



以知識與風險管理建立製藥品質系統

廖姿雅¹

前言

國際醫藥法規協合組織(ICH)的品質規範中，ICH Q10「Pharmaceutical Quality System」^[1]的核心概念，即為建立與維持有效的品質管理系統。於品質管理系統中，運用ICH Q8「Pharmaceutical Development」^[2]的理念及ICH Q9「Quality Risk Management」^[3]的精神，並善用藥品開發過程中的數據與資料，以知識管理(knowledge management)與風險管理(risk management)的概念，建立並維持有效的製藥品質系統(pharmaceutical quality system)。

製藥品質系統

於ICH Q10中，將製藥品質系統定義為一項管理系統，並指出該管理系統可用來指導並管控制藥公司的藥品品質。藥品品質管理係廣泛的概念，涵蓋單獨或共同影響藥品品質之所有事項。品質管理是系統性地掌控，並確保藥品具有預定之品質。製藥品質系統應涵蓋藥品的整個生命週期，包括藥品研發、技術移轉、商業製造及產品終止。製藥品質系統應自藥品研發起始，且應會促進創新與持續地改善，並強化製劑開發與商業製造間的連結。

藥品研發之目的，是設計一個高品質的產品及其製造的過程，以達到預定的性能。從藥品研發與製造經驗中獲得的資訊與知識，係建立設計空間(design space)、藥品規格及製程管制的科學性依據。藥品品質不是檢驗出來的，而是建立在科學基礎的設計上。在產品研發與生命週期的管理中，處方或製程之改變，應視為獲取新知的機會，從而支持設計空間的建立。當藥品研發過程中，以科學為基礎，探討原料藥、賦形劑、包裝、製程等對藥品品質的影響，進而透過有效的數據分析，對關鍵性因子做更深入的研究，以取得足夠的知識，並訂下一個可接受之範圍，即稱為設計空間。設計空間的研究通常不限於單一變數，乃結合多種變數之多維組合設計。設計空間是由申請人提出，該資料可呈現於化學、製造與管制技術性文件中。在設計空間內的作業將不視為變更，一旦超出了設計空間，則被視為變更。對於品質源於設計(quality by design)開發的產品，在開發期間，於科學上已確立能提供高度產品品質保證之既定管制策略(control strategy)時，

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

則延續/持續性製程確認(continued/ongoing process verification)可作為傳統製程確效的替代方法。

管制策略的建立，應源自患者的需求，進而建立目標產品(target product profile, TPP)，再建立目標產品的品質(quality target product profile, QTPP)。其中，目標產品的品質應涵蓋關鍵品質屬性(critical quality attribute, CQA)與關鍵製程參數(critical process parameter, CPP)等，且應納入風險評估。制訂管制策略之目的，是確保能持續地製造出符合品質要求的藥品。管制策略可包含製程之描述(description of manufacturing process)、物料管制(control of materials)、關鍵步驟及中間體管制(controls of critical steps and intermediates)、製程中管制(in-process controls)、製程評估/確效(process evaluation/validation)、最終產品規格(finished product specifications)及容器封蓋系統(container closure system)等。應能辨識出並了解可能影響藥品品質變異的來源，且應加以控制並結合品質風險管理，將更有利於藥品品質的控制，使變動(例如原物料的變動)得以適當的方式得到調節，進而能持續製造出符合品質要求的藥品。建立管制策略且確保其可行性，可達到藥品整個生命週期的持續性製程確認。

管制策略係對產品與製程之全面了解，並經規劃的管制，以確保製程性能與產品的品質。製造藥品時，應了解每個過程參數與單元操作對產品品質與性能的影響。應開發單元操作模型(製程功能)，並連接到產品性能(特性功能)，如錠劑於打錠製程時，應考量該錠劑之溶離度(dissolution)與硬度(hardness)。

製藥品質系統的目標是建立、實施及維護一個系統，以確保藥品符合預定的性能與品質，且應開發並使用有效監測與控制製程性能與產品品質的系統，進而確保製程的適用性。另外，亦應持續改善藥品品質、改進製程、減少變異性、進行創新與強化製藥品質系統。欲落實製藥品質系統，仍需製藥公司主管層級的參與，其管理責任包括對品質的承諾、制訂品質政策與計畫、資源管理、內部溝通及管理檢討分析等。

製藥品質系統的四大要素，包含製程性能與藥品品質監測系統、矯正預防措施(CAPA)系統、變更管理系統及製程性能與藥品品質的管理檢討，可應用於藥品生命週期中。有效的製程性能與藥品品質監測系統，應使製程性能與產品品質維持在受管制的狀態(例如建立管制策略)，且應確定持續可改進的範圍。製藥公司應落實矯正預防措施系統的制度，包括調查所有與品質相關之退回、申訴、回收等，該調查結果將可改進產品與製程，並增強對產品與製程的了解。然而，創新、持續改進、製程性能與產品品質監測結果及矯正預防措施常會導致變更，因此，為了達到正確地評估與實施這些變更，製藥公司應具備有效的變更管理系統。另外，管理檢討應確保整個生命週期內之製程性能與產品品質，均達到有效的管理。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

知識管理

知識管理是收集、分析、儲存及傳播資訊的系統性方法。知識管理並非一個系統，它是使 ICH Q8、ICH Q9 及 ICH Q10 中描述的概念得以落實。知識管理是貫穿整個藥品的生命週期，且應對藥品與製程知識進行管理。知識的來源包括公開或內部的文獻、藥品開發研究、技術移轉、整個藥品生命週期內的製程驗證研究、製造經驗、創新、持續改進及變更管理等。這可由 ICH Q8、ICH Q9 及 ICH Q10 規範中「知識」出現的次數，突顯「知識」的重要性，知識亦可支持藥品上市後的變更。

此外，利用大數據(big data)技術，將有助於快速得到藥品研發階段的製程知識，並達到製程的全面瞭解，亦可以時間函數描述上市藥品的生命週期。大數據係指所做的一切都留下數字化踪跡(或數據)，且任何人皆可使用與分析該數據。大數據可分為體積(volume)、速度(velocity)、種類(variety)及可信度(veracity)。體積是指每秒鐘生成的大量數據，速度是指新數據生成的速度和數據移動的速度，種類是指不同類型的數據，可信度是指數據的混亂或可信賴性。分析大數據的優點包含供應鏈優化、減少供應時間、預測產品偏差及提高製造產率。

深入瞭解藥品與製程相關的科學知識，係使法規應用更具彈性的基礎。能否彈性應用相關的法規，乃取決於對相關科學知識掌握的程度。應善加利用科學知識於藥品與製程之設計，以建立涵蓋整個藥品生命週期之品質管理系統，並透過知識管理，進一步確保品質管理系統落實於整個藥品的生命週期，將有效且持續地維持藥品品質。

風險管理

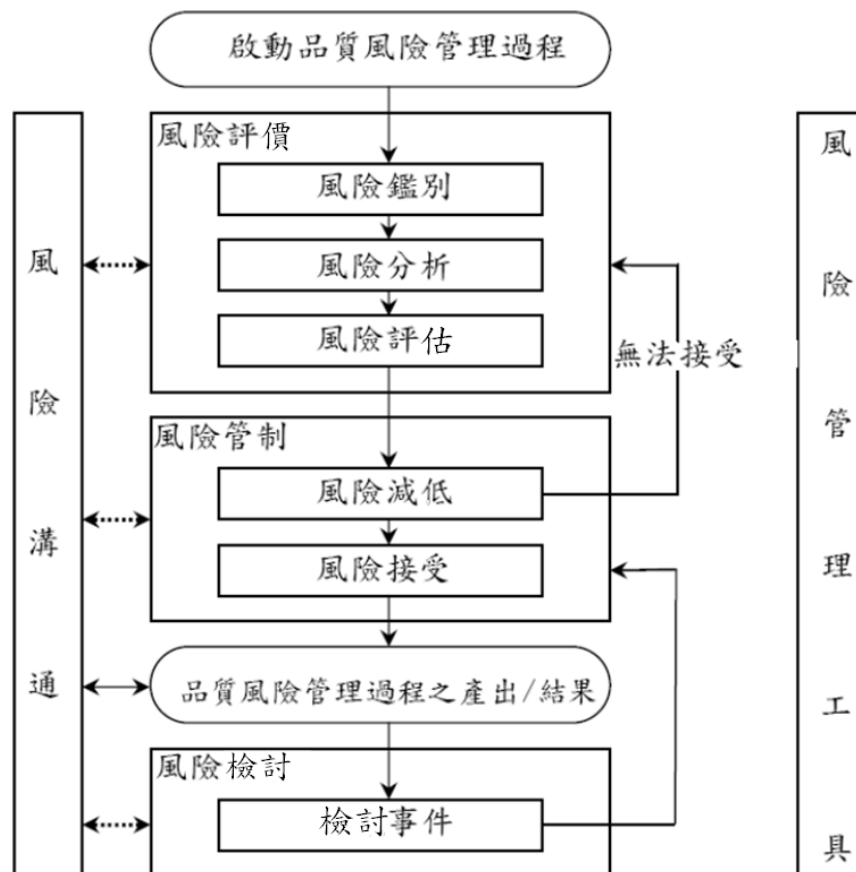
風險管理是製藥品質系統不可或缺的部分，當開發新的製藥品質系統或修改既有的系統時，設計應納入適當的風險管理原則。品質風險管理是一個系統化的過程，係針對藥品生命週期中，可能影響品質的風險進行評估、控制、溝通及查核。運用品質風險管理，可鑑別製程的缺失與其對品質影響的嚴重度，善用此項管理，將減少患者使用藥品的潛在風險。

風險包含損害發生的機率及其嚴重度。藥品之製造必定伴隨著若干程度的風險。品質風險管理是針對藥品品質風險之評價、管制、溝通及檢討的系統過程，其評估是基於科學知識、製程的經驗，最終連結至病患之保護。此外，品質風險管理的使用，可以在品質問題發生時，改善其決策。品質風險管理可用前瞻性及回溯性的方式來執行，其管理過程應先定義風險問題、收集可能的數據、決定一位風險管理人員並設定完成的時間



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

表。



圖一、品質風險管理的流程圖

圖一為品質風險管理的流程圖，其中風險評估(risk assessment)是進行風險之定量估計或風險範圍的定性描述。當風險以定量表達時，可使用數字代表其發生機率。此外，風險亦可使用定性描述(例如：「高」、「中」或「低」)，且應盡可能訂定符合該描述的細節。風險管制之目的，是將風險減到一個可以接受的程度。當品質風險超過可接受的限制時，應採取風險減低措施，但風險減低措施可能將新的風險導入系統中，或增加其他既有風險的嚴重性。因此，在實施風險減低過程時，應重新檢視風險評估，以確認及評估風險之任何可能的變更。風險溝通是決策者與其他人員間，分享風險及風險管理之資訊。於風險管理過程的任何階段，皆可進行溝通(參見圖一之虛線箭頭)。然而，於品質風險管理過程之產出/結果的步驟，須適當地溝通，並將結果以文件產出(參見流程圖一之實線箭頭)。風險管理應於品質管理過程中持續進行，且應建立檢討或監測的機制。

風險管理可運用危害分析及關鍵管制點(hazard analysis and critical control points,



HACCP)為工具，HACCP 包含下列七個步驟：

- (1) 對製程的每一個步驟執行危害分析，並確認其預防措施；
- (2) 決定關鍵管制點；
- (3) 建立關鍵限量；
- (4) 建立一個監測關鍵管制點的系統；
- (5) 建立當關鍵管制點被監測出不在管制狀態時，應採取的矯正措施；
- (6) 建立系統以證實 HACCP 系統在有效運作中；
- (7) 建立一個保存紀錄之系統。

藥品製造過程中可能具有元素不純物的潛在風險，該元素不純物可能來自於原料藥、水、賦形劑、生產設備或容器封蓋系統。因此，於風險評估中，應考慮每一種來源的潛在元素不純物，以確認元素不純物對藥品的整體貢獻情況。若風險評估過程鑑定出一個或多個潛在的元素不純物時，對於該過程中鑑定出的任何元素不純物，均須考慮元素不純物來源的多樣性，並記錄評估結論與支持性的資訊。風險評估的總結，應確定元素不純物與其來源、控制方法及允收標準。當藥品的任何變更影響了藥品的元素不純物含量時，應對風險評估進行重新評價，包括已建立的元素不純物控制方法。

結語

就藥品品質管理而言，ICH Q8、ICH Q9 與 ICH Q10 均扮演關鍵性的角色，且彼此相輔相成。製藥業者使用先進的技術與科學的製程進行產品的創新，並運用科學與風險管理評估，使得相關法規的應用更具有彈性。ICH Q8、ICH Q9 與 ICH Q10 應用於整個藥品生命週期之品質管理系統，將有助於藥品具有預定之品質，並確保民眾用藥的安全。

參考文獻

1. [ICH Q10: Pharmaceutical Quality System, 2008.](#)
2. [ICH Q8\(R2\): Pharmaceutical Development, 2009.](#)
3. [ICH Q9: Quality Risk Management, 2005.](#)
4. [ICH Q3D: Guideline for Elemental Impurities, 2014.](#)



5. [Quality Implementation Working Group on Q8, Q9 and Q10 Questions & Answers \(R4\), 2010.](#)
6. 西藥藥品優良製造規範 (第一部), 中華民國 106 年。
7. 西藥藥品優良製造規範 (第一部、附則), 中華民國 105 年。