

出國報告(出國類別：開會)

出席 112 年第二次國際醫藥法規協和會
(ICH)及其工作組、醫藥法規管理者計畫
(IPRP)會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：祁若鳳研究員、潘香櫻簡任技正、林美智簡任技正、張雅婷技正、梁維芳技正、林奕汝視察、張晏禎專員、李侑儒審查員、許翊暄副審查員、周昶志副審查員

派赴國家：捷克布拉格

出國期間：112 年 10 月 27 日至 11 月 4 日

報告日期：113 年 1 月 18 日

摘要

國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)係於 1990 年由美國、歐盟及日本藥政法規單位及製藥協會共同發起成立，後續新增瑞士及加拿大。該協會後於 2015 年 10 月完成改組，成為國際組織「International Council for Harmonisation (ICH)」，ICH 每年定期舉辦兩次面對面會議，食品藥物管理署(下稱食藥署)以觀察員身分積極投入 ICH 大會及工作組，並於 2018 年 6 月神戶會議中成為 ICH 法規會員(Regulatory Member)。本次會議 ICH 通過新成員突尼西亞入會成為觀察員，目前 ICH 有 37 個法規會員及 21 個觀察員。

同時，我國自 2008 年起受邀持續參與 ICH 及平行召開之國際醫藥法規管理者論壇(International Pharmaceutical Regulators Forum/IPRF)，IPRF 並於 2018 年始與國際學名藥法規計畫(International Generic Drug Regulatory Programme/IGDRP)合併為國際醫藥法規管理者計畫(International Pharmaceutical Regulators Programme, IPRP)。

食藥署係致力於促進藥品國際法規協和化，積極參與國際醫藥法規協和組織，並定期出席 ICH 會員大會(Assembly Meeting)及 IPRP 管委會會議(Management Committee Meeting, MC)，與各國藥政主管機關及製藥業討論各項藥品法規協和議題。

關鍵字：國際醫藥法規協和會、ICH

目錄

壹、會議行程表	4
貳、目的、過程	9
一、 ICH Assembly Meeting 【密】	9
二、 IPRP Management Committee (MC) Meeting 【密】	9
三、 各工作組參與情形及每日會議摘要.....	10
四、 場邊和各經濟體交流情形 【密】	26
參、心得與建議	27
附錄一：向 IPRP 大會報告之簡報資料	29
附錄二、參與會議照片	32

壹、會議行程表

出國行程表

日程	行程表	
2023.10.27- 2023.10.29	搭機從台北桃園前往捷克布拉格	
2023.10.28- 2023.10.30	參加 ICH、IPRP 相關會議	參加專家工作組會議(Expert Working Group, EWG)
2023.10.31	<ul style="list-style-type: none"> ICH 會員大會 (Assembly) 	<ul style="list-style-type: none"> E6(R3)優良臨床試驗規範 (10.28-11.01, 共 5 天)
2023.11.01	<ul style="list-style-type: none"> ICH 會員大會 IPRP 管理委員會 (Management Committee, MC) 會議 	<ul style="list-style-type: none"> E11 兒童外推試驗 (10.28-11.01, 共 5 天) E20 適應性臨床試驗 (10.29-11.01, 共 4 天) E21 臨床試驗納入懷孕和哺乳婦女 (10.29-11.01, 共 4 天) M4Q(R2)CTD-品質文件 (10.28-11.01, 共 5 天) M11 電子格式化臨床試驗計畫書 (10.29-11.01, 共 4 天) M12 藥品交互作用研究 (10.29-11.01, 共 4 天) M13 速放固體口服劑型生體相等性試驗 (10.28-11.01, 共 5 天) M15 MIDD 以模型輔助藥品開發考量原則 (10.28-11.01, 共 5 天)

日程	行程表	
		<ul style="list-style-type: none"> • Q1/Q5C 藥品及生物製劑安定性試驗 (10.29-11.01, 共 4 天) • Q2(R2)/Q14 分析驗證方法修正 (10.29-11.01, 共 4 天) • Q3E 可浸出物及可滲出物評估管理 (10.29-11.01, 共 4 天) • Q5A(R2)動物或人類細胞分化之生技產品 病毒安全性評估 • Q9(R1)品質風險管理 <p>* 每日召開 Caucus Meeting</p> <p>* 本署人員出席以灰底標記</p>
2023.11.02	<ul style="list-style-type: none"> • IPRP 管理委員會(Management Committee, MC)會議 	
2023.11.03-11.04	搭機返國	

ICH Assembly 會議議程

Timetable for ICH Assembly Meeting 31 October - 1 November 2023 - Prague

Time slot	Item #	Topic	Duration (mins)
Tuesday, 31 October 2023			
09:00 - 09:10		Opening of the ICH Assembly Meeting	10
09:10 - 09:15		Adoption of the Agenda	5
09:15 - 09:30	1	Procedural Matters	15
09:30 - 09:40	2	Membership and Observership	10
09:40 - 10:05	3	Update on MedDRA	25
10:05 - 10:30	4	Financial Matters	25
10:30 - 10:55	Break (25 mins)		
10:55 - 11:05	5	2024 Annual Work Plan and Multi-Annual Strategic Plan	10
11:05 - 11:25	6	New Topics & Strategic Discussions	20
11:25 - 11:35	7	Implementation of ICH Guidelines	10
11:35 - 11:50	16	Organisation of next MC election	15
11:50 - 12:20	8	Training	30
12:20 - 12:35	13	ICH Award	15
12:35 - 13:35	Lunch (60 mins)		
13:35 - 13:40	9	ICH Collaboration with PIC/S	5
13:40 - 13:50	10	ICMRA PQ KMS	10
13:50 - 14:00	11	Communication	10
14:00 - 14:10	12	General Operational Matters	10
14:10 - 14:25	14	Q4B Maintenance	15
14:25 - 14:40	17.1	E2B(R3) EWG	15
14:40 - 14:55	17.3	Q1/Q5C EWG	15
14:55 - 15:10	17.4	E20 EWG	15
15:10 - 15:35	Break (25 mins)		
15:35 - 15:50	17.5	E21 EWG	15
15:50 - 16:05	17.16	Q9(R1) IWG	15
16:05 - 16:20	17.8	M11 EWG	15
16:20 - 16:35	17.2	E6(R3) EWG	15
16:35 - 16:50	17.7	M4Q(R2) EWG	15
16:50 - 17:00		Closing of Day 1 of ICH Assembly Meeting	10
Wednesday, 1 November 2023			
09:00 - 09:15	17.9	M12 EWG	15
09:15 - 09:30	17.10	M13 EWG	15
09:30 - 09:45	17.11	M15 EWG	15
09:45 - 10:00	17.12	E11A EWG	15
10:00 - 10:15	17.14	Q3E EWG	15
10:15 - 10:25	15	Election of ICH Assembly Chair and Vice Chair (1/2)	10
10:25 - 10:45	Break (20 mins)		
10:45 - 10:50	19	Election of Assembly Chair & Vice-Chair (2/2)	5
10:50 - 11:05	17.6	M1 PTC WG	15
11:05 - 11:20	17.13	Q2(R2)/Q14 EWG	15
11:20 - 11:35	17.15	Q5A(R2) EWG	15
11:35 - 12:15	18	WGs not Meeting in Prague	40
12:15 - 12:20	20	Organisation of Next Meetings	5
12:20 - 12:25		Any Other Business	5
12:25 - 12:30		Press Release	5

IPRP CM 會議議程

12TH MEETING OF THE IPRP MANAGEMENT COMMITTEE

1-2 NOVEMBER 2023, PRAGUE

REVISED 4 AGENDA

Wednesday 1 November- From 15:00 to 17:30 (Prague Time)

15:00	Welcome and Introductory Remarks
15:05	Adoption of the Agenda
15:10	IPRP Membership
15:20	1. General Considerations for Accessible Patient-Centric Product Information
15:50	2. Focus Topic: Using Artificial Intelligence (AI)
16:35	3. Focus Topic: Experiences in the Implementation of ICH Guidelines
17:05	4.1 Identification of Medicinal Products Working Group
17:25	Concluding Remarks
09:00	Welcome and Introduction of Participants
09:10	5. Focus Topic: Reliance
09:40	6. Focus Topic: e- Labelling/e-Statutory of Medicinal Products
10:30	7. ICMRA PQKMS WG
10:50	8. Update on ICMRA
11:10	9. Procedural Matters
11:30	4.2 Bioequivalence Working Group
13:00	4.3 Quality Working Group

13:20	4.4 Cell and Gene Therapy Working Group
13:40	4.5 Biosimilars Working Group
14:00	4.6 Nanomedicines Working Group
14:20	10. Communication
14:40	11. Significant Regulatory Updates
16:25	12. Discussion of Potential Focus Topics and Agenda for the Next Meeting
16:40	13. Next meetings and teleconferences
16:45	Any Other Business
16:50	Public Statement
16:55	Concluding Remarks

貳、目的、過程

- 一、 ICH Assembly Meeting 【密】
- 二、 IPRP Management Committee (MC) Meeting 【密】

三、 各工作組參與情形及每日會議摘要

(一) E6(R3) Annex II Sub-Group 優良臨床試驗 (梁維芳技正、張晏禎專員、許翊暄副審查員)

1. 10月28日：

(1) 討論自 Data Collection 開始：

- ◆ PMDA 詢問，如何定義” 確認獲取數據的時機符合計畫書所載” ，本句是否僅適用傳統臨床試驗，如果使用 RWD，收集數據的時機是否仍需符合 Protocol。主席回復如果為依照原本的程序(Nature process)擷取的數據，將在本段文字範圍之外。後續決議加上說明：「 Sponsor 應該要確認 data 必須要符合收集目的，並且符合計畫書需求，這可能包含確認收集之可行性(Available)、時間、頻率並須確保數據收集是足夠而且具可比較性(例如：收集 RWD 之時機及頻率可能會受到臨床照護及病人狀況的影響，但在試驗中，各組別之評估將視計畫書而定)」，並對文字順暢度進行修整。
- ◆ IFPMA 提出是否應該在本段加入電腦化系統驗證的概念，主席回復因為電腦化系統本身就應該要進行驗證，後續將研議是否加入參考文獻之文字連結至 Annex I

(2) 討論 RESPONSIBILITIES, INVESTIGATOR SUPERVISION, AND SPONSOR OVERSIGHT 段落

- ◆ PMDA 提議應在 Annex II 中表達 PI 應該要監督 IP 管理之概念，加入「PI 或 PI 指派人員應該要確保 IP 之釋出及給予應符合計畫書所載，IP 可由多個團體共同管理，包含 Staff、Participant、當地健康照護機構或家庭護理師等」。並闡述 IP 管理的強度將會由很多因素影響，包含但不限於：藥品種類、給予途徑、安全性文件和上市狀態。
- ◆ Annex II 與 Annex I 最大的不同之處在於 administer 藥品的人員，在 Annex I 內僅提及由試驗主持人負責，Annex II 內要強調的是將 DCT 的概念放入，所以 administer 藥品可於不同地點執行，且可由不同人員 (包含試驗機構人員、當地的專業護理人員或是家庭護理師) 來完成，

而不論由誰來執行，試驗主持人都應監督並確保執行的過程。

(3) 討論 INVESTIGATIONAL PRODUCT MANAGEMENT 段落：

- ◆ 新增針對遞送藥物時應注意的事項段落，包含藥品收受、藥品的保存、藥品使用方式、藥品退還以及銷毀的等等。
- ◆ 在執行 MRCT 時，應特別注意藥品在運送時應考量許多因素，包含運送的溫度、藥品的品質以及病人的隱私，且這部分的内容應該要有一份 delivery plan 去描述，以及遇到困難時的應變方式，另針對已上市藥品的管理及運送，決議在此段落不再特別去區分藥品是否已上市，針對藥品相關文件的保存及管理，可依據當地法規而定。

2. 10月29日

(1) 討論重點：

- ◆ 介紹 Preci-2 scale 為目前學界用以判斷適應性(pragmatic)元素比重之量表。
- ◆ 明確區分執行送藥到宅時，試驗委託者(sponsor)與試驗主持人(PI)應負之責任。
- ◆ 在藥品簽收階段，當不能由受試者本人簽收藥品時，其代理人(representative)暫定不限於法律授權人，只要取得受試者同意即可，且該同意文件不以書面為限。
- ◆ 使用分散式(DCT)或 Pragmatic 元素之臨床試驗，可能會有多方安全資訊來源，如從數位健康技術、電子健康紀錄，為使 PI 有效判斷安全資訊重要性並即時做出回應，新增 sponsor 應以有意義或可行的方法(如製表)，提供安全資訊給 PI。
- ◆ 新增 pragmatic 及 DCT 元素臨床試驗，其數據品質、隱私、受試者保密與遠端蒐集數據等步驟，須納入額外倫理考量。

(2) 我國發言重點：

- ◆ 在 representative 簽收藥品部分，提問 representative 語意是否仍具有須取得受試者同意或授權之意思？主席回答有，為使語意更明確，修正為 appropriate representative。
- ◆ 在針對 representative 加註舉例部分，成員們未有共識，我國建議倘

未能在指引加上舉例，或許可放入訓練教材，主席同意採用。

3. 10月30日：

(1) 討論 Inform Consent Considerations 段落：

- ◆ 主席強調電子化知情同意(eConsent)在未來 DCT 之執行，將成為一個主流，但不論是以電子或是紙本進行知情同意都很重要，只是給予受試者多一種選擇。
- ◆ 新增知情同意流程，強調在 DCT 元素之考量上，試驗委託者使用創新方法來取得知情同意時，須注意以下相關事項(包含但不限於)：如何確認受試者之身分、收納受試者族群方法之合適性、在使用電子媒體進行數據收集時，需考量安全性及隱私性。
- ◆ 針對受試者族群特性，新增 sponsor 應考量對於不熟悉使用電子設備、視力或運動功能受損者，應有選擇使用其他知情同意之方式。
- ◆ PMDA 分享，在日本主要由 sponsor 提供模板，由 PI 完成 ICF 及設計知情同意流程。
- ◆ 受試者身分確認過程，得由 PI 或其授權人執行。

(2) 討論隱私與保密段落：新增資料洩漏(information breach)概念，要求 sponsor 在臨床試驗使用數位健康科技、資訊平台或電子健康紀錄時，應確認資料洩漏之風險，並應確保資訊安全防護措施到位，避免惡意軟體的介入或攻擊。

(3) 調整 Annex2 工作期程，原本預計在布拉格會議後完成初版，現調整為 2024 年 1/2 月，並預計於 2024 年 4 月執行 step 1 sign-off。

4. 10月31日

(1) 主席簡單說明 Assembly 當日規劃，預計當日會議將於下午 4 點左右結束。

(2) 討論是否要將 subsection 進行調整，決議後續再進行調整。

(3) 定義臨床試驗內的分散式元素。

(4) 討論 RWD 之定義，修正其為”自臨床試驗以外的多樣資源”

(5) Engagement and Communication

- ◆ 討論”應及早與法規單位諮詢”段落，改為 early stage in design of clinical trials.
- ◆ 討論病友團體介入部分，我國先前提供有關台灣病友團體對於介入臨床

試驗設計之經驗，今成員在會中提及台灣所提供之經驗並納入討論範圍。

(6) 討論 Data Consideration 段落

- ◆ 精簡 Sponsor 使用數據所遇挑戰之段落，我國詢問(these element)所指為何，決議補充文字為”試驗所使用之數據(data used in clinical trial)”。
- ◆ 精簡 Sponsor 應該要確保數據來源符合使用目的段落。

(7) 討論 IP management section，此段落提及試驗委託者可能直接將藥物提供予受試者，會上討論提供藥物予受試者的人不一定只有試驗委託者，試驗主持人也有可能為提供試驗藥物的一方，決議修改此段落。

(8) 討論 Safety Assessment and Reporting section，在使用 DHT 收集數據時，可能會產生大量的數據點，會上有人提出在此段落應放入試驗委託者應注意那些數據可能影響受試者之安全性之相關敘述，且應考慮使用演算法提供試驗主持人有意義的數據，後續決議放入前揭敘述。

(9) 主席再次提醒會上同仁，interim meeting 將會以實體/視訊的方式並行。

5. 11月1日

(1) 昨日 Rebecca 已協助重新構築文件，將 Investigator、Sponsor 分章節說明，並快速逐章瀏覽，Sumitra 提議應在每章節加入簡介。

(2) 討論 Investigator 章節：

- ◆ ”與 IRB/IEC 溝通”段落，考量某些國家法規單位可能要求 sponsor 提供對使用新科技技術的評估給 IRB 而非 Investigator，因此加入”除非當地法規單位要求由 sponsor 提供”之文字
- ◆ Protocol 章節，因應知情同意元素的加入，加入計畫書”應該要提及知情同意流程設計元素”之相關文字，Gabriella 提及 Protocol 無法涵括所有知情同意之細節，將文字調整為”知情同意流程之樣態(如：遠距或面對面)應在計畫書中被提及”。

(3) 討論 Sponsor 章節：Protocol 章節，加入”Sponsor 應該要確保安全性資訊是可被 PI 接受及使用的，以解決安全性相關問題。”

(4) 討論未來開會之規劃，每周三的 Annex 1 會議將取消直到 12 月，並取消 11 月 9 日及 11 月 23 日之 Annex 2 會議，並將於周一及周二召開 Annex 2 Writing group

會議。

(二) M13 速放固體口服劑型生體相等性試驗(潘香櫻簡任技正)

1. 10月28日

(1) M13A的時程: Regulatory members clearance 時間預計在 2024 三月~五月。收集到之公眾意見共有 788 筆, 其中 125 筆(15.9%) modification、85 筆 Defer to M13、29 筆 training、106 筆 Q&A、18 筆 Q&A Maybe。本次面對面會議主要目標是對各小組的建議達成共識並獲得同意, 進而完成 M13A。

- ◆ 釐清 training 與 Q&A 的功用。
- ◆ 各小組報告, 提出需大組討論的議題。
- ◆ Section 1.2.1 " PD, clinical endpoint" 的範圍, 經討論後未變動。
- ◆ Section 2.1.5 三個議題都要投票,
 - Rename high-risk product
 - Line 180-187 (針對 low-risk 是否執行 fed 試驗)有四個選項供大家投票。
 - Line 188-190 (針對 pre- or past-marketing phase)有三個選項供大家投票。

(2) Section 2.2.3.2, 討論 GLM 與 Proc 的不同影響, 請各代表提供目前執行方式。只有完成二期試驗受試者能進行統計分析(Only subjects with both periods)。

2. 10月29日

(1) 持續討論 Major 公眾意見

- ◆ Section 2.2.3.3 "evaluable data", 修改為" 12 subjects with evaluable data for primary analysis"。
- ◆ Section 2.2.3.5 "Group effect", 針對是否需要詳細描述如何執行 group effect 進行討論。
 - 提供新 suggested for assessing heterogeneity of the groups
 - How to define group
 - 納入 Q&A。
- ◆ Section 2.2.5 "multiplicity adjustment", Multiple test in Q&A。

- ◆ Section 3.1 ” Endogenous” , Cutoff , No change 。
- ◆ Section 3.2 , 討論 soft food for pediatric form 是否執行 BE 。
- ◆ Section 3.2.1 “ODT” , 討論 ODT 執行 BE 試驗方式(with water and/or without water) , No change , multiplicity comments in Q&A 與 Training 。
- ◆ Pediatric formulation , Reject but include in training 。
- ◆ Oral solution , Proposed text under objective 。
- ◆ Oral suspension
- ◆ Fixed-dose combination (FDC) , modify to allow BE for each components to be conducted in separate studies 。

(2) 明天由 pH-dependency 議題開始 。

3. 10月30日

(1) Section 2.1.6 :

- ◆ Dose proportionality: 回應公眾意見” What data is required for demonstration of dose proportionality?”
 - 小組提案為: In the context of this guidance, PK is considered to be linear if the difference in dose-adjusted mean AUCs and Cmax is no more than 25% when comparing the studied strengths (or strength in the planned BE study) and the strength(s) for which a waiver is considered.
 - 爭執點 a: 業界代表關切是否要包含 Cmax?
 - 爭執點 b: US/CN 代表在意 25% (M9 有提到)?
 - 午餐前另提出新提案, 只包含 AUC 參數; 下午持續討論此議題, 在 3:30 之後只有法規代表討論詳細內文, 並於近 5 點達成共識。提供新版本(New proposal for Section 2.1.6)供大家回應。
 - 新版本詳列 non-linear PK 的各種情況與其 BE 試驗執行要求。
 - 明天若有共識將列入 Q&A 。
- ◆ 回應公眾意見” If BE studies are needed at low and high strength, what about fed studies for high risk drugs?”

- 關注點: Are fed studies needed at both strengths for high-risk products?
- 結論: If the product is high risk (see Section 2.1.5), in general a fasting and fed BE study is needed at the highest strength and a fasting BE study at the lowest strength.
- ◆ Early exposure & First point C_{max}: 回應公眾意見” Wording around possible exclusion of data sets and rejection of BE study” 。
 - 小組提案為: Collection of blood samples at an early time point, between 5 and 15 minutes after dosing, followed by additional sample collections (e.g., 2two to 5five) in the first hour after dosing is usually sufficient to assess peak drug concentrations.
 - 爭執點: 是否要如此詳細? Between 5 ~ 15 minutes?
 - 可能列入 Q&A 。

(2) 在 ICH 大會上會提出 2024 April 在 Maryland 開會要求, 明天會提供詳細資訊。

4. 10月31日

- (1) 討論 M13 EWG Report to the Assembly 資料。
- (2) 討論未來計畫, 因為 M13A 有很多 Q&A, 在不影響原本時程(預計在 May/June 2024 完成 M13A Step 3 sign-off 與 M13B Step 1)之下, 有二種計畫:
 - ◆ 增加一個 FTF meeting : 地點: Maryland (April)或 Japan (June)。
 - ◆ 延後完成 M13B 的時間至 2024 九月~十二月間。
 - ◆ 明早 9 點多向 Assembly 報告。
- (3) 討論 Subgroup 2 議題, Male/Female 的投票結果: 多數選 3, The subject inclusion and exclusion criteria should be clearly stated in the study protocol. Subjects should be at least 18 years of age and preferably have a Body Mass Index between 18.5 and 30.0 kg/m². If a drug product is intended for use in both sexes, the inclusion of males and females in the study should be considered。

(4) 討論 10.28 Poll 的投票結果：

- ◆ Options for lines 187-189 Section 2.1.5 (High Risk, Pre- and Post-approval)：多數選 1, 4；US 提醒請大家留意 post-change 的議題，若選 1, 4 就沒有依據。投票結果最後為選項 2，OPTION 2: Keep lines 187-189 but revise to “When BE studies are necessary, the above principles with regard to fasting and fed study conditions also apply when BE studies are deemed necessary to bridge substantial formulation and/or manufacturing changes during pre- or post-marketing phases. Relevant scientific justification such as available relative BA and food effect data can be provided to support deviations.”。
- ◆ Option for ‘high-risk’ name lines 139-142 Section 2.1.5：All yes.
- ◆ Revisions to 2.2.4 (BE criteria, pAUC) and 3.1 (endogenous compounds)：All yes.

(5) 討論 Modify recommend 之 Major comments：

- i. Section 2.1.2。
- ii. Section 2.1.5，先停在議題 decision tree。

5. 11月1日

(1) 上午小組至 Assembly 大會報告，本組的進度、未來工作計畫/目標，並申請 2024 年 6 月於日本福岡 5 天的實體會議需求。大會現場僅 PMDA 提出為何需要 5 天疑問外，並無其他刁鑽的提問，甚至有代表表示此指引對於藥物發展的重要性，贊同並支持本工作組有持續運作的必要性。

(2) 提交至 Assembly 大會的未來工作時程：

- ◆ 2024.04 消化完 660 條組織內部意見並更新草稿
- ◆ 2024.05 更新後的草稿給組織檢視
- ◆ 2024.06 實體會議並將解決剩餘的用字問題
- ◆ 2024.07 Plenary Working Party Review
- ◆ 2024.09 Step 1 signed off

- (3) 延續昨的討論，Risk assessment 和 Impact assessment 專有名詞的定義和其建議作法於草稿中的寫法。因 EMA 和 US FDA 兩代表各自都堅持的觀點，因此從昨日到今日花很多的時間，進行深入討論，並試圖找出共識。
- (4) 釐清並討論 Acceptability of Proposed MIDD Plan、Output of model evaluation 專有名詞的定義和其建議作法於草稿中的寫法，並回頭重新檢視流程圖是否一致。
- (5) 討論後續工作方案細節、線上會議頻率、各小組更新草稿目標時程。

(三) M11 電子化格式臨床試驗計畫書(李侑儒審查員、周昶志副審查員)

1. 10月29日：

- (1) M11 小組今日首先由主席說明本次布拉格會議主要目標，為討論四個 subgroup 小組於會前協助彙整分類的 public comment，是否修訂至目前三個產出的文件 [(包含臨床試驗電子計畫書模板(Protocol)、計畫書之指引(Guideline)及電子化技術規格 (technical specification))]。本組預計10/31至 assembly 報告。
- (2) 今日主要就 Protocol template section 0-2 及 section 4-6 討論，包含一些重要的議題及文字上的調整：
 - ◆ 大致依照之前共識和決議，避免違背原先之設計。
 - ◆ 有兩個重要的議題因無法短時間於今日會上達成共識，故將待會議最後一天討論(如：必填欄位中計畫編號部分，各單位代表提出不同的用法，包含：registry number、protocol number、study ID)。
- (3) section 0-2 討論如下：
 - ◆ non-clinical study 結果摘要，只放 relevant 結果，且可以 cross-reference IB(主持人手冊)。
 - ◆ 將 medical monitor 修正為 medical expert contact，並修正其欄位註解及建議於 training material 中解釋。
 - ◆ Report SAE 的段落移到 section 9。
- (4) section 4-6 討論如下：
 - ◆ 文字調整主要修正註解文字(如：將 comparator 改成 control type、study 改成 trial、temporary trial halt 改成 pause in trial enrollment)，以釐清相關句意及符合實際 stakeholder 之需求。

- ◆ 有代表提出在受試者納入部分是否要提及 gender 部分，此將依照之前決議，不納入 gender 議題。

2. 10月30日：

- (1) M11 小組今日首先回顧會議第一天計畫書模板(Protocol template) section 0-2 及 section 4-6 的共識。
- (2) 之後主要就 section 8、12 及 section 7,10,11,13 討論，包含一些重要的議題及文字上的調整。
- (3) Section 8、12 討論如下：
 - ◆ 此兩章節原本收到 236 則公眾意見(71 則重複、145 則已在會前 Sub-group 達成共識、剩餘 20 則於今日討論)。
 - ◆ section 8.7 Pharmacokinetics 之後會有一獨立章節講述 PD (Pharmacodynamics)
 - ◆ 再次強調小組成立目的非出一個指引而是產出一個計畫書模板，故有些議題不用放在模板中，以免篇幅過長，只需將之要放入訓練素材中(如:E19 之選擇性安全數據收集)。
 - ◆ 有幾個重要的議題因無法短時間於今日會上達成共識，故將待會議最後一天討論(如:生育潛力及避孕要求，有代表認為這兩個議題應在同一章節說明而非目前，是將避孕要求的內容放置在生活中限制的段落之中、試驗流程及安全評估需要有哪些 LEVEL 3 的標題(身體檢查、生命徵象、ECG…、是否加入 TEAE，TEAE 是否可以參照 E2A 即可)。
 - ◆ 調整 AE/SAE 的段落文字，以清楚閱讀。
- (4) Section 7,10,11,13 討論如下：
 - ◆ 整併內容相關的段落，提升內容連貫性及避免重複贅字(如：合併 Discontinuation/Withdrawal 段落、移動生育能力的定義至 section 5)。
 - ◆ 「是否整併 Trial oversight 段落」因短時間無法達成共識，將待會議最後一天討論。
- (5) 說明會議第三天 M11 小組向 Assembly 報告之規劃時程：
 - ◆ 需於下午 2 點前完成審閱向 Assembly 報告的資料。

- ◆ 審閱計畫書模板中之 terminology (data elements)，已和技術性文件定義吻合。
- ◆ 統計專業之成員將會提供針對 300-400 則統計相關之公眾意見之彙整。
- ◆ 預計將於下午四點向 Assembly 報告。

3. 10月31日

- (1) 主席再次與 M11 小組確認目前三個產出文件的完成時程[(包含臨床試驗電子計畫書模板(Protocol template)、計畫書之指引(Guideline)及電子化技術規格(technical specification)]，並更新了工作計劃，Step 3 預計於 2025 年秋季實施。
- (2) 審閱並修正向 Assembly 報告的資料，內容包括先前的工作進度、本次布拉格會議完成討論的項目及未來工作計畫。
- (3) 今日主要就技術性文件(Technical Specification) 專有名詞及定義討論，由負責成員 Mitzi 報告目前電子化技術規格文件進度，並在許多議題達成共識：
 - ◆ 依據 E10，將 Historical control 改成 external control，因為 external control 涵蓋範圍更廣的專有名詞。
 - ◆ Country identifier 使用 ISO 3166 標準，因其可提供的國家和地區代碼。
 - ◆ 討論專有名詞選用 NCI Preferred term 或是 M11 Preferred term。
 - ◆ 討論 Amendment scope 是否要區分 global 或是 not global，global 為影響全部系統，而 not global 只影響部分系統。
- (4) 調整今天後半部及明天的議程，統計議題改至最後一天討論，由統計成員報告最新審閱進度，預計討論第 6 節（試驗介入），完成第 0、1、2 節的審閱及新(AE) 章節第 9 節。

(四)Q1/Q5C 藥品與生物技術產品安定性試驗 (張雅婷技正)

1. 10月29日

- (1) 討論此次 Prague 會議時程：
 - ◆ Progress section update
 - ◆ Ensure alignment with commitments
 - ◆ Identify gaps for Step 1 draft

- ◆ Align on how to deliver Step 1 draft
- (2) 確認 Q1/Q5c 的時程: Mar 2024, complete Step 1 draft; Q4 2024, complete Step1; Q4 2025, complete Step 5。詳細時程：
 - ◆ now to Feb 2024：
 - Complete sections updates, include relevant examples.
 - EWG alignment on content for Step 1 draft
 - ◆ Nov 2024: Finish Step 1 (EWG), II. Step 2a sign off
 - ◆ Nov 2025: I. Step 3 stage 2 EWG sign off, II. Step 4 adopt of guideline.
- (3) Stability modeling 草稿(Annex 2)的內容討論：申請者若以 modeling 替代安定性試驗來建立 re-test period 或 shelf-life，欲建立的 modeling 應用於 well-understand substance 或 drug product，並事先與相關法規單位諮詢。
- (4) 進行對各 section 需要討論的議題確認：section 2 protocol development、section 3 selection of batches、section 14 lifecycle、section 6 time point、section 10 hold time、section 11 in-use stability。
- (5) 各 sub-team 針對 guideline 內容進行意見討論：section 2 protocol design、section 11 in-use stability、Annex 3 ATMP。

2. 10月30日

- (1) 討論新賦形劑：
 - ◆ 申請時應評估新賦形劑的安定性，執行安定性試驗應參照章節內容 (section 5, 6, 7)
 - ◆ 評估新賦形劑安定性時，應有不同批次新賦形劑數據執行風險性評估，並包含在執行安定性試驗時可能影響 API 品質的部分進行評估。
- (2) 討論原料、藥品、小分子藥品、生物藥品送件之批次選擇、批量..等考量，另關於疫苗的部分須另外再做討論。
- (3) 針對留置時間(hold time)內容進行意見討論：
 - ◆ 原料藥中間體，製程中若有 hold time 是否應該提供技術性資料 (covered by GMP)。
 - ◆ 原料藥製程中若有 prolonged hold time，而可能影響原料藥品質，

是否應提供 prolonged hold time 的合理性說明

- ◆ 若成品中間體有 prolonged holding time (例如: synthetic products: more than 30 days for solid dosage forms or sterile product), 應有中間體的包裝、保存、運送的說明在成品製程描述中, 於要求時提出資料。
- ◆ 成品 (For chemical entities) release date 與 production date 不應超過 30 天, 若超過 30 天應從製造日起計算 shelf-life。成品 (For biologicals) 應於填充到 primary container closure system 的時間起計算 shelf-life。

3. 10月31日

(1) 討論與完成大會報告的投影片內容:

- ◆ 說明會議前工作組的進度 (Step 1 draft)
- ◆ 本次會議所討論的進度內
 - Introduction to modelling annex.
 - scope and text for excipient related guidance.
 - what is considered representative for synthetics and biologics.
- ◆ 工作組的整體 work plan
- ◆ 向大會提出的要求。

(2) 討論草案內容(包括:container closure system、specification (analytical procedure and accept criteria)、testing frequency)。

(3) Appendix A 的意見討論:利用 Accelerated Predictive Stability (APS) approach, 有限制性的制定原料藥 (with an organic impurity) 再驗期的範例內容進行意見討論。

(4) 針對在 ICH stability guideline 的建議使用詞彙與詞彙定義進行意見討論。

4. 11月1日

(1) Section 1 TOC 與 Annex 2 modeling 討論:

- ◆ Section 1: 討論適用於 guideline 的範圍 (scope)
- ◆ Annex 2: 針對使用 Bayesian modeling、Enhanced stability modeling

的內容、試驗設計(e.g. for biologic)與制定 re-test period 或 shelf life 進行意見討論。

- (2) 討論 Storage condition、hold time/intermediate、protocol design：
- (3) 討論關於 Modeling training 提案。
- (4) Subteam 工作組討論

(五)Q2A(R2)/Q14 分析驗證之方法建立與修正 (林美智簡任技正)

1. 10月29日

- (1) General information: line-by-line review of Q2 and Q14, review the concept paper, at the end of the third day (October 31), regulator EWG member should sign off if they approve of the current text and presentation slides to ICH Assembly.
- (2) Line by line review of Q2
 - ◆ Main text: minor wording changes on Section 1~3
 - ◆ Glossary: minor revisions on the definition of analytical procedure, intermediate precision, performance characteristic, platform analytical procedure, quantitative limit and response
 - ◆ Annex: revise the wording for the precision, accuracy and reportable rows of Table 8

2. 10月30日

- (1) 逐行逐字討論 Q2(R2)(分析方法確效)pre-Step 3 草案：
 - ◆ Glossary: 重新檢視並微調 Analytical procedure, Specificity/Selectivity, Internal testing, Validation Study 及 Model validation 等定義文字。
 - ◆ Q2 Annex 1：圖 2 修正表格內文字，method 改為 procedure，verification 改為 validation，以符合圖示內容，並調整圖形大小，並修正表一 lower limit range verification 名詞為 lower limit range。
 - ◆ Q2 Annex 2：簡介多種分析技術執行確效試驗方法學，修正部分文字與正文名詞一致，如 secondary analytical procedure 與 well-defined

procedure 均修改為 orthogonal analytical procedure，Technique 欄於 Q14 前補上 ICH，調整確效試驗方法學有關 robustness 說明，整併或刪除相關參數因子。

- ◆ 再檢視 3.2.3.2 Based on the calibration curve 內容，暫時維持原內容，專家提供參考資料出處，待研讀內容後再議。

(2) 逐行逐字討論 Q14(分析方法建立) Pre-step 3 草案：

- ◆ 目次(Table of contents)：於第 8 及 9 章原標題後加入 Additional considerations。
- ◆ 第 1 章前言：Line 10-11 上移至第 1 段以讓文意順暢、調整部分文字，如 assessment 改為 evaluation、考量正文中僅出現 1 次 a marketing authorization holder (MAH)，多為 applicant，且 MAH 多用於 Annex 範例中，因此修改為 a marketing applicant、考量本指引適用範圍涵蓋生物藥品，將 drug substance and product 修改為 product，並加入 hereafter referred to as “ product”，之後倘出現 drug substance and product 一律以 product 取代。
- ◆ 第 2 章~第 5 章：用字及專有名詞調整一致、檢視正文中第一次出現之專有名詞應為斜體字，並調整多個名詞已出現多次由斜體字修正為標準字體使讀者易懂。5.1 Robustness 及 5.2 Parameter range 專家見解不一，暫時修改調整文句後，明日繼續討論。

(3) 事務報告：Rapporteur 簡要報告與 ICH MC 討論 IWG 成立之事，已獲同意，以及 concept paper 已被 approve，但也收包括時間、人數、起草 training material 及 format of training material 等意見。

3. 10月31日

(1) 逐行逐字討論 Q2(R2)(分析方法確效) pre-Step 3 草案：

- ◆ Q2 Annex 2：修正 Table 11: LC/MS 定量之確效指標-偵測極限在測試方法學說明。
- ◆ 再檢視 3.2.3.2 Based on the calibration curve 內容，仍維持原內容。

(2) 逐行逐字討論 Q14(分析方法建立) pre-Step 3 草案：

- ◆ 第 5 章~第 10 章：用字及專有名詞調整一致、繼續檢視正文中第一次出現之專有名詞應為斜體字，並調整多個名詞已出現多次由斜體字修正為標準字體、potential failure 改為 unacceptable performance、刪除 verification、刪除圖 3 多變項模型生命週期(Multivariate model lifecycle)中之 external 及調整部分文字。
 - ◆ Glossary: 討論 Analytical Procedure Parameter、Analytical Procedure Validation Strategy、Sample Suitability Assessment、System Suitability Test、Data Transformation 及 Model Maintenance 之定義，微調部分文字。
 - ◆ 參考文獻: 未收到回饋意見，維持原內容
 - ◆ Annex A 及 B: 風險因子再新增 Change to a new analytical procedure using a different technology、範例 2 大分子藥物之分析目標概況(ATP)之關鍵品質屬性(CQA)欄補上 potency 規格，調整兩範例之表及圖使格式一致，其餘小修部分文字。
- (3) 事務報告：Rapporteur 提醒今日已完成兩草案意見討論，請兩分組 lead 將清稿後草案儘速送給 EWG，以利專家審閱。明日將簽署 Step 3 文件及製作本次會議成果與進度簡報，簡報內容請求 ICH Assembly 同意指引進入 Step 4。

4. 11月1日

- (1) 製作向 ICH Assembly 報告之簡報：內容包括 EWG 完成兩草案、簽署 Step 3、修正 IWG concept paper 送請 MC 審查及規畫製作 training material (7 個 modules)、未來工作時間表及請求進入 Step 4、成立 IWG 以建立 training material、爭取參加下次面對面會議。
- (2) 製作 Step 4 簡報：完成 Q2(R2) 及 Q14 重點摘要，擇日開會再討論簡報內容。
- (3) Training material modules: 主席請大家選擇可加入之 training material。

四、 場邊和各經濟體交流情形【密】

參、心得與建議

一、 維繫和建立人脈應擴展以「年」計算，不僅限於「單次」會議

參與國際會議除了接收新知及了解各國藥政主管機關對藥品法規議題觀點和見解外，更難能可貴的便是認識其他國家官員或專家，搭建人脈網絡。然而維繫和建立人脈應擴展以「年」計算，不僅限於「單次」會議，以免造成人脈無法長久經營和累積。故為有效地達成「持續、不間斷地」累積人脈資源，需「規劃性、系統性」執行以下事項：

- (一) 會前仔細檢視出席人員名單，並同步檢視和各出席人員前一次會議對話內容。主動於會上提及先前話題，以延續話題深度，並喚起對彼此記憶。
- (二) 會中積極認識新人，努力拓展人脈。而不論跟新人或舊識交談，皆須於談話後，將對話內容仔細紀錄並整理歸檔。
- (三) 會議結束後隨即寫信致意，以雙方談話內容為出發點撰擬信件，加深印象，利於未來聯繫交流。此外，會後也應保存名片並將其掃描整理成冊，同時也應仔細記錄已致贈之小禮品，避免下次會議贈送已贈送過之禮品而衍生尷尬場面。
- (四) 在非 ICH 大會期間，就 ICH 辦理之教育訓練活動、指引推行問卷調查、和其他單位業務往來等，或者其他主管單位近期新關注議題或合作計畫等，均應仔細記錄往來活動，並極力瞭解各計畫最新進展，把握於 ICH 大會期間和各單位交流。
- (五) 本署時常於 ICH/IPRP 會議期間當面洽邀專家來台參與會議，如專家允諾並來台演講，如於下一次會議上把握機會當面致謝，並將學員意見回饋予專家。如此可為未來研討會洽邀和意見交流製造更多機會，也更能彰顯本署對專家重視。

二、 針對 ICH 和 IPRP 各專家工作組，應再深入參與：

考量近期有多個新議題，如真實世界數據/真實世界證據(RWD/RWE)、細胞和基因治療等，都先從成立討論小組(Discussion Group, DG)、非正式工作組(Informal Working Group, IWG)後再轉成為正式工作組(Expert Working Group, EWG)。此外，ICH 除著重於針對新議題探討和撰擬指引，近期完成或修訂再版之指引，ICH 多也成立指引推行工作組(Implementation Working Group, IWG)，邀請專家制定教育訓練教材(Training Materials)，以利各界參閱及瞭解指引內容。雖 ICH 並未要求各會員均參與每一個工作組，

然為能夠全面且第一手瞭解指引內容、各國觀點、新議題趨勢，然應推派專家參與會議。另，為深入參與，更因落實全程參與(從前期討論小組到最後推行工作組)，並於每次會議後仔細紀錄及整理過程，以利經驗傳承。

而有關 IPRP 工作組，不同於 ICH 組織章程規範，並無參與專家人數限制，故建議除了針對議題較為熟稔之資深同仁參與工作組討論，也應邀請資歷尚淺人才隨同與會，儘早瞭解議題，培養未來人才和經驗傳承積累。

再者，近期 ICH 為加速指引制定，時常於兩次(第二季和第四季)大會期間召開臨時會議(Interim Meeting)。雖經費不足以支應我國專家實體出席臨時會議，惟本署仍積極爭取線上參與機會，以確保專家們能即時掌握工作進度。

附錄一：向 IPRP 大會報告之簡報資料



Regulatory Update TFDA, Chinese Taipei

Meeting of the IPRP Management Committee
Prague, Czech Republic
1-2 November 2023



Regulatory Update TFDA, Chinese Taipei

❖ Key Announcement of Guidelines-(1)

Announcement of 'Guideline on the implementation of decentralized elements in clinical trials with medicinal products' (2023.06.12)

- In responding to the COVID-19 pandemic, the concept and methodology of Decentralized Clinical Trials (DCT) have been widely used. To keep up with this trend, TFDA has formulated guideline to regulate **how to ensure the safety and rights of the subjects, the correctness of data** while conducting DCT trials.
- The guideline has been drafted based on the considerations in the following perspectives :
 - ❑ Recruitment of the subjects
 - ❑ E-consents
 - ❑ Delivery of investigational medicinal products
 - ❑ Ensuring trial participant safety via remote monitoring
 - ❑ Reports of the adverse drug events
 - ❑ Remote data monitoring

❖ Key Announcement of Guidelines-cont'd

- To provide specifications for wearable devices, portable devices, computerized systems and electronic data collection systems, TFDA has announced two draft guidelines.

1

Announcement of 'Guideline for Integrating Digital Health Technologies in Remote Data Collection for Clinical Trials with Medicinal Products (Draft)' (2023.05.16)

2

Announcement of 'Guideline for application of Computerized Systems and Electronic Data in Clinical Trials with Medicinal Product (Draft)' (2023.05.16)

- **Aims** of these draft guidelines:
 - ❑ Promote the adoption of modernized tools
 - ❑ Allow regulators/researchers to collect data that is closer to authenticity
 - ❑ Enhance efficiency and accuracy of clinical trial data collection in a more patient-centric manner

3

❖ Other Revision of Regulations

1

Come into force: Revision of 'Regulations on Good Practices for Drug Dispensation' (2023.07.20)

- ❑ In order to improve the quality of pharmaceutical services, TFDA has amended regulations on drug dispensation including storage of cold chain drugs, and compounding and dispensing of radiopharmaceutical drugs.

2

Announcement: Revision of Guideline for Registration of Biosimilar Products (Draft) (2023.08.24)

- ❑ TFDA revised this guideline by referring to advanced medical countries' latest international regulations, which are about the management of biosimilar products.
- ❑ This guideline outlines TFDA's review principles and key considerations for biosimilar products, serving as a reference for the development of such products.

3

Announcement: Revision of 'Regulations on the Management of Contract Research Organizations conducting Bioequivalence' (2023.09.21)

- ❑ Revision of the regulations to robust the management of the contract research organizations (CRO), and to identify the standards of how CROs conduct and analyze BE studies.

❖ Announcement of Pilot Programs

1 Pilot Program for Combination of Designation and Registration of Orphan Drugs Approved in Advanced Medical Countries (2023.07.24)

- ❑ In consideration of the technical data for orphan drugs that have already been approved for marketing by FDA, EMA or MHLW, and have undergone reviews in the advanced medical countries, this pilot program has been established to expedite the market entry of the orphan drugs.

2 Pilot Program for Publishing New Chemical Entity (NCE) Public Assessment Reports (2023.05.08)

- ❑ Aims to encourage greater transparency of new drug review standards and results, also to promote international exchange and cooperation opportunities with other agencies.
- ❑ Additionally, complete review reports can serve as references for various regulatory agencies in other countries, thereby further advancing the development of our domestic pharmaceutical industries

5

▲ Significant Regulatory Updates of ICH Guideline Implementation

- To further improve and promote the implementation of the ICH guidelines, TFDA has continuously translated several guidelines into Chinese and publicly announced them to the industries.
 - ❑ Announcement of 'Questions & Answers: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data' (in accordance with ICH **E5(R1)(Draft)**), on August 24, 2023.
- TFDA annually update the **Public Announcement for 'List for ICH Guidelines Adopted'** to help the industries to better understand the implementation status of the current guidelines. The latest update of the list has been published on May 30, 2023.

▲ ICH Guidelines Educational Programs

- ICH **E2F** Guideline, May 24th 2023, Taipei City, TFDA Chinese Taipei
- ICH **M3(R2)** Guideline, July 7th, 2023, Taipei City, TFDA Chinese Taipei
- ICH **M3(R2)** Guideline, August 11th, 2023, Taichung City, TFDA Chinese Taipei
- ICH **E14** Guideline, September 15th, 2023 Taipei City, TFDA Chinese Taipei

附錄二、參與會議照片



本署和財團法人醫藥品查驗中心(CDE)人員一同參與 ICH 每日會後召開 Caucus Meeting，交流和討論當日會議內容，並每日繳交會議紀錄報告。