

法規名稱：癌症治療藥品臨床試驗基準

時間：中華民國088年12月15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」，本署配合推動方案，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」及「感染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。

本基準係針對進行癌症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「癌症治療藥品臨床試驗基準」，冀望此基準之公布，能提供醫界或學術研究單位進行癌症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 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；本署近來除迅速通過安全有效的新藥上市供國人使用外，並一系列公告研發新藥據以依循的各項新藥研究基準，除「藥品優良臨床試驗規範」之公告實施，今（88）年三月公告「藥品臨床試驗一般基準」，五月公告「核醫放射性藥品臨床試驗基準」，十月公告「心血管治療

藥品臨床試驗基準」及「感染症治療藥品臨床試驗基準」，今日再公告「癌症治療藥品臨床試驗基準」，使試驗研究者於進行癌症治療藥品臨床試驗時有所依據，特訂定本基準。

由於癌症治療藥品會改變細胞代謝，有些甚至可能誘發癌症、造成畸胎或引起基因突變，因此在設計第一階段臨床試驗時，可不以健康者為受試對象。即使受試驗者為末期癌症病人，仍應抱持尊重生命的態度，審慎進行臨床試驗，以保障受試驗者的安全，因此臨床試驗之設計及參與臨床試驗的所有人員，皆應為受試驗者謀求最高之福祉。

第二章 臨床試驗之考量

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，可藉由第四階段臨床試驗，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。基於癌症治療藥品之危險性，第一階段臨床試驗之受試驗者，可選擇癌症病人，也可藉此試驗瞭解研究用藥品有效之腫瘤種類。若期望達到某種特定療效，甚至可以選定預期有合理療效的腫瘤種類為治療對象。此外為瞭解研究用藥品與已知藥效之其他癌症治療藥品合併使用時，其最大安全劑量及毒性，也可藉由設計第一階段臨床試驗來進行測試。試驗期間，會影響毒性觀察的其他種類癌症治療藥品、放射線治療等皆不可同時進行。

第一階段臨床試驗，應有精通臨床藥動學的研究者，以及對惡性腫瘤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時，常會出現無法預期的藥品不良反應，因此主持人間應於初期互相密切聯絡，迅速交換資料，以把握試驗之進度。

第一階段臨床試驗，應於單一機構進行，其所選擇的受試驗

者應符合下列納入條件：

- (一) 經組織診斷、細胞診斷而確認為惡性腫瘤患者。
- (二) 參與試驗前，以臨床上常用方法仍無法治療之惡性腫瘤患者，或無標準療法之惡性腫瘤患者。
- (三) 心臟、肝、肺、腎、血液等臟器之實質功能無明顯障礙，且生理代償功能正常者。
- (四) 無前次治療之影響，亦即試驗開始時應處於安定的生理狀態。
- (五) 試驗期間仍能存活。

第一階段臨床試驗初次給與量、劑量增量之決定，應依下列方法為之：

- (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。如有已知的相似藥品時，還需以其非臨床及臨床試驗結果為決定因素。且應慎重考慮藥品使用時，產生劑量相關毒性 (Dose Limiting Toxicity, DLT) 之範圍。由於研究用藥品可能會產生延遲毒性，為了保護患者，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（附註一），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。此外，除非是研究用藥品與已知藥品之合併使用，否則不宜對同一受試驗者進行下一劑量的試驗。

（三）給藥途徑

給藥途徑應以靜脈注射、肌肉注射、口服、直腸給藥等全身性給藥途徑。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，而應以重覆給與試驗，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。第二階段區分為二部分：前期以瞭解研究用藥品的療效、安全性及藥品動力學為目的，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的腫瘤種類，並明確訂定療效指標（endpoint），將患者之選擇、藥品之用法、用量等當做評估標準，以評估研究用藥品之抗腫瘤效果。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，得於第二階段臨床試驗時再檢討、評估。

第二階段前期試驗，應限於使用單獨療法，第二階段後期才可用合併療法。後期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。第二階段臨床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) 依組織診斷、細胞診斷已確定為惡性腫瘤患者。
- (二) 使用標準療法無效之惡性腫瘤患者，或該患者已無適切之療法。有標準化學療法之患者，如白血病、惡性淋巴腫瘤、肺小細胞癌、卵巢癌、睪丸腫瘤、乳癌等，原則上應以曾接受治療之患者為受試驗者。除非有明顯證據顯示研究用藥品極具療效時，方能使用該藥品於初次接受治療之患者。
- (三) 心臟、肝、肺、腎、血液等臟器之實質功能無明顯障礙，且生理代償功能正常者，唯體能狀態較差者須符合個別試驗計畫訂定之條件。有關體能狀態評估，依常用的 ECOG 或 Kanofsky 氏訂定之判定標準。
- (四) 無前次藥品治療之效果及不良反應之影響者。
- (五) 應有一定之存活期（至少有三個月以上），以觀察抗腫瘤療效及藥品不良反應。
- (六) 應避免會影響藥品藥物動力學之重症合併症、重複癌等，以減少療效判定之困難。
- (七) 患者宜有可供客觀測定及評量之病變以評估抗腫瘤療效。受試驗者數目之訂定，應依生物統計學推論，以將對患者不利的部份減至最低，且能更有效地進行試驗。預期有治療效果的腫瘤，其患者才可指定為受試驗者。有關受試驗者之選定，應參考之原則如下：

- (一) 於第一階段臨床試驗時認為有療效之腫瘤。
- (二) 與已知的抗惡性腫瘤藥品有效之腫瘤相同。
- (三) 使用人類癌細胞或由該處所得之培養株於體外感受性試驗之結果。

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。最大的耐受劑量 (Maximum Tolerated Dose, MTD) 是指劑量相關毒性案例數超過三分之一受試驗者時之劑量階段的前一個劑量。

第二階段前期臨床試驗

- (一) 研究用藥品療效程度的認定係依 W 期有效率，A 先以統計推論決定 W 期有效率 A 如試驗結果不能超越此 W 期有效率 A 則不能承認該研究用藥品為有效的癌症治療

藥品。此有效率一般以20%以上（即療效判定為部分緩解以上）為目標。但因腫瘤種類、對象、患者之狀況不同，所以仍應依不同情況予以明確的設定。

- (二) 為確認有效率之精確度，必須先預測受試驗者之例數，通常目標訂在三十至五十例數。若試驗無預期效果，或比預期更具效果，均可於早期中斷試驗，這可採用多階段試驗法為之。過去最普遍之作法係採用 Gehan 之二階段設計（附註二），舉例來說，如初次試驗十四例中，若預期有效率為 20 % 而無任何一例有效，則可中斷試驗（其錯誤率為 5%）；若至少有二例達有效，則可再增至二十例，此時若達四例或以上有效，為求更精確之有效率，宜繼續進行到三十五至四十例以上。近來 Simon 之二階段設計，在預期療效、錯誤機率與樣本數選擇方面，更加合理及多樣化（附註三）。

第二階段後期臨床試驗

依前期試驗結果，有療效之研究用藥品可藉第二階段後期試驗以決定適合之用法、用量，及決定研究用藥品之接觸劑量並依此有效率來決定受試驗者數目。試驗結果宜顯示有效率及其 95 %信賴區間。

第二階段臨床試驗之特別考量

- (一) 已出現抗藥性或有效率極低之腫瘤，或無適切合併療法之癌症，惟仍適於化學療法者，可當做初次治療的對象。
- (二) 惡性淋巴腫瘤、白血病、乳癌、肺小細胞癌、睪丸癌、卵巢癌等因有一定的治療效果，應選擇標準的合併療法，所以較難成為初次治療例之對象。此時應以適當時期之再發例或無反應例為對象進行試驗。慎重考慮其預期有效率與已知治療藥品之關連（交差抗藥性等），而進行較精確的第二階段臨床試驗。
- (三) 第二階段後期臨床試驗之單獨療法如評估困難，可合併其他藥品以進行試驗，此時可以選擇進行對照試驗，加以評估。若研究用藥品組之有效率較對照組高，則應予確定是否因研究用藥品所致。有關第二階段隨機對照臨床試驗樣本數之計算，可參考附註五。
- (四) 第二階段後期試驗之對照組，原則上應使用合適的既有抗

腫瘤藥品。

- (五) 第二階段臨床試驗，當療效不易評估時，在適當之設計下，可以用生活品質 (Quality of Life) 之改善做為療效指標。
- (六) 有關研究用藥品療效及不良反應判定之基準，原則上以 WHO 之基準，或專門從事癌症治療之各學會之基準，以及與其相當的國際性所承認的基準為標準。

三 第三階段臨床試驗

此階段係以第二階段後期試驗之結果，利用隨機對照試驗，以進一步確認研究用藥品針對特定疾病的療效、安全性、臨床使用價值、及比較同類藥品間的效價。並藉此監視藥品不良反應、藥品交互作用、配伍禁忌 (compatibility) 等資料。

第三階段臨床試驗是為了確認並建立標準療法而進行的臨床試驗，其臨床有效性應以存活率為主，但與預後因子有關的該研究用藥品以及其治療法之適應症皆須做總檢討。第三階段臨床試驗之結果，應以存活率、生存期、生活品質之改善等為主要的療效指標，並須呈現某種程度的實用性。

此階段試驗原則上應執行二個以上獨立的臨床試驗，主要用以確認再現性，同時亦可用不同的癌症患者為受試驗者。試驗主持人除為熟知第一、第二階段臨床試驗之臨床專科醫生，亦應有統計專家參與。受試驗者之納入條件，原則上應與第二階段試驗之一至六項相同，第七項除了須測定研究用藥品之有效性及治療效果（尤其是那些極有可能延長抗腫瘤效果之研究用藥品）外，亦可選定合適的療效指標，如患者之生存期、存活率，甚至於生活品質之改善。

試驗設計

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。藥品的上市後臨床試驗可大致區分為下列數種形式：

- (一) 長期大規模的追蹤試驗，以獲得更多致病率、致死率及藥品不良反應發生情形。
- (二) 更深入延續先前試驗，以探討藥品於第三階段臨床試驗所發現的問題。
- (三) 以上市前不宜納入的受試驗者做臨床試驗（如兒童）。
- (四) 用於發展新適應症之臨床試驗。

五 新適應症臨床試驗

由於癌症藥品之昂貴及安全性考慮，上市後之藥品，適應症往往被限定使用在早期第二、第三階段臨床試驗所研究之癌症。而發展藥品新適應症，往往為臨床治療所必須。

供上市後藥品發展新適應症之臨床試驗，可選擇以單一藥品或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，即多階段試驗法，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，並不一定得依照第三階段臨床試驗之條件。（附註四）

附註一：

Modified Fibonacci 之增量計算法	
用量 (mg/□)	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

附註二：Gehan 二階段設計

A 研究用藥品之預期有效率與初次試驗（第一階段）樣本數目之選擇

	研究用藥品預期有效率 (%)										錯誤機率
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	
最小樣本數	59	29	19	14	11	9	7	6	6	5	5 %
	45	22	15	11	9	7	6	5	4	4	10%

最小樣本數：此數目之受試者於試驗後若無有效例，則不再進行試驗。

解說：若預期有效率為 30 %，進行九例後，無任何有效例，則決定不再試驗，其錯誤機率只有 5%。若預期有效率為 20 %，則最小樣本數（在 5%錯誤機率內）為十四例。

B 第二階段加入試驗之人數，需依預期有效率及先前試驗之有效例數而定。

先前有效 例數	預期有效率	
	20%	30%
1	1 (45)	11 (70)

2	6 (63)	15 (87)
3	9 (76)	16 (91)
4	11 (83)	16 (91)
5	11 (86)	16 (91)

解說：若第一階段十四例試驗中，有二例有效，則第二階段應加入試驗例數為六。若預期有效率為30%，且先前九例中有一例有效，則第二階段應再加十一例來確切計算有效率。本表所列的樣本數是針對10%估計標準誤差而得，若需較小（如 5%）的估計標準誤差，則需更多的樣本數。（以括弧內數字表示）

附註三：Simon 二階段設計

要用此設計，試驗者需先假定研究用藥品預期有效率 (P1) 及可容忍的最低有效率 (P0)

