

法規名稱：內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗基準

時間：中華民國088年12月21日

序 言

世界各醫藥先進國家，為確保上市藥品之安全及有效性，均明文規定應有足夠之動物試驗、安全性試驗及人體臨床試驗為依據，證明該藥品安全及有效後始得核准上市。

醫療法於民國七十五年十一月二十四日公布施行後，本署藥政處負責受理新藥臨床試驗申請案件，迄今已十餘載。本處自民國七十五年鑑於各醫院、醫師、藥商等申請新藥臨床試驗時，對現有申請程序、相關法規、檢附之資料、計畫書之內容及試驗之進行等尚有疑義，乃持續編印「藥品臨床試驗申請須知」乙書供參。復因應八十二年三月中美保護智慧財產權諮商會議，本處於八十二年七月七日公告新藥監視制度，辦理新藥查驗登記須檢附國內臨床試驗報告，作為藥品查驗登記審核依據，以取代個別公立醫院進藥試驗。並於八十五年公布「藥品優良臨床試驗規範 (GCP)」。八十六年行政院公布「加強生物技術產業推動方案」，於八十七年起陸續制訂新藥研發臨床試驗基準，至今已陸續公告「藥品非臨床試驗安全性規範」、「藥品非臨床試驗優良操作規範」、「藥品臨床試驗一般基準」、「核醫放射性藥品臨床試驗基準」、「心血管治療藥品臨床試驗基準」、「感染症治療藥品臨床試驗基準」及「癌症治療藥品臨床試驗基準」，期使基準之制定能使法規更臻完善，以促產業發展。

本基準係針對進行內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗時，所需注意之一般事項加以整理而成此「內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗基準」，冀望此基準之公布，能提供醫藥界或學術研究單位進行內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗者參考，以提昇國內臨床試驗水準。

衛生署藥政處

中華民國八十八年十二月

第一章 內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗之一般考量

為確保藥品安全及正確評估其醫療效能，藥品必須進行臨床試驗，據以獲得人體安全性與有效性之評估資料；另配合本署「藥品優良臨床試驗規範」與「藥品臨床試驗一般基準」之公告實施，並使試驗研究者於進行內分泌及新陳代謝治療藥品臨床試驗時有所依據，特訂定本基準。

臨床試驗為一逐步推進的階段性過程，以非臨床試驗的結果為根

據，依序進行第一階段、第二階段及第三階段臨床試驗。藥品上市後，可藉第四階段臨床試驗，監視慢性或罕見之不良反應，或依臨床需要，進行發展新適應症之臨床試驗。

一 第一階段臨床試驗

其目的在瞭解研究用藥品之藥理作用、安全劑量的範圍、及藥品在人體的吸收、分佈、代謝及排泄情形，以做為第二階段臨床試驗的依據。第一階段臨床試驗只有在非臨床試驗中獲得足夠之藥效、急慢性毒性及可能之藥品不良反應等資料，並有強烈證據顯示在臨床上可能有實用價值時才能進行。第一階段臨床試驗之受試驗者，原則上以健康成人為主，並於單一機構進行。試驗主持人宜為精通臨床藥動學的研究者，以及對內分泌及新陳代謝疾病十分了解，且有十足經驗的專科醫師，共同主持負責。由於第一階段臨床試驗，常會出現無法預期的藥品不良反應，因此主持人應於初期互相密切聯絡，迅速交換資訊，以把握試驗之進度。

第一階段臨床試驗初次給與量、劑量增量之決定，應依以下方法為之：

(一) 初次給與量之決定：

初次給與量之估算，如已有數種動物評估資料時，人類之最大耐受劑量，依體表面積（平方公尺）而定，與五種動物（小老鼠、家鼠、大頰鼠、狗、猴）之最大耐受劑量（LD₁₀ 值）平均值相同。其它可用於估算的方法有：選擇最敏感動物 LD₁₀ 之十分之一為起始劑量（毫克／平方公尺）；或比較小老鼠 LD₁₀ 之十分之一量和狗 Toxic Dose Low (TD₁₀) 之三分之一量，選取最低值為起始劑量。

(二) 劑量增量及觀察期間：

研究用藥品使用劑量之增加，以劑量-反應性曲線及藥理試驗結果為基準。如有已知的類似藥品時，還須考量其非臨床及臨床試驗結果。且應慎重考慮藥品使用時，產生劑量相關毒性 (Dose Limiting Toxicity, DLT) 之劑量範圍。由於研究用藥品可能會產生延遲毒性，為了保護受試驗者，必須至少有兩週以上的觀察期。增量計畫大多使用 Modified Fibonacci 之方法（附表一），如：第二劑量階段 (B) 為初次投與量 (A) 的兩倍，第三劑量 (C) 為

(B) 再增 67 %，第四劑量 (D) 為 (C) 再增 50 %，第五劑量 (E) 為 (D) 再增 40%，第六劑量以後，每次增加前次劑量的33%。至於進行研究用藥品與其他已知藥品合併使用之第一階段臨床試驗，為尋求最大安全劑量之設計，其階段性增量計畫則應依臨床經驗審慎進行，每階段以增加其中一種藥品之劑量為原則。

各劑量階段最少要有三例之觀察，如無任何劑量相關毒性發生，可順移至下一劑量。若有三分之一案例發生劑量相關毒性，則於該劑量階段再多加三例。若無任何劑量相關毒性發生於此三例，則可順移至下一劑量。原則上若一個劑量階段的劑量相關毒性超過三分之一案例時，則不再增量。而各個劑量階段，應觀察藥品不良反應至少二週以上，在觀察期間終了之前不可再予增量。為安全性考量，納入試驗之新病人每週不宜增加超過一至二例，同一劑量階段之第三個病人，必須觀察超過藥品所可能引起之急性毒性期（約二至五週）才能進入下一劑量階段。

(三) 給藥途徑

給藥途徑應以靜脈注射、肌肉注射、口服、經鼻吸收、經皮吸收、直腸給藥等全身性給藥途徑。依此階段試驗之結果，以作為第二階段臨床試驗時該使用何法之參考。如研究用藥品採用間歇給與之方式，不能僅以單次給與之試驗結果為依據，而應以重複給與之試驗，以確認研究用藥品是否會因蓄積而產生毒性。

二 第二階段臨床試驗

主要目的在瞭解藥品的有效性與安全性，並決定給藥的方式、劑量、頻率等項目，以做為第三階段臨床試驗設計的依據。受試驗者以一定數目的患者為對象。第二階段臨床試驗可區分為二部分：前期以瞭解研究用藥品的療效、安全性及藥動學為目的，後期則根據前期的結果，深入探究藥效、適應症及劑量範圍。

第二階段臨床試驗須明確指定受試驗者罹患的內分泌及新陳代謝疾病種類，並明確訂定療效指標 (endpoint)，將合適患者之選擇、藥品之用法、用量等當做評量標準，以衡量研究用藥品之療效。至於第一階段臨床試驗所求得之藥動學結

果及特定之藥品不良反應，亦得於第二階段臨床試驗時再檢討、評估。

第二階段臨床試驗原則上只評估單獨療法，有時也可評估併用療法，但僅限於第二階段臨床試驗分為前、後期時，前期試驗若為單獨療法，後期試驗才可採併用療法。第二階段臨床試驗，原則上應進行二個以上獨立的臨床試驗，以確認再現性；試驗之主持人及機構，原則上以進行第一階段臨床試驗之原單位為之。

第二階段臨床試驗之受試驗者宜符合下列納入條件：

- (一) 經臨床及實驗室檢查確定為內分泌及新陳代謝疾病之患者。
- (二) 使用標準療法無效之內分泌及新陳代謝疾病患者，或該患者已無適切之療法，但第二階段後期臨床試驗原則上必需以初次治療例為之。
- (三) 心臟、肝、肺、腎、血液等臟器之實質功能正常者。
- (四) 無前次藥品治療之效果及藥品不良反應之影響者。
- (五) 患者宜有可供客觀測定及評量之病變以評估藥品療效。

第二階段臨床試驗之建議劑量，即是當該劑量所造成的劑量相關毒性發生案例數小於或等於33%時，且至少有六例用過此一劑量。

三 第三階段臨床試驗

此階段係以第二階段臨床試驗之結果，利用隨機對照試驗，以進一步確認研究用藥品在特定疾病下的療效、安全性、臨床使用價值、及比較同類藥品間的效價。並藉此偵測藥品不良反應、藥品交互作用、配伍禁忌 (compatibility) 等資料。

第三階段臨床試驗主要目的，在確認研究用藥品在特定適應症下的療效、安全性、臨床應用價值。有關療效之判定標準，應與第二階段臨床試驗相同。

對照組之設置，以隨機分配方式為之，可能的話，採用雙盲評估較佳。對照組依標準合併治療法之有無，及受試驗者之狀態，可分安慰劑治療組、對症療法 (姑息療法) 組、活性對照組 (如標準治療組) 等，上述之試驗設計皆需符合科學及醫學倫理之考量。

試驗若以一至二項可能產生嚴重干擾的預後因子將受試驗者層次分組 (stratification)，受試驗者應以合適的方法進行隨機分配，以維持各組間之比較性。原則上應依生物統計學方法之推論，訂定受試驗者之數目，以減少不利於患者之因素，並提高試驗效率。

四 第四階段臨床試驗

為了更瞭解上市藥品的使用情形，於藥品核准上市後列入監視期，藉以瞭解藥品不良反應發生情形，並確認罕見的藥品不良反應，或考慮發展其它新適應症。

供上市後藥品發展新適應症之臨床試驗，可選擇以單一藥品、併用它藥、或其它療法一起使用之設計，其療效指標以療效及安全性為主。

如為單一藥品之臨床試驗，其試驗設計應比照前述第二階段前期臨床試驗，受試驗者之選擇，亦應以第二階段臨床試驗所列受試驗者之納入條件為主。

如為合併其它已知藥品或療法，則試驗設計應比照第二階段後期臨床試驗，尤其應要求進行隨機對照試驗。由於試驗之目的在發展新適應症或新治療方式，因此受試驗者數目及相關統計分析之要求，並不限於第三階段臨床試驗之條件。

第二章 停經後骨質疏鬆症藥品臨床試驗之考量

一 第一階段臨床試驗

第一階段臨床藥動學及藥效學試驗，可依「藥品臨床試驗一般基準」設計。

二 第二階段臨床試驗

第二階段臨床試驗應設計為期至少十二個月、雙盲 (double-blind)、安慰劑對照 (placebo-controlled)、平行 (parallel) 之試驗，以確定藥品之最低有效治療劑量與劑量—療效反應曲線。為了顯示具有增進或維持原有脊椎骨骨質密度 (vertebral bone mass density, vBMD) 之療效，必須具體舉證治療組與對照組在治療前後骨質密度之差異，同時應測量不同劑量下之各項骨代謝指標 (bone turnover marker)。下列各項檢查，可用於評估療效：

- 1 血清副甲狀腺素 (iPTH)。
- 2 維生素D 代謝物 (VitaminD metabolites)。

- 3 尿液中羥脯胺酸 (hydroxyproline) 或其他骨基質成份 (bone matrix components) 。
- 4 鈣平衡試驗 (calcium balance study) 。
- 5 骨生檢 (bone biopsy) (治療前及治療三年後或治療結束時) 。

三 第三階段臨床試驗

欲進行此階段之臨床試驗，須檢具該藥品用於骨質疏鬆症之前一階段臨床試驗數據。一般而言，主要療效指標可訂定如下：

療效指標	試 驗 目 的	
試驗用藥	預 防	治 療
雌激素類	骨質密度	骨質密度
非雌激素類	骨質密度	骨折率

1 針對已有骨折的病人所進行之「治療骨質疏鬆症」藥品臨床試驗，應採隨機、雙盲、對照（安慰劑或有效藥品）設計。合適的受試驗者為已停經五年以上的門診病人，有一或多處因骨質疏鬆症所造成的脊椎骨骨折，或是腰椎骨骨質密度較停經前婦女顛峰骨質密度之平均值低兩個標準差以上。因長期不動 (immobilization) 或使用類固醇導致骨質疏鬆症的病人，不應為受試驗者。試驗之排除標準應訂定為：

- (1) 足以影響骨代謝的疾病。
- (2) 臨床試驗前六個月內曾使用鈣片以外的骨質疏鬆症藥品。
- (3) 長期、持續服用足以影響骨—鈣代謝的藥品。
- (4) 軟骨病 (osteomalacia) 。
- (5) 維生素D 不足。

2 針對沒有症狀的病人所進行的骨質流失「預防骨質疏鬆症」藥品臨床試驗，應採隨機、雙盲、安慰劑對照設計。此

種試驗至少為期兩年，受試驗者可為停經後一到三年、年紀在 45 歲以上、沒有骨質疏鬆症的門診病人，或是曾接受卵巢切除手術，目前血中促濾泡激素 (FSH) 偏高 ($\geq 50\text{mIU/ml}$)，雌二醇 (estradiol) 偏低 ($\leq 20\text{ pg/ml}$) 的病人。

(一) 臨床試驗之療效評估

研究用藥品如果顯示足以增進或維持現有骨質密度，只能暗示有可能降低骨折率，惟有經由臨床試驗證實減少骨折發生率，才足以宣稱這方面的療效。評估研究用藥品之療效，須符合以下幾項要求：

- (1) 非臨床資料顯示藥品對骨質無損。
- (2) 骨折率於試驗期間呈現減少之趨勢，且試驗結束後未再惡化。
- (3) 統計分析之結果顯示試驗前與試驗後之骨生檢無異常變化。
- (4) 骨質密度無論在統計學或臨床上，均呈現有意義的增加。

有利維持骨質疏鬆症患者骨量 (bone mass) 及減少骨折率之藥品，通常也能減輕相伴疾病而生的疼痛與殘疾，但由於其症狀不易精確評量，因此不能取代骨量及骨折率成為療效評估的重要依據。

1 骨量測定：

目前使用的非侵襲性方法，均有不盡完美之處。理想中，應能分別測出不同位置四肢骨 (appendicular skeleton) 及中軸骨 (axial skeleton) 的皮質骨量 (cortical bone mass) 與小樑骨量 (trabecular bone mass)。各種檢查方法的準確度 (accuracy) 與精密度 (precision) 影響連續測定至鉅，是以臨床試驗所採用的骨量測定技術，其操作法與可信度均需詳加記錄並確認。目前常用的骨量測定方法包括：

- (1) 單能量光子吸收儀 (single-energy photon absorptiometry, SPA)。
- (2) 雙能量光子吸收儀 (dual-energy photon absorptiometry, DPA)。

- (3) 雙能量 X 光吸收儀 (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA)。
- (4) 量化電腦斷層 (quantitative computed tomography, QCT)。
- (5) Radiogrammetry。

以上方法目前以雙能量 X 光吸收儀能提供最多的部位選擇，相對而言，其精密度較佳，輻射性較低。停經後婦女骨質密度測定以腰椎及股骨近端 (proximal femur) 為主。重複測定骨質密度，有助於評估藥品治療時對骨質流失的影響。

2 其他療效評估方法：

- (1) 骨生檢。
- (2) 鈣平衡試驗，每次至少為期七天。
- (3) 骨代謝生化指標：
 - a 骨形成 (bone formation)：
血清不耐熱鹼性磷酸酵素 (heat-labile alkaline phosphatase)，血清骨鈣化素 (osteocalcin)。
 - b 骨吸收 (bone resorption)：
尿液中羧脯胺酸，尿液中 pyridinoline (如 pyridinoline cross-links)。

(二) 臨床試驗應注意事項：

- 1 飲食及運動：
試驗期間應有飲食指導 (如每日鈣攝取量)、營養狀態評估、運動指導等項目。
- 2 骨量測定 (腰椎、股骨近端、前臂)：
可能的話，在治療前應測定兩次骨量，並依相同測量方法定期複檢。臨床試驗中應有其長期品管措施，並以 hydroxyapatite 或其他標準假骨 (phantom) 以供校正。
- 3 骨折評估：
既有的或新發生的骨折，必須依形態學及客觀的標準鑑定。一般可以單盲、隨機的方式，由專科醫師判定。
- 4 安全性評估：
除一般血液、尿液、肝腎功能、其他相關生化檢查及心

電圖外，應著重於血液及尿液中鈣、磷離子濃度之檢查。必要時亦應進行放射線或超音波之相關檢查。骨生檢及生物力學測驗等侵襲性檢查，則應儘可能於試驗最後階段才執行。

附表一：

Modified Fibonacci 之增量計算法	
用量 (mg/m ²)	相對於前次用量之增量率 (%)
(A) n (初次投與量)	
(B) 2 n	100 %
(C) 3.3 n	67%
(D) 5 n	50%
(E) 7 n	40%
(F) 9 n	30-35 %
(G) 12 n	30-35 %
(H) 16 n	30-35 %

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) 藥品非臨床試驗優良操作規範 (台北)
- 4 行政院衛生署 (1998) 藥品非臨床試驗安全性規範 (台北)
- 5 行政院衛生署 (1999) 藥品臨床試驗一般基準 (台北)
- 6 Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention or Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. FDA, 1994, USA.