



### 國際醫藥法規新知

- 生物醫學產學合作中的利益衝突問題及其規範 p.1-3
- 原料藥主檔案 DMF 審查重點與考量 p.4-8
- 醫療器材案例討論：「設計缺失」還是「人為疏失」？ p.9-10

### 國際醫藥聞新知

- 歐盟 EMA 於 2010 年 12 月公布「Guideline on lipid-lowering agents」法規準則草案 p.11
- 歐盟 EMA 於 2011 年 1 月公布「Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available」草案 p.11-12
- 美國 FDA 於 2011 年 1 月公布「2010 年度生物醫材申請核准」之名單 p.12
- 歐盟 EMA 於 2011 年 1 月公布「EMA 兒童科學研究之歐洲網絡會員」的名單 p.12-13
- 美國 FDA CBER 和 CDC 共同研究針對 H5N1、H3N2 和 H1N1 的通用流感疫苗，於臨床前試驗顯示其具有有效性 p.13
- 美國 FDA 對乙醯氨基酚 (Acetaminophen) 產品將限制處方單位劑量，並於仿單加註造成嚴重肝衰竭的潛在危險 p.14
- 行政院衛生署於 2010 年 12 月 21 日公佈「海峽兩岸醫藥衛生合作協議專區」之政策說明、文本與背景說明 p.14

### 國內醫藥法規重要政策

- 行政院衛生署於 2011 年 1 月預告訂定「藥品風險管理計畫及內容格式參考指引」草案 p.15
- 立法院於 2011 年 1 月 10 日通過修正「人體生物資料庫管理條例」第二十九條及第三十條條文 p.15
- 立法院於 2011 年 1 月 4 日通過「修正全民健康保險法全文」 p.16

### 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

- 99 年 12 月查驗登記用 IND 核准執行案件 p.17
- 99 年 1-12 月查驗登記用 IND 審核與准予執行案件統計 p.18

### 醫藥科技經濟評估

- 藥物經濟學模式應用 Excel 軟體之教育課程與會劄記 p.19-23

### 法規科學研討會

- [2011-1-17 食品藥物管理局藥品藥政業務之回顧與展網說明會之講義內容](#) p.24

# 生物醫學產學合作中的 利益衝突（Conflict of Interest）問題及其規範

詹美華<sup>1</sup>

近年來國內生物醫學研究的蓬勃發展，惟政府為促進研究成果的產業應用性，積極鼓勵產學合作及技術移轉之餘，未針對國內生物醫學產學合作可能產生的利益衝突（Conflict of Interest）問題進行完整的規範及管制，致無明確的遊戲規則可供合作的各方遵循，間接造成部份優秀研究人員因圖利罪嫌而被檢調單位約談<sup>(1)</sup>，對國內研究環境造成重大的影響及衝擊。此時實是瞭解、討論及建立國內產學合作利益衝突規範的重要時期，因此，財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱本中心）特邀請政治大學法律科際整合研究所劉宏恩副教授，於 2010 年 10 月 29 日下午假查驗中心第一會議室，以「生物醫學產學合作中的利益衝突問題及其規範」為題，進行演講。

劉副教授是基因體醫學國家型科技計畫「利益衝突問題之類型、影響及其應有規範」計畫主持人，專長領域是醫療／生物科技倫理與法律、身分法、法律倫理。本項專題演講，劉副教授以美國的相關政策發展為軸心，深入淺出介紹（1）美國生物醫學產學合作利益衝突的管制架構；（2）利益衝突管理的內容、理由及目的；（3）美國各大學管理產學合作利益衝突的策略，並兼論台灣目前產學合作契約的主要問題；最後並期許本中心同仁及國內學研單位、研究學者，於業務範圍內、於產學合作中，除了法律的強制規範外，仍應為所應為、有所不為。以下，特就劉副教授演講內容作一摘要式的整理及報導（如有任何報導內容與劉副教授所欲表達的本意不符，應以劉副教授的說法為主）。

目前美國與產學合作利益衝突有關的管理機制，主要管制層次可分為（1）政府所屬機關及公部門人員的管制，（2）政府研究經費補助的研究單位及研究人員的管制，（3）對經費贊助廠商的要求及管制，以及（4）研究單位內部對所屬研究人員的管制。管理方式主要以「申報」、「揭露」、「審查」的方式進行。自 1995 年開始，美國就已對研究單位及研究人員有關的利益衝突進行管制，除各州州法及各大學、醫院內部設立的規範外，由現有的聯邦法案例如：（1）拜杜法案（Bayh-Dole Act; 37 CFR part 401）<sup>(2)</sup>；（2）已通過，且將於 2012 年實行的全民健康保險法案（Patient Protection and Affordable Care Act）<sup>(3)</sup>內的 Physician Payment

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心資源發展組

Sunshine Provisions<sup>(4)</sup>；(3) 由政府經費補助的研究單位及研究人員利益衝突管理有關之 42 CFR part 50<sup>(5)</sup>及 45 CFR part 94<sup>(6)</sup>；(4) 向 USFDA 申請上市許可時，藥商要揭露與受託研究人員之間的財務安排及贊助的 21 CFR part 54<sup>(7)</sup>等等；可知美國對利益衝突管制的重視及嚴密。

利益衝突可分為「財務上」及「非財務上」的利益衝突；「財務上」係指收受金錢、禮物及酬勞等所可能產生的利益衝突，「非財務上」係指同一行為主體（同一個人）具多重角色、有多重利益要維護時（例如醫師，同時有病人利益及個人研究利益要維護時），可能產生的利益衝突。另外，也可分為「個人」及「機構」的利益衝突。生物醫學領域研究的利益衝突管制理由包括：(1) 維護科學研究的客觀及誠實、正確性；避免因收取委託廠商超越市場行情的給付，使研究結果的客觀及正確性受外界質疑。(2) 保護民眾參與研究的安全及權益；避免因研究結果的利益，而忽視受試者安全的維護。(3) 拿政府及納稅人的錢進行研究，有維持社會信賴（public trust, public support）的義務；民眾對有利益衝突的研究，信賴度較低，應避免影響民眾參與試驗的意願。(4) 避免研究主題、研究方向與教學任務之間的不平衡發展；要維護大學教育目的及學生的受教權益，以避免學校研究所成為贊助廠商的研發部門，學生成為廉價的研發人員，影響學生接受完整教育知識的權利。

美國各大學產學合作利益衝突的策略，大致上採取：申報、揭露、審查、監視、修改研究計畫降低利益衝突、不擔任計畫主持人或協同主持人、股票交付信託、利益出清（出清股票、辭去顧問...）等方式進行管制；在各學校網站都可以找到其 COI policy<sup>(8)</sup>。美國各大學通常允許學校的教授及科學家投資藥廠，但投資引發的問題可分三個層次，第一，機構內的研究人員可否擔任商業公司的創辦人或持有公司股票？其二，研究人員在投資或創辦一家公司後，在機構內從事研發所獲得之專利或技術，可否技轉給所投資或創辦的公司？第三，投資或創辦一家公司，並技轉給這家公司，也收了授權費，可否在機構內仍從事同一技術研究？在美國，只要申報揭露，經機構審查同意，則第一個問題的情況是可以被允許的；第二個問題，只要進行更嚴格的管理及監督，也是可以被允許的；第三個問題發生的情況，原則是禁止的。日本的相關管理規範習自美國，與美國相似。

為保障學術研究的自由，在美國，大學不接受會對研究人員發表內容進行修改或審查的廠商委託案；在歐、美舉辦的一些研討會上，要求口頭報告者揭露該研究是否有藥廠出錢；為避免由藥廠撰稿、研究者掛名論文發表的事情發生，一些國際知名科學期刊會要求作者作 COI 的聲明。但是在台灣，為了鼓勵產學合作，除了對產學合作利益衝突沒有管制外，由教育部所提供及一般大學所擬的產學合作契約範本<sup>(9)</sup>，反而規範甲方（廠商）得事先就特定之公開場合予以限制，乙方（大學）不得拒絕，直接給與贊助廠商對研究者發表的限制權利，長此以往，將傷害國內學術研究的自由，影響科學發表的客觀性。

劉副教授於演講中特別強調，指稱有利益衝突時，與所謂的人格操守、道德、貪污、及利益輸送並無關連，也不是一種人格污辱；所涉及的是於特定時間及狀況之下，特定人是否適合行使特定職務的情狀。生物醫學的研究與半導體、資訊產業等研究不同，因與人命及健康有關，故特別重視當事人保護的研究倫理、研究的正確性及公信力等公眾信賴關係。在台灣，對產學合作的利益衝突雖沒有管制，但對公務部門的利益衝突仍有法律規範<sup>(10)</sup>，劉副教授期許國內專業研究人員，就生物醫學產學合作中的利益衝突議題，現階段法律雖未強制禁止，但仍能為所應為、有所不為，以獲得社會的信賴及敬重。

最後，演講在劉副教授對本中心在政府沒有強制規範之下，仍設有利益衝突迴避辦法<sup>(11)</sup>一事，表達其佩服之意，並與本中心同仁進行問題與討論之後圓滿結束。

參考資料：

1. [http://web.pts.org.tw/php/news/pts\\_news/detail.php?NEENO=152115](http://web.pts.org.tw/php/news/pts_news/detail.php?NEENO=152115) (2011-1-10)
2. [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_02/37cfr401\\_02.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_02/37cfr401_02.html) (2011-1-10)
3. <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-111publ148/content-detail.html> (2011-1-10)
4. <http://www.policymed.com/2010/03/physician-payment-sunshine-provisions-patient-protection-affordable-care-act.html> (2011-1-10)
5. [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_06/42cfr50\\_06.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_06/42cfr50_06.html) (2011-1-10)
6. [http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/text-idx?c=ecfr&tpl=/ecfrbrowse/Title45/45cfr94\\_main\\_02.tpl](http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/text-idx?c=ecfr&tpl=/ecfrbrowse/Title45/45cfr94_main_02.tpl) (2011-1-10)
7. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRsearch.cfm?CFRPart=54> (2011-1-10)
8. <http://news.harvard.edu/gazette/story/2010/07/medical-school-revises-coi-policy/> (2011-1-10)
9. [http://163.18.2.95:8080/2006Industry-EducationHandbook/html/01\\_4\\_1.html](http://163.18.2.95:8080/2006Industry-EducationHandbook/html/01_4_1.html) (2011-1-10)
10. <http://mojlaw.moj.gov.tw/LawContentDetails.aspx?id=FL010652> (2011-1-10)
11. 財團法人醫藥品查驗中心利益衝突迴避辦法 961123 公告 (2011-1-10)

---

註：本文為劉宏恩副教授 2010 年 10 月 29 日於醫藥品查驗中心演講內容，由本中心資源發展組企劃經理詹美華整理報導，經劉宏恩副教授校稿完成。

# 原料藥主檔案 DMF 審查重點與考量

孫懿真<sup>1</sup>

## 前言

為確保藥物的品質，評估原料藥主檔案(DMF, Drug Master File)技術資料在國際上已成為趨勢，世界醫藥先進國家如美國、日本與歐盟均已建立類似制度。我國則始於民國 98 年衛生署中央健康保險局之健保政策，連結學名藥的品質與藥價，使學名藥使用經中央主管機關審查通過之原料藥，可取得同成分、同核價劑型與劑量之藥品最高價 0.5 倍的調整，衛生署藥政處遂於民國 98 年 9 月 30 日公告衛署藥字第 0980363183 號「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」及「申請原料藥主檔案(DMF)審查注意事項」，自同年 10 月 1 日起接受廠商 DMF 審查之申請，並委託財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）審查，藉由此業務之技術性資料評估，確保原料藥品質能達安全與有效，並提升我國藥品管理制度與國際接軌。

「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」是依據「國產原料藥查驗登記審查技術資料查檢表」所制定的，對部分資料因廠商取得困難亦有所彈性，如批次製造紀錄與原料藥分析之原始紀錄，可分別以製程確效與分析方法確效的資料替代，這兩項資料於「國產原料藥查驗登記查檢表」並未要求，但國際的法規如 ICH 與 EMA 等，這兩項資料均必須檢送，因此「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」更符合國際之需要。

## 審查重點與考量

針對送審時所須提供的資料，審查重點與考量可分為下列要點並逐一敘述之。

### 1. 摘要

原料藥的摘要包括結構式、化學名、物化性質、藥理作用機轉及臨床用途、與製造方法依據等。由前兩項資料得知原料藥的類別，並且可由結構初步了解該

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組

化合物的安定性；檢送資料應說明化合物的物化性質，如物理狀態、溶解度(如在水、有機溶劑、酸性或鹼性溶液之溶解度等)、吸溼性、分配係數、解離常數(pKa)、等電點(pI)、熱力學分析(如 TGA、DSC)、熔點或沸點、比旋光度等，因目前送審之成分非屬新成分，在公開資訊可取得上述物化性質，然製造廠為迴避原開發廠之專利布局，可能開發出不同晶型之產品，其物化性質則可能稍有不同，因此製造廠需檢送以該公司所製得原料藥所測得之物化性質；由藥理作用機轉及臨床用途，了解該產品之藥理與用途；若製造方法特殊，由專利與文獻資料得知其製造方法依據，並製程中應管控之關鍵處，有助於評估製程與製程管制項目與參數之適當性。

## 2. 製造說明

為掌控原料藥的品質，製造廠、製造方法、批量大小、反應物、反應試劑、催化劑與溶劑之用量、製程中起始物與中間產物的品質管制、及關鍵步驟的管控為非常關鍵資料，上述項目若有變動，可能會產生新不純物或不純物含量增加；若欲回收溶劑，溶劑回收之設備、回收溶劑之規格及回收率亦應提供。審查時依科學知識、專利與文獻資料，判斷製程的合理性、物料管控與製程管控的適當性、回收溶劑規格之適當性、推測製程可能產生的不純物、並依 ICH Q7A Guideline 起始物的定義(起始物應為原料藥結構的片段)評估所宣稱起始物之適當性；若非適當，仍應向前提供數個合成步驟、反應試劑與溶劑、中間產物的管控、及關鍵步驟的管控等資料。

藉由批次製造紀錄可實際以一批代表產品核對其起始物與中間產物的下料量與管控、及關鍵步驟的管控是否確實執行，執行結果是否予以接受。若使用回收溶劑，回收溶劑之檢測結果是否符合規格。上述資料可接受以製程確效取代，目前多數廠商檢送製程確效的資料，此項可說明該製程是否生產一致性的產品。

## 3. 工廠資料

工廠資料包括工廠名稱、地址、製程相關之清單及配置圖、參與製程及品管人員之學經歷、工作性質及簽名對照，由此可知該製造廠是否具製造該原料藥之相關設備與分析所需之儀器，並且參與人員的學經歷是否足以擔任相關工作等，因設備、儀器與工作人員將間接影響原料藥的品質。

## 4. 結構鑑定

結構鑑定是以光譜分析結果確認原料藥的結構正確無誤。光譜分析一般提供

紫外光譜(UV)、紅外光譜(IR)、氫與碳核磁共振光譜( $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR)、質譜(Mass)與元素分析(Elemental Analysis)等，除提供原始圖譜判定，亦須提供結構鑑定之解釋。

## 5. 原料藥管制

原料藥管制須包括檢驗規格、分析方法、檢驗成績書與批次分析。檢驗規格乃針對原料藥的外觀、鑑定、含量、純度、與品質等特性制定可接受基準，審查時將依前項提供之製程與製程管制，評估檢驗規格與分析方法的適當性，而適當性判斷的依據為參考我國與十大先進國(即查驗登記審查準則所指十大先進國)的藥典、ICH、FDA 與 EMA 法規。

關於規格中鑑定一項，必須以足夠區別結構類似的方法為之；含量必須使用具專一性的指標分析方法；不純物或/與分解產物之規格若為 ICH Q3A 所定須執行毒性試驗之範圍，廠商須提供毒性試驗的資料以支持該不純物或/與分解產物規格訂定之合理性。

## 6. 分析方法確效

分析方法之確效，主要目的是在確認該方法確實能適合於所期望達到之目的，無論鑑別試驗、原料藥與不純物之定量試驗，應依方法之本質執行確效。如鑑別試驗之確效，一般以專一性為主；含量試驗須針對線性、準確度、精密度(可重複性與中間精密度)與專一性確效；不純物之定量試驗，除包括含量試驗執行的項目外，應包括最低定量濃度之確效，其他如各特性之要求與標準可參考分析確效作業指導手冊。

## 7. 標準品

標準品應為高純度的原料，藉著較廣泛的檢驗項目標訂純度，作為其他批次之鑑定、標訂含量或純度的標準。與一般原料藥品管之不同處，Primary reference standard 之要求在於鑑定的項目較一般品質管制為多，必須確認原料藥之結構正確無誤。可以接受的標準品來源有四；一、來自官方公認的來源，如由 USP 購買；二、以現有的製程所取得高純度的物質；三、與現有製程不同，為另一合成路徑所取得的物質；四、由現有的生產取得並經過純化。

依藥品查驗登記審查準則第十條，對於檢驗所需之標準品要求如下，應註明為 Primary Standard 或 Working Standard。如為 Primary Standard 者，應註明來源；

如為 Working Standard 者，應註明來源、批號及標示含量、檢驗規格、檢驗成績書、標定程序。上述之資料可確認標準品的鑑定、含量與純度是否經適當的標定，是否適當作為其他批次之標準。

## 8. 包裝容器

包裝容器影響原料藥之安定性與再驗期，此部分應說明原料藥所儲存的包裝系統其規格及檢驗方法，包括主要包裝與次要包裝。審查時將核對原料藥在安定性試驗所使用的容器封裝系統是否相同，並評估此包裝系統對於原料藥之儲藏是否適宜。

## 9. 安定性試驗

應提供原料藥儲存於前項之容器封裝系統，遵循 ICH Q1A 之儲存條件與間隔，應提供至少三批先導批次、由相同的合成方法並可代表生產批次、於預定之儲存條件執行長期與加速試驗的安定性試驗資料，以建立原料藥之再驗期(re-test period)，並分析原料藥儲存過程中，可能產生的降解產物。

此項應包括安定性試驗批次、安定性試驗計劃書、報告、結論及宣稱的再驗期。安定性試驗之分析方法，必須具指標性的，在執行安定性試驗以前，需經過確效。安定性試驗應執行的項目包括物理、化學與微生物之屬性。

## 總結

基於健保價格之誘因，廠商自 98 年 10 月起紛紛主動申請 DMF 技術資料之審查，現階段此類案件多屬學名藥，衛生署委託本中心協助技術性資料之評估，中心 DMF 的審查是以現今科學發展為基礎，在風險考量之原則下，原料藥的鑑定、含量、純度及品質特性上，評估是否具適宜的管控與確保，因原料藥的品質關係到藥品的安全性與有效性，近年來因許多原料藥品質不佳如 heparin 事件，造成安全疑慮或死亡事件，品質的要求不斷提高，對品質系統的研究，更加瞭解品質無法以最終產品之檢驗結果論斷，是製造出來的而不是檢驗出來的，品質、安全性與有效性必須加以設計並建構於產品中。



參考資料：

1. 衛生署衛署藥字第 0980363183 號公告
2. ICH Q1A Stability Testing of New Drug Substances and Products
3. ICH Q3A Impurities in New Drug Substances
4. ICHQ3C Impurities: Guideline for Residual Solvents
5. ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products
6. 分析確效作業指導手冊
7. 藥品安定性試驗基準

## 醫療器材案例討論：「設計缺失」還是「人為疏失」？

王明哲<sup>1</sup>

### 案例一

美國某家醫院有一位即將分娩的婦女，選擇使用硬脊膜外腔麻醉方式協助進行生產，醫院麻醉醫師和助產士在孕婦背部完成硬脊膜外腔導管的裝設後，在連結導管及麻醉藥的過程中，誤將麻醉藥接到該位孕婦的靜脈注射導管上，原本應該傳送到硬脊膜外腔的麻醉藥物卻因此藉由靜脈注射導管直接進入孕婦的血液中，最後造成該名孕婦不幸意外死亡。這是在美國醫院發生的一個真實案例，而且此類導管接頭使用不當或錯誤的案例層出不窮，美國食品藥物管理局(FDA)為了提醒醫院醫護人員這類器材使用上的風險，在2009年將其中一些不幸的案例整理成月曆形式(The 2009 Medical Safety Calendar)，希望能達到隨時提醒及教育的目的。

從醫療器材製造商的角度來看，當然可以將此類不幸事件的主因歸咎於醫護人員操作上的人為疏失，的確，這類事件最常發生的時候是醫護人員過於忙碌，或是常在交班過程中發生；但是對於這些涉及高風險醫療使用的導管，如硬脊膜外腔麻醉、脊髓注射、及動靜脈注射等，難道不能在設計上做改良，利用顏色標示、警語提醒、或是加入防呆設計，使得不該接在一起的導管根本無法接在一起？亦即所謂的「designed incompatibility」。所幸，目前已經有越來越多的醫療器材廠商開始正視這個問題，重新回到設計的源頭加以解決，並已開發出新一代避免誤接的各式導管。

### 案例二

另外一個實際發生的案例，是有關早期醫院使用的氧氣供應機的硬體設計。當時有些氧氣機的旋鈕設計為不連續性的設計，亦即當旋鈕指針轉到刻度「1」的時候，代表供應氧氣的速率是1公升/分鐘，當旋鈕指針轉到刻度「2」的時候，代表供應氧氣的速率是2公升/分鐘，因為不是連續性的旋鈕設計，因此如果旋鈕停在刻度「1」和「2」中間的時候，是「沒有」任何氧氣輸出的。當時有位醫

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心醫材組

生在治療一位嬰兒患者的過程中，由於並不了解這種旋鈕的設計特性，將旋鈕停在兩個刻度中間，以為嬰兒會得到「X.5」的氧氣供應，結果發現錯誤時已造成該名嬰兒處在缺氧狀態。

美國 FDA 在 1990 年公布了一份 1983 年 10 月到 1989 年 9 月，為期 6 年之間醫療器材產品下市回收的調查報告，題目為「Device Recalls: A Study of Quality Problems」，經過統計發現，有將近 44% 的下市回收皆肇因於產品設計上的瑕疵、缺陷、或者錯誤，這些設計上的缺失大多被「植入」產品的功能中，即所謂「designed into devices」，這些設計缺失好比隱身在產品中的不定時炸彈，在遇到特定的環境或機緣時，便有可能引發不幸的意外事件。如同上述案例中的旋鈕設計，如果知道兩個刻度間沒有氧氣供應，就不該將旋鈕設計成「允許」使用者將旋鈕停在兩個刻度中，或者必須加上缺氧警報等補救措施，以降低風險。該份 FDA 報告亦指出如果這些產品當時有實施「設計管控流程」的話，應該可以避免掉絕大多數的不良事件及下市回收。一份後續的美國 FDA 研究報告更指出，在 1983 年到 1991 年間所有因為軟體造成器材失常而下市的案例中，高達 90% 肇因於軟體設計不當，尤其在產品上市前未執行軟體確效是其中的主因。

## 結語

醫療器材的研發從需求、設計、開發、生產、上市、使用、到回收，各個階段其實常常互為因果，不論是設計上或是人為使用上任何可能發生的缺失或疏失，希望都可以藉由設計管控、風險分析、製程管控、不良反應通報、及矯正預防措施等工具的應用，在意外或傷害發生前及時加以捕捉及解決。因此，個人認為「設計者」和「使用者」應該從看似線性發展的研發鏈的兩端拉在一起，形成一個良性的設計循環。

## 參考文獻：

1. US Food and Drug Administration, Medical Device Safety, 「Luer Misconnections」 (2011-1-20)
2. 「Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers」, published by US Food and Drug Administration, March 11, 1997.

## 歐盟 EMA 於 2010 年 12 月公布「Guideline on lipid-lowering agents」法規準則草案

血中脂肪濃度會受臨床上的疾病狀態如糖尿病、甲狀腺疾病、腎病症候群等疾病的影響。血脂肪異常通常指的是高膽固醇血症（hypercholesterolemia），目前流行病學研究證實，血中低密度膽固醇（LDL cholesterol）的濃度和冠狀心臟動脈疾病（coronary heart disease, CHD）具有高度的密切相關性。歐盟 EMA 於 2010 年 12 月 21 日公布的「Guideline on lipid-lowering agents」法規準則草案中，主要是依據之前的指引「note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders」(CHMP/EWP/3020/03) 加以修訂而成。此草案修訂目的是為了提供治療血脂肪異常藥物於研發過程的評估準則，包括(1)療效指標：以 morbidity and mortality 作為療效指標，或以 LDL cholesterol 做為確效的替代性指標；此外，也討論以影像學工具（例如：IMT(intima media thickness) 測量、IVUS (intravascular ultrasound)、MRI) 做為預後和療效的替代性標誌。(2) 臨床試驗的策略與設計：包含藥效學、藥動學、探索性的治療研究（therapeutic exploratory studies）、以及確定性的治療研究（therapeutic confirmatory studies）。(3)安全性的評估包括肝臟功能、肌病變/肌肉毒性、腎毒性、以及長期的心血管疾病和死亡。(4)藥物的交互作用。

資料來源：歐盟 EMA [Draft guideline on lipid-lowering agents](#) (2010-12-21) & EMA [Concept paper on need for revision of \(CHMP\) note for guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders](#) Dec. Ref. EMEA/CHMP/EWP/255210/2008 (2010-12-21)

## 歐盟 EMA 於 2011 年 1 月公布「Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available」草案

歐盟 EMA 於 2011 年 1 月 11 日公布的「Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available」草案中，重新回顧審視在藥物研發過程當中，以 three-arm trials：試驗藥物組（experimental medicine）、安慰劑對照組（placebo control）以及有效藥對照組（active control）作為 gold-standard 的重要性。歐盟 CHMP（Committee for Medicinal Products for Human Use）認為當符合於倫理考量且可行性存在時，在用以支持藥物查驗登記的指標性臨床試驗中，應包

含安慰劑對照組的試驗；有效藥對照組則以 case-by-case 方式加以考量。當試驗藥物有特殊的安全性考量（如：對 mortality or morbidity 具 impact、明顯影響生活品質等），或以療效較低的治療方式將導致病人顯著的、長期的或不可逆的傷害時，則評估風險效益時，以有效藥對照組與試驗藥物進行比較更顯得重要。以有效藥對照組與試驗藥物進行“不劣於（non-inferiority）”或“等於（equivalence）”的臨床試驗比較的時，必須建立起臨床試驗的 assay sensitivity，以及試驗藥物優於（superiority）安慰劑（placebo）的證明。

資料來源：歐盟 EMA [Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available](#) (2011-01-11)

## 美國 FDA 於 2011 年 1 月公布「2010 年度生物醫材申請核准」之名單

美國 FDA 於 2011 年 1 月 7 日公布「2010 年度生物醫材申請核准（2010 Biological Device Application Approvals）」之名單；此清單包含 43 件按照批准日期順序列出的生物醫材（biological device）。其中包括可以快速篩檢 HIV-1 infection 的檢驗 kits、blood establishment software、automated blood cell separator、可用以自動檢測血液（ABO grouping and RH(D) typing, IgG antibodies, compatibility testing, 篩檢 CMV 等）的 microprocessor-controlled instrument、用以保存和儲藏臍帶血的低溫冷藏容器等等，詳細內容請參考資料來源。

資料來源：美國 FDA [2010 Biological Device Application Approvals](#) (2011-01-7)

## 歐盟 EMA 於 2011 年 1 月公布「EMA 兒童科學研究之歐洲網絡會員」的名單

歐盟 EMA 依據 [European Paediatric Regulation \(EC\) No 1901/2006](#) 之精神和 2008 年的執行策略，設置成立 Enpr-EMA (European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency)，並於 2011 年 1 月 6 日公布「New membership list published for the European Network of Paediatric Research at Enpr-EMA」的名

單；共有 32 個網絡和中心提出申請。在 2011 年 1 月公佈的會員名之中，Enpr-EMA 依據會員檢送的自我評估報告（self-assessment reports），將之分為 3 組：(1) Category 1: Networks fulfilling all minimum criteria for membership of Enpr-EMA; (2) Category 2: Networks currently undergoing clarification before membership of Enpr-EMA ; (3) Category 3: Networks currently not qualifying for Enpr-EMA membership。Enpr-EMA 的成立是為了在現有的研究網絡、試驗主持人以及臨床試驗中心間，建立起一個高品質的網絡系統，使其得以幫助兒童使用藥物之高品質且合於倫理的研究之目的。

資料來源：歐盟 EMA [New membership list published for the European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency \(Enpr-EMA\)](#) (2011-01-06) & [European Network of Paediatric Research at the European Medicines Agency \(Enpr-EMA\)](#) (2011-01-06) & [Recognition criteria for self assessment-Enpr-EMA: International Pediatric Transplant Association \(IPTA\)](#) (2011-01-06)

## 美國 FDA CBER 和 CDC 共同研究針對 H5N1、H3N2 和 H1N1 的通用流感疫苗，於臨床前試驗顯示其具有有效性

美國 FDA CBER 和 CDC 共同研究成果顯示，針對 H5N1、H3N2 和 H1N1 的通用流感疫苗（universal influenza vaccine），於臨床前試驗（pre-clinical trials）顯示其具有有效性。此疫苗的研發目的是為了減少流感疾病的發生，以及減緩突發的 A 型新型流感病毒之快速蔓延和傳播。於動物試驗上，單一劑量的疫苗投予，可以減少小鼠稍後感染具高毒性的（highly virulent）H1N1、H3N2（季節性流感）、和 H5N1（禽流感）疾病的發生和減少小鼠感染的病毒量。此 CBER 和 CDC 共同研發的通用流感疫苗具有較為廣泛保護力的關鍵，在於它以病毒之 NP(nucleoprotein) 和 M2 蛋白作為誘發免疫反應的抗原。疫苗投予方式為經由鼻道吸入，使它能夠如同流感病毒一般刺激鼻腔黏膜的免疫系統的運作。

資料來源：美國 FDA [Universal Influenza Vaccine against H5N1, H3N2, and H1N1 Shown Effective in Pre-Clinical Trials](#) (2010-12-30) & [Single-dose Mucosal Immunization with a Candidate Universal Influenza Vaccine Provides Rapid Protection from Virulent H5N1, H3N2 and H1N1 Viruses. PloS 2010; 5\(10\) October 4.](#) (2010-12-30)

## 美國 FDA 對乙醯氨基酚 (Acetaminophen) 產品將限制處方單位劑量，並於仿單加註造成嚴重肝衰竭的潛在危險

美國 FDA 藥物安全通訊 (Drug Safety Communication) 指出，對乙醯氨基酚 (Acetaminophen) 產品的處方將限制於每單位劑量 325 毫克以內 (per dosage unit)。此舉主要乃針對含有乙醯氨基酚和類鴉片 (opioids) 的複方藥品製造廠商所提出的要求，以期保護病患的安全。此外，FDA 亦提出要求以 Boxed Warning 加註的方式，來顯示其會造成嚴重肝衰竭的潛在危險性，以及 Warning 顯示其過敏反應之副作用 (臉、喉、口部浮腫，呼吸困難，癢，皮疹) 的可能性。此舉預期將可以減少因為使用乙醯氨基酚所造成的嚴重肝臟損傷與過敏反應。

資料來源：美國 [FDA Drug Safety Communication: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure](#) (2011-1-13)

## 行政院衛生署於 2010 年 12 月 21 日公佈「海峽兩岸醫藥衛生合作協議專區」之政策說明、文本與背景說明

「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」於民國 99 年 12 月 21 日正式簽署，文本共計六章 30 條條文，內容包含「傳染病防治」、「醫藥品安全管理及研發」、「中醫藥研究與交流及中藥材安全管理」及「緊急救治」等四大合作領域。

行政院衛生署經審慎評估之後，優先將對於國人健康以及產業界所面臨較急迫的醫藥衛生議題，納入合作範圍。在傳染病防治上，將定期交換並儘速取得最新疫情資訊，並對兩岸所關切之重大傳染病進行疫苗研究合作，共同提升防疫能力。在醫藥品安全管理及研發上，則推動台灣與大陸雙方之新藥研發與臨床試驗合作計畫，進行臨床試驗交流，加速新藥臨床試驗的進行，並在符合國際標準的醫藥品管理規範之下，建立兩岸合作平台，縮短藥物研發所需的期程。於中藥材安全管理及中醫藥研究領域上，則加強建立中藥材的源頭管理機制，陸方輸出檢驗措施，建立中藥材重大安全事件及不良反應之通報機制，同時進行兩岸中醫藥診療方法相關之研究與交流。此外，並合作建置起即時而有效的兩岸緊急救治機制。

資料來源：[行政院衛生署「海峽兩岸醫藥衛生合作協議專區」](#) (2010-12-21)



## 行政院衛生署於 2011 年 1 月預告訂定「藥品風險管理計畫及內容格式參考指引」草案

行政院衛生署已於近日修訂藥品查驗登記審查準則第 6、7、38 與 38-1 條(將於近日另行公告)，將新成分新藥查驗登記放寬為無需檢送製售或採用證明(non-CPP)，並於配套措施中提出要求落實上市後的風險管理。衛生署並於民國 100 年 01 月 11 日公告中說明：為能持續追蹤產品之安全，以預防、降低及掌控藥品上市後之風險，經參考美國與歐盟國家對上市後藥品風險管理，及考量我國藥品管理現況，特訂定「藥品風險管理計畫及內容格式參考指引」供各界參考，期能協助國內藥商研擬藥品風險管理計畫內容並落實執行。詳細內容請見參考資料。

資料來源：[「藥品風險管理計畫及內容格式參考指引」草案 \(2011-01-11\)](#)

## 立法院於 2011 年 1 月 10 日通過修正「人體生物資料庫管理條例」第二十九條及第三十條條文

立法院於民國 100 年 1 月 10 日立法院第 7 屆第 6 會期第 15 次會議通過：修正人體生物資料庫管理條例第二十九條及第三十條條文，詳細內容如下：第二十九條：得不以生物資料庫之生物檢體或相關資料、資訊進行之生物醫學研究，其生物檢體之採集及使用，除法律另有規定外，準用第六條、第十五條、第十六條及第二十條規定。但於國內無法執行之基因分析或因其他特殊情事，有送往其他國家檢查之必要，並由該研究執行機構檢具可確保遵行我國相關規定及生物檢體使用範圍之計畫書，報經主管機關核准者，得不受第十五條不得輸出之限制。第三十條：本條例施行前已設置之生物資料庫，應於中華民國一百零一年二月五日前補正相關程序；屆期未補正者，應將生物檢體與相關資料、資訊銷毀，不得再利用。但生物資料庫補正相關程序時，因參與者已死亡或喪失行為能力而無從補正生物檢體採集程序者，其已採集之生物檢體與相關資料、資訊，經倫理委員會審查通過並報主管機關同意，得不予銷毀。

此外，衛生署亦於 99 年 12 月 29 日預告訂定「人體生物資料庫設置許可管理辦法」草案。衛生署前曾於 99 年 5 月 27 日預告本辦法草案，惟因第二條條文後續之重大修正，故重新辦理預告程序，詳如參考資料。

資料來源：[修正人體生物資料庫管理條例第二十九條、第三十條條文\(2011-01-10\)](#) & [「人體生物資料庫管理條例」\(2010-02-03\)](#) & [「人體生物資料庫設置許可管理辦法」草案總說明及逐條說明 \(2011-01-10\)](#)



## 立法院於 2011 年 1 月 4 日通過「修正全民健康保險法全文」

立法院於民國 100 年 1 月 4 日立法院第 7 屆第 6 會期第 14 次會議通過第二代健保法：修正全民健康保險法全文。其中的第四十一條與第四十二條內容，顯示未來的全民健康保險之醫療服務給付項目與支付標準，將與醫藥科技評估結果具有密切的關連性。詳細內容如下：

### 第四十一條

醫療服務給付項目及支付標準，由保險人與相關機關、專家學者、被保險人、雇主及保險醫事服務提供者等代表共同擬訂，報主管機關核定發布。

藥物給付項目及支付標準，由保險人與相關機關、專家學者、被保險人、雇主、保險醫事服務提供者等代表共同擬訂，並得邀請藥物提供者及相關專家、病友等團體代表表示意見，報主管機關核定發布。

前二項標準之擬訂，應依被保險人之醫療需求及醫療給付品質為之；其會議內容實錄及代表利益之自我揭露等相關資訊應予公開。於保險人辦理醫療科技評估時，其結果並應於擬訂前公開。

第一項及第二項共同擬訂之程序與代表名額、產生方式、任期、利益之揭露及資訊公開等相關事項之辦法，由主管機關定之。

### 第四十二條

醫療服務給付項目及支付標準之訂定，應以相對點數反應各項服務成本及以同病、同品質同酬為原則，並得以論量、論病例、論品質、論人或論日等方式訂定之。

前項醫療服務給付項目及支付標準之訂定，保險人得先辦理醫療科技評估，並應考量人體健康、醫療倫理、醫療成本效益及本保險財務；藥物給付項目及支付標準之訂定，亦同。

醫療服務及藥物屬高危險、昂貴或有不當使用之虞者，應於使用前報經保險人審查同意。但情況緊急者，不在此限。

前項應於使用前審查之項目、情況緊急之認定與審查方式、基準及其他相關事項，應於醫療服務給付項目及支付標準、藥物給付項目及支付標準中定之。

資料來源：[修正全民健康保險法全文](#) (2011-01-04)

## 查驗登記用 IND 核准執行案件（99 年 12 月）

董淑敏

廠商名稱	DOH 發文	藥品名稱	試驗計畫名稱
荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司委託丘以思生技顧問有限公司	2010/12/10	GSK1349572	一項以 GSK1349572 每天一次 50 毫克與 Raltegravir 每天兩次 400 毫克，分別併用試驗醫師選用之基礎療法，用於治療未使用過嵌合酶抑制劑、但有抗反轉錄病毒藥物治療經驗之成人 HIV-1 感染患者 48 週，比較其安全性與療效之隨機分配、雙盲、第三期臨床試驗。
台灣禮來股份有限公司	2010/12/10	Solanezumab	在阿茲海默症病患中針對 Solanezumab-抗澱粉樣蛋白 $\beta$ 抗體所進行的療效和安全性連續監測試驗。
友華生技醫藥股份有限公司	2010/12/14	ASC-J9 Cream	評估每天兩次、連續十二週局部使用 0.1% 或 0.025% 的 ASC-J9 乳膏治療臉部尋常性痤瘡之安全性與療效之多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之第二期臨床試驗。
F. Hoffmann-La Roche Ltd 委託昆泰股份有限公司	2010/12/14	RO4917838	一項針對接受抗精神病藥物治療但精神分裂症症狀未理想控制的病患，評估 RO4917838 療效與安全性的第三期、多中心、隨機分配、12 週、雙盲、平行分組、安慰劑對照的研究試驗，繼以 40 週雙盲、平行分組、安慰劑對照治療期。

資料來源：[台灣藥品臨床試驗資訊網](http://www.taiwanclinicaltrials.gov)

## 查驗登記用 IND 審核與准予執行案件統計 (99 年 1-12 月)

郭佳茹 董淑敏

### 第一期至第四期臨床試驗之案件統計

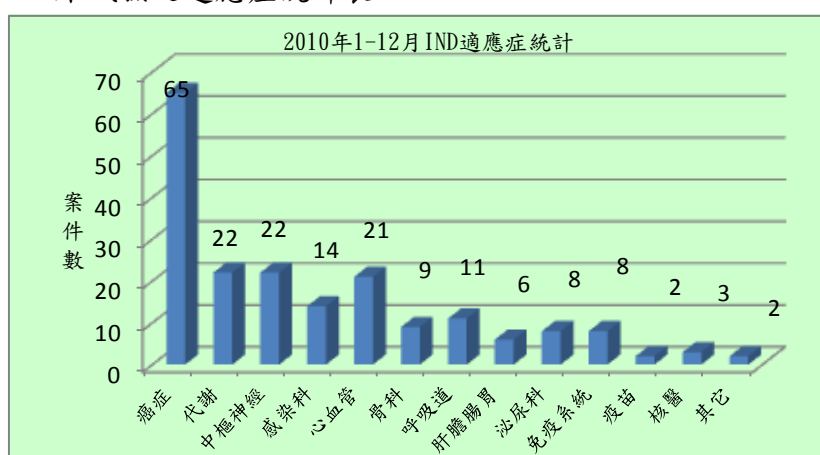
	CDE 完成審查案件				TFDA 准予執行案件			
	2009 年 (共 187 件)		2010 年 (共 193 件)		2009 年 (共 150 件)		2010 年 (共 175 件)	
	P	S	P	S	P	S	P	S
Phase I	18	19	18	21	15	16	13	16
Phase II	60	167	44	137	44	126	42	135
Phase III	95	407	110	527	79	327	101	499
Phase IV/其它	14	19	21	30	12	15	19	28
Total	187	612	193	715	150	484	175	678

P: protocol S: site

### 參與試驗國家和臨床試驗中心數統計

	CDE 完成審查案件				TFDA 准予執行案件			
	2009 年 (共 187 件)		2010 年 (共 193 件)		2009 年 (共 150 件)		2010 年 (共 175 件)	
	P	S	P	S	P	S	P	S
台灣單一試驗中心	38	40	47	55	38	40	37	45
台灣多個試驗中心	9	35	17	60	9	35	15	55
多國多試驗中心	140	537	129	600	140	537	123	578
多國多試驗中心%	74.9%		67%		74.9%		70.2%	
總數	187	612	193	715	187	612	175	678

### 臨床試驗之適應症統計表



# 藥物經濟學模式應用 Excel 軟體之教育課程與會劄記

吳慧敏<sup>1</sup>

## 前言

在 2010 年即將尾聲的前夕，醫藥品查驗中心與台灣藥物經濟暨效果研究學會共同邀請一位在醫藥科技評估、衛生經濟評估方法、生活品質與效用測量等領域有相當學術成就的謝鋒教授蒞臨演講，作為 2010 年終最後一次的教育訓練課程。

謝鋒教授是一位中國大陸的旅外學者，目前任教於加拿大的 McMaster 大學，負責該校臨床流行病學與生物統計系 Health Research Methodology Graduate Program 的教學與研究指導。謝教授相當年輕，在新加坡完成學術研究的養成訓練，旋即遠赴加拿大從事學術研究與教學工作。謝教授有豐富的學術著作，同時擔任數個國際期刊的編輯，是一位在學術上相當值得我輩效法的年輕學者。謝教授目前除肩負系上的教學工作外，也參與所任職學校與英國 York 大學、Glasgow 大學合作推動的國際醫藥科技評估或進階經濟評估模式工作坊，為工作坊的專任講師。

除了在醫療經濟評估領域的學術成就外，謝教授還擔任加拿大安大略省的 HTA 研究機構—Programs for Assessment of Technology in Health (PATH) Research Institute 之醫藥科技評估計畫(Health Technology Assessment Program, HTAP)計畫主持人，與加拿大聯邦政府的醫療科技評估機構 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 在國家衛生政策的醫藥科技評估上有密切的合作，同時也是 CADTH 認可的 Academic Centre of Excellence。謝鋒教授的學經歷，顯示其在醫藥科技評估的學術與實務上，皆有豐富的經驗與成就。此次謝教授演講的專題是「Pharmacoeconomics Modeling by Using Excel Software」，從他的經驗分享中，相信與會聆聽者一定獲益匪淺。

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

## 醫療決策分析應用軟體與成本效益分析

以往被應用來從事醫療決策分析的軟體，就屬 TreeAge Pro 最常見，然而一般初學者對此軟體取得可近性不高，經常延誤或消卻了研究者的需求與興趣。若能夠利用常見的試算軟體進行醫療決策分析，將更有助於藥物經濟評估研究的開展。而謝教授此次課程最吸引人之處，即是利用微軟 Excel 試算軟體進行藥物經濟評估的教學與示範。

以 Excel 試算軟體進行藥物經濟評估的優點除了可近性外，另一個優點即是它能使藥物經濟評估的複雜運算過程相當透明的清楚呈現，因此謝教授在加拿大進行醫藥科技評估案件審查時，皆要求送件的廠商在成本效益分析的部份必須同時提供該成本效益分析的 Excel 試算表檔案，以確認該分析的正确性或是方便進行其它相關的分析。

此次課程謝教授提供了二個例題及相對應之 Excel 試算表檔案供與會者實際演練，其中例題 A 是以傳統的確定模式 (deterministic model) 來進行成本效益分析，而例題 B 則是將前一個例題轉換成為機率模式 (probabilistic model)，並呈現機率性敏感度分析 (probabilistic sensitivity analysis) 及成本效益可接受曲線 (cost-effectiveness acceptability curve) 的結果。此次作為例題的主題為比較使用 H2RA (histamine type 2 receptor antagonists) 與 PPI (proton pump inhibitor) 來治療胃食道逆流性疾病的成本效益。此次課程著重於決策分析的軟體操作介紹，並未對決策分析理論或該決策分析議題的本身多加著墨，對課堂操作例題的相關背景有興趣者，筆者建議可進一步參閱文獻<sup>(1,2)</sup>。

### 確定成本效益分析模式 (Deterministic Cost-Effectiveness Analysis)

以 Excel 軟體建構傳統的確定成本效益分析模式時，可分為參數、模式建構及結果等三個基本架構，並利用 Excel 不同的工作表加以區隔。在「參數」的工作表頁面中所呈現的，即為成本效益分析會使用到的所有參數，並將其分類表列，一般可分為疾病自然病史轉移機率、成本、效用值及每個疾病階段在成本及效用方面的報酬值 (payoffs) 等部份。每個參數除了參數值外，並加上參數的說明與易於辨認的變項名稱作代表。參數值該如何取得並不在此次課程的討論範圍。在謝教授提供的講義中，直接提供了利用統合分析而求得的相關參數值，包括在不同治療方式下的疾病緩解或復發的機率、相關治療的成本、復發或緩解狀態下的效用值等。此外，這裡的參數值亦可不直接填入數值，而是改為輸入數學公式，此時就可發揮 Excel 在此方面的長處，視需要運用各種函數或運算子。

在「模式建構」部份，通常以治療決策為單位來製作工作表，每個工作表即

對應一個決策所屬的模式。以此次的例題而言，其治療決策共有二個，一為使用 H2RA 作為胃食道逆流症的治療選擇，另一個則是使用 PPI 作為治療選擇，因此在 Excel 中即利用二個工作表來分別呈現這二個決策，而不同決策的模式架構一般而言是完全相同的，唯獨在使用的參數值上並不相同。在這個工作表中又可再分為數個區塊，包括決策樹、馬可夫世代停留機率 (Markov trace)、馬可夫世代成本、馬可夫世代生活品質調整生命年 (quality-adjusted life year, QALY)。第一個區塊呈現的是決策樹，其外觀與原來在 TreeAge Pro 軟體中所建構的決策樹並無太大不同，只是 TreeAge Pro 軟體提供了建構決策樹的介面，方便使用者操作，而此處則是由使用者自行在 Excel 試算表的空間上自由發揮，再配合一些美工繪圖功能讓這個區塊的外觀能夠變身為決策樹。例題中使用的是簡化過後的二階段馬可夫模式，第一個階段稱為「復發(recur)」，代表患者正處於胃食道逆流症的症狀期，如火燒心，並假設研究一開始時研究目標群的所有病人皆處於此階段；第二個階段稱為「緩解(relief)」，代表症狀已獲得緩解。因此此決策樹即依照此馬可夫模式的架構進行建構。在決策樹的架構完成後，下一個步驟即為在適當的儲存格填入對應的參數值，而為了未來修改的方便，此處並不直接填入數值，而是建立連結，直接讓該儲存格連結到「參數」工作表裡的對應儲存格，如此一來，未來若在參數上有所修正，只要在「參數」工作表頁面進行修正即可，其餘的分析結果就會跟著自動更新。

第二個區塊為馬可夫世代停留機率，也就是呈現馬可夫世代在各個週期 (cycle)、各個階段的停留機率。Excel 與 TreeAge Pro 在此處最大的差異即在於，TreeAge Pro 的決策樹同時結合了後續的運算功能，一旦將決策樹建構完並填入參數後，即可直接進行後續分析，例如進行 Markov Cohort Analysis，就可自動產出此 Markov trace 及其他相關結果，而前述的 Excel 決策樹區塊其實只是提供使用者一個進行後續分析的參考藍圖，並不直接具有運算功能，因此，在此 Markov trace 區塊就必須仰賴使用者自行將馬可夫世代的停留機率利用公式並連結到適當轉移機率參數計算而得。聽起來相當複雜，但它的好處是讓使用者對成本效益分析的每個環節都清清楚楚，包括馬可夫模式的世代如何在每個週期間轉移等。而 Excel 的另一個優點—優異的複製公式能力—也使得這複雜的過程得以大大的簡化，只要建立好第一個及第二個週期的停留機率公式，往後的週期就依此類推並複製公式即可。

第三及第四個區塊則分別為馬可夫世代在各個週期、各個階段所衍生的醫療成本與對應的生活品質調整生命年，也就是第二區塊中各個週期、各個階段的機率值與成本或效用值相乘，以求得各個週期之成本或生活品質調整生命年的期望值。最後再將各個週期所衍生的醫療成本與對應的生活品質調整生命年進行累加，即可得到在此治療決策下的最終累計成本與生活品質調整生命年。

在「結果」的工作表頁面中，則只是將不同治療決策「模式建構」頁面中所

求得的最終累計成本與生活品質調整生命年進行簡單運算，以求取不同治療選擇間的增加成本效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)。如此，即完成了基本的確定成本效益分析模式。

## 機率成本效益分析模式 (Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis)

以 Excel 軟體建構機率成本效益分析模式時，其架構與前述確定成本效益分析模式大致相同，只是其參數是以機率分布來表示，另外再增列可供檢視各參數的「機率分布」工作表、執行「蒙地卡羅模擬」的工作表、與二種呈現機率成本效益分析結果的圖表，包括機率性敏感度分析及成本效益可接受曲線。在「機率分布」工作表的部份，又展現了 Excel 強大的函數功能，它內建有許多機率分布函數可供使用者視情況加以運用；在「蒙地卡羅模擬」工作表部份，則是利用 Visual Basic 程式語言撰寫的巨集，以方便執行機率成本效益分析中各個參數必須重複抽樣上千次的工作，並將每次各個治療決策的抽樣結果，包括最終累計成本、生活品質調整生命年及二者相較的增加成本效果比，皆輸出至該工作表中，並運用 Excel 的繪圖功能依據此工作表中的數值進行作圖，以製作機率性敏感度分析及成本效益可接受曲線。如此即完成了堪稱完整的機率成本效益分析。

## 結語

微軟 Excel 試算表並非針對進行醫藥決策分析而開發的軟體，然而由於其本身所具備豐富的函數與運算功能，吾人能將已開發的決策分析架構與其結合，對於提升醫藥決策分析研究的可近性有莫大助益。此次謝教授所介紹的 Excel 應用在醫藥決策分析研究的專題，是一次相當難得的課程，雖然只有短短半天的課程，但是其深入淺出的介紹方式，對於吾人日後開發適合自己使用的 Excel 醫藥決策分析模型有相當重要的啟發。本次的參加者來自各方不同的領域，相信對於醫藥決策分析一定有許多獨到而寶貴的見解，無奈此次課程時間相當匆促，在有限的時間內，與會者無法與謝教授有充分討論的機會，頗感遺憾。不過能夠在如此短暫的時間內，讓不同領域的參加者對於醫藥決策分析有一廣泛的認識，提升其應用的可能性，實屬難得的機會。

## 參考文獻：

1. Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. Medical Decision Making 2002;22(4):pp.

290-308.

2. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(2):395-407.



2011-1-17 食品藥物管理局藥品藥政業務之回顧與展望說明會之講義內容

鄒組長-我國藥品藥政改革策略及將來審查新制說明

一科-藥品安全評估業務

二科-新化學藥品審查業務之回顧與展望

三科-學名藥品審查業務之回顧與展望

四科-生物藥品及新興生技藥品審查業務之回顧與展望

五科-藥品臨床試驗業務成果與展望

六科-1-藥事人員繼續教育

六科-2-藥師管理與藥事服務業務回顧與展望