

藥品臨床試驗納入性別考量指引(草案)

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 111 年 0 月

前言

隨著科學與醫療技術快速革新，人類對於某些疾病的危險因子、症狀、作用途徑及治療效果存在性別差異更加了解，例如：抗憂鬱藥、抗精神病藥、抗生素及抗心律不整藥等藥品，在人體吸收、代謝及排泄方面，存在性別差異。在學理上，這些藥物動力學的性別差異可能是因為體重、血漿量、胃排空時間、血漿蛋白量、代謝酵素、藥物運輸蛋白功能及清除活性等因素所造成。又如，一些作用在中樞神經系統、免疫系統及心血管系統的藥品，其藥效動力學也有性別差異，且在不同性別之間不良事件的發生率及嚴重程度可能亦有所不同。此外，性別差異除了生理性別及社會性別的互相影響外，須考量交織性(intersectionality)，不僅是男女性別互相影響，連年齡、階級、種族、城鄉等因素也都與性別產生交互影響，本指引僅就藥品臨床試驗納入生理性別考量。

國外已有若干指引有關藥品臨床試驗納入性別考量，且有二、三十年的施行經驗。西元 1993 年，美國制定法律要求國家衛生院(National Institutes of Health)應設立準則將婦女和少數群體納入臨床研究，以改變過去臨床研究排除女性樣本問題。西元 2013 年加拿大衛生部則發布「於臨床試驗納入女性及性別差異分析之考量」指引文件。於我國執行的多國多中心臨床試驗，一直以來亦依循國外相關指引，於設計試驗，執行試驗及分析數據時，納入性別考量。

近年來，我國積極推動將性別分析納入科技研發，可回溯至民國 103 年科技部引進性別化科技創新(gendered innovations)，不僅作為國內學者及業者推動科技產業研發的重要創意來源，並改善性別因素所致影響，以減少性別偏差，促進性別平等，鼓勵整合性別融入研究中。

有鑒於臨床試驗納入性別考量的重要性，爰衛生福利部食品藥物管理署參考國外的相關指引，制定本指引。針對生理性別考量，使臨床試驗中適當地納入具有代表性人數的女性受試者，從試驗設計到數據結果進行性別分析，以提供更多證據支持藥品的最佳療效，增加對性別健康決定因素之理解，從而提供改善性別健康及醫療照護的知識，消弭性別因素導致健康不平等之疑慮。

本指引援引我國「藥品優良臨床試驗作業準則」及國際醫藥法規協和會(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)指引 E6(R3)有關優良臨床試驗規範之內容，以確保臨床試驗受試者的權利、安全及福祉。本指引所引用之相關國際標準或指引日後若有更新版本，得自行引用更新版本。另，若有其他臨床試驗中納入性別考量之相關國際標準釋出，廠商亦得自行參考引用。

目錄

第一章 目的	6
第二章 立場	7
第三章 適用範圍	8
第四章 名詞定義	10
第五章 執行指引	11
5.1 非臨床試驗之設計與考量	11
5.2 臨床試驗設之計與考量	12
5.3 招募女性參與臨床試驗的考量重點	17
5.3.1 告知與同意	17
5.3.2 預防懷孕/避孕	18
5.3.3 試驗期間意外懷孕	19
5.4 將孕婦及哺乳期女性納入臨床試驗的考量重點	20
5.4.1 將孕婦納入臨床試驗的考量	21
5.4.2 將哺乳期女性納入臨床試驗的考量重點	23
5.4.3 上市後研究	24
5.5 性別相關差異之統計因素考量	24
5.5.1 評估治療與性別交互作用	25

5.5.2 其他臨床試驗設計種類的考量-----	26
5.5.3 研究設計中針對性別的統計因素建議-----	26
5.5.4 對研究已完成之特定性別數據所進行之分析及解釋的建議	28
第六章 風險管理與藥品安全監視設計與考量-----	31
第七章 參考文獻-----	33

藥品臨床試驗納入性別考量指引

第一章 目的

為落實行政院於 110 年函頒「性別平等政策綱領」理念，推動不同性別者的健康平等，提高健康餘命及預防失能，藉由分析確認可能影響藥品安全性及有效性的性別相關差異，並提供臨床試驗中的研究與分析指引，擴大對性別健康決定因素的理解，以增加對性別健康決定等因素之理解，爰制定「藥品臨床試驗納入性別考量指引」，作為醫藥界及學術研究單位於規劃及執行臨床試驗之參考。本指引為行政指導文件，臚列藥品臨床試驗及非臨床試驗皆應納入性別考量的評估事項，並鼓勵藥品臨床試驗按性別對此類研究的數據進行適當的分析，從而提高有關性別差異在藥品臨床試驗可用數據之品質。期本指引對病人、醫療提供者及臨床研究人員等有所助益。

本指引的具體目標：

- (一) 鼓勵在研究設計階段，考慮性別及其他相關變量(例如：體型、年齡、種族、族裔等)。
- (二) 為研究設計、受試者收納與試驗執行提供建議，以鼓勵將不同性別適當納入臨床試驗(通常為代表疾病分布人口的性別比例)。

- (三)在解釋整體研究數據結果時，宜一併考量性別特異性數據之框架，概述性別特異性統計分析，並建議應針對不同性別數據，使用適當統計方法進行合理分析。
- (四)針對確定具有性別差異之藥品，建議廠商可於藥品說明書(即藥品仿單)及標籤載明性別差異等相關資訊。

整體而言，鼓勵在藥品臨床試驗設計時可以遵守「4C分析流程」：

- (一) Consider:須將性別納入考量(例如:疾病在男性、女性發生率是否有差異)。
- (二) Collect:收集性別相關的數據資料。
- (三) Characterize:依性別個性進行分析(可以列入療效指標(endpoint)或事後分析(post-hoc analysis))。
- (四) Communicate:最後將這些性別相關的分析數據作成報告。

第二章 立場

試驗委託者應對試驗藥品進行合適的評估，於挑選受試對象時應選擇能代表使用該藥品的所有群體。因此，臨床試驗應挑選足以代表預期使用該藥品的群體為受試者。具體說明如下：

- (一)本指引主要說明性別因素的影響，惟指引所列舉之建議亦可應用於其他因子，例如:年齡、種族(race)與族群(ethnicity)等等。臨床試驗受試者應儘可

能具多樣性，亦即試驗藥品於上市後，能應用於更多病人群體，提供安全有效的治療選擇。

(二)若試驗藥品預期只提供給女性或包括女性在內的群體使用時，建議在臨床試驗中納入具代表性的女性人數，例如：原則上，於早期臨床試驗納入均等之性別比例；於樞紐試驗納入與疾病表現及罹病率(盛行率)相符之性別比例。

(三)建議於藥品開發過程，儘早將女性(包括有生育能力的女性及/或停經後的女性)納入臨床研究範圍，方能在第三期的樞紐(pivotal)試驗時確定並考量與性別有關的潛在差異。

(四)對於預期納入懷孕女性參與之臨床試驗，該試驗藥品需先執行完整生殖與發育毒性試驗及標準的基因毒性試驗，方可將此類對象納入臨床試驗，且建議具備先前的人體使用安全性資料可供審酌。

(五)儘管在科學文獻及大眾媒體中，生理性別(Sex)及社會性別(Gender)這兩個專用術語經常交互使用。然而，這些術語各有不同的定義，用於描述研究結果時應有一致性。本指引係針對藥品臨床試驗之生理性別來進行闡述。

第三章 適用範圍

本指引主要適用於藥品臨床試驗，包括藥品臨床試驗設計、執行、分析與結果判讀等各階段。建議除了參考本指引，亦能參酌其他藥品臨床試驗相關指

引，方更為完備。此外，藥品生體可用率(Bioavailability, BA)與生體相等性(Bioequivalence, BE)試驗之設計重點非性別差異，然本指引亦適用於該類試驗。

藥品的開發是一個漸進且漫長的過程，從開發到上市須具備完整的動物及人類有效性及安全性的試驗資訊。因此，本指引將以非臨床試驗與研究的結果作為執行人類臨床試驗的基礎，亦說明藥品生命週期相關的考量重點。其次，本指引考量之納為臨床試驗研究受試者係針對將所有年齡層的女性，包括有生育能力及沒有生育能力的女性、孕婦及哺乳期女性，甚至包括臨床試驗受試者的性伴侶相關的注意事項，並針對孕婦、哺乳期女性及未懷孕女性的臨床試驗提供個別的建議。

然而，針對可能旨在用於治療單一性別群體之藥品，原則上這類藥品臨床試驗不須於試驗中考量性別相關差異。在這類藥品之試驗中，進行單一生理性別的試驗可能比混和生理性別的試驗更為合宜，例如：

- (一) 研究只影響女性或男性的狀況。通常是生殖器官的疾病，包括生理性別特有的疾病，例如：子宮與卵巢相關疾病、攝護腺疾病及勃起障礙。其他單一生理性別狀況，例如：月經和停經狀況、懷孕及生產。
- (二) 已於單一生理性別進行廣泛測試的醫療診斷及介入措施。

針對治療這些情況之藥品可能主要使用於單一性別群體，考量其他變量的影響可能更適用於這類型之臨床試驗，因此，這類藥品臨床試驗原則上不須於試驗中考量性別差異的可能性。

第四章 名詞定義

- (一)性別:本指引旨在針對藥品臨床試驗對於不同性別之生理機能的差異性分析提供指引，故所提及之「性別」一詞，皆指生理性別(sex)，即基於性染色體 XY 及 XX 而造成的生理差別，及男性與女性在性賀爾蒙分泌不同的差異。
- (二)臨床試驗:本指引僅針對「藥品臨床試驗」提供指引，係指以發現或證明「藥事法」第六條定義之「藥品」在臨床、藥理或其他藥學上之作用為目的，而於人體執行之研究。
- (三)非臨床試驗與研究:非於人體執行之生物醫學研究。
- (四)受試者:參加臨床試驗而接受試驗藥品或對照藥品之個人。
- (五)受試者同意書:受試者於受告知並了解將參與之臨床試驗之相關訊息，且參酌是否參與試驗之所有因素後，自願簽署願意參加試驗之文件。
- (六)試驗主持人:試驗機構執行臨床試驗之負責人。
- (七)試驗委託者:臨床試驗之發起及管理者。

- (八) 試驗藥品:臨床試驗中用來試驗之藥品，或當做參考之活性成分製劑或安慰劑。其中包括已上市藥品使用於與其核准內容不同之用途、配方、包裝、適應症，或用於獲得有關核准用途之進一步資料。
- (九) 試驗計畫書:記載臨床試驗之目的、設計、方法、統計考量與編制等事項之文件，並得載明試驗之相關背景及理論。
- (十) 主持人手冊:有關試驗藥品之臨床及非臨床數據之編輯物。
- (十一) 藥品不良反應:使用藥品後所發生之有害反應。此項反應與試驗藥品間，應具有合理之因果關係。
- (十二) 不良事件:受試者參加試驗後所發生之任何不良情況。此項不良情況與試驗藥品間不以具有因果關係為必要。

第五章 執行指引

5.1 非臨床試驗之設計與考量

非臨床試驗包含以活體外或活體內(動物)試驗模式來評估試驗藥品之有效性及/或安全性。其中，利用雄性及雌性動物進行非臨床試驗與研究，以確定藥物動力學(pharmacokinetics, PK)、藥效學(pharmacodynamics, PD)、藥理學(pharmacology)及毒理學(toxicology)，若於濃度-反應、安全性及/或有效性存在與性別相關的差異，其研究結果可以作為人類潛在之性別相關差異參考。

一般而言，利用動物進行非臨床試驗時，應同時使用雄性及雌性動物，且其比例上不宜有明顯的性別偏頗。若僅使用單一性別動物，則應提供合理說明。此外，生殖發育毒性試驗則須以懷孕雌性動物執行之。

非臨床試驗可作為致畸胎可能性的參考，在試驗動物中觀察到生殖器官或其功能(精子或卵子)發生異常，應審慎進行風險利益評估，以決定是否受試者納入臨床試驗。在告知同意程序中須將有生育能力的女性、男性或孕婦之風險納入受試者同意書內。若試驗藥品可能具有致畸胎作用，則應謹慎評估非臨床試驗與研究的時機點，因其與臨床試驗是否能納入具生育能力女性或孕婦為受試者有關聯，相關資訊可參考 ICH M3(R2)與 S5(R3)。

5.2 臨床試驗之設計與考量

若試驗藥品預期提供男性及女性使用，則應確認及評估該試驗藥品是否具有潛在的性別差異，以確保在不同性別的安全性及/或有效性。於整個臨床開發計畫中，應確認及分析臨床上潛在的性別差異相關資訊，說明如下：

- (一) 男性與女性在疾病表現及罹病率(盛行率)的差異。
- (二) 特定性別之診斷及治療模式。
- (三) 針對目標適應症評估過去研究中女性的比例。
- (四) 非臨床試驗與研究的數據顯示可能存在性別上的差異。
- (五) 藥物動力學及藥效學相關的結果中，任何已知具有臨床意義的性別差異。

(六)與試驗藥品相似類別的藥品之有效性或安全性的性別差異。

除上述內容外，早期臨床研究/試驗的資訊應作為後續臨床研究/試驗設計及數據分析的指引依據，以評估在臨床上男性與女性對試驗藥品的反應是否有性別差異。

此外，建議在設計及進行臨床試驗時，試驗委託者、試驗機構及試驗主持人應考慮以下要素：

(一)在可能及適當的情況下，臨床試驗應納入不同的群體，並估算足夠的人數以代表未來預期使用該藥品之群體。一般而言，為了在普羅大眾中實現對治療效果的無偏估計，所有階段的臨床試驗(包含早期臨床試驗)皆應納入具有代表性的女性及男性比例，意即試驗設計應針對潛在性別差異，依據特定性別的疾病盛行率，事先訂定不同性別之受試者比例(第一期臨床試驗可能不需與盛行率一致的兩性受試者，反而是需具代表性，足以評估兩性藥物動力學(PK)差異的兩性受試者人數，例如：新成分新藥於早期臨床試驗階段建立藥物動力學數據時，通常皆會納入均等(或接近均等)之男女受試者，以確認該成分於不同性別之藥物動力學/藥效學表現是否具顯著差異)。然而，如果已有臨床研究結果顯示僅對單一性別有治療效果，則可能需要納入足夠人數的受試者以滿足特定性別之有效分析。

- (二) 早期臨床試驗納入男性及女性，可確認潛在的性別差異，例如：藥物代謝的性別相關異可能影響不同性別對藥物的反應。此外，早期試驗若發現存在性別差異之不確定性，亦應透過後續研究持續追蹤，如制定計畫來研究收集所需的性別差異相關資訊。
- (三) 將早期臨床試驗納入具生育能力之女性，需考量健康女性受試者暴露於潛在的胚胎毒性風險/利益，其可能造成嚴重或危及生命的影響。同時，受試者同意書應載明潛在風險資訊的足夠資訊，以便受試者自我評估其試驗的潛在風險及利益後做出明智的決定。
- (四) 在設計臨床試驗時，應考慮女性納入臨床試驗的時機點(包括將具生育能力女性納入的時機點)及採取的避孕措施。試驗委託者應參閱 ICH M3(R2)，有關試驗時機點的相關指引。
- (五) 不同性別的生理差異可能會影響第一期及第二期試驗的劑量探索(dose-finding)研究及不良事件的分析。劑量探索、藥物動力學及藥效學研究應包括男性及女性，以便確定劑量-反應差異或安全性差異是否與性別相關(例如：若要達成相同療效，女性可能需要比男性更大或更小的劑量或不同的治療時程)。如果早期研究的數據顯示臨床上具有潛在的性別差異，則建議試驗委託者規劃後續的試驗時，必須設計以驗證性別差異是否有意義且具臨床相關性，且後續試驗所得到的數據亦須納入考量。

- (六)即使早期試驗的數據未顯示潛在的性別相關差異，亦無法排除不存在臨床相關的性別相關差異，因此，建議於第三期臨床試驗計畫書的統計部分應預先規劃評估與性別相關的有效性及安全性差異之計畫；一旦試驗藥品之療效有顯著效果，即可執行預定分析計畫，以評估性別相關差異。對於性別相關差異的事後分析(Post hoc analysis)，僅應在已經完成或正在進行的試驗中進行，並且該分析應標註為事後分析。此外，如果有科學證據顯示可能存在性別相關的差異，在研究設計階段，即應考慮依照性別進行隨機分派分層(stratification)設計。若此分析結果確認可能存在性別相關差異時，可視情況於上市前進行假設並進一步的研究。如於藥物上市後確定需要額外的數據來評估與性別相關的差異時，則鼓勵其透過適當的設計，及時展開上市後研究，以利為性別相關差異之疑義盡可能提供明確的答案。
- (七)在確認試驗藥品的性別差異時，須評估造成這些差異的原因(例如:是否與器官大小/體重、生理差異有關，包括但不限於停經前或停經後狀態，或給藥途徑、劑量、給藥計畫、劑型或藥品的配方等)，以釐清臨床上該藥品對於性別差異的影響。
- (八)前述藥品之安全性及有效性資訊，若存有性別相關差異，於臨床試驗結束後申請藥品查驗登記時，建議應將相關資訊刊載於標籤及藥品說明書(即藥品仿單)的各個相關章節中，以利開立處方者提供病人正確的藥品及正

確的劑量，同時病人可以在正確的時間服用正確的藥品和正確的劑量。建議藥品說明書可列出收案之基線資料、基本特徵及共病症等資料。

(九)就藥品臨床試驗的安全性或有效性而言，若男性及女性的表現可能存在很大差異，應該詳細調查不同性別群體的異質性(heterogeneity)，尤其是針對以安全性及有效性之試驗目的。研究者可以執行統計假設檢定來檢測異質性，亦可以使用統計方法來估計其差異之大小。在適當的情況下，應針對重要的基礎值人口學特徵(例如:性別、種族、年齡、區域等)，進行主要療效指標的次群體分析。次群體分析的目的是在不同基線因子(baseline factors)中，評估主要療效指標結果的一致性。然而在試驗群體中，具有同質總體藥效的藥品偶爾在某些次群體中會表現出不同的藥效，有時甚至表現出顯著的異質性。因此，在解讀次群體分析的結果時須更加謹慎。

(十)臨床試驗統計分析計畫(Statistical analysis plan, SAP)應包括預先指定用以解決下列所描述問題的處理方式。研究者應在臨床試驗開始執行前訂定欲檢定的統計假設(hypotheses)，並應盡可能提前確定任何可能解釋性別相關差異的關鍵共變量(covariates)，進而規劃收集這些相關共變量的數據，並預先指定適當統計模式以評估這些共變量對於所觀察到的差異可以解釋的程度範圍(或百分比)。如欲在臨床試驗中檢定多個假設，則應考量多重比較所導致整體型一誤差率(type I error rate)擴增的問題。這些問題應在試驗執行前與衛生主管機關討論，並適當地納入統計分析計畫中。

5.3 招募女性參與臨床試驗的考量重點

5.3.1 告知與同意

試驗委託者必須確保參加臨床試驗之受試者在受到充分告知後，依其自由意願同意，並符合法規及指引的規範，舉例來說：藥品臨床試驗應遵守「藥品優良臨床試驗作業準則」及 ICH E6 中有關受試者告知同意之規定。受試者同意書必須以書面形式記錄，並揭露所有相關資訊，包括研究對受試者的風險及預期收益，以及個人決定是否參與試驗的其他必要資訊。

試驗委託者應向受試者告知，有關(1)潛在的生殖及胎兒毒性的風險(包括致畸胎性)；(2)預防懷孕的期程與可用措施，讓受試者了解如何及何時採取避孕措施，以免在試驗期間懷孕。

受試者同意書及主持人手冊應包括有關胎兒及生殖毒性潛在風險的已知資訊。然而，若該研究排除孕婦或哺乳期女性，只需要在整個試驗過程中及試驗結束後的一段時間內使用避孕措施，那麼對胎兒及生殖毒性的重視程度可以降低。假如動物的生殖毒性已完成，則必須呈現其結果及適當的解說。若尚未完成胎兒及生殖毒性研究，則應提供其他相關資訊，例如提供：具有相關結構或藥理作用的藥品之一般性胎兒毒性評估資料。如果無法提供生殖毒性研究相關資訊，則受試者同意書及主持人手冊應明確指出不能排除潛在的生殖及胎兒風險。

若於臨床試驗過程中，獲得更多試驗藥品有關生殖及胎兒毒性的資訊(包括致畸胎作用)，則應更新受試者同意書，以便提供受試者這些重要資訊。同時，亦應通知試驗主持人及通報主管機關。

5.3.2 預防懷孕/避孕

當試驗藥品經評估會對胎兒及/或孕婦的健康構成風險時，試驗計畫書應包括因應措施，使胎兒暴露於試驗藥品的可能性降至最低。注意事項包括：

- (一) 使用試驗藥品期間，採用可靠的避孕方法。當試驗藥品可能會降低激素避孕藥的有效性時，應建議受試者在服藥期間使用其他避孕方法。並應告知受試者在試驗期間之後是否持續避孕及持續多久等相關資訊。
- (二) 參加臨床試驗之前進行驗孕，在必要及適當的情況下，須確認月經的週期後才展開試驗。如果在試驗開始之前已確認懷孕，則不應將受試者納入試驗，但可根據具體情況考慮例外情況(例如:充分了解胎兒風險的癌症患者)。
- (三) 根據風險利益評估，在預定的時間間隔內進行驗孕。考慮因素可包括試驗時間長短、受試者人數及特定藥品。
- (四) 倘有需要，避孕措施應延續到試驗療程之後，持續時間因試驗藥品而異(例如：半衰期的長短、藥物動力學、藥效學)，並取決於生殖毒性的相關資訊。

5.3.3 試驗期間意外懷孕

如果在臨床試驗期間意外懷孕，且評估試驗藥品對胎兒及/或懷孕者的健康構成風險，則建議使用以下方案進行管理與追蹤：

- (一) 在臨床試驗期間(包含試驗期程以外的任何暴露期間)，受試者(女性受試者或男性受試者之伴侶)若有疑似或確認懷孕的情況，應立即向試驗主持人回報。
- (二) 除了預防及儘量減少臨床試驗中意外懷孕的風險外，對於在臨床試驗過程中(包含試驗期程以外的任何暴露期間)，發生意外懷孕的情況，試驗委託者應訂定標準作業程序供試驗主持人遵循。
- (三) 若於臨床試驗期間意外懷孕，在能夠確保受試者停止治療後是安全的情況下，通常應該停止治療，並退出試驗。然而，可視個案考慮例外情況，即繼續進行試驗對受試者的好處明顯大於對胎兒的風險時(例如：已充分了解胎兒風險的癌症患者)。
- (四) 有關懷孕期間與產後的後續追蹤應與受試者適當討論，建議在取得該受試者的同意後，追蹤受試者整個懷孕期間的情況。若順利生產，建議應於產後的一段適當時間內，持續追蹤受試者與嬰兒之情況。
- (五) 於臨床試驗期間意外懷孕所產下之嬰兒，建議在可能及適當的情況下對小孩進行長期追蹤。長期追蹤的決定及追蹤的具體時間範圍，可能隨著對試

驗藥品或對相同類型藥品的生殖及致畸胎風險以及其他因素的了解或不了解而有所不同。例如：某些心臟、腎臟及腸道畸形無法在產後立即診斷，因此，有關這些畸形發生率的數據會明顯地受到追蹤時間及使用之診斷方法影響。

(六)若在臨床試驗中發生自然流產、胎兒或新生兒先天性畸形，試驗主持人應立即通知試驗委託者，並儘快提供詳細書面報告。若經評估屬未預期且與試驗藥品相關的不良反應，試驗委託者應於獲知日起十五日內通報主管機關或其委託機構，並提供詳細書面資料在獲知日起十五日內檢具詳細調查資料送中央主管機關。在整個藥品開發過程中，須根據新發現，更新試驗藥品的安全資訊。

5.4 將孕婦及哺乳期女性納入臨床試驗應考量重點

以往考量藥品臨床試驗可能對女性、胎兒或嬰兒造成傷害，因此孕婦及哺乳期女性通常被排除在臨床試驗之外，造成目前藥品對這些群體的影響之相關資訊非常有限。

然而，儘管目前缺乏試驗藥品對於孕婦及哺乳期女性的安全性或有效性的證據，許多女性在懷孕期間及母乳哺育期間仍會使用慢性疾病之藥品，或治療懷孕期間出現的疾病之藥品；此外，某些女性在服藥期間可能會懷孕。因此，

主管機關與審查者需要更多的證據及可靠的資訊，以提供懷孕及哺乳期女性最佳使用藥品之建議。

倘依下列原則經評估藥品臨床試驗對於孕婦、發育中的胎兒或嬰兒是安全的，則鼓勵將孕婦及/或哺乳期女性納入臨床試驗。此外，上市後監測或上市後的臨床試驗亦可作為收集數據的替代方式。

5.4.1 將孕婦納入臨床試驗的考量

將孕婦納入特定試驗的決定應因人而異，並應仔細評估風險與利益，須考量下列因素：

- (一)疾病的性質及嚴重性。
- (二)先前非臨床數據及臨床數據有關懷孕及非懷孕動物的結果。
- (三)是否有替代療法及其相關風險。
- (四)所處的懷孕週數與胎兒發育的階段，尤其是胎兒腦部發育期。
- (五)對孕婦、胎兒或嬰兒的潛在傷害。

在研究孕婦使用的藥品時，關鍵考量因素之一是對孕婦、胎兒或嬰兒及兒童的後續追蹤。如果情況允許，建議對孩童進行長期追蹤。在以下情況下應考量將孕婦納入臨床試驗：

- (一)該藥品的用途是專門用於孕婦哺乳期女性(例如:用於產科或妊娠相關問題)。
- (二)該研究預期可以解決孕婦及/或胎兒的未滿足或未充分滿足的健康需求(例如:感染 HIV 的孕婦、其他危及生命的疾病)。
- (三)與現有療法相比，該研究有望改善孕婦及/或胎兒健康成果。
- (四)該試驗藥品已進行動物研究，包括對懷孕動物的研究，並且有非懷孕女性的數據，據此可以估計其對女性及/或胎兒的風險。
- (五)對於新藥或新適應症，預期或實際會提供給孕婦及具生育能力的女性使用該藥品。
- (六)涉及孕婦的研究，應是對孕婦或胎兒有潛在健康益處的研究，並權衡對胎兒的潛在益處及對孕婦的潛在風險兩者之輕重。
- (七)應注意試驗對胎兒的風險不可大於其在無併發症的孕期中的風險，亦不可大於已知孕期併發症中已採用的常規處置程序所產生的風險，且試驗的目的是研發目前其他方法都無法獲得的生物醫學知識。
- (八)若將孕婦納入臨床試驗，則必須於試驗前充分告知孕婦，該臨床試驗與其自身及其胎兒及新生兒有關的可能風險。

除了上述考慮因素外，當孕婦服藥不足或過量造成的後果嚴重(例如:治療選擇少的藥品、癌症化療)，且/或因為懷孕而可能會顯著改變孕婦的藥物動力學的情況(例如:腎臟排泄藥物)，則孕婦可以參與藥物動力學研究。然而，若已知或懷疑該試驗藥品對胎兒有高風險時，則不應對孕婦進行該試驗藥品的藥物動力學研究。

5.4.2 將哺乳期女性納入臨床試驗的考量重點

針對哺乳期女性的研究包括但不限於測量試驗藥品對母乳產生及成分的影響、確認試驗藥品是否會留存於母乳、或確認是否需要在哺乳期間調整劑量、及研究該試驗藥品對嬰兒的影響(例如:對生長及/或發育的影響;不良事件的嚴重程度/頻率)。於下列情形，應考慮將哺乳期女性納入臨床試驗:

- (一)尋找已核准藥品的新適應症，並且有證據顯示可供哺乳期女性使用或預期可以提供治療。
- (二)獲得上市許可後，有更多關於哺乳期女性使用該藥品的證據(例如:醫學文獻報告、大眾媒體報導、社群資訊或不良事件報告)。
- (三)在哺乳期間使用未經證實的劑量時，可能造成嚴重後果，例如以下情況:
 1. 該藥品正在進行上市許可查驗，且預計供生育年齡女性使用。

2. 生育年齡女性常用的上市藥物(例如:抗憂鬱藥、抗高血壓藥、抗感染藥, 抗糖尿病藥及止痛藥)。

嬰兒或母親的風險不可大於母乳哺育期間採用的常規處置程序所產生的風險, 至少與已執行之研究的風險相當, 且試驗的目的是研發以任何其他方法都無法獲得的生物醫學知識。

5.4.3 上市後研究

由於在上市前臨床試驗階段所涵蓋的群體有限, 故取得之資訊尚不足以涵蓋藥品使用的所有群體。因此需要進行上市後研究來收集更多的藥品安全資訊或數據。收集資訊的方法包括但不限於: 觀察性研究、及世代研究、對照研究、案例報告、資料庫連結分析、以及介入型研究(例如:藥物動力學研究)。

如果可用的背景資訊或臨床研究結果顯示存在具有臨床意義上的性別相關差異, 建議可將此資訊, 納入期中報告及結案報告的結果中。如果有必要, 還應提交變更後之仿單、標籤以包含此重要資訊。

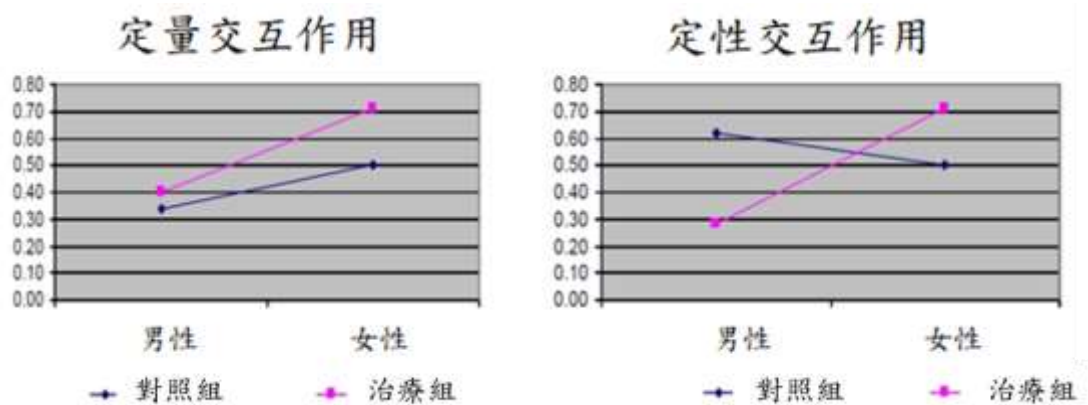
5.5 性別相關差異之統計因素考量

統計分析可藉由分析「治療與性別交互作用(treatment by sex intersection)」, 以檢定不同性別間的治療益處的異質性, 並以統計推論來估計其差異的大小。大部分的交互作用檢定之虛無假設是假設治療與性別之間沒有交互作用, 然其顯著水準(significance level)應於試驗開始前於計畫書中清楚說明。一般而言,

此類分析之檢定力通常是較低的，因此，當性別與治療的交互作用檢定未達統計顯著性，並不代表臨床上性別與治療的交互作用不存在。雖然當交互作用檢定達統計顯著性時需探討其臨床意義；但未達統計顯著性時，仍可依據特定試驗設計及評估指標，探討臨床上性別與治療的交互作用。

5.5.1 評估治療與性別交互作用

交互作用可分為定量(quantitative)與定性(qualitative)兩類。定量「治療與性別交互作用」是指不論男性與女性，治療效果的方向一致的。例如:A 藥品(治療組)的療效大於 B 藥品(對照組)，只是不同性別間的療效數值差異較大，這種交互作用較不會影響整體統計分析結果。定性「治療與性別交互作用」則是指男性與女性研究結果的療效方向是不一致的。例如:男性接受 A 藥品的療效大於 B 藥品，但女性接受 A 藥品的療效卻小於 B 藥品，這種交互作用將嚴重影響統計分析結果。再者，評估治療與性別交互定量和定性作用，示意圖如下:



圖一、定量(quantitative)(左圖)與定性(qualitative)(右圖)之治療與性別交互作用示意圖

原則上，臨床試驗以描述性統計來呈現不同性別間藥品療效之差異，如果懷疑任何具有臨床意義的性別相關差異，無論是根據事先定義或是探索性的

事後分析，研究者應與衛生主管機關討論是否需要其他數據來評估特定性別的安全性或有效性問題。

5.5.2 其他臨床試驗設計種類的考量

(一) 針對比較性臨床試驗(comparative studies):

1. 宜事先定義交互作用分析，且需評估任何假設的合理性。
2. 當預計存在次群體的性別差異時，可考量特定性別的檢定力。當需進行多重檢定時，應考量控制試驗整體型一誤差率(type 1 error rate)。
3. 如果對照組是採用歷史對照或病人層級資料(patient-level data)，可以結合傾向分數(propensity score)分析來評估交互作用。
4. 對於隨機對照試驗，如果預計有臨床意義的性別相關差異，可以將性別作為隨機分派中的分層因子。

(二) 針對非比較性試驗[單臂臨床試驗(single-arm studies)]:

1. 試驗委託者、試驗機構及試驗主持人宜提供評估不同性別群體異質性的評估策略。如果評估方法需要任何假設，則應驗證這些假設。
2. 當有多重檢定時，應考量控制試驗整體型一誤差率(type 1 error rate)。

5.5.3 研究設計中針對性別的統計因素建議

(一) 當預期會產生性別相關差異時:

1. 如果根據過去的研究、文獻或疾病科學，預期男性及女性之間試驗藥品的利益風險評估存在重大差異時，則臨床研究設計時應將此納入考量。
2. 如果相關背景資訊或先前的臨床研究結果顯示藥品於不同性別間可能存在臨床上有意義的差異，而預計此藥品將同時用於男性及女性，則可能需要評估不同性別次群體的治療效果。換言之，研究者可能需要在每個性別次群體中招募足夠數量的病人以進行療效分析(即樣本量足以滿足特定性別要求)。試驗設計需考量依性別分層進行隨機分派。
3. 可以設計一項試驗，同時評估整體療效及僅女性(或男性)單一次群體的療效。其結果將宣稱藥品適用於所有性別或預先設定的某單一性別。一種方法是將整體型一誤差率(α)的一部分 f ($0 \leq f \leq 1$) 分配給整體療效的檢定，其餘的分配給特定次群體療效的檢定。如果整體療效檢定在顯著水準 f 乘以 α 時達顯著，或次群體在 $(1-f)$ 乘以 α 時達顯著，則可宣稱試驗成功。
4. 對於評估所有性別的整體治療效果之試驗設計，建議事先規劃針對某單一性別的統計分析。

(二) 樣本數

大多數試驗的樣本數估算係依據主要療效指標(或加上關鍵次要指標)，且假設性別間療效無差異而計算出所需之樣本數。如果預期性別間的治療效果有差異且欲納入樣本數估算考量，鼓勵研究者儘早向主管機關諮詢及申請輔導。

5.5.4 對研究已完成之特定性別數據所進行之分析及解釋的建議

一般而言，所有研究者皆應報告感興趣數據的描述性統計結果，包括依性別統計的共變量(variance)或標準差(standard deviation)(假如適用的話)。在主要的訪視時間點，雖然這些性別次群體分析的統計檢定力可能不足，仍建議評估以下各項中具有臨床意義的性別相關差異之數據：

- (一) 主要療效指標。
- (二) 主要安全指標。
- (三) 關鍵次要指標。

如果發現任何具有臨床意義的性別相關差異，無論是基於依據事先設定或是探索性的事後分析，研究者都應該與衛生主管機關討論是否需要其他數據來解釋性別相關差異問題。雖然預期很少發生，如果在安全性或有效性方面觀察到兩性之間具有臨床意義差異時，衛生主管機關可能會要求針對單一或雙性別進行額外的驗證性試驗，設定特定的上市前或上市後試驗條件，及/或修改後續試驗的設計。

此外，在小樣本的臨床試驗中，解釋具有臨床意義的性別相關差異是有局限性的。在多數情況下，由於樣本數太小，解釋兩性之間的均值差異是否具有臨床意義可能為時過早。

大多數次群體分析為探索性，雖能評估不同次群體中療效的一致性，但也有潛在誤導的可能性，其結果須小心解讀，謹慎考量所有可獲得的證據，不能單從個別次群體分析的點估計值下結論。然而，若沒有執行次群體分析，或忽略次群體分析的結果，也可能導致錯誤結論。

以下為在特定研究設計類型中，數據分析的基本考量如下：

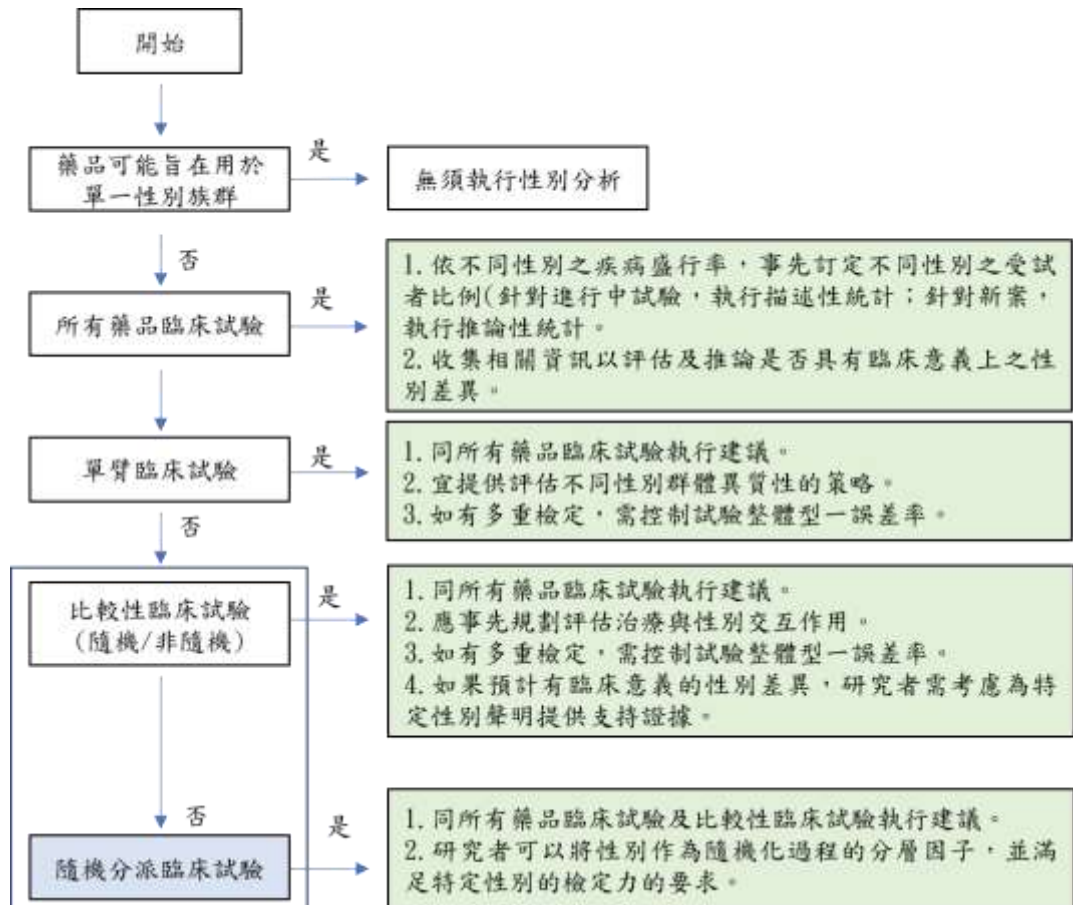
(一) 針對比較性臨床試驗(comparative studies):

1. 如果整體治療效果未達統計顯著差異也不具有臨床上意義，則不建議進行次群體分析。
2. 如果有證據顯示治療與性別存在交互作用，則需要描述交互作用的性質(定性或定量)並評估該差異的臨床重要性。在某些情況下，交互作用可能具有統計學意義但無臨床意義，或具有臨床意義但無統計學意義。若發生在這些情況，建議與衛生主管機關討論。
3. 對於感興趣的數據，如果沒有觀察到治療及性別之間有顯著的交互作用，則試驗數據可以合併不同性別。至於，合併數據的合理性應基於觀察到的相互作用效應的大小及其臨床重要性。

4. 如果觀察到不同性別之間的治療效果具有差異，通常需進行額外的分析，例如：考量體型(身體質量指數)、骨密度或共病症(例如：糖尿病)等共變數以探討造成差異的可能解釋。如果在調整其他共變數後，交互作用不顯著，則數據可以合併不同性別。
5. 如果在調整其他共變數後，交互作用仍然顯著，則數據可能無法合併不同性別；可能需要額外的數據來評估性別對評估指標的影響。若有這些情況，建議與衛生主管機關討論。
6. 如果治療與性別的交互作用顯著，則宜進一步探討是否在治療組、對照組或兩組中皆存在性別相關差異性。反之，可以透過僅評估僅女性、男性或兩者之間是否存在治療差異以探索交互作用。

(二) 針對非比較性試驗[單臂試驗(single-arm studies)]:上述考量亦可適用。

當存在具有臨床意義的性別差異的假設時，可用下方流程圖來評估：



圖二、經評估具性別差異之藥品臨床試驗設計相關遵循建議流程圖

第六章 風險管理與藥品安全監視設計與考量

建議參考美國及歐盟等醫療先進國家管理制度，例如:ICH E2E，對於應納入藥品安全資訊說明(Safety Specification)及風險管理計畫/藥品安全監視計畫(Pharmacovigilance Plan)議題之相關指引，以確定試驗藥品上市後可能需要進一步提出證據/數據的地方。此外，應符合我國「藥品安全監視管理辦法」，凡藥品許可證持有者均應建立藥品安全監視機制，依規定撰寫其安全監視資料及報告。

其中，與性別相關差異有關之資訊，應包含不同性別對該藥品的反應及生殖/發育毒理學或特殊群體(包括孕婦及哺乳期女性)使用該藥品之差異，找出藥品使用的潛在安全性問題，並以科學方法來評估藥品臨床利益及風險。針對藥品安全警訊，必要時衛生主管機關會發布藥品安全資訊風險溝通表，以提醒醫療人員及民眾注意。另針對藥品安全性問題，建議應依風險程度採取適當的管控措施，例如:修改仿單、限縮使用、暫停使用、風險管理計畫、下市，以保障民眾用藥權益及安全。

第七章 參考文獻

1. 藥品優良臨床試驗作業準則，衛授食字第 1091407788 號，民國 109 年。
2. “Guidance Document: Considerations for Inclusion of Women in Clinical Trials and Analysis of Sex Differences” (2013), Canada Health
3. “Integrating sex & gender checklist – partnership development grants for the healthy & productive work initiative” (2015), Canadian Institutes of Health Research
4. “NIH Policy and Guidelines on The Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research” (2001), National Institutes of Health
5. ICH E6 (R3) Good clinical practice
6. ICH Guidance M3 (R2) Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals
7. ICH S5 (R3) Guideline on reproductive toxicology: Detection of toxicity to reproduction for human pharmaceuticals
8. 科技部補助計畫「性別化創新的應用與推廣」：處方藥品：分析生理與社會性別。

<http://genderedinnovations.taiwan-gist.net/case-studies/drugs.html>
9. 性別平等政策綱領，院臺性平字第 1100174338 號，民國 110 年。

10. “Evaluation of Sex-Specific Data in Medical Device Clinical Studies - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff” (2014), Food and Drug Administration.
11. Jamie White, Cara Tannenbaum, Ineke Klinge, Londa Schiebinger, Janine Clayton. “The Integration of Sex and Gender Considerations into Biomedical Research: Lessons From International Funding Agencies” (2021), The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism , Volume 106, Issue 10, 3034 – 3048.
<https://doi.org/10.1210/clinem/dgab434>.
12. “Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs - Guidance for Industry” (1993), Food and Drug Administration.