

ICH S1C(R2)：

藥品致癌性試驗之劑量選擇

(草案)

**(Dose Selection 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 2008 年發布 ICH S1C(R2) (Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals)指引，為了實現藥品致癌性試驗高劑量選擇標準的國際協合化，並對高劑量選擇建立合理的基礎，制定具有共識並基於科學的高劑量選擇標準。提供藥品致癌性試驗高劑量選擇標準給予指引。

目錄

一、緒論-----	1
(一)進行劑量範圍探索試驗之一般考量-----	2
(二)高劑量選擇之毒性指標-----	2
(三)高劑量選擇之藥物動力學指標-----	3
(四)用於高劑量選擇之動物與人類 AUC 比較標準-----	3
(五)高劑量選擇之吸收飽和度-----	4
(六)高劑量選擇之藥效學指標-----	4
(七)最高可投予劑量-----	4
(八)劑量限值-----	4
(九)額外指標-----	5
(十)致癌性試驗之中低劑量選擇-----	5
二、總結-----	5
三、附註-----	5

ICH S1C(R2)：藥品致癌性試驗之劑量選擇

一、緒論

傳統上，化學物質通常依據 3 個月毒性試驗之數據選出最大耐受劑量 (maximally tolerated dose, MTD) 作為致癌性試驗的高劑量選擇之標準方法〔附註 1〕。

在過去的國際法規單位當中，對於人用藥品之致癌性試驗的高劑量選擇尚未訂立一致的標準。在歐洲及日本已接受基於毒性指標或高達 >10 倍的每日最大人體建議劑量 (maximum recommended human dose, MRHD、以 mg/kg 為單位) 來選擇劑量。但於美國，傳統上認為依據 MTD 來選擇劑量是唯一合適的方法。所有地區皆使用最高可投予劑量 (maximum feasible dose, MFD) 作為合適的指標。

對於齧齒類動物具低毒性的藥品，使用 MTD 可能導致於致癌性試驗投予極高的劑量，劑量通常會比臨床劑量高出許多，即這些齧齒類動物的暴露劑量大幅超過預期人體暴露劑量下的結果，可能與人類風險無關。這種情況容易產生疑慮，因為極高劑量可能會嚴重改變試驗動物的生理機能，導致試驗結果可能無法反應人類暴露於藥品之後的後果。

理想情況下，在選擇齧齒類動物試驗的劑量時，所產生的暴露量應(1)具有足夠安全臨界(safety margin)可涵蓋臨床治療暴露劑量、(2)具有耐受性且不造成顯著慢性生理功能不全、具有良好存活率、(3)依據全面性的動物及人類相關資訊，且著重於藥品特性及試驗動物的合適性、(4)允許於臨床使用環境的數據解讀。

為了實現藥品致癌性試驗高劑量選擇標準的國際協合化，並對高劑量選擇建立合理的基礎，ICH 安全性專家工作小組已著手制定具有共識並基於科學的高劑量選擇標準。藥劑物質的特性來使得藥品與其它環境化合物不同，且可說明在某些層面，本指導原則可能與其他指引有所不同。這應增強致癌性試驗與藥品的相關性。因此，除了需要大量與人體相關的藥理學、藥物動力學、代謝體學等資訊外，通常亦須考慮適應症及病人族群、預期用法用量、暴露範圍、人體無法耐受之毒性或副作用等資訊。開發藥品時，試驗物質具有多樣的化學、藥理學性質及致癌機轉，需要靈活的策略來選擇劑量。此章節提供的任一種方法可用於劑量選擇，且應可為藥品致癌性試驗的劑量選擇提供更合理的方法，這些方法包含(1)基於毒性之指標、(2)藥物動力學指標、(3)吸收飽和度、(4)藥效學指標、(5)最高可投予劑量、(6)劑量限值、(7)額外的指標。

在決定最合適的指標來選擇致癌性試驗的高劑量時，考量所有相關的動物數據與整合可用的人體經驗是非常重要的。選擇致癌性試驗的劑量時，無論最終使用何種指標選擇高劑量，皆應考慮藥物動力學、藥效學及毒性等相關數據。

在定義這些靈活彈性策略的過程中，可認知到目前對於致癌機轉不甚瞭解，此外，也可認知到使用齧齒類動物評估人體致癌性風險的侷限性，但其仍是當下最好的選擇。因此，雖然已嘗試使用藥品衍生物質的血漿濃度，試圖進行齧齒類動物試驗設計的改良，但這塊領域仍須繼續探討，以找出評估人類致癌性風險的最佳方法。本指導原則目的在於提供此複雜、困難領域給予指引，若隨後出現任何可用之新數據時，將持續更新指導原則之內容。

(一) 進行劑量範圍探索試驗之一般考量

無論最終使用何項指標，為了選擇致癌性試驗的高劑量而進行劑量範圍探索試驗時，所涉及的考量因素都是相同的，包含：

- (a) 在實務面上，致癌性試驗能使用大鼠及小鼠的品系是有限的，必須使用能取得完整原發性腫瘤的發生率數據的品系。此外，在理想狀況下，應採用代謝特性盡可能與人相似的物種或品系〔附註 2〕。
- (b) 劑量範圍探索試驗應針使用擬於致癌性試驗中的所有品系/物種的雄性/雌性進行。
- (c) 通常會依據預期的投藥途徑與方法的 90 天試驗來選擇劑量。
- (d) 應基於臨床使用、暴露方式、藥品動力學及實際面考量，選擇合適的投藥計畫與方案。
- (e) 理想情況下，應針對毒性輪廓(toxicity profile)以及劑量限制毒性(Dose-Limiting Toxicity, DLT)進行特性分析，亦須考量一般毒性、癌前病變、組織特異性增生作用以及干擾內分泌的證據等。
- (f) 應瞭解代謝體輪廓(metabolite profile)或代謝酵素活性(誘導及抑制作用)與時間相關變化，以利判讀試驗結果。

(二) 高劑量選擇之毒性指標

ICH S1 同意於致癌性試驗選擇高劑量時，可評估 MTD 以外的指標。但必須基於試驗物質的藥理學特性及毒性輪廓。目前對於 MTD 以外的指標，尚未有科學性共識，因此，ICH 安全性專家工作小組同意於致癌性試驗的高劑量選擇中，繼續使用 MTD 作為有效的毒性指標。

下列 MTD 的定義符合其他國際法規單位曾發布的定義〔附註 1〕，最高劑量或最高耐受劑量為預期在致癌性試驗中產生輕微毒性反應的劑量，這些反應可從觀察到最小毒性的 90 天劑量範圍探索試驗來預測。需要考量的是預期會改變動物正常壽命長度或干擾試驗判讀的生理功能變化，這些因素包含：與對照組相比，

動物體重增幅不可下降 10%以上、作用標的器官毒性、臨床病理參數的顯著變化等。

(三) 高劑量選擇之藥品動力學指標

藥品若在人類與啮齒類動物具有相似的代謝體輪廓，且對啮齒類動物的器官毒性較低(即啮齒類動物對高劑量具有良好耐受性)，這類藥品在決定致癌性試驗劑量選擇的合適指標時，可使用高達數倍曲線下面積(Area Under Curve, AUC)(於MRHD)之全身性暴露劑量。

為確保能充分評估藥品致癌性試驗的合適性，動物的全身性暴露劑量應足以超過臨床暴露劑量。不同物種可能會因為具有不同代謝、排泄模式，投藥劑量未必能反應其組織濃度。相較於投藥劑量，透過血液中藥品及其代謝物的濃度能更好的評估全身暴露劑量的可比性。血漿中非結合態藥品(unbound drug)之量測，被認為是最具關連性的藥品組織濃度間接測定法。目前 AUC 被認為是較全面性的藥品動力學指標，不僅涵蓋化合物的血漿濃度，亦考慮到化合物於體內停留的時間。

迄今，藉由比較動物體及人體的血漿藥品濃度來評估人體致癌性風險的方法，尚未經科學性驗證。然而，就目前及依據MTD 進行致癌性試驗數據庫的分析中，在選擇致癌性試驗的高劑量時，當鼠類對人類的藥品及其代謝物血漿暴露比例為 25 比 1 時，此模式被認為是合適標準〔附註 3〕。

(四) 用於高劑量選擇之動物與人類 AUC 比較標準

以下標準特別適用於其高劑量的選擇是基於藥品動力學所定義的暴露量：

- (a) 藥品動力學試驗與致癌性試驗應使用相同的啮齒類動物品系、臨床預期投藥途徑及劑量範圍〔附註 4〕〔附註 5〕〔附註 6〕。
- (b) 於劑量範圍探索試驗的藥品動力學數據，應觀察足夠的試驗期間，以取得時間依賴性(time-dependent)藥物動力學相關參數。
- (c) 應提供人類及啮齒類動物具有相似代謝情況之相關證據〔附註 7〕。
- (d) 在評估暴露量時，要藉由科學性判斷其 AUC 數值比較是基於試驗物質本身、試驗物質與其代謝物、或其代謝物的數據，並說明其判斷依據。
- (e) 在估計相對暴露量時，應考慮物種之間藥品對蛋白質結合能力的差異性〔附註 8〕。
- (f) 藥物動力學數據應涵蓋每日最大人體建議劑量〔附註 9〕。

(五) 高劑量選擇之吸收飽和度

可考慮依據藥品相關物質的生體可用率來測量藥品的吸收飽和程度，來進行高劑量的選擇。選擇致癌性試驗的中低劑量時，亦應考量代謝及排泄途徑的飽和程度。

(六) 高劑量選擇之藥效學指標

許多藥品的實用性及安全性皆取決於其藥效學的受體選擇性。使用藥效學指標來選擇高劑量時，應將具有高度化合物特異性，且可依據其科學價值考慮用於個別研究設計中。所選擇的高劑量投藥於動物體內產生的藥效反應，其幅度應足以避免進一步提升劑量。然而，此高劑量不應干擾生理或恆定狀態，而影響試驗結果的有效性，範例包含低血壓及抑制血液凝固(因為有自發性出血風險)。

(七) 最高可投予劑量

目前，飲食投藥(dietary administration)的最高可投予劑量為飲食量的 5%，但國際法規單位正重新評估該標準。依照本指導原則所討論，使用藥物動力學指標(即 AUC 比例)來選擇較低毒性之藥品的劑量，應該會顯著減少使用最高可投予劑量的情況。

若有飲食投藥以外的合適投藥途徑，可基於考量包含實用性及局部耐受性，用於限制高劑量。

(八) 劑量限值

使用本指導原則所列出的方法以決定致癌性試驗的高劑量時，可將 mg/kg/day 視為合適的劑量限值〔附註 10〕，此劑量限值適用於每日最大人體建議劑量不超過 500 mg/day 的情況〔附註 11〕。

應提供啮齒類動物與人類對藥品及其代謝物暴露量互相比較的數據，主要用於支持及解釋致癌性試驗的劑量選擇。依據此類訊息，可能有限值 1500 mg/kg/day 不適用的情況，因為無法保證動物於 1500 mg/kg/day 時的暴露量足夠高於人體暴露量。啮齒類動物在 1500 mg/kg/day 的全身性暴露量，相較於預期人體治療劑量所測得的人體暴露量，應至少高出一個數量級(an order of magnitude)。(若不能達到此條件，應嘗試增加啮齒類動物的暴露劑量，或視個案情況，重新考慮動物模式。)如果人體劑量會超過 500 mg/day，則高劑量應增加至最高可投予劑量。

(九) 額外指標

使用本指導原則中未具體定義的替代指標，也可能有助於選擇齧齒類動物致癌性試驗的高劑量。在個別研究設計中選擇使用這些額外指標，應基於科學性原理。此設計應依據各別優勢進行評估〔附註 12〕。

(十) 致癌性試驗之中低劑量選擇

無論以何種方法選擇高劑量，在選擇致癌性試驗的中低劑量時，應提供有助於評估試驗結果與人類相關性的資訊。應根據齧齒類動物與人類的藥物動力學、藥效學、毒性數據整合來選擇劑量，並提供選擇此劑量的理由。雖然無法包羅萬象，但在選擇致癌性試驗的中低劑量時，應考慮下列幾點：

- (a) 藥物動力學之線性參數與代謝途徑的飽和程度。
- (b) 人體暴露劑量與治療劑量。
- (c) 齧齒類動物的藥效學反應。
- (d) 正常齧齒類動物之生理狀態的改變。
- (e) 作用機轉資訊及潛在的閾值效應(threshold effects)。
- (f) 在短期試驗所觀察到毒性進展之不可預測性。

二、 總結

本指導原則概述藥品於致癌性試驗選擇高劑量的六個標準：最大耐受劑量、25 倍 AUC 比例(鼠類：人類)、劑量限制藥效學反應、吸收飽和度、最大可利用劑量與劑量限值。若試驗設計考慮使用其他的藥效學、藥物動力學或基於毒性之指標時，應基於科學性原理及個別優勢。在任何情況下，都應先執行合適的劑量範圍探索試驗。應考慮所有相關資訊，用以選擇致癌性試驗的合適劑量與物種/品系，相關資訊包括用於人體用途的資訊、暴露模式與代謝學等資訊。可使用多種指標來選擇劑量，提供良好的靈活彈性，以優化治療藥品之致癌性試驗的設計。

三、 附註

附註 1. 下列說明 MTD 相當於毒性指標之定義：

美國致癌物質跨部門人員小組(US Interagency Staff Group on Carcinogens)定義 MTD 如下：“目前建議的最高劑量是，在慢性試驗

(chronic study)投藥劑量時，該劑量僅造成最小毒性症狀，且除致癌性作用之外，不會影響動物正常壽命，該劑量有時稱為 MTD，主要在亞慢性試驗(通常持續 90 天)中，依據死亡率、毒性與病理學標準來確認。MTD 的毒性程度不應產生嚴重干擾判讀的形態學變化。也不應占飲食很大部分，以防改變飲食的營養成分導致營養失衡。”

“MTD 最初是基於亞慢性試驗中觀察到體重增加的數值降低；意即，導致體重增加的數值下降至不超過 10% 的最高劑量。而近期的研究與對生物測定的評估指出，應基於更廣泛的生物學資訊，用於優化 MTD 的選擇。體重及器官重量的變化，以及血液學、尿液和臨床生化測量的臨床顯著變化，通常可與更明確的毒性、病理學或組織病理學指標結合使用。”(環境健康視角(Environmental Health Perspectives)，第 67 卷、第 201 至 281 頁，1986 年)

日本厚生勞動省說明如下：“初步致癌性試驗中，使用劑量與對照組相比，抑制體重增加須小於 10%，且動物不因毒性反應造成死亡，亦不顯著影響臨床徵象及實驗結果，作為最高劑量用於全面的致癌性試驗。”(Toxicity test guideline for pharmaceuticals，第五章，第 127 頁，1985 年)

歐盟醫藥品委員會(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)的規定如下：“最高劑量應產生最小的毒性作用，例如，10% 的體重減輕、阻止生長、或最小的作用標的之器官毒性。作用標的之器官毒性可透過生理功能障礙及最終病理學變化來證實。”(Rules Governing Medicinal Products in the European Community，第 III 卷，1987 年)

附註 2. 這並不代表應調查所有齧齒類動物品系的代謝體輪廓，而是應針對欲使用於致癌性試驗中的動物品系進行調查。

附註 3. 為了選用多個人類 AUC 作為致癌性試驗之劑量選擇可使用的指標，對使用 MTD 執行致癌性試驗的藥品其數據進行回溯性分析，該分析具有足夠的藥物動力學數據可用於人類與齧齒類動物之 AUC 數值比較。

使用 MTD 進行 35 種藥品致癌性試驗中，具有充足的大鼠及人類之藥物動力學數據，約有 1/3 種藥品的相對全身性暴露量(relative systemic exposure ratio)比例小於或等於 1，而另有 1/3 種藥品的暴露比例落於 1 至 10 之間。

合併前述之數據庫，針對相對全身性暴露量比例、相對劑量比例(relative dose ratio、大鼠 mg/kg：人類 mg/kg MRHD)、及依據體表面積調整之劑量比例(dose ratio adjusted for body surface area、大鼠 mg/m² MTD：人類

mg/m² MRHD)，比較三者之間的相關性，結果指出，相對全身性暴露量與以體表面積依據的劑量更具相關性，而非以體重表示的劑量。當採用這種方法分析擴展後 FDA 資料庫中 123 種化合物時，觀察到相對全身性暴露量出現類似的分佈。在選擇使用相對全身性暴露比例(AUC 比例)作為高劑量的選擇時，應考慮該比例能夠涵蓋充足的安全臨界、能偵測已知或潛在的人類致癌物質，且可從合理比例的化合物中取得比例。

為能有效檢測已知或潛在人體致癌性藥品，針對國際癌症研究署(International Agency for Research on Cancer, IARC)分類 1 級及 2A 級致癌藥品於陽性反應的大鼠體內，分析其暴露量及劑量比例，對於非那西丁(Phenacetin)，可取得足夠的大鼠和人類知藥物動力學數據，已估計在大鼠致癌性試驗中，發現相對全身性暴露量比例至少為 15 倍時，會產生陽性結果。對於其他 14 種 IARC 1 級及 2A 級致癌藥品具陽性致癌性結果的大鼠試驗，大多數缺乏足夠的藥物動力學數據進行分析，對於這些化合物，依據體表面積調整之劑量比例替代相對全身性暴露比例進行分析，其分析結果顯示在啮齒類動物使用體表面積比例對應為 10 倍或更高的劑量時，觀察到藥品的潛在致癌性。

依照前述評估的結果，可將最小全身性暴露比例為 25 倍，視為可使用的高劑量選擇之藥物動力學指標，此數值取自於 FDA 數據庫中，約 25% 的化合物進行的測試結果〔請參見附註 10〕，是足以檢測已知或潛在(IARC 1 級及 2A 級)人體致癌性藥品，且涵蓋足夠的安全臨界。而使用 25 倍或更高 AUC 比例進行高劑量測試的藥品，其暴露比例大於 75% 先前使用 MTD 作為高劑量進行致癌性試驗的藥品。

- 附註 4. 作為亞慢性毒性試驗或劑量範圍試驗的一部分，可透過單獨的穩定狀態(steady-state)動力學研究取得啮齒類動物的 AUC 與代謝體輪廓。
- 附註 5. 通常可使用少量動物即可取得啮齒類動物的 AUC 數值，但具體仍取決於投藥途徑 與試驗化合物之藥物動力學特性及其數據之可用性。
- 附註 6. 應使用具有足夠靈敏性與準確度的等效分析方法，用以確認藥品於啮齒類動物與人體內的血漿濃度。
- 附註 7. 若可得，建議分析人類及啮齒類動物體內代謝反應的特性。然而，在缺乏合適體內數據時，可使用體外代謝數據(例如：肝臟切片、未經誘導的代謝酵素)作為相似的跨物種代謝反應，提供適當的支持。

- 附註 8. 雖然於體內測定非結合態藥品(unbound drug)為最佳方法，但仍可視情況，於體外測定藥品及其代謝物之蛋白質結合(protein binding)狀況(在齧齒類動物及人體內所達到之濃度範圍內)，以利評估非結合態藥品之AUC。當人類及齧齒類動物的蛋白質結合率都較低、或蛋白質結合率高且齧齒類動物的非結合態藥品的比例大於人類時，可以比較藥品的總血漿濃度(total plasma concentration)。當蛋白質結合率高但人類的非結合態藥品的比例大於齧齒類動物時，則應該要比較非結合態藥品濃度的比例。
- 附註 9. 人類的全身性暴露數據可從志願受試者和/或病患受試者監測其藥物動力學中取得。應考慮各種個體間存在廣泛性暴露量差異的可能性。在未知人體最大建議每日劑量的情況下，至少應使用能夠於人體中產生所需藥效學的劑量，以取得藥物動力學數據。
- 附註 10. 在 FDA 致癌性數據庫中，針對近 900 項致癌性試驗進行回顧，約 20 項試驗使用 1000 mg/kg 或更高的劑量作為最高劑量。這些試驗中約 10 項試驗被認為已證明具有致癌性，而其中 7 項僅在 1000 mg/kg 或更高劑量時，才呈現陽性。其中一些案例 導致了監管行動。基於前述結果，致癌性試驗的劑量限值應為 1500 mg/kg 而非 1000 mg/kg，以避免採用 1000 mg/kg 的劑量限值無法識別致癌物質的風險。
- 附註 11. 目前已有共識，如果某種藥品僅於齧齒類動物劑量高於人體暴露量 25 倍時，才呈現陽性反應，即認為該發現可能不會反映對人體具有相關風險。目前已知，相較使用 mg/kg，使用 mg/m^2 能更好的預估齧齒類動物與人體之間相對全身性暴露量比例〔附註 3〕，因此，人體使用劑量應基於 mg/m^2 換算，且相較致癌性試驗使用的高劑量低 25 倍。將大鼠劑量自 mg/kg 換算成 mg/m^2 時，需乘以 6-7(6.5)，而將人類劑量自 mg/kg 換算成 mg/m^2 時，應乘以 40，因此，預估齧齒類動物與人類的相對全身性暴露量比例為 25 倍時，即等於約 25 倍的 mg/m^2 比例，或 150 倍 mg/kg 比 ($150 \approx 25 \times 40 / 6.5$)。所以，若人體使用劑量低於 10 mg/kg/day(約 500 mg/day 或更低)，可於大鼠中使用 1500 mg/kg 作為高劑量。
- 附註 12. 目前仍在討論哪些額外的藥品特異性指標可用於選擇合適的高劑量(例如：額外的藥效學、藥物動力學、毒性指標及最高可投予劑量的替代方法)。