

出國報告（出國類別：開會）

**參加108年第二次國際醫藥法規協和
會 (ICH) 品質基準工作組:分析方法
開發及分析方法確效 (Analytical
Procedure Development and Revision
of Q2(R1) Analytical Validation)
會議**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林美智簡任技正

派赴國家：新加坡

出國期間：108年11月16日至108年11月22日

報告日期：109年02月10日

摘 要

國際醫藥法規協和會 (International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 係由美國、歐盟及日本等藥政主管機關及其製藥界，於西元 1990 年共同發起成立的國際協和組織，ICH 成立目的是為協和各國藥品法規，因此致力於藥品品質、安全、有效等指引之制定，以期協和各國法規標準，加速新藥研發、藥品審查、藥品品質規範等標準一致化。為接軌國際藥品法規管理，我國積極參與相關法規及專家工作組活動，經過多年的努力，於 107 年 6 月 ICH 大會，獲得國際肯定與認可，正式成為第 10 個法規單位會員。

ICH 每年召開兩次會議，今 (108) 年 11 月 ICH 會議於新加坡舉行。出國人員林美智參加 108 年 11 月 17 日至 20 日 Q2(R2)/Q14 (Analytical Procedure Development and Revision of Analytical Validation guideline) 專家工作組第三次面對面會議。本次會議就前次會議決議工作組需草擬之文件進行討論，已對草案架構有初步共識，惟部分內容須再討論。同時製作會議工作成果簡報，由小組報告起草人 (Rapporteur) 代表報告，大會同意工作組持續完成指引草案。

本次會議與各國法規與技術專家共同為 ICH Q2(R2)/Q14 指引制定而努力，會中專家踴躍地分享實務經驗，並對草案涵蓋範圍、各名詞定義逐行逐字地討論，逐步凝聚共識。工作組所擬定之草案可能涉及已公開或草擬中之指引，預先與溝通了解各指引間之理念與重點，期使草案內容能符合需求，指引間相輔相成達成預期品質境界。會中與國際藥界專家交流互動，除展現我國在醫藥衛生之實力與努力外，亦提升專業知能，了解國際間藥品法規管理趨勢，收穫甚多。

目次

壹、目的.....	3
貳、過程.....	4
參、會議內容及重點摘錄.....	4
肆、心得.....	18
伍、建議.....	19
陸、附錄.....	20

壹、目的

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱ICH) 係由美國、歐盟及日本等藥政主管機關及其製藥界，於西元 1990 年共同發起成立的國際協和組織，ICH 成立目的是為協和各國藥品法規，因此致力於藥品品質、安全、有效等指引之制定，以期協和各國法規標準，加速新藥研發、藥品審查、藥品品質規範等標準一致化。隨著 ICH 規範逐漸影響全球，其他國家或組織，如加拿大、世界衛生組織等陸續加入該組織。ICH 於 2015 年10 月依據瑞士法律改制為非營利性法人，英文名稱變更為「International Council.....」，改制後 ICH 也制定相關管理架構及作業模式，申請加入會員或觀察員不斷地增加中。為接軌國際藥品法規管理，前行政院衛生署極積極參與相關法規及專家工作組活動，經過多年的努力，於107 年 6 月 ICH 大會，獲得國際肯定與認可，正式成為第 10 個法規單位會員。

ICH 每年召開兩次會議，輪流於歐、美、日等地區舉行。107 年 6 月 ICH 會議通過「Analytical Procedure Development and Revision of Analytical Calibration (Q2(R2)/Q14) guideline」提案，隨後即成立工作組。前行政院衛生署已參考 ICH Q2 內容制定「分析方法確效作業指導手冊」，並於 89 年 6 月發布，以供藥廠申請查驗登記之用。隨著科技的進步，分析設備與技術推陳出新，需重新檢視指引內容，以符合現代需求。而 ICH Q14 則制定分析方法研發之新指引，因此出席會議可及早了解兩指引之未來制定方向與重點，精進我國檢驗技術與能力。

出國人員於 108 年 11 月 17 日至 20 日參加於新加坡舉辦之 ICH Q2(R2)/Q14 工作組第三次面對面會議。藉由會議與國際藥品法規與技術專家齊聚，針對目前初擬之兩指引草案及涉及其他指引部分進行討論。並於會後順訪位於新加坡之生物製劑廠，實地了解製藥運作，以利兩指引之擬定，也藉由與專家交流互動，了解國際趨勢，建立友誼並強化國際合作，展現我國在醫藥衛生的實力與貢獻。

貳、過程

出國人員奉派於 108 年 11 月 16 日啟程赴新加坡參加 ICH Q2 (R2)/Q14 專家工作組第三次面對面會議，行程/工作紀要如下表：

日期	行程/工作紀要
108 年 11 月 16 日(六)	啟程(臺北-桃園機場-新加坡)
108 年 11 月 17 日(日)~ 108 年 11 月 20 日(三)	ICH 品質基準工作小組會議：分析方法開發及分析方法確效(Analytical Procedure Development and Revision of Q2(R1) Analytical Validation (Q2(R2)/Q14) 會議地點：Grand Copthorne Waterfront
108 年 11 月 21 日(四)	參訪 Amgen Singapore Manufacturing
108 年 11 月 22 日(五)	返程(新加坡-桃園機場-臺北)

參、會議內容及重點摘錄

本次 ICH 會議計有 14 個專家工作小組出席面對面會議，若以參加會議之組別分，計有品質 (Quality) 類指引 4 組、有效性 (Efficacy) 類指引 6 組、安全性 (Safety) 類指引 1 組及跨領域 (Multidisciplinary) 類指引 3 組。各組依其草案進度舉行 4 至 5 天會議。出國人員於抵達新加坡後參加，翌日出席 Q2(R2)/Q14 專家工作組四天會議，會議結束後參訪 Amgen 新加坡藥廠。

Q2(R2)/Q14 工作組專家人數計 30 位，本次出席會議計 26 人，分別來自美國食品藥品監督管理局 (Food and Drug Administration, 簡稱 FDA)、巴西 (Página Inicial da Anvisa, Brazilian Health Regulatory Agency, ANVISA)、歐盟 (European Council, 簡稱 EC)、日本醫藥品醫療機器綜合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 簡稱 PMDA)、新加坡衛生科學局 (Health Sciences Authority, 簡

稱 HSA)、瑞士聯邦藥品監督管理機構 (Swiss Agency for Therapeutic Products, 簡稱 Swissmedic) 及臺灣 FDA 等法規單位會員；來自製藥界會員有歐洲製藥工業協會聯合會 (European Federal Pharmaceutical Industrial Association, EFPIA)、日本製藥工業協會 (Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, JPMA)、美國藥品研究及製造商協會 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA)、生物科技創新組織 (Biotechnology Innovation Organization, BIO) 及國際學名藥與生物相似性藥品協會 (International Generic and Biosimilar Medicines Association, IGBA)等，以及觀察員包括原料藥委員會 (Active Pharmaceutical Ingredients Committee, APIC)、歐洲藥品品質與衛生保健局 (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, EDQM) 及美國藥典委員會 (United States Pharmacopoeia, USP) 等。依會議擬討論主題分別由 Dr. Yukio Hayama (PMDA)、Dr. David Keire (FDA)、Dr. Olivier Grosche (EFPIA) 及 Mr. Christof Finkler (EFPIA)等 4 位專家主持，四天議程如下表。

108 年 11 月 17 日	<ul style="list-style-type: none"> • Q14 plenary (caucus)
108 年 11 月 18 日	<ul style="list-style-type: none"> • Q2 draft • GA presentation prep (caucus) <p>group dinner</p>
108 年 11 月 19 日	<ul style="list-style-type: none"> • (Parallels) sub teams, sub-sub teams, • Plenary; Major points, GA slide review • Assembly presentation (caucus) <p>reception</p>
108 年 11 月 20 日	<ul style="list-style-type: none"> • Plenary, sub teams • GA presentation • Plenary wrap up • Optional sub teams • Wrap up

會議開始先由報告起草人 Dr. Hiyama 介紹兩位新任專家，分別來自 FDA/CBER 之 Dr. Muhammad Shahabuddin 及 HSA Dr. Ge Xiaowei，接著報告本次會議重點與預計完成項目，並補充說明由於 ICH 大會排定工作小組簡報會議成果時間提前，因此調整議程前後順序。續由 Q14 及 Q2(R2) 分小組召集人簡述目前草案撰寫進度，以及本次會議擬討論重點。以下就 Q14 及 Q2(R2) 會議內容，重點摘錄如下：

一、Q14 (Analytical Procedure Development) Draft

Q14 分小組依據前次 Q2(R2)/Q14 工作組面對面會議決議，重新檢視與修正 Q14 guideline 草案內容，分成前言、分析方法研發概述、進階方法、分析方法研發之效益、變更管理、詞彙表及附錄等章節論述，請專家們對逐一檢查，確認架構與內容之完整性。整體而言，編排方式已較前一版本精簡，較符合指引寫法，惟各章節內容仍須持續討論、檢視與增修。

(一)前言

目前初擬重點包括簡介新增 Q14 guideline 之目的與範圍。Q14 guideline 強調以科學與風險概念應用於分析方法研發，以確保原料藥與製劑之品質。雖然可依據 ICH Q2 guideline 執行分析方法確效，但方法研發過程中所累積知識僅以確效結果說明可能不足夠，因此提出 Q14 guideline 期與 ICH Q2 guideline 相輔相成。方法研發可參考 ICH Q8 guideline 精神，以系統化方式 (systematic approach) 開發分析方法，使方法符合預期目的 (fit for purpose)。研發方式可選擇傳統型 (traditional) 或進階型 (enhanced) 或兩者合併 (combination)。相較於傳統研發方式，進階型研發了解方法研發過程及影響變數，因此可作為制定分析方法管制策略之依據，更能確保方法性能。Q14 guideline 為方法開發指導原則，故適用於 ICH Q6A 與 Q6B (原料藥與藥品規格：分析方法與允收標準)，惟不適用於藥典所載之方法。雖然藥品製造過程中所使用之原料 (raw materials)、中間體

(intermediates) 及製程中原料 (in-process materials)，以及某些類型製劑等，可視情況引用 Q14 guideline 執行檢測分析，但為確保引用 Q14 之適當性，徵詢主管機關意見為宜。

(二)分析方法開發概述 (General Consideration)

本章擬論述方法研發目標與設計為起始點及分析方法研發重點。分析方法研發是透過方法設計及/或選擇，以產出適合量測分析物品質之方法，因此分析方法本質上是量測一個或多個品質屬性，進而對與屬性相關之產品提供品質保證，至於特定產品之分析方法研發，應建立與識別分析物之屬性 (attributes) 為目標，了解各屬性所需資料，確定性能標準並評估滿足性能標準要求之技術。此外，分析方法之預期目的將影響分析方法之選擇、管制策略、執行及生命週期等。

實驗室啟動研發試驗前，需先說明該方法之預期目的、允收範圍及用途後再進行。藉由知識(如過去的知識、產品特定知識或評估後所得到的)、最佳操作知識、先進技術及法規期望 (regulatory expectations) 等面向，以評估、篩選及識別可能適合技術以進行量測。然因目前所草擬之分析方法設計內容多且複雜，專家建議內容再簡化，描述重點。

在分析方法研發過程中，必須了解預計使用條件下之方法性能，初期，先設計多種分析條件以供後續之研究與探討，以優化分析方法性能。可以科學及風險為基礎的方法探討與檢查量測過程，確定可能必須管制之參數，以確保分析方法性能。透過風險評估，增加對方法變數 (variables) 了解，確定應優先探討之變數及其對典型性能特徵的影響，例如精密度、準確度、線性、信噪比、偵測極限、定量極限等，以達成最佳方法性能。另亦可運用耐變性研究 (robustness studies) 開發分析方法。透過耐變性研究找出須管控之分析條件，進而建立系統適用性 (System Suitability) 參數，經由系統適用性測試 (System Suitability Testing, SST) 確認分析方法之適用性，研發過程中所獲得的經驗及過去的知識可能利於建立

SST，而分析方法之生命週期中，可能需要重新評估 SST，藉由執行 SST，降低可能發生之無效分析。

(三)進階方法 (Enhanced Approach)

ICH Q8 guideline: Pharmaceutical Development (藥品開發，製藥開發) 導入品質源自設計 (Quality by Design, QbD) 概念，先定義目標後，再以系統性方式進行藥品研發，輔以科學與品質風險管理為基礎 (ICH Q9 guideline: Quality Risk Management 品質風險管理)，強調對產品與製程的理解與管控，且於藥品品生命週期中之管理與持續改進 (ICH Q10: Pharmaceutical Quality System 製藥品質系統)，確保按預期流程進行，得到具有適當品質的產品。QbD 已應用於藥品開發方面，同樣地，分析方法開發亦可引用 QbD 概念。專家們提問目前草案所提之進階研發要素，可能也是最小研發要素，但 Q14 草案對於最小方法描述不多，決定在前一章加上一些句子，於下次會議討論。有關進階方法應用於 Q8(R2) 與 Q14 之相對應名詞比較表，如表 1。

Table 1. Enhanced Approach to Development and Lifecycle Management: Parallel Terms Used in Pharmaceutical Development (ICH Q8R2) and Analytical Procedure Development (ICH Q14)

Product	Analytical Procedure
Quality Target Product Profile	Analytical Target Profile
Risk Assessment	Risk Assessment
Critical Quality Attribute	Critical Method Attribute
Design Space	Method Operable Design Region
Control Strategy	Analytical Procedure Control Strategy
Ongoing Process Verification	Ongoing Method Verification

1. 基本要素 (elements)

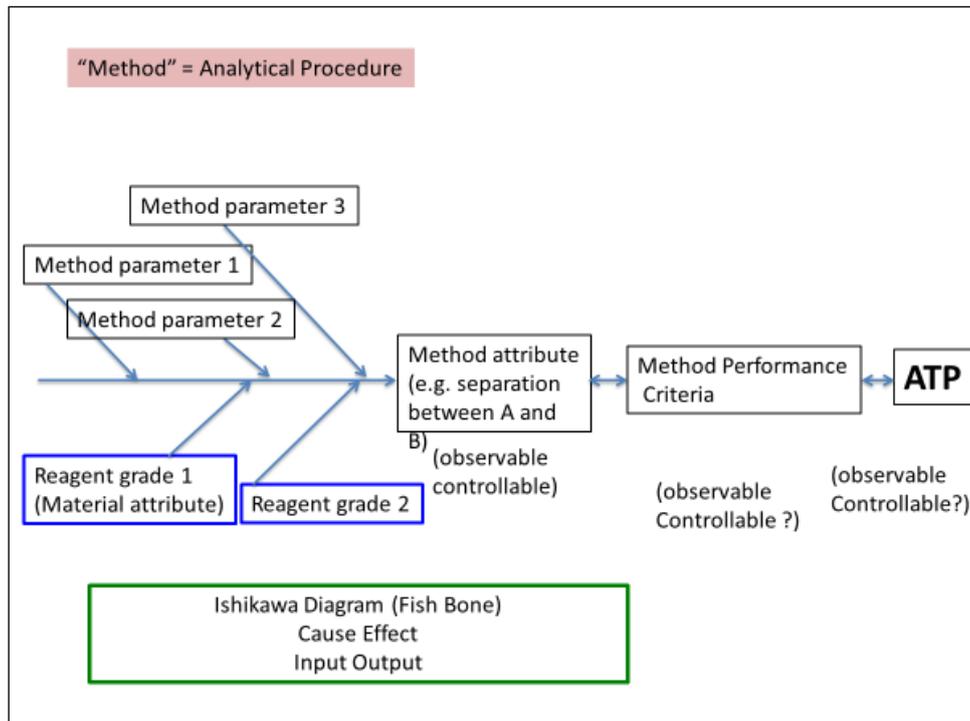
(1) 知識管理 (Knowledge management)

近年來，製藥界已應用 ICH Q10 之知識管理(品質系統推動者 (enabler))以確保提供品質好的藥品予患者，並發表多個應用案例，因此將此概念列為分析方法開發要素之一。有關分析方法開發之知識管理係指與分析方法有關資訊之研究、獲取、分析、儲存及傳播之系統方法，且與製程及產品知識相關。知識除來自過去知識外，亦可來自文獻、藥品與生物製藥發研發及其相關研究、技術轉移、方法確效/確認研究、創新及變更管理活動等知識。管理上述知識，可協助制定必需的實驗計畫，以開發可靠的分析方法，且避免執行非必要的實驗。專家提議有關知識管理內容暫定如上所述，但對於如何累積知識與管理並未提及，且有關過去知識 (Prior Knowledge) 段之內容與用字還需深入討論。

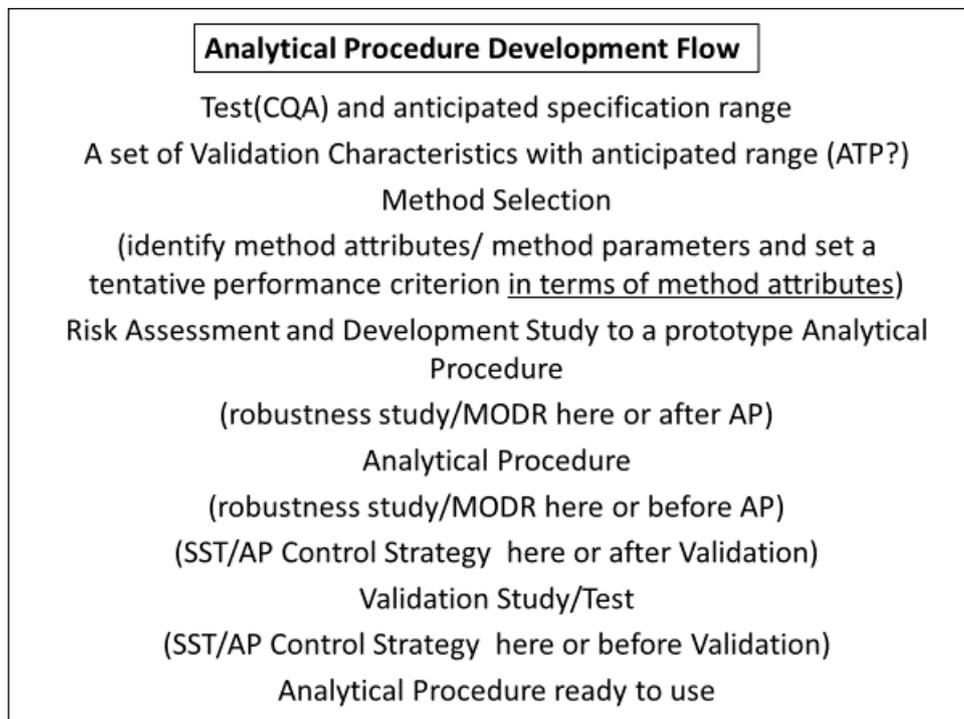
(2) 分析目標概況 (Analytical Target Profile, ATP)

有關 ATP 名詞解釋，經過前二次會議 (107 年 11 月及 108 年 6 月) 討論獲得初步共識，本次會議再檢視內容並檢視內文後，決議精簡內容並修正部分文字。

專家介紹以魚骨圖為工具，解釋有關方法參數、方法屬性、方法性能標準及 ATP 之關聯性 (圖一)。分析方法生命週期開始時，定義 ATP，亦即定義該分析方法之量測目的與範圍，因此，ATP 應包含預期目的、必需的性能特徵 (例如準確度、精密度、專一性、範圍) 及相關之性能標準。但隨著對方法理解、知識獲得、管制策略之實行、安全與有效性等因素，ATP 可能會更動，以確保方法用途之適用性，因此 ATP 與技術無關。專家續分享分析方法研發流程，由上而下分別為 ATP、方法選擇、風險評估、分析方法、確效研究及執行分析方法，各流程間相互影響 (圖二)。專家認為，雖然草案內容有提到一些概念，但對於方法生命週期介紹不多，且 ATP 並非僅有進階方法需要，最小方法亦會設定 ATP，至於如何於最小方法章節描述且需保留彈性，這些議題還需進一步討論。



圖一、ATP (魚骨圖) (摘自會議資料)



圖二、分析方法研發流程圖(摘自會議資料)

(3) 風險管理：評估與管制

ICH Q9 guideline 品質風險管理是一系統化過程，因此可套用於分析方法研發及其生命週期過程，以執行方法性能之風險評估 (assessment)、風險管制、風險溝通及檢討等步驟。鼓勵分析方法開發均進行風險評估，有助發展穩健的分析方法。分析方法開發初期執行風險評估，隨著過程中獲得更多資料與知識，亦可再評估。風險評估以科學評估為基礎，有助鑑別可能影響方法性能之輸入因子 (inputs)，經評估後做風險排序。專家建議加上範例說明以利讀者閱讀，以魚骨圖標出影響因子後，再排序，管控風險因子，降低風險至可接受之程度，方法操作設計範圍 (MODR) 是管制策略之一。進入方法轉移期，進行風險溝通是極為重要的。倘風險檢討後，實際風險低，卻因為降低風險採取之管控，導致如藥品供應中斷，則應重新評估品質風險管理。由於這節內容與變更管理可能有重複，因此需再對這部分內容修訂，專家建議本節一些內容也許可以搬移到變更管理章。

(4) Robustness Evaluation for the Enhanced Approach

本節原標題為方法操作設計區域 (Method Operable Design Region, MODR)，本次會議前專家表示，依據 ICH QIWG 討論結果，MODR 與設計空間 (Design Space, DS) 並非進階方法要素，MODR 與 DS 應屬於 QbD/Enhanced approach 之管制策略，故建議將 MODR 內容移至進階方法效益，並更換本節標題名稱為 Robustness Evaluation。新標題內容，將重擬後，於後續的電話會議中討論。

另專家提到有關 MODR 內容，應理解 design space and range, Design space 約略等同 MODR，MODR 是在立方體 (cube) 內任一處移動 (movement)，用探討於多變數實驗變數間之相互作用，另一單變數實驗專家名詞為 PAR (Proven acceptance region)，PAR 再分 Multiple PARs (or Preferred operating region, PORs) 及 Single PAR (or POR)。前者為各變數沿所允許之軸移動，故變數間無交互作用，後者則在所允許特定範圍軸移動，亦屬單變數實驗。專家建議 POR 可能是較好概括性專有名詞 (umbrella term)，由 POR 開始，進展到 PAR 及 MODR。

另，在前2次會議，工作組已討論有關進階方法於生命週期中所扮演的角色，且已繪出多種版本提供討論，本次會議再釐清基本原則，指派幾位專家合作，合併多種概念後，於未來電話會議中討論。並撰寫有關進階方法效益之說明，同意所擬有關進階方法是為傳統分析確效以及後續方法確認與轉移提供另一選擇，可能優勢是因更深入了解方法，使方法更具彈性。而其他文字部分，專家建議應再細緻化且涵蓋面向需更廣。

(四)分析方法研發於查驗登記申請之效益

目前規劃本章分成法規考量、技術選擇、品質風險管理、試驗(Experimentation)與研議的分析方法、確效試驗及管制策略等 6 小節。

在法規考量點，建議草案內容需包括查驗登記申請時，雖已提交分析方法確效研究結果，若能提交分析方法開發過程中於最小和增強開發方法所累積的資訊，更利於文件審查。有關原料藥分析研發與製劑分析研發資料應於 CTD 模組 S.4 (原料藥分析方法)與 P.5 (製劑分析方法) 呈現，與製程監測及賦形劑品質相關之分析研發於 CTD 模組 S.2.6、P.2、P.4 呈現。專家建議暫定本節部分內容如前述，考量未來 CTD 模組增修時，各代號會有變動，文字是否可保留些許彈性。至於分析技術選擇等節，因尚未完成，又標題須再修改，待完成初稿，列入電話會議議程。

(五)分析方法變更管理

本章撰寫內容將就變更驅動因子 (Drivers for Change)、變更管理一般作為、變更對法規管理影響及藥品品質系統期望 (Expectations for PQS)等描述。

產品生命週期中，可能發生分析方法變更，方法變更原因可能與或更動測試物有關或無關，且可能與內外部因素驅動有關。專家們建議目前變更驅動因子內容並不明確，應增加一些內容說明。

有關變更管理一般作為，草案內容論述分析方法之任何變動皆需進行風險評估，以確定是否需額外執行方法開發及/或確效，以確認變更後的分析方法適合其用途目的。確效或再確效的程度依方法變更的程度決定，僅小幅度變動/調整，可能無需再確效。專家提出此部分內容與風險評估有關，建議標題名稱可再修改，且所繪製有關分析方法生命週期變更管理圖相關複雜，或許先撰寫文句，儘量以簡單表格呈現。鑑於目前所擬變更對管理影響內容是摘錄 ICH Q12，建議刪除此節，以避免重複。

參考 ICH Q10 精神，分析方法品質系統應確保方法適合目的，可採用方法性能、趨勢分析、經驗及再評估等方式評估之。由於提到供應鏈複雜之商業行為專家並非此節重點，建議刪除。

(六)即時放行測試 (Real-Time Release Testing, RTRT) 於方法研發之考量

RTRT 概念已提出多年，工作組擬將其理念撰寫於指引中。RTRT 可作為產品放行方式之一，其理論根據透過製程所累積資料、產品知識以及對製程了解與控制，確保產品具有預期的品質。RTRT 可適用於原料藥、中間體及最終產品(化學與生物)製程中。雖然 RTRT 可以取代規格中之部分或全部測試，仍須建立完整的最終放行規格。如果 RTRT 結果為失敗或有面臨失敗趨勢時，則不可以 RTRT 取代最終產品測試，且應進行調查與追蹤。專家提醒本章內容需與 ICH Q2 協和、已有製藥廠以 NIR 技術應用於 RTRT，且 ICH Q2 將撰寫多變數校正內容，並提問本章內容與 Q2 區隔，是否需要本章或是改列於 Q2 指引中呢?建議待 NIR 分小組擬出內容後，再作細部討論。

(七)附錄 1~4

研議撰寫分析方法研發方式之比較、進階方法細部流程、ATP 案例及 MODR 案例，待下次電話會議中討論。

二、ICH Q2 草案

Dr. Grosche 代表 ICH Q2 分小組報告，已依前次於阿姆斯特丹召開之面對面會議，重新對 Q2(R2) 草案架構與格式修正，並刪掉重複部分，Annex 1 原為彩色版，業已修正為黑白列印，Annex 2 收載確效範例。

Q2(R2) 草案目前分成前言 (Introduction)、適用範圍 (Scope)、分析方法確效實驗之選擇與標準 (Selection of analytical procedure validation experiments and criteria)、確效試驗、方法學及其評估 (Validation tests, methodology and evaluation)、總分析誤差 (total analytical error, TAE)及詞彙表等。

在第二次工作小組 (108 年 6 月) 面對面會議時，專家建議於 Q2(R2) 前言部分增加 SST 內容，以利連結 Q14。目前 Q2(R2) 初稿重點為當執行確效試驗期，應證明 SST 適當性。評估確效實驗數據可證明 SST，應可以確效試驗替代分析方法 SST (described analytical procedure SST).....。專家表示，前言基本上是引導讀者了解指引之重要性、修訂緣由以及必需研讀原因等，因此建議屬於技術性細節可以移至相關章節處，且用字遣詞要注意，避免誤解。另 Q2 分小組已撰寫多種分析技術執行確效之 performance characteristics，不須在適用範圍重複描述，建議刪除此部分內容。

分析方法確效實驗之選擇與標準之附表，係以 Q2(R1) Part I 附表為模板，修正部分欄位名稱及註解文字。確效試驗、方法學及其評估係參考 Q2(R1) Part II 修訂如下：(1)當分析方法無法達到專一性時，可以選擇性證明之，專家提醒應更清楚說明專一性與選擇性之間差異。(2)Range 段擬新增檢量線確效模型，包括 linear calibration method (Linearity)、non-linear concentration-response curves、multivariate calibration method 等，但因涉及統計，需與相關領域專家再討論文字內容。

Q2(R2)分小組建議新增 TAE 概念，某些情況下，TAE 利於評估準確度及精密度，惟此部分內容仍須再討論。

(三) Q2/Q14 詞彙表 (Glossary)

預計納入已草擬之 Analytical Procedure、Analytical Target Profile (ATP) 及 Analytical Procedure Control Strategy，增加 Prior Knowledge、Critical Method Attributes (or Method-specific Performance Attributes)、Method Performance Criteria、Critical Method Parameters (or Critical Method Variables)、Analytical Procedure Lifecycle Process、Design of Experiments (DOE)、Method Operable Design Region (MODR) 等名詞定義。

本次會議共討論 26 個名詞定義，包含已為 ICH Q2 (R1) 所收載 10 個名詞 (ANALYTICAL PROCEDURE、ACCURACY、PRECISION、Repeatability、Intermediate precision、Reproducibility、DETECTION LIMIT、QUANTITATION LIMIT、RANGE、ROBUSTNESS、SPECIFICITY)，新增 ANALYTICAL PROCEDURE ATTRIBUTE、ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER、ANALYTICAL PROCEDURE CONTROL STRATEGY、CRITICAL ANALYTICAL PROCEDURE PARAMETER、ONGOING ANALYTICAL PROCEDURE VERIFICATION、ANALYTICAL TARGET PROFILE (ATP)、METHOD OPERABLE DESIGN REGION (專家建議目前所定義 MODR，內容需再簡化後討論)、PERFORMANCE CHARACTERISTIC、PERFORMANCE CRITERION、DETERMINATION、REPORTABLE RESULT、RESPONSE、SPECIFICITY/SELECTIVITY、TOTAL ANALYTICAL ERROR 及 VALIDATION STUDY 等名詞。至於 ICH Q2 (R1) 中之 Robustness、System Suitability Testing 及 Reproducibility 搬移到 Q14。專家建議後續將定義 5 個新名詞(Co-validation、Verification Study、Technical Transfer、DoE (design of experiment)、PAR (proven

acceptable range))。專家建議，上述名詞待 Q2 (R2)及 Q14 內文完稿後，再區分歸屬對應之指引。

三、工作成果簡報

出席會議專家依據 ICH 簡報格式，撰寫會議進度報告及未來各項工作里程碑，簡述如下：未來 ICH Q2 指引將納入一些常需以多元統計分析於光譜數據分析使用之確效原則，且該指引將繼續提供適用於主要 ICH Q6A 與 Q6B 指引範圍產品的一般性框架。ICH Q14 旨在協調科學方法，並提供描述分析方法開發過程相關原則。應用本指引將有助業界與管理機關之溝通，利於有效率地完成上市許可及上市後變更。目前 ICH Q2(R2) 已檢查草案架構及內容，也完成與 Q14 共通名詞定義，將研議加上現代技術及模組之定義說明。ICH Q14 已完成最小及進階方法共通要素之一致化、討論分析方法研發流程及所需相關名詞，至於變更管理及風險察覺則需進一步討論研議，以符合 ICH Q12。因此，工作組提出擬於溫哥華召開工作組面對面會議，期望於 110 年第 2 季，指引進入 Step 3 簽署。

四、參訪 Amgen Singapore Manufacturing (ASM)

筆者於 ICH Q2(R2)/Q14 專家工作組會議後翌日，與來自法規單位會員之專家共 7 人參訪位於新加坡大士生物醫學園 (Tuas Biomedical Park) Amgen 製藥廠。Emily Razaqi (Vice President, Site Operations [ASM]) 代表該公司歡迎我們的到來，並介紹引導參訪與簡報及陪同人員。先由品保部主管介紹 Quality Overview，接著由製造部主管介紹 Manufacturing Overview，最後由研發部主管介紹 Process Development Overview，隨後進入製造現場及品管部門參觀。

品保部主管在簡介該廠之品質系統前，先介紹 ASM 工廠安全措施及緊急逃生設施與設備、僅參訪生物製劑廠 Next-Generation Biomanufacturing Facility (ASM1)，目前該廠區也建立該公司第一間化學原料藥廠 ASM2。ASM1 於 2014 年 11 月 20 日動土，1 年多後完成建廠，由於縮短建廠時間，因此成本降低，採

用模組化與可重新配置設計，用水及二氧化碳排放量均減少 75%，水對於新加坡是極珍貴的物資更顯得重要。製造部主管介紹 ASM1 生產 denosumab，調配成兩種產品(Prolia[®]與 XGEVA[®])，可做為骨質疏鬆症 osteoporosis 與癌症患者的骨頭相關疾病之治療。ASM2 生產 carfilzomib 治療多發性骨髓瘤。Amgen 著重於：包括腫瘤學/血液學、心血管疾病、發炎症、骨骼健康、腎病學與神經科學等六個領域治療之研發，目前已在新加坡上市多種創新藥。

進入廠區前，有極寬大的走道上，魚尾獅為底的牆面上，貼滿員工個人照片及重要活動照片，極為溫馨。模組化一次性使用生物反應器 (modular single-use bioreactors) 、且緊湊嚴謹型設計可以顯著減少對環境的影響。廠區內放有即時檢測設備及培養基，成品檢驗則由品管實驗室負責，使用設備包括測水分、培養箱及 HPLC 等。

肆、心得

一、精心籌劃會議資料

出國人員奉派出國參加 ICH Q2(R2)/Q14 專家工作組會議，與各國藥政官員及製藥界代表齊聚，討論制定中 ICH Q2(R2) 及 ICH Q14 指引。ICH 所訂之指引已為世界各國所採用，因此制定草案過程中蒐集相關資料極為重要。會議中專家們無私地分享研讀文獻之心得與資料，引導會議順利進行，達成預定目標，此種作法值得學習。

二、草案研擬過程嚴謹且具彈性

本次會議討論 2 份研訂中草案，第 1 份是修訂 ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology (2005 年 11 月)。現行 ICH Q2(R1) 係整合 1994 年 10 月 ICH Q2A: Text on Validation of Analytical Procedures 及 1996 年 11 月 ICH Q2B: Guideline on Validation of Analytical Procedures: Methodology 兩指引，隨科技進步，經 ICH 大會同意修訂該指引。自 2018 年 11 月後小組暫定修訂方向後，於 2019 年 6 月、及 11 月討論整體架構、格式、名詞定義及內容。專家們同意目前草案架構，討論 Q2/Q14 共通名詞定義，並希望納入現代技術之名詞於指引中。研議中 Q14 草案，討論有關最小與進階方法共通要素之一致性及於指引中如何呈現，至於分析方法之變更管理與相關風險概念仍需繼續討論。

伍、建議

一、多參與重要國際會議，及早了解國際藥品管理趨勢，精進藥品管理

食品藥物管理署於 103 年 12 月及 106 年 12 月陸續公告我國採認國際醫藥協和會 (ICH) 規範清單，以協助業者於藥品研發製造時能有依循並建構與國際協和之藥品審查基準。我國已於 107 年成為 ICH 法規單位會員，迄今已參與各專家工作組活動 30 多人，應把握時機，多參加各相關討論會與小組間電話會議，及早了解未來國際藥品法規動態並與時俱進，提升我國國際競爭力，促進產業發展。

二、積極參與國際組織活動，深化國際合作

持續參與國際組織活動，學習新知並擴大視野，會中多與國際重要人士溝通交流，利於掌握國際動態，透過長期培養之友誼與友好關係，拓展國際參與力，深化國際合作。

三、厚植藥品品質檢驗技術，提升專業智能。

面臨全球化與科技進步，新藥、新劑型及新興技術與方法更是不斷地推陳出新，因此需積極蒐集與學習國際藥品品質檢驗技術與管理規範，以知識管理提升專業智能，進而應用於食藥署檢驗方法之開發與制定，加速與國際協和。

陸、附錄

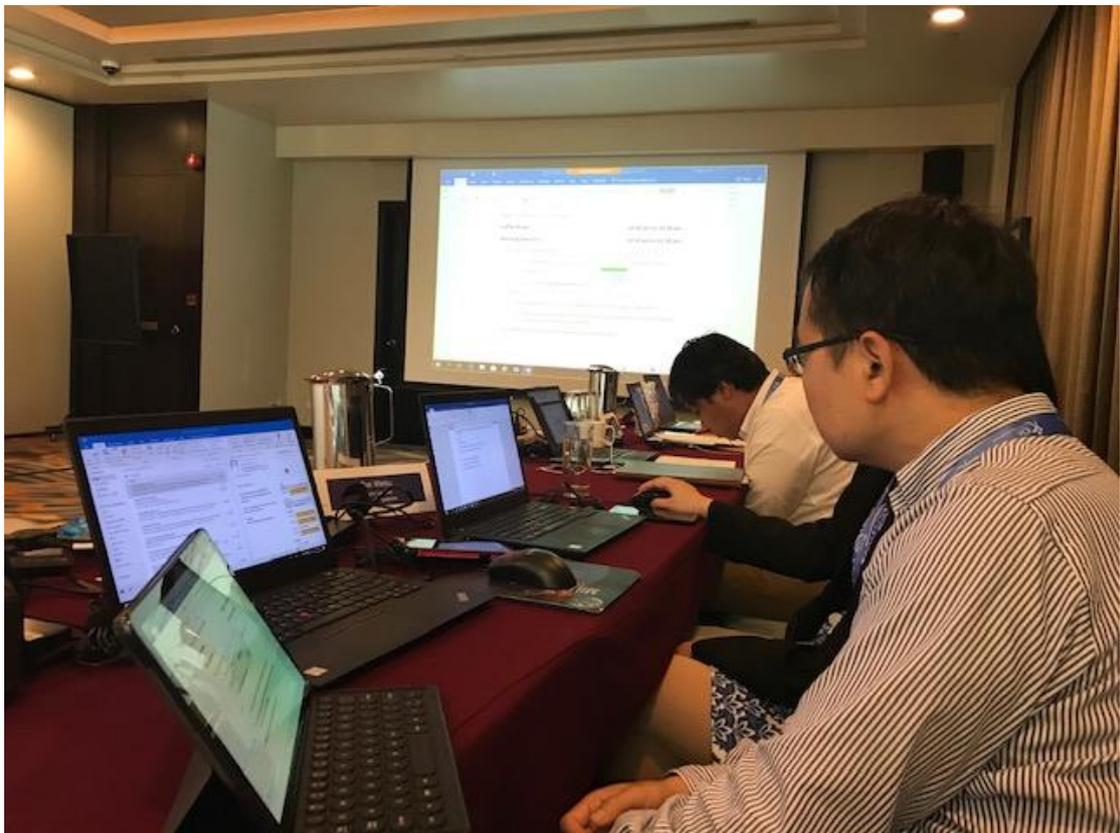
一、出席會議專家名單

專家(單位/國別)	專家(單位/國別)
Dr. David Keire (FDA)	Dr. Nina Cauchon (PhRMA)
Dr. Bogdan Kurtyka (FDA)	Dr. Nasir Egal (PhRMA)
Dr. Muhammad Shahabuddin (FDA)	Dr. Christof Finkler (EFPIA)
Dr. Tone Agasoster (EC, Europe)	Dr. Oliver Grosche (EFPIA)
Dr. Robert Bream (EC, Europe)	Mr. Keisuke Inoue (JPMA)
Mr. Massimiliano Cont (Swissmedic)	Mr. Takafumi Samukawa (JPMA)
Ms. Carolina Lopes Krahn (ANVISA)	Dr. Matthias Ferdig (IGBA)
Dr. Yukio Hiyama (MHLW/PMDA)	Dr. Mary Beth Pelletier (BIO)
Dr. Hiroko Shibata (MHLW/PMDA)	Mr. Mario Hellings (APIC)
Ms. Akiko Mase (MHLW/PMDA)	Dr. Stefan Almeling (EDQM)
Dr. Ge Xiaowei (HSA, Singapore)	Dr. Horacio Pappa (USP)
Ms. Dai Weilu (HSA, Singapore)	Ms. Jie Tian (NMPA)
Dr. Mei-Chih Lin (TFDA)	Mrs. Jufang Xu (IFPMA)

二、工作照片



Q2(R2)/Q14 EWG 全體合影



Q2(R2)/Q14 會議



Q2(R2)/Q14 report to assembly



TFDA 劉明勳組長主持 Caucus