

跨區域臨床試驗設計之法規考量

王玫*

跨區域臨床試驗之藥物研發趨勢

藥物發展趨向全球化，近年以「跨區域臨床試驗 (multiregional clinical trial, MRCT)」為確認藥物療效、安全之樞紐性試驗的比例逐年在成長。此項試驗設計不僅可於較短時間內，收納到足夠的受試者，達到試驗的主要目的，而且試驗結果亦較容易推論到不同的病人族群，有利於藥物儘快於全球同步上市。然而由於不同區域的病人族群其內在基因、疾病特性、及外在生活環境可能不同，在跨區域臨床試驗下，有時要將某一區域的臨床資料外推到另一區域的病人族群有其實質上的困難。儘管如此，考量「跨區域臨床試驗」可減少不具科學意義的地方小規模的銜接性試驗 (bridging study) 的執行，避免「藥物上市滯後(drug lag)」現象，加速有效且安全的新藥上市，各國法規單位仍然鼓勵其醫療單位積極參加此類全球性的試驗。各大法規體系亦提出有關試驗設計、執行、及試驗報告內容等相關規範或基準，以期降低各區域間試驗結果的差異，增加各國對整體試驗結果的接受度。

跨區域臨床試驗設計之法規考量釋疑

法規科學於執行跨區域臨床試驗時有其特殊考量。舉例來說，國際法規協和會 ICH E9: Statistical Principles for Clinical Trials (1998)⁽¹⁾，在其 3.2 章節特別提醒藥廠執行跨中心(區域)臨床試驗時，各中心(區域)必須有相同的試驗計畫書，試驗程序也應盡可能的標準化。ICH E5 Q&A⁽²⁾ 在[問題一]的回答中，強調若要評估潛在性的區域間的差異，以同時執行的試驗(例如跨區域臨床試驗)所蒐集的資料要比先後執行的試驗(例如主要試驗與銜接性試驗)的資料較能有效地評估到真正的族群差異。而在[問題十一]的回答中，ICH 認為跨區域臨床試驗惟有在某特定區域顯示出「具說服力的療效」，才足以說服當地的法規單位藥物對該區域病人群體有效，也因此才可能同意將跨區域試驗中，其他區域的試驗結果外推銜接到此特定區域，作為查驗登記的根據。而「具說服力的療效」，各區域的法規單位可

*財團法人醫藥品查驗中心臨床組 統計小組組長

依據當地特殊的需求有不同的判定標準；較高層次的說服力為整體具顯著療效，並且有興趣的區域也具有顯著療效，即所謂該區域具有「獨立區域結果(stand alone regional result)」；較低層次的說服力則為整體仍具有顯著療效，而有興趣的區域雖然未具顯著療效，惟各區域療效呈現一致性的趨勢(consistent trend)。

另外，日本政府衛生福利部(Ministry of Health, Labor and Welfare, MHLW)也於2007年頒佈「全球性臨床試驗基本原則(Basic Principles on Global Clinical Trials)」規範⁽³⁾，該規範以問答的形式，主要由衛生福利部轄下的法人-藥物與醫療器材審查局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)，根據多年來藥廠向其諮商的相關議題及其回答整理而成。

在 Basic Principles on Global Clinical Trials 之[問題三]的回答中，PMDA 指出為確定跨區域試驗所使用的試驗藥物的劑量對日本人沒有安全上的疑慮，在執行跨區域試驗之前至少應有試驗藥物單一劑量在日本健康自願者或病人的安全性及藥動學資料，並與非日本人資料相比較，以認定日本人與非日本人執行試驗的風險相當。另一方面，若廠商能提出合理的說明，執行跨區域臨床試驗之前則不一定要有執行於日本人的第一期臨床試驗資料；然而由於比較日本人與非日本人藥物動力學與臨床療效的關係有助於決定日本人的適當劑量，而且對跨區域試驗結果的詮釋也是非常重要的資訊，仍然建議盡可能於執行跨區域臨床試驗的同時，能同步執行日本人的臨床藥學試驗，或於跨區域試驗中探討藥物動力學與臨床療效的關係。PMDA 在[問題四]的回答中進一步指出，由於日本人與非日本人之藥物動力學資料可能不同，很難認定由非日本人臨床試驗結果所決定的建議劑量適用於日本人。因此，為使新藥能於日本與海外同步上市，仍然鼓勵藥廠於早期臨床發展階段，即能納入日本受試者於劑量發現試驗中，及早認知劑量反應關係是否具族群差異，以便之後設計第三期確認性試驗時有所考量。

有關跨區域臨床試驗如何決定整體樣本數及日本人應佔的比例？PMDA 在[問題六]的回答中則認為，跨區域臨床試驗其整體樣本數的估計，宜假設所有區域受試者為一個研究群體。另外，試驗設計須考量有足夠的樣本數能確認整體試驗結果與日本次群體結果的一致性，及區域之間結果的一致性，如此才可能將整體試驗結果適當地外推至日本及其他各個區域次群體。計算跨區域試驗日本所須的樣本數，PMDA 提供兩個方法可以應用：方法[一]假若 D 定義為試驗用藥與安慰劑的差異， D_{all} 為整體差異， D_{Japan} 為日本次群體的差異。則決定日本次群體樣本數的條件為達到 $D_{Japan} / D_{all} > \pi$ 的機率大於 80% 或更高，其中 π 建議為 0.5 或更大。方法[二]定義試驗用藥與安慰劑的整體差異為 D_{all} ，假若試驗納入三個區域，各區域差異分別為 D_1 、 D_2 、與 D_3 ，則決定日本次群體樣本數的的條件為 D_1 、 D_2 、

與 D_3 必須呈現一致的趨勢。舉例來說，如果整體差異 $D_{all} > 0$ ，則日本次群體樣本數決定的條件為 D_1 、 D_2 、與 D_3 全都大於 0 的機率必須為 80% 或更高。PMDA 另外也提供了一個參考數據：例如於一個受試者人數達數百人、具有兩個治療組別、安慰劑對照的試驗，若欲認定試驗結果區域之間具有一致性的療效，則在減少日本次群體樣本數，且避免過於擴增總樣本數條件下，運用方法[一]日本次群體至少須佔總樣本數的 20%；運用方法[二]，進一步假設共有三個區域，整體檢定力為 90%，則日本人須佔總樣本數的 15% 或更多。

結語

跨區域臨床試驗為藥物發展全球化的一個重要的里程碑，現今被廣泛用於新藥物上市最具關鍵性的樞紐性試驗。ICH 及 MHLW 提出許多試驗設計、分析、及劑量選擇的策略及法規要求，期望廠商藉由全球性的藥物發展規劃，適當地設計跨區域臨床試驗，不僅可以成功地確認新藥物整體的效果，亦可向各區域法規單位提出對該區域病人群體「具說服力」的療效與安全證據，將有利於新藥物儘快於各國上市，造福廣大病人群體。

參考資料

1. ICH Guideline E9 : Statistical Principals for Clinical Trials. 1998.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf. accessed 2011/12/20
2. ICH Guideline E5 Q&As (R1) : Questions & Answers: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data. 2006.
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E5_R1/Q_As/E5_Q_As_R5_.pdf. accessed 2011/12/20
3. PMDA, Basic principles on Global Clinical Trials. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. September 28, 2007.
<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/notifications/0928010-e.pdf>. accessed 2011/12/20