

銜接性試驗基準
接受國外臨床數據之族群因素考量（草案）

**ETHNIC FACTORS IN THE
ACCEPTABILITY OF FOREIGN
CLINICAL DATA
(draft)**

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 112 年○月

序 言

「銜接性試驗」為提供與國人相關之藥動/藥效學或療效、安全、用法用量等臨床試驗數據，使國外臨床試驗數據能外推至本國相關族群之臨床試驗。銜接性試驗制度推行多年，使我國新藥臨床試驗之發展由過去行政的要求趨向於技術性的法規科學審查，為民眾健康把關，又不延緩安全、有效藥品上市時機。

我國曾於民國九十八年參考國際醫藥法規協和會（The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH）E5準則，彙整歷年藥品銜接性試驗評估相關案件審查原則，增訂「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」銜接性試驗評估相關規定，爰同時配合修訂本基準，以減少研發資源浪費，加速新藥上市，嘉惠病人之目的。

今鑒於我國已於一零七年六月正式成為ICH藥政法規單位會員，為與國際藥品管理趨勢同步，持續優化銜接性試驗評估在藥品查驗登記之要求，於民國一一零年及一一一年分別修訂「藥品查驗登記審查準則第二十二條之一」及「已於十大醫藥先進國核准滿五年但屬國內新成分新藥（不包括生物藥品），辦理查驗登記審查重點」。修訂後，除已於我國進行對國人用藥安全性及有效性具代表性之臨床試驗，且提供東亞人種之藥物動力學資料之新成分新藥及屬新成分之生物藥品，或經公告認定符合小兒或少數嚴重疾病藥品、細胞治療及基因製劑得免申請外，其他不適用上述條件者，皆應申請銜接性試驗評估。

基於科學性考量、管理趨勢演進，以及多年審查經驗累積，爰參照ICH E5(R1)及前述查驗登記審查相關公告修訂本基準，以提供申請銜接性試驗評估之送審資料依據及參考，以期提升送件品質與審查效率。

目 錄

1. 前言	1
1.1 目的	1
1.2 背景	1
1.3 範圍	1
2. 評估包含國外臨床數據之臨床資料是否符合新區域法規要求	2
2.1 為符合新區域法規要求所執行的額外臨床試驗	2
3. 評估國外臨床數據以外推至新區域	3
3.1 藥品的族群因素敏感性特性	3
3.2 銜接性數據資料 (Bridging Data Package)	3
3.2.1 銜接性數據資料及銜接性試驗的定義	3
3.2.2 銜接性試驗的性質及範圍	3
3.2.3 療效銜接性試驗	4
3.2.4 安全性銜接性試驗	5
4. 全球性藥品研發策略	6
5. 總結	6
詞彙集	7
附錄A – 內因性及外因性族群因素的分類	10
附錄B – 評估臨床數據資料的可接受性	11
附錄C – 藥動學、藥效學及劑量-反應之考量	12
附錄D – 藥品對族群因素的敏感性	13
附錄E – 銜接性試驗評估之查檢表	14

1. 前言

本基準目的是提供評估「族群因素」(ethnic factors)對藥品作用影響的原則建議，例如在特定劑量(dosage)及用法(dose regimen)下，族群因素對藥品療效與安全性之影響，進而促進藥品核准上市。本基準以適當地評估族群因素的影響，同時盡可能減少重複的臨床試驗，並迅速為病人提供藥品使其獲益。本文件所稱「族群因素」為：與群體之遺傳、生理，即內因性(intrinsic)，及文化、環境，即外因性(extrinsic)特性相關之因素(見附錄A)。

1.1 目的

- 描述國外臨床數據的特性，以便將其外推(extrapolation)至不同群體，並支持以該數據作為藥品在新區域辦理查驗登記之依據。
- 描述法規策略，盡可能減少重複的臨床試驗，並促進新區域接受國外臨床數據。
- 描述銜接性試驗(bridging study)的使用，必要時允許將國外臨床數據外推至新區域。
- 描述能夠評估族群因素對藥品安全性、療效、用法及用量之影響的研發策略。

1.2 背景

採用符合當地法規標準及臨床試驗執行方式的國外臨床數據來辦理藥品查驗登記，是所有區域認可之共同希求。然而，族群因素之差異可能影響藥品在新區域的安全性、療效、用法及用量，使得新區域採用國外臨床數據的意願受到限制。這也是過去在新區域申請查驗登記時，主管機關經常要求在新區域重複執行所有或大部分國外臨床試驗的原因之一。雖然不同群體的族群因素差異可能會導致藥品安全性、療效、用法及用量的不同，但多數藥品在不同區域間具有相似的特性及作用。要求所有藥品進行廣泛且重覆的臨床評估，可能延遲新療法的上市，並造成不必要的研發資源浪費。

1.3 範圍

本基準的應用，是在無須於新區域重覆進行藥品的全部臨床研發計畫之前提供策略建議，以接受全部或部分的國外臨床數據來支持藥品在新區域的核准上市。特別要申明的是，本基準並非為了讓藥品在新區域核准上市而修改對臨床數據的要求，而是在針對國外臨床數據是否足以符合新區域對數據的要求提出建議。所有臨床數據資料，包括國外數據，應符合新區域對試驗設計及執行的標準，且可得數據應符合新區域的法規要求。新區域可要求在該區域進行額外的試驗，以使臨床數據資料更為完整。

即便臨床數據資料符合新區域的法規要求，能否接受國外臨床數據，還取決於該數據能否外推至新區域的群體。若主管機關或申請商認為族群因素差異可能影響藥品在新區域群體的療效或安全性，申請商可能需要在該區域獲得一定的臨床數據，以便外推或銜接

兩個區域間的臨床數據。

若申請商需要獲得額外的臨床數據以符合新區域的法規要求，可以將這些臨床試驗同時設計作為銜接性試驗。

因此，申請商及新區域的主管機關在辦理查驗登記時，應評估以下二點：

- 就新區域的法規要求而言，申請資料的完整性。
- 能否將國外臨床試驗數據（大部分或全部）外推至新區域（見附錄B）。

2. 評估包含國外臨床數據之臨床資料是否符合新區域法規要求

新區域的主管機關將評估臨床數據資料（包含國外數據）是否符合所有關於數據性質與品質的法規標準，而不考慮數據產生的區域，例如：完全來自於國外，或部分來自於國外、部分來自於申請查驗登記的新區域。符合區域所有法規要求之臨床數據資料，稱為「完整臨床數據資料」（Complete Clinical Data Package）。至於能否接受「完整臨床數據資料」中的國外數據，則視其能否外推至新區域的群體。

在考慮外推之前，檢送至新區域的「完整臨床數據資料」應包括：

- 國外群體的適當藥動學（pharmacokinetics）、藥效學（pharmacodynamics）、劑量-反應（dose-response）、療效（efficacy）及安全性（safety）特性資料。
- 建立劑量-反應、療效及安全性之臨床試驗，該試驗應符合以下條件：
 - 根據新區域法規標準設計和執行，例如：對照藥品的選擇，並遵照藥品優良臨床試驗作業準則（Good Clinical Practice, GCP）執行。
 - 設計適當且良好的對照試驗（adequate and well-controlled）。
 - 採用合適的指標來評估治療效果。
 - 採用可被新區域接受的醫學及診斷定義來評估臨床疾病。
- 新區域相關群體的藥動學特性資料，以及可行的情況下，提供藥效學特性與以藥效學指標評估的劑量-反應資料。上述資料可藉由在足以代表新區域之國外群體，或在新區域執行臨床試驗取得。

針對臨床試驗的設計、執行、分析和報告等各方面，ICH提供一系列指引，有助於實現「完整臨床數據資料」的概念。這些指引包括GCP（E6）、劑量反應評估（E4）、充分的安全性數據（E1和E2）、執行老年人臨床試驗（E7）、試驗結果的報告（E3）、臨床試驗的一般性考量（E8）、統計學考量（E9）及臨床試驗對照組選擇的指引（E10）。

2.1 為符合新區域法規要求所執行的額外臨床試驗

當國外臨床數據未能符合區域的法規要求時，主管機關可要求執行額外的臨床試驗，例如：

- 於不同次群體（subset）執行的臨床試驗，例如：腎功能不全或肝功能不全的病

人。

- 使用不同的對照藥品（依照新區域核准的劑量與用法）執行的臨床試驗。
- 藥品交互作用試驗。

3. 評估國外臨床數據以外推至新區域

3.1 藥品的族群因素敏感性特性

在評估藥品對族群因素的敏感性時，必須了解藥品的藥動學與藥效學特性，並且應用這些特性解釋臨床療效和安全性。附錄C中描述了一種合理的評估方法。某些藥品特性，例如：化學分類、代謝途徑及藥理分類，決定該藥品受到族群因素（見附錄D）影響的程度。若一藥品不具族群因素敏感性（ethnically insensitive），即不太可能在不同群體間表現出差異，通常會使得其數據比較容易由一個區域外推至另一個區域，且需要的銜接性數據亦較少。

藉由比較不同區域間的藥品作用，有助於了解和記錄該藥品是否具有族群因素敏感性。然而，目前已知某些特性，例如：代謝酵素具有基因多形性，以及驟升的劑量-反應曲線，較可能造成族群差異。相反地，藥品若不經代謝或非經主動排除、治療劑量範圍（therapeutic dose range）較寬，或具平緩的劑量-反應曲線，則較不可能造成族群差異。

其他同類藥品在新區域的臨床使用經驗，亦有助於評估該藥品對族群因素的敏感性。如果在新區域曾經研究過相同藥理分類的其他藥品，且其核准的劑量和用法與原區域相似，可能比較容易推論該藥品在國外和新區域也有相似的藥效學特性和臨床表現。

3.2 銜接性數據資料（Bridging Data Package）

3.2.1 銜接性數據資料及銜接性試驗的定義

銜接性數據資料包括：1) 從完整臨床數據資料中，所擷取之與新區域群體相關之資料，包括：藥動學數據、任何初步藥效學和劑量-反應數據；2) 必要時，能將國外療效及/或安全性數據外推至新區域之銜接性試驗資料。

銜接性試驗的定義為：在新區域執行的試驗，可提供新區域之藥效學或療效、安全性、劑量、用法等臨床數據，使國外臨床試驗數據得以外推至新區域群體。療效銜接性試驗可提供新區域群體的額外藥動學資訊。若不須執行提供療效臨床數據的銜接性試驗時，則於新區域執行之藥動學試驗可被視為銜接性試驗。

3.2.2 銜接性試驗的性質及範圍

本基準建議，當檢送至新區域之臨床數據資料符合當地法規要求時，當地主管機關應僅在評估國外臨床數據能否外推至新區域時，額外要求必要的數據。藥品對族群因素的敏感性，將有助於決定上述數據所需的數量。多數情況下，若單一試驗足以成功地在新區

域提供上述數據，並確認原區域的數據得以外推，則不須重複執行臨床試驗。值得注意的是，即使單一試驗足以銜接療效數據，申請商仍可能為了取得必要的數據，而執行更多試驗。例如：使用一個固定劑量且採用臨床評估指標的劑量-反應試驗作為銜接性試驗時，若該試驗為較大規模之臨床試驗，可能要先執行一個短期的藥理指標試驗，以選擇適當劑量。

無論銜接性試驗是被主管機關所要求或申請商自行決定要執行，鼓勵雙方應盡可能進行討論，並決定需要執行何種類型的銜接性試驗。藥品的相對族群敏感性，有助於決定是否需要進行銜接性試驗以及銜接性試驗的性質。對於以國外臨床數據作為查驗登記之依據經驗較少的區域，即使送審的藥品不具族群敏感性，主管機關仍可能要求進行銜接性試驗。隨著接受跨區域資料的經驗增加，將有助於了解在何種情況下需要進行銜接性試驗。希望隨著經驗的累積，能減少對銜接性數據之需要。

以下為有關銜接性試驗數據外推的一般性原則：

- 若銜接性試驗顯示，新區域的劑量-反應、安全性和療效與國外相似，該試驗即可用來銜接國外數據。
- 若一項適當執行的銜接性試驗顯示，在新區域使用不同劑量，產生的安全性和療效與原區域差異不大，則通常在適當的劑量調整後，可將國外數據外推至新區域，惟此劑量調整須有其依據（例如：根據藥動學及/或藥效學數據）。
- 若銜接性試驗因樣本數不足，使得藥品的不良事件資料不足以外推至新群體時，則可能需要額外的安全性數據（見第3.2.4節）。
- 若銜接性試驗無法證實安全性及療效，則可能需要額外的臨床數據，例如：確認性臨床試驗（confirmatory clinical trials）。

3.2.3 療效銜接性試驗

一般而言，對於不具族群敏感性的藥品，若需要執行銜接性試驗，其試驗類型取決於該類別藥品的使用經驗，和外因性族群因素（包括臨床試驗的設計與執行）對藥品安全性、療效及劑量-反應可能造成的影響。對於具族群敏感性的藥品，若兩區域的族群不同，通常需要執行銜接性試驗。

以下範例說明不同情況下應採用的銜接性試驗類型：

• 不需銜接性試驗

在某些情況下，可能不需要銜接性試驗，即可外推臨床數據，例如：

- 當藥品不具族群敏感性，且兩區域之外因性族群因素，例如：醫療行為（medical practice）、臨床試驗的執行等大致相似。
- 當藥品具族群敏感性，但兩區域之族群因素類似，且其他藥理作用類似之藥品已有充份的臨床經驗，得以確認此類藥品對兩區域病人的療效、安全性、劑量

和用法相似。這可能適用於已經確立的藥品類別，這些藥品在兩區域中的給藥方式相似，但不一定完全相同。

- **採用藥理評估指標（pharmacologic endpoints）之銜接性試驗**

若藥品具族群敏感性且區域間的族群相異，但外因性族群因素大致相似（例如：醫療行為、臨床試驗的設計與執行），且新區域對此類藥品相當熟悉，則在新區域執行對照設計，並採用可反應相關藥品活性的藥理評估指標（為已確立的替代評估指標）之藥效學試驗，可確認在原區域建立的療效、安全性、劑量及用法的數據適用於新區域。同步進行藥動學（例如：藥物血中濃度）測量，可使此類試驗更易評估解讀。

- **對照設計的臨床試驗（controlled clinical trials）**

在以下情況，通常需要在新區域執行對照設計的臨床試驗，此類試驗通常為隨機分配、固定劑量之劑量-反應試驗：

- 對劑量的選擇存有疑慮。
- 缺少接受國外執行之對照設計臨床試驗數據的經驗。
- 醫療行為不同，例如：併用藥品（concomitant medications）的使用、臨床試驗的設計與執行。
- 新區域對此類藥品不熟悉。

根據實際情況，可重複執行國外進行的試驗，亦可採用標準臨床評估指標（standard clinical endpoint）進行試驗時程短於國外的試驗，或採用經驗證的替代評估指標（validated surrogate endpoint），例如：血壓或膽固醇（國外第三期臨床試驗可能時程更長或採用其他評估指標）。

若藥效學數據顯示該藥品之療效反應在不同區域間具有差異，則通常需要在新區域執行對照試驗，並採用臨床評估指標。當不同區域間具有藥動學差異時，則不一定需要執行上述試驗，因為在某些情況下，調整劑量即可而不須進行新試驗。然而，當代謝模式具顯著差異時，通常需要執行對照設計之臨床試驗。

當醫療行為在併用藥品有明顯差異，或輔助治療（adjunct therapy）可能改變藥品之療效或安全性時，則銜接性試驗常須要對照設計之臨床試驗。

3.2.4 安全性銜接性試驗

儘管國外臨床數據顯示該藥品在國外具療效及安全性，有時在新區域仍可能會有安全性疑慮，包括：新區域常見不良事件發生率的準確估計，以及嚴重不良事件的偵測（範圍1%內的發生率，通常需要評估約300位病人）。

依據安全性疑慮的性質，安全性數據可依以下情境取得：

- 評估療效之銜接性試驗，例如：劑量-反應試驗，可用來評估該藥品在新區域之常見不良事件發生率，並辨識在新區域較常發生之嚴重不良事件。藉由嚴謹監測此類試驗，可辨識此類嚴重不良事件，避免新區域大量病人不必要的暴露。或者，可以在銜接性試驗之前執行小規模的安全性試驗，確認嚴重不良事件之發生率不至於過高。
- 若不須執行療效銜接性試驗，或療效銜接性試驗規模太小，或試驗期間太短不足以提供充分的安全性資訊，則可能需要執行獨立的安全性試驗。可見於以下情況：
 - 國外臨床數據中，有具指標性的嚴重不良事件。
 - 新區域與國外的不良事件發生率具有差異之疑慮。
 - 新區域之療效銜接性試驗的安全性數據有限，不足以外推重要的安全性資料，例如：常見不良事件或嚴重不良事件的發生率。

4. 全球性藥品研發策略

藥品研發早期的藥動學、藥效學及劑量-反應結果，可能有助於確定執行銜接性試驗的必要性以及其性質。任何全球性研發之候選藥品，均應評估其族群因素敏感性（見附錄D）。理想情況下，這些分析應在藥品研發的早期臨床階段執行，亦即：人體藥理及治療探索試驗。某些情況下，在臨床數據資料收集完成之前，先與主管機關討論銜接性試驗的設計是有益的。然而，執行銜接性試驗的必要性及其類型，將視完整臨床數據資料的分析結果而定。就全球性藥品研發而言，臨床試驗應納入足以代表該藥品申請查驗登記區域的群體，並遵照ICH指引執行。

申請商可能希望在藥品研發後期評估新區域相關群體的藥動學、藥效學、劑量及用法。藥動學評估可採用正式的藥動學試驗，或以群體藥動學方法（population pharmacokinetic methods）應用於在新區域相關群體或新區域執行的臨床試驗。

5. 總結

本基準說明申請商在新區域研發新藥時，如何處理族群因素可能對藥品作用（安全性及療效）產生的影響，以及不同群體間的風險效益評估。只要國外臨床試驗數據是依據新區域的法規要求而獲得的，則其結果可構成大部分，有時甚至是全部的臨床數據資料，以支持藥品在新區域核准上市。在新區域接受國外臨床數據，可藉由產生銜接性數據來達成，使國外的安全性及療效數據得以外推至新區域。

詞彙集

1. 設計適當且良好的對照試驗 (Adequate and Well-controlled Trial)

設計適當且良好的對照試驗具備以下特性：

- 該試驗設計下，能夠與對照組進行有效的比較，以提供治療效果的量化評估。
- 採用某些方法以減少在病人治療組分配，以及治療反應測量與評估等方面的偏差。
- 根據試驗設計對試驗結果提供適切的分析方法，以評估治療效果。

2. 銜接性數據資料 (Bridging Data Package)

從完整臨床數據資料中獲得，且與新區域群體相關之選擇性資訊，包括：藥動學及任何初步的藥效學和劑量-反應數據；必要時，在新區域執行銜接性試驗獲得之補充數據，用以將國外安全性及療效數據外推至新區域群體。

3. 銜接性試驗 (Bridging Study)

銜接性試驗的定義為，一項在新區域執行的補充試驗，可提供新區域之藥效學或療效、安全性、劑量、用法等臨床數據，使國外臨床數據得以外推至新區域。此類試驗可一併收集額外的藥動學資訊。

4. 完整臨床數據資料 (Complete Clinical Data Package)

供藥品查驗登記用之臨床數據資料，內容包括符合新區域法規要求之臨床數據，以及與新區域群體相關之藥動學數據。

5. 對族群因素不具敏感性之藥品 (Compounds Insensitive to Ethnic Factors)

根據藥品特性，族群因素不太可能對藥品安全性、療效或劑量-反應造成臨床顯著的影響。

6. 對族群因素具敏感性之藥品 (Compounds Sensitive to Ethnic Factors)

根據藥品之藥動學、藥效學或其他特性，內因性及/或外因性族群因素有可能對藥品安全性、療效或劑量-反應造成臨床顯著的影響。

7. 劑量 (Dosage)

每次或每日的給藥量。

8. 藥品用法 (Dose Regimen)

在一段時間內，藥品的投予途徑、頻率與時間長短。

9. 族群因素 (Ethnic Factors)

“Ethnicity”一字起源於希臘字“ethnos”，係指國家或人群。族群因素係指與種族 (race) 或有共同特徵和習性的一大群人相關之因素。值得注意的是，族群

(ethnicity) 的定義包括文化與遺傳層面之影響，比種族的定義更為寬廣。族群因素可分為內因性 (intrinsic) 與外因性 (extrinsic) 因素 (見附錄 A)。

- 外因性族群因素：

外因性族群因素係指與居住地相關的環境和文化因素，通常由文化和行為所決定，而與遺傳較為無關。外因性族群因素的例子包括該區域之社會及文化層面的因素，例如：醫療行為、飲食、抽菸、喝酒、污染程度、日曬程度、社會經濟狀況、服藥順從性，以及臨床試驗的設計及執行。最後一點特別重要，可能影響在不同區域執行的試驗之可信度。

- 內因性族群因素：

內因性族群因素係指有助於定義及辨識次群體 (sub-population) 的因素，可能影響將臨床數據外推至不同區域的可行性。內因性族群因素的例子包括：基因多形性、年齡、性別、身高、體重，瘦肉體重 (lean body mass)，身體組成 (body composition) 及器官功能不全等。

10. 國外臨床數據之外推 (Extrapolation of Foreign Clinical Data)

將國外群體獲得之安全性、療效、劑量-反應數據，推衍與應用於新區域群體。

11. 國外臨床數據 (Foreign Clinical Data)

國外臨床數據的定義為，在新區域以外的區域產生之臨床數據。

12. ICH 區域 (ICH Regions)

係指歐盟、日本與美國三個區域[#]。

[#]：我國已於民國一零七年成為ICH藥政法規單位會員。

13. 新區域 (New Regions)

藥品申請查驗登記的區域。

14. 代表新區域的群體 (Population Representative of the New Region)

包含新區域內主要種族的群體。

15. 藥動學試驗 (Pharmacokinetic Study)

研究人體如何處置藥品的試驗，通常包括檢測藥品及其代謝物的血中濃度 (有時檢測尿液或組織中濃度) 與時間的函數關係。藥動學試驗是用來研究藥品在血中或其他適當部位的吸收、分佈、代謝及排除特性。當藥動學合併藥效學的測量結果時 (即PK/PD試驗)，可描述藥品的血中濃度對應藥效反應的程度及作用時間之關聯性。

16. 藥效學試驗 (Pharmacodynamic Study)

研究藥品在個體中藥理或臨床作用的試驗，用以描述藥品作用與劑量或藥品濃度間的關係。藥效學作用可以是一個潛在的不良反應（例如：三環類之抗膽鹼作用）、與臨床療效相關的活性檢測（例如：測量不同程度之乙型阻斷作用、對心電圖間隔的影響、對血管收縮素轉換酵素或血管收縮素I或II的抑制作用）、欲得之短期作用，通常是替代評估指標（例如：血壓或膽固醇），或最終預期的臨床效益（例如：對疼痛、憂鬱、猝死的影響）。

17. 群體藥動學方法 (Population Pharmacokinetics Methods)

群體藥動學方法是以群體為基礎，對臨床試驗中的所有病人或是特定次群體，於穩定狀態下所測量之兩個以上的藥動採血點結果，進行全身性藥品濃度的評估。

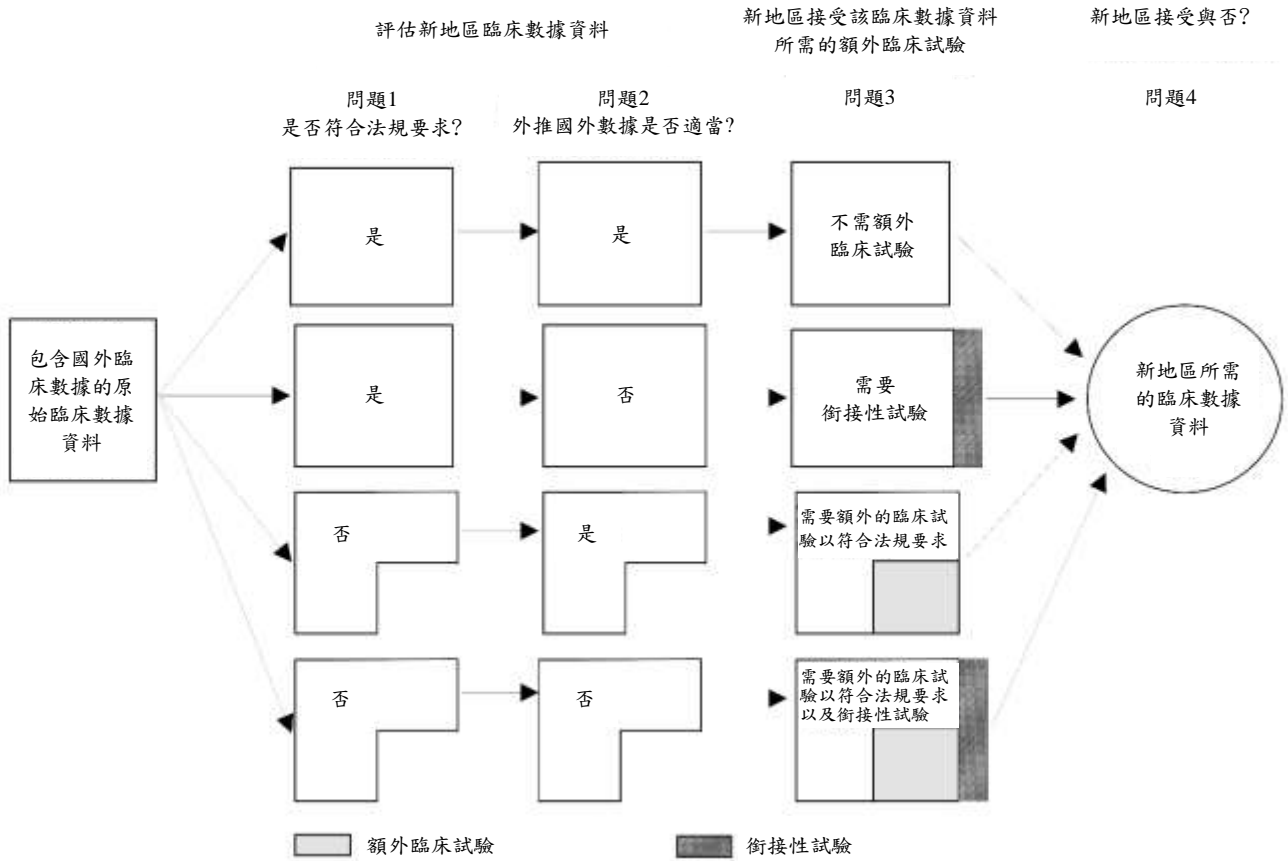
18. 治療劑量範圍 (Therapeutic Dose Range)

最低有效劑量與可提供額外效益的最高劑量之間的差距。

附錄A – 內因性及外因性族群因素的分類

內因性		外因性
遺傳性	生理及病理情況	環境
<p style="text-align: center;">性別</p> <p style="text-align: center;">種族</p> <p style="text-align: center;">藥品代謝的基因多型性</p> <p style="text-align: center;">遺傳性疾病</p>	<p style="text-align: center;">年齡 (小孩-老人)</p> <p style="text-align: center;">身高 體重</p> <p style="text-align: center;">肝 腎 心臟血管功能</p> <p style="text-align: center;">吸收、分佈 代謝、排除 受體敏感度</p> <p style="text-align: center;">疾病</p>	<p style="text-align: center;">氣候 日光 汙染</p> <p style="text-align: center;">文化 社會經濟因素 教育程度 語言</p> <p style="text-align: center;">醫療行為 疾病定義/診斷定義 治療方式 服藥順從性</p> <p style="text-align: center;">抽菸 喝酒</p> <p style="text-align: center;">飲食習慣 壓力</p> <p style="text-align: center;">法規執行 GCP方法學 評估指標</p>

附錄B – 評估臨床數據資料的可接受性



附錄C – 藥動學、藥效學及劑量-反應之考量

評估ICH區域最相關的三個主要種族（亞洲人、黑人及白種人）的藥動學、藥效學及其可比性，對於藥品在ICH區域申請查驗登記極為重要。基本的藥動學評估應描述吸收、分佈、代謝及排除（ADME）的特性，必要時應包括食物-藥品及藥品-藥品的交互作用。

兩區域群體間適當的藥動學比較，有助於合理地決定新區域需要進一步執行何種藥效學及臨床試驗（銜接性試驗）。藥品在群體間的藥動學差異主要與內因性族群因素有關，且容易被辨識；相對來說，藥效學反應（臨床療效、安全性及劑量-反應）之差異，可能同時受到內因性和外因性族群因素的影響，除非在新區域執行臨床試驗，否則可能難以被辨識。

ICH-E4指引描述了多種劑量-反應的評估方法。一般而言，劑量-反應（或濃度-反應）的評估，應同時評估國外區域的藥理作用及臨床評估指標。也可以在足以代表新區域的國外群體中評估藥理作用，包括劑量-反應。根據不同情況，不一定需要提供新區域的臨床療效及劑量-反應數據，例如：若新區域對該藥品類別較熟悉，且藥理作用與臨床療效和劑量-反應密切相關，則國外的藥效學數據可能就足以作為核准依據，而不需提供新區域的臨床評估指標及劑量-反應數據。藥效學評估及可能的臨床評估（包括劑量-反應）有其重要性，因為在某些情況下，反應曲線在新群體中可能會偏移。這已有確切的文獻記載案例，例如：黑人對血管收縮素轉換酵素抑制劑的降血壓效果反應較差。

附錄D – 藥品對族群因素的敏感性

族群因素對藥品藥動學、藥效學及療效作用的潛在影響之特性敘述，可能有助於決定在新區域須執行何種類別的銜接性試驗。族群因素對藥品作用的影響，會依藥品的藥理類別、適應症、病人的年齡及性別而異。沒有任何單一藥品特性可以預測其對族群因素的相對敏感性。須執行的銜接性試驗類別最終取決於判斷，評估藥品對族群因素的敏感性可能有助於此項判斷。

以下特性可能使藥品對族群因素較不具敏感性：

1. 線性藥動學。
2. 在建議治療劑量及用法範圍內，療效及安全性呈現平緩的藥效學（effect-concentration）曲線（表示該藥品可能具良好耐受性）。
3. 治療劑量範圍較廣（同樣表示該藥品可能具良好耐受性）。
4. 代謝率低或經由多種途徑代謝。
5. 高生體可用率，因此較不受飲食吸收作用影響。
6. 蛋白質結合率低。
7. 發生藥品-藥品、藥品-食物及藥品-疾病交互作用的可能性較低。
8. 不具全身性作用者。
9. 被不當使用的可能性較低。

以下特性可能使藥品對族群因素較具敏感性：

1. 非線性藥動學。
2. 在建議治療劑量及用法範圍內，療效及安全性呈現驟升的藥效學曲線（表示稍為改變使用劑量，藥品作用即會產生重大改變）。
3. 治療劑量範圍狹窄。
4. 代謝率高，特別是經由單一途徑代謝，導致發生藥品-藥品交互作用的可能性增加。
5. 經由已知具基因多形性的酵素代謝。
6. 以前驅藥品方式給藥，且經由具族群差異的酵素轉換。
7. 生體可用率的個體間差異大。
8. 生體可用率低，因此較易受飲食吸收作用影響。
9. 常需與其他多種藥品併用。
10. 被不當使用的可能性較高，例如：止痛劑及鎮靜劑。

附錄E – 銜接性試驗評估之查檢表

銜接性試驗評估之查檢表		資料 提供 有 無	資料 冊數/頁數 ¹
I. 藥品之臨床試驗現況		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
II. 完整臨床試驗數據資料 (Complete Clinical Data Package)，應包含新藥查驗登記資料之CTD Module 2及仿單擬稿²，必要時提供CTD Module 5		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
III. 東亞族群的藥動學、安全性及療效資料		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
IV. 東亞族群和其他族群之藥動學、安全性及療效的比較性分析		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
V. 自我評估 (請舉證評估之參考依據或文獻資料)		是 否 未知	
1. 在臨床治療劑量下，藥品有效成分是否具非線性藥動學性質？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. 藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性是否呈現驟升的藥效學曲線？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. 藥品之治療劑量範圍是否狹窄？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4. 是否為高度代謝藥品，特別是經由單一代謝途徑，導致發生藥品交互作用可能性增加？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
5. 藥品代謝是否需經由具族群差異性質之基因多形性酵素，且具臨床重要性者？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
6. 是否以前趨藥品方式給藥，且經由具族群差異的酵素轉換？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
7. 藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. 藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
9. 藥品是否常需與其他多種藥物併用？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
10. 藥品被不當使用的可能性較高？例如：止痛劑及鎮靜劑	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
11. 主要試驗族群與我國適用此藥之適應症族群的流行病學現象 (含自然病史、致病機轉及盛行率、對類似藥品之療效與安全性)，是否不同？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12. 其他重要具有族群敏感性的因素 (例如醫療行為是否有所不同)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
VI. 藥品上市後安全性資料		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
VII. 本品是否預計依「已在十大醫藥先進國核准上市滿五年，但屬國內新成分新藥 (不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」辦理查驗登記⁴，若是，請提供以下資訊		是 否	資料 提供 冊數/頁數 ¹
1. 本品是否執行國內臨床試驗？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
1.1 是，提供衛生福利部所核發之計畫書准予執行公文 (計畫編號：_____，核准日期：_____)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. 是否有相同成分藥品於國內執行臨床試驗？	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.1 是，提供台灣藥物臨床試驗資訊網查詢結果 (計畫編號：_____，核准登錄日期：_____)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
VIII. 自我總結評估 (以上因素請自我評估有無臨床意義，並評估申請藥品的利害權衡，例如：藥品所申請的適應症是否為嚴重疾患，藥品是否有其他替代療法，藥品資料所顯示之族群差異是否可容忍等)			

說明事項：

1. 請填寫清楚所附資料的冊數及頁數，以方便審查。必要時，除了頁數之外，亦應於該頁數該段落處標示清楚。如果沒有所需檢附的資料，也必須說明資料中沒有提供。
2. 可提供中文或英文仿單擬稿。若仿單擬稿為英文，或未能提供仿單擬稿，應提供擬申請之中文宣稱適應症及用法用量。
3. 請依照查檢表順序，提供敘述性之整合摘要或簡單描述所檢附之資料。
4. 111年9月30日衛授食字第1111407703號公告「已在十大醫藥先進國核准上市滿五年，但屬國內新成分新藥 (不包括生物藥品)，辦理查驗登記審查重點」。