



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2019 年 3 月發表「符合癌症臨床試驗納入條件之腦轉移病人」指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：郭文涵

發表時間：2019/03/12

內容歸類：臨床研究

類別：Draft guidance

關鍵字：Eligibility criteria、cancer
clinical trial、brain metastases

資料來源：[Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Brain Metastases Guidance for Industry, draft](#)

- 重點內容：
1. 基於目前臨床試驗受試者資格經常排除有特殊狀況的病人，導致臨床實務上遇到這群病人需要用藥時，藥物的療效未明。於是美國 FDA 於三月發表一系列對特殊狀況病人納入條件的指引草案，而本指引草案則是針對癌症腦轉移的病人。
 2. 腦轉移病人往往因為身體功能不佳且剩餘存活時間不長而被排除在試驗之外，或僅有治療過/狀況穩定的腦轉移病人可被納入，然而大部分癌症到末期均可能發生腦轉移，某些癌症又特別容易轉移到腦部，如黑色素瘤、肺癌及乳癌。因此，實際上有不少癌症治療的病人遭遇到腦轉移。
 3. 腦轉移概況可大致分為治療過/穩定(treated/stable metastases)、惡化中(active metastases)，及腦膜轉移(leptomeningeal metastases)，一旦發生腦膜轉移，代表腦轉移狀況較嚴重。試驗必須明確列出納入排除是何種腦轉移狀況。
 4. 美國 FDA 分別就以下幾種狀況提出建議：
 - (1) 容易轉移到腦部的癌症如黑色素瘤、肺癌及乳癌：
 - A. 在安全的前提下，建議這些癌症在臨床試驗早期階段即可納入腦轉移病人，可獨立為另一群組(separate cohort)作分析或是預先計畫這群病人的次群體分析(planned subset



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

analysis)。若試驗排除腦轉移的病人，也必須說明排除的原因。

(2) 治療過/穩定的腦轉移(treated/stable metastases)：

- A. 必須確定病人症狀穩定以及考量病人目前用藥，若病人仍在使
用類固醇治療腦轉移(進入試驗前一週仍在使，固定劑量或
正在調降劑量都算)，則要限制納入。
- B. 若確定病人穩定，除非有強烈理由不能納入，否則無論試驗早
期或後期階段都不應排除這群病人。

(3) 惡化中的腦轉移(active metastases)：

A. 早期試驗：

- a. 應考量藥品的中樞神經通透性(CNS penetration)、臨床前
期(pre-clinical)資料，以及參考之前同類藥品的安全性和療
效，來評估將這群病人納入試驗的安全性。
- b. 若藥品已知有神經毒性，則最好排除此類病人。
- c. 若評估後可納入試驗，腦轉移病人可獨立為另一群組，或是
與整體族群合併但預設好對腦轉移病人作次群體分析。
- d. 需預先定好跟中樞神經症狀有關的劑量限制性毒性
(dose-limiting toxicity)，遇到哪些副作用則不再增加劑
量，以確保劑量增加時腦部的安全性。

B. 後期試驗：

- a. 若藥品已知有神經毒性，則最好排除此類病人。
- b. 若評估後可納入試驗，試驗設計方式：
 - i. 腦轉移病人可獨立為另一群組，作療效及安全性分析。
 - ii. 腦轉移病人可與整體族群合併，一起為該試驗主要分析
的對象，但在進行隨機分配時可先針對有無腦轉移作分
層，亦可限制腦轉移病人納入人數以減少納入這群病人
對療效的影響。試驗必須預設好對這群病人作次群體分
析。
- c. 需明定發生哪種中樞神經副作用則必須中止試驗，以確保腦
部的安全性。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- C. 病人若需接受腦轉移的局部治療，可先做治療，待局部治療之副作用消退後再納入試驗。
 - D. 不同癌症病人對於藥品的耐受性不同、對腦轉移局部治療的效果也不同，病程和預後亦有很大差異，故疾病的特性也是腦轉移病人是否納入試驗的重要考量之一。
- (4) 腦膜轉移(leptomeningeal metastases)：
- A. 腦膜轉移的病人不應直接被排除於試驗之外。
 - B. 早期試驗：若有證據顯示藥物對中樞神經系統有療效，則可考慮納入腦膜轉移病人。
 - C. 後期試驗：若該藥品無神經毒性，且病人不需立即進行腦轉移的局部治療，則可考慮納入試驗。
6. 下列幾種藥品試驗，美國 FDA 不建議納入腦轉移病人：
- (1) 可能增加出血風險的藥品：有腦出血或正使用抗凝血劑的病人不應納入試驗。
 - (2) 可能造成癲癇的藥品：近期內發生癲癇的病人不應納入試驗。
 - (3) 可能受肝臟酵素 cytochrome 交互作用影響的藥品：病人接受具有酵素誘導特性的抗癲癇藥品時不應納入試驗。
 - (4) 可能會因類固醇降低療效的藥品：腦轉移病人經常使用類固醇，因此這些病人不應納入試驗。