

目 錄

國際醫藥法規新知

- Veregen®成功案例分析與植物新藥研發策略 p.1-9
- 藥物之化學、製造、與管制的品質系統 p.10-13
- 心臟疾病細胞治療之臨床試驗簡介 p.14-21

國際醫藥聞新知

- 歐洲醫療機構發起在早期新藥研發階段的多方利害相關者的先導性諮商過程 p.22
- 歐盟 EMA 於 2010 年 11 月 05 日公布新修訂的「Guideline on repeated dose toxicity」法規準則 p.23
- 美國 FDA CBER 於 2010 年 11 月 12 日公布其「FY 2009 Annual Report: Innovative Technology Advancing Public Health」年度報告 p.24
- 美國 FDA 舉辦「兒童的細胞與基因治療之臨床試驗」公聽研討會 p.25
- 歐盟 EMA 和歐洲 ENCePP 網絡中心共同發布「藥物流行病學方法學標準的指南」草案 p.26
- 歐盟 EMA 與美國麻省理工學院合作展開法規科學合作計畫 p.27
- 美國 FDA 於 2010 年 10 月 28-29 日舉辦 Transmissible Spongiform Encephalopathies 專家諮議委員會會議 p.28

國內醫藥法規重要政策

- 多國多中心臨床試驗計畫 CTN 審查程序之重要影響 p.29-31
- TFDA 於 2010 年 9 月 6 日公布其「藥政改革行動方案」計畫書 p.32

台灣藥物法規資訊網法規公告

- [台灣藥物法規資訊網](#)

台灣藥品臨床試驗資訊TFDA通過案

- 2010 年 10 月查驗登記用 IND 核准執行案件 p.33-35

醫藥科技經濟評估

- [2010-12-10 藥物經濟學模式應用於Excel軟體之教育課程](#) p.36
- [2010-12-11 藥物經濟暨效果研究學會 99 年度專題研討會](#)

法規科學研討會

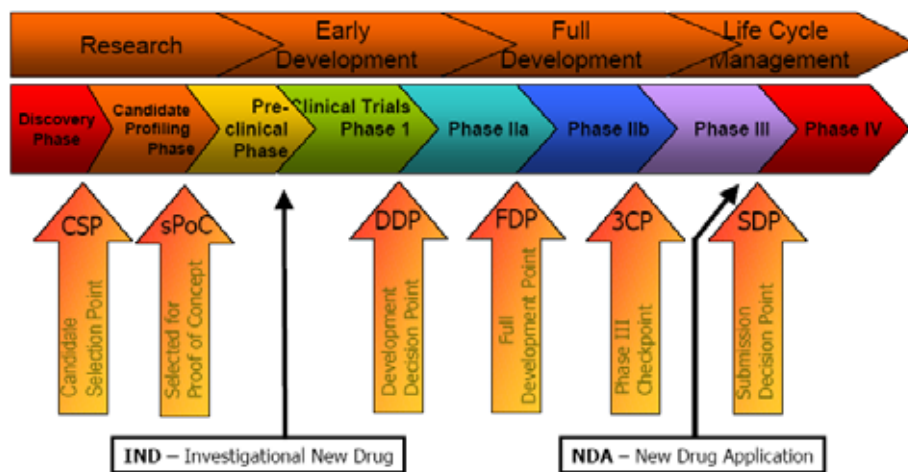
- [2010-12-6-8 TFDA 醫療器材管理法規與技術標準培訓課程](#) p.36
- [2010-12-8 TFDA 醫療器材輔導案例分析研討會](#)
- [2010-12-9 TFDA 醫療器材臨床試驗及查驗登記諮詢輔導種子人員南部培訓班法規訓練課程](#)
- [2010-12-17 TFDA 醫療器材臨床試驗及查驗登記諮詢輔導種子人員中部培訓班法規訓練課程](#)

Veregen®成功案例分析與植物新藥研發策略

柯逢年博士¹

本文將著重於(1)介紹新藥研發的流程與特質，(2)植物性新藥研發的法規誘因，(3)分享成功案例Veregen®的細部介紹與分析，(4)國內植物性新藥研發的潛在問題，(5)植物性新藥研發的策略等五大方向。

一般來說，新藥研發的時程，從開發到完成約十二至十六年，其流程如圖一所示。以藥物篩選的觀點來看，約 10,000 個活性化合物可找到 1 個新藥開發上市。從投資的角度來看，金額保守估計約為五到八億美金，如此大規模的研發經費並不是一般國內的業者可以負擔的。所以綜合分析，開發新藥的三大風險為：(1) 標的藥物篩選率低，(2) 時間長，及(3) 費用高。因此很少有國內公司會由最初的研發一直做到新藥申請許可甚至產品上市，大部份的公司仍是採用階段性產品的概念來處理、規畫與執行。



圖一. 新藥開發流程

¹合一生技股份有限公司 總經理

以植物性新藥為例，美國藥物食品管理局於 2004 年 6 月，公告 Guidance for Industry Botanical Products，內容除說明植物新藥的定義外，亦闡述植物新藥一些不同於合成藥物之化學製造與管制(Chemistry, Manufacturing and Control)的規範暨減免的方式。例如，對植物新藥而言，活性成份不一定需要確認(雖然美國藥物食品管理局建議，如果可以執行，則最好確認活性成份)，並可提供過去人體使用之經驗資料，做為技術資料審查之依據，以達到減免提供部份實驗數據的目的。

因此，對植物新藥研發的廠商而言，法規上具有許多誘因：如適當減免部份資料，縮短臨床前研發時程，並可直接進入較後期的人體臨床實驗等。其中適當減免部份，包括了對已上市產品，且具人體使用經驗的植物藥，在其安全無虞及相關資訊充足的考量下，可部份減免化學製造與管制及相關藥理/毒理等實驗，而准許直接進入人體臨床一期或二期研究。另外，植物新藥通過臨床三期，取得上市許可後，可享有五年行政保護。

由於美國藥物食品管理局至今尚未針對植物新藥公布任何查驗登記審查基準，我們只能以已通過核准的德國公司(Medigene AG)之綠茶萃取物Veregen[®]為例，一窺美國藥物食品管理局對植物新藥查驗登記的審查理念。Veregen[®]為一治療人類乳突病毒所引起生殖器疣的外用軟膏，FDA限制其commercial batch的藥材來源，只能使用人體臨床試驗用藥之藥材來源的兩處產地所提供的綠茶(*Camellia sinensis*)葉。此外，廠商若想增加或改變產地與種植農戶，都需要經過美國藥物食品管理局的事先核准，以便將種植變異性降至最低，以維持藥品療效的一致性。

外用軟膏Veregen[®]的有效成份(drug substance)共佔全藥膏量的 15%，且此 15%的 drug substance 均為綠茶葉萃取物，其中所含成分如 EGCG，又稱為 (-)-Epigallocatechin gallat，佔 drug substance 的 55%以上；除此之外，另有七種其它的兒茶素存在，此八種兒茶素成份均已被清楚的定性與定量(其總含量佔 drug

substance的 85%-95%)，而未清楚定義的含量部份，又以caffeine、theobromine及gallic acid共佔 2.5%。由此觀之，美國藥物食品管理局仍是以非常科學，且能闡述嚴謹製程品管的思維方式審查植物新藥，其核准的藥品之有效成份的定量區間，其實限縮在一定的範圍內。

反觀台灣自行研發的植物新藥案例，一般可能只找到指標成份，且因法規並未明確規範，故大部份的案例僅定出下限含量，如有時只標明大於百分之幾或不低於多少含量，其實這是遠遠偏離上述外用軟膏Veregen[®]嚴謹品管的科學思維模式。另外，若考慮到技術授權時，是可利用階段性產品的概念來研發，例如考慮在人體臨床一期技術授權時，CMC資料是可以較為簡單，當然授權的對象也是一個重要考量的指標。例如，是本土的公司或是國際大藥廠，這些也會影響售價。一般而言，若是研發產品的化學製造與管制的缺失過多，如品管規格不明確，或需要補足的資料太多時，則大藥廠會有相當的疑慮去承接這樣一個案子，而小藥廠則雖然可能願意承接，但是賣不了較好的價格。因此，不論研發的植物新藥案子，是準備在臨床試驗過程中或是在新藥查驗登記(NDA)的階段出售，其化學製造與管制(CMC)為一必要解決的早期重要課題。

另外以Veregen[®]為例，這是一個極單純的植物新藥案例：因它只使用單一植物(綠茶)的單一部位(葉子)做為主要藥效成份的來源，且其活性成份(catechins)屬於一個成熟研究的領域，是故嚴謹的化學製造管制為一可行且必要的品管過程。此外，這個案例有一個較為特殊的地方，那就是通常的案子，一般必須建立劑量反應關係，並了解其「最低有效劑量」和「最大有效劑量」，但在Veregen[®]的例子中，它在drug substance含量為 10%和 15%時，兩者在人體臨床樞紐性研究(pivotal study)上，並沒有顯著的療效差異，此種情況稱為flat dose response。事後，雖然研發廠商因為 10%和 15%的劑量下，並沒有顯著的療效差異，故想要求美國藥物食品管理局，核准其下修規格的下限，但並沒有獲得同意。原因是美國藥物食品管理局認為，CMC除了保障產品的品質外，亦在維護品質的一致性，若

規格下限下修時，則允許的製程與規格變異範圍會擴大，那麼品質的一致性就容易出現問題，所以美國藥物食品管理局認為，當產品規格下限要下修時，仍需臨床試驗加以支持，以確保其產品的品質一致性、療效與安全。

Veregen[®]只使用單一植物的單一藥用部位，這與傳統中藥複方君臣佐使的概念是截然不同的，在傳統中藥裡有時需要兩三個藥材，甚至於五至八個藥材，更有甚者可能含有二十幾種植物，以實踐君臣佐使的治療概念，這若以美國藥物食品管理局對植物新藥Veregen[®]的品管標準來考量，則傳統中藥複方在執行其臨床前的基礎研究上，尤其在化學製造與管制上，將有極高的難度。

國內一般在發展植物新藥的觀念上有一些錯誤的認知，認為植物藥已有長久的人體使用經驗，可利用法規減免，而不必將其CMC做的很完整，就可直接進入臨床二期，做為藥物研發的起始點。因此只要臨床二期結果有效後，又馬上可以進入臨床三期，然後把產品推到市面上以獲取利益，其實這個概念可能不是像想中那麼容易達成的。讓我們就Veregen[®]的人體臨床研究做分析(表一)，檢視美國藥物食品管理局對Veregen[®]的人體臨床看法。

Veregen[®]的臨床實驗中，共做了三個證明皮膚耐受性的臨床一期實驗；一個介於臨床一期與二期的實驗，以作為其療效與安全性的概念驗證；另外又做了四個臨床二期試驗，其中包含一個多臨床試驗中心的藥物動力學研究，兩個證明安全與療效，最後一個則是研究女性對Veregen[®]與比較類型藥物(comparable drugs)之忍受度實驗；另一個介於臨床二期與三期間的實驗，以證明治療人類乳突病毒所引起生殖器疣的療效與安全性；最後執行了兩個臨床三期的樞紐實驗，其中利用三組含隨機雙盲及安慰劑控制的對照組，共在多個臨床試驗中心，進行了1005個病患的研究，以證明其療效與安全性，所以總共執行了11個臨床實驗。此外，FDA還要求進行兩個第四期臨床實驗，以研究是否提供正確的標示資訊(labeling)，其中1個是以全身外用最大使用劑量為前題，口服綠茶為正控制對照組，再利用藥物動力學的方法去估算全身的吸收量；另1個臨床實驗是以患有生殖器疣的病人，經完全治癒後的復發率研究。由此可見，綠茶雖為一具有長久人體使用經驗的植物，且其來源均為特定的產地、農場與栽植戶，其中絕大部份的

有效成份均已經過定性和定量分析驗證，但美國藥物食品管理局對此外用藥，仍是以不亞於小分子化學藥的嚴謹審查態度，來要求其人體臨床實驗的設計與執行。

表一、. Veregen® 之臨床試驗

<i>Type of Study;Phase</i>	<i>Study</i>	<i>Objective(s) of the Study</i>	<i>Study Design and Type of Control</i>	<i>Test Product(s); Dosage Regime</i>	<i>No. of Subjects</i>
PK--2	CT 1007	Comparative plasma concentrations and PK of topically applied 15% Oint. To condyloma and oral intake of green tea	Open-Label, Multi-Center	15% Oint: topical 3 x daily for 3 weeks; Green tea: single oral	38
Efficacy + Safety--2/3	CT 1005	Efficacy and safety in the treatment of external genital warts	Randomized, Double-Blind, Four-Arm Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multi-Center	15% Oint.; Vehicle Oint.; 10% Cream; Vehicle Cream; 3 x daily topical for up to 12 weeks	272 (80, 40, 79, 43)
Efficacy + Safety--3 pivotal	CT 1017	Efficacy and safety in the treatment of external genital warts	Randomized, Double-Blind, Three-Arm Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multi-Center	15% Oint.; 10% Oint.; Placebo Oint. 3 x daily topical for up to 16 weeks	503 (201,199, 103)
Efficacy + Safety--3 pivotal	CT 1018	Efficacy and safety in the treatment of external genital warts	Randomized, Double-Blind, Three-Arm Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multi-Center	15% Oint.; 10% Oint.; Placebo Oint. 3 x daily topical for up to 16 weeks	502 (196,202, 104)
Dermal Tolerance-1	CT 1004	Suppression of UV-induced erythema	Randomized, Double-Blind, Vehicle-controlled	18 different Polyphenon E formulations / vehicles	42
Dermal Tolerance-1	CT 1016	Sensitization potential to intact skin	Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled	15% Oint.; Vehicle Oint.	219
Dermal Tolerance-1	CT 1019	Local irritation on intact and scarified skin (back)	Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled	15% Oint.; Vehicle Oint.; 0.2% SDS (positive control); 0.9% NaCl (negative control) Topical under occlusion for 22 hours	20
Proof of Concept--2	CT 1101	Safety and Efficacy in Actinic Keratosis	Randomized, Double-Blind, Two-Arm Placebo-Controlled, Multi-Center	15% Oint.; Placebo Oint.	6 (42, 20)
Safety and Efficacy---2	CT 1008	Safety and Efficacy in Common warts	Randomized, Double-Blind, Two-Arm Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multicen.	10% Cream Placebo Cream	60 (31, 29)
Safety and Efficacy---2	EPI-003	Tolerability in women vs. comparator products	Randomized, Observer-Blind, Active-Controlled, Multi-center	15% Oint.; Imiquimod 5% Cream; Podofilox 0.5% gel	81 (34, 35, 12)
Efficacy and Safety-1/2	EPI-004	Efficacy and tolerability in men	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center	15% Oint.; Placebo	83 (52, 31)

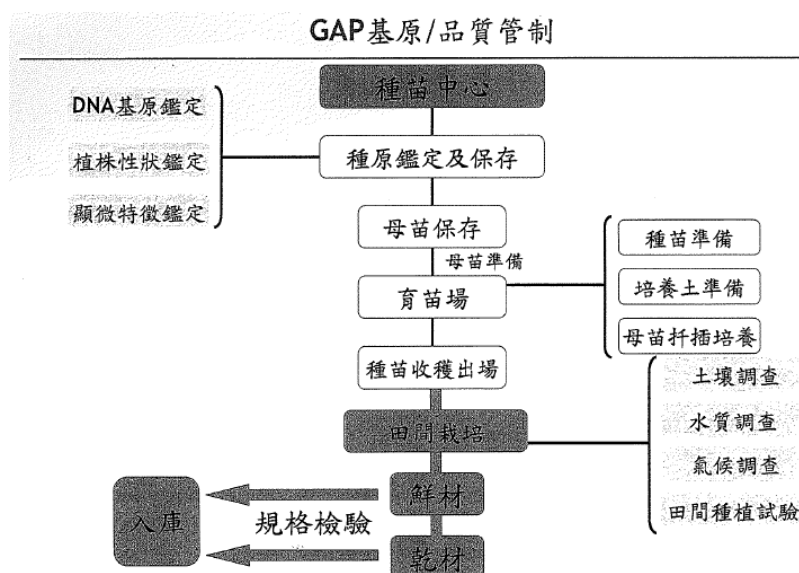
其實，依美國藥物食品管理局於 2004 所公告的 Guidance for Industry Botanical Products 的內容，FDA 認為其中仍有可修正的空間。例如在此指導規範中提到，要使用一個大量單一批次的產品於所有臨床試驗，然而以品質一致性的角度衡量，FDA 現在認為更應以多批次的產品，在人體臨床試驗，特別是三期試驗去確認療效的一致性。另外，最好能充分瞭解大部分或全部的有效成份(active pharmaceutical ingredients)，以掌握未來製造批次的療效性，而且其相對應的臨床劑量反應數據也建議提供，以落實製程品管。

分析Veregen®的成功因素，可歸納為(1)使用相對簡單的植物：其基原明顯(*Camellia senensis*)、具單一使用部位(葉子)且活性成份(catechins)已被確認；(2)良好的藥材控管：其產地、農場、栽植戶明確且固定；(3)化學製造與管制(CMC)的完整與明確：具相對簡單的有效成份(catechins)組成及完整的製程管制與規格；(4)完整的人體臨床實驗：由臨床一期到臨床四期的系統性研究，利用藥物動力學證明全身性暴露量低，確認人體使用之安全性，而且完整的藥效劑量選擇研究，據以進行兩個人體臨床樞紐實驗證明療效及安全性。而我們就Veregen®與國內目前研發中的案子做比對探討，就可以發現國內植物藥案子不易成功的因素，多半是因(1)選擇的藥材數過多，不易建立完善的CMC資料；(2)drug substance的純化程度不足；(3)CMC未能與療效暨安全性做緊密聯結；(4)缺乏與臨床療效的相關生物活性指標之建立；(5)分析方法未能真實反應產品之安定性；(6)安定性研究時未能真實偵測到分解產物；(7)缺乏藥物動力學的研究；(8)未能建立適當的臨床實驗劑量研究；最後就是(9)臨床試驗的期程跳躍過大。

就未來研發的技術面來看，首先，最好挑選有充分人體使用經驗的單味藥材(其有效成份已確認)加以開發，並且遵循優良農業規範(圖二)、善用法規減免規定(及早進入臨床實驗只是手段而非目的)並進行探索性的臨床實驗以初步驗證療效，隨後在符合植物藥之定義下儘可能純化有效成份，配合系統生物學的觀念(由體外試驗、動物試驗、臨床實驗、甚至於建立與臨床療效直接有關的生物活性指

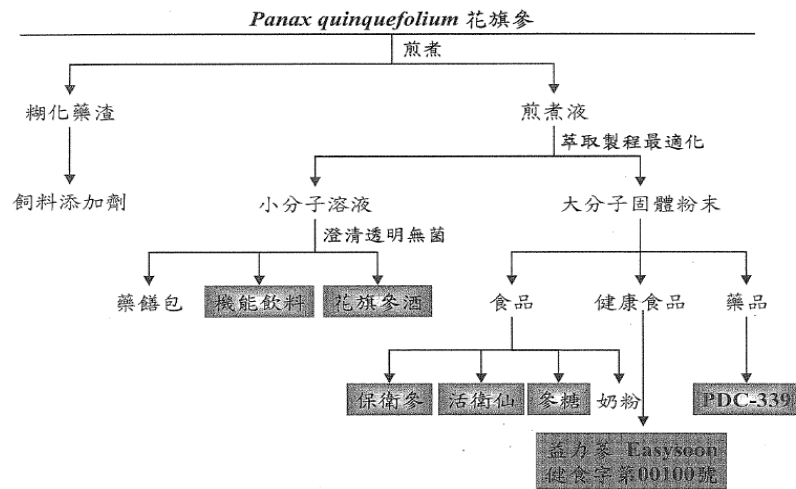
標，做為品管依據)，聯結產品品質(CMC)、療效及安全性，有效推動產品進入臨床試驗，並提升開發成功的機會。

圖二. GAP 與藥材品質管制技術

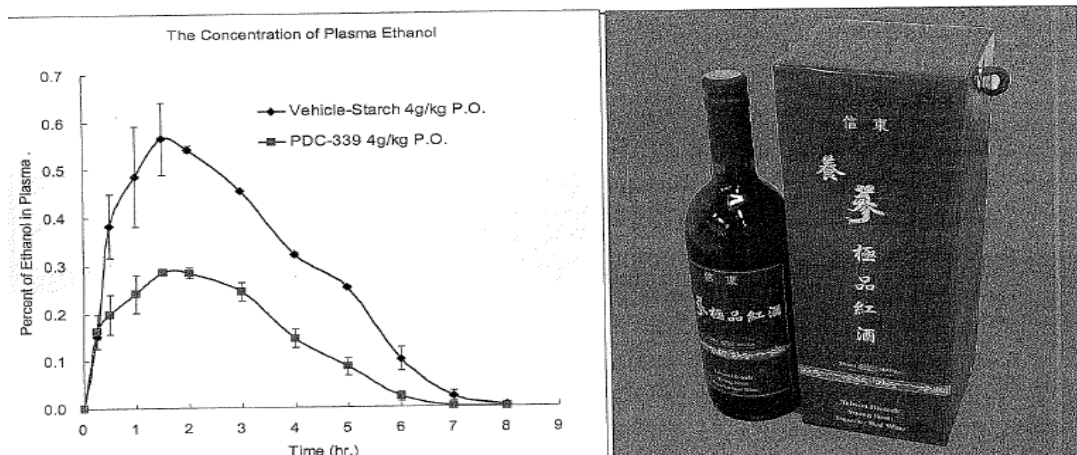


此外，就研發的成本面來考量，可選擇低成本的植物來進行研發，並如前所述，利用法規減免規定，妥善運用臨床試驗中的 pilot study，於安全無虞下及早進入正式臨床實驗，建立療效、安全性與 CMC 的直接關係，降低開發時程和成本，並且據以申請專利，保護研發成果，如有需要還可進行技術授權，創造階段性利潤或尋求未來合作之策略聯盟對象。至於產品的多元化，也是另外一個可以創造利潤、降低成本的方式。以國內自行研發的花旗參(*Panax quinquefolium*) 為例，經過煎煮可粗分為固體藥渣與煎煮液，煎煮液又可再分成大小分子的分劃，並各自開發成不同的產品，如飼料添加劑、健康食品、功能性食品、藥品等。所以事實上雖然只開發一個藥材，而且使用單一的製造流程(圖三)，但可利用產品的自然區隔，達到藥物開發的目的外，更可創造階段性的高附加價值。以花旗參藥酒為例，由實驗數據(圖四)顯示，花旗參可減少酒精在體內的吸收，而且具有保護胃黏膜及增加酒類風味等其他效果，相當具有產品特色與吸引力。

圖三、花旗參(*Panax quinquefolium*)的開發策略。



圖四、花旗參(*Panax quinquefolium*)藥酒-高附加價值的功能性食品。



還有就研發的策略來考量，則需注意新藥的研發特色及國內特有的產業問題。如新藥除研發時程長外，尚具有高技術密集、高資金密集、高法規密集及高風險性等特性。相對的，國內產業問題則包含缺乏研發人才、技術、經驗、資金及產業規模過小，而且國內廠商難以建立產品通路、缺乏國際行銷能力、風險承擔能力薄弱，不足以支持整個新藥研發產業。

為有效解決以上所提到的困難，降低企業可忍受的風險，增加早期進入臨床試驗的機會，發展新藥成功的契機，最重要的就是選擇療效明確且市場潛力龐大的標的進行開發，並需技術生根(如新技術引進)，整合專長，建立技術平台，加速開發，甚至結合產學研界的能量，利用專利保護，進行有效的策略分工，共同合作開發，以降低資金調度與技術風險，縮短新藥上市的時程，並且善用政府資源，爭取最大的新藥發展空間。

註 1：本文為柯逢年總經理於 99 年 6 月 21 日於新醫藥開發暨產業菁英講座演講內容；由查驗中心譚婉康博士整理，經柯逢年博士校稿完成。

註 2：本內容為行政院衛生署委託查驗中心執行之「建立嚴謹之基因體醫學臨床試驗與相關產品之評估與審核機制」計畫（編號：DOH99-TD-G-112-001）成果。

藥物之化學、製造、與管制的品質系統

-- PDA/FDA Joint Conference 會議與課程概述

王月汝¹

國際製藥科技學會 (International Association For Pharmaceutical Science and Technology, The Parenteral Drug Association 簡稱 PDA) 為一非營利、國際性且具影響力之製藥科學與技術交流的學會。TPDA (Taiwan PDA) 於 1997 年 6 月經由美國 PDA 總會 (Parenteral Drug Association) 授權在台成立分會。PDA 總會成立於 1946 年，會員囊括了從事於藥物研發、製造、品管與法規之專業人才，多年來，PDA 對於全球的產業界與法規單位，負有提昇最新的製藥知識及技術的使命，且已有卓越的貢獻。PDA 訓練與研究機構及全球總部均位於美國馬里蘭州 (Maryland, USA)，負責協調各項活動、會議與訓練課程，促進了藥品之化學、製造、管制的交流與教育。歷年來 PDA 所舉辦的年會與訓練課程，由全球知名藥界科學家組成籌備委員會，邀請亞洲、歐洲、美洲業界與法規單位的資深專家，討論的議題包括優良製造規範的相關議題、查廠相關議題 (PICs-GMP)、法規層面的要求與新增 ICH 法規重點研討、業界常見問題的探討(如 standard 的必要性、QbD (Quality by Design; ICH Q10 Pharmaceutical Quality System) 的資料完整性) 與案例討論等。本次會議於 Sep. 13-15, 2010 美國華盛頓 DC 舉行，課程重點摘要如下：

1. Quality by Design

ICH Q8 強調產品品質不是檢驗來的，而是建立在科學基礎的設計上。對於藥品開發時與產品製程中，有關配方與製程改變之 Design Space 範圍，是設定產品規格的關鍵要素。而 Design Space 也必須要與風險管理做適當的連結，找出 manufacturing process 系統的變異性，以確保所得的 Design Space 是有意義的。

¹醫藥品查驗中心基礎醫學組

如果沒有把操作參數、品質與風險管理相連結，則製程最後只能確認產品的品質而不能確認病人吃了之後的狀況。

2. Risk Management

專題討論中提出品質風險管理可應用於製程確效，以及可作為建立品質系統之要素。討論包括決定風險評估文獻之法規標準的要求和討論 PDA 技術報告 Technical Report Draft, Risk Management for Aseptic Processes。風險管理以再確認的方式來管理是最低階的方式，再確認只能偵測到錯誤並不能預防錯誤。

3. Supply Chain

由最近一連串的藥物安全事件可知藥物供應鏈與藥物品質息息相關，而確認原料供應端的品質也是降低風險的一種方式。其中 USFDA 也提到先前成品相關原料（API 除外）大多只提供 CoA 與規格，且廠商所提供之 CoA 檢樣項目亦多有省略，為確保藥物品質，21 CFR 514.1(b)(5)(v)中也提到適度確認原料（非僅針對有效成分）之鑑別、含量、品質與純度是必要的，這些是藥廠與法規單位商方都需要注意並改善的。

4. Standards

業界針對法規單位對醫材要求的 standard 有所疑慮，業界想知道法規單位是否一定需要廠商提供其產品所採用的 standard。而 USFDA CDRH 的回答是“有採用標準品是比較好，但沒有採用標準品不是一定不行”，畢竟對標準的要求並不是法規要求，只是用來做比較用的。因為可以由採用的標準知道目前申請案與已上市產品間是否有任何差異、或者不同廠牌間與不同實驗室間的檢驗結果是否有差異性存在。

訓練課程概述

大會同時舉辦數場訓練課程，筆者選擇參加「The Quality System: Design, Implementation, Evaluation and Management of Process」課程，概述如後：

The Quality System：品質系統的定義不是只有品管（檢驗），而是包含三大部分：一個是 qualified people，二是 culture，三為 processes（包含 core production, supporting, supplier 與 management）。其中 processes 包含公司各個部門如業務、研發、生產、品管、品保、工程等等，而不是僅指製造端，是包含整各生產鏈，若做好這三大區塊，則會有成功的品質系統。而目前常見的管理方法是“再確認”，生產部門的批次製造紀錄會有操作者簽名以及主管確認，最後還會有 supervisor 的簽名；報告亦是層層確認，整個公司不分部門都在做“再確認”的工作。若能將人員訓練好，那就不需要不斷的確認，再加上員工對公司的向心力與認同感，每個人負責自己分內應做好的工作，如此一來既可提升品質也提高了工作效率。

針對 core process 則包含了原物料的 input 與成品的 output。製造過程中如果發現偏差，是人員操作偏差造成的或是製程的設計有問題呢？常會發現操作正常的製程得到預期以外的結果，因此如果人員是完整訓練後的人員，那大部分的偏差應該是製程設計不良所造成的。而製程中包含的檢驗或成品檢驗的是否具有必要性也是另一個思考的重點。如果管控是針對無法改變的地方則是沒有必要的，法規單位對於規格檢驗項目的訂定是否也該思考哪些是該檢驗而哪些則是不須檢驗的項目？

針對 supporting quality processes 則包含了 audits, change control, facilities/equipment/critical systems (calibration), failure investigation, labeling, maintenance, materials management, new product introduction, product quality performance (complaints), product release, product transfer, quality planning, recalls, regulatory, returned goods, stability/expiration dating, testing methods, contractors, training, trend analysis 與 validation。針對製程改善該從最弱的部份下手改善才能獲得最大效益，先期的改善可以由思考哪三項是流程中最弱的部份，且進一步思考為什麼以及是什麼原因造成這些項目的不足，最後再來針對弱點進行改善。原物料的管控、完整的人員訓練加上完整確效的製程，那整個製程中都不需要一而再、再而三的確認了。講者並且提及現階段的确效，若沒有全方位研究後的确效，則不是真正確效過的製程，才會常常出現偏差而需要一直做製程改善；完整確效應是從設計就開始的。

針對 management process 則包含了 communication of policy, standards and objectives; direction, reviews of suitability and improvement of quality system: process assessments, development of quality plan, creation of empowering environment, determination of customer needs 與 determination of necessary recourse and ensuring their availability。其中 customer needs 必須要深切思考，是視客戶要求而達成目標，亦或是先想清楚客戶想要的東西到底是哪些，先一步將客戶需求事先建立在系統內。

一個好的流程至少具有以下幾點特質，easy to understand, easy to use, measurable, good input, capable 與 document 等等。目前業界的 SOP 動則數頁至數十頁，密密麻麻的文字敘述對於操作者是否必要且有幫助，值得思考。流程當中所使用的語言應該是共通的語言，而共通語言則是在人員訓練時建立起來的，因此人員訓練是最基本的，亦可以減少因防止人員疏失而重複的確認的作法。

結語

此次研討會可以得知 USFDA 會針對廠商常提出的部分疑慮先進行內部討論，接著藉由公開的說明會或研討會與廠商面對面溝通特定單一議題，先由法規單位說明要求該項目的預期目的，再請廠商發表實際案件的審查狀況，最後則是 Q&A。筆者認為這樣的模式與目前查驗中心所舉辦的產學會議類似，但 USFDA 做的更為細緻，由事先收集的案例可以知道廠商對某個議題的關切程度，法規單位與業界對同一議題看法的落差程度，以便提出適合之討論會，參與會議人員或許不多，但都是對此一議題有疑慮有想法的業界代表，這樣的討論可以拉近審查與業界的距離。

另外專題討論也可以看出 USFDA 一直關切藥物安全與品質的關係，目前我國 CMC 的審查方式在這部份仍有改善的空間，未來廠商宜針對所有臨床與非臨床試驗批次提供詳盡的分析結果，以及該批臨床試驗後之結果，以便連結與評估藥物安全與品質的關係。

心臟疾病細胞治療之臨床試驗簡介

王蓉君¹

前言

有關細胞治療與基因治療相關的法規科學指引的撰述，美國 FDA 約開始於 1991 年前後，在當時的法規重點考量「Point to Consider in Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy」中，提出使用細胞與基因治療應思考及注意的方向。其後陸續相關的撰述有：具活性的同種自體細胞（autologous cell）使用之考量（1996），異種移植（xenotransplantation）時之傳染性疾病議題（1996, 1997），以及細胞和組織產品之法規層面考量（1997）等相關的法規議題。1998 年於「Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy」中，首將細胞治療與基因治療，做了明確的定義：細胞治療為「Somatic cell therapy is the administration to humans of autologous, allogeneic, or xenogeneic living cells which have been manipulated or processed *ex vivo*.」，而基因治療「Gene therapy is a medical intervention based on modification of the genetic material of living cells.」。在 1998 年的這份 Guidance 與之後 2008 年修正增訂的「Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)」中，對於細胞與基因治療產品 CMC 的要求諸如 donor selection criteria、cell culture procedure (quality control procedures, culture media, adventitious agents in cell culture etc.)、cell banking system procedures 等，以及產品品質的要求包括細胞的鑑別 (cell identity)、效價 (potency)、存活率 (viability)、無菌性 (sterility)、

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 執行長室

純度 (purity) 等，已做了相當詳盡的規範；並且在 2008 年的指引當中對於臨床前 (pre-clinical) 研究和臨床研究的要求有初步概要性的敘述。

生物科技的快速發展使得美國 FDA 於 2008 年至 2009 年間，在此領域有相當多的議題及法規的討論與延伸，例如：「Safety of Cell Therapies Derived from Human Embryonic Stem Cells」(OCTGT Advisory Committee meeting, April 2008)；「Next Generation Beta-Cell Transplantation」(workshop, Nov., 2009)；「Current Good Tissue Practice (CGTP) and Additional Requirements for Manufacturers of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCT/Ps)」(draft guidance, Jan. 2009)；「Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines」(draft guidance, Sep. 2009)；「Consideration for Allogeneic Pancreatic Islet Cell Products」(draft guidance, Sep. 2009)等。而針對特殊細胞治療產品的法規指引 (product-specific guidance)，FDA 則首次於 2010 年 10 月公布了「Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease」，在此份指引中，針對心臟疾病患者使用細胞治療產品在臨床試驗設計的考量，提供了較為詳細的法規科學上的建議。

心臟疾病細胞治療之法規科學簡介

一、細胞產品特性與製造

用於心臟疾病細胞治療產品的 CMC 部分，主要用以確定產品的鑑別、品質、純度和效價。其 CMC 的要求包括：細胞來源、收集的方法、製造的方法、附加的物質、配方組成、檢測方法、產品放行的條件、貯藏/運送條件、安定性、預防污染的隔離步驟、容器仿單標示等。此外，在產品製造的過程應證明其不含外來的病原生物 (adventitious agents)，具有適當足以發揮其功能運作的品質，使用之篩選/細胞分離系統的安全性和品質也應加以證實。

二、臨床前試驗

1. 細胞產品之臨床前試驗

臨床前試驗的目的是用以證實細胞產品具有可被接受的安全性 (safety profile)，一般經由動物試驗加以證實。除了細胞產品本身以外，安全議題還包括細胞產品的傳輸系統 (delivery system)。

動物試驗通常用以評估：(1).對於細胞產品的生物反應性；(2).此生物反應的持久性；(3).細胞產品的潛在毒性，包括在心臟的局部不良反應、細胞產品逸出造成全身不良反應、和致腫瘤性或不當分化作用；以及(4).劑量（細胞數目）與反應（心臟修復/功能）的關係。由於細胞產品在生物體內的活性取決於其組織的來源、分化的程度、經製造過程的操作程度以及其置放在生物體內的細微環境狀態 (microenvironmental milieu)，而其中“生物體內的細微環境狀態”只能在動物心臟疾病的模式中加以評估之。

用於細胞產品的傳輸系統雖屬於醫材，在臨床前試驗中應評估並證實其醫材特殊的指標 (device-specific endpoints) 包括：(1).評估在使用傳輸系統過程中所造成之任何組織的受損（例如：主動脈 和/或 二尖瓣）的評估，以使用肉眼病理診斷與組織病理學方式評估為宜；(2).傳遞系統操作時宜注意的特質；(3).模擬使用 (simulated use) 狀態下傳遞系統是否會造成損壞。

2. 動物模式的選擇

臨床前試驗設計以及任何動物模式的選擇應足以反映出未來臨床上的用途。小型動物模式（例如：免疫功能缺陷或受抑制的齧齒動物）適用於評估在心肌梗塞發生後的心肌上，細胞產品發揮作用之存活和分化的潛能。大型動物模式

(例如：豬、羊、狗)，可以提供細胞產品和傳輸系統的安全性和活性的資訊，並得已進一步協助選擇第一期臨床試驗的安全起始劑量。此外，需執行額外的動物試驗，直接以心肌內注射方式給予細胞產品，用以探討導致心律不整的原因。

三、傳輸系統臨床前的評估

細胞產品的傳輸系統的資料應檢送審核。傳輸系統屬於醫材的法規管理範疇，法規考量著重於醫材的鑑別、安全資訊以及風險分析。在臨床前試驗中包括：生物體外測試、傳輸系統和病患之間的生物相容性 (delivery system-patient biocompatibility)、傳輸系統和細胞產品之間的生物相容性 (delivery system-product biocompatibility)、臨床前生物體內的研究、無菌性、以及儲藏壽命 (shelf life) 等等。

四、心臟疾病細胞治療的臨床試驗設計

臨床試驗設計必須考量細胞產品的作用機轉。臨床試驗設計的基本要件包括病人的選擇、試驗的細胞產品之給予、安全的監測、適當的療效指標和對照組的選擇等。在樞紐性臨床試驗送件之前，建議最好和法規單位之間多進行雙向的溝通互動。

1. 受試者族群

在心臟疾病患者接受細胞產品治療時，納入的受試者因疾病的病理與臨床表現不同，又可分為(1).難醫治的心絞痛/心肌缺氧 (refractory angina/ischemia) 患者；(2).急性心肌缺氧/心肌梗塞 (acute ischemia/infarction) 患者；(3).心臟衰竭 (heart failure) 患者族群。

納入受試者為難醫治的心絞痛患者時，應提供有關於病人的醫療以及心絞痛

頻率與嚴重程度的診斷標準和紀錄；接受最適宜醫療的標準應與現今實證醫學之「American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guidelines」準則一致。受試者為難醫治的心肌缺氧患者時，應描述確認其心肌缺氧的方法（如 single photon emission computed tomography, SPECT）；以心電圖記錄的方式來記錄標準化測試（例如：運動耐受性測試）時心肌缺氧的發生。

當納入受試者為急性心肌缺氧/心肌梗塞患者，事件發生時應以清楚的定義（例如 ACC/AHA 標準化定義）描述。對於由症狀出現到細胞產品給予的時間間隔應詳實紀錄。病患的臨床試驗可以試驗的細胞產品單獨進行，或者與 stenting, angioplasty, coronary bypass grafting 合併進行。

當納入受試者為具有臨床症狀的心臟衰竭患者時，其疾病嚴重程度與治療方式應加以記錄，可參考 New York Heart Association classification 做為心臟衰竭疾病的分類。最適宜的治療方式則參考 ACC/AHA 準則並加以記錄。

此外，也應一併說明近期心臟病發作的定義（ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI, non-STEMI)）、事先心導管檢查的時間、同時罹患將會限制心臟功能的其他疾病、細胞產品注射部位的心肌厚度、注射部位有無疤痕組織、是否考量 drug-eluting coronary stent 的使用等等。

2. 細胞產品的給予

應詳細敘述給予細胞產品的方式。包括：選擇注射部位的方法；預計注射的次數；細胞產品的濃度、體積、流速；細胞產品給予的方式是否須經由醫材輔助等等。

3. 安全的監測

所有與治療步驟過程相關以及與細胞產品相關的不良的經驗（adverse experiences），包括立即性和長期性的不良經驗，均應詳實加以紀錄。長期性的併發症包括死亡、心律不整、神經學症狀以及細胞產品引起的不良經驗等。一般需要加以追蹤監測的項目包括：(1).心臟生物標誌（cardiac markers）；(2).心律不整和傳導異常（arrhythmias and conduction abnormalities）；(3).心肌穿孔/心包膜積水（myocardial perforation/pericardial effusion）；(4).特殊的監測要求（unique monitoring requirements）；(5).試驗的終止規則（stopping rules）；(6).追蹤持續的時間（duration of follow-up）。

建議在治療步驟之前以及治療步驟後監測並取得心臟生物標誌的測量；所取得心臟生物標誌的測量，應在試驗的終止規則中將之一併考量。在治療過程當中應以 EKG 紀錄心律變化，Holter monitoring 可協助辨識心律不整；接受骨骼或心臟成肌細胞（myoblasts）的受試者，應特別注意監測他們的心律。而為了瞭解受試者在接受細胞產品治療後，是否產生心包膜積水的現象，則宜使用治療後的心臟超音波檢查進行追蹤；實施心臟超音波檢查的時間以治療後立即執行以及治療後 4-6 小時後執行為宜。在受試者接受同種異體細胞（allogeneic cells）的細胞產品時，應監測是否產生細胞性或抗體性的免疫反應；由於患者接受同種異體細胞產品後可能需數週時間才會產生免疫反應，故應仔細評估檢測的時間點。

所有治療心臟疾病細胞產品的試驗計劃書均應提供試驗的終止規則，試驗的終止規則包括安全監測的考量以及細胞產品和傳輸系統的特殊考量。

治療心臟疾病之細胞產品的預期作用機轉，牽涉到組織的再造以及整合，因此長期追蹤是必要的。長期追蹤並可以藉此了解到晚發性的不良反應以及細胞產品之持續作用程度。在計畫書當中應提供長期追蹤的計畫。

4. 臨床試驗的療效指標

應仔細評量所預期之細胞產品的作用機轉以及適應症。於早期臨床試驗中，可同時檢視數個療效指標，藉以了解不同的評估方法以及細胞產品的差異性；此將有助於第三期臨床試驗中主要療效指標的選擇。

在難醫治的心絞痛/心肌缺氧的受試者中，若將以“增加運動耐受性”作為細胞產品的適應症，則以“運動耐受性測試”測量“運動的持續時間”，可以作為其主要療效指標。而在急性心肌缺氧/心肌梗塞的受試者，主要臨床指標選取可以是 mortality 或 number of subsequent cardiovascular hospitalizations。心臟衰竭的受試者其主要臨床指標選取可以是 mortality、the number of subsequent cardiovascular hospitalizations、cardiopulmonary exercise testing、six minute walk、change in ejection fraction、以及 the need for various interventions 等等。

此外，在細胞產品治療的臨床試驗設計中，所特有的主要指標考量尚包括：後續對受試者追蹤的持續時間，以及細胞產品差異性作用對於預後所產生的影響。由於特殊的作用機轉，細胞產品治療的效益功能可能需經過數個月後才顯現出來，因此在早期的臨床試驗亦應探尋於第三期臨床試驗最適當的療效指標評估時間點。

5. 對照組的選擇

在第三期的臨床試驗通常需要對照組。一般說來，對照組應接受現行的標準治療法，而試驗組可以單獨或以“add-on design”方式進行。在心臟疾病細胞治療的臨床試驗中，對照組又可分為 control for surgical administration 以及 controls for percutaneous administration 兩種情況。由醫學倫理的角度考量，通常並不建議僅僅為了從事細胞治療而來執行 surgical procedure。而當實施 percutaneous procedure 時，可能會考慮以“sham cardiac catheterization”作為對照組，然而因 sham surgical procedure 具有較高的風險性，因此其利益/風險評估與倫理考量須

審慎加以評估。

6. 長期追蹤觀察試驗之受試者同意書

長期的追蹤觀察將有助於全盤了解細胞產品對於心臟組織的整合和分化作用結果。受試者同意書應充分解釋“長期追蹤觀察”的目的和觀察的期間。

7. 統計的考量

所有參與的受試者不論是否給予細胞產品，均應進行安全性分析。主要療效分析應以 intent-to-treat 族群進行之。而所有的主要療效分析、次要療效分析、以及安全性分析與探索性分析的結果，都將被嚴謹的檢視，並用之作為判斷細胞產品是否得以上市的依據。

參考資料：

1. [Guidance for Industry: Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy \(March 1998\).](#)
2. [Guidance for FDA Reviewers and Sponsors: Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control \(CMC\) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications \(INDs\) \(April 2008\)](#)
3. [Guidance for Industry and FDA Staff: Early Development Considerations for Innovative Combination Products \(September 2006\)](#)
4. [Guidance for Industry: Cellular Therapy for Cardiac Disease \(October 2010\)](#)

歐洲醫療機構發起在早期新藥研發階段的多方利害相關者的先導性諮詢過程

歐洲醫療機構於 2010 年 10 月發起一個在新藥早期研發階段，與多方利害相關者共同諮商之先導性諮詢過程 (a new pilot process testing multi-stakeholder consultations)。該諮商的目的是協助多方利害相關者能清晰且一致地了解一個藥物的價值所在，以及適切有效呈現該藥物價值的方法。參與先導性計畫研究人員包括臨床醫生、藥物評估科技小組評審員 (HTA)、病人代表、納稅人、法規人員和藥物開發人員等。參與的公司將尋求乳癌治療或第二型糖尿病治療的藥物研發之早期醫學上的意見，並進一步計畫未來四個月內的諮商。所有參與者於諮詢過程將參與討論治療的價值和因治療效益所產生的經濟價值。此先導性諮商過程倡議乃源自於歐洲醫療創新領袖意見網絡 (the European Healthcare Innovation Leadership Network)，其目標為致力於改善病人的健康、加強醫療創新和控制醫療成本。(RegMed 2010; Vol. 2:22)

資料來源：歐盟EMA [Pilots of multi-stakeholder consultations in early-stage drug development](#) (2010-10-25)

歐盟 EMA 於 2010 年 11 月 05 日公布新修訂的「Guideline on repeated dose toxicity」法規準則

歐盟 EMA 於 2010 年 11 月 05 日公布新修訂的「Guideline on repeated dose toxicity」法規準則，此法規準則乃根據 2000 年之「Note for guidance」而修訂，說明欲提供給人類使用之活性物質（藥物）之重複給藥毒性研究的準則，植物藥（herbal products）亦適用。而生物科技產品（biotechnological products）、疫苗（vaccine）和抗癌藥物（anticancer medicinal products）則另參考各別的法規準則。此份修訂內容並包括參考 ICH S8 Guideline 準則修訂之免疫毒性測試（immunotoxicity testing）。有關重複給藥毒性研究使用的試驗動物物種，宜與人類具有相似的藥動學特質（pharmacokinetic profile）；若可行，試驗動物物種以可表現主要藥效學作用（primary pharmacodynamic effect）者為佳；在合理的學理根據之下，只用一種試驗動物物種是可以被接受的。（RegMed 2010; Vol. 2:23）

資料來源：歐盟EMA [Guideline on repeated dose toxicity](#), (adoption on 18 March 2010) & 歐盟EMA [Overview of comments received on guideline on repeated dose toxicity \(CPMP/SWP/1042/99 Rev 1\)](#) (2010-11-05)

美國 FDA CBER 於 2010 年 11 月 12 日公布其「FY 2009 Annual Report: Innovative Technology Advancing Public Health」年度報告

FDA 的 CBER (the Center for Biological Evaluation and Research) 於 2010 年 11 月 12 日公布其「FY 2009 Annual Report: Innovative Technology Advancing Public Health」年度報告。CBER 以其紮實的科學新知和法規專業，為生物製劑如：疫苗、血液製劑、和細胞、組織、基因治療產品等，建立具有安全性 (safety)、高純度 (purity)、高效價 (potency)、以及有效的 (effectiveness) 生物製劑品質。同時也以最高的倫理標準誠信 (highest ethical standards and integrity) 確信其審查、教育、監測等，均符合法律和法規的標準。FY 2009 Annual Report 提供了 CBER 在 2009 年的工作重點項目報告。FDA CBER 未來將持續其工作重點於新的生物製劑的審查、生物安全性的強化、相關政策的制定與執行、加強國際法規協合、以及執行新的法規科學研究等。(RegMed 2010; Vol. 2:24)

資料來源：[FY 2009 Annual Report: Innovative Technology Advancing Public Health](#)
(2010-11-12)

美國 FDA 舉辦「兒童的細胞與基因治療之臨床試驗」公聽研討會

FDA 於 2010 年 11 月 2 日舉辦「兒童的細胞與基因治療之臨床試驗」公聽研討會，藉以溝通在此領域的相關資訊。細胞與基因治療乃經由改變疾病的自然過程和恢復組織細胞失去的功能來改善病患的生存，在兒童患者執行細胞與基因治療之臨床試驗，具有相當程度的風險性，因此首要考量受試者的權益與風險/利益的平衡。


由於在美國 FDA 的 OCTGT office(Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies) 有關「兒童的細胞與基因治療之臨床試驗」的案件有逐年增加的趨勢，至今已累計有 113 個進行中的兒童臨床試驗計畫書，包括 56 個 oncology 案件、以及用於治療 CNS disease、pediatric immune deficiencies 和 tissue engineered vascular grafts for use in congenital heart surgery 等，且其中有 19 個案件為“first-in-man” protocols。FDA 舉辦此研討會之目的，乃集合 IRBs (Institutional Review Boards)、細胞與基因治療之臨床研究者、以及其他利害相關者 (stakeholders)，共同討論執行最適宜的「兒童的細胞與基因治療之臨床試驗」時，應審慎考量的議題包括：

- (1). 在開始執行兒童的臨床試驗之前，應先評估此全新的細胞與基因治療產品；
- (2). 實施兒童病患的細胞與基因治療時，應辨識並將風險降至最低；
- (3). 受試者同意書和同意 (assent) 的取得；
- (4). 於兒童病患所使用的細胞與基因治療產品，應持續的進行審核。會中對於 IRBs 的角色以及兒童臨床試驗的倫理考量也進行充份的討論。(RegMed 2010; Vol. 2:25)

資料來源：[Public Workshop on Cell and Gene Therapy Clinical Trials in Pediatric Populations](#) (2010-11-15 updated)

歐盟 EMA 和歐洲 ENCePP 網絡中心共同發布「藥物流行病學方法學標準的指南」草案，並徵詢民眾意見

歐盟EMA和歐洲藥物流病與藥物監測網絡中心 (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP) 共同發布「藥物流行病學方法學標準的指南」草案 (Draft *Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology*)，並徵詢民眾的意見。本指南的目的是為了加強藥品上市後的安全性監測；藉由獨立、多個中心的科學研究，並將重點放在藥物安全性和其利益/風險平衡上。參照此指南旨在確保高品質的藥物流行病學的研究，進而將其結果提供法規單位決策者所需，以期有助於病人和民眾的健康維護。(RegMed 2010; Vol. 2:26)

資料來源：歐盟EMA [ENCePP releases for public consultation draft Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology & ENCePP website](#) 
(2010-11-8)

歐盟 EMA 與美國麻省理工學院合作展開法規科學合作計畫

歐盟 EMA 與美國麻省理工學院的生醫創新研發中心 (Center for Biomedical Innovation, CBI) 合作展開法規科學合作計畫。此專案計畫的重點在於：(1).配合當前法規要求，以有效率的發展安全且有療效的藥物；(2).整合病人健康預後評估和效益風險，納入法規決策；(3).實行“交錯法 staggered”和“漸進法 progressive”，以達成藥物的核准上市；(4).改善上市後 (post-marketing) 法規管理單位之要求的計畫的完成。

該專案的資料和建議，預計將連結到歐盟 EMA 延伸至 2015 年的 roadmap，以及 CBI 新藥物研發模式 (New Drug Development Paradigms, NEWDIGS) 研究方案的執行成果。(RegMed 2010; Vol. 2:27)

資料來源：歐盟EMA [European Medicines Agency and Massachusetts Institute of Technology launch joint project on regulatory science](#) & [Center for Biomedical Innovation](#) & [New Drug Development Paradigms \(NEWDIGS\)](#) (2010-11-11)

美國 FDA 於 2010 年 10 月 28-29 日舉辦 Transmissible Spongiform Encephalopathies 專家諮議委員會會議

CJD (Creutzfeldt-Jakob Disease) 為一種罕見但是致命性的退化性神經病變，屬於具傳染性之海綿狀腦病變 (transmissible spongiform encephalopathies, TSEs) 之一，傳染的物質與機制至今並不十分清楚。CJD 可以經由具傳染性的物質感染，或者是具有家族性 (familial) 的 prion-protein-encoding (PRNP) gene 的突變所導致。1996 年一種新的變異的 CJD--variant CJD (vCJD) 於英國被發現。vCJD 和 CJD 於臨床表現上、大腦的影像學上、以及神經病理的變化上均呈現不同的表徵。由於 vCJD 的 prion protein 在淋巴組織的明顯堆積，引起人們關切經由血液製品 vCJD 可能比 CJD 更具傳染危險性。美國 FDA 於 2010 年 5 月公布之「Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of CJD and Variant CJD by Blood and Blood Products.」為目前最新的 Guidance 論述有關於經由血液製品感染 CJD/vCJD 的風險，其適用於 (1). whole blood, (2). blood components intended for transfusion, (3). blood components intended for use in further manufacturing into injectable and non-injectable products, including recovered plasma, Source Leukocytes and Source Plasma, and plasma derivatives。在適當的 CJD/vCJD 篩檢檢測方法研發出來之前，美國 FDA 採用 full Donor History Questionnaire (DHQ) 做為 donor history information 收集的方式，並且持續監測/收集相關的流行病學資訊，以及舉辦相關的專家諮議委員會會議討論相關的議題。(RegMed 2010; Vol. 2:28)

資料來源：[美國 FDA Guidance for Industry: Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease \(CJD\) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease \(vCJD\)](#) May 2010. & [2010 Meeting Materials, Transmissible Spongiform Encephalopathies Advisory Committee](#) (2010-10-26)

多國多中心臨床試驗計畫 CTN 審查程序之重要影響

陳恆德¹

衛生署食品藥物管理局（TFDA）為鼓勵國內新藥研發，提升我國臨床試驗的國際競爭力，特別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，訂定新的「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」流程，並於 99 年 8 月 18 日公告即日起實施。依此審查程序，申請人只要提出切結書，保證申請之試驗計畫編號、名稱及試驗用藥，與先進國家完全一致，即可以經過“臨床試驗計畫報備申請（clinical trial notification, CTN）”之後執行該臨床試驗。

此一「多國多中心藥品臨床試驗計畫 CTN 審查程序」中，“多國多中心”係指我國與德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典等十大先進國至少一國，同步執行相同計畫編號之藥品臨床試驗計畫；此外多國多中心藥品臨床試驗計畫書中，必須有我國的醫學中心級醫院同步參與執行。

在此公告之前，臨床試驗計畫書的審查為雙軌平行送審制，亦即 IND 計畫書一方面經由 TFDA/CDE 的行政與技術性資料審查，另一方面同步經由醫院 IRB/JIRB 的審查，兩者均核可後方得以執行臨床試驗。在 818 公告後，經切結書之後的多國多中心藥品臨床試驗計畫，可省略 CDE 技術性資料審查部份，僅由 TFDA 負責行政審查以及 IRB/JIRB 的同步審查；但經 TFDA 評估屬於風險程度高者，仍將採取一般審查方式交由 CDE 審查；同時在試驗計畫執行期間，衛生署保有依科學新知來要求修正計畫案的權利。“經評估屬於風險程度高者”而仍需 CDE 協助技術性資料審查的個案約佔 5% 左右，此類案件包括：在藥品的種類屬性裡

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 執行長

(drug classification) 屬於第一個用於人體 (first in human) 的案件、基因治療和體細胞治療案件、以及具有疑義的案件(例如之前申請 IND 不准而重新申請者)。

自 8 月 18 日公告至 11 月 3 日期間內初步的趨勢分析，IND 申請仍為一般審查案件數有 40 件，申請新的 CTN 審查程序的案件數為 10 件，佔所有案件數的 20%；一般審查的平均時間為 35.3 個日曆天，而 CTN 的平均時間為 13 個日曆天，已明顯大幅縮短了審查的時程，且 CTN 在案件比例上，亦逐步增加。分析 CTN 案件的特性：其中第一期臨床案件有 1 件，第二期臨床案件有 4 件，第三期臨床案件有 5 件，分別來自 5 家跨國藥廠及 1 家國內藥廠；由此看來，在實施 CTN 審查程序之後，我國參與早期臨床試驗的比率有逐漸提升的趨勢。而由 CTN 案件的適應症分類：癌症有 4 件，糖尿病 3 件，肝炎 1 件，眼科 1 件，罕見疾病 1 件；可知我國早期參與嚴重疾病與罕見/特殊疾病的臨床試驗亦顯見進步的趨勢。在 CTN 案件中，尚有其他亞洲國家同步參與的案件有泰國 1 件，中國 1 件，以及香港 6 件。而在這些 CTN 案件中並無補件、無不准、也無認定高風險者之個案。

台灣一年約執行 200 件新藥臨床試驗，其中 75% 屬於多國多中心試驗，由於多國多中心臨床試驗大多為符合 CTN 案件，因此「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」對我國臨床試驗產業未來的重大影響，可預期將大幅縮短審查時間，有助於即早納入受試者，增加各期臨床試驗案件納入病人數，提高早期 Phase I 和 Phase II 的案件數執行比例，且增加我國參與多國多中心臨床試驗設計的機會，如須獲取法規單位意見，則得以法規諮詢方式如：pre-IND、end of Phase II meeting 等方式進行諮商。

「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」對我國臨床試驗另一個重大影響，在於 IRB (institutional review board) 的角色與重要性的突顯。IRB 組織在醫院中依據 GCP (good clinical practice) 以及醫療法的精神，負責臨床試驗案件的

審查。當臨床試驗案件經由 CTN 審查程序審查時，IRB 獨立審查的角色明顯的加重，因此，IRB 的委員、秘書宜接受倫理及安全性審查之相關教育訓練，IRB 的審查工作必要時得借助外部專家或院內科學委員會的協助，並需加強臨床試驗全程的安全及倫理監測和對主管單位的回報，各院 IRB 組織間應具備有審查流程、結果的資訊分享及合作的平台，以及積極的建立起 IRB 的認證制度，例如：FERCAP（Forum for Ethical Review Committees in Asia and the Western Pacific, a WHO/TDR supported organization based in Bangkok, Thailand）認證、醫策會 IRB 評鑑等；而台灣臨床研究倫理審查學會（Taiwan Association of IRB, TAIRB）不僅已獲 FERCAP 授權成為在台 FERCAP 認證之協辦單位，亦可成為協調 IRB 相關議題之重要溝通平台。

TFDA 於 2010 年 9 月 6 日公布其「藥政改革行動方案」計畫書

衛生署食品藥物管理局於 2010 年 9 月 6 日公布其「藥政改革行動方案」計畫書。藥政改革小組是由TFDA之藥品及新興生技藥品組、醫療器材級化粧品組、風險管理組，以及財團法人醫藥品查驗中心共同組成；針對藥品、醫療器材、化粧品等之審查、管理及製造事宜進行討論，並提出具體改革方案之草案，訂定目標及時程並定期追蹤進度，按月、按季召開會議檢討之。改革行動方案之草案完成後，與各大公協會或相關團體進行討論後公布之，以供業界明瞭TFDA藥政管理方針與目標，並提供建言，以供TFDA修訂之參考。詳細的內容請參考：[TFDA藥政改革行動方案](#)。

查驗登記用 IND 核准執行案件(99 年 10 月)

廠商名稱	DOH 發文	藥品名稱	試驗計畫名稱
國光生物科技 股份有限公司 委託晉加股份 有限公司	2010/9/29	安定伏”裂解型 流感疫苗	三價流感非活性疫苗，2010-2011 新病毒株，於六至十二個月大幼兒之免疫抗原性及安全性研究。
ImClone LLC 委 託百瑞精鼎國 際股份有限公 司	2010/9/29	Ramucirumab	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of Weekly Paclitaxel With or Without Ramucirumab (IMC-1121B) Drug Product in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma, Refractory to or Progressive After First-Line Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine。
台灣浩鼎生技 公司委託日商 日新國際發展 有限公司	2010/10/7	OPT821/OPT822	隨機分配、雙盲、第二期/第三期臨床試驗，以 Globo H-KLH (OPT-822) 主動免疫療法治療轉移性之乳癌患者。
太景生物科技 股份有限公司	2010/10/19	蘋果酸奈諾沙星 (Nemonoxacin)	評價蘋果酸奈諾沙星 (Nemonoxacin) 對比左氧氟沙星 (Levofloxacin) 於治療成人社區獲得性肺炎患者的有效性和安全性的多中心、隨機、雙盲雙模擬、平行對照 III 期臨床研究。
台灣安斯泰來 製藥股份有限 公司	2010/10/12	ASP1941	一雙盲、隨機分配、安慰劑對照的研究，以探討單一口服劑量的 ASP1941 用於健康台灣男性受試者之安全性、耐受性、藥動學及藥效學。
OSI Pharmaceut icals, Inc. 委託 科文斯諮詢服 務股份有限公 司	2010/10/11	OSI-906	針對第一線療法 Sorafenib 治療失敗的晚期肝細胞癌(HCC)患者，以 OSI-906 作為第二線療法的隨機分組、安慰劑對照、雙盲之第二期試驗。
Otsuka Pharma ceutical Co., Ltd .委託百瑞精鼎 國際股份有限 公司	2010/10/6	OPC-14597IMD	一項在精神分裂症病患中研究 aripiprazole 緩釋型肌肉注射(IM)針劑 (OPC-14597IMD)相較於 aripiprazole 錠劑之療效和安全性的多中心、活性對照、雙盲、平行分組比較試驗。

CEL-SCI Corporation 委託友華生技醫藥股份有限公司	2010/10/12	Multikine	開放性、隨機分配、多中心之第三期臨床試驗以比較使用 Multikine (Leukocyte Interleukin, Injection)加上標準治療(手術+放射線治療或手術+放射線合併化學治療)與使用標準治療於晚期原發性鱗狀上皮細胞口腔癌及軟腭癌病患的效果。
ANTISENSE PHARMA GmbH 委託百瑞精鼎國際股份有限公司	2010/10/19	AP12009	AP 12009 與 Temozolomide 或 BCNU 之標準治療比較，用於復發性或難治型退行性星狀細胞瘤(世界衛生組織第 III 級)成人病患之療效和安全性：一項隨機分配、活性對照、開放性、臨床第三期研究。
賽諾菲安萬特股份有限公司	2010/10/8	Lixisenatide	一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行分組、多中心試驗，評估第二型糖尿病患者出現急性冠狀動脈症候群後接受 lixisenatide 治療的心血管結果。
F. Hoffmann-La Roche Ltd (羅氏大藥廠) 委託昆泰股份有限公司	2010/10/11	RO4917838	一項評估具持續性、負性症狀為主、接受抗精神病藥物治療之穩定精神分裂症患者，經過 28 週 RO4917838 雙盲治療的療效與安全性之第三期、多中心、隨機分配、24 週、雙盲、平行分組、安慰劑對照試驗。
輝瑞大藥廠股份有限公司	2010/10/1	AXITINIB	一個使用 AXITINIB 或安慰劑合併最佳支持療法，用於治療經過一次抗血管新生療法失敗之晚期肝細胞癌患者的多中心、全球性、隨機分配、雙盲研究設計之試驗。
Millennium Pharmaceuticals, Inc. 委託香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	2010/10/15	TAK-700	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Chemotherapy Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer。

Millennium Pharmaceuticals, Inc. 委託香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	2010/10/12	TAK-700	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK 700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer that has Progressed During or Following Docetaxel-based Therapy。
台灣諾和諾德藥品股份有限公司委託華鼎生技顧問股份有限公司	2010/10/7	Victoza	liraglutide 治療糖尿病之效果及作用: 評估心血管方面結果 (LEADER): 一項長期、多中心、國際性、隨機分配、雙盲、安慰劑控制的試驗, 以決定 liraglutide 對心血管事件之影響。
賽德醫藥科技股份有限公司	2010/10/12	人類天然干擾素 口含錠 (interferon- α (IFN- α))	干擾素(IFN- α)口含錠與克流感(Tamiflu [®])合併治療 A 型流感病毒感染之先導性試驗。
輝瑞大藥廠股份有限公司	2010/10/8	Crizotinib (PF-02341066)	在間變性淋巴瘤激酶(ALK)基因座受到錯位或倒置事件影響且先前未接受治療的肺部非鱗狀細胞癌病患中, 比較 crizotinib 與 pemetrexed / cisplatin 或 pemetrexed / carboplatin 療效和安全性的第 3 期、隨機分配、開放性試驗。
美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司	2010/10/21	MK-3102	第 IIb 期、隨機分組、安慰劑對照、劑量範圍判定之臨床試驗, 評估 MK-3102 使用於血糖控制不佳之第二型糖尿病患者的安全性與療效。

資料來源：[台灣藥品臨床試驗資訊網](#)

2010-12-10 藥物經濟學模式應用於Excel軟體之教育課程

2010-12-11 藥物經濟暨效果研究學會 99 年度專題研討會

2010-12-6-8 TFDA 醫療器材管理法規與技術標準培訓課程

2010-12-8 TFDA 醫療器材輔導案例分析研討會

2010-12-9 TFDA 醫療器材臨床試驗及查驗登記諮詢輔導種子人員南部培訓班法規
訓練課程

h2010-12-17 TFDA 醫療器材臨床試驗及查驗登記諮詢輔導種子人員中部培訓班
法規訓練課程