



致力法規科學  
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

## 美國 FDA 於 2021 年 7 月發表「抗癌藥品使用於中樞神經系統轉移病人的臨床評估」指引

發表單位：美國 FDA  
發表時間：2021/07/02  
類 別：指引

摘要整理：馬瑄吟  
內容歸類：臨床研究  
關 鍵 字：中樞神經系統轉移、抗癌藥物

資料來源：[Evaluating Cancer Drugs in Patients with Central Nervous System Metastases. Guidance for industry](#)

- 重點內容：
1. 癌症中樞神經系統(CNS)轉移種類包含：腦或脊髓實質轉移 (parenchymal metastasis) 或是腦膜轉移 (Leptomeningeal disease, LMD)。本指引適用欲在仿單中宣稱藥品對於中樞神經系統抗癌效果者，臨床試驗收納對象為轉移病人包含 CNS 轉移，或單純只收納具有 CNS 轉移病人。
  2. 轉移性腫瘤是全身性疾病，無法單就一個轉移位置評估藥品療效，因此 CNS 轉移不應被獨立於全身性轉移外單獨評估，僅依據測量藥品的 CNS 抗癌活性所做的療效宣稱並不恰當，仿單也不應特別宣稱僅治療中樞神經系統轉移。
  3. 本指引對臨床試驗設計之建議如下：
    - (1) 試驗族群：CNS 轉移不應被獨立於全身性轉移外單獨評估。能夠證明對於整體轉移腫瘤的療效以及對於中樞神經系統較佳的療效，可以支持藥品的查驗登記評估。
    - (2) 對 CNS 的可用治療，FDA 建議只要是核准用於治療轉移性腫瘤且禁忌症沒有 CNS 轉移的藥品皆可做為可用治療。
    - (3) 建議試驗設計納入下列事項，以對受試者與 CNS 轉移相關的前治療進行充分評估：
      - A. 個案報告表須能夠記錄病人之前所有針對中樞神經系統的治療方式，包含日期以及治療反應。
      - B. 臨床試驗計畫書(protocol)應指明完成中樞神經系統放射



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

線治療與進入試驗的時間間隔，做為符合試驗納入條件 (eligibility criterion)。

- C. 試驗設計須在隨機分配時，明確列出至少一種合適的分層因子 (stratification factor) 來減少先前治療帶來的偏差 (bias)。
- (4) 在評估中樞神經系統轉移腫瘤方面：
  - A. 使用顯影劑的核磁共振檢查是首選的評估方式。並使用公認評估標準來評估中樞神經系統疾病，如 modified version of RECIST 1.1、RANO-BMI 等。廠商應明確提供各試驗中心統一的影像學，評估標準儀器和參數等。
  - B. Extra-CNS 疾病和 CNS 病灶的影像學評估，應在同一時間點進行，非預定時間點若有評估亦須兩者進行。
  - C. 計畫書與影像學判讀章程 (radiology charter) 應指明，在何種條件下曾接受過放射線治療的病灶，可以作為本次試驗的評估標的病灶。
  - D. 個案報告表應記錄基礎期及試驗過程中，任何可能會影響影像學判讀的因素，如：神經學症狀、類固醇使用及併用抗癲癇藥品等。
- (5) 療效指標的考量：
  - A. 整體存活期 (Overall survival)：須進行隨機對照臨床試驗評估，且由於要正確將死因歸於 CNS 疾病十分困難，應使用“任何原因死亡”作為評估整體存活期之指標。
  - B. 當主要療效指標是基於評估腫瘤情況時，重要的療效指標，特別是整體反應率 (ORR) 或是無惡化存活期 (PFS)，應整合性評估所有轉移，包含中樞神經系統及中樞神經系統外之疾病。應由具有神經影像學專家進行盲性的中央獨立審查。在合適狀況下，可以採取隨機樣本的盲性中央審查稽查法 (random sample-based blinded central review auditing approach) 來偵測潛在的偏差。
  - C. 另對於 CNS 的 DoR、CNS-ORR 和 CNS-PFS，本指引皆提供資料收集與計算上的建議。



- (6) FDA將腦膜轉移(Leptomeningeal disease, LMD)視為影響整個中樞神經系統的疾病，因此；評估藥品對於LMD的作用時，須同時評估對於中樞神經系統實質(parenchyma)的作用。根據臨床症狀診斷而沒有影像學資料的LMD病人，應進行腦脊髓液檢查以支持LMD的診斷。依據患者的確診方式(影像學或是細胞學)，後續以同一方式進行追蹤評估治療反應。