

出國報告（出國類別：國際會議）

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：新加坡

出國期間：108 年 11 月 16 日至 11 月 21 日

報告日期：109 年 2 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) 經過多年耕耘與努力，於 2018 年 6 月 7 日成為 ICH 法規會員，自此，積極與國際其他法規單位共同參與 ICH 指引制訂，成為本署重要工作項目之一。

ICH 每年召開兩次會議，除會員大會外，各項指引專家工作組 (Expert Working Group, 簡稱 EWG) 亦同步召開面對面會議，討論指引之撰擬內容及進度規劃。「M11 : Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP) 協和化之臨床試驗電子計畫書」工作組，係於 2018 年 6 月於日本神戶 ICH 會議通過，在多學科 (Multidisciplinary) 領域下成立之工作組，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，透過國際一致化之計畫書格式，加速資訊交換及審查之效率。本工作組目前進度為 Step 1，本次會議為工作組第三次面對面會議，主要就工作組草擬之標準臨床試驗計畫書格式內容、預擬產出之電子化技術規格形式及 Step 1 完成時程等事項進行深入討論並達成共識，因電子化技術規格複雜度高，需較多作業時間，故經大會同意展延至 2020 年 11 月始完成 Step 1。

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.....	9
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，自此，積極與國際其他法規單位共同參與 ICH 指引制訂，成為本署重要工作項目之一。

ICH 每年召開兩次會議，除會員大會外，各項指引專家工作組 (Expert Working Group, 簡稱 EWG) 亦同步召開面對面會議，討論指引之撰擬內容及進度規劃。「M11 : Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP) 協和化之臨床試驗電子計畫書」工作組，係於 2018 年 6 月於日本神戶 ICH 會議通過，在多學科 (Multidisciplinary) 領域下成立之工作組，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，透過國際一致化之計畫書格式，加速資訊交換及審查之效率。本工作組目前進度為 Step 1，本次為工作組第三次面對面會議，主要就草擬之標準臨床試驗計畫書格式內容、預擬產出之電子化技術規格形式進行深入討論，尤其是重新檢視本工作組下，臨床試驗計畫書模板草案及電子化技術規格草案 sub-groups 之工作期程規劃，慎重討論依現階段進度，是否需展延本工作組 Step 1 之預定完成時間等事宜。

貳、過程

一、行程表

日期	行程
11 月 16 日	由台北桃園機場出發，抵達新加坡
11 月 17 日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 1
11 月 18 日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 2
11 月 19 日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 3
11 月 20 日	參加 ICH M11 EWG 工作組會議 Day 4
11 月 21 日	由新加坡樟宜機場出發，返回台灣

二、會議內容摘要

本次職代表出席 ICH M11 專家工作組第三次面對面會議。本次出席專家代表共計 24 人，包括美國 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，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)、國際藥品製造商和協會聯合會 (International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations, IFPMA) 及國際學名藥及生物相似藥協會 (International Generic and Biosimilar Medicines Association, IGBA) 等業界會員代表，另有 2 位來自印度及哈薩克之觀察員共同參與討論。會議由 PhRMA 代表 Ms. Vivian Combs 主持。

本次面對面會議主要討論議題有兩大項，一為就工作組產出之臨床試驗計畫書模

板草案 (protocol template)內容，請工作組各國代表於會前先收集自己所屬單位之初審意見，於本次四天的會議中討論各國意見，據此修改草案內容，二為就預擬產出之電子化技術規格 (technical specification)其形式、預期目標、工作分組及工作期程安排等事項進行討論以取得共識。四天會議討論重點摘要如下：

一、第一天會議（11月17日）

（一）第一天會議議程：

1. 工作組成員交流及本次會議議程總覽
2. 重新檢視本工作組之概念文件 (Concept Paper), 工作計畫 (Work Plan), 商業計畫 (Business Plan)
3. 檢視及討論截至目前所做的決定、設計原則及重大待解決問題
4. 討論臨床試驗計畫書模板初稿各國回饋意見：整體文件格式議題
5. 與 E6(R3)工作組召開跨組會議

（二）第一天會議討論總結：

1. 重新確定本工作組之設計原則及重大決議：本工作組產出之臨床試驗計畫書模板必須在一致性及彈性間取得適當平衡；目標產出核心臨床試驗計畫書模板，並具有共通的特性（所有計畫書高階層標題均固定，次階層標題可依個別計畫書設計修改）；電子化技術規格產出前必須讓相關利害關係人知悉及表示意見；目標讓臨床試驗計畫書內容可以重複使用，以有助加速臨床試驗之進行；本指引適用範圍納入藥品及醫療器材複合性產品，但排除醫療器材單獨之臨床試驗；於設計計畫書模板時，必須將新型態的臨床試驗類型，例如 master protocols、umbrella trials、basket trials 一併納入考量。
2. 臨床試驗計畫書模板草案各國回饋意見討論：今日會議主要就臨床試驗計畫書模板草案之整體文件格式進行意見交換及確認修正方向，包括：
 - (1) 整體文件以顏色、字型、底線區分不同說明文字。
 - (2) 重新檢視整份文件，避免前後段重複出現。
 - (3) 模板草案中所提之範例移至後續訓練資料再呈現，模板草案中不放範例，以簡化模板頁數。
 - (4) 討論及確認文件中所用之標頭、頁腳及名詞定義，全篇文件一致化。
 - (5) 所有臨床試驗計畫書之第二階層標題皆須保留，即使不適用也必須保

留該段落，以維持計畫書標號順序之一致性，以供後續電子資訊交換，此點將於計畫書指引中明確說明，以使使用者了解維持標號順序之一致性之重要。

(6) 討論放在計畫書主文及放在計畫書附錄之內容。

3. 與 E6(R3)工作組召開跨組會議，由本工作組代表向新成立之 E6(R3)介紹成立 M11 工作組之目標、指引概念及目前工作進度，雙方討論未來兩工作組間如何相互合作，以利兩工作組產出之指引內容能相互搭配及同步。此外，建立與 E6(R3)工作組之聯繫窗口。

二、第二天會議（11月18日）

(一) 第二天會議議程：

1. 討論電子化技術規格 (technical specification)工作進展及規劃
2. 討論工作組 Roadmap
3. 向 ICH 管理委員會報告本工作組進行利害關係人溝通之規劃，徵詢管委會意見
4. 臨床試驗計畫書模板草案章節內容討論：Session 6-8 (Study Design, Population, Intervention)

(二) 第二天會議討論總結：

1. 為加速 technical specification 草案之研擬，於本工作組下另成立 M2-M11 Technical Subgroup，借重 M2 工作組過去於制訂相關電子化標準規格之專業，協助推進本工作組臨床試驗計畫書 technical specification 之制訂。
2. 工作組成員對於未來公告之 technical specification 形式進行意見交換，於會中達成共識，第一階段 technical specification 將優先以產出 data element specification spreadsheet 為主。
3. 工作組成員就產出 technical specification 草案之時程規劃細節進行討論，依照目前工作進展，於明年 6 月前完成所有草案確有相當之困難度，工作組成員討論進度延遲之相關可行解決方案，包括是否要額外召開其他面對面會議或展延 Step 1 完成時間。
4. 討論 M11 指引公開徵求意見之方式，與會代表達成共識，本工作組預擬發布之三份指引文件草案，包括臨床試驗計畫書指引 (guideline)、臨床試驗計畫

書模板 (protocol template)及電子化技術規格 (technical specification)，將一次對外公開徵求意見，不分開徵求意見，以利外界了解三份指引文件間之關聯性，故須待三份文件草案均完成後再一併對外公開徵求意見。

5. 依照 ICH 作業程序，指引草案於完成 Step 1 前應維持不公開，ICH 管委會提醒於 Step 1 與相關利害關係人溝通時，應使用已公開之資訊。
6. 進行臨床試驗計畫書模板草案內容各國回饋意見討論：討論第 6-8 章內容
 - (1) 第 6 章-試驗設計 (Study Design)。
 - (2) 第 7 章-試驗族群 (Study Population)。
 - (3) 第 8 章-試驗介入 (Study Intervention)。

三、第三天會議 (11 月 19 日)

(一) 第三天會議議程：

1. 邀請 E9 工作組代表介紹 E9 最新修訂進展
2. 準備向 ICH 大會報告之簡報
3. 列席 ICH 大會
4. 臨床試驗計畫書模板草案章節內容討論：Session 10 (Adverse Events and Serious Adverse Events)

(二) 第三天會議討論總結：

1. E9 工作組分享 E9 指引(臨床試驗之統計原則)目前之最新修訂進展，該組預定於今年底完成 Step 4 正式公告修訂版本。
2. E9 工作組代表分享該組對於臨床試驗計畫書內容有關統計相關敘述之見解，新的 E9 指引 estimands 概念不僅只敘明於臨床計畫書統計章節，在計畫書其他章節也應通盤考量。
3. 因應 E9 指引之修訂將對於臨床試驗計畫書中相關統計方法之撰寫產生重大影響，故本工作組臨床試驗計畫書模板中，與統計相關之章節將待該指引定案後再行撰擬，並進行通篇檢視。
4. 持續討論 technical specification 進度延遲之相關可行解決方案，會議決議展延本工作組完成 Step 1 之時間，由 2020 年 6 月展延至 2020 年 11 月，並爭取於下次面對面會議增加額外一天之工作會議時間。有關展延 Step 1 完成時間，經於 ICH 大會報告後獲得大會通過。

5. 進行臨床試驗計畫書模板草案內容各國回饋意見討論：討論第 10 章內容
 - (1) 第 10 章-不良事件及嚴重不良事件 (Adverse Events and Serious Adverse Events)：討論哪些不良事件相關事宜應載明於計畫書中或應載明於個案報告表中，例如不良事件之紀錄、不良事件之回復狀態或惡化等；討論複合性產品臨床試驗，其中醫療器材相關之不良事件該如何呈現於計畫書中。

四、第四天會議 (11 月 20 日)

(一) 第四天會議議程：

1. 於下次面對面會議前需完成之工作及工作期程規劃討論
2. 臨床試驗計畫書模板草案章節內容討論：Session 9、11 (Discontinuation of Study Intervention and Participant, Study Assessments and Procedures)

(二) 第四天會議討論總結：

1. 討論至下次面對面會議前之需完成之工作及工作期程規劃：
 - (1) 於下次面對面會議前完成臨床試驗計畫書模板草案定稿及電子化技術規格 spreadsheet 初稿，各章節依本次會議討論建議於明年 2 月前完成修正，請各國工作組專家代表於 3 月前完成審閱，於 4 月前完成各單位內部意見收集(optional)。
 - (2) 討論各項待完成工作事項、預定完成時間及負責人員。
 - (3) 會後維持每兩周召開電話會議一次。
2. 討論及列舉電子化技術規格之用例 (use cases)。
3. 討論可於各區域舉辦相關利害關係人溝通/說明之可能場合，例如日本、美國 DIA 會議、各國自行舉辦相關 ICH 說明會等。
4. 進行臨床試驗計畫書模板草案內容各國回饋意見討論：討論第 9、11 章內容
 - (1) 第 9 章-試驗終止及退出 (Discontinuation of Study Intervention and Participant)：討論試驗中止及退出之定義，統一計畫書模板內用法及計畫書相關內容修訂討論。
 - (2) 第 11 章-試驗評估及試驗程序 (Study Assessments and Procedures)

參、心得及建議


- 一、職能夠有幸代表我國參與 ICH 專家工作組會議，與各國法規單位及業界專家代表一同參與 ICH 指引之制訂工作，職深感榮幸亦覺戒慎恐懼。一項 ICH 國際公認技術性指引之公告及產出，是個極具挑戰的任務。參與專家工作組的每位代表，除了從事平日本身應負責的工作外，還需額外投入大量時間及精力參與 ICH 指引之研擬，並且與其他各國專家代表分工合作，反覆討論、持續修正草案內容、尋求共識，最終才能產出國際公認的標準技術文件。經過實際參與 M11 專家工作組的經驗，讓職深刻體會到其中之艱辛及各國專家之付出，能夠有機會參與這項神聖的任務，職期許未來能持續不斷厚植自身之審查專業技術能力，積極參與每次工作組會議，貢獻我國的經驗，強化我國於國際組織之參與度及影響力。也建議未來本署應持續培育更多之專業技術人才，並尋求充足的工作經費，以穩定且持續地參與 ICH 各項工作。
- 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. ICH M11 工作組成員於會場合影



附件 2. ICH M11 工作組成員名單



M11 Overview

Expert Working Group

BIO Dr. Sian Ratcliffe	CDSCO, India Mr. Jayant Kumar	JPMA Ms. Azusa Tsukida
EFPIA Dr. Surendra Gokhale Dr. Judith Healy	TITCK, Turkey Dr. Ebubekir Senates	Mr. Hiroshi Matsuzawa Mr. Manabu Inoue
Health Canada, Canada Dr. Tanya Ramsamy	EC, Europe Ms. Noemie Manent Ms. Simona Badoi Prof. Hans Hillege	MHLW/PMDA, Japan Mr. Motoki Mikami Dr. Ken Sakushima
IGBA Dr. Deven Parmar	FDA, United States Dr. Ron Fitzmartin Dr. Vaishali Popat Dr. Janice ManiwangMs. Ga	PhRMA Ms Vivian Combs Ms. Antonia Valakas Dr. Mary Lynn Mercaco Ms. Tanya Fleege
MFDS, Republic of Korea Dr. Youngsook Lee	HSA, Singapore Ms. Diana Koh	IFPMA Dr. Xinhe Wang
NMPA, China Mr. Jianzhong Zhao		National Center, Kazakhstan Ms. Gaukhar Kuanova
TFDA, Chinese Taipei Ms. Mei-Chen Huang		