

**ICH M3(R2)：藥品人體臨床試驗與上市許可  
申請所需之非臨床安全性試驗指引**

**(Nonclinical Safety Studies for the Conduct of  
Human Clinical Trials and Marketing  
Authorization for Pharmaceuticals)**

**衛生福利部食品藥物管理署**

**中華民國 114 年 1 月**

# 前言

國際醫藥法規協和會(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)於 2009 年發布 ICH M3(R2) (Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals) 指引，用以支持具特定適用範圍與試驗時程之藥品人體臨床試驗以及上市許可申請所建議執行之非臨床安全性試驗，提供國際標準建議，並促進試驗建議之協和。本指引倡導新藥品的安全、符合倫理的開發。

# 目錄

一、緒論.....	1
(一)目的.....	1
(二)背景.....	1
(三)適用範圍.....	1
(四)一般性原則.....	2
(五)選擇一般毒性試驗之高劑量.....	3
二、藥理學試驗.....	5
三、毒理動力學與藥物動力學試驗.....	5
四、急毒性試驗.....	5
五、重複劑量毒性試驗.....	6
(一)臨床開發試驗.....	6
(二)上市許可.....	8
六、估算人體起始劑量.....	8
七、探索性臨床試驗.....	9
(一)微劑量試驗.....	9
(二)單一劑量試驗.....	10
(三)多劑量試驗.....	10
八、局部耐受性試驗.....	18
九、基因毒性試驗.....	18
十、致癌性試驗.....	18
十一、生殖毒性試驗.....	19
(一)男性.....	19
(二)不具生育力之女性.....	19
(三)具生育力之女性.....	19
(四)孕婦.....	21
十二、在兒童族群執行臨床試驗.....	21

十三、免疫毒性.....	22
十四、光安全性測試.....	22
十五、非臨床濫用傾向評估.....	23
十六、其他毒性試驗.....	23
十七、複方藥的毒性評估.....	24
十八、持續促進協和之努力.....	25
十九、註釋.....	25
二十、參考文獻.....	26

# ICH M3(R2)：藥品人體臨床試驗與上市許可申請所需之 非臨床安全性試驗指引

## 一、緒論

### (一) 目的

制定本指引之目的係為用以支持具特定適用範圍與試驗時程(duration)之藥品人體臨床試驗以及上市許可申請所建議執行之非臨床安全性試驗，提供國際標準建議，並促進試驗建議之協和。

非臨床安全性試驗指引之協和化有助於訂定通用的建議，並減少區域間出現本質上差異之可能性。

本指引應可促進臨床試驗的及時執行，以及依 3R 原則(減量/優化/取代)減少實驗動物的使用，並且減少其他藥品開發資源的耗費。儘管在本指引中並未加以討論，但應考慮使用新的體外(in vitro)替代試驗方法來進行安全性評估。若這些新方法已經過驗證，且已為所有 ICH 法規單位所接受，即可以之取代現行的標準方法。本指引倡導新藥品的安全、符合倫理的開發。

### (二) 背景

本修訂版指引所提出的建議能進一步促進歐盟、日本、美國等區域間，為支持藥品臨床開發各階段所需之非臨床安全性試驗的協和。本指引所表述的是關於用以支持藥品人體臨床試驗與上市許可申請所需之非臨床安全性試驗的類型、試驗時程以及時機等方面所達成之共識。

### (三) 適用範圍

為支持藥品上市許可申請所執行的非臨床安全性評估通常包括藥理試驗、一般毒性試驗、毒理動力學與非臨床藥物動力學試驗、生殖毒性試驗、基因毒性試驗等；另外對於具特殊考量或須長期使用的藥品，則還包含致癌性評估。其他針對光毒性、免疫毒性、幼齡動物毒性、濫用傾向風險等進行評估之非臨床試驗，則應視個案情況決定是否有執行之必要。非臨床安全性試驗之必要性以及其與臨床試驗執行間之關聯性將於本指引中闡明。

本指引適用於藥品開發過程中通常會遭遇的情境，且應視為藥品開發的總體指導原則。非臨床安全性試驗與人體臨床試驗必須規劃設計以兼顧科學與倫理之合理性。

對於生物技術衍生藥品(依參考文獻 1 之定義)，則應依 ICH S6 指引執行合適的非臨床安全性試驗。對於這類型藥品，ICH M3(R2) 指引僅針對非臨床試驗在藥品臨床開發各階段的執行時機提供建議。

對於開發中藥品其適應症係針對目前尚無有效療法的危及生命或嚴重疾病(例如：晚期癌症、抗藥性 HIV 感染及先天性酵素缺乏症等)，其毒理學評估與臨床開發規劃亦須視個案情況而定，使藥品的開發可達到加速並且最佳化之目的。對於這類型案例，與利用創新治療方式進行開發的藥品(例如 siRNA)及疫苗佐劑等，特定試驗或可加以精簡、延後或增刪。若已有其他適用於特定藥品範疇的 ICH 指引，亦應一併參閱。

#### (四) 一般性原則

藥品的開發是階段性的過程，過程中會涉及對動物與人體的藥效與安全性的評估。非臨床安全性評估的目標通常包括探討標的器官的毒性效應、劑量依存性、與暴露量之間的關係，以及潛在的可逆性。這些資訊可用以估算人體試驗的最初安全起始劑量與劑量範圍，以及確認在臨床試驗中加以監測的潛在不良反應指標。雖然非臨床安全性試驗通常僅限於臨床開發的初始階段，但其內容必須足以釐清那些在擬支持的臨床試驗條件下可能發生的不良反應。

人體臨床試驗為了驗證藥品的療效與安全性，最初會在少數受試者施以相對較低的全身暴露劑量，然後在之後的臨床試驗中藉由延長試驗時程增加藥品暴露量及/或增加接受藥品暴露的受試者人數。臨床試驗的時程必須根據先前在臨床試驗中所呈現的足夠安全性，以及隨著藥品臨床開發進展而新增的非臨床安全資訊而決定是否可延長。

臨床或非臨床試驗中發現的嚴重不良反應會對臨床試驗是否繼續造成影響。應從臨床角度對前述不良反應加以評估，以確認進行其他額外的非臨床及/或臨床試驗的設計與適當性。臨床試驗乃分階段執行，且不同區域採用不同的詞彙。本指引通常採 ICH E8 指引所定義的詞彙(參考文獻 2)。然而，隨著將臨床開發各階段進行合併的趨勢，在某些情況下，本指引仍依臨床試驗的時程長短、規模以及受試者的特性給予非臨床試驗的建議。

## (五) 選擇一般毒性試驗之高劑量

一般而言，在毒性試驗中，使用最高達到最大耐受劑量(maximum tolerated dose, MTD)之劑量應足以鑑定出可能具有臨床相關性的效應。在每一項試驗都驗證 MTD 是沒有必要的。其他同樣也合適的限制劑量包括可達到高倍數暴露量或飽和暴露量之劑量，或使用最高可投予劑量(maximum feasible dose, MFD)。這些上限劑量(詳下文及圖 1)可以避免在實驗動物施予無助於臨床安全性預測的劑量。這些建議與針對設有明確上限劑量及/或暴露量的生殖毒性以及致癌性試驗設計所給予的建議是一致的(參考文獻 3、4)。

除以下所討論的例外情況，齧齒類與非齧齒類動物的急性、亞慢性、慢性毒性試驗的上限劑量設為 1000 mg/kg/day 可適用於所有情況。在少數情況下，臨床劑量已超過每日 1 g，毒性試驗 1000 mg/kg/day 的劑量無法達到相對於臨床暴露量 10 倍的平均暴露臨界值(mean exposure margin)毒性試驗劑量須在 10 倍平均暴露臨界值、2000 mg/kg/day 或 MFD 等三者中，擇其低者做為上限。在極少數情況下，2000 mg/kg/day 的劑量所產生的暴露量低於臨床暴露量，此時可考慮將劑量上限提升至 MFD 的程度。

達到 50 倍臨床全身暴露量的暴露臨界值之劑量[通常以母藥(parent drug)或前驅藥(pro-drug)之藥理活性分子(pharmacologically active molecule)之整組平均曲線下面積(Area Under Curve, AUC)值(見註 1)為依據計算]，一般也被視為可作為所有物種的急毒性或重複劑量毒性試驗的最大劑量。

在美國，為支持第三期臨床試驗的執行，以 50 倍暴露臨界值作為上限劑量時，通常應可於至少一個物種中觀察到劑量限制性毒性(dose-limiting toxicity)；若否，則建議以一個物種進行一個月或更長時程的試驗，其採用之劑量可為 1000 mg/kg 上限劑量、MFD 或 MTD，三者擇其低者。然而，視個案情況，若在高於 50 倍暴露臨界值的劑量下，試驗時程較短的試驗已能發現劑量限制毒性，則或許無須進行前述試驗。

若欲將基因毒性評估指標合併至一般毒性試驗中觀察，則須以 MFD、MTD 或 1000 mg/kg/day 上限劑量為依據，選擇合適的最大劑量。

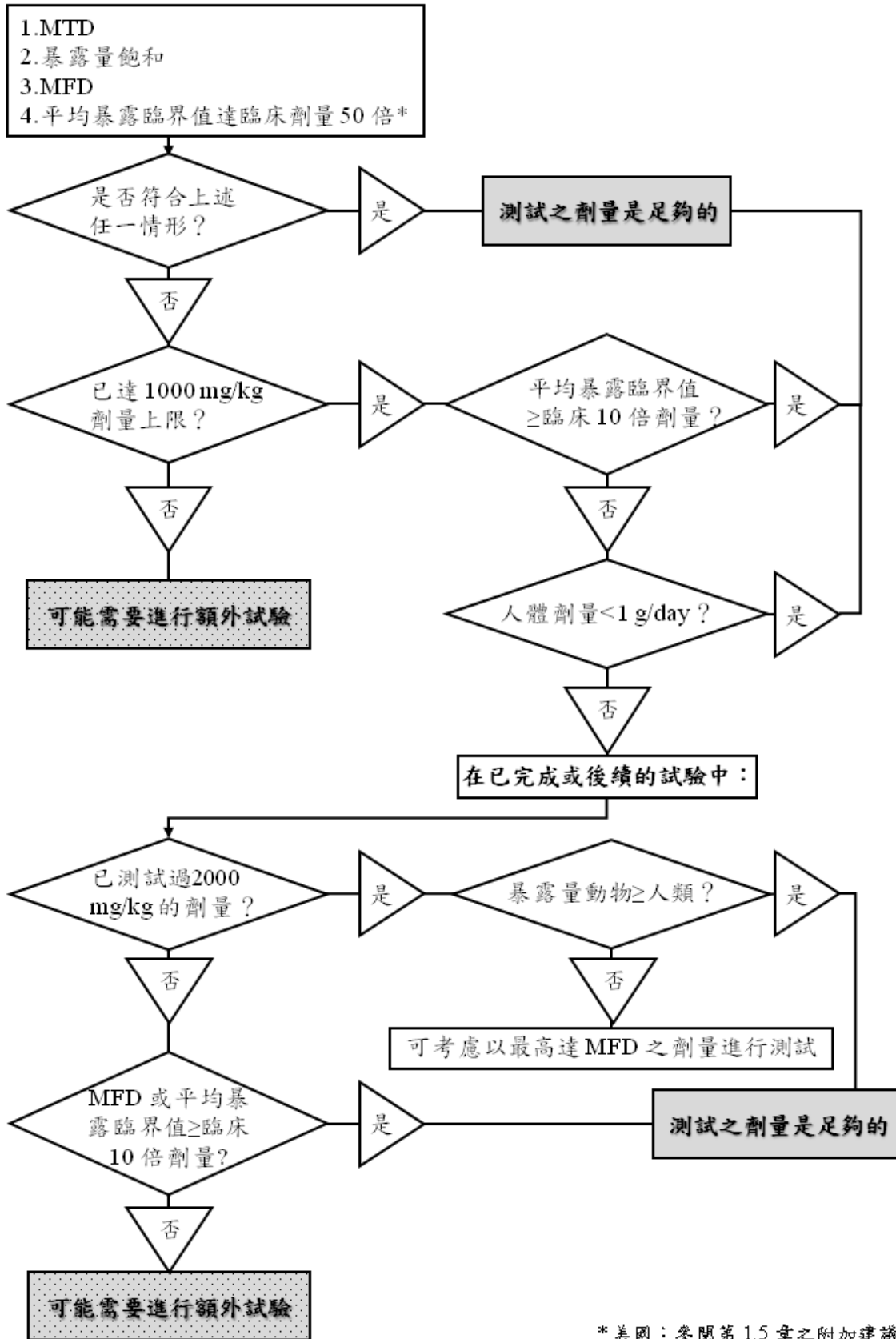


圖 1 一般毒性試驗之建議最大劑量選擇



## 二、 藥理學試驗

安全性藥理學與藥效學(PD)試驗之定義可參閱 ICH S7A 指引(參考文獻 5)。

安全性藥理學的核心群(core battery)試驗包括對心血管、中樞神經以及呼吸系統的影響評估，且根據 ICH S7A、S7B 指引，通常應在首次人體試驗前執行(參考文獻 5、6)。如有必要，可於之後的臨床開發階段進行補充的與追蹤性的安全性藥理學試驗。為減少實驗動物的使用，若可行，可考量是否將任何其他須執行的體內評估納入一般毒性試驗中一併執行。此外，主藥效學試驗(體內及/或體外)之目的在於探討藥品對於治療目標的作用方式及/或效果。此類試驗一般均是在藥品開發過程中的藥品探索階段進行，因此通常不符合實驗室優良操作規範(GLP)標準。此類試驗有助於非臨床與臨床試驗之劑量選擇。

## 三、 毒理動力學與藥物動力學試驗

一般而言，在進行人體臨床試驗之前即應完成動物與人體之體外代謝與血漿蛋白結合測試，以及重複劑量毒性試驗物種的全身性暴露評估(參考文獻 7)。應在大量人類受試者接受藥品暴露前或長期治療開始之前(通常在第三期臨床試驗之前)，取得在試驗物種以及與潛在藥品交互作用相關的體外生物化學資訊等方面的進一步的藥物動力學(PK)(例如：吸收、分布、代謝及排除)資訊。這些數據可用來比較人類與動物的代謝物，以及決定是否須進行額外的測試。只有在人體代謝物的暴露量為總藥品相關暴露量的 10%以上時，且人體暴露量明顯高於毒理試驗中的最大暴露量時，才須針對人類的代謝物進行非臨床分析。此類試驗應在第三期臨床試驗執行前完成。對於每日劑量 < 10 mg 的藥品，採用純度較高的試驗藥品原料可能更能測試出是否須進行前述額外測試。某些代謝物並不具有毒理學方面的疑慮[例如：多數的穀胱甘肽共軛物(glutathione conjugates)]，因此無須進行測試。應視個案情況，考量是否應針對有疑慮的代謝物(例如：獨特的人體代謝物)進行非臨床分析。

## 四、 急毒性試驗

傳統上，急毒性資訊是透過在兩種哺乳類物種採用臨床給藥途徑以及非口服兩種給藥途徑所進行的單一劑量毒性試驗來取得。然而，這類資訊亦可藉由操作合宜的劑量調升試驗，或在一般毒性試驗物種中定義 MTD 的短期劑量探索試驗(dose-ranging studies)中取得(參考文獻 8、9)。

當急毒性資訊已經由任一類試驗取得，則不建議再執行個別的單一劑量試驗。提供急毒性資訊的試驗可以僅使用臨床途徑進行，且若臨床投予途徑已經

過設計合宜的 GLP 重複劑量毒性試驗的驗證，則前述急毒性數據亦可在非 GLP 的試驗取得即可。急毒性試驗不應以致死性(lethality)為預設評估指標。

某些特定情況(例如：微劑量試驗，詳第七章)，急毒性或單一劑量試驗可作為支持人體試驗的主要證據。在這些情況下，高劑量的選擇可與第一章第(五)節所述不同，但仍應可用以支持預定的臨床劑量與給藥途徑。執行這些試驗必須符合 GLP 規範。藥品的急毒性資訊可用來預測人體藥品過量時的後果，應備有相關資訊以支持第三期臨床試驗的進行。提早對急性毒性進行評估對於藥效之適應症有其重要性，因為適應症的病患族群在門診臨床測試中面臨較高的藥品過量風險(例如：憂鬱、疼痛及失眠等狀況)。

## 五、 重複劑量毒性試驗

重複劑量毒性試驗的建議試驗時程通常與所規劃的臨床試驗之試驗時程、治療的適應症、以及研究範圍有關。原則上，在兩種哺乳類物種(一種為非齧齒類)所執行的動物毒性試驗的試驗時程應等於或超過人體臨床試驗的試驗時程，最長至重複劑量毒性試驗的最長建議試驗時程(表 1)。關於合適的重複劑量毒性試驗的上限劑量/暴露量建議，可參閱第一章第(五)節之說明。視個案而定，在已顯示明顯治療效果的情況下，臨床試驗的時程得延長至超過支持該臨床試驗開發之重複劑量毒性試驗的試驗時程。

### (一) 臨床開發試驗

在兩種試驗物種(一種為非齧齒類)所執行之最少兩週的重複劑量毒性試驗(表 1)通常已足以支持任何試驗時程在兩週以內的臨床開發試驗。試驗時程較長的臨床試驗則應以至少相等於臨床試驗時程的重複劑量毒性試驗來支持。六個月的齧齒類試驗以及九個月的非齧齒類試驗，通常足以支持六個月以上的臨床試驗(例外情形見表 1 註腳)。

表 1：用以支持臨床試驗執行之重複劑量毒性試驗建議試驗時程

臨床試驗之最長時程	用以支持臨床試驗之重複劑量毒性試驗之建議最短試驗時程	
	嚙齒類動物	非嚙齒類動物
最長 2 週	2 週 <sup>a</sup>	2 週 <sup>a</sup>
2 週至 6 個月	同臨床試驗 <sup>b</sup>	同臨床試驗 <sup>b</sup>
> 6 個月	6 個月 <sup>b, c</sup>	9 個月 <sup>b, c, d</sup>

- a. 在美國，可以利用延長的單一劑量毒性試驗作為 2 週試驗的替代(見表 3 註腳 c)，支持單一劑量人體試驗。少於 14 天的臨床試驗可利用歷時試驗時程與所擬進行之臨床試驗相同的毒性試驗來支持。
- b. 在某些情形下，若先提供 3 個月的嚙齒類與 3 個月的非嚙齒類動物試驗數據，即可將試驗時程超過 3 個月的臨床試驗先行啟動；其後依當地臨床試驗規範，在將臨床試驗給藥時程延長至超過 3 個月之前，提交完整的長期嚙齒類與非嚙齒類試驗數據；其數據取自歷時 3 個月的嚙齒類試驗與歷時 3 個月的非嚙齒類試驗。若為嚴重或危及生命的適應症，或視個案情況，延長臨床試驗給藥時程可由長期嚙齒類動物試驗的完整數據以及長期非嚙齒類動物試驗的活體觀察和屍體剖檢數據來支持，並在之後的 3 個月內提交非嚙齒類動物的完整組織病理數據。
- c. 已證明對目標臟器的發育有疑慮的案例。若是如此，以幼齡動物執行長期毒性測有可能會有在某些以兒童族群作為臨床試驗主要族群的情況下，且從現有的動物試驗已經發現藥品對目標器官的發育具潛在疑慮(毒理學或藥理學)之案件。在這些案件中，某些情況下，執行長期幼齡動物毒性試驗可能是適當的(見第十二章)。
- d. 在歐盟，以非嚙齒類動物進行 6 個月的試驗被認為是可以接受的。然而，若已執行了更長時程的試驗，則不宜再另外進行一個 6 個月的試驗。

以下例子說明在日本及美國將最長 6 個月的非嚙齒類動物試驗視為合適的情況：

- 出現免疫原性或無法耐受干擾了長期實驗的進行。
- 重複、短期的藥品暴露，例如：偏頭痛、勃起功能障礙、單純疱疹等間歇性治療，即使臨床試驗的時程會超過 6 個月。
- 長期給藥以降低癌症復發的風險。
- 預期餘命較短的適應症。

## (二) 上市許可

相對於臨床試驗，真實情況下的臨床實施條件的控制較少，且擔負用藥風險的病人族群規模較大，此時較長的非臨床試驗時程更有價值。可用以支持不同治療療程的上市許可申請的重複劑量毒性試驗之試驗時程如表 2 所示。然而，在少數的情況下，其適應症所指示的用藥期間為 2 週至 3 個月，但大規模的臨床經驗卻顯示藥品將比所建議的用法被更廣泛且長期使用(例如：焦慮、季節性過敏性鼻炎、疼痛)，此時重複劑量毒性試驗的試驗時若採用針對療程大於 3 個月所建議的試驗時程，可能較為適宜。

表 2：用以支持上市許可申請之重複劑量毒性試驗之建議試驗時程

臨床給藥時程	啮齒類動物	非啮齒類動物
最長至 2 週	1 個月	1 個月
2 週以上至 1 個月	3 個月	3 個月
1 個月以上至 3 個月	6 個月 <sup>c</sup>	6 個月
3 個月以上	6 個月	9 個月 <sup>c,d</sup>

註：見表 1 註腳 c、d

## 六、 估算人體起始劑量

人體起始劑量的估算是保障參與首次人體試驗的受試者安全的重要環節。決定人體建議起始劑量時，所有相關的非臨床數據，包括藥理劑量反應、藥理/毒理反應特性、以及藥物動力學等資料，均應納入考量。

一般而言，在以最合適物種所進行的非臨床安全性試驗中測定的無明顯不良反應劑量[No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)]可提供的訊息最為重要。所規劃的臨床起始劑量也會取決於各種因素，包括 PD、分子特性以及臨床試驗設計等。應參考各區域現有法規指引，選擇可用的特定方法。

對人類的探索性臨床試驗(詳第七章)可以在非臨床數據比支持一般臨床試驗進行所需較少或相異的情況下啟動(見第五章第(一)節)；因此，其臨床起始(以及最大)劑量的估計可有不同的方式。針對各種探索性臨床試驗設計的起始劑量的建議挑選準則如表 3 所示。

## 七、 探索性臨床試驗

已知在某些情況下，及早一步取得人體數據可有助於增進對人體生理學/藥理學、候選藥品特性知識、以及治療標的與疾病之相關性等方面的知識見解。簡化的早期探索性方法可以達成此目的。本指引中，探索性臨床試驗係指那些預計在第一期臨床試驗早期所進行的臨床研究，其僅涉及有限的人體暴露量，不含治療目的，且不意圖測試臨床耐受性。此類試驗可用以研究各種參數，諸如 PK、PD 以及其他生物標誌(biomarkers)，其中可能包括 PET 受體的結合與位移或其他診斷測量等。在這些試驗中所收納的受試者可以是選自特定族群的病人或健康人。

在這些情況下所適用之非臨床支持性數據的數量與類型將取決於所預計達到的人體暴露程度，兩者皆與最大臨床劑量以及給藥時程有關。以下將摘要整理探索性臨床研究方法的五個不同範例，以及在表 3 有提供更詳細的整理，同時也涵蓋針對這些研究方法所建議的非臨床測試。然而，本指引未提及的替代方法同樣可以使用，包括用以支持生物製劑產品的策略。建議先與法規單位討論這些替代方法，並達成共識。這其中任一種方法都可減少藥品開發中整體的動物使用量。

這五種方法的建議起始劑量與最大劑量如表 3 所示。如表 3 與第二章所提到的，在所有的案例中，利用體內及/或體外模式分析 PD 與藥理學特性相當重要，且應用於支持人體劑量的選擇。

### (一) 微劑量試驗

以下敘述兩種不同的微劑量方法，細節詳見表 3。第一種方法的總劑量不會超過 100 微克(microgram, mcg)，可以單一劑量或分成多劑量投予至每一位受試者。在 PET 研究中，此方式可用以研究目標受體的結合或組織分布的情形。此外，不論有無使用同位素標定的試劑，此方法還可以用來進行 PK 評估。

第二種微劑量方法是給藥次數<5 次，每次投予至多 100 mcg(每位受試者總共 500 mcg)。此方法的應用類似第一種方法，但對於活性較低的 PET 配體更為適用。在某些情況下，對於擬用口服作為投予途徑的藥品，且在其口服非臨床毒理試驗資料亦已具備時，可以使用 i.v.途徑進行臨床微劑量試驗。如表 1 或表 3 所述，在以 i.v.投予微劑量以達到足夠的暴露臨界值的情況下，可藉由既有的口服毒理試驗資料支持其安全性。由於在此情況下所投予的劑量極低(至多 100 mcg)，因此不建議用此方法研究 i.v.投予時的局部耐受性。但若是使用全新的 i.v.溶劑(vehicle)，則應評估該溶劑的局部耐受性。

## (二) 單一劑量試驗

以未達療效或落入預期療效範圍的劑量進行單一劑量試驗，第三種方法通常是以未達療效的劑量作為起始劑量的單一劑量臨床試驗，而其後劑量可能提升至具藥理意義或達到預期療效的劑量範圍(見表 3)。可允許的最大劑量須根據非臨床數據進行設定，但有可能會根據試驗過程中逐步出現的臨床資訊而進一步限制。此方法可用在相關評估，例如：利用接近或達到預期藥效活性劑量的非放射性標定藥品進行 PK 參數的測量。另一個例子是可分析單一劑量投予後的藥品與標的結合或藥理學性質。此研究方法並非用來支持臨床最大耐受劑量的訂定(見表 1 註腳 a 所舉之例外情況)。

臨床試驗，而其後劑量可能提升至具藥理意義或達到預期療效的劑量範圍(見表 3)。可允許的最大劑量須根據非臨床數據進行設定，但有可能會根據試驗過程中逐步出現的臨床資訊而進一步限制。此方法可用在相關評估，例如：利用接近或達到預期藥效活性劑量的非放射性標定記藥品進行 PK 參數的測量。另一個例子是可分析單一劑量投予後的藥品與標的結合或藥理學性質。此研究方法並非用來支持臨床最大耐受劑量的訂定(見表 1 註腳 a 所舉之例外情況)。

## (三) 多劑量試驗

表 3 提供可用以支持多劑量臨床試驗的兩種不同的非臨床試驗方法(方法 4、5)。這些方法可用於支持在人體有效劑量下投予最長至 14 天的人體 PK 以及 PD 研究，但並不是用來支持訂定臨床最大耐受劑量。

方法 4 是以齧齒類與非齧齒類動物進行 2 週的重複劑量毒性試驗，動物劑量選擇是根據臨床最大劑量下預期的 AUC 值的暴露量倍數來決定。

方法 5 是以齧齒類動物進行 2 週的毒性試驗，並在非齧齒類動物進行確認試驗，用以研究在齧齒類動物試驗所訂出的 NOAEL 是否對於非齧齒類動物也不會產生毒性。若齧齒類動物的 NOAEL 暴露量在非齧齒類動物會觀察到毒性反應，則應該將臨床給藥延後，直到在該物種完成進一步的非臨床試驗 [通常會是標準的毒理試驗(見第五章)]。

表 3：用於支持探索性臨床試驗時所建議執行的非臨床試驗

臨床		非臨床		
給藥劑量	起始與最大劑量	藥理學試驗	一般毒性試驗 <sup>a</sup>	基因毒性試驗 <sup>b</sup> /其他
<p>方法 1： 總劑量 ≤100 mcg (無給藥間隔限制) 以及總劑量 ≤ NOAEL 的 1/100 且 ≤ 藥理活性劑量的 1/100 (i.v.途徑以 mg/kg 換算，口服途 徑以 mg/m<sup>2</sup>換算)。</p>	<p>最大劑量與起始劑 量可以相同，但不 得超過 100 mcg 的總 累積劑量。</p>	<p>應執行體外標的/受 體特性分析。 在一種藥效學上具 相關性的模式針對 主要藥理學特性(作 用機轉及/或效果)進 行適當研究，以輔 助支持人體劑量選 擇。</p>	<p>利用單一物種，通常 為啮齒類，進行延長 的單一劑量毒性試驗 (見註腳 c 與 d)，並以 預設的臨床給藥途徑 配合毒理動力數據， 或利用 i.v.途徑給 藥。最大劑量可至臨 床劑量的 1000 倍， i.v.途徑以 mg/kg 為換 算基礎，口服途徑則 以 mg/m<sup>2</sup>換算。</p>	<p>不建議進行基因毒性 試驗，但若已執行任 何相關試驗或結構 - 活性關係 (SAR) 評 估，應一併於臨床試 驗申請時提供資料。 對於具高放射活性的 藥劑(例如：PET 影 劑)，應提交適當之 PK 與劑量學估計。</p>

<p>方法 2： 總累積劑量 ≤ 500 mcg，最多給藥 5 次，每次給藥間須有足夠的沖洗期 (washout)(6 個以上的實際或預估之半衰期)以及每次劑量 ≤ 100 mcg 以及每次劑量 ≤ NOAEL 的 1/100 且 ≤ 藥理活性劑量的 1/100。</p>	<p>最大每日劑量與起始劑量可以相同，但不得超過 100 mcg。</p>	<p>同方法 1 之建議。</p>	<p>利用單一物種，通常為啮齒類，進行 7 天的重複劑量毒性試驗，並以預設的臨床給藥途徑配合毒理動力數據，或利用 i.v.途徑給藥。須包含血液學、臨床化學、屍體剖檢、以及組織病理學等資料。最大劑量可至臨床劑量的 1000 倍，i.v.途徑以 mg/kg 為換算基礎，口服途徑則以 mg/m<sup>2</sup>換算。</p>	<p>同方法 1 之建議。</p>
--	---------------------------------------	-------------------	---	-------------------



表 3：用於支持探索性臨床試驗時所建議執行的非臨床試驗

臨床		非臨床		
給藥劑量	起始與最大劑量	藥理學試驗	一般毒性試驗 <sup>a</sup>	基因毒性試驗 <sup>b</sup>
<p>方法 3： 以未達療效或落入預期療效範圍的劑量進行單一劑量試驗。</p>	<p>決定起始劑量應根據在最敏感物種所觀察到的毒性類型以及藥理活性劑量等考量。有關人體初始劑量的其他考量，應參考當地法規。</p> <p>若在動物所觀察到的任何相關毒性預期可在人體被監測且具有可逆性，最大劑量可以設定為在較敏感物種達到<math>\frac{1}{2}</math>NOAEL 暴露量的劑量。</p>	<p>同方法 1 之建議以及安全性藥理學核心群試驗(見第二章)。</p>	<p>利用啮齒類及非啮齒類動物進行延長的單一劑量毒性試驗(見註腳 c)，並以預設的臨床給藥途徑配合毒理動力學、血液學、臨床化學、屍體剖檢以及組織病理數據分析。</p> <p>此情況下之最高劑量應為 MTD、MFD 或上限劑量(見第一章第(五)節)。</p>	<p>細菌逆突變試驗(Ames assay; 若 Ames assay 不適用，例如：抗菌產品，則使用其他替代方法)。</p>

表 3：用於支持探索性臨床試驗時所建議執行的非臨床試驗用

臨床		非臨床		
給藥劑量	起始與最大劑量	藥理學試驗	一般毒性試驗 <sup>a</sup>	基因毒性試驗 <sup>b</sup>
方法 4： 在療效劑量下給藥最長至 14 天，但不以評估臨床 MTD 為目的。	若在兩個物種均觀察到毒性反應，其臨床起始劑量須遵循當地法規訂定之。若在兩個物種均未觀察到毒性反應(即 NOAEL 為最高測試劑量，且所使用之劑量未受到其他限制，例如並不是 MFD)，或僅於一個物種觀察到毒性反應，則臨床起始劑量可達到臨床 AUC 預估值(根據物種間 PK 模式或以 mg/m <sup>2</sup> 換算推估)，應大約相當於在產生較低暴露量物種的 NOAEL 劑量下 AUC 的 1/50。關於人體初始劑量的其他考量，例如：預測的	同方法 1 之建議以及劑量與毒理試驗使用劑量相近之安全性藥理學核心群試驗(見第二章)。	利用啮齒類及非啮齒類動物進行包含標準參數評估設計之 2 週的重複劑量毒性試驗，其動物劑量選擇是根據最大臨床劑量下預期產生的 AUC 量的倍數來決定。	細菌逆突變試驗 (Ames assay; 或當 Ames assay 不適用時，例如抗菌產品，則使用其他合適的替代方法) 以及一項可以偵測哺乳類動物染色體損傷的檢驗(體內或體外試驗)。

	<p>PD 活性，應參考當地的規範。</p> <p>若在兩個物種均未觀察到毒性反應，則建議最大臨床劑量所產生的暴露量不得超過動物所測試的最高劑量下，任一物種所產生的較低暴露量(AUC)的 1/10。</p> <p>若僅有一個物種出現毒性反應，最大臨床劑量不應超過出現毒性反應物種的 NOAEL，或未出現毒性反應的物種所測試的最高劑量 AUC 的 1/2，兩者擇其低者。</p> <p>若在兩個物種均觀察到毒性反應，則應根據標準風險評估方法決定最大臨床劑量，且在此特例中，可以探索臨床 MTD。</p>			
--	--	--	--	--

表 3：用於支持探索性臨床試驗時所建議執行的非臨床試驗

臨床		非臨床		
給藥劑量	起始與最大劑量	藥理學試驗	一般毒性試驗 <sup>a</sup>	基因毒性試驗 <sup>b</sup>
<p>方法 5： 給藥最長至 14 天，且不過非齧齒類動物的給藥時程。劑量達到療效劑量範圍，但不以評估臨床 MTD 為目的。</p>	<p>起始劑量所預期產生的暴露量不應超過較敏感物種的 NOAEL 的 1/50(以 mg/m<sup>2</sup> 換算)。關於人體初始劑量的其他考量，應參考當地的規範。人體最大暴露量不應超過非齧齒類物種的 NOAEL 下的 AUC，或齧齒類物種 NOAEL 下的 AUC 的 1/2，兩者擇其低者<sup>e</sup>。</p>	<p>同方法 4 之建議。</p>	<p>利用齧齒類動物(須提出齧齒類為最適物種之科學論述)進行標準的 2 週重複劑量毒性試驗。最大劑量應為 MTD、MFD 或上限劑量(見第一章第(五)節)。</p> <p>利用非齧齒類動物(n=3)以及在齧齒類動物產生預期的 NOAEL 暴露量之劑量進行確認性試驗，試驗時程最少 3 天，且至少達到預計的臨床試驗時程。</p> <p>或者，亦可以非齧齒類動物進行劑量調升試</p>	<p>細菌逆突變試驗(Ames assay);或當 Ames assay 不適用時，例如抗菌產品，則使用其他合適的替代方法)以及一項可以偵測哺乳類動物染色體損傷的檢驗(體內或體外試驗)。若有進行體內試驗，則可併入齧齒類動物的毒性試驗中一併評估。</p>

			驗，試驗時程最少 3 天，且至少達到以齧齒類之預期 NOAEL 暴露量所預設的臨床試驗時程。	
--	--	--	--	--

- a. 行一般毒性試驗須符合 **GLP** 規範。
- b. 基因毒性試驗之設計與劑量選擇請見參考文獻 **10**。
- c. 一般而言，延長的單一劑量毒性試驗應設計為可在投予單一劑量後，進行血液學、臨床化學、屍體剖檢、以及組織病理學(若在高劑量組動物未發現與藥品相關的病理變化時，可僅對控制組與高劑量組動物進行評估)評估，並在 **2** 週後進一步評估延遲毒性及/或恢復性。齧齒類動物試驗通常設計包含給藥當日 **10** 隻/性別/組，以及給藥後 **14** 天於所挑選劑量組別安排 **5** 隻/性別進行評估。非齧齒類動物試驗設計則通常包含給藥後 **2** 天 **3** 隻/性別，以及給藥後 **14** 天 **2** 隻/性別進行評估。
- d. 以單一劑量在第 **14** 天評估可逆性/延遲毒性，可用以支持微劑量試驗的方法。所使用的劑量不必是高劑量，但應至少為臨床劑量的 **100** 倍。
- e. 在臨床試驗未呈現不良反應的情況下，若動物毒性試驗所發現毒性反應預期在人體為可監控、可逆且僅具低嚴重性，則將劑量提升至此 AUC 以上可能是合適的。

## 八、 局部耐受性試驗

局部耐受性評估宜以擬使用的臨床投予途徑在一般毒性試驗中合併評估，一般而言，不建議單獨執行試驗。

為支持在人體有限度地使用非治療途徑給藥(例如：在人體 i.v.投予單一劑量以協助測定口服藥的絕對生體可用率)在單一物種進行一項單一劑量局部耐受性試驗則被認為是合適的。若既有的毒理試驗資料已可涵蓋在人體透過非治療途徑給藥的預期全身性暴露量(AUC 與  $C_{max}$ )，則可將局部耐受性試驗的評估指標侷限於僅觀察臨床表徵以及針對投藥部位的巨觀和微觀的組織學檢查。局部耐受性試驗所用的製劑配方不一定須與臨床所用的製劑配方相同，但至少應該相似。

對於已可以口服途徑的毒理試驗數據支持的 i.v.途徑微劑量試驗(見第七章)，可無須再執行針對原料藥(drug substance)的局部耐受性評估。但若有使用全新的 i.v.溶劑，則應評估對該溶劑的局部耐受性。對於非口服的藥品，若需要在非計劃中的注射部位進行局部耐受性評估，則應在大量病人接受藥品暴露之前(例如：第三期臨床試驗)完成。對於這類試驗的做法，各地區之建議不同。在美國通常並不建議進行這樣的試驗(一個例外的例子是透過脊髓腔內給藥的硬脊膜外途徑)。在日本和歐盟則建議針對 i.v.途徑進行單一劑量靜脈旁給藥。其他非口服途徑則應視個案的情況進行評估。

## 九、 基因毒性試驗

一項針對基因突變的檢測通常被認為足以支持所有的單一劑量臨床開發試驗之進行。欲支持多劑量的臨床開發試驗，則須另外完成一項能夠偵測到哺乳類染色體損傷的評估(參考文獻 10)。在第二期臨床試驗啟動之前，即應完成一套完整的基因毒性試驗群測試(參考文獻 10)。若發現陽性結果，則須進行評估，並且可能需進行其他測試，以決定是否仍適合於人體繼續投予(參考文獻 10)。有關用以支持探索性臨床試驗的基因毒性試驗的建議，可參閱第七章之討論。

## 十、 致癌性試驗

與致癌性試驗的執行有關的情況在 ICH S1A 指引中有相關討論(參考文獻 11)。若建議針對某項臨床適應症執行致癌性試驗，則應完成相關試驗以支持上市許可之申請。唯在有明顯致癌風險疑慮的情況下，才需提交致癌性試驗的結果以支持臨床試驗的進行。光僅臨床試驗之長期時程的單一條件，並不被視

為具有明顯疑慮。為治療成人或兒童之特定嚴重疾病所開發的藥品，若經建議須執行致癌性試驗，可於取得上市許可後再進行。

## 十一、 生殖毒性試驗

應視接受藥品暴露的族群對象，合宜地執行生殖毒性試驗評估(參考文獻 3)。

### (一) 男性

由於重複劑量毒性試驗中已對男性生殖器官進行評估(註 2)，因此男性可以在執行男性生育力試驗前即被納入臨床試驗第一、第二期的受試對象。

男性生育力試驗(參考文獻 3)應在展開大規模或長期臨床試驗(例如第三期臨床試驗)前完成。

### (二) 不具生育力之女性

在已完成相關重複劑量毒性試驗(須包含對女性生殖器官之評估)的情況下，不具生育力之女性(即已永久絕育以及停經後婦女)即可被納入臨床試驗而無須執行生殖毒性試驗。停經的定義是在沒有其他醫學上的原因的情況下無月經達 12 個月。

### (三) 具生育力之女性(women of childbearing potential, WOCBP)

在取得藥品的潛在效益與風險相關資訊前，若發生胚胎或胎兒在無意中接受藥品暴露將有極大的安全疑慮。在所有採行 ICH 指引的地區，對於用以支持將 WOCBP 納入臨床試驗的生殖毒性試驗的執行時機之建議相似。

若欲將 WOCBP 納入臨床試驗，針對在無意中使胚胎或胎兒受到藥品暴露之風險予以鑑別並降至最低程度是非常重要的。達成此目的之其中一個做法是執行生殖毒性試驗以鑑識出藥品本身的風險，同時對參與臨床試驗的 WOCBP 採取適當的預防措施。第二種做法是在臨床試驗期間採取避孕的預防措施，以降低風險。避免懷孕的預防措施包括驗孕(例如：檢測 HCG 的  $\beta$ CG 當的預防措施)、使用高效率的避孕方法(註 3)、以及僅在經確認過經期後才可進入試驗等。

在試驗期間驗孕並對受試者進行教育應達到充足程度，以確保受試者對於藥品暴露期間所設計的避孕措施之遵從性(時間可能超過試驗長度)。為支持這些做法，知情同意書之內容應該基於任何已知的生殖毒性相關資訊，例如：對

一些具有相關結構或藥理作用的藥品之潛在毒性的整體評估資訊。若無法取得生殖相關評估資訊，則述明胚胎或胎兒所可能承受的潛在未知風險。

在所有採行 ICH 指引的地區，在某些情況下，尚未執行非臨床發育毒性試驗(non-clinical developmental toxicity studies；例如：胚胎 - 胎兒試驗)的早期臨床試驗可以收納 WOCBP。其中一種情況是在短期(例如 2 週)臨床試驗期間對懷孕風險加強控管。另一種情況則是當該疾病好發於女性，而若未收納 WOCBP 將無法有效達成臨床試驗之目標，並且有足夠的預防措施避免懷孕發生時(見上文)。

在尚未執行非臨床發育毒性試驗的情況下，以 WOCBP 進行臨床試驗尚有額外考量，包括對藥品作用機轉的認識、藥品類型、胎兒接受藥品暴露的程度、或在合適的動物模式進行發育毒性試驗的困難度等。例如，根據現有科學知識，若單株抗體在人類器官形成期僅會對胚胎與胎兒造成低度的暴露，則其發育毒性試驗可在第三期臨床試驗期間再進行。應該在上市許可申請時一併檢附完整試驗報告。

一般而言，若已有兩個物種適當的初步生殖毒性試驗數據(見註 4)，並在臨床試驗採取了預防措施避免懷孕(見上文)，則在執行確定性生殖毒性試驗前，在執行期相對較短(至多 3 個月)的臨床試驗可收納 WOCBP(至多 150 人)。這是基於在此等規模與試驗時程的臨床試驗，在受到良好控制下，發生懷孕的比率非常低(見註 5)，並且經適當設計的初步生殖毒性試驗應可偵測到大部分令招募 WOCBP 參與臨床試驗產生疑慮的發育毒性。WOCBP 的人數與試驗時程會受到可改變懷孕率的族群特性(例如：年齡、疾病)影響。

在美國，利用在臨床試驗中對 WOCBP 採避免懷孕的預防措施，即可將胚胎 - 胎兒發育試驗延遲到第三期臨床試驗前執行。在歐盟和日本，除以上段落中所述之情形外，在使 WOCBP 接受藥品暴露前皆應完成確定性非臨床發育毒性試驗。

在所有採行 ICH 指引的地區中，WOCBP 可在執行女性生育力試驗前被納入第一及第二期的重複劑量臨床試驗，因為在重複劑量毒性試驗中已針對女性生殖器官進行評估執行(見註 2)。應完成特別針對女性生育力進行評估的非臨床試驗(參考文獻 3)，以支持在大規模或長期臨床試驗(如第三期臨床試驗)中納入 WOCBP。

在所有採行 ICH 指引的地區，申請上市許可時須檢附產前產後發育試驗結果。任何臨床試驗在納入並未使用高效避孕措施(見註 3)或懷孕狀態不明的 WOCBP 前，應完成所有的女性生殖毒性試驗(參考文獻 3)以及標準的基因毒性試驗組(參考文獻 10)。



#### (四) 孕婦

在臨床試驗納入孕婦前，應完成執行所有的女性生殖毒性試驗(參考文獻 3)以及標準的基因毒性試驗群(參考文獻 10)。此外，先前的人體暴露安全數據亦應加以評估。

## 十二、 在兒童族群執行臨床試驗

當臨床試驗欲收納兒童病人時，來自先前成人經驗的安全數據通常代表最相關的資料，並且通常應該在兒童臨床試驗開始前取得相關資料。成人數據的適當性與範圍須逐案審視。大規模的成人資料也有可能無法在兒童接受暴露前取得(例如：針對兒童特有的適應症)。

在兒童族群的臨床試驗開始前，於成年動物執行試驗時程適當的重複劑量毒性試驗(見表 1)、安全性藥理核心試驗群、以及標準基因毒性試驗群等試驗的結果即應可取得。與所研究的兒童族群之年齡與性別相關的生殖毒性試驗對於提供直接的毒性或發育風險相關資訊(例如：生育力以及產前產後發育試驗)也很重要。胚胎-胎兒發育試驗對於支持男性或青春前期女性的臨床試驗並不重要。

唯有當先前的動物數據與人體安全性資料，包括相同藥理分類的其他藥品反應，經判斷後認為不足以支持兒童試驗進行時，才應考慮進行幼齡動物毒性試驗。若有必要進行一項幼齡動物毒性試驗，通常認為使用一個相關物種，且最好是齧齒類，即已足夠。當有科學性論述支持時，也可接受以非齧齒類動物進行試驗。

一般來說，幼齡動物毒性試驗對於兒童族群的短期 PK 試驗(例如 1 到 3 劑)並不被認為是重要的。

視適應症、兒童族群年齡、以及來自成年動物與人體暴露後的安全性數據等因素，應考量在短期多劑量藥效與安全性臨床試驗開始前進行幼齡動物試驗的合適性。試驗受試者年齡和臨床試驗時程的關係(亦即臨床試驗受試者接受藥品暴露的時間佔重要發育階段的比例)是最重要的考量之一。這項考量能夠決定是否需要執行幼齡動物試驗，以及若須執行時，在時機上與臨床試驗之間的關係。

對於已建議執行幼齡動物毒性評估的兒童族群長期臨床試驗，應於臨床試驗開始前先完成非臨床試驗。

有可能在某些以兒童族群作為臨床試驗主要族群的情況下，從現有的動物試驗已經發現藥品對目標器官的發育具潛在疑慮(毒理學或藥理學)。其中的

部份情況，執行長期幼齡動物毒性試驗可能是適當的。以在合適年齡與物種執行具有相關評估指標的長期試驗，以釐清前述發育上的疑慮，例如狗的 12 個月試驗或嚙齒類的 6 個月試驗，可能是適當的做法。為期 12 個月的試驗可以涵蓋狗的完整發育週期。對於這兩個物種，在某些情況下，這樣的設計可用以取代對應的標準長期試驗以及一項單獨進行的幼齡動物試驗。

須在長期兒童臨床試驗進行前，針對致癌性試驗的適當性加以說明。然而，除非有明顯疑慮(例如：在多次測試中顯示基因毒性證據，或根據作用機轉考量或一般毒性試驗結果推論具有致癌性風險疑慮)，否則不建議為了支持兒童臨床試驗之執行而進行致癌性試驗。

### 十三、 免疫毒性

如 ICHS8 指引(參考文獻 14)所述，應利用標準毒性試驗以及依證據權重(weight-of-evidence)評估，包括考量在標準毒性試驗所觀察到的免疫相關訊號，酌情執行額外的免疫毒性試驗，對所有新的人用藥品產生免疫毒性的可能性加以評估。若須進行額外的免疫毒性試驗，則應在大量受試者接受暴露(例如：第三期臨床試驗)前完成。

### 十四、 光安全性測試

與人體暴露量有關的光安全性測試的合適性以及時機受到以下因素影響：

(1)分子的光化學特性(例如：光吸收與光穩定度)；(2)化學相關物質的光毒性潛力資訊；(3)組織分布；(4)顯示具有光毒性的臨床或非臨床證據。

應根據藥品的光化學特性與藥理/化學分類，對光毒性潛力進行初步評估。若評估所有現有數據以及預定的臨床計畫顯示可能對人體有顯著的光毒性風險，在進行門診臨床試驗時，必須採取適當的保護措施。此外，應完成皮膚與眼睛的非臨床藥品分布的後續評估，以對人體的風險以及後續檢驗的必要性提供進一步資訊。之後，若合適，應在大量受試者接受藥品暴露(第三期臨床試驗)前，進行光毒性潛力的實驗評估(非臨床的、體外或體內、臨床的)。

或者，若不採行上述的逐步作法，也可以在非臨床或臨床試驗中直接就光毒性潛力進行評估。若試驗結果未顯示潛在光毒性，則不要求進行眼部/皮膚分布的早期評估以及臨床防護措施。若光毒性評估顯示有潛在光致癌性的風險，病人承受的風險通常可以透過防護措施而得以適當地控管，包括在臨床試驗受試者同意書以及上市產品資訊(仿單)中加註警語(註 6)。

## 十五、 非臨床濫用傾向評估

對於會產生中樞神經系統活性的藥品，無論其適應症，均應考量是否須進行藥品濫用傾向評估。非臨床試驗應能支持臨床濫用傾向評估的設計、符合主管機關的分類/調度以及仿單所載資訊，可能對設計特定的濫用傾向相關實驗能有所幫助。

在藥品開發過程早期所蒐集的非臨床數據，對於濫用傾向的早期指標的鑑定可能是有用的資訊。這些早期指標通常在首次人體給藥前即已知，包括可辨識反應持續時間的 PK/PD 資訊、與已知的受濫用藥品的化學結構的相似度、與受體結合的情形、以及在非臨床體內試驗中所顯示的行為/臨床表徵等。若從這些早期試驗並未發現明顯的濫用傾向可能性，則在非臨床濫用傾向模式進行詳細測試應該是不必要的。一般而言，若活性物質顯示出與已知的濫用傾向型態有關的訊號，或具有對中樞神經系統的全新作用機轉，則建議執行非臨床試驗以支持大規模臨床試驗的執行(例如：第三期臨床試驗)。

當齶齒類動物的代謝物概況(profile)及藥品活性標的與人類一致時，應利用齶齒類動物執行非臨床濫用傾向評估。非人類靈長類(Nonhuman primates)應保留給少數有明顯證據指出可用以預測人類濫用傾向，而齶齒類動物模式不適合的情形使用。經常用於濫用傾向評估的試驗有以下三種：藥品辨別(drug discrimination)、自行投藥(self-administration of the compound)以及戒斷評估(assessment of withdrawal)。

在執行試驗時，藥品辨別與自行投藥試驗通常是單獨執行的。戒斷評估則有時可合併至重複劑量毒性試驗的可逆性評估的設計之中。對於這些非臨床濫用評估，最大劑量設定為可以產生比臨床有效劑量高出數倍的藥品血中濃度的劑量，被認為是適當的。

## 十六、 其他毒性試驗

對於在先前的非臨床或臨床試驗已顯示藥品或相關藥品具有特定之特殊安全性疑慮時，執行額外的非臨床試驗(例如：辨識具潛力的生物標記、提供作用機制相關知識)可能是有幫助的。

針對不純物與降解物進行驗證的方法可參閱 ICH Q3A、Q3B 指引(參考文獻 12、13)。若有必要進行特定試驗以驗證某不純物或降解物，則通常這些試驗無須在第三期臨床試驗前執行，除非發生了導致不純物概況(profile)明顯改變的變化(例如：新的合成路徑，或配方組成物之間的交互作用形成新的降解物)。若出現後面這種情況，為了支持第二期或更後期的臨床試驗開發，進行適當的驗證研究可能是必要的。

## 十七、 複方藥的毒性評估

本章節內容涵蓋共同包裝或單一劑型(“固定配方”)形式的複方藥。此處所述及之原則亦可應用於產品資訊中擬建議與特定藥品併用的藥品開發(即使不是固定配方的形式)，以及關於合併使用的臨床資料極少的情況。所涵蓋的組合情況包括：

(1)兩種以上的開發後期產品[定義為已有許多臨床應用經驗(即來自第三期臨床試驗及/或上市後經驗)的化合物]；(2)一種以上的開發後期產品以及一種以上的開發早期產品[定義為臨床應用經驗有限(即來自第二期臨床試驗前或更早階段)的化合物]；或(3)一種以上的開發早期產品。對於多數由兩種開發後期產品組成，並有足夠的臨床併用經驗的複方藥，除非有明顯的毒理學方面的疑慮(例如：目標器官毒性相似)，通常不建議進行複方藥的毒性試驗以支持其臨床試驗或上市申請。此種疑慮可能會依安全極限值(margins of safety)以及監控人體發生不良反應的能力而改善。用來探討產生明顯毒理學疑慮之原因的試驗，通常應該在該複方藥進行臨床試驗之前完成。

當兩種產品皆屬於開發後期，而兩者的臨床併用經驗不足時，但根據現有的資料，並沒有會導致明顯毒理學疑慮發生的原因，在此情況下，通常不建議執行複方的非臨床試驗來支持小規模且時程相對較短的臨床試驗(例如：最長 3 個月的臨床二期試驗)。然而，建議在進行複方藥的大規模或長期試驗以及上市申請之前，完成複方藥的非臨床試驗。

對於將已有臨床經驗的開發早期產品搭配開發晚期產品，而且並未發現明顯毒理學疑慮的複方藥，不建議執行複方的毒理試驗來支持最長 1 個月的臨床概念驗證試驗。該複方的臨床試驗時程不應比個別單方的臨床經驗長。較後期或時程較長的臨床試驗應該利用複方的非臨床毒性試驗來支持。

對於兩種開發早期產品的複方，建議利用複方的非臨床毒理試驗來支持其臨床試驗的進行。

為支持複方的臨床試驗，提供個別單方執行中的完整非臨床開發計畫，以及一項複方的非臨床毒性試驗是必要的。非臨床複方試驗的時程應與臨床試驗之時程相當，最長至 90 天。一個 90 天的複方毒性試驗亦可用來支持上市申請。視該複方預期在臨床使用的時程長短而定，試驗時程較短的複方毒性試驗亦可能可以支持上市申請。用以評估複方藥的非臨床試驗建議考量個別單方之藥理學、毒理學、PK 特性、所宣稱之適應症、目標病人族群以及現有的臨床數據進行設計。

複方的非臨床試驗通常應限於使用單一相關物種。若發現非預期毒性，執行額外的測試可能是適當的。

若未針對個別單方執行完整的非臨床試驗計畫，則僅以複方執行完整的非臨床毒理學計畫可能是合適的，但僅能支持其個別單方限用於該複方的情況。

若個別單方已根據現行規範完成相關測試，通常不建議為了支持臨床試驗或上市申請再執行複方的基因毒性試驗、安全性藥理試驗或致癌性試驗。當有病人族群包含 WOCBP，且在個別單方的試驗已顯示出胚胎-胎兒風險的情況時，因為已經發現對人體發育的潛在危害，故不建議再進行複方的試驗。若非臨床胚胎-胎兒試驗結果呈現各單方都不具有潛在的人體發育風險，除非基於個別單方的性質，推測其組合複方將對人體產生危害時的疑慮無法排除，否則不建議進行複方的非臨床試驗。當出現個別單方已完成胚胎-胎兒試驗，但須進行複方的胚胎-胎兒試驗的情況時，此(些)複方試驗應該在上市許可申請之前完成以支持其申請。

## 十八、 持續促進協和之努力

有關為支持藥品人體臨床試驗所執行的非臨床安全性試驗的執行時機方面的協和已達成顯著進展，且已於本指引中予以詳述。然而，少數區域仍存在差異。主管機關與業界將持續正視這些差異並攜手合作，以進一步改善藥品開發流程。

## 十九、 註釋

註 1：本指引中「暴露量」通常係指組平均 AUC。某些情況下(例如：當化合物或同類化合物已知會造成急性心血管系統功能變化或與中樞神經系統相關之臨床症狀時)，以組平均  $C_{max}$  值代表暴露量臨界值比用組平均 AUC 為宜。

註 2：在試驗時程至少 2 週的重複劑量毒性試驗(一般使用齧齒類動物)中，針對睪丸與卵巢進行徹底的標準組織病理檢查，用以評估雄性與雌性生育力，此評估方法被認為與生育力試驗對雄性與雌性生殖器官中毒性反應的偵測同樣敏感(參考文獻 3、15、16)。

註 3：高效避孕方法定義為無論單獨或合併使用，當持續並正確使用時，失敗率很低(每年低於 1%)的方法。對於採用荷爾蒙避孕法的受試者，須提供待評估產品與其對避孕效果之潛在影響的資訊。

註 4：適用於達成此目的的初步胚胎 - 胎兒試驗須規劃有足夠的劑量；其評估項目包括胎兒存活率、體重、外觀與內臟檢查；每組最少使用六隻母獸；並且母獸須在器官形成期持續接受藥品暴露。執行此項初步非臨床試驗應遵循高品質之科學標準，須備有數據紀錄可供隨時查閱，或符合 GLP 規範。

註 5：初次試圖懷孕的女性在每次經期之懷孕率約為 17%。從收納 WOCBP 的第三期臨床試驗所預估的每次經期懷孕率為 <0.1%。在這些試驗執行期間，皆鼓勵受試者避孕並且設置了避免懷孕的措施。從早期第二期臨床試驗的資料可顯示，其懷孕率較第三期臨床試驗為低，但因為收納婦女人數有限，進一步降低的程度可能無法明確估計。根據上述第三期臨床試驗的經驗，在第二期臨床試驗收納 150 名 WOCBP 進行 3 個月試驗，預期對於每項開發中藥品，懷孕率將顯著低於 0.5 人。

註 6：通常不建議利用現有的模式(例如無毛嚙齒類動物)進行光致癌性測試，因為其並不被視為可以用來支持藥品開發的進行。若光毒性評估結果顯示有光致癌性風險，且有適當的試驗方法可用以評估，則應在上市申請前完成該試驗，且試驗結果應納入人體風險評估之中。

## 二十、 參考文獻

1. ICH S6 Guideline: Preclinical Safety Evaluation for Biotechnological-Derived Pharmaceuticals; July 1997.
2. ICH E8 Guideline: General Considerations for Clinical Trials; July 1997.
3. ICH S5(R2) Guideline: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility; June 1993.
4. ICH S1C(R2) Guideline: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; March 2008.
5. ICH S7A Guideline: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals; November 2000.

6. ICH S7B Guideline: The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) By Human Pharmaceuticals; May 2005.
7. ICH S3A Guideline: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies; October 1994.
8. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. Challenging Requirements for Acute Toxicity Studies: Workshop Report; May 2007.
9. Robinson S, Delongas JL, Donald E, Dreher D, Festag M, Kervyn S et al. A European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in pharmaceutical drug development. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;50:345-352.
10. ICH S2B Guideline: Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals; July 1997.
11. ICH S1A Guideline: Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; November 1995.
12. ICH Q3A(R2) Guideline: Impurities in New Drug Substances; October 2006.
13. ICH Q3B(R2) Guideline: Impurities in New Drug Products; June 2006.
14. ICH S8 Guideline: Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals; September 2005.
15. Sakai T, Takahashi M, Mitsumori K, Yasuhara K, Kawashima K, Mayahara H et al. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated-dose toxicity studies in rats. Overview of the studies. *J Toxicol Sci* 2000;25:1-