



抗體藥物複合體產品藥動/藥效及 臨床研發策略指導原則

第一版

中華民國 108 年 11 月 20 日

財團法人醫藥品查驗中心 著

目錄 (Table of Contents)

1.介紹	2
2.藥動/藥效議題	2
2.1. 一般性原則	2
2.2 生物檢體分析的考量	3
2.3 建議執行的藥動學試驗項目	4
2.3.1 非臨床藥動學試驗	4
2.3.1.1 單一劑量/多次劑量投與試驗	4
2.3.1.2 分佈試驗	5
2.3.1.3 體外血液安定性	6
2.3.1.4 代謝與排泄試驗	6
2.3.1.5 體外藥物交互作用試驗	7
2.3.2 臨床藥動學試驗	7
2.3.2.1 單一劑量/多次劑量投與試驗	8
2.3.2.2 質量平衡試驗	8
2.3.2.3 特殊族群試驗	9
2.3.2.4 藥物交互作用試驗	9
2.3.2.5 免疫原性評估	11
3.臨床議題	12
3.1 一般性原則	12
3.2 合適的目標腫瘤抗原	12
3.3 首次人體試驗(First-in-Human study)設計考量	12
3.3.1 選擇病患族群	12
3.3.2 起始劑量選擇及劑量遞增計畫	13
3.3.3 用法用量(regimen).....	13
3.4 第二期及第三期臨床試驗	14
4.研發建議	15
5.參考文獻	16

本指導原則係參考 ICH 相關規範及國際上對於該類藥品之審查經驗，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依衛生主管機關之指示為準。

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

1. 介紹

抗體藥物複合體(antibody-drug conjugates, ADCs)是結合抗體與藥品於一體的標靶治療藥品。有鑒於國際間尚未發佈抗體藥物複合體之指引，故制訂本指導原則，期能提供於研發階段策略導向之參考，並闡述法規考量。本指導原則著重於藥動/藥效及臨床部分，關於品質與非臨床藥毒理部分，請另參考醫藥品查驗中心公告之「抗體藥物複合體產品於品質研發策略指導原則」⁽¹⁾以及「抗體藥物複合體產品非臨床藥毒理研發策略指導原則」⁽²⁾

2. 藥動/藥效議題

2.1. 一般性原則

一般抗體藥物複合體 (antibody-drug conjugate)的結構，係由單株抗體 (monoclonal antibody)、連接子 (linker)與小分子藥品 (payload)三個部分所組合而成，分子結構上較一般的小分子藥品與單株抗體(或其他治療性蛋白質藥品)更為複雜，同時兼具小分子藥品與單株抗體的藥動特性。當抗體藥物複合體投與到體內後，經由體內代謝後會同時存在有抗體與小分子藥品相關之分析物。因此，在考量抗體藥物複合體研發時所需執行的藥動學試驗時，應將小分子藥品與抗體視為個別單獨的組件 (component)，分別針對小分子藥品與抗體的藥動學特性進行評估。一般而言，若所開發的抗體藥物複合體所使用的單株抗體、連接子或小分子藥品，皆未曾使用於人體之中，未來在申請新藥查驗登記 (new drug application, NDA)時，可能會需要兩套完整的藥動學試驗數據 (complete pharmacokinetic data package)。

若所開發的抗體藥物複合體，所使用的單株抗體、連接子或小分子藥品任一組件，在預計使用的用法用量下曾被核准使用於人體，且已有充分的文獻數據或法規單位的完整審查報告，得以完整說明其固有 (inherent)的藥動學特性 (例如：代謝/排泄途徑)，此時，便可據以作為免除相關藥動學試驗之依據，但仍應執行用以評估與產品特性相關的藥動學試驗則。舉例而言，目前已核准上市的抗體藥物複合體 Adcetris[®] (brentuximab vedotin)，其所連接的小分子藥品為 monomethyl auristatin E (MMAE)，若另一廠商欲開發同樣包含 MMAE 的抗體藥物複合體，此時在 Adcetris[®] 用法用量下可涵蓋此新產品在體內 MMAE 暴露量，則可免除與 MMAE 相關的體內代謝/排泄試驗與體外藥物交互作用試驗的評估。然考量此新產品的藥動學特性可能因所連接的連接子及抗體不同而產生改變，因此，仍應執行此新產品單一劑量及多次劑量投與的藥動學試驗。原則上，是否得以免除相關的藥動學試驗，將會視個案而定。

2.2 生物檢體分析的考量

不同於小分子藥品與單株抗體，在藥品的研發過程中通常僅需分析原型藥及/或相關代謝物即可，抗體藥物複合體在分析物的要求上不僅複雜且更具有多樣性，因而在生物檢體的分析上需要更多的考量。實務上，通常需要搭配不同的分析方法，例如：酵素免疫吸附分析法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、液相層析串聯質譜 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC/MS/MS)，才得以完全瞭解抗體藥物複合體在體內的藥動學全貌。圖 1 所示為常用於評估抗體藥物複合體在體內藥動學之分析物，與相關趨勢圖 [本圖係重新繪製 Kamath 與 Iyer⁽³⁾所發表之文獻]。這些分析物可進一步區分為抗體相關之分析物與小分子藥品相關之分析物。

抗體相關之分析物與其含義如下：

- 結合型抗體 (conjugated antibody)：至少有一個小分子藥品連接於抗體的結構中 (亦即抗體藥物複合體本身)
- 總抗體 (total antibody)：未結合型抗體 (unconjugated antibody)與結合性抗體之總和小分子相關之分析物與其含義如下：
 - 結合型抗體小分子 (antibody conjugated drug)：尚未從抗體解離出來的小分子藥品
 - 未結合型小分子 (unconjugated drug)：游離態的小分子藥品
 - 未結合型小分子之代謝物：游離態的小分子藥品經由體內代謝途徑所生成的代謝產物，例如：細胞色素酶 P450 (cytochrome P450, CYP450)的降解產物、或經由非特性蛋白酶裂解後所產生的小分子藥品-連接子-肽片斷之代謝物 (payload-linker metabolites；通常發生於連接子屬於不可切斷的情況)。

透過測量不同分析物濃度與交叉比較，能夠進一步了解抗體藥物複合體的藥動學特性。例如：可透過分析總抗體與結合型抗體的濃度，評估連接子於體內的穩定性；分析結合型抗體小分子與未結合型小分子的濃度，則有助於瞭解小分子藥品從抗體解離的速率。因此，若能及早建立上述分析物的分析方法，將有助於抗體藥物複合體於早期研發階段的開發與優化。在藥品的研發過程中，建議針對抗體藥物複合體的相關生物檢體分析，至少建立包含總抗體、結合型抗體、未結合型小分子與其代謝物之分析方法開發，若欲免除上述其中一種分析物的分析方法開發，應有科學上合理的說明，而所開發的分析方法必須經過確效驗證 (validation)，相關生物檢體分析的法規考量建議可進一步參考 ICH M10 之規範⁽⁴⁾。

抗體藥物複合體主要係由不同小分子藥品含量比例 (drug to antibody ratio, DAR)的抗體所構成，屬於一種異質性 (heterogeneity)的多重混合物。當小分子藥品逐漸從抗體解離的過程中，藥品含量比例也會逐漸降低，呈現一種動態的變化過程。值得注意的是，不同藥品含量比例的抗體，其體內的藥動學特性也有所不同⁽⁵⁾。一般而言，若抗體的藥品含量比例越低，其在體內的半衰期會越長 (清除率越小)，毒性反應預期也會較低。由於目前的技術上無法製造出藥品含量比例完全均一的抗體。因此，分析抗體藥物複合體藥品之含量分布 (drug load distribution)，對於產品的管控或是在臨床療效與安全性方面，都扮演著重要的角色。

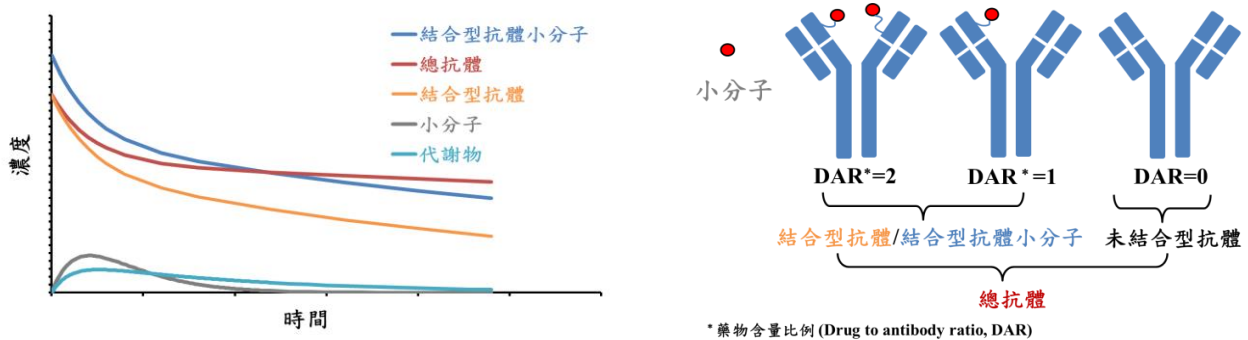


圖 1 不同分析物的藥動學趨勢示意圖⁽³⁾

2.3 建議執行的藥動學試驗項目

試驗執行的項目可初步區分為非臨床與臨床兩大類別。由於各試驗之目的與所評估的標的有所不同，因此在下表中(表 1)進一步列舉，執行各分項試驗時的試驗投與物質。有關於試驗目的與詳細的試驗執行方式，請參見下列各節所述。

表 1 非臨床與臨床藥動學試驗項目

試驗項目	試驗投與物質
非臨床藥動學試驗	
單一劑量/多次劑量投與	抗體藥物複合體 ^a 、小分子藥品
器官/組織分佈	抗體藥物複合體 ^b
體外血漿蛋白質結合與紅血球分佈	小分子藥品
體外血液安定性	抗體藥物複合體 ^a
體外代謝試驗與代謝物鑑定	小分子藥品
體外藥物交互作用評估	小分子藥品
臨床藥動學試驗	
單一劑量/多次劑量投與	抗體藥物複合體 ^a
質量平衡試驗	抗體藥物複合體 ^b
特殊族群試驗	抗體藥物複合體
藥物交互作用試驗	抗體藥物複合體

^a 試驗分析物建議應包含總抗體、結合型抗體、未結合型小分子與其代謝物。

^b 投與經放射線標記後的抗體藥物複合體

2.3.1 非臨床藥動學試驗

此部分試驗主要包含動物的藥動學試驗與體外試驗。試驗結果可用於人體臨床試驗設計之參考、毒理試驗與安全性結果之評估，以及針對是否需進一步執行人體臨床藥動學試驗，提供重要的資訊。

2.3.1.1 單一劑量/多次劑量投與試驗

單一劑量/多次劑量藥動學試驗的目的，在於瞭解抗體藥物複合體在動物體內的藥動學特性與表現。

原則上，單一劑量與多次劑量投與的藥動學試驗皆應執行。一般而言，可於毒理藥動學試驗 (toxicokinetics) 一併評估抗體藥物複合體的藥動學特性。有關於試驗物種之選擇，可另外參考醫藥品查驗中心公告之「抗體藥物複合體產品非臨床藥毒理研發策略指導原則」⁽²⁾。試驗設計中建議應包含有單獨給予小分子藥品的試驗組別，以利於對照兩者的藥動學特性之差異。此外，為研究抗體藥物複合體是否具線性藥動學特性，建議試驗至少應包含三個不同的投與劑量組別，且應包含預期在臨床上可能使用的劑量範圍。可藉由藥品血漿/血清濃度與時間曲線下面積 (area under the curve, AUC)、最高血中濃度 (maximum concentration, C_{max}) 等參數是否會隨劑量等比例增加，判斷藥品是否具有線性藥動學特性。所有納入的分析物皆須分別評估其是否具線性藥動學特性 (包括: 總抗體、結合型抗體與未結合型小分子)。若是具有線性藥動學特性，則表示在試驗劑量的範圍內，其藥動學的參數與特性是可被預測的，有助於未來依據藥品全身性暴露量做適當的劑量調整建議。多次劑量投與試驗的結果，則有助於瞭解藥品在體內的蓄積 (accumulation) 情況。

2.3.1.2 分佈試驗

分佈試驗目的在於瞭解藥品在血液與器官/組織間動態分佈的情形，與藥品蓄積於體內的情形，並能協助判斷發生副作用的可能原因。現階段在人體中進行組織分佈的試驗仍有其困難性，因此目前此部分的資料多來自於臨床前的動物試驗與體外試驗之結果。由於目前這類藥品大多以抗癌用藥為適應症開發，因此建議可選擇以小鼠腫瘤動物模型 (tumor-bearing mice) 進行試驗。

對於一般的單株抗體而言，由於其分子量大，較不易穿透過細胞膜和生理屏障。因此，投藥後多分佈於細胞外液 (extracellular space)，故通常無須執行組織分佈 (tissue distribution) 試驗。然而，為了評估所開發的抗體藥物複合體是否具有標靶傳輸特性，以及作為概念驗證 (proof of concept) 的一項重要依據，因此建議廠商仍應執行組織分佈試驗。

全身性定量放射自顯影法 (quantitative whole body autoradiography)，是最為常見用來定量各器官組織藥物分佈的試驗，通常會將放射線標誌物質 (例如： 3H) 合成於抗體藥物複合體當中。抗體組織選擇性 (tissue cross-reactivity) 試驗，則是採用免疫組織化學方法所進行的體外組織結合試驗。該項試驗可作為藥品分佈至標靶組織/器官的部分支持性證據，同時可藉此評估抗體藥物複合體是否會對其他人體組織/器官產生非預期性結合。分佈試驗的結果可用於協助臨床試驗之設計。例如：若分佈試驗結果顯示，抗體藥物複合體會對體內的黑色素細胞組織 [例如：眼球中之葡萄膜 (uveal tract)] 產生長時間的蓄積作用，臨床試驗過程中則應加強有關眼科項目的安全性檢查，以避免未預期的副作用發生。

當抗體藥物複合體投與到體內後，會進一步釋放小分子藥品於體內各組織/器官，因此針對小分子藥品應額外執行其他的分佈試驗，例如：體外血漿蛋白質結合 (plasma protein-binding) 與紅血球分佈 (red blood cells partition) 的體外試驗。上述試驗至少應包含 3 個不同的試驗濃度以上 (例如：1、10 與 100 ng/ml)，且應足以涵蓋預期的治療濃度範圍。若試驗結果顯示，在測試的濃度範圍內顯示具濃度依賴 (concentration-dependent) 的特性時，未來在進行藥動學試驗的檢品分析時，則應進一步考慮分析全血之藥品濃度。對於屬高脂溶性的小分子藥品，

則此小分子藥品穿透血腦屏障、臍帶胎盤障壁及乳汁分泌的可能性將會大幅增加，因此在非臨床試驗也應盡可能評估此一風險。

2.3.1.3 體外血液安定性

抗體藥物複合體的連接子，一般可區分為不可切斷 (non-cleavable)與可切斷 (cleavable)連接子兩種類型。體外安定性試驗的目的在於了解抗體藥物複合體在體外釋放的特性，以及連接子的穩定性，藉以評估抗體藥物複合體在體內是否會因過早釋放 (premature release)，而造成小分子藥品傾釋 (dose dumping)並發生未預期的毒性反應；另外，也可作為藥品批次之間的管控項目之一。血液中有許多不同的蛋白質及脂質蛋白，對於抗體藥物複合體在體內的安定性可能會有所影響，因此，試驗建議在模擬生理環境 (例如:血液)的情況下執行，試驗濃度的範圍應足以涵蓋預期的治療濃度範圍。除人類的血液之外，建議應同時針對不同的動物物種 (例如：小鼠、大鼠與猴子)血液進行評估，以利於評估可能之物種間差異，協助毒理試驗結果之評估。

2.3.1.4 代謝與排泄試驗

抗體藥物複合體在體內的代謝可區分為兩個可能的過程：

- 小分子藥品從抗體結構中逐步解離，形成一個去結合 (deconjugation)的過程，在體內形成未結合小分子與未結合抗體。未結合小分子藥品進一步經由 CYP450/非 CYP450 酵素的降解或運輸蛋白(transporter)運送至膽汁(或腎臟)後排泄；未結合抗體則經由非特異性的蛋白質水解，形成胜肽片段，再進入到體內的蛋白質合成循環。
- 抗體直接經由蛋白酶水解，形成胜肽片段與未結合小分子，爾後再分別經由上述的酵素水解、運輸蛋白運送過程，排出體外。

由於抗體藥品在體內是經由蛋白質水解酶的分解代謝，不會排除到尿液或糞便之中，因此可無須針對抗體部分執行代謝/排泄相關試驗。若抗體藥物複合體所連接的小分子藥品，在國內已被核准使用於人體、或已有充分的文獻報導說明其代謝途徑，且現有資料可涵蓋此小分子藥品於人體內之暴露量，此時同樣地，可無須再執行代謝/排泄相關試驗。若否，則需進一步執行體外的代謝試驗與質量平衡試驗，藉以瞭解其可能的代謝及排泄途徑。常見之體外試驗的測試環境，包含有肝臟微粒體混合液 (liver microsomes)、凍存肝臟細胞 (cryopreserved hepatocytes)、重組 CYP450 酵素酶 (recombinant CYP450 isozyme)等方式。試驗的結果除了有助於釐清小分子在體內可能的代謝酵素與代謝物輪廓(metabolites profiling)之外，也有助於評估可能的體內交互作用。此外，體外代謝試驗應盡可能評估不同物種之間代謝途徑之差異，了解在人體中是否有可能生成人體特有之代謝物，藉此協助闡釋毒性試驗結果。質量平衡試驗請參考 2.3.2.2 部分。

值得注意的是，屬於可切斷連接子類型的抗體藥物複合體，在體內較容易直接經由去結合的過程進行代謝，而不可切斷連接子類型的抗體藥物複合體，則可能會經由非特性蛋白酶裂解形成，具小分子藥品-連接子-胜肽片斷之代謝物。因此，雖然依據 ICH S6(R1)之規範⁽⁶⁾，原則上可無須針對抗體部分執行相關的代謝試驗評估，但若屬上述不可切斷連接子類型的情況，則可能需進一步了解所生成之代謝物是否具有活性。

2.3.1.5 體外藥物交互作用試驗

藥物交互作用試驗的評估，主要是以小分子藥品為主要的評估標的。藥物交互作用的評估可區分為以下兩大類：代謝機轉 (metabolism-based mechanism)、傳輸蛋白機轉 (transporter-based mechanism)。

有關體外代謝機轉的評估，建議至少必須針對以下的 CYP450 酵素進行評估，包括：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4/5。但對於有些小分子藥品在體內可能並非經 CYP450 酵素所代謝，則可能需額外評估其他的第一相酵素 (phase I enzymes)，例如：單胺氧化酶 (monoamine oxidase)、嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase)，或第二相酵素 (phase II enzymes)，例如：尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶 (UDP glucuronosyltransferase, UGT)。原則上會視小分子的體外代謝試驗結果，來決定是否需執行人體的藥物交互作用試驗 (請見 2.3.2.4 部分)。此外，無論小分子藥品是否為上述 CYP450 酵素的受質 (substrate)，原則上都應在體外試驗中評估小分子藥品本身是否為 CYP450 酵素的抑制劑 (inhibitor) 或誘導劑 (inducer)。

傳輸蛋白在體內會藉由改變小分子在體內的吸收、分佈與排泄，進而影響小分子藥品在體內的藥動學與臨床上的療效/安全性。目前已知傳輸蛋白廣泛的分佈與表現於全身各組織器官，調控內生性物質與外來物質的排出 (efflux) 與攝入 (uptake)。常見的運輸蛋白包括：p-glycoprotein [P-gp or Multi-drug Resistance 1 (MDR1)]、breast cancer resistance protein (BCRP)、organic anion transporting polypeptide 1B1/1B3 (OATP1B1/OATP1B3)、organic anion transporter 1/3 (OAT1/OAT3)、multidrug and toxin extrusion (MATE) 與 organic cation transporter 2 (OCT2) 等。除非小分子本身具有高溶解度與高穿透性之特性，否則原則上皆須評估小分子是否屬 P-gp 或 BCRP 之受質。若小分子在體內有 25% 以上是經由肝臟代謝後排泄，則建議應進一步評估小分子是否屬 OATP1B1 或 OATP1B3 之受質；另外一方面，若小分子在體內有 25% 以上是經由腎臟分泌後排泄，則建議應進一步評估小分子是否屬 OAT、OCT 或 MATE 之受質。

有關於是否須針對小分子藥品在體內的代謝物進行體外的交互作用試驗評估，應依據代謝物對於接受體的親和力 (receptor potency) 以及體內的暴露量進行整體的考量。若整體的藥效活性有超過 50% 以上，是來自於代謝物的貢獻，建議應評估代謝物是否為 CYP450 酵素的受質。除此之外，代謝物是否為 CYP450 酵素的抑制劑/或誘導劑，同樣也應該進行評估與研究。

相關的法規考量建議可進一步參考美國 FDA 發布之「*In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies*」⁽⁷⁾。

2.3.2 臨床藥動學試驗

臨床藥動學試驗可區分為早期及晚期的臨床藥動學試驗。早期臨床藥動學試驗，包括：單一劑量與多次劑量試驗、質量平衡試驗等，是為了確認藥品於人體中的吸收、分佈、代謝與排泄之特性。晚期臨床藥動學試驗，包括：特殊族群試驗、藥物交互作用試驗等，則是為了進一步

研究藥品在臨床上不同情況下的藥動學表現，藉以確認是否需進行劑量上的調整。考量到抗體藥物複合體給藥方式未涉及到口服給藥途徑，因此抗體藥物複合體的食物效應相關試驗，可無須執行。

2.3.2.1 單一劑量/多次劑量投與試驗

單一劑量的藥動學試驗，通常是藥品研發過程中的第一個臨床試驗，其目的除了是為了要評估藥品在人體中的最大耐受劑量 (maximum tolerated dose, MTD) 與劑量及不良反應之間的關聯性之外，同時也是為了瞭解藥品在人體中的藥動學特性，以利於第二期臨床試驗的劑量選擇。目前抗體藥物複合體產品多用於癌症治療，且小分子藥品部分多具有細胞毒性 (cytotoxicity)，基於倫理上的考量，可選擇目標族群病患進行試驗。

試驗建議應同時分析總抗體、結合型抗體、與未結合型小分子等分析物在人體內的藥動學變化。試驗過程中應盡可能評估小分子藥品在體內代謝後的潛在代謝物，若此代謝物在體內的全身性暴露量占小分子 (母藥) 體內暴露量的 10% 以上，在後續的藥動學試驗 (例如：交互作用試驗) 皆應針對代謝物進行體內血中濃度的量測。若有相關的生物標記 (biomarker)，建議也可在此階段一併納入考量，以利於日後進一步建立暴露量-反應關聯性 (exposure-response relationship)。所有納入的分析物皆須分別評估其是否具線性藥動學特性，有關於如何進行線性藥動學評估，詳見 2.3.1.1 部分。

在執行完單一劑量的藥動學試驗後，則需進行多次劑量的藥動學試驗，以便評估抗體藥物複合體在多次給藥後的人體耐受性、安全性以及藥品在體內的蓄積情況等，同時也可評估抗藥品抗體 (anti-drug antibody, ADA) 對於抗體藥物複合體的藥動學特性的影響 (詳見 2.3.2.5 部分)。對於單株抗體而言，高濃度時因為容易產生代謝飽和現象，此時清除率 (clearance, CL) 會隨劑量增加而減少，而導致體內明顯的藥品蓄積現象，因此為多次劑量的藥動學試驗所應觀察評估的重點之一。

2.3.2.2 質量平衡試驗

質量平衡試驗主要目的在於瞭解，可釐清藥品在體內的排除路徑 (例如：肝臟代謝、腎臟排除等)、需經由多少時間排出體外等。從該項試驗中所得到的藥品回收量數據，有助於初步瞭解，藥品是否會對體內的組織器官產生不可逆的結合 (irreversible binding)，以及評估日後是否需針對肝或腎功能不全病患進行藥動學試驗 (詳見 2.3.2.3 部分)。

由於抗體在體內是經由蛋白質水解酶的分解代謝，不會排除到尿液或糞便之中，因此可無須針對抗體部分執行質量平衡試驗。若抗體藥物複合體所連接的小分子，在國內已被核准使用於人體、或已有充分的文獻數據說明其代謝途徑，且現有資料可涵蓋此小分子藥品於人體內之暴露量，此時就可無須再執行質量平衡試驗。若否，則需進一步執行人體的質量平衡試驗，藉以瞭解其可能的排除途徑。針對小分子藥品的質量平衡試驗，建議應採放射線標誌 (radiolabeled) 的方式執行試驗。投與經放射線標誌的抗體藥物複合體於體內後，於試驗期間內 (例如：一星期) 收集尿液與糞便的放射性物質，以利於瞭解小分子 (母藥) 與代謝物的比例，在無安全性疑慮下，試驗劑量建議則應盡可能選擇接近於未來臨床上可能的使用劑量。若所

開發的抗體藥物複合體具細胞毒性作用，應選擇目標族群病患進行試驗。然，為避免影響病患既有的藥物治療，在適當的試驗設計情況下，可選擇在病患的休藥期間進行質量平衡試驗。

若因執行或技術層面之困難，而無法採用放射線標記的方式執行質量平衡試驗，建議可先從小分子藥品的體外代謝試驗之結果，評估在體內可能的代謝物為何。後續便可依此決定分析的代謝物種類，爾後再分析投藥後回收於尿液與糞便的小分子與其代謝物濃度。此一方式通常會適用於小分子屬於非高度代謝的情況，其優點在於無須進行放射性物質的合成。另外一方面，其缺點在於，可能會受限於分析方法的靈敏度限制，造成實際的回收率過低之缺失，而無法完整了解藥品在體內的排除路徑為何。在執行此項試驗之前，建議可先與法規單位進行討論。

2.3.2.3 特殊族群試驗

目前已上市的抗體藥物複合體產品適應症以癌症治療為主，此章節闡述有關特殊族群的一般性考量。特殊族群一般包含以下族群：肝功能不全病患、腎功能不全病患、年老族群病患與小兒族群病患等。是否會需要執行肝或腎功能不全病患的藥動學試驗，會視質量平衡試驗之結果而定。相同的，年老與小兒族群病患同樣會視臨床使用上的目標病患群體，而有不同程度的要求，例如：若該藥品未來將用於治療阿茲海默症，就可無須再針對小兒族群病患進行試驗。除此之外，針對於其他內因性因子 (intrinsic factors) 的影響，例如：性別、體重、種族、代謝酵素/傳輸蛋白的基因多型性 (genetic polymorphism) 等，也應進行評估。針對於上述內因性因子的研究，一般可從第二、三期臨床試驗所收集到的數據進行群體藥動學分析 (population pharmacokinetic analysis)。通常在群體藥動學試驗中，只需從每位病患採集少數檢品即可獲得血漿/清藥品濃度之數據。在技術上，可利用非線性混合效應模式 (nonlinear mixed effects modeling)，評估不同共變數 (covariates) 之間與藥動學參數的關係，例如：肌氨酸酐清除率 (creatinine clearance, CL_{cr}) 與清除率。須注意的是，如果廠商未來欲以試驗結果來支持次族群 (例如：不同程度的腎功能不全族群) 不需調整劑量的宣稱，所納入分析的次族群，必須要有足夠的試驗人數，以避免發生可能的偽陰性 (false negative) 誤差。此外，針對於連續性變量 (continuous variables) 的內因性因子，例如：年齡、體重等，其數據分佈範圍不宜過窄，以確保分析結果能具有類推性 (generalizability)。有關於試驗的分析物，建議應同時包含結合型抗體與未結合型小分子等分析物。

對於試驗設計及結果判讀，可參考國內相關公告「肝功能不全病患的藥動學試驗基準」⁽⁸⁾、「年老病患的藥品臨床試驗基準」⁽⁹⁾與「小兒族群的藥動學試驗基準」⁽¹⁰⁾。另，有關於腎功能不全病患的藥動學試驗，可另外參考醫藥品查驗中心公告之「腎功能不全病患之藥動學試驗指導原則」⁽¹¹⁾。

2.3.2.4 藥物交互作用試驗

藥物交互作用試驗可區分為以下兩個類型：臨床上合併用藥、代謝/傳輸蛋白機轉。

針對臨床上合併用藥的交互作用試驗，若該抗體藥物複合體在臨床治療上同時需要與其他附加 (add-on) 藥品合併投與，或因治療共病症 (co-morbidities) 的原因而需要與其他藥品合併投與，則應執行交互作用試驗的評估，藉以瞭解併用藥品對於抗體藥物複合體的影響為何。例

如：若所申請的抗體藥物複合體其適應症為乳癌，且在臨床的治療上必須與其它紫杉醇類藥品併用，則應評估紫杉醇類藥品對於抗體藥物複合體的影響為何。針對代謝/傳輸蛋白機轉的交互作用試驗，原則上會視體外藥物交互作用的結果（詳見 2.3.1.5 部分），而決定是否須執行相關的試驗。舉例而言，若體外的代謝試驗結果顯示，小分子藥品屬於 CYP3A4 的受質，則須執行 CYP3A4 的抑制劑與誘導劑對於小分子藥品的交互作用試驗。同樣地，若體外的試驗結果顯示，小分子藥品屬於 CYP3A4 的抑制劑或誘導劑，則須執行小分子藥品與 CYP3A4 受質的交互作用試驗。表 2 所列為常見的代謝酶/傳輸蛋白其受質、抑制劑與誘導劑。

表 2 代謝酶/傳輸蛋白的受質、抑制劑與誘導劑

	受質	抑制劑	誘導劑
CYP1A2	caffeine, tizanidine	fluvoxamine	—
CYP2C8	repaglinide	clopidogrel, gemfibrozil	rifampin
CYP2C9	warfarin, tolbutamide	fluconazole	rifampin
CYP2C19	S-mephenytoin, omeprazole	fluvoxamine	rifampin
CYP2D6	atomoxetine, desipramine, dextromethorphan	fluoxetine, paroxetine	—
CYP3A	midazolam, triazolam	clarithromycin, itraconazole	phenytoin, rifampin
P-gp	digoxin, dabigatran etexilate, fexofenadine	clarithromycin, itraconazole, quinidine, verapamil	—
BCRP	rosuvastatin	cyclosporine	—
OATP1B1/ OATP1B3	pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	cyclosporine, rifampin (單一劑量)	—
OCT2/ MATE	metformin	cimetidine, pyrimethamine	—
OAT1	adefovir, ganciclovir	probenecid	—
OAT3	benzylpenicillin	probenecid	—

以下為交互作用試驗設計的考量重點：

- 目前抗體藥物複合體產品多用於癌症治療，且小分子藥品部分多具有細胞毒性 (cytotoxicity)，基於倫理上的考量，可選擇目標族群病患進行試驗。
- 應納入足夠的受試者人數，以便能偵測出必須調整劑量的藥動學差異。
- 由於抗體藥物複合體在體內的半衰期較長，為避免殘餘效應之影響，可採取平行設計 (parallel design)。
- 單一試驗劑量為主。倘若受質呈現非線性或依時性 (time-dependent) 的藥動學特性;或抑

劑屬依時性的抑制特性;或試驗目的是為了評估誘導劑的酵素誘導作用，若屬上述情況則應採取多次劑量試驗。

- 在無安全性疑慮下，試驗劑量應採取預期在臨床上的最高使用劑量。
- 若試驗類型屬於臨床上合併用藥的交互作用試驗，此時分析標的物建議至少應包含結合型抗體與未結合型小分子；若試驗類型屬於代謝/傳輸蛋白機轉的交互作用試驗（小分子藥品屬於代謝/傳輸蛋白受質的情況下），此時分析標的物以未結合型小分子為主。
- 評估的藥動學參數應包含如下： AUC 、 C_{max} 、 CL 、分布體積（volume distribution, V_d ），以及有效半衰期（effective half-life）和最終半衰期（terminal half-life, $t_{1/2}$ ）。可採用非室（non-compartmental）與（或）分室模式（compartmental modeling）來進行參數估算。

相關的法規考量建議可進一步參考美國 FDA 發布之「Clinical Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications」⁽¹²⁾。

2.3.2.5 免疫原性評估

與其他單株抗體或治療性蛋白質藥品相同，抗體藥物複合體同樣會誘發體內的免疫反應，而形成抗藥品抗體（anti-drug antibody, ADA）。目前對於免疫原性（immunogenicity）產生的機制並不清楚，製造過程中的純化方式、投藥頻率及投與途徑的差異都有可能是導致免疫原性的發生。一般而言，在經過多次或長期投與後，才容易誘發體內產生 ADA。因此，往往得從長期的療效與安全性試驗才得以進行監測與評估。評估免疫原性對於藥動學的影響，可藉由比較抗體反應陽性及陰性的受試者，所得到的血中濃度及藥物蓄積數據或經由群體藥動學的分析所得。

抗體除了可能會中和藥品的生物活性外，還可能會降低或增加藥品本身的清除率，最後導致臨床療效及安全性都受到影響。因此藥品研發期間，免疫原性（immunogenicity）的評估是一項不可或缺的重要資訊。原則上，抗體的性質〔如：抗體效價（titer）、結合抗體或中和抗體〕、抗體與藥理學/或毒理學變化的相關性、抗體形成對於藥動/藥效學參數乃至於臨床療效/安全性的影響，都應在評估的範疇之中。針對不同的治療適應症，應分別考慮其免疫原性的風險。對於免疫原性的測定，建議可進一步參考中華藥典「4069-免疫原性測定法—抗藥物抗體之免疫測定法的設計與確效」⁽¹³⁾。

3. 臨床議題

3.1 一般性原則

抗體藥物複合體產品的臨床試驗跟其他藥品的臨床試驗原則相同，皆須依照藥品優良臨床試驗準則執行，且須根據所宣稱之適應症特性與各研發階試驗段目的來設計。本指導原則探討的適應症以癌症治療為主，因此針對抗癌藥品的一般臨床評估考量也一體適用。臨床議題部分未涵蓋構型特殊(如奈米或微球構型、僅使用抗體片段、攜帶多種不同小分子毒殺藥物、涉及細胞治療或疫苗等)之抗體藥物複合體產品所須之額外考量。亦不包含以抗體藥物複合體產品概念開發之診斷用或治療用核醫放射藥品，但某些考量原則可以在研發該類藥品時作為參考。

3.2 合適的目標腫瘤抗原

找出合適的目標腫瘤抗原(target tumor antigen)，是抗體藥物複合體產品成功的基礎。關鍵因素包括抗原的專一性(specificity)、表現性(level of expression)、內化作用(internalization)程度、異質性(heterogeneity)、以及可及性(accessibility)⁽¹⁴⁾。目標腫瘤抗原應該主要或是僅表現於腫瘤細胞，而相對較不會表現於健康組織。此外，目標腫瘤抗原的盛行率(在某癌症中，具有此種腫瘤抗原表現的病人比率有多少)，會影響可受益於治療的病人數量。如果在某種癌症，特定腫瘤抗原的表現具高度專一性，但是盛行率卻很低，仍然未能滿足大部分患有該癌症病人的治療需求。迅速的胞噬作用對於抗體藥物複合體產品發揮其細胞毒殺功能非常重要，因為細胞毒殺步驟需要在腫瘤細胞內進行，否則會導致療效不足，並引發額外的安全性疑慮。目標腫瘤抗原於腫瘤細胞表面表現程度的異質性，或是於患有同樣癌症之不同病人表現程度的異質性如果太高，則會限制臨床應用價值。最後，目標腫瘤抗原的可及性也有很大的影響。一般而言，血液腫瘤的抗原遍布血液、骨髓、淋巴結等組織，因此抗體藥物複合體產品比較容易抵達擬作用部位，累積到足夠的有效濃度；抗體藥物複合體產品較難穿透實體腫瘤，尤其是低度血管分布的腫瘤壞死部位⁽¹⁵⁾

3.3 首次人體試驗(First-in-Human study)設計考量

與其他的抗癌藥品相同，抗體藥物複合體產品的首次人體試驗，主要目標在於評估此產品的安全性及耐受性，找出下一階段臨床試驗的參考劑量，並且評估其初步療效潛力，首次人體試驗通常會納入癌症病患。

3.3.1 選擇病患族群

一般細胞毒殺類的抗癌藥品，在首次人體試驗時通常納入各種末期癌症的病患。但是抗體藥物複合體產品，由於已有特定的目標腫瘤抗原，因此對納入病患有較高的選擇性，通常會限於某種特定的癌症，例如 Kadcyla 的第一期劑量調升試驗，納入的族群為 Her-2 陽性且曾接受過 trastuzumab 治療之轉移性乳癌患者⁽¹⁶⁾。如果該目標腫瘤抗原廣泛存在於各種癌症類型，也有納入各種癌症病患的彈性，例如 Adcetris 的首次人體試驗，納入的族群為 CD30-positive 之

各種復發或難治型血液腫瘤病患⁽¹⁷⁾。

3.3.2 起始劑量選擇及劑量遞增計畫

非臨床藥毒理試驗對於評估抗體藥物複合體產品首次人體試驗之最大建議起始劑量(maximum recommended starting dose, MRSD)，以及安全的劑量暴露範圍非常重要，有關如何運用動物試驗的結果來推估人體起始劑量，請一併參見「抗體藥物複合體產品非臨床藥毒理研發策略指導原則」⁽²⁾。

抗體藥物複合體產品用於治療癌症，首次人體試驗通常會納入癌症病患，因此起始劑量必須不能過高，以避免產生不可接受的毒性，但也不能過低，必須是非臨床數據顯示具有預期藥理效果的劑量。抗體藥物複合體產品具有抗體及小分子藥品兩個部分，雖然目前並沒有定論，但多數案例是以小分子藥品的試驗結果來選擇起始劑量，也就是非人靈長類的 1/6 最高非嚴重毒性劑量(highest non-severely toxic dose, HNSTD)或嚙齒類 10%動物產生嚴重毒性劑量(severely toxic dose in 10% of the animals, STD10)的 1/10，再以體表面積(body surface area)來換算。

如同其他抗癌藥品，劑量限制毒性(dose limiting toxicity, DLT)的發生率，常用來導引劑量遞增計畫的進行。劑量限制毒性的定義，通常採用美國 National Cancer Institute (NCI)所頒布的 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)準則⁽¹⁸⁾。非臨床動物試驗的結果和臨床試驗產生毒性之間的關聯相當複雜，目前的研究顯示，毒性跟表現目標抗原的組織不一定有相關性⁽¹⁹⁾。舉例來說，心臟、皮膚、胃腸道上皮組織均有 HER-2 表現，但是 Kadcyla 的劑量限制毒性以血小板低下為主。因此，具有相同的小分子藥品組成之先前抗體藥物複合體產品的安全性樣態為非常重要的參考，例如以微管蛋白聚合抑制劑(monomethyl auristatin E, MMAE)作為小分子藥品的產品，無論其目標抗原為何，劑量限制毒性通常都包含急性中性粒細胞減少症(acute neutropenia)以及周邊神經病變。此外，對於有相同小分子藥品、連結子、以及平均抗體-小分子比例的抗體藥物複合體產品，先前的臨床試驗結果可以提供研發產品劑量選擇以及早期臨床試驗設計的參考資訊⁽²⁰⁾。

常用的劑量遞增方式包括改良式費式數列(modified Fibonacci sequence)、3+3 設計、連續重評估方法(continuous reassessment model)等，有關不同劑量遞增方式的詳細試驗設計，例如每個劑量組別所納入的受試者數目等，請參閱「癌症藥品第一期臨床試驗設計與分析」⁽²¹⁾。

抗體藥物複合體產品首次人體試驗的最大耐受劑量(maximum tolerated dose)會因為產品特性不同而有所差異。例如，以 calicheamicin 作為毒殺成分的 Mylotarg，最大耐受劑量較低，為 0.005 ~0.2 mg/kg，而以 maytansinoid 作為毒殺成分的 Kadcyla，最大耐受劑量較高，為 3.6mg/kg。一項針對 15 種抗體藥物複合體產品首次人體試驗結果的分析指出，要從起始劑量到達最大耐受劑量，所需劑量遞增次數的中位數(median number)為六次⁽²²⁾。

3.3.3 用法用量(regimen)

在劑量時程的選擇上，每三周給藥一次是現有已上市或是還在臨床試驗階段的抗體藥物複合體產品常見的給藥方法，其優勢除了易於與現有其他抗癌藥品合併使用，也讓病人在接受下一次給藥前，可以從急性的脫靶(off-target)毒性(例如骨髓抑制)中恢復。以較低的劑量更頻繁給藥(例如每周給一次)，也是可能的方法，此種時程的優點在於可以達到較高的血中藥品暴露量。若產品的半衰期較長，例如 rovalpituzumab tesirine 的半衰期為 10-14 天，時程則延長

為每六周給藥一次⁽²³⁾。最適劑量的選擇，除了如傳統藥品運用劑量調升至最大耐受劑量的方法，還需一併考慮藥動/藥效，以及目標抗原的表現強度。建議在第一期臨床試驗時就進行各種劑量時程的探索，以找出第二期臨床試驗的最適劑量。

3.4 第二期及第三期臨床試驗

目前核准的抗體藥物複合體產品，用於癌症適應症，在獲得初步的安全性資料及觀察到療效潛力後，仍都循序漸進，執行第二期及第三期臨床試驗，並且採用標準的療效指標，包括客觀反應率(objective response rate, ORR)，反應持續時間(duration of response)，無惡化存活期(progression free survival, PFS)以及整體存活期(overall survival, OS)。

4.研發建議⁽²⁴⁾

綜觀目前已上市的抗體藥物複合體產品，多針對較稀少的血液腫瘤，先從末線療法測試起，因此很容易即可取得歐美法規單位之孤兒藥認定，又因有醫療上迫切需求，常可以透過美國的優先審查、加速核准機制或是歐盟的有條件核准方式，以第二期臨床試驗優異的替代指標療效結果，有時甚至僅是一個單臂、開放性試驗，即獲得核准上市。能這樣做的主要原因在於客觀反應率已經是血液腫瘤治療上廣被接受且與臨床療效有強連結性的替代療效指標。但是，廠商也必須在核准上市之後進行確認性第三期臨床試驗，在隨機雙盲對照試驗下證實該藥品的療效(延長病患存活時間)與安全性，才能夠轉為正式核准案；當然，若試驗結果無法滿足前述要求，藥品就很有可能被要求要下市。而這些確認性第三期臨床試驗的試驗設計，廠商通常需要與法規單位討論並取得共識，可以跟原先第二期試驗族群有些許不同，例如雖然還是同一疾病但嚴重度或接受藥品治療時程卻不同，一方面可以驗證該藥品確有療效，另一方面也可以延伸原有適應症範圍，擴增可使用之病患族群。

我國目前也公告有多元的審查規範，包括「藥品突破性治療認定要點」、「新藥查驗登記加速核准機制」、「新藥查驗登記優先審查機制」等⁽²⁵⁾，研發者可視抗體藥物複合體產品擬開發的適應症，選擇合適的法規途徑。

5. 參考文獻

1. 財團法人醫藥品查驗中心網站: 抗體藥物複合體產品於品質研發策略指導原則, 2019
2. 財團法人醫藥品查驗中心網站: 抗體藥物複合體產品非臨床藥毒理研發策略指導原則, 2019
3. Kamath, A.V., Iyer, S. Preclinical Pharmacokinetic Considerations for the Development of Antibody Drug Conjugates. *Pharm Res.* 32(11):3470-3479, 2015
4. ICH M10 Guideline: Bioanalytical Method Validation; February 2019.
5. Kraynov, E., Kamath, A.V., Walles, M., Tarcsa, E., Deslandes, A., Iyer, R.A., Datta-Mannan, A., Sriraman, P., Bairlein, M., Yang, J.J., Barfield, M., Xiao, G., Escandon, E., Wang, W., Rock, D.A., Chemuturi N.V., Moore D.J. (2016) Current Approaches for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Characterization of Antibody-Drug Conjugates: An Industry White Paper. *Drug Metab Dispos.* 44(5):617-623.
6. ICH S6(R1) Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals; June 2011.
7. USFDA Guideline: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies; October 2017.
8. 肝功能不全病患的藥動學試驗基準, 衛署藥字第 0900055564 號, 2001.
9. 年老病患的藥品臨床試驗基準, 衛署藥字第 0900054879 號, 2001.
10. 小兒族群的藥動學試驗基準, 衛署藥字第 0910043475 號, 2002.
11. 財團法人醫藥品查驗中心網站: 腎功能不全病患之藥動學試驗指導原則, 2018.
12. USFDA Guideline: Clinical Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications; October 2017.
13. 中華藥典 (4069) 免疫原性測定法—抗藥物抗體之免疫測定法的設計與確效
14. Bander, N.H. Antibody-drug conjugate target selection: critical factors. *Methods in Molecular Biology*, 2013;1045, 29–40.
15. Antibody–Drug Conjugates: Clinical Strategies and Applications Heather E. Vezina, Lucy Lee, Brian J. Schmidt, and Manish Gupta FROM Antibody-Drug Conjugates: Fundamentals, Drug Development, and Clinical Outcomes to Target Cancer Edited by Kenneth J. Olivier Jr. and Sara A. Hurvitz, 2017
16. Krop IE, Beeram M, Modi S, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(16):2698–2704.
17. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812–1821
18. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017.
19. de Goeij BE, Lambert JM. New developments for antibody drug conjugate-based therapeutic approaches. *Curr Opin Immunol.* 2016;40:14–23.
20. Saber, H., Leighton, J.K. An FDA oncology analysis of antibody-drug conjugates. *Regulatory*

Toxicology and Pharmacology, 2015;71, 444–452.

21. 林資荃，癌症藥品第一期臨床試驗設計與分析，p.1-11 當代醫藥法規月刊 101 期 2019-03-08。
22. Deslandes A. Comparative clinical pharmacokinetics of antibody-drug conjugates in first-in-human phase 1 studies. *MAbs*. 2014;6(4):859–870.
23. Rudin CM, Pietanza MC, Bauer TM, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):42–51.
24. 105 年查驗中心抗體藥物複合體潛力國際競爭力與全球法規策略分析報告
25. 衛授食字第 1081410835 號公告，108 年 11 月 18 日