

藥品臨床試驗一般基準

1. 目的

為提昇國內臨床試驗水準，使執行臨床試驗有遵循原則，本署乃參考 I C H（International Conference on Harmonization）藥品研發策略中有關人體用藥的臨床試驗及藥品臨床研發程序之通則，特制訂本基準。

本基準之目的，在於藉推廣對一般性原則與方法的了解及相關名詞的定義，以便於評估及接受臨床試驗資料。

為求簡化，文中「藥品」係指「試驗用藥品」(investigational product)或「醫藥產品」(medicinal product)或「藥劑」(pharmaceutical)，亦包括疫苗(vaccines)、生物製劑產品(biological product)。

2. 通則

2.1 受試驗者之保護措施

對受試驗者保護之原則及執行細則，均應符合本署制訂之「藥品優良臨床試驗規範」(Good Clinical Practice)。此原則源於赫爾辛基宣言(Declaration of Helsinki)，且應用於所有人體用藥之試驗。

在進行任何臨床試驗之前，必須有足夠之非臨床試驗(non-clinical)或早期人體試驗之結果，顯示該藥品在進行臨床試驗前，具可接受之安全性。本署制訂之「藥品非臨床試驗安全性規範」中，說明有關試驗所需的動物藥理試驗及毒性試驗之目的及時間。

在藥品研發過程中，其動物毒性及臨床資料，需由專家(qualified experts)評估對受試驗者安全性的影響。此評估結果，應反映於未來之研究計畫，若有必要時，現階段進行之試驗，亦應及時予以適度修正，以維護受試驗者之安全。受試驗者之保護責任由試驗主持人、試驗委託者及人體試驗委員會(Institutional Review Board / Ethics Committee, IRB / EC)共同分擔。本署制訂之「藥品優良臨床試驗規範」中，說明有關責任歸屬問題。

2.2 設計及分析之科學方法

臨床試驗之設計、執行及分析均需遵循科學原則，以達研究目的，且需適當地報告。一個合理化的藥品研發，其精髓在於：提出重要的問題，並由適當的試驗加以解答。所有試驗的主要目的，均須清楚詳盡地陳述。

臨床試驗之分類，可按臨床研發階段，或根據如表一所列之研究目的而定（該表僅供參考）。藥品試驗須連續地進行，其立意為：先前試驗的結果，應影響後續試驗的計畫。試驗獲得的資料，亦常導致修正原先的藥品研發策略，例如：一項治療確認試驗（therapeutic confirmatory study）的結果，可能顯示須進行人體藥理學試驗。

表一：依目的分類之臨床試驗

試驗類型	研究目的	研究實例
人體藥理 (Human Pharmacology)	<ul style="list-style-type: none"> • 評估耐受性 • 定義及描述藥動學及藥效學 • 探討藥品代謝及藥品交互作用 • 估算活性 	<ul style="list-style-type: none"> • 劑量耐受性試驗 • 單劑量及多劑量之藥動及藥效學試驗 • 藥品交互作用試驗
治療探索 (Therapeutic Exploratory)	<ul style="list-style-type: none"> • 探討目標適應症 • 估算後續試驗劑量 • 確認試驗之設計、指標 (endpoints) 及方法之根據 	<ul style="list-style-type: none"> • 用替代指標、藥理指標或其他臨床目標於明確界定族群進行短期性的初期試驗 • 劑量－療效反應的探索試驗
治療確認 (Therapeutic Confirmatory)	<ul style="list-style-type: none"> • 顯示/確認療效 • 建立安全性資料 • 提供適當依據以評估效益/風險之關係，以支持是否核准藥品 • 建立劑量－療效反應之關係 	<ul style="list-style-type: none"> • 適當且有合適對照組之試驗以建立療效 • 隨機，平行之劑量反應試驗 • 評估死亡率/罹病率結果之試驗 • 臨床安全性試驗 • 大規模的簡單試驗 • 比較性試驗
治療使用 (Therapeutic Use)	<ul style="list-style-type: none"> • 深入瞭解在一般或特定族群或環境中之效益/風險的關係 • 確認較少發生之藥品不良反應 • 進一步修正劑量 	<ul style="list-style-type: none"> • 比較性療效試驗 • 評估死亡率/罹病率結果之試驗 • 其他指標之試驗研究 • 大規模的簡單試驗 • 藥品經濟學試驗

3. 研發方法

本部份包括與藥品研發計畫及其個別研究試驗相關之議題及其考量。

3.1 研發計畫之考量

3.1.1 非臨床研究

針對臨床試驗，決定非臨床試驗的性質及其執行時間的主要考量因素如下：

- a) 個別受試驗者的建議給藥期間以及給藥總劑量
- b) 試驗用藥品特性（如：長半衰期、生物製劑產品）
- c) 臨床處置所針對之疾病或狀況
- d) 特定族群之使用（如：有生育能力之婦女）
- e) 給藥途徑

支持臨床試驗所需之非臨床資訊，均記載於本署制訂之「藥品非臨床試驗安全性規範」中。

3.1.1.1 安全性試驗

首次於人體進行之試驗，應先仔細檢閱其先前的非臨床資訊，如：藥動學、藥理學、及毒物學，再決定投予劑量。早期非臨床試驗研究應提供足夠資訊，以決定人體的起始劑量及安全的服藥期間，並提供藥品之生理及毒理作用的資訊。

3.1.1.2 藥理學及藥動學的試驗

臨床試驗之探索（exploration）及研發的基礎與方向，是建立於非臨床研究之藥動學及藥理學的資料，包括如：

- a) 主要效用的藥理學基礎（作用機制）
- b) 劑量－反應或濃度－反應之關係，以及作用時間
- c) 臨床可能給藥途徑之試驗
- d) 全身性之一般藥理學，包括主要器官系統上之藥理作用及生理反應

e) 吸收、分佈、代謝及排泄之試驗

3.1.2 試驗藥品之品質

應詳述用於人體試驗之製劑配方 (formulation) 的特性，包括任何可得之生體可用率資訊。該製劑配方應適合用於該藥品研發的階段。理想中，製劑配方應適用於一系列檢測劑量範圍之試驗。在藥品研發過程中，應測試藥品的不同製劑配方，並由生體相等性或其他方法，建立不同製劑配方的相關性，對解釋整個研發計畫中所得之臨床試驗結果是相當重要的。

3.1.3 臨床研發的階段

臨床藥品研發通常按時間先後被描述為四個階段 (第一階段至第四階段)。然而很重要的一是須認知，依研發階段作為臨床試驗的分類基準是不恰當的，因為同一類型的試驗有可能發生於不同階段 (見圖一)。一般認為，依 2.2 節中所述之研究目的分類為較佳的方法。同時亦須瞭解，階段的概念是一種描述方法，而非規定。此外，此概念並不表示須依固定的研究順序；因為對某些研發中的藥品而言，此階段順序非但不必要而且不恰當。舉例來說，雖然人體藥理試驗通常都在第一階段進行，但也有許多人體藥理試驗也在其他三個階段中進行，但卻被標示為第一階段試驗。圖一顯示出此二種分類方法的相似但具不同之相關程度。由圖上標示點的分佈，可看出試驗類型與研發階段並非同義。

圖一：藥品研發階段與試驗類型之相關性

註：此矩陣圖形按新藥產品研發每一階段之目的，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的試驗類型，空白圓圈 (○) 則表示各階段可能但較少進行的試驗類型，而每個圓圈都代表一單獨之試驗。為了說明單獨試驗之研發，每一個圓圈都可以虛線聯結至附圖上之圓柱，此圓柱說明每一獨立試驗之組成及研發順序。

理想中的藥品研發，為一邏輯性的逐步研發程序，即早期較小型試驗之結果支持及規劃後續較大規模、確定性的試驗。對提昇新藥研發效率而言，在早期即確認試驗用藥品的特性，並據此規劃研發計畫，是相當重要的。

初期試驗不僅提供短期安全性及耐受性之早期評估資訊，而且提供藥動學及藥效學資料，以決定初期治療探索試驗之適當劑量範圍以及給藥時間。後續之確認試驗，通常為規模較大、試驗期間較長且包括更多不同的受試驗者族群。劑量－反應資料須由不同研發階段獲得，從早期的耐受性試驗，到短期藥效學試驗，到大型的療效試驗。研發過程中，新獲得的資料，可能會顯示須進行某些通常在較早階段進行的試驗，例如：後期試驗所得之血中藥品濃度資料，可能顯示需要進行藥品間交互作用試驗；又如藥品不良反應，可能建議需要更進一步劑量資料，或進行另外的

非臨床試驗。除此之外，為申請藥品新的銷售許可，如針對新適應症，可考慮進行第一或第二階段的藥動學或治療探索試驗。

3.1.3.1 第一階段（最典型的試驗為人體藥理學）

第一階段始於新試驗藥品首次用於人體。雖然一般認為人體藥理試驗屬於第一階段，但亦可能於其他研發階段執行。此階段之研究通常並無治療性之目的，而可能進行於自願之健康受試驗者或某些特定受試驗者族群，如輕微高血壓患者。具顯著潛在毒性之藥品，如細胞毒性藥品，通常以病患進行研究。此階段之研究可為開放性、並以基線對照或隨機盲性，以提高效度。

在第一階段進行之研究通常包括以下一個或數個層面：

a) 初期安全性及耐受性之估算

在初期及後續給予新藥於人體，通常是欲決定後續臨床試驗所需耐受性的劑量範圍，並同時確定可預期的不良反應性質。此試驗常包括單劑量及多劑量給予。

b) 藥動學（Pharmacokinetics）之評估

在整個研發計畫過程中將持續了解藥品之吸收、分佈、代謝、排泄的性質。第一階段試驗的重要目標即在瞭解藥動學的基本特性。藥動學可由不同試驗或經療效、安全性及耐受性試驗所得資料進行評估。藥動學對評估藥品清除、及預估藥品本身或其代謝物之累積、以及潛在藥品交互作用非常重要。有些藥動學研究會在較晚的階段進行，以解決較特定的問題。例如，許多口服藥品，特別是控制釋出的藥品，研究食物對生體可用率之作用是相當重要的。此外，應考量獲得次族群（subpopulations）的藥動學資料，如老人、兒童、婦女、清除力衰弱之病患（腎或肝衰竭）及人種的次族群（ethnic subgroups）。藥品間的交互作用對許多藥品而言很重要，通常這些試驗在第一階段以後才進行，但動物或生物體外試驗的代謝，或潛在交互作用結果，亦可引導該項試驗較早進行。

c) 藥效學（Pharmacodynamics）之評估

視藥品及試驗指標之不同，藥效學試驗及血中藥品濃度與反應的相關試驗，可進行於自願之健康受試驗者或病患。當試驗於病患時，若有適當量測方法，藥效學資料可提供對活性及可能療效之早期預估，並可指引後續試驗的劑量及給藥用法。

d) 藥品活性之早期測量

藥品活性或潛在治療效益的初期試驗，可於進行第一階段試驗時作為次要試驗目標。通常這類試驗都會在較晚的階段中進行，但若在此早期階段，藥品活性於短期用藥之病患中已可測量出時，則在第一階段進行亦屬適當。

3.1.3.2 第二階段（最典型的試驗為治療探索）

一般認為第二階段起始於以病人進行療效探索為主要目標的試驗。初期療效探索試驗可使用各種試驗設計，包括使用同步對照組（concurrent controls）及基線狀況（baseline status）之比較，後續試驗則通常為隨機、同步對照組的試驗，以對某一適應症的療效和安全性進行評估。第二階段的試驗通常執行於一群由嚴格條件篩選出同質性高的病患族群，並進行嚴密監測作業。

此階段之另一重要目的為決定第三階段試驗所使用之劑量及治療方法。此階段中，早期的試驗通常採用逐步劑量增加的設計，以進行劑量－反應初步之估算，後期試驗則可經平行劑量－反應設計（亦可延至第三階段執行），以確認該適應症之劑量－反應關係。劑量－反應確認試驗可在第二或第三階段進行。第二階段所用的劑量，通常（但非絕對）低於第一階段所用的最高劑量。

第二階段臨床試驗的目的還包括：評估其他可能試驗指標、治療方法（包括併用藥品）、目標族群（如輕微或嚴重疾病）等，以供第二階段後續試驗或第三階段試驗之需。為達成上述目的，可藉由探索分析、研究數據的子集合或在試驗中的多重指標來達成上述目的。

3.1.3.3 第三階段（最典型的研究種類為治療確認）

一般認為第三階段起始於主要目的為顯示或確認治療效益之試驗。第三階段試驗主要目的，為確認於第二階段中所得藥品用於目標適應症及受試驗者是安全及有效的初步證據。這些試驗的目的在提供核准藥品上市之適當依據。第三階段試驗可更進一步地探索劑量－反應關係，或探討將此藥品使用於更多族群、或用於疾病之不同階段、或與不同藥品合併使用。對需長期給藥的藥品而言，雖然第二階段可進行長期給藥之臨床試驗，但此類臨床試驗通常於第三階段進行，第三階段所執行之試驗提供完整資訊，以支持藥品的適當使用說明。

3.1.3.4 第四階段（各類型的試驗－治療用途）

第四階段試驗起始於藥品核准上市之後。治療用途之試驗之目的超出於先前藥品的安全性、療效、及劑量定義。第四階段的試驗均在藥品核准上市後進行，且與已核准之適應症相關（不同於例行之上市後監測）。此類試驗雖非申請核准之必須，但對藥品最佳用法是相當重要的。此類研究包括各類型，但均須具有正確科學目的。常進行的試驗包括：與其他藥品交互作用、劑量－反應或安全性試驗，以及用來佐證在核准適應症使用之試驗，如死亡率/罹病率試驗、流行病學試驗。

3.1.3.5 與原核准用途無關之應用研發

藥品首次核准後，藥品研發會繼續進行試驗於新適應症或修正適應症、新的劑量方式、新的給藥途徑或應用於其他受試驗者族群。若進行的試驗，是新劑量、新製劑配方、新複方或新組合，則可能須另進行人體藥理學試驗，而須擬新的研發計畫。某些試驗，可因原有研發計畫所獲得之資料或治療之使用而得以免除。

3.1.4 特別考量

研發計畫應考慮某些特別情況或族群。

3.1.4.1 藥品代謝物的試驗

應確認主要活性代謝物，同時值得進行更詳細的藥動學試驗。進行此代謝物評估試驗之時間，決定於各個藥品的特性。

3.1.4.2 藥品交互作用

若以代謝物剖析、非臨床試驗結果或類似藥品之資訊顯示有藥品交互作用的可能性，則建議於臨床研發過程中進行藥品交互作用試驗。經常一起服用的藥品，其藥品交互作用之試驗通常必須在非臨床階段進行，若可行，亦可於臨床階段進行；特別是對於某些已知會改變其他藥品吸收或代謝，或本身之代謝及排泄會受其他藥品影響者。

3.1.4.3 特別的族群

因其具有獨特的風險/效益或因預期此族群與一般成人相比較，應修正其劑量或用藥時間，故在藥品研發過程中，必須考慮某些族群可能需要進行一些特別的試驗。對於腎或肝功能不良的病患，進行藥動學試驗以評估藥品代謝或排泄之潛在變化影響，也是很重。此外，應特別注意關於弱勢族群（vulnerable populations）之受試同意書及程序等相關的倫理考量。

a. 孕婦之試驗

一般而言，除非藥品欲用於孕婦，否則應將孕婦排除於試驗之外。萬一受試驗者於給藥期間懷孕，若能安全地終止治療，則通常應終止治療，且對懷孕、胚胎、及孩童之後續評估是非常重要的。同樣的，若此藥品欲用於孕婦，而將孕婦包括於試驗中，則對懷孕、胚胎、及孩童之後續評估亦非常重要。

b. 哺育中婦女之試驗

儘可能進行藥品排泄或母乳中代謝物之檢測；當哺育中婦女參與試驗計畫時，應監測藥品對嬰幼兒之作用。

c. 兒童之試驗

研究進行之規模須決定於對該藥品之現有瞭解，及由成人或不同年齡層兒童之既有資料外插之可能性。某些藥品在其研發階段之早期可用於兒童；若藥品將會用於兒童，應選擇合適之年齡層族群加以評估。當臨床研發計畫包括兒童時，一般應從較大兒童開始進行，再延伸施行於較小兒童或嬰兒。

3.2 個別臨床試驗之考量

臨床試驗之目的、設計、執行、分析及報告時，應遵循以下之重要原則。在試驗開始前，每一部份均須詳載於試驗計畫書。

3.2.1 目的

須清楚陳述試驗之目的，目的可包括同時或分別探索或確認安全性、療效、藥動學評估，以及藥理學、生理學、生物化學之效果。

3.2.2 設計

試驗設計之選擇，應以能提供所需資訊為原則。一些常見的研究設計包括平行、交叉、複因子、劑量逐步提昇、及固定劑量反應。應適當選取對照組及適當受試驗者的人數以達成試驗目的；亦應詳細陳述主要及次要指標及其分析計畫。應詳加陳述臨床徵象或症狀改變之不良反應與實驗室檢驗的監測方法。試驗計畫書應列出對提早停止臨床處置的受試驗者之特殊處理程序和追蹤方法。

3.2.2.1 受試驗者之選擇

選擇受試驗者族群時，應考慮研發階段及其試驗的適應症（如正常健康之受試驗者、癌症患者、或早期研發階段之特別族群），先前的非臨床或臨床認知亦須列入考量。早期試驗可透過嚴格之篩選條件，以降低病患群或健康受試驗者之變異性。然而，隨藥品研發之進行，受試驗者族群應逐步擴大範圍，以反映適應症的目標族群。

視研發階段及安全性考量，有可能須在嚴密監測的環境之下進行試驗（如住院病患）。按一般性原則，受試驗者不得同時參加一個以上之試驗，但若有適當理由，可有例外。受試驗者在無適當時間終止臨床處置，以保護受試驗者安全及排除藥品之殘餘效應時，不應重複收納於臨床試驗。原則上，具生育能力之婦女在參加臨床試驗時應使用高效果之避孕措施；男性受試驗者，應考量試驗用藥品對其性伴侶或子嗣之危害。當有跡象顯示（如試驗中包含可能導致遺傳基因突變或對生殖系統具毒性之藥品時），應於試驗中提供適當之避孕措施。

3.2.2.2 對照組之選擇

試驗需有合適之對照組；對照組可為安慰劑、無治療、活性對照組或試驗用藥品之不同劑量組。對照組之選擇亦受試驗者數目的影響。某些試驗使用回溯性（外部）對照組是可行的，但必須將錯誤推論的可能性減至最低。

3.2.2.3 受試驗者數目

試驗規模大小受研究疾病、試驗目的、指標之影響。樣本數之統計評估應基於預期治療效果、數據之變異、誤差機率與族群子集、或次級指標期望所獲得之資訊。在某些情況下，為確立藥品安全性，可能需要較大之資料庫。

3.2.2.4 反應變數

反應變數應具前瞻性地於試驗前定義，並描述其觀察方法和量化方法；客觀之觀察方法應於適時適地儘可能使用。試驗指標是用於評估與藥動學參數、藥效學、療效及安全性等相關之藥效的反應變數。主要指標應能反映相關的臨床效果，且常是根據試驗的主要目的而選定。次級指標係評估藥品其他的效果，可與主要指標相關或不相關。試驗指標及其分析計畫，應事先於試驗計畫書中確實說明。

替代指標（surrogate endpoint）與臨床上重要結果相關，但並非直接測量臨床效益。適當時，替代指標可作為主要指標（當此替代指標瞭解程度足以預測臨床結果）。所有客觀及主觀指

標的測量方法均應經確認，並要求準確度、精確度、可重複性、可信度及靈敏度（敏感性隨時間而改變）。

3.2.2.5 降低或評估偏差的方法

試驗計畫書說明受試驗者之臨床處置指派及盲性作業的方法。

a. 隨機指派

當進行對照性試驗時，隨機指派為臨床處置指派的較佳方法，以確保受試組的比較性，並可降低選擇性偏差發生之可能性。

b. 盲性作業

盲性作業為一降低試驗結果偏差的重要方法。單盲試驗係指以安慰劑或其他掩飾方式，使受試驗者不知道所接受的治療方法為何。雙盲試驗則是連參與治療、臨床評估及分析資料的試驗主持人或試驗委託者亦不知道受試驗者所被指派的臨床處置。

c. 順從性

試驗計畫書應說明受試驗者使用試驗藥品的方法與評估確實用藥的紀錄。

3.2.3 執行

試驗應依此基準執行，並應遵循本署制訂之「藥品優良臨床試驗規範」。

3.2.4 分析

試驗計畫書中應明列適用於此試驗目的及試驗設計之分析計畫，分析計畫應考慮受試驗者指派方法、反應變數的測量方法、所將進行檢定的假設、及處理常見問題（如提早中止試驗或違反試驗計畫書）的分析方法。試驗計畫書應描述所採用的統計方法，包括試驗中任何期中分析的時間點。

臨床試驗結果之分析應遵循事前策劃之試驗計畫書，並應於試驗報告中說明任何及所有未遵循計畫書之處。試驗一般都預期可順利完成，然而在某些試驗，提早結束之可能性亦被許可。若有上述情形，須在試驗計畫書中詳細說明應有的統計考量，如：統計整體的顯著水準與調整處理效應之估值的可能性。所有臨床試驗均需搜集安全性資料，此資料並與依嚴重程度分類之不良反應及可能之因果關係，適當表列。

3.2.5 報告

臨床試驗報告之格式及內容，請參閱 ICH 之「Guideline for the format and content of the clinical and statistical sections of new drug applications」及本署即將公佈之「臨床試驗報告之格式及內容基準」。

參考文獻

1. 行政院衛生署（1996）.藥品優良臨床試驗規範（台北）

2. 行政院衛生署（1997）.藥品臨床試驗申請須知（台北）
3. 行政院衛生署（1998）.藥品非臨床試驗安全性規範（台北）
4. ICH Harmonized Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials.
Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 17 July 1997 by the ICH Steering Committee.