

出國報告(出國類別：開會)

出席 113 年第一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、林奕汝視察

派赴國家：日本福岡

出國期間：113 年 5 月 31 日至 6 月 6 日

報告日期：113 年 8 月

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、國際醫藥法規管者計畫、IPRP

目錄

壹、會議行程表.....	4
貳、目的、過程.....	9
一、 ICH Assembly Meeting.....	9
二、 IPRP Management Committee (MC) Meeting.....	15
三、 藥政主管機關(Drug Regulatory Authority, DRA)會議.....	21
四、 場邊和各經濟體交流情形【密】.....	24
參、心得與建議.....	25
附錄一：向 IPRP 大會報告之簡報資料.....	28
附錄二、本署簡報「台日新藥審查合作方案」.....	31
附錄三、參與會議照片.....	34

壹、會議行程表

出國行程表

日程	行程表	
2024.05.31- 2024.06.01	搭機從台北桃園前往日本福岡	
2024.06.01- 2024.06.05	參加 ICH、IPRP 相關會議	參加專家工作組會議(Expert Working Group, EWG)
2024.06.03	● DRA 會議	<ul style="list-style-type: none"> ● E6(R3)優良臨床試驗規範 (06.01-06.05, 共 5 天) ● E20 適應性臨床試驗 (06.02-06.05, 共 4 天) ● E21 臨床試驗納入懷孕和哺乳婦女 (06.02-06.05, 共 4 天) ● M4Q(R2) CTD 品質 (06.01-06.05, 共 5 天) ● M11 臨床試驗計畫電子化格式 (06.02-06.05, 共 4 天) ● M13 速放口服固體劑型生體相等性試驗 (06.01-06.05, 共 5 天) ● M15 以模型輔助藥品開發考量原則 (06.01-06.05, 共 5 天) ● Q1/Q5C 生物產品之安定性試驗 (06.02-06.06.05, 共 4 天)
2024.06.04	● ICH 會員大會 (Assembly)	
2024.06.05	<ul style="list-style-type: none"> ● ICH 會員大會 ● IPRP 管理委員會 (Management Committee, MC)會議 	

日程	行程表	
		<ul style="list-style-type: none"> ● Q3E 不純物_可滲出物和可溶出物管控 (06.01-06.05，共 5 天) ● Q5A 動畫或人類細胞分化之生技產品之 病毒安全性評估 (06.01-06.05，共 5 天) ● Q6(R1)重新修訂規格指引 (06.01-06.05，共 5 天)
2024.06.06	<ul style="list-style-type: none"> ● IPRP MC 會議 ● 搭機從日本福岡返國 	

ICH Assembly 會議議程

Opening of the ICH Assembly Meeting
Adoption of the Agenda
1. Membership and Observership
2. General Operational Matters
3. Update on MedDRA
4. Financial Matters
5. 2023 Annual Report of the Association
6. New Topics & Strategic Discussions
7. Implementation of ICH Guidelines
8. Appointment of ICH Management Committee Elected Representatives
9. Trainings
10.ICH Collaboration with PIC/S
11.Communication
12.ICH PQKM Task Force
13.Q4B Maintenance
14.WGs Meeting in Fukuoka
15.WGs not Meeting in Fukuoka
16.Organisation of Next Meeting
Any Other Business
Press Release

IPRP MC 會議議程

13TH MEETING OF THE IPRP MANAGEMENT COMMITTEE

5-6 JUNE 2024, FUKUOKA

REVISED 3 AGENDA

Wednesday 5 June- From 15:00 to 17:30 (Fukuoka Time)

Thursday 6 June- From 09:00 to 17:00 (Fukuoka Time)

15:00	Welcome and Introductory Remarks
15:10	Adoption of the Agenda
15:15	1. General Considerations for Accessible Patient-Centric Product Information
15:45	2. Focus Topic: Patient-Oriented e-Labeling Product Information
16:15	3.1 Identification of Medicinal Products Working Group
16:35	Update on ICMRA
16:55	ICMRA PQKMS
17:15	Concluding Remarks
09:00	Welcome and Introduction of Participants
09:05	3.2 Nanomedicines Working Group
09:25	3.3 Cell and Gene Therapy Working Group
09:45	3.4 Biosimilars Working Group
10:25	3.5 Bioequivalence Working Group
10:45	3.6 Quality Working Group
11:05	6. Report of the Secretariat

11:15	7. Communication: Strategic Vision and Stakeholder Engagement Plan
13:10	8. Focus Topic: Experiences in the Implementation of ICH Guideline
13:40	9. Focus Topic: Reliance
14:10	10. Focus Topic: Using artificial intelligence (AI) in pharmacovigilance
14:40	11. Significant Regulatory Updates
16:10	12. Discussion of Potential Focus Topics and Agenda for the Next Meeting
16:25	13. Elections of new Vice Chair
16:35	14. Next meetings and teleconference
16:40	15. Any Other Business
16:45	16. Public Statement
16:50	Concluding Remarks

貳、目的、過程

一、 ICH Assembly Meeting

(一) 國際醫藥法規協和會(ICH)大會(Assembly)於 113 年 6 月 4 日至 6 月 5 日假日本福岡召開，由主席歐盟 EC Ms. Lenita Lindstrom 和副主席 Swissmedic Dr. Gabriela Zenhausern 主持。日本 MHLW Mr. Yasunori Yoshida 和 Mr. Kazuhiko Mori 為此次會議進行開場致詞。

(二) 會上通過阿根廷醫藥品監管機構(ANMAT)和約旦食品藥物管理局(JFDA)成為 ICH 會員(Member)，目前 ICH 共 23 個會員及 37 個觀察員(Observer)。

(三) 程序/行政事務：

1. 為了提升 ICH 秘書處行政效率，進行一連串的「ICH 秘書處優化、現代化(Modernization)」工作，包含：引進 IT 專業人員協助後台系統優化、移除所謂 Informal WG 的概念、延長新 WG 的專家提名時間為 3-6 週、簡化 WG 事務的同意流程、在 ICH 大會前 6 週暫停工作組專家名單異動作業、將 ICH Award 改成 2 年頒布、贊助法規觀察員參與大會的計畫延後至明(2025)年。
2. 有關工作組中引進 Technical Writer，ICH 秘書處將和專門機構簽約，而 ICH E21 EWG 則為第一個引入 Technical Writer 協助指引撰寫之工作組。另，Technical Writer 的概念獲 ICH 管理委員會(MC)支持。
3. 目前 ICH 共有 34 個活動中工作組，並有 765 名專家參與。

(四) MedDRA 更新近況：相關工作均穩定執行。

(五) 財務狀況報告：大會同意去(2023)年組織的財務稽核結果，並同意由同一個稽查員查核 ICH 2024-2025 年的財務狀況。

(六) ICH 新議題和策略發展：

1. 大會同意成立「ICH M7 附錄：亞硝胺不純物的風險管控 (Addendum to ICH M7 on Risk Assessment and Control of Nitrosamine Impurities)」之次級工作組

(Sub-Group)，並請有意參與之成員推派專家與會。(註：本署已推派原 ICH M7 專家、CDE 周家瑋小組長參與 M7 次級工作組。)

2. 有關反思報告(Reflection Paper)「尋求使用真實世界數據以產生真實世界證據之機會：聚焦在藥品的有效性(Pursuing Opportunities for Harmonisation in Using Real-World Data to Generate Real-World Evidence, with a focus on Effectiveness of Medicines)」：

- (1) 大會同意此份反思報告並將在 ICH 官網上公布。

- (2) 因此份反思報告先前在官網上徵求各界意見(Public Consultation)，有蒐集到許多意見，故連同反思報告，也會將集結之意見公告於官網上。

(七) ICH 指引推行情況：

1. ICH 秘書處未來每兩年會請各法規單位更新 ICH 指引推行情況(Implementation)，並將結果公告於 ICH 官網上。
2. 今(2024)年年初時，ICH 大會委託第三方機構 CIRS 執行問卷調查，了解各 ICH 會員和觀察員 ICH 指引推行(Implementation)情況。此次會議上 CIRS 分享調查結果，顯示各國均致力於 ICH 指引之推行工作，成效良好，未來將每 3 年再執行一次問卷調查。

(一)新一屆 ICH 管理委員會(MC)選任會員(Elected Representative)：

1. ICH 選任會員(Elected Representatives)之任期將於今(2024)年屆期，此次會議將選出 4 名法規單位(共 8 位代表)，其任期為 3 年，由 2024 年至 2027 年。
2. 經投票，新一任 ICH MC 選任會員名單：
 - (1) 法規(Regulatory)會員：中國 NMPA、韓國 MFDS、巴西 ANVISA 和沙烏地阿拉伯 SFDA。
 - (2) 產業(Industry)會員：BIO 和 IGBA。

(八) ICH 教育訓練：

1. 近期產出之教育訓練教材：

(1) ICH E2D(R1)和 M14：Step 2 教材

(2) ICH Q2(R2)/Q14、M12、Q13 和 E19：Step 4 教材。

(3) ICH Q3 系列、Q5 系列、E6(R3)、E8(R1)、E2、E17 和 Q8-Q12：線上教育訓練教材

2. 未來 ICH 教育訓練教材，不限於簡報或文件，也考慮製作動畫或互動式影片。

3. ICH 秘書處報告，ICH 管理委員會(MC)已核准明(2024)年 ICH 贊助之法規訓練活動。未來也會持續針對法規訓練活動之贊助條件和程序進行滾動式修正和討論。

(九) ICH 教育訓練：

1. 近期產出之教育訓練教材：

(1) ICH E2D(R1)和 M14：Step 2 教材

(2) ICH Q2(R2)/Q14、M12、Q13 和 E19：Step 4 教材。

(3) ICH Q3 系列、Q5 系列、E6(R3)、E8(R1)、E2、E17 和 Q8-Q12：線上教育訓練教材

2. 未來 ICH 教育訓練教材，不限於簡報或文件，也考慮製作動畫或互動式影片。

3. ICH 秘書處報告，ICH 管理委員會(MC)已核准明(2024)年 ICH 贊助之法規訓練活動。未來也會持續針對法規訓練活動之贊助條件和程序進行滾動式修正和討論。

(十) ICH 和 PIC/S 合作成果：ICH 持續支持和 PIC/S 在 ICH Q7、Q9、Q10、Q12 和 Q13 等指引之教育訓練教材建立。此項計畫為期數年，因成效良好，後幾

年也會持續經費贊助計畫進行。

- (十一) 針對「納入病人意見於政策研擬(Patient Engagement)」議題，ICH 秘書處分享，ICH MC 預計參與今(2024)年 6 月在美國聖地牙哥之 DIA 會議，持續和各界討論。
- (十二) ICMRA 藥品品質知識管理計畫(Pharmaceutical Quality Knowledge Management, PQKM)更新近況(註：ICMRA PQKM 計畫橫跨 ICH、IPRP 和 PIC/S 等組織加入，故 ICH 大會上會定期更新近況)，ICMRA 工作組於今(2024)年 2 月召開起始會議(Kick-Off Meeting)，訂定工作組下的三個次級工作組今(2024)年度的工作目標和規劃。
- (十三) ICH 大會同意 ICH Q4B「評估在 ICH 區域內藥典文字內容(Evaluation and Recommendation of Pharmacopeial Texts for Use in the ICH Region)」之附錄。
- (十四) ICH 目前進行中指引工作組，其中重要進展簡述如下：
 - 1. E6(R3)優良臨床試驗(GCP)：
 - (1) 大會採認附錄 1 之工作計畫，並預計於今(2024)年第四季達到 Step 4。
 - (2) 工作組提出和數位科技有關之概念將會影響 E6(R3)的指引內容。
 - 2. E20 適應性臨床試驗：E20 工作組持續撰擬技術性文件，並就其中大部分內容取得共識。期望能在今(2024)年 11 月達成 Step 2。
 - 3. E21 懷孕和哺乳婦女納入臨床試驗考量：
 - (1) 大會採認 E21 工作組的工作計畫，以及預計明(2025)年第一或二季完成技術文件。
 - (2) 大會同意將「邀請其他相關領域之專家納入指引制定」計畫分享予 ICH MC。
 - (3) 另，E21 工作組也提出需要文件編輯專家(Technical Writer)協助技術文件撰擬。

4. M4Q(R2) CTD 格式：
 - (1) M4Q(R2)工作組表示，考量業界資訊數位化程度發展快速，建議未來在 eCTD 4.0 下推行 M4Q(R2)指引，而非新版之 eCTD 3.3。
 - (2) 另，M4Q(R2)工作組也呼籲各界各國能儘速完全推行指引。
5. M11 臨床試驗電子化格式：
 - (1) 大會支持 M11 工作組和 CDISC 進行交流合作。
 - (2) 另，考量日益增多之工作量，M11 工作組提出需要文件編輯專家 (Technical Writer)協助指引撰擬工作。
6. M13 口服固體速放劑型生體相等性：M13 工作組預計今(2024)年 7 月在 M13A 和 M13A Q&A 達成 Step 4。
7. M15 MIDD：M15 工作組預計於今(2024)年 9 或 10 月達成 Step 2，目前正在修正技術文件的文字內容，避免和區域之法規流程有所牴觸。
8. Q1/Q5C 藥品生產及安定性試驗：Q1/Q5C 工作組專家們表示，會開始考慮該指引達成 Step 2 後著手製作教育訓練教材。
9. Q2(R2)/Q14 分析驗證之分析方法建立和修正：
 - (1) Q2(R2)/Q14 工作組報告制定教育訓練教材之進度。目前制定出 7 份教材模板，大多由簡報檔組成，其中 Module 7 則包含許多案例，實際討論推行 Q2(R2)和 Q14 指引情形。
 - (2) Q2(R2)/Q14 預計於今(2024)年 11 月完成所有教材制定。
10. Q3E 可浸出物及可滲出物評估管理：
 - (1) Q3E 工作組已經將品質和安全性章節納入指引草案，未來預計也會將毒理學評估寫入技術性文件。
 - (2) 另，Q3E 工作組近期發表各界初步對於閾值計畫(Threshold Project)之回饋建議。

11. Q5A(R2)動物或人類細胞分化生技產品之病毒安全性評估：Q5A(R2)工作組報告教育訓練教材制定進度，預計於今(2024)年 11 月完成。另，工作組也會和 ICH 教育訓練委員會成員討論，是否需設計互動式教材。
 12. Q6(R1)重新修訂規格指引：
 - (1) 此次會議為 Q6(R1)首次實體會議，專家們就工作組聚焦議題和討論範疇取得共識。
 - (2) 此外，制定指引之期程為 4 年，並會將基因/細胞治療產品和其他生技產品範疇納入。
 13. Q9(R1)品質風險管理：
 - (1) Q9(R1)工作組將於此次福岡會議期間完成修訂 2006-2010 年版之 Q8/Q9/Q10 教育訓練教材，並於會後公告於官網。
 - (2) 另，預計於內部再建立一個次級小組，完成 Q9 指引懶人包教材修訂工作。
 14. 維持休眠(Dormant)或低度活動(Low Activities)之工作組：M7(R3)、Q3C(R10)、Q3D(R3)、Q12、QDG。
 15. 學名藥討論小組(Generic Drug Discussion Group, GDG)將解散(Disbandment)。
 16. 細胞與基因治療討論小組(Cell and Gene Therapies Discussion Group, CGTDG)：持續撰擬文件，並納入討論體外基因改良免疫細胞產品(包含同源性和異源性)，以及體內病毒載體基因治療產品。
- (十五) 預計今(2024)年 11 月 2 日至 11 月 6 日於加拿大蒙特婁召開第二次 ICH 大會。另，也預計明(2025)年 5 月 10 日至 5 月 14 日於西班牙馬德里召開第一次 ICH 大會。

二、 IPRP Management Committee (MC) Meeting

(一)國際醫藥法規管理者計畫(International Pharmaceutical Regulators Program/ IPRP)由國際法規管理者論壇(International Pharmaceutical Regulators, IPRF)與國際學名藥法規計畫(International Generic Drug Regulatory Programme/ IGDRP)於 2018 年合併成立，本次會議為 IPRP 第 13 屆管理委員會會議(Management Committee, MC)，於日本福岡 6 月 5-6 日召開實體會議，本次會議由 EDQM 代表 Dr. Petra Doerr (IPRP 主席)和日本 MHLW/PMDA Mr. Teruyoshi Ehara (IPRP 副主席)主持。

(二)一般性考量：以病人為中心之產品資訊(General Considerations for Accessible Patient-Centric Product Information)：

1. 繼日本 JPMA 於去(2023)年 6 月加拿大溫哥華 IPRP MC 會議上提出之「一般性考量：以病人為中心之產品資訊(PCPI)」提案，JPMA、EFPIA 和 PhRMA 等業界，在本次日本福岡會議上提出，希望可以在明(2025)年上半年召開一個線上工作坊，討論如何在各國/區域間推行 PCPI，並請各國分享相關成果/經驗。另，此線上工作坊將由 IFPMA 主辦。
2. 承上，IPRP MC 了解到業界之提案，並鼓勵業界再進一步提出詳細說明，討論法規單位可以如何參與。此外，IPRP MC 也支持此線上工作坊，將不會以 IPRP 名義召開。

(三)以病人為導向之電子化格式產品資訊(Patient-Oriented e-Labeling Product Information)：奈及利亞 NAFDAC 分享該國 e-Labeling 政策，包含開發手機應用程式和介面，提供最新版之醫藥品資訊。

(四)IPRP 各工作組(Working Group)工作進度：

1. 藥品編碼(Identification of Medicinal Products, IDMP)

(1) IPRP MC 同意 2024 年工作計畫(Work Plan)修正版，而工作計畫會在

近期公告於 IPRP 網站上。

- (2) IPRP MC 也同意第五版的問題集(FAQ)並預計將其公告於官網上。而 IPRP MC 也了解到工作組目前已著手修訂第六版 FAQ，並會於未來幾個月後交由 MC 採認。
- (3) IDMP 工作組報告內部問卷調查，顯示對於該工作組宗旨和目標無須進行更動。另，IDMP 工作組也會持續和其他組織，包含 Global IDMP Working Group (GIDWG)、WHO-UMC、ISO、ICMRA PQKMS WG 進行交流合作。

2. 生體相等性(Bioequivalence)：

- (1) BE 工作組撰擬之「Bioequivalence Study Designs」文章已刊登於「The Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (JPPS)」。
- (2) BE 工作組近期將進行新共同主席(Co-Chair)遴選作業，因原主席 Dr. Alfredo Garcia-Areita 職務異動無法繼續擔任。
- (3) 幾項計畫目前工作進度：
 - 「Biowaiver 之劑型」和「針劑和口服產品之評估報告模板」，目前正交由各法規單位進行內部審閱，預計於今(2024)年 6 月公告於 IPRP 官網。
 - 「供法規人員參考之 BCS-based Biowaiver 評估報告模板」刻正進行最後修訂，同樣也於今(2024)年 6 月公告於 IPRP 官網。
- (4) 預計和品質工作組(Quality Working Group)於今(2024)年 9 月 10-12 日召開平行會議；同時也在 9 月 13 日召開外部專家會議。

3. 品質工作組(Quality)：

- (1) 該工作組報告在 ICMRA PQKMS 計畫下執行成果：
 - 問卷調查，調查 IPRP 會員和觀察員，有關 IPRP 品質分析工具應

用情形。

- 問卷調查，調查業界、IPRP 會員和觀察員，希望從中了解是否有任何在「上市後變更 (Quality Post-Approval Changes/Variations)」品質有關議題可進行法規協和。惟目前此項調查，在調查對象為業界人士這部分目前暫停作業。
- 問卷調查，調查 IPRP 會員和觀察員，ICH Q12 指引推行情形。

(2) 考量「Repository of Technical Issues of Interest (ROTII)」計畫和附屬問卷調查均已完成，故結束計畫並將成果公告於官網上。

(3) 同 BE 工作組報告，預計於今(2024)年 9 月 10-12 日召開平行會議；同時也在 9 月 13 日召開外部專家會議。

4. 細胞和基因治療工作組(Cell and Gene Therapy)：

(1) 該工作組推派專家參與於今(2024)年 5 月之「The International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT)」全球法規人員高峰會議，和各界討論「Points of Care Manufacturing (PoC)」和「Decentralized Manufacturing」等議題。

(2) 工作組主席 Dr. Judith Arcidiacono 自去(2023)年 10 月即開始參與 ICH 細胞與基因治療討論小組(Cell and Gene Therapy Discussion Group, CGTDG)，以 IPRP CGT 工作組身分分享觀點。

(3) 更新架構計畫(Framework Project)，因該計畫自 2019 年起未曾更新。

5. 生物相似性工作組(Biosimilar)：

(1) IPRP MC 支持工作組將先前工作坊之成果公布於 IPRP 官網上。另，也支持工作組建構風險評估架構，以利運用於生物相似性藥品之療效比較性試驗。

(2) 另，IPRP MC 同意由美國 FDA Dr. Sarah Yim 和沙烏地阿拉伯 SFDA

Dr. Ali M. Al Homaidan 擔任此工作組主席們，任期為 2 年。

6. 奈米藥品工作組(Nanomedicine)：

(1) 該工作組曾於去(2023)年舉辦線上工作坊，會後調查工作坊參與者建議，有超過 60% 回復表示工作坊內容十分有幫助，故 IPRP MC 認同工作組結論，即往後工作組討論議題應包含教育性，同時也應凝聚科學共識。

(2) IPRP MC 同意今(2024)年工作坊將聚焦議題於「奈米脂微粒產品(Lipid Nanoparticle Products)」。

(五)ICMRA 工作更新報告：

1. 去(2023)年澳洲墨爾本 ICMRA 高峰會議(Summit)上，ICMRA 成員達成共識，未來 ICMRA 將由應對危機(Crisis)，轉而聚焦探討「後疫情(Post-Pandemic)」議題。

2. 宣達本署以「TFDA, Chinese Taipei」名義成為 ICMRA 準會員(Associate Member)。

3. 預計在今(2024)年 9 月 16-17 日假瑞士盧加諾(Lugano)召開「罕見疾病法規論壇」。

(六)ICMRA 藥品品質知識管理系統 (Pharmaceutical Quality Knowledge Management System, PQKMS)工作組：

1. ICMRA PQKMS 工作組近期完成之合作前導計畫：

(1) 合作評估前導計畫(Collaborative Assessment Pilot)

(2) 合作混成查核計畫(Collaborative Hybrid Inspection Pilot)

(3) 工作項目：

● 品質分析工具(Quality Assessment Tool)

● 上市後品質變更(Quality Post Approval Changes/Variations)

- Q12 指引應用情形

2. ICMRA 更新 POKMS 工作計畫，並於去(2023)年 12 月公告於 ICMRA 官網上。

(七)IPRP 與外部組織合架構和計畫 (Communication: Strategic Vision and Stakeholder Engagement Plan) :

1. 今(2024)年初 IPRP MC 曾就「和 IPRP 外部組織進行合作」議題進行問卷調查，以了解各會員看法。調查結果顯示，多數會員認為並沒有急迫修正 IPRP 工作執行方式和願景之必要。
2. IPRP MC 支持未來建立小團體來持續討論此議題。另，IPRP MC 也表示收到業界「希望 IPRP 工作可以更加透明化」之建議。

(八)IPRP 關注議題(Focus Topics) :

1. ICH 指引推行經驗：分享先前 CIRS 針對 ICH 法規和業界會員與觀察員之「ICH 指引推行情形」問卷調查結果。IPRP MC 會員則建議，為能提升問卷功效，可考慮「新增調查問題，了解無法推行原因」、「擴大調查對象至業界更多單位」、「新增資料驗證步驟」等。
2. Reliance :
 - (1) 本署於會上報告「台日新藥合作審查方案」。
 - (2) IPRP MC 同意將 WHO 在 2022 年發布之「Good Reliance Practice」資料上傳至 IPRP 網站。
3. Using Artificial Intelligence (AI) in Pharmacovigilance：韓國 MFDS 分享將偕同歐盟 EC 制定指引，討論醫療器材運用 AI 技術。

(九)下一次會議預計討論議題：

1. 瑞士 Swissmedic 預計分享 Reliance、英國 MHRA 則會分享 AI 用於藥品安全監視之經驗。

2. IPRP MC 支持各單位更新法規近況(Regulatory Updates)時間縮短。
3. 另，同意繼續討論「IPRP 與外部組織合作架構」、「ICMRA 更新」、「ICMRA POKMS 計畫進度」和「各 IPRP WG 進度報告」等議題。

(十) 本次會議遴選新一屆 IPRP 副主席(Vice-Chair)，由埃及 EDA Dr. Asmaa Fouad 獲選。

(十一) 預計於今(2024)年 11 月 6-7 日於加拿大蒙特婁召開下一屆 IPRP MC 會議；另預計於明(2025)年 5 月 14-15 日於西班牙馬德里召開下下一屆 IPRP MC 會議。

(十二) 其他討論事項：

1. IPRP 同意由 IPRP 秘書處擔任品質工作組(QWG)和外部業界單位聯繫窗口。
2. IPRP MC 預計於明(2025)年歐洲 DIA 會議上投稿(Abstract)。

三、 藥政主管機關(Drug Regulatory Authority, DRA)會議

(一) 本次藥政主管機關(DRA)會議由新加坡 HSA Dr. Dorothy Toh 和 Ms. Siew-Wei Chua 主持，出席單位為沙烏地阿拉伯 SFDA、古巴醫藥品監管機構 (CECMED)及本署人員。

(二) 此次會議討論議題如下：

1. 本次會議討論議題聚焦於各國如何管理「核醫藥品」及「宣稱美容用產品卻違法以針劑施打」等。

2. 本署率先就會前新加坡 HSA 提出之問題回應：

(1) 問題一：68Ge/Ga 孳生器(Generator)是以何種方式管理?是將孳生器視為起始物，或者需要取得許可證?

回應一：我國針對 68Ge/Ga 孳生器是以藥品管理，需取得藥品許可證，目前有一項產品已領有許可證。

(2) 問題二：針對 Kit-Based 的核醫藥品的法規管理架構為?

回應二：

○ 用來調製核醫藥品之 Kit 需取得藥品許可證，目前 Tc99m 相關的 kit 於我國已領有藥品許可證，惟 68Ga 相關 Kit 目前國內未領有許可證。

○ 核醫藥品(如 Tc99m)依據我國核准之仿單進行調製故無需事前申請。正子藥品部分，因相關 kit 均無藥品許可證，雖我國有核准部分品項專案輸入，惟為確保藥物品質及用藥安全，要求醫療機構須事前提出申請及查核，經核發核准文件後始得為之。

(3) 問題三：醫療院所是否可以製造 177Lu-Dotatate?

回應三：目前國內尚未有 177Lu-Dotatate 之專案製造案件，惟有

核准藥商專案製造 177Lu-PSMA-I&T 共計 3 件。倘藥品已於台灣核准上市，其他醫院申請同成分藥品專案製造案件，原則上將不再予以核准。

- (4) 問題四：Kit-Based 如 68Ga-Locametz (PSMA-11, gozetotide 或 Netspot, dotatate)有被核准，是否可以准許醫療院所自行調製 68Ga-gozetotide, PSMA11 或 68Ga-dotatate?

回應四：針對問題所列用於調製正子藥品之 kit，我國目前未有相關核准品項，惟醫療機構倘欲自行調製正子藥品(68Ga-PSMA-11)，我國訂有斷層掃描用正子放射同位素優良調劑作業準則，醫療機構須事前向本署提出申請，經實地查核符合準則標準，獲頒核給文件，始得調製。

- (5) 問題五：Kit 及核種(Radionuclide)是如何管理?

回應五：Kit 及核種資生器均以藥品管理。

3. 接著古巴 CECMED 分享，古巴管理核醫藥品的方式大致同本署，核種和 Cold-Kit 都是當成藥品管理，唯一不同在於孳生器是以「起始物 (Start-Material)」管理。另，古巴也是准許醫院自行調製核醫藥品，但是也是需要事前申請，場域也須符合 GMP 規範。
4. 沙烏地阿拉伯 SFDA 和我國不同，並沒有針對核醫藥品制定相對應規範。針對孳生器，是以「需要事前申請的活性物質(Active Substance that needed pre-registration)」管理，至於核種或 Cold-kit 等如何管理，並未多做說明。另，SFDA 也是准許醫療院所調製核醫藥品，但是該國也體認到應該有相對應法規，爰目前正在研擬中。
5. 新加坡 HSA 則表示，孳生器和 Cold Kit 都是以藥品管理。也和本署相同，當藥品已於新加坡核准上市後，其他醫院如申請同成分專案製造，也是不

再予以核准。另，不同於本署，新加坡並針對半衰期不同之「正子藥品」，再制定相對應法規。

6. 新加坡 HSA 表示，該國近期常查獲，許多本該以局部使用/外用(Topical Use)的化粧品，卻被醫學美容診所宣稱為達美容功效，而以施打形式使用於民眾上，想了解各國是否有相似情形以及規範措施。
 7. 承上，本署分享我國在化妝品上並未核准能以注射(Injection)方式使用，此外幹細胞、皮下植入物(Dermal Fillers)和玻尿酸(Botox)也並不能宣稱具備美容功效。若發現有外用之化粧品被注射使用，將移交檢察官。
 8. 沙烏地阿拉伯將這些宣稱有醫學美容效果之針劑也視為化粧品，管理上較藥品鬆散，而幹細胞、PDRN 都可以宣稱有美容用途。古巴則將宣稱有醫學美容用途之針劑視為醫療器材，不過像是玻尿酸等則無需查驗登記。新加坡則和我國相同，針對化粧品僅能外用(Topical Use)，並不能注射使用。此外幹細胞、PDRN 等均不能用於宣稱具備美容功效。
- (三)會中決議，考量 DRA 會議主席任期為 1 年，將由新加坡 HSA 擔任下一次 11 月加拿大蒙特婁會議之 DRA 主席。新加坡 HSA 表示，因經費考量不確定能否赴加拿大，屆時如不能前往，希望本署能協助辦理。

四、 場邊和各經濟體交流情形【密】

參、心得與建議

一、 建立起人脈後之下一步，應思考如何「長久」經營和維繫人脈資源

相較於其他國際組織，參與 ICH/IPRP 之各藥政主管機關及業界單位人員較為固定，並不會有大幅度變動，也較少發生每一年都是不同人員參與情形。本署自 2018 年正式成為 ICH 會員(Member)後，經過多年努力和耕耘，本署建立起不少人脈，和許多其他較無接觸之單位熟識，進而在場邊交談中能夠更深入討論不同議題。

從「並未認識任何人」、「僅和幾位友我人員交流」跨到「認識多位各單位，不局限於 RA 單位人員並能於場邊交流」，能有這樣人脈資源之拓展，可歸納出在過去幾屆本署人員確實執行之以下事項：

- 會前歸納、整理和蒐集能和各單位交流之話題，並預先準備談參資料。此外，也同步檢視和相關單位人員前一次會議對談內容。在場邊交流時，抓緊時間和相關人員打招呼，並提及上一次話題，進而再延續此次談話重點，有機會也記得交換名片，留下聯絡資訊。更甚者，在會議期間也要不間斷親切打招呼，交流對談，加深對方印象。
- 如交換到名片，時間允許情況下，可於當天立即發信向對方致意，並再次自我介紹，加深印象，同時也建立聯繫管道。如對方請本署提供資料，能當場提供則需把握時效馬上回復，如無法則於回國後儘速處理。
- 每一次會議應準備不同之「小禮物」致贈各單位人員，禮物應朝向「小型」、「不昂貴」、「有國家特色」和「具備記憶點」準備。(如本署準備之有清真飲食標章之餅乾獲得許多國家喜愛，也感謝本署體貼入微。)本署人員每一次均準備具備台灣特色之傳統點心，禮輕情義重，不僅拉近和各單位之感情，也讓對方留下良好印象，促進彼此關係，而這也使本署人員遇到

問題需請其他單位協助時，他人也更願意分享和討論。

而當建立一定之人脈之後，如何「長久」經營更是不易。除了需不間斷地參與會議，更重要地是維持良好合作關係，並積極分享自身經驗。舉例而言，此次 IPRP 會議上，由本署和日本合作報告「台日新藥審查合作方案」。起初是由日方邀請本署於會上分享，本署從未「主動」於會上簡報和分享我國藥品法規管理經驗。報告完後，獲得 IPRP 主席 Dr. Petra Doerr 稱讚，感謝本署和日方之簡報，激起成員間熱烈討論之火花，包含於報告會後詢問本署及日方審查合作細節與心得，並提出自身和其他單位合作時遭遇困難或想法。此外，也讓更多單位願意於下一次會議中分享自身經驗(如 Swissmedic 於下次加拿大蒙特婁會議上預計報告 ACCESS Consortium)。這次「主動分享」經驗，讓本署於 ICH/IPRP 場域中有更多和各單位互動的機會，也加深其他國家對本署良好印象，提升本署聲量。因此，長久的經營除有賴於充足的準備外，也應積極發聲，創造能強化人脈交流之舞台。

二、 鼓勵我國業界參與，從業界角度強化國際參與，進而達成提升我國藥業之國際競爭力

近幾次會議時曾多次和國外業界單位(如 IFPMA)交流，IFPMA 曾向本署表示，有相關活動曾邀請我國業界公會、中華民國開發性製藥研究協會(IRPMA)參與，希望 IRPMA 能派員出席業界與 ICH 有關活動。惟 IRPMA 聯繫窗口同仁不甚了解 ICH 活動，故在交流上有遇到困難，希望本署能協助向 IRPMA 解釋 ICH 組織活動。此外，本署也曾接獲 IRPMA 來電詢問，IRPMA 表示 IFPMA 等其他國外業界組織，曾詢問 IRPMA 是否推派專家參與 IFPMA 內部 ICH 代表遴選，惟 IRPMA 不瞭解詳細活動內容，更不確定是否能派員參與，故來電向本署尋求協助。

經評估，因 ICH 組織章程規範，我國業界單位恐無法成為 ICH 組織正式業界代表，不能直接參與 ICH 活動反應我國業者意見。而過往我國業者僅能在 ICH 指引 Step 3「公開意見徵詢(Public Consultation)」階段提供紙本意見，並不能自 ICH 指引制定初始，即在工作組內直接和各產官界專家討論和提出意見，甚是可惜。故自了解到國外 IFPMA(正式 ICH 業界代表)有意邀請我國業者參與專家遴選，即表示我國業者可透過此管道，爭取成為 IFPMA 推薦專家並加入 ICH 工作組中，此為十分難得機會，也可克服無法申請入會之障礙，直接參與 ICH 活動，讓我國業者可直接於國際組織之會議上發聲，了解國際趨勢和透析 ICH 指引內容，進而提升我國業者之競爭力和國際能見度。

綜上，本署應積極鼓勵我國業者把握參與 ICH 機會，並於每年例行之國內 ICH 教育訓練活動中，加強介紹 ICH 組織及其活動。同時也鼓勵業者善用 ICH 官網之教育訓練教材和資源，掌握 ICH 指引內容，尋求和國際接軌之機會，同時也提升自身之實力。

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

Fukuoka, Japan

5-6 June 2024



Regulatory Update TFDA, Chinese Taipei

❖ **Announcement of Regulations**

1 **Revision Announcement: Amendments to the Regulation For Drug Recall (2023.10.20)**

- ❑ If there is any change in the use instructions, the drug companies could inform the changes to hospitals, drug stores and other health institutions without waiting for the officials to finish the examination and seal of the drugs.

2 **Revision Announcement: Essential Drug List According to Article 27-2 of Pharmaceutical Affairs Act (2023.11.01)**

- ❑ TFDA has referred to the Essential Medicines List published by WHO, and the suggestions of CDC, the societies and associations of medicines, and then published the revised version of our essential drug list, which includes 497 items.

3 **Announcement: Regulations for Human Medications Using in Canine, Feline and Non-economic Animals (2024.02.26)**

4 **Revision Announcement: Regulations for Reporting Severe Adverse Reactions of Medicaments (2024.03.28)**

- ❑ TFDA has revised the ADR reporting regulations, including exclude the reporting of ADR in medical devices in the original articles, revise the report format that could harmonize with ICH standards, etc.

❖ **Announcement of Guidelines-(1)**

1 **Announcement: Criteria for the development strategies to Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy products (Draft) (2023.10.04)**

- ❑ To provide the industries and researchers (in the academia) guidance in the development of the CAR-T therapy products, like CMC, toxicology, pharmacology and clinical trial design consideration.

2 **Announcement: Guideline for RWD, Evaluating Electronic Health Records and Medical Claims Data to Support Regulatory Decision (2023.10.30)**

- ❑ To provide the regulatory decision making considerations about using EHRs or medical claim data to support the effectiveness or safety of the medicines in clinical trial studies.

3 **Announcement: Guideline for Using Digital Health Technologies for Remote Data Acquisition in Clinical Trials with Medicinal Products (2023.12.14)**

- ❑ After the announcement on the guideline of implementation of decentralized elements in clinical trials, TFDA has further provide instruction for wearable and portable devices utilized in DCT.

❖ **Announcement of Guidelines-(2)**

4 **Announcement: 'Guideline for Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation Report' (2023.12.14)**

5 **Revision Announcement: Criteria for registration of botanical drug products (2024.01.11)**

- ❑ Revise the regulations like CMC, clinical trials and post-market surveillance of the botanical products registration in accordance with practical practices and international trends.

6 **Revision Announcement: Conduct GCP Inspection in Compliance with Registration of Medicinal Products (2024.01.05)**

- ❑ Aside from the original applicable 'new composition' registrations, this revision expand the inclusion criteria to 'new therapeutic compounds', 'new administration routes', 'new dosage' and 'new unit strengths' registrations.

7 **Announcement: The Refuse to File (RTF) Mechanism checklist for the registration of new drugs (2024. 01.09)**

- ❑ This revised RTF checklist is applicable solely to new drugs. TFDA₄ has announced another checklist for generic drugs and substances

▲ 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.
 - ▣ Announced of 'Questions & Answers: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data' (in accordance with ICH E5(R1)' on December 13th.
- TFDA **annually** update **the Public Announcement for 'List for ICH Guidelines Adopted (Draft)'** to help the industries to better understand the implementation status of the current guidelines. Currently the draft list is on the public consultation period till May 31st.

▲ ICH Guidelines Educational Programs

- ICH **E5(R1)** Guideline, April 26th, Taipei City, TFDA Chinese Taipei
- ICH **Q11 (Large Molecule)** Guideline, May 17th, Taipei City, TFDA Chinese Taipei
- ICH **Q11 (Small Molecule)** Guideline, September 5th, Taichung City, TFDA Chinese Taipei
- ICH **Q11 (Small Molecule)** Guideline, September 20th, Taipei City, TFDA Chinese Taipei

Thank you!

TFDA, Chinese Taipei


☆For more details, please refer to TFDA' website:
<http://www.fda.gov.tw/ENG/index.aspx>

附錄二、本署簡報「台日新藥審查合作方案」



New Drug Review Cooperation between MHLW/PMDA & TFDA

Meeting of the IPRP Management Committee
Fukuoka, Japan
6 June 2024




The Framework of the Cooperation on the Medical Products Regulation

- **“Arrangement Between the Association of East Asian Relations and the Interchange Association for the Establishment of the Framework of The Cooperation on the Medical Products Regulation”**
- **To Establish a platform for cooperation on medical products regulation issues of mutual interest and to enhance mutual understanding with confidence.**

Between TFDA & MHLW/PMDA

- ✓ Share experiences
- ✓ Conduct seminars and workshops
- ✓ Establish sub-groups for specific program activities
- ✓ Annual meeting



Activities under the Framework

Pharmaceuticals

- New Drug WG (New Drug/GCP)
- GBO WG (Generic/BE/OTC)
- Information sharing WG

Medical Devices

- QMS WG
- Product Registration WG
- Information sharing WG


Annual Meetings

Open conference

Perspective and current regulatory status sharing among regulatory agencies and industries.


Closed meeting

Progress report of WGs and information sharing on specific regulatory issues.

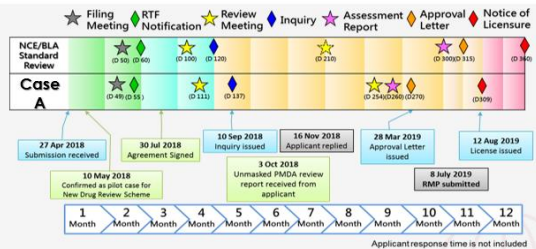


New Drug Working Group


- **2017, Proposal of Cooperation Scheme on Product Review**
 - Utilization of English version of review report to promote MHLW/PMDA-TFDA mutual understanding of review practices.
 - Cooperation scheme will be initiated upon the applicant's request to both PMDA and TFDA.
 - Evaluation will be given on product basis.
 - Agreement from the Applicant for TFDA and PMDA to use the full, unmasked review report and exchange of review information regarding the new drug application.
- **2018, a pilot case was selected.**



Pilot Cases: Case A



- **Approved in Japan: 2014**
 - ➔ TFDA NDA submitted : Apr. 2018
 - ➔ Approved in TFDA: Aug. 2019
- **Review Timeline: Standard Review**
- **NDA review already started (1st inquiry issued) before receiving the unmasked PMDA report from applicant.**



Pilot case: Communications between PMDA and TFDA/CDE

- **Review opinions exchanged for a post-marketing safety issue.**
 - Within nearly 4-year time gap between approval in MHLW/PMDA and NDA submission in TFDA, a safety signal was identified based on post-marketing safety updates.
 - The unexpected adverse event was not identified in clinical trials for drug registration and therefore not been described in PMDA review report.
 - Between TFDA/CDE and PMDA discussed through email for whether the safety issue was directly associated with the drug product.
- **Queries to the review side (MHLW/PMDA to TFDA/CDE)**
 - Share review experience about the pilot case
 - Optimizing the Scheme.
- **Case study report: “New Drugs Review Pilot Project - Lessons Learnt “**

Case A: Case Study

Points to consider	Comments
Full review report provided after NDA review started Review report was received after the first round of technical review, and the inquiries were already sent to the applicant	→ Full review report submit together with NDA dossiers → Consent from PMDA/TFDA/Applicant to share review documents obtained before NDA submission.
Post-marketing safety issue identified <ul style="list-style-type: none"> A nearly 4-year time gap between the approval in Japan and NDA submission to TFDA, and Specific safety issue were identified after marketing authorization in Japan 	→ Applications with time gap less than one year would be more suitable for the Scheme.
Limited CMC information in the full review report. The CMC content in the full review report was a summary of submitted data, detailed information such as justification of specifications and analytical procedures were not included	→ CMC reviewer could make request for review information from the Approved side through Email.

7

Queries to the Review Side

- Communication between PMDA and TFDA/CDE

(For example)

- **Q: How was the review report been utilized?**
 - The unmasked PMDA review report was considered as reference, which **helped us to understand the review considerations of PMDA reviewers**
 - **The decision making is mainly based on review of the NDA dossier.**
- **Q: What are future challenges on this framework based on your experience of the pilot?**
 - Although the PMDA report is good reference for review in TFDA/CDE, it is a one-way communication. **It would be benefit for both sides to build up mutual confidence and reach review consistency if we could exchange review reports, or have reviewers to discuss timely during an ongoing review process.**

8

The New Drug Review Scheme

- 2019, **“Position Paper on New Drug Review Cooperation between MHLW/PMDA and TFDA”** –“The New Drug Review Scheme”
 - The New Drug Review Scheme is established as a review platform to **exchange information and deepen understanding** on new drug review issues.
 - **To facilitate the review cooperation on NDA between PMDA and TFDA/CDE**, the companies are encouraged to apply NDA under the Scheme.
 - The application on this scheme from companies needs to be adopted by PMDA and TFDA/CDE before starting collaborative activity in this Scheme.
 - **The Company can decide type of information to be exchanged.** Users of the information and control of confidential information need to be **clarified in a signed Consent Document** by the Company, PMDA and TFDA/CDE.

9

The New Drug Review Scheme

- 2019, **“Position Paper on New Drug Review Cooperation between MHLW/PMDA and TFDA”**
 - **Step 1: Fulfill the criteria**
 - **Companies located in Chinese Taipei or Japan** that intended to obtain marketing approval of a New Drug (NCE) in both TFDA and MHLW/PMDA.
 - The date of submission to one side is **within one year** from the date of approval in another.
 - **Step 2: Expresses interest** to join the Scheme through TFDA or PMDA.
 - **Step 3: Sign the Consent form** for the use of review documents of the drug product by the Company, PMDA and TFDA/CDE.
 - **Step 4: NDA dossier submission together with unmasked full review report** (translated in English) to the Review side.
 - **Between TFDA/CDE and MHLW/PMDA:**
 - Performance and activities during the review will be presented in the Annual meeting.

10

The New Drug Review Scheme

- **After the announcement of Position Paper and New Drug Review Scheme, 4 cases had been adopted:**
 - CASE B, treatment of Parkinson's Disease (completed)
 - CASE C, treatment of insomnia (completed)
 - CASE D, treatment of hematological malignancies (completed)
 - CASE E, treatment of hyperuricemia (on-going)
- **Q&A document for the Scheme was announced in 2020 and revised in 2024.**
 - Accept applications from global pharmaceutical companies
 - Clarifying considerations and additional document requirement for applications with time gap more than one year.

11

Case Study: Case B

- **Approved in Japan: Jan. 2020**
 - **NDA submission in TFDA: Jul. 2020**
 - **Approval letter issued in TFDA: Mar. 2021**
- **Review timeline: Abbreviated Review**
 - Already approved in US, EU and Japan
- **CTD differences between TFDA and MHLW/PMDA**
 - An explanation letter summarizing the differences was provided by the applicant.
 - Differences: Packager, Packaging, Specification for dissolution test, Storage condition, etc.
- **Utilization of PMDA full review report**
 - **Discussions on PK issues**
 - Difference between US and JP formulations.
 - Review considerations on the equivalence among different formulations based on the dissolution and BE studies.

12

Case Study: Case C

- **Approved in Japan: Jan. 2020**
 - ➔ **NDA submission in TFDA: Jul. 2020**
 - ➔ **Approval letter issued: Oct. 2021**
- **Review Timeline: Standard Review**
- **No bridging study required.**
 - Bridging study was waived due to minimally ethnic difference found in PK/PD profile, as well as similar trends in efficacy and relatively comparable safety results between East Asian and Non-East Asian subjects
 - Commitment to submit final CSR of an on-going trial focused on East Asian population was listed as a condition for approval.
- **Utilization of PMDA full review report**
 - No further review issue were raised after the 1st inquiry been replied.
- **Reviewer communication**
 - Review considerations on clinical data requirements and MRCT issues.

13

Communication between Reviewers

- Question from TFDA, for example

- **Q: If both Japan and Chinese Taipei join the global MRCT, do PMDA/MHLW accept pooling data of both subjects for subgroup analyses as bridging data?**
 - Based on ICH E17 guideline, if **the intrinsic and extrinsic ethnic factors which are critical** to the assessment of the area of disease/ investigational drug are considered to be **sufficiently similar** between both subjects, it **may be considered that data from Japan and Chinese Taipei would be "pooled regions"**.

14

Study Case: Case E

- **Approved in Japan: Mar. 2020**
 - Orphan drug designation in Japan
 - ➔ **NDA submission in TFDA: Nov. 2020**
 - ➔ **Approval letter issued in TFDA: Nov. 2021**
- **Review Timeline: Priority Review**
 - Designation for *Accelerated Approval*.
 - Designation for *Pediatric or Minority Patient with Serious Disease*
- **Efficacy of the drug was based on the results of a Japanese only phase 1/2 trial.**
- **Similar concern on safety issue between MHLW/PMDA and TFDA**
 - Due to similar concerns on safety issue based on clinical study results, Risk Management Plan and Drug use-results survey protocols approved by PMDA were requested.

15

Summary

- **Purpose of the New Drug Review Scheme is to promote TFDA-MHLW/PMDA mutual understanding of review practices and to facilitate the review process through the utilization of unmasked full review report.**
- **Factors that affect reference value of the review report:**
 - **Timing** for providing the review report to the Review side.
 - **Similarity** of the CTD dossiers between the Approved side and the Review side.
 - **Post-approval changes** and **post-marketing safety issues.**
 - **Consistency in review considerations (dosage use, safety issue, clinical trial design, PK considerations, leveling of CMC variation)**

16

Challenges and Future Expectation

- **Increase review confidence between TFDA and MHLW/PMDA**
 - More review experience and more communications are needed.
- **Expand the cooperation scheme (On-going project)**
 - From new drug review to new indication application and post-approval changes
 - Discussion on practical approaches for parallel submission.
- **Review differences for further discussion**

17

Thank you!

附錄三、參與會議照片



本署人員和財團法人醫藥品查驗中心(CDE)專家於每日會後召開 Caucus Meeting，摘述每個 ICH 工作組進度和討論重點。

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 E6(R3)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：梁維芳技正

派赴國家：日本

出國期間：113 年 5 月 31 日至 6 月 5 日

報告日期：113 年 7 月

摘要

國際醫藥法規協和會(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)為日本、美國及歐盟藥政管理單位與藥品產業於 1990 年共同創建的國際醫藥組織，旨在訂定全球各區域協和化的藥品法規指引，以期許達到減少非必要動物試驗、臨床試驗以及上市後臨床研究，並加速新藥研發與藥品審查。

ICH E6 用以規範藥品優良臨床試驗 (Good Clinical Practice, GCP) 的執行，第三版 E6(R3)將規劃為 Annex1 與 Annex2 兩部份，Annex1 主要以 E6(R2)為架構加以更新，並將數據監管(Data Governance)獨立成為一個章節；Annex2 則為加入新興元素(Elements)的臨床試驗，研擬需要額外考量的重點，因應科技創新發展，造就臨床試驗數據管理多樣化與試驗設計複雜趨勢。

Annex1 於公眾諮詢期間共收到超過 5 千則建議事項，本次於會上完成重要及次要評論的檢視及討論，預計於今(113)年 12 月完成第 4 階段文件簽署，未來擬組成 10 人推行工作組，為後續訓練教材及問答集撰擬內容；Annex2 目前預計於今年 10 月中旬執行第 1 階段簽署，今年底進入公眾諮詢階段。

關鍵字：國際醫藥法規協和會(ICH)、E6(R3)藥品優良臨床試驗(GCP)

目錄

壹、會議行程表	1
貳、會議背景.....	2
參、會議過程與內容摘要	3
肆、心得與建議	11
附錄一、ICH E6(R3) Annex 1 面對面會議專家成員名單	14
附錄二、公眾諮詢期間各區法規單位收案件數表	15
附錄三、向 ICH 大會簡報資料	16
附錄四、工作照片	21

壹、會議行程表

日期	行程	預定議程
5月31日	啟程	
6月1日	參加 ICH E6(R3) 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"> ● 討論主要評論 major comments ● 討論 Annex1 期程
6月2日	參加 ICH E6(R3) 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"> ● 討論主要評論 major comments ● 規劃次要評論 minor comments (共 161 則) <p>討論方式</p>
6月3日	參加 ICH E6(R3) 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"> ● 討論次要評論 minor comments ● 檢視向 ICH 大會 (Assembly) 報告的工作簡報 ● 說明推行工作組成員安排
6月4日	參加 ICH E6(R3) 工作組會議	<ul style="list-style-type: none"> ● 向 ICH Assembly 報告工作組進度及推行工作組規劃 ● 討論訓練教材執行方向
6月5日	參加 ICH E6(R3) 工作組會議 返程	<ul style="list-style-type: none"> ● 討論困難解決議題 ● 與 Multi-Regional Clinical Trials (MRCT) Center 視訊討論訓練教材

貳、會議背景

ICH 為日本、美國及歐盟藥政管理單位與藥品產業於 1990 年共同創建的國際醫藥組織，旨在訂定全球各區域協和化的藥品法規指引，以期許達到減少非必要動物試驗、臨床試驗以及上市後臨床研究，並加速新藥研發與藥品審查。衛生福利部食品藥物管理署於 2018 年 6 月正式成為法規會員，不斷積極派員參與各工作組，藉以強化與各國藥證主管機關及藥界產業連結，瞭解第一手指引內容、各國觀點及新議題趨勢，期許制定接軌國際的法規政策。

ICH E6 GCP 指引主要作為臨床試驗執行與管控基準，提供藥品臨床試驗設計、執行、紀錄與報告等實務操作的倫理、科學及品質標準，以確保試驗執行品質、受試者安全與數據有效性。考量科技創新發展，造就臨床試驗數據管理多樣化與試驗設計呈現複雜樣貌，因此 ICH E6(R3)將指引規劃為 Annex1 與 Annex2 兩部份，Annex1 主要以第二版指引 E6(R2)為架構加以更新，並將數據監管(Data Governance)獨立於一個章節論述；Annex2 則為加入新興元素(elements)的臨床試驗，如去中心化(Decentralised)、務實性 (Pragmatic)、真實世界數據(Real-World Data)，研擬需要額外考量重點。於此規劃下，未來臨床試驗出現的創新元素，得於 Annex2 做小幅度修正，免於重新修訂整部指引，有效加速指引更新速度，接軌實務需求。

Annex1 於 2019 年 11 月成立，疫情期間持續透過線上會議討論，於 2022 年 7 月完成初稿，進入第 1 階段程序，由專家成員及其所屬單位先行檢視，產出 1 千 5 百則評論，經逐條討論修正，於 2023 年 5 月完成第 1 階段與第 2 階段文件簽署，開始進入為期 6 個月的公眾諮詢 (Public Consultation)，並透過本次會議完成重要及次要評論檢視修正，剩餘困難解決議題，將透過線上會議，持續協調溝通，預計於今年(113)年 12 月完成第 4 階段文件簽署，本次會上也向 ICH Assembly 爭取組成 10 人推行工作組(Implementation Working Group, IWG)，為後續訓練教材及問答集撰擬內容；Annex2 預計於今年 10 月執行第 1 階段簽署，今年底進入公眾諮詢程序。

叁、會議過程與內容摘要

一、會議概況

- (一) 本次現場出席的 ICH E6(R3) Annex1 工作組專家共計 23 位，線上參與 2 位，其中法規會員代表(依據會議簽到單所列順序排序)包含巴西 ANVISA、歐盟 EC、美國 FDA、加拿大 Health Canada、新加坡 HSA、日本 MHLW/PMDA、中國 NMPA、臺灣 TFDA、土耳其 TITCK 及 WHO，業界會員代表包含歐洲 EFPIA、美國 PhRMA、日本 JPMA，以及國際製藥團體聯合會 IFPMA、國際學名藥聯盟 IGBA、國際醫藥

品稽查協約組織 PIC/S，名單詳如附錄一。

- (二) Annex1 於公眾諮詢廣泛徵詢各方意見至同年 11 月，期間共收到超過 5 千則評論，由各區法規單位先行檢視，挑選出需要討論的評論，並將其依主題分類，再依重要程度區分為主要(Major)、次要(Minor)及酌修內容或錯字(Editorial/Typo)，其中 major comments 再額外製作簡報，於會上逐一報告討論。我國公眾諮詢期間，共收到 131 則建議事項，分別由中華民國開發性製藥研究協會 IRPMA 及香港商法馬蘇提克 PPD 提出，經檢視分類，共提報 major 5 則、minor 10 則、editorial/typo 18 則，各區法規單位收案件數詳如附錄二。我國提報的 major comments 於本次會前已完成討論，共有 4 則參採，1 則降為 minor。
- (三) 本次會議由報告起草人(Rapporteur)美國 FDA Khair ElZarrad 主持，另由法規主席(Regulatory Chair) 歐盟 EC Peter Twomey 協同主持，各國另於會後召開 caucus 會議，報告工作內容及困難解決事項。

二、會議重點摘要

- (一)在試驗計畫書(Protocol)的部分，成員提出應與 ICH M11(臨床試驗電子計畫書)建立一致性，因歐洲已開始重視如何將

M11 格式導入臨床試驗計畫書，建議必要時，需要 2 個工作組共同開會或在訓練教材提及。主席認為 M11 為選擇性文件(Optional Document)，與本指引的重點不太相同，可先由副主席電郵聯繫 M11 成員，請其協助檢視並提出修正意見。

(二) 討論主持人手冊:

1. 於不良反應表格中，加入應描述不良反應發生頻率與性質，並說明此列表有助於試驗委託者(Sponsor)或於適用情況下，可供試驗主持人(Principal Investigator, PI)評估 SUSAR。惟本指引倘寫出 SUSAR 得由 sponsor 或 PI 評估，可能會造成分工問題，且副主席指出，在愛爾蘭的非商業性臨床試驗，雖將此項工作交給 PI，但此行為也對試驗品質造成影響，所以不建議在指引內寫上由 PI 執行此項目，應依據各地區法規單位的規範。故刪除後段內容，僅新增頻率與性質。

2. 加入藥品不良反應，應以臨床與非臨床資訊為基礎，原撰擬的人類試驗(Human Trial)過於侷限，予以刪除。

(三) 修正嚴重不良事件(Serve Adverse Event, SAE)定義，考量 ICH E2A 自 1995 年發布後尚無更新，故加入 E19 Important Medical Event 的內容，共同描述 SAE。

- (四) 在 principle 段落，新增強調病友團體及其社區的參與，對臨床試驗「設計」及「執行」階段具備重要性。E8(R1)及 Annex2 皆無提及「執行」階段，Annex1 將此階段納入，屬較新的觀念。
- (五) 修正稽核(Audit)定義，Protocol 因試驗設計之故，不一定涵蓋所有 GCP 概念，而執行 audit 時，應確認試驗執行過程是否符合 GCP，而非僅依據 protocol 辦理，故將 audit 檢視項目，由 protocol 修正為 GCP。
- (六) 討論必要文件章節：
1. 於簽署表單(Signature Sheet)部分，新增電子簽章可免除此表格，惟電子系統應留有確認執行簽章任務的證明(可免除印出)，此項亦將於訓練教材說明。
 2. 針對試驗執行前就必須產出的必要文件，新增後續須定期維護的規範。
- (七) Minor comments 經彙整共約 180 則，為使本次會議能夠完成該項評論的討論，主席請各國挑選出重要議題，於會上報告。我國提出 3 則修正意見，1 則獲採用，另提問 1 則執行內容，藉以釐清提供予受試者的臨床試驗結果，內文雖要求須以易讀易懂方式呈現，惟此類文件毋須送 IRB/IEC 審查。

(八) 承上，在 sponsor 對於試驗藥品提供與管理段落，原規範 sponsor 應維護試驗藥品召回(Retrieving)及配置(Disposition)的系統(System)，藥商建議應釐清此處 system 為電腦化系統(Computerized System)或流程(Process)，並建議於詞彙表增訂 system 的定義。經討論，決議修改 system 為 process，另因此用詞於 R2 版本已存在，故會上一併檢視 R3 其它描述 system 的用詞，是否足夠明確，經確認僅有此處語意未明。

(九) 為確保數據正確性，在盲性資料管理段落，新增試驗機構人員亦應列為盲性保護對象。本項不以授權人員為限，因授權段落已將執行常規醫療的人員列為免授權對象(此屬困難議題尚待更多討論)，然而在盲性試驗中，此類人員仍須有盲性措施。

(十) 在解盲過程段落，加入未預期解盲，應評估對試驗結果產生的影響，酌情採取解盲行動。

(十一) 討論 protocol 段落:

1. 於試驗藥品資訊，加入藥品製備及使用方式，倘已撰寫於其他文件，則得免除。另因成員表示藥品回溶(Reconstitution)在查核調製過程較易發現缺失，故將此項目作為藥品製備的舉例。

2. 因 ICH 已創立 E21 工作組，開始草擬臨床試驗納入懷孕和哺乳婦女指引，且試驗過程意外懷孕，為必須關心的重要議題，故於安全性資訊，加入倘試驗發生其他事件(如懷孕)，應訂定追蹤期間。

(十二) 在違反計畫書(Protocol Deviation, PD)通報段落，原規範受試驗委託者委託的第三方供應商，當發生任何(any) PD，應通知試驗委託者，惟為減少執行者的負擔，刪除 any。

(十三) 在試驗藥品留樣部分，原規範使用已上市藥品「應」不用留樣，考量有些廠商想留，且部分國家具強制性，故將「應」改成「得」，並加上依據各地區法規的規定。

(十四) 在稽核路徑(Audit Trail)段落，規範稽核路徑不能修正，除非有特殊原因，並須留有紀錄與原因，且為利讀者理解特殊情形，另加上舉例為不經意涵蓋受試者名字在試驗數據中。

(十五) 討論不良反應(Adverse Event, AE)定義，是否涵蓋受試者簽署同意書到尚未用藥前的階段，此議題經長時間反覆釐清，且一度接近提案表決階段，最終決議為依據 protocol 內容認定。故修正內容為，倘 AE 發生在使用試驗藥品之前，如篩選階段，應依 protocol 要求，評估通報 sponsor。

(十六) 討論受試者代理人(Legally Authorized Representative,

LAR)在指引的 2 種呈現方式，第 1 種為在詞彙表中加入可以跟受試者交互使用的聲明，第 2 種為檢視段落內已被移除的 LAR，把它放回。因僅有部分情形可用於受試者及 LAR 互換，決議採用第 2 種方式，回頭找出須加入 LAR 的段落，因會議時間有限，將由少數專家成員共同檢視，並將結果攜回會上。

(十七) 在人體試驗倫理委員會(Institutional Review Board, IRB)

段落，要求 IRB 須 in writing 留有會議決議內容，在 in writing 之後加上得以紙本或電子方式，以符合實務需求，且避免讀者誤認為必須以書面撰寫紀錄。

(十八) 原規範受試者同意書應影印副本，提供予受試者或其

代理人，然而在部分國家法規沒有此項要求，故新增根據各地區法規的規定。

(十九) 在 PI 責任段落，原規範 PI 應允許 sponsor 的監測與稽

核，以及法規主管機關的查核，考量部分國家 IRB，亦有檢視試驗資訊的需求，於後段新增應依據各地區法規的規定，允許 IRB 審視(Review)。

(二十) 盲性(Blinding)一詞，在印度可與 masking 互換使用，

因公眾諮詢階段，曾有利關者提出 blinding 具冒犯意味，故

於本次會上討論是否由 masking 替代。考量多數人對於 blinding 較為熟悉，決議不修正相關用詞，並於詞彙表將 masking 與 blinding 併列。

(二十一) 討論訓練教材內容:

1. 定義訓練目標:

- (1) 使讀者能熟悉且描述重要改變。
- (2) 瞭解相關變更原因(依風險比例賦予任務、確保內容足夠彈性，以因應新型態試驗)。
- (3) 可將前後版本相關變更，應用於現行實務。
- (4) 建立分辨思維，以應用於執行 GCP。
- (5) 盡可能減少不必要的負擔與複雜性。

2. 確認目標觀眾為 sponsor、PI、法規單位、稽查員、供應商、IRB、醫學生或其他健康照護者。

3. 將以錄製影片方式製作訓練教材，影片長度預計不超過 2 小時，其中包含闡述重要變更觀念及帶入 4 到 6 則案例，另因一個案例尚難融入很多想要的內容，將搭配 QA 一起操作。

(二十二) 檢視向 ICH 大會報告的簡報及調整工作期程，會議簡

報詳如附件三。Annex1 擬於 10-11 月執行第 4 階段簽署，

另擬爭取成立小型 10 人 IWG，用以製作訓練教材及 QA，並於下半年度 ICH 大會，爭取召開 IWG 面對面會議。

三、Annex 1 期程及工作組規劃:

- (一) 後續將持續透過線上會議，討論剩餘困難解決議題，另由 editorial/typo 小組討論約 380 則該類評論，並將非屬此類評論的議題，於工作小組會上提出。
- (二) 預計於 2024 年 10-11 月完稿，簽署第 3 階段文件，11-12 月簽署第 4 階段文件，其中第 3 階段的 PWP Consultation 及 Caucus Clearance Period 約有 30 天檢視時間，將以黃色底標示重要變更處，而 editorial/typo 不會標上，須請各成員國於預定時間內完成檢視確認。
- (三) 將挑選成員，成立小型 10 人 IWG，用以製作訓練教材及 QA，並爭取於下半年度 ICH 大會，召開 IWG 面對面會議。

肆、心得與建議

公眾諮詢集眾人力量完成檢視提案，未來可納入更多利益關係人

國內公眾諮詢提案任務，之所以能順利在期限內完成，需要感謝我國 ICHE6(R3)工作組夥伴柔蓁、翊暄及晏禎協助檢視，以及奕汝迅速公告徵詢資訊。我們在逐條檢視討論過程中，嘗試去釐清提案單位需求與想法，再討論出可行的提報內容，佔據不少工作時間，感謝大

家義無反顧共同完成。另外更必須感謝國內藥業與公協會提供建議事項，相信每條意見，在組織內部亦須經過反覆討論才得以提報，也因此讓我們有機會站在不同角度去思考指引內容的可行性。本次提報有一點比較可惜之處在於少了醫療端如 IRB 或學界的看法，未來 Annex2 在公眾諮詢階段前，工作組成員應可先行盤點利害關係人所屬單位，主動邀請其協助檢視，以利蒐羅國內各種實務觀點。

持續關注訓練教材進度，共同盤點準則與指引修正項目

ICH E6(R3) Annex1 指引將透過 MRCT Center 製作線上課程訓練教材，並公布於 ICH Training Library，而問答集則置於 ICH Guideline 項下，訓練教材預計於 Annex1 指引正式發布後的 6 個月製作完成，建議我國可持續關注相關進度，以獲取最新資訊並即時與產學界分享。因應 Annex1 指引即將於今年底或明年第 1 季發布，成員們也藉由本次會議空檔，討論各國指引採行規劃，部分國家具有指引與法規併存的情況，我國亦是如此，因此兩者修訂內容與順序，需要仔細盤點評估。臺灣於 2020 年 8 月發布修訂 GCP 作業準則，並於同年 9 月公告 GCP 作業指引，用以作為前述作業準則的補充說明，兩者皆有參考 ICH E6(R2)內容，故 E6(R3)的釋出，也將推動國內準則與指引的更新，因此建議在盤點 GCP 作業指引異動內容同時，併同檢視 GCP 作業準則，確保兩者得互為引用，另考量作業準則屬於法規命令，相較於指引，

修訂較為不易，故倘修正作業準則時，建議再檢視條文內容是否具備足夠彈性解釋空間，評估將易變動事項調整於作業指引，以因應未來Annex2 上路及更多新型態臨床試驗執行元素的出現。

善用國際面對面會議，創造附加價值

ICH E6(R3)Annex1 工作組於 2019 年底創立至今已將近 5 年，主席在本次會議上，不斷鼓勵大家，我們即將完成艱鉅任務，個人認為主席用的英文字句比中文更能形容這一路走來的心得”We could see the light at the end of the tunnel”，從 2021 年加入工作組至今，就像在山洞中摸黑探索，逐漸拼湊出 ICH 各階段任務與指引修訂方式，過程中偶有灰心迷惘，但也會因提案被採用或聽到討論內容有關查核曾遇到的困難，而開心萬分，在任務即將完成的尾端，回首看這一切，實屬難能可貴的經驗，這一路上感謝長官的信任、支持、關心與指導，也感謝 Phoebe Chi 分享我國病友團體參與國內外臨床試驗設計與執行概況，我們得以根據這寶貴經驗，與工作組專家們共同爭取於指引加入臨床試驗早期參與階段(Early Engagement)，可適度納入病友團體的相關內容。線上會議開久，成員們都會笑稱面對面會議為網友見面會，因見面而必須聊天，是一個能在短時間內，快速認識多國代表建立人脈、蒐整業務參考方案，以及瞭解藥品管理措施的管道，各個出席者臥虎藏龍，等著參與會議的我們主動去提問與挖掘，藉此累積不一樣

的眼界與思維，因此善用會議空檔與用餐時間，與不同出席代表聊天，可為會議行程增添更多價值。

附錄一、ICH E6(R3) Annex 1 面對面會議專家成員名單

(依據會議簽到單所列順序排序)


First name	Surname	Organization
Fanny	Moura	ANVISA, Brazil
Lisbeth	Bregnhej	EC, Europe
Gabriele	Schwarz	
Peter	Twomey	
Rebecca	Stanbrook	EFPIA
Susanne	Nørskov	
Kassa	Ayalew	FDA, United States
Amy	Chi	
M. Khair	ElZarrad	
Carole	Legare	Health Canada , Canada
Kathy	Soltys	
Sumitra	Sachidanandan	HSA, Singapore
Sally	Zhang	IFPMA
Irmela	Gabriel	IGBA
Taufik	Momin	

Mitsuaki	Aoyagi	JPMA
Machiko	Sumi	
Hiromi	Takizawa	MHLW/PMDA, Japan
Eriko	Yamazaki	
Lan	Yang	NMPA, China
David	Nickerson	PhRMA
Weifang	Liang	TFDA, Chinese Taipei
Nihan	Burul Bozkurt	TITCK, Turkey
Vasee	Moorthy	WHO
Andrew	Fisher	PIC/S

附錄二、公眾諮詢期間各區法規單位收案件數表

Total ICH E6(R3) Public Comments												
	General	Introduction	Principles	IRB/IEC	Investigator	Sponsor	Data Gov	Glossary	App A	App B	App C	Agency Total
ANVISA	15	0	52	16	51	70	15	28	4	10	19	280
EC	57	17	202	104	359	407	140	157	20	55	119	1637
FDA	34	8	74	31	163	176	54	37	5	17	42	641
HSA	0	0	3	1	13	22	2	4	0	0	3	48
HC	25	4	70	20	88	103	20	26	3	2	31	392
MHLW/PMI	28	9	68	22	95	164	39	45	15	27	31	543
MHRA	73	12	144	51	187	235	72	61	5	34	67	941
NMPA	97	10	70	75	199	198	63	56	25	27	34	854
TFDA	4	2	24	3	33	45	3	3	1	1	12	131
TITCK												0
Total	333	62	707	323	1188	1420	408	417	78	173	358	5467

附錄三、向 ICH 大會簡報資料




E6(R3) – Annex 1
Good Clinical Practice

Report to the Assembly
Fukuoka meeting, June 2024

Dr. Khair ElZarrad, FDA, United States, Rapporteur
Mr. Peter Twomey, EC, Europe, Regulatory Chair

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



E6(R3) EWG 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**
- **Requests to the Assembly**

Overview of topic

- **Full rewrite of ICH-E6(R2)**
 - Modernize GCP principles document and annexes
 - Align with ICH-E8 as appropriate
 - Annex-2
- **Clear and concise scope**
 - Expectations should be fit for purpose (focus on principle, objectives, and how to achieve them)
- **Focus on principles and objectives**
 - Proportionality
 - Critical to quality factors
- **Provide flexibility**
 - Acknowledge the diversity of trial designs and data sources
 - Accommodate advancements in technology

3

Status before the ICH meeting

E6(R3) Principles and Annex 1

- **Approximately 7,000 comments received from public consultation**
- **Significant progress made using virtual meetings to address major public comments (averaging three meetings per week)**
 - Essential records
 - Data governance
- **The EWG engaged with the E6 Academic Stakeholder Representatives to obtain input on key changes**
- **Major comments, minor comments, structural and editorial comments remained prior to Fukuoka meeting**
- **Critical issues remained such as the approach to incorporating healthcare providers and healthcare processes into clinical trials**

4

Progress made at the meeting

- Major comments addressed
- All prioritised minor comments addressed
- Addressed qualifiers (key, important, etc.) and absolutes (all, every, etc.).
- Started initial discussion on training

Work plan: Expected future Key Milestones (based on maximum duration scenario)

E6(R3) Principles and Annex 1

Expected Completion date	Deliverable
Jul. – Aug. 2024	• Complete review of public comments for final consensus version
Aug. – Sept. 2024	• Final targeted caucus review, including review by the E6 academic stakeholder representatives
Sept. – Oct. 2024	• PWP Consultation Period prior to Step 3 Sign-off of draft Guideline
Sept. – Oct. 2024	• Address final caucus comments
Oct. – Nov. 2024	• Step 3 Sign-off of draft Guideline
Oct. – Nov. 2024	• Develop Step 4 Presentation
Nov. – Dec. 2024	• Step 4 Adoption of Technical Document

Conclusions

- **Face-to-face meeting proven very productive enabling us to be close to finalizing principles and annex-1**
- **A few remaining issues need to be addressed to ensure that E6(R3) is responsive to clinical trials including trials with pragmatic elements.**
- **The importance of and planning for a robust training program**
 - Training is essential
 - Training must be practical and realistic (use cases)
 - Training development needs to be robust to allow for the training to be available within approximately the first 6-months of publishing the final guideline
 - An IWG can be considered with fewer members than the EWG, but with a wider review of deliverables

7

Requests to the Assembly

- **E6 EWG – Annex 1 request to participate in the November 2024 ICH meeting in Montreal, Canada (or an ad hoc meeting) for 5-days to develop training use-cases**

8

Proposal for robust targeted updates to E6 moving forward (Request sent for consideration during Nov 2022 Incheon meeting)

For example, if changes to certain concepts relevant to the use of digital health technology are needed, a streamlined process can be followed, such as:

- Small group is selected to provide a **brief scope statement** for MC endorsement on the desired changes (online)
- Small group works on **updating the language**
- **Wider consensus** from other ICH members via **online review**
- **Short public consultation** (1 months)
- Changes implemented and **guideline updated** after MC endorsement (**6-12 months duration**) – may involve consulting with academics

This will ensure robustness and continued relevance of overarching ICH guidelines

9

Thank you!

ICH Secretariat
Route Pré-Bois 20
1215 Geneva
Switzerland

E-mail: admin@ich.org

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

附錄四、工作照片



ICH E6(R3)工作組會議討論情形



會議室一隅-成員自動自發攜帶各國名產成為5天會議精神糧食



ICH E6(R3) Annex1 工作組成員合影



我國 caucus 會議成員合影

出國報告(出國類別：開會)

參加 ICH M13 工作組 2024 年第 1 次會議 出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：潘香櫻簡任技正

派赴國家：日本

出國期間：113 年 5 月 31 日~113 年 6 月 5 日

報告日期：113 年 8 月

摘要

生體相等性試驗(Bioequivalence; BE)對驗證學名藥與原開發廠藥品的療效相等性相當重要，全球各區域藥品法規主管單位，包括世界衛生組織(WHO)皆有發布 BE 指引供產業參考依循，BE 試驗設計及計算原則相似，但仍存在一些差異，如進食與空腹試驗設計、納入或排除 BE 計算的規定等。國際醫藥法規協和會(ICH)於 2020 年成立 M13 工作小組，期完成一份具協和性質的生體相等性試驗指引，依規劃指引將分為 ABC 三個系列，M13A 針對口服速放固體製劑之生體相等性試驗設計與資料分析，於 2022 年 12 月達步驟 2，於 2023 年 1 月啟動公開諮詢，同年 5 月 26 日公開諮詢屆期；歷經一年的彙整、協調與修訂，於本次 2024 年日本福岡會議(2024 年 6 月 1 日至 6 月 5 日)來到尾聲。

M13B 關注於新增單位含量的 BE 免除條件及相關事項，起始於 2022 年 11 月韓國仁川 ICH 會議，於 2023 年 11 月捷克布拉格會議後暫緩討論，於本次會議重啟議題討論。至於 M13C 將著墨包括 1) 具個體內高變異性藥品、2) 療效濃度範圍狹窄藥品，以及 3) 複雜 BE 試驗設計和數據分析等議題。預計於 2024 年加拿大蒙特婁會議後起始。

本次工作組會議計由 28 人參與實體會議，10 人線上出席，產官學研專家共 38 人與會，是工作組成立以來的第 4 次實體會議，6 月 5 日則是工作組成立以來的第 100 次會議，本次會議工作重點包括對於 M13A 指引及問答集內容經成員內校後，認有重大意見處如禁食(空腹)和進食試驗條件、待試驗的劑量或單位含量、統計分析資料排除的釐清、相左意見如代謝物進行 BE 評估範例等議題的協調，並重啟 M13B 指引草案關鍵議題如配方質性與量性組成、溶離條件及相似性評估等議題的原則討論。

會議結果豐碩，許多爭議於當面會議中取得共識，完成 M13A 指引及問答集定稿，預計 2024 年 6 月底可完成步驟 3 簽署，2024 年 7 月達步驟 4 採納及公布實施。同時編撰步驟 4 的簡報初稿，以利日後各區域的發布及施行。另自 2024 年 11 月布拉格會議後，由於全力衝刺 M13A 及其問答集的完成，而暫停 M13B 指引的討論和編撰，於本次會議重啟 M13B 指引草案各分組所反饋的問題與調查結果進行討論。

目次

本文

壹、目的	p. 4
貳、過程	
一、行程表.....	p.5
二、會議概況.....	p.5
三、研習重點摘要.....	p.6
參、心得及建議	p.12

附錄

壹、工作規劃與期程.....	p.15
貳、與會代表清單.....	p.17
參、活動照片.....	p.19

本文

壹、目的

生體相等性試驗(Bioequivalence; BE)對驗證學名藥與原開發廠藥品的療效相等性相當重要，此外，BE 試驗亦可應用於新藥早期研發到最後商品化階段的配方調整，或上市後配方或製程的改變等，BE 試驗相關規定的協和，有利於藥品包括新藥與學名藥的全球性發展。

全球各區域藥品法規主管機關，包括世界衛生組織(WHO)皆有發布 BE 指引供產業參考依循，BE 試驗設計原則相似，但仍存在一些差異，如進食與空腹試驗設計、納入或排除 BE 計算的規定等。是以，國際醫藥法規協和會(ICH)於 2020 年成立 M13 工作小組，以美國 FDA Lei Zhang 為撰稿代表，歐盟 Jan Welink 任法規主席，指引分為 ABC 三個系列，M13A 針對口服速放固體製劑之生體相等性試驗設計與資料分析，於 2022 年 12 月達步驟 2，2023 年 5 月 26 日公開諮詢屆期；歷經一年的彙整、協調與修訂，已接近最終版本，預計於日本福岡會議討論定稿後 2~3 週，簽署 M13A 步驟 3 文件；於 2024 年 7~8 月，簽署 M13A 步驟 4 文件。

M13B 則關注於新增單位含量的 BE 免除條件及相關事項，始於 2022 年 11 月仁川 ICH 會議，目前在分組擬稿與討論中，預計日本福岡會議中確認爭議點的解決方案後，彙編 M13B 指引初稿，規劃於 2024 年 11 月達步驟 1，爰擬向 ICH 執委會申請於 11 月的加拿大蒙特婁會議進行 5 天的會議。M13C 將著墨包括 1)具個體內高變異性藥品、2)療效濃度範圍狹窄藥品，以及 3)複雜 BE 試驗設計和數據分析等議題。預計於 M13B 達步驟 2 後起始。

本次會議工作重點包括對於 M13A 指引及問答集內容經成員內校後，認有重大意見處的釐清與定稿，並就 M13B 指引草案各分組所反饋的問題與調查結果進行協調。整體而言，經協和之口服固體速放製劑 BE 試驗設計和認定標準指引發布，將減少因區域法規差異所致的 BE 試驗重複執行，進而加速藥物的開發與可近性。

貳、過程

一、行程及會議議程

日期	活動	預定議程/議題
5月31日	啟程	
6月1日	M13A 指引內容定稿	➢ 整合 M13A 修訂草案內部意見
6月2日	M13A 問答集定稿	➢ 整合 M13A 問答集修訂草案內部意見 ➢ ICH 簡介，早上 8-9 點 ➢ M13 工作組聚餐
6月3日	M13A 指引和問答集總結	➢ 總結 M13A 指引和問答集之未結議題 ➢ 討論向大會報告的簡報內容
6月4日	M13B 指引草案內容	➢ M13B 分組更新報告及草案內容 ➢ ICH 晚宴，晚上 7-9 點，以鮮花主題
6月5日	M13B 工作組會議 M13B 指引草案內容討論 返程	➢ 向大會報告工作組進度及未來規劃。 ➢ 步驟 4 的簡報討論 ➢ 下一步規劃

二、會議概況

- (一) M13 工作組的概念文件 (Concept paper) 及業務計畫 (Business Plan) 係於 2020 年 7 月獲得 ICH 執委會 (MC) 同意，由非正式工作組轉為正式的專家工作組 (EWG)，並於 2020 年 9 月 15 日開啟工作組正式的第 1 次電話會議。惟工作組成立以來，適逢新冠疫情，前期皆以視訊方式進行討論，直至 2022 年 ICH 仁川會議始進行第 1 次實體會議。若不以會議型態區分，自 2020 年 9 月 15 日迄 2024 年 6 月 5 日，M13 工作組已召開 100 場次的會議。
- (二) 本次於日本福岡的會議，是繼韓國仁川、加拿大溫哥華，捷克布拉格會議，工作組所進行的第 4 次實體會議。計有 38 人參加，包括 28 位參加實體會議，10 位以線上方式參加，名單詳如附錄貳。
- (三) 本次議程主要就 M13A 針對口服速放固體制劑之生體相等性試驗設計與資料分析，於 2022 年 12 月達步驟 2，2023 年 5 月 26 日公開諮詢屆期；歷經一年的彙整、協調與修訂，已接近最終版本，預計於日本福岡會議討論定稿後 2~3 週，簽署 M13A 步驟 3 文件；於 2024 年 7~8 月，簽署 M13A 步驟 4 文件。M13B 則關注於新增單位含量的 BE 免除條件及相關事項，始於 2022 年 11 月仁川 ICH 會議，目前在分組擬稿與討論中，預計日本福岡會議中確認爭議點的解決方案後，彙編 M13B 指引初稿。

三、研習重點摘要

(一) M13A 口服固體速放製劑生體相等性試驗指引，內容包括緒論(含目的、背景及適用範圍等 3 節)、通則(含 BE 試驗設計、非重複試驗資料分析等 2 節)、特定議題(含內生性物質、其他速放劑型、固定劑量複方及 pH 依賴性等 4 節)、文件製作及術語彙編等 5 個章次；共計 9 個節次。本次會議重要議題彙整如下：

1. 指引及問答集的用語確認。

- (1) 全文中提及原料藥及製劑的用詞統一，例如 Substance, Active substance, Drug substance, Drug 及 Drug product 等。
- (2) 草案第 186 行由 "the condition with fewer safety concerns" 修訂為 "condition of less safety concern" 句中的 fewer 改為 less，但未修訂第 430 行的 "If fewer than 12 subjects..." 的 fewer，主要是考慮到第 186 行的背景下，安全問題的嚴重性而不是 AE 的數量，所以改採 less safety 以彰顯其重要性。但第 430 行係就受試者人數（12 或更少）而言，故仍維持使用 "fewer"，因為指的是人數的最小數量。
- (3) 檢視 M13A 指引和問答集內使用 "require" (要求) 之處，酌情節替換為 "recommend" (推薦)、"need" (需要)、或 "request" (請求) 等字。通常建議具有法律約束力時會使用 require (要求)。而不受法律約束的建議，會採較軟化的語詞，如「推薦」、「需要」、「請求」等替代詞。
- (4) 檢視指引和問答集內所用英語縮寫，例如 e.g. 與 i.e. 是否正確反映要表達意思。e.g. 是拉丁文 *exempli gratia* 的縮寫，意思是「舉個例子、比如」，相當於英文中的 for example 和 for instance；而 i.e. 是拉丁文 *id est* 的縮寫，意思是「那就是說、換句話說」，相當於英文中的 in other words 和 that is (to say)，e.g. 與 i.e. 兩者都是透過給予更多資訊來解釋前面已提及過的內容，但會涉及所提事項是否具排他性。

2. 第 2.1.5 節 禁食(空腹)和進食試驗條件(Fasting and Fed Study Condition)

- (1) 對於口服速放固體製劑而言，通常在禁食條件下進行的單劑量 BE 試驗，較具區分兩種藥品 PK 差異的鑑別力。但本次指引在 FDA 的要求下，特別點出具風險考量的藥品，除禁食 BE 外，尚需證明進食條件下的 BE，以釐清食物對於複雜配方、製程等因素可能造成的影響。對此，惟歐盟、日本及其他區域並無規定，產業的反對聲音也不少，經多次協商後方將此規定列入 M13A 指引第 2.1.5 節中，並選列 5 個問答題(QA2.3~QA2.7)補充說明此概念。
- (2) 列屬高風險的藥品，如果沒有其他合理的理由，需要執行禁食加進食 BE 試驗。支持性的理由可源自配方差異說明（包括賦形劑的定性和/或定量差異）、原料藥的 BCS 分類、體外試驗（於相關溶媒的崩散和溶離）、預試驗、生理藥動（PBPK）建模及模擬或半機械吸收模型的結果。如果在禁食或進食條件下給予單劑量藥品是不道德的，並且會引起安全問題，則 BE 試驗應在安全問題較少的情況下進行。總而言之，再次強調並非所有列屬高風險藥品一定都得執行禁

食加進食 BE 試驗，仍有許多例外原則。

- (3) 本節次特別提到水與食物的標準化，某些規定會與許多區域現行實務不同，例如禁食 BE 試驗，受試者在給藥前應禁食至少 8 小時。相對我國現行規定至少禁食 10 小時，顯然是放寬要求，此為未來國內必須修訂相關規定之一。另提及使用相同溫度和體積（例如 150 至 250 毫升）的水來服用藥品，其性質較屬於提醒作用。

3. 第 2.1.6 節 待試驗的劑量或單位含量(Dose or Strength to be Studied)

- (1) 通常係以擬上市的最高單位含量(the highest strength)產品進行 BE 試驗，如果出於安全性和/或耐受性等原因以低單位含量產品執行生體相等性試驗時，高單位含量產品和低單位含量產品須成線性藥動比例關係，高單位含量產品才有豁免 BE 試驗的可能。
- (2) 線性藥動比例關係的判定，可參考對照品的仿單資訊或其他可用的資料來源，包括監管單位的評估報告，對此產業代表希放寬資料來源的範圍。
- (3) 關於劑量成藥動比例(dose proportionality in PK) 的評估，係基於最高濃度(C_{max}) 和濃度與時間曲線下面積(AUC) 的劑量比例 PK 來計算，劑量調整後的平均 C_{max} 和 AUC 的差異不超過 25%，則可以認為劑量成 PK 比例。AUC 可用資料確定 PK 劑量成比例，但 C_{max} 的可用資料不足時，仍可視為劑量成 PK 比例。因為仿單或其他來源資料未能確認劑量成 PK 比例(沒有數據來確定 AUC 的劑量比例)，則應使用單位含量範圍的最低和最高者進行 BE 試驗。無法對健康受試者施用最高單位含量產品時，也可以接受較低單位含量產品的選擇。
- (4) 關於 C_{max} 和/或 AUC 的順序和表示方式，歐盟 EMA 和美國 FDA 有歧見，美國攜回研議數次方達最終版的共識。

4. 第 2.1.8 節 採樣時程考量(Consideration for Sampling Schedule)

- (1) 對於口服速放製劑，通常透過測量吸收速率和程度（即 C_{max} 和 AUC_{0-t} ）來證明 BE。但在某些情況下， C_{max} 和 AUC_{0-t} 可能不足以充分評估兩種產品(受試藥品及對照藥品)之間的 BE，對早期暴露(early exposure)差異可能導致無法產生相同的臨床反應的情況，建議納採額外的 PK 參數評估，例如兩個特定時間點之間的濃度與時間曲線下的面積(pAUC)或達最高血中濃度的時間(t_{max})。新增概念
- (2) 原草案僅列 pAUC，本次會議建議再增加另一參數 t_{max} ，經所有法規成員授權同意後修訂。

5. 第 2.2.3 節 統計分析(Statistical Analysis)

(1) 2.2.3.1 一般考量

在具有兩個以上治療組的試驗中，例如禁食和進食條件的四階段試驗（參見第 2.1.5 節）或包括兩種對照藥品或兩種測試藥品的三階段試驗（參見第 2.2.5 節），每次比較的分析應排除與所討論的比較無關的治療組的數據。

(2) 2.2.3.5 多組設計試驗(Multi-Group Design Studies)

統計方法和模式應於計畫書預先指定，事後分析或數據調整不被接受。對於原

先草案所提「在極少數情況下可以考慮提供強有力的科學依據」一詞予以刪除，彰顯完全不接受事後分析調整數據的可能。

6. 第 3.4 節 pH 依賴性(pH dependency)

與會改變腸胃酸鹼度藥品併服，致影響原藥品吸收，需有額外 BE 的評估，本次會議增訂需要進行額外 BE 試驗評估的情況。

- (1) 比較含有 pH 值範圍 1.2 - 6.8 內具有 pH 依賴性溶解度的藥品主成分。
- (2) 此藥品預期與酸還原劑(例如質子幫浦抑制劑)一起服用，或將用於某些族群，例如胃酸缺乏患者。
- (3) 使用的賦形劑將影響 pH 調節的定性或定量差異，或製程差異導致胃內 pH 差異而影響藥物吸收，或具有不同 pH 依賴性溶解度的鹽類或多晶型。

7. 第 4 章文件製作(Documentation)

明定執行試驗之藥品(包括測試藥品及對照藥品)，所附成品檢驗結果須為試驗第 1 階段開始前 6 個月內產生的檢驗成績書(CoA)。

(二) M13A 問答集檢討

M13A 問答集草案最初擬問題共 26 題，本次會議前經投票篩選後餘 22 題，本次會議經討論後再刪除 2 題及整併 2 題為 1 題，最終版本為 19 題，包括第二章通則 11 題、第三章特定議題 7 題及第四章文件製作 1 題。若以議題來區分，高風險藥品或非高風險藥品 BE 相關議題最多，重點說明如下：

1. 對於因耐受性原因(例如胃刺激)而不是由於 PK 原因而標記為僅與食物一起服用的非高風險藥品，為什麼可以在空腹或進食條件下擇一進行 BE 試驗？
回應：修正為藥品因耐受性被標記須與食物併服，通常是因為重複或長期服用該藥品會出現耐受性問題，或者為了避免單次服用該藥品可能導致的輕微胃腸道刺激。對於這些非高風險藥品，給藥狀態(空腹或進食)預計不會影響產品的藥動的可比較性。
2. 高風險藥品為什麼必須在空腹和進食條件下進行 BE 試驗，即使對照藥品的仿單建議僅在其中一種條件下給藥即可？
回應：修正為依臨床實務，胃腸道存在很大的變異性，僅在空腹或進食單一條件下進行 BE 評估，無法充分解決因胃腸道條件改變所導致的藥品 PK 變化。無論差異源自與所採用的配方或製造技術有關，評估這些藥品對不同胃腸道條件的敏感性非常重要。透過受試藥品和對照藥品在一系列胃腸道條件下的相對性能評估，可以降低高風險藥品不 BE 的風險。
3. 給予患者最高單位含量，或給予健康受試者較低單位含量的選擇考量為何？
本題係源自第 2.1.6 節 待試驗的劑量或單位含量所衍生問題，通常係以擬上市的最高單位含量(the highest strength)產品進行 BE 試驗，如果出於安全性和/或耐受性等原因得以低單位含量產品執行生體相等性試驗時，但高、低單位含量產品須成線性藥動比例關係。
回應：如果高、低單位含量產品未成藥動線性比例關係，而是小於線性藥動比例(25%)，則應在最高和最低單位含量下進行 BE 試驗。因此，如果由於安全

原因無法對健康受試者給予最高單位含量 BE 試驗時，則應在患者中進行最高單位含量進行 BE 試驗，不建議在健康受試者中使用較低單位含量產品進行 BE，因為不成比例的類型需要在劑量範圍的不成比例部分的劑量下進行試驗。若最低單位含量產品在健康受試者具有可接受的安全性時，最低單位含量的試驗則可以在健康受試者中進行。

4. 測試藥品和對照藥品均為口服懸液劑的 BE 試驗，若基於安全考量，最高單位含量不能用於健康受試者？應施用何種劑量？
- (1) 測試藥品和對照藥品均為口服懸液劑時，BE 試驗的給藥劑量濃度：若僅存在一種口服懸液單位含量(例如 10 mg/ml)，且是唯一劑型，採用的劑量應遵循仿單建議，並考量生物檢體分析靈敏度。
- (2) 若僅存一種口服懸液劑單位含量(例如 10 mg/ml)，但相同適應症的膠囊或錠劑如其製劑具 50mg 和 100 mg 規格。可能會出現以下三種情況：
- 當 AUC 和/或 C_{max} 隨劑量增加成比例或大於成比例增加的情況下，應給予最高單位含量。比照膠囊製劑，BE 試驗應施用 100 mg 膠囊劑量，口服懸液的 BE 試驗則應給予 100 mg (即 10 ml) 的劑量。
 - 如果 AUC 和/或 C_{max} 隨劑量增加而增加的比例小於比例，且不成比例是由於吸收飽和所致，則應給予最低單位含量。對於膠囊製劑，BE 試驗應施用 50 mg 膠囊劑量。口服懸液的 BE 試驗應給予 50 mg 劑量，即 5 ml。
 - 如果 AUC 和/或 C_{max} 隨劑量增加而增加不成比例，是由於藥物溶解度有限或未知原因所造成。以膠囊製劑為例，BE 試驗中應分別服用 50 mg 和 100 mg 膠囊規格。口服懸液的 BE 試驗應給予 50 mg 和 100 mg(即分別為 5 ml 和 10 ml) 的劑量。
- (3) 若口服懸液存在不只一種單位含量(例如 5 mg/ml 和 10 mg/ml)，當高低劑量成 PK 比例，則在 BE 試驗中施用最高單位含量是可以接受的。在非 PK 比例情況時，參考前述回應。

(三) M13B-關鍵議題的協調

M13B 新增單位含量產品免除 BE 指引，草案內容預計包括緒論、BE 免除規範、特定議題、文件製作及術語彙編等 5 個章次；第 1 章緒論分目的、背景說明及適用範圍等 3 個節次、第 2 章 BE 免除規範則有劑量成比例、不同單位含量間的配方質性與量性組成、溶離條件、相似性評估等 4 個節次，第 3 章特定議題下分 FDC(固定劑量組合)、不符前述規範下涵括式設計、其他方法等 3 個節次，共計 10 個節次。本次會議討論之關鍵議題彙整如下：

1. 配方質性與量性組成(Qualitative and Quantitative Composition Among Different Strengths)

新增單位含量產品的核心組成應與對照單位含量產品的核心組成在數量上等比例。若兩者非等比例，須考量主成分的 BCS 溶解度、配方組成和製造、溶離特性等，在科學證據支持下方得免除 BE 試驗，以溶離曲線比對試驗取代。原先草案是以主成分的溶解度高低來區分容許差異程度，即高溶解度的 BCS

I、III的配方容許差異程度可至 10%，而 BCS II、IV的配方容許差異程度則 5%，然本次業界代表提出屬 BCS II 成分的製劑對賦形劑改變的敏感度應低於 BCS IV，訴求改為 BCS I - III 及 BCS IV 的 2 級容許差異。此建議被接受，爰草案酌修如下：

- (1) 對於含有 BCS II 原料藥的製劑，可以考慮表 1 中所述的 2 級差異，只要符合 a) 新增單位含量的原料藥與總核心重量的比率沒有顯著偏差，即與參考單位含量產品的容許差異程度不得相差 10% 以上，且 b) 在 QC 和多溶媒（無添加界面活性劑）等條件下充分溶離，能證明溶離相似性即可免除 BE 試驗。
- (2) 對於含有 BCS IV 原料藥的製劑，其容許差異程度應在 1 級以內，且新增單位含量的原料藥與核心總重量的比率不應顯著偏離，即與參考單位含量產品的容許差異程度不應超過 5%。並依照上述進行溶離曲線比對。
- (3) 如果根據 BCS 的滲透性分類尚無定論者，則該原料藥在評估中將被視為 BCS IV 類。
- (4) 增訂「充分溶離」(sufficient dissolution)的建議標準，例如 4 種溶媒下至少要有 2 種超過 85%或其他，以支持 BCS II 藥物可適用 2 級容許差異。
- (5) 如果由於配方比例組成的差異超過 10%，需要對兩種以上單位含量進行 BE 評估時，可以使用涵括式(Bracketing)方法。所選單位含量代表極端情況，例如由最高和最低單位含量或成分差異最大的兩種單位含量，進行兩項 BE 試驗，以便涵蓋其餘單位含量中成分的任何差異。

表一：新增單位含量與對照單位含量產品之核心賦形劑含量最大容許差異

Function of excipient	Maximum allowable difference in excipient content compared to reference strength (%w/w)	
	Level 1	Level 2
Diluent/Filler	5.0	10.0
Disintegrant		
Starch	3.0	6.0
Other	1.0	2.0
Binder	0.5	1.0
Lubricant		
Stearate salts	0.25	0.50
Others	1.0	2.0
Glidant (Fluidizing agent)		
Talc	1.0	2.0
Other	0.10	0.20
Total absolute value of excipient change	5.0	10.0

2. 溶離條件(Dissolution Condition)

- (1) 原先歐盟反對添加界面活性劑促進溶離之事，本次歐盟鬆口可接受在品管溶媒(QC medium)使用表面活性劑以實現完全溶離。愛草案酌修如下：溶媒的選擇，以 pH 1.2 - 6.8 範圍（例如 pH 1.2、4.5 和 6.8）的三種藥典緩衝液，惟若 QC 溶媒不在 pH1.2~6.8 範圍時，則應包含第 4 種溶媒(QC medium)所進行溶離比對資料。在溶離不完全且無法滿足統計相似性計算要求的情況下，傾向於計算統計並實現完全溶出 (>85%) 的條件，如果科學合理並得到方法開發的支持，可以考慮在 QC medium 中使用表面活性劑促進溶離。
- (2) 新增單位含量以溶離免除 BE 試驗時，所執行溶離的對照品批次必須同於執行 BE 試驗的批次。
- (3) 對於懸液劑的溶離條件，建議是攪拌漿裝置(Paddle Method)，轉速設定為每分鐘 50，當有正當理由時，亦可以採用較低的轉速。
- (4) 採樣時間點選擇併入相似性評估段落撰寫。

3. 相似性評估(Similarity Assessment)

- (1) 採樣時間點的數量取決於達到溶離曲線平台所需的時間，但至少需要 3 個時間點，當測試或對照的單位含量藥品溶出達到穩定狀態後，即為最終採樣點。
- (2) 低溶解度藥物的充分溶出定義為在 QC、pH 1.2、4.5 或 6.8 等 4 種溶媒中有 2 種溶媒溶出超過 85%即為充分溶出。如果溶出無法達到 85%，則穩定狀態則為測試或對照藥品平均絕對溶離度相差小於 5% 的兩個連續時間點。當受試藥品和對照藥品在 15 分鐘內溶出超過 85%，無需進一步的計算，即可得出相似性結論。
- (3) 溶離度測試和採樣不應超過例如 2 小時。採樣時間點建議參考 WHO 寫法。
- (4) 關於採樣點上檢品的分析結果差異，其統計究以標準偏差(Standard Deviation, SD) 或變異係數「(Coefficient of Variation, CV) 來表述，將一步試驗對高變異溶離曲線的影響作後續評估與調查。
- (5) 溶離相似性因子 f_2 ，採固定或調整式的標準，待日本 PMDA 提供相關資料及說明後，再進一步決定。

參、心得及建議

一、科學依據或實務要求

- (一) BE 試驗納入的受試者數量應基於適當的樣本數計算確定，以達到預先指定的效能和 1 類誤差。在關鍵 BE 試驗中，具有可評估數據用於主要統計分析的受試者數量，至少有 12 個可評估受試者的要求，或平行設計的每個治療組至少有 12 個可評估受試者，關於至少 12 人的要求並非源於科學計算，而是法規主管機關的既定做法及實務要求。
- (二) M13A 指引將 BE 試驗的膳食和水標準化，例如 BE 試驗期間的膳食在成分和時間方面標準化。與藥品一起服用的水的溫度須相同，水量亦明訂範圍為 150 至 250 毫升 (ml)。在禁食（空腹）條件下進行的試驗，明訂受試者在給藥前應禁食至少 8 小時。相比國內藥品生體可用率及生體相等性試驗準則至少 10 小時以上，較為寬鬆。標準化的規格仍是實務要求，並非源於科學計算。

二、資料的納入與排除

- (一) 統計分析的部分，在 2.2.3.1 統計方法和模型應事先明定，強調不接受事後調整數據分析的可能。但在 2.2.3.5 雖亦載明強烈建議不要進行數據驅動的事後分析，但有明顯數據支持的少數案例可以考慮。前後立場不一，幾經爭論後決議仍不接受僅因為在統計方面之原因，就將數據(離群值;outlier)排除的狀況，最後刪除後者 2.2.3.5 的敘述。
- (二) 至於資料的排除，載明於 2.2.3.3 節，受試者服藥前之藥品血中濃度超過最高血中濃度(C_{max})之 5%，數據應從統計分析中刪除，另外在 2.2.1.1 節則提到特殊情況下可能會因暴露量低而刪除資料，如低於 AUC 幾何平均值的 5%，則認為該受試者屬暴露量低者，計算時應不包含該受試者的數據。
- (三) 除了上面的原因外，關於因試驗偏差需要排除受試者資料的狀況應於計畫書中敘明，於問答集明列可排除資料的狀況如下：
 1. 進食試驗中，受試者沒有完成給藥前的飲食。
 2. 受試者完成一個試驗期，但沒有足夠樣本數來準確估計主要 PK 參數。
 3. 受試者在預期 t_{max}(中位值)的 2 倍時間內經歷嘔吐。
 4. 受試者在試驗期間經歷可能改變胃腸道的不良事件，可能影響藥物吸收，例如在預期 t_{max}(中位值)的 2 倍時間內腹瀉。
 5. 因 AE、不遵守規定或因個人原因撤回同意而未完成研究的受試者。
- (四) 計畫書除須事先定義試驗偏差的情況，應在檢體進行分析前記錄，一旦進入統計分析即不接受事後依分析結果的回溯性調查。

三、“範例”的困擾

- (一) M13A 建議執行生體相等性試驗，以血中原型藥品濃度為評估標的，但某些情況下可能有必要測量代謝物濃度，原本期待能列舉基於代謝物數據評估 BE 的範例，但在 ICH 協和的精神下，要舉出美國及歐盟都同意的案例確實不易。
- (二) 目前以代謝物進行 BE 評估的情況有二，一為當原型藥快速消除致使濃度太低，導致難以根據原型藥的數據證明 BE，例如某些前驅藥(prodrug)；另一為藥品進入體循環前即已形成活性代謝藥物(presystemic metabolite)，例如藥物透過腸壁或腸腔代謝形成有助於療效或安全性的代謝物，致難以僅根據原型藥的數據證明 BE。目前草案的兩個案例皆屬前者，而後者找不到於 FDA 與 EMA 皆可接受的範例。原列 Q-2.1.7-1 對於以代謝物進行 BE 評估的範例，最後決定捨棄。

四、 協和的進步

- (一) 本次 M13A 指引的制定，美國 FDA 派出 5 位專家代表出席，是單一機構派出最多專家參與的法規單位，不得不佩服美國 FDA 的大氣與認真。爰此，M13A 指引內容很多受美國 FDA 現行包括新藥及學名藥相關規範所影響，例如 M13A 敘及必須執行空腹與進食 BE 試驗的高風險藥品，指因配方設計或製程的複雜性，進而影響胃腸道條件如空腹和進食狀態之不同而產生體內性能差異的藥品，指引內文並明載許多標準化細節，如進食 BE 以高脂、高熱量食物進行試驗，所應包含的熱量及食源類別。業界對甚麼樣的設計或製程會被認定具複雜性，及試驗設計等頗多反應，FDA 亦願意投入相當人力製作問答題來加以說明，難怪能贏得法規的競合。目前歐盟與日本的 BE 指引都尚未有相應規定，所以態度上是相對被動配合。
- (二) 而 FDA 的策略就是成員代表若不同意其建議方案，就不簽署指引草案，其他成員可就 FDA 建議方案提對案，FDA 會攜回再研議產生新方案，直到全盤檢視符合其意見，才會同意。又例如於本次會議於 6 月 5 日經大家同意的版本，卻於 6 月 28 日視訊會議中被通知，美國 FDA 仍有幾處修正意見。雖然其意見立意良好，但最後時刻的建議仍稍延遲步驟 4 期程。

五、 會議進度與未來規劃

- (一) 本次會議前的狀態
 1. M13A 指引自 2023 年 1 月進入步驟 3，由 ICH 各成員藥政主管機關進行公眾意見徵求 (Public Consultation)，截至 2023 年 5 月收到近 800 條意見，自 2023 年 6 月至 2024 年 5 月對這些意見進行審閱、分類、整理、討論、修訂步驟 2 預告的指引草案。
 2. 於上次會議獲得 ICH 大會認可，制定問答集協助釐清公眾諮詢收到的問題和意見，M13A 問答集初稿已就緒，以利指引最終確定後實施。
 3. 預備於福岡會議將 M13A 指引及問答集定稿，以便於 2024 年 6 月完成步驟 3 的簽署和隨後步驟 4 的納採。

4. 工作計畫的期程變更於 2024 年 3 月獲得執委會同意。
5. 自去年 11 月布拉格會議後，暫停 M13B 指引的討論和編撰工作，於 2023 年 10 月至 2024 年 5 月期間重點在於全力衝刺 M13A 及其問答集的完成。

(二) 本次會議進度

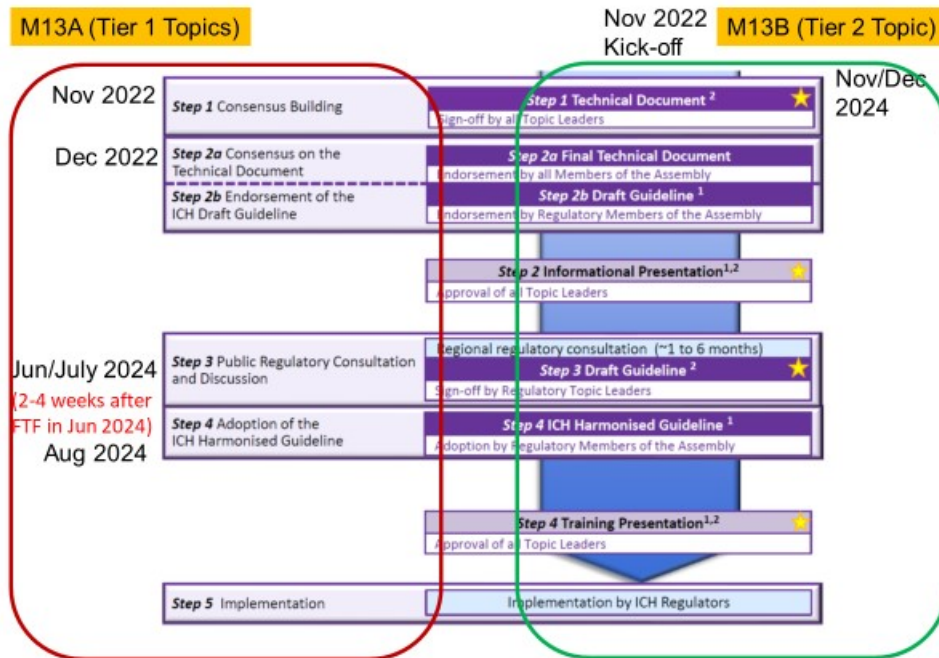
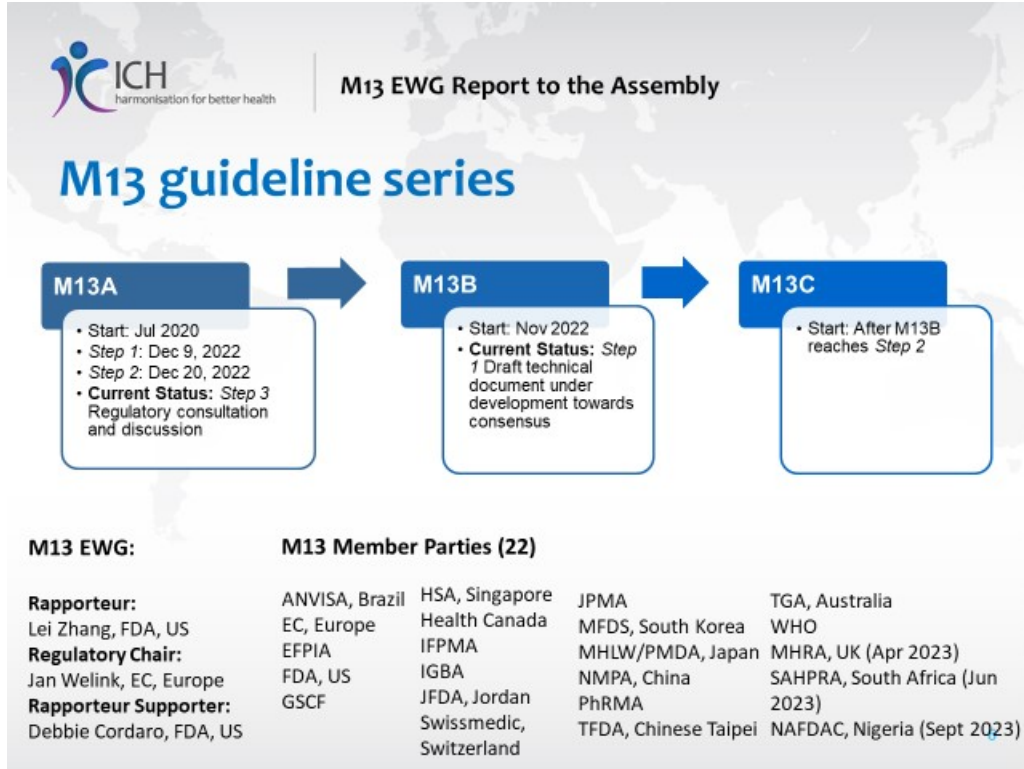
1. 完成 M13A 指引及問答集定稿，預計 2024 年 6 月底可完成步驟 3 簽署，2024 年 7 月達步驟 4 採納及公布實施。
2. 於本次會議編撰步驟 4 的簡報初稿，以利日後各區域的發布及施行。
3. 重啟 M13B 指引草案討論。

(三) M13 專家工作組對大會提出的請求

1. 於 2024 年 7 月採納 M13A 指引及問答集。
2. 要求同意在下一次 ICH 加拿大蒙特羅 ICH 期間，進行 5 天的面對面會議。
3. M13B 指引草案規劃於 2024 年 11 月達步驟 1，於 2024 年 12 月實施步驟 2a/2b。

附錄

壹、工作規劃與期程



一、已完成之重要事件

時程	重要事件
July 2020	Concept Paper endorsement, Business Plan endorsement
July 2020	Expert Working Group (EWG) establishment
July 2020	M13A initiation
Nov. 2022	M13B initiation
Dec. 2022	Step 1 on M13A draft guideline
Dec. 2022	Step 2a/b on M13A draft guideline
Dec. 2022	Public consultation started on M13A draft guideline
May 2023	Public consultation ended on M13A draft guideline
June 2024	Step 3 sign-off on M13A

二、未來重要事件期程規劃

時程	重要事件
June 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Step 3 sign-off on M13A • Finalise Finalise Q and A document for ICH endorsement • Continue to work on M13B draft document
Jul. 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Step 4 adoption of the final guideline of M13A • M13A Q and A endorsement
NOv. 2024	<ul style="list-style-type: none"> • Finalise draft M13B for internal clearance prior to Step 1 topic leads sign-off • Initiate work for the third guideline in the series with M13C

貳、本次(2024年6月)與會代表清單

一、實體會議出席人員清單(28人)

Eduardo	Fernandes	ANVISA, Brazil	Topic Leader
Paulo	Paixao	EC, Europe	Deputy Topic Leader
Jan	Welink	EC, Europe	Regulatory Chair
Talia	Flanagan	EFPIA	Industry Expert
Sebastian	Haertter	EFPIA	Topic Leader
Debbie	Cordaro	FDA, United States	Rapporteur Supporter
Myong-Jin	Kim	FDA, United States	Additional Expert
Kimberly	Raines	FDA, United States	Deputy Topic Leader
Nilufer	Tampal	FDA, United States	Topic Leader
Lei	Zhang	FDA, United States	Rapporteur
John	Gordon	Health Canada, Canada	Topic Leader
Clare	Rodrigues	HSA, Singapore	Topic Leader
Hong	Lu	IFPMA	Standing Observer Expert
Kenji	Nozawa	IGBA	Support Staff
Russell	Rackley	IGBA	Topic Leader
Tsuyoshi	Kobayashi	JPMA	Industry Expert
Kazuhisa	Sekine	JPMA	Topic Leader
Kyungshin	Lee	MFDS, Republic of Korea	Topic Leader
Toru	Yamaguchi	MHLW/PMDA, Japan	Topic Leader
Hiroyuki	Yoshida	MHLW/PMDA, Japan	Deputy Topic Leader
David	Brown	MHRA, UK	Topic Leader
Hongcan	Han	NMPA, China	Topic Leader
Wenzhi	Yang	NMPA, China	Additional Expert
Nagesh	Bandi	PhRMA	Topic Leader
Filippos	Kesisoglou	PhRMA	Industry Expert
Arno	Nolting	Swissmedic, Switzerland	Topic Leader
Shianging	Pan	TFDA, Chinese Taipei	Topic Leader
Luther	Gwaza	WHO	Standing Observer Expert

二、視訊會議參與人員清單(9 人)

Enas	Haj Ahmad	JFDA
Enas	Hijjih	JFDA
Yi-Ting	Chang	TFDA
Kazuya	Uchida	JPMA
Ryosuke	Kuribayashi	PMDA
Shinichi	Tsuchiwata	JPMA
Toh	Tiong	HSA
Imran	Lodhi	Global Self-Care Federation
Christopher	Crane	TGA

參、活動照片





出國報告(出國類別：開會)

**參加國際藥品法規協和會(International
Conference on Harmonization, ICH)
Q1/Q5C 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：張雅婷技正

派赴國家：日本福岡

出國期間：113 年 6 月 1 日 至 113 年 6 月 5 日

報告日期：113 年 8 月

壹、 摘要

ICH 品質指引 (Quality Guidelines) 自 1993 年發布以來一直持續不斷的修訂，以適應藥品開發和製造過程中的新挑戰和技術的進步。ICH Q1A(新原料藥及藥品之安定性試驗指引)為早期的重要指引之一，為全球藥品安定性試驗提供了基本的標準指引。然而，隨著分析技術和製造工藝的快速發展，這些指引逐漸無法涵蓋新興生技的需求。為了彌補這些不足，ICH 於 2000 年代推出了一系列補充指引，包括 ICH Q2(分析方法的確效)、ICH Q8(藥品開發)等，擴展了對分析方法、產品開發和品質風險管理的要求。2022 年，ICH 進一步發布了 ICH Q14(分析方法之設計、驗證)及其他相關指引，將新技術的應用和創新工具納入考量，也考量先進療法和生物製品之特殊需求，藉由持續性的修訂，ICH 品質指引旨在提高全球藥品品質標準的一致性，促進藥品開發和核准進入市場的公平性。

本次在日本福岡舉行的「ICH Q1/Q5C 安定性試驗基準」修訂專家會議，主要針對 ICH Q1A-F 及 ICH Q5C 指引進行全面修訂，旨在解決現行指引中之解釋差異和模糊之處，並整合新技術之應用及先進療法藥品的安定性考量，且強調國際間協和的重要性，預計於今年底完成草案第一步之簽署。

目次

壹、 目的.....	4
貳、 行程紀要.....	6
參、 會議內容及重點摘錄.....	7
肆、 心得與建議事項.....	11
伍、 工作照片	13
附錄.....	15
附錄一、專家成員名單	15
附錄二、ICH 大會報告簡報資料	16

壹、 目的

安定性試驗指引為原料藥及製劑藥品查驗登記執行安定性試驗所需遵循的標準，ICH Q1A「新原料藥及藥品之安定性試驗指引」是 ICH 最早於 1993 年公布實施的指引之一，後續陸續進行部分內容修訂，也發布了其他品質指引，包括如分析方法確效(ICH Q2)及 2022 年發佈 ICH Q14(分析方法之設計、驗證)，係涵蓋新技術和新方法的應用，擴展了分析方法的驗證指導、藥品的開發 ICH Q8、藥品活性成分的開發與製造 Q11、品質風險管理原則(ICH Q9)、品質管控系統和藥品生命週期管理 (Q10 和 ICH Q12)等，然因現行的藥品安定性指引未能與最新的 ICH 品質指引有一致性的解釋，導致解釋上的不確定性，特別是在生物製藥產品的安定性方面，未反映現代分析技術和工具的應用，鑒於這些問題，ICH 大會於 2021 年 6 月採納此項主題，接續 ICH 管理委員會於 2022 年 11 月 15 日批准 Q1/Q5C 之概念文件和業務計劃後，成立 Q1/Q5C EWG 工作組，針對 ICH Q1A-F 和 ICH Q5C 進行修訂，解決潛在的解釋差異和模糊之處，包含新技術問題，如加強風險管理應用的安定性策略及創新工具，並納入對先進療法藥品之安定性考量，預期將合併現有的安定性指導方針，建立一個專注於安定性試驗核心原則的基準。

工作組經由每雙週一次的線上會議，檢視目前 Q1A-F 及 Q5C 內容，討論議題包括：指引中一致性的解釋，以明確不同產品類型的適用性；整合常見原則，擴展對藥物成分和產品的具體要求以及新技術之應用，利用建模組和統計方法增強安定性試驗評估，並分為以下 9 個主要議題，以分組討論方式，擬定草案內容：

1. 指引簡介、目錄(table of contents)及架構
2. 安定性試驗計畫
3. 壓力測試、強迫降解研究與環境條件(Stress Testing, Forced Degradation Studies and Envir. Conditions)
4. 作業與儲存時間(processing & holding time)
5. 使用中的安定性
6. 數據評估
7. 簡化安定性試驗設計（包括夾擋法和矩陣法）Reduced Stability Designs

(including Bracketing and Matrixing)

8. 模型(modeling)建立

9. 先進醫療產品(advanced therapy medicinal products, ATMPs)

本次面對面會議，工作小組整體性討論各分組擬定草案內容，檢視需加強或增修的部分，整合各國專家意見，持續進行草案之增修，並預計於今年底完成草案第一步之簽署。

貳、 行程記要

本次 ICH Q1/Q5C 專家工作小組會議地點於日本福岡，奉派於 113 年 6 月 1 日啟程赴日本福岡參加面對面研討會議 4 天，實際出席專家人數為 29 位，本次會議行程如下表:

時間	行程
6 月 1 日	啟程：台北/桃園-日本福岡 住宿：Hilton Fukuoka Sea Hawk
6 月 2 日 - 6 月 5 日 (4 天)	「ICH Q1/Q5C 安定性試驗基準」修訂專家會議 會議地點：Hilton Fukuoka Sea Hawk - 5 樓 Olive 會議室 住宿：Hilton Fukuoka Sea Hawk
6 月 5 日	回程: 日本福岡-桃園/台北

本次會議前之狀態：於 2024 年 4 月發布了第 1 步指導草案，供成員進行審查和反饋。草案內容包含所有核心內容、附錄和示例，提供兩個月的評論期，約收到 2900 條評論，目前尚未刪除重複的意見。

本次會議預計達成目的：

1. 將各指導方針（包括生物製劑和合成藥物）合併為一個專注於核心安定性原則的單一指導方針，並簡化該系列指引。
2. 解決潛在的空白和模糊地帶，建立一致的解釋。
3. 解決技術問題，包括安定性試驗之策略和創新工具，強化現代科學和風險導向原則的應用。
4. 擴展安定性試驗的建議，納入目前 Q1/Q5C 指導方針中未包含的氣候區域。
5. 納入先進療法和疫苗之安定性試驗考量等新主題。

參、會議內容及重點摘錄

本次專家工作組會議共 29 位參與實體會議，8 位線上出席，工作小組研討會議進行 4 天，會議由 ICH Q1/Q5C Rapporteur Ms. Megan McMahon (PhRMA)及 Regulatory Chair Dr. Ashutosh Rao (FDA, United States)共同主持。會議討論內容分別摘要如下：

第 1 天(113 年 6 月 2 日):

1. 目前收到的意見反饋非常多，其中關鍵性意見約占 10%，最主要的討論集中在安定試驗之設計。
2. 各國提出了對 ICH Q1/Q5C 草案的意見，包括以下幾個問題：
 - (1) 生物製劑的代表性批次定義
 - (2) 如何應用於學名藥和非處方藥（OTC）
 - (3) 試驗規模批次的定義
 - (4) OTC 所需的批次數量
 - (5) 重測期在生物製劑中的應用
 - (6) 質量平衡的定義是否必要
 - (7) 主要批次的定義
 - (8) 疫苗的特定指引
 - (9) 疫苗之特殊考量如何應用等

將以上議題視需要先討論和釐清，並排定討論之優先順序。

3. 解釋 ICH 指引之制定程序及步驟時間表，預計在 2024 年底完成第一步的簽署。
4. 討論了安定試驗之強迫降解、壓力測試和加速測試的名詞定義，並確認了在實際應用中的準確性。
5. 建議在指引內容中對強迫降解、質量平衡和光穩定性做更多說明。

第 2 天(113 年 6 月 3 日):針對關鍵性之意見逐一進行討論，內容如下

1. 討論 2.3 節「安定性試驗之指標關鍵品質屬性與分析程序(Stability-Indicating Critical Quality Attributes)」，建議將第 186 行中提到的“section 9”修改為“9.2”。
2. 討論 3.2 節「選擇主要安定性批次之考量」，涉及主要批次規模之定義，並討論 3.3 節「針對疫苗產品之考量」。
3. 由於目前部分生物藥品或短缺藥品在某些情況下已允許系統外推儲存期，原指導內容對儲存期之規定未能涵蓋所有情況，需進一步討論。
4. 討論新藥是否可以在提交時僅提供 6 個月的穩定性試驗資料（見表 1：支持初始重測期或保質期之建議最低數據）。
5. 建議在草案第 22 頁第 632 行中將“synthetic chemical solids”增加生物製劑的內容，例如：凍乾產品（Lyo products）。
6. 討論第 4 節「容器封閉系統」的定義。
7. 討論生物藥品的重測期如何確定。
8. 討論組建子團隊以有效處理各國對草案提出之意見。

第 3 天(113 年 6 月 4 日)

1. **召開各國主管機關代表會議：(早上 08:00 ~ 09:00)**
 - (1) 工作小組法規單位主席美國 FDA Dr. Ashutosh Rao 邀集工作小組內的各法規單位代表進行討論，由於各國在法規上的定義存在差異，再次討論強迫降解研究、壓力測試和加速測試的名詞定義，且這些名詞在化學藥品和生物藥品中的含義也不同，建議需要在 EWG 上進一步討論。
 - (2) 討論未來法規單位成員召開線上會議之頻率，預計每週進行兩次。

2. 專家工作小組針對關鍵性議題持續討論：

- (1) 討論附錄 2 安定性建模中屬性選擇之合理性。
 - (2) 討論詞彙表與本文定義之間的區別，例如“顯著變化”和“風險基礎管理”，需進一步明確說明。
 - (3) 討論藥品重測期之定義。
 - (4) 討論 pilot scale batch、primary batch 和 PPQ batch 的名詞定義。
 - (5) 討論最低數據和區域期望。
 - (6) 定義穩定性指標關鍵品質屬性。
2. 討論向大會報告的內容，並提出下次會議仍需面對面討論之建議。
 3. 討論重組子團隊，以更有效地在不同議題上表達意見並協調關鍵性意見。

第 4 天(113 年 6 月 5 日)

1. 重新分組子團隊以討論草案指引的各章節，並選出子團隊領導人，成員可根據自己的選擇加入相應的小組。
2. 向大會報告 EWG 的工作進展及預期完成時間表。
3. 專家工作組持續逐項討論關鍵意見：
 - (1) 討論關於 OTC monograph 藥品的指引，日本指出日本 OTC 藥品並無“主要批次”（primary batches），如第 30-33 行、第 283 行、第 973 行及第 307 行表 2。
 - (2) 建議將指引中“marketing application”改為“regulatory submission”，以擴大定義範圍。
 - (3) 討論 Pilot scale batch 之名詞定義，擬參考 WHO 之定義進行修改。
 - (4) 討論“Long-term”與“real time stability”的定義。
 - (5) 討論 Primary batch 的名詞定義及解釋。

- (6) 討論生物藥品中“pilot scale”的定義。
- (7) 討論生物藥品中“significant change”的定義，因其與小分子藥品的定義不同，考慮修改定義或另行定義。

肆、心得及建議

一、**各國法規協和及標準化之重要性**：會議強調統一安定性試驗標準的重要性。應進一步推動國際間的法規協調，以促進全球市場的標準化，這樣可以確保藥品在不同市場上的品質和一致性，並有效地減少各國在產品開發和上市過程中面對的複雜性。此外，標準化還能提高跨國藥品監督管理的效率，為業界提供更加清晰的指導原則。

二、**技術創新帶來的潛在優勢和發展機會**：會議中提到，高通量測試技術及其他新技術為安定性試驗和生物製品品質管理提供了新的選擇。建議可以積極探索研究和應用這些技術，以提高試驗效率並縮短產品上市時間。此外，應鼓勵相關研究和技術開發，並促進業界內部及國際間之經驗分享，從而加速技術之創新和應用。

三、**監管要求的適應性**：隨著科技的快速發展，管理要求也需不斷調整。會議中的討論說明，主管機關應保持靈活性，適應新技術和方法，以維持產品質量和安全性。建議定期檢討和更新管理政策，並設立專門的技術評估小組，快速回應科技進步帶來的挑戰，從而確保管理要求之時效性和有效性。

四、**跨學科合作的必要性**：會議中提及之議題都顯示，跨學科合作對於解決複雜問題至關重要。製藥業應加強與學術界、管理機關以及技術提供商的合作，以促進技術創新並提升藥品質量。建議可建立常態化之跨領域合作平台，促進訊息之交流和技術合作，以便及時解決產業界面臨的挑戰。

五、**持續進步和學習**：製藥業面臨不斷變化之市場需求和科技挑戰，持續改進和學習是必須的。建議應定期進行內部培訓和了解新興科技之

發展，參與業界研討會和技術交流，以應對藥業市場和技術之變化，從而保持競爭力和創新能力。

伍、工作照片

工作小組出席成員合影



向大會報告



食藥署與 CDE 同仁合照



附錄:

附件 1: 工作小組-專家名單

Q1/Q5C EWG Targeted Revisions of the ICH Stability Guideline Series

Rapporteur

- Ms. Megan McMahon (PhRMA)

Regulatory Chair

- Dr. Ashutosh Rao (FDA, United States)

Experts

ANVISA, Brazil

- Ms. Regina Celia Borges de Lucena

APIC

- Ms. Joana Baptista

BIO

- Ms. Linda Lemieux
- Dr. Boris Zimmermann

CDSCO, India

- Mr. Rajappan Visvanathan

COFEPRIS, Mexico

- Ms. Noemi Sirena Sanchez

EC, Europe

- Dr. Greger Abrahamsen
- Ms. Sandrine Chiappini

EDQM

- Dr. Pascale Poukens-Renwart

EFPIA

- Dr. Carolyn Gordon
- Dr. Andrew Lennard

FDA, United States

- Dr. Ee-Sunn (Joanne) Chia
- Dr. Ramjay Vatsan

Global Self-Care Federation

- Ms. Vicki Blount

HSA, Singapore

- Dr. Shin Chet Chuah

Health Canada, Canada

- Ms. Paula Russell

WHO

Dr. Nkaelang Modutlwa

IFPMA

- Dr. Xiaobin (Ben) Zhao

IGBA

- Ms. Sandra D'Agostino-Ferlisi
- Mr. Pablo Martin-Saiz

INVIMA, Colombia

- Ms. Yenny Marcela Suárez González

IPEC

- Ms. Priscilla Zawislak

JPMA

- Dr. Junji Ohashi

MFDS, Republic of Korea

- Dr. Hyunkyung Kang

MHLW/PMDA, Japan

- Dr. Takashi Kameda
- Dr. Tatsuo Koide

NMPA, China

- Dr. Peng HOU

PhRMA

- Mr. Joseph Zelhof

SFDA, Saudi Arabia

- Mr. Ahmed M. Al-Omar

Swissmedic, Switzerland

- Dr. Martin Leu

TFDA, Chinese Taipei

- Mr. Pang-Te Lin

TITCK, Turkey

- Ms. Nilüfer Burcu Er


•

Rapporteur Supporter

- Mr. Robert Timpano (PhRMA)

*The Rapporteur Supporter does not participate in technical WG discussion.

附件 2 :大會報告投影片




Revision to Q1/Q5C

Stability Testing of New Drug Substances and Drug Products

Report to the Assembly
Fukuoka meeting, June 2024

Megan McMahon, PhRMA, Rapporteur
Ashutosh Rao, FDA, Regulatory Chair

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



ICH Q1/Q5C Report to the Assembly

Outline

- Overview of topic
- Status before the meeting
- Progress made at the meeting
- Work Plan: Key Milestones and Activities
- Conclusions
- Requests to the Assembly
 - Work Plan endorsement?

2

Overview of topic

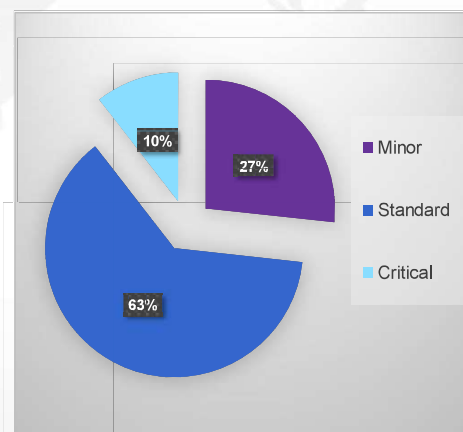
Consolidation and revision of the ICH Stability Guideline Series Q1A-F and Q5C in accordance with the endorsed concept paper to:

- a) streamline the series by combining the various guidelines (for biologics and synthetics) into a single guideline focused on core stability principles
- b) promote harmonised interpretation by addressing potential gaps and areas of ambiguity
- c) address additional technical issues, including relevant stability strategies and innovative tools that strengthen the application of modern science and risk-based principles
- d) expand the recommendations for stability studies to incorporate climatic zones not included in current Q1/Q5C guidelines
- e) align with ICH's Quality Vision, including new topics such as stability considerations for advanced therapies and vaccines

3

Status before the ICH meeting

- Issued DRAFT Step 1 guidance in April 2024 for constituency review/feedback
- Draft included all core content, annexes and illustrative examples
 - Examples are not intended for Step 1 technical document
- 2 month commenting period was provided and comments were received last week
- ~2900 comments received
 - duplicates not removed yet



4

Progress made at the meeting

- Each constituent highlighted most critical comments and aligned on which concerns to focus on during meeting.
- Agreement on what must be complete and timelines for achieving Step 1 in Montreal.
 - Attachments/examples are not in scope for Step 1
 - Agreed to hold comments on attachments that do not impact core content until after Step 3
- EWG Alignment on the Following Critical Topics
 - Novel excipient text
 - Container closure system definition

5

Progress made at the meeting

- Agreement on How to Address the Following Topics
 - Further clarification needed to align use of accelerated testing/stress/forced degradation
 - Production scale vs. representative batch for biologics/vaccine
 - Review vaccine specific guidance and remove redundancy with biologics
 - Establish definition for Stability Indicating Critical Quality Attributes
 - Provide additional clarification and explore training examples for science and risk-based approach to addressing multiple manufacturing facilities
 - Provide clarity for CQAs that must be monitored through lifecycle (e.g., Potency)
 - Re-test including potential definition of well-characterised biologic
 - Clarification on the applicability for shelf life extrapolation of biologics
 - Discussion on minimum recommendations at time of submission. Further alignment needed.
 - Providing more general principles on modeling and additional structure to Annex.

6

Work plan: Expected future Key Milestones

Expected Completion date	Deliverable
May 31-Jun 6, 2024	• <i>EWG triages and strategizes for comment resolution and edits</i>
Jun 7- Oct 1, 2024	• <i>EWG members revise draft to address comments and review updated version</i>
Aug 15, 2024	• <i>EWG conclusively agrees whether consensus is achievable by Oct. 1</i>
Oct 1, 2024	• <i>EWG arrives at a consensus on a technical document</i>
Oct 1-4, 2024	• <i>Submit pre-draft of Technical Document to ICH Secretariat</i>
Oct, 2024	• <i>Where required, EWG members share technical document with their clearing authority</i>
Oct 10-20, 2024	• <i>Topic leads and EWG address comment from clearing authority and Secretariat</i>
Oct 20-Nov 3, 2024	• <i>Clearance from Constituents for Step 1</i>
Nov 4-5, 2024	• <i>EWG complete Step 1 sign-off of technical document</i>
Nov 4-6, 2024	• <i>ICH MC Reviews Step 1 Technical Doc</i>

Conclusions

- Since Prague, the EWG completed the draft guideline and collected feedback from constituents
 - The draft guideline addressed the remaining comments received from internal support groups and the ICH cell and gene therapy DG
 - Filled gaps against the concept paper
- The EWG will provide a revised work plan in August if additional time will be needed to reach consensus for Step 1
- Remainder of meeting will be used to:
 - Re-evaluate sub-team structure and ways of working to efficiently address comments
 - Continue alignment discussions on critical comments

Requests to the Assembly

- Does the Assembly endorse the ICH Q1/Q5C EWG Work Plan? (see Slide 7)

For information : Requests to the MC for face-to-face meeting

The ICH Q1/Q5C EWG requests to attend:

- **November 2024 meeting**
 - Meeting will be used to address comments from the Secretariat and MC on Step 1 Technical Document.
 - If a delay is needed, time in Montreal will be used to progress toward consensus for Step 1.



Thank you!

ICH Secretariat
Route Pré-Bois 20
1215 Geneva
Switzerland

E-mail: admin@ich.org

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

出國報告（出國類別：開會）

**參加 2024 年 ICH Q2(R2)/Q14
推動工作小組第 1 次會議**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林美智副組長

派赴國家：日本

出國期間：113 年 6 月 1 日至 113 年 6 月 5 日

報告日期：113 年 8 月 6 日

摘要

國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH)於 1996 年公布 ICH Q2 Guideline, 已廣為國際所採用。然面臨新分析技術逐漸應用於藥品品質分析, 須重新檢視以符合實務需求, 也無相關之方法開發指引可參考或引用。107 年 6 月, 美國與日本代表提出「修訂 ICH Q2(R1)及新增 ICH Q14: Analytical Procedure Development 指引」提案, 獲 ICH 大會(Assembly)同意, 於 107 年 11 月 ICH 大會正式成立專家工作小組(Expert Working Party, EWG)。EWG 依工作組所提交之概念文件及計畫書研訂協和化指引, 歷經 ICH 會員或觀察員內部意見回饋、公眾意見蒐集及專家意見後修正草案, 達成專家共識後, 於 112 年 10 月間提交研擬之兩指引草案送審, 於 112 年 11 月獲 ICH 大會法規會員同意通過, 兩指引正式進入 Step 4, 並同步公開於 ICH 網站。

ICH Q2(R2)/Q14 EWG 考量兩指引中加入相當多的新概念, 為利指引順利推行, 須對指引內重要概念解釋並提供範例, 以利使用者了解與採用, 於 112 年 10 月提出 ICH Q2(R2)/Q14 推動工作小組(Implementation Working Party, IWG)之概念文件及工作計畫提案, 經 ICH 管理委員會(Management Committee)審查, 於 112 年 11 月獲 ICH 大會同意正式成立 ICH Q2(R2)/Q14 IWG, 任務是撰寫 ICH Q2(R2)/Q14 guideline 培訓資料(training material), 以利業界及法規單位了解兩指引意涵。出國人員奉派參加 113 年 6 月 2 日於日本舉行之 IWG 面對面會議。本次會議主題為審查各分組草擬之 6 份培訓資料, 並依 ICH 秘書處排定時程, 於 113 年 6 月 5 日, 由 rapporteur 代表 IWG 向 ICH 大會簡述目前之工作進度與成果, 並爭取參加今年 11 月的實體會議, 加速完成培訓資料。

本次所討論之 6 份培訓資料(Module 2-7), 因呈現格式略有不同, 經討論後, 決定維持原有的格式, 續就各 Module 間架構與版面設計、用字遣詞、圖形大小

與色澤、資料間之關聯與交互引用性或重複呈現、整併與內容精簡、需補充案例研究等等，提出諸多看法與建議方案，各 Module 小組長均表示感謝，期於下次視訊會議提供更好的版本草案以供工作組審查。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	5
參、會議內容及重點摘錄	6
肆、心得及建議	20
伍、工作照片	21
六、附件.....	22

壹、目的

國際醫藥法規協和會(ICH)係由美國、歐盟及日本等藥政主管機關及其製藥界於 1990 年共同發起成立的國際性協和組織，該組織成立目的是為協和各國藥品法規，因此致力於藥品品質、安全、療效及跨領域等指引之制定，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。107 年 6 月 ICH 大會通過「Analytical Procedure Development and Revision of Analytical Validation guideline」提案後，即成立專家工作組致力於 Q2(R2)/Q14 指引之增修訂工作。有關 ICH Q2 指引，前行政院衛生署參考 ICH Q2 內容制定「分析方法確效作業指導手冊」，並於 89 年 6 月發布，作為申請藥品查驗登記時需檢附分析方法確效資料之參考。然隨著科技進步，分析儀器、設備與技術不斷地推陳出新，需重新全面檢視修訂指引內容，以符合需求。

ICH Q2(R2)/Q14 工作小組研擬 2 份指引草案，歷經多年努力，於 112 年 11 月進入 Step 4，同時成立 ICH Q2(R2)/Q14 推動工作小組(Implementation Working Party, IWG)。IWG 主要任務是制定培訓資料，除解釋指引重要之新概念外，輔以範例說明，加速讀者理解，以利指引之推展應用。出國人員奉派參加 113 年 6 月於日本舉行之面對面會議，會議重點係審查 IWG 所草擬之 6 份資料，藉由面對面會議，凝聚共識後修正草案，制定符合各界需求之培訓資料。

透過參與實體會議，實地了解協和化指引推廣應用前各國之考量，雖然業界與法規單位各有立場，總能夠透過交流互動了解彼此想法，調整與修正，討論中學習，拓展視野與知能，並拓展友誼與深化國際合作。

貳、過程

本次 ICH Q2(R2)/Q14 IWG 會議地點在日本福岡市，出國人員奉派於 113 年 6 月 1 日啟程參加 4 天的面對面會議，IWG 專家群有 26 位，其中實體出席會議有 22 位，參與線上會議者 4 位，本次會議行程/工作紀要如下表：

日期	行程/工作紀要
113 年 6 月 1 日 (六)	啟程 (桃園國際機場-日本福岡機場)
113 年 6 月 2 日 (日)~ 113 年 6 月 5 日 (三)	討論分析方法開發及確效指引(Analytical Procedure Development and Validation of Analytical Procedure (Q2(R2)/Q14) 培訓資料(Training Material) 會議地點：Hilton Fukuoka Sea Hawk
113 年 6 月 5 日 (三)	返程 (日本福岡機場-桃園國際機場)

參、會議內容及重點摘錄

本次會議由 ICH Q2(R2)/Q14 Regulatory Chair Dr. David Keire (FDA, United States) 及 Rapporteur Dr. Yukio Hayama (MHLW/PMDA, Japan) 共同主持。議程如下表。

日期	議程
113 年 6 月 2 日 (日)	<ul style="list-style-type: none">● Introduction● Module 2
113 年 6 月 3 日 (一)	<ul style="list-style-type: none">● Module 3● Module 4
113 年 6 月 4 日 (二)	<ul style="list-style-type: none">● Module 5● Module 6
113 年 6 月 5 日 (三)	<ul style="list-style-type: none">● Module 7● Report to ICH Assembly

ICH Q2(R2)與 Q14 兩份指引草案自 111 年 3 月進入 Step 2，隨即於各法規機關展開意見徵詢，累計收到意見近 3000 筆，歷經多次討論與修正內容，ICH Q2(R2)/Q14 專家工作組於 112 年 11 月捷克布拉格會議提交兩指引草案，獲 ICH 大會法規會員同意，兩份指引進入 Step 4。考量兩指引導入相當多的新概念，無法於指引中完整描述，同步提交爭取成立推動專家小組(IWG)之概念文件及工作計畫。IWG 主要任務為製作兩份指引之培訓資料(training material)，期使 ICH 地區順利採用。113 年 2 月 ICH 秘書處通知 ICH Q2(R2) IWG 正式成立，113 年 3 月起著手制定培訓資料，藉由每月全體 EWG 之視訊會議了解各小組進度。於本次會議前，工作組已草擬相關培訓資料草案共 6 份，並於會議前一週討論 ICH 會議流程與預期之進度，建議除逐行、逐字審查草案外，亦一併檢視 Module 間相

關性。以下就四天的會議內容，重點摘錄如下：

一、第 1 天 (113 年 6 月 2 日)

(一) Introduction

主席邀請新加入的專家簡要介紹後，再由負責草擬培訓資料之小組長報告工作進度。小組長們表示大約於會議前一週，即已寄出資料並先請專家們審閱。專家 A 回應草案內容極豐富且多元，簡報有二百多頁，內容是否過多或是挑選重要概念闡述，建議詳細檢視內容，以避免各 Module 間重複說明相同主題。專家 B 表示，收到回饋意見是希望能有詳細的案例說明，使其更易了解與施行，另，一般讀者大多會挑選相關部分熟讀，至於內容多寡，應不算大問題。目前 Module 7 有範例說明，將有利讀者理解分析方法開發及確效過程，作為未來執行時之參考；專家 C 提問有關 Module 2-7 分別以簡報檔與 word 兩種格式呈現，是否需先討論 Module 間之格式一致化？主席回應，已詢問 ICH 秘書處表示目前尚未規範培訓資料之格式與總頁數。經討論後決定先統一簡報背景格式，培訓資料主要解釋指引之重要概念，倘能舉例說明將有助了解執行面與實務面，不僅符合其預期目的，亦能符合法規需求。經過初步意見交換後，正式進入 Module 2-7 討論。

(二) Module 2: ICH Q2(R2) 基本原則(Fundamentals of ICH Q2(R2))

1. Part A-分析方法確效策略(Analytical Procedure Validation Strategy)

- (1) 適用範圍：增加 2 個案例名稱於第 2 及第 3 小點，藉以說明經風險評估後，ICH Q2(R2)可應用於 ICH Q10 管制策略其他分析方法，如 selected in process control, cleaning validation，以及研發階段之 phase-appropriate manner (如 selected relevant validation test)。
- (2) 分析方法確效策略：以流程圖呈現預期允收標準及選定性能指標後，透過先前知識、研究設計及確效手段產生確效策略，撰寫確效

計畫書，惟須調整解釋先前知識、研究設計及確效手段之順序，使其更符合指引內容。

- (3) 分析方法確效研究(Analytical Procedure Validation Study)：確效計畫書說明第 3 點，in lieu of validation data 修正為 as part of validation data。確效報告再增加兩小點說明，一點為可列表呈現確效結果摘要及另一點為方法適用性之結論。
- (4) 性能特徵確效表(Performance Characteristics Validation Table)：另以文字簡要說明 Q2(R1)與 Q2(R2)兩版本間差異，酌修 contains the same information。
- (5) ICH Q2(R2) Framework：以文字簡要說明 Figure 2，將 alternative representation 修正為 flow chart presentation。
- (6) 系統適用性測試(System Suitability Tests)及可操作設計空間之確效(Validation of Method Operable Design Regions, MODR)：除酌修部分文字外，調整說明項目之排列順序。

2. Part B-確效名詞 (Details of Validation Terms)

- (1) 專有名詞簡介(Overview of Terminology)：以圖形將 Q2(R1)及(R2)指引專有名詞分群，有利讀者了解兩版本間差異。考量 Q2(R2) 有專有名詞 30 多個，為利閱讀，再將各名詞依其屬性暫歸類為 Analytical Procedure (I)、Analytical Procedure Validation (II)、Multivariate Glossary (III)及 Performance Characteristics (IV)，惟 IV 漏列 Linearity，需補上。
- (2) 專有名詞層級(Layers of Terminology)：以 ICH Q2/Q14 共用之專有名詞，分為 Technology Independent 及 Technology Dependent 兩層級，建議修正標題為 Terminology Hierarchy，而 Technology Dependent 層涵蓋性能特徵與分析屬性，似有讓讀者誤解之疑慮，待修正後再討論。

(3) 與 ICH Q14 一致之分析方法開發流程圖(Analytical Procedure Development Flow in Line With Q14)：專家提議將此主題移至 Part A 分析方法確效策略，經討論後暫不移動。

3. Part C-組合精密度與準確度(Combined Accuracy and Precision)

(1) 投影片第 22 頁：以圖形說明組合精密度與準確度及允收值之關係，但缺標題名稱，另修正 analytical method 為 analytical procedure 並刪除 proven。

(2) 案例研究：執行重複性與再現性列表方式易被誤解，須修正。

(三) Module 3: ICH Q2(R2)應用 (Practical Applications of ICH Q2(R2))

1. Part A-ICH Q2(R2) Annex 2

(1) 框架應用(ICH Q2(R2) Framework Application)：ICH Q2(R2) Annex 2. Table 3-11 提供多種分析技術應用，以準確度(Accuracy)為例，綜整確效執行方式對應於相關表格，並說明執行方式，建議調整欄位內之文字大小與字體及背景顏色，以利讀者閱讀。

(2) 範例 1-Table 8. PCR：範例如摘自文獻，需確認是否取得作者同意。

(3) 範例 2-Table 5. HPLC：檢視重複性、回收率及耐變性等結果表，數據呈現有效位數不一，小組長表示將於小組會議中討論此議題。

(4) 範例 3-Table 3. SEC 分析：需調整各投影片背景、修改安定性試驗結果有關 additional new peak 表之標題名稱，且其波峰名稱避免與 acid peaks、main peak 及 basic peaks 有相同名稱，Test Results 之列標題名稱 Assay 1-6 替換為 Test 1-6。

2. Part B-Additional illustrative examples

因與 Module 7 有重複敘述，同意刪除。

3. Part C-其它確效議題(Other Validation Topics)

(1) 方法操作空間確效概述(Validation of Method Operable Regions, MODR)：因與 Module 7 內容重複，先刪除。

- (2) 開發平台分析方法(Development of Platform Analytical Procedure) :
目前以 8 小點介紹平台分析，極為冗長須再整併；酌修第 1 及第 3 點文字。
- (3) 平台分析用於新產品(Platform Analytical Procedure Applied to a New Product) : 因 Module 7 已有範例說明，建議採重點說明方式。
- (4) 信賴區間(Confidence Intervals) : 內容須再確認與修正，預計 7 月可完成初稿。
- (5) 增加單點校正及限量試驗範例：同意。

二、第 2 天 (113 年 6 月 3 日)

(一) 小組事務報告

主席報告，收到 ICH 秘書處通知，本小組須於 6 月 5 日上午向 ICH 大會報告小組會議成果，簡報檔繳交時間最晚為 6 月 4 日下午。因需提交 IWG 未來規劃，建議先重點檢視 Module 4-7，以利製作簡報，暫定明天上午討論簡報內容，下午及 6 月 5 日繼續討論 Module 6 及 7。

專家簡要說明昨晚參加該國 Caucus 會議與本小組有關事項，某些工作小組也正在研擬培訓資料，但因投入過多時間於統計方面的文件，忽略應加速完成培訓資料。Module 小組長表示於撰寫草案初期，已考慮到會有部分內容呈現統計數據，即與統計專家討論，不使用過於學術字眼，因此所撰擬的文字與內容是以分析人員多可理解的方向與角度切入，倘遇到統計部分，應不至於耗費過多的時間。

(二) Module 4: ICH Q14 一般考量(ICH Q14 General Considerations)

1. Part A-Minimal and Enhanced Approach

- (1) 傳統法與進階法(Minimal and Enhanced Approach) : 以圖形說明兩者差異，隨著知識累積，逐步由傳統法往進階法推進，其中知識累積以 Higher and Lower 呈現，修改為 More and Less，而進階法說明文字 Increased understanding 修改為 Increasing understanding。

2. Part B-分析方法生命週期(Analytical Procedure Lifecycle)

- (1) 分析方法生命週期(Analytical Procedure Lifecycle): 投影片第 8-9 頁雖然引用 Q14 內文，仍建議再檢視各說明點之排序。另繪出自性能監測(Monitoring the performance of the analytical procedure)，目標監測(Goal of monitoring)以及分析方法管制策略，以導入分析方法生命週期之關係圖，需再補充文字或範例說明以增加彼此間連結。

3. Part C-分析目標樣貌(Analytical Target Profile, ATP)

- (1) 概述：建議增加有關預期目的應足以說明量測之屬性，ATP 亦可前瞻性建立等 2 項小標題。
- (2) 分析目標樣貌(ATP)：以三角形為例，說明 ATP (最上層)與分析技術(中間層)及分析參數(底層)之關聯性，修正 Performance Target 為 Performance Characteristics，所列舉之 Performance Characteristics，建議依 ICH Q2(R2) Table 1 項目呈現。
- (3) 範例:原料藥不純物及單株抗體蛋白質測定(Example: Impurity Determination for a Synthetic Drug Substance and Protein Content Determination for a Monoclonal Antibody)範例：有關報告範圍(reportable range)及專一性(specificity)之文字敘述需再酌修用詞。
- (4) 目標產品品質屬性至分析目標樣貌(From QTPP to ATP)：共製作三張解說示意圖，因內容雷同，決議保留第 14 頁，修正 Product Control Strategy (ICH Q8)及 Analytical Target Profile (ICH Q14)為 Control Strategy (ICH Q10) 及 Analytical Target Profile for CQA # 1 (ICH Q14)。

4. Part D-知識與風險管理(Knowledge and Risk Management)

- (1) 知識與風險管理(Knowledge and Risk Management)：以三個紅、黃及綠長方形堆疊代表變更風險(Risk of Change)，建議於長方形區塊

內分別補上 High, Median and Low，同時也欠缺對於通報類別事先核准 (Prior Approval, PA)、NM (Notification Moderate) 及 NL (Notification Low) 之描述，接續有 6 張相同標題投影片，建議移至 Module 5。

5. Part E-耐變性與參數範圍(Robustness and Parameter Ranges)

- (1) 魚骨圖：列出影響結果(如 Performance Characteristics, Attribute)六項主要原因，針對各主要原因再分次要原因，續對各次要原因歸類為 Controlled (難以管制的因素，可藉由訂定管制計畫管控之)、Noise 及 Experimental Factors，以風險評估選擇須管控之參數，以應用於耐變性研究，建議各原因大小寫與格式需一致。
- (2) 範例：以商用軟體呈現案例研究，再確認其可行性。

6. Part F-分析方法管制策略(Analytical Procedure Control Strategy)

- (1) 分析方法管制策略(Analytical Procedure Control Strategy)簡介：酌修部分文字，刪除其中第三點以 Q14 內文取代。
- (2) 魚骨圖與 ATP、分析方法性能指標、分析技術、管制策略及系統適用性關係流程圖：與其他投影片內容多有重複且未明確說明關聯性，易讓讀者混淆，建議刪除。惟考量此投影片仍有存在必要性，不刪除但需修正相關圖例說明。
- (3) 系統適用性(System Suitability Test)簡介：建議增加 Sample Suitability Assessment，並酌修部分用詞。

(三) Module 5: Further Concepts in ICH Q14

1. Part A-建立條件與 ICH Q12 之關聯性 (ECs and the link to ICH Q12)

- (1) 分析方法管制策略(Analytical Procedure Control Strategy)：雖引用 ICH Q14 第 6 章內容，惟部分文字需修正，且字體亦須與其他 Module 一致。
- (2) 建立條件(Established Conditions, ECs)：以三角形分四層排列 ATP、

分析方法原理、系統適用性及參數層級，並列舉各層部分細項。專家提醒此頁內容與 Module 4 類似，建議刪除，經討論後，不刪除，但需更新內容且與 Module 4 一致。

- (3) 層析範例(Chromatographic example)：表列建立條件與補充資料所提交的項目，並增加通報類別欄，但缺表格名稱。

2. Part B-變更管理(Change Management)

- (1) 產品生命週期中可能遇到分析方法變更(Changes to Analytical Procedures Can Occur Throughout the Product Lifecycle)：參考 Q14 內文，酌修變更分析方法的原因及內容。
- (2) 引用 ICH Q12 內容(The ICH Q12 Tools and Enablers Are Applicable to Analytical Procedures)：同意投影片不加註其他非 ICH 之參考文獻。
- (3) 變更溶離分析方法 (Dissolution End Analysis Technique: Change from LC to UV)：引用 ICH Q14 圖二風險評估方式，但未說明選擇溶離及分析方法由 HPLC/UV 變更為 UV 測定之原因，建議補充說明並檢視路徑中 Yes 之說明。

3. Part C-表一及表二之說明-執行變更與橋接研究(Explanation of Table 1 and 2- Implementation of Changes, and Bridging Studies)

- (1) 分析方法變更之一般性原則(Change Implementation for Analytical Procedures: General Principles)：投影片標題依 Q14 內文，修正為 Work Process to Change an Approved Analytical Procedures: General Principle。
- (2) 橋接研究範例(Bridging Study Example)：表格列標題為 Bridging Study，但表格內以可比性分析(Comparative Analysis)敘述，似乎有等同情形，建議說明之。

三、第 3 天 (113 年 6 月 4 日)

主席報告本日預計完成事項：1. 依 ICH 秘書處通知，本工作組最遲須於今日下午 4 點前繳交會議成果資料，並於明天早上至 ICH 大會報告，針對此點，專家建議簡報重點除簡述本次會議成果外，亦應列出後續之規劃，同時提案爭取下次面對面會議，以利完成培訓資料。2. 待成果簡報檔製作結束後，繼續討論 Module 5 Part D 範例；3. 檢視目前 Module 6 草案，內容相較其他 Module 少，且著重於多變數討論，應該極符合初學者需求，接著將討論 Module 7。專家回饋若本次會議能順利達成共識，且預計完稿時間將至，應努力讓 MC 委員同意提案，倘無法同意應有替代方案或備案。

(一) Module 5: Further Concepts in ICH Q14

1. Part D-提交申請資料規範(Submission requirements in Chapter 10)

- (1) 投影片第 36-39 頁：依 ICH Q14 第 10 章內文，詳述分析方法之確效數據、方法描述、進階方法及其他補充資料等內容應填寫於 CTD 對應章節，惟檢視不同頁間內容有重複描述，且缺多變數與即時放行測試，建議整併精簡重複處，並增加前述兩項。
- (2) 溶離案例研究(Dissolution Method Development: Case Study)：修正標題 Dissolution Test Development: Submission Elements 為 Dissolution Method Development Case Study of Typical Submission Elements，增加溶離研發資料列於 CTD 3.2.P.2 節敘述。

(二) Module 6:多變數分析方法(Multivariate Analytical Procedure)

1. 案例研究說明：專家表示以 NIR 鑑別所蒐集的範例較少，而拉曼光譜可以就 model maintenance、允收標準等介紹，經討論後，同意草擬有關拉曼鑑別案例。
2. 多變數分析方法研發、確效及常規分析之流程圖：以部分最小平方模型說明 NIR 分析技術，圖形需放大，以利閱讀。
3. 近紅外光光譜(NIR)應用案例研究：動畫呈現連續生產中，以 NIR 應

用於均一度及含量測定之即時放行測試，專家建議對可對 NIR 優點加入解釋性文字。僅須圖示說明 NIR 與 HPLC 執行均一度或含量測定之流程，無須再比較與說明兩方法之優缺點，同時刪除有關廠商軟體示例圖片。考量 Module 7 亦有 NIR 範例，專家討論後決定不合併，Module 6 NIR 採重點陳述，而 Module 7 NIR 則以 ATP 描述為主。

(三) Module 7: Case studies

1. NIR (In-line Measurement)

前言部分說明以連續生產製造小分子藥物，生產過程中以 NIR 監測混合均勻度作為製程管制(IPC)，也以圖示說明下料量、混合參數及停留分布時間等管制因子；相較於其他因子，NIR 有較高的信心，能確保成品符合劑量均一度規範。專家解釋草擬第 71 行理由，係因考量 NIR-IP 並非含量均一度之唯一品質屬性指標，經多次討論及參考 ICH 問答集，擬出 PLS model 對含量均一度為中度影響性。因本範例似與 Module 6 重複，專家再次討論保留 Module 7 或 Module 6 議題，決定維持原先決議，即 Module 6 敘述重要概念，並與 Q2/Q14 架構與要素一致，納入 Module 6 範例，且用語相類似。

2. Multiple- Attribute methods (MAM) by Peptide Mapping Example

- (1) 第 2 章技術選擇(Selected Technology): 本章解釋有關單株抗體 3 個關鍵品質屬性測定，且分析技術介紹亦極為詳盡，惟段落間仍有內容重複敘述，建議精簡內容，僅須針對範例中所應用技術闡述，其餘技術朝概述方向解釋。
- (2) 氧化(Oxidation): 專家提醒，檢視本範例內容，討論氧化議題有 20 多處，但在方法建立階段及相關表格卻未提及，建議先確認是否於胺基酸定序期間未發生氧化反應，再於內文中說明。
- (3) 執行確效(Execution of the validation): 刪除 Implicitly, the performance characteristics were met 等文字。

- (4) 第 7 章變更評估與橋接策略(Change assessment and bridging strategy)：修正部分文字，如 method 改為 procedure 及 partial requalification of the analytical procedure 修正為 partial revalidation of the analytical procedure。
- (5) 格式：Module 2-6 為 PPT 格式，Module 7 為 Word 格式，是否需統一格式呢？專家表示，範例介紹與概念文件之敘述本質上就不同，經討論後決定維持各自的格式，Module 7 未來或許可以增加一張簡介投影片，有關此點列入下次會議議題。

3. 平台分析方法(Platform Analytical Procedure)

- (1) 前言(Introduction and Background)：修正文字如 level 為 amount，method 為 procedure，Mab 為 mAbs。
- (2) 技術選擇(Technology Selection)：建議再仔細研讀本章後，決定修正方向。
- (3) 方法參數識別(Identification of Procedure Parameters)：修正 identified in an Ishikawa diagram 為 categorized using Ishikawa diagram，刪除魚骨圖中 dissolving，並修正兩個錯字。
- (3) 多種產品之耐變性研究(Robustness Studies Using Multiple Products)：建議將原條列式多個分析參數以列表方式呈現，並補充各參數之風險等級。
- (4) 拓展平台分析以應用於新產品(Expansion of the Platform Analytical Procedure to a New Product)：應用平台分析之流程圖同 Module 3，刻正撰寫範例中。專家建議撰寫重點包括平台技術面向、如何建立及運用，可研擬內容有二，一為以新產品評估現有的平台方法，另一為建立含量分析平台方法，以供類似藥品使用。

4. 對掌性/超臨界流體層析法(Chiral/SFC)

- (1) 前言與背景介紹 (Introduction and Background)：本範例是參考 ICH

Q 14 13.1 內容撰寫，但增加原料藥中不純物限量及產生原因等說明。

(2) 分析方法(Analytical Procedure)：引用 ICH Q2(R2) Table 3，新增一欄以說明確效結果。

(3) 上市後方法變更：列舉調整移動相比例與管柱溫度及由 Chiral HPLC 更換為 Chiral SFC 兩種變更條件，藉由風險評估及實際測試結果，判定前述變更之風險等級分別為低及中風險。

(四)製作簡報檔

工作組依 ICH 格式，製作成果簡報檔(附件 1)，包括簡述 Module 2-7 內容、工作規劃與期程，爭取同意參加下次 ICH 會議以完成培訓資料。

四、第 4 天 (113 年 6 月 5 日)

(一) Module 7: Case study

1. Measurement of Potency for an anti-TNF-alpha Monoclonal Antibody

(1) 表六(Table 6: Validation Summary)：引用 ICH Q2(R2) Table 7，並新增一欄以說明確效結果，惟需修正表格編號。

(2) 變更評估與橋接策略(Change Assessment and Bridging Strategy)：修改 reference standard 為通用之 reference material。

2. Robustness and Parameter Ranges

(1) 格式：本篇範例格式與其他 Module 7 不同，按內容可分 4 章，分別為前言、案例研究、Q2 與 Q14 相互關係及 Validation of MODR。

(2) 第一及第二段：屬介紹性內容，建議增加標題並修正部分文字(如 simple HPLC 修改為 HPLC、regulatory notification 修改為 regulatory communication 等)。

(3) 第三段：主要解釋表一內容，需修正文字如 multivariate 為 multi-dimensional，表格中欄位 multivariate DoE study 修改為 DoE study。

(4) 表一：標題列刪除 multivariate，另各分析方法參數排列順序與表

二不同，建議調整一致。

(5) 第四至第六段：主要是解釋表二~表四及圖一內容，惟需修正部分文字，並建議表二說明應更明確。

(6) 表二：修正 in lieu 為 as par，Performance requirement for Precision 之 error 修正為 RSD、列標題 MODR 之 all performance characteristics 修正為 multi-dimensional evaluation。

(二) 至 ICH 大會報告小組成果

工作組 Rapporteur 代表報告 Q2(R2)/Q14 IWG 會議成果，如附件一。

(三) 勘誤

專家說明在將兩指引翻譯為該國語言時，發現 ICH Q2(R2) Glossary-Performance characteristics 標題須下移一行，再比對 ICH Q2(R2)與 ICH Q14 之 Glossary，發現相同名詞定義確有用字不一情形共三處，經討論後，決定依 ICH Q(R2)修正 ICH Q14。另 ICH Q14 Annex 表格標題有大小寫不一之情形，以上待勘誤內容請 Rapporteur 洽 ICH Office 辦理。

(四) 會議總結

Module 2-6 小組長逐一報告於本次會議所收到的回饋意見，已列入後續小組視訊會議之議題。主席表示，依目前須調整與修改投影片及文件程度，或許今(113)年 7 月底可完成第二版初稿，再經全體專家會議討論後，將修正版提供予 ICH 各會員、觀察員內部單位檢視，意見徵求期約 1 個月，由各專家代表彙整意見後於 9 月份會議討論，期間視修正幅度召開視訊會議討論，期望於 11 月 ICH 會議完成培訓資料。主席再次邀請 Module 小組長簡述後續將執行的工作項目與進度，重點如下：

1. Module 2:

刪除如提醒與註記等非培訓資料內容、文件之格式、放大圖形，檢視概念文件後，增加允收標準，預計 7 月底完成。

2. Module 3:

加入 **confidence interval**、確認引用資料之版權問題、投影片編排順序、有效位數呈現、圖形色系調整、加入平台分析方法概述投影片、修正投影片中文字(**Assay** 修改為 **tests**，**in lieu of** 修改為 **as part of**)、增加單點校正及限量試驗投影片，預計 8 月完成前述工作。

3. Module 4:

更新 **ATP** 三角圖示、刪除重複部分投影片、更新魚骨圖、部分投影片圖形放大、增加應用風險評估於方法研發階段以及樣品適用性評估投影片以及酌修部分文字，預計 6 月底先召開小組會議討論，7 月底完成修正。

4. Module 5

刪除內容重複之投影片、增加一張 **Module 4** 投影片、部分投影片字體放大、投影片格式一致化及調整部分投影片順序，預計 7 月中或月底召開小組會議。

5. Module 6

投影片內附圖形放大、增加拉曼鑑別範例含 **model maintenance** 敘述，強化與 **ATP** 要素、**model development parameters** 及 **Q2/Q14** 之連結性，並刪除軟體供應商資料，6 月底討論 **Module 6** 整體架構，7 月中討論 **Module 6** 及 **NIR** 範例，預計 7 月中完成 **Module 6** 及 7，提供予小組成員，8 月底收回饋意見、再經 1 個月 **ICH** 會員與觀察員內部審查，期於加拿大會議前完成修正後草案。

6. Module 7

須於 7 月底完成修正，以供小組成員檢視再分享予工作組，期望於 8 月底交由 **ICH** 會員國審查，9 月彙整意見，11 月能完成工作。

肆、心得及建議

一、參與重要國際會議，掌握國際藥品管理趨勢

國際醫藥品法規協和會(ICH)自 1990 年創立以來，所公布之有關醫藥品之指引，已為國際所認可，吸引各國申請加入，我國已於 107 年成為 ICH 法規單位會員，應把握時機，派員出席相關會議，了解國際趨勢，精進藥品管理。

二、持續參與國際組織活動，分享實務經驗

出席國際重要組織活動，除與各國專家交流互動，建立人脈外，透過分享實務經驗，汲取所長，提升能力。持續深耕友好關係，以拓展國際參與度，深化國際合作。

三、因應 ICH 指引增修訂草案日益增加，應積極學習，厚植品質分析能力。

目前有超過 33 個 ICH 工作組，超過 750 位專家致力於增修訂醫藥品之品質、安全、療效及跨領域等四大技術指引。指引公布後，其所導入的新概念或理論，有待法規單位與業界共同學習與理解或溝通協調。出國人員有機會參與 ICH Q2(R2)/Q14 IWG 會議，看到專家們的用心投入培訓資料之製作，將較難理解的概念性文字轉換為圖形或分組與分群，跳脫純文字的解釋，且以實際範例說明，提供未來應用與執行的方向。又逢此新知識、機械學習或理論與運用逐漸影響人們生活與工作，應積極學習研讀相關新知，拓展知能與國際視野，藉由知識累積提升研發與管理效能。

伍、工作照片

食品藥物管理署 Caucus meeting



六、附件

附件一、Q2(R2)/Q14 IWG 向 ICH 大會報告摘錄

 <p>Q2(R2)/Q14 Analytical Validation /Analytical Procedure Development and Analytical Validation</p> <p>Report to the Assembly Fukuoka meeting, June 2024</p> <p>Yukio Hiyama, MHLW/PMDA, Japan, Rapporteur David Keire, FDA, United States, Regulatory Chair</p> <p><small>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</small></p>	 <p>Q2(R2)/Q14 Report to the Assembly</p> <p>Status before the ICH meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> Subteams met frequently between Dec–May to develop the training modules. Monthly plenary meetings were organised to update the whole IWG on the status, obtain input and to define next steps. <p>The modules have been defined and developed as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> Basics of ICH Q2 and Q14 → Already published on ICH Website (Step-4) Fundamental principles of ICH Q2(R2) Practical applications of ICH Q2(R2) ICH Q14 general considerations Further concepts in ICH Q14 Multivariate analytical procedures Case studies for analytical procedures <p>Modules 2–6: 216 slides Module 7: 83 pages</p> <ul style="list-style-type: none"> The IWG was asked to review and bring comments to the meeting in Fukuoka 								
 <p>Q2(R2)/Q14 Report to the Assembly</p> <p>Progress made at the meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> Progress of ICH Q2 and Q14 training materials <ul style="list-style-type: none"> Each draft module (2 to 7) has been discussed and amended / edited as per discussion Some slides have been reorganised to be more consistent Gaps in the training materials have been assessed Action plan to address gaps has been established, including timelines Constituent review is planned Roadmap for training material finalisation has been developed 	 <p>Q2(R2)/Q14 Report to the Assembly</p> <p>Status at the end of the ICH meeting</p> <ul style="list-style-type: none"> Content of following training modules reviewed and amendments / next steps are defined: <ul style="list-style-type: none"> Module 2: Fundamental principles of ICH Q2(R2) Module 3: Practical applications of ICH Q2(R2) Module 4: ICH Q14 general considerations Module 5: Further concepts in ICH Q14 Module 6: Multivariate analytical procedures Module 7: Case studies for analytical procedures 								
 <p>Q2(R2)/Q14 Report to the Assembly</p> <p>Work plan: Expected future Key Milestones</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Expected Completion date</th> <th>Deliverable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>August 2024</td> <td>Finalise drafts of all training modules as per discussions in Fukuoka</td> </tr> <tr> <td>September / October 2024</td> <td>Informal constituent review</td> </tr> <tr> <td>Montreal F2F November 2024</td> <td>Address comments and finalise all training modules</td> </tr> </tbody> </table>	Expected Completion date	Deliverable	August 2024	Finalise drafts of all training modules as per discussions in Fukuoka	September / October 2024	Informal constituent review	Montreal F2F November 2024	Address comments and finalise all training modules	 <p>Q2(R2)/Q14 Report to the Assembly</p> <p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> IWG worked on the drafts of the training modules 2 to 7 Work plan for the completion of the modules defined and agreed IWG requests F2F meeting in Montreal 2024 to meet the agreed timelines (1 year from Prague 2023)
Expected Completion date	Deliverable								
August 2024	Finalise drafts of all training modules as per discussions in Fukuoka								
September / October 2024	Informal constituent review								
Montreal F2F November 2024	Address comments and finalise all training modules								
 <p>Q2(R2)/Q14 Report to the Assembly</p> <p>Requests to the Assembly</p> <ul style="list-style-type: none"> Support for the request to the MC to meet face-to-face at 2024 Montreal meeting to finalise the training material <p>Request to the Assembly</p>	 <p>Q2(R2)/Q14 Report to the Assembly</p> 								

附件二、Q2(R2)/Q14 IWG 名單

Rapporteur Dr. Yukio Hiyama (MHLW/PMDA, Japan)	
Regulatory Chair Dr. David Keire (FDA, United States)	
Experts	
ANVISA, Brazil Ms. Carolina Krahn	APIC Dr. Mario Hellings
BIO Dr. Mary Beth Pelletier	EC, Europe Dr. Tone Agasoster Dr. Robert Bream
EDQM Dr. Mihaela Buda	EFPIA Dr. Christof Finkler Dr. Mark Ian Milford
FDA, United States Dr. David Keire Dr. Muhammad Shahabuddin	HSA, Singapore Ms. Weilu Dai
IFPMA Ms. Jufang Xu	IGBA Dr. Matthias Ferdig
JPMA Mr. Keisuke Inoue	MHLW/PMDA, Japan Dr. Hiroko Shibata Ms. Mari Takatsu
NMPA, China Ms. Jie Tian	PhRMA Dr. Nina Cauchon Dr. Tim Graul
SFDA, Saudi Arabia Ms. Mashaël Albassam	Swissmedic, Switzerland Dr. Max Conti
TFDA, Chinese Taipei Dr. Mei-Chih Lin	USP Ms. Shubrata Khedkar
Rapporteur Supporter Dr. Rangeeta Kumari (FDA, United States) *The Rapporteur Supporter does not participate in technical WG discussion	