

出國報告（出國類別：國際會議）

2011 亞太經合會多區域臨床試驗東京研討會出國報告

(2011 APEC Multi-Regional Clinical Trials Tokyo Workshop –
Highlight Japan, Korea, China Tripartite Symposium)

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：葉宏一 技正；楊喻帆 助理研究員

派赴國家：日本

出國期間：2011.10.31-2011.11.3

報告日期：2011.11.16

摘要

臨床試驗是藥品上市前最重要的一個環節，是影響藥品能否上市的關鍵，過去由於新藥多由歐美國家開發，臨床試驗主要執行地點亦大多選擇歐美地區，但亞太地區與歐美地區人種與疾病特性畢竟有所不同，隨著亞太地區的崛起，由亞太地區國家共同發展適合亞太族群的藥品已逐漸受到重視，APEC (Asia-Pacific Economic Cooperation)即自 2009 年起，每年辦理多區域臨床試驗合作研討會，希望促成亞太地區各經濟體間臨床試驗之合作。

本次研討會包含大陸、日、韓三方局司長會議、亞太區於全球發展重要性、臨床試驗設計、癌症案例討論等議題，充分討論亞裔人種應共同致力於臨床試驗之合作，以互相接受對方臨床試驗結果為手段，促成專為亞裔人口研發之藥品上市，以增進亞裔種族的健康利益，同時，考量各國間文化、用藥習慣、疾病流行病學及種族的可能差異，仍應藉由上市後風險管理措施，確保用藥者之用藥安全。

關鍵字: APEC、MRCT、臨床試驗、多國多中心試驗、跨國臨床試驗、上市後風險管理

目次

- 目的 p.3
- 過程 p.4
- 心得與建議事項 p.9
- 附件

本次會議議程

本次會議簡報內容

照片

目的

臨床試驗是新藥物上市前必經的過程，且是決定一個藥品是否得以上市的關鍵，因此攸關製藥產業的發展及民眾的健康權益。我國臨床試驗經多年努力，至今每年約有 200 餘件臨床試驗申請案，且因執行能力與品質深獲國際肯定，臨床試驗案件中，多達 7 成爲多國多中心試驗，爲因應國際化趨勢及大陸崛起，加強對於國際性及區域性臨床試驗發展方向的掌握，對我國製藥相關產業之發展及其管理具有迫切必要性。

APEC Harmonization Center 爲促進亞太地區(以大陸、日、韓三方爲主軸)臨床試驗合作，於 2009 年起，每年與亞太地區國家合作，舉辦 multi-regional clinical trials (MRCT) Workshop，針對臨床試驗合作、規劃、共識建立等相關事宜進行討論，會中並邀請美國 FDA (Food & Drug Administration)及歐洲 EMA (European Medicines Agency)講者分享臨床試驗管理或合作相關建議，歷年均吸引包括 APEC 會員國代表、臨床試驗主管機關相關人員及相關製藥業者參與，我國身爲 APEC 之一員，國內臨床試驗發展亦具相當國際競爭力，爲避免被排除於區域臨床試驗發展之外，我國需藉由積極參與此類國際會議及研討會，與國際友人互動，爭取我國能見度及國際友人的支持與肯定，並藉此了解區域臨床試驗發展重點及方向，以做爲國內相關管理之參考依據。

本次大會包含大陸、日、韓三方合作之局司長會議結果報告、亞太地區對於國際發展的重要性、試驗設計、癌症個案討論等主題，可藉此了解區域內各國在臨床試驗領域上合作之情況及特色疾病領域的研發新知，對本局在政策規劃、兩岸醫藥合作、國內臨床試驗管理上均有相當助益。

過程

- 100年10月31日 抵達東京
- 100年11月1日 APEC MRCT Tokyo Workshop 第一天

(一) 三方司長會議內容簡報-主管機關

大陸、日、韓三方體認亞太地區臨床試驗合作於全球競爭力之重要性，於 2007 年起籌備三方合作事宜，並於 2008 年起每年舉辦局司長會議，討論三方臨床試驗合作事宜，並於 2009 年起，合併 APEC MRCT Workshop，每年輪流於各國進行合作討論會議，三方合作中，分別由日本負責研究大陸、日、韓三國種族差異性、韓國負責比較三國法規差異性、大陸負責研擬區域性臨床試驗指導原則。

本次大會由日本厚生省 Naoyuki Yasuda 處長首先報告大陸、日、韓三國藥品藥物動力學特性比較試驗之期中報告結果，試驗中選擇幾種已上市藥品進行藥動學分析，收集三國資料進行比較，初步發現三國受試者藥動學特性在控制的外在變因之試驗環境下，藥動學參數沒有顯著差異，但受試者本身基因多型性仍對於藥品藥動學特性有影響。

本部分第二位講者為韓國 KFDA (Korea Food and Drug Administration) Sun Hee Lee 處長，報告三方在臨床試驗申請及查驗登記相關規定比較，主要提及大陸在臨床試驗申請部分，審查時間顯著高於日、韓兩國，需時 105-115 天、倫理委員會只能在主管機關核准後才能開始審查、申請臨床試驗需檢送臨床試驗前試驗、先前臨床試驗、化學製造控制相關完整報告，相較於日韓僅需摘要，將會讓廠商需準備更多資料、對照品之選用僅能使用大陸已上市之產品，及查驗登記所使用之臨床試驗，大陸地區受試者需達一定對數等問題，對於廠商在邀請大陸參與跨國臨床試驗上有很大的阻礙；而在

查驗登記方面，也不像日、韓兩國可使用 GLP (Good Laboratory Practice) 認證取代 GLP 查核、審查報告也不公開，故不論在臨床試驗執行申請上或查驗登記上，大陸對於製藥產業的發展均造成較高的障礙。除三方法規制度比較外，李處長也建議三方應就 GCP (Good Clinical Practice) 查核部分，應進一步了解彼此 GCP 查核情況及重點，以作為三方臨床試驗合作之參考。

本部分第三位講者則由大陸國家食品藥品監督管理局張偉司長報告大陸臨床試驗情況及區域性臨床試驗指導原則研擬情形，主要強調區域合作之重要性及大陸近年在跨國臨床試驗的參與，依據張司長所述，2009 年大陸共有 132 件多國多中心試驗獲准執行，2010 年共有 32 個全新藥物進入臨床試驗及 158 件多國多中心試驗獲准執行；此外，也強調因各國間醫療處置、文化及流行病學的差異仍可能影響藥物的使用，故即使日本研究之期中報告發現藥品於三國受試者藥動學參數無顯著差異，原則上仍不會將日、韓受試者納入查驗登記所需受試者對數的統計中，不過，對於有迫切需求的藥物，亞裔受試者資料仍可當作重要參考資料給予查驗登記；另有關大陸、日、韓區域性臨床試驗指導原則部分，目前仍在草擬階段，將會先完成概念文件，張司長指出，該指導原則主要針對新化學藥物及新生物技術藥物(但不包含疫苗)，將承繼 ICH (International Conference on Harmonization) E5 及全球化趨勢，以逐步達到大陸、日、韓三方臨床試驗資料互相接受承認為目標，並期待三方對臨床試驗審查及倫理委員會審查的交流、交換或互相承認，與我國 2010 年與陸方簽訂之「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」中醫藥品安全管理及研發部分具有類似的概念。

(二) 三方局司長會議內容簡報-種族因素研究

繼上午三方主管機關報告後，下午由三國進行藥品代謝族群研究的研究者進行報告，研究包括亞裔受試者與高加索人種藥品藥動學參數的比較及各

種藥品代謝酵素不同基因型對於藥品代謝之影響，均發現代謝酵素的基因多型性對於各國受試者使用藥品之藥動參數有重要影響。

(三) 亞太地區於全球發展之重要性

由於區域臨床試驗合作除影響主管機關以外，對製藥產業亦有重大影響，故本日最後一個部分，主辦單位邀請包括 PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)、EMA 等管理機構及輝瑞、阿斯泰來、禮來等藥商就亞太地區重要性進行報告。

藥商部分表示，業界目前在亞太區遭遇到幾個困境，包括缺乏法規協同化、臨床試驗中心收案前行政流程冗長(如審查太慢)、對部分臨床試驗執行的限制、廠商諮詢管道不足、GCP 落實程度不一、審查較缺乏透明度等，建議可藉由藥物基因學研究，克服世界各國族群差異性、加強廠商與主管機關的合作與協調、改善亞太各國間法規歧異性，期能達到亞太區(甚至全球)受試者資料共通性，以協助藥商的全球性發展，加速新藥物於亞太地區的上市並嘉惠地區內之病患。

管理機構部分則表示，在目前多國多中心試驗中，亞太區受試者比例雖相對於歐美地區仍較少，但正在逐年增加中，亞太區臨床試驗資料也在藥品查驗登記中扮演越來越重要的角色，如何應用歐美先進的藥品技術，加強亞太地區的研究，如針對亞太地區特殊疾病及加速藥品進入亞太地區，以增進地區內病患權益，實為重要課題，然而，歐美與亞太地區藥品使用劑量的差異及藥品不良反應發生率在臨床試驗及查驗登記中仍應為重要的考量因素。

➤ 100 年 11 月 2 日 APEC MRCT Tokyo Workshop 第二天

(一) 試驗設計

本日第一個主題是討論試驗設計，此部分以統計學家為主，分別討論試

驗安全性、有效性的控管及試驗受試者數量的估計。

其中第一位講者即是探討試驗安全性、有效性的控管，內容中提及，隨科技發展，藥品治療已逐漸邁向個人化醫療，藉由統計方法即可能協助尋找可能影響療效的因子，使最有可能因藥品受益的族群才被納入成為受試者，另統計方法亦可協助試驗中的 independent data monitoring committee (IDMC) 對於受試者安全性進行保護，並適時提供建議給試驗贊助者，修正收納受試者族群。

此部分另三位講者則主要針對各區域所需受試者人數進行討論，其中美國 CDER (Center for Drug Evaluation and Research) 的 James Hung 處長提到，當一個跨國試驗中，各區域收納受試者人數若相差太大，可能因機率因素，而出現其中一個區域試驗結果與全試驗結果相反，對於跨國試驗應用於查驗登記上，有很大的影響，如要避免此一現象，需在各區域間平均分配受試者人數，且各區域受試者人數均需達一定比例，然而，由於區域界線難以明確劃分，且若各區域均需相當人數，則整體臨床試驗所需試驗人數將大幅增加；日本 PMDA Yuki Ando 也表示，日本雖規定查驗登記需相當日本受試者人數，但此一人數規範仍可由廠商與主管機關協調，且跨國試驗本來就比較有不足以判定區域使用特性的問題，因此，加強上市後風險管理機制，是在臨床試驗國際化潮流下，極為重要的一項工作。GSK 藥廠則表示，對廠商的角度來說，不希望各國家強行限定查驗登記所需本國受試者數，而是採納相近區域受試者資料做為區域內共通的臨床試驗資料。

(二) 癌症試驗個案討論

本部分以癌症臨床試驗個案討論為主，講者分別引用幾個癌症用藥，包括 gefitinib、crizotinib、afatinib 在亞太地區臨床試驗經驗，並說明亞太地區與其他地區藥品療效的差異及癌症流行病學的差異，建議針對亞太地區特殊

的癌症，利用亞太地區的資源及專業人力，區域性共同發展癌症藥物，嘉惠病患。

本部分最後一位講者為我國楊志新醫師，本次大會主要報告者均來自大陸、日、韓三方，惟有楊醫師代表我國於大會中發言，其簡報中涵蓋我國臨床試驗執行及法規管理情況、於跨國試驗的參與、與大陸、日、韓合作的試驗案件數，及在癌症領域研究的成就等，充分讓與會者了解我國臨床試驗實力。

(三) 綜合討論

此部分主要由在場日本藥商提問，主要均是希望大陸可採認日、韓受試者資料作為查驗登記之用，並希望三方審查互相承認，惟陸方表示，建議現階段仍以收納各國所需本國受試者人數為主，如要採計彼此受試者人數，需檢附充分資料佐證後，再做為參考。

➤ 100年11月3日返國

心得與建議事項

本次會議主要以建立大陸、日、韓三方合作為主要目標，會議中可看出日、韓兩國對與大陸合作熱切期盼，會中亦有許多日方藥商代表不斷提出希望大陸接受日、韓臨床試驗結果，將日、韓受試者人數計入大陸新藥查驗登記所需受試者對數中，足見日、韓兩國除期盼藉由三方合作以提升國際競爭力外，亦十分重視大陸廣大的藥物市場。近年來，大陸市場早已吸引全球各大產業的矚目，各大跨國藥商亦陸續進駐大陸設置研發中心，大陸已成為製藥產業立足亞太區不能欠缺的一環，我國亦於 2010 年與大陸簽訂「兩岸醫藥衛生合作協議」，並持續積極與陸方洽談合作事宜；面對世界各國及亞太地區其他國家的競爭，我國應把握快速的臨床試驗審查效率、執行臨床試驗經驗豐富的醫學中心及教學醫院、相近的語言文化及種族等優勢，於各種競爭中脫穎而出，以下分為我國及兩岸合作提出幾點建議：

➤ 我國

維持快速的臨床試驗主管機關及倫理委員會審查效率，提高臨床試驗合約簽訂效率，加速臨床試驗中心的行政流程，以在國際競爭性收案中有較佳表現，爭取更多多國臨床試驗至台進行。

➤ 兩岸合作

1. 考量族群及文化相似性，我國較日韓兩國更有優勢，應持續爭取我國臨床試驗人數計入大陸新藥查驗登記所需受試者對數。
2. 持續增進兩岸間法規制度的了解，並積極尋求共識，以逐步降低兩岸間法規障礙為目標。
3. 增進兩岸對於 GCP 查核重點及落實程度，以確保臨床試驗的可靠性及合倫理性，以作為未來減少兩岸重複試驗之基礎。

另在國際合作事宜上，由於本次為大陸、日、韓臨床試驗合作為會議主軸，我國僅有楊志新醫師於大會中發表意見，但就臨床試驗實力上，我國不論多國多中心試驗數、審查時效、臨床試驗執行經驗、與國際法規之接軌上均毫不遜色於大陸、日、韓三國，理應不該被排除於國際合作之外，因此，我國應持續爭取參與 ICH、APEC 等國際會議與研討會，並爭取辦理國際研討會或會議的機會，增加曝光率及能見度，藉由會中與國際友人溝通，以增進國際友人對我國之瞭解與支持，期能於製藥產業相關國際舞台持續佔有一席之地；此外，本次會議中，我國楊志新醫師於第五部分個案報告中，受邀簡報台灣癌症多國多中心臨床試驗，報告中充分展現我國於臨床試驗領域之優異表現；為增進國際間對我國臨床試驗能力之了解與肯定，我國應積極培養具潛力之試驗主持人，就我國特殊疾病或優勢領域，如癌症、肝炎等領域之研究加強扶植，期能培養出更多國際級的試驗主持人，為我國於國際間發聲。

非常感謝外交部與局內長官給職機會參與本次於東京舉辦之 APEC MRCT Workshop，讓職得以了解其他國家臨床試驗發展情況，及許多臨床試驗相關新知。亞太地區國家除我國及大陸、日、韓三國外，近年來，包括馬來西亞、新加坡、泰國等也都積極參與臨床試驗，各個亞太地區國家間，彼此既是國際競爭的盟友，也是區域內的競爭者，尤其面對大陸這個全世界都極為重視的市場，爭取與大陸的合作機會更是競爭激烈，我國已搶先與大陸簽訂「兩岸醫藥衛生合作協議」，但面對大陸、日、韓三方區域性臨床試驗指導原則的草擬，我國應更積極與陸方洽接臨床試驗合作事宜，並把握審查、臨床試驗中心、法規、文化種族等優勢，爭取更多跨國臨床試驗來台執行，以保有我國製藥產業之競爭力並在國際舞台上佔有不可或缺的一席之地。