

出國報告（出國類別：開會）

第二屆臨床研究質量學術研討會暨 中國新藥 **ND50** 圓桌論壇出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：黃玟甄專員

派赴國家：中國大陸北京

出國期間：104年12月3日至12月5日

報告日期：105年1月

摘要

中國醫藥質量管理協會(China Quality Association for Pharmaceuticals, 簡稱 CQAP) 為一個於 1989 年成立, 致力於推動大陸醫藥質量與管理事業發展的科學性技術社團組織, 作為大陸政府與醫藥企業間聯繫的橋樑。鑒於大陸食品藥品監督管理總局 (China Food and Drug Administration, 簡稱 CFDA) 自 2015 年 7 月 22 日起陸續發布「開展藥物臨床試驗資料自查核查工作」公告、8 月 18 日大陸國務院發布第 44 號公告「關於改革藥品醫療器械審評審批制度的意見」等一系列重大藥品審評審批制度改革措施, 故中國醫藥質量管理協會於 2015 年 12 月 4 日至 5 日在中國大陸北京江西大酒店舉辦「第二屆臨床研究質量學術研討會暨中國新藥 50 ND50 圓桌論壇」。

本次會議主題圍繞著臨床試驗數據的「科學、真實、完整」三大精神, 就新藥臨床研究趨勢、臨床試驗審核查驗案例解析、臨床數據的完整性評價、審評審批制度改革下的新藥研發戰略等主題進行研討, 與會對象主要為大陸醫藥研發企業代表、醫療機構代表以及從事藥物臨床試驗研究的受託研究機構(contract research organization, CRO)代表。透過本次研討會之參與, 可以發現到目前中國大陸藥品臨床試驗的管理與執行品質尚有不少待改善的空間, 但也見識到大陸改革問題的決心與魄力, 不論是從上到下, 或是實際從業人員, 從瞭解、發掘問題的所在, 正面面對問題並設法解決, 在面臨大陸逐步改善臨床試驗質量之過程中, 我國也應思考如何維持, 甚至進一步提升我國臨床試驗之品質, 以保持我國新藥研發之競爭優勢, 讓民眾有機會得以早日接觸使用新藥。

目次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	4
一、行程表.....	4
二、會議內容摘要.....	5
參、心得及建議.....	9
肆、附件：議程.....	11

壹、目的

本次「第二屆臨床研究質量學術研討會暨中國新藥 50ND50 圓桌論壇」係由中國醫藥質量管理協會(China Quality Association for Pharmaceuticals，簡稱 CQAP)所舉辦的一場研討會，中國醫藥質量管理協會為一個於 1989 年成立，致力於推動大陸醫藥質量與管理事業發展的科學性技術社團組織。本次研討會的目的主要係因應大陸食品藥品監督管理總局(China Food and Drug Administration，簡稱 CFDA)自 2015 年 7 月 22 日起開展了一場迄今最為嚴格的藥物臨床試驗資料自查核查工作，而同年 8 月 18 日由大陸國務院發布了一項重大的第 44 號公告：關於改革藥品醫療器械審評批制度的意見，對大陸整體新藥審查及學名藥審查制度提出了全面性的改革目標，CQAP 希望藉由研討會的召開，邀請相關專家學者一同研討，推動大陸藥物臨床試驗質量向科學、真實、完整大步邁進。

鑑於大陸近期積極推動多項與新藥審查制度及臨床試驗改革之措施，其整體的審查制度改革方向對於台灣本身藥政管理及藥品產業研發具一定之影響及衝擊，因此由本署派員與會，希望透過參與研討會蒐集、瞭解大陸產官學界目前對其新藥改革政策的看法及實際實施之細節，以利我方能夠及早因應。

貳、過程

一、行程表

日期	行程
12 月 3 日	下午：桃園機場啟程至北京
12 月 4 日	第二屆臨床研究質量學術研討會暨中國新藥 50ND50 圓桌論壇
12 月 5 日	第二屆臨床研究質量學術研討會暨中國新藥 50ND50 圓桌論壇
	晚上：返程

二、會議內容摘要

本次會議主題圍繞著臨床試驗數據的「科學、真實、完整」三大精神，由主辦單位邀請產業界及藥物臨床試驗機構等相關專家，就臨床新藥研究趨勢、臨床試驗審核查驗案例解析、臨床數據的完整性評價、審評審批制度改革下的新藥研發戰略等主題進行研討。與會對象以大陸醫藥研發企業代表、醫療機構代表以及從事藥物臨床試驗研究的受託研究機構(contract research organization, CRO)代表為主。其中，較為可惜的是本次與會的重點在於原訂議程中幾項邀請大陸官方代表演講之議題，惟因故而取消，故無法從本次會議獲知大陸官方最新的想法，研討會講述內容僅能代表大陸學者及業者之觀點。以下簡述研討會各議題內容摘要：

一、Development and Management New Trends of Global Clinical Research

簡介 ICH E6 GCP Guideline 之更新，共有 26 處更新，包括在名詞定義部分、試驗主持人職責部分、試驗數據要求由 ALCOA 原則（Attributable 可歸因性、Legible 易讀性、Contemporaneous 同時性、Original 原始性及 Accurate 準確性）提升至 ALCOAC 原則（Completeness 完整性）、及在電腦系統驗證和電子紀錄部分，目前公開徵求意見至 2016 年 1 月 31 日，待正式生效後，未來試驗研究人員就必須依照新的 Guideline 來執行試驗。此外，簡介 Quality by Design (QbD) 的概念，QbD 運用在藥廠製造藥品已不算新的概念，如今更推廣應用至臨床試驗及 Pharmacovigilance，在 QbD 的思維下，一個好的臨床試驗計畫書的設計就是試驗數據品質管理的重要關鍵，愈顯重要。總結，試驗品質管理的最終目標在於確保試驗受試者之安全、權益、福祉及試驗數據的完整性，講者認為臨床試驗不需要 perfect data，只需要 accurate and good data 可以用來預測試驗結果，避免試驗數據的不正確造成錯誤的決定，損害病人用藥安全。

二、心血管創新藥物臨床試驗評價問題與思考

講者介紹解決重大慢性病問題是中國大陸中長期科技發展規劃綱要和醫藥衛生科技發展規劃中的主要戰略目標和優先發展領域之一，其中心腦血管疾病即是一項影響民計民生的重大疾病，也是中國大陸十二五及十三五規劃的重點項目之一。中國大陸每年

約有 350 萬人死於心血管疾病，佔總死亡原因的 41%，位居大陸死因排名第一位，目前估計全大陸心血管患者約有 2.9 億，其中高血壓 2.66 億，腦中風至少 700 萬，心肌梗塞 250 萬，心衰竭 250 萬，肺心病 500 萬，風心病 250 萬，先天性心臟病 200 萬人，且持續上升。張副院長指出目前在大陸心血管領域尚未攻克的一些難題，包括大陸民眾血脂異常比率仍高、高血壓防治三率低、心衰竭治療手段有限且療效有限、肺動脈高壓預後極差等，並提出對大陸心血管創制新藥發展方向的建議：臨床需求是新藥創制的原動力及發展方向，會中介紹了幾項成功的心血管新藥研發案例：Entresto（ARB-NEP 雙重抑制劑）、Alirocumab 及 Evolocumab (PCSK9 抑制劑)，其他建議包括：研發可靠的 Biomarker，對疾病更深刻的瞭解、量化差異，國際多中心試驗應注重種族差異問題、重視大陸患者亞群分析結果等。

三、精準醫療與臨床研究

簡介何謂精準醫學(Precision Medicine)：根據個體基因特徵、環境和生活習慣進行疾病干預以及治療的最佳方法。2015 年 1 月美國歐巴馬總統在國情咨文演講中提出「精準醫學計畫 (Precision Medicine Initiative)」，計畫投入 2.15 億美元，透過推動利用個人化基因資訊的疾病治療，突破醫學發展，短期計畫將聚焦腫瘤，投入藥物研發、綜合治療、藥物耐受研究，長期計畫則是創建健康大數據庫（建置超過 100 萬名志願者相關基因數據、生物樣本、生活資訊和健康資訊---用作健康管理）。安貞醫院在 2014 年 12 月起正式提供精準藥學服務，透過個體化基因檢測服務，提供病患個體化的治療用藥策略，包括選擇不同用藥、調整藥物劑量、預測藥物風險，藉由精準藥學服務提高醫療的準確性，同時降低不合理的醫療和藥費支出。而藥物基因體學研究在發現新藥靶點及新藥研發過程中也是越來越重要，提供臨床試驗更多預見性資訊，提高新藥研發之成功率。

四、互動對話及中國新藥 ND50 圓桌論壇

此部分係以座談方式進行，邀請所有與會的大陸學界、業界代表踴躍發表其對於近期大陸官方全面啟動臨床試驗自查核查工作、推動藥物審評審批制度改革之想法與建言。與會的業者雖然對於大陸官方目前大規模且嚴格地展開臨床試驗核查工作感到憂心

和陣痛，但是整體而言大多數與會者仍持正面與支持的態度，認為大陸此次改革並非新政，而是做早就該做的事，是走向科學、客觀的審批體系，進一步提升試驗質量水準，是大陸新藥研發的春天。而關於近期很多家製藥企業因為這波臨床試驗自查核工作而主動向 CFDA 提出撤案的事件，與會者也點出了目前大陸臨床試驗待檢討改善的地方，例如：大陸早期只有企業與臨床試驗基地的概念，沒有 CRO、CRA、CRC 的概念，對此部分規範太少；GCP 主體範圍只有機構，未涵蓋全體研究人員；企業相對於試驗機構處於弱勢，試驗主持人不規範，試驗主持人無意願、無熱情參與臨床試驗等等，此次主要是因為大陸執行臨床試驗數據紀錄完整性不夠、有缺陷的問題，絕非刻意造假。

五、藥物臨床試驗機構管理新思路

講者以專家學者觀點來預測未來大陸藥品注冊法規環境可能的變化、大陸藥物臨床試驗機構管理的問題及新思路。其指出目前大陸藥品注冊面臨的問題在於仿製藥過度申報、3 類藥加緊申報、改劑型技術能力不足、創新藥不新、審評變審美疲勞等等，依照大陸國務院的改革思維，未來將以臨床需求為導向，其推測為來化學藥 1 類新藥（未在國內外上市者）會大幅增加，4 類藥（改變已上市銷售鹽類藥物的鹽基）沒有開發利基，將轉為開發改良型新藥，至於新 3 類藥（已在國外上市尚未在大陸上市者）將歸為仿製藥，按新藥臨床要求，但給予仿製藥待遇，惟目前此部分尚無法確定。對於藥物臨床試驗機構管理部分，其建議大陸政府應該取消藥物臨床試驗機構資格認證之規定，應由試驗委託者自行承擔選擇試驗機構之責任，而大陸政府不需替試驗委託者做選擇，機構本身則建議應淡化機構之概念，強化臨床試驗研究中心功能，提供服務人員、資源，向試驗項目收取費用，同時承擔相應責任，此外應加強試驗藥局及 CRC 隊伍之建設。

六、藥品注冊現場考核的常見問題

講者以其多年擔任藥物臨床試驗機構管理者之經驗，分享過去在醫院中常見的臨床試驗缺失，舉例如下：

機構面：機構主任/副主任、機構日常操作人員藥物臨床試驗技術、GCP 知識欠佳；管理條例、SOP 未增補更新；無質量控制人員或質控不力；報告不審核/不認真審核即蓋

章；試驗資料未及時歸檔/檔案管理不到位。

IRB 面：審查欠嚴格，流於形式；追蹤審查缺如/不全，或由機構代辦。

申辦者/CRO：不能負責監管試驗全過程；監查員主要充當聯絡員，監查不到位，甚至代行 CRC/PI 職能；不召開研究者會議、盲態審核/數據管理會；不遵照注冊管理辦法設計方案，只追求速度；報告結論誇大療效/安全性。

研究者：PI 不參與/不熟悉方案；不認真/不及時填寫 CRF，不簽字；CRF 填寫錯誤，修改錯誤；試驗相關檢查單據不及時核查、簽字；醫療病歷中無試驗相關記載；丟失試驗文件；違背方案、發錯試驗用藥。

七、生物等效性試驗現存問題及實施規範

講者分享過去在協助查核 BE 試驗時常發現的問題與缺失，並說明本次大陸 7 月 22 日臨床試驗自查核查工作公告中第一批清查的對象即是針對大陸執行的 BE 試驗，查核重點主要圍繞著試驗的真實性及完整性，目前還沒有針對準確性查核，結果顯示部分案件存在著程度不等的數據不真實及不完整的問題。講者從大陸 BE 試驗藥物、受試者管理、篩選過程、原始病歷、生物樣本、違背方案、方法學驗證、生物樣本檢測、原始紀錄及數據管理等多個方面分享過去查核發生過的問題案例，總體而言曾經發生過較嚴重的問題包括：偽造-試驗藥物、受試者、生物樣本；試驗過程不能溯源；生物樣本軌跡無法追溯；隨意修改、刪除、挑選數據及圖譜；原始紀錄不詳實（漏報 AE/SAE、檢測紀錄不實）等，講者並提出其認為當前大陸相關行業亟需的部分，包括：建置體系較為完善的臨床試驗、生物分析機構；I 期臨床試驗資格認定、生物分析實驗室資格認定；實效的臨床試驗人員培訓；專業的稽查人員；及量化生物分析實驗室檢測能力的認證評價工作。

八、臨床試驗用藥的流程化管理及案例

簡介大陸現行法規對臨床試驗用藥的管理要求、臨床試驗機構對試驗用藥的管理要求、試驗用藥管理人員的資質、授權和培訓，及試驗用藥管理流程。試驗用藥管理的法規要求主要規範於大陸 GCP 第十章及藥品注冊管理辦法第三章。目前大陸試驗

機構與我國醫院臨床試驗用藥管理模式不盡相同，大陸主要仍是由藥物臨床試驗機構中各個專業自行管理試驗用藥，雖然機構中有設置機構藥庫及藥物管理人員，但主要只負責初始接收試驗用藥，其後即轉至各專業中儲存及發放，而我國則是要求醫院設置臨床試驗藥局，由專責藥師負責臨床試驗用藥管理及發放。雖管理模式不同，但對試驗用藥管理著重之重點原則是相同的，包括試驗用藥接收、溫度保存、批號/規格/效期/數量、發放、使用、用藥紀錄、回收、退回、銷毀等。

九、虛擬人群的構建與新藥研發

講者介紹其所在進行的研究，主要是運用相關中國人群系統生物學參數來構建虛擬人群模型，目的希望克服傳統 PK 房室無生理意義的缺陷，使得 PBPK/PD 模型的方法應用在將動物建立的模型數據外推至人體，並在不同種族人群間進行外推，促進臨床藥理學研究的發展。

十、FDA 新藥審評趨勢及對我們的啟示

介紹美國特殊審查管道：Fast Track、Breakthrough Therapy、Accelerated Approval、Priority Review、對孤兒藥的定義及鼓勵政策，講者指出美國 FDA 審查政策強調滿足未被滿足的臨床需求，以及與現有治療藥物的優越性，對於 me-too 藥物不鼓勵，而美國 FDA 為鼓勵新藥開發，引入 Breakthrough Therapy 管道，早期介入的力度加大，也會力圖保持美國在新藥首次上市領先地位。大陸目前也有幾個新藥研發案例在美國持續發展中，顯示中國大陸新藥研發實力不弱，講者期盼在大陸官方的藥物審評審批改革政策導向下，在 2018 年以後大陸的審評通道也能向美國一樣變成是條高速公路。此外，與前面講者相同的，講者也再次提出精準醫學在未來醫療應用的重要性，除了美國外，中國大陸在 2015 年 3 月，由科技部召開了第一次精準醫學戰略專家會議，預計在今明兩年啟動大陸精準醫療計畫，在 2030 年前由中央、企業和地方投入 600 億元發展精準醫學。

參、心得及建議

一、 透過參與本次研討會及與會者之座談，可以感受到目前中國大陸藥品臨床試驗及

生物相等性試驗之管理與執行品質尚有不少亟待改進的空間，仍普遍存在著不夠嚴謹、試驗數據完整性不足的問題，相較之下，台灣的臨床試驗環境及試驗研究人員對於 GCP 之認知已經相當成熟，執行品質具備國際水準，在國際上仍存在著一定的臨床試驗競爭優勢，可是也不難見識到大陸改革問題的決心與魄力，建議我國也應思考如何維持，甚至進一步提升我國臨床試驗之品質，以保持我國新藥研發之競爭優勢，吸引藥商來台執行臨床試驗，建議可以朝我國現在尚待精進的部分著手，例如：研究護士/研究助理專業人才的培訓及人才的留任、電腦化系統驗證及電子化系統使用環境建設之強化等。

- 二、 本次會議座談過程中，有業者分享了其長期從事品質管理工作的經驗，QA 的最終目的不在於發現問題，而是在於解決問題，對於有問題處應尋找其 root cause，並施行預防及矯正措施。
- 三、 由大陸 CFDA 自 2015 年 7 月 22 日起所開展的，被陸方各界普遍認為迄今最為嚴格的藥物臨床試驗資料自查核查工作，並且嚴正的公布違規內容及相關違規企業和研究機構名單的措施來看，可以深切感受大陸對於臨床試驗品質根本改革的重視與決心，儘管如此大動作之作為可能在短期內會造成各界對於大陸試驗質量的負面觀感，但其仍舊是採取了相當嚴厲的改革手段，希望從新藥研發的源頭加強確保藥品的安全性及有效性，本次研討會之與會者多數亦預期在陣痛期過後，大陸整體臨床試驗行業之發展應會有大躍進，對於大陸勇於正視面對問題的作法及決心值得我方借鏡與學習，建議我國也可以思考建立公開臨床試驗違規黑名單的機制，以收警示與教育之效。
- 四、 參加本次研討會較為遺憾的是未能從中獲知大陸官方現行的觀點與政策實施細節，建議未來在評估派員出國前可以再仔細確認最終會議議程，以達更佳之出國成效。

肆、附件

研討會議程：

2015 年 12 月 4 日 (五)

時間	主題	演講嘉賓
14:00-14:05	大會主席致詞	
14:05-15:05	真實是中國藥物創新之寶	饒毅 中國生物學家
15:05-15:35	Development and Management New Trends of Global Clinical Research	Dr. Beat 瑞士 Widler Widler & Schiemann AG 公司
15:35-16:05	心血管創新藥物臨床試驗評價問題與思考	張抒揚 協和醫院副院長
16:05-16:30	茶歇	
16:30-17:00	精準醫療與臨床研究	林陽 安貞醫院機構辦公室主任 藥事部主任
17:00-18:00	互動對話 主題：藥品新政與企業研發戰略	邵蓉 中國藥科大學研究生院常務副院長 宋瑞霖 中國藥促會執行會長 魯先平 微芯生物總裁 劉頤 第一三共開發部總經理 邵穎 復星醫藥副總裁兼研發中心主任 鄭強 北大藥物信息與工程研究中心主任 胡邵京 貝達藥業首席化學家 劉軍鋒 健民藥業集團副總裁
20:00-22:00	中國新藥 ND50 圓桌論壇	

2015 年 12 月 5 日 (六) 分會場：臨床試驗審核查驗案例解析

時間	主題	演講嘉賓
9:05-9:40	藥物臨床試驗機構管理新思路	崔一民 北京大學第一醫院藥學部主任
9:40-10:20	藥品注冊現場考核的常見問題	單淵東 北京協和醫院教授
10:20-10:55	生物等效性試驗現存問題及實施規範	李可欣 衛生部北京醫院藥學部
10:55-11:30	試驗用藥的流程化管理及案例	孔小紅 南京市第一醫院機構辦公室主任
11:30-12:00	互動對話 主題：臨床試驗自查核查相關真實性問題的解讀	蔣燕敏 賽諾菲中國研發中心質量營運負責人 李可欣 衛生部北京醫院藥學部魯 王天助 潤東醫藥副總裁 解琴 原 SFDA 藥品認證中心檢查員

2015 年 12 月 5 日 (六) 分會場：審評審批制度改革下的新藥研發戰略

時間	主題	演講嘉賓
14:05-14:40	本土藥企的創新戰略-HCV 新藥研發介紹	歌禮藥業
14:40-15:10	虛擬人群的構建與新藥研發	胡蓓 協和醫院臨床藥理中心
15:10-15:20	茶歇	
15:20-15:55	FDA 新藥審評趨勢及對我們的啟示	龔兆龍 思路迪總經理，原 FDA 資深審查專家
15:55-17:00	互動對話	