



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2022 年 4 月發表「克隆氏症：治療用藥研發考量」指引草案

發表單位：美國 FDA  
發表時間：2022/4/29  
類 別：指引草案

摘要整理：馬瑄吟  
內容歸類：臨床研究  
關 鍵 字：Crohn's Disease

資料來源：  
[Crohn's Disease: Developing Drugs for Treatment](#) Guidance  
for Industry-DRAFT GUIDANCE

- 重點內容：
1. 本指引提供 USFDA 對於研發克隆氏症(Crohn's Disease, CD)治療用藥的觀點，本指引未涵蓋治療 CD 腸胃道以外表現、後續造成的腸道狹窄或瘻管性疾病、兒童患者；或是預防長期併發症之用藥。
  2. 克隆氏症是一種腸道慢性反覆發作之發炎性疾病，常用療效評估指標為克隆氏症疾病活動度指標(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)，然 CDAI 的內容無法反應腸道發炎程度，USFDA 建議使用共同主要評估指標(co-primary endpoints)，包含 CDAI 和回結腸鏡檢查(ileocolonoscopy)。
  3. 關於試驗受試者選擇
    - (1) 受試者應藉由組織病理學及內視鏡檢查確診克隆氏症。
    - (2) 若欲收納中度至重度病人，病人基期 CDAI 應在 220 分以上，且內視鏡分數 (simple endoscopic score for Crohn's Disease, SES-CD) 須至少為 6 分。廠商應平衡收納橫跨中重度疾病光譜之病人，且須平均收納從未接受過生物製劑治療的病



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

人，以及接受過一種以上生物製劑或其他後線治療失敗的病人。

- (3) 若欲收納輕度至中度病人，廠商應與審查單位討論受試者收納條件。
- (4) 廠商收納的受試者應足以代表臨床使用者特性，例如族裔多樣性。

#### 4. 試驗設計部分

USFDA 建議採取隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗設計，且能夠顯示起始治療及長期慢性使用療效。一個方式為在前導治療期後接續隨機停藥維持期試驗設計 (randomized withdrawal design)；另一個方式為持續治療試驗設計 (treat-through design)，並於試驗中定期評估並讓無治療反應之病人有機會接受確效治療。對於欲長期使用之藥品，美國 FDA 建議對照試驗期應至少一年。

#### 5. 療效部分

##### (1) 療效評估考量：USFDA 建議如下

- A. 臨床緩解 Clinical remission 和內視鏡緩解 Endoscopic remission 作為共同主要評估指標 (co-primary endpoints)，指引中並明確列出各自操作型定義。對於內視鏡檢查，建議設立章程以標準化內視鏡操作、設備需求以及評估方式，並應由中央盲性人員進行內視鏡影像判讀。
- B. 次要評估指標：臨床反應 Clinical response、內視鏡反應、免用類固醇之緩解 corticosteroid-free remission、維持緩解比例、臨床與內視鏡緩解複合指標(指同時達到臨床與內視鏡緩解)。定義請詳見指引。



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. 探索性指標：

- 組織學反應/緩解。
- 根據非侵入性測量方式進行期中臨床評估：廠商應提供在預定時間點對臨床緩解(不含內視鏡評估)的期中分析結果，以支持緩解維持現象。
- 相較於基期之 SES-CD 分數變化。
- 其他試驗指標：鼓勵以病人報告效果(patient-reported outcome, PRO)評估 CDAI 項目以外之臨床重要症狀。

### (2) 統計考量

原則上，統計考量須與其他治療領域相同。US FDA 特別指出廠商應對於每一個指標在最少假設(assumptions)之下，預先設立評估目標(primary estimand of interest)。廠商應周全思考收集併發事件(intercurrent events)，可參考 ICH E9 (R1)規範。

- ### (3) 病人報告效果(Patient-Reported Outcome)工具未來發展，
- 廠商若欲開發 PRO 工具，以評估 CDAI 未涵蓋的臨床重要面相，可一併陳送計畫書審查。廠商可能需要收集額外定量性資料，以支持 PRO 所納入症狀的相關性，且若欲支持仿單宣稱，則須收納足夠數量的受試者及廣泛疾病嚴重度分布，此外須收集個別受試者發生臨床改善的證據。

## 4. 安全性考量

- ### (1) US FDA 原則建議受試者在前項治療後，應經過 5 個半衰期的洗滌期間(washout period)。若已在計畫書和受試者同意書完整告知病人，在進入試驗初期可能增加不良事件的風險，並提供合適監測和風險減輕計畫(risk mitigation plan)，廠



台灣藥物法規  
資訊、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

商可設計縮短洗滌期間，以適時收納病人，且減少病人可能加量類固醇做為橋接治療的需求。

- (2) 對於需長期使用的藥品，應有足夠數量(未寫出數字)的病人接受宣稱之用法用量達 52 周以上。藥品本身特性，如：新分子成分、藥品本身預期之不良反應特性、其他族群相關安全性資料等，都會影響安全性資料之最少人數需求。
- (3) 廠商應預先規劃安全性分析方法，以比較不同組別之間的風險，並應包含選取項目的信賴區間，以量化組別間比較的不確定性，若由多個試驗進行整合性資料分析，則應根據試驗分層。