

美國 FDA 動物療效原則 (Animal Rule) 法規簡介

李逸琦¹

美國長久以來一直處在國際恐怖主義行動的威脅之中，各種核子生化武器的恐怖攻擊也時有所聞，美國政府為使人民於恐怖攻擊的威脅之下，可有較完整之保障，因此積極研究防範生化武器攻擊之解毒劑，由於解毒劑屬於人用藥品，以一般藥品查驗登記的概念，相關解毒劑需有證據資料支持其人體之療效，但解毒劑產品療效資料之取得，可能會牽涉到受試者將暴露在生化毒劑環境中或是被投予毒劑...等違背倫理的情形，美國政府有鑑於此，便著手制定以動物試驗資料來代替人體臨床試驗資料之法規，使相關藥物的研發有法規條例可依循，因此於 2002 年公佈美國聯邦法規「動物(療效)法規」(Animal (Efficacy) Rule, 67 Fed. Reg. 37, 998; 21CFR314 Subpart I (Drugs); 21CFR601 Subpart H (Biologics))，允許以設計良好、完整的動物試驗資料當作人體臨床療效證據，以協助評估該產品之技術性資料，進而取得藥物許可證。2003 年 5 月 2 日，美國 FDA 核准了由美國國防部提出 Pyridostigmin bromide 藥品之查驗登記申請，該品之適應症為「預防致命的 Soman 神經毒劑中毒(須與防護衣、防毒面具及迅速投予 atropine 與 pralidoxime 同時併用)」，由於神經毒劑中毒之解毒於臨床試驗執行有相當的困難，並且違背倫理考量，因此當時核准 Pyridostigmin bromide 於此適應症，其藥品之療效證據，即單是以動物試驗之結果來評估。

2009 年 1 月美國 FDA 公佈「動物模式-依據動物療效原則規範執行必要之療效試驗」(Guidance for Industry: Animal Models—Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule) 法規草案，本草案定義適用範圍為造成致命性或致永久性損傷性之有毒生物致病原、化學物質、放射性或核物質 (Chemical, Biological, Radiological or Nuclear; CBRN) 之預防與治療用藥，若本類新成分或新生物製劑之研發過程中，其療效證據因倫理考量與不可能執行的狀況而無法取得人體臨床試驗資料時，則可據此準備其查驗登記時參考資料。

動物療效原則法規重點可分為兩個部份，第一個部份在於明確說明動物試驗執行之目的、研究方法與須執行哪些動物試驗；另一個部份是在說明雖無法提供人體療效資料但人體安全性資料要如何搜集提供。當然第一部分是本法規的重點，因此著墨甚多且詳細，相較於一般的藥品查驗登記動物試驗的要求其難度是十分的高，且執行上須花費相當的時間與資源，可由相關的規定得知法規單位對

¹財團法人醫藥品查驗中心專案組

於以動物試驗取代人體試驗時之慎重與嚴謹，執行相關動物試驗亦必須是符合 GLP 及動物保護法（Animal Welfare Act）。

在動物療效原則法規中，對於動物試驗的執行，規範出幾個必須要呈現的特性，包括：

- 核生化毒劑對的動物造成的影響與病程，包括致病因素、暴露途徑和暴露量等；
- 研究宿主對這些核生化毒劑的感受性與表現出的反應，以推估人體可能產生的疾病與傷害；
- 進行動物與人類的致病生理狀況的比對，需要比較致病的條件、發作時間、病情惡化時程與不良反應症狀其嚴重性、進展、臨床和病理特徵、實驗室參數、標的器官種類、發病率和疾病的結果...等項目；
- 研究啟動治療之時間點，以動物模式研究出最適切的開始施予治療時間點；
- 藥物治療時之特性描述研究，此部份之研究需要呈現出治療藥品的類別、作用機轉、體外活性、於相似的病理條件下其藥品活性、在健康動物與健康人的藥動學（PK）試驗、在疾病動物與人的藥動藥效（PK/PD）試驗、在臨床上可能併用的藥品交互作用藥動學（PK）試驗，與可能會併用藥物時其與併用藥物之協同與拮抗作用研究；
- 最後是對於動物療效試驗的設計與考量的說明，包括療效指標、治療時機、給藥途徑與用法用量之考量。

另外，於人體的安全性資料方面，首先會考量到目前現有的人體安全性資料，如該藥品已核准其他適應症，可收集的人體使用經驗，並收集於新適應症的使用族群是否有已知的安全性資訊，若有較多使用經驗參考資料時，則安全性資料可能即足夠。但如果新適應症須投予較長時間及較高劑量時，或投予藥物是用在大量人數的傷害預防（並非針對高死亡率疾病之治療），則有可能要求額外的安全性資料。當所研發產品投與人體時沒有已知的重大風險，應在臨床試驗中納入健康受試者；如果風險很大，應考慮在患有類似疾病的病患進行試驗，相關的安全性資料取得皆需以風險/效益平衡評估，且臨床安全性試驗的設計考量，應藉由動物安全性試驗所獲得的資訊，來選擇重要的評估項目。

美國 FDA「動物模式-依據動物試驗規範執行必要之療效試驗」法規草案公告至今，已於 2010 年 11 月舉行了公開討論會議，產學研界皆有出席與會，相信本草案未來應會有更適切的調整與修訂。

台灣於民國 99 年經媒體報導，國軍為因應戰時遭受神經毒劑攻擊之急救用途，備有「神經毒劑解毒針」，但替軍方生產神經毒劑解毒針的榮民製藥公司，其產品並沒有取得衛生署的藥品許可證，使得軍方所有的解毒針，全部都成了「偽

藥」，原因是國防部當時是以「化學裝備」籌備而不以「人用藥品」列管，因此並未留意相關法規規定，本事件後續也因採購合約到期，並未再繼續進行神經毒劑解毒針之製造。雖事件告一段落，但神經毒劑解毒針確實是為人用之藥品，就國防所需，未來將會面臨須提出藥品查驗登記的狀況，並且廠商除了製造管制文件外，可能無法提供臨床療效證據之資料，就此而言，美國 FDA 公佈的動物療效原則法規確實是十分好的參考原則。

目前衛生署食品藥物管理局已考量到將來可能會有這樣的法規需求，因此亦已著手進行相關法規之草擬，將會考量台灣藥業現況及國防需求，並兼顧符合國際法規現況，期望對於相關產品提供適切的法規指引。

參考文獻

1. Animal (Efficacy) Rule, 67 Fed. Reg. 37, 998; 21CFR314 Subpart I (Drugs); 21CFR601 Subpart H (Biologics)
2. [FDA Approves Pyridostigmine Bromide as Pretreatment Against Nerve Gas. \(2003-02-05\)](#)
3. [Guidance for Industry: Animal Models—Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule. Draft Guidance. January 2009.](#)
4. [Guidance for Industry: Animal Models—Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule; Public Meeting. \(2010-11-05\)](#)