



## 美國 FDA 於 2018 年 9 月發表「調整性試驗設計(Adaptive Designs)於藥品和生物製劑臨床試驗」指引草案

發表單位： 美國 FDA  
發表時間： 2018/09/28  
類 別： 指引草案

摘要整理： 林資荃  
內容歸類： 臨床研究  
關 鍵 字： 調整性試驗設計、Adaptive Designs

資料來源：[Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics – DRAFT GUIDANCE](#)

重點內容： 1. 本指引草案將取代美國 FDA 於 2010 年發表之「Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics- Draft Guidance」。此調整性試驗指引草案 2010 年版本與 2018 年版本最大差異為：2010 年版本採用充分理解之調整性試驗設計(Well-understood adaptive designs)與不充分理解之調整性試驗設計(Less-well understood adaptive designs)來將試驗設計分類，而 2018 年版本則採用非比較性數據(Non-comparative data)的調整性設計與比較性數據(Comparative data)的調整性設計來將試驗設計分類，兩個版本的完整分類結果比較如下表所示：

2010 年版本	2018 年版本
<ul style="list-style-type: none"><li>• 充分理解之調整性試驗設計：<ol style="list-style-type: none"><li>1. 盲性樣本數再評估設計(Blinded Sample Size Re-estimation)</li><li>2. 群組序列設計(Group Sequential Design)</li></ol></li><li>• 不充分理解之調整性試驗設計：<ol style="list-style-type: none"><li>1. 劑量選擇之調整性試驗設計(Adaptations for Dose Selection Studies)</li></ol></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 依據非比較性數據的調整性設計：<ol style="list-style-type: none"><li>1. 盲性樣本數再評估設計</li></ol></li><li>• 依據比較性數據所作的調整性設計：<ol style="list-style-type: none"><li>1. 群組序列設計</li><li>2. 解盲後樣本數再評估設計</li><li>3. 受試者群體調整設計(Adaptations to the Patient Population)</li><li>4. 治療組選取調整設計</li></ol></li></ul>



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

- |  |   |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>2. 基於治療的反應調整隨機分派之設計(Adaptive Randomization Based on Relative Treatment Group Responses)</li><li>3. 解盲後樣本數再評估設計 (Unblinded Sample Size Re-estimation)</li><li>4. 基於治療期間的效果調整受試者群體之設計(Adaptation of Patient Population Based on Treatment-Effect Estimates)</li><li>5. 基於治療期間的效果調整評估指標之設計(Adaptation for Endpoint Selection Based on Interim Estimate of Treatment Effect)</li><li>6. 多重試驗調整之設計(Adaptation of Multiple-Study Design Features in a Single Study)</li><li>7. 非劣性試驗之調整設計 (Adaptations in Non-Inferiority Studies)</li></ol> | <ol style="list-style-type: none"><li>(Adaptations to Treatment Arm Selection)</li><li>5. 受試者隨機分派調整設計 (Adaptations to Patient Allocation)</li><li>6. 評估指標選擇之調整設計 (Adaptations to Endpoint Selection)</li><li>7. 多重試驗調整之設計 (Adaptations to Multiple Design Features)</li></ol> |
|--|---|

2. 採用調整性試驗設計應於試驗執行前，於計畫書中清楚載明所要調整的項目，包括所有可能依據該試驗期間分析結果，而從事的調整項目(如：設計或假說)，以及相關調整方案。
3. 調整性試驗設計原則：
  - (1) 控制造成錯誤結論的機會 (Controlling the Chance of Erroneous Conclusions)：對於療效確認性試驗型一誤差(Type I error)須要控制於雙尾 0.05 水準，且試驗檢定力須要達 80%以上。
  - (2) 提高治療效果的估計值之可信度(Reliability of Estimation of Treatment Effects)：此部份可以採用適當的統計分析方法(如：Jennison and Turnbull 1999; Wassmer and Brannath 2016)，以降低估計值所產生的偏差(bias)。



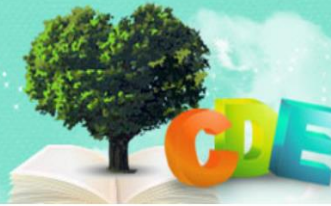
台灣藥物法規  
資訊網法規公告



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

- (3) 試驗計畫(Trial Planning)：試驗調整計劃須要在試驗執行前於計畫書中清楚說明。
- (4) 試驗執行與完整性(Trial Conduct and Integrity)：調整性試驗設計須要維持試驗之有效性(validity)與完整性(integrity)，如試驗有期間分析計畫，則須要成立獨立數據監測委員會 (Independent Data Monitoring Committee, IDMC)，以公正的評估與監測試驗之執行與結果。
4. 依據非比較性數據所作的調整性設計並不會破壞試驗盲性，且較不易有型一誤差擴增的疑慮。依據非比較性數據所作的調整如：依據試驗整體事件發生率(overall event rate)或是依據試驗整體變異數(pooled variance)，來進行盲性樣本數再評估。
5. 依據比較性數據所作的調整性試驗設計大致可以分為下面幾類：
  - (1) 群集逐次設計：群集逐次設計指的是利用試驗期間分析結果，以決定是否因療效或安全性因素提早終止試驗。採用此方法須事先訂定適當停止試驗的原則(如：O' Brien and Fleming 1979)，以確保試驗整體型一誤差控制在 0.05 水準。另外，試驗若決定採用綁定無效規則(binding futility rules)，則須遵循無效停止標準(futility stopping criteria)，否則此試驗結果將無法提供療效證據。
  - (2) 解盲後樣本數再評估：解盲後樣本數再評估是依據期間分析所觀察到的療效大小，重新計算樣本數。此方法好處是可以獲得更準確的樣本數，然缺點是破壞試驗盲性設計且將造成型一誤差的擴增。採用此設計必須採用適當的統計分析方法(如：Bauer and Kohne 1994; Fisher 1998; Cui et al. 1999; Denne 2001; Müller and Schäfer 2001; Chow and Chang 2011)，來控制整體型一誤差於 0.05 水準。
  - (3) 受試者群體調整設計：受試者群體調整設計是依據期間分析結果選出一個最佳受試者群體，進入到下一階段試驗。此設計也稱為調整性豐富試驗(adaptive enrichment design)，此設計相對於傳



統設計可以增加檢定力，然此設計必須採用適當的統計分析方法(如：Wassmer and Brannath, 2016)來控制因多重群體檢定所造成型一誤差擴增問題。

- (4) 治療組選取調整設計：治療組選取調整設計是依據期間分析結果增加或停止某些治療組別，此種設計常被使用於早期劑量選取之探索性試驗。
  - (5) 受試者隨機分派調整設計：受試者隨機分派調整設計主要分為兩大類，第一類為共變項調整隨機分派 (covariate-adaptive randomization)，第二類為反應項調整隨機分派 (response-adaptive randomization)。第一類隨機分派調整設計是基於受試者未治療前的基礎值修正隨機分派機率，使得重要基礎特徵值於各組達到平衡，此作法較不會增加試驗的型一誤差。第二類是依據前面受試者的治療結果，來調整後續受試者進入各治療組的機率，使得較多的受試者分派至治療結果較好的試驗組別，此方法則須要使用適當的統計分析方法才可控制試驗整體型一誤差。
  - (6) 評估指標選擇之調整設計：評估指標選擇牽涉到重要的臨床考量，因此若申請者有意採用此設計，須要提早與法規單位進行討論。
6. 若試驗進行當中得到外部訊息(external information)的結果，如其他臨床試驗的安全性訊息、病理生理學訊息或是關於藥物動力學和藥效動力學的反應等，基於這些外部訊息而修改試驗設計，較不會影響統計推論之正確性且較可以被法規單位所接受。
  7. 調整性試驗設計較一般傳統試驗設計複雜，因此採用調整性試驗設計之前，應與法規單位就試驗設計之操作性與合理性作通盤規劃與討論，以確保試驗之有效性與完整性。