

銜接性試驗基準

接受國外臨床資料之族群因素考量

**ETHNIC FACTORS IN THE ACCEPTABILITY
OF FOREIGN CLINICAL DATA**

行政院衛生署

中華民國九十一年五月

序 言

掌握全球藥政管理脈動，為民眾健康謀取最大的福祉，提高生活品質一直是衛生署藥政管理努力之目標。而對製藥產業的蓬勃發展需要產官學研及民眾的通力合作，集思廣益，才能展現質與量的提升，進入國際市場。八十二年，我國為建立新藥安全制度、鼓勵藥品之研究發展、保障醫藥品之創新，並提升國內臨床試驗之水準，修正有關新藥安全監視制度，於申請新藥查驗登記，除依現行規定檢附資料外，應於國內執行至少四十例的臨床試驗，雖已完成了印證療效趨勢、提供國內外藥品不良反應資訊，及執行臨床試驗教育價值之階段性任務，但這樣的數據在統計學規模上可能不足以證明藥品的安全及療效。

本署為確保國人之用藥安全，鼓勵藥品之研究發展，促進醫藥品之不斷創新，減少新藥研發之資源浪費，提昇國內臨床之試驗水準。自八十七年起，本署陸續五次公告免除國內臨床試驗。特於八十九年十二月十二日公告「雙十二公告」，取代八十二年七月七日衛署藥字第八二四六二三二號公告「七七公告」有關新藥安全監視制度，將國內臨床試驗修訂為「銜接性試驗(Bridging Study)」，並自九十年一月一日起實施。「銜接性試驗」為可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試驗，減少臨床試驗重複執行，以避免研發資源之浪費。

本署對於銜接性試驗資料之評估及審核，係參考國際醫藥法規協會 E5 準則(ICH E5 Guidance)。日、美、歐盟成立的國際醫藥法規協會 (The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 簡稱 ICH*)，研擬新藥開發過程中，在不降低品質的原則下，彼此可接受的齊一標準，以加速研發時程，節省研發成本。其中如何接受“Foreign Data”：此乃爭議最多，卻又是最重要的統一步驟。而這重要、敏感且具爭議性的議題，則原則性地規範於 ICH E5 (E 是 efficacy, 5 是裡面第

五個基準) –“族群因素 (Ethnic Factors)”中。

我國目前對銜接性試驗之要求較為寬鬆，並提供諮詢評估，同時密切配合國際醫藥法規之發展趨勢，期以達到少研發資源浪費，加速新藥上市，嘉惠病患之目的，未來本署將就 ICH E5 之最新發展檢討銜接性試驗之相關規定。

衛生署藥政處

中華民國九十一年五月

目 錄

1、前言.....	1
1.1 目的.....	1
1.2 背景.....	1
1.3 範圍.....	1
2.評估含國外數據之臨床資料是否符合我國法規.....	2
2.1 追加臨床試驗以符合我國法規的要求.....	3
3.評估國外臨床數據以外推至我國族群.....	3
3.1 藥品對族群因素敏感度的特性.....	3
3.2 銜接性數據資料.....	4
3.2.1 銜接性數據資料及銜接性試驗之定義.....	4
3.2.2 銜接性試驗之本質及範圍.....	4
3.2.3 以療效為目的之銜接性試驗.....	5
3.2.4 安全性之銜接性試驗.....	7
4.藥品研發策略.....	7
5.總結.....	8
詞彙集.....	9
附錄.....	12
附錄 A、內因性及外因性族群因素.....	12
附錄B、銜接性試驗評估流程.....	13
附錄C、藥動學、藥效學及劑量-療效反應考量.....	14
附錄D、藥品族群因素之敏感性.....	15
附錄 E、執行銜接性試驗與否之評估作業流程圖.....	17
附錄 F、銜接性試驗評估之查檢表.....	18

1、前言

本基準是為了建立一架構，以評估『族群因素』(ethnic factors)* (見詞彙集) 對藥品作用的影響，例如：在特定劑量(dosage)*及用法(dose regimen)*下，評估族群因素對藥品的療效與安全性之影響；亦可提供藥政法規管理和藥品研發參考之用，使得以適當地評估族群因素的影響，並減少重複的臨床試驗，迅速提供病患藥品，以保障其權益。本基準中「族群因素」之定義為：與一群體之內因性(intrinsic)* (如遺傳、生理)，及外因性(extrinsic)* (如文化、環境) 特性相關之因素〔見附錄 A〕。

1.1 目的

- 使國外臨床試驗數據得以外推(extrapolation)至亞洲族群，以作為我國藥品查驗登記之依據。
- 減少重複進行臨床試驗。
- 可藉由銜接性試驗(Bridging Study)*外推國外臨床數據。
- 訂定研發策略以顯示族群因素對藥品安全、療效、用法及用量之影響。

1.2 背景

各國辦理藥品查驗登記，均要求所採用之國外臨床數據及臨床試驗品質符合當地法規標準，然而，考量族群因素之差異可能影響藥品的安全、療效、用法或用量，而限制了各國衛生主管機關採用國外臨床數據之意願，而使得大部份新藥查驗登記均須於當地重複執行臨床試驗。雖然族群因素差異可能會導致部分藥品之安全、療效、用法或用量不同，但多數藥品其特性及療效在不同地區間差異不大。廣泛地要求所有藥品重覆進行臨床評估，將造成新藥上市時間延誤及不必要的研發資源的浪費。

1.3 範圍

本基準係基於毋須重覆執行臨床試驗之前提下，於新藥查驗登記時，可接受

全部或部分的國外臨床數據為審核依據。整套臨床資料(包括國內國外數據在內)，應符合我國法規對試驗設計、試驗品質與試驗數據之要求。本署亦可要求進行其他試驗，以使臨床數據資料更完整。

當臨床數據資料符合我國相關法規要求時，是否能外推至我國族群的可行性，為本署接受國外臨床資料的考量重點。若族群因素差異可能影響國人使用藥品之安全或療效，則辦理新藥查驗登記時，須檢具部分我國相關族群之臨床試驗數據，以外推或銜接兩族群之臨床試驗數據。

當臨床數據資料未符合我國法規要求時，藥商須獲得更多的臨床試驗數據以符合我國法規要求，則這些臨床試驗亦可為銜接性試驗。

因此，評估國外臨床數據資料接受度可參考以下二點；

1. 就我國法規要求而言，其申請資料之完整性。
2. 國外臨床試驗數據外推至我國的可行性(見附錄 B)。

2. 評估含國外數據之臨床資料是否符合我國法規

本署評估臨床資料時，著重於資料是否符合我國的相關規定，而不考慮產生數據的地源。符合我國法規之臨床資料，稱為「完整臨床數據資料」(Complete Clinical Data Package)*。至於「完整臨床數據資料」中，國外數據之接受與否，則視其能否外推至我國。

檢送「完整臨床數據資料」時，須包括：

- 適當的外國族群藥動學(Pharmacokinetics)*、藥效學(Pharmacodynamics)*、劑量-療效反應(dose response)、療效(efficacy)及安全性(safety)之特性。
- 可證實劑量-療效反應、療效與安全性之臨床試驗，必須包括：
 - 符合本署公告之藥品優良臨床試驗準則(GCP)之臨床試驗，並可參考相關臨床試驗基準。
 - 適當且控制良好 (adequate and well-controlled) *。
 - 選用適合的臨床療效指標。

- 可為我國接受之醫學或診斷定義，以評估臨床病變。
- 國人相關之藥動學特性資料，若情況許可則以藥效學及劑量-療效反應為療效指標。上述資料可以在足以代表我國族群特性的國外地區或在國內執行臨床試驗取得。

2.1 追加臨床試驗以符合我國法規的要求

當國外臨床數據未能滿足我國之法規要求時，本署可要求追加臨床試驗，例如：

- 於不同次群體(subset)的臨床試驗；如腎功能不全或肝功能異常的病患。
- 使用不同的對照組(如為本國核准用法用量的藥品為對照組)，所進行的臨床試驗。
- 藥品交互作用試驗。

3. 評估國外臨床數據以外推至我國族群

3.1 藥品對族群因素敏感度的特性

在評估藥品對族群因素敏感度時，首要之務為瞭解該藥品之藥動學與藥效學特性，及這些特性對臨床療效和安全性的影響。在附錄 C 中詳述一合理之評估過程。有些藥品特性，例如：化學分類、代謝途徑、藥理分類，使該藥品多少可能受到族群因素(見附錄 D)影響。若一藥品不具族群因素敏感性(ethnically insensitive)，即較少在不同族群間發生差異，其數據較易外推至我國，而所需的銜接性數據亦較少。

不同族群間的比較，將有助於瞭解造成該藥品具族群敏感性與否的因素。目前已知某些特性，如因酵素的基因多形性造成的清除率差異，或驟昇的劑量-療效反應曲線較可能造成族群差異。相反地，藥品若不經代謝或是非經主動排泄、治療劑量範圍(therapeutic dose range)*較廣，或具平緩的劑量-療效反應曲線，則較不可能造成族群差異性。

國內其他同類藥品之臨床經驗，亦有助於評估該藥對族群因素之敏感性。國內曾經研究過相同藥理分類之其他藥品，且已核准之使用劑量類似於原產

國，或可具以推論，該藥品在國外和我國應有類似的藥效學特性和臨床效果。

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之定義

銜接性數據資料之內容包括:1)完整臨床數據資料中與國人相關之資料，包括藥動學數據、任何初步藥效學和劑量-療效反應數據；2)必要時，能將國外之療效及/或安全性數據外推至我國之銜接性試驗資料。銜接性試驗之定義為：可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試驗。在我國相關族群執行之療效銜接性試驗應可提供更多藥動學資訊。若毋需執行上述證明療效之臨床試驗時，則於我國相關族群執行之藥動學研究可視為銜接性試驗。

3.2.2 銜接性試驗之本質及範圍

本基準建議，當符合當地法規要求之臨床資料，被檢送至新族群之法規機關時，該機關應僅要求完整臨床數據資料中，能外推至新族群所需的額外資料。

藥品對族群因素的敏感性，有助於決定外推所需臨床資料的數量。若單一試驗足以成功地外推國外臨床資料至我國，則不需重複執行相同的臨床試驗。值得注意的是，即使單一試驗足以銜接療效數據，實際上藥商仍為取得必要的數據，而執行更多試驗，例如：使用一個固定劑量且採用臨床療效指標評估的劑量-療效反應試驗為銜接性試驗時，若該試驗為較大規模之臨床試驗，可能要先執行一個短期之藥理指標試驗以選擇適當劑量。

無論銜接性試驗是應本署要求或藥商自覺需要，雙方得進行討論，或可有助於藥商決定需要執行何種類型的銜接性試驗，決定是否需要進行銜接性試驗及銜接性試驗性質，端視該藥品的族群敏感性而定。

對於以國外臨床數據作為查驗登記依據經驗較少的國家，即使送審的藥品不具族群敏感性，其主管機關仍可能要求進行銜接性試驗。但隨著跨族群資料

接受經驗增加，應有助於瞭解在何種狀況下需要進行銜接性試驗。希望藉著經驗之累積，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，國外之劑量-療效反應、安全性和療效與我國類似，則此試驗可銜接國外數據。
- 若銜接性試驗顯示，在國內使用不同劑量，產生的安全性和療效與國外差異不大，則通常在適當的劑量調整後，可引用國外數據，唯此劑量調整須有依據(如:藥動學和/或藥效學數據)。
- 若銜接性試驗，因樣本數不足，使得藥品不良事件資料不足以外推至我國時，則可能需要額外的安全性資料。(見第 3.2.4 節)

若銜接性試驗無法證實安全性或療效，有時尚需執行額外臨床試驗，如確認性臨床試驗(confirmatory clinical trials)。

3.2.3 以療效為目的之銜接性試驗

藥品若具族群敏感性，則在國內與國外族群相異的情況下，通常需要執行銜接性試驗。若藥品不具族群敏感性，可能仍需要執行銜接性試驗時，試驗類型取決於藥品類別的使用經驗和外因性族群因素(包括臨床試驗之設計與試驗品質)對藥品安全性、療效及劑量-療效反應可能的影響。以下範例說明不同情況下之銜接性試驗類型。

- 不需銜接性試驗

在某些情況下，可能不需要銜接性試驗而直接外推臨床數據，例如：

- 1.當藥品不具族群敏感性，且國內與國外之外因性族群因素:如醫療行為(medical practice)、臨床試驗之執行等均類似。
- 2.當藥品具族群敏感性，而國內與國外之族群因素類似，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國內與國外病患的療效、安全性和用法用量相似。

●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國內與國外族群相異，但外因性族群因素大致類似，如：醫療行為、臨床試驗之設計與試驗品質等，且國內對此類藥品相當熟悉，則可於國內進行對照設計的藥效學試驗，該試驗採用藥理評估指標（為可被接受的替代（Surrogate）評估指標）應可反應出相關的藥品活性，並確認在國外產生之療效、安全性及用法用量之數據能否適用於我國。有時，同步進行之藥動學試驗測試結果：如血中濃度測定，可使此研究更易評估解讀。

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

以下情況，通常需要對照設計的臨床試驗，此類試驗常為隨機、固定劑量之劑量-療效反應研究。

- 1.對劑量的選擇存有疑慮。
- 2.對接受國外執行之對照設計臨床試驗的經驗不足或缺乏。
- 3.醫療處置，如：合併藥品(concomitant medications)之使用、臨床試驗設計與試驗品質不符我國法規要求。
- 4.我國對此類藥品使用經驗不多。

廠商自然可重複進行國外進行之試驗，然亦可視情況採用標準臨床評估指標（standard clinical endpoint）進行試驗期間較短於國外的試驗，或採用經確效證明的替代評估指標（validated surrogate endpoint），如：血壓或膽固醇(在國外之第三相臨床試驗已有長期試驗或採用其他評估指標)取代原標準臨床評估指標。

若藥效學資料顯示該藥品之療效反應於不同族群間具有差異，則通常需要在國內執行對照試驗，並採用臨床評估指標。然而當藥動學顯示不同族群間具有差異時，通常不需進行新試驗即可調整劑量。惟當代謝模式具顯著差異時，

則需執行對照設計之臨床試驗。

當醫療行為如藥品併用情況有明顯差異時，或輔助治療（adjunct therapy）可能改變藥品療效或安全性時，則銜接性試驗應為對照設計之臨床試驗。

3.2.4 安全性之銜接性試驗

儘管國外臨床數據顯示該藥品在國外具療效及安全性，但國內仍可能會有安全性之顧慮。此安全性顧慮包括我國常見藥品不良事件的發生率和嚴重不良事件的偵測(範圍 1%內的偵測率，通常需約 300 個病例)。依考量性質之不同，安全性數據可得自下列情況：

- 評估療效之銜接性試驗，例如劑量-療效反應試驗，可用來顯示該藥品於我國常見之藥品不良事件(Adverse Drug Event)發生率及偵測該藥品較常發生於國內之嚴重不良事件。藉由嚴謹監測此類試驗可發現嚴重藥品不良事件，以避免更多病患使用該藥品，或於進行銜接性試驗前可進行小規模的安全性試驗，以確認藥品嚴重不良事件之發生率。

- (1). 若不需進行療效銜接性試驗、或療效銜接性試驗規模太小，或試驗期間太短，不足以提供適當安全性數據，則可能需要個別的安全性試驗。例如：
- (2). 國外臨床數據中有具指標性之嚴重藥品不良事件。
- (3). 國外嚴重藥品不良事件報告顯示出差異。
- (4). 國內之療效銜接性試驗之安全性數據有限，不足以獲得重要之安全性資料，例如：常見藥品不良事件或嚴重藥品不良事件的發生率。

4. 藥品研發策略

執行銜接性試驗的必要性、試驗設計及其類型，往往在新藥研發之早期，根據其藥動學、藥效學、劑量-療效反應之初步結果，就可能可以決定。因此應儘量在研發早期階段(人體藥理及治療探索的研究階段)，進行族群敏感性之分析(附錄 D)。在執行臨床試驗前，宜先向本署申請評估(審查)銜接性試驗的

必要性、試驗設計及其類型，其結論將視完整臨床數據資料的評估結果而定。就全球性藥品研發而言，受試驗者應包括該藥品計畫申請查驗登記上市的所有族群。

該藥品欲於我國申請新藥查驗登記時，若將亞洲人種之藥動學、藥效學、劑量、用法的評估留至藥品研發後期進行。其藥動學的評估，可以國人或與亞洲人種為對象執行一般的藥動學試驗或以族群藥動學方法(population pharmacokinetic methods)*應用於臨床試驗。

5. 總結

本基準係說明研發新藥時，可能發生之族群因素對藥品作用的影響，及評估不同族群間其藥品安全性與療效二者之利害權衡。藉由整合銜接性試驗數據以使國外的安全性及療效數據得以外推至我國。

詞彙集

1. 適當且控制良好之試驗(Adequate and Well-controlled Trial)

適當且控制良好之試驗應具備下列特性：

- 試驗設計應採對照比較，以量化評估治療效果。
- 利用適當方法減少試驗偏差：如病患的治療分派，治療反應的測量與評估等。
- 試驗結果的分析應配合試驗設計，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篩選與亞洲人種相關之資料，包括藥動學、藥效學和劑量-療效反應資料；必要時，亦應包括於國內執行銜接性試驗以便使國外安全性及療效數據可外推至亞洲人種。

3. 銜接性試驗(Bridging Study)

於國內執行之銜接性試驗為可提供與國人相關之藥動\藥效學或療效、安全、用法用量等臨床數據，使國外臨床數據能外推至不同族群之試驗。

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

供藥品查驗登記用之臨床資料，內容包括符合我國法規要求之臨床數據，及亞洲人種之藥動學數據。

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

藥品之特性顯示其族群因素，對藥品安全性、療效和劑量-療效反應較不可能引起臨床上顯著影響。

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、或其他特性顯示極有可能因內因性或外因性族群因素於臨床上顯著影響藥品之安全性、療效或劑量-療效反應。

7. 劑量(Dosage)

每次或每日給藥量。

8.藥品用法(Dose Regimen)

藥品的給與劑量、途徑、頻率與期間長短。

9.族群因素(Ethnic Factors)：

族群因素係指與種族或與一群有共同特徵和習性的人相關之因素。此定義同時包括文化與遺傳層面之影響，比人種(racial)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:**係指與居住地相關的環境和文化因素。常係由於文化和行為所致，而與遺傳較為無關。外因性族群因素的例子包括該地之社會或文化層面的因素，如醫療行為、飲食、抽煙、喝酒習慣、污染程度、日晒程度、社會經濟狀況、用藥順應性及臨床試驗設計及試驗品質。後者特別影響到不同地區執行試驗的可信度。
- **內因性族群因素:**係指可助於定義及區別次族群(sub-population)的因素，此因素亦影響臨床數據外推至不同區域的可行性。例如:基因多形性、年齡、性別、身高、體重，瘦肉體重(lean body mass)，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)

國外族群所得之安全性、療效、劑量-療效反應資料之推衍與應用於亞洲人種。

11.國外臨床數據(Foreign Clinical Data)

在我國以外地區產生之臨床數據。

12.ICH 區域(ICH Regions)

指歐盟、日本與美國三地區。

13.藥動學試驗(Pharmacokinetic Study)

藥動學研究關於藥品如何於人體內作用，通常包括測量藥品及其代謝物於血中、尿液中或組織中的濃度與時間的函數關係。藉由分析藥品在血液或其它

特定器官中濃度變化以顯示吸收、分佈、代謝及排泄特性。當藥動學試驗與藥效學試驗(PK/PD)結合時，可顯示藥品的血中濃度與藥效反應的作用時間及程度之相關。

14.藥效學試驗(Pharmacodynamic Study)

於人體進行的藥理或臨床作用試驗，用以描述藥品作用與劑量或藥品濃度間關係的試驗。藥效學作用可能是一個潛在的不良反應(例如：具三環抗憂鬱藥之抗膽鹼作用)、與臨床療效相關的活性測量(例如：測量不同程度之乙型阻斷作用、影響心電圖波長間隔之作用、血管收縮素轉換酵素或血管收縮素 I 或 II 的抑制作用)、短期可得的效果(例如：血壓、膽固醇等替代評估指標)或最終的臨床效益。

15.族群藥動學方法(Population Pharmacokinetics Methods)

以族群為基礎，利用統計方法定量族群個體間藥動學參數的差異性。

16.治療劑量範圍(Therapeutic Dose Range)

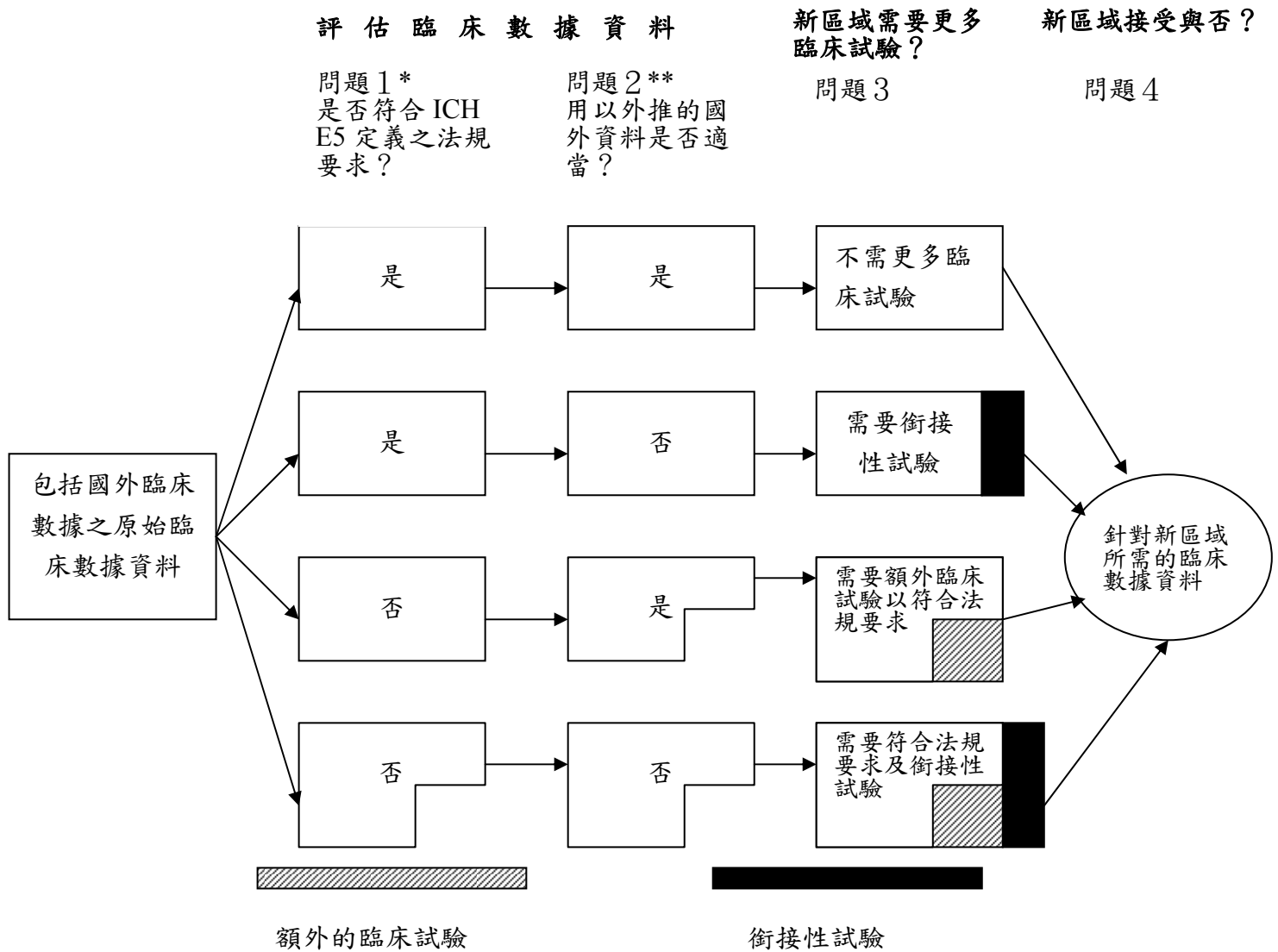
最低與最高有效劑量間的差距。

附錄

附錄 A、內因性及外因性族群因素

內因性		外因性
遺傳性	生理及病理情況	環境
<p>性別</p> <p>身高</p> <p>體重</p> <p>種族</p> <p>藥品代謝的 基因多形性</p> <p>遺傳性疾病</p>	<p>年齡 (小孩-老人)</p> <p>肝 腎 心臟血管功能</p> <p>吸收,分佈,代謝及排泄 受體敏感度</p> <p>疾病</p>	<p>氣候 日光 污染</p> <p>文化 社會經濟因素 教育程度 語言</p> <p>醫療行為</p> <p>疾病定義/診斷定義 治療方式 用藥依從性</p> <p>抽煙 喝酒 飲食習慣 壓力</p> <p>法規執行/GCP 方法/評估指標</p>

附錄 B、銜接性試驗評估流程



- 問題 1* 是：臨床數據資料符合依 ICH E5 定義之法規要求。
 問題 1* 否：臨床數據資料不符合依 ICH E5 定義之法規要求。
 問題 2** 是：國外臨床數據資料（含 PK/PD）有「相關族群」與「主要試驗族群」之比較，且依 ICH E5 顯示，不具族群差異性者，內因性及外因性族群因素之分類可參考 ICH E5 附錄 A。
 問題 2** 否：國外臨床數據資料（含 PK/PD）有「相關族群」與「主要試驗族群」之比較，但依 ICH E5，不足以證明無任何族群差異者，可參考 ICH E5 附錄 D 藥品之族群敏感性。

附錄 C、藥動學、藥效學及劑量-療效反應考量

基本的藥動學評估應描述吸收、分布、代謝、排泄，必要時應包括藥品—食物及藥品—藥品的交互作用。

國外主要試驗族群及國內族群之藥動學比較，可顯示需要何種進一步的藥效學及臨床試驗（銜接性試驗）。兩個區域的族群藥動學若有差異，主要是基於內因性族群因素且易於被確認，而藥效學反應之差異（臨床療效、安全性及劑量-療效反應）可能同時受內因性及外因性族群因素影響，除非在國內執行臨床試驗外，否則很難被確認。

一般而言，劑量—療效反應（或濃度反應）的評估應同時評估國外地區的相關藥理作用及臨床評估指標。藥理作用(包括劑量—療效反應)亦可足以代表本國族群的國外主要試驗族群進行評估。視情況而定，不一定需要我國的臨床療效及劑量—療效反應數據；例如，如果藥品的藥理類別相似，且藥理作用與臨床效益相近，國外的藥效學數據可能就足夠為核准依據，而不需要國內的臨床評估指標及劑量—療效反應數據。但是在某些情況下，藥效學的評估及可能的臨床評估（包括劑量-療效反應）也是很重要的，因為劑量-療效反應曲線在新族群中可能會偏移。例如，ACEI（Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors）的降血壓效果對黑裔族群反應較差。

附錄 D、藥品族群因素之敏感性

族群因素對藥品特性之影響(藥動學、藥效學及療效作用)可能有助於國內決定何種型態的銜接性試驗。族群因素對藥品作用的影響，依藥理類別、適應症、病患的年齡及性別而異。銜接性試驗的型態需要透過合理的依據判斷，評估藥品對族群因素的敏感性將有助於此項判斷。

藥品因具下列特性，而較不具族群敏感性：

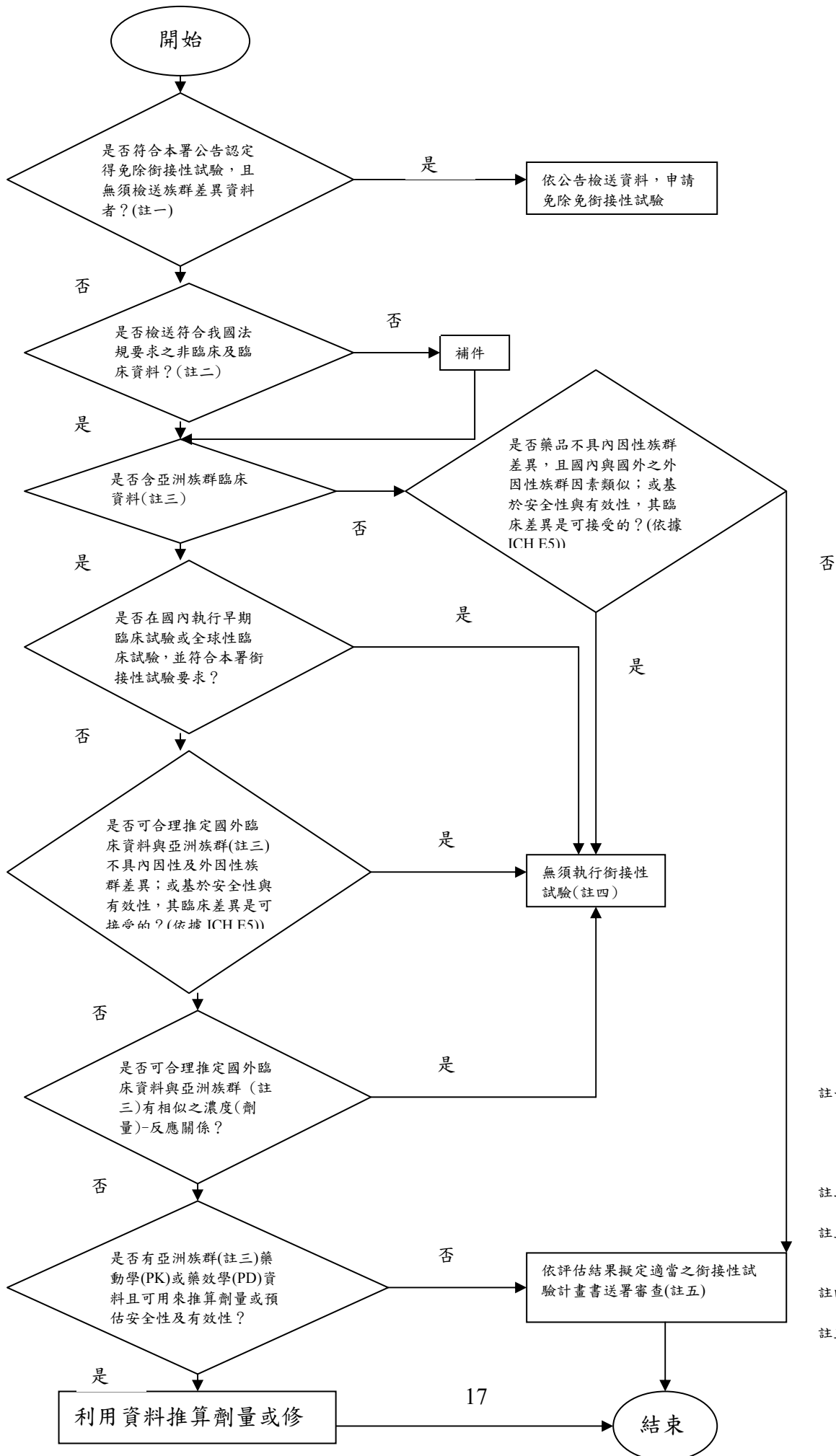
1. 在臨床治療劑量下，顯示線性藥動學性質者。
2. 在治療建議劑量及用法下，對於療效及安全性作用與藥品濃度 (effect-concentration) 呈現平緩的曲線藥效學現象者 (意即該藥品可能具較好耐受度)。
3. 藥品之治療劑量範圍較廣者。
4. 藥品代謝率較低或代謝的分布途徑較多元化者。
5. 藥品具有較高的生體可用率，即較不受飲食作用而影響吸收者。
6. 藥品之蛋白質結合率較低者。
7. 較不具藥品--藥品，藥品--飲食及藥品--疾病交互作用之可能性者。
8. 藥品不具全身性作用者。
9. 藥品較不具被不當使用之可能性者。

相較之下，藥品因具下列特性，而可能較具族群敏感性：

- 1、藥品具非線性藥動學性質者。
- 2、藥品在治療建議劑量及用法範圍內，療效及安全性與藥效相關曲線呈驟昇趨勢者。(意即使用劑量稍作改變，即會產生重大改變者)。
- 3、藥品之治療劑量範圍狹窄者。
- 4、被高度代謝之藥品，特別是經由單一途徑代謝，因而導致藥品交互作用可能性增加者。
- 5、藥品代謝需經由具族群差異性質之基因多形性酵素者。
- 6、藥品以前驅藥品方式給藥而該藥品會經具族群特異性之酵素轉換者。

- 7、藥品之生體可用率會因個體間差異而產生極大差異者。
- 8、藥品因生體可用率低，而易受飲食影響吸收者。
- 9、藥品為常需與其他多種藥品併用者。
- 10、藥品為易被濫用者，例如止痛劑及鎮靜劑。

附錄 E、執行銜接性試驗與否之評估作業流程圖



- 註一：參考本署歷次有關免除國內臨床試驗之公告申請免除銜接性試驗若屬須檢附資料證明無人種差異者於緩衝期過後應依本流程評估
- 註二：依據 ICH E5 及本署臨床試驗相關基準
- 註三：如有證據顯示亞洲人與華人具內因性及外因性族群差異則應執行銜接性試驗
- 註四：如有安全性考量則仍須執行銜接性試驗
- 註五：試驗計畫可為藥動學(PK)或藥效學(PD)試驗或其他可證實有效性及安全性之臨床試驗

附錄 F、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
I、藥品於各國之臨床試驗現況		□□	
II、新藥查驗登記資料之專家審查報告(NDA expert report) 或試驗主持人手冊(Investigator's Brochure) (如含有不同族群間的比較分析，請一併提供)		□□	
III、有關亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料		□□	
IV、亞洲族群的藥動、安全性及療效性資料和其他族群比較		□□	
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，藥品有效成分是否顯示具非線性藥動學性質者？	□□□	□□	
2、藥品在建議劑量及用法範圍內，療效及安全性與藥效學相關曲線是否成驟升趨勢者？	□□□	□□	
3、藥品之療效範圍是否狹窄？	□□□	□□	
4、是否為高度代謝藥品，特別是經單一代謝途徑，因而導致藥品交互作用可能性增加者？	□□□	□□	
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？	□□□	□□	
6、是否為前趨藥品方式給藥，而該藥品曾經具族群差異性質之酵素轉換者？	□□□	□□	
7、藥品之生體可用率是否會因個體差異而產生極大差異者？	□□□	□□	
8、藥品是否因生體可用率低，而易受飲食影響吸收者？	□□□	□□	
9、藥品是否為常需與其他多種藥物併用者？	□□□	□□	
10、藥品是否為常易被濫用者？例如止痛劑及鎮靜劑	□□□	□□	
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？	□□□	□□	
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)	□□□	□□	
VI、藥品上市後之安全性資料		□□	
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，頁數，以方便審查；必要時，除了頁數之外，並於該頁數該段落處標示清楚，如新藥查驗登記資料之專家審查報告(NDA expert report)中含有不同族群間的比較；如果沒有所需檢附的資料也必須說明資料中沒有提供。
2. 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。