

行政院及所屬各機關出國報告
(出國類別：開會)

參加國際醫藥法規協和會 ICH
E2D(R1)工作小組會議出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：洪國登科長

派赴國家：新加坡

出國期間：108 年 11 月 16 日至 108 年 11 月 21 日

摘要

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation, ICH)成立於 1990 年，其創立目的為協和各國藥品管理法規，經由各國政府單位與業界代表共同協調制定技術文件規範，減少或消彌各國間法規之差異。

ICH E2D 指引內容為上市後藥品安全性資料管理中通報之相關定義及其規範(POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING)。近年由於網路社群媒體發展迅速，上市後藥品安全性資料來源大幅增加，現行 ICH E2D 指引並未有如何針對這些新興來源的上市後藥品安全性資料之明確定義及相關管理規範，已不敷當前上市後藥品安全監視業務之實際所需。ICH E2D(R1)之工作小組，旨在產出符合當前上市後藥品安全監視業務所需之國際一致性明確定義及相關規範。

關鍵字：國際醫藥法規協和會、ICH、E2D、藥品安全監視、藥品不良反應通報

目錄

壹、目的.....	1
貳、行程紀要.....	3
參、會議內容摘要	4
肆、心得與建議	8
附錄一、ICH E2D(R1)工作小組專家合照	10
附錄二、ICH E2D(R1)工作小組專家名單	11
附錄三、ICH E2D(R1)工作小組 Concept Paper	12
附錄四、ICH E2D(R1)工作小組 Business Plan	14

壹、目的

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation, ICH)成立於 1990 年，ICH 初始會員為美國、歐盟、日本等國政府之藥政管理單位與製藥業協會，其創立目的為協和各國對於臨床試驗之相關規範，經由各國政府單位與業界代表共同協調制定技術文件規範，減少或消彌各國間之臨床試驗規範之差異，以提升藥品研發速度。

隨著藥品產業蓬勃發展，全球化市場發展及法規協和化趨勢需求遽增，瑞士、加拿大、韓國、巴西、中國、新加坡等國亦陸續加入 ICH 成為會員。ICH 於 2015 年 10 月在瑞士正式登記成為具法律實體 (legal entity) 之國際組織，名稱並變更為 International Council for Harmonisation。食藥署多年來以觀察員身分積極參與 ICH 各項活動，致力於建構國際化藥品管理法規，主動採納 ICH 各相關指引，進行我國藥品管理法規調和，並於 2018 年 6 月獲得 ICH 認可，成為正式會員。

ICH 所建立之指引，依據其性質共可分成「品質(Quality)」、「安全(Safety)」、「療效(Efficacy)」及「跨領域(Multidisciplinary)」四大類。現行 ICH E2D 指引制定於 2003 年，歸屬於療效(Efficacy) 領域，其內容為上市後藥品安全性資料管理中通報之相關定義及其規

範(POST-APPROVAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING)。

雖然藥品在上市前曾進行過臨床試驗，以了解其有效性及安全性，但由於受限於臨床試驗之受試者人數、對象、疾病史或族群等各因素，可能無法全面得知該藥品可能產生的不良反應。又因藥品上市後於廣泛臨床使用下，可能會因使用族群的擴大、個人體質…等情形，逐漸發現一些原先未知或未預期的潛在風險，例如：孕婦、老人、嬰幼兒等特定族群之用藥風險、仿單核准適應症外使用(Off-label use)之用藥風險，或其他未知且罕見之藥品不良反應等。

目前各國針對上市後藥品均積極推動藥品安全監視制度(safety surveillance)，藉由藥品定期安全性報告(Periodic Safety Update Report, PSUR)、藥品定期效益風險評估報告(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER)、不良反應通報系統(Adverse Drug Reaction (ADR) Reporting System)、上市後藥品臨床試驗、健保資料庫或藥害救濟資料庫等各種方式，蒐集上市後藥品安全性資料，並據以評估上市後藥品之效益與風險後，採取相對應之風險管控措施。

近年由於網路社群媒體發展迅速，上市後藥品安全性資料來源大幅增加，例如藥政主管機關或製藥業者大多均已透過 Facebook、

Twitter 等方式與民眾互動，民眾亦透過 Reddit 等網路論壇分享其使用藥品後之經驗。現行 ICH E2D 指引並未有如何針對這些新興來源的上市後藥品安全性資料之明確定義及相關管理規範，已不敷當前上市後藥品安全監視業務之實際所需，ICH 大會爰同意成立 ICH E2D(R1) 之工作小組，由各會員所推派之專家針對現行 ICH E2D 指引進行討論，期能產出符合當前上市後藥品安全監視業務所需之國際一致性明確定義及相關規範，以完善上市後藥品安全監視業務，保障民眾用藥安全。

貳、行程紀要

日期	行程
11/16	桃園機場出發，抵達新加坡樟宜機場
11/17	參加 ICH E2D(R1) 工作小組會議
11/18	參加 ICH E2D(R1) 工作小組會議
11/19	參加 ICH E2D(R1) 工作小組會議
11/20	參加 ICH E2D(R1) 工作小組會議
11/21	新加坡樟宜機場出發，抵達桃園機場

叁、會議內容摘要

ICH E2D(R1)工作小組會議共計四天，內容摘要如下：

第一天：

1. 參加 ICH 大會所進行之 Briefing Session，介紹 ICH 成立宗旨、發展歷史，並介紹目前 ICH 各項指引概況，以及工作小組之作業程序、注意事項等。
2. ICH E2D(R1)工作小組係本次會議新成立之工作小組，且多數專家係第一次參與 ICH 工作小組，故請各專家進行自我介紹，並說明所具備專長與技能、能提供本工作小組之貢獻、對本工作小組之期待等。
3. 建立初步共識，討論本工作小組之工作目標，以及未來四天議程規劃。
4. 討論本工作小組 Concept Paper 撰擬方向，包括現行 ICH E2D 指引不足部分、目前遭遇的困境、待解決的問題等。
5. 本工作小組主要以近年因科技發展以及產業模式改變，社群媒體、市場研究計畫、病人支持援助計畫等已成為上市後藥品安全資料來源之一為討論核心，規劃未來針對前開新興上市後藥品安全資料來源增訂現行 ICH E2D 指引中所不足或不合時宜之定義及相關標準。

第二天：

1. 撰擬 Concept Paper 內容，並逐字討論、修改內容妥適性。
2. 討論本工作小組之 Business Plan，包括執行本工作計畫預期產出的主要成果、可能衍生的成本、可能帶來的影響與衝擊、是否需尋求資源協助、工作時程規劃、於現行各國法規結構下本計畫是否可行等。
3. ICH 各會員國間雖會針對 ICH 各項指引進行法規協和化，但因各國之法律體制不同，根據 ICH 指引內容不同，可能僅需發布指引，或需修改法規命令、行政規則，甚或需立法機關通過修正法律案。而本工作小組所要討論修正之 ICH E2D 指引，因涉及上市後藥品安全性資料管理中通報之相關定義及其規範，並非僅是技術性、細節性規定，在部分國家中可能會涉及到法律修正案，故本工作小組未來首要工作重點將著重在確認 ICH E2D 指引內容於各國法規中之規範內容及其法律位階，以提升未來 ICH E2D(R1) 指引之可行性。

第三天：

1. 針對 Concept Paper、Business Plan 內容進行最終確認，定稿後提交予 ICH 大會進行審核。
2. 本工作小組未來除配合 ICH 大會時程召開 face-to-face 會議

外，並預定每個月召開一次電話會議，以利能在預計時程內完成預期工作目標。本工作小組主要預計工作時程及工作目標如下表：

預計工作時程	預計工作目標
2021 年 10 月	完成 ICH E2D(R1)指引草案
2021 年 11 月	ICH E2D(R1)指引草案獲得 ICH 大會及各藥政法規單位會員簽署
2022 年 5 月	公布 ICH E2D(R1)草案徵詢大眾意見
2023 年 5 月	各藥政法規單位會員採納 ICH E2D(R1)指引

3. 製作本工作小組向 ICH 大會簡報投影片，說明本工作小組欲解決問題、工作時程規劃、預期成果等，以爭取 ICH 大會同意本工作小組撰擬 ICH E2D(R1)指引草案。

第四天：

1. 本工作小組全體成員赴 ICH 大會進行簡報，說明本工作小組欲解決問題、工作時程規劃、預期成果等，已獲 ICH 大會同意本工作小組依所提交 Concept Paper、Business Plan 內容辦理撰寫 ICH E2D(R1)指引相關後續事宜。

2. 製作 ICH E2D 指引內容於各國法規中之規範內容及其法律位階簡明表範本，提供給本工作小組中各藥政法規單位會員填寫，以利未來後續討論 ICH E2D(R1) 指引草案內容。
3. 針對各型態之上市後藥品安全資料來源製作整理表，除傳統之 Spontaneous Reports、Literature、Solicited Sources 等來源外，亦將社群媒體、市場研究計畫、病人支持援助計畫等新興來源納入討論，討論內容包含來源、樣態、特性、能否後續追蹤、安全資料價值度等。

肆、心得與建議

一、建議持續參加 ICH E2D(R1)工作小組，以深入了解上市後藥品不良反應通報相關法規、指引之訂定目的與其意涵

1. 近年網路發達，社群媒體蔚為風潮，越來越多人透過社群媒體分享資訊，其中不乏分享其使用藥品後之經驗者。惟因此類資訊之來源，有別於傳統上市後藥品安全性資料經過醫師、藥師、毒理學家等專業人員判讀及篩選，而可能係來自於使用者自身經驗，或轉述其親友之使用經驗，甚或是為求點閱率而過分矯飾之使用經驗，如何有效運用此類新興來源之上市後藥品安全資料仍待討論。

2. 建議持續參加 ICH E2D(R1)工作小組，除可與各國熟稔上市後藥品不良反應通報之專家進行交流，獲得相關實務經驗及最新資訊外，經由實際參加 ICH E2D(R1)工作小組之討論，更可深入了解 ICH E2D(R1)指引中各條文規定之意旨，對於未來我國進行法規協和化，參考 ICH 指引修正國內各相關法規時，能完全掌握 ICH 指引各條文之制定目的及其意涵，以期使我國制定之法令更加完善且符合國際規範。

二、建議持續關注國際間上市後藥品安全監視之發展趨勢，適時研修相關規定

近年來上市後藥品安全監視在國際間越來越受到各國藥政主管機關的重視，並逐步強化藥商對於藥品安全監視責任，例如：推行藥品安全監視專責人員（Qualified Person for Pharmacovigilance, QPPV）、藥品安全監視查核（Pharmacovigilance Inspection）等制度。為精進我國藥品安全監視制度，建議持續關注國際間上市後藥品安全監視之發展趨勢，適時研修藥事法、藥品安全監視及藥品不良反應通報辦法相關規定，以保障民眾用藥安全。

附錄一、ICH E2D(R1)工作小組專家合照



附錄二、ICH E2D(R1)工作小組專家名單

E2D(R1) informal WG Post Approval Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting

Expert list

ANVISA, Brazil

Mr. Cristiano Gregis

EFPIA

Dr. Johan Hellmér
Sue Rees

IFPMA

Mr. Yuan (Isaac) MENG

JPMA

Dr. Tsutomu Mawatari
Ms. Miyako Shionoiri

NMPA, China

Ms. Guizhi WU

Swissmedic, Switzerland

Dr. Valeriu Toma

TGA, Australia

Dr. Richard Hill

EC, Europe

Dr. Sabine Brosch
Anja van Haren

FDA, United States

Dr. Robert Ball
Dr. Craig Zinderman

IGBA

Dr. Uwe Gudat

MHLW/PMDA, Japan

Mr. Yoshiaki Sakai
Mr. Sho Suzuki

PhRMA

Mr. Patrick Caubel
Michelle Grimes

TFDA, Chinese Taipei

Mr. Kuo-Teng Hung

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.

附錄三、ICH E2D(R1)工作小組 Concept Paper



harmonisation for better health

Concept Paper

Post Approval Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting E2D (Revision 1)

20 November 2019

Endorsed by the Assembly on 20/November/2019

Type of Harmonisation Action Proposed

An update of the existing ICH E2D (Post Approval Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting E2D) guideline is proposed to clarify the management of post-approval safety information from new or increasingly used data sources including the need to adapt definitions and standards.

Statement of the Perceived Problem

The ICH E2D guideline was agreed in May 2003. In the meantime, new sources of post-approval safety information have emerged or are more frequently applied (e.g. social media, market research programs, patient support and assistance programs) which vary in characteristics and contribution to quality of post-approval safety information. The definitions and regulatory guidance in ICH E2D are no longer sufficient to provide guidance on the current practices and needs. Therefore, the definitions and standards for the management of post-approval safety information need to be revisited in order to support appropriate safety surveillance and actions.

Issues to be Resolved

Careful consideration and regulatory guidance are needed by adapting the existing concepts, principles and definitions of the ICH E2D guideline to the management of new sources of safety information.

In addition, there is also an opportunity to adapt the guideline to address other issues which may include, but are not limited to:

- ambiguous, out of date or missing definitions and terminology,
- sources of ICSRs,
- standards for post-market regulatory reporting,
- good case management practices (e.g. detection and management of duplicate reports, identifiability of patients and reporters, management of literature reports, observations with no associated adverse outcome and outcome-only reports)

Furthermore, it is important that any adaptations of the ICH E2D guideline take into account the need for consistency between other pertinent documents such as ICH E2A, ICH E2B, ICH E2C and ICH E19 (e.g. ongoing development of ICH E19 and selective data collection for interventional clinical trials and non-interventional studies). A potential need for additional sub-categories in the ICH E2B(R3) implementation guide to categorize ICSRs originating from the new sources of safety information may become apparent. The title of ICH E2D may also need to be re-considered as a consequence of this proposed revision.

Background to the Proposal

Patient safety is a key priority for patients, industry and regulators alike. Since 2003 the science of pharmacovigilance has evolved and the potential sources of safety data have increased, justifying a

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

ICH Secretariat, Route de Pré-Bois 20, 1215 Geneva, Switzerland

Telephone: +41 (22) 710 74 80 - admin@ich.org, <http://www.ich.org>

revision of this guidance (1-4). The revision of ICH E2D is considered an important opportunity to improve the generation of information that is relevant to patient safety.

Type of Expert Working Group and Resources

An EWG is recommended that should consist of experts in the field of pharmacovigilance.

Timing

EWG should begin working following ICH Assembly endorsement and is anticipated to take up to 24 months to reach step 2.

References

- 1) Jokinen J et al. Industry Assessment of the Contribution of Patient Support Programs, Market Research Programs, and Social Media to Patient Safety. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* (2019)
- 2) Harinstein et al L et al. Evaluation of Postmarketing Reports from Industry-Sponsored Programs in Drug Safety Surveillance. *Drug Safety* (2019) 42: 649–655
- 3) Stergiopoulos S et al. Adverse Drug Reaction Case Safety Practices in Large Biopharmaceutical Organizations from 2007 to 2017: An Industry Survey. *Pharm Med* (2019) 1-12
- 4) Brosch S et al. Establishing a Framework for the Use of Social Media in Pharmacovigilance in Europe *Drug Safety* (2019) 42:921–930

附錄四、ICH E2D(R1)工作小組 Business Plan



Final Business Plan
E2D(R1): Post-Approval Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting
Endorsed by the Management Committee on 18 November 2019

1. The issue and its costs

- *What problem/issue is the proposal expected to tackle?*

The ICH E2D Guideline was agreed in May 2003. In the meantime, new sources of post-approval safety information have emerged or are more frequently utilised (e.g. social media, market research programs, patient support and assistance programs) which vary in characteristics and contribution to the quality of post-approval safety information. The definitions and regulatory guidance in ICH E2D are no longer sufficient to provide guidance on the current practices and needs. Therefore, the definitions and standards for the management of post-approval safety information need to be revisited in order to support appropriate safety surveillance and actions.

- *What are the costs (social/health and financial) to our stakeholders associated with the current situation or associated with “non action”?*

In the current situation significant resources are being spent on handling increasing volumes of ICSRs that are of variable value to post market safety surveillance. There is a need to establish principles on how to manage these more effectively to support patient safety.

2. Planning

- *What are the main deliverables and key milestones?*

The main deliverable is the final revised ICH E2D Guideline in accordance with finalized concept paper. Key milestones are in line with the ICH Working Group Step Process.

- *What resources (financial and human) would be required?*
The convening of an Expert Working Group to work on this project is required. Monthly meeting by teleconference and face to face meeting twice a year are anticipated. Financial resources to attend face-to-face meetings are required.
- *What is the time frame of the project?*
It is anticipated that it will take 2 years (3-4 face to face meetings) to reach step 2. After 6 months consultation it will take a further 1 year to complete step 4.

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

Route Pré-Bois 20, P.O. Box 1894, 1215 Geneva, Switzerland
Telephone: +41 (22) 710 7480 - admin@ich.org, <http://www.ich.org>

- *What special actions to advance the topic through ICH, e.g. stakeholder engagement or training, can be anticipated either in the development of the guideline or for its implementation?*
It is anticipated that there may be the need for an Implementation Working Group to develop training support material including Q&A document.
- 3. **The impacts of the project**
 - *What are the likely benefits (social, health and financial) to our key stakeholders of the fulfilment of the objective?*
To provide pragmatic solutions that can be adopted globally to ensure consistent collection, review, analysis and reporting of safety information from various data sources to ensure global data can be leveraged to optimise patient safety.
 - *What are the regulatory implications of the proposed work – is the topic feasible (implementable) from a regulatory standpoint?*
The proposal is intended to harmonize the way of reporting information from new or more frequently utilised sources of post-approval safety information. We believe harmonization and implementation are feasible.
The aim is to implement ICH E2D (R1) under the current respective legislative frameworks with adaptations in local regulatory guidance where applicable. Regulatory feasibility will need to be assessed at regional level.
- 4. **Post-hoc evaluation**
 - *How and when will the results of the work be evaluated?*
An evaluation will be proposed once the guideline is finalized.