

藥品非臨床安全性試驗法規發展： ICH M3(R1)及 ICH M3(R2)之差異比較

簡文斌¹、汪徽五⁴、張為元¹、張瑋倫²、葉嘉新³

前言

國際醫藥法規協和會 (International Conference on Harmonization, ICH) 自 1997 年制定 ICH M3 準則，提出一套國際協和化之藥品非臨床安全性試驗規範後，歷經 2000 年 ICH M3 (R1) 與 2009 年 ICH M3 (R2) 之修訂，相較於 R1，R2 內容有大幅度的編修，主要將不同區域之非臨床試驗要求，尤其針對一般毒性試驗執行時間以及對於納入具生育能力女性進入臨床試驗之生殖毒性要求部分，更趨於協和化，對於原規範試驗要求也進行詳細說明，並新增案例說明。在特殊安全性試驗之執行建議，如免疫毒性、光安全性測試、藥物濫用，也附加於本規範中。並新增探索性臨床試驗執行與試驗要求，以因應醫藥早期研發時選題之需求。以下分別針對上述修正、新增內容逐一進行概略說明。

一、修訂部份說明

(一) 減少急毒性、基因毒性及局部耐受性等試驗要求

傳統上，急毒性試驗資料可同時藉由兩種哺乳動物以臨床欲使用及非腸胃道給藥兩種途徑進行之單一劑量毒性試驗結果獲得，藉由劑量遞增或短期的劑量範圍尋找試驗方式，定義出一個最大耐受劑量(Maximum Tolerance Dose)。R2 說明取代原則，並強調動物死亡不應做為急毒性試驗預期評估的終點，避免在動物身上使用不會增加預測臨床安全性評估的劑量，減少實驗動物數量的使用。

基因毒性方面，R2 進一步明確說明單劑量給予的第一期臨床試驗，需進行體外基因突變試驗，而多劑量給予的第一期臨床試驗，除體外基因突變試驗外，需額外評估體外哺乳動物系統染色體傷害分析，並於第二階段臨床試驗進行之前需完成並提供標準的一系列基因毒性試驗(體內及體外)。

財團法人醫藥品查驗中心基礎醫學組¹ 審查員² 前審查員³ 組長⁴ 藥毒理小組組長

對於局部耐受性要求與過去相似，建議以臨床預期給藥途徑進行局部耐受性評估，建議納為一般毒性試驗的一部分，不建議以單獨的試驗進行。並新增例子說明。

(二) 對於一般毒性試驗執行時間之修改及協合化

過去 US FDA、EU EMA 與日本厚生省三方(以下簡稱三方)對於支持臨床試驗及藥品上市所執行重複劑量毒性試驗要求不同，R2 則將三方要求達成協合化。原則上，在兩種哺乳動物(其一為非齧齒類)中所進行的毒性試驗週期應相當或超過人體臨床試驗的試驗週期，通常在齧齒類進行六個月，非齧齒類進行九個月的重覆劑量毒性試驗足以支持執行超過六個月的臨床試驗。若藥品顯示有明顯的治療效的狀況下，雖然尚無相同試驗週期的重覆劑量毒性試驗資料，臨床試驗的試驗週期有時可超過動物重覆劑量毒性試驗之週期，但需視個案而定。

相較於臨床試驗，由於藥品上市後在臨床治療使用時，暴露風險的人群數量較多及可控制的狀況較低，因此較長期的非臨床安全性實驗數據更顯得重要。R2 概述支持不同上市藥物治療療程所相對應需執行的重覆劑量毒性試驗期時間，並列表說明。

(三) 協合化三方對於臨床試驗需納入具生育能力婦女族群(women of childbearing potential: WOCBP)所需進行之非臨床試驗要求

針對納入男性及不具生育力女性(即永久不孕、停經後)進行臨床試驗之生殖毒性試驗 R1 及 R2 建議相同，R2 新增說明停經後的定義為沒有其他醫療介入下連續 12 個月沒有月經。對於預納入懷孕之女性參與臨床試驗，該試驗物質須先執行完整生殖與發育毒性試驗及標準的基因毒性試驗，方可將此類病患納入臨床試驗，並建議需檢送先前的人體使用安全性資料。

過去三方對於納入具生育能力女性進入臨床試驗之生殖毒性要求不同，R2 將此不同處協合化，第一種方式建議採取預防措施以限制風險，防止在臨床試驗期間的懷孕；第二種方式為進行生殖毒性試驗，以描述藥物固有的風險，對暴露於臨床試驗的具生育能力女性採取適當的預防措施，以達到盡量減少胚胎或胎兒意外的暴露風險。

(四) 新增藥物或毒理動力學試驗評估內容及說明

藥物或毒理動力學試驗方面，相較於 R1，R2 進一步說明執行人類臨床試驗前，須對於動物及人類體外進行之代謝及血漿蛋白結合資料，以及重覆劑量毒性試驗物種的全身性暴露資料進行評估 (ICH S3A)。進一步藥物動力學 (Pharmacokinetics, PK) 的資料 (例如：吸收、分佈、代謝和排泄)，在測試物種和體外藥物相互作用有關之可能生物化學資訊，應在大量人類暴露或長時間治療前提供 (一般在第三期臨床試驗前)。亦新增說明代謝物之評估時機，以支持第三期臨床試驗進行。

(五) 增加支持兒童族群臨床試驗進行之要求及說明

當臨床試驗預納入兒童患者時，可藉由先前成人的安全性資料獲得適當的資訊，然而其適用性與否，則應逐案進行判定。說明執行兒童族群臨床試驗前，應提供相關之動物實驗說明，並舉例是否執行之考量。生殖毒性試驗可提供與兒童試驗族群的年齡和性別直接毒性或發育危險性相關的資訊。胚胎發育毒性評估並非支持男性或青春前期女性臨床試驗之關鍵性試驗。

二、新增部份說明

(一) 毒理試驗高劑量之選擇

一般毒理試驗常使用 (1) 最大耐受劑量來描述臨床上潛在的相關影響，然而並非每個試驗皆需求得最大耐受劑量。其他類似的限制劑量 (limiting doses) 包括達到 (2) 高曝露倍數 (large exposure multiples, e.g. 50 folds clinical dose)、(3) 曝露飽和 (saturation of exposure) 或 (4) 最高可能投與劑量 (maximum feasible dose: MFD)，皆可作為毒理試驗之限制劑量選擇，而使用這些限制劑量主要目的為避免在動物身上進行不會增加臨床安全性評估數據的劑量，進而減少實驗動物使用。有關毒理試驗高劑量選擇建議在 R2 文中以流程圖方式進行說明。

(二) 人體起始劑量的估算說明

估算首次於人體進行試驗之起始劑量是保障參加之受試者安全重要要素。所有相關的非臨床數據，包括藥理劑量反應、藥理/毒理學特性、以及藥物動力學等，應在決定人體建議起始劑量時納入考量。通常，在最合適之動物物種進行非臨床安全性試驗所獲得之不造成任何不良反應劑量 (no observed adverse effect

level, NOAEL)可提供最重要的訊息。特殊的辦法可參考不同區域之規範。

(三) 執行探索性臨床試驗之非臨床安全試驗要求

ICH M3(R2)提到某些特殊目的之臨床試驗(例如：以正子造影或其他診斷措施)，可藉由執行探索性臨床試驗(exploratory clinical trial)較早獲得對人體生理學/藥理學、候選藥物特點，以及疾病相關的治療目標等人體數據。此類臨床試驗擬在第一期人體臨床試驗執行前進行，參與試驗之受試者可以是特定群體的病患，或是健康受試者，其試驗設計涉及的人體曝露有限，無治療目的，也不是為了測試臨床的耐受性，其試驗目的用於研究各種參數，例如藥動(PK)、藥效(Pharmacodynamics)和其他生物標誌(biomarkers)。支持此類型臨床試驗所需提供之非臨床安全性數據之量及種類依據藥物在人體暴露的程度，包括臨床最大使用劑量和持續給藥時間等情況下而不同，R2 列舉五種不同探索性臨床試驗的例子及其所需提供之非臨床試驗策略，相關執行策略及適用時間分別敘述於內文中，以作為執行此類型探索性臨床試驗之參考。

(四) 新增支持免疫毒性/光安全性測試/藥物濫用/複方藥品/其他毒性試驗個別所需之非臨床試驗及要求。

1. 支持免疫毒性之非臨床試驗：

依 ICH S8 規範所述，所有使用在人類的新藥都應評估其造成免疫毒性的可能，採用的方法包含標準毒性試驗以及依審查證據強度(包含從標準毒性試驗發現之免疫相關訊息)而執行合適的額外免疫毒性試驗。若需額外的免疫毒性試驗，這些試驗應在藥物使用於大量病人之前(通常是第三期臨床試驗)完成。

2. 支持光安全性測試之非臨床試驗：

說明人類暴露相關之光安全性測試執行的適當性與時機，應對臨床研究病人提供適當的保護措施。潛在光毒性試驗評估(非臨床之離體或活體試驗，或臨床試驗)應在使用於大量病人之前(通常是第三期臨床試驗)完成。

3. 支持評估藥物濫用傾向之非臨床試驗：

任何適應症之藥品，當其活性成分會對中樞系統產生藥理作用時，應考量是

否須進行該藥品濫用傾向之評估，若活性成分顯示有關已知濫用的訊息或對中樞神經系統具新作用機轉，建議進一步進行非臨床試驗以支持大型臨床試驗(例如第三期臨床試驗)之執行。

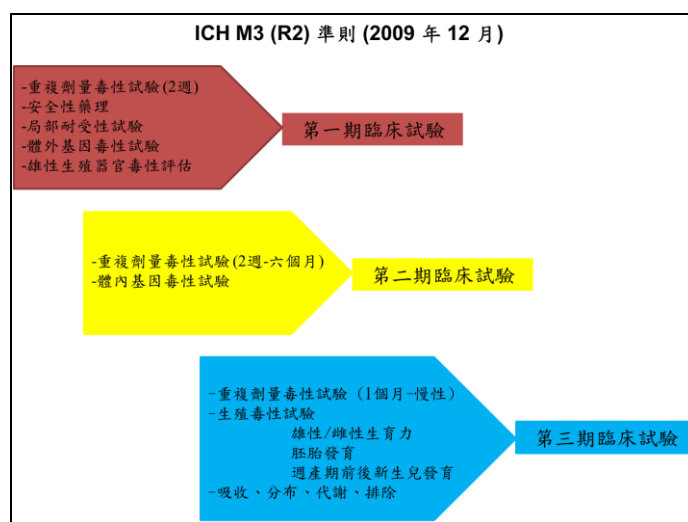
4. 支持複方藥品之非臨床試驗要求：

R2 說明「複方藥品」涵蓋範圍，並建議如何依據各單方之藥理、毒理與藥動特性，適應症，受試族群、現有的臨床資料及臨床預期使用期間等資訊，來設計可支持該藥品上市之複方非臨床重複劑量試驗，一般最長給藥期間為 90 天。一般複方試驗僅需在一個物種執行，除非發現非預期的毒性現象，則須執行額外的試驗。當個別單方未執行完整之非臨床試驗計劃，可改以複方執行完整的非臨床毒理計劃，唯僅限於各單方合併使用。其他細則參見 R2 本文。

結語

上述 R2 增修內容相較於 R1，更進一步提供藥品執行人類臨床試驗及申請上市查驗登記時，所需進行之非臨床安全性試驗建議及執行時間點之參考，此修訂有助於進行非臨床安全性試驗資料之時程整合。建議法規單位或廠商未來可參考此一新修訂之內容做不同個案間之考量，以作為審查、申請藥品臨床試驗或上市時之參考依據。

綜合 ICH M3(R2)內容，不同臨床試驗時期所應提供非臨床試驗要求參考如下：



圖一：不同臨床試驗時期所需之非臨床試驗要求
(參考資料來源：[EMA, Non-clinical Assessment Requirements.](http://www.ema.europa.eu/Regulatory/Subjects/Pharmaceuticals/Non-clinical/Non-clinical%20Assessment/Non-clinical%20Assessment%20Requirements.htm))

參考資料

1. ICH M3 : Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. (1997)
2. ICH M3 (M) : Maintenance of the ICH guideline on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals M3 (M). (2000).
http://www.pmda.go.jp/ich/m/m3m_00_12_27e.pdf. accessed 2012/01/12.
3. ICH M3 (R2) : Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95 (2009).
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf. accessed 2012/01/12.
4. ICH M3 (R2) Q&As R1: Questions & Answers: Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3 (R2) Q&As. (2011).
<http://www.ich.org/products/guidelines/multidisciplinary/article/multidisciplinary-guidelines.html> accessed 2012/01/12.
5. EMA, Non-clinical Assessment Requirements.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107868.pdf. accessed 2011/12/19

註 1：本文內容為行政院衛生署 100 年度科技研究發展計畫--生技醫藥轉譯及臨床研究法規科學研究與服務之研究成果摘要。

註 2：感謝查驗中心基礎醫學組藥毒理小組其他審查員給予本文寶貴之建議。