



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



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

## 用於預防或治療人類傳染性疾病之單株抗體及其相關分子的非臨床藥毒理評估

何昆瑾<sup>1</sup>

### 前言

早在 19 世紀時，已有利用受感染後之康復者血清及免疫動物血清對抗細菌 / 病毒感染之紀錄<sup>[1-4]</sup>。由此可知，將抗體運用在傳染性疾病之預防與治療並非一項新概念。直至現在，世界衛生組織(World Health Organization, WHO)仍將部分由血漿衍生而得之免疫球蛋白，列於治療傳染性疾病之必須藥品<sup>[4]</sup>。隨著科技的進步，抗體的獲取方式已從原先之血清直接使用，進展至從血清分離純化、乃至於近代之多株抗體與單株抗體的生產製造。其中，單株抗體因具有高專一性之特點，自 1986 年由美國核准全球第一個單株抗體藥品 Orthoclone OKT3 後，於近 40 年來，單株抗體藥品已在各大疾病領域之預防和 / 或治療佔有一席之地。然而，相較於在癌症與自體免疫疾病領域的廣泛應用，目前僅有些許單株抗體獲准用於傳染性疾病。

對於傳染性疾病而言，相較於疫苗須自接種後，數週時間才能在體內產生抗體，單株抗體可在更短的時間內，發揮預防或治療的作用；另外，對於 1) 因免疫功能低下而無法在接種疫苗後產生抗體者；2) 因對疫苗成分過敏而不適合進行疫苗接種者；3) 身處高傳播地區者；以及 4) 在傳染病快速發展 / 大流行期間，更可顯現出單株抗體藥品預防或治療人類傳染性疾病之必要性<sup>[3-6]</sup>。

考量單株抗體及其相關分子用於傳染性疾病預防和治療之潛力與重要性，本文以 WHO 於 2022 年，發布之「WHO Guideline on the nonclinical and clinical evaluation of monoclonal antibodies and related biological products intended for the

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 新藥科技組



prevention or treatment of human infectious diseases (DRAFT).」<sup>[7]</sup> 為基底，探討單株抗體及其相關分子應用於傳染性疾病時之非臨床藥毒理評估重點，並期待可歸納出相較用於其他適應症之單株抗體藥品，更具彈性與時效性的研發路徑。

## 潛在的產品類型

以結構而言，抗體是由 2 條較長的重鏈，以及 2 條較短的輕鏈構成之 Y 字形蛋白質單體；以功能而言，抗體具有可與抗原結合的可變區，以及決定效用功能(Effector Function)和種型(Isotype)的穩定區。此外，隨著對抗體更深入的了解，目前已可利用生物技術製造出許多與抗體具有相似結構及功能的相關分子。在本文中，單株抗體及其相關分子包含：

1. 抗體片段，例如單鏈變異區片段(Single-chain Variable Fragment, ScFv)和抗原結合片段(Fragment Antigen Binding, Fab)；
2. 單域抗體(Single Domain Antibody)；
3. 雙特異性或多特異性抗體(Bispecific or Multispecific Antibody)；
4. 人造錨重複蛋白(Designed Ankyrin Repeat Protein, DARPin)；
5. 親和分子(Affimer)；
6. 載脂蛋白擬抗體(Anticalin)；
7. 經化學修飾之單株抗體，例如：抗體藥物複合體(Antibody-drug conjugate)等，以及；
8. 在最終產品中含有多種單株抗體，即「抗體雞尾酒(Antibody Cocktail)」。

為使文句更為精簡，若無特別標註，後續將以「單株抗體」一詞，涵蓋「單株抗體及其相關分子」。

進入人體後，可生產出單株抗體之 DNA、RNA 或病毒載體，不在本文之討論範圍中。



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



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

## 非臨床藥毒理的評估原則

1. 非臨床試驗之主要目的是在執行臨床試驗之前提供以下資訊，以確定試驗用產品的藥理和毒理作用：
  - (1) 功能性鑑別，包含：降低病原數量的能力、降低毒素的作用、促進病原自血液循環與組織的清除、改善臨床症狀、減少體重下降的幅度或降低感染的嚴重程度等。
  - (2) 可能的毒性以及潛在不良事件；或不良反應之可能性的鑑定。
  - (3) 第1期臨床試驗之安全起始劑量和劑量調升（若可能）的鑑定。
2. 非臨床毒性試驗應符合我國公告之「非臨床試驗優良操作規範」(簡稱GLP規範)<sup>[8]</sup>。對於已進行之任何不符合GLP規範的試驗，應保留內部標準作業程序(Standard Operating Procedure)。所有相關試驗，無論是否符合GLP規範，都應於查驗登記申請時檢附。
3. 所有會使用到動物的試驗均須遵循3R原則，即：替代(Replacement)、減少(Reduction)與優化(Refinement)。
4. 非臨床概念驗證、藥效、藥動與毒性試驗，所使用的動物物種 / 模式不一定要相同，但仍應敘明物種 / 模式選擇之科學性理由。以治療用途的單株抗體為例，概念驗證試驗通常會使用可被病原感染，且可產生人體相關症狀之物種，所建立的疾病模式動物，以探討單株抗體之潛在療效；相對地，毒性試驗通常會使用健康動物而非疾病模式動物，以便清楚地呈現由單株抗體造成之毒性訊號。
5. 考量難以動物之免疫原性推估人體反應，因此，當在動物中觀察到單株抗體之抗藥抗體(Anti-drug Antibody)產生時，通常難以據此預測該單株抗體在人體中之免疫原性。
6. 應審慎評估單株抗體造成的次級反應，特別是抗體依賴型細胞毒性作用(Antibody-



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



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

dependent Cellular Cytotoxicity)、抗體依賴型細胞吞噬作用 (Antibody-dependent Cellular Phagocytosis) 與補體依賴型細胞毒性作用 (Complement-dependent Cytotoxicity) 等。

7. 用於非臨床試驗的單株抗體批次，應能充分代表後續臨床試驗使用之單株抗體的品質和配方；理想情況下，非臨床試驗與擬用於臨床試驗的批次應相同。在產品研發的過程中，若單株抗體之製程、品質和 / 或配方有所改變時，視個案情況可能須要執行額外的非臨床試驗。

## 非臨床藥理的評估重點

### 一、體外(In Vitro)試驗

單株抗體的生物活性，可能可以使用體外試驗來確定與臨床活性相關的作用為何。在體外藥理學試驗中，應使用多種單株抗體濃度進行測試。當有可取得且已被驗證的新技術可用時，應採用之。

#### 1. 組織交叉反應(Tissue Cross Reactivity)試驗

應使用以冷凍切片方式製備之成人組織樣本，或具代表性之細胞培養物進行試驗，以確定用於對抗感染性病原的單株抗體與人體組織之間，是否產生非預期的結合反應。由於交叉反應可能與抗體的濃度相關，因此須以多種濃度進行測試。若試驗結果偵測到交叉反應，則應以更多的組織樣本進行測試。

單株抗體與非目標組織結合可能會產生嚴重的後果，特別是使用某些免疫偶聯物（例如：ADC 等）時。因此，此試驗通常應在首次使用於人體的臨床試驗之前進行，以尋找與非目標組織結合的情形或任何交叉反應。



## 2. 細胞培養試驗

培養之細胞可用於探討單株抗體的預防效果 ( 在接種感染原之前，用單株抗體處理培養之細胞；Pre-exposure ) 與治療感染的能力 ( 在接種感染原後用單株抗體處理培養之細胞；Post-exposure )。對於抗體雞尾酒而言，各個單株抗體成分之中和活性，均應被單獨測試，若有任何之潛在的協同作用亦應被呈現。然而，對抗體雞尾酒這類藥品，應優先考慮使用合適的動物模式進行研究。為了確定 / 幫助選擇用於毒性試驗的最合適動物物種，使用來自不同物種之組織或細胞進行的體外活性試驗，也是具有其重要性的。

當用於評估單株抗體是否會造成感染增強的體外試驗被開發出來時，可能可以在藥品研發早期利用這些方法進行相關評估。另外，在動物 ( 例如，非人類之靈長類動物 ) 與人類反應非常相似的前提下，也可能可以使用動物試驗進行相關評估。

## 二、體內(In vivo)試驗

應儘可能地進行藥效學的相關研究，但在多數情形下，傳統的藥效 / 藥動評估在動物模式中的相關性，可能相當有限。因此，體內試驗重點應著重於確保單株抗體，對目標感染性病原的預防或治療作用。一般而言，從疾病本身及其預防工作中，通常已積累了豐富的相關檢測知識和經驗；現有的天然和 / 或由疫苗誘導的相關免疫知識，也可能構成單株抗體非臨床評估的基礎。

當要執行展現對抗病原活性的概念驗證試驗時，應優先考慮在與人類具有相似感染反應的動物模式中進行研究，惟動物物種的選擇應依個案考量而定。當特定的感染性病原未有合適的疾病動物模式時，可考慮開發基因轉殖和或人源化小鼠之動物模式。

體內試驗可能可以用於鑑別單株抗體的潛在臨床用途 ( 例如，預防、治療或兩者皆可 )，甚至是潛在治療範圍(Therapeutic Window)。預防用途與治療用途單株抗體之試驗設計雖有所不同，惟均須儘可能地建立最有效的給藥方式，以供臨床試驗設計參考。

當具有可用的疾病動物模式時，應嘗試探討藥效與劑量的相關性。在試驗中設計廣



泛的劑量範圍 ( 包括高劑量 )，可能可以更好地預測治療指數(Therapeutic Index)。當使用抗體雞尾酒療法時，各個單株抗體成分及合併使用之藥效均須被評估。

對於所有的體內試驗而言，攻毒病原的品系及其劑量的鑑別與標準化頗為重要。對致病之品系進行繼代(Passage)時，很有可能因此產生變異品系，例如新冠病毒(SARS-CoV-2)。因此，在繼代前後利用攻毒試驗系統定義與標準化繼代的情況是非常重要的。另外，為了評估抗藥性的產生是否與抗原漂變(Antigenic-drift)或突變相關，從接受單株抗體後仍死於病原感染的動物中，分離出病原並進行基因型分析，可能可以提供相關訊息。

### 三、其他

當感染性病原未有疾病動物模型或是因供應 / 倫理議題，而無法取得可用於非臨床試驗的動物，其替代方案須有科學性依據支持之。建議在試驗執行前，先向我國主管機關諮詢替代方案之可行性與合理性。

### 四、安全性藥理試驗

安全性藥理試驗之主要目的，是測量單株抗體對主要生理系統 ( 通常包括：心血管系統、呼吸系統、中樞神經系統和腎臟系統 ) 的功能影響。

根據 ICH S6(R1)<sup>[9]</sup>和 S7A<sup>[10]</sup>指引，可能不須要進行單獨的安全藥理學試驗，而是可以在毒性試驗中，合併觀察相關的安全性藥理評估指標。

單株抗體和低分子量抗體模擬物(Antibody mimetics)之間，可能由於分子量的顯著差異而造成組織分佈的不同，這或許是兩者可能具有不同的安全性藥理概況的一項重要因素。



致力法規科學  
守護生命健康  
Regulatory Science, Service for Life

## 非臨床毒理的評估重點

### 一、一般毒性

1. 試驗設計以能夠反映最壞臨床情境下的給藥方案 ( 即：給藥最多次、最密集的條件 ) 為原則，通常包含至少2週給藥期且至少2次給藥；恢復期之時間長度應參考單株抗體之藥品暴露量 ( 例如：5個半衰期 )。試驗動物應為可涵蓋適應症族群年齡之雄性與雌性健康動物，惟動物隻數可能因動物物種而異。給藥途徑應可反映臨床使用方式。
2. 當臨床使用方式為2個或2個以上的單株抗體合併使用時，應有以單株抗體個別執行以及合併執行之試驗結果。對於經化學修飾之單株抗體而言，須提供以未修飾之單株抗體、小分子部分( 例如，抗生素或含有放射性同位素之小分子等 ) 及完整複合體執行之試驗結果。
3. 局部耐受性應依已建立完善的方法進行評估 ( 例如：依dermal Draize score進行紅斑/焦痂和水腫之評估 )。若試驗設計合宜，可在一般毒性試驗中合併評估局部耐受性的觀察指標。

### 二、基因毒性與致癌性

1. 傳統的基因毒性試驗通常不適用於單株抗體；然而，對於經化學修飾之單株抗體的小分子部分，須根據個案考量規劃相關試驗和 / 或評估。
2. 當單株抗體之目標抗原為外源性分子時，致癌性的風險相對較低；因此，標準的致癌性試驗通常不適用於這些產品。然而，若雙特異性或多特異性抗體之目標抗原包含內源性分子時，須根據個案考量規劃相關試驗和 / 或評估。

### 三、胚胎發育及生殖毒性

1. 單株抗體及其相關分子之產品類型、宣稱適應症，以及適應症族群等，均是用



台灣藥物法規  
資訊網法規公告



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

以評估，是否須要進行胚胎發育及生殖毒性試驗之因素。具體的試驗設計和給藥方案可能會根據物種特異性、免疫原性、生物活性和/或半衰期時間長度等進行調整。

2. 當擬以重複或長期給予的方式用於具生育能力之女性時，應在適當的動物物種中，執行胚胎發育及生殖毒性試驗（包含致畸胎性的分析）。然而，進行試驗規劃時，應考量藥品在各物種中是否能穿過胎盤，或以透過特殊的運輸機制（例如，neonatal Fc receptor）暴露至胚胎 / 胎兒中。
3. 產前和產後發育試驗的結果，應於申請查驗登記時檢附。若可行，雄性生育能力的評估，應於申請第3期臨床試驗時檢附。

#### 四、其他

1. 毒理動力學(Toxicokinetics)可了解毒性試驗中的藥品暴露情況，以便進行跨物種比較，並根據藥品暴露量預測臨床試驗的安全範圍。若無特殊科學性理由，應執行毒理動力學之分析。
2. 抗體依賴性增強(Antibody Dependent Enhancement, ADE)，為身體獲得抗體後無法對特定傳染性病原產生保護作用，反而使疾病程度更加嚴重之現象。雖然單株抗體介導的機制在動物與人類中可能不同，但仍可能在合適的疾病動物模型中測試ADE的潛在風險。無論如何，這樣的動物模型可以提供有價值的資訊，有助於理解病原和單株抗體的作用機制。
3. 不純物或雜質可能會造成安全性疑慮，然而，此議題主要應該透過製程與品管的層面進行控制，而非一開始即利用非臨床試驗評估其潛在的風險，詳細規範可參考ICH Q3相關指引。
4. 為評估單株抗體是否會對免疫系統產生不良的影響而使宿主對感染性病原的抵抗力降低，應進行免疫毒性試驗。





## 因應緊急公共衛生情事時的彈性措施

由於各國對於緊急公共衛生情事之認定，以及相關藥品的審查 / 要求不盡相同，因此相關規定應以各國公告為主，建議產品開發者可儘早與各國主管機關討論 / 諮詢。

歸納過往經驗 ( 非特指我國之經驗，且過往經驗未必可套用至未來的緊急公共衛生情事 )，用以支持第 1 期臨床試驗之非臨床藥毒理資料，至少須包含藥理概念驗證試驗與樞紐性毒性試驗。為爭取藥品開發之時效性，於一般情況下，須在臨床試驗前完成的某些非臨床試驗，可能可以調整為與臨床試驗同步執行。例如，當樞紐性毒性試驗是使用可反映臨床適應症族群之年齡的藥理活性物種執行時，進行中之一般毒性試驗的期中數據和未經品管人員審核的一般毒性試驗報告 ( 須包含之觀察指標與分析項目應與各國主管機關討論 / 諮詢 )，可能可以用於支持第 1 期臨床試驗之安全性，惟在臨床試驗之執行過程中，須持續進行該試驗至產出完整試驗報告。另外，其餘類型之毒性試驗報告應依各國公告之時程提交；在緊急公共衛生情事時提出之查驗登記申請，其非臨床藥毒理要求與一般情況之查驗登記申請一致。

## 結語

我國目前雖尚未有單株抗體應用於傳染性疾病之相關法規專章，但是仍可參考國際性組織 ( 例如：WHO 與 ICH 等 ) 發布之相關指引，以及我國相關公告 ( 例如：「藥品非臨床試驗安全性試驗規範」<sup>[11]</sup>等 )。期望讀者在閱讀本文後，能更了解此類藥品的當前非臨床藥毒理法規考量。另外，隨著生技醫藥的知識累積與技術發展，未來可能會有更多類型的單株抗體相關分子應用於傳染性疾病領域，關於其非臨床藥毒理要求，建議開發者可依個案情況，適時地諮詢衛生主管機關，以爭取研發時效。

## 參考文獻

1. Marston HD, Paules CI and Fauci AS. Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History. N Engl J Med.



- 2018;378(16):1469-72.
2. Hemming VG. Use of intravenous immunoglobulins for prophylaxis or treatment of infectious diseases. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8(5):859-63.
  3. Andreano E, Seubert A and Rappuoli R. Human monoclonal antibodies for discovery, therapy, and vaccine acceleration. *Curr Opin Immunol.* 2019;59:130-4.
  4. Sparrow E, Friede M, Sheikh M, Torvaldsen S. Therapeutic antibodies for infectious diseases. *Bull World Health Organ.* 2017;95(3):235-7.
  5. Pardi N, Secreto AJ, Shan X, Debonera F, Glover J, Yi Y, et al. Administration of nucleoside- modified mRNA encoding broadly neutralizing antibody protects humanized mice from HIV-1 challenge. *Nat Commun.* 2017;8:14630.
  6. Graham BS and Ambrosino DM. History of passive antibody administration for prevention and treatment of infectious diseases. *Curr Opin HIV AIDS.* 2015;10(3):129-34.
  7. WHO Guideline on the nonclinical and clinical evaluation of monoclonal antibodies and related biological products intended for the prevention or treatment of human infectious diseases (draft). WHO. 2022.
  8. 非臨床試驗優良操作規範, 衛生福利部食品藥物管理署, 2019.
  9. ICH S6(R1) Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. ICH. 2011.
  10. ICH S7A Guideline: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. ICH. 2000.
  11. 藥品非臨床試驗安全性規範 (第五版), 衛生福利部食品藥物管理署, 2014.