



用於治療嚴重衰弱或危及生命疾
病之個人化反義寡核苷酸藥品的
臨床試驗階段之非臨床藥毒理
指導原則

第一版

中華民國 113 年 07 月 31 日

財團法人醫藥品查驗中心

序言

為鼓勵與促進嚴重衰弱或危及生命 (severely debilitating or life-threatening, SDLT) 疾病之治療，並考量反義寡核苷酸藥品 (antisense oligonucleotide, ASO) 之藥品特性與使用經驗，因而撰寫此篇指導原則供各界參考。

【撰寫團隊】

何昆瑾資深審查員、周家瑋小組長、詹明曉資深組長、陳可欣主秘、徐麗娟副執行長、林時宜執行長

目錄 (Table of Contents)

1	前言.....	2
2	概念驗證.....	2
3	用於支持臨床試驗之非臨床安全性資料.....	2
4	FIH 劑量之選擇.....	3
5	劑量遞增.....	4
6	參考文獻.....	4

本指導原則係參考 US FDA: Draft Guidance for Sponsor-Investigators: Nonclinical Testing of Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases 之規範，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

1 前言

本指導原則之目的，為描述以反義寡核苷酸藥品 (antisense oligonucleotide, ASO) 治療僅可在少數 (通常是 1 位或 2 位) 病人中被前瞻性識別的特定基因變異所造成的嚴重衰弱或危及生命 (severely debilitating or life-threatening, SDLT) 疾病之臨床試驗，所應提供之非臨床藥毒理資訊。

適用於本指導原則之藥品須同時符合以下 3 個條件，包含藥品類型為「反義寡核苷酸藥品」、適應症範圍為「用於治療由僅可在少數 (通常是 1 位或 2 位) 病人中能被前瞻性識別的特定基因變異造成之嚴重衰弱或危及生命的疾病」以及藥品開發階段為「臨床試驗」。其中，試驗用 ASO 應來自於特徵明確的化學類別並搭配特定給藥途徑，例如：透過全身性途徑或髓鞘內 (intrathecal) 途徑給予之單鏈硫代磷酸酯或混合硫代磷酸酯/二酯 (可含有或不含有 2-甲氧基乙基取代的寡核苷酸) (single-stranded phosphorothioate or mixed phosphorothioate/phosphodiester with or without 2-methoxyethyl substituted)，以及透過全身性途徑給予之磷醯二胺嗎啉代寡核苷酸 (phosphorodiamidate morpholino oligonucleotides)。另外，申請者須於臨床試驗案申請時提交試驗用 ASO 所屬化學類別之非臨床資訊和臨床經驗。鼓勵申請者於臨床試驗案申請前向本中心諮詢擬開發藥品是否符合本指導原則之適用範圍 (特別是藥品類型和/或適應症)。

本指導原則不適用於以商業開發為目的之寡核苷酸藥品的非臨床試驗。

2 概念驗證

考量適用於本指導原則之適應症族群為患有 SDLT 疾病的少數病人，用於支持試驗用 ASO 之首次用於人體 (first-in-human, FIH) 臨床試驗的非臨床安全性資料要求，將較同類藥品用於其他適應症族群更有彈性。為了補償因有限的非臨床安全性資料而使受試者承擔較大的風險，申請者須於臨床試驗案中提交具說服力的體外和/或體內概念驗證資料，以支持試驗用 ASO 對受試者具有潛在的利益。

3 用於支持臨床試驗之非臨床安全性資料

申請者應於臨床試驗案申請時提交以下非臨床安全性資料，包含下列 3 大類。

第 1 類是以序列雜合進行之脫靶評估 (hybridization-dependent off-target assessment)。包含：序列比對搜尋工具 (basic local alignment search tool, BLAST) 之分析結果，以及其他適當利

用電腦模擬 (in silico)和／或體外試驗進行的脫靶結合評估。

第 2 類是安全性藥理試驗結果。當透過全身性途徑給予試驗用 ASO 時，申請者須提供藥品對神經系統、心血管系統以及呼吸系統之影響，相關的觀察項目可整合至一般毒性試驗中評估。當有藥理相關物種時，則應選用之。當藥品直接傳遞至中樞神經系統時，例如髓鞘內給藥，則安全性藥理評估可僅侷限於中樞神經系統之觀察項目，觀察時機為開始給藥時與試驗結束時；當給藥途徑不會導致顯著的全身性或中樞神經系統暴露，例如玻璃體內給藥，一般無須執行安全性藥理學試驗。

第 3 類是一般毒性試驗結果。於綜合考量概念驗證和安全性藥理評估的結果後，一項設計充分且符合 GLP 規範執行的一般毒性試驗可用於支持 FIH 之臨床劑量。可使用啮齒類或非啮齒類動物執行之，惟申請者應提供試驗物種選擇之科學性理由。當有藥理相關物種時，則應選用之。應以毒理學觀察項目的標準組合進行評估，包括臨床觀察、體重、食物攝取量、臨床病理學、毒理動力學分析和完整組織病理學。動物試驗中使用的給藥途徑應與預期的臨床給藥途徑相同；若在毒性試驗中使用其他給藥途徑，申請者應提供科學性理由。若可行，動物試驗與擬用於臨床試驗之配方應相當。給藥方案 (即給藥劑量和給藥頻率)應涵蓋臨床起始劑量和臨床最大劑量之臨床藥品暴露量。為使臨床劑量的選擇有其最大的彈性，高劑量最好是最大耐受劑量 (maximum tolerated dose)或最高可能投予劑量 (maximum feasible dose)。當申請者以其他方式選擇一般毒性試驗的高劑量時，須提供科學性說明。鼓勵申請者在執行一般毒性試驗前，先向本中心諮詢。

關於一般毒性試驗之試驗時間長度，一項 3 個月的毒性試驗應足以評估 FIH 臨床劑量、劑量遞增以及長期治療的安全性。若適應症具有急遽發展到死亡或急遽發展到大量不可逆轉發病率的臨床表徵 (例如 1 年內) 時，一般毒性試驗之報告提交時機可彈性調整，惟臨床試驗申請資料中應包含至少 2 週的毒性試驗資料 (這些資料可從持續進行之 3 個月毒性試驗中得到)且定期 (例如每個月)提供期中分析之資料。當從毒性試驗中發現試驗用 ASO 可能對受試者具有重大風險時，申請者應即時報告衛生主管機關以及科學研究與倫理審查委員會 (institutional review board, IRB)。申請者應盡快將 3 個月毒性試驗的完整試驗報告初稿提交予衛生主管機關並應在送出報告初稿後 120 天內提供完整試驗報告。若該完整試驗報告持續支持試驗用 ASO 具有合理的安全性，則可支持臨床試驗持續進行以及劑量遞增。若適應症具有病情進展較慢的臨床表徵時，臨床試驗申請資料中則應包含 3 個月毒性試驗的完整試驗報告。

一般而言，可不提供體外 hERG 分析以及基因毒性測試之結果。

與一般藥品的開發原則相比，本指導原則所述之用於支持臨床試驗的非臨床安全性資料相對有限，因此，應於受試者同意書中適當地揭露相關的潛在風險。

於臨床試驗中，若擬納入較大的受試者族群或擬發展商業化的治療時，基本上需要提供額外的試驗結果 (例如較長期的一般毒性試驗結果等)。

4 FIH 劑量之選擇

選擇臨床起始劑量之主要目標是找出預計可產生藥理作用且安全的劑量，此劑量應根據整體現有資料進行科學性的探討。

申請者應清楚地描述以及說明臨床起始劑量的選擇方法，包括以動物劑量與人體劑量計算安全係數之依據。對於局部給藥，申請者應考慮器官重量、體積或其他適合物種間劑量換算之方式。對於髓鞘內給藥，申請者應根據物種間腦脊髓液體積進行劑量換算。

5 劑量遞增

當在非臨床毒性試驗中觀察到嚴重毒性具有陡峭的劑量—毒性反應或藥品暴露量—毒性反應之關係時，或嚴重毒性未具有可利用的先導標記 (preceding marker) 進行預測時，申請者應考慮在臨床給藥時採用比平時更保守的劑量遞增方式 (例如，以小量增加，而不是一次給予加倍的劑量)。

臨床最高劑量主要取決於現有的非臨床和臨床資訊以及受試者的臨床情況，不一定會受限於非臨床試驗中的最高劑量或藥品暴露量。

6 參考文獻

- 6.1 US FDA: Draft Guidance for Sponsor-Investigators: Nonclinical Testing of Individualized Antisense Oligonucleotide Drug Products for Severely Debilitating or Life-Threatening Diseases; April 2021
- 6.2 ICH M3(R2): Guidance on Nonclinical Safety Studies for The Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals; June 2009
- 6.3 ICH S6(R1): Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals; June 2011
- 6.4 ICH S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals; November 2000
- 6.5 ICH S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals; November 2009
- 6.6 藥品非臨床試驗安全性規範 (第五版), FDA 藥字第 1031405812 號, 2014