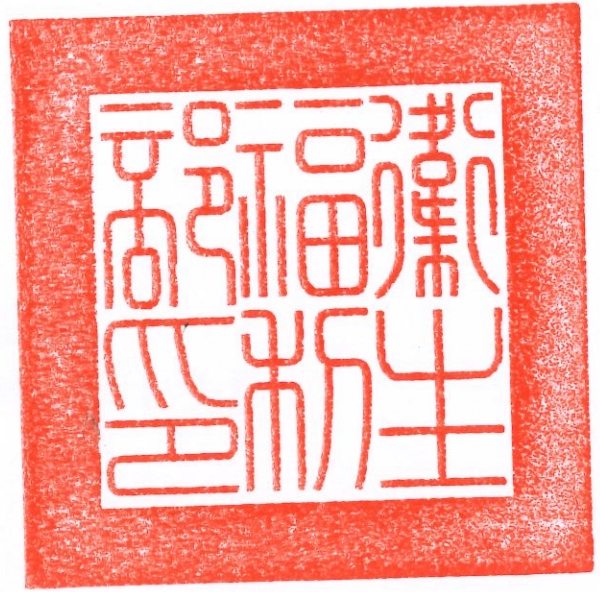


## 衛生福利部 公告

發文日期：中華民國112年12月13日  
發文字號：衛授食字第1121413132號  
附件：銜接性試驗基準-接受國外臨床數據之族群  
因素考量及銜接性試驗基準-接受國外臨床  
數據之族群因素考量問答集



主旨：公告修正「銜接性試驗基準-接受國外臨床數據之族群因素考量」及公告「銜接性試驗基準-接受國外臨床數據之族群因素考量問答集」。

依據：藥品查驗登記審查準則第二十二條之一。

公告事項：

- 一、本部前於98年7月9日衛署藥字第0980325061號公告旨揭基準。配合本部於110年修正「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」條文及111年公告修正「已於十大醫藥先進國核准滿五年但屬國內新成分新藥(不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」，且基於科學性考量、管理趨勢演進，爰參照ICH E5(R1)及前述查驗登記審查相關公告修正旨揭基準及新增問答集如附件。
- 二、嗣後凡銜接性試驗，均請參照本基準。
- 三、本案另載於本部食品藥物管理署網站(網址：<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資訊」網頁。

部長 薛瑞元

銜接性試驗基準  
接受國外臨床數據之族群因素考量

ETHNIC FACTORS IN THE  
ACCEPTABILITY OF FOREIGN  
CLINICAL DATA

衛生福利部  
中華民國 112 年 12 月

## 序 言

「銜接性試驗」為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臨床試驗。銜接性試驗制度推行多年，使我國新藥臨床試驗之發展由過去行政的要求趨向於技術性的法規科學審查，為民眾健康把關，又不延緩安全、有效藥品上市時機。

我國前於民國98年參考國際醫藥法規協和會（The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）E5準則，彙整歷年藥品銜接性試驗評估相關案件審查原則，增訂「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」銜接性試驗評估相關規定，並同時配合修訂本基準，期以達到減少研發資源浪費，加速新藥上市，嘉惠病人之目的。

今鑒於我國已於107年6月正式成為ICH藥政法規單位會員，為與國際藥品管理趨勢同步，持續優化銜接性試驗評估在藥品查驗登記之要求，於民國110年及111年分別修正「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」及「已於十大醫藥先進國核准滿五年但屬國內新成分新藥(不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。準則修正後，除已於我國進行對國人用藥安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且提供東亞人種之藥物動力學資料之新成分新藥及屬新成分之生物藥品，或經公告認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品、細胞治療及基因製劑得免申請外，其他不適用上述條件新成分新藥或屬新成分之生物藥品，皆應申請銜接性試驗評估。

基於科學性考量、管理趨勢演進，以及多年審查經驗累積，爰參照ICH E5(R1)及前述查驗登記審查相關公告修正本基準，以提供申請銜接性試驗評估之送審資料依據，以期提升送件品質與審查效率。

# 目 錄

1. 前言 .....	1
1.1 目的 .....	1
1.2 背景 .....	1
1.3 範圍 .....	1
2. 評估包含國外臨床數據之臨床資料是否符合新區域法規要求 .....	2
2.1 為符合新區域法規要求所執行的額外臨床試驗 .....	2
3. 評估國外臨床數據以外推至新區域 .....	3
3.1 藥品的族群因素敏感性特性 .....	3
3.2 銜接性數據資料 ( Bridging Data Package ) .....	3
3.2.1 銜接性數據資料及銜接性試驗的定義 .....	3
3.2.2 銜接性試驗的性質及範圍 .....	3
3.2.3 療效銜接性試驗 .....	4
3.2.4 安全性銜接性試驗 .....	5
4. 全球性藥品研發策略 .....	6
5. 總結 .....	6
詞彙集 .....	7
附錄A – 內因性及外因性族群因素的分類 .....	10
附錄B – 評估臨床數據資料的可接受性 .....	11
附錄C – 藥動學、藥效學及劑量-反應之考量 .....	12
附錄D – 藥品對族群因素的敏感性 .....	13
附錄E – 銜接性試驗評估之查檢表 .....	14

## 1. 前言

本基準目的是提供評估「族群因素」(ethnic factors)對藥品作用影響的原則建議，例如在特定劑量(dosage)及用法(dose regimen)下，族群因素對藥品療效與安全性之影響，進而促進藥品核准上市。本基準以適當地評估族群因素的影響，同時盡可能減少重複的臨床試驗，並迅速為病人提供藥品使其獲益。本文件所稱「族群因素」為：與群體之遺傳、生理，即內因性(intrinsic)，及文化、環境，即外因性(extrinsic)特性相關之因素(見附錄A)。

### 1.1 目的

- 描述國外臨床數據的特性，以便將其外推(extrapolation)至不同群體，並支持以該數據作為藥品在新區域辦理查驗登記之依據。
- 描述法規策略，盡可能減少重複的臨床試驗，並促進新區域接受國外臨床數據。
- 描述銜接性試驗(bridging study)的使用，必要時允許將國外臨床數據外推至新區域。
- 描述能夠評估族群因素對藥品安全性、療效、用法及用量之影響的研發策略。

### 1.2 背景

採用符合當地法規標準及臨床試驗執行方式的國外臨床數據來辦理藥品查驗登記，是所有區域認可之共同希求。然而，族群因素之差異可能影響藥品在新區域的安全性、療效、用法及用量，使得新區域採用國外臨床數據的意願受到限制。這也是過去在新區域申請查驗登記時，主管機關經常要求在新區域重複執行所有或大部分國外臨床試驗的原因之一。雖然不同群體的族群因素差異可能會導致藥品安全性、療效、用法及用量的不同，但多數藥品在不同區域間具有相似的特性及作用。要求所有藥品進行廣泛且重覆的臨床評估，可能延遲新療法的上市，並造成不必要的研發資源浪費。

### 1.3 範圍

本基準的應用，是在無須於新區域重覆進行藥品的全部臨床研發計畫之前提供策略建議，以接受全部或部分的國外臨床數據來支持藥品在新區域的核准上市。特別要申明的是，本基準並非為了讓藥品在新區域核准上市而修改對臨床數據的要求，而是在針對國外臨床數據是否足以符合新區域對數據的要求提出建議。所有臨床數據資料，包括國外數據，應符合新區域對試驗設計及執行的標準，且可得數據應符合新區域的法規要求。新區域可要求在該區域進行額外的試驗，以使臨床數據資料更為完整。

即便臨床數據資料符合新區域的法規要求，能否接受國外臨床數據，還取決於該數據能否外推至新區域的群體。若主管機關或申請商認為族群因素差異可能影響藥品在新區域群體的療效或安全性，申請商可能需要在該區域獲得一定的臨床數據，以便外推或銜接

兩個區域間的臨床數據。

若申請商需要獲得額外的臨床數據以符合新區域的法規要求，可以將這些臨床試驗同時設計作為銜接性試驗。

因此，申請商及新區域的主管機關在辦理查驗登記時，應評估以下二點：

- 就新區域的法規要求而言，申請資料的完整性。
- 能否將國外臨床試驗數據（大部分或全部）外推至新區域（見附錄B）。

## 2. 評估包含國外臨床數據之臨床資料是否符合新區域法規要求

新區域的主管機關將評估臨床數據資料（包含國外數據）是否符合所有關於數據性質與品質的法規標準，而不考慮數據產生的區域，例如：完全來自於國外，或部分來自於國外、部分來自於申請查驗登記的新區域。符合區域所有法規要求之臨床數據資料，稱為「完整臨床數據資料」（Complete Clinical Data Package）。至於能否接受「完整臨床數據資料」中的國外數據，則視其能否外推至新區域的群體。

在考慮外推之前，檢送至新區域的「完整臨床數據資料」應包括：

- 國外群體的適當藥動學（pharmacokinetics）、藥效學（pharmacodynamics）、劑量-反應（dose-response）、療效（efficacy）及安全性（safety）特性資料。
- 建立劑量-反應、療效及安全性之臨床試驗，該試驗應符合以下條件：
  - 根據新區域法規標準設計和執行，例如：對照藥品的選擇，並遵照藥品優良臨床試驗作業準則（Good Clinical Practice, GCP）執行。
  - 設計適當且良好的對照試驗（adequate and well-controlled）。
  - 採用合適的指標來評估治療效果。
  - 採用可被新區域接受的醫學及診斷定義來評估臨床疾病。
- 新區域相關群體的藥動學特性資料，以及可行的情況下，提供藥效學特性與以藥效學指標評估的劑量-反應資料。上述資料可藉由在足以代表新區域之國外群體，或在新區域執行臨床試驗取得。

針對臨床試驗的設計、執行、分析和報告等各方面，ICH提供一系列指引，有助於實現「完整臨床數據資料」的概念。這些指引包括GCP（E6）、劑量反應評估（E4）、充分的安全性數據（E1和E2）、執行老年人臨床試驗（E7）、試驗結果的報告（E3）、臨床試驗的一般性考量（E8）、統計學考量（E9）及臨床試驗對照組選擇的指引（E10）。

### 2.1 為符合新區域法規要求所執行的額外臨床試驗

當國外臨床數據未能符合區域的法規要求時，主管機關可要求執行額外的臨床試驗，例如：

- 於不同次群體（subset）執行的臨床試驗，例如：腎功能不全或肝功能不全的病

人。

- 使用不同的對照藥品（依照新區域核准的劑量與用法）執行的臨床試驗。
- 藥品交互作用試驗。

### 3. 評估國外臨床數據以外推至新區域

#### 3.1 藥品的族群因素敏感性特性

在評估藥品對族群因素的敏感性時，必須了解藥品的藥動學與藥效學特性，並且應用這些特性解釋臨床療效和安全性。附錄C中描述了一種合理的評估方法。某些藥品特性，例如：化學分類、代謝途徑及藥理分類，決定該藥品受到族群因素（見附錄D）影響的程度。若一藥品不具族群因素敏感性（ethnically insensitive），即不太可能在不同群體間表現出差異，通常會使得其數據比較容易由一個區域外推至另一個區域，且需要的銜接性數據亦較少。

藉由比較不同區域間的藥品作用，有助於了解和記錄該藥品是否具有族群因素敏感性。然而，目前已知某些特性，例如：代謝酵素具有基因多形性，以及驟升的劑量-反應曲線，較可能造成族群差異。相反地，藥品若不經代謝或非經主動排除、治療劑量範圍（therapeutic dose range）較寬，或具平緩的劑量-反應曲線，則較不可能造成族群差異。

其他同類藥品在新區域的臨床使用經驗，亦有助於評估該藥品對族群因素的敏感性。如果在新區域曾經研究過相同藥理分類的其他藥品，且其核准的劑量和用法與原區域相似，可能比較容易推論該藥品在國外和新區域也有相似的藥效學特性和臨床表現。

#### 3.2 銜接性數據資料（Bridging Data Package）

##### 3.2.1 銜接性數據資料及銜接性試驗的定義

銜接性數據資料包括：1) 從完整臨床數據資料中，所擷取之與新區域群體相關之資料，包括：藥動學數據、任何初步藥效學和劑量-反應數據；2) 必要時，能將國外療效及/或安全性數據外推至新區域之銜接性試驗資料。

銜接性試驗的定義為：在新區域執行的試驗，可提供新區域之藥效學或療效、安全性、劑量、用法等臨床數據，使國外臨床試驗數據得以外推至新區域群體。療效銜接性試驗可提供新區域群體的額外藥動學資訊。若不須執行提供療效臨床數據的銜接性試驗時，則於新區域執行之藥動學試驗可被視為銜接性試驗。

##### 3.2.2 銜接性試驗的性質及範圍

本基準建議，當檢送至新區域之臨床數據資料符合當地法規要求時，當地主管機關應僅在評估國外臨床數據能否外推至新區域時，額外要求必要的數據。藥品對族群因素的敏感性，將有助於決定上述數據所需的數量。多數情況下，若單一試驗足以成功地在新區

域提供上述數據，並確認原區域的數據得以外推，則不須重複執行臨床試驗。值得注意的是，即使單一試驗足以銜接療效數據，申請商仍可能為了取得必要的數據，而執行更多試驗。例如：使用一個固定劑量且採用臨床評估指標的劑量-反應試驗作為銜接性試驗時，若該試驗為較大規模之臨床試驗，可能要先執行一個短期的藥理指標試驗，以選擇適當劑量。

無論銜接性試驗是被主管機關所要求或申請商自行決定要執行，鼓勵雙方應盡可能進行討論，並決定需要執行何種類型的銜接性試驗。藥品的相對族群敏感性，有助於決定是否需要進行銜接性試驗以及銜接性試驗的性質。對於以國外臨床數據作為查驗登記之依據經驗較少的區域，即使送審的藥品不具族群敏感性，主管機關仍可能要求進行銜接性試驗。隨著接受跨區域資料的經驗增加，將有助於了解在何種情況下需要進行銜接性試驗。希望隨著經驗的累積，能減少對銜接性數據之需要。

以下為有關銜接性試驗數據外推的一般性原則：

- 若銜接性試驗顯示，新區域的劑量-反應、安全性和療效與國外相似，該試驗即可用來銜接國外數據。
- 若一項適當執行的銜接性試驗顯示，在新區域使用不同劑量，產生的安全性和療效與原區域差異不大，則通常在適當的劑量調整後，可將國外數據外推至新區域，惟此劑量調整須有其依據（例如：根據藥動學及/或藥效學數據）。
- 若銜接性試驗因樣本數不足，使得藥品的不良事件資料不足以外推至新群體時，則可能需要額外的安全性數據（見第3.2.4節）。
- 若銜接性試驗無法證實安全性及療效，則可能需要額外的臨床數據，例如：確認性臨床試驗（confirmatory clinical trials）。

### 3.2.3 療效銜接性試驗

一般而言，對於不具族群敏感性的藥品，若需要執行銜接性試驗，其試驗類型取決於該類別藥品的使用經驗，和外因性族群因素（包括臨床試驗的設計與執行）對藥品安全性、療效及劑量-反應可能造成的影響。對於具族群敏感性的藥品，若兩區域的族群不同，通常需要執行銜接性試驗。

以下範例說明不同情況下應採用的銜接性試驗類型：

#### • 不需銜接性試驗

在某些情況下，可能不需要銜接性試驗，即可外推臨床數據，例如：

- 當藥品不具族群敏感性，且兩區域之外因性族群因素，例如：醫療行為（medical practice）、臨床試驗的執行等大致相似。
- 當藥品具族群敏感性，但兩區域之族群因素類似，且其他藥理作用類似之藥品已有充份的臨床經驗，得以確認此類藥品對兩區域病人的療效、安全性、劑量

和用法相似。這可能適用於已經確立的藥品類別，這些藥品在兩區域中的給藥方式相似，但不一定完全相同。

- **採用藥理評估指標（pharmacologic endpoints）之銜接性試驗**

若藥品具族群敏感性且區域間的族群相異，但外因性族群因素大致相似（例如：醫療行為、臨床試驗的設計與執行），且新區域對此類藥品相當熟悉，則在新區域執行對照設計，並採用可反應相關藥品活性的藥理評估指標（為已確立的替代評估指標）之藥效學試驗，可確認在原區域建立的療效、安全性、劑量及用法的數據適用於新區域。同步進行藥動學（例如：藥物血中濃度）測量，可使此類試驗更易評估解讀。

- **對照設計的臨床試驗（controlled clinical trials）**

在以下情況，通常需要在新區域執行對照設計的臨床試驗，此類試驗通常為隨機分配、固定劑量之劑量-反應試驗：

- 對劑量的選擇存有疑慮。
- 缺少接受國外執行之對照設計臨床試驗數據的經驗。
- 醫療行為不同，例如：併用藥品（concomitant medications）的使用、臨床試驗的設計與執行。
- 新區域對此類藥品不熟悉。

根據實際情況，可重複執行國外進行的試驗，亦可採用標準臨床評估指標（standard clinical endpoint）進行試驗時程短於國外的試驗，或採用經驗證的替代評估指標（validated surrogate endpoint），例如：血壓或膽固醇（國外第三期臨床試驗可能時程更長或採用其他評估指標）。

若藥效學數據顯示該藥品之療效反應在不同區域間具有差異，則通常需要在新區域執行對照試驗，並採用臨床評估指標。當不同區域間具有藥動學差異時，則不一定需要執行上述試驗，因為在某些情況下，調整劑量即可而不須進行新試驗。然而，當代謝模式具顯著差異時，通常需要執行對照設計之臨床試驗。

當醫療行為在併用藥品有明顯差異，或輔助治療（adjunct therapy）可能改變藥品之療效或安全性時，則銜接性試驗常須要對照設計之臨床試驗。

### **3.2.4 安全性銜接性試驗**

儘管國外臨床數據顯示該藥品在國外具療效及安全性，有時在新區域仍可能會有安全性疑慮，包括：新區域常見不良事件發生率的準確估計，以及嚴重不良事件的偵測（範圍1%內的發生率，通常需要評估約300位病人）。

依據安全性疑慮的性質，安全性數據可依以下情境取得：

- 評估療效之銜接性試驗，例如：劑量-反應試驗，可用來評估該藥品在新區域之常見不良事件發生率，並辨識在新區域較常發生之嚴重不良事件。藉由嚴謹監測此類試驗，可辨識此類嚴重不良事件，避免新區域大量病人不必要的暴露。或者，可以在銜接性試驗之前執行小規模的安全性試驗，確認嚴重不良事件之發生率不至於過高。
- 若不須執行療效銜接性試驗，或療效銜接性試驗規模太小，或試驗期間太短不足以提供充分的安全性資訊，則可能需要執行獨立的安全性試驗。可見於以下情況：
  - 國外臨床數據中，有具指標性的嚴重不良事件。
  - 新區域與國外的不良事件發生率具有差異之疑慮。
  - 新區域之療效銜接性試驗的安全性數據有限，不足以外推重要的安全性資料，例如：常見不良事件或嚴重不良事件的發生率。

#### 4. 全球性藥品研發策略

藥品研發早期的藥動學、藥效學及劑量-反應結果，可能有助於確定執行銜接性試驗的必要性以及其性質。任何全球性研發之候選藥品，均應評估其族群因素敏感性（見附錄D）。理想情況下，這些分析應在藥品研發的早期臨床階段執行，亦即：人體藥理及治療探索試驗。某些情況下，在臨床數據資料收集完成之前，先與主管機關討論銜接性試驗的設計是有益的。然而，執行銜接性試驗的必要性及其類型，將視完整臨床數據資料的分析結果而定。就全球性藥品研發而言，臨床試驗應納入足以代表該藥品申請查驗登記區域的群體，並遵照ICH指引執行。

申請商可能希望在藥品研發後期評估新區域相關群體的藥動學、藥效學、劑量及用法。藥動學評估可採用正式的藥動學試驗，或以群體藥動學方法（population pharmacokinetic methods）應用於在新區域相關群體或新區域執行的臨床試驗。

#### 5. 總結

本基準說明申請商在新區域研發新藥時，如何處理族群因素可能對藥品作用（安全性及療效）產生的影響，以及不同群體間的風險效益評估。只要國外臨床試驗數據是依據新區域的法規要求而獲得的，則其結果可構成大部分，有時甚至是全部的臨床數據資料，以支持藥品在新區域核准上市。在新區域接受國外臨床數據，可藉由產生銜接性數據來達成，使國外的安全性及療效數據得以外推至新區域。

## 詞彙集

### 1. 設計適當且良好的對照試驗 (Adequate and Well-controlled Trial)

設計適當且良好的對照試驗具備以下特性：

- 該試驗設計下，能夠與對照組進行有效的比較，以提供治療效果的量化評估。
- 採用某些方法以減少在病人治療組分配，以及治療反應測量與評估等方面的偏差。
- 根據試驗設計對試驗結果提供適切的分析方法，以評估治療效果。

### 2. 銜接性數據資料 (Bridging Data Package)

從完整臨床數據資料中獲得，且與新區域群體相關之選擇性資訊，包括：藥動學及任何初步的藥效學和劑量-反應數據；必要時，在新區域執行銜接性試驗獲得之補充數據，用以將國外安全性及療效數據外推至新區域群體。

### 3. 銜接性試驗 (Bridging Study)

銜接性試驗的定義為，一項在新區域執行的補充試驗，可提供新區域之藥效學或療效、安全性、劑量、用法等臨床數據，使國外臨床數據得以外推至新區域。此類試驗可一併收集額外的藥動學資訊。

### 4. 完整臨床數據資料 (Complete Clinical Data Package)

供藥品查驗登記用之臨床數據資料，內容包括符合新區域法規要求之臨床數據，以及與新區域群體相關之藥動學數據。

### 5. 對族群因素不具敏感性之藥品 (Compounds Insensitive to Ethnic Factors)

根據藥品特性，族群因素不太可能對藥品安全性、療效或劑量-反應造成臨床顯著的影響。

### 6. 對族群因素具敏感性之藥品 (Compounds Sensitive to Ethnic Factors)

根據藥品之藥動學、藥效學或其他特性，內因性及/或外因性族群因素有可能對藥品安全性、療效或劑量-反應造成臨床顯著的影響。

### 7. 劑量 (Dosage)

每次或每日的給藥量。

### 8. 藥品用法 (Dose Regimen)

在一段時間內，藥品的投予途徑、頻率與時間長短。

### 9. 族群因素 (Ethnic Factors)

“Ethnicity”一字起源於希臘字“ethnos”，係指國家或人群。族群因素係指與種族 (race) 或有共同特徵和習性的一大群人相關之因素。值得注意的是，族群

(ethnicity) 的定義包括文化與遺傳層面之影響，比種族的定義更為寬廣。族群因素可分為內因性 (intrinsic) 與外因性 (extrinsic) 因素 (見附錄 A)。

- 外因性族群因素：

外因性族群因素係指與居住地相關的環境和文化因素，通常由文化和行為所決定，而與遺傳較為無關。外因性族群因素的例子包括該區域之社會及文化層面的因素，例如：醫療行為、飲食、抽菸、喝酒、污染程度、日曬程度、社會經濟狀況、服藥順從性，以及臨床試驗的設計及執行。最後一點特別重要，可能影響在不同區域執行的試驗之可信度。

- 內因性族群因素：

內因性族群因素係指有助於定義及辨識次群體 (sub-population) 的因素，可能影響將臨床數據外推至不同區域的可行性。內因性族群因素的例子包括：基因多形性、年齡、性別、身高、體重，瘦肉體重 (lean body mass)，身體組成 (body composition) 及器官功能不全等。

#### 10. 國外臨床數據之外推 (Extrapolation of Foreign Clinical Data)

將國外群體獲得之安全性、療效、劑量-反應數據，推衍與應用於新區域群體。

#### 11. 國外臨床數據 (Foreign Clinical Data)

國外臨床數據的定義為，在新區域以外的區域產生之臨床數據。

#### 12. ICH 區域 (ICH Regions)

係指歐盟、日本與美國三個區域<sup>#</sup>。

<sup>#</sup>：我國已於民國107年成為ICH藥政法規單位會員。

#### 13. 新區域 (New Regions)

藥品申請查驗登記的區域。

#### 14. 代表新區域的群體 (Population Representative of the New Region)

包含新區域內主要種族的群體。

#### 15. 藥動學試驗 (Pharmacokinetic Study)

研究人體如何處置藥品的試驗，通常包括檢測藥品及其代謝物的血中濃度 (有時檢測尿液或組織中濃度) 與時間的函數關係。藥動學試驗是用來研究藥品在血中或其他適當部位的吸收、分佈、代謝及排除特性。當藥動學合併藥效學的測量結果時 (即PK/PD試驗)，可描述藥品的血中濃度對應藥效反應的程度及作用時間之關聯性。

## 16. 藥效學試驗 (Pharmacodynamic Study)

研究藥品在個體中藥理或臨床作用的試驗，用以描述藥品作用與劑量或藥品濃度間的關係。藥效學作用可以是一個潛在的不良反應（例如：三環類之抗膽鹼作用）、與臨床療效相關的活性檢測（例如：測量不同程度之乙型阻斷作用、對心電圖間隔的影響、對血管收縮素轉換酵素或血管收縮素I或II的抑制作用）、欲得之短期作用，通常是替代評估指標（例如：血壓或膽固醇），或最終預期的臨床效益（例如：對疼痛、憂鬱、猝死的影響）。

## 17. 群體藥動學方法 (Population Pharmacokinetics Methods)

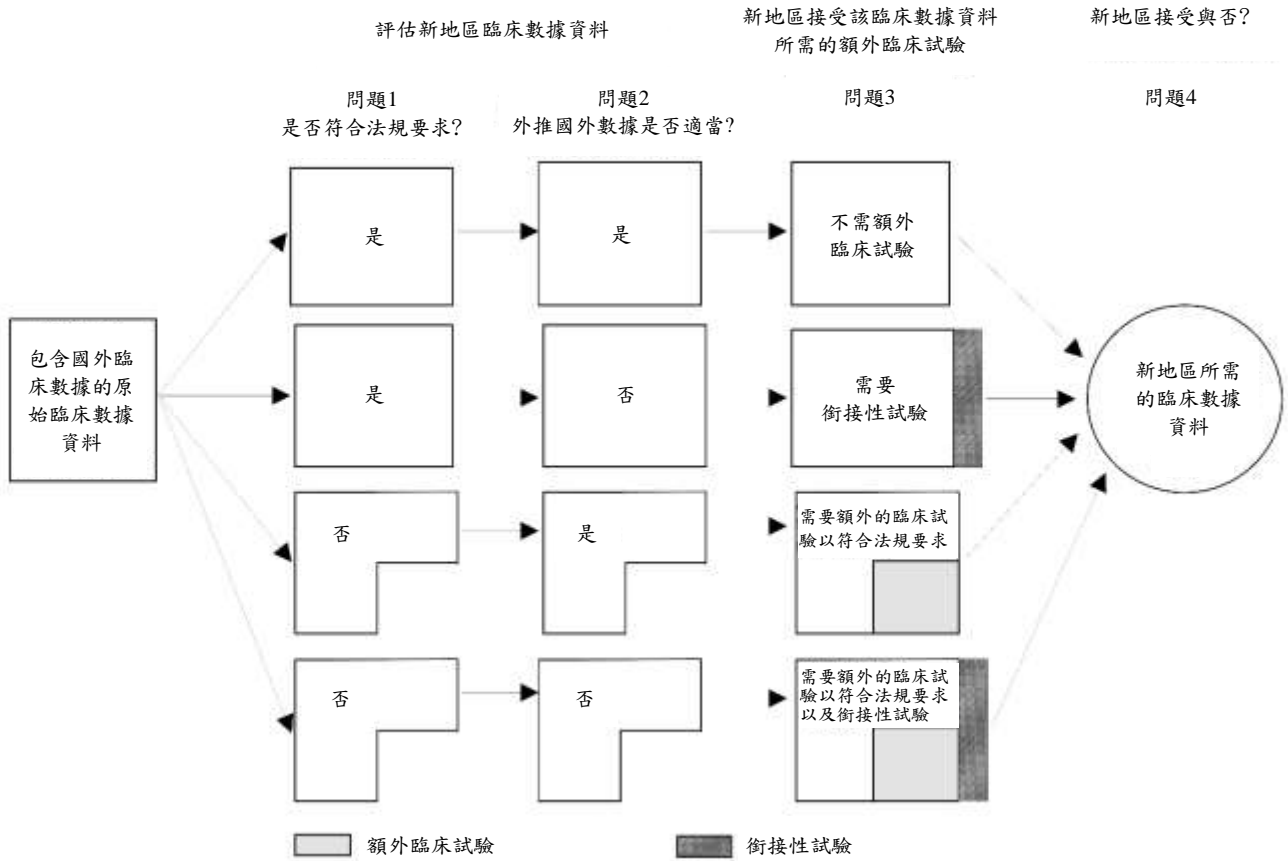
群體藥動學方法是以群體為基礎，對臨床試驗中的所有病人或是特定次群體，於穩定狀態下所測量之兩個以上的藥動採血點結果，進行全身性藥品濃度的評估。

## 18. 治療劑量範圍 (Therapeutic Dose Range)

最低有效劑量與可提供額外效益的最高劑量之間的差距。



# 附錄B – 評估臨床數據資料的可接受性



## 附錄C – 藥動學、藥效學及劑量-反應之考量

評估ICH區域最相關的三個主要種族（亞洲人、黑人及白種人）的藥動學、藥效學及其可比性，對於藥品在ICH區域申請查驗登記極為重要。基本的藥動學評估應描述吸收、分佈、代謝及排除（ADME）的特性，必要時應包括食物-藥品及藥品-藥品的交互作用。

兩區域群體間適當的藥動學比較，有助於合理地決定新區域需要進一步執行何種藥效學及臨床試驗（銜接性試驗）。藥品在群體間的藥動學差異主要與內因性族群因素有關，且容易被辨識；相對來說，藥效學反應（臨床療效、安全性及劑量-反應）之差異，可能同時受到內因性和外因性族群因素的影響，除非在新區域執行臨床試驗，否則可能難以被辨識。

ICH-E4指引描述了多種劑量-反應的評估方法。一般而言，劑量-反應（或濃度-反應）的評估，應同時評估國外區域的藥理作用及臨床評估指標。也可以在足以代表新區域的國外群體中評估藥理作用，包括劑量-反應。根據不同情況，不一定需要提供新區域的臨床療效及劑量-反應數據，例如：若新區域對該藥品類別較熟悉，且藥理作用與臨床療效和劑量-反應密切相關，則國外的藥效學數據可能就足以作為核准依據，而不需提供新區域的臨床評估指標及劑量-反應數據。藥效學評估及可能的臨床評估（包括劑量-反應）有其重要性，因為在某些情況下，反應曲線在新群體中可能會偏移。這已有確切的文獻記載案例，例如：黑人對血管收縮素轉換酵素抑制劑的降血壓效果反應較差。

## 附錄D – 藥品對族群因素的敏感性

族群因素對藥品藥動學、藥效學及療效作用的潛在影響之特性敘述，可能有助於決定在新區域須執行何種類別的銜接性試驗。族群因素對藥品作用的影響，會依藥品的藥理類別、適應症、病人的年齡及性別而異。沒有任何單一藥品特性可以預測其對族群因素的相對敏感性。須執行的銜接性試驗類別最終取決於判斷，評估藥品對族群因素的敏感性可能有助於此項判斷。

**以下特性可能使藥品對族群因素較不具敏感性：**

1. 線性藥動學。
2. 在建議治療劑量及用法範圍內，療效及安全性呈現平緩的藥效學（effect-concentration）曲線（表示該藥品可能具良好耐受性）。
3. 治療劑量範圍較廣（同樣表示該藥品可能具良好耐受性）。
4. 代謝率低或經由多種途徑代謝。
5. 高生體可用率，因此較不受飲食吸收作用影響。
6. 蛋白質結合率低。
7. 發生藥品-藥品、藥品-食物及藥品-疾病交互作用的可能性較低。
8. 不具全身性作用者。
9. 被不當使用的可能性較低。

**以下特性可能使藥品對族群因素較具敏感性：**

1. 非線性藥動學。
2. 在建議治療劑量及用法範圍內，療效及安全性呈現驟升的藥效學曲線（表示稍為改變使用劑量，藥品作用即會產生重大改變）。
3. 治療劑量範圍狹窄。
4. 代謝率高，特別是經由單一途徑代謝，導致發生藥品-藥品交互作用的可能性增加。
5. 經由已知具基因多形性的酵素代謝。
6. 以前驅藥品方式給藥，且經由具族群差異的酵素轉換。
7. 生體可用率的個體間差異大。
8. 生體可用率低，因此較易受飲食吸收作用影響。
9. 常需與其他多種藥品併用。
10. 被不當使用的可能性較高，例如：止痛劑及鎮靜劑。

## 附錄E – 銜接性試驗評估之查檢表

銜接性試驗評估之查檢表		資料 提供	資料 冊數/頁數 <sup>2</sup>
		有 無	
<b>I. 藥品之臨床試驗現況</b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>II. 完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package)，應包含新藥查驗登記資料之CTD Module 2<sup>3</sup>及仿單擬稿<sup>4</sup>，必要時提供CTD Module 5<sup>3</sup></b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>III. 東亞族群的藥動學、安全性及療效資料</b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>IV. 東亞族群和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析</b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>V. 自我評估 (請舉證評估之參考依據或文獻資料)</b>		是 否 未知	
1. 在臨床治療劑量下，藥品有效成分是否具非線性藥動學性質？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. 藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性是否呈現驟升的藥效學曲線？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. 藥品之治療劑量範圍是否狹窄？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4. 是否為高度代謝藥品，特別是經由單一代謝途徑，導致發生藥品交互作用可能性增加？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
5. 藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. 是否以前趨藥品方式給藥，且經由具族群差異的酵素轉換？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
7. 藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. 藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
9. 藥品是否常需與其他多種藥物併用？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10. 藥品被不當使用的可能性較高？例如：止痛劑及鎮靜劑	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
11. 主要試驗族群與我國適用此藥之適應症族群的流行病學現象 (含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性)，是否不同？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12. 其他重要具有族群敏感性的因素 (例如醫療行為是否有所不同)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>VI. 藥品上市後安全性資料</b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>VII. 本品是否預計依「已在十大醫藥先進國核准上市滿五年，但屬國內新成分新藥 (不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」辦理查驗登記<sup>6</sup>，若是，請提供以下資訊</b>		是 否	資料 提供 冊數/頁數 <sup>2</sup>
1. 本品是否執行國內臨床試驗？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
1.1 是，提供衛生福利部所核發之計畫書准予執行公文 (計畫編號：_____，核准日期：_____)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. 是否有相同成分藥品於國內執行臨床試驗？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.1 是，提供台灣藥物臨床試驗資訊網查詢結果 (計畫編號：_____，核准登錄日期：_____)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<b>VIII. 自我總結評估</b> (以上因素請自我評估有無臨床意義，並評估申請藥品的利害權衡，例如：藥品所申請的適應症是否為嚴重疾患，藥品是否有其他替代療法，藥品資料所顯示之族群差異是否可容忍等)			

**說明事項：**

1. 本查檢表係供申請者核對檢送資料是否齊備，惟是否須進行銜接性試驗仍視整體審查結果決定。
2. 請填寫清楚所附資料的冊數及頁數，以方便審查。必要時，除了頁數之外，亦應於該頁數該段落處標示清楚。如果沒有所需檢附的資料，也必須說明資料中沒有提供。
3. 可提供M2.5 Clinical Overview及M2.7 Clinical Summary為主。當銜接性數據係選用自部分臨床試驗的結果，則須檢附數據來源之完整臨床試驗報告，以支持數據可信度。
4. 可提供中文或英文仿單擬稿。若仿單擬稿為英文，或未能提供仿單擬稿，應提供擬申請之中文宣稱適應症及用法用量。
5. 請依照查檢表順序，提供敘述性之整合摘要或簡單描述所檢附之資料。
6. 111年9月30日衛授食字第1111407703號公告「已在十大醫藥先進國核准上市滿五年，但屬國內新成分新藥 (不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。

銜接性試驗基準  
接受國外臨床數據之族群因素考量問答集

QUESTIONS AND ANSWERS  
ETHNIC FACTORS IN THE  
ACCEPTABILITY OF FOREIGN  
CLINICAL DATA

衛生福利部

中華民國 112 年12月

## 序言

鑒於我國於107年6月正式成為ICH藥政法規單位會員，為與國際藥品管理趨勢同步，持續優化銜接性試驗評估在藥品查驗登記之要求，又於民國110年及111年分別修正「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」及「已於十大醫藥先進國核准滿五年但屬國內新成分新藥(不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。

基於科學性考量、管理趨勢演進，爰本部參照國際醫藥法規協和會ICHE5(R1)及前述查驗登記審查相關公告之銜接性試驗評估要求修正「銜接性試驗基準-接受國外臨床數據之族群因素考量」外，亦同步中譯西元2006年發布之ICH E5 (R1)問答集，以提供申請銜接性試驗評估之送審資料依據，以期提升送件品質與審查效率。

## E5 族群因素問與答

問 題		回 答
1	<p><b>2003年 11月</b></p> <p>我計畫全球性地研發新藥。E5指引能否針對此一情況提供指引？</p>	<p>E5指引已對此一情況提供相關指引。E5指引主要是在說明一或兩個區域中的藥品研發計畫如何能夠支持在其他區域獲得核准。一般而言，E5指引認為，若一個區域的藥品研發數據符合新區域所要求的證據，但對於兩區域間可能的內因性或外因性族群差異有所顧慮，應可以藉由單一銜接性試驗（bridging study）將數據外推（extrapolate）至另一個區域。此一銜接性試驗可以是藥效學（pharmacodynamic）試驗，或完整的臨床試驗，例如：劑量-反應試驗。</p> <p>此一銜接性試驗能夠將適當的數據資料外推至新區域。評估潛在的區域差異作為全球藥品研發計畫的其中一部分是為可行且是具有效率的；亦即，在不同區域同時進行數據研究，而非在各區域依次進行。舉例來說，若在跨區域試驗中，有足夠的受試者是來自新區域，則應可在試驗中分析族群差異造成的影響，藉此確認整體的數據資料是否適用於新區域。</p> <p>在全球性的試驗設計中，影響一個區域是否願意使用這些數據資料的基本要素包括：a) 疾病和病人的定義和診斷，b) 對照組的選擇，c) 隨著區域而可能不同的治療目標或目的，以及療效指標的選擇，d) 安全性的評估方式，e) 醫療行為，f) 試驗期長短，g) 隨著區域而可能不同的併用藥品，h) 合格受試者的嚴重程度分布，和i) 劑量和用法的相似性。</p> <p>為使提出的全球計畫能符合特定區域的要求，建議儘早與該區域的主管機關進行諮詢和討論。</p>

## E5 族群因素問與答

問 題		回 答
2	<p><b>2003年 11月</b></p> <p>我已在某個區域研發新藥，並釐清安全性、療效和劑量等議題，以及特殊群體應如何使用，如：腎/肝功能不全的病人、老人、兒童、孕婦和哺乳期婦女。如果我能成功證明（例如：藉由銜接性試驗）一般群體的安全性、療效和劑量資料與新區域相關，我是否還需要進一步釐清特殊群體數據外推性（extrapolatability）的議題？</p>	<p>一般來說，若針對特殊群體的試驗設計可以符合新區域的法規要求（例如：納入具適當範圍嚴重度功能不全之受試者），雖然試驗在國外進行，只要有證據支持一般群體的數據可以外推至新區域，則不一定須要釐清新區域特殊群體的議題。值得注意的是，針對特殊群體（例如：兒童憂鬱症）的新適應症，新區域可能會要求執行獨立的銜接性試驗。</p>
3	<p><b>2003年 11月</b></p> <p>我相信我的藥品對族群因素具敏感性，且使用該藥品的各區域間，醫療環境可能有所不同。這是否意謂，在一個區域的療效試驗，對於支持該藥品在其他區域申請查驗登記不具價值？</p>	<p>並非如此。假設新區域認為在原區域的試驗是恰當的，新區域的主管機關可能會要求在該區域執行對照試驗以確定療效（及/或釐清其他議題）。然而E5指引指出，如果來自國外的數據符合新區域的所有要求，該區域可能會認為此單一的試驗已足夠。如果新試驗支持與原區域試驗相同的結論，則應不需要再做進一步確認，因為原區域的數據證實了新區域的試驗結果。在這種情況下，新區域的試驗不一定需要相同的劑量和治療效果（treatment effect size）來證實原區域的試驗結果。在某些情況下，該區域可能會認為需要進一步的安全性數據。舉例來說，如果新區域認為需要更高的劑量或更頻繁的給藥，且若此一決定並非藥物動力學的效應，委託者可能需要提供額外的安全性數據。</p>

## E5 族群因素問與答

問 題		回 答
4	<p><b>2003年 11月</b></p> <p>我相信我的藥品對於族群因素不具敏感性，而且各區域間的外因性因素（包含醫療行為）沒有顯著的相關差異。藥品的藥物動力學特性對於內因性和外因性因素不具敏感性。各區域間對於適應症的診斷和治療也無顯著差異。儘管如此，新區域的主管機關仍要求額外的安全性和療效試驗作為銜接。這樣的要求是否與E5指導原則不一致？</p>	<p>並非如此，然而您可能想與新區域的主管機關討論這個議題。E5指引明確指出，對於銜接性試驗的需求是依判斷而定，而非試圖阻止新區域對於銜接性試驗的要求。E5指引特別指出，對於其他區域的熟悉程度，可能是新區域是否會要求執行銜接性試驗的重要決定因素。E5指引確實表示，期望新區域的主管機關僅要求能夠將國外數據外推至新區域所需的額外資料，但所需額外資料的數量則應取決於當地主管機關的判斷。</p>
5	<p><b>2003年 11月</b></p> <p>我的藥品已在兩個ICH區域獲得核准，而且我即將與第三個區域的主管機關會面討論上市申請。我相信新的主管機關應能接受現有數據，且應該只會要求少許額外資料，或甚至不需要額外資料。對於不需額外資料的情況，我應該檢送哪些資訊來支持申請案呢？</p>	<p>需要考慮下列兩項不同的議題：1) 數據資料的充足性 2) 銜接性試驗的必要性。您需要說服主管機關，現有可得數據不只符合新區域的要求，且適用於新區域的群體。因此，您應當說明相關的數據為何符合新區域的所有法規要求。若對於對照組的選擇、主要療效指標或其他臨床試驗設計的關鍵特點，尚未被新區域接受，你應該解釋這些項目如何（以及為何）可以符合新區域的法規要求。</p> <p>你另需要說明，為何數據和結論應當被認為與新區域的族群相關。在此一過程中，您應該確認出各區域間不同的內因性因素（例如：種族分布），並證明這些因素不會對藥效產生實質的影響（例如：證明藥物對於族群因素的差異不具敏感性）。若數據顯示具藥理學相關的其他化合物在兩個區域中具有相似的藥效，這樣的資料可能非常有用。</p>

## E5 族群因素問與答

問 題		回 答
6	2003年 11月	我相信我的藥品對族群因素不具敏感性，且同類藥品在所有區域具有相似的活性。然而，試驗的指標及/或對照組在執行的區域被接受，但卻不被新區域所接受。E5指引是否認為新區域應該接受這些數據作為療效的證據呢？
		並非如此。E5指引明確指出，這只適用在來自不同區域之國外的臨床數據符合新區域的所有法規要求。E5指引並不涉及個別區域的法規要求。如果新區域無法接受你所選擇的臨床指標或對照組，而且你無法說服當地的主管機關，則E5指引不適用於這樣的情況。在試驗指標、對照組、納入標準或診斷標準可能不同的區域，在規劃臨床試驗時，應儘早與當地主管機關討論，以符合該區域的要求。在這樣的情況下，新區域的主管機關可能會要求你在新區域使用商定好的條件來執行試驗。
7	2003年 11月	我相信我的藥品對族群因素不具敏感性。然而，在目標治療領域中，某些藥品在醫療行為和使用及需求的認知上存在著明顯的差異。E5指導原則是否認為新區域應該接受這些數據作為療效的證據呢？
		並非如此。如上所述，除了對於族群差異的顧慮外，新區域可能無法接受這樣的數據資料，因為這些數據並未涉及新區域認為相關的疾病。
8	2003年 11月	我的藥品已被證明可以有效預防某些臨床事件。儘管在病理生理學上相同，但在新區域，這些事件的發生率卻明顯不同。E5指引是否認為新區域應該接受這些數據作為療效的關鍵證據呢？
		並非如此。當然，在大多數情況下，如果已在一個區域有著明確的試驗結果，通常不會要求在新區域重複相同的試驗。但還是可能會有例外；舉例來說，如果新區域的事件發生率確實較低，但兩個區域的風險降低率相同，實際受益的病人人數將因而減少，發生不良反應的情形可能會被更加重視，從而影響到藥品的效益—風險（benefit to risk）關係。在某些情況下，新區域可能會需要進行臨床試驗來評估藥品的價值。
9	2003年 11月	我的藥品在一個區域中被核准使用於數種適應症，而且主要適應症的銜接性試驗顯示這些數據可以被外推。這是否意味著另一個區域應該在沒有進一步資料的情況下接受所有的適應症呢？
		並非如此。另一個區域是否需要進一步的資料，應就個案的情況而定，這取決於要「銜接」的適應症是否被認為可以消除所有關於潛在族群差異的顧慮。舉例來說，新增的適應症可能是主要適應症的延伸（或許不需要額外執行銜接性試驗），或是全新的用途（或許需要執行銜接性試驗）。建議儘早與新區域的主管機關進行諮詢和討論。

## E5 族群因素問與答

問 題		回 答
10	<p><b>2003年 11月</b></p> <p>E5指引表示，隨著各區域接受國外臨床數據的經驗增加，將更加了解在哪些情況下需要執行銜接性試驗。有了這些經驗後，期望對於銜接性數據的需求將隨之降低。此一原則是否仍然適用？</p>	<p>是的，這是我們的期望。每個區域在實施E5指引後所累積的經驗，會持續幫助我們更了解在哪些情況下新區域需要執行銜接性試驗。我們仍然期望，有了這些經驗後，對於銜接性試驗的需求將隨之降低。</p>
11	<p><b>2006年 6月</b></p> <p>E5 銜接性試驗似乎給人一種印象，即總是等待原區域的數據收集完成後才開始執行。這是否正確？</p> <p>在某些情況下，我們希望可以透過一個共同方案來進行跨區域試驗，確保各個地區的病人皆具備足夠的人數，以總結出在所有地區的藥效結論。請提供在設計、分析和評估這類多區域試驗時，需要考量的重點。</p>	<p>銜接性數據應能夠將一個區域的數據外推至另一個區域。雖然E5指引大致在描述將數據外推至新區域，但E5指引並不認為銜接性試驗需要在另一個區域的藥品研發後才執行。第1題的回答中明確提到，在進行全球藥物品研發計畫時，可能可以納入在數個區域執行的早期試驗，以便能夠更早取得銜接性數據。這可以加快全球臨床研發計畫的完成，並促進藥品在所有區域的核准上市。因此，銜接性試驗可以在全球藥品研發計畫的初期、中期或後期進行。</p> <p>一項跨區域試驗若要能夠成為某一特定區域的銜接性試驗，就需要在該區域具有令人信服的結果，因為這些區域性的結果方能說服該區域的主管機關該藥品有效，並在申請查驗登記的階段，能夠「銜接」其他區域的試驗結果。</p> <p>以銜接為目的的跨區域試驗可在以全球同步申請查驗登記為設計目標的全球藥品研發計畫中進行。此一類型試驗的目標為：1)顯示藥品在該區域有效，和 2)比較各個區域的試驗結果，旨在確認藥品對於族群因素不具敏感性。試驗的主要指標應被清楚定義，且為個別區域所接受。所有主要試驗指標的數據也應根據共同試驗計畫書的規範，在所有的區域進行收集。若各區域採用的主要試驗指標不同，則應在所有的區域收集用來比較所有主要試驗指標所需的數據。</p> <p>一項試驗要能夠成為銜接性試驗，應考量到下列幾點：</p> <p><b>計畫</b></p> <p>跨區域試驗必須符合申請區域對試驗設計和分析上</p>

## E5 族群因素問與答

問 題	回 答
	<p>的要求（參照問題 1 的回答）。一般而言，跨區域試驗在設計上應包括足夠的受試者人數，使該試驗具備足夠的效力，可在各欲分析區域顯示出藥效。試驗設計上的微小差異（例如：納入年齡的標準、合併用藥等）應可接受，並鼓勵與主管機關提前進行討論。針對安全性的評估，重點在於盡可能地統一各區域對於安全性資訊的收集和評估方式。</p> <p><b>分析</b></p> <p>鑒於跨區域銜接性試驗的目標，提供各區域療效和安全性的結果至關重要，特別須注意常規分析的結果〔例如：人口學(demographic)和基期變數、病人分布(disposition)〕。檢查跨區域間藥效的一致性也很重要。在劑量-反應的試驗中，分析區域內和跨區域療效和安全性的劑量-反應關係尤其重要。</p> <p><b>評估</b></p> <p>顯然地，由於試驗結果的判定因區域而異，因此很難概略性地說明哪些試驗結果可被視為具有說服力，但我們可以用「具說服力的程度（hierarchy of persuasiveness）」來說明。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>獨立區域性結果（Stand Alone Regional Result）</li> </ol> <p>最具說服力的情況是，在整個試驗顯示出藥效，每個欲分析的區域都顯示出統計學上顯著的結果。比較各區域的試驗結果也很重要。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>區域性的結果不具統計顯著，但各區域有相似的結果（No Significant Regional Result but Similar Results across Regions）</li> </ol> <p>整個試驗顯示出藥效，但是各區域的分析結果可能在欲分析的區域未能顯示出統計顯著結果，但是對於該區域的主管機關，該資料可能仍具有說服力。在欲進行跨區域比較的試驗指標上呈現一致的趨勢；或在劑量-反應試驗中，各區域有著相似的劑量-反應關係；以上兩點或許可以用來支持該藥品對於內因性或外</p>

## E5 族群因素問與答

問題	回答
	<p>因性族群因素不具敏感性。其他數據（例如：來自區域中相同類別且已核准藥品的數據）或許也可以支持這樣的銜接性結論。</p> <p><b>其他考量</b></p> <p>此份問答討論了使用跨區域試驗作為銜接性試驗的情形。跨區域試驗還有其他可能的用途。舉例來說，在研發的早期階段，這樣的試驗可以在不同區域間以探索性的方式比較不同的試驗指標，藉此引導全球同步藥品研發計畫。</p>



各界針對

「銜接性試驗基準-接受國外臨床數據之族群因素考量(草案)」；


「ICH E5(R1)：銜接性試驗基準-接受國外臨床試驗數據之族群因素考量問答集(草案)」之意見

對應草案	草案內容	修正意見	理由	本部回應
本基準	序言	<p>➢ <u>中華民國開發性製藥研究協會</u>：            「銜接性試驗」為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臨床試驗。銜接性試驗制度推行多年，使我國新藥臨床試驗之發展由過去行政的要求趨向於技術性的法規科學審查，為民眾健康把關，又不延緩安全、有效藥品上市時機。</p> <p>我國曾於民國九十八年參考國際醫藥法規協和會（The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）E5 準則，彙整歷年藥品銜接性試驗評估相關案件審查原則，增訂「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」銜接性試驗評估相關規定，爰同時配合修訂本基準，以減少研發資源浪費，加速新藥上市，嘉惠病人之目的。</p> <p>今鑒於我國已於一零七年六月正式成為 ICH 藥政法規單位會員，為與國際藥品管理趨勢同步，持續優化銜接性試驗評估在藥品查驗登記之要求，於民國一一零年及一一一年分別修訂「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」及「已於十大醫</p>	<p>加「<b>新成分新藥或屬新成分之生物藥品</b>」避免誤解。</p>	<p>➢ 回應：本部參採。</p> <p>➢ 說明：            將於序言該段落新增「新成分新藥或屬新成分之生物藥品」，以釐清語意。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	理由	本部回應
		<p>藥先進國核准滿五年但屬國內新成分新藥(不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。修訂後，除已於我國進行對國人用藥安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且提供東亞人種之藥物動力學資料之新成分新藥及屬新成分之生物藥品，或經公告認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品、細胞治療及基因製劑得免申請外，其他不適用上述條件之<u>新成分新藥或數新成分之生物藥品</u>者，皆應申請銜接性試驗評估。</p> <p>基於科學性考量、管理趨勢演進，以及多年審查經驗累積，爰參照 ICH E5(R1)及前述查驗登記審查相關公告修訂本基準，以提供申請銜接性試驗評估之送審資料依據及參考，以期提升送件品質與審查效率。</p>		
本基準	附錄 E-銜接性試驗評估之查檢表	<p>► <u>中華民國開發性製藥研究協會</u>：</p> <p>II. 完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package)，應包含新藥查驗登記資料之 <b>CTD Module 2(臨床試驗相關資料)</b>或 <b>CTD Module 5</b> 及仿單擬稿<sup>2</sup>，<u>必要時提供 CTD Module 5</u>。</p>	<p>建議 Module2 或 Module 5 擇一檢送理由說明如下：</p> <p>資料完整性之考量：Module 2 內容涵蓋 Module3-Module 5 的彙整 Summary，若評估臨床數據資料(包含國內外數據是否符合所有關於數據性質與品質的法規標準，Module 5 涵蓋了臨床試驗的設計、執行、分析和報告等各方面的完整資訊。</p> <p>-時程之考量：於 CTD 資料準備</p>	<p>► 回應：本部擬不參採。</p> <p>► 說明： 申請者對於 BSE 與 NDA 案件之送件時程規劃，通常相當接近。準備 NDA 送件時，應已大致整理好全套 CTD 格式檔案，因此在 BSE 送件時要求提供 Module 2 應為合理。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	理由	本部回應
			<p>過程中 Module 2 需彙整 Module 3 – Module 5 作成 Summary，通常比單一 Module 之 Module5 較晚備齊，而考量病人用藥可近性，廠商在 BSE 與 NDA 送件時程規劃上將非常接近盡可能及早送件。</p> <p>CTD Module 2.3 為化學製造管制 (CMC) 相關內容、Module 2.4, 2.6 為非臨床試驗 (Non-clinical) 相關內容，應不屬於銜接性試驗評估所需之完整臨床試驗數據資料 (Complete Data Package)。</p> <p>若該些章節為銜接性試驗評估案內論述所引用之相關依據或參考資料，申請者將依照查檢表內”請舉證評估之參考依據或文獻資料”之要求提供。</p>	<p>Module 2 可提供產品臨床試驗現況，以及藥理學、藥動學、臨床療效及安全性之摘要結果等，方便審查端快速獲取產品臨床試驗資料，並做整體性評估。</p> <p>然，部分案件如有特殊議題須釐清，除檢送 Module 2 外，須額外檢送 Module 5。</p> <p>另有關 Module 2 應檢送內容部分，已於查檢表下方以正面表列方式，標註 Module 2 為 M2.5 Clinical Overview 及 M2.7 Clinical Summary。</p>
本基準	附錄 E-銜接性試驗評估之查檢表	<p>➤ <u>中華民國開發性製藥研究協會</u>：</p> <p>III. 亞洲族群(以東亞族群為主)的藥動學、安全性及療效資料</p> <p>IV. 亞洲族群(以東亞族群為主)和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析</p>	建議比照現行銜接性試驗基準(98年7月公告)附 F-銜接性試驗評估之查檢表，維持對象族群為亞洲族群並加註以東亞族群為主，理由說明如下：	<p>➤ 回應：本部擬不參採。</p> <p>➤ 說明： 以亞洲族群之基因多樣性而言，普遍認為中國、韓國及日本等東亞國家人種與我國較相</p>

對應草案	草案內容	修正意見	理由	本部回應
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 符合 ICH 的精神：如附 C 所述，亞洲人、黑人及白種人為 ICH 區域最相關的三個主要種族，之間的藥動學、藥效學及其可比性對於藥品在 ICH 區域申請查驗登記極為重要。</li> <li>• 近年來藥品研發階段逐漸有遵循 ICHE17 執行跨區域或多國臨床試驗的趨勢,我國並於 2021 年公告「E17：跨區域臨床試驗規劃與設計指引」，因此，一個藥品藥之適應症其流行病學現象(含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性)在適用族群沒有不同時，一些在東亞族群人數很少的疾病治療藥物若納入以亞洲族群為主要試驗族群，將更有助於了解在該藥對亞洲族群包含東亞族群的效果並減少不必要的重複臨床試驗。</li> </ul>	<p>近，得以代表我國族群；印度、巴基斯坦、斯里蘭卡及中東、西亞地區的人種，無法代表我國族群。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	理由	本部回應
本基準	附錄 E-銜接性試驗評估之查檢表	<p>➤ <u>中華民國開發性製藥研究協會</u>： (於查檢表下方加下列文字)</p> <p>上述檢查表僅供指引參考，必須根據整體證據的科學判斷來決定是否需要進行銜接性試驗。</p>	該查檢表用來指導申請者準備相關文件及自我評估，並非因勾選有無而決定是否需銜接性試驗。建議加註說明。	<p>➤ 回應：本部部分參採，並酌修文字。</p> <p>➤ 說明： 本部同意於查檢表下方增列「本查檢表係供申請者核對檢送資料是否齊備，惟是否須進行銜接性試驗仍視整體審查結果決定」。</p>
本基準	附錄 E-銜接性試驗評估之查檢表	<p>➤ <u>美時化學製藥股份有限公司</u>：</p> <p>附錄 E-銜接性試驗評估之查檢表，第 II 項中提及完整臨床試驗數據應包含 CTD Module 2</p>  <p>(1) 因銜接性試驗系討論國外臨床試驗數據是否得外推至本國相關族群，故申請銜接性試驗所需檢附的 Module 2 是否僅限 M2.5 Clinical overview 及 M2.7 Clinical Summary 而不包含其餘的 Quality 及 Nonclinical overview？</p> <p>(2) 可以理解新藥之申請人於查驗登記時 Module 2 將有該產品詳細之臨床試驗結果，故相關討論應有完整之論述。然如為國內開發之 NCE-2 產品，由於療效與安全數據多為引用其他廠之試驗結果，故 Module 2 之臨床討論將著重於自行執行之生體相等性試驗結果，而針對國外原開發廠所執行之療效與安全性試驗，</p>	如左所提	<p>➤ 回應：本部部分參採。</p> <p>➤ 說明： (1) 考量 M2.5 及 M2.7 已包含 BSE 案件審查所需之產品臨床試驗現況，以及藥理學、藥動學、臨床療效及安全性之摘要結果等，故本部同意修改銜接性評估查檢表之第 II 項，以正面表列方式，標註 Module 2 為 M2.5 Clinical Overview 及 M2.7 Clinical Summary。</p>

對應草案	草案內容	修正意見	理由	本部回應
		<p>則為較概略性的敘述。故擬詢問 NCE-2 類產品在申請銜接性試驗評估時，Module 2 資料是否得以所引用產品之十大醫藥先進國(如：歐盟、美國、日本等)之審查報告(Assessment Report)取代，而無須提供本品之 Module 2 資料？</p>		<p>(2) 申請 NCE-2 查驗登記案之廠商應撰寫申請產品之 Module 2，不得單以十大醫藥先進國之公開審查報告取代 Module 2。</p> <p>M 2.5 應說明本品之開發與查登策略；</p> <p>M2.7.1 應摘要連結性試驗(BE)結果與所採用的分析方法與確效結果；</p> <p>M 2.7.2~2.7.4 應統整對照藥品資訊，於相對應章節說明本品之藥動、療效與安全性資料。</p>

# 銜接性試驗評估審查重點考量

112 年 12 月

## 1. 前言

為與國際藥品管理趨勢同步，持續優化銜接性試驗評估在藥品查驗登記之要求，鑒於衛生福利部於民國 110 年及 111 年分別修正「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」及「已於十大醫藥先進國核准滿五年但屬國內新成分新藥(不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。準則修正後，除已於我國進行對國人用藥安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且提供東亞人種之藥物動力學資料之新成分新藥及屬新成分之生物藥品，或經公告認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品、細胞治療及基因製劑得免申請外，其他不適用上述條件新成分或新成分之生物藥品，皆應申請銜接性試驗評估。

銜接性試驗評估之科學依據主要來自國際醫藥法規協和會(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)之 E5 Guideline – Ethic Factor in The Acceptability of Foreign Clinical Data。該指引之目的在探討如何評估族群因素(ethnic factors)對藥品療效、安全性、用法、用量的影響，以及如何將其他區域(foreign region)之臨床試驗資料外推至新區域(new region)，進而減少重複執行臨床試驗的要求。

基於科學性考量、管理趨勢演進，以及多年審查經驗累積，從藥動/藥效與臨床端，補充說明本部對於銜接性試驗評估的審查重點考量，提供申請者關於 BSE 申請案件的資料準備方向與建議，以期提升送件品質與審查效率。

## 2. 銜接性試驗評估案應檢附之送件資料

根據藥品查驗登記審查準則第二十二條之一，「申請銜接性試驗評估，應填具銜接性試驗評估查檢表，並附藥品之完整臨床試驗數據資料(complete clinical data package, CCDP)，且宜含東亞人種資料」。原則上，建議依據「銜接性試驗評估查檢表」(參考銜接性試驗基準 – 附錄 E)的架構準備檢送資料，並撰寫一份獨立的「BSE 自我評估報告」，內容應包含 BSE 申請案所需資訊之整合摘要。

以下就銜接性試驗評估查檢表所列項目及「BSE 自我評估報告」，逐項說明應檢附資料及相關建議事項。

### 2.1 查檢表項目 I. 藥品之臨床試驗現況

為了有助於法規單位確認申請者選用的銜接性數據(bridging data)之合適性，以便進行後續的技術性資料審查，申請者應提供藥品完整的「臨床試驗列表」，應包含已完成、執行中和預計執行的所有臨床試驗。

針對在台灣或其他亞洲國家獨立執行的臨床試驗(stand-alone study)，或是有台灣或其他亞洲

國家參與的跨區域臨床試驗(Multi-Regional Clinical Trials, MRCT)，應特別註明並於列表中說明其進度。

## 2.2 查檢表項目II. 完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package, CCDP)

CCDP 應包含新藥查驗登記資料之 CTD Module 2 及仿單擬稿，必要時須額外提供 CTD Module 5。CCDP 資料有可能大部份來自我國以外的區域。

CTD Module 2 包括所有符合我國要求的 Phase I 至 Phase III 試驗資料，且藥動資料亦須包括在內。當銜接性數據係選用自部分臨床試驗的結果，則須檢附數據來源之完整臨床試驗報告，以支持數據可信度。

若該新藥屬於 NCE2，仍應依 CTD 格式整理送件資料，並將引用文獻分類整理，如：藥物動力學 (Pharmacokinetic, PK) data、guidelines、review articles、case reports、clinical trials、observational studies (pharmacoepidemiology)，或其他國家的 assessment reports。

另應檢送中文仿單擬稿。若僅提供英文仿單擬稿，或未能提供仿單擬稿時，應於申請文件中清楚說明擬申請之中文欲宣稱適應症及用法用量。

## 2.3 查檢表項目III. 東亞族群的藥動學、安全性及療效資料；查檢表項目IV. 東亞族群和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析

項目III與項目IV即為銜接性數據資料(Bridging Data Package, BDP)，可用以將國外療效及安全性數據外推至國人。銜接性數據可從完整臨床數據資料中，擷取與東亞族群相關的資訊，或是從台灣或其他亞洲國家執行的銜接性試驗結果獲得。

東亞族群之定義，請參考本篇第3章節。

東西方族群資料比較的重點，請參考本篇第4及第5章節。

## 2.4 查檢表項目V. 自我評估

應完成 12 項問題導向之自我評估，釐清藥品是否具有可能使其對內/外因性族群因素較具敏感性的特性(參考銜接性試驗基準 - 附錄 D)，並請提供所引用的試驗依據或文獻資料。

須特別釐清的是，12 項問題自我評估的主要目的為評估藥品對於內/外因性族群因素具敏感性的可能性高低，單以此評估結果，無法取代查檢表中項目III與項目IV要求的資料。法規單位仍須依據 BDP 的評估結果，決定藥品是否須執行銜接性試驗、試驗類別及設計。

## 2.5 查檢表項目VI. 藥品上市後安全性資料

若藥品已於其他國家核准上市，應依據上市後定期安全性更新報告(Periodic Safety Update Report, PSUR)、定期效益風險評估報告(Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, PBRER)或其他相關安全性資訊，於自我評估報告中，摘要呈現上市後新增的重要安全性警訊。另，應一併提供 PSUR、PBRER 之完整報告及其他引用資料。

## 2.6 查檢表項目VII. 自我總結評估

即「BSE 自我評估報告」之自我總結評估，內容應至少包括以下資訊：

- 簡述藥品主成分及其作用機轉、宣稱適應症及用法用量、宣稱適應症之疾病背景、流行病學及現行治療。若藥品為學名藥亦應明述列出其參考藥品之商品名研發廠商並須提供與原開發廠間之連結資料(例如 BE 試驗報告)。
- 簡述銜接性數據資料(BDP)之來源、東亞族群之總和人數及所占比例。若東亞族群人數過少，應說明原因。
- 呈現藥動/藥效部份之重要結論，即東亞族群與非東亞族群之藥動數據是否具有差異。若具有族群間差異，應進一步評估是否具有臨床意義。
- 呈現臨床部份之重要結論，即東亞族群與非東亞族群之療效及安全性結果是否具有臨床意義。若族群間差異具有臨床意義，應進一步評估是否可藉由調整國內用法用量來處理。對於國人較高的安全性風險，是否為可預防、可監測、可處置，或可藉由調整用法用量來降低風險。
- 就疾病及藥品的背景資訊，以及東亞族群與非東亞族群之藥動/藥效、療效、安全性結果的比較，進行整體性評估後，提出「藥品是否須執行銜接性試驗」的結論。

## 2.7 BSE 自我評估報告

此份獨立的自我評估報告，應針對 BSE 申請案所需之各項資訊，提供架構化之整合性摘要。原則上，內容應至少包括以下資訊：

- 藥品主成分及其作用機轉。
- 宣稱適應症及用法用量。
- 宣稱適應症之疾病背景、流行病學及現行治療。
- 比較我國與歐美國家在宣稱適應症之致病成因、流行病學，如：好發群體、感染症之主要流行菌種或病毒株、癌症之組織學型態或特殊受體表現、診斷標準、標準治療、醫療行為(medical practice)等，是否具有顯著差異。
- 藥品於美國、歐盟、日本、十大醫藥先進國以及其他亞洲國家的送件/核准現況(worldwide regulatory status)。
- 完整臨床試驗列表。
- 劑量尋找試驗(dose finding study)及樞紐試驗(pivotal study)之試驗設計、療效及安全性摘要結果。
- 東亞族群的藥動學、安全性及療效資料。
- 東亞族群和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析。
- 藥品上市後安全性資料。
- 查檢表項目 V - 12 項問題導向之自我評估。
- 自我總結評估。

## 3. 東亞族群之定義

關於藥品查驗登記審查準則第二十二之一條提及之「東亞人種資料」，除了來自我國受試者的

臨床試驗資料，亦接受與我國人種較為相近的東亞國家人種(族群)的臨床試驗資料做為銜接性數據資料(包括藥動/藥效, PK/PD)之受試者來源，然在採用這些東亞國家族群資料時仍須考量是否與我國族群仍有內外因性差異之可能性(例如 B 型肝炎帶原)，基本原則是所採用之東亞國家族群在科學上須能代表我國族群。

以亞洲族群之基因多樣性而言，普遍認為中國、韓國及日本等東亞國家人種與我國較相近，得以代表我國族群；印度、巴基斯坦、斯里蘭卡及中東、西亞地區的人種，無法代表我國族群；居住在歐美國家之亞裔受試者的臨床試驗資料納入 BDP 時，應將外因性族群因素的潛在差異列入考量。

#### **4. 銜接性數據資料之來源**

一般而言，銜接性數據資料(BDP)之來源可能有以下幾種：

##### **4.1 銜接性試驗**

銜接性試驗為原始 ICH E5 指引的策略，其目的在銜接其他區域(foreign region)的療效及安全性資料，其試驗設計常比照其他區域之樞紐試驗但加以簡化，如：減少受試者人數、縮短試驗期間或改為無對照組試驗。因此銜接性試驗常常沒有正式的統計檢定，只是與 foreign region 之樞紐試驗結果進行比較。

##### **4.2 東亞族群第二期臨床試驗結果(劑量反應曲線)**

比照其他區域(foreign region)之第二期臨床試驗設計，在新區域(new region)重新執行一個第二期臨床試驗，以相似的 2 個劑量反應趨勢(dose-response trends)來支持療效的外推。

##### **4.3 MRCT 之東亞族群次族群分析**

MRCT 是目前的國際趨勢，使用此策略時須注意，次族群分析須要有足夠的樣本數，方可得出有意義的分析結果。此外，要考量次族群已破壞原本之隨機分配(除非有進行分層)。由於我國參與 MRCT 之受試者人數可能不足，通常須要與其他東亞族群合併(pooling)。

##### **4.4 東亞族群第三期臨床試驗**

對於某些藥品類別，在東亞族群重新執行一個第三期臨床試驗可能有其必要，尤其是當目標劑量須要改變的情況。

關於銜接性數據資料(BDP)之呈現，有以下建議：

首先應陳述東亞族群(係指可代表我國族群之東亞族群)臨床試驗資料的來源，如：MRCT 或獨立的東亞族群臨床試驗。若為 MRCT，須呈現各試驗東亞族群之來源國家、人數及所占比例(n/N, %)，以及所有試驗東亞族群之總和人數及所占比例。若為獨立的東亞族群臨床試驗，則須簡述其試驗設計及受試者人數。

若東亞族群分散在各 MRCTs 且人數極少，可將東亞族群合併(pooling)以得到足夠的人數；或

可依國家分類後同時比較，惟須注意樣本數是否足夠及其代表性。必要時須額外提供我國族群的獨立分析資料。

## 5. 東西方族群之藥動資料比較

銜接性數據資料中，應檢附足夠的東亞族群藥動及/或藥效數據，且所有被選用作為銜接性數據的臨床試驗結果，應有完整臨床試驗報告佐證。除主成分之外，也應包含具臨床相關性的分析物(例如：活性代謝物)結果。以上數據可能係來自亞洲國家獨立執行的臨床試驗或是MRCT之東亞族群次族群分析，樣態會依試驗期別及設計而有所差異。在挑選銜接性數據時，應留意資料的可比性。東西方族群進行藥動及/或藥效資料比較時，建議以東亞族群與非東亞族群分組比較為優先；若全試驗族群(whole population)與非東亞族群比例相近，亦可接受以東亞族群與全試驗族群分組比較。

常見的東西方族群藥動/藥效比較策略，主要分為：

### 5.1 試驗內(Within-Study)比較、跨試驗(Cross-Study)比較

在第一期或第二期試驗，常以藥動學作為主要或次要試驗目的，透過密集的藥動採血設計，收集單次或重複給藥下的完整藥動參數，例如：最高血中濃度(Maximum Concentration,  $C_{max}$ )、曲線下總面積(Area Under Curve, AUC)、排除半衰期(Half Life,  $t_{1/2}$ )、達最高血中濃度時間(Time of Maximum Concentration,  $T_{max}$ )、分佈體積(Volume Distribution,  $V_d$ )及清除率(Clearance, CL)等。此外，當試驗可收集到反應作用機轉或具臨床意義的藥效學指標，則可用於比較東亞與非東亞族群的劑量-反應曲線是否存在差異。

若於臨床試驗開發初期曾納入東亞族群，且收集到完整藥動及或藥效參數，建議可透過試驗內(Within-Study)比較或跨試驗(Cross-Study)比較，來評估東西方族群間藥動/藥效的差異性。不論採用哪一方法，應留意東亞與非東亞族群的人數及比例，當東亞族群人數過低，其藥動及或藥效參數的個體間變異性高時，會不利於族群間差異性的判讀。以下說明兩種比較方法及資料準備的重點。

#### • 試驗內(Within-Study)比較

同時納入東亞與非東亞人種於單一試驗內，以 head-to-head 方式直接比較，通常較能得到準確的結果。建議申請者撰寫 BSE 自我評估報告時，使用列表方式比較東亞與非東亞族群的藥動及或藥效數據，得以描述性統計分析。

#### • 跨試驗(Cross-Study)比較

挑選不同的試驗，進行藥動及或藥效結果的比較。原則上，所挑選試驗的試驗設計、給藥劑量/頻率、試驗藥品劑型、受試者背景(包含：疾病狀態、人數、人種/國家等)、檢品分析方法、藥動/藥效參數定義等背景資訊應相近，以降低試驗間比較的變異性，有助於族群間差異性的判讀。

建議申請者撰寫 BSE 自我評估報告時，以列表方式，整理上述提及的試驗背景資訊，以支持所選試驗的合理性。此外，應選用在相同給藥狀態下，即同為單次給藥或者同為穩定狀態下的藥動/藥效數據，以列表呈現的方式進行數據比較，可採用描述性統計分析。

### 5.2 群體藥物動力學分析(population PK analysis, pop-PK)

在第三期試驗，尤其是支持療效及安全性的樞紐試驗收納的受試者及試驗治療，通常最貼近藥品未來於臨床上的用法與劑量。當第三期試驗曾納入東亞族群，因這類試驗大多僅會規劃稀疏的藥動採血點，故除了以東亞與非東亞族群的單點濃度(例如： $C_{trough}$ )進行比較之外，申請者也須透過群體藥物動力學分析，評估內因性及外因性對藥品清除率及分佈體積的影響，並進一步估算東亞族群在臨床用法用量下的模擬藥動參數，例如 simulated  $AUC_{tau,ss}$  和  $C_{max,ss}$ 。

申請者應檢附完整的 pop-PK 分析報告，且報告中的人口學特徵(demographic characteristic)應有人種及國家的資訊，當東亞族群在分析母群體占比超過一定比例(如大於 10% 以上)，族群間的比較結果可信度較高。但應留意，若東亞族群的占比過低，則 pop-PK 分析結果的意義較有限，仍須提供其他東亞族群藥動數據做為銜接性數據資料。在進行分析時，對於無法代表我國族群之試驗數據應將之剔除，不得納入東亞總群體中。東西方族群的比較結果，除了以圖呈現之外，也須提供所模擬藥動/藥效參數的數值，並計算族群間的差異性。

近年的 BSE 申請案，在比較東西方族群的藥動/藥效時，採取多種比較的策略為主流，例如以第一期試驗的健康人數據進行試驗內比較，並以 pop-PK 分析比較東西方目標族群的模擬藥動參數。申請者在準備銜接性數據資料，擬定藥動/藥效的比較策略時，原則上，應以東、西方目標病人族群且可涵蓋臨床最大治療劑量下的藥動/藥效數據，作為最重要的比較結果。另外，當藥品於臨床治療上屬多次給藥，則重複給藥達穩定狀態下的數據會比單次給藥數據更具代表性。

申請者在撰寫 BSE 自我評估報告時，除了如實陳列東西方族群的藥動/藥效數據，經比較後若有觀察到差異，應就可能的原因(例如：體重或是代謝酵素的基因多型性等)進行分析與討論，並進一步釐清此藥動/藥效差異的臨床相關性，是否可能影響東亞族群的療效及安全性，以利審查單位評估東亞族群沿用西方族群用法用量的合理性。提醒申請者，因東亞族群的體重普遍較西方族群輕，若利用藥動數據體重標準化(weight-normalization)來比較東西方族群差異，易有誤導評估之風險，比較結果的參考意義也較低。

上述東西方族群藥動資料比較之建議，皆適用於藥品查驗登記準則第二十二之一條所規定之藥品。但當藥品為生物製劑，還需額外比較東亞與非東亞族群之抗藥抗體(anti-drug antibody, ADA)發生率，並評估其對藥動、療效及安全性的影響。又或是經聚乙二醇(PEG)修飾的藥品，也需額外比較東亞與非東亞族群之抗 PEG 抗體(anti-PEG antibody)發生率。

## 6. 東西方族群之臨床資料比較

東西方族群臨床資料比較的數據來源，通常為劑量尋找試驗及樞紐試驗。常見的比較策略可分為兩種：試驗內(Within-Study)比較及跨試驗(Cross-Study)比較。不論採用哪一種比較方式，應留意東亞與非東亞族群的人數及比例。當東亞族群人數過低，會不利於族群間差異性的判讀。

以下說明兩種比較方法及資料準備的重點。

### 6.1 試驗內(Within-Study)比較

若樞紐試驗同時納入東亞與非東亞族群，且東亞族群人數足夠，可採用此種比較方式。在單

一試驗內，以 head-to-head 方式直接比較療效及安全性結果，通常較能得到準確的結果。

## 6.2 跨試驗(Cross-Study)比較

若東亞族群分散在各 MRCTs 且人數極少，此時可能需要將東亞族群合併(pooling)以得到足夠的人數。進行方式為挑選不同的試驗，分別將東亞與非東亞族群合併(pooling)，再進行療效及安全性結果的比較。

原則上，所挑選試驗的試驗設計、給藥劑量/頻率/時間長短、試驗藥品劑型、受試者背景(包含：疾病診斷、疾病狀態、納入排除條件、人數、人種/國家等)、檢品分析方法、主要及關鍵次要療效指標及其定義、追蹤時間長短等背景資訊應相近，以降低試驗間比較的變異性，有助於族群間差異性的判讀。建議於 BSE 自我評估報告中，以列表方式，整理上述提及的試驗背景資訊，以支持所選試驗的合理性。

若有獨立的東亞族群臨床試驗，亦可採用跨試驗比較。以該試驗的結果與其他試驗的非東亞族群進行比較。

不論採用哪一種比較方式，均建議製作表格比較東亞族群與非東亞族群的資料，以顯示可能的族群差異。另，亦建議製作表格比較東亞族群與整體群體(overall population) 或意圖治療群體(Intent-to-treat, ITT population)的資料，以顯示東亞族群的療效及安全性結果是否與整體群體(overall population)具有一致的趨勢。

進行族群間比較時，亦須比較基準特徵(baseline characteristics)是否相當(compatible)、劑量是否相同、曝藥時間長短、追蹤時間長短是否相近等，建議一併製作表格來比較，必要時須將不同劑量以不同欄位呈現。

關於療效結果的比較，應包含主要療效指標，以及納入統計分析的關鍵次要療效指標。特別提醒，由於抗生素或抗病毒藥具有外因性族群因素的影響，抗生素應特別提供我國的 MIC 資料，抗病毒藥則要評估我國主要流行病毒株之療效。

關於安全性結果的比較，可用 subject-time 為分母來校正不同的曝藥時間。

對於 NCE-2，其東亞族群資料形式可能與原開發廠試驗報告 CTD 格式迥異且缺乏完整數據，仍建議儘可能以上述方式呈現。

## 7. 結語

銜接性試驗評估之科學依據主要為 ICH E5 Guideline 及「銜接性試驗基準-接受國外臨床資料之族群因素考量」。申請 BSE 時，應提供足夠的銜接性數據資料，包括東亞族群藥動/藥效及臨床資料，且留意資料之間的可比性。審查單位將依 CCDP 與 BDP 評估藥品的族群敏感性，並以評估結果及公衛考量，決定國外臨床試驗資料可否外推至我國族群。因此，申請者應依循 ICH E5 Guideline 及國內現行基準，並參考本篇對於 CCDP 與 BDP 資料準備之建議，於 BSE 申請案提交合適的技術性資料，以期能減少補件並提升送件品質與效率。

## 附錄E – 銜接性試驗評估之查檢表

銜接性試驗評估之查檢表		資料 提供	資料 冊數/頁數 <sup>2</sup>
		有	無
<b>I. 藥品之臨床試驗現況</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>II. 完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package)，應包含新藥查驗登記資料之CTD Module 2<sup>3</sup>及仿單擬稿<sup>4</sup>，必要時提供CTD Module 5<sup>3</sup></b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>III. 東亞族群的藥動學、安全性及療效資料</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>IV. 東亞族群和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>V. 自我評估 (請舉證評估之參考依據或文獻資料)</b>		是	否 未知
1. 在臨床治療劑量下，藥品有效成分是否具非線性藥動學性質？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性是否呈現驟升的藥效學曲線？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 藥品之治療劑量範圍是否狹窄？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 是否為高度代謝藥品，特別是經由單一代謝途徑，導致發生藥品交互作用可能性增加？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 是否以前趨藥品方式給藥，且經由具族群差異的酵素轉換？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 藥品是否常需與其他多種藥物併用？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. 藥品被不當使用的可能性較高？例如：止痛劑及鎮靜劑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. 主要試驗族群與我國適用此藥之適應症族群的流行病學現象 (含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性)，是否不同？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. 其他重要具有族群敏感性的因素 (例如醫療行為是否有所不同)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>VI. 藥品上市後安全性資料</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>VII. 本品是否預計依「已在十大醫藥先進國核准上市滿五年，但屬國內新成分新藥 (不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」辦理查驗登記<sup>6</sup>，若是，請提供以下資訊</b>		是	否
1. 本品是否執行國內臨床試驗？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.1 是，提供衛生福利部所核發之計畫書准予執行公文 (計畫編號：_____，核准日期：_____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 是否有相同成分藥品於國內執行臨床試驗？	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.1 是，提供台灣藥物臨床試驗資訊網查詢結果 (計畫編號：_____，核准登錄日期：_____)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>VIII. 自我總結評估</b> (以上因素請自我評估有無臨床意義，並評估申請藥品的利害權衡，例如：藥品所申請的適應症是否為嚴重疾患，藥品是否有其他替代療法，藥品資料所顯示之族群差異是否可容忍等)			

**說明事項：**

1. 本查檢表係供申請者核對檢送資料是否齊備，惟是否須進行銜接性試驗仍視整體審查結果決定。
2. 請填寫清楚所附資料的冊數及頁數，以方便審查。必要時，除了頁數之外，亦應於該頁數該段落處標示清楚。如果沒有所需檢附的資料，也必須說明資料中沒有提供。
3. 可提供M2.5 Clinical Overview及M2.7 Clinical Summary為主。當銜接性數據係選用自部分臨床試驗的結果，則須檢附數據來源之完整臨床試驗報告，以支持數據可信度。
4. 可提供中文或英文仿單擬稿。若仿單擬稿為英文，或未能提供仿單擬稿，應提供擬申請之中文宣稱適應症及用法用量。
5. 請依照查檢表順序，提供敘述性之整合摘要或簡單描述所檢附之資料。
6. 111年9月30日衛授食字第1111407703號公告「已在十大醫藥先進國核准上市滿五年，但屬國內新成分新藥 (不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。