



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

美國 FDA 於 2022 年 3 月發表「首次於人體之臨床試驗使用族群擴增設計以加速腫瘤藥品研發」產業指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：梁仲昇

發表時間：2022/03/02

內容歸類：臨床研究

類別：Guidance

關鍵字：Expansion cohorts、First-in-human、Oncology drugs、Biologics

資料來源：[Expansion Cohorts: Use in First-In-Human Clinical Trials to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry](#)

重點內容：美國拜登總統於今年(2022)二月宣布重啟癌症登月計畫 (Cancer Moonshot)，目標為在 25 年內，減少一半以上的癌症死亡率，並改善與癌症共存的生活經驗。美國食品藥物管理局 (FDA) 隨即在三月發布了三份最終產業指引，本篇即為其中之一。本指引內容說明：(1)適合採用多族群擴增法 (multiple expansion cohort trial) 研發的藥品特性；(2)欲採用此法，在申請 IND 時須檢附何種資料以支持其設計；(3)在規劃與執行此種臨床試驗時，何時與 FDA 互動；(4)為保護受試者，首次於人體(first-in-human)臨床試驗採用此種設計所需之安全維護措施。

1. 定義：多族群擴增之首次於人體臨床試驗為單一試驗計畫書，初始為劑量遞升 (dose escalation) 期，接續三個以上、有各自特定目標的受試者族群研究；這些目標可包括針對特定疾病的抗腫瘤能力、特定族群 (如老年或小兒) 的安全性衡鑑、其他給藥劑量 / 間隔評估或併用其他治療等。除非事先規劃，通常不會比較族群間之差異。
2. 首次於人體臨床試驗使用多族群擴增設計的優勢是效率，能更早獲



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
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

得藥品療效的初步證據。但在僅知少量的藥品毒性和未知的效果下，收納更多的受試者，其挑戰與風險如：如何及早傳播新安全資訊至臨床試驗各參與方與管理方、同時讓眾多受試者暴露於可能有毒劑量或未達最佳治療劑量、比預計暴露更多受試者於潛在風險、可能錯誤詮釋初步研究結果等。

3. 多族群擴增之首次於人體臨床試驗的受試者，應限於罹患**無有效治療藥品的嚴重癌症病人**，廠商亦應提供須要使用族群擴增設計的有力支持證據。多族群擴增首次於人體臨床試驗不適用於具陡峭毒性指數或病人間 / 病人體內高變異性的藥品。

註：2018 年的指引草案僅限定受試者為無有效治療藥物的嚴重疾病病人。

4. 因各族群 cohort 試驗目標非常多樣，本指引說明各目標情境下的考量，摘錄重點如下：(1)採用適當的統計分析策略事先定義最大樣本數與因缺乏療效停止試驗的條件，以避免過多受試者暴露於無效治療；(2)目的若為尋找最佳給藥劑量及間隔，應隨機分配至兩種以上之療程，以降低治療差異單純導因於機率的可能；(3)試驗若包括一種以上藥品，須待每一藥品已獲知初步安全性、並確認單一藥品的 RP2D (recommended phase 2 dose) 後，才進行多族群擴增試驗；(4)應先建立成人族群的合理安全劑量與初步療效，再開始收納小兒受試者。特殊臨床情境下 (如目前尚無安全有效之治療)，在擁有充分的非臨床證據支持，或可於成人完整資料建立前先行收納小兒受試者，此時 FDA 建議以交錯招募方式 (staggered enrollment) 先收納年齡較大的兒童或青少年。
5. 統計考量：每個 cohort 的分析計畫應該包含基於該 cohort 的試驗目標估算樣本數。若有評估抗腫瘤活性時，事先明訂評估方式和分析方式；有多重檢定時要控制型一誤差。
6. 安全性考量



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
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

- (1) 此種 IND 每件皆須定期檢送安全性資料摘要至 FDA (頻率高於年報)，檢送規劃須在 pre-IND 會議時和 FDA 討論。
- (2) 須成立獨立數據監測委員會(IDMC ; 2018 年草案另稱為獨立安全評估委員會 ISAC): 負責事項至少包括近期加速安全報告分析、不良事件累積摘要回顧、針對降低受試者風險的試驗計畫書變更建議等。

註：2022 年最終指引版本建議，若試驗樣本數不高，委員會成員或可任用非實際執行或管理試驗的內部人員。

- (3) 人體試驗委員會 (IRB) / 獨立倫理委員會：FDA 建議多族群擴增試驗運用 central IRB 策略，可邀請該領域之專家協助審查困難議題；若發現新的安全性資訊，可在達到最低法定人數 (五人) 的要求下，組成臨時特別 IRB 召開會議。
- (4) 臨床試驗計畫書內容：初次版本與後續變更計畫書在內容與支持資料上的注意事項。本指引特別說明鼓勵廠商在重大試驗變更時，先檢送變更至 FDA 並待 FDA 在 30 天內完成安全性審查後再開始收案，在此 30 天內，FDA 和廠商皆可提出要求召開遠距會議討論此變更。

註：計畫書變更除了須提供已完成至少一次治療周期的病人安全性資訊外，2022 年最終版本另要求提供發生一項以上治療後不良事件的病人安全性資訊。

7. 其他與 2018 年草案不同處：2022 年最終指引版本不限定統計方法採用 Simon 二階段試驗設計。若試驗須使用體外診斷醫療器材，應由試驗委託者及 IRB 評估是否符合 [21 CFR part 812](#) 豁免要求。針對無法配合吞嚥藥品的小兒受試者，考量合適配方研發 (age-appropriate formulation)。