

ICH S9 ：抗癌藥品之非臨床評估指引

問答集

(草案)

(ICH S9 Guideline:

Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

Questions and Answers)

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 2018 年發布 ICH S9 Questions and Answers (ICH S9 Guideline: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals Questions and Answers) 指引，提供抗癌藥品研發的進一步澄清。IWG 制定的問答旨在促進 S9 指引的實施，並進一步推進試驗動物的 3R(減少、改良、替代)原則。

目錄

緒論.....	1
1. 緒論-適用範圍.....	2
2. 支持非臨床評估之試驗.....	5
3. 以非臨床數據支持臨床試驗設計與上市申請.....	9
4. 其他考量.....	12
5. 附錄：對應 ICH S9 各章節的問答集.....	16

緒論

國際醫藥法規協和會(ICH)於2009年11月推出「ICH S9：抗癌藥品之非臨床評估指引」，這是促進抗癌藥品研發的一大進步。然而，在指引獲得第4階段認可後，所有使用該指引的相關單位都面臨實施方面的一些挑戰。實施指引揭示了一些內容可能會被法規單位和業界廣泛而不同地解讀。因此，ICH於2014年10月成立了實工作小組(IWG)，以制定問答，提供抗癌藥品研發的進一步澄清。IWG制定的問答旨在促進S9指引的實施，並進一步推進試驗動物的3R(減少、改良、替代)原則。

S9 問題與回答

1. 緒論 – 適用範圍

#	問題	回答
1.1	ICH S9 指引提供的是針對罹患嚴重且危及生命的惡性腫瘤的藥品的相關資訊。所有針對抗癌藥品的初步研發計畫是否都在 S9 指引的規範之內？	由於多數初步開發計畫是針對已經對現有治療具抗性且難以治療的病患(包括成人和兒童)，因此 ICH S9 所描述的非臨床計畫是適用的。另請參閱問題 1.2 的回答。對於針對非難治或不具抗性的癌症病患的初步開發計畫，應以 ICH S9 為起點，並根據 ICH M3(R2)和 S6(R1)的指引添加其他適當的研究。在開發進程中若有不明確之處，應諮詢相關法規單位。另請參閱問題 1.5 的回答。
1.2	如果首次人體試驗是在對現有治療具抗性且難以治療的病患中進行的，那麼對於後續針對其他類型的癌症，但仍是對現有治療具抗性且難以治療的病患族群進行的第一期試驗，依然適用 ICH S9 指引？	是。
1.3	一般而言，這份指引被解讀為當病患預期壽命約為	ICH S9 指引並未針對特定餘命年數，且本指引在應用上也不宜以預期存活年數為基礎。本指引適用範圍的意涵已於問題 1.1 與 1.2 說明。

	3 年時，才會適用。進一步明確指出目標族群，將有助於增進指引的實用性。	
1.4	ICH S9 原則是否適用於治療嚴重致命且治療選項有限的非腫瘤類疾病？	這些適應症已超出 ICH S9 指引的適用範圍。如需了解在個別情況下，針對非癌症之致命或嚴重疾病，可縮短、延後、省略或增加某些特定研究以優化藥品的開發，請參閱 ICH M3(R2)指引。
1.5	ICH S9 指引是否涵蓋輔助性或前輔助性 (neo-adjuvant) 的臨床試驗？	是的。對於輔助性或前輔助性用藥，應將 ICH S9 指引為一個起點，即使已偵測不到殘存病灶。取自病患的數據(例如當起始計畫為針對難治性晚期疾病時)應予以考慮，並可用以縮短非臨床計畫。在已知具高治癒率且復發率低或延遲很長時間才會復發的情況下，可能需要在上市前進行進一步的研究(例如：致癌性試驗、完整的生殖與發育毒性試驗計畫)。在這些因子較不明確且復發率高或迅速的情況下，可以根據個別情況確定額外研究及其時間安排的需求，同時考慮臨床前與臨床安全數據、治癒率和預期復發時間的總體情況。 若初步開發計畫為輔助性或前輔助性治療，則可能需要額外的非臨床研究，包括較長期的一般毒理試驗。 在所有情況下，考慮疾病的自然進程非常重要。在運用 ICH S9 指引及省略試驗時，申請者應提供合理的理由。同時也請參閱問題 1.1、1.6 和 1.7 的回答。

1.6	若某種療法能提高存活率，建議進行哪些進一步的毒理試驗？各種試驗的適當時機為何？	若抗癌藥品呈現出能延長病患的存活，通常無需進行額外的一般毒理試驗。針對目標病患群的臨床安全數據，比額外動物試驗所產生的數據更具相關性來評估對人體的風險。在個別情況下，可能需要進行一般毒理之外的額外毒理試驗。若額外的試驗確實具有重要性，可在抗癌藥品獲得上市核准後提交。同時請參閱問題 1.7 的回答。
1.7	對於適用範圍所指，預期存活期較長的病患是否需要進行額外非臨床一般毒理研究，取決於現有的臨床與非臨床數據，以及所觀察到的毒性特徵。當一抗癌藥品依據 S9 指引用於特定惡性腫瘤，無論是在臨床開發中還是已獲得上市許可，擬應用於另一種嚴重但非立即危及生命的腫瘤適應症時，是否需要進行額外的非臨床安全試驗？	當治療開發從已核可的腫瘤適應症，或擁有充足非臨床和臨床安全數據的未核可適應症，轉移到的嚴重但非立即危及生命的未核可腫瘤適應症時，通常無需進行額外的一般毒理試驗(例如 6 個月或 9 個月的長期試驗)。類似於問題 1.6 的回答，對於已核可適應症病患族群所產生的臨床安全數據，對於未核可適應症病患族群的安全計劃最具意義且相關。根據個案情況，可能需要進行除一般毒理學之外的其他毒理研究。

2. 支持非臨床評估之試驗

#	問題	回答
2.1	本指引第 2.1 節「藥理學」中提到，試驗應對藥品的「抗腫瘤活性」進行特性鑑別。這暗示著這些試驗是體內 (in vivo) 試驗。對於藥理學特性的研究，進行體內特性鑑別是否是必要的呢？	如果用於抗腫瘤藥理學研究的體外系統，已證明可產生具關連性的數據，則體外研究是足夠的。
2.2	在支持首次於人體執行的毒理試驗中，是否應包括恢復組？	在支持臨床發展的所有一般毒理試驗中，應提供對恢復能力的科學評估，但並不是所有一般毒理試驗都需要自動包含恢復組。申請者可以藉由所觀察到的特定效應為可逆或不可逆，或提出正當理由來證明，其選擇在至少一個試驗和一個劑量級別中包含恢復期的合理性，來獲得這些訊息。

2.3	在支持第三期臨床試驗的三個月毒理試驗中，是否需要包括恢復組？	除非短期毒理試驗或臨床試驗中有需要恢復組來解決的問題，否則在三個月的試驗中並不一定特別需要。例如，當短期毒理試驗未包含恢復組，且對於所觀察到的特定效應不足了解是否為可逆或不可逆時，或者在缺乏臨床數據或數據有限的情況下進行三個月試驗時，可考慮加入恢復組。 雖然並非所有的一般毒理試驗都自發性地包含恢復組，一般毒理試驗應提供可能從毒性中恢復的科學評估，來支持臨床開發。建議採用適當的試驗模式來釐清特定的安全性問題。
2.4	癌症患者通常會接受輔助治療藥品(例如抗生素)。在毒理試驗中加入輔助治療藥品是否適當？	在某些情況下，毒理試驗中可適當地對受影響的動物施行輔助性治療，例如在試驗中觀察到由於免疫抑制引起的繼發性感染時。然而，通常不建議預防性地對所有動物施用輔助性治療。
2.5	是否有針對依 ICH S9 指引開發之藥品，需要進行濫用傾向試驗的相關指引？	用以治療癌症晚期病患的藥品，通常都不需要針對濫用傾向的非臨床研究，來支持臨床試驗與上市許可。
2.6	當適用於 ICH S9 指引時，帶有互補性決定區(complementary determining region, CDR)的生物製劑(例如單株抗體、抗體藥品複合體	一般而言，組織交叉反應試驗的實用性很小，除非有特殊考量，通常不需要在初期首次於人體執行的臨床試驗，或往後的開發階段進行。在沒有藥理相關物種的情況下，可考慮人體組織交叉反應試驗或替代性方法，來支持首次於人體執行的臨床試驗。

	等)，進行組織交叉反應試驗的用意為何？是否需要？	
2.7	若有胚胎胎兒致死或致畸胎的陽性訊號，本指引允許只需以單一動物物種進行試驗。如果在劑量探索試驗中，觀察到該物種有明確的胚胎胎兒致死或致畸胎證據，是否建議在該物種進行確定性試驗？	如果在劑量探索試驗(含 non-GLP 試驗)中觀察到胚胎與胎兒致死或致畸胎的明確證據，則一般無須進行確定性的試驗。此在單一物種進行的劑量探索試驗即足以支持上市申請。
2.8	第 2.5 節敘述對生物製劑進行替代性的評估。對於小分子藥品的生殖毒理評估，是否存在替代的體外或體內試驗方法？	是。替代性的評估可以輔助生殖風險的安全性評估。
2.9	當唯一相關物種為非人靈長動物 (nonhuman primate, NHP)，而作用機轉預期會產生生殖毒性風險與/或動物剔除，或	應提供依證據權重法則所作之生殖風險評估。以 NHP 試驗來評估對胚胎發育(embryofetal development, EFD)的危害並非預設作法。如果證據權重法則已明確指出有風險，便無須在 NHP 進行 EFD 試驗。根據 ICH S6 (R1)指引，NHP 的發育毒性試驗僅能辨識危害。應在仿單上適當地註明預期會產生的生殖毒性。

	是在齧齒類身上使用代理生物製劑，已證實生殖風險之存在時，這些方法是否即足以用於危害鑑定，或者需進行懷孕 NHP 的試驗？	
2.10	是否有需要進行非臨床泌乳與胎盤傳遞試驗	無進行泌乳與胎盤傳遞試驗的特殊需求。
2.11	需要有哪些及多少個體外基因毒性試驗呈陽性，才能免除體內基因毒性試驗(指引第 2.6 節「基因毒性」)？	如果細菌突變(Ames)試驗為陽性，則無需進行體內基因毒性測試。如果細菌突變試驗為陰性，但體外染色體損傷試驗(例如染色體異常、微核或小鼠淋巴瘤 tk+/-試驗)為陽性，應考慮進行體內基因毒性測試。有關詳細資訊，請參考 ICH S2(R1)。
2.12	段落「2.9 光安全性測試」中提到，如果基於物理化學特性的初始光毒性潛在風險評估，顯示出存在光毒性風險，何時應進行非臨床光安全性試驗？	光毒性試驗的時機請參閱 ICH S9 指引。對於光安全性評估，請參閱 ICH S10 指引。

3. 以非臨床數據支持臨床試驗設計與上市申請

#	問題	回答
3.1	指引第 3.1 節「首次投予人體之起始劑量」，提到免疫促效劑的生物製劑。小分子藥品也能是免疫促效劑。最低預期生物效應劑量(minimally anticipated biologic effect level, MABEL)的做法，是否也適用於小分子？	在適當情況下，小分子可以應用體內(in vivo)或體外(in vitro)數據，來估計 MABEL。如果風險因子的知識來自於(1)作用機制、(2)作用標地的性質，與/或(3)試驗動物或體外模式的相關性，應考慮這個做法。
3.2	使用最高非嚴重毒性劑量 (highest non-severely toxic dose, HNSTD，註解 2)來選擇適當的起始劑量，是否可適用於生物製劑？	在考慮動物與人類的受體親和力差異，以及生物製劑的藥理特性(包括抗體藥品複合體)後，可合適的使用 HNSTD 來決定生物製劑(例如當藥品非免疫促效劑時)的起始劑量。

3.3	ICH S9 指引指出，在現有毒理資料不支持改變臨床給藥方案的情況下，通常以單一物種進行額外的毒理試驗即已足夠。如果已經用原本的給藥方案完成三個月的毒理試驗，還應該執行那些額外毒理試驗(一個月或三個月毒理試驗)？	如有必要，一個最多為一個月期間的試驗，通常足夠支持變更給藥方案及上市申請(詳細指引請參閱 ICH S9，表 1)。此試驗應在臨床試驗開始前完成。
3.4	針對以快速分裂細胞為靶標的基因毒性藥品，在藥品持續進行臨床開發，包括上市申請時，建議進行何種一般毒理試驗？	針對以快速分裂細胞為目標的基因毒性藥品(例如核苷類似物、烷化劑、微小管抑制劑)，其具有抗增生作用(在快速生長的組織中尤其明顯)，且預期在不同物種具有一致的效果。因此，後續臨床發展與註冊所需的毒性試驗，僅須以單一的啮齒類物種進行為期三個月的試驗即可。
3.5	ICH S9 指引第 3.5 節指出，預計以併用的方式使用的藥品，須個別進行詳細的毒理評估。為支持併用藥品的試驗，怎樣的非臨床數據才能算是「個別進行詳細的	「個別進行詳細的評估」指的是足以支持個別藥品臨床試驗的毒理分析。如果個別藥品都有充足的臨床數據(例如完整的第一期或在第一期有單藥治療階段)，則可能不須有額外非臨床毒理試驗的數據。須提供做藥品組合的理由，其可包括體外(in vitro)與體內(in vivo)藥理數據或文獻分析。 如果併用藥品其中一項組成的人體安全數據極為有限或缺乏，除了對其個別藥品進行毒理試驗外，尚需考慮對併用藥品進行非臨床藥理試驗。

	毒理評估」？若有必要，專門的毒理試驗應該在什麼樣的時機進行？	對於在動物體內缺乏藥理活性的藥品，可基於相關的體外測試，與/或對標的生物學機制的瞭解進行併用藥品之評估。 如果現有臨床與非臨床數據不足以訂出併用藥品的安全起始劑量，則可能需要以專門的併用藥品毒理試驗來訂定。
3.6	ICH S9 第 3.5 節指出，在開始臨床研究之前，必須提供支持併用藥品合理性的相關數據。什麼是「支持併用藥品合理性的數據」？	應提供合理的科學基礎以支持併用藥品臨床試驗的合理性。若可行，應提供藥理學試驗數據（例如基於對治療標的生物學機制的動物腫瘤模型、體外或體內試驗等），以證明併用藥品可增加抗腫瘤活性。此數據可以來自於內部研究或科學文獻。
3.7	ICH S9 指引是否適用於與某些抗腫瘤藥品結合用於治療晚期疾病的患者，但本身沒有抗腫瘤活性（例如增效劑）的藥品？若可適用，則對首次人體驗、臨床開發和上市申請，應進行哪些非臨床研究？	是的，如果這些藥品是用來治療癌症，則仍屬於 ICH S9 的適用範圍。應提供數據顯示增效劑不具抗腫瘤活性。併用藥品須進行一般毒理學、安全藥理學和生殖毒理學評估。單獨的增強劑作為併用藥品一般毒理學試驗中的其中一試驗組別，或是獨立進行最長為一個月的一般毒理學試驗（見 ICH S9 中的表 1），可能有較局限的安全性評估。基因毒性試驗可考量其相關性，對個別藥品或併用藥品來進行。試驗的時機應遵循 ICH S9 的建議。

4. 其他考量

#	問題	回答
4.1	本指引第 4.1 節指出共軛物質之安全性是主要關注重點，而未共軛物質的安全性則可以僅作較有限度的評估。對於抗體藥品複合體(ADC)，較有限度的評估指的是什麼？	ICH S9 指引第 4.1 節所謂的「未共軛物質」是指 payload。 須至少以一種動物物種測試完整的 ADC 分子。關於 payload 的討論請見問題 4.3。
4.2	若 ADC 的抗體部分未曾進行單獨的特性分析，則毒理試驗是否應納入一組僅有抗體之組別？	一般來說，不須單獨對單株抗體作試驗。
4.3	是否建議只針對 payload 與/或連接子(linker)進行的試驗？	先導試驗與 payload 的性質將決定哪些額外試驗適合於 payload 或 payload 加連接子。通常不須要單獨對連接子作評估。若已分析過 payload 或 payload 加連接子的毒性(例如在先導試驗中)，payload 或 payload 加連接子的 GLP 試驗或許並無必要，或可以進一步精簡。若尚未分析過 payload 或 payload 加連接子的毒性，payload 或 payload 加連接子可以使用單一物種進行獨立試驗，或作為 ADC 毒理試驗的其中一組。請另外參閱 ICH S6 (R1)指引的註 2。

4.4	應進行哪種毒理動力學(TK)分析？是否應將游離態之抗體以及游離態之 payload 與 ADC 作區別？	目前 ADC 的最佳 TK 分析是測量 ADC 與 payload 的濃度，另應提供游離態抗體的數量。
4.5	是否應將血漿穩定性納入首次於人體執行(FIH)試驗的計畫中？若否，進展到哪個階段才需要？	須有 ADC 在人體與毒理試驗所用動物物種血漿穩定度的體外試驗數據，來支持 FIH 試驗。
4.6	是否有建議的方法來設定 ADC 的 FIH 試驗之起始劑量？	對癌症病患的起始劑量應與 ICH S9 指引的建議一致。舉例而言，對於具細胞毒性之 payload，可取 10% 啮齒類動物所觀察到嚴重毒性劑量(severely toxic dose)的 1/10(即 STD 10)，或取非啮齒類動物最高非嚴重毒性劑量(highest non-severely toxic dose, HNSTD)的 1/6 作為 ADC 的起始劑量(基於身體表面積換算)，視何者最適切與/或敏感而定。新類型的 ADC 可考量其他方法。
4.7	考慮到 ADC 的半衰期較細胞毒性小分子藥品還長，使用 ADC 的單劑量毒性試驗是否即足以支持每三週一次的臨床給藥方案？	毒理試驗須至少投予 2 劑的 ADC，方可支持每三週或四週一次給藥方案的初步臨床試驗。

4.8	若非臨床試驗中 ADC 不能與試驗動物體內的標的結合，需要哪種體內重複劑量毒性試驗？	如果非臨床試驗試驗物種不具有抗原決定位，ADC 僅需一個使用單一物種的毒理試驗。通常不需要如基因轉殖動物或同源分子的替代性模式。		
4.9	組織分布試驗對 ADC 的用途為何？	一般而言，ADC 不需要組織分布試驗。		
4.10	一般而言，毒理試驗需使用兩種動物物種。對 ADC 而言，是否有使用單一動物物種便足夠的情況？	根據 ICH S6(R1)指引，如果 ADC 的抗體部分僅與人類與非人靈長類動物 (NHP) 的抗原結合，其毒性評估可以僅在 NHP (唯一的相關物種) 執行。對於 payload，請見問題 4.3 的回答。		
4.11	對於人體特有的代謝物，或在人體產生相對於毒理試驗動物較高量的代謝物，應該進行何種毒理評估？	一般而言，對於在人體產生相對於毒理試驗動物較高量的代謝物，不需要進行額外試驗。若代謝物不在毒理試驗動物物種產生，而且相對較高的人體暴露量是緣於該代謝物，而非活性藥品成分時，可考慮對人體代謝物進行額外的毒理評估。		
4.12	當不純物超過 ICH Q3A/B 指引所定驗證限量時，是否需進行基因毒性評估：活性藥品成分有基因毒性時？ 活性藥品成分無基因毒性時？	活性藥品成分有基因毒性？	不純物超過 ICH Q3A/B 指引所定驗證標準？	建議採取的行動
		是	否	無
		是	是	無
		否	否	無
		否	是	須對不純物進行基因毒性評估

4.13	有關管控致突變不純物的 ICH M7 指引，是否適用於 ICH S9 指引的病患族群？	ICH M7 指引特別在其適用範圍一節指出，該指引不適用於 ICH S9 指引所定義的以晚期癌症為適應症的藥品成分與藥品產品。因此，用於治療符合 ICH S9 指引適用範圍適應症的產品，若含有致突變不純物，應考量與 ICH Q3A/B 指引的管控概念一致(見問題 4.12)。
4.14	因為壓縮腫瘤產品的開發時程，藥品成分的製程可能在上市申請時未臻成熟。如果完成註冊所需的毒理試驗後，發現超出 ICH Q3A/B 指引所定驗證標準的新不純物，該如何因應？	在這種情況下，ICH Q3A/B 指引對於不純物的驗證標準有相當之彈性。在這種情況下，為決定是否須作體內驗證試驗，必須進行風險評估(考量的因子包括：與母藥在結構上的相似性、結構上的毒理警示、在毒理或臨床批次中較低濃度所存在的不純物、代謝物狀態、病患族群，與給藥方案等)。依 ICH S9 指引開發藥品時，僅發現一項不純物超過 ICH Q3A/B 指引的驗證標準，並不表示一定要進行這些試驗。在驗證試驗中確認無明顯不良反應劑量(no observed adverse effect level, NOAEL)，通常是沒有必要的。
4.15	如果一原本是針對末期病患開發之藥品的特定不純物，該藥品後來要轉用到預期存活較長的病患族群(例如長期施用藥品以降低癌症復發風險的病患族群)，該不純物在管理上應如何因應？	當一抗癌藥品將進一步於預期存活較長的癌症病患族群進行研究時，不純物管控須同時參考ICH Q3A/B與 ICH M7指引。

5. 附錄：對應 ICH S9 各章節的常見問題與回答

ICH 章節	S9	第一章、緒論	第二章、輔助非臨床評估之試驗	第三章、以非臨床數據支持臨床試驗設計與上市申請	第四章、其他考量	第五章、註釋	其他 ICH 指引
1.緒論-適用範圍							
1		1.3					M3(R2); S6(R1)
2		1.3					
3		1.3					
4		1.3		3.4			M3(R2)
5		1.3					
6		1.3		3.4			
7		1.3		3.4			
2.輔助非臨床評估之試驗							
1			2.1				
2			2.4				
3			2.4				
4			2.4				
5			2.4				
6			2.4				
7			2.5				

8		2.5				
9		2.5				S6(R1)
10		2.5				
11		2.6				S2(R1)
12		2.9				S10
3.以非臨床數據支持臨床試驗設計與上市申請						
1			3.1			
2			3.1		Note 2	
3			3.3			
4		2.4	3.4			
5			3.5			
6			3.5			
7			3.5			
4.其他考量						
1				4.1		
2				4.1		
3				4.1		S6 (R1)
4		2.3		4.1		
5		2.3		4.1		
6			3.1	4.1		
7		2.4		4.1		
8			3.1	4.1		
9		2.3		4.1		

10				4.1		S6(R1)
11				4.3		
12		2.6		4.4		
13		2.6		4.4		M7; Q3A/B
14				4.4		Q3A/B
15				4.4		M7; Q3A/B