

ICH S9: 抗癌藥品之非臨床評估指引

(Nonclinical Evaluation for Anticancer 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 2009 年發布 ICH S9 (Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals), 提供資訊協助開發抗癌藥品設計適當的非臨床研究計畫。本指引提供非臨床評估的建議, 以支持在臨床試驗中用於治療罹患晚期疾病且治療選擇有限患者的抗癌藥品開發。本指引旨在促進和加速抗癌藥品的開發, 保護患者免受不必要的不良反應; 同時根據 3R 原則(減少、改進和替代), 避免不必要的動物和其他資源使用。

目錄

一、緒論	1
(一)目的	1
(二)背景	1
(三)範圍	1
(四)一般性原則	2
二、支持非臨床評估之研究	2
(一)藥理學	2
(二)安全藥理學	3
(三)藥物動力學特性	3
(四)一般毒理特性	3
(五)生殖毒理特性	4
(六)基因毒性	4
(七)致癌性	4
(八)免疫毒性	5
(九)光安全性測試	5
三、以非臨床數據支持臨床試驗設計與上市申請	5
(一)首次用於人體之起始劑量	5
(二)臨床試驗中的劑量遞增與最高劑量	5
(三)支持初始臨床試驗之毒理研究的時程與給藥方案	5
(四)支援臨床發展與上市申請的毒理試驗的時程	6
(五)藥品組合	6
(六)支援兒童族群試驗的非臨床研究	6

四、其他考量	7
(一) 偶聯產品	7
(二) 微脂體產品	7
(三) 藥品代謝物評估	7
(四) 不純物評估	7
五、註釋	9

ICH S9：抗癌藥品之非臨床評估指引

一、緒論

(一) 目的

本指引之目的，在於提供資訊協助開發抗癌藥品設計適當的非臨床研究計畫。本指引提供非臨床評估的建議，以支持在臨床試驗中用於治療罹患晚期疾病且治療選擇有限患者的抗癌藥品開發。

本指引旨在促進和加速抗癌藥品的開發，保護患者免受不必要的不良反應；同時根據 3R 原則(減少、改進和替代)，避免不必要的動物和其他資源使用。

在開發抗癌藥品時，應適當地考慮其他 ICH 指引所描述的原則。本文件描述與其他指引非臨床試驗建議不一致的特殊情況。

(二) 背景

由於惡性腫瘤可能危及生命、死亡率高且現有治療方法效果有限，因此有必要更迫切為病患提供新型、有效的抗癌藥品。

關於如何設計和執行非臨床研究，用以支持治療癌症患者的抗癌藥品臨床試驗，目前尚未有國際公認的目標或建議。非臨床評估用於：

1. 鑑別藥品的藥理特性；
2. 建立首次在人體暴露的安全起始劑量；以及
3. 瞭解藥品的毒理特徵(例如鑑別標靶器官、曝露量 - 反應關係和可逆性等)。

在開發抗癌藥品時，臨床試驗通常納入病情進展中和致命的癌症病患。此外，這些臨床試驗中的劑量水平往往接近或達到不良反應劑量。因此，與其他藥品相比，抗癌藥品的非臨床研究在設計中所需的試驗類型、時機和彈性可能會有所不同。

(三) 範圍

本指引提供擬用於治療嚴重且危及生命之癌症患者的藥品相關資訊。鑑於此目的，本指引所涉及之病患族群通常是指晚期癌症患者。

本指引適用於所有給藥途徑的小分子藥品和生物技術藥品(生物製劑)，並描述用於治療嚴重且危及生命癌症患者的抗癌藥品開發，關於非臨床研究的類型和時機，並且適當參考其他指引。本指引還描述了在難治或對現有療法具抗藥性，或當前療法對病患無益時，進行早期臨床試驗的最小考量。非臨床數據支持第 I 期臨床試驗，而第 I 期臨床數據通常足以支持進行第 II 期，與進入晚期癌症患者的一線或二線治療。本指引還描述在晚期癌症患者的藥品持續臨床開發過程中，所需收集進一步的非臨床數據。當抗癌藥品在預期能長期存活的癌症患者人群中做進一步的研究(例如長期使用藥品以降低癌症復發風險)時，額外的非臨床研究建議和時機，取決於已有的非臨床和臨床數據，與所觀察到的毒性特徵。

本指引不適用於預防癌症、治療化療所引起的副作用或症狀、在健康志願者的研究、疫苗、細胞或基因治療。如果臨床試驗包括健康志願者，應遵循 ICH M3 指引。放射性藥品不在本指引的適用範圍之內，但其中的一些原則可能適用。

(四) 一般性原則

每種新藥品的開發，都要求根據擬定人體使用來設計試驗，以闡明其藥理學和毒理學特性。為闡述與藥品或其人體中使用方式相關的新穎特徵，調整「標準」非臨床研究方案通常是必要的。

在開發過程中可能發生生產過程得改變。然而，非臨床研究中使用的藥品活性物質應經充分的特性分析，並且應適當代表用於臨床試驗中的活性物質。

通常，用於支持藥品開發的非臨床安全性研究應符合實驗室優良操作規範。

二、 支持非臨床評估之研究

(一) 藥理學

在第一階段臨床試驗之前，應先進行藥品的作用機轉、治療方案與抗腫瘤活性的初步鑑定。應基於藥品的標靶及作用機轉選擇適當的模式，但不必研究採用擬進行臨床評估的相同腫瘤類型。

這些研究可以用於：

- 提供非臨床的原則驗證
- 指導給藥方案與劑量遞增計畫
- 提供選擇試驗物種的相關資訊

- 如適用，協助起始劑量與研究生物標記選擇
- 如適用，提供藥品組合的合理性

瞭解藥品的次級藥效學特性有助於評估其對人體的安全性，並且在適當的情況下可進行相關探討。

(二) 安全藥理學

在開始臨床試驗前，需有藥品對重要器官功能(包括心血管、呼吸和中樞神經系統)的影響評估。這些參數可包含在一般毒理學研究中。在非齧齒類動物進行給藥後詳細的臨床觀察與適當的心電圖測量即可，無需進行單獨的安全藥理學研究來支持晚期癌症患者的臨床試驗。如果發現特定的疑慮可能對臨床試驗的患者造成額外的重大風險，則應考慮進行適當的藥理安全性研究，這些研究的內容可以參照 ICH S7A 和/或 S7B 指引。如果沒有特定的風險，則不需要進行這些研究來支持臨床試驗或上市。

(三) 藥物動力學特性

在非臨床研究所使用試驗動物進行有限的藥物動力學參數(例如血漿/血清濃度峰值、曲線下面積(AUC)，與半衰期等)，可以協助第一期臨床試驗的劑量選擇、給藥方案及劑量遞增。評估藥品在動物體內的吸收、分布、代謝和排泄等進一步資訊，通常在臨床試驗中同步進行。

(四) 一般毒理特性

評估藥品的安全性，是晚期癌症患者進行第一期臨床試驗之主要目的。第一期臨床試驗評估可以包括給藥劑量至最大耐受劑量(MTD)和劑量限制毒性(DLT)。不需要進行毒理學試驗確定無明顯不良反應劑量(NOAE)或無作用劑量(NOEL)，來支持抗癌藥品的臨床使用。由於藥品的毒性可能受到其給藥方案的極大影響，毒理學研究中應評估近似的臨床給藥方案。這一點在第三章(三)、(四)節中有進一步討論。

在了解嚴重不良反應是否可逆時，需評估從毒性中恢復的潛力。如果在接近臨床使用時出現嚴重毒性且科學評估無法預測復原情況，則需要進行包含末期未使用藥品期的研究。科學評估可以包括病理病變的範圍和嚴重程度，以及受影響器官系統的再生能力。如果需要進行恢復研究，應在臨床開發前完成。不需要有完全恢復的證明。

小分子藥品的一般毒理試驗通常包括齧齒類和非齧齒類動物。在某些情況下，根據個案決定採用替代方法可能是合適的(例如，針對快速分裂細胞的基因毒性藥品，若齧齒類是相關物種，對一種齧齒類動物進行重複劑量毒性試驗可能被認為是足夠的)。對於生物製劑，請參閱 ICH S6 指引中所規定的物種數。必要時應進行毒理動力學的評估。

(五) 生殖毒理特性

胚胎胎兒毒理評估之目的，是向已懷孕或可能懷孕的患者，溝通對於發育中的胚胎或胎兒可能的風險。抗癌藥品的胚胎胎兒毒性研究應在申請上市許可時提供，但非用來支持治療晚期癌症患者臨床試驗。對於具有基因毒性且在一般毒性試驗中以快速分裂細胞(例如隱窩細胞、骨髓細胞)為標靶的藥品，或歸屬於確定引起發育毒性的藥品類別，這些試驗在申請上市許可時也是非必要的。

對於小分子藥品，如 ICH S5(R2)指引所述，胚胎胎兒毒理研究通常在兩個物種中進行。如果胚胎胎兒發育毒性試驗在一個物種對於胚胎和胎兒的致死性或致畸性呈陽性，通常不需要進行第二個物種的確認性試驗。

對於生物製劑，通常在一個藥理學上相關的物種進行評估即可。可藉由器官成形期的毒性作用或根據 ICH S6 指引所述的研究設計進行評估。如有科學合理性，可以考慮使用替代方法，包括文獻分析、胎盤轉運評估、生物製劑的直接或間接影響，或其他因素。

針對治療晚期癌症病患的藥品申請臨床試驗或上市，無需進行生育力與早期胚胎發育的研究。一般毒理研究有關該藥品對生殖器官影響的資訊，可做為評估生育力受損的基礎。通常，擬用於治療晚期癌症病患的藥品申請臨床試驗或上市，無需進行產前和產後毒理試驗。

(六) 基因毒性

擬用於治療晚期癌症病患的藥品申請臨床試驗，無需進行基因毒性研究，但上市申請時需要提供。對於生物製劑，應遵循 ICH S6 指引的原則。如果體外試驗呈陽性結果，則不一定需要進行體內試驗。

(七) 致癌性

ICH S1A 已描述抗癌藥品致癌性評估的適當性。擬用於治療晚期癌症病患的藥品申請上市許可，無需進行致癌性研究。

(八) 免疫毒性

對於多數抗癌藥品而言，一般毒理研究的設計內容已足夠評估潛在的免疫毒性並支持上市。對於免疫調節藥品，試驗設計可加入額外的終點指標(例如流式細胞技術的免疫表現型分析)。

(九) 光安全性測試

在進入第一期臨床試驗之前，應基於藥品的光化學性質與同類藥品的資訊，進行初步光毒性評估。如果評估顯示有潛在風險，對試驗的門診病患應採取適當的保護措施。如果非臨床數據或臨床經驗無法充分評估光安全性的風險，則應在上市前提供符合 ICH M3 指引所描述的光安全性評估原則。

三、以非臨床數據支持臨床試驗設計與上市申請

(一) 首次用於人體之起始劑量

選擇起始劑量的目標是找出一個能預期產生藥理作用且具合理安全性的劑量。起始劑量應採用所有可用的非臨床數據(例如：藥物動力學、藥效學、毒性)，與基於多種方法來進行科學上的合理選擇(請參閱註 2)。對於大多數全身性投予的小分子藥品，通常以體表面積標準化方法，進行動物劑量與人體等效劑量的物種間換算。對於小分子和生物製劑，跨物種劑量的計算可以基於體重、曲線下面積或其他曝露參數來進行。

對於具有免疫致效性質的生物製劑，起始劑量的選擇應考慮採用最低預期生物作用劑量(MABEL)。

(二) 臨床試驗中的劑量遞增與最高劑量

一般而言，非臨床研究中所測試的最高劑量或暴露量，不應限制臨床試驗中癌症患者的劑量遞增或最高劑量探討。當在非臨床毒理研究中觀察到嚴重毒性為陡峭的劑量或暴露量反應曲線，或是缺乏可預警嚴重毒性的指標時，應考慮使用較小的劑量遞增幅度(分數倍數的遞增而非加倍的劑量)。

(三) 支持初始臨床試驗之毒理試驗的時程與給藥方案

在第一期臨床試驗中，可對反應良好的病患持續治療，此時無須以比先前完成毒理研究期程更長之新的毒理研究來支持持續治療。

非臨床研究的設計應適當選擇，以因應可能在初步臨床試驗中採用的不同給藥方案。雖然毒理研究中不一定需完全遵循臨床試驗的給藥方案，但所提供的毒性試驗資料應足以支持臨床劑量和給藥方案，並確認潛在的毒性。例如，可考慮動物體內半衰期及預計(或已知)在人體的半衰期等因素。其他因素可包括暴露評估、毒性概況、受體飽和度等。表 1 提供了抗癌藥品開發中常用的非臨床治療方案示例，可用於小分子化學藥品和生物製劑。當已有的毒理學資訊無法支持修改臨床方案時，通常僅需要再進行一個單一物種的毒理學研究。

(四) 支援臨床發展與上市申請的毒理試驗的時程

支持第一期臨床試驗的非臨床數據與第一期臨床數據，通常足以支持進入第二期臨床試驗，與晚期癌症患者的第一或第二線治療。為了支持晚期癌症患者抗癌藥品的持續發展，需在進行第三期臨床試驗之前，以預期臨床給藥方案進行為期三個月的重複劑量研究。對於大多數用於晚期癌症患者的藥品，為期三個月的非臨床研究已足以支持上市。

若考慮變更臨床試驗給藥方案，須評估現有臨床數據以支持該變更的合理性。若臨床數據不足以支持時，需考慮上述第三章第(三)節中所討論的因素。

(五) 藥品組合

當預計使用藥品組合時，在毒理評估中應進行單獨藥品的充分研究。在開始臨床研究前，應提供數據支持藥品組合的合理性。一般來說，不需要進行用於晚期癌症患者藥品組合的安全性毒理研究。如果藥品的人體毒性特徵已經明確，通常不需要評估藥品組合的非臨床研究。對於至少其中一個化合物仍處於早期開發階段(即人體毒性特徵尚未明確)，應提供一個藥理學研究來支持藥品組合的合理性。該研究應基於有限的安全性終點指標(例如：死亡率、臨床徵兆和體重等)，提供在毒性沒有實質增加的情形下，該組合具有增加活性的證據。應基於已有的資訊決定是否需要進行針對一個藥品組合的毒理研究。

(六) 支援兒童族群試驗的非臨床研究

一般兒童病患抗癌藥品的研究範式，係先確定成人族群可接受的安全劑量，然後在初步的兒童臨床試驗中評估其劑量的分數倍數。本文件中其他章節的非臨床研究建議也適用於此族群。通常不需要為了支持癌症治療納入兒童族群，而對幼齡動物進行研究。唯有在人體安全性數據與先前動物研究，不足以支持評估預期兒童年齡層之安全性評估時，才應考慮在幼齡動物進行研究。

四、 其他考量

(一) 偶聯產品

偶聯產品是指與載體分子(如蛋白質、脂質或糖類)共價結合的藥品。評估偶聯物質的安全性是主要考量，而未偶聯物質(包括連接子)的安全性則可能只需進行較為有限的評估。應提供偶聯物在測試物種和人類血漿中的安定性。在給予偶聯物質後，毒理動力學應對偶聯後與未偶聯化合物都進行評估。

(二) 微脂體產品

若未包覆的物質已有充分特徵分析，則不必對微脂體產品進行完整評估。若適當，安全性評估應包括微脂體產品之毒理評估，以及未包覆藥品與載體之有限評估(例如一個單獨試驗組的毒理試驗)。此原則可能也適用於其他類似載體。必要時應進行微脂體產品的毒理動力學評估，若可能，應包括投予後的微脂體產品與游離化合物。

(三) 藥品代謝物評估

在某些情況下，已在人體中識別的代謝物並未在非臨床研究中進行評估。通常不需要為晚期癌症患者進行這些代謝物的單獨評估。

(四) 不純物評估

如 ICH Q3A 和 Q3B 所討論，一般以可忽略風險為基礎來建立不純物標準。抗癌藥品可接受超出這些 ICH 指引中的不純物鑑別限量，但應在上市申請中提供正當性理由。這些理由可包括治療的疾病和病患族群、母體藥品性質(藥理特性、基因毒性和致癌潛力等)、治療療程，與不純物減少對製造的衝擊。此外，品質評估可能包括考慮相對於臨床劑量，非臨床研究中所測試的劑量或濃度。對於具基因毒性的不純物，已有多種基於終生罹癌風險增加的方法來設定限量標準。這些限量不適用於治療晚期癌症患者的藥品，應考慮上述正當性理由來設定更高的限量。如不純物是動物和/或人體研究中的代謝物，通常考慮已無安全性疑慮。

表 1：支持初步臨床試驗所用之抗癌藥品給藥方案示例

臨床方案	非臨床給藥方案範例 ^{1,2,3,4}
每3-4週一次	單劑量
每3週連續施用5日，每日一次	連續5日，每日一次
隔週連續施用5-7日，每日一次	隔週(2個給藥週期)施用5-7日，每日一次
連續3週每週一次，其後間隔1週	連續3週，每週一次
每週2-3次	連續4週，每週2-3次
每日	連續4週，每日一次
每週	4-5個劑量，每週一次

¹ 表 1 所述為給藥階段。非臨床研究中進行毒性評估的時機須依預期之毒性特徵與臨床給藥方案作合理選擇。舉例而言，可考慮在給藥階段之後隨即解剖試驗動物，以觀察早期毒性，再於一段時間後解剖另一隻試驗動物，觀察晚期毒性發作情形。

² 對於進一步討論有關臨床治療方案與非臨床毒性試驗間的彈性，可見第三章第(三)節。

³ 表中所列治療方案無特定恢復期(關於恢復請詳第二章第(四)節與註 1)。

⁴ 分子具有延長性藥效動力學效果、長半衰期，或潛在過敏反應時，本表所列治療方案應視情況作適當修改。此外，應考量免疫原性的潛在作用。

五、 註釋

1. 非啮齒類動物的試驗劑量組通常包括至少三隻動物/性別/組，如適當則另加兩隻/性別/組以評估恢復情形(見第二章第(四)節)。一般而言，應使用雌雄兩性，否則應提出特定性別的合理性。
2. 許多小分子化合物常見的方法是在啮齒類動物 10%致命劑量(STD 10)的 1/10 為起始劑量。如果非啮齒類動物是最適當的試驗動物，則 1/6 最高非嚴重毒性劑量(HNSTD)被認為是適當的起始劑量。HNSTD 被定義為不會產生致死性、威脅生命或發現不可逆毒性的最高劑量。