

生物製劑 First-In-Human 臨床試驗：NOAEL 或 MABEL？

王蓉君¹

前言

在 2006 年 3 月 13 日，一個由德國烏茲堡泰基因羅公司 (TeGenero) 研發的「超級抗體 - TGN1412」所進行的“first-in-human”的臨床試驗，導致六名健康志願受試者之嚴重危及生命安全的細胞素風暴 (cytokine storm) 事件，六名受試者全都進入了加護病房⁽¹⁾。此事件之後，高風險性生物製劑 (high-risk biologics) 諸如單株抗體，其由臨床前進入第一期臨床試驗 (from pre-clinical to first-in-human clinical trial) 的安全性，遂引發極度的重視；其後，美國與歐盟的法規單位對於 1995 年 1 月至 2007 年 6 月期間在歐美上市的生物製劑之安全性議題，所採取的因應之道進行廣泛的探討⁽²⁾。目前在國際上已有十多個單株抗體製劑取得法規單位的核可上市，它們以標靶治療 (targeted therapies) 的方式，提供諸如癌症、器官移植後的排斥、自體免疫疾病、感染性疾病等疑難雜症另一個治療方式的選擇；而高風險性生物製劑由臨床前進入第一期臨床試驗 first-in-human 的安全性與劑量選擇，遂成為此類藥物研發過程的重要課題。

NOAEL 與最大安全起始劑量 (maximum safe starting dose)

如何選擇一個 first-in-human 臨床試驗的安全起始劑量，以往已有諸多的計算方法與文獻討論；美國 FDA 曾於 2005 年 7 月公布一份法規指引，指出健康志願受試者參與臨床試驗時，有關試驗藥物安全起始劑量的選擇共包括五個步驟，分別為：(1)在毒理研究中確認 NOAEL (mg/kg) 的劑量；(2)將動物的 NOAEL 劑量轉換成為 Human equivalent dose, HED (mg/m²)；(3)選擇 HED 劑量的最適當的物種；(4)選取一個安全係數，將 HED 除以安全係數後，獲得 Maximum Recommended Starting Dose (MRSD)；(5)進一步的合併考量具有藥理活性作用的劑量⁽³⁾；此份由 FDA 所公布法規指引並獲得業界的普遍採用。但高風險性生物製劑上述安全性事件的發生告訴我們，在以往小分子藥物適用的 NOAEL-based methodology 來計算求取的起始劑量，並無法安全的適用在具有較大分子量且高風險性的生物製劑之上。所以法規單位除了重新檢視高風險性的生物製劑已發生

¹財團法人醫藥品查驗中心執行長室

的安全議題之外，並在研發的法規要求上開始有新的方向，認為對於高風險性的生物製劑應該以“具有藥理活性的最低劑量”來做為 first-in-human 的起始劑量，於是開始有 MABEL (minimal anticipated biological effect level) 的探討。

MABEL 與最小生物活性效應 (minimal biological effect)

歐盟 EMA 遂於 2007 年 9 月新的法規準則中，提出對於 first-in-human 臨床試驗的藥物應如何辨識和降低風險的策略思考，其中並提到具有高風險性生物製劑的安全起始劑量與 MABEL 概念的介紹；關於高風險性生物製劑起始劑量的計算選取，強調必須同時考量藥理 (pharmacology) 與毒理 (toxicology) 的非臨床試驗資料，併入所有生物體內、體外的藥動/藥效 (PK/PD) 的資訊，並進一步整合為 PK-PD modelling 的方式來加以考量⁽⁴⁾。其中，藥理作用的資訊包括對於作用機轉的了解，接受體結合率 (receptor occupancy, RO) 的估算，生物體內、體外的劑量濃度與反應的曲線模式 (concentration-response curves) 等等^(4,5)。

運用 PK-PD modelling 並以 MABEL 原則來選取 first-in-human 的安全起始劑量的方法，可以分為三個步驟進行：(1)由所有的藥理和毒理試驗，以及疾病模式的劑量-反應 (dose-response) 研究所彙集到的生物效應資訊，來預測人類的劑量-反應模式；(2)選取一個可以達到“最小的生物活性 (minimal biological activity)”的劑量，即 MABEL dose；(3)由毒理試驗資料計算並取得 NOAEL 的劑量，進行整合性分析⁽⁶⁾。在藥理作用中，應加以考量並充分了解 in vitro 的資訊包括接受體結合的親和力 (receptor binding affinity)、接受體結合率 (RO)、接受體結合後 kinetics 的變化、生物活性分布 (biodistribution)、對細胞發揮 agonist 或 antagonist 的後續作用等；in vivo 的資訊則包含生物標誌的辨識、劑量反應曲線與療效測量、在適當動物疾病模式的概念實證 (proof-of-concept) 等。毒理作用的試驗包括一般性的毒理試驗 (general toxicology) 與藥理安全性試驗 (safety pharmacology testing)，其他與安全性測試有關的還包括細胞素釋放分析、細胞增生的分析) 等。最小生物活性的劑量，則是依據最小程度的 RO 結合率，最低程度的藥理活性，劑量反應曲線，以及作用的持續時間等的估計獲得。而不論是 NOAEL 或是 MABEL，由動物推演至人體時，都需要經過一個安全係數的換算；其後，選擇以較低劑量者作為建議的起始劑量；而通常以 MABEL 計算所得的劑量會比 NOAEL 方法所得者為低^(4,6,7)。

結語

由於生物製劑具有 species-specific 的特質，其與接受體相互作用的動力學十分複雜，且劑量與接受體結合率 (RO) 的關係又受到多重因素的影響，因此必

須了解到，欲以臨床前的動物試驗來預估高風險性生物製劑在人體試驗的安全性，仍有其受限之處，即使是以“具有藥理活性的最低劑量”作為試驗的起始劑量，仍然具有未知的風險；因此臨床試驗宜考量併入終止規則“stopping rules”以及經由良好的試驗設計，來做為降低臨床試驗風險的策略。

參考文獻

1. Ganesh Suntharalingam, F.R.C.A., Meghan R. Perry, M.R.C.P., Stephen Ward, F.R.C.A., Stephen J. Brett, M.D., Andrew Castello-Cortes, F.R.C.A., Michael D. Brunner, F.R.C.A., and Nicki Panoskaltsis, M.D., Ph.D. Cytokine Storm in a Phase I Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006; 355:1018-1028.
2. Thijs J. Giezen, PharmD; Aukje K. Mantel-Teeuwisse, PhD; Sabine M. J. M. Straus, MD, PhD; Huub Schellekens, PhD; Hubert G. M. Leufkens, PhD; Antoine C. G. Egberts, PhD. Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008; 300(16):1887-1896.
3. US FDA Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078932.pdf>)
4. EMA Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risk for First-In-Human Clinical Trials With Investigational Medicinal Products. Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf)
5. Jennifer Sims, PhD. Calculation of the Minimum Anticipated Biological Effect Level (MABEL) and 1st dose in human. (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2009/11/WC500010862.pdf)
6. Agoram, BM. Use of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling for Starting Dose Selection in First-In-Human Trials of High-Risk Biologics. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 67:153-160. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670372/pdf/bcp0067-0153.pdf>)
7. Biologics-Safety from Preclinical to First-in-Human. DIA 46th Annual Meeting, June 18, 2010, Washington DC, USA.