

## 前言

近年来，全球制药行业监管法规和质量管理理念在不断发展，特别是 ICH Q8《制药开发》，ICH Q9《质量风险管理》，ICH Q10《制药质量体系》，ICH Q11《药物开发与生产》的发布，使得质量风险管理(QRM)、质量源于设计(QbD)及产品生命周期中的制药质量体系（PQS）等理念逐渐得到广泛的认识，这些指南为药用物质和药品的开发与管理决策提供了科学及基于风险方法的机会，同时说明操作与法规灵活性程度取决于对产品与工艺的理解程度。

### ASTM E2500 确证指南 简介

美国材料与试验协会（American Society for Testing and Materials, ASTM），是美国最老、最大的非盈利性的标准学术团体之一，主要任务是制定材料、产品、系统、和服务等领域的特性和性能标准，试验方法和程序标准，促进有关知识的发展和推广。

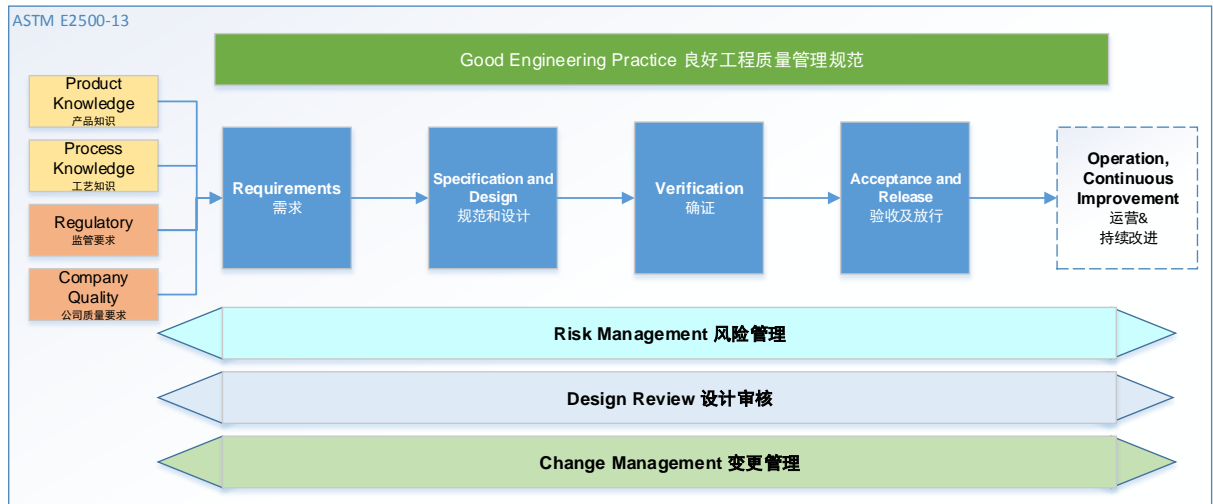
ASTM E2500 -13 《制药、生物制药生产系统和设备的规范、设计和确证标准指南》以风险和科学为基础的方法，对潜在可能影响产品质量和患者安全的生产系统和设备的规范，设计和确证进行描述。同时还描述了一个系统的、高效的和有效的方式，确保生产系统和设备符合预期的使用目的，而且对与产品质量和患者安全相关的风险进行有效管理。

ASTM E2500 确证指南适用范围如下：

- 适用于制药和生物制药生产系统中，可能影响产品质量和患者安全的所有要素，其中包括：设施设备，工艺设备、公用支持系统，相关过程的监控和控制系统，自动化系统。
- 该指南也可以适用于实验室，信息和医疗设备制造系统。
- 适用于新的和现有的生产系统。该方法可用于实行对现有系统的变更，并实现运行过程中，对现有系统的持续改进。
- 适用于生产系统从概念到退役的整个生命周期。

该指南内描述的方法还支持生产工艺能力的持续改进，实现创新，如运用过程分析技术（PAT）。

ASTM E2500 确证指南中描述的生命周期方法的确认流程如下图所示：



ASTM E2500 确证指南中描述的关键概念说明：

- 基于风险的方法：风险管理应该支持规范，设计和确证过程，并在每一阶段适当应用；这些原理必须应用于生产系统的规范，设计和确证；与规范、设计、确证有关的质量风险管理和文件系统的广度和深度，都必须以产品质量风险和患者安全为基础。
- 基于科学的方法：产品和工艺的信息，如果与产品质量和患者安全有关，都必须作为科学—风险决策的基础，确保生产系统符合其预定用途；例如，应考虑的产品和工艺信息的包括：关键质量属性（CQA），关键工艺参数（CPP），过程控制策略信息，和以往的生产经验。
- 生产系统的关键方面（CA）：生产系统的关键方面通常是功能，特征，性能，和持续保持产品质量和患者安全所必须的生产工艺和系统的性能或特征。他们应该在科学的产品和工艺的理解基础上进行确定并记录；确证活动应侧重于生产系统的这些方面，并应记录在案。
- 质量源于设计（QbD）：是一种系统的研究方法，即产品研发以预先设定目标为起始，以合理的科学方法和质量风险管理为基础，强调对产品和生产过程的认识。在规范和工艺设计过程中，必须应用质量源于设计的概念，确保关键方面都设计入系统中。设计的关键方面和相关验收标准应记录在案；确保生产系统符合其预期的用途，不能仅仅依赖于安装后的确证，而是应做到将有计划，有组织的验证方法应用于系统的整个生命周期。
- 工程质量管理规范（GEP）：应当巩固和支持规范，设计和确证活动；它是确证活动赖以有效实施和控制的核心基础。
- 主题专家（SME）：那些在特定领域里有专业技能和资质的人（例如质量部门，工程，自动化技术，研发，生产等）。主题专家在他们相应的专业技能和资格领域内，在生产体系确证中起带头作用。主题专家的职责包括计划和制定确证策略，制定验收标准，选择适当的测试方法，实施确证测试并评价结果。

- 供应商文件的使用：供应商文件（包括一些测试文件），都可用作确证文件的一部分，只要供应商经制药企业评价并且证明符合确认（确证）的要求（供应商的质量体系、技术能力、文件及活动）。
- 工艺持续改进：当在商业化生产中积累一定的经验后，应在周期性的回顾评价、性能数据以及分析失败的根本原因的基础上，寻找机会改进工艺。变更管理应遵循本指南中所描述的规范，设计和确证方法，为迅速实施合理的技术改进，提供一个可靠的机制。

### 现行法规指南政策要求

现今，国际监管机构 GxP 规范要求的相互融合也在不断深化和推进。FDA 和欧盟达成某些领域检查互认和全部检查报告的分享，截止到 2018 年 3 月 1 日，欧美药品生产商的检查互认进入实施阶段，目前已经有包含意大利、西班牙、法国在内的 12 个欧盟成员国已经被 FDA 确认了检查能力；EMA 和 PIC/S 交换信息和进行 GxP 检查员联合培训；CFDA 于 2017 年 6 月正式确认加入 ICH。国际药政机构之间的交流与合作越来越频繁，相应的监管法规的集约化趋势也越来越明显。长远来看全球各国药政监管法规的融合以及各国药典标准的融合确实是未来的必然发展趋势。

以下对影响确认与验证领域的几份法规指南文件进行说明：

#### 1. EU GMP 附录 15 确认与验证

欧盟 GMP 附录 15《确认与验证》，考虑了欧洲药事法第四卷的第一部分和第二部分，以及附录 11《计算机化系统》、ICH Q8《制药开发》、ICH Q9《质量风险管理》、ICH Q10《制药质量体系》、ICH Q11《药物开发与生产》及 EMA《制剂工艺验证指南—药政递交需提供的信息与数据》。另外在附录 15 的总则中提到，该指南也可作为原料药生产中所涉及到的确认与验证的参考指南，这个表述虽然没有增加欧洲药事法第四卷第二部分的要求，可以看出，欧盟各 GMP 部分之间文件的联系越来越紧密，各指南之间实现了“无缝衔接”。

国际药品监查合作计划（PIC/S）随后将欧盟 GMP 指南转化成相应 PIC/S 的 GMP 指南附录，并且已经在 PIC/S 范围内实施。

#### 2. WHO GMP 验证 附录 6 确认指南（征求意见稿）

2018 年 02 月，WHO 发布了附录 6 确认指南（征求意见稿），该指南的核心是生命周期，在该附录中提到设施、设备、系统、公用工程、产品及工艺的确认与验证均考虑生命周期理论的应用，并且提到应有质量管理体系以确保其在生命周期内保持在一个已确认状态。

该指南中的提到确认活动和 EU GMP 附录 15 确认和验证中要求的活动要素相同，均包含了：用户需求说明（URS）、设计确认（DQ）、工厂验收测试（FAT）、现场验收测试（SAT）、安装确认

(IQ)、运行确认(OQ)、性能确认(OQ)等内容;其他如符合预期用途、质量风险管理、质量源于设计、应用供应商文件等也是对 ASTM E2500 指南的响应。

### 3. ISPE 基准指南、良好实践指南(GPG)和指南系列

国际制药工程协会(ISPE)基准指南 5: 调试和确认,推荐了多种方法并广泛应用于制药行业,如使用系统影响性评估方法,进行系统影响性的判定;使用部件关键性评估的方法进行部件关键性的判定;调试活动;良好工程实践(GEP)活动等。

随着在 ICH Q9《质量风险管理》环境中的应用,2011年,ISPE 基于 ASTM E2500 确证指南的理念和要求,连续发布了良好实践指南(GPG)-《基于风险的调试和确认》(RAB-C&Q),指南-《基于科学和风险的设施、系统和设备交付》(FSE)两份指南。两份指南旨在促进将质量风险管理(QRM)的科学知识运用到制药行业的调试与确认的实践活动中。同时,还提供途径逐步着手从传统的调试和确认(C&Q)方法过渡到基于风险管理调试和确认的活动中。

2018年4月,ISPE 基准指南: 无菌产品生产设施(第三版)发布,其旨在提供对最新的 FDA 和 EMA 指导的一致解释,同时允许灵活和创新的设施设计方法。该指南基于的关键原则: 需要理解产品和工艺需求,使用基于风险的方法,屏障和隔离技术的作用,使用一致环境分类方法,工艺分类(开放与封闭)和整合的设施设计方法等,也是对 ASTM E2500 确证指南的实施贯彻。

### 总结

ASTM E2500 确证指南方法以一种合规、高效、便捷而实用的方式对现行调试、测试、确认和验证工作进行了革新,提供了“基于科学和风险”、“质量源于设计(QbD)”、“产品知识和工艺知识”、“生命周期”、“工程质量管理规范(GEP)”等理念和活动,让产品更加“符合预期用途”。

### 参考文献:

1. ASTM E2500-13 Standard Guide for Specification, Design, and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment  
美国材料与试验协会(ASTM) E2500-13 制药、生物制药生产系统和设备的规范、设计和确证标准指南
2. EU GMP Annex 15 Qualification and Validation  
欧盟 GMP 附录 15 确认与验证
3. WHO GMP VALIDATION APPENDIX 6 Guidelines on Qualification (Draft)  
WHO GMP 验证 附录 6 确认指南(征求意见稿)
4. ISPE Baseline Volume 5: Commissioning and Qualification

国际制药工程协会（ISPE）基准指南 5：调试和确认

5. ISPE GPG: Applied Risk Management for Commissioning and Qualification

国际制药工程协会（ISPE）良好实践指南（GPG）基于风险的调试和确认

6. ISPE Guide: Science and Risk-Based Approach for the Delivery of Facilities, Systems, and Equipment

国际制药工程协会（ISPE）指南 基于科学和风险的设施、系统和设备交付

7. ISPE GAMP 5: A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems

国际制药工程协会（ISPE）GAMP 5 良好自动化实践指南

8. ISPE Baseline Volume 3: Sterile Product Manufacturing Facilities (Third Edition)

国际制药工程协会（ISPE）基准指南 3：无菌产品生产设施（第三版）

TRUSTY