

**ICH E17：跨區域臨床試驗規劃與
設計指引**

**(Planning and Design of Multi-Regional
Clinical Trials)**

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 110 年 10 月

前言

藥品研發之全球化顯然為國際趨勢，跨區域/多中心之臨床試驗逐漸成為提高藥品研發效率之重要方式之一，倘合理應用跨區域臨床試驗設計，可減少藥品開發階段不必要的重複試驗，亦可為新藥後續於多國主管機關申請藥品上市許可奠定基礎。

國際醫藥法規協和會 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 於 2017 年發布 ICH E17 指引作為跨區域臨床試驗設計之原則，為世界各國所參採的國際規範，提供藥品多區域臨床試驗規劃及設計之建議，以提高全球化臨床試驗於多國主管機關申請核准之接受性。有關現行國內跨區域臨床試驗申請作業，可依據「多國多中心藥品臨床試驗計畫審查程序」辦理。

為建構與國際協和之藥品臨床試驗環境，參據 ICH E17 訂定「跨區域臨床試驗規劃與設計指引」，未來亦將參考 ICH E17 最新文件而修訂。

目錄

一、引言	3
(一)目的	3
(二)背景	3
(三)範圍	3
(四)基本原則	4
二、跨區域臨床試驗規劃與設計之建議	5
(一)策略相關議題	5
1、跨區域臨床試驗對藥品研發之價值	5
2、藥品優良臨床試驗作業準則之要求	7
3、與主管機關之科學性諮詢會議	7
(二)臨床試驗設計及試驗計畫書相關之議題	8
1、預先考量區域性差異與其對療效和安全性之潛在影響 ..	8
2、選擇受試者	10
3、確認性跨區域臨床試驗劑量的選擇	10
4、選擇指標	11
5、規劃樣本數	13
6、療效與安全性資訊之收集與處理	17
7、規劃統計分析	18
8、選擇對照藥品	21
9、使用併用藥品	22
三、詞彙表	23

ICH E17：跨區域臨床試驗規劃與設計指引

一、引言

(一)目的

隨著藥品開發日益全球化，透過跨區域臨床試驗（multi-regional clinical trial, MRCT）所取得之數據，得以被各區域與國家之主管機關接受作為支持藥品（醫藥產品）申請上市許可之主要證據來源，已日漸重要。本指引之目的在於增進跨區域臨床試驗為全球主管機關接受之可能性，涵蓋藥品研發計畫上的策略性議題，以及規劃與設計確認性跨區域臨床試驗之議題。因此，本指引應與其他 ICH 指引，含 E5、E6、E8、E9、E10、E18 等配合使用。

(二)背景

在藥品研發邁入全球化的年代，執行全球性的藥品開發計畫充滿挑戰，部分原因是各區域之主管機關往往有不同甚至互相衝突的要求。同時，主管機關在評估以跨區域臨床試驗所得之數據來決定藥品上市許可時，亦有較多的挑戰，因為往往會將跨區域臨床試驗所得之數據呈送多個主管機關，而各區域主管機關對於藥品研發計畫在法規觀點上並未取得共識。雖然 ICH E5 指引涵蓋試驗結果由一個區域銜接至另一個區域之相關議題，惟目前並未特別針對跨區域臨床試驗的規劃與設計制定 ICH 指引。

依本指引執行之跨區域臨床試驗，將有助於研究藥品的治療效果，包含對整體群體之安全性評估，亦探討內因性及外因性因素（即 ICH E5 指引中所稱之種族因素）對治療效果之潛在影響。依本指引適當地設計與執行之跨區域臨床試驗可增進藥品研發效率，亦能提高同時向不同區域的多個主管機關申請藥品上市許可之成功率，使得新藥品得以儘早在全球上市。此外，依本指引執行之跨區域臨床試驗可加強在單一試驗計畫架構下，不同區域及群體內之治療效果會有如何的差異，以及此等差異如何由內因性或外因性因素來解釋。

(三)範圍

本指引所定義之跨區域臨床試驗為在單一試驗計畫書下於多於一個區域執行的臨床試驗。此定義所指的「區域（region）」可以為地理區域、國家，或一法規區域〔參見 p.23, (三)詞彙表〕。本指

引主要著重於向多個主管機關遞交數據以申請藥品上市許可（含新增適應症、新劑型、新給藥方案之申請）之跨區域臨床試驗，以及藥品上市後要求執行之試驗，亦可能與臨床研發早期或晚期所執行之試驗相關。本指引主要適用於藥品（包括生物製劑），部分章節未必適用於所有研發計畫，例如藥動學不適用於預防性疫苗之劑量發現（dose-finding）。

（四）基本原則

跨區域臨床試驗設計之基本原則概述如下，將於後續章節進一步詳細解說。

- 1、在藥品研發計畫中策略性使用跨區域臨床試驗，且依本指引適當地設計與執行，可增加藥品研發的效率。跨區域臨床試驗能於多個區域同時申請藥品上市許可，且可支持多個區域主管機關進行決策，俾利全球儘早取得新藥品。若計畫於多個區域進行上市申請，雖然跨區域臨床試驗一般會成為研發新藥之優先選擇，亦須審慎考量區域性差異有可能影響試驗結果的解讀。
- 2、應及早辨明對藥品研發計畫具重大影響之內因性及外因性因素，以利在設計確認性跨區域臨床試驗前，在探索性試驗階段，即可檢視此內因性及外因性因素的潛在影響。執行確認性試驗時，亦應收集此等因素之相關資訊，以評估其對治療效果的影響。
- 3、跨區域臨床試驗是在假設治療效果可及於整體目標群體，尤其是試驗所包含之區域之前提下而規劃的。因此，可透過策略性分配各區域之樣本數，來評估此假設是否成立。
- 4、基於已知的相似性，預先合併幾個區域或子群體，可使各區域的樣本數分配更有彈性，既有利於評估跨區域治療效果的一致性，亦可支持主管機關進行決策。
- 5、應規劃針對整體治療效果假說檢定與估計之單一主要分析方法，使得所有關切的主管機關都能接受。應規劃一項結構性的探索方法，以檢視治療效果於各區域及各子群體之一致性。
- 6、因各區域作業的多樣性，確保試驗設計之高品質以及各區域執行試驗時確實遵守 ICH E6 指引，對於確保試驗結果可以解讀是至關重要的。仔細留意試驗規劃、試驗主持人訓練、以及試驗監測等，將有助於持續達到一項成功跨區域臨床試驗所須具備的高品質。

- 7、於跨區域臨床試驗規劃階段，鼓勵試驗委託者與主管機關保持有效的溝通，目標為讓不同法規區域接受採用全球化方法的試驗設計。

二、跨區域臨床試驗規劃與設計之建議

(一)策略相關議題

1、跨區域臨床試驗對藥品研發之價值

以前藥品研發聚焦於針對特定法規區域制定的法規策略。在此脈絡下，跨區域臨床試驗可視為一項能夠在合理期限內收錄到規劃數量受試者的有效方法，適用於疾病及/或症狀頗為罕見（例如：酵素缺乏症），或特定群體（例如：老年病人、兒科病人），或需要極大數目的受試者（例如：心血管疾病試驗、疫苗療效試驗）等情形。近年來，全球性的法規策略亦被用於增進試驗規劃與執行的效率，使得藥品可以更快地提供全世界病人使用。

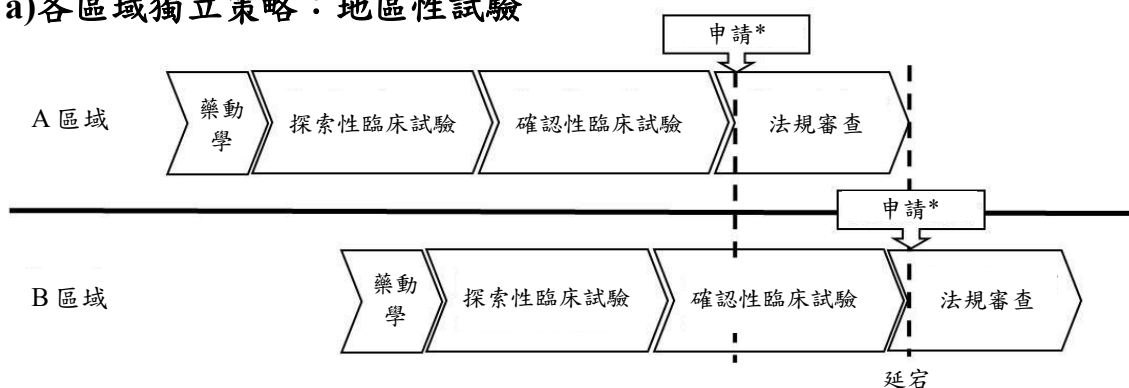
跨區域臨床試驗可用來檢視某項治療是否適用於多樣化的群體。對於被相信或懷疑對藥品反應可能產生影響的內因性及/或外因性因素，可透過在多個區域採行單一試驗計畫書所取得之數據，來進一步評估。例如，可以藉由在不同區域納入具不同內因性因素受試者之探索性及/或確認性跨區域臨床試驗，檢視基因差異、藥品代謝的酵素中基因多型性分布的差異、及藥品之分子標靶等對治療效果的影響。由於內因性及外因性因素影響之相關知識的累積，及全球不同區域間經驗的分享，可能促使跨區域臨床試驗納入更多的區域。

執行跨區域臨床試驗的主要目的在於，根據自各區域受試者取得之數據，來評估藥品的整體治療效果。然而，內因性及外因性因素可能造成不同區域的受試者對藥品有不同的反應，因此在規劃跨區域臨床試驗時須將其納入考量。若預期治療效果將有重大差異，應以現有數據評估執行跨區域臨床試驗是否適當或是否可行。即便預期治療效果將有重大差異，若經審慎考量，排除某些區域或排除在某個區域內的特定次群體，還是有可能執行跨區域臨床試驗。惟應考慮於被排除的區域對目標疾病及/或藥品擬定額外的研究策略（參見 ICH E5）。依據 ICH E5 指引，若跨區域臨床試驗作為銜接策略中的數據來源，相較於單一區域試驗，跨區域臨床試驗對於試驗結果的外推性提供更穩健的證據。在某些情況下，例如治療或預防僅於單一區域流行的疾病，執行單一區域的試驗可能是適當的（例如：抗瘧疾藥品、針對特定地方流行病之疫苗、針對特定區域細菌株的抗生素）。

跨區域臨床試驗使藥品得以在全球同時研發，減少在不同區域分別執行的臨床試驗的數目，因此將不必要的重複試驗降至最低。雖然跨區域臨床試驗在規劃階段須多方協調，因此可能拉長試驗啟動時間，惟採用此項設計，各區域可提早獲得上市許可，為新藥品儘早供全球使用提供新的途徑，因而避免某些區域之藥品取得發生顯著延宕的情形。

如圖 1 案例所示，藉由跨區域臨床試驗，臨床藥品研發得以在不同區域同步進行，而非在各區域獨立進行地區性試驗。圖 1 顯示藥品研發計畫的整體設計均可採用跨區域臨床試驗的模式，並非僅限於確認性階段；只要可行，跨區域臨床試驗亦可作為探索性階段的選項之一。及早辨識出相關的內因性及外因性因素，可為確認性跨區域臨床試驗的規劃打下良好的基礎。

a) 各區域獨立策略：地區性試驗



b) 全球性策略：跨區域臨床試驗的代表性

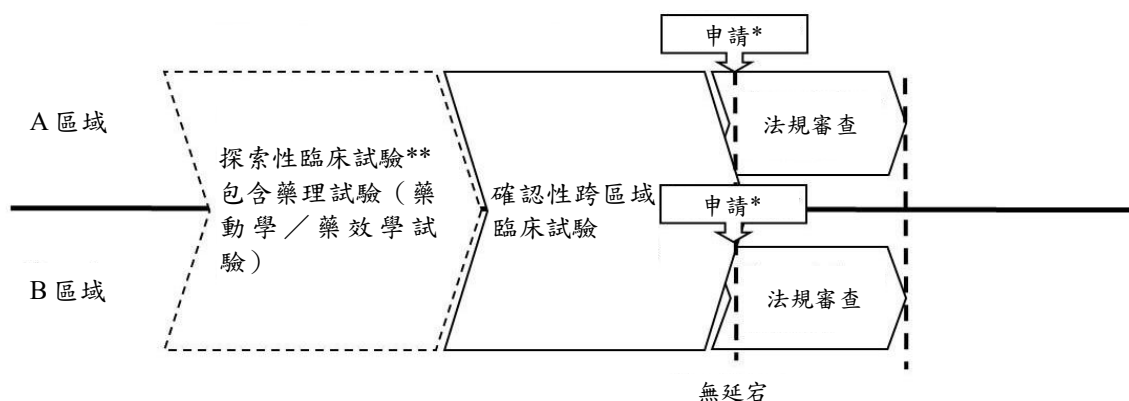


圖 1. 以藥品申請許可和法規審查為目的之跨區域臨床藥品研發流程：
(1a) 為採用獨立策略；(1b) 為採用全球性策略

*：申請上市許可/新藥申請

**：可以是平行之單區域臨床試驗或跨區域臨床試驗

以跨區域臨床試驗作為支持藥物上市許可申請之單一樞紐試驗也許是合理的，而且可能較有效率。採取此作法時，設計上須能提供充分且穩健的證據支持上市許可。

總而言之，策略性採用跨區域臨床試驗，只要遵循本指引適當地設計及執行，則能增進藥品研發的效率，可將治療效果外推至多樣化的群體，且能於多區域同步申請上市許可與進行法規決策。因此，若計畫在多個區域申請上市許可，跨區域臨床試驗一般可成為研發新藥品的優先選擇。

2、藥品優良臨床試驗作業準則之要求

所有參與跨區域臨床試驗的試驗機構在品質、倫理、法規等方面均須符合適當的標準。具體來說，跨區域臨床試驗中所有的區域與試驗機構均須遵守 ICH E6「藥品優良臨床試驗作業準則（Good Clinical Practice, GCP）」的標準，包括試驗機構可提供主管機關進行 GCP 查核。應事前規劃監測計畫與其他品質檢驗並確實執行，以處理可能危害受試者權利、安全、福祉之風險，同時確保試驗結果之可靠性。就跨區域臨床試驗而言，由中央主控並依據風險別制定之監測，對於監控與降低區域性差異所帶來的衝擊特別有效，例如將受試者保留於試驗中與不良事件通報等方面均是如此（ICH E6）。試驗委託者、試驗管理團隊、參與試驗的機構之間須維持即時且正確的資訊流通。

3、與主管機關之科學性諮詢會議

本指引鼓勵跨區域臨床試驗的試驗委託者與相關的主管機關有科學性的諮詢會議。此類互動應在跨區域臨床試驗之規劃階段進行，討論整體研發計畫的法規要求，及以跨區域臨床試驗數據支持上市許可的可接受性。在跨區域臨床試驗規劃階段及早進行此項諮詢會議，可將主管機關的意見納入考量。試驗委託者應備妥試驗計畫書與其他相關文件。若能一併說明有哪些主管機關已提出建議，以及該等建議將如何納入考量等資訊，亦可有所助益。與主管機關的諮詢會議在各階段均可以進行，其對試驗計畫的發展有不同面向的影響。此外，本指引亦鼓勵主管機關間彼此交換意見，以在試驗要求方面達到共識。

(二)臨床試驗設計及試驗計畫書相關之議題

1、預先考量區域性差異與其對療效和安全性之潛在影響

區域性差異及其可由內因性及外因性因素解釋的程度、以及其對試驗結果可能產生的影響等，在規劃階段均應作審慎考量，以評估跨區域臨床試驗在藥品研發策略中能扮演的角色。為將各區域間可能存在內因性及外因性因素差異納入考量，建議在規劃與設計跨區域臨床試驗時，諮詢可代表各參與區域的試驗主持人與專家。

試圖瞭解區域性差異的可能來源時，應運用最新、最相關的數據（例如：本品早期臨床試驗、或同類藥品先前之經驗等）。當使用歷史數據時，應考量此等數據在科學性與方法學上之有效性及是否仍適用於現今的治療。在規劃與設計確認性跨區域臨床試驗前，可藉由探索性試驗來檢視此項區域間差異的大小。

對藥品研發計畫具重要性之內因性及外因性因素，須於跨區域臨床試驗之規劃階段即被辨識出，並於執行確認性試驗期間收集其相關資訊，以利評估其對治療效果的影響。關於可能影響治療效果的內因性及外因性因素，可參閱 ICH E5 指引。在跨區域臨床試驗下，下列因素尤其重要，應將其納入考量，以辨識出某些懷疑其治療效果與整體試驗結果有所差異的區域。

- (1) 疾病之定義、診斷方法、以及對某些指標的理解，在區域間可能有所不同。這些差異可透過精確地定義受試者納入排除條件以及試驗步驟而減少。
- (2) 醫療實務與治療可能隨區域而異。這樣的差異可能對試驗結果及/或其詮釋產生影響。在各區域開始執行試驗前，將試驗計畫書標準化，且提供試驗主持人與試驗相關人員的訓練，可能將此類差異所造成的影響降低一些。
- (3) 飲食、環境、文化或社會經濟因素（例如：避孕藥的使用、對特定給藥途徑的偏好）、以及對醫療照護系統之可近性，均可能對試驗結果造成影響。此外，這些因素亦可能影響受試者的招募、遵從性及留於試驗中的意願，亦可能對減少其影響的因應對策提供訊息。
- (4) 受試者對不同藥品的反應受到內因性因素影響的程度不一，而造成區域內的差異。例如，藥品代謝或受體敏感度中的基因多型性（詳見 ICH E5 附錄 D）、體重、年齡等可能影響藥動學及藥效學反應，以及藥品之療效與安全性。這些影響不僅適用於

試驗藥品，亦適用於對照藥品以及併用藥品，故須在跨區域臨床試驗的規劃階段將之納入考量。

即便預期在不同的區域內因性及/或外因性因素對治療效果會有些影響，也不應就此排除跨區域臨床試驗的可行性。因為上述因素產生的區域差異程度，往往可以藉由在跨區域臨床試驗中採用適當的設計與執行方式而予以減輕。應視需求提供特定區域額外的支持（例如：後勤事務、基礎設施、實驗室等方面），或採取其他的因應措施來降低區域差異。然而，亦須考量此等降低區域差異所採取的因應措施，是否影響試驗結果之外推性（generalization）。

即便採取上述之因應措施，區域性差異仍可能存在，這些差異通常是導因於某些潛在之內因性或外因性因素。依此觀念，區域可視為其他（往往未知或未預期）導致治療效果呈現區域性差異的因素的一個指標。基於此理由，跨區域臨床試驗通常依區域來分層（參見 p.13, 5、規劃樣本數）。圖 2 顯示內因性及/或外因性因素，例如疾病嚴重度（圖 2a）或種族（圖 2b），如何導致治療反應呈現區域性差異。然而，這些因素可以解釋各區域間明顯的差異。圖 2a 中，對治療的反應隨著疾病嚴重度增加，而疾病嚴重度在各區域不同。這個情境可由觀察到的治療反應區域性差異由潛在因素（疾病嚴重度）在不同區域的分布不同來解釋。圖 2b 亦顯示同樣的現象，治療反應區域性差異可由不同區域的種族分布差異來解釋。這類的探討須仰賴對各區域進行適當的分層與樣本數分配（參見 p.13, 5、規劃樣本數）。

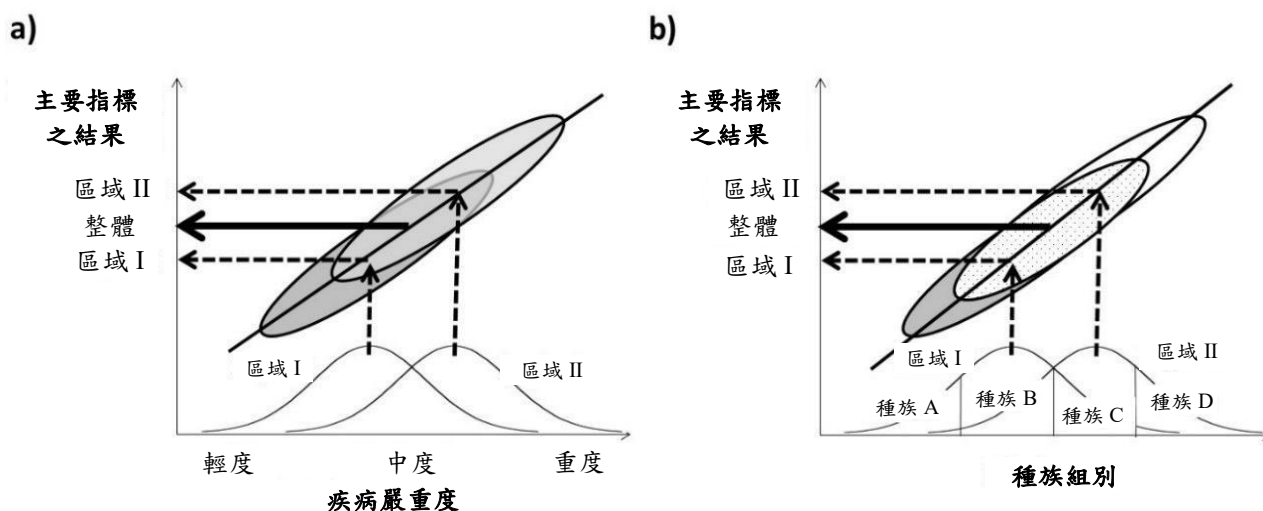


圖 2. 區域內因性與外因性因素對主要指標結果之影響：(2a) 依疾病嚴重度；(2b) 依種族。

2、選擇受試者

跨區域臨床試驗須謹慎考量受試者之選擇，以利瞭解並進一步降低潛在的區域性差異以及其對試驗結果之影響。試驗計畫書描述的納入與排除條件須明確且具體，並且在各區域能被接受且可確實實施。

為求達到受試者選擇的一致，對疾病之分類及診斷標準或高風險群體之定義須採取一致的標準，例如引用相關的指引來定義疾病。當須要透過診斷工具（例如：生化檢測、基因檢測）來選擇受試者時，所用的工具亦須有明確標準，包括當地經驗證的工具與合格實驗室須到何等水準方可採用。尤須注意的是，若受試者的選擇是根據主觀標準（例如：類風濕關節炎使用症狀量表），所有區域均應統一採用相同的方法（例如：以適當的語言呈現經驗證過之症狀量表及/或分數）。即便如此，對症狀的回報還是可能因區域而異，因而導致納入的受試者在類型上有所差異。此點在試驗規劃階段即應列入考量，方能以訓練或其他策略來降低其影響。

若欲將建議採用的工具（如經驗證的影像儀器與生物標記檢測）用於選擇受試者，則該工具須在各區域都已普及使用，或設法使各區域均具備此工具。各區域所採用的顯影方法以及樣本的採集、處理、儲存方法均應有明確的規定，並且在各區域間達到必要程度的標準化。

3、確認性跨區域臨床試驗劑量的選擇

藥品應有規劃良好之早期開發計畫，包括以適當參數進行之藥動學（PK）及/或藥動/藥效學（PK-PD）試驗，以探討可能對劑量選擇有所影響之區域性差異。欲瞭解種族對藥動學及/或藥動/藥效學的影響，可藉由在多個區域分別進行單區域試驗，也可以在一個含多種族的區域內執行單一個試驗，以取得相關數據。此外，亦可考慮執行早期的跨區域臨床試驗，但惟在能有效率地蒐集相關數據，並能增進對區域間藥動/藥效學差異瞭解的前提下。

若預期有種族差異但對其尚未能完全瞭解，則藥動學試驗應選擇於跨區域臨床試驗的區域內主要且最相關之種族執行（參見 ICH E5）。將已知有差異之子群體作適當的藥動學比較，有利於決定是否須於不同區域及/或於不同子群體執行藥效學試驗與劑量-反應試驗。

建議可收集早期臨床試驗受試者之基因資料（例如：藥物代謝酵素之基因型），以檢視基因相關因素對於藥動學與藥效學之影響。由於帶有特定基因型之受試者可被視為一個子群體，此類早期數據對於未來試驗選擇給藥方案時，能提供有用的資訊。

若以群體藥動學方法及/或基於模型的方法（例如：體內暴露量-反應模型）等策略來選擇劑量，可能有助於辨識影響不同群體藥品反應之重要因素，以便在後續的劑量-反應試驗設定適當的劑量範圍。劑量-反應試驗應涵蓋較廣之劑量範圍，且一般應將預定納入確認性跨區域臨床試驗的各個群體包含於試驗中。然而，藥動學及/或藥效學與劑量-反應假定不預期會有重大的區域性差異（例如：藥品反應不太可能對內因性及外因性因素敏感），則可能不需要取得計劃加入確認性跨區域臨床試驗所有區域受試者的藥動/藥效學或劑量-反應數據（參見 ICH E5 附錄 D）。

應事先與相關的主管機關討論所欲採用之劑量選擇策略的可接受性。若預期試驗結果將有相當程度的差異（例如：藥品的反應敏感於內因性及外因性因素），則有可能須要進一步的深究。這包括對特定種族執行藥動/藥效學試驗或劑量-反應試驗，或對廣泛的群體進行上述試驗，以進一步評估內因性及外因性因素對劑量-反應的影響。

原則上，依據上述試驗數據所決定之給藥方案，在所有參與確認性跨區域臨床試驗的種族都應相同。然而，若是早期臨床試驗數據顯示某一種族在劑量-反應及/或體內暴露量-反應的關係上與其他種族有明顯的不同，或許採用不同的給藥方案是適當的，惟在該給藥方案於可接受的安全係數內，與原本的給藥方案有相似治療效果，且在試驗計畫書中有具科學性之合理論述的前提下。若在同一試驗中使用不同給藥方案，應事先謹慎地規劃評估策略，且針對不同的情況量身定製，並詳述於統計分析計畫中。

4、選擇指標

ICH E9 中對試驗指標（endpoint）的選擇與定義亦適用於本指引。

(1) 主要指標

主要指標須與目標群體相關，就跨區域臨床試驗而言，應就各區域所使用之藥品、疾病與群體特性，考量所有參與試驗的區域是

否均具備此一相關性（參見 p.8, 1、預先考量區域性差異與其對療效和安全性之潛在影響）。一個理想的臨床試驗指標須具臨床相關性，醫療實務（例如：法規指引或醫學會的治療指引）上可接受，且對偵測預期治療效果具有足夠的敏感度與特異度。就跨區域臨床試驗而言，不論是療效或安全性之主要指標，除了滿足上述條件外，還要能為所有相關的主管機關所接受，以確保各區域以及各相關主管機關對於試驗成功與否之認定皆一致。對主要指標有共識，才能確保能以單一（主要）指標來決定整體樣本數與檢定力，也能為各相關主管機關所接受。若有相當合理的科學性或法規理由導致無法達成共識，則在單一試驗計畫書下，應有試驗指標相關的子章節，內含專為各主管機關之需求所制定之指標。在這種情況下，因為不同的主管機關依不同指標來判定核准與否，故法規的決策無須有多重檢定的調整。

採取跨區域臨床試驗須對主要指標的定義有進一步的考量。雖然死亡率或其他可直接量測的結果變項不必多作說明即可一目了然，但其他的指標如無惡化存活期等則須要精確且統一的定義。在跨區域臨床試驗中，尤須特別注意瞭解及/或測量方式可能隨區域而異的指標，例如住院、心理測量量表、生活品質評估與疼痛量表等。為確保能正確解讀這些量表的結果，在跨區域臨床試驗開始前，所用量表須先經驗證且針對其適用於所有相關區域應有合理論述。

跨區域臨床試驗的主要指標，應該選擇參與試驗的區域先前已有過相關經驗的指標。若僅有一個區域或部分區域對該指標有相關經驗，其是否可採用作為主要指標以作為證據的基礎，須進一步與主管機關討論並取得共識，同時也要謹記接下來將要執行的試驗，對於此項經同意的指標亦可補充臨床相關性的資訊。

除了指標的選擇與定義外，主要指標的評估時間點與分析方法，亦須取得主管機關的同意。

(2) 次要指標

本指引鼓勵次要指標亦要協調一致以維護試驗的可行性，並提高試驗執行的品質。然而，在某些情況下，個別主管機關可能基於興趣或審查經驗提出不同的次要指標。即使在這種情況下，試驗計畫書中對於所有次要指標，包括僅為一個區域特定利害關係者（例如：當地主管機關）所選擇的指標，均應有所描述。在規劃跨區域臨床試驗時，宜儘可能精確地以次要指標說明試驗藥品特殊的優

點，此舉對試驗委託者是有利的，因為可以減少多個指標須作多重檢定調整的必要性，從而增加試驗成功展現意圖治療效果的機會。

(3)其他考量

雖然指標可能不一定需要正式的驗證，但不同的文化背景可能會對某些指標在理解上有些微的差距。舉例而言，有些區域對特定型態的不良事件可能比其他區域來得敏感（例如：通報頻率較頻繁），由於文化上的差異導致不良事件在通報模式上的不同，而非實際發生率有所不同。以此等變數作為跨區域臨床試驗的指標時，必須謹慎地規劃。試驗計畫書須說明將以何種對策降低這類差異對數據收集與解讀所造成的影響，並辨明該對策之合理性。

對於僅有一個區域或少數幾個區域有興趣之指標，可以跨區域臨床試驗之區域性子試驗來考慮。然而，須注意該區域性子試驗指標的評估，不會對主試驗的執行造成妨礙。特別是在決定是否可進行區域性子試驗或須額外規劃另一試驗時，須考量子試驗是否會對受試者與試驗工作人員產生額外負擔，以及是否可能對其他指標的回報造成偏差。

5、規劃樣本數

(1)一般考量

樣本數規劃的關鍵考量，是以藥品的療效對於整個目標群體有效（尤其是參與試驗的區域）的假設下，確保樣本數夠大，足以評估藥品的整體治療效果。跨區域臨床試驗即提供一個獨特的機會來評估此假設是否成立。

跨區域臨床試驗通常依區域分層以進行隨機分派與分析，並據此評估藥品的治療效果是否在各區域具一致性。若觀察到具臨床意義的差異，則須進一步探索，以確定該差異是否可以歸因於內因性或外因性因素之差異（參見 p.18, 7、規劃統計分析）。跨區域臨床試驗在整體設計上，須反映上述的考量，因它們會影響樣本數的規劃以及各區域樣本數的分配。

(2)整體樣本數

通常，跨區域臨床試驗主要的目標為評估（包括估計與檢定）藥品對所有參與區域內所有受試者的平均治療效果。因此，整體樣

本數的決定必須確實能達到此一目標。常用定義治療效果的範例也適用於跨區域臨床試驗，例如：發病率或死亡率的危險比(hazard ratio)、各試驗組平均血壓值（經基線值調整）的差異、有利或不良事件的相對風險等等。

ICH E9 對於決定臨床試驗樣本數所提供的指引，亦適用於跨區域臨床試驗。另外跨區域臨床試驗還有兩項額外的因素，對其特別重要：(I) 試驗所有區域皆認定為具臨床意義的治療效果的大小，以及 (II) 將各區域間數據合併後，主要結果變數的預期變異。這兩項因素有可能使得跨區域臨床試驗所須樣本數比在單一區域進行單一試驗所須樣本數更高。所須增加的程度，端視欲治療的疾病、藥品的作用機轉、以及各區域內因性及外因性因素及其對藥品反應之影響而定。數據源自研究藥品在相關群體所執行的早期探索性試驗，可以對樣本數的決定提供了訊息。

(3)各區域樣本數分配

跨區域臨床試驗在規劃上，應包含評估治療效果在各區域是否具一致性，而此處一致性應定義為未呈現具臨床意義的差異。若發現區域間呈現具臨床意義之差異，則跨區域臨床試驗提供一個獨特的機會，以進一步瞭解造成此等差異的可能因素。各區域的樣本數分配須有科學性的依據（而非任意分派），須足以支持一致性的評估，且提供主管機關支持其決策所需要的訊息。

分配給各區域的樣本數應將各區域疾病的盛行率、各區域的大小與各區域預期的收案速率、已知（或假想）會影響治療效果的內因性及外因性因素、上述內因性及外因性因素在各區域的盛行率、與其他可能影響收案速率的後勤因素等都納入考量。平衡上述諸多考量後，所採取的分配策略，將有助於確保及時完成收案，且能夠達成跨區域臨床試驗的目標。

跨區域臨床試驗應如何分配樣本數於各區域並無通用原則，亦無最佳方法。現行的方法包括以下數項：

- I. 比例分配 (proportional allocation)：依區域之大小與疾病盛行率按比例來分配。
- II. 平均分配 (equal allocation)：各區域分配相同數目的受試者。
- III. 療效的保留 (preservation of effect)：以保有特定百分比的整體治療效果為基礎，將受試者分配至一個或多個區域。

IV. 地區顯著性 (local significance)：各區域分配足夠達到顯著結果的受試者數目。

V. 固定最低人數 (fixed minimum number)：單一區域至少分配固定的最低數目。

比例分配將較多受試者分配給疾病負擔最重的幾個區域且不設其他限制，因此一般而言可以將完成收案所需時間降至最低。其缺點則為某些區域分配到的受試者可能太少，甚至可能為零，導致試驗結果完全由其他區域所主導。平均分配的優點是它可以在總樣本數固定的情況下，使得偵測各區域間治療效果差異的檢定力達到最大。其缺點是收案過程可能會緩慢到難以接受的程度，尤其是參與試驗的各區域，若在疾病盛行率或收案難易度上有相當差距時，更是如此。本指引建議應在比例分配與平均分配間取得平衡。如此既能確保在合理時限內順利完成收案，且提供各區域足夠的資訊來評估該藥品在區域內使用的結果。

以保留特定百分比的整體治療效果為基礎所作的分配，若許多參與試驗的區域都有這項需求，將會不切實際。以達到區域顯著性為基礎所作的分配也一樣不切實際，因為這樣做法有可能使樣本數擴增到難以實行的程度，而且是否符合跨區域臨床試驗的概念亦令人存疑。本指引亦不建議所有區域都至少分配固定最低的樣本數，除非有科學依據能支持所選擇的最低人數。

在實務上，樣本數如何分配反映科學與後勤兩方面的考量。舉例而言，初始樣本數的分配也許只考慮罹患的病人群體，因此僅由疾病的盛行率以及區域大小來決定分配的樣本數。這個初始樣本數的分配必須能確保滿足整體樣本數的需求。其後，可調整樣本數分配，以減少各區域間樣本數的嚴重不均，可支持區域間治療效果一致性的評估。調整須將部分區域予以合併（參見下文），使樣本數的分配更具彈性。使用最低區域樣本數的分配若具有科學合理性，亦可在此步驟納入考量，譬如訂出一個能提供有意義且有足夠準確度與精確度的敘述性摘要（例如：森林圖，forest plots）的最低樣本數。

或者，初步可以規劃採用各區域樣本數平均分配，再加以調整，以反映區域大小、疾病盛行率、試驗的後勤需求等考量。兩種策略的任一策略皆應注意確保沒有單一區域或數個區域完全掌控受試者的收案數，進而主導試驗結果。

另外，須注意前述五種作法並未包括所有方法。未來仍有可能發展出適合跨區域臨床試驗樣本數分配的新方法，本指引亦鼓勵在這個領域有所創新。

(4)合併區域與合併子群體

事先決定將區域或子群體合併，可能讓區域間的樣本數的分配更具彈性，有助於治療效果在各區域間是否達一致性的評估，並可支持主管機關的決策。合併區域與合併子群體的定義請參見 p.23 (三)詞彙表。採用合併策略的辨明須基於影響治療反應的內因性及外因性因素、研究的疾病、及此等因素在各區域內間的相似性。舉例來說，將加拿大與美國合併成北美區通常是合理的，因為兩國的醫療實務和使用的併用藥物都很相近。如果可能，合併策略應於試驗計畫書及統計分析計畫中詳述。

如先前所述，區域往往只是一個代稱，用以總括區域或群體間有所區別的潛在內因性與外因性因素。若在試驗的設計階段即已充分的了解這些因素，則有可能以這些因素為基礎，進而定義出子群體，再將這些新定義出來的子群體連同區域用於分層與分析之中。在正式用法上，合併子群體這詞係指將某區域的受試者中的一個子集與另一個區域有相似定義的子集合併，此等子集的成員共同都有一個或多個對藥品開發計畫具重要性的內因性或外因性因素。

種族通常會跨越區域邊界的限制，且可能是疾病或治療反應的重要風險因子（如 p.9 圖 2b 所舉的例子）。在跨區域臨床試驗中，將不同區域種族子群體合併將提供評估種族對治療效果影響的機會。具體的範例包括居住於南美洲與北美洲的西班牙人，以及居住於歐洲與北美的高加索人。此外亦可考量以其他內因性或外因性因素作為跨越區域邊界合併的依據（例如：依基因型）。

樣本數的分配須考量規劃對合併子群體間治療效果的差異所作的分析，而前述針對區域樣本數分配的原則亦可適用於合併子群體。須注意，收案時應收集受試者有關用於制定合併策略的內因性或外因性因素的資料，以利監控收案策略，確保收納的受試者可以代表各區域與子群體。

(5)其他與樣本數相關之考量

試驗委託者應事先與試驗所涵蓋區域中各主管機關就影響樣本數與樣本數分配的因素達成共識。在不劣性與相等性臨床試驗，亦

須就相關的臨界值的選取與主管機關取得共識。若在窮盡一切努力後，各主管機關的要求，在有充分科學論證的基礎下仍有所差異時，則樣本數計算，應考慮採用最嚴格的臨界值。

另外，在某些情況下，上述樣本數分配的框架皆不適用，並且需要更大的彈性。例如對罕見疾病或爆發傳染病的試驗，各區域的疾病盛行率可能差異極大，此時可能有必要允許一個或多個區域主導試驗，方能完成收案。在試驗規劃階段，即應針對收案策略先與各主管機關討論。

綜上所述，相較於區域性與地區性試驗的樣本數，跨區域臨床試驗整體樣本數可能的增加，主要歸於跨區域群體預期變異數會增加的緣故，而非因為各區域對樣本數的需求過於嚴格或過於隨興所導致。採用充分辨明且事先擬定的策略來合併區域及/或合併子群體，同時輔以詳細規劃的樣本數分配計畫，將有助於跨區域臨床試驗成功達到目標。

6、療效與安全性資訊之收集與處理

恪遵 ICH E6 所述的藥品優良臨床試驗作業準則，對任何臨床試驗完成其試驗目標均非常關鍵，對於跨區域臨床試驗更是重要，主要由於跨區域臨床試驗的進行，須要由不同的地理區域彼此協調的緣故。因此各區域收集與處理療效及安全性資訊的方法應予以標準化。在試驗開始前，對各區域的試驗主持人及相關研究人員提供標準化的訓練亦極為重要，如此才能確保試驗計畫書的內容在執行上得以標準化，從而達成試驗目標。

安全性通報應遵循 ICH E2 規範來執行。若與當地法規相左時，如通報時程與加速通報的條件，則應以當地法規為準。安全性通報的時程應於試驗計畫書中詳述，而試驗主持人應接受 ICH E6 與其他相關規範之充分訓練。對跨區域臨床試驗而言，重要安全性資訊的處理須同時符合當地法規與 ICH E2A 規範。重要安全性資訊必須總是及時提供給利害關係者，例如：試驗主持人、研究倫理委員會等。

對於長期的跨區域臨床試驗，若有已知的特殊顧慮（例如：嚴重不良事件），及/或執行的區域相當多（通常是第三期之確認性試驗），應考慮設置獨立的中央數據監測委員會（各參與試驗的區域均須有代表，以便對試驗作適當的評估），在維持進行中臨床試驗完整性的前提下，若有規劃對指標及/或事件進行裁決

(adjudication)，應考慮由單一的裁決委員會進行集中評估，得以監測跨區域臨床試驗累積的療效及/或安全性資訊。

基於實驗室或影像學評估之試驗指標，通常建議由中央實驗室集中檢驗，影像學檢查亦採集中裁決。若有多間實驗室參與，開始檢驗臨床樣本前，須對各實驗室所採用的檢驗方法進行適當的交叉驗證。

協調各試驗機構的起始準備，對跨區域臨床試驗極為重要，能確保各區域妥善執行、完成、報告試驗結果，且不發生延誤。為符合 ICH E6 的品質管理要求，試驗委託者應採用一個能妥善管理跨區域臨床試驗之設計、執行、監督、紀錄、評估、報告、建檔等工作的系統。在這一方面，集中式、以風險為基礎的監測對於跨區域臨床試驗特別有用，以辨識不同區域或不同試驗機構對於試驗計畫書遵從性（例如：追蹤的差異、對於試驗藥品的遵從性、不良事件的通報、及/或數據缺失的程度等等）的不同。對此所採的因應措施須將區域性的差異納入考量。此外亦可考慮使用電子化數據擷取與通報，以將各區域的資訊與數據（含相關的內因性及外因性因素）蒐集作業標準化，且不發生延宕。若與試驗相關的文件（例如：個案報告表）須翻譯成當地語言，應確保各翻譯版本能在文件內容上保持一致性，例如：可採用逆向翻譯方式來檢查。如前所述，注意試驗規劃、試驗主持人訓練、試驗監測等各環節的品質，將有助達到成功的跨區域臨床試驗所需的一致性的品質。

7、規劃統計分析

ICH E9 說明隨機分派臨床試驗，統計分析應如何規劃與執行。茲將對於跨區域臨床試驗特別重要的分析計劃考量敘述如下。規劃分析策略須能應用質性及/或量性方法，評估跨區域臨床試驗的所有區域或重要子群體之效益風險（ICH M4E）。

(1)取得主管機關對分析策略的意見

建議跨區域臨床試驗的試驗委託者應儘早與試驗所牽涉的主管機關進行討論，並取得對所欲採行之分析策略的認可。其標準作業為在試驗開始前於研究計畫書中統計章節設定單一的主要分析方法，並取得主管機關的同意。若跨區域臨床試驗中，各主管機關對主要分析策略的要求分歧卻又各具有合理的科學或法規原因，而預計將採用符合不同主管機關要求的分析策略時，則須在試驗計畫書

中完整敘述。此外，若有一個以上的主管機關要求分開的統計分析計畫時，則應擬定一個整合不同主管機關需求的單一分析計畫。如果可能，跨區域臨床試驗之分析策略須在解盲前完成，以確保試驗的完整性。

(2) 主要分析

規劃跨區域臨床試驗時，主要分析的策略須審慎考量 (I) 目標群體、(II) 感興趣的主要指標/變數、(III) 多區域、多子群體脈絡下相關的內因性與外因性因素、及 (IV) 描述治療效果所需的群體水平上的數據總結。對於大部分的跨區域臨床試驗，主要分析都是以所有參與試驗的區域與子群體的數據，執行對治療效果的假說，並對該治療效果作估計。

假若隨機分派依區域分層，主要分析須以適當統計方法對區域作調整。若某些區域對於內因性及/或外因性因素而合併，或在試驗規劃階段為了分層目的定義了合併的子群體，則統計分析方法亦須能反映此等合併。

(3) 檢視跨區域間與子群體間的一致性

統計分析策略須包括對區域間、子群體間治療效果一致性的評估。針對此項目的，治療效果一致性定義為治療效果在不同區域或子群體間並未呈現具臨床意義的差異。進行此項評估的分析方法，包含但不限於以下幾種 (可合併使用)：(I) 敘述性摘要、(II) 圖形顯示 (例如：森林圖，forest plots)、(III) 基於模型的估計，包括調整共變數分析、(IV) 檢定治療組別與區域之交互作用。任何方法皆有其優點與侷限 (例如：檢定交互作用統計檢定力往往極低)，故在規劃分析方法時須仔細考量。

若觀察到治療效果在各區域間呈現具臨床意義之差異，則須規劃對這些差異進行結構性探討。建議可採下列步驟：

- I. 已知有些因素在不同區域間存在差異性，且假想此等因素為預後(prognostic)效果或可預測(predictive)的因子，則應在分析模型中予以規劃和評估。可能為預後因子的內因性及外因性因素的範例，包括疾病嚴重度、種族、受試者其他特徵 (例如：抽菸習慣、身體質量指數等)、醫療實務/治療方法 (例如：臨床實務採用不同併用藥物的劑量)、遺傳因素 (例如：藥品代謝酵素之

基因多型性)等，其在疾病或治療文獻已有完整的記載，且在研究早期階段即有所建議。

- II. 即使已謹慎規劃，仍有可能觀察到未預期的區域性差異。對此，應以事後分析進一步檢視。已知的疾病預後因子應該最先檢視，因為這類因子往往對治療效果之差異有預測力。若具預後效果的因子在各區域間的分布有所不同，則區域間明顯治療效果的差異可能可由其來解釋。
- III. 區域性的差異，若未能由已知的因素來解釋，則可能需要再進一步作事後分析，找出產生差異合理的理由，或可對所觀察到的異質性有更多的了解。在某些情況下，可能要取得額外的數據（包含取自其他臨床試驗的數據，或其他來源的輔助性證據），才能了解所觀察到的區域性的差異。

在規劃階段，對於上述這些可能性，都應作出審慎地考量。

(4) 規劃次群體分析

跨區域臨床試驗中，除了探討區域間或合併子群體間可能的治療效果的差異所作的分析外，就像其他臨床試驗，尚須執行其他次群體分析，以探討治療效果的差異。（例如：依性別與年齡的分析）。若整體治療效果顯示有次群體差異，則探索該差異在各區域或合併區域是否一致性地存在，可能會提供有用的訊息。

總而言之，須仔細地評估治療效果的一致性，方能提供主管機關作決策。區域性、合併子群體、次群體結果的可信度須將生物合理性、內部一致性（例如：其他次要指標亦呈現相似的區域性變異）及/或外部一致性（例如：相同藥品的不同臨床試驗亦呈現相似的變化）、證據強度、臨床相關性、以及統計不確定性等納入考量。愈多前述考量支持一項潛在的發現，則該發現愈可能為真。結合臨床和統計學觀點，對於一致性的評估將有所幫助。

(5) 區域治療效果的估計

試驗計畫書應在統計分析章節說明，用以估計並報告個別區域的治療效果與測量不確定性的統計方法，其內容應包括：報告有興趣個別區域或合併區域的治療效果，與所決定的樣本數大小，是否足以支持治療效果的穩健估計。若某區域的樣本數很小，以至於療效估計可能不可信，則應考慮是否採取其他方法，包括基於共同性

尋求併入額外區域的可能性，或以適當的統計模型自其他區域或合併區域挪用資訊。尤其當區域樣本數較小且極端值的影響可能過大時，在這種情形下，共變數調整模型將內因性與外因性因素納入考量，可能特別重要。建議可考慮使用整體療效的估計值以及由各別區域數據所得到估計值的加權平均（收縮估計值，shrinkage estimates）的方法。模型的選擇應反映對於內因性及外因性因素如何影響區域性估計值的了解，並以適當的統計方法為基礎。且應就模型假設的變化，規劃敏感性分析。

(6) 試驗品質對分析之影響

各區域執行試驗的不同，將會對偵測藥品整體治療效果的檢定力，及在分析階段檢視藥品治療效果一致性的能力有負面的影響。影響試驗品質的重要因素，例如受試者的追蹤時間，應在所有區域皆有一致性的管理方式，且在試驗期間發現的問題，必須儘早修正。

在跨區域臨床試驗的執行期間，對試驗的監測以及對盲性數據的檢視都可能發現不同的問題，而需要修改試驗分析計劃。舉例來說，當多區域群體的基線特徵（例如：內因性與外因性因素）數據累積到相當程度後，可能有必要修改區域與子群體的合併策略，以進行更好的評估，雖然這些策略是在試驗規劃階段經過審慎考慮而制定的。然而，此等修正必須是合理的，且有充分的科學論據並與相關主管機關討論，並以不破壞試驗完整性的方式進行。

8、選擇對照藥品

選擇對照組時，須考量現有的標準治療方法、所選擇的試驗設計是否有適當論證、是否符合倫理道德等面向。選擇對照藥品時，必須與相關主管機關討論並取得同意。原則上，跨區域臨床試驗須在所有參與試驗的區域中都使用相同的對照藥品。因為建構跨區域臨床試驗相當複雜，以下列舉數項選擇對照藥品在實務與道德方面的考量重點：

- (1) 試驗計畫書中，應針對對照藥品的選擇提出合理論述，論述應基於科學性與其他相關資訊，包括國際治療指引。
- (2) 原則上，所有區域的活性對照組劑量與給藥方式必須一致。若各區域核准的活性對照藥品給藥方案各不相同，試驗計畫書中應針對欲

使用的給藥方案提出合理論述。此外，在試驗規劃階段，即應考量此給藥方案的差異對跨區域臨床試驗的數據分析與評估有何影響。

- (3) 跨區域臨床試驗中，參與試驗的區域所使用的活性對照藥品基本上須為相同劑型（例如：同為液體劑型或同為錠劑），以確保治療效果之一致性，並使試驗數據可被合理的解讀。若已充分了解該藥品之溶離曲線與生體可用率，且不同劑型間的差異甚微，則可以使用不同劑型。
- (4) 為確保活性對照藥品之品質一致，建議所有區域使用同一來源的活性對照藥品。若使用不同來源的活性對照藥品，須提供合理論述（例如：檢驗成績書、生體相等性試驗報告，或溶離試驗報告），以確保所有區域採用的活性對照藥品具有一致品質。
- (5) 當對照藥品的仿單(product information)在各區域有所不同時，建議所有區域都使用其中最完善詳盡的版本。若該份產品資訊與當地仿單所刊載之內容（例如：警語或不良反應）有差異，則必須在當地的受試者同意書中加以告知說明。
- (6) 若欲以相同類別的不同藥品，甚至相似類別的不同藥品作為活性對照藥品時，試驗計畫書中應以現有的科學性證據提出合理論述。

當對照藥品為試驗主持人依照當地標準醫療照顧選擇時，亦適用上述各考量重點。

理想上，跨區域臨床試驗所用的活性對照藥品最好在各參與試驗的區域都已核准上市。然而實際上，試驗所用的活性對照藥品可能僅在部分區域獲得核准上市並可取得藥品，但在一些區域可能尚未核准上市或仍無法取得。若有這樣的情形，試驗計畫書中應以科學性資訊、治療指引及其他相關文件，針對使用未經許可藥品提出合理性論述（包括安全性考量）。試驗計畫書中亦須說明此未經許可藥品在該區域的開發狀態，例如：並未有計畫進行開發、目前開發中、目前法規單位審查中等等。試驗結束後之治療計畫，包括如何持續取得當地尚未核准上市之對照藥品，須審慎考量並在受試者同意書中加以說明。

9、使用併用藥品

一般而言，與試驗藥品併用的藥品應該儘可能於各區域間都相同，但各區域醫療實務上的差異，仍可能導致實際使用的藥品種類及/或劑量有所不同。若預期不會對試驗結果產生明顯影響，則這

樣的差異是可被接受的。臨床試驗計畫書應載明可以併用與不可併用之藥品種類與劑量。

併用藥品可能為試驗計畫中治療的重要一環。在已核准藥品與試驗藥品合併使用的情況下（例如：抗癌藥品的組合式給藥方案），通常所有區域均應採行相同的給藥方案。若依試驗計畫書要求使用未在某區域核准之藥品，則應以科學性資訊、治療指引、或其他相關文件提出合理論述。此類論述可以包括該併用藥品在至少一個 ICH 區域已核准上市。使用未核准之併用藥品通常是可被接受的作法，但應與相關主管機關討論這樣的使用可能會有何影響，並於試驗計畫書中詳述之。對於無法取得該併用藥品、或僅能取得不同單位含量及/或不同劑型、或於試驗期間可能供貨不穩定之區域，則應提供此併用藥品。

併用藥品使用與劑量的區域性差異，若可能對藥品反應產生影響，應事先納入考量，並在試驗期間詳細記錄這些藥品的使用及其劑量。前述考量對於藥品以外的併用治療（例如：手術後穿著壓力襪、使用醫療器材等等）同樣適用。

三、詞彙表

(一)治療效果之一致性 (Consistency of treatment effect)：

跨區域臨床試驗中治療效果在不同區域或不同子群體之間並未呈現具臨床意義的差異。

(二)跨區域臨床試驗 (Multi-Regional Clinical Trial, MRCT)：

在單一試驗計畫書下，於多於一個區域執行的臨床試驗。

(三)區域 (Region)：

指地理區域、國家或法規區域。

(四)法規區域 (Regulatory Region)：

於該區域內的各個國家對於藥品上市許可採行同一套法規要求，例如歐盟。

(五)合併區域 (Pooled regions) :

在試驗規劃階段將一些地理區域、國家、或法規區域合併，若這些區域的受試者在與疾病及/或試驗藥品相關的內因性及外因性因素具足夠的相似性。

(六)合併子群體 (Pooled subpopulations) :

在試驗規劃階段將一個區域內一部分受試者與其他區域內具相似特徵的一群受試者合併，這些受試者共有一項或多項對藥品研發而言重要的內因性及外因性因素。合併子群體若為與種族相關之次群體 (subgroup)，對跨區域臨床試驗而言尤為重要。