

出國報告（出國類別：國際會議）

參加「2012 管理科學全球高峰會」出國 報告

服務機關：行政院衛生署食品藥物管理局

姓名職稱：柳家瑞研究員、王德原科長

派赴國家：中國大陸杭州

出國期間：101 年 5 月 8 日至 5 月 11 日

報告日期：中華民國 101 年 6 月 18 日

摘要

本次 2012 管理科學全球高峰會為美國食品藥物管理局(FDA)舉行的第三屆國際會議，由美國食品藥物管理局(FDA)/國家毒理研究中心(NCTR)與中國大陸浙江大學合辦，提供政府、學界及業界的科學家機會，討論創新科技及國際合作，以促進將基礎科學轉譯為全球性的管理科學應用。本次會議 5 月 9 日至 11 日於杭州的浙江賓館舉行，包括大會開幕演講、及以伙伴合作及研究訓練促進毒理學發展、創新科技及毒理學、醫療產品發展之毒理及安全、促進管理科學進步的新途徑四項主題共計 17 項專題演講，邀請荷蘭、德國、日本、韓國、中國大陸、美國、印度、波多黎各、英國、埃及及台灣食品藥物管理科學家應用毒理相關研究最新發展，以及美國 FDA 促進全球合作策略的發展成果。會議參加人員資訊經驗交流對於其單位業務發展及加強合作均有助益。

參加「2012 管理科學全球高峰會」報告

目 次

摘要

第一章	目的	4
第二章	行程	5
第三章	活動內容	6
第四章	心得	8
第五章	建議事項	15
附件		
	演講報告檔	16

第一章 目的

爲促進食品藥物安全相關管理科學發展及國際合作，美國食品藥物管理局國家毒理研究中心(FDA/NCTR)自 2011 年開始辦理全球管理科學高峰會(Global Summit on Regulatory Science)，邀請各國食品藥物相關管理科學及毒理學專家就最新相關科技發展作演講，並討論食品藥物管理科學應用毒理相關研究最新發展，以及推動美國 FDA 促進全球合作的策略及進展，今(2012)年 5 月與中國大陸浙江大學合辦於杭州舉行，本局受邀參加並派員演講，以促進交流學習，並與美國 FDA/NCTR 國際科學家交換(ISEP)的合作教育研究計畫主管討論相關管理應用毒理研究計畫。

第二章 行程

參加「2012 管理科學全球高峰會」之行程如下(以所在地之日期及時間表示)：

行程

日期	行程內容
5/8(二)上午	由桃園機場出發
5/8(二)下午	到達蕭山機場轉車到杭州市浙江賓館
5/9 (三) 下午	參加大會
5/10 (四) 全日	參加大會及演講
5/11 (五) 上午	參加大會
5/11 (五) 下午	由蕭山機場飛返桃園機場

為配合會議時程，本次搭乘 5 月 8 日中午 12:20 中國國際航空(CA150)桃園出發班機，14:10 抵達杭州蕭山機場由主辦單位浙江大學派學生協助搭車至浙江賓館，回程搭乘 5 月 11 日 19:30 中國國際航空委託長榮航空(CA3915)杭州出發班機，21:20 抵達桃園機場。

第三章 活動內容

本次會議共自 5 月 9 日下午至 5 月 11 日上午分四項主題進行，分別為開幕及大會演講、以伙伴合作及研究訓練促進毒理學發展、創新科技及毒理學、醫療產品發展之毒理及安全、促進管理科學進步的新途徑，均安排各有數項專家演講及彼此討論時間。本局王德原科長於創新科技及毒理學時段，就 High Throughput Next Generation Sequencing Technology and Vaccine Quality Monitoring 專題發表演講。同時財團法人醫藥品查驗中心亦派葉嘉新組長參加會議，並於醫療產品發展之毒理及安全主題時段就 Regulatory Aspect on Non-Clinical Safety Assessment of the Development of New Herbal Medicine and Traditional Chinese Medicine 發表專題演講。

一、開幕及大會演講

開幕由美國食品藥物管理局國家毒理研究中心主任 Dr. William Slikker 歡迎大家開場，並有浙大副校長吳平及美 FDA 駐中國的代表致詞。Dr. William Slikker 並發表主題演講：全球管理科學研究以促進毒理學現代化—以 21 世紀的策略解決 21 世紀的問題。

二、建立伙伴合作及研究訓練促進毒理學發展

本主題先由國家毒理研究中心管理事務副主管 Dr. Margaret Miller 發表 FDA 國際科學家交換計畫(ISEP)介紹—以研究訓練為工具建立管理能力，接著由中國大陸國家食品藥品監督管理局 Xingchao Geng 報告參加 FDA 國際科學家交換計畫的經驗。

三、創新科技及毒理學

本項主題演講由大陸中南大學 Honghao Zhou 教授報告藥物基因體學轉譯為臨床應用的研究成果，接著有荷蘭毒理基因體學中心的 Dr. Jos Kleinjand 報告毒理基因體學在歐洲的管理上的發展，韓國國家食品藥物管理局的食品藥物安全評估研究所的 Dr. Soon Young Han 報告韓國在毒理學現代化的作法及發展，日本 Shionogi 公司的 Dr. Takeki

Uehara 報告日本毒理基因體學計畫—聯合發展資料庫以及建立毒理基因體學的生物標誌。

四、醫療產品發展之毒理及安全

本項主題演講由德國聯邦藥品及醫材研究所補充及替代藥品及傳統藥品主管 Dr. Werner Knoss 演講歐洲對於傳統植物藥物產品的管理。接著有中國大陸國家食品藥品監督管理局副主管 Bo Li 報告該局過去 10 年生物藥品的毒理學研究。印度生技工業園區主管 Dr. Prahlad Seth 報告毒理學在印度的現況及面臨的挑戰，財團法人醫藥品查驗中心葉嘉新組長報告新植物藥及傳統中藥非臨床安全性評估的管理，以及波多黎各大學 Braulio Jimenez-Velez 報告拉丁美洲的管理科學現況及問題。

五、促進管理科學進步的新途徑

本項主題由日本國家健康科學研究所生物安全研究中心的 Dr. Jun Kanno 報告以細胞為單位的基因質體學作為毒理學創新及協合化的策略開始，接著由英國牛津大學的 Susanna-Assunta Sansone 報告以研究數據普及共享為促進生醫科學的途徑，再者有美國紐澤西醫學及牙醫大學的 Dr. William Welsh 則專題報告化學量測在促進 21 世紀管理科學的角色，韓國食品藥物管理局危害物質分析組的 Dr. Sue Nie Park 報告以表現基因改變作為生物指標以預防癌症的國際合作研究計畫，及埃及開羅大學 hala El iniawy 教授報告埃及的植物藥及近年來的應用。

六、閉幕

Dr. Slikker 最後總結本次會議共有超過 10 個國家參加，討論的面向多達成的目標也多，會議摘要將會上網，並邀請大家加入新組成的全球毒理科學委員會，對於將來舉辦的管理科學峰會，將分為派出專家至當地辦理課程，以及辦理專家會議加上訓練雙軌方式，並將詢問各國家辦理下一屆峰會的意願後規劃辦理下次的全球峰會。

第四章 心得

一、美國 FDA 推動管理科學策略

美國國家毒理研究中心(NCTR)主管 Dr. William Slikker 開場說明管理科學為促進 FDA 管理藥物食品效益的必要性，包括提升新藥研發成功率以降低研發成本，避免上市後發生問題等。其中國家毒理研究中心角色為研究及訓練中心，生產研究數據給 FDA 評估產品安全性應用、發展新方法技術促進產品發展、以及發展各種管理科學領域的訓練平台。2011 年 NCTR 國際科學家交換計畫訓練達到 10 人，美國 FDA 並已與阿肯薩州簽署合作備忘錄由主要是 NCTR 與該州各大學合作教學及研究。2012 年將建立全球毒理科學委員會，以加強管理科學在整體食品藥物之管理應用，2013 年全球峰會將開放各界提名舉辦地點。

Dr. William Slikker 認為管理科學需要共同的語言、協合化的研究標準、建立專家資格認定的標準、建立實驗室的認證等，在訓練方面則應該是對於已經取得碩士學位以上的專業人員進行加強各類法規科學的訓練課程，包括 GXP、風險評估、生物影像、生物標誌、生物資訊、奈米科技、法規等。他指出美國 FDA 在 2011 年許可藥物 35 種較過去增加即是推動法規科學的效果。

二、以伙伴合作及研究訓練促進毒理學發展

國家毒理研究中心的 Dr. Margaret Miller 提出全球化產品鏈複雜，為維護產品安全，傳統 FDA 以各進口關卡管制已有不足，需要新的模式，由建立全球管理聯盟、建立全球數據資訊系統並互相連絡共享、建立以情報監測決定高風險關鍵進行積極管理、及建立伙伴關係為四項重要支柱。未來 2020 年新興市場的藥品銷售額將超過美國及歐盟總和，因此需要加強國外各個國家的管理架構，而管理科學研究將是有效的方法，NCTR 因此建制各種訓練計畫，包括 1-12 個月在的博士後訓練計畫，在職同仁訓練計畫，暑假學生實習計畫，外國人員訓練計畫，與阿肯薩州各大學合作提供科學獎學金給其學生來

NCTR 作專題研究等。2009 年 FDA 國際合作辦公室提出新的訓練計畫—國際科學家交換計畫，以研究訓練為工具建立管理能力，目標為持續有效的食品藥物產品管理，人數逐年增加，參加依個別國家人員需求量身設計的組合式訓練課程，未來將再增加遠距訓練爭取經費擴大規模。NCTR 外部伙伴包括美國國家毒理研究計畫(NTP)、阿肯薩州的各大學、社團(Consortia)為新合作模式，與個人、公司、機關、政府單位就共同目標合作研發，如新藥研發、安全測試方法、腎毒性的生物指標、阿茲海默症神經影像技術研究等，最大的挑戰在於如何找到管理科學的關鍵合作研究題目，也許建立電郵聯絡網址社群、互動式遠距視訊等。目前並經由 Reagan-Udall 基金會與各界利害相關人員建立平等的伙伴關係合作，進行的研究包括系統毒理學研究計畫、結核病研究、心血管疾病及癌症治療等，以後由 FDA 支援經費及行政，由基金會辦理與各界交涉執行各項事務。

2010 年中國大陸 NIFDC 派出 3 人在 NCTR 生物資訊中心待 4 個月，學習肝毒性修復基因 array track 訓練，找到 127 個相關基因，建立肝毒性數據系統及分析方法，發表論文並在回到 NIFD 後建立基因技術平台及 array track 系統。

三、創新科技及毒理學

大陸中南大學 Honghao Zhou 教授就藥物基因體學轉譯為臨床應用的研究成果，說明人類基因解構計畫於 2003 年代完成，此後藥物基因學快速發展，對於藥物劑量反應個體差異大的藥物開始可以作個人化醫療的基因檢測判定，主要是基因多型性的部分，以減少不良反應及提升治療效能，有 Herceptin, Carbamazepine/Allopurinol，介紹已經臨床應用的案例及已有同時測定多種基因的晶片及測試套組，自 2009 年成立湘雅醫學實驗室至今已經有 5 個中心提供個人化醫療用藥服務。

荷蘭毒理基因體學中心的 Dr. Jos Kleinjand 報告毒理基因體學在歐洲的管理上的發展，歐洲對於 1981 年產量大於 1 噸的 3 萬種工業化合物有 REACH 政策管制，對於使用動物於化粧品發展於 2009 年禁止，歐洲化學品管理局作毒性及暴露的評估以描述化合物的風險應用於其管理。在逐步依產量管制於 2012 年全面管制需要作大量測試，2009

年已經有 65000 種化合物列管，成本高，需要更快更便宜的毒性測試方法，挑戰包括將基因體學的體外試驗方法應用於毒性的評估。

韓國國家食品藥物管理局的食品藥物安全評估研究所的 Dr. Soon Young Han 報告韓國在毒理學現代化的作法及發展，歷經 2 次政府改組 2009 年改組成立 NIFDS，以美國 NCTR 為模式，有實驗室作測試研究、安全評估及訓練規劃，含括食品、藥物及毒理，食品方面發展方法支持管理、建立資料庫、國際合作，關鍵策略為發展科技以取得符合需要的安全資訊，加強科技基礎的安全管理。內容包括奈米材料安全評估、疾病動物模式中心、替代性測試方法由 KOCVAM 作並加入替代性測試方法國際合作，正在作的研究有皮膚致敏性、皮膚刺激性等，相關資料及年報放網站(<http://toxinfo.nifds.go.kr>)。正發展毒理基因體學，累積數據並管理及分析，2004 年開始國家毒理基因體計畫，以小鼠器官發展整合式資料庫，先發展腎毒的體外測試方法找生物標誌。國際合作參與 APEC 協合化中心，並與美國 NCTR, NTP 簽合作備忘錄。

本局研究檢驗組王德原科長報告次世代核酸定序技術(next generation sequencing technology)在疫苗安全監測應用，因活病毒疫苗無法藉由不活化程序，去除微生物汙染風險，且部分活病毒疫苗如口服小兒麻痺沙賓疫苗其基因組部分位置序列容易發生突變，而使病毒回復原有毒性，為害疫苗接種者安全，因此國家主關機關針對這些生物藥品有加強監測必要。然而現行 WHO 及美國、歐洲與中華藥典等國家公定書規範之檢定方法，其效能仍有限制，因此，將目前新發展之次世代核酸定序技術，納入國家主管機關對活病毒疫苗安全監測項目，已是目前最新發展趨勢。在 2010 年美國加州大學舊金山分校運用次世代核酸定序技術的研究，即偵測到現行惟二疫苗廠生產的口服輪狀病毒疫苗，分別遭第一、二型豬環狀病毒的汙染，更證明此興新基因組研究技術，可作為疫苗安全監測的強大工具。本局業已開始評估次世代核酸定序技術用於監測活病毒與活菌疫苗基因組安定性的可行性評估，未來更將挑選適當產品進行相關研究。

日本 Shionogi 公司的 Dr. Takeki Uehara 報告日本毒理基因體學計畫—聯合發展資料庫以及建立毒理基因體學的生物標誌。建立基因表現與毒理表現關聯資料庫。從

2002-2007 以政府及業界各出一半共 5 千萬美金經費，測試 170 種化合物，從文獻分肝/腎毒有安全性問題者作微陣列測試，計畫第二階段從 2007-2012，產生數據資料雖然是日文但於網站公開提供各界利用，也需要更多人合作加入研究建立更完整資料，認為方法預測性好，可以瞭解作用機制，可以作基於機制的風險評估，有發展潛力。

四、醫療產品發展之毒理及安全

本項主題演講由德國聯邦藥品及醫材研究所補充及替代藥品及傳統藥品主管 Dr. Werner Knoss 演講歐洲對於傳統植物藥物產品的管理。說明各國如中、印、歐均有長久歷史使用植物於醫療，可能有或無文獻記載，他認為管理科學建立要有全球性一致的策略，如同化合物需建立劑量反應關係，歐盟有 27 會員國 5 億人口，已經建立了安全、基於預防原則的基本法規及技術指引，各國代表組成 7 委員會出版有關品質(10)、效能及安全(5)、非臨床(4)、及 pharmacovigilance。傳統已建立的用法需要有至少十年的使用記錄，與新藥及已許可藥品有相同的標準，對於科學知識及使用廣泛性間亦有平衡，挑戰在於多成分混合物、小分子成分、缺乏資料、藥動藥理交互作用、基因毒、特殊敏感族群如孕婦幼兒、專家少尤其缺藥理毒理均通的、由化學品來的觀念應用性不足等。歐洲各國在以 monographs 整合，以藥品方式評估，未來應該有全球性整合。

中國 NIFDA Dr. Bo Li 報告過去 10 年該單位所作的藥物安全性評估，包括疫苗 33 件、蛋白藥 16 件、單株抗體 11 件及基因治療產品 3 件。對 15 種疫苗進行 22 項重複給藥研究，包括猴子、小鼠、大鼠，看耐受性、局部刺激性、血液檢查、組織病理，進行動物實驗測試各種毒性反應。對於所有疫苗均需做免疫毒理研究，基於人與猴子免疫系統差異，認為需要發展新免疫毒性的生物標誌，而所有疫苗都作需免疫毒性測試。

印度生技園區主管 Dr. Prahlad Seth 報告毒理學在印度的現況及面臨的挑戰，介紹印度毒理研究單位有科技工業研究委員會、醫療研究委員會、職業團體及其他共計 56 個，還有 41 家大學、17 家專業機構(環境、神經、職安、藥理、生化)及 65 個測試中心。研究內容有動物疾病模式建立、轉殖基因果蠅、印度生藥化學指紋建立、印度族群基因多

型性毒理學、工業化學品生物標誌建立、巴金森氏症、印度族群基因圖譜建立。2006 有食品安全法律制定；藥品為解決品質管制問題，有印度藥品及化妝品條例及規定，並成立藥物管理機關及生技管理機關。

財團法人醫藥品查驗中心葉嘉新組長報告新植物藥及傳統中藥非臨床安全性評估的管理，說明動物毒性試驗在藥品發展上重要，而傳統中藥使用歷史長久，安全性測試及基因毒性測試需求較少，管理上評估已有人類使用經驗的，如文獻記載、不良反應通報、臨床紀錄等，及非臨床安全數據。

波多黎各大學 Dr. Braulio Jimenez-Velez 報告拉丁美洲的管理科學的情況，說明拉美人口 50 年來成長近 3 倍總計近 6 億大多在都會區，以致環境品質惡化，加上法規不足，亦缺乏監測資料，使用世界衛生組織、歐盟、美國訂定的空氣品質標準但大多數人暴露於污染空氣中，水污染估計導致 5-15% 死亡人數比例，許多國家有嚴重的無機物或有機物的污染問題，大多項目亦缺乏標準，僅有 25% 用水有經過處理。在食品管理各國有法規但是許多並無相關資料。藥品則仿冒藥每年導致 70 萬人死亡，而富比士估計 30% 拉美市場藥品為偽藥，來源是亞洲及哥倫比亞。而藥物不良反應問題缺乏數據依賴美國的數據，估計造成每年約 18 億的醫療費用，有試以藥物交互作用資料建置可以搜尋的資料庫及軟體作法，可以及時提供醫療者查詢藥物交互作用以決定是否需調整用藥效果佳。在加強法規方面則提出簽政府間合作備忘錄，在國內及國際間成立架構提升資源運用效益，當地大學亦可與政府簽合作備忘錄加強訓練，對於改善空氣品質則需訂定標準方法建立監測數據及報告系統加以處理，建立排放來源及其貢獻等以訂管理標準。

五、促進管理科學進步的新途徑

日本國家健康科學研究所生物安全研究中心的 Dr. Jun Kanno 報告以細胞為單位的基因質體學作為毒理學創新及協合化的策略，指出以動物實驗得到毒性劑量再以安全系數計算人的安全限量永遠不知道藥物在動物或人體內的各種變化及機制，只看最終毒性指標不足，應該改用全面性的基因—RNA—蛋白質的變化即改為機制面的現代化策略，

猶如當年發明電子顯微鏡可以看到細胞內的各種結構，經過多年研究取得足夠數據才能作各種應用，現代的基因體學新技術同樣是有力的新研究工具，需要累積資料加以分析作為瞭解活體毒理機制的新途徑。目前的 Percellome 計畫有標準作業程序，以特定基因有及無 **Knocked out** 的小鼠為模式，以經口及吸入各種不同化合物、給四種劑量以四個時間點以微陣列分析，看單位細胞內各種 mRNA 的套數，得到容易分析的三維度的數據結果圖像，目前已經完成數百種化合物取得大量實驗數據，未來將出版書籍並已在網站(<http://www.garuda-alliance.org/>公開，有單一化合物有超過 6 項目標變化，由時間序列可以瞭解動態結構，所以有數據太多 20 分析人手不足問題。

英國牛津大學的 Susanna-Assunta Sansone 報告以數據普及共享為促進生醫科學的途徑，作公用數據的長期維持性管理應用，重要關鍵在於再現性，不同研究的可比較性及分類，因應未來大型生物科技公司需要一起共用數據作研究管理及使用，因此需要一致的語言將資料系統化架構化，顯示所有必要的特性。目前已經有許多標準組織在作已建立超過 400 種的標準，導致使用困難需要整合。她的結論是：資訊/數據的型態正在改變中，將影響所有的生物科學，不同來源的數據需整合必需加強合作，共用共享數據及報告已經有共識，需要新的解決方案。許多團體使用 ISA meta data tracking framework, 包括調查(Investigation)、研究(Study), 檢測(Assay)三類，有軟體、使用者團體的社群，以工作表界面提供應用，有 30 多個公私立機關使用，2007 年開始舉辦第一屆研討會，並發展推動各項工作，包括出版，未來數據產生更快，持續發展需要投入更多的人力及經費。InnoMed PredTox 則是歐洲業界及政府支持計畫，目的為找出預測發展中目標藥物的毒性指標，由 14 家藥廠、3 家大學及 2 家科技服務公司組成，作基因毒理研究以及評估彙集新體學資料，與傳統毒性測試檢驗方法結果一起看，以促進更好的決策判斷。未來會與 NCTR 等更多不同機構合作。

美國紐澤西醫學及牙醫大學的 Dr. William Welsh 報告化學量測在促進 21 世紀管理科學的角色，化學量測已經擴大應用領域到心理、生物、醫學等幾乎所有科學，取得多面項的量測數據需要能夠整體分析，如光譜、基因體數據，經過處理找出隱藏的型態，

例如不同廠牌的藥品均進行同樣的多種量測，數據再以各種方法分析差異以比較決定是否符合標準。可以用來分類、選擇、看相關性及預測等，在法醫學、仿冒藥品、食品藥品化粧品污染、產品品質分析都有成功應用案例。

韓國食品藥物管理局危害物質分析組的 Dr. Sue Nie Park 報告以表現基因改變作為生物指標以預防癌症的國際合作研究計畫，說明其在癌症治療上的重要性，國際有許多此類研究，目標為建立 DNA 有 Histone 及甲基化的精細地圖，是新的典範看與毒性活化的關聯，有 OECD 分子篩選/毒理基因體計畫，彙整癌症表現基因體領域文獻、找出國際合作點，目前癌症表現基因體以工作小組方式分 3 階段進行，已經組許多社群但是缺乏毒理領域專家如癌症與生殖毒理。

埃及開羅大學 hala El iniawy 教授報告埃及的傳統植物藥及近年來的應用發展。報告埃及尼羅河灌溉發展當地農業已有超過 3 千年歷史，其中有許多植物藥發展從止痛到治療的應用，在紙草上紀錄有留下來，有處方及各種植物及其療效，目前埃及市場上約有 3 百種藥以本地植物製成，但是埃及有傳統藥品的知識優勢，但與其他開發中國家一樣並無法取得好處，面對的挑戰包括缺乏其效應的科學證據、難以達到一致的品質標準、不瞭解如何進入國際市場、智財權問題、持續的種植及加工技術缺乏、加值、行銷策略等問題多。

第五章 建議事項

- 一、美國食品藥物管理局國家毒理研究中心(FDA/NCTR)為加強食品藥物管理，致力於發展產品管理科學並以國際合作為主要策略，我國應把握機會加強雙方人員技術交流及提升毒理科技應用於強食品藥物管理。
- 二、創新生物科技及基因體學、開放式資料庫建立、資訊管理及共享、傳統藥品現代化、教育訓練、國際合作及伙伴關係是本次會議的關鍵詞，也是現代藥物食品科技發展的重要元素，應加強此各方面的投入，將可有效提升施政效能。
- 三、全球管理科學高峰會在美國 FDA/NCTR 推動下，已朝常態型國際會議方向發展，該會議除毒理研究最新發展外，對於新興科技在法規科學管理之應用亦有評估，特別在協助擬定食品藥物管理政策。建議本局能持續與會以維持交流、促進國際合作。

附錄

王德原科長報告檔案