



不定組織類型腫瘤藥品 研發策略指導原則 草案

若對此指導原則(草案)有任何建議，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw
收集至 115 年 9 月 2 日止，後續將公布正式版

中 華 民 國 1 1 5 年 8 月 1 9 日

財團法人醫藥品查驗中心

序言

有別於傳統依據特定器官或組織的病理變異來定義與治療癌症，不定組織類型腫瘤藥品專門作用於跨越不同癌症類型的「特定分子變異（molecular alterations）」，因此可用於治療帶有該變異的多種癌症。隨著檢測技術的進展，此類不定組織類型腫瘤藥品之研發迅速增加。本指導原則旨在為不定組織類型腫瘤藥品之開發者提供策略建議，關注的重點包括評估不定組織類型腫瘤藥品是否適宜進行開發，以及藥品開發進程中之關鍵考量因素。

【撰寫團隊】

趙子嵐、王亞蕾、陳筱筠、賴怡君、陳可欣、徐麗娟、劉明勳

目錄 (table of contents)

1	前言	3
2	不定組織類型腫瘤藥品開發背景	3
3	判定不定組織類型腫瘤藥品是否適宜進行開發	4
3.1	生物學	4
3.2	病人族群	4
3.3	臨床藥理學、安全性、療效	4
3.3.1.	臨床藥理學	4
3.3.2.	臨床安全性及療效	5
4	不定組織類型腫瘤藥品開發進程中之關鍵考量因素	6
4.1	非臨床考量	6
4.2	臨床考量—關於受試者選擇	6
4.3	臨床考量—關於試驗設計	7
4.4	統計學考量	8
4.5	臨床試驗指標考量	8
4.6	兒童族群	8
4.7	診斷之考量	9
4.8	上市後資料	10
4.9	仿單注意事項	10
5	參考文獻	11

本指導原則(草案)係參考美國 FDA “Tissue Agnostic Drug Development in Oncology” (Draft 2022)之規範，亦代表醫藥品查驗中心(Center for Drug Evaluation, CDE)對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則(草案)非唯一之審查基準，考量藥品研發之多樣性，申請者得依照其實際研發狀態與需求，彈性調整試驗內容；若採行不同於本原則之研發方式，建議於正式送件前透過諮詢管道與查驗中心討論，以確保資料之完整性。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則(草案)有任何疑問，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw

1 前言

本指導原則旨在為不定組織類型腫瘤藥品(tissue agnostic drug)之開發者提供策略建議。所謂「不定組織類型腫瘤藥品」，係指專門作用於特定分子變異(molecular alterations)之藥品，該特定分子變異可能存在於多種癌症中，此與過去癌症治療多由疾患所在之器官、組織或腫瘤類型之界定有所不同。因此，不定組織類型腫瘤藥品可用於治療具有該特定分子變異的多種類型癌症。不定組織類型腫瘤藥品整體的安全性與有效性之法規評估標準與傳統抗癌藥物一致，但其開發涉及特有的科學考量，本指導原則將針對這些特有考量進行說明。本指導原則不涉及預防或降低癌症發生率的藥物開發，亦不針對癌症輔助治療(adjutant)或先導輔助治療(neoadjuvant)進行討論。

2 不定組織類型腫瘤藥品開發背景

對特定疾病開發藥物時，傳統上常會依據特定部位的病理變異、臨床徵象或症狀，或是受影響器官中組織學變化來定義該疾病。此外，癌症治療中，往往也會依據器官或組織中的特定分子變異來進一步區分腫瘤亞型（例如，腫瘤標記、荷爾蒙受體狀態），並針對該腫瘤亞型進行藥物開發。隨著科學上對腫瘤致病途徑研究的進展，針對不定組織類型腫瘤開發藥品是可行且更有效率的方式。這意味著傳統上針對特定疾病適應症之藥品開發方式，會轉變為針對跨癌症類型的特定分子變異作為適應症的開發方式。

不定組織類型腫瘤藥品開發可針對癌症的內源性變異(intrinsic alterations)進行（例如，神經營養受體酪胺酸激酶 (NTRK) 基因融合），也可針對癌症的外源性因子（extrinsic factors）進行（例如腫瘤微環境或腫瘤周圍免疫環境）。

不定組織類型腫瘤藥品開發和傳統腫瘤藥物開發的關鍵差異在於「療效推論 (generalization of treatment effects)」，即根據部分癌症類型的臨床數據，推論該藥物對具相同分子變異但未納入試驗（或受試者數極少）的其他癌症類型同樣有效。此類推論通常需在適

當情況下，根據充分的科學理據和臨床情境來判斷，若滿足這樣的條件，療效推論可加速罕見或難治性(refractory)癌症之新藥開發。使用療效推論可能會對藥物用於各種癌症別的有效性帶來不確定性，然而，在有充分科學證據的情況下，且在具有相同分子變異的不同癌症類型中所得到的臨床資料均能證實其有效性，加上特定臨床情境（例如，具有迫切醫療需求）之下，可支持將療效推論至各種癌症類型。

此種療效推論的情況並非僅見於不定組織類型腫瘤藥品，以往也曾在其他情境中仰賴療效推論。例如，在疾病生物學與藥品藥理學支持之下，依據藥物在女性乳癌病人中所觀察到的治療反應，輔以特定額外證據，將適應症擴增至男性乳癌；藥物療效在跨年齡族群之間的推論也曾有案例。不同類型的證據皆可能支持療效推論策略，臨床證據是其中最關鍵的資訊。

3 判定不定組織類型腫瘤藥品是否適宜進行開發

在判定不定組織類型腫瘤藥品的開發計畫在科學上和臨床上是否適當時，應考量下列因素。

3.1 生物學

充分了解跨越不同癌症類型之生物學資訊（例如：癌症之分子病理生理學、分子變異、藥品作用機轉，以及對藥品之反應）是相當重要的，此類生物學資訊提供了該藥品開發的科學理論基礎，並且可能作為該藥品在各種癌症類型間預期效果類似之理論依據。非臨床模型和現有科學資料可佐證該藥品在不同癌症類別中之作用機轉。

開發者應對該不定組織類型腫瘤藥品標的分子變異有適當瞭解，例如瞭解跨癌症間分子變異之病理生理學，包括該分子變異如何影響潛在癌症之自然病程。自然病程研究（natural history study）可藉由觀察帶有特定分子變異病人之預後，與罹患相同癌症但未帶有該變異之病人之預後進行比較，以做為支持性證據。在決定最佳的藥品研發策略之前，應瞭解該分子變異於各癌症類型間之分布情形。此外，某些分子變異可能不適合做為不定組織類型腫瘤藥品之標的，舉例來說，在帶有某分子變異的癌症亞型中，先天性或後天性抗藥機制可能會導致各種癌症類型間治療效果具較大的異質性（例如，無反應）。因此，若有可能，應盡力瞭解欲開發的藥品所針對之分子變異的潛在抗藥機制。

3.2 病人族群

若發生於各種癌症類型內的分子變異屬於極罕見（例如，NTRK 基因融合），則不定組織類型腫瘤藥品開發較具可行性。而若該分子變異較常出現在某類特定且常見的癌症中（例如，RET 陽性之肺癌或甲狀腺癌），則可先評估針對該單一常見癌症類型進行藥品開發，是否較直接開發不定組織類型腫瘤藥品更具效率。在先針對一種或多種特定癌症類型開發藥品並取得初步核後，可再依據上市後研究資料，於後續的申請中提出新增不定組織類型腫瘤適應症，

此資料應包含原核准之特定癌症類型之外的其他癌症類型之受試者資料。

3.3 臨床藥理學、安全性、療效

3.3.1 臨床藥理學

一般而言，開發者應採集血液檢體，以評估藥物動力學(pharmacokinetics, PK)與藥效學(pharmacodynamics, PD)。若該藥品的藥物動力學已於其他臨床試驗中被充分研究，則在臨床藥理學試驗中進行稀疏採樣的藥物動力學評估(sparse PK assessment)可能即已足夠。

開發者應考量在不同的癌症類型間是否存在藥物動力學或藥效學差異，此差異可能因病人因素、腫瘤負擔或腫瘤部位等因素而引起。應建立暴露-反應模型(exposure-response model)，以確認藥品清除率是否在不同癌症類型間存在差異，此可能導致藥品暴露量產生極大變異。開發者應說明，此類藥物動力學變異是否可能導致不同癌症類型間之臨床安全性或有效性出現具有意義之差異；若存在此類差異，則可能表示該藥品不適合採取不定組織類型腫瘤藥品之開發策略。

應評估欲開發之不定組織類型腫瘤藥品於所有癌症類型中採用相同劑量是否合適。舉例來說，肝功能不全可能會增加或減少藥品暴露量，且此情形於特定癌症類型(例如：肝細胞癌)中可能更為常見。開發者應針對跨癌症類型受試者之劑量選擇提供合理性說明，並且應考量特定癌症類型是否因為藥物動力學因素而應於不定組織類型腫瘤藥品開發計畫中被排除。

3.3.2 臨床安全性及療效

應在早期臨床試驗中評估該不定組織類型腫瘤藥品於各種癌症類型間是否具有大致相似的腫瘤反應率(response rate)，若發現藥品在某些癌症類型中治療反應不佳，可能表示其作為不定組織類型腫瘤藥品之科學理論基礎並不充分，在這個狀況下，將研發重心集中於已達到反應率門檻標準之個別癌症類型上，可能更為適當。須注意的是，個別癌症類型中所觀察到之反應率若與所有癌症類型之平均整體效果具有差異，可能是導因於偶然(例如：特定癌症類型之樣本數較小)，但即使有這樣的可能，仍應盡量去區分各癌症類型間之治療效果的差異是否具有意義。

不定組織類型腫瘤藥品臨床試驗中所需納入之癌症種類及數量，應基於前述之生物學因素提供合理性說明，並在決定開發該不定組織類型腫瘤藥品之前，事先與法規單位進行討論。若該分子變異在某些癌症中盛行率相對較高(例如：帶有 MSI-H/dMMR 之大腸直腸癌與子宮內膜癌)，則於該不定組織類型腫瘤藥品研發計畫中，應針對這些癌症種類收納足夠數量之受試者，以充分說明在這些癌症受試者中的治療效果。於臨床試驗招募時，應注意收納受試者的多元性，此多元性包括種族以及其他人口統計學

上的特徵（例如：性別、年齡、社經地位、失能程度、懷孕狀態、哺乳狀態與共病症）。

開發者應考量該藥品是否存在任何獨特之安全性考量，因而可能限制藥品於特定族群中之使用（例如：當研發中之藥品具肝毒性時，其於患有肝細胞癌及肝硬化受試者中可能有使用上的限制）。即使有獨特之安全性考量，開發該不定組織類型腫瘤藥品仍可能被視為是適當的，但須在仿單中提供特別說明（例如：針對肝功能不全病人之使用限制、針對肝功能不全病人之不同劑量療程，或於警語及注意事項中說明風險）。

在啟動相關臨床試驗之前，應針對擬定之受試者族群以及受試者之先前療法(prior therapies)提供合理性說明，試驗中應收集所有受試者之疾病特徵與先前療法資訊。若欲採取加速核准(accelerated approval)機制申請藥品許可，應考量臨床試驗中是否針對具醫療迫切需求(unmet medical need)之受試者進行研究。

4 不定組織類型腫瘤藥品開發進程中之關鍵考量因素

開發者應儘早與法規單位進行討論重要之研發項目，包括非臨床資料、整體受試者族群和特定癌症類型次族群的樣本數估算依據，以及是否採用加速核准途徑等。

於不定組織類型腫瘤藥品開發進程中其他關鍵考量因素包括：

4.1. 非臨床考量

一般而言，不定組織類型腫瘤藥品的非臨床試驗應遵循 ICH S9《S9：抗癌藥品之非臨床評估》及 ICH S9 問與答之建議。非臨床藥理學試驗應納入帶有目標分子變異之多種癌症來源細胞株。為支持首次人體試驗的進行，亦可加入具有相同作用機轉、且於帶有相同目標分子變異之癌症類型中展現相似效果之藥品，其非臨床或臨床試驗結果作為佐證。將某一藥品之研究結果推論至同類別之其他藥品是否可被法規單位接受，取決於兩者在結構、結合位點與藥品特性上之相似性。於具分子變異之各類癌症模型中觀察到非臨床藥理效果，的確為該藥品重要之非臨床資料，但法規單位並不預期開發者需針對可能存在分子變異的每種癌症類型都逐一進行非臨床試驗。

應於新藥查驗登記申請中，針對用於支持不定組織類型腫瘤藥品研發之非臨床試驗規劃提供合理性說明。此外，在某些情況下，法規單位可能因為臨床試驗資料之不足而要求申請者須執行額外之非臨床試驗。

4.2. 臨床考量—關於受試者選擇

不定組織類型腫瘤藥品研發，應綜合考量疾病、病患族群、是否存在迫切醫療需求，以及藥物特性等因素。於藥品研發初步階段，可考慮於下列受試者族群進行臨床試驗：(1) 於單一或少數癌症次族群中進行，(2) 於較多數量的癌症次族群進行，或 (3) 排除特定之癌症次族

群進行。早期臨床試驗的資訊，可為後續藥品之研發策略提供參考與指引方向。

若針對某分子變異開發不定組織類型腫瘤藥品，而該藥品又同時於特定癌症適應症中進行開發，則應說明該特定癌症適應症的臨床試驗中，若納入分子變異陽性受試者，將如何影響該臨床試驗的療效，此類說明往往需要了解該藥品在帶有及未帶有目標分子變異之同一個癌症中如何作用。針對特定癌症試驗之試驗族群與試驗設計是否適當，取決於藥品在分子變異陽性和陰性族群中的作用，以及該分子變異在特定癌症類型中的發生率。於某些情況下，可能需對分子變異陰性之受試者次族群進行獨立分析。

不定組織類型腫瘤藥品取得核准，仰賴於多種類型的癌症受試者中收集到的藥品療效證據，以及適當評估的藥品安全性證據。此外，若欲開發藥品所針對的分子變異具有複雜性（例如：具有多個融合基因或連續型生物標記(biomarker)），由於此類分子變異檢測方式及判定依據較為複雜，因此，臨床試驗中應針對納入受試者的分子變異適當範圍提供說明，以闡明臨床試驗納入的受試者具合理性（例如：基於適當之融合夥伴(fusion partners)或連續型生物標記之適當範圍），且此納入條件不會導致療效結果過度集中於特定癌症類型。（關於複雜分子變異之檢測請參考 4.7 節）

4.3.臨床考量—關於試驗設計

臨床試驗設計的選擇取決於多種因素，包括現行可用的治療、醫療需求的迫切性、預期的臨床效益大小和持續時間，以及病人族群之規模。在早期研發階段，腫瘤藥品之開發者常會執行規模較小之單臂試驗(single arm trials)，以評估藥品在一種或多種癌症中的效果，此類早期臨床試驗可作為判定不定組織類型腫瘤藥品是否適宜進行後續開發之重要資訊。

若試驗藥品目標族群為難治性、晚期或轉移性癌症之病人，且其結果具有臨床意義，則以腫瘤反應率及反應持續時間作為主要療效指標之單臂試驗資料，可能即足以支持進一步之研發，甚或在適當情況下，支持該藥品之核准。考量腫瘤通常不會在未接受治療的情況下縮小，因此可在非隨機分配的臨床試驗中評估腫瘤反應率。一個或多個單臂試驗是否足以支持藥品核准，取決於多項因素，包括現行可用之治療方法、療效程度與持續時間、臨床情境，以及臨床試驗之規模，也應考量藥物的安全性是否可於單臂試驗中獲得充分評估。

此類不定組織類型腫瘤藥品的臨床試驗採用單臂設計，除了上述考量之外，在具有罕見分子變異的癌症中，若已知該分子變異對藥品治療效果影響甚巨，則隨機分配對照試驗(randomized controlled trials)可能在實務上並不可行，或於難治性癌症情境下並不符合倫理。隨機分配對照試驗於此類藥品開發中，還可能面臨治療組別間之基線(baseline)資料不均衡的問題，這是由於不同癌症類型間之標準照護與預後通常有所差異，而不定組織類型腫瘤藥品臨床試驗通常需要收納不同癌症類型的受試者，因此，臨床試驗中要確保治療組別之基線資料達到均衡，可能相當困難。建議若開發者欲執行隨機分配試驗並收納多種癌症類型的受試者，應先尋求法規單位之建議。

雖然不定組織類型腫瘤藥品的臨床試驗常採用單臂設計，然而，在某些情況下，仍有設計隨機分配試驗之必要性。舉例來說，於特定癌症中進行之藥品隨機分派試驗，可能作為該藥品後續進行不定組織類型腫瘤研發之參考資料。此外，若不定組織類型腫瘤藥品擬用於疾病之早期階段，或在臨床上該疾病已有可用且有效之治療時，則於此特定情況之癌症類型中，執行隨機分配試驗亦可能有其必要性。

若欲針對不定組織類型腫瘤同時研發一種以上的合併治療藥品時，應有非臨床資料及/或臨床資料之支持，以證明各別藥品對整體安全性和治療效果的貢獻。這個情況下，可能需要於單一或多種癌症中執行隨機分配臨床試驗，以闡明個別藥品在療效上的貢獻。

採用主試驗設計(master protocol designs)之臨床試驗設計模式可能可以促進不定組織類型腫瘤藥品研發之效率，主試驗設計為使用相同的單一試驗架構、試驗設計及試驗計畫書，在一個試驗中同時探索一種以上的疾病類型或一種以上治療方式。於某些情況下，主試驗中會研究以不同分子變異為標靶之不同藥品的效果。由於主試驗設計在設計以及受試者分組及分析上均較為複雜，查驗登記之樞紐試驗若要採用主試驗設計時，建議應先與法規單位討論。

4.4.統計學考量

在不定組織類型腫瘤藥品研發進程中，若該臨床試驗可能作為藥品核准之支持證據，開發者均應事先(prospectively)針對試驗中受試者人數與癌症類型數目提供合理性說明，甚至可能需要對跨試驗間的受試者總數與癌症類型總數提供說明。這類樣本數的合理性說明，通常需基於具有臨床意義的治療效果來發展之假設(hypothesis)，同時需控制第一類誤差(Type I error)或確保治療效果具有足夠的精確度(precision)。亦可採用貝氏統計方法(Bayesian approaches)，然而，開發者應於採用貝氏統計方法前與法規單位討論。適當之受試者人數與癌症類型數目可能因不同之藥品而異，因為於不同藥品中，各癌症類型內的分子變異分布情形可能有所不同。於某些情況下，可能需要一份獨立的統計分析文件，以分析跨越多項隨機分配試驗間之資訊。

建議開發者預先制定統計分析計畫(statistical analysis plan)，但即使如此，在法規單位審視臨床試驗數據前，可能無法確定該藥品可取得的適應症是不定組織類型腫瘤，或是僅能核准用於有限的特定癌症類別。舉例來說，即使試驗設計中允許招募任何癌症類型，但若開發者僅招募到肺癌受試者，則該藥品適應症可能僅限於分子變異陽性之肺癌。

4.5.臨床試驗指標(endpoints)考量

研發不定組織類型腫瘤藥品其臨床試驗療效指標選擇之概念與其他抗癌症藥品之臨床試驗療效指標相同。值得注意的是，由於此類試驗中往往收納多種癌症類別，因此應以充分理由事先於臨床試驗中定義針對個別癌症之腫瘤反應的標準。

4.6. 兒童族群

不定組織類型腫瘤藥品應滿足各年齡層病人之需求；因此，開發者應於其研發計畫中考量如何滿足帶有該目標分子變異之兒童病人的需求。一般而言，在安全的情況下，建議儘早將兒童受試者招募至臨床試驗中，12 歲及以上之兒童可考慮招募至成人試驗中。應考量下列因素，以決定不定組織類型腫瘤藥品之適當兒童研發計畫：

- 該分子變異於各類兒童癌症間之分布，以及各類兒童癌症中預期之病人年齡分布。
- 該分子變異陽性疾病於兒童族群中之發生率，以及分子變異於不同癌症間之發生率。即使某種疾病相當罕見，若預期該癌症類型之大多數病患均為分子變異陽性，則相較於發生率較高但鮮少出現分子變異的癌症，前者可能更容易找到受試者。
- 因年齡可能產生之藥品安全性考量。例如，若接受該藥品治療的病人其預期存活期很長，且於藥品研發期間已發現臨床或非臨床之安全性訊號，則開發者應評估使用該藥品的長期風險（例如：對於生長與發育、認知功能、生殖安全性、次發性惡性腫瘤之風險）。於此情境下，開發者應與法規單位討論是否需執行額外之非臨床或臨床試驗，或是否需進行長期追蹤，以進一步評估藥品於兒童族群中之安全性。若欲將兒童族群排除於不定組織類型腫瘤藥品研發計畫，開發者應先與法規單位討論。
- 是否需要針對兒童族群開發不同的劑型或給藥方法。若評估有此需求，可能需額外之資料以支持新劑型的使用。
- 是否有成人試驗的安全性和 PK 資訊，以及兒童劑量探索試驗的資料，以作為各年齡層兒童適當劑量之參考。
- 根據疾病和藥品作用機制的相似度，評估兒童適應症外推(pediatric extrapolation)是否適當。

4.7. 診斷之考量

不定組織類型腫瘤需透過分子變異來辨識，這類變異範圍包含簡單的基因變異（如單核苷酸變異、擴增或融合等），至複雜的表型改變（如微衛星不穩定(microsatellite instability)或腫瘤突變負荷量(tumor mutation burden)等），這些變異可能於多種癌症類型中廣泛存在，但發生率甚低。無論癌症類型為何，是否存在正確及可信的檢測方法，是診斷具特定分子變異的病人族群時最重要的一點。應注意於藥品核准時是否有法規單位核准或可信之伴隨式診斷(companion diagnostic)工具，以利於臨床上正確識別適用該藥物的病人。

於不定組織類型腫瘤藥品研發過程中，開發伴隨式診斷工具將面臨獨特的挑戰，此挑戰可

能來自於各種不同癌症類型之檢體採集和處理方法的差異性，也可能來自於同時檢測多種生物標記所需的組織量。次世代定序 (next-generation sequencing) 平台有助於同時檢測多種變異，此類工具可提高病人獲得診斷以進入臨床試驗之可能性。然而，除了使用開發者針對該藥品同步開發的伴隨式診斷工具之外，仍常見受試者透過其他檢測工具或平台進行診斷而欲納入臨床試驗，針對這樣的狀況，應事先制定完善之計畫，以取得並保存受試者之足量組織檢體，來執行銜接性試驗 (bridging study)。此外，若臨床試驗中同時利用地區實驗室以及中央實驗室檢測病人是否具有特定分子變異，則亦應收集各種檢測之性能規格資訊。

對於某些變異，檢測敏感度可能因平台而異，例如，基因融合檢測工具的敏感度可能取決於該融合夥伴之特性。此外，開發伴隨式診斷時應考量是否特定癌症具有影響診斷工具敏感性的特異性因素。理想情況下，應使用已核准之伴隨診斷，以準確且可靠地檢測及測量相關之分子變異。

為複雜生物標記之檢測進行驗證(validation)是具挑戰性的，舉例來說，檢測腫瘤突變負荷量之診斷工具，需在不同癌症中建立統一的生物標記定義，以及在各種癌症類型中建立腫瘤突變負荷量臨界值(cut off)，以確保該診斷工具能準確識別目標病人族群。用於不定組織類型腫瘤之伴隨式診斷工具，應提供充分證據以確保其檢測效能(test performance)（包括分析上與臨床上）在各癌症類型中均適用，並應考量可能影響檢測結果之特定癌症變數。

在尚未有已核准或已被認可之伴隨式診斷工具的情況下，核准不定組織類型腫瘤藥品之審查將更為嚴謹，法規單位會考量該藥品是否用於治療無有效替代療法的嚴重或危及生命之疾病，且會綜合評估使用該藥物的效益是否大於缺乏已核准或已認可之伴隨式診斷的風險。若有此類的狀況，建議事先與法規單位討論。

4.8. 上市後資料

需由上市後資料提供不定組織類型腫瘤藥品之額外資訊，特別是針對臨床試驗中沒有研究的癌症類型，或是受試者人數極少的癌症類型，可能會被要求需於上市後提供額外資料以支持其有效性。此外，採用加速核准之藥品，可能需要執行上市後試驗。若須評估抗藥性機轉或是評估該藥品是否於某些癌症類型中缺乏效果，也可能被要求上市後資料。

應與法規單位討論上市後情境中所需要或應收集之資料類型。此外，若上市後出現具實質意義之新資料（例如：上市後資料顯示藥品對特定癌症類型缺乏有效性），應主動通知法規單位，以利法規單評估並採取適當行動。

4.9. 仿單注意事項

若申請案獲得核准，則應於仿單中說明各癌症類型之療效結果。若試驗中將各類癌症之整體反應率和反應持續時間進行合併(pooling)分析，並作為主要療效指標，且申請者已事先針對

此合併方式提供合理性說明，則可將合併之整體反應率與反應持續時間結果納入仿單中。前述的合理性說明應包含跨試驗或跨癌症間之效果評估。亦可按腫瘤或組織學分型列出反應率，或基於個別試驗列出反應率來說明療效結果；然而，若患有特定癌症類型之受試者人數極少，則相較於描述該癌症類型的反應率百分比與信賴區間，選擇列出每一位受試者的反應情況可能更為適當。

一般而言，於藥品首次核准後，後續作為療效補充證據所執行的臨床試驗，應基於預先擬定之統計分析計畫來進行。然而，如前 4.8 節中所述，若在上市後，隨著足夠數量病人的資料累積，發現藥品於特定癌症類型中缺乏有效性，法規單位可能會考慮重新審視適應症之狀態；在這種情況下，應主動與法規單位進行討論。

5 參考文獻

- (1) US FDA: Guidance for industry -Tissue Agnostic Drug Development in Oncology; Draft; October 2022.
- (2) US FDA: Guidance for industry - Male Breast Cancer: Developing Drugs for Treatment; August 2020.
- (3) US FDA: Guidance for industry - General Clinical Pharmacology Considerations for Pediatric Studies of Drugs, Including Biological Products; Draft; September 2022.
- (4) US FDA: Guidance for industry - Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development; Draft; March 2019.
- (5) US FDA: Guidance for industry -Developing Targeted Therapies in Low-Frequency Molecular Subsets of a Disease; October 2018.
- (6) US FDA: Guidance for industry - Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics; March 2022.
- (7) US FDA: Guidance for industry - Considerations for the Inclusion of Adolescent Patients in Adult Oncology Clinical Trials; March 2019.
- (8) EMA: Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products; EMA/CHMP/205/95 Rev.6; 18 November 2023.
- (9) ICH: E11A Guideline- Pediatric Extrapolation; Final version; 21 August 2024.
- (10) Lim and Ma. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 2019;12:134.
- (11) 當代醫藥法規月刊-籃型與傘狀試驗簡介及案例分享; 2023/5; 151.