



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## 銜接性試驗評估於藥動部分送審資料整理之建議

蔡佳洵<sup>1</sup>、楊詩盈<sup>1</sup>

### 前言

我國最早於 2002 年 5 月公布「銜接性試驗基準—接受國外臨床資料之族群因素考量」<sup>[1]</sup>，該基準主要參考國際醫藥法規協會(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) E5 準則(ICH E5 Guidance-Ethic factor in the acceptability of foreign clinical data)<sup>[2]</sup>。銜接性試驗(Bridging Study)為可提供與國人相關之藥動/藥效學或療效、安全、用法用量等臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推(extrapolation)至本國相關族群之試驗，以作為我國新藥查驗登記之支持證據內容，並減少重複執行不必要的臨床試驗。法源依據是目前的藥品查驗登記準則<sup>[3]</sup>第二十二之一條，要求所有新成分新藥、基因工程、疫苗類藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑、以及其他經中央衛生主管機關審查認定有必要者，需申請銜接性試驗評估。

銜接性試驗評估(Bridging Study Evaluation, BSE)，須同時評估藥品在臨床及藥動/藥效兩方面，是否具有族群差異。而族群差異因素主要可分為內因性和外因性，如圖一所示。若藥品經評估後，認定內因性與外因性因素均不具族群差異，則可免除銜接性試驗；若藥品評估後，認定具有族群差異，則不可免除銜接性試驗，然若所提供的資料相當充分，已足以決定國人的用法用量時，亦有免除銜接性試驗之可能。

簡而言之，藥品可否免除國內銜接性試驗之關鍵在於：1) 是否有足夠的東亞族群使用經驗；和 2) 是否有足以支持國人用法用量之資料。

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

內因性		外因性
遺傳性	生理及病理情況	環境
性別	年齡 (小孩-老人)	氣候 日光 污染
身高 體重	肝 腎 心臟血管功能	文化 社會經濟因素 教育程度 語言
吸收,分佈,代謝及排泄 受體敏感度		醫療行為
種族		疾病定義/診斷定義 治療方式 用藥依從性
藥品代謝的 基因多形性		抽煙 喝酒   飲食習慣 壓力
遺傳性疾病	疾病	法規執行/GCP 方法/評估指標

圖一、內因性及外因性族群因素<sup>[1]</sup>

現行我國銜接性試驗評估申請案應檢送之技術性資料，僅有 1)銜接性試驗基準<sup>[1]</sup>；及 2) 藥品查驗登記審查準則第二十二之一條<sup>[3]</sup>「申請銜接性試驗評估，應填具銜接性試驗評估查檢表，並檢附藥品之完整臨床試驗數據資料(complete clinical data package)，且宜含亞洲人種資料」等兩項法規公告可依循。由於上述兩項法規公告未詳細說明技術性資料須包含之細節，下文將提供有關銜接性試驗申請案中，宜包含的藥動



相關技術性資料及技術性資料整理建議，以利評估。

## 銜接性試驗評估之藥動部分送審資料建議

送審文件資料，建議依據銜接性試驗基準<sup>[1]</sup>「附錄 F、銜接性試驗評估之查檢表」之架構，予以擴充。在此將銜接性試驗技術性資料宜涵蓋之內容，大致分為：1) 自我評估報告；和 2) 臨床試驗數據資料，整理如表一所示。

表一、建議銜接性試驗宜檢送之技術性資料

銜接性試驗自我評估報告	臨床試驗(含藥動)數據資料
簡介	
預計於我國申請的用法用量、適應症	中文仿單擬稿或撰寫說明於申請銜接性試驗評估函文中
藥物作用機轉	
產品研發概略 (包含：已執行、預計執行的人體試驗)	模組 2 通用技術文件摘要
產品於十大先進國核准或送審情形	若已有國家核准，請提供十大先進國核准仿單 (該國原文版及英文譯本)
東西方族群比較	
產品用於亞洲族群 (宜含健康受試者和目標病患) 的相關試驗和其試驗設計	完整之臨床試驗報告和比較資料
與相對應西方族群之藥動/藥效比較	
12 題自我評估	
於報告中可簡略回答與說明	提供參考之臨床試驗依據或文獻資料
自我總結評估	



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

## 亞洲人種之定義

有關藥品查驗登記審查準則第二十二之一條<sup>[3]</sup>中所提到的「宜含亞洲人種資料」，其亞洲人種，係指與我國人種較為相近的東亞國家人種，但須排除印度、巴基斯坦、孟加拉、斯里蘭卡等南亞國家。目前銜接性試驗申請案中，常見申請者檢送東亞族群作為亞洲人種資料，這些送件資料中的東亞族群，經常包含台灣、日本、南韓、香港/澳門和中國大陸等國家地區。然而，當東亞族群受試者在非東亞區域，納入參與試驗時(例如：住在美國的華人)，雖然這些人的內因性因素跟住在東亞國家的東亞族群，可能具一致性，但外因性因素卻有可能具不一致性；因此這些人是否被認定為東亞族群，則須視所提供之資料而定。

由於在歐美國家有許多印度移民居住，常見送審資料的東西方族群比較資料中包含南亞國家族群。因此，當審查端收到此類資料時，通常會再請申請者剔除南亞國家族群數據後，重新計算或表列東西方族群之比較數據。如此一來一回，須耗費不少時間。因此，建議申請者於申請前，宜檢視所提供之申請資料，預先處理有關上述情形，以免曠日廢時，浪費不必要之時間。

再次提醒，當提供亞洲人種資料時，建議申請者應明確告知，其亞洲人種的受試者所屬的國家和人數，以俾釐清其申請者所謂的「亞洲人」其內因性和外因性因素是否與國人類似。若已確認所收納的受試者族群，包含多種族國家地區者，則建議應剔除南亞族群後，重新整理數據，以利審查。

## 產品臨床試驗清單之重要性

建議申請者可於自我評估報告中詳細論述產品的研發概況，內容宜包含已執行、執行中和預計執行的所有人體臨床試驗。假若有同成分，但屬不同申請者所執行的臨床試驗公開報告或文獻，亦可提供參考。產品研發概略表，可列入同申請藥品查驗登記技術資料中的模組 2.7.6-Synopses of individual studies 或模組 5.2 Tabular listing 之資料中。

產品臨床試驗清單和申請者的論述，所提供的資訊，可讓審查員清楚了解產品的概況，亦可由已執行的臨床試驗清單中，選擇最適合作為東西方族群藥動/藥效比較的試



驗數據。產品臨床試驗清單具有其重要性，其作用如同大綱一般，可快速清楚提供產品的研發背景，及其關係到東西方兩族群的數據比較依據。因此，強烈建議於送審資料中檢送產品臨床試驗清單。若因缺乏臨床試驗清單，而難以了解產品的研發概況，造成無法評估東西方族群差異時，就須請申請者補件提供額外的資訊。

## 常見東西方族群藥動/藥效試驗比較之類型

在第一期或第二期臨床試驗中，藥品的藥動特性通常會被列為試驗探討的首要或次要目的，因此會有較密集的採樣時間點(intensive PK sampling)，以獲得藥品詳細的藥動/藥效參數。常見東西方族群比較可分為兩種形式：1) 試驗內比較；和 2) 跨試驗比較(表二)。一般而言，試驗內比較結果較為準確。但通常藥品開發早期，常只有在單一試驗中心、單一人種及單一國家中執行試驗，除非有特殊考量情況，才會同時納入一定比例的不同人種的受試者。因此，多數的東西方族群比較為跨試驗比較。此時便必須挑選試驗設計、給藥劑量、頻率、受試者的疾病狀態等盡可能相似的東、西方族群試驗結果，作為兩族群的比較。另提醒比較之試驗應使用相同的產品配方(formula)，否則難以反應出東西方族群兩者真實的差異性。

第三期臨床試驗主要試驗目的，為利用大規模的受試者確認藥品於目標族群的療效和安全性。此時若有設計藥動採樣點，多屬稀疏採樣(sparse PK sampling)，並且合併藥品於第一、二期臨床試驗所得的藥動結果，一起進行群體藥動學分析。運用群體藥動學模式，可模擬、預估藥物於預計用法用量下的體內暴露情形。建議於此議題，提供東亞人與非東亞人體內暴露結果之相互比較資料，若有其他藥動/藥效參數可供比較，亦可一併提供。而納入此群體藥動學分析的東亞人數須占有一定比例，建議越多越好，若東亞人數過少，則此東西方比較結果較不具代表性。

表二、東西方族群試驗比較時，建議提供的資料

### 試驗內比較

- 西方受試者與東方受試者之次族群比較。
- 列表比較兩組的藥動與藥效。

### 跨試驗比較 (cross studies comparison)



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

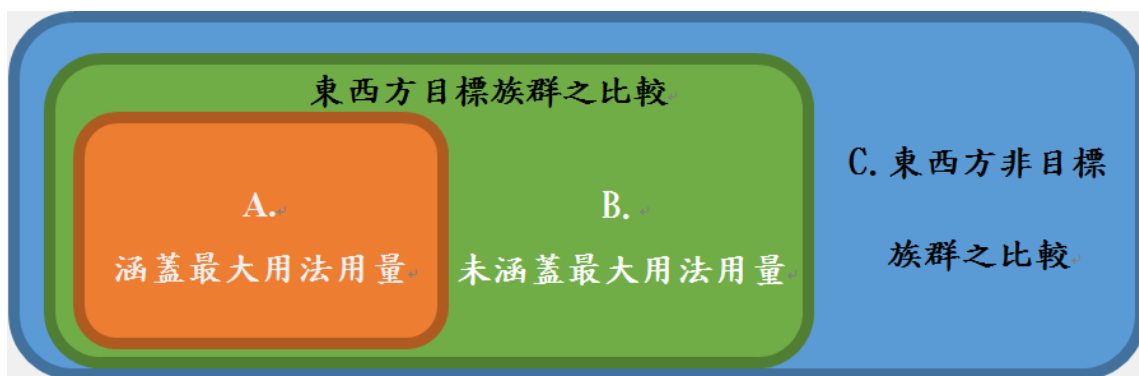
- 挑選試驗設計、給藥劑量、頻率、受試者的疾病狀態等盡可能相似的東、西方族群試驗數據。
- 須注意兩試驗所使用的產品劑型(formula)是否具一致性。若否，則需要提供連結性資料。
- 列表比較兩組的藥動與藥效。

#### 群體藥物動力學分析

- 種族因素分析，一般建議東亞人種數目須至少占有一定比例。
- 依東西方族群分組提供在預計用法用量下的 simulated  $AUC_{tau,ss}$  和  $C_{max,ss}$ ，並比較兩組的差異。若有其他藥動/藥效參數，亦可一併提供。

### 東西方族群藥動比較之細節

東西方族群比較資料，可以細分為三大類：(A)東西方目標族群且涵蓋最大用法用量之比較；(B)東西方目標族群之比較，但未涵蓋最大用法用量；和(C)東西方非目標族群之比較，如圖二所示。



圖二、東西方族群比較資料分類

東西方族群比較資料若為(A)東西方目標族群且涵蓋最大用法用量之比較，係為最直接的比較方式。因此，若能提供此類之比較，將列為第一優先考量。

若僅能提供(B)東西方目標族群但其劑量未涵蓋最大用法用量(例如：仿單擬稿上用



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

法為 10 mg 每日一次，然所提供的東西方比較資訊僅為 10 mg 單一劑量)，此時須額外說明並提供資料證實單一劑量之東西方目標族群比較結果，可外推至多劑量之結果。

若僅能(C)提供東西方非目標族群之比較(如：東西方健康族群的比較)，此時須說明並提供資料證實此非目標族群比較結果，可外推至目標族群。假若非目標族群的東西方族群比較之劑量未涵蓋最大用法用量，則需另提供劑量/用法用量外推的合理說明與依據。

上述數據比較通則適用於所有依藥品查驗登記準則<sup>[3]</sup>第二十二之一條規定之需要提供銜接性評估之藥品。另外，若為大分子蛋白或胜肽類藥物，除了比較東西方族群的體內藥品暴露量是否有差異外，則另須說明東西方族群產生 anti-drug antibody(和 anti-PEG antibody，如適用)的發生率是否有差異。若兩族群的 anti-drug antibody 發生率有顯著差異，則須再另說明 anti-drug antibody 的產生是否顯著影響該大分子蛋白或胜肽類藥物於體內暴露量和影響療效或是否具有安全性上之疑慮。

## 臨床試驗數據資料之藥動部分技術性資料

臨床試驗數據資料之藥動部分資料，應提供所有含有亞洲人種的臨床試驗完整報告、用於此銜接性試驗評估的東、西方族群之試驗的完整試驗報告、群體藥物動力學分析報告和模組二通用技術文件摘要。由於自我評估報告中，可能僅將東西方比較結果作簡略論述，詳細的試驗設計、結果、討論等資訊，一般須由完整的臨床試驗報告中獲得，因此，此部分資料也列為應提供的項目。

## 結語

本文藉由釐清亞洲人種之定義、東西方族群藥動/藥效比較試驗的類型、試驗設計的細節和適宜包含的藥動技術性資料之建議，提供申請者整理送審銜接性試驗評估文件的參考。銜接性試驗評估，除了評估是否可藉由國外臨床試驗數據外推至我國相關族群，亦會同時評估藥品在臨床及藥動/藥效兩方面是否具種族差異。

藥動/藥效方面判定藥品是否具東西方族群差異性，主要依據 1) 東西方目標族群在投與相同劑量下體內暴露量和藥效的比較；2) 藥品本身於受試者個體間變異程度；和 3) 藥品的代謝途徑等。而判定藥品是否可免除國內銜接性試驗，除了上述判定藥品是



否具東西方族群差異，還有是否具有足夠的亞洲族群使用經驗或資料，可支持國人的用法用量之考量。因此，強烈建議廠商，應說明並列出藥品在亞洲族群執行的經驗(包含已執行、進行中或預計執行的試驗)清單。

希冀此份報告可針對目前國內銜接性試驗基準<sup>[1]</sup>中，未明確說明宜檢送之藥動技術性資料細節，提供申請銜接性試驗評估時，檢送藥動技術性資料之參考，以利提升申請者整理藥動/藥效技術性資料之效率，增加送件品質，減少補件往返次數。

### 參考文獻

1. 銜接性試驗基準 - 接受國外臨床資料之族群因素考量，衛署藥字第 0980325016 號，98.07.09 更新。
2. ICH E5 (R1) guideline- Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (February, 1998).
3. 藥品查驗登記準則，107.01.04 更新。