

**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  
問答集**

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

**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 2012 年發布 ICH M3(R2) Questions & Answers (Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals Questions & Answers) 指引，為確保 M3(R2)指引可順利執行，ICH 專家建立了一系列的問答集。

## 目錄

1.	毒性研究劑量限制 .....	1
2.	代謝產物.....	6
3.	毒性可逆性.....	11
4.	組合藥品毒性試驗 .....	14
5.	安全藥理學.....	20
6.	探索性臨床試驗.....	21
7.	生殖毒性.....	28
8.	幼年動物研究 .....	29

## 1. 毒性研究劑量限制

核定日期		問題	答覆
1	2011 年 6 月	是否可定義 50 倍臨床暴露限值的計算方法以及其與預計治療臨床暴露量或第一期試驗中達到之最大暴露量間的關聯？	<p>一般來說，暴露限值應透過動物在最高試驗劑量以及人體在預計治療暴露量時之組別/世代曲線下面積(Area Under Curve, AUC)平均值來計算。在某些特殊情況下，根據現有對化合物類別的理解，亦可以 <math>C_{max}</math> 為基礎，確立暴露量上限(例如：認為藥品可能導致癲癇時)。</p> <p>使用 50 倍暴露量的方法時，毒性研究之高劑量選擇應可產生比在第二、三期研究中最高劑量預計所達臨床暴露量高 50 倍的暴露限值。有關第三期試驗之例外情況請見相關規範(ICH M3(R2))以及問題 2、問題 3 的答覆。至於第一期臨床試驗，則認定使用劑量通常會超過治療暴露量，因此可使用較小的限值(請見問題 2、3 的例子)。</p>

2	2011 年 6 月	<p>當使用 50 倍暴露量方法且在啮齒類和非啮齒類毒性研究中沒有觀察到不良結果時，假若臨床劑量已達適當的上限值(動物研究最高劑量所達暴露量的 1/50)，且沒有在人體中觀察到不良結果，是否能夠進一步增加臨床劑量？</p>	<p>在這類情況中，若臨床劑量已達動物研究最高暴露量的 1/50，且沒有在自願受試者/病患中發現與治療相關的不良影響，則可透過短期臨床研究(例如：14 天的研究期間)謹慎地繼續增加臨床劑量，並在以下其一情況發生時停止劑量增加：暴露量達動物研究最高暴露量的 1/10 或劑量開始會對人體產生不良影響。這是合理的做法，因為探索性臨床試驗方法(非以評估最高耐受劑量為目的)可支持透過相同的首次用於人體(first-in-human)毒性研究，執行長 14 天的給藥直至達到無明顯不良反應劑量(No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)暴露量的 1/10。</p>
3	2011 年 6 月	<p>若透過 50 倍暴露量方法選擇毒性研究劑量，且已在一個(含)以上的毒性研究中發現不良結果，但該結果不具有劑量限制性，那臨床暴露量的上限值為何？</p>	<p>臨床研究可以無明顯不良反應劑量為基礎增加劑量，以此觀察在毒性研究中發現的不良結果。在這類情況中，臨床劑量不受 50 倍限值的限制，但應以標準風險評估方法為基礎(例如：結果是否可逆和/或可監測、適應症嚴重程度、臨床研究觀察到的不良影響等)。</p>

4	2011年 6月	50倍暴露量限制是否只適用於小分子？	是，50倍暴露限制值只適用於小分子。如ICH M3(R2)中適用範圍章節所述，本指引在探討非臨床研究相對於臨床開發的執行時機時，只適用於生物製藥。非臨床生物製藥研究的高劑量選擇與小分子高劑量選擇不同(見ICH S6(R1))。
5	2011年 6月	在提供最高可投予劑量(maximum feasible dose)論述時，試驗委託者應該要提供到什麼程度的理由才能證明其最高可投予劑量之合理性？	最高可投予劑量應以最大化毒性研究劑量為目的，而非最大化給予的劑量。然而應根據試驗物種的解剖、生理屬性以及配方的特性來決定可給予的配方量，且給予量會影響最大可投與劑量。另外，配方的化學和物理穩定性是決定該配方是否適合毒性研究時很重要的指標，也會對確立最大可投與劑量的載體選擇有所限制。可溶性限制可能會對某些給藥途徑(如靜脈注射)的劑量有所限制，對於吸入式或口服等其他給藥途徑來說，可溶性限制通常不足以構成最大可投與劑量選擇的充分理由。在對動物給藥前，應探討受試藥品不同配方的多種特性(例如：水性與非水性、不同黏度)。應評估在動物體內最可能使用的配方(通常會有三種)，以確認可產生最大暴露量的配方。使用載體的特徵應已在科學文獻中有適當程度的確立，或是根據先前經驗(試驗委託者或法規單位提供的資訊)來選擇載體，確保載體在

			特定使用情況下不會造成顯著毒性。
6	2011 年 6 月	若未在任何物種中發現劑量限制毒性，且在第三期研究前只存在每個物種一篇非臨床毒性研究的話，應該怎麼做？	該情況適用於一般性毒性研究的高劑量選擇指引，無論藥品開發範例的時長或複雜度為何。根據相關建議(見 ICH M3(R2))，應以找出毒性為目的來評估高達最高耐受劑量、最高可投予劑量或上限劑量的劑量水準。
7	2011 年 6 月	高劑量選擇與 50 倍臨床 AUC 限值的指引是否適用於非口服給藥途徑(例如：皮膚用、吸入式)？	對於所有預計會產生全身性暴露之藥品來說(包含經皮藥品)，使用 50 倍限值是適當的做法。對於產生局部效果的外用藥品來說，外用毒性研究的高劑量通常應以最高可投予劑量或最高耐受劑量為基礎做選擇，且可能無法達到臨床可達之高局部濃度或高全身性暴露量。在這樣的情況下不適合使用 50 倍全身性限值。 以全身性作用的吸入式藥品來說，吸入式毒性研究可將高劑量設定為可產生高於臨床全身性暴露量 50 倍或與其相等的 AUC 值，且比預估肺部沉積劑量高 10 倍的劑量。對於在肺部局部作用的吸入式藥品來說，可將高劑量設為肺部沉積劑量高出預估臨床肺部沉積劑量 50 倍，且 AUC 比人體在臨床劑量下所達 AUC 高出 10 倍的劑量。

8	2011 年 6 月	50 倍限值是否適用於幼年動物研究？ 是否可將 50 倍限值用於選擇生殖毒性研究的最高劑量？	以暴露限值為基礎來限制最高劑量的類似原則應可適用於部分其他類別的毒性試驗，如預計不會產生毒性的幼年動物毒性研究。針對在生殖毒性研究中以 50 倍限值選擇高劑量的做法目前還未有相關探討，不過現有的 ICH 指引指出，高劑量預計會在母體產生最小毒性，但劑量也可能會受其他因素所限制(見 ICH S5(R2))。
9	2012 年 3 月	當非臨床研究的最高劑量為第一章第(五)節所述之上限劑量(如 1000 mg/kg 或 2000 mg/kg)或是最高可投予劑量，且未於該劑量發現毒性時，臨床開發研究應該使用何種暴露限制？	可以保守方式增加臨床劑量，直至劑量水準產生之血漿 AUC 暴露量達到使上限劑量或最高可能投與劑量之動物暴露量達最低的血漿 AUC 暴露量的 1/2 倍。若該臨床暴露對人體沒有產生不良影響，可在根據風險/效益考量提供充分理由後，進一步謹慎地增加劑量。



## 2. 代謝產物

核定日期		問題	答覆
1	2011 年 6 月	在「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，且人體暴露量顯著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」中「顯著高於」的意思為何？	「顯著高於」一詞並非意指在統計上顯著較高的劑量。一般來說高於等於 2 倍(平均)的 AUC 差異即是有意義的毒物動力學評估。因此，只要動物暴露量為人體暴露量的 50%(含)以上，就會認定代謝產物毒性的特徵確立是有效的。在某些情況中，像是當代謝產物構成人體大部分的暴露量時，讓動物對代謝產物的暴露量超過人體對其之暴露量就會是適當的做法(見問題 12)，在這個例子中，在動物體內產生較高的代謝產物暴露量是很重要的，因為該代謝產物構成一大部分的人體暴露量。
2	2011 年 6 月	10%的定義以及計算方法為何？	該 10%門檻意指人體代謝產物構成超過測得藥品與代謝產物總暴露量 10%的情況，通常以組別 AUC 平均值為基礎計算(例如：AUC <sub>0-inf</sub> )。
3	2011 年 6 月	需要確立代謝產物毒性的特徵時，達到足夠全身性代謝產物暴露量對哪些種類的體內非臨床研究來說是重要的？	在以下研究物種體內達到足夠代謝產物暴露量是非常重要的：一個一般性毒性評估物種、一致癌性研究物種(需要進行致癌性評估的情況下。不需要該評估時，應以一體內微核研究物種替代)、一胚胎胎兒發育研究物種。

4	2011 年 6 月	<p>是否建議對代謝產物執行體外遺傳毒性研究？</p> <p>需要對代謝產物執行遺傳毒性評估時，定量構效關係評估是否可有效評估遺傳毒性？</p> <p>或者是否需要執行遺傳毒性研究？</p>	<p>本問題不在 ICH M3(R2)的範疇內。</p>
5	2011 年 6 月	<p>單次給予放射性標記藥品的人體吸收、分布、代謝、排除研究所提出之代謝暴露量數據是否足以在沒有評估穩態水準(該評估無法透過臨床放射性標記給藥執行)的情況下與動物毒性研究中觀察到的暴露量進行比較？</p>	<p>可根據人體單次給藥數據來評估代謝產物是否構成藥品有關總暴露量的 10%以上。以非放射性方法測量所有代謝產物的 AUC 通常不是可行的做法，特別是對於具有許多種不同代謝產物的藥品來說。在這類情況下，單劑量放射性標記研究可合理預測人體的藥品相關總暴露量，且可在計算代謝產物暴露量是否超過 10%時提供有效依據(若非放射性標記方法顯示代謝產物在母藥品或任何藥品相關成分中的佔比少於 10%，則代謝產物不可超過藥品相關總物質的 10%。舉例來說，<math>P+M1+M2+\dots M_n</math> = 總數，若 M1 少於 P 的 10%或少於任何 M 的 10%，則 M1 會少於總數的 10%。在此情況下，無需再對該代謝產物執行進一步的評估。)</p> <p>在藥品開發期間，若正常透過多次給藥人體研究所得之暴露量數據顯示代謝產物的穩態水準超過 10%，則應考慮對該代謝產物執行額外</p>

			<p>的非臨床評估。</p> <p>一般來說，可透過比較非臨床研究與單劑量臨床研究之暴露量數據來確認是否需要進一步確認代謝產物的毒性特徵。對於只有在重複給藥後才會在人體藥品有關物質中佔比超過10%的代謝產物來說，應使用其穩態水準(臨床與非臨床)來評估暴露限值的適切性。</p>
6	2011年6月	<p>指引中提到：「只有在人體代謝產物暴露量高於藥品相關總暴露量的10%且顯著高於毒性研究中的最大暴露量時，才需要對該代謝產物執行非臨床特徵確立。」</p> <p>將人體代謝產物暴露量與該代謝產物在毒性研究中的最大暴露量做比較時，最大暴露量是否一定是動物研究中達到的最大暴露量？或者在某些情況中，無明顯不良反應劑量、無效應劑量(no observed effect level)或最高耐受劑量是否會是更合適的選擇？</p>	<p>因為母藥與代謝產物會增強在最高耐受劑量時於動物體內所觀察到的標靶器官毒性特徵，所以在比較物種間的暴露量時，假設具疑慮的毒性可有效在人體內監測且劑量不會造成無法接受之風險，將動物在最高耐受劑量時之暴露量與人體在治療劑量時之最大暴露量做比較。若在最高耐受劑量產生之毒性無法在人體內監測或會造成無法接受的風險，則因為該毒性疑慮，應以無明顯不良反應劑量進行暴露比較。</p>
7	2011年6月	<p>開發藥品期間，何時應獲取非臨床的代謝產物數據？</p>	<p>如ICH M3(R2)第三節第一段所述，應在人體臨床試驗開始前評估動物與人體體外代謝數據。試驗物種與人體之體內代謝數據應在使大量人體受試者接受暴露或長時間治療前獲取(通常在第三期試驗之前)。</p>

8	2011 年 6 月	請說明可能不具有毒理學疑慮的代謝產物。 「大多數的穀胱甘肽共軛物」中「大多數」的意思為何？可化學重排之醯基葡糖苷酸是否是具毒理學疑慮的其中一個例子？面對化學反應性代謝產物時該怎麼做？	雖然特例相對較少，大多數穀胱甘肽共軛物都是透過與反應性代謝產物之間的共軛作用形成，進而形成不具有毒理學疑慮的排泄代謝產物。大多數的葡糖苷酸並不會產生疑慮，但會化學重排的葡糖苷酸除外(例如：反應性醯基葡糖苷酸)。具高度化學反應性之代謝產物雖然會產生毒理學疑慮，但因其半衰期較短，所以通常不會蓄積在血漿中。一般來說，因具高度化學反應性之代謝產物較不穩定，對此類代謝產物執行獨立測試不可行，但該代謝產物被認為會增強藥品整體的非臨床毒性。
9	2011 年 6 月	是否應對需要進行非臨床特徵確立之代謝產物執行安全藥理學研究？	評估安全藥理學終點之臨床研究通常在第一期研究期間執行，這些終點的人體評估應該在對代謝產物執行完整特徵確立之前完成。因此在確立代謝產物特徵時，通常無需對其執行非臨床安全藥理學研究。然而若在人體中發現未於母藥非臨床研究中預測到的安全藥理學訊號，則可考慮對該人體代謝產物執行額外的安全藥理學研究，增加對其機制的理解(見 ICH S7A、S7B)。
10	2011 年 6 月	ICH M3(R2)第三章第一段中的「體外生物化學資訊」是什麼意思？	體外生物化學資訊包含標準體外代謝評估(例如：細胞色素 P450 抑制、孕烷 X 受體測定等)，

			亦包括含有肝微粒體/肝細胞的研究或是針對經藥品轉運子產生之潛在交互作用執行的研究。
11	2011 年 6 月	代謝產物之非臨床研究應該如何設計(物種、時長、研究種類等)?	這樣的細節通常不在 ICH M3(R2)的範疇內，應依照個案狀況、使用科學判斷並諮詢法規單位來設計研究。亦可參考對其他問題的答覆(例如：問題 3、9)。
12	2011 年 6 月	ICH M3(R2)對代謝產物之相關指引是否適用於前驅藥品(即當代謝產物提供大部分的藥理學活性時)?	本指引並無針對前驅藥品做探討。若動物物種將前驅藥品轉換為代謝產物的方式與人體相似，則可使用 ICH M3(R2)中所建議之標準試驗方法。若動物物種中沒有產生足夠的活性代謝產物，則該活性代謝產物應為毒理學評估之目標分子，因此除建議試驗外，可再對代謝產物執行額外的試驗。在這類情況中，應根據 ICH M3(R2)之一般性時間軸來決定活性代謝產物的非臨床試驗執行時機，而非使用第三章所述之代謝產物試驗執行時機。

### 3. 毒性可逆性

核定日期	問題	答覆
1 2011年 6月	可逆性評估的適當執行時機為何？是否一定要證明完全可逆性？或者是只需證明具有完全可逆性之潛力即可？	<p>ICH M3(R2)一般性原則的說明如下：「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。」。</p> <p>當非臨床研究觀察到具有潛在不良臨床影響的嚴重毒性時，應對毒性之可逆性潛力(即回到原始或正常狀態)執行評估，可以可逆性研究或科學評估為基礎進行評估。</p> <p>可逆性之科學評估包含病理性病變的程度和嚴重度、產生毒性作用之器官系統的再生能力、對其他也會造成相同作用的藥品之理解。因此在確立不良反應是否具有可逆性時，恢復組或研究的使用沒有絕對的必要性。研究無需證明完全的可逆性，一般來說只需展示出可逆性趨勢(發生率或嚴重度減少)並提出毒性最終會達到完全可逆性的科學評估即可。若預測毒性不具有完全可逆性，則應將該其不可逆特性納入臨床風險評估中。</p> <p>無法透過科學評估預估毒性是否具有可逆性且滿足以下其一條件時，通常會需要執行包含終結性</p>

			<p>不給藥期間(terminal non-dosing period)的毒性研究：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 臨床相關暴露量會產生嚴重毒性(例如：小於等於臨床暴露量的 10 倍)</li><li>2. 毒性只有在人體病理生理晚期階段以及預期器官功能會有顯著下降時才可測得。(在這類情況中，即使在暴露量大於臨床暴露量 10 倍時仍可考慮執行可逆性評估)</li></ol> <p>當毒性滿足以下其一條件時，無需執行含有終結性不給藥期間的毒性研究：</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 在未變嚴重前的早期階段就已於人體內監測</li><li>2. 已知與人體相關性不大(例如：嚙齒類哈氏腺(Harderian gland)毒性)</li><li>3. 只在不具臨床相關性的高暴露量時才觀察得到(特例請見以上第 2 點)</li><li>4. 與有關藥劑誘發之毒性相似，且根據先前對這些藥劑的臨床經驗，認定毒性的風險是可掌控的</li></ol> <p>需要執行可逆性研究時，該研究應可支持臨床研究，其研究時長與非臨床研究觀察到不良影響的時長相等。然而當臨床試驗時長與非臨床試驗未觀察到不良影響的期間相當時，通常不需要透過</p>
--	--	--	--

			<p>可逆性研究來提供支持。</p> <p>若特定病變在短期研究中(例如：2 週或 1 個月)顯示可逆性，且在較長期研究中沒有變嚴重的趨勢，通常無需再透過較長期毒性研究來重複評估其可逆性。</p> <p>需要執行可逆性研究時，較有效率的做法是將其作為慢性研究的一部份來執行，這個作法使所有具有疑慮的毒性都可以透過單一研究來評估，但前提是該可逆性研究沒有因為要為特定臨床試驗提供支持而需要提前執行。</p>
--	--	--	--



#### 4. 組合藥品毒性試驗

核定日期		問題	答覆
1	2011年 12月	將兩種(含)以上的晚期實體(late stage entity)做組合時，若其中一實體對人體的劑量/暴露量會比核定的水準還高，是否需要進行組合毒性研究？或是現有較低劑量的非臨床數據與臨床經驗就足以進行非臨床評估？	若先前在臨床上已經有將該兩實體一起使用的經驗，通常就不建議針對其一實體的劑量/暴露量增加執行組合毒性研究，除非該增加可能會造成顯著的毒理學疑慮。疑慮的嚴重程度取決於其新的暴露限值、個別藥劑已建立之安全性特徵、同時給予該實體之經驗多寡、監測所有人體潛在不良反應的能力。若劑量/暴露量增加會產生相關疑慮，且欲透過執行研究來解決該疑慮，則一般來說研究應在該組合藥品的臨床研究開始前完成執行。若還未有在臨床上同時使用該實體的經驗，請參考 ICH M3(R2)。
2	2011年 12月	ICH M3(R2)第十七章提到：「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。」雖然該論述符合歐洲藥品管理局的指引，但牴觸了美國食品藥品管理局指引的說明：「應對藥品組合執行胚胎胎兒發育研究，除非已有證據指出該市售藥品物質或新分子實體具有顯著的發育毒性風險(例如：市售藥品被分類為懷孕等級「D」或	ICH 指引之論述都是在各個參與方的共識下所提出，反映了每個法規單位對給定議題的現行建議。

		「X」)。」請說明在 ICH 指引與地區指引在內容上有出入時應以何為主。	
3	2011 年 12 月	根據本指引所述，若組合之晚期藥品已經在臨床上有足夠的同時給藥經驗，則通常不建議執行組合毒性研究，除非其組合會產生顯著的毒理學疑慮。在這個論述中，要如何判定藥品是否「在臨床上有足夠的同時給藥經驗」？進一步地說，要如何在還未執行組合毒性試驗的情況下，使藥品組合達到「足夠」的臨床經驗？此指引似乎只適用於曾同時使用過的市售藥品。這是否是指引想表達的意思？	本指引章節並非只適用於市售藥品。在 ICH M3(R2)中，足夠臨床經驗被定義為第三期臨床研究和(或)銷售後使用的相關數據。足夠的臨床經驗可能是在臨床上大量使用藥品組合的結果。 同時給予兩種(含)以上的晚期實體在許多常使用標準照護附加治療(add-on therapy)或組合治療的臨床開發治療領域中是常有的做法，如高血壓、糖尿病、人類免疫缺乏病毒、C 型肝炎、癌症治療等。
4	2011 年 12 月	若固定劑量組合(fixed-dose combination)中其中一個藥劑的類別已有多個藥品經過核定，是否需要對該類別的所有藥品執行組合毒性研究的試驗？	一般來說，欲組合(以單一劑量的形式共同包裝或同時給藥)特定藥品或是其中一個藥品資訊建議與其他給定藥品同時使用時，建議執行組合毒性研究。對於問題中所述的情況，本指引並無建議執行組合毒性研究。當其中一個藥劑會產生特定疑慮時，應對該藥品進行組合毒性試驗。當出現與藥品類別有關的疑慮時，對該類別代表性藥劑執行組合毒性研究可提供有用資訊(見問題 3 之答覆)，並應解釋選擇特定藥品來執行試驗的原因。
5	2011 年 12 月	組合毒性研究之劑量、時長、終點要如何選擇？	ICH M3(R2)的主要目的為探討非臨床研究相對於臨床開發的執行時機點與時長。需要執行非臨床組合毒性研究來支持組合臨床試驗時，研

			<p>究時長應與欲支持之臨床試驗時長相等，且不超過 90 天(該時長亦可為藥品銷售提供支持)。根據臨床使用而定，長度較短的組合研究也可以用來支持藥品的銷售。根據對個別藥劑的經驗，以探討特定毒理學疑慮為目的之組合毒性研究應使用可適當探討該疑慮之時長。</p> <p>組合毒性研究應納入終點以評估對已知毒性的相加和協同作用，該作用可從個別藥品已知的藥理學、毒理學、藥品動力學特徵以及現有臨床數據和一般性毒性研究常使用的標準終點預估之。對實驗設計之深度探討(即物種選擇、劑量與給藥頻率之合理性證明等)不在本指引的範疇內，但應選擇可適當解決已發現疑慮或提供臨床相關暴露限值之劑量(例如：對兩種早期藥劑執行研究時)。</p>
6	2011 年 12 月	當同時使用多種實體(例如：超過兩種)有可能會造成疑慮時，要如何透過毒性研究對多種實體的組合執行評估？	因為執行和解讀兩種實體以上的組合毒性研究可能有較高的複雜度，對初始研究來說，一般較可行的作法是評估不超過兩種實體的組合。額外試驗的必要性則取決於該研究結果、個案情況，並諮詢相關的法規機關。
7	2011 年 12 月	若化合物之開發目的為減少另一個化合物的副作用，其組合效果將會透過臨床或非臨床藥理學研究來評估。那麼該藥理學研究是否能夠取代組合毒性研究？	當組合毒性研究有執行的必要性時，一般來說無法以組合藥理學研究取代，但抗癌藥品除外(見 ICH S9)。組合毒性研究的目的是評估可能導致非預期人體危害的毒性終點。這類毒性終點在藥理學研究中通常都沒有受到足夠的評

			估。無需執行組合毒性研究的情況如本指引第十七章所述。
8	2011年 12月	第十七章中提到，當藥品組合有潛在人體發育風險的疑慮，且需要執行組合胚胎胎兒發育研究時，必須透過該研究來支持藥品銷售的申請。請說明在什麼情況下會需要在開始納入具生育能力婦女的臨床試驗前執行該研究。	如本指引所述，藥品的銷售必須透過組合胚胎胎兒毒性研究來支持。任何在組合胚胎胎兒發育研究完成前納入具生育能力婦女的試驗都應採取適當的預防措施(包含知情同意)，以令產生第十一章中所述之胚胎或胎兒意外暴露的風險最小化。
9	2011年 12月	ICH M3(R2)之適用範圍章節提到：「對於針對尚無有效治療方法的危及生命或嚴重疾病適應症(例如：晚期癌症、抗藥性人類免疫缺乏病毒感染、先天性酶缺乏症)而開發之藥品來說，需根據個案情況執行毒理學評估與臨床開發以最佳化並加快藥品之開發。」雖然在該 ICH M3(R2)章節中並沒有特別說明晚期癌症與人類免疫缺乏病毒藥品之組合毒性研究必要性，但普遍接受的做法是無需針對該藥品執行組合毒性研究。這個論述是否正確？這個論述是否可以如美國食品藥品管理局最近發布的 C 型肝炎病毒指引所述，延伸適用至 C 型肝炎病毒藥品，或是其他將藥品雞尾酒(cocktail)當作標準臨床操作的治療領域？	針對晚期癌症、肺結核、人體免疫缺乏病毒之藥品，一般來說無需執行組合毒性研究，但在臨床相關條件下可能會產生疑慮者除外。治療 C 型肝炎的抗病毒藥劑通常也無需執行組合毒性研究。上述原則可能也適用於藥品組合作為標準臨床操作來治療尚無有效治療方法之嚴重或危害生命疾病的情況或是類似做法。
10	2011年 12月	對於含有至少一種生物技術藥品之藥品組合來說：第十七章組合藥品毒性試驗中的內	對於生物技術藥品來說，如何執行合適的非臨床安全性研究應參考 ICH S6(R1)，但該指引並

		容是否完全適用？或者是否如指引適用範圍所指，只適用於其執行時機？若為後者，哪些指引(仍)可適用於決定哪些是建議執行的研究種類？	未探討組合毒性研究的議題。當藥品組合同時含有生物技術以及非生物技術藥品時，任何非臨床組合研究的設計與可行性都很複雜，應以個案情況而定，並應根據 ICH S6(R1)與 ICH M3(R2)的原則為所做決定提供合理的科學解釋。
11	2011 年 12 月	本指引在是否將具生育能力婦女納入組合藥品開發的討論中提到：「當[...]個別藥劑的結果顯示可能具有胚胎胎兒風險時，不建議執行組合研究，因為已經發現潛在的人體發育危害。」其中「結果顯示可能具有胚胎胎兒風險」的意思為何？	顯示可能具有胚胎胎兒風險的結果包含所有在相關暴露倍數時觀察到的(約臨床暴露量的一個數量級內)或是與藥品之藥品動力學直接相關的生殖危害。在這些情況中，即使研究顯示藥品的組合會強化藥品作用，對於病患可用來降低危害的建議作為通常會維持不變，因為先前就已經觀察到個別藥品會對病患產生顯著風險。因此當藥品組合中已經有個別藥劑的結果顯示具有胚胎胎兒風險時，不建議執行組合生殖研究，無論該藥劑之懷孕等級為何，該結果皆應在風險溝通過程中提供給病患與醫師作參考。舉例來說，若組合中其中一個藥劑的研究顯示在約臨床暴露量 10 倍時出現胎兒死亡或畸形，則即使只在一個物種中觀察到，都無需再執行組合研究，但前提是該資訊必須已於該單一藥劑的藥品標示中提供。
12	2011 年 12 月	第十七章中未提到藥理學研究及藥品的藥效學或藥物動力學交互作用研究。請說明這些研究是否有執行的必要性及何時該執行。	個別藥品的藥效學活性、藥物動力學特徵(包含對細胞色素 P450 之作用)通常會是在藥品組合之前已知的資訊。因為實體間的藥效學交互作

			<p>用可根據個別實體或其組合的非臨床或臨床經驗推斷之，因此無需執行非臨床藥效學交互作用研究。若藥理學資訊顯示實體間交互作用可能會導致毒性產生，則可能會需要執行非臨床組合毒性研究。</p> <p>與藥物動力學交互作用有關的疑慮通常可透過將初始給予劑量降低至比個別藥品適當劑量還低的水準，或是透過執行臨床藥物動力學藥品交互作用研究來解決。</p>
--	--	--	--

## 5. 安全藥理學

核定日期		問題	答覆
1	2012 年 3 月	ICH M3(R2)指出，應考慮盡可能將體內安全藥理學評估納入毒性研究。這是否代表作為一般性毒性研究一部份執行的安全藥理學評估可以不需像獨立安全藥理學研究中的評估這麼仔細？	否。作為一般性毒性研究一部份執行的安全藥理學評估應與獨立安全藥理學研究有同等的嚴謹度。可透過現有技術來確保評估嚴謹度，但前提是使用方法必須已經過充分評估。

## 6. 探索性臨床試驗

核定日期		問題	答覆
1	2012 年 3 月	為什麼在探索性臨床研究可能只會在單一個性別執行的情況下，還需要透過對兩個性別皆執行延伸的單一劑量研究來支持探索性臨床研究？	探索性臨床研究不代表能夠達到完整的臨床開發。因此當只以對單一性別執行探索性臨床研究為目的時，單一劑量毒性研究可只針對該性別執行。然而在這類情況中，需增加第 2 日終結的動物數量，因為在辨識與確立非性別特定的毒性特徵時，合併兩性別動物的藥品作用是常有的做法。對於針對單一性別執行的延伸性單一劑量毒性研究來說，第 2 日接受終結的動物數量通常應為每組 15 隻(齧齒類)或 5 隻(非齧齒類)，第 14 日終結的數量則應為每組 7 隻(齧齒類)或 3 隻(非齧齒類)。
2a	2012 年 3 月	是否可說明方法 3、4、5 之間的差異？	<p>方法 3 對人體執行單次給藥，受單次給予高達動物最高耐受劑量、最大可投與劑量或上限劑量的延伸性齧齒類與非齧齒類毒性研究支持。</p> <p>方法 4 使用多次給藥的臨床試驗(最長 14 天)，受長 14 天、動物劑量使用為探索性臨床研究建議人體暴露量數倍的毒性研究(齧齒類與非齧齒類)支持。若在兩物種體內皆未觀察到毒性，則建議最大臨床劑量不超過在最高試驗劑量時兩物種之中較低暴露量(AUC)的 1/10。若已觀察到毒性，請見以下問題 2b 之答覆。</p> <p>方法 5 使用多次給藥的臨床試驗(最長 14 天)，</p>



			<p>受到長 14 天、劑量高達最高耐受劑量、最大可投與劑量或上限劑量的齧齒類研究以及顯示非齧齒類物種敏感度並無較齧齒類物種高的證實性非齧齒類研究(時長應至少與探索性臨床試驗相同)所支持。在此情況下，應根據毒性研究結果來決定探索性臨床試驗適當的最高暴露量水準。因此，方法 4 和方法 5 間的差異在於修改標準非臨床毒性研究建議的方法以及確立臨床暴露上限的方法等。</p> <p>方法 5 使用的藥品量可能較方法 4 少，但在辨識安全性風險時對齧齒類的依賴性較高。在方法 4 中，齧齒類與非齧齒類有同等的重要性，但有可能在兩類物種都無法找出標靶器官毒性。在這樣的情況下，若已知合理的安全限值存在，即可為臨床進程提供支持。</p> <p>提供這些範例的目的為使試驗委託者在執行探索性臨床試驗時，在方法選擇上能有一定彈性，選擇最符合其需求的作法。這些方法只是其中的一些例子，試驗委託者可提出與這些方法不完全相同的替代方案。</p>
<b>2b</b>	2012 年 3 月	為什麼方法 4 的最高臨床劑量比方法 3 和方法 5 還來得嚴格？	方法 4 是這些方法中唯一在至少一個物種中不依賴第一章第(五)節中所述標準高劑量條件(最高可耐受劑量、最大可投與劑量、50 倍暴露量、上限劑量)的方法。

			<p>方法 4 在齧齒類與非齧齒類研究使用的高劑量均是以建議人體暴露量的倍數為基礎，因此兩物種皆不適用於第一章第(五)節中的高劑量選擇建議。不同於此，方法 3 要求兩物種皆需要滿足標準高劑量條件，而方法 5 則要求齧齒類需要滿足該條件。在方法 3 和方法 5 中，使用標準高劑量選擇條件可減少尚未發現但與人體相關之潛在毒性可能存在的不確定性。</p> <p>因為方法 4 使用了暴露量倍數來做兩物種的高劑量選擇，很可能在兩物種體內都無法發現潛在的毒性。在這樣的情況下，建議使用較保守的臨床暴露量上限(例如：兩物種在低劑量時所達暴露量的 1/10)，因為還未發現任何對臨床監測會產生潛在疑慮的劑量限制毒性。若已在其中一物種發現毒性，則應在發現毒性物種無明顯不良反應劑量時的暴露量或未發現毒性物種無明顯不良反應劑量時暴露量的 1/2 之中，選擇較低的數值作為臨床暴露量上限。與在兩物種都沒有發現毒性的情況相較，這個做法可提高方法 4 的暴露量上限。當方法 4 的臨床暴露量上限以毒性為基礎時，與方法 5 的臨床暴露量上限相近。若在方法 4 的兩物種都發現劑量限制毒性，代表兩物種均符合或超過第一章第(五)節之高劑量建議，則可根據第一期試驗使用的標準風險評估來決定最高臨床劑量，並探索臨床最高可耐受劑量為何。</p>
--	--	--	---

2c	2012 年 3 月	<p>當出現毒性時(例如：方法 3、5)，為什麼最高人體可用劑量(無明顯不良反應劑量或其 1/2)會與一般實際使用的劑量不同？即(1)毒性嚴重性低且(或)可監測時，人體劑量通常可以超過無明顯不良反應劑量、(2)毒性嚴重性高且不可監測時，通常會將最大人體劑量限制在無明顯不良反應的 1/10。</p>	<p>探索性臨床試驗最大暴露量上限較第一期試驗嚴格的情況符合非臨床研究要求較 ICH M3(R2) 內所述標準毒性研究要求更受限制的情況。以方法 3 來說，會建議執行延伸性單一劑量研究，與往常建議執行時長至少 2 週的研究(見表一、方法 5)有所不同，非嚙齒類研究在本質上是證實性的研究，可限制只對 3 隻動物以欲設立為無明顯不良反應劑量的水準進行單次給藥。在最高人體暴露量可增加至高達無明顯不良反應劑量暴露量 1/2 的建議中，其假設定義無明顯不良反應劑量的毒性嚴重性不高且可監測。若實際情況與該假設不符，則可根據劑量限制毒性的本質來調整暴露限值。</p>
3	2012 年 3 月	<p>為什麼方法 3 和方法 5 在探討探索性臨床試驗的最高臨床暴露量時，將最高可投予劑量當作最高可耐受劑量使用？兩物種在最高可投予劑量下皆沒有觀察到毒性時，不是應該要比照方法 4 中兩物種皆無毒性的情況處理嗎(意思是將臨床暴露量上限設在最高試驗劑量時暴露量的 1/10，而非 1/2)？</p>	<p>毒性研究把最高可投予劑量當作最高劑量使用時，就無法再測試更高的劑量/暴露量。將最高可投予劑量當作最高劑量使用且沒有觀察到任何毒性時，這與使用上限劑量且未發現毒性的情況類似(即上限劑量為無明顯不良反應劑量)，在這類情形中，可使用高達無明顯不良反應劑量所產生 AUC 的 1/2 的臨床暴露量(見 M3(R2)第一章第(五)節、上限劑量問答集 9)。1/10 的暴露量上限不適用於高劑量受最高可投予劑量上限的情況，因為該上限使用可能會導致無法在探索性臨床試驗的概念下對藥品進行足夠的臨床試驗。當方法 4 沒有發現任何毒性時，建議使用更嚴格的</p>

			安全上限，因為可透過提高動物試驗的劑量來確立藥品的毒性特徵。
4	2012 年 3 月	本指引提供建立探索性臨床試驗最高可許可劑量(曝露量)之相關建議，但有關標準第一期試驗或臨床開發試驗最高劑量的建議並不多。是否可將探索性臨床試驗的相關原則(ICH M3(R2)表三)套用至標準第一期試驗的最高劑量使用？	當非臨床研究符合 ICH M3(R2)第五章第(一)節的一般性建議時，可依據標準風險評估(例如：毒性結果是否可以和(或)可監測、適應症嚴重度、臨床研究觀察到的不良反應等。請見 ICH M3(R2)第六章以及地區相關指引)來設定第一期研究臨床開發之最高臨床劑量。這個方法通常可支持比探索性臨床試驗建議劑量還高的臨床劑量，然而試驗委託者可選擇將第一期研究最高臨床劑量設在較低的水準(例如：以探索性方法的相關原則為基礎)。
5	2012 年 3 月	在對生物技術藥品執行探索性臨床試驗時，有哪些合理策略可使用？	<p>探索性臨床試驗方法可適用於生物技術藥品。該藥品的分子結構與標靶種類多(例如：胜肽、多肽、治療性蛋白、單株抗體)。生物技術藥品的探索性臨床試驗與提供支持的毒性研究應可反映該藥品之特徵，如 ICH S6(R1)所述。特徵包含暴露時長、動物或人體免疫原性潛力以及劑量限制毒性是由與藥效學有關的靶向機制所致的可能性。如 ICH S6(R1)建議，應與相關的法規機關討論欲使用的探索性臨床試驗方法。</p> <p>對於某些在嚙齒類動物體內不具有活性的生物技術藥品(例如：單株抗體)來說，可使用非人靈長類物種作為單一相關物種來進行毒性試驗，在這樣的情況下，與方法 5 類似的方式並不適用，</p>

			因為其需執行齧齒類毒性研究以及證實性非齧齒類研究。另外，對生物技術藥品執行標準毒性研究時，高劑量選擇的例行做法是根據暴露量倍數來決定(即最高臨床暴露量的 10 倍)，而非根據最高可耐受劑量、最大可投與劑量(但劑量水準較前述倍數低者除外)或上限劑量來做決定。因此方法 4 的高劑量建議水準與生物技術藥品的標準建議相差不大。
6	2012 年 3 月	在使用<100 µg 劑量的探索性方法 1 和方法 2 中，為什麼靜脈注射給藥的跨物種暴露量轉換是以 mg/kg 為單位，而不是像口服給藥一樣使用 mg/m <sup>2</sup> 為單位？	在靜脈注射給藥時使用 mg/kg 並允許以無明顯不良反應劑量 1/100 的劑量水準進行給藥，反映了在考量給藥劑量較低下較保守的風險減緩策略。微劑量研究在決定靜脈注射與口服給藥的劑量倍數時，分別使用了 mg/kg 和 mg/m <sup>2</sup> 為單位，這反映了認為相較於靜脈注射，應對口服給藥使用較保守換算係數(scaling factor)的想法。探討口服給藥比靜脈注射來得更複雜，複雜的原因在於不同物種的吸收能力可能不同，因此會使用較保守的 mg/m <sup>2</sup> 為單位，而非靜脈注射所使用的 mg/kg。
7	2012 年 3 月	本指引說明方法 1 時提到： (1)總劑量≤ 100 µg(劑量間的時間無限制)，總劑量≤無明顯不良反應劑量的 1/100 且≤藥理學活性劑量的 1/100(靜脈注射與口服給藥分別以 mg/kg 與 mg/m <sup>2</sup> 單位作換算)	動物無明顯不良反應劑量 1/100 的水準是可用來限制臨床劑量的條件之一。論述(2)所指的是微劑量動物試驗方法的上限劑量，而非臨床的劑量限值。

		<p>但指引也提到：</p> <p>(2)透過預計使用的給藥途徑搭配毒物動力學數據或是透過靜脈注射對單一物種(通常為啮齒類)執行延伸性單一劑量毒性研究(見註腳 c、d)。可使用臨床劑量 1000 倍的水準作為最高劑量，並根據靜脈注射與口服給藥分別使用 mg/kg、mg/m<sup>2</sup> 為單位。</p> <p>請釐清暴露限值應該設定在無明顯不良反應劑量的 100 倍或是 1000 倍。</p>	
8	2012 年 3 月	<p>對於正子斷層掃描(positron emission tomography)的示蹤劑來說，無論是口服或是靜脈注射途徑，使用方法 1 和方法 2 時都不需要執行毒物動力學評估，這個說法是否正確？</p>	<p>為支持臨床微劑量試驗而執行的非臨床毒性研究必須包含毒物動力學評估，但透過靜脈注射給藥者除外。該評估可確保是否已達到全身性暴露。然而某些正子斷層掃描示蹤劑的臨床微劑量可能非常低，在這樣的情況下，可能就無法完整確立其毒物動力學特徵。</p>
9	2012 年 3 月	<p>探索性臨床試驗的化學、製造、管制 (Chemistry, Manufacturing and Control) 需求為何？</p>	<p>ICH M3(R2)中並沒有探討探索性臨床試驗的化學、製造、管制需求，請諮詢相關的法規機關並參考地區指引。</p>
10	2012 年 3 月	<p>對潛在誘變雜質的評估(例如：構效關係或試驗)是否可為探索性臨床試驗提供支持？</p>	<p>從化學、製造、管制角度來看，該藥品物質應是合適的。以方法 1、2 來說，不建議對母藥或雜質進行構效關係評估或遺傳毒性試驗。至於其他使用較高劑量和治療時間較長的探索性臨床試驗方法，應遵照現有針對誘變雜質的相關指引。</p>

## 7. 生殖毒性

核定日期		問題	答覆
<b>1a</b>	2012 年 3 月	後註 4：在初步胚胎胎兒發育研究中：「足夠劑量水準」的定義為何？是否意指至少要有 1 個劑量水準會導致母體毒性？若只有 1 個或 2 個劑量水準有存活的胎兒，是否就是足夠的劑量水準？	初步研究應使用與決定性胚胎胎兒發育研究相同的劑量選擇標準(見 ICH S5(R2))。
<b>1b</b>	2012 年 3 月	後註 4：本文件提到一個動物組別至少需要 6 個母體。這是否代表每個組別至少需評估 6 個窩幼？	否。懷孕動物有時會有流失整個窩仔的情況。應該在每組至少有 6 隻懷孕動物後再開始給藥，並對所有存活的窩仔進行評估。
<b>2a</b>	2012 年 3 月	男性專用藥品是否必須接受胚胎胎兒發育研究或證明該藥和(或)代謝產物不會進入精液？	ICH M3(R2)並沒有對男性專用藥品的胚胎胎兒發育研究提供建議。應依個案狀況決定是否對男性專用藥品執行胚胎胎兒發育研究。
<b>2b</b>	2012 年 3 月	男性專用藥品的研究在尚未執行生殖風險評估之前，是否應採取避孕措施？	一般而言會對雄性動物/男性受試者採取避孕措施，直至解除潛在的生殖和發育風險為止。

## 8. 幼年動物研究

核定日期		問題	答覆
1	2012 年 3 月	對使用幼年動物來解決特定疑慮的毒性研究來說，適當的治療時長為何？	幼年動物毒性研究的具體設計細節不在 ICH M3(R2)的範疇內。然而一般來說，該研究的時長取決於欲探討的毒性與器官系統，以及先前研究已提供的資訊。研究之設計和時長應足以解決藥品可能影響目標臨床族群器官系統的疑慮。  為減少動物的使用，某些時候可透過將發育終點納入一般性重複劑量毒性研究或出生前後毒性研究，並在研究中提供幼仔足夠的藥品暴露量來評估特定疑慮。
2	2012 年 3 月	請說明何時會需要對第二物種執行研究。本指引指出，當需要執行幼年動物毒性研究時，通常只需對一相關物種(最好是啮齒類)執行研究即可。預先說明大多數有科學根據可支持對第二物種執行研究的情況可能有其困難度，但可否說明不可作為科學合理性根據的參數？	除缺少成人數據(即兒童專有適應症)或存有多個無法透過單一物種完整解決的特定發育疑慮的情形外，在其他幾個少數情形發生時亦會建議對兩物種執行幼年動物研究。而不需要對第二物種執行幼年動物研究的情況包含：只因為受試藥品為首創(first-in-class)的治療藥品、為驗證對單一物種執行幼年動物研究的不良結果、或進一步檢視藥劑已知或預期會產生的行為影響。
3	2012 年 3 月	請說明在探討兒童專有適應症時會需要哪些研究？當不存在任何成人數據時，是否就會需要執行幼年動物研究來支持對兒童族群執	一般而言，即使成人不在受試藥品的開發目標內，還是需要在兒童臨床試驗開始前取得成年自願受試者數據以及支持性非臨床數據



	<p>行的藥物動力學研究？是否會需要對第二物種執行研究？</p>	<p>(從兩物種獲取)。ICH M3(R2)第十二章「在兒童族群執行臨床試驗」提供了需要在兒童試驗前先執行成人臨床試驗的情形，並指出幼年動物毒性研究無法為兒童族群的短期藥物動力學試驗提供重要支持。然而在無法取得成人數據，且藥品只針對兒童族群開發的情況下，可透過對兩物種執行幼年動物研究為兒童藥物動力學試驗提供適當支持。</p>
--	----------------------------------	---