

生物制品的致癌性评估及风险管理策略

张素才¹, 宫田田¹, 孙云霞¹, 孙涛^{2*}

1. 北京昭衍新药研究中心股份有限公司, 生物制品安全性评价北京市重点实验室, 北京 100176

2. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 大多数生物制品不会成为完全致癌物, 但可以通过其药理学放大作用、免疫调节等成为肿瘤促长剂。在国际人用药品注册技术协调会 (ICH) S1A 和 S6 (R1) 指导原则中对生物制品的致癌性评估有简单描述, 但均缺少明确案例, 且未考虑到新型技术药物的出现和监管思路的改变等情况。通过汇总 2014—2021 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的 53 项长期用药的生物制品的致癌性信息, 并结合文献报道和实际工作经验, 从生物制品的致癌性特点、致癌性评估策略、致癌性风险管理等几方面提出一些观点和建议, 以期为国内同行、新药申报企业和审评机构提供有益的参考。

关键词: 生物制品; 致癌性试验; 致癌性评估; 风险管理; 获益-风险框架

中图分类号: R915; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 12-2393-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.001

Carcinogenicity assessment and risk management strategies for biological products

ZHANG Sucui¹, GONG Tiantian¹, SUN Yunxia¹, SUN Tao²

1. Beijing Key Laboratory for Biological Products Safety Evaluation, JOINN Laboratories (Beijing), Beijing 100176, China

2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Most biological products will not become complete carcinogens, but they can be used as tumor promoters through pharmacological amplification, immunomodulatory, etc. The carcinogenicity assessment of biological products is briefly described in the ICH S1A and S6(R1) guidelines, but specific cases are not provided, and the emergence of new technology drugs and changes in regulatory thinking were not taken into account. This paper, summarized the carcinogenicity information of 53 biological products approved by US FDA intended for long-term use from 2014 to 2021, combined with our practical work experience and published literature, tries to provide some views and suggestions in term of carcinogenicity characteristics, carcinogenicity assessment strategy and carcinogenicity risk management of biological products. In order to provide some references for the domestic industries, sponsors and regulatory agencies.

Key words: biological products; carcinogenicity study; carcinogenicity assessment; risk management; benefit-risk framework

生物制品(或称生物技术药物)在各种生物学特性方面与化学合成小分子药物(或称化学药)存在较大差异,如生物制品的遗传毒性担忧较小,其毒性作用大多来源于放大的药理学作用,许多生物制品具有种属特异性等^[1],这些方面决定了生物制品的致癌性评估和风险管理与化学药有明显区别。

随着国内创新药物研发的推进,需要进行致癌性评估的新药大量出现。尽管国内相关研究机构在致癌性试验方面起步较晚,但时至今日对化学药的致癌性研究已有一定积累,且国际上相关评价经验也比较成熟。而生物制品因结构复杂性、作用机制独特性、种属特异性、给药途径多为静脉注射等^[2],给

收稿日期: 2022-10-09

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2021YFC2302505); 建设医药科技成果转移转化公共服务平台项目(2021019611)

第一作者: 张素才,男,副研究员,研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: zhangsucui@joinn-lab.com

*通信作者: 孙涛,男,主任药师,研究方向为药品有效性与安全性评价。E-mail: sunt@cde.org.cn

致癌性试验和评价带来挑战。在国内外药物监管机构发布的众多技术指南中,仅国际人用药品注册技术协调会(ICH)的S1A、S6(R1)指导原则中对生物制品的致癌性评估有简单描述^[3-4],但是缺少明确案例,且未考虑到近年来新技术的应用(例如基因编辑类药物)、监管思路的改变(例如获益-风险评估)等情况。

生物制品的致癌性评估需要针对产品特性进行逐案(case-by-case)分析^[4]。据笔者统计:在2014—2021年,美国食品药品监督管理局(FDA)共批准了364个新药上市(不包括血液制品、疫苗和细胞与基因治疗产品),其中按照生物制品许可申请(BLA)申报途径的共97个。在97个药物中,有的进行了啮齿类动物致癌性试验,有的仅采用证据权重法(WoE)进行了致癌性评估,也有在药品说明书中添加了关于肿瘤的黑框警告,甚至纳入了更为严格的风险评估和缓解策略(REMS),但是更多的药物仅在药品说明书“13.1”项有“未进行啮齿类动物长期致癌性试验”描述。本文将综合分析这些药物的特点,并结合文献报道和实际工作经验,从生物制品的致癌性特点、致癌性评估策略、致癌性风险管理等几方面提出一些见解和建议,以期为同行、新药申报企业和审评机构提供有益的参考。此外,尽管本文主要针对生物制品,但其中一些原则和方法可能也适用于化学药和基因治疗药。

1 生物制品与致癌性

1.1 生物制品的特点

从致癌性的关注点上,小分子药物可以直接穿过细胞膜或直接进入细胞核;而在大多情况下,生物制品因其较大的分子粒径,很难进入细胞或需特定的转运机制方可进入细胞。因此,小分子药物更容易实现与DNA或染色体等遗传物质发生直接作用,但是生物制品在这方面的担忧就要低得多。从代谢方面,有些小分子药物本身不具有致癌性或致突变特性,但是能够产生一些活性代谢产物,从而产生致突变或其他毒性反应;而生物制品通常直接分解为肽段或氨基酸,因此其代谢途径或代谢产物带来的安全风险较低。此外,小分子药物的毒性主要来源于脱靶效应,生物制品的毒性反应更多的来自药理学作用的放大^[1]。

1.2 生物制品的遗传毒性

尽管生物制品的遗传毒性担忧非常低,但并不代表没有这方面的风险。Elmar等^[5]总结了78项生物制品的177项遗传毒性试验,其中有4个药物呈

现可重复的阳性试验结果。第1个药物是含有化学连接子的抗体片段,而起阳性作用的就是连接子。第2个药物在小鼠淋巴瘤试验结果为阳性,而Ames试验和微核试验结果阴性,具体原因尚不清楚。第3个药物是脂肪酶,通过非特异性方式进入细胞,释放内切酶导致染色体畸变阳性。第4个药物是胰高血糖素,出现了与生理活性相关的阳性信号。上述结果表明,生物制品可通过药理作用而非直接作用于遗传物质,造成遗传毒性试验结果阳性。再如,促红细胞生成素(EPO)、DNA酶等;其中,重组EPO和天然EPO均能增加小鼠骨髓微核多色红细胞的发生率,但在Ames试验和体外哺乳动物细胞染色体畸变试验中均为阴性。目前认为微核的诱导是由于红细胞加速增殖和分化,并促进多色红细胞的早期释放,是其药理学作用机制的放大效应^[6]。

生物制品的遗传毒性评估,可遵循以下步骤来实施:首先要检查产品特性,判断是否存在化学修饰,如抗体偶联药物(ADC),要关注连接子的担忧,如果存在这方面担忧,可能需要进行遗传毒性试验,但同时要注意试验方法选择的合理性;如果不存在化学修饰或相关担忧,就要考虑产品本身或药理学特性是否能够直接改变遗传物质,例如DNA酶、核糖酶。如果存在担忧,同样要选择合适的试验方法进行遗传毒性试验。如果不存在直接影响遗传物质的担忧,则考虑产品是否存在直接或间接的刺激细胞增殖作用。如果没有该方面作用,则不需遗传毒性试验;如果存在该方面作用,也不需遗传毒性试验,但要考虑通过体内、体外试验方法来评估对肿瘤的促长作用。

1.3 生物制品的免疫调节作用

生物制品的免疫调节作用可简单分为免疫增强和免疫抑制,已有研究证实了长期免疫抑制剂治疗后可能导致机会性感染和(或)淋巴增生性疾病^[7]。免疫抑制剂可能通过破坏内源性肿瘤监测机制而增加肿瘤促进的风险,因此,即使在没有遗传毒性活性的情况下,免疫抑制剂也因其药理活性被认为是肿瘤促长剂或共致癌物。研究显示,细胞免疫抑制和体液免疫抑制可能具有类似的风险;据此推测,在缺少有效检测方法的情况下,具有免疫抑制活性的生物制品将代表一种致癌性风险^[8]。

流行病学研究显示,一些具有免疫抑制作用的药物治疗与某些肿瘤的发病率增加直接相关,如抗肿瘤坏死因子- α (TNF- α)单抗^[9]。一些恶性肿瘤的发生与机体免疫抑制状态有关,如免疫系统的遗传

性疾病、获得性免疫缺陷障碍、免疫调节障碍和医源性免疫抑制,这些恶性肿瘤可能在几年内发生。无论免疫缺陷是如何产生的,恶性肿瘤通常与某些肿瘤的风险增加有关;例如,B细胞淋巴瘤通常与EB病毒(EBV)有关、宫颈癌通常与人乳头瘤病毒(HPV)相关、艾滋病患者的卡波西肉瘤与人疱疹病毒8(HHV-8)相关^[10]。

1.4 生长因子或激素的直接作用

对于生物制品,另1项值得关注的致癌性风险是生长因子或激素的直接作用。这些物质可能通过直接激活药物受体或通过参与生长调控的其他因素直接促进细胞生长。

与致癌性风险相关的激素有生长激素(GH)、胰岛素及其类似物、胰岛素样生长因子(IGF-1)、甲状旁腺激素(PTH)及其类似物等;以GH为例,当前的说明书上显示“在少数使用生长激素(包括垂体源生长激素和重组生长激素)治疗的儿童患者中已有报告白血病,但白血病和生长激素之间的关联尚不确定。目前批准的重组生长激素还没有进行致癌性试验”,尽管有采用替代分子进行的啮齿类动物致癌性试验,但仍难以确定GH治疗与肿瘤发生的关联性^[11]。

大多数生长因子是高度保守的分子,具有跨种属的生物活性,但至今还没有关于啮齿类动物致癌性研究的报道,包括神经生长因子(NGF)、睫状神经营养因子(CNTF)、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)和 β (TGF- β)等;而生长因子在与其受体作用后,至少在理论上具有促进肿瘤形成的风险。因此,采用相关动物的体内研究中,在适当的靶组织中评估这一终点对于确定潜在致癌性风险非常重要。

2 生物制品的致癌性评估策略

在生物制品的致癌性评估策略中,第1步是判定其临床暴露是否大于6个月;第2步是风险因素评估,即通过药物结构分析、作用机制或药理活性等来判定是否具有遗传毒性、免疫抑制、激素样效应或生长因子样效应等,当存在1个以上的风险担忧时,应进行第3步的WoE分析,并结合WoE结果,必要时追加一些非临床或临床研究^[3-4]。

2.1 临床暴露判断

根据ICH S6(R1)的相关要求,应该从临床拟用人群和治疗期限方面,确定是否需要特定产品的潜在致癌性评估^[4]。按照ICH S1A要求,预期临床使用持续至少6个月,或频繁间歇性治疗慢性或

复发性疾病的药物,应考虑其致癌性评估^[3]。根据FDA公布的信息^[12],笔者统计了在其批准的97个生物制品中,属于“长期用药”范畴的有53个,2014—2021年FDA批准的53个长期用药的生物制品信息见表1。而其中又按照作用机制分为激素类4个、酶替代疗法8个、免疫抑制类20个、细胞因子类2个、其他19个。

2.2 风险担忧识别

上述53个药物中,4个激素类药物和20个具有免疫抑制作用的药物将成为关注点,此外,有9个进行了1项或1项以上的遗传毒性试验,其评估策略符合上文“1.2”项要求,结果也均为阴性。对于同属于激素的胰岛素类似物,因为在美国FDA是按照新药注册申请(NDA)给予的编号,而非BLA,故没有纳入97个生物制品的范畴;但通过回顾赖脯胰岛素、谷赖胰岛素、门冬胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素和德谷胰岛素可见以下特征:有5/6进行了遗传毒性,有1/6进行了啮齿类动物长期致癌性试验。再结合ICH S1A的要求:“实际用作替代性治疗(即生理水平)的内源性物质,通常不需进行致癌性试验,尤其类似产品(如动物胰岛素、垂体来源的生长激素和降钙素)已有临床经验的,可不进行致癌性试验;但是对于生物活性与天然物质明显不同的、经过修饰导致产品结构与天然产物相比有明显变化的、人体暴露量远超过局部或全身暴露的正常水平(即药理学水平)的除外”^[3]。因此,对于新型胰岛素类似物,除了标准的遗传毒性试验外,通常还需要与人胰岛素进行体内、外的致有丝分裂活性对比。啮齿类动物研究的持续时间是基于对与正常胰岛素相比的致有丝分裂活性的了解。如果有丝分裂活性较低,6个月的重复给药毒性研究已经足够;如果致有丝分裂活性较高,建议进行更长期的研究,比如通过进行长达1年的毒性试验来评估其早期致癌性;特别是在后一种情况下,通常以正常胰岛素和AspB10作为对照^[13]。

2.3 证据权重分析

当进行致癌性评估时,应以科学论证为基础,以具体产品特性为指导的逐案分析;考虑因素包括但不限于:靶点生物学及主要药理学机制信息、次要药理学筛查结果、重复给药毒性试验数据、激素紊乱证据、遗传毒性试验结果、免疫调节方面数据;必要时,还需进行追加调查研究,包括追加非临床研究或已收集样本的检测分析,或提示人体作用机制相关性的临床数据^[14]。

表1 2014—2021年FDA批准的53个长期用药的生物制品信息

Table 1 Information of 53 long-term use biological products approved by FDA in 2014—2021

编号	通用名	作用机制和作用靶点	编号	通用名	作用机制和作用靶点
125460	elosulfase	酶替代疗法:重组硫酸酯酶	761068	burosumab	其他:人纤维母细胞生长因子23单抗
125390	metreleptin	激素类:重组人瘦素类似物	761077	erenumab	其他:降钙素基因相关肽受体抗体
125431	albiglutide	其他:GLP-1受体激动剂	761079	pegvaliase	酶替代疗法:PEG化苯丙氨酸解氨酶
125496	siltuximab	免疫抑制类:IL-6单抗	761090	lanadelumab	其他:血浆激肽释放酶抑制剂
125476	vedolizumab	其他:整合素受体拮抗剂	761089	fremanezumab	其他:降钙素基因相关肽配体抗体
125499	peginterferonbeta-1a	细胞因子:PEG化干扰素β-1a	761063	galcanezumab	其他:降钙素基因相关肽配体抗体
125469	dulaglutide	其他:GLP-1受体激动剂	761136	luspatercept	促红细胞成熟融合蛋白
125504	secukinumab	免疫抑制类:IL-17A单抗	761108	ravulizumab	免疫抑制类:补体C5单抗
125511	parathyroid hormone	激素类:重组人甲状旁腺激素	761062	romosozumab	其他:硬骨素抗体
125559	alirocumab	其他:PCSK9单抗	761105	risankizumab	免疫抑制类:IL-23单抗
125522	evolocumab	其他:PCSK9单抗	761125	brolicizumab	其他:人血管内皮生长因子单链抗体
125513	asfotase alfa	酶替代疗法:组织非特异性碱性磷酸酶(TNSALP)	761092	elapegedemase	酶替代疗法:PEG化重组牛腺苷脱氨酶(rADA)
125526	mepolizumab	免疫抑制类:IL-5单抗	761128	crizanlizumab	其他:P选择素阻滞单抗
125561	sebelipase alfa	酶替代疗法:重组人溶酶体酸性脂肪酶(rhLAL)	761052	cerliponase	酶替代疗法:重组人三肽氨基肽酶(rhTPP1)
125521	ixekizumab	免疫抑制类:IL-17A单抗	761119	eptinezumab	其他:降钙素基因相关肽配体抗体
761033	reslizumab	免疫抑制类:IL-5单抗	761142	inebilizumab	免疫抑制类:CD19单抗
761029	daclizumab	免疫抑制类:IL-2Rα单抗	761149	satralizumab	免疫抑制类:IL-6R单抗
761032	brodalumab	免疫抑制类:IL-17R单抗	761156	somapacitan	激素类:白蛋白结合型人生长激素
761055	dupilumab	免疫抑制类:IL-4Rα单抗	761181	evinacumab	其他:血管生成素样蛋白3抗体
761053	ocrelizumab	免疫抑制类:CD20单抗	761178	aducanumab	其他:β淀粉样蛋白单抗
761143	teprotumumab	胰岛素样生长因子1受体单抗	761123	anifrolumab	免疫抑制类:I型干扰素受体单抗
761037	sarilumab	免疫抑制类:IL-6R单抗	761180	tralokinumab	免疫抑制类:IL-13单抗
761061	guselkumab	免疫抑制类:IL-23单抗	761177	lonapegsomatropin	激素类:PEG化人生长激素
761070	benralizumab	免疫抑制类:IL-5R单抗	761166	ropeginterferonα-2b	细胞因子:PEG化干扰素α-2b
761047	vestronidase	酶替代疗法:重组人溶酶体β-葡萄糖醛酸酶	761224	tezapelumab	免疫抑制类:胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)单抗
209637	semaglutide	其他:GLP-1受体激动剂	761194	avalglucosidase	酶替代疗法:重组人α葡萄糖苷酶结合于6磷酸甘露糖
761067	tildrakizumab	免疫抑制类:IL-23单抗			

对于小分子药物, WoE分析更多用于申请豁免2年大鼠致癌性试验;而对于生物制品,是否进行啮齿类动物致癌性试验更多受限于啮齿类动物体内的药理学活性或免疫原性,因此, WoE分析的价值也更多体现在致癌性风险的排除或降低。2015年, FDA共批准了2项针对人原蛋白转化酶枯草菌素可欣9型(PCSK9)的单抗新药,通用名分别是evolocumab(人IgG2单抗)和alirocumab(人IgG1单抗),两个分子差别并不是很大。但由于对血浆胆固醇水平、PCSK9靶点抑制、以及胆汁负荷与肿瘤关系的关注, evolocumab进行了金黄地鼠给药105周(雄性)或86周(雌性)的致癌性试验^[15-16];而

alirocumab进行了WoE分析且通过了啮齿类动物致癌性试验豁免申请^[17]。这个案例给出了很好的WoE分析示范,在该品的审评报告中有较为详细的描述,因篇幅限制,本文不再赘述。同时该案例也进一步表明:当申请人计划进行啮齿类动物致癌性试验时,无需征求监管机构的同意。

2.4 非临床研究补充

ICH S6(R1)提供了评估潜在致癌性的讨论,也包括应考虑的一些方法。例如,当产品在啮齿类动物中具有生物活性且无免疫原性,而其他试验又没有提供评估潜在致癌性的充分信息时,则应考虑使用一种啮齿类动物进行致癌性试验。此时,应慎重

选择用药剂量,将药动学和药效学终点结合使用。考虑受体特征比较和预期的人体暴露量,是确定合适剂量的最科学的方法,还应阐述剂量选择的合理性^[4]。

同源蛋白(也称类似分子或替代分子)的使用,对“概念验证研究”和提供人源蛋白开发过程中作用机制的理解是有帮助的。然而,在很多情况下,可能无法获得和(或)制备同源蛋白,如不同种类的蛋白或受体序列同源性较高,但其生物学特性可能不同,受体的作用机制也可能不同;重复给药后同源蛋白也可能具有免疫原性等。因此,认为使用同源蛋白进行的啮齿类动物致癌性试验,通常对临床候选药物潜在致癌性评价的意义有限^[4]。

上述53个药物中,进行啮齿类动物致癌性试验的共有6个,尽管案例数较少,但结合相关指导原则要求,也可得出一些生物制品致癌性试验的关注点:(1)关于毒代动力学(TK)的考虑:TK是用于监测动力学特征与以往试验的一致性,但超过6个月的意义不大;且针对转基因小鼠致癌性试验,如果在剂量探索试验中进行了TK研究,特别是在药物非临床研究质量管理规范(GLP)条件下进行的话,可考虑在正式致癌性试验中豁免TK检测。(2)抗药抗体(ADA)和药理作用指标(PD)也是在生物制品致癌性试验设计中要考虑的内容。在PCSK9单抗(Evolocumab)的地鼠致癌性试验中,因为在试验期间可见血浆低密度脂蛋白水平的降低,故进行了TK检测,但没有进行ADA检测^[16]。在IL-5单抗(reslizumab)的rasH2转基因小鼠致癌性试验中,试验期间可见嗜酸性粒细胞水平的降低,故未进行TK和ADA检测^[18]。综合来说,PD和ADA都是非必需的,但要证实致癌性试验中的药物暴露是充分和有效的,即能够持续观察到药理学作用。

3 生物制品的致癌性风险管理

ICH S6(R1)关于致癌性风险管理的要求是:特定产品的潜在致癌性评估用于传达风险,并且可以

与说明书拟定、临床监测、上市后监测或上述方法的组合,一起完善风险管理计划^[4]。尽管啮齿类动物致癌性试验结果阳性不会阻止药物的审批,但是阳性结果可能会限制其营销,或因为在说明书中传达的潜在风险降低其竞争优势^[19]。美国FDA对药品说明书有具体要求,可参见相关指导原则“FDA Guidance for industry: Warnings and Precautions, Contraindications, and Boxed Warning Sections of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format”^[20],致癌性试验结果主要体现在黑框警告(boxed warning)、禁忌证(contraindications, section 4)、警告与注意事项(warnings and precautions, section 5)、不良事件(adverse events, section 6)、非临床毒理学(nonclinical toxicology, section 13)、患者咨询信息(patient counseling information, section 17)。欧洲药品管理局(EMA)要求致癌性试验的结果也需要以合适方式在产品说明书(SmPC)中体现^[21],包括特别警告和使用注意事项(special warnings and precautions for use, section 4.4)、非预期作用(undesirable effects, section 4.8)、临床前安全性数据(preclinical safety data, section 5.3)、上市授权的其他条件和要求(Annex II C)。

针对致癌性风险,53个生物制品的说明书信息汇总见表2;其中,每类药物的总数见“分类”列,而每类中出现致癌性风险说明的见表2其他列。此外,还需要说明的是,REMS尽管不属于说明书的内容,但纳入REMS管理的致癌性风险,同样会在黑框警告项有所体现。

3.1 黑框警告

黑框警告是指已明确的禁忌症或严重警告,特别是易导致死亡或严重伤害的,或被FDA要求特别警告的事件。在53个长期用药的生物制品中,共5个药物具有涉及肿瘤风险的黑框警告,分别是瘦素类似物(metreleptin)的T淋巴细胞淋巴瘤^[22]、甲状

表2 53个生物制品说明书中的致癌性信息汇总

Table 2 Summary of carcinogenicity information from 53 biological product labels

分类	黑框警告/个	禁忌/个	警告与注意事项/个	不良事件/个	非临床毒理学/个	患者咨询信息/个	REMS/个
激素类(4个)	2	2	4	4	2	4	2
酶替代疗法(8个)	0	0	0	0	0	0	0
免疫抑制类(20个)	0	0	3	3	9	2	0
细胞因子(2个)	0	0	0	0	0	0	0
其他类(19个)	3	3	3	4	6	3	0
合计(53个)	5	5	10	12	17	9	2

旁腺激素(NATPARA[®], parathyroid hormone)的骨肉瘤^[23],以及3个胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物(albiglutide、dulaglutide和semaglutide)的甲状腺C细胞肿瘤^[24-26]。其中,瘦素类似物,目前已发现在人外周血单核细胞(PBMCs)表面存在瘦素受体,可介导瘦素对PBMCs的增殖作用^[27],关键是在使用本品的临床研究中发现3例淋巴瘤^[28],尽管本品治疗与淋巴瘤的发生或进展之间的因果关系尚未建立,但仍纳入了黑框警告。甲状旁腺激素及其类似物的潜在致癌性需要与人甲状旁腺激素PTH(1-34)进行比较,由于骨肉瘤可归因于药理学作用的放大,因此,无论其效力如何,相同的监管和说明书要求将适用于所有甲状旁腺激素和类似产品^[29-30]。同属激素类的另外2个生长激素,首先是用于人体GH不足的患者,且在说明书中也有明确禁忌症,故未纳入黑框警告。GLP-1类似物,因其作用模式比较清晰,在笔者的前期文章已有充分讨论,即长效GLP-1受体激动剂均是列入黑框警告项^[31],本文不再赘述。

3.2 禁忌证

禁忌症是指由于用药风险(包括患者年龄、性别、联用、疾病情况等)所致药品不能使用的情况。纳入禁忌项的5个药物,分别是2个长效生长激素(somapacitan-beco和lonapegsomatropin)^[32-33],以及3个GLP-1类似物(albiglutide、dulaglutide和semaglutide)^[24-26];具体来看,2项生长激素的禁忌是活跃期恶性肿瘤,而GLP-1类似物的禁忌是个人或家族有甲状腺髓样癌(MTC)病史或多发性内分泌瘤综合征2型(MEN 2)的患者。其中,生长激素的禁忌主要还是参照同类产品的要求^[11];而4个激素中的另外2个,瘦素类似物尽管在其临床研究中发现3例淋巴瘤,但尚不能明确用药的关系,所以未列入禁忌;而甲状旁腺激素在人体尚未见骨肉瘤报道,故也未列入禁忌^[34]。综上所述,药品说明书中的黑框警告和禁忌项,不仅要看临床研究结果,也要参照同类药物的处理方式。

3.3 警告与注意事项

说明书中的“警告与注意事项”是指具有临床意义的不良反应,或包含与用药安全性和有效性相关的信息。上述4个激素类药物均有涉及肿瘤风险提示;其中,somapacitan-beco针对活跃期恶性肿瘤和治疗期间的新皮肤恶性肿瘤^[32];lonapegsomatropin针对活跃期恶性肿瘤、儿童患者的第二肿瘤风险(尤其脑膜瘤),以及治疗期间的新发生恶

性肿瘤^[33];metreleptin具有针对淋巴瘤的风险提示^[22];parathyroid hormone具有针对骨肉瘤的风险提示^[23];此外,3个长效GLP-1受体激动剂药物均具有甲状腺C细胞肿瘤的风险提示^[24-26];还有3个归为免疫抑制类的药物,分别是作用于IL-5的reslizumab单抗、作用于CD20的ocrelizumab单抗和干扰素受体抑制剂Anifrolumab,在“警告与注意事项”也有肿瘤风险提及^[35-37];其中,reslizumab依据临床研究中给药组vs安慰剂组恶性肿瘤发生率0.6%vs 0.3%而判定有恶性肿瘤风险;ocrelizumab依据临床研究中给药组vs安慰剂组恶性肿瘤发生率6/781vs 0/668而判定有恶性肿瘤风险;anifrolumab,依据52周临床研究中,300 mg剂量组vs安慰剂组恶性肿瘤发生率1.3%vs 0.6%,且作用机制是免疫抑制剂而判定有恶性肿瘤风险^[38]。

3.4 不良事件

该项主要描述所有与药物相关的不良事件,同类药物在描述不良事件时格式应一致,按照器官或严重程度进行描述。理论上应该明确与药物相关的不良事件,但是在实际操作中,均采用了比较保守的处理方式。上述4个激素类药物和3个长效GLP-1受体激动剂均在说明书的该项目下提及肿瘤,但是其依据不见得就是临床数据,也有根据同类药物或作用机制而做出的判定。与“警告与注意事项”相比,该项增加了针对人 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的单抗(vedolizumab)^[39]和酶替代疗法中的重组腺苷脱氨酶(elapegedemase)^[40]。其中,vedolizumab单抗给药组与安慰剂组的恶性肿瘤率分别为是0.4%、0.3%,尽管未明确与药物的相关性,但在说明书的“6.1”项仍有所体现;elapegedemase是在说明书的“6.3”项“postmarketing experience with ADAGEN”有所体现,但同时也明确了淋巴瘤是来自上市后的自愿报告,且人群规模不确定,也无法确定其发生率或建立用药关联性,认为其肿瘤风险不大。

3.5 非临床毒理学

说明书的“13.1”项描述对致癌、致突变和对生育力的影响;上述53个药物中,非临床毒理学判定有潜在肿瘤风险的17个,分别是瘦素类似物(meteleptin)、3个GLP-1类似物(albiglutide、dulaglutide和semaglutide)、3个针对IL-17或IL-17R的单抗(secukinumab、ixekizumab和brodalumab)、甲状旁腺激素(NATPARA)、PCSK9单抗(evolocumab)、3个针对IL-5或IL-5R的单

抗(mepolizumab、benralizumab和reslizumab)、IL-6单抗(sarilumab)、血浆激肽释放酶抑制剂(ianadelumab)、针对i型干扰素受体的单抗(anifrolumab)、针对胸腺基质淋巴生成素的单抗(tezepelumab)和硬骨素抑制剂(romosozumab)。其中,11个药物在“13.1”项进行了致癌性评估;6个药物进行了啮齿类动物致癌性试验,仅其中2个(evolocumab和romosozumab)通过动物试验而降低了风险,即仅在“13.1”项对动物致癌性试验的结果进行描述^[15,41],其余4个药物即使进行了啮齿类动物致癌性试验,但是并没有明显降低其致癌性风险,故在“13.1”项中的处理方式就是不仅要有动物致癌性试验结果的描述,还要增加潜在致癌性的讨论分析,具体信息见表3。

3.6 患者咨询信息

该项是描述患者用药安全和有效性的信息、安全用药的注意事项,以及从患者角度提供利于患者合理用药的、浅显易懂的重要安全信息和疗效信息;是对患者用药安全的提醒和注意事项,与“警告与注意事项”相比,仅少了1个干扰素受体抑制剂(Anifrolumab),经查阅FDA的医学审评报告^[38],认为是由于III期临床的长期安全性观察,恶性肿瘤的风险差由0.6调整到了-0.2,所以在患者咨询信息项未再提及肿瘤风险。

3.7 风险评估和缓解策略

REMS在美国实施已超过10年,坚持“保证药品效益大于风险”的原则,将患者风险降低最小化。在2014—2021年间美国获批上市的364个新药中,共有64项REMS^[42],而其中生物制品涉及肿瘤的共有2项,分别是瘦素类似物(meteleptin)和甲状旁腺

激素(Natpara[®])^[22-23]。FDA有专门的REMS网站和详细的管理规定^[42],以Natpara[®]为例来看REMS的管理目标,通过以下方法降低与该药品相关的骨肉瘤的潜在风险,确保开处方人员接受了以下方面的教育:(1)使用该药品与骨肉瘤的潜在风险相关;(2)选择合适的患者;(3)规定该药品的安全使用条件;再有就是确保只向已被告知可能导致骨肉瘤的患者发放该药品。综上可见,在药品的致癌性风险管理中,纳入REMS是最为严格的一种处理措施。

3.8 获益-风险综合评估

一个药品被批准上市,必须确定该药品是有效且预期的获益大于其对患者的潜在风险。申请人在NDA或BLA阶段已提交了大量关于药物安全性和疗效的证据,但监管机构仍要进行一些其他因素的考虑,包括:疾病严重程度和现有治疗手段对患者医疗需求的满足情况,上市前临床试验证据将如何外推至上市后产品在真实世界中使用的不确定性,是否有必要使用风险管理工具来管理特定的风险等。从2009年开始,FDA开始建立获益-风险框架(benefit-risk framework, BRF),目标是提高药品监管决策背后推理的清晰度和一致性、确保在更大范围的患者和公共卫生背景下更容易理解监管机构的详细评估过程。BRF是结构化的定性方法,重点在于识别并明确传达获益-风险评估中的关键问题、证据和不确定性,以及这些考虑因素如何为监管决策提供信息。获益-风险评估中的关键因素包括:疾病严重程度、当前的治疗手段选择、获益分析、风险和风险管理。将每项因素的“证据和不确定性”以及“结论和原因”进行多维度联系,从而获

表3 进行动物致癌性试验的6个生物制品信息汇总

Table 3 Summary of six biological products tested for carcinogenicity in animals

编号	通用名	靶点	适应症	动物致癌性试验情况和说明书“13.1”项描述
125469	Dulaglutide	GLP-1	2型糖尿病血糖控制	两年大鼠致癌性试验和26周Tg.rasH2小鼠致癌性试验可见甲状腺C细胞肿瘤;大鼠甲状腺肿瘤与人体相关性未知,可通过临床研究或非临床研究确定
209637	Semaglutide	GLP-1	2型糖尿病血糖控制	2年大鼠和小鼠致癌性试验可见甲状腺C细胞肿瘤;大鼠甲状腺肿瘤与人体相关性未知,可通过临床研究或非临床研究确定
125511	NATPARA	PTH	甲状旁腺功能减退患者低钙血症控制	2年大鼠致癌性试验可见骨肉瘤;由于大鼠骨代谢不同于人,大鼠骨肉瘤与人体相关性不确定
125522	Evolocumab	PCSK9	高胆固醇血症	小鼠致癌性试验未见药物相关肿瘤
761033	Reslizumab	IL-5	重症哮喘	26周Tg.rasH2小鼠致癌性试验未见药物相关肿瘤;文献中动物模型表明,IL-5和Eos是肿瘤发生部位早期炎症反应的一部分,可促进肿瘤排斥反应;然而,也有报道指出Eos浸润可促进肿瘤生长;人类恶性肿瘤风险未知
761062	Romosozumab	硬骨素	骨质疏松	2年大鼠致癌性试验未见肿瘤发生

得在疾病严重程度和患者当前医疗需求的背景下药物获益和风险的证据和不确定性^[43]。

在生物制品的临床开发过程中,必须回答的最终问题是在预期临床使用条件下,是否存在目标患者人群的致癌性风险? 答案中还应考虑风险是真

实存在,还是基于特定产品或该类产品的理论判断。结合上文提及的53个药物的临床适应症、临床需求、药理毒理审评报告、医学报告和说明书信息等,笔者对较为典型的几个药物的获益、风险和风险管理措施进行汇总(图1),期望为同行们带来启发和思考。

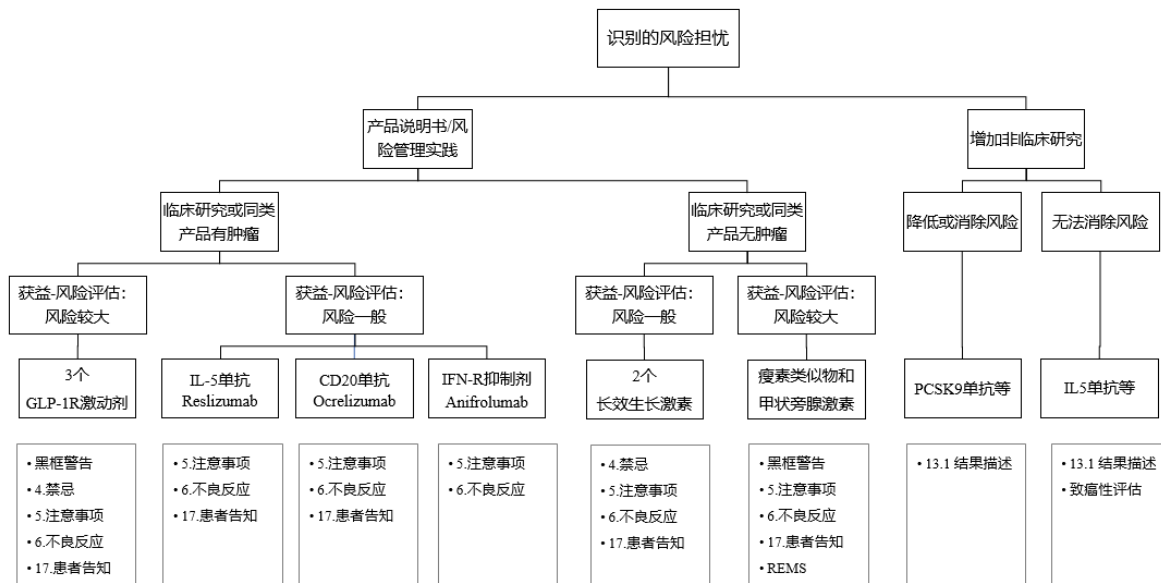


图1 获益-风险分析和风险管理措施典型案例

Fig. 1 Typical case of benefit-risk analysis and risk management measures

4 结语

自1982年人胰岛素上市以来,生物制品以其疗效确切和高技术附加值,为世人所青睐,也是近10余年来国内外新药研究和开发的热点。我国生物制品的研发进程日新月异,新药研发成果也是硕果累累。但对于国内药企和药物非临床安全性评价研究机构来说,生物制品的致癌性评估和致癌性风险管理均是新的课题。本文通过总结近8年来美国FDA批准上市的生物制品的致癌性信息,并结合文献报道和实际工作经验,提出以下4点建议。

4.1 清晰认识生物制品的致癌性特点

生物制品因其较大的分子粒径,很难进入细胞或通过特定的转运机制才可进入细胞,与细胞核内遗传物质发生直接作用的风险较低。且生物制品通常直接分解为肽段或氨基酸,其代谢途径或代谢产物带来的安全性风险较低。但是关注因药理学放大作用而带来的一般毒性反应或引起的遗传毒性试验阳性结果。一些具有免疫抑制作用或具有生长因子、激素样效应的生物制品,可通过改变机体的免疫状态或直接刺激细胞生长或增殖,常常成为药物致癌性的风险因素。因此,生物制品致癌性评估的前提是对其作用机制、主要药理学和次要

药理学等信息的充分了解。

4.2 生物制品的致癌性风险识别

在生物制品的致癌性评估过程中,判断其临床暴露是否大于6个月是第1步,之后进行风险识别,评估是否具有遗传毒性、免疫抑制、激素样效应或生长因子样效应等。上文提到的4个激素类药物和20个免疫抑制类药物成为关注点,其中,4个激素类药物均是在药品说明书的“黑框警告”或“禁忌”项有突出的肿瘤风险提示;而20个免疫抑制类药物,依据其作用靶点和免疫抑制效应的明确性,共有10/20个药物涉及到致癌性风险,例如作用于IL-17或IL-17R、IL-5或IL-5R的药物均纳入该风险考虑;对于19个其他类药物,同样需要从药理作用机制、同类药物研究资料等方面进行风险识别,有7/19个药物分别因为GLP-1类似物、血浆缓激肽水平降低、血浆低密度脂蛋白和胆固醇水平降低、刺激骨生长与增加骨密度等因素认为具有一定的风险,需做进一步致癌性评估。

4.3 应用证据权重法进行生物制品的致癌性评估

对于小分子药物,WoE分析更多的用于申请豁免2年大鼠致癌性试验;而对于生物制品,是否进行啮齿类动物致癌性试验更多受限于啮齿类动物体

内的药理学活性或免疫原性,因此,WoE分析的价值也更多体现在致癌性风险的排除或降低。当进行致癌性评估时,应开展以科学论证为基础、以具体产品特性为指导的逐案分析。详细的WoE分析案例可参见2022年发布的ICH S1B(R1)指导原则^[14]。

同样是在2015年批准上市的PCSK9单抗, Sanofi-Aventis公司对alirocumab单抗从以下5个方面进行了深入全面的致癌性评估:未见PCSK9靶点抑制与肿瘤关联的报道、未见降低胆固醇通过改变肠道胆汁酸负荷或抑制免疫系统继而影响肿瘤的报道、未见PCSK9靶点抑制与免疫抑制作用之间的关联、未见PCSK9靶点抑制与肠道胆汁酸负荷之间的关联、重复给药毒性试验中未见增生或癌前病变。基于这些WoE分析,FDA同意其豁免啮齿类动物致癌性试验的申请。而Amgen公司对evolocumab单抗则选择直接开展地鼠致癌性试验的方式。在日益注重动物福利和3R原则的社会背景下,WoE分析无疑将具有更广泛的应用^[44]。

4.4 基于获益-风险综合评估的风险管理

药品上市注册申请的评价标准是安全、有效、质量可控,而综合评价的终点是整体获益大于风险。获益-风险评估不仅用于新药的上市申请前、申请中,更存在于药物的全生命周期管理。药物获益-风险综合评估也正由非结构化、主观的、不一致的过程逐渐转变为更结构化的、客观的过程^[45]。虽然各监管机构在获益-风险评估的形式上有所不同,例如,美国FDA通过获益-风险评估框架表,围绕疾病背景分析、当前治疗选择、获益、风险及风险管理4个方面的证据和不确定点进行评估^[43];欧盟EMA则通过治疗背景(疾病、可获得治疗和未被满足的临床需求、关键临床试验设计)、有利效应、有利效应的不确定点和限制、不利效应、不利效应的不确定点和限制、效应表、获益-风险评估和讨论、结论等8部分进行评估^[46];但都是结合疾病背景以及临床需求,对获益、风险进行平衡而最终得出的结论。针对特定生物制品的潜在致癌性,同样要考虑以上因素,并在以患者为中心的研发生理中,引入患者因素,包括患者偏好(patient preferences)和患者评估结果(patient-reported outcomes, PROs)^[47]。总之,应基于获益-风险综合评估,结合药品说明书、药物警戒等一起完善生物制品上市申请中的风险管理计划。之后,药企和研究机构需执行既定的风险管理计划且与监管机构保持良好的沟通。上市后获

益-风险评估证据可有多种来源,例如医学文献、上市后研究、不良事件报告等,在某些情况下还可来自同类药物获得的新数据。这种信息可以收集用于特定目的(如上市后研究要求或REMS评估),也可通过常规监测和药物警戒来获得。上市审评中显示的致癌性风险不确定性,在某些情况下,也会随着证据的积累(包括上市后临床试验、研究和监测),随着时间的推移而降低。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA CBER. Points to consider in the manufacture and testing of monoclonal antibody products for human use [EB/OL]. (1997-02) [2022-08-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/points-consider-manufacture-and-testing-monoclonal-antibody-products-human-use>.
- [2] EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products CPMP). Guidance on Comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance [EB/OL]. (2003-12) [2022-08-08]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-comparability-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active/bmwp/101695/06_en.pdf.
- [3] ICH S1A. Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals [S]. (1995-11-29) [2022-08-09]. <https://database.ich.org/sites/default/files/S1A%20Guideline.pdf>.
- [4] ICH S6(R1). Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals [EB/OL]. (2011-06-12) [2022-08-09]. https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf.
- [5] Elmar G, Silvio A, Susanne B S, et al. Genotoxicity testing of biotechnology-derived products report of a GUM task force [J]. Mut Res, 1999, 436(2): 137-156.
- [6] Yajima N, Kurata Y, Sawai T, et al. Comparative studies in induction of micronuclei by three genetically recombinant and urinary human erythropoietins [J]. Mutagenesis, 2003, 8(3): 237-241.
- [7] Dandel M, Lehmkuhl H B, Knosalla C, et al. Impact of different long-term maintenance immunosuppressive therapy strategies on patients' outcome after heart transplantation [J]. Transp Immunol, 2010, 23(3): 93-103.
- [8] Hastings K L. Assessment of immunosuppressant drug carcinogenicity: Standard and alternative models [J]. Hum Exp Toxicol, 2000, 19(4): 261-265.

- [9] Chakravarty E F, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis and tumor necrosis factor inhibitors [J]. *Rheumatol*, 2005, 32(11): 2130-2215.
- [10] Cohen S M. *Microbes and Malignancy: Infection as A Cause of Cancer* [M]. New York: Oxford University Press, 1999: 89-106.
- [11] Nishi Y, Tanaka T, Takano K, et al. Recent status in the occurrence of Leukemia in Growth Hormone-treated patients in Japan [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(6): 1961-1965.
- [12] FDA. Drug approval report [EB/OL]. (2022-10-09)[2022-10-09]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.
- [13] CPMP/SWP/372/01. Points to consider on the non-clinical assessment of the carcinogenic potential of insulin analogues [EB/OL]. (2001-11-15) [2022-08-09]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-document-non-clinical-assessment-carcinogenic-potential-insulin-analogues_en.pdf.
- [14] ICH S1B(R1) step 4 document: to be implemented. Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals [EB/OL]. (2022-08-04) [2022-09-09]. https://database.ich.org/sites/default/files/S1B-R1_FinalGuideline_2022_0719.pdf.
- [15] FDA label. REPATHA® (evolocumab) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2021-02-26) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125522orig2s000lbl.pdf.
- [16] FDA. Pharmacology/Toxicology Review: Evolocumab [EB/OL]. (2015-08-27) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125522Orig1s000PharmR.pdf.
- [17] FDA. Pharmacology/Toxicology Review: Alirocumab [EB/OL]. (2015-07-24) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125559Orig1s000PharmR.pdf.
- [18] FDA. Pharmacology/Toxicology Review: Reslizumab [EB/OL]. (2016-03-23) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761033Orig1s000PharmR.pdf.
- [19] Contrera J F, Maclaughlin P, Hall L H, et al. QSAR modeling of carcinogenic risk using discriminant analysis and topological molecular descriptors [J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2005, 2(2): 55-67.
- [20] FDA. Guidance for Industry: Warnings and precautions, contraindications, and boxed warning sections of labeling for human prescription drug and biological products, content and format [EB/OL]. (2011-10) [2022-08-09]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/warnings-and-precautions-contraindications-and-boxed-warning-sections-labeling-human-prescription>.
- [21] European Commission. Guideline on: Summary of product characteristics [EB/OL]. (2009-09)[2022-08-09]. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf.
- [22] FDA label. MYALFPT® (metreleptin) for injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2022-02-28) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125390s024lbl.pdf.
- [23] FDA label. NATPARA® (parathyroid hormone) for injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2022-04-07) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125511s028lbl.pdf.
- [24] FDA label. TANZEUM® (albiglutide) for injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2017-12-20) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125431s020lbl.pdf.
- [25] FDA label. TRULICITY® (dulaglutide) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2022-06-10) [2022-10-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125469s046s052lbl.pdf.
- [26] FDA label. OZEMPIC® (semaglutide) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2022-10-06) [2022-10-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209637s012lbl.pdf.
- [27] Chrysa A, Kyriaki H, Margarita T, et al. The role of adiponectin, leptin, and ghrelin in the progress and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymph*, 2019, 60(9): 2158-2169.
- [28] FDA. Pharmacology/Toxicology Review: Metreleptin [EB/OL]. (2014-02-24) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125390Orig1s000PharmR.pdf.
- [29] FDA. Guidance for industry: Development of parathyroid hormone for the prevention and treatment of osteoporosis [EB/OL]. (2000-06-14) [2022-08-09]. <https://casext.com/federal-register/draft-guidance-for-industry-on-development-of-parathyroid-hormone-for-the-prevention-and-treatment-of-osteoporosis-availability>.
- [30] Hodsman A B, Bauer D C, Dempster D W, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: A review of the evidence and suggested guidelines for its use [J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(5): 688-703.
- [31] 张素才, 谷玲玲, 姚大林, 等. 新药非临床安全性评价中啮齿动物致癌试验结果分析要点 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(23): 2755-2764.

- Zhang S C, Gu L L, Yao D L, et al. A retrospective analysis of rodent carcinogenicity test results in the new drug non-clinical safety evaluation [J]. *Chin J New Drugs*, 2018, 27(23): 2755-2764.
- [32] FDA label. SOGROYA® (somapacitan-beco) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2021-10-01) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761156s001s002lbl.pdf.
- [33] FDA label. SKYTROFA® (lonapegsomatropin-tcgd) for injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2021-08-25) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761177Orig1s000lbl.pdf.
- [34] FDA. Pharmacology/Toxicology Review: Natpara (rhPTH [1-84]) [EB/OL]. (2015-01-23) [2022-08-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125511Orig1s000PharmR.pdf.
- [35] FDA label. CINQAIR® (reslizumab) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2019-01-09) [2022-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/0761033s010lbl.pdf.
- [36] FDA label. OCREVUS® (ocrelizumab) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2022-08-03) [2022-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761053s029s030lbl.pdf.
- [37] FDA label. SAPHNELO® (anifrolumab-fnia) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2021-07-30)[2022-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761123s000lbl.pdf.
- [38] FDA. Risk assessment and risk mitigation review: Anifrolumab-fnia [EB/OL]. (2021-07-30) [2022-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761123Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [39] FDA label. ENTYVIO® (vedolizumab) for injection, for intravenous use [EB/OL]. (2022-06-17) [2022-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125476Orig1s046lbl.pdf.
- [40] FDA label. REVCovi® (elapegademase-lvlr) injection, for intramuscular use [EB/OL]. (2020-12-05) [2022-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761092s005lbl.pdf.
- [41] FDA label. EVENITY® (romosozumab-aqqg) injection, for subcutaneous use [EB/OL]. (2019-12-20) [2022-09-09]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761062s002lbl.pdf.
- [42] FDA. Approved risk evaluation and mitigation strategies (REMS) [EB/OL]. (2022-10)[2022-10-09]. <https://fis.fda.gov/sense/app/ca606d81-3f9b-4480-9e47-8a8649da6470/sheet/dfa2f0ce-4940-40ff-8d90-d01c19ca9c4d/state/analysis>.
- [43] FDA Draft PDUFA VI Implementation Plan (FY 2018-2022): Benefit-risk assessment in drug regulatory decision-making [EB/OL]. (2018-03-30) [2022-09-09]. <https://www.fda.gov/media/112570/download>.
- [44] Weekley L B, Guittin P, Chamberland G. International symposium on regulatory testing and animal welfare: Recommendations on best scientific practices for safety evaluation using nonrodent species [J]. *ILAR*, 2002, 43 (Suppl): 118-122.
- [45] 左书凝, 何春俐, 赵建中. 药品评价中的获益风险评估 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(13): 1757-1763.
- Zuo S N, He C L, Zhao J Z. Benefit-risk assessment in drugs evaluation [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021, 37 (13): 1757-1763.
- [46] EMA Day 80 assessment report overview template guidance [EB/OL]. (2021-09-27) [2022-09-08]. [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/assessment-templates-guidance#day-80-and-day-120-assessment-report-templates-\(containing-guidance\)-section](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/assessment-templates-guidance#day-80-and-day-120-assessment-report-templates-(containing-guidance)-section).
- [47] The DUKE-Margolis center for health policy. Advancing structured benefit-risk assessment in FDA review [EB/OL]. (2017-10-04)[2022-09-08]. https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2020-03/structured_b_r_discussion_guide%20%281%29.pdf.

[责任编辑 李红珠]