

## ICH M3(R2)問答集說明

簡文斌<sup>1</sup> 汪徽五<sup>2</sup>

### 前言

2009 年公布之 ICH M3(R2)修訂準則由於其內容之複雜性、探討觀點廣泛且針對 ICH M3(R1)內容進行多方面修正，於執行初期衍生之問題經國際法規協和會 (ICH)彙整後於 2012 年 3 月公告問答集，歐盟 EMA 於 2012 年 5 月公告 ICH M3(R2) Step 5。本文內容係依 ICH 公告版本，分別針對：一、毒理試驗的上限劑量；二、代謝物；三、毒性反應的可逆性；四、複方藥物的毒性測試；五、安全性藥理；六、探索性臨床試驗；七、生殖毒性；八、幼年動物試驗共八大議題進行說明，以下為此問答集之說明(問題敘述部份以底線標示)。

### 一、毒理試驗的上限劑量

針對 ICH M3(R2)有關 50 倍臨床曝露界限(exposure margin)的定義、如何計算、是否涉及到第 I 期臨床試驗的預期治療臨床曝露或可達到的最大曝露劑量?進行說明(問題 1-1)。一般而言，曝露界限計算係以動物試驗最高劑量(組/群)平均曲線下面積(AUC)曝露除以人類預期治療的曝露劑量(AUC)而得。但對某些藥物，基於過去對相似類別藥物之知識(例如：預期可能造成癲癇發作的藥物)，則以  $C_{max}$  進行計算較合適。在此，50 倍臨床曝露界限指動物毒性試驗使用最高劑量之平均 AUC 除以第二或三期人類臨床試驗欲使用最高治療劑量之 AUC。若規劃在美國執行第三期臨床試驗，對此則有額外說明[見 ICH M3(R2)第 1.5 節(一般毒理試驗的高劑量選擇)]。執行第一期臨床試驗通常治療曝露劑量會較高，因此會有較低之曝露界限(亦可參見本議題問題 1-2 及 1-3 之回答)。

當使用 50 倍曝露法原則，在齧齒類動物和非齧齒類動物的毒性試驗沒有發現不良結果，且假設臨床試驗最大劑量達齧齒及非齧齒動物毒性試驗最大劑量 1/50，且在受試者/病人未觀察到與藥物有關之不良反應發生(問題 1-2)，則劑量提升原則為：可於短期臨床試驗(例如 14 天)謹慎提高臨床試驗劑量至動物毒性

\*財團法人醫藥品查驗中心 新藥組藥毒理小組<sup>1</sup> 審查員<sup>2</sup> 小組長

試驗最大曝露 1/10 或於人體試驗發生不良反應的劑量，兩者選擇最先達到者做為此情況下臨床試驗最高劑量選擇。此原則符合探索性臨床試驗策略四[不意圖探索人體最大耐受劑量(MTD)]，可支持長達 14 天，最高到 NOAEL 曝露 1/10 劑量的給藥，以進行首次在人體的毒性探討試驗。

若毒性試驗的劑量選擇使用 50 倍曝露法，且在一個以上的動物毒性試驗中有發現不良反應，但此結果非劑量限制毒性(dose-limiting toxicity) (問題 1-3)，則臨床曝露上限之劑量提升應依據毒性試驗發現之不良反應而獲得的不造成任何不良反應的劑量(NOAEL)進行判斷。此情況下，臨床試驗劑量選擇不應受限於毒性試驗 50 倍安全界限，並應依據標準風險評估方式(例如：此不良反應是否具可逆或可監測性、宣稱適應症嚴重程度、臨床試驗發生之不良反應等)進行。注意美國對於第三期臨床試驗額外的規定[見 ICH M3(R2)第 1.5 節]。值得注意的是，上述 50 倍曝露界限原則僅適用於小分子藥物(問題 1-4)，對於生物製劑非臨床試驗的高劑量選擇請參考 ICHS6(R1)，ICH M3(R2)僅提供生物製劑相對於臨床試驗研發，所需執行之非臨床試驗時機參考。

毒理試驗中高劑量選擇之最高可能投與劑量(MFD)是指將藥物曝露(exposure)最大化，而非指將投與劑量最大化。當使用之 MFD 有爭議時，廠商應提供多少資料去證明 MFD 的合適性?(問題 1-5) 對此議題，需針對試驗動物物種解剖和生理特性、劑型的特性(會影響可投與的配方容量)、劑型的物化安定性(為毒性試驗的合適性之重要標準，並會限制決定 MFD 的溶媒選擇)、測試藥物之溶解度(會限制某些給藥途徑的劑量，例如，靜脈注射。然而，溶解度上限通常不被認為足以說明某些給藥途徑的 MFD，如吸入或口服。)等會影響 MFD 的因素進行評估。動物試驗進行前應測試藥物不同劑型(包括水/非水溶液、不同黏稠性等)後，選擇最合適之劑型(通常選三種)進行動物試驗，測試哪個劑型能產生最大藥物曝露。劑型溶媒之選擇應依據科學性文獻或過去使用經驗(資訊應來自提供廠商本身或法規單位)，以支持此溶媒使用時並不會產生顯著毒性。

若還沒有在任何物種確定出劑量限制性毒性，且每個物種只有一個非臨床毒性試驗，則在執行第三期臨床試驗前還需要哪些?(問題 1-6) 此問題主要回覆美國對第三期臨床試驗的建議：ICH M3(R2)指引所提供的一般毒性試驗之高劑量選擇建議，與藥物發展時程長短及複雜與否無關。若如上述情形，為符合美國法規對於第三期臨床試驗之要求[請見 ICH M3(R2)，第 1.5 節]，劑量需評估至最大耐受劑量(MTD)、MFD 或上限劑量(limit dose)，三選一擇最低者進行，做為確認毒性之最高劑量。當非臨床毒理試驗最高劑量已達曝露限制劑量(例如：1000 或 2000 mg/kg)或 MFD，此時動物毒性試驗仍未觀察到毒性(問題 1-9)，則臨床曝露上限劑量調整可保守地緩慢提升至動物試驗曝露 AUC 之 1/2，此 AUC 採用試驗物種

中曝露上限或 MFD 所得到最低曝露量，若此臨床曝露下仍未在人類產生不良反應，則可依風險/利益考量原則，進一步小心的進行劑量提升。

本指引有關高劑量選擇以及臨床 AUC 的 50 倍曝露界限，是否可適用於口服以外的給藥途徑(例如，皮膚、吸入途徑)?(問題 1-7) 對此，50 倍曝露法被認為適用於擬提供全身性曝露(包括穿皮吸收途徑)之藥物，對於僅產生局部療效之外用藥物，外用毒性試驗的高劑量選擇應根據 MFD 或 MTD，可能無法達到局部高濃度或與臨床相當的全身性高曝露，在這種情況下，50 倍全身性曝露界限是不合適的。對於預期產生全身作用之吸入性藥物而言，吸入毒性試驗的高劑量選擇可以 AUC 曝露能同時達到大於或等於 50 倍臨床全身性曝露，以及大於 10 倍計算所得的肺臟沉積劑量為原則。針對擬局部作用於肺臟之吸入性藥物而言，高劑量選擇以達 50 倍計算所得的臨床肺臟沉積劑量，以及達到臨床人體劑量 AUC 曝露的 10 倍。至於 50 倍界限是否適用於幼年動物試驗或生殖毒性試驗的最大劑量選擇?(問題 1-8) 對此，根據曝露倍數以限制最大劑量的類似原則，亦適用於其他類型的毒理試驗，例如，幼年動物毒性試驗，其毒性尚未被預測。然而，最高劑量選擇的 50 倍界限是否可使用於生殖毒性試驗，尚未討論；現行 ICH 指引規定，高劑量組的母獸預期能產生輕微的毒性，儘管還有其他因素也限制給藥劑量[請見 ICH S5(R2)]。

## 二、代謝物

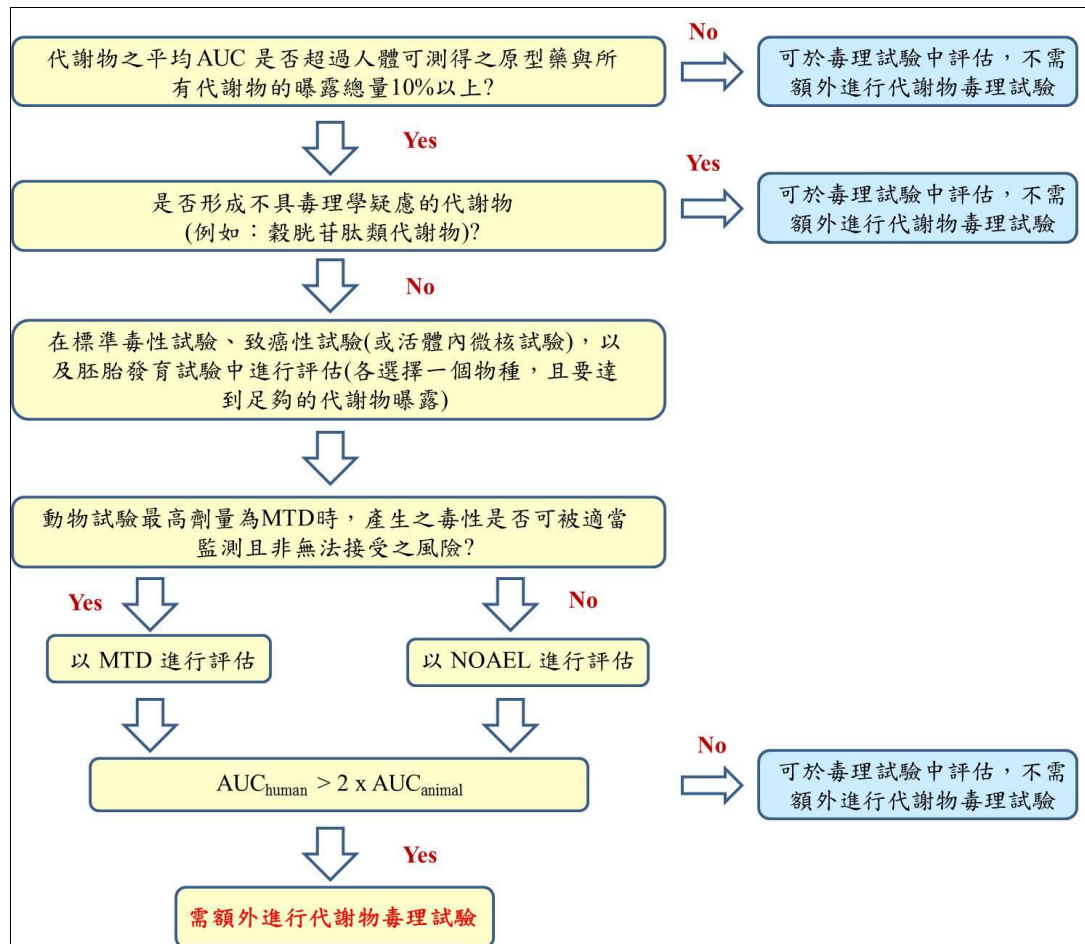
ICH M3(R2)第 3 章毒理動力學和藥物動力學試驗敘述指出，"當代謝物曝露量大於 10%總藥物相關曝露量，且在人體顯著高於毒性試驗中所看到的最大曝露量，必須描述人體代謝物的非臨床特性"。文中，"顯著高於(significantly greater)"並非指達到統計上顯著較高的曝露量(問題 2-1)。在毒理動力學評估中，大於等於(平均)AUC 兩倍以上即認為有意義。因此代謝物在動物體內曝露至少是人類體內曝露 50%以上即被認為是適當的。在某些情形，若代謝物是人體曝露之主要組成，則動物毒性試驗中代謝物曝露濃度應高於人類較合適，因為這代謝物構成人體曝露的大部分。在此，大於 10%是指該代謝物之平均 AUC(例如： $AUC_{0-inf}$ )超過人體可測得之原型藥與所有代謝物的曝露總量 10%以上稱之(問題 2-2)。當需描述代謝物的毒性特性時，在標準毒性試驗、致癌性試驗(若不需執行致癌性試驗，則在活體內微核試驗執行)，以及胚胎發育試驗中，各選擇一個物種進行評估，且要達到足夠的代謝物曝露(問題 2-3)。另外，有關於代謝物是否需執行基因毒性試驗議題已超出 ICH M3(R2)準則討論範圍(問題 2-4)。

因為人體穩定曝露量無法由單劑量放射性標定獲得，所以在無法評估人體穩定曝露量時，從單劑量輻射標定人體 ADME 試驗所得到的代謝物曝露量數據，是

否足以和動物毒性試驗所觀察到的曝露量進行比較?(問題 2-5) 一個藥物本身若具許多代謝物，一般而言不容易藉由非放射性標定的方法來測量所有代謝物的AUC，在這種情況下，單劑量輻射標定試驗提供了人體總藥物相關曝露的合理估計，且有足夠的基礎來計算代謝物是否超過 10%，因此評估某代謝物曝露比例是否超過總藥物曝露量 10%，可藉由人類單一劑量放射標定試驗評估某代謝物曝露比例是否超過總藥物曝露量 10% (若非放射性標定方法指出，某代謝物量低於其原型藥物或藥物相關化合物量 10%，則此代謝物可被認為含量無超過總藥物相關物質 10%。例如：原型藥物+代謝物 1+代謝物 2+.....代謝物 n=總藥物曝露;若代謝物 1 含量低於原型藥物或任何代謝物含量 10%，則代謝物 1 便是低於總量 10%。在此情形下，無需針對代謝物 1 進一步進行評估)。若藥品曝露數據收集自藥品開發過程中數個人類多劑量試驗而來，並指出某代謝物於穩定狀態所佔比例超過 10%，則認為需進行額外之非臨床試驗來評估此代謝物。一般而言，可由非臨床試驗及單一劑量臨床試驗之藥物曝露資料互相比對，以評估是否需進一步進行代謝物毒性特性分析。針對僅在人類重覆給藥下，比例超過 10%之代謝物，應使用穩定狀態時(臨床和非臨床)之代謝物濃度來評估曝露倍數之適當性。

在評估藥物曝露是否大於 10%總藥物相關曝露時，當人體代謝物曝露與毒性試驗中代謝物最大曝露相當時，應該一定要在動物試驗中達到最高曝露? 或在某些情況下，更適合使用 NOAEL、NOEL 或 MTD 的曝露?(問題 2-6) 對此進行說明，由於在評估代謝物之毒理試驗曝露劑量選擇方面，動物試驗達到 MTD 時才可觀察到原型藥物及代謝物對於動物作用器官產生較完整之毒性輪廓，因此代謝物於動物試驗最高劑量選擇可依據產生之毒性在人體是否為可監測及是否產生無法接受之風險做判斷。若選用動物試驗之 MTD，產生毒性可被適當監測且非無法接受之風險，則應優先選擇動物試驗 MTD 作為物種間與人體治療劑量的最大曝露進行評估，可減少不可接受風險發生；若 MTD 產生之毒性無法在人體進行監測或發生不可接受之風險，則應選擇動物試驗 NOAEL 進行評估。另外，有關非臨床代謝物數據應在藥物研發何時獲得?(問題 2-7) 誠如 ICH M3(R2)第 3 節(毒理動力學和藥動學試驗)第 1 段所描述，動物及人類體外代謝資料應於第一期臨床試驗前完成。動物及人類的體內代謝資料應於曝露大量受試者或長期治療前完成(通常是第三期臨床試驗前)。關於釐清可能不具毒理學疑慮的代謝物(例如：穀胱苷肽類代謝物)敘述中“most glutathione conjugates”一語中的“most”是指?(問題 2-8) 一般而言，穀胱苷肽會與活性代謝物共軛結合形成沒有毒性疑慮的排除代謝物形式排出體外，因此大多穀胱苷肽結合之代謝物(most glutathione conjugates)除少數會造成化學重組之高化學反應性結合物[例如：活化的酰基-葡萄糖醛酸苷(reactive acyl glucuronides)]外，大多數穀胱苷肽代謝物較無毒理學方面考量；另一方面，這類具毒性疑慮之高化學反應性代謝物，由於其半衰期短，通常不蓄積在血漿中，一般而言，不易單獨針對這類高度反應性代謝物進行測試，但這類代

謝物與藥物的整體非臨床毒性有關。綜合上述，是否需額外進行代謝物毒理試驗相關評估簡述於圖一。



圖一：代謝物評估流程 [參考佐神文郎 (エーザイ), 2012]

針對需要描述非臨床特性的代謝物(大於 10%總藥物相關曝露)是否需進行安全性藥理試驗?(問題 2-9) 通常由於在第一期臨床試驗期間進行安全藥理學相關評估，因此安全性藥理試驗相關評估已在代謝物完整評估完成前(第三期臨床試驗)執行，通常不會為了代謝物的特性描述，而要求非臨床安全性藥理試驗。若後續於人類觀察到與安全性藥理試驗相關(中樞神經、心臟血管及呼吸系統方面)不良反應產生，但此不良反應無法由原型藥物進行之非臨床試驗進行預測，此時，則需考量以人類代謝物進行額外的安全性藥理試驗，以進一步了解可能的機轉(請見 ICH S7A 和 S7B)。ICH M3(R2)毒理動力學(第 3 節第 1 段中)有關體外生物化學資訊(*in vitro* biochemical information)(問題 2-10) 包括標準的體外代謝物評估[例如，抑制細胞色素 P450 (CYP)以及孕烷 X 受體(pregnane X receptor: PXR)活化分析等]，也包括以肝臟微粒體/肝細胞進行的試驗，或對藥物轉運子潛在交互作用

的試驗。有關代謝物非臨床試驗應如何設計(例如：動種、試驗期及試驗類型等)?(問題 2-11) 此議題已超出 ICH M3(R2)的範圍，試驗設計應逐案進行考量，並與申請國家或區域相關法規單位進行諮詢。亦可部分參考本議題之問題 2-3 及 2-9。

ICH M3(R2)對代謝物的指引是否可應用在前驅藥(意即，當大部分的藥理活性係由代謝物所提供)?(問題 2-12) 對此，ICH M3(R2)並無具體說明。若選擇進行試驗之動物物種體內將前驅藥物轉變為活性代謝物之機制與人類相似，則該前驅藥可使用 ICH M3(R2)指引建議之標準測試策略;若在人類產生之活性代謝物無法在合適動物物種體內形成，且毒理學評估的標靶分子是活性代謝產物，則需另外合成此活性代謝物於動物體內進行額外毒性試驗較適當，此類活性代謝物試驗時程規劃應依據 ICH M3(R2)所列的一般時程進行，而非依第三節針對代謝物的試驗建議時機。

### 三、毒性反應的可逆性

針對何時進行可逆性評估是適當的?證實完全可逆性是否重要?或者證實可以完全可逆性的可能(回復到原來或正常生理狀態)是否足夠?(問題 3-1) 等觀點說明如下：

當非臨床安全性試驗發現之毒性可能具臨床嚴重毒性時，可藉由科學性的評估或執行毒性可逆性實驗進行評估。科學性評估包括藉由病理傷害程度及嚴重性、毒性作用器官(系統)之再生能力及其他造成此作用藥物的知識進行評估，非一定要透過執行可逆性試驗才可進行判斷，且並非一定要證明產生之毒性具完全可逆。若產生之毒性具可逆性之趨勢(例如發生率及嚴重性降低)，且科學性評估認為此毒性最終為完全可逆，一般被認為足夠。若預期此毒性無法完全可逆，則認為應在臨床進行風險評估。若科學性評估無法預測毒性是否為可逆性，且(1)動物毒性試驗曝露量與臨床曝露劑量相近(安全界限低於 10 倍)，或(2)此毒性在人類僅在病理惡化狀態才可測得，且預期顯著降低器官功能(此種情況下，即使安全界限高於臨床曝露 10 倍，仍應執行毒性是否具可逆性評估)，上述情形常會要求於毒性試驗結束後的不給藥期間納入可逆性試驗。若產生之毒性(1)在人類產生嚴重毒性之早期即可被監測；(2)不會在人類產生(例如造成齶齒類 Harderian gland 毒性)；(3)僅在高劑量才可觀察到，被認為與臨床無關(前述兩點除外)；(4)與相關藥物所誘導的相似，且可藉由過去類似藥物之臨床使用經驗考量風險管控，符合上述情形者，通常可不需執行毒性之可逆性試驗。

若需執行可逆性試驗，只有在非臨床安全性試驗可觀察到的不良反應才需執

行，以支持相似執行期之臨床試驗進行；若非臨床未觀察到之不良反應，則不需執行可逆性試驗。進一步說明，若在短期間(例如兩星期或一個月)的試驗，某些毒性被證實具可逆性，且在較長期試驗未觀察到惡化情形，可不需於較長期之毒性試驗加作可逆性試驗。若需執行可逆性試驗，可設計納入慢性毒性試驗同時執行，如此能更有效率地於單一試驗評估所有可能的毒性疑慮，但執行可逆性試驗不是支持研發早期執行特定臨床試驗之關鍵。

#### 四、複方藥物的毒性測試

若複方藥物包含兩個或以上後期研發成份，且具臨床併用經驗(問題 4-1)，雖然其中一成分劑量或曝露可能高於該單方已核准劑量，除非有產生顯著毒性之疑慮，否則不需執行複方藥物的毒性試驗。產生疑慮的程度可由複方組合後產生新的單方曝露安全係數、各單方已建立之安全特性、臨床併用經驗、對人體可能副作用監測能力等進行判斷。若判斷併用後之劑量或曝露有疑慮，則需於執行複方藥物臨床試驗前完成複方藥物的毒性試驗。若過去無此複方人體併用經驗，則可參考 ICH M3(R2) 第 17 節之說明。現行指引規定，後期藥品複方組合，若其有足夠的共同給藥臨床經驗，通常不建議進行複方毒性試驗，除非有顯著的毒理學疑慮。針對有關複方藥品毒性試驗內文中所指"足夠的共同給藥臨床經驗 (adequate clinical experience with co-administration)"(問題 4-3) 是指第 III 期臨床試驗和/或上市後使用的數據，臨床常使用之併用藥物治療方式(常見於高血壓、糖尿病、HIV、C 型肝炎及癌症治療模式)亦可，符合上述類型之複方藥物組合通常不建議需要提供此複方藥物之毒性試驗。對於非固定劑量複方組合藥物，其中的一個成分是同類(指同藥理作用機轉)含有多個批准藥品，是否需要針對這類藥品每個成分都進行複方毒性試驗測試?(問題 4-4) 一般情況下，ICH M3(R2) 針對複方藥物毒性試驗之建議僅適用於欲[合併包裝或擬以單一劑型給予(固定配方製劑)]併用之特定藥物，或於仿單建議與特定藥物合併使用之藥品。不適用於非固定劑量之複方藥品(單方為某類型藥品中已被核准之其中一種藥品，是否併用此類型藥品之任一種藥物所組成之複方藥品皆需進行該複方藥物之毒性試驗)。當複方藥品所含之單方藥物有毒性疑慮時，則需執行複方藥物的毒性試驗，若此毒性為某一類藥物特有，以包含此類代表性藥物執行之複方藥物毒性試驗可提供此特有毒性資訊，但需說明為何使用之藥物足以做為代表性藥物之理由。

有關複方藥物生殖毒性議題? ICH M3(R2) 指出若複方藥物所含任一單方在非臨床胚胎毒性試驗已顯示不具有人類發育毒性風險時，複方組合使用亦無產生毒性疑慮時，則不須執行複方試驗，此建議與歐盟準則建議相似。然而，美國 FDA 複方藥物準則建議需執行複方藥物之胚胎毒性試驗，除非個別單方之試驗顯示具

胚胎毒性，則不需要再執行複方的胚胎毒性試驗。(問題 4-2) 對此差異，ICH 說明其公布之準則皆已被採用 ICH 法規之國家或區域所認同(包括美國及歐盟)，並代表各會員國法規單位對此議題目前的一致立場。釐清說明當複方藥物對潛在人體發育風險有疑慮時，進行複方對胚胎-胎兒發育試驗是必要時，則需於藥品藥品查驗登記申請前提供。因此若複方藥物胚胎-胎兒發育試驗未完成之前，需執行納入具生育能力女性之臨床試驗(問題 4-8)，需納入相關預防措施，包括在受試者同意書內加註警語，以降低胚胎或胎兒意外曝露藥物的風險，如 ICH M3(R2) 第 11.3 節所述。在納入具生育能力的女性(WOCBP)受試族群到複方藥物研發中，ICH M3(R2)內文對於個別單方之試驗"顯示具胚胎毒性(have shown findings indicative of embryo-fetal risk)"可不需再執行複方藥物生殖毒性試驗敘述(問題 4-11) 並非限於 FDA 懷孕等級"D"或"X"藥物才視為"顯示具胚胎毒性"，只要任一單方有致畸胎風險，無論是於臨床數倍曝露劑量下或藥物本身藥理作用所導致，皆不需再額外執行複方藥物生殖毒性試驗，因此單方已顯示具致畸胎風險性，此訊息病人及醫師需可獲得，並做為風險溝通之一部分(例如：若複方藥品中某一單方顯示於臨床曝露劑量約 10 倍下導致胎兒死亡或致畸胎性，無需執行含此單方藥物之複方藥物毒性試驗，因為該訊息已在該藥物仿單中提供)。

針對複方藥物毒性試驗之劑量、執行時間及終點該如何選擇?(問題 4-5) ICH M3(R2)對於複方藥物毒性試驗主要依據過去對於各組成藥物之使用經驗，以執行特定試驗時間來解決特定毒性疑慮，故應執行足夠試驗時間進行探討，建議執行時間是依據臨床試驗執行期間而設計，最多執行 90 天足以支持複方藥物上市。若複方藥物臨床預使用時間小於 90 天，則可視臨床擬使用時間，執行相對應較短時間之複方藥物毒性試驗以支持此藥物上市。複方毒性試驗應結合觀察終點來評估已知毒性的加成和協同效應，這可能從個別成分已知的藥理、毒理和藥動學(PK)輪廓，以及現有的臨床數據，和一般毒性試驗中常使用的標準觀察終點來預測。詳細的實驗設計討論(例如：動物品系的選擇、劑量、給藥頻率校正等)不在本準則討論範圍。然而試驗使用劑量需合適且足以反映出毒性疑慮，並提供足夠臨床曝露界限(例如：併用兩個開發早期的藥物)。

針對超過兩個單方組成之複方藥品，應該如何進行多成分複方組合的毒性試驗評估?(問題 4-6) ICH M3(R2)說明針對兩個以上單方所組成之複方藥品，由於潛在毒性的複雜性可能影響藥物併用後的毒性，實務上，建議在起始試驗先執行不超過兩個單方之複方毒性試驗，後續試驗則依試驗結果逐案進行考量，並諮詢合適的法規單位後進行。若研發的藥物，即使其併用目的是減少其他化合物的副作用而進行之複方藥物開發(問題 4-7)，除非是抗癌藥物，否則不可以複方藥物之藥理試驗取代因有毒性疑慮而執行之複方藥物毒性試驗(見 ICH S9)。因複方毒性試驗執行的目的為評估可能發生於人類之非預期傷害，這些毒性觀察終點無法



由藥理試驗獲得適當的評估。ICH M3(R2)第 17 節敘述不需執行複方藥物毒性試驗之特殊情形。對於癌症末期、肺結核、治療 HIV 等複方藥物可接受不執行複方藥物毒性試驗(問題 4-9)，除非有特殊臨床相關考量。C 型肝炎抗病毒複方藥物或臨床常用於治療嚴重、危及生命的情況，當前尚無有效療法，複方藥物是標準的臨床療法下，也可適用這類似的原則。若複方含有至少一種新興生技藥品：是否可參照第 17 節的複方藥物毒性試驗？或如指引建議僅在試驗執行時機？而在後者(指"試驗執行時機")的情況下，可參考哪些指引以做決定？以及建議哪類型的試驗？(問題 4-10)對於含新興生技藥品及非新興生技藥品所組成之複方藥品，其複方試驗設計及可行性相對較複雜，這類複方毒性試驗的議題並未在 ICH M3(R2)指引中提及，因此應逐案進行考量。試驗設計的理由應依 ICH S6(R1)及 ICH M3(R2)兩準則為基礎，進行清楚的科學性修正。

ICH M3(R2)第 17 節沒有提及有關藥理學試驗、藥效或藥動的藥物交互作用試驗，說明是否及何時必需進行這些試驗？(問題 4-12)針對這方面議題，由於個別藥物之藥效活性及藥物動力學特性(包括個別藥物與 CYP450s 間之作用)在藥物併用前之藥物開發階段已知，可藉由非臨床及臨床經驗預測藥效學之交互作用，無須單獨執行複方藥物之藥效學交互作用實驗。除非藥理學資料顯示不同藥品藥效間之交互作用有產生毒性之疑慮，則須執行複方藥物毒性試驗。對於藥物動力學交互作用有疑慮，可藉由降低各單方起始劑量或執行臨床藥物動力學藥物交互作用來解決疑慮。因此 ICH M3(R2)無建議需執行複方藥物之藥理學、藥效學及藥物交互作用試驗。

## 五、安全性藥理

ICH M3(R2)指出將安全性藥理試驗納入一般毒理學試驗進行評估並非指以這樣方式執行之安全性藥理試驗較不嚴格(問題 5-1)，因經由現今實驗技術及方法，於一般毒理試驗同時執行安全性藥理試驗可達到與單獨執行安全性藥理試驗所要求之相同嚴謹度。

## 六、探索性臨床試驗

為了支持探索性臨床試驗，當探索性臨床試驗可能只在單一性別進行時，為什麼就必須在雌雄兩性都執行單劑量延伸性試驗？(問題 6-1)對此議題首先說明，執行探索性臨床試驗後並不代表可以全面研發的承諾。原則上支持探索性臨床試驗之延伸性單一劑量毒性試驗需在兩種動物性別執行，以釐清產生之毒性是否有性別差異。但當臨床探索性試驗可能只在一個性別執行時，則延伸性單一劑量毒

性試驗可接受僅在該性別動物執行，然而試驗動物數目需增加，以增強試驗結果之可性度。建議規劃在給藥後第二天犧牲之動物數目在齧齒類增為 15 隻/組，非齧齒類為 5 隻/組；在給藥後第十四天犧牲之動物數目在齧齒類增為 7 隻/組，非齧齒類為 3 隻。

探索性臨床試驗，策略 3、4 和 5 之間的差異為何?(問題 6-2a) 策略 3 係依據在齧齒及非齧齒動物以試驗最高劑量為 MTD、MFD 或限制劑量來執行延伸性單一劑量毒性試驗，以支持在人體執行之單一劑量臨床試驗。策略 4 係以探索性臨床試驗人體預期曝露劑量之數倍做為動物毒性試驗劑量選擇依據，在齧齒及非齧齒類動物執行 14 天重複劑量毒性試驗以支持在人體進行之多劑量臨床試驗(最多 14 天)。若在任一動物品系皆無觀察到毒性發生，則最高臨床試驗劑量建議勿超過動物試驗最大劑量組較低曝露劑量濃度(AUC)較低之動物品系十分之一；若觀察到毒性發生，則依本議題(問題 6-2b)建議執行。策略 5 係以齧齒動物以試驗最高劑量至 MTD、MFD 或限制劑量執行 14 天之重複劑量毒性試驗，並在非齧齒類動物進行確認試驗(試驗時間至少與預執行之探索性臨床試驗等長)以確認非齧齒類動物並非較齧齒類動物敏感，以支持在人體進行之多劑量臨床試驗(最多 14 天)，此類型探索性臨床試驗之最高曝露劑量應依動物毒性試驗所獲得的結果而定。因此策略 4 及策略 5 之差異包括：如何修改標準非臨床毒性試驗建議及如何建立臨床曝露限制。策略 5 較策略 4 動物試驗使用較少試驗藥物，但主要依賴齧齒類動物試驗結果來來確認安全風險因子。策略 4 則對於經由齧齒及非齧齒類動物試驗獲得之臨床前毒性試驗訊息倚重程度相當，然而卻可能未在任一動物品系確定出毒性標的器官，在這種情況下，此類臨床試驗執行主要由現有合理安全界限的知識所支持。這一系列範例旨在提供廠商彈性的探索性臨床試驗策略例子，廠商可選擇最適合其試驗目的之策略進行，也可選用其他不在描述案例中的替代方案來進行。

說明為何策略 4 相較於策略 3、5，對於臨床建議最大劑量限制的要求更嚴謹?(問題 6-2b) 由於策略 4 為五種策略中唯一未依 ICH M3(R2)指引 1.5 節高劑量選擇原則於齧齒或非齧齒動物選擇至少一個物種之 MTD、MFD、50 倍臨床曝露劑量或限制劑量進行毒性試驗，依試驗結果決定其臨床試驗最高劑量。在策略 4，齧齒類及非齧齒類動物毒理試驗的高劑量組係依人體曝露量數倍作為劑量選擇依據，而非依 ICH M3(R2)第 1.5 節描述之高劑量選擇建議應用到各試驗物種。相較下，策略 3 於齧齒及非齧齒兩個物種以標準高劑量選擇原則執行毒理試驗；策略 5 則是在齧齒類動物以標準高劑量選擇原則執行毒理試驗。在策略 3 及策略 5，使用標準的高劑量選擇原則來執行毒理試驗，可減少未鑑別出可能與人類相關毒性之不確定性。相較之下，由於策略 4 係以臨床曝露劑量數倍做為齧齒類及非齧齒類動物高劑量組的選擇，可能無法在動物實驗中鑑別出潛在毒性。在此狀況下，

因為潛在疑慮的劑量限制毒性在臨床監測無法鑑別，則會建議採較保守的臨床曝露上限[例如：兩個品系動物試驗最大劑量之較低曝露量(AUC)十分之一]。若在其中一個物種發現毒性，則臨床曝露量上限以發生毒性物種之 NOAEL 曝露量；或未發生毒性之物種 NOAEL 曝露量的 1/2，選擇較低者做為臨床曝露劑量上限。此方式可使得策略 4 獲得比未在動物觀察到毒性發生的情況下較高的臨床曝露量上限。策略 4 依發現動物毒性所建立之臨床曝露量上限可與策略 5 相對比。若選擇執行策略 4 並在兩個物種都確定出劑量限制毒性，此時 ICH M3(R2)第 1.5 節高劑量選擇建議在這兩個物種已達到或超過，則臨床最大劑量可依據第一期臨床試驗的標準風險評估進行，並可探索臨床的 MTD。

說明探索性試驗策略 3 或 5 若證實有毒性產生，是否評估最高人類允許劑量(等於動物試驗 NOAEL 或其一半)仍與一般方式不同[例如(1)當產生之毒性非嚴重性且/或可監測的，臨床劑量超過 NOAEL 一般而言是可接受的，(2)若毒性為嚴重且無法監測，則人類最大限制劑量通常限制在 1/10 NOAEL]?(問題 6-2c) 原則上，探索性臨床試驗最高曝露量比標準的第一期臨床試驗有更嚴格的限制，與 ICH M3(R2)第 1.5 節及第 5 節所描述的標準毒性試驗，有較嚴謹的非臨床要求是一致的。例如策略 3 建議執行延伸性單一劑量毒性試驗而非典型的至少兩週之重複劑量毒性試驗[見 ICH M3(R2)表一和策略 5];執行非齧齒類動物試驗本質上僅作為確認試驗，動物數量可限定為每組 3 隻，以 NOAEL 為目標。當產生之毒性非嚴重性且/或可監測的，則臨床最大曝露可允許至 NOAEL 曝露的 1/2;若非此種狀況，則以劑量限制毒性的性質來調整曝露倍數較合適。

為何策略 3 和 5 建議毒性試驗最大曝露劑量可選擇 MFD 或 MTD? 若在 MFD 劑量下，任一動物品系皆無觀察到毒性(MFD 即為 NOAEL 時)，此情形是不是應該被認為和策略 4 相似(意即，臨床曝露量上限僅為試驗最高劑量的 1/10，而非 1/2)?(問題 6-3) 當毒理試驗使用 MFD 為最高劑量選擇即意謂毒理試驗無法再使用更高的劑量或曝露，若此最高劑量下仍無毒性產生，此情形與在上限劑量下未發現毒性的情況相似(意即，上限劑量為 NOAEL)，則臨床曝露最高可使用到 NOAEL 的 1/2 AUC[請見 M3(R2)第 1.5 節和毒理學的上限劑量問題 1-9 的解答]。曝露上限 1/10 並不適用於毒理試驗以 MFD 作為最高劑量上限之情況，因為可防止試驗藥物在探索性臨床試驗的概念下，進行適當的臨床測試。策略 4 之毒性試驗即使無觀察到毒性產生，仍建議更嚴格的安全性限制是因為依據策略 4 之建議，動物毒性試驗劑量仍可以提高以探討此藥物可能的毒性特性。

ICH M3(R2)提供建立探索性臨床試驗臨床最大劑量(曝露)之建議，但對於第一期臨床試驗或臨床試驗研發最大劑量建議則不多，是否標準第一期臨床試驗最高劑量建立也可依據探索性臨床試驗之理論基礎來執行?(問題 6-4) 當非臨床試

驗符合 ICH M3(R2) 第 5.1 節毒性試驗的高劑量選擇建議，則第一期臨床試驗最大劑量可依據標準風險評估方式進行[例如：產生之毒性是否具可逆性?是否可監測?宣稱適應症之嚴重程度? 臨床試驗所觀察到之不良反應類型等。亦可參考 ICH M3(R2) 第六節(估算在人類的起始劑量)或當地法規建議]，依上述建議通常可支持較探索性臨床試驗建議更高之臨床劑量。然而，廠商可以選擇在第一期臨床試驗進行較低之最大臨床劑量(例如，以探索性策略所描述之理論為基礎)。

說明探索性臨床試驗是否有針對新興生技藥品之建議策略?(問題 6-5) 對此，ICH M3(R2) 所建議之探索性臨床試驗建議的方法亦可應用於新興生技藥品。新興生技藥品包括廣泛多樣性分子結構及作用標靶(例如：胜肽、多胜肽、具治療作用之蛋白及單株抗體)。設計新興生技藥品之探索性臨床試驗及支持性毒理試驗，應依據 ICH S6(R1) 之建議反映其產品特性。這包括曝露時間、對動物與人類潛在的免疫原性、因作用標的及藥效作用機制可能引起的劑量限制毒性等。ICH S6(R1) 建議此類探索性臨床試驗設計應與合適的法規單位進行討論值得注意的是，某些新興生技藥品(例如單株抗體)在啮齒類動物體內無活性，在此類產品可以非人靈長類動物做為合適毒理試驗單一相關物種。此類產品不適用類似於策略 5 之建議，因此類型試驗之毒理試驗係依啮齒類動物為主，後於非啮齒類動物模式進行驗證。因此，針對新興生技藥品的標準毒性試驗其高劑量選擇通常為臨床曝露數倍之劑量(例如臨床曝露劑量 10 倍)而非 MTD、MFD(除非這些劑量較低)或上限劑量。因此策略 4 之高劑量選擇與新興生技藥品之建議本質上並無不同。

在探索性試驗策略 1 及 2 的使用劑量 < 100 微克，為何不同物種間之劑量轉換，靜脈注射劑量轉換是以 mg/kg 為單位，而口服以 mg/m<sup>2</sup> 為單位?(問題 6-6) 係因以 mg/kg 為單位的靜脈注射給藥策略，允許給藥劑量為 NOAEL 1/100，此為考量給藥劑量低所反映出保守的風險減輕策略。當靜脈注射以 mg/kg 為單位而口服給藥以 mg/m<sup>2</sup> 單位進行之微劑量試驗之多劑量給藥，所反應的想法是，口服給藥途徑應較靜脈注射給藥途徑使用更保守的轉換單位。口服給藥途徑之藥物吸收在不同物種間之差異性較大，相較於靜脈注射給藥途徑物種間吸收差異性小，因此口服給藥途徑不同物種間以更保守的 mg/m<sup>2</sup> 單位進行劑量換算，而靜脈注射可接受直接以 mg/kg 單位進行不同物種間之劑量換算。另針對策略一所指曝露上限應該是 NOAEL 的 100 倍或 1000 倍說明?(問題 6-7) 策略 1 所指的動物 NOAEL 1/100 係指限制臨床使用劑量的標準之一(NOAEL 由動物毒性試驗所獲得); 而一般毒理試驗敘述最大劑量為臨床試驗劑量 1000 倍，係指動物毒理試驗之上限劑量，非指臨床的劑量上限。

針對正子斷層掃描(PET)造影劑，說明策略 1 和 2 以口服或靜脈給藥途徑是否需納入毒理動力學(TK)評估?(問題 6-8) 對此，除了靜脈注射給藥途徑外，支持

臨床微劑量試驗之非臨床毒理試驗應納入毒理動力學評估，其目的為證實該藥品是否有全身性曝露。然而某些微劑量 PET 造影劑其臨床上給藥量很低，因此可能無法描繪出完整毒理動力學特性。

對於探索性臨床試驗是否需納入化學製造及管制(CMC)進行評估?(問題 6-9) 於 ICH M3(R2)內容並未說明，應諮詢合適的法規單位及參考地區性準則後決定。對於是否需進行可能具致突變性不純物的評估[例如經由結構-活性間之相關性(SAR)或測試獲得相關訊息]，以支持探索性臨床試驗執行?(問題 6-10) 此議題應從 CMC 的觀點針對原料藥之不純物進行適當的考量。策略 1、2，針對原型藥物及不純物並無建議一定要執行 SAR 分析或基因毒性測試。針對其他較高曝露劑量及較長曝露時間之探索性臨床試驗，應依據可獲得之準則建議針對可能具致突變性之不純物進行評估。

## 七、生殖毒性

有關 ICH M3(R2)生殖發育毒性注釋 4 中對於胚胎胎兒發育預試驗的合適劑量選擇(問題 7-1a) 應與胚胎-胎兒發育確認試驗(definitive embryo-fetal development study)的劑量選擇標準一樣[請見 ICH S5(R2)]。另一方面說明最低每組劑量使用六隻懷孕母獸(問題 7-1b) 並非指最少每組只評估六隻子代。因為懷孕母獸有時會出現所有子代死亡，因此給藥劑量應起始在給藥每組設定最少六隻懷孕母獸，但所有存活之子代皆需進行胚胎胎兒發育評估。

ICH M3(R2)對於只用於男性之藥品是否不需執行胚胎胎兒發育毒性試驗(問題 7-2a) 無提供建議，這類藥品應逐案進行討論。對於只納入男性受試者進行之臨床試驗(問題 7-2b)，需使用避孕方式直到藥物潛在生殖發育毒性疑慮解除。

## 八、幼年動物試驗

針對為解決特定疑慮而進行的幼年動物毒性試驗，其適當的給藥期間為何?(問題 8-1) 此議題超出 ICH M3(R2)探討範圍。然而，通常幼年動物毒性試驗執行時間長短取決於要探討毒性本身特性、影響的器官及過去試驗可獲得的訊息。依藥物可能影響臨床使用族群發育器官系統之疑慮程度來設計試驗及執行期。為了減少試驗動物使用，當特定疑慮，有時可在一般重覆劑量毒性試驗或週產期前後發育毒性試驗(幼年動物此時接受適當藥物曝露劑量)，納入胎兒發育終點評估。

針對何時需執行第二物種之幼年動物毒性試驗?(問題 8-2) ICH M3(R2)說明如下：

● 建議需執行第二物種之情況：

- (1) 只使用於小兒之適應症，缺乏人類成人資料。
- (2) 有多個發育相關毒性疑慮，然而所執行之單一品系動物試驗無法合適說明此疑慮。

● 不需執行第二物種之情況：

- (1) 僅因治療為全新作用機轉藥物。
- (2) 為釐清在一個幼年動物品系所觀察到之不良反應。
- (3) 為了進一步研究藥物對於行為之影響，然而此作用為已知或可被預期的。

針對只使用於小兒適應症藥物(問題 8-3)，一般來說，即使開發藥物非使用於成人族群，臨床成人受試者及相對支持性非臨床資料(兩個物種)將在小兒臨床試驗執行前獲得。據此，ICH M3(R2)第 12 節主要針對先執行成人族群而後才執行小兒族群之臨床試驗進行建議，並指出幼年動物毒性試驗對於此類在小兒族群進行之短期 PK 試驗(如，1~3 個劑量)並不重要。然而，若無成人資料可獲得，且藥物將僅被開發於兒童患者，在這情況下，則需執行兩個幼年物種之動物試驗，以支持在小兒族群之藥物動力學試驗。

參考資料

1. ICH: Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3 (R2). (2009)  
([http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/Step4/M3\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf))
2. ICH: Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals Questions & Answers (R2). (March 2012)  
([http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/Q\\_As/M3\\_R2\\_Q\\_A\\_R2\\_Step4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Q_As/M3_R2_Q_A_R2_Step4.pdf))
3. 佐神文郎(エーザイ): M3 (R2) IWG: 医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス Q&A (2012 年 7 月 25 日)  
([http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/conference/pdf/12\\_ich120725.pdf](http://www.jpma.or.jp/about/board/ich/conference/pdf/12_ich120725.pdf))

註一：感謝查驗中心諮詢輔導中心謝仁宗博士、張為元博士及新藥組藥毒理小組張櫻馨博士給予 ICH M3(R2)問答集之翻譯修正建議。