

出國報告(出國類別：開會)

參加國際醫藥法規協和會 111 年第二次會議-ICH Q13-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：韓國

出國期間：111 年 11 月 11 日至 111 年 11 月 17 日

壹、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，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，為制定及協和未來各國核准以連續生產（Continuous Manufacturing, CM）模式生產之產品查驗登記的一致性，以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。

本指引由參與 ICH 之官方及業界會員、觀察員，針對連續生產之特殊性制定相關規範共同撰擬，歷經 4 年編撰及參考公眾諮詢意見修訂，於本次會議完成最終版送交 ICH 大會，並於 111 年 11 月 16 日經大會同意公告採用 Q13 進入 Step 4 各國採用施行階段。

關鍵字：Continuous Manufacturing、CM、GMP、ICH、ICH Q13、連續生產、藥品優良製造規範、國際醫藥法規協和會

貳、目的

鑒於近年來製藥工業已開始投入以連續生產（Continuous Manufacturing，簡稱 CM）模式之研發及實際量產，由美國 FDA 發起於 107 年 9 月成立 ICH Q13 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，以因應經由連續生產之產品查驗登記申請趨勢之增加，目標為訂定一份官方及業界共同採用之法規指引，適用於採用連續生產模式之小分子及蛋白質藥品之原料藥及製劑。

本工作小組於 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，惟受新冠肺炎疫情，自 109 年起，部分會議改以視訊會議或虛實會議之影響，原預計 3 年完成指引，實際共歷時 4 年始完成最終版。Q13 指引重要里程碑及工作小組歷次會工作內容整理於附錄（附錄一）。

本次會議目的包括：討論公眾意見是否參採及進行相關文字修訂，確認各代表單位對 Q13 草案之適用性或解讀一致，工作小組全體簽署（Step 3 sign off）取得共識之草案並送交大會管理委員會審核，於 111 年 11 月 16 日 ICH 大會中經全體委員通過同意採用。

參、過程

出國人員經奉派於 111 年 11 月 11 日至 17 日，參加 ICH 舉辦之「111 年第二次國際醫藥法規協和會，ICH Q13 專家工作小組」會議，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：111 年 11 月 12 日至 111 年 11 月 16 日。
- 三、會議地點：韓國仁川。

四、出席人員：

ICH Q13 專家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 33 人，成員如 ICH Q13 網頁公布之代表人員姓名及單位（附錄二）。本次與會人員共計 32 人出席實體或線上會議。

五、出國人員行程及會議紀要：

第 1 天	11 月 11 日	啟程。
第 2 天	11 月 12 日	逐一討論公眾意見議題與參採後的修訂內容。
第 3 天	11 月 13 日	繼續討論公眾意見議題與參採後的修訂內容。
第 4 天	11 月 14 日	<ol style="list-style-type: none">1. 完成公眾意見議題討論，並進行全文檢視。2. 確認各代表單位對 Q13 草案之適用性或解讀沒有不一致之情形。
第 5 天	11 月 15 日	<ol style="list-style-type: none">1. 完成草案全文確認，並將草案檔案及全體工作組代表(含線上出席)簽名送交大會管理委員會審核。2. 討論未來 Q13 訓練教材之目標。
第 6 天	11 月 16 日	<ol style="list-style-type: none">1. 向 ICH 大會簡報 Q13 工作小組完成進度，取得大會全體無異議同意採用，進入 step 4。2. 討論未來 Q13 訓練教材應有之項目重點。
第 7 天	11 月 17 日	返程。

肆、會議內容重點摘要

連續生產之主要原則為於連續投料之狀態下，連續產出中間產物或成品。基於連續生產之下列優點，包括：節省各製程步驟間之停滯時間、節省廠房與設備空間、溶劑/催化劑/毒化物質（原料藥製造）、能於製程中即時精密監控，提高藥品品質、縮短製程時間並增加供應量、模組化連續生產快速建立製程有利於增加用藥可近性，在絕大多數藥廠仍採用傳統批次方式生產之製藥環境，已有部分製藥業者投入連續生產新技術之開發，目前國際間已有採用連續生產之口服固型製劑、化學合成原料藥及基因工程單株抗體製劑之上、下游製程之相關產品。

ICH Q13 指引之宗旨為：（1）涵蓋與連續生產關鍵技術面及法規面具一致性之考量（2）給予製劑及原料藥業者對開發、實施及整合既有或新產品連續生產的彈性；（3）訂定一份官方及業界共同採用之法規指引，適用於採用連續生產模式之小分子及大分子藥品之原料藥及製劑。參考 Q13 指引時，應注意其內容僅針對連續生產獨特性之技術，故仍需與其他 ICH 指引併用。另，本指引範圍僅針對具有直接串聯整合之 2 個或更多個單一操作製程設備（即，獨立的打錠機即使能連續投料連續產出錠劑，若其前或後沒有串聯整合之另一製程步驟設備，則不屬於本指引範圍）。

ICH Q13 指引之架構包括主文（6 章）及附則（5 則），主文為連續生產共通性項目，包含第一章－簡介（Introduction）；第二章－連續生產概念（CM Concepts）；第三章－科學建議（Scientific Approaches）；第四章－法規考量（Regulatory Considerations）；第五章－詞彙（Glossary）及第六章－參考文件（包括 ICH M4Q、Q1A、Q5C、Q5E、Q6A、A7 至 Q12、歐洲

藥典及 POINTS TO CONSIDER: ICH-Endorsed Guide for ICH Q8/Q9/Q10 Implementation)。附則分別探討未於指引本文內詳述且不具共通性之特殊主題，並以範例說明來輔助理解指引，包括：附則一－化學原料藥之連續生產（CM of Drug Substances for Chemical Entities）；附則二－製劑之連續生產（CM for Drug Products）；附則三－蛋白質藥品原料藥之連續生產（CM of Therapeutic Protein Drug Substances）；附則四－整合原料藥與製劑之連續生產（Integrated Drug Substance and Drug Product CM）及附則五－管理製程干擾之觀點（Perspectives on Managing Disturbances）。

以下摘要說明主文第一章至第四章之內容重點：

一、 第一章－簡介

本章說明 Q13 指引之目的，為提供小分子及蛋白質藥品（therapeutic proteins）之原料藥及製劑業者及法規管理單位，涵蓋科學層面與法規層面之連續生產相關生命週期管理。適用範圍可包括新產品或既有產品由批次生產轉換為連續生產。本指引亦可供連續生產生物藥品或生物技術藥品（biological/ biotechnological entities）之參考。

二、 第二章－連續生產概念

本指引可適用於不同之生產模式，例如：生產原料藥或製劑之全部製程步驟均完整整合為連續生產模式，或為跨越原料藥與製劑之界線，完全整合自製造原料藥起至完成製造之連續生產模式。

Q13 連續生產對「批」的定義，首先說明 ICH Q7（Good Manufacturing Practice Guide for Active

Pharmaceutical Ingredients) 內「批」的定義^{註1}適用於連續生產，另補充說明因基於 Q7 之批定義，連續生產之批量得以下列方式表示：(1) 產出量；(2) 投料量及 (3) 固定生產速率 (mass flow rate) 之生產時間 (run time)。為更具前瞻性及未來適用性，本指引強調基於科學理論之證明，業者得建議其他定義批量的方法。與批次生產作業不同之處，連續生產可選擇採用一個「區間」之批量，例如以定義最短至最長之生產時間。

業者要注意的是，應於查驗登記時說明產品之批量所採定義，並於生命週期內遵循之；如採用區間性批量，則生命週期內得於查驗登記文件所定義之區間轉換批量大小，如欲超過最大批量，應變更查驗登記。

三、 第三章－科學建議

本章首要敘述管制策略，應運用 ICH Q7、Q8、Q10 及 Q11 之原則，以及 ICH Q9 之品質風險管理。本指引參照 ICH Q10 之控制狀態 (State of Control) 定義^{註2}及基於連續生產的特性，說明連續生產傳統批次概念不同，其操作參數得於一個管制區間內變動而非恆定參數，原因為連續生產以大量感測裝置監控，能在整合之設備之間自動回饋並調整系統控制參數，達到確保製程能力及產品之品質。

業者須具備對產品之連續生產製程動態之了解，例如，製程間之瞬態事件 (transient event) 是否可能影響產品品質並加以控制、定義監控並於合適的時機

排除不符合規格之中間產品或成品、取樣策略（包括取樣點、感應器選擇及其安裝位置與方向不影響製程或受產品遮蔽）等，以維持 **State of Control**。常見之動態管制為監控原料/中間產品於設備系統內之滯留時間（**Resident Time**），時間過短或過長可能代表製程不完全或製程已產生錯誤。業者亦需注意連續生產設備之選擇、設計及整合，例如以適當之設備配置達到穩定的生產速率（或暫存桶可提供流速之控制）、監測感應器及排除不符合中間產品/產品安置於不影響整體製成之適當位置及避免長時間生產於設備內產生堆積物等。

連續生產對原料之選擇可能較批次生產者更嚴格，因連續生產之原料中間產品需於設備系統內順暢推進（**flow**）並進行轉化，故無論對主成分或賦形劑之要求，可能有超過藥典定義之規格項目，例如對原料的粒徑大小、吸濕性、流動性或黏度等均需依製程需要訂定規格。

各類型之變更批量，均有應注意事項。如：延長生產時間，可能造成設備過熱、設備內產生堆積物、感測器能否仍維持校正狀態等；增加生產速率時，應考量不同速率是否影響製程動態之穩定性及產品品質，重新評估並調整相關管制策略；如為增加產線（**scale-out**），新產線應採相同管制策略，當 **scale-out** 為僅倍增其中一部份設備之分支於原產線中，則應重新整合系統與相關監控並調配各設備之生產速率以維持穩定之整體性生產速率。

對於量產後之製程維護，因為可能由於大量不同批號的原料投入、長時間操作等因素，尤其是需要運用風險管理概念，並注意製程中各種看起來不影響製程的小變化是否經長時間累積下來而改變了製程。ICH Q8 之持續的製程確認（Continuous Process Verification，CPV）可運用於連續生產。

四、第四章—法規考量

本章主要為說明查驗登記文件之要項，重點包括採用之批量定義，如採用批量區間者，則應說明如何於製藥品質系統中管理批量變更。製程之描述應包括管制策略、操作參數、製程中管制、原料/中間產品之如何轉化與推進、系統之設計與整合及其與產品關鍵品質之關聯。管制策略描述內容應自啟動連續生產至結束，並涵蓋生產期間之製程干擾、製程監測及不符合規格中間產品/產品之排除與其後續處置方式，並且依製藥品質系統要求維持之。對於從傳統批次生產轉換為連續生產之產品，包括產品及其中間產品之品質，均應在科學及風險基礎下經管制具有相當性。

由於 Q13 非安定性試驗之規範，本指引所述安定性試驗不逾越 ICH Q1A 及 Q5C 規定。有異於傳統批次生產通常於產品開發階段使用較小型之設備，連續生產量產時可能沿用試製時之設備且僅需延長生產時間及達到量產批量，故本指引特別說明要求送件安定性試驗樣品之生產設備，需為具量產製程代表性之設備。另對於化學藥品之安定性試驗樣品代表性，還包括管制策略、mass flow rate 及 state of control 等；若

由一個連續生產製程中取得 (a single start-up/shut-down)，則應考量能代表長時間生產下產品之變異性，例如取樣產自不同原料藥批號之產品。應注意 ICH Q1A 允許化學小分子之口服劑型可使用量產批量 1/10 之 pilot scale 為試驗樣品，此規定可能不適用於連續生產。基於生物藥品之製程特性，其安定性試驗樣品仍應依 ICH Q5C 之規定。

因 Q13 非確效指引，且連續生產產品之製程確效要求與傳統批次生產類似，業者並應注意需依各國規定執行。本指引於製程確效僅特別說明業者應於查驗登記時敘明選擇採用之製程確效方式，固定數量確效批次之傳統方式或 CPV 方式，當選擇後者時，應於查驗登記文件內證明對產品及製程之了解、系統設計及整體管制策略。

製藥品質系統之要求對於連續生產或傳統批次生產業者並無差異，但應特別注意連續生產者應建立良好的策略及程序，以監控、追蹤及排除製程中所產生品質不符合中間產品/產品，並應於查驗登記文件中清楚描述；製程中發生產品排除時（生產作業啟動時及結束時之排除可以除外），需依據品質系統予以調查及進行矯正與預防措施。生命週期管理則可參考 ICH Q12。

鑑於連續生產為新穎之製藥技術，法規單位及業界均尚在摸索學習，工作小組規畫未來撰擬 Q13 訓練教材，以便詳細解釋 Q13 內容以及於公眾諮詢期間收集的重要共通性疑問。

陸、心得及建議

一、業者需具備足夠且全面性之專業知識及法規認識

Q13 指引之性質係以現行知識撰寫之連續生產基礎原則，且預留未來技術發展空間與彈性；指引之附則所舉範例僅為增加指引易理解性之參考；更重要的是，本指引目的非供為連續生產教科書用途或技術上的強制規範。故業者於製藥實務，仍需依專業知識研發適合產品之製程，若採用之製程步驟包含部分連續生產及部分傳統批次製造之混和形式，則仍應參考其他查驗登記審查或 GMP 等指引，以便全面符合規定。

註 1：ICH Q7 之批定義：Batch (or Lot)- A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it is expected to be homogeneous within specified limits. In the case of continuous production, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.

註 2：ICH Q10 之 State of Control 定義：A condition in which the set of controls consistently provides assurance of continued process performance and product quality.

附錄一、ICH Q13 指引重要里程碑及工作小組歷次會議工作內容

日期	里程碑/工作內容
107 年 11 月 實體會議（美國夏洛特）	工作小組： 1. 定版概念文件（ Concept Paper ）及工作計畫（ Business Plan ）。 2. 獲取 ICH 大會同意成立 ICH Q13 專家工作小組撰寫 ICH Q13 指引。
108 年 6 月 實體會議（荷蘭阿姆斯特丹）	工作小組： 1. 取得 Q13 指引大綱及撰擬之共識。 2. 工作小組成員分工組成專題小組分別撰寫各章節。
108 年 11 月 實體會議（新加坡）	工作小組： 1. 檢討各專題小組所擬草案彙整版，討論重整大綱及編排。 2. 討論需增加之附則（ Annexes ）項目，以利說明指引本文內無法共通性說明之相關主題。 3. 赴 1 家連續生產製程原料藥廠做實地參訪。
109 年 5 月 線上會議	工作小組： 1. 討論各會員代表之機關機構，針對已撰寫之 Q13 指引草案及 6 個附則草案之內部審閱意見及需解決之問題。 2. 決定本指引之草擬作業時程受疫情影響而需延後完成。
109 年 11 月 線上會議	工作小組： 討論 ICH Q13 再修正草案中相關關鍵議題，再提供予各參加代表之機關內部審閱。

110年5月 線上會議	工作小組： 持續討論關鍵議題取得共識並修訂文字提出 Step 1 sign off 草案
110年6月	工作小組： 電子簽署 Step 1 sign off 將 Q13 草案送交大會。
110年7月27日	ICH 大會： 1. 完成 Step 2 a/b。 2. 於 ICH 網頁公告 Q13 指引草案，進入 Step 3 公眾諮詢。
110年11月 線上會議	工作小組： 仍在公眾諮詢意見收集期間；本次會議初步討論未來訓練教材製備之架構及目標。
111年3月31日	ICH 大會： 結束公眾諮詢期。 工作小組： 各參與代表之機關機構評估收集之意見。
111年5月 虛實會議	工作小組： 討論公眾意見採納與否，達成內部共識進行 下一步 Q13 草案修訂。
111年11月 虛實會議	工作小組： 完成 Q13 草案修訂、工作小組簽署 Step 3 sign off，大會同意採用 Q13 草案。
111年11月 16日	ICH 大會： ICH 網頁公告採用 Q13 進入 Step 4。

附錄二、參與 ICH Q13 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"> • Mr. Erik Fouts <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 Jiu • 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>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"> • Mr. Thomas Garcia • Dr. Ganapathy Mohan <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.