

# 我國研發中新藥執行人體臨床試驗之現況分析

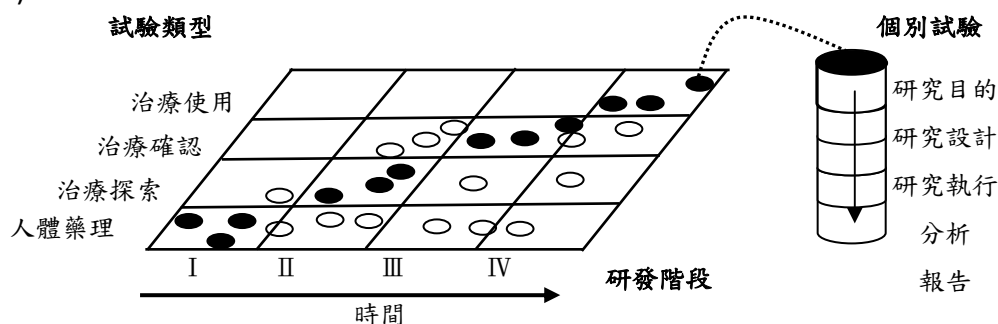
陳玲貴<sup>1</sup> 鄭欣華<sup>2</sup>

## 前言

世界各先進國家均明文規定新藥應具有足夠之人體臨床試驗資料方得衛生主管機關核准上市，以確保藥品用於人體之安全性及有效性。近年來在政府政策之積極推動下，我國國內醫藥界之研發成果已漸由“臨床前試驗”轉為“臨床試驗”，預期我國業者進行臨床試驗的需求將逐漸增加。如何使具潛力新藥在掌握時效與兼具可信度之情況下，順利通過各階段臨床試驗而進入量產上市，為我國投入新藥物研發產、官、學各界關注的議題。本文蒐集簡介我國衛生主管機關之臨床試驗相關法規，並佐以現況之統計數據分析，期供各界對國內執行臨床試驗研究採用學術研究用或查驗登記用之現況模式有進一步認識。

## 一、人體臨床試驗之設計簡介

人體臨床試驗即以人為試驗對象的研究，目的為測試研發中新藥(含疫苗)或醫療器材實際應用於人體的安全性和療效與臨床前動物試驗的結果是否相同。一個合理化的藥品研發，科學上將藉由個別試驗設計來逐一解答人體藥理、治療探索、治療確認與治療使用等問題。並於連續試驗的過程，藉由先前試驗結果，持續修正原先的藥品研發策略。因此，配合上述之試驗目的之執行時程，臨床藥品研發通常被按時間先後，概念性的分類為第一階段至第四階段 (phase I ~IV)。(詳見圖一)



圖一、藥品研發階段與試驗類型之相關性

此矩陣圖形按新藥產品研發每一階段說明研發階段與試驗類型之關係。實心圓圈(●)標示各階段最常進行試驗類型，空白圓圈(O)則表示各階段可能但較少進行試驗類型，每個圓圈都代表一單獨試驗。為說明單獨試驗之研發，每一個圓圈都可以虛線聯結至附圖之圓柱，此圓柱說明每一獨立試驗之組成及研發順序<sup>(1)</sup>。

財團法人醫藥品查驗中心<sup>1</sup> 專案組<sup>2</sup> 資源發展組

## 二、我國臨床試驗依試驗用途之分類

台灣目前所進行的臨床試驗，依據試驗的用途可概分為五大類：

### (一)進藥試驗 (Listing Trial)

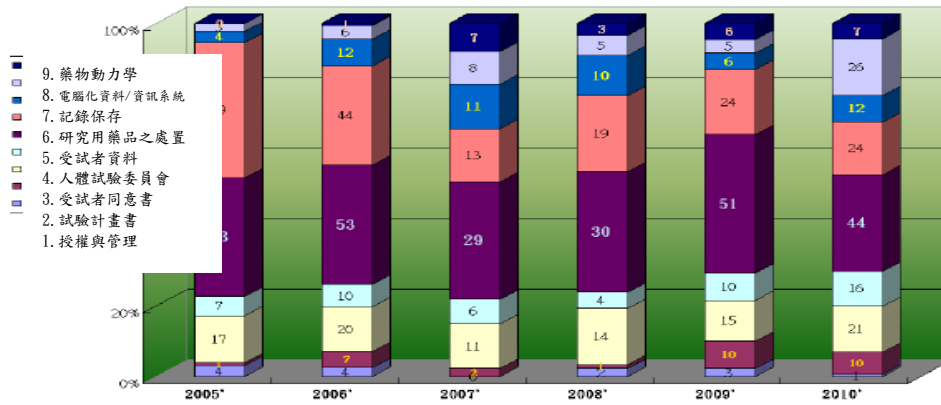
試驗用藥已於國內核准上市，但為了進入某醫院處方集之前，被該醫院要求執行「進藥試驗」，一般試用人數較少 (大約 10~30 人)，試驗設計簡單，大都與該醫院現有類似藥品進行開放性、對照設計的臨床試驗，且多不具統計學效力。目前進藥試驗由各試驗醫院之人體試驗委員會依醫療法自行列管。

### (二)供查驗登記用之臨床試驗 (Registration Trial)

試驗用藥於國內尚未核准上市，廠商依據衛生署公告之藥品查驗登記審查準則<sup>(2)</sup>需檢附足夠之技術性資料以證明安全與療效，以利向衛生主管機關申請查驗登記許可 (New Drug Approval, NDA)，進而取得核准上市。

為確保臨床試驗之研究符合科學與倫理，所得試驗數據可信正確，供查驗登記用之臨床試驗在執行的過程需符合「藥品優良臨床試驗準則」<sup>(3)</sup>(Good Clinical Practice, 以下簡稱 GCP)。也就是廠商於試驗完成後需將臨床試驗資料整理成報告書，送至衛生署審查並繳交審查規費 15,000 元，同時申請實地查核(GCP Inspection)，經由衛生主管機關派員對執行計畫之醫療機構、試驗主持人、試驗委託者及 CRO 執行查核。查核重點有(1)是否盡到保護受試者權益；(2)核對臨床試驗數據正確性；(3)核對是否依計畫書執行；及(4)確認資料保存完整度。待核對臨床試驗過程符合「藥品優良臨床試驗準則」之規定者，此報告方為衛生署同意備查之臨床試驗結案報告，並發給同意報告備查函。前述之試驗報告結果備查函為該藥查驗登記核准上市前不得缺少的重要關鍵。

近幾年我國每年平均核准執行 200 多件新藥臨床試驗中，所通過執行的查驗登記用之臨床試驗(佔 60%)，大多數為執行輸入新藥之第三期多國多中心臨床試驗(約 80 件/年)，而這些試驗結果未來將被納入新藥查驗登記技術性資料中，後續將申請各國新藥上市許可。在 GCP 查核現況方面，依據衛生署最新公佈 99 年 1 月至 12 月已完成 35 件次之 GCP 查核計畫中，其中同意備查有 31 件，不同意備查有 4 件。統計藥品臨床試驗報告經 GCP 查核有缺失者，因受試者資料缺失佔 44%、電腦化資料資訊系統缺失佔 26%，及研究用藥品之處置缺失佔 24%(詳見圖二)<sup>(4)</sup>。



圖二、台灣歷年藥品臨床試驗報告查核的缺失 (GCP Inspection)

### (三)供學術研究用之臨床試驗 (Research Trial)

不論試驗用藥於國內是否為已上市之藥品，其試驗用途非供查驗登記用途為目的者，宣稱以學術研究用途目的，也就是所謂「學術研究試驗」。其性質範圍涵蓋較廣，例如早期臨床試驗、新療效探索試驗、上市前行銷試驗(同類藥品療效/安全比較試驗)、試驗主持人所主導新藥臨床試驗、新醫療技術人體試驗、體細胞/基因治療人體試驗等等不勝枚舉。

就法規單位審查此類新藥之標準而言，在試驗的倫理與安全性方面：學術研究與查驗登記試驗二者的審查標準均相同，全部皆需送衛生署審查核准後方能執行。對於試驗設計之科學性方面：將依試驗所達的目的而論，原則上對於供查驗登記之試驗，一般會要求須具有臨床及統計上意義。另外在行政要求之差異部份：學術研究用之試驗計畫申請無須繳交審查規費，所完成的試驗報告也無需送衛生署審查亦無須進行 GCP 查核，因此，供學術研究用之臨床試驗品質及數據之可信度完整度較難保障，試驗結果亦不得作為申請查驗登記之唯一依據，但仍可做為日後廠商申請查驗登記的參考資料 (supportive references)。執行中之學術研究用臨床試驗計畫，試驗申請者可依試驗的需求，並顧及倫理、安全與科學及病人的權益上，變更試驗設計、納入排除標準、收案人數、統計分析方法及受試者同意書等等，向衛生署提出試驗計畫書變更。對於試驗設計良好(具臨床及統計意義)之學術研究用試驗計畫書或報告，亦可向衛生署申請變更為查驗登記用之臨床試驗。

對於已領有衛生署核發許可證之藥品，申請供學術研究用臨床試驗計畫，其使用劑量如於衛生署原核准範圍內者，得由試驗醫院人體試驗委員會(簡稱 IRB)依醫療法相關規定自行列管；反之，試驗用藥之使用劑量如超過衛生署原核准範圍時，則需經衛生主管機關核准後執行。另外，由試驗主持人主導之學術研究用臨床試驗計畫，如試驗醫院人體試驗委員會本於權責審查顯有疑慮，或認屬顯有安全之虞者，得函送衛生署申請臨床試驗審查，此類學術研究用臨床試驗計畫成

果報告，不得作為申請查驗登記之唯一依據<sup>(5)</sup>。詳見表一之整理。

表一、供查驗登記用與學術研究用之臨床試驗(IND)之申請比較

說明	試驗用途	供查驗登記用 IND	供學術研究用 IND
報告數據結果		依衛生署核定之計畫書版本執行，結果應具有臨床、統計學上意義	依衛生署核定之計畫書版本執行數據分析
審查費繳交		試驗計畫書申請費 NT 15,000 試驗報告申請費 NT 15,000	免費
藥品優良臨床試驗準則 (GCP)		應符合 GCP 準則	參考 GCP 準則
GCP 實地查核		必要	無須
依規定至「台灣藥品臨床資訊網」登錄該申請之臨床試驗計畫內容摘要等 12 項資料。 <sup>(6)</sup>		申請者必需於送審時同步登錄，並於獲准執行後，更新獲准之更新資訊。	申請者必需於送審時同步登錄，獲准執行後，申請者自行決定公開與否。

#### (四)銜接性試驗 (Bridging Study)

國內未上市之輸入新成分新藥及基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑，依 98 年 2 月 13 日衛署藥字第 0980303366 號) 及 98 年 9 月 3 日衛署藥字第 0980325056 號公告規定需執行銜接性試驗評估(Bridging Study Evaluation, BSE)<sup>(7)</sup>；經中央衛生主管機關審查評估後無法獲得免除者，則需於我國執行「銜接性試驗」。而其他類的新藥，則由申請者自行決定是否申請銜接性試驗評估。如未申請銜接性試驗評估而逕行申請查驗登記，經中央衛生主管機關審查認有必要者，仍應執行銜接性試驗。

銜接性試驗為可提供與國人相關之藥動/藥效學或療效、安全、用法用量等臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推至本國相關族群之試驗。衛生署推行銜接性試驗制度，使我國臨床試驗的發展，由過去行政要求朝向更合理化的法規科學審查，期盼在國內執行有意義的銜接性試驗，所獲得的臨床數據可如實呈現於仿單中，供醫師處方參考；達到真正為民眾把關、減少臨床試驗重複進行，避免研發資源浪費，同時又不延緩安全、有效產品上市時機的雙贏。

申請者得於查驗登記申請前或與查驗登記申請同時，檢送藥品完整臨床試驗數據 complete clinical data package, CCDP)，其中「宜」含亞洲人種資料，申請銜接性試驗評估。經衛生署評估認定不得免除銜接性試驗者，廠商應依評估結果及相關規定，擬定適當之銜接性試驗計畫書送交中央衛生主管機關審查。俟審查同意後，申請者應執行銜接性試驗，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送交中央衛生主管機關備查。依衛生署 96 年公告<sup>(8)</sup>，其臨床試驗報告經衛生署審核

通過者，給與第一家 5 年市場的行政保護，並重申於國內完成銜接性試驗，並經衛生署核准之新藥，各醫療院所不得再要求個別之進藥臨床試驗。

### (五)先導性臨床試驗 (Pilot Study)

針對研發中新藥做一個初步的了解和評估後，從而引導出後面正式的臨床試驗；也就是在正式的臨床試驗之前，為了設計策劃後面這個正式的臨床試驗，所進行的初步的探索試驗。其試驗設計彈性大，不侷限哪一個 Phase I, II 或 III 試驗，於其目的是為了初步驗證是否可能有效 (proof of concept)，進而得到可貴的人體使用經驗，可做為廠商是否後續投資研究的重要參考，以避免投資血本無歸。我國對於中藥新藥臨床試驗研發策略上，在生技製藥國家型科技計畫之推動下<sup>(9)</sup>，漸漸地引入先導性試驗概念與精神。

表二、國內常見五種臨床試驗用途之比較

試驗用途	說明	取得我國上市許可證	需經衛生主管機關審核
(一) 進藥試驗		Yes	No (醫院 IRB 自行列管)
(二) 供查驗登記用之臨床試驗		No	Yes
(三) 供學術研究用之臨床試驗		No	Yes
		Yes	No (醫院 IRB 自行列管* <sup>(10)</sup> )
(四) 銜接性試驗		No	Yes
(五) 先導性試驗		No	Yes

### 三、常見研發新藥申請臨床試驗之採用模式

就臨床試驗審查基準而言，衛生主管機關受理供學術研究用或查驗登記用之臨床試驗申請案，在審查流程、審查時效與採用審查評估基準上並無差異。但在受理 phase III 之查驗登記用臨床試驗時，考量到上市後之療效與安全，衛生主管機關之審查標準會比學術研究用者的更加嚴謹。以下統計 99 年 1 月至 12 月由衛生署食品衛生管理局委託查驗中心受理之新藥臨床試驗計畫書，討論國內研發新藥申請臨床試驗之模式。

(一) 統計受理臨床試驗案中採學術研究用:查驗登記用= 4:6; 試驗用藥為國產:輸入=2:8

99 年度受理新藥臨床試驗計畫書之技術評估案共有 200 件，其中 125 件為查驗登記用(約 63%)，75 件為學術研究用(約 37%)。詳見表三及表四比較<sup>(11)</sup>。整體而言，近年來受理案中採學術研究用:查驗登記用約為 4:6。受理案件中之試驗用藥為國產:輸入約為 2 比 8。

表三、99 年度受理新藥臨床之參與試驗醫院分析

試驗用途 試驗用藥	學術研究用 IND		查驗登記用 IND		參與試驗醫院
國產 (40 件)	16	15	24	14	台灣單中心
		1		8	台灣多中心
		0		2	多國多中心
輸入 (160 件)	59	10	101	6	台灣單中心
		5		6	台灣多中心
		44		89	多國多中心
合計 (200 件)	75	(37%)	125	(63%)	

表四、99 年度受理新藥臨床試驗之試驗階段分析

試驗用途 試驗用藥	學術研究用 IND		查驗登記用 IND		試驗階段
國產 (40 件)	16	1	24	6	Phase I
		5		5	Phase II
		1		6	Phase III
		9		7	Phase IV+其它
輸入 (160 件)	59	4	101	3	Phase I
		15		14	Phase II
		33		78	Phase III
		7		6	Phase IV+其它
合計 (200 件)	75	(37%)	125	(63%)	

(二)國產新藥執行學術研究用或查驗登記用之統計分析

國產新藥執行學術研究用之臨床試驗有 16 件，其中參與醫院為台灣單中心且由醫院之試驗計畫主持人(PI)主導申請者佔 15 件，試驗藥物有 50%以上為核醫藥物(佔有 7 件)。

國產新藥執行查驗登記用之臨床試驗有 24 件，執行 phase I、II 及 III 共有 17 件。其中新成分新藥佔 50% (9 件)，其它研發中新藥有植物萃取新藥、新適應症新藥、新複方新藥及新使用途徑新藥 (詳見表五)。國產新藥案參與醫院有多國多中心之試驗有 2 件(詳見表六)。

表五、國產新藥執行新藥查驗登記用臨床試驗之藥品分類

治療領域	新藥分類	新成分	植物萃取	新適應症	新複方	新使用途徑
		新藥	新藥			
癌症	5	2		3		
心血管	2	1	1			
代謝	3	2			1	
免疫	3	1			2	
核醫	2	2				
感染	1	1				
止吐	1					1
合計	17 件	9	1	3	3	1

表六、國產新藥執行查驗登記用臨床試驗階段之分佈

參與試驗醫院	試驗期別	Phase I	Phase II	Phase III
台灣單中心	10	5	2	3
台灣多中心	5	1	2	2
多國多中心	2		1	1
合計	17 件	6	5	6

(三) 輸入新藥之學術研究用或查驗登記用之統計分析

輸入新藥於我國執行臨床試驗每年估計有 160~170 件，且多為 phase II 及 phase III，探究主要原因為我國臨床試驗環境法規，不論在試驗主持人 PI 素質、

臨床試驗環境已居國際水準，並吸引跨國之國際藥廠來台執行多國多中心臨床試驗。

統計 99 年度輸入新藥於我國執行學術用臨床試驗案佔有 36% (59 件)，多為多國多中心之跨國性臨床試驗。輸入新藥在我國執行不同研發 phase、不同適應症、不同複方組成、不同劑量劑型或藥品長期安全性追蹤之學術研究試驗，目的除提供該藥對於國人的安全療效數據，亦可讓國內醫師了解藥品特性，進一步分析探討該藥對於亞洲及歐美不同人種是否具有族群差異性 (ethnic difference)，並可作為國內銜接性試驗評估之重要參考數據。未來若經衛生署認定可免除銜接性試驗者，則無需額外再執行查驗登記用之臨床試驗，逕可直接申請查驗登記。

另一方面，跨國藥廠所執行的新藥研發之第一階段至第四階段 (phase I~IV) 臨床試驗，統計多國多中心之試驗數據上，來源並沒有特別區分查驗登記用或學術研究用，一般在完成 phase III 樞紐試驗 (pivotal studies) 以證明該藥之安全與療效後，隨即彙整查驗登記所需的完整技術性資料 (如 CMC、毒理/藥理、藥動/藥效、臨床試驗)，向美國或歐盟申請新藥上市許可。

#### 四、結語

國產新藥執行新藥臨床試驗之件數逐年漸增，近年更有參與多國多中心之試驗執行案例，提升新藥研發之國際能見度。顯示我國政府投入新藥之研發資源已漸顯成效，政府為增加我國醫藥研發 pipeline 之數量及進入下一里程碑成功機會，經濟部已於多項研發補助機制中增加補助誘因，鼓勵業界快速投入臨床試驗計畫之執行。衛生署食品藥物管理局 (TFDA) 為鼓勵新藥研究發展，針對我國與醫藥先進國共同執行的多國多中心臨床試驗計畫，於 99 年 8 月 18 日訂定「多國多中心藥品臨床試驗計畫書審查程序」<sup>(12)</sup>，以合理化審查時程，提升我國藥品臨床試驗之國際競爭力，並確保試驗品質。本文簡介我國衛生主管機關之臨床試驗相關法規，及提出國內與國際大廠執行新藥臨床試驗採用之試驗方式與現況評析，期有利各界執行與國際接軌之臨床試驗者能有進一步幫助。

#### 參考文獻

1. 衛生署 88 年 4 月 17 日公告「藥品臨床試驗一般基準」。
2. 衛生署 94 年 1 月 7 日公告 (99 年 12 月 9 日最新修正)「藥品查驗登記審查準則」。
3. 衛生署 94 年 1 月 6 日衛署藥字第 0930338510 號，99 年 7 月 19 日最新修正署授食字第 0991407858 號「藥品優良臨床試驗準則」。
4. 100 年 1 月 17 日 TFDA 藥品組「藥品臨床試驗業務成果與展望」葉



宏一博士簡報

5. 衛生署 96 年 4 月 12 日衛署藥字第 0960305954 號公告，已領有衛生署核發許可證之學術研究用藥品臨床試驗計畫審查原則。
6. 衛生署公告自 95 年 10 月 15 日起執行台灣藥品臨床資訊網。
7. 衛生署 89 年 12 月 12 日衛署藥字第 0890035812 號公告銜接性試驗; 及衛生署 98 年 2 月 13 日藥字第 0980303366 號發佈令。修正「藥品查驗登記審查準則」第二十二條之一。
8. 衛生署 96 年 10 月 5 日公告衛署藥字第 0960332028 號公告，凡是在國內已完成臨床試驗，並經衛生署核准得上市之新藥，醫療院所不得再要求個別之進藥臨床試驗(用)。
9. NSTPBP 生技製藥國家型科技計畫  
[http://npbp.m-w.com.tw/tw/pageContent.php?id=23&catalog\\_id=4](http://npbp.m-w.com.tw/tw/pageContent.php?id=23&catalog_id=4)
10. 衛生署 96 年 4 月 12 日衛署藥字第 0960305954 號公告，已領有衛生署核發許可證之學術研究用藥品臨床試驗計畫審查原則。
11. 表三、表四、表五資料統計來源為醫藥品查驗中心的 E system database
12. 衛生署 99 年 8 月 18 日衛署藥字第 0991409300 號公告「多國多中心藥品臨床試驗計畫書審查程序」。