

• 审评规范 •

国际上新药致癌性试验技术要求介绍

王海学^{1*}, 刘洋², 闫莉萍¹, 王庆利¹, 彭健¹

1 国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

2 武警总医院, 北京 1000039

摘要 致癌性试验主要用于评价新药的潜在致癌性风险, 是安全性评价的重要内容之一。新药人体致癌性风险目前主要依赖临床前试验结果来预测, 以形成新药临床试验和上市后的风险控制计划。致癌性试验周期长, 花费高, 试验设计和结果评价比较复杂, 需要研究者和管理机构加强交流沟通。

关键词 新药; 致癌性; 安全性

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2010)05-0329-03

Introduction about the technique requirements of carcinogenicity study for international new drugs

WANG Hai-xue¹, LIU Yang², YAN Li-ping¹, WANG Qing-li¹, PENG Jian¹

1 Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China;

2 General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100038, China

Abstract The objective of carcinogenicity study is to explore the potential carcinogenicity for new drugs, which is one of the important components of nonclinical safety evaluation. The potency of carcinogenic in human is evaluated with preclinical data, so as to make risk control plan for clinical trial and marketing. Carcinogenicity study usually needs long term with high costs, so it is better to make discussion within researcher and regulatory department.

Key words new drugs; carcinogenicity; safety

致癌性试验是创新药物安全性评价和上市风险控制内容的重要组成部分。新药上市申请时通常需提供必要的完整动物致癌性试验结果^[1]。对于明显存在可能引起致癌性风险的情况, 可要求在早期提交该项试验结果以支持长期用药的临床试验。新药人体致癌性风险目前主要依赖临床前试验结果来预测, 以形成新药临床试验和上市后的风险控制计划。

致癌性试验周期长, 花费高, 试验设计和结果比较复杂, 需要研究者和管理机构加强交流讨论。国外新药的致癌性试验和评价起步较早, 目前对致癌性试验已经积累了大量评价研究经验并建立了技术研发平台。本文简要介绍了国外对新药致癌性试

验的技术要求, 以期为国内新药研发和评价提供参考信息。

1 国外致癌性试验技术要求的形成

对于新药的致癌性试验要求, ICH 在 1991 年以前曾要求开展 2 种啮齿类动物的长期致癌性试验, 1 种为大鼠, 1 种为小鼠。但新药研究者一致认为, 在不影响人体安全性前提下, 可考虑减少用 2 种动物进行长期的致癌试验。另外, 致癌性试验程序的多样性可引起啮齿类动物致癌反应, 其中一些与人类危险性评价无关或相关性极小, 可出现不相关的阳性结果。ICH 在后来的致癌性试验指导原则起草讨论中认真考虑了以上问题, 于 1998 年的指导原则终稿中接受可采用 1 项相关的长期致癌试验, 并附

收稿日期: 2010-06-25

* 通讯作者 王海学 (1971—), 男, 药理学博士、博士后, 主要从事药物代谢研究和药物安全性与有效性评价工作。

联系电话: (010) 68585566-530 E-mail: Wanghx@cde.org.cn

加 1 项其他类型试验以补充长期致癌试验,同时强调使用证据权重法对药物的致癌性信息和试验结果进行总体风险评价。

目前国外已经就新药致癌性试验和结果评价形成了多个可供采纳使用的技术指导原则,主要包括: ICH S1A-药物致癌试验必要性的指导原则; ICH S1B-药物致癌试验; ICH S1C-药物致癌试验的剂量选择; FDA-啮齿类动物致癌性试验设计和结果分析的统计学考虑; FDA-致癌性试验设计方案的提交; EMEA-致癌性风险潜力; EMEA-CHMP SWP-对采用转基因动物开展致癌性试验的建议; EMEA-治疗 HIV 药品的致癌性风险。这些致癌性试验技术指导原则内容涉及致癌性试验设计、结果分析等,为开展必要的致癌性试验提供了技术支持。

2 致癌性试验设计的总体考虑

致癌性试验是一项较为复杂的安全性评价内容,需考虑一组潜在致癌性关键信息来设计试验^[2],这包括遗传毒性试验研究结果、附加遗传毒性试验结果、预期患者人群、临床给药方案、动物和人体药效动力学的相关剂量-反应关系、重复给药毒性试验等。具体试验设计特别强调关注以下 3 个问题^[3-4]。

2.1 动物种属选择

试验动物需要能够反映药理学及其作用机制,动物药代特征与人体类似,重复给药时对毒性反应敏感,动物给药方式可近似人体用药。当缺乏确凿证据时,推荐选择大鼠。

2.2 给药剂量范围

给药剂量设计需考虑致癌性试验的毒性终点指标、药物暴露量、动物和人 AUC 比较的标准、药物的吸收饱和、药效学终点、最大可行剂量、剂量限度等。

2.3 附加体内致癌性试验

应尽量使用能提供致癌终点的体内模型,可包括啮齿类启动-促进模型,或用转基因啮齿类动物致癌模型或新生啮齿类动物。也接受采用第二种啮齿类动物长期致癌试验。附加试验应重点选择有“证据权重法”意义的试验方法,如机制研究中的细胞学改变、生化检测、附加遗传毒性试验等。

提交致癌试验设计和结果时需阐明^[5-6]:动物模型对终点指标的敏感性、药物特性和给药剂量的详细信息、药物暴露和剂量挑战(大鼠和小鼠的 2 年

试验)、充足的每组动物数、支持剂量探索研究的多个剂量组、全面和同行专家审阅的组织病理学评估、生存校正的配对分析和肿瘤事件分析、药代动力学模型和机制分析等。

3 替代致癌性试验方法

附加试验可采用替代试验方法,但应慎重考虑试验模型的合理性。目前管理层虽然鼓励采用替代试验来预测药物致癌性,但成熟应用的案例并不多。选择的附加试验模型应体现人体用药暴露量,模型能够预期人体肿瘤发生机制,转基因动物模型需与野生型动物模型比较分析;致癌机制在动物和人体有相关性。

转基因动物是基因组中稳定整合外源基因并且能遗传和表达的一类动物,可用于遗传毒物和非遗传毒物^[7]。目前常用 4 种转基因小鼠: Tg.AC; rasH2; p53+/-; XPA-/-。Tg.AC 转基因小鼠含有多份 c-Ha-ras 基因拷贝,其典型特点是可以在皮肤破损处引发乳头状瘤。rasH2 转基因小鼠含有多份与细胞增殖有关的 c-Ha-ras 基因拷贝,大大增加了其对致癌物质的敏感性。p53 抑癌基因对于细胞周期的控制以及细胞 DNA 的修复有非常重要的作用。杂合子小鼠 p53+/-小鼠由于仅含有 p53 基因的单份拷贝,因此 p53 等位基因的任何变异或者缺失都可能导致基因变异几率的增加,并最终导致肿瘤的生成。XPA 转基因小鼠中 XPA 基因所编码的蛋白对于 DNA 损伤的修复有着重要的作用,敲除该基因后,其对致癌物的敏感性大大增强。

除体内附加致癌性试验外,还可考虑采用其他替代试验方法,如毒理基因组学研究方法,以及其他体外试验技术,如沙门氏菌属分析法、叙利亚仓鼠胚胎细胞分析方法、p53 诱导分析方法。

国外药品管理部门对于采用转基因动物开展致癌性试验尚无明确态度。一般认为可采用转基因动物试验作为附加致癌性试验的一部分,但是否能够作为药品上市的注册支持结果尚需具体问题具体讨论。FDA 近 5 年上市药品的致癌性风险评价中,仅有 3 个药物采用了转基因动物试验作为附加致癌性试验,约占需要开展致癌性风险评价药物的 5.3%。

4 致癌试验结果分析与评价

药物啮齿类动物模型致癌试验结果评价应根据肿瘤发生率、潜伏期、药物在啮齿类模型与在人体的药理学差异,以及辅助研究或机制研究(这些研

究能提示已发现的作用与人体的相关性)中得到的结果来总体分析。

试验结果分析中需考虑的内容有: 流行病信息、化合物分类、遗传毒性致癌物还是非遗传毒性致癌物、免疫抑制剂、激素类致癌物、试验设计(包括统计学)、剂量-暴露量、组织病理学、作用机制等。如在甲基-*t*-丁酰醚的 F344 大鼠 2 年致癌试验出现睾丸肿瘤, 研究者认为未处理大鼠的间质细胞瘤增加可导致睾丸肿瘤事件的增加, 但增加幅度不明显, 可以忽略。但评价机构认为该对照组信息与历史数据相似, 但给药组暴露量增加后确实有睾丸间质细胞瘤事件的增加。同类药物苯乙烷(ethylbenzene, NTP)和 isoprene 均可引起间质细胞瘤增加, 因此不能排除有致癌风险。

FDA 审评部门综合评估了 PPAR 激动剂的致癌性^[8]。研究者统计了 11 个 PPAR 激动剂的小鼠和大鼠试验, 显示 PPAR 激动剂为多种属、多品系、多性别、多组织的致癌物, 且诱发的肿瘤分布与 PPAR 的受体分布一致, 致癌作用风险与 PPAR 的激动效能有关, 但在体外附加机制研究未证明其致癌性。PPAR 激动剂动物致癌性试验结果显示可诱发的肿瘤事件有: 血管瘤/血管肉瘤、膀胱/肾盂移行细胞瘤、肾近曲小管肿瘤、脂肪瘤/脂肉瘤、皮肤纤维肉瘤、乳房腺瘤、胆囊腺瘤、平滑肌肉瘤等。

根据该类药物的致癌性试验结果, FDA 对此类药物评价后认为: 该类化合物的动物致癌性阳性试验结果提示了临床致癌性风险, 但在标准的遗传毒性试验中不具有遗传毒性。对于临床长于 6 个月的临床试验应该在 2 年的致癌性试验完成后进行, 并将报告提交给管理部门审查。若发生肿瘤事件的药物暴露量高于临床治疗暴露量的 10 倍, 则长于 6 个月的 III 期临床试验可以开展; 若发生肿瘤事件的药物暴露量为临床治疗暴露量的 1~9 倍, 或者发生肿瘤事件的所有剂量均小于临床治疗暴露量的 10 倍, 致癌性试验结果应具体问题具体分析。此类新

药的临床研究手册和知情同意书中需要明确阐明可能的 PPAR 激动剂的致癌性发现。研发者在产生临床暴露量的最低剂量组发生肿瘤事件, 需自动终止药物研发。由此可以看出, 新药的致癌性风险需要结合除致癌性试验结果之外的多种因素来加以评价, 并制定后续风险控制措施。

5 结语

新药需要根据研发进程开展必要的致癌性试验研究。鉴于致癌性试验周期长、费用高, 试验较为复杂, 研究者和评价需要对致癌性试验设计和结果评价加强沟通交流。国外目前对致癌性试验研究和评价已经积累了一定经验, 这些技术要点可为国内新药致癌性试验研究和评价提供参考。

参考文献

- [1] ICH, S1A: The need for long-term rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals [EB/OL]. (1995-11-29). <http://www.ich.org>
- [2] ICH, S1B: Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals [EB/OL]. (1997-06-15). <http://www.ich.org>
- [3] ICH, S1C: Dose selection for carcinogenicity studies. [EB/OL]. (2008-03-11). <http://www.ich.org>
- [4] FDA, Draft guidance for industry-statistical aspects of the design, analysis, and interpretation of chronic rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals. [EB/OL]. (2001-05-1). <http://www.fda.gov>
- [5] FDA, Carcinogenicity study protocol submissions. [EB/OL]. (2002-05-1). <http://www.fda.gov>
- [6] Willem J. New perspective for alternative approaches to carcinogenicity testing: a regulator viewpoint [J]. *Toxicol Lett*, 1998, 102-103: 561-565
- [7] Gulezian D, Hacobson-Kram D, McCullough C B, et al. Use of transgenic animals for carcinogenicity testing: consideration and implication for risk assessment [J]. *Toxicol Pathol*, 2000, 28 (3): 482-489
- [8] FDA. Jeri El-Hage. Preclinical and Clinical Safety Assessments for PPAR Agonists. [EB/OL]. (2005). www.fda.gov/ohrms/dockets