

生物技术药物开展非临床安全药理学评价的考虑

Consideration of non-clinical safety pharmacology evaluation of biopharmaceutics

尹茂山, 李 峥, 尹华静,
王 寅, 吴 爽, 张晓东,
张 旻, 戴学栋, 于 冰,
孙 涛, 王庆利

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100022)

YIN Mao-shan, LI Zheng,
YIN Hua-jing, WANG Yin,
WU Shang, ZHANG Xiao-dong,
ZHANG Min, DAI Xue-dong,
YU Bing, SUN Tao,
WANG Qing-li

(Centre for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100022, China)

收稿日期: 2022-09-15

定稿日期: 2022-10-10

作者简介: 尹茂山(1987-), 男, 主管药师, 主
要从事新药药理毒理学审评方面的
工作

通信作者: 于冰, 副主任药师

Tel: 010-85243165

E-mail: yub@cde.org.cn

摘要: 生物技术药物开展非临床安全药理学评价是非临床评价的重要组成部分。本文系统梳理了生物技术药物安全药理学研究的相关技术要求和评价策略, 回顾了部分已批准上市生物技术药物采用的安全药理学研究案例及策略; 结合审评工作实践, 对生物技术药物伴随开展安全药理学研究存在的问题及原因进行了分析, 并对开展相关试验研究的关键考虑点进行了梳理总结, 以为相关工作提供参考。

关键词: 生物技术药物; 心血管系统; 中枢神经系统; 呼吸系统; 安全药理学; 国际人用药品注册技术协调会

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.24.025

中图分类号: R259 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2022)24-3049-07

Abstract: Objective Non clinical safety pharmacology evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals or biopharmaceuticals (BPs) is an important part of non-clinical evaluation of drugs. This paper systematically combs the relevant technical requirements and evaluation strategies for the safety pharmacology research of biotechnological drugs, and reviews the safety pharmacology research cases and strategies adopted by some approved biotechnological drugs. Combined with the review practice, the problems and reasons of safety pharmacology research of biotechnological drugs were analyzed, and the key considerations of relevant experimental research were summarized, with a view to providing reference for relevant work.

Key words: biotechnology-derived pharmaceuticals or biopharmaceuticals; cardiovascular system; central nervous system; respiratory system; safety pharmacology; International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

生物技术药物是在各种生物表达系统中产生的生物大分子。自1982年第一个重组人胰岛素获得批准以来,对生物技术药物的非临床安全药理学(safety pharmacology, SP)评估认识一直在不断发展,国际人用药品注册技术协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)指导原则也在不断修订。生物制品安全药理学研究的开展一般采用单独开展或伴随开展2种方式进行。根据安全药理学试验设计的一般原则,当开展安全药理学试验时,采用一种合理的研究方法至关重要,往往要根据药物特性、适应症选择等设计试验,应采用科

学有效的方法,优先选择国际公认的、适用于受试物的研究方法。本文围绕生物技术药物伴随重复给药毒性试验开展安全药理学评价的关键考虑点进行讨论,以期对生物制品的非临床安全性研究工作提供参考。

1 生物技术药物

生物技术药物或生物制品(biotechnology-derived pharmaceuticals or biopharmaceuticals, BPs)是在各种生物表达系统中产生用于诊断、治疗或预防各种疾病的生物分子,如单克隆抗体、激素、酶、细胞因子和生长因子等。根据ICH S6(R1)(2011)定义,采用多种表达系统的已鉴定细胞(如细菌、真菌、昆虫、植物和哺乳动物细胞)所制备的产品,适用于体内诊断、治疗或预防的生物药物,其活性物质包括蛋白质、多肽及其衍生物或由其组成的产品,它们可能是细胞培养衍生物,或者采用重组DNA技术,包括通过转基因植物和动物生产的产品,包括但不限于细胞因子、纤维蛋白溶酶原激活因子、重组血浆因子、生长因子、融合蛋白、酶、受体、激素和单克隆抗体^[1]。同时,其他类型的新疗法,如疫苗、细菌或哺乳动物细胞合成的寡核苷酸,也被视为生物技术药物。生物技术药物区别于传统小分子(small molecule, SM)药物的特点是其较高的分子量(SMs通常<500 Da, BPs>1 000 Da)、分子复杂性和对预期治疗靶点的独特选择性。由于生物制品特有的靶点选择性,决定了其预期具有较少的靶外活性或脱靶风险,因此在人体产生脱靶毒性的风险降低^[2]。

2 安全药理学及研究策略

2.1 安全药理学

安全药理学主要是研究药物在治疗范围内或治疗范围以上的剂量时,潜在的、不希望出现的、对生理功能的不良影响,揭示药物对主要生理系统功能的影响。国内外指导原则要求安全药理试验主要应完成对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统影响的核心组合试验,及追加和/或补充的安全药理学研究。

中枢神经系统安全药理学研究包括运动功能、行为改变、协调功能、感觉或运动反射和体温,可采用功能观测试验组合(functional observation battery, FOB)、改良的Irwin试验或其它适宜的试验方法,其中FOB是用于评价受试物对机体中枢和外周神经系统影响的观察性试验方法,该方法最早用于研究对小鼠神经系统的影响,之后演变为现在的FOB试验应用于大鼠及非啮齿类动物(如犬和非人灵长类)中枢神经系统的影响评价。心血管系统(cardiovascular sys-

tem, CV)安全药理学研究包括血压、心率、心电图,也应考虑包括复极化和传导异常试验方法在内的体内、体外和/或半体内评价方法。非啮齿类动物心血管遥测技术被用于研究新药对动物的血流动力学、心肌收缩力以及心电图(electrocardiogram, ECG)的影响。目前,遥测技术为ICH S7A推荐的用来检测犬和灵长类动物心血管功能的金标准,如用于监测受试物诱导心室复极化改变相关的QT/QTc延长等。呼吸系统安全药理学研究包括呼吸频率和其它呼吸功能(如潮气量、血红蛋白氧饱和度等)参数,动物的临床观察一般不适用于评价呼吸功能,因此应采用适当的方法用于定量这些呼吸功能参数。相对于中枢神经、心血管系统的研究,针对呼吸系统安全药理学研究技术尚不完善,目前常用技术方法主要为呼吸感应体积描计法等。

2.2 不同指导原则中安全药理学研究相关要求

为了确保人体早期临床试验的安全性,ICH指导原则针对新疗法和/或候选药物的非临床安全药理学研究,提供了一般方法评价策略的指导。由于每种候选药物的特殊性,应基于科学可靠的依据,在首次人体临床试验前充分评估并描述候选药物的安全性特征。针对生物技术药物的非临床安全药理学研究,多个ICH指导原则从不同的侧面进行了规范并提供了评价的指导性原则,评估方法主要基于ICH M3(R2)(2009)、S6(R1)(2011)、S7A(2000)、S7B(2005)和S9(2009)指导原则。

ICH M3主要涉及生物技术药物“支持临床开发相关的非临床研究的时间”,对于安全药理学研究的阶段性考虑及整体指导性策略进行了阐释。

ICH S6为生物技术药物的非临床安全性研究提供了基本模式,也为安全药理学研究提供完整的评价策略。该指导原则指出:采用合适的动物模型研究潜在的不良药理学活性很重要,必要时也应结合毒性研究和/或临床研究,对这些作用进行详细的观察。安全药理学研究是检测与潜在毒性相关的功能性指标,这些功能性指标可以通过单独的研究也可以结合在毒性研究中考察^[1]。

ICH S7A和S7B对适用于小分子化学药和生物制品的安全药理学试验具体问题进行了讨论。其中,针对伴随开展的安全药理试验,强调对于具有高度特异性受体靶点的生物技术药物,常常把评价安全药理学试验终点指标作为毒理和/或药效试验的一部分,因此可以减少或免除安全药理学研究;但对于代表新的治疗分类和/或没有高度特异性受体靶点的生物

技术药物,则应考虑开展更广泛的安全药理学评价。比如针对心血管安全药理学评价方面,S7A和S7B明确指出,部分心血管安全药理学参数可伴随在毒性研究中检测,包括QTc延长评估,而血压的监测往往需要专门研究或综合方法进行评估^[3-4]。同时强调“安全药理学核心组合试验应采用与毒理学试验相似的剂量”;为减少动物的使用,在可行的情况下体内评价可结合在常规毒性试验中进行^[5]。

ICH S9针对治疗严重和威胁生命的肿瘤患者药物的非临床安全药理学研究实施进行规范。在临床试验之前,也应当获得药物关于重要器官功能(包括心血管、呼吸和中枢神经系统)的评价信息,这些参数可纳入到一般毒理学试验研究。为支持在晚期肿瘤患者中进行临床试验时,一般不要求进行单独的安全药理学研究,通常在非啮齿类动物中进行了给药后的详细临床症状观察及合适的心电图检查认为已经足够。当确定对临床试验患者有明显其他风险的特定担忧时,应考虑进行ICH S7A和/或S7B指导原则中所描述的合适的安全药理学研究。正如S7A强调:对用于治疗晚期癌症病人的细胞毒性药物,第一次用于人体之前,可不必进行安全药理学试验,但当其为全新作用机制的细胞毒性药物时,进行安全药理学试验还是有价值的^[6]。

其他补充试验的要求:根据ICH S7A指导原则,除核心组合试验外,非临床安全药理学研究内容还要根据候选药物的类别和/或靶向性进行评估,如生物技术药物往往具有特定器官组织靶向性,因此可能还需要补充的安全药理学研究来评估候选药物对肾和胃肠道等其他系统的影响。核心组合试验应按照良好实验室规范(Good Laboratory Practice, GLP)进行,补充研究也应尽可能按照或遵从GLP开展。同时,这些安全药理学研究可以单独开展,也可以将相关研究参数评估整合到一般毒理学试验中。需要注意的是,根据ICH M3(R2)指导原则强调:伴随一般毒理学试验开展的安全药理学参数评估应遵循与单独研究相同的标准。此外,尽管ICH S6(R1)指导原则可能适用于重组脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)蛋白疫苗,但根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的建议,不需要对疫苗进行安全药理学评估,除非“非临床和/或人体临床研究表明疫苗影响生理功能”(WHO 2003),在这种情况下应将安全药理学参数纳入毒性研究^[7]。

2.3 伴随安全药理学研究特点

新药非临床安全药理学开发策略一般采用单独

试验开展,可以按照相关指导原则的要求,选择合适的动物种属、设计合适的方案(试验剂量、给药方式及给药周期等),试验期间充分的收集试验指标数据。根据监管实践,通常小分子药物不伴随开展试验,主要考虑为小分子药物重复给药毒性试验的剂量设计往往较高,严重超出的安全药理学的剂量要求;而生物大分子药物的安全药理学评价也提倡采用单独开展试验进行研究,但与重复给药毒性试验结合开展评价也是可以接受的。

根据ICH M3(R2)指导原则要求,伴随毒性研究中开展的安全药理学参数评估应遵循与单独研究相同的标准,即使结合在毒性试验中开展的安全药理学试验,仍需符合安全药理学试验相关指导原则的要求。当伴随毒理学试验开展生物技术药物的安全药理学研究时,往往需要兼顾多项试验(如重复给药毒性试验、心血管安全药理学、呼吸系统安全药理学及中枢神经系统安全药理学等)的指标采集,由于试验动物数量大、研究项目多、采集时间点多、具体操作困难等原因,往往存在试验检测时间点的设置不合理、观察项目不全、试验标本量受限等不规范问题,抑或存在部分研究单位仅按照重复给药的相关观察指标进行设计,无法获得足够的安全药理学数据,造成评价指标的缺项。因此,伴随毒理学试验开展安全药理学试验的设计关系着试验整体评估质量,合理的安全药理学伴随试验设计和开展将为生物技术药物的科学评价提供重要的保障,有助于生物技术药物非临床评价的整体分析和结果判断,可以更好的为临床试验提供有效数据。

3 伴随开展安全药理学监管实践分析

查阅已上市产品的公开信息显示,生物技术药物的安全药理学评估方法不尽一致。有研究显示,在已批准的111项生物制品许可申请(biologic license application, BLA)产品中(1980-2014年BLA:110; NDA:2)使用了多种安全药理学评估策略,具体为:21项BLA产品选择伴随毒理学研究进行安全药理学评估,31项开展了独立或专门的安全药理学研究,即约有62%的BLAs项目采用了伴随或独立的安全药理学研究以获取相关的非临床安全药理学信息,而2000年以后申报的项目多采用规范的核心组合试验开展安全药理学评估^[8]。

近年来,随着技术的发展,生物技术药物的安全药理学研究也给试验者和数据评价人员带来了挑战。比如,与其作用机制和靶点相关的新生物技术药物科学属性认定,改进安全药理学评估的新方法或技术的

出现及应用,在伴随重复给药毒性研究中整合“适合研究目的”的相关功能评估能力等,这些都要求研究者将高质量的安全药理学研究引入毒理学研究的获益及风险评价。单独开展安全药理学研究,由于试验设计多为急性(或单剂量)试验研究,无法系统地评估暴露时间延长而引起的功能效应增强或减弱,导致无法充分的评估对人体临床试验连续给药条件下产生的毒性风险或预测存在偏差。采用伴随重复给药毒性研究开展安全药理学评价或进行专门的重复给药条件下安全药理学研究可以提高对临床安全性风险的预测能力。一项制药行业调查报告^[9]也显示,生物技术药物的安全药理学评估发生了明显改变,申办方正在积极使用改进的功能检测方法,如采用基于植入子埋入的遥测系统的无创心血管监测,以及在探索性或试验性新药急性和重复给药毒性研究中伴随开展功能效应研究。此外,细菌或哺乳动物细胞源性寡核苷酸药物的安全药理学评价通常也伴随重复给药毒性研究进行评估^[10-11]。

4 审评关注点及常见问题讨论

4.1 动物种属选择

选择试验动物种属最关键的考虑因素是确定指定物种中是否存在预期的作用靶点(受体、通道等),以及靶点的特性和相关作用信号通路是否与人类相似。新药的安全药理学试验系统应考虑选择相关的动物模型或其它的试验系统,这样才能获得科学有效的信息,一般可选择啮齿动物和非啮齿动物进行评估。生物技术药物产品也应根据相关动物种属选择的方法(包括模型对药理作用应答反应、靶点的结合活性/亲和力等)选择合适的动物种属或模型开展安全药理学评价。非人类灵长类动物(non-human primates, NHP)是评估生物技术药物安全性的主要种属^[12]。值得注意的是,在审评工作中发现,部分生物药物产品伴随重复给药毒性试验进行安全药理学指标检测之外,仍采用非相关动物(如啮齿类)单独开展了安全药理学研究,这些研究可能被认为对药物整体安全药理学评价贡献不大;另一方面来说,某些产品可能筛选出2种相关动物(包括啮齿类和非啮齿类动物),在伴随毒性试验开展安全药理学指标检测的同时,也应该采用啮齿类动物开展单独的安全药理学评估。

4.2 心血管系统安全药理学

新药非临床心血管安全药理学风险评估的方法应考虑对血压、心率、ECG和关键离子通道功能状态的潜在影响,一般采用体外和体内相结合的评估方法。

一般体外研究使用电压膜片钳技术对钾离子通道功能的潜在抑制作用,但生物技术药物的大分子特性预计通过细胞质膜进入通道孔,与细胞表面的相关结合位点相互作用的可能性较小。体内心血管安全药理学研究主要指标包括血压、心率和ECG等,应在清醒自由活动的啮齿动物、非啮齿类动物(犬或NHP)中开展,目前常规使用遥测技术进行评估^[13]。通常小分子药物半衰期较短,采用拉丁方交叉给药试验设计可保证每只动物接受不同给药剂量的治疗;对于半衰期较长的生物技术药物,拉丁方交叉给药设计可能存在一定的实际操作困难,因此可将心血管系统参数整合到生物技术药物重复给药毒性试验中考察,具体为:在重复给药期间,自由活动的清醒动物采用埋入式或马甲式外部遥测系统收集试验动物稳定的心率和ECG参数^[8,14-17];马夹式遥测技术的关键是动物对夹克的适应性,动物通过多次驯化过程以适应遥测外套设备,同时驯化时间应尽可能接近数据采集期;而埋入式遥测技术则不需要对马夹的适应性训练,但动物从植入手术的恢复过程需要一定时间。此外,心血管系统安全药理学评价的其他指标还包括:采用遥测技术用于评估生物技术药物的血液动力学参数(如动脉血压),使用超声心动图成像法评估心脏功能^[18-19]或通过测量左心室压力来评估心脏肌力指数^[20]。不论采用哪种心血管安全药理学评价方法,都应当连续获得单次或多次给药后多时间点的心血管参数。审评中也发现,部分研究者在伴随安全药理学试验中仅设计单一的心血管指标监测时间点,无法准确获得临床治疗剂量/暴露条件下的安全药理学影响参数。

4.3 中枢神经系统安全药理学

小分子药物通常采用啮齿类动物神经功能方法(如Irwin、改良Irwin或FOB)对中枢神经行为的影响进行研究,评价指标应包括运动功能、行为改变、协调功能、感觉或运动反射和体温等影响,一般采用笼旁观察(如自由活动情况)和诱导刺激反应(如刺激反射)的方法进行研究。生物技术药物通常对中枢神经系统产生的影响较小,但当利用特殊药物递送系统克服血脑屏障,应用在脑肿瘤或肿瘤脑转移等的治疗时,生物技术药物也可以到达中枢神经系统并产生作用。因此,不能排除某些生物技术药物对中枢神经系统影响的可能性,相关安全药理学研究应当在首次人体试验之前进行充分的评估。

当NHP为唯一相关动物种属时,根据ICH 7A指导原则建议,生物技术药物的中枢神经安全药理学研

究通常伴随在重复给药毒性试验中进行评估,评价指标应结合标准毒性研究指标(如临床观察)或心血管遥测研究(如脑电、交感神经活动等),不局限于单纯的基本临床观察或笼旁观察。目前,由于对大动物(犬或NHP)中开展的中枢神经系统评价技术和行业规范尚不完善,尚未形成统一标准的功能观察组合试验指标,部分研究者仍采用独立的啮齿类动物FOB试验代替开展,但由于啮齿类动物不是相关动物种属,可能无法充分提示该生物技术药物的中枢神经系统影响。伴随开展的中枢神经系统安全药理学研究,应当结合小动物FOB试验指标设置,尽可能增加诱导神经刺激等指标的研究。同时,申请人在提交申报资料时,应当将此部分内容进行详细的归纳总结,否则将被视为研究缺项。

4.4 呼吸系统安全药理学

当生物技术药物靶点为呼吸系统或存在潜在的呼吸系统脱靶毒性,可能存在呼吸系统安全药理学风险,在首次人体试验之前需在相关动物种属中开展呼吸功能评估。ICH S7A 指导原则强调,应采用适当方法评估生物技术药物对呼吸系统的影响,评估指标包括呼吸频率及其他呼吸功能指标(如潮气量、血红蛋白血氧饱和度等)。同时强调,单纯的对动物笼旁观察通常不足以评估受试物对呼吸功能的影响,因此应采用适当的方法对呼吸参数进行量化。

通常,小分子药物的呼吸系统安全药理学研究使用头部或全身容积描记法进行,测定指标涉及呼吸频率(respiratory rate, RR)和潮气量(tidal volume, TV)等参数,并推导出分钟呼吸量、吸气峰值流量、呼气峰值流量、吸气时间和呼气时间等多个相关参数。但生物技术药物的安全药理学研究,常常在NHP重复给药毒性试验中伴随开展,啮齿类动物中常用的实验操作方法尚未广泛用于NHP,因此针对NHP的伴随呼吸功能评估通常仅限于毒性研究期间的临床观察或笼旁观察(如记录呼吸频率等),无法详细评估呼吸功能参数的变化。在某些靶向肺部的生物技术药物,安全药理学研究可能需要结合毒理学研究中肺部组织病理学结果对呼吸功能(如肺阻力)进行更充分的评估。因此,呼吸系统安全药理学研究也应采用渐进性的评价策略,初始研究可在NHPs中尽可能使用头部或全身容积描记术进行,若发现存在可能的影响,则开展后续研究(如肺阻力测量),通过综合功能性评估结果为临床安全性监测提供策略。值得关注的是,审评中发现部分项目在伴随毒性研究开展过程中,仅采用动物的临床观察代替呼吸功能评价,未提供具体的

量化呼吸参数,这样的研究结果无法充分评价受试物对呼吸系统的影响。

4.5 体外安全药理学评价

小分子候选药物通常在开发早期进行体外安全药理学评价,一般采用结合或细胞功能分析方法,以筛选具有较低潜在脱靶活性或副作用的候选化合物^[21]。由于生物技术药物靶向选择性较高,预计出现明显脱靶活性的可能性较低,因此这些药物通常不需要开展体外安全药理学研究。罗米洛西汀(NPLATE[®], 5.9×10^4 Da)和阿达木单抗(HUMIRA[®], 约 1.48×10^5 Da)在非临床研究中曾开展了常规的脱靶毒性筛选,在含有63~68个受体、酶和离子通道的测试平台中进行脱靶毒性研究,结果显示这2种药物对其分子靶点具有高度选择性,均未发现明显的脱靶活性。

4.6 补充的安全药理学试验

在非临床毒理学研究过程中,当观察到核心组合试验以外系统功能的不利影响时,需要补充开展安全药理学研究,这些值得关注的系统包括肾/泌尿系统、自主神经系统、胃肠系统及其他器官系统。补充安全药理学评估可以单独开展,也可以伴随重复给药毒性研究进行评估。伴随重复给药毒性研究开展时,补充安全药理学终点可以作为附加监测指标进行评估,比如,若候选药物可以穿透血脑屏障,表现出中枢神经系统药物不良反应,且产生与已知药物滥用相似的精神作用,则还需要对其滥用和依赖性潜力进行评估。

4.7 审评案例分析

结合审评工作实践,对安全药理学研究存在的突出问题进行剖析,以期规范相关试验设计提供参考。相关问题的分析将围绕安全药理学展开,而限于生物大分子药物。

4.7.1 单一检测时间点设置的伴随研究

某重组人源化抗体Fc融合蛋白,拟用于预防血栓栓塞性疾病,按生物制品注册分类1申请I期临床试验,经相关动物种属选择,确定大鼠和食蟹猴为相关动物种属,未单独开展安全药理学研究,仅整合在大鼠和食蟹猴4周重复给药毒性试验中进行。试验设计为:大鼠重复给药毒性试验于第1天和第29天静脉注射完成后1~4h 1次以及恢复期最后一周1次进行功能性观察组合测试;食蟹猴重复给药毒性试验中于动物给药前2次,首次及第4次给药后1次(药后1~4h或1~6h),恢复期1次监测动物心电图、血压和心率、呼吸和神经检查。该试验伴随开展的安全药理学研究设计采用“首末次药后单时间点检

查”的方式,不符合安全药理学数据多点采集以充分提示药物不良反应风险的量效和时效的要求。

某多肽,拟用于Ⅱ型糖尿病的治疗,按照化学药申报Ⅰ期临床试验,选择大鼠和食蟹猴为相关动物种属,但未开展单独的安全药理学评估,仅伴随食蟹猴4周重复给药毒性试验进行了心血管、呼吸及中枢神经系统的观察或检查,获得了部分试验数据,作出“该品种未见对心血管、呼吸及中枢神经安全药理学指标的明显影响”结论。审评时发现,伴随开展的安全药理学试验参数均为药后单一时间点,如核心组合试验选择“试验前2次采集,首次和第4次药后(给药结束后9~12h)各进行1次心电图采集”,即采用单次或连续给药后单一时间点(或时间段)进行评价,不符合安全药理学数据多点采集以充分提示药物不良反应风险的量效和时效的要求,该所谓安全药理学试验数据实质上仅是重复给药毒性试验的一般观察数据,不能充分满足安全药理学评价的要求。

根据ICH S7A等相关指导原则要求,“体内安全药理学试验中应阐明所观察到的药物不良反应的剂量效应关系,如果可行,应对药物不良反应的时间进程(如反应开始时间和反应持续期)进行研究”,即使结合在一般毒性试验中开展的安全药理学试验,仍需符合安全药理学试验相关指导原则的要求。上述2个产品均采用单一时间点检测,无法获得安全药理学剂量效应关系的研究数据,尤其是半衰期相对较短的产品,应当获得给药后最大暴露量条件下药物的安全药理学数据;若存在阳性结果,更需要多时间点检测,以了解相关影响的发生、发展和消除过程。

4.7.2 序贯给药的试验设计

某多肽,拟用于急性缺血性脑卒中的治疗,按照化学药申报Ⅰ期临床试验,采用食蟹猴单独开展了心血管安全药理学试验,试验设计为“动物采用剂量递增方式,于第1、3、7、12天分别单次静脉推注给予溶媒对照品或不同剂量的受试物”,试验结果为“受试物各剂量下均未见对心血管系统指标有明显影响”。审评认为,该试验采用剂量递增方式给药,非试验同期对照,不符合试验对照设计的一般要求。同时,在审评过程中,就剂量递增试验设计与国内多家药物安全性评价中心进行了交流,均反馈“应当采用交叉设计方式”,并认为此种方法无法消除系统误差。审评综合认为现有的心血管安全药理学设计不符合要求,应重新进行符合随机、对照原则的心血管安全药理学试验,并经充分评估后方可进行Ⅰ期临床试验。另外,该产品的食蟹猴重复给药毒性试验也可见QT及QTc

间期一过性轻度延长,提示可能存在心血管风险,提示临床需加强心血管风险的控制。本案例提示研究者,试验设计应当符合一般试验研究要求,否则可能无法充分的获得有价值的评估数据,无法对早期临床试验风险进行暴露和识别。

4.7.3 其他常见情形

某些伴随毒理学开展的安全药理学试验设计还存在诸多其他问题,比如将重复给药毒性试验的常规心血管系统检查指标直接用作安全药理学的心血管系统评价,这样是不符合要求的,因为重复给药毒性试验及安全药理学试验对心血管系统的检测指标要求是不同的;由于伴随研究检测项目较多,遗漏了血压检测数据,造成试验项目缺失;针对部分安全药理学指标不适合伴随毒理学研究,如针对小分子药物的中枢神经系统观察一般不能伴随观察,采用伴随开展研究无法获得全面的评估数据,审评过程中一般视作试验缺项处理。

5 讨论及展望

生物技术药物的安全药理学研究是非临床评价的重要组成部分。一般情况下,采用化学药物研发路径的药物(包括小分子及合成途径开发的多肽类)一般不采用伴随试验开展安全药理学研究。生物大分子药物非临床研究中鼓励开展独立的安全药理学评价,当试验单位确实能保障合理试验设计的前提下,也可以采用伴随开展的试验策略,将相关安全药理学参数整合到毒性研究中进行观察,但伴随研究指标应当充分满足非临床安全性评价需要和监管要求,在特定情况下可能还需要单独的安全药理学研究来获得相关研究指标,如当存在小动物(一般为啮齿类)为相关动物种属时,也应当采用小动物开展独立的中枢神经系统安全药理学评价。同时,安全药理学试验伴随在其他试验中开展时,应同时关注并行开展的2项试验各自的独立性和规范性,2项试验的设计及实施过程中不能存在严重的相互影响,也不能以伴随开展为理由降低安全药理学试验的一般要求。目前,生物技术药物伴随毒性研究开展的安全药理学评价仍主要围绕核心组合试验相关指标,获得受试物对重要器官或系统(心血管、中枢神经和呼吸系统)功能变化的影响。同时,根据目前的监管实践,通常可不将生物技术药物对钾离子通道影响研究、体外安全药理学分析作为常规评价项目,其余指标应当根据ICH相关指导原则进行充分的评价。值得关注的是,针对生物技术药物整理申报资料时,应当将伴随安全药理学研究数据作为单独报告进行整理,明确试验设计及试验数

据,尽可能的量化试验数据,为监管机构的综合评价提供充分数据支撑。

同时,随着试验研究技术的不断发展,安全药理学评估的新方法和新设计也在不断地被应用于生物技术药物研究中,不断地推动安全药理学学科的发展。另外,不同的药物安全性评价机构在伴随开展的生物技术药物安全药理学研究质量把控上存在较大差距,有些研究机构存在设计不规范、检查时间点较少、采集指标不全及量化指标不足等现象的问题比较突出。综合分析存在这些问题的原因,主要还是对于伴随开展安全药理学认识上存在不足,比如将重复给药毒性试验的常规心血管系统检查指标直接作为安全药理学的心血管系统评价指标,这样往往遗漏了部分关键的安全药理学研究指标(如血压监测缺失,未收集足够长时间、高质量 ECG 或血压数据等);另一方面,ICH 指导原则仅为研究者提供了安全性评估的一般方法或原则性的指导,但不是具体试验方法,未提供试验设计、检测指标设置等明确的实施方案,伴随安全药理学研究的设计和实施也存在一定的挑战。

参考文献:

- [1] ICH S6(R1) . Preclinical safety evaluation of biotechnology - derived biopharmaceuticals [EB/OL]. Geneva: ICH ,2011 -06 - 12 [2022 - 09 - 21] . https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf.
- [2] GIEZEN T J ,MANTEL - TEEUWISSE A K ,STRAUS S M *et al.* Safety - related regulatory actions for biological approved in the United States and the European Union [J]. *JAMA* ,2008 , 300 (16) : 1887 - 1896.
- [3] ICH S7A. Safety pharmacology studies for human biopharmaceuticals [EB/OL]. Geneva: ICH ,2000 - 11 - 08 [2022 - 09 - 21]. https://database.ich.org/sites/default/files/S7A_Guideline.pdf.
- [4] ICH S7B. The nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human biopharmaceuticals [EB/OL]. Geneva: ICH , 2005 - 05 - 12 [2022 - 09 - 21] . https://database.ich.org/sites/default/files/S7B_Guideline.pdf.
- [5] ICH M3(R2) . Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. Geneva: ICH , 2009 - 11 - 08 [2022 - 09 - 21]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf.
- [6] ICH S9. Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals [EB/OL]. Geneva: ICH , 2009 - 10 - 29 [2022 - 09 - 21] . https://database.ich.org/sites/default/files/S9_Guideline.pdf.
- [7] WHO. Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. Available at WHO [EB/OL]. Geneva: WHO ,2003 - 11 - 21 [2022 - 09 - 21]. <https://www.who.int/publications/i/item/9241209275>.
- [8] HAMID R A ,MICHAEL J E , HUGO M V. Safety Pharmacology Evaluation of Biopharmaceuticals [J/OL]. *Handb Exp Pharmacol* , 2015 , 229: 385 - 404. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091648/>.
- [9] SIMON A ,HUGO M V ,MICHAEL J C *et al.* Safety pharmacology investigations in toxicology studies: An industry survey [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* ,2013 ,68(1) : 44 - 51.
- [10] DIXIT R ,ICIEK L A ,MCKEEVER K *et al.* Challenges of general safety evaluations of biologics compared to small molecule pharmaceuticals in animal models [J]. *Expert Opin Drug Discov* ,2010 ,5 (1) : 79 - 94.
- [11] KIM T W ,KIM K S ,SEO J W *et al.* Antisense oligonucleotides on neurobehavior , respiratory and cardiovascular function and hERG channel current studies [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* , 2014 , 69(1) : 49 - 60.
- [12] BUSSIERE J L. Species selection considerations for preclinical toxicology studies for biotherapeutics [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* ,2008 ,4(7) : 871 - 877.
- [13] CHUI R W ,FOSDICK A ,CONNER R *et al.* Assessment of two external telemetry systems (PhysioJacket and JET) in Beagle dogs with telemetry implants [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* , 2009 , 60(1) : 58 - 68.
- [14] CHUI R W ,DERAKHCHAN K ,VARGAS H M *et al.* Long - term assessment of non - human primate ECG using jacketed external telemetry (JET) : Evaluation of heart rate and QTc interval variation over 6 months of observation [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* , 2011 ,64(1) : e45.
- [15] GUTH B D ,BASS A S ,BRISCORE R *et al.* Comparison of electrocardiographic analysis for risk of QT interval prolongation using safety pharmacology and toxicology studies [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* ,2009 ,60(2) : 107 - 116.
- [16] DERAKHCHAN K ,CHUI R W ,VARGAS H M. Evaluation of cardiac conduction disturbances using jacketed external telemetry (JET) in conscious non - human primates [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* ,2011 ,64(1) : e46
- [17] DERAKHCHAN K ,CHUI R W ,STEVENS D *et al.* Detection of QTc interval prolongation using jacket telemetry in conscious non - human primates: Comparison with implant telemetry [J]. *Br J Pharmacol* , 2014 , 171(2) : 509 - 522.
- [18] TSUSAKI H ,YONAMINE H ,TAMAI A *et al.* Evaluation of cardiac function in primates using real - time three - dimensional echocardiography as applications to safety assessment [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods* , 2005 ,52(1) : 182 - 187.
- [19] HANTON G ,EDER V ,ROCHEFORT G *et al.* Echocardiography , a non - invasive method for the assessment of cardiac function and morphology in preclinical drug toxicology and safety pharmacology [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* ,2008 ,4(6) : 681 - 696.
- [20] SARAZAN R D ,MITTELSTADT S ,GUTH B *et al.* Cardiovascular function in nonclinical drug safety assessment: Current issues and opportunities [J]. *Int J Toxicol* ,2011 ,30(3) : 272 - 286.
- [21] BOWES J ,BROEN A J ,HAMON J *et al.* Reducing safety - related drug attrition: The use of in vitro pharmacological profiling [J]. *Nat Rev Drug Discov* , 2012 , 11(12) : 909 - 922.

(本文编辑 孟海峰)