

藥物基因體學在新藥開發的應用
與我國臨床試驗案例研究分析
專案報告
(節錄版)

財團法人醫藥品查驗中心

2009 年 11 月

註：本文由行政院衛生署 98 年委託本中心執行之「建立嚴謹之基因體醫學臨床試驗與相關產品之評估與審核機制」計畫（編號：DOH98-TD-G-112-001）成果：「藥物基因體學在新藥開發的應用與我國臨床試驗案例研究分析專案報告」內容節錄而成。

摘要

本報告為財團法人醫藥品查驗中心（以下簡稱查驗中心）執行行政院衛生署「建立嚴謹之基因體醫學臨床試驗與相關產品之評估與審核機制」計畫，於推動「藥物基因體學之應用發展，分析國內外藥物基因體學研發案例」工作項目下，對於藥物基因體學在新藥開發的應用分析與案例研究。本報告主要分成兩部份：

（1）藥物基因體學在新藥開發之應用發展：分析藥物基因體學於藥品發展關鍵途徑（Critical Path）的角色、藥物基因體學對藥物開發不同階段的影響，以及簡介美國食品藥物檢驗局（FDA）所公告對於藥物基因體學在新藥開發期間的法規指引。（2）我國臨床試驗伴隨藥物基因體學研究案例分析：分析於今（98）年度試驗委託者在我國申請新藥臨床試驗案件中，伴隨藥物基因體學研究案例共五件，簡介試驗設計與預期藥物基因體學研究之效益。最後做一總結與查驗中心之建議。

前言

2001年，人類基因體計畫（Human Genome Project；HGP）公佈了人體內的DNA序列資訊。在約32億的核酸密碼中，約有30,000至40,000個基因，140萬個單一核苷酸多型性（Single-Nucleotide Polymorphism, SNP）。相較於酵母菌的6,000個基因與果蠅的13,000個基因，人類在基因數量上，相對而言並沒有比較多，然而在SNP上卻有93%的基因擁有一個以上的SNP特徵。總計在人體內所有基因序列中，共有60,000個SNP，而這些SNP也成為疾病基因鑑定上非常重要的參考資訊。基因序列的解密，讓新藥研發人員能由疾病的角度重新思考藥物開發流程，加上許多高效能分析技術的問世，候選藥物的篩選與測試變得更加容易。

對疾病的認識愈清楚，就愈能由其中找出人體的生理反應的機制，也就可以由基因層次來分析疾病真正的發生原因。例如近年來針對白血病或乳癌的研究發現，即使是相同的臨床表現症狀，也有可能是由不同的基因病變所造成的結果，一旦使用錯誤的治療藥物，很可能會產生副作用而對生命造成威脅。除此之外，人體負責生化代謝反應的基因，也會對藥物的藥效及藥物動力學產生不同的生理反應。例如同樣是治療心血管的疾病，在使用病患相關基因層次上的差異，會導致藥物藥效出現極大的落差。因此隨著藥物基因體學的研究領域逐步拓展之餘，利用藥物基因體學資訊協助藥物研發，已逐漸改變現在傳統的新藥開發模式。

藥物基因體學於藥品發展關鍵途徑 (Critical Path) 的角色

2004年3月16日，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, 以下簡稱FDA) 在美國國會的壓力下，公佈「Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products」報告，其報告內容重點為：因為許多藥品在進入臨床試驗的階段，發現其安全性或有效性並不如預期理想，成功研發新成份新藥的數量逐年降低，進而導致藥廠的研發費用日益增加，有鑑於此，美國FDA認為若能應用現代化科學與技術於新藥研發要徑，進而增加藥品研發的成功機率與降低研發費用。所謂現代化科學與技術包含分析 (assay)、標準 (standard)、電腦模擬技術 (computer modeling)、生物指標 (biomarker) 與臨床評估技術 (clinical evaluation) 等，而藥物基因體學歸類於『生物指標』項目。換言之，若能確切建立某些特定基因表現或蛋白質表現程度與臨床療效、安全性的關聯性，則藥物基因體學可成功地應用於藥物研發過程，例如：臨床試驗收納與排除條件、藥品適應症、決定投與劑量或用法用量等。

此外，由於藥物基因體學之發展與個人化治療之提倡，研究基因型變異與藥物治療效果或藥物不良反應的關連性，已逐漸成為新藥研發之重要課題。基因體變異對藥物治療的影響，可以分為藥物動力學 (pharmacokinetics, PK) 及藥效作用學 (pharmacodynamics, PD) 兩方面討論：若為影響PK因子 (如負責藥物代謝的 cytochrome P-450 enzymes) 之基因變異，可依病人基因型之不同 (例如：快速代謝者 (EM) 及慢速代謝者 (PM) 之基因型變異) 調整藥品劑量，以維持血中濃度來達到療效或減少副作用，著名的例子如 warfarin；若為影響PD之基因變異 (例如：藥物接受器之基因型變異)，一般監測藥物血中濃度是沒有變化的，因此調整劑量對於此類病患是沒有幫助的，所以會建議更換治療藥品類別。如此，可幫助病患獲得更好之藥物治療品質，特別是某些僅有少數藥品治療可選擇之疾病患者。

藥物基因體學對新藥開發不同階段的影響

藥物基因體學對新藥開發模式帶來影響的各個層面，同時也是藥物基因體學可以應用至新藥開發的市場所在。這些層面包括：（1）利用藥物基因體檢測技術協助基因探索與驗證；（2）協助測試藥物吸收、分佈、代謝、排除及毒性（ADMET）等；以及（3）在臨床試驗階段分析受試者以更了解藥物在人體內的反應。引入藥物基因體學概念至藥物研發流程中，可以讓研究人員在開發過程中能夠不斷獲得藥物的各種反應資訊，尤其是臨床試驗中，基因型差異對藥物藥效的影響。

1. 基因探索與驗證階段

藥物基因體學的研究，除了可以分析疾病在基因層次的致病機制之外，也可以藉此找出具有藥物開發潛力的藥物目標。許多高效能的基因或蛋白質分析技術，已經可以應用在疾病動物模型的研究上。分析基因序列與轉錄訊息RNA及轉譯後的蛋白質圖譜，可以快速透過病變組織，而找到具潛力的藥物目標。而進步神速的生物資訊、蛋白質體學，及新型的疾病動物模型等，則可以藉著進一步的生理分析，而達到疾病目標驗證的工作。在應用藥物基因體學技術的過程中，不只分析了致病的基因，許多與疾病發展過程中與致病基因相關的基因也會同步被分析。而這些附加的「生物標誌」（Biomarkers）與藥物作用標的，在臨床前動物試驗階段及臨床試驗階段都具有研究上的潛力。此外，這些生物標誌在作為藥物研發外，部份的分子由於與疾病進程有關，也可以用來作為疾病監測的指標。

2. 藥物ADMET檢測階段

許多研發藥物最先會被探討的，是藥物本身化學結構對人體生理反應的影響，是否藥物具有毒性，或是藥物進入人體後的吸收、代謝及排除可能具有問題等，而藥物基因體學提供了研究人員預測藥物毒性或副作用的一項重要工具。藉

著藥物基因體學分析所獲得的資訊，研發人員可以在藥物進入臨床試驗之初，選擇合適的劑量與修改藥物的結構等措施。生物晶片的強大分析能力已經被應用於尋找類似副作用基因的探索上，例如藉著分析會產生副作用的既有藥物為實驗對象，而找出相關受影響的基因圖譜。利用藥物基因體學所開發出的診斷工具，已可以應用於測試臨床前試驗階段藥物分子的合適性。隨著藥物安全性及有效性要求日益增加的情況之下，未來針對藥物前導物的藥物基因體學篩選，將會是新藥研發上一項重要的步驟。尤其是許多藥物會因化學結構，或是次級代謝物的關係而在人體內產生對肝臟、神經或是心血管方面的毒性，這些毒性通常會與人體內細胞表面的離子通道有關，因此利用藥物基因體學檢測以排除這些有缺陷的藥物設計將日受重視。

3. 臨床試驗階段

過去臨床試驗是由相關症狀的疾病患者，自願接受藥物臨床試驗，然而由於個體之間存在著基因層次上的差異，因此相同的藥物劑量的藥效與安全性並不同。因此利用在臨床試驗前針對病患的藥物基因體學類型作分析，將可以更了解病患是否合適接受此類型的臨床試驗。藥物基因體學對於個人化醫藥物發展具有重要的影響因素，主要重點在於應用藥物基因體學技術，不只在於探討藥物的藥效本身，而是針對藥物與人體內的生理反應現象作為研發過程中的重要參數。另外，由疾病的角度來看藥物治療，部份疾病的發生過程是經由一連串的基因所調控，若是因為個體的基因缺陷而使疾病的進程產生差異，則原來針對疾病目標所設計的藥物會因此而失去原有的功能。

簡介美國FDA所公告對於藥物基因體學在新藥開發與上市許可送件

的法規指引

美國 FDA 於 2005 年 3 月公佈「Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions」。重點整理如下：

➤ 簡介

本基準主要在於描述美國 FDA 目前對於廠商檢送藥物基因體學資料之建議與想法。其內容主要針對新藥臨床試驗申請 (IND)，新藥查驗登記 (NDA)，或生物製劑查驗登記 (BLA) 等申請的廠商而言，提供檢送藥物基因體學資料及法規等的建議與指導：

- 在藥物或生物製劑發展過程及審查過程中，何時檢送藥物基因體學資料至法規單位？
- 藥物基因體學資料檢送之形式為何？
- 藥物基因體學資料如何被採用做為法規決策？

由於目前藥物基因體學並不包含由 proteomic 或 metabolomic 技術所產生的資料，故本基準不適用於 pharmacoproteomics 或 multiplexed protein analyte based technologies。

➤ 背景

藥物基因體學的目標在於將有助於達到有效最大化及風險最小化的個人化治療。早期，廠商因不確定美國 FDA 如何將藥物基因體學資料用於藥物申請審查過程中，因此進行藥物基因體學試驗的意願不高。為此，美國 FDA 公告該基準以闡明 FDA 在這方面的政策。

➤ 藥物基因體學資料送件方針

本基準之主要目的在於說明美國 FDA 的 IND, NDA, 及 BLA 的送件原則，這將有助於釐清目前美國 FDA 對於廠商何時必需要提交藥物基因體學資料及何時自願提交這類資料的想法。至於廠商檢送藥物基因體學研究報告的格式，可以下列三種形式：完整報告、小型的報告或概要。有關 biomarker 的種類及其定義，本基準亦有說明。

如果將會使用新的藥物基因體學檢測協助治療方針(選擇藥物或決定藥物劑量)之用，建議廠商考慮先與美國 FDA 的醫療器材部門 (CDRH) 進行上市前審查。

目前，大多數藥物基因體學資料屬於探索性或研究性質。美國 FDA 並不要求在 IND 時需檢送這些資料，或 NDA 或 BLA 檢送完整的報告。美國 FDA 請求廠商在執行這類方案時，考慮自願地提供藥物基因體學資料給機關。自願的基因體資料送件 (VGDS)，可當做非強制性送件的藥物基因體學研究之送件基準。美國 FDA 將會成立跨中心的各學科間的藥物基因體學審查組，以審查自願的藥物基因體學資料送件，執行進行中的政策發展工作，及提供處理藥物基因體學資料的審查部門相關諮詢。

➤ 藥物基因體學資料檢送

美國 FDA 依據送審藥品的現況大致分為三種類別：INDs，新的（如：未經核准）NDAs 與 BLAs，和已核准 NDAs 與 BLAs。對於有關藥物基因體學資訊依據不同等級、類別有不同的送審要求。若僅止於實驗室階段的藥物基因體學資訊研究必須遵循 21CFR part 58，獨立性的臨床藥物基因體學資訊研究則可自願送件。

1. IND 階段：

在 IND 送審階段，其藥毒理資料必須可用於支持臨床試驗的安全性。而動物或體外試驗包括有藥物基因體學資訊之研究應參照相關法規來檢送。若有先前的人體使用經驗，亦應檢送先前的人體使用經驗資料以利審查藥物的安全性與有效性，包括：(a) 經確效的 biomarker，且已知的藥物基因體學的驗設計等資訊將來可用於支持藥品的上市；(b) 若廠商認定為可能經確效的 biomarker，任何有關安全性或試驗設計等資訊將來可用於支持藥品的上市。當美國 FDA 對於臨床試驗有任何疑慮，廠商都必須檢送相關資料。簡易分為下列兩種：

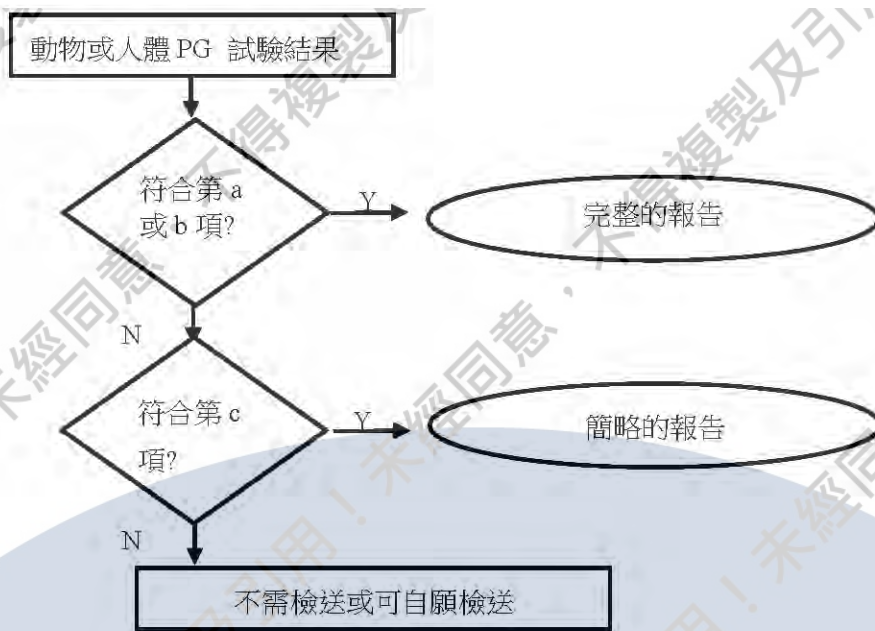
■ 藥物基因體學資料屬於以下情形必須檢送：

- (1) 試驗結果關於劑量的選擇、納入和排除條件或受試者的分類，將用於支持藥物安全性的決策制定。
- (2) 試驗結果有關於藥物的作用機轉、藥物用法用量的選擇或藥物的安全性與有效性，可用於解釋科學性的論證 (scientific arguments)。
- (3) 試驗結果有關於已經確效的 biomarkers，例如：CYP2D6。其目的非前面二項，所檢送的 IND 可以以簡略的報告檢送。

■ 藥物基因體學資料屬於以下情形不需檢送但可自願檢送：

- (1) 當資訊屬於探索性試驗或研究性質的資料，例如：一般性的基因表現分析、單一核酸多型性分析 (SNP analysis)。
- (2) 其試驗結果所檢測的 biomarkers，未經確效。

不論是屬於何項檢送的要求都應將檢測分析，紀錄於臨床試驗計劃書與病患受試者同意書。其自願檢送的部分，美國 FDA 不會作為決策之依據。



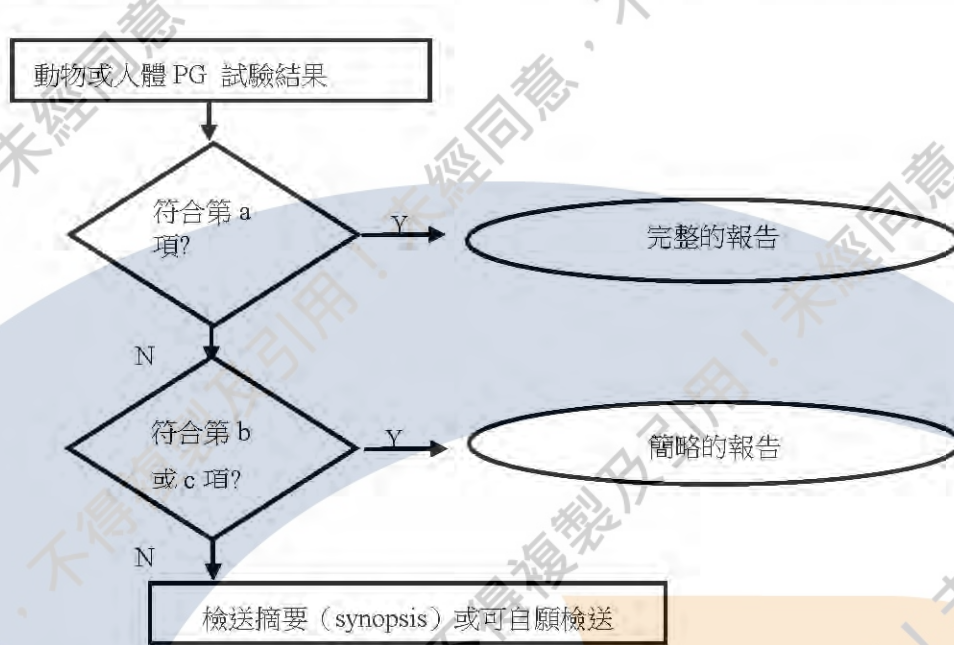
2. NDAs 與 BLAs 階段：

送審 NDAs 時，所有的試驗報告以及所有的資訊都應提供。而在送審 BLAs 時，生物製劑的製造者必須提供有關臨床前與臨床試驗證實其安全性。於 NDAs 階段，所有的藥物基因體學資訊都應提供，然而所呈現的形式依照其資訊的關聯性與應用性來檢送。送審原則如下：

- a. 若將藥物基因體學資訊應用於藥物仿單或作為科學證據支持藥品上市，包括有支持科學性的論證有關於藥物劑量、病患的選擇、安全及有效性，請檢送完整的報告包括有：藥物基因體學分析的步驟及所檢測藥物基因體學之完整的數據。若藥物基因體學分析方法已被美國 FDA 核准，則可引用所核准的分析方法之文獻資料。
- b. 若藥物基因體學資訊屬於已經確效 biomarkers，但其證據不會用於決策制定或加註於仿單中，僅需檢送簡略的報告。但其藥物基因體學的分析方法與分析結果應一併送審。
- c. 若藥物基因體學資訊屬於可能確效 biomarkers，僅需檢送簡略的報告。藥物

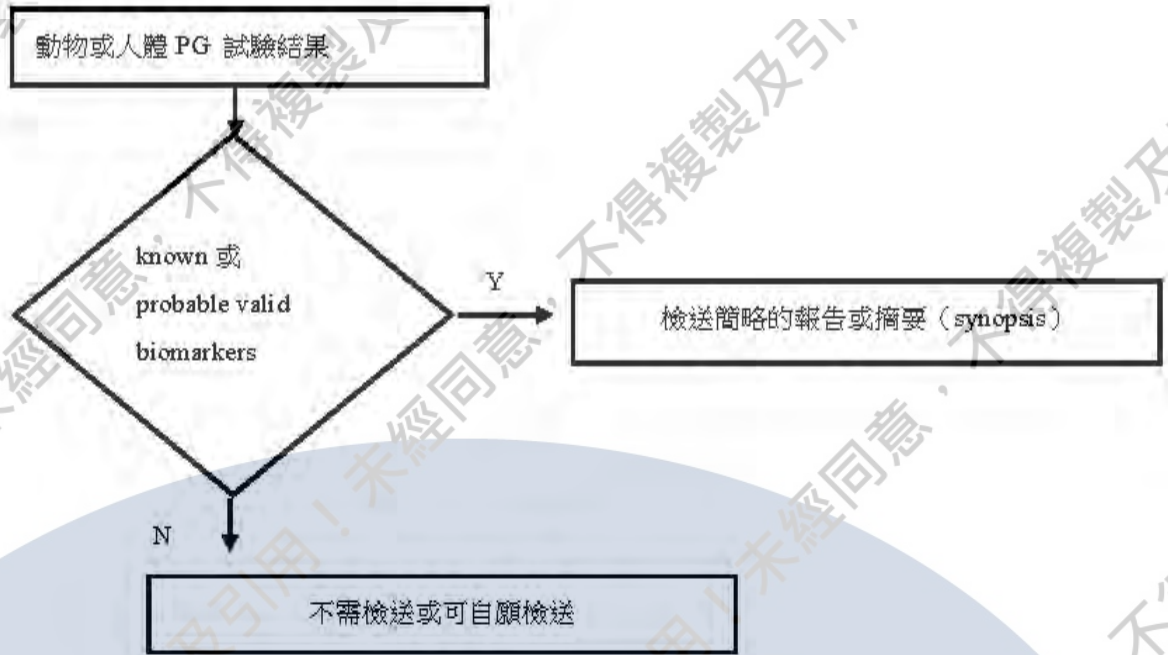
基因體學分析方法與分析結果應一併送審。

- d. 探索性試驗或研究性質的資料，或藥物基因體學資訊非屬於已經或可能確效 biomarkers，而廠商也不會將其用於安全及有效性的決策制定，僅需提供摘要即可。但以鼓勵廠商自願性檢送完整的報告。



3. NDAs 與 BLAs 已核准階段：

屬於已經或可能確效 biomarkers 的臨床前與臨床的試驗結果應於每年提出年報並以摘要或簡略的報告呈現。若所收集的藥物基因體學資訊關於藥物流行病學或觀察性試驗可自願檢送此部份資訊。



■ 依不同送件階段與藥物基因體學資料分類，應遵循的法規及檢送報告類型：

Submitting data to and:	IND	New (Unapproved) NDA, BLA, or Supplement	Previously Approved NDA or BLA
Known Valid Biomarker	Must be submitted, pursuant to 21 CFR 312.23 (a) (8), (9), (10) (iv) or (11). Full reports (1,2) or abbreviated	Must be submitted, pursuant to 21 CFR 314.50 and 601.2. See section IV.B. of the guidance. Full reports (1) or abbreviated reports	Must be submitted pursuant to 21 CFR 314.81 in annual report and should be submitted pursuant to § 601.12 as <u>summaries or abbreviated reports</u> .
Probable Valid Biomarker	Does not need to be submitted. ⁹ The FDA welcomes voluntary submission of such data in a <u>VGDS</u> .	The FDA recommends submission, using algorithm in section IV.B. of the guidance. Abbreviated reports	Must be submitted pursuant to 21 CFR 314.81 in annual report and should be submitted pursuant to § 601.12 as <u>summaries or abbreviated reports</u> .
Exploratory or Research Pharmacogenomic Data	The FDA welcomes voluntary submission of such data in a <u>VGDS</u> .	The FDA recommends submission, using algorithm in section IV.B. of the guidance. The FDA welcomes voluntary submission of such data in a <u>VGDS</u> .	The FDA welcomes voluntary submission of such data in a <u>VGDS</u> .

4. 遵守 21CFR part 58

所有實驗室之藥物基因體學資訊研究都必須遵守 21CFR part 58。21CFR part 58 規範所有非臨床試驗皆必須遵循優良試驗室規範 (GLP)，但不包括人體試驗或探索性的前試驗。用於支持藥品安全性或影響審查決策之臨床前的藥物基因體學資訊研究，皆應遵守 21CFR part 58，若有未遵守之處，應在報告中明確指出。其報告的檢送形式可以簡略的報告、摘要或自願送審方式提供。所有檢體的採集都應遵照 GLP，移除的檢體組織和移除的方式都應在計劃書詳細記載。若檢體的移除未遵守 GLP，其檢體之後續分析結果應在 NDA 送審時提供摘要報告。美國 FDA 亦建議廠商可以自願檢送。若臨床試驗的結果會用於支持藥物之安全性，相關結果包括臨床前的試驗結果都需檢送。

➤ 藥物基因體數據檢送基準範例說明

美國 FDA 列舉 16 個範例，分析廠商送件的各種可能性，範圍包含了：藥物代謝 (4 例)、運輸體 (transporter, 2 例)、接受器 (receptor, 1 例)、療效 (1 例)、療效與安全性 (3 例)、非臨床安全性 (5 例)。在此不再贅述，惟其列舉範例皆依循以下原則：

1. 該試驗目的或試驗結果將應用於藥物研發之依據，或是將會納入藥物仿單中，則不論於 IND 或 NDA 階段，藥物基因體學的數據皆應以完整報告的格式檢送審查。
2. 非上述目的，但為人類已經確效 biomarker，或是與安全性相關的動物已經確效 biomarker，及人類可能確效 biomarker，則應以簡略報告的格式檢送審查。
3. 倘若皆非上述的情況，在 IND 階段，廠商有權不檢送任何資料，但美國 FDA 鼓勵廠商自願性送件；在 NDA 階段，廠商需以摘要的格式檢送藥物基因體

學資料，不過美國 FDA 仍鼓勵廠商自願性送件。

我國臨床試驗伴隨藥物基因體學研究之案例說明

說明：本案例說明皆選取自今（98）年試驗委託者（大部分為國際大藥廠）向行政院衛生署所提出之新藥臨床試驗申請案（investigating New Drug），伴隨藥物基因體學研究之案例。因試驗藥物名稱與試驗內容（如biomarker名稱與宣稱適應症等）說明涉及申請廠商之機密，不宜公開揭露，特別以代號表示之。

案例一 drug A：

本研究為 drug A 進一步研究用於晚期癌症 A' 的第一線治療（併用化學藥物 drug X 與 Y）是否優於安慰劑對照組（併用化學藥物 drug X 與 Y），本試驗在次要療效指標中要研究有關影響 drug A 使用療效之重要 biomarkers，其中包括 biomarker A 和 B 與其他包含 biomarker A 訊息傳遞突變基因之分析，蛋白質表現程度及 biomarker A gene copy status，這些研究皆為此類標靶治療為大家所熟知的 biomarker，對於病人治療反應有重大之影響；另本試驗在探索性分析將腫瘤檢體，血液檢體與後續治療後果做探索分析，故本試驗分為受試者必要同意部分（次要療效指標）與受試者選擇性同意部分（探索性分析），若受試者不願意參加“必要同意部分”，則無法加入試驗；若是僅不願意提供腫瘤檢體與血液檢體參加探索研究，仍可以參加本試驗；由於試驗委託者在收集探索性生物標記檢體，有一長期儲存計畫，但計畫書並未明確說明這些長期儲存之檢體將用於何種檢測，日後如何銷毀，如何保護受試者資料等，不符合我國現行規範，故無法同意，後續試驗委託者修改僅儲存 5 年，僅用於本試驗所需檢測並另獨立製作一份同意書，故准予變更。

案例二 drug B：

本研究 drug B 合併化療藥物 drug P 與 Q 治療一種血液腫瘤 B'，本藥品為一全人類單株抗體，針對與腫瘤生長相關抗原的專一性作用（和已上市相似適應症藥

物不同之epitope)，本drug A先前在DR (Double refractory) 所完成臨床試驗，已讓美國FDA於近日快速核准本品用於本次臨床試驗宣稱適應症B'之第二線治療，而本試驗主要希望嘗試用於較前線之B'治療（與化療藥物drug P與Q併用），而轉譯研究主要聚焦於和疾病預後相關之因子，例如：細胞遺傳學FISH測得之多整biomarkers，如biomarker B, C, D, E and F。和其他類似血液腫瘤臨床試驗一樣，納入與排除條件本身即涵蓋一些免疫型態之確認，而試驗當中收集檢體檢驗各類疾病預後因子，可以有助於本新藥研發過程分析對於各類亞型患者之治療效果是否相異，若是整體療效不如預期，也可以以此資料分析是否本藥品只對於某些特定族群較有效，則未來由標靶治療轉化為個人化醫療。

案例三 drug C：

本新藥為針對特定受體激酶（kinase）之抑制劑，主要標靶為細胞生長因子與血管內皮細胞生長因子接受器之酪氨酸激酶家族，本試驗為早期劑量尋找試驗，在末期癌症C'患者尋找最大耐受劑量（MTD），而探索性分析將檢測腫瘤檢體之 biomarker P與磷酸化biomarker G及其下游），tumor tissue中biomarker G的基因型之複製數量，並將這些資訊與臨床試驗結果做療效反應分析。本試驗也會進行基因變異分析（包括mutations, amplifications, and deletions）並將這些資訊與臨床試驗結果做療效反應分析。對於上述基因相關測試結果也會與本試驗所收集到之藥物動力學，安全性，耐受度，療效資訊做相關性研究；本試驗原案未提供獨立之腫瘤檢體採集同意書，廠商於變更案修正後獲衛生署准予執行。

案例四 drug D：

本研究藥品為一抑制血管新生藥物，亦為多種受體激酶（kinase）之抑制劑，已於近日獲美國FDA核准治療末期癌症D'之病人，因其已完成之樞紐臨床試驗針對未曾接受治療與先前接受細胞激素治療之末期癌症D'患者，顯示其療效優於安

安慰劑對照組，在美國FDA核准仿單中，已將與drug D安全性相關之藥物基因體學研究納入：先前於體外試驗發現本品會抑制人體重要的biomarker H，而先前臨床試驗中所收集藥物基因體學分析之資料發現，此biomarker H的基因型在治療時有較高之安全性疑慮，但並未強烈建議使用前須先測定此基因，只有建議肝功能異常者要減低劑量。而本臨床試驗主要和對照藥drug M做head to head comparison。在轉譯研究方面，仍然要探索intra-tumoral biomarkers（如biomarker I, J, k and L）和使用本品與對照藥drug M之療效相關性，另外對於腫瘤組織也會進行基因變異分析（包括mutations, amplifications, deletions and methylation）並將這些資訊與臨床試驗結果做療效反應分析。

案例五 drug E：

本案為一擬人化的單株抗體，主要以 Receptor X為標靶，用以治療末期癌症E。在先前第二期臨床試驗有觀察到本藥品合併化療藥物drug I與J併用類藥物在ORR（overall response rate）與tumor marker X有初步療效，而本第三期試驗選擇以兩種劑量之Drug E和安慰劑對照組相比，併用標準治療（drug I與J），以PFS作為主要療效指標，OS作為key secondary endpoint，本試驗亦為美國FDA認可之特殊案例，可以作為以單一試驗結果支持其新藥查驗登記；本試驗在藥物基因學研究上，一有詢問受試者是否願意提供血液與腫瘤檢體供後續研究，本試驗將會檢驗genomic DNA，血清腫瘤組織，以辨認出是否有可以作為本藥品免疫療法反應之附屬分子指標，本新藥drug D雖然前期ORR療效不錯（但受試者人數不多），廠商研發至第三期仍然繼續收集相關藥物基因學資料，可避免萬一第三期試驗整體療效不如預期時，仍能設法探索出是否有某些分子指標能篩選出較可能有對藥品有效之族群，作為後續研發之參考，如此可免於該新藥於先前其他癌症適應症研發因而終止。

小結

綜觀上述所列舉今(民國98)年所申請之臨床試驗，同步進行藥物基因學研究的案例，以抗癌新藥(Oncology)佔最大部份，而不論是早期探索性臨床試驗，或是第三期療效確認性臨床試驗，甚至是已上市藥品之新適應症臨床試驗皆有納入藥物基因學研究，可見新藥研發與轉譯醫學在現今已屬不可分割，早期探索時同步研發biomarker，對後續研發方向之確認，與提高研發之成功率有莫大之幫助；就公共衛生之觀點，傳統藥物療效之確認(優於或不劣於現有藥物)，並不能保證受益族群較現有藥物更多或相當，若能以經確效過之biomarker輔助篩選，更能聚焦於較可能受益(或較低嚴重副作用發生率)之族群，進而達到個人化醫療之目標。

而從今年所收到申請案部分案例來看，有涵蓋chromosome層次、DNA層次、RNA層次，蛋白質體(proteomics)甚至metabolomics之研究，而對於藥理機轉或同類藥物相關各類訊息傳遞途徑也是研究重點，大部分案例皆以上述資料和臨床試驗所收集之劑量反應，療效與安全性資料去分析其是否具相關性。

總結與建議

綜上所述，藥物基因體學技術為藥物開發各個階段帶來不同程度的影響。對藥廠而言，藥物基因體為藥物研發過程帶來不一樣的切入角度，更為聚焦的研究方向除了可以提高藥物開發的速度之外，也可以縮短臨床試驗時間及降低成本。而在分析藥物基因體的過程之中，也有機會找到其它具有開發價值的藥物目標，甚至於研發出供不同基因型病患使用的差異性產品等。而在臨床治療方面，排除使用藥物的副作用，以及預防性的藥物治療是藥物基因體學帶來最大的優點。藥物基因體學的分析研究為新藥開發帶來不一樣的視野，以疾病機制為出發點也讓研究工作更為聚焦。由目前美國FDA所公佈「已核准藥物仿單內標示合格之基因體生物標記」一欄表（FDA Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels）可知，藥物基因體學在新藥開發歷程中，已扮演一重要且不可或缺的角色。其中也包含了我國藥物基因體學的重大成果—由中研院所主導研究HLA*B-1502基因變異對於臨床常用之抗癲癇藥物carbamazepine引發癌症不良反應史蒂文強生症候的關聯性。

誠如本報告所分析，先進國家對藥物基因體學應用於個人化醫療之發展皆是大力鼓勵支持，如美國FDA建議新藥早期研發時，開發藥物之藥商與相關測試biomarker之醫療器材（如IVD）廠商就該攜手合作，其藥品審查單位CDER（Pre-IND consultation）與醫療器材審查單位CDRH（Pre-IDE consultation）也已經在早期就會相互整合，共同協助廠商研發，若是該biomarker經證實為決定該藥物使用方式之必要條件時，美國FDA在核准該藥物之同時，會同步核准相關之體外診斷試劑，法規單位內跨組織整合協助廠商co-development，台灣目前此種機制尚待發展；而相關法規要求上，美國FDA對於探索階段尚不知要研究何種基因，允許同意書簡單描述試驗目的與將使用genomic scan approach或candidate gene approach即可，並不需要特別描述特定基因，並公告本報告所簡介之對於藥

物基因體學在新藥開發與上市許可送件的法規指引，法規環境已趨於完善。