

通向IND之路

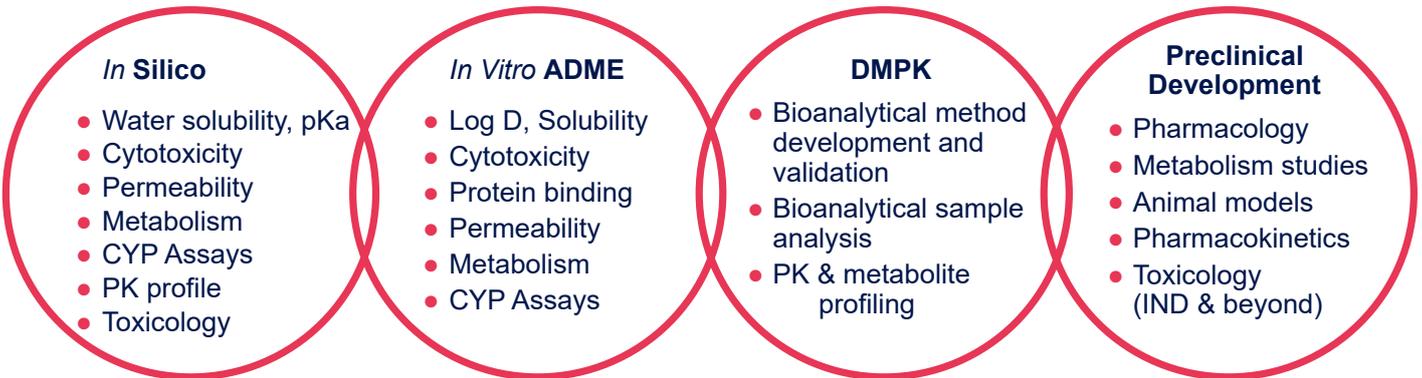


在開始臨床試驗之前，有許多類型的藥物和生物製劑需要IND，這些包括小分子藥物，大分子和細胞療法。

- 小分子藥物通常是指合成衍生的有機化合物，但也包括無機化合物。
- 大分子藥物包括生物製劑，如胜肽、抗體、融合蛋白、抗體-藥物偶聯物和基因療法等。
- 細胞療法通常來自供體的細胞或組織（例如用於治療1型糖尿病的胰島細胞）或患者自身和/或已經被設計的細胞或組織組成，以某種方式實現特定的治療目的（例如用於治療各種癌症的CAR-T細胞）。

在最初的開發階段之後，注意力轉向製造（CMC）及臨床前評估，在早期階段，製造工作主要集中在初始配方開發和產生足夠數量的藥物以支持臨床前評估，最終這些活動將注重定義和改進藥物的質量屬性，優化製造過程，擴大生產以支持臨床評估。

臨床前評估包括體外和體內藥理學（包括療效的初步證據，理想情況是在適當的疾病動物模型中），藥代動力學（即吸收，分佈，代謝和排泄；ADME）和毒理學試驗（非GLP），初始臨床前評估過程通常需要數年時間（圖1）。



如果在最初的臨床前評估後該分子看起來很有希望，那麼下一步就是執行所謂的IND啟動試驗（表1），這些包括GLP毒理學試驗和安全藥理學試驗，這些試驗提供了關於分子安全性的關鍵訊息，並將幫助監管機構確定是否允許進行臨床試驗。

		小分子藥	植物藥	抗癌藥	生技藥品	生物相似藥	疫苗	細胞治療
臨床前安全性試驗	急性毒理	X	X	X	X	X	X	X
	亞急/亞慢毒性	X	X	X	X	X	X	X
	基因毒性	X	X		O			
	安全藥理	X	X	X	X		O	O

如果您需要臨床前安全性測試服務，進階生技擁有一支具有多年經驗的專家團隊幫助我們的客戶，請洽：

info@mail.level.com.tw

X：必須測試 O：選擇性測試

藥品安全性評估測試項目

藥物/毒性動力學

- 單一劑量藥物動力學試驗(採血)
- 單一劑量藥物動力學試驗(採血)

安全藥理

- 中樞神經系統評估
- 心血管系統評估
- 呼吸系統評估

一般毒理

- 最大耐受性試驗(MTD)
- 擴大的急毒性試驗
- 7天/14天劑量範圍測定試驗(DRF)
- 14天/28天毒理試驗
- 90天毒理試驗
- 180天毒理試驗
- 39週毒理試驗
- 52週毒理試驗

生殖毒理

- 生殖一期：
生育力與胚胎發育試驗
- 生殖二期：
胚胎發育(致畸胎)試驗
- 生殖三期：
週產期前後之幼胎發育試驗

基因毒理

- 細菌逆突變試驗：篩選試驗
- 染色體變異試驗：篩選試驗
- 細菌逆突變試驗Ames Test
- 染色體變異試驗CA Test
- 小鼠淋巴瘤試驗MLA(TK) Test
- 體內嚙齒類動物周邊血液微核分析

免疫毒理

- 過敏性試驗天竺鼠極大化試驗
- 過敏性試驗貼布試驗
- 全身主動過敏試驗
- 被動皮膚過敏試驗

新藥臨床試驗(IND)申請 里程碑和常見缺失



新藥臨床試驗 (IND, Investigational new drug) 申請是小分子新藥和生物製劑被批准在人體中進行測試的第一個里程碑，但是究竟什麼是IND，您的程序真的需要嗎？成功的IND有哪些要求？可以採取哪些途徑來加速實現？我們將在這篇文章中討論如何成功地規劃與完成IND文件與申請，並提出一些常見的缺失以及如何避免缺失的發生。

什麼是IND，你需要嗎？

新藥臨床試驗 (IND) 申請是臨床試驗的起點，它是衛生監管當局（台灣TFDA、美國FDA、歐盟EMA、日本PMDA、澳洲TDA、中國NMPA等）在人類臨床試驗開始之前的實質性審查，包含：化學、製造與管制 (Chemical Manufacture and Control, CMC)、非臨床藥理學、毒理學、藥動學以及人體臨床試驗計畫等文件，從監管當局的角度來看，IND的提交主要關注點是確保該藥品對於參與臨床試驗受試者的安全性及可能的療效，以評估未來醫療使用的可能價值。

在您決定提交IND之前，最重要的問題是“是否需要進行臨床試驗嗎？”如果答案是肯定的，那麼您需要問的第二個問題是，“是否需要透過IND申請進行臨床試驗？”以下兩個問題可以幫助您決定：

1. 您的產品是未經衛生監管當局批准的藥物或生物製劑？

是的 那你確實需要一個IND。

2. 您的產品是已經批准的藥物，但提出的臨床試驗是已批准的適應症？

是的 那你並不需要IND申請。

不是 那你可能需要IND的申請。

以目標導向開始考慮

選擇正確的IND途徑取決於許多因素，包括您的產品特性、適應症、開發平台，預計申請的途徑，以及開發合作夥伴和資金來源。

追求IND也是如此，如果您對臨床試驗設計的進行沒有很好的理解，那麼很難設計一個合適的IND文件支持臨床試驗。如果不了解您的目的（臨床適應症，研究人群，治療類型和持續時間等），就很難通過IND的申請。

IND申請的途徑：藥物的分類是什麼？

許多類型的藥物和生物製劑需要IND，這些包括小分子藥物，大分子，和細胞療法。小分子藥物通常是指合成衍生的有機化合物，但也包括無機化合物。

大分子藥物包括生物製劑，如勝肽、蛋白質、單株抗體、抗體-藥物偶聯物和細胞療法。其中細胞療法本身並不是化合物或蛋白質，而是通常由來自供應者的細胞或組織（例如用於治療1型糖尿病的胰島細胞）或患者自身和/或已經被人工設計修改過細胞或組織所組成，以某種方式實現特定的治療目的（例如用於治療各種癌症的CAR-T細胞）。

小分子IND的典型途徑

我們將以一種小分子藥物為例，介紹一種典型的IND途徑，小分子IND的典型途徑如下圖所示：



對於大多數藥物研發計劃而言，IND的途徑始於基礎研究，其中發現了對於疾病具有改善作用的標靶(target)，在進行進一步的標靶確定(target validation)後，接下來的步驟是：

- **合成並篩選對於目標標靶具有相互作用的化合物（通常通過化合物庫的高通量篩選和/或結構活性關係(structure activity relationship; SAR)篩選，獲得具活性化合物 (hit compound)。**
- **使用體外試驗評估並優化具有開發潛力的先導化合物 (lead compound)，**
- **基於期望的物理化學特性、藥效學試驗和藥代動力學性質的評估，選擇一種或幾種候選化合物 (candidate drug)。**

在最初藥物的研究與發展階段之後，主要的注意力就會轉向製造與製程的開發（即化學、製造、和控制; CMC）及臨床前的藥理學(包含藥效與藥動)評估。在早期階段，製造部分主要集中在初始配方的開發活動，以及產生足夠支持臨床前評估試驗的藥物數量。最終的開發方向會朝向改進藥物的成藥特性(druggable)優化製造過程、製程放大以支持臨床試驗的評估。

臨床前評估包括：體外和活體的藥理學（包括在適當的疾病動物模型中進行療效的初步證明）、藥代動力學（即吸收、分佈、代謝、和排泄; ADME）和初步毒理學試驗（非GLP），通過初始臨床前評估的發現過程通常需要數年時間。

如果在最初的臨床前評估後，該分子具有開發的希望與潛力，那麼下一步就是進行IND申請的準備工作，這些包括GMP藥物的生產已及GLP毒理試驗。其中的毒理試驗與安全藥理學試驗提供了候選化合物在安全性的關鍵性資訊，並提供給監管機構確定是否允許進行臨床試驗。

完成IND申請文件後表示在通往IND的途徑上最後一段的開始，在此階段申辦者通常會與監管當局會面，討論IND提交和臨床開發計劃，最後準備IND並以電子通用技術文件(eCTD)方式提交給監管當局。

常見的錯誤

[一般缺失]

- 臨床前計劃、提交和/或整體發展計劃的紊亂
- 低估了完成IND所需的時間和資源
- 時間表的安排不確實
- 在沒有諮詢專家的情況下嘗試“自己動手”
- 未能考慮eCTD（電子提交）要求
- 沒有為可預測的事情做準備 - 那些傾向於出現在類似開發項目中的問題或根本不遵循可用的FDA指南
- 沒有為不可預測的事做防備 - 即不考慮所有潛在的風險和替代性計劃
- 以目標為導向的心態 - 人體臨床試驗是最終的直接目標，所有的過程與考量均應以臨床試驗的執行為中心。

[CMC]

- 低估製造規模放大時的挑戰（對於大分子藥物尤其重要）
- 未能明確及確認配方的完整特性
- 未能明確分子的穩定性與不純物的特性（可能需要額外的毒理學試驗）

[藥理]

- 未建立適當劑量暴露 - 反應相關性（需要在臨床前試驗中檢查足夠寬的劑量範圍）
- 臨床轉譯性無法說明（可能是疾病動物模型不適當）

[PK / ADME]

- 未能開發合適用於檢測/定量分析方式
- 動物模型中PK的參數無法解釋功效和毒理學的關聯性

[毒理學]

- 合適的基因毒理、系統毒理、安全性藥理的合理設計與選擇
- 關鍵性主要試驗中劑量選擇不佳
- 物種選擇不佳（通常未考慮ADME的差異）
- 配方選擇的不合適
- 糟糕的試驗設計和數據收集

結論

IND的申請途徑是很長且資源密集的過程，成功的第一個關鍵是了解IND的完整過程以及如何最佳的支持臨床試驗的設計，這些包括製造和臨床前開發時，如何避免可能的延誤或破壞您的開發計劃。

如果您需要進一步了解臨床前測試的各項服務，進階生技擁有一支具有多年經驗的專家團隊，幫助我們的客戶。請洽 e-mail: info@mail.level.com.tw