

## 我国生物制品非临床安全性评价指导原则与 ICH S6(R1)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:** 通过综述 CDE 及 ICH 对生物制品非临床安全性评价的指导原则的内容, 比较了不同机构对生物制品非临床安全性评价要求, 包括 ICH S6(R1)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 S6(R1)的差异等内容, 对 ICH S6(R1)在我国实施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 的指导原则的差异对比情况对我国实施 ICH S6(R1)给出了建议, 以期生物制品非临床安全性评价提供借鉴。

**关键词:** 生物制品; ICH S6(R1); 非临床; 安全性评价; 指导原则

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)10 - 2749 - 04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.062

## Comparison on guideline from CDE/ICH S6(R1) and suggestions for preclinical safety evaluation of biological products 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 study of guidelines for preclinical safety evaluation of biological products from CDE and ICH were reviewed in this paper. The requirements of biological products evaluation were compared between different agencies, including the relationship and differences between ICH S6(R1) guideline and the corresponding related field in domestic. Meanwhile the technical difficulties of ICH S6(R1) 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 preclinical safety evaluation of biological products.

**Key words:** biological products; ICH S6(R1); preclinical; safety evaluation; guideline

生物制品是指以微生物、细胞、动物或人源组织和体液等为起始原材料, 用生物学技术制成, 用于预防、治疗和诊断人类疾病的制剂, 如疫苗、血液制品、生物技术药物、微生态制剂、免疫调节剂、诊断制品等<sup>[1]</sup>。生物制品的开发始于 20 世纪 80 年代初, 80 年代后期批准了第 1 个上市许可。鉴于生物制品自身的药学和生物学特点, 如结构确证难度大、种属特异性强、免疫原性和活性的多样性等, 生物制品非临床安全性研究的方法和内容与常规化学药物存在许多不同之处, 常规化学药物的安全性评价方法和模式并不都适用于治疗用生物制品。对于生物制品的安全性评价, 不同的管理机构已发布

了一些指导原则和考虑要点文件。本文通过综述国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)在 2010 年和人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)在 2011 年颁布的指导原则的文件内容, 对比了 CDE 和 ICH 对生物制品非临床安全性评价的要求, 包括国内《治疗用生物制品非临床安全性技术审评一般原则》和 ICH S6(R1)的对应关系和差异等内容, 并对 ICH S6(R1)在我国实施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 S6 给出了建议, 以期国内生物制品非临床安全性评价提供参考。

收稿日期: 2018-08-17

作者简介: 吕鹏 (1984—), 男, 博士, 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 (1970—), 男, 硕士, 研究方向为新药研发与注册。E-mail: wxj@cttq.com

## 1 指导原则的介绍

### 1.1 ICH 指导原则的名称及介绍

ICH 于 1997 年发布了 S6 “*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*” 第 4 阶段的版本, 2011 年 ICH 根据 S6 发布后取得的科学进步和获得的经验对 S6 进行更新并发布了 S6(R1) 第 4 阶段的版本。新发布的 S6(R1) 内容分为两个部分, PART I 为 1997 年发布的 S6 指导原则, PART II 为 S6 的附录<sup>[2]</sup>。CDE 于 2017 年发布了 S6(R1) 的中文译稿《S6(R1): 生物科技来源药品的临床前安全性评价》<sup>[3]</sup>。

### 1.2 我国相关指导原则

与 ICH 不同, 我国根据国内的具体情况, 发布了多个生物制品的指导原则用于指导预防用、治疗用及生物类似药领域的生物制品非临床研究评价, 包括 2005 年发布的《预防用生物制品临床前安全性评价技术审评一般原则》、2010 年发布的《治疗用生物制品非临床安全性技术审评一般原则》以及 2015 年发布的《生物类似药研发与评价技术指导原则(试行)》。其中《治疗用生物制品非临床安全性技术审评一般原则》与 ICH S6(R1) 无论在使用范围、中心思想和具体要求上均具有直接的对应关系, 故本文主要对比《治疗用生物制品非临床安全性技术审评一般原则》与 ICH S6(R1) 的异同点, 对预防用和生物类似药指导原则不做过多赘述。

## 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** 《治疗用生物制品非临床安全性技术审评一般原则》<sup>[4]</sup> 于 2010 年发布, 其时 ICH S6 第 4 阶段版本已发布多年, 我国指导原则在制定时参考了 ICH S6 相关内容, 因此我国指导原则内容涵盖了 ICH S6(R1) 中 PART I (即 1997 年发布的原 S6 指导原则) 的各个核心板块, 要求与其基本一致, 同时我国指导原则考虑到治疗用生物制品的质量控制特点和生物学特点是确立该产品非临床安全性评价策略的基础, 因此增加了质量控制特点的章节, 对其药学的质量控制进行了简单的介绍。而 2011 年 ICH 发布了 S6(R1) 第 4 阶段的版本, 在 S6 (PART I) 的基础上增加了附录 (PART II) 部分的内容, PART II 附录部分是在 S6 指导原则发布后根据科学进步和经验积累后对 S6 动物种属选择、研究设计、免疫原性、生殖和发育毒性以及潜在致癌性等主题的进一步阐述和更

新, 由于我国指导原则此时已完成发布, 所以对 S6(R1) (PART II) 的内容并未覆盖。因此, 在内容的完整性上, 我国指导原则相比 S6(R1) 不够全面, 缺少 S6(R1) PART II 部分核心技术要求。

**2.1.2 技术要求差异的总体评价** 我国指导原则与 ICH S6(R1) 相比, 我国指导原则缺少部分核心技术要求, 包括 S6(R1) PART II 对指导原则适用范围、免疫原性/毒性、长期毒性试验、遗传毒性试验及致癌性实验的考虑等内容。

### 2.2 具体差异

**2.2.1 内容完整性差异方面的具体体现** ICH S6(R1) 内容分为 PART I (原 S6) 和 PART II (附录) 两个板块。我国指导原则与 S6(R1) 内容上的主要差异包括药学的质量控制和 PART II 部分的内容, 下面将对二者在内容完整性方面的差异进行逐一对比。

我国指导原则与 S6(R1) 相比, 增加了对药学质量控制特点的介绍, 内容包括: (1) 结构确认的不完全性。生物制品具有结构复杂多样性和可变性等特点, 现有的理化方法和手段不能完全确认其化学结构特征; (2) 质量控制的过程性。生物制品质量控制体系是针对生产过程进行的全程、实时的质量控制, 生产过程中每一改变均可能影响其非临床安全性评价的合理性; (3) 生物活性检测的重要性。生物活性检测是反映生物制品天然结构是否遭受破坏、生产各阶段工艺合理性和评价终产品质量控制的重要内容, 药效学 and 安全性研究应关注生物活性的测定。

我国指导原则不包含 2011 年新增的 S6(R1) PART II 附录部分的相关内容, 限于篇幅, 此部分内容简单概括如下:

(1) 种属的选择 a. 一般原则: 在确定种属相关性时, 应考虑到靶向结合、功能活性、细胞系统中的结合亲和力和活性、组织交叉反应 (TCR) 的种属间差异, ADC 药物种属选择与非结合抗体遵循相同原则; b. 一或两个种属: 基于 3R 原则, 除非有证据支持, 否则应该尽量使用啮齿类动物种属进行研究, 在两个非啮齿类种属中进行研究不适当。当只有一个相关种属时, 需要证明在所有一般毒性研究中使用该种属的合理性。在第二种属中进行同源产品的研究对于风险评估没有进一步的价值, 因此不推荐; c. 同源蛋白的使用: 使用同源蛋白的研究可以了解因药理作用放大而引起不良作用的可能性, 但是对定量风险评估没有帮助;

(2) 研究设计 a. 剂量选择和 PK/PD 原则的应用: 在临床前种属中提供最大预期药理学作用的剂量或提供达到临床最大暴露约 10 倍暴露倍数的剂量, 毒性研究中应该选择上述两种剂量中的较高者, 除非有合理证据证明应该选用较低剂量; b. 研究期限: 对于长期使用的产品, 进行 6 个月的重复给药毒性研究即可。期限更长的研究通常不会提供能够改变临床开发进程的有用信息; c. 恢复: 至少一项研究中的一个剂量水平设置恢复期检查毒性的可逆性(不是评价延迟的毒性), 无需仅为了评价潜在免疫原性而额外设置恢复期; d. 探索性临床研究: 遵循 ICH M3 (R2) 指导原则;

(3) 免疫原性 非临床动物研究中的免疫原性分析与预测人源蛋白在人体的潜在免疫原性无关。当 PD 活性变化、在缺乏 PD 标记物时出现非预期的暴露变化或者出现免疫介导反应(免疫复合物疾病、血管炎、过敏性反应等)时应测定抗药抗体, 必要时评价中和活性;

(4) 生殖和发育毒性 a. 一般评论: 生殖毒性研究应该按照 ICH S5 (R2) 进行, 应在药理学相关种属中进行评价。根据品种的具体情况, 考虑采用啮齿类动物、兔、非人灵长类动物(NHPs)、替代模型(替换 NHPs)、人源靶标的转基因小鼠或在表达人同源靶标的种属中使用同源蛋白。以外源性物质(如细菌和病毒)为靶标的产品, 一般不需要进行生殖毒性研究; b. 生育能力: 当 NHPs 是唯一相关种属时, 因交配研究对于 NHPs 并不实际, 可以在至少持续 3 个月的重复给药毒性研究, 通过评价生殖系统评估对雄性和雌性生育能力的潜在影响。如果存在药理学活性相关的受精/着床方面有潜在影响, 可采用同源产品或者转基因模型进行评估; c. 胚胎-胎儿发育(EFD)和出生前/后的发育(PPND): 需考虑生物药物在胎盘转移方面的潜在差异, 对于仅在 NHPs 中具有药理学活性的产品, 可以进行的研究设计包括独立的 EFD、PPND 研究或者其他研究设计; d. 研究的时间安排: 遵循 ICH M3 (R2), 属于 ICH S9 指导原则范围内的肿瘤产品, 应参见指导原则中与研究操作时间安排相关的部分;

(5) 致癌性 某些生物药物的作用机制, 可能会引起潜在致癌性相关的担忧(如免疫抑制剂和生长因子)。应根据证据权衡结果考虑进行附加非临床研究。使用同源产品进行的啮齿类生物试验(或短

期致癌性研究), 对临床候选物潜在致癌性评价的意义有限。

**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指导原则的适用范围、免疫原性/毒性、长期毒性试验、遗传毒性试验及致癌性实验的考虑等, 下面将对各类差异做详细的介绍:

ICH S6(R1)适用于体内诊断、治疗或预防产品, 可能也适用于重组 DNA 疫苗、血浆衍生产品和寡核苷酸药物, 对于拟用于肿瘤学的生物技术药物, 参考 ICH S9 指导原则, 我国指导原则适用于治疗用生物制品(预防用生物制品有单独的指导原则发布), 可适用的范围中不包括重组 DNA 疫苗、血浆衍生产品和寡核苷酸药物, 未单独提及抗肿瘤生物制品。但双方指导原则的主体适用范围一致, 部分可适用的范围的差异并不影响其在国内的实施。

关于免疫原性/毒性: (1) ICH S6(R1)与我国指导原则均认为重组蛋白的豚鼠过敏试验结果不能预测人体反应, 但我国指导原则进一步提出对那些针对试验动物和人体均为异体蛋白的生物制品, 豚鼠等动物的过敏试验结果对预测人体临床的过敏反应可能仍有一定价值; (2) 对具有免疫调节作用的物制品, 我国指导原则建议进入 I 期临床研究前应在常规的动物重复给药试验中重点观察相关的免疫指标, 包括血液学(含白细胞分类)、详细的免疫器官组织病理学检查和淋巴器官称重; (3) S6(R1)认为需要区分注射部位的毒性反应是刺激性导致的炎症反应还是单纯注射损伤和/或制剂赋形剂的特定毒性作用。

在长期毒性试验的恢复期中, 我国指导原则与 S6(R1)的 PART I 部分均认为恢复期需要观察潜在的延迟毒性, 但是在 PART II 的附录中则认为恢复期的目的是检查药理和毒理作用的可逆性, 而不是评价延迟的毒性。对于支持临床试验及上市批准的期限上, 我国指导原则与 S6(R1)对于计划短期使用(如 7 d 以内)以及治疗紧急危及生命疾病的生物制品存在一定分歧, 我国指导原则认为需要 1 个月的重复给药毒性试验支持, 而 S6(R1)则认为仅需要 2 周的试验即足够支持。

对于遗传毒性试验, 我国指导原则和 S6(R1)均认为生物制品不会直接与 DNA 或其他染色体物质发生相互作用, 故无需进行遗传毒性试验, 但我国指导原则进一步指出对于某些可能担心由于自发突

变细胞的累积（如通过促进增殖的选择优势）而致癌的生物制品，可能需要开发替代的体内或外模型来评价相关毒性。另外，S6(R1)提出当对产品有担忧时（如一种结合蛋白产品中含有机连接分子），应考虑采用已有和相关的试验系统，包括新开发的系统进行研究。用标准遗传毒性研究并不适合检测生产过程中的潜在污染物，为此目的而进行研究应阐述其合理性。

我国指导原则关于致癌性，在 S6(R1)的基础上，提出要综合适应症性质、用药疗程和作用特点（如有促进细胞异常增生的倾向）考虑存在明显致癌性担忧时，对包括生物活性与天然物质明显不同、与天然物质比较显示修饰后结构发生明显改变、药物的暴露量超过了血液或组织中的正常水平在内的内源性多肽、蛋白质及其类似物需要进行长期致癌性评价。

### 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

我国指导原则与 ICH S6(R1)在技术要求方面的主要差异在于包括指导原则的适用范围、免疫原性/毒性、长期毒性试验、遗传毒性试验及致癌性实验的考虑等，这些技术差异并无根本的分歧，仅为监管机构根据实际情况对细节的要求不同。目前在国内实施 ICH S6(R1)最主要的困难是国内尚不具备非人灵长类动物生殖发育毒性的研究能力，据了解，国内已有多家单位开展了相关生殖试验的探索或验证，但目前还未见到相关信息的披露。

#### 3.2 法规方面的障碍

ICH S6(R1)要求生殖毒性试验研究的时间安排遵循 ICH M3 (R2)，2016 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》<sup>[5]</sup>，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》。但是，ICH S6(R1)建议的探索性临床研究遵循 ICH M3(R2)，拟用于晚期癌症患者长期用药的生物制品毒性研究时间参照 ICH S9 指导原则，生殖毒

性研究遵循 ICH S5(R2)指导原则，我国目前相关 ICH 指导原则并未实施，但这些遵循的法规差异并不会成为 ICH S6(R1)指导原则在中国实施的决定性因素。

#### 4 建议

根据对我国指导原则与 ICH S6(R1)的具体内容和核心技术要求进行了详细的对比，我国的指导原则与 ICH S6(R1)相比，无论在内容上还是核心技术上，均存在一定差异，国内在技术方面也存在非人灵长类动物生殖发育毒性研究的困难，在 ICH S6(R1)涉及的 ICH 同系列指导原则的适用上也存在法规障碍。因此，ICH S6(R1)在国内完全实施的基础较差，在技术、法规等方面尚存在一定的障碍和苦难，短时间内不具备完全实施的条件。建议 CDE 尽快启动梳理实施相关指导原则面临的问题，着手开展相关准备工作。

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总局药化注册司委托。

#### 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 总局办公厅公开征求《药品注册管理办法（修订稿）》意见 [EB/OL]. (2017-10-23). <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0778/178900.html>.
- [2] ICH. *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals S6(R1)* [S]. Current Step 4 version, 2011.
- [3] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. S6(R1): 生物科技来源药品的临床前安全性评价 [EB/OL]. (2017-10-20). <http://www.cde.org.cn/guide.do?method=getIchTypeList&type1=2>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 治疗用生物制品非临床安全性技术审评一般原则 [EB/OL]. (2010-05-06). <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=100>.
- [5] 国家食品药品监督管理总局药品审评中心. 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>.