gustav / April 05, 2009 11:03AM

[\[cited\] 歐盟創新醫藥研究先導計畫 \(The Innovative Medicines Initiative, IMI\)介紹 / NSC-駐歐盟兼駐比利時代表處科技組組長](#)

歐盟創新醫藥研究先導計畫 (The Innovative Medicines Initiative, IMI) 介紹

作者：許榮富博士 現職：駐歐盟兼駐比利時代表處科技組組長

Reference: <http://stn.nsc.gov.tw/index.asp?ComelN=Y>

內容：

一、簡介

歐盟創新醫藥研究先導計畫 (IMI) 的目標在改善歐洲製藥業的競爭力，吸引優秀的醫學研究人才，藉此讓歐洲的公民享有最先進的醫學產品，並改善病患的生活品質。IMI

於2008年展開，由歐盟和歐洲製藥工業各投資十億歐元(約四百億台幣) 預計在十年內完成以上的目標。IMI

的前身是「歐洲技術平台 (European technology

platform)」的一部分，當時在2008年三月所提出的策略性研究計畫書 (the Strategic Research Agenda, SRA)

就提出了 IMI 的詳細構想，計畫書中建議以 IMI 為主導，逐步突破目前歐洲醫藥研究與新藥開發的瓶頸。SRA

中確認了四點改善方向：

- 改善藥品安全 (Improved predictivity of drug safety evaluation)
- 加強藥效評估方法 (Improved predictivity of efficacy evaluation)
- 知識管理 (Knowledge management)
- 大眾教育和人員訓練 (Education and Training)

以下各章節將對這些方向作一詳細說明。

二、詳細內容

方向一：改善藥物安全評估方式以儘早得知藥物的安全性 (Improved predictivity of drug safety evaluation)。這個方向的提議是在對付有關藥品安全測試的問題和瓶頸。目前仰賴動物和非動物的安全性測試大概只能預測70-90%的毒性。提高藥物的安全性意味著充分了解藥品的作用機制、改善不良藥物反應和適當地使用實驗動物；這可能進而減少實驗動物的使用、提高藥物開發速度和開發更嚴謹的藥物規範方法。若是能夠在藥物開發的早期就能預先測得藥品的安全性，這不但能大大減少藥物的消耗率並能儘早決定是否能以動物實驗的結果來規範人體使用的安全性。而這整個改善過程需仰賴國際間基礎研究和製藥業的合作。因此，所提出的方略旨在建立歐洲藥物安全研究中心 (European Centre of Drug Safety Research, ECDSR)，並以「非臨床安全性研究」和「藥物安全監測與風險管理」為重點研究項目。

1. 歐洲藥物安全研究中心 (European Centre of Drug Safety Research, ECDSR)：該中心為一獨立個體，除了核心工作人員之外，中心的組成分子包括了一個龐大的人員聯絡網，網內的成員應包括：

- 歐盟境內現有的「藥物安全」和「藥品安全預測」的專門製藥公司
- 相關專業的中小企業公司；例如軟體開發公司、資料庫專業人員和晶片製造者
- 歐洲大學相關的實驗室
- 開發標靶藥物的製藥公司
- 歐洲相關法規人員
- 正在進行臨床與非臨床安全研究的衛生機構
- IMI 和歐洲藥物科學聯盟 (European Federation for Pharmaceutical Science, EUFEPS) 的工作小組
- InnoMed計畫內的「毒性基因體 (toxicogenomics)」工作小組人員 和歐洲製藥工業聯盟 (European Federation of Pharamceutical Industries and associations, EFPIA) 的成員
- 病患團體代表

該中心的目的在於：

- 收集現有的專門技術、經驗、和方法
- 勾繪主要的方向和活動
- 向學術界和工業界的專家請教如何以最好的方式來達到最高的成效
- 針對收集來的資料來擬定未來研究計畫

該中心的主要藉由以下幾點工作項目來推動藥物安全：

- 支持聯合學術界、工業界和藥品規範單位的藥物安全評估計畫
- 主導和支持專業人員教育和訓練
- 扮演業界和媒體間的橋梁
- 建立和維護研究所需的相關活動資料庫
- 調整藥物安全監測系統內的資料來源和證據
- 開發和改善藥物安全監測的方法
- 開發新的風險-利益 (risk-benefit) 評估方法
- 訓練衛生專業人員和病人

實踐的重點包括了「教育訓練與溝通」和「資料管理和數據分享」。ECDSR 預計展開十二項研究計畫，其中包括了七項教育與資料管理的長期計畫和四項藥物安全監測和風險管理的短期計畫。此外，中心也參與第七期架構計畫申請的顧問和競標的甄選。據估計，該中心將維持至少十年的運作。

2. 「非臨床安全性研究」重點研究計畫：為了開發較安全的藥物，勢必要調整目前安全測試的方法。在「非臨床安全性研究」這方面，則需要 ECDSR 致力推動以下的研究方向：

- 確認相關的研究需求並協調計畫的運作
- 推動學界、業界和相關業者的合作
- 指導及監督第七期架構計畫的相關作業
- 指導第七期架構計畫申請和競標作業

此外，除了將安全資料庫的處理作業一切電腦化之外，SRA也確認了以下研究重點，並將於日後先後實施：

- (1) 推動以發展毒理研究生物標記的合作計畫
- (2) 探討對鼠類有害的非基因毒理和對人體的顯著性
- (3) 發展電腦模擬方法
- (4) 深究一些棘手的毒理問題

生物標記研究的目的是在釐清特定生物標記的使用、由動物試驗所開發出來的標記在人體的適用性和所開發出藥物的規範條件。因此 ECDSR 在該方面的角色在建立科技整合的平台、發展生物資訊和數據聯結的工具。在「探討對鼠類有害的非基因毒理和對人體的顯著性」方面，則著重在了解接受器調節的致癌物或毒物和其他與基因損傷無關的致癌或製毒機轉，和不同物種之間的反應差異。電腦模擬方法的發展旨在預測藥物對器官或生殖能力方面的安全性、篩選有可能開發成為藥物的化學分子、驗證臨床研究的數據和資料分析。最後，ECDSR 也將處理關於一些無法利用動物系統來預測的安全問題。

3. 「藥物安全監測與風險管理」：在「藥物安全監測與風險管理」的處理上，ECDSR 欲達到以下幾項目標：

- 將資料來源和證據最佳化
- 建立和加強藥物安全監測系統的方法和網絡
- 開發新的風險預測和風險獲益評估方法
- 訓練和人員教育

在管理資料庫的同時，也必須顧及到保護個人隱私；在開發新的方法的同時也須參考其他各別的藥物產品和其他單位的聯繫。

方向二：加強藥效評估方法 (Improved predictivity of efficacy evaluation)

經由先前一些重大疾病的研究合作的經驗，學術界臨床研究的專家和藥廠的專業人員已經找出一套策略，利用基因體技術和醫學影像技術來有效地評估治療癌症、腦部病變、發炎等疾病的藥效。這套策略可被延伸，用在評估其他藥物的藥效。針對此，在 SRA 中一些重要的目標包括了：

- 深入了解疾病的病理機制
- 開發試管 (in vitro) 與活體的 (in vivo) 藥效評估模型
- 利用電腦來模擬疾病病理
- 鼓勵業界和學術界間的整合型合作計畫
- 建立特定疾病的影像網絡，藉此設立各種標準、評估方法與生物標記的應用
- 建立特定疾病的研究中心來驗證以基因體技術來發展成功的生物標記
- 協調各國的病患網絡和資料庫，已成立真正泛歐洲的臨床研究中心
- 召集歐洲有關的團體來強調此研究在提升生活品質和病人照料上有重要貢獻
- 和規範團體建立合作關係，設計利用生物標記的臨床分析方法，並改善動物研究方面的道德問題

在經過一長串的詢問和評估，SRA 確認將以下疾病列為首要的研究目標：

- 癌症
- 腦部病變
- 發炎性疾病
- 代謝疾病
- 傳染疾病

以上所選出的疾病各有不同的臨床研究上挑戰性；有些疾病欠缺測試藥性的模型，有些則因為患者間差異過大，不容易找到合適的病患樣本。藉由研究這些重點疾病，該計畫能將所有可能面臨的問題一網打盡，並進而提供足夠的方法讓其他疾病的藥性測試參考。以下將針對「加強藥效評估方法」所將面臨的一些瓶頸一一加以詳述：

藥理學方面

目前醫學界對於慢性病的治療多注重病情的控制，並未真正除去病因。基礎科學的進步讓我們了解到一些相當普通常見的疾病常動輒與上百個基因分子和其複雜的訊息傳遞路徑異常有關。在基因體、蛋白質體和生物資訊的逐漸普及之下，深度了解疾病的病理，進而找到適當的治本療法已不再是神話了。藉由這些既有優勢，SRA 不但欲找出較可掌握的療法，並更進一步找出可以協助發明藥物的生物工具、早期診斷的生物指標和可預測治療效果的標記。因此在藥理學方面的發展首要工作包括了：

- 發展特定生物目標的藥物篩選法
- 開發適用於評估藥效和安全監測的生物模型

藥理學方面的改善將對以下各項研究有相對的影響：

A. 生物標記

生物標記是指能夠用來客觀地定量生物程序、病理和藥性的分子。它可用來模擬藥物對一特定作用機轉或某一特定病患族群的影響，因此，相當適用於藥效和副作用的預測和開發個人化的藥品。生物標記在藥物開發的應用有增加計畫的成功率、減少開發時間和藥品的副作用等幾點好處。此外，診斷性的生物標記將是早期治療的重要工具。然而，開發生物標記的主要瓶頸在於如何確認其特性和期冗長的開發時間、昂貴的活動和大量病患的參與。

目前，一些支援生物標記開發的工具已在萌芽或熟成的階段。倘若能將這些技術作一個全面性的開發規劃，藥廠將更有信心地利用這項多功能的藥物開發工具。為此，SRA 確認了基因變異、基因體技術和分子影像技術為加速生物標記開發的必要工具。除此之外，SRA 欲建立一個歐洲網絡，已協調生物標記標準化和註冊以及臨床數據取得方面的工作。

B. 病患樣本的收集

臨床試驗占了一半藥物開發的時間，其中以病患樣本的收集最耗時間，占了近三分之一臨床試驗的時程。一般認為，改善病患樣本收集的時間的方法包括了：

- ● 教育病患關於參與臨床試驗的好處並告知試驗結果
- ● 積極了解病患參與的目的，設計以病患為主軸的臨床試驗
- ● 鼓勵病患組織積極參與臨床試驗中病患註冊和建立病患資料庫的工作
- ● 建立一個包括學界、業界、醫護人員和病患的泛歐洲網絡和電腦架構
- ● 妥善處理相關的隱私、研究道德和藥物區隔等議題

C. 規範單位的認可

規範單位是最終認可新藥物上市的關鍵。在大眾和媒體的關注之下，這些規範單位傾向以較嚴格的法規來控制藥物品質。這不但延長了新藥開發的時間，也相對地延後藥物取得的時機。因此，縮短新藥開發時間並確保新藥品質是有關規範單位，例如歐洲藥品局 (European Medicine Agency) 的重要課題。因此在這方面，SRA 特規劃了以下幾個研究方向：

- 改善相關單位間的溝通；例如，製藥界可利用歐洲藥品局的通道計畫 (Pipeline project) 在新藥開發的早期就開始對整個開發過程作最詳細的溝通，並協助歐洲藥品局針對該項新藥作出適當的規範。
- 生物標記和其相關檢驗技術有縮短新藥開發時間的潛能，須加強規範單位對其的接受程度
- 鑒於生活品質的考量，病患有時對藥品持較寬鬆的態度。因此在規範新藥的同時，須發展一套量化的風險利益比例，並將其併入新藥開發的經濟考量。此外，並建立一個由病患、規範單位、照護人員、工業界、醫生、醫療保險公司所組成的監督單位
- 利用資料庫的方法，發展新藥上市後的監控方法，並以此法來保障新藥的安全性
- 在歐洲藥品局和各國的分部現存有相當豐富、有助於設計臨床研究的資料；發展可靠的資源分享的方法可以確保各單位分享這些資源並加速新藥開發

D. 罕見疾病和孤兒藥

相較於傳統疾病，罕見疾病的藥物的經濟價值較低；雖然在歐盟刻意的保護下，成功地進入市場的新藥仍寥寥無幾。再加上由於患者數目少，臨床試驗的結果並不顯著。然而，以上所提出的新藥開發方法，也就是經由了解致病機制到早期預測藥物對疾病的治療性，似乎能克服這些既有瓶頸，相當適用在治療罕見疾病的孤兒藥上。

E. 數據分享

如前所述，此先導計畫的成功與否和各相關單位是否願意分享彼此既有的數據有極大的關係。然而資源分享的前提在於完善的分享架構、智慧財產權的劃分、病人隱私的保護和在道德議題的共識。這些議題得靠嚴謹和有效率的知識管理和設施來改善。

方向三：知識管理 (Knowledge management)

如前所述，新藥開發計畫是要改善新藥開發過程中藥物安全和藥性的預測。前面的章節已對這兩項方略作了介紹，這章所討論的「知識管理」則著重在知識共用和資料處理的設備。此方略的主要工作重點包括了：

1. 成立知識管理轉譯協調小組和支援上述兩大方略的計畫

2. 建立知識管理平台籌劃各相關資料的連結

- IMI 知識管理轉譯協調小組，該小組的主要有兩項工作：(1) 確保所徵召而來的計畫能與現有計畫配合並採取現有的標準作為準則，(2) 在計畫執行期間須確保所有的結果能和知識管理平台的設施相容。因此，知識管理協調小組負責撰寫計畫徵求文件、協調網絡內的專家進行計畫審查，並監督各計畫進行的結果。藥物安全及藥性研究計畫需要協調小組介入的方面包括了各種實驗所需的組織細胞資料庫、電子醫療紀錄庫、生物標記資料庫及資料整和分析中心。

- 知識管理平台：知識管理平台的主要目標是支援資源和工具分享，其主要的挑戰包括了技術上的設備架構與服務，

資料整合和知識呈現與模擬。在科學方面，知識管理平台欲支援生物資料庫、病人資料庫、生物標記等多方面的資源整合和利用；在技術層面上，須顧及產品的彈性、方便使用、提供合作平台和確保資料安全和個人隱私。

因此在開發的工作上的主要工作包括了：

- 重新檢討安全與隱私的議題
- 發展完備的網路資料保護方法
- 發展能夠包容科學資料特點〈例如資料彼此間不完整、不相容〉的知識呈現方式
- 發展能夠處理更複雜的文字與數據整理工具
- 發展系統生物學的輔助工具

方向四：大眾教育和人員訓練 (Education and Training)

此方略的主要目的是在2013年前成立「歐洲醫藥研究學院 (European Medicine Research Academy, EMRA)」。

該學院將成為歐洲醫學研究與規範的教育訓練重鎮。除了研究方面的訓練，在勾畫整個教育藍圖上須參考道德小組、新聞人員、病患等意見。該學院的課程以整個醫學研究的整合過程為主軸，將專業的研究課程劃分成「非臨床」與「臨床品質」兩大類。最後，SRA 以整個學院為推動醫學發展的平台。此外，該學院的建立將與 Bologna 高等教育整合計畫配合，將 EMRA 推展到歐洲的每一個角落。

EMRA的設立有幾個優先的計畫：

1. 建立醫學道德小組和病人組織團體以推動整合醫學計畫
2. 建立藥品安全學計畫
3. 建立藥品規範學計畫
4. 建立生物統計、生物資訊與生物醫學資訊方面的訓練計畫

SRA 打算由歐洲幾個特定的卓越中心來設立這些課程；其他同時並行的計畫包括了：

- 訂定設立卓越中心的基準
- 推動學術和工業界彼此間的合作
- 重新評估醫學教育的審查流程
- 在歐盟境內各國中展開各項課程的討論
- 發展教育訓練的評定標準
- 詳細調查現有的公私立合作計畫
- 調查現有的相關課程

三、影響與貢獻

IMI

致力於改善醫學投資環境，以提升歐洲醫療研究的競爭力。其對歐洲整個經濟社會層面所造成的影響有下列幾點：

- 使整個藥物開發的過程走向現代化
- 擴張歐洲在新技術上的專業知識，吸引生醫工業界對基礎研究的投資
- 鞏固歐洲研發工作機會，企圖扭轉人才外流的劣勢
- 促進各項資源的整合，增加歐洲中小企業的競爭力

參考資料

歐盟創新醫藥研究先導計畫策略計畫書, The Innovative Medicines Initiative (IMI) Research Agenda, DATE OF PREPARATION: 15 February 2008 (Version 2.0),
http://imi.europa.eu/docs/imi-gb-006v2-15022008-research-agenda_en.pdf

歐盟創新醫藥研究先導計畫網站, http://imi.europa.eu/index_en.html; <http://www.imi-europe.org/Pages/default.aspx>
歐盟創新醫藥研究先導計畫手冊, <http://www.imi-europe.org/Lists/IMIPublicationDocuments/brochure%20Efpia.pdf>
N. Kamel, et al.. The Innovative Medicines Initiative (IMI): a new opportunity for scientific collaboration between academia and industry at the European level. *Eur Respir J* 2008; 31: 924–926