

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)
ICH 有效性準則工作小組: ICH E19 安全數據
收集優化(Optimization of Safety Data
Collection) 研討會出國報告**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林邦德副研究員

派赴國家：瑞士

出國期間：106 年 11 月 11 日 至 105 年 11 月 18 日

報告日期：107 年 1 月

壹、 摘要

國際藥品法規協和會（International Conference on Harmonization, ICH）之功能乃在將各國紛歧之藥品上市前查驗登記及上市後市場管理法規，依議題組成專家工作小組（Expert Working Group, EWG）討論加以協合理化，再經執行委員會（Steering Committee）通過後，成為國際可共同參考的規範。對於促進國際藥品品質、安全、療效規範之國際協和及標準一致化，扮演舉足輕重的角色。近年來，衛生福利部食品藥物管理署（TFDA）長官及同仁代表，與財團法人醫藥品查驗中心（CDE）執行長及資深審查員等，以出國與會及視訊/電話會議方式參與相關規範/準則的研議與討論，並取得 ICH 最新的法規發展方向，以作為國內法規政策的重要修訂參考。

在藥物開發的後期階段，當藥物的常見副作用被充分了解和記錄時，若持續常規全面性地收集臨床研究中的一些安全數據，如非嚴重不良事件、例行檢驗、身體檢查、生命體徵和伴隨藥物治療等，可能只提供有限的額外知識，卻需消耗大量的醫護人力與經費。對於前述這些非嚴重不良事件之安全數據加以選擇性地收集(優化)，可減少病人的負擔與所需付出的醫療資源，藉以鼓勵新藥研發，並能將資源有效地運用在其他如學習藥品長期影響、罕見事件和新的藥物適應症等臨床試驗上，藉此來增進及改善全球健康。爰此，ICH 於 2016 年大阪會議中宣布將訂定 ICH E19 安全性資料收集優化準則(Optimization of Safety Data Collection)。

本準則草案的制定係參考美國食品藥物管理局（FDA）於 2016 年 2 月公布的臨床試驗安全資料收集規範(FDA Guidance for Industry: Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Premarket and Post-approval Clinical Investigations)，並由美國 FDA 藥品評估暨研究中心（CDER）官員擔任主導，邀集 ICH 會員及觀察員代表參加制定國際一致的規範，確定何時使用指定的方法收集上市前晚期和上市後研究的安全數據，以及運用風險基礎與品質概念 (risk-based approaches and quality-by-design principles)說明如何實施該方法，制定過程中並將諮詢病友團體的意見。

關鍵字：國際藥品法規協和會(ICH)、安全數據收集優化(Optimization of Safety Data Collection)、非嚴重不良事件、風險基礎與品質概念(risk-based approaches and quality-by-design principles)等

目次

壹、 摘要.....	2
貳、 目的.....	4
參、 過程紀要.....	5
肆、 心得與建議事項.....	21
伍、 工作照片.....	23
附件.....	24

目的

隨著科技的進展，法規也不斷的推陳出新，ICH 自 1990 成立 25 年後，於 2015 年改組並於瑞士登記成為具法律實體正式的國際組織，開放觀察員及會員申請，其法規單位之正式會員除創始的美國、歐盟及日本外，陸續的加入瑞士、加拿大、韓國、巴西等法規單位為正式會員。今(2017)年 6 月於加拿大 ICH 總會中，加入中國成第 8 個法規單位會員，並於本次總會中，加入新加坡為第 9 個法規單位會員，將原本三個區域的成員，拓展到全球。除法規單位成員外，另有業者代表會員，除原本之跨國藥廠及美國製藥公會(PhRMA)、歐洲製藥公會(EFPIA)及日本製藥公會(JPMA)持續的積極參與並扮演重要角色外，也陸續加入了生技創新協會 BIO (The Biotechnology Innovation Organisation)、國際學名藥聯盟 International Generic Pharmaceutical Alliance (IGPA)、世界自我藥療產業協會(WSMI)等國際生技業者協會。世界衛生組織 WHO 也加入為觀察員，ICH 已成為國際上最重要的藥政法規溝通平台，透過這個溝通平台使全球的藥政法規得以協合化，進而減少不必要的重複試驗，以避免資源浪費，及讓全球的病患能即早使用同等品質、安全及療效的藥品。

我國係於 2016 年 2 月 3 日正式成為 ICH 觀察員，國內新藥研發及臨床試驗發展亦具相當國際競爭力，為避免被排除於國際藥品發展環境之外，需積極參與 ICH 會議及工作小組，與國際友人互動並建立人脈，爭取國際能見度及國際友人的支持與肯定，並隨時了解 ICH 最新發展重點及方向，以做為國內相關管理之參考依據。

前次於 ICH 總會中，E19 工作小組第 1 次面對面會議中產出了觀念文件及工作計畫，本次會議持續的參考美國 FDA 所公布之「確定上市前後期及上市後臨床試驗/觀察所需的安全數據收集程度/Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Premarket and Post-approval Clinical Investigations」準則，進行草案撰寫與討論，成員代表因原擔任大會報告(rapporteur) 美國 FDA 官員 Jean-Marc Guettier, MD 離職，改由 Ellis F. Unger, M.D.代理，經向 ICH 總會報告後通過由 Mary Tran Thanh Hair, MD 擔任 rapporteur，其他新加入成員有中國 CFDA, Ms. Yin Chen、加拿大 Health Canada Dr. Fannie St-Gelais 及世界衛生組織 WHO 觀察員代表 Dr. Shanthi Pal 等，詳如附件 2。另因草案討論內容涉及本次 ICH 總會新增之 ICH E8 增修計畫「臨床試驗一般性原則 GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS(R1)」，將於明年的 ICH 總會中安排與 ICH E8 工作小組開會討論。

貳、 過程紀要

時間	行程
11月11日-12日	啟程：台北/桃園-德國法蘭克福-瑞士/日內瓦 住宿：Starling Hotel
11月13日 - 11月16日 (4天)	出席 ICH 有效性指引工作小組:ICH E19 安全性資料收集最佳化(Optimization of Safety Data Collection)研討會 會議地點：Starling Hotel New York 會議室(1樓) 住宿：Starling Hotel
11月16日 - 11月18日	回程 瑞士/日內瓦-德國法蘭克福-台北/桃園

工作小組研討會議進行4天，草案內容討論摘要如下：

第1天(106年11月13日)

討論 規範草案內容與修訂的前後順序

1. 介紹(Introduction): (留到最後再完成)
 2. 一般性原則(General Principles):
 3. 選擇性安全數據(Selective Safety Data):
 - (1) 介紹(Introduction): (留到最後再完成)
 - (2) 一般性原則(General Principles):
 - (3) 選擇性安全數據(Targeted Safety Data Collection)
 4. 執行的方法(Methods of Implementation)
 5. 其他相關法規
-
1. 介紹(Introduction)
 - 1.1 目的
 - 1.2 背景
 - 1.3 範圍
 2. 一般性原則(General Principles):

A. 有針對性的安全數據收集類型 (Types of targeted safety collection)

例如:

- 非嚴重不良反應事件(Non-serious adverse events)
- 達到(服用藥物)治療基線(基準狀況/)後的例行檢驗(Routine laboratory test after baseline)

註: 治療基線(baseline):在臨床試驗納入受試者後,並不馬上正式給與研究藥物,這一段時期指導入期 (Run-in Period),於隨機分配前一段時間內,受試者以單盲方式安慰劑。此期可做為受試者藥物廓清期(Washout period),以除去先前治療的影響及排除對短期安慰劑即有明顯反應之受試者。導入期的作用:在導入期由於沒有給予研究藥物、或沒有按研究目的的療程給予研究藥物,不能獲得有關該藥物效果的臨床資料,因此導入期在這方面的價值是有限的。但是導入期真正的作用並不在此,它的價值有:觀察並篩選出真正符合納入標準的受試者,之後方能入組;獲得一些指標的基線值等。

試驗族群的基本統計數據 (Baseline Information):

- 人數、年齡、性別
- 體重、腎功能、肝功能等
- 嚴重疾病程度
- 臨床病史
- 疾病預後因子等:指疾病發生後,對疾病未來發展的病程和結局(痊愈、復發、惡化、致殘、併發症和死亡等)的預測。

- 達到(服用藥物)治療基線(基準狀況/)後的並用藥物(Information on concomitant medications after baseline)
- 體檢 (包括生命體徵)
- 心電圖

必需收集的安全數據為(safety data should ALWAYS be collected):

- 死亡
- 嚴重安全事件(Serious adverse events)
- 特殊的不良反應(Adverse events of special interest)
- 特殊的檢驗數據(Laboratory data of special interest)

不適用針對性的安全數據(Settings where targeted safety data collection is not appropriate):

- 停止繼續用藥(Drug discontinuation)
- 退出臨床試驗(Withdrawal from the trial)
- 不定期的就醫/回診(Unscheduled study visits):以決定受試者是否需要額外的治療
- 懷孕(Pregnancies)

- 授乳嬰兒暴露 Lactation (exposure of infant)

收集這些數據通常很重要，以便更好地理解以下內容：

1. 因果相關性(Causality)
2. 發生率(Incidence)
3. 不良反應事件的嚴重程度(Severity of adverse events)
4. 疾病人數佔總人口數的比例(Populations that are at risk)
5. 劑量反應關係 (Dose-response)

其他因素有助於我們了解不良反應事件的本質及對於那些患者具有風險的。

對於適用針對性的安全數據收集的臨床試驗(targeted safety data collection is not appropriate)，計畫贊助者/藥品許可證廠商也應考慮是否有收集完整的安全數據，可以更好地表徵藥品安全性的情形。即使是對於不嚴重、非致命的安全監視，或劑量調整，或不會導致用藥間斷或退出臨床試驗的情況。例如：

- 收集次族群(population subsets)全面性的安全資料：如果次族群的數據的可用性是有限的，那麼通常應該收集在這些特定人群中使用藥品的所有數據（包括非嚴重不良事件的數據）。例如，有關兒科患者，孕婦和哺乳期婦女以及老年人群暴露的資訊往往是有限的，因此有針對性的安全數據收集可能不適合這些人群；[尚未核准的藥物（藥物的用法用量可能有會有不同種族，族群上的差異）]
- 老人 Geriatric
- 兒童 Pediatric
- 地理 Geographic
- 人種 Race
- 族群 Ethnicity
- 疫苗 Vaccines
- 收集完整的安全性數據以確定危險因素：不良事件的發生率和嚴重程度可能與基線因素和其他治療方面有關。因此，在藥品與不良事件之間存在已知或懷疑的因果關係的情況下，在整個臨床試驗研究計劃中繼續收集完整的安全信息以更好地表徵這些影響與風險之間的關係和影響可能是重要的。例如包括基線風險或人口因素，劑量反應，藥品濃度，伴隨治療及伴隨疾病等；；

- 在某些情況下，收集無助於更好地表徵藥品安全性特徵的數據可能會產生負面影響。例如，為了獲得成果，收集長期影響的數據，或評估比較的有效性或安全性，進行大量簡單的研究。過度的安全性數據收集可能會：
 - (1) 因為需增加執行這些試驗所需的資源，來阻止這些類型試驗的進行；
 - (2) 過度的檢驗項目與程序，阻礙試驗主持人(PI)或受試患者的參與的意願(Be a disincentive to investigator or patient participation)。

第 2 天(106 年 11 月 14 日)
繼續討論昨日的草案

B. 安全數據何時可認為“已經充分表徵”(When are safety data “well - characterised?”)

一般而言，判定適應症研發已獲得衛生主管機關核准上市之藥品，“已經充分表徵”的參考因素如下：

- 受試者人數、曝露的時間、劑量範圍，藥品使用途徑及之前臨床試驗研究受試者的表徵(characteristics of subjects used in previous clinical investigations)
- 在不同的臨床試驗研究中，非嚴重不良事件發生的次數及態樣類似(包括檢驗的不正常結果及對於生命體徵之影響)，如人口統計、地區、種族、族群(e.g., demographics, regions, races, ethnicity)
- 在不同的適應症中，非嚴重不良事件發生的次數及態樣類似(包括檢驗的不正常結果及對於生命體徵之影響)
- 藥品作用的機轉以充分的被了解

每個因素的相關性取決於計劃研究的目標，與從以前的臨床試驗/核准獲得的數據有關。The relevance of each of the factors depends on the objectives of the planned study in relation to data obtained from previous investigations/approvals.

C. 臨床試驗應確保病人安全 Ensuring Patient Safety within Trials

- **臨床試驗中監試受試病人安全有 2 個目的**
 - 1) 保護受試者的權益
 - 2) 積累安全資訊以用於評估建議適應症的效益風險
- 本準則提出的做法並不排除安全監測的必要性，以保護患者的個人福利。雖然某些安全數據，如有針對性的安全性數據收集被確定為適當的話，則不需要在病例報告表中報告被充分表徵的非嚴重不良事件，但仍需依照照護標準對受試者進行監測。例如，

對於已知會引起高血糖的藥品，在標仿單中建議進行常規血糖監測的情況下，應該在參與試驗的患者中監測葡萄糖。如果高血糖已被充分表徵，則血糖數據不需要記錄在病例報告中或報告給試驗委託者(Sponsor)。在某些情況下將記錄血糖檢驗結果，例如，如果在臨床試驗計畫書(Protocol)中規定為與嚴重不良反應事件相關聯之特殊不良反應事件。

D. 儘早諮詢主管機關 Early Consultation with Regulatory Authorities

- 當進行臨床試驗時使用專注性安全性數據收集 Targeted Safety Data Collection (TSDC)，應指導患者諮詢研究者，如果他們在臨床試驗期間出現任何不利的健康狀況並要求適當的治療。

選擇性(針對性)安全數據收集

SECTION 3: TARGETED SAFETY DATA COLLECTION

可視為選擇性的安全數據收集的臨床試驗種類:

Types of Clinical Investigations That May Be Considered for Selected Safety data collection

可視為選擇性的安全數據收集的臨床試驗如下列各項，但是，這些並不是收集有針對性的安全數據的唯一情況，也不會是所有可適用情況的清單。

I 已經核准的藥品

1. 研究新適應症

註: 如果藥品的某適應症之安全性數據已得到充分表徵，進行新的適應症的研究。具有相同的使用途徑、不超過原核准之劑量，並且現有的安全性數據可以被認為與新的族群相似，例如相似的人口統計學，基線疾病特徵，伴隨藥物等。

- 適用的例子: 如核准用於治療冠狀動脈和不穩定型心絞痛藥品，用於研發穩定型心絞痛的新適應症
- 不適用的例子:核准用於治療勃起功能障礙的某藥品；正在研究治療肺部高血壓的新適應症
- 不適用的例子:核准用於治療健康族群的疾病的某藥品；與研究用於所有族群

2. 現有適應症研究[比較療效; 當已經證明非劣性 (Non- inferiority) 時，新的療效指標(endpoint)]。當臨床研究或試驗的受試者群體 (population)一般相同或相似時，研究的類型可以使用來評估以下目標：

- (1) 研究其他療效指標(endpoint)
- (2) 有效性比較試驗(Comparative effective)
- (3) 證明優越性，當非劣效性已被證明

- (4) 觀表徵特殊的不良事件，例如:上市後安全研究、上市後要求
- (5) 觀真實世界的有效性(Real world effectiveness)
- (6) 評估藥品核准上市後，降低風險措施的有效性(Measuring effectiveness of post-approval risk minimization activities)
- (7) 病人登錄/註冊(Registries)[特殊情況(懷孕登記)(E2E(藥品安全監視計畫)]

註冊登記用於有針對性的安全數據收集。這些研究可能基於主要的安全數據收集，即前瞻性或次要數據收集，指的收集用於其他如回答研究問題目的數據。

病人/疾病登錄(Registry)可以是.....以獲取“現實世界”的數據可以在登錄(Registry)研究中評估藥物產品以獲得“真實世界”的諳對性數據收集。例如，懷孕的登錄(Registry)以收集來自婦女的專注性安全數據。

當這些類型的臨床試驗研究中的群體(population)上與安全數據資料庫所來源的群體(population)類似時，安全數據收集通常限於主要及他的療效指標(endpoint)。

參考 ICH E8 臨床試驗一般性原則表 1 做成表格

Example for ICH E8 GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS

Table 1 - An Approach to Classifying Clinical Studies According to Objective Type of Study

	<i>Objective of Study</i>	<i>Study Examples</i>
Therapeutic Use	<ul style="list-style-type: none"> • Refine understanding of benefit/risk relationship in general or special populations and/or environments • Identify less common adverse reactions • Refine dosing recommendation 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparative effectiveness studies • Studies of mortality/morbidity outcomes • Studies of additional endpoints • Large simple trials • Pharmacoeconomic

第 3 天(106 年 11 月 15 日) 繼續討論昨日的草案

執行的方法

SECTION 4: METHODS OF IMPLEMENTATION (DAY 3)

Method of Implementation

- 保護病患的安全/保障民眾權益
- 在臨床試驗計畫書中應有(安全監視)計畫
- 符合當地有關藥品安全監視即通報的法規
- 懷疑因為使用(服用)藥品導致不良反應發生時，可通報給衛生主管機關 (Physicians and patients have the option to report events to regulatory authorities)

確保適當的監測或試驗參與者以及遵守各區域特定的安全數據收集相關規定至關重要，應在臨床試驗計畫書內明確界定。減少安全性數據收集的方法可以包括以下一種或多種方法。對於下面的示例方法，“安全數據”可能構成本準則所述的任何形式的安全數據。精簡收集方案中包含哪些數據應在相應的臨床試驗計畫資料庫 (protocol database) 中詳細說明。可能某些地區法規有強制安全數據報告的規定。有關安全通報對精簡收集安全資料方法的影響應予以考慮，但不在本準則規範的範圍之內。醫(師)療人員或病患可以選擇通過可用的標準模式向主管機關報告安全事件。

減少安全性數據收集的方法可以包括以下一種或多種方法。對於下面的示例方法，“安全數據”可能構成本準則前面所述的任何形式的安全數據。精簡收集方案中包含哪些數據應在相應的計畫書中詳細說明。

~~1. 未收集非嚴重不良事件安全性數據。[本段將重做文字修正] 如果認為藥物的安全性不會隨著非嚴重事件的額外收集而改變，那麼廠商(MAH)可以提出僅收集嚴重不良反應及特殊的潛在性非嚴重不良反應事件 (adverse event of potential interest AESI) 的不被認為是潛在興趣不利事件 (AESI) 的不良事件。不符合被認為是嚴重不良事件或 AESI 的安全數據，將不會被收集計畫資料庫(protocol database) 中，研究醫務人員應該繼續他們的標準護理，但不管收集關於前述事件的數據。~~

2. 收集所有嚴重和選定的非嚴重不良事件的安全性數據。

收集所有嚴重不良事件 (Serious Adverse Event /SAE) 數據以及按照臨床試驗計畫(protocol)定義的任何 AESI 數據。。 SAE 包括導致死亡的 AE，或被認為危及生命或醫學上重要的事件。AESI 是根據藥物作用方式或文獻提出的“理論風險”和/或基於臨床前研究中任何發現的潛在風險來選擇的，它們以個體研究中所述的預定方式進行監測，記錄和管理(pre-specified manner described in the individual study protocols)。當收集額外的非嚴重不良事件不太可能產生新的信息並

希望繼續例行收集其他安全性數據時，這種方法可能是可取的(may be advisable)。

3. 收集實驗室和其他例行/常規評估

按照臨床試驗計畫(protocol)定義的臨床實驗室數據（例如血液學，標準化學，肝臟組），生命體徵，心電圖測量可以根據護理標準進行監測，但是使用定制方法收集在計畫書(protocol)所定需收集數據資料庫中。例如，對於已核准的藥物，這些評估的實施頻率應該是按照標準的臨床實踐或已核准的藥物標籤。然而，將數據收集到計畫書(protocol)所定需收集數據資料庫中的頻率可以根據臨床調查的需要進行調整(using a tailored approach)。

4. 全面但較不頻繁的安全數據收集。

這種方法可能適用於本準則前面部分確定的所有類型的安全數據。可以通過臨床實踐來確定適合患者群體和藥物適應症的安全性評估，但是數據收集的頻率比通常計畫書(protocol)所定需收集的要少。這種方法可以針對在開始調查之前已經被充分表徵(well characterized)的所有數據或者次族群(subset)患者數據進行。對於多國臨床試驗研究，藥品業者/廠商(MAH)需要考慮每個區域的照護監測(care monitoring)標準，以及護理標準差異如何影響安全性數據收集的頻率。此外，在某些情況下，可能通過**虛擬辦公室訪問(virtual office visits)*或*電子監測方法(electronic monitoring)*來實現充分的安全性數據收集，這可能進一步減少患者的數據收集負擔。

*E 化/電子化臨床試驗 (electronic clinical trial)：*虛擬辦公室訪問(virtual office visits)*或*電子監測方法(electronic monitoring)*

5. 其他數據縮減方法。

其他由藉由降低數據的收集也能產生足夠數據的方法，包括隨機抽樣，基於風險的次群組/子集方法和數據縮減方法。隨機抽樣涉及全面的安全性數據收集，但隨機抽樣的一組病人。如果對於某些患者群組可能感興趣，或者可能不被認為具有充分表徵的安全性數據時，則可以採取基於風險的抽樣方法。對表徵明確(well characterized)的患者次群組/子集採用量身定製的安全性數據收集方法(tailored safety data collection approach is)，但是將收集未被充分充分表徵（例如，基於年

齡，器官損傷或性別)的刺群組患者的綜合安全性數據。

最後，在某些情況下，可能會收集少於通常的安全數據量而不改變計畫實行期之評估訪視(study visit)的次數或頻率。例如，與其收集完整的不良事件信息，不如說明在某一次訪視(visit)中是否存在某些不良事件，而不收集有關該事件的額外信息。在安全實驗室檢驗數據的例子下，收集到如“沒有顯著的結果”的註釋(an annotation such as ‘no remarkable findings’/檢查的數值或結果)，而不用收集各項檢查的參考範圍值(without collecting entire laboratory panel values)可能就足夠了。在任何情況下，藥品業者/廠商(MAH)都應考慮減少數據收集，隨機或子集選擇數據收集的支援工作(logistics)，以確保臨床試驗的完整性得以維持。

這並不打算成為實施安全資料收集選擇方案的詳盡清單。實際量身定制的數據收集計畫書(tailored data collection protocol)可以包括以上選項中的一個或多個，或者不包括。量身定制的數據收集不應該影響適當的病人護理和安全。最後，MAH 還應該考慮量身定做的數據收集如何影響調查研究數據庫的未來整合，以及如何通過量身定制收集方法(tailored collection approach)產生新的見解來更新已建立的安全信息。

其他相關的準則及 GCP 相關的文件

SECTION 5: RELATIONSHIP WITH OTHER GUIDELINES/REGULATIONS AND GCP-RELATED DOCUMENTS

5.1 相關的準則與法規(Relationship with Guidelines and Regulations)

- 安全通報(Refer to ICH E2A, E2D and relevant local regulatory requirements)
- 多區域臨床試驗 Multi-Regional Clinical Trial: (Refer to ICH E17)
- 基於風險考量-優良臨床試驗指引修改及增編附錄 Risk-Based Approach: the updated GCP guideline. (Refer to ICH E6(R2))
- Quality by Design/Built-in Quality: (Refer to revised ICH E8 and E6)
- Basis of E19 Guideline: (Refer to US FDA’s Guidance for Industry ‘Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Premarket and Post-approval Clinical Investigations) 覷
- 臨床試驗階段藥品安全資料之監測與評估 CIOMS VI: To ensure

that a product is well characterized through appropriate safety assessment during clinical development, it is also recommended to refer to the CIOMS VI Working Report “Management of Safety Information from Clinical Trials”.

5.2 與優良臨床試驗規範相關文件 Relationship with 專注性安全資料收集(Target Safety Data Collection/TSDC) and GCP-related documents

- 研究者手冊(Investigator’s Brochure), 受試者同意書(Informed Consent Form /ICF), Study Protocol, and Informed Consent Form (ICF).
- 研究計畫(Protocol)：
- 受試者同意書(Informed Consent Form /ICF)
- 監測計畫/統計分析計畫(Monitoring Plan/Statistical Analysis Plan)
- 製臨床研究報告(Clinical Study Report)
- 製通用技術文件(CTD)/上市後相關文件：
- (例如關於新增適應症的關鍵性研究 e.g. a pivotal study for an additional indication), 通用技術文件 (CTD) 和/或任何上市後文件中列出不良事件(AE)表格應清楚地解釋 TSDC 在關鍵性研究中的應用。

諸如 CIOMS 第五和第三工作組報告中的建議提供了指導，以便根據發生其頻率對疑似不良反應進行分類。：

第 4 天(106 年 11 月 16 日)

回到修訂介紹的部分:

1.1 目的：

本準則建議在某些新藥研發後期上市前或上市後研究中採用有針對性的方法收集安全數據，以及如何實施這種方法，提供國際協和化的準則。

1.2 背景

認識到在藥物開發過程中保護患者的福利至關重要，不必要的數據收集可能會給患者帶來負擔，並且會阻礙參與臨床研究。衛生主管機關 (Regulator)和業者在降低患者負擔和促進可能產生重要的新醫學知識及促進公共健康的研究方面有著共同的利益。

具體而言，在藥物開發的後期階段，當藥物的常見副作用得到充分理解 and 記錄時，只要患者福利不受影響，則採用更具有針對性的安全數據收集方法可能是適當的。在這種情況下，臨床研究中常規收集的一些數據可能只提供有限的額外知識。這些數據可能包括：非嚴重不良事件，常規實驗室檢驗，體格檢查，生命體徵和伴隨藥物治療。

在某些情況下，通過量身定做安全數據收集(**tailoring safety data collection in**)，減輕患者負擔，進行更多信息量大的臨床研究，效率更高，可以在更大的全球參與下進行研究，更好地為公眾健康服務。

106 年 11 月 17 日 – 18 日返國

肆、心得與建議事項

職深感榮幸能獲得署內長官們及同仁們的支持與協助，推薦為法規單位代表，並經 ICH 接受參加制定 E19 準則之專家工作小組，有機會能代表本署參加此 ICH E19 由醫師、藥師、統計及臨床試驗等法規單位及業者相關專家代表所組成的工作小組，會議除了參與制定該項準則前所需各項重要議題討論外，也學習 ICH 制訂準則文件流程，及工作小組間交流有關臨床試驗安全性資料收集與新藥查驗登記相關規定，進一步了解各區域間對於藥品上市前、後臨床試驗所需安全資料最新發展情況。

工作小組於今(106)初進行電話會議討論草案內容、同年 5 月於加拿大蒙特利爾進行第一次面對面會議完成概念文件(concept letter)草案及工作計畫(Business plan)，本次為第二次面對面會議，就擬議規範內容將與基於風險的方法和一般臨床試驗設計原則(ICH E8)相一致。除就美國臨床試驗安全資料收集規範(FDA Guidance for Industry: Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Premarket and Post-approval Clinical Investigations)為藍本，持續草案之制定外，另因專注式安全資料收集涉及到臨床試驗設計，目前 ICH E8 對臨床目的和設計有高階的描述，但沒有涉及設計或計劃考慮如何優化臨床試驗和數據質量，解決關注的問題，為確保適當的數據水準，需要進行試驗設計和規劃的原則。亦於本次 ICH 總會成立修訂之工作小組[ICH E8(R1): Revision of General Considerations for Clinical Trials dated 14 November 2017]，通過對現有 ICH E8 進行修訂來提高品質。預定於明年 ICH 總會與 E8 修訂工作小組共同舉行會議，並爭取 5 天的面對面會議。同時參考已增訂之 ICH E17: General Principles on Planning and Designing Multi-Regional Clinical Trials 及完成中(Current Step 4)之 E11(R1) ADDENDUM TO ICH E11: CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PEDIATRIC POPULATION 準則內容。

本署為協助加速新藥研發上市，促使國人及早取得新穎且有效之新藥，兼顧國內生技醫藥產業發展，於今(106)年 8 月 10 日公告相關藥品臨床試驗計畫審查流程精進措施。包括(1)簡化首次使用於人體(First in human)的藥品臨床試驗計畫審查流程、(2)訂定細胞治療/基因治療產品臨床試驗計畫快審機制及(3)加強藥品臨床試驗計畫變更案之分級

管理，分流審查等三項具體精進措施。另，我國於今(106)年 12 月 12 日公告修正「醫療法施行細則」第五十五條之一，依醫療法第七十八條規定，新藥品人體試驗計畫之核准，必要時，得以委任或委託之方式辦理，新藥藥品人體試驗計畫案及變更案，未來將依風險程度分層管理，優先對於低風險案件，委託其他機關、法人審核，並避免重複審查，加速人體試驗進行，達到政府法規鬆綁的目的。同時，將加強監督管理及通報機制，以完善國內優質化人體試驗環境，進而保障受試者安全及權益及提升國內人體試驗國際競爭力。

建議本署及本組能隨時接收 ICH 最新的準則更新進度，持續不斷檢視及精進我國的臨床試驗法規環境、審查制度及審查效能，協助促進新藥研發上市因應國際間新藥品人體試驗管理之趨勢，強化專業分工及分層管理，嘉惠民眾。此外，考量多國多中心臨床試驗之迅速發展，臨床試驗之規模與牽涉之技術已大幅改變，複雜性也相對提高，隨著 e 化科技之進步，未來臨床試驗管理之複雜性與多樣性也相對提高，面對電子化臨床試驗(e clinical trials)及真實世界數據」統整成「真實世界證據」(Real World Data to Real. World Evidence, RWD to RWE)等臨床資訊與大數據、電子化時代之來臨，預先規劃研擬相應之法規與軟硬體環境，以因應 e 化臨床試驗環境需求，提升我國臨床試驗之國際競爭力。

伍、 附件

附件 1: 工作照片

	<p>工作小組 聚餐</p>
	<p>大會會場 留影</p>

附件 2: 工作小組人員名單

E19 EWG Membership List

ANVISA, Brazil

Ms. Fanny Nascimento Moura

Ms. Kellen do Rocio Malaman

BIO

Mrs. Amy Lau

Mr. Patrick Caubel

CFDA, China

Ms. Yin Chen

Ms. Guizhi Wu

EC, Europe

Mr. Peter Mol

EFPIA

Mr. Peter De Veene

Mr. Anthony Beardsworth

FDA, US

Ms. Mary Thanh Hai

Dr. Ellis Unger

Dr. Karen Farzio

Health Canada, Canada

Dr. Fannie St-Gelais

Dr. Nashwa Irfan

IGBA

Dr. Karin A. Heston-Greenberg

Dr. Christina Mahl

JPMA

Ms. Yukiko Watabe

Dr. Hironori Sakai

MHLW/PMDA, Japan

Dr. Kinue Nishioka

Hiroyuki Takatoku

PhRMA

Dr. Leslie Dondey-Nouvel

Dr. Jeremy Jokinen

Swissmedic, Switzerland

Dr. Renate Essen
Dr. Christoph Küng

WSMI

Mrs. Barbara de Bernardi

IFPMA

Dan Zhang

WHO

Dr. Shanthi Pal

HSA, Singapore

Dr. Han Phey Yen

Dr. Choo Qiuyi

TFDA, Chinese Taipei

Mr. Pang-Te Lin

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.