

出國報告（出國類別：開會）

參加國際醫藥法規協和會(ICH) M11 協和化之臨床
試驗電子計畫書（Clinical electronic
Structured Harmonized Protocol , CeSHarP）專家
工作組會議出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：黃玫甄科長

派赴國家：荷蘭阿姆斯特丹

出國期間：108年6月1日至6月9日

報告日期：108年8月

摘要

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 係於 1990 年由美國、歐盟及日本藥政主管機關及製藥業界，共同發起成立之國際協和組織。目的致力於藥品品質、安全、有效性等國際公認指引之制定，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，促進各國藥品法規協和。2015 年 10 月，ICH 改組，於瑞士登記成為非營利性具法律實體 (legal entity) 之常設性組織，更名為「International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH」，同時開放創始會員以外的組織單位加入成為會員。我國食品藥物管理署 (以下簡稱本署) 經過多年的耕耘與努力，於 2018 年 6 月 7 日成為 ICH 法規會員，顯示我國藥品法規已獲得國際認可，與國際同步。

ICH 每年召開兩次會議，除了召開會員大會之外，其下的各項指引專家工作組 (Expert Working Group, 簡稱 EWG) 成員代表，亦藉由面對面會議就撰擬之指引內容進行深入的討論及意見交換，以促進指引形成。本次職所參加之 M11 工作組，係由美國藥物製藥公會在 2017 年於瑞士日內瓦 ICH 會議提議，後在 2018 年 6 月於日本神戶 ICH 會議上經大會同意，在多學科 (Multidisciplinary) 組別下成立之「M11 : Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP) 協和化之臨床試驗電子計畫書」工作組，目的建立一份國際認可的標準臨床試驗計畫書格式，同時，因應電子化時代來臨，建立臨床試驗計畫書之標準電子化技術規格 (Technical Specification)，作為新藥研發研究單位、藥廠及法規單位執行及審查藥品臨床試驗時可共同採用之臨床試驗計畫書模板，以加速新藥研發。本工作組目前進度為 Step 1，草擬指引草案，本次會議為第二次面對面會議，主要就會前草擬的標準臨床試驗計畫書格式內容以及與其他相關工作組 (如 E9、M2) 間如何共同合作等議題進行逐項討論，並將工作成果簡報提報大會，獲大會同意持續進行草擬 M11 指引文件。

關鍵字: 國際醫藥法規協和會 (ICH)、臨床試驗 (Clinical Trial)、試驗計畫書 (Clinical Trail Protocol)

目次

壹、目的.....	3
貳、過程.....	4
一、行程表.....	4
二、會議內容摘要.....	4
參、心得及建議.....	8
肆、附件.....	10

壹、目的

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 係於 1990 年由美國、歐盟及日本藥政主管機關及製藥業界，共同發起成立之國際協和組織。目的致力於藥品品質、安全、有效性等國際公認指引之制定，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，促進各國藥品法規協和。2015 年 10 月，ICH 改組，於瑞士登記成為非營利性具法律實體 (legal entity) 之常設性組織，更名為「International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH」，同時開放創始會員以外的組織單位加入成為會員。我國食品藥物管理署 (以下簡稱本署) 經過多年的耕耘與努力，於 2018 年 6 月 7 日成為 ICH 法規會員，顯示我國藥品法規已獲得國際認可，與國際同步。

ICH 每年召開兩次會議，除了召開會員大會之外，其下的各項指引專家工作組 (Expert Working Group, 簡稱 EWG) 成員代表，亦藉由為期 4 天的面對面會議方式，就撰擬或修訂中之指引內容進行深入的討論及意見交換，以達成指引之形成。本次職所參加之 M11 專家工作組，係由美國藥物製藥公會在 2017 年於瑞士日內瓦 ICH 會議提議，後在 2018 年 6 月於日本神戶 ICH 會議上經大會同意，在多學科 (Multidisciplinary) 組別下成立之「M11 : Clinical Electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP) 協和化之臨床試驗電子計畫書」工作組，目的為建立一份國際認可的標準臨床試驗計畫書格式，同時，因應電子化時代之來臨，建立臨床試驗計畫書之標準電子化技術規格 (Technical Specification)，作為新藥研發研究單位、藥廠及法規單位執行及審查藥品臨床試驗時可共同採用之臨床試驗計畫書模板，以加速新藥研發。本工作組目前進度為 Step 1，草擬指引草案，本次會議為本工作組的第二次面對面會議，主要就會前草擬的標準臨床試驗計畫書格式內容以及與其他相關工作組(例如 E9、M2)間如何共同合作等議題進行逐項討論，目標於明(2020)年 6 月前完成 Step 1 工作：產出 M11 指引草案。

貳、過程

一、行程表

日期	行程
6月1-2日	由台北桃園機場出發，抵達荷蘭阿姆斯特丹
6月3日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 1
6月4日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 2
6月5日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 3
6月6日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 4
6月7日	陪同長官順訪比利時
6月8-9日	返程

二、會議內容摘要

本次職代表出席 ICH M11 專家工作組面對面會議。本次出席 ICH M11 工作組面對面會議之專家代表共計 20 人，包括來自美國 FDA、歐盟 EC、日本 PMDA、加拿大 Health Canada、巴西 ANVISA、新加坡 HSA、臺灣 TFDA、中國 NMPA 等法規會員代表，以及美國藥品研究及製造商協會 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA)、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)、生物科技創新組織 (Biotechnology Innovation Organization, BIO)及國際藥品製造商和協會聯合會 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, IFPMA)等業界會員代表。會議由 PhRMA 代表 Ms. Vivian Combs 主持，議，四天之會議討論內容摘要如下：

一、第一天會議（6月3日）

（一）第一天討論議題如下：

1. 新進成員介紹
2. 檢視目前工作進度
3. 討論先前電話會議中留下的待討論議題
4. 臨床試驗計畫書模板草案內容討論：Session 0-4 (Front Matter, Synopsis, Schedule of Activities, Introduction and Rationale), Session 6-8 (Study Design, Population, Intervention)

（二）第一天會議討論總結：

1. 確定本工作組所建立指引之適用範圍(Scope)：藥品臨床試驗的類型範圍很廣，包括觀察性試驗研究及介入性試驗研究，經工作組成員討論後達成共識，本工作組所建立之指引，以涵蓋所有的試驗類型為整體目標，觀察性試驗及介入性試驗均包含於適用範圍內，惟考量工作組目前之人力資源及時間有限，將優先以介入性試驗為主，產出適用於介入性試驗之臨床試驗計畫書範本格式，而觀察性試驗可以參考引用，下一階段再討論觀察性試驗。另，本指引適用之產品類型包括藥品、疫苗、植物藥以及複合性產品，但不包括只有醫療器材之臨床試驗。
2. ICH 有出一份 ICH glossary(名詞定義)，但已經很久沒有更新，惟考量該 glossary 涉及跨指引間工作，應非由本工作組修訂，本工作組將針對工作組內擬訂之草案產出一份專屬的名詞定義。
3. 本工作組產出指引的過程中，應有適當之方法即早與相關利害關係人溝通討論，如中小型業界組織與研究單位等(small and medium-sized enterprises, SMEs)。
4. 本工作組指引涉及電子化標準之建立，需要與其他電子技術相關工作組密切合作，必要時可以短暫成立 task force 尋求更多技術專家協助。
5. 臨床試驗計畫書模板草案第 0 至第 4 節、第 6-8 節內容細部討論及修正建議：討論草擬之標準臨床試驗計畫書模板內容，包括臨床試驗計畫書封面頁、計畫書標題、版次、計畫書歷次修訂歷程記錄、計畫摘要、試驗簡介及理由、試驗設計、試驗對象、試驗介入、試驗劑量、給藥流程等內容。

二、第二天會議（6月4日）

（一）第二天討論議題如下：

1. 邀請 E9 工作組進行簡短介紹，與 E9 工作組討論雙方需求及合作
2. 臨床試驗計畫書模板草案內容討論：Section 5 (Objectives & Endpoints), Section 12 (Statistics), Section 10 (AEs & Safety Reporting), Section 9 (Discontinuation & Withdrawal), Section 11 (Assessments & Procedures)

（二）第二天會議討論總結：

1. 藥品臨床試驗計畫書中有一個很重要的章節，為臨床試驗計畫使用之統計分析方法說明，而除本工作組刻正進行臨床試驗計畫書格式之撰擬外，ICH E9 (臨床試驗之統計原則，Statistical Principles for Clinical Trials)之修訂工作已即將進入 step 4 正式公告階段，ICH E9 新指引內容是否需納入本工作組擬訂之計畫書中是個重要的議題，故本次會議特邀請 ICH E9 工作組代表至本工作組會議中進行簡短的課程介紹，以利本工作組成員了解 ICH E9 最新修訂之指引內容及其建議。經雙方工作組代表討論，結論為本工作組草擬之計畫書應將 ICH E9 最新指引 Estimand 概念納入計畫書格式範本中，毋須重複撰寫 ICH E9 理論原理，但應將其轉換成實際執行作法納入計畫書相關章節中，且不僅侷限於統計章節，可能尚包括其他章節段落，例如：試驗目標等部分。
2. 本工作組與 ICH E9 工作組雙方同意建立聯繫窗口，以利雙方於建立指引過程中維持良好溝通，確保雙方產出之指引可以交互參照及維持一致性。
3. 建議於計畫書指引文字中多增加有關 E9 之描述，而且應使用淺白的文字描述，以利使用者了解如何撰寫。尤其是由研究者自行發起之臨床試驗，研究者不一定清楚該 ICH E9 內容，本工作組亦建議 ICH E9 工作組應建立相關訓練文件(training materials)，以協助外界了解新的 ICH E9 指引內容。
4. 繼續進行標準臨床試驗計畫書模板草案內容討論：
 - (1) 臨床試驗不良事件(Adverse Event)段落：建議刪除草案中之某些段落，同時討論臨床試驗實際執行面問題，包括何時需開始收集不良事件資訊，不良事件評估是否需要記載於 medical notes 等。
 - (2) 試驗中止 (Discontinuation of Study Intervention and Participant Discontinuation/Withdrawal from the Study) 段落：須明確定義 discontinuation、withdrawal of study or drug。

(3) 指引中統一使用 **should**，而非 **will**。

三、第三天會議（6月5日）

(一)第三天討論議題如下：

1. 與 M2 工作組召開聯合工作會議
2. 討論臨床試驗計畫書之標準電子化技術規格(Technical Specification)草擬方向及原則
3. 準備隔天向 ICH 大會報告之簡報

(二)第三天會議討論總結：

1. 本工作組除產出臨床試驗計畫書格式範本外，另一個重點工作項目為訂定臨床試驗計畫書之標準電子化技術規格(Technical Specification)，故邀請 ICH M2 工作組共同召開聯合會議，M2 工作組係過去支援制訂 ICH M8 (eCTD 格式)之技術專家群，對於電子化文件規格具豐富專業經驗，透過本次聯合會議徵詢該工作組對於臨床試驗計畫書電子化規格之初步建議。
2. 與 M2 工作組代表討論結構化的資料、資訊交換方式、電子簽核方式(掃描的簽章檔、數位簽章、稽核路徑、或是免電子簽章)、計畫書版次命名方式是否需統一等。其中，針對計畫書版次命名方式議題，M2 工作組提出不同觀點供思考，計畫書版次目的何在？ICH 不可能建立全球統一命名方式，在電子化時代是否可以 **time stamp** 取代版次？另，電子簽章亦同，電子簽章目的何在？是要證明該版本已有人核准？在電子化時代是否有其他方式可以顯示已核准？這些議題都可作為後續撰擬指引時考量。
3. 未來雙方工作組亦將建立聯繫窗口，以利合作進展。
4. 針對臨床試驗計畫書之標準電子化技術規格(Technical Specification)部分，於本次會議工作組成員達成共識，目標不在於產出任何 **app** 或工具，所建構之指引為低資訊技術門檻之規格，不迫使任何人須因此而花費金額投資建構該技術標準。
5. 該文件及名詞之設計原則將由現有的臨床試驗登錄資料庫常用的名詞作為撰擬基礎，以利未來的可應用性，例如電子化臨床試驗計畫書資訊可以直接導入不同國家要求的臨床試驗登錄資料庫中，減少人為重複作業。

四、第四天會議（6月6日）

(一)第四天討論議題如下：

1. 列席向 ICH 大會報告本工作組目前工作進展
2. 討論與相關利害關係人溝通方式及策略
3. 會議總結及後續工作

(二)第四天會議討論總結：

1. 今日主要工作為向 ICH 大會報告本工作組目前工作進展，由本工作組之主持人代表報告，所有工作組成員列席聆聽。工作目標於明(2020)年 6 月前完成 Step 1，產出 M11 指引草案，包括臨床試驗計畫書之撰寫指引(Guideline)、臨床試驗計畫書模板(Template)及標準電子化技術規格(Technical Specification)。並向大會提出於 11 月新加坡會議持續召開面對面會議之需求。
2. 討論指引制訂過程中需要徵詢之相關利害關係團體有哪些，列出須溝通之相關團體名稱及預擬溝通時程，在草案預告前或草案預告公開徵求意見後。
3. 討論至下次面對面會議前之工作規劃：包括完成臨床試驗計畫書模板內容草案修正、著手撰擬指引及標準電子化技術規格。持續定期召開電話會議討論工作進度。

參、心得及建議

- 一、 本次為職第一次參加 ICH 專家工作組面對面會議，能夠奉派出席工作組會議，與各國具有豐富經驗的法規單位及業界專家代表一同討論各國共同關注的技術性議題，實感榮幸，也學到甚多。透過實質參與 ICH 專家工作組會議，讓職能夠更深入了解一個國際公認的技術性指引是如何產生，是透過各國專家代表相互分工合作、反覆不斷的討論、產出草案、修正、徵求意見、再修正等艱辛過程，最終形成共識，才能成為國際公認的標準技術文件，是國際專家共同努力之成果，我國能夠有機會成為 ICH 會員實屬不易，應積極參與每次工作組會議。於此同時，並應持續不斷厚植本署審查人員自身之技術能力，以強化我國於國際組織之參與度及影響力。
- 二、 本 M11 工作組預計產出之標準臨床試驗計畫書格式，對於我國藥品臨床試驗發展及新藥研發具有很大的助益，尤其是對規模較小的國內新藥研發公司、新創的

細胞治療及基因治療研發公司、或研究者自行發起的臨床試驗，能有一套國際標準之臨床計畫書格式可讓申請者有所依循，將可減少業者自行摸索的時間，加速臨床試驗之執行及新藥之開發，故於後續 M11 草案產出後，應提醒國內相關單位業者關注此新指引之內容，對於草案內容有意見者可及時反應，以使未來產出之指引更符合國內需求。

肆、附件：

附件 1. 會議照片



ICH M11 工作組成員合影



ICH M11 工作組與 M2 工作組會議討論

附件 2. ICH M11 工作組成員名單



15 April 2019

M11 EWG Membership List

ANVISA, Brazil

Mr. Ricardo Eccard da Silva

EC, Europe

Ms. Noemie Manent
Ms. Simona Badoi
Prof. Hans Hillege

FDA, United States

Dr. Ron Fitzmartin
Dr. Vaishali Popat
Dr. Janice Maniwang

HSA, Singapore

Ms. Diana Koh

JPMA

Ms. Azusa Tsukida
Mr. Hiroshi Matsuzawa

MHLW/PMDA, Japan

Mr. Motoki Mikami
Dr. Ken Sakushima

PhRMA

Ms. Vivian Combs
Antonia Valakas
Dr. Mary Lynn Mercado

IFPMA

Dr. Nan Wang

BIO

Dr. Sian Ratcliffe

EFPIA

Dr. Surendra Gokhale
Dr. Judith Healy

Health Canada, Canada

Dr. Tanya Ramsamy

IGBA

Dr. Deven Parmar

MFDS, Republic of Korea

Mr. Byoung Sam Kim

NMPA, China

Mr. Jianzhong Zhao

TFDA, Chinese Taipei

Ms. Mei-Chen Huang

National Center, Kazakhstan

Ms. Gaukhar Kuanova

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.