

藥品臨床試驗報告之格式及內容基準  
(Structure and Content of Clinical Study Reports)

行政院衛生署

中華民國九十二年四月

## 目 錄

序 .....	4
簡介 .....	5
第一章、封面頁 .....	8
第二章、摘要 .....	8
第三章、目錄 .....	9
第四章、 .....	9
縮寫與名詞定義之目錄 .....	9
第五章、倫理 .....	9
一、人體試驗委員會 .....	9
二、臨床試驗執行之倫理考量 .....	9
三、受試者資料及受試者同意書 .....	9
第六章、試驗主持人及試驗之行政管理架構 .....	10
第七章、簡介 .....	11
第八章、試驗目的 .....	11
第九章、試驗計畫 .....	11
一、試驗整體設計與規劃概論 .....	11
二、試驗設計之探討及對照組之選擇 .....	12
三、試驗族群的選擇 .....	14
(一) 納入條件 .....	14
(二) 排除條件 .....	14
(三) 將受試者於治療或評估中移除 .....	14
四、臨床處置 .....	15
(一) 臨床處置之執行 .....	15
(二) 研究用藥品本體 .....	15
(三) 受試者接受臨床處置之分配方法 .....	15
(四) 研究用藥品使用劑量之選擇 .....	16
(五) 個別受試者劑量之選擇及時間 .....	16
(六) 盲性作業 .....	16
(七) 以前及併用治療 .....	17
(八) 臨床處置之順應性 .....	17
五、療效及安全性指標 .....	18
(一) 療效及安全性測量之評估及試驗流程圖 .....	18
(二) 測量之適當性 .....	19
(三) 主要療效變數 .....	19
(四) 藥物濃度之測量 .....	20
六、數據之品質保證 .....	20
七、試驗計畫書中規劃之統計方法及樣本數之決定 .....	20
(一) 統計與分析的規劃 .....	20
(二) 樣本數之決定 .....	21
八、試驗執行或規劃分析上之改變 .....	21
第十章、受試者 .....	22

一、受試者之配置.....	22
二、計畫書之偏離.....	23
第十一章、療效評估.....	23
一、數據分析之族群.....	23
二、人口學及其他基底值特性.....	24
三、受試者對臨床處置順應性之評估.....	25
四、療效結果及受試者個別數據之列表.....	25
(一) 療效分析.....	25
(二) 統計與分析問題.....	26
(三) 受試者個別臨床反應資料之列表.....	30
(四) 藥品劑量、藥品濃度與臨床反應間關係.....	31
(五) 藥品與藥品及藥品與疾病之交互作用.....	31
(六) 數據以個別受試者方式呈現.....	31
(七) 療效之結論.....	32
第十二章、安全性的評估.....	32
一、藥品使用量之程度.....	33
二、不良事件.....	34
(一) 不良事件之概述.....	34
(二) 不良事件的呈示.....	34
(三) 不良事件的分析.....	36
(四) 受試者不良事件之列表.....	36
三、死亡、嚴重的不良事件及其它重要不良事件.....	37
(一) 死亡、嚴重的不良事件及其它重要不良事件受試者資料之列表.....	37
(二) 嚴重的不良事件及其它一些重要之不良事件之文字敘述.....	38
四、臨床實驗室檢驗之評估.....	39
(一) 受試者個別實驗室檢驗值(第十六章二之(八))及各項不正常的實驗室檢驗值(第十四章三之(四))之列表.....	39
(二) 各項實驗室檢驗值之評估.....	41
五、生命徵象、身體檢查之發現及其它與安全性相關之觀察.....	43
六、安全性之結論.....	43
第十三章、討論與總結.....	44
第十四章、未包括於本文內之列表及圖表.....	44
一、人口學數據的摘要圖表.....	45
二、療效數據的摘要圖表.....	45
三、安全性數據的摘要圖表.....	45
第十五章、參考文獻.....	45
第十六章、附錄.....	45
二、受試者資料之列表.....	46
三、個案報告表.....	46
四、個別受試者資料之列表.....	47
五、多國性臨床試驗中台灣試驗結果有關主要療效指標及安全性之陳述.....	47
附件一.....	48
附件二.....	50
附件三.....	51
附件四.....	52

附件五.....	53
附件六.....	54
附件七.....	55
附件八.....	56
附件九.....	57
附件十.....	58
附件十一.....	60
附件十二.....	61
參考文獻.....	63
中英名詞對照表.....	64

## 序

世界各醫藥先進國家，為確保上市藥品之安全性及有效性，均明文規定應有足夠的動物實驗、安全性試驗及人體臨床試驗為依據，證明該藥品安全及療效後始得上市。

近年來我國已躋身開發國家之林，然而面臨智慧財產權之日受重視及民國七十五年十二月修正頒布專利法之壓力，新藥研究發展工作勢在必行，為鼓勵藥廠開拓新藥研究發展，衛生署已逐步修訂有關法令規定並建立新藥臨床試驗規範及新藥評估制度。醫療法於七十五年十一月二十四日公佈施行後，藥政處負責新藥臨床試驗案件，迄今已近二十載。復因應八十二年三月中美保護智慧財產權諮商會議後，本署於八十二年七月七日公告新藥監視制度，以及配合實施「藥品優良臨床試驗規範」；本署復於八十九年十二月十二日公告修訂新藥安全監視制度。依據該項制度之規定，我國之新藥查驗登記原則上須檢附國內臨床試驗報告或銜接性試驗報告，作為藥品查驗登記審核依據。

臨床試驗報告之格式及內容基準，主要係參考國際醫藥法規協會之 ICH E3 (ICH harmonized tripartite guideline – Structure and Content of Clinical Study Reports) 所訂定。本基準訂定之目的是協助試驗委託者撰寫一個符合本國需求，且能與國際法規接軌之核心臨床試驗報告，並提供一致化的格式以加速報告之審查。

冀望此基準之公布，能提供醫界或學術研究單位進行臨床試驗者參考，以提昇國內臨床試驗水準。

行政院衛生署藥政處 九十二年一月

## 簡介

本基準之目的是協助試驗委託者編輯一個讓國際醫藥法規協會區域內的衛生主管機關均可接受之核心臨床試驗報告。各國衛生主管機關個別要求的附加資料則以單元組成，作為報告的附錄，依當地法規要求送入審查。

本基準所提到的臨床試驗報告指的是任何治療、預防或診斷製劑（在此指的是藥物或臨床處置）使用在病患身上之試驗的整合性完整報告；在報告中將臨床與統計方面的描述、呈現與分析結果整合成一個單一報告，於內文中或末尾插入圖表，此外還含有附錄包括試驗計畫書、個案報告表樣本、試驗主持人相關資料、與研究用藥品包括對照組之相關資料、統計技術性文件、相關發表文獻、病患數據列表與統計技術明細如：衍繹 (derivation)、計算 (computation)、分析與電腦輸出等。因此，一個試驗的整合報告不應只單純地將個別臨床與統計報告結合而成。雖然本基準主要針對療效與安全性試驗，其基本原則與架構亦適用於其他種試驗，例如：臨床藥理試驗。某些情況下簡略報告亦適當，需視試驗的本質與重要性而定。

本基準是在幫助試驗委託者撰寫一份完整、清晰、組織架構完善與易讀的試驗報告。試驗報告應解釋清楚是如何選擇試驗設計重點，並提供有關試驗計畫、方法與執行方面足夠的資料，讓人可一目了然試驗如何進行。試驗報告及其附錄應提供足夠的病患個人資料包括人口學與基底值數據及分析方法明細，讓衛生主管機關想重覆執行其中重要分析時，便可進行。此外，所有分析、表格與圖例皆應載明其是根據何組病患數據所產生的亦是很重要的。

對於未使用對照組或其他非用於確立療效（但有對照組的安全性試驗仍應

撰寫完整的報告)的試驗、執行上有嚴重瑕疵或失敗的試驗、或與檢查條件明顯與其宣稱的目的無關之對照試驗，引用摘要數據或部份章節刪除的簡略報告(abbreviated report)或許可被接受，視衛生主管機關的審查方針而定。然而，上述報告仍應詳細敘述安全性結果。倘若以簡略報告送審，報告內應含詳細的試驗設計與結果，讓衛生主管機關據以決定是否有檢送完整報告的需要。如對是否需檢送完整報告有疑問的話，建議諮詢衛生主管機關。

在敘述如何執行試驗的細節時，可能只需重述原始試驗計畫書中的描述即可，然而，通常是在另外的檔案中較簡明地敘述試驗方法。在描述試驗的設計與執行時，澄清試驗計畫書中未詳述的試驗特點與註明試驗執行偏離試驗計畫書的地方，並討論這些偏離部分的統計方法與分析是特別重要的。

單一試驗的整合性完整報告應包括個別不良事件或異常實驗室檢驗值的詳盡討論，但這些不良事件或異常實驗室檢驗值在送審時通常會當作所有數據的整體安全性分析的一部份再檢視一次。

試驗報告應描述試驗族群的人口學與其他可預測的特徵，對於試驗規模夠大的則應呈現人口學(例如：年齡、性別、種族、體重)與其他(例如：腎臟或肝臟功能)次族群的數據，讓療效或安全性方面的差異可被檢測出來。但次族群的反應通常是以用於整體分析的較大數據庫來檢測。

需檢附於報告內的數據列表(通常在附錄裏)是那些用來支持重要分析的數據，同時這些數據列表應要讓審查員可方便使用。列表內可含多個變數以縮小方式呈現，但不應影響到資料呈現的清楚性；此外，列表內勿放過多的數據以免造成使用過多符號而捨棄文字或易懂的縮寫，或造成數據的字體太小等。遇到這種情況，最好將數據做成多個列表。

數據應以不同層次的細目呈現於報告中:重要的人口學、療效與安全性變數之整體摘要圖表可放置於內文中說明重點；其他的人口學、療效與安全性變數之圖表與列表可放在第 14 章；針對特定病患族群的個別患者數據可以列表的方式放在附錄 16.2，所有患者的數據 (僅美國要求檔案列表)應放在附錄 16.4。

在表格、圖例或數據列表中，若有使用估算值或推論值，則應以醒目的方式標示出來，並詳細說明這些值如何估算或推論出來與其所用之假設。

以下所列的基準相當詳細，目的在告知申請者例行上應檢送那些資料，讓送件後再被要求進一步數據澄清與分析的次數減少。然而數據呈現與(或)分析可能視特殊的情況、時間的變化、藥物類別的不同，或區域的不同而有不同的特殊要求，所以無法概述；因此，重要的是儘可能地參考特殊的基準與審查主管機關討論數據呈現和分析的方式。某些主管機關可提供統計方法的詳細書面基準。

雖然報告主題的順序與組合可能會因另種呈現方式對試驗較合邏輯而改變，但是每篇報告皆應考量所有敘述的主題 (除非全然不相關)。某些附錄的數據是個別衛生主管機關的特殊要求，若需要的話，亦應送審，報告主題編號則因此而需改編。

對於非常大型的試驗，本基準的某些條款可能不實際或不恰當。當計畫或報告此類試驗時，建議申請者和衛生主管機關討論適當的報告格式。

本基準的條款應與其他國際醫藥法規協會基準配合使用。

## 臨床試驗報告的結構與內容



## 第一章、封面頁

封面頁應該包含下列內容：

- 試驗標題。
- 研究用藥品之名稱。
- 適應症。
- 若無法從標題得知，則應簡單地描述 (一至二句) 試驗設計 (平行試驗、交互試驗、盲性、隨機分配)，試驗對照 (安慰劑、活性對照組、給藥/反應)、試驗期間、劑量及病患族群。
- 試驗委託者名稱。
- 試驗計畫書代碼 (密碼或編號)。
- 試驗的發展階段。
- 試驗起始日期 (首位受試者的納入、或其它任何可驗證的定義)。
- 試驗提早結束日期 (如果試驗提早結束)。
- 試驗完成日期 (完成最後一位受試者之日期)。
- 試驗總主持人或協同主持人的姓名或委託者之醫療負責人員的姓名及其服務機關。
- 公司/試驗委託者簽名者的姓名 (公司/委託者中負責此試驗報告的人。在審核臨床報告期間，負責回答問題的人員姓名、電話及傳真號碼，應於本頁或申請書中說明)。
- 陳述試驗是否依照「藥品優良臨床試驗準則」執行，包括必要文件之歸檔。
- 報告日期 (說明任何試驗之早期報告標題及日期)。

## 第二章、摘要

應提供摘要 (通常限定 3 頁) 扼要說明試驗 (參見基準附件一: 歐洲常

用的摘要範例)。摘要應以數據說明試驗結果，而非僅文字敘述或報告 p-值。

### 第三章、目錄

目錄應包括：

- 每一節包括摘要圖表的頁數或位置。
- 附錄、表格及個案報告表的明細及其位置。

### 第四章、縮寫與名詞定義之目錄

應提供報告中用到的縮寫和專有或特殊名詞或測量單位的定義。縮寫名詞在正文首次出現時必須拼出全名，並將縮寫標明在括弧內。

### 第五章、倫理

#### 一、人體試驗委員會

應確認人體試驗委員會已核准試驗及其變更。審查的人體試驗委員會名單應提供於第十六章附錄一之(三)，若衛生主管機關要求的話，亦應提供委員會主席的姓名。

#### 二、臨床試驗執行之倫理考量

應確認試驗之執行符合赫爾辛基宣言所訂的倫理原則。

#### 三、受試者資料及受試者同意書

說明納入受試者 (例如:分配、篩檢前) 時，取得受試者同意書的時機及方法。

受試者的代理人書面資料(若有)與受試者同意書樣本應附於第十六章附錄一之(三)。

## 第六章、試驗主持人及試驗之行政管理架構

報告中須簡要描述試驗之管理架構，如：試驗總主持人、協同主持人、指導委員會、管理、監測及評估委員會、醫療機構、生物統計學家、中心實驗室設備、受託研究機構及臨床試驗必需品供給之管理。

第十六章附錄一之(四) 應附上試驗主持人列表包括其所屬單位，試驗中所扮演的角色與其資格 (學經歷或相關說明)。其他實質上會影響試驗執行的參與人員之列表亦應附在第十六章附錄一之(四)內。對於有多位試驗主持人參與的大型試驗，上述要求可簡化成概括地說明試驗中扮演特殊角色者之資格，僅敘述試驗主持人或其他參與者的姓名、學歷、服務機構與其扮演角色。

列表應含

(一) 試驗主持人

(二) 其他參與評估主要或其他重要療效變數的人員，例如：護士、研究助理、臨床心理師、臨床藥師、或住院醫師。列表中不必包含僅負責臨時工作的人，例如：處理可能副作用的被傳呼醫師或任何上述人員的臨時代替者。

(三) 報告作者包括負責的生物統計學家。

當衛生主管機關要求提供總主持人或協同主持人的簽名時，簽名應置於第十六章附錄一之(五) (參見附件二)。若衛生主管機關不要求時，應將試驗委

託者之醫學負責人員的簽名附在第十六章附錄一之(五)。

## 第七章、簡介

簡介應包含簡短的說明 (最長一頁)，把試驗的由來放進研究用藥品發展的來龍去脈裏，將試驗的特點 (例如：理論基礎與目的、試驗族群、臨床處置、試驗期間、主要療效指標) 和其發展關連在一起；並標明或陳述試驗計畫書設計過程所遵循的基準或試驗委託者/公司與衛生主管機關的協議或會議。

## 第八章、試驗目的

應陳述試驗之整體目的。

## 第九章、試驗計畫

### 一、試驗整體設計與規劃概論

試驗計畫書中應簡要且清楚地描述試驗規劃與設計 (例如：平行或交叉)，若需要可使用圖表。若和其他試驗的試驗計畫書非常相似，則註明之並描述重要的差異處亦是有幫助的。實際採用的試驗計畫書及任何改變應列入第十六章附錄一之(一)，個案報告表樣本 (代表頁即可；如不同評估或訪視之相同表格毋需併送) 應附於第十六章附錄一之(二)。若此節中之任何資訊來自於試驗計畫書外之資源，應指出其來源。

提供之資訊應包括：

- 探討之[m38]臨床處置(特定藥品，劑量及程序)。
- 試驗的受試者族群和納入的受試者人數。

- 盲性的層級及方法(如：開放、雙盲、單盲、及評估者為盲性而受試者和/或試驗主持人知曉)。
- 對照組的種類(如：安慰劑、無臨床處置、對照藥、劑量與反應之關係、歷史數據)及試驗形式(如：平行、交叉)。
- 臨床[m39]處置組群分配之方法(如：隨機分配、分層分配)。
- 所有試驗階段的順序及期間，包括隨機分配前和臨床[m40]處置後期間，退出[m41]治療的時間及單、雙盲臨床[m42]處置之時間；亦應記錄受試者接受隨機分配之時間。採用含評估時間的試驗流程圖將有助於呈現該臨床試驗(見附件三及四範例)。
- 所有安全、數據監測或特殊指導或評估委員會。
- 所有期中分析。

## 二、試驗設計之探討及對照組之選擇

如需要，文中應討論所選的對照組及試驗設計。以下為臨床試驗設計值得討論的一些議題。

一般所週知的對照組設計分安慰劑對照組、無臨床處置對照組、活性臨床處置對照組、劑量比較對照組、以及歷史數據對照組。其他需要討論的重要設計特性如：是否採用交叉設計及有特別病史的受試者之選擇，如對特定藥物或其相關類別成分有反應與否等。此外，若不採用隨機分配，則應解釋如何以其他方式預防系統性選擇的偏差。

在研究疾病及其治療方法時，必須探討一些潛在與試驗設計或選定對照組相關的問題，例如：針對交叉設計，應考慮此疾病自然改變的可能性及在試驗中治療的殘餘效應(carry-over effect)。

如是證明療效相等，亦即新的治療與已知之治療相比不超過一特定之較劣度，應討論與此試驗設計相關之可能問題。尤其應提供此試驗之治療的確有作用之相關研究依據，如可提供與目前研究在重要設計特性（受試者選擇、試驗指標、試驗期間、有效藥對照組劑量、併用治療等）相似的過去試驗結果，作為證明有效藥優於安慰劑的根據。亦應討論此臨床試驗如何評估治療有效，例如：也許可找出能明顯區分接受過治療的族群與未接受過治療族群的臨床處置反應(根據過去的研究)。此類反應可以是一測量值，自基底值或一些其他特定結果如痊癒率或生存率的變化。找到此類反應便能支持試驗可辨別有效之治療藥物。此外，應討論預期之治療較劣度(通常指 $\delta$ 值)未被超過的結果。

以歷史數據對照的缺點是眾所週知的，(因其難以確認臨床處置組間的可比較性、無法使試驗主持人不清楚臨床處置、治療/疾病改變及安慰劑效應可能造成之差異等) 必須要特別注意。

試驗設計的其他特性也可能值得討論，包括廓清期(washout periods)的存在與否及臨床處置期間，尤其是對慢性疾病。選擇劑量及劑量區間之理由若非顯而易見則需加以解釋，例如：半衰期短、且療效與時間及血中濃度為相關之藥物，若每天一次給藥通常是沒什麼療效的；而試驗若採用此劑量，則應解釋，如指出藥效學證據證明療效與血中濃度相比已經延長。對於所採用可避免藥物作用在給藥間隔末期造成影響的程序，如給予劑量前的療效測量，應描述清楚。同樣地，應解釋劑量與反應關係之平行設計試驗如何選擇劑量。

### 三、試驗族群的選擇

#### (一) 納入條件

應描述受試者族群及選擇受試者納入試驗的條件，且應討論試驗目標族群的適合性。應列出所採用的特殊診斷條件，及對疾病條件的要求(如：疾病至一定嚴重程度或期間，一特定測試或評估分數或體檢之結果，臨床病史的特徵，如之前治療成功或失敗，或其他潛在的預後因子及任何年齡、性別或種族因素)。

應描述試驗篩選條件與任何隨機分配或研究用藥品進入試驗研究用藥組之額外條件。若有額外的納入條件未定義於試驗計畫書中，應討論其涵義與關聯，例如：試驗主持人會排除病況特別嚴重或有特別的基底值特性的受試者或將其納入其他臨床試驗。

#### (二) 排除條件

應明列受試者被排除進入試驗的條件並提供理由(如：安全考量、行政理由或臨床判斷不適用於此試驗)，並於試驗報告的第 13 章，或於安全與療效的總論中討論這些排除條件對試驗之通用性(*generalisability*)的影響。

#### (三) 將受試者於治療或評估中移除

必須描述移除受試者於治療或觀測評估之預先設定的原因，並描述對這些受試者所規劃之追蹤觀察的性質與期間。

## 四、臨床處置

### (一) 臨床處置之執行

應描述在試驗的每一階段給與每一試驗組的臨床處置或診斷試劑，包括投藥途徑與方法，劑量及其時間表。

### (二) 研究用藥品本體

報告中應簡短描述研究用藥品（劑型、濃度、批號）。如使用多批研究用藥品，應於第十六章附錄一之(六)中指出受試者所接受的每批藥品之批號。

應提供安慰劑及有效藥對照/比較藥品的來源。對照藥品較上市狀態有任何變更時應加以記錄，並應描述確保其生體可用率不變的步驟。

架儲期 (shelf-lives) 有限或安定性資料不全之研究用藥品用於長期試驗中時，應描述材料再補給事務。應記錄任何使用藥品的過期及鑑別出收到過期藥品的受試者。若有特別的儲藏要求，也應予以描述。

### (三) 受試者接受臨床處置之分配方法

應於報告中描述分配受試者至臨床處置組的方法，如：由集中分配、由各醫療機構分配、調整分配（亦即根據之前的分配或結果分配），包括任何分層或區集化之程序，並應解釋任何不尋常之特性。

應於第十六章附錄一之(七)中詳細描述隨機分配的方法（包括如何執行），及所引述之參考文獻。隨機分配代碼、受試者代碼、及臨床處置分配之列表亦應呈示於附錄中。對多機構合作臨床試驗，應根據各醫療機構提供資訊。應解釋產生隨機號碼的方法。



對以歷史數據為對照的試驗，解釋如何選出此數據對照組和是否有檢測其他歷史數據及其與目前採用的對照組比較如何是很重要的。

#### **(四) 研究用藥品使用劑量之選擇**

應提供所有臨床處置的使用劑量或劑量範圍，並描述其根據（如：先前人體及動物的使用經驗）。

#### **(五) 個別受試者劑量之選擇及時間**

應描述每位受試者其研究用藥品及有效藥對照/比較藥品劑量的選擇程序。這些程序可從簡單隨機分配到固定劑量療法，到某些特定的調整程序，到較複雜地根據臨床反應決定更精細劑量的選擇程序，如劑量定期向上調整至無法忍受或直至達到特定的療效指標為止。若有劑量向下調整的程序亦應予以描述。

應描述給藥時間（每日何時給藥、間隔）和投藥與三餐的關聯。若無特定，應加以說明。

應描述受試者於何時或如何吃藥的特別指示。

#### **(六) 盲性作業**

應描述執行盲性作業的程序（如：藥瓶如何標示、可揭露盲性的標籤、加封的代碼表/信封、雙虛擬的方法），包括在什麼情況下將對個別或全部受試者進行盲性解碼，如：嚴重不良事件、使用的程序及何人有權檢視受試者代碼。若試驗允許部分試驗主持人不需執行盲性時（如：允許他們調整治療藥品），應解釋遮蔽其他試驗主持人的方法。應描述用來確保與證明無法區分

研究用藥品和安慰劑的措施，也應描述其原料的外表、形狀及味道。應描述用以預防實驗室測量時盲性解碼的措施。若有數據監測委員會檢視盲性解碼後之數據，應描述用來確保整體試驗盲性的程序。若執行期中分析，應解釋保持盲性的程序。

若認為盲性不能減少部份或全部觀測值的偏差，應予以解釋；如：使用隨機—零血壓計（random-zero sphygmomanometer）可免除讀取血壓時的觀測者偏差及以自動系統讀取 24 小時動態心電圖帶（Holter tapes）大概能去除觀測者偏差。若需執行盲性但實際上不可行，應討論理由及後果。有時執行盲性但效果不完美時，因為至少部分受試者有明顯的藥物效應（口乾、心跳徐緩、發燒、注射部位起反應、實驗室數據改變），應指出此類問題或潛在問題及是否嘗試檢視問題的重要性或其處理方式（如：用不知臨床處置的人員測量部分指標）。

## **(七) 以前及併用治療**

應描述在試驗前及試驗中允許使用何種藥物或處置、其使用是否記錄及如何記錄、和其他允許或禁止併用治療的特別規則及處置。應討論准予併用的治療如何經藥物與藥物的交互作用或對試驗指標有直接效應而影響結果，及應解釋如何確定併用治療和試驗治療的各自效應。

## **(八) 臨床處置之順應性**

應描述用以確認及記錄臨床處置順應性的措施，如：藥品點收、日誌、測量血液、尿液或其他體液之藥物濃度或監測服藥之情況。

## 五、療效及安全性指標

### (一) 療效及安全性測量之評估及試驗流程圖

應描述評估的療效和安全性變數及執行的實驗室測試、其時間表（試驗日數、時間、與三餐之關聯、及與試驗藥物投藥相關的重要測量的時間，如：下一劑量前、給藥後 2 小時）、測量的方法及負責測量的人員。若負責重要測量的人員有更動，應記錄報告。

以試驗流程圖（見附件三）圖示療效及安全性測量的次數和時間通常會有幫助；應顯示訪視次數及時間或只有次數（只有訪視次數較難說明）。任何給與受試者的特別說明（如規範或日誌的使用）也應註明。

應完整地解釋任何描述結果特性的定義（如：決定發生心肌梗塞的條件、梗塞區域的名稱、歸納中風是由出血或血栓形成、區別暫時性腦中風及中風、指認造成死亡的原因）。亦應描述用來標準化或比較實驗室數據或其他臨床測量（如：心電圖、胸部 X 光）結果的技術。此對多機構合作臨床試驗尤其重要。

若由試驗主持人外之人員負責評估臨床結果（如：試驗委託者或第三者來檢視 X 光或心電圖或認定受試者是否中風、急性梗塞、或暴斃），應指出負責人員。應完整地描述所有程序，包括保持盲性和集中讀數及測量的方法。

應描述獲得不良事件數據的方法（自動、檢查表、或詢問），亦應描述任何特別的評等和針對不良事件特別規劃的追蹤程序或任何規劃的再次用藥程序。

應描述任何由試驗主持人、試驗委託者或第三者對不良事件的評等。

(如：根據嚴重度或藥物造成的可能性)。應提供這些評等的條件及清楚指出負責評等的人員。若療效或安全性是經由類別、分數等評等，應提供用以分配點數的條件(如點數的定義)。若是多機構合作臨床試驗，指出各方法如何標準化。

## **(二) 測量之適當性**

若任何療效或安全性評估方法不是標準的，如常用且通認為可靠、精確、和相關的(能區別作用物有效與否)，其可靠度、精確性、和相關性應予以記錄。描述考慮過但已排除的其他選擇可能有幫助。

若以替代指標(實驗室測量或體檢或不是直接評量臨床利益的徵兆)做為試驗指標，應提出證據證明其適當性，如：臨床資料參考、刊物發表、基準或衛生主管機關以前的作法。

## **(三) 主要療效變數**

應清楚列舉用來決定療效的主要測量及指標。即使主要療效測量看似一目了然，當有多項變數，或重複測量變數時，試驗計畫書應指出主要的變數，解釋為何選擇此變數，或標明主要發現或綜合能解釋支持療效的資訊的其他方法。若試驗計畫書未指出主要的變數，試驗報告中應解釋重要變數的選擇方式(如：參考刊物發表、基準或法規單位之前的決議)及何時選出這些變數(亦即在試驗完成和盲性解碼之前或之後)。若試驗計畫書中有定義療效門檻，應加以描述。

#### (四) 藥物濃度之測量

應描述所測量的藥物濃度與投藥後之樣本收集次數及期間。任何藥物投與及抽樣和食物攝取、姿勢及併用治療/酒精/咖啡因/尼古丁的可能作用之關係，亦應指出。應參考已發表的刊物或方法細節之內部分析確效文件，描述所測量的生物檢體、檢體的處理方法與測量的方法。

#### 六、數據之品質保證

應簡短描述用於確保數據品質的品質保證及品質管制系統。若均未採用，應予以聲明。內部實驗室標準化的方法及品質保證程序的文件應於第十六章附錄一之(十)中聲明。

應描述在各試驗中心或管理中心用以確保使用標準術語和收集精確、一致、完整、和可靠的數據而採取的步驟，如：訓練課程、試驗委託者的人員對試驗主持人的監測、說明手冊、數據確認、交叉檢查、某些測試採用集中實驗室、集中讀取心電圖或數據稽核。應註明是否於試驗主持人會議中或採用其他步驟使試驗主持人有所準備並有一致的表現。

若試驗委託者採用獨立的內部或外部的稽核程序，應在此提及並於第十六章附錄一之(八) 描述；若有稽核證明，應提供於同一附錄中。

#### 七、試驗計畫書中規劃之統計方法及樣本數之決定

##### (一) 統計與分析的規劃

試驗計畫書中規劃的統計分析和所有取得臨床數據結果前所做的變更都應詳細紀錄。本節的重點應在描述此試驗規劃了哪些分析、比較和統計檢

定，而不在實際上所採用的分析。若重要的測量不只執行一次，應舉出所有該研究用藥品和對照組在不同時間點的測量值（如：整個試驗的平均測量值、在特別時間的測量值、完成試驗之受試者的測量值、或最後仍在治療中的測量值）。同樣地，若有多種可行的分析法如：自納入臨床試驗後反應的變化、斜率分析、存活分析，應指出其分析方法的規劃。亦應指明主要分析是否含共變數的調整。

若預計將有部分數據的受試者將會排除於分析外，其理由應予以描述。若有個別檢視子族群的計劃，應予以指明。若以類別反應（整體的等級、嚴重性分數、一定大小的反應）來作分析，應清楚的定義。

試驗結果的監測規劃應詳盡描述。若有數據監測委員會，不管是在試驗委託者控制內或外，應描述其組成及運作程序，並應提供保持試驗盲性的程序。應描述所有計劃的期中分析之次數和特性、停止試驗的條件及因期中分析所做的調整。

## **(二) 樣本數之決定**

應提供規劃的樣本數及其根據，如統計上的考量或事實上的限制。應提供樣本數計算的方法及其由來或參考來源。應提供用於計算的估計值並解釋如何獲得這些數據。對一欲證明臨床處置組間有差異的試驗，應指明試驗欲偵測的差異。對一欲證明新治療至少與標準治療一樣有效的活性對照試驗，於樣本數的決定上應指出兩治療間被視為太大而無法接受的差異。

## **八、試驗執行或規劃分析上之改變**

不論變更是否以正式的試驗計畫書變更來記錄(人員變更不需列入)，所有

於試驗開始後對試驗執行或計劃分析(如：取消一治療組、改變納入條件或藥品劑量、調整樣本數等)所做的變更都應詳盡描述。亦應描述變更的次數及理由，用以決定變更的程序，負責變更的人員和變更時已獲得數據的性質及內容。此外，應於此節中簡短地討論任何可能改變試驗解釋的事件並於其他適當的章節中作較詳盡的討論。在報告的每一節中，應就試驗計畫書中規劃的條件(程序)和變更或增加做清楚的區分。一般來說，在盲性解碼之前對計劃分析所做的變更於試驗的解釋上影響有限。因此變更時間與盲性解碼與否及獲得數據結果與否之時間性特別具關聯性。

## 第十章、受試者

### 一、受試者之配置

必須清楚說明所有參與該試驗受試者之情形，應提供接受隨機分配人數、及進入或完成每個試驗階段或臨床試驗的每週/月受試者之人數。、按臨床處置及主要理由，如未追蹤、不良事件、對臨床處置缺乏順應性等，列出於隨機分配後而中斷試驗的原因。有時也需要提供被篩選的病人人數及這些病人未被納入試驗的理由。附件五及六提供受試者處置的列表及圖表之範例。即使受試者在試驗期間中斷用藥，也應清楚說明是否仍受追蹤。

第十六章附錄二之一的受試者列表亦應按醫療機構及臨床處置組提供所有納入後中斷試驗之受試者的下列資料：受試者的辨識號碼、中斷試驗的特定原因、中止臨床處置前的治療用藥及劑量、累積藥量及中止臨床處置前的期間。記載受試者在中斷試驗時是否已揭露其盲性作業。應提供下列有用之資料，例如：重要的人口學資料（如：年齡、性別、種族等）、併用治療及中斷試驗時之主要療效評估。附件七為這類列表的例子。

## 二、計畫書之偏離

應描述有關試驗的納入或排除條件、試驗執行、受試者的管理或對受試者的評估時所發生的所有偏離狀況。

於總結報告中試驗計畫書之偏離應按醫療機構提出適切的總括摘要，並分為下列幾類：

- 已進入但未符合納入試驗的條件者
- 在試驗期間，已達中止試驗的條件而未中止受試者
- 接受錯誤的臨床處置或不正確之劑量者
- 接受不被許可的合併治療者

第十六章附錄二之二中應按醫療機構與臨床處置提出偏離計畫書之個別受試者之列表。

## 第十一章、療效評估

### 一、數據分析之族群

應定義清楚每一療效分析所包括的受試者，如：接受任何研究用藥品的所有受試者、有任何療效觀測值之所有受試者或具有最低次數療效觀測值之受試者、僅含完成試驗之受試者、於特定時間內有觀測值之所有受試者、或僅包括具有特定順應性之受試者等。如果試驗計畫書內未定義，則必須清楚說明數據分析族群的納入/排除條件是何時（相對於試驗揭露盲性作業之時間）及如何形成。一般而言，即使申請人所提出之主要分析是根據一具有數據的受試者子族群，對任何欲證明療效的試驗，仍應提供另一分析包括所有被隨機分配（或進入）而有任何治療數據的受試者。

應於第十六章附錄二之三提供所有排除於療效分析外之受試者，或訪



視與觀測者之列表（範例見本基準附件八）。排除的理由也應按臨床處置組與時間加以分析（範例見本基準附件九）。

## 二、人口學及其他基底值特性

本節應提供受試者的重要人口學及基底值特性之整體數據，及在試驗中產生可能影響反應的因子，臨床處置各組相關特性之比較應以表或圖的方式呈現於第十四章之一。應首先提供“所有具數據之受試者”分析的結果。接著是主要分析之其它子族群的結果，如“按計畫書”之分析或其它分析，例如按順應性，併發症/併用治療，或人口學/基底值特性的受試者子族群。當選擇這些子族群時應列出被排除於分析外之相關受試者的數據。在多機構合作臨床試驗中，應按各醫療機構分別進行臨床處置組之比較而各醫療機構間亦應進行比較。

應提供圖解說明包括全部樣本的族群與其它分析之子族群間的關係。重要的變數將視疾病的特質及試驗計畫書而定，但通常包括：

### (一) 人口學變數

- 年齡
- 性別
- 種族

### (二) 疾病因子

- 特定的納入條件（若無一致性）、疾病期間之長短、疾病的階段及嚴重性和其它臨床上的分類及根據一般使用慣例或按預後重要性的分組。
- 試驗中關鍵性臨床評估的基底值數據或認定為說明治療反應或預後之重要指標。

- 試驗起始時之併發疾病，如：腎臟疾病、糖尿病、心臟衰竭。
  - 相關的過去疾病。
  - 本試驗研究疾病的先前相關治療。
  - 維持併用的治療，即使試驗期間改變劑量，包括：口服避孕及荷爾蒙取代治療；進入試驗時期停止之治療或在試驗起始時改變之處理。
- (三) 其它可能影響臨床治療反應的因素 (如：體重、腎臟狀況、抗體濃度、代謝狀況)。
- (四) 其它可能相關的變數 (如：抽煙、飲酒、及特殊飲食)。若為女性，月經狀況、上次來經之日期。

除了各基底值變數之處置組整體數據的圖表外，應按個別病人於第十六章附錄二之四提供人口學及基底值，包括所有隨機分配的受試者之實驗室數據與個別受試者的併用治療 (按臨床處置分列，如為多機構合作臨床試驗，按醫療機構分列)。

### 三、受試者對臨床處置順應性之評估

應按照臨床處置組及時間間隔，對個別受試者依臨床處置順應性的評估及體液中的藥品濃度，進行整理與分析，並列表於第十六章附錄二之(五)。

### 四、療效結果及受試者個別數據之列表

#### (一) 療效分析

應對重要療效之測量值 (主要及次要療效指標；藥物動力學指標) 進行臨床處置組間之比較，與評估各受試者的效益/風險。一般而言，應執行試驗計畫書中規劃之所有分析及包括所有具有研究數據的受試者之分析

以確立試驗療效。此分析應提供臨床處置組間之差異（點估計值）及其相對應之信賴區間與假設檢定之結果。

以連續性變數（如：血壓平均值或憂鬱量表分數）及類別反應變數（如：感染的治療）為分析之根據是同樣正確的；若兩者都是試驗計畫書中規劃並可取得的，應提供兩者之結果。如果類別是新創的（意指不在統計規劃內），應說明其根據。即使一個成為主要變數（如：在血壓試驗中，某週的臥姿血壓），也應至少簡短的評估其它合理的測量值（如：站立姿勢的血壓及其它特殊時間的血壓）。另外，儘可能地描述反應之時效。對多機構合作臨床試驗而言，各醫療機構之數據的呈示與分析應包括重要的變數以便清楚展示各醫療機構之結果，尤其是較大的醫療機構。

如果療效或安全性結果的關鍵性檢測或評估是由一個以上的團體執行（如：試驗主持人及專家委員會兩者均可能提供受試者是否有急性感染的意見），必須列出評估結果間的整體差異，且對個別受試者之不同評估也應確認。應說明清楚分析中所用的評估。

許多情形下，很難區分療效指標與安全性指標（如：致命性疾病試驗之死亡）。下面提出的許多原則也可適用於關鍵性的安全評估上。

## **(二) 統計與分析問題**

應在報告本文中描述所使用之統計分析，並在第十六章附錄一之(九)呈示統計方法的詳細文件（見附件十）。應討論分析各項重要特性，包括使用特定的方法、因人口學或基底值特性或併用治療所做的調整、中途退出試驗之受試者及遺失數據之處理，多重比較的調整、多機構合作臨床試驗之特別分析及期間分析的調整等。應指出在盲性解碼後，分析上所做的

任何改變。

除了以上的一般原則外應注意下列特殊問題（除非不適當）：

### **1. 共變數之調整**

報告中應說明人口學或基底值觀測值、併用治療或其它共變數或預後因子的選擇及所做之調整。統計方法的詳細文件內應包括調整方法、分析結果及支持性資料（如：共變數分析或迴歸的電腦報表）。如果這些分析所使用之共變數或方法不同於試驗計畫書所規劃的，則應解釋其間的差異，亦應呈現計畫書所規劃分析之結果。即使單一試驗報告中未要求此部份，各試驗之共變數調整及預後因子的比較亦可做為臨床療效數據總結中之有意義的分析。

### **2. 中途退出試驗之受試者及遺失資料之處理**

影響受試者中途退出試驗有幾個因素，其中包括試驗期間之長短、疾病的性質、試驗研究之藥品的療效與毒性、及其它與治療無關的因素。忽視中途退出試驗的受試者，而只根據完成試驗的受試者所做出的結論可能導致錯誤。但是，大量中途退出試驗的受試者，即使列入分析也可能造成偏差，特別是如果某臨床處置組中早期退出試驗的受試者較多或退出的原因與臨床處置或與其結果有關。雖然難以判定早期退出試驗的影響及偏差之方向但也應盡可能地探討其可能的影響。在不同的時間點檢視觀察到的數值是很有助益的，或是當退出試驗發生很頻繁時，集中在大多數受試者尚有觀測值的時間點及在研究用藥品之完全效應呈現的時間點進行分析可能會有幫助。利用模式方式評估不完整數據也會有幫助。

臨床試驗不應只對完成試驗的受試者子族群進行評估，更應評估所有

接受隨機分配的受試者族群或至少要對有任何試驗觀測值之族群進行評估。於分析中途退出對試驗的影響時應考慮及比較下列因素在不同臨床處置組之異同：中途退出試驗的理由、中途退出試驗的時間及在不同時間點上中途退出試驗的各組之比例。

應描述遺失資料的處理程序，如：估算及導衍數據的使用。且應提出詳細說明如何進行估算及導衍與其所根據之假設。

### **3. 期間分析及數據監測**

不論正式或非正式地重複檢視及分析臨床試驗所累積之數據均會導致偏差及提高第一型誤差 (type I error)。因此即使在臨床處置未知下，也應詳細描述由參與受試者、試驗委託者或數據監測委員會所執行的所有正式、非正式、事前規劃或臨時的期間分析。應記錄及說明因為期間分析所需統計上的調整，並應描述期間分析所使用之操作指引或程序。應在第十六章附錄一之(九)中提供任何會議記錄、及這些會議所檢閱的任何資料報告，尤其是造成試驗計畫書變更或提早終止試驗的會議。不揭露代碼的數據監測即使認為不會增加第一型誤差也應加以描述。

### **4. 多機構合作臨床試驗**

多機構合作臨床試驗是在同一試驗計畫書下的單一試驗，其中包括數個醫療機構（如：試驗主持人、診所、醫院），於試驗前即規劃以各醫療機構所得之數據進行整體之分析（而不是在試驗完成後才決定是否要合併自不同醫療機構之數據或結果）。當醫療機構有足夠的受試者也應提出醫療機構的個別結果，並探討臨床治療與醫療機構之間量與質的交互作用之可能性。在醫療機構間極端或相反的結果應加以記述與討論，並考慮試驗執行上，受試者之特性或臨床狀況上的差異之可能性。於臨床處置的比較

上應考慮醫療機構間於臨床反應有差異之分析。除了主要的整體分析外，也應提出各醫療機構於人口學、基底值數據及療效數據分析的個別結果。

## 5. 多重比較與重複檢定

偽陽率會因執行統計檢定（比較之數目）之數目增加而增加。對於有一個以上療效指標或對特定療效指標進行一個以上的分析，或多重測試臨床治療組或受試者次族群，其統計分析應考慮上述因素，且說明調整第一型誤差的統計方法或提供不需調整之理由。

## 6. 受試者“療效子族群”之使用

應特別注意因為順應性不足、遺漏的訪視，不符合資格或其它理由提早退出試驗而有資料之受試者對分析結果之影響。如前所述，所有欲證明療效的試驗之分析應使用所有的資料，即使此分析不是試驗申請人提出的主要分析。一般而言，對受試者不同族群進行分析，有利於確定試驗主要結論的穩健性。受試者不同族群分析結果間之巨大差異須有明確地討論。

## 7. 有效藥對照組之對等性試驗

若有效藥對照組之試驗欲證明研究用藥品與有效藥對照組藥品療效對等（亦即差異不超過事前所訂定之界限），其分析應比較兩藥品間重要療效指標之信賴區間及區間與事前訂定不可接受之較劣度之程度間的關係（見第九章之二，採用對照組為有效藥之療效相等設計）。

## 8. 次族群評估

如果試驗規模許可，應根據重要人口學或基底值數據所定義之次族群探討受試者不尋常的大或小的反應，並呈示其結果，如：比較年齡、性別或種族的影響，或比較不同嚴重程度及預後因子之次族群的影響，或比較

用同種藥品治療之前病史的影響等。若是因試驗規模太小，亦應加以記錄無法執行這類的分析。這類分析並非用於挽救一結論為非支持性的試驗，而是能建議值得於其他試驗中檢測的假說或有助於修改仿單上之資訊與受試者或藥品劑量的選擇等。對於某一次族群有差別影響之事前假說，應在試驗計畫書中所規劃的統計分析包括此假說及其評估方法。

### (三) 受試者個別臨床反應資料之列表

除了以圖表呈示各組整體數據外，應以表列方式呈現在表格中個別反應數據及其它相關的試驗資料。當對照試驗中重要的療效檢驗或評估（例如：血液或尿液的細胞培養、肺功能檢查、心絞痛頻率或整體性評估），每隔一段期間重複執行時，報告所附之每位受試者資料列表應包括：受試者辨識號碼、所有重要檢驗的測量值或觀測值，包括基底值測量值，並標明試驗中執行評估的時間（例如：相關之治療日數及每日的時間），當時的給藥/劑量（以 mg/kg 表示），順應性的評估，臨床評估時間或接近其時所施用之併用治療。除了重複評估外，如果試驗包括對研究用藥品有反應或無反應之評估（細菌感染之治療或失敗），此評估亦應列入資料列表內。除了關鍵之測量值，列表應記錄受試者是否包含在療效評估內，若有收集，並應提供受試者順應性的資料，及其在個案報告表之位置。提供重要的基底值資料，如年齡、性別、體重、治療之疾病（若試驗中多於一種），及疾病的期別或嚴重程度，也是有用的。對每一重要療效測量值都應包括在時間點為零所測量之基底值數據。

因它提供支持基本療效數據之摘要表格，上述列表應列於總結報告的第十六章附錄二之(六)。如此詳細的列表於審查上是很不便的，所以，也希望能同時呈示更適當的列表。例如，若每個病人有許多測量值，提供將每位受試者最關鍵的一些測量值（如：特定幾個訪視的血壓值可能比其餘

的重要)列表與將每位受試者的反應集中於一系列或少數幾列，將有助於概觀個別受試者的試驗結果。

#### (四) 藥品劑量、藥品濃度與臨床反應間關係

當每位受試者的藥品劑量可以不同時，應呈現受試者接受的確實劑量，並列表個別受試者的劑量。即使試驗為非研究劑量－反應間關係的試驗，可提供劑量－反應間關係的資訊有限，但也應檢視試驗所獲得的劑量－反應方面之數據。在檢視劑量－反應間關係時，以體重 mg/kg 或體表面積  $\text{mg}/\text{m}^2$  來計算劑量是有幫助的。

若有藥品濃度資料，也應列表(第十六章附錄二之(5))分析藥動項目，若可能，並按藥動學方式進行與臨床反應有關之分析。

#### (五) 藥品與藥品及藥品與疾病之交互作用

應描述臨床反應與併用治療間及臨床反應與過去或併發的疾病間的關係。

#### (六) 數據以個別受試者方式呈現

個別受試者數據一般以表列方式呈現，有時可以其他形式如圖列方式呈現個別病人剖析，如按時間呈現特定參數值、同一期間的藥品劑量、及特定事件(如：不良事件或改變併用治療)的次數。當以臨床處置組平均數為主要分析時，此類的“個案摘錄”可能沒有什麼幫助；但若個別反應的全盤評估是分析的關鍵部分，則有助益。



## (七) 療效之結論

應按主要及次要療效指標、事前規劃與其它統計方法及試探分析之結果清楚描述有關療效的重要結論。

## 第十二章、安全性的評估

安全性數據的分析可分三個層次執行。第一，應查藥品使用量之程度(劑量、期間、受試者數目)，以決定試驗安全性的程度之評估。第二，應列出較常發生的不良事件與實驗室檢驗值的變化等，適當加以分類、說明，並進行比較與分析可能影響不良事件發生頻率的因素，例如：與時間、人口學及劑量或藥物濃度之關係。最後，應經由仔細檢視死亡之受試者或因不良事件而提早退出試驗之受試者，不論其不良事件是否與研究用藥品相關，明列嚴重不良事件及其它重要不良事件，。

依據國際法規協會(ICH)所制定的“臨床安全資料管理規範”中定義

「嚴重不良事件」或反應是指下列在任何劑量下發生的不幸醫療事件：導致死亡、威脅生命、需要住院或延緩出院、導致持續或明顯的功能障礙、或導致先天性的異常/缺陷。

而「其它重要的不良事件」是指因明顯的血液學上及其它實驗室異常及任何不良事件而導致中斷藥品治療、降低劑量或需要重要的附加併用治療等。

安全性的評估需要下列三種分析與呈示：

- (1) 數據摘要，經常利用表格及圖示法呈示在報告主文中。
- (2) 個別受試者資料列表。
- (3) 重要不良事件之文字敘述。

應於所有的列表及分析中呈示所有與研究用藥品及對照治療相關的事

件。

## 一、藥品使用量之程度

應根據受試者數目、使用期間長短及使用劑量，整理與描述研究用藥品、活性對照組及安慰劑的使用量程度。

- (1). 期間：任何用藥的使用期間可以中位數或平均數表示，而描述受試者用藥時間長短也是有用的，例如：小於等於一天、二天至一週、一週以上至一個月、一個月以上至六個月等。不同期間使用研究用藥品的受試者人數也應按下列因素整理與分析：年齡、性別、種族、及其它相關的次族群，如：疾病（若存在一種以上的疾病）、疾病嚴重程度、併發疾病。
- (2). 劑量：應提供平均或中間劑量及依規定每日使用劑量的受試者之數目。每日使用劑量可能為受試者每日最大使用劑量、每位受試者服用最長時間的用藥劑量或平均每天的劑量。提供合併用藥期間的資料是有用的，如：在某一時間之內（例如：至少一個月）最常用劑量、最高劑量及最大建議劑量之受試者人數。在某些狀況下，累積劑量可能是有相關性的。劑量可用每天實際給藥劑量或依據  $\text{mg/kg}$  或  $\text{mg/m}^2$  的劑量表示。不同劑量的用藥受試者數目應按年齡、性別、種族及其它任何相關的次族群加以整理與分析。
- (3). 藥品濃度：若可取得個別受試者之藥品濃度數據（如：事件當時的濃度、最大血漿濃度、濃度曲線下面積），可能有助於判斷個別受試者之不良事件或實驗室數值改變與藥品之相關性（第十六章附錄二之(五)）。

安全性分析應包括所有接受過臨床處置的受試者，即使他只使用一次劑量；若否，應提出解釋。

## 二、不良事件

### (一) 不良事件之概述

應簡明敘述試驗中所有不良事件的經驗，並加附更詳細的列表及分析。研究用藥品及對照治療相關的事件應呈示在這些列表及分析中。

### (二) 不良事件的呈示

臨床試驗處置開始之後所發生的所有不良事件（除了衛生主管機關事先認定與疾病相關的特殊事件，包括可能與疾病或併發症相關的不良反應）應以摘要表格呈示（第十四章三之(一)）。表格中應包括視為嚴重不良事件或重要不良事件之生命徵象及任何實驗室檢驗值的變化。

大部分的案例中，在這類表格中標明「臨床處置出現之病徵及病兆（Treatment Emergent signs and symptoms, TESS）」是有助益的（TESS，在基礎階段時沒有觀察到的病徵及病兆與或較基礎階段時為嚴重之病徵及病兆）。

表中應列出每項不良事件，各組發生不良事件之受試者數目及比例。若臨床處置是有週期性的，如：癌症化學治療，列出每一週期的分別結果是有助益的。不良事件應按身體系統分類。每項事件應依程度分類（如：輕度、中度、嚴重的）。表格也應將不良事件劃分是否可能與藥品使用有關或無關或用其它辨認因果關係之方法（如：無關、可能有關、很可能有關或確實有關的）。在使用這類因果關係評估時，不論與藥品有

關與否，表格中應包含所有不良事件，包括出現併發症的事件。對後續整體安全性之分析則應區分不良事件是否與藥品有關。確認各受試者的每個不良事件對分析與評估這些表格上安全性數據是非常重要的。這類列表的範例如下：

不良事件：發生次數與頻率，與受試者代碼

治療組 x N=50

	輕微		中度		嚴重		總數 I		總數+
	相關*	不相關*	相關	不相關	相關	不相關	相關	不相關	相關+不相關
身體系統 A									
事件 1	6 (12%)	2 (4%)	3 (6%)	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	12 (24%)	4 (8%)	
	N11**	N21	N31	N41	N51	N61			
	N12	N22	N32		N52				
	N13		N33		N53				
	N14								
	N15								
	N16								
事件 2									

相關的範圍可擴大,如: 確定相關,很可能相關,可能相關

\*\*P 受試者代碼

除了於第十四章三之(一) 中按臨床處置提供安全性的數據列表外，對常發生不良事件（如：至少為各治療組的 1%），在不揭露受試者代碼下，臨床試驗報告應另外提供治療組與對照組之間比較的摘要表。

在呈示不良事件時，提供試驗主持人所使用的原始用辭及把相關事件皆集一起都是重要的（意即不同事件很可能呈現相同的現象），而不會模糊事件之真正發生率。執行方式是依據國際標準不良事件/反應編碼系統來分類。

### (三) 不良事件的分析

應以第十二章二之(二)及第十四章之三對臨床試驗報告之不良事件發生率的基本呈示，來比較治療組及對照組之發生率。在這些分析中合併不良事件程度及因果關係，有助於治療組之間簡單地互相比較。另外，若試驗規範大小及設計許可，疑似與藥品相關的常見的不良事件則可探討與劑量及 mg/kg 或 mg/m<sup>2</sup> 的劑量、用藥方式、治療期間長短、總劑量、人口學特性，如：年齡、性別、種族、其它基底值特性，如：腎臟狀況、療效結果及藥品濃度等的關係。審查不良事件開始的時間及期間也是有用的，並建議根據試驗結果或研究用藥品的藥理學分類進行額外的分析。

並不需要提出每項不良事件的嚴格的統計評估。自不良事件之基本呈示及檢視不良事件之數據即可得知不良事件與人口學及其它基底特性之間重要的關係是不存在的。如果試驗規模小及不良事件數目小，僅需進行治療組與對照組之比較。

某些情況下，生命表或存活分析可能比報告不良事件發生率，能提供更多資訊。若臨床處置是有週期性的，如：癌症化學治療，分別分析各週期的結果是有助益的。

### (四) 受試者不良事件之列表

每位受試者的所有不良事件，包括於不同情況下所引發的相同事件，應列在第十六章二之(七)，並提出編碼用辭(preferred term)及試驗主持人所採用之原始用辭。列表應按試驗主持人及治療組別排列並應包括：

- 受試者辨識號碼
- 年齡、種族、性別、體重（身高，若相關）
- 個案報告表的位置，(若有，應提供)
- 不良事件（編碼用辭、通報用辭）
- 不良事件的發生期間
- 程度（如：輕度、中度、劇烈）
- 嚴重性（嚴重/不嚴重）
- 採取之行動（無、降低劑量、停止治療、特殊臨床處置）
- 結果（例如，CIOMS 格式-見附件十一）
- 因果評估（如:相關/不相關）。應在表格或別處描述如何判斷因果。
- 不良事件的發生日期或發覺的臨床訪視日期
- 不良事件起始時間與給予研究用藥品最後一次劑量的關係（合適時）
- 事件當時的試驗臨床處置或最近時間所接受的試驗臨床處置
- 事件當時的研究用藥品絕對劑量，mg/kg 或 kg/m<sup>2</sup>
- 藥品濃度（若知道）
- 研究用藥品臨床處置的期間
- 試驗期間的併用治療

任何縮寫及代碼應清楚解釋，且在列表之開始即提出，或在每一頁的頁底提出並清楚地說明。

### 三、死亡、嚴重的不良事件及其它重要不良事件

應特別注意死亡、嚴重的不良事件及其它重要不良事件。

#### (一) 死亡、嚴重的不良事件及其它重要不良事件受試者資料之列表

下列事件應於提出含第十二章二之(四)節所要求資料之受試者資料列

表。

### 1. 死亡

第十四章三之(二)節應提供試驗期間所有死亡事件之受試者列表，包括治療後的追蹤期間，及於試驗過程中所導致死亡的事件。

### 2. 嚴重的不良事件

第十四章之三應提出所有嚴重不良事件的列表（不是死亡，但包括與死亡有關或死亡前發生的嚴重不良事件）。其列表應包括被認為是嚴重不良事件相關之實驗室異常檢驗值、異常的生命徵象及異常的身體觀測報告。

### 3. 其它重要的不良事件

顯著的血液學上及其它實驗室檢驗數據異常（不符合嚴重性定義者）及任何不良事件因而導致中斷藥品治療、降低劑量或需要額外併用治療，都應列在第十四章三之(二)中。

## (二) 嚴重的不良事件及其它一些重要之不良事件之文字敘述

應以簡短文字敘述死亡、嚴重的不良事件及判定為有特殊臨床重要性的其它重要不良事件。這些文字敘述可在報告內文或第十四章之三中加以描述。顯然與研究用藥品無關的事件則可省略或簡短的描述即可。一般而言，文字敘述內容應包括下列各項：

事件的性質及程度、導致事件的臨床過程、是否可能與研究用藥品給藥時間有關；相關的實驗室評估，不論是否停止用藥與何時停止用藥；對策；死亡後之發現；如果適合的話，可以包括試驗主持人及試驗委託者對其因果關係的意見。

另外，還應包括下列資料：

- 受試者辨識號碼
- 受試者年齡及性別；如果適合的話，可以包括受試者的大致臨床狀況
- 不良事件期間，所醫治的其他疾病（若所有受試者都相同，則不需要）
- 相關併發疾病/先前的疾病之詳細發生過程/期間
- 相關合併/先前的給藥之詳細劑量
- 研究用藥品的給藥、藥品劑量及給藥時間的長短（若受試者間有所不同的話）

### **(三) 死亡、嚴重的不良事件及其它重要不良事件之分析與討論**

關於研究用藥品之安全性，應針對死亡、嚴重不良事件及其它導致中途退出試驗，降低劑量或使用併用治療之不良事件之重要性進行評估。應特別注意這些事件是否代表研究用藥品先前未被發覺的重要不良事件。對於重要的嚴重不良反應，使用生命表或類似的存活分析有助於評估嚴重不良與研究用藥品之相關性，及評估研究用藥品用藥時間長短之風險。

## **四、臨床實驗室檢驗之評估**

### **(一) 受試者個別實驗室檢驗值（第十六章二之(八)）及各項不正常的實驗室檢驗值（第十四章三之(四)）之列表**

因應最高衛生主管機關的要求，所有有關安全性之實驗室檢驗結果應以列表的方式呈現，利用類似下表的呈示法，「列」代表受試者單一訪視實驗室評估的原始資料，按醫療機構（若多於一個）及臨床處置排列，「行」代表重要人口統計學、藥品劑量數據及實驗室檢驗結果之資料。若無法將所有的檢驗呈示在單一表格內，則應將它們條理分明地分組（血液學檢驗、肝生化檢查、電解質、尿液分析等）。應將不正常的實驗室數據標出，



如：畫線、括號。當有需要的時候，這些列表應該涵蓋於辦理新藥查驗登記時之技術性資料中。

實驗室檢查項目明細表

實驗室檢查項目									
受試者	時間	年齡	性別	種族	體重	劑量	SGOT	SGPT	AP.....X
#1	T0	70	M	W	70kg	400mg	V1*	V5	V9
	T1						V2	V6	V10
	T2						V3	V7	V11
	T3						V4	V8	V12
#2	T10	65	F	B	50kg	300mg	V13	V16	V19
	T21						V14	V17	V20
	T32						V15	V18	V21

\*Vn=某項檢驗值

因應衛生法規單位的要求，所有不正常實驗數據的受試者列表應利用上述的範例及格式在第十四章三之(四)中提出。對於特別的實驗室異常值(潛在臨床重要性的實驗室異常數據)，提出其它的數據可能是有用的，如：異常數據發生前或後的正常數據及其它有關的實驗室檢驗數據。某些案例在進一步分析時可將一些異常實驗室檢驗數據排除於外，如：單一、非重複性、微小異常的某些檢驗(如：尿酸或電解質)或某些檢驗值偶而偏低(如：轉胺酶，鹼性磷酸酶，血中尿素氮等)可能視為無臨床重要性而排除之。然而此類決定應清楚地解釋，且所提出(或於被要求時提出)數據的完整列表仍應標示每項異常數據。

## (二) 各項實驗室檢驗值之評估

實驗室數據之必要性評估必須依結果判定，但一般而言，應提出下列

分析。就各項分析而言，應對治療組及對照組進行比較，並適時的一併提供每組試驗人數。另外，應就各項分析提出實驗室正常值的範圍。

## 1. 檢驗值於試驗過程中之變化

於試驗過程中，每段時間（如：在每次訪視時）的各項實驗室檢驗應描述如下：各組平均值或中位數，檢驗值的範圍，具有異常檢驗值的受試者人數或特定倍增的異常檢驗值之受試者人數（如：正常範圍上限的兩倍，上限的五倍；必須解釋所做的選擇）。圖示法可能是有用的。

## 2. 個別受試者之變化

應依不同治療組分析個別受試者的變化。可運用不同的處理，包括：

- (1). 變遷表：這些表格呈示於基底值時低於或高於正常範圍之實驗室檢驗值的受試者人數，並提供在一特定時間區隔後，低於或高於正常範圍之實驗室檢驗值的受試者人數。
- (2). 顯示在某時間區間內某種實驗室檢驗之變化超過事前所訂程度之病人數的表格，如：就血中尿素氮而言，應記錄大於 10mg/dL 的血中尿素氮之改變。就此項檢驗而言，通常依基底值分組（正常或過高），在各訪視展示血中尿素氮低於或高於此變化的受試者數目。與一般變遷表比較，這樣的呈示的優點是記錄一定程度大小的變化，即使最後的數據並沒有異常。
- (3). 各受試者的最初及接受臨床處置時之實驗室檢驗值的數據繪圖：最初數據用橫軸表示，而臨床處置所得之檢驗值用縱軸表示。若沒有變化發生，代表各受試者的點將落在 45° 線上。對檢驗值變高之轉移點將集中在 45° 線的上方。這種呈示法通常只能顯示單一臨床處置於單一時間點之變化，欲解釋結果則需要治療組及對照組一連串時間系列的這類圖形。另一種表示法是將基底值與臨床處置期間的極端值都表

示於圖形上，這些呈示可容易辨別偏離值（包括偏離值之受試者辨識號碼是有幫助的）。

### 3. 個別受試者臨床上重要異常之實驗室檢驗值

應討論臨床上重要的變化（由試驗委託者定義）。在第十二章三之(二)或第十四章三之(三)應以文字敘述每位受試者被視為嚴重不良事件的實驗室異常值，及在某些案例中，被視為其它重要不良事件的實驗室異常值。若使用毒性分級表（如：WHO，NCI），只要毒性等級改變為嚴重程度皆應討論此變化，不管此改變是否重大。應針對各項臨床上重要變化的檢驗提出分析，並對於因實驗室檢查值而中斷試驗提出扼要重述。應評估變化之重要性及與臨床處置的關係，如：分析與劑量間的關係、與藥品濃度的關係，持續治療後是否消失、移除藥物後是否消失、再次用藥是否再出現及併用治療之性質。

## 五、生命徵象、身體檢查之發現及其它與安全性相關之觀察

應以類似實驗室變數的方式分析及呈示生命徵象、身體檢查之發現及其它安全性相關觀測值。若有證據顯示可能為藥品效應，應說明劑量與療效或藥品濃度與反應之關係，與受試者變數之關係（如：疾病、人口學、併用治療），並描述這些觀察在臨床上之關聯性。應特別注意那些不作為評估療效的變數及被認定為不良事件之變化。

## 六、安全性之結論

應對研究用藥品的整體安全性進行評估，且特別注意導致劑量改變或需要併用治療的事件、嚴重不良事件、導致中途退出試驗的事件及死亡。應說明風險增加的受試者或受試者族群，且特別注意可能易受傷害而人數

可能很少的受試者，如：小孩、孕婦、虛弱的老人、藥品代謝或吸收有明顯異常者等。應描述安全性評估在藥品使用的意義。

### 第十三章、討論與總結

本節應簡潔地摘述並討論臨床試驗中有關療效及安全性之試驗結果以及效益與風險之關係，依需要引用上述的表、圖及章節。本節既為討論與總結，其內容不可只是重複描述前面章節已呈現過的結果，也不可再加入前面章節未提到的試驗結果。

討論與總結應清楚說明本臨床試驗有何新的或非預期的發現，並對這些發現的重要性加以闡釋，對於可能的潛在問題亦加以討論，如：相關檢驗結果間的不一致。此外，也應根據本試驗外其他已知之資料，討論本試驗結果之臨床相關性及重要性，若藥品對個別受試者或危險族群具有任何特殊的效益或特別需要當心或警戒事項，亦應清楚說明，由此獲知的資料對於未來進行之臨床試驗需注意之事項也需指出。上述的討論，也可置於安全性及療效之摘要中。

### 第十四章、未包括於本文內之列表及圖表

應儘可能利用圖的形式摘要重要的試驗結果或呈現不易從表格中理解的結果。

重要的人口學資料、療效及安全性數據原本應於報告內文中以摘要圖或表呈示。然若由於圖表版面或數目因素無法置於報告內文時，也可置於本章中，並前後參照內文中之描述，若有支持性或附加的圖、表及列表亦應列入。本節應包括下列資料：

## 一、人口學數據的摘要圖表

摘要圖表

## 二、療效數據的摘要圖表

摘要圖表

## 三、安全性數據的摘要圖表

摘要圖表

(一) 不良事件之呈示

(二) 死亡、嚴重的不良事件及其他具意義的不良事件之列表

(三) 死亡、嚴重的不良事件及其他具意義不良事件之文字敘述

(四) 異常的實驗室檢驗值（每位受試者）之列表

## 第十五章、參考文獻

應列出可適當評估試驗的相關文獻。其中，重要文獻應有其影本附於附錄中（第十六章一之(十一)及第十六章一之(十二)）。參考文獻之引用格式應依照經國際認同標準的 1979 年溫哥華宣言所規定之「生物醫學論文之統一格式」或用於「化學摘要」採用之系統。

## 第十六章、附錄

本章應有一目錄完整列出試驗報告中所有附錄。若符合法規要求，下列部份附錄可能可以暫不必送審，但注意若法規單位基於審查需要而要求時，仍須提供送審。

### 一、臨床試驗相關文件

(一) 臨床試驗計畫書及計畫書之修正

- (二) 個案報告表樣本
- (三) 人體試驗委員會委員名單(可加上委員會主席的名稱), 試驗說明資料及受試同意書樣本
- (四) 試驗主持人及其它重要之研究參與者之簡介, 包括履歷(一頁)、或相當的臨床訓練及臨床試驗之相關經歷
- (五) 總主持人、協同主持人、試驗委託者之試驗負責人的簽名
- (六) 應註明研究用藥品之批號, 特別當不只使用一批之研究用藥品
- (七) 隨機分配之方法及產生之隨機代碼(受試者辨識號碼及分配的臨床處置)
- (八) 稽核證明書
- (九) 統計方法之說明
- (十) 不同實驗室內標準化方法之說明及品質保證程序
- (十一) 依據本試驗所出版的論文
- (十二) 報告中所採用的重要參考文獻

## 二、受試者資料之列表

- (一) 中途退出的受試者
- (二) 偏離計畫書設計之受試者
- (三) 未包括於療效分析之受試者
- (四) 人口學資料
- (五) 順應性及/或藥品濃度資料
- (六) 個別受試者反應資料
- (七) 個別受試者不良事件之列表
- (八) 個別受試者之實驗室檢驗值之列表(若法規單位要求)

## 三、個案報告表

- (一) 死亡、嚴重的不良事件及因不良事件而中途退出試驗之受試者之個案

報告表

(二) 其它個案報告表

四、個別受試者資料之列表

五、多國性臨床試驗中台灣試驗結果有關主要療效指標及安全性之陳述

見附件十二。



附件一

**SYNOPSIS**

Name of Sponsor/Company:	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier	(For National Authority Use only)
Name of Finished Product:		
Name of Active Ingredient:		
Volume:		
Page:		
Title of Study:		
Investigators:		
Study center(s):		
Publication(reference)		
Studied period(years): (date of first enrollment) (date of last completed)	Phase of development	
Objectives:		
Methodology:		
Number of patients (planned and analyzed):		
Diagnosis and main criteria for inclusion:		
Test product, dose and mode of administration, batch number:		
Duration of treatment:		
Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:		

Name of Sponsor/Company:	Individual Study Table Referring to Part of the Dossier Volume: Page:	(For National Authority Use only)
Name of Finished Product:		
Name of Active Ingredient:		
Criteria for evaluation: Efficacy:		
Safety:		
Statistical methods:		
SUMMARY - CONCLUSIONS		
<u>EFFICACY RESULTS:</u>		
<u>SAFETY RESULTS:</u>		
CONCLUSION:		
Date of the report:		

**PRINCIPAL OR COORDINATING  
INVESTIGATOR(S) SIGNATURE(S)  
OR SPONSOR'S RESPONSIBLE MEDICAL OFFICER**

STUDY TITLE :

STUDY AUTHOR(S) :

*I have read this report and confirm that to the best of my knowledge it accurately describes the conduct and results of the study*

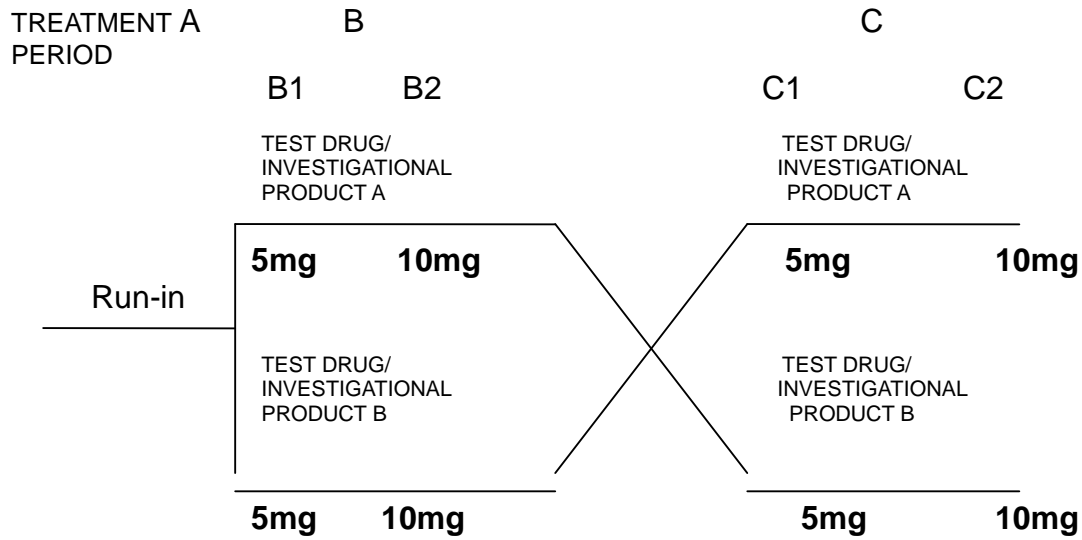
INVESTIGATOR: \_\_\_\_\_ SIGNATURE(S) \_\_\_\_\_  
OR SPONSOR'S RESPONSIBLE  
MEDICAL OFFICER

AFFILIATION:

DATE :

附件三

**STUDY DESIGN AND SCHEDULE OF ASSESSMENTS**



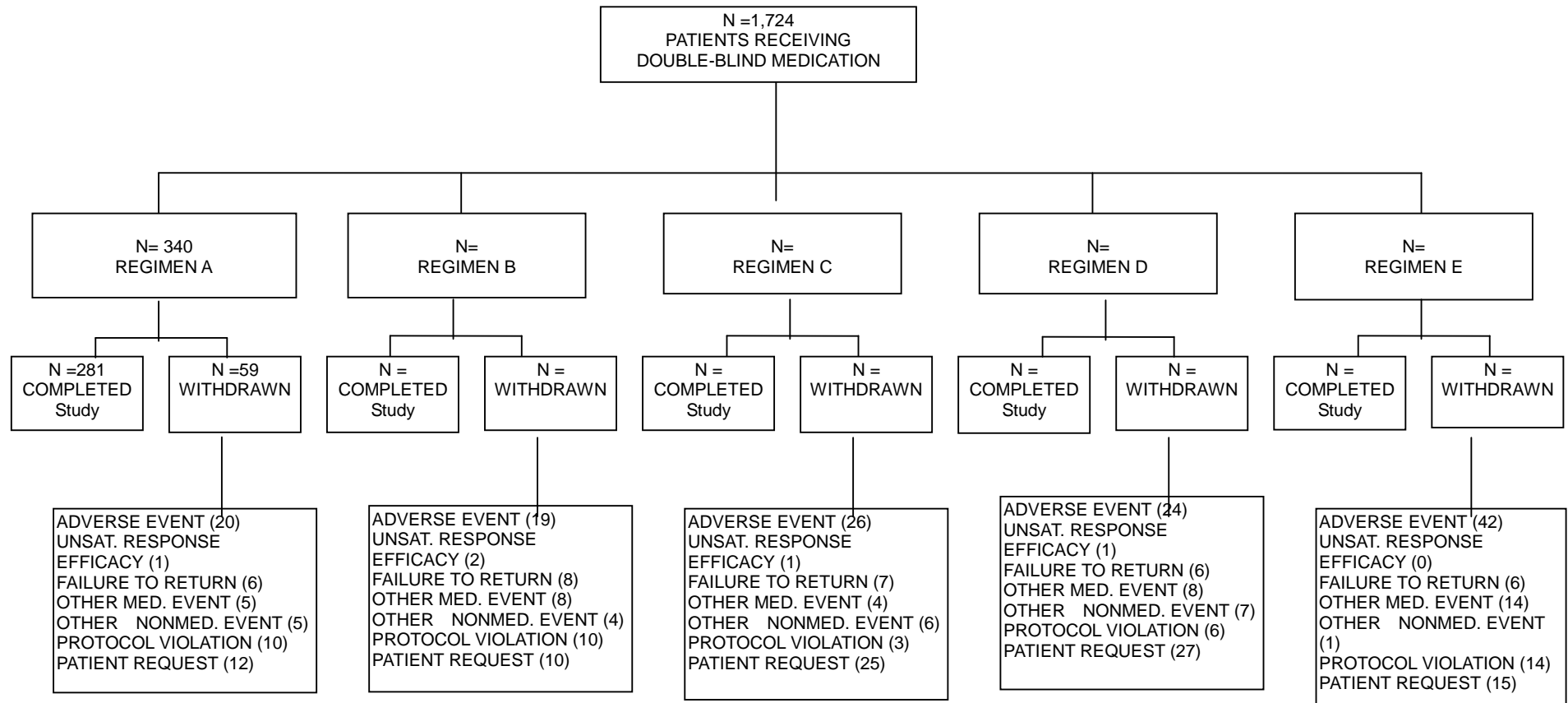
<b>Weeks</b>	-2(-3)	0	3	6	9	12
Visit	1	2	3	4	5	6
Exercise test 24 h		x <sup>1</sup>	x <sup>2</sup>	x	x	x
Medical history	x					
Physical	x					x
ECG	x					x
Lab. invest.	x					x
Adverse events		x	x	x	x	x

1 = 14-20 days after visit 1  
 2 = 1-7 days after the first exercise test



附件五

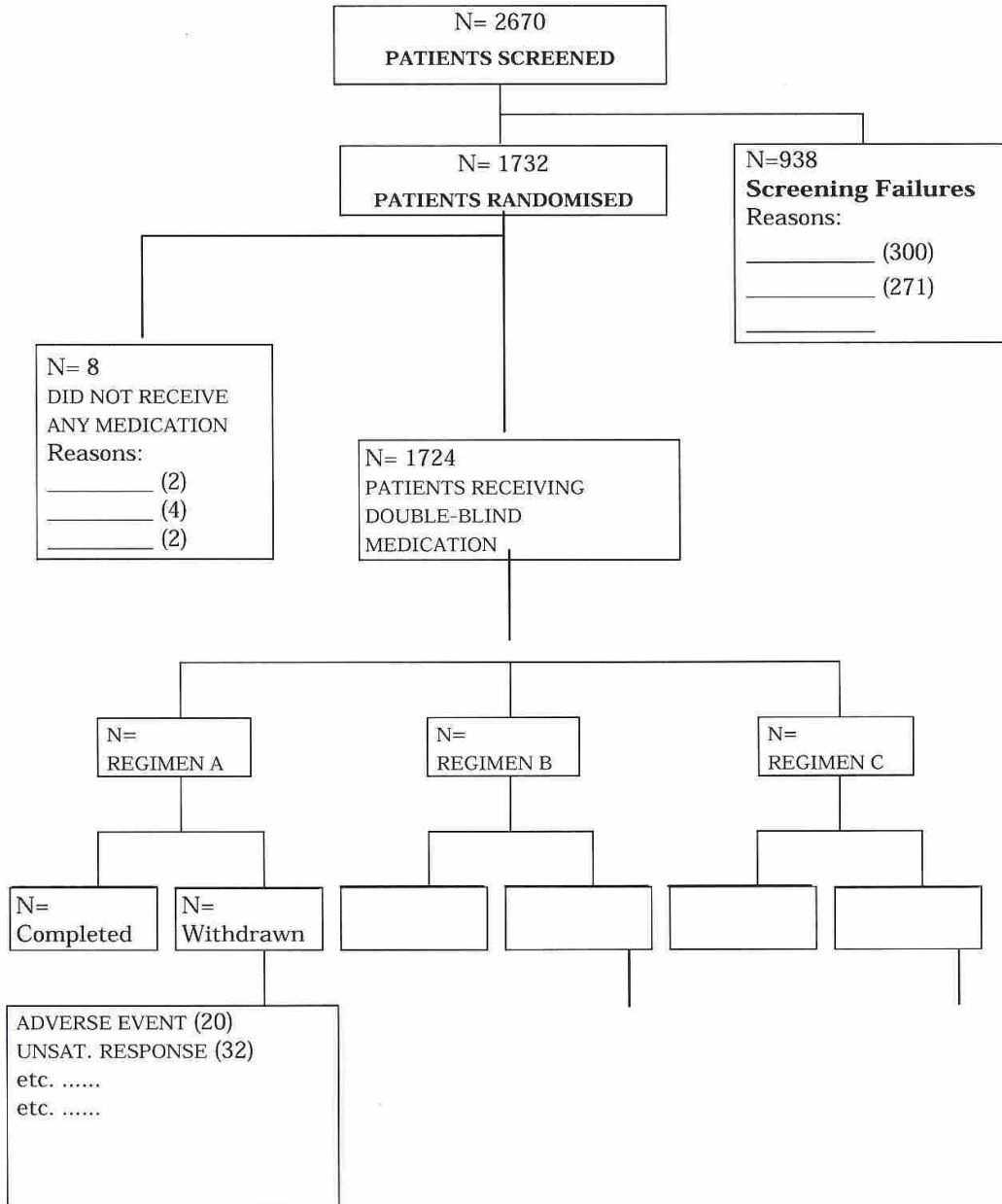
DISPOSITION OF PATIENTS



N= 1,361  
PATIENTS COMPLETING STUDY

附件六

DISPOSITION OF PATIENTS



附件七

**STUDY #  
(Data Set Identification)**

**LISTING OF PATIENTS WHO DISCONTINUED THERAPY**

Center :

Treatment	Patient #	Sex	Age	Last Visit	Duration	Dose	Concomitant Medication	Reason for Discontin.
-----------	-----------	-----	-----	------------	----------	------	------------------------	-----------------------

Test Drug/  
investigational product

Adverse  
event\*

.  
. .  
. .

Therapy  
failure

Treatment	Patient #	Sex	Age	Last Visit	Duration	Dose	Concomitant Medication	Reason for Discontin.
-----------	-----------	-----	-----	------------	----------	------	------------------------	-----------------------

Active Control/  
Compactor

Treatment	Patient #	Sex	Age	Last Visit	Duration	Dose	Concomitant Medication	Reason for Discontin.
-----------	-----------	-----	-----	------------	----------	------	------------------------	-----------------------

Placebo

\* The specific reaction leading to discontinuation

(Repeat for other centers)



附件八

**STUDY #  
(Data Set Identification)**

**Listing of Patients and Observations Excluded From Efficacy Analysis**

Center :

<u>Treatment</u>	<u>Patient #</u>	<u>Sex</u>	<u>Age</u>	<u>Observation Excluded</u>	<u>Reason(s)</u>
------------------	------------------	------------	------------	-----------------------------	------------------

Test Drug/ investigational Product

<u>Treatment</u>	<u>Patient #</u>	<u>Sex</u>	<u>Age</u>	<u>Observation Excluded</u>	<u>Reason(s)</u>
------------------	------------------	------------	------------	-----------------------------	------------------

Active Control/ Comparator

<u>Treatment</u>	<u>Patient #</u>	<u>Sex</u>	<u>Age</u>	<u>Observation Excluded</u>	<u>Reason(s)</u>
------------------	------------------	------------	------------	-----------------------------	------------------

Placebo

(Repeat for other centers)

Reference Tables

Summary

附件九

**STUDY #**  
**(Data Set Identification)**

**Number of Patients Excluded From Efficacy Analysis**

**Test Drug/ investigational product    N =**

<b>Reason</b>	<b>Week 1</b>	<b>Week 2</b>	<b>Week 4</b>	<b>Week 8</b>
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
<b>Total</b>	_____	_____	_____	_____

Similar tables should be prepared for the other treatment groups.

## 附件十

第十一章四之(二) 之指導方針—統計/分析的議題及第十六章附錄一之(九)統計方法的詳細文件內容

### (一) 統計考量

每一主要療效相關變數的統計分析細節應呈現於附錄中。報告細節應至少包括以下資訊：

1. 應正確、完整地呈現分析所用之統計模式，若有需要則使用參考文獻。
2. 以正確的統計學專有名詞陳述其所測試之臨床假說，如：虛無假設及對立假設。
3. 用以估算效應，建立信賴區間等的統計方法。再確認推論之正確性時也應說明數據是否滿足關鍵的假設及其參考文獻。
4. 統計方法所依據之假設。當在需要確認統計推論之效度時，應以統計上合理的範圍內證明試驗數據是否滿足此重要的假設條件。當申請單位將執行許多統計分析時，應註明哪些分析是在獲得數據前規劃的，若不是在之前的規劃，在選擇特定分析作為結論基礎時，是否曾考慮到如何避免因此所產生之偏差。這在次族群分析時特別重要，因為此類分析若未預先規劃，通常不適用於作為確定結論之適當根據。

(1) 若需有數據轉換時，應提供選擇數據轉換的理由及根據轉換數據所得療效之估計值的解釋。

(2) 應討論統計方法選擇之適合性及其結論之正確性。這些將可提供衛生主管機關之統計審查委員決定是否要求重新分析資料。

5. 應提出檢定統計量，其在虛無假設下之抽樣分配、檢定統計值、顯著水準(亦即 p-值)、及整體摘要數據，以便衛生主管機關之統計審查委員快速且容易地核對分析結果。並應說明 p-值是根據單尾或雙尾的檢定。若是採單尾檢定，則應說明進行單尾檢定之理由。

例如，2 個樣本群 t 檢定的文件內容應包括 t 統計值、其相應之自由度、p-值、兩組樣本數、兩組樣本之平均數和變異數、及樣本合併之變異數估計值。在多機構合作而以變異數方法分析之臨床試驗中，其文件內容最少應包括變異數分析表，分列醫療機構、治療組、及其變數(機構及治療組)之交互作用、誤差及總和值。對交叉試驗之設計，其文件內容應包括以下資訊：序列、受試者及序列之交互作用、每一期間起始的基底值、廓清期及廓清期長短、每一期間中途退出之受試者、治療組、期間、治療組與期間之交互作用、誤差及總和值。除總和之外，每一變量來源其表列應包括自由度、誤差平方和、平均數均方值、適當的 F 檢定、p-值、及平均數均方期望值 (expected mean square)。

應在每一觀測時間點依據每一醫療機構與臨床治療之組合 (或其他的設計特性如：順序 (sequence)) 呈現人口學及臨床反應之整體平均或摘要數據。

## (二) 審查機關之統計審查委員對呈送數據資料的形式及明細之要求

臨床試驗的總結報告中應提供統計分析所根據之個別受試者數據，及支持結論與主要發現之表列。試驗委託者也有可能會被要求呈送包括受試者數據列表之電腦資料。

附件十一

CIOMS

( Council for International Organizations of Medical Sciences )

SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT												

I. REACTION INFORMATION

1. PATIENT INITIALS ( first. last )	1a. country	2. DATE OF BIRTH			2a. AGE Years	3. SEX	4-5 REACTION ONSET			8.12 CHECK ALL APPROPRIATE TO ADVERSE REACTION  <input type="checkbox"/> PATIENT DIED <input type="checkbox"/> INVOLVED OR PROLONGED INPATIENT HOSPITALISATION <input type="checkbox"/> INVOLVED PERSISTENCE OR SIGNIFICANT DISABILITY OR INCAPACITY <input type="checkbox"/> LIFE THREATENING
		Day	Month	Year			Day	Month	Year	

II. SUSPECT DRUG(S) INFORMATION

14. SUSPECT DRUG(S) (include generic name)		20. DID REACTION ABATE AFTER STOPPING DRONG? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
15. DAILY DOSE(S)	16. ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	21. DID REATION REAPPEAR AFTER REINTRO- DUCTION? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NA
17. INDICATION(S) FOR USE		
18. THERAPY DATES ( from/to )	19. THERAPY DURATION	

III. CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY

22. CONCOMITANT DRUG(S) AND DATES OF ADMINISTRATION ( exclude those used to treat reaction )
23. OTHER RELEVANT HISTORY ( e.g. diagnostics, allergics, pregnancy with last month of period. etc. )

IV. MANUFACTURER INFORMATION

24a. NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER		
	24b. MFR CONTROL NO.	
24c. DATE RECEIVED BY MANUFACTURER	24d. REPORT SOURCE <input type="checkbox"/> STUDY <input type="checkbox"/> LITERATURE <input type="checkbox"/> HEALTH PROFESSIONAL	
DATE OF THIS REPORT	25a. REPORT TYPE <input type="checkbox"/> INITIAL <input type="checkbox"/> FOLLOWUP	

附件十二

Efficacy and Safety Information on Taiwanese Subjects  
in Multinational Clinical Trials

Title of Study:	
Investigators in Taiwan:	
Study center(s) in Taiwan:	
Studied period (years): (date of first enrollment) (date of last completed)	Phase of development
Studied period in Taiwan (years): (date of first enrollment) (date of last completed)	
Objectives:	
Methodology:	
Number of patients (planned and analyzed) in Taiwan:	
Diagnosis and main criteria for inclusion:	

Test product, dose and mode of administration, batch number:
Duration of treatment:
Reference therapy, dose and mode of administration, batch number:
Criteria for evaluation: Efficacy:  Safety:  Efficacy results in Taiwanese subjects:  Efficacy results in Taiwanese subjects compared to the result of total subjects:  Safety results in Taiwanese subjects:  Safety results in Taiwanese subjects compared to the result of total subjects:
SUMMARY  Date of the report:

## 參考文獻

1. 行政院衛生署(2002). 藥品臨床試驗申請須知
2. 行政院衛生署(2002). 藥品優良臨床試驗規範 (<http://www.doh.gov.tw>)
3. 行政院衛生署(2001). 臨床試驗基準 (<http://www.doh.gov.tw>)
4. 行政院衛生署(2000). 藥品非臨床試驗安全性規範 (<http://www.doh.gov.tw>)
5. 行政院衛生署(2000). 藥品非臨床試驗優良操作規範(<http://www.doh.gov.tw>)
6. 行政院衛生署(1999). 藥品查驗登記審查準則
7. ICH harmonized tripartite guideline – Structure and Content of Clinical Study Reports (Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 30 November 1995 by the ICH Steering Committee  
<http://www.ich.org/pdf/ICH/e3.pdf>)



## 中英名詞對照表

英文	中文
active control	有效藥對照組
adverse events	不良事件
antibody level	抗體濃度
audit certificates	稽核證明書
baseline characteristics	基底值特性
bias	偏差、偏誤
biological sample	生物樣本
blinding	盲性作業
body system	身體系統
carry-over effect	殘餘效應
center	醫療機構
central Lab	中央實驗室
clinical course	臨床過程
compliance	順應性
informed consent	受試者同意書
continuous variables	連續性變數
control group	對照組
covariate	共變性
data monitoring committee	數據監測委員會
demography	人口學
depression scale score	憂鬱量表分數

dropout	中途退出試驗
efficacy	療效
equivalence	相等性
ethics committee	倫理委員會
exploratory analyses	試探分析
false positive rate (type I error)	偽陽率 (第一型誤差)
figure	圖例
global evaluations	整體性評估
historical control	歷史數據對照組
indication	適應症
inferiority	劣等性
intensity	嚴重程度
intention-to-treat analysis	意圖治療分析
interim analyses	期間分析
intermediate summary data	中間期數據
intervention	介入
investigator	試驗主持人
laboratory measurements	實驗室檢驗值
life table	生命表
listing	列表
measurement	測量
missing visits	遺漏的訪視
multicenter study	多機構合作臨床試驗
multiple comparisons	多重比較
multiplicity	多重性

observation	觀察
original terms	原始辭
outcome	結果
outliers	異常值、偏離值
patient	受試者
patient identification number	受試者辨識號碼
permuted-block randomization	區集排列之隨機分配
per-protocol	按計畫書
physical findings	理學檢查
placebo concurrent control	安慰劑同時對照組
possibly	可能
preferred term	編碼用辭
primary endpoint	主要指標
probably	很可能
protocol deviations	偏離計畫書
quality assurance	品質保證
rechallenge	再次用藥
regimen	治療方法
reported term	通報辭
responders	有療效反應者
run-in period	洗滌期
shift table	變遷表
stratification	分層隨機分配
study population	試驗族群
subgroup	次族群

summary statistics	摘要統計值
summary tables and figures	摘要圖表
surrogate endpoint	替代指標
table	表格
Therapy	治療
test drug(s) / investigational product(s)	研究用藥品
TIA (transient ischemic attack)	暫時性腦缺血
transition table	轉變表
treatment	臨床處置
visit	訪視
vital signs	生命徵象
washout period	廓清期