

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：加拿大溫哥華

出國期間：112年6月9日至112年6月15日

報告日期：112年7月

## 壹、 摘要

安定性資料為原料藥及製劑藥品新藥查驗登記執行安定性試驗所需遵循的標準，ICH Q1A「新原料藥及成品的安定性試驗」是 ICH 首批最早於 1992 年公布實施的指引之一，後續進行部分內容修訂並發布了其他特定的安定性主題指引形成 Q1 系列(Q1A-E)，依序為 Q1A(R2)「新原料藥及成品的安定性試驗(2003)」、Q1B「光安定性試驗 (1996)」、Q1C「新劑型安定性試驗(1998)」、Q1D「涵括及矩陣安定性試驗設計(2002)」、Q1E「安定性資料評估(2003)」。

其中在 2002 年採用的 Q1F「用於在 III (熱且乾燥) 及 IV (熱且潮濕)氣候區查驗登記申請的數據資料」，一些國家和地區修訂了自己的安定性試驗規範將高達 30°C/75% RH 定義為炎熱潮濕地區的長期儲存條件。由於全球對於安定性試驗的規定存在差異，ICH 指導委員會於 2006 年決定撤銷 ICH Q1F，並將氣候區 III 和 IV 儲存條件的定義留給各自地區和世界衛生組織 WHO 自行訂定。在評估撤銷 ICH Q1F 對 ICH Q1A 中所定義的中間試驗條件的影響時，決定保留中間試驗的 30°C/ 65% RH 條件。然而，ICH 地區的主管機關均已同意，如果申請廠商決定使用更嚴格的濕度條件，例如 30°/75% RH，也可以接受。另有其中有一個單獨的 Q5C 指引(1996) 適用於生技產品之品質及生技產品之安定性試驗。

隨著持續新增的品質技術指引，如 ICH Q8(2009, step 5)-Q12(2020, step 4- step 5 進行中)增訂了重要藥物開發、製造及“基於科學和風險的方法”等概念。爰此，希望藉由 ICH Q1/Q5C 安定性試驗指引系列的更新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化學及生物藥品須執行安定性試驗內容的理解和並提供藥品查驗登記及生命週期間管理上調和化的基準。

---

**關鍵字：**國際藥品法規協和會(ICH)、安定性試驗指引(Q1A)、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)、Step 4 正式採用為 ICH 指引、Step 5 開始實施 (Implementation)

## 目次

壹、 摘要.....	2
貳、 目的.....	4
參、 過程紀要.....	5
肆、 心得與建議事項.....	10
伍、 工作照片 .....	12
附件.....	14

## 貳、 目的

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，提供產品研發、查驗登記審查和查核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，針對 ICH 安定性指引系列 Q1A-F 和 Q5C 的修訂建議是將各指引合併為一個專注於安定性試驗核心原則的基準來簡化，通過解決潛在的差異和含糊不清的領域來促進一致的解釋、解決相關的技術問題，包括加強風險管理在安定性試驗上的應用和新增創新工具及就新主題，例如先進療法的安定性試驗等。進行調整及納入其中。

本工作組經由每雙週一次的線上會議，檢視目前 Q1A-F 及 Q5C 內容，再以分組方式討論下列 10 個主要議題，擬定草案內容：

1. 儲存條件偏離(excursion)與藥品標示
2. 先進醫療產品(advanced therapy medicinal products, ATMPs )
3. 光安定性(photostability)
4. 安定性試驗模型(modeling)
5. 作業及儲存時間 (processing & holding time)
6. 安定性試驗計畫書(protocol design)
7. 使用安定性試驗 (in-use)
8. 安定性與藥品生命週期(Q12)相關的考量
9. 對照標準品
10. 基準的目錄(table of contents)、範圍(scope)及基本規範/一般原則 (general principles)

本次面對面會議，工作小組將整體性討論各分組擬定草案內容，檢視需加強或增修的部分，並持續進行草案之增修。

## 11. 過程記要

時間	行程
6月9日 -6月10日	啟程：台北/桃園-加拿大溫哥華 住宿：JW Marriott Parq Vancouver
6月11日 - 6月14日 (4天)	「ICH Q1/Q5C 安定性試驗基準」修訂專家會議 會議地點：JW Marriott Parq Vancouver - 4樓 Burrard 會議室 住宿：JW Marriott Parq Vancouver
6月14日 -6月15日	回程：加拿大溫哥華-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 112年6月11日

- (1) 整體討論各成員對於安定性試驗初稿的意見內容，共有2000多項。
- (2) 討論向管理委員會(Management Committee, MC) 報告的投影片內容：預計今年十月完成意見的修訂的初稿，明年(2024) Q3/Q4 完成 Step 1。
- (3) 討論「先進醫療藥品」安定性試驗，擬新增為附則，其中關於名詞定義、檢測的頻率、如何依照風險的程度調整成品放行及架儲安定性試驗規格等議題，將再作進一步的討論。

### 第2天(112年6月12日)

#### 1. 討論工作的時程規畫

- 關於年底在布拉格的會議討論的重點，將視接下來的幾個月討論結果而定。
- 明年 Q3/Q4 預計完成 Step 1 的草案。

#### 2. 討論向管理委員會(Management Committee, MC)報告的投影片內容：

- 草擬未來12個月的工作計畫。
- 討論新進醫療藥品(ATMP)附則的架構及是否需要增加新的專家來審查工作小組所擬的附則。

- 討論合併小分子合成與生物製劑的安定性試驗可能的解決方案。

### 3. 討論 Section 2 (安定性試驗計畫書)

- 有關評估安定性指標分析(stability indicating)的關鍵品質因素(critical quality attributes/ CQA)及範例的表一等項目，需要參考 ICH Q9 再討論，並建議增加安定性指標分析的詞彙。
- 包括疫苗在內，所有的生物藥品建議增加“純度”、“純度及分子特徵”的檢測項目。
- 年度的安定性試驗屬 GMP 規定，建議能減少試驗。
- 安定性試驗計畫書有很多種，排除風險評估在調查性安定性試驗，並釐清強迫降解試驗可適用的範圍。
- 在前言(preamble)中說明小分子及生物藥品的代表性批次的定義。
- 關於參考已知的經驗(prior knowledge)，對於結構類似的分子風險評估的標準，將再進一步討論。建議提供一個指引供小規模業者採用題供相似結構分子的安定性資料作為查案登記的參考。可由 QbD 的概念開始。考慮在前言中介紹傳統的方式。
- 對於歐洲製藥工業協會聯合會 (European Federal Pharmaceutical Industrial Association/ EFPIA)所主導的外插法/模型推估(附則 2/ Annex 2 Stability Modelling)，成員所回饋關鍵性意見為不適用所有的生物藥品，如某些疫苗。後續將分別針對小分子與大分子(一般都是依據長期安定性試驗的結果)討論可適用的最低條件，並再確認 ICH 對於生物藥品的定義與相關規定、修訂表 4 (外差法推估的範例)、決定樹、並增加趨勢分析等討論。考慮驗證模型的規範、對於產品的類別與應用的模型，應有清楚的說明。

## 第 3 天(112 年 6 月 13 日)

### 1. 討論向大會報告的投影片內容

- 說明本次面對面會議完成的工作進度，包括對草案的內容達成共識、找出關鍵回饋意見的問題點及討論解決的方法等。
- 規劃未來的工作內容及時程與預計達成的目標。
- 結論:預計於 2024 年底達到 Step 1 階段。
- 徵詢管理委員會(MC)的意見，包括:

- (1) 同意本工作組擬定的工作計畫。
- (2) 提議是否可增加額外的專家來並在接下來的 3 個月內審視新增的「先進醫藥產品安定性試驗」(附則 2)草案並提供意見。
- (3) 年底的面對面會議及天數如 4 或 5 天。

## 2. 持續整體討論各成員對於安定性試驗初稿的意見內容

### (1) Section 3 原料藥及成品

- 關於先導批(pilot batch): 維持原 Q1A 定義、對於化學及生物藥品應作區分、應該與世衛 TRS1010 技術文件一致、對於「代表性批次」釐清化學合成藥品跟生物藥品的代表性批次及是否需 3 批代表性批次安定性試驗資料應有彈性的作法，如風險評估的概念等。
- 臨床試驗前的藥品安定性試驗不包括在此指引中。
- 討論小分子藥品與生物製劑的「代表性批次」與「品質代表性批次」特性，兩者都是用來評估產品有效期限。小分子藥品的「代表性批次」為具有相同配方、製程、批量，相同的品質(關鍵品質因素)包括不純物等；「品質代表性批次」則是以相似表現代替關鍵品質因素；生物藥品的「代表性批次」有額外的考量如製程，需採用量產批。其「品質代表性批次」為證明其可比較性(comparability)(參考 Q5E)，另需考慮到結構與功能。
- 保留原基準需提供 3 批量產批安定性資料的文句，但保持彈性，可接受科學性資料免除需 3 批資料。
- 有關建議疫苗須提供實際的安定試驗資料的部分，將列入矩陣設計(matrixing design)或涵括設計(bracketing design)裡再討論。
- 化學合成藥品跟生物藥品的中間體(intermediate)保存期間(holding time)將再討論在其他相關章節的一致性。另疫苗的中間體的保存期間將特別加以說明及整合相關名詞。

### (2) 包裝與容器系統

- 有關建議增加包裝的模型推估有效期限，將列入如矩陣設計或涵括設計討論。

## 3. 下午 4 點向大會報告

- (1) 管理委員會(MC)同意在 9 月成立額外的專家小組來審視新增的「先

- 進醫藥產品安定性試驗」(附則 2)草案並提供意見。
- (2) 年底的面對面會議及天數將待 MC 通盤整理及討論後再通知。

#### 第 4 天(112 年 6 月 14 日)

##### 1. 主管機關代表會議 (早上 08:15 ~ 09:00)

工作小組法規單位主席美國 FDA Dr. Ashutosh Rao 邀集工作小組內的各法規單位代表進行討論，鼓勵各法規單位代表積極參與新增的分組討論並請對於業者代表所提關於 Q1/Q5C 草案修訂內容與現行法規間的差異表示意見，摘要如下：

- (1) 關於使用模型推估產品有效期限，建議應有模型軟體驗證的機制，理論基礎及範例說明。
- (2) 針對疫苗，特別是僅對緊急使用延長效期的安定性試驗應有特別的考量。
- (3) 建議法規單位成員每個月進行一次電話會議。

##### 2. 持續整體討論各成員對於安定性試驗初稿的意見內容

###### (1) Section 7 儲存條件

- 長期及加速安定性試驗，需有足夠的資料來支持。
- 長期安定性試驗，小分子需要有 12 個月，生物藥品需要有 6 個月的資料，需要進一步討論來釐清草案的內容。

###### (2) Section 11 使用中安定性

- 微生物試驗的部分，建議參考業界所發表的微生物挑戰試驗文獻資料。
- 需要 2 批的資料是參考 EU 及 WHO 關於新藥的規範，1 批新批次，第 2 批為舊批次作為比較基礎。
- 對於建議可用風險評估方式，可提範例說明。

###### (3) Section 10 保存期間(Holding Time)

- 液體的中間體製程中保存期間超過 24 小時，在查登時應提供安定性資料。
- 如何調和化架儲期的起始日，Q1 可參考 GMP 相關規定，但考慮提供清楚的說明。也注意與先進醫藥產品內容的一致性。
- 在安定性試驗計畫書中說明製程中的中間體。

#### (4) Section 9 標準品、起始物質...等

- 需要清楚的定義起始物質，小分子原料藥的起始物質可由 GMP 規範，建議增加生物藥品的起始物質定義，是否跟藥品安定性相關？
- 目前只有關於賦形劑的規範，本章節應清楚說明那些應包含在安定性規範中/對安定性的影響，那些可排除在外(如那些賦形劑或標準品需要提供安定性資料)。

#### 3. 根據面對面會議結果新產生的議題，重新工作小組分組持續的討論：

- (1) 在前言(preamble)中增加風險評估(Risk Assessment)的論述
- (2) 合併光安定性/溫度偏移/ 標示儲存條件/ 苛酷(強迫)試驗 (photostability/Excursion/Label storage/ Stress testing)等章節。
- (3) ATMP 與疫苗重疊的部分再討論。
- (4) 增加中間體/中間產物(intermediate)的安定性說明。
- (5) 模型推估提供範例
- (6) 提供前言(preamble)。
- (7) 其他

112 年 6 月 14 日 -15 日返國。

## 肆、心得與建議事項

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 年參考 ICH 指引公告新修訂基準。目前我國對於藥品安定性試驗之公定參考基準，為依據衛生福利部食品藥物管理署於民國 105 年 3 月 11 日部授食字第 1041408733 號公告修正發布 94 年 4 月 1 日公告之衛署藥字第 0940310335 號「藥品安定性試驗基準」，我國自民國 106 年(西元 2017)正式加入 ICH 成為第 10 個法規單位成員後，除採認 ICH 相關的指引，並履行會員的義務，持續的參加工作組會議並參與討論與提供意見及回饋。以深入了解國際間對於「藥品安定性試驗基準」之修訂定目的與其意涵。

本次面對面會議，工作小組法規單位主席美國 FDA 的 Dr. Ashutosh Rao 邀集工作小組內的各法規單位代表進行討論，鼓勵各法規單位代表積極參與新增的分組討論並請對於業者代表所提關於 Q1/Q5C 草案修訂內容與現行法規間的差異表示意見，建議之後法規單位成員每個月進行一次電話會議，針對工作討論的進度內容，特別是廠商和主管機關通常對指引中的某些主題有不同的解釋部分，進行法規單位成員的內部討論。後續需關注的主要的議題有：

### 一、關於使用安定性評估模型(modeling)推估產品有效期限，建議應有模型軟體驗證的機制，理論基礎及範例說明：

鑒於生物技術/生物性藥品(biologics)包含廣泛的產品，從核甘酸(RNA Therapeutics)、多胜肽(Peptide)、蛋白質(Protein)、病毒(Virus)、細胞(cell)、組織(Tissue)等，在產品品質特性上有顯著的差異性。相對於小分子化學

藥品採用簡易 Arrhenius equation(阿瑞尼斯方程式)評估溫度和降解的反應速率，在使用模型(modeling)評估這些 biologics 藥品上增加許多不確定性，建議應有模型軟體驗證的機制，理論基礎及範例加以說明。

目前大多數衛生主管機關和製藥廠商仍缺乏足夠的知識、經驗和專業知識採用以模型的外推法(extrapolation) 來延長此類生物製品的架儲(shelf-life)和重新測試期(re-test period)。

## 二、針對疫苗的有效期限，特別是僅對緊急使用延長效期的安定性試驗應有特別的考量。

有別於其他生物製劑(biologic products)的治療作用，疫苗是用於預防傳染定，非用於治療。疫苗接種的對象包括健康人士和大量族群，包括嬰兒、老人和有健康問題的人等，其在品質上有跟多額外的要求。

疫苗可能包括滅活或減毒的生物體（例如細菌或病毒）或含有從病原體部分衍生的抗原，通過分離和純化或使用重組技術衍生。一些多醣疫苗與載體綴合以增強其免疫反應。除抗原外，疫苗還可能含有多種其他成分，例如增強對疫苗抗原反應免疫反應的佐劑，預防多劑量小瓶被細菌或真菌污染的防腐劑，或製程中、成品中疫苗穩定所需的其他賦形劑等。建議是否需針對疫苗新增一個附則，將在本次面對面會議後持續進行討論。

檢視我國目前現行之「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，建議未來持續參與本工作小組會議，一併配合 ICH ICH Q1/Q5 調合化的修訂結果來增修我國的「安定性試驗基準」及實施，使我國生技/製藥產業與國際同步。

---

工作照片  
食藥署與 CDE 同仁合照



工作小組成員合照



## 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)

#### **Regulatory Chair**

- Dr. Ashutosh Rao (FDA, United States)

#### **Experts**

##### **ANVISA, Brazil**

- Ms. Regina Celia Borges de Lucena

##### **APIC**

- Ms. Joana Baptista

##### **BIO**

- Ms. Linda Lemieux
- 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. Ee-Sunn (Joanne) Chia
- Dr. Ramjay Vatsan

##### **Global Self-Care Federation**

- Ms. Vicki Blount

##### **HSA, Singapore**

- Dr. Shin Chet Chuah

##### **Health Canada, Canada**

- Ms. Paula Russell

##### **WHO**

Dr. Nkaelang Modutlwa

##### **IFPMA**

- Dr. Xiaobin (Ben) Zhao

##### **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. Ahmed M. Al-Omar

##### **Swissmedic, Switzerland**

- Dr. Martin Leu

##### **TFDA, Chinese Taipei**

- Mr. Pang-Te Lin

##### **TITCK, Turkey**

- Ms. Nilüfer Burcu Er

•

#### **Rapporteur Supporter**

- Mr. Robert Timpano (PhRMA)

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

## 附件 2 大會報告投影片摘要



**ICH**  
harmonisation for better health

# ICH Q1/Q5C EWG

## STABILITY TESTING OF DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS

### Report to the Assembly Vancouver meeting, June 2023

Megan McMahon, PhRMA, Rapporteur  
Ashutosh Rao, FDA, Regulatory Chair

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

---



ICH Q1/Q5C 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?
  - Step 2 endorsement or Step 4 adoption?
  - Other requests?

2

## Overview of topic

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

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

3

## Status before the ICH meeting

- Completed initial 'early draft' of ICH Q1 revision
- Circulated draft for initial constituency review
- Received feedback from 22 organizations with over 2000 comments
- Prioritized feedback for EWG discussion/resolution

4

## Work plan: Expected future Key Milestones

Expected Completion date	Deliverable
Jun 2023	<ul style="list-style-type: none"><li>Identify/align on workstreams/subteams for next unit of work, which included addressing comments received and progressing toward the Step 1 document</li></ul>
Oct 2023	<ul style="list-style-type: none"><li>Complete comment <i>ré</i>solution for early draft</li></ul>
Oct 2023	<ul style="list-style-type: none"><li>Complete drafting of additional sections not included in early draft (e.g. bracketing/matrixing section)</li></ul>
Nov 2023	<ul style="list-style-type: none"><li>Complete harmonisation of terminology, references to glossary and other ICH docs</li></ul>
Dec 2023	<ul style="list-style-type: none"><li>Draft and incorporate examples that will be included with Step 1 guideline</li></ul>

8

## Conclusions

- EWG has progressed rapidly from formation of EWG in November 2022 to completion and circulation of an early draft in May 2023.**
  - Summarize WG overall high-level progress**

9

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

- **Request to meet at the next ICH face-to-face meeting?**

Note that requests to meet face-to-face at ICH meetings should be made to the ICH MC and not the ICH Assembly.

11

# Thank you!

ICH Secretariat  
Route Pré-Bois 20  
1215 Geneva  
Switzerland

E-mail: [admin@ich.org](mailto:admin@ich.org)

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