

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

新複方新藥化學製造管制之審查重點與考量

廖姿雅¹

前言

依據民國 108 年「藥品查驗登記審查準則」^[1]，申請我國新複方新藥查驗登記，應檢附原料藥技術性資料，當原料藥具多重來源時，各來源之原料藥技術性資料皆應檢附，然經中央衛生主管機關公告原料藥技術性資料得以其他資料替代之藥品，不在此限。另自民國 102 年 7 月起，所有新藥查驗登記檢附資料均應依「通用技術文件格式」^[2]呈現，因此，本文僅就化學藥品及應檢附原料藥技術性資料之新複方新藥，依原料藥與成品之通用技術性文件格式，敘述新複方新藥化學製造管制之審查重點與考量。

原料藥

一、一般資料

原料藥之一般資料包括命名、結構及一般性質。常見之原料藥命名，如國際非專利藥品名稱(INN)、藥典名、化學名、公司或廠內代碼、其他非專利名稱(如各國慣用名稱、USAN、JAN、BAN)及 CAS 編碼。

原料藥之結構應包含結構式、分子式及分子量。若原料藥具光學活性或具順反異構物者，應明確標示其立體結構。若原料藥為多肽，應涵蓋各級結構資料。若原料藥為混合物，應描述其活性成分或主要成分之結構。

原料藥之一般性質應包含物理化學性質及其他相關性質，例如外觀性狀、熔點、沸點、溶解度、比旋光度、結晶結構、吸濕性、酸鹼值(pH)、酸解離常數(pKa)、溶合物(水合物)、等電點(pI)等。當原料藥具有多重來源時，無論原料藥製程是否相同，皆須比較各來源之原料藥的一般性質。

二、製造

原料藥之製造應包含製造廠、製程及製程管制之描述、物料管制、關鍵步驟及中間體管制、製程確效及/或評估、製程開發。涉及原料藥製程之製造廠廠名與廠址，應載

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

明於藥品查驗登記申請書與化學製造管制技術性資料中。若原料藥之試驗項目委外執行，應於技術性資料中說明。

製程及製程管制之描述，應包含原物料、溶劑、催化劑、試劑之用量及各步驟之產率或總產率範圍，並指明關鍵步驟、製程管制、設備及操作條件(如溫度、壓力、酸鹼值、時間)等。其他處理程序(如重製與再製製程)須說明原因，並提供與主製程相當之製程說明。重製步驟應指明並說明合理性。

若原料藥係以微生物(如細菌、酵母菌、真菌、微藻等)經發酵取得之一級或二級代謝物(如維生素、胺基酸、抗生素、植物鹼、多醣體等)，應描述菌種鑑定、發酵過程、萃取、濃縮、純化等過程。依步驟順序說明培養原料、種批系統、發酵槽、純化之管柱，並指明關鍵步驟、製程中管制參數(如發酵溫度、酸鹼值、發酵時間、攪拌速率等)、製程管制、設備與操作條件等。

原料藥之起始物選擇與其適當性應有合理之說明，說明內容可參考 ICH Q7^[3]、ICH Q11^[4] 及 ICH Q11 Q&As^[5]。應於技術性資料中載明原料藥之起始物製造廠的廠名與廠址，當起始物具有多重來源時，則應評估不同來源起始物之品質管制符合規定，且應評估不同來源之起始物對原料藥品質的影響。原料藥製程中使用之物料，應提供相關之品質管制資料，原則上應針對外觀、鑑別、含量與不純物等品質特性進行管制。

為確保原料藥製程具適當之管制，應於原料藥製程中制定關鍵步驟，且應描述關鍵步驟之測試項目及允收標準，並以實驗數據證實其合理性。原料藥製程確效應包含計畫書及報告書；若原料藥製造過程含無菌操作或/與滅菌製程，亦應涵蓋無菌操作或/與滅菌之製程確效研究。原料藥製程確效可以「原料藥製程確效計畫書及原料藥批次製造紀錄」替代，批次製造紀錄至少應為一批具代表性之批次，製程確效報告書應留廠備查。

原料藥製程開發應描述在臨床前試驗與人體臨床試驗各階段之原料藥製程與製造廠，若與預計上市藥品之原料藥不同時，則應對各原料藥製程或製造廠之原料藥品質進行評估，並應包含合理性說明。若原料藥於研發階段導入品質源於設計(quality by design, QbD)^[6]之概念，則可於製程開發中描述。

三、特徵及結構鑑定

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

原料藥結構鑑定資料，包含紫外光光譜(UV)、紅外光光譜(IR)、質譜(MS)、核磁共振圖譜(NMR)、元素分析等，並依據合成路徑及光譜分析進行確認，其他如立體結構或多晶形體(polymorph)等之鑑定應依原料藥特性提供。若原料藥為鹽類與/或含結晶水，也應提供資料以確認所含之鹽類/結晶水與數量。若原料藥為化學合成之胜肽類，亦應確認胺基酸序列之正確性。原料藥具有多晶形性(polymorphism)時，應提供相關圖譜，如 X 射線粉末繞射(XRD)圖譜、微差掃描熱量法(DSC)圖譜等，以確認原料藥之多晶形性。

依據原料藥製程評估可能產生之不純物，且應針對歷史批次，說明不純物於原料藥之殘留量，以判斷原料藥品質管制之適當性。原料藥規格所訂定之已確認結構不純物，應執行結構鑑定，或進行與對照標準品之比較分析。

四、原料藥管制

原料藥管制包括規格、分析方法、分析方法確效、批次分析、原料藥規格之依據及合理性說明。原料藥規格應針對外觀、鑑別、不純物、含量、其他可能影響品質與安全之特性，進行管制並訂定允收標準。其他可能影響品質與安全之特性，如原料藥具多晶形性，且不同之多晶形性可能影響成品的溶離率、生體可用率或安定性等，應於原料藥規格中列項管制。當原料藥之粒徑大小分布足以影響成品之品質與安全時，則原料藥粒徑大小分布之允收標準、規格合理性均應提供。

原料藥之鑑別試驗須能區辨可能存在之結構相似的化合物。僅以一種層析法(chromatography)之滯留時間作為鑑別較不具專一性，但若使用兩種不同分離原理之層析法，或結合其他具結構偵測分析能力之層析法，如 HPLC/UV diode array、HPLC/MS、GC/MS 等，一般而言是可接受的。若原料藥為鹽類，則應對各離子進行具專一性之鑑別試驗。當使用非專一性分析方法檢測原料藥之含量，則應使用另一種分析方法補充其專一性，如原料藥含量以滴定法檢測，須同時使用適當之方法測定不純物。

原料藥規格使用之分析方法應經確效，主要是確認該分析方法適用於預期之目的，且無論鑑別試驗、含量試驗、不純物之定量或限度試驗，應就方法之特性執行確效。如鑑別試驗之確效以專一性為主；含量試驗須針對線性、範圍、準確度、精密度(可重複性與中間精密度)與專一性等執行確效；不純物之定量試驗，除含量試驗之確效執行項目外，應包括最低定量濃度之確效。分析方法確效可參考「分析確效作業指導手冊」^[7]。

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

應檢送所有用於臨床試驗、製程確效及安定性試驗等原料藥批次之批次分析資料。批次分析資料應描述批號、批量、製造日期、製造廠、製程說明及用途等，批次分析結果有助於了解歷史批次之原料藥品質與一致性，並可作為判斷規格訂定之合理性依據。

為確認生產批次符合訂定之規格，原料藥檢驗成績書應進行審查，廠商應檢送與提供之成品批次製造紀錄所使用的原料藥為同批次之原料藥檢驗成績書，原料藥應依規格逐項檢驗，如有減免者，應檢附減免之書面作業程序及其他全項檢驗之檢驗成績書。檢驗結果如為數值者，應以具有有效位數之科學數據表示之；檢驗方法為比對標準品者，得以「合格」表示。

依原料藥之製程與製程管制資料，評估原料藥規格與分析方法之適當性。規格訂定依據及合理性說明，可參考中華藥典或十大醫藥先進國家之藥典，以及 ICH、FDA 或 EMA 之相關規範。如參考 ICH Q3A^[8]，當不純物規格超過驗證閾值(qualification threshold)時，應提供安全性資料以評估該規格訂定之合理性。具潛在基因毒不純物之允收標準可參考 ICH M7^[9]或 ICH S9^[10]規範訂定。殘餘溶劑/元素之含量，應符合 ICH Q3C^[11]/ICH Q3D^[12]之要求，或以安全性資料支持其規格訂定。如原料藥具手性(chirality)，且係單一立體異構物，則其對映之結構體應視為不純物，並應適當管控含量。

五、對照標準品或對照物質

對照標準品或對照物質應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，且為藥典級標準品，應提供其來源、批號、純度及購買證明；如非藥典級標準品，應提供其來源、批號及標示含量(或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序及結構鑑定等資料。如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量(或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。於原料藥規格中條列之已確認結構不純物，亦應提供相關之標準品資料。

六、容器封蓋系統

應檢送原料藥容器封蓋系統(如直接包裝、間接包裝等)之描述，直接包裝應包括每一組件之材質與規格，該規格應包含外觀、鑑別等試驗項目。非功能性之間接包裝，可簡要地描述。對於具功能性之間接包裝組件，仍應提供材質與規格。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

容器封蓋系統之適用性應進行評估，如材質之選擇、防潮避光之功能、直接包裝材質與原料藥之相容性，包含容器封蓋系統之可浸出物(extractables)/可滲出物(leachables)及/或包裝材質之安全性。若為無菌產品應執行相關試驗。

七、安定性

原料藥安定性包含安定性概要及結論、核准後安定性試驗計畫書及承諾、安定性試驗數據。原料藥應依據「藥品安定性試驗基準」^[13]或 ICH Q1A^[14]提供安定性資料。安定性概要及結論應簡述安定性試驗儲存條件、測試項目及規格、試驗間隔、容器封蓋系統、分析方法與檢測結果，並提出儲存條件與再驗期或架儲期。原則上應提供核准後安定性試驗計畫書及承諾，若已提供三批量產批次之資料達再驗期或架儲期，可免送此項目。

安定性試驗數據應以適當格式呈現，如以圖表、敘述等方式。應包含用以產生數據之分析方法及分析方法確效；申請時應檢送至少三批先導批次達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗數據。若為先導批次，其製程/製程管制等應與預計上市者相當，並具代表性。檢附的原料藥安定性試驗資料，應支持宣稱之原料藥的再驗期或架儲期。

成品

一、成品性狀及配方組成

應描述成品之劑型與組成，組成包括各成分之名稱與單位含量。亦應說明各成分之功能與品質參考標準。成品組成之各成分具任何增量，皆應載明之。當成品製程使用水或其他溶劑，且該溶劑已於成品製造過程中移除時，亦應載明該溶劑之名稱、功能及品質參考標準，且可註明該溶劑已於成品製程中移除。

二、藥劑開發/起源發現經過

藥劑開發/起源發現經過，乃在評估成品開發過程之配方組成物(原料藥與賦形劑)、配方開發、物理化學性質及生物學性質、製程開發、容器封蓋系統、微生物屬性、相容性等之相互影響變化分析，以完善最終成品的品質。

原料藥與原料藥間、原料藥與賦形劑間之相容性，應進行討論與評估。當原料藥之



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

物理化學性質(如水含量、溶解度、粒徑大小分布、多晶形性等)，可能對成品之品質與安全性具影響時，應進行綜合考量，其結果亦有助於原料藥規格之訂定。

於成品之配方開發段落，應描述臨床試驗使用之配方組成，當預計上市成品之配方組成與該配方組成不同時，應以體內或體外比較性試驗進行評估，並提供合理性說明。

一般而言，可接受因校正原料藥之純度而調整配方組成，但不接受以增量方式彌補原料藥於成品製造或儲存過程中因降解所造成之損耗。若因製程損失而導致須於成品組成中增量，應提供合理性說明。

應描述成品之物理化學性質及生物學性質，如酸鹼值、溶離、粒徑大小分布、多晶形性、生物活性或效價等。

於成品之製程開發段落，應描述臨床試驗之成品製造流程，當預計上市之成品所用製造流程與該製造流程不同時，應對成品之品質是否有影響進行評估，並應包含合理性說明。

應進行容器封蓋系統之適用性評估，如材質之選擇、防潮避光之功能、直接包裝材質與成品之相容性，包含容器封蓋系統之可浸出物/可滲出物及/或包裝材質之安全性等。

應探討成品之微生物屬性，一般而言，非無菌產品應執行微生物限量試驗，若非無菌產品未將微生物限量試驗列為常規檢測時，應有合理依據。成品配方若有使用防腐劑，其防腐劑種類之選擇與防腐劑之使用量，應有合理說明。對於無菌產品，除前述要求外，應描述容器封蓋系統完整性對防止微生物汙染之效用。若成品於臨床使用時須經調製，應提供成品與調製物質之相容性資料。

若成品於研發階段導入品質源於設計之概念，則可於「藥劑開發/起源發現經過」段落加以敘述。該資料有助於了解成品之配方、劑型與製程發展，可作為預計上市成品之配方、劑型、製程及安定性等的支持性資料。

三、製造

成品之製造包含製造廠、批次配方、製程及製程管制之描述、關鍵步驟及半製品管制、製程確效及/或評估。涉及成品製程(製造、包裝、最終滅菌等)之製造廠廠名與廠址，

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

應載明於藥品查驗登記申請書與化學製造管制技術性資料中。若成品之試驗項目委外執行，應於技術性資料中載明，且應符合「藥物委託製造及檢驗作業準則」^[15]之規定。

量產規模之成品批次配方，應以適當方式呈現各成分之使用量，且此資料應與成品之製造管制標準書(含下料量)或批次製造紀錄具一致性。依據「藥品查驗登記審查準則」，應檢送成品之批次製造紀錄或製造管制標準書(含下料量)，其中，批次製造紀錄應以查驗登記申請日前二年內任一批次作代表；製造管制標準書(含下料量)應包含申請日前二年內任一製造批次之實際下料量與批號。

製程及製程管制之敘述應包括流程圖、製程描述、製程管制與關鍵步驟、檢測時間點與允收標準等項目，由藥劑開發/起源發現經過，評估該製程與其管制之適當性；並由批次製造紀錄可確認實際生產流程、管制項目與檢測時間點是否確實執行。

成品製程確效及/或評估應考量製程設計(process design)、製程驗證(process qualification)、持續性製程確認(continued process verification)。於製程設計至生產階段應收集相關之資訊與數據，並建立科學證據，以證明製程具再現性，且能提供品質一致之成品。製程確效計畫書應制定製程管制與關鍵步驟之檢測項目、檢測頻率及允收標準，且應考量製程之複雜度與變異性，並基於科學證據與風險評估進行製程確效。成品製程確效及/或評估之考量重點可參考「製程確效作業指導手冊」^[16]、「最終滅菌作業指導手冊」^[17]、「滅菌過程確效指導手冊」^[18]，及 FDA 或 EMA 之相關規範。

四、賦形劑管制

賦形劑管制包含規格、分析方法、分析方法確效、規格訂定之依據，必要時應說明規格訂定的合理性。若使用人或動物來源的賦形劑或新賦形劑，須另外提供資料文件供審查。若所用賦形劑列於我國或十大醫藥先進國家之藥典規範者，該賦形劑之規格及檢驗成績書至少應符合藥典；若賦形劑非列於藥典規範者，則應包含賦形劑之規格、分析方法、分析方法確效、規格訂定依據及合理性之說明。

當賦形劑為動物來源，如明膠、硬脂酸鎂等，應提供該賦形劑的牛海綿狀腦病(bovine spongiform encephalopathy, BSE)之風險評估報告。若使用之賦形劑未用於國內或十大醫藥先進國家的已核准上市藥品中，或該賦形劑的使用量超過國內或十大醫藥先進國家已核准之範圍，或該賦形劑的使用途徑非國內或十大醫藥先進國家已核准之

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

使用途徑，則此賦形劑將被認定為新賦形劑，新賦形劑應依據原料藥格式提供完整化學製造管制之技術性資料，且應提供其相關之安全性資料以進行評估。新賦形劑之說明可參考「藥品新賦形劑品質技術文件送件指引」^[19]。

五、成品管制

成品管制包含成品規格、分析方法、分析方法確效，成品批次分析、不純物特徵及結構鑑定、成品規格之依據及合理性說明。成品規格應針對外觀、鑑別、不純物、含量、其他可能影響品質與安全之特性，進行管制並訂定允收標準。其他可能影響品質與安全之特性，如錠劑之溶離、劑型單元含量均一度、硬度、水分含量等；口服溶液之防腐劑含量；注射劑之微粒物質、無菌性與內毒素試驗等均為重要之檢驗項目。

成品之鑑別試驗須能區辨可能存在且與原料藥結構相似的化合物。僅以一種層析法之滯留時間作為鑑別較不具專一性，但若使用兩種不同分離原理之層析法，或結合其他具結構偵測分析能力之層析法，如 HPLC/UV diode array、HPLC/MS、GC/MS 等，一般而言是可接受的。

成品規格使用之分析方法應經確效，主要是確認該方法確實適合於該期望達到之目的，無論鑑別試驗、含量試驗、不純物之定量或限度試驗，應就方法之特性執行確效。如鑑別試驗之確效，應以專一性為主；含量試驗須針對方法之線性、範圍、準確度、精密度(可重複性與中間精密度)與專一性等執行確效；不純物之定量試驗，除含量試驗之確效執行項目外，應包括最低定量濃度的確效。分析方法確效可參考「分析確效作業指導手冊」^[7]。

應檢送所有用於臨床試驗、製程確效及安定性試驗等成品之批次分析資料，批次分析資料應描述批號、批量、製造日期、製造廠、製程及用途等，批次分析結果有助於了解歷史批次之成品品質及一致性，並可作為規格訂定合理性之判斷依據。

應說明原料藥之降解或成品之製程可能產生的不純物，且應針對歷史批次，說明不純物於成品之殘留量，並評估成品品質管制之適當性。成品規格若包括已確認結構之不純物項目，應執行結構鑑定或進行與對照標準品之比較分析。

為確認生產批次符合訂定之規格，廠商應檢送與成品批次製造紀錄為同批次之成品檢驗成績書，成品應依所訂規格逐項檢驗，如有減免者，應檢附減免之書面作業程序及

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

其他全項檢驗之檢驗成績書。檢驗結果如為測量數值者，應以具有有效位數之科學數據表示之；檢驗方法如為與標準品比對者，得以「合格」表示。若成品之原料藥具多重來源，應評估不同來源原料藥之品質管制符合規定，且應評估不同來源之原料藥對成品品質的影響。

依成品之製程與製程管制資料，評估成品規格與分析方法之適當性。規格訂定依據及合理性說明，可參考中華藥典或十大先進國家之藥典，以及 ICH、FDA 或 EMA 之相關規範。如參考 ICH Q3B^[20]，當不純物之規格超過驗證閾值時，應提供安全性資料以評估該規格訂定之合理性。殘餘溶劑/元素之含量，應符合 ICH Q3C^[11]/Q3D^[12]之要求，或以安全性資料支持其規格之訂定。

六、對照標準品或對照物質

對照標準品或對照物質應註明係一級標準品或工作標準品。如係一級標準品者，且為藥典級標準品，應提供其來源、批號、純度及購買證明；如非藥典級標準品，應提供其來源、批號及標示含量(或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序及結構鑑定資料。如係工作標準品者，應註明來源、批號及標示含量(或效價)、檢驗規格、檢驗成績書、純度標定程序。於成品規格中條列之已確認結構不純物，亦應提供相關之標準品資料。

七、容器封蓋系統

應檢送成品容器封蓋系統(如直接包裝、間接包裝等)之描述，直接包裝應包括每一組件之材質與規格，該規格應包含外觀、鑑別等試驗項目。非功能性之間接包裝，可簡要地描述。對於具功能性之間接包裝組件，仍應提供材質與規格。

八、安定性

成品安定性包含安定性概要及結論、核准後安定性試驗計畫書及承諾、安定性試驗數據。成品應依據「藥品安定性試驗基準」^[13]或 ICH Q1A^[14]提供安定性資料。安定性概要及結論應簡述成品安定性試驗執行之試驗條件、測試項目及規格、試驗間隔、容器封蓋系統、分析方法、檢測結果，並提出成品之儲存條件與架儲期。原則上應提供核准後安定性試驗計畫書及承諾，但若提供三批量產批次之安定性資料且已達架儲期要求，可免送此項目。

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

安定性試驗數據應以適當格式呈現，如圖表、敘述等方式。應包含用以產生數據之分析方法及分析方法確效；申請藥品查驗登記時，應檢送成品至少三批達六個月加速試驗及六個月長期試驗之安定性試驗數據；且須於核准領證前，檢附達十二個月之長期試驗數據，據此推算可暫時取得最多兩年之架儲期。

對於使用前須進行調製或非單一劑量包裝之成品，如無菌製劑、液體製劑等，應檢附使用中安定性試驗(in-use stability)資料，即模擬實際使用之情況執行安定性試驗，測試項目應選擇因配製、稀釋、多次使用及儲存等情境，可能對品質、安全或療效有影響之項目(如物理、化學、微生物屬性、防腐成分含量等)；使用中安定性試驗期間，應不短於成品調製或開封後所宣稱之最長使用期間(in-use period)，測試間隔應能充分掌握製劑調製或開封後之安定性特性；試驗設計應評估成品於接近架儲期時(或架儲期屆滿時)之調製或開封後安定性。

原則上，成品安定性試驗應以所有變因進行試驗設計與檢測。如有適當之科學依據時，可採用部分試驗頻率設計，如矩陣設計(matrixing design)或涵括設計(bracketing design)。

結語

新複方新藥為囊括兩種以上之原料藥於同一劑型配方中，應同時考量各原料藥之特性，且應評估各成分間的相互作用及其影響，並藉由妥善之設計與管控，以維護藥品的品質、安全及療效。就化學製造管制之審查重點而言，新複方新藥之原料藥及成品於科學證據支持下，具備其所宣稱之品質、安全與療效，以保障民眾之用藥安全與福祉。

參考文獻

1. 藥品查驗登記審查準則，衛授食字第 1071410196 號, 2019.
2. ICH M4Q(R1) The Common Technical Document for The Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Quality, 2002.
3. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients, 2000.
4. ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- Entities and Biotechnological/Biological Entities), 2012.
5. ICH Q11 Q&As Questions & Answers: Selection and Justification of Starting Materials for the Manufacture of Drug Substances, 2017.
 6. ICH Q8(R2) Pharmaceutical Development, 2009.
 7. 分析確效作業指導手冊, 2000.
 8. ICH Q3A(R2) Impurities in New Drug Substances, 2006.
 9. ICH M7 Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, 2017.
 10. ICH S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals, 2009.
 11. ICH Q3C(R6) Impurities: Guideline for Residual Solvents, 2016.
 12. ICH Q3D(R1) Guideline for Elemental Impurities, 2019.
 13. 藥品安定性試驗基準, 部授食字第 1041408733 號, 2016.
 14. ICH Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products, 2003.
 15. 藥物委託製造及檢驗作業準則, 部授食字第 1021101814 號, 2013.
 16. 製程確效作業指導手冊, 2002.
 17. 最終滅菌作業指導手冊, 2007.
 18. 滅菌過程確效指導手冊, 衛署藥字第八四 0 七八七三五號, 1995.
 19. 藥品新賦形劑品質技術文件送件指引, FDA 藥字第 1061406152A 號, 2017.
 20. ICH Q3B(R2) Impurities in New Drug Products, 2006.