

銜接性試驗基準
接受國外臨床數據之族群因素考量問答集
(草案)

**QUESTIONS AND ANSWERS
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

鑒於我國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，又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」。

基於科學性考量、管理趨勢演進，爰本署參照國際醫藥法規協和會ICHE5(R1)及前述查驗登記審查相關公告之銜接性試驗評估要求修訂「銜接性試驗基準-接受國外臨床數據之族群因素考量」外，亦同步中譯西元2006年發布之ICH E5 (R1)問答集，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。

E5 族群因素問與答

問 題

回 答

1 **2003年**
11月 我計畫全球性地研發新藥。E5指引能否針對此一情況提供指引？

E5指引已對此一情況提供相關指引。E5指引主要是在說明一或兩個區域中的藥品研發計畫如何能夠支持在其他區域獲得核准。一般而言，E5指引認為，若一個區域的藥品研發數據符合新區域所要求的證據，但對於兩區域間可能的內因性或外因性族群差異有所顧慮，應可以藉由單一銜接性試驗（bridging study）將數據外推（extrapolate）至另一個區域。此一銜接性試驗可以是藥效學（pharmacodynamic）試驗，或完整的臨床試驗，例如：劑量-反應試驗。

此一銜接性試驗能夠將適當的數據資料外推至新區域。評估潛在的區域差異作為全球藥品研發計畫的其中一部分是為可行且具是有效率；亦即，在不同區域同時進行數據研究，而非在各區域依次進行。舉例來說，若在跨區域試驗中，有足夠的受試者是來自新區域，則應可在試驗中分析族群差異造成的影響，藉此確認整體的數據資料是否適用於新區域。

在全球性的試驗設計中，影響一個區域是否願意使用這些數據資料的基本要素包括：a) 疾病和病人的定義和診斷，b) 對照組的選擇，c) 隨著區域而可能不同的治療目標或目的，以及療效指標的選擇，d) 安全性的評估方式，e) 醫療行為，f) 試驗期長短，g) 隨著區域而可能不同的併用藥品，h) 合格受試者的嚴重程度分布，和i) 劑量和用法的相似性。

為使提出的全球計畫能符合特定區域的要求，建議儘早與該區域的主管機關進行諮詢和討論。

E5 族群因素問與答

問 題		回 答
2	<p>2003年 11月</p> <p>我已在某個區域研發新藥，並釐清安全性、療效和劑量等議題，以及特殊群體應如何使用，如：腎/肝功能不全的病人、老人、兒童、孕婦和哺乳期婦女。如果我能成功證明（例如：藉由銜接性試驗）一般群體的安全性、療效和劑量資料與新區域相關，我是否還需要進一步釐清特殊群體數據外推性（extrapolatability）的議題？</p>	<p>一般來說，若針對特殊群體的試驗設計可以符合新區域的法規要求（例如：納入具適當範圍嚴重度功能不全之受試者），雖然試驗在國外進行，只要有證據支持一般群體的數據可以外推至新區域，則不一定須要釐清新區域特殊群體的議題。值得注意的是，針對特殊群體（例如：兒童憂鬱症）的新適應症，新區域可能會要求執行獨立的銜接性試驗。</p>
3	<p>2003年 11月</p> <p>我相信我的藥品對族群因素具敏感性，且使用該藥品的各區域間，醫療環境可能有所不同。這是否意謂，在一個區域的療效試驗，對於支持該藥品在其他區域申請查驗登記不具價值？</p>	<p>並非如此。假設新區域認為在原區域的試驗是恰當的，新區域的主管機關可能會要求在該區域執行對照試驗以確定療效（及/或釐清其他議題）。然而E5指引指出，如果來自國外的數據符合新區域的所有要求，該區域可能會認為此單一的試驗已足夠。如果新試驗支持與原區域試驗相同的結論，則應不需要再做進一步確認，因為原區域的數據證實了新區域的試驗結果。在這種情況下，新區域的試驗不一定需要相同的劑量和治療效果（treatment effect size）來證實原區域的試驗結果。在某些情況下，該區域可能會認為需要進一步的安全性數據。舉例來說，如果新區域認為需要更高的劑量或更頻繁的給藥，且若此一決定並非藥物動力學的效應，委託者可能需要提供額外的安全性數據。</p>

E5 族群因素問與答

問 題		回 答
4	<p>2003年 11月</p> <p>我相信我的藥品對於族群因素不具敏感性，而且各區域間的外因性因素（包含醫療行為）沒有顯著的相關差異。藥品的藥物動力學特性對於內因性和外因性因素不具敏感性。各區域間對於適應症的診斷和治療也無顯著差異。儘管如此，新區域的主管機關仍要求額外的安全性和療效試驗作為銜接。這樣的要求是否與E5指導原則不一致？</p>	<p>並非如此，然而您可能想與新區域的主管機關討論這個議題。E5指引明確指出，對於銜接性試驗的需求是依判斷而定，而非試圖阻止新區域對於銜接性試驗的要求。E5指引特別指出，對於其他區域的熟悉程度，可能是新區域是否會要求執行銜接性試驗的重要決定因素。E5指引確實表示，期望新區域的主管機關僅要求能夠將國外數據外推至新區域所需的額外資料，但所需額外資料的數量則應取決於當地主管機關的判斷。</p>
5	<p>2003年 11月</p> <p>我的藥品已在兩個ICH區域獲得核准，而且我即將與第三個區域的主管機關會面討論上市申請。我相信新的主管機關應能接受現有數據，且應該只會要求少許額外資料，或甚至不需要額外資料。對於不需額外資料的情況，我應該檢送哪些資訊來支持申請案呢？</p>	<p>需要考慮下列兩項不同的議題：1) 數據資料的充足性 2) 銜接性試驗的必要性。您需要說服主管機關，現有可得數據不只符合新區域的要求，且適用於新區域的群體。因此，您應當說明相關的數據為何符合新區域的所有法規要求。若對於對照組的選擇、主要療效指標或其他臨床試驗設計的關鍵特點，尚未被新區域接受，你應該解釋這些項目如何（以及為何）可以符合新區域的法規要求。</p> <p>你另需要說明，為何數據和結論應當被認為與新區域的族群相關。在此一過程中，您應該確認出各區域間不同的內因性因素（例如：種族分布），並證明這些因素不會對藥效產生實質的影響（例如：證明藥物對於族群因素的差異不具敏感性）。若數據顯示具藥理學相關的其他化合物在兩個區域中具有相似的藥效，這樣的資料可能非常有用。</p>

E5 族群因素問與答

問 題		回 答
6	2003年 11月	我相信我的藥品對族群因素不具敏感性，且同類藥品在所有區域具有相似的活性。然而，試驗的指標及/或對照組在執行的區域被接受，但卻不被新區域所接受。E5指引是否認為新區域應該接受這些數據作為療效的證據呢？
		並非如此。E5指引明確指出，這只適用在來自不同區域之國外的臨床數據符合新區域的所有法規要求。E5指引並不涉及個別區域的法規要求。如果新區域無法接受你所選擇的臨床指標或對照組，而且你無法說服當地的主管機關，則E5指引不適用於這樣的情況。在試驗指標、對照組、納入標準或診斷標準可能不同的區域，在規劃臨床試驗時，應儘早與當地主管機關討論，以符合該區域的要求。在這樣的情況下，新區域的主管機關可能會要求你在新區域使用商定好的條件來執行試驗。
7	2003年 11月	我相信我的藥品對族群因素不具敏感性。然而，在目標治療領域中，某些藥品在醫療行為和使用及需求的認知上存在著明顯的差異。E5指導原則是否認為新區域應該接受這些數據作為療效的證據呢？
		並非如此。如上所述，除了對於族群差異的顧慮外，新區域可能無法接受這樣的數據資料，因為這些數據並未涉及新區域認為相關的疾病。
8	2003年 11月	我的藥品已被證明可以有效預防某些臨床事件。儘管在病理生理學上相同，但在新區域，這些事件的發生率卻明顯不同。E5指引是否認為新區域應該接受這些數據作為療效的關鍵證據呢？
		並非如此。當然，在大多數情況下，如果已在一個區域有著明確的試驗結果，通常不會要求在新區域重複相同的試驗。但還是可能會有例外；舉例來說，如果新區域的事件發生率確實較低，但兩個區域的風險降低率相同，實際受益的病人人數將因而減少，發生不良反應的情形可能會被更加重視，從而影響到藥品的效益—風險（benefit to risk）關係。在某些情況下，新區域可能會需要進行臨床試驗來評估藥品的價值。
9	2003年 11月	我的藥品在一個區域中被核准使用於數種適應症，而且主要適應症的銜接性試驗顯示這些數據可以被外推。這是否意味著另一個區域應該在沒有進一步資料的情況下接受所有的適應症呢？
		並非如此。另一個區域是否需要進一步的資料，應就個案的情況而定，這取決於要「銜接」的適應症是否被認為可以消除所有關於潛在族群差異的顧慮。舉例來說，新增的適應症可能是主要適應症的延伸（或許不需要額外執行銜接性試驗），或是全新的用途（或許需要執行銜接性試驗）。建議儘早與新區域的主管機關進行諮詢和討論。

E5 族群因素問與答

問 題		回 答
10	<p>2003年 11月</p> <p>E5指引表示，隨著各區域接受國外臨床數據的經驗增加，將更加了解在哪些情況下需要執行銜接性試驗。有了這些經驗後，期望對於銜接性數據的需求將隨之降低。此一原則是否仍然適用？</p>	<p>是的，這是我們的期望。每個區域在實施E5指引後所累積的經驗，會持續幫助我們更了解在哪些情況下新區域需要執行銜接性試驗。我們仍然期望，有了這些經驗後，對於銜接性試驗的需求將隨之降低。</p>
11	<p>2006年 6月</p> <p>E5 銜接性試驗似乎給人一種印象，即總是等待原區域的數據收集完成後才開始執行。這是否正確？</p> <p>在某些情況下，我們希望可以透過一個共同方案來進行跨區域試驗，確保各個地區的病人皆具備足夠的人數，以總結出在所有地區的藥效結論。請提供在設計、分析和評估這類多區域試驗時，需要考量的重點。</p>	<p>銜接性數據應能夠將一個區域的數據外推至另一個區域。雖然E5指引大致在描述將數據外推至新區域，但E5指引並不認為銜接性試驗需要在另一個區域的藥品研發後才執行。第1題的回答中明確提到，在進行全球藥物品研發計畫時，可能可以納入在數個區域執行的早期試驗，以便能夠更早取得銜接性數據。這可以加快全球臨床研發計畫的完成，並促進藥品在所有區域的核准上市。因此，銜接性試驗可以在全球藥品研發計畫的初期、中期或後期進行。</p> <p>一項跨區域試驗若要能夠成為某一特定區域的銜接性試驗，就需要在該區域具有令人信服的結果，因為這些區域性的結果方能說服該區域的主管機關該藥品有效，並在申請查驗登記的階段，能夠「銜接」其他區域的試驗結果。</p> <p>以銜接為目的的跨區域試驗可在以全球同步申請查驗登記為設計目標的全球藥品研發計畫中進行。此一類型試驗的目標為：1)顯示藥品在該區域有效，和 2)比較各個區域的試驗結果，旨在確認藥品對於族群因素不具敏感性。試驗的主要指標應被清楚定義，且為個別區域所接受。所有主要試驗指標的數據也應根據共同試驗計畫書的規範，在所有的區域進行收集。若各區域採用的主要試驗指標不同，則應在所有的區域收集用來比較所有主要試驗指標所需的數據。</p> <p>一項試驗要能夠成為銜接性試驗，應考量到下列幾點：</p> <p>計畫</p> <p>跨區域試驗必須符合申請區域對試驗設計和分析上</p>

E5 族群因素問與答

問 題	回 答
	<p>的要求（參照問題 1 的回答）。一般而言，跨區域試驗在設計上應包括足夠的受試者人數，使該試驗具備足夠的效力，可在各欲分析區域顯示出藥效。試驗設計上的微小差異（例如：納入年齡的標準、合併用藥等）應可接受，並鼓勵與主管機關提前進行討論。針對安全性的評估，重點在於盡可能地統一各區域對於安全性資訊的收集和評估方式。</p> <p>分析</p> <p>鑒於跨區域銜接性試驗的目標，提供各區域療效和安全性的結果至關重要，特別須注意常規分析的結果〔例如：人口學(demographic)和基期變數、病人分布(disposition)〕。檢查跨區域間藥效的一致性也很重要。在劑量-反應的試驗中，分析區域內和跨區域療效和安全性的劑量-反應關係尤其重要。</p> <p>評估</p> <p>顯然地，由於試驗結果的判定因區域而異，因此很難概略性地說明哪些試驗結果可被視為具有說服力，但我們可以用「具說服力的程度（hierarchy of persuasiveness）」來說明。</p> <ol style="list-style-type: none"> 獨立區域性結果（Stand Alone Regional Result） <p>最具說服力的情況是，在整個試驗顯示出藥效，每個欲分析的區域都顯示出統計學上顯著的結果。比較各區域的試驗結果也很重要。</p> <ol style="list-style-type: none"> 區域性的結果不具統計顯著，但各區域有相似的結果（No Significant Regional Result but Similar Results across Regions） <p>整個試驗顯示出藥效，但是各區域的分析結果可能在欲分析的區域未能顯示出統計顯著結果，但是對於該區域的主管機關，該資料可能仍具有說服力。在欲進行跨區域比較的試驗指標上呈現一致的趨勢；或在劑量-反應試驗中，各區域有著相似的劑量-反應關係；以上兩點或許可以用來支持該藥品對於內因性或外</p>

E5 族群因素問與答

問題	回答
	<p>因性族群因素不具敏感性。其他數據（例如：來自區域中相同類別且已核准藥品的數據）或許也可以支持這樣的銜接性結論。</p> <p>其他考量</p> <p>此份問答討論了使用跨區域試驗作為銜接性試驗的情形。跨區域試驗還有其他可能的用途。舉例來說，在研發的早期階段，這樣的試驗可以在不同區域間以探索性的方式比較不同的試驗指標，藉此引導全球同步藥品研發計畫。</p>