

出國報告(出國類別：開會)

出席 114 年第一次國際醫藥法規協和會
(ICH)及其工作組與國際醫藥法規管理者計
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、梁維芳技正

派赴國家：西班牙馬德里

出國期間：114 年 5 月 9 日至 5 月 17 日

報告日期：114 年 7 月 11 日

摘要

國際醫藥法規協和會(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)係為日本、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，以期許加速藥品研發與審查。衛生福利部食品藥物管理署(下稱本署)於 2016 年以觀察員身分積極投入 ICH 大會及工作組，並於 2018 年 6 月神戶會議成為 ICH 法規會員(Regulatory Member)，後續不斷派員參與各工作組指引研修會議，藉以強化與各國藥證主管機關及藥界產業連結，瞭解第一手藥品技術指引內容、各國觀點及新議題趨勢，以制定接軌國際的法規政策。

國際醫藥法規管理者計畫(International Pharmaceutical Regulators Programme, IPRP)前身為國際醫藥法規管理者論壇(International Pharmaceutical Regulators Forum/ IPRF)與國際學名藥法規計畫(International Generic Drug Regulatory Programme/ IGDRP)，兩者於 2018 年合併成為 IPRP。我國於 2008 年起，已受邀參加 IPRF 會議，爰於 IPRP 成立時，即列屬管理委員會成員。

ICH 每年於第二季及第四季分別舉行一次面對面大會，包含管理委員會會議 (Management Committee Meeting)、會員大會 (Assembly Meeting) 以及專家工作組會議；IPRP 亦於同期間召開為期 1.5 天的管理委員會會議。部分未參加 ICH 管理委員會會議的會員，另利用會議空檔召開藥政主管機關會議 (Drug Regulatory Authority, DRA)。本署作為上述國際會議成員之一，肩負出席會員大會及專家工作組會議的職責，與各國藥政主管機關及製藥產業代表針對藥品法規協和議題進行交流，透過面對面會議，得以拓展人脈、建立雙向溝通機制，促進藥品法規的國際協和化。

關鍵字：國際醫藥法規協和會(ICH)、國際醫藥法規管理者計畫(IPRP)

目錄

壹、會議行程表	4
貳、目的過程	
一、 ICH Assembly Meeting.....	7
二、 IPRP Management Committee Meeting.....	12
三、 藥政主管機關會議 【密】	14
四、 場邊和各經濟體交流情形【密】	16
參、心得與建議.....	19
附錄一、向 IPRP 大會報告的簡報資料	20
附錄二、本署 DRA 會議簡報.....	23
附錄三、新加坡 HSA DRA 會議簡報【密】	25
附錄四、會議照片.....	29

壹、會議行程表

出國行程表

日程	行程表	
2025.05.09-2025.05.10	搭機從台北桃園前往西班牙馬德里	
2025.05.11-15	參加 ICH、IPRP 相關會議	參加專家工作組會議(Expert Working Group, EWG) 05.10-05.14，共 5 天 ● E6(R3) 藥品優良臨床試驗 ● M4Q(R2) CTD 品質 ● Q6(R1) 藥品(含生物藥品)檢驗規格及允收基準 ● Q3E 不純物_可滲出物和可溶出物管控 05.11-05.14，共 4 天 ● E22 病人偏好試驗之一般性考量 ● M7 Nitrosamine 不純物風險管控 ● M11 電子格式化臨床試驗計畫書 ● M13 口服固體速放製劑生體相等性試驗 ● M14 真實世界數據評估藥品安全 ● M15 以模型輔助藥品開發考量原則
2025.05.12	藥政主管機關 DRA 會議	
2025.05.13	ICH 會員大會 (Assembly)	
2025.05.14	● ICH 會員大會 ● IPRP 管理委員會 (Management Committee, MC)會議	
2025.05.15	IPRP 管理委員會會議	
2025.05.16-2025.05.17	搭機從西班牙馬德里返國	

ICH Assembly 會議議程

Tuesday 13 May From 09:00 to 17:00	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. 2024 Annual Report of the Association
	6. New Topics & Strategic Discussions
	7. Implementation of ICH Guidelines
	8. Trainings
	9. ICH Collaboration with PIC/S
Wednesday 14 May From 09:00 to 12:00	10. Communication
	11. ICH PQKM Task Force
	12. Q4B Maintenance
	13. WGs Meeting in Madrid
	14. WGs not Meeting in Madrid
	15. Organisation of Next Meeting
	16. Press Release

IPRP MC 會議議程

Wednesday 14 May From 15:00 to 17:30	Welcome and Introductory Remarks
	Adoption of the Agenda
	1. Membership
	2. Procedural matters: Strategic Vision and Revisions to ToR
	3. Communication and Stakeholder Engagement Plan
	4. Report of the Secretariat
	5. Working Groups
	6. Concluding Remarks
Thursday 15 May From 09:00 to 17:00	7. Focus Topic: Experiences in the Implementation of ICH Guidelines
	8. Focus Topic: Reliance
	9. Focus Topic: Using artificial intelligence (AI)
	10. Update on ICMRA
	11. Update on PQKM activities
	12. Working Groups
	13. Election of MC Chair
	14. Significant Regulatory Updates
	15. Discussion of Potential Topics and Agenda for the Next Meeting
	16. Next meetings and teleconferences
	17. Any Other Business
	18. Public Statement

貳、目的、過程

一、 ICH Assembly Meeting

- (一) ICH 會員大會於 114 年 5 月 13 日至 5 月 14 日假西班牙馬德里召開，由主席歐盟 EC Ms. Lenita Lindstrom 和副主席 Swissmedic Dr. Gabriela Zenhausern 共同主持，並邀請西班牙藥品和保健品局(AEMPS) Dr. Maria Jesus Lamas Diaz 與 ICH 秘書處新任主管 Ms. Géraldine Lissalde-Bonnet 開場致詞。
- (二) 會上通過巴拉圭國家衛生監督局(DINAVISA)、科威特衛生部(MOH)和薩爾瓦多衛生監管總局(SRS)成為 ICH 觀察員，截至今年 5 月止，ICH 共有 23 個會員及 41 個觀察員。
- (三) 程序/行政事務：
 - 1. 為提升 ICH 秘書處行政效率，ICH 於 2024 年開始進行一連串「ICH 秘書處優化、現代化(Modernization)」工作，主要目標為改善 IT 基礎設施，現階段已導入人力資源、專案計畫管考及差旅系統。
 - 2. ICH 管理委員會(Management Committee, MC)效率小組與 ICH 秘書處報告：
 - (1) 工作組管理：
 - 1. 目前 ICH 活動中的工作組為 32 組，共有 716 位專家參與。
 - 2. MC 建議 ICH 工作組最多以 25 組為限，可較有效執行監管任務，因此 MC 每年將對工作組進行審查，並於整體決策時，將此數量納入考量。
 - 3. 工作組訂定訓練教材之策略，應朝向於指引撰寫時期，同步思考訓練教材內容，以做好前置準備，並避免將 EWG 轉為 IWG，以縮短工作組整體存續期間。
 - (2) 導入 Technical Writer: 工作組對於使用 Technical Writer 協助撰寫指引的效果及所節省的時間，給予正面回饋。惟考量經費有限，尚難於所有工作組引進。
- (四) MedDRA 更新近況：
 - 1. MedDRA 指導委員會(Steering Committee, SC)新增 2 席官方會員與 1 席業界會員，任期為三年，經本次 MC 會上票選報名單位，獲選者為中國 NMPA、沙烏地阿拉伯 SFDA 與業界 IFPMA。
 - 2. MedDRA 目前有 141 個國家，9000 個單位使用中。
 - 3. MedDRA SC 致力於支持使用者需求，包含：

- (1) 持續與歐盟成員國合作，於歐洲經濟區（EEA）新增語言翻譯開發工作，最近已推出克羅埃西亞語、立陶宛語及冰島語版本，目前 MedDRA 可提供 24 種語言。
- (2) 為訂閱用戶提供教育訓練機會。
- (3) 與不同編碼系統(如病歷診斷碼 ICD10/11、醫療器材編碼 IMDRF)術語進行比對(mapping)。
- (4) 持續進行資訊科技相關活動，包括未來可能結合人工智慧（AI）。

4. 本次會上批准 ICH 與 Uppsala Monitoring Centre 合作開發 MedDRA AI 編碼引擎。

(五)財務狀況報告：

1. 大會同意去(2024)年組織的財務稽核結果，並同意由同一個稽查員查核 ICH 2026-2027 年的財務狀況。
2. 財務委員於本次會議提出 5 個方案如下，評估未來 5 年(2026-2030)預算來源，後續將於下半年新加坡會議決定選用的方案。本項須注意本署明(2026)年 ICH 會員費可能增加，爰執行年度預算編列時，須考慮增加框列金額：
 - (1) 增加 MedDRA 訂閱費。
 - (2) 增加觀察員會費(排除中低收入國家)。
 - (3) 增加會員會費(排除中低收入國家)。
 - (4) 每五年依通膨調升會費。
 - (5) 營運費用優化與接受捐贈。

(六)ICH 新議題：

1. 共有 10 項新議題於徵求階段被提出，本次 MC 會上通過 4 項議題如下：
 - (1) 使用 RWE 的監管決策考量要點(著重於藥品療效部分)。依據 2024 年 ICH 反思報告，MC 確認此議題有協和需求，將於本次會後徵求專家建立工作組。
 - (2) 生物相似藥開發計畫中療效比較性試驗的有效性評估框架。MC 建議亦須加入品質專家提升討論內容，將於本次會後徵求專家建立工作組。
 - (3) Natural History Studies 及 Registry Data 用於罕藥開發。本議題與前述第一項議題部分重複，將待第一項議題完成概念性文件(Concept Paper)後，才開始徵求專家成立工作組。

(4) 先進療法藥品製造流程變更的可比較性。此議題將作為 Q5E 的附則，並俟細胞與基因治療討論組完成主要段落後(預計為 2025 年底提交)，才開始徵求專家成立工作組。

2. 前述新成立的工作組，本署將積極提名，指派專家參與指引撰寫活動，以瞭解相關藥品發展趨勢。
3. 考量現有工作組數量龐大，以及會員指派專家參與指引修訂的量能，ICH 將暫停 1 年新議題徵求流程，並於 2026 年 6 月巴西里約熱內盧會議，規劃 2027 年徵求新議題的流程。
4. 秘書處將與效能優化團隊協商，提出專案管理流程，確保僅在現有工作組完成任務解散後，才成立新的工作組。

(七)ICH 指引推行情況：

秘書處報告，每年將發送 2 次電郵，調查已發布指引在各會員國的採行情況及其國內相對應資料，並將資料更新於官網。

(八)ICH 教育訓練：

1. 近期產出之教育訓練教材：
 - (1) Q1、M11、M13B 完成 Step 2 指引撰寫說明教材，並上架於 ICH 官網。
 - (2) E6(R3)完成 Step 4 指引撰寫說明簡報，並上架於 ICH 官網。
 - (3) Q5A(R2)與 Q13 完成訓練教材，並上架於 ICH 官網。
 - (4) 線上教育訓練教材 ICH Q3 系列、Q5 系列、E6(R3)、E8(R1)、E2、E17 和 Q8-Q12，預計於 2025 年底完成。
 - (5) 將於新加坡會議討論如何縮短訓練教材製作時間，其中一項方案為使用學習管理系統(Learning Management System, LMS)開發線上教材，此系統管理單位為 ICH 秘書處。

(九)ICH 和 PIC/S 合作成果：ICH 於 2023 年與 PIC/S 簽定合作備忘錄，由 ICH 提供經費委託 PIC/S 製做 ICH 品質相關訓練教材(Q7、Q9、Q10、Q12 和 Q13 等)，ICH 會員皆有參與訓練及檢視教材的權限，惟須向 PIC/S 提出帳號密碼申請。PIC/S 將持續評估 ICH/PIA 平台的使用情況及訓練結果(如查核員如何使用訓練內容於日常工作中)。

(十)在外部溝通一節，主席分享 ICH 於今年度 DIA 歐洲會議，獲得傑出貢獻獎，ICH 除促進病人利關者參與 ICH 指引研擬評估外，未來將持續拓展溝通管道於 ICH 官網、研討會及病人相關報紙。

(十一) 藥典討論小組(Pharmacopoeial Discussion Group, PDG)於大會報告 Q4B「評估在 ICH 區域內藥典文字內容(Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Region)」附錄更新的修訂進度，預計於 2025 年 9 月釋出修訂版草案，向法規會員徵詢回饋意見，並於 11 月新加坡會議通過後，開始更新簡報與問答集。

(十二) 出席面對面會議的 ICH 工作組進度報告：

1. E6(R3)優良臨床試驗(GCP)：
 - (1) 預期於今年第三季或第四季完成訓練教材。
 - (2) Annex 2 指引原本預期於今年 6 月達成 Step 3，然而公眾諮詢期間蒐集到近 1 千則建議，故達成進度將遞延。
 - (3) 大會建議工作組使用 AI 協助整併重複的公眾建議，以加速修訂進度。
2. E22 病人偏好試驗的考量：
 - (1) 預計於今年 12 月達成 Step 1 與 2a/2b。
 - (2) 大會採認 E21 工作組的利關者參與計畫。
 - (3) 工作組提出參與 11 月新加坡會議的需求，用以討論利關者會議簡報以及訓練教材。
3. M1 不良反應編碼的考量：
 - (1) 將於製造及品質標準議題，納入大分子藥品，並加入具藥品生產經驗的專家，以促進指引內容的完整性。
 - (2) 預計於明年 3 月及 6 月共釋出三份指引，包含 MedDRA 術語選擇、資料檢索、配套文件的考量。
4. M4Q(R2) CTD 格式：
 - (1) 於本次工作組會議通過 Step 1 技術文件草案，並於會員大會上通過 Step 2a/2b。
 - (2) 工作組將製作 M4Q(R1)及(R2)差異比對簡報，以及(R2)推行計畫，透過公眾諮詢階段向外界呼籲即早準備導入(R2)與使用 eCTD 4.0。

5. M7 Nitrosamine 不純物風險評估與管控：
 - (1) 於本次馬德里會議完成概念文件。
 - (2) 工作小組將分成品質與安全兩部分，品質小組預計作業期間為 12-18 個月，隨後由安全小組進行討論，預計於 2028 年第 2 季達到 Step 1 與 2a/2b。
6. M11 電子格式化臨床試驗計畫書：
 - (1) 將持續與 M2 合作撰寫導入 FHIR 的技術文件，預計於今年底完成所有指引。
 - (2) 後續將開始撰寫訓練教材，並擬尋求藥商合作，以加速內容的開發。
7. M13 口服固體速放製劑生體相等性試驗：
 - (1) 本次會議工作組著重於討論 M13C 內容，包含高變異藥品、治療指數狹窄藥品，以及生體相等性試驗採用調整性設計等事項。
 - (2) M13B 於會議期間仍在公眾諮詢階段，工作組評估倘蒐集的意見未能完全修進 M13B，後續將考慮製作 M13B 問答集。
 - (3) M13B 預計於 2026 年 6 月達到 Step 3 及 4；M13C 預計於 2027 年 6 月達到 Step 1 及 2a/2b。
8. M14 使用真實世界數據於藥品安全評估：工作組於本次會上完成公眾諮詢期間蒐整到的 1 千則建議，並將指引做最後定稿，預期於 6 月底前完成 Step 3 簽署，後續將開始撰寫訓練教材。
9. M15 模型輔助藥品開發：
 - (1) M15 工作組完成修訂 700 則公眾建議，預計於今年 12 月達成 Step 3 及 Step 4。
 - (2) 大會建議在達成 Step 3 及 Step 4 前，先行向 Plenary Working Party 諮詢。
10. Q3E 可浸出物及可滲出物評估管理：
 - (1) Q3E 預計於 6 月底開始公眾諮詢，並於此期間開始製作訓練教材。
 - (2) 大會建議工作組維持 6 個月公眾諮詢，避免縮短為 4 個月，以利法規單位能有適當行政作業及意見蒐集時間。
11. Q6(R1) 藥品(含生物藥品)檢驗規格及允收基準：
 - (1) 鑒於疫苗與先進治療藥品的快速發展，工作組同意於附則新增此兩類藥品。其餘新興藥品如 synthetic peptides, oligonucleotides, plasma-derived

Products，以及中草藥產品，尚待執行 gap analysis 後討論。

(2) 大會表示應考量中草藥產品的變異性，不建議將其納入指引討論範圍。

(3) 工作組希望 ICH 秘書處能提供 AI 協助撰寫指引(ICH 秘書處有經費的考量，目前僅特定工作組如 E21，導入 AI)。

(4) 預計於 2026 年 6 月達成 Step 1 及 2a/2b。

(十三) 預計今年 11 月 15 日至 19 日於新加坡召開 2025 年第二次 ICH 大會；明(2026)年 5 月 30 日至 6 月 3 日於巴西里約召開第一次 ICH 大會。

二、IPRP Management Committee 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，本署為管理委員會成員之一。

(二) 本次第 15 屆 MC 實體會議，於 5 月 14-15 日召開，主席為 EDQM Dr. Petra Doerr，副主席為埃及 EDA Dr. Asmaa Fouad。

(三) 會上歡迎 3 個新 MC 成員，分別為巴拉圭國家衛生監督局(DINAVISIA)、科威特衛生部(MOH)與薩爾瓦多衛生監管總局(SRS)，另中國 NMPA 本次以觀察員身分參加。

(四) 本次於會上辦理主席改選，候選人為現任主席及英國 MHRA Mr. Julian Beach，MHRA 於會前通知秘書處退選，故新任主席由現任主席連任(主席任期為 2 年，可連任一次)。

(五) 有關藥品電子送件格式(eCTD)，美國 FDA 分享建置 eCTD v4.0 的經驗：

1. FDA 廠商為 Lorenz，共購買 7 千組權限供審查人員使用，每年花費約 1.6 億(合約 2023-28 年)，估算從 3.2.0 升級為 4.0 未增加額外支出。
2. FDA 建議有意升級至 4.0 的法規單位，須向系統廠商提供該區域/國家自訂的控制詞彙 controlled vocabulary (如 Submission Type、Form Type)及業務規則 Business Rule (如聯絡人命名規則)予廠商。
3. 另有關系統升級、人員訓練等相關提問，主席建議可藉由 DIA 會議，向系統廠商及法規管理單位提出詢問。

- (六) ICH M4Q(R2)工作組正/副主席，分享 M4Q (R2)指引須搭配 eCTD v4.0 使用，此次更新聚焦於模組二及模組三有關品質的部分，並以模組二內容作為審查基礎，模組三放置支持性資料，同時擴增適用藥品範疇以涵蓋所有原料藥及製劑（化學藥品及生物藥品），M4Q(R1)及(R2)兩者使用差別就像傳統手機與智慧型手機，導入(R2)有望提升整體送件與審查效率。
- (七) 埃及 EDA 分享向 ICH 申請經費辦理教育訓練的經驗，為其他有意願申請的法規單位提供參考方向。
- (八) 英國 MHRA 分享 AI 應用於 mRNA 注射藥品個人化癌症免疫療法開發的經驗，並同時提問相關流程(如病人檢體採集、基因定序、抗原辨識與選擇)是否應遵循醫療器材法規或是建議其他監管辦法。與會者皆認同案內提問涉及各國監管法規態樣不同，尚難提出具體建議。
- (九) PMDA 分享現上工作坊資訊，講題為以病人為中心的產品資訊 (General Considerations for Accessible Patient-Centric Product Information, PCPI)，主辦單位為 IFPMA，此議題於 2023 年 6 月加拿大溫哥華 IPRP MC 會議提案，JPMA、EFPIA 和 PhRMA 等業界，在 2024 年 6 月日本福岡會議上提出具體規劃，會上將討論如何在各國/區域間推行 PCPI，並請各國法規單位與業界分享相關成果及經驗。
- (十) ICMRA 更新近半年工作項目，包含烏茲別克新加入成為準會員(Associate Member)與工作組執行進度，如 Innovation Working Group 召開現上會議聚焦於法規單位於 AI 的應用、PQMS Working Group 完成 hybrid inspections 試辦方案，並將討論未來如何永續營運、Vaccines Pharmacovigilance Network 持續著重於研究資訊交換、Public Health Emergency Clinical Trials Working Group 於 2024 年 11 月發表反思報告(reflection paper)後，完成任務解散工作組。
- (十一) 各國自願性分享法規更新資訊，我國於會上分享新署長上任，以及近半年公告 3 份法規草案(再生醫療製劑招募、知情同意與藥品流向追溯)、3 份指引(局部半固體製劑上市後變更、多國多中心精簡審查方案、真實世界數據使用註冊型研究的考量)，以及 3 份 ICH 指引(E10、M3(R2)、E8(R1))等資訊，簡報如附件 1。

三、藥政主管機關會議【密】

四、場邊和各經濟體交流情形【密】

參、心得與建議

一、積極建立國合人脈，用軟實力拓展溝通管道

此次出席會議之成果，得益於本署過往在國際合作上，建立的良好人脈，並持續透過參與會議及主動交流，提升雙方的信任及熟悉度，建議我國應持續派員參與國際會議，以專業能力、溝通技巧與長期互信為基礎，開拓更具彈性與效率的交流管道，不僅強化與重要夥伴之間的互動機制，也為我國藥品政策在國際場域創造更多參與機會。

二、以實力應萬變，從 ICH 協調角色看到的面向

這次會議轉換角色，以 ICH 協調者身份參加，肩負任務與工作組專家不同，過去 3 年待在工作組像是在練兵操演，專注於特定專業議題，與工作組團隊一同撰寫指引，討論內容講求深度；這次像是直接上戰場，各種議題都可能隨時拋出來在場邊交流討論，從臨床試驗、藥品審查、追溯追蹤到人工智慧運用等多元面向，談話內容講求廣度，挑戰過往累積的經驗，感謝同行長官們踩著堅毅而穩定的步伐，主動出擊交流，隨機應變各種提問，並在 Caucus 會議為本署工作組專家解惑，作為成員有力的後盾，帶領團隊深化國際連結。

三、從經驗中建立再次挑戰的底氣

本次 MedDRA 指導委員會提名所繳交的文件尚顯單薄，透過參加會議過程，觀察及詢問到一些資料可作為未來撰寫的參考，包含 ICH 會員大會上，MedDRA 出席代表介紹的近期執行成果，其簡報內容可快速掌握該組織發展重點、把組織章程一條一條拿出來臚列該國已執行的事項，藉以增加文件內容及說服力，同時，在長官的提醒下，意識到過往申請國際組織經驗的價值，本署於近年成功申請加入 ICMRA，當時由國合夥伴奕靚撰寫的提案資料，即為重要的參考範本。下一輪 MedDRA 指導委員會代表預計於三年後改選，藉由此次會議所蒐集的資訊與回饋，作為調整提名內容與策略的重要基礎，累積未來挑戰提名的實力與底氣。

附錄一、向 IPRP 大會報告的簡報資料



Regulatory Update TFDA, Chinese Taipei

Meeting of the IPRP Management Committee
Madrid, Spain
14-15 May, 2025



Regulatory Update TFDA, Chinese Taipei

❖ Significant Announcement of Regulations

1

- **Regulations of Regenerative Medicinal Product Traceability and Documentation** (Draft) (2025. 01.15)

This draft is expected to promote the safety and traceability of regenerative medicine products, safeguarding the health and interests of patients.

2

- **Regulations on Regenerative Medicinal Tissue and Cell Provider Recruitment Advertisement** (Draft) (2025. 02.06)

This draft is expected to establish consistent and clear advertising guidelines to prevent misleading or improper inducement of tissue and cell donors.

3

- **Regulations of Regenerative Medicinal Tissue and Cell Provider Consent** (Draft) (2025. 02.13)

This draft is expected to ensure that tissue and cell donors fully understand the associated risks, intended uses, and their rights, thereby safeguarding their right to informed consent

2

❖ Significant Announcement of Guidelines

1

RWD Study Designs- Considerations and Key Points for Registry based Study (Draft) (2024.05.09) Final (2024.12.3)

This guideline is meant to provide key suggestions for the industries when designing Registry-based Study and to help support the development of medicinal products.

2

Guidelines for Post-Market Changes of Topical Semisolid Preparations (Draft) (2024.06.17) Final (2025.1.17)

This guideline would provide suggestions for post market semisolid new drugs or generics on the changes of excipients, manufacturing sites and manufacturing machines, etc.

3

Revised The Abbreviated Review Process for Multinational and Multi-center Clinical Trials (Draft) (2025.03.20)

This revised process is established to enhance the efficiency of reviewing MRCT IND applications for first-in-human cases.

3

❖ Significant Updates of ICH Guideline Implementation

To further improve and promote the implementation of the ICH guidelines, TFDA, Chinese Taipei has continuously translated several guidelines into Chinese and publicly announced them to the industries.

1

ICH guideline **E10** on Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials (Draft) (2024.07.05) Final (2024.12.31)

2

ICH guideline **M3(R2)** on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals and **17 Safety Guidelines** (Draft) (2024.09.23) Final (2025.01.03)

3

ICH guideline **E8(R1)** on General Considerations for Clinical Studies (Draft) (2024.08.16) Final (2025.03.03)

S1A, S1B(R1), S1C(R2),
S2(R1), S3A, S3A
(Q&A), S3B, S4, S5(R3),
S6(R1), S7A, S8, S9, S9
(Q&A), S10, S11

4

Meetings, Workshops and Training

- ICH **E10** Guideline Training Lecture, June 4th, Taipei City and June 4th, Taichung City TFDA, Chinese Taipei
- ICH **M10** Guideline Training Lecture, September 5th, Taipei City and September 19th, Taichung City TFDA, Chinese Taipei
- 2025 APEC Good Registration Management Center of Excellence Workshop, August 26 to 28, Taipei City, TFDA, Chinese Taipei

5

Leadership changes

The new Director-General of TFDA, Chinese Taipei, Dr. Chih-Kang Chiang, assumed office on February 28, 2025.

Education

- Ph.D. Graduate Institute of Toxicology, National Taiwan University
- M.S. College of Law, National Chengchi University

Personal Experiences

- Attending Physician and Director Hemodialysis Division, Department of Integrated Diagnostic and Therapeutics, National Taiwan University Hospital
- Professor and Director Graduate Institute of Toxicology, College of Medicine, National Taiwan University



6

附錄二、本署 DRA 會議簡報

Taiwan Food and Drug Administration Ministry of Health and Welfare

Reliance Pathways
in Taiwan FDA

DRA Meeting in Madrid
12 May 2025

 衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration
<http://www.fda.gov.tw/>

1

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.

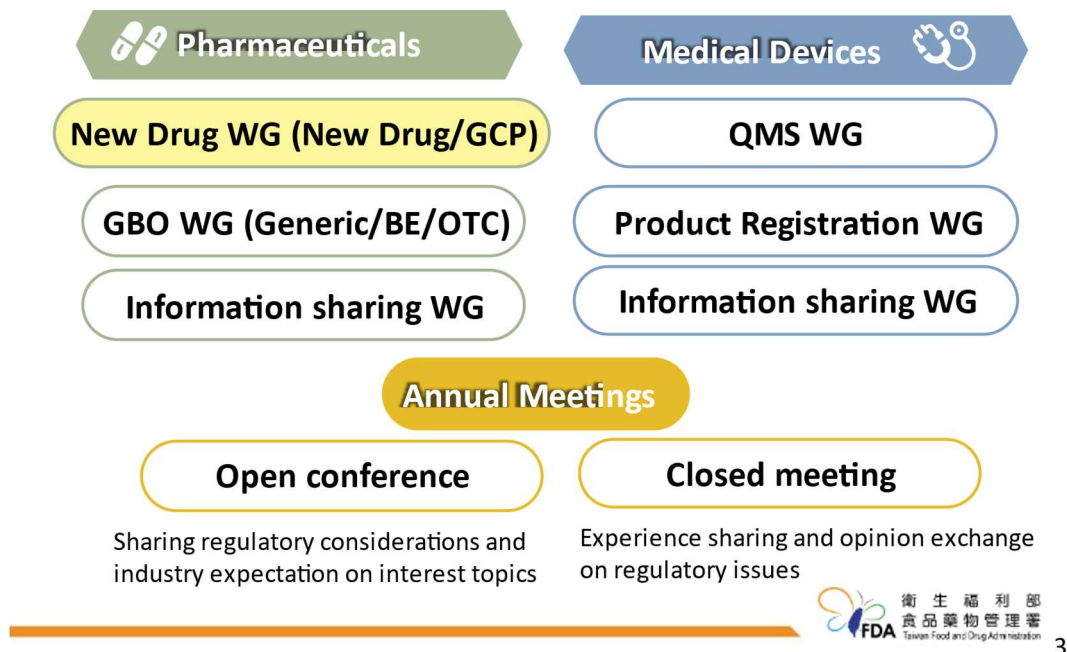
Between TFDA & MHLW/PMDA

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

2

2

Activities under the Framework of the Cooperation on the Medical Products Regulation



3

Reliance Pathways

Abbreviated Review for NDA

- Application for New Chemical Entity (NCE) NDA;
- 180 days of review time for those with approvals by two of three regulatory agencies (US FDA, EMA or MHLW) within one year
- No ethnic difference in the clinical trial data

Simplified Dossier of CMC for registration of drug substances

- Applying for Drug Substance Registration (except sterile, biotic)
- Reliance on EDQM the synthetic scheme EDQM approved;
Written Authorization to Access EDQM review report;
- Declaration for the consistence; CoA (at least 3 batches)

FDA 衛生福利部 食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

4

Reliance Pathways

Abbreviated Review for IND

- Application for a clinical trial of a drug conducted under the same protocol has been approved by A10 countries, which include Germany, US, UK, France, Japan, Switzerland, Canada, Australia, Belgium, and Sweden;
- Involving participation from a medical center level hospital in Taiwan;
- 15 review days;
- Does not apply to first-in-human trials (under drafting to involve) or cell/gene therapy.

附錄三、新加坡 HSA DRA 會議簡報【密】

附錄四、會議照片



ICH 會員大會全體出席者



本署與財團法人醫藥品查驗中心(CDE)專家代表於會後召開 Caucus Meeting



Caucus Meeting 會後合影



本署與新加坡 HSA 出席代表於 DRA 會後合影



本署與美國、巴拉圭、奈及利亞出席代表參加 IPRP 自費晚宴



本署與 Thai FDA 出席代表於 IPRP 會上合影

出國報告(出國類別：開會)

ICH M13 工作組 2025 年第 1 次實體會議 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：西班牙

出國期間：114 年 5 月 8 日~114 年 5 月 16 日

報告日期：114 年 7 月

摘要

本次會議旨在就 ICH M13C 指引之撰寫與整合進行深入討論，針對高變異性藥品 (Highly Variable Drugs, HVDs)、治療指數狹窄藥品 (Narrow Therapeutic Index Drugs, NTIDs) 及生體相等性 (BE) 之複雜試驗設計進行技術性協和，推動 M13C 指引內容之形成與共識建立。

(一) 主要討論重點如下：

1. 高變異性藥品之 BE 評估策略：評估 RSABE 與 ABEL 方法之適用性，多數與會者支持取消個體變異擴張上限之限制 (50% capping)，並探討使用連續函數作為方法切換機制 (fallback rule)。
2. 治療指數狹窄藥品之試驗設計：建議以 replicate design 為首選設計方式，受試者人數無須強制下限，惟須確保統計力充足。對方法選擇之變異門檻，支持以 $\sigma_{w0} = 0.294$ 作為區分標準。
3. 空腹與隨餐試驗條件之設定：依據藥品吸收特性及仿單資訊，採風險導向原則判斷是否需執行 fasting 與 fed 條件 BE 試驗，無須一律要求雙條件設計。
4. 早期暴露指標納入之原則：Tmax 或 partial AUC 僅於具臨床意義或仿單列明時納入評估，且若變異性高，應配合 replicate design 強化試驗精確性。
5. 統計模型與變異處理：確認 σ_{WR} 為估計值，並以連續變異評估模型過渡，避免僵化門檻設限造成審查與設計不一致。

(二) 指引內容規劃與整合：建議主體條文聚焦於原則性說明，統計設計細節如 Potvin 方法置於附錄說明，各監管機關將另補充實務指引與 Q&A 資訊。

(三) 結論

1. 建議維持彈性原則與統計基礎之科學設計，避免不必要之規範化。
2. 鼓勵強化模型透明度與跨區域一致性，以提升業界可預測性與執行可行性。
3. 支持整合多方技術意見與模擬資料，作為未來指引形成的重要依據。

(四) ICH M13 系列指引目前進度與後續規劃

1. M13A 指引已完成 步驟 5 程序，正式發布並已於部分區域施行。
2. M13B 草案進入步驟 3 公開諮詢程序，預計於 2026 年完成步驟 4。
3. M13C 初稿研擬中，將於 2025 年 11 月召開實體會議深化技術討論與章節整合。

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.13
---------------	------

附錄

壹、工作規劃與期程.....	p.19
----------------	------

貳、與會代表清單.....	p.21
---------------	------

參、活動照片	p.23
--------------	------

本文

壹、目的

生體相等性試驗 (Bioequivalence, BE) 在確認學名藥與原開發藥品具療效相等性上扮演關鍵角色，同時也廣泛應用於新藥開發歷程中，包括劑型開發、單位含量擴增、商品化製程調整以及上市後製程變更等技術變更的驗證。BE 試驗的設計與評估標準的國際協和，有助於新藥與學名藥之全球同步開發與上市，對提升藥品可近性與法規可預測性具高度實務意義。

目前全球多數主要法規機關，包括美國 FDA、歐盟 EMA、日本 PMDA 及世界衛生組織 (WHO)，均有發布生體相等性試驗指引供產業參考。雖然整體設計原則相近，但在某些技術細節上仍有差異，例如是否須涵蓋空腹與餐後兩種給藥條件的試驗，及其試驗結果的納入標準與判定原則等。因此，國際醫藥法規協和會 (International Council for Harmonisation, ICH) 於 2020 年成立 M13 工作小組，由美國 FDA 的 Lei Zhang 擔任撰稿代表，歐盟 EMA 的 Jan Welink 擔任法規主席，負責制定全球一致性的 BE 評估技術指引。M13 指引系列共分為三部分，M13A：聚焦於口服速放固體製劑之 BE 試驗設計與統計，M13B：針對新增單位含量的 BE 免除條件及可替代試驗設計，M13C：涵蓋高變異性藥品 (Highly Variable Drugs, HVDs)、治療指數狹窄藥品 (Narrow Therapeutic Index Drugs, NTIDs) 及複雜的 BE 試驗設計如調整性設計 (Adaptive Design)。

本次出國係參與 ICH M13 工作小組之第六次實體會議，旨在履行我國作為 ICH 成員國之國際義務，實質參與 M13 系列指引之制定與協和過程，掌握各成員機關與業界對 BE 評估技術標準之最新發展與政策方向。本次會議討論重點包括：高變異性藥品之比例調整 BE 的方法 (如 RSABE、ABEL) 選擇條件與統計模型、NTIDs 之試驗設計與受試者人數建議、空腹與隨餐條件試驗的適用原則、早期暴露指標 (Tmax、partial AUC) 之納入時機、個體內變異 (σ_{WR}) 門檻處理與方法切換機制 (fallback rule)、點估計值 (GMR) 限制、以及技術性附錄內容之安排等。

藉由實地參與此次工作會議，不僅有助於掌握 BE 技術標準的演進趨勢與政策導向，更有助於強化我國在國際技術規則制定中的貢獻角色，並作為我國後續修訂生體相等性評估相關規範與審查標準的重要依據，以提升國內法規體系與國際規範之接軌程度，強化審查制度的科學性、標準性與國際化。

貳、過程

一、行程及會議議程

日期	活動	預定議程/議題
5月8日	啟程	
5月10日(週六)	M13C 指引初稿討論	➤ 蒐集 M13C-HVD 及 NTI 初稿意見
5月11日(週日)	M13C 指引初稿討論 M13 工作組聚餐	➤ IGBA 報告產業 HVD 資料 ➤ FDA 報告法規常數(Regulatory constant)模擬結果
5月12日(週一)	M13C 指引初稿討論	➤ 討論 FDA 主導之 NTI 初稿修正 ➤ 研擬向大會報告的方向
5月13日(週二)	M13C 指引初稿討論 ICH 晚宴，晚上 7-9 點，以春天為主題	➤ 修正大會簡報內容 ➤ 討論請益臨時生物統計專家之議題與領域
5月14日(週三)	M13C 指引初稿討論 臨時統計專家會議	➤ 向大會報告工作組進度及後續規劃。 ➤ HVD 及 NTI 議題總結 ➤ 其他 M13C 指引相關議題討論
5月15、16日 (週四、五)	返程	

二、會議概況

- (一) 國際醫藥法規協和會(ICH)於 2020 年成立 M13 工作小組，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 2024 年 7 月達步驟 4，目前屬步驟 5；M13B 則關注於新增單位含量的 BE 免除條件及相關事項，於 2025 年 3 月達步驟 2，目前屬步驟 3 公眾意見諮詢中。M13C 著墨於包括 1) 具個體內高變異性藥品、2) 治療指數狹窄藥品，以及 3) 複雜 BE 試驗設計和數據分析等議題，是本次會議的重點。
- (二) 本次於西班牙馬德里的會議，是繼韓國仁川、加拿大溫哥華、捷克布拉格、日本福岡、加拿大蒙特婁會議，工作組所進行的第 6 次實體會議，是工作組成立後第 126~130 次會議。計有 41 人參加，包括 26 位參加實體會議，15 位以線上方式參加，首次以實體方式參與的新成員(7 人)，名單詳如附錄貳。

三、研習重點摘要

(一) 高變異性藥品 (HVDs) 的 BE 範圍

高變異性藥品 (Highly Variable Drugs, HVD) 之所以會引發一連串的討論，是因為在藥動學參數 (如 C_{max} 和 AUC) 上具有高度體內變異性 (通常指受試者內變異 $CV_{WR} > 30\%$)，對「生體相等性試驗」(Bioequivalence, BE) 設計與審查帶來了多重挑戰：

1. 傳統 ABE 方法無法有效處理 HVD

傳統 BE 評估方法 (Average Bioequivalence, **ABE**) 使用固定接受區間 (80.00 – 125.00%) 來比較試驗藥品與對照藥品。對 HVD 而言，這種固定範圍過於嚴格，導致需要非常大的樣本數才能達成統計檢定力 (power) 和通過標準，在實務上幾乎不可行或成本過高。

2. 為解決 ABE 的限制，提出以 Coefficient of Variation of Within-subject for the Reference treatment (CV_{WR}) 為基礎的比例調整法 (Scaled Bioequivalence, 如 ABEL 和 RSABE)：

- (1) **ABEL** (Average Bioequivalence with Expanding Limits)：依據觀察到的 CV_{WR} 動態地擴大接受區間，理論上能在不犧牲型一誤差 (TIE) 的前提下，提高通過率。
- (2) **RSABE** (Reference-Scaled Average Bioequivalence)：美國 FDA 採用的版本，理論上考慮了對照藥品的變異性，但在實務與模型設定上產生許多爭議。
- (3) 上述不同方法在實務應用上引發諸多爭議，主要包括：型一誤差 (TIE) 控制的適切性、上限放寬的限制設定是否具科學依據、統計方法之差異、模型的可理解性與溝通困難，以及方法在不同管制區間的適用性與一致性等問題。為了釐清這些技術爭點並凝聚共識，因此本次特別透過實體會議、面對面交流的方式進行深入討論。

(二) 放寬生體相等性信賴區間上限之限制 (Capping)

1. 國際學名藥與生物相似藥協會 (International Generic and Biosimilar Medicines Association; IGBA) 模擬分析結果

- (1) 根據 IGBA 提供之模擬結果，當受試者內變異係數 (CV) 超過 50% 時，若依現行 EMA 所採用之 ABEL 方法，雖然區間得以放寬，仍有所限制 (capping)，將導致樣本數需求大幅上升，對試驗設計與執行產生實質衝擊。
- (2) 以 $CV = 100\%$ 為例，若採用美國 FDA 採行之 RSABE 方法 (無 capping 限制)，僅需 38 名受試者；反之，採用 EMA 之 ABEL 方法 (設定 50% 上限)，則需達 68 名受試者，差異約 30 人，相當於額外執行一場 2×2 交叉設計試驗 (若每期採樣 50 件樣本，總生物分析樣本量約為 2,400 件)。

2. 實務與策略考量

- (1) 當內變異係數低於 50% 時，是否設置 capping 對樣本數之影響相對有限；惟當

CV 超過 50% 時，capping 對試驗規模、執行可行性與業界參與意願即產生顯著影響。

- (2) 從科學角度來看，目前缺乏充分實證支持信賴區間放寬的限制，其依據多屬政策性或風險管理考量。
- (3) 臨床層面亦受波及，特別是在使用部分 AUC (partial AUC) 作為生體相等性指標時。該指標之受試者間變異 (inter-subject variability) 常超過 100%，在此情況下，EMA 所規定之區間放寬限制 (50%) 幾乎無法適用，導致試驗難以達成 BE 標準，進而限縮其臨床與法規評估價值。

3. 中心值偏離與潛在操縱風險考量

- (1) 有意見指出，若放寬接受區間，產業可能藉由設定不利之幾何平均比 (如 $GMR = 0.80$) 以擴張信賴區間、達成 BE 標準，進而產生潛在「操縱風險」。
- (2) 然而，實務上多會搭配設置「點估計值約束條件」(point estimate constraint)，例如 GMR 必須落於 90 – 111% 範圍內，可有效防範上述風險。
- (3) 本次模擬分析係以固定 $GMR = 0.90$ 為前提，符合現行評估規範，並未違反任何既有限制條件。

4. 會議共識與結論

與會專家普遍支持取消 M13C 初稿中所設定 50%區間放寬的限制 (capping)，認為該限制缺乏科學依據，且對於試驗可行性與產品發展形成不必要之障礙。

(三) 高變異性藥品 (HVDs) BE 受試者最低人數的要求

- 1. 受試者人數設定原則：不宜對樣本數設定硬性下限 (如 12、24 或 30 人)，應依據受試者內變異係數 (CV)、幾何平均比值 (GMR)、研究設計類型與目標統計檢定力 (Power) 等因素綜合評估。然而，對於高變異性藥品 (HVDs)，建議可參考至少 24 人作為非強制性指導原則，以提升試驗設計一致性與可靠性。
- 2. M13A 與 M13C 指引之差異：
 - (1) M13A 指引允許最低受試者人數為 12 人，係考量部分情境如先導性試驗即可證明生體相等性，適用於變異性較小的產品。
 - (2) M13C 指引適用於高變異性藥品之 BE 試驗，採用 RSABE 或 ABEL 方法，並常搭配四 period 重複交叉設計。考量其統計模型與高變異特性，通常需較大樣本數以確保足夠檢定力與結果穩定性。模擬結果顯示：當 CV 超過 30%，通常需收納 30 – 40 名受試者，方能達成 80% 之統計檢定力。
 - (3) 實務操作考量：實際上，業界在設計高變異藥品之 BE 試驗時，極少僅採用 12 人設計，因風險過高、失敗率高，且四 period 設計下易因受試者中斷影響資料完整性。為確保試驗成功與完整性，實務上多採超額收案策略。
- 3. 多數與會專家不建議在 M13C 中設定硬性樣本數下限，建議保留試驗設計彈性，應依據產品特性與變異程度，透過模擬與統計分析合理規劃受試者人數。對於高變異性藥品，原則性建議「至少 24 人」作為設計參考基準，兼顧科學性與實務可行性

(四) 極端值 (Outlier) 之處理原則

1. 生體相等性試驗中，原則上所有數據均應納入主要統計分析，除非已於試驗設計階段預先規劃，並依據科學合理的方法明確界定為極端值 (outlier)。常見可接受的方法之一為使用 studentised residual，大於 3 者可視為極端值；但不應強限制定使用單一方法。亦不建議對資料進行反覆刪除；如有疑慮，應透過敏感度分析 (sensitivity analysis) 評估其對變異性 (如 CV) 的影響。
2. 建議納入指引之語句：「極端值應僅能依據事前規劃且科學合理之方法進行排除。例如，可採用 studentised residual > 3 作為判定依據。不得進行反覆刪除，並建議進行敏感度分析以評估其對分析結果之影響。」

(五) 治療指數狹窄藥品 (NTI drugs) 之 BE 重複設計與試驗期數考量

1. 是否應要求試驗藥品 (Test product, T) 與對照藥品 (Reference product, R) 皆進行重複給藥設計。若試驗目的僅為估算對照藥品之受試者內變異 (WSV)，則可考慮僅對照品重複給藥。
2. 若 T 與 R 均進行重複給藥，將需採用完整四期交叉設計 (如 TRTR 或 RTRT)，此類設計雖具統計優勢，惟可能導致受試者負擔加重，並增加試驗執行之複雜性與成本。
3. 為兼顧統計效率與試驗負擔，三期設計 (例如 TRT 或 RTR) 被視為合理的折衷方案。該設計可估算對照藥品之 WSV，並支援基於變異比例調整的生體相等性分析。
4. 根據美國 FDA 要求，試驗中應檢查 T 與 R 製劑間之變異比值 (即 $\sigma_{WT} / \sigma_{WR}$)。若該比值超出規定範圍，將可能導致試驗無法通過生體相等性評估，進而需進行配方調整或重新試驗，已有相關實務案例可供參考。
5. 無論是三期或四期設計，其本質仍為單一研究、兩序列交叉設計 (two-sequence crossover study)，而非兩個獨立試驗，應避免混淆。

(六) 治療指數狹窄藥品 (NTI drugs) 須否同時進行空腹與隨餐 BE 試驗

1. 多位與會者建議，NTI 藥品是否需同時執行空腹與隨餐 BE 試驗，應參據 ICH M13A 所建議之風險導向原則進行判斷，而非一律要求兩種條件皆進行。除非存在仿單記載、安全性顧慮或臨床已知風險，否則不應無差別施行雙重試驗。支持依 M13A 原則執行之理由：
 - (1) 法規一致性與設計簡化：採用 M13A 所建構之風險判斷架構，有助促進國際法規協調，並簡化試驗設計與執行。
 - (2) 無重大上市後安全疑慮：目前多數僅執行空腹試驗之 NTI 藥品，上市後並未顯現顯著安全問題。
 - (3) TDM 臨床補償機制：多數 NTI 藥品臨床上採用治療藥物監測 (TDM)，可即時調整劑量，補償可能之吸收變異。

(4) 無新科學證據推翻現行實務：目前尚無實證資料顯示需改變現行僅空腹試驗即可的作法。

2. 對全面放寬試驗條件的審慎意見

- (1) 部分主管機關認為，NTI 藥品因具較高風險，應較一般速放劑型（IR）藥品採取更嚴謹的 BE 評估標準。
- (2) FDA 觀點：隨餐條件下可能影響吸收行為，雖 IR 藥品不一定需隨餐試驗，但 NTI 藥品在隨餐可能導致吸收變異，產生臨床上意義的差異。
- (3) 以風險與病人安全為核心，FDA 強調決策應基於科學風險評估與病人安全保障，不應僅以降低法規負擔為優先考量。

3. 實務考量：產品可近性與資源配置

- (1) 試驗負擔與實務挑戰，當前 BE 試驗已普遍轉向重複設計（replicate design）。若再強制要求空腹與隨餐兩種試驗，將大幅增加試驗成本與時程，特別是在不接受國外參考製劑的市場如中國、印度等地區。
- (2) 多方意見指出，過度試驗要求將限制藥品可近性，延後核准時程，對資源有限或需重複開發的市場尤其不利。

4. 共識與後續建議：

- (1) 針對狹窄治療指數藥品是否應同時進行空腹與隨餐兩種生體相等性試驗，目前尚未形成明確共識。
- (2) 多數與會者傾向以 ICH M13A 中之風險導向原則作為試驗條件選擇依據，避免無差別施行雙重試驗。僅在具體臨床風險、配方特性或仿單要求下，才額外要求隨餐試驗。
- (3) FDA 建議為進一步強化決策依據，應納入現有 ANDA 資料進行分析。可利用美國 FDA 及中國 NMPA 現有 ANDA 資料庫進行次級資料分析（secondary analysis），以探討：
 - 對於僅執行空腹 BE 試驗之 NTI 藥品，其上市後的安全性與有效性資料，是否存在可能風險或缺乏足夠保障。
 - 隨餐試驗是否能提供額外臨床價值；
 - 實際通過率與變異程度，是否足以支撐放寬或強化現行規範；
 - 不同試驗設計對 T/R 差異與型一誤差的影響。

(七) 治療指數狹窄藥品新增含量，需否採用不同於 M13B 的 BE 免除標準

1. 關於 NTI 藥品新增含量時是否應採用不同 M13B 的生體相等性（BE）免除標準，多數成員於以下兩項調查問題中表達意見：
 - (1) “Do you currently have different criteria of additional strength waiver for NTI?”
 - (2) “Do you think if we should have the same or different criteria for NTI drugs for additional strength waiver considering criteria laid out in

M13B?” “

- (3) 多數成員認為 M13B 所採納之「高風險 vs. 非高風險配方」分類架構，已能涵蓋 NTI 藥品在新增單位含量時之管理需求，無需另訂針對 NTI 藥品的專屬 biowaiver 規範。
2. 雖目前無需增訂專屬標準，多數成員亦表示，若未來出現新證據顯示 NTI 藥品在特定情境下（例如賦形劑變更、biowaiver 適用條件差異，或新增單位含量導致之顯著臨床風險），則可再行討論是否需引入更嚴謹的 BE 免除原則，以確保病患安全與臨床一致性。
3. 對於初稿中是否需要同時進行空腹與隨餐試驗的語句過於模糊，造成學名藥產業的實務疑慮，對學名藥廠商來說，幫助不大，甚至可能造成困擾。建議如下方式修正：
 - (1) 語句更清晰，最好可以舉出何種情況需進行兩種試驗，何時僅需空腹即可。
 - (2) 或明文指出：「除非另有產品專屬指引（PSG）規定，應依據 M13A 決定是否需進行空腹與隨餐試驗」。
 - (3) 若有特例，應由機關在 PSG 中明確說明理由（如安全性疑慮、已知食物交互作用等）。
 - (4) 目前並非所有國家或地區都有產品專屬指引，但例如美國與歐盟已有相關資料可供產業參考。因此即使尚未全球統一，也仍能提升預測性與透明度。
 - (5) 最重要藥的是，PSG 應與 ICH 通則一致，但其存在正是為了處理一般指引無法涵蓋的產品特性，兩者不應衝突，而是互補。

(八) 大會簡報內容摘要

1. 2025 年 5 月在西班牙馬德里 ICH 會議中，M13 專家工作小組（EWG）向大會所做的簡報，概述 M13 系列指引的進度與規劃：
 - (1) **M13A**：針對速效型口服固體劑型之生體相等性（BE）試驗設計與分析標準，已完成步驟 5，並由 FDA、美國、歐盟、瑞士、英國與日本等 5 個機關實施，其餘成員仍在實施中或未實施。
 - (2) **M13B**：聚焦於新增單位含量的 BE 免除（biowaiver），目前處於步驟 3 公開諮詢階段，自 2025 年 3 月開始，預計至 9 月結束。步驟 4 預計於 2026 年 6 月達成。
 - (3) **M13C**：針對窄治療指數（NTI）、高變異性（HVD）藥品與其他複雜設計的 BE 試驗，已於 2025 年 2 月啟動，目前仍處於步驟 1 草擬階段，並於本次會議進行首次實體討論，涵蓋初步草案、技術挑戰與與統計專家協作之計畫。
2. 並請求管委會(MC)同意 M13 小組在 2025 年 11 月再次召開實體會議。彙整 M13B 意見並持續廣新 M13C 擬稿，未來也將提出新的工作計畫與會議申請。

(九) 調整性試驗設計(Adaptive design)、檢定力設定與指引撰寫之討論

1. 主文建議以原則性內容為主，避免過度技術化，可將統計方法細節與範例放於附錄。
 - (1) 指引應明確說明模擬支持性的方法在何種條件下可被接受，以消除業界疑慮。

(2) 建議釐清 COVID-19 中所採用調整性設計方法之適用性與規範延續性，以利未來應用。

2. 調整性設計可於試驗進行期間依據累積資料執行預先規劃之調整，以提升效率與倫理性，對於高度變異（HVD）及窄治療指數（NTI）藥品尤其重要。應用範疇涵蓋樣本數重估、中期分析及試驗提早終止等，同時強調須確保試驗完整性與控制第一型錯誤（Type I error）。調整性設計初稿亦彙整 Potvin、Montague、Fuglsang 等統計方法，並提出是否納入正文或附錄供後續問卷調查使用。

3. 修正方向

- (1) 技術細節放入附錄，如 Potvin 統計方法應列於附錄，避免本文過多技術敘述。
- (2) 建議蒐集實際成功與不成功案例，有助業者理解可行性與潛在風險。
- (3) 強化 HVD 與 NTI 應用連結，呼應 M13C 目標。
- (4) 整合國際技術參考資料，彙整 EMA、Health Canada 等已發布之相關文件與 Q&A，提供申請者協和的參考來源。
- (5) 簡化措辭、去除冗語：部分敘述應簡化或優化（如有關「stakeholder 接受度」之段落），以聚焦核心內容。

(十) M13C 指引標題與目錄暫定如下

- 1. 標題：速放固體口服製劑之生體相等性：試驗設計與數據分析之補充考量
- 2. 目錄（Table of Content）

(1) 緒論

- 1.1. 目標
- 1.2. 背景
- 1.3. 適用範圍

(2) 特殊 BE 試驗設計與/或數據分析方法

- 2.1. 重複設計（Replicate Design）
- 2.2. 調整性設計（Adaptive Design）

(3) 特定主題探討

- 3.1. 高變異性藥品（Highly Variable Drugs）
- 3.2. 狹窄治療指數藥品（Narrow Therapeutic Index Drugs）
- 3.3. 早期暴露（Early Exposure）
 - 3.3.1. 部分曲線下面積（partial AUC, pAUC）
 - 3.3.2. 達最高濃度時間（T_{max}）
- 3.4. 缺漏資料之處理

(4) 文件與報告要求

(5) 名詞解釋（術語表）

(十一) 早期暴露指標應用之判斷原則

- 1. 是否納入 early exposure 指標，應以「是否具臨床意義」為主，非單依仿單中標示。

2. FDA 常根據創新藥臨床資料判定是否需 **early exposure** 指標，並於產品專屬指引（PSG）中反映。
3. 相關文獻與 PK/PD 模型（如 **ibuprofen**）可協助評估早期指標與臨床效益的關聯性。
 - (1) 適應症與臨床相關性：T_{max} 差異之臨床意義視適應症而定。例如對退燒等指標可能無顯著影響，但對偏頭痛、焦慮等需快速起效之藥品則具重要性。建議於新藥審查階段即明確評估「起效時間」是否為關鍵療效，並在仿單中載明。
 - (2) 仿單資料與 BE 評估的一致性：僅標示 T_{max} 並不足以支持 BE 試驗採用 **early exposure** 指標。若仿單中明確指出「何時起效」並與療效相關，如「2 小時內無效可補服」等，則可視為使用依據。
 - (3) 若臨床證據與產品仿單無法支持快速起效的臨床意義，則應避免要求不必要的 BE 指標或試驗設計。

(十二) T_{max} 與 Partial AUC 於 BE 評估的應用與挑戰

1. 實務挑戰

- (1) 若同時納入 T_{max} 與 partial AUC，主管機關可能要求兩者皆分析，即便申請人僅選擇其中之一。
- (2) Partial AUC 通常變異性較高，無重複設計下較難通過 BE 標準。

2. 試驗設計建議

- (1) 若使用 partial AUC 為主指標，應採重複設計（replicate design）因應其高變異性。
- (2) 若以 T_{max} 為主指標，試驗樣本數應基於 T_{max} 變異性估算，其變異性可能高於 C_{max} 與 AUC。

參、心得及建議

一、EMA 與 FDA 在高變異性藥品生體相等性評估方法上的差異

(一) 比較表

項目	歐盟 ABEL 方法	美國 FDA RSABE 方法
設計需求	全或部分重複設計	全或部分重複設計
評估依據	擴張後的 90% CI 檢定 (基於 TOST ^{註1} 法則)	檢定線性化標準是否小於 0 (基於混合效應模型 ^{註2})
擴張公式	上下限 = $\exp(\pm k s_{WR})$, $k = 0.760$	上下限 = 80 - 125% (若未擴張), 或依據 σ_{WR} 調整
區間放寬上限 (Capping)	☑ 有 (67.70% - 150.00%)	✗ 無 (以 $\sigma_{W0} = 0.25$ 擴張, 不設明確上限)
點估計值要求 PE constraint	☑ 是, 點估計值 (PE) 必須落在 80.00 - 125.00% 之間	✗ 否
型一誤差控制 (TIE)	良好 (由 TOST + PE 限制共同控制)	不穩定, 可能顯著膨脹
臨床端可解釋性	高 (標準清楚明確, 臨床易理解)	低 (等效判定條件為「是否 < 0」, 臨床不易理解)
模型穩定性	穩定	受試者內變異係數 < 0.294 時, 因資料不平衡易導致模型不穩定
方法透明性	高 (明確定義的界限與計算公式)	低 (模型複雜)

註 1: TOST, 全名為 Two One-Sided Tests, 意指進行兩個單尾檢定, 來確認試驗藥品與對照藥品之間的差異是否落在預先設定的信賴區間內。即對幾何平均比值的 90% CI 做兩側檢定, 傳統 TOST 90% CI 落在 80 - 125%。

註 2: 混合效應模型同時考慮固定與隨機效應的統計模型, 例如 PK 值 (如 $\log(AUC)$) = 製劑效應 (fixed) + 序列效應 (fixed) + 期別效應 (fixed) + 受試者效應 (random) + 誤差, 優點是處理複雜資料結構、考慮個體差異、提高估計準確性

(二) 重複設計

指同一位受試者在試驗期間會服用同一製劑兩次以上 (即重複給藥), 以便計算該製劑在個體內的變異性。分為全重複設計或部分重複設計, 比較如下:

項目	Full Replicate	Partial Replicate
試驗藥品(T)重複?	☑ 是	✗ 否
對照藥品(R)重複?	☑ 是	☑ 是
常見設計序列	RTRT	TRR

	TRTR TRRT RTTR	RRT RTR
對照藥品的個體變異 可估 σ_{WR} ?	☑ 是	☑ 是
試驗藥品的個體變異 可估 σ_{WT} ?	☑ 是	✗ 否
典型序列數(P)	4	3
統計彈性	高	中等
適用於 EMA ABEL / FDA RSABE ?	☑ 是	☑ 是
試驗複雜度	較高	較中等

(三) 核心爭點

1. 對照藥品的受試者內標準差 σ_{WR} ，應視為估計值而非固定常數。因為 σ_{WR} 是從 replicate 設計的生體相等性試驗中，透過混合效應模型 (mixed-effects model) 所推估而來，本身具有統計誤差，並非真實且已知的值。
2. 若錯誤地將 σ_{WR} 當作固定值，並以 $CV = 30\%$ (即 $\sigma_{WR} \approx 0.294$) 作為啟用比例調整 (scaled bioequivalence) 方法的嚴格分界，將可能產生幾個問題：
 - (1) 型一誤差控制失衡：在邊界附近，檢定方法可能突然從 TOST 切換至 RSABE，導致型一誤差膨脹或保守，破壞檢定的一致性。
 - (2) 方法不連續性：當 σ_{WR} 接近 0.294 時，生體相等性結果可能因極小的估計差異而產生「通過」與「未通過」的跳躍，降低決策穩定性。
 - (3) 判讀不透明與實務困難：法規審查與軟體實作上會難以解釋與執行，尤其在樣本數較少或變異性模糊時。
3. 因此， σ_{WR} 應始終視為統計估計值，由模型自動導引是否適用 scaled BE 程序，並透過 fallback 規則確保統計檢定的平滑過渡與錯誤控制，提升方法的透明度與實用性。

(四) 高變異藥品與第一類型錯誤 (Type I Error, TIE)

1. 參據 Helmut Schütz 於 2024 年 4 月在全球生體相等性協調倡議會議上發表的文章，透過比較 EMA 的 ABEL 與 FDA 的 RSABE 方法，指出 RSABE 在 TIE 控制方面明顯不足 (例如，當 CV_{WR} 為 30% 時，24 名受試者下 TIE 達 13.35%，遠高於 ABEL 的 8.04%)。報告進一步分析了不同校正方法 (如 Howe-ABEL、調整 α 值) 對 TIE 控制的成效，並質疑 FDA 所採「理想消費者風險模型」的合理性。
2. 該文主張應棄用 RSABE，改採可更好控制 TIE 且具透明度的 ABEL 方法，同時建議取消 ABEL 的放寬信賴區間的上限規定；並建議應考慮引入偏誤修正與 α 調整的方法以達成科學合理且可接受的生體相等性評估。

二、 EMA 與 FDA 對於治療指數狹窄藥品之 BE 策略比較

(一) 比較表：

項目	FDA	EMA
BE 接受區間	AUC：90.00% - 111.11% Cmax 視情況可能更嚴格	AUC：90.00% - 111.11% Cmax：通常 80.00% - 125%
受試者個體內變異 within-subject CV	$\leq 30\%$ ，RSABE 可使用，且設定變異比值 ≤ 2.5 標準。	不允許因高變異性而放寬 BE 區間。即使 CVWR $> 30\%$ ，AUC 仍必須固定在 90 - 111.11%。Cmax 若採放寬區間，必須有臨床資料佐證其無重大影響。
點估計值限制 GMR test/reference	必須落在 90.00% - 111.11% 內	沒有明文要求 GMR 必須落在 90-111.11%。
空腹或隨餐條件試驗要求	多數情況需空腹與隨餐皆執行	並無特別針對 NTID 規定強制採用 fed 或 fasting，但須根據對照藥仿單的給藥方式與藥品特性來決定試驗設計。
受試者人數	根據變異與 GMR 設計，無硬性下限；實務上通常 > 24 人	並沒有明文規定最低受試者人數，受試者人數必須基於統計計算（power analysis）決定。
TSD（Two-Stage Design）應用	可接受，常搭配 RSABE 模型與樣本數重估，對介於邊緣情況較具包容性。	可接受，須預先規劃並控制型一錯誤，方法較易操作。

(二) 變異性的門檻與策略探討

1. 建議以對照藥品之變異程度作為基礎，劃分三個分層設計策略：

- (1) 低變異 ($CV_{WR} < 10\%$ 或 $\sigma_{WR} \leq 0.10$)：建議採窄化 ABEL 評估標準，BE 區間設定為 90.00% - 111.11%。
 - (2) 中等變異 ($CV_{WR} 10 - 30\%$ 或 $0.10 < \sigma_{WR} \leq 0.294$)：可考慮採用 RSABE 方法，並設定其放寬的接受區間不得超出傳統 BE 區間 80.00% - 125.00%。
 - (3) 高變異 ($CV_{WR} > 30\%$ 或 $\sigma_{WR} > 0.294$)：建議導入 RSABE 方法，同時為避免試驗藥品變異度過大導致假陽性結果，應額外納入變異比值條件，建議設定為：變異比值 $\sigma_{WT} / \sigma_{WR} \leq 2.5$ ，以確保試驗藥品變異性不超過對照藥品之 2.5 倍。
2. 對於高度變異產品，建議同時對 Cmax 與 AUC 採用比例調整法評估（proportional scaling），確保暴露與效能指標皆受到合理控制。
3. 為提升審查一致性與設計透明度，應明確界定各變異分層的門檻值與適用條件，避免各案適用準則混淆或產生執行落差。

三、 ICH M13 工作小組本次會議進展

(一) 會前狀態 - M13 指引三部曲

1. M13A：口服速釋製劑的 BE 試驗設計與數據分析 → 步驟 5（已完成）
2. M13B：新增含量之豁免原則 → 步驟 3（公眾諮詢中）
3. M13C：高度變異性藥品（HVD）、治療指數狹窄（NTI）藥品與 BE 試驗複雜設計 → 步驟 1（剛啟動）

(二) 本次會議進展

1. 本次為 M13 工作組第六次實體會議，亦為首次著重於 M13C 草案研擬工作。
2. 小組審閱 M13C 初稿章節，釐清疑慮與待進一步討論之區塊。
3. 安排與統計專家臨時小組（ad hoc stats group）召開會議，協助協和統計方法差異（特別針對 NTI 與 HVD）。

(三) 工作計畫與里程碑

1. 持續撰寫 M13C 草案，整合臨時統計小組建議。
2. 審閱 M13B 公眾意見。
3. 籌劃下次實體會議前的工作進度與文件準備。

(四) 結論與向執委會提出之請求

1. 本次會議成果豐碩，符合 M13 指引三階段工作計畫的進度。
2. 向執委會請求於下一次 ICH 會議安排五日實體會議，以便審議 M13B 評論意見並持續推進 M13C 研擬工作。

四、 有關 Assembly 對 ICH M13 工作組報告的意見

(一) M13 工作進展與進行多項任務能力

小組在進行 M13B 的同時，也展開了 M13C 的初步討論，展現出優秀的多重處理能力與協同合作精神，尤其是在過去一年面對挑戰的情況下仍持續前進。

(二) 對於控釋劑型的重要性

特別強調 M13 的發展，對於未來「控制釋放劑型（modified-release dosage forms）」的重要性，並指出此類議題已延後多年，預計將於 2027 年中啟動相關工作。

(三) 跨區域合作與後勤支持

讚揚來自亞洲如中國和香港的與會者克服時差參與討論，以及現場協調（如會議安排與住宿）的努力，確保會議的順利進行。

(四) M13A 的挑戰與統計學需求

提到 M13A 在發展時的挑戰，包括與其他指引不同的研究要求，以及如何降低產業負擔。同時，有與會者建議加強統計學專家的參與，但主持人也說明已有統計學者（如 MHRAI 的 David）提供協助。

(五) Q&A 文件的可能性

小組尚未決定是否需要針對 M13B 制定 Q&A 文件，會根據公眾意見結果與需求評估後再決定，並考慮其他替代方案（如非正式說明文件）以提高效率。

(六) 整體評價

多位與會者讚揚小組的效率與專業精神，尤其是在處理複雜議題下仍能進展工作，並呼籲注意後續實施過程中可能出現的理解落差。

五、 ICH M13C 生物統計專家臨時討論會議

(一) 專家諮詢的重點問題

1. RSABE 與 ABEL 方法之統計相等性：討論兩者在數學與統計推論層面是否為等價方法，並分析其在不同樣本數與變異程度下之行為與風險控制差異。
2. 是否可接受使用試驗觀察所得之 σ_{WR} 作為固定值：探討以試驗資料中估計之 within-subject variability (σ_{WR}) 直接作為放寬邊界的依據，是否符合統計嚴謹性與風險控制需求。
3. 常數值（如 0.294 或 0.25）之科學基礎：檢視目前各地區使用之法規常數設定（例如 FDA 採 0.25、EMA 採 0.294）背後之理論與實證依據，並評估是否應統一採用具統計合理性之基準。
4. 若 EMA 與 FDA 採用相同常數，是否可使兩方法結果對齊：分析方法論調整後，各地方法規結果之可比性與一致性，以及是否能提升國際間的科學協和。
5. 是否能在維持信賴區間（CI）呈現方式下，納入 σ_{WR} 估計值的不確定性：討論是否有統計方法能將估計變異本身的不確定性納入評估模型中，提升整體檢定的保守性與透明度。

(二) 專家諮詢臨時會議結論

1. 法規常數 σ_{w0} 的設定建議：與會專家傾向支持統一採用 $\sigma_{w0} = 0.294$ （相當於 30% 之變異係數 CV），以與目前歐洲 EMA 所採用之平均生物等效限縮（ABEL）模式一致。此舉可望取代原美國 FDA 於 RSABE 模式中採用之 $\sigma_{w0} = 0.25$ ，以解決在變異程度接近調整門檻時，因方法設計而造成型一錯誤率膨脹的潛在風險。此一致化的建議有助於方法論的穩定性與跨區域的規範融合。
2. 型一錯誤控制與模擬爭議：對於型一錯誤（Type I Error）的控制問題，FDA 特別澄清其 RSABE 方法在 within-subject CV 超過 30%（即 $\sigma_{WR} > 0.25$ ）時即開始適用放寬標準，並非如部分文獻誤解為須達 0.294 才起效。專家指出，此誤解凸顯出目前文獻模擬條件與實際規則間的落差，強調須進一步以模擬研究驗證各方法在不同樣本數與變異程度下之風險控制表現，以作為日後指引修訂的實證基礎。
3. 統計假設架構之明確性：多位專家指出，現行 EMA 之 ABEL 模式並未明確界定其統計假設架構，對方法的可解釋性與標準化實施不利。建議在 ICH 指引中應增列統計假設框架的敘述，包括零假設與對立假設的設定、檢定方式的選擇與錯誤控制邏輯，以提升文件的科學嚴謹性與透明性。
4. 受試者人數下限設定建議：多數專家支持對 HVD 重複設計設定最少 24 人，以確保 σ_{WR} 估計穩定。但也有聲音提醒，不宜將 24 人門檻過度僵化，以免因少數試驗退出者導致結果無效。建議保留彈性，依科學依據調整。
在樣本數的設定方面，多數與會專家支持針對高度變異性藥品之重複交叉設計設定最少 24 位受試者，以確保 within-subject variability 估計值的穩定性。然而，也有意見提醒，若將 24 人作為硬性門檻，可能因試驗期間受試者中途退出等不可控因素導致結果不具有有效性，進而對試驗造成負面影響。故建

議應保留適度彈性，允許根據試驗條件與風險評估，採科學方式調整樣本數下限。

5. σ_{wR} 估計值不確定性的處理方式：關於 within-subject standard deviation (σ_{wR}) 的估計不確定性問題，部分法規單位傾向將其視為試驗所觀察到之固定值處理，但亦有多位專家提出，應考量其估計信賴區間與誤差範圍，並在放寬標準之設定或檢定程序中納入相應的保守處理。該議題目前仍具爭議，需依賴進一步資料與跨區域共識形成後方可定案。

六、其他及後續行動項目

(一) M13C 作為補充性綜合指引之角色

1. M15 為模型導向藥物開發 (MIDD) 總體原則，先前關於 MBBE 的新主題提案已被否決，確定不涵蓋模型化生體相等性 (MBBE)。M13C 現階段亦建議不應擴展至模型方法。
2. M13C 應視為補充未涵蓋於 M13A/B 的速放劑型 BE 之指引，不適再擴充新主題如模型化 BE。
3. 生物製劑雖不屬 M13 範圍，但部分原則可視情況套用。勝肽與需劑量調整之藥品雖具特殊性（如免疫原性、安全性），但除非具廣泛應用之法規需求，暫不擬新增屬生物藥之 BE 指引內容。

(二) 後續行動項目

1. 將比對 partial AUC 與 T_{max} 作為 BE 指標時是否導致相同結論，以釐清未來採用原則。
2. 蒐集哪些藥品適合使用早期暴露指標之範例，以納入指引協助產業預期審查方向。

3. 附錄

壹、工作規劃與期程

 M13 EWG Report to the Assembly		
Work plan: Expected Future Key Milestones		
Expected Completion Date	Deliverable (M13B)	Deliverable (M13C)
May to September 2025	Public consultation on M13B Step 2 document	Draft technical document for M13C
September to November 2025	Organise and review comments received on M13B	Draft technical document for M13C
November 2025	- FTF meeting requested - Review comments to finalise M13B	Subgroup to continue on M13C in parallel
November to June 2026	Possible Q and A	Subgroup to continue on M13C in parallel
June 2026	Step 4	Focus on M13C after M13B is finalised
June 2027*		Step 2
* Work on M13B will take precedence after consultation is complete.		
WORK plan: Expected Future Key Milestones		
Expected Completion Date	Deliverable (M13B)	Deliverable (M13C)
May to September 2025	Public consultation on M13B Step 2 document	Draft technical document for M13C
September to November 2025	Organise and review comments received on M13B	Draft technical document for M13C
November 2025	- FTF meeting requested - Review comments to finalise M13B	Subgroup to continue on M13C in parallel
November to June 2026	Possible Q and A	Subgroup to continue on M13C in parallel
June 2026	Step 4	Focus on M13C after M13B is finalised
June 2027*		Step 2
* Work on M13B will take precedence after consultation is complete.		

一、已完成之重要事件

Status before the ICH meeting (1)

- **M13A is in Step 5**
 - 5 regulatory members have implemented the guidance
 - FDA, US, EC, Europe, Swissmedic, MHRA, and JFDA
 - 12 regulatory members are either in the process of implementation or not implemented
- **M13B is in Step 3**
 - Step 2 document and presentation were endorsed by ICH on March 13, 2025
 - In the process of public consultation on draft guideline
 - All groups, except Health Canada and FDA, US, have announced the commentary period closing date between June and July 2025
 - Anticipated the commentary period ends by Sept 2025

6

貳、本次(2025 年 5 月)與會代表清單

一、實體會議出席人員清單(26 人)

First Name	Last Name	Affiliated Organization	Role
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
Nilufer	Tampal	FDA, United States	Topic Leader
Lei	Zhang	FDA, United States	Rapporteur
Graham	Pennick	Global Self-Care Fed.	Topic Leader
Christine	Ficker	Health Canada, Canada	Alternate
Clare	Rodrigues	HSA, Singapore	Topic Leader
Hong	Lu	IFPMA	Standing Observer Exp.
Susana	Almeuda	IGBA	Industry Expert
Russell	Rackley	IGBA	Topic Leader
Masakatsu	Kotsuma	JPMA	Industry Expert
Shinichi	Tsuchiwata	JPMA	Topic Leader
Kyungshin	Lee	MFDS, S. Korea	Topic Leader
Hideaki	Kuribayashi	MHLW/PMDA, Japan	Topic Leader
Sae	Matsudaira	MHLW/PMDA, Japan	Support Staff
Hiroyuki	Yoshida	MHLW/PMDA, Japan	Deputy Topic Leader
David	Brown	MHRA, UK	Topic Leader
Hongcan	Han	NMPA, China	Topic Leader
Filippos	Kesisoglou	PhRMA	Topic Leader
Arnab	Mukherjee	PhRMA	Topic Leader
Suraiya	Suliman	SAHPRA, South Africa	Observer Expert
Arno	Nolting	Swissmedic, Switzerland	Topic Leader
Shianging	Pan	TFDA, Chinese Taipei	Topic Leader

Ps. 紅字黃底為首次參加 M13 工作組實體會議者

二、視訊會議參與人員清單(15 人)

First Name	Last Name	Affiliated Organization
Luther	Gwaza	WHO
Enas	Hijj ih	JFDA
Yi-Ting	Chang	TFDA
Kazuhisa	Sekine	JPMA
Masaya	Tanahashi	JPMA
Kazuya	Uchida	JPMA
Toh	Tiong	HSA
Michael	Randles	TGA
John	Gordon	Health Canada, Canada
Xin	Zeng	NMPA
Igor	Huskic	TGA
Ramana	Uppoor	FDA
Carlotta	Cogoni	IGBA
Zhengguo	Xu	IGBA
Dennis Iffi.	Ake	NAFDAC, Nigeria

參、活動照片







出國報告(出國類別：開會)

參加國際醫藥法規協和會(ICH)M14 工作組會議

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：許芷瑀視察

派赴國家：西班牙

出國期間：114 年 5 月 9 日 至 114 年 5 月 16 日

報告日期：114 年 6 月

摘要

近年各國應用真實世界數據進行藥物流行病學的研究數量日益增加，許多國家區域已發布關於是類研究規劃和設計的一般性原則指引，主要用於藥品安全性評估，然因缺乏該領域的協和性，可能使業者與法規主管機關面臨諸多挑戰。

國際醫藥法規協和會(ICH)為協調各區域指引之間的差距，於 2021 年 11 月成立 M14 工作組—使用真實世界數據(Real-world data)進行藥品安全性評估，應用範圍為藥品上市後非干預性藥物流行病學研究，排除已進行治療分配的研究，強調產出並選擇具關聯與可靠的適用性(Fit-for-purpose)資料數據以解決特定安全議題，提供產業界執行此類研究及支持法規主管機關審核決策之參考依據。

ICH M14 指引草案已初步於 2025 年 4 月完成針對公眾意見的編修，並於本次會議完成專家成員其所屬單位之相關評論的修訂，預計於 2025 年 6 月中旬完成第 3 階段簽署，未來將持續討論訓練教材和實施後調查問卷。

關鍵字： 國際醫藥法規協和會(ICH)、M14、真實世界數據(Real-World Data)

目次

壹、	目的.....	4
貳、	行程紀要.....	6
參、	會議內容及重點摘要.....	7
肆、	心得與建議事項.....	16
附錄一、	工作組出席專家名單	17
附錄二、	工作照片	18
附錄三、	ICH 大會報告簡報資料	19

壹、 目的

藥品查驗登記得以核准上市，其療效及安全支持性數據大多來自於嚴謹控制變因的隨機分派及對照性臨床試驗，然藥品上市後於現實具有多樣化的臨床情境下使用，可能發生臨床試驗中未觀察到的藥品不良反應、或未達預期的療效，而應用來自真實世界數據(Real-world Data；RWD)作為安全性或療效的輔助性證據，已然成為國際臨床應用趨勢。近年來，由於各國應用真實世界數據進行藥物流行病學的研究數量日益增加，許多區域(如加拿大、歐盟、美國、日本和中國)已發布關於是類研究規劃和設計的一般性原則指引，主要用於藥品安全性評估，然因缺乏該領域的協和性，可能使業者與法規主管機關面臨諸多挑戰。

有鑑於此，成立宗旨即為訂定全球各區域協和化的藥品法規指引的國際醫藥法規協會(ICH)，於 2021 年 11 月成立 M14 工作組，制訂名為「應用真實世界數據進行藥品安全性評估的非干預性研究的規劃、設計、分析和通報之通則指引(General Principles on Planning, Designing, Analyzing, and Reporting of Non-interventional Studies That Utilize Real-World Data for Safety Assessment of Medicines)」，應用範圍包含藥品、疫苗和其他生物製劑的上市後非干預性藥物流行病學研究，排除已進行治療分配的研究，強調產出並選擇具關聯與可靠的適用性(Fit-for-purpose)資料數據以解決特定安全議題。期能藉由制訂具協和性指導原則，提供產業界執行此類研究及支持法規主管機關審核決策之參考依據，以簡化研究執行流程，加速藥品安全性資料的開發，促進各單位機關之間安全資訊的共享與增進藥品安全監視的信心。

本工作組由美國 FDA David Money 擔任主席，每月召開線上會議討論指引草案，於 2023 年 8 月完成初稿，由專家成員及其所屬單位先行檢視，2024 年 5 月完成第 1 階段簽署並進入第 2 階段，2024 年 10 月公眾意見諮詢屆期，獲得 1,200 多則回饋評論，持續經由線上會議討論及編修；指引草案已初步於 2025 年 4 月完成針對公眾意見的編修，然經美國 FDA 審閱後仍有相關評論與意見提出，預計於 2025 年西班

牙馬德里會議持續討論定稿後，於 6 月中旬完成第 3 階段簽署，並將同時討論訓練教材(Training materials)和實施後調查問卷(Post-implementation Survey)。

貳、 行程記要

本次 ICH M14 會議地點在西班牙馬德里(Hotel Melia Castilla)，奉派於 114 年 5 月 9 日啟程赴西班牙馬德里出席面對面會議 4 天，工作組專家現場出席者有 16 位，會議行程如下表：

日期	活動	預定議程
5 月 9-10 日	啟程：台灣桃園-西班牙馬德里	
5 月 11 日	出席 ICH M14 工作組會議	◆ 討論美國 FDA 評論意見及編修指引草案
5 月 12 日	出席 ICH M14 工作組會議	◆ 討論美國 FDA 評論意見及編修指引草案
5 月 13 日	出席 ICH M14 工作組會議	◆ 討論美國 FDA 評論意見及編修指引草案 ◆ 討論工作小組未來進度規劃 ◆ 討論向 ICH 大會(Assembly)報告的簡報內容
5 月 14 日	出席 ICH M14 工作組會議	◆ 向 ICH Assembly 報告工作小組進度與未來規劃，以及詢問訓練教材製作事宜 ◆ 討論第 4 階段線上訓練教材簡報
5 月 15-16 日	返程：西班牙馬德里-台灣桃園	

參、會議內容及重點摘要

一、會議概況

- (一) 本次現場出席ICH M14工作組專家共計16位，線上參與者有9位，法規會員代表包含巴西ANVISA、歐盟EC、美國FDA、加拿大Health Canada、新加坡HSA、韓國MFDS、日本MHLW/PMDA、中國NMPA、沙烏地阿拉伯SFDA、瑞士Swissmedic、臺灣TFDA及WHO，業界會員代表包含美國BIO與PhRMA、歐洲EFPIA、日本JPMA，以及國際製藥商協會聯合會IFPMA，名單詳如附錄一。
- (二) 指引草案於2023年8月完成初稿，由專家成員及其所屬單位先行檢視；截至2024年10月底，公眾意見諮詢期間接獲1,200多則回饋評論，先行採用AI approach進行公眾意見的初步處理，包含識別出具有相似語境/含義的評論作分類分群、刪除重複的評論，再由工作組經例行性線上會議討論及修訂；指引草案於2025年4月完成針對公眾意見的編修，然經美國FDA審閱後仍有相關評論與意見提出。
- (三) 本次會議由美國FDA Wei Hua代為主席主持，持續編修指引草案內容，預計在本次會議完成定稿，於6月中旬完成第3階段簽署；各國另於會後召開caucus會議，報告當日工作內容及待解決事項。

二、會議重點摘要

◆ 第一天 114年5月11日：

- (一) 為明確揭示通篇指引係強調研究之執行過程，並彰顯內文重要章節「通報(reporting)」，修正指引標題 the plan→planning 及增修 reporting 於標題。
- (二) 1.2 背景(Background)中敘及安全性議題可能來自於多重來源的數據，依上下文意將 product quality 修正為 product quality data 更為精確。

(三) 3 應用真實世界數據產出適當證據概念架構 (Conceptual Framework for Generating Adequate Evidence Using Real-world data)

章節中，以一循序性的概念流程圖 Figure 1 闡釋如何使用具適用性的(Fit-for-purpose)真實世界數據(RWD)產出適當證據以解決法規主管機關對於藥品的安全性議題，從 1 識別需進一步評估的安全問題/訊號→2 定義研究問題及關鍵的研究設計元素→3 進行初步可行性評估以確定潛在可應用的真實世界數據(RWD)來源→4 草擬研究計畫書包含研究設計與分析方法→5 完善可行性評估確定適合使用的數據，如評估患者數量以及暴露、結果和共變數是否相關、可操作且準確等→6a 確認提出的研究是否足以解決研究問題(是，即進到步驟 7)/(否，往 6b 草擬研究計畫書並依據蒐集初級數據(primary data collection)或混合性試驗設計進行可行性評估)→7 執行研究包含評估研究限制及其對研究結果影響與解釋→8 提交最終報告至法規主管機關；惟若 6a 為否走向 6b 之步驟，表達不明確且不符合實際操作情況，故修改流程圖，包含 6b(評估其他替代方法，例如根據初級數據或混合性試驗設計等)之內容，並走回步驟 3 至 5，以及流程圖下的註解：定量偏差分析方法可以協助研究設計和適用資料評估，以了解偏差對結果解釋的影響。

(四) 4.2 可行性評估(Feasibility Assessment)

1. 真實世界數據(RWD)的應用精神在於其關聯性(relevance)與可靠性(reliability)，故將 RWD data quality 修正為 RWD relevance and reliability 及加註得參照章節 5.3 數據來源(Data Sources)。
2. 「...the detailed steps described below will be implementable...」似暗示流程步驟可能不總是適合應用於各種情況，例如罕見疾病或可用數據來源有限時，因此修正確定研究目標後，需

要考慮的因素(elements to consider)，並補充說明這些設計考量因素仍須視具體情況而定，可能會限縮罕見疾病或罕見結果的可用數據來源。

3. 鑑於多項評論不建議引用灰色文獻(grey literature)，故修正為可用的資訊包含已發表文獻。

(五) 5 研究計劃書撰擬(Protocol development)，酌修參與非干預性安全性研究所需的專業知能背景，如流行病學與生物統計(制訂研究設計，包括目標族群選擇標準、暴露、結果、共變數定義和後續追蹤)，並增加倫理和人體試驗倫理委員會(IRB)的要求。

(六) 5.2 目標與研究族群(Target and/Study Populations)，安全性研究的目標族群有別於療效試驗的目標族群，故修正此指引的目標族群定義為意圖作為研究標的的特定個體族群。

(七) 5.3 數據來源(Data Sources)，將原段落有關蒐集初級數據涉及發生不良反應事件的識別、處理和通報，移至 8 通報與提交(Reporting and Submission)。

◆ 第二天 114年5月12日：

(一) 原規劃本次會議目標，預計無論是否完成編修進度將在會議結束前完成第 3 階段簽署，惟經日本 PMDA 代表說明一旦簽署即無法修改指引任何內容，故本次會議仍持續編修，估計最快於今(114)年 6 月中前簽署。另囿於目前草案修訂進度，尚未有明確實施期程規劃。

(二) 5.3.1 數據來源類型的特徵 Characteristic of Data Source Types

1. 登記型(Registries)一節，其以有組織的系統蒐集的資訊包含特定疾病、以暴露為基礎(exposure-based)，惟原文將懷孕和天生缺陷之舉例歸類於特定疾病並不恰當，因此調整此段敘述，

修正為包含特定疾病、特徵例如懷孕、授乳、天生缺陷等、以暴露為基礎之登記則為暴露於特定或某類藥品。

2. 表格 table 1 說明數據來源類型的一般特徵，分析各種數據來源的優缺點，並描述蒐集的數據因技術上的差異需要更佳的确校作業來驗證品質和準確性，美國 FDA 評論建議在數位健康技術所蒐集的數據 (Data Collected by Digital Health Technologies, DHTs) 段落解釋表格中所包含的內容，工作組討論後建議運用此表格內容作為訓練教材，而非在指引內容作詳細闡述。

(三) 5.3.4 數據來源在解決安全性議題的適用性 (Appropriateness of Data Sources in Addressing Safety Question of Interest)，研究人員應描述擬提出的數據來源相關關鍵面向，以支持選擇此數據來源的原因、可能影響目標患者族群的普遍性研究結果，其中「估計樣本量以及與目標患者族群的普遍性的關聯」，美國 FDA 認為樣本量會影響估計的精確度，但普遍性通常指研究人群是否具有代表性，並可外推至預期用途的人群，或者是否存在系統性差異，此與樣本量實際上無關，建議樣本大小和預期精準度，與研究族群是否與目標患者族群具有普遍性的概念分開，已參酌建議修正。

(四) 討論並確認 5.4.1 暴露 (Exposures) 內文中的概念性定義：暴露藥品的詳細記載資訊其中的 **formulation**，有包含劑型含意；另外藥品製造廠的描述也具重要性，例如由不同製造廠生產具有相同活性成分或與已核准原廠生物製劑高度相似的藥品，此僅為強調暴露藥品的資訊識別，並無指向生物相似性藥品具安全性考量而建議轉換回原廠藥之意圖。

(五) 5.5 偏差與干擾因子 (Bias and Confounding) 內文中原提及研究人員可以參考歐洲 ENCePP 藥物流行病學方法標準指引以了解更多

有關偏見和干擾因子的詳細資訊，美國 FDA 認為此說法指明我們正在整合美國境外的外部參考標準出版物，惟這些出版物可能會過時或有版本變動，且以監管角度而言，參考文獻中的哪些建議是適當的也無法確定，因此將此段落調整為雖然超出指引範圍，但區域性資源可提供有關偏見和干擾因子的資訊(例如 ENCePP 藥物流行病學方法標準指引)。

(六) 6.2.1 數據品質管理(Data Quality Management)內文引用優良臨床試驗規範(GCP)部分，美國 FDA 認為應明確標明優良臨床試驗規範原則適用於干預性研究(臨床試驗)，並非為單純的觀察性研究而設計的，因此修正為優良臨床試驗規範的品質保證(Quality assurance, QA)和品質管控(Quality control, QC)要求通常不適用於非干預性研究，因此研究人員應遵循適用的監管單位指引和要求。

◆ 第三天 114年5月13日：

(一) 8.1 藥品不良事件、不良反應或不良品通報(Reporting of Adverse Events, Adverse Drug Reactions, and Product Quality Complaints)：

1. 內文提到在執行研究時經確認有不良事件、藥品不良反應、其他觀察(other observations)...等應通報至相關監管機構，美國 FDA 認為 other observations 在此段意義不明，經工作組討論其係根據 ICH E2D Post Approval Safety Data Management 指引所指經當地監管法規或機構規定須通報的資訊，故已酌修加入根據 ICH E2D 指引以使其明確化。
2. 原內文僅說明以蒐集初級數據進行研究時，根據當地或區域性法規要求，藥品不良事件相關的辨別、處理流程、通報需在計畫書中闡明，然考量不同地區的法規要求不僅限於以初級數據為主的研究，故修正為視蒐集的數據類型(包含使用初級數據或次級數據)，相關的通報要求會因不同管轄地區而異；

另外有別於使用初級數據所作研究發生不良事件必須通報，使用次級發生的不良事件通常無須通報除非受到當地監管機構的要求。

(二) 9. 研究發表與溝通(Dissemination and Communication of Study Materials and Findings)：鑑於資訊透明化，酌修研究人員是被鼓勵在適當的網站登記/公開發布研究計畫書，另補充有些國家法規主管機構可能會要求必須登記公開研究計畫書。

(三) 10 研究文檔與紀錄保存(Study Documentation and Record Retention)：與研究規劃、執行和結果的相關關鍵文件和紀錄應按照適用的標準和法規規定保存，酌修研究文件依循的關鍵原則與優良臨床試驗規範(尤其是初級數據的蒐集)和優良藥物流行病學規範(Good Pharmacoepidemiological Practice)(尤其數據的二次使用)中的原則相似。

(四) 12 詞彙表(Glossary)：

1. 標明清楚 Phenotype 與 Phenotype Algorithm 各別定義，Phenotype 為與健康、醫療相關可觀察和測量的資訊(如第二型糖尿病、血壓)，可用於定義從暴露到結果的任何患者的特徵；Phenotype Algorithm 則為將案例中的疾病轉換為可識別和提取的臨床代碼(如 ICD-10)，於電子健康紀錄可供查詢的臨床資訊元素，並可用於執行演算法。
2. 參照 ICH E2C 修訂 Safety Signal 定義：Information that arises from one or multiple sources that suggests a new potentially causal association, or a new aspect of a known association, between a medicine and an adverse event or set of related adverse events that is judged to be of sufficient likelihood to justify further evaluation。

3. 經工作組討論，決定在章節 4.1 目標試驗(target trial)名詞標註參考文獻，故刪除詞彙表裡的 target trial 名詞定義。

(五) 經討論實務操作情形，再次修改 Figure 1 概念圖流程圖，將步驟 2 分割為兩個步驟→2 定義研究問題(Define the research question)、3 定義關鍵的研究設計元素(Define key study design elements)；步驟 7a (即原為 6a)若為是，走向新增之步驟 8(撰寫研究計畫書)，及後續步驟 9(原為 8，執行研究)、10(原為 8，提交最終報告)。

(六) 接續討論後續進度規劃：

1. 現階段已完成指引草案編修，且於美國 FDA 審查意見下皆註記回復意見，clearance version 需再提交美國 FDA 檢視，將於明日討論訓練教材製作方向及內容。
2. 初步討論當最終指引版本核定發布後，第 4 階段的 training slides 內容，包含增加有關利用 AI approach 初步篩選/處理公眾諮詢意見，以及運用流程圖來舉例 successful/unsuccessful 可行性評估的投影片。
3. 討論向 Assembly 報告的 M14 presentation slides 內容：
 - 新增會議期間所完成的進度、訓練教材架構和內容，以及預期實施日。
 - 預期工作進度：2025 年 6 月中旬進行第 3 階段簽署；2025 年 6 月達成第 4 階段通過最終版指引。
 - 基於目前進度，M14 工作組無須出席下次在新加坡的面對面會議。
 - 擬向管理委員會(MC)提問：training slides 提交時間、製作 training material 推薦方式、M14 之後與其他工作小組合作的可行性。

◆ 第四天 114年5月14日：

於 ICH Assembly 會上報告指引草案進度及詢問 training materials 製作事宜，Assembly 針對指引草案進度給予正面評價，並同意可延長 training material 製作時間(原規劃 2025 年 6 月完成可能過於急促)，建議提出規劃方案，故今日主要討論第 4 階段的 training slides 初步內容，並將在例行性線上會議持續討論教材其他呈現方式：

- (一) 新增目標對象(target audience)，包含研究人員、參與非干預性研究的業者、監管機關、公衛機關、研究團隊...。
- (二) 新增指引預期效益(expected benefits)，包含解決各國規定利用 RWD 進行非干預性藥物流行病學研究的指引之間的差距，從中協合研究設計，並對執行這些研究提供建議和高度實踐方向、提高非干預性藥物研究的發展、通報、提交和因此產生的監管動作的效率和透明度。
- (三) 參考其他工作組的 training slides 從指引內文摘要重要項目，由概念流程圖 Figure 1 作各步驟延伸說明。新增以下內容：
 - 1. Figure 步驟 1 辨認安全疑慮或訊號並需進一步評估，先對安全訊號(safety signal)定義作說明，並舉兩個訊號產生的例子(drug、vaccine)，接著是引發何種反應(假設產生或因果關係推論)。
 - 2. Figure 步驟 2 定義研究問題，舉例由不同國家/區域監管機構發覺得新訊號，對應出相關研究問題(PICOT)。
 - 3. Figure 步驟 4 開始可行性評估以確認潛在可用的 RWD 來源，successful/unsuccessful 可行性評估的舉例、可行性評估的關鍵元素、來自指引參考引用的出版物的數字/圖表。
 - 4. Figure 步驟 5 草擬研究計畫書，包含研究問題、提出研究設計類型的關鍵元素、可能的數據來源、已確認的限制及如何緩解等、運用定量偏差分析限制帶來的影響。

肆、心得與建議

第一次全程參與 ICH 工作組制訂協和性的法規指引，歷經工作組草創初期、幾近每個月兩次線上會議討論各種議題、各國/區域指派的專家成員集思廣益產出指引草案初稿、面對面會議聚焦討論、直到完成九成以上的指引，三年多的努力，期間更適逢新冠疫情，能有如此成果很不容易。

本工作組的會議主席在例行性線上會議或面對面會議前，皆會將當次會議預擬討論的議題重點與進度電郵給專家成員，或事先徵詢意見彙整後在會議報告，高效率的引領工作組前往每個階段；各國專家們經由歷次分工草擬內容、逐次彙整後討論再修改，用字遣詞與文義修改討論往返數次，協和出大家認同的版本，除了專業知識外，還需要很大的耐心、協調與溝通能力，在場場會議裡，能從主席和成員們知識或法規的分享中學習到很多。

本次馬德里會議之後，工作組將持續規劃製作線上課程訓練教材，建議可持續關注相關進度和追蹤最新發布資訊，適時揭露於本署官網，以提供產業界更具協和性的指導原則並更能實際應用；此外，應鼓勵相關研究的開發執行，以期能提升我國藥品安全性，保障國人用藥安全。

附錄一、ICH M14 工作組出席專家名單

Rapporteur Dr. Kazuhiro Kajiyama (MHLW/PMDA, Japan)	
Regulatory Chair Dr. Wei Hua (FDA, United States)	
Experts	
ANVISA, Brazil Ms. Flávia Sobral	MFDS, Republic of Korea Ms. Hyun Ok Seo
BIO Dr. Brian Bradbury Ms. Chelsea O'Connell Dr. Rachel Sobel	MHLW/PMDA, Japan Dr. Takashi Waki
EC, Europe Dr. Catherine Cohet	NMPA, China Mr. Jun Wang
EFPIA Dr. Kim Brodovicz Dr. Daniel Rosenberge	PhRMA Ms. Jamie Geier Mr. Robert Reynolds
FDA, United States Dr. Yun Lu Mr. David Money	SFDA, Saudi Arabia Dr. Fawaz Alharbi
Health Canada, Canada Dr. Melissa Kampan	Swissmedic, Switzerland Dr. Renate Essen
HSA, Singapore Dr. Sreemanee Dorajoo	TFDA, Chinese Taipei Ms. Jhih Yu Syu
IFPMA Mr. Tong Guo	WHO Dr. Noha Iessa
JPMA Prof. Makoto Miyazaki Mr. Akinori Yuri	

附錄二、工作照片



食藥署與 CDE 同仁合影



向大會報告



食藥署 Caucus meeting

附錄三、ICH 大會報告簡報資料



M14

General principles on plan, design, and analysis of pharmacoepidemiological studies that utilize real-world data for safety assessment of medicines

**Report to the Assembly
Madrid meeting, May 2025**

David Moeny, FDA, United States, Rapporteur
Kazuhiro Kajiyama, MHLW/PMDA, Japan, Regulatory Chair

International Council for Harmonisation of Technical Requirements

When mentioning ICH Members/Observers, use the names exactly as provided on the page here: <https://www.ich.org/about/members-observers.html>.

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**
- **Requests to the MC**
- **Conclusions**

Overview of topic

- The use of non-interventional pharmacoepidemiologic safety studies for regulatory decision-making has increased globally.
- M14 outlines recommendations and high-level best practices, including a stepwise and iterative process, for the conduct of non-interventional pharmacoepidemiologic safety studies.
- It emphasizes the importance of fit-for-use data that is both relevant and reliable to address specific research questions.

3

Status before the ICH meeting

- Status: Step3
- Public consultations were held in each region.
- Reviewed more than 1,200 comments and selected approximately 1,000 after eliminating redundant opinions using AI for de-duplication.
- Group discussions were conducted for each section to address all comments, and the editing work in each subgroup was completed.
- A preliminary draft was created by consolidating the edited parts of each section and refining the overall wording.
- Circulated revised version of document for pre-clearance by regulators

4

Progress made at the meeting

- **The EWG reviewed the final draft line by line from the beginning and completed the finalization of the document.**
- **Addressed all regulatory comments received.**
- **Started discussing the structure and content of training materials and implementation.**

Work plan: Expected future Key Milestones

Expected Completion date	Deliverable
Mid - June 2025	• <i>Step 3 Sign-off</i>
June 2025	• <i>Step 4 adoption of final Guideline</i>

Requests to the MC

- **Timing for slide deck submission for training materials.**
 - Recommended approach for making training materials?
 - Possibility to update the materials?
- **Post M14 collaboration (e.g. E6(R3) or E23).**

Conclusions

- **No significant challenges during meetings.**
- **The guideline is almost completed and anticipating Step4 sign-off in June.**
- **Next ICH Face-to-Face meeting in Singapore is not needed for M14.**

8



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