



# 連續製程的品質考量之指導原則

第一版

中華民國 112 年 07 月 25 日

財團法人醫藥品查驗中心

# 序言

「連續製程」是一種新興科技，其製程的進料能持續地送入製程系統中，而處理後的出料也能持續地被系統輸出。連續製程可將製藥現代化，改善藥品製造，例如，整合製程的操作步驟變少和處理時間變短、設備所需的空間變小、改進開發的方式、能即時監控產品品質，並靈活地放大、縮小和擴展規模，以因應不斷變化的供應需求。有鑑於連續製程能減少藥品的品質問題、降低製造成本，並增加病患獲取優良藥品的機會，故制定本指導原則，期能提供製藥業可遵循的方向。

## 【撰寫團隊】

呂佳馨審查員、黃豐淳小組長、王誌慶小組長、盧青佑副組長、葉嘉新組長、陳可欣主秘、徐麗娟副執行長、林時宜執行長

## 目錄

1	介紹 .....	3
1.1	前言 .....	3
2	品質考量 .....	4
2.1	連續製程的重要概念 .....	4
2.1.1	製程動態 .....	4
2.1.2	連續製程的批次定義 .....	4
2.2	管控策略 .....	5
2.2.1	進料控制 .....	5
2.2.2	製程監測與控制 .....	6
2.2.3	物料分流 .....	7
2.2.4	即時放行測試 .....	7
2.2.5	規格 .....	9
2.2.6	設備 .....	9
2.2.7	系統整合、資料處理和管理 .....	10
2.3	製程確效 .....	11
2.3.1	第1階段——製程設計 .....	11
2.3.2	第2階段——製程驗證 .....	11
2.3.3	第3階段——持續性的製程驗證 .....	12
2.4	額外的製藥品質系統考量 .....	12

2.5 規模放大.....	13
2.6 安定性.....	14
2.7 既有批次製造與連續製程銜接.....	14
3. 參考文獻.....	15

本指導原則係參考美國 FDA “Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry” (2019)及國內相關的規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

## 1 介紹

### 1.1 前言

連續製程是進料(input)能持續地送入製程系統中，而處理後的出料(output)也能持續地被系統輸出的製程。儘管此製程能於單一單元上運作，或由一系列單元運作所組成的製程，但本指導原則所述之連續製程，是由一系列兩個或多個單元運作所組成的製程。

本指導原則主要為連續製程的科學和法規考量，包含製程動態(process dynamics)、批次定義、管控策略(control strategy)、製藥品質系統(pharmaceutical quality system, PQS)、規模放大、安定性以及既有批次製造與連續製程的銜接。但不針對批次製造提供法規考量與建議。

本指導原則為目前CDE對於此議題之想法及建議，並無法律上強制的遵循義務，除非引用了特定的法規或法定要求。本文中使用的「應」此字詞的意思是建議或推薦，而非絕對必要。

連續製程是一種新興科技，可將製藥現代化，並為產業和病人帶來潛在益處。連續製程能改善藥品製造，例如但不限於：整合製程使操作步驟變少和處理時間變短、設備所需的空間較小、提升開發技術〔例如但不限於：運用品質源於設計(quality by design, QbD)、製程分析技術(process analytical technology, PAT)和模型方法等〕、能即時監測產品品質，並能靈活地放大、縮小和擴展生產規模，以適應不斷變化的供應需求等。預期這種靈活的生產規模調整可減少藥品核准後變更之法規送件需求；而且，藥品生產上採取連續製程能減少藥品的品質問題、降低製造成本，並增加病患獲取優良藥品的機會。

## 2 品質考量

### 2.1 連續製程的重要概念

#### 2.1.1 製程動態

對產品和製程的了解是建立有效風險管理之基礎。不論是連續製程或是傳統批次製造，皆是基於對製程的了解，以進行製程控制，以及產品品質之科學和風險的評估。

連續製程為動態系統，其與批次製造不同。於正常操作期間，一組關鍵的製程參數和/或品質屬性保持接近目標值，而非處於恆定不變，於正常操作期間可能會出現短暫干擾(disturbance)，干擾可能是有意或無意引入系統造成製程輸入發生改變(例如，製程參數、物料特性、設備條件和/或環境)，而這些干擾通常小到可以控制(即維持在預期的範圍內)。當製程處於過渡狀態(transient state)時，例如，在啟動和關閉期間，從一種操作條件到另一種操作條件的改變，或由於設備故障或在物料屬性的非預期變化所造成的重大偏差，製程參數和品質屬性可能會有較大的變化。製程動態應包含了解進料屬性(例如但不限於：效價、物料流動性等)、製程條件(例如但不限於：質量流率)或設備設計因素(例如但不限於：連續攪拌機的葉片類型)的功能，以及生產期間與之後的物料溯源性(即在整個系統中保存和取得物料識別和屬性的能力)，該知識對於鑑別和降低產品的品質風險相當重要。因此，由於連續製程的動態性質，除了評估連續製程的每個單元之操作風險外，應理解整合系統的製程。

應使用適當的科學研究來描繪製程中物料流動的特性。一種常見的研究是建立單一單元操作，和整合系統的滯留時間分布(residence time distribution, RTD)。RTD是固體或液體元素在製程中停留時間的機率分布，可透過追蹤劑實驗、製程中線上(online)測量產品屬性，和/或製程模型化(process modeling)。RTD反映系統的軸向分散或逆混合(back mixing)的程度，其影響干擾的傳播、物料溯源性和管控策略[例如，物料分流(diversion)和採樣頻率]。RTD取決於一些因素，例如，進料屬性、質量流率、製程參數以及設備設計和操作。除了在正常操作條件下建立RTD的特徵，探討預設的操作條件範圍下之RTD變化狀況也非常重要。該資訊可作為物料溯源性和抽樣計畫的基礎，對於設計連續製程的管控方法也十分重要。

#### 2.1.2 連續製程的批次定義

批或批次為法規專用名詞，在藥品查驗登記審查準則、西藥藥品優良製造規範和行政管理中用於定義藥品之製造。於ICH Q7中有明確對批的定義：「在一個製程或一系列製程中產生特定數量的物料，並且預期具在特定範圍內的均質性。在連續生產的情況下，批次可對應至生產的分量。批量大小可定義為由固定數量或固定時間間隔內的生產量。」。此定義適用於連續製程。

製造商可根據生產週期、加工的材料數量、生產的材料數量或生產變化(例如，不同批的

原料進料)來定義一個批次，並且在不同的期間內連續運作的優勢，靈活地調整批次大小，以滿足多變的市場需求。

一個批可視為一個子批次。實際批量或批次量大小應於每次生產運作前建立。

依時間(例如，生產期間)定義的批次，應在物料溯源性和批次之間建立連結，以鑑別藥物的具體數量。

## 2.2 管控策略

從開發到技術移轉，再到商業製造階段進行持續驗證的過程，應建立、維護並將管控策略更加完善，為藥品生命週期管理的活動，其由製藥開發、品質風險管理和穩健的PQS支持。有效的PQS增加藥品生命週期各階段的連結，並促進管控策略的開發和持續改進。

管控策略是一套經設計的管控計畫，源自於產品和製程的理解，以確保製程效能和產品品質。管控包含原料藥和成品的物料與組成、設施和設備的操作條件、製程中控制、成品規格以及相關監測與控制方法和頻率之相關的參數和特性。有效的管控策略應可持續地確保一致的製程效能和產品品質，使製程處於受控狀態(state of control)。

開發管控策略時，製造商應考量預期和非預期的變化。對於連續製程，這一點更加關鍵，因為在正常操作期間，進料屬性、製程條件或環境因素可能會隨著時間出現短暫干擾。這種連續運作模式的管控策略應特別避免這些對產品品質的潛在干擾風險。為了使連續運作期間可使製程維持在受控狀態，可偵測短暫的製程干擾，並可將不符合標準的物料隔離出製造系統，製造商應增加製程管控策略之作法。

連續製程的管控策略有以下主要面向。

### 2.2.1 進料控制

連續製程於生產運作期間，持續透過進料系統(例如但不限於：用於固體粉末的監測重量變化(loss-in-weight)之進料器，或是用於液體的泵(pumps))添加進料。不同批次的進料可以在不同的製程時間點引入製造系統，進料屬性的變異性會影響進料、增加系統的製程變異性、影響RTD模型，並影響成品品質。此外，整合系統中的傳輸過程可能會導致某種程度的轉變(例如，粉末的分離或聚集)。因此，連續製程應對超出藥典標準的進料屬性進行額外的特性分析和控制。應在整個產品生命週期(包含藥物開發期間)進行適當的風險分析、實驗調查和/或模型建立與模擬，以評估物料屬性(例如但不限於：活性藥物成分(active pharmaceutical ingredient, API)和賦形劑的粒徑分布和密度)在預期生產運作期間，對於物料流動性、製程動態和最終產品品質之潛在影響。

有效的監測系統有助於製造商鑑別高風險原料屬性的變化(例如，批次間、批次內，和隨時間的變化)，並主動地鑑別和降低這些原料屬性變化對製程和成品的影響。

製造商計劃從批次製造轉變為連續製造時，應重新評估既有的原物料規格在連續製程之進料控制上之適用性。

## 2.2.2 製程監測與控制

實施經合適評估的製程監測方法(process monitoring approach)是藥品製程管控策略之要素。連續製程使用製程監測和PAT工具，可在製造期間得到製程參數以及進料、製程中物料和最終產品屬性的即時資訊。該資訊可提供較高偵測製程短暫干擾和偏差的能力、主動製程控制、更精確的物料分流和即時放行測試(real time release testing, RTRT)。製程監測方法應至少包含下列內容：

- 在製程中適當的位置進行變量(variables)監測，例如：
  - 製程參數。
  - 進料及製程中之物料屬性。
  - 最終產品屬性。
  
- 抽樣計畫，包含：
  - 抽樣點。
  - 抽樣及檢測頻率。
  - 抽樣和檢測的樣本量。
  - 適於評估製程監測資料的統計條件。
  
- 製程監測資料的分析類型，例如：
  - 依據控制界限(control limit)的單變數分析。
  - 多變數或製程模型。
  - 批次間與批次內的趨勢分析(例如，移動平均分析和變異數分析)。
  
- 製程監測資料的預期用途，例如：
  - 支援其他管控策略要素(例如，主動製程控制、物料分流、RTRT、批次放行)。
  - 製程開發、製造過程和持續性製程驗證中用於評估製程和設備效能。
  - 製程進行中之監測以確認仍在受控狀態。
  - PQS之其他要素。

開發製程監測的測量系統和抽樣計畫有以下考量：

- 為了決定那些變異應監測，應了解物料屬性和製程參數與產品關鍵品質屬性(critical

quality attributes, CQA)的關係。

- 抽樣計畫應考量製程監測資料的預定用途，及製程動態對測量頻率的影響。
- 評估監測設備(例如，感測器的位置)抽樣的代表性，並避免干擾製程。

製程監測方法的開發應有風險評估，包含考量製程監測資料收集之失誤會影響產品品質之情況(例如但不限於：重新校準近紅外線探針，或重新填充進料器)。製程監測方法中應包括替代或額外的品質控制，以降低對產品品質有風險的情況發生。

主動製程控制系統由硬體和軟體架構、機制和演算法組成的系統，可自動調整製程，以維持製程輸出在預期範圍內，而系統中某些參數應有即時調整的能力，以降低生產不符合規格物料的風險。在此情況下，預先設定的製程調整並不代表偏離受控狀態。主動製程控制的執行方法包含操作員之處置、採樣頻率的增加和自動前饋/回饋控制及其他管控策略。建立適當的界限〔例如，警示界限(alert limit)或處置界限(action limit)〕，對於製程管控的穩定性也十分重要。在技術性資料內容中，應詳細說明製程管控的界限，以確保受監測的關鍵製程參數和關鍵物料屬性能保持在期望的範圍內。

### 2.2.3 物料分流

連續製程預期會在受控狀態下生產出符合品質規格的產品。然而，製程會有產出不符合規格物料的期間，例如，在啟動、關閉或暫時製程干擾。如果建立起良好的物料溯源性(請參閱第2.1.1節)、製程監測(請參閱第2.2.2節)和物料移除的方法，則可以隔離和移除這種不符合規格的物料，而不影響批次的其他部分。

在產生不符合規格物料的期間，分流物料的數量應取決於干擾的持續時間和嚴重度、系統製程動態，和分流點的位置。製程動態研究，包含RTD和製程中的干擾傳播(disturbance propagation)，可幫助決定分流物料的合適數量。系統的設計應考慮在重要生產階段的開始或完成加入分流點。分流點的設計也應考量物料移除的可行性及分流點的位置會影響物料的數量(例如但不限於，透過後續步驟中的逆混合(back-mixing)，或物料轉化來分流不符合規格的物料)，及不符合規格的物料對下游製程的影響。建議建立安全邊距(safety margins)，以避免收集到不符合標準的物料。

製造商應建立程序確認何時分流和收集潛在不符合規格的物料。如果因無法解釋的差異導致物料被分流，則必須在處理掉批次之前調查產生差異的原因。當單一生產運作中發生頻繁或週期性的製程干擾，導致非典型的低產量時，整批產品則需根據調查結果評估是否拒絕。若合適，亦調查其他可能受影響的批次和產品。

### 2.2.4 即時放行測試

RTRT係透過一組物料屬性檢測值和製程控制的製程資料，有效評估並確認製程中和/或最終產品的品質。用PAT工具監控連續製程，可以在生產期間產生大量的即時製程和品質資

料，可用於支持RTRT。雖然RTRT並非連續製程的控制要求，但鼓勵運用於部分或全部成品批次放行的品質屬性檢測。

當採用RTRT作為管控策略的一部分時，應特別考量抽樣方式。RTRT可在製程中以線上、在線(at-line)和/或線內(inline)方式採樣。選定的樣本量或檢測頻率能有批次代表性，且應用具品質保證的合適特定統計方法(例如，信賴度和覆蓋率)。對於高頻率收集的資料，運用大樣本數的統計方法可提供批次較好的特性分析。RTRT計算也應考慮多批次切換間所觀察的CQA變異數，以說明批次內和批次間的變異性。此外，應制定程序來處理RTRT之PAT資料中可能之潛在差距(例如，PAT設備的故障)。

RTRT可用模型(models)方法，參考ICH QIWG考量要點(ICH QIWG Points to Consider) 中有關QbD之模型章節內容，RTRT的模型方法可使用高度影響模型(high impact models)。此模型的範例包含預測溶離釋放的多變量模型，與含量均一性和檢驗釋放測試的近紅外光(near infrared, NIR)程序相關的校準模型。詳細內容請參考ICH QIWG考量要點。

以下為RTRT實施的品質屬性和考量的範例：

- 成品的鑑別檢測
  - 鑑別檢測應能分辨在製造設施所生產的其他產品。
  - 應檢查任何特殊的鑑別(例如，壓紋和樣本定位)對於檢測方法的影響。
  - 如果以中間產品而非成品進行鑑別檢測，應採取合適控制措施，以避免在後續製程步驟中出現潛在的人為和/或系統錯誤。
- NIR的錠劑分析和含量均勻度
  - NIR測量的樣本量和採樣頻率在統計上能提供充分的品質證明。
  - 測量位置能代表成品錠劑，並將發生分離的可能性降至最低(例如，壓錠步驟的進料架或未包膜的錠劑)。在計算錠劑中總活性濃度時，NIR所測量的錠劑活性濃度應考量錠劑重量。
  - 用於RTRT的PAT工具應藉由離線的分析方法(例如，高效液相層析法)確效。
  - NIR方法相關的校準模型應在商業生產操作範圍內充分地被開發和確效。
- 模型作為放行檢測的替代方式
  - 該模型應考量所有會影響品質屬性的變數來開發，通常是物料屬性檢測數值和製程參數的相關組合函數。
  - 所開發之模型應可用於商業生產期間物料屬性和製程條件中所預期的潛在變化。

- 該模型應使用統計上合理的方法和相對應的放行檢測方法進行確效，並證明其特異性(例如，檢測不符合規格產品的能力)。樣本若進行檢測，應可通過相對應的放行檢測。

## 2.2.5 規格

連續製程之規格建立應參考ICH Q6A和B，但在抽樣方法有特殊考量。如前一章節所述，鼓勵使用RTRT，因為高頻率的抽樣讓它更具批次代表性，讓製造商能用更好的統計預測工具。若採用RTRT替代放行規格之檢測，其規格仍可能包含必要的離線分析方法(例如須長時間作業的微生物檢測或效價檢測，無法以線上或線內方式進行)和相關的允收標準，以用於評估架儲期內的產品品質。

## 2.2.6 設備

使用連續製程的設備需要長時間地運作，以達到預定的生產批量。由於積垢或正常磨損，設備效能可能同一次運作或多次重複運作後逐漸下降。在早期開發之短時間運作下可能無法觀察到此種效能下降。因此，用於連續製造的設備需要在驗證、維護和清潔上進行下列的額外考量。

設備驗證應針對單一單元操作和整合系統兩者進行。整合連續設備的驗證應證明該設備能滿足其預期用途。驗證計畫書應能代表預期的操作條件，包含流率、壓力、速度和連續運作的持續時間。品質部門應建立設備的效能與穩定性之允收標準(例如，參數變異性和潛變，以及無有害事件)，以支持連續製程的開發和操作。在設備驗證期間，設備組件的功能應於特定事件下評估，包含用於偵測干擾和執行物料分流(例如，強制干擾)的事件。

在整個產品生命週期中，製程管控策略的開發和維護應考量設備的故障，確保能偵測並調查異常的設備效能，包含適當的矯正措施。設備維護和校準程序應根據對設備效能的持續監測和其他可用資訊(例如，對設備的經驗、設備設計、開發過程中獲得的知識，以及驗證結果)進行開發和更新。製程監控策略應包含設備效能指標的監測，其指標可根據驗證經驗和故障模式的理解，可有助於決定整合生產線於維護或清潔前的最長運作時間。

設備清潔方式之開發與訂定應根據開發和製造規模放大(例如，增加生產運作時間)研究，並定期驗證以持續確認清潔方法的有效性。清潔程序之建置，可根據操作期間和設備拆卸後之物料的密切監測，且可包含設備、管道、過濾器 and 儀器(例如，線上分析儀和感測器)上的物料滯留和堆積、操作過程中製程線內的物料降解、化學膜形成和微生物生長等檢查。清潔確效時，應評估對產品有品質風險或設施有生產其他產品而有污染風險下，預期之最壞情況(例如，延長生產運作時間)的可能故障模式(例如，積垢)。

在建立批量和批次切換程序時應考量整合生產線的維護和清潔之需求。一般來說，連續製程的清潔頻率在適用情況下可根據運作時間、加工的物料量、製程條件或偏差的歷史，以及產品改變情況等來決定。清潔之間的預防性維護時間表、設備監測，以及時間和/或操

作界限(例如，正在處理的物料量)應定期評估和更新，其為藥品生命週期管理的一環。

## 2.2.7 系統整合、資料處理和管理

為了讓即時的製程監測和決策可行，整合設備和管控策略需要一個穩健的自動化平台來協助生產。由於在連續操作期間常需要快速地作出決定，所以品質部門的監督相當依賴自動化系統的資料和處置。因此，日常操作和物料處理的決策應整合到自動化控制系統中。

自動化系統可包括電腦硬體、軟體、周邊設備、網路、雲端基礎架構、操作員和相關文件(例如，使用者手冊和標準作業程序)。自動化系統的設計和驗證，以及其與整個設備系列的整合驗證都相當重要。製程控制功能性和品質部門監督皆應為系統和軟體設計的一部分。在整合來自多個供應商的設備和軟體時，應有特殊考量(例如，系統之間單一參數標籤編碼的一致性)。在自動化系統和製造設備的整合驗證過程中，展現整體系統的功能性相當重要，這可包含導入干擾或誘發故障模式，以確保系統如設計的方式進行反應。

精心設計的軟體和相關驗證、設備驗證、品質決策的整合和自動化維護，使連續製程能在操作員實務上介入最少的程度下運作。自動化系統中實施警示是管控策略的一部分，可確保系統在預訂的限制範圍內持續運作，警示所採取的反應措施應依據觸發事件的嚴重程度。品質部門應事先對特定警示或警示類別有適當處置，例如，操作員觀察、操作員介入或物料的自動分流。應事先建立標準作業程序(standard operating procedures, SOP)，以對警示或警示類別進行反應和採取行動，以及調查觸發警示的可能問題。

電子資料的考量應包含但不限於：

- 可精確再現適當的主要生產或控制紀錄。
- 完成每個重要步驟的文件，包含但不限於製程中的結果，以及檢查自動化設備進行重要步驟的人員身分。
- 網路安全、系統整合性/功能性檢查、單一使用者識別和稽核軌跡。
- 軟體版本控制、批次製造紀錄版本控制、啟動時載入製程的整合性。
- 電腦運算速度和能力、本地和遠端記憶體，以及通信保障。
- 資料建檔和召回。
- 軟體維護和變更控制。

連續製程批次紀錄之審視主要是自動化控制系統的批次紀錄。由自動化控制系統產生的資料報告和審視考量應包含但不限於：

- 批次製造紀錄：具有初始設定點和範圍，以及模型版本的報告。
- 執行的行動：稽核軌跡(包含子系統)報告、製程參數和製程中物料屬性控制圖、物料收集報告(記錄物料收集、分流或收集開始時達到的條件)，以及來自其他特定製程效能指標的任何報告。

- 偏差：警示報告、物料分流期間和矯正措施報告。
- 物料：調和以及物料收集、分離和分流報告，以及實際和理論百分比產率。

## 2.3 製程確效

連續製程之製程確效，主要確認製程對評估即時資料以維持在既定標準內操作來生產藥品，並使藥品具有預期的所有屬性的能力。連續製程相較於批次製造，某些製程確效可同時進行並互相關聯(例如，製程設計和設備驗證)。因為連續製程在開發時可用商業規模的設備，而能以最小化設備解決批次製造的規模放大問題。因此，在製程驗證研究之前可進行某些設備驗證，確保設備的正常運作後，可在商業規模〔即製程效能驗證 (process performance qualification, PPQ) 期間〕下驗證批次間和批次內變異性。此外，為了更加了解批次間和批次內的變異性，開發過程中製程監控策略的設計應考量整個產品生命週期中對商業規模製程的持續驗證之需求。

### 2.3.1 第 1 階段——製程設計

第1階段製程設計，包含設計製程和建立管控策略。相對應的研究和決策點，包含設備和自動化系統的設計、進料屬性的評估、製程動態和變異性、物料分流策略或程序的開發、製程監測與控制，和其他管控策略要素，已在第2.2節中討論。此開發提供製程和操作下預期品質的基本理解，此對第2階段製程驗證之耐變性(robustness)相當重要。

### 2.3.2 第 2 階段——製程驗證

整合的設備和自動化控制系統的驗證，對於確保連續製程的效能相當重要。有鑑於整合設備、製程設計和管控策略的相互關聯性，設施設計以及公用設施和設備的驗證，通常在第1階段執行更適合。此外，有關設備和自動化系統效能及其變異性的資訊，可幫助PPQ計畫書的設計。由於設備和自動化的可靠性對於PPQ十分關鍵，因此製造商應在啟動PPQ之前，評估是否對整合的連續製程已有足夠的經驗。

第2階段PPQ的第二部分係證實，已完成製程開發和整合設備自動化驗證後，製程的耐變性和管控策略的充分性。PPQ計畫書應評估已知變異性的耐變性，包含連續製程特有的變異性(例如，重量變化之進料機的質量流率波動)，以及製程設計和設備驗證中所獲得的資料進行評估。

PPQ應證明製程隨時間的再現性(從啟動到關閉，以及從批次到批次)，因此製造商應建立製程穩定性的檢測和相關允收標準，作為PPQ計畫書的一部分。建立設備效能標準，以辨識設備問題和偏差，這些問題和偏差應會影響設備設計或驗證的充分性，而非常見造成變動的原因。應建立指標，以評估製程耐變性(例如，參數穩定性/變異性和實際產量)。

初始PPQ研究所設計的運作時間或製造期間，應代表產品上市的預期商業運作時間。整合的連續製程可能會遇到不可預期的變異性來源，例如但不限於：製程偏移、設備疲勞和物

料堆積。第1階段的製程理解和管控策略設計，以及第2階段的設備驗證經驗，可以證明預定的PPQ運作時間，足以準確地捕捉預期的製程變異性，而可證明批次內製程的耐變性。同樣地，對於批次切換運作的製程(即連續批次)而言，PPQ應設計可確認批次切換相關的變異性。在產品生命週期的後期階段，可進行額外的PPQ研究使批量有更好的靈活度，進而有效地滿足病患需求。

PPQ期間的關鍵中間物或成品品質屬性的抽樣計畫(線上、在線或離線)，應在整個生產運作過程中充分地驗證物料品質的一致性。PPQ計畫中應評估製程參數和品質屬性的變異幅度和持續時間，並證明其合理性。對於批次製程，PPQ通常比常規商業生產具有更高的抽樣層級、額外的檢測，和對製程效能有更嚴格的審視。對於連續製程使用高頻率地監測製程參數和品質屬性，可不需在PPQ期間進行額外監測。

PPQ包含製程中正常發生的介入措施(例如，按預定的時間區間更換PAT探針、重新填充進料機或換班)。如果在PPQ期間發生了干擾，PPQ研究應確認自動化系統、操作和品質部門能按照預期和既定的製程識別事件、分流物料和/或進行製程修正。

### 2.3.3 第3階段——持續性的製程驗證

持續性的製程驗證(continued process verification, CPV)提供商業製造期間，持續確保製程保持在受控狀態。連續製程中採用的線內、線上或在線的測量，有助於產品與製程數據之收集、分析，以及趨勢分析的能力。

CPV為一個持續性的計畫，用於收集並分析與產品品質相關的產品和製程資料。收集的資料應包含相關的製程參數、設備效能指標和進料、製程中物料和成品的品質屬性。數據分析和趨勢分析包含：

- 在適當和可行的情況下，採用定量和統計方法，包含多變量方法。
- 批次內和批次間變異的審視。
- 必要時，開發、實施、評估並改進分析頻率、檢查屬性和預設變異數統計標準的計畫。

透過資料分析和趨勢分析來收集產品和製程的知識，有利於CPV，與啟動製程改進(例如，改進管控策略)，並支持核准後的更改。

## 2.4 額外的製藥品質系統考量

為了在既有的製造設施中進行連續製造，製造商應評估其PQS和相關因子，以決定是否修改PQS中的設計和計畫。例如可能需要調整，或建立修訂與/或額外的程序，以支持連續製程，包含：

- 計畫內和計畫外突發之製程干擾的處理，包含相關調查。

- 原料和製程中的物料調查。
- 製程中物料分流策略，包含整個批次的拒絕條件。
- 變更管理和維護有效的矯正與預防措施系統。
- PPQ計畫書和CPV研究，包含製程耐變性、實際產量，以及多變量的追蹤和趨勢。
- 設備驗證和維護。
- 在整個製造運作和品質決策過程，使用正式和非正式的品質風險管理原則。

在開發期間執行這些PQS之考量，以支持知識的管理、管控策略和監測計畫的開發，及製程確效。

製造廠在品質、製藥開發、製造運作、設備/工程支持和法規事務組織方面，應建立連續製程的專業知識。在連續製程操作進行額外訓練的情況下，該訓練應讓每個小組能根據科學、風險和品質原則作出決策。

由於連續製程的設計和實施是一項跨學科的工作，因此建議品質部門在各個方面的決策採用整合團隊方法。例如品質部門和技術開發部門，都應對不符合規格之物料的分流點設計，和干擾後調整連續操作的SOP提出意見。

## 2.5 規模放大

在傳統批次製造中，規模放大與設備尺寸有關。連續製程提供不同的規模放大模式。每一種規模放大的方法應仔細檢視並確認風險，進行相關研究以確保可充分降低風險，並獲取研究數據來支持規模放大計畫。

連續製程的優點是製程開發的設備可以用於商業製造。使用相同設備時，可透過下列方法使規模放大：

- a. 相同質量流率下增加運作時間：此方法為連續製程規模放大最簡單的形式，因為製程僅須些微改變。本方法應考量在較長期間下整合設備之操作、分析儀器和電腦系統(例如，資料儲存)，以及清潔等相關風險。在較短時間的運作內未觀察到的設備「死區(dead zones)」、物料堆積、設備偏差和短暫干擾，可能會隨著運作時間增加而變得明顯。
- b. 增加質量流率：增加質量流率時，會影響製程動態及RTD。因此，製程的許多方面，例如，製程參數及控制、抽樣頻率和大小、物料溯源性、干擾後拒絕的數量、批次的自動化說明文件，及製程限制因素，皆應進行評估和調整。
- c. 同時增加運作時間和質量流率：適用(a)和(b)的相關風險。

規模的增加亦可透過橫向擴展(scale-out)的方法，以兩個或多個相同設備之單元平行運

作。當需要大幅增加規模，或單元中某些設備的操作因較長的滯留時間而形成生產瓶頸時，較適用於橫向擴展的規模放大方式。此方法的困難點在於維持平行單元(例如，反應器)間均勻的流量分布、資料獲取和儲存，以及物料溯源性。

某些連續製程可像批次製造一樣，透過增加設備尺寸將規模擴大。應小心運用規模放大的工程原理，例如，規模下之製程控制、抽樣、可溯源性和物料分流等。

### 一、 PQS 監督

有效的PQS藉由製造廠的變更管理計畫確保製造變更(例如，增加運作時間或其他放大規模的方法)進行適當的評估。在評估變更時，應利用對產品和製程的理解，決定變更的合適性、管控策略的適切性、殘留風險和相關的風險降低策略，及計劃和執行何種新的確效研究以支持其變更。這些變更可於現場檢查時進行評估。

### 二、 規模放大的核准後建檔策略

對於申請產品，變更之考量可依據影響成品品質的可能性和變更的複雜度，決定核准後的建檔策略。建檔文件應對規模放大之評估有充分的說明，包含檢測和抽樣、允收標準，以及支持變更的運作次數等。比較性試驗計畫書也能用於產品的規模放大(例如，流率變化)。由於變更的複雜度對最終產品的品質有重大影響，故應事先有詳盡之評估。

僅增加運作時間，而不改變已核准的製程、範圍和設備是連續製程最直接的規模放大方法，但仍涉及前述的風險。具有穩健PQS，並有產品連續製程製造經驗或其他類似連續製程之適當經驗的公司，可藉由製造廠的PQS管理進行較長時間運作達到規模放大，而不需補充性或比較性試驗計畫書。

## 2.6 安定性

批次製造和連續製程皆應證明成品於架儲期間之安定性。然而，在訂定安定性試驗計畫時之考量有一些差異。

參照「藥品安定性試驗基準」，應至少有三個主要批次成品的安定性試驗資料。連續製程之主要安定性批次可由較短生產運作時間所製備，但應證實製程可在較長運作時間能維持在受控狀態。或者，從單一連續製程中收集安定性試驗之樣本，以得到製造變異性(例如，依順序導入不同批次的進料)。

## 2.7 既有批次製造與連續製程銜接

臨床試驗、生體相等性、安定性批次使用如批次製造之製程，但申請藥品查驗登記時欲提交之技術性文件為連續製程，或核准後欲變更為連續製程。從批次製造到連續製程的轉變是科學運作原則的改變，可能會造成產品和製程設計的許多方面發生變化，例如但不限於設備、製程參數和管控策略等。

從批次製造轉換到連續製程的評估應包含個別單元操作、製程參數、設備、CQA和管控策略的比較。在連續製程的單元操作和配方與批次製造的製程相同情況下，產品的品質屬性〔例如但不限於：多晶型(polymorphic form)、溶解度、不純物和安定性〕發生變化的風險很低，可藉由證明體外相等性而足以支持此變更。體外相等性可由批次間的比較性試驗證明，包含但不限於：物理化學性質(例如，多晶型和粒徑)、不純物分析、藥物釋放狀況，和比較性安定性資料等。

若批次製造轉換為連續製程有顯著變更或使用新穎方式時，例如，連續製程併入改變晶型的新結晶方法或改變配方。這些改變有較高的風險，故可能需要進行額外的體內生物相等性研究。

### 3. 參考文獻

1. EMA: Guideline on Real Time Release Testing (Final); March, 2012.
2. ICH: Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances; December, 2000.
3. ICH: Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products; August, 1999.
4. ICH: Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients, November, 2000.
5. ICH: Q8(R2) Pharmaceutical Development; November, 2009.
6. ICH: Q9 Quality Risk Management; June, 2006.
7. ICH: Q10 Pharmaceutical Quality System; April, 2009.
8. ICH: Q8/Q9/Q10 Q&As (R4) Points to Consider (R2); December, 2011.
9. ICH: Q13 on continuous manufacturing of drug substances and drug products, July, 2023.
10. M Nasr, M Krumme, M Yoshihiro, L Trout Bernhardt, C Badman, S Mascia, CL Cooney, KD Jensen, A Florence, C Johnston, K Konstantinov, SL Lee; Regulatory Perspectives on Continuous Pharmaceutical Manufacturing: Moving from Theory to Practice: September 26-27, 2016, International Symposium on the Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals, J Pharm Sci, 2017 106(11):3199-3206.
11. T Kourti, J Lepore, L Liesum, M Nasr, S Chatterjee, CMV Moore, and E Korakianiti; Scientific and Regulatory Considerations for Implementing Mathematical Models in the Quality by Design (QbD) Framework, *Pharmaceutical Engineering*, 2014 34(6):1-21.

12. US FDA: Guidance for Industry- Quality Considerations for Continuous Manufacturing (Draft); February 2019.
13. US FDA: Guidance for Industry- PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance (final); September 2004.
14. US FDA: Guidance for Industry- Process Validation: General Principles and Practices (final); January 2011.
15. 行政院衛生福利部: 藥物優良製造準則，中華民國102年7月。
16. 行政院衛生福利部: 藥品安定性試驗基準，中華民國105年3月。