

出國報告(出國類別：短期進修)

## 美國醫院藥局研究用藥服務之發展現況

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：黃志偉 少校藥學官

派赴國家：美國

報告日期：101 年 8 月 31 日

出國時間：101 年 2 月 28 日至 8 月 22 日

# 美國醫院藥局研究用藥服務之發展現況

## 摘要

俄亥俄州立大學醫學中心是美國國家癌症中心核定的 40 家綜合性癌症醫學中心之一，亦是同時獲國家癌症中心 Phase I 及 Phase II 資金補助的 6 家醫療機構之一，每年執行約 300 件臨床試驗計劃。本次進修主要參與俄亥俄州立大學醫學中心的研究用藥服務(Investigational Drug Service; IDS)訓練計劃，從研究人員的組成、藥品優良臨床試驗規範、臨床試驗計劃書審核與試驗開始前的準備，及臨床試驗計劃的執行、基因治療藥物臨床試驗的特性幾方面，深入了解美國醫院藥局所提供的研究用藥服務。希望所獲取的經驗能有助於持續精進研究用藥管理品質，發展臨床試驗之藥事服務，並建構符合三軍總醫院需求的研究用藥服務，甚而推展至各國軍醫院。

封	面	
摘	要	
目	錄	頁碼
壹、目的	.....	( 4 )
貳、過程	.....	( 4 )
參、學習內容		
一、俄亥俄州立大學醫學中心之研究用藥服務	.....	( 6 )
二、基因治療藥物臨床試驗之發展	.....	( 11 )
肆、心得及建議	.....	( 18 )
伍、參考資料	.....	( 20 )

## 壹、目的

世界各地的醫療機構皆不斷地參與新藥研發工作，台灣的各大醫學中心也不例外，而在美國藥師已於臨床試驗藥品的管理上扮演著重要角色。本次進修主要參與俄亥俄州立大學醫學中心的研究用藥服務(Investigational Drug Service; IDS)訓練計劃，從研究人員的組成、藥品優良臨床試驗規範、臨床試驗計劃書審核與試驗開始前的準備，及臨床試驗計劃的執行、基因治療藥物臨床試驗的特性幾方面，深入了解美國醫院藥局所提供的研究用藥服務，以期三軍總醫院能隨著臨床試驗規模的拓展，持續精進研究用藥管理品質，並建構符合自己醫院需求的研究用藥服務。

## 貳、過程

俄亥俄州立大學醫學中心是美國國家癌症中心核定的 40 家綜合性癌症醫學中心之一，亦是同時獲國家癌症中心 Phase I 及 Phase II 資金補助的 6 家醫療機構之一，每年執行約 300 件臨床試驗計劃。藥師對臨床藥物研究的參與主要分為兩類，其一為與藥品儲存、調劑流程及試驗藥品記錄保存相關的工作；其二為在研究團隊中擔任研究計劃主持人、協同主持人及在研究倫理審查委員會(Institution Review Boards; IRB)的工作。俄亥俄州立大學醫學中心的 IDS 藥師則肩負了試驗藥品調劑流程管理、電腦系統試驗藥品資料建置和 IRB 的工作，並有配有 1:1 的技術員協助。此外，IDS 藥師亦須與各臨床試驗相關領域的專科藥師充份合作，以期做好藥品管理和研究計劃書審查的工作。本次進修主要實際參與 IDS 藥師的工作內容，並透過許多不同的討論主題學習。此外，進修期間亦參觀了 Clinical Treatment Unit(CTU), Clinical Trial Processing Laboratory(CTPL), Clinical Trial Office(CTO), Nationwide Children's Hospital 等單位及機構，以期對美國醫院臨床試驗執行的整體架構更清楚地了解。

### 工作內容：

1. 建立研究藥物研究計劃相關之藥事作業流程和新研究藥物的資料表。
2. 審查研究藥物服務的收益開銷結構，包括行政設置和維護費用。
3. 審視研究藥物技術人員的服務量，包括藥品庫存，記錄，訂貨，接收和管理。
4. 審視藥物研究計劃，並使其能通過 IRB 會議和其他審查委員會。
5. 視研究計劃需要與其他醫療專業人員，包括計劃主持人，研究相關護理人員及此計劃相關的造訪者會面溝通。

### 討論主題

1. 研究藥物服務概述：藥局協調服務；藥師與技術員的服務內容，法規，研究藥物相關的指引、資源及預算報銷。

2. 研究計劃審查和執行：研究計劃書的組成；研究設計（隨機，樣本大小，統計）；藥局的參與過程；品質改善活動。
3. 機構審查委員會；倫理；知情同意：受試者保護；風險 / 效益分析；OHRP，FDA 的規定，受試者保護委員會相關議題。
4. 研究藥物之資訊和臨床服務：研究藥物的資料表；病人教育服務；不良反應監測，劑量調整。

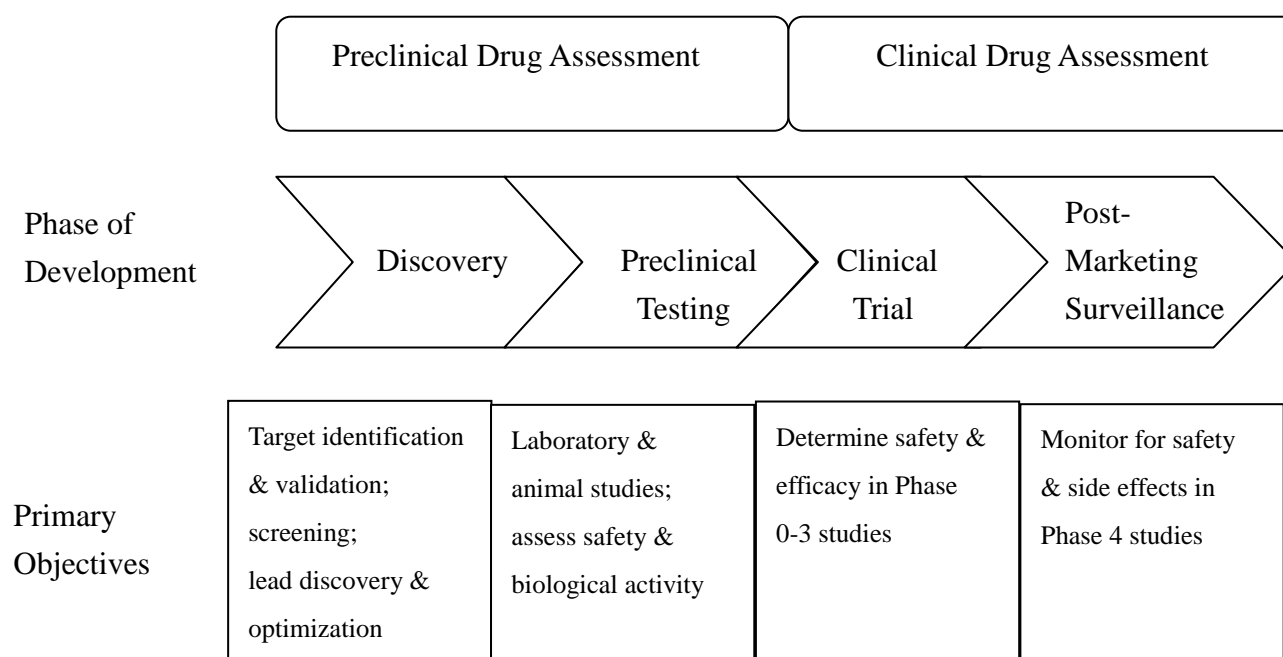
## 參、學習內容

### 一、俄亥俄州立大學醫學中心之研究用藥服務

#### 前言

在現代社會中，人們的疾病之所以能獲得有效管理，生活品質得以提升，有很大部份須歸功於新藥的研發及生產，使得在醫療上有更多有效、安全的藥品可以使用。全世界各大醫藥研究機構亦無不持續地發展許多有潛力的藥物。從新藥研發的進程看來(圖一)<sup>1</sup>，於醫院進行臨床試驗的藥物，可能是首次在動物實驗後用在人體上，安全性絕對是最重要的考量，而對受試者的保護亦是研究團隊中各醫療專業人員共同的責任。藥師具備藥物相關的背景和知識基礎，積極參與新藥臨床試驗自然責無旁貸。在美國，各大醫學中心的藥事部門大都提供研究用藥服務(Investigational Drug Service; IDS)，協助藥品臨床試驗的執行及推展，且 IDS 已成為重要的藥學專科。ASHP(American Society of Health-System Pharmacists)亦認為醫院藥師應在已上市藥品或試驗藥品的臨床研究中扮演重要的角色，並有責任積極參與藥物相關的研究工作，使藥物治療能透過這些科學性的研究不斷進步<sup>2,3</sup>。ASHP 更在其網站中建置了 IDS 資源中心<sup>4</sup>，提供研究用藥服務相關的作業指引及教育訓練資料，足見此藥學專科受重視的程度。

以下以俄亥俄州立大學醫學中心為例，從研究人員的組成、藥品優良臨床試驗規範(Good Clinical Practice; GCP)、臨床試驗計劃書審核與試驗開始前的準備，及臨床試驗計劃的執行幾方面，介紹美國醫院藥局所提供的研究用藥服務。



圖一、新藥研發的進程與分期<sup>1</sup>

## 研究人員的組成

成功的臨床試驗有賴於各方資源有效的整合及分配，其中最根本的是適當的研究人員組成，無論研究計劃大小皆然，且各成員須清楚了解其工作內容，以使計劃能照時程有效執行。通常研究團隊包括了計劃主持人、協同主持人、研究護理人員、資料處理員、研究助理、藥師及住院醫師。此外，俄亥俄州立大學醫學中心亦設置臨床試驗部門 (Clinical Trial Office) 處理相關行政及法規事宜。

藥師對臨床藥物研究的參與主要分為兩類，其一為與藥品儲存、調劑流程及試驗藥品記錄保存相關的工作；其二為在研究團隊中擔任研究計劃主持人、協同主持人及在研究倫理審查委員會 (Institution Review Boards; IRB) 的工作。俄亥俄州立大學醫學中心的 IDS 藥師則肩負了試驗藥品調劑流程管理、電腦系統試驗藥品資料建置和 IRB 的工作，並有配有 1:1 的技術員協助。此外，IDS 藥師亦須與各臨床試驗相關領域的專科藥師充份合作，以期做好藥品管理和研究計劃書審查的工作。

## 藥品優良臨床試驗規範

美國聯邦政府針對已上市或試驗藥品訂定完善的法律或規範，以使藥品的品質、安全性及有效性可以獲得確保。其食品藥物管理局 (Food and Drug Administration; FDA) 所訂定與藥品臨床試驗相關的法規主要與受試者保護、IRB 和新藥臨床試驗申請 (Investigational New Drug Application; IND) 等議題相關。FDA 亦出版了藥品優良臨床試驗作業指引<sup>5</sup>，提供藥品臨床試驗在研究設計、執行、記錄及發表過程的統一化標準。透過此作業指引得以使研究人員更清楚及遵從相關的法規規範，並由各醫療機構訂定適合的院內政策及作業程序。

經由 GCP 可達到資料保密、合乎法規、受試者保護及 FDA 核准等目的，其基本精神與原則含蓋了赫爾辛基宣言、風險利益指數、受試者保護、試驗藥品資訊、科學性的計劃書、IRB 核准、計劃主持人及研究團隊的資格認定、知情同意、臨床試驗資訊、保密協定、試驗藥品 GMP 認證及品質管控等方面，這些也是 IDS 藥師在參與臨床試驗時必須具備的概念。

## 臨床試驗計劃書審核與試驗開始前的準備

為確保臨床試驗執行的可行性、有效性與安全性，做好計劃書的審查工作及試驗開始前的準備是必要的。俄亥俄州立大學醫學中心主要透過 Feasibility Review Committee (FRC), Clinical Scientific Review Committee (CSRC), IRB 等機制進行計劃書審查，其中 FRC 和 CSRC 主要由試驗相關領域的專科藥師參與，IDS 藥師綜整審核意見；IRB 則由 IDS 藥師參與。通常在進到 IRB 審查的同時，計劃資助機構即會到院召開訪視會議 (Site Initiation Visit; SIV)，試驗即將開始前則召開試驗執行會議 (Implementation Meeting; IM)，以確認試驗流程及各研究團隊成員的準備工作皆已完善。整體流程如圖二所示。

(一) FRC

主要針對研究計劃的可行性審核。例如，試驗藥品取得、合併治療藥品之保險給付、是否為非核准適應症、調劑設備空間是否滿足需求、教育訓練的需求，及其他可能窒礙難行的流程。

#### (二) CSRC

就研究設計本身及學理上進行審核。與藥物相關的重點包括了藥物使用合理性、給藥順序、藥物劑量調整、忘記給藥的處理、是否符合院內用藥指引等，亦即藥師必須運用本身具備的藥品知識對計劃所提到或該提到的藥物資訊提供意見。

#### (三) IRB

IRB委員皆需接受CITI (Collaborative Institutional Training Initiative) 受試者保護相關的網路訓練課程，取得時數認證並定期更新之。IRB的審查重點在藥品本身的安全性及試驗相關資訊是否能透過受試者同意書清楚地、準確地讓受試者了解，此亦為FDA最基本的要求。

受試者同意書必須提供的資訊及重點包括;試驗參與是自願性、參與試驗並不一定能改善病情、為何進行此研究、將有多少人參與、參與試驗後的治療流程、試驗期、是否可於試驗進行中退出、可能的風險及副作用、參與試驗對病情可能帶來的助益、如不參加試驗有無其他治療選擇、試驗相關資訊是否保密、試驗費用、試驗補貼、參與試驗後享有的權利、諮詢管道等。上述內容必須隨著計劃書內容同步訂定或修改，始終維持一致性。

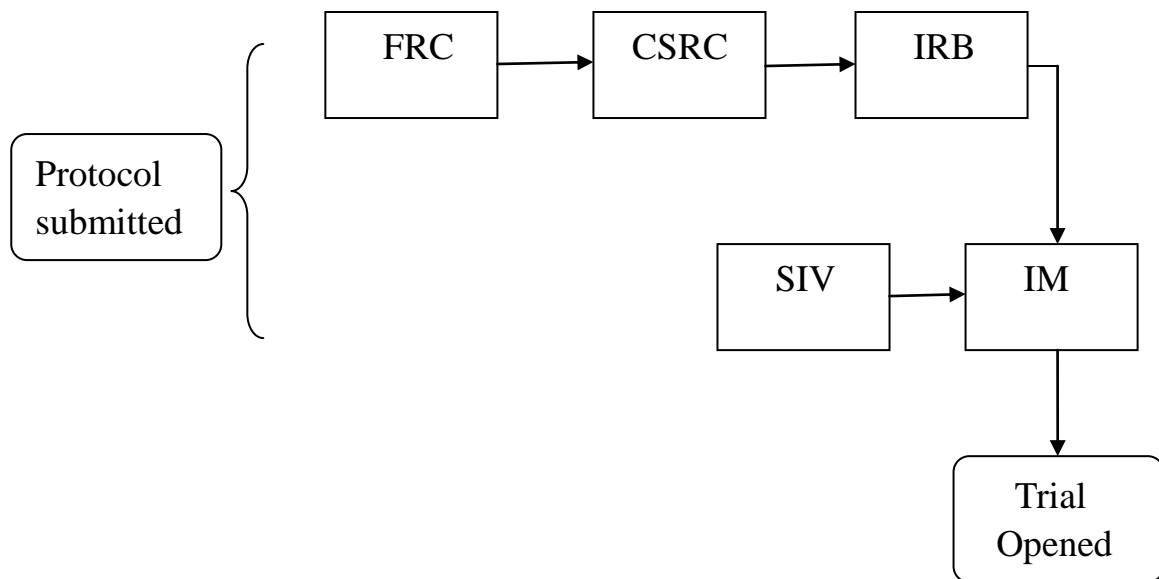
#### (四) SIV

主要在確認試驗機構相關硬體設備是否符合需求，對於試驗流程是否能配合。例如，有些基因治療藥物可能會用到病毒做為載體，就必須考量其是否有複製能力、是否會感染人類細胞，來決定生物安全性等級(Biosafety Level; BSL)，使用適當的作業要求和工作環境。IDS 藥師亦須於這時確認試驗藥品如何取得、藥局資料夾的內容是否完備、調劑相關記錄表是否符合需求、藥物相關流程面設計是否允當，以使後續試驗能順利執行。

#### (五) IM

目的在對試驗開始前的各項準備工作做最後確認。對試驗藥局來說，最重要的是試驗藥品是否已經取得、相關調劑流程是否已建置完成。通常如果在 SIV 所提出的問題在 IM 召開前皆已解決，則該臨床試驗在 IM 後便很快可以開始執行。





圖二、臨床試驗計劃書審核與試驗開始前的準備流程

## 臨床試驗計劃的執行

臨床試驗開始後與 IDS 直接相關的工作包括了試驗藥品調劑與管理、試驗監測 (monitoring) 與稽核 (auditing) 及試驗藥品資料表更新等工作。臨床試驗病人的處方審核及臨床藥事服務則由相關專科藥師和 CTU (Clinical Trial Unit) 藥師負責。

### (一) 試驗藥品調劑與管理

俄亥俄州立大學醫學中心每年執行約 300 件臨床試驗計劃，就試驗藥品調劑與管理來說，只要是隨機雙盲試驗、調劑程序複雜或多中心給藥的臨床試驗，皆由 IDS 藥師和技術員負責調劑工作。技術員調劑備藥後，才由 IDS 藥師覆核藥品、標籤後裝袋；屬需再調製藥品且調劑程序複雜度高者，則由技術員於生物櫃中備齊藥品、稀釋液後，於 IDS 藥師或化療藥師監督下進行調劑加藥，並包裝、貼標。其他藥品管理工作尚包括了藥品儲存、訂藥、分配、存量管制、回收或銷毀，主要皆由技術員負責大部份的工作。另由於其臨床試驗管理是以總院的 IDS 為中心，各癌症研究中心亦有藥師協同執行，因此 IDS 尚須備有總試驗藥品存量管制表管理，定期至衛星單位對帳、查核，並作為試驗監測與稽核對口的唯一單位。

### (二) 試驗監測與稽核

試驗監測主要是檢視臨床試驗執行過程是否遵照計劃書的內容、GCP 及相關標準作業程序，並清楚記錄之；就藥局而言，主要是針對藥品儲存情形、存量、調劑及相關記錄表實施查核。試驗稽核則是通盤對臨床試驗的相關活動、文件進行查核，除試驗監測的內容外，尚可能包括了病歷記載、詳細的給藥程序及合併的用藥等，其頻

率較不若試驗監測那麼高。

### (三) 試驗藥品資料表更新

俄亥俄州立大學醫學中心具備完善的電腦資訊系統作輔助，使得藥師和技術員都能透過此系統確實掌握試驗進度，彼此合作，並與其他團隊人員建立良好的溝通管道。IDS 藥師必須協助建立適當的線上作業流程及試驗藥品資料表，提供其他藥師及專業人員參考，並持續更新之。例如，NCI(National Cancer Institute)會定期收整所屬試驗藥品的不良反應事件(Adverse Events; AE)或嚴重不良反應事件(Severe Adverse Events; SAE)，提供給相關試驗計劃主持人及醫療機構。計劃主持人必須據此更新計劃書和受試者同意書的內容；IDS 藥師則須更新試驗藥品資料表的內容。

## 二、基因治療藥物臨床試驗之發展

### 前言

基因治療，簡單地說即為將外來的基因物質傳遞至人體細胞或組織中，以達疾病治療的目的。此治療方法有別於過去典型的藥物治療方式，主要直接從疾病本身的病因、病生理角度著手，修補潛在的基因缺陷，而非針對疾病之一般性表現進行治療。基因治療於 1970 年代早期隨著分子生物學的革命性發展開始有了起步，但由於其發展有賴於對專一性疾病相關基因的了解、選殖，並進而釐清結構與功能，一直到 1990 年代早期才有第一個基因治療研究被核准進到人體臨床試驗階段。1992 年，此臨床試驗完成後，Green<sup>6</sup> 便在其文章中提到，”許多專家相信，這將是醫學史上新的里程碑，許多過去無法治療的疾病將從此見到曙光”。然而，此後基於其長時間的潛在危險性並未被確立，基因治療研究的進展便開始受到限制，迄今，基因治療仍未被美國 FDA 核准。儘管如此，在美國已有許多基因治療研究進到人體臨床試驗階段，並有不錯的進展，已是醫院臨床試驗中很重要的部份。以下就臨床試驗的分期與名詞定義、癌症的基因治療、常見的基因傳遞載體，及藥局作業與生物安全性考量幾方面，介紹基因治療藥物的臨床試驗。

### 臨床試驗的分期與名詞定義

在美國，任何臨床試驗都必須遵循科學性方法所建立之模式，按一定的步驟進行，試驗資料並須經 FDA 的審核。通常一個新的藥物分子如果在體外試驗有看到不錯的效果，便會進一步做動物實驗，以確認其相關的藥理學參數、毒性及藥效，一旦安全性、藥效於動物實驗中證實後，才准許進到人體臨床試驗。臨床試驗的設計主要在提供人體耐受性、疾病易感性及相較於標準治療方式之有效性等資訊，其在實際執行上有一定的進程和評估方式，以下針對臨床試驗的三個重要分期做介紹，相關名詞定義如表一所示。

#### (一) 臨床一期:

主要目的在評估藥物可能的毒性和不良反應，決定人體最大之耐受劑量，並試圖發現受試者對此藥物可能有的正向反應。一般而言，受試者一開始會先接受較低的劑量，此劑量的決定主要參考動物實驗所得到的結果，以最小毒性反應為重要考量。此後以每組 3 位受試者為單位增加劑量，直至受試者無法忍受該劑量所帶來的副作用反應為止。至此累積共 6 位受試者可接受的劑量即為最大耐受劑量(maximum tolerated dose; MTD)，此劑量可用以計算下一階段可允許的最大受試劑量(maximum permissible dose; MPD)。

#### (二) 臨床二期

主要在確認藥物的可能療效。此階段的受試者所接受的劑量較不若臨床一期那麼高，通常會低於 MDP，然而相關的副作用和毒性反應仍會持續追蹤。療效反應透過預先定義好的指標值來評估，就癌症治療研究而言，通常使用客觀反應率(objective response; OR)。實質固態瘤(solid tumor)的客觀反應率包括了完全緩解(complete remission; CR)，指得是腫瘤在治療後完全消失;部份緩解(partial

remission; PR)，指得是腫瘤大小於治療後縮小至所定義的標準。其他的評估指標還包括了存活率的增加、疾病進展(progressive disease; PD)、疾病穩定狀態(stable disease; SD)、生活品質提升、降低毒性反應等。

### (三) 臨床三期

通常採用較多的受試者，隨機分派至不同的治療分組，以比較新的治療方式和既有或標準治療方式間的療效差異。此類隨機控制試驗(random controlled trial; RCT)是決定新藥療效的黃金標準

表一、美國 NCI 實質固態瘤臨床試驗反應率之指標定義

名詞	定義
腫瘤臨床試驗終點	目標病灶評估
完全反應(CR)	目標病灶完全消失(淋巴腺 <10mm 可視為完全反應)
部份反應(PR)	加總所有病灶的最長徑 (淋巴腺則是加總短徑)計算,腫瘤至少縮小 30%
疾病進展(PD)	加總所有病灶的最長徑 (淋巴腺則是加總短徑)計算,腫瘤至少擴大 20%;或新的病灶長出
疾病穩定(SD)	既非部分反應且亦非疾病進展者;最短維持時間由 protocol 定義

## 癌症的基因治療

在過去數十年的分子生物學發展當中，癌症已被界定為與基因變異有關的遺傳性疾病。癌症的形成係經由多階段的過程，先因細胞基因的遺傳性變異生成具有快速生長能力的異常細胞，進而散播或轉移至身體的遠端部位，影響相關器官或組織的正常表現。常見易於突變進而促成癌細胞生成的基因至少包括了原致癌基因、抑癌基因及 DNA 修補基因<sup>7</sup>。癌症基因治療的理論基礎主要來自一個將正常抑癌基因導入腫瘤細胞株的體外試驗，在此試驗中看到了該細胞株恢復了正常生長的速度，但由於腫瘤細胞的種類繁多，並具有截然不同的細胞和特性，使得各種基因治療方法陸續被發展出來，以因應實際治療上的困難。其中一種方式為免疫療法，即為將腫瘤細胞抗原、細胞激素或其他免疫調節物質的基因傳遞至腫瘤細胞中，以期刺激相關免疫反應，對抗異常生長的腫瘤細胞。另一種方式為針對某些局部器官的癌症，將能生成特定病毒或細菌酶的基因物質導入腫瘤細胞中，所製造的酶可以將不具毒性的化合物轉換為具有活性及細胞毒殺能力的藥物，達到癌症治療的目的。此外，由於研究發現腫瘤生長有賴於適當的血液供給，許多抗血管生成的癌症用藥陸續被發展，使得抗血管生成的基因治療成了另一個基因治療的

重要方向。

## 常見的基因傳遞載體

基因治療是否能成功，有一個很重要的先決條件，就是要找到適當的基因傳遞方式，指得就是載體(vector)。隨著基因工程的進步，各種不同的技術已廣泛地應用在科學、工業、農業及醫藥各方面<sup>8</sup>。目前已發展出的基因傳遞載體有許多種，各有不同的功用和優缺點，以下區分病毒載體(viral vector)和非病毒載體(non-viral vector)兩大類介紹。

### (一) 病毒載體

病毒之所以被用作基因傳遞載體，主要係因其具有侵入哺乳動物細胞的特有能力，且其在侵入後能很快接管正常細胞的 DNA 複製、轉錄及轉譯等程序。有些病毒載體會被進一步修飾，以改變其細胞結合專一性及透過特定的 DNA 或 RNA 序列控制傳遞基因的表現。有些病毒載體則針對病毒外殼蛋白做修飾，以降低宿主的免疫反應。

#### 1. Adenovirus

係一 36 kilobase (kb) pairs 的線性 DNA 病毒，目前已在許多研究中當作基因傳遞載體應用。其對上、下呼吸道、腸胃道、眼睛等上皮細胞具有自然向性，然而野生型 adenovirus 卻因會引起人體較大的免疫反應，使其在實際使用上受限。重組型 adenovirus 載體在序列上做了修飾，使其不具備自我複製能力，大大降低了進入人體後的免疫反應，有效地將基因傳遞至較高比例的細胞中，製造所需的蛋白質，此特點確實有利於癌症所需的長期性治療。此外，重組型 adenovirus 載體亦有本身易於製造、不嵌入宿主細胞基因組中、可傳遞較大片段基因等優點；缺點則為傳遞基因的長時間表現較受限。

#### 2. Retrovirus

係一 7~12 kb pairs 的 RNA 病毒。Retrovirus 具備跨越物種障礙的能力，使其在一開始即被認為可做為將基因傳遞至人體的工具。其主要經由專一性細胞表面受體進入細胞，所攜入的基因進一步反轉錄為雙股 DNA，並以原病毒(provirus)型式嵌入宿主染色體中。此原病毒再轉錄為 RNA、轉譯為病毒蛋白，經修飾後的病毒蛋白與病毒 RNA 組合並萌出細胞後，形成帶有包膜醣蛋白外套的新病毒粒子(virion)，後續更陸續生成更多具有感染能力、能持續嵌入宿主子代細胞的病毒。這樣的特性使 retrovirus 擁有基因治療應用的吸引力，特別是在需要治療性傳遞基因長期表現的情況。此類病毒載體已在一些研究中應用的包括了源自 Moloney murine leukemia virus(MLV)的載體，及源自 HIV-1 與 feline immunodeficiency virus(FIV)的慢病毒載體(lentiviral vectors)，其中慢病毒載體因源自 HIV，在使用上會有安全性的考量<sup>9</sup>，亦有著不易製造、嵌入基因大小較受限等缺點。

#### 3. Adeno-associated virus

係一 Parvoviridae 家族、對人類具有專一性的單股 DNA 病毒。Adeno-associated

virus(AAV)在自然界幾乎到處存在，其雖不與任何的人類疾病相關，卻在超過80%的人體呈現陽性血清反應。AAV對於許多不分裂的組織細胞，如骨骼肌、心肌、造血細胞、動脈血管外膜、平滑肌、肺臟及氣管上皮細胞、神經細胞等，具有長時間進行基因傳遞及表現的能力；且重組型 AAV 載體造成的免疫反應很小，能經特別的設計能專一性辨識、進入不同種類的細胞，使其在基因傳遞的應用上扮演著重要角色。其缺點則為不易製造、可攜載的基因大小較受限等。

#### 4. Herpes simplex virus

Herpes simplex virus-1(HSV-1)係一屬 Herpesviridae 家族、152 kb 之線性雙股 DNA 病毒，內含 80 個病毒基因；其中一半基因與其本身的複製相關，一半與其在特定組織細胞中的病毒生命週期相關。HSV-1 主要透過親密接觸感染人體，一開始於上皮細胞及黏膜細胞複製，之後透過感染部位的神經末梢擴及神經系統。因此，HSV-1 的一些性質被認為具有當作基因傳遞載體，治療中樞神經系統疾病的潛力。其具備可攜載較大容量基因、高基因傳遞效能等優點；缺點則為具細胞毒性。

#### (二) 非病毒載體

除上述病毒載體，亦有一些非病毒的基因傳遞載體在研究發展中。這些基因傳遞方式克服了許多病毒載體使用上所碰到的問題，如潛在的病毒突變性、增殖性感染、病毒蛋白致免疫性、品質管控不易等。此類載體包括了 liposomes, DNA-polymer conjugates, naked DNA 等。

## 藥局作業與生物安全性考量

基因傳遞藥物係較新穎之治療方式，此類藥物在藥物設計本身及作用機制上有其特殊性，因此除須確保受試者安全外，藥物本身的運送、儲存、作業環境及調劑流程亦須考量生物安全性做審慎的設置，以保障操作者的安全。病毒是目前已被廣泛使用的載體之一，其在作為基因載體的設計上，皆將原來的部份病毒基因做修飾或刪除，以降低致病性、毒性及複製能力。有些病毒載體仍具有複製能力(如疫苗病毒)，可大量生產對抗疾病所需的蛋白質及抗體，其對人體具有感染性，尤其是免疫力低下的個體。對於這一類試驗藥品而言，藥師必須在調劑流程設計上，設法避免與其他藥物交互污染的情況發生。

在美國，所有基因治療臨床試驗除須經研究倫理審查委員會(Institution Review Boards ; IRB)審查外，亦須通過生物安全性審查委員會(Institutional Biosafety Committee; IRC);以符合 NIH(National Institutes of Health)作業指引<sup>10</sup>所規範之各項作業環境標準與流程設置。醫院藥局亦須透過 IRC 建置適當的調劑空間、設備與流程，並清楚掌握試驗藥品的特性(是否有生命、是否可複製、是否感染人體細胞)，依生物安全性等級建議決策樹(圖三)<sup>11</sup>做好藥品流程規劃，以確保操作人員的安全。而為符合實際

需求，各從事基因治療臨床試驗的醫院亦應依各自的特性與作業現況建立院內的作業指引，以遂行紮實人員訓練與作業流程標準化的工作。以下就美國俄亥俄醫學中心臨床試驗藥局為例，介紹基因傳遞藥物作業指引的要點<sup>12</sup>。

#### (一) 風險評估

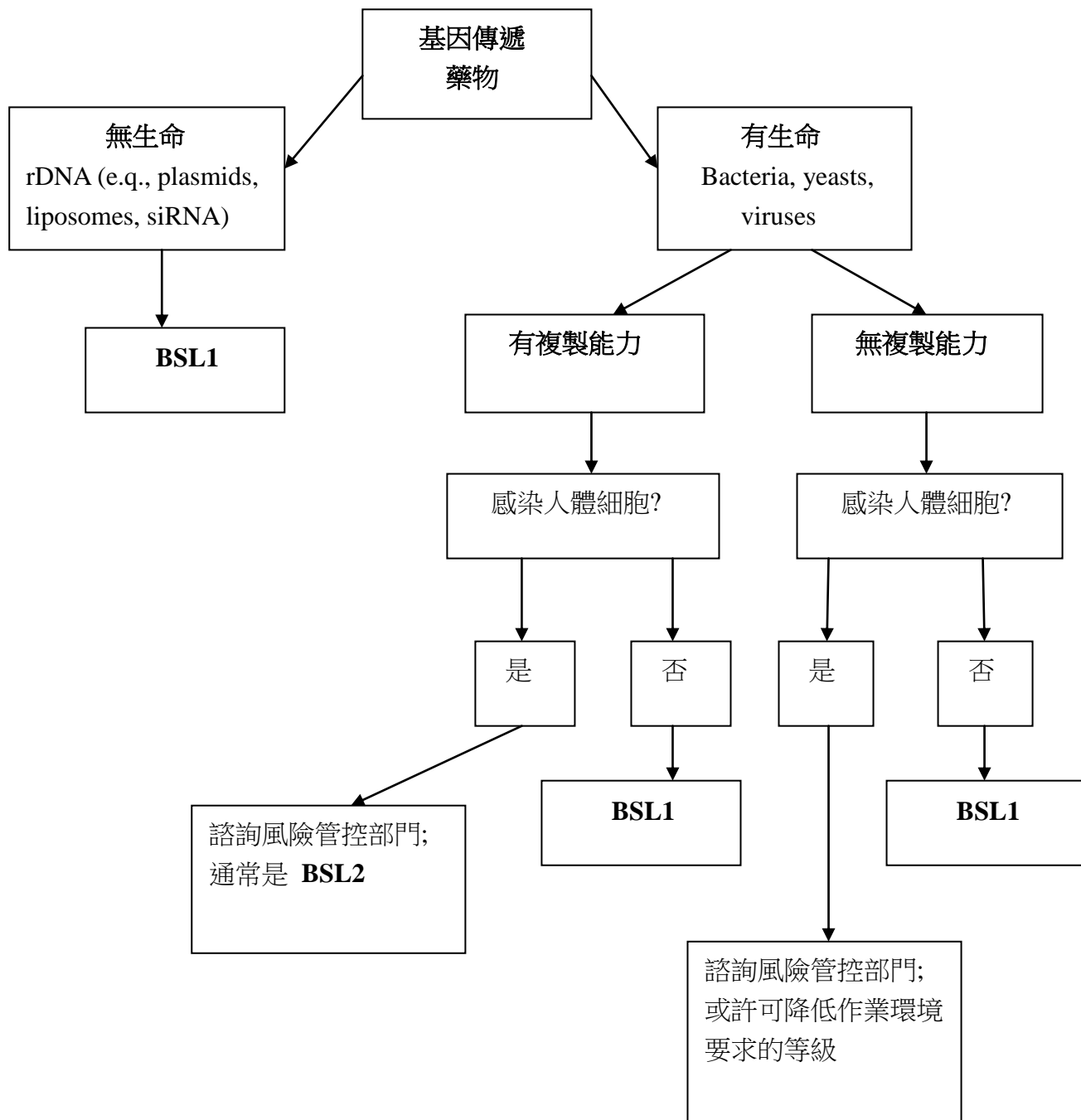
1. 新試驗計劃開始前，必須先告知醫院安全性部門，由其決定該試驗藥品之危險性組別。該危險性組別區分主要參考” NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules” 的定義，如表二所示。
2. 新試驗計劃亦須諮詢流行病學及員工健康部門，決定消毒劑及相關預防措施。
3. 各危險性組別有其相對應的生物安全性等級要求，相關設備需求主要依該試驗藥品感染操作人員的可能性決定。

#### (二) 操作人員、作業環境及流程

1. 作業環境的建議主要是為了降低操作者暴露至具生物危險性藥品的機會，並避免藥品微粒散播至環境中。最基本的要求是要確實遵守無菌操作技術概念與規範。
2. 危險性組別第 2 及第 3 組必須使用適當的生物安全櫃，使用前後應使用 70%酒精、含氯或酚類化合物進行去污及消毒程序；當次消毒程序完成後至少要過 20 分鐘才能進行另一試驗藥品的調製。
3. 操作人員應接受與該試驗藥品相關之教育訓練。作業時確實遵照院內無菌調製之規範，穿戴頭套、專用手套、防護衣、鞋套，並於作業前、後確實完成洗手程序。
4. 整個調劑過程中應限制或避免其他人員進入該作業空間內。
5. 藥品調製完成後，須於外袋以 70%酒精擦拭消毒，再移出生物安全櫃外。
6. 調製成品應使用防溢漏之方式包裝，並至少使用雙層包覆。外袋須有明確之生物危險性標示。
7. 廢棄物應遵照院內生物危險性廢棄物規範處理，將其丟棄至生物危險性廢棄物收集箱並以漂白水處理，立即密封收集箱後丟棄。

#### (三) 意外事件處理

1. 遇潑灑意外時，應立刻取出預先準備之意外事件處理箱，以消毒劑清潔受污染的区域。清潔人員應確實穿戴手套、護目鏡及防護等裝備。
2. 所有受污染的物品、防護衣物均須丟棄至生物危險性廢棄物收集箱中以漂白水處理，立即密封收集箱後丟棄。
3. 如操作人員因意外事件已接觸到該基因治療藥液，應立即填報員工意外事件通報表，由員工健康部門即刻接手處理。



圖三、基因治療藥物生物安全性等級建議決策樹<sup>11</sup>



表二、美國俄亥俄州立大學醫學中心基因傳遞藥物危險性分組

危險性組別	範例	生物安全性等級
1- 與健康人體的疾病不相關	<i>Bacillus subtilis</i>	1- 不需安特定的操作環境設備
2- 與該載體相關的疾病很少是嚴重的	<i>Legionella</i> , Adenoviruses (human)	2- 使用 Class II 等級生物安全櫃;須有生物危險性標示
3- 與該載體相關的疾病是嚴重或可能致命的	<i>Rickettsia</i> , Retroviruses	3- 使用 Class II 或 Class III 等級生物安全櫃;須有生物危險性標示
4- 該載體可能造成嚴重或致命的疾病，具通常沒有可預防或治療性的措施	Ebola virus, Hemorrhagic fever agents	4- 在俄亥俄州不允許該類研究

## 肆、心得及建議

對成功的藥品臨床試驗而言，可行性、有效性與安全性的確保三者缺一不可。而藥師具備藥物本身相關的背景與知識，自然必須積極參與相關的審核與執行工作，協助此目的達成。雖然國內正進行臨床試驗的醫院已有臨床試驗委員會和研究倫理委員會的設置，但藥師在其中實際參與的程度各醫院不盡相同，且多數臨床試驗藥師必須負擔不少時間在藥品調劑和管理上。反觀美國的醫院，多配置有 1 比 1 的技術員人力協助大部份的藥品調劑及管理工作。整個臨床試驗的流程從計劃書的審查、試驗流程的設計到試驗的執行，區分較多的環節做檢視，分工較細，且臨床試驗藥師在各環節都有參與，著墨亦較深，甚至有些醫院已開始發展臨床試驗病人的藥事照顧。前文介紹美國的研究用藥服務即是希望能提供臨床試驗的基本概念並引導藥師可介入的作為，以期大家對 IDS 專科能有所了解，甚而於各醫院持續建立或精進適合自己的研究用藥服務，充份展現藥師在臨床試驗中所扮演的角色。

基因治療是比較新的藥物治療方式，因此從未接觸或剛接觸的人不免會覺得這樣的治療是不容易做的、是危險的。然而，藥師對於藥品資訊的提供與安全的確保是責無旁貸的，除須掌握藥物使用風險亦應清楚了解，大部份的病毒載體或其他有生命載體只要依照標準規範作業，都是安全的。現今，已有許多基因治療臨床試驗持續地進行中，相信有朝一日這些基因治療藥物上市後，現行於臨床試驗所建立的相關作業流程與標準，將會成為醫院基因治療藥物品質管控的重要基礎。

就三總目前所提供的研究用藥服務而言，主要仍侷限於藥品調劑與管理的部份，從此層面來看，臨床試驗藥局在作業環境、調劑設備、調劑流程與藥品管理各方面已具備相當之基礎，但還是有一些可改善的地方。例如，可將條碼或 RFID 系統導入試驗藥品的調劑及庫儲管理上，以強化調劑正確性及藥品管理效率。此外，院內應建立臨床試驗流程管理的資訊系統界面，使各臨床試驗的研究人員皆能過此系統清楚掌握收案情形、試驗進度，藥師可由此掌握調劑給藥時程，亦能透過此界面提供已相關試驗藥品資訊。據院內現行的臨床試驗流程，藥師往往在試驗開始前的機構訪視會議中才第一次看到試驗計劃書，使得藥師可能沒辦法有足夠的時間仔細對計劃的可行性、合理性及相關藥品資訊的正確性做審視，也許未來在碰到複雜給藥的臨床試驗時，可在機構訪視會議前就先將計劃書提供給臨床試驗藥局，讓藥師能針對計劃書的內容提供相關的意見。

針對臨床試驗病人的臨床藥事服務是另一可積極投入發展的部份。本院目前進行中的臨床試驗案共有 80 件，Chemo, CV, DM 臨床的試驗案佔大宗，其中化療藥品之試驗案有 32 件，高血壓藥品之試驗案有 10 件，糖尿病藥品之試驗案有 7 件，建議可由此三類藥事專科為主軸發展臨床試驗的藥事服務，並透過下列方式著手執行。

1. 甄選對於參與臨床研究及臨床藥事服務有興趣之藥師，接受臨床試驗基礎之教育訓練，如：院內外 GCP, IRB 課程、邀請 CRO 公司經理到部演講、CITI 線上學習課程等。

2. 完成基礎訓練之藥師組成臨床試驗小組，透過討論會安排試驗計畫書之研讀及討論，了解試驗進行方式及應注意之事項，並以 Case Report 的方式報告計畫書內容，共同討論藥師在該計劃中可能的界入點，使所有小組成員能共同學習成長。
3. 實際參與臨床試驗案之進行，包括：用藥指導及藥物諮詢、服藥順從性的掌握、試驗病人合併用藥的評估(用法用量、治療禁忌、副作用、交互作用及注意事項…)、對計畫進行中出現之問題提供專業建議、協助臨床試驗藥品 ADR 評估及通報等。
4. 參與成為臨床試驗協同主持人，協助計畫書撰寫及試驗執行過程，發揮藥師專業並發表論文。

非常感謝院方能提供這次進修的機會，讓我能參與俄亥俄州立大學醫學中心的研究用藥服務(Investigational Drug Service; IDS)訓練計劃，從研究人員的組成、藥品優良臨床試驗規範、臨床試驗計劃書審核與試驗開始前的準備，及臨床試驗計劃的執行、基因治療藥物臨床試驗的特性幾方面，深入了解美國醫院藥局所提供的研究用藥服務。亦感謝 Dr. Hale, Dr. Sun, Dr. Schaaf 等人於我進修期間提供的協助與指導，使我能順利完成訓練並拿到證書(附錄一)，希望所獲取的經驗能有助於持續精進研究用藥管理品質，發展臨床試驗之藥事服務，並建構符合三軍總醫院需求的研究用藥服務，甚而推展至各國軍醫院。

## 伍、參考資料

1. WM. KK, Susan H: Oncology clinical trial- Successful design, conduct, and analysis. 2010.
2. American Society of Hospital Pharmacist. ASHP guidelines for pharmaceutical research in organized healthcare settings. Am J Hosp Pharm. 1989; 46:129-30.
3. American Society of Hospital Pharmacist. ASHP guidelines for the use of investigational drugs in organized healthcare settings. Am J Hosp Pharm. 1991; 48:315-9.
4. ASHP 官網 IDS 資源中心: <http://www.ashp.org/IDS>.
5. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. International conference on harmonisation; good clinical practice consolidated guideline. Fed Regist. 1997; 62:25692 – 709.
6. Green L. Gene therapy- medicine for the future. Am J Hosp Pharm. 1992; 49:172-4.
7. Perkins AS, Stern DF. Molecular biology of cancer: oncogenes. In: Principles & Practice of Oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:79-102.
8. Paul CH, David WR. Gene targeting with viral vector. Molecular Therapy. 2005; 12:1, 9-17.
9. Buchschacher PL, Wong-Staal F. Development of lentiviral vectors for genes therapy for human diseases. Blood. 2000;95:2, 499-504.
10. NIH guidelines for research involving recombinant DNA molecules. [http://oba.od.nih.gov/rdna/nih\\_guidelines\\_oba.html](http://oba.od.nih.gov/rdna/nih_guidelines_oba.html)
11. Sharon LE, Debra LH. Perceived versus real risks of handling gene therapy agents in the pharmacy environments. Am J Hosp Pharm. 2010; 67:838-48.
12. Guideline for handling recombinant DNA agents. Investigational Drug Service/Department of Pharmacy at Ohio State University Medical Center, United States.

The Arthur G. James Cancer Hospital and  
Richard J. Solove Research Institute  
at The Ohio State University

*This certifies that*

**Chih-Wei Huang, R.Ph., M.S.**

*has faithfully completed a training program with the*  
***Investigational Drug Service***  
*from 3/1/12 through 8/9/12*

*Niesha Griffith*

Niesha Griffith, RPh, MS, FASHP  
Director, James Pharmacy & Infusion Services

*Ryan Fortrey*

Ryan Fortrey, PharmD, MS  
Associate Director, James Pharmacy & Infusion Services



**The James**  
Ohio State Comprehensive Cancer Center  
designated by the National Cancer Institute

