

## 出國報告（出國類別：會議）

# 出席 2016 Asia-Pacific Economic Cooperation (APEC)卓越中心先導研討會 (Multi-Regional Clinical Trials Regulatory Science Center of Excellence-Pilot Workshop) 報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：張連成 副研究員

派赴國家：中國大陸

出國期間：105.7.11-15

報告日期：105.10.12

## 摘要

藥品研發進展已成全球化趨勢，各跨國藥廠為爭取研發時間，避免重複試驗浪費資源，紛紛以多區域臨床試驗 multi-regional clinical trial (MRCT) 為主要申請模式，因此 MRCT 之審查標準、各國醫藥管理體系為新藥上市與否之關鍵。由於各區域在人種、飲食習慣、疾病治療方式、及醫藥法規制度存在許多歧異，雖然各國已有充分共識，透過 ICH 組織的倡議與討論，朝向法規協和邁進，但在新藥研發過程中 MRCT 的發展仍遭遇重大挑戰。

APEC 生命科學創新論壇(LSIF)，於 105 年 7 月 11-15 日，假大陸北京市舉辦 Asia-Pacific Economic Cooperation (APEC) 卓越中心先導研討會(Multi-Regional Clinical Trials Regulatory Science Center of Excellence-Pilot Workshop)，會議由北京大學亞太經合組織健康科學研究院承辦，邀請 US FDA、EMA、PMDA、WHO 代表發表演講、分享經驗，就多區域臨床試驗設計(Multi-Regional Clinical Trials)的基本概念、特殊族群、臨床試驗統計、如何管控臨床試驗風險與藥品不良反應通報、藥品優良臨床試驗準則(GCP)、臨床試驗的倫理等議題，同時安排案例研習(Case study)，提供 APEC 成員國代表、跨國藥廠資深人員討論多區域臨床試驗執行經驗平台，日本、泰國、印尼、馬來西亞、秘魯、俄羅斯及中國大陸藥品主管部門均派員出席，充分交流藥品審查與法規管理經驗。

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)

# 目次

目的.....	4
過程.....	4
行程.....	4
會議情況.....	5
心得及建議.....	9

附錄 1-會議照片

附錄 2-會議文件

## 目的

藥物研發之全球化已成為國際趨勢，新藥開發的臨床試驗階段是藥品能否獲得批准上市的關鍵環節，臨床試驗結果的準確與否和人體試驗的樣本數有很大的關係，越多的數據資料對藥效與安全性的評估越易得到正確的結論。多區域臨床試驗(MRCT)為確認藥物療效、安全之樞紐試驗比例逐漸上升，此試驗設計可於較短時間內收納足夠之受試者，倒是研主要目的，而且可在研發階段，將不同區域病人族群因素納入考量，避免藥物上市滯後(drug lag)。

國際藥品法規協和會 (International Conference on Harmonization, ICH) 功能為調和歐美日等各區域衛生主管部門之藥品上市前查驗登記及上市後市場管理法規，依議題組成專家工作小組 (Expert Working Group, EWG) 討論新藥研發各階段基準與規範，經執行委員會 (Steering Committee) 通過後，成為國際可共同參考的規範。對於促進國際藥品品質、安全、療效規範之國際協和及標準一致化，扮演舉足輕重的角色。

國際法規協和會執行委員會(ICH Steering Committee) 2014年6月公告了與MRCT有關的E17(E17: General Principle on Planning/designing MRCT)，討論多區域臨床試驗之設計、銜接性試驗，考慮藥物代謝、劑量選擇、療效指標、統計分析等議題。本次會議，APEC各國主管部門聚會，由US FDA、EMA、PMDA等ICH國家代表，講述MRCT撰擬概述、新藥審查各階段考量，再藉由案例討論交流實務經驗，充分了解每個國家對多區域試驗的認知與考量，有助於國際醫藥法規協和重點，強化我國新藥研發之競爭力。

## 過程

### 一、行程

	105.7.11	105.7.12-15	105.7.15
上午	啟程	APEC 卓越中心先導研討會	APEC 卓越中心先導研討會
下午			返程

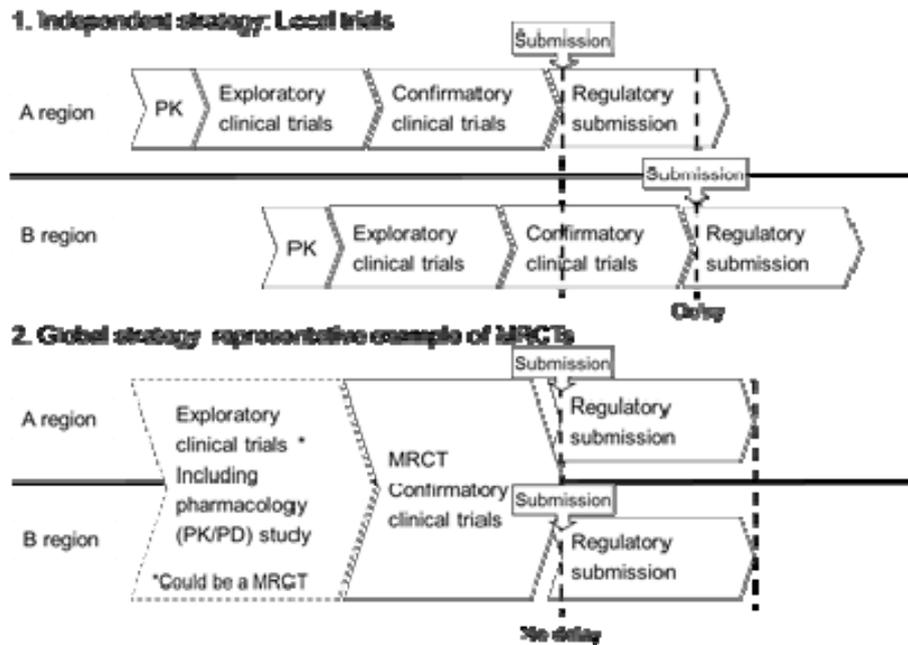
## 二、 會議情況

### (一)第一天會議(7月12日):

Session 1:北京大學介紹Peking University APEC Regulatory Sciences CoE Pilot Program，由任務主要有: Capacity Building、Policy Research、Policy Research及International collaboration。本次主要有45位至少有3年審查經驗的法規單位代表參與，成員來自10個APEC經濟體。新藥開發的有效性研究，主要需考量臨床病人使用的有效性，傾聽病人的需求，以解決臨床治療關注的重點，讓病患及早使用新穎、安全及有效的藥品，是各國法規單位共同關注的重點。在本節演講中，Dr. Karen Weiss 說明全球化醫療朝向個人精準醫療發展，新藥品的開發面臨數據真實性、各區域間醫療環境不一致與人種差異的挑戰，多區域多中心臨床試驗的興起，需要特別重視真實數據品質、試驗藥物的運送、基因與環境的影響、受試者保護等，為因應這諸多挑戰。

Session 2-Science basis for MRCT-how to justify for a MRCT proposal，CFDA的GAO Chenyan 介紹大陸的「國際多中心臨床試驗指南(International Multi-center clinical trials, IMCT)」，於2015年1月30日公告，2015年3月1日起實施。對於國際多中心藥物臨床試驗資料用於在大陸申報藥品查驗登記的，至少需包括大陸在內的兩個國家。申請者在大陸計劃和實施國際多中心藥物臨床試驗時，應遵守大陸相關法律法規和規定，執行大陸《藥物臨床試驗質量管理規範》(GCP)，並參照ICH-GCP等國際通行原則；並應同時滿足相應國家的法律法規要求。

日本PMDA Dr. Yoshiaki Uyama 介紹ICH E17 guideline draft 目前進行到step 2b，將正式公告徵求意見，MRCT 主要的精神在於希望減少重複性試驗，並讓各國上市時間接近，病人取得用藥不會有延遲。如以下圖示，以往可能藥品先在A區域上市後，還在做B區域所需要的銜接性試驗(甚至是確認性試驗，如果有顯著的族群差異)，導致延遲；若是能在初期，就探討A、B兩個區域可能存在的intrinsic/extrinsic 差異，則在確認性試驗時可設計一個MRCT，同時在各區域進行，有助於更早獲得完整的試驗資料。

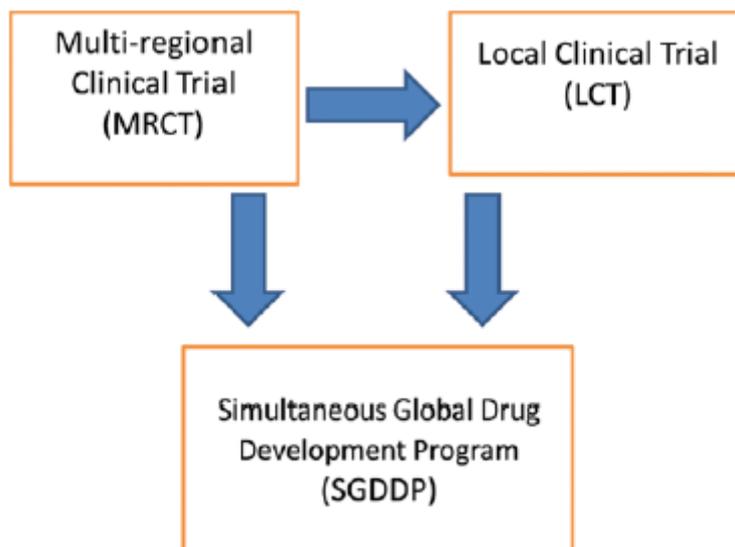


Session 3: Special considerations for Asian Population in MRCT: 日本北里大學的 Dr. Yuji Kumagai 主講，對於臨床藥理學的講述著重在 dose-effect relationship、ethnic difference in drug development，也舉例說明腸道的藥物 Transporters、肝臟 CYP enzyme 及腎清除率研究對於藥物開發的重要性，說明線性與非線性藥動學與藥品血中濃度等藥動學試驗，如何應用於推算不同族群合適的劑量與給藥區間，另外也安排 tolterodine(Korea-Japan Study)及 rosvastatin(PK study)兩個案例討論，同時以研究文獻討論亞洲族群 Ethnic difference in Pharmacokinetics。

(二)第二天會議(7月13日)：重點為 MRCT 之統計計畫書(statistical analysis plan)、統計方法、試驗設計、及案例討論。

Session 4: MRCT Design, statistical analysis and interpretation，此部分主講者為 USFDA Deputy Director of Division of Biometrics IV Daphne Lin，講述 MRCT 統計原則，各區域 sample size 的估算必須要有一致的統計分析方法，達到何種的臨床療效指標，方能將各區域試驗果視為一致，必須在試驗設計階段先予以明確定義。在 PMDA 發表的臨床試驗統計指南中詳細的介紹各種公式推算出各區域在 MRCT 的樣本數占比。另外考慮各區域收案情況、法規要求、審查程序均有所不同，是否在 MRCT 主試驗外，同意另外

的延伸試驗，延伸試驗數據應如何進入統計分析，也是統計學者非常有興趣的研究領域。為解決人種差異的問題，統計上也發展出兩階段銜接性試驗設計的概念，USFDA 引用我國學者發表於國際期刊的 Two-Stage Design，也說明 simultaneous global drug development program (SGDDP)如下圖所述:



*Journal of Biopharmaceutical Statistics 2012.22:1060-1073*

多區域臨床試驗的統計設計，主要以 ICH E9 所載明的原則為考量，對於隨機試驗於多個試驗中心與多個區域執行要如何提出統計分析計畫，各中心或區域的樣本數必須事前計算，調整設計與群集逐次設計(group sequential design)執行期間分析是密切相關的。多區域多中心試驗設計時，必須在計畫書中載明分析方法，例如是否執行期間分析(interim analysis)，如果考慮療效或安全性因素需提早終止試驗，或者是隨機分配、盲性作業等，都需要定清楚原則，確保整體型一誤差控制在 0.05 以下。

本節以 Apecstatin 降血脂藥為案例討論，在全球執行了 18,000 人的隨機分配試驗，探討相較於 placebo 對於 composite endpoint (death from vascular cause, MI, stroke)的影響，結果發現在大陸的結果與全球結果不一致，此種不一致的現象，由於是 subgroup analysis 的結果，有可能受限於大陸收納的人數統計上 underpower 的影響。此外，由大陸受試者的結果看出，Apecstatin 組和安慰劑組 MACE 的比例都升高，因此可能是受到 baseline disease characteristics and demography 的影響。講述此案例主要是提醒法規單位在評估資

料時，需要考慮有些結果可能是 due to chance finding。

### (三)第三天會議(7月14日):臨床試驗中不良事件通報、日本的不良事件通報體系、如何評估安全性事件、歐盟對於 GCP 查核的要求。

Session 5: How to handle Adverse Drug Reaction (ADR) and Manage the Risk in MRCT，此部分首先由日本 PMDA Ms. Shohko Sekine 講述日本的不良事件通報流程與時間，接下來由 WHO technical officer Dr. Daisuke Tanaka 講述 WHO 執行 pharmacovigilance 的行政體系，最後由 Novartis 公司的 Dr. William Collins 與 Pfizer 藥廠 Ms. Xue Tang 以業界的觀點分享 Safety and Risk Management in clinical trials 的做法。Dr. Collins 舉了 Novartis 公司實際的發生的案例來說明如何評估 Drug induced liver injury (DILI)。

本案例中病人最後檢測出是 Hepatitis E，Dr. Collins 請大家思考的問題包括，應該還要詢問那些其他的 medical history、檢視那些 laboratory Data 等，並且分享當初 Novartis 所執行的一系列檢測及措施，包括 hepatitis viruses A,B,C,E, CMV, EBV、autoimmune hepatitis、metabolic disorders、hypotension, congestive heart failure、fatty liver...；Dr. Collins 解釋在臨床試驗中並沒有其他肝功能指數遽升的現象，這是單一個案，也是一個幸運的案件，真的有找到病原體。此案例提供了大家很多執行臨床試驗期間關注的方向。

Session 6: GCP (good clinical practice) findings in the Review of MRCT，由歐盟官員 Ms. Laura Pioppo 簡介歐盟查核制度，讓大家模擬練習 GCP 查核時碰到問題，Ms. Pioppo 以一個實際的案例引導對於 GCP inspection 時發現的結果應該做何種判定。

此案例是一個高血壓用藥的臨床試驗，要驗證服用 A+B 藥物 6 周後，控制血壓的效果優於單獨服用 B 藥物，病人應該要如何量血壓在計畫書內都有詳細的步驟規範。其中一個查核的結果是：The clinical study report is merely a past tense copy of the study protocol and does not contain relevant information regarding the ways in which the study conduct differed from the protocol. 這個查核結果歐盟當初是判定為 critical，因為如果沒有確認是依照最新版本的計畫書執行，則整個試驗的結果可能根本無法採用。

#### (四)第四天會議(7月15日): MRCT 中的倫理議題以及實際案例討論。

主要依據赫爾辛基宣言、ICH E6 GCP 等國際規範進行討論，查核員應關注各個國家的法令、文化、醫療照護體系與醫療行為等，在執行上分析醫病關係、醫療行為等，重點是保護受試者權益及數據品質。

本人及財團法人醫藥品查驗中心湯依寧審查員，在本次會議分組討論中分別擔任組長，參與每一場的小組討論，並且負責報告組員討論結果，本組成員尚包含 7 位大陸法規單位審查員，1 位智利及 1 位祕魯代表，雙方交流審查經驗與各國的法規，建立良好的聯繫。

#### 心得及建議

本次會議由大陸食品藥品監督管理總局(CFDA)國際合作司與北京大學臨床研究中心合作辦理，CFDA 藥化註冊司王立豐司長出席致詞，會中大陸醫藥品技術審查單位(CDE)與核查中心(CFDI) 均派代表出席，大陸近期公布諸多醫藥品改革方案，藉此機會了解 CFDA 醫藥衛生改革的背景與重點，並與各國法規技術審查人員進行醫藥法規交流。

在 2013 年雅加達舉行的 RHSC 會議中，台灣為支持此 MRCT 計畫的會員國之一，多次參與 ICH E17 guideline 的制定討論，藉由本次會議與各會員國交流 ICH E17 的看法，也分享台灣豐富的國際臨床試驗審查經驗，凸顯我國以實際行動積極參與 APEC 與 ICH 等經貿醫藥國際組織活動，強化建構醫藥法規環境的企圖心。

在國際新藥研發的大環境下，台灣應該要尋求參與多區域臨床試驗的機會，我國的優勢在於法規與藥品管理體系國際化程度高，試驗主持人與試驗團隊、審查效率與品質都很不錯，缺點是市場小、受試者人數有限，在國際競爭性收案的多區域試驗中，可以考慮針對特殊疾病，早期臨床試驗的參與，積極加入亞太區域整合，可使國際藥廠引進新穎性的技術，強化我國藥廠在新藥研發的視野，也在國產研發新藥之策略與資源配置，早日與國際接軌，有助於進軍國際市場，促使產業轉型升級。

## 附錄 1-會議照片

### 1. 團體照



### 2. 會議討論



### 3. 代表本組發言



#### 4. 小組成員合照



#### 5. 與 Chile 及 Papua New Guinea 衛生單位友人合影



#### 6. 與 PMDA Ms. Shohko Sekine 合影

