

製程確效和安定性研究的批量設計?

提問：計畫上市一種新藥(生物技術藥品的薄膜包衣片劑，有 9 種不同的泡罩包裝規格)。為支持查登，須執行製程確效和安定性試驗。為(儘量)減少批次數量，擬製造 3 批商業規模的片劑批，然後將每個批分成 3 個子批，共 9 個子批(每個泡罩包裝規格 1 個子批)。然後，從每個泡罩包裝規格中取樣測試安定性。此方法是否符合法規要求?

回答：你正確指出，需執行製程確效並收集每個包裝規格的安定性資料。要回答你的問題是批量是否符合法規要求。雖片劑的批量是商業規模，然 9 個包裝規格中每個子批批量僅為商業規模的 1/3。

全球公認的安定性測試標準 ICH Q1A(R2)新原料藥和製劑的安定性測試⁽¹⁾。其中，最小批量的要求是：批量應達到**最小**試製規模(minimum of pilot scale)。

FDA 確認此要求⁽²⁾，指出批次可以是“**試製規模**或**小批量**(either pilot scale or a small scale batch)”。

歐洲藥品管理局(EMA)在其“品質：安定性”網站上**引用** ICH 指南⁽³⁾，並在網站上列出的變更指南(variation guidance)中提到“**試製規模**(pilot scale)”作為**最小**批量(minimum batch size)。

PDA TR 60-2 製程確效：生命週期方法 – 1 口服固體製劑/半固體劑型附錄⁽⁴⁾，產業最佳規範(industry best practices)指出：應在商業批規模的 **10-15%** 下測試安定性。

所述批量為商業批的 **1/3**(即 33%)，目的是**證明**藥品安定性**符合**品質要求。故，**符合**監管期望和法律。

然，在此規模下，(這些)批**不能**用於批准藥品的製程確效。藥品(甚至是仿製藥)的製程確效**須**經商業規模(包裝)批來完成。

原因是製程確效**須**涵蓋商業規模包裝製程中涉及的**所有**單元操作。若在包裝階段將同 1 批拆分為不同包裝規格的子批，則包裝(步驟)確效將**不完整**。例如：泡罩包裝製程中的取樣需在商業規模批(包裝)**不同**時間點(含：起始、中間和結束)進行。商業規模批的製程(可能)需很長時間，可能需**換班**，或可能需**更新**鋁箔卷。在減小批量的製程中，這些干預(可能)**不會**發生。

製程確效定義如下：

EMA 對製程確效的定義⁽⁵⁾：“書面的證據表明，在**既定參數**內操作的製程可**有效**且**重複**地製造符合其預定標準和品質屬性(QAs)的藥品。

FDA 對製程確效的定義⁽⁶⁾：“收集和評估從製程**設計**階段到**商業**製造的資料，以**建立**製程能**始終如一**地提供合格藥品的科學證據。

儘管歐盟和美國間對製程確效的定義略有不同，但製程確效對商業批量的**要求**無不同。有關詳細資訊，請參閱上面引用的 2 個檔。

Reference:

Pharmaceutical Technology, Pharmaceutical Technology, May 2022, Volume 46, Issue 5