMP的要求，必须明确哪些验证和资格工作是提供充分控制证据所必需的。对药品工艺的深入理解以及由科学数据支持的产品相关知识，有助于确定操作中哪些方面属于关键环节。

2.5.5 验证和验证可能由制造商通过多种可接受的方式进行处理，只要符合GMP原则，检验员会考虑不同的方法。

2.5.6 可利用供应商、承包商和顾问的专业知识来开展验证工作。在这种情况下，合同发起者负有责任，确保工作满足所需的质量标准。

2.5.7 验证和验证活动应采用生命周期方法进行
所采用的方法论、方法和文件应适用于设施、辅助工具、设备系统或工艺流程的生命周期阶段。

2.5.8 数据治理应在验证和验证活动的所有方面加以考虑。项目的所有成员应明确自身在确保数据完整性方面的职责。

2.5.9 当验证的验收标准未达到时，应按照相关管理文件（例如验证主计划（VMP）、验证方案等）中规定的偏差系统执行。详见3.4.3（I）

2.6 变更控制（注：本文件中，变更控制与变更管理视为同义），另请参阅PIC/S PI 054《关于如何评估和证明药品质量体系在基于风险的变更管理中的有效性》的建议）

2.6.1 制造商药品质量体系内健全的变更控制流程，对维护设施、辅助工具、设备、系统及制造工艺的验证状态至关重要。变更控制通常是验证和验证工作的起点。

2.6.2 在组织内所有高层文件中，如质量手册和验证主计划（VMP），应再次强调对变更控制的承诺。

2.6.3 应运用质量风险管理原则对变更进行评估，以确定其对产品质量、药品质量系统、文件、验证状态、法规状态、校准、维护以及其他任何系统的潜在影响，避免产生意外后果，并规划必要的验证工作。

2.6.4 复杂项目可能以单一主要变更控制启动，随后分支为多个子变更控制，或纳入项目管理系统或计划，以降低复杂性并确保控制。

2.6.5 变更应在组织内适当层级获得批准。对于复杂变更，可成立变更控制委员会或类似小组，以确保所有重要变更获得适当关注、监督及来自相关学科的意见，从而提升变更成功的可能性。变更控制委员会（或同级机构）应由所有受影响部门具备相应资质的人员组成。

2.6.6 变更控制通常要求各相关部门在工艺各阶段分别批准，例如：

- a) 批准变更的实施，
- b) 批准完成的变更措施，
- c) 必要时批准有效性检查。

质量单位应参与所有变更控制的审批工作。

2.6.7 因变更控制产生的所有措施都应设定完成期限，并跟踪至完成，以确保控制状态。如变更控制程序允许，可在获得适当授权且结合质量风险管理原则的前提下延长完成期限。多项

延期及未按既定时间完成，可能反映出控制不足或资源配置不充分。

2.6.8 在适当情况下，应于变更实施后评估其有效性。有效性评估应尽可能采用可量化的指标（例如，对于产品中缺失说明书的投诉，可通过回顾变更后6个月内工艺性能数据及新增投诉，评估强化过程控制及工艺稳健性的变更措施的有效性）。若未进行有效性评估，应记录相应的不执行理由。

2.6.9 所有变更应以便于数据收集和趋势分析的方式进行跟踪，适用于单一产品、部门及生产线等情况。
跟踪还可用于制定质量管理绩效指标，以确保既定时间节点的实现，并根据需要分配或重新分配必要资源，从而达到并维持控制状态。

2.7 验证的组织、规划与职责

2.7.1 制药制造中的验证通常需要多学科方法，涉及生产、质量单位、工程、研发等内部部门，以及外部承包商或设备供应商。

2.7.2 管理层须确保制造商具备开展验证研究所需的相应专业知识和技能。鉴于某些先进技术验证研究的日益复杂，此项尤为重要。此类项目可能需组织内多个领域的专业知识支持，必要时还应引入组织外部的专家力量。

2.7.3 无论验证是否由内部或外部资源执行，整个验证计划均应受到适当的质量监管。制造商职责包括确保符合监管要求，履行向监管机构进行任何必要通知的义务，并在适用时遵守与验证相关的上市后承诺。

2.7.4 制造商负有完整记录验证计划相关活动的责任，并确保由所有相关内部部门进行审核。

2.7.5 制造商应明确其人员及外部承包商在验证计划中的具体职责。所有活动均应完整记录，并由适当人员进行审核。

2.7.6 组织最高管理层必须充分了解执行验证所需的人力、时间及财务资源。

制定验证和确认计划并承诺投入必要的资源进行相关工作。

2.8 验证中的质量风险管理（QRM）原则

2.8.1 药品生命周期内应始终应用质量风险管理方法。作为质量风险管理体系的一部分，验证和确认的范围及程度应基于对设施、辅助工具、设备、系统及工艺流程的合理且有据可依的风险评估。

2.8.2 风险评估用于确保验证和确认工作聚焦于最可能影响产品质量及患者健康的领域。

2.8.3 风险评估的目的会根据执行的验证或确认工作不同而有所差异。

2.8.4 与验证和确认工作相关的风险众多且具有针对性的特点，具体依赖于所执行的工作内容。风险将根据所使用的技术、制造工艺的复杂性、现场人员的经验、具体剂型的知识以及主题专家（SME）支持的水平而异。

2.8.5 在评估（即危害识别、风险分析和评估）任何验证生命周期风险后，应就控制策略的合理性作出决定，以接受风险或进一步降低风险。

2.8.6 在规划阶段，还可能需要考虑其他补充风险，例如：

邻近工序风险 –在执行验证工作时，应考虑对邻近或相连设施的风险。

共享设施和设备风险 –在执行验证工作时，应考虑使用共享设备、共享公用设施和/或公共HVAC系统时的交叉污染风险。

供应链风险 –在验证与确认的规划阶段，应考虑供应链短缺或产品上市延迟的风险，并制定相应的应急预案。

3. 验证主计划（VMP）

3.1. 原则

3.1.1 验证和确认活动复杂，需进行详尽且细致的规划，并依托经验丰富的人员方能顺利完成。验证主计划应基于风险评估，科学合理，明确制造商对验证与确认的总体策略。因此，验证主计划作为制定所有验证与确认活动的基础框架。该计划确保所有验证与确认活动按照结构化的

方式，依据正式批准的标准操作程序（SOP）进行。

3.2 目的

3.2.1 验证主计划应全面呈现整个验证与确认工作的概况，包括其组织结构、内容及规划安排。验证主计划的关键组分之一是需进行验证的设施、辅助工具、设备、系统及工艺的清单或目录。

应制定完成上述工作的时间安排，并对先前验证的系统 and 工艺的控制状态进行生命周期评审。

3.2.2 验证主计划帮助验证团队的所有成员明确其任务与职责。

3.2.3 验证主计划有助于GMP检查员了解制造商的验证方法、相关验证活动的组织结构，以及验证项目的规划与管理程度。

3.3 范围

3.3.1 所有影响药品及相关GMP控制的验证活动，应纳入验证主计划。

3.3.2 应包括所有的验证、重新验证、预先和同步工艺验证，以及持续（或连续）工艺确认和重新验证活动。

3.3.3 验证主计划确立了组织内整体的验证与确认策略。验证主计划亦可用于特定情形，例如大型项目—如新设施建设，此类项目需采用主规划方法以确保在大型项目范围内协调、控制及执行各项独立的验证活动。在此情形下，验证主计划的作用在于确保所有活动的完成，而非改变已确立的验证与确认策略。

3.4 格式与内容

3.4.1 验证主计划应为摘要性文件，因此需简明、扼要且清晰。验证主计划不应重复其他文件中已载信息，但至少应包括以下内容，或明确引用现有文件，如政策文件、标准操作程序（SOP）、验证方案及相关报告。

3.4.2 验证主计划应由管理层批准，并定期进行审核；根据设施、辅助工具、设备、系统及工艺流程的任何变更，必要时及时更新。

3.4.3 验证主计划应包含以下内容：

a) 引言

制造商的验证方法、验证主计划涵盖的操作范围的总体描述，以及地点与进度安排（包括优先级）。

b) 所有验证及确认活动的组织结构

人员责任包括：

- i. 验证主计划；
- ii. 各单项验证项目的验证方案；
- iii. 验证及确认工作；
- iv. 报告和文件的编制与控制；
- v. 验证及确认方案和报告在各阶段的批准与授权；
- vi. 文件追踪系统；以及
- vii. 应开展培训以支持验证与确认工作。

c) 采用最不利情形方法

验证和确认研究中常用的方法是对工艺流程、系统等进行挑战。应详细说明任何挑战及“最不利情形”设置的依据。应考虑产品或工艺流程的分组，以验证“最不利情形”。在无法模拟“最不利情形”的情况下，须明确所做分组的理由。所有考虑均应依据质量风险管理原则。“最不利情形”不应用于验证至失败边界，而应确保工艺具有足够的稳健性，能容纳工艺变异的边界范围。

d) 工厂/工艺流程/产品描述

提供与其他文件的交叉引用。应包含验证纳入或排除的理由、现场采用的验证策略及验证的范围。

e) 特定工艺流程考虑

包括工厂、工艺流程等的具体特性或要求，这些对产出高质量产品至关重要，且需予以特别关注。

f) 需进行验证与确认的产品／工艺流程／系统清单

验证主计划中的所有验证与确认活动应总结并编制，以涵盖：

- i. 所有需进行验证与确认的设施、辅助工具、设备、系统及工艺流程，并描述所需的验证与确认范围。
- ii. 所采用的验证类型（即预先验证或同步验证）。若采用同步验证，应明确列出应用该验证的产品；

- iii. 应列明重新验证频率的合理性及为持续工艺验证而建立的体系；
- iv. 当前状态及未来规划。

g) 文件格式

应明确用于所有验证和确认方案及报告的模板文件格式。

h) 所需标准操作程序（SOP）

应包含所有与验证相关的标准操作程序（SOP）清单。

i) 验收标准

应就制定验收标准提供指导。

j) 计划与安排

计划过程中应考虑人员配置（包括培训需求）、辅助检测设备以及完成验证活动的其他具体需求，但不必然要求将其纳入验证主计划中。应明确验证主计划的更新频率。

k) 变更控制

制造商应声明其致力于控制对设施、辅助工具、设备、工艺流程及系统的变更，这些变更可能直接或间接影响药品质量。

l) 偏差管理

应明确制造商在验证工作期间管理偏差的方法说明（注：偏差不仅包括未按验证方案规定执行时的情况，还包括未达到预先设定验收标准的结果，且应在报告中讨论其对验证工作的任何影响）。除在验证报告中记录偏差外，确保偏差同样在制造商的偏差管理系统中得到体现也十分重要，以便在常规生产过程中若发生进一步偏差时，有助于调查分析。

m) 数据完整性

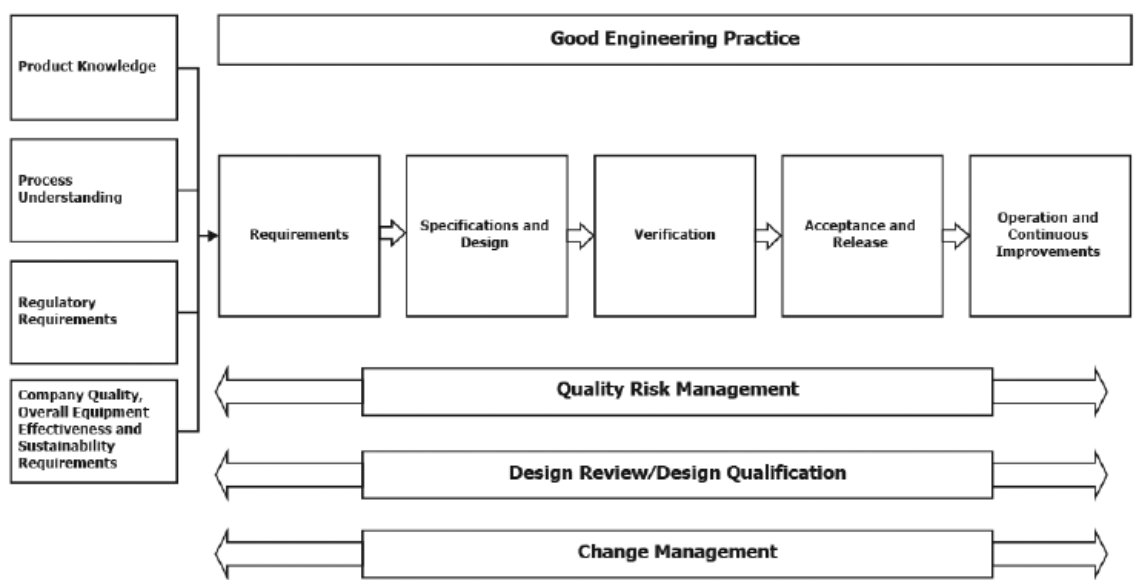
应明确验证报告中数据完整性的确认要求。鉴于所进行工作的性质，该确认应由未直接参与验证工作的人员独立完成，并作为正式验证方案的一部分予以实施。

4. 设施、辅助工具、设备及系统的预验证与验证阶段

4.1 原则

4.1.1 本节考虑一种长期确立且经实践验证有效的验证方法。然而，存在基于良好科学或工程实践（例如 ASTM E2500）且采用与本指南不同术语的验证方法，这些方法在适当情况下同样适用。无论采用何种方法，均旨在证明设施、辅助工具、设备或系统按预期运行，且适合预定用途。

图 1：ASTM E2500-25 规范、设计及验证工艺¹



4.1.2 验证程序旨在证明设施、辅助工具、设备或系统适合其预定功能。这些研究应证明设施、辅助工具、设备或系统已适当安装和操作，且所有必要程序均已建立，以确保其适用性和控制状态。该目标通过确认相关文件和记录的完备性，以及开展测试以验证设备按预期功能运行的方式共同实现。

4.1.3 本建议涵盖新建或改造设施、辅助工具、设备或系统的安装及操作内容。

¹经ASTM国际授权使用，内容摘自ASTM E2500-25《制药及生物制药制造系统和设备的规范、设计与验证标准指南——科学及基于风险的方法》。 经版权清算中心公司传达的许可；

www.astm.org。

4.1.4 基本原则如下：

- a) 应在编写用户需求规范（URS）阶段设定相关要求。
- b) 安装验证（IQ）、操作验证（OQ）及性能验证（PQ）研究应与用户需求规范（URS）和设计验证（DQ）相衔接，验证设施、辅助工具、设备或系统是否符合既定要求，从而确认其适用于预期用途。
- c) 应正式授权设备、辅助工具或系统进入验证流程的下一阶段。在某些验收标准或偏差尚未完全解决且经文件评估确认对后续活动无重大影响的情况下，可给予有条件批准进入下一验证阶段。
- d) IQ验证研究应确认设施、支持性公用设施、设备或系统已按照设计和施工规格及/或设备制造商建议正确安装。
- e) OQ验证研究应确认设施、支持性公用设施、设备或系统满足最初工程设计和规格（用户需求规范及设计确认）中确定的功能要求。该研究应确定设施、支持性公用设施、设备或系统在预期操作范围内按预期功能运行的参数范围。
- f) PQ验证应确认设施、支持性公用设施、设备或系统能够按设计及用户要求，使用实际生产材料、合格替代品或在正常操作条件下表现出等效行为的模拟产品运行。
- g) 验证研究还应证明制造商已实施适当程序，以确保设施、支持性公用设施、设备或系统持续保持控制状态。

这包括验证已制定适当的操作、维护、校准及清洁程序和要求，并确保员工已接受相应培训。上述程序通常在验证工作初期处于草案状态，并将在验证研究完成前，作为制造商标准操作程序（SOP）体系的一部分最终确定并批准。

4.1.5 上述基本原则适用于所有验证研究。然而，验证工作的具体性质和范围应依据所验证的设施、支持性公用设施、设备或系统的复杂性和关键程度确定。例如，灭菌器所需的验证工作量通常高于包装说明书插入设备所需的验证工作量。

4.1.6 验证方案、程序、规格及测试结果的验收标准应在验证活动中进行审查、核对，并在必要时获得批准。预计所有相关人员及质量单位均应批准这些文件。

4.1.7 制造商可在供应商现场对部分系统进行交付前检查（工厂验收测试–FAT），或者在设备抵达制药现场后进行现场验收测试（现场验收测试–SAT）。在有适当理由时，可通过FAT和SAT测试以减少安装确认（IQ）和操作确认（OQ）测试的范围。

4.1.8 预验证及验证活动过程中可能识别出偏差。这些偏差应予以妥善管理和了解，并提出相应的纠正及预防措施（CAPA），方可认定设施、支持性公用设施、设备及系统适合其预定用途。

4.2 预验证阶段

如前所述，变更控制是大多数项目中所有验证与确认活动的共同起点，通常应纳入质量风险管理要素，以识别并减缓潜在风险。本节审视预验证阶段，包括用户需求规范（URS）、设计确认（DQ）及工厂验收测试（FAT）和现场验收测试（SAT）等确认环节。

4.2.1 用户需求规范（URS）

用户需求规范明确了拟采购或内部建造的设施、支持性公用设施、设备或系统的客户需求与期望。用户需求规范的制定应综合生产、工程、质量、技术服务等相关部门的意见。该阶段输入资料的质量直接影响供应商选择的准确性及项目的成功实施。明确规格中哪些元素为关键，哪些具有灵活性，对于避免不必要地限制潜在供应商范围具有重要意义。在用户需求规范开发阶段识别的任何GMP风险，应按照所有验证阶段的要求，通过风险评估进行适当评估。

用户需求规范应作为受控文件管理，随着选型过程的推进及对设施、支持性公用设施、设备或系统理解的加深，后续版本应通过文档变更控制系统予以更新。

4.2.2 设计验证（DQ）/设计规格（DS）

该阶段是用户需求规范在设计中的体现，需综合考虑工艺、产品要求、质量及法规要求，以及实施该需求所必需的关键事项和风险控制措施。风险分析通常作为本阶段的重要内容，以便通过设计变更对所识别的风险进行有效控制。制造商通常通过参照GMP指导，逐项比对其用户需求规范中的要求，以执行此项活动。

在某些情况下，制造商可能决定编写一份独立的设计说明书，详细阐述设计如何满足用户需求规范中的要求。该设计说明书可能包含用户需求规范、图纸、构造材料、备件清单、预计产出、产能、功能以及供应商信息。

设计确认（DQ）是通过文档验证的过程，用以确认所选设施、支持性公用设施、设备或系统符合用户需求规范及设计说明书的要求。

4.2.3 工厂验收测试（FAT）

工厂验收测试为制造商提供在供应商处审查拟采购设备的机会，以确认其满足用户需求规范中的相关要求，并在交付前完成确认。该测试还可用于识别任何遗漏的要求或故障，确保在设备运抵现场之前予以纠正。该阶段亦提供审查结构材料、工程、电气及气动图纸等文件的机会，以识别任何缺失文件，从而节省时间及解释，因为此类文件应由制造商随时备齐。除文件审查外，部分IQ/OQ测试如有充分理由证明其不受运输至现场影响，可在FAT阶段进行。

FAT阶段同样为对未来参与设备、支持性公用设施或系统的操作、维护及验证的关键人员开展初步培训提供了有益契机。务必确保用于测试运行的所有所需材料提前送达制造商，且所供数量充足，以支持具有实际意义的设备试验。在适当情况下，应优先考虑使用替代产品进行试运行，而非活性成分，因供应商处可能缺乏充分的健康与安全控制措施。应制定正式批准的FAT验证方案及报告。

4.2.4 现场验收测试（SAT）

同样，SAT使制造商/供应商能够确认设备在制造现场安装后，能够符合用户需求规范（URS）的性能要求。此环节为现场人员提供了加深理解与知识的机会，并确认FAT期间所做的任何更改已完成。应制定正式批准的SAT验证方案及报告。

4.3 验证阶段

4.3.1 安装验证（IQ）

4.3.1.1 安装验证旨在确保设施、支持性公用设施、设备或系统得到正确安装。应由具有相应资质的现场人员执行，或由经认可资质的第三方承包执行。

4.3.1.2 设备安装确认（IQ）应依据经批准且已制定完成的验证方案执行。验证方案应确认设备规格，

工厂功能规格及管道与仪表图（P&ID）的准确性。任何对原始设计标准的变更应附有变更说明，并在必要时对设备规格、工厂功能规格及P&ID进行相应修改。

4.3.1.3 校准要求应于此阶段明确定义，并列出需校准的组件及其相应的校准范围。

4.3.1.4 同时，应于验证研究开始前评估程序的类型和性质及其他控制措施，以确保设备能够受控使用。此阶段起草的程序一般包括设备的安装、操作、维护、校准及清洁要求，待相关人员对设备获得更深入的认识和实践经验后予以最终确定。根据所评估设备或系统的性质，可能需制定其他程序。例如，计算机化系统可能须设定访问控制程序以及规定定期进行数据和审计追踪检查的程序。

4.3.1.5 安装确认（IQ）应包括但不限于以下内容：

- a) 核实已批准的工程图纸、P&ID（管道和仪表流程图）及规格文件的可用性及其最新性；
- b) 核实组分、仪表、设备、管道及服务/公用设施的安装是否符合所有工程文件及项目规划阶段确定的规格要求；
- c) 核实所有设备、系统及组分具备完整的供应商记录及文件，包括供应商图纸及设备正确维护、操作和清洁的供应商手册；
- d) 确保所有构建材料符合用户需求规范（URS）中规定的要求；
- e) 验证所有需要校准的组分已适当校准；且
- f) 确保所需程序可用，以保证设备和/或系统能够受控方式运行——此类程序在设备安装确认（IQ）研究阶段可能仍为草案，因其可能需根据操作确认（OQ）及性能确认（PQ）阶段的结果进行进一步修改。

4.3.2 操作确认（OQ）

4.3.2.1 操作确认评估设施、支持性公用设施、设备或系统是否按预期方式正常运行。操作确认是验证过程中的关键环节，通常由具备相应资质的现场人员或合同委托的具备资质的第三方执行。

4.3.2.2 操作确认包括对设施、支持性公用设施、设备或系统有效运行所需关键变量（参数）的评估，并依据风险评估原则确定适当的参数范围。应依据预先制定的验收标准确认结果，以证明设施、支持性公用设施、设备或系统满足用户需求规范（URS）及设计确认（DQ）中的要求。

4.3.2.3 所有测试设备应在使用前完成识别与校准。测试方法须经验证并获得批准，所取得的数据应被收集、评审及认可后，方可纳入最终的操作资格（OQ）报告。

4.3.2.4 操作资格阶段的测试应采用针对设施、支持性公用设施、设备或系统的标准作业程序（SOP）进行。相关程序虽可处于草案阶段，但应于操作资格报告最终批准前完成定稿。

4.3.2.5 操作资格应依据已批准、制定且完成定稿的验证方案执行。操作资格计划应明确需对关键变量开展的研究事项及其顺序，使用的测量设备以及所需满足的验收标准。针对关键变量的研究应包含基于工艺专业知识，以及设施、支持性公用设施、设备或系统设计和设备规格要求所制定的具体细节和测试内容。

4.3.2.6 成功完成操作确认（OQ）后，应允许最终确定设施、支持性公用设施、设备或系统的操作程序，作为操作人员培训的依据。

4.3.2.7 满意完成安装确认（IQ）和操作确认（OQ）后，应允许使用设备/厂房及支持性公用设施/设施/系统进行性能确认（PQ）。详见4.3.3.2。

4.3.3 性能确认（PQ）

4.3.3.1 性能确认（PQ）验证设施、支持性公用设施、设备或系统在正常操作条件下，使用实际或适当模拟的生产材料按预期方式运行，由具备相应资质的现场人员或受聘的具备资质的第三方执行。

4.3.3.2 性能确认（PQ）通常在成功完成安装确认（IQ）和操作确认（OQ）之后进行。在某些情况下，可与操作确认（OQ）同步执行或作为工艺验证的一部分。PQ应依据已获批准的验证方案进行，该方案已被制定并最终定稿。

4.3.3.3 PQ应在适宜的时间范围内执行，以覆盖正常运行条件下的所有活动（例如调整、停机、人员变更、物料补充、冰箱开门以及季节性变化）。PQ期间所评估的时间范围及测试条件的依据应予以正式记录。

4.3.3.4 应采集超出过程质量控制（IPQC）常规检查使用样本数量的额外样本（例如，仅在批次开始、中期和结束时采样是不恰当的）。若IPQC每小时执行一次检查，可能需要采用15分钟抽样计划，且可能要求附加测试（如均匀性测试、粒径测试）。

4.3.3.5 统计工具可在工艺验证阶段结合工艺控制图使用。尽管简单的数据趋势图具有一定用途，但工艺能力指数（Cpk）、工艺表现指数（Ppk）及多变量统计过程控制（MSPC）等工具则更为有效。

4.4 重新验证

4.4.1 对设施、辅助工具、设备及系统的任何变更，均应在变更控制系统内进行评估、记录并获得批准。‘同类替换’变更可在计划预防性维护系统中处理，前提是‘同类替换’的决定已被记录、具备合理依据且经质量单位批准。

4.4.2 制造商应按照预定间隔审查设施、辅助工具、设备及系统，确保其维持在已验证的控制状态内。审查内容可包括所有设备变更、维护记录以及设备相关的其他质量系统信息或可用的趋势分析（例如相关偏差）。审查过程中可能需确认是否需要额外的验证研究，因为一系列小的变更累积后可能构成重大的变更。

4.4.3 审查频率应基于质量风险管理原则进行合理论证，其中包括设备的关键程度。

4.4.4 尽管产品质量回顾侧重于产品，但可根据产品质量回顾中收集的证据，对设备是否按预期运行作出说明。

5. 工艺验证

5.1 原则

5.1.1 工艺验证是通过提供书面证据，证明工艺（在其既定设计参数范围内）能够重复且稳定地生产符合质量要求的产品的产品的手段。工艺验证计划应确认工艺能够建立并维持**控制状态**。

5.1.2 产品开发工艺的改进、技术进步以及统计工具的更广泛应用，已改变了以下所述的工艺验证方法。

5.1.3 本建议适用于药品剂型的生产与包装，但未专门针对特定产品类型（如无菌、生物技术或放射性药品）及活性药物成分和中间体作出调整。

5.1.4 基于具体药品的GMP要求，本建议亦可适用于研究用药物（IMP）的生产。

5.1.5 本建议涵盖新工艺的初始验证、商业化阶段的持续工艺确认，以及投产后因工艺变更和/或转移至其他生产场所所进行的重新验证。

5.2 概述

5.2.1 制造工艺的开发可采用传统方法、增强型（质量源于设计，Quality-by-Design）方法（详见国际协调会议ICH Q8《药物开发》），或两者的结合方式。

无论采用何种开发方法，制造商均应确保工艺在开展工艺验证研究之前已得到充分设计、彻底理解并严格控制。

5.2.2 工艺设计的开发及相关常规控制策略，包括工艺规模放大和技术转移至生产现场过程中所做的任何调整，应作为工艺验证的核心输入。如有需要，应于正式工艺验证之前进行预验证、工程验证或试运行。

在正式工艺验证开始时，制造现场应具备开发研究或其他来源（例如可比工艺制造历史）的相关信息²。详情请参见本文件第5.3.1节。

若制造工艺涉及设计空间和/或采用连续工艺验证方法进行验证，可能需提供进一步的补充信息；详情请参见本文件第5.5节。

5.2.3 通常预期在制造拟销售产品批次之前，完成初始商业规模工艺验证研究（前瞻性验证，详见第5.3节）。依据新工艺或修改工艺生产的批次，应仅在确定制造工艺的批内及批间变异均满足预先定义的限度后方可放行。

还有其他类型的工艺验证：

并行验证（验证方案的执行与工艺验证批次的商业化同时进行）可在特殊情况下采用，详见下文第5.4节。

回顾性验证已不再被视为符合要求的工艺验证方法。

根据先前标准完成验证的遗留工艺应满足现行的工艺验证标准。此类工艺验证包括持续的工艺确认（详见第5.6节），并通过差距分析及风险评估确定的额外测试。

²参见ICH Q8《药物开发》第II部分第1节。

5.2.4 用于工艺验证的批次通常应与预定商业规模批次的大小保持一致。最小批量大小亦可能需要确认（例如，混合设备可能要求物料达到一定的最小体积以确保有效操作）。

5.2.5 工艺验证应涵盖该产品所有已上市的剂量规格。分组验证（例如对最低和最高剂量规格进行完整验证，同时对中间规格实施简化验证方案）在基于科学依据并符合质量风险管理原则的前提下，可予以接受。分组验证设计可能需通过随后持续工艺确认期间的额外测试加以补充（参见第5.6节）。应提供采用分组验证方法的书面论证。

5.2.6 验证批次的重复数量应基于科学依据及制造商对产品和工艺的整体理解程度和可证实的控制水平。对产品潜在变异性的风险评估具有重要意义。通常，变异性或风险的增加应促使验证研究中批次数量增加，并加强采样力度，以支持拟议的商业工艺，同时为未来采样计划奠定基础。

5.2.7 工艺验证期间应避免进行挑战测试，因为产品开发阶段及任何预验证、工程或试运行阶段应已明确工艺参数并识别出变异原因。

然而，挑战测试（仅限于已建立的工艺参数范围内）可用于弥补风险评估中发现的任何剩余轻微差距。
在后续的持续工艺确认阶段，可以进行额外测试以解决存在的问题，前提是该测试具备充分的文件记录和合理依据。

5.2.8 工艺验证不是一次性活动。制造商有义务确保制造工艺在产品及其工艺的整个生命周期内始终处于控制状态，通过监测工艺性能变化，判断是否需要改进或调整。工艺随着时间的非意图增量变化应通过持续的工艺验证加以监控（参见第5.6节）。

应评估工艺的有意修改或场地转移，以确定是否需要重新验证（参见第5.7节）。

5.2.9 公认在设施或设备的性能验证（PQ）与制造工艺验证之间，界限并不总是能够精确界定。性能验证（PQ）与工艺验证应共同确保完全符合PIC/S GMP 附件15中关于设施/设备/公用设施验证及工艺验证的相关要求，并能实现可追溯性。设备的性能验证（PQ）可以在工艺验证之前进行，亦可以纳入工艺验证活动中进行。

为避免额外工作，可考虑将性能验证（PQ）结果纳入工艺验证的风险评估，以确定工艺验证的范围（参见第5.3.2节）。

PQ与工艺验证的主要区别在于其参考对象：PQ以设施、设备及公用设施的用户需求规范（URS）为依据，而工艺验证则依据描述待验证工艺的主批记录。若设备在尚未明确其适用制造工艺的情况下购置，或设备拟用于多个当前尚未确定的产品，则PQ一般无法替代工艺验证。反之，若设备为特定产品且工艺明确而购置，经过详细风险评估确认相关风险已控制在可接受范围内，则设计合理的PQ可作为工艺验证的替代方案。

5成品的常规质量控制及工艺验证通常包含对一定批次内随机抽取的剂型样品进行测试。在初始商业规模工艺验证研究中，较大的样本量对于准确表征整个加工过程中的变异及工艺的稳定性具有关键作用。大量数据将支持采用适当且先进的统计方法进行科学严谨的分析。通过科学合理的抽样设计及工具应用，可降低不确定性，实现更高效的检测和更精确的量化。

此类统计工具的应用需具备充分的专业知识，其使用范围应以数据不确定性可能对患者健康造成的风险为依据。制造商应确保所采用的统计设计和分析方法科学合理且应用正确（例如，符合相关ISO标准要求）。

5.2.11 在验证过程中，应针对任何对患者健康具有重要影响的工艺控制状态参数，考虑应用统计方法和验收标准。

- a) 所应用的统计工具范围可涵盖从简单的集中趋势及离散参数计算（例如平均值与跨度或标准偏差）到更复杂的分析方法，如趋势分析或多变量统计过程控制（MSPC）的相关应用；
- b) 应同时考虑批内及批间变异性；
- c) 应预先明确并论证采样方法（例如最差情况时间点、采样位置，或基于设备运行时间的分层采样）、样本数量、所得数据的处理方式及验收标准（如最低Cpk值）；
- d) 对每一选定参数，所采用的统计方法应能够基于科学依据明确判定工艺是否处于统计控制状态；
- e) 所有统计评估应由专业领域专家与统计学家共同参与进行。

5.3 前瞻性验证

5.3.1 在开始商业制造工艺验证之前，应满足以下先决条件：

- a) 质量目标产品概况 (QTPP) 及相关关键质量属性 (CQA) 和关键工艺参数 (CPP) 的描述;
- b) 成品的关键质量属性 (CQA), 以及适用时中间体阶段的CQA, 应在生产现场明确;
- c) 关键工艺参数 (CPP)、关键 (起始或中间) 物料属性 (CMA) 及可能的其他关键输入 (如环境条件), 应在生产现场掌握;

应在生产现场掌握;

- d) 包含工艺理解的研发、放大、技术转移及其他相关报告, 应在生产现场备齐;
- f) 应详细定义初始控制策略, 包括测试执行阶段、测试类型、取样方案及验收标准等;
- g) 应对所有用于制造和控制验证批次的设施、辅助工具、设备及系统进行资格确认;
- h) 工艺验证期间使用的所有检测方法应当经过验证;
- i) 用于制造工艺的所有起始材料、包装材料及其他相关材料 (如辅助工具、培养基、过滤器及一次性用品) 应符合预定规格, 且其供应商必须经过资格确认;
- j) 执行验证批次制造及检测的人员应接受相应任务的培训;
- k) 应对工艺及其控制策略进行风险评估, 以明确工艺验证的范围、深度和广度 (参见第5.3.2节);
- l) 基于风险评估的结果, 应制定经批准的工艺验证方案, 详细说明验证方法 (见第5.3.3节)。

53.2 制造工艺及其控制策略的风险评估应按照ICH Q9《质量风险管理》原则进行。

应充分考虑潜在的知识差距 (例如工艺开发不完整或放大过程中的不足)。风险评估应明确指出以下内容:

- a) 质量属性、工艺参数、物料属性及其他可能相关输入 (如环境条件) 的关键性与非关键性;
- b) 对关键质量属性 (CQA)、关键工艺参数 (CPP)、关键物料属性 (CMA) 及其他可能影响质量因素的额外检测范围要求;
- c) 有关将验证批次纳入持续稳定性计划的相关要求;
- d) 额外控制项验收标准结果允许的最大变异范围;
- e) 模拟例行生产条件所需的验证批次数量;
- f) 验证批次上市放行 (如计划) 需考虑的方面;

g) 并行验证方法（如计划）需考虑的方面；以及

h) 分组验证方法（如计划）需考虑的方面。

5.3.3 工艺验证方案应包括PIC/S GMP 附件15第5.22节列示的所有信息项。还应提供以下补充信息：

a) 验证设计所依据的风险评估的引用；

b) 有助于说明风险评估结果如何应用于验证方案的可追溯性矩阵；

c) 应执行的连续验证批次数量及所选数量的合理依据；

d) 描述如何实现制造过程中不同常规条件的模拟，包括在必要时进行挑战试验；

e) 分采方法的描述及其合理性说明（如适用）；

f) 记录和评估结果的方法细节，包括统计分析；

g) 验证活动中需调查或监控的其他（非关键）属性和参数的概要及其纳入理由；

h) 验证批次的释放与确认具体程序的描述（如适用）。

5.3.4 验证批次的制造应在被视为后续常规生产典型条件下进行。

生产人员应密切参与验证批次的执行，以积累其后续日常生产所需的知识。所有通常适用于日常生产的指定控制措施应同样适用于验证批次，任何偏离程序和验证方案的情况均应记录并评估其对验证完整性的影响。

基于风险评估，应在验证方案中预先明确制造条件的计划变更。

还应考虑以下方面：

- 使用不同的API批次及（如适用）不同批次的原材料；
- 使用单一或多种替代设备；
- 原材料和中间体的保持时间变更；
- 环境条件的变化（例如温度、相对湿度）；以及
- 不同班次制造，包括夜班、班次交接期间（例如跨越两个或多个班次的工艺流程）及生产暂停期间（如适用）。

当制造条件的变化无法预先计划（例如因环境天气条件影响）时，应在验证报告中予以记录并评估，以反映这些变化对常规生产预期范围的覆盖程度。

5.3.5 商业生命周期初期生产的验证批次应进行全面记录，确保支持数据完整性。

5.3.6 验证报告应包含以下工艺性能验证内容：

- a) 工艺简要描述及所使用主批记录的引用；
- b) 所采用验证方案的引用；
- c) 关于验证是否按方案执行或存在任何偏差的声明；
- d) 已制造及检测的验证批次清单，包括在验证过程中可能中止或被拒收的批次；
- e) 关于验证批次生产的简要报告，重点描述发生的重大事件及其在多大程度上实现常规条件的模拟；
- f) 所有收集数据的总结与评估，包括对原始数据的引用，并说明是否符合预先设定的验收标准；
- g) 针对每一偏差对整体验证结果影响的科学评估；
- h) 对验证结果的总体评价，包括接受或拒绝的理由说明；
- i) 关于工艺稳健性的声明及批准或拒绝该工艺用于商业用途的决策；
- j) 是否拟将制造的验证批次用于商业销售的声明；
- k) 为确保工艺验证状态所提出的建议（例如持续工艺确认和/或持续稳定性计划的设计）。

5.4 并行验证

5.4.1 并行验证指在验证批次商业化的同时执行验证方案的过程，但这并不免除开展前瞻性验证的要求。仅在极特殊情况下，当患者利益显著高于未完全完成验证的风险时，方可实施并行验证。风险主要来源于在尚未充分了解工艺批间变异性的情况下发布批次（而批内相关数据通常应在批次释放时可获取且必须可获）。

5.4.2 并行验证的决定须在执行前作出，并应在验证主计划及对应的验证方案中予以明确记录。

5.4.3 在验证研究完成前即释放批次的意图，必须据实说明，记录于验证主计划以确保可追溯性，并经授权人员批准。该理由应当清晰表明，对患者的益处（如确保产品供应、无类似可替代产品等）显著超过因验证资料不完整而可能带来的患者风险。

5.4.4 批次放行的理由应随着医疗需求的紧迫程度及对制造工艺的理解和经验的深化而更加充分。因此，以下情况更适合采用同时验证：

- a) 产品在治疗上具有不可替代的重要性；
- b) 工艺验证采用基于连续确认的方法（区别于传统方法，详见第5.5节）；
- c) 存在类似且已验证产品（例如同一产品的不同剂量规格）的相关知识；以及
- d) 对现有工艺的变更需重新验证，且对产品质量的影响可预见且有限（例如更换片剂形状）。

5.4.5 仅当有足够数据支持验证批次均一旦符合所有定义的验收标准，包括测试的验证标准，且通过强化监控提供进一步数据以确认批次内变异性时，方可实施验证批次的同步放行。执行批次处置的合格人员或同等资格人员应综合考虑所有相关生成的数据。

5.4.6 前瞻性验证（见第5.3节）的期望同样适用于并发验证（如适用）。

5.5 支持首次商业化的工艺验证研究的可接受方法

5.5.1 制造工艺验证可采用传统方法、连续工艺验证（CPV）方法，或两者的混合模式。

仅当制造工艺的开发依据质量源于设计原则（ICH Q8 所述‘增强型’开发方法）进行，和/或从其他来源（例如类似工艺的制造历史）科学地推导出常规控制策略时，方可选择 CPV 方法。

采用 CPV 验证方法可能需产品上市许可主管部门的事先批准。

第 5.2、5.3 及 5.4 节中表达的期望，均适用于所有可行的验证方法。

5.5.2 传统验证方法的目的是确认商业工艺能够以可重复的方式运行。

连续批次数量应具有科学依据，以满足新工艺的初始验证要求³。所收集的数据应充分详实，以评估在整个批次加工过程中是否已建立有效控制，并提供支持初始统计分析的基线数据。批次数量还应依据第5.2.6节所述的风险评估，并结合现有产品及工艺的理解确定。在某些情况下，若在初始验证研究前已充分了解全规模工艺的批内及批间变异性，可采用灵活方法（例如，减少重复批次）。但当数据不足且对变异性理解有限时，此类方法不适用。

验证数据包中存在的任何不足，应根据相应风险评估，通过后续持续工艺确认（见第5.6节）中的额外测试进行补偿。

5.5.3 在CPV情形下，通过采用在线、在线内或准在线控制手段，并结合多变量数据分析，在制造过程中实时持续监测工艺性能。数据评估可用于调节工艺或实施纠正性措施。

CPV可应用于预定时间段或批次数，亦可贯穿常规工艺的整个生命周期持续实行。此项应在验证方案中事先确定，且需具有科学依据。

与传统验证方法相比，CPV通常能够提供更有力的批次一致性证据，因此更便于对采用该方式制造和验证的批次实现提前放行。

5.5.4 CPV方法应符合产品正式批准的质量技术文件要求，并应在相应作业指导书中予以详尽定义。应描述进料和中间体的关键材料属性（CMA）、关键工艺参数（CPP）及关键质量属性（CQA）的控制方式，以及用于工艺控制的累计数据处理和应用方法。通常，监测与数据评估通过工艺分析技术（PAT）和多变量统计过程控制（MSPC）进行。若采用MSPC，应按照相关ISO文件（如ISO 3534-2）执行。

5.5.5 监测参数的选择必须基于对物料属性与工艺参数与产品关键质量属性（CQA）之间功能关系的充分理解（参见ICH Q8）。

在质量源于设计（QbD）开发阶段及后续过程中获得的工艺理解和风险评估，应作为持续过程验证（CPV）方法的依据。关键参数的监测频率应充分，确保能及时发现工艺及产品质量的任何变化。

³ 请参阅5.5.2节中的建议，其对连续批次数量的科学论证基于当前PIC/S附件15的要求。该要求通常认为，在常规条件下生产的最少三批连续批次，可视为工艺验证的基础。5.5.2节的建议旨在促进科学及质量风险管理（QRM）在验证方法中的应用，因当前PIC/S附件15中的表述属于过渡性的，下一版将采用基于风险的方法予以体现。

5.5.6 持续过程验证（CPV）通常为自适应（学习型）系统，工艺设计涵盖设计空间及过程分析技术（PAT）和/或多变量统计过程控制（MSPC）的应用。用于该目的的多变量数学模型亦需验证。此外，应定期对现行控制策略进行审查以确保其有效性。这可能发生在正在进行的工艺验证框架内（见第5.6节）

5.5.7 对于应用过程确认验证（CPV）的批次市场放行，应尽可能依据第5.4节中针对前瞻性验证所述原则执行。

5.5.8 工艺验证的混合方法（即部分工艺采用传统方法验证，其他部分应用过程确认验证）可在对工艺具备充分经验与理解的情况下应用。此类知识不仅来源于基于质量设计的工艺开发，还可来源于详尽记录的生产历史，显示工艺的变异性。

因此，混合方法亦可适用于最初采用传统方法验证的遗留产品，以及对工艺变更进行的工艺验证。

5.6 持续（或连续）工艺验证（OPV）

5.6.1 在初始工艺验证完成后，应针对每一制造工艺启动OPV，并在整个产品生命周期内持续进行，直至该产品制造终止。

5.6.2 OPV阶段的抽样与检测要求应基于风险评估进行制定。对于风险较高的产品，可能需要维持验证级别的抽样，直到对工艺能力获得充分信心。抽样和检测要求还可基于统计分析逐步由验证级别减少至标准批放行检测要求。

5.6.3 无论初始验证采用何种方法，均须履行实施OPV的义务。OPV已取代周期性重新验证，确保制造工艺维持在受控状态。

5.6.4 为了获得有关工艺性能的信息，应建立监控方案，对产品质量进行持续监测，及时识别潜在的不利工艺趋势。定期进行趋势分析应能够识别因计划性变更、未察觉或渐进性变更以及特殊变异原因引起的不利趋势。应通过风险评估明确需密切监控和趋势分析的参数及物料属性。

质量体系应包含额外信息来源，如客户投诉、召回、相关偏差等，以深入了解工艺控制状态。更多信息请参考ICH Q10中‘工艺性能及产品质量监控系统’

（第3.2.1节）。应建立质量体系与操作性能确认（OPV）之间的有效联接。

基于风险评估结果，可能需（临时）实施除例行收集数据外的进一步控制措施。当关于工艺的信息较为有限时（即产品与工艺生命周期的早期阶段）或怀疑存在不利趋势时，通常需要实施额外的控制措施。

总体而言，监控方案所需的工作量应与关键质量属性（CQA）波动的可能性及其对患者健康潜在危害的程度相匹配。

因此，用于趋势分析及其他统计指标的方法复杂程度应与所需结论的置信度相适应。

5.6.5 应定期报告操作性能确认（OPV）方案的结果。报告周期应基于风险评估进行确定，且通常不得超过一年。但在某些特定情况下，例如因工艺缓慢漂移或产品生产频率较低，报告周期应相应延长以揭示趋势。相反，对于大批量产品、近期不利趋势、高严重度缺陷，或其他与产品无直接关联的间接质量体系问题，可以合理采用较短的周期。报告应包含对工艺是否仍处于控制状态的结论，并提出改进工艺设计、常规控制策略、CPV设计（如适用）或OPV监控方案本身的建议。应在可能的情况下采用客观的统计工具，如Cpk和Ppk。

5.6.6 为避免数据的重复汇总，建议将OPV报告设计为可用作定期产品质量回顾（PQR）参考，从而证明工艺的验证状态。

5.7 重新验证

5.7.1 所有制造工艺的变更均应评估其对产品质量及验证状态的影响。

5.7.2 第5.2、5.3、5.4及5.5节中所述的期望，在可能范围内亦适用于重新验证。任何变更均应进行法规影响评估。

根据以往生产历史中可获取的相关信息数量，风险评估可能得出结论，重新验证的范围可较初始验证有所缩减；可考虑采用比先前验证更少的验证运行次数（在传统方法下）、分组验证（bracketing）方法及/或并行工艺验证，尤其是在重新验证辅以适当额外测试，作为运行验证（OPV）计划的一部分，从而监控变更对工艺控制状态影响的情况下。

5.7.3 制造工艺的终止（即该工艺生命周期的完成）应在验证主计划中明确体现。

6. 其他验证与确认相关议题

6.1 运输验证

6.1.1 鉴于药品供应链的全球性，成品、中间体大容量制剂、半成品、原料药及样品的运输必须确保维持适宜的产品储存条件，防止产品潜在的降解或微生物污染，此项要求至关重要。该要求适用于国际和国内运输。

6.1.2 多种因素常常不可预见，可能影响药品的国际和国内运输。制造商应对已知可能影响运输的变量（如天气、海关延误、人员短缺、设备故障等）进行风险评估。随着新的、先前未知的变量被发现，应将其纳入更新的风险评估中。

6.1.3 本地运输路线通常较短，且通常可根据历史气象模式或空调车及冷链车辆的使用情况更具可预测性；然而，风险评估仍须予以执行。

6.1.4 因此，从国家及国际视角出发，须详尽掌握产品从生产场所发出至分销场所、进一步加工场所或供应链内其他分销点的运输路线。运输路线应予以正式记录，并于使用前通过执行测试验证方案加以确认。报告应记录任何问题、延误或拟议的改进措施。

6.1.5 此详细程度对于确保能够进行详尽的风险评估、采取适当的缓解措施，以及与运输服务提供商达成相应协议具有重要意义。

6.1.6 环境因素如温度、湿度、光照及振动（可能导致吸入用粉末压实，或颗粒大小分离，特别是对口服固体剂型中使用的低溶解度活性药物成分尤为关键）可能影响产品质量，需予以充分考虑。

6.1.7 确保集装箱装载时有充分空气流通对防止霉菌生长极为重要，同时应采取适当绑扎措施，确保集装箱内装载方式保持稳定。

6.1.8 依据上述风险评估（6.1.2），可能需要在运输过程中放置数据记录仪或其他类似设备。当货物通过空运运输时，如存在货板分离的风险，应考虑为每个货板配备一个数据记录仪。使用数据记录仪时，应在运输研究验证方案中描述每台设备在货物中的具体位置、每台设备与所收集数据的可追溯性，

以及下载数据和确保数据完整性的程序，并于报告批准前完成验证。数据记录仪应按适当频率校准，且电池寿命应满足预期运输时长。采用射频识别（RFID）等先进设备时，需对系统进行验证。

6样品通常由生产现场预先挑选，并与批次分开发送。应基于风险评估决定是否配备数据记录仪，以确保测试现场接收到的样品经历了与主批次运输期间相同的环境条件，从而具备代表性。

6.2 包装验证（仅适用于固体剂型产品）

6.2.1 固体剂型产品最常用的部分一级包装形式包括铝塑泡罩、瓶子、小袋及软管。这些包装形式主要用于限制产品的环境暴露，降低因物理损伤导致缺陷的风险。铝塑泡罩和小袋包装方案通常需要复杂的包装设备，且任何容器完整性缺陷均可能对产品稳定性产生重大影响。因此，包装工艺的验证显得尤为重要。注：其他产品类型的包装验证，如无菌产品容器完整性验证，详见PIC/S文件PI 007《无菌工艺验证推荐》。

6.2.2 与上述工艺类似，须通过风险评估识别关键工艺参数，并据此制定反映风险评估结果的验证方案。

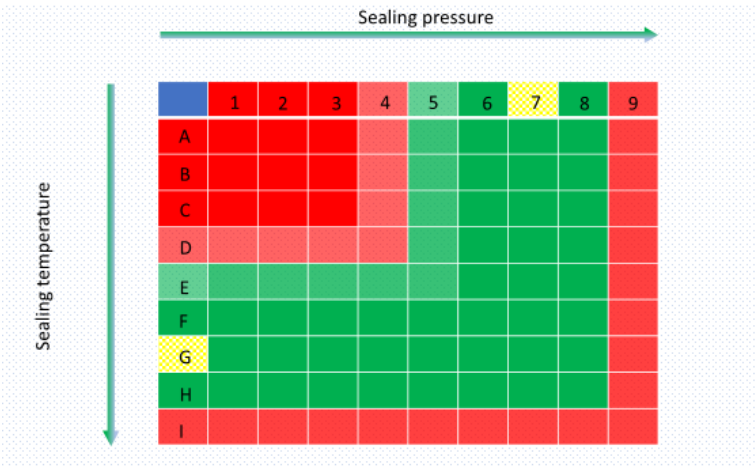
6.2.3 影响铝塑泡罩及小袋完整性的主要关键参数通常包括封口压力、封口温度及设备运行速度。因此，必须明确这些参数与封口完整性之间的相关性。封口完整性通常通过将铝塑泡罩/小袋浸入染色液中，在施加压力和真空条件下，观察有无泄漏情况以确认。注：施加压力与真空的测试方法灵敏度高于单独使用真空。以下为典型铝塑泡罩/小袋的验证示例。

6.2.4 预验证阶段应保持设备速度恒定，变更压力与温度参数，以评估对铝塑泡罩或小袋完整性的影响。随后应在不同设备运行速度下重复验证，确定实现有效密封的适用速度范围。测试覆盖广泛的参数范围至关重要，以确认所选参数处于“最佳范围”内，且不接近失效点。下图2展示了该方法的示意。在较低封合温度（A-D）和较低封合压力（1-3）条件下，所有铝塑泡罩/小袋均未达到完整性，如红色区域所示。随着封合温度（E）和压力（5）的进一步提高，部分经完整性测试的铝塑泡罩开始通过测试，但仍存在一定比例的失败。当压力（6-8）和温度（F-H）提升时，所有测试的铝塑泡罩均达到完整性。进一步提高压力（9）和温度（I）将使部分铝塑泡罩出现失败。最优压力与温度

因此，最优压力与温度分别为7和G，位于绿色安全区的中间位置，并以黄色标识。

6.2.5 在包装过程中，尤其是产品多次通过泡罩机械或收缩包装隧道停机后，潜在的热暴露影响亦应加以考虑。

图2：预验证练习示例（见6.2.4）



6.3 辅助工具的验证

6.3.1 制造厂中常用的辅助工具包括水、电、蒸汽、空气、真空、通风系统以及气体供应（如氮气）。验证活动应重点针对那些直接接触产品的辅助工具。对于不直接影响产品的辅助工具，仅需确保其持续符合根据具体用途制定的规范要求（例如用于加热容器的蒸汽，或用于设备初步冲洗的饮用水）。风险评估应包括可能对产品产生直接影响的失效模式。

6.3.2 本文件先前章节中采用的验证方法（用户需求规范、工厂验收测试、现场验收测试、安装验证、操作验证及性能验证）同样适用于辅助工具。本节重点说明辅助工具性能验证时所需考虑的若干差异，以及部分辅助工具可能需进行的附加风险评估。

6.3.3 水通常直接取自市政供水或存储于现场水箱，经过多重处理工序，制备去离子水、纯化水、注射用水或依据现场具体规范要求的‘工艺’用水。

6.3.4 在部分国家，无市政直接供水，水源由罐车运送至生产现场。由于水源的变异性、使用不同油罐车以及污染风险较高，油罐车水源的确认工作可能非常困难。因此，必须更加重视

基于初步风险评估制定的程序性控制措施，其中应包括水的保持时间要求。

6.3.5 具体程序控制措施可包括：与油罐车公司及/或水供应商签订技术协议，明确指定单一水源（例如指定钻孔水而非河水）、控制钻孔周围的活动、指定专用油罐车仅用于水运输、规定油罐车及储罐的清洗频率与方法、规定油罐车内部涂层所用化学品及构造材料，以及现场钻孔的监督管理。

6.3.6 水源质量将显著受年度季节变化影响，这对工艺处理提出了不同的挑战。因此，P/Q通常应覆盖完整一年周期，以便评估主水供应的季节变化及设施内水生成系统所面临的额外挑战。典型的纯化水验证通常分为三个阶段：第一阶段对所有使用点进行广泛的化学和微生物测试，持续1至4周，以识别任何重大问题；第二阶段根据风险评估原则，降低测试频率和测试量，持续约4至12周；第三阶段为延长测试，周期约为4 – 12个月。

6.3.7 电力供应可能无预警中断，应采用适当的风险评估工具评估其对设施安全运行及产品质量保障的影响。所采取的任何缓解措施，如安装备用发电机及不间断电源（UPS），应在验证期间及后续基于风险的适当间隔内进行测试。

6.3.8 蒸汽可用于制药生产，例如供应给夹套设备以加热，或用于高压灭菌器中的灭菌。

蒸汽亦可用于一般用途，例如空气调节系统（HVAC）或建筑物的一般加热。

6.3.9 用于灭菌目的的蒸汽（如高压灭菌器、SIP等）由于其与无菌生产所用设备及/或组分接触，须具备相应质量要求（如洁净蒸汽）。应考虑诸如用于生成和分配管道的不锈钢材质质量，以及按照注射用水（WFI）药典，在使用点对于非凝结气体、过热和干燥度进行定期质量检测及化学测试等因素。

6.3.10 相反，较低的蒸汽质量可用于加热夹套容器或用于无产品或组分接触的热交换器，但应在风险评估中评估蒸汽供应与最终产品之间屏障的潜在失效模式，并采取适当的缓解措施。此类措施可能包括采用双层壳体热交换器，考虑产品与蒸汽供应之间的压力差，以确保任何泄漏均由产品（高压）向蒸汽供应（低压）外漏，或在适当间隔进行压力测试或物理检查。

6.3.11 蒸汽系统的过程验证（PQ）应确保所有用户点均采集关键参数样本，如前述所示，当蒸汽用于灭菌无菌组分或依据蒸汽具体用途需监测的其他功能参数时。

6.3.12 当蒸汽产生系统供应多个设备时，验证过程中需确认系统具备同时供应多台设备运行的能力。如新增需蒸汽供应的设备，应在新设备投入运行后评估现有蒸汽产生系统的供给能力，并必要时重新进行验证。

6.3.13 惰性气体，包括氮气，常用作产品接触材料以防止氧气导致的成品降解，因此，若采用氮气发生系统及其分配系统，必须确保其不会影响所用氮气的质量。任何氮气瓶更换系统应经过验证并设有报警装置，以确保在需要时氮气供应的连续性。

6.3.14 同样，压缩空气的产生与分布系统应采用不会产生颗粒物的材料进行安装，或采用不向分布系统引入油、其他烃类、微生物或湿气的设备。所有气体系统在使用前应进行彻底的清洁。

如风险评估要求，应在使用点之前安装过滤器，并对使用点供应的气体进行无污染物检测。

6.3.15 在验证过程中，应确认分布管路的完整性及任何在线过滤器更换前后的完整性。

6.4 测试方法的验证

6.4.1 测试方法可能用于原材料、中间体、成品的检测，以及验证和确认过程中。无论用途如何，所有测试方法均应进行验证（药典方法则应进行确认）。本文件无意详述测试方法的验证/确认程序，此类内容已有充分文献说明，相关详细资料可参见下列参考文献。

- ICH Q2 (R2) 分析程序的验证
- 药物和生物制品的分析程序及方法验证—FDA行业指南
- 验证指南—附录4 - 分析方法验证—世界卫生组织

6.4.2 在对成品进行有害微生物缺失测试或定性微生物生长评估（可存活计数）之前，应确认测试方法的适用性，确保所测产品本身不具备抗菌效果，以防掩盖产品中任何微生物生长的检测结果。如果发现抗微生物效应，应对测试方法进行修改。修改内容可包括，例如，增加稀释剂或培养基的体积，

添加中和剂、采用膜过滤法或上述方法的组合使用。

6.4.3 同样，作为环境监测方案一部分的表面微生物检测，可能受到表面消毒剂残留及培养基中所加中和剂的影响。必须进行验证，以确保检测结果不受影响。

7. 清洁验证

7.1 原理

7.1.1 成品和原料药可能受到其他成品或原料药、清洁剂、微生物或其他物质污染（例如部分或不完全反应产生的非期望副产物，或回收/再利用不充分的溶剂）。应采用有文档记录的质量风险管理方法，建立减少API及成品潜在污染的措施。清洁验证计划通常是污染控制策略的关键组成部分，尤其适用于使用相同设备制造不同产品的设施。

7.1.2 清洁验证旨在证明清洁工艺能够持续有效地降低API或成品制造工艺中化学及/或微生物污染（包括工艺生物负荷）的风险。清洁验证提供了有文件记录的证据，确认经批准的清洁工艺能够重复且稳定地将设备上的任何残留物（包括微生物残留、产品残留及清洁剂残留）去除至低于科学设定的最大允许转移量（MACO）水平。对于低健康暴露限值（HBEL）产品，手工清洁难以确保所需的一致性，应考虑采用专用部件或自动化清洁系统，或在每次产品切换时进行验证。

7.1.3 清洁验证以实现最低可接受的生物负荷水平，对于生物制品尤为关键。因多重工艺步骤、关键工艺阶段后的取样以及较长的工艺时间增加了微生物污染风险及对最终无菌过滤环节的生物负荷挑战。

7.1.4 清洁确认指通过分析或其他检测方法对设备洁净度进行评估，贯穿清洁生命周期的各个阶段。

清洁确认用于验证单台设备的适当清洁状态，可在清洁验证开展期间进行，或用于无法实施验证的手动清洁的常规确认，适用于自动化清洁不可行的情况。

清洁验证研究的目的包括：

- a) 确保参与开发或其他非商业产品制造的设备已被适当清洁 — 需注意，开发阶段产品不得引入用于制造商业产品或人体临床试验产品的设备/设施中；

且在未对风险进行充分评估及未建立稳健验证程序的情况下不得引入；

- b) 评估设备在验证研究执行过程中是否已被适当清洁；
- c) 确保设备已被适当清洁，并能够以可重复的方式进行清洁 —此点对于采用低HBEL值产品的手工清洁程序尤为重要。

7.1.5 清洁验证程序包括以下三大要素：

- a) 确保在清洁工艺开发过程中投入充分的努力，识别关键清洁参数，合理设计并有效控制清洁工艺，确保清洁过程的一致性与可重复性；
- b) 进行清洁验证研究，包括执行预定次数的清洁确认评估，以确认清洁程序能够持续且有效地清洁设备；并
- c) 在验证研究完成后，持续监控与评估任何手动或自动清洁工艺，以确保其保持在控制状态内。

7.1.6 清洁验证和确认要求的数量与性质应通过有文件记录的质量风险管理评估确定。

7.2 目的与范围

7.2.1 本建议涵盖清洁程序的验证，旨在去除与前一产品或清洁剂残留相关的污染物。

7.2.2 本建议适用于成品制造，且为原料药提供补充性且可选的指导。

7.3 通用原则

7.3.1 任何清洁程序的范围应依据毒理学风险评估（例如基于HBEL值）确定。该风险评估应当用于确定实现验证清洁工艺所必需的操作及技术控制。

7.3.2 清洁验证研究通常应聚焦于与产品接触的表面，同时也应评估可能导致残留物迁移的非接触部件的清洁情况。此类部件包括密封件、法兰、搅拌轴、烘箱风扇、加热元件等，应通过基于风险的实际研究，利用HBEL值确定产品迁移对未来产品污染风险的程度，从而识别相关部件。

7.3.3 所有产品更换的清洁程序应在对不同表面进行样品测试并确认回收率符合要求后，实施全面验证。

清洁验证研究应至少在商业生产启动时开始开展。然而，当清洁工艺已完全确定，且制造工艺/配方与预期商业生产等效时，该研究可在开发阶段或工艺验证之前启动。

应理解，确认清洁验证可能需要一定时间，以生产所需批次数。此外，预计全规模设备可能不会用于开发或试验批次的生产工艺。

- a) 因此，应运用质量风险管理原则，判断基于清洁验证数据是否可在清洁验证阶段完成前放行设备，用于其他商业产品的生产。
- b) 应考虑清洁验证运行中后续失败的风险（即对整体验证方案的影响及潜在产品污染风险）。
- c) 需特别注意，进行开发和试生产批次清洁确认时，应遵循相同的清洁验证原则。

7.3.4 依据产品风险，评估有限数量的最不利产品以开展清洁验证研究，可视为可接受的做法。制造商应具备书面论证，证明采用此类清洁验证方法及所确定的实际最不利产品或产品群的合理性与适用性。

评估最不利产品时，可考虑的因素包括但不限于HBEL值、清洁难度、残留物在清洁剂及水中的溶解性、被清洁物品的物理特性，以及以往类似产品的经验数据。

基于所评审的因素，可能需要选取多个最不利产品进行验证。例如，虽然不溶性且HBEL值较高的产品可能是清洁难度最大的产品，但与部分可溶且HBEL值较低的产品相比，其并非必然构成最不利情况。

应明确识别在最不利条件下进行评估的所有产品。

7.3.5 制造商应对所有设备实施清洁验证，除非不同物品完全为‘同类同款’，或任何差异均已通过实践确认对清洁一致性无影响。

7.3.6 清洁程序应详尽、受控且有完整文件记录，以提高其可重复性。

7.3.7 确保清洁一致性是手工清洁程序中面临的主要挑战之一。质量风险管理评估应明确识别确保清洁程序执行一致性 & 整体清洁效果所需实行的具体步骤。

确保手工清洁一致性的关键因素包括：

- a) 拥有充分且详尽的说明，详细记录清洁步骤的顺序，包括设备准备或拆卸、清洁剂及其浓度、清洁剂的施用方式（如浸泡或刷洗）、清洁工具（如刷子）、接触时间、温度、冲洗方法及冲洗时间、设备干燥等；
- b) 确保操作人员接受适当培训及/或获得相应资格；
- c) 确保清洁步骤得到充分记录，且所有采用的测量设备均经过适当校准。

7.3.8 自动清洁程序应受到适当控制，以确保工艺的一致性，具体包括：

- a) 拥有充分且详尽的程序，描述自动清洁过程及其他相关因素（例如设备准备或拆卸）；
- b) 明确界定清洁顺序，包括所有温度、浓度、清洁剂种类、应用次数、阀门开启次数、喷射速率、压力及用液体积。
- c) 建立适当的验证、校准和维护程序；
- d) 采用适当的传感器和报警系统监控关键控制点及参数 — 程序应明确报警发生时应采取的应对措施；
- e) 确保清洁配方和相关数据得到妥善控制和审核，防止意外或人为的修改与删除 — 应在自动化设备设计中纳入数据完整性，并于安装前进行评估。

7.3.9 制造商还应提供充足证据以证明：

- a) 设备在生产结束后至清洁开始之间允许保持未清洁状态的时间，以及清洁后设备在下一次使用前允许存放的时限。
- b) 不影响产品质量或清洁性的最大生产周期长度。生产周期指在批次间清洁次数极少或无清洁的情况下，连续制造相同产品的多个批次；且
- c) 评估生产批次周期长度时应考虑的因素包括：
 - 可能导致产品积累或残留物，从而影响产品质量或生产能力，
 - 微生物控制，
 - 较长生产时间对清洁工艺有效性的影响。

需注意，生产批次周期长度通常应以时间和批次数量为准加以界定。

7.3.10 来自不同供应商的起始材料可能具有不同的物理特性和杂质谱，在设计和验证清洁程序时应充分考虑这些差异，

因为材料的行为可能存在差异。

7.3.11 在验证期间或验证后发生的任何清洁失败，均需进行记录、调查，并评估其对验证及确认的影响。这应包括所有目视检查中发现的失败情况，相关检查包括操作者完成手工清洁后的初次第二人确认。

7.3.12 制造商应在清洁工艺间歇性失效时采取纠正措施。纠正措施示例包括审查清洁工艺并适当改进清洁程序，或重新评估清洁失效的风险并纳入进一步的控制措施，如设备/设施专用。反复发生的清洁失效以及通过持续清洁和检测直至达标（即反复清洁和测试至获得可接受结果）的行为均属不可接受。

7.4 文件资料

7.4.1 任何清洁验证程序的起点应为风险评估，确定验证程序的范围、深度、广度及所需工作量。

7.4.2 应制定清洁验证方案，明确清洁验证活动的程序，内容应包括以下方面：

- a) 验证目标；
- b) 验证研究的执行和批准责任；
- c) 所用设备的描述；
- d) 生产结束与清洁开始之间的时间间隔；
- e) 针对每种产品、每个制造系统或每台设备所采用的清洁程序；
- f) 连续执行的清洁循环次数，以证明方法的一致性；
- g) 采样程序，包括采用特定采样方法的依据；
- h) 明确定义的采样位置及其选择依据；
- i) 适用时的回收率研究数据；
- j) 分析方法，包括该方法的检测限和定量限；
- k) 验收标准，包括设定具体限值的依据；
以及
- l) 依据“括号原则”概念，适用的其它产品、工艺流程和设备的计划验证（如适用）。

7.4.3 清洁验证方案及报告应经生产、质量单位及其他相关部门批准。管理层应确保分配充足资源，以保障验证研究的顺利完成。

7.4.4 应编制最终验证报告，并由相关职能部门批准。报告结论应明确清洁工艺是否符合验收标准，并描述验证研究过程中发现的任何限制或经验教训。报告还应包括对持续验证及重新验证的相关要求。

7.4.5 记录应详实，证明关键步骤已完成，并保存所有清洁活动的记录，确保以下信息可随时调取：

- a) 清洁的区域或设备；
- b) 执行清洁的人员；
- c) 清洁执行的时间；
- d) 清洁工艺中使用的标准操作程序（SOP）；
- e) 之前在设备上加工的产品；
- f) 清洁过程中记录或获取的任何数据/打印件；

7.4.6 清洁记录应由执行清洁的操作人员、监督清洁的人员以及清洁完成后对设备进行目视检查的人员签署。

7.5 人员

7.5.1 应依据质量风险管理原则评估所需的培训与监督级别。例如，手工清洁工艺具有固有的较高变异性，依据质量风险管理原则，应对相关人员进行验证并加强监督，以最大限度减少清洁工艺的变异。

7.5.2 参与清洁验证研究执行的人员应接受充分培训。例如，应确保进行设备拭子采样的人员以与分析回收研究中相同的方式执行操作，并有明确证据支持。

7.5.3 执行验证后清洁的人员应接受培训，严格遵循已验证的清洁程序，并应保存所有培训记录。

7.6 设备

7.6.1 设备设计应按照明确描述检验方法的程序进行详细审查。应识别关键区域（即最难清洁的区域），特别是在采用半自动或全自动就地清洗（CIP）系统的大型系统中。应识别需拆卸以便清洁的设备部件。此类评估应结合设备图纸和设备结构的实地评估共同完成。

7.6.2 对于难以清除的产品（如大批量生产中的焦油状或胶状残留物）、难以清洁的辅助设备（如流化床干燥器用袋、筛网、筛子）或在毒理学评估中确认为具有较高安全风险的产品（例如具有极低HBEL值的产品），可能需要专用设备。

7.7 微生物学方面

7.7.1 应考虑有利于微生物繁殖的条件（如湿度、温度、缝隙和粗糙表面）及长时间储存的影响。目标应防止出现不良类型或超标水平的微生物污染。

7.7.2 在验证清洗程序时，应考虑设备清洗前的储存条件及设备清洗后再次使用之间的时间间隔。此项旨在确保设备的日常清洁及存放过程不促成微生物繁殖。

7.7.3 通常情况下，设备应保持干燥，且不得在设备内积存滞留水。

7.8 目视检查

7.8.1 目视检查为一种定性方法，用于评估设备清洁状况，具体包括检查设备上无可见残留物及异物。该检查是清洁程序的重要环节，旨在保证清洁工作的适当性及有效性。应注意，某些产品残留物仅在设备干燥后显现，因此目视检查应始终在设备干燥后实施。

7.8.2 所有清洁操作完成后，均应执行并记录目视检查。所有目视检查不合格情况均应在质量体系中记录并进行调查。目视检查的验收标准为设备视觉上清洁。目视清洁为最低预期标准，然而，全面的清洁验证程序应将目视检查的结果与通过灵敏度低于清洁残留限额的已验证分析方法获得的产品表面或冲洗取样结果相结合。

7.8.3 当科学依据支持以目视检查作为判定设备清洁度的标准时，组织应确立产品残留物易于目视识别的阈值。在生产低HBEL产品及/或目视阈值接近所要求的安全限度时，目视检查通常不适宜。该方法应考虑生产区域内观察设备时的照明条件与观察距离对目视检查的影响。该判定是质量风险管理过程中的重要因素。

在每次产品切换时，对于低于安全限度且肉眼无法检测的产品残留，可能需要进行清洁验证。

7.8.4 视觉检查应仅由具备相应验证资质的人员，在适宜的照明条件和背景环境下进行。培训及验证等级应基于风险评估结果加以确定。

7.8.5 应制定明确的程序，详细说明视觉检查的执行步骤。程序应包括拆卸操作说明，使用合适光源、镜子或内窥镜的要求，以及对于难以检查部位的评估方法指导。

7.9 取样

7.9.1 取样应遵照清洁验证方案执行。

7.9.2 通常认可的取样方法包括直接表面取样（擦拭法）与间接取样（采用冲洗液）。擦拭取样通常被认为较冲洗取样更为有效，且应在设备设计允许或设备可拆卸的情况下予以采用。当设备的可接触性不足以进行充分的直接表面取样时，应结合采用两种方法。

应注意，冲洗样品结果为平均值，因此若冲洗范围较大，难以识别残留较高的局部区域。

a) 直接表面取样（擦拭法）

- i. 直接表面采样方法应明确采样溶剂、采样用擦拭材料、采样位置及采样技术。必须证明采用指定直接表面采样方法时，所有适用材料（塑料、硅胶、不锈钢等）上的残留物回收百分比。回收率应达到适当水平，以确保残留物能够被准确测定。基于擦拭物回收研究或方法验证，可能需要采用校正因子以校正回收不完全的情况。
- ii. 应在设备最难清洁且具有代表性的区域进行直接表面取样。最难清洁的区域应依据对设备的书面评估选定，评估内容包括材料的可达性、设备几何结构、潜在残留物积累风险及制造材料等方面。
- iii. 微生物表面采样应遵循上述类似原则，采用无菌组分。

b) 冲洗取样

- i. 冲洗样品允许对设备大面积或无法常规拆卸的部位（例如管道内部）进行采样。然而，应充分考虑污染物的溶解性及局部污染可能被稀释的风险。
- ii. 应开展试验，以证明所采用的冲洗方法能够回收生产工艺中所有构造材料上的残留物百分比。该试验应全面体现生产中应用的冲洗方法。
- iii. 在以冲洗样品作为清洁工艺验证组成部分时，应对相关溶剂中的产品残留或污染物进行直接测量。

7.10 清洁剂

7.10.1 应评估清洁程序去除清洁剂残留的有效性。应明确清洁后残留清洁剂的可接受限度，理想情况下不应检测到任何残留物。

7.10.2 应掌握所使用清洁剂的成分。若该信息不可得，应选用成分明确的替代清洁剂（例如食品级清洁剂作为适合药品制造的良好指标）。制造现场应确保清洁剂制造方或供应商在清洁剂配方发生任何关键变更时及时通知。

7.11 分析方法

7.11.1 用于测定产品残留物和污染物（如产品活性药物成分、降解物及清洁剂残留）的所有分析方法均应进行验证。该方法应通过明确从样品采集至分析开始的时间及相关特定储存条件，确保样品的完整性。

7.11.2 分析方法验证应确定定量限和检出限，以确保分析方法的灵敏度符合所涉及残留物水平的要求。制造商还应确保分析方法针对清洁过程中可能产生的降解物已建立选择性。

7.11.3 应结合所采用的采样方法对应的分析方法进行挑战测试，以证明污染物能从设备表面回收，且回收率和回收的一致性得到验证。在基于样品结果得出任何结论之前，此步骤为必要。

7.11.4 通常，检测残留物或污染物所采用的分析方法应针对待测物质具有特异性，并具备反映制造商确定为可接受洁净水平的灵敏度。

7.11.5 然而，在特定情况下，如存在其他成分显著干扰且方法无法检测特定产品残留物时，经充分论证可采用非特异性分析方法（例如总有机碳和电导率）。在此类情况下，组织必须假定检测结果完全归因于目标残留物。制造商仍应证明采样方法能够提供充分且可重复的回收率。

7.11.6 微生物检测方法应针对药典规定及本地分离株进行验证，并确认回收率满足验收标准。

7.12 限值的建立

7.12.1 清洗剂、微生物或产品残留物限值选择的依据应有正式文件记录，并应基于相关材料及其治疗剂量、效力和毒理学特性进行综合考虑，确保限值切实可行、可实现且可验证。参见PIC/S PI 046《在共同使用设施制造不同药品时设定基于健康暴露限值用于风险识别的指导原则》。尽管该指导原则可用于支持清洗限值的制定，但此类评估不应用于设定计算的健康基准暴露限值（HBEL）水平的限值。

7.12.2 制造商应考虑设定警戒限值，该限值可基于历史限值和/或对过往清洗结果的统计分析制定。

7.12.3 应针对单台设备及多台共享设备的累计残留（即工艺线路效应）制定计算的清洗验收标准。应同时考虑污染对单位剂量的影响（例如在压片或初级包装工艺中）。

7 制造商不应假定污染物将在整个批次或设备上均匀分布。例如，依据具体工艺，表面残留的污染可能仅出现在批次初期。所有计算和验收标准均应评估非均匀污染的潜在风险（如适用）。

7 评估清洁效果时，亦应考虑任何潜在的交叉转移污染。例如，清洁工艺可能产生降解产物，而此类产物可能具有毒性及/或难以去除。

具有低 HBEL 值的产品可能需要实施额外的控制措施。

7 维持已验证的清洁工艺

7 清洁验证研究完成后，应开展额外监测以确保清洁工艺维持在控制状态。此类监测的频率与范围应依据质量风险管理原则制定，且可能要求对每次产品变更实施分析监测。需特别关注的领域包括：

- a) 低HBEL产品，
- b) 手工清洗工艺流程，
- c) 最大允许夹带限低于目视检测限的产品，
- d) 用于确保清洗工艺可靠性的数据量，
- e) 具有失败历史和/或验证测试结果高度波动的设备及产品。

注：依据质量风险管理原则，通常须持续对低HBEL且采用手工清洗的产品进行清洗验证。

7.13.2 最大允许夹带限低于目视检测限（含安全系数）的产品，应在每次换批（产品更换）后进行清洗验证。当采取手工清洗程序时，此项尤为重要。

7.13.3 需对经确认的清洗程序变更实施严格控制。应考虑因设备、工艺或产品发生变更（例如清洁剂更换、现场用水压力变化、清洁验证重复失败）而进行重新验证。

7应定期按照程序进行重新验证，并观察相关人员，以确认设备按程序要求清洁，且符合质量风险管理（QRM）原则。

8. 术语表

本文件所用但当前PIC/S及欧盟GMP指南词汇表中未列的验证相关术语定义如下。

验收标准

在测试开始前确定的标准，用于评估测试结果以证明满足某一交付要求的测试阶段。

分组法

一种基于科学及风险的验证策略，重点放在对某些预先确定且有充分依据的设计因素（如强度、批量大小、包装规格）极端批次的工艺验证上，而非对中间因素进行验证。该设计假设任何中间水平的验证均可由极端水平的验证代表。当需验证的强度范围中，各强度在成分上相同或高度相似时，分组法适用。例如，使用相同基本颗粒但压缩重量不同制成的片剂系列，或以相同基础配方但充填量不同的胶塞装入不同规格胶囊壳制成的胶囊系列。套用法（Bracketing）可适用于相同容器封闭系统中不同容器尺寸或不同灌装量。

变更控制

变更控制是一套正式体系，由相关学科的合格代表对拟议或实际变更进行审查，这些变更可能影响已验证状态。其目的是确定是否需要采取行动，以确保并记录系统维持在验证状态。针对变更控制的这些具体目标与ICH Q10变更管理体系相一致。

清洁验证

清洁验证是指经批准的清洁程序能够重复有效地将设备中前一产品、相关副产物或清洁剂残留物去除至科学确定的最大允许携带水平以下，并确保微生物控制的文件化证据。

清洁验证

通过适当的分析方法，在每批次或生产周期后收集证据，以证明前一产品或清洁剂的残留物已降至科学设定的最大允许携带水平以下。

并行验证

在特殊情况下进行的验证，若对患者具有显著益处，验证方案与验证批次的商业化同步执行。

持续工艺验证

工艺验证的一种替代方法，通过持续监测和评估制造工艺性能实现。(ICH Q8)

控制策略

基于当前产品和工艺理解制定的计划性控制措施，确保工艺性能和产品质量。控制措施包括与药物原料及药品材料和组分、设施和设备操作条件、过程控制、成品规格相关的参数和属性，以及相应的监测和控制方法与频率。(ICH Q10)

小片测试

在与设备表面构造材料及表面处理工艺相同的产品接触设备表面的小样品上进行的回收测试。该测试通常在清洁验证方法开发阶段实施。小片测试亦可用于确定残留物出现的可视阈值，或评估清洁剂对设备表面的适用性。

关键物料属性 (CMA)

原料或中间体的属性，其变异性影响关键质量属性或工艺性能，故应被监控或控制，以确保工艺产出符合预期质量。

关键工艺参数 (CPP)

工艺参数的变异性影响关键质量属性，故应被监控或控制，以保证工艺产出符合预期质量。(ICH Q8)

关键质量属性 (CQA)

应处于批准的限制、范围或分布内，确保期望产品质量的物理、化学、生物或微生物性质或特征。（ICH Q8）

设计验证 (DQ)

通过文件记录的确认，所拟设计的设施、辅助工具、系统及设备适用于预定用途。

设计空间 (DS)

经过验证能确保质量的输入变量（如材料属性）与工艺参数的多维组合及相互作用。在设计空间范围内的操作不视为变更。超出设计空间的操作属监管变更，通常需启动监管批准后的变更程序。

设计空间由申请人提出，须经监管评估和批准。（ICH Q8）

安装验证 (IQ)

为确保制造工艺中使用的设备（如机器、测量设备）经适当选择、正确安装且符合既定规格，所进行的性能确认与相关文件的记录。

生命周期

产品、设备或设施从最初开发或投入使用直至停止使用的全部阶段。

检出限

测试方法能够检测但无法精确定量的样品中分析物的最低含量。检出限主要为限度测试的参数。

定量限

在规定实验条件下，特定测试方法可具有确定的精密度和准确度，定量测定样品中分析物的最低含量。

MSPC

多变量统计工艺控制图是一种用于检测多个相关参数之间关系（协方差）变化的统计方法。

持续（持续性）工艺验证

具备文件记录的证据证明工艺在商业制造过程中保持控制状态。

操作验证 (OQ)

有文件记录的确认，表明设施、辅助工具、系统及设备在安装或改造后，能够在预期操作范围内按预期执行。

性能验证 (PQ)

有文件记录的确认，基于批准的工艺方法及产品规格，系统及设备能够有效且可重复地满足预期要求。

管道与仪表图 (P&IDs)

工程示意图，详细描述设备、服务/辅助工具、物料流、工厂控制系统及报警之间的相互关系。P&ID亦提供用于识别的各标记或标签的参考依据。

工厂功能规格

记录系统（工厂）或系统组分（设备）的功能、标准及允许公差的规格，明确定义设备的运行能力。

工艺能力研究

工艺能力研究是一种统计方法，通过将工艺信息（如均值X和标准偏差s）与规格上下限进行比较来评估工艺能力。

工艺能力指数 (Cpk, Ppk)

工艺能力指数Cpk用于衡量工艺满足规格的潜力：

$$= \frac{X - LSL}{3s}$$

或

$$\frac{USL - X}{3S}$$

其中

- LSL = 下规格限
- USL = 上规格限
- X = 均值
- s = 标准偏差

Ppk是反映工艺实际性能的指标，用于评估系统满足规格的能力。该指标还考虑工艺在规格限内的居中程度。

当Ppk为1.0时，系统有99.73%的产出符合规格。
Ppk越大，工艺产出与规格之间的变异越小。

当Ppk介于0与1.0之间时，部分工艺产出不符合规格。

工艺验证

经文件确认的证据，证明在既定参数范围内运行的工艺能够有效且可重复地生产符合预定规格和质量属性的药品。

前瞻性验证

基于预先制定的验证方案，建立有文件确认的证据证明制造过程中所用的工艺、程序、系统、设备或机制能够实现其预期功能。

验证

识别与功能执行相关的设施、辅助设施、设备及系统属性，并对这些属性分配特定的限制或约束。

按设计质量要求

一种系统性方法，始于预先定义的目标，强调基于科学依据和质量风险管理的产品及工艺理解与控制。

质量风险管理

一种系统化程序，用于在产品生命周期中对质量风险进行评估、控制、沟通与审查。（ICH Q9）

质量目标产品特性（QTPP）

药品质量特性的前瞻性总结，理想情况下应达成以保证药品的期望质量，同时兼顾药品的安全性与有效性。（ICH Q8）

重新验证

为确保根据变更控制程序引入的工艺或设备变更不会对工艺特性及产品质量造成不利影响而进行的补充工艺验证。

灵敏度

测试方法在定义的精确度范围内，记录组分浓度微小变化的能力。

模拟产品

一种物料，其物理特性及可行时的化学特性（如粘度、粒度、pH值等）与被验证产品高度接近。在多种情况下，该特性可通过安慰剂批次获得满足。

控制状态

指一组控制措施持续有效，能够保证工艺性能和产品质量处于可接受状态的情形。（ICH Q10）

传统方法

一种产品开发策略，通过明确定义工艺参数的设定点和操作范围，确保工艺的可重复性。

用户需求规范（URS）

包含业主、用户及工程方面必要且充分的需求集合，用以制定满足系统预期目的的可行设计。

验证主计划（VMP）

一份提供制造商验证和确认工作计划信息的正式文件。应明确待执行验证工作的具体内容及时间安排。应明确与该计划相关的职责。

验证方案

一份书面计划，说明验证的实施方法，包括测试参数、产品特性、生产设备以及判定可接受测试结果的决策点。

验证报告

记录验证活动、验证数据及其结论的正式文件。

最差情况

在标准操作程序范围内，涵盖上下工艺限制及相关条件的一种或一组情况下，与理想条件相比，最有可能导致产品或工艺失败的状态。此类条件不必然引起产品或工艺失败。

9. 修订历史

日期	版本号	修订原因
2000年4月1日	PR 1/99-2	插入版权声明；编辑电子邮件地址变更；新增页码编号
2001年7月30日	PI 006-1	本文件于2001年5月22日被PIC/S委员会采纳为检查员指导文件。因此，文件参考编号予以更改。其他变更：封面“编辑”一栏、“文件历史”、引言部分（增加了目的和范围段落）、新增页码及段落编号。
2004年7月1日	PI 006-2	编辑联系方式变更
2007年9月25日	PI 006-3	编辑联系方式变更
2026年10月1日	PI 006-4	根据GMP指南第3章、第5章及附件15修订内容更新
