

《药物生殖毒性研究技术指导原则》与 ICH S5(R2)指导原则的对比研究及实施建议

吕鹏, 田心, 常维维, 董田甜, 唐晓闻, 王祥建*

正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏 南京 210023

摘要: 介绍国家食品药品监督管理总局药品审评中心(CDE)和人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)对药物生殖毒性研究指导原则的内容, 比较不同机构对生殖毒性非临床评价要求, 包括 ICH S5(R2)指导原则和国内相关领域指导原则的对应关系、我国指导原则与 ICH S5(R2)的差异等内容, 对 ICH S5(R2)在我国实施的可行性存在的技术困难和法规方面的障碍进行了讨论, 并根据 CDE 和 ICH 指导原则的差异对比情况对我国实施 ICH S5(R2)给出了建议, 以期为国内新药的生殖毒性评价提供借鉴。

关键词: 生殖毒性; ICH S5(R2); 非临床; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-2145-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.063

Comparison on guideline from CDE/ICH S5(R2) and suggestions for reproductive toxicity study and feasibility of implementation in domestic

LÜ Peng, TIAN Xin, CHANG Wei-wei, DONG Tian-tian, TANG Xiao-wen, WANG Xiang-jian

Chia Tai Tian Qing Pharmaceutical Group Co., Nanjing 210023, China

Abstract: The guidelines for reproductive toxicity for medicinal products from CDE and ICH were reviewed in this paper. The requirements of non-clinical evaluation reproductive toxicity were compared between different agencies, including the relationship and differences between ICH S5(R2) guideline and the corresponding related field in domestic. Meanwhile the technical difficulties of ICH S5(R2) in the feasibility of implementation in domestic and the obstacles involved laws and regulations were discussed. Then according to the guidelines comparison between the CDE and ICH, suggestions were expected to supply reference for the local reproductive toxicity study.

Key words: reproductive toxicity; ICH S5(R2); non-clinical; guideline

生殖毒性研究的实验目的是为了揭示一种或多种活性物质对哺乳动物生殖功能的任何影响, 是药物非临床安全性评价的重要内容。在药物开发的过程中, 生殖毒性研究的目的是通过动物试验考察受试物对哺乳动物生殖功能和发育过程的影响, 预测其可能产生的对生殖细胞、受孕、妊娠、分娩、哺乳等亲代生殖机能的不良影响, 以及对子代胚胎-胎儿发育、出生后发育的不良影响。本文主要介绍国家食品药品监督管理总局药品审评中心(CDE)在2012年和人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)在2005年颁布的指导原则的文件内容, 对

比 CDE 和 ICH 对生殖毒性非临床评价要求, 包括国内《药物生殖毒性研究技术指导原则》和 ICH S5(R2)的对应关系和差异等内容, 并对 ICH S5(R2)在我国实施的可行性存在的技术困难和法规方面的障碍进行了探讨, 并根据 CDE 和 ICH 的指导原则的差异对比情况对我国实施 ICH S5(R2)给出了建议, 以期为国内新药的生殖毒性评价提供参考。

1 指导原则的介绍

1.1 ICH 指导原则的名称及介绍^[1-2]

ICH 于 1993 年发布了 S5A《Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products》Step4 的版

收稿日期: 2018-04-23

作者简介: 吕鹏, 男, 研究方向为新药非临床研究。E-mail: lvpeng_cttq@163.com

*通信作者 王祥建, 工作于正大天晴药业集团股份有限公司。

本, 1995 年发布了 S5B 《Toxicity to Male Fertility》Step4 的版本, 将其列入 S5(R1), 2005 年专家工作组对原有指导原则 S5A 和 S5B 进行补充整合, 发布了 S5(R2)《Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility》的版本, 2017 年发布了 S5(R3) 《Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals》Step2 的草稿版本。下面将对 S5(R2)内容进行简单的介绍:

1.1.1 研究目的 生殖毒性需要考察队动物成年期和从受孕到幼仔性成熟的发育各阶段的给药影响, 测定出给药所致的速发和迟发效应, 其观察应持续一个完整的生命周期, 即从某一代的受孕到其下一代受孕的时间周期。通常将生命周期分成以下几个阶段: A 从交配前到受孕 (成年雄性和雌性生殖功能、配子的发育和成熟、交配行为、受精); B 从受孕到着床 (成年雌性生殖功能、着床前发育、着床); C 从着床到硬腭闭合 (成年雌性生殖功能、胚胎发育、主要器官形成); D 从硬腭闭合到妊娠终止 (成年雌性生殖功能、胎仔发育和生长、器官发育和生长); E 从出生到离乳 (成年雌性生殖功能、幼仔对宫外生活的适应性、离乳前发育和生长); F 从离乳到性成熟 (离乳后发育和生长、独立生活的适应能力、达到性成熟的情况)。

1.1.2 动物种属选择 通常要求采用与其他毒理学研究相同的种属和品系。大鼠作为主要啮齿类动物, 在胚胎毒性研究中还需采用第 2 种哺乳动物, 兔为主要的非啮齿类动物。兔不合适时, 可根据情况选择其他非啮齿类动物或第 2 种啮齿类动物。

1.1.3 给药的总体考虑 给药途径应与临床拟用途径相似, 给药次数通常为每天一次, 至少设 3 个剂量组用以明确剂量 - 反应关系, 可选择与重复给药毒性研究相似的剂量。通常期望高剂量应该出现一些轻微的母体毒性反应, 限制生殖毒性试验给药高剂量值的因素主要包括: (1) 体质量增长的减缓; (2) 体质量增长的加快, 尤其是该变化与体内稳态机制失调有关时; (3) 特殊的靶器官毒性; (4) 血液学、临床生化检查; (5) 放大的药理作用, 该作用不一定表现为明显的临床反应; (6) 受试物的理化性质或给药剂型, 以及给药途径, 可能限制实际的给药量。在大多数情况下, 1 g/(kg·d)为最大给药限量; (7) 动力学研究对确定低毒化合物高剂量给药时的全身暴露情况是有帮助的, 若剂量的增加并不导致血浆或组织中浓度的升高, 剂量增加的意义就很小; (9)

预试验中胚胎 - 胎仔死亡率的明显增加。

1.1.4 研究设计 最常选用的研究设计应该相当于对下述各阶段影响的研究。(1) 生育力和早期胚胎发育: 包括对生育过程 A 段和 B 段进行评价。对雌雄动物由交配前到交配期直至胚胎着床给药, 雌性动物应对动情周期、输卵管转运、着床及胚胎着床前发育进行检查。雄性动物应观察生殖器官组织学检查方法可能检测不出的功能性影响 (如性欲、附睾精子成熟度等); (2) 围产期发育, 包括母体的功能: 对 C 至 F 段进行评价, 检测从着床到离乳这段时期给药对妊娠/哺乳的雌性动物以及胚胎和子代发育的不良影响。由于对此阶段所造成影响的临床症状可能延迟, 应持续观察至子代性成熟阶段; (3) 胚胎 - 胎仔发育 (成年雌性生殖功能、胎仔发育和生长、器官发育和生长): 对 C 至 D 段进行评价, 从着床到硬腭闭合阶段给药, 评价药物对妊娠雌性动物、胚胎和胎仔发育的影响, 通常为两种动物, 一种为啮齿类, 另一种为非啮齿类。

也可根据具体情况选择单一研究设计 (啮齿类动物), 将生育力和围产期研究的给药期连贯在一起全程给药, 对生殖过程从 A 到 F 各段的情况进行评价。也可选择分段研究设计 (啮齿类动物), 最简单的两段研究设计为生育力研究和围产期发育研究。

1.2 我国相关指导原则^[3]

我国现行的《药品注册管理办法》中规定, 对于育龄人群的药物, 应当根据其适应症和作用特点等因素对生殖毒性风险进行评价, 必要时提供生殖毒性研究资料; CDE 于 2006 年起草了《药物生殖毒性研究技术指导原则》, 并于 2012 年正式颁布。指导原则详细阐述动物、给药剂量、给药方法、试验方案选择的基本原则, 并介绍一些常用的试验方案, 对所获得数据进行分析及评价要求, 以及所涉及的科学原理与背景。下面将对指导原则内容进行简单的介绍:

1.2.1 方案选择的一般考虑 同 ICH S5(R2), 我国指导原则同样将生命周期分为 A~F 5 个阶段。

1.2.2 动物种属选择 同 ICH S5(R2), 采用与其他毒理学试验相同的动物种属和品系以确保与其他毒理学试验结果具有可比性, 并可能避免进行过多的预试验, 优先选择大鼠和家兔进行试验。

1.2.3 给药及剂量设计 高剂量范围内应该出现一些轻微的母体毒性反应, 在大多数情况下, 1 g/(kg·d)为最大给药限量。低剂量应为生殖毒性方面的未观

察到不良反应的剂量水平。高剂量与低剂量间根据具体情况可设计1~2个剂量,以观察可能的剂量反应关系。给药途径应与临床拟用途径一致,拟用途径有多种时采用暴露量较高的给药途径。腹腔注射可能对子宫或胎仔产生直接作用,一般不推荐。应设赋形剂对照组排除赋形剂可能产生的作用或对受试物的影响。

1.2.4 试验方案的考虑 同ICH S5(R2),指导原则推荐的常用的试验方案为:生育力和早期胚胎发育(I段)、胚胎-胎仔发育(II段)、围产期发育(包括母体功能,III段)。除了常用的I~III段式试验方案外,指导原则还推荐了单一(全程)试验设计(啮齿类动物)和两段试验设计(啮齿类动物)两种方案。

2 我国指导原则与ICH指导原则的差异

2.1 总体差异

2.1.1 内容完整性差异的总体评价 我国指导原则内容全面,涵盖了ICH S5(R2)的各个核心板块,要求与ICH S5(R2)基本一致,除了与ICH S5(R2)相似的内容,我国指导原则还在基本内容、结果分析与评价中增加了对受试物、毒动学和结果分析的相关要求,并且新增了生殖毒性研究的阶段性章节。

2.1.2 技术要求差异的总体评价 我国指导原则与ICH S5(R2)的基本原则、核心技术要求一致,但部分细节要求存在差异,ICH S5(R2)对预实验的数据提出了专门的申报要求我国无相关明确要求,我国指导原则增加了对受试物、毒动学以及阶段性数据支持等内容。

2.2 具体差异

2.2.1 内容完整性差异方面的具体体现 ICH S5(R2)将指导原则分为动物标准、有关给药的总体建议、推荐的研究设计、统计方法和数据呈现等几个主要章节。我国的指导原则行文结构略有差异,包括基本内容、结果分析与评价和生殖毒性研究的阶段性等几个主要章节。在“基本内容”章节中涵盖了ICH S5(R2)有关动物、给药和研究设计的相关内容,同时在基本内容中增加了受试物和毒动学的研究。“结果分析与评价”章节中涵盖了ICH S5(R2)统计方法和数据呈现部分的内容,同时增加了“结果分析”对受试物在动物中表现出来的生殖和发育两方面常规需要分析评价的毒性做出了解释:(1)生殖毒性:为可能影响 F_0 代生殖能力的结构和功能性改变,包括对生育力、分娩和哺乳的毒性影响等;

(2)发育毒性:为对 F_1 代的毒性影响,包括死亡、畸形(结构异常)、生长异常和功能性毒性等;(3)其他:很多情况下,亲代和子代所表现出来的生殖毒性可能是母体毒性所继发的。应结合长期毒性等研究结果,判断试验表现出来的生殖毒性是否为母体毒性的继发结果。ICH S5(R2)对生殖毒性试验数据支持临床试验和上市并未提出要求,而在ICH M3(R2)中对生殖毒性阶段性数据提交提出了要求,我国指导原则在参考了ICH M3(R2)的基础上,增加了“生殖毒性研究的阶段性”章节,对分阶段提供生殖毒性研究资料支持不同阶段的临床研究进行了要求。

2.2.2 技术要求差异方面的具体体现 双方指导原则在技术要求方面的主要差异在于包括受试物要求、预试验结果的呈现方式、毒动学以及阶段性数据支持等内容,下面将对各类差异做详细的介绍:

ICH S5(R2)提出如果在剂量选择时进行了充分的初步研究(预实验),且其结果作为确定生殖毒性主试验剂量选择的依据之一。原则上不管这些试验的GLP遵从性如何,都应该作为申报资料提交。我国指导原则并未对初步研究的资料提出申报要求。

我国的指导原则对受试物进行了明确的要求,指导原则适用于中药、天然药物和化学药物。受试物应能充分代表临床研究受试物或上市药品,应采用制备工艺稳定、符合临床研究质量标准规定的样品,并要求中药及天然药物应采用中试样品,如不采用中试样品,应有充分的理由。如果由于给药容量或给药方法限制,可采用原料药进行试验。

双方指导原则对受试物支持开展生殖毒性试验的药代动力学试验数据要求一致,但是与ICH S5(R2)不同,我国指导原则建议创新性药物进行毒动学研究。毒动学试验需要提供药时曲线下面积(AUC)、峰浓度(C_{max})、达峰时间(t_{max})等参数,某些药物还需要结合药物血浆蛋白结合率来评价系统暴露量。毒动学数据应包括胎仔/幼仔数据,以评价药物和/或代谢产物能否通过胎盘屏障、能否通过乳汁分泌。数据应包括低、中、高剂量组以便估算药物在动物体内的动力学过程的线性情况。

我国指导原则还对生殖毒性研究的阶段性进行了建议,与ICH M3(R2)不同,考虑到目前我国当时的情况,由于创新药物没有或仅有较少的可以参考的资料,需要更加关注对人体安全性。为了将受试者(及其后代)的风险降至最低,并为合理用药、

利弊权衡提供参考,根据受试物、拟用适应症特点,特别是临床研究受试人群的特点,分阶段提供生殖毒性研究资料支持不同阶段的临床研究。化学药物:应在临床研究开始前提供完整的生育力与早期胚胎发育毒性试验、胚胎-胎仔发育毒性试验资料,上市申请时提供围产期毒性试验资料。用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药(如避孕药、性激素、治疗性功能障碍、促精子生成药以及致突变试验阳性或有细胞毒作用等的新药)需要提前提供相关生殖毒性研究资料,用于晚期恶性肿瘤或艾滋病的药物可适当延迟提交相关生殖毒性研究资料的时间;中药及天然药物:可参考化学药物分阶段要求,但对于用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药,应根据具体情况提供相应的生殖毒性研究资料。

3 ICH 指导原则在我国实施的可行性

3.1 存在的技术方面的困难

我国指导原则内容全面,涵盖了 ICH 指导原则中的核心技术要求,并根据我国的具体情况增加了相应的内容。国内已具备实施 ICH S5(R2)的条件,不存在技术方面的困难,可立即实施。

3.2 法规方面的障碍

ICH S5(R2)要求生殖毒性试验需要遵从 GLP 规范,我国指导原则认为生殖毒性试验属于非临床安全性评价研究,必须执行 GLP 规范。2016 年,CDE 组织专家研究了生殖毒性的阶段性数据要求,对申请临床试验和上市的生殖毒性的阶段性数据要求达成共识。同年 8 月,CDE 发布了《关于在新药非临床研究评价中参考使用 ICH M3 指导原则的专家共识意见》^[4],建议申请临床试验提供的生殖毒

性阶段性数据参考使用 ICH M3《支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性研究指导原则》,在阶段性数据的要求上与 ICH 达成了一致。无论从 GLP 实施条件还是阶段性数据提供的法规依据,我国政策方面均不存在障碍,可以立即实施。

4 建议

根据对我国指导原则与 ICH S5(R2)的具体内容和核心技术要求进行了详细的对比,我国的指导原则系参考 ICH 旧版指导原则(S5A、S5B)起草,与 ICH S5(R2)相比,尽管部分细节要求存在差异,但从核心技术要求还是国内的法规方面,均已具备实施条件,可以立即实施。

志谢:本研究源自亦弘商学院组织开展的“我国参与制定并转化实施 ICH 技术指导原则整体策略研究课题”的研究过程。该课题由国家食品药品监督管理局药化注册司委托。

参考文献

- [1] ICH. *Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility S5(R2)* [S]. Current Step 4 version, 2005.
- [2] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. S5(R2): 检测药品的生殖毒性以及对雄性生殖能力的毒性 [EB/OL]. <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=getIchTypeList&type1=2>.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 药物生殖毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2012-03-23). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=127>.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 关于在新药非临床研究评价中参考使用 ICH M3 指导原则的专家共识意见 [EB/OL]. (2016-08-05). <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=313653>.