

藥品優良製造規範 -非無菌藥品製程確效作業指引

衛生福利部 食品藥物管理署

108 年 5 月

序

隨科技日新月異，製藥技術與相關法規亦與時俱進，維護藥品的品質與安全已是全球各國藥品管理共同之目標，為提升國內藥廠製藥品質與國際接軌，食藥署多年來積極參加國際活動並於 102 年成為 PIC/S 組織會員並於 107 年成為國際法規協和組織 (ICH) 會員，持續更新 GMP 相關標準與技術文件期與國際標準協和。

衛生福利部前於 105 年 12 月 26 日公布新版西藥藥品優良製造規範條文 (PE009-12 版) 中，附則 15「驗證與確效」大幅更新並增加多項新的觀念，對製程確效的相關要求涵蓋整個製程生命週期，並連結產品與製程開發，包含新製程的初始確效要求、修改後之製程後續確效、場所移轉之確效與持續進行的製程確認，甚至運輸的確認與包裝確效等。

為利國內西藥製劑製造業者實務制定廠內相關作業策略，食藥署依據 WHO 公布之非無菌藥品的製程確效文件(**WHO GMP : validation, Appendix 7: non-sterile process validation TRS992, 2015**)翻譯本指引，其內容除闡述品質源於設計(QbD)概念外，更提供產品生命週期中各製程確效步驟(製程設計、製程驗證與後續製程確認)以風險評估方法及適當變更管制程序之實務執执行程序，期本指引提供之實務概念俾利業者由製程設計到商業生產，善用風險管理工具適當執行製程確效作業，一致地提供持續的製程性能與產品品質保證之狀態。

目錄

壹、	背景及範圍.....	4
貳、	術語彙編.....	4
參、	前言	8
肆、	製程設計.....	9
伍、	製程驗證.....	11
陸、	後續製程確認.....	13
柒、	變更管理.....	15

壹、背景及範圍

如同發表於世界衛生組織（WHO）技術報告系列 9371 號之優良製造規範：確效的進一步補充指引，本文發佈追加的指引以支持 GMP 上的現行方法。本指引旨在進一步支持連接到如同由世界衛生組織與國際醫藥法規協和會（ICH）所描述之品質風險管理與品質源於設計（QbD）原則的製程確效概念。

本指引在製程確效上容許不同的方法。本指引中所描述的原則主要適用於非無菌最終藥品劑型。類似的方法可能適用於原料藥（APIs）及無菌產品（另見世界衛生組織技術報告系列 957 號附則 22 及世界衛生組織技術報告系列 961 號附則 63 中的建議）。

對於確效，建議使用基於風險及生命週期的方法。

在對製程確效的所有方法中，產品與製程開發研究的透徹認識、先前製造經驗與品質風險管理（QRM）原則是至關重要的，因為現今的焦點是放在生命週期方法上。在例行商業生產期間中，生命週期方法是與產品及製程開發、商業製造過程之確效以及維持製程在管制狀態連結在一起。

所使用的製程分析技術（PAT）包含線內、線上及/或線側控制與監測，建議確認製造過程中製程在管制狀態。

貳、術語彙編

下面所提供的定義適用於本準則所使用的語詞。在其他文件內容中，這些語詞可能會有不同的意義。

1. 線側

在製程流緊鄰處移出、分離並分析樣品的量測。

2. 併行性確效

例行生產之預定販售的產品於例外情況下，因僅生產有限之批次數目、批

次不常生產或經修改之已確效之製程生產之批次，使得來自重複生產操作數據不可得時所執行之確效。基於對批次的全面監控及測試，於確效活動完成前，可針對個別批次進行評估與放行。

3. 管制策略

源自對現行產品與製程理解之一套經規劃的管制，以確保製程性能與產品品質。該等管制可包括與原料藥及製劑原料與包裝組件相關的參數與屬性、設施與設備操作條件、製程中管制、最終產品規格以及管制與監測相關的方法與頻率。

4. 後續製程確認

製程在商業製造的期間，保持在管制狀態之文件化的科學證據。

5. 關鍵製程參數

為一個製程參數，其變異性對關鍵品質屬性具有影響，因此應加以監測及/或管制，以確保該製程產生所預期的品質。

6. 關鍵品質屬性

為物料或產品之物理、化學、生物或微生物學的性质或特性，其應在核可的限值、範圍或分佈內，以確保所預期的產品品質。

7. 線內

樣品不從製程流中移出之量測：可能為侵入性或非侵入性。

8. 生命週期

一個產品之生命中的所有階段，自初始開發至上市到產品終止（ICH Q84）。

9. 矩陣法或涵括法

涵括法是透過識別參數或變數之一系列條件的邊緣，並在確效期間評估這些邊緣以跨越該參數或變數之可能範圍來評估單一參數或變數。例如，涵括法可應用於相同產品之製程參數、多個相同設備及/或不同尺寸考慮。使用此策略之理論基礎應證明其合理性、加以文件化並經認可。

矩陣法涉及透過使用多維矩陣來確定多個參數或變數組合之「最差情況」或「極端」情況，進而評估多個參數或變數之影響。該些條件被使用於製程確效中，而非確效所有可能的組合。矩陣法通常當產品系列中的產品之間存在顯著相似性時（例如製造階段具不同強度之相同產品，或包裝階段具類似容器封蓋系統之不同產品）被使用。使用此策略之理論基礎應證明其合理性、加以文件化並經認可。

若無法證明極限值侷限於該批次、產品、強度、容器大小或填充量，則使用矩陣法或涵括法設計將不被認為是合適的。對於排除在該活動之外者，應對製程能力沒有風險。

10. 線上

樣品從製程分出並可能回到製程流中之量測。

11. 製藥品質系統

指導與管制製藥公司關於品質的管理系統。

12. 製程驗證

製程驗證結合實際之廠房設施、公用設施、設備（現在各經驗證）及受過訓練的人員，按商業生產製程、管制程序及組件，以生產商業批次；確認製程設計及證明商業製造製程如預期執行。

13. 製程確效

收集及評估從製程設計階段到商業生產之數據來建立科學證據，證明一製程能持續提供最終藥品符合預期規格及品質屬性。

14. 目標產品品質概貌

總結最終藥品之品質特性之一前瞻性文件，理想情況下將通過考慮最終藥品的安全性和有效性來確保所需之品質。QTPP 構成產品開發設計的基礎，通常包括：

- (1) 臨床使用之預定用途、給藥途徑、劑型、遞送系統；
- (2) 劑量強度；
- (3) 容器封蓋系統；
- (4) 療效成分之釋放或遞送及屬性，影響正在開發之最終藥品劑型適合的藥物動力學特徵（例如溶離、氣動力性能）；
- (5) 最終藥品品質標準（例如，無菌性、純度、安定性及藥物釋放）適用於預定上市之產品。

15. 實時放行測試

根據製程數據評估及確保製程中及/或最終產品品質的能力，製程數據通常包括經測量之材料屬性及其製程控制的有效組合。

16. 管制狀態

以整套的管制，一致地提供持續的製程性能與產品品質保證之狀態。

參、前言

對於所有產品應產生製程確效數據，以證明製造過程的適當性。確效應依照優良製造規範（GMP）執行，且每當可能時，數據應保存在製造地點並應可取得以供檢查。

製程確效是與產品整個生命週期，從製程設計階段到商業生產之數據的收集與評估有關。並且提供製程能一致地生產出高品質產品的科學證據。

應遵循風險評估方法，確定製程與原料之變異性可能影響產品品質的範圍與程度。一藥品製程中的關鍵步驟與關鍵製程參數，應依照產品生命週期之階段加以識別、證明合理性及文件化，並根據設計階段執行之相關研究及製程知識進行。製程確效及驗證過程中，關鍵製程參數應加以監測。

使用流程圖描繪出製程確效所有的操作及控制，可能是有幫助的。當對一定操作應用品質風險管理（QRM）時，該操作之前及其後的步驟也應加以考慮。合適時流程圖可進行修改，並應作為確效文件之一部分進行記錄。

製造廠應確保執行本指引中所描述之製程確效的原則。這些原則涵蓋在製程設計、放大規模、廠房及公用設施與設備的驗證、製程性能驗證以及後續製程確認之各確效階段，以確保該製程維持在管制狀態中。製程確效的目標包括：

1. 確保製程設計業經評估，以顯示該製程為可再現的、可靠的而且是健全的；
2. 確保商業製程業經界定、監測與管制；
3. 在持續的基礎上確保得到保證，以顯示該製程仍維持在管制狀態中。

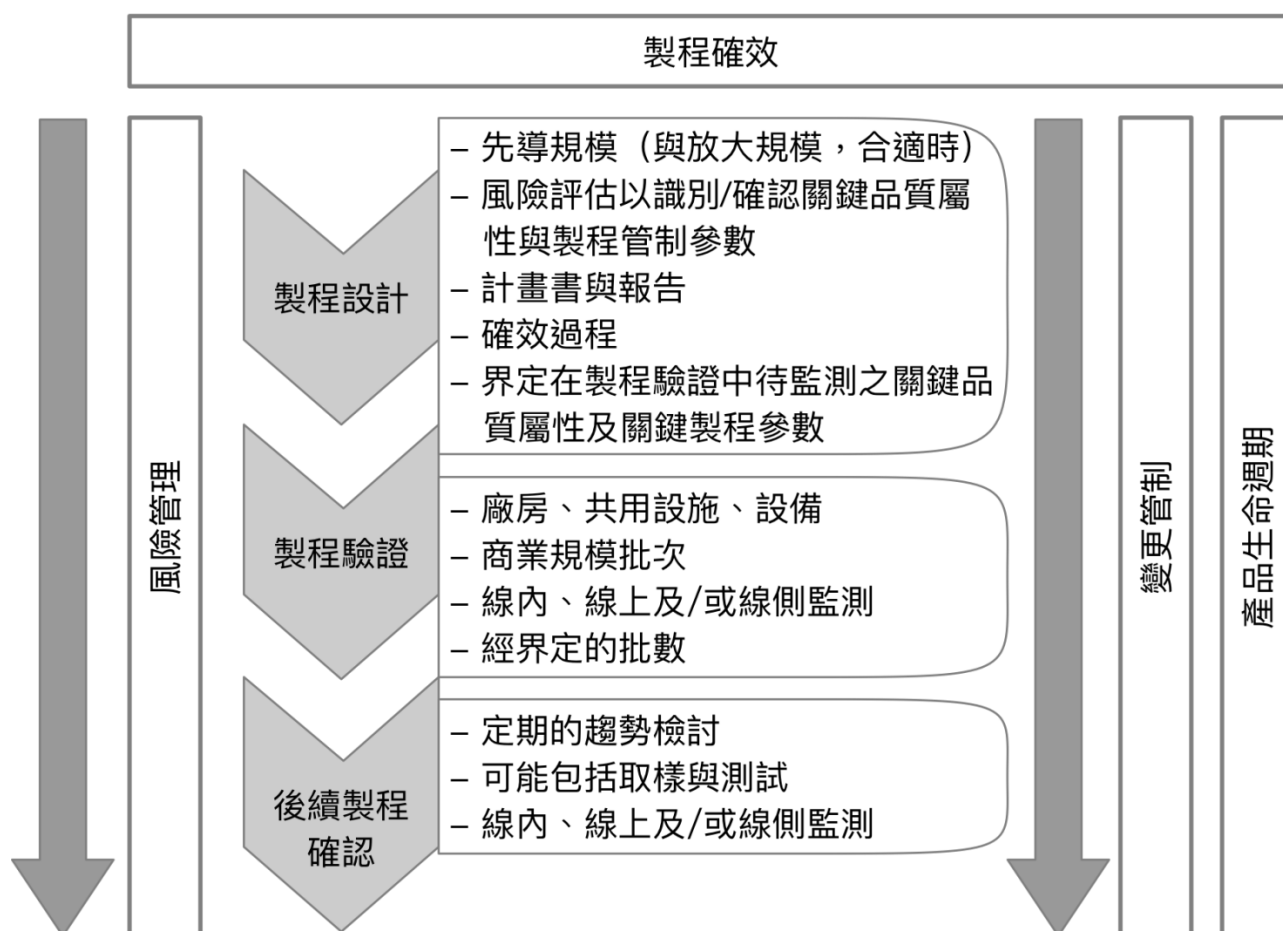
確效應包括所有製造產品之強度，且每一製造場所的確效程度應基於風險評估。矩陣法或涵括法可能可以接受，亦應基於適當的風險評估。

製程確效有不同的方法，其中包括傳統製程確效（包含先期性與併行性確效）

的傳統製程確效；製程設計，接著為製程驗證與後續製程確認；或傳統製程確認與本指所引描述之新方法的組合。在對製程已有變更的情況，其歷史數據應予評估。

製造廠對製程確效應朝執行新方法的方向進行規劃，該新方法涵蓋在產品生命週期的製程設計、製程驗證及後續製程確認。

圖 A3.1 顯示在製程確效上新方法的各階段。



肆、製程設計

在生命週期方法下，本確效的焦點是自商業規模批次轉為自開發階段。產品開發活動對製程設計階段提供關鍵輸入，例如，預定的劑型、品質屬性與一般製造途徑。要代表商業製程所設計之實驗室或先導規模模式，可用於估計變異性。

(一)製程設計通常應涵蓋實驗設計、製程開發、用於臨床試驗之產品的製造、

先導規模批次與技術移轉。製程設計應在製程開發期間予以確認。製程設計應涵蓋下列層面：

1. 原物料之選擇、
2. 預期的生產變異、
3. 生產技術/製程之選擇
4. 整體製造過程的各單元製程之驗證
5. 製程中管制、測試、檢查的選擇及其對該管制策略之適用性。

作為製程確效生命週期的一部分，有些製程確效研究可能要在生產規模之先導規模批次（相當於至少 10% 或 100,000 個單元，取其較大者）執行。在較小批量及/或依特定設備之幾何學及容量設定製程的情況下，可能需要提供生產規模確效數據。

製程驗證及後續製程確認應始終與製程設計相連結，並應參照對產品開發關鍵研究中使用的特定批次，舉例說明：用於關鍵臨床評估之批次（臨床批次，例如多源產品的生體相等性試驗），及毒理學研究。製程設計階段之確效所包含的批次數量應適當且足以包括（但不限於）起始原料的預期變化，並確認設備及製造技術之適用性。於該階段，基於統計學之實驗方法設計可能會有所幫助。過程及結果應適當地文件化。

(二)開發報告及/或技轉文件應予制定，由研究與開發人員正式審查與核准，並由製造、工程與品質人員所正式接受。該等文件可能包括下列資訊，諸如：

1. 目標產品品質概貌
2. 預期的臨床效能
3. 原物料清單
4. 核准的供應商

5. 最終產品規格與測試方法
6. 製程中測試規格
7. 設備建議
8. 主批次生產紀錄
9. 安定性報告
10. 關鍵品質屬性
11. 關鍵製程參數
12. 批次比較，及
13. 關於配方批次、安定性批次、臨床/生物批次及放大規模批次等數據。

這些文件應可於製造場所中隨時取得。

其目標是為例行商業製造設計一適當製程，該製程能一致地產出符合所需品質屬性的產品。

伍、製程驗證

在製程確效之前，人員、廠房/設施、公用設施、支援系統與設備應經適當驗證。原料、環境管制、量測系統、裝置及方法應在確效期間加以考慮。設備的驗證階段可能包括設備的設計、安裝、操作與性能（更多細節參閱 WHO Technical Report Series, No. 937, Annex 41）。

傳統上，三批已被視為製程確效的最低數目，但是，確效批數應基於風險評估並證明其合理性，該評估包括，例如製程設計階段之結果變異性、原料變異性、產品歷程、產品從何處移轉以及將在何處生產。製造廠應界定該產品被認為要進行確效的階段以及作出該決定的基礎。該決定應包括基於製程與關鍵品質屬性（CQAs）之複雜性與預期的變異性對於所要使用之批數的合理性證明。對於商

業運銷需成功完成生命週期之製程性能驗證階段。

放大至商業批量規模之變更應執行風險評估。製程驗證應確認批量放大規模無不利影響產品的特徵，而且也應確認製程在預先界定之指定的參數內操作，並且一致的生產符合其所有關鍵品質屬性（CQAs）與管制策略要求的產品。

此製程應於產品上市前在商業規模批次加以確認。

可廣泛的使用線內及/或線上及/或線側管制，以即時監測製程性能與產品品質。進廠原物料或組件、製程中物料/半製品與最終產品之相關品質屬性的結果應予收集。這應包括屬性、參數與終點的確認以及 CQA 與關鍵製程參數（CPP）趨勢的評估。製程分析技術應用與多變數分析製程管制都可以使用。

鼓勵製造商實施新的確效方法，以確保具已知及可接受之製程能力。由於該方法之全面實施可能需要時間，因此傳統方法之先期性確效及併行性確效（不常被使用且限於第 2 節中描述的情況）於此期間可能可以被接受。傳統製程確效方法及新的連續製程確認方法之要素的組合可能被認為是適當的，需要進行適當的控制，並基於科學合理證明及風險管理原則。

確效應按照製程確效計畫書執行。對此確效階段，書面計畫書是不可或缺的。該計畫書至少應包括或參照下列要件：

1. 製造條件，包括操作參數、操作極限及組成物（原料）投入量；
2. 待收集的數據與該數據何時及如何評估；
3. 要執行之測試或監測類型（製程中、放行、特徵）以及每一重要製程步驟的允收標準；
4. 具科學依據之抽樣計畫，包括對於每一單元操作與屬性的抽樣點、樣品數目及抽樣頻率；
5. 建議追加監測之批次數目；

6. 用於量測該製程、製程中原物料與產品之分析方法的確效狀態；
7. 使用之統計模式或工具的描述；
8. 計畫書經由適當部門與品質單位之審查與核准；
9. 製程的描述；
10. 所要使用之設備及/或設施的細節（包括量測或記錄設備）連同其校正狀態；
11. 要監測的變數具有合理證明；
12. 所要採取的樣品－何人、何處、何時、如何、多少個樣品與樣品量；
13. 所要監測的產品性能特性或屬性，連同其測試方法；
14. 允收限值；
15. 人員職責；
16. 記錄與評估結果之方法的細節，包括統計分析在內。

數據應對照預定的允收標準收集與審查，並且在製程確效報告中加以文件化。報告應反映製程確效計畫書，可使用兼含計畫書的報告，但該報告必須經設計以確保結果之紀錄的清晰並有足夠空間。結果應確認已符合該允收標準。任何偏差（包括捨棄的研究數據）皆應加以解釋並證明其合理性。

經規劃的商業生產與管制記錄，其中包含操作限值與對於製程管制的整體策略，應帶到下一階段以供確認。

陸、後續製程確認

(一)在製程設計與製程驗證完成後，製造廠應監測商業批次的產品品質。這將提供在整個產品生命週期中維持其管制狀態的證據。製程確認的範圍與程度，

將受若干因素所影響，包括：

1. 來自類似產品及/或製程之先前開發與製造知識；
2. 來自開發研究與商業製造經驗所得到之製程理解的程度；
3. 產品及/或製造過程的複雜性；
4. 使用製程自動化與分析技術的程度；
5. 合適時，對於舊有產品，應參照自商業化生產以來產品生命週期的製程耐變性及製造歷史。

(二)製造廠應描述確認策略之適當性與可行性（在計畫書中），包括將被監測的製程參數與原物料屬性以及將採用之已確效的分析方法。製造廠應界定：

1. 所要執行之試驗或監測的類型；
2. 採用的允收標準；
3. 數據將如何進行評估，及所要採取的行動。

使用之任何統計模式或工具應加以描述。如採用連續製程時，商業製程考慮要進行確效的階段，應基於製程的複雜性、預期的變異性與公司的製造經驗加以陳述。

加強抽樣與監測期間，可能有助於提升製程理解，作為持續改進的一部分。為了確認原始製程確效的有效性或識別管制策略所需要的變更，應收集並評估諸如進廠原物料或組件的品質、製程中與最終產品結果與不符合性的製程趨勢資訊。

在整個產品生命週期中，後續製程確認的範圍應定期檢討，且合適時進行修改。

柒、變更管理

當計劃對現有的系統或製程進行變更時，製造廠應遵循變更管制程序。變更管制程序與紀錄應確保所有層面都充分地文件化並經核准，合適時包括主管機關的核准（變更）。

應產生足夠數據，以證明經修訂之製程，將產出所需品質且符合核定規格之產品。當計劃對生產及/或管制程序進行變更時，應考慮確效。基於風險評估，可能需執行再確效的變更，可能包括但不侷限於：

1. 在主配方、方法、起始原料製造廠、起始原料製程、賦形劑製造廠及賦形劑製程的變更；
2. 設備或儀器的變更（例如，自動化檢測系統的增加）；
3. 與執行設備校正及預防性維護保養相關，可能影響製程的變更；
4. 生產區與支援系統的變更（例如，區域的重新安排或新的水處理方法）；
5. 製造過程的變更（例如，混合時間、乾燥溫度）；
6. 製程移轉到另一場所；
7. 非預期的變更（例如，在自我檢查中或在製程趨勢數據之例行分析中所觀察到者）；
8. 對標準作業程序的變更；
9. 對清潔與衛生計畫的變更。

根據提出之變更的性質，變更管制過程應考慮現有經核准的規格是否足以於實施變更後控制產品。