

## 陳執行長 發刊詞

醫藥生技產業攸關民眾生命與醫療品質，係為法規科學密集、全球市場導向及查驗登記區域屬地主義的產業。基於此特性，對於新醫藥之研發者而言，若未能獲取即時、長期及完善之法規科學資訊，實難掌握其研究發展方向。查驗中心歷年來雖已提供各樣不同深度的法規諮詢輔導與教育訓練服務，但業界如能平時即獲得即時的法規概念新知，將更有利於主動提出關鍵諮詢議題，在研發上方得以解決事到臨頭緩不濟急的困境。法規科學具有專業性、延續性、機密之特性，因此除了長期服務於法規單位者外，一般研發者較難以掌握整體研發鏈之全貌，此法規全貌需由一完整研發團隊來協同完成，包括藥化、藥理、毒理、藥動、統計、臨床、生物製劑、醫療器材等。查驗中心在過去 12 年來，感謝衛生署的大力支持之下，建立一個專業專職、沒有利益衝突之團隊。近期，感謝經濟部科專之法規平台計畫的支持，得以建立一個法規科學知識傳播平台，藉以傳遞國內各界最新國內外法規新知。查驗中心希望透過這個電子報成為一雙向溝通的平台，並期待訂閱讀者亦可回饋所需之法規科學建議給予本中心，使查驗中心長期致力法規科學，守護生命健康同時，更可協助我國生醫產業開拓國際市場契機。

發行人：陳恆德

主 編：王蓉君

編輯委員：林治華、李明輝、吳雅琪、吳慧敏、陳慧如、董淑敏、鄭欣華、蕭嘉玲（按姓氏筆劃序）

## 法規新知：藥物基因體學資料檢送原則

王蓉君<sup>1</sup> 陳恆德<sup>2</sup>

自2001年人類基因體內DNA序列資訊公佈以來，美國FDA於2004年的「Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」報告中指出，現代化的科學技術包括分析、標準化、生物標誌、電腦模式資料處理分析等，應充分應用於新藥的研發上，方得以降低研發費用並增加新藥研發成功的機率；之後藥物基因體學（pharmacogenomics）成為新興熱門的研究領域，並進而為新藥研發帶來各個層面的影響。

依據2005年美國FDA Guidance for Industry – Pharmacogenomic Data Submissions以及2007年歐盟EMA與美國FDA共同之Guiding principles Processing Joint FDA EMEA Voluntary Genomic Data Submissions (VGDSs) within the framework of the Confidentiality Arrangement，藥物基因體學試驗數據檢送的基本原則為：

- 1). 資料的檢送可分為自願性（Voluntary Genomic Data Submissions, VGDS）和必須性兩種。
- 2). 藥物基因體學資料之檢送，分為臨床試驗階段、查驗登記階段、與藥物查登核准後之檢送階段；如果資料足以影響試驗藥物之安全性評估，則必須檢送資料及試驗結果數據；若只是探索性基因學研究，則試驗數據之檢送可以是自願性，但鼓勵廠商自願檢送資料。
- 3). 對於廠商自願性的基因體學資料檢送，法規單位並不會以這些數據作為未來產品審核之依據。
- 4). 若試驗結果將記載於仿單之中，則廠商必須檢送完整之試驗結果及數據。

---

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

廠商檢送藥物基因體學研究報告的格式可分為完整報告、簡略報告或摘要。目前大多數藥物基因體學資料仍屬於探索或研究性質，美國 FDA 依據檢送藥物基因體學資料的階段分別考量：於 INDs 階段的資料檢送，於新的 NDAs 與 BLAs 階段的資料檢送，和已核准 NDAs 與 BLAs 之後的資料檢送。簡介如下：

## 一、 IND 階段檢送基因學資料

於藥物研發的 IND 階段檢送藥物基因體學研究資料時，其藥理和毒理資料必須足以充分支持臨床試驗的安全性。藥物基因體學於動物或人體外（in vitro）試驗中，含有科學性實證或經確效的生物標誌（valid biomarker）資訊時，則應檢送。若有先前的人體使用經驗，包括已知經確效的藥物基因體學生物標誌（known valid pharmacogenomic biomarker）或廠商認定為可能確效的生物標誌（probable valid biomarker）時，亦應檢送先前人體使用經驗相關的資料，以利審查藥物的安全性與有效性。簡易分為兩類：

### 1. 下列情形為必須檢送資料：

- (1) 試驗結果將影響劑量的選擇、受試者的納入和排除、或受試者的分層分類，並且將用以決策藥物的安全性與否。
- (2) 試驗結果有助於明瞭藥物的作用機轉、藥物用法用量的選擇、或藥物的安全性與有效性，並可作為科學性的實證。
- (3) 試驗結果乃應用已經過確效的生物標誌於生理、病理、藥毒理或臨床人體試驗的結果，或應用已經過確效的生物標誌於動物的安全性試驗。

### 2. 下列情形可自願檢送資料：

- (1) 當資訊屬於探索性試驗或研究性質時。
- (2) 其試驗結果所檢測的生物標誌尚未經確效。

## 二、 NDAs 與 BLAs 階段檢送基因學資料

於 NDAs 階段檢送藥物基因體學研究資料，應提供所有試驗報告資訊。而在送審 BLAs 時檢送藥物基因體學研究資料，生物製劑製造者必須提供有關臨床前與臨床試驗證實其安全性。原則如下：

1. 若藥物基因體學資訊將註明於藥物仿單或作為科學證據支持藥品上市時，應檢送完整的報告，包括藥物基因體學的分析檢測步驟及完整的數據。
2. 若藥物基因體學資訊雖屬於已經確效的生物標誌，但其證據不會用於決策制定，也不會加註於仿單中，僅需檢送簡略的報告。
3. 若藥物基因體學資訊屬於可能確效的生物標誌，僅需檢送簡略的報告。
4. 藥物基因體學資料屬於探索性試驗或研究性質，或未歸類於經確效或可能確效的生物標誌，且不會用於安全及有效性的決策時，僅需提供摘要即可。但法規單位鼓勵廠商自願性檢送完整的報告。

### 三、NDAs 與 BLAs 已核准後的階段之檢送基因學資料

已經確效或可能確效的生物標誌，其臨床前與臨床試驗的藥物基因體學資料結果，應於每年提出年報並以摘要或簡略的報告呈現。以藥物流行病學或觀察性研究所彙集的藥物基因體學資訊，則可以自願性方式檢送。

### 檢送 VGDS 帶給法規單位的影響

自 2004 年美國 FDA 接受第一件 VGDS 檢送以來，VGDS 所涵蓋的範圍，於治療疾病的範疇包括癌症、肥胖、高血壓、糖尿病、阿茲罕默症、憂鬱症、風濕性關節炎等，於藥物基因體學的範疇則有生物標誌、基因型分析醫材（genotyping device）、微陣列分析（microarrays）、代謝途徑（metabolic pathways）等。由於 VGDS 機制成功的運作，VGDS 檢送的機制於 2007 年之後，進一步發展成為 VXDS（Voluntary Exploratory Data Submissions），用以涵蓋更為廣泛的“omics-type”

之探索性的新科技。至今美國 FDA 與歐盟 EMA 已各自審核屬於治療屬性的 VXDS 分別有 30–40 個案例，約有 3 分之 2 的 VXDS 案例為探索性生物標誌的臨床案件申請。VXDS 機制的建構帶動了藥物基因體學的進展，VXDS 的審核經驗則提供美國 FDA 與歐盟 EMA 法規單位審查員學習如何分析生物標誌資料的機會，同時也提供研發者如廠商，得以瞭解法規單位對於生物標誌之科學性的遠景觀點 (scientific perspective)，並將之帶入新藥研發之中。由於生物標誌和藥物基因體學對於新藥研發的重要性，今後法規單位將與研發者於 VXDS 上保持更為密切、互惠互惠的互動。(RegMed 2010; Vol. 1:2-5)

參考資料：

1. Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products. US FDA, March 16, 2004.
2. Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions. FDA CDER CBER CDRH, March 2005.
3. Guiding principles Processing Joint FDA EMEA Voluntary Genomic Data Submissions (VGDSs) within the framework of the Confidentiality Arrangement. April 2007.
4. MS Orr, F Goodsaid, S Amur, et al. The experience with voluntary genomic data submissions at the FDA and a vision for the future of the voluntary data submission program. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007;81(2):294-297.
5. Federico M. Goodsaid, Shashi Amur, Jiri Aubrecht, et al. Voluntary exploratory data submissions to the US FDA and the EMA: experience and impact. *Nature Reviews* 2010;9:435-445.

## 法規新知：基因生物標誌資格資料之檢送原則

王蓉君<sup>1</sup>

在ICH E15 guidance中，將基因生物標誌（genomic biomarkers）定義為可測量到具有DNA或RNA特性的物質，因此可以當作一種指標，用以評估正常的生物活性過程、病理過程、以及/或疾病治療後的反應結果。經標準化分析程序確效過的生物標誌稱之為valid biomarker。在藥物研發過程，生物標誌的使用有助於加速更安全、有效的新藥物的利用，以及正確的劑量的選擇。在實際應用層面，生物標誌常常以可以測量得到的SNPs（single-nucleotide polymorphism）、基因體的嵌入/缺失（insertion/deletion）或基因拷貝數目的變異性（gene copy number variation, CNV）來加以辨識。

基因生物標誌資格之資料檢送（genomic biomarker qualification submissions），可以在藥物研發的初期至上市後的任何時間點檢送，基本上，當生物標誌可直接或間接幫助法規決策制定時，則其資料應檢送給法規單位。參考美國FDA的E16指引草案以及歐盟於2010年九月公告之ICH guideline E16：Genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions，歐美的法規單位達成的共識，基因生物標誌資格之資料檢送可遵循CTD（common technical document）format分為五個部份：Section 1（Regional Administrative Information）、Section 2（summaries）、Section 3（Quality）、Section 4 and 5（Non-clinical and Clinical Study Reports）。

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心執行長室

於第 2 部分的 summaries 中，首先應在檢送資料中將基因生物標誌（例如 SNPs 或 CNV）的特質作適當的描述；其應用於藥物探索、研發、及核准上市後的研究，應提供符合學理上（rationale）的說明。此部份又可分為(1). The general area，(2). The specific biomarker use，(3). The critical parameters of context description。概述如下：

1. 基本資訊：

- (1) 非臨床部份包括藥理、毒理部分與安全性；
- (2) 臨床部份則包括藥理、安全性與療效性。

2. 特殊生物標誌的應用：

- (1) 病患選擇：包括納入及排除條件、試驗的加濃性（enrichment）或試驗的分層；
- (2) 疾病狀態與預後的評估；
- (3) 作用機轉的評估：包括藥物作用機制、療效的作用機轉、毒性/副作用的作用機轉；
- (4) 最適用劑量：包括動物模式中的 NOEL(no observed effect level)和 NOAEL（no observed adverse effect level）、使用劑量的決定、預期的劑量範圍；
- (5) 藥物反應的監測：包括藥物安全性監測、藥物療效監測；
- (6) 最佳療效：指示或預測藥物之療效；
- (7) 毒性/副作用/極小化：指示/預測藥物之毒性/副作用，偵測毒性/副作用的發生與可逆性。

3. 關鍵指標(critical parameters)用以決定生物標誌何時使用以及如何應用：

- (1) 藥物特殊使用；

- (2) 疾病的診斷、預後、或疾病進展階段；
- (3) 分析的特殊性 (assay specifications)；
- (4) 組織、生理和病理過程之描述；
- (5) 樣本；
- (6) 臨床試驗之應用等等。

於第 2 部分的 summaries 中，對於方法學與結果則應以彙整的方式呈現：

- (1) 基因生物標誌資格資料之彙整分析：以表格方式呈現此生物標誌研究的結果；說明其優點和限制，分析此生物標誌預期使用目的所帶來的益處，清楚說明研究結果何以支持此生物標誌的應用。
- (2) 個別研究結果的摘要。

於第 4 和第 5 部分之非臨床與臨床研究報告中，應檢送完整的研究結果和報告；若法規單位要求時，需提供原始資料 (raw data) 供審核。不論為何種基因生物標誌，選擇之試驗族群(種族、年齡、性別)，以及與基因表現型(phenotype)相關的變異數，均應提出符合學理的說明。內容可包括 (但不限於)：

- (1) 基因分析所使用的樣本種類、收集樣本的方法、處理與保存；
- (2) 確定基因表現 (gene expression) 或 DNA 序列所使用的方法；
- (3) 篩選候選基因的標準；
- (4) 以現行國際認可通用的標準 (internationally recognized standards) 來描述實驗的資料；
- (5) 分析所使用的方法與軟體；
- (6) 以現行國際認可通用的標準來描述基因生物標誌的分析結果，包括 genome-wide association studies (GWAS), sequencing, and molecular diagnostic assays 等；



- (7) 基因生物標誌測試的結果特質，與非臨床/臨床指標之相關性；內容應包含方法、試驗設計、結果等；
- (8) 期刊發表之有關文章；
- (9) 專家對生物標誌之應用的說明；
- (10)由法規單位提出的議題之評估後的報告。(RegMed 2010; Vol. 1:6-9)

參考資料：

1. ICH E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomic, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. EMEA/CHMP/ICH/437986/2006.
2. E16 Genomic Biomarkers Related to Drug Response: Context, Structure, and Format of Qualification Submissions. FDA draft guidance 2010.
3. ICH guideline E16: Genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions. Step 4. EMA/CHMP/ICH/380636/2009. Final adoption on September 2010

## 美國 FDA 於 2010 年 9 月針對「PDUFA V Reauthorization」提出多項加強提案

美國 FDA 於 2010 年 9 月 29 日召開「Stakeholder meeting on PDUFA V Reauthorization」中，對於過去利害相關者（stakeholders）所陳述議題提出多項加強提案，做為未來努力的重點方向，其中包括：1).減少多次審查週期（multiple review cycles）的建議：如REMS（risk evaluation and mitigation strategy）、諮議委員會（Advisory Committee）和外國機構查核的案件，將延長一次審查時間以減少審查次數；2).通過標準化的藥物檢送資料，提高審查之可預測性；3).以病人為目標的藥物研發；4).以小規模先導性前瞻研究（Pilot Sentinel）作為評估安全信號的一種工具；5).對於解決複雜的製造過程之議題，提升科學諮詢意見的能力；6).確保non-inferiority (NI)和adaptive trials設計的品質；7).確保meta-analysis的品質；8).建置臨床試驗的監督，以提高受試者保護的品質；9).標準化並規範REMS納入健康照護系統；10).確定病人自我評估的結果（patient-reported outcomes, PROs)和其他指標評估工具的品質；11).對於最佳劑量選擇，有更好的規劃；12).促進生物標誌和藥物基因體學的發展；13).促進罕見疾病藥物的發展；14).在藥物研發之前和研發過程中，改進有關藥物安全的預測性等等。(RegMed 2010; Vol. 1:10)

資料來源：[FDA PUDFA Meeting](#) &

[Stakeholder Discussions on PDUFA V Reauthorization, September 29, 2010 \(PDF - 96KB\)](#) (2010-10-15)

## 美國 FDA 於 2010 年提出「提升法規科學進展之計畫 (Advancing Regulatory Science Initiative, ARS)」

美國 FDA 在 2010 年 2 月 24 推出其「提升法規科學進展計畫 (Advancing Regulatory Science Initiative, ARS)」，有鑑於關鍵途徑(Critical Path Initiative)努力的成就促進了現代化醫藥發展，ARS 計畫乃循續建構在此成就基礎上，並擴大其範圍至各個法規科學層面。法規科學並不只是在實驗室中進行的部份，它也涉及到科學工具和對於資料的處理包括人、健康照護系統和社區資訊的收集和分析；要達到最有效率的提升法規科學進展必須能整合完整的產品開發過程。提升法規科學進展將有助於評估和核准醫藥品的過程，更快的為病患提供安全有效的新醫藥品和加強監測產品的療效。在 2010 年 10 月出版的「Advancing Regulatory Science for Public Health」文本中，詳細涵蓋的項目包括：Accelerating Delivery of New Medical Treatments to Patients、Improving Pediatric and Child Health、Protecting Against Emerging Infectious Diseases and Terrorism、Enhancing Safety and Health Through Informatics、Protecting the Food Supply、Modernizing Safety Testing、Meeting the Challenges for Regulating Tobacco 等。（RegMed 2010; Vol. 1:11）

資料來源：[Advancing Regulatory Science](#) (2010-10-06) & [Advancing Regulatory Science for Public Health](#) (2010-10-07)

## 美國 FDA 於 2010 年 10 月公布最新的「Safe Use Initiative」

### 合作內容

美國FDA於2010年10月5日公佈最新的「Safe Use Initiative: Opportunities for Collaboration」，希望與利害相關者在下列藥物、藥物類別或治療領域可以進行合作，有助於藥物安全性的充分了解，包括：長效型的 $\beta$  agonist (long-acting beta agonists, LABA)、大於65歲病患的疼痛用藥、extended release/long-acting (ER/LA) 鴉片藥物、Acetaminophen毒性研究等等。

以長效型的 $\beta$  agonist藥物為例，有些病人採用LABAs治療氣喘，卻導致氣喘症狀加重的經驗，並可能導致住院和死亡。FDA因此於2010年6月2日宣佈修訂LABAs仿單處方資訊，以提高其安全性；並尋求合作的利害相關者對LABAs最佳的處方用法用量進行研究。又如，疼痛在老年人中是常見的狀況，沒有適當的處置，患者可能未能獲得適當的治療(under-treated)，或者可能導致患者對控制疼痛藥物的不當使用；FDA因此將召集疼痛控制專家、老人醫學專家、醫療照護等代表們共商研議解決控制疼痛藥物的安全使用議題。而ER/LA鴉片類藥物為特定類型疼痛的止痛藥，但其濫用和嚴重不良反應結果持續增加，FDA因此要求製造ER/LA鴉片者提出適當的藥品風險評估暨管控計畫(REMS)來減輕此類藥物的風險。Acetaminophen則適用於治療疼痛和發燒的有效藥物，但若超過每日建議上限劑量時，則會導致嚴重肝臟損傷甚至死亡；FDA在2009年舉行諮詢委員會之後，持續推動降低Acetaminophen劑量過量風險的策略。(RegMed 2010; Vol. 1:12)

資料來源：[Safe Use Initiative: Opportunities for Collaboration](#) (2010-10-25)

## 美國 FDA 於 2010 年 9 月公布 INDs 以及 BA/BE 安全性報告的法規要求

美國食品和藥物管理局於2010年9月28日公佈有關於INDs安全議題的報告，以及bioavailability和bioequivalence試驗之安全性報告的法規要求。此法規指引可望改善提交給FDA的安全報告品質，從而提高病人在臨床試驗中的安全品質。藉由規定明確、國際一致化的定義和標準，使得與試驗中的新藥有關的重要安全資訊，將可以準確迅速傳遞。此法規指引將有助於sponsors確定，於臨床試驗期間受試者發生的不良事件是否與正在測試的新藥有關，或是與其他健康問題相關。此法規指引並為在美國以外的國家所進行的臨床試驗，提供符合國際一致化的定義和標準的報告格式資訊。（RegMed 2010; Vol. 1:13）

資料來源：[Safety Reporting Requirements for INDs \(Investigational New Drug Applications\) and BA/BE \(Bioavailability/Bioequivalence\) Studies \(PDF-688KB\)](#)  
(2010-9-28)

## 美國FDA於 2010 年 10 月公布「活性的生物性治療製劑」於 早期臨床試驗執行之CMC要求的指引草案

美國 FDA 於 2010 年 10 月 14 日公布「Draft Guidance for Industry: Early Clinical Trials With Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information」。此法規指引草案乃針對於具有活性的生物性治療製劑 (live biotherapeutic product, LBP) 其 CMC 於早期臨床試驗執行時所需具備的要求。LBP 是指生物製劑具有：1).含活性微生物，如細菌或酵母者；2).適用於預防、治療或治癒疾病者；以及 3).不是一種疫苗的特質者。此份草案並不包括 recombinant LBP 較為複雜狀態的討論。FDA 曾於 2008 年 7 月公布之「Guidance for Industry: CGMP for Phase I Investigational Drugs」中亦提及相似概念。(RegMed 2010; Vol. 1:14)

資料來源：[Draft Guidance for Industry: Early Clinical Trials With Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information](#) (2010-10-25)

## 美國FDA於 2010 年 9 月核准治療心臟衰竭患者之醫材

美國 FDA 於 2010 年 9 月 16 日核准三個使心臟再同步化治療之去心臟纖維顫動機(cardiac resynchronization therapy defibrillators (CRT-D)，用來治療心臟衰竭患者。新的醫材之適應症為治療左側心束傳導阻滯 (left bundle branch block)，無論患者罹患輕度心臟衰竭或心臟衰竭但沒有明顯的症狀者。FDA 核准此醫材適應症乃根據多國多中心達 1820 病人使用此 CRT-D 植入治療的臨床研究結果 (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) clinical study)。CRT-D 結合兩種功能：當作植入型心臟纖維顫動機 (implantable cardioverter defibrillator, ICD)，它可以感知危險異常的心臟律動，然後嘗試將之恢復到正常的節奏；當它發揮心臟再同步化治療功能，它會產生小的電流脈衝來協調左、右心室心跳，使它們協同工作使血液更有效的流向全身。CRT-Ds 功能是用以做為輔助治療，並不能取代心臟衰竭之藥物治療。(RegMed 2010; Vol. 1:15)

資料來源：[FDA approves devices for heart failure patients \(2010-10-25\)](#)

## 歐盟 EMA 於 2010 年 10 月公佈關於抗癌藥物的法規指引的 修訂

歐盟 EMA 於 2010 年 10 月公布「Concept paper on the need to revise the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man」，文中概念討論關於抗癌藥物的法規指引修訂之需以及修訂的項目。由於先進臨床醫學發展和特殊診斷方法的開發，包括：嘗試使用血清標誌來定義適當接受治療的病人，使用 PFS (progression-free survival)或 OS (overall survival)為主要癌病評估指標的適當性和通用性，腫瘤疫苗(tumor vaccine)和免疫療法的法規探討等；因此提出此概念討論以利後續法規之修訂。（RegMed 2010; Vol. 1:16）

資料來源：[Concept paper on the need to revise the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man](#) (2010-10-18)



## 歐盟 EMA 於 2010 年 6 月 18 日公布有關於「含基因修飾細胞藥物之品質、非臨床和臨床要求」之法規指引草案

歐盟EMA於2010年6月18日公布「Draft guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells」法規指引草案。基因修飾細胞(genetically modified cells, GM cells)是指用於治療的基因產品，或是使用於細胞治療/組織工程產物 (cell therapy/tissue engineering product) 的製造過程中之基因改造。本指引的重點在於含基因修飾細胞藥物的品質、非臨床和臨床各方面的要求，以及其上市後的安全性監測 (pharmacovigilance) 及環境風險評估 (environmental risk assessment)。基因修飾細胞的來源可以是人類起源 (自體autologous或同種異體allogeneic) 或動物來源 (異種細胞xenogeneic cells)；而GM cells可以單獨存在為醫藥品或者是與醫材結合使用。(RegMed 2010; Vol. 1:17)

資料來源：[Draft guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells](#) (2010-10-22)

## 歐盟 EMA 於 2010 年 9 月舉辦第一次的奈米醫學國際科學研討會

歐盟 EMA 於 2010 年 9 月 2-3 日舉辦第一次的奈米醫學(nanomedicines) 的國際科學研討會。來自 27 個國家包括澳大利亞、加拿大、印度、日本、美國和歐洲等的與會者，討論了奈米科技應用於醫學上的利益和挑戰性。與會者包括來自於病人組織團體、衛生專業人員組織團體、學術界、法規單位和製藥工業的代表。與會者分享經驗，檢視現有的和新興出現的奈米醫學議題之外，並討論奈米醫學多項特質，體內生物性的分布(biodistribution)及交互作用(interactions)，確認在科學知識上仍未貫通的鴻溝，並為未來的奈米醫學評估作好準備。到目前為止 EMA 已對 18 種奈米醫學產品的上市申請做過審核，這些案件包括脂質體製劑(liposomal formulations)，主要與抗感染、抗腫瘤、和免疫調節製劑相關的奈米微粒與聚合物/複合物(nanoparticles and polymers/conjugates)。EMA 審核乃依據現行的法規架構，做產品的效益/風險評估。

值得注意的是：已經過 EMA 中央授權審核通過的奈米醫學產品包括有：抗腫瘤製劑 **Caelyx** (含 doxorubicine hydrochloride 成分的 stealth liposomes)；抗腫瘤製劑 **Mepact** (含 mifamurtide in multilamellar liposomes)；抗腫瘤製劑 **Abraxane** (含 paclitaxel nanoparticles bound to human serum albumin)；免疫抑制劑 **Rapamune**(含 sirolimus particles in nanocrystal colloidal dispersion)。(RegMed 2010; Vol. 1:18)

資料來源：[European Medicines Agency holds first scientific workshop on nanomedicines](#) (2010-10-15)

## 歐盟 EMA 於 2010 年 9 月 20-23 日舉行 CHMP 會議討論

歐盟EMA於 2010 年 9 月 20-23 日舉行「 Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)」會議，會議之中討論多項人用醫藥品議題，包括：1). Suspension of rosiglitazone-containing medicines recommended; 2). Update on the review of Pandemrix; 3). Positive opinion for new medicines adopted: Aflunov and Prepandemic influenza vaccine (H5N1) Novartis, Brilique and Possia, TOBI Podhaler; 4). Negative opinion for a new medicine adopted: Mevectro; 5). Positive opinion for a generic medicine adopted: Leflunomide ratiopharm; 6). Positive opinions for extensions of therapeutic indications adopted: Mabthera , Tasigna ; 7). Suspension of Octagam recommended; 8). Review of RotaTeg concluded; 9). Arbitrations concluded: Galantamine Stada, Prevora; 10). Harmonisation referral concluded: Lipitor and associated names (atorvastatin); 11). Review of benefits and risks of Avastin started; 12). Review of bisphosphonates started. 詳細內容請參考資料來源。(RegMed 2010; Vol. 1:19)

資料來源：[Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\), 20-23 September 2010](#) (2010-9-25)

## TFDA 於 99 年 8 月 18 日公告「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」，並自即日起實施

衛生署食品藥物管理局為鼓勵新藥研發，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，即可以經過報備之後執行該臨床試驗；預期將可以大幅提升我國臨床試驗的國際競爭力。(RegMed 2010; Vol. 1:20)

資料來源：[0991409300\\_多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序.pdf](#) (2010-10-22)

## TFDA 於 99 年 9 月 30 日公告研擬改革之新藥查驗登記審查的法規策略

衛生署食品藥物管理局於 99 年 9 月 30 日公告其持續推動改革之新藥查驗登記審查的法規策略。其中最重要的包括：若在國內執行該新藥早期臨床試驗並提供完整技術性資料供審查，則新藥審查無需製售/採用證明(non-CPP)之送件，申請者並須提出藥品風險評估暨管控計畫(REMS/REP)。另對於有迫切需求的新成分新藥，制定「優先」審查機制；對於美國 FDA 與歐盟 EMA 均已上市的新成分新藥，制定「精簡」審查程序；對於產業的附加價值有提升的創新藥品，制定藥品加速審查機制；預期上述各項改革將可以大幅的縮短新藥查驗登記審查的時間，提升藥政管理體系與國際接軌的能力。此外並訂定藥品風險評估暨管控計畫(Risk Evaluation and Mitigation Strategies, REMS)基準，加強藥品安全性的監測，確保民眾用藥品質與安全。(RegMed 2010; Vol. 1:21)

資料來源：[0991412710 法規策略.pdf](#) (2010-10-22)

## TFDA 於 99 年 10 月 6 日 公告我國「新藥查驗登記精簡審查程序」及「新藥查驗登記優先審查機制」草案

我國「新藥查驗登記精簡審查程序」乃針對美國 FDA 與歐盟 EMA 均已上市的新藥訂定：經銜接性試驗評估未具族群差異性，且符合 FDA 與 EMA 所要求之風險評估及風險降低計畫(REMS)及上市後承諾(post-marketing commitment)提出最新進度報告，並提供 FDA 及 EMA 審查報告者，可提出申請。而「新藥查驗登記優先審查機制」乃針對國人生命及健康維護有迫切需求的藥物制定：適用對象須符合屬於藥事法第七條定義之新成份新藥，且其適應症為嚴重疾病，該新藥具有優勢之臨床用途，能滿足醫療迫切需求(unmet medical need)者。衛生署食品藥物管理局公告此二者之草案，將簡化並加速新藥審查上市的時程，嘉惠嚴重疾病患者。(RegMed 2010; Vol. 1:22)

資料來源：[0991407820 「新藥查驗登記精簡審查程序」及「新藥查驗登記優先審查機制」草案.pdf](#) (2010-10-22)

## 查驗登記用IND核准執行案件（99年9月）

廠商名稱	DOH 發文	藥品名稱	試驗計畫名稱
先靈葆雅企業股份有限公司	2010/9/14	Asenapine	A multicenter, randomized, double-blind, fixed-dose, 6-week trial of the efficacy and safety of asenapine compared with placebo in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia (Phase 3 ; Protocol No. P06124) 一項多中心、隨機分配、雙盲、固定劑量、為期 6 週之試驗，評估相較於安慰劑，使用 asenapine 治療精神分裂症急性發作受試者的藥效與安全性研究（第三期；試驗計畫編號：P06124）。
台灣拜耳股份有限公司	2010/9/6	BAY86-9766	中文：一項第二期，以 BAY 86-9766 併用 sorafenib 作為肝細胞腫瘤(肝癌)作為第一線全身性治療的療效。
荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司	2010/9/1	recMAGE-A3+AS15 疫苗(試驗疫苗)	一項雙盲、隨機分配、以安慰劑為對照組之第三期臨床研究，針對罹患第三期可切除之黑色素瘤且其腫瘤細胞呈現 MAGE-A3 陽性之患者，評估以 recMAGE-A3 + AS15 之抗原特異性癌症免疫療法做為輔助治療的療效。
荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司	2010/9/9	D-QIV 流感疫苗	一項第三期、隨機、部分設盲、具對照組之多國中心臨床研究，評估 GSK biological 四價流感疫苗 D-QIV (GSK2321138A)肌肉注射於 18 歲(含)以上成人之免疫生成性、不良反應率與安全性，以及評估 D-QIV 三個生產批次在臨床上免疫生成性之一致性。
輝瑞大藥廠股份有限公司	2010/9/1	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的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病患中，研究 PF-02341066 療效和安全性的第 2 期、開放性、單組試驗
輝瑞大藥廠股份有限公司	2010/9/9	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的晚期非小細胞肺癌(NSCLC)病患中，比較 PF-02341066 與標準化療照護(PEMETREXED 或 DOCETAXEL)之療效和安全性的第 3 期、隨機分配、開放性試驗
賽諾菲安萬特股份有限公司	2010/9/20	Dronedarone	一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行分組試驗，藉以評估以原有的標準療法加上每

			日 2 次 Dronedarone 400 mg 對於患有永久性心房纖維顫動與其他風險因子病患的臨床效益。標準療法加上 Dronedarone 治療永久性心房纖維顫動的成果研究。(PALLAS)。
美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司	2010/9/10	MK-6621	一項第三期、前瞻性、隨機、雙盲、安慰劑對照之多中心臨床試驗，以評估 MK-6621 對心房纖維顫動患者之療效與安全性。
台灣安斯泰來製藥股份有限公司	2010/9/7	YM178	第一期、開放標記、口服單劑量試驗，針對健康受試者評估 mirabegron (YM178)的安全性、藥物動力學及食物對藥物動力學之影響
香港商愛力根有限公司台灣分公司	2010/9/8	保妥適 (BOTOX)	攝護腺內給予 BOTOXR 200 U (A 型肉毒桿菌毒素)提純神經毒素複合物治療因良性攝護腺增生導致的下尿路症狀的安全性和療效的一項多中心、雙盲、隨機化、安慰劑對照、平行組研究。
Ferring Pharmaceuticals A/S 委託香港商法馬蘇提克產品發展有限公司台灣分公司	2010/9/21	Degarelix	一項針對需要雄性素阻斷療法的攝護腺癌台灣患者研究按月投予 Degarelix 劑量處方之療效與安全性的開放性、多中心、查驗登記用試驗。

資料來源：[台灣藥品臨床試驗資訊網](#)



## 參加Sep. 5-7, 2010 第四屆ISPOR亞太會議出國報告書

羅柏青<sup>1</sup>

此次筆者參加 ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) 第四屆亞太年會，除了有機會學習目前國際上藥物經濟學發展之重點方向外，也利用這個機會，在會中報告 CDE/HTA 自行發展的預算衝擊分析 (Budget Impact Analysis, BIA) 架構及試算表，希望和與會友人分享台灣在 BIA 方面的經驗。

大會第一天安排了許多教育課程，筆者選擇的課程為 retrospective data analysis 以及 budget impact and cost analysis。Retrospective data analysis 之授課教授為美國 University of Cincinnati Medical Center 的 Jeff J Guo 及 Bristol-Myers Squibb 藥廠的 Hong Li。此課程的目的是希望藉由大型申報檔案資料庫的分析，來評估藥品在「真實世界」中的臨床療效及經濟議題。課堂中，Jeff J Guo 教授介紹了回溯資料的分析方法，諸如 Propensity Score、Charleston Chronic Disease Score、Time-Series Analysis (ARIMA)、Principal component analysis 等方法學；之後 Hong Li 也提供了「評估回溯性資料研究的評估表」及「如何良好利用次級資料執行相對療效比較」的方法學文章，相當實用。

Budget impact and cost analysis 課程由現任 ISPOR president, Scott D. Ramsey 及韓國的 Dr. Ahn 授課。課堂前半 Scott 教授先介紹 BIA 的概念及方法及如何測量相關醫療成本。課堂後半，Dr. Ahn 展示了一個用 EXCEL 建置的 BIA model，其內容主要探討採取不同減肥手術對某特定醫療院所可能造成的財務衝擊。該 BIA model 的展示提醒了我們幾點：(1).韓國近年來在藥物經濟學研究上進步相當快；

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

(2).運用 EXCEL 或其他電腦軟體建立清楚、可互動的運算模式已是時勢所趨。無獨有偶的，CDE/HTA也在 2009 年發展了一個用EXCEL建置的BIA試算表，其使用上相當簡單及方便，歡迎有興趣者可上 CDE/HTA 網頁查詢及下載：  
[http://www.cde.org.tw/hta/download\\_980326.htm](http://www.cde.org.tw/hta/download_980326.htm)。

傍晚的 educational symposium 之主題為：What is the "right" cost per QALY for innovative and life-saving oncology or end-of-life therapies? 此 symposium 提到 NICE 長久以來使用的 WTP 為 20,000~30,000 英鎊/QALY，但近年來某些延長病人生命的新藥，其 WTP 值可高達 70,000 英鎊，是否有特別的考量？針對此點，講者提出 WTP 並不是決策新藥是否給付的唯一條件，若對病人有其他好處也應通盤考量。此外，NICE 認為新藥若符合下列幾點：(1). end-of-life (EOL)：病人預期壽命不長，通常不超過 24 個月；(2). life-extending：有足夠證據顯示新藥可延長病人壽命，通常為增加 3 個月存活時間；(3).適用病人數少；則應放大其對於病人生命終期 QALY 的權重，並同時在經濟分析中重新考量其增加的益處。

第二天早上的大會演講題目是 Health care reimbursement decision making in Asia: policymaker perspectives，講者為來自泰國、中國、韓國及台灣的醫療決策者。演講內容主要為：(1).現行各國健保之決策過程；(2).運用 HTA 及藥物經濟評估之優缺點；(3).現行制度遇到的主要困難。目前台灣、韓國及泰國都分別經由組織/計畫，協助將藥物經濟的評估結果納入新藥給付的決策過程中（台灣：CDE/HTA；韓國：Health insurance review and assessment (HIRA)；泰國：Health intervention and technology assessment program (HITAP))，中國則還在努力中。韓國近年來因為政府要求每個新藥申請案都須附上藥物經濟評估報告，故 HIRA 在藥物經濟學的發展相當快速，令人印象深刻；此外，HIRA 除了進行新藥評估、決定是否給付之外，也肩負訊息傳遞、培訓專業人員的角色，值得我國學習。

中午的 educational symposium 講題為 HTA challenges in Asia: progress through partnerships，講者為韓國 Seoul 大學的 Bong-Min Yang 教授、英國 York 大學的 Michael Drummond 教授及澳洲健康經濟研究及評估中心的 Rosalie Viney 教授。

該演講中提到各國對於病友團體參與決策的想法，「如何採納病友團體的意見」目前來說仍是個挑戰；英國 Drummond 教授認為：病友團體提供的下列資訊有助於決策的進行：(1). Preferences for health states (for incorporation into societal/health plan decision-making); (2). Information about costs borne by the family in seeking/receiving care: out-of-pocket expenses, time costs, informal care; (3). Views on the experience of care: involvement in the care process, convenience of different forms of treatment (e.g. oral vs. IV infusion, different dosing schedules), Values used for health states in QALY estimation。

下午的演講題目為 National drug policies to local formulary decisions in Asia-Pacific: drug listing challenges and opportunities，講者為來自泰國及中國衛生部的官員，及澳洲 Griffith 大學的 Paul Scuffham 教授。此議題也漸漸受到重視，因為對新藥而言，即使已通過中央衛生主管機關對其有效性、安全性、品質、合理價格及使用的適當性評估及建議納入給付，並不代表地方衛生單位（或醫院）一定得將新藥納入處方集，這對新藥而言，無疑又是一個上市後的難關(hurdle)；因此，如何在現行的體制上，加速中央及地方對新藥知識的交流，進而提高新藥的可近性，便成為大家重視的問題。這問題目前仍無法有效解決；不過可以確定的是，不論是中央或地方，都需站在「實證的基礎」上（包含臨床及經濟評估）進行新藥的相關決策。

傍晚筆者對 CDE/HTA 發展的預算衝擊分析架構及試算表進行了口頭報告，過程相當順利。

第三天上午的講題為 Health care data in Asia: collecting, sharing, and using，講者分別來自台灣、中國、韓國、泰國、日本及馬來西亞。這個議題點出了「決策過程需要本土資料來支持」的觀念。整體看來，目前台灣及韓國的健保資料已建置的相當完整（皆涵蓋全國 97%以上的人口），下一步或可學習日本的經驗，利用新式編碼提高疾病的診斷正確性（日本建立“診斷”及“處置”組合的新式編碼），增加運用健保資料庫進行研究的可靠性。

中午的專題演講為 Risk sharing schemes in the Asian marketplace: What are the steps for success? 講者為 Novartis 藥廠的 Abdulkadir Keskinasian、泰國 Naresuan 大學的 Nathorn Chaiyakunapruk 教授及中國復旦大學的陳文教授。Risk sharing，又有人稱為 performance based 或 patient access schemes，是近年來被重視與討論的一種給付方式，在於分擔給付者財務風險的同時，又可使需要的病人早點使用新藥，使新藥的效益最大化。目前看來，risk sharing 仍沒有標準的作法，最主要還是卡在「如何定義治療成功」、「如何進行療效監測」等問題。此外，各國醫療環境、病人文化和行為的差異，以及主管機關與藥商之間未建立良好的溝通管道，都會影響 risk sharing 制度是否可以成功。當天有提出幾個建立 risk sharing scheme 的方向可供我們日後參考：(1). Simple to implement and develop; (2). Clinically robust, clinically plausible, appropriate and monitorable; (3). Operationally manageable- without complex administration, monitoring or excessive costs; (4). Distribution on treatment restricted to a limited number of outlets; (5). Consistent with financial flows in the healthcare system; (6). Built in review after not more than 2 years。

下午的講題為 The new German methods for economic evaluation and their applicability in Asia，講者為美國的 J. Jaime Caro 及德國 Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) 的 Charalabos-Markos Dintisios，其內容主要在介紹 Efficiency frontier。Efficiency frontier 的作法是在座標軸上，依據各種藥品的成本 (X軸) 及療效 (Y軸)，將各藥品標示在座標圖內，接著再進行各藥品之間的比較；它的優點在於可同時比較「多種藥品」，並讓決策者較彈性地訂出該治療領域的藥品最大給付價。此外，決策者也可利用 Efficiency frontier 刪除使用較無效率的藥品。

這次參加 ISPOR 亞太年會最大的感想是：亞太地區各國目前都已開始重視 HTA 的發展，尤其是 HTA 對決策過程的影響；所以，我國 CDE/HTA 更應充實本職學能，提供優質完善的科學證據以輔助決策的順利進行。(RegMed 2010; Vol. 1:25-28)

## 行政院衛生署中央健康保險局2010-09-06公告新版「全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書 ([詳全文](#))」

中央健康保險局公告新版「[全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書\(A1\)](#)」及其[填表說明](#)，並自 99 年 11 月 1 日起實施。該份公告乃依據 98 年 9 月 22 日修正之「[全民健康保險藥價基準](#)」。有關填表相關資訊，亦可參考財團法人醫藥品查驗中心先前所舉辦之「全民健康保險藥價基準新藥收載及核價申請書說明會」[會議資料公告](#)(2010/02/04)，附件如下：

[全民健康保險藥價基準填表說明\(一\)綜論](#)

[填表說明\(二\)直接比較分析](#)

[填表說明\(三\)間接比較分析](#)

[填表說明\(四\)新藥申請表格填寫說明-財務衝擊](#)

資料來源：[行政院衛生署中央健康保險局](#)

[2010-11-03 亞太藥品法規協和國際研討會\(APEC Good Regulatory Practice Workshop on Pharmaceuticals\)會議](#)

[2010-11-03 組織工程暨再生醫學國際研討會](#)

[2010-11-12 台灣臨床研究倫理審查學會年會-倫理安全與創新研究](#)