

現行藥品優良製造規範—  
製程確效作業指導手冊

行 政 院 衛 生 署

中 華 民 國 九 十 一 年 一 月

## 壹、前言

本手冊主要參考美國 FDA Guideline on general principles of process validation (March,1994)，並參酌國內相關資料訂定，所列之製程確效為現行之藥品優良製造規範（八十八年五月一日公告）與藥品優良製造確效作業基準（八十八年四月十三日公告）規定對產品之製造需要實施之事項，適用於人用藥品之製造有關事宜。本署為協助製藥界建立有關確效作業之各種手冊，以表明其對製藥廠在從事相關事項方面之期望，俾使確保執行結果能符合規定。基於各方所需，本手冊將討論本署認為可接受之製程確效之要素及觀念。本文件中所列者並非製程確效作業之唯一方式，因為藥品種類眾多，各種製程與製造環境也有極大差異，無法在單一文件中將所有適用的確效方法全部羅列。是以僅提供若干廣泛性並具有一般性之觀念，供製藥業界運用，作為製程確效的執行參考。

## 貳、範圍

本手冊係依據藥品優良製造規範與藥品優良製造確效作業基準制訂，適用於人用藥品製造之製程確效作業，其內容為法規未有規定但為本署認可之一般性製程確效原則與其操作方法。各界人士可依據本手冊執行相關事務以確保執行結果可為本署所接受，但也可採用其他適當的方法執行；當使用其他方法執行時，可事先與本署溝通，以避免執行後可能被認為不合適而造成浪費。簡言之，本手冊所列者係本署對於人用藥品之製程確效所能接受的處理原則與執行方法，本手冊並未包括所有可用來符合法規的各種原則與執行方法。

## 參、術語與定義

一、安裝驗證—為一種確認作業，旨在確認設施或設備於既訂條件下安裝，並能於限制條件與耐受範圍內呈現恆定性能之措施。

二、操作驗證—為一種確認作業，旨在確認設施或設備於其操作極限範圍與正常規範內能適當運轉。

三、製程確效—確認產品之製造程序及其管制條件，具有良好的有效性與再現性。

四、產品確效—對由特定製程生產所得之產品作適當之測試，以確認產品於放行時，能符合所應有的特性與安全性。

五、先期性確效—為一種產品於上市前所進行之確效措施，適用於下列兩類產品：（1）新申請查驗登記之產品（2）既有產品於更改配方（包括成分及組成）、製造場所、製造設備、製程等製造條件而可能會重大影響產品之品質特性者。

六、回溯性確效—對一特定之產品而言，利用以往生產、測試與管制之累積數據，對已上市產品所作的製程確效。通常以連續十批以上產品之相關數據行之。

七、併行性確效—對一特定之產品而言，依照實際生產之規模及條件，就所製造之連續三批該產品所作之製程確效。

八、確效—係指有文件證明的行動，能證實程序、製程、機械設備、原材料或系統確實能持續穩定的導致預期之效果。

九、確效計畫書—說明將如何進行確效之書面計畫書，內容包括予以測試之指標，產品特質，生產設備，以及測試合格之判定標準。

十、最差狀況—為最能導致製程或產品的失敗之條件，包含製程與環境之最高與最低極限條件，以及處於標準作業程序內最能引起製程或產品的失敗之條件。

#### **肆、一般性觀念**

為了要確保產品的品質，應細心注意下列許多因素：選用品質良好

之物料，適當設計產品與其製程、及對製程中及最終產品的測試等。由於現今藥品的複雜性，只靠最終產品之例行性測試不足以確保產品之品質。某些最終產品的測試靈敏度有限；有時須執行破壞性測試以展現製程之適當性；有時最終產品之測試無法顯示所有與產品有關而可能對安全性與有效性有影響的變異。

品質保證的基本原則乃是確保產品能適合其原擬之用途為目標。此等原則如下：

- 一、品質、安全性、與有效性必須加以設計並且建構於產品中。
- 二、品質無法從最終產品的檢查或測試而獲得。
- 三、製程中的每個步驟必須加以控制，俾使最終產品符合各種品質與設計規格的機率達到最高。

製程確效是確保製程能符合此等品質保證目標的關鍵性措施。透過對製程與製程管制的細心設計與確效，製藥廠才能有高度的信心來擔保在持續製造產品時，其各批次產品都能具有可接受的品質。製程經成功的確效後，可減少對中間產品與最終產品作密集的例行性測試。一般而言，對最終產品的測試乃是為了確保產品符合品質之規定，是以確效與最終產品之測試是相容的。

製藥廠應先編訂書面確效計畫書，其中列有預訂要測試的項目與相關方法及預計要收集的數據，收集數據之目的必須明確，數據應為能反映事實並經細心與準確地收集。計畫書中應明確說明適當次數的反覆試驗，俾能展現再現性以及顯示連續性作業時的變異性。上述試驗的測試條件應該涵蓋整個製程與製程條件的上限與下限，以及即使在標準作業程序條件內時，仍比理想條件下有最大的機會發生製程或產品失敗的條件；後者即為習知的“最差狀況”條件（有時候被稱為“最適宜之挑戰”條件）。確效文件中應記載各項原物料的適合性及設備與系統之性能與可靠性等的證據。

確效時應監測重要的製程變數並記錄之。將監測過程收集的數據加以分析，可得各次生產作業時之製程因素的變異性，並可確認設備與製程管制是否能足供確保產品能符合規格。

最終產品與製程中測試的數據在製程確效時甚具參考價值，尤其品質屬性與變異性。當最終產品（或製程中）的測試無法供適當的評估產品屬性時，製程確效則主要應由製造過程的每個系統驗證探討，並進而研究各系統間之交互作用。

### **伍、執行製程確效前應考量事項**

當設計與執行製程確效研究時，製藥廠應評估所有可能會影響產品品質的因素。此等因素可能會隨著產品與製造技術的不同而有很大的差異，而且可以與主成份規格、空氣與水處理系統、環境管制、設備性能，以及製程管制操作等有關。無論如何，沒有單一製程確效的方法可以在所有情況之下都是最適當與最完整的；但是通常應該進行下述有關品質管理之措施。

一、在產品之研究與開發階段中，應該將產品之特質仔細界定，內容包括物理及化學性質與性能特質等；尤其應該將產品特質轉成產品規格以作為產品性狀與管制之基礎。

二、由在開發期間所作之變更事項之記載可得相關事項之追溯性，可供往後當有發生問題時，能正確的訂定解決方案之用。

三、產品的最終使用方式為開發產品（以及組成成份）之特質與規格時之一種決定性因素。所有對產品的安全性與有效性有影響的觀點都應該加以考慮。此等觀念有性能表現，可靠度與安定性等。對於每一種特質都應建立其合格範圍或極限條件，以建立可容許的變異程度。這些範圍都應該以易於測量之指標來表示。

四、規格的有效性應該自研究之初與生產階段中，以合理的科學基礎藉由產品測試與挑戰而加以確認。

五、一旦證實一個規格為可接受後，任何對該規格之變更時，必須依據書面的變更管制程序之規定辦理。

### **陸、製程確效**

#### **一、先期性製程確效**

先期性確效為一種全新的產品在上市之前或是一種既有產品於製造

程序等有改變（如均一性與同一性）而可能會影響產品之特質時，所作之製程確效措施。咸認下列為先期性確效的重要事項。

### （一）、設備與製程

設備之運用與製程應予以適當設計與/或選擇，以便產品能持續的符合既訂規格。為達到這種使產品具有高品質的目的，需要所有有關之各部門人員之參與，如工程設計、生產操作、以及品管與品保人員等。

#### 1.設備：安裝及操作驗證

設備之安裝驗證可建立對製程用之設備及相關之輔助系統，在設定的極限與耐受範圍內能持續恆定的操作。製程設備經過設計或選擇之後，應加以評估與測試，以確認能夠在製程須求的操作極限內適當操作。本階段確效包括機器設備設計之檢查、校正、維護保養與調整、及確認會影響製程與產品品質之重要特質。由此等研究所得到的資料可用於建立書面的製程條件，後者涵蓋設備的校正、維修、監控與管制。

在評估一個特定設備的適宜性時，只靠設備供應商的敘述或利用其他產品的製造經驗，通常是不足夠的。利用合理的理論與實用工程原則及考慮，乃是進行評估的第一步。

驗證時，應該反覆測試與挑戰足夠次數，以確保能得到可供信賴與有意義的結果。在測試與挑戰期間，所得之各項結果均應符合合格標準。假如任何測試或挑戰都顯示設備無法在其性能規格內適當操作，就應該進行評估以確認造成失敗的原因；依此再進行修正，需要時可執行額外的測試操作以確認設備能於其性能規格內適當操作。在同一次作業內與不同次作業間所觀察到的變異性，可作為後續製程確效研究中，制訂總試驗次數之參考基礎。

當建立了設備的架構與性能特質以及驗證合格後，應將結果記錄存檔。設備安裝驗證應該包括適切的維修方法、零件表單，以及每個設備之校正方法的審查。其目的在於確保所有的維修，不致影響到維修後被處理物料之特性。此外，應該制定特殊維修後清潔及校正

之要求，以避免不慎而製造出不符合規格的產品。驗證計畫的執行可以防止由於緊急維修時可能發生的混淆，以免導致使用不正確的替換零件。

## 2. 製程性能驗證

性能驗證的目的乃是以嚴格的測試來展現製程的有效性與再現性。於進入確效作業的性能驗證階段，製程規格應已建立，且已由實驗室研究或其他試驗方法證明其為可接受，設備應已通過安裝及操作驗證。

每個製程必須以適當的清楚的界定與敘述，俾使操作人員能瞭解何者為必要的事項。可能會有變異而會影響重要的產品品質的製程，應該予以挑戰。在挑戰製程以評估其適當性時，挑戰用的條件應該能模擬實際生產時會遭遇的狀況，包括“最差狀況”條件在內。挑戰試驗應該有足夠的反覆次數，以確保試驗結果之有意義性與一致性。

每個特定的製程應該適當的經過確效。僅依賴產品、製程、與設備間的相似性，而不經適當的挑戰試驗，是具有危險性的。

### (二)、保證事實再確效的體系

應該建立品保體系，針對在任何時間在包裝、處方、設備或製程的改變對產品之有效性或產品之特性有影響，以及在任何時間產品特性有變化時，能適時進行再確效之能力。此外，當更換原料供應商時，製藥廠應該考慮到原料藥特質可能對產品會有複雜與不利的影響。對於所採用的新來源原料藥可能會導致不利的影響時，製程就須要予以再確效。

為了要偵測出應該執行再確效的變異訊息，應該使用具有能力區辨特性是否有發生變異的分析方法。由此等測試方法通常可得到特定的結果，而不是只作為通過與不通過試驗之基礎而已；藉此也可偵測到在產品與製程規格範圍內的變異，及決定製程是否偏離常態而無法管制。

品質保證程序應確立要求再確效的情況。此等環境條件之設定係基於在先前的確效挑戰研究期間，對設備、製程與產品特質觀察所得

之資料。為達到這項目的，有必要選派專人負責審查產品、製程、設備與人員變動等事項，以決定實施再確效之必要性與時機。

再確效之執行程度取決於變異事項的本質，以及對於既經確效之製程在各方面所受到的影響。若只有特定情況的改變而已，則或許不需要將製程作整體性的再確效。重要的是，應細心評估變異事項的本質，以便決定可能的連帶影響及何者應作為再確效事項的一部份。

### （三）、文件管理

確效有關的文件記載以及文件的適當管理是絕對必要的。要作為例行製造時之製程的核准與放行之依據，有關的確效文件應先經過審查，其對象並包括設備之驗證、製程的性能驗證、及確保與製程能相容之產品/包裝測試的數據。

日常作例行生產時，應充份的記錄詳情（如使用的時間、溫度、設備）及記錄任何曾發生的變異。在執行有關之特定製造批次之失敗調查時，查閱維護日誌很有幫助。確效數據（包括特定的測試數據）也可供判定產品與設備性能之預期的變異。

## 二、回溯性製程確效

在某些情況下，產品可能已上市而缺乏充分的上市前製程確效。此時，取用產品的連續若干批次之檢測數據及相關的製程紀錄，然後加以研判探討，也有可以作為製程適當性的確認。

對新產品或變更製程之產品，於上市前之先期性確效外，再追加回溯性確效，對新產品或變更製程之產品，可以有相當大的幫助。在此等案例中，事先的先期性確效應該已經足以確保上市的產品的品質。但是由實際生產批次再收集額外的數據，可以有助於建立對製程適當性的信心。相反的，如果上市前的確效不完善或發生其他非可預期的變異，則此等額外的數據可能會顯示製程有不適當之傾向，從而衍生對修正製程之需要性。

只有適當方法與測試結果具有充分的專一性，測試所得的數據才可

試驗的方式來表現，單只基於每個批次符合規格來評估製程，可能不適當。另一方面，可以將特定的結果作統計分析，並判斷數據發生變異的原因。對於描述製程之操作特性的紀錄如時間、溫度、溼度、與設備設定條件等之維護，至為重要。測試所得之數據如果是用於展現是否符合規格，則測試方法必須適當，並能確保測試結果之客觀性與準確性。

### 三、併行性製程確效

併行性確效為一邊進行正常生產，一邊進行確效作業之措施。通常對最初生產之三批產品，予以廣泛的製程中監控與加強試驗。將所得結果來訂定適用之規格及標準，以供後續製程中管理及最終產品之試驗等用。在藥品製造全程中，常有若干形式的併行性確效事宜，如品管控制圖及趨勢分析等，以確保製程處於控制狀態中。這是一項品質確保之非常有效之工具。

### 柒、產品測試之可接受性

有時一種藥品可能是以個別化的背景或是以生產一次為基礎來製造。在這種情況下，先前討論的先期性或回溯性確效之觀念之可用性，可能十分有限；此時，可將在製造過程中所得到之數據與對產品測試之數據合併運用，以便展現當次作業的確可以導致符合所有規格與品質特性的最終產品。用於這種評估方式的數據與產品測試內容，預期中會比一般所用者為多，以便能達致與先期性確效相當的可信賴度。

### 中英名詞對照

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| 中間產品  | In-process product         |
| 先期性確效 | Prospective validation     |
| 再確效   | Revalidation               |
| 回溯性確效 | Retrospective validation   |
| 安裝驗證  | Installation qualification |
| 併行性確效 | Concurrent validation      |

|       |                                |
|-------|--------------------------------|
| 性能驗證  | Performance qualification      |
| 最終產品  | End-product ; finished product |
| 製程確效  | Process validation             |
| 確效    | Validation                     |
| 確效計畫書 | Validation protocol            |
| 操作驗證  | Operation qualification        |
| 屬性    | Attribute                      |
| 驗證    | Qualification                  |

### 英中名詞對照

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| Attribute                      | 屬性    |
| Concurrent validation          | 併行性確效 |
| End-product ; finished product | 最終產品  |
| In-process product             | 中間產品  |
| Installation qualification     | 安裝驗證  |
| Operation qualification        | 操作驗證  |
| Performance qualification      | 性能驗證  |
| Process validation             | 製程確效  |
| Prospective validation         | 先期性確效 |
| Qualification                  | 驗證    |
| Retrospective validation       | 回溯性確效 |
| Revalidation                   | 再確效   |
| Validation                     | 確效    |
| Validation protocol            | 確效計畫書 |