

# **ICH S7A：人體用藥之安全藥理學研究指引**

## **(Safety Pharmacology Studies for Human 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 2000 年發布 ICH S7A(Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals)指引，提供安全藥理學研究的定義、一般原則與建議，並避免不必要地使用動物和其他資源下，幫助保護臨床試驗參與者，與接受市售產品患者免受藥品可能的不良反應。

# 目錄

一、緒論-----	1
(一)指引目的-----	1
(二)背景-----	1
(三)指引適用範圍-----	1
(四)一般性原則-----	1
(五)安全藥理學定義-----	2
二、指引內文-----	2
(一)研究目的-----	2
(二)安全藥理學研究選擇與設計之一般考量-----	2
(三)測試系統-----	3
1.測試系統之一般考量-----	3
2.體內與體外研究之採用-----	3
3.實驗設計-----	3
I.樣本數與對照組的使用-----	4
II.給藥途徑-----	4
(四)測試物質之劑量或濃度選擇-----	4
1.體內研究-----	4
2.體外研究-----	4
(五)研究時程-----	5
(六)代謝物、異構物與最終產品研究-----	5
(七)安全藥理學核心組合-----	5
1.中樞神經系統-----	5
2.心血管系統-----	6
3.呼吸系統-----	6

(八)追蹤與補充性安全藥理學研究-----	6
1.安全藥理學核心組合之追蹤研究-----	6
I.中樞神經系統-----	6
II.心血管系統-----	6
III.呼吸系統-----	7
2.補充性安全藥理學研究-----	7
I.腎臟、泌尿系統-----	7
II.自主神經系統-----	7
III.腸胃系統-----	7
IV.其他器官系統-----	7
(九)無需執行研究之情況-----	7
(十)與臨床發展之相關安全藥理學研究時機-----	8
1.初次人體給藥前-----	8
2.臨床開發期間-----	8
3.上市許可前-----	8
(十一)實驗室優良操作規範(GLP)之應用-----	9
<b>三、備註-----</b>	<b>9</b>
<b>四、參考資料-----</b>	<b>10</b>

# ICH S7A：人體用藥之安全藥理學研究指引

## 一、緒論

### (一) 指引目的

本指引之目的，是在避免不必要地使用動物和其他資源下，幫助保護臨床試驗參與者，與接受市售產品患者免受藥品可能的不良反應。本指引提供安全藥理學研究的定義、一般原則與建議。

### (二) 背景

多年來，全世界進行藥理研究，作為人用藥品非臨床評估的一部分。然而，對於安全藥理學研究的設計與執行，尚無國際上已接受的定義、目標或建議。(註1)。

「安全藥理學研究」一詞首次出現在 ICH 指導文件中的「藥品進行人體臨床試驗之非臨床安全性研究時機(M3)」，和「生物技術衍生藥品臨床前安全性評估(S6)」，用以支持藥品在人體的治療使用(1、2)。安全藥理學研究的詳細內容，包括其定義和目標，仍留待進一步的討論。

### (三) 指引適用範圍

本指引通常適用於人體使用的新化學成分實體，與生物技術衍生產品。在適當情況下(例如：當不良臨床事件、新病患群體，或新使用途徑引發先前未提出的疑慮等)，本指引也可能適用於已上市藥品。

### (四) 一般性原則

在選擇和進行安全藥理學研究時，採取合理的方法非常重要。應進行特定的研究，且其設計將基於藥品的個別性質和預期用途而異。應使用科學驗證的方法，且國際認可適用於藥品的方法優先。甚者，鼓勵使用根據嚴謹科學原則的新技術與方法學。

某些安全藥理學指標，可以併入在毒理學、動力學、臨床研究等的設計中，然而在其他情況下，這些指標應在特定的安全藥理學研究中進行評估。雖然在經

適當設計的安全藥理學研究中，在治療範圍內的暴露量，可能觀察到物質的不良反應，而其或許無法從傳統動物毒性研究，用於檢測毒性的觀察和測量中發現。

## (五) 安全藥理學定義

藥理學的研究可以分為三個類別：主要藥效、次要藥效以及安全藥理學研究。

就本文件之目的而言，安全藥理學研究定義為：研究藥品在相對於治療範圍與以上的暴露量，對生理功能潛在不良藥效作用的研究(關於主要藥效和次要藥效研究的定義，見備註 2)。

在某些情況下，物質主要與次要藥效性質的資訊，可能有助於評估其對人體的潛在不良效應，應與安全藥理學研究的發現一併考量。

## 二、 指引內文

### (一) 研究目的

安全藥理學研究之目的是：(1)確認物質可能對人體安全性相關的非預期藥效性質、(2)評估在毒理學和/或臨床研究中，觀察到物質的不良藥效和/或病理生理學的影響，以及(3)調查所觀察到和/或懷疑不良藥效作用的機制。達到這些目的之研究計畫，應清楚地確認與描述。

### (二) 安全藥理學研究選擇與設計之一般考量

因為藥理學作用依據每個測試物質的特性有所不同，應據此來選擇和設計其研究。應考慮以下因素(此清單並非全面)：

- 1) 與試驗物質所屬治療類別相關的作用，因為作用機制或許建議特定的不良反應(例如：致心律不整是抗心律不整藥品的通常特徵)；
- 2) 與化學或治療類別成員有關的不良反應，但與主要藥理作用無關(例如：抗精神病藥品和 QT 延長)；
- 3) 配體結合或酵素測定數據顯示潛在的不良反應；
- 4) 從先前的安全藥理學研究、次要藥效研究、毒理學研究，人體使用結果，有必要進一步的調查來建立和鑑別，這些發現與人類潛在不良反應的關聯性。

在早期開發時，通常沒有足夠的資料(例如：代謝比較)，來依據以上述所述合理地選擇或設計研究；在這種情況下，可以採用更為一般性的方法進行安全藥理學調查。

可以根據對生命支持功能的重要性，來建立器官系統的階層。對於維持生命所必需的器官或系統，例如心血管、呼吸和中樞神經系統，被認為是在安全藥理學研究中最重要。其他器官系統，例如腎臟或消化系統，其功能可能會被不良藥效作用短暫干擾，但不會造成不可逆傷害，因此無須立即進行調查。在考慮可能的臨床試驗或受試者族群時(例如：克隆氏症患者的消化道，原發性腎性高血壓患者的腎功能，免疫功能受損患者的免疫系統)，這些其他系統作用的安全藥理學評估，可能是特別的重要。

### (三) 測試系統

#### 1. 測試系統之一般考量

應考量選擇相關動物模型，或其他測試系統，以獲得科學的驗證資訊。選擇因素可包括模型的藥效反應、藥品動力學概況、實驗動物的物種、品系、性別和年齡、測試系統的敏感度、感受性和再現性，以及有關物質的現有背景數據。若適用，在測試系統的選擇上應考慮來自人體的數據(例如體外代謝)。測量時間點應基於藥效和藥物動力學的考量。應提供選擇特定動物模型或測試系統的合理性說明。

#### 2. 體內與體外研究之採用

測試系統可採用動物模型以及離體與體外製劑。離體與體外系統可能包括但不限於：分離的器官與組織、細胞培養、細胞碎片、亞細胞器、受體、離子通道、轉運蛋白與酵素。體外系統可用於支持性的研究(例如：獲取物質的活性概況，或調查體內觀察到作用的機制)。

在進行體內研究時，最好使用未麻醉的動物。數據來自於未被限制的動物，可能是長期植入遙測儀器、其他適合有意識動物的儀器方法，或在實驗室環境中訓練過的動物，優於數據來自於限制或未經訓練的動物。使用未麻醉動物時，避免不適或疼痛是最重要的考量。

#### 3. 實驗設計

## I. 樣本數與對照組的使用

動物組別的樣本數，應足以對所獲數據做有意義的科學判讀。因此，動物或離體制劑的數量，應可適當地證實或排除測試物質所呈現在生物學上的顯著作用。應考量生物學作用的規模會造成對人體的顧慮。實驗設計中應包括適當的陰性和陽性對照組。在充分了解的體內測試系統中，或許不需要陽性對照組。應有合理性說明在研究中排除對照組。

## II. 給藥途徑

一般而言，在可行時應採用預期的臨床給藥途徑。無論給藥途徑為何，親代物質與其代謝物的暴露量，皆應與已知的人體資訊相似或更高。若測試物質的預期臨床使用包含多種給藥途徑(如：口服與非口服)，亦或是已觀察到或預測不同的給藥途徑，可能會在全身或局部暴露量，造成顯著的質性和量化差異，則評估在多種給藥途徑下的作用，或許是適當的。

### (四) 測試物質之劑量或濃度選擇

#### 1. 體內研究

安全藥理學研究應設計用來定義，已觀察到不良反應的劑量反應相關性。當可行時，應調查不良反應的時間進程(例如：反應的發生和時長)。一般來說，應將引起不良反應的劑量，與在測試物種中引起主要藥效作用的劑量，或在人體預期的治療效果進行比較。已知藥效的敏感性具有物種間的差異，因此，劑量應包括並超過主要藥效或治療範圍。在安全藥理學參數中未觀察到不良反應時，最高測試劑量，應是能夠在此或相似途徑與時長的其他研究中，所引起中度不良反應的劑量。這些不良反應可能包括劑量限制藥效作用或其他毒性。實際上，毒性範圍內的一些作用(例如：在心電圖記錄期間的震顫或肌肉抽動)，可能影響結果的解讀，並且限制劑量水平。如果在測試物種中的安全藥理學指標上，沒有觀察到不良反應，則上述限制劑量下對單一組別的測試可能就足夠。

#### 2. 體外研究

體外研究應設計建立濃度 - 作用關係性。應該選擇能增加偵測到測試系統受到作用的濃度範圍。此範圍的上限或許會受到測試物質的物化特性，與其他測試特定因素的影響。如果沒有發現任何作用，應對所選擇的濃度範圍有合理性說明。

## (五) 研究時程

安全藥理學研究通常以單一劑量給藥進行。當藥效作用僅在一定處理時間後才出現，或者從重複劑量非臨床研究或人體使用的結果，引起對於安全藥理學作用的疑慮時，應合理確定安全藥理學研究的時程足以探討這些作用。

## (六) 代謝產物、異構物與最終產品研究

通常情況下，應該對所有可能在人體中具有，或預期會達到全身性暴露的親代化合物，及其主要代謝物進行安全藥理學研究。對於主要的人體代謝物，通常藉由親代化合物在動物的研究一併評估。如果在動物體內發現缺乏人體主要代謝物，或只存在於相對的低濃度，應評估這些代謝物對安全藥理學指標的影響。此外，如果人體代謝物已知在治療藥品的藥理作用中有實質貢獻，則有必要對這些活性代謝物進行測試。若親代化合物之體內研究，沒有如上述對其代謝物執行充分的評估，基於實務考量可採用體外系統。

當產品含有異構體混合物，應考量對各個異構體進行體外或體內測試。

只有在相較先前所測試的配方，會實質改變活性物質的藥物動力學和/或藥效時(即活性賦形劑如滲透增強劑、微脂粒，以及其他變化如多晶型)，才應以最終產品配方執行安全藥理學研究。

## (七) 安全藥理學核心組合

安全藥理學核心組合之目的，在於調查測試物質對維生功能的作用。在這方面，心血管、呼吸與中樞神經系統，通常被視為核心組合中應研究的維生器官系統。在某些情況下，基於科學理由，核心組合可能需要補充(見二章第(八)節)或不需要進行(參見二章第(九)節)。

排除特定測試或探索特定器官、系統或功能，應有科學合理性說明。

### 1. 中樞神經系統

應適當評估試驗物質對中樞神經系統的作用，包括評估運動活性、行為變化、協調性、感覺/運動反射反應，與體溫。例如：可以使用功能觀察組合(functional observation battery, FOB)(3)、修正後 Irwin 測試(4)，或其他適當的測試(5)。

## 2. 心血管系統

應適當評估測試物質對心血管系統的作用，包括評估血壓、心率，與心電圖。體內、體外和/或離體評估，也應考量包括再極化與傳導異常的方法(註3)

## 3. 呼吸系統

應適當評估測試物質對呼吸系統的作用。應評估呼吸率，與其他呼吸功能的測量值(例如：潮氣量(6)，或血紅素氧飽和度)。動物的臨床觀察通常無法適當評估呼吸功能，因此這些參數應使用適當的方法學進行量化。

### (八) 追蹤與補充性安全藥理學研究

不良反應可能基於測試物質的藥理特性或化學類別而有所懷疑，此外，還可能從安全藥理學核心組合、臨床試驗、藥品監視、體外實驗或體內研究，以及相關文獻報告引發關切。當這些潛在不良反應對於人體安全造成疑慮時，應適當地進行追蹤或補充性安全藥理學研究來加以探究。

#### 1. 安全藥理學核心組合之追蹤研究

追蹤性研究意謂，對維生功能提供比核心組合更深入的了解或額外的知識。以下各小節提供了進一步評估這些器官系統潛在不良藥效作用的研究清單。這些清單並不意味是全面或規定性的，且應基於已有非臨床或人體數據等因素，根據個別情況考量研究的選擇。在某些情況下，更適合在進行其他非臨床和/或臨床研究來探討這些作用。

##### I. 中樞神經系統

行為藥理學、學習與記憶、配體特異性結合、神經化學、視覺、聽覺，和/或電生理學檢查等。

##### II. 心血管系統

心輸出量、心室收縮力、血管阻力、內源和/或外源物質對心血管反應的作用等。

### III. 呼吸系統

呼吸道阻力、順應性、肺動脈壓、血液氣體、血液酸鹼值等。

## 2. 補充性安全藥理學研究

補充性研究意謂，對未經過核心組合或重複劑量毒性研究，且對器官系統功能造成疑慮的潛在不良藥效作用評估。

### I. 腎臟、泌尿系統

應評估測試物質對腎臟參數之作用。例如：可使用尿量、比重、重量滲透濃度、酸鹼值、體液電解質平衡、蛋白質、細胞學，以及血尿素氮、肌酸酐、血漿蛋白等血液化學測定值。

### II. 自主神經系統

應評估測試物質對自主神經系統之作用。例如：可使用自主神經系統相關的受體結合、體內或體外對促效劑或拮抗劑的功能性反應、直接刺激自主神經與測量心血管反應、感壓反射測試，與心律變異性等。

### III. 腸胃系統

應評估測試物質對胃腸系統之作用，例如：可使用胃酸分泌、胃腸損傷可能性、膽汁分泌、體內轉運時間、體外迴腸收縮、胃液酸鹼值測量和收集等。

### IV. 其他器官系統

當有疑慮時，應評估測試物質在其他尚未探討的器官系統中所產生的作用。例如：可調查潛在依賴性，或骨骼肌、免疫，與內分泌功能。

## (九) 無需執行研究之情況

對於藥理特性明確，與已證實低全身暴露，或低分布到其他器官或組織的局部用藥(例如：皮膚或眼睛)，可以無需進行安全藥理學研究。

對於治療末期癌症患者的細胞毒殺劑，在人體初次使用前可以無需安全藥理學研究。然而，對於新穎作用機制的細胞毒殺劑，進行安全藥理學研究可能具有價值。

對於具有高特異性受體標靶的生物技術衍生產品，通常僅需在毒理學和/或藥效研究中評估安全藥理學指標，因此對於這些產品，可減少或免除安全藥理學研究。

對於屬於新穎治療類別，和/或無法具有高特異性受體標靶的生物技術衍生產品，應考慮藉由安全藥理學研究進行更深度的評估。

在某些特殊情況下可無需安全藥理學測試，例如：具有相似藥物動力學與藥效的新鹽類。

## (十) 與臨床發展之相關安全藥理學研究時機

在規劃安全藥理學計畫時，應該參考第二章第(九)節以確定是否建議特定的研究。

### 1. 初次人體給藥前

在初次人體給藥前，應調查測試物質對安全藥理學核心組合所列功能的作用，基於其引發的疑慮，也應進行任何已確認的追蹤性或補充性研究。透過適當設計和執行，用於闡明安全藥理學指標的毒理學研究資訊，可以減少或免除單獨的安全藥理學研究。

### 2. 臨床開發期間

在臨床開發期間可能需要額外的研究，來釐清在動物和人體所觀察到或懷疑的不良反應。

### 3. 上市許可前

在產品上市許可前，應評估對應第二章第(八)節所列系統的安全藥理學作用。如果認為不需要開展此項試驗研究，應有合理性說明。具備適當設計和執行，用於闡明安全藥理學指標的毒理學或臨床研究資料，可支持此一評估並取代安全藥理學研究。

## (十一) 實驗室優良操作規範(GLP)之應用

確保非臨床安全性研究的品質和可靠性是重要的，通常藉由進行研究時遵循 GLP 來達成。然而，由於某些安全藥理學研究的獨特設計和實際考量，進行時可能無法完全遵循 GLP。即使在無法遵循 GLP 原則的情況下，也必須確保安全藥理學研究的數據品質和完整性。當進行研究無法遵循 GLP 時，應藉由適當的研究實施文件和數據歸檔，來確保研究的可重複性。任何研究或部分組成未能遵循 GLP，應有合理的說明，並且需要解釋其對安全藥理學指標評估的潛在影響。

進行安全藥理學核心組合通常應遵循 GLP，進行追蹤性或補充性研究，應在最大程度上遵循 GLP。作為毒理學研究一部分的安全藥理學研究，進行時應遵循 GLP。

進行主要藥效研究無需遵循 GLP。

通常進行次要藥效研究無需遵循 GLP。在化合物選擇過程中進行的次要藥效研究的結果，可能會對安全藥理學評估產生影響；但當沒有任何疑慮時(例如：未發現在安全藥理學指標，或化學或治療類別的任何問題)，則無需重複遵循 GLP 的研究。在某些情況下，次要藥效研究的結果，可能對潛在的不良反應的安全評估起到產生關鍵性的作用，通常進行這些研究時需要遵循 GLP。

## 三、 備註

1. 一般藥理學研究是藥品安全評估的重要組成。一般藥理學研究原本是指用來設計檢驗候選藥品主要療效以外的作用。安全藥理學研究則專注於識別對生理功能產生的不良效應。所有三個地區都接受來自一般藥理學研究(日本和歐盟)，或安全藥理學研究(美國)的數據，來評估藥品的上市申請。日本厚生勞動省於 1991 年發佈《一般藥理學指引》。在這份指引中，一般藥理學研究包括了解器官系統功能的非預期作用，和廣泛藥理特徵(藥理概況)。然而，對於「主要藥效學」、「次要藥效學」和「安全藥理學」等詞語，還沒有國際間可接受的定義，有必要在名稱和開展國際的安全藥理學指引。
2. 研究物質與治療標的有關之作用方式和/或效果，稱為主要藥效研究。研究一物質與治療標的無關之作用方式和/或效果，稱為次要藥效研究(有時歸類為一般藥理學研究的一部分)。
3. 關於再極化相關性心室心律不整(例如：Torsade de Pointes)的風險，科學界尚未對於應對方法達成共識，也沒有國際認可的指引。將製定 S7B 指引來呈現

目前一些可用的方法，並討論它們的優缺點。鼓勵向法規單位提交數據來支持使用這些方法。

#### 四、參考資料

- 1) ICH M3: Timing of Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals; 1997.
- 2) ICH S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals; 1997.
- 3) Mattsson, J. L., Spencer, P. J. and Albee, R. R.: A performance standard for clinical and Functional Observational Battery examinations of rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 15, 239 (1996).
- 4) Irwin, S.: Comprehensive observational assessment: 1a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioural and physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia (Berl.)* 13, 222-257; 1968.
- 5) Haggerty, G.C.: Strategies for and experience with neurotoxicity testing of new pharmaceuticals. *J. Am. Coll. Toxicol.* 10:677-687; 1991.
- 6) Murphy, D.J.: Safety Pharmacology of the Respiratory System: Techniques and Study Design. *Drug Dev. Res.* 32: 237-246; 1968.