

心血管治療藥品臨床試驗基準
(Guidance for the Clinical Trials of Drugs Acting on Cardiovascular System)

行政院衛生署 編印

中華民國八十八年十月

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，迄今已十載有餘。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多有疑義，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，本處於民國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，並於民國八十五年公布「藥品優良臨床試驗規範(GCP)」。民國八十六年行政院公布「加強生物技術產業推動方案」，本署配合推動方案，制訂新藥研發臨床試驗基準，至今已陸續公告「藥品臨床試驗一般基準」及「核醫放射性藥品臨床試驗基準」，期使基準之制定能使法規更臻完善，以促產業發展。

本基準係針對進行心血管治療新藥臨床試驗時所需注意之一般事項，加以整理而成此「心血管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心血管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月

目錄

第一章	通論 -----	1
第二章	降血壓藥品臨床試驗基準 -----	3
	一、 臨床之考量 -----	3
	二、 臨床試驗 -----	3
	第一階段臨床試驗 -----	3
	第二階段臨床試驗 -----	4
	第三階段臨床試驗 -----	5
第三章	抗心律不整藥品臨床試驗基準 -----	7
	一、 臨床之考量 -----	7
	二、 臨床試驗 -----	7
	(一)心室性心律不整 -----	7
	第一階段臨床試驗 -----	7
	第二階段臨床試驗 -----	8
	第三階段臨床試驗 -----	10
	(二)心房顫動 -----	11
第四章	心衰竭治療臨床試驗基準 -----	12
	一、 臨床之考量 -----	12
	二、 臨床試驗 -----	13
	第一階段臨床試驗 -----	13
	第二階段臨床試驗 -----	14
	第三階段臨床試驗 -----	16
參考文獻	-----	18

第一章 通論

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心血管治療藥品臨床試驗時有所依據，特訂定本基準。

新藥研發臨床試驗可分為三個階段，各階段之主要目的略述如下：

第一階段臨床試驗 (phase I)

在臨床試驗研究者的監督下，針對健康自願者，給與不同劑量的藥品，目的在探討藥品在人體的作用及安全性，以及藥品用於健康者之吸收、分佈、代謝、排泄等基本藥動學特性。此階段常用的試驗有四種：漸增單劑量耐受性試驗 (single rising dose tolerance)、漸增多劑量耐受性試驗、各種劑型的生體可用率試驗、及藥品的代謝、排泄試驗。第一階段試驗是探討藥效與藥品血中濃度關係的理想時機，因為濃度範圍可以很廣，可以獲知最小及最大的藥效。在漸增單劑量耐受性試驗中，由於有些最高劑量日後將不再用到，因此這些試驗在設計上必須儘可能收集血液及體液標本做濃度測定，並測定各種生理反應來做藥效學分析，以得到血中濃度—療效反應關係圖。有了這一階段的資料，才能設計第二階段在病患身上的試驗。

第二階段臨床試驗 (phase II)

臨床試驗研究者針對所挑選的少數病患，在安全劑量範圍內給與藥品以探討藥品的治療效果，以及藥品在病患體內的吸收、分佈、代謝、排泄等藥動學特性。最初的療效試驗，通常是採雙盲、隨機分配之設計，並確定有效劑量範圍，及在療效範圍內探討劑量與療效之關係，並決定使用於第三階段試驗之劑量。在此階段必須找出影響療效的諸多因素，如：食物的影響、靜脈輸注藥品速率快慢的影響等。此階段的研究非常重要，當試驗結果理想，並決定要進入研發的第三階段時，就表示要投入大量的資源，進行大規模的病患臨床試驗。

第三階段臨床試驗 (phase III)

由臨床試驗研究者針對更多的病患，進一步確認藥品之安全性、適當的劑量範圍、療效、適應症、禁忌症、藥品不良反應及藥品交互作用等。在此階段也可發現某些族群對藥

品有不同的敏感度或不同的代謝反應。同時對有肝硬化或腎功能異常者的藥動學及藥效學特性，也應在此時釐清。如有必要，對於兒童、孕婦及老年人的用藥，也進行研究。這些資料都將提供作為未來藥品仿單之用。

心血管治療藥品種類繁多，本篇分三部份，針對降血壓藥品、抗心律不整藥品及心衰竭治療藥品來訂定各階段臨床試驗基準，此基準是做為擬訂及執行臨床試驗計畫之參考，其內容將隨著往後科技進步而修訂。

第二章 降血壓藥品臨床試驗基準

降血壓藥品臨床試驗之目的在提供詳盡之各項資料，以確保降血壓藥品之有效性及安全性，供臨床醫師治療高血壓病患之選擇。

一、 臨床之考量

- (一) 降血壓藥品之治療目標首在血壓之下降。血壓觀察可選擇診間血壓 (office pressure)、24 小時血壓監測或姿勢性血壓變化。
- (二) 降血壓藥品給與後血壓下降最強為高峰期 (peak)，下降最弱為谷底期 (trough)，谷底期之降低幅度至少應為高峰期二分之一以上。
- (三) 臨床試驗期間，受試者之體重、鹽份攝取、運動量及吸煙情況皆應保持穩定。
- (四) 降血壓藥品治療之直接目標在下降血壓，但亦包括改善心臟血管系統功能、減少因長期心臟血管系統受損而造成之罹病率及死亡率。

二、臨床試驗

第一階段臨床試驗 (phase I)

- (一)目的：
瞭解降血壓藥品在人體之吸收、分佈、代謝及排泄情形，並確定最低之有效作用劑量及人體所能忍受之劑量範圍。
- (二)對象：
以健康自願之成年人為主。
- (三)排除對象：
小孩、老年人、及生育年齡之婦女。
- (四)試驗設計及劑量調整：
 1. 單一劑量或多劑量。
 2. 隨機平行漸增劑量耐受性試驗。
 3. 各種劑型、劑量及給藥途徑。
- (五)藥品療效指標：
 1. 藥動學
 - (1) 吸收速率 (absorption rate)。

- (2) 擬似分佈體積 (apparent volume of distribution) 。
- (3) 代謝器官 (metabolizing organ) 。
- (4) 排泄途徑 (route of excretion) 。
- (5) 血中排除半衰期 (elimination half-life) 。
- (6) 活性代謝物 (active metabolites) 。
- (7) 生體可用率 (bioavailability) 。
- (8) 蛋白結合率 (protein binding rate) 。
- (9) 血漿及尿清除率 (plasma and urine clearance) 。
- (10) 線性或非線性藥動學 (linear or nonlinear pharmacokinetics) 。
- (11) 鏡像立體異構物特性 (enantiomer and/or stereoisomer) 。

2. 藥效學

比較給藥前後之血中藥品濃度，以及下列變化：

- (1) 血壓為觀察首要目標，可選擇診間血壓 (office pressure)、24 小時血壓監測或姿勢性血壓變化。
- (2) 藥效高峰期(peak)及谷底期(trough)之血壓變化，谷底期降血壓作用至少應達高峰期之二分之一以上。

3. 安全性

找出人體所能忍受之最大劑量範圍及藥品不良反應。

第二階段臨床試驗 (phase II)

(一)目的：

瞭解降血壓藥品在高血壓患者體內之吸收、分佈、代謝及排泄情形，並確定治療之有效劑量及劑量範圍。

(二)對象：

以原發性高血壓患者為主，明訂出納入及排除之條件。對有特殊情形，如：老年人、次發性高血壓或懷孕之高血壓患者，須經特別的試驗設計才可納入。

(三)試驗設計及劑量調整：

1. 試驗設計以雙盲、隨機分配、有安慰劑對照組為原則。
2. 可以為固定劑量，或依血壓調整劑量。
3. 最好能有不同劑量與血壓變化的反應曲線。
4. 治療期間至少 4 週，2 至 4 週回診一次。
5. 對靜脈注射之降血壓藥品，必須特別著重在劑量、血中藥品濃度與患者血壓變化之關係。

(四)藥品療效指標：

藥品於高血壓患者之吸收、分佈、代謝、排泄等藥動學指標。藥效學方面，以血壓下降程度為目標，可選擇診間血壓，24 小時血壓監測或姿勢性血壓變化。

(五)安全性：

對血壓、心臟血管系統及身體其他功能之安全性評估，應涵蓋下列幾項：

1. 血壓改變及其症狀，尤其是第一劑量或增加劑量後之反應。
2. 姿勢改變之影響，尤其是第一劑量或增加劑量後之反應。
3. 皮膚發熱或皮膚血管擴張。
4. 水腫或體重增加。
5. 心跳速率之變化。
6. 鬱血性心衰竭及其症狀之變化。
7. 中樞神經系統之變化，如：嗜睡、疲倦等。
8. 性功能之影響。
9. 腎功能之變化。
10. 肝功能之變化。
11. 血脂肪之改變。
12. 電解質之變化。
13. 血糖之變化。
14. 心電圖異常。
15. 其他不良反應。

第三階段床試驗 (phase III)

(一)目的：

瞭解降血壓藥品的療效或長期使用之評估，以及可能之各種藥品不良反應。

(二)對象：

以原發性高血壓患者為主，原則上依第二階段之規定。

(三)試驗設計及劑量選擇：

原則上依第二階段之規定

1. 選擇其它已知的降血壓藥品作比較，如果試驗用藥品不是利尿劑，則建議與利尿劑作比較。亦可選擇与其它已知之降血壓藥品併用，評估其加成效果。
2. 部份患者必須使用試驗用藥品超過 3 個月以上，以瞭解長期使用之療效及可能之藥品不良反應，但若對照組使用安慰劑則試驗不宜超過 3 個月。
3. 對某些特殊患者，如：次發性高血壓患者、老年人、孕婦、合併腎功能異常或肝功能異常者，須有特別設計之試驗計畫，以比較血中濃度、降血壓療效、藥動學及藥效學資料。

(四)藥品療效指標：

評估藥效學方面，以血壓下降程度為目標，可選擇診間血壓、24 小時血壓監測或姿勢性血壓變化。除偵測短期變化外，宜追蹤其他因心臟血管系統而造成之罹病率及最終死亡率。

(五)安全性：

對血壓、心臟血管系統及身體其他功能之安全性評估，應涵蓋下列幾項：

1. 皮膚發熱或皮膚血管擴張。
2. 水腫或體重增加。
3. 心跳速率之變化。
4. 鬱血性心衰竭及其症狀之變化。
5. 中樞神經系統之變化，如：嗜睡、疲倦等。
6. 性功能之影響。
7. 腎功能之變化。
8. 肝功能之變化。
9. 血脂肪之改變。
10. 電解質之變化。
11. 血糖之變化。
12. 心電圖異常。
13. 其他不良反應。

第三章 抗心律不整藥品臨床試驗基準

一、 臨床之考量

抗心律不整藥品之臨床試驗相當複雜，其主要影響因素可歸納如下：

- (一) 心律不整之種類繁多，且其臨床意義相差極大，而同一種心律不整也可能由不同之機轉造成，因此會影響臨床試驗之可靠性。
- (二) 抗心律不整藥品除因其藥理作用及藥動學特性而影響藥效外，尚需考慮其它因素，包括年齡、電解質、血液酸鹼度、血氧濃度、心臟病之種類及嚴重度等。
- (三) 抗心律不整藥品之安全性必須特別考慮促心律不整性(proarrhythmia)之可能性。此外，所有抗心律不整藥品也應評估其血液動力學之作用。

二、 臨床試驗

本基準無法涵蓋所有心律不整，僅針對危及生命的心室性心律不整，以及常見而目前無法解決的心房性心律不整作一整理。

(一) 心室性心律不整 (ventricular arrhythmia)

第一階段臨床試驗 (phase I)

1. 目的：
瞭解藥品在人體之吸收、分佈、代謝及排泄情形，並確定最低之藥理作用劑量及人體能忍受之劑量範圍。
2. 對象：
健康自願者或穩定性心律不整之病患。
3. 排除對象：
小孩、老年人及生育年齡之婦女。
4. 試驗設計及劑量調整：
 - (1) 單一劑量或多劑量。
 - (2) 隨機平行漸增劑量耐受性試驗。
 - (3) 各種劑型、劑量及給藥途徑。
5. 藥品療效指標：

3. 排除對象：

對使用傳統抗心律不整藥品無效者，或同時服用其他心臟血管治療藥品而無法停藥者。

4. 試驗設計及劑量調整：

(1) 劑量調整原則

- I. 由低劑量開始。
- II. 逐漸增量。
- III. 每一受試驗者接受 3 至 4 種劑量。
- IV. 增量時，由前次之最高劑量開始。
- V. 表現劑量—療效反應關係。

例如：一個新藥之最低有效劑量為 40 mg/kg 時，可依下表調整劑量。

Dose (mg/kg)

Patients	Doses								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	10	20	40						
2	10	20	40						
3			40	80	160				
4			40	80	160				
5					160	320	500		
6					160	320	500		
7							500	750	1000
8							500	750	1000

(2) 對 照

以安慰劑作為對照。

5. 藥品療效指標：

- (1) 藥動學：藥品在受試驗者體內之吸收、分佈、代謝、排泄情形(詳見第一階段)。
- (2) 藥效評估：Holter 記錄心律不整之發生率、心電圖及血液動力學檢查，並得包括心臟電生理檢查。
- (3) 安全性：包括單一劑量、多劑量以及長期給藥。
定期評估：臨床表徵、心電圖、Holter 紀錄、血液動力學(心導管、心臟超音波、核子醫學)、實驗室檢查及促心律不整性。

第三階段床試驗 (phase III)

1. 目的：

選擇各種特定的病患，進一步確認藥品之適應症，並偵測藥品禁忌及藥品不良反應之發生情形。

2. 對象及試驗方法：

(1) 急性心肌梗塞之心室早期收縮(ventricular premature contraction, VPC)及心室性頻脈(ventricular tachycardia, VT)。

I. 試驗設計：

- i. 採雙盲合併或不合併交叉。
- ii. 對照組：現階段標準療法。
- iii. 劑量：由第二階段臨床試驗結果定之。

II. 藥效評估：心律不整之頻率、電擊次數、死亡率、存活率。

III. 安全性：評估促心律不整性、死亡率及其它藥品不良反應。

(2) 缺血性或心肌病變引起之復發性心室性頻脈或心室顫動(ventricular fibrillation, VF)。

I. 試驗設計：

- i. 採雙盲較佳。
- ii. 對照組：現階段標準療法(lidocaine 或 implantable cardioverter defibrillator, ICD 植入性心臟電擊器)。
- iii. 劑量：由第二階段臨床試驗結果定之。

II. 藥效評估：心律不整之頻率、首度復發之時間及電擊或其它處置之次數、死亡率。

III. 安全性：評估促心律不整性、死亡率及其它藥品不良反應。

3. 特殊藥動學資料：

- (1) 比較血中藥品濃度與藥效及毒性之關係。
- (2) 心臟、腎臟、肝臟功能不全時之藥動學。

4. 相關應取得之資料：

- (1) 藥品之交互作用(至少包括毛地黃、抗心律不整藥品、擬交感神經藥品、麻醉劑等)。
- (2) 對新陳代謝及內分泌系統之影響。
- (3) 對凝血機能、血小板功能、免疫系統之影響。
- (4) 口服劑量之效力及安全性。

(二) 心房顫動(atrial fibrillation)

第一階段臨床試驗與第二階段臨床試驗類似心室性心律不整，請參閱(一)心室性心律不整之第一階段臨床試驗與第二階段臨床試驗。

第三階段臨床試驗 (phase III)

1. 目的：
 確認藥品之適應症，並偵測藥品禁忌及藥品不良反應。
2. 對象：
 心房顫動患者。
3. 試驗設計及劑量選擇：
 - (1) 採雙盲合併或不合併交叉。
 - (2) 對照組：現階段標準療法。
 - (3) 劑量：
 - I. 由第二階段臨床試驗結果定之，但應注意 QTc，以及促心律不整性。
4. 藥品療效指標：
 心房顫動之復發率、心房顫動回復至竇性節律比率及心房顫動時之心室速率、死亡率。
5. 安全性：
 評估促心律不整性、死亡率及其它藥品不良反應。

第四章 心衰竭治療藥品臨床試驗基準

一、 臨床之考量

由於心衰竭為一臨床症候，其潛在的病因種類很多，各種疾病之生理學機轉也不盡相同，即使同一疾病在病程發展中，對各類藥品也可能有不同反應。因此，一特定藥品對某特定病患在不同程度之心衰竭有良好療效，並不必然對於其他病況有良好療效。所以，以下各階段之臨床試驗，對於心衰竭之病因及嚴重程度，必須仔細考量並且詳細界定。

(一) 心衰竭之定義：

鬱血性心衰竭(congestive heart failure, CHF)是指因心臟功能異常，而造成運動能力限制的一個臨床症候群。其特徵如下：

1. 鹽份及水份滯留。
2. 神經激素系統(neuroendocrine system)之活化。
3. 週邊血流減少及末端器官代謝功能衰退。
4. 心輸出減少，休息或運動時心室填充壓力或容積增加。
5. 心房性或心室性心律不整。

(二) 治療目標：

1. 對於急性心衰竭的主要治療目標：
心臟功能之改善，以血液動力學參數衡量。
2. 對於慢性心衰竭的主要治療目標：
 - (1) 改善休息時或運動時呼吸困難及疲倦的症狀。
 - (2) 運動量之增進。
 - (3) 壽命之延長。

(三) 病人選擇：

1. 明確界定試驗對象心衰竭之病因，包括：
 - (1) 缺血性心臟病。
 - (2) 不明原因之擴張性心肌病變(dilated cardiomyopathy)。
 - (3) 已知原因之擴張性心肌病變。
 - (4) 瓣膜性心臟病有無手術、有無合併心室功能異常。
 - (5) 肥厚性心肌病變(hypertrophic cardiomyopathy)或限制性心肌病變(restrictive cardiomyopathy)。同時需要明確區分收縮性及舒張性異常之心臟衰竭。
病患選擇時宜避免伴有其他器官疾病(如肝、腎功能異常)。
2. 心衰竭之嚴重程度

依據症狀可區分為三組：

(1) 無法行動的病人(non-ambulatory patient)

病人在休息時或微量運動時就有症狀，相當於紐約心臟學會(NYHA)功能等級 III 到 IV。治療效果以血液動力學參數之改善及壽命之延長來衡量。

(2) 可行動的病人(ambulatory patient)

病人於不同運動程度引發症狀，相當於 NYHA 功能等級 I 到 II。治療效果以運動耐力之改善及壽命之延長來衡量。

(3) 無症狀的病人

治療效果以壽命之延長來衡量。

二、臨床試驗

第一階段臨床試驗 (phase I)

(一) 目的：

探討心衰竭治療藥品在人體之作用及安全性，以及基本藥動學特性，並確認人體所能忍受之劑量範圍。

(二) 對象：

健康自願者。

(三) 排除對象：

小孩、老年人及生育年齡之婦女。

(四) 試驗設計及劑量調整：

1. 單一劑量或多劑量。
2. 隨機平行漸增劑量耐受性試驗。
3. 各種劑型、劑量及給藥途徑。

(五)藥品療效指標：

1. 藥動學

- (1) 吸收速率。
- (2) 擬似分佈體積。
- (3) 代謝器官。
- (4) 排泄途徑。
- (5) 血中排除半衰期。
- (6) 活性代謝物。
- (7) 生體可用率。
- (8) 蛋白結合率。

- (9) 血漿及尿清除率。
- (10) 線性或非線性藥動學。
- (11) 鏡像立體異構物特性。

2. 藥效學：

- (1) 對各種血管床，如：動脈、靜脈、內臟血管、肝腎器官血流灌注變化、心臟前負荷及後負荷之影響。
- (2) 對心肌收縮力之影響，以非侵入性方法，如：超音波、核子醫學及運動心電圖等，或以侵入性方法，如：心導管血液動力學、Swan-Ganz 導管、壓力—容積迴圈(pressure-volume loop)等方式來評估藥效，以得到劑量—療效反應關係圖或濃度—療效反應關係圖。

3. 安全性：

評估人體所能忍受之最大劑量範圍及藥品不良反應。

第二階段臨床試驗 (phase II)

(一) 目的：

探討心衰竭治療藥品在心衰竭病患之安全性、療效、藥動學特性，並確定病患可接受之劑量範圍。

(二) 對象：

心衰竭病患，必須註明年齡層、性別、心衰竭病因、功能狀態、左心室功能、藥品使用紀錄，以及有無伴有其他器官疾病(詳見一、臨床之考量)。

(三) 試驗設計及劑量調整：

- 1. 雙盲為宜。
- 2. 宜有安慰劑對照組。
- 3. 單一或多劑量。
- 4. 隨機平行漸增劑量耐受性試驗。
- 5. 依次漸增劑量重覆耐受性試驗。
- 6. 試驗時間較短，著重於測定藥品直接療效及安全性。

(四) 藥品療效指標：

- 1. 藥動學：病患對藥品吸收、分佈、代謝、排泄之影響(詳見第一階段)。
- 2. 藥效學：對於藥品療效之指標可分為五項如下：
 - (1) 症狀：
最常用的為 NYHA 功能等級之評估。
 - (2) 鹽份及水份滯留之身體證據：
測量頸靜脈擴張程度、肺囉音之有無、肝腫大之程度、周邊水

腫、體重，但需注意併用利尿劑之影響。

(3) 非侵入性左心室功能之評估：

- I. 以胸部 X 光評估心臟大小。
- II. 心臟超音波或核子醫學來測量心室容積及心室射出分率（left ventricular ejection fraction）。
- III. 收縮時間長度。

但是這些非侵入性的評估，常與侵入性評估可能無很好的相關性，同時與臨床症狀也沒有相關，須特別注意。

(4) 侵入性血液動力學測量：

心輸出量與心室填充壓力（filling pressure）之改變，可提供心臟功能改善最直接的證據。

(5) 客觀的運動測試：

可分最大運動測試(maximal test)及次最大運動測試(submaximal test)兩種。而運動測試指標的變數包括：運動總時間、最大作功(work load)、最大氧氣消耗(maximal oxygen consumption)、無氧閾值(anaerobic threshold)、血漿乳酸濃度、血漿激素測定及複雜的代謝決定因子（可利用核磁共振技術來測量）。若是利用運動測試來評估療效時，須考慮病人有可能因重複測試，在熟悉測試方法之後，而導致運動表現改善。

3. 安全性：

(1) 所有的藥品應注意以下可能產生的副作用：

- I. 低血壓。
- II. 因低血壓引起之末端器官功能受損，如：腎功能不全、腦血管病變、心肌缺氧等。
- III. 體液滯留。
- IV. 心肌收縮功能之損害。
- V. 心房性及心室性心律不整。
- VI. 造成原有疾病進行之潛在效果。

(2)藥品交互作用：

藥品—藥品交互作用及藥品—疾病交互作用，皆需經完整的試驗。

第三階段臨床試驗 (phase III)

(一) 目的：

進一步確認心衰竭治療藥品之療效、安全性、適當的劑量範圍、適應症、禁忌症、藥品交互作用及藥品不良反應。

(二) 對象：

同第二階段。

(三) 試驗設計及劑量調整：

1. 雙盲為宜。
2. 宜有安慰劑對照組。要顯示新藥療效，最好的試驗設計為隨機雙盲交叉試驗。
3. 可有背景治療(background therapy)。基於人道考慮，有時背景治療是必要的，包括毛地黃、利尿劑、血管擴張劑及升壓素轉化酵素抑制劑(ACE inhibitor)等。此時隨機分組要加上背景治療為基準加以考量。最好避免使用與試驗用藥品同一類或有類似作用機轉之藥品。
4. 宜用多劑量。
5. 依次漸增劑量，可視臨床反應調整劑量。
6. 試驗時間：臨床試驗時間的長度，取決於療效指標(endpoints)。當試驗靜脈注射藥品治療急性心衰竭時，四十八小時的血液動力學試驗應足夠。若慢性心衰竭口服藥品試驗，一般認為需 3 個月的時間。

(四) 藥品療效指標：

1. 藥效學：對於藥品療效之指標可分為下列六項(詳見第二階段)：

- (1) 症狀。
- (2) 鹽份及水份滯留之身體證據。
- (3) 非侵入性左心室功能之評估。
- (4) 侵入性血液動力學測量。
- (5) 客觀的運動測驗。
- (6) 存活率。

由藥效學之指標，來找出適當之治療劑量、血中藥品濃度與療效之關係、與併用藥品之交互作用。

2. 安全性：

- (1) 所有的藥品應注意以下可能的藥品不良反應：

- I. 低血壓。
- II. 因低血壓引起之器官功能受損，如：腎功能不全、腦血管病變、心肌缺氧等。

- III. 體液滯留。
 - IV. 心肌收縮功能之損害。
 - V. 心房性及心室性心律不整。
 - VI. 造成原有疾病進行之潛在效果。
- (2) 藥品交互作用
- 藥品—藥品交互作用及藥品—疾病交互作用，皆需經完整的試驗。
- (3) 存活率
- 須仔細評估藥品不良反應對存活率的影響。

參考文獻

1. 行政院衛生署（1997）.藥品臨床試驗申請須知（台北）
2. 行政院衛生署（1998）.藥品優良臨床試驗規範（台北）
3. 行政院衛生署（1999）.藥品臨床試驗一般基準（台北）
4. Division of Cardio-Renal Drug Products, Proposed Guidelines for the Clinical Evaluation of Antihypertensive Drugs, FDA, 1988.5.9.
5. Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Arrhythmic Drugs. FDA, 1985.7.
6. First Draft: Milton Packer, M.D., Proposed Guidelines for the Clinical Evaluation of Drugs for the Treatment of Congestive Heart Failure, FDA Cardio-Renal Advisory Committee, 1988.12.7.