

出國報告(出國類別：開會)

參加國際醫藥法規協和會 112 年第一次會議-ICH Q13-推動工作小組
出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：夏蓉蓉技正

派赴國家：加拿大（線上參加）

出國期間：112 年 6 月 10 日至 112 年 6 月 14 日

報告日期：112 年 8 月

摘要

鑒於連續生產需有國際協和通用法規之需要，由美國 FDA 發起，經國際醫藥法規協和會（International Council for Harmonisation，簡稱 ICH）同意，於 107 年 9 月成立 Q13 工作小組制定及協和未來各國核准以連續生產（Continuous Manufacturing，簡稱 CM）模式生產之產品查驗登記的一致性之指引，做為製藥工業開發及應用連續生產製程及藥品許可證查驗登記機關審核之依據。歷經 4 年編撰及參考公眾諮詢意見，ICH Q13 Guideline 於 111 年 11 月 16 日進入各國採用施行（Step 4）階段。

鑒於各界仍在摸索學習連續生產的新穎製藥技術，原 ICH Q13 專家工作小組成員成立 Q13 推動工作小組，將為法規單位及業界，針對最需要了解之主題撰寫訓練教材，其內容預計包括連續生產及訓練教材簡介（introduction to continuous manufacturing (CM) and Q13 training overview）、批之定義與批量（batch definition and batch size）、管制狀態及作業動態（state of Control and process dynamic）、作業管控（Process monitoring and control）、作業模型（process models）及原料藥與製劑安定性（drug substance and drug product stability）等項目，期提供更詳盡之說明，讓 Q13 Guideline 之使用者對連續生產有一致性且更清晰之瞭解。與指引本文之宗旨一致，與傳統批次生產要求一致之內容，將不在訓練教材中贅述。

Q13 IWG 預計於 113 年 6 月完成附有解說之簡報訓練教材。

關鍵字：ICH Q13、Continuous Manufacturing、CM、連續生產、ICH Q13 Training Material、ICH Q13 訓練教材、GMP、藥品優良製造規範

目錄

壹、會議目的.....	4
貳、會議過程.....	5
參、會議內容重點摘要.....	6
肆、心得與建議.....	9
附錄一.....	10
附錄二.....	14

壹、會議目的

鑒於近年來製藥工業已開始投入連續生產（Continuous Manufacturing，簡稱 CM）模式之研發及實際量產，由美國 FDA 發起，ICH 於 107 年 9 月成立 ICH Q13 專家工作小組，成員來自官方稽查、審查或衛生單位、以及業界公協會代表，共同制定一份官方及業界可採用之連續生產法規指引，以因應採連續生產之產品查驗登記申請趨勢之增加，適用範圍則包含小分子藥品及蛋白質藥品之原料藥及製劑，且不限於全程連續生產模式，即，如製程中有 2 個或以上之作業單元（unit operation）具系統整合之連續生產模式、其餘作業單元為搭配傳統批次生產模式者，其連續生產之部分亦得適用。

ICH Q13 專家工作小組於 107 年 11 月召開第一次會議，後續每半年參加 ICH 大會舉辦之定期會議，惟因新冠肺炎疫情爆發影響，自 109 年起部分會議改以視訊會議或虛實會議，以及撰擬過程中決議增加附則以範例輔助說明指引主文精神，致原預計以 3 年時程完成指引，實際共歷時 4 年完成，ICH 於 111 年 11 月 16 日公告 ICH Q13 Guideline。

鑒於各界仍在摸索學習連續生產的新穎製藥技術，ICH Q13 專家工作小組，向 ICH 大會之管理委員會（Management Committee）提出申請，經 ICH 管理委員會於 112 年 1 月 13 日核可 Q13 訓練教材概念文件（Training Material Concept Paper）（附錄一），同意由 Q13 專家工作組原有成員（附錄二），組成 ICH Q13 推動工作小組（Implementation Working Group, IWP），撰寫訓練教材。IWG 之目標為在 113 年 6 月完成附有解說之簡報訓練教材。

在本次會議前，IWG 成立後即透過視訊會議，討論及規劃訓

練教材之素材。本次會議重點則討論決定官方及業界對連續生產之關鍵需求與內容深度，並討論如何撰寫訓練教材及相關行政程序及資源等實務議題，期提供針對全球法規單位（包括審查及稽查）及業界所亟需了解主題之訓練教材。Q13 訓練教材將只針對連續生產特性加以說明，與傳統批次生產要求一致之內容，將不在訓練教材中贅述。

貳、會議過程

本次「112 年第一次國際醫藥法規協和會，ICH Q13 推動工作小組」會議進行方式為虛實並行，與會代表人員奉派於 112 年 6 月 10 日至 14 日線上參加，詳細背景及會議內容如下：

- 一、主辦與承辦單位：國際醫藥法規協和會。
- 二、會議時間：112 年 6 月 10 日至 112 年 6 月 14 日（加拿大當地時間）。
- 三、會議地點：加拿大溫哥華（實體/線上）會議。
- 四、出席人員：

ICH Q13 推動工作小組領導人為美國 FDA 的 Dr. Sau Lee，成員來自官方稽查、審查或衛生單位、以及業界公協會代表共 34 人，成員如 ICH Q13 網頁公布之代表人員姓名及單位。本次與會人員共計 30 人參與會議。

五、每日會議紀要：

第 1 天	6 月 10 日	討論針對訓練對象呈現方式及選定大綱項目所需內容細節與深度。
第 2 天	6 月 11 日	討論訓練教材呈現方式之實務執行問題及以小分組方式個別討論大綱項目所需內容細節與深度。
第 3 天	6 月 12 日	1. 完成向 ICH Assembly 報告之簡報投

		<p>影片內容。</p> <p>2. 討論訓練教材呈現方式之實務執行問題及以小分組方式個別討論大綱項目所需內容細節與深度。</p>
第 4 天	6 月 13 日	<p>1. 向 ICH Assembly 報告說明 Q13 訓練教材目標及預訂進度。</p> <p>2. 討論訓練教材呈現方式之實務執行問題及以小分組方式個別討論大綱項目所需內容細節與深度。</p> <p>3. 各小分組分享已討論之內容，確認整體方向能一致且能相互呼應且具連貫性。</p>
第 5 天	6 月 14 日	<p>1. 了解 ICH 對訓練教材是否有特殊規定或要求。</p> <p>2. 各小分組繼續討論訓練教材內容。</p> <p>3. 全體與會代表分享本次參加會議感言。</p>

參、會議內容重點摘要

- 一、 訓練教材之目標讀者包括製藥業者、官方之稽查及審查人員，讓各界了解如何使用及解讀 Q13 並減少全球各地對連續生產觀念水準不一致情形，以促進連續生產之發展，進一步能更大利用連續生產具更能迅速為病人提供藥品之優勢，並確保產品品質一致性。
- 二、 本次會議 Q13 IWG 業取得共識，Q13 訓練教材將詳細解釋 Q13 重要內容並探討於公眾諮詢（public consultation）期間收集的重要共通性疑問，包括下列項目：

1. 連續生產及訓練教材簡介（introduction to continuous manufacturing (CM) and Q13 training overview）；
2. 批之定義與批量（batch definition and batch size）；
3. 管制狀態及作業動態（state of control and process dynamic）；
4. 作業管控（Process monitoring and control）；
5. 作業模型（process models）；
6. 原料藥與製劑安定性（drug substance and drug product stability）。

三、 訓練教材將於 113 年 6 月完成一份附有旁白解說之簡報式訓練教材，完成後將置於 ICH 官方網頁（[ICH Official web site : ICH](#)）供讀者自行觀看。內容除了文字及說明，將輔以動畫或實境錄影，以利讀者了解連續生產及教材需傳遞之內容。因目前全球已有部分製藥業者及設備商，積極投入連續生產領域，Q13 IWG 可能徵求業者提供連續生產之錄影片段，惟依據 ICH 之規定，不得揭露業者名稱，避免產生外界誤解大會支持或偏好部分業者。

四、 在簡報式訓練教材之後，Q13 IWG 亦有未來提供實地訓練之構想，例如：在各地區舉辦演講、工作坊、舉辦藥廠觀摩（可能僅限官方人員參與）、或參訪投入連續生產研究之學術單位等。

五、 批之定義與批量（batch definition and batch size）。業者於送件連續生產產品之查驗登記，需自行依 Q13 Guideline 說明如何定義產品之「批」與「批量」，並於藥品生命週期中，依據 GMP 及藥品品質系統（pharmaceutical quality system，簡稱 PQS）控管製程之

穩定性。依據 Q13 Guideline，批量可由下列 3 種方式計算：投料量、產出量、或在所訂生產速率下之生產作業時間長度。「投料量」與傳統批次生產作業之批量定義較為相像。「產出量」在連續生產作業模式下，則有需要進一步說明之處：當連續生產之系統線上監測系統自動將大量不合格之中間產品或產品由產線排除，但製程仍持續投料至預訂產出量，在此情況下之「100%產率」能否代表製程具穩定性，需予釐清。放大批量時所採用之方式為加速生產速率抑或延長製程作業時間，亦各有相關法規面（是否須辦理變更查驗登記）及科學面（加強製程控管、產品品質影響評估）等考量。

- 六、 管制狀態及作業動態（**state of control and process dynamic**）。預計以圖示方式，詳細說明如何界定製程為符合管制狀態、干擾（**disturbance**）（暫時性）或已偏離管制狀態。製程動態管制常以監測原料/中間產品於設備系統內之滯留時間（**Resident Time**）為控制方法，故訓練教材將針對應如何了解滯留時間分布（**resident time distribution**）及其運用，說明監控數據產生之頻率、估算不合格品在生產設備內推進所需之時間，以便於推進至排除點時完整排除之。
- 七、 作業管控（**process monitoring and control**）。詳細說明參數管制（**parametric controls**）可使用之相關監測儀器種類及使用頻率，及在有參數管制裝置之情況下，仍應有適當之分析管制（**analytical control**）搭配，以確保品質。藥品開發階段可能為了解製程而裝置較多監測儀器以取得更多數據來設計製程，在量產階段如欲移除部分監測儀器，藥

廠應如何考量並證明移除監測儀器不會影響整體製程控管。

- 八、 作業模型（**process models**）。作業模型為連續生產開發階段設計管制策略之基本要件，訓練教材將提供作業模型之範例及說明其運用方法。
- 九、 原料藥與製劑安定性（**drug substance and drug product stability**）。原則上，連續生產之產品安定性可參照 ICH Q1A 及 ICH Q5C 執行。訓練教材將說明，基於連續生產之特性，查驗登記安定性試驗批次應生產何種批量大小及樣品取樣時機等，如何界定以使安定性試驗樣品具有代表性。

肆、心得及建議

一、教學相長

Q13 指引為創新技術之指引，基於現有技術之知識，仍要具備前瞻性以預留設備及技術更新之彈性空間。且在撰擬 Q13 **Guideline** 時，專家工作小組遵循撰寫法規面要求及科學原理之原則性與注意之事項，但不提供實務作業執行方法，以避免廠商受限及阻礙廠商創新技術。訓練教材之目的為以較詳細之作業說明闡述 Q13 **Guideline**，讓法規單位及製造業者了解 Q13 **Guideline** 內容及如何遵循規範。出國人員因無接觸連續生產之實際經驗，期待在協助撰擬 Q13 訓練教材過程中，可更深入瞭解 Q13 **Guideline** 之精神及增加對連續生產實務面之了解。

附錄一、ICH Q13 概念文件（Concept Paper）



Final Concept Paper

Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products

Endorsed by the Management Committee on 13 January 2023

Documented dated 21 December 2022

Type of Harmonisation Action Proposed

Establishment of an Implementation Working Group (IWG) to prepare and deliver a training programme (with associated materials) facilitates an aligned interpretation and a harmonized implementation of ICH Q13 in ICH and non-ICH regions. The intent of this IWG is not to provide comprehensive training on all aspects of continuous manufacturing (CM) but rather to illustrate the application of specific concepts or principles of Q13.

Statement of the Perceived Problem:

ICH Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products is a Quality guideline that provides scientific and regulatory considerations for the development, implementation, operation, and lifecycle management of CM processes. Current pharmaceutical manufacturing processes are based on batch processes, while CM is an advanced manufacturing concept that is unfamiliar to both pharmaceutical industry and regulatory organizations across multiple regions. CM could offer several potential advantages over conventional batch manufacturing in terms of ensuring consistency of product quality, meeting patient needs, and enabling a rapid response during public health emergencies.

The Q13 guideline discusses novel concepts and scientific approaches relevant for CM and includes several new or modified regulatory approaches that are applicable across multiple regions. Global alignment on scientific and regulatory approaches is critical to enable the adoption of this new technology and realize the full benefits offered by CM. The Q13 guideline builds on the concepts articulated in existing ICH guidelines such as Pharmaceutical Development (ICH Q8), Quality Risk Management (ICH Q9), Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), and Development and Manufacture of Drug Substances (ICH Q11). The Q13 guideline also references ICH Q12 guideline for lifecycle management of CM. Several novel concepts articulated in Q13, as well as the implementation of Q13 within the framework of Q8-Q12 and the regulatory frameworks in the various ICH regions, require more detailed clarification. In addition to the foreseen need for training in the ICH Q13 Business Plan, feedback received during the Q13 public consultation period also underscores the need for further support regarding the implementation of Q13. Additional training materials are required to address the different level of understanding of key scientific and regulatory concepts amongst regulators and industry stakeholders.

Development of multi-faceted training materials and approaches (e.g., presentations, video, industry-led training, regulator-only training, in-person training at CM facilities or laboratories when possible) enables detailed dissemination and discussion of CM concepts and provide an opportunity for inclusion of practical examples to illustrate how Q13 can be applied to the development, routine operation, and lifecycle management of CM processes. This level of detail is impractical for inclusion in an ICH guideline. It is noted



that ICH Q8-Q12 benefitted significantly through the preparation and distribution of detailed training materials and implementation aids to further clarify new concepts.

Issues to be Resolved:

The following outputs and activities should be addressed:

- a. Training materials to:
 - Illustrate the general concept of CM process operation (e.g., through animation and/or video)
 - Provide detailed clarification of novel scientific concepts and regulatory expectations pertinent to CM (e.g., through practical examples)
 - Expand discussion of Annex I-V in Q13 to address some specific CM implementation aspects relevant for different modalities

- b. Expert support to the roll out of the training programme to both regulatory and industry stakeholders in ICH and non-ICH regions through workshops, web-based sessions, and other training mechanisms (e.g., collaboration with relevant stakeholders to provide targeted training such as in-person training at CM facilities or laboratories when possible).

Background to the Proposal:

The Q13 guideline provides a harmonized framework that is broadly applicable for the range of products covered under the guideline's scope. While the guideline includes CM examples for different modalities, it cannot always provide detailed explanations or address specific implementation aspects to illustrate how Q13 could be applied to the broad range of products under its scope. The CM experience across different regions is currently limited and varied. During the development of the guideline, external and internal stakeholders and interested parties clearly communicated the novelty and complexity of the concepts described in the Q13 guideline. The constituent reviews and feedback received during the public consultation period illustrated the varied levels of understanding of key concepts and implementation aspects by the stakeholders. Notably, implementation of Q13 within the pharmaceutical quality management system and lifecycle management of CM were areas of variable interpretation or lack of understanding. Industry and regulatory organizations in many regions will need to take additional steps to implement the Q13 concepts, including staff training, ideally before Q13 implementation in each region. Therefore, availability of training materials provides a critical resource to both regulators and industry implementing the Q13 guideline.

The development of a comprehensive training programme and supporting documentation sponsored by ICH is essential to ensure the proper interpretation and aligned understanding of Q13 by both industry and regulators. It is envisioned that the CM training include a short video to demonstrate this new technology as well as additional documents, presentations, and if possible, in-person training at CM facilities or laboratories. These collectively provide more clarity, remove ambiguities, and address specific details relevant to CM modalities. To promote wider use of CM, the roll out of training materials and/or programmes is expected to occur not only in ICH regions, but also in non-ICH regions. The formation of an



IWG for development and delivery of training materials provides an effective mechanism to enable harmonised implementation of Q13 on a global basis.

Type of Expert Working Group Recommended:

Given the expertise of the current EWG members and their familiarity with regulatory framework in individual regions, it is recommended that the IWG membership be the same as the current Q13 EWG. Subgroups will be formed to develop the materials and training approaches through email, teleconference and in-person meetings. The subgroups will obtain input from the entire IWG through discussions via email and teleconferences.

Indicate if the scope of activities of the Working Group would warrant expertise from any of the following fields:

- Advanced Therapy Medicinal Products
- Bioequivalence Studies
- Biostatistics and clinical trial methodology
- Biotechnology-derived products
- Electronic standards or technical considerations
- Generics
- Good Manufacturing Practices
- Non-clinical safety
- Novel dosage forms
- Pharmacogenomics
- Pharmacovigilance
- Pediatrics
- Post-marketing clinical trials
- Pre-marketing clinical trials
- Small Molecules/New chemical entities
- Therapeutic area-specific Safety/Efficacy (please specify):
- Vaccines



- Other (please specify): Inspection staff (if this is not already captured under the above field of GMP) and Subject Matter Expert in biologics

Timing:

Agreement of Concept Paper by the Q13 EWG	December 2022
Adoption of Concept Paper by the ICH Management Committee	January 2023
Establishment of the ICH Q13 IWG	January 2023
IWG development of training materials and approach	January 2023 – December 2023
IWG to finalize training materials and approach	June 2024

附錄二、參與 ICH Q13 IWG 之相關單位及人員代表（已公布於 ICH 官方網頁 <https://www.ich.org>）

<p>Rapporteur</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Sau lee (FDA, United States) <p>Regulatory Chair</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Yoshihiro Matsuda (MHLW/PMDA, Japan) <p>ANVISA, Brazil</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ms. Suelen Andrade Navarro <p>APIC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mr. Nuno Matos <p>BIO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Gregory Connelly <p>EC, Europe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Dolores Hernan Perez de la Ossa • Dr. Nick Lee <p>EDQM</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Dirk Leutner <p>EFPIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mr. David Pappa • Dr. Andrea Ruggiero <p>FDA, United States</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Rapti Madurawe • Dr. Manuel Osorio <p>Health Canada, Canada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ms. Manon Dubé • Dr. Susan Lum <p>HSA, Singapore</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ms. Kok Hwa Jiuan • Ms. Lim Na <p>IFPMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ms. HyangWon Min 	<p>IGBA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mr. David Gaugh <p>IPEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Brian Carlin <p>JPMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mr. Keiji Inoue • Mr. Yoshinori Kubodera <p>MFDS, Republic of Korea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ms. Sangmi Hong <p>MHLW/PMDA, Japan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Kosuke Ito • Dr. Kyoko Sakurai <p>MHRA, UK</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Fatima Pina <p>National Center, Kazakhstan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mr. Daulet Balmagambetov <p>NMPA, China</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mr. Yanchen HU <p>PhRMA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Olivier Dirat • Ms. Lesbeth Rodriguez <p>PIC/S</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ms. Janny Hantzinikolas <p>Swissmedic, Switzerland</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Ingo Matthes <p>TFDA, Chinese Taipei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ms. Jung-Jung Hsia <p>USP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dr. Atul Dubey <p>Rapporteur Supporter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mr. Lyle Canida (FDA, United States)
---	--

Disclaimer: Expert Working Groups members are appointed by their nominating ICH Member or Observer party and are responsible for representing the views of that party, which may not necessarily reflect their personal views. Working Group experts do not respond personally to external inquiries but are directed to forward any inquiries they receive to their nominating party or the ICH Secretariat for a response

on behalf of either their ICH party or the ICH Association as appropriate. For questions to the ICH Secretariat, please use the contact form on the ICH website.