



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

## 美國 FDA 於 2019 年 9 月發表「肌萎縮性脊髓側索硬化症的治療藥物研發」指引

發表單位：美國 FDA

摘要整理：趙珮瑛

發表時間：2019/09/23

內容歸類：臨床研究

類別：指引

關鍵字：Amyotrophic lateral sclerosis、ALS

資料來源：[Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 本指引的主旨提供有關肌萎縮性脊髓側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)的治療藥物與生物製劑研發之臨床試驗設計建議。指引內容針對以治療 ALS 的主要運動障礙為目的(亦即針對肌肉無力，與其包括存活期縮短等直接後果)的藥物開發作出建議。
  2. ALS 為一運動神經元疾病，病人可能在身體的不同區域出現無力及肌肉萎縮的症狀。約 75%的病人最先是肢體無力為表現，另有約 25%的病人則先出現吞嚥困難及/或說話障礙(bulbar-onset ALS)。ALS 雖然表現多樣(heterogeneous)，但有一共同的特徵，也就是同時伴隨上運動神經元與下運動神經元的退化。ALS 的診斷方式除了以臨床症狀與徵候作為診斷基礎之外，尚需排除其他可能的疾病。
  3. 以下為藥物研發計畫中的相關考量：
    - (1) 一般性考量 (General Considerations)
      - A. 在臨床研發早期，廠商與 ALS 病人對於療效與安全性期望的溝通討論十分重要。此外，一些需以脊髓腔內注射的藥品若預期將來需以脊髓腔內注射器長期給藥，在研發早期，廠商應考慮是否同時進行藥物與注射器的研發。
      - B. 應了解研發藥物對 ALS 每個病程階段的療效與安全性。除非有科學上的合理解釋，否則不應因病人的特性(例如：年齡或疾病



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

階段)而非必要地將病人排除於試驗收納。較寬廣的試驗納入條件可以較快速地收納較多受試者，得以加速藥物的研發。一個可以被接受的試驗執行方式可能包含：收納寬廣的受試者族群，以其中一個次族群(以臨床特徵及/或生物標記來定義)來進行主要分析，而以較寬廣的受試者族群來進行次要或支持性分析。

- C. 一般而言，由一個合理數目的受試者接受試驗藥物至少一年的暴藥時間所得到的安全性資料，應可作為核准 ALS 藥物長期使用的佐證。而關於接受細胞治療或基因治療的病人的暴藥，則可能有其他不同的考量因素。

## (2) 關於試驗成效的考量(Specific Effectiveness Trial Considerations)

### A. 試驗設計 (Trial Design)

- a. 所有病人都應接受最佳的標準治療(the best standard of care)。有許多策略可加速 ALS 試驗的進行，並減少不必要的安慰劑暴露。例如：「master protocol (使用單一的基礎設置、試驗設計、及試驗計畫書)」，由於使用相同或共用的安慰劑組，能同時進行多種藥物的評估，而可能得以大幅加速新藥的開發。廠商也可考慮採用 adaptive designs 以及 enrichment strategies。
- b. FDA 建議考慮 add-on 的試驗設計。所有參與試驗的病人皆接受已知對 ALS 有療效的治療，而病人被隨機分配以額外接受研發藥物或安慰劑(亦即沒有病人僅接受安慰劑治療)。
- c. 安慰劑對照試驗可採用「事件發生時間試驗(time-to-event trials)」的方式設計，以達到臨床上有意義的疾病惡化當作主要指標，而後病人即轉以開放標記(open-label)的方式接受研發藥物的治療。
- d. 由於 ALS 的疾病進程具高度多變性，因此在對照組的選擇



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

部分，FDA 不建議僅採用 ALS 的歷史對照組。

- e. 試驗執行前，應預先計畫好在完成隨機分派的成效試驗後需接著進行的長期、開放式延伸試驗階段。此延伸試驗階段需維持對原先分派治療的盲性，而進入延伸試驗階段的病人全部都接受研發藥物的治療。此延伸試驗階段可允許進行其他預先定義的成效評估。

#### B. 成效指標 (Effectiveness Endpoints)

- a. FDA 鼓勵發展能夠量測出具臨床意義成效的新 outcome measures，包括採用由病人輸入的資訊或病人經驗所發展的新方法；若有合適的新興科技(例如：穿戴式生物感測器)則亦可考慮。
- b. 一般而言，成效應能展現出病人在日常生活活動功能方面依 ALS Functional Rating Scale-Revised 或相似的量表所測得的治療效果(例如：較少的衰退、維持穩定、或進步)。除了主要指標，一般而言廠商應納入多種不同的成效結果，包含病人報告效果(patient reported outcomes, PROs)。包括日常生活活動相關測量的 PRO 評估項目，可被設計用來評定在不同病程階段、不同嚴重程度之病人的能力與經驗，因而可以用來評估客觀結果是否具有臨床意義，有助於效益與風險評估。
- c. 由於喪失肌力是 ALS 疾病進展的特徵，對於意圖增強或保存肌力的治療而言，一個有效的肌力量測方法可能可以作為適當的指標。具有臨床意義的肌力差異，應能獲得所觀察到的成效強度(應以平均改變量、或超越具臨床意義閾值改變量的反應者比例為基礎)、或因藥物治療所得之適當日常生活活動功能量測成果為佐證。
- d. 呼吸功能減退是已知的 ALS 病理生理學上的直接結果，對呼吸指標的治療效益亦可能可以提供為治療成效的證據。特定的呼吸評估包括了夜間氧氣飽和濃度降低(nocturnal



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

desaturation)、吸入性肺炎、以及是否進展至需使用呼吸器輔助(mechanically assisted ventilation)。呼吸功能的測量，例如用力肺活量(forced vital capacity)，也可能可以作為成效指標的選擇。臨床上有意義的呼吸功能差異，應獲得所觀察到的成效強度(應以平均改變量、或超越具臨床意義閾值改變量的反應者比例為基礎)、或因藥物治療所得之適當日常生活活動功能量測成果為佐證。

- e. 在所有的 ALS 研發計畫中，廠商都應描述治療對死亡率的影響。倘若預計以主要指標來評估病人的功能，則應以 joint rank test 等分析方法，將死亡率統合進主要指標，使得存活率與功能合併成為一項總指標(overall measure)來進行分析，而藥品治療對存活率的單獨評估則可作為次要指標。存活率的獨立評估應與是否需全天候(或幾乎是全天候)的使用呼吸系統支持(respiratory support)的評估一起綜合判斷，因呼吸系統支持可以影響存活時間。存活率也可以被接受作為主要指標。

### C. 試驗程序及評估時機( Study Procedures and Timing Assessments)

- a. 對以功能性指標為基礎的試驗，第一次療程中的評估應在預期療效一出現時儘早執行，而且不晚於隨機分派後的 2-3 個月，如此則每個病人 (或大部分的病人)都可以至少有一次接受藥物治療時的評估紀錄。
- b. 第二或第三次的評估時間應以適當而合理的間隔執行，除了可減少隨機變動 (random variation)，也可更加可靠地驗證疾病進展時產生的各種特徵。若採計兩次或兩次以上的時間點所得的平均測量結果，可能可以減少隨機變動的影響。以大於一次以上的時間點進行基期評估，亦可能減少變異性 (variability)。
- c. FDA 鼓勵使用各種途徑與科技，以將 ALS 病人在試驗中



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

所經歷的負荷減至最低，同時可減少病人舟車勞頓至試驗地點的需求。例如：以非集中式的臨床試驗 (decentralized clinical trials) 方式，其基期及區間的關鍵指標量測在中央的測試場所以標準的方式執行，而一些其他的就診則以遠距監測的方式進行。

#### D. 統計考量 (Statistical Considerations)

- a. 倘若適用，FDA 建議廠商使用隨機分派的方法以確保關鍵的預後因子在不同的治療組間達到均衡。其中一些預後因子也可以被預先列為試驗分析計畫中的共變量。
- b. 為了減少功能指標 (functional endpoints) 因病人死亡導致流失資料的干擾，建議廠商使用將存活率與功能統合為一單一總指標的方式來分析，例如 joint rank test。

#### E. 加速核准的考量 (Accelerated Approval Considerations)

- a. FDA 鼓勵在 ALS 藥物的研發的各個時期納入探索性生物指標 (exploratory biomarkers)。在未來，若對 ALS 有更多的科學性了解，將可能可以有討論替代性指標 (surrogate endpoints) 的機會。
- b. 由於 ALS 的疾病進程通常十分快速，使用可以支持完全核准 (full approval) 的臨床指標為基礎來確立臨床效益 (即便此效益並不大)，應是最可行而有效率的方式。一般而言，此效益可由具有切實可行之規模及執行時間 (即 6 到 12 個月) 的臨床試驗來建立。

#### F. 效益-風險考量 (Benefit-Risk Considerations)

在法定對安全與療效的要求規範內，FDA 將會考量 ALS 病人對風險的耐受程度，以及此疾病之嚴重與致命性質。

#### (3) 其他考量

##### A. 相關的非臨床安全考量 (Relevant Nonclinical Safety Considerations)

非臨床試驗提供許多可判定臨床試驗是否可以合理地安全執行



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

之重要訊息，並提供臨床劑量選擇與安全監測的資訊。對於一些嚴重且致命，而又未有可用或足夠的治療之疾病，若可得到科學上合理的支持，FDA 有可能會准許在少於一般非臨床試驗結果的情況下開始著手臨床試驗的進行。一般而言，由於 ALS 治療具有醫療迫切需求，ALS 藥物的致癌性試驗可以在藥物核准後再執行。

#### B. 藥動學/藥效學考量(Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Considerations)

- a. 一般在藥物開發過程中，廠商應探究藥物暴露（指血漿或其他生物性液體中的藥物濃度）與成效及安全性指標間之關聯性。早期劑量選取試驗中的生物標記所獲得之藥物暴露與反應間之關係，有助於選出對照成效試驗 (controlled effectiveness studies) 中所需的劑量與給藥方案。十分重要的是，藥物暴露-反應評估本身也可協助解讀對照試驗中的成效證據。在藥物暴露-反應分析中的反應變數 (response variables) 應該包含預定的主要與次要指標，以及由成效與安全性試驗所得之生物標記相關的結果。藥物暴露-反應關係可幫忙判定針對各式外因性或內因性因素是否需進行劑量調整，例如：藥物間交互作用、器官損傷等。
- b. 細胞治療與基因治療產品則有不同的藥動學/藥效學考量。