



国际人用药品注册技术协调会（ICH）

ICH 协调指导原则

原料药和制剂的连续制造

Q13

草案

2021 年 7 月 27 日签署

目前为征求公众意见阶段

在 ICH 进程的第 2 阶段, ICH 大会按照国家或地区程序将相应 ICH 专家工作组同意的共识草案文本或指导原则提交给 ICH 区域的监管机构, 以进行内部和外部征求意见。

Q13

文件历史

编码	历史	日期
Q13	由 ICH 大会成员在第 2 阶段签署，并发布以公开征求意见。	2021 年 7 月 27 日

法律声明： 本文受版权保护，除了 ICH 标志外，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修正或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、标定或以其他方式标记对文件进行的修改。必须避免任何对原始文件的改编、调整或翻译是由 ICH 认可或发起的印象。

本文件根据现有内容提供，不附带任何保证。ICH 或本文件的作者在任何情况下均不对使用本文件产生的任何索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件，必须获得版权所有人的复制许可。

ICH 协调指导原则

原料药和制剂的连续制造 (Q13)

ICH 共识指导原则

目录

第一部分：原料药和制剂的连续制造	4
1. 引言	4
1.1 目的.....	4
1.2 范围.....	4
2. 连续制造的概念	5
2.1 连续制造的不同模式	5
2.2 批次定义.....	5
3. 科学方式	6
3.1 控制策略.....	6
3.2 生产输出的变更	12
3.3 连续工艺确证	14
4. 监管考虑	14
4.1 工艺描述.....	14
4.2 控制策略.....	16
4.3 批次描述.....	18
4.4 工艺模型.....	18
4.5 原料药和制剂稳定性	19
4.6 批工艺到连续制造转变	19
4.7 工艺验证.....	20
4.8 制药质量体系 (PQS)	20
4.9 生命周期管理.....	21

4.10 通用技术文件中提交的连续制造的具体信息	21
5. 术语表	23
6. 参考文件.....	25
第二部分：附件	27
附件 I：化学实体原料药的连续制造	27
1. 简介和示例系统综述	27
2. 控制策略及其他技术考虑.....	28
2.1 设备设计和整合	28
2.2 工艺控制和监测	29
2.3 对其他控制的考虑	31
2.4 工艺验证.....	32
3. 监管考虑.....	33
附件 II：制剂的连续制造	33
1. 简介和示例系统综述	33
2. 控制策略及其他技术考虑.....	34
2.1 物料特性和控制	34
2.2 设备设计和整合	35
2.3 工艺控制与监测	37
2.4 工艺验证.....	37
3. 监管考虑.....	38
附件 III：治疗性蛋白原料药的连续制造.....	39
1. 简介和示例系统综述	39
2. 控制策略.....	40
2.1 外源因子控制	40
2.2 设备设计与系统整合	41
2.3 工艺监测和实时放行检测	42
3. 工艺验证.....	42

3.1	工艺验证方法	42
3.2	运行时间考虑	43
3.3	病毒清除验证	44
附件 IV: 整合原料药和制剂连续制造		44
1.	引言	44
2.	整合小分子原料药/制剂工艺	44
2.1	原料药和制剂工艺步骤的特征	45
2.2	整合工艺示例	45
2.3	工艺设计、监测和控制	47
2.4	启动和关闭	48
2.5	系统动态和物料可追溯性的 RTD 特性	49
3.	质量标准和批数据	49
3.1	原料药质量标准	49
3.2	制剂质量标准	50
3.3	批数据	53
4.	稳定性要求	53
4.1	原料药稳定性	53
4.2	制剂稳定性	54
5.	CTD 中原料药和制剂信息的位置	54
附件 V: 关于管理扰动的观点		55
1.	引言	55
2.	背景	55
3.	扰动管理	56
3.1	扰动示例 1	57
3.2	扰动示例 2	58
3.3	扰动示例 3	59
3.4	总结	61

1 第一部分：原料药和制剂的连续制造

2 1. 引言

3 1.1 目的

4 本指导原则描述了连续制造（CM）的开发、实施、操作和生命
5 周期管理的科学及监管考虑。本指导原则以现有的 ICH 质量指导原
6 则为基础，阐明了连续制造的概念，描述了科学方式，并提出了针
7 对原料药和制剂连续制造的监管考虑。

8 1.2 范围

9 本指导原则适用于化学实体和治疗性蛋白的原料药和制剂的连
10 续制造。适用于新产品（如新药、仿制药、生物类似物）的连续制
11 造以及现有产品批量制造向连续制造的转化。本指导原则中描述的
12 原则也适用于其他生物制品/生物技术产品。

13 连续制造涉及生产过程中输入物料的持续投料，物料的持续转
14 化，以及输出物料的同步去除。虽然上述描述可能适用于单个单元
15 操作（例如压片、灌注式生物反应器），但本指导原则以包含两个
16 或多个单元操作直接相连的连续制造系统的整合方面为重点。在该
17 情况下，连续制造一个单元操作的任何变更均可能对下游和上游（例
18 如，通过反馈控制）单元操作产生直接且通常是即时的影响。

19 本指导原则的正文部分包括连续制造的基本信息，这些信息通
20 常不针对某技术、剂型或分子类型。附件提供了特定于某些模式（例

ICH Q13 指导原则

21 如，化学实体、治疗性蛋白）、技术和生产方法（例如，原料药和
22 制剂制造的整合）的说明性示例和考虑因素，用以补充指导原则正
23 文。这些附件中描述的示例和方法并非详尽无遗，可以使用替代方
24 法。广泛适用于连续制造和批量制造的主题不在本指导原则范围内，
25 请酌情参考其他现有的 ICH 指导原则。

26 2. 连续制造的概念

27 2.1 连续制造的不同模式

28 连续制造可应用于生产过程中的部分或全部单元操作。连续制
29 造模式的示例包括：

- 30 • 一种组合的生产模式，其中一些单元操作以批量制造模式运
31 行，而其他单元操作则整合并以连续模式运行
- 32 • 一种整合的生产模式，其中原料药或制剂生产过程的所有单
33 元操作均被整合并以连续模式运行
- 34 • 一种整合的生产模式，其中原料药和制剂单元操作跨越原料
35 药和制剂之间的边界被整合以形成单个连续制造过程（即原
36 料药通过整合单元操作连续形成和加工，从而产生最终制剂）

37 生产模式中 can 包含缓冲管线或储罐，以在上述任何连续制造
38 模式下维持恒定的输入和输出物料流。

39 2.2 批次定义

40 ICH Q7 的批次定义适用于所有连续制造模式，包括原料药和制

41 剂。基于此定义，连续制造的生产批量可定义为以下之一：

- 42 • 输出物料量
- 43 • 输入物料量
- 44 • 规定的质量流量下的运行时间

45 也可以考虑通过其它基于连续制造工艺特征的科学合理的方法
46 来定义批量。

47 批量也可以定义为一个范围。例如，可以通过定义最小和最大
48 运行时间来确定批量范围。

49 **3. 科学方式**

50 **3.1 控制策略**

51 应考虑连续制造的特殊方面（如下所讨论）和 ICH Q8–Q11 中
52 所述的原则，使用整体方法来制定连续制造成功的控制策略。

53 **3.1.1. 受控状态**

54 受控状态（ICH Q10）是一系列能始终如一地持续保证工艺性能
55 和产品质量的控制所处的状态。该状态可能会有所不同，具体取决
56 于连续制造的模式和特定工艺步骤。例如，当一组参数（例如，工
57 艺参数、质量属性）在规定范围内时，可以证明某些连续制造工艺
58 过程处于受控状态，但过程不一定处于稳态条件。控制策略的要素
59 监测受控状态，并在必要时采取适当的措施来维持对工艺的控制。

60 重要的是，建立相关机制来评估操作的一致性并识别参数在规定范
61 围内但在历史操作范围之外的情况，或者其显示出漂移或趋势。后
62 一种情况可能表明该过程有超出规定操作范围的风险，需要进行评
63 估，并在必要时采取纠正措施。

64 3.1.2. 工艺动态

65 工艺动态知识对于维持连续制造中的受控状态很重要。具体而
66 言，了解瞬态事件如何传递有助于识别产品质量风险并制定适当的
67 控制策略（有关工艺监测和控制考虑，请参见第 3.1.5 节）。连续制
68 造生产期间发生的瞬态事件可能为计划的（例如，工艺启动、关闭
69 和暂停）或计划外的（例如，扰动）。

70 停留时间分布（RTD）的特征有助于了解工艺动态。RTD 可描
71 述物料运输和转化的可用时间特征，其特定于工艺、成分/处方、物
72 料特性、设备设计和配置等。了解工艺动态（例如，通过 RTD）可
73 以实现物料跟踪和支持在适用的情况下采样和分流策略的制定。此
74 外，从工艺性能的角度来看，获悉此类知识很重要。例如，工艺动
75 态可能会影响工艺特性，例如化学实体原料药生产中的选择性和治
76 疗性蛋白原液生产中的病毒安全性。

77 应使用科学合理的方法在计划的操作范围和预期的输入物料变
78 化范围内描述工艺动态的特征。应使用适当的方法（例如，RTD 研
79 究、使用实验确认的计算机模拟）来了解工艺动态及其变化对物料
80 传输和转化的影响。此类方法不应干扰系统的工艺动态，并且应描
81 述与商业工艺相关的特征。例如，在开展 RTD 研究时，用于替换固

82 体或液体流成分的标示物应具有与被替换成分高度相似的流动特性。
83 标示物也应对工艺中使用的其他组分呈惰性，并且应不影响加工物
84 料与设备表面的相互作用。通过轻微改变工艺流的定量组分（例如，
85 组分的轻微增量）来进行分步测试是确定 RTD 和避免在工艺中添加
86 外部标示物的另一种有用技术。也可以使用其它经过论证的方法。

87 3.1.3. 物料特性研究和控制

88 物料属性会影响连续制造运行和性能的各个方面，例如，进
89 料、工艺动态和输出物料质量。了解物料属性及其变化对工艺性
90 能和产品质量的影响对于控制策略的制定非常重要。输入物料可
91 能需要对批量制造中所用物料质量标准之外的属性方面进行评价
92 和控制。示例：

- 93 • 对于固体制剂工艺，原料药和辅料的粒度、粘结性、吸湿性
94 或比表面积可能会影响粉末的进料和通过系统的物流。
- 95 • 对于化学合成的原料药工艺，进料溶液的黏度、浓度或多相
96 性质（例如，固体的存在）可能会影响流动特性或转化。
- 97 • 对于治疗性蛋白（例如，单克隆抗体）工艺，进料原料，诸
98 如，金属盐、维生素和其他痕量成分，较大波动可能会对细
99 胞培养性能产生不利影响。运行时间延长可能需要不同批次
100 的培养基、缓冲液或其他用于下游连续制造工艺的起始物料，
101 这可能会给工艺带来更多的可变性。

102 3.1.4. 设备设计与系统整合

ICH Q13 指导原则

103 连续制造系统的设备设计及其整合会影响工艺动态、物料运输
104 和转化、输出物料质量等。在开发连续制造工艺及其控制策略时，
105 需要考虑那些可能影响工艺性能的设备以及整合系统的特性。
106 这些包括系统维持输入和输出物料持续流动的能力，管理连续制造
107 操作的潜在中断（例如，更换过滤器），以及在设备的相应计划操
108 作范围内完成物料流的预期转换。设计考虑因素的示例如下所示：

- 109 • 设备的设计和配置（例如，用于最长运行时间或周期的设备
110 组件的兼容性和完整性；促进所需转换的组成部件的几何形
111 状；促进物料流动并避免积聚或结垢的设备的空间布置）
- 112 • 设备之间的连接（例如，在两个单元操作之间使用缓冲罐以
113 减轻质量流量的差异）
- 114 • 物料分流和采样点的位置（例如，在物料流动和转化不中断
115 的情况下选择分流阀和采样探头的位置）

116 此外，连续制造工艺设备的适当设计或选择可以简化工艺，促
117 进工艺监测和物料分流，并提高工艺能力和性能。例如，在原料药
118 工艺中，反应器设计可以有效减少杂质的形成和积聚，从而减少纯
119 化步骤。同样，对于治疗性蛋白原液生产，系统设计可以实现工艺
120 强化并缩短周期时间。

121 **3.1.5. 工艺监测和控制**

122 工艺监测和控制有助于维持生产过程中的受控状态，并允许实
123 时评估系统性能。工艺监测和控制的常用方法——包括控制设定点

ICH Q13 指导原则

124 和控制限值的建立、设计空间和被测量属性的质量标准——均适用
125 于连续制造。

126 过程分析技术（PAT）（ICH Q8）非常适用于连续制造。示例
127 应用包括用于监测治疗性蛋白浓度信息的在线 UV 流通池、用于评
128 估混合物均匀性的在线近红外光谱以及用于监测结晶器输出的在线
129 粒度分析。使用 PAT 可以实现扰动的实时检测。因此，连续制造很
130 容易受控于基于例如前馈或反馈控制等主动控制的自动化工艺控制
131 策略。ICH Q8 和 ICH Q11 中描述的控制策略原则可以应用于连续制
132 造工艺。

133 适当的采样策略是工艺监测和控制的一个重要方面。监测的变
134 量、监测方法和频率、采样物料的数量（物理采样或使用在线测量
135 的数据采样）、采样位置、统计方法和可接受标准取决于数据的预
136 期用途（例如，检测快速变化，如扰动、使用实时放行检测（RTRT）
137 （ICH Q8）时的批次质量评估、过程趋势或漂移分析）和工艺动态。
138 另一个重要的考虑是避免测量对工艺的扰动。与数据空缺相关的风
139 险评估（例如，PAT 重新校准、进料系统重新填充、系统组件失效）
140 应告知是否需要应急方法。

141 **3.1.6. 物料可追溯性和分流**

142 连续制造工艺可能包括生产不合格物料的阶段，例如，在系统
143 启动和关闭期间，以及当扰动没有得到适当的管理和解决时。连续
144 制造的一个重要特征是在生产过程中从产品流中分离潜在不合格物
145 料的能力，并应在制定控制策略中予以考虑。

ICH Q13 指导原则

146 了解单个单元操作和整合系统在计划操作条件下的工艺动态，
147 可以跟踪物料随时间的分布。这允许在整个生产过程中跟踪输入物
148 料。物料可追溯性、了解上游扰动如何影响下游物料质量以及使用
149 适当的测量（例如 PAT）可以实时确定何时开始和停止物料收集或
150 分流。分流的物料量会受到多种因素的影响，例如工艺动态、控制
151 策略、扰动的严重程度（例如，幅度、持续时间、频率）以及采样
152 和分流点的位置。此外，重要的是，分流策略关乎到物料分流时对
153 物料流和工艺动态的影响。应确立标准以触发分流阶段的开始和结
154 束以及产品收集的重新开始。

155 **3.1.7. 工艺模型**

156 工艺模型可用于开发连续制造工艺或作为商业生产控制策略的
157 一部分，包括分流策略。工艺模型还可用于实时预测质量属性，从
158 而能够及时调整工艺以保持受控状态。在开发过程中，工艺模型可
159 以通过建立输入（例如，工艺参数、物料属性）和输出（例如，产
160 品质量属性）之间的关系来支持设计空间的确立。通过计算机模拟，
161 工艺模型还可以增强对工艺的理解，减少实验性研究的数量。

162 有关模型的一般考虑因素（包括模型对验证要求的影响），请
163 参考《考虑要点：ICH-已发布的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指导原则》。
164 对于连续制造应用情况，以下讨论了其他考虑因素。

- 165 • 工艺模型特定于系统设计和配置以及相关物料属性。
- 166 • 模型开发需要了解基本模型假设（例如，活塞流系统与混合
167 流系统）以及此类假设仍然成立的情况。因此，需要风险评

ICH Q13 指导原则

168 估、合理的科学依据和相关数据来选择模型输入和模型管理
169 方程。根据灵敏度分析等适当方法，确定影响模型性能的相关
170 输入很重要。

171 • 模型性能取决于数学结构和模型输入质量（例如噪声、数据
172 波动性）等因素。在针对模型性能设置可接受标准时，应考虑
173 模型的预期用途以及解释实验测量和模型预测中不确定
174 性的统计方法。

175 • 模型验证根据预先确定的可接受标准评估模型对其预期用
176 途的适用性。模型验证活动主要涉及证明基本模型假设的适
177 当性，以及对模型和参考方法的灵敏度和不确定性的理解程
178 度。

179 • 应定期持续监测模型性能，并在实施工艺变更（例如，输入
180 材料、工艺参数变更）时进行监测。使用基于风险的方法来
181 评估模型变更的影响（例如，模型性能的优化、模型预期用
182 途的变更、基础模型假设的变更）、模型开发范围和模型验
183 证标准可实现有效和高效的模型生命周期管理。根据变更的
184 程度及其对模型性能的影响，可能需要重新开发和验证模型。

185 3.2 生产输出的变更

186 与生产变更一些常见方法相关的几个考虑因素讨论如下所示，
187 此类方法也是可以变化的。对于已经批准的产品，重要的是证明所
188 选方法的合理性，了解其对整体控制策略和工艺性能的影响，并根
189 据需要更新控制策略。某些变更可能需要调整工艺和工艺验证。

ICH Q13 指导原则

- 190 • **在不改变物流速度和设备的情况下变更运行时间:** 对于较
191 短运行时间内无法观察到的问题, 随着运行时间的增加可能
192 观察到。应考虑额外风险和限制, 并可能包括, 例如, 工艺
193 漂移、热量增加、物料积聚、超过组件的性能限值 (例如,
194 经验证的体外细胞传代周期、填料循环次数、测量系统校准
195 状态)、物料降解、膜或传感器脏污以及微生物污染。如果
196 使用相同的设备、工艺和控制策略, 减少生产输出 (低于先
197 前验证的最长运行时间) 应不意味着额外风险。
- 198 • **在未变更整体运行时间和设备的情况下增加质量流量:** 与该
199 方法相关的风险可能会影响输出物料的质量, 并与工艺动态
200 和处理质量流量增加的系统能力变化相关。因此, 该方法可
201 能需要重新评估和调整控制策略, 包括工艺参数和控制、物
202 料可追溯性、RTD、采样和分流策略。
- 203 • **通过增加设备 (即平行放大) 来增加产量:** 两种常用平行放
204 大的方法考虑如下所示。
- 205 ○ **生产线复制 (同类生产线扩展):** 所复制的整合连续
206 制造生产线 (即, 与原连续制造系统相同的设备和设
207 置) 可以用于增加产量。生产线复制遵循相同的控制
208 策略。
- 209 ○ **同一生产线上的并行单元操作:** 当在同一条生产线上
210 只复制某些单元操作时, 风险与并行操作单元之间的
211 维持控制有关。所需要考虑的内容包括在并行操作之

ICH Q13 指导原则

212 间维持均匀的流量分布、重新整合并行流、工艺动态
213 变更和物料可追溯性。

214 • **通过增加设备规模/容量来放大规模：**根据工艺和设备设计，
215 可以通过增加设备规模来增加产量。批量制造的设备 and 工艺
216 放大的基本原理也同样适用于连续制造的设备 and 工艺放大。
217 由于 RTD、工艺动态和系统整合等要素可能发生变化，控
218 制策略的各个方面都可能受到影响。应在各规模条件下评估
219 原始控制策略的适用性，并在需要时调整。

220 3.3 连续工艺确证

221 在连续制造中，可以通过使用在线/线上/近线监测和控制、软传
222 感器和模型等 PAT 工具来实现频繁的工艺监测和控制。上述工具允
223 许实时收集与工艺动态和物料质量相关的参数数据，从而确保每批
224 次的受控状态。此外，由于连续制造可以在不增加设备尺寸的情况
225 下改变生产输出量，因此有机会通过预期商业生产相同的规模得到
226 开发认知。上述工具与系统设计和控制策略共同促进了工艺验证活
227 动的早期执行，以及采用连续工艺确证（ICH Q8）作为传统工艺验
228 证的替代方案。

229 4. 监管考虑

230 4.1 工艺描述

231 与 ICH M4Q 一致，通用技术文档（CTD）第 3.2.S.2.2 节和第

ICH Q13 指导原则

232 3.2.P.3.2 节应包括对生产工艺的顺序叙述，并得到 CTD 第 3.2.S.2.6
233 节或第 3.2.P.2.3 节药品开发数据的支持。对于连续制造，工艺描述
234 应补充以下内容：

- 235 • 连续制造操作策略的描述包括操作条件（例如，质量流量、
236 设定点、范围）、工艺过程中的控制或测试、常规生产过程中
237 中产品收集应达到的标准，以及物料收集和物料分流（如适
238 用）的策略
- 239 • 如适用，描述物料如何从一台设备输送到另一台设备（例如，
240 垂直、水平或气动输送系统）
- 241 • 用一个流程图概括每个工艺步骤中物料的移动方向，并在适
242 用时确定以下方面：
 - 243 ○ 工艺步骤中物料进入和离开的位置（包括物料收集和
244 分流点）
 - 245 ○ 单元操作和缓冲管线或缓冲罐的位置
 - 246 ○ 连续和分批工艺步骤的清晰指示
 - 247 ○ 实施工艺监测和控制（例如 PAT 测量、前馈或反馈控
248 制）、中间品测试或最终产品控制的关键步骤和关键
249 点
- 250 • 开发过程中显示出的对于过程控制或对产品质量有影响的
251 设备设计或配置以及系统整合的任何方面，均要进行适当的
252 详细描述

253 **4.2 控制策略**

254 连续制造工艺的控制策略旨在确保运行时间内产出的输出物料
255 达到预期的质量。控制策略应考虑指导原则第 3 节中讨论的要素。
256 应描述在制造过程中运用的相关控制和方法，以及连续制造工艺的
257 操作方面。控制策略某些方面的内容讨论如下。

- 258 • **输入物料属性：**应评估输入物料属性及其可变性（如批内、
259 批间、不同供应商）对连续制造的影响，并在制定物料质量
260 标准时说明拟定物料属性可接受范围的合理性。对于存在药
261 典要求的输入物料，其特性研究和控制可能严于此类要求。
- 262 • **工艺监测和控制：**应在申报资料中提供适当的描述，以显示
263 监测和维持受控状态的稳健方法。应说明控制系统如何使用
264 工艺参数和过程中物料属性的测量，来做出与工艺和质量有
265 关的决策（例如，暂停工艺过程或分流物料）的方法。应对
266 其他重要方面进行规定，如采样策略（如位置、样本量、频
267 率、统计方法和标准，以及与预期用途的相关性），使用的
268 模型的总结（如多变量统计过程控制），以及在做出过程中
269 控制决策时使用数据（如触发物料分流）。所用数据分析方
270 法应不掩盖连续制造工艺中可能发生的波动或变化。例如使
271 用数据平均值时，应考虑在适当的基于时间的间隔内取平均
272 值，而不是在整个连续制造运行的时间内取数据平均值。因
273 此，应对统计采样计划 and 数据分析进行描述和论证。
- 274 • **系统操作：**应在生产现场建立和维护管理系统启动、关闭、

ICH Q13 指导原则

275 暂停以及处理扰动的程序（参见附件 V）。这些操作的相关
276 方法（例如，处理扰动）应在文档中适当地详细描述。考虑
277 到对输出物料质量的潜在风险（例如，扰动在向下游传播时
278 的影响），应证明对于受瞬时和暂停事件影响的物料的处置
279 合理性。

280 • **物料分流和收集：**应描述和论证物料的分流和收集策略。所
281 述策略应包括触发物料分流的标准、确定分流物料数量的依
282 据、恢复物料收集的条件等。在制定分流策略时，应考虑采
283 样频率、RTD 以及扰动的程度、持续时间和传播等因素。考
284 虑到 RTD 和其他测量的不确定性，分流物料的数量应适当地
285 纳入合理的安全性阈值。管理物料收集、分流和处置（如待
286 验、离线检测、调查）的程序不需要包含在文档中，但应保
287 留在制药质量体系中（PQS）（ICH Q10）。

288 • **实时放行检测（RTRT）：**RTRT 可应用于部分或全部输出物料
289 的质量属性。RTRT 并非实施连续制造工艺的法规要求。拟
290 定采用 RTRT 时，应说明相关的参考试验方法。为实施 RTRT
291 制定的数据收集方法应包含一项风险评估，即数据收集中任
292 何失误（如重新校准近红外（NIR）探头）对产品质量相关
293 决策产生影响的途径。拟定控制策略应包括替代或额外的质
294 量控制，以减轻这些情况对产品质量造成的风险。如果 RTRT
295 的结果不合格或趋近于不合格，则应进行适当的调查。请参
296 考《考虑要点：ICH-已发布的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指导原则》
297 关于作为传统放行检测方法的替代模型。

298 • **设备和系统整合**: 在总体控制策略的范围内, 应描述和说明
299 设备设计和系统整合中对输出物料质量及其控制至关重要的
300 方面。

301 应在 CTD 第 3.2.S.2.6 节或第 3.2.P.2.3 节中提供控制策略的总结,
302 并附包含详细信息的 CTD 章节的链接, 以了解和评价生产工艺及其
303 控制。

304 **4.3 批次描述**

305 应在申报资料中说明定义批量的方法(参见第 2.2 节中的示例)
306 以及拟定商业批量或范围。

307 如果拟定了一个范围, 则应证明其合理性, 并应描述实现该范
308 围的方法(第 2.2 节)。拟定批量范围内存在的批量变更可在 PQS 内
309 管理。任何超出批准范围的批准后生产输出的变更, 均应有数据支
310 持(第 3.2 节), 并对其进行适当管理(即事先批准或通知)。

311 应确定一个合适的量化指标, 以确定批次间的一致性和系统的
312 稳健性。例如, 当批量由收集的物料数量确定时, 应考虑各批次中
313 分流物料相对于收集物料的数量。

314 应在生产开始之前确定给定的实际预期批量, 并在 PQS 下进行
315 管理。

316 **4.4 工艺模型**

317 模型开发、验证和维护的范围以及文档中提供的详细信息应与

ICH Q13 指导原则

318 模型类型和影响类别相适应。工艺模型应针对所确定的系统(例如,
319 设备、布局、连接)。商业化生产中使用的模型的所有信息应保存在
320 生产场地。请参考《考虑要点: ICH-已发布的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指
321 导原则》关于工艺模型的监管期望。

322 4.5 原料药和制剂稳定性

323 连续制造和批工艺之间对稳定性数据包的监管期望总体上无差
324 异(参见,例如, ICH Q1A、ICH Q5C)。其他指导原则(如 ICH Q1A)
325 中规定的使用中试规模批次(如至少为全部生产规模的十分之一)
326 进行稳定性研究的概念,可能不适用于连续制造。如果稳定性批次
327 和商业批次之间的产量不同,应考虑的注意事项请参见第 3.2 节。

328 对于生成主要稳定性数据的批次,应使用代表商业化的生产工
329 艺和设备进行生产。主要稳定性批次应纳入 ICH 稳定性指导原则中
330 描述的可变性(例如,不同的原料药批次或不同的细胞库小瓶)。假
331 设能证明在较长的商业化运行时间内工艺运行时建立并保持了受控
332 状态,就可以在相同质量流量下从较短的生产运行中生产多个稳定
333 性批次。或者,对于化学实体,当将上述可变性纳入批次时(例如,
334 通过以顺序方式引入不同批次原料药),可以使用具有单个启动/关
335 闭程序的单个连续制造运行来获得稳定性批次。

336 4.6 批工艺到连续制造的转变

337 考虑到第 3 节中确定的因素,将生产模式从批量制造变更为连
338 续制造需要制定适当的控制策略。批量制造与连续制造的输出物料

ICH Q13 指导原则

339 应质量相当。应使用基于科学和风险的方法来确立产品可比性，并
340 评估是否需要额外的生物等效性、非临床或临床研究以及稳定性数
341 据。有关如何建立治疗性蛋白产品可比性的其他详细信息，请参见
342 ICH Q5E。制造商在将已批准的批量制造工艺转换为连续制造工艺前，
343 应寻求监管部门的批准。制造商可以向监管机构寻求建议以阐明监
344 管期望，以及对其策略和拟定变更数据包的可接受性（例如，为实
345 现向连续制造转变所需的处方的潜在变更以及此类变更对产品注册
346 的影响）。

347 **4.7 工艺验证**

348 区域法规和指导原则中规定的工艺验证要求对于批量制造和连
349 续制造工艺是相似的。除了使用固定数量验证批次的传统工艺验证
350 方法之外，还可以使用连续工艺确证方法。应根据对产品和工艺的
351 理解、系统设计和总体控制策略来证明使用连续工艺确证方法的合
352 理性。

353 在使用连续工艺确证时，应连续监测连续制造系统的性能和物
354 料质量，从而所收集的实时数据即可证明在运行持续时间内，维持
355 了受控状态以及物料产量与预期质量相符。对于连续工艺确证拟定
356 的控制策略，申报资料应包含证明其充分性的理由。

357 使用连续工艺确证方法来支持初始产品上市时，申请人应明确
358 验证活动何时足以为商业化生产工艺提供信心。

359 **4.8 制药质量体系（PQS）**

ICH Q13 指导原则

360 制药质量体系（PQS）对批量制造和连续制造工艺的期望相同，
361 应遵循相关 ICH 指导原则。连续制造的一个重要操作特性是，当建
362 立良好的物料可追溯性、工艺监测和物料分流策略时，不合格物料
363 可以从批次的其余部分分流。必要时，应根据 PQS 建立物料分流的
364 程序（参见第 4.2 节）。在事件符合既定的工艺性能标准时，由计划
365 事件（例如，系统启动和关闭）导致的物料分流通常不需要调查。
366 控制扰动的方法示例如附件 V 所示。如本文所述，在发生意外扰动
367 时，应进行适当调查、分析根本原因并采取纠正措施和预防措施
368 （CAPA）。应根据 PQS 保持一个总体计划或决策树，对如何控制各
369 种类别物料分流的扰动进行说明。

370 4.9 生命周期管理

371 ICH Q12 中描述的原则和方法适用于连续制造的生命周期管理。
372 对于将现有产品的批量制造工艺转换为连续制造工艺，与其有关的
373 其他生命周期管理内容可参见第 4.6 节。

374 4.10 通用技术文件中提交的连续制造的具体信息

375 申报资料应包括 ICH M4Q 中所述的信息。在适用的情况下，还
376 应提供与连续制造相关的其他内容；其中一些内容列于表 1。在整
377 合原料药和制剂连续制造工艺的情况下，一些信息和数据，如综合
378 流程图，可参见 CTD 第 3.2.P 节，并在第 3.2.S 节中交叉引用（更多
379 详情，参见附件 IV）。

表 1: CTD 中的连续制造具体信息

CTD 章节	信息和数据
3.2.S.2.6 3.2.P.2.3	生产工艺开发 <ul style="list-style-type: none"> ● 整个工艺开发的概要，包括所有相关的控制策略要素（附有包含详细信息的 CTD 章节的链接），例如： <ul style="list-style-type: none"> ○ 系统启动、关闭以及暂停的描述和论证 ○ 物料分流和收集策略的描述和论证 ○ 前馈和反馈控制的描述 ● 工艺模型的开发和论证（如使用） ● 扰动管理的概要
3.2.S.2.2 3.2.P.3.2	批次定义 <ul style="list-style-type: none"> ● 批量或范围，以及实现预期批量或范围的方法
3.2.S.2.2 3.2.P.3.3	生产工艺和工艺控制描述 <ul style="list-style-type: none"> ● 商业化生产工艺描述，包括流程图和设备方案 ● 工艺控制和限值（例如，输入速率/质量流量、进料器控制限值） ● 关键工艺参数 ● 主动控制（例如，前馈或反馈控制）和工艺模型（如果这些要素是控制策略的一部分） ● 产品收集标准，包括控制限值以及隔离和分流为不合格品区的策略 ● 对输出物料质量至关重要的设备和系统整合的描述 ● 高影响工艺模型的概述（如使用）
3.2.S.2.4 3.2.P.3.4	关键步骤和中间体的控制 <ul style="list-style-type: none"> ● 过程中测试或控制和可接受标准的概要 ● 过程中测试或控制的采样计划 ● 高影响工艺模型验证数据和维护方案（如使用）
3.2.S.4.1/4.2 3.2.P.5.1/5.2	质量标准/分析方法 <ul style="list-style-type: none"> ● RTRT 方法和标准的描述（如用于放行）
3.2.S.4.5 3.2.P.5.6	质量标准制定依据 <ul style="list-style-type: none"> ● 分析控制策略的概要（如相关，应包括在 PAT 数据出现潜在空缺时制定的替代计划）。

ICH Q13 指导原则

CTD 章节	信息和数据
	<ul style="list-style-type: none">整体控制策略的制定依据，以及适用 CTD 章节中的详细信息链接（如未包含在第 3.2.S.2.6 节或第 3.2.P.2.3 节中）。
3.2.R	区域信息 <ul style="list-style-type: none">符合 ICH M4Q 的适用信息（例如，连续工艺确证方案、执行的批次记录）

381 5. 术语表

382 主动控制:

383 一种由硬件和软件的架构、机制和算法组成的系统，可
384 自动对工艺进行调整使工艺输出维持在预期范围内。例如前
385 馈控制和反馈控制。

386 批:

387 在一个工艺或一系列工艺中，所生产的一定量的在规定
388 限度内具有均一性的物料。在连续制造的情况下，“批”可对
389 应于生产的一个具体部分。批量的大小既可以由一个固定的
390 量来确定，也可以由一个固定时间区间内的产量来确定。

391 扰动:

392 引入某系统的超出正常操作范围或条件（例如，工艺参
393 数、物料属性、设备条件或环境）的非计划性工艺输入变化。

394 分流:

395 将物料从生产工艺的产品流中分离出来的过程。

396 物料可追溯性:

ICH Q13 指导原则

397 在整个生产过程中跟踪物料分布的能力。

398 **模型维护:**

399 跨产品生命周期中的一系列有计划的活动，用于监测和
400 维持模型的性能，以确保其模型始终适用于预期和批准用途。

401 **多变量统计工艺控制:**

402 应用多变量统计技术分析具有潜在相关变量的复杂工艺
403 数据。(EP)

404 **工艺动态:**

405 生产工艺对不断变化的条件或瞬时效应的反应。

406 **停留时间分布 (RTD):**

407 对通过特定工艺环境/容器/单元操作的物料所经历的停
408 留时间范围的衡量。(ASTM E2968-14)

409 **运行时间:**

410 生产一定量的输出物料的时间区间。

411 **软传感器:**

412 用于代替物理测量的模型，其基于测量数据（例如工艺
413 数据）对变量或属性（例如，物料的质量属性）进行估算。
414 模型开发，包括这些数据变量的选择，是由对产品和工艺的
415 全面了解所驱动的。

416 **稳态:**

417 一种不随时间变化的稳定条件。

418 **系统:**

419 在连续制造背景下, 由单个设备、设备间连接、监测和
420 控制系统以及空间布局组成的制造体系结构。

421 **瞬时事件:**

422 工艺经历动态变化的短暂状态。该变化可能是因扰动所
423 导致或由所选运行状态(例如, 启动、关闭、从一个运行状
424 态变为另一个运行状态)的有意改变造成。

425 **单元操作:**

426 工艺中的一个基本步骤。单元操作涉及物理或化学转化,
427 如反应、结晶、混合、纯化、制粒、过滤和病毒灭活。

428 **6. 参考文件**

429 ASTM E2968-14: 连续工艺在制药工业中的应用标准指导原则

430 EP: 欧洲药典

431 ICH Q1A: 新原料药和制剂的稳定性试验

432 ICH Q5C: 生物技术生物制品质量: 生物技术/生物制品稳定性试验

433 ICH Q5E: 生物技术产品/生物制品在生产工艺变更前后的可比性

434 ICH Q6A: 质量标准: 新原料药和新药制剂的检测方法和可接受标准:
435 化学药物

436 ICH Q7: 原料药 GMP 指导原则

437 ICH Q8: 药品研发

ICH Q13 指导原则

- 438 ICH Q9: 质量风险管理
- 439 ICH Q10: 制药质量体系
- 440 ICH Q11: 原料药开发和制造（化学实体和生物技术/生物实体药物）
- 441 ICH Q12: 药品生命周期管理的技术和监管考虑
- 442 ICH M4Q: 人用药物注册通用技术文档：质量
- 443 考虑要点：ICH-已发布的 ICH Q8/Q9/Q10 实施指导原则
- 444

445 第二部分：附件

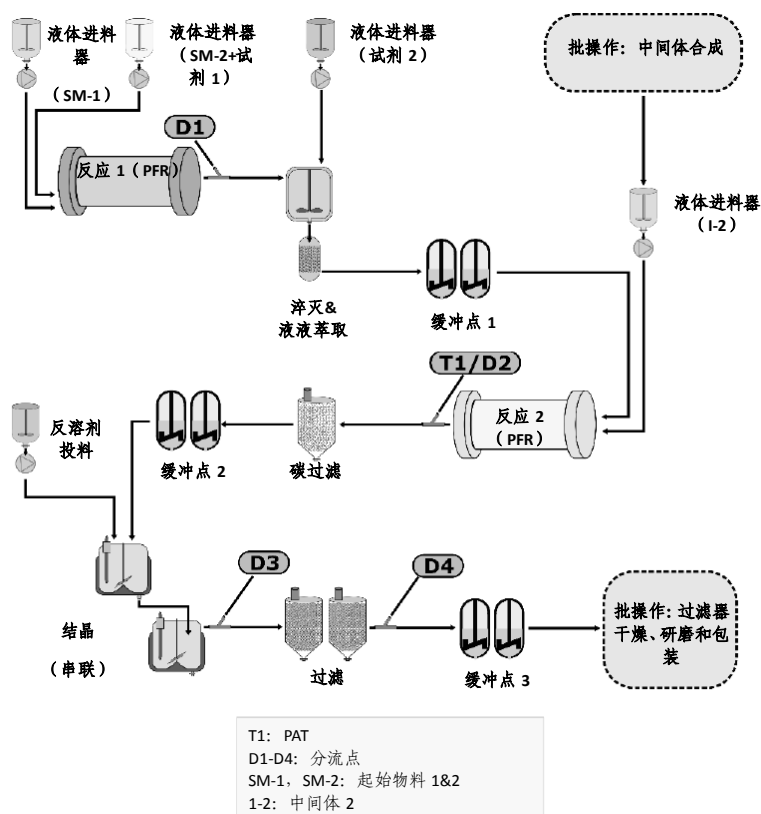
446 附件 I：化学实体原料药连续制造

447 1. 简介和示例系统综述

448 本附件举例说明了一种基于指导原则正文中所述的科学原理，
 449 实施化学实体原料药连续制造的方法。本文提出的讨论要点对于原
 450 原料药连续制造系统并非详尽无遗。可以使用其他替代方法。

451 图 1 展示了同时包含连续制造和批量制造操作的原料药制造工
 452 艺。这并不代表监管流程图。连续工艺部分由具有两个活塞流反应
 453 器 (PFR)、液相萃取、碳过滤、连续结晶和过滤的单元操作组成。
 454 中间体 2 的生产以批量制造方式进行，最终工艺也是如此，包括过
 455 滤器干燥、研磨和包装。本附件侧重于此工艺的连续制造部分。

456 图 1：化学实体原料药连续制造系统的示例



457

458 2. 控制策略及其他技术考虑

459 设计连续制造系统及其控制策略是为了控制影响原料药制造和
460 质量的参数，包括杂质谱和理化性质。总体控制策略根据部本指导
461 原则正文和 ICH Q7-Q11 制定。

462 2.1 设备设计和整合

463 在图 1（本附件的第 1 节）中的连续工艺部分中，有以下过程：

- 464 • 反应 1: 起始物料 1 和 2 在一个 PFR 中偶联，以生成中间体
465 1。分流点 D1 位于 PFR 之后，以在 PFR 条件超出预定的可接
466 受标准时允许物料分流。在 PFR 之后，作为一个整体操作将
467 反应淬灭，并通过液液萃取去除不需要的副产物。所得溶液
468 （中间体 1）用作第二个反应的输入物料，无需分离。
- 469 • 反应 2: 中间体 1 和中间体 2（于上游通过单独批单元操作
470 制备）在第二个 PFR 中偶联，以生成粗品原料药。中间体 1
471 向粗品原料药的转化通过反应器出口附近的在线 PAT（T1）
472 进行监测。位于 PAT 之后的分流点 D2 用于分流不合格物料。
- 473 • 原料药分离: 粗品原料药通过碳过滤和连续两级结晶进行纯
474 化。使用两个以交替方式运行的相同过滤单元来过滤晶体浆
475 液。通过在一个过滤器单元上收集结晶产物，同时排出第二
476 个过滤器分离的产物，以实现在结晶后连续处理原料药。分
477 流点 D3 和 D4 分别可在结晶器和批量操作之前进行物料分
478 流。批次干燥研磨操作用于实现结晶原料药所需的粒度分布。

479 设置了三个缓冲点（每个缓冲点包含多个缓冲罐）：一个在反应
480 2 前，一个在两级连续结晶前，一个在最后的批操作前。上述缓冲
481 点为系统设计和控制策略的重要组成部分，因为它们通过解耦上游
482 和下游操作来提高工艺稳健性并减轻质量流量的短暂波动。

483 通过整个系统、每个单元操作的设计以及控制策略来优化物料
484 质量。例如，PFR 设计要素（即尺寸和配置）可精确控制温度、混
485 合和反应液流。在开发过程中已证明这些参数对原料药杂质谱很重
486 要。

487 2.2 工艺控制和监测

488 反应 1 和反应 2 中使用的整体控制可确保所得粗品原料药的操作
489 和质量一致。反应 1 的化学计量通过控制进料的浓度和流速来精
490 确控制。通过控制反应温度，确保起始物料转化为中间体 1，并将
491 过程中形成的杂质降至最低。根据 PAT 测量的中间体 1 水平，通过
492 中间体 2 添加速率的反馈控制来控制反应 2。这可确保该反应的正
493 确化学计量，并将中间体 1 进料溶液的可变性对原料药纯度的影响
494 降至最低。PAT 还会对粗品原料药和工艺杂质水平进行测量，证实所
495 有先前步骤操作成功且产品质量一致。

496 停留时间分布（RTD）用于开发合适的扰动检测、纠正措施以及
497 物料分流策略。RTD 的特性是在预计的物料流速下，基于贯穿整个
498 连续制造工艺的所有单元操作和缓冲点的数学建模。然后，通过对
499 商业化设备的适当部分进行实验性示踪研究来确认 RTD。将工艺参
500 数和 PAT 测量值与预定的可接受标准进行比较，并由 RTD 得知分流

ICH Q13 指导原则

501 的时间和持续时间，以此来决定触发物料分流。重要的是，RTD 还
502 用于物料可追溯性目的。

503 对于工艺动态及其对整个工艺流程中生产的物料质量属性的影
504 响的理解也被用于指导启动和关闭策略。例如，在反应 1 和反应 2
505 的启动过程中，少量的中间体 1 或粗品原料药分别在分流点 1 或分
506 流点 2 进行分流，以使此类物料在后续操作处理之前达到目标浓度。
507 基于考虑 RTD 的时间确立分流标准。该方法得到了开发研究的支持，
508 并在商业化工艺设备中得到确认。反应 2 之后的 PAT 监测提供了在
509 启动期间已满足适当标准的额外确认。如下文所述，物料收集一直
510 进行到工艺结束。

511 考虑到相关因素，如停留时间 (RT) /RTD、缓冲点、工艺动态
512 以及监测的类型和目的等，对采样和工艺监测需求进行了评估。反
513 应 2 中 PAT 的测量频率足以检测扰动、通知工艺调整并确保根据预
514 定标准及时分流物料。扰动的程度和持续时间、对下游单元操作和
515 缓冲点的工艺动态和 RTD 的理解，以及结晶操作的杂质清除能力决
516 定了物料分流的标准。由于该控制策略，所有进入连续结晶的粗品
517 原料药溶液均符合可接受的质量标准，并且可以通过结晶器进一步
518 处理。

519 对连续结晶的适当控制和监测要求，开发过程中在类似但规模
520 较小的设备进行了广泛研究，并使用商业化设备进行了确认。工艺
521 开发包括使用富含杂质的进料溶液进行示踪研究，以及工艺参数（即
522 进料流量、比例和温度）的有意扰乱。在延时运行的结晶器中，对
523 结壳固体的评估表明，这些固体与自由流动的原料药浆液的组成和

ICH Q13 指导原则

524 纯度相同。由这些研究确定的一组工艺参数和范围被适当放大。此
525 类控制措施的实施以及结晶后的物料检测（如晶型、纯度），确保了
526 在整个连续结晶和过滤过程中所产生的原料药质量具有一致性。

527 在缓冲点 3 收集所得物料，并通过批操作进行干燥和研磨，以
528 提供适当粒径大小的原料药用于制剂生产。制定规程以便在不符合
529 预期的工艺条件或物料属性的情况下，在分流点 D3 或 D4 分流物料。
530 然而，无论是在启动还是关闭期间，均没有必要从结晶器中分流原
531 料药。

532 2.3 对其他控制的考虑

533 工艺稳健性和长期性能是重要的考虑因素。通过风险评估来确
534 保有足够的控制措施来支持拟定运行时间（可能长达数月）。风险评
535 估确定了一些考虑因素和相应的控制/措施。表 2 中总结了一些示例。

536 表 2: 对其他控制的考虑示例

考虑因素	控制/措施
清洁和污染可能性	<ul style="list-style-type: none">● 制定基于风险的清洁策略，包括了解积聚对原料药质量的影响● 用于评估污染和清洁的额外监测（例如，进料泵出口处的压力传感器，连续结晶器的定期目视检查）● 减少其他风险因素（例如，过滤进料流以进一步降低污染风险）
过程中物料的稳定性的	<ul style="list-style-type: none">● 通过批记录和工艺自动化管理工艺中关键点的保持时间（例如，进料流；在缓冲点、反应器和结晶器处累积的物料）● 微生物生长的风险评估（即，因工艺物料和条件的性质产生的可忽略风险）
仪器的校准和变化/漂移的可能性	<ul style="list-style-type: none">● 在选定点进行定期检查（例如，PFR 的工艺参数测量、PAT 分析仪的系统适用性）● 在选定位置设立双传感器（例如 PFR 的温度探头），以便采取适当的

ICH Q13 指导原则

考虑因素	控制/措施
	纠正措施
设备维护	<ul style="list-style-type: none">● 目标运行时间的维护要求● 在关键位置使用冗余设备（例如备用泵），以实现连续操作

537
538 此外，在工艺开发过程中评估了输入物料的质量标准。对于此
539 示例，批量制造和连续制造之间没有区别。

540 总之，随着所述各种控制措施的实施而形成的工艺理解，提供
541 了稳健可靠的控制策略。这确保了所得原料药的质量一致，包括杂
542 质谱、理化特性以及系统识别意外事件并作出适当反应的能力。

543 2.4 工艺验证

544 过程控制、在线 PAT 测量、工艺参数和物料属性的全面监测以
545 及最终产品测试相结合，使得该工艺产生丰富的数据。结合开发过
546 程中产生的系统理解，可实现使用传统工艺验证进行商业化产品上
547 市，并使用连续工艺确证来验证产品生命周期中的工艺变化。

548 批量范围最初是根据物料需求和配合最终批单元操作的输入需
549 求所需的物料数量确定的。工艺使用固定数量的批次进行验证。工
550 艺验证批是通过一次计划的商业连续制造系统的启动和关闭生产的。
551 该方法得到了证明系统启动和关闭能力的全部证据的支持。这包括
552 类似设备的开发工作、商业设备和系统的确认数据、预验证展示运
553 行的结果，以及可以实时确认连续制造系统每次启动和关闭成功与
554 否的广泛工艺监测。

555 随后，在产品批准后采用了连续工艺确证方法，以支持随着运
556 行时间延长增加批量。该方法对更长的运行时间进行了风险评估，
557 认为工艺性能和物料质量不会受到影响。在连续工艺确证方法下，
558 每个批次生产所产生的数据会用于支持该批次延长运行时间情况
559 下的成功验证。这包括诸如系统性能监测和数据日志等信息，以及采
560 用适当的检测和纠正措施来确保物料质量的其他控制。此外，还采
561 取了适当的监管措施，以沟通这种生产变更和连续工艺确证方法的
562 使用。

563 3. 监管考虑

564 请参阅本指导原则正文的第 4 节。考虑到特定的连续制造工艺
565 设计，可能需要在申报资料中包含其他要素。例如，在本示例中，
566 描述了缓冲点对物料分流和收集策略的影响，包括物料的去向。

567

568 附件 II：制剂的连续制造

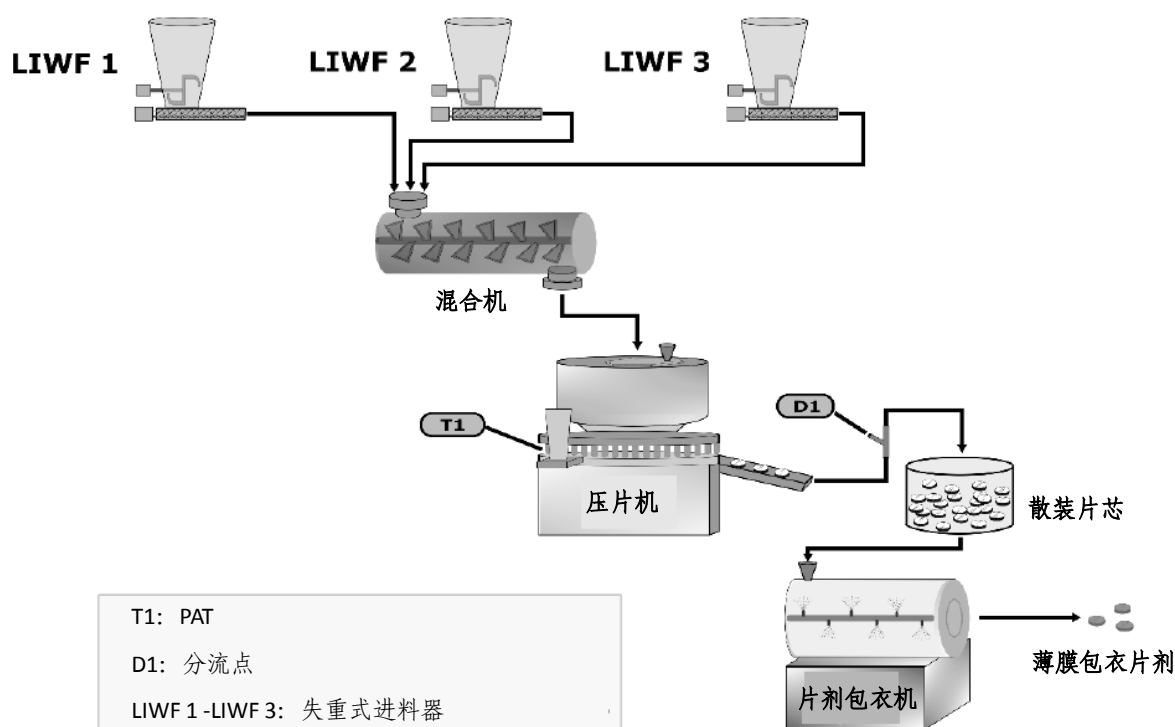
569 1. 简介和示例系统综述

570 本附件举例说明了一种基于本指导原则正文中所述的科学原理，
571 实施固体制剂连续制造的方法。本文提出的讨论要点对于固体制剂
572 连续制造系统并非详尽无遗。也可以使用其他替代方法。介绍了化
573 学实体实施连续直接压片工艺的具体考虑。

574 图 2 展示了一种连续直接压片工艺，包括连续进料、混合和压

575 片单元操作，采用批处理模式薄膜包衣。这并不代表监管流程图。

576 **图 2: 固体制剂连续制造系统的示例**



577

578 使用近红外 (NIR) 技术的 PAT 工具监测混合物的均匀性以及触

579 发片剂分流。预定质量流量下的运行时间用于确定批量范围；在该

580 情况下，整体营销策略要求制剂批量为 360 至 1080 kg。

581 2. 控制策略及其他技术考虑

582 连续制造系统及其控制策略旨在减轻扰动的影响，以确保输出

583 物料的质量。总体控制策略根据本指导原则正文和 ICH Q8-Q10 制定。

584 2.1 物料特性和控制

585 在工艺开发和设计过程中，采用了质量源于设计的方法，确定

586 了对工艺控制至关重要的设备和工艺参数。此外，还评估了物料质

587 量属性及其对单元操作（特别是失重式进料器（LIWF）和混合机）
588 和产品关键质量属性（CQA）的影响之间的关系。主要辅料的松密
589 度和原料药的粒度分布（PSD）对混合和含量均匀度非常重要。分别
590 针对辅料和原料药制定松密度范围和三级（d10、d50、d90）PSD 质
591 量标准。

592 2.2 设备设计和整合

593 设计或选择单元操作和系统组件（如近红外(NIR)探头）来减轻
594 扰动对最终产品质量的影响。总体设计原则为，如适用，利用重力
595 来传输物料。在系统整合期间，需要协调不同单元操作中的物料流
596 量，以避免物料蓄积或排空。通过了解每个单元操作在预期操作条
597 件下的物料流（即 RT 和 RTD）来获得系统物料平衡。设备设计和操
598 作对工艺动态的影响表现为各个单元操作的 RTD，以及各个单元操
599 作和分流点之间工艺段的 RTD 特性。通过使用流动特性与原料药高
600 度相似的标示物代替制剂中的原料药，来确定 RTD。

601 重点强调了设备设计和整合以下几个方面：

- 602 • **LIWF**：对进料器质量流量及其变异进行表征。控制 LIWF 用
603 于根据处方提供理论量的每种输入物料；事实证明，混合机
604 混合能力降低了产品组分微小变化的风险。使用实验设计
605 （DOE）研究评价进料器质量流量，并确定了已证明的可接
606 受目标流量范围。建模和统计方法（例如漏斗图）用于帮助
607 确定质量流量中的扰动程度和持续时间的限值，为此需要分
608 流物料、调查操作员或停止工艺过程。LIWF 以重力模式运

ICH Q13 指导原则

609 行，除非正在进行再填充（体积模式）。对再填充（如再填
610 充的持续时间和质量）进行了评价，以尽量减少对进料的影响。
611 响。

612 • 混合机：为连续制造系统选择了一台卧式混合机，并评价了
613 混合机的设计（例如，桨与带、混合机中桨的数量和方向、
614 转速）。经确定，桨式混合机对确保所需的混合均匀性非常
615 重要。在研究范围内评价了桨叶的转速、数量和方向对混合
616 均匀性的影响，并确定了混合工艺的相应设计空间。RTD 的
617 特征提供了关于物料的前向和后向混合程度以及扰动传播
618 的信息，并且 RTD 被用来确定物料可追溯性和分流策略。

619 • NIR 探头：NIR 探头放置在压片机进料器中。所选的 NIR 设
620 备满足 PAT 应用要求（例如，分析速度、采样方法、质量流
621 量）。探头位置和高度固定；评价了物料积聚的影响，发现
622 其影响并不显著。使用预期用于商业化的生产系统来生成
623 NIR 方法开发、校准和验证的数据。

624 • 分流点：使用标示物来确定 NIR 和分流点之间的 RT 数据。
625 利用此类信息，确定与每个单元操作相关的 RT。物料分流
626 策略将 LIWF 和 NIR 的限值与 LIWF 和 NIR 之间的 RT/RTD，以
627 及探头和分流点之间的 RT/RTD 分别联系起来。

628 • 包衣机：包衣机中的物料量相当于 1 小时的产量。包衣设计
629 为在 45 分钟内完成；在包衣的同时，将下一批片芯装入片
630 剂料斗。

631 **2.3 工艺控制与监测**

632 在该系统中，LIWF 可能会引入快速动态扰动。这些也可能发生
 633 在操作条件的变化期间（例如，在启动或工艺暂停期间）。因此，对
 634 此类事件的监测和控制是控制策略的重要内容。控制策略包括 NIR
 635 测量、过程中控制（例如，单个和总流量）、包括关键工艺参数（例
 636 如混合机转速）在内的工艺参数和主动控制（例如，片剂重量的反
 637 馈控制）。监测和控制的采样策略反映了观察到的工艺动态，因此确
 638 保了所有相关扰动有充分的可检测性。将这些方面结合在一起，可
 639 以实现对系统的主动控制，确保在受控状态下连续运行，并根据预
 640 定的标准准确地将物料分流到不合格品区中。将独有的代码分配给
 641 预定批次段，以确保物料的可追溯性，并识别符合要求和不符合要
 642 求的物料。表 3 明确了启动/重启、暂停/停止和关闭策略。

643 **表 3: 启动/重启、暂停/停止和关闭策略**

措施	活动
启动/重启	开始物料跟踪和数据收集；分流制造的物料，直至满足物料收集的预定可接受标准。
暂停/停止	根据预定标准手动或自动暂停或停止工艺过程。
关闭	物料收集一直持续到制造的物料不符合预定可接受标准，然后停止工艺过程。

644 **2.4 工艺验证**

ICH Q13 指导原则

645 在该示例中，采用了连续工艺确证方法，考虑了一些因素，例
646 如在实施类似的连续制造工艺和控制系统（即平台方法）方面的先
647 前设施经验、使用商业设备的后期产品开发中产生的产品特定数据
648 的可用性、商业工艺的规模独立性（即批量因运行时间而异）、具有
649 高频数据收集的综合控制策略以及使用来自每个制造运行的实时数
650 据来进一步支持连续工艺确证。该控制策略通过 NIR 测量、LIWF 数
651 据以及监测工艺参数（如混合机扭矩）产生的其他数据源，提供实
652 时监测、趋势和预测分析，从而为实时连续制造系统的稳定性和性
653 能以及输出物料质量提供高度保证。连续工艺确证方法以及报告生
654 产变更的适当监管措施的有机结合，可用于验证超出目前经验的运
655 行时间延长。

656 3. 监管考虑

657 请参阅本指导原则正文的第 4 节。考虑到特定的连续制造工艺
658 设计，可能需要在申报资料中包含其他要素。例如，在该示例中，
659 描述了可以显著影响工艺动态和均一性的要素（例如，设计空间、
660 桨叶数量及其在卧式桨式混合机中的方向）。

661

662 附件 III：治疗性蛋白原料药的连续制造

663 1. 简介和示例系统综述

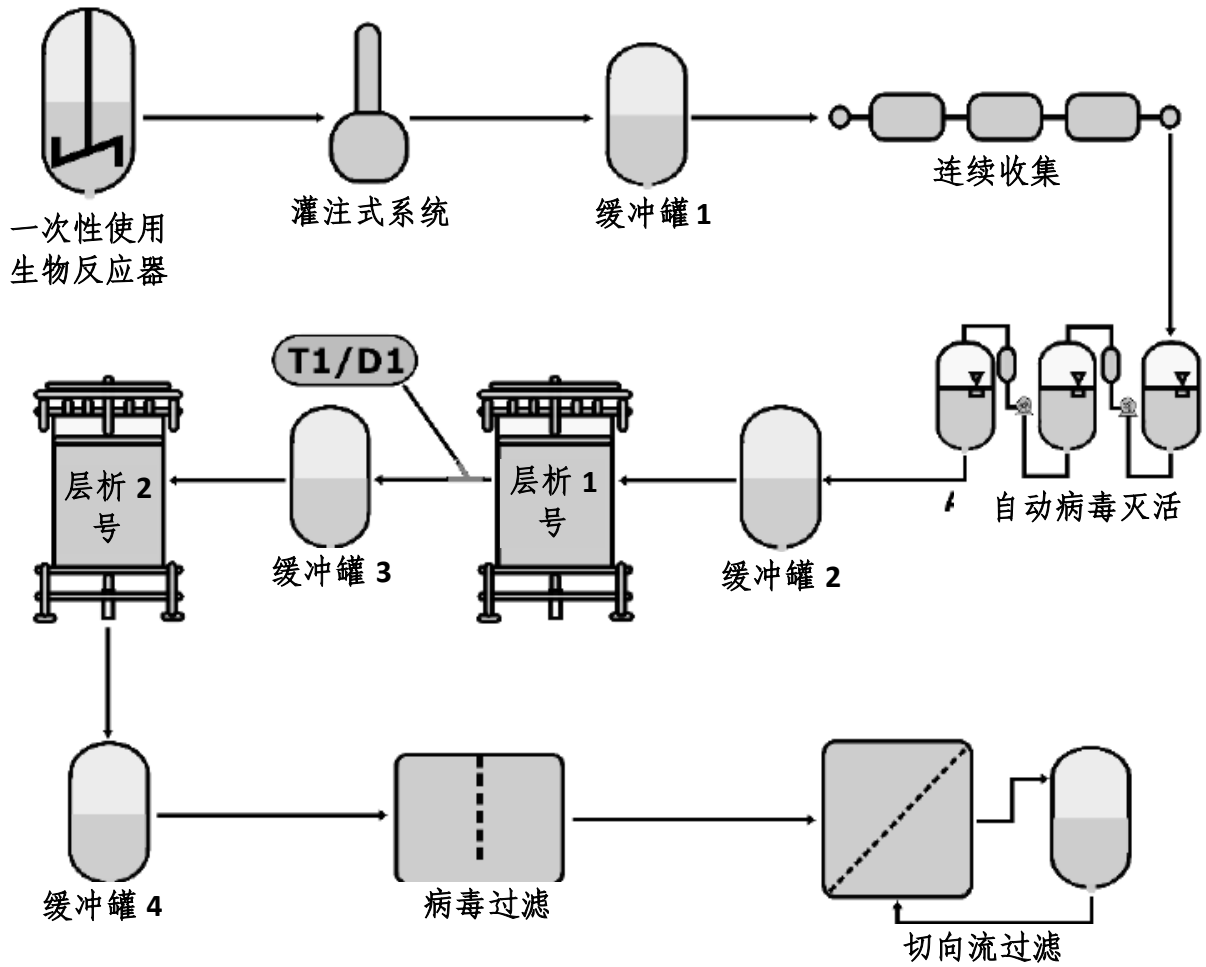
664 本附件是对指导原则正文的补充，提供了针对治疗性蛋白原液
665 及用作后续结合（如聚乙二醇化）中间体的原料药的连续制造工艺
666 的注意事项。本附件描述的方法适用于完全整合的连续制造系统，
667 也适用于局部整合的连续制造系统。以下所述讨论要点并非详尽无
668 遗，也可以使用其他替代方法。

669 图 3 提供了一个示例展示了治疗性蛋白原液（如单克隆抗体）
670 整体连续制造工艺，它并非一个监管流程图。该工艺将灌流式细胞
671 培养生物反应器与连续下游层析和其他纯化步骤相结合，以连续捕
672 获和纯化目标蛋白。每个独立的单元操作均与相邻的单元操作整合，
673 或在单元操作间的连接处使用一个缓冲罐。使用缓冲罐或缓冲管线
674 来实现连续操作，以适应质量流量或工艺动态的差异。其他连续制
675 造系统的示例中可能针对选定步骤使用整合单元操作。

676 在连续制造工艺中，同一细胞库中的单个或多个小瓶进行解冻
677 后，可单次收获或多次收获。从而生产单一批次或多批次的原液。

678

图 3: 治疗性蛋白原液连续制造系统的示例



T1: 过程分析技术 (PAT)

D1: 分流点

679

680 2. 控制策略

681 2.1 外源因子控制

682 一般而言，用于确保批量制造安全性的所有原则均适用于连续
 683 制造。根据 ICH Q5A 中概述的采用三重原则来证明安全性。对外源
 684 因子（如细菌、病毒、真菌、支原体）的控制应基于对所有潜在污
 685 染源来源（如起始物料和原材料、生产操作）的风险评估、工艺去

686 除和灭活外源因子的能力，以及确保无外源因子的检测能力。基于
687 该评估，应制定一个策略，包括所开展的外源因子检测的类型和频
688 率，以证明确保该工艺在细胞培养及其下游工艺步骤中保持不受污
689 染。连续制造独有的特点是扩展细胞培养过程时间，并连续加工所
690 收获的细胞培养物料以获得原液。这意味着应有措施来证明用于制
691 造特定原液批次的所有细胞培养物料具有可接受性。如适用，对外
692 源因子进行快速检测可能可以实现实时决策，以减轻连续制造期间
693 污染事件的影响。

694 **2.2 设备设计与系统整合**

695 虽然使用封闭式加工设备可减少外源因子污染的风险，但为了
696 防止污染，一次性设备在使用期间应确保其完整性。应评价潜在薄
697 弱点（如焊缝、连接器）以及一次性系统中在可能延长的时间范围
698 内或以更高频率进行连续制造后需要更换的典型位置的潜在污染风
699 险。与批量制造的过滤步骤相比，连续制造的过滤步骤可能需要更
700 长的过滤时间，并可能会导致单位面积产量增加或过滤器更换次数
701 增加。考虑到上述因素，应制定控制策略和明确的计划，以在不中
702 断工艺过程的情况下，适当进行过滤器更换和使用后完整性检测。
703 若过滤器失效，则应确定一个明确的物料分流和再过滤（返工）策
704 略。

705 连续制造系统应包含基于风险评估确定的适当采样位置，以检
706 测外来污染，同时避免在采样过程中引入不必要的污染风险。采样
707 位置和频率可以根据产品和工艺理解的改进来调整。

708 整合系统可以使用缓冲罐在病毒灭活等步骤之间进行流量调整，
709 或用于其他用途。使用缓冲罐时，应提前对此类缓冲罐中产品的相
710 关 RTD、均匀度和微生物风险进行评价和定义。

711 在考虑连续制造工艺的设施设计时，如果经过适当的论证，可
712 以使用开放式结构（开放大厅）布局中的封闭式系统，或使用对病
713 毒过滤后物料实施物理隔离的开放式系统。

714 **2.3 工艺监测和实时放行检测**

715 连续制造适用于各种不同自动化水平的监测方案。示例包括直
716 接放置在工艺容器或流动物料流中的在线传感器和进行自动采样的
717 在线分析仪。无论使用哪种监测方法，对连续制造工艺的适当阶段
718 进行适当监测可以及时进行数据分析，以确保操作过程处于控制状
719 态。在某些情况下，可以调整相关工艺参数，以保证过程中物料或
720 输出物料的质量。加强在线/线上 PAT 能力和开发用于工艺监测的自
721 动化系统，可以实现连续监测，以支持可能包括某些质量属性的 RTRT
722 的放行检测策略。对于无法使用线上或在线测定分析技术的质量属
723 性（如效价），有必要进行常规产品放行离线检测。同样，可能还需
724 要进行监测和控制的常规检测（例如，微生物分析方法和其他需要
725 长时间处理的检测）。

726 **3. 工艺验证**

727 **3.1 工艺验证方法**

728 批量制造模式下运行的工艺验证方法同样适用于连续制造工艺。
729 因此，验证范围仍然是证明连续制造具有所需质量属性产品的能力。

730 对于治疗性蛋白连续制造，选择任何方法来证明工艺性能和产
731 品质量的一致性，均应考虑所有潜在可变性因素。这可能包括单一
732 细胞库解冻达到体外细胞传代周期限度的收获物料中纯化批次间的
733 差异性，以及多个细胞库解冻的收获物中不同纯化批次间的潜在差
734 异性。如果经过论证，可将差异研究作为工艺确认的一部分或通过
735 替代研究进行评价。对于某些单元操作，如果经过论证，仍可以使
736 用缩小模型作为另一验证方法（如病毒清除）。

737 如果进行了论证，可以考虑使用其他的工艺验证方法（如连续
738 工艺确证）。关于连续工艺确证的更多详情，请参见本指导原则正文
739 的第 3.3 节和第 4.7 节。此外，在确定连续工艺确证方法的适用性时，
740 可以考虑诸如风险评估、小规模开发数据适用性、工艺模型以及与
741 连续制造工艺足够相似的分子处理经验等要素。

742 **3.2 运行时间考虑**

743 连续制造中生物反应器的运行时间可能比批量制造中生物反应
744 器的运行时间显著增长。无论生物反应器的操作模式如何，针对细
745 胞制造确立体外细胞传代周期限度的方法并无不同。对于之前在批
746 量生产模式运行下针对生物反应器操作确立的体外细胞传代限度，
747 可能不适用于在不同培养条件下，以连续制造模式运行的生物反应
748 器。如 ICH Q5A 中所述，生产中使用的体外细胞传代限度应根据在
749 试生产或商业化生产条件下达到或超过设定的体外细胞传代限度的

750 生产细胞的数据而定。

751 运行时间考虑应包括各种因素，如对所有外源因子（如病毒、
752 细菌、真菌、支原体）的控制，以及填料和膜寿命的影响。病毒检
753 测应按照 ICH Q5A 中的规定进行，并应建立适当的微生物控制策略。

754 **3.3 病毒清除验证**

755 ICH Q5A 中对于病毒安全和清除的一般建议同样适用于连续制
756 造。对于不适用于连续制造系统的建议，可以使用其他经过科学论
757 证的方法。

758 ICH Q5A 中专门论述了有关连续制造在小试模型确认等方面的
759 考虑。

760

761 **附件 IV：整合原料药和制剂连续制造**

762 **1. 引言**

763 本附件是对本指导原则正文的补充，提供了有关开发和实施整
764 合原料药和制剂连续制造工艺（以下称整合工艺）的额外考虑。将
765 以小分子片剂的整合工艺为例进行说明。说明示例及本附件中描述
766 的方法并非详尽无遗，也可以使用其他替代方法。

767 **2. 整合小分子原料药/制剂工艺**

768 2.1 原料药和制剂工艺步骤的特征

769 考虑到原料药和制剂工艺步骤间的差异，能帮助设计适当的整
770 合工艺。例如，原料药和制剂生产工艺步骤可能有不同的停留时间
771 (RTs)，以及添加液体或固体输入物料的惯例可能导致过程测量频
772 率的不同。上述差异可能影响设备选择、设备连接、缓冲管线或缓
773 冲罐、过程中测量和物料分流的位置。

774 2.2 整合工艺示例

775 一个完整的整合原料药和制剂工艺如图 4 所示，但并不代表监
776 管流程图。该图显示了以下要素：

- 777 • 液体和固体物料的添加点
- 778 • 原料药和制剂生产的各工艺步骤
- 779 • 原料药和制剂连接处的工艺设计
- 780 • 所有在线/近线/离线测量的采样位置，包括过程分析技术
781 PAT（如 T1 至 T5 所示）
- 782 • 所有分流点（如 D1 至 D4 所示）

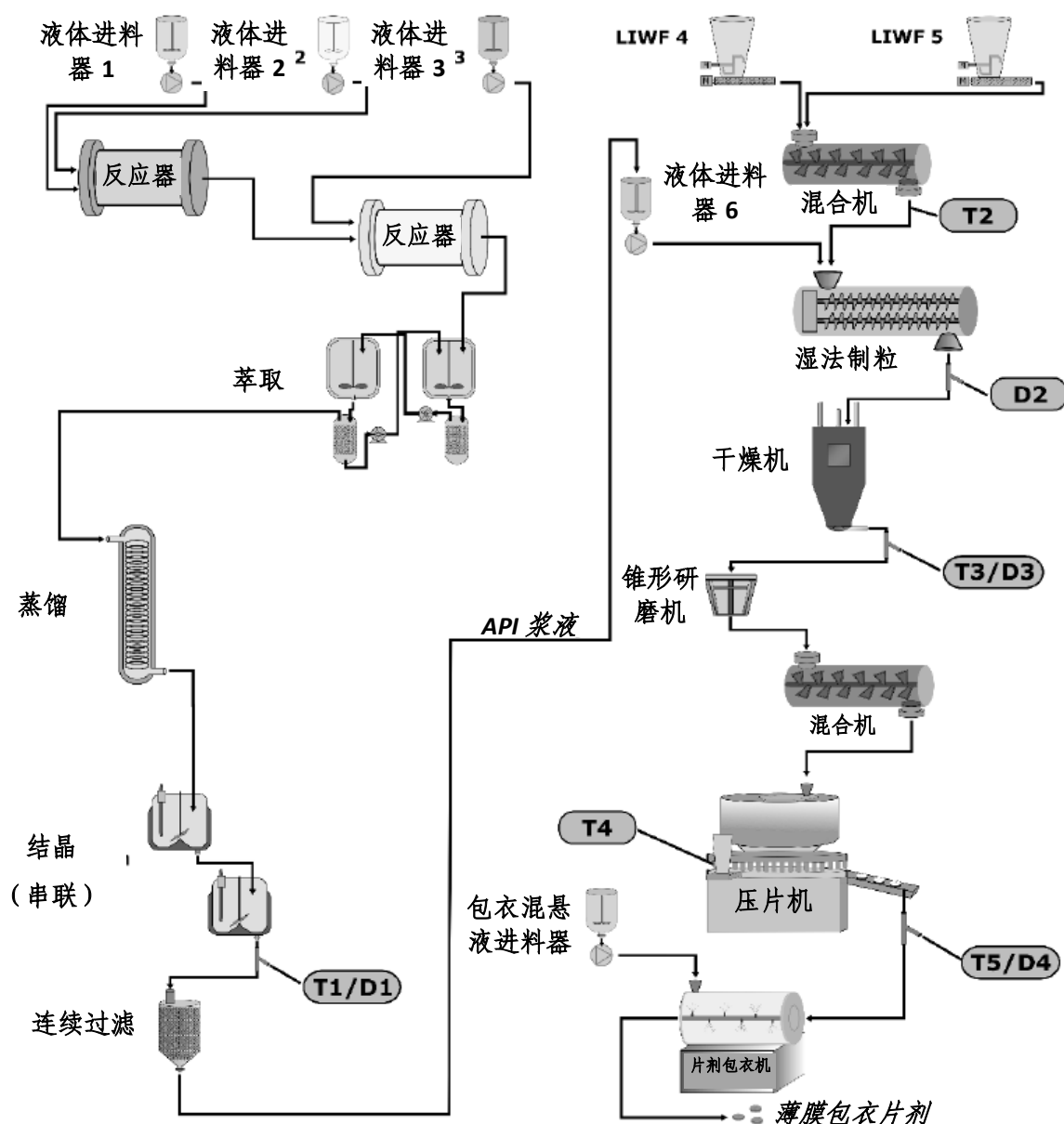
783 该示例中，通过化学反应（使用流式反应器）、连续结晶和横流
784 过滤获得高浓度原料药结晶浆液。采用湿法制粒工艺来生产片剂制
785 剂，从而可以通过连续过滤线将原料药和制剂工艺整合在一起。高
786 浓度的原料药结晶浆液可作为原料药来源和制粒液体，未使用缓冲
787 管线或缓冲罐。

ICH Q13 指导原则

788 其他工艺方案（包括不同的纯化方法、缓冲罐、批次混合和连
789 续单元操作等）也可用于整合工艺设计。如果工艺设计不涉及晶体
790 分离，则应提供关于如何保证原料药纯度的详情描述。

791

图 4: 整合原料药和制剂连续制造系统的示例



T1 - T5: PAT 和近线采样检测位置
 D1 - D4: 分流点
 LIWF 4、LIWF 5: 失重式进料器

792

793 **2.3 工艺设计、监测和控制**

794 图 4 所示依据监测点划分几个工艺阶段（即从第一个原料药反
 795 应器一直到位置 T1，从 T1 到 T2 的工艺步骤等）。采样策略可以根据
 796 单个步骤、工艺阶段或整个工艺的 RTD 特征制定。该示例中，考虑

ICH Q13 指导原则

797 到合适的采样频率、检测方法、测定所需时间和仪器能力，原料药
798 工艺阶段的 RT/RTD 提供了合适的时间框架，以实时监测原料药的质量。
799 必要时，在位置 T1/D1 对原料药采样以进行离线检测，或用于
800 原料药分流。物料分流会影响质量流量，可能需要在下游操作中考
801 虑 RTD 的补偿策略。

802 通过 DOE 或其他合适的研究识别的可允许波动(包括轻微扰动)
803 被纳入工艺控制策略。例如，物料添加和反应器的工艺参数范围，
804 以及相关扰动的强度和持续时间，可以根据结晶步骤纯化能力范围
805 内的变化确定，因此不会对原料药纯度和杂质谱产生不良影响。既
806 定阈值还包括一个额外的基于风险的安全性阈值，以确保所有不合
807 格的物料会被分流。超出此类阈值的变化会导致使用适当的物料追
808 溯方法（例如，RTD 模型）进行物料分流。

809 对设备性能进行持续评估有助于预测和预防潜在问题，并确保
810 连续制造工艺能够长期按预期运行。两个示例如下：（1）在连续过
811 滤过程中，监测过滤器的压差，以评估过滤器的完整性(最大压力)，
812 以防止过滤失效；（2）在使用失重式进料器（LIWFs）进料时，监测
813 进料器的螺杆速度与其最大能力的关系，可反映进料器的低填充水
814 平。特别是在长时间运行过程中，监测设备性能可辅助确保工艺控
815 制。

816 2.4 启动和关闭

817 由于转化类型(如化学转化与物理转化)和设备中停留时间(RT)
818 的差异，整合原料药和制剂工艺的各个单元操作可能在不同的时间

819 完成其预期操作。当存在此类差异时，对启动和关闭顺序的合理安
820 排，可以实现产品更快地收集，并减少浪费。

821 **2.5 系统动态和物料可追溯性的 RTD 特性**

822 RTD 特性请参考本指导原则正文。考虑到液体和固体流等方面，
823 整合工艺可能会使用不同的方法或标示物来表征不同工艺阶段。

824 **3. 质量标准和批数据**

825 **3.1 原料药质量标准**

826 整合原料药和制剂工艺中即使未分离原料药，也应根据 ICH Q6A
827 和其他 ICH 相关指导原则制定原料药质量标准，并论证其合理性。
828 原料药质量标准的制定定义了原料药的质量，同时也有利于管理生
829 命周期活动（如设施变更），不良事件调查和产品召回，以及开发药
830 典各论。

831 虽然制定了原料药质量标准，但在整合工艺得到了合适的控制
832 时，可能不需要常规原料药检测。可以定义一套工艺性能标准，若
833 符合工艺性能标准，则可以判定原料药“如果进行检测，符合质量
834 标准”。为确保在产品的生命周期内对原料药的质量进行全面监测，
835 应在定期和事件驱动的基础上，使用相关采样计划在适当位置对纯
836 化的原料药进行检测，以验证其是否符合原料药质量标准。需要定
837 义和论证定期确认的频率。可以根据制剂的生产频率和时间进行原
838 料药的定期确认。可以根据供应商、起始物料、合成条件或其他考

ICH Q13 指导原则

839 虑风险的因素的变化来进行基于事件的确认。关于定期检测的更多
840 详细描述可参见 ICH Q6A。

841 工艺设计中应包括适当的采样位置，以对原料药进行检测（例
842 如，图 4 中的位置 T1）。为了能够进行检测而对样品进行的任何处
843 理（例如，为检测晶型而对结晶浆液进行干燥处理）均可以纳入检
844 测方法中。原料药质量标准应确定采样位置。

845 虽然原料药未进行分离，但申报资料中应对潜在杂质（如有关
846 物质、残留溶剂、催化剂）的来源和去向、杂质去除的稳健性以及
847 原料药中杂质在制剂中的残留进行充分讨论。整体控制策略中应包
848 括杂质形成和去除控制。

849 3.2 制剂质量标准

850 除非根据 ICH Q6A 证明是合理的，在整合工艺中，与原料药质
851 量相关的属性通常包括在制剂质量标准中。因此，整合工艺中的制
852 剂质量标准比批量制造工艺的质量标准范围更广，在适当的情况下
853 可能包括原料药有关物质、残留溶剂（用于原料药合成）、元素杂质
854 等。制剂质量标准中规定的杂质可能与原料药质量标准中规定的杂
855 质不同（例如，致突变杂质）。

856 应在制剂质量标准表中适当确定采样位置，原因是可能需要在
857 原料药纯化步骤之后（制剂形成之前）进行一些检测（如上述原料
858 药定期确认检测）。

859 整合工艺的原料药和制剂检测方法如表 4 所示。所列检测属性

ICH Q13 指导原则

- 860 均与本示例相关。在选择适当的检测属性和检测计划时，应考虑各
- 861 整合工艺的具体详情。

表 4: 整合连续制造检测方法的示例

检测属性 ¹	定期检测的原料药质量 标准		每批常规检测的制剂质量 标准	
	检测	采样位置 ²	检测	采样位置 ²
性状	N/A	N/A	√	包衣片剂
鉴别	√	使用制剂检测结果	√	片剂进料器中 PAT (T4)
晶型 ³	√	采样位置 T1	N/A	若经论证, 不需检测
手性 ⁴	√	采样位置 T1	N/A	若经论证, 不需检测
粒度	√	采样位置 T1	N/A	不检测
纯度	√	采样位置 T1	N/A	不检测
含量测定	N/A		√	片芯, 采样位置结合了 T4 (混合均匀度) 和 T5 (片重)
杂质	<i>原料药和制剂的杂质质量标准可能存在差异</i>			
有关物质	√		√	
残留溶剂	√	采样位置 T1 (近线高效液相色谱法 (HPLC)) ²	√	采样位置 T1 (近线 HPLC) ²
元素杂质	√	相色谱法 (HPLC)) ²	√	或

ICH Q13 指导原则

致突变杂质	√		√	包衣片剂 (离线 HPLC 检测), 如适用
溶出度	N/A	N/A	√	包衣片剂
剂量单位均匀度	N/A	N/A	√	未包衣片剂
水分	N/A	N/A	√	包衣片剂
微生物限度	N/A	N/A	√	包衣片剂

863 ¹ 包括根据 ICH Q6A 规定, 为确保原料药的鉴别、规格、质量和纯度
864 以及制剂的生物利用度而进行的必要检测。

865 ² 对于原料药和制剂质量标准的通用检测项目, 只需进行一次; 原料
866 药和制剂可使用同一检测结果。

867 ³ 该示例中, 晶型视为原料药的一个关键质量属性, 因此需要定期检
868 测。制剂不检测晶型, 原因是经证明, 制剂加工过程中无形式变化。

869 ⁴ 该示例中, 手性视为原料药的一个关键质量属性。

870 3.3 批数据

871 虽然未分离原料药, 但在工艺开发过程中, 可以使用小的、有
872 计划的分流来获得代表商业原料药的批数据。

873 4. 稳定性要求

874 4.1 原料药稳定性

875 因为原料药在一个整合工艺中未分离和储存, 所以原料药稳定
876 性数据不适用于定义复检期。然而, 在生产中断期间, 设置保持时
877 间可以临时储存原料药。在无数据支持保持时间的情况下, 应丢弃

878 在工艺中断期间形成的原料药。原料药稳定性数据可能适用于其他
879 方面，如支持内部标准品的储存和了解产品的稳定性概况。

880 **4.2 制剂稳定性**

881 ICH 稳定性指导原则和本指导原则正文的第 4.5 节适用。

882 **5. CTD 中原料药和制剂信息的位置**

883 根据 ICH M4Q，原料药和制剂信息分别参见申报资料中 CTD 第
884 3.2.S 节和第 3.2.P 节。可以根据整合原料药和制剂的工艺步骤与相
885 应章节的相关性来对其进行描述。例如，在本附件提供的工艺示例
886 中，由于连续过滤工艺与原料药浓度相关，可参见 CTD 第 3.2.S 节。
887 CTD 第 3.2.P 节中提供了整合流程图，并在第 3.2.S 节中引用。

888

889 附件 v：关于管理扰动的观点

890 1. 引言

891 本附件介绍了连续制造过程中可能出现的瞬时扰动（本附件中
892 以下简称为扰动）管理方法的示例。本附件中所讨论要点并非详尽
893 无遗，也可以使用其他替代方法。

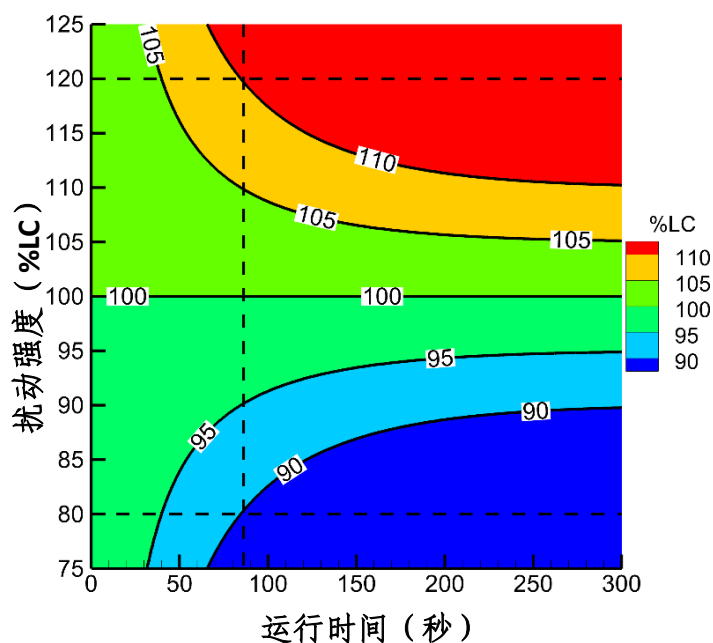
894 2. 背景

895 扰动可能会导致产品质量出现变化。前期工艺步骤中的某些产
896 品质量变化可通过下游工艺步骤解决。质量变化的程度和在后续步
897 骤中解决此类变化的能力受到扰动的幅度、持续时间和频率的影响。
898 确定此类参数的可允许范围并建立适当的可接受标准，将有助于制
899 定管理扰动的有效策略。

900 制造商可以使用不同方法（如 DOE、RTD 研究或两者的结合）
901 来了解扰动的影响。以基于 RTD 模型的漏斗图预测为工具，可以有
902 效了解扰动的幅度和持续时间对物料质量的定性和定量影响。制剂
903 连续制造工艺中原料药进料漏斗图如图 5 所示（与附件 2 中的示例
904 相似）。漏斗图特定于 RTD 模型开发中使用的处方和工艺条件。漏斗
905 图提供的信息有助于选择适当的扰动可接受标准。例如，以下漏斗
906 图中虚线显示，持续时间少于 90s， $\pm 20\%$ 的扰动不会导致混合物
907 中的药物浓度超过 90%-110% 标示量（LC）。

908

图 5: 原料药进料漏斗图的示例



909

910 3. 扰动管理

911 考虑到连续制造系统的具体细节和扰动风险，制造商可以开发
 912 不同方法来管理扰动。考虑到不同的扰动风险，三个示例如下：

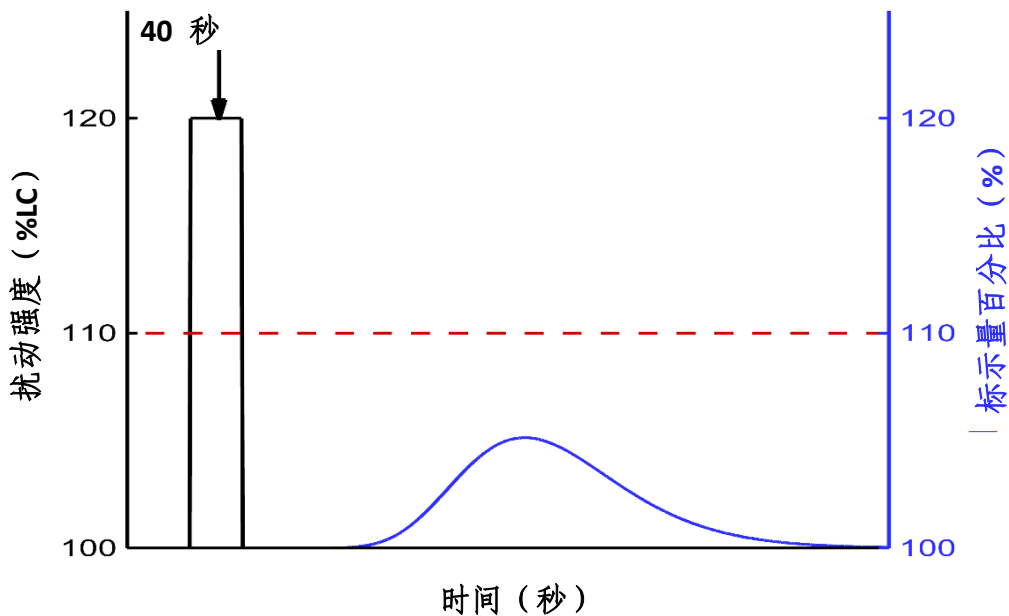
- 913 • 例 1: 扰动幅度和持续时间符合预先定义的扰动可接受标准，
 914 且发生不频繁。
- 915 • 例 2: 扰动幅度或持续时间超过预先定义的扰动可接受标准，
 916 且发生不频繁。
- 917 • 例 3: 各扰动幅度和持续时间符合预先定义的扰动可接受标
 918 准，但观察到多个发生频繁的扰动。

919 考虑到所有其他被监测的参数均符合预先定义的可接受标准，
 920 此类通用示例集中于展示来自 LIWF 的扰动对连续制造工艺混合物
 921 中药物浓度的影响（类似于附件 II 中所述）。此类示例使用了漏斗图

922 (图 5) 中的信息, 出于讨论的目的, 假设 LIWF 扰动的强度和持续
 923 时间的可接受标准为 $\pm 20\%$, 持续 80 分钟。此类示例有助于说明在
 924 选定情况下, 管理扰动的重要考虑因素, 这也可能适用于原料药和
 925 其他连续制造工艺。

926 3.1 扰动示例 1

927 图 6: 在扰动可接受标准内的罕见扰动示例



928

929 说明: 图 6 显示了一个原料药 LIWF, 其中包括一个罕见的瞬时
 930 $+20\%$ 流量峰值, 持续时间 40 秒, 在预先定义的扰动可接受标准范
 931 围内。该扰动会导致进入混合机的原料药数量有所增加, 然后再恢
 932 复到正常运行状态。漏斗图 (图 5) 显示, 在该扰动发生之后, 由
 933 于进行返混, 混合物中的原料药浓度仍在 $90\%-110\%$ 的可接受标准范
 934 围之内。通过额外的质量检查, 如在合适的位置测量原料药浓度(即,
 935 在压片进料框架处进行 NIR 测量), 确认混合物浓度在 $90\%-110\%$ 以

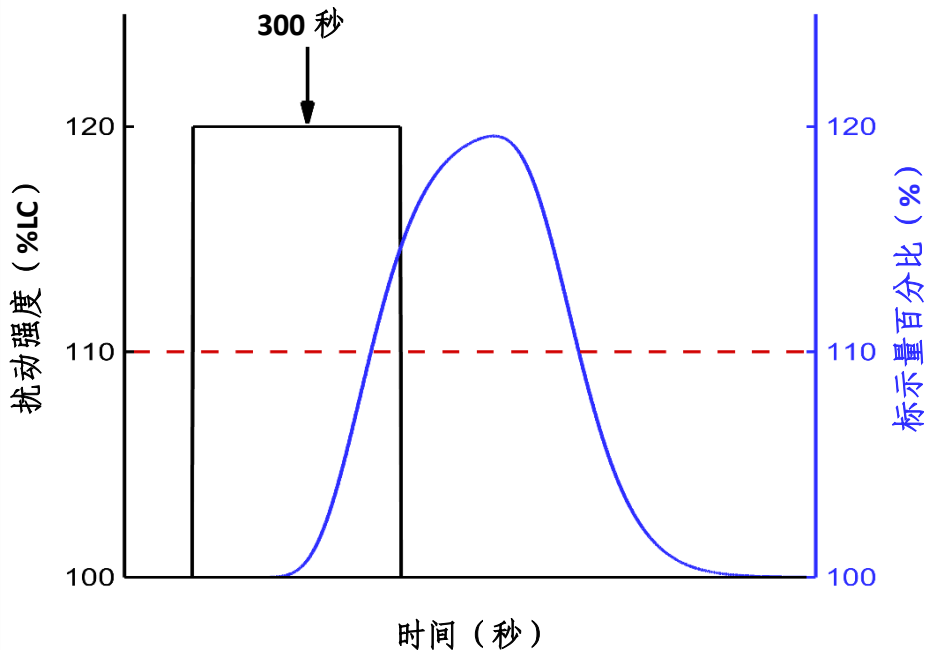
936 内。

937 影响：尽管该扰动表示相对正常操作的偏离，但输出物料的质量
938 量并没有受到影响，原因是扰动的强度/幅度和产品质量符合其预先
939 定义的可接受标准。

940 措施：无物料被分流。继续收集输出物料，继续运行工艺。不
941 需要进行调查，原因是已在开发过程中对这种扰动进行了评价，并
942 且已了解其来源和其对物料质量的影响。

943 3.2 扰动示例 2

944 图 7：在扰动可接受标准外的罕见扰动示例



945 说明：图 7 显示了一个原料药 LIWF，其中包括一个罕见的瞬时
946 +20%的流量峰值，持续 300 秒。该扰动在预先定义的扰动可接受标
947 准之外。该扰动会导致进入混合机的原料药数量有所增加，然后再
948

ICH Q13 指导原则

949 恢复到正常运行状态。漏斗图（图 5）显示，在该扰动发生之后，
950 混合物中的原料药浓度超过了 90%-110%的可接受标准。通过额外的
951 质量检查，如在合适的位置测量原料药浓度（即，在压片进料器处
952 进行 NIR 测量），确认混合物浓度超过了 110%。

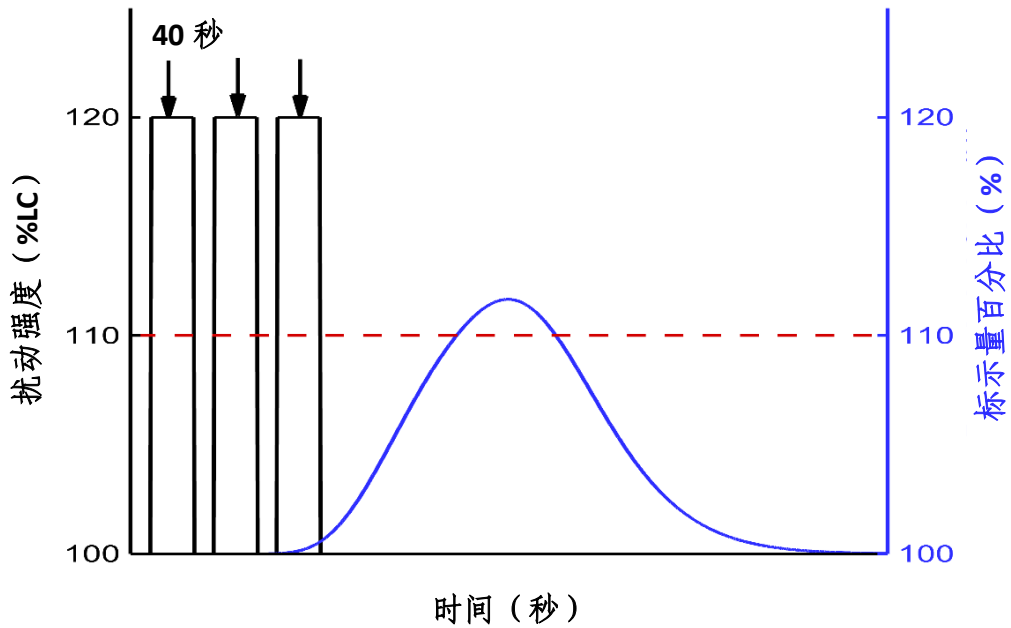
953 影响：输出物料的质量受到不良影响，原因是扰动持续时间超
954 过了预先定义的可接受标准。

955 措施：不合格的物料按照预先设定的程序分流，同时，继续运
956 行工艺程序，并由自动化系统控制开始和结束分流的时间。在不合
957 格的物料完全分流后，系统会恢复至正常的物料收集模式。应同时
958 进行调查，以确定根本原因。

959 分流量：物料分流量取决于所用的控制策略（包括物料分流的
960 具体触发机制），以及从扰动检测点到物料分流结束点的工艺动态。
961 将置信区间纳入 RTD 中，可以提供一個安全性阈值，以确保所有不
962 合格的物料均从批次中分流。确立物料分流标准还考虑了其他因素，
963 如采样策略、追溯和去除物料的能力。

964 3.3 扰动示例 3

965 **图 8：在扰动可接受标准之内但频繁发生的扰动示例**



966

967

968 说明: 图 8 显示了一个原料药 LIWF, 其中包括多个频繁的瞬时
 969 +20%的流量峰值, 各持续时间 40 秒, 导致进入混合机的物料量出
 970 现可变性。

971 影响: 虽然各扰动符合预先定义的扰动可接受标准, 但这些扰
 972 动在短时期内频繁发生。该示例中, 系统不能充分抑制多个扰动的
 973 影响, 因此出现了不合格的物料。

974 措施: 密切监测此类扰动对系统性能和输出物料质量的影响(如
 975 NIR 方法, 控制策略的其他要素)。继续运行工艺和收集产品, 直到
 976 控制策略中有一个或多个要素不符合预先定义的可接受标准。一旦
 977 物料不符合标准, 则根据预先建立的程序进行分流。如果频繁发生
 978 的扰动持续存在, 则可以暂停工艺运行。开展调查, 以了解此类频
 979 繁发生的扰动出现的根本原因。基于此类调查, 可以采取预防措施,
 980 以避免出现设备故障和对关键质量属性的不良影响, 确保工艺性能

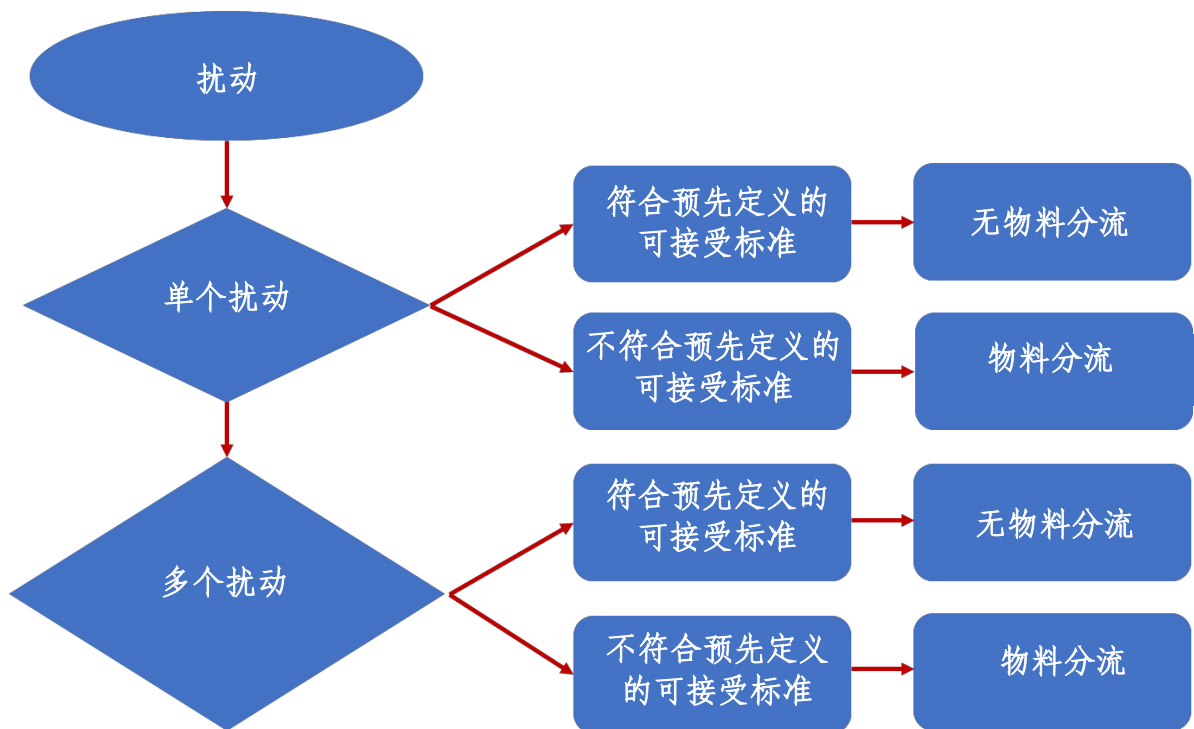
981 (如稳健性)等。此外,也可能需要对过程能力进行评估或其他评
982 价。可以考虑针对扰动发生频率设定可接受标准,以辅助扰动管理。

983 分流量:分流量与本附件第 3.2 节中所述一致。调查完成后,
984 将基于调查对分流物料和整个批次的处置进行评估。

985 3.4 总结

986 图 9 概述了上述三个示例可能出现的情况、潜在风险及缓解策
987 略。

988 图 9: 物料分流决策树



989
990
991