

藥品臨床試驗之研究設計重點以及法律與倫理議題

陳民輝¹ 蔡貴鳳² 林首愈³

大綱：

- 壹、 藥品臨床試驗之研究設計與計畫書撰寫重點
- 貳、 臨床試驗之統計考量
- 參、 臨床試驗有關之法律與倫理議題

壹、 藥品臨床試驗之研究設計與計畫書撰寫重點

前言

藥品臨床試驗計畫書為前瞻性研究計畫書，國際上藥品試驗計畫書的撰寫格式，通常是依照國際法規協會《藥品優良臨床試驗基準》第6章 (ICH E6 GCP Section 6) 之綱要及內容。藥品臨床試驗計畫書的撰寫重點是要讓人體試驗委員會以及藥品法規主管機構進行書面審查，審查該臨床試驗計畫對受試者保護是否足夠？試驗設計是否符合法規科學要求？而計畫書試驗實施步驟之描述是以受試者個體為主，描述每位受試者在臨床試驗進行前、臨床試驗進行中以及臨床試驗完成後會接受那些監測及處置。本文之內容主要適用於藥品第二、三期之臨床試驗。本文將先簡介藥品臨床試驗研究設計之重要基本概念，再援引我國衛生署公告之《藥品臨床試驗計畫書主要審查事項》作為藥品試驗計畫書的重點撰寫格式。

一、 藥品臨床試驗之常用定義

藥品臨床試驗之定義常引用國際法規協會《藥品優良臨床試驗基準》之詞彙說明 (ICH E6 GCP Glossary)。藥品臨床試驗是指在人體進行研究中藥品 (investigational products) 的研究，藥品臨床試驗的研究內容包括開發及驗證研究中藥品的臨床/藥理/藥效學作用、確認研究中藥品的不良反應，以及了解研究中藥品的藥物動力學特性。藥品臨床試驗的目的為確認研究中藥品的安全性及療

財團法人醫藥品查驗中心 ¹臨床組 ²臨床統計小組 ³執行長室

效。英文詞彙 clinical trial 和 clinical study，二者是同義詞。

二、藥品臨床試驗研究設計之基本概念

藥品法規主管機構通常會要求藥品臨床試驗為「充分且有良好對照的臨床試驗」(adequate and well-controlled studies) 來舉證該研究中藥品的療效。《美國聯邦法規》第21篇第314部份126節 (USA 21 CFR 314.126) 曾對「充分且有良好對照的臨床試驗」加以說明，摘其要義可知，藥品臨床試驗之常用對照方法計有安慰劑對照、不同劑量對照、無治療對照、活性藥對照、歷史性對照等 5 種；而「充分」的意涵則包括受試者的選擇要充分適當、試驗分組要能盡量減少偏差、要有充分的措施盡量減少外在人為的偏差、測量療效結果的方法要明確可靠、試驗結果之分析要能充分評量研究中藥品的療效等等。因此在進行藥品臨床試驗之研究設計時，應了解試驗結果之外推性是依受試者的選擇條件而定；而試驗結果之可信性則取決於試驗對照方法之選取、試驗是否使用盲性設計、試驗分組是否使用隨機分派、療效指標之選擇及測量方法、試驗樣本數大小及統計檢定力，以及統計分析方法等要點。

三、藥品臨床試驗計畫書之撰寫重點

我國衛生署於 93 年 2 月 18 日公告之《藥品臨床試驗計畫書主要審查事項》是援引國際法規協會《藥品優良臨床試驗基準》第 6 章之要義定訂而成，因此可作為藥品臨床試驗計畫書之重點撰寫格式。《藥品臨床試驗計畫書主要審查事項》在「充分且有良好對照的臨床試驗」考量之外，補充了受試者之安全性監測保護。茲將《藥品臨床試驗計畫書主要審查事項》之綱要摘錄如下：(1) 一般資訊；(2) 背景；(3) 試驗目的；(4) 試驗設計；(5) 受試者的選擇及退出；(6) 給藥及處置方式；(7) 療效評估；(8) 安全性評估；(9) 統計。此外，衛生署於 92 年 4 月 14 日公告之《臨床試驗報告之格式及內容基準》，亦為撰寫藥品臨床試驗計畫書之助益法規參考資料。

結語

藥品臨床試驗的目的為提供研究中藥品安全性及療效之詳實臨床資料，以供新藥上市前審查之用，因此藥品臨床試驗計畫書在「充分且有良好對照」及受試者安全保護等面向，均應考量周全，方能在執行臨床試驗之中，兼顧科學與倫理，取得高品質之臨床資料。

貳、臨床試驗之統計考量

前言

新藥上市前必須進行多個臨床試驗來驗證所提出之臨床假說，以評估新藥安全性及有效性。一般而言，第一期或第二期早期探索性試驗，主要目的是獲得更多藥物正確的訊息，進而得以設計更完整而適當的第三期療效確認試驗，因此在試驗設計及統計方法較不嚴格要求。然而第二期較晚期試驗或是第三期療效確認試驗，原則是執行計畫書事先定義的統計分析，以證實試驗藥物是有效且安全；故第三期臨床試驗宜有嚴謹的設計及適當的統計分析方法，以避免執行偏差與評估偏差。以下將針對臨床試驗之設計與統計分析方法上的考量重點分別加以討論。

一、 主要評估指標

主要評估指標應針對試驗主要目標訂定，定義應清楚明確，測量評估的方式需適當，不可造成評估偏差。主要評估指標通常為療效指標，試驗期間不宜隨意變更主要評估指標。如果主要評估指標超過一個，則需考慮多重檢定(multiple tests) 可能造成型一誤差 (type 1 error) 之擴增。

二、 試驗設計

臨床試驗是否需要對照組取決於試驗的階段。早期探索性試驗或該疾病迄今無標準治療方法試驗可採用單一治療組。第三期確認性試驗通常必須有對照組以確認療效。一般而言，安慰劑對照試驗最能確認療效。然而在一些危及生命藥物研究，執行有效藥對照試驗，應較合乎醫學倫理與考量受試者安全，惟活性對照藥及其劑量選取是否適當，則將是考量的重點。

具對照組試驗通常採用「隨機」與「雙盲」設計，以避免受試者或試驗執行者受到預期心理影響，導致主觀或客觀評估偏差。雙盲作業最能避免評估偏差。某些試驗因客觀條件(如試驗用藥與外科手術的比較)無法執行雙盲作業情況下，

如果主要評估指標(如存活時間)具相當的客觀性，或採用評估者盲性作業情形下，仍可避免評估偏差。隨機分配主要是為了避免受試者或試驗執行者主觀選擇參與組別可能產生的偏差。常用的隨機分配方法包括：簡單隨機分配、區塊隨機分配、分層隨機分配及機動隨機分配等。一般而言，為使各組人數能約略相等，

常採用區塊隨機分配法。此外，為避免嚴重干擾療效之預後因子在各個治療組分佈不均所造成的評估偏差，則可採用分層隨機分配或機動隨機分配等方法。

當試驗的治療組別多於一組時，一般採取的試驗設計可為平行設計(parallel design)或交叉設計(crossover design)。平行設計是每位受試者只接受一種治療藥物。此設計優點是簡單且廣被接受，但其限制則為需要較大之樣本數以分配於各組。且當隨機分配執行不當時，各組受試者基礎人口學資料及特性可能分佈不相當，將會影響療效安全的比較。交叉設計是受試者在同一試驗的不同時段，分別接受不同的治療藥物。此設計的優點是受試者自己為自己的對照組，可以排除治療組別以外其他不必要的干擾因子，使測量的精確度提高，變異量減低，因此可以較少的樣本數達到相同的檢定力。然而交叉設計僅適合穩定且可逆之慢性疾病研究，必須確保試驗藥品的療效能於單一時段呈現，以及需有足夠長的時段與時段間沖洗期(wash-out period)以避免殘餘效應(carry-over effects)。

三、 試驗假說

試驗主要假說是針對試驗目標而設定，可分為較優性試驗(superior trial)、不劣性試驗(non-inferior trial)及相等性試驗(equivalence trial)等三種。較優性試驗是為了證實新藥之療效比安慰劑或活性對照藥為有效，以提供最可信之臨床療效證據。有時若是要發展一個新藥，證實其藥效至少跟已上市的舊藥(對照藥)差不多，但是安全性較佳，或是相關費用更經濟，則可採用不劣性或相等性試驗。不劣性或相等性試驗之臨界值的選取，通常是依據先前對照藥與安慰劑比較之較優勢試驗的療效結果，另外臨床學理上的根據及統計上的可行性亦需一併列入考量。一個適當的臨界值必須能保證藥物療效仍顯著優於安慰劑。

四、 樣本數的估計

早期探索性試驗之樣本數的決定有時可以不考慮檢定力(power)。所謂檢定力就是真正有效藥試驗結果被認定為有效的機率。針對療效確認性試驗，通常會根據所期待的檢定力，估計適當的樣本數。樣本數的估計大多取決於以下參數：第一類誤差(α)、第二類誤差(β)、預期的療效 Δ (優勢試驗)或既定的界限 δ (不劣勢試驗/相等性試驗)、變異數(variance)及預期的中途退出率(drop-out rate)等。

五、 是否執行期間分析 (interim analysis)

試驗研究者常常因倫理或經濟的考量，採用群集逐次設計(group sequential design)，於計劃執行期間進行多次期間分析，評估試驗藥物的安全性及有效性，

決定是否因療效或安全性因素提早終止試驗。一般而言，期間分析若允許因療效太好而提前停止試驗，則每多做一次期間分析，即增加發生型一誤差的機會，因此必須採用適當方法，訂定提早停止試驗原則，將整體型一誤差控制於0.05或以下。提早停止試驗的原則，可以採用 Pocock (1977) O'Brian-Fleming (1979) 或 Lan-DeMets (1994)方法訂定。若試驗事先定義期間分析結果將因療效太差(futility)而提前停止試驗，則療效太差邊界點(futility boundary)的設定一般不列入整體型一誤差調整的考量。

六、 統計分析方法

臨床試驗須於計畫書清楚定義分析群體，如意圖治療群體 (Intent-to-treat, ITT population)或依計畫書執行臨床試驗的群體(Per-Protocol, PP population)。一般而言，對於主要療效的確認，宜以較保守的分析群體為主要療效分析群體。例如：安慰劑對照的較優性試驗，以 ITT 為主要療效分析群體較為適當。反之，有效藥對照之不劣性或相等性試驗，以 ITT 群體分析則不保守，但 PP 群體排除未能遵從試驗計畫書與中途退出者，僅納入符合試驗計畫書執行方式的受試者進行資料分析，亦可能導入選樣偏差；因此在不劣性或相等性試驗中，一般認為應該同時考量 PP 與 ITT 群體分析結果。另外，在第三期療效確認性試驗，為不違反 ITT 原則，通常要求對缺失值(missing data)進行插補。資料插補的方法很多，目前並沒有一個能普遍適用的方法，通常建議執行不同處理方法的敏感性分析以確認療效，若有不同結果，亦應提出說明及解釋。

療效的評估須採用適當統計分析方法，不可造成結果的偏差。例如相依樣本以獨立樣本統計分析模式分析，即可能造成分析結果的偏差。對於影響療效的重要因子，尤其是隨機分派的分層因子，亦應考慮是否要放入療效分析統計模式中加以調整。惟計畫書中應預先載明欲放入主要療效分析的調整因子。另外，多個主要療效指標，或主要療效指標在多個時間點重覆檢定，及群集逐次設計執行多次期間分析等，都易造成多重檢定(multiplicity) 的問題，宜採用適當的機制或調整方法，避免型一誤差的擴增。

結語

臨床試驗是新藥發展不可或缺的一環。然而，臨床試驗的研究設計適當與否，資料分析方法是否正確，則是臨床試驗是否可以成功與分析結果是否可採信的重要因素。從法規角度來看，藥物發展的第一、二期探索性臨床試驗設計目的是獲得更多藥物正確的訊息，設計更完整而適當的第三期療效確認試驗。第三期樞紐試驗宜有嚴謹的設計及適當的統計方法，以獲得療效與安全的無偏估計。

參、臨床試驗有關之法律與倫理議題

一、倫理與法律

倫理與法律均為社會運作的共同規範，倫理是團體的共同信約，而法律則是一國公民的共同價值觀。在生物醫學的研究領域，有號召此領域之專家學者共同建立的各種倫理準則，例如 Helsinki Declaration、WHO 的 International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects、ICH 的 Good Clinical Practice、The World Medical Association 的 Code of Ethics..等，亦有透過國內立法機關制定的法律與主管機關頒布的行政命令與各項基準。法律規範與倫理規範之不同，有謂法律是最低的倫理標準，其具強制力的特色，可使違反此共同價值觀者受到處罰，從而建立最基本的秩序。在臨床試驗的領域中，從最早的訴諸專業團體自律（peer review），到受試者受到傷害所引發制度性的反省，再加上現代新藥物上市為了證明其療效與安全，依法需執行的具統計意義的較大規模臨床試驗，造成近幾十年來管理生醫研究相關的法律快速發展，醫藥產業也被認為是高度法規密度管理的行業之一。執行具有品質的臨床試驗，不能僅以不違反法律為標準，更應深入瞭解倫理規範的核心價值，追求以尊重個人、善益與正義為指導原則。

二、近年我國有關臨床試驗法律的制定與修訂

民國九十八年以前，醫療法只規範新藥品、新醫療器材、新醫療技術之人體試驗，其餘的藥物臨床試驗、檢體採集或其他以人為對象的生物醫學研究，如問卷調查、行為研究等等，雖有衛生署發布的藥品優良臨床試驗基準、研究用人體檢體採集與使用注意事項、人體研究倫理政策指引、人體試驗委員會作業基準等，唯除藥品優良臨床試驗基準外，多屬不具拘束力的「行政指導」性質，迭在評估基因資料庫建置的先導計畫向民眾抽血或學者對原住民採血所做的基因研究時引發爭議時，被批評無法可管，對受檢者或受試者的保護不週。而九十八年起陸續制或修訂醫療法、人體生物資料庫管理條例、個人資料保護法，及刻正於立法院衛環委員會審查的人體研究法草案，主管機關亦發佈人體試驗管理辦法、生物檢體輸入輸出業要點(草案)，已逐漸完整的拼出各種以人為對象的生物醫學研究類型的法規管理拼圖。

三、生醫研究人員利益迴避規範

近年來在美國，不論是國家衛生研究院或著名的哈佛大學，均發生研究人員或臨床醫師，因與藥廠間存在財務利益未依規定揭露，而被檢察機關起訴或傳喚的案例，各大研究機構或醫學院莫不重新檢討利益迴避規範，相對於國內目前對於研究人員與藥廠間財務利益的迴避規定尚不明確，殊值借鏡。

參考資料

1. 《藥品臨床試驗計畫書主要審查事項》(93年2月18日)
2. 《臨床試驗報告之格式及內容基準》(92年4月14日)
3. 《藥品優良臨床試驗準則》(99年7月19日)
4. 國際法規協合會《藥品優良臨床試驗基準》(ICH E6 GCP R1)
5. 《美國聯邦法規》第21篇第314部份126節 (USA 21 CFR 314.126)
6. ICH E9 Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials, Sep. 1998
7. Guidance for Industry: Non-inferiority Clinical Trials, March 2010
8. EMA CHMP Guideline on the Choice of the Non-Inferiority Margin, July 2005
9. EMA CHMP Guideline on missing data in confirmatory clinical trials, 2010
10. WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical research Involving Human Subjects
11. WHO International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects
12. ICH Good Clinical Practice
13. 全國法規資料庫
14. 林志六. 生醫研究之管理. 台灣醫界雜誌 第54卷 第3期

註：本文為醫藥品查驗中心100年生技醫藥法規科學研究與服務計畫成果