



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

以日本經驗思考台灣於亞洲發展跨區域 臨床試驗(MRCT)之策略

陳紀勳¹

前言

跨區域臨床試驗(multiregional clinical trial, MRCT)為目前藥物發展之趨勢。所謂 MRCT 是指一項於不同區域在相同計畫書下同時執行的臨床試驗，區域的定義可為地理區域(geographic region)，國家或法規區域(regulatory region)。國際藥廠在全球佈局策略中，常會面臨不同國家/區域之法規單位(regulatory authorities)有不同法規要求的挑戰。在不同國家/區域之法規單位審查認可其計畫書下，MRCT 可於較短時間內收到足夠的受試者，試驗結果亦較容易推論到不同區域的病人族群，有利於藥物儘快於全球同步上市。而且依據 ICH E5 之 Q/A (R1)，若 MRCT 在某區域收納足夠之受試者，則 MRCT 亦可提供銜接性試驗資料，有可能取代銜接性試驗而減少執行銜接性試驗之負擔。國際醫藥法規協和會(ICH)亦於 2017 年 11 月公布 E17 Guideline：「GENERAL PRINCIPLES FOR PLANNING AND DESIGN OF MULTI-REGIONAL CLINICAL TRIALS」，提供了藥物研發中 MRCT 設計所須之科學考量^[1]。

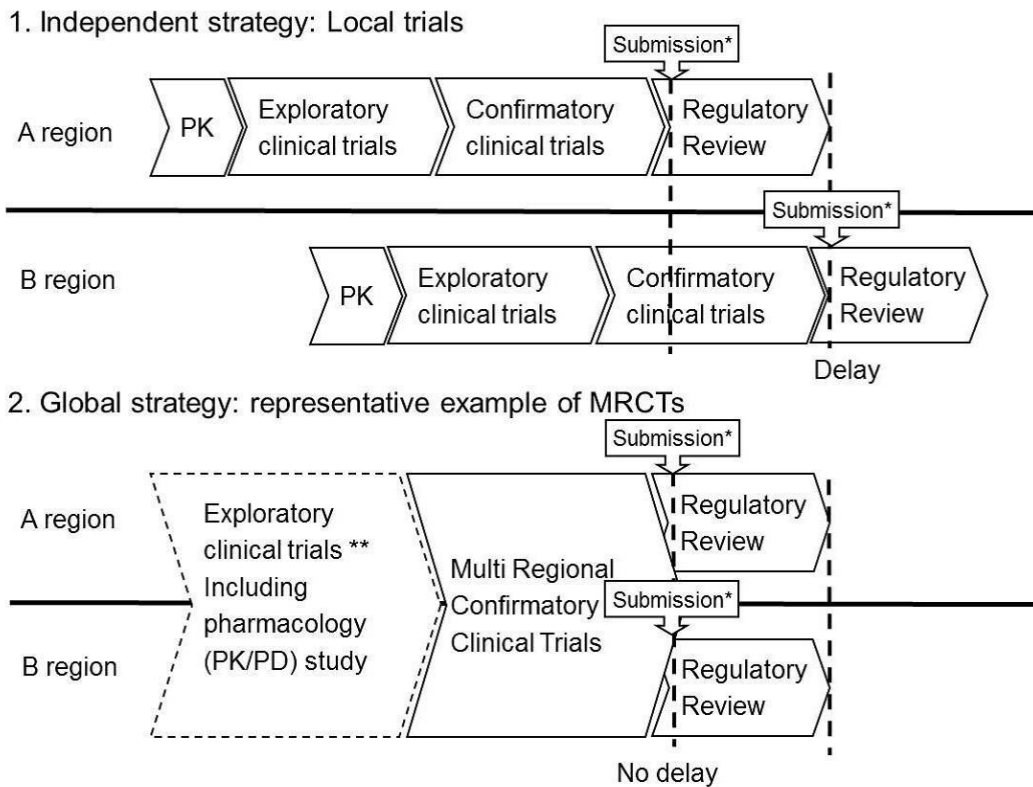
對於罕見疾病(每個國家/區域案例極少)，受試者收納有困難(例如老人兒童受試者)或單一國家/區域難以獨立執行之臨床試驗(例如：須要極大量受試者之心血管疾病臨床試驗)，MRCT 亦為最佳的方案之一。圖一顯示新藥研發之 Independent strategy 與 MRCT strategy 之差異。

日本過去之新藥臨床研發策略常為圖一中的 independent strategy，因此新藥上市的時間常較其他國家/區域來得晚。近年來日本有越來越多的案例採 MRCT 策略以縮短新藥臨床研發時程。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



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



圖一、新藥研發之 Independent strategy 及 MRCT strategy 之差異

日本之 MRCT 有 2 種^[2]：一為 Global Clinical Trials (GCTs)，另一為 GCTs conducted in Asian regions (Asian GCTs)。GCTs 即為日本參與全球(歐、美、亞洲.....等)之臨床試驗；Asian GCTs 則為參與臨床試驗的國家/區域僅包括日本及其他東亞族群國家(例如台灣，韓國.....)。在探討族群差異時，GCTs 是沿襲銜接性試驗的概念，將整體 GCT 結果視為西方人資料，而將 GCT 中之某特定族群(例如日本)的次族群分析視為銜接性資料。我國參與 GCTs 與 Asian GCTs 意義不同，參與 Asian GCTs 更可瞭解該藥品於東亞族群/我國族群之療效安全性，對於疑似有東西方族群差異的藥物，Asian GCTs 之結果更有利於查驗登記之審查。本文將針對東亞族群特有疾病及具東西方族群差異之治療領域，探討日本於亞洲發展 MRCT(即 Asian GCTs)之策略及案例，以作為我國於亞洲發展 MRCT 可能標的之選擇參考。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

治療領域

一、流行性感冒

由於流行性感冒新病毒常源自於東南亞，因此依日本學者觀點，東亞區域在流行性感冒相關之藥物研發佔有特殊地位^[2]。

以治療流行性感冒之抗病毒藥物 peramivir 為例，日本於 2010 年 1 月核准此藥物，核准主要臨床依據為 1 個第三期 Asian GCTs (受試者為台灣人，日本人及韓國人) 及 1 個第三期日本人試驗；第三期 Asian GCTs 共收納 1091 位受試者(台灣佔 244 位)，而第三期日本人試驗僅收納 37 位受試者^[3]。我國於 2016 年 2 月核准，美國於 2014 年 12 月核准，歐盟則於 2018 年 4 月才核准。

另一治療流行性感冒之抗病毒藥物案例為 laninamivir，日本於 2010 年 9 月核准此藥物，申請者為第一三共；核准臨床依據包括 2 個日本第二期試驗，1 個台灣第二期試驗(180 人)，1 個第三期 Asian GCTs (受試者為台灣 188 人，日本 787 人，香港 7 人及韓國 21 人)，1 個第三期日本人試驗及 2 個第三期日本小兒試驗。^[3] 美國及歐盟皆尚未核准此藥物。

第三個案例為 Favipiravir，是為對抗新興流行性感冒病毒之藥物，日本於 2014 年 3 月核准，核准主要臨床依據為 1 個第三期 Asian GCTs (受試者為台灣 140 人，日本 540 人及韓國 82 人)^[3]。美國及歐盟皆尚未核准此藥物。

以上 3 個案例共同點為日本率先比美國及歐盟早上市，核准之主要臨床依據包括第三期 Asian GCTs，且其受試者包括我國病患；顯示在這個治療領域，日本法規單位及研發廠商傾向執行包括我國受試者之第三期 Asian GCTs 作為樞紐試驗。

二、近視(myopia)相關疾病

東亞族群近視盛行率較歐美高^[4,5]，因此近視相關疾病之治療藥物研發宜考慮執行 Asian GCTs^[2]。

高度近視脈絡膜血管新生(myopic CNV)會導致失明，aflibercept 是一種 anti-VEGF 藥物，日本於 2014 年 9 月核准 aflibercept 用於 myopic CNV；核准主要臨床依據為 1 個第三期 Asian GCTs (受試者為台灣人，日本人，香港人，新加坡人及



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

韓國人)·此臨床試驗共收納 121 位受試者(台灣佔 10 位)^[3]。歐盟於 2015 年核准 aflibercept 用於 myopic CNV，美國則尚未核准此適應症。

另一案例為 ocriplasmin，ocriplasmin 為蛋白質酶，用於治療 vitreomacular traction (VMT)；美國於 2012 年 10 月核准，歐盟則於 2013 年核准。廠商則於日本執行一第三期臨床試驗 J-12-075，試驗於 2013 年 7 月開始進行，預計收納 251 位受試者^[6]。

三、精神科藥物

日本學者認為精神疾病涉及外因性因子，例如文化及生活型態，因此新藥研發須執行傳統之 randomized control trial^[2]，而不能以銜接性試驗外推 global trials 之結果。

以治療 schizophrenia 的藥物 lurasidone 為例，廠商執行了 5 個 global trials；在亞洲則執行了 2 個 Asian GCTs，收納台灣、日本，馬來西亞及韓國受試者^[6]。

另一治療 schizophrenia 的藥物案例為 cariprazine，廠商執行了 3 個 global trials；在亞洲則執行了 1 個 Asian GCTs，收納台灣、日本及韓國受試者^[6]。

由於精神科用藥臨床試驗失敗率較高(尤其是憂鬱症藥物)，且通常 GCTs 會執行 3-5 個或更多試驗，以獲得較多成功之試驗，但 Asian GCTs 執行數目較少，因此 Asian GCTs 在試驗設計及試驗執行上須嚴謹以免造成 false negative 之結果。

Schizophrenia 之治療在我國及日本有外因性差異，我國病患以門診治療為主，而日本病患幾乎都住院，目前尚未得知這兩類病患是否對藥物反應有差異；在執行 Asian GCTs 時可考慮以國家或門診/住院作為隨機分派之分層因子。

四、糖尿病藥物

日本學者認為日本人在 insulin secretion 及 insulin resistance 上與西方人有內因性差異^[2,7]，以日本 PMDA 自 2007 年 4 月至 2015 年 3 月間核准之藥物來看，有 5 種降血糖藥物有執行 Asian GCTs，這 5 種藥中有 4 種藥係日本與美歐同步核准的。

須注意的是，日本在 2012 年前使用的糖尿病療效指標 HbA1c 是 JDS value (Japanese Diabetes Society value)，與其他國家使用的 HbA1c 檢測方法不同，呈現



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

數據時須經換算。

大規模心血管疾病臨床試驗

某些心血管疾病臨床試驗，例如欲證實降低 MACE (未死亡中風，未死亡心肌梗塞及血管疾病之死亡) 風險之試驗，常須要數千位或上萬之受試者。若受試者人數不足，其結果可能難以判讀而影響決策之論述。以下列舉 2 個案例。

一、Prasugrel

Prasugrel 是一種 P2Y₁₂ 血小板抑制劑，在歐洲及美國核准用於急性冠心症 (acute coronary syndrome) 經皮冠狀動脈介入治療術 (PCI) 後之心血管事件預防，歐美核准之劑量為 60 mg 負荷劑量之後每日 10 mg。其樞紐試驗 TRITON-TIMI 38 收納了 13,608 位受試者 (92% 為白種人)，其 MACE 發生率在 prasugrel 組為 9.4%，對照組 clopidogrel 為 11.5%，prasugrel 組療效優於對照組 (HR=0.812，p<0.001)^[8]。

由於種族差異，日本人將負荷劑量降低為 20 mg，之後每日 3.75 mg；並以此劑量執行一項第三期臨床試驗 J301；試驗 J301 之設計與歐美試驗 TRITON-TIMI 38 類似，但僅收納 1,363 位受試者 (皆為日本人)，療效指標為 MACE1 (未死亡缺血性中風，未死亡心肌梗塞及血管疾病之死亡)。試驗結果，MACE1 發生率在 prasugrel 組為 9.3%，對照組 clopidogrel 為 11.8%，HR 為 0.773 (95% CI : 0.557-1.074)^[9]。

當一個藥物因種族差異而須用較西方人低的劑量時，必須以此低劑量再執行確認性試驗以確認療效，而不能以銜接性試驗外推西方人試驗結果。因此試驗 J301 須視為一確認性試驗。與歐美試驗 TRITON-TIMI 38 相較，日本試驗 J301 受試者人數少了許多 (僅為歐美試驗之十分之一)。試驗 J301 之 HR 為 0.773 與 TRITON-TIMI 38 之結果近似，且 95% 信賴區間上限為 1.074，已趨近於 1。

二、Ticagrelor

Ticagrelor 亦為一 P2Y₁₂ 血小板抑制劑，在歐洲及美國核准用於降低急性冠心症 (acute coronary syndrome) 後之栓塞性心血管事件發生率，歐美核准之劑量為每日 180 mg。其樞紐試驗 PLATO 收納了 18,624 位包括歐洲、美洲及亞洲受試者，其 MACE 發生率在 ticagrelor 組為 9.3%，對照組 clopidogrel 為 10.9%，ticagrelor 組療效優於

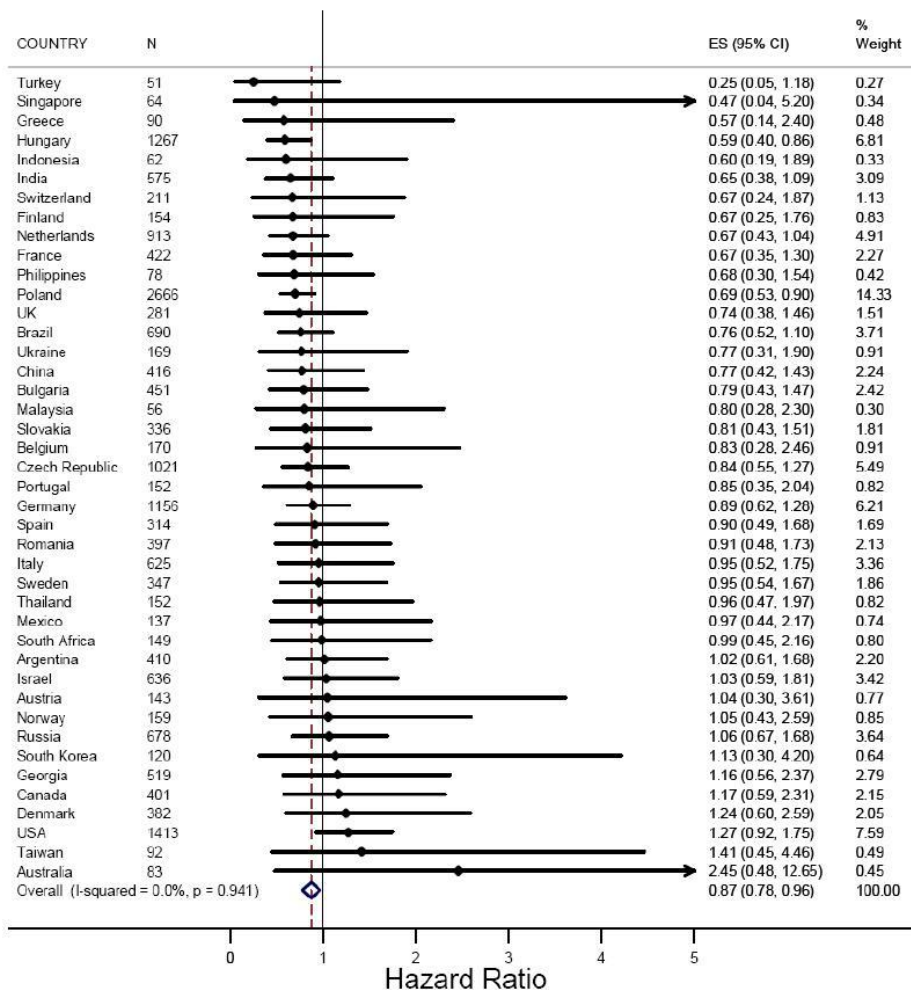


致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

對照組(HR=0.84 · p=0.0003)^[10]。

我國亦有 92 位受試者參與此試驗，然其次族群分析卻顯示療效趨勢與整體結果相反(如圖二)^[10]，亦即 HR>1。這有可能是因為受試者人數過少，而導致其次族群分析與真實(truth)有所偏離。

日本未參與此試驗，而另執行一銜接性試驗 PHILO，PHILO 試驗的 ticagrelor 劑量與 PLATO 試驗相同，試驗設計亦與 PLATO 試驗類似。該試驗收納了 801 位受試者，包括日本 721 位，台灣 35 位及韓國 44 位。其 MACE 發生率在 ticagrelor 組為 9.0%，對照組 clopidogrel 為 6.3%，HR 為 1.47 (95% CI: 0.88-2.44)^[11]。



圖二、Plato 試驗療效次族群分析

PLATO 試驗及 PHILO 試驗的經驗顯示，以 MACE 為療效指標之心血管疾病樞紐試



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

驗須要極大量的受試者，若要執行其銜接性試驗，亦須要有足夠之受試者，避免試驗結果難以判讀。

結語

日本對於第三期臨床試驗之策略有 3 種： 1) 在東亞族群執行傳統確認性試驗， 2) 執行銜接性試驗，及 3) 加入 Global Clinical Trials (即 global MRCT)。在無內因性及外因性差異下，Asian GCTs 是目前我國與日本合作研發新藥之重要合作模式；Asian GCTs 可以是第三期確認性試驗或是銜接性試驗。

依據日本學者之觀點^[2]，適合執行 Asian GCTs 之藥物包括下列治療領域：

- (1) 流行性感冒
- (2) 近視(myopia)相關疾病
- (3) 精神科藥物
- (4) 糖尿病藥物

另外，以 MACE 為療效指標之心血管疾病臨床試驗都須要大量的受試者，若要在東亞族群執行傳統確認性試驗或銜接性試驗，Asian GCTs 可增加受試者來源並加速收案。除了上述之治療領域外，其他治療領域(尤其是收案困難之疾病，例如罕藥)亦可為推廣 Asian GCTs 之標的。

我國於亞洲發展 MRCT 目的，在藉由與我國內因性與外因性相似之國家合作收案，以加速新藥研發。對於有東西方族群差異疑慮之新藥，Asian GCTs 可能為最佳研發策略。

依衛生福利部規定，在我國執行臨床試驗須在教學醫院，目前已有 137 個醫院可執行臨床試驗，且醫療品質已達國際水準。在人體試驗倫理委員會(IRB)方面，有 24 家 IRB 經 FERCAP (Forum for Ethical Review Committees in Asian & Western Pacific Region)認證，有 24 家 IRB 經 AAHRPP (Association for the Accreditation of Human Research Protection Program)認證。因此在亞洲國家中，我國已有極佳之臨床試驗環境，業者在計畫執行 Asian GCTs 時可考慮多在我國收案，以加速東亞族群之新藥研發。



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

參考文獻

1. ICH E17
2. Factors affecting drug-development strategies in Asian global clinical trials for drug approval in Japan. *Clin Transl Sci.* 11(2):182-188 (2018).
3. PMDA 網站
4. Myopia. *Lancet* 379, 1739-1748 (2012).
5. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Physiol Opt.* 32, 3-16 (2012).
6. <https://clinicaltrials.gov/>
7. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the US. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 64-91 (2013).
8. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 357:2001-15 (2007).
9. Efficacy and safety of adjusted-dose prasugrel compared with clopidogrel in Japanese patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 78:1684-1692 (2014).
10. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022433Orig1s000TOC.cfm
11. Ticagrelor vs. clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome. *Circ J.* 79:2452-2460 (2015).