



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 早期臨床試驗臨床評估要點及考量

陳怡安<sup>1</sup>

### 前言

新藥開發的初期，由於對病人的效益與風險存在許多不確定性，須藉由臨床試驗按部就班地累積實證來減低不確定性。因此早期臨床試驗的設計與執行，須考量可能的風險及相關的因應措施，包含：1) 確認試驗藥品的品質；2) 適當的臨床前試驗資料以利人體試驗風險評估；3) 以科學的原則，選擇劑量調升試驗的起始劑量及界定最大劑量；及 4) 在試驗設計中加入適當的風險管理辦法。本文即以臨床的角度，探討早期臨床試驗劑量的選擇及試驗設計，藉以說明計畫書臨床評估考量的重點。

### 劑量的選擇

早期臨床試驗中，謹慎地選擇劑量，是決定試驗安全的關鍵。在選擇起始劑量時，所有臨床前試驗資料都必須納入考量；而在試驗進行中產出的人體試驗資料，亦須一併列入評估。同時，可參考藥理作用機轉相似藥品的研發經驗。試驗計畫書必須載明起始劑量、劑量調升方式、最大劑量及其估算方式，包含評估劑量反應而決定劑量是否按計畫調升的原則(decision making criteria)。

#### 一、起始劑量

##### (一)健康受試者的起始劑量

原則上，執行良好的臨床前安全試驗，所得到的「不造成任何不良反應的劑量(no observed adverse effect level, NOAEL)」，可做為人體試驗起始劑量選擇的依據。與人類生理反應相似的最合適物種(relevant animal species)，於 NOAEL 時的暴露量(exposure)，可用以估算等同的人體暴露量。

臨床前藥理試驗所得到的藥理作用的劑量，可用來評估人體「最低期望生物效應劑量(minimal anticipated biological effect level, MABEL)」，「人體藥物活性劑量(pharmacologically active dose, PAD)」及「預期療效劑量範圍(anticipated therapeutic dose range)」，但必須考量試驗藥品在不同物種間藥理作用的差異性。

<sup>1</sup> 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

健康受試者的起始劑量所達到的暴露量，應小於藥品於人體的活性劑量。依藥品的特性及臨床前試驗結果，起始劑量選擇可依據 NOAEL、MABEL、PAD。試驗計畫書必須載明其選擇依據。為減低可能的不良反應，在計算起始劑量時，還會加入安全係數 (safety factors)，而安全係數的選擇依據，也必須載明於計畫書中。安全係數的考量包括 1) 試驗藥品的創新度；2) 試驗藥品的藥效特性，包含是否可逆、時間長度、劑量反應曲線形狀(陡峭程度)；3) 臨床前安全試驗動物物種的合適性；4) 估算 MABEL, PAD 及人體預期暴露量的不確定性；5) 臨床前試驗結果；及 6) 試驗設計對試驗藥品目標器官 (potential target organ effect) 安全監測之完整度。

## (二) 病人受試者的起始劑量

病人受試者起始劑量的選擇，考量與健康受試者相近，目標在於能有些微的藥理作用，並符合安全性。考量包括疾病的特性及欲收納受試者族群疾病的嚴重度。當試驗藥品使用於健康受試者相較於病人受試者，在體內分布、藥動學、及安全性等有明顯的差異時，疾病受試者的首次試驗應以較保守的單劑量調升試驗開始進行。

在特殊情況下可有不同的考量，例如臨床前動物試驗的最大劑量/暴露量，不一定成為執行於末期癌症或嚴重致命疾病受試者試驗之最大劑量的限制。

## 二、劑量調升

除了起始劑量及最大暴露量外，早期臨床試驗之計畫書亦應詳細記載劑量調升原則，宜載明相鄰劑量組別間最大調升倍率及欲探索的劑量組數目。劑量組的選擇應考量預期暴露量、可能的副作用與藥理作用，及先前所估算的藥理作用劑量/預期療效劑量。相鄰劑量組別間劑量的調升，應由臨床前試驗所得的劑量(暴露量)/毒性或劑量(暴露量)/藥效反應來評估，並應考量先前已使用劑量的人體試驗結果。

劑量調升的幅度，應考量劑量(暴露量)/毒性或劑量(暴露量)/藥效反應曲線的陡峭程度及其不確定性，以及在嚴重/不可逆傷害發生前，能否有效地監測可能的副作用。如果已有證據顯示，非線性藥動學反應可能造成超乎比例暴露量的上升，應採用較小的劑量調升幅度(尤其是較高劑量時)。如果人體試驗所得的結果，與臨床前試驗所推估的不相符合，宜適度地修正原先的劑量調升策略。

## 三、最大劑量及暴露量

計畫書應載明試驗最大的暴露量。最大暴露量選擇的依據，應涵蓋所有劑量範圍的臨床前及臨床試驗資料，藥理作用目標的飽和度亦應納入考量，例如已達到完全藥理作用(抑制或活化)時的暴露量，應為最大暴露量，因劑量進一步調升亦不會增加療效。



當試驗無法測量暴露量時可載明最大劑量。

一般而言，健康受試者的最大暴露量，應於預估的人類藥理作用劑量範圍內，除非有科學證據支持，且安全性及試驗設計可以接受。執行於病人受試者的試驗，計畫書中宜清楚說明最大可耐受劑量(maximum tolerated dose, MTD)的定義，且確認試驗劑量不會超過試驗結果所產出的最大可耐受劑量。擬訂劑量範圍時，應考量可能的療效及風險/效益平衡；執行於健康受試者的臨床試驗不宜採取「探索最大可耐受劑量」的試驗設計。

#### 四、從單劑量到多劑量

多劑量試驗宜依據試驗藥之藥學及藥效特性、臨床前試驗安全資料、及所有的單劑量臨床試驗結果，選取適當的劑量間隔(dosing interval)及投藥期間(duration of dosing)，特別要注意在劑量範圍內是否為線性藥動學、藥物半衰期及作用期間與藥物蓄積的可能性。

計畫書宜載明每一個劑量組別最長的投藥期間，多劑量投藥後的預期暴露量應由單劑量試驗的結果支持，多劑量試驗可探索不同的劑量及投藥期間，例如從一天一劑提升到一天兩劑。

#### 五、投藥途徑

投藥途徑的選擇，可依據臨床前試驗結果、試驗藥品的特性及預期的治療方式。早期臨床試驗經靜脈投予藥品時，緩慢地注射(slow infusion)比快速投予(bolus injection)來得適當，因為緊急情況時，可即時地停止投藥，減少不良的後果。

### 試驗設計

試驗設計宜符合預期的目標，並避免收納過多的受試者，亦要維護受試者的安全。試驗過程每一部分宜有足夠的時程進行資訊的整合與評估，不應為求速度而犧牲受試者的安全，試驗風險管理的強度與試驗的不確定性及承擔的風險成正比。

關於試驗中不同階段的時間順序：

單劑量調升階段與多劑量調升階段可能可以重疊。但任何重疊的執行必須有足夠的科學證據支持。在執行多劑量調升階段前，應有評估的時間點檢視已獲得的試驗資料。

其他的單劑量試驗階段(如食物交互作用試驗)可與單劑量調升階段平行執行。前提為劑量及預估暴露量，低於或等於單劑量調升時已執行過，且經評估未達劑量調升停止條件的劑量。



多劑量調升階段以外的其他多劑量試驗階段(如藥品交互作用試驗)，則不宜與早期單劑量調升階段或多劑量調升階段重疊。應先評估完單劑量調升階段與多劑量調升階段試驗結果後再開始，否則應於計畫書載明其緣由及合理性。

試驗設計重點包括：

- 受試者族群選擇。
- 起始劑量，最大劑量/暴露量，最長投藥期間。
- 投藥途徑，投藥速度及頻率。
- 藥品半衰期及清除時間(washout times)。
- 每個劑量組的受試者人數。
- 同一劑量組內受試者投藥的順序及間隔時間。
- 劑量調升幅度。
- 劑量調升決定及試驗是否展開下一個階段的決定。
- 試驗停止條件。
- 安全評估項目及評估頻率。
- 是否使用安慰劑。

臨床試驗計畫書是試驗執行的主要依據，宜清楚載明試驗的所有步驟，及所有決定的理論基礎。建議以圖解說明整體試驗之流程，包含評估及後續決定的時間點。計畫書宜清楚載明每一劑量組別收納的人數，包含投予試驗藥品的人數及投予安慰劑的人數。早期臨床試驗進行時，須要即時將試驗結果整合分析，以決定下一階段試驗的執行。所有的細節、決定的條件及可能的更改，都應根據既有的資訊，且應載明其不確定性。當試驗每一個階段的劑量無法先行確認時，應載明決定劑量的條件及方法。若有任何不同於試驗計畫書所載明的條件時，宜先申請試驗計畫書變更。

### 一、受試者族群的選擇

早期臨床試驗選擇健康受試者或病人受試者，依據以下的臨床考量：

- 毒性與風險是否能收納健康受試者。
- 藥理作用目標。
- 病人受試者於藥動學、藥效學及安全性表現的變異性。
- 投藥於健康受試者及病人受試者可能的差異性。
- 受試者生活方式(例如抽菸，飲酒等)可能的影響。
- 與其他藥品併用時，可能造成的不良反應。
- 與其他藥品併用時造成的不良反應，導致試驗結果評估的困難。



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

- 病人受試者能否從其他藥物或治療方式中獲益。
- 試驗藥物預期的治療範圍(therapeutic window)。
- 包括年紀、性別、種族、基因型等之特殊群體因素。

另外，執行於健康受試者的臨床試驗，計畫書納入排除條件應對生命徵象(vital signs)、心電圖及實驗室數據等，設定正常範圍。

## 二、受試者評估

受試者常規進行的安全性評估項目、執行時間及額外的監測及檢查(如影像檢查)，宜依據藥理作用及臨床前安全性試驗結果設定，且應載明於試驗計畫書。一般常規性定期評估項目，包括訪談、生命徵象、心電圖、呼吸、血液生化等實驗室檢查、理學檢查及神經學檢查等，用於偵測可能發生的試驗藥品非預期的不良反應。能否及早發現危害的關鍵，在於反覆的評估，及快速整合即時的試驗新資訊。亦可依新取得的試驗結果，修改評估的頻率及時間，此修改可事先定義於試驗計畫書或是進行試驗計畫書變更。

受試者追蹤時間的長度，應載明於試驗計畫書，且須載明如何延長試驗安全追蹤時間至狀態回復至試驗基礎值(baseline)或回復至正常。追蹤應延伸至試驗藥品具影響的酵素活性，回復至試驗基礎值或可接受範圍。若發現有延長的藥效作用，無論藥動學結果為何，都應延伸追蹤的期間。

## 三、劑量組的一般考量

每一劑量組收納的受試者人數，應視試驗族群藥動學/藥效學參數的變異性而定。劑量組的數量可有彈性，但增加劑量組的條件及合理性應清楚載明於試驗計畫書中。已達到劑量調升停止條件的劑量，不應以該劑量重複進行試驗，試驗若包含重複劑量組，應於計畫書說明重複劑量僅能低於此劑量。

同一受試者可參與不同的劑量組別，惟應於計畫書說明其科學原則。一般而言，同一受試者可再參與較高的劑量組，前提為有定義合宜的藥品廓清期(washout period)，且受試者不符合試驗退出條件(discontinuation criteria)。

## 四、同一劑量組之受試者

試驗設計宜將試驗藥品每一個劑量的第一劑先行投予一位受試者，經觀察安全無虞後，再行投予同一劑量組的其他受試者(依序收案)。若欲改變此項設計，須有風險評估基礎及符合科學原則。

當試驗包含安慰劑時，可先一名受試者投予安慰劑，一名受試者投予藥品先行評估，



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

無安全性疑慮後，再將該劑量投予同一劑量組之其他受試者。此項依序收案的設計，適用於單劑量組及多劑量組。目的在減少所有受試者同時接受同一劑量的風險。在試驗中依序收案可一直持續或重啟，例如在劑量反應曲線陡峭時、接近藥理作用飽和時、接近已定的最大暴露量時、藥動學非線性時、或出現安全議題/不良反應但尚未達到試驗停止條件時。

依序收案時，試驗劑量第一位受試者與其他受試者，投予藥品的時間應有合理的時間間隔，來觀察藥品作用及不良反應。間隔(觀察期)的長短，依試驗藥的藥動/藥效反應及其不確定性而定。計畫書應明確說明觀察期結束時，應先評估所有數據資料及劑量停止條件(dose stopping rules)，再將試驗藥品投予其他受試者。

## 五、不同劑量組間/不同試驗階段

在前一個劑量組依計畫書進行的藥動/藥效/安全數據評估完成之前，不應該開始下一個劑量組的投藥。評估內容是隨劑量的增加而累進的，每次評估都應評估先前所有劑量組全部的資料，因為先前決定劑量調升之後，仍有可能有延遲發生的安全性議題。

不同劑量組間的評估，包括是否調升至下一個劑量及是否調整計畫書(例如安全評估項目、追蹤時間點及追蹤時間長度)等。當藥動/藥效數據所建立的模組無助於評估時，調升劑量或進行下一階段試驗的決定，都必須更為謹慎(例如採用較緩慢的劑量調升幅度)。若發生未預期的反應時，可能須要調整劑量調升策略。

計畫書應載明不同劑量組間的時間間隔。時間間隔應有彈性，當有事件發生須等待進一步的資料時，須定義較長的評估期間。試驗期間要縮短劑量組間的評估時間，要以計畫書變更進行。當試驗要進展至其他階段時(例如從單劑量階段進展至其他試驗階段)，在決定前，應確認先前所提供的資訊已充足，且能支持下一階段試驗的安全性。

## 六、資訊評估(data review)

計畫書應載明劑量調升或進入試驗新階段的條件，及做決定時的資訊評估。資訊評估的時間點及評估內容，應能反應試驗藥品的不確定性、試驗步驟及受試者族群。評估時應考量此時間點所有已獲得的資訊，應清楚說明「可評估」受試者的定義及人數，人數應足以做評估及決定。也應評估曾接受試驗藥品但退出試驗的受試者，應依計畫書完成一個劑量組的資訊評估，才能進入下一個劑量組。

## 七、停止條件

計畫書應載明立即停止投藥的條件，並應說明是終止還是暫停。宜清楚定義下列停止條件：1) 試驗終止；2) 個別受試者在試驗中的停止條件；3) 某一劑量組的停止條件；



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

4) 停止進入試驗下一階段；及 5) 停止劑量調升。亦應載明當符合停止條件時的處置及決定流程。

收納健康受試者的臨床試驗，停止條件應包含(但不限於) 一名受試者有一項嚴重的不良反應(serious adverse reaction)；及 同一劑量組有兩名受試者有重度非嚴重的不良反應(severe non-serious adverse reactions)。停止條件的考量，宜評估已發生的中度以上非嚴重的不良反應與藥理作用的關係、發生人數、同一受試者發生次數及作用機轉相近的藥品可能的安全警訊等。評估健康受試者時，宜注意所測得數值的變化幅度，而非僅止於數值是否在正常範圍內。應有最大暴露量的劑量停止條件，評估每一受試者的暴露量而非平均暴露量。

#### 八、不良事件/不良反應的監測

試驗計畫書應包含不良事件/不良反應的監測計畫。不良事件/不良反應因果關係的判斷，可依據試驗藥品作用機轉、臨床前毒理試驗結果及可預期的反應。在雙盲試驗的試驗計畫書中，應載明危急時解盲的程序。試驗計畫書應清楚載明可能的風險/不良反應的治療方式及處理原則，包含如何取得特定的急救藥(如果存在)、緊急醫療設備及試驗人員訓練，試驗計畫書也應載明監測時間長短及其依據。

嚴重不良事件的通報，詳見「藥品優良臨床試驗準則」<sup>[5]</sup>及當代醫藥法規「臨床試驗中未預期之嚴重藥品不良反應」<sup>[6]</sup>內文。

#### 九、試驗委託者及試驗主持人的責任

試驗計畫書應載明試驗委託者、試驗主持人及試驗人員於做決定時所負的責任，也應載明緊急狀況時解盲的程序。當緊急狀況須得知受試者接受何種治療，以便做立即的處理時，不須經過試驗委託者，可由試驗主持人逕行解盲。試驗計畫書應載明試驗決策小組或安全評估委員會的組成、任務內容、及成員與試驗委託者的關係，任何決策都必須有明確的紀錄。

#### 十、試驗機構與試驗人員

試驗機構與試驗人員應符合主管機關規定之資格與能力，試驗人員應了解試驗藥品的藥理作用及作用標的。早期臨床試驗應在具安全管控(例如住院照護)的狀況下執行，以利密切監測受試者投藥中及投藥後的狀況。試驗場所應有危急事件(例如全身性過敏反應、低血壓、抽搐及心血管事件等)的急救裝備，人員、試驗場所、加護病房的銜接及責任歸屬應明確。原則上，早期臨床試驗建議在單一試驗機構執行，如欲在多個試驗機構執行，試驗設計應考量多機構可能的風險，並採取安全維護措施。



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. US FDA Guidance for Industry. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. July 2005.
2. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. July 2017. EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1
3. 藥品臨床試驗計畫書主要審查事項(93.2.18 衛署藥字第 0930302777 號)。
4. US FDA Guidance for Industry, investigators and reviewers. Exploratory IND studies. January 2006.
5. 食品藥物管理署「藥品優良臨床試驗準則」(103 年 10 月 23 日修正)。
6. 黃齡慧，臨床試驗中未預期之嚴重藥品不良反應。當代醫藥法規月刊第 33 期：1-5 頁, 2013。