

出國報告（出國類別：進修）

美國國家癌症研究院(National Cancer Institute)早期
藥物臨床試驗參訪心得報告

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：顏厥全 主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：99年9月1日至99年10月31

報告日期：99年11月30日

摘要（含關鍵字）

職承蒙院方的支持，在衛生署建置卓越癌症中心計劃的經費支援下前往美國國家癌症研究院(National Cancer Institute，簡稱 NCI) 參訪有關早期藥物臨床試驗的近況。本次主要的參訪單位是癌症治療評估機構(Cancer Therapy Evaluation Program，簡稱 CTEP)。CTEP 是世界上最大規模，負責協調政府資助腫瘤臨床試驗的機構。在 CTEP，我主要參與每週兩次的 Investigational Drug Branch (IDB)的意願書(letter of intent)及計劃(protocol)的審查會議，並提供審查意見。在這些會議中，可以看到美國各大醫學中心及合作組織(cooperative group)所提之計劃。同時在討論的過程中，可以學習到與計劃設計有關的概念。另外參加不定期舉行的早期新藥發表會。我也到 NCI 臨床中心(clinical center)，瞭解目前正在進行的臨床試驗，以及參與臨床試驗病人治療的情形。在歸國前一週，我又到美國波士頓的 Dana-Farber 癌症中心，拜訪了 Early Drug Development Center (EDDC)，及惡性肉瘤小組的主要負責醫師與人員。標靶藥物仍然是目前抗癌藥物發展的主流，可以概分為三大類：癌症主要訊號傳遞路徑標靶藥物、基因表現調控藥物，以及腫瘤微環境(microenvironment)調控藥物。另組合不同的抗癌藥物，以及與轉譯醫學的結合，已經成為抗癌藥物早期臨床試驗的新潮流。此次參訪，深覺美國在臨床試驗所投入的資源與其基礎建設，實非我國所能比擬。亞洲其他國家，尤其是韓國、香港與新加坡，也積極投入此一行列。在此建議政府應改變消極管理的態度，編列大型預算，積極獎勵臨床試驗的進行。本院也應專案培養相關人才。

關鍵字：早期藥物臨床試驗；標靶治療；生物標記；轉譯醫學

目次

目的	第三頁
參訪過程	第三頁~第四頁
參訪心得	第四頁~第七頁
建議與展望	第七頁~第九頁
結語	第九頁

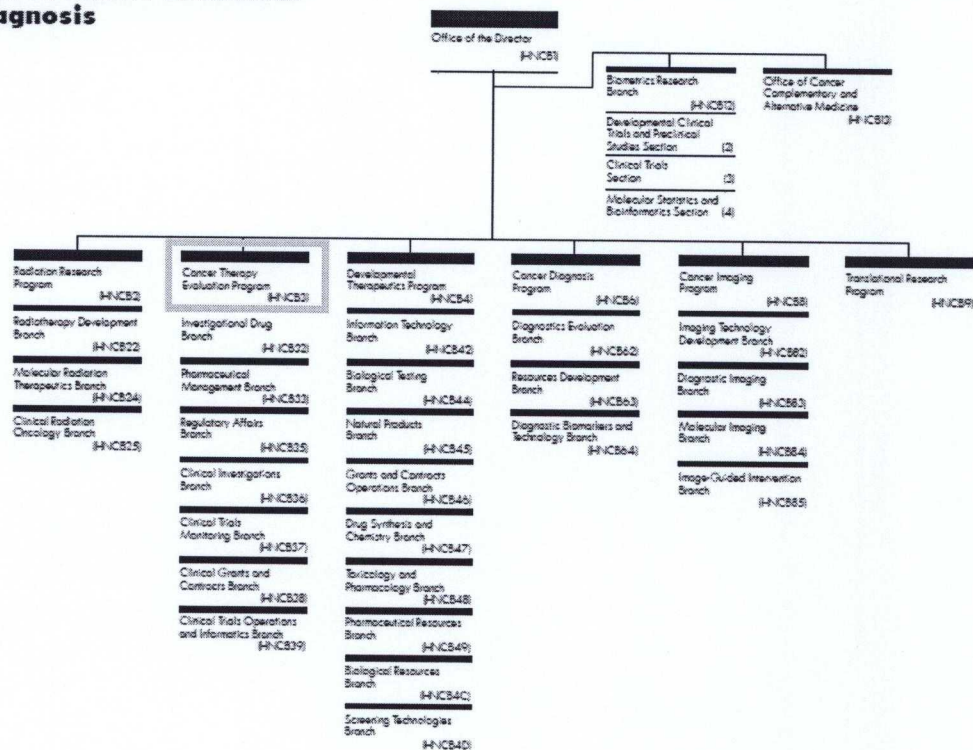
一、目的：

本院於今年參與衛生署建置卓越癌症中心計劃。為提升本院癌症相關臨床試驗水準，於本計劃中預計派遣主治醫師進修有關癌症早期藥物臨床試驗。職承蒙院方的支持，在此一計劃下前往美國國家癌症研究院(National Cancer Institute，簡稱 NCI) 參訪有關早期藥物臨床試驗的近況。

二、參訪過程

本次主要的參訪單位是癌症治療評估機構(Cancer Therapy Evaluation Program，簡稱 CTEP)。CTEP 是 Division of Cancer Treatment and Diagnosis(DCTD)之下的一個單位，位於 NCI 的 Executive Plaza campus 的 EPN (Executive Plaza North) building，是世界上最大規模，負責協調政府資助腫瘤臨床試驗的機構。

Division of Cancer Treatment and Diagnosis



CTEP 目前資助超過 900 個進行中的臨床試驗，每年納入約三萬名臨床試驗研究對象，並有約 100 種研究性新藥。CTEP 贊助的研究涵蓋所有與各種癌症及不同療法(化療，免疫治療，放療和手術)有關的第一到三期的臨床試驗。CTEP 的工作人員包括近 60 位醫生，科學家，藥劑師，護士和法規專家，並在多個政府承包商的協助下，以

安全、高效率與合乎倫理的方式來進行此一機構的運作。

在 CTEP，我主要參與每週兩次的 Investigational Drug Branch (IDB) 的意願書 (letter of intent) 及計劃 (protocol) 的審查會議，並提供審查意見。在這些會議中，可以看到美國各大醫學中心及合作組織 (cooperative group) 所提之計劃。同時在討論的過程中，可以學習到與計劃設計有關的概念。另外參加不定期舉行的早期新藥發表會。在這些會議中，藥廠會來報告一些他們正在發展中的新藥，以尋求 CTEP 的協助。在九月份也參加了他們秋季的 Early Drug Development (EDD) 會議。因此在 CTEP 的參訪，對於瞭解目前藥物的發展與早期藥物臨床試驗的設計，有很大的幫助。

不過，在 CTEP 無法看到臨床試驗實際進行的情形。因此我也要求到臨床中心 (clinical center) 去參訪病人治療的情形。臨床中心的負責醫師是 Dr. Shivaani Kummar。她是早期藥物臨床試驗的專家，發表很多論文，也是第一個進行第零期藥物臨床藥物試驗的醫師。在臨床中心主要看他們的門診運作情形，以及目前正在進行的臨床試驗。

NCI 究竟是一國家級單位，經費人力充足。為了能瞭解早期藥物臨床試驗在醫學中心的運作情形，在歸國前一週，我又到美國波士頓的 Dana-Farber 癌症中心，拜訪了 Early Drug Development Center (EDDC) 的負責醫師 Dr. Geoffrey Shapiro，和 Clinical Research Manager Ms. Linda Pointon。我也拜訪了 Sarcoma group 的主要醫師 Dr. Andrew Wagner，以及其 Clinical Research Manager Ms. Julie Pokela Field，並參加他們每週一次的臨床試驗研究會議。他們均非常熱心的向我說明臨床試驗在 Dana-Farber 癌症中心的運作情形。

三、參訪心得

(一)、抗癌標靶藥物的日新月異

標靶藥物仍然是目前抗癌藥物發展的主流。標靶藥物又可以概分為三大類：

1. 癌症主要訊號傳遞路徑標靶藥物。目前研究顯示癌症有十二個主要的訊號傳遞路徑。而目前針對這些路徑，均已有藥物研發，且多已進入臨床試驗。最常見的當然是 receptor tyrosine kinase (RTK) 抑制劑。另外如 Hedgehog 抑制劑 (如 GDC-0449)、與 DNA damage 有關的 Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) 抑制劑

(如 ABT-888)、與細胞凋亡有關的 BCL2 抑制劑(如 Obatocalx)、及 cell cycle 抑制劑(如 AURKA inhibitor MLN8237)等，均已有藥物進入臨床試驗。

2. 基因表現調控藥物。這一類的藥物主要有 Histone deacetylase 抑制劑(HDACi)。美國至少有四種 HDACi 已經上市，目前台灣還沒有此類藥物上市。另外有 demethylation 藥物(如 5-Fluoro-2'-Deoxycytidine)、proteasome 抑制劑、以及 heat shock protein 90 (Hsp90) (如 PU-H71.)抑制劑等，均已有藥物進入臨床試驗。
3. 腫瘤微環境(microenvironment)調控藥物。近年來癌症的研究重心已經從癌細胞本身的變化，轉移到腫瘤所處的微環境的變化。與微環境有關的機轉包括血管新生(angiogenesis)、腫瘤相關纖維細胞(cancer-associated fibroblast)，及免疫有關細胞，如 T 細胞、B 細胞、巨嗜細胞等。與抑制血管新生有關的藥物已經有相當多的研發。另外，也有相當多的與免疫相關的藥物進入臨床試驗。

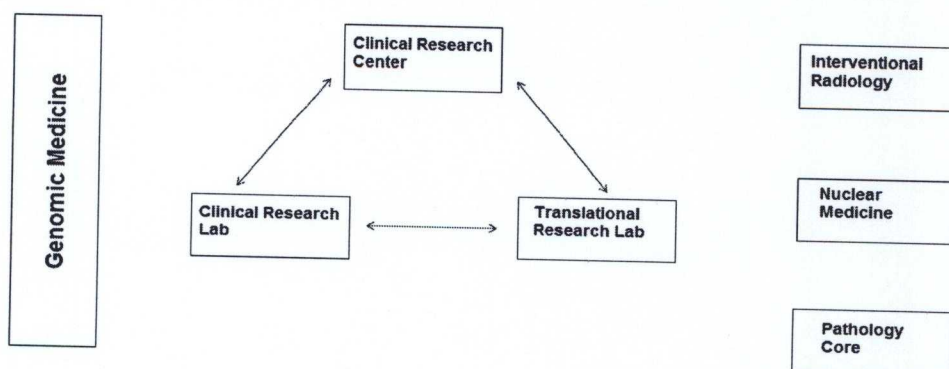
(二)、抗癌藥物早期臨床試驗的新發展

1. 組合不同的抗癌藥物成為潮流。早期腫瘤科醫師均以組合式化學治療處方來治療癌症病人。其目的在應用不同化學藥物的抑癌機轉。目前標靶藥物大多是單獨使用，或與化療合用。但近年來組合不同的標靶藥物成為新的趨勢，目的在利用不同標靶藥物抑制不同的訊號傳遞路徑，以達治療癌症的目標。當然，同時使用不同標靶藥物的毒性反應將是新的挑戰。
2. 結合轉譯醫學的應用。以往抗癌化學藥物早期臨床試驗的目的主要在探討抗癌藥物的安全性(safety)，及病人對藥物耐受性(tolerability)。這是因為化學藥物的藥效(腫瘤縮小)與毒性(toxicity)有正相關；也就是說，在可容許的情況下，給予病人愈大的劑量，藥效可能愈好。因此在早期臨床試驗中希望能得到最大耐受劑量(maximal tolerated dose)。但是近年來標靶藥物發展的經驗，發現病人在接受遠低於最大耐受劑量的藥物時，就可能有藥效(訊號傳遞路徑被抑制)產生。因此目前在標靶藥物的早期臨床試驗中，也常加入 pharmacodynamic (PD) assay (藥效評估)的部份。PD assay 的做法是在給藥前後採集病人的腫瘤標本或血液，進行與藥物有關的訊號傳遞路徑的評估，看該路徑是否被抑制。另一種作法是用分子影像

(molecular imaging)的方式，來偵測”標靶”或其下游路徑是否被抑制。這種檢測也被稱為機轉驗證檢測(proof-of-mechanism)。這些被檢測的標記也就是 biomarker(生物標記)。

(三) 早期臨床試驗中心的架構參考

根據美國波士頓的 Dana-Farber 癌症中心 Early Drug Development Center(EDDC)的負責醫師 Dr. Geoffrey Shapiro 的建議，早期臨床試驗中心的架構如下：



1. Clinical Research Center(臨床試驗中心):
 - (1) 醫師人力：目前 Dana-Farber EDDC 只有兩位醫師，人力明顯不足。將來他們會在各個腫瘤團隊中找尋”種子醫師”，做為 EDDC 的合作醫師。
 - (2) 其他研究人力：
 - a. EDDC 有 1 個 program manager、3 個 research nurses、7 個 data managers，負責 30 個臨床試驗。Research nurses 主要負責病人的聯絡與各種事項安排， data managers 只負責 data 輸入。
 - b. Dana-Farber Sarcoma group 則有一位 program manager 統籌，一位財務管理負責預算，十幾位 study coordinators(學士)負責主要病人的聯絡與各種事項安排，以及 data 輸入。另有 research nurses 協助臨床事務。
2. Clinical Research Lab (臨床試驗實驗室):

Dana-Farber 癌症中心有獨立的 Clinical Research Lab，與一般的 lab 分開。Clinical Research Lab 的工作在負責 pharmacokinetic (PK) 血液樣本的收集、處理、儲存與運送。血液樣本的抽取仍由 research nurses 負責。

3. Translational Research Lab (轉譯醫學實驗室):

Dana-Farber 癌症中心因為大多是從事 pharmaceutical company-sponsored trials，因此並無專門的實驗室進行 PD assay 的發展。但是 NCI 在其 Frederick campus，成立一實驗室，專門發展 PD assay (National Clinical Target Validation Laboratory，簡稱 NCTVL)。

4. Pathology core (病理核心實驗室):

Dana-Farber 癌症中心與 Brigham and Women 醫院合作，在 Brigham and Women 醫院成立一 Pathology core lab，專門負責提供臨床試驗所需的病理標本。

5. Interventional radiology, nuclear medicine and genomic medicine：協助 clinical research center

(四) 早期臨床試驗的經費來源

1. 美國 NCI 進行的臨床試驗，經費由國家資助。在 NCI 接受治療的病人，完全免費，也不牽涉醫療保險問題。
2. Dana-Farber 癌症中心的臨床試驗多數是 pharmaceutical company-sponsored trials，因此經費多來自藥廠。經費均匯集到一戶頭下，由臨床中心統一運用。
3. Dana-Farber 癌症中心有成立一公司，為 investigator 自行研發藥物籌款，進行臨床試驗。

四、建議與展望

(一)、建立整合性的臨床試驗中心

在 CTEP 參與計劃審查的時候，除了討論計劃本身的科學背景、臨床需要及試驗設計，另一個重點在看提出計劃單位的 track records，如該單位(或合作組織)的臨床試驗基礎架構、每個月預計收病人的數目、以往收病人的記錄、有無競爭性試驗等。其實之前諾華公司希望本院所能提供的資料，不外乎就是這些資料，這可稱為本院“臨床試驗基礎架構”的調查。但是本院雖然進行許多臨床試驗，卻無法即時提供相關數據。

探其原因是因為本院沒有一專責單位負責這些資料的整合。建議將本院所有臨床試驗，納入臨床試驗中心的管理；臨床試驗中心必需負責臨床試驗相關數據的統計與資料整理。另一方面，各臨床單位及藥劑部、放射線部、核醫部、病理檢驗部等均需有專人負責臨床試驗業務，設立廠商的單一窗口，使臨床試驗能順利進行。癌病中心需加速癌症病人人數的即時統計工作。最重要的是院方應注入更多的資源，來整合這些工作。

(二)、臨床試驗中心的人力配置

1. 醫師人力：可仿照 Dana-Farber 癌症中心作法，於各單位訓練種子醫師
2. 其他研究人力：初期先訓練 research nurses，將來可多增加 data manager
3. 應有臨床試驗中心專屬統計專家

(三)、設立專責的臨床試驗實驗室

目前各單位進行臨床試驗時，大多自己處理 pharmacokinetic (PK) 血液樣本的收集、處理、儲存與運送。建議設立專責的臨床試驗實驗室，來進行此一工作，以確保其品質，並成為廠商或相關單位進行臨床試驗稽核時的標的實驗室。

(四)、發展轉譯醫學實驗室

PD assay 已逐漸成為臨床試驗的重要目標之一，台灣各大醫院均已投入人力經費發展。建議臨床科部、病理部與研究單位合作發展此一實驗室。

(五)、參與國際合作

1. NCI 目前有一 International Collaboration Working Group，希望協助世界各國改善癌症臨床試驗的進行。他們希望在台灣也能辦一研討會，與國內醫界、學界、產業界與政府機關進行交流。目前正籌辦中。
2. 研議加入美國相關合作組織。CTEP 基本上不資助美國以外的國家進行早期臨床試驗。但是如果我們可以加入美國國內相關合作組織，就可在此一架構下得到 CTEP 的資助。韓國 NCI 已是 SWOG 成員，新加坡癌症中心是 Mayo Clinic Consortium 的成員，而台大是 RTOG 的成員。

3. NExT program(<http://next.cancer.gov/>)

美國國家癌症研究院推出 NCI's Experimental Therapeutics (NExT) Program。此一 program 由美國國家癌症研究院的 DCTD 與 Center of Cancer Research(CCR) 共同推動，目的是在協助個別研究者或小型公司的新藥開發。此一 program 結合各種資源，能夠支持一個新藥從最初的開發，到完成第二期的臨床試驗。此一 program 整合了 Chemical Biology Consortium (CBC)，可以應用高通量方法，生物資訊，藥物化學，結構生物學等找尋可能的新藥物；Developmental Therapeutic Program (DTP) 可協助進行臨床前期的研究；Cancer Imaging Program (CIP)、NCTVL 及 CCR 可協助開發 PD assay；CTEP 則可協助臨床試驗的進行。NExT program 可接受國外研究者的申請。因此我國研究單位如果有新藥研發，可透過 NExT program 得到各種層面的協助。

五、結語

此次參訪，感觸良深。美國在臨床試驗所投入的資源與其基礎建設，實非我國所能比擬。亞洲其他國家，尤其是韓國、香港與新加坡，也積極投入此一行列。在此建議政府應改變消極管理的態度，編列大型預算，積極獎勵臨床試驗的進行。本院也應專案培養相關人才。