

## 【 审评规范 】

## FDA《药物雄性介导发育毒性风险评估指导原则》介绍

张立将<sup>1</sup>, 黄芳华<sup>2\*</sup>

1. 浙江省医学科学院 安全性评价研究中心, 浙江 杭州 310053

2. 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 6 月发布了《药物雄性介导发育毒性风险评估指导原则》(草案), 阐述了当前 FDA 对男性人群使用药物后产生的潜在相关发育毒性风险评估的策略与方法, 拓展了对传统雄性生殖与发育毒性的认识与评价。该指导原则对于指导研究者进行药物临床和非临床雄性生殖与发育毒性评价具有重要意义, 而我国目前对此类毒性风险尚未特殊关注。简介该指导原则主要内容, 以供研究者参考。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局 (FDA); 发育毒性; 雄性介导; 药物; 指导原则

**中图分类号:** R954      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2016) 05-0711-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.002

## Introduction of FDA Guidance on Assessment of Male-Mediated Developmental Risk for Pharmaceuticals

ZHANG Li-jiang<sup>1</sup>, HUANG Fang-hua<sup>2</sup>

1. Center of Safety Evaluation, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310053, China

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

**Abstract:** FDA issued *Assessment of Male-Mediated Developmental Risk for Pharmaceuticals Guidance for Industry* (draft) in June 2015. This guidance provides strategies and methods for assessing risks to embryo/fetal development resulting from administration of an investigational active pharmaceutical ingredient (API) to males and expanding the traditional recognizing for male reproductive and developmental toxicity. This guidance is of great significance to guide the clinical and non-clinical studies on evaluation of male reproductive and developmental toxicity. However, in China, male-mediated developmental risk has not yet been concerned specially. This article introduces the guidance to provide recommendations for researchers.

**Key words:** FDA; developmental risk; male-mediated; pharmaceuticals; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2015 年 6 月 10 日发布了《药物雄性介导发育毒性风险评估指导原则 (草案)》[*Assessment of Male-Mediated Developmental Risk for Pharmaceuticals Guidance for Industry (Draft Guidance)*]<sup>[1]</sup>。该指导原则阐述了当前 FDA 对男性人群使用药物后潜在相关发育毒性风险评估的策略与方法, 拓展了对传统雄性生殖与发育毒性的认识与评价。该指导原则对于指导研究者进行药物临床和非临床雄性生殖与发育毒性评

价具有重要意义, 而目前我国新药研究中对此类毒性风险尚未特殊关注, 现简介其主要内容以供有关研究者参考。

### 1 指导原则起草背景和适用范围

现有指导原则已有关于妊娠妇女及有生育可能的妇女入组临床试验时遗传毒性和胚胎-胎仔发育毒性评估的必要性, 如 ICH M3 (R2)<sup>[1]</sup>指导原则要求妊娠妇女入组临床试验前, 各项遗传毒性和胚胎-胎仔发育毒性试验应该完成。然而在临床试

收稿日期: 2015-07-12

基金项目: 浙江省科技计划项目 (2014F30018)

作者简介: 张立将, 男, 博士, 副研究员, 主要从事药物毒理学研究和评价工作。Tel: (0571) 87568012-8304 Email: zhanglj127@163.com

\*通信作者 黄芳华, 女, 博士, 主要从事新药药理毒理审评工作。Tel: (010) 68921470 E-mail: huangfh@cde.org.cn

方案设计时针对男性给药后其性伴侣的妊娠风险管控则缺乏一致性（如避孕建议和研究对象入组/退出标准）。男性在其性伴侣妊娠前/后暴露于活性药物成分（active pharmaceutical ingredient, API）可能会导致其女性伴侣的孕体（胚胎-胎仔）遭受发育毒性风险。这些男性介导的发育毒性来自两个方面：可能来自于妊娠（受精）前 API 对精子细胞的损伤而产生的发育毒性，也可能来自于妊娠期间药物通过精液转移、阴道摄入（性行为）使孕体获得的直接药物暴露而产生的发育毒性。

在设计创新药物临床试验方案时，针对雄性生殖或子代发育的潜在毒性信息很有可能仅来源于非临床研究。当一项临床试验涉及到潜在生殖或发育毒性药物暴露时，风险特征、知情同意、避孕措施是重要的考虑点。研究者在设计包含男性研究对象的临床试验时需要考虑男性受试者给药后对其性伴侣（妊娠或可能妊娠的女性）可能带来潜在的孕体不良影响。鉴于缺乏临床信息，非临床数据将被用于评估风险和为确定关于临床试验期间开展适当预防措施必要性提供信息。

该指导原则为药物研发者提供了对于在研的 API 经雄性（男性）给药后所引起的胚胎-胎仔发育毒性风险评估的建议。该指导原则也适用于该种毒性风险尚未被评估的新分子药物。

该指导原则讨论的对于雄性 API 暴露后对子代发育潜在不良影响检测的建议主要基于以下考虑：（1）作用机制评价、遗传毒性、生殖毒性和发育毒性研究；（2）API 或同类药物对动物和人类的已知毒性影响；（3）分布到精液中的生殖或发育毒性药物经精液转移和阴道摄入而造成胚胎-胎仔潜在暴露的评估。

该指导原则也覆盖了对于雄性介导发育毒性风险评估的总体考虑，包括研究者在评价一个新 API 对雄性给药影响时应考虑的因素，及风险减控的建议（如当预期有风险时，避免妊娠或避免通过精液转移给妊娠的性伴侣）。

但是，该指导原则不涉及雄性给药后通过精液转移而对雌性性伴侣产生的潜在毒性风险，也不讨论妊娠女性通过非精液转移途径暴露所产生的胚胎-胎仔发育毒性潜在影响，也不涉及对给药男性生育或其性伴侣妊娠能力的潜在影响。

常规的遗传毒性和生殖发育毒性风险可以遵照适当的非临床研究指导原则进行评价，如 ICH 的

S2 (R1) 人用药物遗传毒性试验和结果分析指导原则（2011 年）<sup>[3]</sup>、S5 (R2) 药品生殖毒性及雄性生育力毒性检测指导原则（2005 年）<sup>[4]</sup>，FDA 的生殖与发育毒性研究结果综合评价指导原则（2011 年）<sup>[5]</sup>。

## 2 雄性介导发育毒性风险评估的考虑要点与建议

评价雄性介导的发育毒性风险、制定风险减控策略要依赖于相关的非临床和临床信息的可用性。评估药物潜在的发育毒性时应考虑的重要因素包括：（1）药物或其相关化合物的生殖和发育毒性；（2）药物的细胞毒性或遗传毒性；（3）提示毒性风险的药理学作用特征（如该药是否直接靶向或间接影响发育信号通路、快速分裂细胞或内分泌功能）；（4）药物的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）特征（如在雄性生殖器官中的分布和/或蓄积，或在精液中分布）。

FDA 意在通过综合分析申请人提供的全部研究资料，以支持在临床试验设计时给出是否需要男性避孕的建议或支持药品上市时的说明书建议。

除非已有资料显示该药仅影响精子细胞，否则 FDA 建议避孕措施既适用于有生殖能力的男性，也适用于输精管切除手术的男性，因为对于输精管切除的男性，同样也具有药物通过精液转移到女性体内的风险。

基于此信息的考虑，做出下列建议。

### 2.1 未知遗传毒性、生殖和/或发育毒性的药物

直至 API 的遗传毒性、生殖和/或发育毒性潜力在非临床研究中充分评价，临床试验中男性研究对象在药物暴露期间及之后，应该采取预防措施以避免使女性伴侣妊娠，和/或避免孕体暴露。

### 2.2 非临床研究已显示遗传毒性、生殖和/或发育毒性的药物

**2.2.1 遗传毒性药物** 雄性介导发育毒性的假定机制包括受精前诱发雄性精子细胞中遗传物质损伤或突变，以及精液中存在遗传毒性物质也可以直接影响孕体。已有报道，在动物中由于父代动物药物暴露可引起多种子代发育不良后果（包括胚胎-胎仔死亡、结构性缺陷、生长影响、行为异常）；流行病学研究显示，父代遗传毒性物质暴露与增多的人类不良妊娠结果有关联。除了遗传毒性机制，父代介导的发育毒性还可能涉及其他形式的可遗传的精子损伤机制（如表基因型修饰）。

基于对非临床数据的综合评估，FDA 建议男性给予任何有遗传毒性的 API 时需采取适当的避孕措施。

**2.2.2 生殖毒性药物** 雄性生殖毒性研究能识别一些与潜在雄性介导发育毒性评估有关的影响,包括精子质量、着床和早期胚胎影响。如果基于作用机制或动物毒性结果(如在重复给药毒性试验或生育力试验中)确认一个API有潜在的雄性生殖毒性,应考虑采取适当的避孕措施,直至雄性介导发育毒性风险被评估。

**2.2.3 发育毒性药物** 发育毒性药物的精液转移可能导致孕体的直接不良影响。已有报道显示,精液中存在的一些发育毒物可以通过该机制导致不良的妊娠结果。如,在仅雄性给药的动物试验中,雄兔精液中沙利度胺的存在与其子代发育毒性(包括胎仔畸形)有关联,雄性大鼠精液中环磷酰胺的存在可增加交配后孕鼠的着床前丢失率;有临床研究显示,人口服沙利度胺后其精液中可以检测到沙利度胺的存在,且人精液中药物浓度与血浆中药物浓度呈明显相关性。

因此,对于非临床研究已明确雌性妊娠动物给药会导致明显发育毒性的药物,如对男性给药,应该采取预防措施以避免使女性伴侣妊娠,或避免通过精液转移造成孕体药物暴露。预防措施应该一直实施至雄性介导发育毒性影响被完全评估(如检测男性射出精液中API浓度)。

### 3 与评估药物引起的雄性介导发育毒性相关的非临床研究

#### 3.1 体外研究

用于评估潜在的雄性介导发育毒性的非临床体外研究,包括遗传毒性标准组合试验[ICH S2 (R1)],药物对精子(如杀精试验、多种精子遗传学完整性试验)或胚胎(如胚胎全培养)作用的各种体外研究。基于体外研究信号的强度,生殖结果可以为制定父代介导发育毒性的预防措施或追加体内研究提供更具决定性的参考。

#### 3.2 体内研究

用于评估潜在的雄性介导发育毒性的非临床体内研究,包括进行成熟雄性动物生殖器官组织病理学检查和/或精子分析的一般毒性试验,生殖和发育毒性标准组合试验。当母代介导的发育毒性已在非临床研究中被确认时,应评估通过精液转移和阴道摄入而产生的潜在胎仔暴露风险,尤其是对潜在的发育毒性物质。

对于大部分药物而言,评价潜在的父代介导发育毒性仅有的标准体内试验为生育力与早期胚胎

发育毒性试验,该试验为仅对雄性动物给药来评估父代介导的直接作用。如果这些试验中发现明显的发育毒性影响(如着床前后死亡、胚胎畸形的早期信号),应开展交配前单性别给药试验,以分析雄性和/或雌性动物单独给药对毒性影响的贡献。因标准的生育力与早期胚胎发育毒性试验不能充分发现全部的潜在发育毒性作用,故若雄性单性别给药与未给药雌性交配试验中出现发育毒性信号时,应该考虑开展追加试验,使妊娠动物延长至临产前再行解剖检查。

#### 3.3 ADME 信息

对于动物或人类潜在发育毒性物质,应考虑测定精液中API含量,以努力定量推测可能到达孕体(胚胎/胎仔)中的暴露水平。这种评估应涉及分布到精液中的化药或生物制品水平的临床检测,或通过药代动力学(PK)模型来推测。

根据药物性质不同,如小分子药物和生物制品,胚胎暴露水平可以通过以下不同的假设模型进行推测。

##### 3.3.1 小分子药物

假设:

- 1) 精液射出量=5 mL
- 2) 精液中药物浓度=血浆最高药物浓度( $C_{max}$ )
- 3) 100%的阴道摄入
- 4) 雌性血容量=5 000 mL
- 5) 100%透过胎盘屏障。

计算公式: 胚胎暴露水平 =  $C_{max} \times 5 \text{ mL} \times 100\% / 5\ 000 \text{ mL} \times 100\%$ ,即基于最大可能算出的孕体暴露水平。

举例: 化合物421是一种潜在的大鼠和兔的致畸物质。当母体 $C_{max}$ 为7  $\mu\text{g/mL}$ 时观察到胎仔发育延缓,50  $\mu\text{g/mL}$ 时观察到全部吸收胎。发育毒性的NOAEL剂量对应的血药浓度为0.5  $\mu\text{g/mL}$ 。男性血浆中的 $C_{max}$ =10  $\mu\text{g/mL}$ 。

计算:  $10 \mu\text{g/mL} \times 5 \text{ mL} = 50 \mu\text{g}$  (男性精液中含量)  $\div 5\ 000 \text{ mL} = 0.01 \mu\text{g/mL}$  (精液转移和阴道摄入后女性血药浓度)

基于此模型推算的暴露水平是发育毒性NOAEL暴露水平的1/50,是LOAEL暴露水平的1/700。故化合物421不需要进行精液PK研究。

##### 3.3.2 单克隆抗体和Fc偶联药物

假设:

- 1) 精液射出量=5 mL

- 2) 精液中药物浓度=血浆  $C_{max}$  的 1%
- 3) 10%的阴道摄入
- 4) 雌性血容量=5 000 mL
- 5) 10%透过胎盘屏障(妊娠第一期/前3个月)  
100%透过胎盘屏障(妊娠晚期/足月期)

总之,若基于上述推算的胎仔潜在 API 暴露水平低于动物生殖和发育毒性 NOAEL 剂量的 1/10 倍,可以不要求进一步的评估;若基于上述推算,对胎仔具有潜在风险,应考虑采取风险减控策略直至通过检测人体精液中的实际药物浓度对此风险进一步确认。

#### 4 指导原则总结

尽管具体的机制尚未完全清楚,雄性介导的发育毒性可能来自于受精前药物对精子细胞的损伤,也可能来自于通过精液转移将发育毒性药物转移至妊娠性伴侣体内。一系列的体外、体内非临床研究数据可以用来评估雄性介导的发育毒性风险,以及给出任何关于男性药物暴露研究对象是否要采取避孕措施的决定或建议。这些研究数据包括标准遗传毒性、重复给药毒性、生殖毒性和发育毒性研究结果,以及药理学及 ADME 信息。当综合分析上述所有相关的非临床信息提示可能对人体有潜在风险时,应该考虑采取适当的预防措施以避免孕体暴露或避免妊娠。

如果雄性介导发育毒性风险不确定或经检测确定存在,应该对男性研究对象或患者应采取的预防措施类型(如使用避孕套和/或可靠的女性用避孕方法)和时限给予建议,以保证避免女性伴侣妊娠或孕体暴露。非常重要的是,要告知男性研究对象或患者在停药后的一段时间内药物仍然有可能对女性伴侣造成不良妊娠结果的影响;需告知输精管切除的男性仍然要采取避孕措施,因为这些人群众会错误地认为避孕建议对他们不适用。

对于大部分小分子药物,男性采用避孕措施的时限一般建议为 5 倍药物半衰期+90 d(1 个生精周期+未射出精子的残留时间),以充分避免女性伴侣的孕体暴露风险。然而,药效学活性和药理学等其他方面的考虑可能会影响停药后避孕时限的长短(尤其对于生物制品)。

#### 5 结语

《药物雄性介导发育毒性风险评估指导原则(草案)》拓展了对传统雄性生殖与发育毒性的认识,即药物对雄性给药不仅可能产生雄性自身的生

殖毒性及由于精子损伤而产生的子代发育毒性,还有可能通过精液转移至雌性体内而导致孕体暴露产生发育毒性。而后者的发育毒性风险往往会被研究者忽视。该指导原则对我国药物研发中雄性生殖发育毒性的临床和非临床研究及评价都将有着重要的指导意义,通过其推荐的策略与方法,可以更全面地评估男性人群使用药物后潜在发育毒性风险,并及时、合理地采取预防措施来避免此类风险。然而,我国目前对于雄性介导的发育毒性风险(尤其通过精液转移而产生的孕体暴露风险)尚未得到特殊的关注。所以当下首先应该做的是,让更多的研究者、受试者更全面的认识、理解此类毒性风险,只有这样才有可能在非临床和临床研究中充分分析、评估此类毒性风险,然后再做到有的放矢,实施相应的预防措施,防患于未然。

#### 参考文献

- [1] ICH. M3 (R2) Guidance on Nonclinical Safety Studies For the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation For Pharmaceuticals [EB/OL]. (2009-06-11) [2016-05-10]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/Step4/M3\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf).
- [2] FDA. Guidance for Industry (Draft Guidance): Assessment of Male-Mediated Developmental Risk for Pharmaceuticals [EB/OL]. (2015-06-10) [2016-06-17]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm450627.pdf>.
- [3] ICH. Harmonised Tripartite Guideline S2(R1): Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use [EB/OL]. (2011-11-01) [2016-06-17]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S2\\_R1/Step4/S2R1\\_Step4.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S2_R1/Step4/S2R1_Step4.pdf).
- [4] ICH. Harmonised Tripartite Guideline S5(R2): Detection of toxicity to reproduction for medicinal products and toxicity to male fertility [EB/OL]. (2005-11-01) [2016-06-17]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5/Step4/S5_R2_Guideline.pdf).
- [5] FDA. Guidance for Industry Reproductive and Developmental Toxicities — Integrating Study Results to Assess Concerns [EB/OL]. (2011-09-01) [2016-06-17]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm079240.pdf>.