

附件 2

确认与验证

(征求意见稿)

第一章 范围

第一条 本附录适用于在兽药生产质量管理过程中涉及的所有确认与验证活动。

第二章 原则

第二条 企业应当确定需要进行的确认或验证工作，以证明有关操作的关键要素能够得到有效控制。确认和验证的范围和程度应根据风险评估的结果确认。确认与验证应当贯穿于产品生命周期的全过程。

第三章 验证总计划

第三条 所有的确认与验证活动都应当事先计划。确认与验证的关键要素都应在验证总计划或同类文件中详细说明。

第四条 验证总计划应当至少包含以下信息：

- (一) 确认与验证的基本原则；
- (二) 确认与验证活动的组织机构及职责；
- (三) 待确认或验证项目的概述；
- (四) 确认或验证方案、报告的基本要求；
- (五) 总体计划和日程安排；
- (六) 在确认与验证中偏差处理和变更控制的管理；

(七) 保持持续验证状态的策略, 包括必要的再确认和再验证;

(八) 所引用的文件、文献。

第五条 对于大型和复杂的项目, 可制订单独的项目验证总计划。

第四章 文件

第六条 确认与验证方案应当经过审核和批准。确认与验证方案应当详述关键要素和可接受标准。

第七条 供应商或第三方提供验证服务的, 企业应当对其提供的确认与验证的方案、数据或报告的适用性和符合性进行审核、批准。

第八条 确认或验证活动结束后, 应当及时汇总分析获得的数据和结果, 撰写确认或验证报告。企业应当在报告中对确认与验证过程中出现的偏差进行评估, 必要时进行彻底调查, 并采取相应的纠正措施和预防措施; 变更已批准的确认与验证方案, 应当进行评估并采取相应的控制措施。确认或验证报告应当经过书面审核、批准。

第九条 当确认或验证分阶段进行时, 只有当上一阶段的确认或验证报告得到批准, 或者确认或验证活动符合预定目标并经批准后, 方可进行下一阶段的确认或验证活动。

上一阶段的确认或验证活动中不能满足某项预先设定标准或偏差处理未完成, 经评估对下一阶段的确认或验证活动无重大

影响，企业可对上一阶段的确认或验证活动进行有条件的批准。

第十条 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。企业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。

第五章 确认

第一节 设计确认

第十一条 企业应当对新的或改造的厂房、设施、设备按照预定用途和本规范及相关法律法规要求制定用户需求，并经审核、批准。

第十二条 设计确认应当证明设计符合用户需求，并有相应的文件。

第二节 安装确认

第十三条 新的或改造的厂房、设施、设备需进行安装确认。

第十四条 企业应当根据用户需求和设计确认中的技术要求对厂房、设施、设备进行验收并记录。安装确认至少包括以下方面：

（一）根据最新的工程图纸和技术要求，检查设备、管道、公用设施和仪器的安装是否符合设计标准；

（二）收集及整理（归档）由供应商提供的操作指南、维护保养手册；

（三）相应的仪器仪表应进行必要的校准。

第三节 运行确认

第十五条 企业应当证明厂房、设施、设备的运行符合设计标准。运行确认至少包括以下方面：

（一）根据设施、设备的设计标准制定运行测试项目。

（二）试验/测试应在一种或一组运行条件之下进行，包括设备运行的上下限，必要时选择“最差条件”。

第十六条 运行确认完成后，应当建立必要的操作、清洁、校准和预防性维护保养的操作规程，并对相关人员进行培训。

第四节 性能确认

第十七条 安装和运行确认完成并符合要求后，方可进行性能确认。在说明充分理由情况下，性能确认可与运行确认或工艺验证结合进行。

第十八条 应当根据已有的生产工艺、设施和设备的相关知识制定性能确认方案，使用生产物料、适当的替代品或者模拟产品来进行试验/测试；应当评估测试过程中所需的取样频率。

第六章 工艺验证

第一节 一般要求

第十九条 工艺验证应当证明一个生产工艺按照规定的工艺参数能够持续稳定地生产出符合预定用途和注册要求的产品。工艺验证应当包括首次验证、影响产品质量的重大变更后的验证、必要的再验证以及在产品生命周期中的持续工艺确认，以确

保工艺始终处于验证状态。

第二十条 企业可根据风险评估的结果采用简略的方式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、最差工艺条件进行验证，或适当减少验证批次。

第二十一条 工艺验证批的批量应当与预定的商业批的批量一致。

第二十二条 工艺验证前至少应当完成以下工作：

（一）厂房、设施、设备经过确认并符合要求，分析方法经过验证或确认。

（二）日常生产操作人员应当参与工艺验证批次生产，并经过适当的培训。

（三）用于工艺验证批次生产的关键物料应当由批准的供应商提供。

第二十三条 企业通常应当至少进行连续三批成功的工艺验证。对产品生命周期中后续商业生产批次获得的信息和数据，进行持续的工艺确认。

第二十四条 工艺验证方案应当至少包括以下内容：

（一）工艺的简短描述（包括批量等）；

（二）关键质量属性的概述及可接受限度；

（三）关键工艺参数的概述及其范围；

（四）应当进行验证的其他质量属性和工艺参数的概述；

（五）所要使用的主要的设备、设施清单以及它们的校准状

态；

（六）成品放行的质量标准；

（七）相应的检验方法清单；

（八）中间控制参数及其范围；

（九）拟进行的额外试验，以及测试项目的可接受标准，和已验证的用于测试的分析方法；

（十）取样方法及计划；

（十一）记录和评估结果的方法（包括偏差处理）；

（十二）职能部门和职责；

（十三）建议的时间进度表。

第二十五条 如企业从生产经验和历史数据中已获得充分的产品和工艺知识并有深刻理解，工艺变更后或持续工艺确认等验证方式，经风险评估后可进行适当的调整。

第二节 持续工艺确认

第二十六条 在产品生命周期中，应当进行持续工艺确认，对商业化生产的产品质量进行监控和趋势分析，以确保工艺和产品质量始终处于受控状态。

第二十七条 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。

第二十八条 持续工艺确认应当按照批准的文件进行，并根据获得的结果形成相应的报告。必要时，应当使用统计工具进行

数据分析，以确认工艺处于受控状态。

第二十九条 持续工艺确认的结果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。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。

第三节 同步验证

第三十条 对进行同步验证的决定必须证明其合理性、并经过质量管理负责人的批准。

第三十一条 因同步验证批次产品的工艺和质量评价尚未全部完成产品即已上市，企业应当增加对验证批次产品的监控。

第七章 运输确认

第三十二条 对运输有特殊要求的物料和产品，其运输条件应当符合相应的批准文件、质量标准中的规定或企业(或供应商)的要求。

第三十三条 运输确认应当对运输涉及的影响因素进行挑战性测试，且应当明确规定运输途径，包括运输方式和路径。长途运输还应当考虑季节变化的因素。

第三十四条 除温度外还应当考虑和评估运输过程中的其他相关因素对产品的影响，如湿度、震动、操作、运输延误、数据记录器故障、使用液氮储存、产品对环境因素的敏感性等。

第三十五条 在产品运输过程中可能会遇到各种不可预计的情况，运输确认应当对关键环境条件进行连续监控。

第八章 清洁验证

第三十六条 为确认与产品直接接触设备的清洁操作规程的有效性，应当进行清洁验证。应当根据所涉及的物料，合理地确定活性物质残留、清洁剂和微生物污染的限度标准。

第三十七条 在清洁验证中，不能采用反复清洗至清洁的方法。目视检查是一个很重要的标准，但通常不能作为单一可接受标准使用。

第三十八条 清洁验证的次数应当根据风险评估确定，通常应当至少进行连续三次。

必要时，企业在清洁验证后应当对设备的清洁效果进行持续确认。

第三十九条 验证应当考虑清洁方法的自动化程度。当采用自动化清洁方法时，应当对所用清洁设备设定的正常操作范围进行验证；当使用人工清洁方法时，应确定一个合适的频率以确认人工清洁的有效性。

应当评估清洁工艺中影响清洁效果的各种因素，如操作人员、清洁规程细节（如淋洗时间等），如果明确了可变因素，则应考虑将最差条件作为清洁验证研究的基础。

第四十条 活性物质残留限度标准应当基于毒理试验数据或毒理学文献资料的评估建立。

如使用清洁剂，其去除方法及残留量应当进行确认。

可接受标准应当考虑工艺设备链中多个设备潜在的累积效

应。

第四十一条 应当在清洁验证过程中对潜在的微生物污染进行评价，如需要，还应当评价细菌内毒素污染。应当考虑设备使用后至清洁前的间隔时间以及设备清洁后的保存时限对清洁验证的影响。

第四十二条 当采用阶段性生产组织方式时，应当综合考虑阶段性生产的最长时间和最大批次数量，以作为清洁验证的评价依据。

第四十三条 当采用最差条件产品的方法进行清洁验证模式时，应当对最差条件产品的选择依据进行评价，当生产线引入新产品时，需再次进行评价。如多用途设备没有单一的最差条件产品时，最差条件的确定应当考虑产品毒性、允许日接触剂量和溶解度等。每个使用的清洁方法都应当进行最差条件验证。

在同一个工艺步骤中，使用多合同型设备生产，企业可在评估后选择有代表性的设备进行清洁验证。

第四十四条 清洁验证方案应当详细描述取样的位置、所选取的取样位置的理由以及可接受标准。

第四十五条 可以根据生产设备选择擦拭、淋洗或其他方法进行取样，但取样材料和方法应不影响检测结果，应证明所使用的取样方法从与产品接触的不同材质的设备表面上取样的回收率都是适用的。

第四十六条 对于处于研发阶段的药物或不经常生产的产

品，可采用每批生产后确认清洁效果的方式替代清洁验证，应从确认中获得足够的证据以支持“设备已被清洁干净”的结论。

第四十七条 如无法采用清洁验证的方式来评价设备清洁效果，则产品应当采用专用设备生产。

第九章 再确认和再验证

第四十八条 对设施、设备和工艺，包括清洁方法应当进行定期评估，以确认它们持续保持验证状态。

第四十九条 关键的生产工艺和操作规程应当定期进行再验证，确保其能够达到预期效果。

第五十条 应当采用质量风险管理方法评估变更对产品质量、文件、验证、法规符合性、校准、维护和其他系统的潜在影响，必要时，进行再确认或再验证。

第五十一条 当验证状态未发生重大变化，可采用对设施、设备和工艺等的回顾审核，来满足再确认或再验证的要求。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。

第十章 术语

第五十二条 下列术语含义是：

(一) 安装确认

为确认安装或改造后的设施、系统和设备符合已批准的设计及制造商建议所作的各种查证及文件记录。

(二) 关键质量属性

指某种物理、化学、生物学或微生物学的性质，应当有适当限度、范围或分布，保证预期的产品质量。

（三）工艺验证

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兽药的验证活动。

（四）模拟产品

与被验证产品物理性质和化学性质非常相似的物质材料。在很多情况下，安慰剂具备与产品相似的理化特征，可以用来作为模拟产品。

（五）清洁验证

有文件和记录证明所批准的清洁规程能有效清洁设备，使之符合兽药生产的要求。

（六）设计确认

为确认设施、系统和设备的设计方案符合期望目标所作的各种查证及文件记录。

（七）同步验证

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。

（八）性能确认

为确认已安装连接的设施、系统和设备能够根据批准的生产方法和产品的技术要求有效稳定（重现性好）运行所作的试车、

查证及文件记录。

（九）用户需求

是指使用方对厂房、设施、设备或其他系统提出的要求及期望。

（十）运行确认

为确认已安装或改造后的设施、系统和设备能在预期的范围内正常运行而作的试车、查证及文件记录。

（十一）最差条件

在标准操作规程范围内（或超出），由工艺参数的上、下限和相关因素组成的一个或一系列条件。与理想条件相比时，最差条件使产品或者生产工艺失败的几率为最大，这样的条件不一定导致产品或生产工艺的失败。