

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：陳先生

聯絡電話：02-27877505 分機：*

傳真：*

電子郵件：*

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國111年12月5日

發文字號：FDA器字第1111611513號

速別：普通件

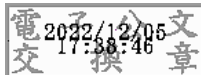
密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關預告「醫療器材臨床試驗性別差異評估指引」草案一案，請至本署網站(www.fda.gov.tw)之「公告資訊」網頁下載。惠請轉知所屬會員及相關單位，對內容如有意見或相關建議者，請自發文日起60日內陳述意見或洽詢承辦窗口(陳先生02-2787-7505)。

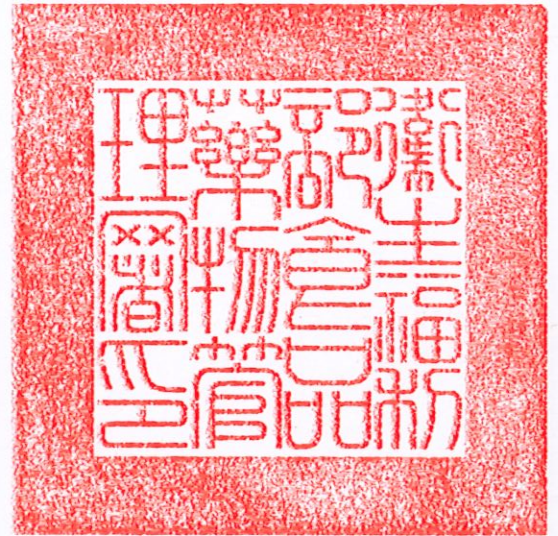
正本：新北市醫療器材商業同業公會、臺中市進出口商業同業公會、台灣醫療器材門市發展協會、嘉義市醫療器材商業同業公會、彰化縣醫療器材商業同業公會、臺中市醫療器材商業同業公會、臺北市醫療器材商業同業公會、台南市進出口商業同業公會、臺南市醫療器材商業同業公會、臺灣省進出口商業同業公會、臺灣醫療暨生技器材工業同業公會、台灣臨床檢驗標準協會、中華民國儀器商業同業公會全國聯合會、中華民國醫療器材商業同業公會全國聯合會、臺中市儀器商業同業公會、臺北市儀器商業同業公會、臺南市儀器商業同業公會、桃園市進出口商業同業公會、桃園市儀器商業同業公會、桃園市醫療器材商業同業公會、高雄市直轄市醫療器材商業同業公會、高雄市進出口商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、高雄市醫療器材商業同業公會、新北市進出口商業同業公會、新竹市儀器商業同業公會、財團法人台灣商品檢測驗證中心、財團法人生物技術開發中心、財團法人金屬工業研究發展中心、中華民國全國工業總會、中華民國全國商業總會、財團法人塑膠工業技術發展中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人醫藥品查驗中心、台北市進出口商業同業公會、台灣醫院協會、台灣藥物臨床研究協會、台灣區電機電子工業同業公會、台灣顯示器產業聯合總會、台灣先進醫療科技發展協會、台灣科學工業園區工業同業公會、中華民國生物醫學工程學會、台灣生物產業發展協會、新北市生技產業發展聯盟、台北市電腦商業同業公會、台灣醫療暨生技器材工業同業公會

副本：



衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國111年12月5日
發文字號：FDA器字第1111611277號
附件：「醫療器材臨床試驗性別差異評估指引」
(草案)1份



主旨：預告「醫療器材臨床試驗性別差異評估指引」(草案)

依據：行政程序法第165條

公告事項：

- 一、主關機關：衛生福利部食品藥物管理署
- 二、預告「醫療器材臨床試驗性別差異評估指引」(草案)，詳如附件，本案另載於本署網站(網址：<http://www.fda.gov.tw>)之「公告資訊」網頁。
- 三、對草案內容如有意見或修正建議者，請於公告次日起60天內陳述意見或洽詢：
 - (一)承辦單位：本署醫療器材及化粧品組。
 - (二)地址：115臺北市南港區研究院路一段130巷99號F棟。
 - (三)電話：(02)2787-7505
 - (四)電子信箱：nlopolymer@fda.gov.tw

署長吳秀梅

醫療器材臨床試驗性別差異評估 指引(草案)

111.11

目錄

一、 前言	1
二、 適用範疇	2
三、 背景	3
(一) 性別於臨床試驗的重要性	3
(二) 生理性別與社會性別	5
生理性別作為生物變數	5
社會性別作為臨床變數	7
(三) 女性參與臨床試驗之現況	9
四、 提升受試者代表性的招募建議	10
(一) 考量潛在的性別差異	11
(二) 研究設計與執行	12
五、 研究設計和數據解釋的性別因素考量	15
(一) 評估異質性在不同性別群體間的統計概念	15
(二) 針對性別的研究設計統計因素建議	19
(三) 已完成的研究數據中，針對性別分析與解釋的建議 ..	22

(四) 針對性別的數據解釋.....	25
六、 在申請和公開文件中報告特定性別資訊的建議.....	25
(一) 招募人口統計學、基準特性和共病.....	26
(二) 針對性別的研究結果(安全或效能).....	26
附件一、決策架構	29
針對性別的統計設計建議	29
針對性別的統計分析建議：已完成的單臂試驗	30
針對性別的統計分析建議：已完成的比較型研究	31
七、 參考資料.....	32

一、前言

受到不同的流行病學特徵、生理學和體型等因素所影響，醫療器材的安全及效能在不同性別的病患可能產生差異性。因此，本指引為醫療器材臨床試驗中，針對性別的數據研究和評估提供建議，並描述性別差異因素在受試者招募、研究設計、統計分析、數據解釋與公開研究結果的考量。此外，性別差異除了生理性別(sex)及社會性別(gender)之間的相互影響，亦須考量交織性(intersectionality)；除了性別差異，不同年齡、階級、種族、城鄉等因素皆能與性別產生交互影響。

在國外，將臨床試驗納入性別考量已行之有年，且相關規範仍持續發展中。西元 1993 年，美國政府要求國家衛生院(National Institutes of Health, NIH)應設立準則，將女性和少數群體納入臨床試驗，以解決過往臨床試驗排除女性受試者的問題。十年後，加拿大衛生部(Health Canada)發布「於臨床試驗納入女性及性別差異分析之考量」指引。西元 2014 年，美國 FDA 器材與放射健康中心(CDRH)發布「醫療器材臨床試驗針對性別數據的評估」指引。隔年，NIH 相繼發布「在 NIH 資助的研究中將性別作為生物變數的考量」指引。西元 2017 年，歐洲藥品管理局(EMA)發布「生理性別及社會性別於藥品規範」指引，以達成臨床數據透明化、受試者族群可充分

代表不同性別、年齡等人口群體、保護參與臨床試驗的懷孕和哺乳女性，以及研究結果包含性別與年齡分析的目標。

隨著科學不斷演進並取得更多針對性別之研究數據，將能更全面的理解如何研究生理性別與社會性別之間的交互作用，並持續在醫療器材全生命週期中鑑別潛在的性別差異。

有鑒於醫療器材臨床試驗納入性別考量的重要性，爰衛生福利部食品藥物管理署(後稱：食藥署)參考國內外相關指引，制定本指引。促使醫療器材臨床試驗適當地納入具有代表性人數的受試者，以提供更多證據佐證醫療器材的安全及效能，促進病患接受醫療照護的平等與福祉。

二、 適用範疇

本指引適用於醫療器材臨床試驗之規劃、設計、執行、分析及結果判讀等各階段。此外，本指引亦適用於體外診斷醫療器材臨床性能研究之規劃、設計、執行、分析及結果判讀等各階段。

本指引主要雖關注於性別差異對研究結果造成的影響，然而性別差異並非唯一可能影響醫療器材安全性及效能的人口統計變項，其中某些建議亦適用於改善臨床試驗受試者的招募效率，或促進其他人口統計變項(例如：年齡、種族和族裔等)能充分被納入數據分析之中。

一般而言，用於治療單一性別病患之醫療器材，其臨床試驗通常無須特別考量性別差異。在此情形下，針對單一生理性別進行臨床試驗或許更為合適。舉例而言，某些婦產科和泌尿科醫療器材可能專為單一病患性別群體所使用；因此，該類醫材的臨床試驗結果並不預期是否存在性別差異。

本指引之「性別」用詞，若無特別敘明「社會性別」，則係指可影響生理功能的「生理性別」；即基於性染色體 XY 及 XX 而產生的生理構造差異，以及在不同性別之間，性賀爾蒙分泌的差異。然而，社會性別亦可能影響研究結果，例如：患者對於醫療器材選擇的偏好、患者自我報告關於心理狀態的壓力或疼痛程度、藥物濫用、高風險的行為表現等；社會性別亦可能影響精神疾病的盛行率，如思覺失調症、憂鬱症以及自殺傾向等。

本指引為行政指導文件，各界可自行參酌運用。

三、 背景

(一) 性別於臨床試驗的重要性

某些醫療器材在不同性別患者身上，所引起的反應並不相同。這種差異可能歸因於內在因素(如：遺傳學、荷爾蒙、體型、特定性別的生理學)、外在因素(如：飲食、社會文化、環境)或上述因素的交互作用。例如，某些性別、種族或族裔可能

具有特殊的醫療條件，因此於招募受試者和報告研究結果時一併考量前述條件。另外，因病患回報的結果存在差異性，例如，男性與女性對於疼痛理解差異，造成研究結果具性別差異，但不一定與醫療器材本身有關。

與女性生理相關的協變數(如：體型、年齡、併發症、妊娠狀態等)可能是造成產品安全或效能產生差異。荷爾蒙相關的變動(如：青春期的發展、月經週期、停經、口服避孕藥或使用激素替代療法)可能與臨床結果相互影響，而月經週期與賀爾蒙所造成的人體代謝差異或體液平衡改變有關，並可能導致受試者內質變異性(intra-subject variability)。

在理想情況下，從初期的研發階段，應持續將生理性別及社會性別差異納入考量，以期為病患發展出安全有效的醫療器材產品。

生理性別及社會性別為不同的概念，兩者對於健康狀態、實施的療法及治療結果皆具有重大的影響。對多數人而言，生理性別和社會性別通常為一致，但對於部分受試者，生理性別可能與自我認知的性別不同。此情形突顯出在臨床試驗中亟需發展系統性的方法蒐集人口統計學資訊，因其與描述生理性別及社會性別對研究結果產生的影響有關。

(二) 生理性別與社會性別

- 生理性別作為生物變數

將生理性別作為一項生物變數，始於研究問題和研究設計的制定，並包括數據蒐集、結果分析與報告。生理性別之考量對於研究結果的解釋、驗證和可推論性(*generalizability*)相當重要。整體而言，建議於醫療器材臨床試驗設計時採行「4C 流程」：

- 設計考量(*Consider*)：將性別因素納入考量(例如：男性與女性之間的疾病發生率或醫療器材的使用率是否存在差異)。
- 數據蒐集(*Collect*)：蒐集並統整性別相關數據。
- 數據分析(*Characterize*)：針對性別相關數據進行分析；可列入評估指標(*endpoint*)或事後分析(*post-hoc analysis*)。
- 結果傳達(*Communicate*)：將性別相關數據之分析結果製成報告並公開。

在研究中充分考量生理性別，並依照生理性別進行數據分類的前提下，將可實現以生理性別為基礎的數據比較，同時為臨床治療提供相關資訊。因此，依照生理性別對數據進行適當的分析和報告，可提升臨床試驗的嚴謹度和適用性。以下為將生理性別作為生物變數的考量建議：

- (1). 敘明生理性別與社會性別

研究結果可能受到生理性別或社會性別的影響，必須適切的使用這些術語。生理性別可作為一項生物變數，由染色體所編碼的特徵而定義，如生殖器官與其他生理特徵。社會性別係指在社會脈絡下，與男性和女性聯結的社會、文化和心理特徵。生理性別和社會性別及其交互作用，皆能從分子和細胞層面影響生化過程、臨床特徵、健康狀態與疾病的進展。

(2). 文獻研究

應考量生理性別和社會性別如何影響研究問題，並加以描述。若先前的臨床前實驗或臨床試驗顯示在不同性別之間存有差異，其可充分作為在研究設計及數據分析中納入性別考量的理由。

(3). 研究設計、數據分析及報告

研究設計的選擇取決於諸多考量因素，包括初步的研究數據、先前的研究、科學文獻以及待解的特定問題和假設。將生理性別作為生物變數之合適性，取決於研究問題本身、在特定研究領域中已知的兩性生物學與行為表現，以及相關的研究方法。若缺少或僅含有少量與性別相關的數據，將無法針對性別提出假設。

採用動物模型的研究，應考量研究之設計及分析，與雌性

動物的動情週期(estrous cycle)的關聯性，此因素可能僅與部分的研究問題相關。採用生理性別的研究，應預先制定數據分析計畫，而該計畫所蒐集的數據至少應依照性別進行分類。因採用的樣本、研究方法和數據分析而可能限制研究結果的適用性相關資訊，應於研究計畫、進度報告和相關公開文件中說明。

在進度報告和公開文件中，應盡可能提供受試者或研究樣本的性別；在進行數據分析時，應一併報告是否檢測出性別差異，這些資訊將可能為後續的研究及綜合分析(meta-analysis)帶來效益。

(4). 單一性別研究

若預期僅針對單一性別進行研究，則必須提出充分的理由，其可能包括：針對單一性別的條件或現象所進行的研究(如：卵巢癌或前列腺癌)、極度稀缺的研究資源(如非人類靈長類動物)，或科學上能解釋針對單一性別進行研究的合理性。

- 社會性別作為臨床變數

隨著科學不斷演進，在醫療器材的開發過程和效能驗證階段，除考量生理性別外，社會性別亦逐漸成為考量因素之一。社會性別

係指個體藉由社會體系來構建自我身為男性、女性或多元性別類型，以及符合這些性別的角色、行為、表達方式和認同感。社會性別並非二元分類(男性/女性)或一成不變；反之，其為一連續性的過程，並可能隨著時間而變動。社會性別在健康狀態與疾病發展之間，具高度關聯性，因此，社會性別係為一項臨床變數。在心理健康、疼痛的評估和管理、精神壓力來源、以病患為中心的結果(patient-centered outcomes)、病患對醫療器材的偏好、藥品濫用行為、表現具風險的行為以及醫療資源的利用等方面，皆存在性別上的差異。

儘管生理性別和社會性別為不同的概念，但仍須了解生理性別和社會性別之間具有交互作用。舉例而言，生理性別和社會性別及其交互作用可能會誘導表觀遺傳事件，如壓力反應與隨之而來的生理級聯反應(physiological cascades)。

多年來，科學界已累積許多以社會性別為基礎的疼痛經驗和止痛效果研究。由於潛在的生理、遺傳及荷爾蒙決定因素，患者對鴉片類藥物的治療反應有巨大的差異性，因此不易檢測出臨床反應在性別上的差異。然而，對於疼痛嚴重程度的感知，已證實不同性別之間存在差異。

急性和慢性疼痛在生理性別及社會性別上的差異與多項生物心理社會機制(biopsychosocial mechanisms)有關，包括性荷爾蒙對中樞

和周邊神經系統功能產生影響的差異性、由壓力所誘發的感覺過敏(hyperalgesia)和痛覺缺失(analgesia)、對壓力和疼痛的心理反應、內生性鴉片類功能(endogenous opioid function)與報告疼痛感受在性別上的差異。

(三) 女性參與臨床試驗之現況

醫療器材臨床試驗的女性參與率較低，部分可能歸因為適應男女間的解剖學差異，導致某些類型的醫療器材在製造過程中受限於生產技術；例如，尚未開發出可製造小型尺寸的生產技術，而無法供女性受試者使用。

而臨床試驗經常發生女性群體代表性不足或被排除在外的情況，導致女性病患及醫師缺乏關於治療和診斷流程的效益與風險資訊。此外，女性做決策時經常比男性有更多迴避風險的行為，而壓力則放大這種差異。另臨床試驗的隨機化過程和參與研究可能為健康帶來不良影響的擔憂，增加了迴避風險的行為，導致女性病患參與臨床試驗的意願產生負面影響。故闡明臨床試驗的安全性，並依據可靠的護理標準基礎來建立安全性證據，將有效減輕女性病患對研究風險和隨機化的擔憂。

病患溝通決策的差異性可能進一步導致受試者產生性別差異。女性病患所做的決定較易受朋友、家人或研究人員的影響，也更傾向

於在利他的基礎上做出決定。故臨床試驗的教育與宣傳活動對象，除了病患本身，亦須涵蓋對女性病患具有影響決策能力的對象，並藉由教育與宣傳活動來闡明臨床試驗中常見的迷思。

因此，有諸多因素將降低女性參與臨床試驗的意願。重要的因素包括(不限於)：

- 未意識到女性參與臨床試驗時面臨的主要障礙；
- 擔心女性受試者懷孕後可能對胎兒產生影響(如：受到放射線診斷或伴隨藥品治療的影響)；
- 研究族群之納入/排除條件不妥適，無意中排除女性(如：年齡上限)；
- 未澈底了解病因和疾病生理學的差異性，可能導致女性病患的診斷結果不精確；
- 研究人員及試驗委託者認為招募女性病患需耗費更多時間和資金，因此刻意避免招募女性病患；
- 社會價值觀所賦予的女性家庭責任，限制女性參與臨床試驗及追蹤訪視的時間。

四、 提升受試者代表性的招募建議

臨床試驗結果能否反映出實際接受治療的病患群體主要仰賴於受試者群體的多樣性。一般而言，為了以無偏差的方式評估醫療器

材實際治療病患的效果，試驗委託者應擬定計畫來招募具有代表性的受試者性別比例(例如，與疾病盛行率一致)。然而，若流行病學或既有的臨床試驗結果僅提供單一性別的療效資訊，試驗委託者可能需要招募足夠的受試者人數以達成有效的分析(即充足的樣本數來滿足特定性別的分析要求)。

(一) 考量潛在的性別差異

為能了解潛在的性別差異，建議確認產品預期用於治療或診斷的疾病，在以下方面是否存在性別差異性：

- 特定性別的疾病盛行率；
- 特定性別的診斷和治療模式；
- 確認先前目標適應症的研究所涵蓋的受試者性別比例；
- 確認與安全或效能相關的研究結果，是否具有臨床意義上的性別差異。

若具有可證實的性別差異相關資訊時，則需一併納入於下述各階段所述相關文件。

(1). 規劃或正在進行的研究(試驗設計/初期招募階段)

研究計畫書之風險分析應涵蓋性別差異相關資訊。並可將性別差異相關資訊，納入試驗計畫書和研究人員培訓教材中，促進相關研究人員認知招募適當受試者性別比例的重要性。

(2). 已完成的研究(上市申請階段)

若既有資訊或臨床試驗結果，顯示性別差異具臨床意義，則應將前述資訊納入研究報告，以作為上市申請文件的一部分。產品說明書亦應包含前述資訊的摘要。

(3). 上市後研究

若既有的資訊或臨床試驗結果，顯示性別差異具臨床意義，則建議期中和結案報告應包含前述資訊。若有必要，應同時提供含有性別差異資訊的修訂版說明書。

(二) 研究設計與執行

如「三、(三)女性參與臨床試驗之現況」所述，為達成醫療器材臨床試驗具充足的女性群體代表性，提供試驗委託者於各階段之受試者招募相關建議：

(1). 規劃或正在進行的研究(研究設計/初期招募階段)

應依據本指引「四、(一)考量潛在的性別差異」來制定及描述研究計畫招募適當受試者性別比例(例如，與產品預期用於治療/診斷的疾病或症狀的特定性別盛行率一致)的方法。可參考以下方法來提高女性納入研究的比例，惟須留意試驗設計應避免引入偏差或損害數據的有效性。

- 以更容易提升女性受試者招募率的研究地點為目標(例如，

婦產科診所)。

- 受試者招募文宣、受試者同意書和病患衛教素材中，可考慮採取多樣化溝通策略。
- 若女性病患可能受益於該醫療器材，但卻不符合某些研究納入條件，則在評估合適性後，可考慮修正納入條件，或考慮採用平行世代研究(parallel cohorts)蒐集使用數據。
- 妥善實施風險管控措施來招募處於育齡期的女性，以避免女性受試者在參與試驗期間懷孕。
- 試驗計畫包括以促進女性受試者招募為目標的相關政策(例如：持續招募女性受試者，直到達成預期的比例)。
- 分析女性或其他重點族群招募人數不足或未被招募的原因(例如：定期評估經篩選但最終未被納入研究的病患篩選紀錄)。
- 考慮採用可增加招募人數和保留受試者的方法；例如，透過社區或當地醫療人員來招募或轉介病患。
- 考慮有彈性的安排訪視時間，並於訪視期間提供兒童或高齡者的照護服務，並提供可配合受試者的時程表，包括夜間和週末時段。
- 對於體外診斷醫療器材及診斷用醫療器材，在閾值(cutoff)的選擇和驗證階段中包括女性和男性的樣本。

(2). 已完成的研究(上市申請階段)

若研究結果具臨床意義上的性別差異(與安全或效能相關)，則應於上市申請過程中將研究結果進行評估，並在已考量其他替代療法的前提下，確認醫療器材上市前是否需蒐集額外的數據(男性或女性)來解決臨床上的重大疑慮。此外，應一併考量研究結果是否支持某一種性別的上市核准，並對另一種性別蒐集額外的上市前數據；或者，無論是否為支持所有性別的上市核准，皆規劃上市後研究，以進一步觀察與性別差異相關的資訊。

建議在持續進行的臨床試驗中規劃招募特定性別的方法或規劃促進招募特定受試者性別為目標的政策(例如，持續開放女性受試者的招募，直到達成預期的比例)。

(3). 上市後研究

研究計畫書應制訂並描述如何招募及維持適當的受試者性別比例，且應與醫療器材預期用於治療或診斷的疾病或症狀之特定性別盛行率一致。

另在男性群體代表性可能不足的領域(例如，乳腺癌診斷、骨質密度掃描等)，若預期的治療病患群體包括男性，則可調整上述各階段之建議，以提升男性病患的參與率。其中某些建議

也能用來增加其他群體代表性不足的受試者人數，例如少數族群或族裔。

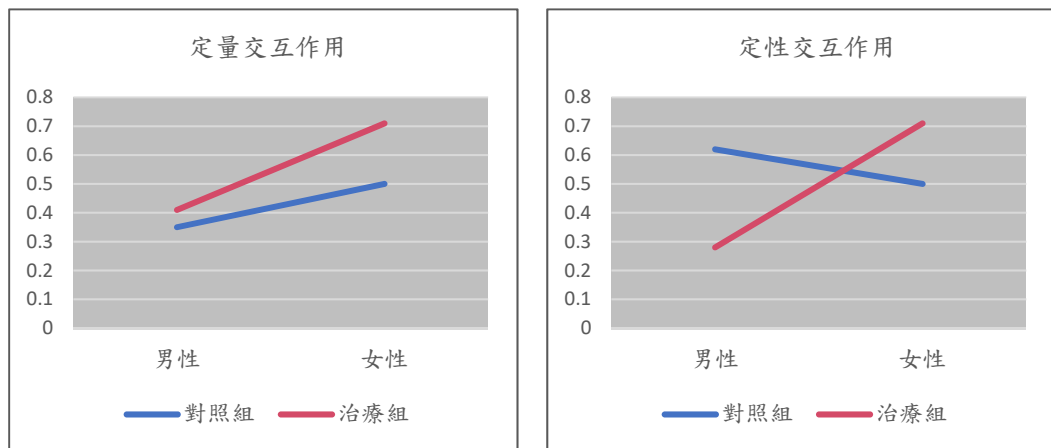
五、 研究設計和數據解釋的性別因素考量

不同性別之間的差異範圍，包含顯著(如：性器官、身體脂肪分布)到較不顯著(如：骨質密度、血液黏度)的特徵。性別基因可以全面性的影響生物組織、細胞、器官、器官系統和生命個體，包括對疾病的易感性。不同性別在某些疾病的發病率和嚴重度的差異可能與暴露量、外來物質的進入/處理途徑以及細胞反應的不同有關。此外，健康與疾病狀態的差異受個人經歷及與環境互動等因素所影響，而這些因素亦可能受到生理性別或社會性別的影響。若試驗用醫療器材非僅用於單一性別(如：驗孕檢測、攝護腺特異抗原檢測等)，則在研究設計和數據的解釋時，須一併考量性別間所造成的數據變化。

(一) 評估異質性在不同性別群體間的統計概念

醫療器材的安全或效能，在不同性別使用者的表現可能存在巨大差異，應澈底研究(特別是主要安全和效能評估指標)不同性別群體間的異質性。本指引所指的異質性係指不同性別之間的結果差異，可以採用統計假說檢驗來檢測異質性，也可以採用統計推斷的方法來評估異質性的差異程度。

當考量多個治療組別時，異質性的其中一種形式為治療與性別之間的交互作用，其衡量一種性別與另一種性別經過治療後，治療結果的差異程度。治療與性別交互作用的概念適用於兩個治療方法之間的研究評估指標比較(如：存活機率、不良事件發生率)。區分定性與定量的交互作用相當重要。對某一參數而言，定性之療法與性別的交互作用，係指一種治療方法在某一性別中優於另一種性別，但在另一種性別中則相反。定量之療法與性別的交互作用係指一種療法在兩種性別中都優於另一種療法，但數量不同(見圖一)。



【圖一】定量(圖左)及定性(圖右)交互作用表示圖。

大多數常用的交互作用檢驗，其無效假設皆不存在治療與性別之間的交互作用。在試驗計畫書中應預先規劃統計學檢驗的顯著水準。惟此種檢驗的檢定力可能並不明確。因此，檢驗治療與性別的交互作用時，若缺乏或僅具中度統計顯著性差異，可能無法佐證不具有臨床上的交互作用。雖然具統計顯著

性差異的交互作用將被用來研究其臨床意義，但亦可依據研究設計和評估指標等因素檢視未具相關統計顯著性差異的交互作用。

對於使用單一醫療器材進行單一治療的研究(單臂研究)，可就該單一治療和醫療器材評估不同性別群體之間的異質性，因此治療與性別交互作用的概念無法直接適用於這類研究。可利用統計假說檢驗比較在(單一)研究治療下的兩個性別群體來評估異質性。

其他與病患性別相關的特徵(如：體型、併發症、年齡)有時可解釋臨床結果中明顯的性別差異。若觀察到不同性別之間存在差異，建議試驗委託者研究其他的病患特徵對於差異性是否有可能的解釋。

(1). 規劃或正在進行的研究(研究設計/受試者招募初期階段)

- 試驗計畫書的統計分析計畫 (SAP) 應包括預先擬定的計畫來解決，可參酌「五、(二)針對性別的研究設計統計因素建議、(三)已完成的研究數據中，針對性別分析與解釋的建議、(四)針對性別的數據解釋」所提出的考量。
- 原則上，為了以無偏差的方式評估醫療器材效能，應擬定可招募具有代表性的受試者性別比例策略(例如：與疾病盛行

率一致)。

- 應事先確認可能解釋不同性別間存在差異性的關鍵共變量以及計劃蒐集這些共變量數據的方法，並預先擬定適當統計模式(modeling approach)來研究這些共變量在多大程度上能解釋觀察到的差異性。

(2). 已完成的研究(上市申請階段)

一般而言，所有的研究都應依照性別來報告研究結果的描述性統計，詳見「五、(三)已完成的研究數據中，針對性別分析與解釋的建議」。總體安全及效能經研究後，應評估性別差異對安全及效能主要評估指標所產生的影響。無論是基於預先擬定的分析方法或探索性的事後比較分析，若無法確認其是否具臨床意義上的性別差異，建議試驗委託者應與相關單位或食藥署討論，以確認是否需要額外的數據來解決產品的安全或效能在性別差異上的相關疑慮。

(3). 上市後研究

對於持續蒐集上市前臨床試驗的病患數據之上市後研究，建議對所有追蹤訪視時間點進行，可見「五、(三)已完成的研究數據中，針對性別分析與解釋的建議」所述的分析。

對於包括新納入病患的上市後研究，可參考文「五、(三)

已完成的研究數據中，針對性別分析與解釋的建議」所述的分析方法，作為試驗計畫書之統計分析計畫所預先擬定的一部分。此外，若針對上市前的數據進行性別分析後，結果顯示具臨床意義上的結果差異，則建議應一併將其納入上市後研究的設計和假設之中。

若在分析上市後研究的數據時，一併調查與性別有關的差異，建議使用多變量分析(multivariate analyses)來減少混淆作用；這些混淆的病患特徵可能會混淆性別與研究結果之間的關聯性。

(二) 針對性別的研究設計統計因素建議

(1). 可預期的性別群體差異

- 若依據先前的研究、文獻或疾病科學，可預期不同性別間，使用醫療器材的效益與風險在存在重大差異，則應將此因素納入研究設計的考量。
- 對於適用於所有性別的醫療器材，當資訊脈絡或先前的臨床試驗結果顯示具臨床意義上的性別差異時，可能需要提高檢定力來評估不同性別群體之間的治療效果。換言之，試驗委託者可能需留意各性別群體中是否已納入足夠數量的受試者，以便進行有效的分析；若必要，可採隨機分派分層式

(stratified)研究設計，並按照性別分析研究結果。

- 為了支持所有或單一性別的上市核准，可設計單一研究 (single study)；此類研究設計的成功關鍵因素為將型一誤差率控制在可接受的水準內。
- 若研究設計為針對所有受試者的整體療效進行研究，則針對其中一種性別進行預先擬定的二次分析(Secondary Analyses)。

(2). 在研究設計中針對不同性別群體事先擬定異質性評估

- 除非預期試驗用醫療器材僅適用於單一性別(如：驗孕檢測、前列腺特異抗原檢測等)；否則，即使在設計階段尚未預期產品具實質的性別差異時，仍須考量研究設計在不同性別群體之間的數據變異性及相應的解釋。
- 統計分析計畫應包括所有性別的異質性評估策略，並建議應於上市申請過程中整合成解釋研究結果的一部分。對於已設立成功標準的研究，異質性評估可作為可匯集(poolability)條件的基礎，這些標準以橫跨所有性別群體所匯集的數據表示。匯集條件與常用於確認是否可以結合來自不同臨床試驗數據點的數據並進行分析的條件有些類似。對於比較兩種療法的研究，可匯集條件可作為統計假設檢驗並用來檢驗療法與

性別的交互作用。理論上，交互作用檢驗應能在測量相關的參數後，以相當高的機率檢測出交互作用的程度，藉此引導研究人員選擇合適的顯著水準。

(3). 特定研究設計類型的考量

針對單臂研究及比較性研究的考量，如表一：

類型	單臂研究	比較性研究
考量因素	<ul style="list-style-type: none"> • 試驗委託者應針對不同的性別群體提出相應的異質性評估策略，然具體方法可能不同；若採用的方法需要建立假設，則應驗證這些假設。 • 試驗委託者可考慮採用適用於不同性別的客觀效能標準(OPC)或效能標的，其或許能用於針對特定性別的宣稱。為支持基於假說檢驗的多重宣稱，必須著重於控制整體的型一誤差率。 	<ul style="list-style-type: none"> • 試驗委託者應事先擬定交互作用檢驗，並驗證這些假設。 • 當預期性別次群體存在差異性時，試驗委託者可考慮針對特定性別的宣稱執行統計檢定力分析。若多重宣稱係基於假設檢定，則須著重於控制整體的型一誤差率。 • 若無隨機對照組或歷史與病患層級的數據，則可搭配傾向分數(propensity score)數據分析來評估交互作用。 • 對於隨機對照試驗，若預期將具有臨床意義上的性別差異，則試驗委託者可考慮將性別當作隨機分派的分層變數(stratification variable)。

【表一】針對單臂研究及比較性研究的考量。

(4). 用於診斷目的之醫療器材的特殊考量

對於使用閾值的體外診斷檢測、造影和診斷用醫療器材，試驗委託者應於閾值選擇和驗證階段納入所有病患性別的數

據。若病患以連續或序數量測分成兩種(含)以上的類別(例如，有無患病)，則該檢測或器材將牽涉閾值的使用。僅在既有證據表明需獨立的閾值或目前的臨床試驗數據可為不同的閾值提供證據時，才需依性別制定獨立的閾值。

使用不同的閾值可能影響研究設計和樣本量的計算，應依照性別針對敏感性、特異性、陽性/陰性概度比率(likelihood ratios)，以及陽性和陰性預測值等臨床效能指標進行分析，同時也應分別針對不同性別進行平均(中位)值、標準差和百分位數的參考區間分析。在使用獨立參考區間方面，僅在當所有性別的參考區間具有臨床上的作用，且既有證據顯示需要該類別區間時，才考慮使用。

對於新的受測量(measurands)，若尚未取得必要的資訊來決定這些問題，但參考區間的研究數據顯示存在性別差異，則應分別提出男性、女性及綜合數據的參考區間。若某一類型宣稱診斷用途之器材具有較高的整體準確度，則可能無需進行次群體分析。

(三) 已完成的研究數據中，針對性別分析與解釋的建議

(1). 針對性別的分析

一般而言，所有研究都應報告研究結果的描述性統計資

料，包括依照性別估計的變異數或標準差(若適用)。在主要的訪視時間點，無論統計檢定力在針對性別的次群體分析是否足夠，應檢視數據(主要效能評估指標、主要安全性評估指標、關鍵次要評估指標)是否存在臨床意義上的性別差異：

- 完成總體的安全和效能研究後，應評估性別對主要安全性和效能評估指標產生的影響(在某些情況下，應一併評估關鍵次要評估指標)。
- 確實執行統計分析計畫的分析。試驗委託者須計劃並執行統計分析來評估性別的異質性；若情況允許，則同時評估治療與性別的交互作用。
- 治療與性別的交互作用(或一般的異質性)檢驗在某些情況下，可能具有足夠的檢定力檢驗出高程度的交互作用(或異質性)，但無法檢驗出程度較小但在臨床上具有重要性的交互作用(或異質性)；此情形經常發生於單一或所有性別群體的受試者數量較少時，並可能需透過額外蒐集單一或所有性別的受試者數據來解決。與少量樣本數相關的高程度變異性，可能導致觀察到的異質性存在於不同的性別之間；若發生上述情況，可能無法完整的解釋臨床意義。
- 關於數據解釋的建議，可見「五、(四)針對性別的數據解釋」。

(2). 特定研究設計類型中數據分析的額外考慮因素，如表二：

類型	單臂研究	比較性研究
考慮因素	<ul style="list-style-type: none"> • 若總體治療效果無統計及臨床的意義，則不建議執行次群體分析。 • 若不同性別之間未觀察到明顯的差異性，則可視情況匯集來自不同性別的數據。 • 若觀察到不同性別之間存在顯著差異性，則在調整其他共變量後，是否仍存在顯著差異性；若否，則可視情況匯集來自不同性別的數據。 • 若調整其他共變量後仍存在顯著的差異性，則或許無法匯集來自不同性別的數據；此時可能需額外蒐集數據以評估性別對研究評估指標產生的影響。 	<ul style="list-style-type: none"> • 若總體治療效果無統計及臨床的意義，則不建議進行次群體分析。 • 若證據顯示治療與性別具有交互作用，則必須描述交互作用的性質(定性或定量)並評估性別差異在臨床上的重要性。 • 若研究結果並未觀察到治療與性別之間具有顯著的交互作用，則可視情況匯集來自不同性別的數據。然而，所匯集的數據有效性(validity)應依據觀察到的交互作用效應程度以及臨床重要性來決定。 • 不同性別之間若觀察到療效存在差異性，則進行額外的變數分析(例如，身體質量指數、骨質密度或伴隨疾病等)可能有助於解釋觀察到的差異性。若觀察到治療和性別之間存在顯著的交互作用，於調整其他共變量後，再次觀察是否仍存在顯著的差異性；若否，則可視情況匯集不同病患性別的數據。 • 若調整其他共變量後仍存在顯著的差異性，則可能無法匯集來自不同性別的數據；此時可能需額外蒐集數據，以評估性別對評估指標產生的影響。 • 若觀察到顯著的治療與性別

類型	單臂研究	比較性研究
		交互作用，則研究性別差異是否僅限於治療組、對照組或兩者皆存在性別差異，可能有助於釐清交互作用發生的原因。另外，亦可藉由評估是否僅限於單一或所有性別皆存在治療差異來探索治療與性別的交互作用。

【表二】研究設計類型中數據分析的額外考慮因素。

(四) 針對性別的數據解釋

無論為事先擬定或探索性的事後比較分析，若發現任何具有臨床意義上的性別差異，建議試驗委託者與食藥署討論是否需額外的數據來解決與性別相關的殘餘疑慮。

若分析結果顯示，數據未能充分用來評估性別在臨床上具有意義的差異，建議醫療器材商在產品上市前或上市後，額外蒐集包含單一或所有性別的臨床數據，以闡明不同性別在安全或效能是否存在疑慮。

六、 在申請和公開文件中報告特定性別資訊的建議

提交至食藥署申請醫療器材查驗登記或臨床試驗案，所檢附的機密資料，其中可能含有各種特定性別的分析。然針對公開文件(如：已核准上市醫療器材說明書)，就醫療器材效能資訊在人口統計學次群體的揭露程度並不一致，建議試驗委託者及醫療器材商揭

露更多關於在特定人口統計學次群體其效能與潛在不良事件數據，將可能為病患及醫療人員帶來效益。

(一) 招募人口統計學、基準特性和共病

醫療器材臨床試驗中，關於效能的研究結果證據強度在不同性別之間，與研究所納入的受試者性別覆蓋比例有關。建議將接受試驗用醫療器材治療或診斷的病患，依照性別報告其數量和比例。具體作法如下：

- 應報告臨床試驗的人口統計學，即次群體所納入的受試者比例。若已知，則應考量納入的受試者性別比例是否與疾病盛行率一致。對於多組的研究，應報告每一組別所納入的性別比例。
- 若已蒐集共病或其他基準特性的相關數據，建議依照總體人口以及人口次群體進行報告。
- 執行計畫分析時，建議對追蹤及納入階段的所有研究樣本及每個研究組別進行比較，以釐清是否具有關於性別的差異。

(二) 針對性別的研究結果(安全或效能)

無論為事先擬定分析或事後比較分析，針對性別的研究分析結果應於說明書和審查文件中描述；對於可能解釋不同性別之間導致研究結果產生差異的協變數應同時描述。

- 若研究結果的性別差異性具有統計學和臨床上的意義，則應報告分析後的研究結果。
- 若分析結果顯示評估指標或事件的性別差異具有臨床意義，但沒有統計學意義，則應以描述性的方式報告這些結果。
- 若分析的結果顯示研究結果無性別差異，則應報告進行了哪些分析，且未發現差異。

(1). 已完成的研究(上市申請階段)

事先擬定或特定性別事後之性別分析時的建議，如表三：

類型	事先擬定	特定性別事後比較
建議	<ul style="list-style-type: none"> • 述明已執行的分析。 • 具體說明用來評估不同性別造成的治療差異之異質性統計方法。 • 可視情況描述含 p 值或信賴區間的推論統計。同時，應描述既有的科學證據，其已證實預期將存在臨床上有意義的性別差異，或描述統計分析的侷限性。 	<ul style="list-style-type: none"> • 述明該分析未於原本的計畫內。 • 述明分析的方法。 • 具體說明用於評估不同性別產生的治療差異之異質性統計方法。 • 使用描述性統計數據(平均值、標準差等)。

【表三】事先擬定或特定性別事後之性別分析時的建議。

在安全或效能方面，若觀察到具有臨床意義的性別差異或存在需要持續研究來闡明的潛在性別差異，則應於說明書和提交文件中分別描述產品用於不同病患性別的效益及風險數據。

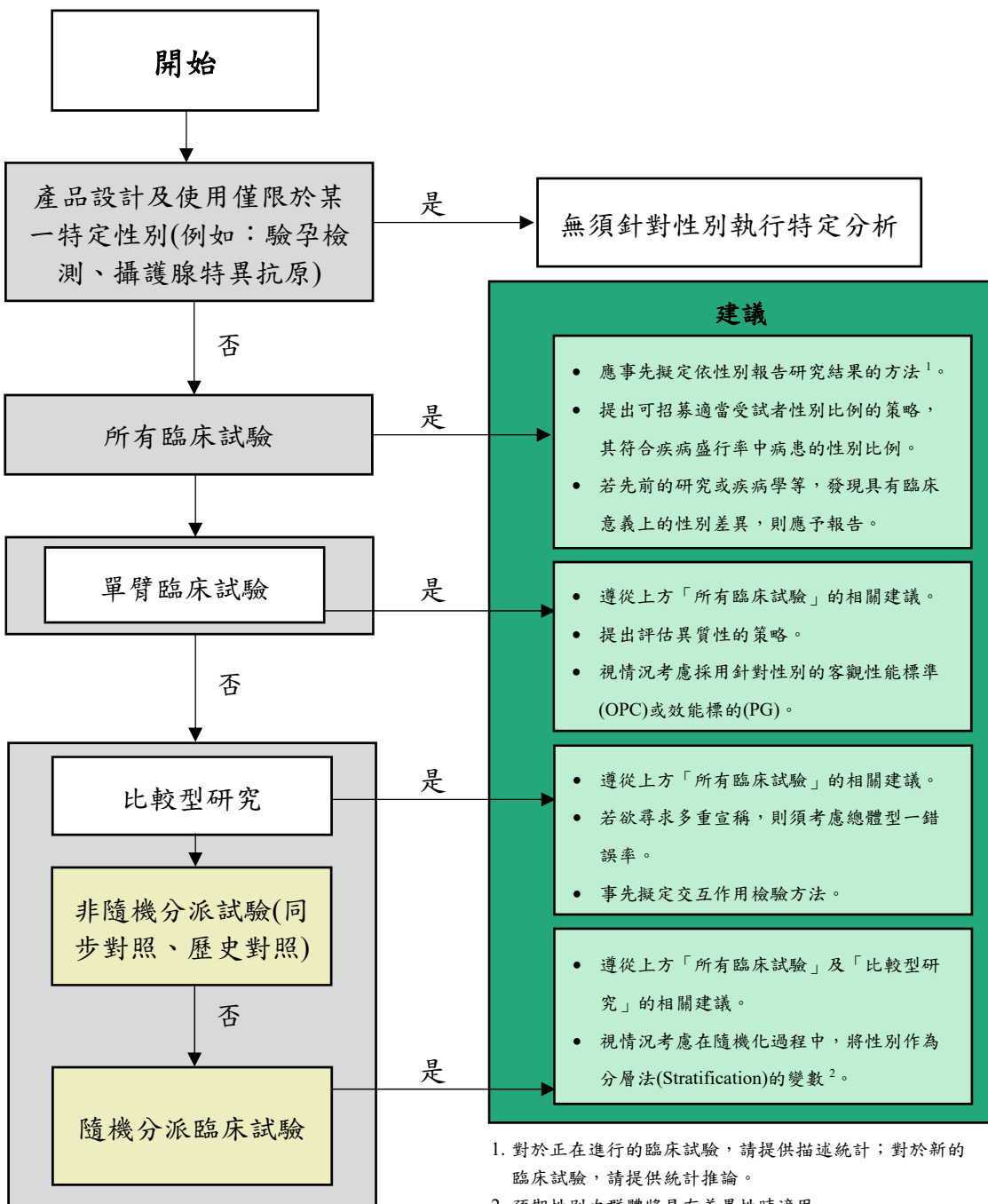
(2). 上市後研究

可採用上述建議(表三)來呈現上市後研究之特定性別的分析結果。

附件一、決策架構

建議使用既有的科學數據(例如：先前的研究、疾病學等)來確認產品是否具有臨床意義上的性別差異假設。若有，則可參考使用以下決策樹來決定在不同的臨床試驗設計中，應採用何種針對性別的統計建議。

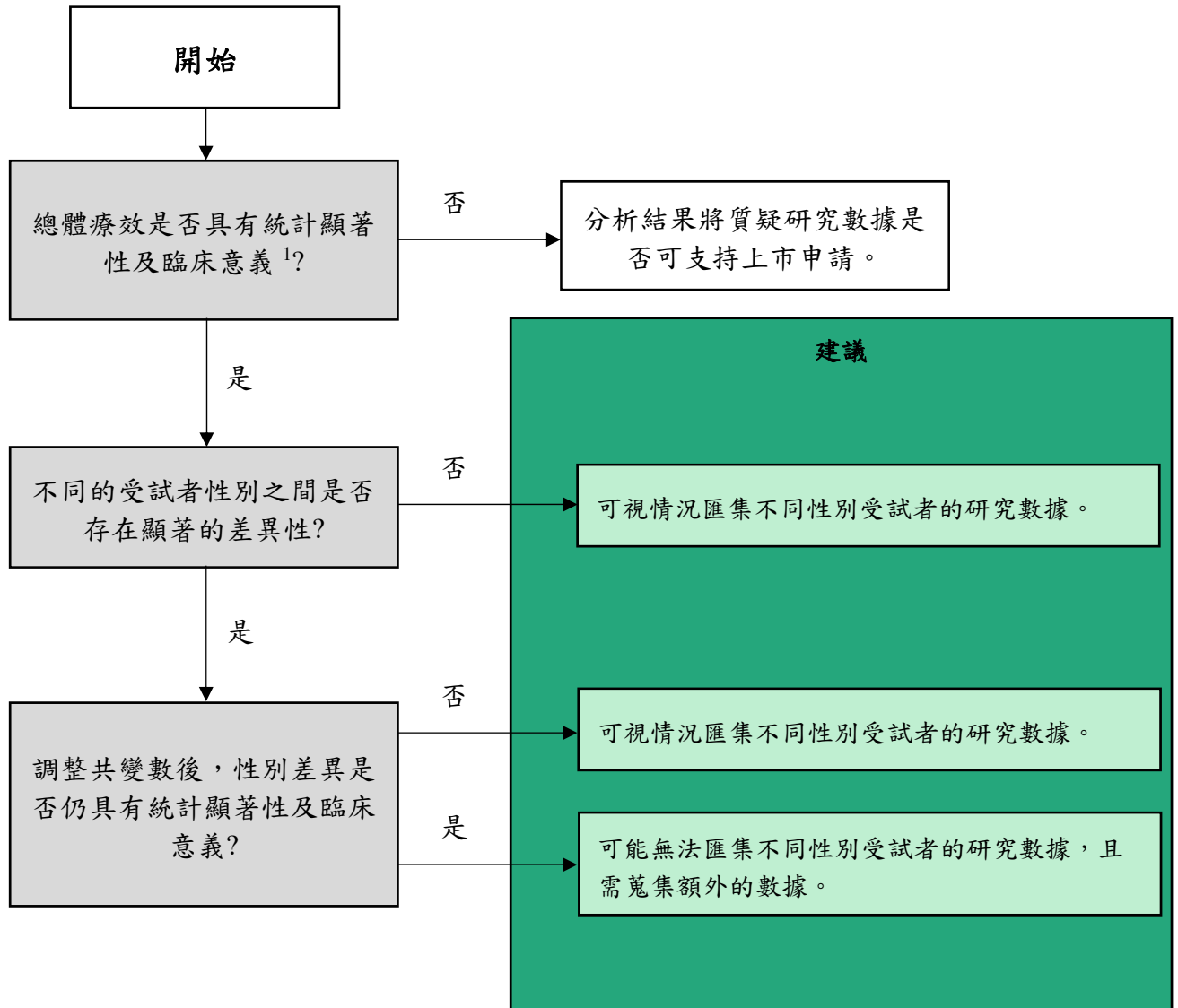
針對性別的統計設計建議



決策架構

針對性別的統計分析建議：已完成的單臂試驗

(客觀效能標準(OPC)、效能標的(PG)、觀察性研究)

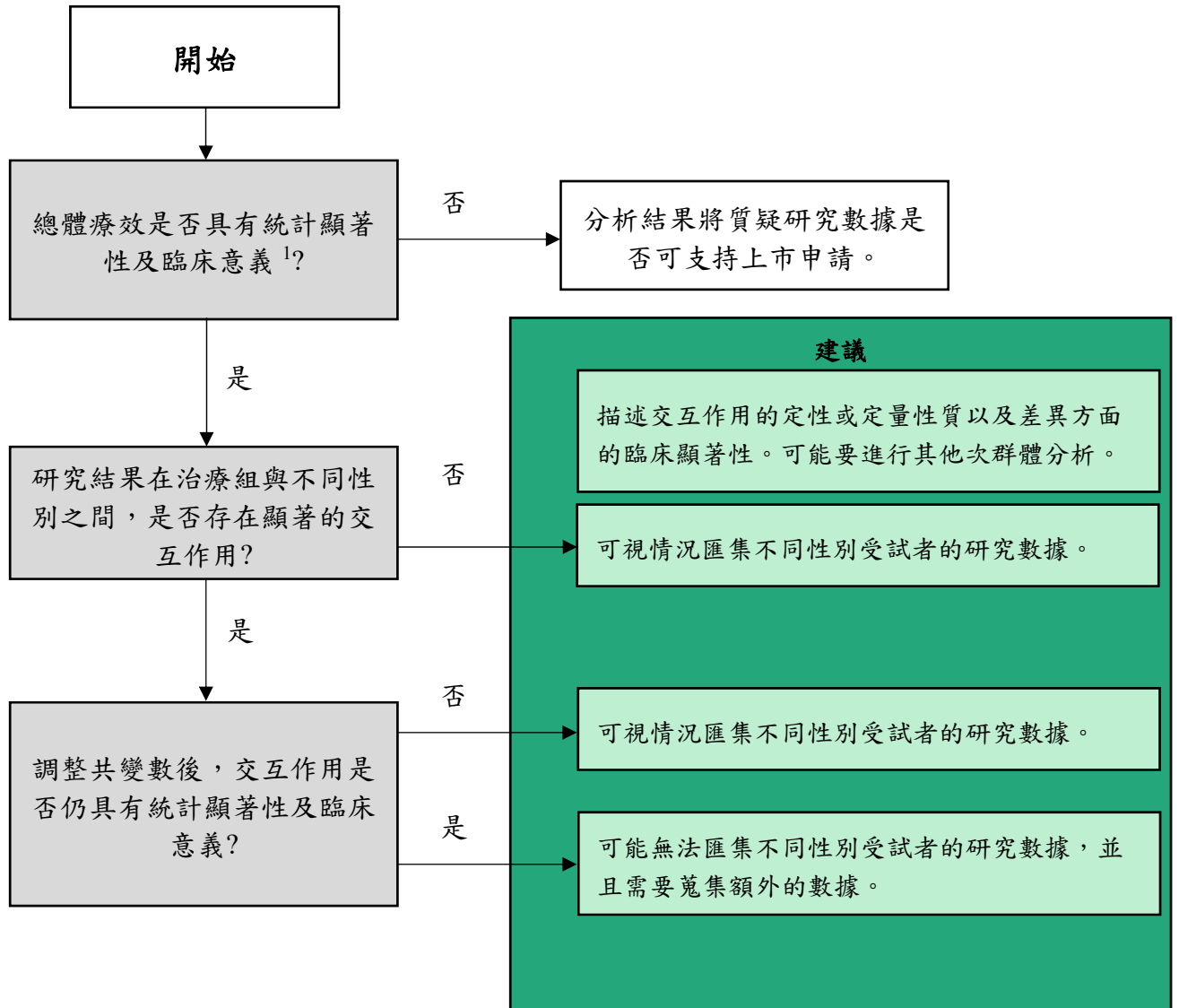


1. 若總體療效不具有統計顯著性及臨床意義，則不建議進行次群體分析。

註：在某些情況下，可能具有統計差異性但無臨床意義，或具有臨床意義單無統計差異性。

決策架構

針對性別的統計分析建議：已完成的比較型研究



1. 若總體療效不具有統計顯著性及臨床意義，則不建議進行次群體分析。

註：在某些情況下，交互作用可能具有統計差異性但無臨床意義，或具有臨床意義單無統計差異性。

七、 參考資料

1. Center for Devices and Radiological Health. (2018, February 5). Evaluation of Sex-Specific Data in Medical Device Clinical Studies - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-sex-specific-data-medical-device-clinical-studies-guidance-industry-and-food-and-drug>
2. Center for Drug Evaluation and Research. (2019, October 18). Pregnant Women: Scientific and Ethical Considerations for Inclusion in Clinical Trials. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pregnant-women-scientific-and-ethical-considerations-inclusion-clinical-trials>
3. Center for Drug Evaluation and Research. (2020, November 13). Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enhancing-diversity-clinical-trial-populations-eligibility-criteria-enrollment-practices-and-trial>
4. Office of the Commissioner. (2018, September 14). Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/collection-race-and-ethnicity-data-clinical-trials>
5. EMEA/CHMP/3916/2005 - ICH. (2005). GENDER CONSIDERATIONS IN THE CONDUCT OF CLINICAL TRIALS (EMEA/CHMP/3916/2005). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-gender-considerations-conduct-clinical-trials-step-5_en.pdf
6. Inclusion of Women and Minorities as Participants in Research Involving Human Subjects | grants.nih.gov. (2021). National Institutes of Health. <https://grants.nih.gov/policy/inclusion/women-and-minorities.htm>

7. *Progress and opportunities for women in clinical trials: A look at recent data and initiatives from the U.S. FDA*
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2666634021001598>
8. *Center for Devices and Radiological Health. (2022, January) Health of Women Strategic Plan.* <https://www.fda.gov/media/155461/download>
9. *NIH Office of Research on Women's Health (ORWH). Consideration of Sex as a Biological Variable in NIH-funded Research* <https://orwh.od.nih.gov/sex-gender/nih-policy-sex-biological-variable>