



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

新複方新藥：非臨床藥毒理之審查重點與考量

王之雅¹

前言

美國FDA與歐盟EMA分別於2006與2008年發布了新複方新藥相關指導準則^[1,2]，針對新複方新藥之非臨床試驗提出建議。而2009年公告之ICH M3(R2)^[3]，則列有複方藥品非臨床安全性試驗之建議章節，於2012年ICH M3(R2) Q&A (R2)^[4]亦刊載了關於新複方藥品毒理試驗之問與答。為協助藥品開發者申請臨床試驗與查驗登記時，審視非臨床藥毒理資料之齊備性及提高研發效率，本文參考我國與各國法規單位之規範，提出新複方新藥之非臨床藥毒理法規科學考量，以供藥品研發時之評估與採用。

複方藥品通常是基於藥理學或藥動學的交互作用原理，而組合不同的活性成分，達到增加有效性和/或安全性所開發之新藥品。然由於各成分間可能產生多種交互作用，因此在研發新複方新藥時，應特別考量各成分間交互作用所引起之安全性問題。新複方新藥非臨床試驗之主要目的，係藉由該複方之藥效學、藥物動力學與毒理學特點，說明各活性成分組合時可能潛在的加成/相加(addition)、協同(synergism)、增強(potentiation)或拮抗(antagonism)作用/效應，並評估複方組合是否會引發個別單方使用時未見之毒性反應。本文將依據複方組成特性與各組成單方的背景資料，闡述新複方新藥之非臨床藥毒理一般考量重點，依各單方的特性及背景資料作適當評估，必要時，提供適當的複方非臨床銜接性試驗，支持人體使用之安全性，並在符合3R原則下，避免重覆無謂的動物試驗。

新複方新藥非臨床試驗之基本考量要點

根據藥事法^[5]第七條與藥事法施行細則^[6]第二條，新複方新藥之定義為二種以上已核准成分之複方製劑具有優於各該單一成分藥品之醫療效能者。新複方新藥的非臨床試驗要求，通常會依據複方組成形式、單方現有之個別或合併使用之非臨床與臨床資料，而有所不同。基本考量原則分述如下：

¹財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組藥毒理小組



台灣藥物法規
資訊與法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

1. 應提供(或執行)可支持此複方藥品之非臨床或臨床藥理併用資料或試驗。
2. 若各單方皆已核准上市，且各成分(單方)具有充足的臨床與非臨床藥毒理資料，並具能夠支持新複方用法用量與適應症的臨床併用經驗資料，則此新複方新藥通常毋須執行額外的複方毒性試驗，僅須整理前述資料以支持臨床試驗或查驗登記申請。足夠的臨床併用經驗資料係指第Ⅲ期臨床試驗和/或上市後使用的數據，臨床實務上常使用之併用藥品治療，如常見於高血壓、糖尿病、HIV、C 型肝炎及癌症治療模式等，亦成為上市後使用數據。若各單方之臨床或非臨床資料無法支持新複方的安全性時，則須考慮是否須要執行新複方新藥之毒理試驗，以下列舉幾種情境說明之：
 - (1) 併用具有顯著的毒性疑慮(例如：相似的毒性標靶器官)，則此疑慮須藉由檢視各單方藥品個別之安全係數是否足夠，以及是否能藉由適當的上市後安全性監測減輕對於人體產生之可能副作用風險，整體進行複方藥品併用之安全性評估。若前述評估結果仍無法排除此顯著毒性之疑慮，而須執行動物試驗時，一般而言，應在此新複方進行臨床試驗前完成該複方藥品之毒性試驗。
 - (2) 單方現有之非臨床試驗資料無法支持新複方新藥，例如：用於急性短期治療的單方，缺少足夠的非臨床安全性資料支持長期使用，此時單方之非臨床試驗資料不能滿足相關指導原則的要求時，開發者仍須提供另外的非臨床試驗，以支持新複方新藥之安全性。
 - (3) 新複方其中一成分之劑量或曝露量可能高於該單方已核准劑量，在有足夠的臨床併用經驗的資料支持下，除非有明顯毒性的疑慮，否則一般不須執行複方毒性試驗。產生疑慮的程度可由複方組合後產生新的單方曝露安全係數、各單方已建立之安全特性、臨床併用經驗、對人體可能副作用監測能力...等進行判斷。若判斷併用後之劑量或曝露有疑慮，則須於執行複方藥品臨床試驗前，完成複方藥品的毒性試驗。若過去無此複方人體併用經驗，可參考ICH M3(R2)第17節之說明，此情況可能為至少一個初期研發之單方合併無顯著毒性疑慮的晚期研發成分所組成之複方藥品，複方的臨床試驗期短於各單方時，不須執行非臨床複方毒性試驗來支持一個月以內的臨床



台灣藥物法規
資訊法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

療效驗證試驗。然而，對於後期或更長時間的臨床試驗，則應考量執行非臨床複方毒性試驗來支持其安全性。另一情況為初期研發成分所組成之複方藥品，則建議執行非臨床複方毒性試驗，以支持複方臨床試驗之執行及申請上市查驗登記。

3. 若已核准上市的各成分(單方)缺乏足夠的臨床併用經驗，然依據現有之數據顯示，此併用不致有顯著毒性發生之疑慮時，對於申請執行小規模且較短期之臨床試驗(例如：最長至三個月的第二期臨床試驗)，一般暫不須執行此複方之非臨床毒性試驗。然而，考量各成分(單方)之間可能潛在預期和非預期的藥效學、藥物動力學和毒理的交互作用，因此，於此複方新藥申請執行大規模或長期臨床試驗前，或於申請查驗登記前，仍須完成複方藥品之非臨床毒性試驗。執行複方毒性試驗並提供完整試驗報告的相關時程，須與法規單位討論。
4. 一般而言，除了必須評估各單方的藥毒理特性外，不論何種類型的複方藥品，皆須考量組合成分間預期或潛在的交互作用，對此複方藥品的有效性與安全性的影響。而藥品交互作用包括藥效學(pharmacodynamics, PD)、藥物動力學(pharmacokinetic, PK)、毒理(toxicology)以及化學(chemical)的交互作用：
 - (1) 藥效學的交互作用：各單方可能對相同的受體或生物標靶表現出親和力，或對生理功能產生類似的作用。各單方可能因相同或相反的藥理作用，導致藥理活性上的改變，產生加成、協同或拮抗作用，這可能造成藥效的增強或減弱，甚至引發毒性。例如：合併使用具有抑制血小板功能的藥品，則發生胃腸道出血的風險可能會大增。
 - (2) 藥物動力學的交互作用：係指藥品間在生物體內的吸收、分布、代謝、排泄的相互影響。可能藉由彼此競爭在血中蛋白或組織內的結合部位，而增加血中的游離藥品濃度，或因肝臟代謝酵素的誘導或抑制作用而增加或減少藥品的代謝，或影響腎小管pH值、腎小管之藥品分泌或再吸收之競爭而影響排泄等，最終改變複方主成分在人體的暴露量、暴露時間或器官分佈情形，進而影響新複方新藥可能的毒性特性或療效。
 - (3) 毒理的交互作用：當各單方在同一毒性標的器官具有類似的毒性時，雖然



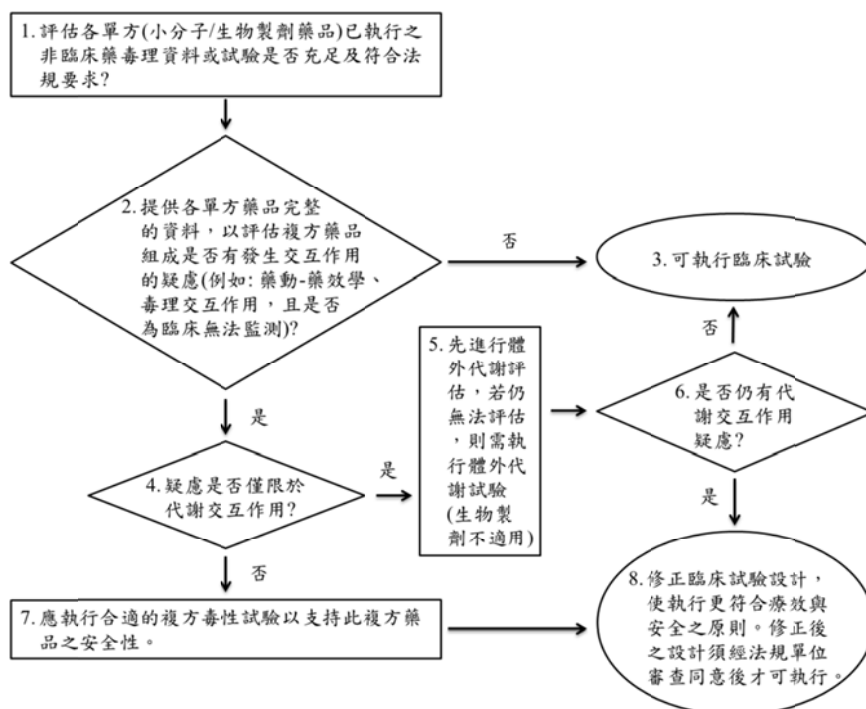
致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

先前所建立之單方的安全性範圍或許可支持新複方情況下單方成分之臨床使用劑量，然而在合併使用的情形下，可能會使各單方的無明顯不良反應劑量(NOAEL)降低，或增強該標的器官的毒性反應，過去所建立之單方安全性資料可能無法完全支持此複方之臨床使用劑量，此時即可能須要執行複方非臨床毒理試驗。毒理交互作用之考量範圍應包括安全性藥理(心血管、中樞神經以及呼吸系統)、一般毒性、生殖毒性以及致癌性之共同作用。此外，若其中一單方的安全區間狹窄(narrow margin of safety)，例如：預期有療效之暴露量接近會引起嚴重毒性之暴露量，尤其是當藥品的毒性為不可逆或無法在臨床監測時，各單方的藥物交互作用須特別謹慎評估。

(4) 化學的交互作用：化學上的交互作用常發生於製劑製備階段。若各單方成分具有化學上交互作用的特性，某單方可能會催化另一單方進行化學反應(例如：A成分導致B成分發生氧化、水解、甲基化或乙醯化等)，即造成另一成分之化學不穩定性，導致產生不純物，而致有新毒性產生。

5. 評估新複方新藥(組成單方已被核准上市)非臨床試驗要求的基本考量原則(圖一)。



圖一、評估新複方新藥 (各組成單方已被核准上市) 之非臨床試驗要求基本考量原則流程圖



台灣藥物法規
資訊法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

新複方新藥之非臨床安全性試驗要求

新複方新藥的非臨床安全性試驗內容，會依據各單方之藥理、藥動、毒理與化學特性、單方成分間的交互作用、單方現有非臨床安全性試驗資料之完整性、臨床使用經驗及人體合併使用經驗、涵蓋之適應症、使用對象與用法用量等資料之充分與否，而有所不同。若個別單方未執行完整的非臨床安全性試驗時，則可視缺少試驗項目，改以複方藥品執行缺少的非臨床安全性試驗，然而以此模式執行非臨床安全性試驗所獲得之資訊，在臨床上將僅限於此試驗所用之新複方藥品可引用。反之，當各單方已依現行非臨床試驗標準進行測試，並可涵蓋新複方新藥中的用法用量範圍時，通常只須以此新複方新藥執行部分的銜接性試驗，以釐清複方藥品可能產生的安全疑慮即可。試驗項目內容包括：

一、安全性藥理試驗

視各成分(單方)之間預期與潛在的交互作用，以及各單方之安全性藥理試驗涵蓋新複方新藥的人體曝露量與否，提供可支持新複方新藥曝露量之安全性藥理試驗。

二、一般毒性試驗

通常在下列幾種情況時，建議在進入臨床試驗前進行複方銜接性重覆劑量毒性試驗：

1. 過去已執行之單方或臨床複方併用之經驗，不足以支持目前新複方預計之用法用量。
2. 複方內各成分間具有類似的毒性作用器官或藥理活性。例如：已於國內、美國和歐盟核准上市的降血糖複方藥品Jardiance Duo[®] tablets(恩美糖[®]膜衣錠)，在此複方藥品核准前，其內含之兩個單方皆已經核准上市，其成分包含empagliflozin(sodium-glucose co-transporters 2；SGLT2 抑制劑)和metformin(biguanide類藥物，改善第二型糖尿病患者的葡萄糖耐受性)，這兩個藥品的組合是會導致相加或加成的降血糖作用，可能會有加成的安全性疑慮或產生新的毒性，因此，廠商於申請查驗登記時，提供了3個月的複方(empagliflozin+metformin)銜接性重覆劑量毒性試驗。
3. 複方中任一成分(單方)於接近臨床曝露量下會對動物或人體造成嚴重或無法偵測的毒性。



台灣藥物法規
資訊與法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

4. 因潛在的交互作用而產生臨床安全疑慮。例如：已於國內、美國、歐盟核准上市用於治療HIV-1感染的抗病毒藥品Genvoya[®]，含有四個成分，其中一單方elvitegravir是HIV-1嵌入酶鏈轉移抑制劑(integrase strand-transfer inhibitor; INSTIs)，能抑制病毒複製，另一單方cobicistat是人類cytochrome P450 3A (CYP3A)的強效抑制劑，其作用為“booster”，增加CYP3A受質elvitegravir的暴露量，此為預期的藥物交互作用，廠商於申請臨床試驗時，提供了3個月的複方(elvitegravir+cobicistat)銜接性重覆劑量毒性試驗。

若須執行複方藥品重覆劑量毒性試驗，其給藥途徑、執行週期與給藥頻率應與臨床試驗相當。

一般而言，複方銜接性重覆劑量毒性試驗在符合下列任一條件之情況下，得使用一個最合適物種進行：

1. 該特定物種之毒性與人類具高度一致性，或藥品毒性在各物種間皆具相似性；
2. 依據藥理活性的表現或藥物動力學特性，該特定物種最具有人體相關性。

申請者須提供僅選用一物種進行試驗的科學性理由，若第一個物種試驗結果出現非預期的毒性現象或新的疑慮時，則法規單位可能會進一步要求提供第二個合適物種的複方銜接性毒性試驗。

關於複方銜接性毒性試驗的劑量、執行時間及評估指標之選擇，劑量應包含數個複方劑量及各單方的最高劑量；而複方組合的劑量比例(dose ratios)以能提供足夠的安全係數，並能產生接近臨床使用劑量的暴露比例(exposure ratio)為佳。例如：前文所提及的Jardiance Duo[®] tablets(恩美糖[®]膜衣錠)，廠商在執行複方銜接性毒性試驗之前，先以2週的劑量範圍探索試驗，測試動物的耐受程度，結果顯示複方高劑量組的動物體重下降且無法耐受而須要提早犧牲，複方中劑量組的動物則有明顯的不良反應，廠商在複方銜接性毒性試驗選擇的複方高劑量組略低於劑量範圍探索試驗的中劑量組，以呈現動物的不良反應，並且與各單方的高劑量組比較，觀察是否有加成的毒性作用或產生新的毒性反應，銜接性毒性試驗的複方中劑量組與低劑量組則用於判定NOAEL。此外，複方劑量組empagliflozin和metformin在動物的暴露量，至少分別為臨床建議使用劑量的4倍和2倍。倘若新複方新藥中某一成分(單方)於動物所產生的毒性遠大於人類(例如：



某些非類固醇消炎藥及抗生素)·使得動物無法耐受臨床相關暴露量時·複方銜接性毒性試驗之劑量範圍應涵蓋該成分(單方)在動物產生(dose-limiting toxicity, DLT)的劑量下執行。複方藥品毒性試驗主要依據過去對於各組成藥品之使用經驗·以執行特定試驗時間來解決特定毒性疑慮·故應針對試驗時間是否適當進行探討·建議執行時間是依據臨床試驗執行期間而設計·最多執行90天足以支持複方藥品上市。若複方藥品在臨床上欲使用時間遠短於90天·則可視臨床擬使用時間·執行較短時間小於90天·但仍須對應臨床使用時間之複方藥品毒性試驗以支持此藥品上市。複方毒性試驗應結合觀察指標來評估已知毒性的加成和協同效應·這可能從個別成分已知的藥理、毒理和藥動學(PK)·以及現有的臨床數據·和一般毒性試驗中常使用的標準觀察指標來預測。

對於超過兩個單方組成之複方藥品·若須進行多成分複方組合的毒性試驗評估·由於潛在毒性的複雜性可能影響藥品併用後的毒性·實務上·建議在起始試驗先執行不超過兩個單方之複方毒性試驗·後續試驗則依試驗結果逐案進行考量·並諮詢法規單位後進行。

即使進行複方藥品開發的目的之一是減少其他化合物的副作用·除非是抗癌藥物·否則不可使用複方藥品之藥理試驗取代因毒性疑慮須求所執行之複方藥品毒性試驗。因複方毒性試驗執行的目的為評估可能發生於人類之非預期傷害·這些毒性觀察指標無法由藥理試驗獲得適當的評估。一般除非有特殊臨床相關考量·可不須執行複方藥品毒性試驗·此特殊情形包括適應症為癌症末期、肺結核、治療HIV等複方藥品。用於治療C型肝炎的抗病毒複方藥品通常無須進行複方藥品毒性試驗。對於當前尚無有效療法的嚴重、危及生命情況·而複方藥物是標準的臨床療法·此情境也可適用此原則。

三、生殖與發育毒性試驗

若各單方已有符合現行藥品非臨床試驗安全性規範的生殖與發育毒性第一、二與三期試驗資料·通常不須再執行複方藥品的生殖與發育毒性第一與三期試驗。然而·為避免臨床上未預期的嚴重後果以及其臨床監測之難度·須考量各成分(單方)的特性與各成分(單方)潛在的交互作用等資訊·綜合評估是否須執行複方的胚胎發育/致畸胎試驗(生殖與發育毒性第二期試驗)。惟以下情況則須另作討論：

1. 複方藥品中任一單方已明顯具有胚胎毒性·則不須要執行複方的胚胎毒性試驗·



台灣藥物法規
資訊法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

此新複方藥品須比照該單方於仿單標示相關懷孕或授乳警語；

2. 任一單方在非臨床胚胎毒性試驗已顯示不具有人類發育毒性風險時，則通常該複方對胚胎的安全性疑慮較低，亦不須執行之。

經綜合評估，若須要執行複方胚胎發育/致畸胎試驗，可依據單方的生殖毒性試驗結果，選擇一個最合適的動物物種來進行評估，一般此試驗結果須在查驗登記申請階段時提供。若在臨床試驗階段欲收納具有生育能力的女性(WOCBP)，但尚未執行複方的胚胎-胎兒毒性試驗，須納入相關預防措施，包括在受試者同意書內加註警語，以降低胚胎或胎兒意外曝露藥品的風險。此外，在納入具生育能力的女性受試族群到複方藥品研發中時，個別單方的試驗已顯示具有明顯的胚胎毒性，此胚胎毒性不限於FDA懷孕等級“D”或“X”的藥品，只要某一單方有致畸胎風險，無論是於臨床數倍曝露劑量下或藥品本身藥理作用所導致，皆不須再額外執行複方藥品生殖毒性試驗，因單方已顯示具致畸胎風險性，此訊息應該讓病人及醫師獲知，並納入風險溝通資訊之一部分(例如：若複方藥品中某一單方顯示，於臨床曝露劑量約10倍下有導致胎兒死亡或致畸胎性風險，則相關資訊須列入該複方藥品仿單中，因此，無須執行複方藥品之生殖與發育毒性試驗)。

四、基因毒性

若各單方已有符合現行藥品非臨床試驗安全性規範的基因毒性試驗資料，則通常不須再執行複方的基因毒性試驗。

五、致癌性試驗

對於擬長期使用之新複方藥品，若各單方已有符合現行藥品非臨床試驗安全性規範的致癌性試驗資料，一般不須再執行複方藥品的致癌性試驗。除非在複方藥品之銜接性重覆劑量毒性試驗中，發現如細胞增生或新器官或組織有明顯增加癌前病變(preneoplastic lesion)的現象，則可能須要額外執行複方的致癌性試驗。

六、其它毒性試驗

若新複方新藥的給藥途徑不同於各單方之給藥途徑，則針對臨床特定使用途徑，建議執行複方藥品之局部耐受性試驗，此試驗通常建議可合併於複方重覆劑量毒性試驗中同時評估。

台灣藥物法規
資訊法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

複方藥品之非臨床安全性試驗特殊考量

除新複方新藥非臨床試驗之常規考量外，應評估新複方新藥是否使用新賦形劑，有關新賦形劑定義可參考國內公告之「藥品新賦形劑品質送件指引」。建議依據下列要點評估是否屬可免除試驗，或僅須執行額外的銜接性試驗，或須執行完整毒理試驗：

1. 該賦形劑的品項是否為我國核准藥品曾使用過，或收載於十大醫藥先進國發行之藥典、US FDA 之 Inactive Ingredient Database、Handbook of Pharmaceutical Excipients、Generally Recognized As Safe (GRAS) 等；
2. 該賦形劑擬用於人體之組成含量是否超過前述 Database 或 Handbook of Pharmaceutical Excipients 收載；
3. 該賦形劑擬用於人體之暴露量、使用族群、使用持續時間或途徑是否可由已建立之安全性數據支持；
4. 該賦形劑在擬用劑量下是否存在療效(therapeutic effects)；
5. 該賦形劑有無人體使用經驗。若使用了從未被核准，先前沒有充分人體暴露/安全性資料支持的賦形劑(新賦形劑)，則須檢附新賦形劑之非臨床安全性試驗資料供審，其要求與一般新成分新藥相同，須檢附之非臨床安全性資料相關試驗內容摘要請見表一。

結論

綜合而論，在研發一個新複方新藥，應考量各組成成分(單方)的特性、現有的非臨床與臨床資料是否充足、是否有足夠的臨床合併使用經驗、安全性資訊是否足以支持新複方的暴露量、用法用量、適應症及用藥族群，以及是否使用未核准之新賦形劑，進行通盤考量後，再評估是否須要進行複方藥品之銜接性試驗，以協助釐清各成分(單方)是否會因預期或非預期的藥效、藥動、毒理或化學的交互作用而產生新的安全性議題，避免複方藥品對人體造成新的毒性風險。在藥品研發早期，建議可提供完整的評估資訊，與法規單位進行諮詢，將有助於新複方藥品的研發。

表一、未被核准的賦形劑(新賦形劑)之非臨床安全性試驗要求

	短期使用 (≤14天、非經常性使用)	中期使用 (>2週及≤3個月)	長期使用 (> 3個月)
安全性藥理	○	○	○



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

藥物動力學	○	○	○
急毒性試驗	△	○	○
重覆劑量毒性試驗	○ (1 個月) (嚙齒類和非嚙齒類)	○ (3 個月) (嚙齒類和非嚙齒類)	○ (嚙齒類: 6 個月; 非嚙齒類 ^a : 6-或 9-12 個月)
生殖發育毒性試驗 ^b	○	○	○
基因毒性試驗	○	○	○
致癌性試驗	-	-	○
局部耐受性試驗	△	△	△
其他 (例如 :依據不同投 予途徑·視個案考量)	△	△	△

○= 須提供; △= 依個案考量

試驗應遵循GLP·藥物動力學、急毒性試驗、重覆劑量毒性試驗須使用臨床投予途徑·試驗中應包括完整的臨床觀察、血清生化分析、組織病理學檢查和毒理動力學分析。

表內各項試驗應參考Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients (2005)、ICH S1、S2(R1)、S3、S4、S5(R3)、S7、M3(R2)等準則·檢附藥品臨床試驗或藥品查驗登記所需之非臨床安全性試驗。

^a非嚙齒類:若亞慢性試驗未觀察到毒性和藥理作用·則非嚙齒類6-month重覆劑量毒性試驗是足夠的;若在較短時間的試驗或在嚙齒類中觀察到毒性現象·則非嚙齒類9-12 month重覆劑量毒性試驗較為合適。

^b生殖發育毒性試驗:可使用較有效率的試驗設計single-study rodent assay (參考ICH S5(R3))評估所有階段的生殖毒性·再加上非嚙齒類的致畸胎試驗。

參考文獻

1. FDA, Guidance for Industry: nonclinical safety evaluation of drug or biologic combinations. 2006.
2. EMEA, Guideline on the non-clinical developments of fixed combinations of medicinal products. 2008.
3. ICH M3(R2), Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. 2009.
4. ICH M3(R2), Guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals, Questions & Answers (R2. 2012.
5. 藥事法: 107 年 1 月 31 日
6. 藥事法施行細則: 105 年 9 月 28 日
7. ICH S6(R1), Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived



- pharmaceuticals, 2011.
8. ICH S9 Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals, 2009.
 9. 藥品非臨床試驗安全性規範 (第五版), 食品藥物管理署 藥字第 1031405812 號 一〇三年七月七日.
 10. USFDA, Guidance for industry nonclinical studies for the safety evaluation of pharmaceutical excipients. 2005.
 11. 藥品新賦形劑品質技術文件送件指引, 食品藥物管理署 藥字第 1061406152A 號 106 年 6 月 30 日
 12. Philip Gatti, Combination Drugs: Regulatory Guidance Expectation. <http://www.toxicology.org/groups/rc/NorCal/docs/Phil-Gatti.pdf> accessed 2020/5/12.