



ICH in Taiwan Bulletins



2

第二期 國際會議

陳恆德醫師

台大醫院臨床藥理學科

## 參加ICH-4感想與建議 - Efficacy組

### 一、背景簡介

ICH-4(Fourth International conference on Harmonization, 第四次國際醫藥法規協會)已於7月16~18日, 1997在比利時布魯塞爾舉行, 大會計有來自四十餘國1600人參加(其中超過400人來自政府單位), 台灣由衛生署賴美淑副署長領隊, 計有藥政處、藥檢局、IRPMA、學界和醫界聯盟等36人與會。Efficacy組, 由本人擔任組長。ICH為在不降低科學及倫理標準下, 為了減少不必要的耗費於重覆或過多的新藥開發研究, 遂由日、美、歐盟為主, WHO、加拿大、EFTA為觀察員, 於1990開始研擬新藥開發過程中, 彼此可接受的齊一標準。

ICH-4為這項立法工程第一期(Phase I)的總結, 據最新統計資料出, 1990~1995 平均開發一個新藥耗費3.6億美元(臨床試驗佔29.9%), 費時15.3年(臨床試驗臨床前試驗佔6.1年、臨床試驗佔6.9年、上市審核2.3年), 1985~1988平均每個新藥要執行36個臨床試驗, 1989~1992則平均要執行60個臨床試驗, 這是因不同地區常要求額外臨床試驗之故。由以數據可知, 如不藉著ICH的努力, 新藥研發成本及時程正不斷加劇中, 一方面廠商無力研發, 病人等候新藥上市亦望穿秋水, 因此ICH的推動, 確有其遠見,

而其中Efficacy部份歧見的統一，更扮演關鍵性角色。ICH4中，使得總數45個規範中已有36個完成統一。

## 二、Efficacy組進展

Efficacy組十二個規範中，可見絕大部分規範已接近完成，因此如何"資訊傳播"及"落實"這些規範的內容或精神，將成為ICH4後時代的重點，以下簡述會中重要報告。

### (一) 資訊傳播：

如眾周知，雖ICH三大地區掌握95%的新藥研發，80%的藥品市場，但其人口卻僅佔全球15%，而隨著已開發國家經濟成長的遲滯不前，許多廠商已放眼除了日本外的亞洲及東歐等增長快速的新興藥品市場，因此WHO已於會中表示將負起傳遞ICH規範到眾多會員國的責任，FDA也積極和各國對談，希望鼓勵採用ICH規範，以為接受國外數據的基礎，因此可預見日後必有各種大會、研討會含概ICH相關規範議題。

### (二) E5 ( Ethnic Factors ) 的落實 - 如何接受國外臨床數據

#### 1. 日本態度：

過去日本不接受國外臨床試驗數據，以"人種差異"之理由，要求在日本國內重做Phase I~III臨床試驗，增加外國新藥開發成本及上市障礙。本大會中，本人問：

(1) 日本厚生省代表(Dr. T. Tominaga)日本現在是否可接受國外臨床試驗數據，仍表示立場不變，但已不再提"人種差異"，而改口說只有在日本國內做，厚生省才可錯

誤! 尚未定義書籤。 Inspection錯誤! 尚未定義書籤。 , 因此不接受國外數據。再問是否Phase I重做日本人數據, 如和國外數據差異不大, 是否可免做Phase II~III, 仍答以"不可能"。

(2) 以同樣問題問日本參加E5 Expert Working Group代表Dr. K. Naito, 答以E5目前只是初步草案, 尚未經ICH三大地區代表同意其內容, 因此日本可暫不改變態度, 但預計明年二月定案, 屆時對日本應有約束力, 可望改進。

(3) 以同樣問題問歐洲EFPIA, Efficacy Task Force Leader Dr. J. Husson, 表示日本私下已草擬落實ICH可行草案, 雖尚未公佈, 但對日本未來接受外國數據表示樂觀。

## 2. 跨國大藥廠態度：

因預期在藥廠的合併、重組後, 將來全世界新藥主要由少數超大型藥廠研發, 以全球市場為目標。會中已隱見未來Phase I臨床試驗可能Asian, Black, Caucasian同時做藥物動力學實驗, 有明顯人種差異之新藥立刻考慮淘汰, 以免浪費資源, Phase II以原產國單一人種進行, Phase III不同臨床試驗中, 亦含概上述三人種, 並參考各地法規, 有關Ethnic Factors可能要注意之因素(如Disease Pattern, Medical Practice, Diet)設計實驗, 減少日後上市前再度被要求補做大量研究的可能性。

### 3. CTD (Common Technical Document)的擬定：

ICH-4總結了ICH Phase I階段性任務,大會宣佈目前兩年後不打算舉行類似形式的ICH5，但對ICH Phase II的重點，則表示除了繼續修訂少數未定案的規範外，將整合所有規範內容及精神，制定出ICH地區可依循的具體CTD內容要求、格式，一旦某藥CTD內容確定，各國即可確保在同一資訊基礎上審查，對各種數據的解釋、要求，各國也較易有齊一標準，也省去廠商為適應各國查驗登記時，不同申請格式的繁複行政作業，預期將於近日內為CTD召開國際大會。

### 4. ICH in Taiwan的造勢：

#### (1) 龐大代表團：

除了ICH參與國外，台灣36 H的代表團及堅強陣容，相對於中國大陸十餘人、韓國二十人及東南亞少數代表，台灣可謂聲勢浩大，陣容堅強。如再除以各國人口，更可突出台灣對ICH的高度重視及企圖心，大會重要內容亦逐日傳真國內新聞報導。

#### (2) 1998DIA Taipei國際大會first announcement：

台灣代表團於大會中散發千份印刷精美的1998 DIA Taipei內容簡介，於數小時中被一索而空，大會多位演講者，各國政府代表皆答應受邀來與會演講，驚訝並肯定台灣對ICH的支持與遠見。

(3) GCP-Taiwan英文版，200份資料的發放，亦一索而空，為台灣成為亞太臨床試驗中心的努力，做了有力的印證。

(4) 和FDA、歐盟的ICH Steering Committee代表及重要官員會談：透過IRPMA的居間安排，除了了解他們對ICH4後，期待各國配合所作的努力外，亦主動介紹台灣在國內執行中的和臨床試驗相關的各種計劃，不但令FDA、歐盟官員對台灣的具體作為，印象深刻，也建立日後邀請訪問、合作諮詢的暢通管道。

### 三、評論ICH的影響

#### (一) 目標清楚：

將複雜的人體新藥研發過程，先限定於ICH三大地區的協調，以45個規範含概，著重科技上較可能有定論及容易產生共識的議題。ICH已完成階段性目標，做出重要貢獻。許多藥物相關議題，日後亦將比照ICH經驗整合規範，例如學名藥（對非ICH地區尤為重要）、動物用藥、非ICH地區安定性試驗的規範。

#### (二) 產官學合作模式：

業界有資源，但關心利益回收；管理者要保障受試者安全，但亦要加速審查流程、及早引入新藥給病人；學界則可提供專家諮詢意見。ICH促成一有代表性、效率、透明、互信、合作的流程，所產生的規範，雖是各方妥協的結果，不盡然是某方心目中的最佳規範，但卻是大家可共同接受，且可行性、代表性最高的規範，此一運作模式，將成為日後不同議題運作的典範。

### (三) 資訊傳遞：

ICH規範擬定的進展，其實是不斷地於Expert Working Group中進行，兩年一度的ICH大會，只是成果報告及傳遞未來方向策略，但也只有透過大型國際會議的宣示，才能使ICH的成果迅速成為一席捲全球研發方向的主流，使各國皆能對此方向迅速做出落實及因應的對策。大會中調查報告，顯示ICH地區72家跨國大藥廠對已完成的23個規範，80%已落實於其研發流程中。

## 四、台灣因應之道

### (一) ICH in Taiwan：

仿ICH產、官、學合作體制，整合國內努力方向，其中和Efficacy相關計劃如下：

1. GCP Inspection
2. 聯合人體試驗委員會 (JIRB)
3. 臨床試驗標準作業程序
4. 落實ICH於國內藥品查驗登記制度
5. 臨床試驗教育訓練會
6. 國內製藥廠臨床試驗輔導
7. 臨床前試驗規範
8. 各次專科臨床試驗規範
9. ICH規範彙整，和國內現況比對、教育
10. 藥政基金會的籌組

### (二) 1998 DIA台北國際會議：

1998年10月2-3日將在台北舉辦，主題為錯誤! 尚未定義書籤。  
Recent Development of Clinical Trial in Asian Pacific Region錯誤! 尚未定義書籤。 ，並由DIA發行專輯(本人為Guest Editor)給

全球16,000會員，廣邀亞太地區各國官員、學者及FDA重量級講員與會，(本人為Program Chair)。以此大會的籌備，做為檢驗台灣法規改革成效的短期目標。

### (三) 亞太臨床試驗中心的策略：

製藥工業的發展，由上游到下游環節極多，但以台灣現況及製藥工業特性，發展台灣成為亞太臨床試驗中心，由下游往上游發展，最為可行，亦是最近兩年當務之急，否則在亞太各國已極力爭取下，錯過這段關鍵期，將機會不再。