

## 行政院衛生署食品藥物管理局 函

機關地址：11561 台北市南港區昆陽街161-2號  
傳 真：  
聯絡人及電話：黃千真 2787-7443  
電子郵件信箱：cchuang@fda.gov.tw

受文者：藥品及新興生技藥品組

發文日期：中華民國101年1月19日

發文字號：FDA藥字第1011400092號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：「新成分新藥查驗登記療效及安全性之考量重點」乙份

主旨：檢送本局「新成分新藥查驗登記療效及安全性之考量重點」，提供參考，請 查照。

說明：

- 一、為促進我國製藥生技產業之發展，增加本局審查透明度，協助研發者上市前技術性資料之準備，提供本局新成分新藥審查療效及安全性之考量重點，供設計與執行確認療效試驗(confirmatory clinical trial)時，作為參考之具體依據。
- 二、本案亦公佈於本局網站(網址：<http://www.fda.gov.tw>)之最新公告網頁供查詢。

正本：台灣區製藥工業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、中華民國生物產業發展協會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、社團法人台灣藥物品質協會、高雄市西藥商業同業公會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、台北市西藥商業同業公會、中華民國學名藥協會

副本：

# 新成分新藥查驗登記療效及安全性之考量重點

## 一、前言

依據藥品查驗登記審查準則，申請新成分新藥應檢送之臨床部分之技術性資料為臨床試驗報告，臨床試驗分為第一期，第二期、第三期，第四期，第一期臨床試驗通常納入健康人或病人為受試者，包括單一劑量給藥或多次劑量給藥，主要目的在探討耐受劑量範圍及初步安全性資料，探討藥動/藥效，研究藥物交互作用，研究特殊族群之藥動與健康成人是否有差異：如老人、小孩、性別、肝功能不良及腎功能不良者。第二期臨床試驗以研究病人之初步療效為主要目的，並決定第三期臨床試驗之用法用量，藉由初步療效之結果可預估確認療效試驗所需之收納人數。第三期臨床試驗的主要目的之一是確認藥之療效，其它目的如進一步探討劑量反應關係，探討更廣群體之療效及安全性，探討是否適用於不同嚴重程度之病人，研究與其它藥物併用之療效及副作用，如為慢性病用藥，則需於第三期臨床試驗時探討藥物長期使用之療效及安全性。第四期臨床試驗為藥品上市後，為了更了解藥物之藥動學特性、療效或安全性所執行之臨床試驗，如藥物交互作用、罹病率及死亡率之研究、藥物流行病學研究等等。

第一期，第二期、第三期臨床試驗報告主要提供藥品之藥動/藥效、劑量選擇依據、療效及安全性資料以支持藥品上市，本篇將著重於第二期、第三期臨床試驗報告，亦即為療效及安全性之考量重點。有關藥動/藥效之考量重點將另有專章討論。

## 二、療效考量

通常在第二期臨床試驗會先在病人身上探討藥物之初步療效，繼而經由設計良好之劑量-反應試驗 (dose-response study) 找尋最適劑量，再以此劑量執行確認療效試驗以驗證藥物之療效，因此療效考量重點包括提供劑量選擇依據之劑量-反應試驗 (dose-response study) 及確認療效試驗 (confirmatory trial)。

### (一)劑量-反應試驗 (dose-response study)

為了有效及安全地使用藥物，有必要了解劑量-藥物血中濃度及臨床療效和安全性的關係，這些資訊有助於確認適當起始劑量、最佳之調藥方式、及最大建議劑量。常見探討劑量-反應關係之試驗設計有下列四種：

1. 隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗 (randomized, parallel, fixed dose-response study)：此種設計探討多個劑量之療效及安全性資訊，可選擇臨床療效指標 (established clinical endpoint) 或替代指標 (surrogate endpoint)，所謂固定劑

量係指在某個劑量持續治療一段時間，以便評估其劑量-反應關係；所謂多個劑量係指至少三種劑量，例如安慰劑、低劑量、高劑量。雖然由不同劑量之劑量反應曲線可以了解藥物是否有療效，如能納入安慰劑或活性對照組，更能了解何種劑量是有效劑量。原則上不需比較高低劑量間是否達到統計學上有意義之差距，只需顯示高低劑量間之反應呈現統計學上有意義之傾向 (statistically significant trend, upward slope)。此種試驗可了解群體之平均劑量-反應關係 (population-average dose response)，而非個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態 (distribution or shape of individual dose-response curves)。

2. 交叉設計、劑量-反應試驗 (cross-over dose-response study)：交叉試驗設計 (cross over design) 是指按事先設計好的試驗次序，在各個期間對受試者逐一實施各種處理，以比較各處理組間的差異。假如藥物很快發生藥效，且停藥後病人很快地回復至治療前之狀態，病人之疾病處於相當穩定之狀態，治療之結果非不可逆：如痊癒或死亡，可選擇隨機分配、交叉設計、劑量-反應試驗。因同一人在試驗中會接受不同劑量，因此可同時探討個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態及群體之平均劑量-反應關係，且相較於隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗，此種設計所需人數較少。其缺點為(1) 由於每位受試者均要接受各種處理，試驗期間較長。(2) 試驗期間若有很多受試者提早離開試驗，遺漏值的問題會造成分析上的困難。(3) 試驗前一階段的劑量效果，有可能影響到下一個階段的療效反應 (carry-over effect)，因而易導致評估上的偏差，(但若考慮採取較長的治療期間，可減少這個問題)。(4) 除第一階段外，進入之後各階段前，各組患者的基礎值病情特徵宜相似，否則易導致評估偏差。(5) 若交叉試驗出現某劑量組別在不同階段療效有差異，例如前期較好，後期較差，這是所謂處理組別與階段的交互作用，也易導致評估偏差。另外，若是試驗想減少總試驗時間，可考慮採用平衡不完全區塊設計 (balanced incomplete block designs)，這種設計的優點是不要求所有的患者接受各種處理，因此每位受試者整體試驗期間會縮短。
3. 強制調升劑量試驗 (forced titration study)：除非有無法耐受之情形，不論受試者之反應如何，一律調升藥物劑量至較高劑量，為強制調升劑量試驗。如果累積投藥劑量對療效之影響很小，且退出試驗之受試者不多，則此種設計可探討群體之平均劑量-反應關係及個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態。其缺點在於無法分辨受試者之反應 (包括療效及副作用) 是因為調升藥物劑量或源於增加藥物治療時間或基於累積之藥物劑量。與隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗相比，強制調升劑量試驗所需人數較少，且藉由延長試驗時間，可探討較大範圍之劑量。如果納入安慰劑對照組，強制調升劑量試驗可提供支持療效之證據，亦可提供執行隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗時，選擇劑量之依據。
4. 依病人反應調升劑量試驗 (optional titration study)：與強制調升劑量試驗不同處在於調升劑量與否乃依據病人之反應而定，換言之，反應良好之病人不

需調升劑量，而反應不好之病人則需調升劑量。除此之外，與強制調升劑量試驗有相似之優缺點，例如可探討群體之平均劑量-反應關係及個體劑量-反應關係曲線之分佈狀態。其缺點在於無法分辨受試者之反應（包括療效及副作用）是因為調升藥物劑量或源於增加藥物治療時間或基於累積之藥物劑量。與隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗相比，依病人反應調升劑量試驗所需人數較少，且藉由延長試驗時間，可探討較大範圍之劑量。如果納入安慰劑對照組，依病人反應調升劑量試驗可提供支持療效之證據，亦可提供執行隨機分配、平行、固定劑量-反應試驗之時，選擇劑量之依據。

## (二) 確認療效試驗 (confirmatory clinical trial)

由統計學觀點而言，即使藥物無效，只要執行夠多之臨床試驗，總有一個臨床試驗會顯示有療效，且科學性結果通常應具備可重複性(replication)，尤其是針對設計嚴謹且成功的臨床試驗，其結果在另一個試驗確認是十分重要的。因此憑單一臨床試驗特別是單一中心之臨床試驗無法確認藥物之療效，通常需要至少兩個設計良好具對照組之臨床試驗 (adequate, well-controlled clinical trials) 以支持藥物之療效。單以無對照組之臨床試驗無法支持藥物之療效，但可提供安全性資訊，而個案報告，臨床使用經驗亦無法支持藥物之療效。

為了評估是否為設計良好具對照組之臨床試驗，臨床試驗計畫書及臨床試驗報告應詳細描述試驗之設計、如何執行及如何分析結果等之資訊。設計良好具對照組之臨床試驗具有下列特性：

1. 具明確之目標且詳述分析方法。
2. 具對照組以評估療效大小。
3. 詳細描述試驗設計，如平行設計或交叉設計，治療多久？觀察多久？總收納人數選取之依據？
4. 納入條件應明確且符合醫學診斷常規，所收納之受試者應足以代表所宣稱之適應症。
5. 隨機分配。
6. 盲性設計。
7. 評估受試者反應之方法應明確且可靠。

對照組之種類如下：

1. 安慰劑對照：此類臨床試驗之設計通常為隨機分配、單盲或雙盲。
2. 劑量比較對照：治療組至少比較兩種劑量，可有其它治療組如安慰劑對照或活性藥物對照，此類臨床試驗之設計通常為隨機分配、單盲或雙盲。
3. 無治療對照：當療效評估指標為客觀指標且安慰劑效果極低時，可考慮無治療對照，此類臨床試驗之設計通常為隨機分配，但因為無治療對照，受試者及試驗主持人皆非盲性。
4. 活性藥物對照：如已有現行療法，則可使用活性藥物對照，治療組可同時有安慰劑對照（如不治療病人有倫理上之疑慮，則不得使用安慰劑對照）或劑

量比較對照，此類臨床試驗之設計通常為隨機分配、單盲或雙盲。此類設計如未搭配安慰劑對照，只能顯示試驗藥物與活性藥物之療效相似，但無法直接證實試驗藥物有療效。換言之，試驗藥物與活性藥物之療效相似，可能代表兩者皆有效或兩者皆無效。

5. 歷史資料對照：將試驗組治療結果與先前有詳細紀錄之類似病況之病人之自然病程或治療結果相比。此種比較難以排除諸多干擾因素，如兩組病人之基本人口學資料可能有差異，病情嚴重程度可能不盡相同，且非兩組病人同時接受不同治療，難以排除時間不同，醫療行為差異所造成之干擾，因此只有極少數之狀況如用於某類癌症、全身麻醉之藥物，可使用此種設計。

總而言之，設計良好具對照組之臨床試驗最好為平行設計、隨機分配、雙盲、安慰劑或活性藥物對照，合宜的收納及排除條件（收納合宜的受試者），適當的主要療效指標，合理的治療時間，且具備統計假說之檢定，事先設定之統計分析計畫，如無法符合上述要項，應說明其理由，並分析其影響。

大部分的藥物在研發階段為了了解許多問題如尋找合適劑量，研究藥物在輕、中、重度病人之反應，比較試驗藥物與其它療法之療效及副作用，或為了充份了解藥物之安全性而需收納相當人數之受試者，再再使得新藥在研發階段，常常需執行兩個以上設計良好具對照組之臨床試驗來回答上述問題，因此要求至少兩個設計良好具對照組之臨床試驗以支持藥物之療效，對多數藥物而言並不難達到。但有少數情形，若單一多中心設計良好具對照組之臨床試驗，其結果顯示相當可靠且極強之統計學上有意義之臨床上的好處如延長存活率，且重覆執行另一個確認療效之臨床試驗將引發倫理上之爭議，則單憑此一試驗，或可支持藥物之療效。此種試驗常有如下之特性：

1. 為大型多中心之臨床試驗，且無任何試驗中心的結果主導整個試驗結果，不論在受試者數目還是療效大小的影響。
2. 次族群亦顯示一致之結果：如不同疾病嚴重程度之病人，併用不同藥物之病人，不同年齡，不同性別或不同種族皆顯示一致之結果。
3. 試驗中隱含多個試驗：例如以 factorial design 之設計來支持複方 A+B 之療效需證明  $A+B > A$ ， $A+B > B$ ， $A+B > \text{安慰劑}$ ， $A > \text{安慰劑}$ ， $B > \text{安慰劑}$ ，其中隱含多個試驗。
4. 不同之療效指標如主要療效指標及重要之次要療效指標皆顯示一致之結果。
5. 不同之分析群體顯示一致之結果：例如意圖治療群體 (Intent-to-treat, ITT population) 與依計畫書群體 (Per-Protocol, PP population) 皆顯示一致之結果。
6. 顯示統計學上有意義之結果：通常主要療效分析雙尾 p 值應遠小於 0.05，且具有高精確度之療效估計值 (亦即，信賴區間較窄)。顯著水準程度的要求將取決於治療適應症、主要評估指標、支持性數據的多寡、以及是否事先定義

替代性分析以顯示結果一致性等。當試驗目標是顯示藥物之不劣性，若 95% 信賴區間下限遠離預先定義之臨界值時，單一樞紐試驗申請是較可能被接受的。

7. 顯示臨床上有意義之結果。
8. 試驗品質良好。

反之若有下列情形之一，則需要多於一個設計良好具對照組之臨床試驗來支持藥物之療效，包括：

- 缺乏藥理原理(未知藥物作用機制)
- 一種新的藥理原理
- 第一期與第二期臨床試驗數據有限或不能令人信服的
- 在一個治療領域具有失敗的歷史研究或無法驗證似乎是可信服的結果
- 為了顯示藥物在不同子群體、不同併用藥物或不同對照藥物的療效或耐受性
- 任何其他在第三期臨床試驗需要解決的額外問題

考量療效是否足夠，除了劑量選擇之合理性及整體療效分析外，亦應分析次群體之療效如老人、男女之療效有何不同，不同種族之療效有何不同，特別在東亞族群之療效及合適劑量是否與西方人有所不同。針對肝功能不良或腎功能不良患者，亦需提供其藥動學資料或臨床療效及安全性資料以支持所聲稱之用法用量。

### 三、安全性考量

安全性資料之來源應包括兩大類，第一類為廠商研發本藥時所執行之所有臨床試驗報告，且不限於此次申請之適應症。第二類為上市後安全性資料，上市後研究，發表文獻等，第二類資料之詳細程度雖然不如第一類，但因有較多之病患使用資料，將比第一類易偵測到罕見之嚴重不良事件或死亡。在這兩類資料中應註明資料收集之日期。

評估安全性資料時，通常可將類似設計之安全性資料匯整分析 (metaanalysis)，如此對不良反應發生頻率之估計將因樣本數增加而較精確，且因樣本數增加，較易分析其它次群體之安全性資料。然而如不當匯整資料，也可能無法顯示出不同臨床試驗間之差異，因此匯整資料時，應注意最好所匯整之安全性資料是試驗設計相似、用藥期間相似、用藥劑量相似、對照組相似、收納族群相似、療效指標相似之試驗。即使主要採用匯整資料之結果為不良反應之發生率，亦應注意在不同試驗中不良反應發生率之範圍，如果有某一臨床試驗中之某不良反應之發生率與其它臨床試驗呈現不一致之結果，則可能顯示此不良事件之發生率不適合採用匯整資料之結果，例如匯整數個臨床試驗時，發現某試驗藥物之光毒性發生率極低，然而當中有一臨床試驗顯示此試驗藥物有光毒性，且此臨床試驗為唯一用於

門診病人之試驗，其它臨床試驗皆用於住院病人，因此本試驗藥物是否有光毒性，應依用於門診病人之試驗結果而定，而非以匯整數個臨床試驗之結果而定。

安全性資料之評估目標在於分析不良事件之意義與影響，及申請者對安全性資料之評估是否周全。評估重點有七項，分述如下：

1. 分析廠商提供之資料是否足以支持其安全性分析結果及其資料之局限性；至少應評估臨床使用劑量之暴露時間及人數是否足夠，例如如為慢性病或雖為間斷給藥但累積用藥將超過半年以上之藥物，其藥物研發階段應有至少 1500 人之使用經驗，其中 300-600 人用藥超過半年，100 人用藥超過 1 年。
2. 估計常見藥物不良反應之發生率。
3. 找出藥物核准前或核准後應解決之安全性疑慮。
4. 評估是否有影響藥物上市、限制其使用或需風險管理計畫之嚴重不良事件。
5. 儘量找出避免藥物不良反應之方法及處理藥物不良反應之方式。
6. 找出發生藥物不良反應之危險因子，包括與病人相關之危險因子，如年齡、性別、種族、肝功能不良、腎功能不良、合併疾病、基因特性；與藥物相關之危險因子，如劑量、藥物血中濃度、治療期間、併用藥物。
7. 針對即將核准之藥物，評估仿單內容是否適當。

評估臨床試驗之安全性資料前應先根據藥理試驗、動物毒理試驗、藥物動力學試驗找出藥物可能引起之副作用，如因藥理作用引起之副作用、同機轉藥物已知之副作用、動物毒理試驗發現之副作用，以及由藥物代謝及排除路徑推測可能之藥物交互作用。

評估要項包括：

1. 各種劑量之暴露人數及時間
2. 不良事件
3. 嚴重不良事件
4. 死亡
5. 因不良事件而退出試驗
6. 檢驗數據：包括實驗室數據及心跳、血壓之變化，應包括平均值之變化及由正常轉變為異常者之比例。
7. 心電圖：藥物在研發階段應探討對 QT prolongation 之影響，包括動物試驗結果，thorough QT study 之結果，第二期及第三期臨床試驗心電圖之結果。
8. 特殊不良反應分析：通常為同類藥物已知之副作用或為動物試驗發現之不良反應，如 SSRI 抗憂鬱症藥物可能引起性功能異常，statin 會引起肌肉疼痛，fluoroquinolones 會引起韌帶異常。另外如作用於中樞神經之藥物應探討有無藥物濫用之可能。
9. 次族群之安全性分析：如老人、小孩、性別(男女有無不同)、種族(特別是東

亞族群)。

10. 藥物交互作用:可分析與其它常併用之藥物一起使用時與未併用此藥物時之不良事件及嚴重不良事件有何不同。
11. 上市後安全性報告
12. 安全性結論

#### 四、結語

研發藥物時，通常經由體外試驗、動物藥理試驗、第一期及第二期臨床試驗之結果來選取合適之給藥途徑、給藥頻率及劑量，再用所選取之劑量執行大型確認療效試驗以驗證療效及安全性，如藥物益處/危險比值可接受，則得以上市。雖然劑量選擇之合理性亦為藥物能否上市之考量重點，廠商亦應儘量尋找最適劑量，然而儘管設計良好之劑量-反應試驗亦可能因劑量選擇太高、太低、或所選擇之不同劑量之療效皆相似而未找出最適劑量或最低有效劑量，此時可依據個案考量評估申請劑量之益處/危險比值是否可接受而允許其上市，再視情況要求執行上市後較低劑量之臨床試驗。不同的法規單位檢視相同之劑量-反應資料，亦可能因總合判斷之益處/危險比值不同，而選擇不同的起始劑量、劑量調升方式及最高使用劑量。

藥物之療效及副作用是相對的，一個藥物如無療效，不論多麼安全都不適合上市宣稱有療效，反之雖然副作用極大，如用以治療嚴重疾病，亦得以上市，如抗癌藥物。然而相同之副作用在不同適應症將產生不同之益處/危險比值，導致某種適應症可接受而另一種適應症無法接受，如某藥物雖會造成白血球低下，但可增加癌症病人之存活率，則其益處/危險比值可接受，如另一藥物可改善過敏性鼻炎之症狀，亦會造成白血球低下，則其益處/危險比值不可接受。

#### 參考資料

- (1) ICH E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration.
- (2) ICH E1 The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions.
- (3) Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products. US FDA 1998
- (4) Conducting a Clinical Safety Review of a New Product Application and Preparing a Report on the Review. UD FDA 2011
- (5) E10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials.
- (6) E8 General Considerations for Clinical Trials.
- (7) E9 Statistical Principles for Clinical Trials.
- (8) Point to consider on Application with 1.Metaanalyses 2. One pivotal study. CPMP 2001