



白皮书

FDA 行业指南修订 — 工艺验证

不断变更的验证，是否意味着安装确认、运行确认和性能确认已经名存实亡了？

2008年11月，美国食品药品监督管理局发布了期待已久的行业工艺验证指南的最新版本草案。自那时以来，指导草案引起国际辩论，因为它表明过程验证策略的重大变化，要求实施一个不断改进和验证的过程，而不是严格遵守先前建立的操作程序。

简介

美国食品药品监督管理局（FDA）是负责确保在美国销售的人用药、兽药、生物制品、医疗器械、化妆品和放射性产品的安全性、有效性和保障性。为了促进这一目的，FDA 向审计官和行业签发指南文件，以帮助界定符合美国 GMP 法规的实际期望。

2008 年 11 月，FDA 发布了名为“行业验证指南—工艺验证：一般准则和具体做法”的草案，该草案用于征求公众意见，并将最终定论，以取代 FDA 于 1987 年发布的“工艺验证一般准则指南”。FDA 的指导最终版本于 2009 年到期，但是，它在目前的时间仍然是草案版本。不过，FDA 的代表说，该指引的基本原则不会在最终版本中改变。1987 年的指南文件编写时，工艺验证对业内来说还是个比较新的概念，公平的说，这一概念随着这 21 年的出版物的发布，也在不断演变。新的指南通过包括进化发展以及引进工艺验证的最新概念，将指南文件带入 21 世纪。

与联邦法规条例不同，FDA 指南文件是没有法律约束力的，只要符合适用法规的要求，其他的替代方法也是可以接受的。但是，他们确实提供了关于监管当局最新想法的有用信息，并且一直跟随他们的脚步，以确保遵守其要求。

谁受这些变更的影响？

如果生产商向 FDA 监管的市场销售以下种类的产品，将会直接受到变更的影响：

- 人用药
- 兽药
- 生物和生物技术产品
- 复方抗菌药物的药物成分/器械

成品药和原料药的生产商都会受到影响。

尽管没有直接受到影响，目前不受 FDA 监管的上述种类产品的生产商，仍然受益于这个代表了世界主要监管机构最新思想的新指南。

以下产品类型生产商被明确的排除在该指南的范围之外。FDA 将使用其他的指南或法规对其进行规定：

产品类型	相关指南/法规
供动物使用的 A 型药用产品 (用品和饲料)	无适用
医疗器械	全球协调工作组 SG3/N99-10: 质量管理 系统—工艺验证, 第二版【2004】
膳食补充剂	无适用
人体组织	FDA 行业指南: 拟用于移植的人体组织 的工艺流程验证【2002 年 3 月】

新指南中的主要变更有哪些?

新版本的指南实际上是 1987 年指南文件的完全改写。只保留了原稿的极小一部分的措辞, 虽然整体意思是类似的。可以这样说, 有几个关键点的差异, 从工艺验证的正式定义到产品生命周期和风险管理理念的强调, 这几个关键差异的解释如下:

工艺验证定义

多年来, 许多业内人士已经能够背诵出 FDA 的 1987 年版本中工艺验证的定义。2008 版的指南重新对工艺验证进行了定义, 将重点在产品生命周期期间从文件性转移到“科学的证据”。

1987 年定义	2008 年定义
建立提供高程度保证的文件性证据, 以确保特定的工艺总是能生产出满足预先确定的质量标准和质量特性的产品。	数据的收集和评估, 从工艺设计阶段开始, 贯穿整个生产, 从而建立科学证据以表明该工艺能够始终如一地提供优质产品。

在过去, 工艺验证强调的重点是从验证批次中收集大量的数据, 从而导致大家认为工艺验证就是大量的文件工作。

新的方法要求生产商在整个产品生命周期期间收集资料并进行评估, 作为其支持整个质量工艺的证据。

聚焦产品生命周期

FDA 是人用药物国际协调会 (ICH) 的一个成员。ICH 发布关于质量、安全性、有效性和多科学主题的指南。质量准则 Q8 (药品开发), Q9 (质量风险管理) 和 Q10 (药品质量体系) 都被直接引用在 FDA 的新指南中。

FDA 同样也引用了 ASTM E2500¹, 将焦点从单个部分的工艺验证, 转移到一个集体性的工艺验证, 从而能够更全面的观察整个工艺, 强调工艺过程的重要部分, 并将精力和资源聚集在最为重要的方面。

对于验证指南来说, 最为重要的是对产品生命周期概念的理解, 其细节在这些质量准则中体现。新的指南已经赞同这个观念, 并给工艺验证提供了以下三个阶段方法:

- 阶段 1: 工艺设计
- 阶段 2: 工艺确认
- 阶段 3: 持续工艺验证

该指南提供了每个阶段应该做什么验证活动的具体例子。每个阶段都被简要的概括在下面的表格中:

阶段	目的	主要活动
工艺设计	根据研发和放大生产来确定商业化工艺。 其结果是设计一个合适的工艺以确保一般的生产商能够持续的生产出符合关键质量特性的产品。	联接产品和工艺设计 (质量是被设计出来的); 产品研发; 实验确定工艺参数、变异性和必要的控制; 风险评估; 界定商业化工艺所需的其他活动; 实验测试设计。
工艺确认	确认工艺设计具有重复性	设施设计;

¹ ASTM E2500 - 07 版制药与生物制药生产体系与设备的质量标准、设计和验证的标准指南

	商业生产的能力。	设备和公用系统确认； 性能确认[PQ]*； 重点强调使用工艺数据的统计分析，用来理解工艺的一致性和性能。
持续性工艺验证	在日常生产中,通过质量程序和不断改进,来提供一个持续的保证,以使工艺处于可控的状态。	从每批产品中搜集程序性数据； 数据追踪和统计分析； 产品回顾； 设备和设施维护； 校准； 管理审核和生产人员反馈； 工艺生产中不断改进。

*指南中的性能确认或者说 PQ 等同于 1987 年指南中的工艺性能确认。该术语与传统观念的“工艺验证”类似，即为商业化生产条件下，商业规模下生产的多批次产品。它与“设备性能确认”的概念不同。

设备的安装确认，运行确认和性能确认的概念发生了什么？

新指南中没有提及安装确认、运行确认和（设备）的性能确认，已经被广泛的认同。

是否这就意味着设备的安装确认、运行确认和性能确认不再需要？

答案为既是又不是。答案为是，是因为在新指南的三个阶段的准备中，并没有对关键设备的确认文件做出期望的表述。答案为不是，是因为，新指南中明确期望设备需要被确认，那么确认就会包括设备的所有方面，因此就又回到了传统意义上设备的安装确认、运行确认和性能确认。

新指南将重点从完成一整套的确认文件转移到保证设备和公用系统确认的适合性和完整性。

现在已经把很少的焦点放在设备确认活动的叫法，新旧指南的要求几乎没有什么不同，在下表中说明：

1987 年指南	2008 年指南
描述的安装确认，在实际中，指安装确认、运行确认和需商榷的设备性能确认。1987 年指南并没有提及运行确认和设备的性能确认。	描述设备确认，在实际中，即为安装确认、运行确认和设备性能确认。
描述的工艺性能确认，在实际中，指设备的性能确认（如果之前没有包括）和未来工艺验证批次。	描述工艺确认，在实际中，为未来工艺验证批次。

黄金三批

尽管旧的指南没有明确规定，但是为工艺验证生产三个批次已成为行业标准。一段时间以来，FDA 一直试图转变生产商的这个想法，更为关键的应该是确定有效的工艺验证需要生产多少批次。

新指南中明确规定，生产商有责任提供工艺足够胜任的保证，并强烈推荐使用统计方法提供客观证据。

实际上，可能三批已经足够提供必要的的数据，或者需要更多批（不可能更少）。生产商在性能确认方案准备中，需要进行评估、证明并明确指明这些要求。

最坏情形概念的修订

工艺验证中的最坏情形的概念是 1987 年指南的关键主题。1987 年指南定义最坏情形为：一整套在包括标准操作程序的上下限度和环境，和与理想条件相比，可能对工艺或产品的不合格产生最大可能性条件。

为了试图包括工艺验证中的最坏情形，常常意味着工艺批所适用的参数与标准条件的参数不一致。因此，工艺验证中最坏情形概念被很少考虑已经比较普遍了。

2008 年指南不仅取消了最坏情形的概念，还重新定义了其期望状态，如下：

“商业化生产工艺和日常程序必须被遵循。性能确认批应能够在正常条件下生产，并由能胜任的人员按照日常的操作对工艺验证每一步骤进行操作。

新指南将处理工艺变异性的责任转移到验证中的工艺设计阶段，这就意味着，产品研发和风险分析应处理工艺变异性并且在可能情况下，量化产品的效力。

再验证概念的修正

1987 年指南包括了当工艺变更时（如配方变更、原料药变更和设备变更）或者当工艺变异被发现时，对工艺进行再验证的概念。

2008 年指南在阐述持续性工艺验证中对这个概念进行重新的修订，这就意味着需要对前两个阶段的工艺验证中所产生的超过变异性限度的工艺数据（中间品、成品和设备参数等）进行持续的评估。

通过公司的持续性工艺验证程序，使用统计和定性方法以及风险评估，使需要预先再验证的变更可以被充分的处理。这些方法的使用也可以为重新实施前二阶段验证的全部或部分提供动力。

模型法

工艺验证的模型法适用于一个验证操作中的包含多个类似产品、表述或设备，这样是为了减少整体的测试要求，但模型法在 1987 年指南中也被明确劝阻。

与此相反，2008 年指南提供了具体的接受标准，其指出“对于类似产品和工艺，之前

的可接受的验证操作也可以被考虑。”

同步验证和回顾性验证

1987 年指南中不包括同步验证的概念。新指南对验证批同时放行可被接受的精确情况提供了必要的信息。这包括，稀少产品生产，必要低量生产（如放射性药物）以及生产供不应求的医用产品。

客户反馈和稳定性的额外预期被指定作为同步验证批的必要支持。

回顾性验证在指南中没有被提及，并且也不被认为是可接受的。

其他变更

另外值得注意的是一些被行业所广泛接受的概念，包括：

综合团队方法— 指南强烈建议对工艺验证的投入，包括广泛的行为准则以及高级管理人员的全力支持。

工艺分析技术(PAT)— 指南引进了 PAT 概念并给出了其可以在工艺验证中发挥作用。

草案现状

值得注意的是，2008 年 11 月的指南目前还处于草稿形式，尚未执行。草案发布后，还需要进入漫长的行业和专家的反馈阶段，因此最终版本的指南可能会有些重大的变更。

但是，我们也可以进行合理的假设，白皮书中对主要概念的讨论仍然保留其观点，如果没有保留具体细节。

四、你该做什么？

你应该根据新的法规来审查目前的验证政策和程序来确定需要多大程度的变更。很可能你会需要改变政策和程序、资源和培训以便重新走上符合法规规定的道路。

参考文件：

1. FDA 行业指南—工艺验证：一般准则和实际操作（草案）2008 年 11 月
2. FDA 工艺验证一般准则指南—1987 年 5 月

关于珐奥药品器械咨询顾问有限公司

珐奥药品器械咨询顾问有限公司是对药品，医疗设备，兽药工业的咨询顾问公司。
珐奥药品器械咨询顾问有限公司专门从事 GMP 认证，验证，不断改进的咨询和培训。

珐奥药品器械咨询顾问有限公司怎样帮助您

审计准备和差距分析：我们拥有经验丰富的顾问包括前 TGA 和 PIC/S 的审计官，能够执行 TGA, PICS 和美国 FDA 对设施 GMP 要求的审计准备和 GMP 的差距分析。

审计报告的回应：如果缺陷在药政法规审计时发现，我们可以提供纠正缺陷和准备审计报告回应的帮助

协助国际药政监管事务：我们可以帮助您准备下列国际监管机构- TGA, EMA 和美国 FDA 药品注册申请并帮助您获得批准。

质量管理体系：我们有经验丰富的质量管理体系设计顾问，可以适应您的业务或重新设计符合相关标准的现有质量管理体系。

技术文件编写：我们可以帮您写的操作规程和工作指示，您的员工能直接使用并易于遵循。

ISO及GMP的咨询：我们可以提供有关药品的ISO 9001或医疗器械的ISO 13485质量管理体系，政策和形式的实际建议和意见。

我们还可以帮助您获得下列国际（美国 FDA，英国 MHRA，和 TGA）监管当局的批准。这包括第 11 部分和附件 11FDA 和 TGA 要求的认证。

培训：我们提供 GAMP/GLP/GMP 和审计的培训服务，可以专门制定这些培训以满足您的业务需求。

