

出國報告(出國類別：出席研討會)

參加 APEC 多區域臨床試驗卓越法規科學中心
杜克-新加坡國立大學聯合醫學院(Duke-NUS)

研討會出國報告

APEC CENTRE OF EXCELLENCE
Center of Regulatory Excellence (CoRE)@
Duke-NUS Medical School
MULTI-REGIONAL CLINICAL TRIALS
WORKSHOP

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林邦德副研究員

派赴國家：新加坡

出國期間：105 年 2 月 29 日 至 105 年 3 月 5 日

報告日期：105 年 4 月

壹、 摘要

近年來藥物發展趨向全球化，藥物上市前臨床試驗為重要的一個環節，係驗證新藥之安全及療效與決定是能否上市的關鍵。新藥過去多由歐美國家開發，大多選擇歐美地區執行臨床試驗，惟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，以多區域臨床試驗 Multi-regional clinical trials (MRCT)來確認藥品療效及安全性試驗逐年在增加。亞洲太平洋經濟合作組織 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，其目標為促成 APEC 區域各經濟體間衛生主管機關有關 MRCT 之合作及透過 MRCT 驗證創新治療藥物並降低區域內關於這些藥物的上市前之法規及行政管理等負擔。

新加坡以(美國)杜克-新加坡國立大學聯合醫學院(Duke-NUS)提出計畫申請試辦 MRCT 卓越中心(Center of Excellence, COE)，於 2013 年獲 APEC 經費支助成立，再於 2014 年 3 月 17-19 日舉行先導訓練，2015 年 1 月起正式運作。MRCT-COE 因有學界參與，被視為未來 APEC 生命科學創新論壇(Life Science Innovation Forum, LSIF)-法規調和指導委員會會議(Regulatory Harmonization Steering Committee, RHSC) 擴大延攬學界參與之典範。本次為第二次試辦，邀請各會員體相關主管機關人員參加訓練，訓練重點為 MRCT 觀念及其審查重點考量(ICH 規範 E6、E8、E9 及 E10 等)與如何判定 GCP 查核及 ADR 報告等之重大缺失等實務，並有案例分組討論，讓各會員體相主管機關代表交流 MRCT 之經驗。期能提升人員法規科學之際能，以促成 APEC 區域 MRCT 之合作與法規協和化。

關鍵字: 亞洲太平洋經濟合作組織(APEC)、多區域臨床試驗(MRCT)、藥品優良臨床試驗規範 GCP)、ICH E6 藥品優良臨床試驗規範、ICH E8 臨床試驗一般性原則、ICH E9 臨床試驗統計指導原則、ICH E10 臨床試驗統計指導原則、ADR 藥物不良反應

目次

壹、 摘要.....	2
貳、 目的.....	4
參、 過程紀要.....	5
肆、 心得與建議事項.....	21
伍、 工作照片.....	23
附件.....	24

貳、 目的

有關 APEC 多區域臨床試驗(MRCT)/優良臨床規範查核(GCP Inspection)之先導計畫發展,其目標為促進 APEC 區域的 MRCT 合作,加速創新治療藥物及這些藥物的上市,並降低區域內關於這些藥物的上市前之法規及行政管理等負擔。新加坡之(美國)杜克-新加坡國立大學聯合醫學院(Duke-NUS),於 2013 年申請獲的 APEC 經費支助成立 MRCT 卓越中心(Center of Excellence, COE),於 2014 年 3 月 17-19 日在舉行先導訓練,先導訓練後將依參與學員的問卷調查了解 APEC MRCT COE 未來的訓練需求,籌措種子資金,確認主辦單位及聘請執行長,9-11 月間對外宣布,2015 年 1 月正式運作。

APEC MRCT-COE 因有學界參與,被視為 APEC 生命科學創新論壇(Life Science Innovation Forum, LSIF)-法規調和指導委員會會議(Regulatory Harmonization Steering Committee, RHSC) 未來擴大延攬學界參與之典範。本次為第二次試辦,由新加坡 COE 主辦,日本 PMDA 與泰國 FDA 協辦,邀請美國 FDA 官員及杜克大學-新加坡國立大學聯合醫學院之教授等擔任講師,訓練重點為 MRCT 觀念及其審查重點考量與評估 GCP 查核及 ADR 報告等之重大缺失等。期能增進各會員體主管單位人員之法規科學知識與及能力,並促成 APEC 區域 MRCT 之合作與法規協和化。參加訓練學員包括我國在內共來自 15 個 APEC 經濟體主管機關代表共 36 人,包括中國北京大學 2 位觀察員代表,據悉北京大學於去年申請再成立一個 APEC-MRCT pilot COE,並將於本年度爭取經費主辦 MRCT/GCP 先導性 COE 的教育訓練。

我國身為 APEC 之一員,國內臨床試驗發展亦具相當國際競爭力,為避免被排除於區域臨床試驗發展之外,需積極參與此類國際會議及研討會,與國際友人互動並建立人脈,爭取國際能見度及國際友人的支持與肯定,並隨時了解區域臨床試驗最新發展重點及方向,以做為國內相關管理之參考依據。

參、 過程紀要

時間	行程
2月29日	啟程：台北-新加坡 住宿：Dorset Hotel
3月1日-4日	出席 APEC CENTRE OF EXCELLENCE Center of Regulatory Excellence (CoRE)@ Duke-NUS Medical School - MULTI- REGIONAL CLINICAL TRIALS WORKSHOP 上課地點：杜克-新加坡國立大學聯合醫學院 (Duke-NUS)教室 住宿：Dorset Hotel
3月5日	回程：新加坡-台北

訓練內容 4 天共計 8 個課程(sessions)，詳如附件一，其課程講師及內容摘要如下：

第 1 天(105 年 3 月 1 日)

一、Session One: 多(跨)區域臨床試驗及藥品研發策略 (MRCT and Product Development Strategies)

講師: Dr. Laurie Letvac (Novartis)

題目:藥物臨床試驗趨勢(Trend of Clinical Development for Medicinal Products)

1. 最新的議題與期待-業者之觀點(Current issues and expectations-industry's perspective)

(1) 目前的差異與障礙:

- 對於臨床前及早期臨床試驗(preclinical and early clinical testing)不同的法規；如對於區域上參與第一期臨床試驗，時間上的限制、主要終點(primary endpoint)及次要終點(secondary endpoint) 評估與對照組(Comparators)等
- 對於種族差異在審查上的差異

- 各主管機關很難在一定時間內達成一致的審查結果
 - 對於種族差異上，各主管機關間的規定、審查人力、審查時間的變異性大
 - 需要有審查標準及經驗、訓練及 GCP
2. 解決多(跨)區域臨床試驗與國內藥物研發間的衝突 (Resolving conflicts between MRCT and Domestic Drug Development)
- (1) 支持多(跨)區域臨床試驗的基礎 Basis for supporting MRCT
- 各主管機關多少都會面臨一些不確定性的問題
 - 採用新的科學、統計方法及法規上的創新與彈性有助於 MRCT 的全球性新藥研發
 - 迫切需要的藥品(unmet medical need)及利益/風險比例有助於核准的時間點及上市後所需要收集資料

二、Session Two: 臨床試驗案審查重點及多(跨)區域臨床試驗(Fundamentals of Clinical Assessment and MRCT)

講師: Asst Prof Prof. Bruce Bumett, Duke University

Dr Jelena Berglund, , Duke University

題目:

(一)以整合的方式來做法規決策(Integrated approach to regulatory decision-making)

1. Contribution and integration of decision form
 - (1) 非臨床(動物)試驗的數據資料(Non-clinical data)
 - (2) 人類藥理學；藥動/藥效(Human pharmacology, PK/PD)
2. 銜接性試驗的觀念及目的(Concepts and purpose of bridging studies): ICH (E5)
 - 內在(如遺傳、生理)與外在因素(子)(如文化、環境) (ICH E5 族群因素考量規範-附件 A)
 - 若要評估潛在性區域間的差異，以同時執行的試驗 (如跨區域臨床試驗)所蒐集的資料要比先後執行的試驗(例如主要試驗與銜接試驗)的較能有效的評估到族群差異。一般而言，種族因素是否具臨床關聯性，與藥物本身的特性及所宣稱的適應症息息相關。

- 影響資料外推的因素 (敏感度分析 sensitivity analysis)，除確認銜接試驗患者們是否患有需治療之相同疾病及主要療效確認外，宜執行不同的處理方法的敏感度分析，以確認療效。
臨床試驗或藥動研究模型的評估總是存在著風險；敏感度分析有助於降低此風險。一般而言，如果變數異動時，模型的變化不大，代表模型是可靠的；反之，代表模型可能存在著風險。
3. 多(跨)區務臨床次試驗法規上的考量: 區域間的差異及區域之特別需求(Regulatory considerations for MRCT: Regional Regulatory considerations for MRCT: Regional differences and region - specific requirements)
- (1) "區域"並不局限於亞洲地區("Regional" not limited to Asian region)
 - 隨著藥物發展的全球化，巴西、俄羅斯、印度、中國、南非等金磚五國(BRICS)已經與亞洲/南亞一樣，成為臨床試驗發展的重要區域。
 - (2) 多(跨)區域臨床試驗與各國國內臨床試驗間的差異(Differences between MRCT and domestic study)
 - 各國對於試驗性新藥(investigational new drug)臨床試驗、進出口等申請規定有所不同；若有核定的程序上有顯著的不同時，將使得 MRCT 的執行複雜化
 - (3) 符合不同區域的規定(Meeting the different regional requirements)
 - 鑒於全球性新藥研發有關 MRCT 之需求與重要性，目前 ICH 草擬 ICH E17 因應，預計於 4Q 2016 ~1Q 2017 間完成。
 - 開放業者參加的研討會(Seminar)
- 講師: Dr Michelle Limoli, APEC RHSC Co-Chair
- 題目 1: 多(跨)區域臨床試驗-ICH 關於臨床試驗規範的發展及期待未來能促進最佳臨床試驗的願景 Multi-Regional Clinical Trials – ICH Developments and Future Opportunities Facilitating Best Practices in the Changing Landscape of Clinical Trials
- 如附件二 圖一: APEC 生命科學創新論壇(Life Science Innovation Forum, LSIF)架構

講師: Dr Laurie Letvak, Novartis

題目 2: ICH E17 規範(多(跨)區域臨床試驗計畫/設計的一般原則)之
衝擊-業者之觀點(Impact of the ICH E17 Guideline on MRCT: An
Industry Perspective)

業者提出對於 MRCT 的期望如下:

- 能自良好控管的臨床試驗上產生適當的數據資料，以評估藥物安全及有效性，並能用於擬治療之病患族群
- 足夠臨床試驗的設計，能做核准藥品之利益-風險評估
- 廠商能朝向”理想中”(或接近理想地)依照全球的相關規定同時提出申請查驗登記
- 對於藥品上市後追加資料，廠商、主管機關及其他利益關係團體之間的協議
- 增進大眾醫療上的公平性，使得全球能快速的獲得創新的醫療
- 能花更多的資源和時間在發展新的療效，而不是在其他國家重複的試驗相同的藥品

二、Session Two: 臨床試驗案審查重點及多(跨)區域臨床試驗(Fundamentals of Clinical Assessment and MRCT) (續)

講師: Dr Jelena Berglund, Duke University

題目:

(一)與多(跨)區域臨床試驗相關的通用技術文件及 ICH 規範

[The Common Technical Dossier (CTD) and relevant ICH Guidelines for MRCT-relevant ICH Guidelines for MRCT]

1. 比較歐洲與美國 CTD 格式

(1) 非臨床試驗資料

- 美國及歐盟都採用 ICH 規範
- ICH 技術文件資料第 2.4(摘要)部分應提供有關 M4 (非臨床試驗報告)摘要說明；歐盟會特別要求對於可用的及缺乏的非臨床試驗資料，應有關鍵性的評估
- 對於兒童族群用藥的應有相關的藥毒理試驗
- 美國 FDA 對於作用於神經內科用藥會審查是否會有藥物濫用

的可能，歐盟(EMA)則是依個案而定

- 對於皮膚外用藥品，美國 FDA 可能會追加額外的光照毒性測試

(2) 臨床試驗資料

- 通用技術文件之臨床資料摘要(CTD 模組 2.5):臨床試驗的目的及試驗結果摘要
- 衛生主管機關的審查意見
- 統計分析方法
- 解析國外臨床試驗數據

(二)多(跨)區域臨床試驗的基本資訊(Essential information for MRCT)

1. 流行病學資料 Disease prevalence (epidemiological data)

網路資料蒐尋

- PubMed 美國國立醫學圖書館提供免費的搜尋引擎，提供生物醫學方面的論文搜索以及摘要
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 美國疾病管制中心 <http://www.cdc.gov>
- 歐洲疾病管制及預防中心
<http://vaccine-schedule.euroa.eu/Pages/Scheduler.aspx>

2. 衛生醫療系統 Healthcare systems and medical practices

- 對於特定疾病/病情的標準治療
- 醫療行為
- 醫療教育訓練/設備
- 住院時間長度
- 醫療保險

歐盟各會員國的罕病治療中心網絡

http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/national_plans/initiatives_institutions/index_en.htm

3. 醫療需求 Medical needs

如 2016 年美國國家疫苗接種計畫

<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-schedule.pdf>

4. 醫療資訊技術 Utilisation of information technologies
如: 提供專業的醫藥資訊及相關顧問服務的資訊公司
- Tarius- global regulatory intelligence and compliance
<http://www.tarius.com/>
 - Cortellis Competitive Intelligence
<http://lifesciences.thomsonreuters.com/products/cortellis>

三、Session Three: 多(跨)區域臨床試驗計畫書設計及統計分析計畫書 Protocol Design and Statistical Analysis Plan in MRCT

講師: Dr Cynthia Kleppinger, US FDA

題目:

選擇合適的地理區域(Selection of suitable geographical regions)

附件二-圖二: 2016 年在美國登記的 208.491 個臨床試驗之分布情形

1. 多(跨)區域臨床試驗的方法: 逐步推展到不同的區域(The MRCT Approach: Stepwise expansion of regions): 藉由一個或數個先導 (pilot) 臨床試驗執行場所, 一旦建立起可行性後再逐步的推展臨床試驗。
2. 多(跨)區域臨床試驗設計及分析(Issues in MRCT study designs and analyses):
 - (1) 樣本大小: 如果臨床試驗規模太小, 只有非常顯著的治療效果才會被認定為具療效; 如果臨床試驗規模沒有必要的過大, 則一些細微不同點就會被認為是具意義差異。
 - (2) 註冊接收治療的人數: 美國 2012 年有百分之五十的臨床試驗場所無法達到臨床試驗的註冊病人數(參考資料: Tufts CSDD, 2012
<http://www.ctti-clinicaltrials.org/files/PatientGroups/PGCT-Session5.1-Getz.pdf>)
美國國家衛生院 “有準備臨床試驗須知” 提供下載
http://www.nimh.nih.gov/funding/grant-writing-and-application-process/recruitment-points-to-consider-6-1-05_34848.pdf

(3)適應性驗臨床試驗設計 (adaptive design) 應事先加以規劃並依據前期試驗結果加以修訂。

註: 適應性設計是指在臨床試驗開始之後, 在不導致破壞對試驗的整體性與有效性在的前提下, 依據前期試驗所得的部分結果調整後續試驗方案, 從而及時發現與更正試驗設計之初的一些不合理假設, 以減少研究成本, 縮短研究週期的一大類研究設計方法的總稱。常見的例子如下:

- 如果中期分析臨床試驗實際的方差遠大期望值, 計劃的樣本量將會被低估怎麼辦? 如仍按原樣本量進行試驗, 將達不到預期的檢驗效能, 會給試驗帶來偏差 (第 II 類錯誤加大)。這時需根據試驗前一階段獲得的資料信息重新估算樣本量。
- 如果療效在某一次組(subgroup)非常突出而在另一次組並未表現怎麼辦? 如果離床試驗得知治療對某些類型的患者無效, 則繼續所有次組的入組試驗將沒有意義。此時應當調整入組方案。
- 如果中期分析臨床試驗的結果提示療效出現的時間與研究者預想的不同怎麼辦? 如果研究者忽視這一重要信息, 將會對整個試驗帶來偏差, 加大試驗失敗的風險。這時應當對療效指標, 療程等進行調整。
- 如果在臨床試驗開始進行後, 衛生主管機關發布了新的規範, 且規範建議採用與原試驗不同的試驗終點怎麼辦? 如繼續按原方案進行試驗, 試驗注定要失敗, 因為選擇了與注冊管理當局的認識不一致的主要療效終點, 且不能提出充分的科學性依據。這時應當調整療效終點指標。

3. 區域間差異的計算-族群因素(內因性因子及外因性因子) **Accounting for regional differences (intrinsic and extrinsic factors)**: 評估臨床試驗數據外推至新區域的可行性
內因性因子: **intrinsic factor** (如遺傳、生理、代謝、族群等) 及外因性因子; **extrinsic factor** (如文化、環境等) 特性相關之因素

講師: Dr Daphne Lin, US FDA

題目:

(一)多(跨)區域臨床試驗統計分析 **Statistical analysis plan for MRCT**: 主要議題有

臨床/統計相關因素

- 內因性因子(族群、生理及病理的情況)及外因性因子(環境)等族群因素
- 不同區域有不同的療效指標(endpoints)· 臨床試驗結果表現方式、對於跨區域間試驗結果一致性的調查
- 治療及區域有關定量與定性的交互作用

倫理

- 安慰劑-控制組
- 患者同意書

執行面

- 試驗機構之訓練及專業認證
- 試驗中心及主持人的選擇
- 資料管理議題；委託臨床試驗研究機構(CRO)

1. 了解多(跨)區域臨床試驗複雜性及找出重要的協變量

Understanding the complexities of an MRCT and identifying the important co-variables

多(跨)區域臨床試驗計劃書(protocol)設計及統計分析計畫(SAP)

在寫 protocol 及 SAP 前應注意事項

- 與研究團隊及主要合作對象溝通
- 了解醫療的狀況及治療效果評估的方式
- 了解試驗、受試對象及選擇之計量
- 閱讀相關文獻資料並了解最新相關臨床數據資料
- 了解區域間可能之差異及可藉由內在及外在因子解釋的差異性
- 了解各國的法規及與各主管機關進行諮詢會議
-

2. 期望變異及降低雜訊 Expected differences and minimising noises

- 調整共變異數或是次族群效應構成分析計畫的要素，應在計畫書中設定
- 臨床試驗前統計方法的審議應先鑑別出哪些共變異素及因子對於試驗主要終點(們)具有重要的影響，並應在分析時考量以改進分析結果的精密度並補償任何受試群組試驗數據上的不平衡。

3. 臨床試驗次組分析之解讀 Interpreting subgroup analysis
 分組討論:學員就模擬的技術文件資料進行個案審查及討論
 指導教師: Dr Daphne Lin, US FDA ;

Dr Cynthia Kleppinger, US FDA

第 2 天(105 年 3 月 2 日)

四、Session Four: 找出最佳劑量及選擇亞洲病患之使用藥量
Finding Optimal Dosage and Selective Dosing in Asian Patients

講師: Adj A/Prof Cynthia Sung, Duke-NUS

題目:

(一) 藥品研發找出劑量之方法 Approaches to dose-finding in drug development

1. 利用非臨床(動物)試驗之知識 Utilising non-clinical knowledge

- *In vitro* and cell-based assays
 - Enzymatic activity or binding affinity
 - Concentration response
 - EC_{50} , IC_{50} , IC_{90} , E_{max}
- Animal experiments
 - Dose response
 - ED_{50} , TD_{50} , NOAEL
 - Dose → Concentration (PK)

Species	Ref. Body Weight (kg)	To Convert Animal Dose to HED (mg/kg), Divide By
Mouse	0.02	12.3
Hamster	0.08	7.4
Rat	0.15	6.2
Guinea Pig	0.4	4.6
Rabbit	1.8	3.1
Dog	10	1.8
Monkey	3	3.1
Micropig	20	1.4
Human	60	1

HED Human Equivalent Dose

2. 確認進一步研發之正確劑量 Identifying right doses for further development -

(1) 考量沒有含括在第二期臨床試驗早期，但在第三期臨床試驗中所使用劑量 Considering doses for Phase III trials which are not covered in earlier Phase II trials

群體藥物動力學(Population Pharmacokinetics)

- 早期的臨床試驗具有豐富的資料
- 後期的臨床試驗資料較稀疏
- 檢視可能產生變異的多重變異因子: 如性別、種族、肝腎功能及健康狀況等
- 使用非線性混合效果模式法(nonlinear mixed-effect modeling)來

估算藥動參數間的相關性

(二) 評估亞洲人口間有關族群及基因上差異的影響 Impact of ethnic and genomic differences within the Asian population

1. 亞洲人口需要特別研究之藥品種類 Type of drugs requiring specific studies among Asian population

(1) 酵素功能或表現上的差異 Differences in enzyme function or expression

(2)

(三) 特殊局群，包含罕見疾病適應症之劑量決定 Considerations for dose-finding in special populations including rare-disease indications

1. 內在及外在因子的考量及差異 Intrinsic and extrinsic considerations and differences

2. 對於藥動/藥效上差異的解釋(說明) Accounting for differences in PK/PD

3. 肝或腎功能不全族群：決定適當的臨床試驗受試者人數 Population with renal or hepatic impairment: Determining the adequate number of subjects for the trial

4. 幼兒及年長老人族群：成人劑量外推到幼兒及老人之合適性 Pediatric and elderly population: Appropriateness of extrapolating adult dosage to pediatric/elderly dosage

5. 罕見疾病的適應症 Rare disease indications

(1) 罕見疾病適應症之適當的受試人數 Adequate number of subjects for rare disease indication

(2) 評估第二期臨床試驗的藥品有效性 Assessing efficacy from Phase II trials 可分為 Phase IIa 及 Phase II b

Phase II a

證明理論試驗(Proof of Concept)

染病之患者(受試者)

採多次劑量

劑量提高 (escalation)

Phase II b

染病之患者(受試者)

較少劑量受試者；每組(arm)受試者具較多病患

依序的登錄 試驗世代 (cohort)；比起第一期臨床試驗受試者數少	登錄 試驗世代 (cohort)；隨機的安排安慰劑組(placebo)及標準治療治療組 (Standard of Care)
小數量試驗中心(傳統) 治療終點(Endpoints)	多中心臨床試驗 治療終點(Endpoints)
<ul style="list-style-type: none"> - 藥理活性上的證據 - 劑量反應 - 安全及耐受性 - 病患的藥物動力 	<ul style="list-style-type: none"> - 改變生物標記(biomarker) - 代理終點(surrogate endpoints)或臨床試驗結果 - 安全性
	探測性(exploratory)分析以幫助設計第三期臨床試驗

- 分組討論:學員就模擬的技術文件資料進行個案審查及討論
指導教師: Adj A/Prof Cynthia Sung, Duke-NUS

五、Session Five: 臨床試驗屬據分析 Clinical Data Analysis

講師: Dr Daphne Lin, US FDA

題目:

- (一) 多(跨)區域臨床試驗之(受試者)次族群分析 Subgroup Analysis in MRCTs
- (二) 利益-風險評估-定量法對定性法 Benefit-Risk Evaluation – Quantitative versus Qualitative approaches

說明藥品審查之利益-風險評估架構及利益-風險評估方法的分類，如:

附件二 圖三: 藥品審查之利益-風險評估架構

附件二 圖四: 利益-風險評估方法的分類

講師: Dr Cynthia Kleppinger, US FDA

- (二)對於統計及臨床之間的差異性是否有意義之判定方法 Deciding between Statistical and Clinical Significance

如附件二圖五利用森林圖 (forest plot) 次族群分析(subgroup analysis)範例中，北美洲族群受試者次族群對於藥物反應與亞洲之次族群在臨床反應具統計上顯著的差異性

第 3 天(105 年 3 月 3 日)

六、Session Six: 藥物臨床試驗及上市後安全監視

Pharmacovigilance in Clinical Trials and Post-Market Setting

講師:Ms Diana Koh, HSA

題目:

(一)評估藥物不良通報來做以實證為基礎的決策 Evaluating ADR reports for reliable evidence based decisions

1. 對於執行臨床試驗之藥物不良通報評估 Evaluating ADR reports and the impact on clinical trial conduct

簡介新加坡的藥物不良反應通報系統與作業(附件二 圖六)

講師: Ms Adena LIM, HAS

題目:

(二)(新加坡)藥物上市後安全監視及風險偵測概要說明 Overview of Pharmacovigilance in the postmarket setting

1. 風險偵測 Risk detection

2. 風險管理及降低風險 Risk management and minimisation

3. 風險溝通 Risk Communication

4. 藥物主動監視機制 Common Vigilance and Environmental Scanning

有關新加坡 HAS 藥物不良反應(ADR)之作業程序:

步驟 1: 資料編碼

- 目的: 將為結構化的文字資料轉換成結構化資料以利分析
- 必須編碼的資訊有 ADR 的描述及懷疑的藥品相關資訊

步驟 2: 審查原因

- 判定該藥品引起 ADR 的可能性(確定/很有可能/可能/不太可能/無法判定)
- 考慮的因素有時間上的關係及其他夾雜的因素等
- 停藥(de-challenge)及再給藥挑戰(re- challenge)

講師: Ms Christine Ho, HSA

題目:

(三)風險管理-產品生命週期之風險管理 Risk Management Plans –
Management of risks throughout product lifecycle

1. 藥品安全風險管理計畫書(RMP) The need for RMPs
2. RMP 之內容與格式 The objectives and elements of RMP
3. 新加坡HSA 對於RMP的規定與經驗 HAS's RMP requirements and experiences

新加坡的經驗:

自 2015 年 6 月 1 日先導期(過渡期)開始，已經收到了 6 件由藥商主動繳交的 RMP。在此之前藥商只會因應 HAS 要求才會繳交。到目前為止，HAS 共有 65 件產品或正在進行中的 RMP，主要是醫師及病患的教育訓練及需要定期繳交之定期的利益-風險評估報告 Periodic Benefit Risk Evaluation Report (PBRER)

有關 RMP 規定(自 2016 年 6 月 1 日起實施):

需繳交 RMP 文件有:

- 新藥申請(NDA-1)
- 生物相似性藥品
- 其他個案，依照 HAS 要求

新加坡 RMP 文件內容:

- 新加坡-特別之附則 (Singapore-specific annex)
- 歐盟最新核准之 EU-RMP 及/或美國的 REMS (如果有的話)
- RMP 的內容(如: 草擬的教育材料，如果有的話)

新加坡-特別之附則 (Singapore-specific annex): 包括(1)與產品相關之安全考量(安全規格)及(2)說明草擬之藥品安全監視計畫及特別符合新加坡當地的 RMP。

新加坡 RMP 文件係與新藥查驗登記一起審查，其在新加坡當地執行風險管理作業將在審查期間加以討論。所有需要在新加坡當地執行的 RMP 應在藥品核准上市前完成。

講師: Ms Liew Siew Huey, Bayer HealthCare

(四)以業者的觀點說明藥物安全監視的重要性及分享成功的藥物安全監視的模型及作業流程 Importance of pharmacovigilance and sharing of successful PV models and processes – Industry's perspective

七、Session Seven:審查多(跨)區域臨床試驗計畫有關 GCP 查核所見缺失 GCP Findings in the Review of MRCT

講者:Ms Suphap Supapitch, Thai FDA

(一) 分享(泰國)在多(跨)區域臨床試驗有關 GCP 查核之經驗 Sharing Experience on GCP inspection findings from MRCTs

- 泰國的 GCP 查核，自 2010 年公布辦法，有 2 年的過渡期，並自 2012 年開始正式查核，範圍包括生體相等性試驗(BE)、生物藥品及其他(臨床試驗)等。
- 2 位稽查員一組，查核採事先通知，查核時間約 3~5 天。
- 泰國約有 100 個臨床試驗場所(site)，每年查核率不到 5%，
- GCP 查核係依據下列之條件
 - (1) 臨床試驗場所執行臨床試驗數
 - (2) 同一位臨床試驗主持人(PI)所執行臨床試驗的數目
 - (3) 參與臨床試驗之受試者人數
 - (4) 較容易受傷害族群；如兒童
 - (5) 新藥臨床試驗(IND)臨床試驗場所發生嚴重藥物不良反應(SAE)數
 - (6) 前次的查核報告及訴願案
 - (7) 大量的輸入臨床試驗新藥(IND)
- 泰國 GCP 查核統計圖如附件二 圖七

講者:Ms Sumitra Sachidanandan, HSA

(二)Impact of GCP Inspections on the Quality of Clinical Trials

1. Sharing Singapore's experience on how GCP Inspections have impacted the quality of ongoing clinical trials

- 新加坡的 GCP 查核自 2009 開始建立 GCP 查核品質系統與查核作業 SOP 等，與泰國 GCP 查核範圍較不同的是 HSA 主要就進行中(on-going)的臨床試驗中心(診所)查核是否符合臨床試驗計劃書(protocols)，若發現嚴重缺失時，HAS 可以暫停或終止該臨床試驗。
- 參考 PIC/S GMP 附則 13 研究用藥品的製造 (MANUFACTURE OF INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS) 第 23 條~第 25 條規定要求臨床試驗的分包裝(packaging)作業。
- 新加坡 GCP 查核統計圖如附件二 圖八

講者: Dr Cynthia Kleppinger, US FDA

(二)美國 FDA 對於多(跨)區域臨床試驗之 GCP 查核經驗及所發現的偏差對於管理決策的影響 US FDA GCP Inspection Experiences in Multi-Regional Clinical Trials (MRCTs) and Outcome of Deviations on Regulatory Decision-Making

1.對 GCP 潛在偏差的認識及對於管理決策的影響 Awareness of the potential deviations in GCP and the implications on regulatory decision-making:

美國自 1961 年執行第一次 GCP 查核，並於 1977 年成立 Bioresearch Monitoring (BIMO) Program 進行臨床試驗查核，遠早於 ICH 的 E6 (GCP)規範制定時間，具有完整及豐富的查核制度、經驗與歷史。依據美國的處方藥使用者付費法 (Prescription Drug User Fee Act, PDUFA)，在任何藥物發展階段，均可啟動查核。若於臨床試驗階段通常是機動性查核，若為新成分新藥或生物藥品申請查驗登記，則多是常規性的查核，也可能是機動性的查核。常規性查核係針對藥品查驗登記申請商所檢送之臨床試驗數據，進行查核以驗證數據的準確性及可靠性；機動性查核主要針對臨床試驗數據的完整性或受試者權益及安全等疑慮來啟動。查核範圍可能是試驗主持人、試驗委託者(sponsor/monitor)、受託研究機構(CRO)及人體試驗委員會(IRB)等。

附件二 圖九 美國境內與海外 GCP 查核/Warning Letters 統計圖

第 4 天(105 年 3 月 4 日)

八、**Session Eight: 文件記錄及管理決策上的溝通**

Documenting and Communicating Regulatory Decisions

講者:Asst Prof James Leong, CoRE

題目:

(二)有效溝通利益-風險決定結果方法 Approaches to effective communication of benefit-risk decisions

1. 整理回應作最後管理決策 Collating responses for a final regulatory decision

講者: Dr Jelena Berglund, Duke University

題目:

(二)了解法規管理單位與業者間之互動 Understanding the dynamics between regulators and stakeholders

建議參考 FDA 在新藥研發到申請查驗登記與業者溝通的會議(附件二 圖十)

● 學員問答時間 Q&A with Faculty

主持人: Dr Justina Molzon (Facilitator)

● 研討會學習回饋 Post-workshop feedback / Learning outcomes

主持人: A/Prof Silke, CoRE

結業式: 頒發學習證書(如附件三)

105 年 3 月 5 日返國

肆、心得與建議事項

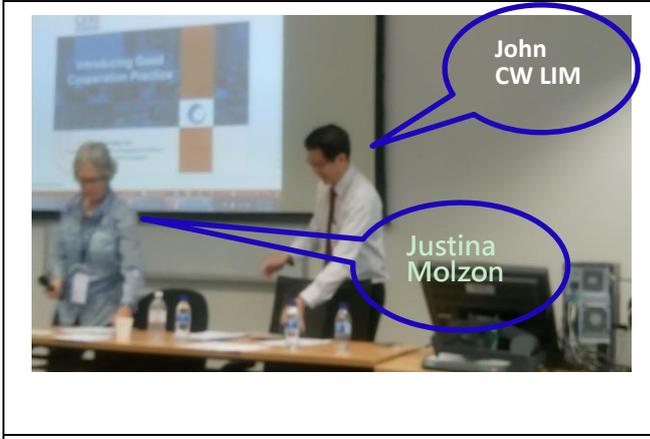
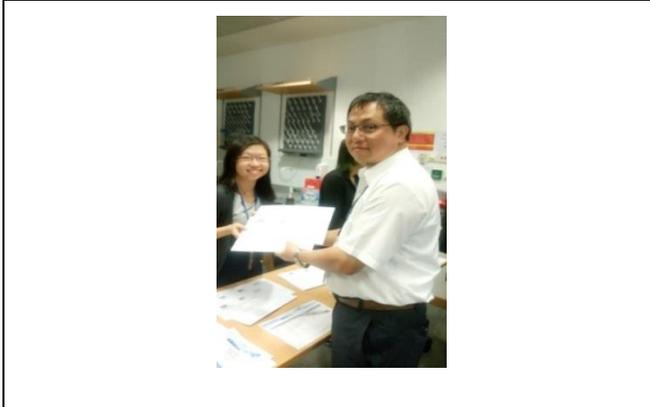
非常感謝部裡與署內長官們及同仁們的支持與協助，使職有機會參加本次於新加坡舉辦之 APEC MRCT-COE Workshop，除了學習許多臨床試驗相關技能外，藉由與上課與課間與講師及學員的交流，也了解其他國家臨床試驗發展情況。本次教育訓練目的在於推動和促進 MRCT 的管理和合作並建立起溝通平台，由具豐富的實務經驗 FDA 官員及 DUKE-NUS 新加坡國立大學醫學院教授擔任講師，課程安排上深入淺出的講授 MRCT 必要的知識和技能(如 ICH 規範 E6、E8、E9、E10 及臨床試驗統計數據分析等)及判定 GCP 查核及 ADR 報告等之重大缺失等實務，並以模擬案例分組討論，讓各會員體相主管機關代表交流 MRCT 之經驗等，整體上課程內容充實緊湊、時間分配適當，講師們與學員們之間答互動良好，堪稱十分成功。另，會中知悉大陸方面為加強發展全球性新藥並提升對臨床試驗之管理，已由北京大學於去年向 APEC 申請再成立一個 MRCT pilot COE，本年度將向大陸教育部爭取經費主辦 MRCT/GCP 先導性 COE 的教育訓練，其後續發展受 APEC 及世界其他區域密切注意中。這次並有 2 位北京大學(臨床研究所)代表參加，觀摩新加坡 MRCT-COE 之訓練課程，經詢問屆時有可能會邀請我方代表參加；另，APEC 亞洲地區如日本、新加坡、菲律賓、越南及馬來西亞之代表們等均對臺灣十分友好，其他如南美洲區域之墨西哥、智利等代表亦非常友善。

對於本署及本組建議如下：

- 一、後續若獲得 APEC 之 MRCT 或其他 COE 會議或訓練邀請，本署應盡量能派員參加，以建立主管機關間的人脈及收集最新的相關法規、資訊並促進國際合作等。
- 二、另，GCP 為確認臨床試驗數據品質之重要查核作業，建議本署的 GCP 查核能持續地與歐美日等醫藥先進國家交流，並進而爭取共同稽查或交換 GCP 查核報告等。

- 三、參考美國 FDA B-R framework (2009)及 EMA reflection paper on assessment on benefits and risks (2008)，導入新藥審查利益風險評估(Benefit-Risk Assessment)機制，增進醫療專業人員對於新藥療效-安全間機制的知識，並降低易受傷害族群使用藥物的風險。
- 四、研究美國 FDA 「Guidance for Industry and Investigators Safety Reporting Requirements for INDs and BA/BE Studies (2012)」及 2015 年發表的「臨床試驗期間藥品安全通報草案 Safety Assessment for IND Safety Reporting Guidance for Industry (Draft)」等臨床試驗安全通報機制，以保護受試者之權益。

伍、 工作照片

	<p>- 杜克-新加坡國立大學聯合醫學院(Duke-NUS)3F 教室 -美國 FDA 及日本 PMDA 與資深國際合作顧問:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C .Michelle Limoli Pharm. D., CBER, FDA, Senior International Health Science Advisor ● - Junko Sato, Ph.D., Director, Office of International Cooperation, PMDA
	<ul style="list-style-type: none"> ● Assoc Prof . John CW LIM, Deputy Director of Medical Service Industry and Research Matters, Ministry of Health, SG 新加坡衛生部 ● Justina A. Molzon, MS Pharm, JD Associate Director for International Programs
	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. Cynthia Kleppinger Medical Officer at Food and Drug Administration - Food and Drug Administration
	<ul style="list-style-type: none"> ● 獲頒學習證書(附件三)

附件一：
課程表

Workshop Programme

Day 1

	Topic	Speaker/Facilitator
8.30am	Registration	
9.00am	Welcome and overview of workshop	A/Prof John Lim, CoRE
9.10am	Introduction to Workshop <ul style="list-style-type: none"> Understanding regulators' challenges in MRCT and current issues faced Overview of learning objectives, outcomes and expectations 	A/Prof Silke Vogel, CoRE Dr Justina Molzon
Session One: MRCT and Product Development Strategies		
9.40am	<u>Trends of Clinical Development for Medicinal Products</u> <ul style="list-style-type: none"> Current issues and expectations – Industry's perspective Resolving conflicts between MRCT and Domestic Drug Development <ul style="list-style-type: none"> Basis for supporting MRCT 	Dr Laurie Letvak, Novartis
10.30am	Break	
Session Two: Fundamentals of Clinical Assessment and MRCT		
11.00am	Integrated approach to regulatory decision-making <ul style="list-style-type: none"> Contribution and integration of decisions from <ul style="list-style-type: none"> Non-clinical data Human pharmacology, PK/PD 	Asst Prof Bruce Burnett, Duke University
	Concepts and purpose of bridging studies	
	Regulatory considerations for MRCT: Regional differences and region-specific requirements <ul style="list-style-type: none"> 'Regional' not limited to Asian region Differences between MRCT and domestic study Meeting the different regional requirements 	
12.00pm	Lunch	
Seminar (opened to public)		
1.00pm	<ul style="list-style-type: none"> Topics to be determined 	Dr Michelle Limoli, APEC RHSC Co-Chair Dr Laurie Letvak, Novartis
Session Two: Fundamentals of Clinical Assessment and MRCT (continued)		
2.00pm	The Common Technical Dossier (CTD) and relevant ICH Guidelines for MRCT <ul style="list-style-type: none"> Mock dossier can be referenced as an example 	Dr Jelena Berglund, Duke University
	Essential information for MRCT <ul style="list-style-type: none"> Disease prevalence (epidemiological data) Healthcare systems and medical practices Medical needs Utilization of information technologies 	

Session Three: Protocol Design and Statistical Analysis Plan in MRCT		
2.45pm	Selection of suitable geographical regions <ul style="list-style-type: none"> • The MRCT Approach: Stepwise expansion of regions • Issues in MRCT study designs and analyses • Accounting for regional differences (intrinsic and extrinsic factors) 	Dr Daphne Lin / Dr Cynthia Kleppinger, US FDA
	Method of dynamic enrollment of study subjects	
3.30pm	Break	
4.00pm	Selection of appropriate Primary/Secondary endpoints in MRCT <ul style="list-style-type: none"> • Determination and selection of standard drug as comparator • Determination of suitable efficacy parameters 	Dr Daphne Lin / Dr Cynthia Kleppinger, US FDA
	Statistical analysis plan for MRCT <ul style="list-style-type: none"> • Understanding the complexities of an MRCT and identifying the important co-variables • Expected differences and minimizing noises • Interpreting subgroup analysis 	
4.45pm	Break-out Session <i>Team-based hands-on learning approach will be applied using a mock dossier as case study.</i>	Assigned faculty and facilitators
5.45pm	End	

Day 2

	Topic	Speaker/Facilitator
Session Four: Finding Optimal Dosage and Selective Dosing in Asian Patients		
8.30am	Registration	
9.00am	Approaches to dose-finding in drug development <ul style="list-style-type: none"> Utilizing non-clinical knowledge Identifying right doses for further development <ul style="list-style-type: none"> Considering doses for Phase III trials which are not covered in earlier Phase II trials 	Adj A/Prof Cynthia Sung, Duke-NUS
	Impact of ethnic and genomic differences within the Asian population <ul style="list-style-type: none"> Type of drugs requiring specific studies among Asian population <ul style="list-style-type: none"> Differences in enzyme function or expression 	
10.15am	Break	
10.45am	Considerations for dose-finding in special populations including rare-disease indications <ul style="list-style-type: none"> Intrinsic and extrinsic considerations and differences Accounting for differences in PK/PD Population with renal or hepatic impairment: Determining the adequate number of subjects for the trial Pediatric and elderly population: Appropriateness of extrapolating adult dosage to pediatric/elderly dosage Rare disease indications <ul style="list-style-type: none"> Adequate number of subjects for rare disease indication Assessing efficacy from Phase II trials 	Adj A/Prof Cynthia Sung, Duke-NUS
11.30am	Break-out Session <i>Team-based hands-on learning approach will be applied using a mock dossier as case study.</i>	Lead facilitators: Adj A/Prof Cynthia Sung, Duke-NUS Dr Daphne Lin, US FDA
12.30pm	Lunch	
Session Five: Clinical Data Analysis		
1.30pm	Deciding between Statistical and Clinical Significance	Dr Daphne Lin / Dr Cynthia Kleppinger, US FDA
	Benefit-Risk Evaluation – Quantitative and qualitative approaches	
2.30pm	Break	
3.00pm	Determining the need to conduct subgroup analysis and setting the subpopulation	Dr Daphne Lin / Dr Cynthia Kleppinger, US FDA
	Exploring the use of sub-group analysis data for the indication extension	
4.00pm	Break-out Session <i>Team-based hands-on learning approach will be applied using a mock dossier as case study.</i>	Lead facilitators: Dr Daphne Lin, US FDA Dr Cynthia Kleppinger, US FDA
5.00pm	End	

Day 3

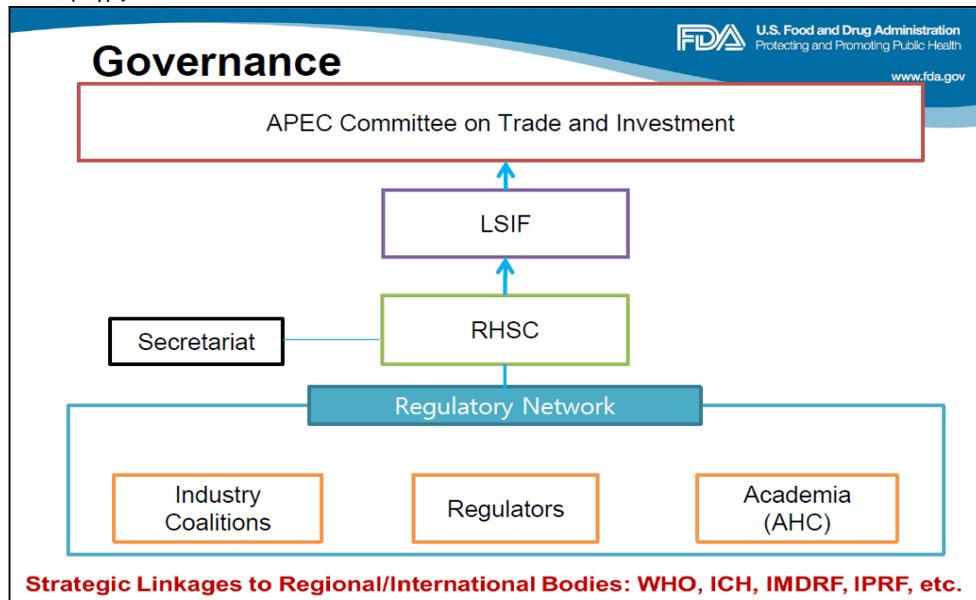
	Topic	Speaker/Facilitator
Session Six: Handling of Adverse Drug Reaction (ADR) Reports and Safety Signal Detection		
8.30am	Registration	
9.00am	Evaluating ADR reports for reliable evidence-based decisions <ul style="list-style-type: none"> Setting an ADR report timeline Evaluating ADR reports and the impact on clinical trial conduct 	Ms Adena Lim, HSA
	Safety signal detection and methods to refine signal data <ul style="list-style-type: none"> Signal detection and generation, and methods for signal refinement Meta-analyses for safety and level of evidence 	
10.30am	Break	
Session Seven: Risk Management Plan (RMP)		
11.00am	Reviewing the RMP early in drug development towards market authorization application <ul style="list-style-type: none"> Avoiding failure in product development Safety signal management Optimizing RMP for market authorization application 	Ms Christine Ho, HSA
11.45pm	Importance of pharmacovigilance (PV) and sharing of successful PV models and processes – Industry's perspective	<i>To be determined</i>
12.30pm	Lunch	
Session Eight: GCP Findings in the Review of MRCT		
1.30pm	Lessons from GCP inspections for MRCT – Sharing by Thailand FDA	Ms Suphap Supapitch, Thai FDA
2.15pm	Assessing the outcomes of an GCP inspection and how it impacts the MRCT <ul style="list-style-type: none"> Identifying the significant deviations and assessing the potential impact on clinical trials 	Ms Sumitra Sachidanandan, HSA
3.15pm	Break	
3.45pm	Real-world sharing of GCP inspection experiences by US FDA <ul style="list-style-type: none"> Awareness of the potential deviations in GCP and the implications on regulatory decision-making 	Dr Cynthia Kleppinger, US FDA
5.00pm	End	

Day 4

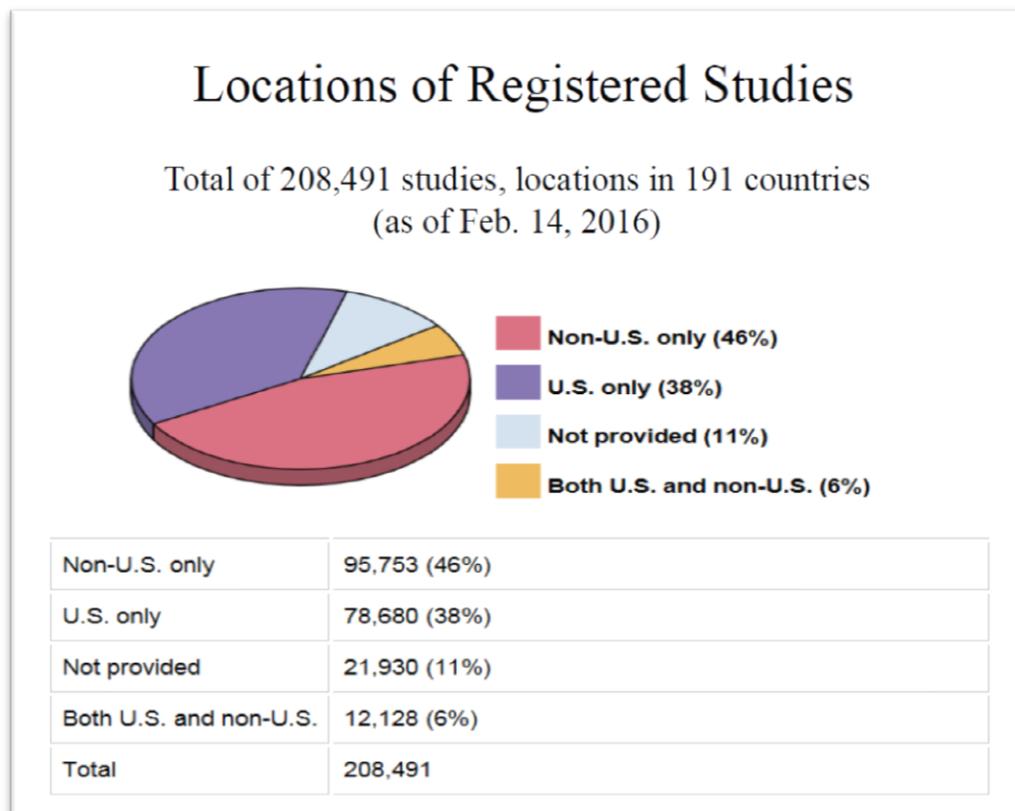
	Topic	Speaker/Facilitator
Session Nine: Documenting and Communicating Regulatory Decisions		
8.30am	Registration	
9.00am	Approaches to effective communication of benefit-risk decisions <ul style="list-style-type: none"> Collating responses for a final regulatory decision 	Asst Prof James Leong, CoRE
9.45am	Understanding the dynamics between regulators and stakeholders	Dr Jelena Berglund, Duke University
10.15am	Break	
10.45am	Q&A with Faculty <ul style="list-style-type: none"> Opportunity to address lingering questions at the end of workshop 	Dr Justina Molzon (Facilitator)
11.30am	Post-workshop feedback / Learning outcomes	A/Prof Silke, CoRE
12.00pm	Lunch	
1.00pm	Workshop Debrief (faculty only)	A/Prof Silke Vogel, CoRE
2.00pm	End	

附件二：

圖一： APEC 生命科學創新論壇(Life Science Innovation Forum, LSIF) 架構



圖二： 2016 年在美國登記的 208,491 個臨床試案之分布情形



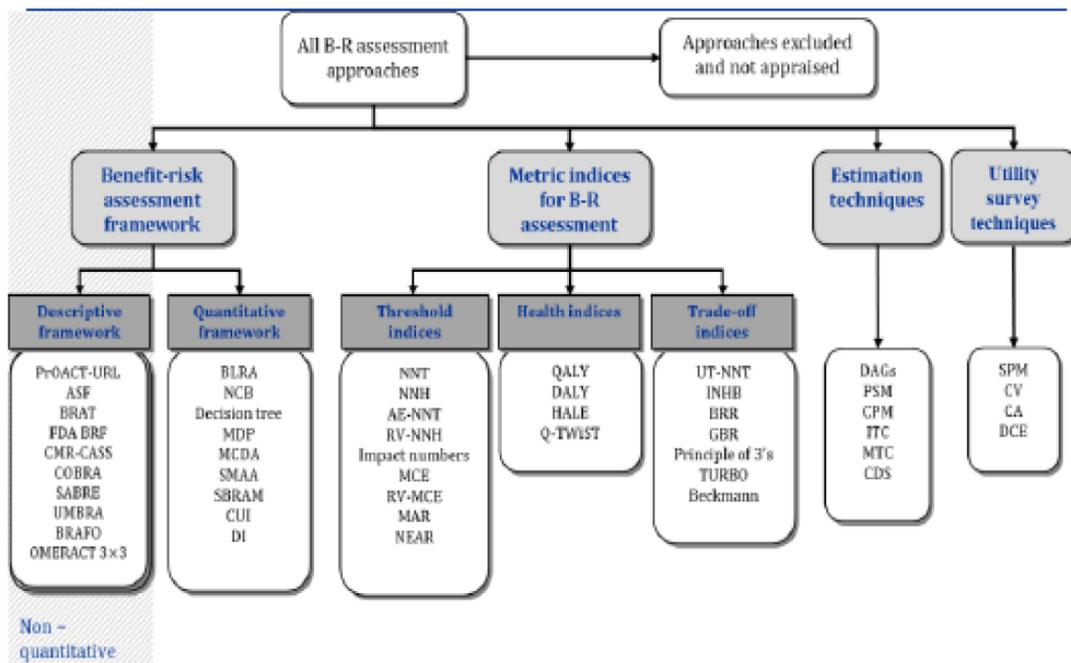
圖三： 藥品審查之利益-風險評估架構

Benefit-Risk Framework for Human Drug Review

Decision Factor	Evidence and Uncertainties	Conclusions and Reasons
Analysis of Condition	Provides the therapeutic context for weighing benefits and risks	
Current Treatment Options		
Benefit		
Risk	Incorporates expert judgments about the evidence of efficacy and safety, and efforts to further understand or mitigate risk	
Risk Management		
Benefit-Risk Summary and Assessment		

圖四： 利益-風險評估方法的分類

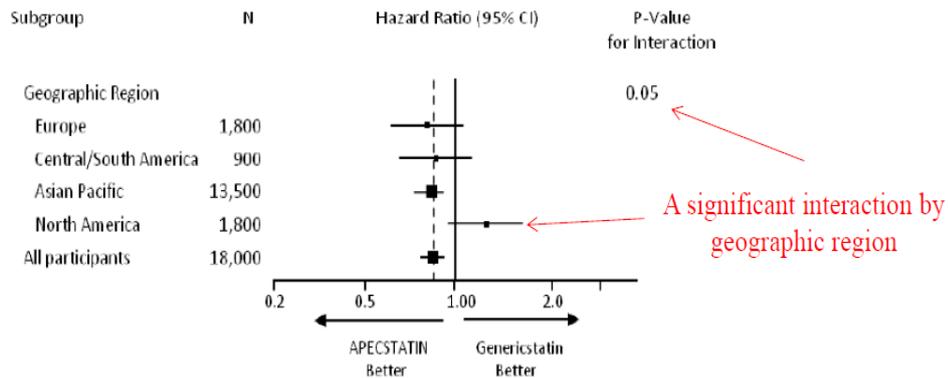
Classification of B-R methods



Source: Mt-Isa et al. (2014)

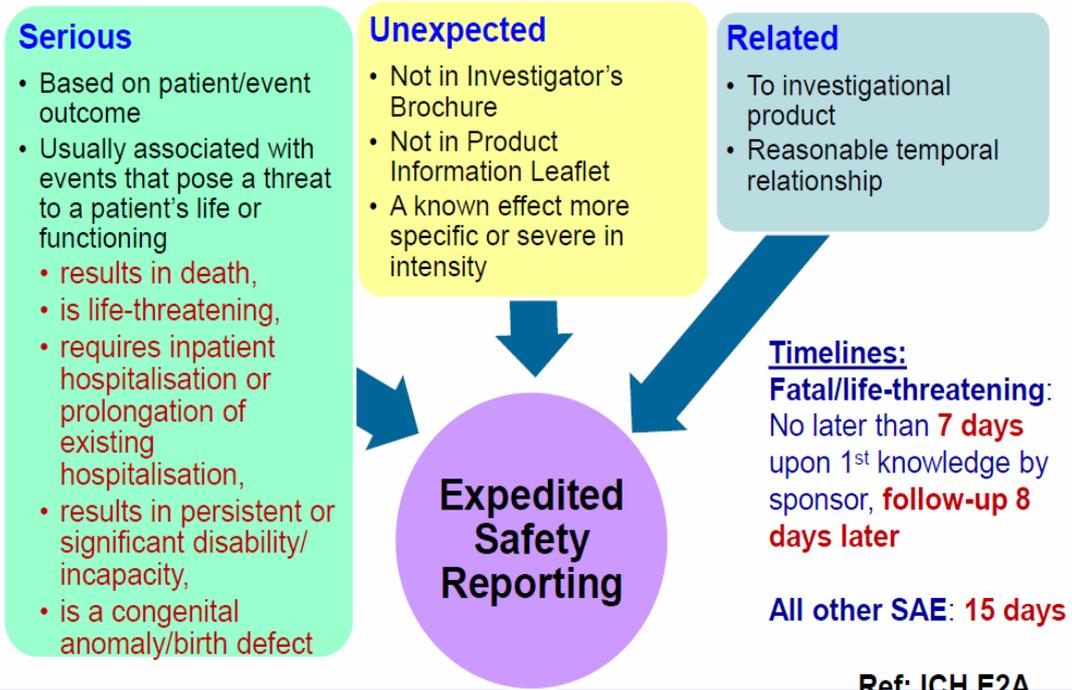
圖五：森林圖（forest plot）次族群分析(subgroup analysis)範例

- Mock Submission
- “North America” response is in the opposite direction.

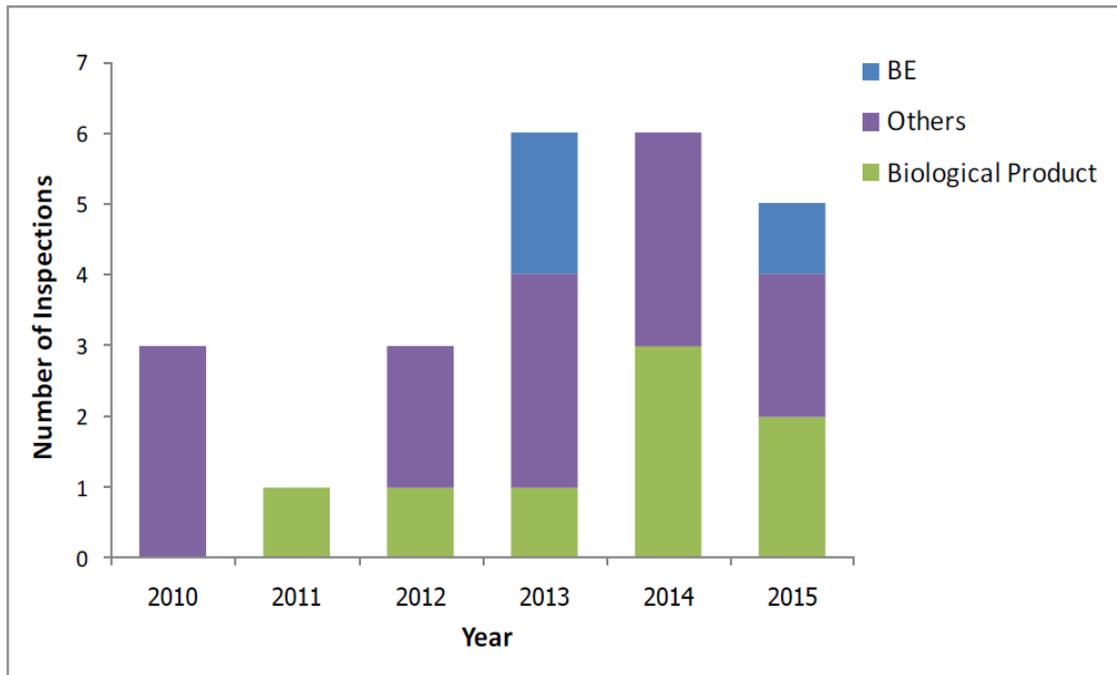


圖六：新加坡的藥物不良反應通報系統與作業

Criteria for Expedited Safety Reporting

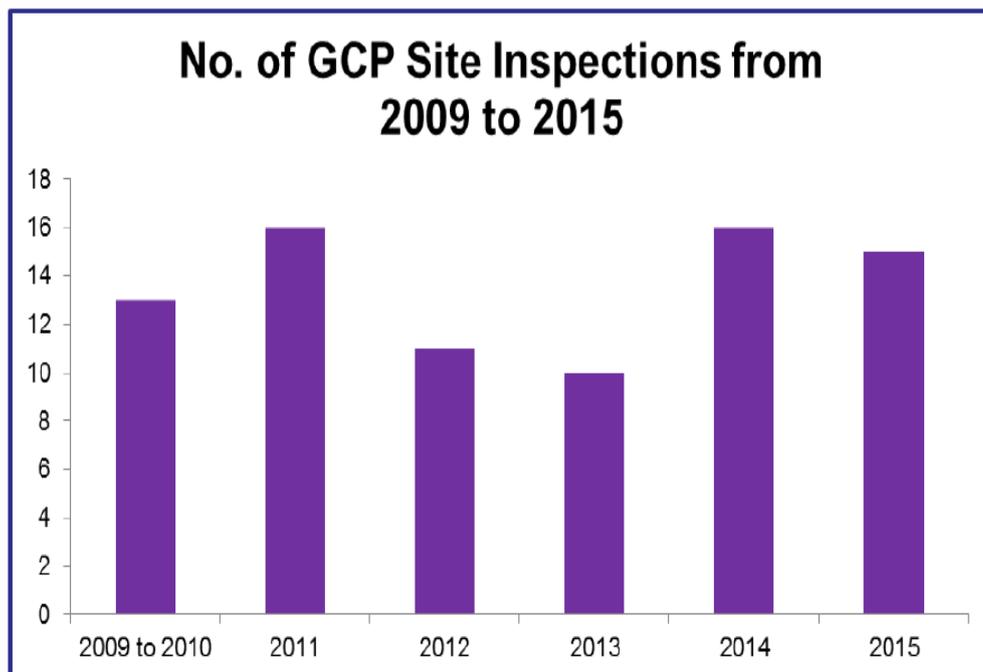


圖七: 泰國 GCP 查核統計圖



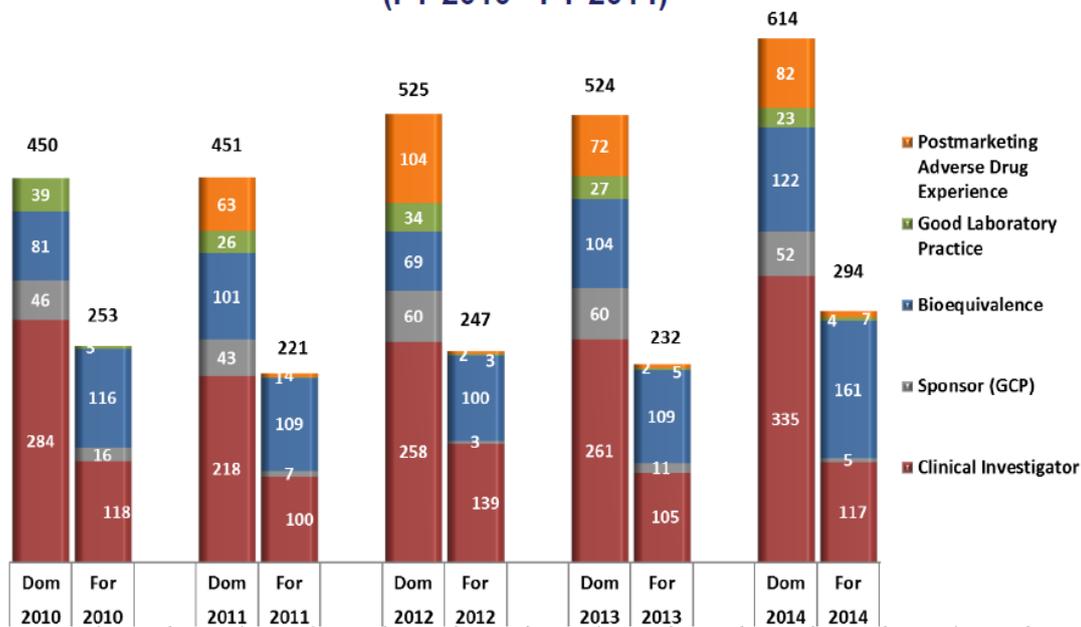
圖八: 新加坡 GCP 查核統計圖

- Apply to clinical trials issued with a Clinical Trial Certificate (CTC) from HSA



圖九 美國境內與海外 GCP 查核/Warning Letters 統計圖

Domestic vs. Foreign Inspections Overseen by CDER (FY 2010 - FY 2014)



- Based on inspection start date – [OSI database as of January 20, 2015]
- Sponsor (GCP) includes Sponsor/CRO/Sponsor-Investigator
- As of June 2011, Postmarketing Adverse Drug Event inspection programs were incorporated into OSI

CDER Warning Letters* (FY 2005 - FY 2014)

Program Area	FY05	FY06	FY07	FY08	FY09	FY10	FY11	FY12	FY13	FY14*
Bioequivalence**	1**	1**	1	0	0	0	1**	0	0	0
Good Laboratory Practice	3	2	1	0	1	1	0	0	0	1
Clinical Investigator	0	6	10	12	18	13	13	5	5	11
Sponsor-Investigator (GCP)	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Sponsor (GCP)	0	1	0	3	1	1	0	0	0	3
Contract Research Organization (GCP)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Institutional Review Board	0	2	0	3	2	5	2	5	3	1
Radioactive Drug Research Committee	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Postmarketing Adverse Drug Event***	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3	3	0	0
Risk Evaluation and Mitigation Strategy***	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	0	0	0	0	0
Postmarketing Requirements^	N/A	1	0	0						

*Based on letter issue date [OSI database as of January 20, 2015]

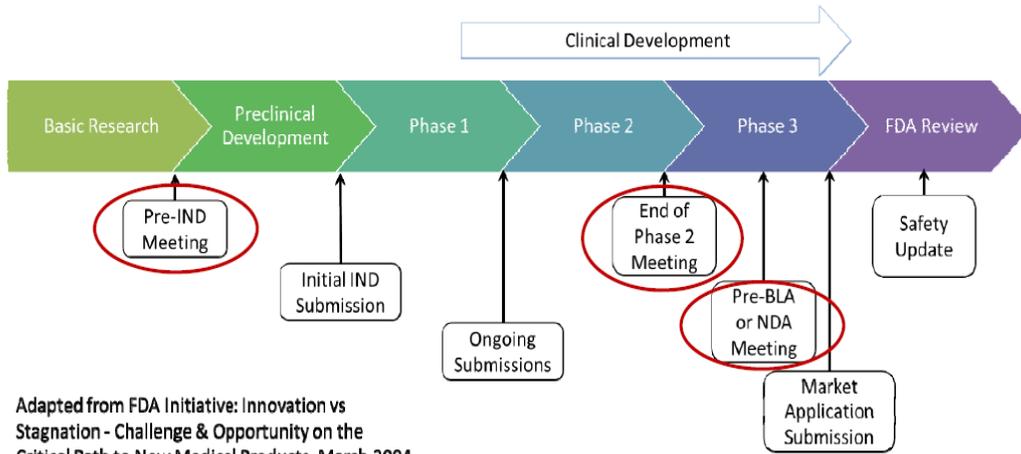
**Posted Bioequivalence OAI untitled letters.

***As of June 2011, Postmarketing Adverse Drug Event and Risk Evaluation and Mitigation Strategies inspection programs incorporated into OSI.

^Postmarketing Requirements (PMR) includes all required studies and clinical trials that are mandated by statute (e.g., section 505(o)(3) of FDCA, PREA, Animal Rule and 21 CFR 314 and 601 Subparts H and E, respectively).

圖十 FDA 在新藥研發到申請查驗登記與業者溝通的會議

FDA Meetings During Development





Certificate of Participation

is presented to

Pang-Te Lin

in recognition of your attendance at the

MULTI-REGIONAL CLINICAL TRIALS WORKSHOP

1- 4 March 2016
Singapore

C. Michelle Limoli, Pharm.D.
Senior International Health Science Advisor
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
U.S. Food and Drug Administration

A/Prof John CW Lim
Executive Director
Centre of Regulatory Excellence
Duke-NUS Graduate Medical School Singapore

