



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

## ICH E8 (R1)指引修訂之重點說明

陳筱筠<sup>1</sup>

### 前言

ICH E8 「General consideration for clinical trials」<sup>[1]</sup> 第一版為 1997 年制訂，指引內容主要在說明臨床試驗之設計及執行原則，我國目前相對應的參考資料為「藥品臨床試驗一般基準 (88.3.6)」<sup>[2]</sup>。

近年來，臨床研究的設計和執行變得越來越複雜，研究設計及數據來源越來越廣泛，這些變化都會影響藥品研發所需花費的成本與時間，E8 指引內涵已無法涵蓋這些變化。本次 E8 指引修訂(E8 Revision 1，以下簡稱 E8 (R1))<sup>[3]</sup>，旨在使指引內容能更完整涵蓋各種研究設計類別，並列出會影響試驗結果可靠性、科學性的關鍵品質因子 (Critical to Quality factors)，於研究設計及執行階段，即應將這些重要因子納入考量，依其重要性及風險比例概念 (proportionate to risk) 設計必要之管控措施，以確保受試者安全及權益且達到研究目的。本指引修訂，為藥品優良臨床試驗作業革新(GCP renovation)的第一步，隨後，ICH E6 以及其他與臨床研究相關的指引將接續更新修訂。

E8 (R1)指引草案已完成公開徵詢意見階段。目前，工作小組已根據所收集到的意見修改草案，預計近期可完成修訂。

### What is new ?

原本的 E8 指引，著重在說明試驗目的及試驗設計之通則，但對於如何設計規劃試驗，以優化試驗及數據品質著墨較少。此外，原指引所提及的試驗設計類型有限，已經無法涵蓋當今的試驗設計範圍。

為解決上述問題，本次修訂之指引 E8 (R1)，主要增加下述內容：

- (一) 增加說明會影響研究結果可靠性、科學性的關鍵品質因子 (Critical to Quality factors)，且強調於研究設計及執行階段，即應將這些關鍵品質因子納入考量。

<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

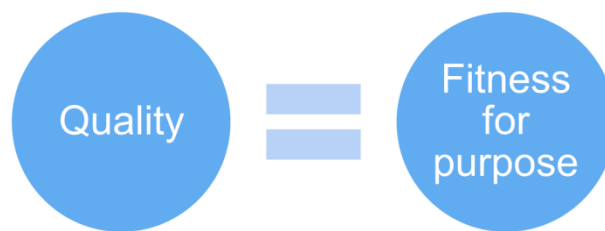
(二) 涵蓋更廣泛的研究設計類型及數據來源。

(三) 列出其他與臨床研究設計及執行相關的 ICH 指引資訊，方便讀者參考引用。

在 E8 (R1)，有幾個新提及的重要觀念，說明如下：

- Quality by Design of Clinical Studies

此處之「研究品質(Quality)」，意指研究設計要避免會影響試驗結果可靠性、科學性及受試者安全的不當之處，即須檢視「研究目的合適性 ( fitness for purpose )」。藉由設計及執行良好的研究，產出具品質的資訊，以回答研究關鍵問題，支持決策。



- Critical to quality factors

研究目的會隨著不同藥品研發階段、所欲治療的疾病及目標族群而有所不同。因此，每一個研究都須個別評估，可能影響研究品質的關鍵品質因子(Critical to Quality factor)。E8 (R1)強調在研究的規劃階段，就須將上述 Quality 觀念納入考量，先確定那些是影響本研究品質的重要因子，並評估這些因子對於破壞研究完整性之風險及影響有多大，是否可以接受，或是須採取措施來降低此風險。依其重要性及風險比例概念設計必要之管控措施，從而保護受試者安全及權益，並確保研究結果可靠性。這些事先的規劃，對研究品質非常重要。雖然事後的数据或文件檢視、監測或查核，也是確認研究品質的一環，但單就這些事後檢視，並不足以確保研究品質。

以下例子並非指引中的案例，但有助於說明此觀念：

對於早期試驗而言，由於對藥品的安全性所知有限，每位受試者的追蹤(包括體溫、血壓、心跳等生命徵象)及檢驗數據皆很重要，須設計嚴謹的監測及資料收集方式。但對



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

於較後期試驗，如上市後藥品評估重要心血管事件的大型臨床試驗，因已有相對充足的安全資訊，每次追蹤時的體溫、心跳等測量，就不像早期試驗這麼重要，或許可以不收集此部分資訊，將追蹤重點著重於受試者存活狀態資料收集。藉由此「Critical to Quality factor」之概念，可在保護受試者安全及權益。且確保試驗結果可靠性的同時，亦減少不必要的資源耗費。

## E8 (R1) 指引重點說明

E8 (R1) 以重新撰寫指引之方式，進行本次修訂，內容分為七個章節：第一章介紹本指引目的(Objectives of the document);第二章說明臨床研究設計之一般原則 (General principles );第三章討論如何設計具品質之臨床研究(Designing quality into clinical studies);第四章為藥品研發計畫概述以及藥品研發計畫各階段試驗類型說明 (Drug development planning)、第五章為了臨床研究設計的重要要素說明，這些要素反映了藥品研發所採用的各種試驗設計，以及資料來源(Design elements and data sources for clinical studies);第六章說明研究執行、確保受試者安全及研究報告之原則 (Conduct, safety monitoring, and reporting);第七章列舉確認影響研究品質重要因子的注意事項 (Considerations in identifying critical to quality factors)。

以下分三個部分說明：

### (一) 設計具品質之臨床研究(Designing quality into clinical studies)

#### 1. 研究品質(Quality by design of clinical studies)

「研究品質(Quality)」，在本指引中，意指「研究目的合適性(fitness for purpose)」。「Quality」是研究最重要的考量，也是藥品研發計畫之必要條件。在整個研究過程(包括研究規劃、設計、執行、分析以及產出報告)，都須將品質列為主要考量。於研究規劃、執行階段就須納入此 Quality 觀念，有助產出具品質的資訊，以回答研究關鍵問題，避免影響試驗結果可靠性、科學性及受試者安全的不當之處。雖然事後的數據或文件檢視、監測或查核，也是確認研究品質的一環，但單就這些事後檢視，並不足以確保研究品質。

優良之研究規劃設計及執行需注意之原則，列舉如下：

- 針對關鍵問題，訂定清楚明確的目標。



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

- 適當規範所欲研究之受試者族群，包括疾病及其條件狀況、或分子/遺傳特徵。
- 減少、降低偏差的方法，例如：隨機分配、盲性設計、控制干擾因素等。
- 定義明確、可測量，對病人而言具有臨床意義及相關性的評估指標。
- 執行面的操作條件，例如：確保對於研究可行性有充分的了解、選擇合適的試驗中心(investigator sites)，特定分析方法及檢測機構之品質，以及確保數據完整性的處理方式。

## 2. 影響研究品質的關鍵品質因子 Critical to quality factors

每一個研究，都有許多可能影響此研究品質的因子，應從中整理出重要因子，若這些重要因子的完整性被破壞，可能會影響受試者保護、研究結果可靠性及可解讀性(interpretability)，也無法以此研究結果支持決策。

研究設計應依據對藥品的知識及累積經驗、擬治療的疾病、潛在生物學機制以及目標治療人群等量身訂製。隨著研究進展，對藥品的知識增加，對於藥理、安全及療效之不確定性減少。藥品研發過程中，任何階段所累積的藥品知識，都將持續作為我們判斷 Critical to quality factors 以及須採用何種措施來控制這些因子的重要依據。

每一個研究都須個別評估可能影響此研究品質的重要因子。在找出關鍵品質因子後，很重要的是，根據這些關鍵品質因子完整性被破壞的可能性、可偵測性和影響程度，判斷可能造成的風險有多大，是否可以接受。若無法接受，則需採取適當控制措施來降低此風險。擬採取之控制措施，應考量風險比例概念以及此資訊收集的重要性來設計。

積極主動的溝通討論關鍵品質因子以及所需採取之控制措施，有助廠商及試驗中心了解優先事項及資源分配。積極給予支持(例如：給予研究人員與他們任務相關的培訓，並在計畫書中描述關鍵品質因子及其控制措施)將有助正確執行計畫、程序以及相關的作業和流程。

## 3. 確認關鍵品質因子的方法：

首先，可以先想想以下幾個問題：

- 是否有清楚闡述研究目的。
- 所欲解決的問題，是否能藉此研究設計來回答。



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

- 此研究擬解決的問題，對病人而言是否有意義。
- 研究假設是否具體且為科學上能接受。
- 所使用的研究設計及數據來源(data source)是否可以適當且有效率的達成研究目的。
- 研究設計是否可行，應避免不必要的複雜設計。

以下方法有助於確認關鍵品質因子：

- 建立公開透明暢通的溝通管道。
- 將資源放在對於研究結果可靠性、受試者安全及倫理有重要影響的因子，減少不必要的活動或資料收集，可讓研究執行較為簡單、增加效率及提升研究品質。

研究設計宜盡可能納入廣泛的利益相關者(stakeholders)之意見，包括病人與醫師。也鼓勵盡早與法規單位討論，尤其是採用較新穎的要素可能對研究品質有重要影響者(例如：較少見的受試者族群定義、新穎的處理方式或評估指標等)。研究開始進行後，可能會出現新的或之前未預期的議題，隨著對藥品的累積資訊增加，應隨時或至少須定期重新檢視關鍵品質因子，並決定擬採取之控制措施。研究設計操作面上是否可行，也須納入考量。例如：擬參與研究的各區域，其醫療實務及病人族群是否有差異、是否具備合格可執行此研究之主持人及試驗中心、儀器設備是否足夠、是否能收到足夠的病人數量以達研究目的等。

## (二)藥品研發規劃(Drug development planning)

藥品臨床研發為一循序漸進、富於邏輯的過程，藉由適當設計及執行良好之研究，產出可信賴的資訊，逐步解答初始的安全耐受性、藥動藥效、安全療效探索及確認等關鍵問題。於連續之藥品研發試驗過程中，藉由先前試驗所累積的資訊，持續修正規畫後續試驗設計及藥品研發策略。關鍵問題會隨不同藥品研發階段，以及先前試驗所累積之資訊而有所不同。

雖然藥品臨床研究(試驗)通常被分為 4 個期別，但須注意，這 4 個期別的概念只是一個敘述性之描述，不是必要條件。最重要的精神，仍是視藥品所處之藥品研發生命週期，依據先前試驗所累積的資訊，採用合適之試驗設計及目的。

以下簡述藥品研發生命週期由初始至上市後之臨床研究：



**初期研究(通常稱為 I 期研究)**通常收納少數受試者，主要目的為初步評估藥品之短期安全性及耐受性，亦希望可收集藥動學、藥效學以及初步療效資料，以決定後續研究之適當劑量範圍及給藥時程。

**探索研究(通常稱為 II 期研究)**主要目的在於探索研究藥品對於擬治療之疾病是否具有初步療效，並提供重要資訊，包括有效劑量範圍、較合適之給藥方案(包括併用藥品)、目標族群選擇、有潛力之評估指標、較初期研究更多之安全資訊，作為後續驗證性研究設計之參考。

**驗證性研究(通常稱為 III 期研究)**主要目的在於驗證之前研究所積累的安全療效證據，以為藥品核准上市提供適當依據。此階段之研究通常規模較大、研究期間較長，所收納之受試族群較多元，且須能適當代表日後藥品上市所欲治療之目標族群，主要療效評估指標，通常為具臨床相關性且可反映疾病負擔之指標，或是能適當預測疾病負擔；或後遺症之替代指標。對於需長期服用之藥品，研究設計應包括延伸使用之階段，以收集長期使用之安全性及療效資訊。

**上市後研究(通常稱為 IV 期研究)**為藥品上市後所執行，欲進一步了解療效安全性的研究，這些研究通常有助於了解如何更適當的使用此藥品。研究類型相當多種，常見的有：非核准必要之額外藥品交互作用研究、於核准適應症使用下之死亡/發病率研究(mortality/morbidity study)、流行病學研究以及探索藥品於真實世界臨床實務下使用之研究。

### (三) 臨床研究設計要素及資料來源(Design elements and data sources for clinical studies)

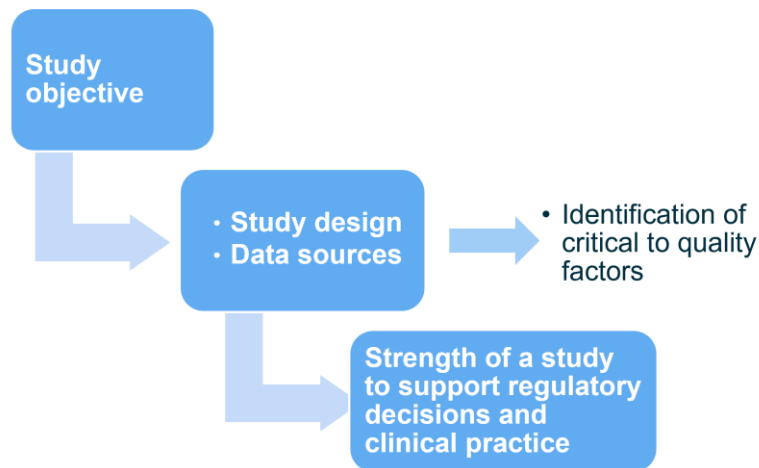
研究目的會影響研究設計以及數據來源(data source)的選擇，進而影響其用以支持法規決策或影響臨床實務之強度。藥品研發過程中，會有許多不同目的之研究，同樣的，亦會使用不同的研究設計以及數據來源以達成研究目的。



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## Design elements for clinical studies



圖一、研究目的(study objectives)會影響研究設計(study design)以及數據來源(data source)的選擇

明確的研究目的，將有助於決定採用何種研究設計。反過來，在確定研究設計的過程中，也有助於進一步釐清研究目的。不同的研究設計及數據來源，其 Critical to quality factors 也會有所不同。於研究規劃階段，若發現有實際執行上之重大困難或是有無法控制處理的 Critical to quality factors，也要考慮調整修改研究目的。

以下為定義研究設計之重要要素：

### 1. 研究族群(Study population)

根據研究目的，選取適合的研究族群，藉由納入排除條件的設定，明確定義研究族群。

研究族群可以選擇同質性較高的族群，以降低風險或增加檢測效果之敏感性，相反的，收納異質性較高的研究族群，則較接近藥品擬治療的族群。一般而言，在早期藥品研發階段，由於對試驗藥品的安全性所知有限，通常會選擇同質性較高的研究族群；於研發階段較晚期的試驗，通常會收納異質性較高的研究族群。

### 2. 處置 (Treatments description)

研究中擬給予之處置(包括控制組)，須清楚明確描述。這些處置可包括各別藥品治療、治療方案(regimens of treatments)，或是未給予處置，亦可包括特定之背景治療。



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

對於研究處置之定義，須與研究目的相符。

### 3. 對照組之選擇(Choice of control group)

對照組的主要用意，是將處置所造成之效果與其他因素之影響分開，例如：疾病的自然進程、所接受的其他醫療服務、觀察者或病人的期望等。擬探討比較的治療效果，可能是相對於不接受藥品的效果或相對於接受其他療法的效果。比較的對象，可能是安慰劑、沒有處置、標準治療或研發中不同劑量之藥品。

對照組的數據來源可能來自研究內部資訊，或由研究外部的資料取得。使用內部對照組設計，有助確保各組間唯一的差異，是來自於其所接受的處置，而不是由於受試族群篩選上之不同、研究結果在評估時間及測量方式之不同，或是其他差異所造成。使用外部對照組設計，從外部數據來源中篩選個體資訊，該個體可能在更早的時間（歷史對照組）或在同一時間接受治療，但並非與研究受試者在相同的研究環境下進行。

關於使用外部對照的重要限制詳見 ICH E10<sup>[4]</sup>，須特別小心以降低錯誤推論之可能。採用外部對照設計的必要條件是，須對該疾病進程已有充分之了解，且為可預測之進程。相較於外部對照組設計，內部對照組加上隨機分配的設計，通常較能減少潛在的偏差，若研究不是採用內部對照設計而是採用外部對照設計，應有審慎考量並提出合理論述。

### 4. 反應變數(Response variables)

反應變數是擬探討研究之「受藥品影響屬性」，可能與藥品的藥動學、藥效學、療效、安全性有關，或與藥品使用(例如：上市後藥品對於風險管控措施遵從性)相關。研究評估指標是選擇用來做為評估藥品影響的反應變數。

主要評估指標應選取與主要目的最直接相關且具臨床關聯性、廣被採信之指標。次要指標可能為與主要目的相關的支持性指標，或與次要目的相關的評估指標。

應清楚明確定義研究評估指標，包括受試者在接受治療過程的什麼時間點評估、以什麼方式進行評估等。

對藥品的了解程度、臨床情況以及研究目的都會影響反應變數之設計。舉例來說，若為概念驗證試驗，通常試驗期間不若療效驗證性試驗那麼長，評估指標可選用藥效指





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

標。隨後於較大型、試驗期間較長的研究，選用具臨床意義之臨床指標。

## 5. 減少偏差的方法(Methods to reduce bias)

研究設計須盡可能地減少可能影響研究結果可靠性的偏差 (Bias)。不同類型的研究，會受制於不同的偏差來源。內部對照組研究使用隨機分配方式，來確保各組間之可比性，從而減少分派治療組別可能造成之偏差。

研究開始時的隨機分配處理，可以減少隨機分配當時各組間之差異，但不能防止研究期間產生差異所引起的偏差。隨機分配後發生的事件(例如：停止治療或使用救援藥品等)，可能會影響到各組間進行比較之解讀(interpretation)及有效性(validity)。各組間的隨訪追蹤情況也可能存在差異，例如：因不良事件而退出試驗或是因覺得效果不佳，而退出試驗的比例在各組間存在差異。須仔細考量研究期間發生這些併發事件(intercurrent event)的可能性及其影響，此將有助於確認研究之關鍵品質因子及控制措施，例如：避免退出研究的情況發生、於停止給藥後仍持續收集資料等，在定義治療效果時，將併發事件列入考量是很重要的。

藉由盲性設計，可減少試驗進行過程中，因為可能知道治療組別而造成執行方面以及評估方面(包括療效、安全性評估)的偏差。若為非盲性的試驗設計，則應預先確定執行之決策規則(例如：治療分配、受試者處置方式、安全性通報和反應變數評估與確認等)，以盡可能降低偏差。

得知期中分析結果，可能會導致偏差、影響研究的執行以及對研究結果之解讀。因此，對於資訊傳遞流向以及機密性相關之特別考量，亦相當重要。

## 6. 統計分析(Statistical analysis)

研究統計分析，須包含達到研究目的之必要要素。統計分析的規範以及文件資料，是確保研究結果完整性之要素。統計分析的主要原則，應在研究規劃期間就開始計劃，並應在研究開始之前，清楚明確記載於計畫書中。其他詳細的分析計畫細節可記載於統計分析計畫中。計畫書應載明與研究重要目的相關的主要、次要評估指標之統計分析，包括期間分析和/或預先設定之設計調整(design adaptations)。計畫書亦應載明對於評估藥品作用計畫估計值(planned estimation)的分析方法以及假說檢定，並應說明樣本數計算之合理性。



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

雙盲性研究的統計分析(包括事先預訂的調整或決策規則)·須於解盲前確定·若研究設計規劃有期間分析·則此分析計畫須於期間分析解盲前確定。對於開放性研究(open label study)或是單盲性研究·其主要及關鍵次要分析之細節·則應於第一位受試者接受隨機分配或被指派治療組別前就須確定。

對於使用現有資料來源而不是初級資料收集的研究(詳見(三) 7.研究數據)·預先訂定分析方式更為重要·這不僅指此研究擬使用之統計分析·也包括對於應用現有資料來源之任何可行性分析·例如:使用外部對照之單臂介入性研究·應在執行介入性研究前·即明確訂定外部對照的細節。

## 7. 研究數據(Study data)

研究數據包含在研究背景下生成、收集或使用的所有資訊·範圍可從已存在的數據來源到此研究計畫擬收集的評估項目。研究數據應包含必要的資訊·以進行計畫書及統計分析計畫中所訂定的統計分析·亦須包含必要的資訊以監測受試者安全、計畫書依從性(protocol adherence)和數據完整性。

研究數據大略可分為兩類:1) 專為本研究產生的數據(初級資料收集;Primary data collection)·以及;2) 從本研究以外的來源獲得的數據(次級資料使用;Secondary data use)·例如:之前的臨床研究(historical clinical studies)、國家死亡數據資料庫、疾病或藥品的登錄資料庫、保險資料以及常規臨床實務的醫療和行政記錄。不論使用何種數據來源·都須有保護被研究者個人資料之措施·且需符合相關法規。

初級資料之收集·較容易在事前規劃階段·就將關鍵品質因子納入研究設計之考量·以獲得具品質的數據。

次級資料使用需考量的事項·列舉如下:

1. 須考慮到使用此次級資料之相關性·並將其明確描述於計畫書中。例如:使用現有的電子健康記錄數據來確定研究指標時·健康記錄中與臨床結果(outcome)相關的資訊·須要轉換為研究指標。
2. 當初收集此次級資料時·其研究目的與本研究不同·若本研究擬使用此次級數據·應評估因應不同目的而收集的數據品質。當初收集此次級資料過程中·可



能會採取一些管控措施以確保其數據品質，但是那些措施可能並非本研究目的所需之管控措施。

3. 在選擇及分析次級資料前，應考量次級資料來源的背景資訊。
4. 缺少有關條件或事件的資訊，並不一定意味著該條件不存在。例如，病歷中沒有記載吸煙狀態，可能並不意味著該病人沒有抽煙習慣。
5. 發生事件的時間與該事件出現在數據來源的時間可能會有延遲之差異。

在研究設計規劃階段、數據分析期間和研究結果的解讀時，都應盡可能解決這些不確定性和潛在的偏差來源。

## 結語

本次 E8 (R1)指引修訂，使之涵蓋各種研究設計類型及數據來源，強調在研究規劃設計及執行階段就將關鍵品質因子納入考量，根據其重要性以風險比例概念設計相關的控制措施，管控研究品質，以達保護受試者安全及權益並確保研究結果可靠性的同時，亦減少不必要的資源耗費。

## 參考文獻

1. ICH E8: General consideration for clinical trials. Dated 17 July 1997, Current Step 4 version。
2. 藥品臨床試驗一般基準 6 Mar 1999。
3. ICH E8 (R1): General consideration for clinical studies. Endorsed on 8 May 2019, Draft version。
4. ICH E10 : Choice of control group and related issues in clinical trials. Dated 20 July 2000, Current Step 4 Version。