

出國報告(出國類別：出席研討會)

**參加國際藥品法規協和會(International
Conference on Harmonization, ICH)
修訂「安定性試驗基準 ICH Q1/Q5C」工作組
出國報告**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林邦德科長

派赴國家：韓國仁川

出國期間：111 年 11 月 12 日 至 105 年 11 月 17 日

報告日期：111 年 12 月

壹、 摘要

國際藥品法規協和會(International Conference on Harmonization, 簡稱 ICH) 起始於 1990, 會員包括衛生主管機關及醫藥業界代表, 藉由討論醫藥的科技與醫藥品查驗登記所需技術文件資料, 共同推動製藥研發與國際醫藥法規的調和, 以達到讓全球病患能即時的使用到更安全、有效及高品質醫藥品。隨著全球醫藥科技進展, ICH 也逐漸成長, 為了增加全球醫藥產業界的參與及 ICH 影響力, 並讓醫藥主管機關與產業間的運作更透明化, 加速藥品開發與查驗登記流程, ICH 在 2015 年成立 25 週年時進行了組織改造, 由歐洲、日本、美國、加拿大及瑞士等會員組織發起並成為管理會員, 依照瑞士法律組成 ICH 協會 (ICH Association), 原協會的任務不變, 而是對簡化流程與組織架構進行改革, 以縮短病患採用新醫藥品所需要的時間。

「安定性試驗指引(Q1A)」是 ICH 首批定稿的指引之一, 後續發布了其他特定的安定性主題指引形成 Q1 系列(Q1A-E), 做為原料藥及製劑藥品新藥查驗登記執行安定性試驗所遵循標準, 另有其中有一個單獨的 Q5C 指引適用於生技產品之品質及生技產品之安定性試驗。隨後, ICH Q8-Q12 增訂了重要藥物開發、製造的“基於科學和風險的方法”的概念。緣此, ICH 由品質討論組 (Quality Discussion Group 簡稱 QDG) 安定性系列 (Q1/Q5C) 提出修訂建議, 希望藉由指引的更新和修改使其更現代化並與其他品質相關指引(ICH Q8-Q12)在科學和風險評估上一致、增強業者和主管機關對於安定性試驗和產品理解並減免部分常規藥品上市前查驗登記或聲明生命週期間辦理變更所需要提供的安定性試驗數據資料等。

關鍵字: 國際藥品法規協和會(ICH)、安定性試驗指引(Q1A)、ICH 品質討論組 (QDG)、生技產品之品質：生技產品之安定性試驗 ICH Q5C、醫藥品研發(ICH Q8)、品質風險管理(Q9)、藥品品質保證系統(Q10)、化學與生物原料藥之開發與製造(Q11)、藥品生命週期管理(Q12)

目次

壹、 摘要.....	2
貳、 目的.....	4
參、 過程紀要.....	5
肆、 心得與建議事項.....	7
伍、 工作照片	11
附件.....	12

貳、 目的

「安定性試驗指引(Q1A)」是國際藥品法規協和會 (International Conference on Harmonization, ICH) 首批定稿的指引之一，早在 1993 年進入第 4 階段¹，接著在 2000 年代初期進行修訂 2 次為 Q1A(R2)，並增修多個進一步的指引，以英文字母表示，即 Q1B、Q1C... 等 ICH Q1 系列 (Q1A-Q1E)，作為以 Q1A(R2) 為主的“子章節”，已達成共識並建立了協和化的安定性試驗基礎。後來新增「生物技術/生物性藥品安定性試驗指引(ICH Q5C)」來解決此類藥品安定性試驗問題，另外於 2006 年 6 月撤回原先參考世界衛生組織規範(WHO)的 Q1F (氣候帶 III 和 IV 區域所需藥品查驗登記安定性試驗數據)，因為當時 ICH 成員的區域僅位於氣候帶 I 和 II。然而，自實施這些安定性試驗指引至今所獲得的經驗顯示，業者及管理機構對於 ICH Q1 系列/Q5 個別指引內容解讀以及如何組合在一起綜合判定上仍存在著有不確定性。此外，隨著科技的發展、分析檢驗方法的創新，新增其他與藥品安定性評估相關的 ICH 品質指引，包括如分析方法確效(ICH Q2)和分析方法研發(ICH Q14)中描述的分析方法以及控制策略 (ICH Q8 和 Q11)、品質風險管理原則(ICH Q9)、品質管理系統和藥品生命週期管理 (Q10 和 ICH Q12)等關於藥品安定性的要求，也增加了對於安定性評估額外的不確定性。這導致了應該加以解決與藥品安定性所有相關的技術問題，以在產品開發、查驗登記審查和稽查上能有調和化的方法及評估標準。

鑒於這些問題，ICH 大會於 2021 年 6 月批准了此主題，接著 ICH 管理委員會於 2022 年 11 月批准 Q1/Q5C 概念文件和業務計劃後，成立了 Q1/Q5C EWG 工作組來修訂安定性試驗指引，將精簡 Q1A-F 系列和 Q5C，把各種指引合併為一個專注於安定性試驗原則的指引，及考慮納入如先進療法的安定性考慮因素等新主題。

¹ **第一階段(Step 1):**由專家工作小組(EWG)根據指引草案進行討論及編寫技術文件、**第二階段(Step 2):**當大會(Assembly)同意批准 Step 1 之技術文件時，則為 Step 2a。當基於 Step 2a 之技術文件指引草案得到管理委員會(MC)之批准同意，則為 Step 2b、**第三階段(Step 3):**將由各國之藥政主管機關發布指引草案，並公開徵求意見，專家工作小組(EWG)根據收到之意見進行討論與修訂指引草案。**第四階段(Step 4):**當 MC 批准同意指引草案。**第五階段(Step 5):**為 ICH 各成員實施制定之規範。

參、 過程記要

時間	行程
11 月 12 日	啟程：台北/桃園-韓國仁川 住宿： Grand Hyatt Hotel
11 月 13 日 - 11 月 16 日 (4 天)	「ICH Q1/Q5C 安定性試驗基準」修訂專家會議 會議地點：Grand Hyatt Hotel - East Tower 會議室(2 樓 Ballroom A) 住宿：Grand Hyatt Hotel
11 月 17 日	回程：韓國仁川-桃園/ 台北

工作小組研討會議進行 4 天，其討論內容與結論分別摘要如下：

第 1 天 111 年 11 月 13 日

- 會議介紹、工作組成員(附件 1)及討論預計完成的項目。
- 安定性試驗基準(以下簡稱基準)目錄草案 (Table of Contents, TOC)
 - 調整基準的核心內容，必要時利用現有內容（目錄、概念文件及 QDG²所提供的意見等）
 - 參考 EFPIA³所建議的目錄架構
- 會議介紹及討論預計完成的項目
 - 調整關鍵名詞定義，參考現有的工具，如各國法規、藥典、WHO 及其他 ICH 基準等最新規範等，修訂、調和及/或新定義藥品安定性試驗基準」之詞彙表(Glossary)

第 2 天(111 年 11 月 14 日)

- 針對第一天管理委員會(MC)的意見再討論
 - 調整概念文件內容

² ICH 品質討論組 (Quality Discussion Group 簡稱 QDG) 為一個交換科學觀點討論 ICH 未來可能需要在品質相關領域協調化的技術性論壇。

³ 歐洲製藥工業協會聯合會(European Federal Pharmaceutical Industrial Association ; 簡稱 EFPIA)

- 安定性指標的原則及適用各種模式的條件
- 討論藥品光安全性評估指導原則 (Q1B)
- 氣候區安定性(Q1F/ WHO)
 - Zone IVb (HOT/High humidity | $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$)的儲存條件相關內容，建議業者可參考目前的加速試驗($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, $75\% \text{ RH} \pm 5\% \text{ RH}$)，於該類氣候區辦理查驗登記時提供相關的資訊

第 3 天(111 年 11 月 15 日)

- 在製程中及保存期間半成品安定性的考量
 - 建議增修關於原料藥及成品製程中作業和中間體及或半成品在完成最終產品前保持時間相關的注意事項，將參考歐美相關規範列入修訂草案中
- 準備大會報告的投影片(附件 2)
- Q9/風險管理
 - 需一步討論是否需要特定章節來規範安定性的風險評估建議
- 藥品安定評估模型
 - 在安定性基準裡增加實施安定性模型推估的原則。
- 安定性試驗計畫書
 - 將進一步討論是否在主文、附則或是兩者都增修關於安定性試驗計畫書的章節及相關的內容。另關於細胞及基因治療產品也許缺乏足夠的樣品或批次執行一般安定性試驗，也需要新增附則等。

第 4 天(111 年 11 月 16 日)

- 儲存條件的標示及有效期限的起算日期
 - 建立協調一致的儲存條件標示。
- 使用中安定性(in-use stability)
- 偏離試驗(Excursion testing)
 - 瞭解產品於運銷時，儲存條件的短時間偏離所造成之影響。

111 年 11 月 17 日返國

肆、心得與建議事項

一、建議持續參加 ICH Q1/Q5C 工作組會議:

持續的參加工作組會議並參與討論與提供意見及回饋，以深入了解「藥品安定性試驗基準」/「藥品安定性試驗基準：生物技術/生物性藥品之安定性」相關法規、指引之修訂定目的與其意涵。本次從起始會議到面斷面會議，參加工作與會議經過、心得與成果摘要如下:

1. 有關「ICH 安定性試驗指引(Q1/Q5C)」修訂案，緣起於 ICH 在 2018 年所成立的品質討論組(Quality Discussion Group 簡稱 QDG)透過問卷調查及線上會議討論結果，向大會(ICH Assembly)提出應優先修訂 ICH Q1/Q5C 的建議案，大會於 2021 年 6 月批准了此主題，接著於今(2022)年開始請各會員推派代表成立工作組，本人很榮幸的獲得本署推派參加。工作組成員包括來自會員各主管機關與業者公會代表共 30 餘人(附件 1)，於今年 9 月初進行線上起始會議起，定期每 2 週一次線上會議，依據 ICH 修訂指引的標準作業程序(SOP)，分別就問題檢視、訂定工作及畫、分析計畫的影響及事後評估等項目，討論修訂 Q1/Q5C 的概念文件和業務計畫內容，摘要如下

(1) 問題檢視:討論 ICH 安定性試驗指引 Q1/Q5C 修訂的目標為能解決下列 4 個關鍵問題:

- 目前的安定性試驗指引是以單獨的章節編寫，導致對這些章節內容為個別的解讀，而在相關章節的綜合判斷上會有不一致的情形。
- 廠商和主管機關通常對指引中的某些主題有不同的解釋。
- 目前安定性試驗指引沒有反映現代分析技術與工具。應結合使用安定性評估模型和風險管理的指引和相關訓練教材可以使患者即早獲得高品質醫藥品。
- 目前的安定性指引還未有關於先進醫療和新興生技醫藥等類型產品的安定性問題。

(2)訂定工作計畫

- 主要的產出(deliverables):預計將 ICH Q1(A-F)及 Q5C 合併產出一個

綜合的安定性試驗指引(ICH Q1)為核心指引，核心指引外的特定主題及特殊產品類型等修訂將另外整合為附件及/或附錄。

- 需要的資源:專家工作組應包括在化學、製造和管制 (CMC)、優良藥品製造規範 (GMP)、API/原料藥、藥品、小分子和大分子、統計和預測模型等領域的專業知識。並建議包括細胞和基因治療/ATMP 產品類型方面的專家，以幫助將此主題添加到修訂後的指引中
- 工作時程:預定為 3 年，在 2025 年底完成修訂。
- 其他:對於新增內容應同時增修訓練教材並提供個案等。

(3) 分析計畫(修訂指引)的影響: 修訂本指引可能給我們的主要利益關係者帶來哪些好處(社會、健康和財務面):

- 增加安定性試驗指引解讀和應用的協和化(減少對指引不同的解釋並增加與其他指引的一致性)。
- 提供作為支持新興醫療及突破性療法的架除期/再驗日期的工具，增進病患獲得這些重要藥品時程並減少浪費。
- 在指引中採用「知識策略(knowledge-based)」及「平台策略(platform-based)」，可以減少多餘重複的安定性試驗，提高效率並減少浪費及成本。

(4) 事後評估(Post-hoc evaluation):評估工作成果

在每個階段結束時，將通過概念文件和業務計畫進行比較來確定交付成果及其時間表是否符合規劃時程。完成訓練後，如果可行的話，可以向主管分發問卷調查以衡量其有效性。

因為新冠疫情關係，此次參加面對面會議成員共有 18 人，全程需帶口罩進行，另部分成員如加拿大、中國及沙烏地阿拉伯等代表有 12 人，係於面對面會議中以線上方式參加。經由前 3 天的會議討論，並依照大會管理委員會所回覆的意見修訂概念文件和業務計畫內容，於第 4 天向大會管理委員會報告並獲得批准後，正式成立了修訂安定性試驗指引(Q1/Q5C EWG)專家工作組，大會並將結果公布在 ICH 的官網上 <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>。

二、了解國際最新藥品安定性試驗法規趨勢，精進國內法規標準制定，與國際接軌

本 Q1/Q5C 工作組預計將精簡 Q1A-F 系列 和 Q5C，把各種指引合併為一個專注於安定性試驗原則的指引及考慮納入如先進療法藥品的安定性考慮因素等新主題。同時與 ICH 其他新增與藥品安定性評估相關的品質指引內容調和化，包括如分析方法確效(ICH Q2)和分析方法研發(ICH Q14)中描述的分析方法以及控制策略 (ICH Q8 和 Q11)、品質風險管理原則(ICH Q9)、品質管理系統和藥品生命週期管理 (Q10 和 ICH Q12)等，對於我國相關原料藥及製劑研發具有很大的助益，尤其是對規模較小的國內藥品研發公司、新創的 細胞治療及基因治療研發公司，能有一套協和化安定性試驗國際標準可讓申請者有所依循，將可減少業者研發時間，加速藥品之開發，故於後續 Q1/Q5C 草案產出後，應提醒國內相關單位業者關注此新指引之內容，對於草案內容有意見者可及時反應，以使未來產出之指引更符合國內需求。

三、比較分析國內目前採內 ICH 安定性試驗相關規範與差異處

我國在民國 73 年公告訂定並實施「安定性試驗基準」，為使國內製藥廠對其新申請之藥品，能在短期內評估其藥品之品質，並配合「優良藥品製造標準」之實施，期使製藥廠對於安定性試驗之實施有所依據，並在 75 年修訂部分基準內容、87 年起配合當時的 ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use)精神修訂基準、隨後分別於 94 年及 105 年參考 ICH 指引公告新修訂基準。我國自 2017 年正式加入 ICH 成為第 10 個法規單位成員後，持續的採認 ICH 的指引，其中與 ICH Q1 系列及 Q5 驗與我國目前鄉關安定性試驗基準對應如下表：

採認 ICH 指引		說明	適用範圍	發佈年份	我國相對應基準
Q1 Stability	Q1A (R2)	Stability Testing of New Drug Substances and Products	新成分原料藥及製劑之安定性試驗	2003	「藥品安定性試驗基準」(105 年 (2016) 3 月 11 日 部授食字第
	Q1B	Stability Testing: Photostability Testing of New	新成分原料藥及製劑之	1996	

		Drug Substances and Products	光安定性試驗			1041408733 號)
	Q1C	Stability Testing for New Dosage Forms	新劑型之安定性試驗(補充 Q1A)	新劑型之安定性試驗(補充 Q1A)	1996	
	Q1D	Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products	籃狀及矩陣試驗設計執行新成分原料藥及製劑安定性試驗	新成分原料藥及製劑	2002	
	Q1E	Evaluation of Stability Data	安定性試驗評估	新成分及其他藥品查驗登記安定性試驗結果評估	2003	
Q5 Quality of Biotechnological Products	Q5C	Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological / Biological Products	生技產品之品質:生技產品之安定性試驗	生物技術/生物性藥品	1995	「藥品安定性試驗基準:生物技術/生物性藥品之安定性」(92年(2003)12月11日衛署藥字第 0920331936 號)

我國現行之「藥品安定性試驗基準」/「藥品安定性試驗基準:生物技術/生物性藥品之安定性」與 ICH Q1/Q5 間仍有部分差異,建議未來一併配合 ICH Q1/Q5 修訂,如缺:

- ICH Q1A(R2)關於氣候區(climatic zones, I-IV)、平均動力學溫度(Mean kinetic temperature)等詞彙、
- ICH Q5C 關於生物技術/生物性藥品之安定性未包括實際生產規模 (Manufacturing-Scale Production) 及先導工廠/試製規模 (Pilot-Plant Scale) 等詞彙、
- ICH Q1B/光安定性試驗的中文指引、
- ICH Q1C/新劑型定義之中文詞彙、
- ICH Q1D/籃狀(涵括)及矩陣試驗設計部分範例,如以兩種不同單位含量藥品,減少 1/2 試驗頻率之矩陣設計;及
- ICH Q1E/安定性試驗評估關於籃狀(涵括)及矩陣試驗資料分析範例等。

工作照片

食藥署與查驗中心(CDE)參加ICH 大會成員合照



ICH Q1/Q5C 專家工作組大會報告



附件 1: 工作小組-專家名單

Q1/Q5C EWG Targeted Revisions of the ICH Stability Guideline Series

Rapporteur

- Ms. Megan McMahon (PhRMA)

Experts

ANVISA, Brazil

- Ms. Ana Cerulia Moraes do Carmo

APIC

- Ms. Joana Baptista

BIO

- Dr. Russell Hertzler
- Dr. Boris Zimmermann

CDSCO, India

- Mr. Rajappan Visvanathan

COFEPRIS, Mexico

- Ms. Noemi Sirena Sanchez

EC, Europe

- Dr. Greger Abrahamsen
- Ms. Sandrine Chiappini

EDQM

- Dr. Pascale Poukens-Renwart

EFPIA

- Dr. Carolyn Gordon
- Dr. Andrew Lennard

FDA, United States

- Dr. Ashutosh Rao
- Dr. Ramjay Vatsan

Global Self-Care Federation

- Ms. Vicki Blount

HSA, Singapore

- Dr. Shin Chet Chuah

Health Canada, Canada

- Ms. Paula Russell

IFPMA

- Mr. Shangjun Teng

IGBA

- Ms. Sandra D'Agostino-Ferlisi
- Mr. Pablo Martin-Saiz

INVIMA, Colombia

- Ms. Yenny Marcela Suárez González

IPEC

- Ms. Priscilla Zawislak

JPMA

- Dr. Junji Ohashi

MFDS, Republic of Korea

- Dr. Hyunkyung Kang

MHLW/PMDA, Japan

- Dr. Takashi Kameda
- Dr. Tatsuo Koide

NMPA, China

- Dr. Peng HOU

PhRMA

- Mr. Joseph Zelhof

SFDA, Saudi Arabia

- Mr. Hani Alharbi

Swissmedic, Switzerland

- Dr. Martin Leu

TFDA, Chinese Taipei

- Mr. Pang-Te Lin

TITCK, Turkey

- Ms. Nilüfer Burcu Er

WHO

- Dr. Nkaelang Modutlwa

Rapporteur Supporter

- Mr. Robert Timpano (PhRMA)

*The Rapporteur Supporter does not participate in technical WG discussion.

附件 2 大會報告投影片



ICH Q1/Q5C Revision

**Report to the Assembly
Incheon meeting, November 2022**

Megan McMahon, PhRMA, Rapporteur
International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use



ICH Q1/Q5C WG Report to the Assembly

Outline

- Overview of topic
- Status before the meeting
- Progress made at the meeting
- Status at the end of the meeting
- Work Plan: Key Milestones and Activities
- Conclusions
- Requests to the Assembly
 - Work Plan endorsement
 - Request for addition SME support

2



ICH Q1/Q5C WG Report to the Assembly

Overview of topic

Revision of the ICH Stability Guideline Series Q1A-F and Q5C is recommended to:

- streamline the series by combining the various guidelines into a single guideline focused on core stability principles**
- promote harmonised interpretation by addressing potential gaps and areas of ambiguity**
- address additional technical issues, including relevant stability strategies and innovative tools that strengthen the application of risk management**
- alignment on new topics for inclusion, such as stability considerations for advanced therapies**

3

Status before the ICH meeting

- **The Q1/Q5C informal working group convened in mid-August, 2022.**
- **A proposed concept paper and business plan were submitted for Management Committee review and feedback Oct. 28, 2022.**
 - The concept paper was built using the endorsed concept paper outline provided by the ICH Quality Discussion Group (QDG).

4

Progress made at the meeting

- **Received and addressed feedback on the concept paper provided by the Management Committee.**
- **Reached initial alignment on key stability principles and concepts across product types.**
- **Initiated alignment on key stability terms and identified revisions to ICH Q1 and Q5C glossary that will be needed to incorporate additional product types and concepts.**

5

Progress made at the meeting

- **Held initial discussions on how the guideline will be organized. This will be further built/defined based on QDG completed work.**
- **Defined topics where we need to collect multiple diverse case studies to identify best path forward for guideline.**
- **Held initial discussions on what annexes and training materials may be required. The WG goal is to incorporate as many common principles as possible into the core guideline.**

6

Progress made at the meeting

- **Held deep dive discussions on several topics, including photostability, climatic zones, hold time studies, modelling, risk management, protocol development.**
 - Topic discussions were used to identify where guidance may be applicable to all product types and where caveats or product specific guidance may be needed.
- **Will identify next steps, including definition of sub-teams for technical topic guideline drafting.**

7

Work plan: Expected future Key Milestones

Expected Completion Date	Deliverable
January 2023	Define initial sub-set of guideline sections to be drafted and identify section leads
June 2023	Initial sub-set of sections drafted with constituency (internal party) review/feedback received
November 2023	Initial draft of all guideline sections/annexes for EWG alignment
June 2024	Address constituency (internal party) review/feedback for full draft
November 2024	Step 1 completion

8

Conclusions

The working group made progress in the following areas:

- **Alignment on key stability principles, which will provide an anchor for the team as we move forward.**
- **Initial deep dive discussions/alignment on key stability topic areas that will require significant attention during the revision.**
- **Developed stronger working relationships**

9

Requests to the Assembly

- **The Q1/Q5C requests endorsement of the work plan, provided on Slide 8.**
- **As this group progresses toward formation of an EWG, the working group requests membership be expanded to provide additional expertise in the area of Cell and Gene Therapy/ATMP product types to help add this topic in the revised guidance.**

10

For information : Requests to the MC for face-to-face meeting

- **The Q1/Q5C WG requests to meet face-to-face at the next ICH meeting (June 2023) to maintain progress toward Step 1.**

11

Thank you!

ICH Secretariat
Route Pré-Bois 20
1215 Geneva
Switzerland

E-mail: admin@ich.org

International Council for Harmonisation of Technical Requirements
for Pharmaceuticals for Human Use