

出國報告（出國類別：進修）

美國國家癌症研究院(National Cancer Institute)臨床藥物試驗中心參訪心得報告

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：陳明晃 主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：100年9月5日至100年11月5日

報告日期：100年12月1日

摘要（含關鍵字）

本院有參與衛生署的卓越癌症中心計劃。而在此計畫中，為了提升本院癌症相關臨床試驗的水準，預計陸續派遣主治醫師進修有關癌症早期藥物臨床試驗。承蒙院方的支持，讓我有機會前往美國國家癌症研究院(National Cancer Institute，簡稱NCI)，學習及參訪有關美國早期藥物臨床試驗的發展近況。本次主要參訪的單位是NCI下的一個單位，叫做癌症治療評估機構(Cancer Therapy Evaluation Program，簡稱CTEP)。CTEP的主要工作是負責計畫、評估及協調腫瘤臨床試驗的機構。在CTEP，週一及週二，主要在臨床中心(clinical center)參訪臨床實驗病人治療的情形。包括門診運作情形，以及目前正在進行的臨床試驗。週三及週四則參與Investigational Drug Branch (IDB)的意願書(letter of intent)及計劃(protocol)的審查會議，聽取專家們的審查意見。在這些會議中，主要是可以看到美國各大醫學中心及合作組織(cooperative group)所提之計劃。週五則參與實驗室會議，此會議主要是提供CTEP的醫師及做基礎研究的科學家溝通的管道，能讓臨床試驗和基礎研究密切的配合。在本次參訪中，發現標靶藥物仍然是目前抗癌藥物發展的主流，因此組合不同的標靶藥物，以及基礎及臨床的結合，已經成為抗癌藥物早期臨床試驗的新潮流。此次參訪，讓我了解到臨床實驗的重要性，在全世界已越來越受重視。目前亞洲許多國家，如韓國、新加坡甚至大陸，均以積極發展及進行臨床實驗。在此建議政府應盡快開始培育相關人才，編列預算，積極獎勵臨床試驗的進行。本院也應建立適合進行早期臨床試驗的環境及專案培養相關人才。

關鍵字：早期藥物臨床試驗；癌症治療評估機構；標靶藥物

目次

目的	第三頁
參訪過程	第三頁~第五頁
參訪心得	第五頁~第六頁
建議與展望	第六頁~第七頁
結語	第七頁

一、目的：

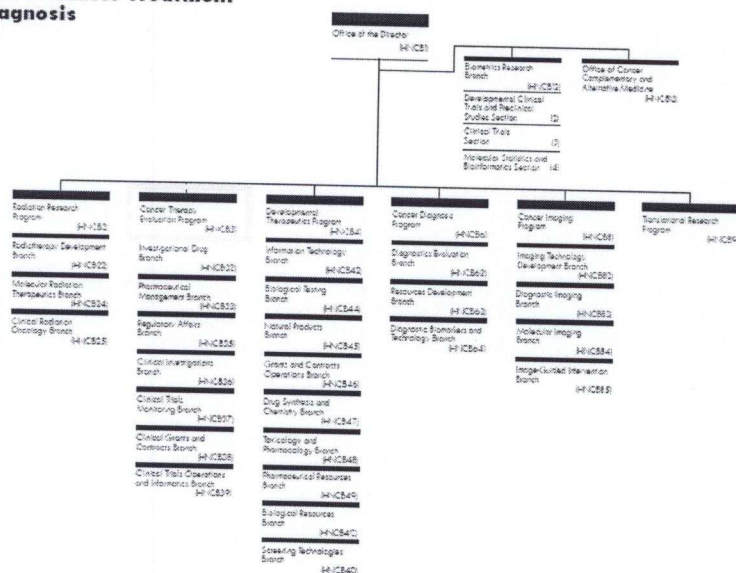
本院參與衛生署的卓越癌症中心計劃。而在此計畫中，為了提升本院癌症相關臨床試驗的水準，預計陸續派遣主治醫師進修有關癌症早期藥物臨床試驗。而去年已先由顏厥全醫師率先至美國國家癌症研究院(National Cancer Institute, 簡稱 NCI)進修，並與對方開始有非常好的互動。在顏醫師完成破冰之旅後，為了加強和 NCI 有更好的聯繫及合作關係，承蒙院方的支持，讓職有機會前往 NCI，學習及參訪有關美國早期藥物臨床試驗的發展近況。

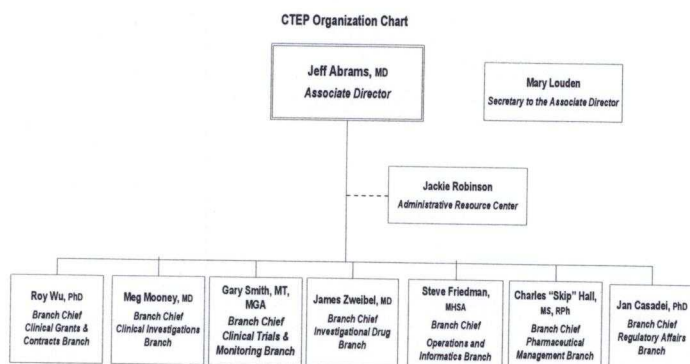
二、參訪過程

本次主要的參訪單位是美國國家癌症研究院(National Cancer Institute, 簡稱 NCI), NCI 是美國研究癌症最大的機構，其下有 7 個不同的部門(Divisions), 分別負責不同領域的癌症研究。其中的一個部門 Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD), 主要負責開發治療癌症的新藥及設計早期臨床實驗。而癌症治療評估機構(Cancer Therapy Evaluation Program, 簡稱 CTEP) 是 DCTD 之下的一個單位，主要負責計畫、評估及協調腫瘤臨床試驗的機構。

其 CTEP 結構如下圖所示

Division of Cancer Treatment and Diagnosis





7

CTEP 目前有超過 100 種研究性新藥，這些新藥除少部分是 NCI 自己發展的以外，大部分是廠商的新藥，其任務是一旦 CTEP 專家認為廠商的新藥有發展潛力，則會和廠商簽約，進而協助此藥物進入早期臨床實驗。除此之外，CTEP 也會和 NCI 的科學家們合作，進行新藥的相關研究，如尋找藥物預測因子等等。

CTEP 目前已資助超過 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。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，週一及週二，職在臨床中心(clinical center)參訪臨床實驗病人治療的情形。臨床中心的負責醫師是 Dr. Kummar。她是早期藥物臨床試驗的專家，負責評估病人的治療反應及新藥的副作用。在臨床中心主要是了解他們的門診運作情形，以及目前正在進行的臨床試驗。週三及週四則參與 Investigational Drug Branch (IDB)的意願書(letter of intent)及計劃(protocol)的審查會議，並聽取審查意見。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。週五則參與實驗室會議，此會議主要是提供 CTEP 的醫師及做基礎研究的科學家溝通的管道，能讓臨床和基礎密切的配合。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。在十月份也參加了他們秋季的 Early Drug Development (EDD)會議。此會議會邀請全美國各大醫學中心及合作組織(cooperative group)的研究者(investigators)，目的是由 CTEP 報告發展中的新藥，以利有興趣的研究者提出相關臨床實驗計畫，像此次的重點就著重在惡性腦腫瘤新藥

的開發。在此 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，有非常大的幫助。

三、參訪心得

(一)、早期臨床實驗的設計及執行

本次參訪主要的心得，是了解要如何設計及執行一個成功的臨床實驗。從一個有科學根據的背景(background)，設計成臨床意願書(letter of intent)，之後變成完整計劃書(protocol)，最後才是執行臨床實驗。其中要考慮非常非常多的事情，例如理論基礎是否完善，藥廠是否對此實驗有興趣，統計是否合理，目前同一疾病是否有競爭性的研究，研究者之前的信用等等。這讓了解臨床實驗絕對不是一個人單打獨鬥可以完成的，而是需要一個團隊群策群力的結果。

(二)標靶藥物仍是目前抗癌藥物發展的主流。

在本次參訪中所接觸的臨床實驗中，大部分的藥物仍是標靶藥物。其中包括

1. 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。如 PI3K/AKT 抑制劑(如 MK-2206, CAL101)、與 DNA break repair 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)等，均已有藥物進入臨床試驗。
2. 附基因調控藥物(epigenetic)。這一類的藥物主要有 Histone deacetylase 抑制劑(如 SAHA)、proteasome 抑制劑(如 Bortezomib)、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。這一類藥物如抑制血管新生有關的藥物(TL-32711)已開始進入臨床試驗。

(三)組合不同的抗癌標靶藥物是一未來潮流。

再標靶藥物發展以前，腫瘤科醫師就已經使用組合式化學治療處方來治療癌症病人。其目的在利用不同化學藥物的抗癌機轉，以增加治療的效果。而目前標靶藥物大多是單獨使用，這次在 CTEP 發現許多臨床實驗以開始嘗試組合不同的標靶藥物，目的也

是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。而 CTEP 有一個別人完全無法取代的優勢，就是可以結合不同公司的標靶藥物來嘗試組合。

(四) 基礎研究及臨床試驗的結合。

在臨床實驗中，除了觀察藥物對腫瘤的治療效果以外，常常還有所謂的附加實驗 (correlative study)。即是給藥前後採集病人的腫瘤標本或血液，觀察和藥物相關訊號傳遞路徑的改變；或是利用影像的檢查(如正子掃描或動態對比顯影核磁共振)，來偵測藥物治療的效果。這種檢測被稱為關念驗證檢測(proof-of-concept)而這些有意義的因子則被稱為生物標記(biomarkers)。在 NCI，有專門的部門負責發展及測量有潛力的新藥生物標記，其目的是幫忙臨床醫師選擇適當的病人接受臨床實驗，減少醫療的浪費及增加實驗成功的機會。

四、建議與展望

這次在 CTEP 的參訪中，也遇到韓國、中國大陸及新加坡的醫師派駐到 CTEP 學習，甚至還有日本厚生省負責醫療的官員和 CTEP 談論合作計畫案。可見早期臨床實驗不僅是醫學發展非常重要的一環，亦是世界未來的潮流。

本院雖積極參與許多臨床實驗，但大部分這些試驗是第 2 期或第 3 期的較晚期的實驗且大部分都不是由本院醫師所設計及主導，所以發展早期臨床實驗已刻不容緩。而進行早期臨床試驗，則需要建立一適合進行早期臨床試驗的環境，建議如下：

1. 整合醫療資源

本院雖然有一專責單位負責臨床實驗的進行，但因經費短缺，以至於無法達成預定的目標，這也造成資料的不公開及人力的資源浪費。就單從腫瘤相關臨床實驗而言，在本院就在許多不同的部門執行，這造成腫瘤專家不清楚其他部門正在進行的臨床實驗，而不知道要轉介病人或開始類似的競爭型計畫。

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，訓練合格的 study nurses。除此之外，各臨床單位及藥劑部、放射線部、核醫部、病理檢驗部及人體試驗委員會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。

2. 增加臨床試驗中心的人力配置

- 增加完整接受臨床實驗訓練的醫師

- 設置及訓練 study nurses team group (由臨床試驗中心統一管理)
- 設置 data manager 及統計專家

3. 與台灣其他醫院合作

臨床實驗是一個團隊合作，絕非單獨一個人可以完成。在目前有限的經費下，要組成一個完整的臨床實驗團隊並不容易，此時可以考慮院際合作，或參與臺灣癌症臨床研究合作組織(Taiwan Cooperative Oncology Group)執行臨床實驗，此方法可以減少人事開銷及增加病人收治的速度。

4. 設立專責的臨床試驗實驗室

目前進行臨床試驗時，大多由各單位自行處理樣本的收集、處理、儲存與運送，例如檢測藥動學的抽血標本等。建議由院方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。另外，鼓勵醫師發展臨床實驗的相關性研究。

五、結語

此次參訪，讓^我了解到美國對臨床試驗的重視及其所投入的資源與基礎建設，實非我國所能比擬。臨床實驗的重要性，在全世界也越來越受重視。目前亞洲許多國家，如韓國、新加坡甚至大陸，均以積極發展及進行臨床實驗。在此建議政府應盡快開始培育相關人才，編列預算，積極獎勵臨床試驗的進行。本院也應建立適合進行早期臨床試驗的環境及專案培養相關人才。