

目录

1 引言	7
1.1 良好规范指南的基础	8
1.2 全球接受/授权	9
1.3 范围	12
1.4 目的	12
1.5 获益	13
2 工艺验证生命周期中使用的基本术语	15
2.1 工艺验证生命周期各阶段	15
2.2 阶段1工艺设计/药品开发	16
2.3 阶段2重要术语和各分阶段	17
2.4 阶段3 持续（持续ongoing）工艺确认和其分阶段	18
2.5 重要统计学术语	19
3 设计开发阶段（阶段1）	21
3.1 将统计学用于工艺验证阶段1	22
3.2 评估阶段1的差变性	24
3.3 利用阶段1数据	28
3.4 确定设计空间和控制策略	31
3.5 验证主计划	44
3.6 为阶段2（工艺效能确认）做准备	45
4 厂房、公用设施及设备的设计和确认（阶段2.1）	49
4.1 概述和背景	49
4.2 审核正在被制定的设备确认范围	50
4.3 产品和工艺对厂房、公用设施及系统的影响	50
5 初始工艺确认活动（阶段2.2）	53
5.1 确定初始工艺验证批次的适当数量和批次间差变性评估	53
5.2 确定基于科学和统计的工艺验证验收标准和取样计划	58
5.3 工艺验证（工艺效能确认）可接受标准	67
5.4 阶段2.2 工艺回顾	73
6 持续工艺确认（阶段3）	77
6.1 确定持续工艺确认计划	77
6.2 持续工艺确认	79
6.3 确定持续工艺确认中基于统计学的常规取样和检测计划	82
6.4 溶出度	91
6.5 评价老产品是否需要强化监测/测试	93
6.6 定期回顾和重新验证	95
6.7 报告：频次、建议采取的进一步措施、与年度产品回顾(APR)的关系	97
7 委托生产	99
7.1 委托开发、生产及包装单位与许可持有者之间的关系	99
7.2 持续合规与确保灵活性	99
7.3 阶段1最佳规范	99
7.4 阶段2最佳实践	101
7.5 阶段3最佳实践	102
7.6 阶段节点流程	102
7.7 监管检查的期望	105
7.8 合同开发、生产及包装单位—专项委托和全过程委托模式的比较	105

8 变更管理	107
8.1 变更管理原则	107
8.2 变更生产场地	109
9 附件1—案例研究：老产品 (legacy product)	111
9.1 执行摘要	111
9.2 案例研究概述和背景	111
9.3 关键质量属性的抽验操作特征曲线 (OC Curve)	114
9.4 估计用于工艺验证阶段2.2方案的样品数量	118
9.5 评估阶段2.2数据	119
9.6 产品风险评价和持续工艺确认的强化控制策略 (阶段3.1)	122
10 附件2—NDA产品案例研究：小分子	125
10.1 案例研究1：为CPV选择CQA和PP—利用ISPE PQLI®指南第2部分示例【35】中的数据，采用基于风险的模式来确定小分子新药产品的持续工艺确认流程	125
10.2 案例研究2：减少批量的工艺效能确认	132
11 附件3—NDA产品案例研究：大分子或生物源性的产品	143
11.1 案例研究1：大分子示例柱层析步骤—CPV【35】参数选择	143
11.2 案例研究2：细胞培养产品的工艺验证	149
12 附录4—委托生产产品案例研究	159
12.1 案例研究1：设计过程中的信息传递不足	159
12.2 案例研究2：允许灵活性	160
13 附录5—确定工艺效能确认批次数量的补充信息	161
13.1 进一步解释在确定PPQ批次数量准备过程中的风险评估【34】	161
13.2 基于风险的方法采用ISPE PQLI®系列第2部-示例【8】确定PPQ的批次【34】	165
14 附件6—统计学详述	173
14.1 取样方案的取样操作特征 (OC) 曲线和可接受标准	173
14.2 双侧容忍区间的k值近似值	175
14.3 生成双侧容忍区间可接受限值表的方法	175
14.4 USP UDU<905>测试【46】基于覆盖率85%—115%的OC曲线	176
14.5 “精确”方法—统计学详情	176
14.6 以下的R程序可为“精确”方法生成可接受限值表	179
14.7 使用多边形对精确法的可接受区域取近似值	180
14.8 可接受限值表的图形化比较s	182
14.9 用抽验操作特征曲线帮助选择取样方案	183
14.10 计算容忍区间端点的公式【54】	185
14.11 溶出度可接受限值表	186
15 附件7—参考文献	191
16 附件8—词汇	195
16.1 缩略语和缩写	195
16.2 术语解析	199