

ICH S1A：藥品致癌性試驗之必要性指引
(草案)

**(The Need for Carcinogenicity Studies of
Pharmaceuticals)**

衛生福利部食品藥物管理署
中華民國 113 年 0 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 1995 年發布 ICH S1A(Guideline on The Need For Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals)指引，提供確認藥品/試驗物質在動物體內產生腫瘤的情況，並據以評估其在人類產生癌症的風險。

目錄

一、緒論-----	1
二、歷史背景-----	1
三、指引目的-----	1
四、執行致癌性試驗之考量因素-----	2
(一)用藥持續時間與暴露量-----	2
(二)有致癌性的疑慮-----	2
(三)基因毒性-----	2
(四)適應症與病人族群-----	3
(五)暴露途徑-----	3
(六)全身暴露量程度-----	3
(七)內生性胜肽與蛋白質或相似物-----	4
五、額外研究之必要性-----	4
附註-----	4

ICH S1A：藥品致癌性試驗之必要性

一、緒論

致癌性試驗目的在於確認藥品/試驗物質在動物體內產生腫瘤的情況，並據以評估其在人類產生癌症的風險。實驗室研究、動物的毒理試驗及臨床數據所衍生之任何疑慮皆可能引發執行致癌性試驗之需要。在嚙齒類動物進行致癌性試驗係為了預期病人會長期規律使用之藥品制定。致癌性試驗之設計及其結果解讀仍凌駕於現有的基因毒性測試技術及全身性暴露量評估技術之近期進展，亦超出現今對於某些非基因毒性藥品產生腫瘤的理解，亦即致癌性試驗能提供更多資訊用於解釋與人類相關之安全性。目前基因毒性試驗、藥物動力學及作用機轉研究的結果，已經普遍應用於臨床前安全性評估，這些結果對於是否執行致癌性試驗的決策及人體相關風險評估亦非常重要。由於致癌性試驗耗時且耗資源，因此只有當人體暴露量證實需要以實驗動物終身試驗資料評估潛在致癌性風險時，方可進行該試驗。

二、歷史背景

依據日本 1990 年發布藥品毒理試驗手冊指引(Guidelines for Toxicity Studies of Drugs Manual)，若藥品預期於臨床連續使用 6 個月或更長，必須執行致癌性試驗，若對連續使用少於 6 個月的藥品有任何疑慮時，亦可能需要執行致癌性試驗。在美國，多數藥品廣泛使用於人體前，都已先於動物進行致癌性試驗。根據美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)規定，一般藥品於臨床使用 3 個月或更長，必須執行致癌性試驗。在歐洲依據歐洲共同體藥品管理規則(the Rules Governing Medicinal Products in the European Community)，在連續使用至少 6 個月的藥品，或經常間歇性用藥而有相似的總暴露量的藥品，必須執行致癌性試驗。

三、指引目的

本指引之目的係定義判斷是否執行致癌性試驗的決策條件，以避免不必要地使用動物進行試驗，以及提供對全球各地動物試驗之一致性的法規評估標準。期望此類試驗能依據當前具有共識的科學性標準執行。

評估是否執行致癌性試驗的基本考量是病人預期的治療持續時間及任何其他研究中所揭露之疑慮。此外，其他因子也可納入考量，例如：適應症與病人族

群、先前之潛在致癌性評估、全身性暴露程度與內生性物質之相似或差異程度、研究設計的合適性，或相對於臨床開發之試驗時機點等。

四、執行致癌性試驗之考量因素

(一) 用藥持續時間與暴露量

任何擬在臨床連續使用達6個月以上的藥品，皆應執行致癌性試驗〔附註1〕。某些種類的藥品可能不會連續使用達6個月，但可能會間歇性的重複使用，科學上很難斷定臨床藥品使用多久會引起致癌性風險，尤其是針對長期間歇性使用之藥品，但對於此類長期間歇性使用藥品，一般認為還是需要執行致癌性試驗，例如：治療過敏性鼻炎、憂鬱及焦慮的藥品。對於某些特別途徑投藥並且會造成長時間暴露量的藥品，亦須執行致癌性試驗。但對於低使用頻率或短期使用之藥品，例如：麻醉藥品、輻射顯影劑等，除非有特別疑慮成因，否則一般認為不需要執行致癌性試驗。

(二) 有致癌性的疑慮

某些藥品有潛在致癌性疑慮時，建議執行致癌性試驗。應謹慎地考慮某些藥品是否存有潛在致癌性疑慮的判定標準，因為就多數類型藥品而言，這些判定將是執行致癌性試驗最重要的理由。必須慎重評估的考量因素可能包含：

- (1)同類藥品是否先前已證實具有與人類相關致癌性風險。
- (2)藥品的結構－活性關係(structure activity relationship, SAR)是否指出可能有致癌性。
- (3)重複劑量毒性試驗中，是否出現不正常增生、其他病變或具有疑慮之病灶等腫瘤前病變的證據。
- (4)藥品或其代謝物長期累積於組織內，是否有造成局部組織反應或其他病理變化。

(三) 基因毒性

若無其他資料，具有明確基因毒性的藥品通常被預設為跨物種的致癌物質，也隱含著這類藥品對於人類是一種危害，通常無需針對這類型藥品執行長期致癌性試驗。然而若此類藥品擬長時間投予人體時，仍可能需執行最長一年的慢性毒性試驗，以偵測其早期腫瘤形成之作用。評估藥品的基因毒性試驗結果時，應考量整體資訊，並瞭解體外與體內試驗的核心價值和侷限性。體外與體內基因毒性

的試驗群方法(請參閱 ICH S2(R2))，係用於降低可能具有基因毒性之物質出現偽陰性結果之風險，所以單一基因毒性試驗結果呈陽性反應時，不一定表示試驗物質會對人體產生基因毒性危害。

(四) 適應症與病人族群

藥品若需要執行致癌性試驗，一般必須於申請藥品查驗登記前完成。除非對於病人族群有特殊考量，在執行大型臨床試驗之前無須完成嚙齒類致癌性試驗。對於治療某些嚴重疾病之藥品，致癌性試驗無需於藥品查驗登記前執行，只需於藥品上市後執行，如此可加速取得治療危及生命及嚴重衰弱疾病之藥品，尤其是沒有其他令人滿意地替代治療方法時。若擬治療之病人族群的預期壽命很短時(即短於 2~3 年)，可能不需要執行長期的致癌性試驗。例如，治療晚期全身性癌症的抗癌藥品通常不需要執行致癌性試驗(請參閱 ICH S9)。在抗癌藥品能成功治療且能顯著延長生命的情況下，後續應評估發生繼發性癌症的可能性。當這類藥品擬用於腫瘤清除病人之輔助療法或非癌症適應症的長期使用，皆應進行致癌性試驗。

(五) 暴露途徑

一般來說，若可行，致癌性試驗的投藥途徑應考慮使用相同或相近臨床投藥途徑(請參閱 ICH S1C)若不同的投藥途徑可呈現相似的代謝情況及全身暴露量時，在認知到試驗物質可在臨床投藥途徑之相關器官(例如：肺臟之於吸入式藥品)產生足夠的暴露時，致癌性試驗應以單一途徑進行。暴露量之數據可藉由藥物動力學數據取得(請參閱 ICH S3B)。

(六) 全身暴露量程度

局部投予(例如：皮膚、眼睛)的藥品亦可能需要執行致癌性試驗。若局部投藥途徑之藥品引起全身暴露量非常低，則可能無須藉由口服途徑之試驗來評估內臟器官的潛在致癌性風險。若有光致癌性之疑慮，則可能須執行經皮投藥之致癌性試驗(通常使用小鼠)。除非有其他特殊安全性疑慮或顯著引發全身性暴露，從眼睛投予之藥品一般不需要執行致癌性試驗。

針對具有相同有效成分(therapeutic moiety)的不同鹽類、酸類或鹼類的藥品，若先前曾有致癌性試驗資料，則應提供證據證明兩者之藥物動力學、藥效學或毒性未有顯著改變。若暴露量發生改變且衍生毒性時，則可進行額外的銜接性試驗(bridging studies)，以評估是否需要進行額外的致癌性試驗。針對酯類與複雜的衍生物，相似的資料對於評估執行額外致癌性試驗之必要性可能極有價值，但仍要

以個案為基礎進行考量。

(七) 內生性胜肽與蛋白質或相似物

藉由化學合成、萃取/純化自動物/人類來源、或藉由生物技術方法(例如：重組 DNA 技術)所產生的內生性胜肽或蛋白質或其相似物，可能需要特別的考量。

一般使用於替代療法(恢復正常生理狀態)的內生性物質，通常不需要進行致癌性試驗，尤其是類似產品已有臨床使用經驗者(例如：動物來源的胰島素、腦下垂體分泌之生長激素及降血鈣素)。

儘管通常不需要，但如果治療持續時間、適應症及病人族群有所指示的話(且假設重複劑量毒性試驗被中和抗體干擾，導致無效結果)則應考慮針對上述生物技術藥品進行啮齒類動物的長期致癌性試驗。進行致癌性試驗可能在以下情況中具有重要性：

- (1)相對於其自然對應物，生物技術藥品之生物效應有顯著差異者，
- (2)生物藥品經修飾後，產生顯著結構差異者，
- (3)生物技術藥品使人體產生明顯高於既有之全身性血液或局部器官的濃度。

五、 額外研究之必要性

使用動物致癌性試驗結果評估人體安全性之相關性，常常是爭議的焦點。因此，可能需要進一步研究，探討其作用機轉，或可用以確認該藥品是否存在與人類相關之致癌性風險。機制性研究亦有助於評估動物致癌性試驗結果是否與人體安全性具有相關性。

附註

附註 1. 多數建議使用 3 個月的藥品，經常會被預期能使用 6 個月。一項針對藥品的研究及法規單位團隊的調查指出，目前未有藥品僅指示使用 3 個月。