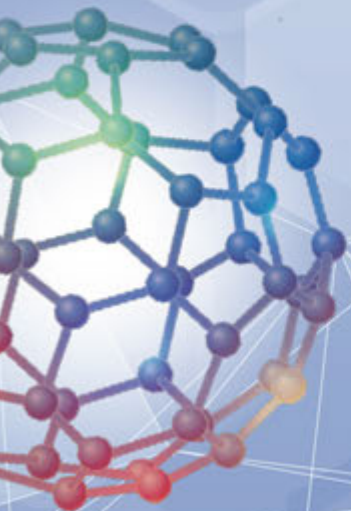




銜接性試驗二十周年專刊



20
YEARS
ANNIVERSARY





財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

壹、序	5
董事長序.....	5
執行長序.....	6
總編輯序.....	7
貳、源起與沿革	9
銜接性試驗歷史回顧座談會.....	10
銜接性試驗評估歷史回顧.....	27
參、國內法規編年史	34
肆、二十有成心得分享	37
銜接性試驗評估制度回顧與期勉.....	38
銜接性試驗二十有成.....	41
個人參與銜接性試驗法規制定歷程.....	43
銜接性試驗統計方法論百花齊放的發展.....	45
穿越時空的足跡.....	47
銜接性試驗回顧.....	51
銜接性試驗評估的過去、現在與未來.....	53
銜接性試驗與我.....	55
「銜接性試驗」之我見、我思、我想.....	57
吾道何以貫之？論銜接性試驗評估思維.....	59
銜接性試驗評估策略諮詢之分析.....	63
伍、研討會內容紀要	69
開幕致詞－全球法規協合化外國臨床資料之可接受性的族群因素.....	70
臺灣 ICH E5 銜接性試驗推動二十周年紀念 - 回顧與未來展望.....	75

ICH E5 與 E17 之實施政策	88
PMDA'S PERSPECTIVE ON THE IMPLEMENTATION OF ICH E5	91
CRITICAL VISIBILITY: THE CDE AND ITS ENCOUNTER WITH THE REGULATORY WORLD	97
臺灣銜接性試驗評估分析探討	107
銜接性試驗評估之藥動審查考量及案例分享	116
銜接性試驗評估之臨床審查考量及案例分享	138
全球性製藥廠的觀點看 ICH E5 於亞洲地區的實行現況與考量	147
IMPLEMENTATION AND CONSIDERATIONS OF ICH E5 IN ASIAN REGIONS – RESEARCH-BASED PHARMACEUTICAL INDUSTRY PERSPECTIVES	152
陸、歷年發表	155
國內	156
國際	157
書籍專章	164
壁報	166
柒、展望與挑戰	169

董事長序



我國自 2001 年 1 月 1 日起，實施「藥品銜接性試驗評估」(Bridging Study Evaluation, BSE) 機制，首次導入國際醫藥法規協和會規範「接受國外臨床資料之族群因素考量指引」(ICH E5 Guideline)，藉由 BSE 機制的科學性辯證，評估藥品是否適合引用外國臨床數據，既能確保國人用藥的安全與療效，又能避免重複試驗，加速藥品上市。

20 年後回顧 BSE 推動的背景到後續的發展，也是我國產官學研各界在藥政管理上不斷進化的奮鬥史。從七七公告、雙十二公告到實施 BSE 制度，不但減少研發資源浪費並健全新藥審查制度，同時提高對創新醫藥品之保障，更引進國際經驗提昇國內臨床試驗水準，帶動國內藥品研究發展。

醫藥品查驗中心有感於在藥政單位與醫藥專家持續的努力下，我國在跨國早期臨床試驗以及特定治療領域的臨床試驗，已佔一席之地，特邀請產官學先進，藉由歷史回顧座談會及國際研討會，一同回顧政策與法規演進及推動歷程與甘苦談，研討會並獲國際醫藥法規協和會認可列入教育訓練。本專刊摘錄座談會與國際研討會之重要內容，記錄我國發展醫藥產業歷程中，藥政單位為推升臺灣競爭力與國際能見度，與學術界及產業界共同努力，整合國內外法規科學及醫藥領域專家的啟發，所達成的成果。

20 年後的今日，期許在以往堅實的專業基礎上，醫藥品查驗中心能繼續追求卓越與創新突破，打造積極保護全民健康的法規科學環境。

財團法人醫藥品查驗中心董事長 吳秀梅

執行長序

前衛生署參考國際醫藥法規協和會 E5 指引 (ICH E5 Guideline)，修訂原新藥查驗登記要求 40 人例的臨床試驗 (「七七公告」)，實施與國際接軌之銜接性試驗，即所謂「雙十二公告」，並自 2001 年起落實銜接性試驗評估，查驗中心即承接此項業務，歷經二十個寒暑。



在七七公告架構下，在建構臨床試驗軟硬體、擴大國內臨床試驗數量等，具初步成效，轉型至雙十二公告後經過國內產、官、學與查驗中心在這二十年中的齊心努力，增進國內臨床試驗蓬勃發展、強化國人用藥之安全與有效性、並展現藥品審查專業度並開拓法規科學國際能見度。這些豐碩成果發表於查驗中心今年 5 月 6 日舉辦銜接性試驗國際研討會，涵蓋食藥署、學界、業界與查驗中心同仁對銜接性試驗評估之回顧與展望。此外，會中除邀請 PMDA Dr. Sato 分享日本落實 E5 的經驗外，此會議係國內首次獲得 ICH 認可之教育訓練，多國參與此盛會，也印證了我們的推動成果值得肯定。

本刊物彙集前衛生署長官與各界先進的期許與勉勵、審查委員、業界專家及查驗中心同仁的寶貴經驗、研討會精彩內容、歷年國內外發表等，值得珍藏。期許查驗中心以此銜接性試驗評估為範例，繼續秉持法規科學專業，協助國內生技醫藥產業發展，為國人用藥安全把關，引領我國醫藥法規科學邁向新紀元。

財團法人醫藥品查驗中心執行長 劉明勳

總編輯序

今年是我國參考 ICH E5 指引，公告「銜接性試驗基準 - 接受國外臨床資料之族群因素考量」滿 20 年，回顧以往，我國從 30 年前的七七公告 40 人臨床試驗要求，配合國際法規潮流，採用族群因素來評估是否要求臺灣人的臨床試驗，不僅提升臺灣在法規科學的國際能見度，促進國內臨床試驗的發展，保障國人健康，見證好的政策如何創造法規單位、產業及公共衛生三贏的局面。醫藥品查驗中心有幸在這些政策制定時協助主管機關制定銜接性試驗自我評估表，審查銜接性試驗評估案，並已發表相關中英文文章、國際研討會英文壁報及書籍專章等。前查驗中心特聘研究員陳恒德醫師亦多次於國際會議如美國藥物資訊協會 (DIA, Drug Information Association) 年會、亞太經濟合作會議 (APEC, Asia-Pacific Economic Cooperation) 及國際醫藥法規協和會 (ICH, International Council of Harmonization) 大會前的全球合作組 (GCG, Global Cooperation Group) 分享臺灣執行銜接性試驗評估的經驗，使我國成為落實 ICH E5 國際典範之一，除了讓國際醫藥界了解我國之法規科學實力，也為後來查驗中心專家參與 ICH 會議，食品藥物管理署在 2016 年成為 ICH 觀察員，2018 年成為會員起了關鍵作用。



時至今日，查驗中心已有 39 位同仁投入 27 個 ICH 專家工作組，參與 ICH 指引制定，當年我國雖未參與 ICH E5 的研擬，然而筆者有幸與賴怡君醫師先後代表參加與 ICH E5 有相輔相成作用的 ICH E17 指引的制定，不僅見證 ICH 指引研擬之完整程序，亦提供查驗中心審查多國多中心之經驗及收集國內產學研相關意見供專家工作組討論，隨後 ICH 於 2017 年公告 E17，我國亦於 2021 年發布相對應的 E17：跨區域臨床試驗規劃與設計指引。藉由參與 ICH 指引制定，我國在藥品新興法規科學已與國際無縫接軌。

本專刊不僅收載歷年來查驗中心同仁發表的文章、國際研討會英文壁報及書籍專章之摘要，同時邀請過去及現在參與過銜接性試驗相關事務之官員、學者專家、曾任職查驗中心及現任查驗中心同仁分享相關經驗與心得，並邀請「藥品銜接性試驗 20 周年國際研討會」之所有講者提供演講內容紀要，此外為了更了解七七公告及 40 人要求之緣由，以及由七七公告、雙十二公告、銜接性試驗基準公告背後之政策考量及相關臨床試驗環境之建置，特舉辦兩場座談會，邀請當年參與之長官，如當時的衛生署副署長張鴻仁、衛生署技監蕭美玲、藥政處處長胡幼圃、藥政處科長鄒玫君分享當年的決策思維與因應配套措施。希望這個專刊能呈現國內執行銜接性試驗評估的全貌，讓大家瞭解前輩們如何化危機為轉機，同時帶動臨床試驗相關產業的發展，現在我們站在前輩們建構的基礎上，相信我們也能持續精進法規科學能力，帶領國內醫藥產業，面對及克服未來的種種挑戰。

財團法人醫藥品查驗中心副執行長 徐麗娟



源起與沿革

銜接性試驗歷史回顧座談會

前衛生署藥政處經與國內外相關公協會協商後，於 2000 年 12 月 12 日發布雙十二公告—以藥品之內因性、外因性決定藥品銜接性試驗評估 (Bridging Study Evaluation, BSE) 取代 1993 年“新藥在臺至少執行 40 人之臨床試驗”的七七公告，合併在臺執行臨床試驗獎勵辦法，成為新藥查驗登記中有關族群差異評估的重要一環。今年，適逢銜接性試驗基準公布第二十年，二十年來，BSE 配套法規的精進，配合國內臨床試驗執行環境的提升，大幅提升臺灣臨床試驗的國際競爭力。同時，自 1998 年醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 成立後，經過多年實務操作經驗的累積及成長，展現了我國法規科學與國際接軌的實力，也藉此在國際法規科學相關平臺，如藥物資訊協會 (Drug Information Association, DIA)、亞太經濟合作會 (Asia-Pacific Economic Cooperation, APEC) 與國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonisation, ICH) 發聲，甚且成為國際上落實 ICH E5 有關族群差異評估的範例之一。

這個經驗顯示藥品政策將引領國家法規科學與產業發展，並獲得國際重視，CDE 在 2022 年 2 月 22 日與 24 日舉辦兩場座談會，由副執行長徐麗娟醫師主持，特別邀請當年參與政策規劃與談判的長官們，藉著回顧從 301 貿易談判、七七公告至雙十二公告這一段歷史，談到我國在臨床試驗、法規科學以及國際發聲方面的進展及後續發展的建言。出席來賓包括前衛生署副署長張鴻仁董事長、前衛生署副署長蕭美玲理事長、前衛生署藥政處處長胡幼圃講座教授、前衛生福利部食品藥物管理署研究員鄒玫君顧問及 CDE 特聘研究員陳恒德醫師。此外，CDE 孫懿真專委、吳彥慧副組長、陳紀勳資深小組長、林耀正專案經理、楊己任專案經理、許弼凱專案經理、楊詩盈小組長、王藝琳資深審查員與林純江專案經理也一同與會，藉這個珍貴的機會學習政府推動政策的遠見與披荊斬棘的歷程。

從 301 貿易談判到七七公告

首先就美國貿易代表署 301 條款談判講起，張董事長回憶起美方與我方談判的起源：「在 1980 年代我國藥品專利僅涵蓋製程，無物質的專利保護，落後於先進國家專利保護，因此當國內新藥上市不久，就有幾十個繞過製程專利的學名藥上市，最有名的案例 H2-blocker Zantac (Ranitidine HCl) 就是如此，這構成所謂的「貿易障礙」，1986 年修專利法時，承諾未來藥品上市需要給物質專利保護。因此在臺美智慧財產權諮商會議的談判主要是針對研發中未能依新法取得物質專利的藥品，美方希望我方可採行政措施，賦予市場專屬權，亦即取得 **retrospective protection of pipeline products**（研發中醫藥品之專利回溯保護），當時談判分兩部分，一是在國內談判，本人有參與，一是在國外談判，當時曾擔任藥政處處長黃文鴻教授受張博雅署長派到華盛頓特區談判。」那年是 1992 年。張董事長繼續說：「談判過程中，當新聞公開後，製藥工會發動抗議，國內的反彈聲音固然可以當作我們的籌碼，這一面給美國壓力須給國內廠商交代。當然美國也有自己的壓力，美國當時不僅將這個壓力給臺灣，也給了大陸及韓國。」

蕭理事長回顧時提到：「談判過程中，美國向我們施壓提到大陸已經接受回溯保護，**Anyway**，之後韓國也同意，因此我們的壓力很大。那時赴美負責談判的中標局同意賦予藥品物質專利。隨後，衛生署被要求在六個月後與美方就此議題展開談判。當時遇到的問題是中標局是否可以修專利法賦予 **pipeline products' market exclusivity**（市場專屬權）？這是美商想要的，中標局認為不可行，因為與專利的精神不符合，但…衛生署也沒有法律依據可以賦予 **market exclusivity**，我們僅能思考如何提高查驗登記受理標準，以減少學名藥上市的品項數目。因此，當時黃前處長想的辦法是要求臨床試驗資料，也就是學名藥廠在新藥安全監視期 5 年內申請查驗登記時，需要提供至少 40 例國內臨床試驗 (**registration trial**) 資料，臨床試驗規模則參照原開發廠之執行人數。臨床試驗規模可大可小，原開發廠做的人數多，第二家就做得

多，原開發廠做的人數少，第二家就跟得快，所以當時是這樣說：“It's up to you.”。」黃教授構想的這套在國內推動的專利回溯保護制度，張董事長表示，那次和美國貿易代表署的談判，至少在臺執行 40 人以上之臨床試驗，可說是雙贏，這也是談判最好的結果。

當時希望藉此機會，由各大醫院進行此上市前的臨床試驗，取代原有之進藥試驗 (listing trial)！張董事長提到：「國內核准上市的藥品進入醫院處方集之前，各醫院要求執行「listing trial」，進藥試驗只是一個簡單的門檻，在科學上沒有什麼意義，純粹只是一個行政障礙。」為此，當時特別由張博雅署長出面主持會議，邀請各大醫學中心出席，讓大家了解國內推動的臨床試驗及臺美談判的重要性。在詹啟賢署長主政時，也曾發公文給各醫院：醫院內重覆執行 listing trial，會影響衛生署對該院內研究經費之補助，藉此來推動臨床試驗。

有關七七公告的相關內容，係藉由透過提高查驗登記的門檻，以降低後續學名藥與新藥共同競爭市場，有關七七公告人數的規定，蕭理事長談到：「七七公告要求國內臨床試驗受試者數目原則上至少需 40 人之緣由時，參考臺灣肝炎之父 - 宋瑞樓教授所執行 B 肝臨床試驗人數做為下限人數。所以，當七七公告發布時，國衛院很多統計學專家們，對於這 40 人的要求感到驚訝，因為以統計學角度看，可能需要幾萬人。」經蕭理事長分享當年制訂七七公告人數的規定，感佩前輩基於國內執行上的資源考量，綜合考量下所做的決策。

胡教授回憶當年：「還記得談判時，當時我正在 John Hopkins 當 visiting professor，某天接到黃前處長來電，討論有關與美方談判的相關內容，提到要求廠商執行國內臨床試驗，我說：這是化危機為轉機，藉由藥品智慧財產權衝擊到國內藥廠，將這份力量化作提升國內臨床試驗環境的能量，換個角度想，對臺灣其實是個大利多，黃前處長的想法我舉雙手贊成」。

鄒顧問也回應：「大致來說，七七公告當時是在臺灣建立新藥的臨床試驗，成為查驗登記的必要條件之一，這是當時很大的政策面改變，從此就開始臨床試驗的基礎環境的建立。」

前輩們談到當年臺美智慧財產權談判與七七公告的背後，原來隱藏一段歷史由來及故事，更涉及我國、美國甚至其它國家間製藥產業的競爭與消長，一紙公告包含了無數協商、溝通及對話的成果，不僅在法規上，也對臺灣臨床試驗環境帶來重要改變，對我國帶來許多實質影響。後進與會者深刻感受到當年臺灣化危機為轉機的力量，以及前輩們令人景仰的前瞻眼光與談判能力！

臨床試驗體系的基礎建設

談到臨床試驗的環境結構，可分為法規體系與臨床試驗環境的建置來討論。接著胡教授和鄒顧問分享當年做了哪些重要奠基的事情…

七七公告之後，一夕間求要執行 40 人例的臨床試驗，引起了一些爭議。當時國內對臨床試驗瞭解及執行的經驗，尚處萌芽階段，許多藥廠對於如何進行試驗有如霧裡看花。於是，胡教授申請了五件中程計畫，行政院准了總金額兩億元的優先經費，建構臨床試驗的基礎建設是其中一項。在硬體部分，醫院是臨床試驗硬體重要的一環，在此五年計畫中，建立了臨床試驗研究病房 (General Clinical Research Center; GCRC)。醫院為了爭取此項經費，將醫院寶貴空間挪出來改成試驗病房，如臺大的臨床試驗病房，可遠眺總統府，榮總將腎臟 ICU 改成臨床試驗病房，都因當年規定：醫院必須符合 GCRC 專門病房的要求，才能參與投標。蕭理事長此時補充說：「我要幫胡教授講一下，胡教授來了之後，因這些計畫建立了基礎建設，從醫院投資，立下很重要的根基。」

衛生署參考世界衛生組織 (WHO)、日本與美國相關規範於 1996 年公布

藥品優良臨床試驗規範 (Good Clinical Practice; GCP)，而歐盟則是 1997 年公告。這是非常重要的里程碑，可確保國內執行符合規範的臨床試驗！胡教授帶來當年的簡報，分享除了臨床試驗專門病房的規劃，每家醫院如各自為政制定 SOP（標準作業程序），將造成標準不一，因此請當時在榮總的彭汪嘉康院士擔任協調中心負責人，協和 SOP。藥政處當時花了很多精神和時間討論制定各種相關規範，一點一滴建立了符合國際要求的我國臨床試驗體系。

此外，為了讓臨床試驗倫理審查有一致的標準及流程，當時陳恒德醫師在臺大醫院任職向蕭理事長提出一個非常重要的藥政計畫，後續敦請臺大醫院侯副院長勝茂出面籌備做成；即在 1997 年成立了 JIRB (Joint IRB)，與現今 CIRB 運作模式類似。那時胡教授也想了一個主意，安排大多數 JIRB 聘請的審查委員，亦為衛生署新藥審查委員，這些委員在衛生署審議會中亦負責審查臨床試驗計劃書，因兩審查會有相當代表相同，JIRB 通過的案，到衛生署審議委員會進行報告案即可，不得再重審，因此臨床試驗計劃倫理審查效率也大幅提升，至 2002 年平均 34 天就通過了。

先前胡教授提到申請的兩億元計畫，其中一件計畫是「建立新藥臨床試驗體系與運作機制」，依計畫內容，藥政處在 1999 年 3 月 4 日進行第一件 GCP 查核，至 2000 年 1 月 31 日止，針對臺大、林口長庚、三總、高醫、臺北榮總、馬偕、成大、北醫等八家醫院共執行 12 次正式查核。另外，配合國內製藥產業的發展，建立我國執行早期 (Phase I/II) 臨床試驗所需的環境，1999 年下半年，經嚴格詳審後，補助臺大、三總與成大三家醫學中心，設立 GCRC 及相關藥動學實驗室。

當時藥政處處長和同仁們經常利用中午便當會議討論國際基準，在 1999 年陸續公告了各項藥品臨床試驗基準，包含藥品臨床試驗一般基準、核醫放射性藥品臨床試驗基準、心血管疾病治療藥品臨床試驗基準、核醫放射性藥品審查基準、感染症治療藥品臨床試驗基準、癌症治療藥品臨床試驗基準，1999 年最後一項公布的是 12 月 21 日內分泌及新陳代謝治療藥品臨床

試驗基準。藥政處同時公告：我國已有的公告依照國內公告辦理，我國尚未公告者，而十大先進國家已有者，就依先進國的法規行各項藥品進行查驗登記，使我國新藥審查快速國際化。

在此，胡教授也呼應蕭理事長所說的：把基礎做好。在臨床試驗以外的層面也需要相關配套措施，例如 1998 年公告委託製造和委託檢驗要點、藥品非臨床試驗優良操作規範與藥品非臨床試驗安全性規範、及 1999 年修訂現行藥品優良製造規範 (cGMP)。cGMP 為美國的標準，藥政處分三階段完成藥品 cGMP。這些看似沒有直接關連性的規範，事實上與臨床試驗環環相扣。

除了上述這些配套法規，臨床試驗執行期間受試者的保護也是很重要的事情。因此，大約經 18 個月的時間，胡教授說服財政部保險司並協調國內的保險公司願意承擔臨床試驗保險，使我國臨床試驗第一次有了合法的保險保障，這些都是當年相當重要的機制。

另外，有關不良反應申報，胡教授提到：「萬一受試者發生了嚴重不良事件情形，又該怎麼辦呢？是否有申報的單位來保障受試者的權益？我們現在說的不僅是臨床上治療用藥的副作用申報，而是規定臨床試驗發生嚴重不良事件就應通報。我手邊有一份當年的統計資料，第一年剛開始執行時，僅有 600 筆，在 1998 年 9 月到 1999 年 12 月，短短一年三個月的期間內，接到 1254 筆包含臨床試驗嚴重不良事件的通報，這也是很重要的里程碑。2000 年我帶藥政處同仁及各醫院臨床試驗同仁到英國及瑞典參訪時，拜訪在瑞典的 WHO 的副作用申報中心，當時世界衛生組織的負責人是 Ralph Edward 教授，爭取簡報有關我國的臨床試驗嚴重不良事件通報情形，Edward 教授聽完後非常有興趣，並且連續二年多時間聘我擔任 WHO 的正式顧問，我離開藥政處時，也把這件事交給下任處長，接續這難得 WHO 顧問的機會。」

蕭理事長讚賞胡教授在國際打拚做事的精神和方法：第一要拼命的去跑，隨時有機會就要立即掌握，尤其對臺灣來講非常需要，值得大家學習！

這些臨床試驗環境的建設，鄒顧問補充這些最大的貢獻是引進之後的早期臨床試驗和跨區域臨床試驗 (multi-regional clinical trial, MRCT)，藥商願意選擇臺灣進行臨床試驗，或進行與國際同步的試驗，使國內臨床試驗與國際接軌，這個影響是相當大的。前輩們談到有關七七公告後因應各項軟硬體設施的建立，帶動臺灣臨床試驗環境的萌芽，從前輩們的談話中，一言一句中猶能感受得到當年建立起我國臨床試驗環境的熱誠，猶如期盼自己孩子一般，能夠茁壯成長，並期待未來能夠發光發熱，與國際接軌。

雙十二公告、銜接性試驗評估與國際發聲

說到 2000 年的雙十二公告，時任藥政處處長的胡教授言簡意賅地講到雙十二公告的重點：「雙十二公告內容大部份是依七七公告的精神，改了兩個重要的地方，第一是不規定僅 40 人，完全依藥品的藥動、藥效特性，決定臨床試驗，第二是給藥廠獎勵：後面第二家（學名）藥商要複製第一家藥廠做相同規模的臨床試驗，才能來登記。」胡教授繼續接著說：「雙十二是個好名稱，是我選的日子，配合七七公告，互相輝映。」原來雙十二名稱的來由，也是有典故的。

分享過程中胡教授提到我國 1999 年成功爭取在 APEC 加入我國藥政議題後，建立 APEC 藥政管理聯繫網會議，那時在亞太地區最重要的事是有關“Harmonization of Bridging Study”，以銜接性試驗為主題，每年在 APEC 正式會議中，討論如何落實 ICH E5 指引。

有關銜接性試驗，鄒顧問提到：「銜接性試驗是一個很好的法規科學，因為牽涉到我們訂的技術基準、法律科學的建置，這方面當時臺灣扮演一個領導的角色。當年我是藥政處科長，在座的陳醫師、CDE 及藥政處很多同仁

共同建立了銜接性試驗基準，其中有一張圖是我國獨有的一銜接性試驗評估的決策樹。我們實際的運用在審查案例上，在法規科學，CDE、藥政處走在世界的前端，我曾和毛蓓領醫師（前 CDE 臨床組組長）到日本參加銜接性試驗研討會並演講，之後將演講內容發表在 DIA。CDE 可以由這裡出發建立信心，或有其他法規科學議題可以繼續延續。」談到銜接性試驗的成效，鄒顧問也講到其實最重要的核心宗旨就是避免重複試驗，並且增加可預測性，對業界來講願意在臺灣早期參與是相當重要的，可以提高藥品上市時效。

針對雙十二公告導入銜接性試驗評估，陳醫師發表感想：「我覺得有三點是比較重要的，第一，以前很多藥品是國外上市後，才依據七七公告規定在臺灣進行臨床試驗，但雙十二公告後，國內臨床試驗提升到另一個量級，與國外同步進行第三期臨床試驗，在這當中，培養很多臨床試驗的國際級領導人。第二，廠商擔心雙十二公告的審查會不會從嚴，在這過程中，我們不斷地與藥廠、CRO 及試驗中心溝通，了解我們如何逐一評估族群敏感性的因素，表現出 CDE 在法規科學審查邏輯，很多總公司派專家訪問發現我們很有方法，也沒有過度要求，甚至以臺灣為範例，我們顯然能掌握 E5 的科學精神，建議其他亞洲國家可以參考我們的做法，這也是為何多數藥廠可以接受我們要求的原因，我們也不斷地在國際期刊發表文章，例如在 DIA Journal。第三，讓臺灣在 ICH 有一個國際發聲的主題。銜接性試驗評估也在 APEC 成為一個多年的計畫，讓臺灣得以於國際發聲及討論。在 2000 年 ICH 在比利時的會前會，張董事長在副署長任內帶隊與各國互動，也因 E5，我們在國際上有發聲的機會。另外，那年 CDE 成立第三年，每年經費需要相當的成長，張董事長以銜接性試驗的主題提供 CDE 一項大計畫，滿足當年人員成長期的需求。」

臺灣藉著雙十二公告自萌芽期突破，進入茁壯期，站上了國際舞臺，參與國際組織，大方無私地將自身經驗向全世界分享。我們的經驗成功吸引不少國際的目光，對於國際舞臺長期被打壓的臺灣而言，無疑是一次華麗登場，令人振奮。

ICH E5 演進與 E17 策略

專家們分享了當年雙十二公告與國際上所扮演的角色後，蕭理事長提出了討論議題，有關 ICH 目前對 E5 的立場為何？經過 20 年的演進，2017 年 ICH 公告 E17—針對 MRCT 規劃與設計的一般原則，ICH 是否重視 E5？

陳醫師首先提到各國的要求：「美國對查驗登記案所送審的臨床試驗必須代表美國族群，結果呢，大陸也說要代表中國大陸的族群，改革前的默契是 300 對，改革後的默契是 20%，也有人猜日本需要多少比例看出族群差異？因此，我覺得 E5 與 E17 都需要存在，E5 能解決大國分不平、小國在 E17 分不到臨床試驗的情況下，仍能評估。而臺灣做的試驗大陸是否能接受？臨床試驗有 GCP 查核議題，目前因政治關係無法派人來臺查核數據，也就形成障礙！」此時，胡教授補充 2014 年海峽兩岸藥物臨床試驗暨審查合作協議將臺灣四家醫院（臺大、榮總、長庚、三總）及大陸四家醫院（北京協和醫院、北京大學第一醫院、上海復旦大學附屬中山醫院、上海交通大學醫學院附屬瑞金醫院）納為雙邊臨床試驗機構互認據點，即所謂 4+4，大陸發布公告，並據以審查臺灣在四家醫院所進行之臨床試驗。

接下來紀勳醫師分享對 E5 與 E17 的觀察：「印象中 E5 是日本提出來的，MRCT 是 E5 Q&A 的概念，認為跨區域臨床試驗次族群分析可視為銜接性試驗的資料，之後演變為 ICH E17。」另外，紀勳醫師分享一次到新加坡參加研討會的經驗：「那次日本 PMDA 派代表參加並分享日本的銜接性試驗，提到三個「銜接性試驗」的案例，才了解日本的銜接性試驗必須在日本執行，試驗設計可能是樞紐試驗的簡化，例如原設計分兩組，銜接性試驗簡化為單臂設計，執行時間縮短，試驗人數減少，沒有統計分析計畫，也無統計意義，它的目的是「銜接」一個樞紐試驗。然而，在中心的審查經驗中，幾乎沒有看過這個資料，因我們參考 E5 加上藥動資料，大部分銜接性試驗都免除了，所以當日本銜接性試驗執行完成時，國內早已領到藥證。後來與 PMDA 審查員討論，他們接受外國人資料方式有兩種：第一種就是 stand alone 的方式，

藥商從 CMC、Phase I 臨床試驗開始就在日本做，即最傳統的做法。第二種是銜接性試驗，前面提到銜接性試驗是樞紐試驗的簡化版，並非參考 E5 的方式，E5 僅提供一選項。但日本很多藥品，尤其是精神科用藥從 Phase I 開始做，甚至在日本國內做兩個樞紐試驗。」

胡教授贊同紀勳醫師所說的，在 E5 之前，日本不僅要求試驗從 Phase I 開始，安定性試驗亦需進行，業者承受壓力，故提出這樣的想法。胡教授接著提到日本的用藥劑量：「日本過去已有數百個藥品的核准劑量和西方人不同，舉個例子，大家記得 Rosuvastatin，日本人所需要劑量是西方人的一半，新加坡做了四種人，馬來人、新加坡人、亞洲人與華人，發現華人只需白種人一半的劑量，我們在臺灣做的時候比較晚，因此我們只准 10 mg，不准 20 mg。這是典型的例子，以 Pharmacokinetic 來說，劑量一半就可以，日本上市藥品的劑量和西方人不同，是這樣來的。」延續胡教授的議題，紀勳醫師分享曾經整理過 ACEI（血管張力素轉換酶抑制劑），這些 ACEI 在雙十二公告前核准的，尚未進行銜接性試驗評估，比較臺灣和日本核准劑量，大多數 ACEI 在日本的核准劑量是我國核准的半量，甚至只有四分之一的。胡教授緊接著說：「我注意到這個現象，所以我們才要做銜接性試驗評估，現在實際在審查的時候，日本有改變的時候，我們須謹慎，核准劑量不一定要依西方人。」

回到蕭理事長的議題，吳副組長分享對 E5 和 E17 的看法：「我認為 E5 和 E17 針對的對象不同，E5 主要是如何引用外國資料到我國，換句話說，是當我國資料不足的情境。E17 比較跳出框架，參與多國多中心的臨床試驗，不會完全無資料，主要差異在各國參與比重。」

此時，胡教授以另一角度推測：「大家應該都知道日本是 E17 的主要起草國之一，日本其實達到兩個大目的，第一個大目的就是，按照 E5 的話，假設一個試驗在香港做了、中國做了、韓國做了、臺灣做了，日本就變成不能做了，那現在呢，日本要求試驗人數要多、試驗品質要求高，如果以 E17

MRCT 概念，因為日本藥品市場最大，而相對較小的國家可能無法參與到臨床試驗。」

對於 E5 與 E17 的議題經過熱烈的討論，徐副執行長表示：「大家可以參考日本的操作，早年聽過他們的演講，日本人自認是 **unique** 的種族，不認為與東亞族群相近，甚至呈現數據顯示出可能和西方人較接近，有些又和亞洲人接近，這是為什麼日本在 E5 推到新的地區需要相關族群 (**relevant population**) 的資料。但，我們的觀點在實務運作上和日本不同，我們會考量外因性，採用 E5 是這樣進行評估。我個人觀點認為 E5 是進展到 E17 的一個階段，就臺灣而言，CDE 早年就以 MRCT 的次族群看東亞族群和臺灣人的數據，當 MRCT 有臺灣族群時，請廠商把臺灣的資料挑出來評估，我認為 E5 與 E17 確實可以相輔相成，就評估而言，CDE 是相對非常有經驗的。另外，我們也需要優化自己的環境，爭取更多的臨床試驗，這永遠都是我們的目標。我也同意胡教授的觀點，日本人推動 E17 的背後有它的政策目標和國家目的，我們的確應該要留意。在這當下，我們如何展現我們臨床試驗的實力，是需要一直進步的。」

未來展望

張董事長提到當主管機關面對一個外來經貿談判壓力時，能否檢討內部制度的缺點，將缺點轉化為進步的能量，這件事可以給現在的主管機關有些想法。此外，張董事長提醒：「法規科學是一個相對的科學，不是一個絕對的科學，這在二十年前大陸尚未崛起前提及過。當年跨國藥廠來臺灣做人體試驗，需要我們 **naïve patients**，也因臺灣全民健保剛開辦，藥廠做臨床試驗能較快取得藥品上市，因此，**It's about market access**。到了 2000 年後，臺灣成為不太吸引的市場，因健保藥價太低。據我所知，當時韓國給的藥價相當好，因此有一段時間，韓國是國際藥廠的最愛。後來，中國有最大的市場，**naïve patients** 也多，大家競爭不過，所以，並非自認在科學上領先，國際藥廠就來做人體試驗。」另外，張董事長舉例證說明這門相對的科學：「基本

上，EUA（緊急授權）可以在任何一個開發階段核准藥品，而且依目前現有治療而定，在沒有更佳的治療下，授權 EUA。CDE 最近以免疫橋接試驗取代 Phase 3 的決定，我認為在歷史上，CDE 身為法規單位做了最重要的決定之一。雖然有負面的聲音，我們在做一件對歷史上可以交代的事情，這段急性期過後，大家回過頭來看，才會認可這個決定的重要。另外一個案例是藥華的 Besremi (Ropeginterferon alfa-2b)，詹青柳博士分享在美國的核准是以單臂試驗設計，不是用 Phase 3 資料，簡單的說，美國 FDA 會因病人的需求而以 the best effort 核准藥品。法規單位最終是為人民服務的，這是今天最重要的意見。」

蕭理事長語重心長地期許同仁說：「藉由 BSE 二十周年的議題看臨床試驗的變化，也許藉這機會看政策該如何改變。ICH 是由產業發動，可以知道產業的力量是大的，我們當年參加 ICH 的緣由是陳醫師的建議，陳醫師非常積極的態度參加，也很巧 1998 年 7 月成立了 CDE，我常講沒有 CDE，ICH 的參與只有兩個字—免談！因為 ICH 有 CDE 的同仁參與，當大陸要對我們有一些牽制的時候，各國才會幫我們講話！我們一直要 put in mind，怎麼能夠在國際上有平臺可以發聲，讓臺灣有能見度，這是從政策面的學習，我覺得非常重要！而今天的對照組是醫材的國際組織 IMDRF (International Medical Device Regulators Forum) 的參與，可說我們失去參加機會。雖然我們已經加入 ICH，不是僅僅參加，一定要化被動為主動。當年我們參加 ICH 的時候，BSE 這個切入點讓當時看到臺灣，從還沒有開始做的議題切進去，非常自豪的採用 E5，當時策略上這樣做沒有錯，甚至實際上搭配臨床試驗制度的建立，我覺得相當好，但經過這些年，要怎麼重新思考定位這個議題？我真的是相當關心的！我們把政策目標弄清楚，除了達到政策目標，在科學議題層面上，如何在 ICH 發聲！今天的討論不是僅出版一篇文章，在研討會時，也能提出一些看法，甚至將結論變成提案到 ICH 報告！我們不能停留在過去，要看現在，甚至看到未來！」關於臨床試驗方面，蕭理事長道出內心沉重看法：「說到臨床試驗，我們的目的是什麼？保護我們的國民，這是基本的政策。我們給廠商獎勵：減免採用證明、健保價加價等等，還是非常希

望廠商在臺灣做臨床試驗，不是嗎？末了結論還是提到如何改善臺灣的臨床試驗環境，這兩年講到口沫橫飛、喉嚨都沙啞了，有好的改善嗎？我們永遠要注意國際上、周邊的變化消長，這幾年大陸的崛起，還有近幾年在藥政方面的改革，我們必須知己知彼！」

胡教授提到：「懂得歷史，記得歷史的事情，自己才真的曉得怎麼樣能夠向前！現在是個 **turning point**，快利用這個機會趕快做，我們的目的就是國際化，把我國的水準拉高！」

陳醫師也對臨床試驗環境方面提出建言：「美國商會最近刊出了一篇專訪我和孫懿真專委的文章，內容提到 2020 及 2021 年間，臺灣的臨床試驗數量分別增加了 10% 跟 13%，我們分析原因，因全球受到新冠肺炎疫情封閉影響，臺灣的疫情控制相對比較好，但其實是有隱憂，建議把握機會對臨床試驗環境做一個全面放大的檢討和改善，否則這個領先是暫時的！」

座談會末了，徐副執行長感謝各位專家的參與，對於銜接性試驗至今的進展由來，有了清楚的脈絡，對臺灣臨床環境試驗的期許，及對中心的許多建議和提醒，給予我們寶貴的建議，再次感謝！

藉著這次座談會，回顧了前輩們當年歷經臺美智慧財產的談判、七七公告、雙十二公告的原委，以及為我國臨床試驗環境親手種下種苗，經過草創初期的考驗破土萌芽，前輩們有如汪洋中的燈塔般，領航進入雙十二公告成長茁壯期，進而於國際組織發聲。言談中更是充滿著對於後輩的期盼，未來期待我們也能傳承前輩們的做事的態度和方法，將危機變為轉機，為我國法規科學盡一份心力，在國際上繼續開花結果！



與會者專家名單及相關經歷

張鴻仁 董事長

行政院衛生署副署長（2004年6月~2004年11月）

中央健康保險局總經理（2001~2004）

行政院衛生署副署長（2000~2001）

行政院衛生署副署長兼疾病管制局局長（1999~2000）

中央健康保險局副總經理（1998~1999）

行政院衛生署防疫處處長（1995~1998）

行政院衛生署技監兼資訊中心主任（1994~1995）

行政院衛生署藥政處副處長（1989~1994）



蕭美玲 理事長

衛生福利部顧問（2012~2014）
行政院衛生署副署長（2009~2012）
行政院衛生署國民健康局局長（2006~2009）
行政院衛生署參事（2005~2006）
行政院衛生署技監（1998~2004）
行政院衛生署藥政處處長（1989~1998）
行政院衛生署藥政處副處長（1985~1989）
行政院衛生署藥政處科長（1981~1985）



胡幼圃 特聘講座教授

衛生福利部食品藥物管理署中華藥典名譽顧問（2018~2021）
行政院衛生署／衛生福利部食品藥物管理署罕藥審議小組主任委員
行政院衛生署／衛生福利部藥品諮議小組委員、主任委員
考試院考試委員（2008~2014）
行政院衛生署中醫藥委員會諮詢委員會主任委員（2006~2009）
行政院衛生署顧問（2002 ~ 2007）
行政院衛生署藥政處處長（1998 ~ 2002）



鄒玫君 顧問

衛生福利部食品藥物管理署研究員（2014~2017）

衛生福利部食品藥物管理署組長（2013~2014）

行政院衛生署食品藥物管理局組長（2010~2013）

行政院衛生署藥物食品檢驗局組長（2008~2009）

行政院衛生署藥物食品檢驗局組長兼主任（2003~2007）

行政院衛生署藥政處簡任專門委員（2001~2003）

行政院衛生署藥政處科長（1996~2001）



紀錄編輯



陳可欣

醫藥品查驗中心執行長室主任秘書

■ 經歷

衛生福利部食品藥物管理署科長、簡任技正
行政院衛生署食品藥物管理局技正、科長
行政院衛生署藥政處科員、技正



孫認真

醫藥品查驗中心執行長室專門委員

■ 經歷

嘉南藥理大學副教授
國防醫學院兼任助理教授、副教授
醫藥品查驗中心藥劑組副組長、組長



林耀正

醫藥品查驗中心專案管理組專案經理

■ 經歷

衛生福利部食品藥物管理署研究檢驗組研究助理

銜接性試驗評估歷史回顧

楊己任、孫懿真、徐麗娟

1993 年以前，在我國辦理新藥查驗登記，僅須檢附國外臨床文獻報告，並未要求於國內執行臨床試驗。我國與美國於 1992 年召開兩國貿易諮商協定及 1993 年召開兩國智慧財產權貿易談判後，藥政長官們以此為契機，除將臺灣醫藥品納入專利保護，也導引了後續七七公告之制定與發布^[1,2]，國內銜接性試驗評估之相關法源也就此開展。

1993 年 7 月 7 日，行政院衛生署公告臨床試驗之基準與法則^[3]，此即七七公告，主旨敘明：「為建立新藥安全制度，鼓勵藥品研究發展，保障藥品創新，並提升國內臨床試驗水準…等」，適用之藥品範圍為藥事法第七條所稱之新藥，並於隔年公告補充^[4]藥品於我國上市前必需檢附國內至少含四十人例之臨床試驗。自此，臨床試驗逐漸獲得國內重視，醫藥界為執行臨床試驗，開始投入大量的人力及資源，臨床試驗申請案件也與日俱增^[5,6]。同時主管機關為了強化國內執行臨床試驗之品質，於 1996 年參考 ICH E6 公告「藥品優良臨床試驗規範」，其為臨床試驗設計、執行、紀錄與報告之科學與倫理之品質標準，並依此為評估臨床試驗執行品質之圭臬。然而，由於臨床試驗成本極高，為減少特殊藥品上市所耗費之時間及資源，七七公告亦載明，對於具有特殊醫療需要之新藥，經衛生署認定後，得免除國內臨床試驗。是以，1998 年到 2000 年間，衛生署陸續公告五次得免除臨床試驗之新藥種類^[7-11]，其免除品項如：治療愛滋病藥品、器官移植藥品、可受試人數太少或治療嚴重疾患，而無其他藥品可取代之藥品、具突破性療效且用來治療對生命迫切威脅之疾病的藥品、診斷用放射性藥品、局部作用之外用製劑，如皮膚外用製劑、眼用製劑、耳用製劑，其他如營養補充劑，如胺基酸類大型輸注液、手術前使用之清腸劑亦可免除國內臨床試驗。

當藥物研發邁入全球化，醫藥發展先進國之藥商，為了加速自身研發藥品於其他國家上市，希望能加快藥物審查及法規鬆綁，減少於其他地區重複執行臨床試驗^[5]；但各國衛生主管機關考量族群因素對於藥物療效及安全性之影響，不一定可完全接受國外臨床數據。於是，於 1998 年，國際醫藥法規協和會 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH) 提出 ICH E5 (R1) 指引，提供接受國外臨床試驗數據之指引及執行銜接性試驗 (Bridging study) 之概念及考量。其主要目的，是當某一藥品已在某些國家 / 地區執行過試驗，且已證明療效及安全性時，如何將試驗數據外推，使其他國家 / 地區可免除不必要之臨床試驗。前提是，該藥品之療效及安全性必需證明無人種差異，如有種族差異且評估需額外執行國內臨床試驗來「銜接」國外臨床試驗的資料時，「銜接性試驗」便應運而生，其重要性及代表意義不容忽視^[5]。在如此時空背景下，我國於參與世界貿易組織各種國際談判時，七七公告的要求開始受到質疑，國際上亦被要求不可再依該公告規範業者；而以統計科學觀點，四十例所提供之數據也不足以證實該新藥用於國人的療效及安全性。因此，七七公告之調整有其必要性^[2,12]。

2000 年 12 月 12 日，行政院衛生署參照 ICH E5 指引，為健全國內新藥安全制度，鼓勵藥品研究發展，保障醫藥品之創新並減少研發資源浪費，發布雙十二公告^[13]。我國自 2001 年 1 月 1 日起，業者申請查驗登記時，除依當時規定檢附資料外，應另檢附銜接性試驗計畫書或報告資料；業者也得於查驗登記前，先向主管機關申請銜接性試驗評估並檢送完整臨床試驗數據資料，其應含亞洲人種資料供評估族群差異。其後，衛生署亦參考 ICH E5 指引，公告銜接性試驗評估流程、查檢表並於 2002 年公告銜接性試驗基準^[14,15]。ICH E5 及我國的銜接性試驗基準皆說明，評估國外完整臨床試驗資料是否可外推至我國族群，可分成兩步驟：首先，應了解該藥品之藥動學及藥效學特

性，及這些特性對臨床療效和安全性的影響。若藥品不具族群因素敏感性，即較少在不同族群間發生差異，其數據較易外推至我國，而所需的銜接性數據亦較少。然而，藥品若具族群因素敏感性，則必須執行銜接性試驗，並將其結果與國外數據進行比較，進而決定我國病患族群之適應症與用法用量。另外，雙十二公告也提供持有國內首先核發許可證業者之行政保護，於國內完成銜接性試驗並經核准之新藥，自發證日五年內，如有學名藥廠擬申請製造或輸入同成分、劑型及劑量之藥品，須檢附與首家相同標準之國內銜接性試驗報告。

在當時，銜接性試驗對於業者及法規單位而言是全新觀念，故衛生署也頒定雙十二公告分成三階段，逐步取代七七公告^[16]。第一階段，自 2001 年 1 月 1 日起共兩年的緩衝期，業者可選擇執行國內臨床試驗，或於查驗登記前檢送銜接性試驗評估；第二階段，為了讓國內業者更熟悉銜接性試驗評估之準備及流程，自 2003 年 1 月 1 日起所有新藥申請上市前皆須檢送銜接性試驗評估，惟業者仍可自行決定要進行查驗登記用國內臨床試驗，或依評估結果進行銜接性試驗。於該年，衛生署也放寬送件時間^[17]，業者可於新藥查驗登記時同時提出銜接性試驗評估申請，並修訂業者所檢送藥品之完整臨床試驗數據資料中，「宜」含亞洲人種資料^[18]。第三階段則從 2004 年 1 月 1 日起，所有新藥皆須於查驗登記前或查驗登記時申請銜接性試驗評估，如經評估不得免除，業者便須依衛生署建議設計並進行銜接性試驗。

考量國內醫藥產業界已經對銜接性試驗評估逐漸熟悉，為使案件申請及審查時有所依循，並縮減需評估之藥品種類，衛生署於 2008 年公告增訂「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一草案」，正式將銜接性試驗評估規範納入藥品查驗登記條文之中，並於 2009 年發布修訂後之第二十二條之一^[19]，將須申請評估之適用範圍從藥事法第七條所稱之新藥改為新成分新藥。同時

彙整歷年相關案件審查原則，並於同年公告新制定之銜接性試驗基準^[20]，其囊括評估作業流程圖及供業者自評之查檢表。該年五月，過往銜接性試驗評估之相關公告便停止適用^[21]。

另外，因考量國內生物製劑研發起步較晚，且大多生物製劑係從國外輸入^[22]，故臨床試驗數據大多來自國外，考量國外臨床試驗結果是否適用於國內民眾仍須科學性評估，衛生署於2009年公告將基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑列為應申請銜接性試驗評估之藥品品項，並於2016年發布修訂之藥品查驗登記審查準則時，將上述品項納入第二十二條之一中^[23,24]。

此外，食藥署持續優化銜接性試驗評估在藥品查驗登記之要求，近期進行以下修訂：

一、2019年制定多項機制^[25]，其中發布小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點，鼓勵藥商研發治療小兒或少數嚴重疾病之藥品。當藥品經食藥署認定適用後，在申請查驗登記時，除適用優先審查機制時程，且於國內執行小兒族群臨床試驗者可獲優先審查憑證，亦無須事先申請銜接性試驗評估，族群差異可於查驗登記時一併評估，使藥品能及早上市，嘉惠國內相關患者。2021年藥品查驗登記審查準則第二十二條之一，將小兒或少數嚴重疾病藥品免申請銜接性試驗評估列入於條文中^[26]。

二、2021年修訂查驗登記審查準則第二十二條之一^[26]：

(1) 為鼓勵藥商於我國進行臨床試驗，修定第一項：於我國進行對國人用藥安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且能提供東亞人種之藥

物動力學資料者，得免申請銜接性試驗評估。

- (2) 為簡化申請流程，基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑，這些原列為應申請銜接性試驗評估之藥品品項，修正為僅屬新成分之生物藥品需申請銜接性試驗評估。
- (3) 為鼓勵國內細胞治療及基因治療製劑的發展，增列第二項：細胞治療及基因治療製劑者得免申請銜接性試驗評估。
- (4) 查驗中心多年經驗顯示東亞族群資料更接近我國族群，為使業者提供適當評估資料，修正第三項，將原本宜含「亞洲」人種資料，修改為宜含「東亞」人種資料。

過去 30 多年來，由 40 例國內臨床試驗資料要求進展為以外因性及內因性因素來考量族群差異，並據此評估是否應執行銜接性試驗，除了因應國際法規進展，同時促進國內執行臨床試驗能力達到國際水準，亦保障國人用藥之品質、療效與安全，回顧這些法規歷程，可以讓我們了解前輩們如何因應國際貿易壓力，順勢而為，提升國內臨床試驗環境，促進法規科學國際化，保障國人健康，足為後人效法。

參考資料：

1. 蕭美玲、陳蓉：迎風的歲月——蕭美玲在衛生署 14600 個日子，初版，臺北市，健康世界有限公司，2020.
2. 藥政簡史編輯委員會：藥政簡史：胡幼圃篇，初版，臺北市，行政院衛生署食品藥物管理局，2014.
3. 衛署藥字第 08246232 號（民 82 年 7 月 7 日）
4. 衛署藥字第 83014648 號（民 83 年 3 月 11 日）

5. 張啓仁：銜接性試驗統計評估步驟（DOH90-TD-1107），行政院衛生署；國立臺灣大學醫學院附設醫院醫學研究部。2002.
6. 洪錫娟：臺灣發展醫藥研發服務產業之探討——以臨床試驗部分為例，國立政治大學科技管理研究所，2005.
7. 衛署藥字第 87011284 號（民 87 年 3 月 30 日）
8. 衛署藥字第 87040663 號（民 87 年 6 月 19 日）
9. 衛署藥字第 87074774 號（民 87 年 12 月 30 日）
10. 衛署藥字第 88036748 號（民 88 年 7 月 5 日）
11. 衛署藥字第 89012530 號（民 89 年 3 月 7 日）
12. 張啓仁：檢試跨國臨床試驗人種差異之方法學（NSC92-2320-B-002-173-），行政院國家科學委員會；國立臺灣大學醫學院附設醫院醫學研究部，2004.
13. 衛署藥字第 0890035812 號（民 89 年 12 月 12 日）
14. 衛署藥字第 0900066551 號（民 90 年 12 月 25 日）
15. 衛署藥字第 0910034816 號（民 91 年 5 月 29 日）
16. 衛署藥字第 0900069949 號（民 91 年 1 月 7 日）
17. 衛署藥字第 0920322515 號（民 92 年 6 月 10 日）
18. 衛署藥字第 0920313292 號（民 92 年 1 月 14 日）
19. 衛署藥字第 0980303366 號（民 98 年 2 月 13 日）
20. 衛署藥字第 0980325016 號（民 98 年 7 月 9 日）
21. 衛署藥字第 0980303428 號（民 98 年 5 月 20 日）
22. 林志六：疫苗類藥品相關法規概述，月旦醫事法報告，2018，22，7-14.
23. 衛署藥字第 0980325056 號（民 98 年 9 月 3 日）
24. 部授食字第 1051400499 號（民 105 年 4 月 6 日）
25. 衛授食字第 1081410630 號（民 108 年 11 月 18 日）
26. 衛授食字第 1101407692 號（民 110 年 9 月 14 日）

筆者 



徐麗娟

醫藥品查驗中心副執行長

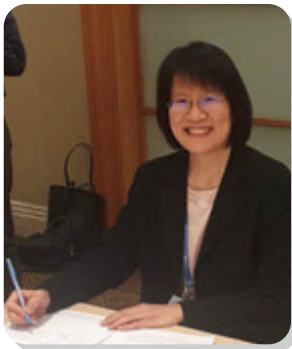
■ 經歷

醫藥品查驗中心諮詢輔導中心主任

醫藥品查驗中心專門委員

醫藥品查驗中心新藥科技組組長

醫藥品查驗中心臨床組組長



孫認真

醫藥品查驗中心專門委員

■ 經歷

嘉南藥理大學副教授

國防醫學院兼任助理教授、副教授

醫藥品查驗中心藥劑組副組長、組長



楊己任

醫藥品查驗中心專案管理組專案經理

■ 經歷

中央研究院細胞與個體生物學研究所研究助理



參、國內法規編年史

藥品銜接性試驗編年史

國際

國內

ICH E5
ETHNIC FACTORS
IN THE
ACCEPTABILITY
OF FOREIGN
CLINICAL DATA

ICH E5
Implementation
Working Group
Questions &
Answers

ICH E17
GENERAL
PRINCIPLES FOR
PLANNING AND
DESIGN OF
MULTI-
REGIONAL
CLINICAL TRIALS

- 1992 — 中美貿易諮商會議及中美智慧財產權諮商會議
- 1993** — **七七公告**
萌芽期
新藥查驗登記應檢附至少40人國內臨床試驗報告
- 1996 — 藥品優良臨床試驗規範(GCP)
- 1997 — 執行臨床試驗查核
- 1998 — 陸續公告免除國內臨床試驗之新藥類別
- 1999 — **首次公告需執行國內銜接性試驗藥品類型**
公告藥品類型新增於藥品查驗登記審查準則
— **第二次公告需執行國內銜接性試驗藥品類型(參考ICH E5制定)**
- 2000** — **雙十二公告**
成長期
參考ICH E5 納入族群敏感性因素評估
新藥查驗登記應另檢附銜接性試驗計畫書或報告資料
● 應檢送藥品完整臨床試驗數據 (CCDP)應含亞洲人種資料
● 2001.1.1施行
- 2001 — 執行銜接性試驗與否之評估作業流程圖及銜接性試驗評估查檢表
— 執行銜接性試驗期程 (雙十二公告施行緩衝期)
● 2004.1.1起全面執行銜接性試驗評估
- 2002 — **銜接性試驗基準(參考ICH E5制定)**
- 2003 — 銜接性試驗評估案及銜接性試驗計畫案之相關作業規定
● 修正為宜含亞洲人種資料
● 在查驗登記前或同時提出申請
- 2005 — **「藥品查驗登記審查準則」第22條**
- 2006 — ● 執行國內臨床試驗，應符合GCP，並依臨床試驗申請須知與銜接性試驗基準辦理
- 2009** — **新增「藥品查驗登記審查準則」22-1條**
成熟期
● 新成分新藥及經中央主管機關公告品項應申請銜接性試驗評估
應申請銜接性試驗評估之藥品品項
● 新增基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑
- 2016 — **修訂「藥品查驗登記審查準則」22-1條**
- 2017 — ● 新增生物製劑應申請銜接性試驗評估
- 2019 — 小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點
● 銜接性試驗評估併新藥查驗登記案內評估
- 2021 — 修正「藥品查驗登記審查準則」22-1條並新增第22-2條
● 於國內進行臨床試驗及可提供「東亞」人種藥動資料者得免除銜接性試驗
● 經認定之小兒嚴重疾病藥品、細胞治療及基因治療製劑者得免除銜接性試驗

法規列表

日期	發佈文號	主旨
JUL-1993	衛署藥字第 08246232 號	七七公告
MAR-1994	衛署藥字第 83014648 號	七七公告補充： 公告有關供查驗登記用之國內臨床試驗原則及相關作業規定。
NOV-1996	衛署藥字第 85067127 號	公告「藥品優良臨床試驗規範」
MAR-1998	衛署藥字第 87011284 號	公告得免除國內臨床試驗之新藥類別
JUN-1998	衛署藥字第 87040663 號	第二次公告得免除國內臨床試驗之新藥品目
DEC-1998	衛署藥字第 87074774 號	第三次公告得免除國內臨床試驗之新藥品
JUL-1999	衛署藥字第 88036748 號	第四次公告得免除國內臨床試驗之新藥品目如說明三及第一次公告需進行國內銜接性試驗
MAR-2000	衛署藥字第 89012530 號	第五次公告得免除國內臨床試驗之新藥種類及第二次公告需進行國內銜接性試驗之新藥種類。
DEC-2000	衛署藥字第 0890035812 號	雙十二公告
DEC-2001	衛署藥字第 0900066551 號	公告「執行銜接性試驗與否之評估作業流程圖」及「銜接性試驗評估之查檢表」。
JAN-2002	衛署藥字第 0900069949 號	公告執行銜接性試驗期程
MAY-2002	衛署藥字第 0910034816 號	公告「銜接性試驗基準—接受國外臨床資料之族群因素考量」。
JUN-2003	衛署藥字第 0920322515 號	公告有關銜接性試驗評估案及銜接性試驗計畫案之相關作業規定。
JAN-2005	衛署藥字第 0930339211 號	訂定「藥品查驗登記審查準則」，發布全文 110 條（含第 22 條）
FEB-2009	衛署藥字第 0980303366 號	新增「藥品查驗登記審查準則」第 22-1 條。
SEP-2009	衛署藥字第 0980325056 號	公告新增基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑為應申請銜接性試驗評估之藥品品項。
APR-2016	部授食字第 1051400499 號	修訂「藥品查驗登記審查準則」第 22-1 條，新增生物製劑應申請銜接性試驗評估。
NOV-2019	衛授食字第 1081410835 號	公告「小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點」
SEP-2021	衛授食字第 1101407692 號	修正「藥品查驗登記審查準則」第 22-1 條並新增第 22-2 條



二十有成
心得分享

銜接性試驗評估制度回顧與期勉

高純琇

生技製藥產業涉及人體的健康、疾病的診斷、治療與預防，是典型的法規密集產業，因此醫藥品管理法規訂定內容、走向，對醫藥產業發展影響至為深遠。良好的藥政法規政策，不僅要能以大眾的健康福祉為考量，同時要能依循醫藥法規科學前瞻推展的軌跡，與時俱進，導引醫藥產業的良性發展。美國實為全球最大醫藥品市場，領導著國際生技製藥發展，不可諱言，此乃美國政府政策與國際製藥大企業相互配合發展之成果，是為產業發展與法規政策息息相關的典型範例，其間衍生出之多項法規政策、措施，常為藥政管理法規學者引為相關課程教材。

臺灣自「藥事法」於 1970 年公告，開啟了衛生機關藥政管理現代化的走向，其間歷經多次引進國際規範加以在地化，造就成現今臺灣藥政管理樣貌，雖無法完全與國際藥政大國如美國比美，但在亞洲堪列前茅，足以令國人自傲。其中，推動製藥品質提升之 GMP、cGMP、到最高標準之 PIC/S GMP，可以視為是一項影響深遠的政策，對臺灣民眾用藥安全、製藥產業升級有巨大的影響。而在新藥查驗登記審查制度方面，建置專職專人的醫藥品查驗中心審查團隊，引進 ICH 國際指引等多項措施，對臺灣製藥業之研發型生技新藥產業的發展，產生質與量的變化，其中，引用 ICH E5 建立新藥銜接性試驗評估制度，對臺灣在新藥臨床試驗的推展，產生潛移默化的導引效用。

仔細想想，臺灣的「銜接性試驗制度」還真的很特別，因為沒有國家像臺灣一樣，在新藥查驗登記審查過程中，將「銜接性試驗評估」擺在這麼重要的位置。我國對國際新藥進入臺灣市場的上市申請，要求要有國內藥品臨床試驗數據，最早見於 1993 年衛生署發布的一項行政命令（即俗稱之七七

公告)，在新藥安全監視制度下，要求新藥查驗登記申請時，要檢附於我國執行之臨床試驗報告資料供審；進而在隔年（1994）公告，有關供查驗登記用之國內臨床試驗原則及相關作業規定，其中規定國內臨床試驗受試者數目原則上至少需四十人。雖然這個數字在當時引起過一些爭議，不過它至少傳達了新藥引入新市場，地主國對國人使用經驗的重視。隨著 ICH E5 的討論，提供引用外國臨床數據做為國人使用之適當與否的科學性辯證，如何以有意義的銜接性臨床試驗來補足臨床資訊的不足，至為重要。衛生署進而於 2000 年廢止七七公告並以雙十二公告取代之：申請新藥查驗登記，應另檢附銜接性試驗計畫書或報告資料送署審查；兩年後於 2002 年公告「銜接性試驗基準」，隨即於查驗登記審查準則增列第 22-1 條，要求「新成分新藥及屬新成分之生物藥品」要進行「銜接性試驗評估」，事先取得主管機關同意免除銜接性試驗，得避免新藥查驗登記上市申請時，被要求補足國人或亞洲人的臨床數據。這項基於法規科學制訂之措施，促使國際藥廠在其新藥開發階段及早規劃及評估，於臺灣及 / 或於亞洲其他國家進行新藥臨床試驗，期能滿足「銜接性試驗評估」考量與檢視的問題，這項行政措施對臺灣藥品臨床試驗的推展效益，可從臺灣查驗登記用藥品臨床試驗，在 2000's 初期產生質與量的顯著變化，得到驗證。

近年，ICH 為提高全球化臨床試驗於多國主管機關申請核准之接受性，鼓勵新藥開發執行跨區域多國多中心臨床試驗，於 2017 年公告 E17: GENERAL PRINCIPLES FOR PLANNING AND DESIGN OF MULTI-REGIONAL CLINICAL TRIALS，我國也於 2021 年 10 月發布相對應之 E17：跨區域臨床試驗規劃與設計指引，提供藥品多區域臨床試驗規劃及設計建議。值此紀念「銜接性試驗二十周年」之際，實應思考有何可採行之鼓勵措施，有臺灣人參與的 MRCT，在何種條件下可以減省 BSE 流程，讓國際藥廠之 MRCT 持續將臺灣列為重要的臨床試驗執行地點，維持 / 提升臺灣的

藥品臨床試驗量能。

當然，在過去一、二十年間政府推動新藥開發的個個環節，醫藥品查驗中心多能適時有所發揮，所展現的專業與能量，不僅在國內獲得支持，審查員的表現也在國際上逐漸嶄露頭角，這些種種都是近年成功推出「付費諮詢服務」的重要基石！！

我相信站在時代進步尖端的醫藥品查驗中心，在未來的十年、二十年，將會更為茁壯，持續為臺灣民眾用藥安全把關，為醫藥產業作出貢獻！！



高純琇

國立臺灣大學藥學專業學院兼任教授

■ 經歷

財團法人醫藥品查驗中心執行長

國立臺灣大學藥學系副教授

國立臺灣大學醫學院附設醫院藥劑部主任

銜接性試驗二十有成

鮑力恒

本人是 1998 年開始參與當時衛生署之新藥審查工作，適值醫藥品查驗中心方才成立，因此在審查工作與經驗上多有交流。銜接性試驗應可追溯始自 1993 年 7 月的七七公告，該公告的第二條申請新藥查驗登記，除依現行規定檢附資料外，應另檢附國內臨床試驗報告資料。此於國內執行之臨床試驗的要求即已具備銜接性試驗之精神。國際上 ICH E5 接受國外臨床資料之族群因素考量 (Ethnic factors in the acceptability of foreign data) 是於 1998 年 9 月 1 日施行，同年我國財團法人醫藥品查驗中心（查驗中心）由行政院衛生署（衛生福利部前身）於 1998 年 7 月 13 日捐助成立。到 2000 年雙十二公告明確表示申請新藥查驗登記，除依現行規定檢附資料外，應另檢附銜接性試驗計畫書或報告資料，此公告正式拉開銜接性試驗推動的序幕。因此由國際 ICH E5 的施行到我國正式推動銜接性試驗間只有兩年的時間，加上依據 ICH E5 之族群敏感因素的分析項目中有一半以上的項次是與藥動力學性質相關的評估，因此當時不論是國內廠商、輸入廠商或是原開發廠從事查驗登記的人員，除對於 ICH E5 的規範仍是相當不熟悉外，當時國內對於藥物動力學專業人員亦不足，即便是原開發廠也不會有專門針對 ICH E5 進行資料準備的檔案，因此相關從業人員對於如何準備銜接性試驗評估的資料顯得相當徬徨與失措。特別是原開發廠或國外輸入廠商，對於我國如此快速與積極的推動銜接性試驗並不贊同，主因是我國可說是非 ICH 成員國（當時主要是美歐日）中之亞洲國家最早推動此銜接性試驗政策的國家，他們擔心其他亞洲國家會群起效仿之，此會增加他們在亞洲國家藥品上市的困擾；另一方面是當時主要的臨床試驗仍是以白種人為主，其他族群，特別是亞洲人比例非常低，加上藥動 - 藥效 (PD-PK) 與依據生理藥動學 (Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) analysis) 分析技術並未至成熟階段，相關銜接性資料的提供必須由整個送件資料中去撈取、整理與分析（甚至重新分析），

需要耗費大量人力與時間，即便如此也不能確保能有足夠的資料或證據一定能免除銜接性試驗。所以曾有表示我國不是 ICH 成員國，不能引用 ICH 的規範之說法，現今看來格外諷刺。也因此故，在當時演講最多的議題除生體相等性試驗外，就是銜接性試驗的議題。由於銜接性試驗涉及多項藥物動力參數與性質的評估，就一般藥物而言，在給予相同劑量下，亞洲人會有較高的血中藥物濃度與吸收量，所以較不擔心同樣劑量下的療效問題，而是要關注是否會產生較高比例的副作用與是否應該要降低建議劑量。除少數藥品如抗癌藥物是以 mg/kg 或 mg/m² 來給藥外，一般都是給予固定的劑量，一般藥廠也不會特別為其他國家製造更低或不同的劑量，因此在副作用的監測上對我國就顯得格外的重要。時至今日，我國銜接性試驗之推行已有 20 年，隨著我國藥品法規科學的日益完善與醫藥品查驗中心的成長與茁壯，以及藥品上市的全球化策略的環境下，銜接性試驗的資料已是藥品申請上市完整資料的一部分，醫藥品查驗中心也足以提供相關的諮詢與建議，銜接性試驗應已充分「銜接」。



鮑力恒

長庚科技大學健康產業科技研究所教授

■ 經歷

國防醫學院藥學系副教授、藥品製造研究所所長

衛生福利部食品藥物管理署相關委員會委員、專家

醫藥品查驗中心諮詢顧問、專家

社團法人台灣藥物品質協會 理事長、秘書長

個人參與銜接性試驗法規制定歷程

王玫

CDE 成立於 1998 年 7 月，當時由於大多數的新藥都是由西方國家發展而來，療效與安全多半在白人族群中得以確認；這些由西方人所建立的臨床療效安全結果是否可以直接外插引用在亞洲人族群中，是許多亞洲國家法規單位最大的考量。此項爭議性的話題終於在 1997 年，由美國、歐盟及日本三大醫藥體系所組成的國際協和會議 (International Harmonization Conference, ICH) 中得到共識，並以指引公告，即所謂的 ICH E5 指引。此項指引考慮藥品的特性，使用地區的文化與環境等內在及外在因素，並且就種族因素對藥品效果的影響多所探討，進而提出銜接性試驗 (bridging study) 的觀念。自從 ICH E5 公告之後，許多亞洲國家包括日本、韓國及臺灣皆陸續宣告新藥申請上市皆須經過銜接性試驗評估，臺灣衛生署藥政處則在 CDE 協助之下，成功發展出一套「廠商自我評估查檢表」，並於 2000 年十二月十二日正式對國內外藥商公司公告，即所謂「雙十二公告」。嗣後，藥政處陸續於 2002 年參考 ICH E5 制定「銜接性試驗基準」；2005 年修訂「藥品查驗登記審查準則」第 22 條；2009 年新增「藥品查驗登記審查準則」22-1 條；食藥署於 2010 年成立後，2016 年修訂「藥品查驗登記審查準則」22-1 條；2021 進一步修正 22-1 條並新增 22-2 條，要求新成分新藥、生物製劑及經中央主管機關公告品項之查驗登記，應申請銜接性試驗評估。惟於國內進行臨床試驗及可提供「東亞」人種資料及經認定屬嚴重疾病藥品、細胞治療及基因治療製劑，得以免除銜接性試驗。

個人於 1998 年 11 月加入 CDE 團隊擔任統計審查員，有幸參與了大多數國內銜接性試驗重要法規的制定與討論，並協助籌辦兩屆 (2000 年與 2001 年) 於臺北舉行之「APEC Network of Pharmaceutical Regulatory Science-APEC Joint Research Project on Bridging Study」統計研討會，邀請國內外

產、官、學界生物統計與臨床試驗方法學重量級專家齊聚一堂，討論銜接性試驗之統計評估原則。會後於 CDE 舉行的閉門會議，眾多學者一致同意若欲透過銜接性試驗來認定新藥對於國人患者的療效，其評估應符合科學原則；惟如何適度與可行性妥協，各有不同的意見。閉門會議中教授們論述其不同的見解，爭得面紅耳赤的場面，迄今仍記憶猶新。

個人於任職 CDE 的二十一餘年間，除了例行計畫書與查驗登記審查、法規研擬及諮詢業務外，亦致力於「銜接性試驗」與「跨區域臨床試驗 (MRCT)」統計方法學的研究，多篇論文刊登於國內外期刊雜誌與教科書中，為銜接性試驗的評估方法與試驗設計，提供了統計相關的建議與理論基礎。



王玫

中研院統計所資料科學統計合作社客座專家

■ 經歷

醫藥品查驗中心資深統計審查員

銜接性試驗統計方法論百花齊放的發展

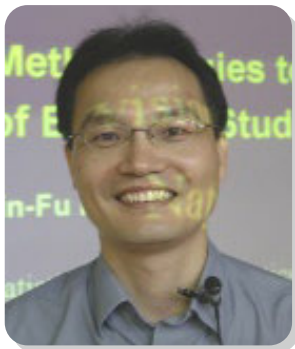
蕭金福

銜接性試驗的概念始於國際法規協和會於 1998 年公布之 ICH E5，然後當時藥政處（現為食品藥物管理署）便隨後宣布，臺灣將導入銜接性試驗評估來取代原於 1993 年公布之七七公告（新藥需要在臺灣執行至少 40 人的臨床試驗方得以查驗登記）。此外，藉由藥政處於 1999 年 8 月第十七次亞太經濟合作工業科技小組會議提出「APEC Network of Pharmaceutical Regulatory Science-APEC Joint Research Project on Bridging Study」計畫案的通過，其後便舉辦相當多次關於銜接性試驗的國際醫藥法規協和會議。

眾所周知，統計方法在臨床試驗之設計、執行、分析及結果詮釋上均扮演了極重要角色，然而當時銜接性試驗相關統計方法，文獻闕如。依稀記得 1999 年時，當時醫藥品查驗中心王玫博士，親自拜訪當時國衛院生物統計研究組（現為群體健康科學研究所）熊昭主任與劉仁沛教授，尋求關於銜接性試驗統計方法論之合作。如此亦間接促成往後在臺灣舉辦國際醫藥法規協和會議之同時，亦會同時舉辦一場銜接性試驗相關統計方法論的衛星會議。臺灣在 2000 年、2001 年、2003 年與 2005 年共籌畫舉辦過四次的國際醫藥法規協和會議，其中醫藥品查驗中心負責 2000 年之統計衛星會議，2001 年由劉仁沛教授負責規劃，而 2003 年與 2005 年則由筆者負責舉辦。這些會議邀請了諸多統計界專家包括魏立人教授、施維中教授、周賢忠教授、藍光國博士、洪賢明博士、王淑貞博士、莊易博士、與 Masahiro Takeuchi 教授，經由大家的腦力激盪，促成後來銜接性試驗統計方法論發展的百花齊放。

銜接性試驗是筆者取得博士學位後，第一個專注的研究領域。在劉仁沛教授的協助下，我們共同發表了八篇研究論文。後來更在 Taylor & Francis Group 的邀請下，劉仁沛教授、周賢忠教授與筆者邀請來自臺灣、日本與美

國產官學專家，於 2013 年共同編輯發行「Design and Analysis of Bridging Studies」圖書。由於在銜接性試驗領域的熟悉，後來當國際眼光逐漸轉移至多區域臨床試驗 (multi-regional clinical trials) 的發展時，我們得已無接縫地轉換研究領域，持續發光發熱。值此銜接性試驗 20 周年之際，在回顧同時，亦如同回憶了筆者二十幾年的研究歷程。



蕭金福

國家衛生研究員群體健康科學研究所研究員

■ 經歷

國家衛生研究院群體健康科學研究所副研究員

國家衛生研究院生物統計與生物資訊研究組助研究員

穿越時空的足跡

張偉嶠

醫藥品查驗中心的來信讓我的思緒沿著思念一步一步地穿越時空，尋找過往在藥政處的足跡，一種久違又親切的感覺。不經意地回首，觸動心底最纖細的那一根弦，彷彿演繹著經典老歌，回憶起一段又一段很美、很美的往事，莫名的感動，久久不能散去…

記憶中的藥政處三科 (2002 年)，愛國東路上平淡日常的一隅，鄒科長、葉科長、石技正、兆儀、育文、寶珠、瓊華、怡君、鼎憲、道鄰、姝婷，還有懵懵懂懂的我。二十年前，臺灣發展臨床試驗的啟萌階段，幾位同事利用午餐的時間討論翻譯國際醫藥法規協和會 (ICH) 指引，前輩們細心地指導我閱讀七七公告、雙十二公告的起源與規範，原來那是因應臺美醫藥專利回溯保護的行政措施，避免美方「超級 301 條款」的報復。七七公告發布於八十二年七月七日，其核心內容為國際藥廠若要取得專利回溯保護，應檢附國內臨床試驗報告資料，經審查取得許可證後，列入七年 (五年加二年) 的新藥安全監視。第二家申請相同成分、劑型、劑量、療效之廠商，應檢附與第一家廠商相同規模的國內臨床試驗報告。換而言之，前五年的新藥監視期間，第二家廠商必須以第一家廠商的臨床試驗規模做為最低的申請門檻；五年後，廠商可以檢附生體相等性報告取代臨床試驗。當年臺美貿易談判的驚心動魄，在衛生署長官的運籌帷幄之下，將危機化為轉機，不但保護原廠藥品智慧財產權，也推動了臺灣新藥臨床試驗的國際化，提升國產藥廠的製藥水準。

時空更迭，為了更進一步確保國人用藥安全，政府於八十九年十二月十二日發布雙十二公告，參考國際醫藥法規協和會 E5 指引，引入銜接性試驗 (bridging study) 的概念。雙十二公告的精神在於評估國外臨床試驗數據 (療效、安全、用法、用量) 是否足以外推至我國民眾身上？建議檢附亞洲人

種之臨床數據，進行銜接性試驗評估，以作為藥品查驗登記之依據？如果數據可以外推至國內民眾，則可加速新藥上市，減少臨床試驗的重複執行，避免研發資源浪費。如果資料不足以外推，則廠商應該在國內執行更具統計意義的臨床試驗或進行銜接性試驗。換句話說，八十二年七七公告的國內至少四十例臨床試驗，這樣的試驗規模已經無法滿足藥政主管機關對於新藥安全性與有效性的要求了。科技不斷的創新，主關機關也不斷地調整腳步以適應國際的規範和國內民眾的需求，引入風險決策觀念，理解風險、鑑別風險、管理風險，科技法規的進步與生命關懷的溫度孕育出更為完善的醫藥制度。

二十年後的今日(2022年)，有人說：這是精準醫學的時代，也有人說：這是新冠疫情的時代。我想：這是一個大數據的時代，這也是個充滿不確定的時代。藥物的種類越來越多，藥物的樣式也越來越複雜，從傳統的小分子藥物、大分子抗體藥物、核酸藥物、RNA疫苗、CAR-T細胞、TCR-T細胞、外泌體(Exosome)產品、外泌體載體藥物..等；藥物價格昂貴、療效顯著，製藥工藝的複雜度變高了，儲存、運送、調劑、操作與管理的條件更為講究，對於臨床用藥安全及藥物監視的要求也更加謹慎。因此，整個醫療過程高度仰賴醫事人員的高度分工協作，各司其職，共同承擔責任也彼此分擔風險。然而，先進的診斷方式、治療技術，多掌握在歐美日國家，醫療成本高昂，造成沉重健保負擔，政府透過簽定藥品給付協議(managed entry agreements, MEA)，在雙方的共識下，一起承擔療效不確定的風險。此外，隨著藥物基因體科技的興起，透過基因檢測來發展伴隨式診斷(companion diagnostics, CDx)，藉由基因圖譜分析篩選適當「體質」的病人，這樣不但可以提高藥物的療效，減少藥物副作用的發生，避免健保資源的浪費，這就是個人化醫療的概念。再回想起二十年前七七公告的臨床試驗要求、雙十二公告的族群資料銜接性試驗，匆匆歲月，悠悠時空，近幾年的再生醫療製劑管理、智慧醫療器材法規、還有精準醫療分子檢測實驗室(LTDs)實地查

核、細胞處理實驗室 GTP 訪查…等。科技日新月異，技術五花八門，食藥署的法規也因地制宜，不斷地與時俱進，建立一系列指引規範、審查準則與作業辦法。

基因定序、核酸藥物、細胞治療…，或許，我們總是推崇科技日行千里、無所不能，認為科技帶來的好處立竿見影，顯而易見。我們也不能忽略，甚至遺忘了：高科技也可能帶來傷害，這種傷害也許是不可逆的，而且可能需要一段時間才會被發現。從業者的角度來看，總覺得政府管得太嚴，主管機關卻覺得業者的標準太低，產業與政府之間彷彿是一場零和遊戲 (zero-sum game)。我喜歡以致癌基因 (oncogene) 與抑癌基因 (tumor suppressor gene) 來形容彼此的博弈關係，法規管理如細胞裡面的抑癌基因，它的功能就是確保基因在不同的細胞之間都能夠按部就班，循規蹈矩。而技術創新就如同細胞內的致癌基因，在平衡的生態環境之下，適度的技術創新是沒有關係的。但是，一旦技術發生革命性的進展，就如同環境巨變之下驅動了基因突變。當創新的應用過於浮濫，過於混亂，甚創新的過程不受任何控制，彷彿快速的癌化生長，這可能違反了細胞的初衷，甚至傷害了生命的主體，這樣的創新就不好了。因此，產業與政府雙方的平衡點就是盡可能的保護病人，避免他們受到傷害，為民眾的健康把關就是食藥署、醫藥品查驗中心最神聖的使命。

二十年前，我們考慮的是生存的問題，因應美方「超級 301 條款」而衍生了七七公告；接下來開始考慮產業技術升級和國內民眾福祉，這離不開科學和管理，所以有了雙十二公告的族群臨床資料評估、推動 cGMP、成立醫藥品查驗中心、頒布新藥研發租稅減免、透過藥物科技研究發展獎，鼓勵國內藥廠進行新藥研發，完善新藥生醫生態系；當這些事情都做好了，我們就該追求更高道德層面的東西，面對疾病死亡，生命有價，只是不忍計算。嗯，

我們期盼擁有更多的善良、智慧與力量，將安全有效且價格更經濟的藥物，及時且專業地交付到每一位病人手上。



張偉嶠

臺北醫學大學藥學院特聘教授、副院長

■ 經歷

藥政處副審查員

台灣藥學會秘書長

台灣藥物基因體學會理事長

衛福部生技法規策略諮議委員

食藥署再生醫學諮議委員

中央健康保險署藥物審議委員

中央研究院生物醫學倫理委員會委員

銜接性試驗回顧

張連成

1998 年國際醫藥法規協和會 (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH) 提出 E5 Guideline, 建立評估種族因素對藥品效果影響的法規科學指導框架, 銜接性試驗的藥政法規管理體系由此揭開序幕。

前行政院衛生署於 1998 年 8 月第十七次亞太經濟合作工業科技小組會議提出計畫案「APEC Network of Pharmaceutical Regulatory Science-APEC Joint Research Project on Bridging Study」獲得新加坡、馬來西亞、菲律賓、澳大利亞與墨西哥的支持, 同時達成全體會員國之共識, 顯見銜接性試驗議題為新藥開發中持續發展、逐漸成熟的主流趨勢, 將使我國新藥查驗登記由過去行政的要求, 發展為合理的科學審查, 可達成真正為民眾健康把關, 又不延緩安全、有效產品上市時機的雙贏。

為確保國人用藥安全、鼓勵藥品研發、促進醫藥品之創新、減少新藥研發資源之浪費以及提升臨床試驗水準, 2000 年我國公告「雙十二公告」, 新藥查驗登記時, 除依現行規定檢附資料外, 應另檢附銜接性試驗計畫書或報告書送審, 銜接性試驗制度於我國施行至今已逾 20 年, 本人非常榮幸參與下列銜接性試驗相關法規修訂定:

- 一、修訂雙十二公告, 放寬銜接性試驗申請時間 (95.3.29 衛署藥字第 0950312288 號公告)
- 二、「藥品查驗登記審查準則」第二十二條之一修正條文 (98.2.13 衛署藥字第 0980303366 號令)

三、銜接性試驗相關公告停止適用 (98.5.20 日衛署藥字第 0980303428 號公告)

四、修訂銜接性試驗基準 (98.7.9 衛署藥字第 0980325016 號公告)

五、公告基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑為應申請銜接性試驗評估之藥品品項 (98.9.3 衛署藥字第 0980325056 號公告)



張連成

中央研究院簡任秘書

■ 經歷

行政院衛生署藥政處副審查員

食藥署科員、技正、副研究員、科長

陽明交通大學藥學系兼任助理教授

銜接性試驗評估的過去、現在與未來

蘇莉莉

銜接性試驗評估推行時，適逢於產業界工作，經廠商委託撰寫銜接性試驗評估之自評報告，在當時，對於自評表中的十二點評估真無從著手，只能求助於 CDE，還記得當時的專案經理許蘊寧告知該案為全臺第一件銜接性試驗評估，CDE 也沒有經驗，暖心承諾共同完成，也因此，因緣際會榮邀進入 CDE 服務，進入 CDE 後，免除國內臨床試驗評估成為重要的工作內容一環。

早期於 1996~2000 年間，署內陸續發布五次 clinical trial waiver (CTW) 公告，清楚釐清可免除國內臨床試驗之藥品類別 (如：單方已上市之新複方、具線性之控釋劑型等)，並同時於 1999、2000 年與國際法規接軌，公告須執行銜接性試驗品項，歷經緩衝宣導期，於 2004 年全面實施銜接性試驗評估，而免除國內臨床試驗申請與評估正式退場；初始，銜接性試驗評估與申請適用於所有新藥，隨繼於 2005 至 2021 年間，署 (部) 內陸續公告釐清銜接性試驗評估與申請適用的藥品類別 (如：新成分新藥、基因工程藥品、疫苗類藥品等)，與不適用之藥品類別 (如小兒族群或盛行率小於萬分之五治療相同適應症之藥品)，經由排除非新成分新藥之銜接性試驗評估與申請，大幅降低產業界與審查單位的人力成本運用，由歷年的公告，也清楚了解法規科學的演進。

2009 年時，整理了銜接性試驗評估從推行至全面實行這 8 年期間之成果，有幸發表於 Drug Information Journal (DIJ Vol 43, pp. 371-376, 2009)，在 2001~2008 年期間，每年平均約有 42 件申請案，平均約有 58% 獲准免除；另，苟泰威醫師在 2016 年亦整理 2009~2015 年期間的成果，發表於當代醫藥月刊 (RegMed Vol. 72, pp. 1-5, 2016)，每年平均約有 48 件申請案，平均約有 81% 獲准免除，隨著申請者檢送資料的完整與審查量能的累積，銜接性試驗的免除率具顯著的提升。在 CDE 服務 12 年完成了近百件銜接性試驗評

估案審查，而進入產業界服務短短數年，也協助廠商完成數十件自評報告，不論是國內或國外諮詢的廠商，對於自評十二點共同的困難是中英文皆懂，但實際上並不知道要提供甚麼樣的資料數據，可回覆這十二點，也不知所需的資料數據會坐落於 CTD module 的那個部分，審查時覺得信手可捻的資料，對廠商而言，卻像丈二金剛摸不著頭腦，銜接性試驗評估至今已施行二十年，近千件的申請案，應可歸類整理定期舉辦研討會，讓廠商有機會學習並解決其困境。

回首過往，銜接性試驗評估主要目的為藥品的療效與安全性建立於境外，針對適應症評估其用法用量於國內的適用性，且是否須於國內執行銜接性試驗解除疑慮；而近幾年，國內生技產業蓬勃發展，陸續有國內廠商開發新藥於國內取得藥證後，隨繼申請境外各國取證，銜接性試驗評估應開始不限於國內藥品查驗登記前執行，應更進一步納入藥品開發時之諮詢服務，協助產業界於藥品開發時期即納入人種差異之體內外試驗研究，降低國內核准藥品於境外申請之困難，加速國內生技業者開發之藥品於全球的布局，以利生技產業於未來成為國內第二座護國神山。



(作者為右起第一位)

蘇莉莉

資深顧問

■ 經歷

昇宏顧問有限公司副總

合一生技股份有限公司副研發長

醫藥品查驗中心資深藥動審查員

銜接性試驗與我

蕭嘉玲

銜接性試驗評估是我進入醫藥品查驗中心之後，第一個被指派的法規研擬工作，這也啟蒙了我對法規科學的認知。過去我一直以為法規就是一個行政的要求，從來沒有想過，在這些法規的背後其實有很多的科學知識在支撐著這些法規要求的妥適性。銜接性試驗評估將過去偏向以行政要求為主七七公告的臨床試驗（新藥查驗登記應檢附至少 40 人國內臨床試驗報告），轉型為一個有科學性評估的法規要求。我一直深感為傲能夠參與這麼重大的法規修訂，事實上這也影響了我日後對研讀許多法規時，會深深地去思考其箇中緣由以及背後科學的意義。

當時候在討論參考 ICH E5 訂定銜接性試驗評估要求時，曾經討論只要技術性資料中沒有我國的臨床數據都要評估是否可以接受國外的臨床數據？我們可以接受有亞洲人臨床數據，但是沒有我國臨床數據的資料嗎？透過研讀許多基因體學相關的文獻資料，研究亞洲人與我國人種是否在藥物動力學 / 藥效學上是否有顯著的不同，最後依據法規科學的精神，我們可以接受亞洲人的數據，並沒有要求一定要我國的臨床數據資料。但接續而來考量的是，臺灣如此領先亞洲各國可接受亞洲人臨床數據，會不會影響臺灣的臨床試驗相關產業的發展？如果我們不靠行政門檻要求新藥在臺灣上市前在我國進行臨床試驗，要用什麼樣的方式繼續吸引這類產業繼續在臺灣發展呢？透過參與銜接性試驗評估的法規研擬過程，我漸漸了解到，原來頒布一項法規，有時不是單純一項法規要求而已，影響的層面有可能是非常廣泛的，因此在研擬各項法規的時候，都需要思考更多層面的影響。

銜接性試驗評估對臺灣的藥政而言算是一個很重大的政策，因為當時我們不是 ICH 的會員，但是我們卻率先踏出了第一步參考 ICH E5 的觀念制定

了屬於我們自己的銜接性試驗評估的法規來評估是否可以接受國外的臨床試驗數據。透過了銜接性試驗讓許多國家的藥政法規單位認識或肯定臺灣藥政法規的實力，認可了我們的專業度，藉由這個議題，開啟了與許多國家的藥政單位進行交流，分享臺灣的經驗，也寫了許多相關的文章，更開啟了我人生第一次到海外演講的經驗。

我覺得很慶幸在一進 CDE 的時候就參與了這麼重大的法規制定，也奠定了我對法規科學的熱愛與使命感。



蕭嘉玲

穎銳生醫顧問有限公司副總經理

■ 經歷

博晟生醫股份有限公司副總經理

晟德大藥廠研發三處處長

醫藥品查驗中心藥劑科技組組長

「銜接性試驗」之我見、我思、我想

徐立峰

我目前雖仍在 CDE 就職，不過因為業務分工的原因，其實已多年未接觸銜接性試驗評估 (bridging study evaluation, BSE) 的業務，此次恰逢此一盛會應邀撰稿 (這證明我已經夠老可以寫些回憶錄!!)，當年審查 BSE 案件時的種種回憶與各種深刻的片段，似乎又一古腦兒的湧上腦海中 ...

我是在 2007 年進入到 CDE 服務，中間雖然離開兩前往成大攻讀博士班，後來又回來中心服務，但也就這樣唏哩呼嚕過了十幾個年頭。當年是蕭嘉玲博士與蘇莉莉兩位帶著我入門，指導我如何進行案件審查，也引領著我一窺法規科學 (regulatory science) 的美妙之處。相較於其他類型的案件，我其實相當喜歡審查 BSE 的案件，一方面覺得這是臺灣特有的制度，另外一方面也覺得，這是能夠將過去所學的知識 (藥物動力學) 特別發揮運用的地方，但不可諱言的是，BSE 案件同時也帶給我許多衝擊與挑戰。

記得當年剛接觸 BSE 審查業務時，雖然國內已推行了數年，同時也有 BSE checklist 可協助梳理審查邏輯，理應 BSE 案件都會很容易判斷，但理想總是美好與豐滿，現實總是殘酷與骨感。每每遇到內部的案件審查會議時，見面時大家總不免愁眉苦笑，哀怨訴說著報告寫不完、不知已在這個案子花了多少時間、不知該如何在審查標準與案件彈性上取得平衡點等，而案件的結論也屢屢在 " 不同意免除 "、" 同意免除 " 或 " 同意免除但有以下但書 ... (我總愛戲稱這叫加蛋最好) " 中不斷搖擺，最後總不免在會議結束時唏噓長嘆：「唉！這個案子實在是有夠難審的」，而這樣的對話幾乎總在不同會議室中流轉。

另外一個常見的場景則是，廠商在送 BSE 案件時，同時在日本或其他東

亞國家仍有一個進行中的臨床試驗 (ongoing study)，此時是否要等到試驗結束後再來進行 BSE 評估，永遠是這類案件最難以抉擇的地方。選擇等待，固然可以收集更多亞洲族群的臨床試驗數據，但卻喪失了 BSE 最重要的立意：透過科學性的數據解讀，來免除重複性的臨床試驗要求；但另外一方面，不選擇等待，固然可以加速藥品快速上市，卻難保不會在之後的 ongoing study 中，發現到這個藥物可能真的具有族群差異 (ethnic differences)。「To wait or not to wait, that is the question」。

我的博士班指導老師黃金鼎教授，過去曾跟我說過，藥品審查時有三件最重要的事情，分別是民眾用藥安全、廠商利益與法規尊嚴。所以有時我也經常在想，與其說 BSE 是一門法規科學，倒不如說更像是一門藝術 (當然我不會稱呼自己是個藝術工作者)，如何完美的揉合這三件事情，取得彼此之間最佳的平衡點，是這個工作最迷人也最有挑戰性的地方。願下個 20 年，BSE 能夠越趨成熟，臺灣能夠逐步邁向其他亞洲國家藥政管理機關的學習標竿。



徐立峰

醫藥品查驗中心諮詢輔導中心資深審查員

■ 經歷

醫藥品查驗中心藥劑科技組藥動小組長、
資深藥動審查員、藥動審查員

吾道何以貫之？論銜接性試驗評估思維

吳彥慧

基本上，藥品研發的模式是固定的，首先在 *in vitro* 情境和動物模型中測試累積臨床前資料，再進入人體中研究；進入人體研究後，初步探討人體如何處理藥品，再來研究藥品對人體產生的作用。人體如何處理藥品，基本是以藥物動力學方式釐清藥品的吸收、分布、代謝與排泄 (**absorption, distribution, metabolism, and excretion; ADME**)，即藥品在人體內的旅程，一般是測量藥品在體液 (血液、尿液、糞便等) 中的變化，較難具體呈現藥品在目標組織的濃度；藥品對人體產生的作用，可以是目標組織因藥品作用產生的直接變化—所謂的藥效學表現，或是此變化隨後產生對該個體在生理功能上的變化，即臨床指標表現。例如，**SLGT2 inhibitor** 類的口服降血糖藥物產生的直接變化是經尿液排除的糖分增加，因而降低血糖與糖化血紅素比例，更長期可以降低重大心血管併發症，在此短期即可觀察到的尿糖和血糖變化是為藥效學表現，需較長時間才能觀察到的變化如糖化血紅素和心血管併發症為臨床表現。

藥品的 **ADME** 可能因疾病、體型、基因、飲食習慣等諸多因素改變，以疾病為例，某些共病如肝腎功能不全，目前是例行性須要評估影響的項目，還有適應症本身也可能對 **ADME** 造成影響，因此病人的 **ADME** 也為必要資料，在體型、基因、文化和飲食習慣等差異除了可能影響藥物動力學，有時候也會和目標疾病致病機轉有關 (如醃漬飲食導致胃癌)。至於目標疾病本身，亦可能有不同地區間致病因的不同 (如感染症之致病株種類和抗藥性，肝炎種類之於肝癌) 或是疾病本身表現強弱的不同 (如血栓)，此差異可能是肇因於內因性因素 (如種族間體型、基因 / 遺傳差異如垂直傳染)，或是外因性差異 (如飲食習慣、氣候、抗生素管制或是疫苗接種政策)。銜接性試驗評估雖是概略以「種族差異」為標的，只是將上述諸多因素做一個大項目的歸納，

基於前述論述，「種族」的定義，除了生物學上的人種外，居住地區也應納入考慮（如亞裔美國人和東亞居民）。

基於以上原因，我國銜接性試驗評估審查思維，簡單來說是依據藥品宣稱適應症和用法用量，檢視其確認性臨床試驗中的代表族群（通常白人占多數）和東亞族群（本國人更佳）間的資料，判斷是否存在差異。詳述如下，首先第一步檢視是否有東亞族群資料，若有，是否能用於外推我國情境，其數量是否在判讀時有所影響。第二步是評估在代表族群和東亞族群間藥品 ADME 是否存在差異，如果 ADME 上有所差異，在下一步評估時要特別注意。第三步是評估在藥效表現上是否有所差異，因為藥效表現是藥物對人體的直接作用，相較後續的臨床表現比較不受其他因素影響。第四步是評估在臨床表現是否有差異，臨床表現包括療效與安全性。確實如前所述臨床表現尚受到其他因素影響，但因其最貼近最終使用，仍是重要的評估面向。完成以上四步驟，不論在那一種表現存在差異，最終結論是以臨床表現是否有差異為主要決定因素。例如當藥動藥效表現存在差異，但在臨床表現上並未發現差異時，結論會是沒有種族差異。換言之，當存在藥動差異時，亟需後續藥效、臨床表現來釐清該藥品是否有差異。而當藥動藥效學無差異時，是否可以在沒有實證下推論臨床表現上沒有差異呢？這點答案是不一定，端視目標疾病本身和治療反應是否已知有種族差異，疾病本身包含致病因素和疾病表現，治療反應雖可參考其他治療品項的使用經驗，但考慮到銜接性試驗評估 (BSE) 審查對象為新成分新藥，在無東亞族群臨床表現資料的情況下，難以對差異存在與否產出結論 (inconclusive)，一般不同意免除銜接性試驗，除非對欠缺東亞族群資料有合理的原因（例如罕見疾病）並提出具體對策，或確定可於上市後提供東亞資料屆時再評估族群差異。當結論無種族差異時，自然不須再進一步執行銜接性試驗。當結論是發現存在臨床表現上的種族差異時，接續考量此差異的影響層面以決定行動對策。常見的情境如下：

當在東亞族群臨床表現已顯示差異但證據力或對應資料不足時，須以臨床試驗進一步探討後續，此時臨床試驗的目標主要是對於差異處（如調整劑量後、或是更多人的使用經驗），並不一定需重複確認性試驗，亦可以具品質的其他醫學實證釐清。

當確認差異存在但此差異並不影響藥品用法用量，或原本使用時已進行監測、能處理的項目，不須額外的行動，例如抗癌藥品在東亞族群資料顯示貧血和白血球降低比率明顯較高，但抗癌藥品在療程中原已定期監控血液學項目，則此差異其實並不需改變臨床使用模式（包含劑量和風險管理）。若此差異須要改變用法用量，例如更低的起始劑量、或是更慢的劑量調升，或須要增加風險管控措施，則要在仿單上呈現，嚴重的風險則須執行風險管理計畫。

當藥品雖有東亞族群資料，但欠缺某項預期在本地會產生重大影響的資料，可視該項缺失的特性，以適當的上市後管理或要求來補足，例如 TNFi 生物製劑會有肝炎病毒再活化風險，廠商研發階段排除具有病毒性肝炎者，因此在 BSE 時欠缺病毒再活化具體資料可供評估，但考量我國臨床使用時，無法將病毒型肝炎列為禁忌症，在沒有資料下取而代之以風險管理計畫降低肝炎病毒再活化風險。

比較棘手的，當藥品已有資料顯示種族差異，且程度大到涉及療效是否成立（即東亞族群資料和代表族群呈現相反結果），此時建議廠商於 BSE 送件前先和法規單位諮詢，討論後續對策。

目前臺灣人口組成以中國漢族為大宗，大致可視為單一種族國家。實證醫學原則下，藥物須以臨床試驗證實其療效安全性，但不可諱言現實中，臨床試驗中呈現的實證，大多數仍源於已開發國家 / 地區，其中以白種人使用

經驗為大宗，在研發歷程中，亦常見最先有白種人資料，因此一般以白種人作為種族的比較標的。當藥品實證出於東亞族群，預期在人種上和我國無明顯差異，此時要注意在外因性因素上，尤其是治療標準上有無差異，來決定該藥品資料能否外推至我國族群。當藥品實證全部或大部分出於我國本土族群(於本土研發)，自然無需外推，因此不須要銜接性試驗評估。要注意的是，先進國家法規單位在面對其他區域研發的藥品時，基於同樣的外推原則(包含內因性和外因性)，亦檢視藥品實證是否能符合該國情境。另外多種族國家，以美國為例，即便是出於美國本土的藥品實證，對實證中種族差異評估的要求也日趨嚴格，各代表族裔都要看到具體資料。



吳彥慧

醫藥品查驗中心新藥科技組副組長

■ 經歷

醫藥品查驗中心醫藥科技評估組代組長

醫藥品查驗中心諮詢輔導中心小組長

醫藥品查驗中心臨床組審查員、小組長

銜接性試驗評估策略諮詢之分析

賴怡君、詹明曉、葉嘉新

一、前言

為了解完整臨床試驗數據資料 (complete clinical data package, CCDP) 是否可適用於國人，需藉由銜接性試驗評估分析 CCDP 與國內臨床使用在內因性與外因性因子之差異。為協助申請方順利準備銜接性試驗評估之技術性資料 (bridging data package, BDP)，財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱查驗中心) 於 2018 年 1 月起推行「藥品付費諮詢」機制，申請方可經由此機制提出 BSE 策略諮詢。本文將介紹此諮詢機制、分析諮詢態樣，並說明如何有效利用此機制。

二、銜接性試驗評估 (BSE) 策略諮詢機制簡介

查驗中心之「藥品付費諮詢」內容包含：臨床試驗申請案預審、臨床試驗諮詢、及研發策略諮詢三大項目。銜接性試驗評估 (BSE) 策略諮詢屬於研發策略諮詢範疇，服務內容包含銜接性試驗設計、BSE 資料整理建議 (例如如何進行族群分析)、BSE 預審等。

若擬申請 BSE 策略諮詢，請依銜接性試驗評估送件前諮詢要點^[1] 備齊相關資料，至中心外網線上申請 (網址：https://www1.cde.org.tw/workflow/cons/applyform_drug.php)。為提升諮詢品質，付費諮詢採兩階段流程 (圖一)，在正式進入諮詢前，查驗中心將會與申請者進行第一階段「事前面談」，此階段不收取費用，重點在於釐清諮詢議題、確認是否提供足以評估之技術性資料以及了解申請方之期待，並說明查驗中心可提供之服務方向。案件經事前面談評估可受理，並待申請方完成費用繳納及補齊技術性資料後，即進入第二階段「技術評估及諮詢會議」，

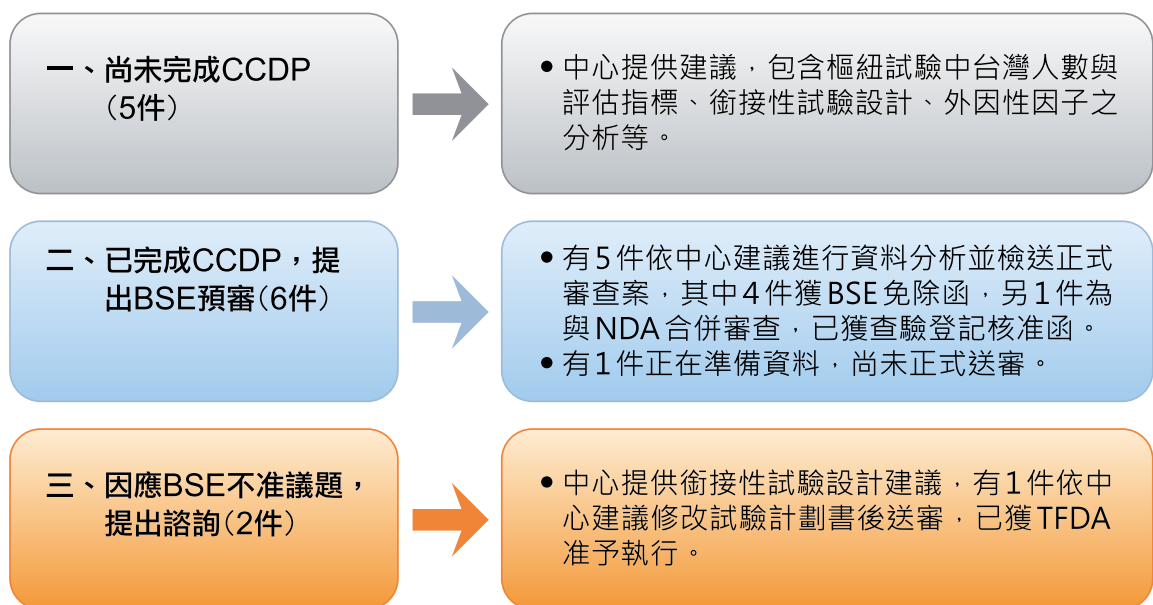
此階段查驗中心將針對技術性資料進行詳細評估，於 Day 56 提供書面意見，申請方於收到書面意見後，若對內容有疑義，可於 Day 60 諮詢會議中與查驗中心進一步溝通；會後於 Day 70 由查驗中心提供會議紀錄。諮詢之書面意見與會議記錄均為後續正式審查案之重要參考依據。



圖一、銜接性試驗評估 (BSE) 策略諮詢流程

三、銜接性試驗評估 (BSE) 策略諮詢態樣分析

自 2018 年起至 2021 年底已完成 121 件付費諮詢案，與 BSE 策略諮詢相關之案件共 13 件 (11%)。此 13 件中，有 3 件 (23%) 為疫苗，其餘為小分子化學藥、生物藥或核醫放射藥品。諮詢態樣可依研發時程分為三類 (圖二)：尚未完成 CCDP、已完成 CCDP (尚未正式檢送 BSE 審查案)、檢送 BSE 審查案後因應 BSE 不准議題提出諮詢。



圖二、銜接性試驗評估 (BSE) 策略態樣分析

尚未完成 CCDP，於研發階段即提出諮詢者，共有 5 件。申請方擬於樞紐試驗中納入臺灣受試者，諮詢臺灣受試者人數、評估指標之合適性，查驗中心提供分析建議，例如於後續檢送銜接性試驗評估案時，進行臺灣族群、亞洲族群與西方族群之療效與安全性分析。亦有申請方已於西方族群完成樞紐試驗，提出亞洲族群之銜接性試驗設計，與查驗中心討論該設計之合適性。

已完成 CCDP，提出 BSE 預審者，共有 6 件，其中 1 件正在準備資料，尚未正式送審，另外 5 件依查驗中心建議進行資料分析並檢送正式審查案。此 5 件中有 3 件於正式 BSE 審查案中，因資料均依查驗中心諮詢建議準備齊全，因此無須補件，通過審查後獲 BSE 免除函；有 1 件因申請方資料準備費時較久，於 BSE 正式送審後，部分資料於補件時方提供，技術性資料均依中心建議進行分析，後續通過審查並獲 BSE 免除函；另 1 件之族群差異評估合併於 NDA 案審查，申請方依據查驗中心諮詢意見提供相關資料，於 NDA 案之補件中並無族群差異議題，於審查後已獲查驗登記核准函。

有 2 件是在正式檢送 BSE 審查案後，因應 BSE 不准議題提出諮詢。於諮詢案中，中心詳細解釋 CCDP 之缺失，並提出銜接性試驗設計之建議，包含納入族群、評估指標、對照組選擇、試驗期間等。其中 1 件依中心建議修改銜接性試驗計畫書，正式送審後已獲 TFDA 准予執行。

四、如何有效利用銜接性試驗評估 (BSE) 策略諮詢

TFDA 已於 2021 年 10 月 22 日公告 [ICH E17: 跨區域臨床試驗規劃與設計指引 (Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials) (FDA 藥字第 1101410632 號)]，依循此指引，若可於研發早期階段即納入臺

灣 (亞洲) 受試者，了解藥動 / 藥效與西方族群之差異，同時於樞紐試驗中納入臺灣 (亞洲) 受試者，同步收集療效安全性資料，則對於銜接性試驗評估時內因性與外因性因子之分析有相當大之助益。目前已有申請方在設計樞紐試驗時，諮詢查驗中心樞紐試驗中臺灣受試者之收納人數與評估指標，對於此發展樂見其成。鼓勵申請方可於研發階段利用 **BSE** 策略諮詢服務，了解所需之臺灣 (亞洲) 藥動 / 藥效、臨床療效安全性資料，及早進行規畫準備。

若申請方之 **CCDP** 已備齊，擬於 **BSE** 正式送審前，與查驗中心討論如何進行技術性資料分析以支持於內因性、外因性因子無差異 (即 **BDP** 之準備)，可利用 **BSE** 策略諮詢之預審服務；依查驗中心諮詢意見準備後續正式送審資料，可大幅減少 **BSE** 正式送審案之補件議題、縮短補件時間，目前亦已有無須補件之案例。

於 **BSE** 正式送審後，若未獲免除，針對 **BSE** 不准函文，申請方可提出函文釋疑，函文釋疑為免費，重點在於解釋函文內容；若申請方對於詳細技術性議題 (例如如何設計銜接性試驗、其收納族群、人數、觀察指標等) 擬與查驗中心討論，亦可依 **BSE** 策略諮詢機制辦理。

建議申請方依據案件之研發期程與需求，多加利用 **BSE** 策略諮詢機制，及早與查驗中心討論，以使後續審查案之流程更為順暢。

參考資料：

1. 醫藥品查驗中心外網

https://www.cde.org.tw/consultation_services/assistance_explain?id=45

註：查驗中心付費諮詢服務於 2022 年 8 月 1 日調整流程與收費，詳參網頁說明。



詹明曉

醫藥品查驗中心新藥科技組組長

■ 經歷

醫藥品查驗中心臨床組審查員、小組長



葉嘉新

醫藥品查驗中心藥劑科技組組長

■ 經歷

醫藥品查驗中心專案組組長

醫藥品查驗中心基礎醫學組藥毒理小組長、組長



賴怡君

醫藥品查驗中心諮詢輔導中心主任

■ 經歷

醫藥品查驗中心臨床組審查員、小組長

藥品銜接性試驗評估20周年國際研討會 International Conference on the 20th Anniversary of Bridging Study Evaluation
Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data in Global Regulatory Convergence



May 6, 2022



2022 年 5 月 6 日藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會
International Conference on the 20th Anniversary of Bridging Study Evaluation – Ethnic
Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data in Global Regulatory Convergence

藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會連結 ▼
<https://www.youtube.com/watch?v=MZHIYMRGpw4>



研討會內容紀要

開幕致詞

全球法規協合化外國臨床資料之可接受性的族群因素

胡幼圃

吳署長、執行長、各位好友、同道，感謝食藥署、醫藥品查驗中心繼往開來，重視歷史，邀請我在大會致詞！回顧過去 30 年的相關重要文獻與公告，今天想跟大家分享一些我的新想法。

從 1998 年到 2002 年，我任藥政處處長期間，與大家一起努力成立了醫藥品查驗中心 (CDE)、藥害救濟基金會，並在過去歷任處長建立的臨床試驗基礎上，公布了銜接性臨床試驗各項規定。1998 年，我們國內已經開始 GCP 臨床試驗，針對申請新藥 NDA 的案子，我們以臨床試驗看藥物的 PK/PD，也可以看到藥物遺傳學。在此基礎上，若藥品的療效和安全性在其他國家雖已證明，新藥在我國上市前常還需要不同人種、不同社會環境，對療效安全再作不同地域、人種的考量，我國 1993 年的七七公告、2000 年雙 12 公告：要求至少 40 人以上或統計有意義的臨床數據，數據能外推至我國才能上市，即在此情況下產生。(請參閱研討會連結)

族群因素的考量：

為了有效率及時，考量國外已上市的藥快速讓我國病人可以使用，藥品核准還需包含 " 內在的族群因素 (遺傳、種族 ...) "，以及特別重要的一點：" 外在的族群因素 (環境、醫療、實踐 ...) "，這些是在 1998 年以前就已提出的研究結果及共識。因此，我們遵循世界各國 (尤其是 ICH) 已經發布的法規、1998 年公告的 ICH E5，開始了銜接性試驗評估。

另外 ICH 後續公布的協調三方指引 — 國外臨床數據可接受性的族群因

素 E5(R1)(第五張投影片，投影片檔案請參閱研討會連結)：

- 一、本指引提供的指引可適當評估族群因素的影響
- 二、本指引的實施應與遺傳和生理學（內在因素）和文化環境（外在因素）相關
- 三、儘量減少臨床的重複，並促進接受新地區以外的安全性、有效性、劑量和療程臨床數據

臺灣銜接性試驗政策的實施過程、公告，大致為 (第六張投影片)：

- 1999~ 第一次公告需進行國內的銜接性試驗 (不限 40 人)
- 2000.03~ 第二次公告需進行國內銜接性試驗之新藥種類
- 2000.12~ 雙十二公告取代七七公告；以銜接性試驗評估為準，減免或要求國內臨床試驗
- 2001.12~ 公告「執行銜接性試驗與否之評估作業流程圖」及「銜接性試驗評估之查檢表」
- 2002.01~ 公告正式開始執行銜接性試驗
- 2002.05~ 公告銜接性試驗基準－接受國外臨床資料之族群因素考量

其中，2001 年 12 月 12 日公告的「執行銜接性試驗與否之評估作業流程圖」及「銜接性試驗評估之查檢表」非常重要，在我們公告的六個月內，泰國即參考沿用了這項評估表，其藥政當局向我方提及予以使用。我國在三年時間內 (1999~2002)、六次公告，建立了過去自 2000 年起，二十年的銜接性試驗的基礎。

在實施銜接性試驗十餘年後，ICH 除了公告 E5 外，又公告了 E17(多區域臨床試驗 (第七張投影片))，此由日本主導的：

E17 多區域臨床試驗規劃和設計的一般原則指引：

- 一、可以接受來自多區域臨床試驗（MRCTs）的數據，跨地區和國家的
主管機構支持藥品上市許可
- 二、描述規劃和設計的一般原則，MRCT 在全球藥政單位主管提交中的
可接受性
- 三、E17 應與其他 ICH 指引一起使用，包括 E5、E6、E8、E9、E10 和
E18

另外，我們都了解，藥動學和藥效學的族群或種族差異，可歸因於族群 / 種族群體之間的遺傳、醫療實踐等，內、外在方面的差異。眾所周知，這些 PK/PD 的差異，受到一些外在因素的影響，不可忽視：例如社會經濟背景、文化、飲食和環境。

在 power point 中，我分享了近二十年，國際上與種族差異的各項重要具體研究成果：

1. Meghani... 等人 (第九張投影片)，在美國治療疼痛病人，綜合 20 年
累積鎮痛藥中種族 / 族群差異的證據，他們得出結論：他們的研究量化
了鎮痛劑的作用，少數群體的用藥差異，其發現的差異的大小，足夠
大到不僅要提高規範，還要提高質量和安全問題。
2. Brewster... 等人 (第十張投影片)，在檢索了 4596 份報告後，在
25,540 名非洲裔患者中，35 項 7 類降血壓藥試驗：發病率和死亡率
結果的試驗證明，以 lisinopril 和 losartan 治療，在非洲裔患者中有較
高的中風和猝死的發生率。此外，1581 份報告產生 16 份隨機對照
1719 南亞人的血壓結果試驗高血壓患者：他們於南亞人的抗高血壓藥
物治療，沒有發現不同功效的證據。作者結論建議：要有發病率和死
亡率的試驗結果是必要的。

3. 美國和歐盟對藥品監管的種族化程度不同。標籤中使用的種族 / 民族分類法是不一致的 (第十一張投影片)。

本人對銜接性試驗有更多的思考 (第十二張投影片)：

- 一、遺傳多樣性與 PK 的個體間變異性比種族間差異更重要，基因變異在種族間的差異小於群體間的差異
- 二、應強調飲食、體重、醫療方式和環境因素等非遺傳因素，是藥品 PK 個體間差異的潛在來源
- 三、最後是我們最容易忽略的：不同劑型、給藥方案、特定給藥途徑的使用，可能會在不同族群 / 種族群體中引發顯著不同的藥動學 / 藥效學反應，三者在很大程度上常被忽視，未來在評估銜接性試驗時，應列入重要考量

最後，如同 1970 年出版的，至今轉眼不衰的民歌 " Bridge Over Troubled Water " 一樣，在漫長艱辛的人類抗病史中，我們在銜接性臨床試驗已有一個很好的開始！我們已有一定的成就，但更多的進步等待著我們去完成 (A very good start, much achieved, more to do) ！ (第十四張投影片)





胡幼圃

美國國家發明家學院院士

美國藥學科學家學會會士

國防醫學院榮譽教授

臺北醫學大學講座教授

中研院客座講座

台灣大學醫學院兼任教授

■ 經歷

行政院衛生署藥政處處長 (1998~2002)

考試院考試委員

行政院衛生署顧問

衛生福利部食品藥物管理署中華藥典名譽顧問，

罕藥審議小組主任委員，藥品諮議小組委員、

主任委員，中醫藥委員會諮詢委員會主任委員

臺灣 ICH E5 銜接性試驗推動二十周年紀念

回顧與未來展望

陳恒德

一、為什麼要以銜接性試驗評估 (Bridging Study Evaluation, BSE) 來落實 ICH E5 指引

1995 年 12 月，個人有幸以委員身分，代表臺灣衛生署藥品專家審議委員會參加在日本橫濱舉辦的 ICH3 第三次全球大會，發現 ICH 為全球新藥研發法規協和之重大國際趨勢，不僅對臺灣如何以國際標準審查新藥的臨床試驗與查驗登記，臺灣正努力推動的生技醫藥研發，也需要符合 ICH，才能被先進國家法規單位查驗登記所接受。因此回到臺灣後，就倡議臺灣應該全面推動「ICH in Taiwan」計畫 (https://tsrap.org.tw/law-info_article-1.php?id=78)。

1. 1998 年 2 月 ICH E5(R1) 指引 Step 4 公告，討論在接受國外臨床試驗資料時，如何評估族群因素敏感性的法規科學框架與概念，這立刻引起我的高度注意，因為這個指引正和亞洲族群 (尤以日本) 能否接受以白人為主的國外臨床試驗資料議題最為相關。當時臺灣新藥查驗登記是以 1993 七月七日公告 (七七公告) 的至少需有 40 位臺灣人臨床試驗資料的行政要求，來評估是否具族群差異，但屢屢被各界詬病，因此行政要求並未針對族群差異設計合適的臨床試驗與統計學樣本數效力估算。
2. 1998 年 4 月，同為藥品專家審議委員會委員、專長藥動學 (含藥物代謝酵素基因多形性) 國防醫學院的胡幼圃教授出任衛生署藥政處處長，我亦於 1998 年 9 月離開臺大醫院臨床藥理學科主任一職，加入 1998 年 7 月剛創立的衛生署財團法人醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 擔任副執行長，而我在美國博士論文研究正是以藥

理遺傳學研究致癌感受性的分子流行病學。我們遂匯集各界意見，逐步落實具國際法規科學共識的 ICH E5 指引概念，於 2000 年 12 月 12 日 (雙十二公告) 起，陸續公告 BSE 法規評估要求與流程，在一段雙軌並行的過渡期後，2004 年起，以 BSE 完全取代七七公告要求。

3. 當時 ICH E5 剛公布未久，且僅含概念式原則，如何落實與個案解讀則交各國法規單位自行決定。臺灣快步公告 BSE 具體作法，瞬時引起跨國藥廠、各國法規單位和學研界的高度重視與討論，臺灣遂以此為國際發聲策略，將 BSE 的臺灣經驗於美國 DIA (Drug Information Association) 年會、亞太經濟合作會 APEC 乃至 ICH 大會前的 GCG (Global Cooperation Group) 報告伴以大量文獻發表，成為落實 ICH E5 國際典範之一，引領風潮多年。

二、落實 ICH E5 的挑戰與對策

1. **挑戰**：對新興市場剛開始強化其法規科學審查能力時，常會面臨人力資源與新藥審查經驗不足的困境。何況法規科學觀念與審查能力在新藥和學名藥是有相當程度的差異，非一蹴可及。加以臺灣藥品市場不及全球藥品市場 1%，相對要求廠商配合改變新藥研發納入族群因素考量的談判能力是弱的。因此跨國藥廠對臺灣 BSE 的推動，一開始是抱著質疑的態度，除非 BSE 能步步符合國際法規科學精神，並得到大市場法規單位的認可與支持。
2. **ICH E5 之優缺點**：優點是導入分內因性 (intrinsic) 與外因性 (extrinsic) 族群因素 (ethnic factor) 概念來評估族群敏感性，定義以 BSE 來評估是否需要執行有限規模的銜接性試驗來補強國外臨床試驗資料，決定是否可外推適用於新地區，以減少不必要重複的臨床試驗。甚至後續公告兩份補充說明的「問題與解答」。缺點則是此指引為歐、美、日歷經 6 年討論與數十版草案的妥協結果，雖有觀念創見，卻未有明確

系統性評估指引、流程、個案判定原則，授權各法規單位依該國需要自行解讀設定，評估原則視個案而定。若各自解讀差異大，則可能失去減少不必要重複臨床試驗的初衷。

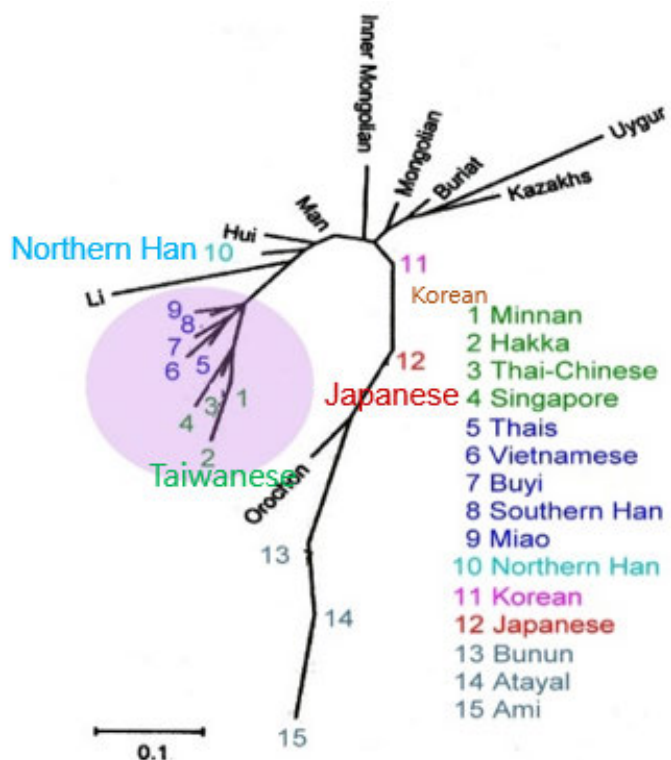
3. **策略**：CDE 剛成立時，FDA 同意讓其資深臨床 Team Leader 陳紹琛醫師任 CDE 首席顧問指導，另有多位任職 FDA 各種專業審查員的臺灣人，組成非正式的顧問團，輪流回臺指導或即時遠距討論。因此，CDE 自成立開始即掌握正確的 FDA 法規科學精神，策略上也將此精神落實於 BSE 的規劃與個案審查。知道國際法規單位所謂的 "Good Review Practice" 定義，應指「訓練合格的法規科學審查員遵守事先公告的審查內容標準與流程進行審查」。「審查內容標準」可含審查指引 (guidance)、審查要點與格式 (template)，合於法規科學精神、實證依據、風險利益評估、前後審查一致性，並有救濟申訴與審查品質管控機制。而「流程」則應透明、可預期與具時效性。而新法規規劃與公告初期，則要與各利害關係群體廣泛意見溝通或教育宣導，建言作成會議紀錄，公告標準作業流程，甚至有一導入公告的緩衝過渡期。

三、落實 BSE 具體作法

1. 提出藥品法規查驗登記中族群 (ethnic group) 之工作性定義 (working definition): 依 ICH E5 可知評估族群敏感性 (Ethnic sensitivity) 時，應考慮和人個體相關的內因性因素與和環境相關的外因性因素。因此 (1). 族群不等同於種族 (race)，因種族只是諸多內因性要素之一，即便屬同一種族，亦含不同比例的遺傳多形性 (genetic polymorphism) 次族群，有種族內之各別基因差異。(2). 族群不能單以屬於某一國家人民 (citizenship) 來界定，因每一國家境內可能含多種種族，例如美國公民除白人外，有 6% 是亞洲人種與 14% 是黑人。(3). 族群亦不能以地理區域或行政聯盟來界定，因為例外太多，如歐盟含 27 國

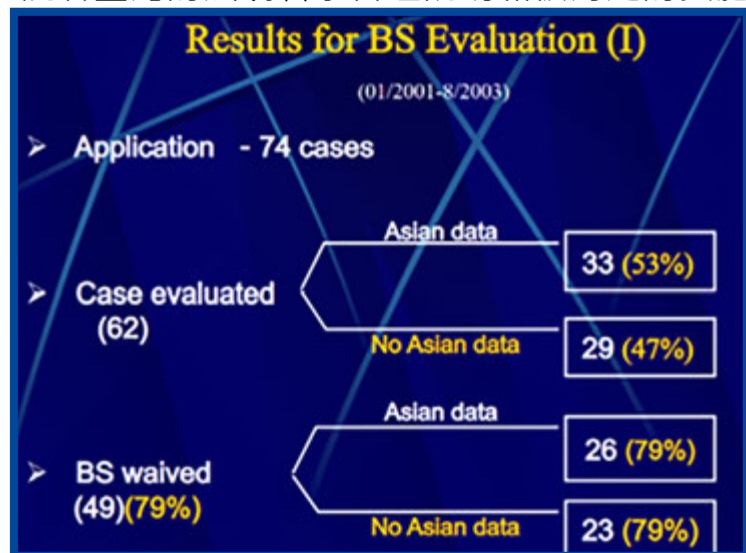
與多種族，各國又各有外因性因素差異。就 BSE 的個案評估，其族群的工作性定義就是申請使用此個案藥品 (Drug) 來治療某一特定適應症 (Indication)，以內、外因性族群因素系統性的評估所提國外臨床資料是否可外推至新地區，考量安全性、療效、未滿足醫療需求 (unmet medical need) 和上市後各種風險管控策略 (post marketing risk management plan) 後，所做臨床衝擊 (Clinical impact) 導向的綜合性風險利益評估 (risk-benefit assessment)。我將此族群工作性定義摘要為一公式 " $DxI=C$ "，並將其精神落實於 BSE 廠商送件需填的自我評估表 (Self Assessment Aid)。2000 年 11 月，我受邀於在聖地牙哥舉行的 ICH5 會前 Global Cooperation Group (GCG) 論壇中，對多國與會代表演講臺灣如何藉著 BSE 落實 ICH E5。

2. 原則上，臺灣視東亞地區 (如中國、日本、韓國等) 為臺灣類似族群，可接受其藥動學、藥效學與臨床試驗資料，免除在臺灣重作類似試驗才接受的行政要求，除非臺灣法規單位可主動提出法規科學實證，顯示此特別申請個案合理推測具高度族群差異疑慮。此重要法規決策之主要依據是臺灣林媽利醫師在 2001 年發表的研究 (Lin M, et al., Tissue Antigens. 2001;57(3):192-9.)，以 HLA 遺傳多形性分型，畫出東亞各族群遺傳距離 (genetic distance) 樹形圖，結



論是東亞各族群遺傳上相近，頂多勉強可以長江為界分北亞洲人 (如日、韓，蒙古、北方華人) 和南亞洲人 (如南方華人、臺灣閩南與客家人、泰華人、越南、新加坡華人等)，而白人和黑人族群則明顯遺傳差異相對差異較大。1949 前後數年，有 16% 臺灣人口自中國大陸移入 (含大量北方華人) 加入於數百年前來臺的南方華人，在臺灣多年的臨床研究與經驗，共識是臨床用藥上，未見南方或北方華人有族群明顯差異。因此臺灣 BSE 評估中，認為可將東亞族群視為一整體，但非東亞族群則需視個案而定，審慎評估種族的內因性因素差異。此宣示廣受跨國藥廠歡迎與重視，因直到今日，中國、日本、韓國仍未公開宣示接受東亞族群為一整體，仍明示或以潛規則暗示要求本國臨床資料，造成藥品研發與查驗登記法規要求的非科學性干擾或准入門檻，未能完全達成 ICH E5 設立目的。跨國藥廠對臺灣 BSE 由起初不了解與不放心的質疑，隨著臺灣的法規科學合理說明和被肯定的實施

成果 (前 3 年 62 案 BSE 中，49 案站 79% 獲准免除銜接性試驗，包含全無亞洲人臨床資料的 23 案)，遂使臺灣轉而成為跨國藥廠支持的國際典範，受邀在各國際平臺演講發聲。



- 循序漸進的引入 BSE 法規：2000 年 12 月 12 日 (雙十二公告) 先原則性公告 BSE 引入，並容許和原來至少 40 例臺灣臨床試驗受試者的七七公告可有一雙軌並行的過渡期到 2004 年，陸續五次公告族群差

異顧慮小、可逕行免除 BSE 的藥品類別，公告申請要件、自我評估表、審查標準作業程序、時程等。

4. BSE 自我評估表 (Self Assessment Aid)：2003 整合 ICH E5 族群因素為一清楚分項數據要求內容、可系統自我評估之工具，此法規科學創舉類似於 2019 美國 FDA 癌症卓越中心 (Oncology Center of Excellence, OCE) 在 Project Orbis 審查中始提出之 Assessment Aid 供廠商送 NDA/BLA 查驗登記前之自我評估表概念。系統性評估分 12 項，各有內容說明，前八項由 CDE 基礎醫學組 (今藥劑科技組) 審查，後四項由臨床組 (今新藥科技組) 審查，最後由臨床組依所有族群因素，做出利害風險評估。

Checking List for Sponsors (1 of 3)

Checking List for the evaluation of Bridging Study by the Sponsor		INFO	Data Package
		Y ³ N	Vol., page ¹
I. The current status of clinical study of the drug in the world		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II. NDA expert report or Investigator's Brochure ²		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III. Pharmacokinetics, safety and efficacy data related to Asian population		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IV. Comparative analysis of Pharmacokinetics, safety and efficacy data between Asian population and others.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V. Self evaluation (please provide reference materials or literature)		Y N U	<input type="checkbox"/>
1. Does the drug show a Non-linear pharmacokinetics at the therapeutic dose?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Is the drug with a steep pharmacodynamic curve for both efficacy and safety (a small change in dose results in a large change in effect) in the range of the recommended dosage and dose regimen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Is the drug with narrow therapeutic dose range?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Note :

- To speed up reviewing process, please clearly indicate the volume and page number as requested. In addition to the page number, the related paragraph may be highlighted when necessary.
- Please provide the comparative analysis of different ethnic groups, if it's available. Please also explain if there is no comparative analysis of different ethnic groups in NDA expert report.
- Y=yes; N=no; U=unknown

May Hyperlink with Dataset now

Drug Characteristic

Checking List For Sponsors (2 of 3)

Checking List for the evaluation of Bridging Study by the Sponsor		INFO	Data Package
		Y ² N	Vol., page ¹
V. Self evaluation (please provide reference materials or literature)		Y N U	
4. Is the drug highly metabolized, especially through a single pathway, thereby increasing the potential for drug-drug interaction ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
5. Is the drug metabolized by enzyme known to show genetic polymorphism?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. Is the drug administered as a prodrug, with the potential for ethnically variable enzymatic conversion ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
7. Is the drug with high inter-subject variation in bioavailability ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. Is the drug with low bioavailability, thus more susceptible to dietary absorption effects?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
9. Is the drug with high likelihood of use in setting of multiple co-medications ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10. Is the drug with high likelihood for inappropriate use, e.g. analgesics and tranquilizers ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

← Indication

Note :

- To speed up reviewing process, please clearly indicate the volume and page number as requested. In addition to the page number, the related paragraph may be highlighted when necessary.
- Y=yes; N=no; U=unknown

Checking List for Sponsors (3 of 3)

Checking List for the evaluation of Bridging Study by the Sponsor		INFO	Data Package
		Y ³ N	Vol., page ¹
V. Self evaluation (please provide reference materials or literature)		Y N U	
11. Is there any difference in epidemics of applied indication between the major study population and our population (including medical history, mechanism of disease development and the rate of occurrence, the efficacy and safety of other drugs in the same class)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12. Other important ethnic sensitive factors, such as "Is there any difference in the medical practice?"	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
VI. Post-marketing surveillance information			
Overall conclusion of self evaluation (Is it clinically insignificant? What is the risk and benefit of the drug applied (such as, "Does the indication applied belong to severe disease", "Is there a alternative therapy?", "Are the differences of the data in ethnic factors acceptable ?)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Summary ³		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

← Clinical Risk Benefit Assessment

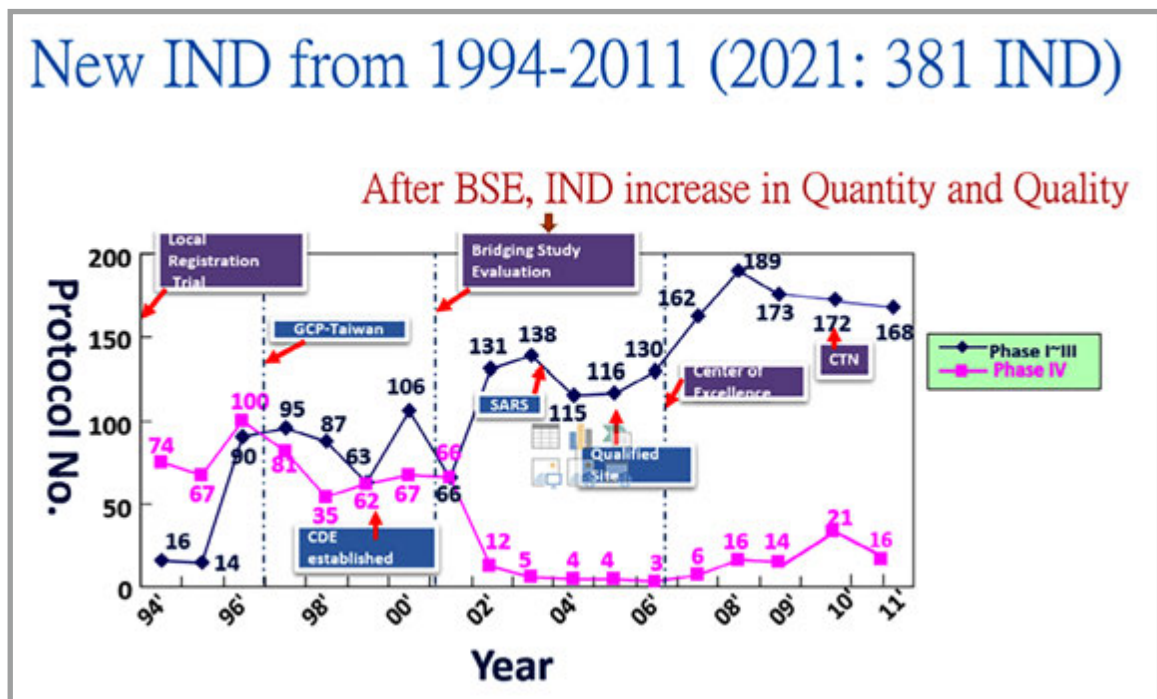
Note :

- To speed up reviewing process, please clearly indicate the volume and page number as requested. In addition to the page number, the related paragraph may be highlighted when necessary.
- Y=yes; N=no; U=unknown
- Please according the checking list provide an integrate summary or a brief description of all the information submitted.

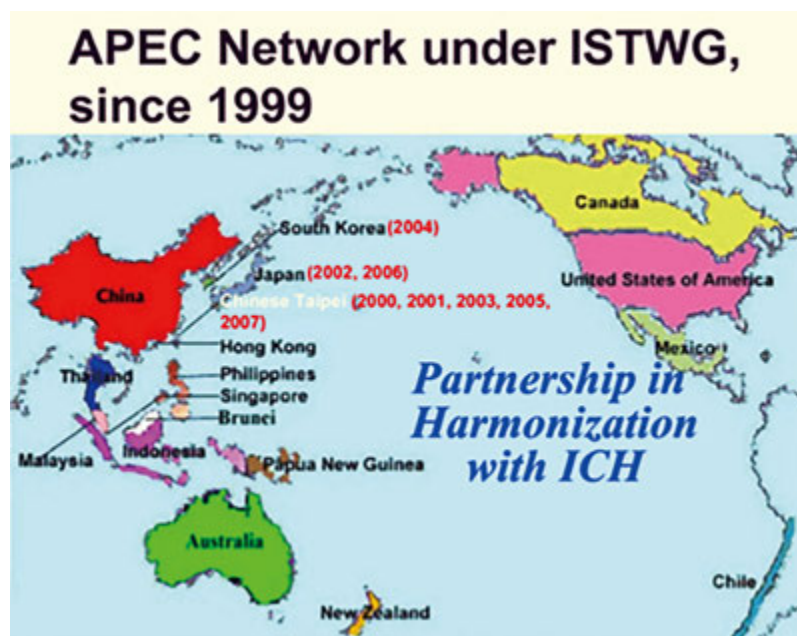
5. 演講、壁報、文獻發表：累計至今，臺灣已發表 BSE 相關文章中文八篇、英文七篇 (含 BSE 統計模式研究)、書中專章兩篇，國際研討會壁報英文三篇，並在各種國際場合多次演講，如美國 DIA、APEC LSIF RHSC 和 ICH5 等。

四、BSE 帶來影響

1. 臺灣新藥臨床試驗質、量俱增：當 2000 年 BSE 公告，將逐漸免除原來七七公告至少 40 例臺灣人臨床試驗要求且接受東亞族群臨床資料時，有些人擔心臺灣臨床試驗數目是否會因而減少，但統計結果卻反而質、量俱增。由下圖逐年統計可知，不僅臨床試驗數量逐年增加 (2006 年以前，數目領先日、韓與中國)，2021 年總數達 381 件，而且其中與全世界同步做一到三期臨床試驗的數目，由原來 50% 快速提升到 90%，似乎所有跨國藥廠因為 2000 年 BSE 的公告，將臺灣參與新藥研發中的地位，往前提升到與國際同步執行臨床試驗，此趨勢一直延續到今日。



2. 以法規科學臺灣國際發聲：非 ICH 國家一般是 ICH 法規的跟隨者，也因市場小，聲音不易受重視。臺灣卻藉由 BSE 的詮釋與落實，1999-2007 年在亞太經濟合作會生命科學論壇 (Life Science Innovation Forum, LSIF) 法規協和執行委員會 (Regulatory Harmonization Steering Committee, RHSC) 中提案，獲得通過主導計畫 "APEC Network on Pharmaceutical Regulatory Science - APEC Joint Research Project on Bridging Study"。APEC 國家約佔全球 65% 藥品市場，且有法規單位和國際藥廠協會參加，8 次年會中，在臺灣舉辦 5 次 (2000、2001、2003、2005 與 2007 年)、日本 2 次 (2002 與 2006 年)、韓國 1 次 (2004 年)，臺灣並倡議透過 BSE 推動 "Partnership in Harmonization with ICH"。因個人多次代表臺灣演講 BSE，曾被泰國藥政主管 Vichai Chokervivian 暱稱我為 "Mr. Bridging Study"。



此 BSE 國際發聲，意外引起在美國麻省理工學院 (MIT) 修習 "History and Social Study of Science" 博士學位的臺灣郭文華醫師 (今陽明交大教授) 注意，回臺訪問我近百小時，蒐集大量資料寫成其博士

論文，2009 年發表 " The voice on the bridge- Taiwan's regulatory engagement with global pharmaceuticals " 文章 (East Asian Science, Technology and Society: An International Journal 2009;3:51-72)，探討 BSE 能突破國際現勢發聲的原因。

3. 2008 年臺灣成功申請加入 Expanded ICH Global Cooperation Group, 2018 年由 ICH 觀察員轉成 ICH 正式會員，部分歸功於臺灣藉由 BSE 展現的法規科學軟實力與國際發聲，並獲多國產業與法規單位的支持，終能排除萬難，成功加入。

五、未來展望

1. 族群差異敏感性今日仍為全球熱門議題：(1). 2022 年 3 月美國 FDA 拒絕核准禮來公司用於肺癌第一線合併化學治療的 PD-1 抑制劑 Sintilimab 的申請案，此藥為中國自行研發且已於中國上市。理由是所依據只在中國進行的三期臨床試驗設計執行前未和 FDA 討論，FDA 認為其療效指標和安慰劑設計，未能代表美國肺癌病人的種族與多族群組成 (racial and ethnic diversity of lung cancer in the US)。此判例引起產業界極大震撼，因另有僅在中國臨床試驗之 25 案進行中。2022 年 5 月，FDA 又以類似理由拒絕香港藥廠申請胰臟癌的 Surufatinib 和中國藥廠申請喉癌的 Toripalimab。(2). FDA 於 2022 年 4 月公告新指引草案，要求新藥研發臨床試驗設計要加強收納代表美國的各主要種族 (含亞洲人和黑人) 和族群。(3). 中、日、韓雖皆為 ICH 會員也宣稱落實 ICH E5，但在各自不同解讀下，至今仍各自要求原則上必須有該國藥動學資料，在多國多中心試驗或該國單中心試驗中，需有一定比例或數量該國受試者，缺少如臺灣具法規科學與合乎 Good Review Practice 的 BSE。

2. ICH E5 和 ICH E17 (指引 Multi-regional clinical trial, MRCT) 的互補角色：(1). 在藥品早期研發階段或規劃含亞洲族群的 MRCT 時，BSE 自我評估表可成為和各國法規單位諮詢的工具。(2). 將 BSE 相關主要族群因素納入 MRCT 設計中，並依據所要收集和 BSE 相關的療效指標，前瞻性的規劃未來統計分析計畫，並合理估算具統計效力之樣本數和受試者收錄條件、參與醫院與時程等。前瞻性試驗設計與各族群同一計畫書同步資料收集，最能客觀評估族群差異敏感性。(2). 在少數情況下，如同一試驗設計不足以回答 BSE 問題，如某一族群當地有特殊外因性因素 (例如 medical practice)、試驗藥品不同劑量、不同療效指標、受試者不同收納或排除標準等，則可針對某一族群另設計一部分調整之試驗計畫，但仍同步進行。(3). 由上述 MRCT 規劃，BSE 評估後仍須執行的銜接性試驗必大幅減少，進而達成 ICH E5 避免各國重複要求執行不必要的臨床試驗。
3. 目前只有臺灣有 BSE 自我評估表為諮詢與審查工具和具體法規評估流程，要擴大 BSE 影響力，宜推動各主要法規單位建立 ICH E5 落實共識，有類似作法。
4. BSE 應在法規審查報告中獨立成一章節，最好能公開 BSE 詳細報告，累積判例通則與共識，避免如近日 FDA 和產業界認知差距，造成 3 案申請被拒的產業重挫。
5. 法規單位在同步 BSE 審查時，最好能彼此對話，凝聚相近審查概念，例如目前已有的 5 國 ACCESS 法規共同審查聯盟，或 FDA 主導七國參與交流但同步各自審查的 Project Orbis，皆有助於 BSE 交流，統一廠商送件與補件格式與內容。
6. BSE 如有重要族群敏感性實證，應於仿單中清楚標明，如有上市後銜接性試驗研究或真實世界數據研究實證，亦應適時更新仿單內容。

六、結語

臺灣 BSE 二十年一路走來，成為受國際認可之法規科學範例，創造法規單位、產業、公共衛生三贏初步成果。此 BSE 二十周年紀念研討會，亦是臺灣首次舉辦為 ICH 認可並於 ICH 官網宣傳之訓練研討會。疫情期間，當日仍有 485 位線上，85 位實體參與，依登入帳號區域進行分析，共計 2,256「人次」觀看，依序包括臺灣 1,689、香港 243、美國 100、新加坡 59、日本 44、印度 30、中國 23、加拿大 22、澳洲 19、印尼 15、馬來西亞 12。期待臺灣藉 BSE 範例，繼續寫法規科學歷史，貢獻於全球。



2022 年 5 月 6 日藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會



陳恒德

台灣醫藥品法規學會

常務理事兼法規政策委員會召集人

■ 經歷

台灣生技整合育成中心醫務長

中央研究院育成中心代理執行長

醫藥品查驗中心副執行長、執行長、特聘研究員

臺大醫學院藥學研究所及醫學系兼任副教授

臺大醫院綜合診療部臨床藥理學科主任、主治醫師

ICH E5 與 E17 之實行政策

張婷雅、梁維芳

「銜接性試驗」目的係以國外藥物動力學、療效、安全及用法用量等臨床試驗數據，經評估族群內因性（如遺傳、生理）及外因性（如文化、環境）因素對藥品作用的影響後，外推至我國相關族群，減少重複執行臨床試驗，加速新藥於國內核准上市。

銜接性試驗制度的創立，可從民國八十年早期回溯起，為建立國內新藥安全制度、鼓勵藥品研究發展，並提升國內臨床試驗水準，我國於八十二年發布「七七公告」，要求新藥查驗登記申請案，應於國內執行至少四十例的臨床試驗。七七公告施行數年後，國際間開始探討，如何在不降低藥品療效及安全性的原則下，各國法規管理單位可接受彼此臨床試驗數據的統一標準，以加速研發時程，提升用藥可近性。因此，國際醫藥法規協和會 (ICH) 於八十七年公告了 ICH E5 銜接性試驗，本概念及審查考量因此誕生。

為接軌國際趨勢，我國於八十九年發布「雙十二公告」取代「七七公告」，將新藥查驗登記申請案應檢附的國內臨床試驗數據，修改為亞洲人種數據資料，藥商可於查驗登記之前，申請銜接性試驗評估，審查獲免除者，得免於查驗登記時繳交銜接性試驗計畫書或報告資料。此外，我國也參照 ICH E5 指引，於九十一年公告訂定「銜接性試驗基準－接受國外臨床資料之族群因素考量」。前述基準公告施行至今已有 20 年，期間累積的審查經驗，也隨之化為法規命令，修訂於「藥品查驗登記審查準則」第 22-1 條及第 22-2 條，逐步完善藥政管理，並使申請新藥查驗登記藥商有所依循。

在銜接性試驗寫下歷史里程碑之時，藥品臨床試驗也在國際潮流推動下，逐漸發展成為全球化「跨區域 / 多中心臨床試驗」模式。從早期安全性評估

階段或於療效確認階段，納入不同區域、族群或國家的受試者，不僅可較快蒐集到足夠參與人數，縮短收案時程，試驗結果也有機會在各試驗區域同步送審，促進新藥研發上市效率，提升病人用藥可近性。為此，國際醫藥法規協和會於 106 年公告 ICH E17 指引，原則性規範跨區域臨床試驗的規劃與設計，我國亦於 110 年公告「跨區域臨床試驗規劃與設計指引」。

近年在 COVID-19 疫情衝擊下，臨床試驗執行規劃也受到影響，我國所具備的公衛條件及臨床試驗執行品質，得以在此時嶄露頭角，吸引國際臨床試驗來臺執行，跨國臨床試驗申請案件量，每年持續攀升。透過藥商、民眾與政府多方共同努力，為我國開創更多加入跨國早期臨床試驗的機會，儘早取得國人用藥數據，促進新藥於國內與全球同步上市。未來食品藥物管理署更將持續打造國際化的臨床試驗執行環境，精進相關管理措施，為民眾謀取最佳用藥權益。



2022 年 5 月 6 日藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會



張婷雅

衛生福利部食品藥物管理署藥品組科長

■ 經歷

新光吳火獅紀念醫院臨床藥師



梁維芳

衛生福利部食品藥物管理署藥品組技正

■ 經歷

衛生福利部食品藥物管理署藥品組技士、專員

衛生福利部彰化醫院藥劑科藥師、臨床藥師

PMDA's perspective on the implementation of ICH E5

Junko Sato

Decades ago, many global pharmaceutical companies started to develop innovative products in US/EU firstly. After the approval of US/EU, the company started the development in another region such as Asia. To obtain regulatory approval in such area, clinical trials similar to those completed in the EU/US were newly started. In many cases, the results of clinical trials conducted in these countries did not differ significantly from the results of EU/US's ones. At that time, the International Conference on Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals of Human Use[1], ICH was established to make global harmonization in pharmaceutical worlds. At ICH, 'What information is needed to support a dose for registration?' was discussed in 1991. Usually, registered dose in Japan is lower than US/EU. The reasons were considered scientific factors such as body mass and pharmacogenetic factors and non-scientific factors that Japanese patients and physicians place a high value on a drug's lack of side effects. It also comes from partly complexity of the issues difference in medical practice, diagnosis, and ethnic difference in the different regions. It was hoped that ethnic and/or environmental difference was included as one of the subjects to be discussed in ICH, and classification of effects and nature of difference would contribute to the promotion of mutual acceptance of clinical data. Under such discussion, Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data, ICH E5 was adapted as a new topic for ICH.

1. History of ICH E5

The first Expert Working Group was held in September 1992, Tokyo. Step 2 and 4 achieved in March 1997 and February 1998 respectively. It means it took 6 years for the finalization. In Japan, it was translated to Japanese and published as Japanese regulation in August 1998. After the release of the guideline, two Q&As were published in 2004 and 2006 respectively.

At the beginning of the discussion, available pharmacokinetics data were collected and analysed. As the result of analysis, difference in race is not bigger than individual difference in a race. Based on the result, ethnic factors are classified to intrinsic and extrinsic factors. It is the famous figure of the guideline.

2. Objectives and implementation of ICH E5

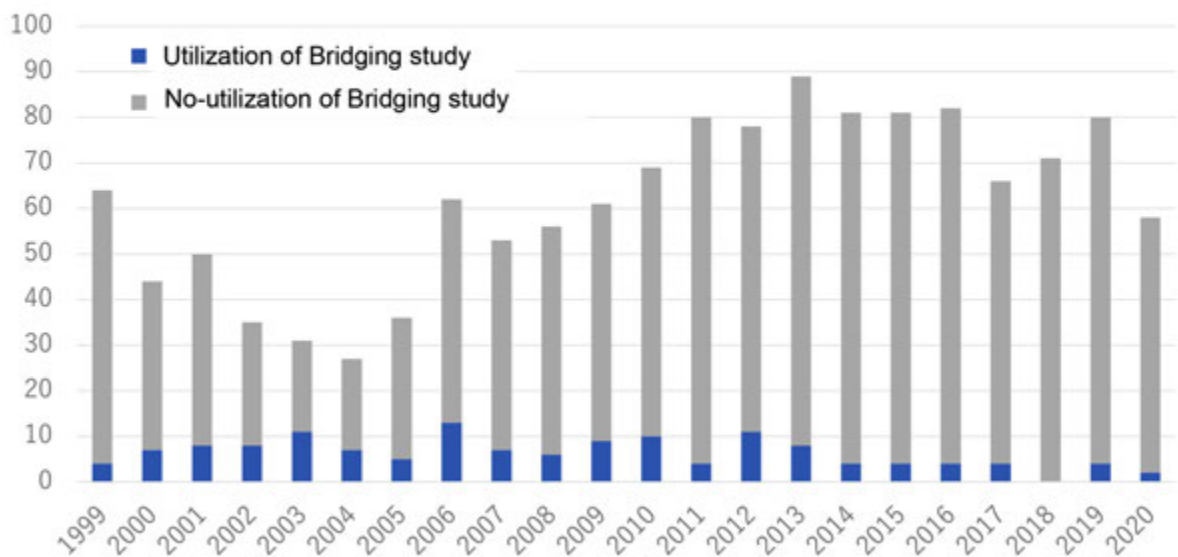
As the objectives of this guidelines, the followings are listed ;

- 1) To describe the characteristics of foreign clinical data that will facilitate their extrapolation to different populations and support their acceptance as a basis for registration of a medicine in a new region.
- 2) To describe regulatory strategies that minimize duplication of clinical data and facilitate acceptance of foreign clinical data in the new region.
- 3) To describe the use of bridging studies, when necessary, to allow extrapolation of foreign clinical data to a new region.
- 4) To describe development strategies capable of characterizing ethnic factor influences on safety, efficacy, dosage and dose regimen.

In fact, the guideline was utilized in lots of regions to catch up

regulatory approval of pharmaceutical products which were have already approved in other regions. In Japan, the guideline was implemented in 1998 and some of products were obtained regulatory approval based on bridging strategy as shown figure 1. This guideline is so helpful to catch up drug lag because complete data package is required to utilize this strategy. It means complete data package in a region is necessary to utilize bridging strategy.

Figure 1 Utilization of Bridging Strategy in Japan



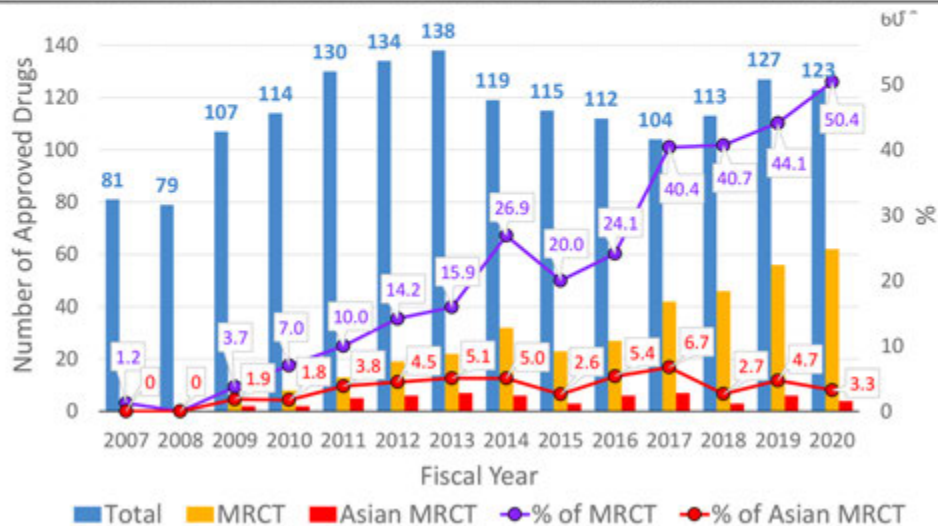
3.Ethnic factors and extrapolation

This guideline brought not only bridging strategy but also concept of ethnic factors and extrapolation. As I wrote previously, drug lag is required to utilize bridging strategy. Recently multi regional clinical trial (MRCT) is getting major in drug development globally. In response to change in the world, ICH developed General Principle for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials, ICH E17 in 2017. This guideline is helpful to

develop new pharmaceutical products. But at the conducting and reviewing MRCT, concept of ethnic factors and extrapolation from a population to another population is so important. To consider them, ICH E5 is so useful. Recently MRCT has been major in Japan as shown figure 2. To review these data, concept of extrapolation and consideration of ethnic factors are so helpful.

Figure 2 Trend of Asian Study

- Regarding several diseases such as liver cancer, gastric cancer and infectious diseases like malaria, medical needs in Asia are higher than that in other regions.
- A question whether Asian MRCTs are conducted sufficiently or not is raised.



4.To promote Asian cooperation

This guideline contributed to catch up drug lad from a country to another country. However, trend of clinical development has been changed from domestic to global development. In past, global development means developments in EU and US. Recently not only US/EU but also lots of countries are involved to MRCT. At such trials, concept of this guideline is still utilized to consider ethnic factors and extrapolation from a population to

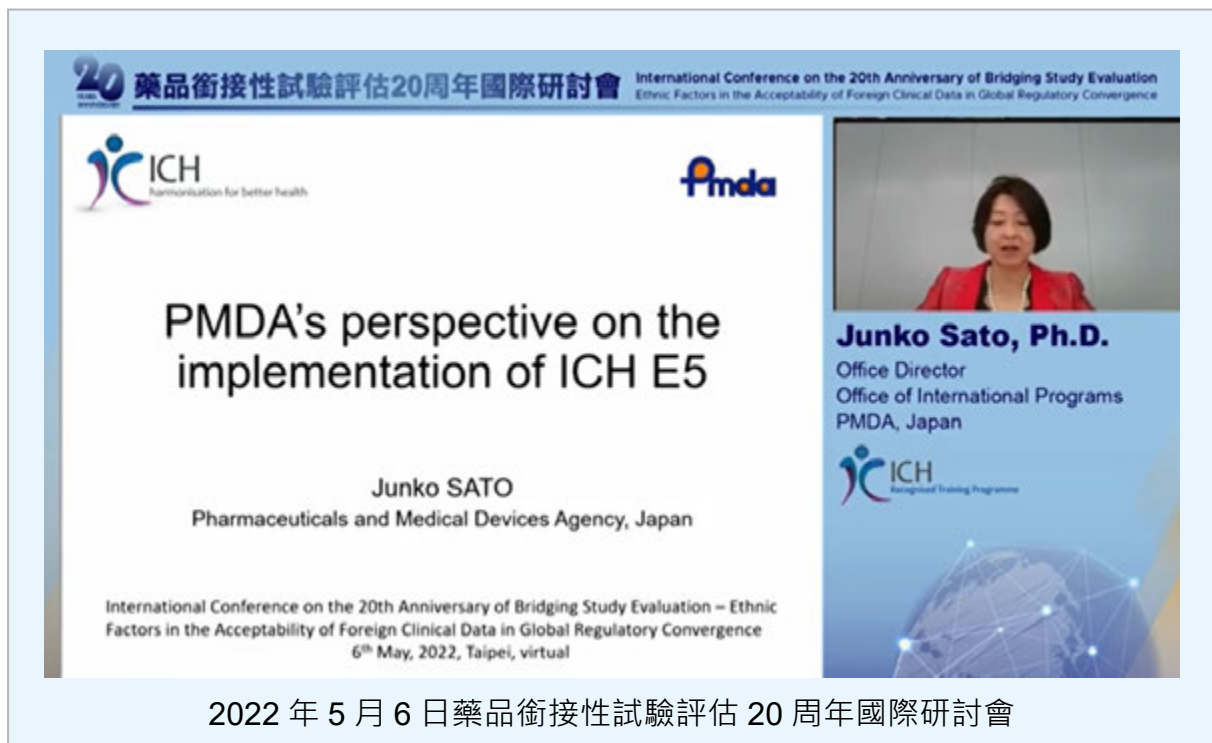
another population. There are lots of difference between EU/US and Asia such as body weights and habits. It means high quality data is available if Asian conduct clinical trials by themselves in Asia. To promote Asian clinical trials, capacity building is necessary in Asia. To share our experiences including success/failures and global standards, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency established Asia Training Center within PMDA by fund of Japanese government in 2016. PMDA believes this activity promotes capacity building in Asia. The center invites regulators from mainly Asia to Japan and provide lectures, group work, mock inspections etc. PMDA expects capacity building in Asia through the center.

5.For patients

ICH E5 brough huge success to make patient access to innovative pharmaceutical products in lots of countries including Japan. Some of concepts of the guideline are often utilized in pharmaceutical world. Also related global guidelines are released after implementation of ICH E5. To make patient access to innovative medical products smoothly, we should utilize existing guidelines and develop new global harmonized guidelines based on global needs. It helps to respond medical needs globally.

◆ References:

- 1.The name had been changed it to the International Council for Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals of Human Use in 2015.



The image is a screenshot of a virtual conference presentation slide. At the top, there is a banner with the text "20 藥品銜接性試驗評估20周年國際研討會" and "International Conference on the 20th Anniversary of Bridging Study Evaluation Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data in Global Regulatory Convergence". Below the banner, the slide features the ICH logo (harmonisation for better health) and the PMDA logo. The main title of the presentation is "PMDA's perspective on the implementation of ICH E5". The speaker is identified as Junko SATO, Office Director of International Programs at PMDA, Japan. The slide also includes the ICH logo and the text "ICH Recognized Training Programme". At the bottom of the slide, it states "International Conference on the 20th Anniversary of Bridging Study Evaluation – Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data in Global Regulatory Convergence 6th May, 2022, Taipei, virtual". On the right side of the slide, there is a video feed of Junko Sato, Ph.D., wearing a red jacket. Below the video feed, her name and title are displayed: "Junko Sato, Ph.D. Office Director Office of International Programs PMDA, Japan".

2022 年 5 月 6 日藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會



Junko Sato

Office Director, Office of International Programs,
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency,
Japan (PMDA), Japan

■ Experience:

Review Director, Office of New Drug, PMDA, Japan

Critical Visibility: The CDE and its Encounter with the Regulatory World

Wen-Hua Kuo

Introduction

As a social researcher who worked on the ICH and East Asia in my early career, I am grateful and honored to be invited to participate in this special collection celebrating the twentieth anniversary of bridging studies, one of Taiwan Center for Drug Evaluation's (CDE) signature policies. By way of summarizing the research I have done on this topic (Kuo 2009, 2010, 2012, and 郭文華 2016, to name a few), in this essay I would like to respond to the CDE official website, which states that its intensive international engagement with the ICH began in 2008 (CDE 2022). From a bureaucratic perspective, this statement is correct; the website lists the ICH assemblies since 2013 and marks the years of the CDE as an observer and formal member. Nonetheless, from an institutional perspective it does not offer much of a sense of how Taiwan made it through to participating in global health via the ICH, that most significant regulatory platform that facilitates the conversations between health authorities and industry at the frontier of global pharmaceuticals.

The goal of this essay, therefore, is to reprise some of the issues, events, and people revolving around the first decade of the Taiwan CDE (1998-2008). As a professional—yet unconventional—governmental organization, the foundation and early development of the CDE earned itself global visibility when encountering the regulatory world. It not only built up an infrastructure capable of providing quality reviews comparable to global benchmark agencies; it also created robust connections with them

as a means of catching up. These efforts, I argue, prepared the institutional momentum needed for the CDE's launch into the ICH among other stages of global health.

Pharmaceutical diplomacy and the ICH

To make the above point more clearly, some background on the trade negotiations between the US, Japan, and Taiwan in the late 1980s and early 1990s has to be introduced—something I would like to call “pharmaceutical diplomacy”. Because of the regulatory incompatibility between the US and Japan, then the world's two largest national markets for pharmaceuticals, Japan was usually accused of creating regulatory hurdles for the US-based pharmaceutical industry. In this context, pharmaceuticals were first put on the table for trade negotiation in the first US-Japan Market-Oriented Sector-Selective (MOSS) talks in 1986, in which an agreement was made regarding the principles of accepting foreign clinical data. While working with Japan on the same topic, the European Union also took the question of acceptability of foreign data to be an issue concerning whether an integral regulatory platform could be formed across member states. In the end, the ICH presented a perfect, scientific solution for both regulators and regulated: no universal standards can be achieved without the other's involvement.

At the same time, Taiwan was facing huge pressure to open up its market. From 1986, PhRMA began to pressure the Taiwanese government through the Special 301 provision of the Omnibus Trade and Competitiveness Act, under which the USTR targeted trading partners of the US for their unsatisfactory protection of US intellectual property. In the following years, an arbitrary bar of clinical trials was established—a requirement of 24-subject trials for bio-equivalence (with half the participants

designated as a control group) in 1989, followed by an even higher one of at least 40 subjects for every product that sought registration beginning in 1993. In hindsight, the ICH could have been a regulatory solution for such commercial-diplomatic dilemmas, but in practice this did not come about until the third ICH conference in 1995.

Bridging as a technical & diplomatic solution

The regulatory and commercial concerns described above dominated the way ethnic differences were discussed at the ICH. Thinking that it was crucial to the acceptability of foreign clinical data, and arguing that a consensus on the issue should be reached on a scientific occasion, Osamu Doi, then the representative from Japan's Ministry of Health and Welfare to the ICH, actively promoted this as a topic to be evaluated at the ICH. Upon his insistence, it was agreed that race would be discussed along with other differences in populations such as age and sex, and an expert working group was thus assigned. Titled “Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data”, this E5 topic took an exceptionally long six years of negotiation (compared to an average one or two years), during which 21 drafts were written (including a mid-term report).

There is no need for an exhaustive review of how differences among populations were dealt with during the negotiations. Briefly, Western nations stressed the fundamental unity of humankind and claimed that further clinical trials should be added only if it could be proved that there were real differences unique to Asians. On the other hand, taking for granted the genetic and cultural distinctness of its population, Japan insisted that no trial should be foregone unless the similarity between the Japanese and other ethnic groups could be proved. Two divergent proposals were submitted.

While its Western counterparts asked for more waivers in late-phase clinical trials, Japan expected a trial system with equal representation of whites, blacks, and Asians (here, Japanese). Neither of these proposals pleased all parties, resulting in a deadlock.

It was Roger L. Williams from the US FDA who saved the discussions by raising the idea of bridging study. Technically, bridging means undertaking extra studies to generate the necessary information for extrapolation of late-phase clinical data to the population of an untested region. In practice, nonetheless, it was a compromise to break the deadlock by leaving parts of the procedure ambiguous and open. From the viewpoints of the European Union and the US, the bridging study was a way of testing whether existing data could be extrapolated to a local region where the product was to be marketed, and was only to be applied if the product was suspected of being ethnically sensitive. From Japan's viewpoint, however, the bridging study was considered a diplomatic result that allowed additional studies to be designed especially for Japan, formatted as full studies but using smaller Japanese samples. Although confusion remained, a guideline was agreed upon in 1997 and implemented a year later.

Ways to be seen

The ambiguity as to how bridging studies should be performed surfaced immediately after the implementation of the E5 guideline. Because the ICH respected local agencies' judgments as to whether a drug may have ethnicity-related effects, Japan was the first state to come under industry scrutiny. Not so surprisingly, Japan's regulatory agency—at the time, the Organization for Pharmaceutical Safety and Research (OPSR)—exercised its authority to ask almost all producers to provide local clinical data for

review and rejected those studies that aimed to generate Japanese clinical data only to complement the application package. By the time the sixth ICH conference was held in 2003, only a handful of cases that claimed to apply the concept of bridging had been accepted.

Meanwhile, Taiwan had made a gradual appearance on the global map of regulatory science. As a non-ICH state, Taiwan would have been unlikely to affect the ICH discussions. However, the E5 guideline provided Taiwan with a concrete platform. In contrast to Japan's hesitant attitude toward the guideline, Taiwan immediately announced that it wanted to be the first non-ICH state in Asia to adopt it, including its more controversial sections, in 1998. In effect, the newly founded CDE took responsibility for the implementation of ICH guidelines and functioned as a liaison for all international affairs relating to regulatory science in pharmaceuticals.

What made Taiwan visible to the ICH was the way the CDE evaluated the differences among populations. While recognizing differences between Asians and other major races, it did not insist that clinical data produced from one population cannot be applied to another even after careful evaluation. The CDE required bridging studies only when the application was considered ethnically sensitive, and welcomed Asian data from outside Taiwan. In addition to a consulting system, the CDE demonstrated its transparency by providing comprehensible flow charts of applications and checklists for required materials. The results speak for the policy. By 2003, local trials had been deemed necessary for bridging studies in only 15 out of 62 applications, and the industry was praising Taiwan for setting out a workable model on bridging.

Regarding this model, it should be made clear that the CDE's critical

visibility was not simply fortuitous. As early as its meaningful attendance of the ICH, in 1995, Heng-Der Chern, later the Deputy Director of the CDE, felt that the E5 could be a regulatory means to “tune” Taiwan into the ICH, and presently he wrote a report for the Department of Health in which he proposed a three-year project to establish a committee to keep track of ICH actions. The opportunity to host a Drug Information Association (DIA) meeting in 1998 granted Taiwan a chance to make itself heard to the regulatory world on its policy of bridging. This policy, as set out in thirty papers on clinical trials in the Asia-Pacific region, half of which were either written by Taiwanese authors or about Taiwan, was included in a special issue of Drug Information Journal (Vol. 32, supplement), guest edited by Chern shortly after the symposium. The network on pharmaceutical regulation and bridging studies under a scheme set up by the Asia-Pacific Economic Cooperation forum (APEC), founded in 2000, was the institutional platform for keeping the CDE visible.

It was within this scenario that Taiwan, using the E5, turned its regulatory crisis into an opportunity. First of all, compared to major markets, Taiwan had been lagging in setting up its own regulations, and it was no hard decision for the Taiwanese government to decide to rid itself of these. Moreover, it could even use the ICH as leverage to raise its own bar to meet global standards. Second, the CDE set a rather long period for regulatory transition. By 2004, a product sponsor was eligible to choose between conducting a 40-subject trial or submitting its package for bridging study evaluation. Third, the CDE hoped to prove its ability to conduct sensible bridging evaluation. Intentionally or not, Taiwan was characterized as an exemplar of non-ICH states, which engineered a win-win situation that enabled industry to make available the latest medicines while protecting the health of its people. Finally, the most valuable achievement Taiwan made

during this regulatory transition was perhaps the establishment of the CDE as a reliable institute. Aiming for the same high standards as the US FDA, its efforts to introduce ICH guidelines made the CDE a unique institution, unlike those in many non-ICH states, and unlike even those of other governmental departments in Taiwan.

To maintain critical visibility, the CDE kept balancing diplomacy and science (biostatistics in particular), exciting its regulatory colleagues with new ideas from the mainstream, namely the FDA's "critical path" and the EU's "Pharmaceutical Evaluation Reports Scheme". When the ICH approached the People's Republic of China and India as emerging markets for pharmaceuticals in 2008, the CDE made its way to the ICH Registers' forum, high and bright.

Concluding Remarks

Policy assessments always deal with the gap between what is ideal and what is real, and bridging studies are no exception. This does not fit well with our imagination of globalization, as John Lim of Singapore's Health Science Authority once suggested:

"If we are global, there will be no need for bridges."

Even so, as a working concept bridging studies has become a permanent part of regulatory reparatoire, just like Taiwan's membership of the ICH. Yet, as a policy researcher on health and society, I am always advised that there are no easy ways for Taiwan, a de facto state that lacks legal recognition as such, to interact with others on international health affairs. The ICH, in this sense, is an unusual example. The early CDE's excellent performance, as witnessed in the regulatory world, deserves more

attention. How it has managed to make its policies visible and referenceable has produced what I have called a “voice on the bridge” (Kuo 2009).

This is perhaps the most important lesson we can learn from the early history of the CDE. The philosopher Isaiah Berlin (2013 [1953]) used the metaphor of the hedgehog and the fox, in which hedgehogs view the world through the lens of a single defining idea while foxes draw on a wide variety of experiences. The early CDE, fortunately, was both erinaceous and vulpine! Holding a belief in science, it raised its regulatory voice and became a game changer in the heterogeneous world of pharmaceuticals, in which regulatory bridges are needed to connect regimes one to the other. As the CDE's official website states, it has been intensively engaged in international participation since its second decade; how it grew with this evolving world, which Korea and the PRC also joined as players, deserves another serious study.



The image shows a presentation slide for the 20th Anniversary of Bridging Study Evaluation conference. The slide features the following content:

- Header:** 20 藥品銜接性試驗評估20周年國際研討會 International Conference on the 20th Anniversary of Bridging Study Evaluation Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data in Global Regulatory Convergence
- Speaker Information:** 郭文華 NYCU 陽明交大
- Topic:** Critical Visibility CDE and Its Encounter with Regulatory World
- Speaker Name and Affiliation:** Wen-Hua Kuo National Yang Ming Chiao Tung University
- Event Details:** International Conference on the 20th Anniversary of Bridging Study Evaluation – Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data in Global Regulatory Convergence NTUH International Convention Center, Room 301, May 6, 2022
- Logos:** ICH Recognized Training Programme and ICH logo.
- Visuals:** A video feed of Dr. Wen-Hua Kuo speaking, and a globe graphic at the bottom right.

2022 年 5 月 6 日藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會

◆ References:

1. Isaiah Berlin, Henry Hardy. *The Hedgehog and the Fox: An Essay on Tolstoy's View of History*, 2nd Ed., Princeton University Press, 2013:1953.
2. Center for Drug Evaluation: International Cooperation (in Chinese). https://www.cde.org.tw/international_cooperation/interParticipation accessed 2022/2/28.
3. Wen-Hua Kuo. *The Voice on the Bridge: Taiwan's Regulatory Engagement with Global Pharmaceuticals*. *East Asian Science, Technology and Society: An International J.* 2009;3:51-72.
4. Kuo Wen-Hua. *Pharmaceutical Regulation as Transnational Vision and Strategy: Japan and Taiwan in the Wake of the ICH*. *Biennial Review of Law, Science and Technology: Science Governance, Freedom of Research, and Pluralist Democracy* 2009:185-232.
5. Kuo, Wen-Hua. *Transforming States in the Era of Global Pharmaceuticals: Visioning Clinical Research in Japan, Taiwan, and Singapore*. *Lively Capital: Biotechnologies, Ethics, and Governance in Global Market*. Duke University Press. 2012:279-305
6. 郭文華 . 医薬品規制の最前線における民族とその表象 . 人種神話を解体する -Invisibility、Knowledge、Hybridity. 東京：東京大学出版会 2016:243-272.



郭文華

國立陽明大學科技與社會研究所教授

■ 經歷

東京大學藥學系研究科訪問研究

總合研究大學院大學葉山高等研究中心訪問研究

早稻田大學人間科學學術院訪問研究

國立東京大學先端科學技術研究中心訪問研究

臺灣銜接性試驗評估分析探討

許弼凱、陳玲貴

簡介

西元 1983 年 7 月 7 日衛生署發布的「七七公告」開啟我國臨床試驗新紀元，國際藥廠須在國內進行 40 人例臨床試驗，完成的試驗報告應併入新藥查驗登記資料送審，核准上市後可取得行政保護與優惠措施，此技術門檻亦規範第二家廠商在首家行政保護期間須執行試驗的人數和試驗規模。然，從臨床與統計的觀點，40 人所提供的數據，難以證實該新藥在國人的安全與療效，且常為重複國外已執行過的臨床試驗。為執行有意義的臨床試驗，避免新藥研發資源浪費，主管機關引用國際醫藥法規協和會 ICH E5 (Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data) 指引，評估族群因素對藥品作用影響，於 2000 年 12 月 12 日發布「雙十二公告」，以銜接性試驗取代七七公告試驗，隨後頒布「銜接性試驗基準」，規定廠商須檢附藥品完整的臨床試驗數據 (Complete Clinical Data Package, CCDP)，從中篩選亞洲人種相關資料，包括藥動學、藥效學、劑量 - 反應、療效及安全性資料並進行東西方族群比較。法規單位對藥品之族群敏感性因素評估，著重內因性 (intrinsic：如遺傳、生理及病理…) 和外因性 (extrinsic：文化、環境，醫療行為…) 差異對治療效果的影響。倘藥品具族群敏感性，對臨床療效與安全性有顯著影響，國外執行的臨床試驗數據無法外推我國族群，當銜接性試驗無法免除時，則必須進行銜接性試驗。

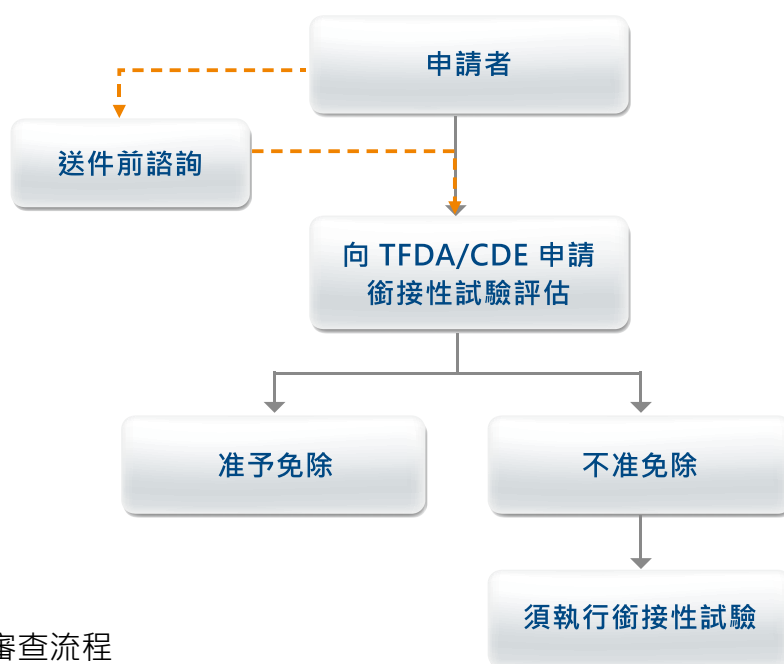
為避免因執行銜接性試驗而延宕新藥上市時程，跨區域臨床試驗 (Multi-Regional Clinical Trials, MRCT) 因此興起。2017 年 ICH E17 (General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials) 指引提倡在藥品的研發策略上，透過跨區域臨床試驗所得到的數據，得以被多個法

規單位接受作為支持上市許可之主要證據來源，以增進藥品研發效率，快速提供全球病人使用。我國為促進國際藥廠將臺灣納入跨區域臨床試驗，提供精進流程與鼓勵措施，包含多國多中心之臨床試驗審查天數縮短至 15 天、符合小兒或少數嚴重疾病認定之銜接性試驗評估可合併於查驗登記案內審查等。最後期盼藥品在全球進行開發，臺灣可同步參與探索性臨床試驗和確認性跨區域性臨床試驗，成為區域的領頭羊。

銜接性試驗評估審查流程

廠商於銜接性試驗評估 (Bridging Study Evaluation, BSE) 送件前，如針對送審資料或研發策略上有任何疑問或議題，建議可先向財團法人醫藥品查驗中心申請銜接性試驗策略諮詢，以釐清潛在資料缺失或修改研發策略；而正式送件時應依「銜接性試驗基準」及查檢表備齊文件並繳納規費^[1]，衛生福利部食品藥物管理署於 90 個日曆天內完成審查^[2]。

銜接性試驗評估係探討藥品之療效、安全性及藥動/藥效是否具族群差異 (含內因性及外因性)，以了解國外臨床試驗數據是否能外推至我國族群，並作為藥品查驗登記之依據。倘經評估後不具族群差異，則可免除銜接性試驗；反之，則須執行銜接性試驗。

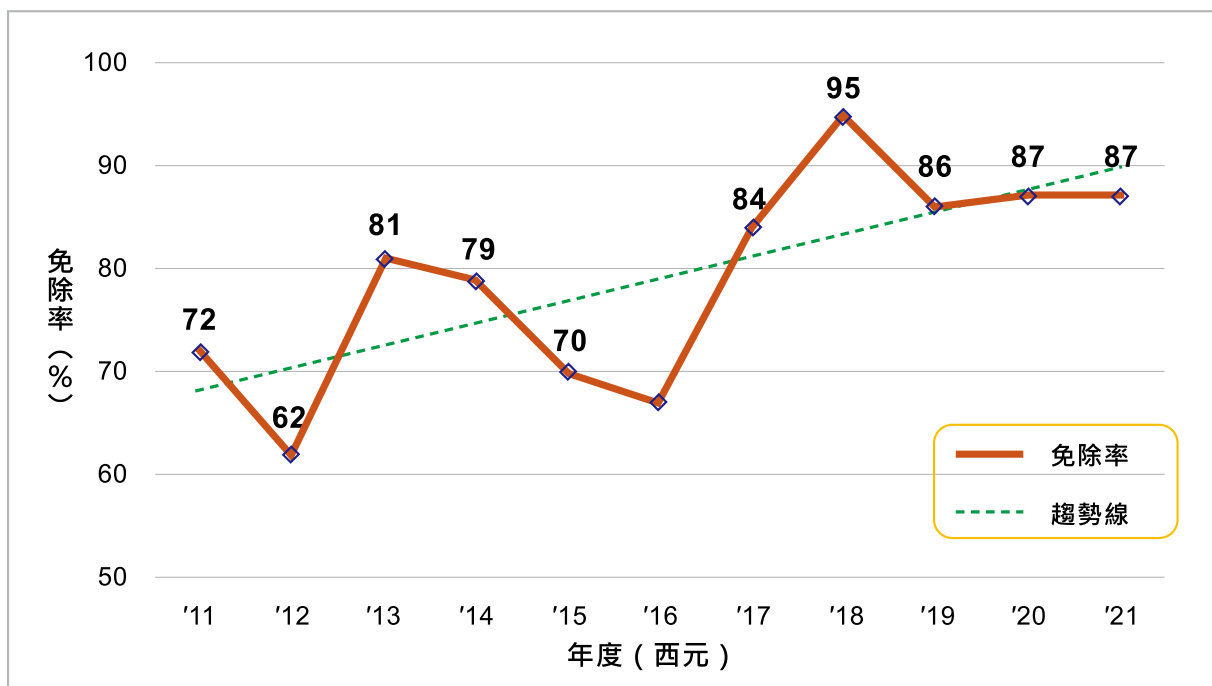


圖一、銜接性試驗評估審查流程

銜接性試驗評估免除率分析

自 2001~2021 年止，累計完成 BSE 審查 928 件，其中 638 件准予免除，整體免除率為 69%；其中，國產藥品與輸入藥品分別為 58% 和 70%。

2001~2010 年，平均免除率約 60%，2011~2016 年平均免除率約 70%，2017~2021 年平均免除率高達約 90%(如圖二)，意謂近年來獲准免除銜接性試驗的 BSE 申請案中，其銜接性數據多具備東亞族群受試者的臨床或藥動資料，證明族群因素包含內因性與外因性均不具差異，或是經評估後，認定具有族群差異，惟所提供的資料相當充分，足以決定國人的用法用量，則亦可免除銜接性試驗。另彙整不准免除銜接性試驗之常見缺失如表一。



圖二、西元 2011-2021 年各年度 BSE 免除率

表一、無法免除銜接性試驗之常見缺失

臨 床	藥 動
<ol style="list-style-type: none"> 1. 東亞族群人數不足，或東亞族群療效及安全性資料不足，無法評估族群差異 2. CCDP 無法支持宣稱之適應症 3. 致病機轉或流行病學資料東西方人不同 4. 高頻率不良事件發生比例東西方人不同 5. 長期使用的有效性及安全性資料不足 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 亞洲藥動 / 藥效資料不足 2. 無法評估東西方族群藥動差異 3. 藥動資料顯示東西方族群具種族差異性 4. 呈現非線性藥動學或療效劑量範圍狹窄 5. 低生體可用率及高個體差異 6. 藥品交互作用不明 7. 藥品代謝與排除方式不明

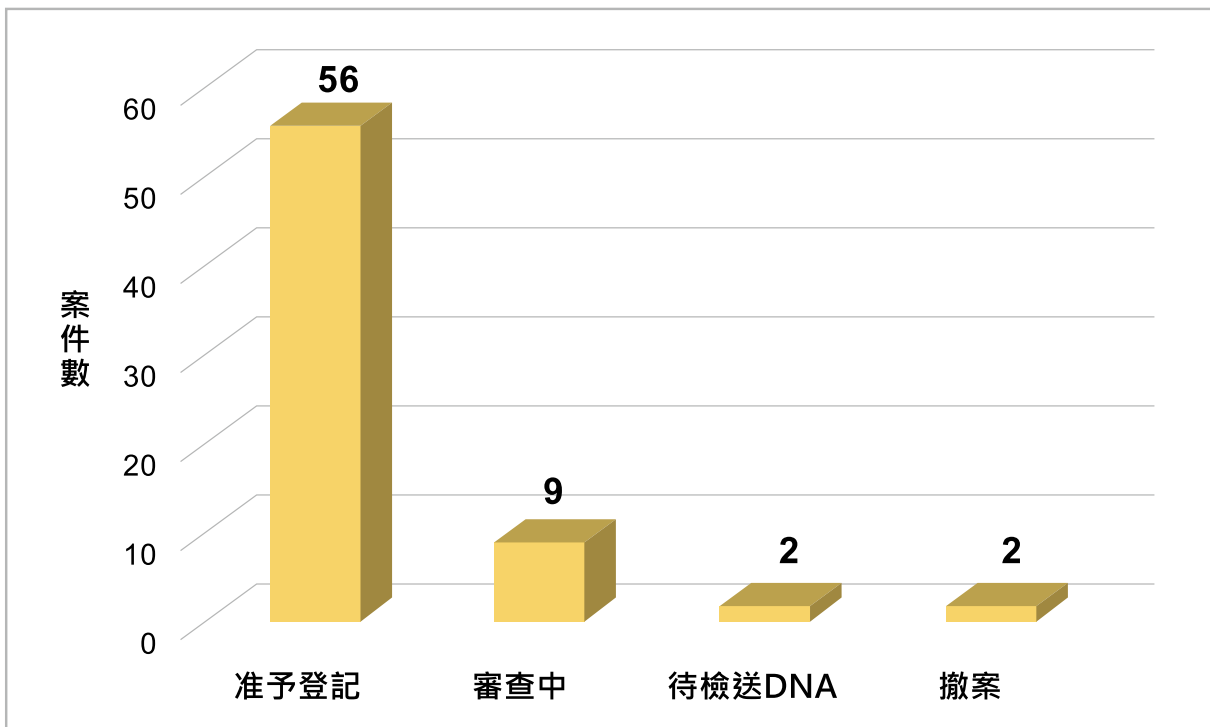
銜接性試驗評估結果與有含臺灣人數據之關聯性

依 2021 年 9 月修訂之藥品查驗登記審查準則第 22-1 條，廠商申請銜接性試驗評估，須檢附藥品完整的臨床試驗數據，且宜含「東亞」人種資料，並進行比較。剖析 2018 至 2021 年 BSE 案件共 136 件，送審之 CCDP 資料含臺灣人數據為 69 件，免除率為 97%；不含臺灣人數據為 67 件，免除率為 87%(如表二)。

追蹤 69 件新藥查驗登記審查結果，完成審查 56 件中 (如圖三)，皆成功取得藥證；另有 2 件撤案，1 件為藥品具心血管安全性風險；另 1 件藥品在東西方族群之安全性及療效具有差異。顯示有臺灣受試者的臨床試驗數據，對於後續銜接性試驗評估及新藥查驗登記核准均有相當助益。

表二、CCDP 含臺灣人數據之 BSE 免除率 (西元 2018~2021 年)

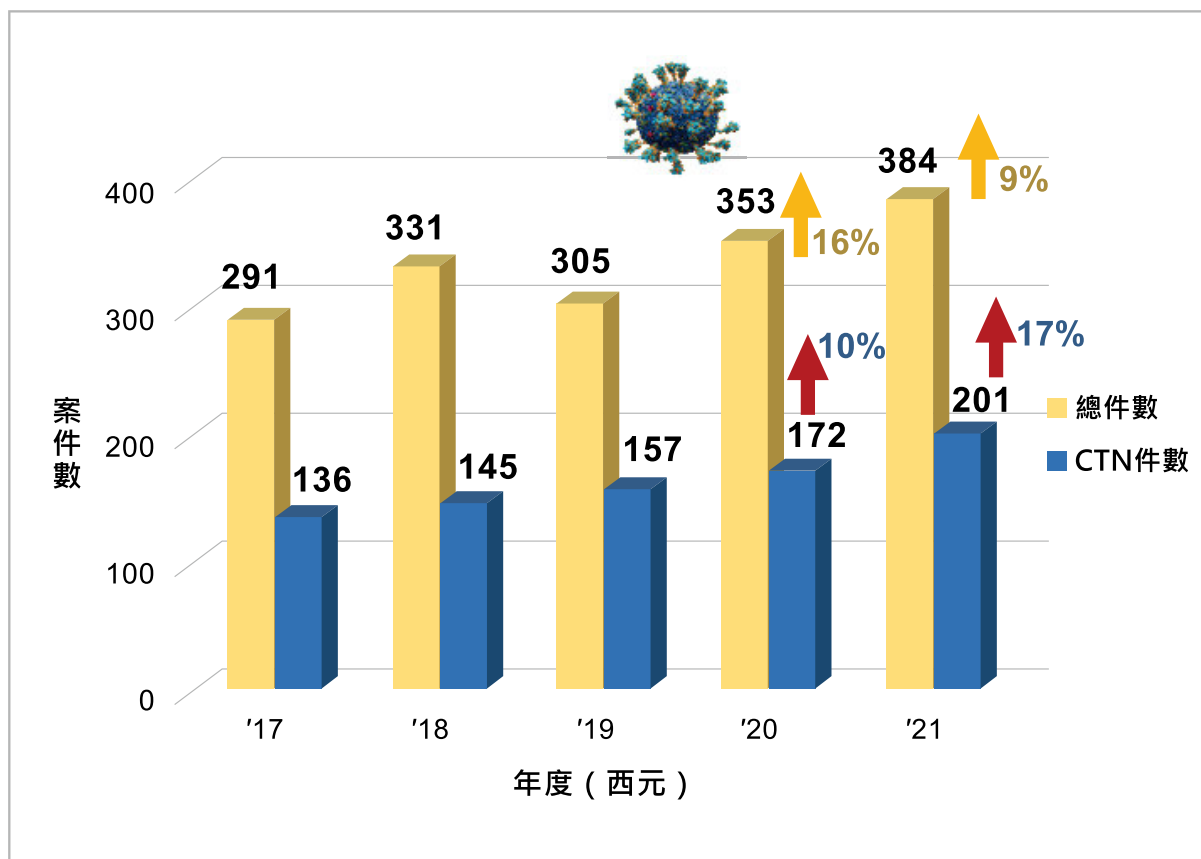
族群類別	總件數	免除件數	免除率
亞洲人族群 (不含臺灣人)	67	58	87%
亞洲人族群 (臺灣人)	69	67	97%



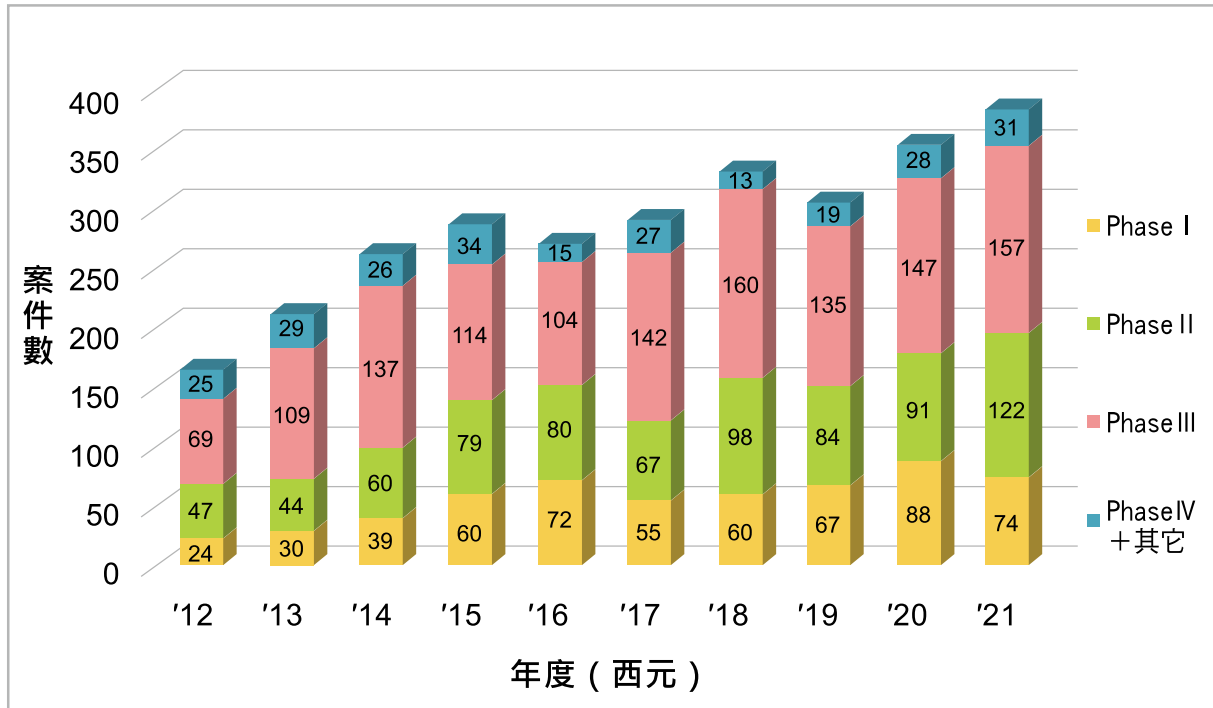
圖三、BSE 含臺灣人數據之 NDA 審查結果 (統計截至 2022 年 4 月)

疫情下我國臨床試驗逆勢成長

上述表二廠商提交 CCDP 之亞洲族群資料，其中含有臺灣人數據約 5 成 (69/136)，顯示國際藥廠逐漸將臺灣納入藥品早期開發計劃。同期間國內臨床試驗數量 (如圖四)，不論是臨床試驗總件數及多國多中心臨床試驗 (CTN) 件數皆逐年增加。甚至在 2019 年末全球面臨 COVID-19 疫情爆發，臺灣在 2020 與 2021 年之臨床試驗總件數及 CTN 件數皆能逆勢成長，年增率約大於 10%，累計成長率約 25~27%；另分析近 10 年 Phase I/II/III/IV 各試驗期程的數量，呈現遞增趨勢 (如圖五)。顯見臺灣能吸引國際藥廠來臺執行 MRCT，具臨床試驗競爭力與優勢。



圖四、2017 至 2021 年臨床試驗總件數及 CTN 件數



圖五、2012 至 2021 年臨床試驗期別件數

未來展望

政府為建構與國際協和之藥品臨床試驗法規環境，不斷致力於強化藥政管理與藥品審查效率提升，並隨著國際法規潮流變遷革新相關法規制度，大幅提升我國臨床試驗的軟硬體實力，如 CTN 簡審機制實施、新藥查驗登記審查精進措施、聯合倫理審查機制 CIRB 設立、臨床試驗中心 GCP 國際認證、臺灣臨床試驗資訊平臺建置、卓越臨床試驗中心成立、臺灣特定疾病臨床試驗合作聯盟 (TCTC) 等，皆有助於臺灣成為亞洲地區具競爭力之臨床試驗中心。

2017 年 ICH E17 指引的公告，鼓勵國際藥廠執行跨區域臨床試驗，並將種族因素納入新藥研發重要策略考量。觀察近年上市之 Imfinzi、Rinvoq、

Smyraf、Calquence、Rybrevant、Enhertu、Shingrix、Rukobia、Rybelsus 等新藥，皆於藥品研發階段納入臺灣，而所獲得的國人臨床試驗數據，將有利於銜接性試驗評估，同時也為新藥申請藥品上市許可奠定基礎。

臺灣已有新藥如 Giotrif、Onivyde 領先歐美先進國家上市，以及國產新藥如 Taigexyn、Nephoxil、Besremi、Axumin 於全球首發核准上市案例，在審查標準與品質和歐美先進國家不分軒輊，且具備獨立法規專業審查能力，累積豐富審查能量。期許業界與法規單位共同努力，持續精進藥品臨床試驗法規環境，源源不絕吸引跨國性大藥廠來臺執行臨床試驗，使臺灣成為全球藥品研發重鎮與藥品審查同業標竿。



◆ 參考資料：

1. 西藥查驗登記審查費收費標準。
2. 衛生福利部食品藥物管理署人民申請案件處理期限表。



許弼凱

醫藥品查驗中心專案管理組專案經理

■ 經歷

台田藥品股份有限公司法規專員

醫藥品查驗中心專案管理組專案經理

衛生福利部食品藥物管理署藥品組研發替代役



陳玲貴

醫藥品查驗中心專案管理組組長

■ 經歷

醫藥品查驗中心諮詢輔導中心小組長

醫藥品查驗中心專案管理組資深專案經理

醫藥品查驗中心專案管理組專案經理



楊己任

財醫藥品查驗中心專案管理組專案經理

■ 經歷

中央研究院細胞與個體生物學研究所研究助理

銜接性試驗評估之藥動審查考量及案例分享

王藝琳

根據國內查驗登記審查準則第 22-1 條^[1] 規定，新成分新藥在我國上市前必須接受銜接性試驗評估 (Bridging Study Evaluation，以下簡稱 BSE)。許多新藥長期在國外開發，或於國外族群進行臨床試驗，皆需透過 BSE 來評估國外臨床試驗數據是否能外推至本國相關族群，確認國人的用法用量、療效、安全性及上市後要求等，以確保國人的用藥安全。

我國參考國際法規協和會 (ICH) E5 指引^[2]，於 2002 年 5 月公布「銜接性試驗基準 – 接受國外臨床資料之族群因素考量」^[3]。迄今，財團法人醫藥品查驗中心 (以下簡稱 CDE) 執行 BSE 申請案之審查已有 20 多年經驗，筆者希望從藥物動力 (以下簡稱藥動) 學及藥效學的角度，和大家分享 BSE 審查重點及成果。

一、BSE 應送件內容

藥品查驗登記審查準則第 22-1 條^[1] 要求：「申請銜接性試驗評估，應填具銜接性試驗評估查檢表，並附藥品之完整臨床試驗數據資料 (complete clinical data package)，且宜含東亞人種資料」。依據 BSE 查檢表^[3]，簡單將送審文件區分成五項：藥品於各國之臨床試驗現況、完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package，以下簡稱 CCDP)、銜接性數據資料 (Bridging Data Package，以下簡稱 BDP)、自我評估及上市後安全性資料。應檢附內容請參考表一。

表一、BSE 建議檢附之內容

項 目	內 容
藥品於各國之 臨床試驗現況	<ul style="list-style-type: none"> ● 產品於全球及臺灣之研發策略 ● 產品於十大醫藥先進國及鄰近亞洲國家之核准情況 ● 提供所有臨床試驗之列表，包含預計執行、執行中及已完成之臨床試驗，有助於審查單位挑選合適的銜接性數據及後續 BSE 決議。
完整臨床試 驗數據資料 (CCDP)	<ul style="list-style-type: none"> ● 預計於我國申請的用法用量、適應症 ● 通用技術文件模組 2 (Module 2)，及通用技術文件模組 5 (Module 5) ● 銜接性數據，即東亞族群之藥動及 / 或藥效資料。銜接性數據係經過挑選且擷取自通用技術文件模組 5 (Module 5)，因此所有數據皆應檢附完整臨床試驗報告，以支持數據之可信度。
銜接性數據 資料 (BDP)	<ul style="list-style-type: none"> ● 東亞與非東亞族群之藥動 (及 / 或藥效) 比較及臨床比較性資料
自我評估	<ul style="list-style-type: none"> ● 12 項問題導向之自我評估，應提供參考之臨床試驗依據或文獻資料。
上市後 安全性資料	<ul style="list-style-type: none"> ● 若已在其他國家上市，應檢附相關資料。

針對東亞與非東亞族群之藥動 (及 / 或藥效) 比較性資料，東亞族群建議以東亞國家受試者人數加總之群體為代表，或是依東亞國家分類同時比較，例如臺灣、日本或韓國群體。非東亞族群建議以非東亞國家受試者人數加總之群體為代表、高加索族群或是試驗總群體。若試驗數據來自病人族群，納入比較的族群應足以代表第三期樞紐試驗的病人族群。

為何東亞族群可代表我國族群呢？若以單核苷酸多形性 (single-nucleotide polymorphism) 評估亞洲族群之基因多樣性，文獻^[4]顯示中國、韓國與日本地區的人民在基原分布上較相近，因此認為中國、韓國及日本等東亞國家人民得以代表我國族群。印度、斯里蘭卡及中東地區的人民基原分布距離東亞國家人民較遠，又許多藥品開發案常於印度開設臨床試驗場所。因此，過往審查經驗常要求東亞銜接性數據應剔除印度族群。

二、藥動 / 藥效審查考量

藥品應在臨床試驗開發初期即納入東亞族群，才有足夠的資料執行東亞與非東亞族群之藥動比較或藥效比較。初期開發過程中即懷疑有種族差異性的藥品，應在東亞族群執行多個劑量組，且不同劑量組皆設計藥動 / 藥效評估，以利進行族群間之藥動比較及劑量 - 反應相關性評估。若比較東亞與非東亞族群之劑量 - 反應曲線，具種族差異性的藥品可能會觀察到東亞族群曲線移動的現象。

第二、三期臨床試驗的藥動採樣時間點通常較稀疏，但可以透過群體藥物動力學分析 (Population Pharmacokinetic Analysis，以下簡稱 popPK) 量化「族群因素」對群體藥動學和藥效學的影響。送件資料常以藥動參數清除率和虛擬分佈體積為量化指標，但須注意東亞族群在 popPK 母群體的占比，

若東亞族群人數過低，popPK 判讀的意義有限。若東亞族群占比超過一定比例 (如大於 10% 以上)，評估結果較有意義且可信度較高，也能進一步模擬藥動數據。利用模擬藥動數據進行族群間藥動比較亦可作為 BDP 舉證資料之一。

若申請藥品為生物製劑，需額外比較東亞與非東亞族群之抗藥抗體 (anti-drug antibody) 發生率，並評估其對藥動、療效及安全性的影響。經聚乙二醇 (PEG) 修飾的藥物還需額外比較東亞與非東亞族群之抗 PEG 抗體 (anti-PEG antibody) 發生率。

除了 popPK 評估，經密集採樣所獲得的藥動、藥效數據觀察值可進行「跨試驗比較」或「試驗內比較」。「跨試驗比較」係指以試驗為組別，同時比較不同臨床試驗的數據，得以描述性統計分析，但應選擇試驗設計相近、受試者背景相近，且使用相同的劑型，以降低數據變異性。「試驗內比較」是指在單一試驗同時納入東亞及非東亞族群，以 head-to-head 的方式比較其藥動及藥效數據，常見於東亞國家執行的國內臨床試驗，或多國多中心臨床試驗。

開發者在布局東亞藥動試驗時應考慮：

- (1) 東亞族群的代表性及人數；
- (2) 從目標病患獲得的數據比健康人數據重要；
- (3) 臨床劑量多次給藥的藥品，重複投藥獲得的數據比單次投藥數據重要；
- (4) 東亞藥動數據應涵蓋最大臨床治療劑量；
- (5) 所有銜接性數據應有完整臨床試驗報告佐證。

從藥動學的觀點，以下藥物特性較容易具族群敏感性^[2]：

- 在臨床治療劑量下，藥品有效成分是否顯示具非線性藥動學性質者？

- 藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性與藥效學相關曲線是否成驟升趨勢者？
- 藥品之療效範圍是否狹窄？
- 是否為高度代謝藥品，特別是經單一代謝途徑，因而導致藥品交互作用可能性增加者？
- 藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？
- 是否為前趨藥品方式給藥，而該藥品會經具族群差異性質之酵素轉換者？
- 藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異者？
- 藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收者？

針對第 8 點，「藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收者」，可能被質疑：若藥品在臨床上需要與食物併服，但各區域的飲食習慣不同造成食物效應 (food effect) 不同，要如何將國外臨床數據外推至我國族群？然自從美國食品藥物管理局 (以下簡稱 FDA) 發布食物效應指引^[5]，國際上對於食物效應試驗中的熱量、蛋白質、脂肪和碳水化合物等，已標準化且取得共識，仿單亦有明確的服藥建議，因此不同飲食習慣已非評估 BSE 的難題。

關於第 5 點，「藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？」，有賴於醫藥技術發展，目前在臨床上，已可在治療前針對基因多型性給予合適的治療方式。參考美國 FDA 發表的文獻^[6]，如表二所示。針對 2014-2019 年期間核准之新成分新藥，美國 FDA 統整各藥品對緩慢代謝者的仿單建議，及其藥物代謝酵素在東西方族群之緩慢代謝者比例。以 CYP2C19 為例，CYP2C19 已知具基因多型性且有顯著的種群差異性，亞洲族群出現緩慢代謝者的頻率約 8-20%，明顯高於白人及黑人族群的 3-5%。Brivaracetam 和 filbanserin 主經 CYP2C19 代謝，且 CYP2C19 緩慢

代謝者有明顯的療效或安全性差異，因此仿單建議須調降劑量或加強監測。雖然基因多型性不一定會反應在臨床上，但個體間的療效或安全性差異可能來自不同的代謝速率。藉由檢測試劑篩選出緩慢代謝者，給予合適的投藥劑量與仿單建議，是解決族群間基因多型性的方法之一。

Pharmacogene	Frequency in Population for PMs (%)			Drug		
	Whites	Blacks	Asians	Name	Genotype/Allele/ Phenotype Referenced	Recommendations in Labeling
CYP2D6	7-10	3-8	<2	Aripiprazole	PMs	Dose adjustments in known PMs
				lauroxil		
				Brexpiprazole	PMs	Dose adjustments in known PMs
				Deutetrabenazine	PMs	Dose adjustments in PMs
				Eliglustat	PMs, UMs	Dose adjustments in PMs and Limitations of Use in UMs
				Lofexidine	PMs	Monitor PMs for adverse events
CYP2C9	2.5	0.5	0.6-3.7	Pitolisant	PMs	Dose adjustments in known PMs
				Valbenazine ^a	PMs	Dose adjustments in known PMs
				Erdafitinib	*3	Increased monitoring for adverse events in known or suspected *3/*3
				Lesinurad	PMs	PMs use with caution
				Siponimod ^a	*1, *2, *3	Contraindicated in CYP2C9*3/*3; Specific dosage recommendations for *1/*1, *1/*2, or *2/*2 and *1/*3 or *2/*3 genotypes
CYP2C19	3-5	3-5	8-20	Brivaracetam	PMs	PMs may require dose reduction
				Flibanserin	PMs	PMs require increased monitoring
NAT2	40-60	40-60	10-30	Amifampridine	PMs (slow acetylators)	Dose adjustments and monitoring in known PMs
UGT1A1	10	20	2	Belinostat ^a	*28	Dose adjustments in known UGT1A1*28/*28

CYP, cytochrome P450; FDA, Food and Drug Administration; NAT2, N-acetyltransferase 2; PMs, poor metabolizers; UGT1A1, UDP-glucuronosyltransferase; UMs, ultrarapid metabolizers.

Pharmacogenes that are known to have frequency differences across global populations in germline polymorphisms (eg, interleukin 28 [IL28] rs12979860, glucose-6-phosphate dehydrogenase [G6PD], human leukocyte antigen [HLA]) or tumoral mutations (eg, epidermal growth factor receptor [EGFR]) were not included in this analysis.

^a Postmarketing studied related to pharmacogenetics established; PMs, UMs.

表二、2014 至 2019 美國 FDA 核准之新成分新藥其藥物遺傳資訊及仿單建議^[6]

哪一類藥物較容易在藥動表現上出現種族差異呢？經文獻^[6]及 CDE 內部 BSE 資料庫統整，在藥動具明顯種族差異的藥物類別依序是抗病毒藥、蛋白激酶抑制劑和脂質改善藥物（如表三）。

表三、在藥動表現上具族群敏感性之藥物列表及其藥理分類^[7]、
代謝酵素與藥物為哪些轉運蛋白之受質

藥物成分	藥理分類 ^[7]	代謝酵素	藥物為轉運蛋白受質
Voxilaprevir	Direct Acting Antivirals	CYP3A4, 1A2, 2C8	OATP1B1, OATP1B3, P-gp, and BCRP
Baloxavir Marboxil	Direct Acting Antivirals	CYP3A5, UGT1A3	P-gp
Glecaprevir	Direct Acting Antivirals	CYP3A	OATP1B1, OATP1B3, P-gp, and BCRP
Grazoprevir	Direct Acting Antivirals	CYP3A	OATP1B1/3, P-gp
Simeprevir	Direct Acting Antivirals	CYP3A4	OATP1B1/1B3/2B1, P-gp, MRP2 and BCRP
Asunaprevir	Direct Acting Antivirals	CYP3A4, 3A5	OATP1B1, OATP2B1
Vandetanib	Protein Kinase Inhibitors	CYP3A4, FMO1	OCT2 modulator
Acalabrutinib	Protein Kinase Inhibitors	CYP3A4	n/a
Rosuvastatin	Lipid Modifying Agents	CYP2C9>> 2C19, 3A4, 2D6	OATP1B1, BCRP
Alirocumab	Lipid Modifying Agents	Catabolism	n/a
Peficitinib	Immunosuppressants	SULT2A1, NNMT	P-gp
Netupitant	Antiemetics And Antinauseants	CYP3A4, 2C9, 2D6	n/a
Bilastine	Antihistamines for Systemic Use	Low metabolism via liver	OATP1A2, P-gp
Cinacalcet	Calcium Homeostasis	CYP3A4, 2D6, 1A2	n/a
Prasugrel	Antithrombotic Agents	CYP3A4, 2B6, 2C9, 2C19	n/a
Olodaterol	Drugs for Obstructive Airway Diseases	CYP2C9, 2C9, 3A4, UGT1A1, 1A9, 2B7	P-gp

其中，rosuvastatin 是相當經典的案例，在東西方國家核准劑量及吸收程度上有明顯差異。當投與單劑量 40 mg rosuvastatin，華人之 AUC 及 C_{max} 是白人族群的兩倍^[8]。已有文獻指出亞洲人攜帶 SLCO1B1 c.521T<C 與 ABCG2 c.421C>2 等位基因的頻率較高加索人高，連帶降低 OATP1B1 及 BCRP 的功能^[9]。OATP1B1 屬一種溶質載體轉運蛋白 (solute carrier transporters)，其作用為攝入轉運蛋白 (influx transporter)，主導將血流中的 rosuvastatin 帶入肝細胞；而 BCRP 屬一種 ABC 轉運蛋白 (ATP-binding cassette transporters)，為幫浦外排轉運蛋白 (efflux transporter)，在肝臟細胞主導將肝細胞內的 rosuvastatin 帶入膽小管。當 OATP1B1 與 BCRP 功能降低，一來一往造成血流中的 rosuvastatin 含量增加，因此造成 rosuvastatin 在華人族群的全身循環系統的血中濃度較高。

類似 rosuvastatin 的情況在抗病毒藥物也能觀察到。表三所列之抗病毒藥物核准適應症多為慢性 C 型肝炎，多數主要經由 CYP450 代謝，且為 OATP1B1 及 BCRP 受質，且這些藥物大多集中分布於肝臟。文獻已證實相較於高加索族群，華人族群肝臟 CYP3A4 含量 (每毫克蛋白質) 較低，肝臟體積約小 30%^[10]；又日本族群 OATP1B1 肝攝入能力僅高加索族群之 0.584 倍^[9]，因此華人族群在主經肝臟代謝且同時為 OATP1B1 及 BCRP 受質的藥物上，較容易因內在因素限制而有明顯的種族差異。人體藥動試驗以全身循環系統之血液採樣為主，但多數抗病毒藥物分佈於肝臟的比例明顯高於血液，血中濃度不一定能反應肝臟真實狀況。又 C 型肝炎在亞洲族群的發生率較高，相信此類抗病毒藥物在亞洲族群值得更多的討論及研究。

三、案例分享

以 Caprelsa[®] (vandetanib) 之 BSE 審查為例，vandetanib 係一種酪胺酸激酶抑制劑，適用於治療無法進行手術切除的局部侵犯或轉移性甲狀腺髓質癌。在歐洲、美國、日本及本國皆核准相同的用法用量：每天一次 300 毫克，可與食物或不與食物併服。檢視 Caprelsa[®] 公開審查資料^[11]，癌症病人的跨試驗藥動比較及目標病人之 popPK 數據皆可作為銜接性數據。表四為跨試驗比較癌症病人 vandetanib 單劑量之藥動比較，以配方劑型相同之前提下可將表三分為兩大組觀察：Study 50 與 Study 4 皆為癌症病人且使用預計上市劑型，最高血中濃度 (C_{max}) 與暴露量 (AUC) 顯示華人族群的吸收程度較高加索族群高；Study 1 與 Study 43 皆使用 Phase I 劑型，也得到類似的比較結果。多劑量藥動比較 (表五) 顯示經多次投與臨床治療劑量 300 mg QD 後，東亞族群之 C_{max} 約 2000 ng/mL，相當於高加索族群 C_{max} 的兩倍。東亞族群之 AUC 亦為高加索族群 AUC 的兩倍。

表四、來自不同試驗之 300 mg vandetanib 單劑量藥動參數^[11]

	Study 1	Study 43	Study 4	Study 50
Study	Dose rising	Dose rising	Dose rising	PK/PD for permeability
Subjects	Malignant tumors	Malignant tumors	Malignant tumors	Colorectal cancer and liver metastases
Race	Caucasian 85.7% Black 6.5% Asian 2.6% Other 5.2%	Japanese	Chinese	Caucasian
Formulation	Phase I formulation	Phase I formulation	Commercial (100 mg X 3)	Commercial (300 mg x 1)
Sampling	dense	dense	dense	dense
Food intake	fast from midnight	feed (before breakfast)	no restriction	not shown
N	6-8	5-6	12	12
T_{max} (Median, (range)), h	7.5 (4-24)	5 (4-6)	8 (2-10)	4 (4 - 24)
C_{max} (Gmean) ng/mL (CV%)	213 (40.4)	392 (50.5)	330 (70.0)	269 (53.7)
$T_{1/2}$	109 ± 29.8 h	90.2 ± 13.7 h	—	—
AUC, ng-h/mL (CV%)	13929 ^a (98.84)	29400 ^b (40.1)	—	—
AUC _{0-24h} , ng-h/mL (CV%)	3019 (43.6)	5580 (44.4)	5643 (58.8)	4913 (55.5)

^a 50% of AUC was extrapolated; ^b 40% of AUC was extrapolated;

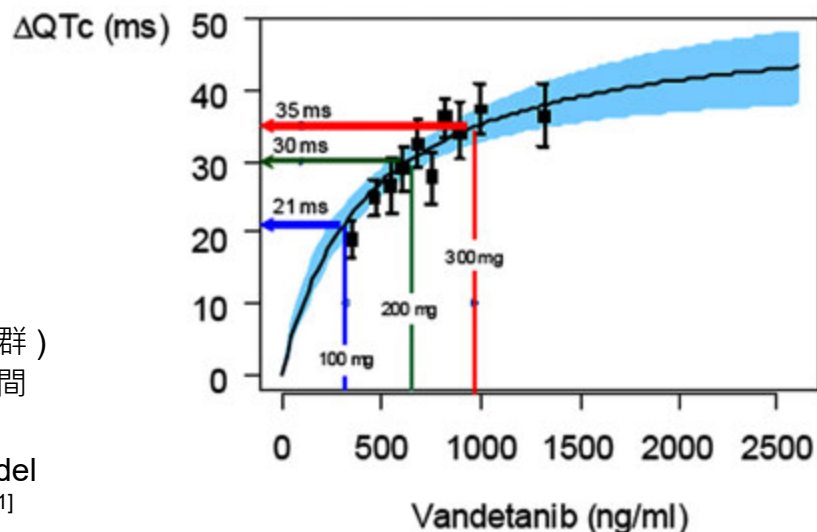
—: values are not reported

表五、來自不同試驗之 300 mg vandetanib 多劑量藥動參數^[11]

	Study 1	Study 43	Study 4	Study 50
Race	Caucasian 85.7% Black 6.5% Asian 2.6% Other 5.2%	Japanese	Chinese	Caucasian
N	9-10 (Day 29)	3 (Day 29)	7 (Day 43)	7 (Day 56)
T _{max} (Median, range), h	5 (0-24)	6	4 (0-24)	4 (4 - 24)
C _{max} (Gmean), ng/mL (CV%)	919.8 (60.70)	1580 (19.1)	2024 (39.1)	853 (38.5)
T _{1/2} , day	—	—	7.6 ± 1.76 ^a	—
AUC _{0-24h} , ng·h/mL (CV%)	17926 (58.35)	29900 (15.4)	38611 (38.4)	18260 (41.4)
Accumulation	5 (3-10)	5.3 (4.1-6.5)	8.1	4.5 (3.2-8.4)

^a data from population PK analysis; —: values are not reported

經臨床試驗證實 Caprelsa[®] 會延長 QT 間隔且具濃度相關性。圖一為高加索族群投與 Caprelsa[®] 300 mg 之 vandetanib 血中濃度與安全性 (QT 間隔變化值) 相關性之作圖^[11]。高加索族群投與 300 mg 之 C_{max} 落點約 1000 ng/mL，預估 QT 間隔約增加 35 ms，但東亞族群投與 300 mg 之 C_{max} 落點約 2000 ng/mL，QT 間隔變化值預估會增加超過 40 ms。Caprelsa[®] 臨床試驗也確實觀察到東亞族群出現 QT 間隔延長的發生率較高加索族群高 (8% vs 4.5%)。



圖一、Study 58 (高加索族群) 使用 300 mg 之 QT 間隔觀察值，N=231。實線代表以 E_{max} model 估算之平均預測值^[11]

考量 Caprelsa[®] 對國內病人的安全性風險，經 BSE 評估後廠商應配合調整臺灣仿單及執行上市後要求。相較於 Caprelsa[®] 其他國家仿單，臺灣 Caprelsa[®] 仿單^[12] 額外加註需執行「Caprelsa 臺灣風險評估暨管控計畫」，須經由認證的醫師處方且特定藥局發藥，且目前對於東亞族群的最適切劑量仍不確定。

綜上所述，BSE 審查團隊依據 CCDP 及 BDP 評估藥品的種族敏感性，並決定國外臨床試驗是否能外推至國人族群，因此 BSE 結果及公衛策略可能有以下樣態：(1) 當確認無種族差異，BSE 可順利免除；(2) 當檢附資料不足以判定是否有種族差異，BSE 不得免除，要求廠商執行銜接性試驗，以提供更多東亞族群資料。(3) 當檢附資料已足夠且判定有種族差異，BSE 可順利免除。但若對國人劑量尚有疑慮，可能要求執行國內臨床試驗以確認國人最適切劑量，在新藥查驗登記審查過程也需要更多的評估及討論；(4) 在特殊情況下，例如疾病發生率極低，當東亞族群資料有限且無法排除有種族差異，BSE 可能獲得有條件免除。在樣態 (3) 與 (4) 的情況下，常見要求仿單加註東亞族群之注意事項、上市後要求，或待東亞試驗完成後檢附完整臨床試驗報告。不論在 BSE 申請前，或是對 BSE 結果有疑慮，CDE 皆有提供 BSE 策略諮詢服務。

四、近年成果及資料庫分析

CDE 歷年針對 BSE 進行之資料庫分析及公開發表如表六所示。

表六、BSE 資料庫歷年分析主題

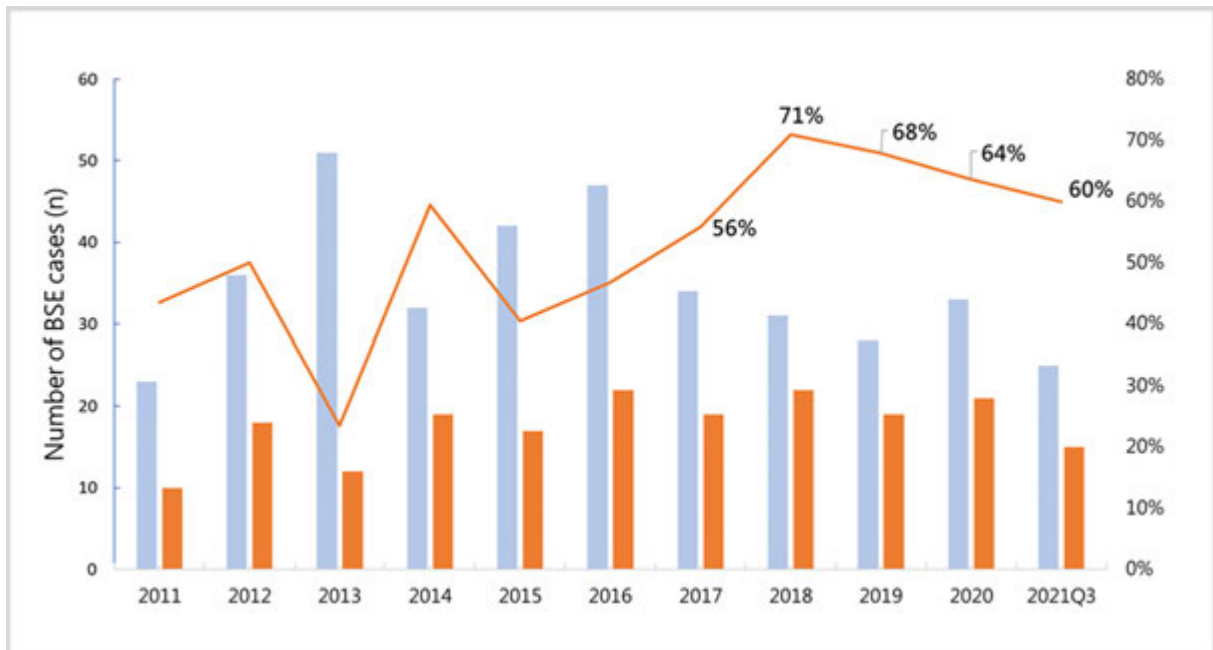
時間	分析者	主題內容
2009	蘇莉莉	[期刊論文] An Overview of Bridging Study Evaluation in Taiwan ^[13]
2011	蕭嘉玲	[期刊論文] Ten-year experience of the evaluation of ethnic sensitivity data ^[14]
2011	徐立峰	[研討會海報] A Review and Assessment of Bridging Study Evaluation of Monoclonal Antibodies in Taiwan. AAPS National Biotechnology Conference, 2011, San Francisco, USA.
2012	實習生 李易聰	[內部資料庫建置] 2012 年度 BSE 案件分析
2014	實習生 溫耀駿	[內部資料庫建置] 2013 年度 BSE 案件分析 <ul style="list-style-type: none"> • 是否能用藥動性質來預測藥動部分是否准予免除銜接性試驗 • 亞洲人之間是否存在藥動學參數的差異
2014	實習生 邱賢宗	[內部資料庫建置] 2011-2014 年度 BSE 案件特性的統計結果 <ul style="list-style-type: none"> • PK/PD 成驟升趨勢者與臨床結論之相關性 • 哪類藥物在藥動及臨床審查結論較易有不一致的情形？
2015	實習生 張書榕	[內部資料庫建置] 利用 BA/BE 資料庫評估日本與臺灣之亞洲內種族差異情形
2018	蔡佳洵 楊詩盈	[醫藥品查驗中心電子報] 銜接性試驗評估於藥動部分送審資料整理之建議 ^[15]
2019	洪惠淳	[研討會海報] A Retrospective Analysis of Bridging Study Evaluation in Taiwan during 2011-2018: Focus on Multi-Regional Clinical Trials. Drug Information Association, 2019, San Diego, USA
2020	PK 小組	[內部資料庫建置] 建置藥動與臨床共同維護之跨組 BSE 資料庫
2020	實習生 陳麒安	[內部資料庫建置] 2015~2019 年度 BSE 案件分析

2022	王藝琳 洪惠淳 楊孟璇 鍾綺芸	[研討會] [內部資料庫建置] 藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會 <ul style="list-style-type: none"> • 彙整 2015~2021 年度在藥動表現上具族群敏感性之藥物列表 (表三) • 回溯性分析 2011~2021 年度多國多中心臨床試驗提供東亞資料對 BSE 結果之影響 (詳見以下內容)
------	--------------------------	---

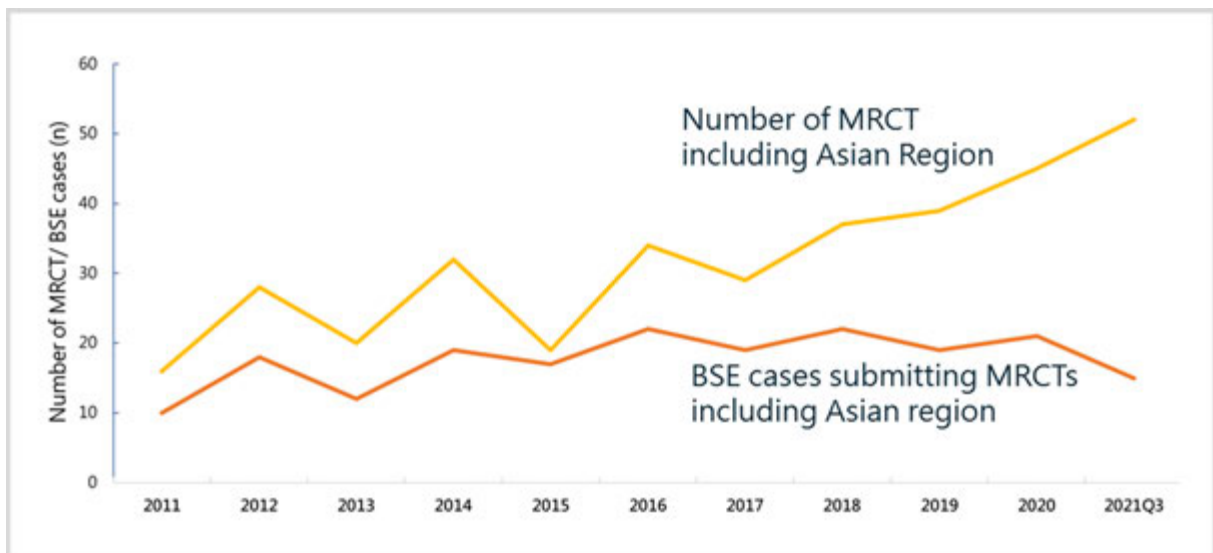
近年來多國多中心臨床試驗 (Multiple Regional Clinical Trial，以下簡稱 MRCT) 發展蓬勃，已成為提供東亞族群資料的重要來源之一，因此 2022 年資料庫分析主要收集 2011-2021 年第三季之 BSE 案件，觀察 MRCT 提供東亞資料的貢獻程度及國家參與度。

依照食品藥物管理署公告^[16]，應申請 BSE 的藥物類別包括新成分新藥、屬新成分之生物藥品、疫苗類藥品、屬新成分之血液製劑及過敏原製劑；免申請 BSE 的藥物類別包括生物相似藥、罕藥、經中央衛生主管機關認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品審查認定要點、細胞治療及基因治療製劑者^[1]。因此 2022 年 BSE 資料庫分析僅納入符合上述公告類別之案件，總計共 382 件 BSE 申請案，檢附共 351 件 MRCT。

BSE 送件數自 2011 年開始逐年上升，但 2016 年後卻逐年下降，可能是近年大多投入新生物製劑開發，且生物製劑開發時程普遍較長，加上申請小兒或少數嚴重疾病的藥品得免申請 BSE，造成 BSE 送件數下降 (圖二)。近五年，約 60~70% 的 BSE 申請案以 MRCT 方式提供東亞族群資料。在亞洲國家執行的 MRCT 數量也逐年上升 (圖三)。單一 BSE 申請案檢附含亞洲國家之 MRCT 數量逐年增加，部分 BSE 申請案甚至檢附 5~6 個含亞洲國家之 MRCTs。另外，從資料庫分析來看，疫苗產品在亞洲國家執行 MRCT 的數量有限且無明顯趨勢。極少數的局部作用產品檢附含亞洲國家之 MRCT，可能是其全身性吸收程度低，導致開發者在亞洲國家布局 MRCT 的意願較低。

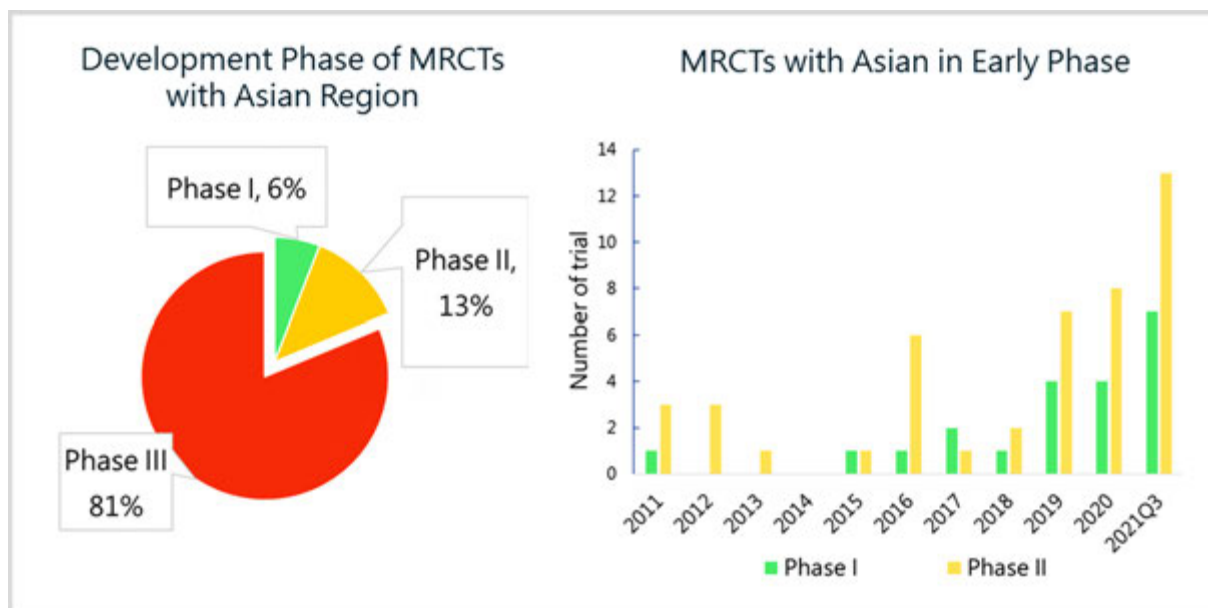


圖二、近十年 BSE 申請案送件數及檢附 MRCT 數量



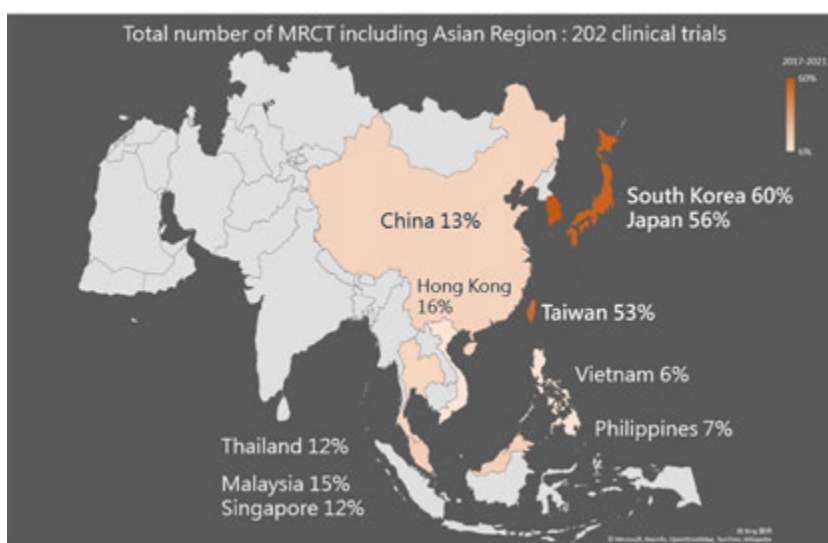
圖三、BSE 資料庫分析近十年 BSE 送件數與含亞洲國家之 MRCT 數量

含亞洲國家的 351 件 MRCT 中，有 81% 為第三期、13% 為第二期、6% 為第一期臨床試驗 (圖四)。雖然第一、二期占比不高，但近十年的成長趨勢相當明顯。越來越多早期 MRCT 布局亞洲市場，尤其是第二期臨床試驗。



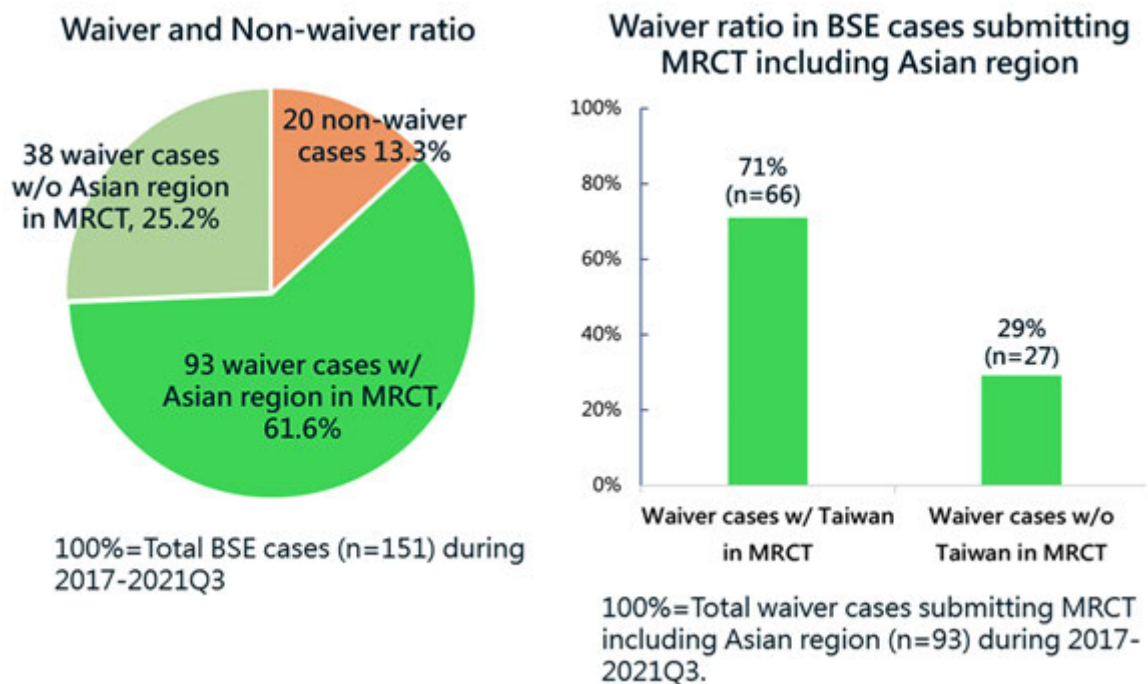
圖四、BSE 資料庫分析 MRCT 在亞洲國家執行之期程 (左) 及趨勢 (右)

2017 年至 2021 年共 202 件 MRCT 在亞洲國家開設臨床試驗中心，參與程度前三名分別為韓國 (60%)、日本 (56%) 及臺灣 (53%)，亦即在這 202 件 MRCT 中，有 53% 的 MRCT 在臺灣開設試驗中心 (圖五)。分析過去十年各國參與程度也是得到相似的結果。雖然大陸參與的 MRCT 件數不高，但其納入的受試者總數相當多。圖五列出的國家並非代表其臨床試驗資料可作為銜接性數據，僅有在韓國、日本及大陸等國執行之臨床試驗資料可作為東亞族群資料。



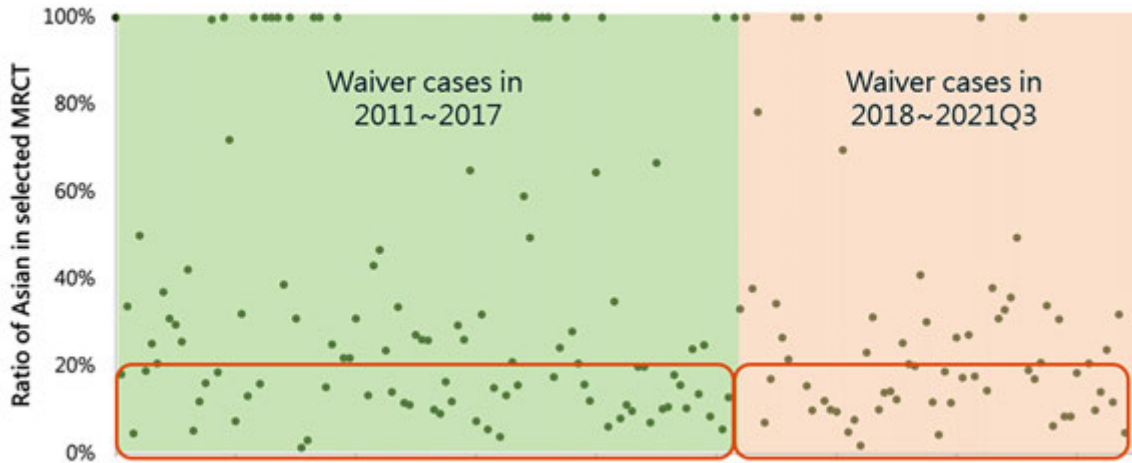
圖五、BSE 資料庫分析亞洲各國之 MRCT 參與程度

若以核准率來看，與未檢附亞洲國家 MRCT 之 BSE 申請案比較，有檢附亞洲國家 MRCT 之 BSE 核准率較高 (61.6% vs 25.2%)。若臺灣有參與 MRCT，其 BSE 核准率更高 (71%)。



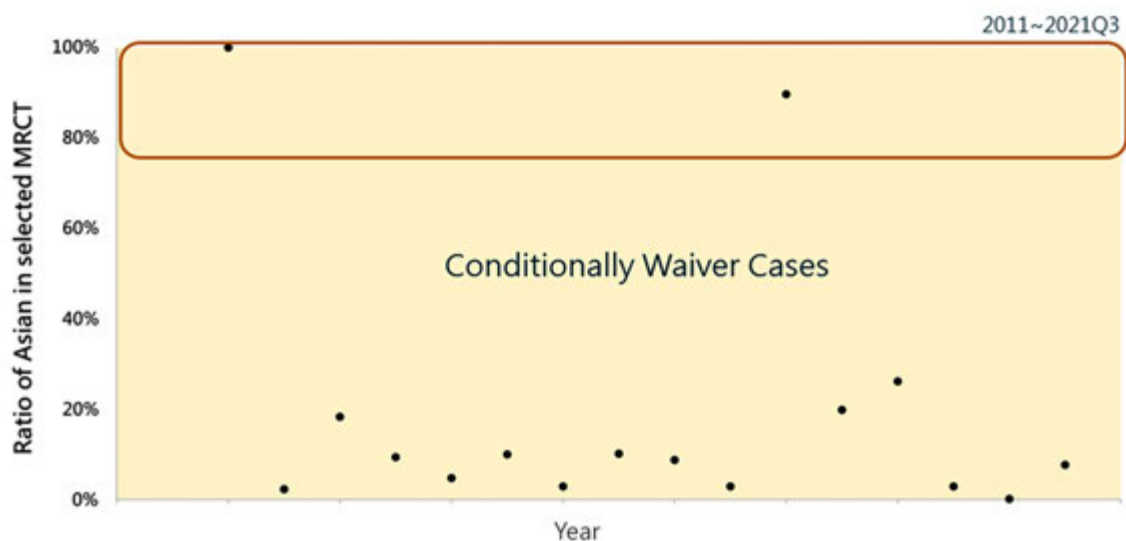
圖六、BSE 申請案檢附 MRCT 含亞洲國家 (左) 與含臺灣 (右) 之核准率

那 MRCT 應納入多少比例的亞洲人較容易取得 BSE 免除呢？我們嘗試從資料庫分析 MRCT 亞洲族群比例與 BSE 案件結果的相關性。圖七每一個圓點代表一 BSE 申請案，依其 BSE 案件結果分成三類：BSE 免除、有條件免除及未免除，並依申請時間排序。Y 軸為單一 MRCT 納入之亞洲人比例，由於部分案件檢附兩件以上 MRCT。因此單一 MRCT 選取的標準以樞紐第三期優先，且亞洲人數最多的臨床試驗。初步檢視圖七並未呈現明顯的趨勢，但仍可看出一些端倪。



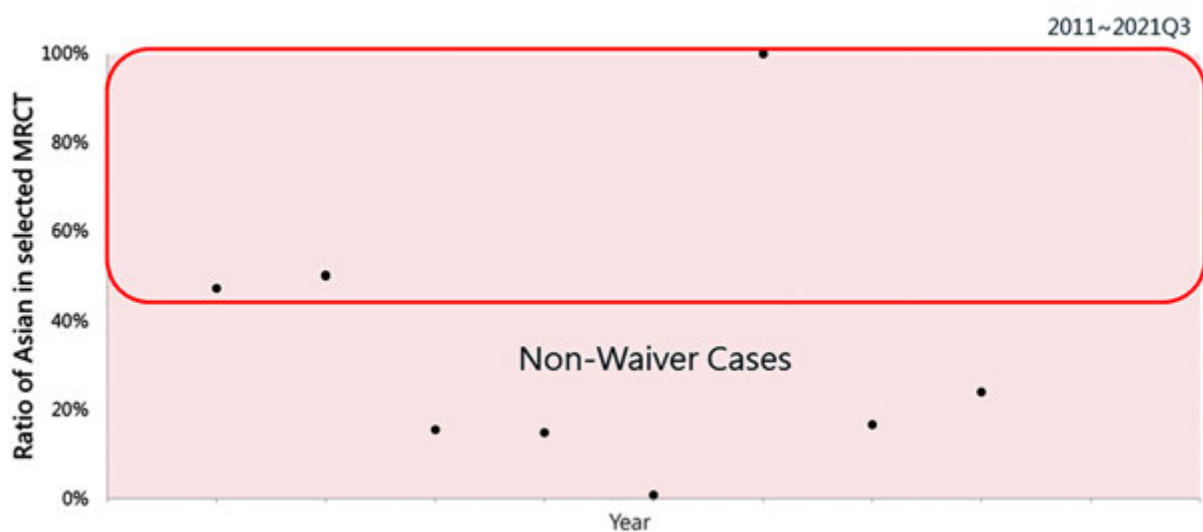
圖八、BSE 資料庫分析 MRCT 亞洲族群比例與 BSE 免除案之相關性

BSE 有條件免除大多發生在未被滿足醫療需求 (unmet medical needs) 之 BSE 申請案，可預期這類案件亞洲資料相當有限，但仍有少數例外。圖九顯示兩件申請案檢附極高比例的亞洲資料，但僅獲得有條件免除，分析主因包括 (1) 亞洲資料未涵蓋擬申請之最高用法用量，或 (2) 對亞洲族群安全性有疑慮。有條件免除的要求包括 (1) 待特定亞洲臨床試驗完成後，應檢附其完整試驗報告，及 (2) 執行上市後監督計畫，因此 BSE 申請者應注意銜接性數據的完整性。



圖九、BSE 資料庫分析 MRCT 亞洲族群比例與 BSE 有條件免除之相關性

圖十顯示有三件 BSE 申請案，MRCT 納入 >50% 亞洲族群但仍未獲得 BSE 免除，主因屬 CCDP 缺失，包括 (1) 與高加索族群相比，亞洲族群並未有一致的療效結果、(2) 第三期臨床試驗未成功，及 (3) 對試驗設計或療效指標有疑慮。因此，即使納入高比例亞洲族群，BSE 申請者仍須注意亞洲臨床試驗資料是否足以支持其在亞洲族群的有效性與安全性。



圖十、BSE 資料庫分析 MRCT 亞洲族群比例與 BSE 不准免除之相關性

四、總結

申請 BSE 時應同時提供足夠的銜接性數據，包括東亞族群藥動 / 藥效及臨床資料。在挑選銜接性數據時，也應注意資料的可比性，才能順利將國外臨床試驗資料外推至我國族群。從藥動角度而言，針對非單次使用的藥品，東亞病人族群且經多劑量投與之藥動數據是最適合的銜接性數據。MRCT 已在亞洲國家蓬勃發展，且有臺灣參與 MRCT 的 BSE 案件核准率更高。因此我們期待利用 MRCT 在各區域同步進行試驗的優勢，獲得更多東亞資料，建立國人完整的臨床資料，以確保國人的用藥安全。



2022年5月6日藥品銜接性試驗評估20周年國際研討會

◆ 參考資料：

1. 藥品查驗登記審查準則，2021/09/28 修正。
2. ICH E5 (R1) - Ethnic factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. <https://ich.org/page/efficacy-guidelines> accessed 2022/7/14.
3. 銜接性試驗基準－接受國外臨床資料之族群因素考量，衛署藥字第0980325016號，2009/07/09 修正。
4. Rominder Singh, Yik Ying Teo. “Asian” Phenotype Underestimates the Genetic Diversity of Asia yet Overstates its Impact on Variability in Drug Disposition and Pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2019 ;105(4):802-805.

5. U.S. FDA, Guidance for Industry: Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs – Clinical Pharmacology Considerations. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-effects-food-drugs-inds-and-ndas-clinical-pharmacology-considerations> accessed 2022/7/14.
6. Anuradha Ramamoorthy, Hannah H Kim, Ebony Shah-Williams, et al. Racial and Ethnic Differences in Drug Disposition and Response: Review of New Molecular Entities Approved Between 2014 and 2019. *J Clin Pharmacol.* 2022;62(4):486-493.
7. Classified by Anatomical Therapeutic Chemical code.
8. Edmund Lee, Stephen Ryan, Bruce Birmingham, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(4):330-41.
9. Y Tomita, K Maeda, Y Sugiyama. Ethnic Variability in the Plasma Exposures of OATP1B1 Substrates Such as HMG-CoA Reductase Inhibitors: A Kinetic Consideration of Its Mechanism. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(1):37-51.
10. Zoe E Barter, Geoffrey T Tucker, Karen Rowland-Yeo. Differences in Cytochrome P450-Mediated Pharmacokinetics Between Chinese and Caucasian Populations Predicted by Mechanistic Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(12):1085-1100.
11. U.S. FDA NDA022405 Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022405Orig1s000TOC.cfm accessed 2022/7/14.

12. Caprelsa[®] Film-coated Tablets 100 mg、300 mg (衛 部 藥 輸 字 第 026645、026646 號) 臺灣核准仿單。
13. Li-Li Su, Heng-Der Chern, I-Lin Ryan Lee, et al.: An Overview of Bridging Study Evaluation in Taiwan. Drug information journal. 2009 May;43(3):371–376.
14. Chia-Ling Hsiao, Yeong-Liang Lin, Li-Feng Hsu, et al.: Ten-year experience of the evaluation of ethnic sensitivity data. Drug Information Journal. 2011 Nov;45(6):717-724.
15. <https://www.cde.org.tw/Content/epaper/2018105105344.html> 當代醫藥法規月刊 2018 年第 96 期 accessed 2022/8/4
16. 衛署藥字第 0980325056 號，2009/09/03 公告。



王藝琳

醫藥品查驗中心藥劑科技組資深審查員

■ 經歷

醫藥品查驗中心藥劑科技組審查員、小組長

醫藥品查驗中心基礎醫學組審查員

銜接性試驗評估之臨床審查考量及案例分享

陳紀勳

一、序言

銜接性試驗評估 (bridging study evaluation, BSE) 的目的在評估國外的療效安全性資料是否能外推至我國族群，亦即，在評估一個新藥是否有族群差異。我國於 2001 年 1 月開始實施銜接性試驗評估，當時之適用範圍為新成份新藥、新複方新藥及新投與途徑新藥；而目前之適用範圍原則限縮為新成分新藥及新成分之生物藥品 (詳細條文見藥品查驗登記審查準則第 22-1 條)。銜接性試驗評估案，得於查驗登記前提出申請、或與查驗登記案同時申請。對於毋需檢送銜接性試驗評估之案件，其族群差異會在查驗登記時評估。

銜接性試驗評估之科學依據主要來自 ICH E5 Guideline，此 Guideline 之目的在探討一個新區域 (new region) 如何接受他區域 (foreign region) 之資料，而減少重複之臨床試驗要求。ICH E5 之主要內容如下：

1. 建立族群差異特徵之方法學
2. 影響族群差異之內因性及外因性因子
3. 提供銜接性試驗之策略
4. 敘述銜接性試驗之種類
5. 多區域臨床試驗 (multi-regional clinical trials, MRCT) 可為銜接性試驗 ICH E17 為探討多區域臨床試驗之指引，ICH E17 可視為 ICH E5 之延伸。銜接性試驗評估並未涉及新藥本身的利益風險評估，而是單純評估在他區域 (foreign region) 新藥本身的利益風險是否能外推至新區域 (new region)。銜接性試驗並非接受國外臨床資料之唯一策略，某些案例在新區域 (new region) 執行一獨立第三期確認性試驗或許為必須，尤其是當目標劑量須改變時。

二、臺灣特有之內因性及外因性因子

舉例如下：

1. B 型肝炎及 C 型肝炎

B 型肝炎及 C 型肝炎為慢性疾病病毒長期存於帶原者體內。臺灣之 B 型肝炎盛行率為 7.85%，高於美國之 0.34% (2019 年資料)^[1]；C 型肝炎盛行率為 3.28%，亦高於美國之 1.18%^[1]。某些免疫抑制劑對無症狀之 B 型肝炎及 C 型肝炎患者有活化 (acute exacerbation) 風險，本土肝炎盛行率高，藥品風險隨之放大，因此這些免疫抑制劑在臺灣須要風險管理計畫，以減低肝炎活化之風險。

2. 靜脈血栓 (Venothrombotic Events)

下肢骨科手術後使用抗凝血劑以預防靜脈血栓在歐美為常規處置，且為新一代抗凝血劑常宣稱之適應症。然依據流行病學研究，我國病人接受下肢骨科手術後發生靜脈血栓事件之比率較西方人為低，且未常規使用抗凝血劑以預防靜脈血栓^[2,3]，新一代抗凝血劑用於此適應症之利益風險評估會有不同的考量。

3. 結核病 (Tuberculosis, TB)

臺灣的結核病於 2020 年發生率是 33.2/100,000^[4]，同年在美國為 2.2/100,000^[5]。這意味著潛伏結核 (latent TB) 在臺灣亦有較高的盛行率；而某些免疫抑制劑 (例如 TNF-alpha inhibitors) 會使潛伏結核活化為活動性結核 (active TB)，因此使用 TNF-alpha inhibitors 前之潛伏結核篩檢是為必要。然國際上一般用來篩檢潛伏結核之 PPD test 並不適用於臺灣，這是因為自 1951 年來全國普遍接種 BCG 會使 PPD test 出現偽陽性。因此我國食品藥物管理署有制定適合我國之 TNF-alpha inhibitors 風險管理計畫。

三、族群差異之評估

1. 銜接性試驗評估應檢送之資料

- (1) 「完整臨床數據資料 CCDP (Complete Clinical Data Package)
這包括所有符合 new region 要求的 phase I 至 Phase III 資料，new region 的 PK 資料亦須包括在內。CCDP 資料有可能大部份來自 foreign region。
- (2) 銜接性數據資料 BDP (Bridging Data Package)
這包括與 new region 相關之 PK 及臨床資料，用以將 foreign region 的療效安全性結果外推至 new region。
- (3) 銜接性試驗評估查檢表 Self-Evaluation Checklist
廠商須完成包括內因性及外因性之 12 項問題，並且須專文敘述該藥品之族群差異自我評估。

2. 審查策略

- (1) 評估廠商對內因性及外因性 12 項問題之回覆，及對該藥品之族群差異自我評估。以了解該藥品之族群差異基本特性。
- (2) 比較東西方族群之藥動力學 (PK) 及藥效學 (PD) 參數，以評估東亞族群沿用西方族群目標劑量之合理性。
- (3) 比較東西方族群之臨床療效及安全性。
- (4) 東亞族群臨床資料之來源及型式，有以下幾種類型：
 - 1) 銜接性試驗之結果
 - 2) 東亞族群第二期臨床試驗結果 (劑量反應曲線)
 - 3) MRCT 之東亞族群次族群分析結果
 - 4) 東亞族群第三期臨床試驗結果

3. 銜接性試驗評估對查驗登記之影響

若無族群差異或族群差異極小，則可直接引用國外數據支持查驗登記。

若有族群差異但其差異不具臨床意義，則亦可直接引用國外數據。

若族群差異具臨床意義，則可能修改仿單內容，修改之項目可為適應症，用法用量，警語，必要時加註族群差異數據或要求風險管理計畫；對於某些案例可能會要求上市後研究或特定藥物安全監視。

若銜接性試驗評估結果為無法外推至我國病人而須執行銜接性試驗，則查驗登記無法核准，廠商須執行銜接性試驗或提供更多的東亞族群資料。

銜接性試驗評估須針對所提供的數據資料，進行整體性評估，並無特定規範之審查標準（例如須多少東亞族群人數），通常須視個案而定。

四、案例

1. Prasugrel

Prasugrel 是新一代口服 thienopyridine antiplatelet agent，本身是 prodrug，其活性代謝物為 R-138727；宣稱適應症為 acute coronary syndrome (ACS) with PCI。以西方人為主之樞紐試驗為 TRITON-TIMI 38，依據此試驗在歐美核准之用法用量為單一負荷劑量 60 mg，隨後之維持劑量為每日一次 10 mg。然由於有明顯之族群差異，在日本及臺灣核准之用法用量為單一負荷劑量 20 mg，維持劑量為每日一次 3.75 mg。

東西方族群差異之依據來自於藥動 (PK) 及藥效學 (PD) 比較；日本受試者血中 R-138727 之 AUC 為西方受試者之 1.4 倍，C_{max} 為 1.2 倍。然主要差異是藥效學，在給予 60 mg 負荷劑量及 10 mg 維持劑量下，東亞族群之藥效學指標 IPA (inhibition of platelet aggregation) 高於西方族群甚多 (如 Figure 1)。^[6] 因此東亞族群之目標劑量應較西方人低。

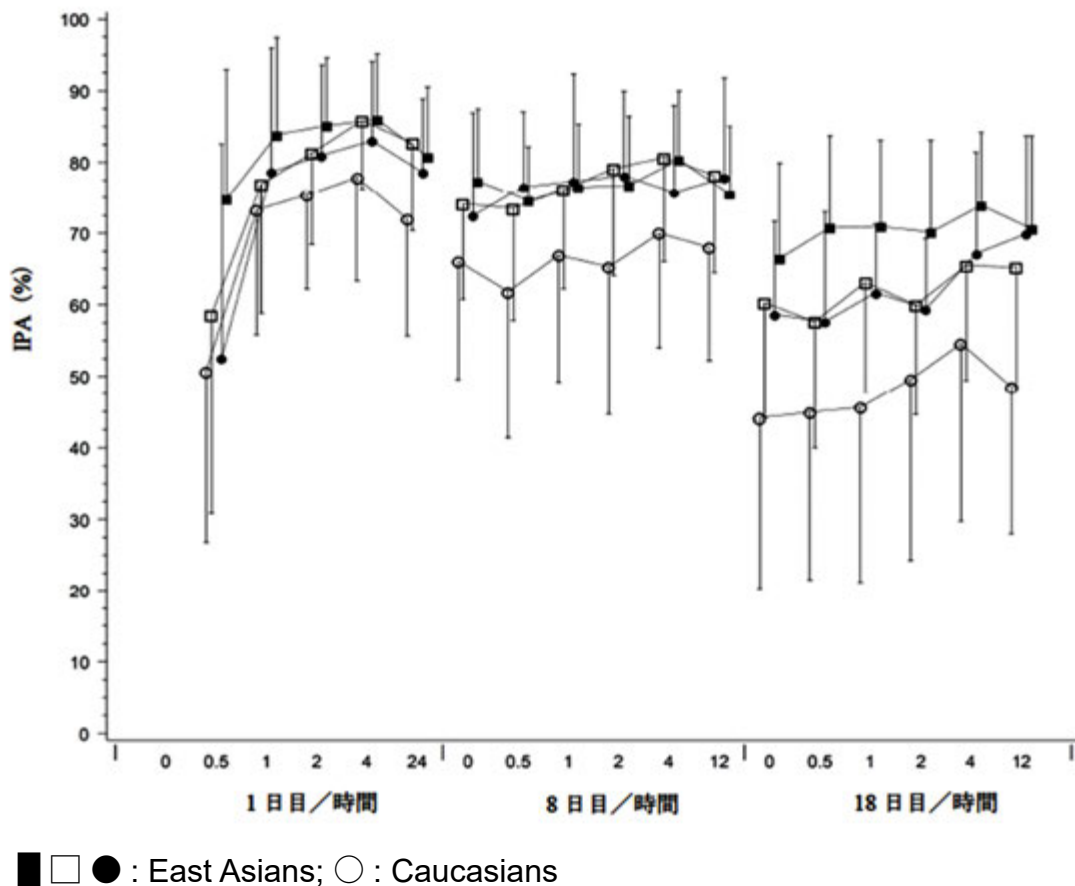


Figure 1: IPA of prasugrel after 60 mg loading dose & 10 mg/5 mg maintenance dose

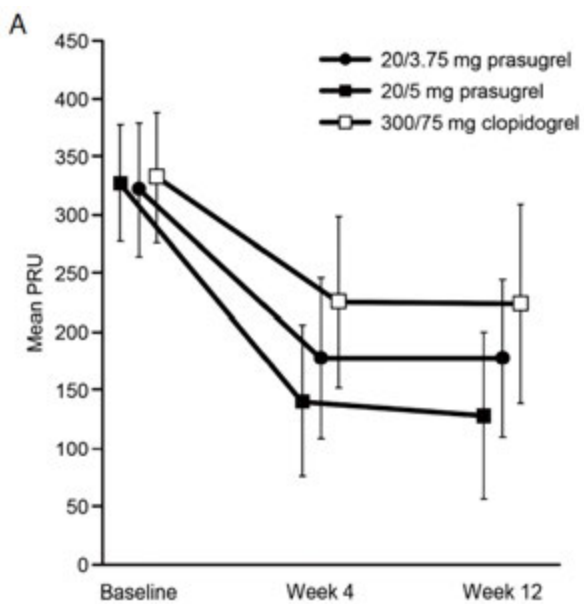


Figure 2 為降低 prasugrel 目標劑量後日本受試者之藥效學比較，顯示劑量在降低為西方人的 1/3 時其藥效學指標 PRU (P2Y12 reaction unit) 與對照組 clopidogrel 相當。^[7]

Figure 2: Pharmacodynamic Effects (PRU) of Reduced Dose of Prasugrel

因此在日本人的第三期臨床試驗 PRASFIT-ACS 中 Prasugrel 之目標劑量降低為單一負荷劑量 20 mg，維持劑量每日一次 3.75 mg，其療效安全性結果則與西方人樞紐試驗 TRITON-TIMI 38 相當。^[8,9]

2. Aggrenox

Aggrenox 為 aspirin 25 mg 與 dipyridamole 200 mg 之複方口服製劑，宣稱之適應症為次級預防血栓型 (thrombotic) 缺血性中風，用法用量為每次 1 顆每天 2 次。臺灣審查員發現亞裔受試者因頭痛而退出試驗比率較西方人高，因此要求執行一銜接性試驗。^[10]

此銜接性試驗目的為觀察頭痛之安全性指標^[11,12]，受試者隨機分派至安慰劑組初始劑量調升組 (reduced dose group) 及一般劑量組 (regular dose group)。初始劑量調升組於第 1-4 天服用安慰劑，第 5-14 天睡前服用 Aggrenox 一顆，第 15-28 天每日服用 Aggrenox 二次每次一顆；一般劑量組第 1-28 天每日服用 Aggrenox 二次每次一顆。

試驗結果顯示 (如 Table 1)，初始劑量調升組發生頭痛及因頭痛而退出試驗的比率較一般劑量組低，而與安慰劑組相當。^[11,12] 因此臺灣仿單建議初期使用時發生頭痛者可以低劑量逐步調升至目標劑量。

Table 1: Risks of Headache of Bridging Study

Groups	Rate of Headache	Rate of Discontinuation due to Headache
Placebo, N=46	15.2%	6.5%
Reduced doses, N=45	15.6%	4.4%
Regular dose, N=49	38.8%	12.2%

3. Balversa^[13]

Balversa 之主成份為 Erdafitinib，藉由抑制 FGFR (fibroblast growth factor receptor) 以抗癌，宣稱之適應症為 locally advanced or metastatic

urothelial carcinoma，用法用量為每日一次口服 8-9 mg，並依據血磷濃度及不良反應調整劑量。其療效安全性依據為無對照組之試驗 BLC2001。

藥動力學試驗顯示日本受試者之 free erafitinib 暴露量為非日本受試者的 2 倍。臨床試驗中有限之亞洲受試者 (59 人) 觀察到高血磷及肝酵素上升之不良反應比率較非亞洲受試者高。由於受試者人數不足，東西方族群之療效安全性差異難以評估及確認。

然本藥品之銜接性試驗評估並未要求更多東亞族群臨床資料且給予加速核准。其理由為：(1) 本藥品有醫療迫切須求，(2) 劑量可依不良反應調降，(3) 高血磷及肝酵素上升可驗血監控。進一步東亞族群臨床資料須於上市後提供。



五、總結

ICH E5 為銜接性試驗評估之主要科學依據。族群差異評估策略包括以下三步驟：

- (1) 評估內因性及外因性 12 項問題，及廠商對該藥品之族群差異自我評估。以了解該藥品之族群差異基本特性。
- (2) 比較東西方族群之藥動力學 (PK) 及藥效學 (PD) 參數，以評估東亞族群沿用西方族群目標劑量之合理性。
- (3) 比較東西方族群之臨床療效及安全性。

東亞族群第二期臨床試驗結果為較佳之銜接性試驗型式。MRCT 若收納足夠之東亞族群亦可為銜接性試驗；MRCT 可加速新藥之研發，並有利於全球同步申請查驗登記，為較有效率之策略。對於有明顯族群差異之案例，其目標劑量可能須調整，此時東亞族群第三期臨床試驗是為必須。

◆ 參考資料：

1. Brittney S Sheena, Lindsey Hiebert, Hannah Han, et al. Global, Regional, and National Burden of Hepatitis B, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* doi: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8
2. C-H Lee, C-L Cheng, C-H Chang, et al. Universal Pharmacological Thromboprophylaxis for Total Knee Arthroplasty May Not Be Necessary in Low-risk Populations: A Nationwide Study in Taiwan. *J. Throm Haemost* 2012;10:56-63.
3. C-H Lee, L-J Lin, C-L Cheng, et al. Incidence and Cumulative Recurrence Rates of Venous Thromboembolism in the Taiwanese Population. *J. Throm Haemost* 2010; 8:1515-1523.
4. Taiwan CDC
https://www.cdc.gov.tw/En/Category/ListContent/bg0g_VU_Ysrgkes_KRUDgQ?uaid=0WialNbsh7SEGERJLa29FA
5. US CDC
https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7112a1.htm#T1_down
6. PMDA website
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>
7. Takeshi Kimura, Takaaki Isshiki, Hisao Ogawa, et al. Randomized,

- Double-Blind, Dose-Finding, Phase II Study of Prasugrel in Japanese Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *J. Atheroscler Thromb* 2015;22:557-569.
8. Shigeru Saito, Takaaki Isshiki, Takeshi Kimura, et al. Efficacy and Safety of Adjusted-dose Prasugrel Compared with Clopidogrel in Japanese Patients with Acute Coronary Syndrome: the PRASFIT-ACS Study. *Circ J.* 2014;78:1684-1692.
9. Stephen D Wiviott, Eugene Braunwald, Carolyn H McCabe, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J. Med* 2007;357:2001-15.
10. 新藥開發與臨床試驗 (New Drug Development & Clinical Trial, ISBN 978-957-41-5207-0), p19-20.
11. Aggrenox Taiwan label
12. Yeu-Jhy Chang, Shan-Jin Ryu, Tsong-Hai Lee. Dose Titration to Reduce Dipyridamole-related Headache. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22:258-262.
13. Assessment report of Balversa, Taiwan FDA



陳紀勳

醫藥品查驗中心新藥科技組資深臨床小組長

■ 經歷

醫藥品查驗中心臨床組小組長、臨床審查員

林口長庚醫院神經內科住院醫師、主治醫師

臺北醫學大學附設醫院神經內科主治醫師

全球性製藥廠的觀點看 ICH E5 於亞洲地區的實行現況與考量

Louise Watt、朱奕蓁、陳曉蕙、莊寶珠

背景

國際醫藥法規協和會 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 為減少重複執行臨床試驗所造成的資源浪費，且使病人能及時獲得所需治療，於 1998 年訂定了 ICH E5 (R1) –Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data，該指引將可能導致藥品於種族間表現不同的因素區分為內、外在種族因子 (ethnic factors)，以評估藥品是否具有種族差異性。

臺灣亦與國際規範接軌，隨後於 2002 年依據此指引訂定「銜接性試驗基準」，實行至今已邁入二十年，目前新成分新藥及新生物藥品在查驗登記申請時，皆須提出相關科學證據，以支持其產品在臺灣和 / 或東亞族群就藥動學、藥效學、用法用量、療效及安全性等，與其他歐美族群表現相似，以保障國人用藥的安全性及有效性。

全球性製藥廠對 ICH E5 之藥品研發策略考量及挑戰

依據醫藥品查驗中心於 2016 年發表文獻，該中心收集 2004 至 2015 年間國內近 500 件銜接性試驗評估申請案，分析其不准免除國內銜接性試驗的原因，其中因東亞族群臨床數據不足，而導致最終不准免除之案件比例，超過全數不准案件數的六成^[1] (其中可能包含沒有任何東亞族群資料，或是東亞族群比例太少的狀況)。由此可見，是否有來自於東亞族群、或是否有足夠東亞族群比例的臨床試驗資料，將對藥品查驗登記申請案件具有舉足輕重的影響。

因此，對於跨國性製藥廠而言，擬定藥品研發策略時，必須考量各區域 / 國家衛生主管機關的法規要求，而其中一大重點即是如何有效率地在早期研發階段即納入各人種族群之可能差異性考量，以提供足以支持產品於多個區域 / 國家查驗登記的臨床數據。考量試驗環境背景，包含各國不同的試驗單位、試驗監控措施等因素，於單一國家進行獨立的臨床試驗，預期將耗費重複的資源、延長藥品研發時程，另一方面可能面臨各個區域 / 國家可能存在試驗偏差因子等挑戰而影響試驗結果。有鑑於此，多國、多中心的全球性臨床試驗已成為跨國藥廠於新藥開發常採用的重要策略，以確保試驗品質及試驗數據的可靠性與正確性，於產品進入早期臨床試驗階段前，跨國性藥廠即已進行全面性的規劃，納入試驗可行性之各種考量，同時針對各國衛生主管機關的法規需求，廣納不同人種作為受試對象，進行全球同步研發以加速病人對於新藥的可近性。

ICH E5 的概念對藥品研發及查驗登記有其重要價值，尤其臺灣的市場規模並不算大，藉由評估種族間銜接性數據的方式，將國外臨床試驗數據外推至我國，是跨國藥廠得以將創新藥品迅速擴展至我國至關重要的策略基礎。就查驗登記送件時程的規劃，因國內藥品查驗登記法規至臻完備且與國際接軌，在歐美等先進國進行新藥查驗登記送件後，臺灣通常被列為首波送件的國家之一，然而在總公司有限的資源下，不可避免地臺灣在審查時程上，將與歐美各國競爭有限的總公司資源，即便是臺灣通常早於送件前一至兩年即與總公司展開臺灣銜接性試驗報告的規劃與內容準備，然若遇總公司在資源分配上的衝突，而必須延遲國內銜接性試驗報告的準備，臺灣的新藥查驗登記送件時程勢必因此而造成延宕，此為跨國藥廠在查驗登記送件時常見的窘境。

展望下個 10 年：由 ICH E5 到 ICH E17

隨著藥品研發的全球化，並考量增進研發效能，強調能促進多區域、

多國同步開發的跨區域臨床試驗 (MRCT) 逐漸成為藥品研發的主要趨勢。就國際法規而言，ICH 於 2017 年也針對 MRCT 試驗設計原則提出 E17 指引 (GENERAL PRINCIPLES FOR PLANNING AND DESIGN OF MULTI-REGIONAL CLINICAL TRIALS)。目前各醫藥先進國皆鼓勵參與或執行全球性跨區域臨床試驗，期能在藥品研發階段快速取得足夠臨床試驗數據，以加速新藥核准上市時間。以日本為例，該國於 2007 年依據 ICH E5 公告全球性臨床試驗原則 (Principle of Global Clinical Trials (GCT))，針對跨區域臨床試驗應考量之重點、以及國內受試者人數之定義提出建議，自該原則公告以來，日本執行全球性臨床試驗佔總臨床試驗數目之比例，自原本 2007 年占比不到一成，到 2019 年已增加至五成以上比率^[2]，同步參與全球性臨床試驗，在日本已逐漸成為藥品研發的主要策略；在臺灣及其他亞洲地區，如：韓國^[3]也同樣能觀察到類似的趨勢，根據臺灣 FDA 的統計資料顯示，2019 年度國內 MRCT 臨床試驗申請案，已達到總臨床試驗申請案件數的 80%^[4]。

然而 ICH E17 公告至今已逾四年多，如何將其落實應用於藥品研發全球跨區域臨床試驗設計，及早納入可能影響藥品療效及安全性的內、外在種族因子考量，並適當的分配各區域受試者人數，以更有效率的加速新藥研發，這仍有賴各國衛生主管機關與各跨國藥廠在產品研發早期即展開密切的意見交換及經驗分享，才能更快速的推展 ICH E17 MRCT 的試驗設計重點考量。在良好的試驗設計基礎及全球同步研發下，MRCT 將可更快速及全面地完成藥品查驗登記的療效與安全性證據，同時因試驗設計階段即已充分考量可能造成族群差異之內、外在因子對於藥品表現的影響，建議臺灣若已參與執行符合 ICH E17 MRCT 臨床試驗，應可免除額外進行國內銜接性試驗評估的審查流程，並期能與各先進國查驗登記同步送審，以縮短臺灣與各先進國間的藥品上市延遲 (drug lag)，讓病人能夠更即時取得創新的治療藥品。

在此期勉臺灣藥品的下一個 10 年，主管機關對新藥種族可能差異性的考量，能由查驗登記始評估 ICH E5 的銜接性方式，大步邁向以 ICH E17 MRCT 於臨床試驗設計階段即以充分納入族群差異性考量的新世代。



◆ 參考資料：

1. 苟泰威，賴怡君，詹明曉. 台灣銜接性試驗現況，當代醫藥法規月刊 2016; 72:1-5
2. Hana Sugai. Latest trend of clinical trial requirements (Japan).
<https://www.pmda.go.jp/files/000244003.pdf>
3. Korea National Enterprise for Clinical Trials.
<https://www.konect.or.kr/en/contents/CTIndustry/view.do>
4. Hwei-Fang Cheng. Regulatory Updates in Taiwan. Presented at: 8th Joint Conference of Taiwan and Japan on Medical Products Regulation.
<https://www.pmda.go.jp/files/000237111.pdf>



Louise Watt

Regional Senior Manager Asia Pacific, Novartis
Singapore

■ Experience

Alcon, Celgene, Baxter and AstraZeneca



莊寶珠

臺灣諾華藥事法規處長

■ 經歷

臺灣諾華藥事法規經理
美商默沙東資深藥事法規專員
藥政處薦任技士



陳曉蕙

臺灣諾華資深藥事法規經理

■ 經歷

臺灣諾華藥事法規經理
臺灣賽諾菲藥事法規副理



朱奕蓁

臺灣諾華資深藥事法規專員

■ 經歷

振興醫院藥師

Implementation and Considerations of ICH E5 in Asian Regions –Research-based Pharmaceutical Industry Perspectives

Du-Shieng Chien

Since 12 December 2000, Taiwan has been regarded as one of the first few countries in Pacific Asian region to implement the bridging study evaluation (BSE) of new drug applications according to the ICH E5 guidance. The main purpose for Taiwan regulatory agency (TFDA) to implement BSE system was to facilitate the process of new drug development and approval in Taiwan. The practices of BSE are to use foreign clinical data for Taiwanese population and demonstrate no significant ethnic differences in pharmacokinetics (drug exposure), safety profiles, PK-PD relationship, and clinical responses between 2-3 different regions/patient populations, and therefore hopefully to minimize any unnecessary duplicated clinical trials conducted in Taiwan.

The Taiwan Research-based Biopharmaceutical Manufacturers Association (TRPMA) established about 10 years ago (2012), is currently composed of 52 member companies, focusing on developing various types of therapeutic products, such as new drugs, regenerative medicines, medical technologies, digital health, etc. It also serves as a highly interactive platform for Government-Academia-Industry collaborations, and acts as an alliance with international partners such as PMA in US.

TRPMA conducted a survey to investigate how their member companies used BSE process for waiving the clinical trials and thus speed up the drug development and approval. The survey questionnaire included which regions/countries should the TRPMA members had applied, interaction and effective communication between applicants and regulatory



agencies, types of drug products using BSE pathway, and post-marketing actions such as safety surveillance after the launch of products.

Among 27 member companies in the New Drug Group of TRPMA, 10 of them have been effectively utilizing the ICH E5 guidance to develop their new pharmaceutical products in Taiwan, China, Japan, and Korea. The recent survey revealed that the level of “Satisfied - Very Satisfied” was reported for the BSE submission in Taiwan, Japan, and Korea, whereas the BSE submission process could be further improved in China area. Interactions with regulatory agencies in these 4 regions are generally friendly, productive, and helpful.

Through BSE submissions, the approval rate of new pharmaceutical products, mainly for the small molecular drugs like NCEs, is found to

be high in Taiwan (~90%) and low in Japan/China regions (<40%). For those products receiving approval via BSE pathway, the post-marketing assessment is generally established but focused more on the incidences of safety events, rather than the therapeutic outcomes. Meanwhile, the National Health Insurance Administration (NHIA) has also initiated the HTR (Health Technology Re-assessment) activity on some newly approved drug products.

The overall feedbacks from TRPAM member companies appear to be satisfactory and endorsed that the BSE pathway and regulatory support be very helpful. Furthermore, when BSE seems to be applicable to the TRPMA members, TFDA/CDE agency provided the important early regulatory guidance and consultation to support the key process of new drug development for Taiwan pharmaceutical industry. The status of ICH E5 guidelines and execution in Asian region is concluded to be positive.



Du-Shieng Chien

CEO, TaiRx, Inc. Taiwan

■ Experience

- Founder, TaiRx, Inc, Taiwan/US
- Founder & Chairman, Efficient Pharma Management Corp, Taiwan
- CEO, SunTen Phytotech, Taiwan
- Associate Director, National Health Research Institutes, Taiwan



歷年發表

國內

1. 陳恒德、潘馨如

如何接受外地臨床試驗資料－銜接性試驗的法規評估，
台灣癌症臨床研究合作組織通訊 2002;40:5-10。

2. 陶楷韻

臨床試驗之要求及減免－國內相關法規之沿革及現況，
臨床試驗中英文季刊 2007;2:2-8。

3. 陳玲貴

銜接性試驗之法規介紹及現況探討，新醫藥法規論文集
2010:149-158。

4. 李逸琦

銜接性試驗評估案件常見問題，新醫藥法規論文集
2010:165-168。

5. 林志六、蕭嘉玲

對於新成分新藥銜接性試驗評估之若干建議，新醫藥法
規論文集 2010:159-164。

6. 黃千真

從藥物動力學觀點談新成分新藥之銜接性試驗評估，新
醫藥法規論文集 2010:169-176。

7. 荀泰威、賴怡君、詹明曉

台灣銜接性試驗現況，當代醫藥法規月刊 2016;72:1-5。

8. 蔡佳洵、楊詩盈

銜接性試驗評估於藥動部分送審資料整理之
建議，當代醫藥法規月刊 2018;96:1-8。

國際

Yeong-Liang Lin (林勇良), Yi-Jin Chiou (邱怡君),
Chia-Ling Hsiao (蕭嘉玲), Heng-Der Chern (陳恒德), and
Mong-Ling Chu (朱夢麟).

Assessment of the Extrapolation of Foreign Clinical Data for Registration Purposes. *Drug Information Journal*

2002;36:513-516.

► <https://link.springer.com/article/10.1177/009286150203600306>

題目

評估以查驗登記為目的之外國臨床數據，是否能外推到新地區

摘要

2001年1月1日，臺灣對以查驗登記為目的的外國臨床數據，是否能外推到新地區進行評估，此評估程序稱為「銜接性試驗評估」。根據國際法規協和會議 (ICH) E5 指引，該程序的制定是為了逐步取代臺灣原行政要求的「查驗登記試驗」，以作為亞洲地區藥物查驗登記的依據。自實施以來，臺灣醫藥品查驗中心已收到並評估了 20 案申請。其中，12 案 (60%) 認為族群差異是可接受的，8 案 (40%) 認為是具族群敏感性的，原因包括它們的藥效學 / 藥物動力學特徵、對其在臺灣人群中的療效和安全性的顧慮，以及外因性因素導致的族群差異。

Yeong-Liang Lin (林勇良), Heng-Der Chern (陳恒德) and Mong-Ling Chu (朱夢麟).

Taiwan's Experience with the Assessment of the Acceptability of the Extrapolation of Foreign Clinical Data for Registration Purposes. *Drug Information Journal* 2003;37:143-145.

► <https://link.springer.com/article/10.1177/009286150303700202>

題目

評估以查驗登記為目的之外國臨床數據，是否能外推到新地區的臺灣經驗

摘要

數個亞洲國家已著手評估外推外國臨床數據用於查驗登記目的之可接受性。該評估過程已有一些初步結果報告，旨在減少臨床試驗不必要重複。本文介紹了臺灣在此評估方面的經驗，並提供了一些進一步改進的建議。

Mey Wang (王玫), Shyh-Tyan Ou (歐士田),
Herng-Der Chern (陳恒德), Min-Shung Lin.

Clinical Relevance of Ethnic Factor: A Simulation Study.

Drug Information Journal 2003;37:117(S)-122(S).

▶ https://www.academia.edu/485785/Clinical_Relevance_of_Ethnic_Factor_A_Simulation_Study

題目

族群因素的臨床相關性 - 模擬研究

摘要

自 ICH E5 和銜接性概念引入以來，包括日本、韓國和臺灣在內的許多亞洲國家已正式宣布實施銜接性評估。2000 年 12 月 12 日，臺灣衛生署在醫藥品查驗中心 (CDE) 的協助下，成功制定出申請者自我評估查檢表，並正式向所有製藥公司發出公告。儘管查檢表有助於銜接性試驗評估，但缺點是缺乏明確的決策標準。意識到這種不足並以奧美拉唑 (Omeprazole) 為例，我們進行了一項模擬研究來分析幾個藥理學因子，配合自我評估查檢表一起討論，應有助於確定此潛在族群敏感化合物進行銜接性試驗的必要性。模擬結果顯示，當一種新藥的治療指數 (Therapeutic index) 不太寬時，如 4 到 8，如果族群間平均值差異 (μ_2/μ_1) 和族群內分布差異 (σ/μ) 均在合理範圍內，即分別為 $\mu_2/\mu_1 < 2.5$ 、 $\sigma/\mu < 0.8$ 。假設族群間差異固定不變，族群內差異的增加對狹窄治療指數藥物的臨床影響，將變得不顯著。另一方面，在設定的某一族群內變異值下，當族群間變異增加時，治療指數大小的臨床意義將變得更加重要。此模擬研究結果驗證了一系列銜接性評估的假說。

Herng-Der Chern (陳恒德), Churn-Shiouh Gau (高純琇),
Hsu-Mei Hsu Chen and Chi-Chou Liao.

**An Experimental Model of Regulatory Science in Asia: Center
for Drug Evaluation in Taiwan. *Drug Information Journal*
2009;43:301-304.**

► <https://link.springer.com/article/10.1177/009286150904300308>

題目

亞洲法規科學的實驗模型 - 臺灣醫藥品查驗中心

摘要

新藥開發是一項法規密集型的全球活動。為保障和促進公共衛生，臺灣於 1998 年成立「醫藥品查驗中心」(CDE)，作為一個非營利、非政府機構，接受法規權責單位衛生署藥政處 (BPA) 授權，以執行法規諮詢、臨床試驗計畫書、新藥查驗登記申請和醫藥科技評估。在過去的 10 年裡，這一創新的亞洲法規科學實驗模式取得了許多可與國際法規界分享的成果，例如銜接性試驗評估、指標案例的關鍵途徑計畫，以及在亞太經濟合作會 (APEC) 倡議的重啟「藥品聯合審查報告方案」(PER Scheme) 的計畫。CDE/BPA 合作模式現在已公認為亞洲少數可比照最佳國際標準進行機構內部深入審查的法規機構之一。

Li-Li Su (蘇莉莉), Heng-Der Chern (陳恒德),
I-Ling Ryan Lee (李一麟), Chih-Liu Lin (林志六) and
Min-Shung Lin.

An Overview of Bridging Study Evaluation in Taiwan. *Drug Information Journal* 2009;43:371-376.

► <https://link.springer.com/article/10.1177/009286150904300317>

題目

臺灣銜接性試驗評估概述

摘要

2001年，臺灣引入了基於ICH E5指引的「銜接性試驗評估」(BSE) 審查流程。BSE的目的是評估族群因子對藥物安全和療效的影響，並確定藥品贊助商是否應在臺灣進行區域銜接性試驗。在本文中，我們提供了BSE在臺灣實施的背景和經驗及其對全球藥品開發過程的影響。BSE審查准予免除執行銜接性試驗，成功地避免進行缺少有意義結果的臨床試驗。已有其他國家新藥查驗登記(NDA)核准後才在臺灣提交新藥臨床試驗申請的趨勢，也已轉移到各國NDA皆尚未核准前的階段。BSE在新地區的實施，鼓勵了製藥產業界在臨床研究的早期階段即將族群因素的影響納入考慮。

Hsiao-Hui Tsou, Shein-Chung Chow, K K Gordon Lan,
Jen-Pei Liu, Mey Wang (王玫), Heng-Der Chern (陳恒德),
Low-Tone Ho, Chao A Hsiung, and Chin-Fu Hsiao.

Proposals of Statistical Consideration to Evaluation of Results for a Specific Region in Multi-regional Trials – Asian Perspective. *Pharmaceutical Statistics* 2010;9:201-206.

► <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20568264/>

題目

對多區域臨床試驗中特定區域結果評估的統計學考量建議 - 亞洲觀點

摘要

近年來，全球合作已成為新藥研發的常規策略。為了加快開發過程並縮短審查時間，常採多區域臨床試驗的設計，將來自世界各地許多國家的受試者納入同一方案。在顯示一種藥物在全球所有地區的整體療效後，還可以同時評估將整體試驗結果應用於個別地區的可能性，並隨後支持每個地區的藥品查驗登記。近來，亞洲國家與歐美臨床試驗同步進行臨床開發的趨勢迅速上升。在本文中，對多區域臨床試驗統計學考量提供建議。更具體地說，涉及三個方面：「亞洲地區」的定義，「亞洲地區」與整體地區之間的「統計學一致性」標準，以及多地區臨床試驗的樣本數如何估算決定。

Chia-Ling Hsiao (蕭嘉玲), Yeong-Liang Lin (林勇良),
Li-Feng Hsu (徐立峰), and Kuang-Yang Hsu.

**Ten-year Experience of the Evaluation of Ethnic Sensitivity
Data. *Drug Information Journal* 2011;45:717-724.**

► <https://link.springer.com/article/10.1177/009286151104500507>

題目

族群敏感性資料評估十年經驗

摘要

由於族群因素可能會影響藥品的療效和安全性，2001 年引入「銜接性試驗評估」(BSE)，以評估在臺灣藥品查驗登記過程中，外國數據外推的適用性。BSE 方案是基於國際醫藥法規協和會 E5 指引，如藥品贊助商提供有利的安全性和外推數據，則可能允許免除進一步的臨床試驗要求。在本文研究中，我們收集了 366 案，根據類別特性進行分組，並分析了銜接性試驗免除的成功率。無論 BSE 提交的次數如何，我們都將同一種藥品定義為一案，由此算出整體銜接性試驗免除率為 73.8%。我們研究了每個類別的免除百分比，並且分析出首次提交 BSE 免除不成功的幾個原因。許多成功的銜接性試驗中，完整臨床數據包括亞洲藥物動力學數據和臨床療效數據。在某些情況下，上市後執行的第四期研究回答對安全性和有效性的族群差異顧慮，是可以接受的。

書籍專章

Chin-Fu Hsiao, Mey Wang (王玫), Heng-Der Chern (陳恒德),
and Jen-Pei Liu.

**Chapter : Translation in Clinical Information between
Populations – Bridging Studies.**

**Book : Translational Medicine: Strategies and Statistical
Methods First Published 2008**

- ▶ <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781584888734-12/translation-clinical-information-populations%E2%80%94bridging-studies-chin-fu-hsiao-mey-wang-heng-der-chern-jen-pei-liu>

題目

群體間的臨床信息轉譯 - 銜接性試驗

摘要

ICH E5 指引建議，當完整臨床數據 (Compete Clinical Data Package, CCDP) 無法提供足夠的銜接性實證時，應在新地區進行銜接性試驗 (Bridging Study, BS)，以產生額外資料銜接國外臨床數據。根據 ICH E5 指引，BS 定義為在新地區進行的補充研究，以提供有關療效、安全、劑量和療程方案的藥效學或臨床數據，以便將國外臨床數據外推至新地區。最近，根據 BS 的額外數據資料和 CCDP 中的外國臨床數據，使得統計學者對兩者「統計學相似性」的評估產生了興趣。

Mey Wang (王玫), Yeong-Liang Lin (林勇良),
Herng-Der Chern (陳恒德)

**Chapter : Feasibility and Implementation of Bridging Studies
in Taiwan**

Book : Design and Analysis of Bridging Studies

First Published 2012

eBook ISBN 9780429105159

► <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/b12277-16/feasibility-implementation-bridging-studies-taiwan-mey-wang-yeong-liang-lin-herng-der-chern>

題目

臺灣銜接性試驗的可行性與實施

摘要

近年來，隨著人類基因體的解碼和藥物基因體學的進步，尤其在亞洲，族群和群體間的差異問題已成為新藥審查過程中的焦點。由於大部分新藥是在西方國家開發的，所以療效和安全性的實證建立，一般都是以白種人為主。國外的臨床數據能否不加考慮地直接外推到亞洲地區的人群，將是藥品審查過程中的一個主要問題。1998年，國際已達成如 ICH E5 指引中總結的共識。該指引涉及與藥物特性、文化和環境相關的內因性和外因性因子，並且提供一個框架研究族群因子對藥物效果的影響。E5 的主要目的是在不犧牲品質、安全性和有效性的情況下，加快新藥的全球開發和患者可獲得性。

Data Analysis From Current Bridging Study Evaluation At Taiwan Center for Drug Evaluation And Its Impacts



Center for Drug Evaluation, Taiwan

Kai-Yunn Tao 陶楷韻
 Hsiu-Chih Wang 王秀枝
 Angela WF On 翁菴菲
 Ying-Ju Chen 陳瑩如
 Li-Lin Huang 黃麗霖
 Heng-Der Chern 陳恒德

Introduction

Clinical data is the most important part of critical evidence for new drug approval. However, drug safety profile, efficacy, and dosing regimen might be changing in different ethnic groups due to intrinsic and extrinsic factors. Additional clinical studies might be required to address this concern. In order to ensure drug safety and efficacy for the populace and reduce clinical trial duplication, the Taiwanese government made provisions for Bridging Study Evaluation (BSE) on December 12th 2000 (the "Double Twelve Announcement"), to mandate BSE as a part of a new pharmaceutical product registration, which was put into execution on January 1, 2004.

Method

In this article, we introduced and analyzed the review process and results from Bridging Study Evaluation (BSE) in Taiwan, and also reviewed the Investigation of New Drug (IND) case numbers and types from the same period to see if there's any impact from the implementation of BSE. Data were collected from Center for Drug Evaluation (CDE) database of sponsor submitted cases from 2001 to 2007.

Results

The evaluation of Bridging Study Data Package in Taiwan has been conducted in accordance with the principles in ICH E5 Guidance which executed by national conditions. The flow chart of BSE process is shown in figure 1. The numbers of application for BSE has accumulated to 320 cases from 2001 to 2007 (Fig.2a), and the overall average rate of BS waiving is approximate 60% (Fig.2b).

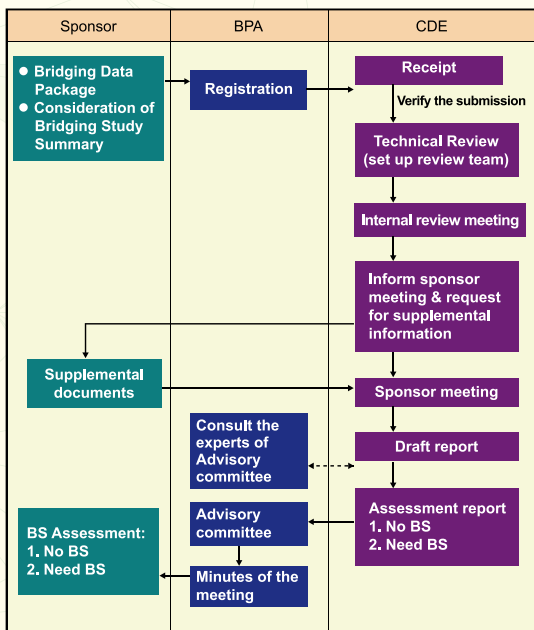


Fig.1 Flow Chart For BSE Process in Taiwan

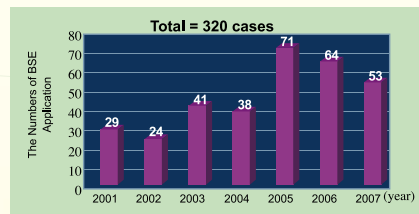


Fig.2a The numbers of BSE application

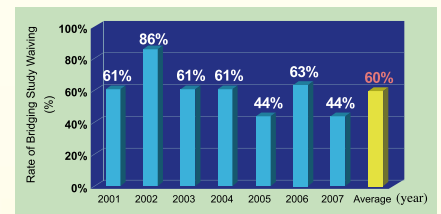


Fig.2b Annual rate of bridging study waived

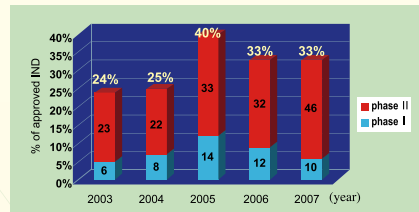


Fig.3a The percentage and case numbers of early phase clinical trial

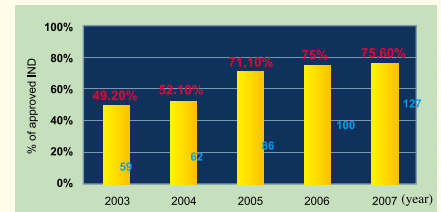


Fig.3b The percentage and numbers of multinational clinical trial

In the part of approved IND, the case numbers and proportion of early phase clinical trials (phase I and Phase II) shown trend of increasing since the actual implement of BSE provision from 2004. In 2007, there are 56 cases of early phase clinical trials, and the percentage of early phase clinical trials is 33% (Fig.3a). Furthermore, there is 26.4% increasing rate of multinational clinical trials in 2007 compared with 2003 (Fig.3b). There are 127 cases of multinational clinical trials approved in 2007, and there are only 59 cases in 2003 (Fig.3b). In addition, the regulatory milestones in relationship to the types of IND is shown in Figure 3C.

Conclusion

In conclusion, the Taiwanese government was amongst the first to adopt BSE into new drug approval system in the Asia Pacific region and has made good efforts to advance the policy and structure of the work in order to be in harmony with the trends of international pharmaceutical regulations such as ICH E5. These efforts were made to extrapolate the foreign clinical trial data to Taiwanese populations and speed up the process of registration in Taiwan. We believe the emergence of significance of bridging data will encourage the MNC pharmaceutical companies to incorporate the Asian population data into its research and development tactics at an early stage of drug research and development process. In this way, apart from minimizing expenditure on drug research and development, it will also enhance the time-to-market competitiveness in the Asia Pacific region. We also believe that Taiwan has evolved to process competitive advantages in terms of regulatory environment and infrastructure as clinical trial hub for global or regional pharmaceutical industries plan more effectively their research and development strategy of new pharmaceutical products in the Asia Pacific regions.

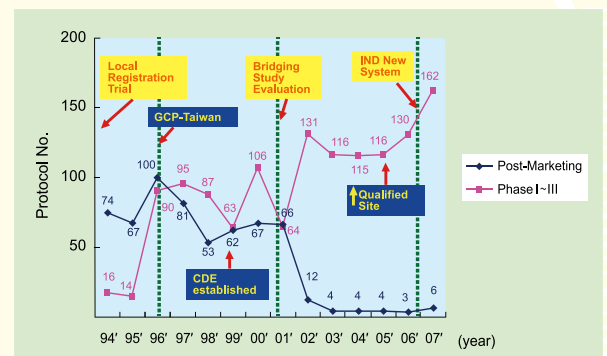


Fig.3c The regulatory milestones in relationship to the types of IND

A Review and Assessment of Bridging Study Evaluation of Monoclonal Antibodies in Taiwan



Center for Drug Evaluation, Taiwan

Li-Feng, Hsu 徐立峰

Objective

ICH E5 guidance was introduced in 1998 for the ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data, and has been implemented in Taiwan since 2001. The bridging study evaluation (BSE) was to assess whether the foreign clinical data to be used in the application can be extrapolated to the regional population. The purpose of this review is to provide a brief overview of evaluation results of monoclonal antibodies (mAbs) in Taiwan and regulator's thinking about the issues on bridging study

Method

A retrospective review of bridging data package of mAbs (including pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD), efficacy, and/or safety bridging studies) from 2001 to 2010 was reviewed. The assessment process of bridging study was in compliance with the ICH E5 guidance.

Table 1. Checklist for bridging study evaluation

Item	Data		
	Yes	No	
I. Worldwide regulatory status	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. NDA expert report or investigator's brochure (Please provide information for comparison between different ethnic groups)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. Clinical data on PK, safety and efficacy from Asian population (Such as Clinical data from Taiwanese)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IV. Clinical data on PK, safety and efficacy from Asian population and its comparison with other ethnic group	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
V. Self-evaluation	Y	N	U
1. Nonlinear Pharmacokinetics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. A steep PD (effect-concentration) curve for both efficacy and safety in the range of the recommended dosage and regimen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. A narrow therapeutic dose range	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Highly metabolized, especially through a single pathway, therapy increasing the potential for drug-drug interaction?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Metabolism by enzymes known to show genetic polymorphism	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Administration as a prodrug, with the potential for ethnically variable enzymatic conversion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. High intersubject variation in bioavailability	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Low bioavailability, thus more susceptible to dietary absorption	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. High likelihood of use in a setting of multiple co-medication	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. High likelihood for inappropriate use, e.g. analgesic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Different indications and/or epidemiology (including natural history of disease and efficacy/safety of similar drugs)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Other important factors of ethnic sensitivity (e.g. medical practice)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VI. Postmarketing safety surveillance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Conclusion

In conclusion, the results of this retrospective review indicate that Asian population data was very critical for determining the bridging study waiver. In addition, we would like to emphasize on the importance of risk-management plan for BSE.

Acknowledgement

The author would like to sincerely thank his colleague, Chia-Ling Hsiao, for her generous assistance and support. Funding for this research was provided by Taiwan Food and Drug Administration (TFDA) of Department of Health, Grant # DOH99-FDA-43008.

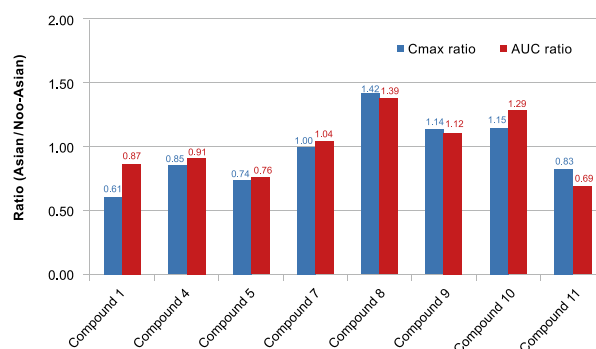
Result

- A retrospective review was completed on 11 BSE submissions and a waiver of bridging study for 4 submissions cannot be granted (36.3%).
- Reasons for failure to waiver of bridging study include lack of clinical data for the Asian population and failure to demonstrate drug effectiveness in the patient population.
- The key factor in a successful bridging application was to provide Asian PK and clinical study.
- It was noted that mAbs therapy would increase the risk of bacterial and viral infections for the patients with autoimmune disease (e.g. rheumatoid arthritis).
- Considering the high prevalence of hepatitis B, C and tuberculosis (TB) in Taiwan, the risk-management plan for monitoring of the infection control was considered necessary and should be a part of bridging data package.

Table 2. Bridging study evaluation of 11 mAbs

Compound #	BS Waived	Asian PK Data	Asian Efficacy/Safety Data	Risk Management Plan	Reasons for Not Waiving BS
1	Yes	○	○	×	—
2	No	×	×	×	Long-term safety concern; Lack of clinical data for the Asian population
3	Yes	×	○	×	—
4	No	○	×	×	Failure to demonstrate drug effectiveness in the patient population; Lack of clinical data for the Asian population
5	Yes	○	○	○	—
6	Yes	○	○	×	—
7	Yes	○	○	○	—
8	Yes	○	×	×	—
9	Yes	○	○	○	—
10	No	○	×	×	Lack of clinical data for the Asian population
11	No	○	×	×	Lack of clinical data for the Asian population

- C_{max} and AUC ratios (Asian to Non-Asian) of most mAbs ranged from 0.5 to 1.5.
- Body weight was often found to be significantly related to mAbs clearance. Since the body weight is typically lower in Asian subjects than in Western subjects, this was regarded as the major source of ethnic difference in mAbs PK.



A Retrospective Analysis of Bridging Study Evaluation in Taiwan during 2011-2018: Focus on Multi-Regional Clinical Trials



Center for Drug Evaluation, Taiwan

Hui-Chun Hong 洪惠淳
Shih-Ying Yang 楊詩盈

Yi-Lin Wang 王藝琳
I-Chen Sun 孫認真
Churn-Shiouh Gau 高純瑋

Objective

The bridging study evaluation (BSE) based on the ICH E5 guideline has been implemented to determine whether the foreign clinical data can be extrapolated to Taiwanese population. In recent years, most of BSE submissions have included Asian data, indicating that the ethnic factor is highly concerned during the drug development. As the multi-regional clinical trials (MRCTs) for regulatory submission were widely conducted, ICH E17 guideline was released in 2017. Because the pharmaceutical industry increasingly apply MRCTs strategy in East Asia region, the MRCTs data in BSE submissions is getting more important.

The purpose of this study is retrospectively to analyze the outcome of BSE applications in terms of East Asian data from MRCTs and the influential factors to receive a conclusion of waiver or non-waiver by Taiwan Food and Drug Administration (TFDA).

Method

For all new chemical entities, new recombinant products, new blood derived products, new allergens and other products requested by the health authority, a BSE is required before or with New Drug Application (NDA) in Taiwan. The Taiwan Center for Drug Evaluation (TCDE) is authorized by TFDA to conduct technical review of BSE applications.

During the study period of 2011 to 2018, TFDA/TCDE received 302 BSE applications. The assessment reports of these BSE applications were retrieved from the electronic review database in TCDE. The BSE submissions for the product with extremely low bioavailability, non-systemic action and minimal metabolism, resulting in less likely to be sensitive to ethnic factors, were not analyzed in this study. Therefore, 34 BSE applications were excluded, such as topical dermatological drug and locally-acting gastrointestinal drugs. The remaining 268 BSE applications were classified respectively into category I and II depending on whether the East Asian data from MRCTs was submitted in BSE package (see Figure 1).

The rate of waiver and non-waiver for bridging study for each category was compared, respectively. Besides, the key factors for waiver applications in category I and the common deficiencies for non-waiver applications in category II were investigated.

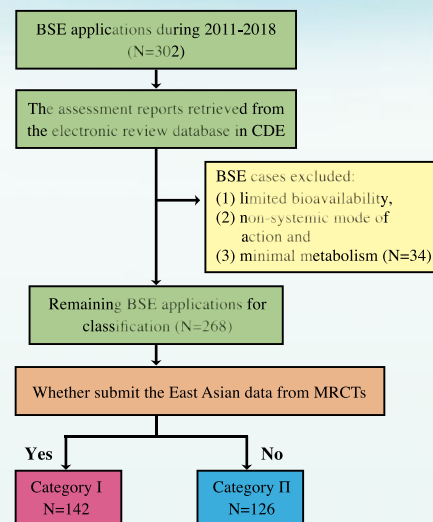


Figure 1 Flow-chart of selecting and classifying BSE applications

Results

A total of 268 BSE review reports were evaluated, in which 53% and 47% of applications were sorted respectively into category I and II. Expectedly, the BSE applications in category I showed a high waiver rate of 94% (see Figure 2).

To investigate the factors for a successful waiver, the characteristics of bridging data in category I were further analyzed. The vast majority of MRCTs in category I were phases III studies, indicating the efficacy/safety data of East Asian available for ethnic assessment (see Figure 3).

In addition to MRCTs, nearly 62% of BSE applications in category I also provided the efficacy, safety and/or PK data of East Asian from local trials conducted in East Asia countries, while other 38% the East Asian data were from MRCTs only (see Figure 4). When the outcome between the two types of BSE application were compared (see Figure 5), a relatively higher rate of non-waiver was observed in BSE applications with East Asian data only from MRCTs, which were mostly explained by limited East Asian subjects enrolled in MRCTs to assess the ethnic factor. However, it is worth noting that there was still a high rate of waiver for BSE applications without an Asia local trial but submitted sufficient East Asian data from MRCTs.

Among the waiver cases in category I, the proportion of study subjects from East Asia regions in MRCTs were calculated (see Figure 6). The overall distributions of these symbols implied the importance of sufficient East Asian data in determining the waiver of bridging study. Nevertheless, some BSE applications in which MRCTs recruited less East Asian were still waived because additional East Asian data from local Asia trials can make up the deficiency of limited East Asian data in MRCTs.

A further analysis was conducted to identify the East Asia countries included in MRCTs to explore where the East Asian data for ethnic assessment came from. The Japanese took up the largest proportion of East Asian in MRCTs and followed by the subjects enrolled in the countries: Korea (20%), Taiwan (16%), China (14%), Philippines (7%), Hong Kong (3%), Thailand (2%) and others (See Figure 7).

About 63% of BSE applications in category II were granted a waiver of bridging study even though without East Asia data from MRCTs (see Figure 2). We examined the key factor to receive a waiver in category II and found that most of cases were waived based on sufficient East Asian data from the local East Asia trials (See Figure 8).

In comparison to category I, a high non-waiver rate was observed and accounted for 37% of BSE applications in category II (See Figure 2). A further investigation on these non-waiver applications indicated the most common deficiencies were due to lack of sufficient clinical and/or PK data from East Asian, including limited East Asian data to assess ethnic impact (35%) and even no East Asian data submitted (18%). The other deficiencies followed by were improper design for ethnic assessment (33%), efficacy/safety concern in Taiwanese population (12%), and others (2%) (see Figure 9).

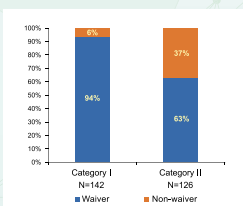


Figure 2 Waiver and non-waiver rate in category I and II

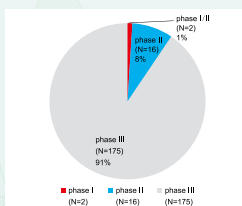


Figure 3 Proportion of phase I, II and III clinical studies of MRCTs in category I

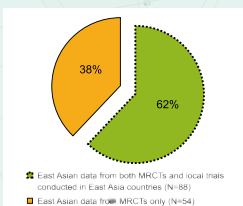


Figure 4 Proportion of the two types BSE applications in category I based on the source of East Asian data

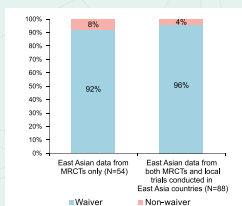


Figure 5 Waiver and non-waiver rate of the two types BSE application in category I based on the source of East Asian data

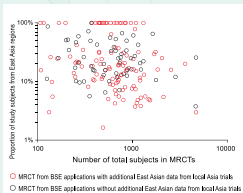


Figure 6 Proportion of East Asian enrolled in MRCTs of waiver applications in category I

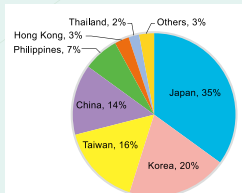


Figure 7 Proportion of subjects from each East Asia country in total East Asian enrolled in MRCTs in category I

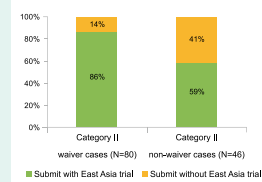


Figure 8 Proportion of BSE application submitted with local Asia trials in waiver and non-waiver applications in category II

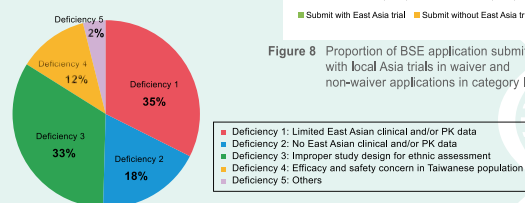


Figure 9 Common deficiencies of non-waiver cases in category II

Conclusion

The MRCTs data in bridging data package could provide more robust evidence than single regional trial for extrapolation of study results. However, the MRCTs data used for bridging strategy in the past were mainly conducted by a sub-group analysis without pre-specified pooling of regions or subpopulations as defined in ICH E17 guideline. The outcome of ethnic assessment based on such analysis may include biases on pooling data. Since the planning and design of MRCTs must be pre-defined in ICH E17 guideline, the MRCTs development according to the present guideline can avoid biases which were mentioned above and facilitate the assessment of ethnic factors on the treatment effect. Furthermore, the pharmaceutical sponsors are encouraged to include sufficient East Asian subjects especially Taiwanese into MRCTs to expedite a bridging study waiver, which is an essential requirement of NDA approval in Taiwan.

Disclosure

- Hui-Chun Hong, Pharmacokinetic Reviewer, Division of Pharmaceutical Science, CDE, Taiwan: Nothing to disclose
- Yi-Lin Wang, Senior Pharmacokinetic Reviewer, Division of Pharmaceutical Science, CDE, Taiwan: Nothing to disclose
- Shih-Ying Yang, Pharmacokinetic Section Chief, Division of Pharmaceutical Science, CDE, Taiwan: Nothing to disclose
- Chen Sun, Director, Division of Pharmaceutical Science, CDE, Taiwan: Nothing to disclose
- Churn-Shiouh Gau, Executive Director, CDE, Taiwan: Nothing to disclose



展望與挑戰

二十年來我國依據 ICH E5 落實銜接性試驗評估，並於今年 5 月 6 日假臺大醫院國際會議中心舉辦「藥品銜接性試驗評估 20 周年國際研討會」，此次研討會是我國首次舉辦經 ICH 認可、於 ICH 官網公告之教育訓練課程，參與者除實體參加者外，尚有來自國內外業者共計 2,256 人次在線上觀看與提問討論，展現銜接性試驗評估提供有效的法規途徑，將國外臨床數據外推至我國國人族群，減少重複試驗，成果斐然。

當 ICH E5 (Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data) 指引公告經二十年之際，為增進藥品研發效率、快速提供全球病人使用，2017 年 ICH E17 指引 (General Principles for Planning and Design of Multi-Regional Clinical Trials) 針對跨區域臨床試驗 (Multi-Regional Clinical Trials, MRCT) 之規劃與設計也公諸於世。兩者間可認為相輔相成，將銜接性試驗評估所需之族群因素前瞻性地納入 MRCT 考量中，對於臨床試驗結果外推至其他族群，提供更穩健的證據力。

透過近年我國銜接性試驗評估案件免除率分析，顯示國際藥廠已逐漸將臺灣和亞洲納入藥品早期開發計劃，我國不論是臨床試驗總件數或多國多中心臨床試驗件數皆逐年增加，多國多中心臨床試驗案已佔新藥臨床試驗申請案八成左右。在 2019 年末全球面臨 COVID-19 疫情爆發之際，我國在 2020 與 2021 年之臨床試驗總件數及與 10 大先進國同步執行之臨床試驗件數皆能

逆勢成長，顯見臺灣臨床試驗環境良好，能吸引國際藥廠來臺執行 MRCT，具臨床試驗競爭力與優勢。

查驗中心於 2018 年 1 月起推行「藥品付費諮詢」機制，產業界經由此機制可提出銜接性試驗評估策略諮詢。自 2018 年起至 2021 年底，查驗中心共完成銜接性試驗評估策略諮詢相關之案件共 13 件，經諮詢後送件者皆成功獲得銜接性試驗免除或上市許可。

查驗中心除提供付費諮詢之外，亦將持續辦理教育訓練，並規劃銜接性試驗評估專區，將相關文章、指引與常見問答集建立於查驗中心外網專區，以多面向管道提升產業界對銜接性試驗評估申請送件資料之瞭解，增進廠商送件品質，進而精進審查效率。

ICH E17 指引鼓勵國際藥廠執行跨區域臨床試驗，並將種族因素納入新藥研發之重要策略考量。觀察近年上市之多項新藥，皆於藥品研發階段納入我國，取得之國人臨床試驗數據均有利於銜接性試驗評估，進而取得核准上市。期許業界與法規單位攜手，持續精進臺灣藥品臨床試驗環境，源源不絕吸引跨國性大藥廠來臺執行臨床試驗，使臺灣成為全球藥品研發重鎮與藥品審查同業標竿。

財團法人醫藥品查驗中心執行長 劉明勳



財團法人醫藥品查驗中心
Center for Drug Evaluation, Taiwan

台北市南港區11557忠孝東路六段465號3樓

Tel: 886-2-8170-6000

Fax: 886-2-8170-6001、886-2-8170-6002

初版日期：2022年8月



cde.org.tw