

## 國際醫藥法規新知

- 美國藥物諮詢委員會委員的利益衝突迴避管理規範 p.1-3
- 「風險分攤國際研討會」心得分享 p.4-6
- 臨床試驗樣本數計算簡介 p.7-12
- 生物製劑 First-In-Human 臨床試驗：NOAEL 或 MABEL？ p.13-15

## 國際醫藥聞新知

- 美國 FDA 於 2011 年 1 月公布學名藥「Guidance on Amantadine Hydrochloride」執行生體相等性試驗之建議草案 p.16
- 美國 FDA CDRH 公佈 2011 年策略性優先工作規劃 p.16
- 歐盟 EMA 於 2010 年 7 月公布「Guideline on missing data in confirmatory clinical trials」法規準則 p.17
- 英國 NICE 於 2011 年 2 月初為「醫療與社會保健法案 (Health and Social Care Bill)」至英國國會作證 p.18
- 行政院衛生署 TFDA 於 2011 年 2 月 25 日舉行「兩岸事務說明會」 p.18

## 國內醫藥法規重要政策

- 我國研發中新藥執行人體臨床試驗之現況分析 p.19-27

## 台灣藥物法規資訊網法規公告

- [台灣藥物法規資訊網](#)

## 台灣藥品臨床試驗資訊TFDA通過案

- 100 年 1 月查驗登記用 IND 核准執行案件 p.28-29

## 醫藥科技經濟評估

- [2011-01-25 給腦瘤並人多一點時間—術後植入之 Carmustine 藥片列入健保給付](#) p.30
- [2011-02-10 晚期腎細胞癌新藥 Everolimus 列入健保給付](#)
- [2011-02-15 中央健康保險局全球資訊網藥材專區簡介](#)
- [2011-02-16 健保對癌症標靶藥物之給付需兼顧療效與費用](#)

## 法規科學研討會

- [2011-3-17 2011 年學名藥國際法規科學研討會](#) p.30
- [2011-2-22 臨床試驗國際研討會之講義內容](#)

# 美國藥物諮詢委員會委員的利益衝突迴避管理規範

林首愈<sup>1</sup>

美國食品藥物管理局（U.S. Food and Drug Administration, FDA）負責確保在美國上市之藥品、生物製品及醫療器材的安全與療效，除了內部的科學家外，更召集諮詢委員會（Advisory Committee），借助外部獨立專家的協助，使該局對於所管理之醫藥品能做更為妥適正確的決定。這些 FDA 選任的諮詢委員，大部分為任期制，但也有僅為了出席某次特定的諮詢會議而被指定之臨時委員。目前 FDA 的六大審查中心（CFRAN、CDER、CVM、CBER、CDRH、NCTR）共有 32 個諮詢委員會，其中醫療器材委員會下設 18 專家小組（subpanel），故共有 49 個諮詢委員會及專家小組，計超過六百位委員。依法律規定，委員會成員可能來自學術界、實務界，並包括消費者代表、病人代表、及企業界代表。雖然諮詢委員會的結論對於 FDA 並無法律上的拘束力，然一般而言，FDA 十分尊重諮詢委員會表決的結果，這使得外部專家的意見有著實質上的影響力。

但這些外部獨立專家，可能與該委員會所討論的議題或產品有著或多或少的財務方面的利益關係，例如該委員可能投資正在被審查之藥品的藥廠，或其研究正受到該藥廠研究經費的長期贊助等等。故美國各界對於來自私部門的諮詢委員會委員們與藥廠間存在著過於密切的財務關係，是否能公正客觀地提供意見多年來質疑不斷。不僅新聞媒體報導並質疑特定委員與藥廠的財務關係，科研界同儕亦於 JAMA、NEJM 等專業雜誌上發表論文，探討 FDA 諮詢委員參加諮詢委員會時所發表的意見及投票行為，是否會受到其本身與產業界間財務利益的影響，美國國會議員亦以此為題，質詢 FDA 在諮詢委員會利益衝突管理上的缺失，這些力量最終促成 2007 年美國總統布希所簽署之食品藥物管理法修正案（Food and Drug Administration Amendments Act of 2007，以下簡稱 FDAAA），正式地將有關諮詢委員會利益衝突迴避管理修正地更為嚴格，以回應社會大眾對此議題的關切。國會甚至在法律中明文要求 FDA 要逐年降低給予豁免的比例，至 2010 年度 FDA 所行使的豁免特權比例不可以超過百分之十三。

FDA 為執行法律之要求、公開更多有關諮詢委員會委員們財務上利益衝突資訊讓公眾共同監督的行政任務，陸續於 2008 年至 2010 年發布下列的基準：

- Procedures for Determining Conflict of Interest and Eligibility for Participation in FDA Advisory Committees - Final Guidance - August 1, 2008

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心執行長室

- Public Availability of Advisory Committee Members' Financial Interest Information and Waivers - Final Guidance - August 1, 2008
- Voting Procedures at Advisory Committee Meetings - Final Guidance - August 1, 2008
- Preparation and Public Availability of Information Given to Advisory Committee Members - Final Guidance - August 1, 2008
- When FDA Convenes an Advisory Committee - Draft Guidance - August 1, 2008
- The Open Public Hearing at FDA Advisory Committee Meetings - Final Guidance- December, 2010

依 FDAAA 第 701 條之規定，有財務上利益衝突的委員禁止參與會議，除非在符合例外要件、並得到 FDA 的豁免 (waiver)。FDA 在每一次諮詢委員會會議召開前，必須先認定該次會議討論的議題是一般的議題 (general matter) 或為特定議題 (particular matter)。前者是指討論的內容與結果是原則性、通案的，無針對特定產品或特定機構，後者則是指會議的結果會影響特定產品或特定機構的利益。若該次討論的議題是屬於特定議題，則該委員會的委員，都要依聯邦法規 5 CFR 2634.903 (b) (3) 之規定，完成並陳報詳細的利益衝突揭露報告 (confidential financial disclosure report) 給 FDA，這份表格稱為 FDA Form 3410，FDA 以此為據由來判斷委員與本次會議可能直接或可預期會對於產生影響的機構間，是否存在財務上的利益衝突。和其他的聯邦機構一樣，FDA 也可以平衡自己的公務需求與利益衝突的可能性，而且在衡量對於該委員專業意見的需求，大於利益衝突可能造成的偏頗時，仍可以給予該委員豁免，包括有限制的豁免，例如只可出席但無投票權等。

諮詢委員應申報的財務上利益依類型 (type) 區分，包括股票、投資、僱傭、顧問、合約關係、贊助關係、專利權、專利授權金、商標權、過去一年曾任擔任專家證人、過去一年曾應邀演講與發表文章等等。應申報的財務上利益依類別 (nature) 區別，指個人的財務上利益，但不僅僅計算該諮詢委員，亦括及委員之配偶及未成年子女都應計算在內。另外還有機構僱主的財務利益，包括諮詢委員擔任高職職員、主管、董事、一般合夥人、或員工的機構，若與諮詢會議即將討論的產品或議題有財務上利益衝突者亦屬之。在申報的金額 (magnitude) 方面，個人財務上利益則分為 0-5,000 美金、5001-10,000 美金、10,001-25,000 美金、25,001-50,000 美金等級距。若是雇主機構的財務利益，則分為 0-50,000 美金、50,001-100,000 美金、100,001-300,000 美金、300,000 以上美金等級距。

FDA 局長 Margaret Hamburg 於 2010 年 4 月 21 日在給同仁的公開信中指出，她瞭解在高科技的議題上，要找到沒有利益衝突的專家十分不容易，尤其某些議題上夠資格的專家很少，而他們通常都難以避免的存在利益衝突的問題。然而她

仍期勉同仁更廣泛的徵求可能的專家人選，並對予利益衝突的審查做出一些原則上的指示。可見關於諮詢委員會委員的利益衝突迴避管理，已成為 FDA 行政上的一大挑戰，且其關乎該局的政策是否能得到美國民眾的信賴。

#### 參考文獻

1. Peter Lurie, MD, MPH, Financial Conflict of Interest Disclosure and Voting Patterns at Food and Drug Administration Drug Advisory Committee Meetings, JAMA, April 26, 2006—Vol 295, No. 16
2. Robert Steinbrook, M.D., Financial Conflicts of Interest and the Food and Drug Administration's Advisory Committees, The New England Journal of Medicine 353;2, 14, 2005
3. Panel Backs Drug Amid Conflict Concerns – New York Times , 5,4,2005
4. Form FDA 3410
5. Procedures for Determining Conflict of Interest and Eligibility for Participation in FDA Advisory Committees - Final Guidance - August 1, 2008
6. Public Availability of Advisory Committee Members' Financial Interest Information and Waivers - Final Guidance - August 1, 2008
7. Voting Procedures at Advisory Committee Meetings - Final Guidance - August 1, 2008
8. Preparation and Public Availability of Information Given to Advisory Committee Members - Final Guidance - August 1, 2008
9. When FDA Convenes an Advisory Committee - Draft Guidance - August 1, 2008
10. The Open Public Hearing at FDA Advisory Committee Meetings - Final Guidance- December, 2010

# 「風險分攤國際研討會」心得分享

楊雯雯<sup>1</sup>

## 前言

財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組於今(100)年一月二十七日主辦風險分攤方法學之研討會，主題訂為「The UK perspective on access to innovative medicines-flexible pricing strategies and value based pricing」，本組特別邀請到國際知名之衛生經濟學者 Mark Sculpher 教授，以及之前在英國國家健康暨臨床卓越研究院 (National Institute for Clinical Excellence, NICE) 中有多年審查風險分擔方案 (Patient Access Scheme) 實務經驗的 Clara Loveman，共同來台分享英國近年來在運用風險分攤方案及相關策略的經驗與未來展望。

## 給付政策取決於經濟分析

傳統基於成本效益的給付決策只有兩種選項：接受或拒絕。但隨著一些證據還不夠成熟，或者有不確定性存在的“promising”科技發展出來，於是也衍生出一些新政策來因應這些新科技，但怎樣的政策才是恰當的？Sculpher 教授介紹以經濟分析的原則選取適當的政策，例如依實證發展給付 (coverage with evidence development)、只給付研究中的部份 (only in research) 或病人藥品取得計劃 (patient access scheme, PAS)。Sculpher 教授認為首先應釐清科技的價值 (它是否大過於機會成本?)、評估降低不確定性的價值 (透過新產生的證據能否改善決策並減少錯誤的機會)、未來證據產生的效果和扭轉決策所需的成本 (當發現做了錯誤決策時，要扭轉當初決策所發生的成本)。以英國為例，假設每多得一個 QALY (quality adjusted life year) 可接受的成本閾值為 20,000 英鎊，而現有一個新科技只要 10,000 英鎊，則在健康上的獲利淨值 (net health benefit, NHB) 為 1 個 QALY；但若新科技每個 QALY 高達 30,000 英鎊，若決定採用新科技，獲利淨值便損失了一個 QALY；假設依平均值估計，新科技每得到一個 QALY 的成本小於 20,000 英鎊，然而在有 0.4 的不確定性機率下將使 ICER (incremental cost-effectiveness ratio) 超過 20,000 英鎊，此時若接受新科技，將導致 QALY 損失，因此需要考量是否要進一步執行研究以降低不確定性，是否能在研究成本和不確定成本間取得

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心醫藥科技評估組

平衡。接著，Sculpher 教授表示要考量給付決定對未來證據可能產生哪些效果，例如等待研究對未來病人的價值或立即給付對現在病人的價值、研究成功的可能性、研究的速度、和價格等；在評價證據部份，Sculpher 教授也指出目前 NICE 愈來愈重視完全資訊期望價值 (expected value of perfect information, EVPI) 的方法了。除此，要知道扭轉決策的成本，有些可能是無法回收的，尤其當不確定性存在，且未來有極大機會，政策將會扭轉時，發生的既往成本 (sunk costs) 通常是無法回收的；某些不確定性，是可以透過研究釐清的，或許直到這些不確定性被釐清後，再決定可能是比較有利的，這部分主要評估投資價值，以及當不確定性解決後，扭轉決定可能花費的成本程度。藉由考量技術層面，例如值得更多的證據嗎？給付後能再獲得新證據嗎？給付新科技後，往後扭轉政策時會有成本嗎？以及考量決策層面，如決策者可以晚點在下決定嗎？決策者能委託進行研究嗎？有談判有效價格的空間嗎？政策便有拒絕、接受、有效價格談判、只給付臨床試驗中的部份、或隨證據的發展給予給付等做法。當有了上述的概念後，我們應秉持著在治療期望的成本效益、不確定性的多寡以及有多少比例可以透過研究被釐清、扭轉決策所需的費用間，取得平衡點，然後選擇適當的給付政策。

## 英國 PAS 設計和執行過程

Ms. Loveman 有籌辦 NICE Patient Access Scheme Liaison Unit (PASLU) 的經驗，她以實際審查的經驗和我們分享 PAS 設計和執行的過程。一開始她便以英國 2006 年 Velcade® (bortezomib) 案例說明雖然新藥顯得有臨床療效，但因遞增的成本效果比過高而被 NICE 拒絕，隨後基於病人需求考量與廠商利益，廠商提出 PAS 方案-最多給付廠商四個療程，之後進行 M 蛋白評估，若 M 蛋白降低不到基礎值的一半，則廠商要退款給保險單位 (National Health Service, NHS)，這方案經衛生部同意與 NICE 評估確認可行後，病人得以獲得新治療；這方案是一個三贏的成功案例，透過 PAS 方案，廠商獲得藥價給付、保險單位能物有所值、病人也能獲得新藥。PAS 在英國主要有下列特點：主要是由廠商提出與規劃，PAS 提供折扣、回饋或彈性定價，主要用於特殊情況下，PAS 可以提升病人取得創新治療的機會，PAS 可能可以改善成本效益，減少不確定性、需經過 NICE 和衛生部的同意。根據 2009 年藥品價格規範計劃 (Pharmaceutical Price Regulation Scheme, PPRS)，PAS 分為以財務為基礎和以結果為基礎的方案。Ms. Loveman 指出，PAS 執行時有許多因素需要考量，例如協議必須尊重 NICE 提供獨立評估和評價證據給 NHS 的角色；方案在臨床操作上，必須穩健、合理、適當和可監測的；評估委員會需考量 NHS 所有可能的行政成本；任何方案的運作，NHS 應該不能有太複雜的監測、不對等的額外花費和過多的繁文縟節；對 NHS 而言，任何的負擔應該和 NHS 與病人的獲益是成比例的；對所有在方案中的相關當事人，包括第一線醫療人員，累積的負擔要保持可管理的；這些方案應該考量優先順序，例如優先給能解決 NHS 先前未能滿足的需要，以便讓最多的病人獲益；方案的資金

流動方式應該和現有 NHS 以及地方受委託機構的金流一致；方案必須尊重現有地方制度的管理與醫師的自由；任何計畫必須諮詢 NHS。除此，PAS 也必須注意到流程與時程的規劃必須是有效率和彈性的，方案中相關利益關係者的角色也必須明確，例如衛生部的角色是 PAS 在轉介到 PASLU 進行進一步評估之前，衛生部要評估 PAS 的應用性，並依據 PASLU 的建議決定方案的可行性；PASLU 的角色是評估方案與執行原則一致，並簡化方案以減少累積負擔，在這部份，PASLU 也需要考量資料保護（數據匿名、數據安全、病人同意等）、產品競爭（替代產品、產品選擇的影響、折扣的類型）、倫理（醫師決定開始或繼續治療可能造成的影響與衝擊）和公平性（哪些病人合格進入計劃，如何分辨合格的病人）；專家小組的角色是要確保實施的計畫是病人取得項目中最優先需要的，專家小組也必須基於共識決定方案的必要性；NHS 專家的角色是在廠商或 NICE 諮詢時，提供他們對方案的看法；廠商的角色是要提出適當的方案計畫，並對內容資訊、相映的證據、草案中的錯誤提供說明，並當專家會議要求進一步澄清說明時，廠商應出席會議說明。Ms. Loveman 也總結價格閾值的結構要考量取代其他地方的利益、疾病負擔、創新和更廣泛的社會利益四個方面，在英國以價值為基礎的定價方法已成為原廠藥定價系統之一，NICE 將持續提供國家建議並繼續進行更多的醫藥科技評估，基於成本效益的不確定性，PAS 也勢必繼續扮演重要的角色。

## 結語

雖然 Sculpher 教授和 Ms. Loveman 強調只在某些特定情境才適合使用風險分攤策略，但在當前資源有限的環境下，要創造病人獲益，廠商對創新也能有所回報的多贏局面，筆者感受到風險分攤已是勢在必行的方法。藉由兩位主講者的經驗分享，讓我們不管是支付當局或業界，都可以學習到規畫一個以價值為基礎的核價計畫時，所需考慮的面向與細節。

## 參考文獻

1. The UK Perspective on Access to Innovative Medicines-Flexible Pricing Strategies and Value Based Pricing. 風險分攤國際研討會. 100 年 1 月 27 日, 台北 台灣.

# 臨床試驗樣本數計算簡介

吳雅琪<sup>1</sup>

臨床試驗主要目的是評估試驗藥物之有效性與安全性。在臨床試驗設計階段，樣本數的選取是相當困難的一個環結，其估算值選取關係到試驗結果的成敗。理論上來說，樣本數愈多愈接近母群體，研究結果愈不會造成偏差；然而在試驗藥品未確認其療效與安全前，冒然納入過多受試者不符合倫理考量；但若是樣本數太少，試驗可能因為檢定力太低，浪費了寶貴醫療資源，卻無法得到任何有意義的結果，這也不符合倫理考量。在臨床試驗設計當中，查驗中心經常被諮詢到有關樣本數選取的問題，因此這一篇文章將以連續型與類別型變數為例，介紹在第三期的臨床試驗中，如何估算適當樣本數以達到試驗訂定之目標。

## 一、連續型變數(continuous variables)的例子

首先，以一個治療高血壓的新藥 AAA 為例，為了驗證新藥 AAA 的療效，我們可執行一個以安慰劑為對照組之第三期、隨機、雙盲、多中心試驗，主要療效指標選用 8 週後的血壓值與基礎值血壓值之差異。試驗假說包括了虛無假說與對立假說；虛無假說是說新藥 AAA 與安慰劑於降血壓的效果是沒有差異的(即新藥是無效的)；對立假說是指新藥 AAA 與安慰劑兩組在降血壓的效果是有差異的(即新藥是有效的)，且其差異至少達到預期的 3 mmHg。由於主要療效指標是一個連續變數，可採用 t-test 從事假設檢定，以判定新藥 AAA 之降血壓的效果與安慰劑組是否有顯著差異。

經由 t-test 來判定新藥 AAA 與安慰劑在降血壓的效果是否具有顯著差異時，我們可能會犯以下兩種錯誤：一種是新藥 AAA 在降血壓的效果事實上是與安慰劑沒有差別的，但是 t-test 出來的結果卻顯示有差異 (false positive)；這種錯誤就被稱為是型一誤差 (type I error)，犯型一誤差的機率一般是以符號“ $\alpha$ ”表之。另一種錯誤指的是新藥 AAA 事實上是有效降血壓的效果，但是經過檢定後之結果卻無法顯示它是有效的 (false negative)，這種錯誤則被稱為型二誤差 (type II error)；犯型二誤差的機率一般是以符號“ $\beta$ ”表示。至於檢定力定義是當新藥 AAA 事實上是有效的，經過檢定後認定其有效(拒絕虛無假說)，其機率為  $1-\beta$ 。一般在樞紐性第三期臨床試驗，法規單位多要求整體型一誤差應控制在雙尾 5%

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心臨床統計組



或以下，整體型二誤差應控制在 20%或以下；而以上三者之定義，可以下表呈現彼此間的關係。

表一：連續型變數之 t-test 檢定

		實際狀況	
		新藥 AAA 沒有降血壓的效果	新藥 AAA 是有降血壓的效果(8 週後至少降 10 mmHg)
t-test 檢定後的決定	新藥 AAA 沒有降血壓的效果	正確決定	型 II 誤差 $\beta$ (type II error)
	新藥 AAA 是有降血壓的效果(8 週後至少降 10 mmHg)	型 I 誤差 $\alpha$ (type I error)	正確決定 (1- $\beta$ ) (power)

計算樣本數，除了療效大小、採用的檢定統計量、型一與型二誤差機率等參數外，我們還需要考慮以下幾點：如各評估指標之標準差、隨機分派比例以及預期中途退出率(drop out rate)等等。表二將計算樣本數所需要考慮的項目做一個整理，其中除了型一或(與)型二誤差的機率與隨機分派比例比較容易決定，其他如預期療效大小(d)、標準差( $\sigma$ )與預期退出率(p)等則需要參考藥品之前的臨床試驗結果或是類似機轉藥物的試驗結果來訂定。

表二：連續變數計算樣本數要考慮的項目

1. 試驗目標	以安慰劑為對照之較優性試驗
2. 主要評估指標	8 週後的血壓值與基礎值血壓值之差異
3. 虛無假說 ( $H_0$ )	$\mu_{\text{Placebo}} = \mu_{\text{Drug AAA}}$
4. 對立假說 ( $H_a$ )	$\mu_{\text{Placebo}} \neq \mu_{\text{Drug AAA}}$
5. 統計檢定量	t-test
6. 型一誤差機率	$\alpha = 0.05$ (雙尾)
7. 型二誤差機率 (檢定力)	$\beta = 0.20$ ( $1 - \beta = 0.80$ )
8. 預期療效大小 (d)	3 mmHg
9. 標準差 ( $\sigma$ )	8 mmHg
10. 受試者隨機分派比 (AAA : placebo)	1 : 1 (m : 1)
11. 預期中途退出率(p)	p = 10%
連續變數計算各組樣本數之公式	

$$N = \frac{\left(1 + \frac{1}{m}\right) * (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

考慮預期失訪率之樣本數

$$\frac{N}{(1-p)^2}$$

一旦所有參數值決定後，帶入計算公式就可以得到答案。根據表二所選定之參數為例，在考慮預期退出率後，每組人數估計為 138 人，總人數為 276 人。

$$\frac{(1+1) * (1.96 + 0.845)^2 * 8^2}{3^2} \approx 112, \quad \frac{112}{(1-0.1)^2} = 138$$

值得注意的是，表二所提供的參數值若有改變，所需之樣本數就會有增減，以下介紹哪些情形下，所估算的樣本數會比 276 人多。

第一是降低型一或型二誤差的機率，比如說型二誤差的機率減為 10% (即檢定力增加為 90%)，所需要的樣本數每組由 138 人增為 185 人(增加 34%)，總人數為 370 人。

$$\frac{(1+1) * (1.96 + 1.285)^2 * 8^2}{3^2} \approx 150, \quad \frac{150}{(1-0.1)^2} = 185$$

第二是減少組間療效大小(d)，比如說預期療效大小由 3 mmHg 減為 2 mmHg，所需要的樣本數為每組由 138 人增為 311 人(增加 125%)，總人數為 622 人。

$$\frac{(1+1) * (1.96 + 0.845)^2 * 8^2}{2^2} \approx 252, \quad \frac{252}{(1-0.1)^2} = 311$$

第三是增加評估指標的標準差，比如標準差由 8 mmHg 增為 10 mmHg，所需要的樣本數為每組由 138 人增為 216 人(增加 57%)，總人數為 432 人。

$$\frac{(1+1) * (1.96 + 0.845)^2 * 10^2}{3^2} \approx 175, \quad \frac{175}{(1-0.1)^2} = 216$$

第四是改變受試者隨機分派比例，比如由 1:1 改為 2:1，所需要的樣本數為新藥 AAA 組為 208 人，安慰劑組為 104 人，總人數由 276 人增為 312 人(增加 13%)。若將 1:1 改為 3:1，總人數由 276 人增為 368 人(增加 33%)。若改為 4:1，總人數

由 276 人增為 435 人(增加 58%)。由此可見，在其他參數不變下，隨機分派比 1:1 所需的人數最少。

$$\frac{(1+1/2)*(1.96+0.845)^2*8^2}{3^2} \approx 84, \quad \frac{84}{(1-0.1)^2} = 104$$

最後是增加預期退出率，所需要的樣本數也會增加。相反地，提升型一誤差的機率、增加療效大小(d)、降低檢定力、降低評估指標之變異或降低中途退出率等，將使所需要的總樣本數比 276 人少。

## 二、類別型變數(categorical variables)的例子

同樣是以治療高血壓的新藥 AAA 為例，主要療效指標若改為 8 週後的舒張壓低於 90 mmHg 的比率，就是一個類別變數。與前連續變數略有不同的地方是連續變數計算樣本數需要標準差，類別變數計算樣本數需要控制組反應率( $p_1$ )。

表三: 類別變數計算樣本數要考慮的因素

1. 試驗目標	以安慰劑為對照之較優性試驗
2. 主要評估指標	8 週後的血壓值<90 mmHg 的比率
3. 虛無假說 (H0)	$p_1(\text{placebo}) = p_2(\text{AAA})$
4. 對立假說 (Ha)	$p_1(\text{placebo}) \neq p_2(\text{AAA})$
5. 統計檢定量	Z-test
6. 型一誤差機率	$\alpha = 0.05$ (雙尾)
7. 型二誤差機率 (檢定力)	$\beta = 0.20$ ( $1 - \beta = 0.80$ )
8. 預期之療效大小(d)	10%
9. $p_1$	$p_1 = 10\%$
10. 受試者隨機分派比 (AAA :placebo)	1 : 1 (m : 1)
11. 預期中途退出率 (p)	$p = 5\%$
類別變數計算各組樣本數之公式	
$N = \frac{\left\{ Z_\alpha \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + Z_\beta \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right\}^2}{(p_1 - p_2)^2}, \text{ where } \bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2}$	
考慮預期失訪率之樣本數	
$\frac{N}{(1-p)^2}$	

經計算，每組人數估計為 222 人，總人數為 444 人。

$$\frac{\left\{1.96\sqrt{2*0.15*0.85} + 0.845\sqrt{0.1*0.9+0.2*0.8}\right\}^2}{(0.1-0.2)^2} = 200, \quad \frac{200}{(1-0.05)^2} = 222$$

相同地，降低型一誤差的機率、減少療效大小(d)、增加檢定力與增加預期中途退出率，所得到的樣本數就會比 222 人多。值得一提的是，即使療效大小相同，樣本數也會受到控制組反應率  $p_1$  的影響。我們可從表四結果看出，當兩組反應率之平均值愈接近 0.5，所需要的樣本數愈多，兩組反應率之平均值愈遠離 0.5，所需要的樣本數愈少。 $p_1$  與療效大小的決定要參考之前臨床試驗的結果或是類似機轉藥物的臨床試驗結果來訂定。

表四：在  $p_2 - p_1 = 0.1$ ，選定不同  $p_1$  與  $p_2$  所計算出來的樣本數

$p_2 - p_1 = 0.1$		樣本數
$p_1$	$p_2$	
0.05	0.15	157
0.1	0.2	222
0.15	0.25	279
0.2	0.3	326
0.25	0.35	366
0.3	0.4	396
0.35	0.45	418
0.4	0.5	432
0.45	0.55	436
0.5	0.6	432
0.55	0.65	418
0.6	0.7	396
0.65	0.75	366
0.7	0.8	326
0.75	0.85	279
0.8	0.9	222
0.85	0.95	157

### 三、結語

由以上兩個例子來看，欲精確估算試驗所需樣本數以增加試驗成功的機率確實不容易。除了型一或(與)型二誤差的機率與隨機分派比例較容易決定，其他參數如試驗藥物預期的療效大小(d)、標準差、中途退出率等都需要參考該藥物之

前試驗結果或是類似機轉藥物試驗結果來訂定。然而之前的結果可能因為試驗設計不夠嚴謹(例如：單一組別或是開放性試驗)或是人數太少(導致變異性大)，用它們作為估算樞紐性試驗所需樣本數的參數，結果可能不完全可靠，宜謹慎判斷之。

#### 參考文獻

1. Chow, S. C., Shao, J. and Wang, H. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series. 2008.
2. Friedman, L., Furberg, C., and DeMets, D. *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer-Verlag, New York, NY 2003.
3. Chow, S. C., and Liu, J. P. *Design and Analysis of Clinical Trials*. Wiley, New York, NY 2004.
4. Lachin, J. M. *Introduction to Sample Size Determination and Power Analysis for Clinical Trials*. *Controlled Clinical Trials* 2:93-113, 1981.

# 生物製劑 First-In-Human 臨床試驗：NOAEL 或 MABEL？

王蓉君<sup>1</sup>

## 前言

在 2006 年 3 月 13 日，一個由德國烏茲堡泰基因羅公司 (TeGenero) 研發的「超級抗體 - TGN1412」所進行的“first-in-human”的臨床試驗，導致六名健康志願受試者之嚴重危及生命安全的細胞素風暴 (cytokine storm) 事件，六名受試者全都進入了加護病房<sup>(1)</sup>。此事件之後，高風險性生物製劑 (high-risk biologics) 諸如單株抗體，其由臨床前進入第一期臨床試驗 (from pre-clinical to first-in-human clinical trial) 的安全性，遂引發極度的重視；其後，美國與歐盟的法規單位對於 1995 年 1 月至 2007 年 6 月期間在歐美上市的生物製劑之安全性議題，所採取的因應之道進行廣泛的探討<sup>(2)</sup>。目前在國際上已有十多個單株抗體製劑取得法規單位的核可上市，它們以標靶治療 (targeted therapies) 的方式，提供諸如癌症、器官移植後的排斥、自體免疫疾病、感染性疾病等疑難雜症另一個治療方式的選擇；而高風險性生物製劑由臨床前進入第一期臨床試驗 first-in-human 的安全性與劑量選擇，遂成為此類藥物研發過程的重要課題。

## NOAEL 與最大安全起始劑量 (maximum safe starting dose)

如何選擇一個 first-in-human 臨床試驗的安全起始劑量，以往已有諸多的計算方法與文獻討論；美國 FDA 曾於 2005 年 7 月公布一份法規指引，指出健康志願受試者參與臨床試驗時，有關試驗藥物安全起始劑量的選擇共包括五個步驟，分別為：(1)在毒理研究中確認 NOAEL (mg/kg) 的劑量；(2)將動物的 NOAEL 劑量轉換成為 Human equivalent dose, HED (mg/m<sup>2</sup>)；(3)選擇 HED 劑量的最適當的物種；(4)選取一個安全係數，將 HED 除以安全係數後，獲得 Maximum Recommended Starting Dose (MRSD)；(5)進一步的合併考量具有藥理活性作用的劑量<sup>(3)</sup>；此份由 FDA 所公布法規指引並獲得業界的普遍採用。但高風險性生物製劑上述安全性事件的發生告訴我們，在以往小分子藥物適用的 NOAEL-based methodology 來計算求取的起始劑量，並無法安全的適用在具有較大分子量且高風險性的生物製劑之上。所以法規單位除了重新檢視高風險性的生物製劑已發生

---

<sup>1</sup>財團法人醫藥品查驗中心執行長室

的安全議題之外，並在研發的法規要求上開始有新的方向，認為對於高風險性的生物製劑應該以“具有藥理活性的最低劑量”來做為 first-in-human 的起始劑量，於是開始有 MABEL (minimal anticipated biological effect level) 的探討。

## MABEL 與最小生物活性效應 (minimal biological effect)

歐盟 EMA 遂於 2007 年 9 月新的法規準則中，提出對於 first-in-human 臨床試驗的藥物應如何辨識和降低風險的策略思考，其中並提到具有高風險性生物製劑的安全起始劑量與 MABEL 概念的介紹；關於高風險性生物製劑起始劑量的計算選取，強調必須同時考量藥理 (pharmacology) 與毒理 (toxicology) 的非臨床試驗資料，併入所有生物體內、體外的藥動/藥效 (PK/PD) 的資訊，並進一步整合為 PK-PD modelling 的方式來加以考量<sup>(4)</sup>。其中，藥理作用的資訊包括對於作用機轉的了解，接受體結合率 (receptor occupancy, RO) 的估算，生物體內、體外的劑量濃度與反應的曲線模式 (concentration-response curves) 等等<sup>(4,5)</sup>。

運用 PK-PD modelling 並以 MABEL 原則來選取 first-in-human 的安全起始劑量的方法，可以分為三個步驟進行：(1)由所有的藥理和毒理試驗，以及疾病模式的劑量-反應 (dose-response) 研究所彙集到的生物效應資訊，來預測人類的劑量-反應模式；(2)選取一個可以達到“最小的生物活性 (minimal biological activity)”的劑量，即 MABEL dose；(3)由毒理試驗資料計算並取得 NOAEL 的劑量，進行整合性分析<sup>(6)</sup>。在藥理作用中，應加以考量並充分了解 in vitro 的資訊包括接受體結合的親和力 (receptor binding affinity)、接受體結合率 (RO)、接受體結合後 kinetics 的變化、生物活性分布 (biodistribution)、對細胞發揮 agonist 或 antagonist 的後續作用等；in vivo 的資訊則包含生物標誌的辨識、劑量反應曲線與療效測量、在適當動物疾病模式的概念實證 (proof-of-concept) 等。毒理作用的試驗包括一般性的毒理試驗 (general toxicology) 與藥理安全性試驗 (safety pharmacology testing)，其他與安全性測試有關的還包括細胞素釋放分析、細胞增生的分析) 等。最小生物活性的劑量，則是依據最小程度的 RO 結合率，最低程度的藥理活性，劑量反應曲線，以及作用的持續時間等的估計獲得。而不論是 NOAEL 或是 MABEL，由動物推演至人體時，都需要經過一個安全係數的換算；其後，選擇以較低劑量者作為建議的起始劑量；而通常以 MABEL 計算所得的劑量會比 NOAEL 方法所得者為低<sup>(4,6,7)</sup>。

## 結語

由於生物製劑具有 species-specific 的特質，其與接受體相互作用的動力學十分複雜，且劑量與接受體結合率 (RO) 的關係又受到多重因素的影響，因此必

須了解到，欲以臨床前的動物試驗來預估高風險性生物製劑在人體試驗的安全性，仍有其受限之處，即使是以“具有藥理活性的最低劑量”作為試驗的起始劑量，仍然具有未知的風險；因此臨床試驗宜考量併入終止規則“stopping rules”以及經由良好的試驗設計，來做為降低臨床試驗風險的策略。

## 參考文獻

1. Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P., Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A., Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltzis, M.D., Ph.D. Cytokine Storm in a Phase I Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006; 355:1018-1028.
2. Thijs J. Giezen, PharmD; Aukje K. Mantel-Teeuwisse, PhD; Sabine M. J. M. Straus, MD, PhD; Huub Schellekens, PhD; Hubert G. M. Leufkens, PhD; Antoine C. G. Egberts, PhD. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008; 300(16):1887-1896.
3. US FDA Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078932.pdf>)
4. EMA Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risk for First-In-Human Clinical Trials With Investigational Medicinal Products. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002988.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf))
5. Jennifer Sims, PhD. Calculation of the Minimum Anticipated Biological Effect Level (MABEL) and 1<sup>st</sup> dose in human. ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2009/11/WC500010862.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/11/WC500010862.pdf))
6. Agoram, BM. Use of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling for Starting Dose Selection in First-In-Human Trials of High-Risk Biologics. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 67:153-160. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670372/pdf/bcp0067-0153.pdf>)
7. Biologics-Safety from Preclinical to First-in-Human. DIA 46<sup>th</sup> Annual Meeting, June 18, 2010, Washington DC, USA.



## 美國 FDA 於 2011 年 1 月公布學名藥「Guidance on Amantadine Hydrochloride」執行生體相等性試驗之建議草案

蕭嘉玲

美國 FDA 於 2011 年 1 月公布學名藥「Guidance on Amantadine Hydrochloride」執行生體相等性試驗之建議草案。其說明含 amantadine Hydrochloride 錠劑之學名藥應執行空腹及進食狀態下之生體相等性試驗。試驗設計為單劑量給藥 (100 mg)，雙向交叉試驗設計。測量標的物為血漿中 amantadine 濃度。另應檢送與對照品之體外溶離率曲線比對結果。溶離試驗之條件，建議參考 US FDA 於 2004 年 1 月 12 日公佈的 amantadine HCl Tablet 溶離試驗方法。

資料來源：美國 FDA [Draft Guidance on Amantadine Hydrochloride](#)與[Dissolution Methods on Amantadine HCl Tablet](#) (2011-2-18)

## 美國 FDA CDRH 公佈 2011 年策略性優先工作規劃

王明哲

美國 FDA 醫療器材與輻射健康部門(Center for Devices and Radiological Health, CDRH)公佈了 2011 年的策略性優先工作規劃。在此份規劃書中，詳述 FDA CDRH 在 2011 年欲達到的年度工作目標及完成期限。其內容主要著重在四大領域：1) 建置完整的產品生命週期機制、強化上市前審查、統整內部科學資源、加強資訊收集與分析、及面對全球化的挑戰； 2) 提升內部及外部交流管道及推動資訊透明； 3) 強化教育訓練、工作表現評估、及工作量管理； 4) 主動積極地促進新興醫療器材之發展及滿足公共衛生之需求，及建立個人化醫療方案。

資料來源：美國 FDA [CDRH 2011 Strategic Priorities](#) (2011-1-24)

## 歐盟 EMA 於 2010 年 7 月公布「Guideline on missing data in confirmatory clinical trials」法規準則

吳雅琪

臨床試驗資料出現缺失值是很難避免的。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；選用不同的方法來處理，有可能會得出不同的結果。針對這個問題，歐盟 (European Medicines Agency) 於 2010 年 7 月發布「Guideline on missing data in confirmatory clinical trials」準則最終版，以提供缺失值處理方式之相關指導原則。這個最終版的產生是有一段漫長的歷史，歐盟最開始是 1999 年公布「Points to consider on missing data」，2009 年提出「Guideline on missing data in confirmatory clinical trials」草案，2010 年發布「Guideline on missing data in confirmatory clinical trials」最終版。該指引闡述，最近的趨勢是不鼓勵使用 LOCF 和其他單一值插補方法（即以上次測量值、平均值或基礎值取代遺漏值）；因為只有在某些嚴格的假設下，採用 LOCF 才能產生無偏估計的治療效果。

美國 FDA 目前雖然尚未正式的指引，但是美國國家科學院行為與社會科學部門 (the Division of Behavioral and Social Sciences and Education under National Research Council of the National Academies) 已長時間在研究缺失值處理方式相關議題，也於 2010 年出版「The prevention and treatment of missing data in clinical trial」草案。針對臨床試驗常用的單一值插補方式，該草案也呼應除非所依據的假設是合理的，單一插補方法不應作為缺失值的主要處理方式 (The recommendation # 10 stated “*Single imputation methods like last observation carried forward and baseline observation carried forward should not be used as the primary approach to the treatment of missing data unless the assumptions that underline them are scientifically justified.*”)

若無法證實所依據的假設是合理的，準則中是建議臨床試驗除了主要缺失值處理方法外，宜執行一個或數個敏感度分析，以比較不同的缺失值處理方式對試驗結果的影響。如果敏感性分析的結果是一致的，並得到對療效評估得到相當近似的結果，那麼這就說明了所損失的資訊對整個研究結論不造成嚴重影響。在這種情況下，證實了結論的穩健性。相反地，如果敏感性分析出現結果不一致，那麼就必須針對不同的結果進行討論。

資料來源：歐盟 EMA [Guideline on missing data in confirmatory clinical trials \(EMA/CPMP/EWP/1776/99 rev.1\)](#) (2011-2-18) & Guideline on missing data in confirmatory clinical trials (CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1 Corr\*) & Points to consider on missing data in clinical trials (CPMP/EWP/1776/99).

## 英國 NICE 於 2011 年 2 月初為「醫療與社會保健法案 (Health and Social Care Bill)」至英國國會作證

吳慧敏

英國自 2010 年 5 月成立聯合政府後，對原有的國民醫療保健制度 (National Health Service, 以下簡稱 NHS) 即展開相當大規模的改革，將原隸屬於 NHS 管理的大部份醫療保健經費使用決定權轉移給家庭醫師 (General practice, GP)，如此也可能使得原本專責向 NHS 提出新醫藥科技的給付建議的國家健康暨臨床卓越研究院 (National Institute for Clinical Excellence, 以下簡稱 NICE) 在未來所扮演的角色發生重大的變革。目前新版的「醫療與社會保健法案 (Health and Social Care Bill)」正於英國下議院 (House of Commons) 審議中，而 NICE 的行政總裁 Andrew Dillon 爵士則於今年 2 月初赴英國下議院為此法案作證。過程中，由國會議員與 Dillon 爵士之間的一問一答，可有助於增進吾人對此法案未來影響的了解，討論內容包括此法案對 NICE、藥廠、家庭醫師之處方行為、醫療品質等各方面之可能影響。詳細內容請參考資料來源。

資料來源：[NICE gives evidence on the Health and Social Care Bill \(2011-1-20\)](#)

## 行政院衛生署食品藥物管理局 TFDA 於 100 年 2 月 25 日舉行「兩岸事務說明會」

王蓉君

繼「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」於民國 99 年 12 月 21 日正式簽署之後，TFDA 於 100 年 2 月 25 日在台大公衛學院舉行「兩岸事務說明會」，與產業界進行第一次的充分溝通，並報告三項工作重點，包括 (1) TFDA 兩岸醫藥品事務工作架構及構想；(2) 醫藥品查驗中心 (CDE) 之兩岸醫藥品合作推動辦公室籌備構想說明；(3) 兩岸醫藥品事務諮議委員會架構及運作機制構想說明。由於兩岸簽署的「海峽兩岸醫藥衛生合作協議」裡包含藥品、醫療器材、化妝品、與健康食品四大領域，涵蓋層面廣泛，因此 TFDA 在兩岸醫藥品事務工作架構上，亦研擬成立四個組別：藥品組、醫療器材組、化妝品組、與健康食品組分工合作，並在 CDE 成立法規、行政、產業三個組配合運作；此外，並輔以由公部門代表、公會代表、法人代表、以及學者專家所組織成立的「兩岸醫藥品事務諮議委員會」，協助相關議題的互動與溝通；會後各公會代表並提出問題討論與建議。

資料來源：行政院衛生署食品藥物管理局兩岸事務說明會 (2011-2-25)

# 我國研發中新藥執行人體臨床試驗之現況分析

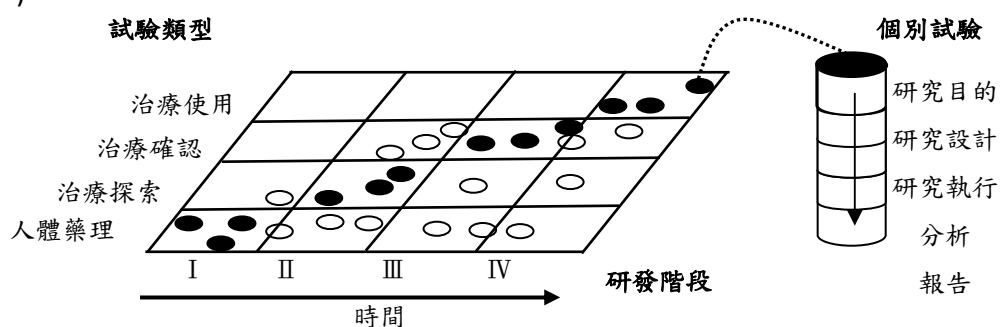
陳玲貴<sup>1</sup> 鄭欣華<sup>2</sup>

## 前言

世界各先進國家均明文規定新藥應具有足夠之人體臨床試驗資料方得衛生主管機關核准上市，以確保藥品用於人體之安全性及有效性。近年來在政府政策之積極推動下，我國國內醫藥界之研發成果已漸由“臨床前試驗”轉為“臨床試驗”，預期我國業者進行臨床試驗的需求將逐漸增加。如何使具潛力新藥在掌握時效與兼具可信度之情況下，順利通過各階段臨床試驗而進入量產上市，為我國投入新藥物研發產、官、學各界關注的議題。本文蒐集簡介我國衛生主管機關之臨床試驗相關法規，並佐以現況之統計數據分析，期供各界對國內執行臨床試驗研究採用學術研究用或查驗登記用之現況模式有進一步認識。

## 一、人體臨床試驗之設計簡介

人體臨床試驗即以人為試驗對象的研究，目的為測試研發中新藥(含疫苗)或醫療器材實際應用於人體的安全性和療效與臨床前動物試驗的結果是否相同。一個合理化的藥品研發，科學上將藉由個別試驗設計來逐一解答人體藥理、治療探索、治療確認與治療使用等問題。並於連續試驗的過程，藉由先前試驗結果，持續修正原先的藥品研發策略。因此，配合上述之試驗目的之執行時程，臨床藥品研發通常被按時間先後，概念性的分類為第一階段至第四階段 (phase I~IV)。(詳見圖一)



圖一、藥品研發階段與試驗類型之相關性

此矩陣圖形按新藥產品研發每一階段說明研發階段與試驗類型之關係。實心圓圈(●)標示各階段最常進行試驗類型，空白圓圈(O)則表示各階段可能但較少進行試驗類型，每個圓圈都代表一單獨試驗。為說明單獨試驗之研發，每一個圓圈都可以虛線聯結至附圖之圓柱，此圓柱說明每一獨立試驗之組成及研發順序<sup>(1)</sup>。

財團法人醫藥品查驗中心<sup>1</sup> 專案組<sup>2</sup> 資源發展組

## 二、我國臨床試驗依試驗用途之分類

台灣目前所進行的臨床試驗，依據試驗的用途可概分為五大類：

### (一)進藥試驗 (Listing Trial)

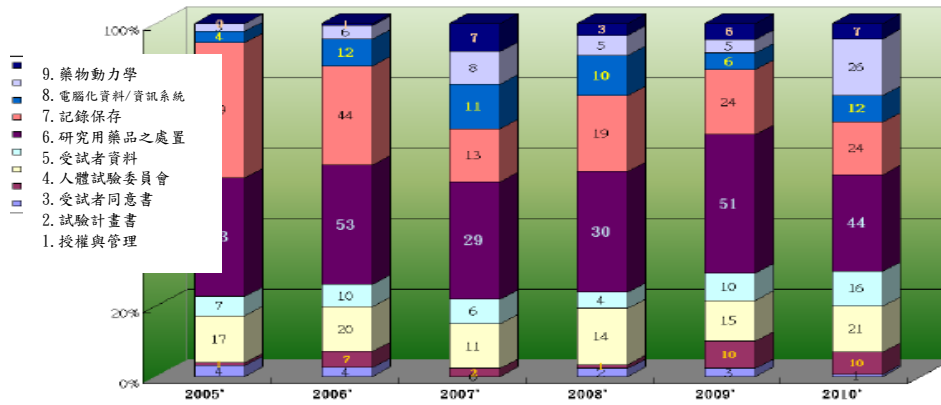
試驗用藥已於國內核准上市，但為了進入某醫院處方集之前，被該醫院要求執行「進藥試驗」，一般試用人數較少（大約 10~30 人），試驗設計簡單，大都與該醫院現有類似藥品進行開放性、對照設計的臨床試驗，且多不具統計學效力。目前進藥試驗由各試驗醫院之人體試驗委員會依醫療法自行列管。

### (二)供查驗登記用之臨床試驗 (Registration Trial)

試驗用藥於國內尚未核准上市，廠商依據衛生署公告之藥品查驗登記審查準則<sup>(2)</sup>需檢附足夠之技術性資料以證明安全與療效，以利向衛生主管機關申請查驗登記許可 (New Drug Approval, NDA)，進而取得核准上市。

為確保臨床試驗之研究符合科學與倫理，所得試驗數據可信正確，供查驗登記用之臨床試驗在執行的過程需符合「藥品優良臨床試驗準則」<sup>(3)</sup>(Good Clinical Practice，以下簡稱 GCP)。也就是廠商於試驗完成後需將臨床試驗資料整理成報告書，送至衛生署審查並繳交審查規費 15,000 元，同時申請實地查核(GCP Inspection)，經由衛生主管機關派員對執行計畫之醫療機構、試驗主持人、試驗委託者及 CRO 執行查核。查核重點有(1)是否盡到保護受試者權益；(2)核對臨床試驗數據正確性；(3)核對是否依計畫書執行；及(4)確認資料保存完整度。待核對臨床試驗過程符合「藥品優良臨床試驗準則」之規定者，此報告方為衛生署同意備查之臨床試驗結案報告，並發給同意報告備查函。前述之試驗報告結果備查函為該藥查驗登記核准上市前不得缺少的重要關鍵。

近幾年我國每年平均核准執行 200 多件新藥臨床試驗中，所通過執行的查驗登記用之臨床試驗(佔 60%)，大多數為執行輸入新藥之第三期多國多中心臨床試驗(約 80 件/年)，而這些試驗結果未來將被納入新藥查驗登記技術性資料中，後續將申請各國新藥上市許可。在 GCP 查核現況方面，依據衛生署最新公佈 99 年 1 月至 12 月已完成 35 件次之 GCP 查核計畫中，其中同意備查有 31 件，不同意備查有 4 件。統計藥品臨床試驗報告經 GCP 查核有缺失者，因受試者資料缺失佔 44%、電腦化資料資訊系統缺失佔 26%，及研究用藥品之處置缺失佔 24%(詳見圖二)<sup>(4)</sup>。



圖二、台灣歷年藥品臨床試驗報告查核的缺失 (GCP Inspection)

### (三)供學術研究用之臨床試驗 (Research Trial)

不論試驗用藥於國內是否為已上市之藥品，其試驗用途非供查驗登記用途為目的者，宣稱以學術研究用途目的，也就是所謂「學術研究試驗」。其性質範圍涵蓋較廣，例如早期臨床試驗、新療效探索試驗、上市前行銷試驗(同類藥品療效/安全比較試驗)、試驗主持人所主導新藥臨床試驗、新醫療技術人體試驗、體細胞/基因治療人體試驗等等不勝枚舉。

就法規單位審查此類新藥之標準而言，在試驗的倫理與安全性方面：學術研究與查驗登記試驗二者的審查標準均相同，全部皆需送衛生署審查核准後方能執行。對於試驗設計之科學性方面：將依試驗所達的目的而論，原則上對於供查驗登記之試驗，一般會要求須具有臨床及統計上意義。另外在行政要求之差異部份：學術研究用之試驗計畫申請無須繳交審查規費，所完成的試驗報告也無需送衛生署審查亦無須進行 GCP 查核，因此，供學術研究用之臨床試驗品質及數據之可信度完整度較難保障，試驗結果亦不得作為申請查驗登記之唯一依據，但仍可做為日後廠商申請查驗登記的參考資料 (supportive references)。執行中之學術研究用臨床試驗計畫，試驗申請者可依試驗的需求，並顧及倫理、安全與科學及病人的權益上，變更試驗設計、納入排除標準、收案人數、統計分析方法及受試者同意書等等，向衛生署提出試驗計畫書變更。對於試驗設計良好(具臨床及統計意義)之學術研究用試驗計畫書或報告，亦可向衛生署申請變更為查驗登記用之臨床試驗。

對於已領有衛生署核發許可證之藥品，申請供學術研究用臨床試驗計畫，其使用劑量如於衛生署原核准範圍內者，得由試驗醫院人體試驗委員會(簡稱 IRB)依醫療法相關規定自行列管；反之，試驗用藥之使用劑量如超過衛生署原核准範圍時，則需經衛生主管機關核准後執行。另外，由試驗主持人主導之學術研究用臨床試驗計畫，如試驗醫院人體試驗委員會本於權責審查顯有疑慮，或認屬顯有安全之虞者，得函送衛生署申請臨床試驗審查，此類學術研究用臨床試驗計畫成

果報告，不得作為申請查驗登記之唯一依據<sup>(5)</sup>。詳見表一之整理。

表一、供查驗登記用與學術研究用之臨床試驗(IND)之申請比較

說明	試驗用途	供查驗登記用 IND	供學術研究用 IND
報告數據結果		依衛生署核定之計畫書版本執行，結果應具有臨床、統計學上意義	依衛生署核定之計畫書版本執行數據分析
審查費繳交		試驗計畫書申請費 NT 15,000 試驗報告申請費 NT 15,000	免費
藥品優良臨床試驗準則 (GCP)		應符合 GCP 準則	參考 GCP 準則
GCP 實地查核		必要	無須
依規定至「台灣藥品臨床資訊網」登錄該申請之臨床試驗計畫內容摘要等 12 項資料。 <sup>(6)</sup>		申請者必需於送審時同步登錄，並於獲准執行後，更新獲准之更新資訊。	申請者必需於送審時同步登錄，獲准執行後，申請者自行決定公開與否。

#### (四)銜接性試驗 (Bridging Study)

國內未上市之輸入新成分新藥及基因工程藥品、疫苗類藥品、生物相似性藥品、屬新成分藥品之血漿製劑及過敏原製劑，依 98 年 2 月 13 日衛署藥字第 0980303366 號) 及 98 年 9 月 3 日衛署藥字第 0980325056 號公告規定需執行銜接性試驗評估(Bridging Study Evaluation, BSE)<sup>(7)</sup>；經中央衛生主管機關審查評估後無法獲得免除者，則需於我國執行「銜接性試驗」。而其他類的新藥，則由申請者自行決定是否申請銜接性試驗評估。如未申請銜接性試驗評估而逕行申請查驗登記，經中央衛生主管機關審查認有必要者，仍應執行銜接性試驗。

銜接性試驗為可提供與國人相關之藥動/藥效學或療效、安全、用法用量等臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推至本國相關族群之試驗。衛生署推行銜接性試驗制度，使我國臨床試驗的發展，由過去行政要求朝向更合理化的法規科學審查，期盼在國內執行有意義的銜接性試驗，所獲得的臨床數據可如實呈現於仿單中，供醫師處方參考；達到真正為民眾把關、減少臨床試驗重複進行，避免研發資源浪費，同時又不延緩安全、有效產品上市時機的雙贏。

申請者得於查驗登記申請前或與查驗登記申請同時，檢送藥品完整臨床試驗數據 complete clinical data package, CCDP)，其中「宜」含亞洲人種資料，申請銜接性試驗評估。經衛生署評估認定不得免除銜接性試驗者，廠商應依評估結果及相關規定，擬定適當之銜接性試驗計畫書送交中央衛生主管機關審查。俟審查同意後，申請者應執行銜接性試驗，並於試驗完成後，將試驗報告及相關資料送交中央衛生主管機關備查。依衛生署 96 年公告<sup>(8)</sup>，其臨床試驗報告經衛生署審核

通過者，給與第一家 5 年市場的行政保護，並重申於國內完成銜接性試驗，並經衛生署核准之新藥，各醫療院所不得再要求個別之進藥臨床試驗。

### (五)先導性臨床試驗 (Pilot Study)

針對研發中新藥做一個初步的了解和評估後，從而引導出後面正式的臨床試驗；也就是在正式的臨床試驗之前，為了設計策劃後面這個正式的臨床試驗，所進行的初步的探索試驗。其試驗設計彈性大，不侷限哪一個 Phase I, II 或 III 試驗，於其目的是為了初步驗證是否可能有效 (proof of concept)，進而得到可貴的人體使用經驗，可做為廠商是否後續投資研究的重要參考，以避免投資血本無歸。我國對於中藥新藥臨床試驗研發策略上，在生技製藥國家型科技計畫之推動下<sup>(9)</sup>，漸漸地引入先導性試驗概念與精神。

表二、國內常見五種臨床試驗用途之比較

試驗用途	說明	取得我國上市許可證	需經衛生主管機關審核
(一) 進藥試驗		Yes	No (醫院 IRB 自行列管)
(二) 供查驗登記用之臨床試驗		No	Yes
(三) 供學術研究用之臨床試驗		No	Yes
		Yes	No (醫院 IRB 自行列管* <sup>(10)</sup> )
(四) 銜接性試驗		No	Yes
(五) 先導性試驗		No	Yes

### 三、常見研發新藥申請臨床試驗之採用模式

就臨床試驗審查基準而言，衛生主管機關受理供學術研究用或查驗登記用之臨床試驗申請案，在審查流程、審查時效與採用審查評估基準上並無差異。但在受理 phase III 之查驗登記用臨床試驗時，考量到上市後之療效與安全，衛生主管機關之審查標準會比學術研究用者的更加嚴謹。以下統計 99 年 1 月至 12 月由衛生署食品衛生管理局委託查驗中心受理之新藥臨床試驗計畫書，討論國內研發新藥申請臨床試驗之模式。



(一) 統計受理臨床試驗案中採學術研究用:查驗登記用= 4:6; 試驗用藥為國產:輸入=2:8

99 年度受理新藥臨床試驗計畫書之技術評估案共有 200 件，其中 125 件為查驗登記用(約 63%)，75 件為學術研究用(約 37%)。詳見表三及表四比較<sup>(11)</sup>。整體而言，近年來受理案中採學術研究用:查驗登記用約為 4:6。受理案件中之試驗用藥為國產:輸入約為 2 比 8。

表三、99 年度受理新藥臨床之參與試驗醫院分析

試驗用途 試驗用藥	學術研究用 IND		查驗登記用 IND		參與試驗醫院
國產 (40 件)	16	15	24	14	台灣單中心
		1		8	台灣多中心
		0		2	多國多中心
輸入 (160 件)	59	10	101	6	台灣單中心
		5		6	台灣多中心
		44		89	多國多中心
合計 (200 件)	75	(37%)	125	(63%)	

表四、99 年度受理新藥臨床試驗之試驗階段分析

試驗用途 試驗用藥	學術研究用 IND		查驗登記用 IND		試驗階段
國產 (40 件)	16	1	24	6	Phase I
		5		5	Phase II
		1		6	Phase III
		9		7	Phase IV+其它
輸入 (160 件)	59	4	101	3	Phase I
		15		14	Phase II
		33		78	Phase III
		7		6	Phase IV+其它
合計 (200 件)	75	(37%)	125	(63%)	

(二)國產新藥執行學術研究用或查驗登記用之統計分析

國產新藥執行學術研究用之臨床試驗有 16 件，其中參與醫院為台灣單中心且由醫院之試驗計畫主持人(PI)主導申請者佔 15 件，試驗藥物有 50%以上為核醫藥物(佔有 7 件)。

國產新藥執行查驗登記用之臨床試驗有 24 件，執行 phase I、II 及 III 共有 17 件。其中新成分新藥佔 50% (9 件)，其它研發中新藥有植物萃取新藥、新適應症新藥、新複方新藥及新使用途徑新藥 (詳見表五)。國產新藥案參與醫院有多國多中心之試驗有 2 件(詳見表六)。

表五、國產新藥執行新藥查驗登記用臨床試驗之藥品分類

治療領域	新藥分類	新成分	植物萃取	新適應症	新複方	新使用途徑
		新藥	新藥			
癌症	5	2		3		
心血管	2	1	1			
代謝	3	2			1	
免疫	3	1			2	
核醫	2	2				
感染	1	1				
止吐	1					1
合計	17 件	9	1	3	3	1

表六、國產新藥執行查驗登記用臨床試驗階段之分佈

參與試驗醫院	試驗期別	Phase I	Phase II	Phase III
台灣單中心	10	5	2	3
台灣多中心	5	1	2	2
多國多中心	2		1	1
合計	17 件	6	5	6

(三) 輸入新藥之學術研究用或查驗登記用之統計分析

輸入新藥於我國執行臨床試驗每年估計有 160~170 件，且多為 phase II 及 phase III，探究主要原因為我國臨床試驗環境法規，不論在試驗主持人 PI 素質、

臨床試驗環境已居國際水準，並吸引跨國之國際藥廠來台執行多國多中心臨床試驗。

統計 99 年度輸入新藥於我國執行學術用臨床試驗案佔有 36% (59 件)，多為多國多中心之跨國性臨床試驗。輸入新藥在我國執行不同研發 phase、不同適應症、不同複方組成、不同劑量劑型或藥品長期安全性追蹤之學術研究試驗，目的除提供該藥對於國人的安全療效數據，亦可讓國內醫師了解藥品特性，進一步分析探討該藥對於亞洲及歐美不同人種是否具有族群差異性 (ethnic difference)，並可作為國內銜接性試驗評估之重要參考數據。未來若經衛生署認定可免除銜接性試驗者，則無需額外再執行查驗登記用之臨床試驗，逕可直接申請查驗登記。

另一方面，跨國藥廠所執行的新藥研發之第一階段至第四階段 (phase I~IV) 臨床試驗，統計多國多中心之試驗數據上，來源並沒有特別區分查驗登記用或學術研究用，一般在完成 phase III 樞紐試驗 (pivotal studies) 以證明該藥之安全與療效後，隨即彙整查驗登記所需的完整技術性資料 (如 CMC、毒理/藥理、藥動/藥效、臨床試驗)，向美國或歐盟申請新藥上市許可。

#### 四、結語

國產新藥執行新藥臨床試驗之件數逐年漸增，近年更有參與多國多中心之試驗執行案例，提升新藥研發之國際能見度。顯示我國政府投入新藥之研發資源已漸顯成效，政府為增加我國醫藥研發 pipeline 之數量及進入下一里程碑成功機會，經濟部已於多項研發補助機制中增加補助誘因，鼓勵業界快速投入臨床試驗計畫之執行。衛生署食品藥物管理局 (TFDA) 為鼓勵新藥研究發展，針對我國與醫藥先進國共同執行的多國多中心臨床試驗計畫，於 99 年 8 月 18 日訂定「多國多中心藥品臨床試驗計畫書審查程序」<sup>(12)</sup>，以合理化審查時程，提升我國藥品臨床試驗之國際競爭力，並確保試驗品質。本文簡介我國衛生主管機關之臨床試驗相關法規，及提出國內與國際大廠執行新藥臨床試驗採用之試驗方式與現況評析，期有利各界執行與國際接軌之臨床試驗者能有進一步幫助。

#### 參考文獻

1. 衛生署 88 年 4 月 17 日公告「藥品臨床試驗一般基準」。
2. 衛生署 94 年 1 月 7 日公告 (99 年 12 月 9 日最新修正)「藥品查驗登記審查準則」。
3. 衛生署 94 年 1 月 6 日衛署藥字第 0930338510 號，99 年 7 月 19 日最新修正署授食字第 0991407858 號「藥品優良臨床試驗準則」。
4. 100 年 1 月 17 日 TFDA 藥品組「藥品臨床試驗業務成果與展望」 葉宏一博

士簡報

5. 衛生署 96 年 4 月 12 日衛署藥字第 0960305954 號公告，已領有衛生署核發許可證之學術研究用藥品臨床試驗計畫審查原則。
6. 衛生署公告自 95 年 10 月 15 日起執行台灣藥品臨床資訊網。
7. 衛生署 89 年 12 月 12 日衛署藥字第 0890035812 號公告銜接性試驗；及衛生署 98 年 2 月 13 日藥字第 0980303366 號發佈令。修正「藥品查驗登記審查準則」第二十二條之一。
8. 衛生署 96 年 10 月 5 日公告衛署藥字第 0960332028 號公告，凡是在國內已完成臨床試驗，並經衛生署核准得上市之新藥，醫療院所不得再要求個別之進藥臨床試驗(用)。
9. NSTPBP 生技製藥國家型科技計畫  
[http://npbp.m-w.com.tw/tw/pageContent.php?id=23&catalog\\_id=4](http://npbp.m-w.com.tw/tw/pageContent.php?id=23&catalog_id=4)
10. 衛生署 96 年 4 月 12 日衛署藥字第 0960305954 號公告，已領有衛生署核發許可證之學術研究用藥品臨床試驗計畫審查原則。
11. 表三、表四、表五資料統計來源為醫藥品查驗中心的 E system database
12. 衛生署 99 年 8 月 18 日衛署藥字第 0991409300 號公告「多國多中心藥品臨床試驗計畫書審查程序」。

## 查驗登記用 IND 核准執行案件(100 年 1 月)

董淑敏

廠商名稱	DOH 發文	藥品名稱	試驗計畫名稱
台灣禮來股份有限公司	2010/12/28	LY2127399	一項針對 Methotrexate 治療反應不佳的中度至重度類風濕性關節炎(RA)病患，評估 LY2127399 療效與安全性的第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗。
台灣禮來股份有限公司	2010/12/29	LY2127399	第 3 期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照研究，評估 LY2127399 用於過去曾接受或未曾接受過疾病緩和抗風濕藥物 (DMARD) 背景治療之類風濕性關節炎 (RA) 患者的安全性與療效。
台灣禮來股份有限公司	2010/12/29	LY2127399	第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照研究，評估對一或多種 TNF- $\alpha$ 抑制劑療效反應不佳之中度到重度類風濕性關節炎患者，使用 LY2127399 之療效與安全性。
Taiho Pharmaceutical Co., Ltd 委託 ICON Clinical Research Pte Ltd	2010/12/29	TSU-68	比較 TSU-68 合併肝動脈血管化學栓塞術用於無法以手術切除之肝細胞癌患者的隨機、雙盲、安慰劑對照的第三期臨床試驗。
輝瑞大藥廠股份有限公司	2010/12/27	CP-690,550	一項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的平行試驗，評估以兩種口服 CP-690,550 劑量治療中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者的療效及安全性。
嬌生股份有限公司	2011/01/03	OROS hydromorphone	一項在禁食情況下對健康台灣受試者以經滲透壓控制藥物釋出的經口傳遞系統 (OROS®) 使用 8、16、32、64 毫克 hydromorphone，以評估不同劑量對藥物動力學影響的單一劑量、開放性、隨機分配、交叉劑量比例性試驗。
台灣禮來股份有限公司	2011/01/05	LY2127399	一項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，評估全身性紅斑性狼瘡 (SLE) 病患使用皮下注射 LY2127399 的療效與安全性。

嬌生股份有限 公司	2011/01/12	TMC435	針對未接受過治療之 C 型肝炎病毒基因型第 1 型受試者，評估使用 TMC435 相較於安慰劑作為聚乙二醇干擾素 $\alpha 2a$ 及 ribavirin 合併療法之療效、安全性及耐受性的一項第三期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照之臨床試驗。
輝瑞大藥廠股 份有限公司	2011/01/13	CP-690,550	一項第三期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的平行試驗，評估以兩種口服 CP690-550 劑量治療中度至重度慢性斑塊型牛皮癬患者的療效及安全性。
Celgene Corporation 委 託香港商法馬 蘇提克產品發 展有限公司台 灣分公司	2011/01/19	Apremilast (CC-10004)	一項針對過去不曾接受修飾型抗風濕病藥物治療的活性乾癬性關節炎受試者使用兩種 Apremilast (CC-10004)劑量的第 3 期、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、平行分組的療效與安全性試驗。

資料來源：[台灣藥品臨床試驗資訊網](#)

100-01-25 給腦瘤並人多一點時間—術後植入之Carmustine藥片列入健保給付

100-02-10 晚期腎細胞癌新藥Everolimus列入健保給付

100-02-15 中央健康保險局全球資訊網要材專區簡介

100-02-16 健保對癌症標靶藥物之給付需兼顧療效與費用

2011-3-17 2011 年學名藥國際法規科學研討會

2011-2-22 臨床試驗國際研討會之講義內容

Globalization of Industry-Sponsored Clinical Trials and Challenges and Opportunities for Asia

Regulatory Challenge for Involving Asia in Global Clinical Trial

香港大學Johan Karlberg教授:Ethics Guide: Now available in Chinese