

因倫理或實務上不適執行人體療效試
驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查
基準

中華民國 107 年 7 月

目錄

| | |
|--|----|
| 第一章、前言..... | 1 |
| 第二章、適用範圍..... | 1 |
| 第三章、法規考量..... | 1 |
| 一、以動物療效試驗資料核准新藥查驗登記的審查原則：..... | 2 |
| 二、撤銷上市許可：..... | 3 |
| 三、上市後療效與安全性報告要求：..... | 3 |
| 第四章、動物模式的基本要素..... | 3 |
| 一、病因物質或致病物質引發的疾病或病況之相關要素..... | 4 |
| 二、試驗藥品與決定人體有效劑量的相關要素..... | 8 |
| 第五章、適當且控制良好（Adequate and Well-controlled Trial）之動物療效試驗 設計考量及送審試驗報告..... | 13 |
| 一、動物療效試驗設計考量..... | 14 |
| 二、送審試驗報告與數據..... | 15 |
| 第六章、預防性疫苗、細胞與基因治療之考量..... | 16 |
| 一、疫苗..... | 16 |
| 二、細胞與基因治療..... | 17 |
| 第七章、人體安全性資料..... | 18 |
| 第八章、動物模式要素技術性查檢表..... | 19 |
| 第九章、適當且控制良好之動物療效試驗計畫書之內容查檢表..... | 20 |
| 附錄 A：對於疾病自然史研究的一般原則..... | 22 |
| 附錄 B：動物照護介入類型..... | 23 |
| 第十章、參考文獻..... | 24 |

因倫理或實務上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥

品查驗登記審查基準

第一章、前言

本基準係參考美國聯邦法規（Federal Regulation）於 2002 年 5 月所制訂之 Animal (Efficacy) Rule、美國食品藥物管理局（USFDA）於 2015 年 10 月公布之 Guidance for Industry: Product Development Under the Animal Rule 與我國國情進行修訂，並取代 101 年 02 月 24 日公告之署授食字第 1011400877 號「因倫理或實務上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記審查基準」。

依據本基準（草案），因倫理或不可操作性等原因，而無法獲得臨床有效性資料的新藥或新生物藥品（包含疫苗、細胞或基因治療藥品）者，可以在符合藥品優良實驗室操作規範（Good Laboratory Practice，以下簡稱 GLP）及動物保護法（Animal Welfare Act）相關規定下，於實驗室完成動物療效試驗，並提供合適的人體安全性資訊之基礎上，逕行申請我國藥品查驗登記之上市許可。期望藉由本基準之制定，對於應用於重大緊急應變與疫情管控之藥品，因處理時間和執行完整人體試驗之限制，無法依循現行藥品查驗登記審查準則之相關規定，提供開發此類藥品上市所需技術性資料之建議。

本基準（草案）僅代表衛生福利部食品藥物管理署（以下簡稱本署）目前對於「因倫理或實務上不適執行人體療效試驗之新藥與新生物藥品查驗登記」之技術文件審查考量，如果有任何符合替代方法或科學證據，得檢具資料向本署提出個案討論或及早向本署諮詢。另外，本署亦保留額外要求技術性資料之權利。

第二章、適用範圍

本基準主要適用於宣稱能夠治療或預防化學、生物、輻射、核子物質所導致之致命性或致嚴重之永久性傷殘之疾病狀況，但其有效性因倫理或不具有可行性等原因而無法獲得人體臨床療效資料之特殊新藥或新生物藥品。所申請之新藥或新生物藥品（包含疫苗、細胞或基因治療藥品）是否適用本基準，應先向本署諮詢認定之。

第三章、法規考量

在執行人體療效試驗有違反人體試驗倫理，且實際執行人體療效試驗不具可行性之前提下，才適合使用動物療效原則（Animal Rule）做為藥品核准之法規途徑。

由於動物療效試驗牽涉到的可行性爭議將取決於所研究的疾病或病況，且可能隨時間產生變化。許多情況可能會影響到實際執行人體疾病或病況試驗計畫或

執行可行性，例如：（1）低發病率或發生率、（2）年發生率難以預測、（3）無法預測疾病或病況爆發的地理位置、（4）疾病或病況僅發生於缺乏關鍵基礎建設之地區、（5）疾病或病況僅發生於對受試者或研究者造成特別安全威脅之地區。然而，2014至2015年國際社會合力控制在西非爆發的伊波拉病毒疫情，也顯示出判定臨床試驗不具可行性的標準確實可能隨時間變化。申請者應於開發藥品前向本署提出明確的科學性依據，以支持將動物療效原則應用於藥品開發之合宜性。

一、以動物療效試驗資料核准新藥查驗登記的審查原則

（一）對於應用於特殊情況的新藥和新生物藥品，能夠藉由動物療效試驗確認藥品之有效性，且有理論根據推論到人體也有效，在滿足下列條件後，本署得以同意此類新藥查驗登記之技術性資料備查：

1. 化學製造管制資料：與現行新藥和新生物藥品查驗登記所需之要求相同，並無任何減免。
2. 對於某毒性物質致病或引發毒性之病理生理機制能充分了解，且對於新藥和新生物藥品其預防或減輕毒性之作用機轉都能清楚了解。
3. 必須在二種或以上的物種，提供所申請新藥和新生物藥品對其所宣稱適應症的有效性證明，並能夠將這種有效性外推到人體。如果只使用一種物種時，則此動物模型對於人體之反應必需是已經得到充分認可。
4. 動物實驗的療效觀察指標（end-point）必須為促進人體存活或預防人體發病的藥效作用。
5. 藉由動物的藥動學/藥效學（Pharmacokinetic/Pharmacodynamic, PK/PD）資料，或藉由其他可得的實驗資料（含部分能獲得的人體資料），能夠推算出適用於人體的有效劑量。
6. 執行「適用本基準之藥品」的動物療效試驗需符合本署「藥物非臨床試驗優良操作規範」（GLP）。
7. 新藥和新生物藥品對人體的安全性必須獲得保證，有關非臨床安全性評估所需之試驗資料並未減免，其試驗設計與執行亦須符合本署「藥品非臨床安全性試驗規範」與GLP規範之相關規定。
8. 上市後研究（Phase IV study）：在可操作或倫理允許的範圍內，除因國家安全疑慮外，申請者必須實施上市後研究，以證實和描述此一新藥和新生物藥品在人體的臨床療效與安全性評估。有關上市後研究之執行計畫書，應於申請查驗登記時一併送審。
9. 具有限制性使用條件：如果經認定此一新藥和新生物藥品須在限制範圍內配備和使用才具有足夠之療效/風險比，得要求限制使用此類新藥和新生物藥品。如：在特定場所內僅供經過特殊培訓的操作者使用；記錄特定醫療條件的配備情況，並追蹤藥品的使用狀況等。

10. 充足的藥品資訊：使用者應瞭解此類藥品的審查資訊。此類藥品在給患者使用時必須註明：由於倫理或不可操作性的原因，此類藥品的有效性評估僅是基於動物療效試驗結果，目前尚未有臨床療效證實。藥品使用說明書須標明：劑量、用藥方式、禁忌症、潛在毒性副作用、預期效果、藥物相互作用和其他資訊等。
- (二) 若藥品作用於具共通之生理病理作用機轉之相關疾病，或於其他相關疾病執行臨床試驗之可行性較符合倫理與彈性，這些相關的人體療效資料亦可做為符合動物療效原則適應症申請之有效性支持數據。
- (三) 在某些情況下，動物療效原則會要求更加複雜的開發計畫。例如，天花病毒（variola virus；天花的致病因子）即為一特殊案例，因為人類為該病毒唯一的已知天然宿主，目前尚未發現具同等感染性之其他物種，同時自然發生的天花已被人類根除。因此，治療天花的試驗藥品必須使用其他相關物種的正痘科病毒（orthopoxviruses），例如非人靈長類的猴痘病毒、兔類的兔痘病毒、鼠類的鼠痘病毒。根據這類動物試驗或其他佐證的不同強度，有效性試驗結果會為天花治療藥品的核准提供不同程度的支持力。

二、撤銷上市許可

- (一) 依據本基準所核准的新藥與新生物藥品，本署得由於下列原因予以撤銷：
1. 上市後試驗證實該藥品沒有預期的臨床療效。
 2. 申請者沒有盡責地進行藥品上市後試驗。
 3. 上市後證明此一藥品的限制使用範圍不夠。
 4. 申請者沒有遵循申請時所說明的藥品上市限制使用性。
 5. 宣傳資料失真或具有誤導作用，或在其使用範圍內藥品沒有發揮其應有的療效或安全性。
- (二) 對於被撤銷的藥品，本署得給予申請者撤銷理由的說明，並給予其申覆機會。

三、上市後療效與安全性報告要求

依本基準所核准的藥品，皆必須定期提供本署有關此一藥品之上市後銷售、療效和安全性使用記錄報告。

第四章、動物模式的基本要素

療效試驗所選擇動物模式應基於該模式是否具備適當的人類疾病及病況之要素，以及該模式對於試驗藥品的適切性。本基準所使用之「病因物質 (etiologic agent)」一詞代表在人體中導致疾病或病況的物質；「致病物質 (challenge agent)」

代表在動物中導致疾病或病況的物質。第四章第一節列出由病因物質或致病物質造成的疾病或病況之相關要素，申請者有責任盡可能完整提供該病因物質造成的人體疾病或病況的摘要說明文件，並詳細解釋這些研究數據如何支持此動物模式的選擇。支持動物模式適用於研究人類疾病或病況的證據，可從不同來源、合適研究品質的論述資料中獲得。例如，若文獻或歷史研究的報告數據內容，其細節程度包含足以用於評估動物模式適切性，則可能可以引用支持該動物模式的使用。

第四章第二節說明試驗藥品與決定人體有效劑量的相關要素。申請者應針對試驗藥品的作用機轉、給藥劑型（dosage form）、給藥途徑，以及使用動物數據外推至人體劑量與治療方案選擇的方法等就使用模式之適用性模式，其適用性提供說明。若一或多種試驗藥品將被開發做為合併或同時使用，其動物模式開發的議題不在本基準探討範圍內，應由申請者提出與本署進行討論。

動物模式的開發及（或）選擇應以下列要素做為考量範圍。對於所使用的病因物質、致病物質，或是試驗中藥品，申請者應就任何無法執行的要素與本署進行討論。

一、病因物質或致病物質引發的疾病或病況之相關要素

（一）影響疾病或病況的病因物質或致病物質之特性

對於所研究之疾病或病況，其造成影響的特定病因物質或致病物質之特性包含其造成毒性或致病力（virulence）的病態生理機制、暴露途徑、暴露劑量與量化，這些相關特性探討如下。

1. 致病物質

動物試驗中用來誘發疾病或病況的致病物質應與造成人體疾病或病況的病因物質相同。若使用與病因物質不同的致病物質，申請者應提供使用此致病物質的正當性說明，亦須解釋為何使用於所提出之動物模式時，此致病物質較病因物質被認為應當更適合用於人體呈現試驗藥品的效用。例如，對於支持治療腸胃性急性輻射症候群（gastrointestinal subsyndrome of acute radiation syndrome, GI-ARS）藥品核可的動物療效試驗，申請者也許無法預測發生核爆或輻射落塵後的實際輻射暴露量。在這種情況下，申請者應提供詳細說明，解釋其研究使用的輻射類型與劑量的適用性，以及其與臨床情境的相關性。

選擇生物性致病物質應根據所知的致病力因子（virulence factors），並使用標準化且經過驗證的測試法進行，理想上應使用低繼代史（low passage history）的致病物質為宜。在執行鼠疫的動物研究，產生色素的（pigmented）鼠疫桿菌菌株較為適合，因為不產生色素的（non-pigmented）的菌株較少引發疾病。一般而言，在疾病自然史或動物療效試驗應使用已知與引發人類疾病相關連的細菌與病毒株（例如應從爆發感染薩伊株伊波拉病毒

(Ebola Zaire virus) 死者分離出來的病毒，使用在動物實驗上)。然而，生物藥品的品系與血清型差異可能導致某些問題，而限制用來支持申請藥品之臨床適應症數據之合適性，或導致須排除使用。例如，不同品系的細菌會有不同的致病力因子表現。若試驗藥品僅作用於某一特定致病力因子或與某特定致病力因子相關的病原機制，該藥品的效用也許僅限於表現出該致病力因子的菌株上，因此在適應症上可能無法取得用於該細菌所有的變種菌株的核可。

致病物質及其製備過程應根據其相關類別（例如生物、化學、輻射、或核子）的用詞加以描述其特性。生物藥品的用詞應包括繼代史、製備方法及濃度。化學製劑的特性應包含製劑來源與標示純度、劑量配方（dosing formulation）、濃度及在使用狀況下之穩定性。輻射或核子性致病物質的用詞應包含輻射的類型與來源。此類的特性分類有助於不同試驗間的比較。

2. 毒性或致病力的病理機制

致病物質毒性或致病力在動物模式中表現出來的病理機制應與病因物質於人體中表現出來的機制類似。生物藥品在致病力上的病理機制是微生物的病原性決定因子（例如使其在宿主體內產生疾病的基因、生化或結構特徵）。舉例來說，微生物的病原性決定因子包括毒素、加速入侵的物質、調節發炎的物質、與宿主組織交互作用的物質、及躲避宿主防禦反應的機制。化學製劑的毒性機制可包含受體結合、酵素抑制及與細胞內組成成分的結合。輻射的毒性機制包含 DNA 損傷及自由基的生成。

3. 暴露途徑

當疾病或病症的發生取決於致病物質的暴露途徑，其使用的動物模式應採用與人體同樣的暴露途徑。例如，人類可經由跳蚤叮咬或吸入性暴露而感染鼠疫桿菌。跳蚤叮咬的暴露途徑通常會造成腺鼠疫，進而引發敗血性鼠疫；然而吸入性暴露則通常導致肺炎性鼠疫與敗血性鼠疫。因此，研究肺炎性鼠疫的動物模式應對於鼠疫桿菌採取吸入性的暴露途徑。

若致病物質誘導的疾病或與其暴露途徑無明顯相關，使用替代的暴露途徑也許是可接受的做法。若申請者打算於動物試驗中採用與人體不同的致病物質暴露途徑，應提出科學上的正當性說明。若申請者考慮採用此研究方法，應於開始執行疾病自然史與動物療效試驗前與中央衛生主管機關進行討論。

當試圖開發一種疾病或病症的治療藥品時，於預定臨床適應症採用的病因物質暴露途徑無法取得完整或僅能取得有限的人體數據，申請者應與中央衛生主管機關進一步討論潛在可能的暴露途徑。

4. 暴露劑量與暴露定量

理想情況下，申請者採用的致病物質可誘發動物疾病或病症的劑量，應在預期程度或嚴重性上相當於人體疾病或病症。然而引發人類疾病或病

症的病因物質劑量可能無法實際得知，或是難以全盤量化其暴露量，例如核事故後人體接觸到的輻射暴露量即為一例。在這類案例下，若申請者開發的是治療造血性急性輻射症候群（hematopoietic subsyndrome of acute radiation syndrome, H-ARS）的藥品，應提出動物試驗輻射暴露方法的詳細說明，包含輻射類型與來源、劑量與劑量率、全身或局部照射及與臨床情境的關聯性。

致病物質的給予方式應經過充分說明，以允許測試條件具可重複性。從動物模式的開發到其應用於療效試驗的過程中，所用定量方法之可靠性及致病物質給予劑量之再現性均應提出證明。一般而言，施給於個別動物的目標劑量與實際劑量應使用絕對單位值表示（例如生物藥品使用菌落形成單位（colony forming units）或斑形成單位（plaque forming units），輻射劑量以戈雷(Gy)表示），以及顯示致病劑毒性或致病力的用詞（例如LD50，代表暴露於該物質造成實驗動物半數致死劑量）。

（二）宿主感受性與宿主反應

發展的動物模式採用的物種應對致病物質具有敏感性。此外，若宿主免疫反應是某人體疾病發病或病症的其中一環，則此反應應於動物模式中扮演相似角色。中央衛生主管機關認知不同物種的感受性（susceptibility）可能存在差異。例如，H-ARS 治療有效性試驗中採用的物種可能須達到某個輻射暴露量門檻才能引發症候群，但此輻射暴露量門檻可能與實際人體門檻不同。但如果人體與動物模式的閾值差異甚大，此動物模式的適宜性可能會受到質疑，應提出與中央衛生主管機關進一步討論。若動物與人類產生的疾病或病症及相關的進程表現大致相同，則該動物物種可能仍適用於研究。此外，造成感受性差異的因素也應盡可能提出說明。例如，在選擇神經性毒劑沙門（soman）致命性研究的動物模式時，必須考量所選物種的內生性羧酸酯酶（carboxylesterase）濃度，由於該酵素對於沙門具有解毒作用。

對病因物質不具感受性的物種可能不適合做為療效試驗的動物模式。此外，增加相關動物數據的其他方式也許可能需要進一步探討（相關案例可參見第三章關於痘苗病毒與人類天花的論述）。

對於預定臨床適應症來說，動物對致病物質表現出來的反應（例如造成的疾病或病況）應接近於人體暴露於病因物質後引發的疾病或病況。例如，芥子氣（mustard gas）通常會於人體皮膚造成大量的水泡。若實驗動物接觸芥子氣後的主要反應並非起水泡，此動物模式不太可能被中央衛生主管機關接受做為治療芥子氣引起之皮膚創傷的藥品開發模式。同樣地，雖然小鼠已知易受炭疽桿菌感染，但小鼠在此桿菌的發病感染過程卻有別於人體。因此，小鼠可能不適合做為研究炭疽病藥品療效之動物模式。若申請者認為此動物模式足以支持其試驗藥品的研究，應於執行試驗前提出正當性說明，並與中央衛生主管機關對此模式的合適性進行討論。

(三) 疾病或病況的自然史－病理生理學的比對

關於動物疾病自然史研究在設計與實行上的一般性期望，可參見附錄 A。申請者應對所選動物物種與人類的疾病或病症自然史說明特性，並將兩者的相似處與差異處相互比較對照，此資料應於執行有效性試驗前提出與中央衛生主管機關討論。為促進相關討論，申請者應針對病因物質造成的人體疾病或病況提出完善的研究摘要說明，並詳細探討這些研究數據如何支持所選擇的動物模式。所需資訊應包含（但不限於）下列參數：

- 暴露開始至出現疾病或傷害發作時間
- 疾病進展表現的時程與順序
- 疾病或創傷的表現（如症候和徵候、臨床與病理特徵、實驗室參數、器官侵犯程度、發病率及疾病的結果）

上述參數可受多種因素影響，例如病因物質或致病物質的類型、病因物質或致病物質的致病力或致命潛力、暴露途徑、濃度、宿主因子（包含免疫系統狀況）以及人體與動物照護介入的醫療管理。評估療效可能的觀察指標亦應提出討論。實驗參數可能需要經過修正，以建立更符合人體情況的疾病或病況，或者採用的模式可能需要根據預定的臨床適應症量身打造。

在某些情況下，在動物模式與人體之間比較疾病或病況上的病理學特性並不可行。對某些疾病或病況而言，相關的人體數據難以取得，或是文獻中的數據僅限於末期病患的情況。例如，H-Ars 的病理特性的敘述通常取自文獻中討論人體接受不同程度輻射暴露量的意外案例。

1. 發作時間

實驗動物的疾病或病況發作時間應在合理範圍內與人類相似。暴露途徑、暴露程度、感染微生物的物種或品系等不同因素皆會影響發作時間，應納入動物開發模式的考量因素。

2. 進程

在理想情況下，採用動物模式之疾病或病況表現之發展過程（包含發生的順序）應與人類的情況相似；若兩者不一致，應納入確認疾病或病況、介入與評估治療結果的時間。若發作與死亡間隔時間較短，試驗藥品的效用也較不易證明。例如，感染炭疽桿菌的倉鼠會發生疾病惡化迅速的情況，因此不適合用來測試人類炭疽病治療藥品的療效。暴露途徑可能會影響疾病或病況的發展過程，包括時程。

3. 病症表現

疾病或病況的表現，包含實驗室參數、組織病理學、大體病理學、疾病結果（發病率或死亡率）與其已知病況的時程應在未預先治療的動物與人類之間相互比較（例如人體案例的歷史資料）。甚至在可能情況下，最好清楚指出與解釋兩者之間的病理學差異。某些人體表現（例如發燒、呼吸短促）可能難以從動物身上透過臨床觀察察覺；因此，申請者可能需要採

用更精密的技術來評估受感染的動物，例如遙測法 (telemetry)。相較於大部分毒理評估的動物試驗而言，疾病自然史或療效試驗採用的動物在一整天之內應接受更頻繁的觀察。依照動物物種與品系、實驗情況、致病物質的疾病或傷害機制的不同，每日的觀察頻率可能會在研究期間變動。觀察頻率應能適當地描述疾病或病況的時程，以及定義理想的治療啟動與完成療效指標。

動物應在預先設置安樂死標準的情況下接受評估，以確保動物福祉。研究結果可能會被安樂死標準所影響。若無法在死亡或安樂死發生前後立即取得樣本，樣本完整性可能會折損。研究人員應對於暴露狀況不知情 (blinded)，且應遵守觀察頻率的規範原則與安樂死標準來降低瀕死動物受到不必要痛苦之情形，並盡可能減少潛在研究偏誤 (bias)。

(四) 啟動介入

在必要情況下，啟動介入治療 (trigger for intervention) 應在動物療效試驗中被明確定義 (例如暴露後預防性投藥與治療性投藥)。啟動介入治療應取決於疾病自然史的研究結果。以暴露後預防性的適應症來說，定義啟動介入治療是為了確保在暴露於致病製劑後至疾病或病況發作前，於一合理時間範圍內給藥。此時間範圍應針對其與人體給藥的關聯性提出正當性說明。由於動物無法模擬人類表現出來的就醫行為，因此治療適應症應明確定義啟動介入治療點，以確保在疾病或傷害過程確立後治療才會開始。若在動物模式中觀察到的症候與人體症候十分相似，且能做為疾病的徵兆，這些症候也許可被視作啟動介入治療點。

若動物模式缺少可定義疾病或病況的表現，申請者可提出一個生物標記物做為啟動介入治療點，但前提為必須提出證明，說明該生物標記與疾病或病況的病理生理學具有關聯性。生物標誌的使用應證明其在動物出現的時程與動物疾病或病症發作時程分析有合理的關聯性。若動物試驗中使用生物標誌做為啟動介入治療研究中時，申請者亦須適切說明此標記分析方法及其功能特性。

若實驗動物在疾病或病況表現上與人體不同，或是採用生物標誌物做為啟動介入治療研究時，建議申請者儘早與中央衛生主管機關討論所選用的啟動介入治療之合適性。

二、試驗藥品與決定人體有效劑量的相關要素

本節探討的概念主要適用於小分子藥品與治療用蛋白質 (therapeutic proteins)。欲了解關於預防性疫苗或細胞與基因療法，分別參見第六章第一節與第六章第二節。

(一) 試驗藥品

以動物療效原則法規進行開發的試驗藥品其鑑別(identity)、濃度、純度、成分、安定性等特性的 CMC 要求與其他法規途徑的試驗藥品相同。決定試驗藥品動物模式其他要素包括：作用機轉、藥品類別(drug class)、劑型、給藥途徑。這些要素討論如下：

1. 作用機轉

依動物療效原則核准藥品須合理了解試驗藥品預防或降低致病物質產生毒性的藥效作用機轉。申請者應說明該藥品的作用機制在使用的動物物種與假定的人體作用機制之間的關聯性。這些資訊對於選擇合適動物物種執行試驗藥品的有效性具關鍵性，並幫助解讀其研究結果，協助中央衛生主管機關判定此動物模式中呈現的藥效是否有助於預測人體療效。

了解試驗藥品的作用機轉可有助於辨識特定的藥品安全或有效性問題，解讀動物試驗的發現，找出須施行的其它研究，甚至是選擇相關的生物標記做為潛在用途，以決定人體有效劑量與療法（詳細論述參見第四章第二節（二）之2）。

2. 藥品類別

若有其他藥品與試驗藥品屬於相同療效類別或藥理作用類別(pharmacologic class)，其資訊可用於決定動物模式的使用，有助於預測該藥品在動物模式與預期人體使用之間的安全性與有效性問題。

3. 劑型與給藥途徑

劑型與給藥途徑是否適用於該藥品的適應症，應列入藥品開發的考量。例如，口服劑型可能較適用於多數人使用的暴露後預防性投藥，而靜脈注射劑型可能較適合重症患者。

在可行範圍內，試驗藥品在動物與人體試驗的給藥方式應與臨床預期的使用方式相當（例如包括劑型、給藥途徑、未來上市之藥品配方）。例如，若於開發階段改變藥品配方，此時可能需要比較生體可用率(bioavailability)的資訊來橋接不同研究間的藥物動力學。若開發項目為多樣劑型或給藥途徑，申請者應與中央衛生主管機關討論須使用何種形式的藥物動力學數據來支持各開發品項。

(二) 決定人體有效劑量

動物療效原則要求提供試驗藥品的藥物動力學與藥效學數據或資料（或是其他相關數據或資料）必須充分，而足以決定對人體的有效劑量與給藥方案。這裡所述之試驗藥品主要是指活性成分，然而劑量選擇時也應將活性代謝物納入考量，活性代謝物議題應依個案進行考量，並與中央衛生主管機關進行討論。決定人體有效劑量的方法可能依各種因素而異，包括但不限於以下各因素：試驗藥品之作用標的、相關適應症的過去人體使用經驗、是否可獲得合適的相關生物標記。有關決定人體有效劑量的幾種方式，詳見第四章

第二節 (二) 之 2。

中央衛生主管機關對於驗證藥效的動物模式之同意與否，部分取決於是否有能力將動物數據外推，以決定人體之有效劑量與給藥方式。建議申請者於規劃藥品開發的初期與中央衛生主管機關討論其決定人體劑量的學理依據。動物的藥物動力學、藥效學、有效性研究的相關計畫書應包含充分的藥物動力學與藥效學數據之評估計畫，目的是為了定義藥品之暴露與反應特性。

1. 取自動物與人體獲得的藥物動力學與藥效學資料

試驗藥品的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代謝 (metabolism)、排泄 (excretion) 等特性 (合稱 ADME) 必須於動物及人體執行。對於傳統 ADME 評估無法適用的產品 (例如細胞與基因療法)，則需探討生體分布 (biodistribution)。治療型生物製劑與小分子藥品之藥物動力學特性是不同的，因此須獲得治療型生物製劑之 ADME 特性資料，包括受體媒介之清除機制 (receptor-mediated clearance mechanisms)，藥效之非線性動力學。此外，蛋白結合特性與體外交互作用可能性 (in vitro interaction potential)，如經由抑制、誘導、運輸蛋白 (transporters) 亦應評估。在傳統的藥品開發模式中，於藥品開發早期應確認藥品的排除主要以原型藥 (unchanged drug) 排泄，或是經由一種或多種代謝途徑是重要的資訊。申請者應與中央衛生主管機關討論是否有必要獲取特殊族群 (例如腎臟與肝臟功能受損者) 的藥物動力學資料。若試驗藥品的排除有部分依賴代謝，其代謝物應加以鑑定並瞭解其代謝途徑。這部分應參考相關的準則，此資訊將有助於辨識試驗藥品在臨床情境下與同時給予的藥品之間的潛在交互作用，也可幫助預測人體間代謝差異所產生的後果。

研究應採用健康的動物及健康受試者，於給予單一劑量與多重劑量後，描繪該藥品的藥物動力學曲線 (PK profile)。藥物動力學研究所用的動物物種之選擇應與動物療效試驗同物種，然而可能受限於藥品性質 (如細胞與基因療法) 或安全性不佳等因素，某些試驗藥品之藥物動力學試驗無法於健康受試者執行。在適當體液中，藥品濃度的檢測方法必須經過確效驗證。有如傳統的藥品開發計畫，使用健康人體的臨床試驗應針對一定範圍內的劑量進行安全性與藥物動力學數據的評估。根據非臨床與人體數據，申請者應與中央衛生主管機關討論人體劑量的上限，而此共識的上限必須用於支持最終人體劑量的選擇 (詳細論述參見第四章第二節 (二) 之 2)。與藥效相關的藥品暴露應在適當且控制良好之動物療效試驗中被決定。受感染動物應與健康動物的藥物動力學資料應加以比較，以決定致病物質導致的疾病或病況是否影響試驗藥品的藥物動力學。

在動物模式中，藥物動力學暴露參數 (例如血漿濃度 - 時間曲線下面積 (AUC)、最高血漿濃度 (C_{max})、谷底 (trough)、血漿濃度 (C_{min})、穩態血漿濃度 (C_{ss})) 與藥效學參數 (例如有效性指標、潛在生物標記) 之間的關係必須以至少三種劑量來決定。而暴露-反應曲線 (E/R curves) 形

狀需藉由劑量範圍尋找試驗 (dosing range-finding studies) 來建立。在可行範圍內，適當且控制良好的動物療效試驗計畫書應包含藥物動力學與藥效學評估計畫，以完成量化的暴露 - 反應分析。

若使用生物標記來決定人體劑量，此生物標記在動物與人體試驗中的分析方法與功能特性應被說明。

2. 決定人體劑量的藥物動力學／藥效學考量

藥物動力學／藥效學資料在許多方面可提供有用的資訊。決定人體有效劑量的一種方式是考量試驗藥品的效用是否經由對病因物質或致病物質的作用，而非來自對宿主的作用（例如抗微生物藥品是針對微生物病原體或者試驗藥品是用於結合或解除氰化物或神經毒素的毒性）。在此類情況下可能從體外試驗可估算試驗藥品的目標濃度或暴露量。體外數據的相關及有用程度因情況而異，申請者應與中央衛生主管機關討論相關的支持資料。在動物模式中，與藥品活性相關的藥物動力學／藥效學參數必須指明。這些資料可於適當且控制良好的動物試驗中，用以引導選定評估藥效的劑量。類似的人體藥物動力學／藥效學參數也應指明，以便支持人體劑量的選定。

例如，以抗微生物藥品為例，體外研究可用於決定藥效學特性，如藥敏度（例如檢測藥品與微生物交互作用的最低抑菌濃度 (MIC)）。因此非臨床試驗可以用於鑑定與有效反應極為相關的藥物動力學／藥效學參數（例如 C_{max}/MIC 比、 AUC/MIC 比、濃度高於 MIC 的時間 ($T > MIC$)）。

若試驗藥品曾在人體應用於其他相關適應症，先前建立的人體藥物動力學／藥效學資料可用來引導動物療效試驗劑量之選定，進而支持提出的新適應症所選定的人體劑量。例如，若某抗微生物藥品被證實可有效治療肺炎，其現有人體暴露-反應數據 (E/R data) 用於引導動物療效試驗劑量之決定，以供支持肺炎性鼠疫治療的適應症。此劑量（例如人源化 (humanized) 的動物劑量）須在動物模式中評估其有效性。有某些情況，動物試驗可能建議新適應症所需要的人體劑量與治療方案與其他適應症不同。

另一種人體劑量制定方法為適當生物標記的鑑定與使用。此生物標記須與試驗藥品用於預防或大幅減少病因物質或致病物質導致疾病或病況，或者達到預期臨床結果（例如死亡率或主要發病率下降）的機制相關。此外，申請者應有能力根據適當且控制良好之動物試驗中所獲得與有效性相關的生物標記範圍，用於制定可使生物標記達到預期範圍的人體藥品使用劑量。

常見的棘手情況是：動物試驗建立了藥品暴露與藥效的關係，但缺乏可以用於預估人體有效暴露量的相關連結實證（例如生物標記、 AUC/MIC ），在此情況下，合理的假設是人體的暴露-反應關係（包含劑量反應關係）與動物的暴露-反應關係相似，再採用保守方式（討論如下），基於對動物暴

露-反應關係、動物完全有效劑量與暴露量的相關性（見圖 1）、以及暴露量與經核准之人體上限劑量之瞭解，以決定人體劑量。此種完全基於人體與動物之間相關暴露參數（例如 AUC、 C_{max} 、 C_{min} 、 C_{ss} ）之比較而決定人體劑量的途徑，應於沒有更好的方案時才能採用。

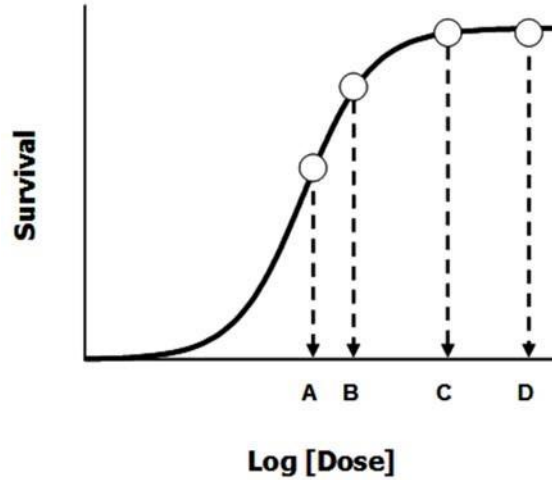


圖 1 在充分瞭解的動物模式中以四種劑量所得的試驗藥品劑量 - 反應（存活率）關係之代表性曲線

圖 1 顯示，施給試驗藥品 A、B、C、D 四種劑量後，存活率（相較於安慰劑）增加。劑量 D 的測試確認劑量 C 為一完全有效劑量，因為劑量從 C 增至 D 並未進一步增加存活率。雖然使用劑量 C 在動物的藥品暴露做為人體適當暴露的參考點，似乎合理，然而假如不確定人體與動物的暴露 - 反應關係是否相似時，此時在該藥品的安全範圍內，人體劑量的制定應該超出動物完全有效劑量暴露的數倍。為了進一步將亞治療暴露量的機率降至最低，制定人體劑量亦應考量人體、健康動物、受感染動物的暴露參數之變異性，使得任何低的人體暴露量高於那些與動物療效相關的暴露量。

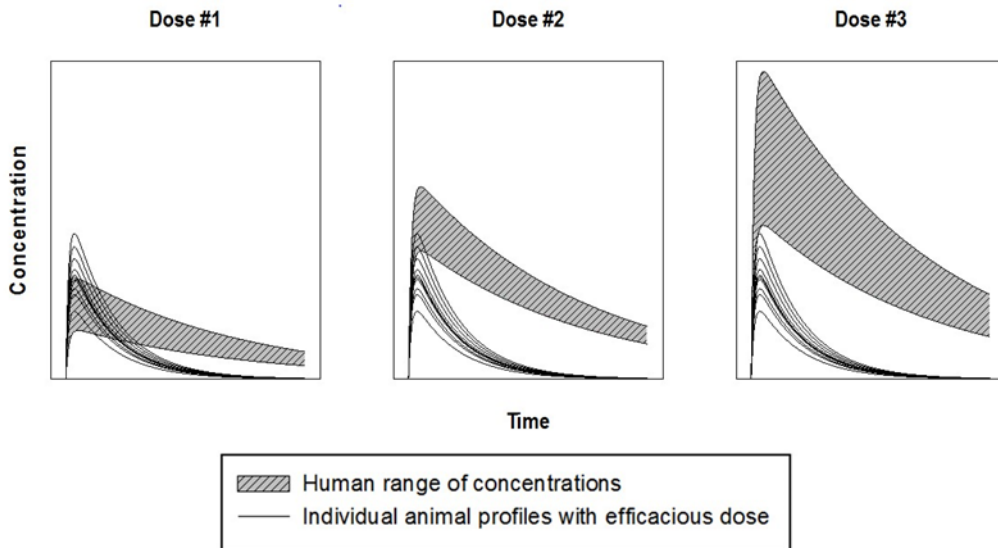


圖 2 動物與人體藥物動力學數據之比較以支持人體有效劑量的選擇

圖 2 為三種可耐受劑量給藥後的人體體內藥品濃度-時間曲線範圍與施予完全有效劑量的個別動物體內藥品濃度曲線之疊圖。若比較動物與人體的藥物動力學數據，可看出劑量 3 代表 C_{max} 與整體暴露量皆為理想狀態，其人體暴露量的整體範圍皆超出個別動物施予完全有效劑量後的暴露量。若有效性與試驗藥品的 C_{max} 不相關，則劑量 2 亦代表理想情況。在缺乏科學證明情況下，劑量 1 是無法接受的，因為其人體暴露量的整體範圍並未超出與動物有效性相關的暴露量。這些情況皆因個案而異，應提出與審查單位討論。

制定人體劑量時，應考量物種間 ADME 的差異。動物與人類之間 ADME 的差異可能造成物種間不同的體內藥品濃度-時間曲線，因此需要調整在適當且控制良好之動物療效性試驗中的使用劑量或給藥方案，以達到與人體相似的藥品濃度-時間曲線。此外，動物與人類之間的蛋白結合特性差異也必須加以考量，因為只有游離型藥品 (free drug) 或血漿中未與血漿蛋白結合的藥品 (unbound fraction) 具藥理活性。若實驗動物與人體的蛋白結合特性不相同，此時需要藉由游離型藥品暴露量的比較來決定劑量。

藥物動力學模型 (PK modeling)、藥物動力學/藥效學模型 (PK-PD modeling)、以生理學為基礎的藥物動力學模式 (PBPK modeling)、族群模型 (population modeling) 等量性方法可用於支持以動物暴露量外推人體之劑量，這些方法之使用皆應與中央衛生主管機關討論。

申請者應考量試驗藥品在臨床情境下，可能與其併用的藥品於人體內產生藥物動力學交互作用。在了解試驗藥品的 ADME 特性後，申請者應向中央衛生主管機關提出臨床情境下可能與其併用的藥品進行討論，並在必要時研擬一套體外與體內評估計畫來說明人體內發生藥物動力學交互作用的可能性。對於具潛力影響任一藥品之藥物動力學的複方組合，必須考慮執行交互作用的研究。例如，若試驗藥品是透過細胞色素 P450 系統 (CYP450) 進行代謝，其安全性或有效性可能會因為併服 CYP450 抑制劑或誘導劑而受到影響，因此這類藥品間的交互作用需要進行評估。至於治療性生物藥品，相關的藥品與生物藥品間交互作用研究之設計與執行應與中央衛生主管機關討論，其目的是決定具臨床影響的交互作用。

若試驗藥品於預期之臨床情境中，與可能併用的其他藥品發生藥效學交互作用 (例如非 ADME 相關的協同作用或拮抗作用)，申請者應與中央衛生主管機關討論此交互作用對制定最後人體劑量的潛在影響。

第五章、適當且控制良好(Adequate and Well-controlled Trial)之動

物療效試驗設計考量及送審試驗報告

一、動物療效試驗設計考量

適當且控制良好的動物療效試驗需能充份證實臨床療效的觀察指標，一般以提昇主要存活率或降低主要罹病率為原則，不應將替代療效指標視為唯一的有效性證明。觀測時程應進行最佳化，以評估實際的治療效果與檢測可能的不良作用。至少應執行安慰劑對照的動物試驗。如果有核准相同適應症的藥品可利用，且通過核准藥品是使用與試驗藥品相同的動物物種進行評估，則鼓勵在試驗藥品和安慰劑之外，使用已上市藥品來作為活性對照組。動物療效試驗也應該執行盲性作業，且採用隨機分派方式；由於對試驗解釋有重大潛在影響，任何會使研究人員知悉治療分組的資訊可能情況，都應事先與中央衛生主管機關討論。動物療效試驗應在兩個性別的動物執行，雌雄分組應提出合理性說明，並設定適當的納入排除條件。試驗程序應一律適用於所有的試驗組，並應以預先設定的安樂死標準（人道終點指標）來減少潛在的誤差，及討論性別差異對結果解釋的潛在影響。試驗執行時間長短是取決於擬宣稱之適應症所採用的觀察指標。試驗執行時間應包含足夠的後續追蹤時間，以觀察疾病的復發或停藥後的情況。

動物療效試驗的研究設計應模仿臨床情況，並達成相當於人體所需觀察指標的有意義成果。在某些情況下，應該給這些試驗動物支持性照護（其照護類型請見附錄 B），亦為試驗設計的一部分。療效性試驗中的安慰劑對照組數據應與疾病自然史或動物模型特性分析研究的數據進行比較，以支持採用之動物模式的合理性。若療效試驗的設計包括對實驗動物實施支持性照護，該試驗應證明搭配支持性照護的試驗藥品優於搭配支持性照護的安慰劑，此為核准此類新藥查驗登記申請所必需的結果。若試驗納入支持性照護，應根據初步試驗或現有文獻將之施用於一定時程中的全部實驗動物，或是按照預先定義的介入點將之施用於個別動物。若支持性照護將按照原定研究計畫施用於個別動物上，試驗採用的統計應考量到不同動物間採用不同支持性照護對於有效性觀察指標產生的潛在影響。對於實驗動物以及試驗藥品的藥物動力學或藥效學特性而言，支持性照護產生的潛在影響應於試驗設計與結果解讀中被納入考量。支持性照護的使用需求應在藥物開發初期建議與中央衛生主管機關討論。

此外，申請者應考量在臨床情境下可能與試驗藥品共同使用的其他藥品，並評估在共同使用的情況下，試驗藥品或合併藥品的活性是否會受到藥效學交互作用的影響（如非 ADME 為基礎的協同或拮抗作用），進而制定計畫探討這些交互作用發生的可能性。例如使用炭疽病抗毒素單株抗體，是否會對治療散佈性炭疽病的抗微生物藥品活性造成影響；或是使用避免目標微生物進行複製的藥品造成個體免疫反應下降時，是否可能會降低疫苗對抗該微生物的有效性。

除了上述所提出的重點外，申請者應在動物療效試驗計劃書中至少敘述以

下項目：

- (一) 觀察指標：應與中央衛生主管機關討論主要的試驗觀察終點，一般是提高生存率或預防發病率。這些觀察終點的劑量效應應被充分地探討和確立。雖然在動物模型試驗時，次要觀察終點可以提供有關動物模型和藥品活性的有用資訊，但是，通常只有主要觀察終點可以作為藥品核准上市的依據。
- (二) 治療的時機：開始治療的時機應支持該藥品所尋求的特定適應症。需要合理的病程知識和從自然史研究定義的開始治療，來選擇動物模式及針對適應症設計動物療效試驗；建立藥物曝露與反應時間曲線關係以提供動物療效試驗中劑量選擇之參考。
- (三) 給藥途徑：給藥途徑應依所宣稱適應症和預期的臨床情況而定。例如，若大量人群接觸到炭疽桿菌，口服劑型將優於暴露後的預防注射。發展多種給藥途徑亦是這類藥品研發的重要考量。
- (四) 給藥方案：為能在動物模型發現有效的給藥方案，亦即能夠初步推論在人體產生類似的暴露-反應曲線關係與臨床效益，給藥方案應依靠足夠的PK和PD數據，或其他相關產品在動物和/或人體的資料來決定。其考量包括：
 1. 確定動物的給藥方案對該適應症研究是安全和有效的。
 2. 確定在動物給藥方案所產生的相應暴露量（即AUC、 C_{max} ）。
 3. 計算在人體的給藥方案與在動物所得之暴露量是否相似。關於適當且控制良好之動物療效試驗計畫書必須包括的內容查檢表，可參見第九章。

二、送審試驗報告與數據

所檢送之完整試驗報告，至少應包括下列項目：

- (一) 預先設計的計畫書（包含統計分析計畫）、所有計畫書變更以及說明所有計畫偏差（protocol deviations）。
- (二) 詳述試驗設計，包含使用實驗動物的特性、試驗藥品與對照藥的配方與投藥資訊、給予動物之致病物質在特性、製備與給藥的資訊。
- (三) 完整的試驗步驟說明。
- (四) 在各時間點與任何非預期性醫療處置下的所有紀錄或測量到的數據結果，包含組別摘要表（group summary tabulations）、個別動物的數據、個別動物案例報告表複本（所有獸醫紀錄）、任何有助於進行重要分析重建與研究評估的其它主要資料。
- (五) 經過稽核的最終版本報告，包含研究數據的分析與解釋，以及任何被雙方同意之計畫書偏離之處的說明，以描述數據的品質與完整性。

申請者進行這類研究前，應與中央衛生主管機關討論關於研究數據的收集、整理、格式、細節程度的初步計畫。為便於分析與審查，本署建議利用線上申請

作業平台送件，針對線上送件之審查案，本署將採取優先辦理之措施；此外，建議送審之試驗數據採用標準化的電子格式來整理與提交。送審臨床試驗格式請依照公告之「藥品臨床試驗計畫-技術性文件指引」格式撰寫；送審查驗登記則依照公告之《藥品查驗登記審查準則》規定，以通用技術文件（CTD）格式之電子檔送審。有關疾病自然史研究或探討動物模式特性之研究，本署建議將這類研究放在模組 4（非臨床試驗報告）裡的第 4.2.1.1 節（主要藥效學）的項目下。

第六章、預防性疫苗、細胞與基因治療之考量

儘管此一準則之整體原則適用於疫苗以及細胞與基因治療製劑，基於此類製劑之生物學特性，在動物療效研究之設計上依然存有其它額外的考量。本章節將描述此類製劑在動物療效研究設計及動物物種選擇之一般性考量。癌症及非傳染性疾病之治療性疫苗不在本準則之探討範圍內。在進行適當且控制良好的動物療效研究前，建議申請者主動要求與本署召開會議，討論動物模式與研究設計之細節，包含可從動物研究中探索有效劑量，推算出最終適合人類的劑量與療法之原理和方法。

一、疫苗

疫苗一般必須具備促進存活或預防死亡的效果，且在動物試驗的療效觀察指標與預期之人類益處有明確的關聯時，本署才會依據動物療效原則核准之。為了評估使用動物療效原則的疫苗對人類的療效，該適當且控制良好的動物療效試驗所選用的疫苗劑量，需能在動物體內誘導出與人體相似的免疫反應。應透過先導研究與概念驗證試驗，根據試驗觀察指標建立該疫苗劑量與所預期免疫反應之關係。若獲得的相關動物免疫反應與人體相似，並有適當的理由說明，動物試驗與人體試驗中的疫苗之劑量、免疫接種途徑和免疫接種時間可以有所不同。

申請者需謹慎篩選適當的免疫診斷標記，發展出將動物反應連結至人體的方式。為確立免疫反應和疾病預防相關，申請者需盡可能從動物模式中累積足夠的免疫反應數據。這些數據之後可用於建立多少疫苗劑量及疫苗接種時間，才能在人體內誘導出類似的免疫反應。申請者應與中央衛生主管機關討論免疫診斷標記的選擇，而這種選擇取決於這些研究所選用的疫苗製劑與動物模式。

一個動物模式中的單一免疫診斷標記不一定能反映人體產生的防禦性免疫反應全貌。舉例來說，針對特定的細胞內病原體，在動物模式的選用上，應具備誘導出與人體相似的防禦性抗體反應，及新的細胞免疫反應標記之表現。動物物種之選擇應基於和專家的諮詢、文獻回顧、科學研討會和會議上之討論，並與中央衛生主管機關討論。

動物試驗中與疫苗製劑一起使用的致病物質（challenge agent）應與人類疾病相關。當病原體可寄生的宿主範圍限制可接受的動物模式發展時，應在與致

病菌株密切相關的動物模式中進行研究。此一前提是跨菌株之免疫標記（例如交叉反應中和抗體）能連結至人體免疫反應。在理想情況下，動物模式應能顯示類似人體內之病理生理學、疾病的發展、症狀，及宿主免疫反應。為達到此目的，在先導研究與概念驗證試驗中，須使用不同劑量的致病物質，以便在適當且控制良好的動物試驗中，評估疫苗製劑之有效性，闡明試驗療效觀察指標，實現動物模式試驗之最佳化。在理想的狀況下，試驗中的暴露途徑必須與預期中的人體暴露途徑相符（尤其若該途徑對病理生理學、發病、疾病發展有顯著影響時）。然而，當自然暴露途徑無從得知，或無法在試驗模式中被複製時，應考慮使用其它暴露途徑的防禦性免疫反應之動物試驗，並與本署討論其可行性。申請者應設計適當的動物療效試驗，藉以探討疫苗之有效保護時間。

根據公共衛生需求，預防性疫苗可於感染源暴露前投藥、暴露後投藥或兩者可能都需要考量。重要的免疫誘導參數，例如：最佳劑量、接種時間、疫苗的預期有效時間等，皆可能因適應症而有所不同。根據所使用的動物模式，支持暴露後投藥的研究在設計上會比較困難。用於暴露後投藥的疫苗，應於判定出暴露於致病原後，立即提供接種。因此，針對動物設計的暴露後投藥研究，應依照人體暴露於致病原中的相關時間點進行疫苗施打，誘導出可外推至人體的免疫反應，並從中歸納出臨床效益之建議。由暴露前預防性投藥研究所取得的數據，可用以支持暴露後投藥的動物研究，特別是與免疫反應之動力學與最高反應值相關的研究。申請者在設計用於暴露後預防性投藥研究的疫苗時，應評估治療藥品與抗微生物藥品同時使用的情況下，對製劑有效性之可能影響。

二、細胞與基因治療

（一）細胞治療製劑

選擇相關物種評估細胞治療製劑時，應考慮到宿主動物對細胞製劑的反應，例如發炎反應、先天與後天的免疫反應、及細胞與宿主間的相互作用（直接與間接的生物反應）。此外，於臨床給藥途徑投藥後，應記錄不同物種體內後續細胞命運（cell fate）之特性。細胞命運包含了細胞分佈至目標和非目標部位、存活與植入、分化與整合、表型與增殖。給健康的動物施打細胞治療產品不一定會獲得代表人體細胞命運的數據。舉例而言，在胃腸道急性放射綜合症候群中，細胞更新與有絲分裂速度將影響細胞命運；因此，隱窩細胞（crypt cell）在輻射暴露前與暴露後對細胞治療會出現不同的反應。此外，若細胞治療製劑是與基質（matrix）和/或支架（scaffold）一同投予，或在免疫隔離裝置（immunoisolation device）中投予，這些結構體之生物降解概況也應分析。

若動物物種的細胞命運、細胞功能、和/或宿主對細胞治療製劑的反應，和已知或預測的人體反應差距甚大，可考慮在動物試驗中使用已知特性之類似細胞製劑。於動物療效試驗中使用之類似細胞製劑，必須可預期其辨識、培養與特性（表型與潛在能力）在動物物種中為相似之細胞群。類似細胞製

劑之製備，應與最終人體細胞治療製劑所使用之標準相同。建議申請者在製劑開發前期，於啟動適當且控制良好的藥品療效試驗前，就動物模式與使用類似細胞製劑等議題，向本署提出諮詢。

(二) 基因治療製劑

選擇相關動物物種評估基因治療製劑時，應考慮到宿主動物對於臨床使用之載體、表現的轉殖基因、及/或基因改造細胞之反應。和載體相關的特定議題包括確認(1)不同動物物種面對病毒載體感染及複製之容許度與敏感性；(2)是否會對病毒載體產生免疫或發炎反應，且若有的話，該反應對體內病毒載體表現及持久性的影響；及(3)是否會對含有載體之細胞產生免疫反應；(4)對載體的免疫是否已存在於動物中。

轉殖基因相關的議題包含確認(1)物種對表現轉殖基因的藥理反應；(2)是否對表現的轉殖基因與/或蛋白質發生免疫或發炎反應；(3)若確實發展出免疫或發炎反應，該反應對動物物種中的表達轉殖基因與/或蛋白質體內表現程度、持久性及功能性的影響。若這些轉殖基因相關的因素在動物物種中和所預期的人類細胞與組織間有極大的差異，可考慮使用改良後與臨床使用之載體表現類似的轉殖基因。在此情況下，應提供預期於臨床使用之架構基因 (clinical construct) 與動物同源基因 (animal homolog) 之特性比較。

與基因改造細胞有關的議題包括(1)物種對基因改造細胞的生物學作用之敏感度；(2)在第六章第二節(一)中所提出的考量。

第七章、人體安全性資料

動物療效原則並未取代在藥品開發過程中使用適切的人體安全性資料之必要性，而是期望藥品必須在建立新藥與新生物藥品安全性的現有規範下接受安全性評估。對支持藥品核准的人體安全性資料來說，其規模與組成取決於提出的藥品適應症、藥品安全性、中央衛生主管機關對於某種藥品類別的相關經驗等面向。可用的人體安全性資料，包括藥品本身之安全性評估資料，和其使用於其他適應症之安全性資料，在發展規劃上扮演著重要角色，並影響其上市許可所考量的風險與利益平衡。本署可能會要求額外的人體安全性試驗來支持所申請藥品的臨床安全性。當所申請藥品投與人體時沒有已知的重大風險，可在臨床試驗中納入健康受試者；如果風險很大，應考慮在患有類似疾病的病患進行試驗，前提是該病患族群參與試驗之風險/效益平衡評估是恰當的。應儘早向中央衛生主管機關提出諮詢，討論試驗族群選擇的適當性及相關的臨床安全性試驗內容。

依本基準審查所需之臨床安全性資料規模，考量的因素包括：

- 若該申請藥品已核准上市用於其他適應症，且針對新適應症的使用族群有已知可接受的安全性資訊，則僅提供現有之安全性資料一般來說是足夠的。
- 當新適應症需要較長之使用時間或投與較高劑量，就必須提供額外的安全性資料。

- 對於臨床安全性資料也依適應症之不同有其個別考量與要求。若將用於大量人數的傷害預防，則應該比針對高死亡率疾病症狀治療的藥品，要有較充分的安全性數據資料。在預防性使用的情況下，可能會有部分比例的人在接受預防投與後，並未暴露或接觸到危害物質，在此一情況下，就須要提供足夠的安全性數據資料，以減少對健康人產生嚴重損害的風險。依此原則，對於用來治療構成生命威脅的疾病或病況之藥品，若其可為病人提供明確效益，則可接受其具有已知風險或有不確定性較大的未知風險。安全性資料建議至少包含 300 位受試者，方能反應出發生率 1% 且信賴區間 95% 的特定不良反應（例如：肝臟衰竭）。相反的，若試驗藥品擬作為預防性投藥，目標族群為廣大健康人，則需要多達數千人的安全性資料來進行有效的風險效益評估，因為中央衛生主管機關認為健康人族群對於毒性或未知的風險可接受度極低。上述安全性資料的人數規模，意指在該藥品未來臨床使用的給藥途徑、劑型、配方、最小劑量、治療方案及使用時間等條件下，暴露於該藥品的人數。

執行臨床安全性試驗的時機與設計考量，應與探索動物的有效劑量和療程協同進行，以利於規劃適當的試驗來進一步了解預期的人體使用劑量、劑型、給藥途徑和使用期間之安全性。且於人體安全性試驗中，應藉由非臨床安全性試驗所獲得的資訊，來選擇重要的安全評估項目。

某些安全性考量要等到藥品實際使用於一般大眾以後才顯現，相關案例包括：藥品間交互作用（例如群落刺激因子（colony- stimulating factor）與宿主免疫系統治療藥品間發生交互作用）、藥品與疾病（既有或由物質引發的）間不良交互作用。這類不良交互作用會大幅提升執行上市後試驗的必要性。

第八章、動物模式要素技術性查檢表

依據本基準所需動物模型研發和評估的基本要素列於下表，提供給申請者作為研發的指引。本表旨在提醒申請者於提交至本署的申請文件中須將動物物種資料要素用與人體疾病或病況的已知情況比較。申請者應注意並解釋兩者之間的任何差異，並說明是否認為這些差異將影響資料的可解讀性。

| 資料要素（及本基準對應章節） | 動物 | 人體 |
|-------------------------------|----|----|
| 病因物質或致病物質引發的疾病或病況之相關要素 | | |
| 影響疾病或病況的病因物質或致病物質的特性 | | |
| • 致病物質（第四章第一節（一）之 1） | | |
| • 毒性或致病力的病理機制（第四章第一節（一）之 2） | | |
| • 暴露途徑（第四章第一節（一）之 3） | | |
| • 暴露劑量與暴露定量（第四章第一節（一）之 4） | | |
| 宿主感受性與宿主反應（第四章第一節（二）） | | |
| 疾病或病況形成的自然史 - 病理學的比對 | | |

| | | |
|------------------------------------|--|--|
| • 發作時間 (第四章第一節(三)之1) | | |
| • 進展 (第四章第一節(三)之2) | | |
| • 病症表現 (第四章第一節(三)之3) | | |
| 啟動介入治療 第四章第一節(四) | | |
| 試驗藥品與決定人體有效劑量的相關元素 | | |
| 試驗藥品 | | |
| • 作用機制 (第四章第二節(一)之1) | | |
| • 藥品類別 (第四章第二節(一)之2) | | |
| • 劑型與給藥途徑 (第四章第二節(一)之3) | | |
| 決定人體有效劑量 | | |
| • 從動物與人體的藥物動力學與藥效學資料 (第四章第二節(二)之1) | | |
| • 選定人體劑量的藥物動力學/藥效學考量 (第四章第二節(二)之2) | | |
| (‡) 關於疫苗劑量的制定，見第六章之一。 | | |

第九章、適當且控制良好之動物療效試驗計畫書之內容查檢表

本表旨在提醒申請者在適當且控制良好之動物療效試驗計畫書中須納入的資訊。欲了解更多資訊，請參考第五章。

| 計畫書考量要點 | | |
|----------------------------|--------------|---------------|
| 研究之適應症 | | |
| 本署對於動物模式細節的同意許可 | | |
| 試驗設計與臨床情境的可比較性 | | |
| 試驗設計內容 | 已描述清楚 | 已說明合理性 |
| 試驗對照 | | |
| 試驗組別規模與雌雄比例 | | |
| 動物特性 (†) (例如物種、年齡、體重、動物來源) | | |
| 試驗動物的納入與排除條件 | | |
| 致病物質的劑量、暴露途徑與製備 | | |
| 介入治療的啟動點 | | |
| 試驗藥品的劑量、治療方案與投予途徑 | | |
| 隨機分配方式 | | |

| | | |
|--------------|--|--|
| 盲性設計 | | |
| 統計計畫 | | |
| 觀察指標 | | |
| 安樂死標準 | | |
| 觀察頻率與時程 | | |
| 動物照護介入 | | |
| 數據品質與完整性確保計畫 | | |

動物特性(†): 個別動物資訊依適用情況應包含: 物種、品系與亞系 (substrain; 若可適用)、品種 (若可適用)、年齡、性別、體重、供應商來源、動物來源 (依所知程度提供)、個別動物辨識方法、生理狀態 (例如成年、幼年、哺乳期、懷孕期)、計畫前後例行飼養過程 (包含研究前健康篩檢、健康紀錄、施用藥物或療法)、飼養環境與飼養狀況的妥善描述。為了追蹤個別動物的資料, 申請者應提交可交叉對照的表格, 內容為個別動物的識別碼、治療處置、動物死亡或最終處置方式等一系列的資訊。若該動物於生命期間有多於一組的識別碼, 此表格亦須能對照其它識別碼 (例如供應來源所編制的動物號碼)。

附錄 A：對於疾病自然史研究的一般原則

「疾病自然史研究」是將動物暴露於致病物質並進行監測，以了解疾病或病況發展過程的研究，內容包括：臨床表徵（例如一般觀察、臨床與病理症狀、血液或生化檢測之實驗參數、影響的器官、發病率與預後）、暴露開始至出現症狀的時間、表徵出現的時間與順序與嚴重程度等參數。在理想情況下，疾病自然史研究應先經過設計、有良好對照、具詳細記錄、並透過統計分析預期的發病率或死亡率。此外，研究內容應包含治療時間點與疾病狀況的重要因子（例如症狀、實驗指標或生物標記）的統計分析。致病劑量標準化應於執行疾病自然史研究以前或當中進行。

一般而言，疾病自然史研究應包含隨機同步對照（例如包含未投藥的對照動物），以減少實驗偏差（例如使用年齡與性別相符的對照組，或是控制在氣體吸入投藥模式中溶媒對於動物氣管的影響）。應使用盲性試驗設計，以減少研究人員產生的偏差。觀察次數或頻率應依據合理的資料或之前的試驗結果來設計，並詳述於研究計畫書中。觀察頻率應足以描繪整個病況的進展，以找出預期的實驗指標與治療時間點。依照疾病的機制，觀察頻率可能會在研究期間產生變動。研究應於預期發病或死亡時增加觀察頻率，以維護動物福祉及避免流失數據。疾病自然史研究中的發現，應透過重複試驗或與其他相關研究相比較而得到驗證。例如，在恆河猴的疾病自然史研究中，全身曝露放射線照射後引起嗜中性白血球減少的時間點與存活率，應與日後相關療效試驗中的對照組相符。

疾病自然史研究應有適當的設計、實施、與報告方式。這些依據本原則規定，為了開發新藥所設計的試驗，必須受到本署的監督與查核，以確保試驗數據的可靠性。對於提交至本署的疾病自然史研究，其數據品質與完整性的要求請參見第五章第二節。

對於試驗中關於動物使用、試驗執行、試驗報告與數據的送審的一般要求請參見第五章。

附錄 B：動物照護介入類型

本基準將試驗用的動物照護介入按使用原理分為三類：(1) 適當獸醫照護介入；(2) 用於模擬人類臨床情境的支持性照護介入；(3) 為促進動物模式開發而允許疾病或病況表現的介入。上述介入類型討論如下：

(1) 適當獸醫照護介入：為確保提供完善的獸醫照護介入，使受到暫時性或輕微性以上疼痛或痛苦的動物可透過適當的鎮靜劑、止痛劑、麻醉劑或安樂死措施（須符合預先定義的標準）獲得緩解。此規定僅容許提出科學正當性解釋並獲得 IACUC 核可之例外情況。完善的獸醫照護標準尚應包含未預期事件之處置，例如創傷或無關聯性之疾病。適當獸醫照護介入的其中一例為：在執行試驗藥品對於起炮劑於皮膚作用之影響的評估試驗時，施予止痛劑。

(2) 用於模擬人類臨床情境的支持性照護介入：根據本基準定義，支持性照護僅使用於在可能範圍內模擬人類臨床情境。一般而言，支持性照護僅適用於支持疾病或病況治療的療效試驗，以及用於使用動物模式的自然史研究。動物支持性照護包括最低限度介入（特別是小型齧齒動物）與完善的醫療支援；但未必等同於人體臨床情境下的患者照護，且在許多情況下的密集程度可能大幅降低。提供特定支持性照護類型的能力可視物種類型而定（例如在非人靈長類模型與齧齒動物模型中提供輸血的能力不同）。若支持性照護被納入動物療效試驗中，除了於理想情況下須反應出試驗藥品的預期使用情況外，亦應反映出預期的醫療介入類型與在人體臨床或事件情況下預期之醫療介入可用性時機。預期的支持性照護應經過適時調整，包括人體臨床操作標準與選用的動物物種，例如調整劑量、給藥途徑，或是施予特定醫療產品。

(3) 為促進動物模式發展而允許疾病或病況表現的介入：研究特定的疾病或病況需要使用介入措施來允許該疾病或病況的表現，這類介入是發展動物模式的重要環節。例如，建立一個 GI-ARS 模式需要減弱 H-ARS（其發生時間早於或伴隨於 GI-ARS）的潛在致命作用。用於減弱 H-ARS 的介入措施（例如骨髓移植或照射過程中的部分骨髓屏蔽）為發展 GI-ARS 的要素之一。

第十章、參考文獻

1. 藥事法.; 2015.
2. 藥品查驗登記審查準則.; 2016.
3. USFDA. Guidance For Industry: *Product Development Under The Animal Rule.*; 2015.
4. 行政院衛生署. 署授食字第 0991416281 號公告「新藥查驗登記優先審查機制」.; 2011.
5. 行政院衛生署. 藥物(藥品+醫材)非臨床試驗優良操作規範(GLP).; 2006.
6. 衛生福利部. 部授食字第 1031412602 號公告新修正「新藥查驗登記優先審查機制」及「新藥查驗登記加速核准機制」.; 2014.
7. 衛生福利部食品藥物管理署. FDA 藥字第 1001404696 號公告「行政院衛生署食品藥物管理局藥品專案諮詢輔導要點」.; 2011.
8. 衛生福利部食品藥物管理署. FDA 藥字第 1051412603 號公告修正「衛生福利部食品藥物管理署藥品專案諮詢輔導要點」.; 2016.
9. American Veterinary Medical Association. *AVMA Guidelines For The Euthanasia Of Animals: 2013 Edition.*; 2013.
10. Bergman K. The Animal Rule and Emerging Infections: The Role of Clinical Pharmacology in Determining an Effective Dose. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2009;86(3):328-331.
11. Deziel M, Heine H, Louie A et al. Effective Antimicrobial Regimens for Use in Humans for Therapy of Bacillus anthracis Infections and Postexposure Prophylaxis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2005;49(12):5099-5106.
12. Kao L, Aush K, Barnewall R et al. Pharmacokinetic Considerations and Efficacy of Levofloxacin in an Inhalational Anthrax (Postexposure) Rhesus Monkey Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006;50(11):3535-3542.
13. National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide For The Care And Use Of Laboratory Animals, 8Th Edition.* Washington, DC: National Academies Press (US); 2011.
14. National Research Council (US) Committee on Recognition and Alleviation of Pain in Laboratory Animals. *Recognition And Alleviation Of Pain In Laboratory Animals.* Washington, DC: National Academies Press (US); 2009.
15. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Guidance Document On The Recognition, Assessment, And Use Of Clinical Signs As Humane Endpoints For Experimental Animals Used In Safety Evaluation, ENV/JM/MONO(2000)7.* Paris, France: OECD; 2000.
16. Russell, WMS and RL Aurch. *The Principles of Humane Experimental Technique,* London: Methuen and Co. Ltd.;1959. [Reissued: 1992, Universities Federation

for Animal Welfare, Herts, UK]

17. U.S. 21 CFR 314.50(d)(5)(iv)
18. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Office of Laboratory Animal Welfare. Public Health Service Policy On Humane Care And Use Of Laboratory Animals.; 2015.
19. U.S. FDA. Guidance For Industry: Preclinical Assessment Of Investigational Cellular And Gene Therapy Products.; 2013.
20. U.S. FDA. Guidance For Industry: Providing Clinical Evidence Of Effectiveness For Human Drug And Biological Products.; 1998.
21. U.S. FDA. Guidance For Industry: Toxicity Grading Scale For Healthy Adult And Adolescent Volunteers Enrolled In Preventive Vaccine Clinical Trials.; 2007.