



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2018 年 12 月發表「用於核准抗癌藥品及生物製劑的臨床試驗療效指標」指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：張三嫻

發表時間：2018/12/19

內容歸類：藥物研發

類別：指引

關鍵字：Clinical trial endpoints · Cancer drugs and biologics

資料來源：[Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 本指引旨在於提供申請者關於申請抗癌新藥、生物製劑查驗登記或上市後變更案，所檢送用來支持療效的臨床試驗之療效指標選擇建議，並提供相關背景資訊及討論一般法規原則。本指引為美國 FDA 於 2007 年 5 月發表的「核准抗癌藥物及生物製劑的臨床試驗療效指標」指引更新版，本文內容以美國 FDA 2018 年 12 月發表的新版為主，新版新增之內容將特別加註說明。
  2. 藥品一般核准(traditional approval)機制，是採用能直接證明臨床益處(clinical benefit)的指標，包括重要臨床結果(如增加存活率或改善症狀)，及已知能合理預測療效的療效替代性指標(surrogate endpoint)，(例如，以血壓作為心血管疾病的療效替代性指標)。
  3. 美國 FDA 於 1992 年頒布加速核准(accelerated approval)機制：當藥品目標為治療嚴重/威脅生命之疾病，或藥品之效果明顯優於現行治療或現行無有效治療的狀況下，允許採用「可能可預測臨床益處的合理替代性指標」，作為核准依據(此處之合理替代性指標與前述第 2 點所提及之「療效替代性指標」定義不同)。當藥品採用加速核准機制通過時，後續需提出確認性試驗以驗證其臨床益處。若上市後之臨床試驗，無法顯示其臨床益處或申請者未執行確認性試驗，則會撤回已核准之藥證。



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

4. 以下為重要的抗癌藥品療效指標：

- (1) 整體存活 (Overall survival, OS)：定義為在 ITT 族群 (intent-to-treat population) 中從隨機分配至任何原因造成死亡之期間。此為容易測量且為客觀量化的數據，被認為是最可信賴的腫瘤療效指標。隨機對照試驗設計因能降低試驗組與對照組的差異，故整體存活應於此類試驗評估。以整體存活作為療效指標的缺點是需長時間追蹤、結果可能包含非腫瘤造成之死亡、以及後續其他抗癌治療可能影響評估結果。
- (2) 依據腫瘤評估之療效指標 (Endpoints based on tumor assessments)：在影像上量測腫瘤可直接反應腫瘤變化並影響臨床治療決定，故此類指標經常作為替代性指標。量測腫瘤的準確性會受到腫瘤特性/位置及測量者判斷所影響，若欲以此類指標做主要療效指標時，須考慮腫瘤特性及試驗設計，若無法以盲性試驗進行，則須有盲性中央獨立評估委員會 (blinded independent central review, BICR) 進行驗證。此類指標包括下列各項：
  - A. 無疾病存活期 (Disease-free survival, DFS)：定義為從隨機分配至疾病復發或任何原因死亡之期間，常作為輔助性治療之療效指標。若隨機分配發生在治癒性手術/放射性治療之前，從隨機分配至發生疾病進展/復發或任何原因死亡之期間，則為無事件存活期 (Event-free survival, EFS)，常作為前導性治療之療效指標。DFS/EFS 可作為加速核准的合理替代性指標、支持一般核准的替代性指標，甚至可直接視為具臨床益處的療效指標 (如：大腸癌術後輔助性化療之核准)，但需考量疾病特性、藥品使用時機、藥效強度現行標準治療、及風險益處評估而決定。(2007 年舊版未提及 EFS，也未提及 DFS 可作為一般核准的療效指標)
  - B. 客觀反應率 (Objective response rate, ORR)：定義為腫瘤縮小達先前定義量並維持一段時間之病人比例，為完全緩解 (CR) 和部分緩解 (PR) 之總和。此項指標直接反應抗癌藥品的活性，因此可採單臂 (single-arm) 試驗設計。高度且持續的



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

ORR 已作為有效的替代性指標，用來支持特定癌症藥品的一般核准，(如乳癌的賀爾蒙療法或 ROS1 陽性的轉移性非小細胞肺癌)，但 ORR 並非必然與改善存活率等臨床益處有直接相關，因此，以 ORR 作為加速核准或一般核准的替代性指標需視疾病特性、藥品效果強度和其他因子共同判斷而定。(2007 年舊版僅提及 ORR 可作為加速核准之替代性指標，未提及可作為一般核准之替代性療效指標)

- C. 完全緩解(complete response, CR)：定義為無可測量之腫瘤，通常藉由影像或組織病理(例如，骨髓切片)進行評估。可作為加速核准的合理替代性指標(例如，早期高風險乳癌以病理完全緩解作為加速核准替代性指標)、支持一般核准的替代性指標，或直接作為具臨床益處的療效指標(例如，急性白血病以 CR 作為傳統核准的臨床益處指標)。(2007 年舊版完全沒有提及 CR 可作為療效指標)
- D. 無惡化存活期(Progression-free survival, PFS)和腫瘤惡化時間(Time to progression, TTP)：TTP 為從隨機分配至客觀發生腫瘤惡化(不含死亡)的期間，而 PFS 為從隨機分配至客觀發生腫瘤惡化或死亡的期間。PFS 能反映腫瘤的生長且不受後續治療影響，因此，在有限的試驗人數下較 OS 更能反應出治療效果的強度。由於腫瘤惡化為此項指標之重要決定因素，所以，評估腫瘤惡化之方法必須詳細定義。PFS 同樣可作為加速核准或一般核准的替代性指標，亦可直接作為具臨床益處的療效指標，但同樣需考量多方因素，以決定 PFS 要作為何種核准指標。(2007 年舊版認為正式認證 PFS 作為存活率的替代性指標仍有困難，需考量新藥與現存藥品間的治療效果強度和風險益處評估，2018 年新版則認為在適當評估下 PFS 可作為存活率的替代性指標)
- E. 治療失敗時間(time to treatment failure, TTF)：定義為從隨機分配至任何原因造成治療中斷(包括腫瘤惡化、治療毒性或死亡)的期間。TTF 一般不建議作為新藥核准的療效指標。



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

- (3) 關於症狀評估之療效指標(endpoints involving symptom assessment)：此類指標可直接代表臨床益處而非替代性指標，美國 FDA 亦已採用症狀評估或理學徵候作為重要療效指標(如體重增加或積液減少)。若以此類指標作為抗癌藥臨床試驗的療效指標，需確認症狀為癌症所引起。特定症狀療效指標(specific symptom endpoints)包括：
- A. 症狀改善(symptoms improvement/palliation)：可作為一般核准的療效指標。缺點為病人需表現出特定症狀才可收入試驗中，且因評估的依據為病人自覺，可能會有主觀誤差。
  - B. 腫瘤症狀惡化之時間(time to progression of cancer symptoms)：其定義類似 TTP。缺點是腫瘤惡化可能發生在症狀惡化之前，常在症狀進展到定義之療效指標前就已更換治療而影響分析，且症狀有時難以區分是腫瘤或藥品毒性所造成。
  - C. 複合性症狀指標(composite symptom endpoint)或症狀量表(symptom scale)：常用於骨髓纖維化疾病評估或癌症骨轉移的症狀評估。
- (4) 血液/體液生物標記(blood or body fluid-based biomarkers)：一般而言生物標記不能作為抗癌藥品之主要療效指標，但美國 FDA 在某些狀況下可接受生物標記作為複合性療效指標的一部分，如以血液/尿液蛋白作為骨髓瘤的評估指標之一，以及以主要分子學緩解反應(major molecular response, MMR)亦已作為慢性骨髓性白血病一般核准之有效替代性指標。(2007 年舊版未提及 MMR 可作為有效替代性指標)
- (5) 新興療效指標(emerging endpoints)：除上述指標外，美國 FDA 亦認同隨著科學發展，會有更多療效指標可應用於抗癌藥品之核准，如最小殘餘疾病(minimal residual disease)已被作為急性淋巴白血病加速核准的合理替代性指標、無轉移存活期(metastasis-free survival)，已被作為非轉移性去勢抗性前列腺癌(castration resistant prostate cancer)，一般核准之有效臨床指



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

標。但若欲採用新興指標，須於試驗開始前與美國 FDA 討論。  
(2007 年舊版未有此段敘述)

5. 抗癌藥品之臨床試驗設計，除了採用隨機分配和較優性設計 (superiority) 外，美國 FDA 亦提供了其他試驗設計方法：
  - (1) 單臂試驗(single-arm studies)：當疾病目前無有效治療，且腫瘤縮小的效果可預期是試驗藥的療效時，美國 FDA 可接受以單臂試驗觀察到的 ORR 作為加速核准的支持證據，在急性白血病中可接受以反應率(response rate)作為一般核准的指標。但單臂試驗無法支持 OS、PFS、DFS 這類「事件發生時間指標(time-to-event endpoints)」。
  - (2) 隨機分配不劣性試驗 (randomized studies designed to demonstrated noninferiority, NI)：NI 試驗必須顯示試驗藥之效果落在特定範圍(不劣性臨界值; noninferiority margin)而因此不劣於標準治療。NI 範圍必須在臨床上可接受其差異不大於活性對照藥的效果範圍，且活性對照藥須有已確立的存活益處，並有完整的整合分析顯示其效果範圍。NI 試驗的困難處，在於建立活性對照藥的有效範圍和 NI 範圍，且比較優性試驗需要更多病人參與。