

檔 號：
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115021 臺北市南港區研究院路一段
130巷109號

聯絡人：卓良益

聯絡電話：02-2787-8461

傳真：02-2653-2072

電子郵件：allenjuo@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國114年3月3日

發文字號：FDA藥字第1141411550號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關公告「ICH E8(R1)：臨床試驗之一般性考量指引
(GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES)」一
案，請至本署網站(<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資
訊」下載，請查照並轉知所屬會員。

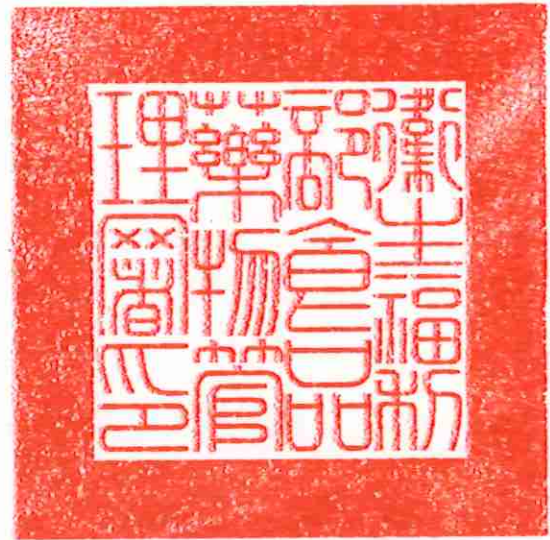
正本：台灣醫藥品法規學會、中華民國西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同
業公會、臺灣製藥工業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、中華
民國製藥發展協會、社團法人中華民國學名藥協會、台灣研發型生技新藥發展協
會、中華民國開發性製藥研究協會、台灣藥品行銷暨管理協會、台灣藥物臨床研
究協會、台灣藥物基因體學會、台北市西藥商業同業公會

副本：財團法人醫藥品查驗中心



衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國114年3月3日
發文字號：FDA藥字第1141411549號
附件：ICH E8(R1) 指引1份



主旨：公告「ICH E8(R1)：臨床試驗之一般性考量(GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES)」。

公告事項：

- 一、為建構與國際協和之藥品臨床試驗管理規範，以利外界對於藥品臨床試驗於國際通用之實行原則與實施方法有所依循，爰公告「ICH E8(R1)：臨床試驗之一般性考量(GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL STUDIES)」如附件。
- 二、本案另載於本署網站(網址：<http://www.fda.gov.tw/>)之「公告資訊」網頁。

署長 姜至剛

ICH E8(R1)：臨床試驗之一般性考量指引
GENERAL CONSIDERATIONS FOR
CLINICAL STUDIES

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 114 年 2 月

目錄

第一章、目的-----	4
第二章、一般性原則-----	5
2.1、臨床試驗受試者之保護措施-----	5
2.2、臨床試驗設計、規劃、執行、分析、報告之科學方法-----	5
2.3、藥品研發階段的病人參與-----	6
第三章、設計具品質之臨床試驗-----	6
3.1、臨床試驗設計之品質-----	6
3.2、關鍵品質因子 (Critical to quality factors)-----	7
3.3、確認關鍵品質因子的方法-----	7
3.3.1、建立支持公開對話的文化-----	7
3.3.2、專注在對試驗具必要性的活動之上-----	8
3.3.3、納入利益相關者(stakeholders)參與試驗設計-----	8
3.3.4、審視關鍵品質因子-----	8
3.3.5、操作實務中的關鍵品質因子-----	8
第四章、藥品研發規劃-----	9
4.1、試驗用藥品之品質-----	9
4.2、非臨床試驗-----	9
4.3、臨床試驗-----	10

4.3.1、人體藥理試驗	10
4.3.2、探索性與確認性之安全性與療效試驗	11
4.3.3、特殊族群	12
4.3.4、上市後研究	12
4.4、額外研發規劃	13
第五章、臨床試驗設計之重要要素與數據來源	13
5.1、試驗族群	14
5.2、說明所採治療	14
5.3、挑選對照組	14
5.4、反應變項	15
5.5、減少偏差的方法	15
5.6、統計分析	16
5.7、試驗數據	17
第六章、執行、安全性監測、報告	18
6.1、試驗執行	18
6.1.1、計畫書依從性(Protocol adherence)	18
6.1.2、訓練	18
6.1.3、數據管理	18
6.1.4、取得期中數據	18

6.2、在試驗執行期間的受試者安全-----	19
6.2.1、安全性監測-----	19
6.2.2、退出條件-----	19
6.2.3、數據監控委員會-----	19
6.3、試驗報告-----	19
第七章、確認關鍵品質因子時的考量-----	20
附錄、臨床試驗的類型-----	21

ICH E8(R1)：臨床試驗之一般性考量指引

第一章、目的

藥品的臨床試驗目的在於提供資訊，使病人最終能得到安全、有效且對病人產生有意義影響的藥品，同時對試驗的受試者有所保護。考量到臨床設計與數據來源的範圍很廣泛，故本文件特此對藥品臨床研發的生命週期提供指引，包括試驗設計的品質。

本 ICH 指引《臨床試驗之一般性考量》之目的如下：

1. 敘述國際通行的原則與實施方法，俾使臨床試驗在設計與執行兩方面能對試驗受試者有所保護，並產出能為法規主管機關所接受之數據與結果。
2. 對藥品生命週期的臨床試驗品質提出關乎試驗設計與執行兩方面的指引，包括在試驗的規劃階段如何確認關鍵品質因子(critical to quality factors)，以及在試驗的執行階段如何管理這些因子所造成的風險。
3. 對藥品生命週期中所執行之臨床試驗的類型作出概述，並說明試驗設計的要素中有哪些能協助確認關鍵品質因子，可以保護試驗受試者並確保試驗數據之完整性、試驗結果之可靠性，以及促使試驗能達成其目的。
4. 提供關於 ICH 療效相關文件的指引，以便使用者參酌。

本指引第二章敘述一般性原則，其後於第三章討論如何設計具品質之臨床試驗。第四章概述對藥品研發的規劃，以及產品研發過程中須透過各式試驗取得、以使產品生命週期得以向前推進的資訊。第五章說明臨床試驗設計內的重要要素，以反映藥品研發過程中牽涉到的多元設計，以及可用的數據來源與範圍。第六章描述試驗的執行，其中包括如何確保試驗受試者的安全，以及試驗報告的方式。第七章提出幾點考量，以利確認對試驗品質具關鍵影響的因子。

ICH 療效相關指引是一套統整性的指引，範圍涵蓋臨床試驗的規劃、設計、執行、安全性、分析、報告等面向。《ICH E8》指引對於臨床研發、設計具品質的臨床試驗同時聚焦於對試驗品質有關鍵性影響的因子，提供了整體性的介紹。參考及使用上述指引時須做整體考量，而非拘泥於單一的條文或章節。

基於本指引之目的，所謂「臨床試驗」係指以一項或數項藥品於人體所作之試驗，其執行時機可以是一項藥品生命週期中任一時間點，包括取得上市許可之前與之後。本指引著重於將支持法規主管機關進行決策的臨床試驗，乃基於考量這些試驗亦可能為衛生政策的決策、臨床實務準則(clinical practice guidelines)、或其他行動等提供資訊。文中「藥品」一詞應視作與治療性、預防性或診斷性的醫藥產品同義。

第二章、一般性原則

2.1、臨床試驗受試者之保護措施

臨床試驗的重要倫理原則以及對受試者的保護，包括特殊族群，乃是源自《赫爾辛基宣言》，所有涉及人體的臨床試驗均應一律遵行。其他的ICH 指引已對這些原則作出說明，特別是《ICH E6：藥品優良臨床試驗準則(Good Clinical Practice)》。

如同《ICH E6》已有詳述，臨床試驗之主持人(investigator)以及委託者(sponsor)均須與試驗倫理委員會(Institutional Review Board)和獨立倫理委員會(Independent Ethics Committee)共同肩負起保障試驗受試者安全的責任。

對於足以辨識受試者身分的資訊須依適用之規範與法規予以保護，以維其機密性。

展開臨床試驗之前，須先掌握足夠的資訊，確認欲試驗的藥品對人體的安全性落於可接受範圍內。一取得新發布的非臨床數據、臨床數據、製藥品質數據即應由具適當資歷的專家予以審視評估，分析這些數據對試驗受試者之潛在的安全性意涵。必要時，得針對進行中與尚未進行的試驗作適當調整，以將新取得的資訊納入考量，維護試驗受試者的安全。藥品研發全程中均應自科學角度謹慎考量各項試驗程序與分析是否為必要之舉，以免令試驗受試者承受不必要之負荷。

2.2、臨床試驗設計、規劃、執行、分析、報告之科學方法

臨床試驗的本質在於提出重要的問題，再透過恰當的試驗予以回答。任何試驗均須清楚界定其主要目標，且須反映出所欲試驗的問題。臨床試驗務必在設計、規劃、執行、分析、報告等各方面均合乎完善的科學原則，方能達成其目標。

「試驗品質(quality)」在本指引中，意指「試驗目的合適性(fitness for purpose)」。臨床試驗的目的在於產出可靠的資料，以回答試驗問題並做為決策之依據，同時亦須保障試驗受試者的安全。因此，所產出資料之品質須足以促成良好的決策。

臨床試驗在設計品質方面所追求的是透過試驗計畫書(protocol)與程序的設計品質進而積極地達成試驗品質目標。這一點牽涉到以前瞻性、跨領域的做法來提升試驗計畫書與程序的品質，而且此做法須與所牽涉的風險成比例，並應能明確說明如何達成。

藥品的整個生命週期中須經歷數種類型的臨床試驗，各自帶有不同的目標與設計，亦可能自不同的來源獲取數據。本指引之目的在於將藥品研發的規畫考量涵蓋整個產品生命週期(第四章)。本指引之附錄，依照藥品研發不同階段所欲達成之目標，為臨床試驗提供廣義的分類。臨床試驗在設計上務求嚴謹，以期透過謹慎處理設計要素的方式達成試驗的目標，譬如慎選試驗族群與反應變項(response variables)、利用特定方法將試驗偏差(bias)降至最低等(第五章)。

循序性地執行試驗背後最主要的邏輯，在於先前試驗的結果可作為在規劃後續試驗時之參考。新出現的數據可能促使藥品研發的策略需要修正。例如，一項確認性試驗所得到的結果或許會造成施行額外的人體藥理試驗之需要。

ICH 指引的協和效果促使藥品研發計畫更加全球化，產出跨區域的數據，從而使得在不同地區各自獨立施行臨床試驗的需求降至最低。由於同一項試驗取得的結果往往會於多個區域進行法規申請使用，試驗設計亦須考量其試驗結果是否可適用於試驗執行地以外的區域。進一步指引可參閱《ICH E5：銜接性試驗基準-接受國外臨床數據之族群因素考量(Ethnic Factors)》、《ICH E6》、《ICH E17：跨區域臨床試驗規劃與設計指引(Multiple Regional Clinical Trials)》等指引。

建議及早諮詢法規主管機關以瞭解當地／區域性的要求與規範，以促進設計出良好品質的臨床試驗。

2.3、藥品研發時的病人參與

在藥品研發階段諮詢個別病人及／或病人團體有助於獲取病人的觀點。病人（或其照護者／父母）的觀點對藥品研發各階段均極有價值。在試驗設計早期階段便納入病人參與，有助於提升病人對試驗的信任、鼓勵參與試驗、並提升對試驗的依從性(adherence)。病人亦能對與疾患共存提出自身見解，對試驗設計中的決策有所助益。舉例而言，病人的見解或許在決定哪些試驗指標(endpoint)對病人具有意義、選擇適當的試驗族群與試驗時程(duration)、採用可接受的對照組等方面有所助益。這最終能使所研發的藥品更符合病人需求。

第三章、設計具品質的臨床試驗

臨床試驗設計之品質（第 3.1 章）需要專注於「關鍵品質因子」，以保障試驗受試者的權利、安全、福祉，確保產出的結果可靠且具意義，以及可藉符合風險程度比例的方法（第 3.2 章）對這些因子導致的風險進行管理。此處所謂的方法須在設計與規劃試驗時建立一套適用於確認與審視關鍵品質因子的架構（第 3.3 章），並縱貫整個執行、分析、報告階段均應用此一架構。

3.1、臨床試驗設計之品質

品質在臨床試驗的設計、規劃、執行、分析、報告等階段都是主要考量，同時也是臨床研發計畫中必要的一環。在設計臨床試驗的計畫書、流程、相關作業計畫與訓練時，以前瞻性的眼光規劃各個環節，將可大幅提升該計畫成功回答試驗問題並防範重大錯誤的可能性。某些回溯性的檢視，譬如對文件與數據進行審視與監測，是品質保障程序中一個重要的步驟。然而，即便執行回溯性檢視加上稽核(audits)，仍不足以保障臨床試驗的品質。

欲良好規劃並執行臨床試驗，尚須關注於臨床試驗設計之要素(如第五章所述)，舉例如下：

- 必須依據主要的科學性問題，預先訂立清楚明確的試驗目標
- 必須選擇適當的受試者，包括具有所欲試驗之疾病、病況條件、或分子／基因學特徵
- 必須使用能將偏差降至最低的方法，例如隨機分派、盲性設計、以及/或控制干擾因子等
- 必須採用經明確定義、可量測、具臨床意義、與病人具關聯性(relevant)的評估指標

執行面的操作條件也同樣重要，例如確保對試驗的可行性具清楚的認知、選擇適當的試驗機構、專業的分析檢測設施與程序的品質、確保數據完整性的程序等。

3.2、關鍵品質因子

對於每項試驗均須辨識出可確保試驗品質的基本影響因子。另須特別著重於對試驗品質產生關鍵影響的因子。這些關鍵品質因子反映試驗的特性，其完整性為受試者安全維護、試驗結果的可靠性與可解讀性(interpretability)、依據試驗結果所作決策等之基礎。這些品質因子之所以具有關鍵性，在於其完整性一旦遭試驗設計或執行上的失誤所破壞，便將損及依試驗結果所作決策之可靠性與倫理。此外，須全面性地考量關鍵品質因子，以利辨別這些因子之間是否存在相依性(dependency)。本指引在第七章提出有助於確認這些因子的考量。

臨床試驗在設計上須反映當前對所試驗藥品所累積的瞭解與經驗；擬治療、診斷、或預防的病況條件；與病況及治療相關的生物學機制基礎；該藥物的目標治療族群等。隨著試驗進展，對該藥品的瞭解知識將增加，對其藥理性質、安全性、療效的不確定性減少。在研發過程中任一時間點對目標藥品的瞭解將持續協助確認哪些因子對品質具關鍵影響以及該以何種控制方式進行管理。

負責設計具有品質的臨床試驗之試驗委託者與其他各方參與者須確認哪些因子對品質具關鍵影響。在確認關鍵品質因子之後，有一項相當重要的工作是判別出足以危及這些因子的完整性之風險，並依風險的可能性、可偵測性、可能影響等，考量判斷這些風險是否在可接受範圍內，抑或是須予以降低。若判斷須降低風險，便須建立並溝通必要之控制程序，同時執行必要的措施以降低風險。此處「風險」(risk)一詞係指在一項試驗所有的影響因子中，適用於一般性風險管理方法者。

主動告知關鍵品質因子與降低風險的措施將有助於試驗委託者與試驗機構理解所採行的優先順序與資源分配方式。主動的支援（例如：對試驗機構的人員提供訓練，使其瞭解自身所扮演的角色，以及在試驗計畫書中描述關鍵品質因子與可能降低風險的方法）可提升依試驗計畫書、流程、相關操作規畫與流程設計來正確執行的可能性。

欲在一項行動的各個方面都達到完善鮮少能實現，除非投入與成果不成比例的資源方能實踐。設計試驗時須優先考慮品質因子，確認哪些對試驗品質具關鍵影響；而試驗程序則須與試驗所負風險及所蒐集資料之重要性成比例。關鍵品質因子須經明確界定，且不應遭較不具重要性的議題所擾亂（例如，因為為數眾多的次要目標；或流程／數據蒐集方式與適當的保護受試者及／或與主要試驗目標無關）。

3.3、確認關鍵品質因子的方法

試驗設計維護品質的一項關鍵是看試驗是否有明確的目標、試驗的設計是否呼應欲探討的問題、欲探討的問題是否對病人有意義、試驗的假說是否明確具體且具有科學根據。確認關鍵品質因子時，須考量所選擇的試驗設計與數據來源是否能適當良好地且在最有效率的情況下達成試驗目標。在試驗設計階段及早諮詢病人將對此程序有所助益，最終協助確認哪些因子對品質具關鍵影響力。試驗設計須在操作程序上具可行性，避免不必要的複雜化。試驗計畫書與個案報告表(case report forms)／數據的收集方法須能使試驗按其設計進行之，並避免非必要的數據收集。

透過納入下列要素的方式將有助於確認哪些因子對品質具關鍵影響力：

3.3.1、建立支持公開對話的文化

創造一個重視且獎勵批判性思維與公開、主動對話的文化，以探討何者對特定試驗或研發計畫的品質具關鍵影響力，而非僅依賴工具與清單而為之，是值得鼓勵的做法。公開對話有助發展創新的品質維護方法。

不應鼓勵僵化不變的做法。標準化的作業程序有其必要性且有助於高品質臨床試驗的執行，但亦須有針對試驗量身打造的策略與行動，方能以有效力、有效率的方式維護試驗品質。在試驗開始前與試驗期間均須以公開透明方式蒐集與檢視供試驗設計參考的證據，並對數據發生缺漏或不一致之處予以承認，同時亦隨時預期發生數據缺漏或不一致的可能性。

3.3.2、專注在對試驗具必要性的活動

試驗須將重點置於對試驗結果的可靠性以及對病人和大眾健康所具有的意義此兩方面必不可少的行動上，以及以安全、合乎道德倫理的方式對待受試者。因此，試驗須考量避免採取不必要的行動或收集非必要性的數據，透過簡化試驗執程序、提升試驗效率、將資源投注於關鍵區域等途徑增進試驗品質。資源須投注於辨識並防範或控制具影響力的錯誤。

3.3.3、納入利益相關者(stakeholders)參與試驗設計

臨床試驗的設計須盡可能納入廣泛的利益相關者的意見，包括病人與提供健康照護者。試驗設計應公開接受外部的專家與利益相關者，同時亦接受來自試驗委託機構內部的挑戰。

在試驗中建立品質的程序，可納入直接涉及試驗成功與否的人士的意見，譬如臨床試驗主持人、試驗協調者(coordinator)與試驗機構的其他人員、以及病人／病人組織等。臨床試驗主持人與潛在的試驗受試者對能否成功招募符合收案條件的受試者、試驗所安排的訪視與流程是否太過繁重而可能導致受試者提前退出、試驗的評估指標與試驗設定對目標病人族群是否整體上具相關性等事項，往往有極具價值的見解。他們也可能從倫理議題、文化、地域、人口特徵、及目標病人族群內之次族群(subgroups)特徵等觀點，對試驗所探討的治療的價值提供見解。

建議及早與法規主管機關安排討論，尤其若試驗具有對品質有關鍵影響的新穎要素（例如：病人族群定義、處置程序、評估指標等）時。

3.3.4、審視關鍵品質因子

判斷風險控管機制是否須作調整時，須綜合已積累的經驗與知識，加上定期對關鍵品質因子所作的審視而作出評估，這是因為試驗開始之後有可能會出現新的或前未預期的議題。

有自調整型(adaptive)及／或設有期中決策點的試驗，在關鍵品質因子的預作規劃階段與在試驗中持續審視時，以及風險管理之進行，皆需特別注意（《ICH E9：臨床試驗統計指導原則》指引）。

3.3.5、操作實務中的關鍵品質因子

試驗成功的基礎在於試驗計畫書具有完備的科學立論與可行的操作流程。評估可行性時，須從操作實務的角度考量試驗設計與執行方面可能對臨床研發成功與否造成影響的要素。

對可行性的考量亦包括但不限於：醫療實務與病人族群的地域性差異、是否有具備執行臨床試驗經驗的合格試驗者/試驗機構人員（《ICH E6》指引）、是否有成功執行試驗所需之設備與設施、目標病人族群是否可得、是否能招募足夠的受試者人數以達成試驗目的等事項。受試者是

否能持續參與試驗及追蹤也是極具關鍵性的品質因子。針對上述以及其他與試驗可行性有關的關鍵品質因子進行考量，將能對試驗設計提供參考資訊並提升試驗執行方面的品質。

第四章、藥品研發規劃

本章提出進行藥品研發的規劃時需加以考量之一般性原則。藥品研發規劃須遵守科學試驗方法與良好試驗設計之原則，使試驗結果具可靠性與可判讀性。有效率的藥品研發包括在研發過程中適當規劃與法規主管機關互動，以保證產品合於品質要求並支持產品取得對目標病況或疾病的使用許可，包括於取得許可證後持續進行試驗，以釐清尚未解決之試驗問題。在此過程須全程關注試驗受試者之權益、安全、福祉。

藥品研發規劃係以試驗的探討程序中所取得的瞭解為基礎，隨著程序由確認目標進展至非臨床與臨床評估，以此逐步降低試驗中的不確定性。這樣的規劃涵蓋醫藥產品的品質，包括化學製造與管制（以及非臨床和臨床試驗（取得許可之前與之後）。建立模型和模擬(modeling and simulation)能在整個過程中對藥品研發提供參考資訊。在規劃方面尚可包含產品進入市場前的地域性考量，例如醫療科技評估。

確保在整個藥品生命週期的研發和評估全程中反映利益相關者的相關經驗、觀點、需求、優先事項，並將其以有意義的形式導入研發規畫之中，極為重要。臨床研發亦可能涵蓋協同開發通過認證之生物標記、診斷測試，或能促進藥品安全與有效性的裝置。茲將可能有助藥品研發的各類型試驗分述於本指引第 4.2 與 4.3 章，並於附錄中作出總結。

4.1、試驗用藥品之品質

確保試驗用藥品之物理化學性質具有適當的品質與特性分析(characterisation)是當規劃藥品研發計畫時的重要要素，在 ICH 與各地區對品質的指引中均有提及。對於較複雜或生物性產品有可能需要更為詳盡的特性要求。藥品研發計畫中須對配方確實進行特性分析與描述，包括盡其可行地探討生體可用率的資訊，且須與所處的研發階段與目標病人族群相符。當針對小兒族群進行臨床試驗的計畫時，須考量是否研發適於其年齡層之配方（《ICHE11-E11A：小兒族群臨床試驗(Clinical Trials in Paediatric Population)》指引）。

對藥品品質之評估可擴展至施用藥品所需的器材，或用於確認目標族群的伴隨式診斷工具(companion diagnostic)。

在研發期間對產品所作的變更須有可比性數據支持，以確保能對研發計畫中各階段的試驗結果作出判讀；其中包括透過生體相等性試驗或其他方式以確立各配方之關聯。

4.2、非臨床試驗

對於非臨床安全性試驗的指示已於《ICH M3：非臨床安全性試驗(Nonclinical Safety Studies)》、ICH 針對安全性所作各指引以及相關問答集，以及區域性的指引中有所說明。非臨床評估通常包括毒理學、致癌性、免疫原性、藥理學、藥物動力學，以及其他方面的評估，以期能對臨床試驗提供支持（並且可能涵蓋體內〔in vivo〕與體外〔in vitro〕模式、模型及模擬等方式所產生的證據）。非臨床試驗的範圍以及相對於臨床試驗的時機係由多項可對進一步研發提供資訊

的因子所決定，例如藥品之化學或分子性質；主要效果之藥理依據（作用機制）；給藥途徑；吸收、分布、代謝、排泄（absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME）；對器官系統之生理效果；劑量／濃度-反應關係；代謝物；作用時間與用法等。若擬於特殊族群（例如：懷孕或哺乳中的女性、兒童等）施用該藥品，可能需額外的非臨床評估。應先回顧查閱用來支持特殊族群人體臨床試驗之非臨床安全性試驗指引（參閱諸如《ICH S5：生殖毒性試驗 (Reproductive Toxicology)》、《ICH S11：小兒用藥開發之非臨床試驗 (Non-Clinical Paediatric Safety)》、《ICH M3》等指引）。

臨床前的特性評估，包括藥品之生理與毒理效應，可供人體臨床試驗設計與相關應用規畫方面之參考。展開人體試驗前，須先有充足的非臨床資訊以支持所採用的人體起始劑量與暴露時間。

4.3、臨床試驗

臨床藥品研發，依定義係指試驗藥品於人體之作用，乃是循序性地進行且每次試驗均奠基於非臨床試驗與先前臨床試驗所累積之知識之上。藥品研發計畫的結構須透過多項考量而決定，且由各具不同目的、不同設計、不同相依關係之試驗所組成。茲於附錄以舉例方式列出各試驗與其目的。雖然一般常說明臨床藥品研發在時程上可分為四個期別（第 1-4 期），須知此處所分期別概念屬於敘述性的描述而非絕對的要求，且各期別間亦可能彼此有重疊處或可予以合併。

若欲使新藥品的研發具有效率，有必要在研發早期即確認藥品特性並依此規劃適當的研發計畫。初期的臨床試驗或許僅具備有限的規模與試驗時間，目的在於提供對短期安全性、耐受性的初步評估，以及對療效概念之驗證 (proof of concept)。這些試驗可提供藥效動力學、藥物動力學的資訊，以及其他可資選擇適當劑量範圍及／或給藥時程的資訊，進而為後續試驗提供參考。隨著對藥品的瞭解逐漸增加，臨床試驗便可擴展規模與試驗時間、納入更多元化的試驗族群、於測量療效的主要療效指標外增添更多次要療效指標。於藥品研發全程，由新產出的數據有可能顯示需進行額外的試驗。

生物標記的應用，使得有機會研發出更為安全有效的藥品、對劑量選擇提供指引、改善藥品的利益-風險評估資訊（見《ICHE16：基因生物標記之定性 (Qualification of Genomic Biomarkers)》指引），故在藥品研發全程均可考量是否採用。臨床試驗應評估是否使用生物標記以助於篩選出較有可能受益且較不易發生不良反應的目標病人，或生物標記是否可作為預測臨床反應的中期療效指標 (intermediate endpoint)。

茲於以下各節敘述典型的臨床藥品研發各階段的試驗類型—由初期人體試驗乃至研發後期與取得上市許可後的試驗。

4.3.1、人體藥理試驗

設計早期臨床試驗時，保障試驗參與受試者者的安全必須永遠放在第一順位，尤其在初次對人體施用試驗用藥（通常稱為第 1 期試驗）時更應如此。這些試驗可能是在健康的志願者身上進行，也可能在具有特定病況條件或疾病的病人身上進行，視藥品的性質與研發計畫的目的而定。

這些試驗一般係用以探討以下一種或多種面向：

4.3.1.1、估算初始安全性與耐受性

通常一項藥品首次與後續施用於人體，其目的均是評估人體對預計用於後續臨床試驗的劑量範圍之耐受性，以及評估可預期的不良反應究竟屬何種性質。這些試驗通常包含施用單一劑量與多劑量的試驗用藥。

4.3.1.2、藥物動力學特性

對一項藥品在吸收、分布、代謝、排泄等特性所做的分析將貫穿研發計畫全程，但初步特性分析是一項必要的早期目標。藥物動力試驗在分析藥品的廓清率以及預估母藥或代謝物可能發生的堆積、與代謝酶和運輸蛋白可能產生的互動、及潛在的藥物交互作用時均格外重要。某些藥物動力試驗一般在較後面的階段進行，以探討更為特定的問題。口服藥品而言，探討食物對生體可用率的影響極為重要，因為可據以決定劑量投予指示中應如何與飲食搭配。另外亦應考量是否須取得可能在代謝或排泄方面有所不同的次族群的藥物動力資料，例如腎功能不全或肝功能不全的病人、高齡病人、兒童、族裔次團體等（分別參閱《ICH E4：劑量反應試驗(Dose Responders Studies)》、《ICH E7：老年族群臨床試驗(Clinical Trials of Geriatric Population)》、《ICH E11》、《ICH E5》等指引）。

4.3.1.3、藥效動力學特性與早期測量藥品活性

視關注的藥品與評估指標而定，藥效動力試驗以及關於藥品之濃度劑量反應的試驗（藥物動力／藥效動力試驗）可在健康的志願者身上進行，也可以在具有特定病況條件或疾病的病人族群身上進行。若有適當措施，藥效動力數據可以供早期估算藥品活性或療效之用，亦可對後續試驗的劑量與給藥方案提供方向。

4.3.2、探索性與確認性之安全性與療效試驗

當1期臨床試驗在安全性、臨床藥理、劑量等方面提供足夠的資訊後，即可透過探索性與確認性的試驗（通常分別稱之為第2、第3期試驗）進一步評估藥品的安全性與療效。視藥品與病人族群的性質，這項試驗目的可以整合於單獨一項試驗或少數幾項試驗來達成。探索性與確認性的試驗有可能採用多種試驗設計，視試驗目的而定。

探索性試驗在設計上係用以探討藥品在其目標病人族群身上的安全性與療效。另外，此類試驗的目的也包括優化有效劑量與給藥方案、優化目標族群的定義、提供更堅實的藥品安全性資訊、對後續試驗採納的評估指標進行評估等。探索性試驗可以提供資訊以辨識與確定對所採治療的效果具有影響的因子，而若與建構模型與模擬等方法結合，或許能對後續確認性試驗提供設計方面的支持。

確認性試驗在設計上係用以確認先前臨床試驗所累積的初步證據是否確實指出藥品對預期適應症與用藥族群具安全性及有效性。這些試驗常以提供適當依據以利申請上市許可，以及協助製作適當的用藥指示與正式產品說明為目的。這些試驗的目標是在具有特定病況條件或疾病、或具有其罹病風險的病人身上進行藥物評估，因為此類病人便代表藥品獲得許可後的用藥對象。這項工作包括探討常發作共病症或可能帶有相關共病症的次族群病人（如：心血管疾病、糖尿病、肝腎功能不全等），以建立對此類病人安全有效的用藥方式。

確認性試驗可能對一種以上的劑量進行療效與安全性評估，或評估藥品在疾病不同階段使用，或對與一種以上的其他藥品併用時進行評估。若目標是長期施用該藥品，則須針對長期暴露於

該藥品影響下的情況進行試驗（《ICHE1：長期用藥的臨床安全性(Clinical Safety for Drugs used in Long Term Treatment)》指引）。不論預計施用藥物的時間長短，藥品的藥效持續時間將可供後續試驗的追蹤持續時間作參考。

確認性試驗的評估指標，須具有臨床相關性並能反映出疾病負擔，或為具適當預測疾病負擔或後遺症之替代指標。

4.3.3、特殊族群

一般大眾之中，有些族群須要在研發藥品時經過額外的試驗，因為他們具有獨特的風險／效益考量，或是預期他們需要調整藥物劑量或給藥時程。《ICHE5》、《ICHE17》兩部指引中已提出一個架構，可供評估族群因素對藥效所造成的衝擊。其中須特別留意的是與易受傷害族群之知情同意有關的族群考量（《ICHE6》、《ICHE11》）。對特殊族群所作的試驗在藥品研發的任一階段均可進行，以利瞭解藥效對這些族群的影響。以下舉出面對特殊族群時應作的一些考量：

4.3.3.1、以懷孕婦女為對象的試驗

對可能用在懷孕婦女身上的藥品進行試驗探討極為重要。若有孕婦自願參與臨床試驗，或是在臨床試驗期間有受試者懷孕，則須對其懷孕狀態與結果進行追蹤評估並報告其結果。

4.3.3.2、以哺乳期婦女為對象的試驗

在適當與可行的情況下，應檢測有試驗用藥或其代謝物是否被分泌至人類乳汁中。若有哺乳期的母親參與臨床試驗，則通常也須對其嬰兒作監測，以確認是否觀察到試驗用藥所產生的影響。

4.3.3.3、以兒童為對象的試驗

《ICHE11》指引中已列出研發小兒用藥品時的重大考量，以及如何對小兒族群執行安全、有效率、合乎倫理的臨床試驗。

4.3.3.4、以高齡族群為對象的試驗

《ICHE7》指引中已列出研發高齡族群用藥品時的重大考量，以及如何對高齡族群執行安全、有效率、合乎倫理的臨床試驗。

4.3.4、上市後研究

藥品獲核准取得上市許可後，有可能仍須執行額外的試驗，以進一步瞭解應用於核准的適應症時的安全性與療效（通常稱為第4期試驗）。這些試驗對於核准藥品取得上市許可並非必要，但往往對優化藥品的應用有其重要性。這些試驗可以是任何類型的試驗，但應具有科學性根據試驗目的。上市後研究可能因應法規要求而執行。

可藉由執行上市後研究提供藥品在療效、安全性、及應用在相較於上市前試驗所納入更為多元化的目標族群等額外資訊。有關具長期追蹤，或與其他治療方式或標準醫療照護相比較的試驗，可以提供安全性與療效方面的重要資訊。常見的試驗包括額外的藥物交互作用試驗、劑量反應試驗或安全性試驗，以及用來支持藥品應用於核准適應症而設計的試驗（例如：死亡率／發病

率(mortality/morbidity)試驗、流行病學試驗)。這些試驗可能會用以探討藥品在真實世界臨床實務上的應用，亦有可能用以對健康經濟學與醫療科技評估提供參考。

4.4、額外研發規畫

在初步獲核准上市後，藥品的研發可能仍持續進行，包含新適應症或為新病人族群修訂適應症、新劑量給藥方案或新給藥途徑之研究。若對新劑量、配方、複方作試驗，則有可能亦須進行額外的非臨床及／或人體藥理學試驗。對於已獲得核准的藥品，取自先前試驗或臨床經驗的數據可應用於這些研發計畫之中。

第五章、臨床試驗設計所含要素與數據來源

試驗目的會影響對試驗設計與數據來源所作的選擇，進而影響試驗能支持法規決策與臨床實務的強度。正如第4章所述，藥品研發過程所涉及的試驗目的繁多。相似地，因應試驗目的的試驗設計與數據來源亦是範圍廣泛。第5.1至5.6章將探討決定試驗設計的關鍵要素，而第5.7章將探討可供試驗選用的各類數據來源。

設有明確的目的有助於制定試驗設計，反之，制定試驗設計的過程有助於進一步確立目的。在設計階段，若發現將對關鍵品質因子具有重大的實務考量或限制、或是其他風險時，便有可能得要對試驗目的作出修正。試驗目的另會透過各項估計目標(estimand)的設定而進一步確立。估計目標，依《ICH E9(R1)》指引的附錄，《臨床試驗的統計學原則》所述，對所採治療的效果提出精確的敘述，從而反映出試驗目的所對應的臨床問題。該估計目標在群體的層面對同樣病人、不同治療下的比較結果作出概述。

各試驗之間有一項重要的區分為：受試者是由試驗程序控制是否分派至試驗用藥組別；亦或對試驗用藥組別的分派未作控制，但會在試驗中觀察該藥品的暴露量。在本指引中，前者稱為介入型試驗，後者稱為觀察型試驗。

介入型試驗，尤其是隨機分派試驗，在藥品研發具核心角色，因為此類試驗對偏差的控制較佳。隨機分派試驗的設計在範圍上從簡單的平行分組設計到較為複雜的類型都有。舉例而言，調整性的設計(adaptive design)允許對試驗作前瞻性的修改，例如在試驗過程中依累積的數據改變試驗的族群，或是改變試驗用藥的劑量。主試驗(master protocol)設計允許在一個共通的架構下，對多項藥品或多種病況進行調查。平台型(platform)設計允許對多項藥品的連續探討評估，各項藥品各自在不同時機加入試驗，再依預先制定的規則退出試驗。

未經隨機分派的試驗(無論屬於介入型或觀察型)，亦能在某些設置條件下亦有其角色，例如當隨機分派不可行之時。觀察型試驗常常在取得上市許可後才進行，但是在藥品研發階段與藥品生命週期中也能因為提供補充證據而應用之。

正如試驗設計範圍廣泛一般，試驗能選用的數據來源也相當多。傳統上，試驗都是採行針對試驗需求而制定的數據收集程序。自電子病歷或數位科技等所收集的數據可以用來增進試驗效率或試驗結果的可推論性(generalisability)。

本章舉出決定臨床試驗設計的重要要素，包括試驗族群、所採用的治療、對照組、反應變項、減少偏差的方法、統計分析、數據來源等。本章的目的在於協助確認達成試驗目標所必要的關鍵品質因子，同時令試驗設計具備足夠的彈性並提升試驗執行上的效率。雖然重點在於介入型試驗，所討論的內容對介入型與觀察型試驗均適用。此處所提出的設計要素預期對於臨床試驗現行以及未來可能新發展出的設計與數據來源均具有相關性。

5.1、試驗族群

挑選進行試驗的族群時，應該選擇契合試驗目標並合乎收案與排除條件限制的族群。一項試驗能成功收納擬試驗族群參與的程度，將影響該試驗能否順利達成目的。

對試驗族群設定較狹窄的收案條件能降低試驗族群承受的風險，同時也能透過此做法提高試驗對偵測特定效果的敏感度。反之，設定較廣的收案條件能更有利反映藥品在目標族群方面的多元性。一般而言，研發計畫早期對藥品的安全性所知甚少，故此時期所作的試驗對試驗族群的定義須呈現較高的均質性。研發計畫較為後期或取得上市許可之後所進行的試驗，對試驗族群的定義會呈現較高的異質性。這些試驗招募的參與者須能代表在臨床實務上將會接受該藥品作為介入治療的族群多元性。若已知試驗受試者在哪方面的特性可用來預測疾病的結果或介入治療的效果，則可以透過這些知識進一步定義試驗族群。

試驗收案的受試者人數（樣本數）須足以對試驗問題提供可靠的答案（見《ICH E9》指引）。此一數值大小通常是依試驗的主要目的而決定。若樣本數係依其他條件所決定，則須明確聲明並提出合理的理由。舉例而言，若須探討安全性的相關問題或須符合重要的次級試驗目的，則其樣本數可能需大於探討主要的療效相關問題時需要的樣本數（見《ICH E1》指引）。若試驗的目的包括取得特定次族群的資訊，則須留意這些子族群在試驗者間的人數是否具有足夠的代表性。

5.2、說明採取的治療

試驗必須對所採取的各種治療，包括對照方法，提供清楚具體的說明。所採取的治療可以是個別治療方式（包括不同的劑量或給藥方案）、數種治療方式的組合、或不作治療，同時可包括對背景治療的詳細說明。對所採治療的定義須與試驗的目的相符合（《ICH E9(R1)》指引）。舉例而言，若試驗的目的是瞭解某治療方式在臨床實務中的效果，則試驗得敘明背景治療(若有)，其由受試者和醫療照護者自行決定。若試驗目的是瞭解將藥品加入特定背景治療中所產生的影響，則須對包括對照組內各組所接受的背景治療作出清楚具體的說明。

5.3、挑選對照組

對照組的主要功能在於將所採治療方式的影響與其他因子所產生的影響作出區分，例如病程自然產生的影響、其他醫療照護的影響、或評估者或病人的期待（《ICH E10：臨床試驗對照組的選擇(Choice of Control Group in Clinical Trials)》指引）。試驗感興趣的治療效果有可能是未施加試驗用藥所造成的效果，或是接受其他療法所產生的效果。試驗用藥的效果可與安慰劑、無治療、標準醫療照護、其他治療方式、不同劑量的試驗用藥等之效果作比較。

試驗中，對照組數據可能來自內部或外部來源。採用內部對照組的目的在於確保各實驗組間的差異僅限於所接受的治療，而非來自受試者挑選方式、試驗結果量測時機與方式等因素，或其

他因素所造成的差異。內部對照組的做法有一種特例是每一名受試者也擔任自身的內部對照組，藉由將施藥治療與擔任對照組的時機錯開來執行。在採用外部對照組時，由外部來源挑選成員，而所挑選的成員可以是先前曾接受過治療（歷史對照組）者，或與受試者同時接受治療，但未與受試者參與同一個臨床試驗。

採用外部對照組的重要限制已於《ICH E10》指引中討論過。實務上須注意盡量避免作出錯誤的推論。採用外部對照組時，必須對疾病的病程已有充分的認識且病程本身具可預測性。外部對照組的成員可能與受試者在人口統計特徵與背景特徵（例如：病史、共病症等）方面有所差異。此外，兩者亦可能在同時接受的其他醫療照護、試驗結果測量方式，以及其他參數方面有差異。由於內部對照組通常比外部對照組更能減少潛在的偏差，尤其是同時也採取隨機分派設計時，若欲採用外部對照組，須經審慎考量並提出正當理由。第 5.5 章將探討觀察型試驗可能發生與外部對照組有關的偏差。

在某些情況下，選擇外部對照組時可能無試驗受試者這一層級的數據可供運用，但或許有可用的彙整性方式作為與接受治療的受試者相比較的基礎，藉此估算試驗用藥的效果以及驗證對藥品效果的假說。然而，如此一來將削弱控制試驗受試者與外部對照組特徵差異的能力，較難對此作比較或檢討個別參數的品質與完整性。此外，也可能無法再檢視次族群或修改反應變項使其與試驗中的反應變項一致。

5.4、反應變項

反應變項一詞係指各個有可能受到試驗用藥所影響的屬性。反應變項可能與試驗用藥在藥物動力學、藥效動力學、療效、安全性等方面的特性有關。另外也有可能與該藥品的使用方式有關，包括是否遵守藥品取得上市許可後所設定之風險最小化措施。試驗採用的評估指標便是由可資分析藥品影響的反應變項中挑選而出。

試驗的主要療效指標必須能提供與試驗主要目的具臨床相關性且具說服力的證據（《ICH E9》指引）。次要指標則是與主要目的相關的輔助性測量值，或是與試驗的次要目的相關的效果之測量值。探索性指標係用來進一步解釋或支持試驗的發現，抑或是用以探討可為後續試驗所用的新假說。選擇評估指標時必須挑選對目標族群具有意義者，同時亦可參酌病人的觀點。每一項評估指標均須有具體的定義，包括在受試者於治療期間與追蹤期間透過什麼方式以及在什麼時間點進行測量。

對試驗用藥的瞭解、試驗的臨床情境與目的，將會影響該挑選哪些反應變項。舉例而言，時程相對較短的概念驗證型試驗可以採用藥效動力結果作為反應變項，而非與主要試驗目的相關的結果（《ICH E9》指引）。隨後可以進行時程較長、規模較大的試驗，以驗證主要目的的結果是否具臨床意義。在其他狀況下，譬如在藥品的安全性已經過詳細特性分析的情形下，對安全性數據的收集範圍便可完全依試驗所需量身制定即可。

5.5、減少偏差的方法

試驗在設計上須防範潛在的偏差，以免損害試驗結果的可靠性。雖然試驗類型不同會有不同來源的偏差，本章將舉出一些共同的偏差來源。《ICH E9》指引主要針對介入型試驗提出控制與減少偏差的原則。

採用內部對照組的試驗可透過隨機分派來確保接受試驗治療的各組別間具可比性，從而將因為分派治療方式而發生偏差的可能性降至最低。

在試驗初始便執行隨機分派，可以減少隨機分派當時各組間的差異，但無法防止因為試驗過程中所產生的各種差異而導致的偏差。執行隨機分派之後發生的事件（尤其是並發事件（intercurrent event，見《ICH E9(R1)》指引）有可能在比較組間差異時，對其有效性(validity)與解讀產生影響。這樣的例子包括於試驗中停止治療或使用救援藥物。各組之間也可能因為組內成員基於不良事件或自覺無療效之類的理由，以不同比例退出試驗，而導致各組間追蹤情況發生差異。審慎考量試驗期間發生並發事件的可能性以及相關影響，將有助於確認關鍵品質因子，例如減少退出試驗、在治療中斷後仍持續收集數據、在適當的情況下於退出試驗後挽救數據。在定義治療的效果（估計目標）時，將並發事件納入考量極為重要。

隱瞞治療分派（盲性設計）可以使執行與解讀臨床試驗時發生有意識和無意識偏差的機率受到限制，進而降低對試驗中治療時程、監測、評估指標確認、受試者反應的影響。在單盲試驗中，試驗員知道實施何種治療，而受試者則不知。當參與執行治療或對受試者進行臨床評估的試驗員也不清楚所指派的治療時，這種試驗稱為雙盲試驗。在開放標籤試驗中，缺乏盲性設計的後果可透過對試驗在執行上的各層面預先制定其決策規範而減少—例如關於招募受試者、治療分派、受試者管理、安全性報告方式、確立反應變項等。對試驗場地的人員以及試驗委託者，應盡其可行的予以納入盲性設計規範。

對期中結果的瞭解（無論是個人、或試驗組別層級）有可能帶來偏差，或對試驗的執行以及試驗結果的解讀產生影響。因此，有必要針對資訊流通與機密性作特別考量。

觀察型試驗會在偏差的分析與控制上造成獨特的挑戰。這些挑戰包括在與治療方式的選擇相關的預後因子方面、在反應變項的確認方面、在基期之後病人併用照護方面，均須確保每一位受試者都有該試驗欲探討的病況，以及確保各試驗組之間具有可比性。這些挑戰在採用外部對照組的介入型試驗中亦可能存在。由於這些挑戰中，有部分已有方法可予以減輕，因此在試驗設計階段應對此多加考量。

5.6、統計分析

一項試驗的統計分析須涵蓋達成試驗目標所必需的重要要素。統計分析的明確設定與文件記錄對於確保試驗果的完整性十分重要。統計分析的主要原則，須於試驗設計階段便完成規畫，且須在試驗開始前明確記載於計畫書中（《ICH E9》指引）。所規劃的統計分析，其完整細節須在獲得足以揭露藥品效果的試驗結果之前便預先作出具體的設定且予以正式紀錄，而這項要求可透過制定獨立的統計分析計畫(statistical analysis plan)來達成。計畫書中須依《ICH E9(R1)》指引所提出的架構對各估計目標予以定義。

計畫書中應說明，對反映療效與安全性方面的關鍵試驗目的的主要與次要評估指標應如何進行統計分析，包括任何期中分析及／或為適應新發現而預作規劃的設計變更。其他應在計畫書中說明的統計事務，包括針對任何預先規劃的估計目標的分析方式、如何對藥品效果之假說進行統計檢定、以及說明選擇樣本數的依據。

統計分析須包括預先設定的敏感性分析，用以評估針對主要與次要試驗分析設定的假設(assumptions)所造成的影響（《ICH E9(R1)》指引）。舉例而言，若試驗分析須倚賴對數據缺失的原因所作的特定假設，則須規劃敏感性分析，評估該假設對試驗結果的影響。在觀察型試驗中，敏感性分析可以額外考慮如潛在的干擾因子等因素。

雙盲試驗的統計分析計畫須在解盲前完成。因此，若試驗包含一項以上的期中分析，預先規劃的統計分析將不可於會解盲的期中分析而變更。在開放標記與單盲試驗，在理想狀態下與主要、次要試驗目標有關的細節須在對第一位試驗受試者進行隨機分派或指派治療組別之前便已決定。

預先設定分析所採的方式，對於使用既有數據來源而非收集初級數據的試驗而言格外重要（第5.7章），這不僅對該試驗所預先制定的統計分析是如此，對任何評估既有數據適用性的可行性分析均是如此。舉例而言，對於採用外部對照的單臂介入型試驗，其外部對照的細節應在試驗執行到介入部分前便已確立。對分析所作的預先設定必須先行到位，如此就算在試驗設計前便檢視既有數據，也不至於損及試驗的完整性。

統計分析在執行上須遵守預先制定的分析計畫，並在試驗報告書中對任何偏離原計畫之處提出說明（《ICH E3:臨床試驗報告》指引）。

5.7、試驗數據

試驗數據包含所有在試驗中生成、收集、或使用的資料，其範圍涵括既有的來源數據與因試驗而執行的評估資料。試驗數據須包含為執行試驗計畫書與統計分析計畫中所載之統計分析的必要資訊，以及監測試驗參與者安全、試驗計畫書依從性、以及數據完整性的必要資訊。

試驗數據大致可分為以下二類：（1）專為當前試驗所生成的數據（收集初級數據）、（2）自當前試驗以外的來源取得的數據（使用次級數據）。為當前試驗所生成的數據可透過個案報告表、實驗室檢測、電子化病人報告結果(patient reported outcomes)、行動健康工具等方式收集。外部數據來源的例子包括過去的臨床試驗、國家級死亡資料庫、疾病與藥品登記資料庫、醫療保險給付數據、例行醫療實務的醫療與行政紀錄等。兩種類型的數據都可以在試驗中使用。

所有的數據來源均應採取措施來保護參與試驗受試者的個人資料。試驗計畫書以及知情同意書（若適用）應明確說明個人資料的保護措施。與個人資料保護有關的法規均應確實遵守。考慮取用外部來源的數據時，確認主管機關是否允許在原本用途外運用這些數據是非常重要的。

試驗數據須有足夠的品質以達到試驗目的所需，並且在介入型試驗中用以監測受試者的安全。數據品質的特性(attributes)包括一致性（consistency，均質的確信度不隨時間推移改變）、準確性（accuracy，在收集、傳輸、處理方式的正確性）、完整性（completeness，沒有缺漏資訊）。這些與數據收集、傳輸、處理相關且影響試驗品質的關鍵因子，應加以辨識並在試驗設計階段主動納入考量。

使用標準的數據記錄與編碼（或再編碼）對於提升數據的可靠性、促進試驗分析與結果詮釋的正確性、以及推動數據分享相當重要。許多試驗數據的來源都有國際通行的標準，只要適用便應採行。

關於初級數據的收集，為擷取數據與後續的處理所建立的方法與標準，提供預先確保數據品質的機會。

關於次級數據的使用，既有數據的相關性須經考量並在試驗計畫書中清楚說明。舉例而言，使用既有的電子健康記錄數據而非透過收集初級數據的方式確認試驗評估指標，健康記錄中與臨床結果相關的資訊可能須轉換為適用於試驗指標的型式。

在某些情況下，使用次級數據恐怕不足以滿足試驗所有方面的需求，而需要補充收集初級數據。因不同目的所收集的數據，欲在當前試驗中再次運用時須評估其品質。擷取數據時或許已實施審慎的品質控制措施，但所採行的措施在設計上未必與當前試驗的目的相符。

次級數據的使用上有幾點額外的考量。舉例而言，在選擇外源數據以及進行分析前，應將遮蔽試驗治療方式納入考量。此外，當特定狀況或事件缺乏肯定性資訊時，未必意味該狀況或事件未發生。事件發生的時間與在既有數據來源上所記錄的時間亦可能有落差。在可能的限度內，不確定之處與潛在的偏差來源均應在試驗設計階段、數據分析過程中、詮釋試驗結果時設法因應。

第六章、執行、安全性監測、報告

6.1、試驗執行

本指引所提出的原則與做法，包括與確保品質的設計有關者，應說明臨床試驗在執行與報告時所採用的做法。需依風險採用相應的管控措施，以保障關鍵品質因子完整性。

6.1.1、計畫書依從性

遵從試驗計畫書與其他相關文件是基本要求，而試驗關鍵品質因子亦須考量依從性的相關方面。若成功運用確保品質設計的原則，可將其後修改試驗計畫書的需求降至最低，同時提升試驗全程對計畫書的依從性。確有必要修改計畫書時，須在計畫書變更案中提供明確的修改理由，並應審慎考量此修改對試驗執行的影響。

6.1.2、訓練

執行試驗的人員須依自身的職務接受相應的訓練，且此訓練須在人員正式開始執行試驗的作業前完成。若在試驗執行期間發現與關鍵品質因子相關的問題及／或計畫書有所調整，則或許有必要進行更新的訓練或重新訓練。

6.1.3、數據管理

試驗數據收集和管理的相關事務及時間軸，對於試驗數據的整體品質有重大影響。操作性檢查、進行中央數據監測、統計監控等做法可以找出數據品質方面的重要問題，並進行修正。數據管理的程序須將臨床試驗中數據來源的多元性納入考量（第 5.7 章）。《ICH E6》指引對介入型試驗的數據管理有進一步指示。

6.1.4、取得期中數據

在計畫執行期間若不適當地取得數據，將可能損及試驗的完整性（第 5.5、5.6 章與《ICH E9》指引）。若試驗有規劃期中分析，則須對可取得數據與分析結果的人員多加注意。即便試驗並未規劃期中分析，仍須對任何進行中的非盲性數據監控多加注意，以避免不適當取得數據。

6.2、在試驗執行期間的受試者安全

於第 2.1 章已對執行試驗的倫理道德與受試者保護等議題作出說明。本章將說明試驗執行期間與安全性有關的考量。

6.2.1、安全性監測

安全性監測的目的在於保護受試者並對藥品的安全性進行特性分析。因此，須明確建立相應的程序與系統，以在試驗期間辨別、監控、通報安全疑慮。其作法須能反映試驗的類型與目的、受試者所面臨的風險、對藥品與試驗族群已掌握的知識等事項。目前已有指引對如何將安全性數據呈報予適當的主管機關以及安全性報告的內容與提交時機作出規範（《ICH E2-E2F》指引以及介入型臨床試驗亦請見《ICH E6》指引）。

6.2.2、退出條件

設立受試者停止試驗治療或試驗程序的明確條件，對於確保留在試驗受試者的安全，是極為重要的，但應同時將關鍵數據的損失降至最低。

6.2.3、數據監控委員會

許多臨床試驗的安全性監控都有一項重要的環節，即獨立的數據監控委員會。此一團體監控試驗進行中所累積的數據，對試驗是否應繼續進行、調整、中止提出建議。在藥品開發計畫的規劃階段，須評估是否需成立獨立的數據監控委員會以監控此藥品開發計畫下各試驗的安全性數據。若確實需要數據監控委員會，無論是對任一試驗或整體藥品開發計畫進行監控，則需在試驗開始前制定委員會運作上的管理程序，特別是關於介入型試驗的非盲性數據的審查，以維護試驗之完整性（《ICH E9》指引）。

6.3、試驗報告

臨床試驗以及其結果應該以進行適當的報告，並以適合該試驗類型（介入型或觀察型）以及報告內容的格式進行報告。《ICH E3》指引特別著重於介入型臨床試驗的報告格式，但其基本原則仍可適用於其他類型的臨床試驗（《ICH E3 指引問答集》）。試驗報告的設計必須作為確保品質設計的一環。報告中須說明試驗的關鍵品質因子。對試驗結果的敘述必須詳盡、精確、及時。

應考量如何以客觀、公正、不誇大的角度作對受試者整體安全性結果進行事實摘要報告，包括必要的安全性資訊與試驗的任何限制。此外，尚應考量如何提供受試者有關其參與試驗得到的特定結果（例如其所屬的治療組別、檢驗結果等）。此資訊應由擔任受試者健康管理職務的人員（例如臨床試驗主持人）來傳達。在簽署知情同意書時，應告知受試者有關其將被告知的資訊及時間點。

藥品開發臨床研究的資訊透明度包括，於臨床試驗開始前在公開且知名的資料庫進行登記，以及公開發表試驗結果。觀察型試驗採取這種作法亦可提升資訊透明度。促使客觀無偏誤的資訊公開有益整體公眾健康，同時亦透過促進臨床研究、減少不必要的臨床試驗、以及提供臨床實務決策的參考資訊等形式，對目標病人族群有益。

第七章、確認關鍵品質因子的考量

要辨別關鍵品質因子，須在試驗規劃階段進行主動且跨功能的討論並進行決策，如第三章所述。依照第四至六章所揭示的概念，不同類型的試驗各有不同的關鍵品質因子。

設計試驗時，若適用則應考量下列事項，以確認關鍵品質因子：

- 在試驗規劃與設計階段考量邀請所有利害相關者參與，包括病人
- 必要的非臨床試驗以及臨床試驗（若有）均已完成且足夠支持設計中的試驗進行
- 試驗目的探討適切的科學性問題，符合該試驗在藥品開發計畫中所扮演的角色，且已將產品累積至今的知識納入考量
- 臨床試驗的設計能將藥品的效果與對照組作有意義的比較
- 以適當的措施保障受試者的權益、安全、福祉（知情同意程序、試驗倫理委員會、試驗主持人與試驗機構人員訓練、去識別化(pseudonymization)等）
- 提供予受試者的資訊須明確易懂
- 應確立試驗委託者與試驗機構人員各自執行其職務所需之能力與訓練
- 須評估試驗的可行性，以確保試驗在作業上是可以合理運作的
- 收納的受試者人數、試驗時程、試驗訪視的頻率等須符合試驗目的之所需
- 受試者篩選條件須反映試驗目的，並在試驗計畫書中詳細說明
- 試驗計畫書敘明須收集的數據，以達成試驗目的、瞭解藥品的效益／風險、以及監測受試者安全
- 反應變項的選擇以及分析方法均應詳細規定，且能適當評估藥品效果
- 臨床試驗程序包含將偏差降至最低的適當措施（例如隨機分派、盲性等）
- 預先制定統計分析計畫，指定適用於試驗指標與目標族群的分析方法
- 具備可支持試驗執行的系統與程序，以確保關鍵試驗數據之完整性
- 試驗中監測作業的範圍和性質，可依特定的試驗設計和目的，以及維護受試者安全的需求來進行
- 對於設立數據監控委員會的需求以及其所扮演的角色進行評估
- 試驗報告經過規劃，且具完整性、正確性、及時性、公開性

以上並非全部的考量，亦可能不適用於所有的試驗。可能尚有其他需考量的層面以確認各別試驗之關鍵品質因子。

附錄、臨床試驗的類型

藥品開發在理想上應該是一個合乎邏輯、循序漸進的流程，過程中透過較早期試驗所取得的資訊來用以輔助並規劃後續的試驗。然而，一項藥品開發計畫中各試驗的實際順序可能會顯現出不同相依性以及試驗類型重疊的情形。試驗也有可能採調整性的設計（因而銜接或結合下列不同的試驗類型），或是以研究多種藥物或多種適應症或兩者皆是的设计（例如涵蓋在一個主試驗計畫之下的數個子試驗）。下表中將臨床試驗依其目的作分類。表中所舉範例僅供說明用，既不完整亦不排他。列在某類型試驗之下的試驗目的亦可能重複出現於其他類型之下。

試驗類型	試驗目的	試驗實例
人體藥理學	<ul style="list-style-type: none"> ● 評估耐受性與安全性 ● 定義/說明臨床 PK¹與PD² ● 探討藥品代謝與藥品交互作用 ● 評估藥品活性，分析免疫原性 ● 評估肝/腎耐受性 ● 評估心血管毒性 	<ul style="list-style-type: none"> ● 斷食/進食條件下的BA³/BE⁴試驗 ● 劑量耐受性試驗 ● 單一與多劑量調升PK及/或PD試驗 ● 藥品交互作用試驗 ● QTc間期延長試驗 ● 藥品傳遞器材 (Drug delivery device)之人為因子試驗
探索型	<ul style="list-style-type: none"> ● 探索對目標適應症的用法 ● 估算後續試驗之劑量/給藥方案 ● 探討劑量反應/暴露量反應關係 ● 提供確認型試驗之設計依據（例如目標族群、臨床指標、病人報告結果的測量、影響治療效果的因子） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 隨機對照臨床試驗，設計時程相對較短，病人族群定義狹窄，採用替代(surrogate)指標或藥理學指標或臨床測量值 ● 劑量探索性試驗 ● 生物標記探索試驗 ● 驗證病人報告結果的試驗 ● 調整型試驗可能合併探索型與確認型的試驗目的
確認型 (Confirmatory)	<ul style="list-style-type: none"> ● 展現/確認療效 ● 建立較大、較有代表性病人族群的安全性資料 ● 提供充分基礎以評估風險效益關係，進而支持上市許可 ● 建立劑量反應/暴露量反應關係 ● 建立特定族群的安全性資料及療效（例如小兒族群、老年族群） 	<ul style="list-style-type: none"> ● 隨機對照臨床試驗，用以確立較大、較有代表性病人族群的療效 ● 劑量反應試驗 ● 臨床安全性試驗 ● 評估死亡率/發病率結果的試驗 ● 特殊族群的試驗 ● 在單一試驗計畫書中展現多數個藥品療效的試驗

<p>上市後</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 擴展對一般或特殊族群及／或環境的風險效益關係的瞭解 ● 辨識較少見之不良反應 ● 優化劑量建議 	<ul style="list-style-type: none"> ● 有效性(effectiveness)的比較試驗 ● 長期追蹤試驗 ● 評估死亡／疾病或其他額外指標的試驗 ● 大型簡單隨機試驗 ● 藥物經濟學試驗 ● 藥物流行病學試驗 ● 藥品在臨床實務使用的觀察性試驗 ● 疾病或藥品登記性研究
<ol style="list-style-type: none"> 1. PK - Pharmacokinetic，藥物動力學 2. PD - Pharmacodynamic，藥效動力學 3. BA studies - Bioavailability，生體可用率 4. BE studies - Bioequivalence，生體相等性 		