

## 第一屆兩岸醫藥品研發合作研討會概述

王蓉君<sup>1</sup> 高純琇<sup>2</sup>

### 前言

海峽兩岸經濟合作架構協議(Economic Cooperation Framework Agreement, 簡稱 ECFA)於 2010 年 6 月 29 日簽署並於同年 9 月 12 日正式生效之後，在 ECFA 架構之下兩岸於 2010 年 12 月 21 日再簽署「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」，並於 2011 年 6 月 26 日正式生效。在此協議之下，為推動兩岸醫藥衛生的實質合作，台灣衛生署食品藥物管理局(TFDA)與中國大陸食品藥品監督管理局(SFDA)共同籌備了這次兩岸醫藥品研發合作的研討會議，期待兩岸能藉此匯集研發能量並於未來共同合作，以開拓亞洲醫藥品產業於國際上的市場。以下為本次研討會議的綱要概述。

### 兩岸醫藥品管理及臨床試驗的發展



圖一：2011.12.13~14 第一屆兩岸醫藥品研發合作研討會合影

---

財團法人醫藥品查驗中心<sup>1</sup> 執行長室<sup>2</sup> 執行長

## 一、中國大陸食品藥品的監督與管理現況

中國大陸食品藥品監督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)政策法規司的劉沛司長首先為大家介紹關於中國大陸食品藥品監督管理現況。SFDA 主要職責為負責“四品一械”的監督管理，“四品一械”包含藥品、保健食品、化妝品、醫療器械和餐飲服務食品，在 SFDA 之下共設有 18 個直屬單位，包括藥品審評中心、藥品驗證管理中心、中國食品藥品檢定研究院、醫療器械技術審評中心、國家藥典委員會等等。中國大陸立法體制之下的法律規章，因位階的不同而由地方或中央分別制訂與分層管理；詳如圖二所示。



圖二：中國大陸的立法體制與食品藥品監督管理法規體系

中國大陸現行的《藥品管理法》始於 1984 年所制定，並於 2001 年加以修訂，共分為十章 106 條，主要規定藥品臨床試驗和上市的審批，生產、經營准入，GLP、GCP、GMP、GSP 驗證，不良反應報告和再評價，處方藥和非處方藥分類管理等等。在藥品的註冊監管制度之下，須由註冊申請人向 SFDA 提出申請，經法定程序對申請上市銷售的藥品之安全性、有效性、品質等進行審查。藥品的註冊申請類別共五類，分別為：新藥申請、仿製藥(即“學名藥”)申請、進口藥品申請、補充申請、和再註冊申請；藥品註冊申請的審批則包含臨床試驗的審批，以及生產或進口的審批兩大部分。

而中國大陸現行的《藥品註冊管理辦法》則於 2002 年發布，於 2005 年修訂，並於 2007 年再修訂；主要修訂內容及目的為強化藥品安全性要求，整合監管資源，提高審評審批標準、鼓勵創新。其它相關的藥品領域監管法規規定與改革尚包括：藥品生產監管制度、藥品生產質量管理規範、監督實施藥品 GMP、藥品

經營監管制度、藥品上市後監管制度等。對於藥品 GMP 監督則實施以兩級的驗證方式，即 SFDA 和各省級藥監部門分別設置藥品驗證管理中心，除高風險產品由 SFDA 驗證檢查外，其餘產品則由省級藥監部門負責。

## 二、中國大陸臨床試驗審評情況之介紹

中國大陸藥品審評中心(SFDA CDE)的臨床審評現況，則由張培培主任加以介紹。中國大陸的藥品註冊法規乃依據 SFDA 的藥品管理法(2001 年)、藥品管理法實施條例(2002 年)、以及藥品註冊管理辦法(2007 年)執行。中國大陸藥品審評中心規定申請新藥註冊時應當進行 I、II、III、IV 期的臨床試驗。對於技術性資料的要求，要能提供具有足夠臨床數據的關鍵臨床試驗(pivotal study)資料，以及符合 GCP 要求的數據質量保證，而風險控制貫穿整個藥物的生命週期，對審評決策具相當的影響力；對於臨床試驗執行當中的倫理要求，則由獨立的倫理委員會負責審查和監管機構的審評。SFDA 藥品審評中心的審評決策通道，現階段按照試行的《藥品審評中心審評任務管理規範》分為六個管道執行，分別為新藥臨床試驗申請(IND)、新藥生產上市申請(NDA)、仿製及改劑型申請(ANDA)、驗證性臨床試驗申請、補充申請(supplementary applications)、以及再註冊申請(re-registration applications)。其評審策略依據 2009 年 1 月之《新藥註冊特殊審批管理規定》以及 2011 年 3 月的《藥品技術審評原則和程序》法規程序，IND 由安評部門為主要負責審評報告部，NDA 由臨床部門負責主要審評報告部，驗證性臨床和進口新藥則由化藥藥學一部為主要審評報告部(新藥 CM&C)，而 ANDA 由化藥藥學二部為主要審評報告部(仿製 CM&C)。中國大陸的 IND 和 NDA 的申請，基本上和台灣現況相似，驗證性臨床試驗申請則類似於台灣的銜接性試驗評估申請，同樣是在 ICH E5 的規範之下，考量不同地區族群的差異性以及評估橋接研究(即銜接性試驗)的執行與否。

## 三、北京協和醫院的藥物第一期臨床研究

江驥教授介紹北京協和醫院(PUMC)的藥物第一期臨床研究概況。成立於 1995 年的 PUMC 第一期臨床研究室具有臨床和實驗室兩部分，至今約已執行了 200 多項的藥物第一期臨床試驗，其中一類新藥占 20% 左右。目前該單位每年執行 15-20 項的藥物第一期臨床試驗，其工作平台主要執行與第一期臨床研究相關的 First-in-Human 的安全、耐受性研究，藥動學 BA/BE 研究，PK/PD 研究，代謝產物研究、基因型/表現型研究，bio-transformation，藥物代謝酶相互作用研究等等；並且分別在 2010 年和 2011 年舉辦藥物第一期臨床研究培訓班，以培養具



有執行臨床試驗能力的人員。在中國大陸執行藥物第一期臨床試驗研究必須是國有醫院，且具有良好的試驗結果評估能力者。

#### 四、以腫瘤學為例談兩岸醫藥研究交流合作之經驗與前瞻

國立台灣大學鄭安理教授指出，兩岸在學術上的醫藥衛生研究與合作其實於 1999 年已早開始；自 2005 年以後，全球執行的臨床試驗數目和所招募的病人數在亞洲國家有增加趨勢，而在西方國家則明顯下降。亞裔族群好發的癌症疾病以及對於近來標靶藥物治療的反應，也與高加索族群明顯不同；西方國家多發生乳癌、肺癌、大腸直腸癌、腎臟癌等，而亞洲則以肝癌、EGFR-mt 肺癌、食道癌、子宮和子宮頸癌、鼻咽癌、胃癌、年輕型的乳癌等常見，是故臨床治療研究與藥物開發的方向並不盡相同。以 Sorafenib 治療肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的 SHARP trial 和 Asia-Pacific AHCC trial 的第三期臨床試驗結果，顯示 Sorafenib 的療效優於安慰劑對照組；而在以 Gefitinib 治療非小細胞肺癌(NSCLC)的 ISEL trial 和 IPASS trial 當中，則證實亞裔族群對於標靶藥物 Gefitinib 的療效反應優於非亞裔族群，與亞裔族群高達 50%–60% 的 EGFR 突變率有關。台灣的肝癌和胃癌五年存活率優於西方國家，其成效來自於國內學研界對於本國特殊疾病之醫療研究的進步，以及對於標靶治療藥物之臨床試驗研究成功的結果。鄭安理教授同時指出兩岸在腫瘤學上有許多共同的課題，且已有實質長期的學術交流經驗，未來在癌症領域的發展（例如：年輕型的乳癌、馬兜鈴酸腎病變及泌尿上皮癌）上，可以藉由經驗及專長的互補，推動更廣泛的合作。

#### 五、以肺炎抗生素的五年臨床發展經驗談兩岸醫藥品研發合作

太景生技公司許明珠博士則以符合陸方第十二個五年（2011 到 2015）計畫之第 1.1 類新藥 - 肺炎抗生素為例，說明其公司發展新藥、執行第一期至第三期臨床試驗，以及進軍大陸市場的策略。她認為在大陸進行新藥臨床開發所面臨最大的瓶頸在於 SFDA 審批的時間太長，約需耗時一年，以及大陸要求產業界提供長時間的臨床前研究，尤其是長期的毒理研究與生殖毒理研究，因而延長了新藥開發的時間。但兩岸基於同為亞裔種族，有相似的疾病型態，以及兩岸藥物法規在國際法規 ICH 的規範下具已協化，若未來能以整合型臨床試驗在兩岸同時收納臨床試驗病人，並以相同的 NDA 文件向 TFDA 及 SFDA 申請藥品查驗登記，則可大幅開拓兩岸新藥共同研發合作的利基。對於現階段兩岸醫藥品的研發合作，她期許可以改善的空間尚有：兩岸對於藥物生產地要求的協商、兩岸臨床試驗中心 GCP 的查核、臨床試驗計劃書（protocol）的一致性、臨床試驗審批的時效性、

兩岸臨床試驗中心的互相認證、臨床試驗過程中的監測與臨床報告的檢查、藥品審批通過後之上市的互相認證。

## 兩岸之新穎藥物的研發與合作

### 一、亞洲肺癌之特色及藥物之研發

台灣肺癌臨床試驗聯盟(Taiwan Lung Cancer Clinical Trial Consortium, TALCC)參與台灣以及全球的肺癌治療研究,較早期的臨床試驗如 IPASS、INTACT、ISEL、INVITE 等,以及近期的 Lux-Lung-2、Lux-Lung-1、Lux-Lung-3、Lux-Lung-5、FASTACT2 等。台灣的肺癌發生率每年約有十萬分之二十(女性)至四十(男性),但多數發現時已是末期轉移階段,五年的存活率因此偏低。臺灣大學臨床醫學研究所楊志新教授指出,全球對於肺癌的治療一直到 2002 年時並未有重大的突破出現,非小細胞肺癌(NSCLC)對於含有 cisplatin 與各種 taxel 組合合併使用的第一線化療藥物,不論如何選擇,基本上療效均類似;但在 2004 年,由 Gandara 等人發表的 US SWOG 臨床試驗結果,和 Kubota 等人發表的 Japan FACS 臨床試驗結果出現不一致性,這是首次在轉移性肺癌的治療上發現,由於種族不同而顯現出療效的差異且亞裔族群優於非亞裔族群;次年由台灣台大醫院 Kuo 等人所發表的臨床試驗結果也顯現與 Japan FACS 相似的療效。許多研究陸續發現由於 NSCLC 腫瘤細胞上的表皮生長因子接受器的突變(EGFR mutation),使得這些病人對於 Gefitinib 的治療反應較佳;由亞太地區共同合作的第三期臨床試驗 IPASS,亦證實以 Gefitinib 治療具有 EGFR mt positive 的轉移性 NSCLC 病人的療效。現今,亞洲地區肺癌臨床試驗的研究在國際上已極具特色:因亞洲地區罹患肺癌的病人有一半具有 EGFR 突變,因此用藥特別有效;癌症分子檢驗已被推薦列為常規檢測的項目;現階段肺癌研究進展已發現多個樞紐突變,各有其進一步研發之利基,值得亞太地區以此作為基礎,共同推動後續的研究合作。

### 二、中國大陸新藥凱美納®之研發上市歷程

凱美納®(Conmana®, Icotinib)為中國大陸自行研發上市的新藥,由浙江貝達藥業有限公司的王印祥博士介紹此一新藥由研發至上市的歷經過程。凱美納®的藥理作用機轉為 tyrosine kinase inhibitor (TKI) 之腫瘤標靶治療藥物。該藥物的研發歷程約歷經十年,初期於 2000–2002 年間,首重化學庫設計、合成和篩選;接續在 2003–2005 年之間,則進展至臨床前試驗的執行;其後在 2006–2008 年間,開

始在北京協和醫院等醫院裡，進行第一、二期的臨床試驗；最後於 2009–2010 年之間，在醫科院腫瘤醫院等 27 家醫院裡，進行第三期的臨床試驗。凱美納<sup>®</sup>與易瑞沙(Iressa<sup>®</sup>)、特羅凱(Tarceva<sup>®</sup>)三者互為完全不同的分子結構，且凱美納<sup>®</sup>對 EGFR 及其突變型具有高選擇性，因此凱美納<sup>®</sup>在中國大陸上市後，遂成為繼易瑞沙和特羅凱之後，第三個用於治療 NSCLC 的 EGFR-TKI 藥物。此為一個創新藥物研發成功上市的案例，對於兩岸的新醫藥品研發合作而言，代表著吾人不僅具有參與執行 global trials 的能力，同時得以執行臨床試驗主持人的實務經驗提供新藥研發之關鍵性建議，進而回饋並促進本國和區域性的醫藥產業發展。

### 三、亞太地區早期肝癌術後的輔助療法

肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 依據臨床疾病階段可分為 early (localized)、intermediate、和 advanced 各階段，約 70%–80% 的 HCC 發生在亞洲地區，屬於亞太地區特有的疾病。以手術治療早期肝癌(early HCC)，現今術後的五年存活率約 50%。中央研究院與臺灣大學臨床研究所陳培哲教授指出，早期肝癌病人的術後存活率和術後疾病是否復發有關，換言之，復發將會影響到整體的存活率，是故早期肝癌術後多半會施以輔助療法。肝癌術後早期復發的機轉和 micro-metastasis 有關，若為晚期復發則多半是新產生的 HCC，與肝臟潛在的疾病 (viral hepatitis) 較有關係；術後的輔助療法不僅重要，並且須依據疾病不同階段施以不同療法。目前於兩岸進行之 HCC 術後輔助療法的臨床試驗計有：中國大陸復旦大學以 Capecitabine、Thymopentin 執行之第二、三期臨床試驗，台灣國家衛生研究院(NHRI)和 9 家醫學中心以 Adefovir、Dipivoxil、Lamivudine 進行之第三期臨床試驗，以及由藥廠 sponsors 以 PI-88、Sorafenib 進行之第三期臨床試驗；預期在一、二年之間將會發表輔助療法的成果。

### 四、腸病毒 71 型病毒疫苗的研發

腸病毒 71 型(EV71)於 1969 年首次被確認，1990 年代傳染至亞洲的日本、馬來西亞、台灣等地，1998 年在台灣造成大流行並發生 78 例死亡病例；由於病毒基因的重組變異，此後每隔兩三年間便會有一次較大規模的流行。自 2000 年之後，整個西太平洋地區包括越南、中國大陸、香港、澳門、泰國、新加坡、澳洲等地，均出現腸病毒 71 型的蹤跡。中國大陸的腸病毒 71 型自 1998 年起以 C4 為最主要的基因型，台灣近年來流行的 EV71 基因型則有 B5 型、C4 型、和 C5 型；發展腸病毒 71 型疫苗成為兩岸防疫首要的解決方案。



目前在研發中的腸病毒 71 型疫苗為去活化病毒疫苗。台灣大學流行病學與預防醫學研究所黃立民教授表示，由於腸病毒 71 型與小兒麻痺病毒同屬於腸病毒，具有類似的傳播模式和致病機轉，因此早在 1998-2000 年間，台灣兒童感染科的專家們即認為可以模仿小兒麻痺疫苗的方式來研發腸病毒 71 型疫苗，製造一個注射型的去活化病毒疫苗。現階段台灣的國家衛生研究院研發團隊正以 EV71 B4 基因型病毒株進行 EV71 疫苗的研發，已進行至第一期的臨床試驗；國光生技公司以新開發技術 Bioreactor 對 B4/C4 基因型病毒株進行研發中；而中國大陸則有北京科興生物製品公司、北京微谷生物醫藥公司、以及昆明中國醫學科學院醫學生物所三家機構，均對 C4 基因型病毒株進行研發，並已進展至第二期臨床試驗的階段。同時為臺大醫院兒童感染科醫師的黃立民教授認為，由於腸病毒 71 型的感染已廣泛蔓延至中國大陸與東南亞地區，預期將會影響更多國家，而且長期神經學障礙的後遺症已陸續被發現，因此疫苗的成功開發成為兩岸防治的首要之務；他並建議，由於在六個月以下嬰幼兒的重症比例與發生率均不低，所以宜從 2 月齡即開始接種，接種時程採 2 加 1 劑可視為合理的選擇，而目前流行的基因型 B5-C5 間顯示具有交叉保護作用。

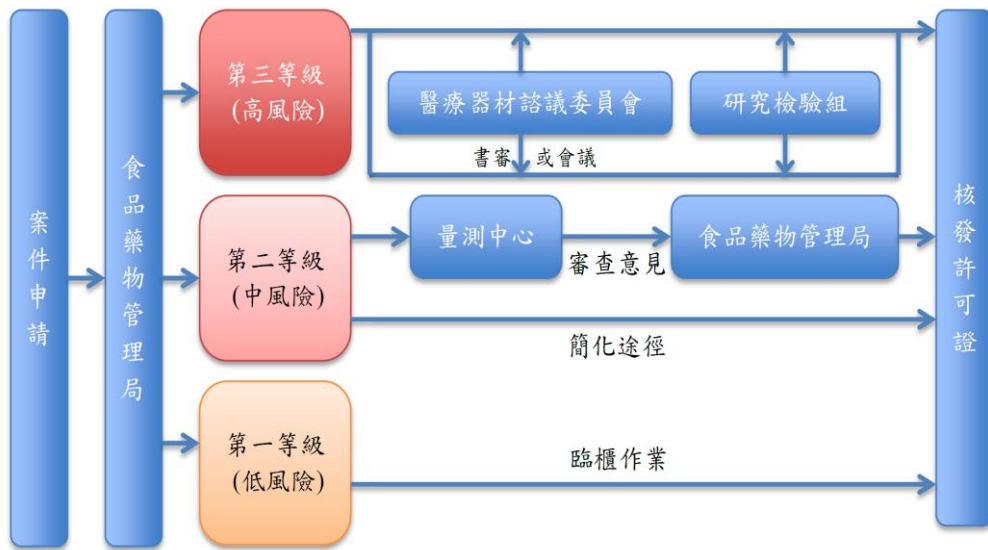
## 兩岸醫療器材和體外診斷試劑的研發與合作

### 一、兩岸之醫療器材和體外診斷試劑的法規管理

中國大陸醫療器材的監管法規乃是依據 2000 年 1 月發布之《醫療器械監督管理條例》執行，共分為六章 48 條；重點在於醫療器械按風險高低分類管理，範圍則包括醫療器械產品註冊，第二類、第三類醫療器械的臨床試用或驗證，第二類、第三類醫療器械生產經營許可，醫療器械國家標準和行業標準管理，醫療器械再評價和淘汰，醫療器械質量事故報告和公告，醫療器械檢測機構資格認可...等。在法規嚴格的《醫療器械監督管理條例》之下，醫材產品進軍中國大陸市場相對較為困難，因此近來有改革修訂法規的需求。目前於進行中的修訂草案重點包括：調整產品註冊與生產企業許可的關係，允許依託其它企業的生產廠地提出註冊申請；明確免予臨床試驗的情形，對於第三類醫療器械中具有較高臨床風險的產品註冊須經 SFDA 審批，其他臨床試驗實行備案管理；各類醫療器械生產企業均應建立質量管理體系並保持有效進行，明確規定了不良事件監測、追溯、召回等制度，建立全過程控制產品風險的制度體系。

台灣的體外診斷醫療器材主要涵蓋範圍包括臨床化學及臨床毒理學、血液學及病理學、以及免疫學及微生物學。台灣醫藥品檢驗中心(CDE)林煜庭審查員於

會中報告台灣 IVD 醫療器材之管理以及查驗登記實施現況，依據風險程度將之分成三個等級：第一等級為低風險性，第二等級為中度風險性，第三等級為高風險性；並依據風險性高低而有不同的查驗登記流程，如圖三所示。第二和第三等級的 IVD 又可分为輸入(類似品)的 IVD，以及新原理、新方法、新品項 IVD 之別，查驗登記時所需檢附的資料最大不同處，在於學術理論依據與相關研究報告資料的呈現，以及臨床試驗評估的執行與報告。



圖三：TFDA 之 IVD 查驗登記流程圖

## 二、體外診斷試劑研發進展

中國工程院與中南大學臨床藥理所的周宏灝院士，詳細介紹了中國大陸在藥物基因組轉譯醫學的研究進展。由早期基因多型性的研究結果，導入藥物代謝酶素的不同表現和劑量反應間的差異，進而對於藥物劑量選擇以及 ADR 的防治，逐步進展至以分子生物學診斷方式研發晶片、基因檢測、預防嚴重副作用產生的個人化醫療的時代，以及相關檢測平台的建立。

台灣在 IVD 的研發進展上，由長庚大學賴信志教授介紹其所開發之檢測肺結核菌的技術平台。全世界約有三分之一的人曾受肺結核菌的感染，而台灣每年每十萬人口當中則有 50-60 位新罹患結核病者。結核菌感染的檢測方法，由 1970 年代早期的生化檢測方法測量酶素活性，之後於 1980 年代開發以免疫反應來檢測抗原抗體和 T 細胞的方法，進而發展至分子生物學 DNA、RNA 的檢測方式；受



到 WHO 建議使用的分子生物學檢測法雖然敏感性和專一性均高，但同時費用也較昂貴。賴信志教授研發含 PCR 和 ICT (immune-chromatographic test)組成的肺結核菌檢測平台，不僅具有高度的敏感性和專一性，節省檢測時間並且價格較便宜，成功的建立起 IVD 研發的模式。

台灣世基生物醫學公司陳亦聖博士則以 HLA-B\*1502 及 HLA-B\*5801 藥害防治基因檢測套組，分享該公司在分子診斷產品的研發上，如何成功的從實驗室研究發展到上市臨床應用的經驗。HLA-B\*1502 基因檢測可以預防因 Cabamazepine 引起的嚴重之史蒂芬強生症候群(SJS)/毒性表皮鬆懈症(TEN)，而 HLA-B\*5801 基因檢測則可避免因 Allopurinol 引起的嚴重之史蒂芬強生症候群(SJS)/毒性表皮鬆懈症(TEN)。目前這兩項檢測的 IVD 同時正於中國大陸進行審批之中。

### 三、新穎牙科醫療器材研發現況

牙科是大量醫療器材需求的科系之一，應用於牙科診療的生醫材料，在研發的過程當中必須考量到醫材本身的生物反應性與組織相容性。由於口腔含有唾液酵素和 700 餘種細菌的特殊環境因素，常常造成牙周病、根管感染、人工植牙感染等不易被治癒，高雄醫學大學賴辰雄教授於會中分享他新開發之口腔“抗菌光動力療法(antimicrobial photodynamic therapy, aPDT)”，已獲證實為有效之牙科感染疾病的治療方法。台灣大學牙醫學院林俊彬教授表示，口腔除了具有多種菌種和酵素共存之外，且具有特殊組織如牙齒齒質和牙髓，在使用生醫材料時須加以考量，因此近來牙科在醫材的研究開發上，朝向以生醫材料刺激組織來啟動組織修復的機制，用以取代以往以材料直接修復的機轉；由他的團隊所研發的奈米含鈣二氧化矽之鈣矽生醫陶瓷，應用在牙髓病治療研究上，初步顯示具有刺激細胞分化以及鈣化修復及再生的能力。北京大學工學院材料科學與工程系鄭玉峰教授則介紹以鈦為基礎之各種含鈦合金，將之應用於牙科醫療器材的研發上，用以開發如根管治療儀器、牙質體、牙科 orthodontic archwire、denture frameworks 等。預期兩岸未來在新穎牙科醫材的研發上，將會有進一步的交流與合作。

### 結語

在海峽兩岸醫藥衛生合作所簽署的協議當中，第三章第十三項的標準規範協調以及第十四項的臨床試驗合作中具已陳述：雙方同意在醫藥品安全管理公認標準 (ICH、GHTF) 的原則下加強合作，積極推動雙方技術標準及規範的協調性，以提升醫藥品的安全、有效性；同時雙方同意就彼此臨床試驗的相關制度規範、

執行機構及執行團隊的管理、受試者權益保障和臨床試驗計畫及試驗結果審核機制等，進行交流與合作。相信未來建立在此良好基礎之上的實質合作，將可逐步達成有利於兩岸人民的醫藥品研發成果。

致謝：CDE 謹致感謝所有與會的貴賓、主持人、教授以及演講者所提供詳實的實務經驗與分享。並感謝兩岸醫藥品研發合作研討會的大會籌備委員以及秘書處所有工作人員的參與。

#### 參考資料

1. 第一屆兩岸醫藥品研發合作研討會。2011年12月13-14日。台灣，台北。
2. 海峽兩岸醫藥衛生合作協議。  
<http://www.cdc.gov.tw/public/Data/111817161471.pdf>. accessed 2011/12/26
3. SHARP Trial: Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol Trial.  
[http://www.nexavar-international.com/home/hcp\\_nexavar\\_hcc/pivotal\\_study\\_the\\_sharp\\_trial/index.php](http://www.nexavar-international.com/home/hcp_nexavar_hcc/pivotal_study_the_sharp_trial/index.php). accessed 2011/12/26
4. AHCC Trial: Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma (AHCC) Trials Group.  
<http://www.scri.edu.sg/index.php/research-network/asia-pacific-hepatocellular-carcinoma-ahcc-trials-group>. accessed 2011/12/26
5. Chang A, Parikh P, Thonqprasert S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. J Thorac Oncol. 2006 Oct; 1: 847-855.
6. Gefitinib Use Plummets Following ISEL Trial Results. NCI Cancer Bulletin.  
<http://www.cancer.gov/aboutnci/ncicancerbulletin/archive/2005/030805/page2>. accessed 2011/12/26
7. Tony S. Mok, Yi-Lon Wu, Sumitra Thonqprasert, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361: 947-957.
8. IPASS Study: IRESSA Pan-ASia Study. <http://www.iressa.com/ipass-study/> accessed 2011/12/26