

# 銜接性試驗評估審查重點考量

112 年 12 月

## 1. 前言

為與國際藥品管理趨勢同步，持續優化銜接性試驗評估在藥品查驗登記之要求，鑒於衛生福利部於民國 110 年及 111 年分別修正「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」及「已於十大醫藥先進國核准滿五年但屬國內新成分新藥(不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。準則修正後，除已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，且提供東亞人種之藥物動力學資料之新成分新藥及屬新成分之生物藥品，或經公告認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品、細胞治療及基因製劑得免申請外，其他不適用上述條件新成分或新成分之生物藥品，皆應申請銜接性試驗評估。

銜接性試驗評估之科學依據主要來自國際醫藥法規協和會(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)之 E5 Guideline – Ethic Factor in The Acceptability of Foreign Clinical Data。該指引之目的在探討如何評估族群因素(ethnic factors)對藥品療效、安全性、用法、用量的影響，以及如何將其他區域(foreign region)之臨床試驗資料外推至新區域(new region)，進而減少重複執行臨床試驗的要求。

基於科學性考量、管理趨勢演進，以及多年審查經驗累積，從藥動/藥效與臨床端，補充說明本部對於銜接性試驗評估的審查重點考量，提供申請者關於 BSE 申請案件的資料準備方向與建議，以期提升送件品質與審查效率。

## 2. 銜接性試驗評估案應檢附之送件資料

根據藥品查驗登記審查準則第二十二條之一，「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, CCDP)，且宜含東亞人種資料」。原則上，建議依據「銜接性試驗評估查檢表」(參考銜接性試驗基準 – 附錄 E)的架構準備檢送資料，並撰寫一份獨立的「BSE 自我評估報告」，內容應包含 BSE 申請案所需資訊之整合摘要。

以下就銜接性試驗評估查檢表所列項目及「BSE 自我評估報告」，逐項說明應檢附資料及相關建議事項。

### 2.1 查檢表項目 I. 藥品之臨床試驗現況

為了有助於法規單位確認申請者選用的銜接性數據(bridging data)之合適性，以便進行後續的技術性資料審查，申請者應提供藥品完整的「臨床試驗列表」，應包含已完成、執行中和預計執行的所有臨床試驗。

針對在台灣或其他亞洲國家獨立執行的臨床試驗(stand-alone study)，或是有台灣或其他亞洲

國家參與的跨區域臨床試驗(Multi-Regional Clinical Trials, MRCT)，應特別註明並於列表中說明其進度。

## 2.2 查檢表項目II. 完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package, CCDP)

CCDP 應包含新藥查驗登記資料之 CTD Module 2 及仿單擬稿，必要時須額外提供 CTD Module 5。CCDP 資料有可能大部份來自我國以外的區域。

CTD Module 2 包括所有符合我國要求的 Phase I 至 Phase III 試驗資料，且藥動資料亦須包括在內。當銜接性數據係選用自部分臨床試驗的結果，則須檢附數據來源之完整臨床試驗報告，以支持數據可信度。

若該新藥屬於 NCE2，仍應依 CTD 格式整理送件資料，並將引用文獻分類整理，如：藥物動力學 (Pharmacokinetic, PK) data、guidelines、review articles、case reports、clinical trials、observational studies (pharmacoepidemiology)，或其他國家的 assessment reports。

另應檢送中文仿單擬稿。若僅提供英文仿單擬稿，或未能提供仿單擬稿時，應於申請文件中清楚說明擬申請之中文欲宣稱適應症及用法用量。

## 2.3 查檢表項目III. 東亞族群的藥動學、安全性及療效資料；查檢表項目IV. 東亞族群和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析

項目III與項目IV即為銜接性數據資料(Bridging Data Package, BDP)，可用以將國外療效及安全性數據外推至國人。銜接性數據可從完整臨床數據資料中，擷取與東亞族群相關的資訊，或是從台灣或其他亞洲國家執行的銜接性試驗結果獲得。

東亞族群之定義，請參考本篇第3章節。

東西方族群資料比較的重點，請參考本篇第4及第5章節。

## 2.4 查檢表項目V. 自我評估

應完成 12 項問題導向之自我評估，釐清藥品是否具有可能使其對內/外因性族群因素較具敏感性的特性(參考銜接性試驗基準 - 附錄 D)，並請提供所引用的試驗依據或文獻資料。

須特別釐清的是，12 項問題自我評估的主要目的為評估藥品對於內/外因性族群因素具敏感性的可能性高低，單以此評估結果，無法取代查檢表中項目III與項目IV要求的資料。法規單位仍須依據 BDP 的評估結果，決定藥品是否須執行銜接性試驗、試驗類別及設計。

## 2.5 查檢表項目VI. 藥品上市後安全性資料

若藥品已於其他國家核准上市，應依據上市後定期安全性更新報告(Periodic Safety Update Report, PSUR)、定期效益風險評估報告(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER)或其他相關安全性資訊，於自我評估報告中，摘要呈現上市後新增的重要安全性警訊。另，應一併提供 PSUR、PBRER 之完整報告及其他引用資料。

## 2.6 查檢表項目VII. 自我總結評估

即「BSE 自我評估報告」之自我總結評估，內容應至少包括以下資訊：

- 簡述藥品主成分及其作用機轉、宣稱適應症及用法用量、宣稱適應症之疾病背景、流行病學及現行治療。若藥品為學名藥亦應明述列出其參考藥品之商品名研發廠商並須提供與原開發廠間之連結資料(例如 BE 試驗報告)。
- 簡述銜接性數據資料(BDP)之來源、東亞族群之總和人數及所占比例。若東亞族群人數過少，應說明原因。
- 呈現藥動/藥效部份之重要結論，即東亞族群與非東亞族群之藥動數據是否具有差異。若具有族群間差異，應進一步評估是否具有臨床意義。
- 呈現臨床部份之重要結論，即東亞族群與非東亞族群之療效及安全性結果是否具有臨床意義。若族群間差異具有臨床意義，應進一步評估是否可藉由調整國內用法用量來處理。對於國人較高的安全性風險，是否為可預防、可監測、可處置，或可藉由調整用法用量來降低風險。
- 就疾病及藥品的背景資訊，以及東亞族群與非東亞族群之藥動/藥效、療效、安全性結果的比較，進行整體性評估後，提出「藥品是否須執行銜接性試驗」的結論。

## 2.7 BSE 自我評估報告

此份獨立的自我評估報告，應針對 BSE 申請案所需之各項資訊，提供架構化之整合性摘要。原則上，內容應至少包括以下資訊：

- 藥品主成分及其作用機轉。
- 宣稱適應症及用法用量。
- 宣稱適應症之疾病背景、流行病學及現行治療。
- 比較我國與歐美國家在宣稱適應症之致病成因、流行病學，如：好發群體、感染症之主要流行菌種或病毒株、癌症之組織學型態或特殊受體表現、診斷標準、標準治療、醫療行為(medical practice)等，是否具有顯著差異。
- 藥品於美國、歐盟、日本、十大醫藥先進國以及其他亞洲國家的送件/核准現況(worldwide regulatory status)。
- 完整臨床試驗列表。
- 劑量尋找試驗(dose finding study)及樞紐試驗(pivotal study)之試驗設計、療效及安全性摘要結果。
- 東亞族群的藥動學、安全性及療效資料。
- 東亞族群和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析。
- 藥品上市後安全性資料。
- 查檢表項目 V - 12 項問題導向之自我評估。
- 自我總結評估。

## 3. 東亞族群之定義

關於藥品查驗登記審查準則第二十二之一條提及之「東亞人種資料」，除了來自我國受試者的

臨床試驗資料，亦接受與我國人種較為相近的東亞國家人種(族群)的臨床試驗資料做為銜接性數據資料(包括藥動/藥效, PK/PD)之受試者來源，然在採用這些東亞國家族群資料時仍須考量是否與我國族群仍有內外因性差異之可能性(例如 B 型肝炎帶原)，基本原則是所採用之東亞國家族群在科學上須能代表我國族群。

以亞洲族群之基因多樣性而言，普遍認為中國、韓國及日本等東亞國家人種與我國較相近，得以代表我國族群；印度、巴基斯坦、斯里蘭卡及中東、西亞地區的人種，無法代表我國族群；居住在歐美國家之亞裔受試者的臨床試驗資料納入 BDP 時，應將外因性族群因素的潛在差異列入考量。

#### 4. 銜接性數據資料之來源

一般而言，銜接性數據資料(BDP)之來源可能有以下幾種：

##### 4.1 銜接性試驗

銜接性試驗為原始 ICH E5 指引的策略，其目的在銜接其他區域(foreign region)的療效及安全性資料，其試驗設計常比照其他區域之樞紐試驗但加以簡化，如：減少受試者人數、縮短試驗期間或改為無對照組試驗。因此銜接性試驗常常沒有正式的統計檢定，只是與 foreign region 之樞紐試驗結果進行比較。

##### 4.2 東亞族群第二期臨床試驗結果(劑量反應曲線)

比照其他區域(foreign region)之第二期臨床試驗設計，在新區域(new region)重新執行一個第二期臨床試驗，以相似的 2 個劑量反應趨勢(dose-response trends)來支持療效的外推。

##### 4.3 MRCT 之東亞族群次族群分析

MRCT 是目前的國際趨勢，使用此策略時須注意，次族群分析須要有足夠的樣本數，方可得出有意義的分析結果。此外，要考量次族群已破壞原本之隨機分配(除非有進行分層)。由於我國參與 MRCT 之受試者人數可能不足，通常須要與其他東亞族群合併(pooling)。

##### 4.4 東亞族群第三期臨床試驗

對於某些藥品類別，在東亞族群重新執行一個第三期臨床試驗可能有其必要，尤其是當目標劑量須要改變的情況。

關於銜接性數據資料(BDP)之呈現，有以下建議：

首先應陳述東亞族群(係指可代表我國族群之東亞族群)臨床試驗資料的來源，如：MRCT 或獨立的東亞族群臨床試驗。若為 MRCT，須呈現各試驗東亞族群之來源國家、人數及所占比例(n/N, %)，以及所有試驗東亞族群之總和人數及所占比例。若為獨立的東亞族群臨床試驗，則須簡述其試驗設計及受試者人數。

若東亞族群分散在各 MRCTs 且人數極少，可將東亞族群合併(pooling)以得到足夠的人數；或

可依國家分類後同時比較，惟須注意樣本數是否足夠及其代表性。必要時須額外提供我國族群的獨立分析資料。

## 5. 東西方族群之藥動資料比較

銜接性數據資料中，應檢附足夠的東亞族群藥動及/或藥效數據，且所有被選用作為銜接性數據的臨床試驗結果，應有完整臨床試驗報告佐證。除主成分之外，也應包含具臨床相關性的分析物(例如：活性代謝物)結果。以上數據可能係來自亞洲國家獨立執行的臨床試驗或是MRCT之東亞族群次族群分析，樣態會依試驗期別及設計而有所差異。在挑選銜接性數據時，應留意資料的可比性。東西方族群進行藥動及/或藥效資料比較時，建議以東亞族群與非東亞族群分組比較為優先；若全試驗族群(whole population)與非東亞族群比例相近，亦可接受以東亞族群與全試驗族群分組比較。

常見的東西方族群藥動/藥效比較策略，主要分為：

### 5.1 試驗內(Within-Study)比較、跨試驗(Cross-Study)比較

在第一期或第二期試驗，常以藥動學作為主要或次要試驗目的，透過密集的藥動採血設計，收集單次或重複給藥下的完整藥動參數，例如：最高血中濃度(Maximum Concentration,  $C_{max}$ )、曲線下總面積(Area Under Curve, AUC)、排除半衰期(Half Life,  $t_{1/2}$ )、達最高血中濃度時間(Time of Maximum Concentration,  $T_{max}$ )、分佈體積(Volume Distribution,  $V_d$ )及清除率(Clearance, CL)等。此外，當試驗可收集到反應作用機轉或具臨床意義的藥效學指標，則可用於比較東亞與非東亞族群的劑量-反應曲線是否存在差異。

若於臨床試驗開發初期曾納入東亞族群，且收集到完整藥動及或藥效參數，建議可透過試驗內(Within-Study)比較或跨試驗(Cross-Study)比較，來評估東西方族群間藥動/藥效的差異性。不論採用哪一方法，應留意東亞與非東亞族群的人數及比例，當東亞族群人數過低，其藥動及或藥效參數的個體間變異性高時，會不利於族群間差異性的判讀。以下說明兩種比較方法及資料準備的重點。

#### • 試驗內(Within-Study)比較

同時納入東亞與非東亞人種於單一試驗內，以 head-to-head 方式直接比較，通常較能得到準確的結果。建議申請者撰寫 BSE 自我評估報告時，使用列表方式比較東亞與非東亞族群的藥動及或藥效數據，得以描述性統計分析。

#### • 跨試驗(Cross-Study)比較

挑選不同的試驗，進行藥動及或藥效結果的比較。原則上，所挑選試驗的試驗設計、給藥劑量/頻率、試驗藥品劑型、受試者背景(包含：疾病狀態、人數、人種/國家等)、檢品分析方法、藥動/藥效參數定義等背景資訊應相近，以降低試驗間比較的變異性，有助於族群間差異性的判讀。

建議申請者撰寫 BSE 自我評估報告時，以列表方式，整理上述提及的試驗背景資訊，以支持所選試驗的合理性。此外，應選用在相同給藥狀態下，即同為單次給藥或者同為穩定狀態下的藥動/藥效數據，以列表呈現的方式進行數據比較，可採用描述性統計分析。

### 5.2 群體藥物動力學分析(population PK analysis, pop-PK)

在第三期試驗，尤其是支持療效及安全性的樞紐試驗收納的受試者及試驗治療，通常最貼近藥品未來於臨床上的用法與劑量。當第三期試驗曾納入東亞族群，因這類試驗大多僅會規劃稀疏的藥動採血點，故除了以東亞與非東亞族群的單點濃度(例如： $C_{trough}$ )進行比較之外，申請者也須透過群體藥物動力學分析，評估內因性及外因性對藥品清除率及分佈體積的影響，並進一步估算東亞族群在臨床用法用量下的模擬藥動參數，例如 simulated  $AUC_{tau,ss}$  和  $C_{max,ss}$ 。

申請者應檢附完整的 pop-PK 分析報告，且報告中的人口學特徵(demographic characteristic)應有人種及國家的資訊，當東亞族群在分析母群體占比超過一定比例(如大於 10% 以上)，族群間的比較結果可信度較高。但應留意，若東亞族群的占比過低，則 pop-PK 分析結果的意義較有限，仍須提供其他東亞族群藥動數據做為銜接性數據資料。在進行分析時，對於無法代表我國族群之試驗數據應將之剔除，不得納入東亞總群體中。東西方族群的比較結果，除了以圖呈現之外，也須提供所模擬藥動/藥效參數的數值，並計算族群間的差異性。

近年的 BSE 申請案，在比較東西方族群的藥動/藥效時，採取多種比較的策略為主流，例如以第一期試驗的健康人數據進行試驗內比較，並以 pop-PK 分析比較東西方目標族群的模擬藥動參數。申請者在準備銜接性數據資料，擬定藥動/藥效的比較策略時，原則上，應以東、西方目標病人族群且可涵蓋臨床最大治療劑量下的藥動/藥效數據，作為最重要的比較結果。另外，當藥品於臨床治療上屬多次給藥，則重複給藥達穩定狀態下的數據會比單次給藥數據更具代表性。

申請者在撰寫 BSE 自我評估報告時，除了如實陳列東西方族群的藥動/藥效數據，經比較後若有觀察到差異，應就可能的原因(例如：體重或是代謝酵素的基因多型性等)進行分析與討論，並進一步釐清此藥動/藥效差異的臨床相關性，是否可能影響東亞族群的療效及安全性，以利審查單位評估東亞族群沿用西方族群用法用量的合理性。提醒申請者，因東亞族群的體重普遍較西方族群輕，若利用藥動數據體重標準化(weight-normalization)來比較東西方族群差異，易有誤導評估之風險，比較結果的參考意義也較低。

上述東西方族群藥動資料比較之建議，皆適用於藥品查驗登記準則第二十二之一條所規定之藥品。但當藥品為生物製劑，還需額外比較東亞與非東亞族群之抗藥抗體(anti-drug antibody, ADA)發生率，並評估其對藥動、療效及安全性的影響。又或是經聚乙二醇(PEG)修飾的藥品，也需額外比較東亞與非東亞族群之抗 PEG 抗體(anti-PEG antibody)發生率。

## 6. 東西方族群之臨床資料比較

東西方族群臨床資料比較的數據來源，通常為劑量尋找試驗及樞紐試驗。常見的比較策略可分為兩種：試驗內(Within-Study)比較及跨試驗(Cross-Study)比較。不論採用哪一種比較方式，應留意東亞與非東亞族群的人數及比例。當東亞族群人數過低，會不利於族群間差異性的判讀。

以下說明兩種比較方法及資料準備的重點。

### 6.1 試驗內(Within-Study)比較

若樞紐試驗同時納入東亞與非東亞族群，且東亞族群人數足夠，可採用此種比較方式。在單

一試驗內，以 head-to-head 方式直接比較療效及安全性結果，通常較能得到準確的結果。

## 6.2 跨試驗(Cross-Study)比較

若東亞族群分散在各 MRCTs 且人數極少，此時可能需要將東亞族群合併(pooling)以得到足夠的人數。進行方式為挑選不同的試驗，分別將東亞與非東亞族群合併(pooling)，再進行療效及安全性結果的比較。

原則上，所挑選試驗的試驗設計、給藥劑量/頻率/時間長短、試驗藥品劑型、受試者背景(包含：疾病診斷、疾病狀態、納入排除條件、人數、人種/國家等)、檢品分析方法、主要及關鍵次要療效指標及其定義、追蹤時間長短等背景資訊應相近，以降低試驗間比較的變異性，有助於族群間差異性的判讀。建議於 BSE 自我評估報告中，以列表方式，整理上述提及的試驗背景資訊，以支持所選試驗的合理性。

若有獨立的東亞族群臨床試驗，亦可採用跨試驗比較。以該試驗的結果與其他試驗的非東亞族群進行比較。

不論採用哪一種比較方式，均建議製作表格比較東亞族群與非東亞族群的資料，以顯示可能的族群差異。另，亦建議製作表格比較東亞族群與整體群體(overall population) 或意圖治療群體(Intent-to-treat, ITT population)的資料，以顯示東亞族群的療效及安全性結果是否與整體群體(overall population)具有一致的趨勢。

進行族群間比較時，亦須比較基準特徵(baseline characteristics)是否相當(compatible)、劑量是否相同、曝藥時間長短、追蹤時間長短是否相近等，建議一併製作表格來比較，必要時須將不同劑量以不同欄位呈現。

關於療效結果的比較，應包含主要療效指標，以及納入統計分析的關鍵次要療效指標。特別提醒，由於抗生素或抗病毒藥具有外因性族群因素的影響，抗生素應特別提供我國的 MIC 資料，抗病毒藥則要評估我國主要流行病毒株之療效。

關於安全性結果的比較，可用 subject-time 為分母來校正不同的曝藥時間。

對於 NCE-2，其東亞族群資料形式可能與原開發廠試驗報告 CTD 格式迥異且缺乏完整數據，仍建議儘可能以上述方式呈現。

## 7. 結語

銜接性試驗評估之科學依據主要為 ICH E5 Guideline 及「銜接性試驗基準-接受國外臨床資料之族群因素考量」。申請 BSE 時，應提供足夠的銜接性數據資料，包括東亞族群藥動/藥效及臨床資料，且留意資料之間的可比性。審查單位將依 CCDP 與 BDP 評估藥品的族群敏感性，並以評估結果及公衛考量，決定國外臨床試驗資料可否外推至我國族群。因此，申請者應依循 ICH E5 Guideline 及國內現行基準，並參考本篇對於 CCDP 與 BDP 資料準備之建議，於 BSE 申請案提交合適的技術性資料，以期能減少補件並提升送件品質與效率。