E5、BiDil®、Warfarin與製藥年代的族群

郭文華

炎炎七月，是台灣的生技月（Bio-Taiwan）。這個由行政院生物技術產業指導小組主導，結合研討、展覽、企業宣傳與行銷的整合型活動，至今已邁入第十屆。從當初僅有百餘個攤位，到2011年時已逼近一千，內容也分化出各種論壇、閉門磋商與會員獨享活動，反映近十年台灣生技製藥產業的發展與政策演變。

比方說，配合政府「台灣生技起飛鑽石行動方案」，成立食品藥物管理局（Taiwan FDA）與規劃600億元生技創投基金（TMF）的宣示，2009年生技月推出亞太生技聯盟研討會（Asia-Pacific Biotech Networking Conference），展現放眼亞洲的企圖心。同樣的，呼應兩岸經濟合作架構協議（ECFA）簽訂，2011年生技月以此爲主軸，舉辦企業間（business-to-business）的「大中華兩岸生技商機對接論壇」，促成兩岸相關企業的媒合。這個論壇不但在2012年繼續辦理，更增加市場布局、保健食品產業、科技園區等交流分享活動，凸顯主辦單位「努力做好兩岸商機的接觸」的期許。

一如往年，生技月請到副總統在主展場世貿中心開幕，會場內的人氣與場外的溫度都連破紀錄。但是，才不過一個月前，媒體披露國家生技醫療產業策進會創辦人，立法院長王金平對TMF集資破局，國發基金暫不投入的評論，讓相關人士嗅出不尋常的陰影。此外，業界久盼的兩岸醫藥衛生合作協議在2011年拍板定案。該協議宣示雙方要以「減少重複試驗」爲目標，推動臨床試驗與研發的合作，並優先把華人特有共通疾病（如肝炎、肝癌、 腸病毒等）與用藥納入推動專案項目，但一年來進度卻不如預期，屢受產學界質疑。

對「兩兆雙星」之一的生技產業的困頓，外界有不少政治解讀。但長期觀察臨床法規的變化，我注意的不是這些短期政策因素，而是這套連接族群與產業發展的論述，認爲只要基因相近，疾病表現獨特，便可以延伸到臨床試驗與藥物市場的整合，進而爲「後ECFA—後兩岸衛生協議」的台灣生技找到出路的說法，在操作上有甚麼困難。對此，有必要釐清國際臨床試驗法規裡對族群因素（ethnic factors）規定的來龍去脈。

本欄〈醫藥標準化：商業利益與國家主權折衝下的身體〉（第370期）介紹過主導臨床試驗法規建立的「國際醫藥規制協合會」（The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）。該會由美國、歐盟與日本等主流市場倡議成立，是法規單位與業界共同組成的專家平台，目的在透過試驗法規的整合，建立普遍性的藥物市場，讓更多人快速得到安全有效的新藥。

從1990年成立至今，該會陸續在安全（safety）、品質（quality）、有效性

（efficacy）與跨領域議題（multidisciplinary topics）上達成45大項，涵蓋藥物製程、審查資料、生物製劑到基因療法的規範（guidelines）。而它的影響力也逐漸發酵，不但它的周邊組織「非ICH地區合作小組會議」（global cooperative group, GCG）擴大規模，其他非ICH市場也大多跟進配合，讓ICH會議成爲目前國際臨床試驗最重要的法規基準。

雖然如此，如〈商業利益與國家主權折衝下的身體〉指出的，在市場整合下身體差異要如何評估與調整，是東亞國家關注的焦點。這個關注不但反映在ICH會議中「接受國外臨床試驗資料中的族群因素」（Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data），也就是所謂「E5」議題長達六年的冗長討論，1998年E5規範制定後，不同市場對於其中「銜接性試驗」（bridging study）概念的相異詮釋與實行，凸顯這個挑戰身體差異的臨床試驗規範所挑動起來，公共衛生與族群差異的敏感神經。

不同法規單位對銜接性試驗有不同因應。部分國家強調身體差異需要慎重評估，因此使用當地病患，規模較小的銜接性試驗，不是在無法完全重複試驗的現實下暫准放行的方便之門，而是累積經驗，爲未來全球臨床試驗（global drug development）鋪路的先導性試驗。部分國家採取較爲寬鬆的態度，從藥物動力學等資料審慎建構要求補做額外試驗的原則與流程，藉由免除不必要的銜接性試驗來換取更快速的新藥引進。

即便如此，這些法規單位對於族群差異的立場一致：它們知道一個國家內不只有一個族群，不同族群對藥物的反應也不同。不過，它們不能

圖片來源：日創社

因此犧牲公共衛生，阻卻任何藥物的進口。面對多國家臨床試驗（multi-sited clinical trial）的趨勢，法規單位只能就「國內／國外」的區隔，根據藥理與生物統計學的知識來把關。它們保持審查流程透明，但也會保留最終裁決的彈性；它們鼓勵業界前來溝通討論，更會在累積經驗後調整方向。近幾年東亞國家產生所謂「亞洲臨床資料」（Asian clinical data）的共識，而全球臨床試驗也因市場考量，將亞洲當成主要的臨床試驗的地區之一，都不能不歸功於銜接性試驗概念引進與東亞法規單位執行品質的提升。

以上族群的處理方式對人文學者並不熟悉。對他們來說，每個人固然天生不同，但歷史上「種族」（race）的偏見卻是惡名昭彰。比方說，社會學者Troy Duster近年來大聲疾呼消除種族這

個有害無益的分類方式（categorization），便是著眼於它透過科學論述所產生的社會影響（相關討論請參見本刊357期陳恆安〈以科學之名—塔斯克吉梅毒研究〉與364期王道還〈「人種」是有意義的生物學概念嗎？〉）。

但換個角度看，我們不能忽視既有族群標籤對集體意識的影響。且不論我們熟悉的政治動員，或者說「族群操弄」，日常生活中也不乏這類以族群分類爲前提的論述，好像「我們台灣人（可能只是在說福佬人），就如何如何」的說法。族群當然是社會產物。但是，就像性別、國族、階級一樣，只在它「是否虛構」上打轉不是最終目的。做爲科技與社會的研究者，我在意這個建構物如何在科技與醫療場域產生效果，並追蹤它與社會的互動。如人類學者竹澤泰子提出種族論述的分析架構時，標舉出「抵抗的種族」（race as resistance）概念，指出它在社會互動中的角色。對她來說，如果抵抗是眞實的，凝聚抵抗的「族群」主體也應該同樣嚴肅對待。

幾年前在美國引發「種族醫療」（race medicine或race-specific medicine）討論的心臟藥BiDil®，是凸顯種族複雜的科技與社會意義的例子。BiDil®是兩種血管擴張劑hydralazine（商品名壓平利、安血平、血得平等）與isosorbide dinitrate（商品名愛速得、益舒心）的組合。前者舒緩血管周邊肌肉張力，達到血管擴張效果，後者增加靜脈血管容量，舒張動脈血管。這兩種藥過去用在心絞痛上，但心臟專家Jay Cohn在1980年代提出假說，認爲這兩種藥搭配起來可以減少心臟負荷，改善其衰竭現象。

Cohn主持兩個臨床研究來驗證他的推論。其中V-HeFT I的試驗將這兩種藥的組合與甲一型腎上腺受體阻斷劑（α-blokcer）比較，發現在死亡率上確實有差別，但之後的V-HeFT II試驗把這個組合進一步跟血管張力素轉化酶抑制劑（angiotensin- converting-enzyme inhibitor, ACEI）比較時，卻發現ACEI的效果較優。

雖然如此，在ACEI類降血壓藥成爲心臟衰竭的首選用藥時，Cohn並未放棄這個組合。他將組合的使用法申請專利，並在1992年命名爲「BiDil®」。買下專利的Medco Research藥廠將V-HeFT的試驗資料送美國食品藥物管理局（FDA）作新藥查驗（New drug application，NDA），但兩度遭到否決。FDA的理由是：雖然臨床上個別hydralazine與isosorbide dinitrate來說都有效，但要核准兩者組合，並以新藥方式上市，需要更具體的臨床試驗。

在Medco Research無力補件，意興闌珊之際，Cohn重新檢視V-HeFT的試驗資料，發現其中非裔美國人（African American）部分有顯著效果。於是，他在1999年發表BiDil®對特定種族有效的論文，並以這發現取得新專利。這時，BiDil®敗部復活，由NitroMed藥廠以「非裔美國人用藥」身分向FDA申請進行臨床試驗（Investigation new drug, IND）。而這個爲非裔美國人量身打造的試驗A-HeFT它的成果超出預期；試驗甚至在2004年提前結束以便讓對照組受試者盡快使用藥物。此消息一出，NitroMed的股票也應聲大漲。

雖然如此，當2005年六月FDA發布BiDil®通過審查，仿單上註明可開立給「自我認定爲黑人」的病患（self-identified black patients）時，還是引起廣泛議論。麻省理工學院「科技醫療與社會多樣性」研究中心（Center for the Study of Diversity in Science, Technology, and Medicine）也爲這個前所未有的狀況舉辦研討會，檢討BiDil®對製藥產業、法規與社會的影響。（部分發表文章集結成「種族、藥物與醫療科技」（race,

pharmaceuticals, and medical technology）專輯，刊登於《法律、醫療與倫理雜誌》（*Journal of Law, Medicine, and Ethics*）期刊。）

有論者認爲FDA未秉持嚴格標準審核試驗（比方「非裔美國人」的定義不清楚），而且其註解有族群差別（discrimination）之嫌。但是，這類說法沒有切入法規科學的核心。FDA在審查聲明中指出這是BiDil®現階段試驗的結果，爲個人化醫療（tailor-made medicine）跨進一大步。如同一些藥目前核准在婦女或兒童上使用，但不意味著它們專爲婦女與小孩所設計。換句話說，非裔美國人是BiDil®的研發過程中最先通過把關，可以享受的用藥對象而已。

的確，對於這個好處專業社群也有所議論。比方說，參與執行A-HeFT試驗的黑人心臟專家學會（Association of Black Cardiologists）支持FDA的看法。試驗主持人Anne Taylor從公共衛生角度，表示非裔美國人比其他族群有2.5倍的心衰竭罹患率，對BiDil®有更大的急迫性需求。而全國少數族裔健康月基金會（National Minority Health Month Foundation）更出面力挺BiDil®，企望不久後它也能嘉惠其他族群。

我們先不急著豎起道德大旗，指控這些人與藥廠或法規單位掛勾，更不必蛋頭地說藥物審查只有科學沒有政治。長期追蹤BiDil®的STS學者Jonathan Kahn從新藥審查的流程，對它有犀利剖析。

他點出BiDil®爭議的癥結不在有沒有「種族醫療」，也不是它應不應該，而是在這個新藥的研發中，有沒有更周延地用STS研究框架來思考族群的社會因素。比方說，BiDil®從適用所有人的作法專利（期限只到2007年）過渡成鎖定非裔美國人的新專利時（期限延展到2020年），專利單位有無仔細考慮其證據是否充分？FDA在審核BiDil®的IND時，有無想過這個試驗除了安慰劑（placebo）外，也需要其他背景族群的用藥資料（並非先前的V-HeFT資料）？因此，BiDil®不如FDA所宣稱是個人化醫療的先聲。Kahn表示：「它可是經專利的展延，假族群之名來營利。」

回到台灣的生技產業。雖然這幾年發展華人特殊疾病或用藥的呼籲不斷，也有一些討論，但人文學者對這方面很疏離。固然在少數案例，例如台灣生物資料庫（Taiwan Biobank）建置中，一些學者從研究倫理面向切入，造就以保護受試者爲最高原則的嚴格規範，但對於華人用藥這類甚囂塵上的族群醫療論述，目前尚未看到類似Kahn，以STS觀點出發的建設性批評。

確實。相較於揭露人種偏見與社會誤解，製藥年代的族群對人文學者來說是新而富挑戰性的課題。它沒有對錯，但其意義與內涵卻在在牽動藥物研發與公共衛生的走向。以臨床試驗來說，Kahn指出過去試驗只用白種人，認爲他們代表所有用藥者，那BiDil®的試驗結果也應該適用在其他人，除非FDA認爲黑人無法代表所有人類。這個說法呼應社會學者Steven Epstein在《納入：醫學研究中的差異政治》（*Inclusion: the politics of difference in medical research*）一書的觀察，提醒FDA把少數族群與女性納入審查考慮並非故事的完美結局，而是新生物／族群政治的誕生。我認爲，如果E5規範刷新臨床試驗中的族群因素，那所謂「華人用藥」的意義也必須在這框架下重新評估。

對族群基因特異性在用藥上的表現，Warfarin（商品名可邁丁）是常引用的例子。這個藥針對凝血步驟中與維他命K相關的部分進行干預，是預防心房顫動所引發的中風最有效的藥物。雖然如此，因爲Wafarin的治療劑量十分狹窄，稍有過量就會引發出血，與其他藥物的交互作用也多，需要時常檢查凝血功能來調整劑量，對用藥者與醫師都

極爲不便。對此，由9個國家21個研究團隊組成的International Warfarin Pharmacogenetics Consortium根據代謝酵素CYP2C9與VKORC1的基因多型性（polymorphism），導出最佳Wafarin使用劑量的公式，發表在知名的《新英格蘭醫學雜誌》上。

在這個大型研究中，亞洲人資料的分析由中研院院士陳垣崇領導的團隊執行。該團隊早在2004年便指出華人在基因多型性上與白人不同，因此Warfarin劑量需要下修。這個結果不但成爲華人基因體表現影響用藥的證據，它也讓FDA在2007年修正Warfarin仿單，加註它的使用劑量與VKORC1基因多型性相關，並建議用藥前可進行基因檢測。一時之間不但各界對此發現充滿寄望，咸認爲它是生技產業的一條出路，日本法規單位也常引用這個研究，指出亞洲人固然相像，但其中的基因體差異需要審慎評估。

不過，這不意味亞洲式的族群醫療從此一帆風順。不只是在缺乏政策討論的狀況下，Warfarin基因檢測的技術移轉滋生圖利廠商的質疑（但最後未獲起訴），這個套組是否有足夠商業潛力也不無疑問。畢竟，在華人居多的台灣，刻意要病人先檢測基因再處理Warfarin劑量並不實際。而這個發現可否延伸到其他族群（比方說原住民族），需要更多的臨床資料。但習慣把族群無限上綱的台灣，這類研究是否可以取得倫理委員會（IRB）許可，或者是根據「人體研究法」第15條，通過原住民委員會或地區諮議會的重重審核，都還在未定之天。

在這方面，BiDil®的後續發展或許可以給我們一些啓示。當它在一片爭議中通過審核時，證券界預估它將在2009年搶下49%非裔美國人心臟衰竭的市場，銷售額會上衝到9170億美元。但BiDil®的銷售並不如預期。不止NitroMed公司在2008年因其市場停滯不得不宣布大幅裁員，隔年該公司更遭收購與下市。知名期刊《刺絡針》（*Lancet*）爲此把BiDil®定調爲「短命的種族藥」。

有論者認爲舊藥新裝的BiDil®起始定價太高，以致無法迅速打進非裔美國人市場。但更基本的問題或許在於BiDil®自我設限成族群藥，沒能透過後續試驗擴大用藥對象。雖然這幾年裡NitroMed公司推出長效版的BiDil XR®，並在2012年6月獲得專利展延，但這個藥終究跨不出美國族群框架下的「非裔美國人」範疇。從藥物的生命史看，BiDil®畫地自限的做法固然讓它一炮而紅，但也使得自己與市場隔絕，不用外界批評，便早已自生自滅。

當然，每種藥各有天命，Warfarin也不例外。在稱霸抗栓塞領域超過半世紀後，曾幾何時，新一代抗凝血劑Rivaroxaban與Dabigatran等已經公開叫陣，挑戰Warfarin的「王者」地位。它們鎖定特定凝血因子，效果不輸Warfarin，更不必時時調整劑量。雖然Warfarin還穩居主流，我們不急著將它蓋棺論定。但是，從E5、BiDil®到Warfarin一路看下來，面對如此千變萬化的產業版圖，如果我們還只是靠「華人特有疾病」或「華人用藥」之類素樸的信念一頭栽入，不深思如何精準掌握製藥年代裡族群的社會意義與科學操作，那生技產業就像許多政治願景一樣，終成未實現的泡影而已。

郭文華
陽明大學科技與社會研究所