

出國報告(出國類別：出席研討會)

**參加國際醫藥法規協和理事會(International  
Council for Harmonisation of Technical  
Requirements for Pharmaceuticals for Human  
Use, ICH)  
ICH 有效性基準工作小組: 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：日本神戶

出國期間：107 年 6 月 3 日 至 107 年 6 月 8 日

報告日期：106 年 7 月

## 壹、 摘要

「國際醫藥法規協和會 The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，簡稱 ICH」，其成立是為了避免因不同國家的試驗要求差異，造成新藥發展緩慢及成本增加，由業界與各國政府協調制定共同的技術文件規範。隨著全球醫藥健保、研發成本上升以及為不耽誤對有需要的患者提供安全有效的新療法，各國對於新藥法規合理化和協調上迫切需要等因素，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 ICH 理事會「The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use」，將原本的成員拓展到全球。除創始的新藥研發業者會員：美國製藥公會(PhRMA)、歐洲製藥公會(EFPIA)及日本製藥公會(JPMA)等持續參與並扮演重要角色外，陸續地加入了生技創新協會(BIO)、國際學名藥聯盟(IGPA)、世界自我藥療產業協會(WSMI)等國際生技業者協會。ICH 法規單位除創始美國、歐盟及日本等會員外，新加入瑞士、加拿大、韓國、巴西等國為會員，並於去(2017)年加入中國、新加坡為第 8、9 個法規單位會員。

我國新藥研發及臨床試驗在國際上具相當實力，為避免被排除於國際藥品發展環境之外，除積極參與 ICH 會議及工作小組外，並與國際友人互動並建立人脈、爭取國際能見度來獲得相關會員的支持與肯定，終於能於本次大會通過成為 ICH 第 10 個法規單位會員，能與醫藥先進國家法規單位平起平坐進行交流合作，隨時了解 ICH 最新發展重點及方向，即時提供資訊作為國內相關法規政策制定參考依據，並讓台灣在新藥研發上更具備競爭力。

本準則(E19)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，對於已充分表徵之非嚴重不良事件的安全數據加以選擇性地收集(優化)，可減少病人的負擔與醫療資源，藉以將資源有效地運用在其他試驗上，可獲得更多安全資訊。工作小組成員包括由美國 FDA 官員擔任主導，歐盟(EC)官員擔任法規主席及其他 ICH 會員代表，共同制定 E19 適用範圍及實施方法，過程中透過電話會議、電郵來交換意見，並在面對面會議中綜合討論，預計於今年年底的大會上將完成第一階段(Step 1)簽署草案制定。

**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(non-serious adverse event)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.....	17
伍、 工作照片.....	19
附件.....	20

## 目的

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，若仍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，藉以提升試驗效率，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，藉此來增進新藥研發及全球健康。

美國食品藥物管理局(FDA)於 2016 年 2 月首先公布有關對於臨床試驗安全數據加以選擇性地收集(優化) 準則「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」。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)。

ICH E19 工作小組在去(2017)年 5 月於加拿大蒙特婁(Montreal)大會進行第 1 次面對面會議，產出了觀念文件及工作計畫。同年第 2 次於瑞士日內瓦的會議中，新加入成員有中國 CFDA, Ms. Yin Chen、IFPMA, Mr. Dan Zhang、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)，參考美國 FDA 所公布之準則「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」持續進行草案撰寫與討論。本次會議討論的重點，先就 (1) 確認不良事件 (AE, adverse events) 是否已被良好表徵 (well-characterized) 的參考因素、(2) 採用選擇性安全資料收集相關案例討論、(3) 有關受試者人數 (No. of subjects) 與估計 AE 發生率精密度 (precision) 及 (4) 決定採用 “針對特定目標的安全性數據收集 (Targeted Safety Data Collection)” 或是 “選擇性 (可選擇的) 安全性數據收集 (Selective Safety Data Collection)” 之名詞，以求草案內容字句的一致等議題達成共識後，再依據各會員代表對於初步完成草案內容之意見，逐行逐句進行討論與修訂。

## 過程紀要

時間	行程
6月3日	啟程：台北/桃園-日本/大阪關西機場-神戶 住宿：PORTOPIA HOTEL/神戶
6月4日 - 6月7日 (4天)	出席 ICH 有效性指引工作小組:ICH E19 安全性資料收集優化(Optimization of Safety Data Collection)研討會 會議地點：PORTOPIA HOTEL 會議室(南棟 B1 樓) 住宿：PORTOPIA HOTEL/神戶
6月8日	回程 神戶-大阪關西機場- 桃園-台北

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 6 月 4 日/週一)

1. 檢視工作計畫及會議目標，並就前 2 次電話會議中，對於確定某些\*不良事件(AE)是否已被良好表徵並且不一定需要進一步臨床研究評估，整理成下列需要考慮的因素

確定某些\*不良事件(AE)是否已被良好表徵並且不一定需要進一步臨床研究評估所需要考慮的因素（一些因素也與異常實驗室檢驗結果參數相關）

- 已取得安全性數據的相關性
  - 最相關的安全性數據來自擬用於藥品查驗登記之藥品使用劑量、給藥方案(時間表)、暴露持續時間、配方及給藥途徑等臨床試驗研究。
  - 先前研究過的族群是否具代表人口統計學特徵(demographic characteristics)、潛在醫療條件和其他重要因素？
- 先前研究的樣本數和統計能力，以檢測不同發生頻率的不良事件
- 除非罕見疾病情況-參考患者年標準可能有價值
- 安全數據收集方法的一致性

- 除非有罕見的疾病，否則應包括在患者年限內，以保證患者的年齡安全
- 設計評估安全性的先前研究
  - 隨機
  - 使用對照組；對照組的適宜性/相關性
- 從以前的研究中獲得的安全監視/文件的充分性 - 例如，
  - 主動安全監視(控)
  - 安全評估的頻率
  - 安全監控的持續時間
  - 受試者每日紀錄和病例報告表格之設計
  - 結構化的考察訪問
  - 電話採訪的問題（如果有執行的話）
  - 使用嚴重程度分級標準和嚴格程度的標準化定義
- 之前研究的數據品質
  - 安全數據的完整性（missing data, lost-to-follow-up）
  - 提供病例報告表格，其中包含嚴重不良事件和特殊不良事件 (adverse events of special interest)的詳細信息
- 之前研究的總體特徵 - 例如，
  - 使用不同方法進行安全性監測的一些小型研究與一項或多項相對較大的多中心研究相結合，這些研究（每項研究）在不同中心(across sites)均採用單一試驗計畫書(single protocol)
  - 多(跨)中心研究結果的一致性

註: \*不良事件 (adverse event)，在 ICH E2A 定義(Any untoward medical occurrence in a patient or clinical investigation subject administered a pharmaceutical product and which does not necessarily have to have a causal relationship with this treatment/患者或臨床研究受試者服用藥物產品時發生的任何不良醫療事件，並且不一定必須與該治療產生因果關係)

藥品優良臨床試驗準則之定義為：「受試者參加試驗後所發生之任何不良情況。此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要。

第一章第 3 條.....

十三、藥品不良反應：使用藥品後所發生之有害且未預期之反應。此項反應與試驗藥品間，應具有合理之因果關係。

十四、不良事件：受試者參加試驗後所發生之任何不良情況。此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要。

## 2. 討論採用選擇性的安全數據收集案例

### (1) 疫苗類

#### 上市前案例

- **RotaTeq 輪達停口服活性五價輪狀病毒疫苗**，其上市前所研究的族群數量相當地大，安全數據庫的大小由發生率相對較少腸套疊(intussusception)的安全終點(safety endpoint)確定。僅在一小部分研究人群中針對相對常見的非嚴重事件（例如發熱，腹瀉，嘔吐）進行選擇性安全性數據收集被認為是合適的，因為較小的安全性數據資料庫可充分表徵這些事件的安全性特徵。
- **Shingrix [Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted] 帶狀疱疹疫苗**，其上市前所研究的族群數量相當地大，並上市後追蹤 3-4 年來評估疫苗的療效。選擇性安全數據收集僅適用於一小部分人群(次族群)中相對常見的非嚴重事件，因為較小的安全數據庫足以充分表徵這些事件的安全性特徵，因此被認為是合適的。此外，此類事件的安全監測時間可能短於評估疫苗療效所需的研究時間。

上市後案例:

- **Heplisav-B [Heplisav-B Vaccine (Recombinant), Adjuvanted] B 肝疫苗**，Heplisav-B 提供了一個符合上市後所執行上市後臨床研究的例子。根據 FDA 的規範(FDA's Guidance for Industry: Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late Stage Premarket and Postapproval Clinical Investigations, February, 2016,)，當這些上市後研究族群(study population)總體上與上市前研究族群之安全數據資料庫相同或相似時，安全數據收集通常只限於主要安全終點(primary safety endpoint)和其他感興趣的終點(endpoints of interest)。

(2)其他非疫苗類，如

- **CVOT Study:** 簡化安全數據收集的例子 example of streamlined safety data collection (reduced frequency collection/testing) 參考文獻: *Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial\_2014*

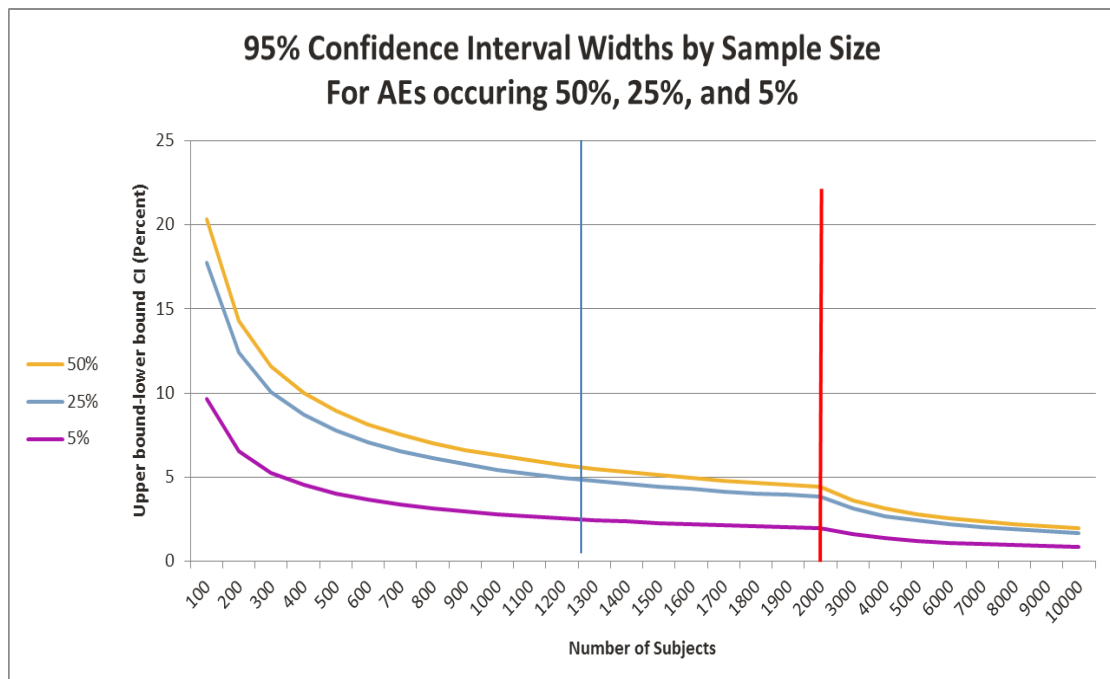
本案安全性終點/Safety Endpoint(s)：所有不良事件，心率和血壓，血液學和生物化學評估收集。安全數據收集在 5 年內交錯排列，頻率收集/測試次數減少。雙盲治療期間的訪問時間表：

其診所/現場考察：

- 第一年：第 1 個月，第 2 個月，第 4 個月，然後每 4 個月(第 8 個月、第 12 個月)
- 第二年：每 4 個月訪問一次
- 對於隨後的幾年：每 6 個月訪問一次，直到研究結束

### 3. 檢視有關樣本大小與評估不同 AE 發生率精密度間關係圖表

以 95% 信賴水準之高、中、低(50%、25%、5%)等 3 個 AE 發生率之信賴區間(confidence interval)寬度(Y 軸)對受試者(X 軸)作圖分析，當受試者人數達到如 1300 人以上時，3 個 AE 發生率之 CI 寬趨於在 5% 以下。這張圖用來說明對於常見的不良事件(AE)，隨著受試者樣本量的增加，估計不良事件發生率的精密度(precision)不會顯著縮小，表示一定的受試者人數就具有足夠估計不良事件發生率的精密度。



- Figure depicts 95% confidence interval widths=upper bound value - lower bound value
- Width depends upon both sample size and rate of occurrence of AEs
- Example: If an AE occurs 5% of the time (purple line) a sample size of 100 will have a CI width of nearly 10%. So the 95% CI will extend  $\pm 5\%$  or approx. 0% to 10%
- Example 2: If an AE occurs 50% of the time, a sample size of 100 will have a CI width of approx. 20%. The 95% CI will extend  $\pm 10\%$  or approx. 40% to 60%
- 50% frequency is most variable and therefore worst-case scenario in terms of CI width
- **NOTE: Change in X-axis at red line**

註:信賴區間估計值的寬度是(如 95%的)信賴水準 ( $Z_{\alpha/2}$ , confidence level)、母體標準差( $\sigma$ , population standard deviation)與樣本大小( $n$ , sample size)的函數:如

$$\bar{x} \pm z_{\alpha/2} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

較寬的信賴區間寬度區間，表示估計值精密度不高

當信賴水準保持不變(如 95%)，增加樣本大小可縮減區間的寬度，增加估計值的精密度；但是相對的增加樣本大小也會增加試驗抽樣成本。



#### 4. 有關草案內容使用“針對特定目標的安全性數據收集(Targeted Safety Data Collection)”或是“選擇性(可選擇的)安全性數據收集(Selective Safety Data Collection)”名詞的議題

之前工作小組成員持不同的意見，有人偏向於用“針對特定目標的安全性數據收集(Targeted Safety Data Collection)”一詞，另外有人認為用“選擇性(可選擇的)安全性數據收集(Selective Safety Data Collection)”較好，事實上在前述的案例或文獻資料都有使用，最後全體成員達成共識，決定參照 2016 FDA Guideline 採用“Selective Safety Data Collection”一詞。

### 第 2 天~第 3 天(107 年 6 月 5 日 ~6 月 7 日)

逐行討論草案內容並重新編排內容之架構，摘要說明如下

#### 1. 介紹(Introduction):

##### 1.1 目的 Objective of the Guideline

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 Background

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。

穩健(robust)的安全數據庫對準確評估和充分表徵新藥品的風險至關重要，因此可以在預期受益的背景下評估安全性特徵。試驗委託者(Sponsors)在整個產品開發過程中收集廣泛的安全相關數據，隨著安全數據的積累，關於藥品安全性（以及減輕風險管控 risk mitigation）的知識不斷發展。

在藥物發展的早期階段收集的全面(comprehensive)安全性數據是包括臨床試驗主持人(investigator)確定和報告的所有不良事件。在藥物開發的後期階段，當藥物的安全特性(profile)得到充分了解 and 記錄時，只要患者利益沒有受到損害，較具選擇性(selective)的安全性數據收集方法可能是適當的。因此，臨床研究中常規全面監測的一些數據可能僅提供有限的額外知識，無需記錄。

為保障臨床試驗受試者權益，並收集用於評估藥品風險的安全信息之安全監測(safety monitoring) 是公認必要的，本指引提出的做法並不意味著會損害到患者安全監測或權益。

### 1.3 範圍 Scope

本指引旨適用於在藥品開發後期核准上市前/及上市後所進行的干預/介入性(interventional)及非干預/非介入性研究(non-interventional study)<sup>1</sup>的安全性數據收集。

註：<sup>1</sup>臨床試驗可分為介入性試驗及非介入性(觀察性)試驗二種：

- 介入性研究的目的是確定實驗性療法或改變舊有療法之使用是否具有安全性及有效性。因此這類試驗會要求受試者服用實驗性新藥等。
- 非介入性/觀察性研究在醫藥產品的開發和生命週期管理中亦發揮著重要作用：其特色有(1)患者是接受該藥品上市所許可的處方治療、(2) 患者接受特定治療的分配策略不是事先由試驗計畫書決定的，而是依照臨床醫療結果決定，並且藥物的處方與將患者納入研究的決定是明顯分開的、(3)無須加諸額外的診斷或監測程序於患者，採用流行病學方法用於分析收集的數據。另，訪談、問卷調查和血樣採集可作為正常臨床治療(practice)的一部分進行。

※就歐盟(EC)管理的規定，非介入性/觀察性研究不屬於臨床試驗指令(2001/20 / EC)的範圍，只要滿足前述要求即可，EC 會員國間的管理規定也不相同。

## 2. 一般性原則(General Principles):

在適用選擇性安全數據收集的情況下，限制或停止收集某些類型的數據可能是適當的，包括以下內容：

- 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：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

即使通常對藥物的安全性特徵進行了充分表徵，但也有一些類型的安全性數據和特定情況，通常需要全面性收集安全性數據：

- 死亡
- 嚴重的不良事件(Serious adverse events)
- 意外停藥，劑量變化，給藥時間表的變化
- 用藥過量(Overdose)
- 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(無異中的曝露 with inadvertent exposure)
- 特殊的不良事件(如有定義) Adverse events of special interest(if defined)<sup>1</sup>
- 特殊的實驗室數據結果，生命體徵，心電圖 Laboratory data, vital signs, electrocardiograms of special interest (if defined)

註：<sup>1</sup>特殊(嚴重或非嚴重)的不良事件是與試驗委託者(sponsor)產品或臨床試驗計畫相關之科學與醫學的問題之一，對此，研究者(計畫主持人/investigator)應適時的向 sponsor 提供特殊不良事件持續監測和快速的溝通。這樣的事件可能需要進一步調查以表徵和理解它。根據事件的本質，也應確保試驗委託者(sponsor)與相關單位(例如衛生主管機關)之間有快速溝通（參考 CIOMS 6 規範: 國際醫學組織委員會/ The Council for International Organisations of Medical Sciences; CIOMS) CIOMS VI—臨床試驗階段藥品安全資料之監測與評估 Management of Safety Information (i.e. Surveillance and assessment safety data) from Clinical Trials(2005)

#### A. 何時可考慮採用選定的安全數據收集 When can selected safety data collection be considered?

是否可以考慮採用選擇的安全數據收集是不可避免的判斷問題。試驗委託者(Sponsor)贊助商需要提供選擇性安全數據收集的科學依據。在確定何時可採用適當的安全數據收集時應考慮的因素可包括以下內容：

- 藥品已獲得管理機構(regulatory authority)核准上市許可，正在研發新的適應症
- 先前研究所使用的劑量，給藥方案(dosing regimen)，劑型，給藥途徑和治療持續時間與研究計畫中所計劃使用的藥物相當

- 先前研究中的患者群體足以代表了研究計畫中有關人口統計特徵，潛在醫療狀況，伴隨藥物和其他重要因素（如 CYP 代謝狀態；經由 CYP 代謝的藥品在多種藥品同時併用下容易產生藥品交互作用，如美國 FDA 新公布的藥物交互作用指導準則草案/ Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry 2017）說明如何依據體外代謝、體外藥物交互作用及搭藥物動力學資料，篩選藥物不涉及的代謝途徑，可進一步排除不必要執行的體內藥物交互作用的臨床試驗）
- 先前研究的樣本量
- 先前研究研究的安全性一致性
- 了解化學藥物類別的安全性
- 了解正在研究的藥品的作用機制
- 先前研究的品質，例如研究設計，執行試驗，安全監測/安全數據收集的充分性，臨床試驗計畫書的適用性(availability of protocol)，統計分析計畫，數據的獲得(access to data )等
- 上市後經驗

## B. 可考慮採用選定的安全數據收集的試驗態樣 Types of Studies Where Selective Safety Data Collection Can be Considered

- 選擇性安全數據收集可能適用於下列這些研究項目，這些項目並不是唯一可能適合選定的安全數據收集的情況，而且這個清單並不是要列舉所有適用的研究項目。
- 研究其他終點(endpoints)，例如由患者報告(Patient - Reported Outcomes)<sup>1</sup>的症狀改善結果、生活品質、結果研究（死亡率，發病率，特定的安全問題等）

<sup>1</sup>病患自述結果 ( Patient-Reported Outcomes; PROs) 是指直接來自病人所獲得之任何健康狀況的報告，也就是沒有經過醫生或其他人解釋過的病人的反應；病人洞察治療的風險和利益 PRO 賦予患者權利，越來越多的患者參與治療決策，患者有權選擇和裁減個人治療手段。臨床醫生通過 PRO 讓病人根據功效，副作用和耐受性選擇治療手段，為醫生和病人提供價格最低的治療底線。(U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. Health Qual Life Outcomes. 2006; 4: 79)

- 研究比較有效性/效力
- 證明非劣效性的優勢
- 描述特殊的不良事件(adverse events of special interest)，例如上市後要求；上市後安全研究，登記(Registry)研究<sup>2</sup>

<sup>2</sup> 登記(Registry)是非干預性研究(Non-interventional Study)的一種，一般具有以下 3 個特點：一是臨床研究用的藥品根據核准仿單進行正常處方。二是患者的用藥方案完全根據實際的臨床需求，不受是否參加試驗的影響；不會根據試驗的方案，預先設定讓患者進入某一個治療組。三是患者不會因為參加這個非干預性的研究而使用額外的診斷方法或使用其他的監測設備；用流行病學的方法對數據進行統計分析。

非干預性研究的概念涵蓋的範圍更為廣泛，既包括對資料庫和醫療記錄進行挖掘整理的回顧性調查，也包括對主要觀察指標的前瞻性研究。而 Registry 的數據是指來自常規醫療實踐中的數據。在實際工作中，這兩種說法往往可以通用。Registry 的特點是非干預性，也就是該研究只收集患者的數據，不干預患者的臨床治療和臨床觀察。

而藥品上市前的臨床研究都是干預性的，有嚴格的入選排除標準，有伴隨用藥的禁忌，有試驗藥物和對照藥物甚至安慰劑的使用，而且樣本量也相對較小。雖然干預性臨床研究可以有效地體現藥物的療效和安全性，但藥物的療效和安全性需要在更大的人群、更實際的應用方法中得到驗證。這就要求藥品在上市後進行更大範圍的臨床觀察。

- 新適應症

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

在臨床試驗期間，患者安全監測有兩個目的：(1)保護個體試驗參與者的權益；和(2)積累用於評估擬議適應症的利益風險的安全信息。本基準中的建議並不排除監測以保護患者個人權益的必要性。試驗委託者(sponsor)和計畫主持人(investigator)應遵守赫爾辛基宣言 [涉及人體醫學研究的倫理準則中列出的原則]，當選擇安全數據收集時，儘管某些安全性數據，如明確的非嚴重不良事件，確定為適當的可以不需記錄在病例報告表格，則仍應按照標準護理對受試者進行監測。例如，對於已知會引起高血糖的藥品，在標籤中建議進行常規血糖監測，應在參與試驗的患者中監測葡萄糖。如果高血糖的特徵很好，葡萄糖數據不需要記錄在病例報告表中或報告給試驗委託者(sponsor)。在某些情況下會記錄血中葡萄糖濃度，例如，如果臨床試驗計畫書中(protocol)規定為有與停藥相關的之特殊嚴重不良事件等。

### D. 初期諮詢主管機 Early Consultation with Regulatory Authorities

擬進行試驗研究必需根據當地和地區法規要求。當試驗委託者(sponsor)考慮選擇安全數據收集進行研究時（例如上市前查驗登記或標仿單變更），強烈建議應儘早與管理機構協商，以確定這種收集法是否被認為是可接受的。在開始進行試驗時，sponsor 應討論其科學原理依據和計畫試驗的方法。

在未經上市前醫藥產品研發計畫中，如果在完成臨床試驗完成前 (completion of clinical development) 已獲得足夠全面的安全性數據，則在一些後期臨床試驗研究中採用選擇性安全性數據收集可能是適當的。例如，如果臨床試驗研究的規模足夠大，以致在以前的研究中針對非嚴重不良事件對藥物的安全性特徵進行了充分表徵，則第 3 期的臨床試驗研究可以對安全性數據採用選擇性方法採集。

即使先前的安全性數據尚未得到充分表徵，對於某些大型研究，選擇性數據收集可能也是可以接受的。考慮一個假設性研究，其中需要證明療效的樣本量超過了充分表徵安全性所需的安全數據庫大小，例如，旨在顯示可預防心血管病變之死亡，非致死性心肌梗死的和非致命的中風的大型第 3 期臨床試驗研究（例如 10,000 人）。受試者的數量遠遠大於需要充分表徵非嚴重不良事件的安全性。完整的安全性數據可以在前瞻性定義的患者次族群中 (prospectively defined subset of patients) 進行收集和評估，並在其餘患者中採取選擇性安全性數據收集。

有很多方法來執行前述的試驗（見下文）。

### 執行的方法 **METHODS OF IMPLEMENTATION**(待進一步修訂)

- 全面但較不頻繁的安全性數據收集 (tailored approach)。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性數據。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。多國臨床試驗研究，藥品業者/廠商 (MAH) 需要考慮每個國家/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*)
- 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，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）的次群組患者的綜合安全性數據。

- 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。

## 其他相關的 ICH 準則與參考文件

### RELATIONSHIP WITH OTHER GUIDELINES/REGULATIONS AND GCP-RELATED DOCUMENTS

- 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) 覲
- 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”.
- 優良臨床試驗規範相關文件
- 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)
- 監測計劃/統計分析計劃(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
- 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(107 年 6 月 8 日)**

準備向大會報告(如附件 3)及後續之工作計畫

**107 年 6 月 8 日 返國**



## 肆、心得與建議事項

職深感榮幸能獲得署內長官的提名並感謝同仁們的協助申請獲得加入 ICH E19 工作小組，本小組成員是由各會員代表，包括臨床試驗、醫學、藥學及統計等各方面的專家組成，定期的會電話、網路會議及面對面外會議對於英語能力與專業知識上都是挑戰，除了不斷的充實自己來應付國際會議外，在討論過程中與工作小組成員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，並學習到了 ICH 制訂準則文件流程及，進一步了解各區域間對於藥品上市前/後臨床試驗安全數據收集最新發展情況。

ICH 改組後之組織架構主要分為三個層級：一、大會(Assembly) 為 ICH 的總體理事機構，包括所有會員和觀察員，特別就如組織章程、新會員和觀察員的接納以及 ICH 基準的採納等問題做出決定。二、管理委員會(Management Committee, MC)是代表所有會員監督 ICH 運作，包括行政和財務事宜以及對工作小組(WG)的監督。MC 來自六個創始法規單位/業者成員(歐洲 EC/ EFPIA, 美國 FDA/ PhRMA, 日本 MHLW-PMDA/ JPMA)及新加入加拿大衛生部 HC, 瑞士衛生部 SwissMedic) 等二個法規單位共 8 個成員為常務理事(ICH Parties), 另有 IFPMA 及 WHO 為常設觀察員。本次在日本神戶的大會中新增加中國 CFDA、新加坡 HAS、韓國 MFDS 等 3 個法規單位及 BIO、IGBA 等 2 個公協會成員。三、專家小組 (Expert Working Group, EWG) 分為四組別為品質(Quality)、安全(Safety)、療效(Efficacy)、多學科(Multidisciplinary), 負責執行技術性基準的增修, 將草案充份討論後, 提交大會做最後的決定。

ICH 基準的成立，原則上須經歷五個步驟(Steps):

**Step 1: Consensus building-Technical Document** 技術文件經專家小組(EWG)成員充份討論並獲得共識後作成草案，提交給大會(Assembly)進入 step 2。

**Step 2:a/b**

- a. **ICH Parties consensus on Technical Document** -大會根據 EWG 所提交對於草案的技術問題達成充分的科學共識的報告來同意進入下一階段的法規草案公告。
- b. **Draft Guideline adoption by regulators** 在技術文件的基礎上，

ICH 法規主管機關成員將採取他們認為必要的行動來制定基準的法規草案並簽署將採納基準草案來達到完成 Step 2。

**Step 3: Regulatory consultation and discussion** 第 3 步驟分為三個不同的階段：法規草案徵詢各界意見，蒐集意見討論和最終確定完成第 3 步驟專家基準草案。

**Stage I - Regional regulatory consultation** 法規草案徵詢各界意見：具科學上共識的基準脫離 ICH 流程，進入 ICH 會員國間徵求各界意見的法規草案公告。其他非 ICH 會員的法規主管機關和業者公協會也可以通過向 ICH 秘書處對所公告徵求意見的草案發表評論或提供意見。

**Stage II - Discussion of regional consultation comments** 討論所蒐集的意見：在獲得蒐集意見過程的所有意見後，EWG 致力於處理收到的意見，並就所謂的第 3 步基準草案達成共識。

**Stage III - Finalisation of Step 3 Experts Draft Guideline** 完成第 3 步驟專家基準草案：在 EWG 充分考量蒐集意見，就步驟 2b 基準草案的修訂版達成了共識後，則簽署將第 3 步驟之基準草案提交給大會，請求將進入 ICH 第 4 步驟流程。

**Step 4** 當大會同意基準草案已達成足夠的共識時完成第 4 步驟，此時所完成的 ICH 協和化基準將由各 ICH 法規單位採用。

**Step 5: Implementation** 各地區依其規定，各自將基準落實為各國之法規或行政命令付之執行。

有關 E19 的工作計畫，本次面對面會議已將近完成一般性原則 (General Principles) 部分，另執行方法 (method of implementation) 之章節也將繼續積極進行修訂中，未來的工作仍安排多次電郵、電話及網路溝通會議。預計於今(2018)年 11 月於美國 ICH 大會完成 **Step 1**，同年 12 月進入 **Step 2a/b**，2019 年 11 月完成 **Step 3**，最後於 2020 年 6 月達成 **step 5**。建議本署在 **step 3** 時應舉說明會，徵詢國內相關團體及業者意見，以利後續採認該基準之行政程序。

伍、 附件 1:工作照片



工作小組  
聚餐



大會會場  
留影

## 附件 2: 工作小組人員名單

### E19 EWG Membership List

<p><b>ANVISA, Brazil</b> Ms. Fanny Nascimento Moura Ms. Kellen do Rocio Malaman</p> <p><b>CFDA, China</b> Ms. Ying Chen Ms. Guizhi Wu</p> <p><b>EFPIA</b> Dr. Guy Demol Mr. Anthony Beardsworth</p> <p><b>Health Canada, Canada</b> Dr. Fannie St-Gelais Dr. Nashwa Irfan</p> <p><b>IGBA</b> Dr. Karin A. Heston-Greenberg Dr. Christina Mahl</p> <p><b>MHLW/PMDA, Japan</b> Dr. Kinue Nishioka Hiroyuki Takatoku</p> <p><b>Swissmedic, Switzerland</b> Dr. Renate Essen Dr. Christoph Küng</p> <p><b>IFPMA</b> Dan Zhang</p> <p><b>TFDA, Chinese Taipei</b> Mr. Pang-Te Lin</p>	<p><b>BIO</b> Mrs. Amy Lau Mr. Patrick Caubel</p> <p><b>EC, Europe</b> Mr. Peter Mol Ms. Gabriele Schwarz</p> <p><b>FDA, US</b> Dr. Mary Thanh Hai Dr. Ellis Unger Dr. Karen Farizo</p> <p><b>HSA, Singapore</b> Ms. Jalene Poh Dr. Choo Qiuyi</p> <p><b>JPMA</b> Ms. Yukiko Watabe Dr. Hironori Sakai</p> <p><b>PhRMA</b> Dr. Leslie Dondey-Nouvel Dr. Jeremy Jokinen</p> <p><b>PhRMA</b> Dr. Leslie Dondey-Nouvel Dr. Jeremy Jokinen</p> <p><b>WSMI</b> Mrs. Barbara de Bernardi</p> <p><b>WHO</b> Dr. Shanthi Pal</p>
--	--

*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.*

## 附件 3 向 ICH Assembly 報告投影片




**E19**  
Optimisation of Safety Data Collection

**Report to the Assembly  
Kobe meeting, June 2018**

Dr. Mary Thanh Hai, FDA US, Rapporteur  
Dr. Peter Mol, European Commission, Regulatory Chair

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



E19 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**

2

## Overview of topic

- **Overview**

- A new guideline is being developed to provide internationally harmonised guidance on when it would be appropriate to use a selective approach to safety data collection in some late-stage pre-marketing or post-marketing studies, and how such an approach would be implemented

3

## Status before the ICH meeting

- **Status**

- Post-Geneva
  - Held two teleconferences
  - Individual members provided substantial comments to the draft technical document completed at Geneva F2F meeting which facilitated EWG discussion at Kobe
  - Several members provided examples of clinical development programs implementing principles of ICH E19
- Working towards Step 1 Expert Sign-off

4



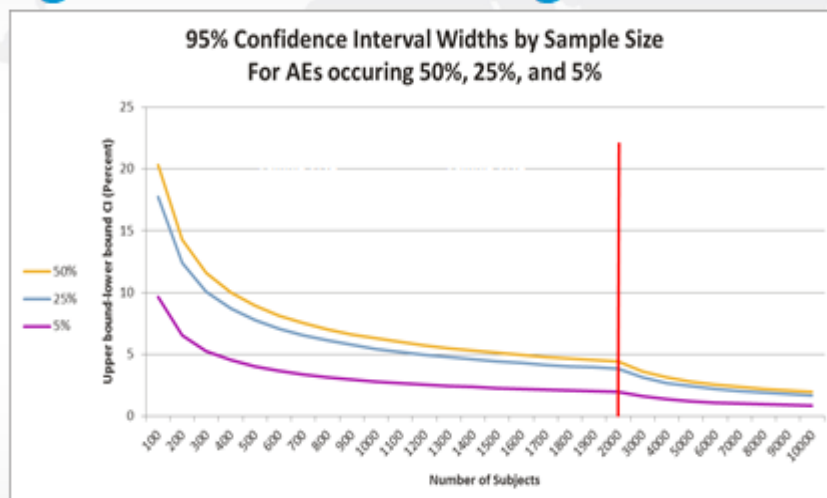
## Progress made at the meeting

### • Day 1-3

- Discussed examples of programs that have applied E19 principles
  - E19 is not a novel concept (applied in vaccine trials, large outcomes trials ~10,000+ patients)
  - Examples will help inform Methods of Implementation section of technical document
- Discussed sample size of clinical trials and the width of confidence limits for adverse events occurring at different rates (slide 6)
- Worked on technical document:
  - Section 2 – General Principles near completion
  - Section 3 – actively working on Methods of Implementation

6

## Progress made at meeting



For commonly occurring AEs, precision of estimate of AE rate not dramatically narrowed as sample size increases

8

## Progress made at the meeting

### Section 2 – General Principles near completion

Laid the groundwork for technical document by defining:

1. When can selected safety data collection be considered?
  - Moved from defining “well-characterized” to identifying factors to be considered
2. What types of studies are appropriate for selective safety data collection
3. What types of data would be limited or excluded in studies applying selective safety data collection
4. What types of data will always be collected
5. Emphasized patient safety will not be compromised and early consultation with regulatory authorities necessary when considering implementing E19 principles

7

## Conclusions

- **Conclusions**
  - Substantial progress made on technical document
  - Continue to work on document on Day 4
  - Post-Kobe plan for tcons/email discussion among EWG members
  - Request face-to-face meeting in November 2018 in USA

10





**Thank you!**

ICH Secretariat  
9, chemin des Mines  
1211 Geneva 20  
Switzerland

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

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