

ICH S3A：毒理動力學指引：
毒性試驗之全身性暴露量評估
(草案)

**(Toxicokinetics: The Assessment of Systemic
Exposure in Toxicity Studies)**

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 1994 年發布 ICH S3A: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies 指引，提供對毒理動力學的含義和應用的理解，以及指導毒理動力學測試策略的發展，並強調將藥物動力學整合到毒性測試中的必要性，有助於解釋毒理學研究結果並促進合理的研究設計發展。本「指引」僅涉及開發供人體使用藥品時之「毒理動力學」。

目錄

一、緒論-----	1
二、毒理動力學研究之目的與可設定參數-----	2
三、一般性考量原則-----	2
(一)簡介-----	2
(二)暴露量的定量-----	2
(三)採樣時間點說明-----	3
(四)為產生足夠暴露量之劑量設定的影響因素-----	3
1.低劑量-----	3
2.中劑量-----	3
3.高劑量-----	4
(五)毒性試驗之暴露量評估-----	4
(六)暴露量判讀之複雜因素-----	4
(七)給藥途徑-----	5
(八)代謝物之確認-----	5
(九)數據之統計評估-----	5
(十)分析方法-----	6
(十一)報告-----	6
四、不同毒性試驗領域之毒理動力學-特定面向-----	6
(一)簡介-----	6
(二)單劑量毒性試驗-----	7
(三)重複劑量毒性試驗-----	7
(四)基因毒性試驗-----	7
(五)致癌性試驗-----	7
1.起始劑量選定或劑量範圍研究-----	7

2.主試驗-----	8
(六)生殖毒性試驗-----	8
1.簡介-----	8
2.生育力試驗-----	9
3.懷孕及哺乳動物試驗-----	9
五、備註-----	9
六、參考文獻(其他指引)-----	12

ICH S3A：毒理動力學指引說明:毒性試驗之全身性暴露量評估

一、緒論

本「指引」僅涉及開發供人體使用藥品時之「毒理動力學」。在這個背景下，「毒理動力學」被定義為藥物動力學數據之產出，無論是作為非臨床毒性試驗的重要組成部分，還是在特別設計的輔助研究中，以評估全身性暴露。這些數據可用於解釋毒理學研究結果，以及其與臨床安全性議題的關聯性(請見註 1 以瞭解本文件中使用的其他術語的定義)。

制定本「指引」提供對毒理動力學的含義和應用的理解，以及指導毒理動力學測試策略的發展。本指引強調將藥物動力學整合到毒性測試中的必要性，有助於解釋毒理學研究結果並促進合理的研究設計發展。

毒理動力學的量測通常與毒性試驗整合在一起，因此在本文件中描述為「伴隨式毒理動力學」(註 1)。或者，可以透過模擬毒性試驗條件進行的其他支持性研究來獲取數據。

如果監測適當參數，毒理動力學可以提供在試驗物種中的多劑量藥物動力學數據，從而避免重複進行此類研究；優化的數據收集設計將減少所需動物數量。

非臨床藥物動力學和代謝研究計劃的各個組成，對於解釋毒理學研究結果可能具有價值。然而，毒理動力學數據僅關注，在毒性試驗本身條件下新治療劑的動力學特徵。

毒理動力學是非臨床測試計劃的重要組成；它應可增強所產出毒理學數據的價值，包括理解毒性測試，以及與臨床數據進行比較，作為人體風險和安全性評估的一部分。由於毒理動力學整合到毒性測試中，且在非臨床和臨床研究之間搭起橋樑，因此其焦點主要是對毒性測試的解釋，而非鑑定試驗物質的基本藥物動力學參數。

藥品的開發是一個動態過程，涉及非臨床和臨床研究之間的持續反饋，因此不建議針對毒理動力學應用制定嚴格的詳細程序。並不一定需要在所有研究中收集毒理動力學數據，以科學方式判斷來決定這些數據何時可能會有用。個別毒性試驗中對毒理動力學數據的需求和暴露評估程度，應基於靈活的逐步式策略和個案決定過程，以提供充足的資訊進行風險和安全性評估。

二、 毒理動力學研究之目的與可設定參數

毒理動力學研究之主要目的是：

- 描述動物所達到的全身性暴露量，以及暴露量與劑量和毒性試驗時間進程的相關性。

次要目的包括：

- 將毒性試驗中所達到的暴露量與毒理學發現相關聯，並對這些結果與臨床安全性的關聯性進行評估。
- 支持(註 1)非臨床毒性試驗的物種選擇與治療間隔。
- 提供與毒性試驗結果相結合的資訊，有助於後續非臨床毒性試驗的設計。

為實現這些目標，可以藉由在個別試驗的適當時間點進行量測，獲取一個或多個藥物動力學參數(註 2)。這些量測通常包括親代化合物和/或代謝物的血漿(或全血或血清)濃度，並應根據具體情況進行選擇。毒理動力學研究中最常用的參數是血漿(或全血或血清)的曲線下面積(AUC)、峰值濃度(C_{max})和濃度時間 $C_{(time)}$ (註 2)。對於某些化合物，基於(血漿蛋白)非結合濃度可能更適合用來計算暴露量。

這些數據可以從毒性試驗中的所有動物獲得，也可以從具有代表性的子群體、附加實驗組(參見第三章第(五)節和註 1)或獨立試驗中獲得。受益於毒理動力學資訊的毒性試驗包括單劑量和重複劑量毒性試驗、生殖、基因毒性和致癌性試驗。毒理動力學資訊還可以用於評估變更臨床給藥途徑的影響。

三、 一般性考量原則

(一) 簡介

以下段落列出在設計個別試驗時應考慮的一般原則。值得注意的是，對於那些依循優良實驗室操作規範(Good Laboratory Practice, GLP)的毒性試驗，同步的毒理動力學研究也必須符合 GLP 的要求。當安全性評估需要時，旨在回顧性地生成與毒性試驗條件相近的特定數據搜集的毒理動力學研究，也應符合 GLP 要求。

(二) 暴露量的定量

定量全身性暴露量可以評估試驗物種的負荷，並且幫助解釋不同物種、劑量組別和性別之間毒性的相似性和差異性。暴露量得以血漿(血清或血液)濃度，或

親代化合物和/或代謝物的 AUC 表示。在某些情況下，試驗可能會設計來探討組織濃度。在設計毒性試驗時，應考慮人體治療劑量(預期或已確定)下的暴露和劑量相關性，以便在動物毒性試驗中達到相關的暴露量。此外，還應考慮試驗物質的藥效學性質(定性或定量)在不同物種之間可能存在差異。

在某些情況下，藥效學作用或毒性可能提供支持暴露的證據，甚至可能取代藥物動力學參數。毒性試驗的藥物動力學監測或研究應確定研究過程中已達到的暴露量，並且還可提示毒理學家有可能發生的非線性、劑量相關的暴露變化(註 3)。藥物動力學資訊可能比單純根據劑量/體重(或體表面積)進行的比較更能提供物種間的比較結果。

(三) 採樣時間點說明

在合併毒理動力學研究中，收集體液的時間點應盡可能頻繁，但不要過於頻繁到干擾研究的正常進行，或給動物造成不必要的生理壓力(註 4)。在每項試驗中，所選擇的時間點數量應該是經過充分考慮和合理說明的，以便能夠正確估計暴露量(見第三章第(二)節)。這些說明應該基於從先前的毒性試驗、先行試驗，或劑量範圍試驗中獲得的動力學數據，以及在相同動物模型，或其他可靠的外推模型中所進行的獨立試驗得到的結果。

(四) 為產生足夠暴露量之劑量設定的影響因素

在毒性試驗中，劑量的設定主要取決於毒理學結果和試驗物種的藥效反應。然而，以下的毒理動力學原則可能有助於劑量的設定。

1. 低劑量

在低劑量上，最好是選擇一個無毒性作用的劑量水準(註 5)，在任何毒性試驗中的動物暴露量，理想上應該等於或僅略高於預期於患者中的(或已知的)最大暴露量。這種理想並非總是能夠達到，低劑量通常需要根據毒理學考慮來決定，但是系統性的暴露量應該被確定。

2. 中劑量

中劑量的暴露量應該通常是低(或高)劑量暴露量的適當倍數(或分數)，具體根據毒性試驗之目的而定。

3. 高劑量

毒性試驗中的高劑量通常根據毒理學的考量來確定，然而，應該評估所使用劑量達到的暴露量。

當毒理動力學數據顯示某化合物的吸收限制了對親代化合物和/或代謝物的暴露量(註 6)時，應接受使用產生最大物質暴露量的最低劑量作為頂部劑量(當沒有其他劑量限制時，註 7)。

在毒性試驗中特別需要注意當所選劑量產生非線性動力學時(註 3)，對毒理學結果的解讀應格外謹慎。然而，非線性動力學不一定會在毒性試驗中導致劑量限制或無法確認的結果；毒理動力學在評估劑量與暴露量之間的關係上非常有用。

(五) 毒性試驗中之暴露量評估

在毒性試驗中，應該對適當數量的動物和劑量組進行全身性暴露的估計(註 8)，以提供風險評估的基礎。

相關的毒理動力學試驗可以在主試驗中的全部，或者具代表性比例的動物中進行，也可以在特殊的衛星組中進行(註 1 和 5)。通常情況下，產出毒理動力學數據的樣本可以從主要研究中的動物中收集，如果涉及到大型動物，則可以在衛星組中進行收集，但對於較小的(啮齒類)物種，可能需要設立衛星組。

所使用的動物數量應該是產生適當毒理動力學數據的最低數量。除非有合理性說明，在主試驗中使用雌雄動物時，通常應該估算兩性動物的暴露情況。

若給藥方式基本上沒有變化，則不必然需要對不同期程的試驗進行毒理動力學數據的收集(另見第四章第(三)節)。

(六) 暴露量判讀之複雜因素

儘管如上所述估計暴露量可以幫助解讀毒性試驗的結果，並與人體暴露量進行比較，但有一些注意事項需要注意。

應考慮物種間在蛋白質結合、組織吸收、受體特性和代謝特性上的差異。例如，對於高度蛋白質結合的化合物，以游離(未結合)濃度表示暴露量可能更加適合。此外，代謝物的藥理活性、毒性和生物技術產品的抗原性可能是複雜因素。此外，值得注意的是，即使在相對低的血漿濃度下，也可能在特定器官或組織中存在較高濃度的給藥化合物和/或代謝物。

(七) 給藥途徑

使用其他給藥途徑的毒理動力學策略，例如：吸入、外用或注射投予，應基於預期給藥途徑下物質的藥物動力學特性。

有時候會提出使用新的臨床給藥途徑藥品，例如，原以開發口服配方的產品，後續可能開發為靜脈注射投予。在這種情況下，需要確定更改臨床給藥途徑是否會顯著降低安全範圍。

這個過程可能包括比較現有給藥途徑，和新提出的給藥途徑在人體內產生的化合物和/或相關代謝物的全身曝露(AUC 和 C_{max})。如果新的途徑導致 AUC 和/或 C_{max} 增加，或者代謝途徑改變，則應重新考慮從動物毒理和動力學方面確保其安全性。如果新途徑暴露量與現有途徑相比並無顯著增加或不同，則非臨床毒性試驗可以專注於局部毒性。

(八) 代謝物之確認

毒理動力學的一個主要目標，是描述在毒理物種中投予化合物後達到的全身性曝露。然而在有些情況下，進行毒理動力學量測血漿或其他體液中的代謝物濃度，是特別重要的(註 9)：

- 當投予的化合物作為"前驅藥品"，而產出的代謝物被認定為主要的活性成分。
- 當化合物代謝成一個或多個，對組織/器官反應有重要貢獻的藥理學或毒理學活性代謝物。
- 當投予的化合物被廣泛代謝，而量測主要代謝物在血漿或組織中的濃度，是評估給予化合物後暴露的實際可行方法(註 10)。

(九) 數據之統計評估

數據應該能夠充分評估暴露狀況。然而，由於動力學參數在個體內和個體間可能存在較大的變異，且毒理動力學數據的收集通常用的動物數量較少，因此通常不需要在統計上達到高水準的精確度。應考慮計算平均值或中位數以及變異性的估計，但在某些情況下，個體數據可能比群組數據進行精細的統計分析更重要。如果進行數據轉換(例如取對數)，需要提供合理的說明。

(十) 分析方法

將藥物動力學整合到毒性測試中，意味著需早期開發分析方法，並隨著對代謝和物種差異的瞭解持續檢視分析物和基質的選擇。

在毒理動力學研究中使用的分析方法，應專門用於量測要評估的物質，並具有足夠的準確性和精確性。定量極限應足夠用於量測預期，在毒理動力學數據生成過程中可能出現的濃度範圍。

應清楚說明要測定的分析物和基質(生物液體或組織)，並研究每種樣本類型(每個物種)中內生成分的可能干擾。血漿、血清或全血通常是毒理動力學研究的首選基質。

如果藥品物質是外消旋體(racemate)或其他鏡像異構體(enantiomers)的混合物，應對分析物的選擇(外消旋體或鏡像異構體)提供額外的合理性說明。

非臨床研究中測定的分析物和基質，理想情況下應與臨床研究相同。如果在非臨床和臨床研究中使用不同的測定方法，則應確保它們都經過適當的驗證。

(十一) 報告

應全面詳述所產生的毒理動力學資料，並評估結果以及其對毒性學研究結果解釋的影響。

應詳細報告或引用分析方法的概要。此外，應該給出選擇分析基質和量測分析物(見第三章第(八)和第(十)節)的理由。報告在申請案中的定位，取決於其數據是特定於任何一項毒性試驗，還是支持所有毒性試驗。

四、 不同毒性試驗領域之毒理動力學-特定面向

(一) 簡介

基於上述毒理動力學原則，以下具體考慮涉及個別領域的毒性測試。在必要時，可以延長或減少暴露監測或配置的頻率。僅從某些個體動物取樣可能是合適的，因為這有助於解讀這些動物的毒理學發現。

(二) 單劑量毒性試驗

這些試驗通常在還沒有發展出生物分析方法的很早期開發階段中進行，因此通常無法進行毒理動力學監測。若需要，可以在這些試驗中採集，並儲存血漿樣本以便之後進行分析；此時需要有關所採樣基質中分析物穩定性的數據。或者也可以在單劑量毒性試驗完成後進行追加的毒理動力學試驗，以回應由此試驗中可能衍生的特定問題。

單劑量動力學試驗的結果可以幫助配方選擇，以及預測給藥間隔內的暴露速度和持續時間。這有助於後續研究中選擇合適的劑量。

(三) 重複劑量毒性試驗

在可能的情況下，應根據藥效學和藥物動力學原則選擇治療方式(註 11)和動物物種。然而，當缺乏動物及人體的藥物動力學數據時，在非常早期的試驗可能無法實現。

毒理動力學應適當地納入研究設計中。這可能包括在第一個重複劑量研究(註 12)的治療期的開始和結束時，在適當劑量上進行曝露量的分析或監測(註 1)。後續研究的程序將取決於第一個研究的結果，以及治療方式的任何變化。在先前的毒性試驗的解讀中出現問題的特定化合物，可以對監測或分析進行延長、縮短或修改。

(四) 基因毒性試驗

對於在體內基因毒性試驗為陰性結果，可能需要證明該藥品在試驗動物中的全身性暴露量，或對於指標組織的暴露情況。

(五) 致癌性試驗

1. 起始劑量選定或劑量範圍研究

應進行適當的監測或測定，以產生毒理動力學數據，該數據可幫助主試驗的設計(見第四章第(五)節)。應特別注意尚未在早期毒性試驗中包含的物種和品系，以及首次使用的給藥途徑或方式。應特別注意在餐食中給藥時，所建立的適當毒理動力學數據(註 13)。

毒理動力學數據可幫助根據臨床暴露資訊選擇劑量，並在非線性動力學條件(註 3)可能干擾試驗結果解讀時提供協助。

原則上，理想的試驗設計應確保致癌性試驗使用的劑量，可以產生高於人體治療最大暴露量數倍的全身性暴露值範圍。然而如此理想的劑量選擇，可能會因為某些物種特定且無法避免的問題而無法實現，因此本指引強調的是在適當劑量下，以及致癌性試驗的各個階段估計全身性暴露量，以及量測親代化合物與/或代謝產物濃度之重要性，如此一來，該試驗的發現就可以用於動物模型與人體間的暴露量比較。

基於試驗物種和人體可能的曝露量之了解，以最大全身曝露量作為致癌能力測試的可接受終點。一般而言，毒性終點指標通常會被用來選擇最高劑量。

2. 主試驗

在可行的情況下，應根據可用的藥物動力學，和毒理動力學資訊來確定治療方式、物種和品系。實際上，絕大多數這些研究都是在大鼠和小鼠中進行的。

如 4.1 簡介章節所提到，建議透過監測確保主試驗的暴露，與單獨或特定劑量範圍研究所建立的動力學概況一致。這種監測在試驗中的某些時期是適當的，但不必超過六個月。

(六) 生殖毒性試驗

1. 簡介

在進行生殖毒性試驗前，最好先獲得一些藥物動力學的資訊，以判斷是否需要調整物種的選擇、試驗設計和給藥時程。此時的資訊並不需要很詳細，也不需要從懷孕或哺乳的動物身上取得。將依據試驗結果評估可能需要更多有關懷孕或哺乳動物的藥物動力學資訊。

通常因母體的毒性而限制生殖毒性的暴露。因此，雖然有時生殖毒性試驗中的毒理動力學監測可能很有價值，尤其是對於低毒性化合物來說，但不是所有化合物都需要這些資料。

因缺乏藥理反應或毒性作用而對全身性暴露產生疑問，可以運用毒理動力學的原則，評估在生殖過程的不同階段給予藥品的暴露量。可以使用一衛星試驗組的雌性動物來收集毒理動力學數據。

2. 生育力試驗

重複劑量毒性試驗的一般原則也同樣適用(參見第四章第(三)節)。是否需要監測生育力試驗將取決於所使用的給藥方式以及先前在所選物種中已經獲得的資訊。

3. 懷孕及哺乳動物試驗

應根據毒理學發現以及藥物動力學和毒理動力學原則來選擇於暴露期間的治療方式。應考慮到懷孕和非懷孕動物之間可能存在動力學差異。

毒理動力學研究可能涉及在指定天數對母體、胚胎、胎兒或新生動物的暴露評估(註 14)。可以評估母乳中的分泌物來確定其對新生動物的暴露影響。在某些情況下,可能需要進行額外的研究,以研究胚胎/胎兒轉移和母乳中的分泌物作用。解讀生殖毒性時應考慮到在有些物種並無法證明物質通過胎盤轉移。

五、 備註

註 1 本指引說明中的詞彙定義：

分析物： 生物樣品中欲測定之化學實體。

基質： 用來測定之血液、血漿、尿液、血清，或其他體液或組織。

合併毒理動力學：

毒性試驗於所有動物、代表性子群體，或衛星組執行之毒理動力學量測。

暴露量： 暴露量係以藥物動力學參數來表示，在試驗物種上試驗化合物和/或代謝產物，所造成之局部或全身性負荷。基質濃度時間曲線下面積(AUC)、和/或在預計達到濃度高峰時(C_{max})或其他時間點($C_{(time)}$)所測得之基質濃度，是最常用的參數。在特定案例中，可能有其他更適合的參數。

監測： 在給藥間隔中收集的少量基質樣本(例如：1 至 3 個樣本)來預估 $C_{(time)}$ 或是 C_{max} 。

剖析： 在給藥間隔中收集的基質樣本(例如：4-8 個)來預估 C_{max} 和/或 $C_{(time)}$ 以及基質濃度時間曲線下面積。

- 衛星組： 在設計與執行毒性試驗時所建立的動物組別，其處理以及居住條件與主要研究的動物相同，但主要用於毒理動力學研究。
- 支持： 以毒性試驗來說，支持意指根據藥物動力學以及代謝原則認證，或確立毒性試驗的設計，此過程可能包含兩個步驟：
- 透過毒理動力學原則確認給予的化合物和/或其代謝產物，在研究動物身上產生適當的全身性暴露量(見第三章第(四)節)。
 - 確認試驗物種之代謝特徵是否合適，通常以動物及人體的代謝研究數據來評估。
- 確效： 以分析方法來說，為根據待測生物基質以及待定量分析物，來建立分析方法之準確性、精確度、再現性、反應函數，與特异性。

註 2 以下符號與定義根據「藥物動力學符號、公式與定義手冊」，美國臨床藥理學院藥物動力學命名委員會，費城，賓州，1982 年 5 月：

$C_{\max}$ 最高(峰值)濃度。

$C_{(\text{time})}$ 投予特定劑量後的特定時間點之最高濃度。

$t_{\max}$ 投予劑量後達到峰值或最高濃度的時間。

$AUC_{(0-t)}$ 從 0 到 t 時之濃度時間曲線下面積，請注意 $AUC_{(0-\infty)}$ 是特殊情況下的 $AUC_{(0-t)}$ 值。

對某些化合物來說，有其他更適合的量測指標，例如：尿液排泄。生體可用率、半衰期、未與蛋白結合之藥品所佔比例、分布體積等參數可幫助研究判讀毒理動力學數據。因此根據第 3 節所探討的一般性原則，研究應根據個案條件來選擇參數以及時間點。

註 3 因清除過程達飽和而產生之非線性動力學特徵，可能會導致預期外的暴露量上升。在研究過程中，試驗動物可能會對血漿半衰期特別長的化合物有較高的暴露量，應謹慎觀察在給藥間隔中相對較短時間內，達到高 $C_{\max}$ 值的化合物。反之，研究過程中也可能會因為自動誘導的代謝酶，而導致過低的低暴露量。

- 註 4** 若欲從主試驗動物取得樣本，應考量是否於所有給藥組與對照組，以使用相同方式處理的所有研究動物執行採樣，或於同樣數量的代表性子群體執行採樣。
- 註 5** 無毒性作用劑量(與”無明顯不良反應劑量”相同)定義為：可觀察到藥理反應，但無產生任何不良反應的劑量。
- 註 6** 在這些情況中，應確認吸收是速率限制步驟，且對給予物質暴露量的限制，並非因清除率增加所造成。
- 註 7** 對口服投予動物可接受量的限制，可能會約束無毒性化合物，如溶液劑或懸浮劑投予可達到的劑量。
- 註 8** 對照組樣本的測定通常是非必要的，若認為對其毒性試驗結果的判讀，或是對驗證其測定方法有幫助，依然可採集樣本和測定。
- 註 9** 為了支持非臨床毒性試驗中適當的人體代謝物毒性測試，而需要紀錄其暴露量時，代謝物濃度的量測可能特別重要。
- 註 10** 若代謝物的量測作為毒理動力學評估的一部分時，只能評估暴露量，無法解釋可能的反應性中間代謝物。
- 註 11** 治療方式涵括了劑量、配方、給藥途徑，與給藥頻率。
- 註 12** 在各個物種上執行整合毒理動力學數據的第一個重複劑量試驗，通常給藥期間為 14 天或以上。
- 註 13** 可能需要執行額外試驗來比較，化合物透過混食、胃管灌食，或與預計臨床途徑不同的給藥途徑的暴露量。
- 註 14** 應注意的是，雖然考量物質在進入胚胎胎兒時的轉移很重要，但實際上胎兒暴露量是研究最常評估的參數，常以「胎盤轉移」來表示。

六、 參考文獻(其他指引)

1. ICH S1C(R2)：藥品致癌性試驗劑量選擇
2. ICH S5A：藥品生殖毒性檢測