



新複方新藥查驗登記臨床審查重點與考量

湯依寧¹

前言

根據現行藥事法^[1]及藥事法施行細則^[2]，新複方藥品屬新藥範疇，其定義為「二種以上已核准成分之複方製劑具有優於各該單一成分藥品之醫療效能者」。由上述定義可知，新複方新藥的精髓在於是否具有「優於各該單一成分藥品之醫療效能」的優勢，例如：更快達到療效起始時間、更好的療效、或是有相同的療效但副作用較少等；同時也必須考量複方藥品的缺點，例如：累積毒性、較難進行劑量調整等。含有新活性成分的複方藥品，比照新成分新藥，不在此篇文章之涵蓋範圍。

任何新複方藥品申請查驗登記，臨床審查重點考量如下^[3]：

- (1) 新複方之樞紐試驗報告是否足以支持療效及安全性。
- (2) 複方中個別單方在臨床上所代表的意義(contribution)為何？樞紐試驗設計是否能呈現個別單方所代表的意義？
- (3) 若各單方均已核准且可單獨使用，則是否已有足夠資料支持新複方具有優於各單方之療效。
- (4) 若各單方均已核准且可單獨使用，則此新複方除改善藥物順從性外，是否具臨床與公衛之價值，尤其是若個別單方原核准用於不同適應症。
- (5) 若其中某個單方臨床上無法單獨使用，該單方目的是在於改善另一個主成分的醫療效能(如增加吸收、減少抗藥性等)，則是否提供足夠資料支持此新複方之療效與安全性。
- (6) 若新複方有不同劑量，樞紐試驗是否已涵蓋所有劑量。
- (7) 若屬長期使用藥物，是否有足夠資料支持長期使用的療效與安全性？
- (8) 宣稱之適應症是否合乎醫療常規(例如第一線或後線治療)？

¹ 財團法人醫藥品查驗中心諮詢輔導中心



(9) 是否有族群差異疑慮。

(10) 利益風險評估 (Benefit-Risk Assessment)。

(11) 廠商提供之中文仿單擬稿內容是否恰當。

以下為不同特性複方藥品可能的幾種情況(非詳盡列舉)^[4]：

- 由具相同藥效作用(pharmacodynamics effects)的兩種以上成分組合，並且與各單方成分的適應症相同 (例如：含兩種以上降壓成分的複方藥品，用以治療高血壓)。
- 由具不同藥效作用的兩種以上成分組合而成，宣稱適應症與其中一單方的適應症相同，但與其他單方的適應症不同，目的在於改善/減輕複方藥品中其他活性成分的不良反應 (例如，含有鴉片類止痛劑及鴉片受體拮抗劑的複方藥品，用以減輕疼痛，並且可緩解服用鴉片類止痛藥產生的便秘症狀)。
- 由具不同藥效作用的兩種以上成分組合而成，宣稱適應症與其中一單方的適應症相同，加入其他成分的目的在於改善其他活性成分的藥動特性 (例如，用於帕金森氏病治療中，含 Levodopa 和 Carbidopa 的複方藥品)。

法規單位不鼓勵不符合臨床治療基本原理、隨意合併的複方組合，此時廠商需於查驗登記時提出做出該複方組合的合理性，而法規單位將於審查時判定。不具可接受性的複方藥品舉例如下：

- 由具不同藥效作用的兩種以上成分組合而成，但這些成分通常適用於治療臨床上未具合理相關性的兩種疾病/狀態(例如，在治療不想懷孕的憂鬱症女性時，使用含抗憂鬱劑和口服避孕藥的複方藥品)^[4]；
- 複方藥品的組合沒有必要性，例如用止痛藥及制酸劑之複方治療胃食道逆流所引起的輕微胃痛及脹氣等腸胃症狀^[5]。

療效及安全性考量^[6]

用以建立複方藥品的整體效果及正向的風險效益之實證基礎(evidence base)，預期能夠：



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- 確立需要使用複方藥品的目標族群。應該參考擬治療疾病的治療準則來決定目標族群。
- 證明各單方對於療效及風險效益的貢獻。各活性成分可能具有加成(additive)或協同(synergistic)效果。在協同效果之情況下，各單方本身可能沒有或只有最低的療效(efficacy)。

該實證基礎可以包括:使用複方藥品進行的臨床試驗和/或各單方合併使用的臨床試驗、文獻、或臨床試驗和文獻的組合來加以支持。若臨床試驗為各單方藥品合併使用(free combination)，請一併參照【4. 生體相等性驗證】段落中對於銜接性資料的要求。

以下就常見的臨床使用狀況，說明療效安全性資料的要求。

1. 作為對單方藥品療效反應不佳患者的附加治療(add-on indication)

新複方藥品預期用來治療曾嘗試過一種以上現行臨床常用的單方治療後，療效反應仍然不佳的患者，所謂療效反應不佳，須根據該適應症領域的療效標準來定義。一般而言，這些患者都接受過足夠時間的治療，且各單方均以最適劑量使用後，療效仍不理想。

必須以隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)來證明，對於療效反應不佳的患者，複方藥品的療效優於各單方，方可宣稱其具有較優性(superiority)或加成療效(add-on efficacy)。通常的試驗設計為，針對使用 A 單獨治療療效反應不佳患者，比較(A+B)及(A+Placebo)兩個治療組別，以及針對使用 B 單獨治療療效反應不佳患者，比較(A+B)及(B+Placebo)兩個治療組別的療效安全性。當臨床治療準則說明 A 或 B 中只有其中一種當作起始治療是合宜的，也許可以只採取其中一種試驗設計，例如，僅針對使用 A 單獨治療療效反應不佳患者，比較(A+B)及(A+Placebo)兩個治療組別，但在此種設計下，即使試驗成功，也只能宣稱複方藥品可用以治療對於 A 單獨治療療效反應不佳者的患者。對於試驗設計的考量，例如納入和排除條件、療效指標選取和試驗期間等，須視宣稱適應症而定，應參考相關的基準。藥動、藥效及療效/安全性試驗需可評估複方藥品所有單位含量及劑量範圍。

若是各單方已有相當多的長期合併使用資料，或許可以用以取代以複方藥品本身執行的長期臨床研究。



2. 直接作為起始治療(initial combination treatment)

新複方藥品會直接用於治療患者，而不是使用單方開始治療再根據每個患者的療效反應來逐步加入其它單方。此狀況必須要特別注意選擇合適的目標治療族群。必須要合理說明，起始治療即開始使用複方藥品的優點大於其缺點(例如：未增加不必要的治療、未引起安全問題等)。

如何設計可支持新複方藥品適用於起始治療的療效/安全性試驗，端看其作用原理為何。在有些臨床疾病已知使用單方治療是不適當的(例如：人類免疫缺乏病毒感染)，因此直接以複方藥品作為起始治療是合理的。

以下就不同的臨床作用原理分述之。

2.1 療效較優性

2.1.1 複方藥品中各單方對於擬治療適應症均有已證實療效 (established efficacy)

此種情況下，各單方對於擬治療適應症均有療效貢獻，但使用複方藥品作為起始治療的臨床療效高於各單方，則須執行隨機對照試驗以證明：

- (1) 在特定時間點具有療效較優性，以及；
- (2) 可接受的安全性。

設計可為 3 臂試驗，直接比較(A+B)、A、B 三個治療組別的療效安全性，其療效結果須呈現(A+B)>A 且(A+B)>B。在患者中進行適當的因子設計(factorial design)臨床試驗，可以進一步支持複方藥品的劑量選擇。

以因子設計進行之臨床試驗並不一定可以做為第一線治療(first-line therapy)，仍須逐案評估。以下以高血壓適應症為例，說明複方藥品作為第一線治療之額外考量。

根據 EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension (2016 June 23)^[7]，複方降血壓藥品可做為第一線或第二、三線治療。如聲稱第一線治療，則此複方藥品之單方劑量可能較各單方單獨使用時為低(subtherapeutic dose)，而若有充分的臨床理由(justification)，則也有可能使用原先



之有效劑量(therapeutic dose)。

<情境一>以 subtherapeutic dose 之複方藥品做為第一線降血壓治療，通常適用於輕度或中度高血壓患者，科學上至少有以下要求：

- (1) 證明複方中的各單方對於降血壓療效的貢獻(documented contribution)；
- (2) 此複方藥品之降血壓療效必須優於或不劣於各單方核准之最低有效劑量；
- (3) 此複方藥品相較於使用各單方之最低有效劑量時，應顯示較優之安全性。

<情境二>以 therapeutic dose 之複方藥品做為第一線降血壓治療，通常目標為更即時的達到控制血壓效果(in a more timely fashion)，而對於某些初始血壓較高($\geq 160/100$ mmHg 或是較目標控制值 $>20/10$ mmHg)或是具有心血管危險因子的病人來說，使用單方降血壓藥品是不夠的，複方藥品可能較適用於此類病人，但同時，過於迅速的降血壓可能導致姿態性低血壓等副作用。因此，謹慎的選擇病人族群是首要考量。只有中度或嚴重高血壓病人，和/或心血管疾病之高風險族群，才適用於以 therapeutic dose 之複方藥品做為第一線治療。除了證明各單方對於降血壓效果之貢獻的基本要求外，療效確認性試驗應為平行設計，應要比較「逐步調升單方後加入第二個單方，並且逐步調升第二個單方」以及「逐步調升複方」之間的降血壓效果。

USFDA 於 2018 年亦發布了有關治療高血壓之複方藥品的臨床指引^[8]，此指引係針對「合併兩種以上已核准藥品作為複方藥品」之研發。複方藥品可能帶來的助益包括：

- (1) 合併降血壓機轉不同的藥品(例如：利尿劑搭配 angiotensin-converting enzyme、angiotensin-receptor blocker 或 beta-blocker)，以小於各單方最高使用劑量組合，可以作為起始治療；
- (2) 可提供不同劑量範圍的複方藥品，作為調整劑量之用。

此類藥品之第三期臨床試驗的設計考量如下：

- 若複方藥品之各單方先前均已被核准用於治療高血壓，則通常以此複方藥品執行一個雙盲、隨機的第三期臨床試驗，應足以證明其治療效果。
- 應選擇適合以兩種以上藥品作為起始治療的病患，作為臨床試驗的族群。



應參考最新的臨床治療準則。通常血壓的基礎值越高，越容易展現藥品的降血壓效果，同時也比較不易產生因為降血壓帶來的耐受不良。

- 應在每次給藥間隔結束前(at the end of the dosing interval)量測療效，且應同時顯示對於收縮壓及舒張壓的效果。

2.1.2 複方藥品中有一個活性成分為藥動增強劑(PK enhancer)

複方藥品為藥動增強劑與一個以上具有療效活性成分之組合。試驗設計與章節2.1.1所述要求相當，但若經體外、非臨床和/或藥效試驗結果顯示藥動增強劑對於複方藥品的療效沒有直接貢獻，則可能可以採用兩組試驗設計，僅比較複方藥品及具有療效之活性成分，即證明 $(A+B) > A$ ，而無須以藥動增強劑單獨作為治療組別之一。

2.1.3 複方藥品中的一個以上活性成分對於擬宣稱適應症沒有直接效果，但複方組合有協同效果(synergistic effect)

在此種情況下，複方藥品中一種(或多種)活性成分本身對擬宣稱適應症沒有療效(efficacy)，但是實驗室數據(例如生物標記)顯示複方藥品具有協同效果，在此情況下，如果有充分的實驗室數據(例如體外試驗結果)、非臨床試驗資料、以及人體藥效資料，則在臨床試驗當中可能免除向上調升劑量(up-titration)或是逐一加入各單方的部分。樞紐試驗的設計應根據該適應症治療領域的臨床準則，仍然需要證明複方藥品的療效安全性優於具有療效之單方活性成分，即 $(A+B) > A$ ，而無須以沒有直接效果的活性成分單獨作為治療組別之一，在臨床試驗中也可能容許使用安慰劑或標準治療做為對照組。

2.2 增加安全性

如果作用原理是使用複方藥品作為起始治療可以提高安全性，應以隨機對照試驗證明：複方藥品組別以及逐步調升各單方劑量組別，在兩組的患者均已使用最適劑量時，在特定時間點具有相似的療效控制。此外，臨床試驗應證明複方藥品的安全性有所提高，即納入明確定義的安全性事件作為共同主要指標。在試驗計畫書中須明確定義這些安全性指標，並且試驗應顯示安全性有顯著益處。安全性評估應以會在開始治療後早期發生的不良事件為主，這些不良事件可能起因於過強的藥理學作用。

舉例來說，在複方藥品中添加一種活性成分，可抵消或減輕由另一種活性成分所引



起的不良事件。如果可用體外、非臨床和/或藥效試驗結果顯示該活性成分對複方藥品的療效沒有貢獻，則無需以該「增加安全性」之活性成分單獨作為治療組別之一。另一種情況是，複方藥品中含有的單方劑量較單獨使用各單方為低(sub-therapeutic dose)，則應進行複方藥品與最適劑量各單方的比較，設計可為3臂試驗，比較(低劑量A+低劑量B)、最適劑量A、最適劑量B的療效安全性。

2.3 臨床上不適合以單方治療的適應症

以治療人類免疫缺乏病毒感染為例，單方藥品極易產生抗藥性，在此狀況下臨床試驗以單方藥品作為對照組不符合醫學倫理，因此樞紐試驗設計為新複方藥品與現行標準併用療法的比較。須證明新複方藥品有較優或不劣於現行標準併用療法之療效，與較優或相當的安全性。新複方藥品和現行標準併用療法也許有部分相同的活性成分，或是比現行標準併用療法有更多活性成分組合。

3. 其他考量

當各單方合併治療沒有如【1.對於療效反應不佳患者的附加治療(add-on indication)】或【2.直接作為起始治療(initial treatment)】之要求，提供臨床試驗和/或文獻資料，僅僅執行 free combination=fixed combination 之生體相等性資料，無法滿足上市所需的技術性資料要求。

有一種情況是，新複方藥品中含有的各單方，其適應症雖然相關，但不相同，例如含有降血脂及降血壓之複方藥品，其適應症為治療具有高度心血管風險的病人。此種情況下的基本要求，為證明各單方對於宣稱適應症的貢獻，以及複方藥品對於宣稱適應症本身具有正向風險效益比。此外，至少必須探討各單方的藥動及藥效學交互作用，藉以了解各單方對於臨床指標(例如：心血管事件)的效果是否會受到併用的影響。

4. 生體相等性驗證

有兩種情況：

- (1) 市面上已有相同劑量之固定複方藥物，欲上市之藥品為學名藥：與一般學名藥之要求相同，需提供本品完整之品質資料及與原廠藥之生體相等性試驗資料，通常不需要臨床療效及安全性試驗資料。



- (2) 當所提供的療效安全性驗證資料是來自於各單方合併使用時 (free combination) · 必須要提供複方藥品與各單方同時服用時的生體相等性資料 · 以做為銜接 · 方可引用其試驗結果。此外 · 如用法、用量或服藥時間與某一單方稍有不同或非為標準療法 · 則可能需提供臨床資料說明此差異造成之影響。

結語^[9]

治療觀念改變 · 審核藥物之要求也會隨之而變 · 因此所有上述對新複方藥品之要求會隨著醫學之進步與臨床上使用多種單方藥品進行合併治療 (free combination) 之累積經驗而調整 · 除此之外 · 法規單位也會考量到藥物管理、病患服藥行為及公衛影響而適度調整審查考量。

參考文獻

1. 藥事法：107 年 1 月 31 日。
2. 藥事法施行細則：105 年 9 月 28 日。
3. 衛生福利部食品藥物管理署各類新藥查驗登記審查重點：106 年 3 月 2 日
<https://www.fda.gov.tw/TC/siteContent.aspx?sid=9342>.
4. EMA Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products(draft) · 2015 November 15.
5. April 4, 2017: Joint Meeting of the Nonprescription Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting Announcement.
6. EMA Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products(finalized) · 2017 March 23.
7. EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension · 2016 June 23.
8. USFDA Guidance for Industry- Hypertension: Developing Fixed-Combination Drug Products for Treatment · 2018 November.
9. 固定複方藥物與法規科學考量 · 徐麗娟 · 當代醫藥法規月刊第 015 期(2012 年 1 月 3 日)。