

~ 审评规范 ~

FDA 发布的“药物内分泌毒性非临床评价指导原则”介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2015 年 9 月发布了“药物内分泌毒性非临床评价指导原则”, 介绍如何从非临床安全性试验标准组合试验提取药物内分泌毒性信息, 并介绍根据哪些因素判断是否需要增加试验, 进一步揭示其内分泌毒性特点。我国目前尚无这样的指导原则, 介绍该指导原则的主要内容, 期待对我国这方面的研究和政府监管有所帮助。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 药物; 内分泌毒性; 非临床研究; 指导原则

中图分类号: R926.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2016) 01-0019-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.002

Introduction of “Nonclinical Evaluation of Endocrine-Related Drug Toxicity Guidance” issued by FDA

XIAO Hui-lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: FDA issued “Nonclinical Evaluation of Endocrine-Related Drug Toxicity Guidance” in September, 2015. The guidance introduced how the information of endocrine toxicity is extracted from a standard battery of nonclinical safety tests, and according to which factors determine whether the need to increase tests, to further reveal the characteristics of the endocrine toxicity. However there is no such guidance in our country. This article introduces the main content of the guidance, and is expected to help the research and government regulation in our country.

Key words: FDA; drug; endocrine-related toxicity; nonclinical study; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2015 年 9 月发布了“药物内分泌毒性非临床评价指导原则”^[1]。该指导原则给新药注册申请人提出了确定药物所致内分泌相关潜在毒性的非临床研究建议。其目的是说明如何用非临床安全性试验标准组合评估药物内分泌相关毒性以及为更全面揭示药物内分泌相关毒性特点, 应如何确定是否增加研究。非临床安全性试验标准组合可查阅人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 制定的“为药物进行人体临床试验和批准上市的非临床安全性研究指导原则”^[2]及“生物技术药物临床前安全性评价指导原则”^[3]。而我国目前尚无这类专门针对药物内分泌毒性的非临床研究指导原则, 本文介绍该指导原则的主要内容, 期待对我国这方面研究和药政管理部门的相

应监管工作有所帮助。

1 背景

一些化合物可以干扰机体或其子代的内分泌系统, 导致一个或多个敏感组织的不良效应。化合物可通过多种机制产生这种不良效应, 其中包括模拟或增强内源性激素的作用; 阻断激素受体, 从而阻止内源性激素的作用; 影响内源性激素的合成、转运、代谢或排泄。这些效应可能是预期的 (如口服避孕药), 也可能是非预期的副作用。要产生生物学上显著的效应, 暴露在靶点的化合物要足够多而且该化合物还要有足够的效能。请注意, 并不是所有的内分泌系统紊乱都是不利的。对药物来说, 只有在临床相关暴露看到的效应值得关注。

影响内分泌系统的受试药品包括而不限于: 改

收稿日期: 2015-12-02

作者简介: 萧惠来, 男, 教授, 研究方向为药品审评。E-mail: penglai8051@aliyun.com

变性激素（如，雌激素和雄激素）、下丘脑-垂体-肾上腺激素、甲状腺激素、参与内分泌系统反馈调节的激素（如，促性腺激素释放激素、促肾上腺皮质激素）功能的药品。内分泌系统的紊乱可导致对发育广泛的多种不良影响。在不同发育阶段，适当的激素暴露是正常发育的关键。但在不合适的时间，增加或减少雌激素或雄激素活性，可产生短暂的或持久的靶器官结构和/或功能的改变。如，动物研究表明，在特定的围产期暴露于抗雄激素药物的雄性动物可丧失形态、生理和行为的雄性特征。

内分泌活性化合物也可通过神经内分泌细胞或神经细胞上的受体而影响神经系统。以啮齿类动物为例，早期发育暴露于雌二醇或睾酮，可建立永久性的性依赖脑组织形态。也可通过控制类固醇生成的酶（如，可将睾酮转化为雌二醇的 P450 芳香化酶 CYP19A1）调节脑中类固醇激素代谢，而控制性分化。如，改变芳香化酶活性的化合物可使啮齿类动物性激素失衡，并导致性行为改变。

评估开发可能影响激素系统的人用药物很重要。非临床试验对这种评估是合适的，因为脊椎动物内分泌系统相似，而且多种脊椎动物对激素敏感性相似。根据开发的人用药物（包括作用于内分泌系统的药物）的最近文献和经验，有可能确定没有内分泌活性的药物对内分泌的可能影响。标准的临床试验组合已成功地预测药物对患者群内分泌的影响。在特定情况下可能需要的其他试验，本文第3节将进行讨论。

2 非临床评估概述

作为人用药物安全性评价的一部分，美国食品药品监督管理局药品评价和研究中心（CDER）推荐拟确定可能毒性研究设计的非临床安全性试验标准组合^[2-3]。用推荐的范例做出的良好设计的临床试验程序，将检测到正在开发的药物干扰内分泌的明确的不良影响。如果内分泌影响被确定，其他因素，如适应症、目标人群、给药途径、给药持续时间和与预期临床暴露相关的暴露水平，将决定如何继续进行试验（如，进一步的非临床试验或临床监测合适还是不必要）。

下面讨论药物开发期间进行的典型的非临床研究，重点是这些研究可能提供的潜在的内分泌相关毒性的资料。

2.1 受体结合试验

内分泌受体结合试验可用作初筛。没有与受体

结合并不能排除潜在的内分泌影响，不与受体结合的药物仍可能影响激素的合成或代谢，从而导致间接的不良内分泌影响。同样，如果确实与受体结合，也不是提供确凿的证据表明相互作用将导致明显的生物学变化。如果药物与内分泌受体结合，那么补充试验，包括体外研究和非临床体内功能试验，可用于揭示相互作用的特点。

酶学试验也可通过改变某些酶的活性，用于筛选潜在的干扰内分泌系统的药物。如，某些细胞色素 P450 同工酶参与类固醇激素合成代谢和分解代谢。这些酶包括 CYP 11A1、11b1、11B2、17A1 和 21A1，它们在类固醇生物合成中发挥作用。同样，尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶可在肝脏代谢循环的甲状腺激素。

2.2 药理学研究

申请人通常进行非临床研究评估预期的药理作用，包括药物对体外和体内疾病模型作用的研究。在某些情况下，预期的药物药理作用靶，可能在内分泌相关途径内。药理学研究有助于描述这种内分泌活性的特点。

2.3 重复给药毒性研究

大多数新药非临床安全性评估包括两种动物重复给药的毒理学研究^[2-3]。预期长期使用的药物，通常要在两种动物，用受试药物宽泛的剂量范围，进行6个月（啮齿动物）或9个月（非啮齿类）的研究。这些研究一般包括可识别不良的内分泌相关活性的各种终点。器官质量变化、大体器官病理学、临床化学和组织病理学都可显示特定的内分泌影响。

大体病理学和组织病理学评估通常收集的器官包括内分泌敏感器官，如甲状腺、肾上腺、生殖器官和垂体。所观察到的变化可能显示潜在的不良内分泌影响。如，雌激素类药物可产生下列影响：增加卵巢和子宫质量、子宫内膜刺激、乳腺刺激、降低胸腺质量和退化以及增加骨密度。其他激素活性可引起靶组织的特征性的组织学变化。有时，精心选择的激素分析可提供临床监测和风险评估的生物标志物。

2.4 发育和生殖毒性研究

对于大多数药物来讲，申请人经常进行组合试验，确定药物是否可能损害生育力或是否影响胚胎/胎儿和新生儿的发育^[4]。某些发育阶段（如，妊娠期间、新生儿、围青春期）对内分泌影响特别敏感。敏感终点可包括阴道通畅、包皮分离和肛门生殖器

距离;对雄性子代,敏感终点可包括乳头保留。子代生殖能力对发现神经内分泌的影响也很重要。标准的发育和生殖毒性研究一般可有效地捕捉妊娠期间的发育时间点,但可能不足以评价对出生后发育的影响,除非哺乳期就给新生儿药物。

2.5 致癌性研究

在大鼠和小鼠进行的致癌性研究是长期使用药物影响的另一种重要的信息来源。虽然这些研究的目的是评估药物的致癌潜能,然而通过组织病理学评估的器官变化,也可提供潜在的内分泌影响的信息。如,垂体、肾上腺/性腺/甲状腺轴的持续紊乱可导致多种肿瘤。综合评价组织学、器官质量、临床化学或血液学的数据,可构成与肿瘤形成前激素影响相关变化的公认模式。通常情况下,提供的这些数据足以确定所涉及的激素轴。

3 提示需要增加研究的因素

按照CDER推荐的模式进行的非临床安全性标准试验方案,一般足以发现药物是否可能干扰内分泌系统。作为整体评估的一部分,有具体的因素可提示需要增加研究。在决定上面讨论的非临床安全性标准试验评价结果是否足以评价药物不良内分泌影响以及是否有必要增加评估时,申请人应该考虑下列3个因素。

3.1 药物内分泌相关影响在使用条件下是否与人类相关

如果数据(如,类别效应、受体结合)表明有潜在的不良内分泌相关影响,申请人应考虑是否有必要增加研究。如果根据该药类别的主要药理学预料有内分泌影响并且已充分表明有这些类别效应特点,可能没有必要增加内分泌特殊的研究。然而,如果尚不清楚在使用条件下内分泌相关的发现是否与人类有关,有时可能有必要增加研究。

3.2 是否有药物的动物产后早期暴露影响数据和幼年动物影响数据

标准的非临床安全性研究适用于检测宫内暴露和暴露于成人后的不良影响,但可能不适于检测产后早期暴露后的效应。当哺乳期没有充分暴露时,在产后早期应进行直接给药研究,以确保产后期暴露。幼年动物所经历的内分泌变化可能有远期后果,而仅在成年动物进行研究不能充分证实这种变化的后果。如果只有成年动物试验,专门设计评价幼年动物毒性的附加研究可能很重要。

3.3 药物临床全身暴露是否接近动物内分泌影响

的未观察到损害作用剂量(NOEL)暴露

申请人应该评估标准的非临床安全性研究确认的任何潜在的内分泌活性的暴露-反应关系。那些超过人体暴露(如,超过50倍)在动物身上才出现的内分泌活性,通常不需要附加研究。附加评估可能仅适用于人的暴露相当于(或超过)标准的非临床安全性研究中观察到的内分泌相关活性的暴露水平并且和人类相关性尚不清楚的情况。注意,对人体暴露的评估应考虑到可能暴露于含有相同活性成分(如,非处方药的活性成分)的多种药物或暴露于具有类似内分泌效应的多种药物。与单一药物相比,这可能增加风险。

4 进一步评估不良内分泌相关活性的附加研究

正如前面所讨论的,FDA已得出结论,新药非临床安全性试验标准组合几乎可在所有情况下检测有关的内分泌相关不良影响。根据非临床安全性试验标准组合的全部数据和本文第3节确定的因素的全面评估,申请人应确定不良内分泌相关活性的评估是否充分或是否应进行附加研究,进一步了解潜在的内分泌影响。申请人应考虑是否可预测临床暴露的不良内分泌相关活性的风险。在有大的暴露范围情况下,附加研究可能是不必要的。如果需要进一步研究,申请人可考虑下列3方面附加评估。

4.1 机制研究

显示有不良内分泌效应证据的非临床安全性试验标准组合的研究结果可能产生,有关作用机制涉及的作用方式和人的相关性问题。如果在非临床安全性试验标准组合研究中显示有内分泌组织学变化,可能需要研究细胞色素P450同工酶的诱导或抑制作用,因为这种抑制或诱导在动物可能是药物改变激素水平的机制。然而这些机制在人体可能与药物并不相关。如果内分泌信号与人有相关性,将对监管机构的决定有重要影响,申请人可考虑其他动物模型的机制研究是否可提供更多信息。

4.2 非临床幼年动物研究

不能根据成年动物充分预测,给予新生儿或儿科患者的那些药物的急性或持续暴露的长期内分泌影响时。幼年动物研究可能有助于阐明这些长期内分泌影响。

4.3 临床研究

临床内分泌终点(如,激素水平)研究,对阐明在非临床研究中确认的不良内分泌活性的相关性很重要。这种临床研究可替代内分泌毒性补充非

临床评估,也可作为内分泌毒性补充非临床评估基础上增加的研究。

5 结语

FDA“药物内分泌毒性非临床评价指导原则”指出,非临床安全性试验标准组合一般足以确定内分泌相关毒性。根据非临床安全性试验标准组合结果来增加非临床研究,对更充分地描述药物内分泌相关的潜在毒性可能是必要的。

我国已发布了一系列非临床毒性研究的指导原则^[5-12],但尚没有专门针对新药内分泌毒性的非临床研究指导原则。建议我国药政管理部门借鉴FDA的做法,尽快制定适用于我国国情的相应非临床研究指导原则,指导并监督这方面的研究工作。在我国相应指导原则出台之前,我国新药研究机构可参考FDA该指导原则,在非临床研究中设计和实施新药内分泌潜在毒性的研究,以尽可能提高药物的安全性。

参考文献

- [1] FDA. Nonclinical Evaluation of Endocrine-Related Drug Toxicity Guidance for Industry1 [EB/OL]. (2015-09-08)[2015-11-30].<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM369043.pdf>.
- [2] ICH. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3 (R2) [EB/OL]. (2009-06-11)[2015-11-30]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf.
- [3] ICH. Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6 (R1) [EB/OL]. (2011-06-12) [2015-11-30]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf.
- [4] ICH. Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility S5(R2) [EB/OL]. (2000-11-09) [2015-11-30]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5_R2_Guideline.pdf.
- [5] 国家食品药品监督管理总局. 药物重复给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=192>.
- [6] 国家食品药品监督管理总局. 药物毒代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=190>.
- [7] 国家食品药品监督管理总局. 药物单次给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=189>.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=188>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 药物安全药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13)[2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=187>.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 药物生殖毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2012-03-23)[2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=127>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局. 药物致癌试验必要性的技术指导原则 [EB/OL]. (2010-04-22) [2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=98>.
- [12] 国家食品药品监督管理总局. 药物遗传毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23)[2015-11-30]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=2080>.