

【 审评规范 】

候选物基于相同作用靶点和机制申请不同适应症的非临床药理毒理审评思路

尹华静, 胡晓敏, 王庆利, 余珊珊*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 非临床药理毒理研究贯穿于整个药物研发过程, 药理毒理审评的重点在于全面把控风险未知的候选药物用于人体时的安全有效性, 并通过动物试验获得部分临床试验无法获取的安全性信息。通过解析同一个候选药申请不同适应症的临床试验典型案例, 诠释以临床为核心, 基于临床试验方案, case by case 的评估临床风险获益的药理毒理审评理念, 旨在帮助读者了解药理毒理评价思路, 指导研发者对药物研发过程中的药理毒理问题进行有效评估, 提高药品研发效率。

关键词: 非临床评价; 药理毒理; 安全性; 生殖毒性; ICH M3 (R2)

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)09-1565-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.001

Non-clinical pharmacology and toxicology evaluation consideration of clinical trial applications for different indications based on same action mechanism and target

YIN Huajing, HU Xiaomin, WANG Qingli, YU Shanshan

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The non-clinical pharmacology and toxicology research goes throughout the entire process of drug development. The main objects of pharmacological and toxicological evaluation are to clarify the safety and effective features of a new drug candidate with unknown risks before applied to human, and to collect some safety information in animal studies which cannot be carried out in human. This article has elaborated the review logics of the non-clinical pharmacology and toxicology such as concentrating on clinical studies, based on clinical protocols comprehensively reviewing of the risk-benefits ratio via analyzing of a drug candidate applying for different indications. This article is intended to help readers of understanding the logics behind the non-clinical pharmacology and toxicology review and direct researchers to effectively evaluate the pharmacology and toxicology issues in R&D and improve the efficiency of drug development.

Key words: Non-clinical Evaluation; pharmacology and toxicology; safety; reproductive toxicity; ICH M3(R2)

在进入临床试验前, 候选药物通常需要开展非临床药理学和药理毒理方面的研究, 药理毒理试验主要包括药效学、药动学和安全性3个方面。创新药药理毒理审评的主要目的, 是考察是否有足够的科学实证可初步提示受试药物有效性, 支持受试药物用于人体的安全性, 以及了解其在动物体内的药动学特征, 并依据获得的信息, 基于临床试验方案,

在经过充分风险-获益评估的基础上, 判断候选药是否可进入人体试验。若科学实证支持候选药进入临床试验, 则要求研究者制订完善的临床安全性风险控制策略, 充分保证受试者的安全。这里的所谓支持性科学实证, 主要是指审评做出科学决策需要参考的非临床动物试验数据、受试药的临床试验信息, 以及来源于参考文献的多方面信息。

收稿日期: 2018-03-06

第一作者: 尹华静 (1989—), 女, 主管药师, 主要从事药品有效性和安全性评价工作。Tel: (010)68923135 E-mail: yinhj@cde.org.cn

*通信作者: 余珊珊, 女, 副主任药师, 主要从事药品有效性和安全性评价工作。Tel: (010)68923158 E-mail: yuss@cde.org.cn

1 药理毒理专业审评内容

在审评实践中,在药理毒理审评员着手审查候选药的药理毒理研究试验数据之前,首先需要考虑受试药申请的立题依据、国内外相关药物研发情况、候选药的成药性等问题。例如,目标适应症是否符合我国的临床需求和医疗实践,候选药的作用机制是否有相关试验数据或文献支持,是否有相同作用机制的药物已批准用于目标适应症或进入临床试验,是否有可以借鉴的人体安全性信息等。

进入审评阶段后,药理毒理审评主要审评动物有效性和安全性试验数据,基于临床试验方案申请的适应症、受试人群(性别、年龄、患者或健康人)、给药方案(给药剂量、给药周期、是否联合给药)、临床试验药效或安全性终点指标设计等关键问题,综合临床前所有可获得信息进行分析和考察,初步判断受试药物的非临床数据包是否可以支持拟开展临床试验的阶段性安全性和有效性要求,同时提出潜在安全性风险点,有时会要求申请人提供进一步的试验证据,并监督申请人制订合理的安全风险控制策略。

对于经监管部门药理毒理方面审评,认为潜在临床获益高于安全性风险的药物,在制订了充分安全性控制策略的前提下,受试药物可能被批准开展临床试验,同时在临床批件中要求申请人在不同阶段开展相应的非临床试验。反之,对于安全性风险可能高于潜在临床获益的受试药,药理毒理审评将明确指出临床试验中的潜在安全性风险,要求申请人谨慎开展早期临床试验,密切关注安全性风险点,并采取必要的措施(如降低起始剂量或给药频率、严格限制入组受试者条件等)充分保障受试者的安全。一旦在临床试验过程中发现了给药对受试者安全的潜在威胁,监管机构可能要求中止临床试验,有时要求申请人进一步提供药理毒理方面的安全性证据。在受试药风险远超出可接受范围的情况下,临床试验申请可能不被批准。

2 候选药物申请不同适应症的审评案例

在创新药审评实践中,有一类临床试验申请是同一个候选药申请多个不同适应症的情况。在这类申请中候选药针对不同适应症的治疗理论上依赖相同的作用靶点和作用机制。药理毒理审评基于临床试验方案评价获得的科学实证,出于不同适应症对安全性风险担忧程度的差别,最终得到不同审评结论和风险控制策略。笔者认为通过总结分析这类案

例,有助于读者充分理解药理毒理审评基于临床试验方案,整体考虑科学实证,综合评价的审评逻辑。

2.1 候选药申请肿瘤适应症

实例:候选药是在国外已上市受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)抑制剂的基础上改构得到的替尼类 me too 药。候选药改构的目的是优化药动学特性,缩短长半衰期,减少组织蓄积,从而降低毒性。RTKs 抑制剂的作用机制是通过选择性抑制血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等受体上的酪氨酸激酶,阻断细胞内信号转导,抑制新生血管生成从而抑制肿瘤生长。

申请人首先申请肿瘤适应症的 I 期临床试验,计划在晚期实体瘤患者中探索受试药物的耐受性、药动学特性和初步有效性。该候选药同时在国外申报临床试验获得批准,已开展了针对肿瘤适应症 I 期临床试验,并获得了一些临床试验数据。

为支持肿瘤适应症的临床试验申请,研究者开展了候选药抗肿瘤的非临床药效学、药动学和安全性研究。药效学试验包括与作用机制相关的体外受体结合试验,靶点抑制试验,抗细胞增殖、迁移试验,抗血管生成试验,以及体外和体内肿瘤细胞增殖抑制等。药代试验开展了常规 ADME 试验,结合国外 I 期临床药代数据初步提示了候选药的半衰期较改构前缩短。安全性试验开展了安全药理学、单次给药毒性试验、28 d 重复给药毒性试验和遗传毒性试验,结果提示动物对候选药的耐受性相对改构前有所提高。

审评考虑:药理毒理方面结合国外已获得的人体试验信息,判断上述非临床试验数据可以支持 I 期临床试验的安全性和有效性,建议批准开展临床试验。但是,由于临床前仅开展了 28 d 重复给药毒性试验,因此仅批准开展不超过 28 d 临床试验,并要求在进入更长给药周期的临床试验研究前,开展支持相应给药周期的动物重复给药毒性试验。此外,抗肿瘤药临床经常联合给药以达到最佳治疗效果,而候选药未开展临床前药物-药物相互作用研究,临床批件中要求若临床试验涉及与其他抗肿瘤药物的联合用药,应开展药物-药物相互作用的研究。申请人未开展生殖毒性和致癌性试验,考虑到此次申请为抗肿瘤适应症,治疗首要目的是为了延长患者寿命,风险获益可接受范围相对较大,可适当延迟开展生殖毒性试验的时间。在临床批件中要求申请人

根据临床试验进程适时开展生殖毒性、致癌性试验。药代试验缺少对主要代谢产物的研究,审评结论中要求申请人在临床试验过程中,进一步研究主要代谢产物,明确结构及其代谢途径等信息,并开展必要的药理毒理研究。

2.2 候选药申请年龄相关性黄斑变性(AMD)适应症

实例:研究者在已批准临床试验入组的肿瘤患者中观察到1例并发AMD的肿瘤患者在接受候选药治疗后可观察到患者视网膜下液体吸收,AMD症状得到了改善。研究者认为这是该药对AMD具有潜在疗效的信号,提出了候选药治疗老年性AMD的临床试验申请。I期临床试验方案计划入组年龄50岁及以上的AMD患者,用法用量与肿瘤适应症相同。此次申请人提供的药理毒理研究资料与肿瘤适应症提交的内容相同,未针对AMD适应症提供任何新的研究资料。

审评考虑:支持性的临床有效性证据仅来自1例AMD患者,样本量不足。针对新适应症,不仅缺少可提示抗肿瘤药作用于AMD的作用机制研究,还缺少药物在靶部位(眼部)的组织分布和药动学研究,使得受试药口服给药后是否能通过血眼屏障到达靶部位,靶部位剂量-药物浓度关系,半衰期等药代信息都不明确。因此审评要求申请人补充支持AMD的药效学证据,以及口服给药后药物原型和主要代谢产物在眼部的组织分布数据。

根据补充资料通知的要求,申请人补充了激光诱导脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)动物模型的体内药效学试验,结果显示受试药物可有效抑制CNV的增生。申请人还补充了眼局部药动学试验,提示受试药可在眼内形成有效分布,说明了药物在眼局部的药动学特征。

补充资料是否可支持抗肿瘤药用于AMD治疗的临床有效性推测呢?首先来了解一下AMD的病理机制。AMD又称老年性黄斑变性,是引起全球老年人视力丧失最主要原因之一。AMD是由视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)和视网膜退行性病变引起的一种不可逆性视力下降或丧失的疾病。临床上主要分为萎缩型(干性)和新生血管型(湿性或渗出型)两种类型。前者主要有玻璃膜疣、RPE异常和地图样萎缩改变;后者主要以CNV异常增生、RPE脱离或盘状纤维化为主要病理特点^[1]。AMD患者中有10%~20%表现为脉

络膜新生血管化,属于新生血管型AMD(或湿性AMD, w-AMD)。CNV导致的毛细血管渗透性增加引发出血和渗出,是导致严重w-AMD患者中心视力丧失的关键病因。目前CNV的发病机制尚未明确,但在AMD患者的视网膜色素上皮和CNV中均发现有VEGF高表达^[2]。抑制VEGF可减少新生血管形成,降低血管通透性。当前VEGF已成为新生血管性及血管性眼底疾病的重要治疗靶点。抗VEGF药物,如玻璃体内注射给药的雷珠单抗(Ranibizumab, Lucentis)和阿柏西普(Aflibercept, Elea)已广泛用于临床并显示出明确的疗效^[3]。

梳理本案例中关键有效性证据包括:动物模型药效机制研究提示了候选药物对CNV增生的抑制作用;与候选药同样通过抑制VEGF作用机制起效的药物已上市并用于AMD的临床治疗;候选药口服后可在靶部位形成有效分布。以上证据是基于作用机制推断有效性的基础。

安全性方面,由于本次申请的给药剂量和周期未超过已批准肿瘤适应症,安全性方面除可部分参考肿瘤临床患者的安全性数据外,需根据新适应症受试人群考虑潜在风险获益情况的变化。具体来说,肿瘤适应症I期临床试验采用患者进行试验,AMD临床方案拟入组50岁以上的AMD患者。AMD是良性眼局部病变,总体风险可接受程度较低。审评认为50岁以上患者的生殖毒性风险较低,但相对高于肿瘤患者,在严格限制入组受试者年龄,排除有生育可能性妇女(WOCBP)入组的前提下,开展I期临床试验的安全性风险基本可控。在开展大规模临床试验前应完成并提交I段(生育力和早期胚胎发育)和II段(胚胎-胎仔)生殖毒性试验,在上市前完成III期(围产期生殖毒性)临床试验。

最终,药理毒理审评通过了AMD的临床试验申请。同时,由于受试药物拟口服治疗w-AMD,而w-AMD为良性眼局部病变,风险控制要求高于肿瘤适应症,对AMD的临床试验有更大的安全性担忧。已知此类抗VEGF作用机制的药物口服治疗肿瘤时存在多系统不良反应,故在临床批件中要求研究者在I期临床试验中全面观察候选药口服给药后的系统安全性和眼局部安全性,并对眼局部获益/总体风险(眼局部和全身风险)进行充分权衡。此外,本次仍限制临床给药周期不得超过28d,并要求申请人在临床试验期间完成支持后续临床试验的非临床安全性试验。

2.3 申请糖尿病黄斑水肿(DME)和视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿(RVO-ME)

实例:继AMD临床试验申请获得批准后,申请人再次申请新适应症——DME和RVO-ME。申请临床方案中的给药剂量未超过已批准临床试验的给药剂量,但拟入组适应症人群发生了变化。AMD临床试验中拟入组50岁以上患者,DME拟入组18岁及以上患者,RVO-ME拟入组50岁及以上年龄的患者,申请人未针对这些变化追加新的试验。

审评考虑:本次申请的均是与CNV相关的眼底病变。其中DME和RVO-ME同是导致糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)糖尿病最常见的慢性微血管并发症——视力下降的主要原因^[4-5]。发病机制研究已明确VEGF、白介素-6等细胞因子在DME病理性血-视网膜屏障破坏过程中发挥重要作用^[4]。RVO-ME的发病机制复杂,RVO导致视网膜局部缺血并释放大量的VEGF是黄斑水肿产生的重要原因之一^[6]。候选药的作用机制可选择性抑制VEGF、血小板源性生长因子(PDGF)、干细胞生长因子(c-Kit)、FMS样酪氨酸激酶(Flt-3)等受体上的酪氨酸激酶,阻断细胞内信号转导,抑制新生血管生成。因此,虽然缺少受试药物用于DME和RVO-ME患者的临床数据,从作用机制来看,DME和RVO-ME所致视力损伤与新生血管性AMD所致视力损伤的发病机制均存在CNV增生,而候选药的作用机制可提示对病理关键环节发生发展的阻断,基于药物相同的作用靶点和作用机制可以推测候选药物的有效性。

安全性方面,DME和RVO-ME临床方案的受试人群不同,导致生殖毒性风险控制策略有所差别。自中国加入ICH组织以来,对生殖毒性试验的阶段性要求主要依据ICH M3(R2)^[7]的内容。年龄在18岁及以上的DME患者,由于存在生育可能,有较大的生殖毒性的安全性风险。一方面需根据重复给药毒性试验中是否详细检查了雌雄动物生殖器官,决定在进入I期临床试验前,是否有必要补充I段生殖毒性试验;另一方面,根据入组人群是否有生育可能性,决定是否要求补充II段生殖毒性试验以及采取何种风险控制策略。对于RVO-ME适应症来说,由于临床受试患者年龄大于50岁,与前批准AMD适应症临床试验入组人群特点相同,安全性要求也基本同AMD适应症。

ICH M3(R2)对生殖毒性试验的阶段性要求将在后面详细阐述。

2.4 申请近视性脉络膜新生血管(mCNV)适应症

实例:申请人申请第5个适应症——mCNV。申请临床方案中的给药剂量未超过已批准临床试验的给药剂量,受试人群为18岁及以上的mCNV患者,补充了犬39周重复给药毒性试验。

审评考虑:mCNV是病理性近视(Pathological Myopia, PM)的严重并发症之一,发病机制复杂且尚未完全明确,目前认为与眼轴伸长导致视网膜组织机械牵拉、脉络膜血流动力学改变,以及遗传因素有关^[8]。组织牵拉或脉络膜血管灌注延迟可导致脉络膜局部缺氧、视网膜萎缩、Bruch膜破裂并导致光感受器细胞、RPE等细胞大量释放VEGF。VEGF是mCNV形成中最重要的促进因子。因此,虽然尚无受试药物用于mCNV患者的临床数据,考虑到mCNV所致视力损伤中VEGF的重要作用,基于药物相同的作用靶点和作用机制可推测候选药物的有效性。

安全性方面,追加的犬39周重复给药毒性试验中对雄性生殖器官进行了详细考察,结果显示候选药有雄性生殖毒性,但安全性范围可接受。因此药理毒理方面要求慎重选择临床受试者,充分告知男性受试者潜在的风险,并加强对男性生育力相关指标的监测。由于缺少胚胎-胎仔生殖毒性(II段)试验,因此要求若临床试验中入组WOCBP,为使胚胎或胎儿风险降至最低,需在临床试验中采取严格的避孕措施,并在开展大规模或长期临床试验前完成生育力和早期胚胎发育(I段)和胚胎-胎仔发育(II段)生殖毒性试验(两种动物种属)的研究,在上市前提供围产期生殖毒性试验。

对于致癌性试验的要求,文中各适应症均属于临床预期连续用药6个月以上(含6个月)或治疗慢性复发性疾病需经常间歇使用的药物,要求在临床研究期间进行致癌性试验,在上市申请时提交。

3 ICH M3(R2)对生殖毒性试验的阶段性要求

自2017年中国加入ICH组织以来,对生殖毒性试验的要求主要依据ICH M3(R2)分不同阶段进行风险控制。

当临床试验拟入组健康男性受试者,在雄性生育力毒性试验完成前,如果在重复给药毒性试验中对雄性生殖器官进行了详细检查(包括全面的组织病理学检查),则男性受试者可以进入I、II期临床

试验。雄性生育力试验应在大规模或长期的临床试验开始前完成。

女性受试者分为妊娠妇女、无生育可能的妇女和 WOCBP。妊娠妇女进入临床试验前,各项生殖毒性试验和遗传毒性试验标准组合均应完成。无生育可能的妇女指绝育或绝经后妇女,如果在已完成的重复给药毒性试验中对雌性生殖器官进行了详细检查,则在缺少动物生殖毒性试验的情况下可入组临床试验。对有生育可能的妇女,在重复给药毒性试验对雌性生殖器官进行了评价的前提下,雌性生育力试验需要在大规模或长期的临床试验前完成。对有生育可能的妇女,为使胚胎或胎儿风险降至最低,对(胚胎-胎仔生殖毒性)Ⅱ段生殖毒性的要求有两种方式:一是在Ⅰ期临床试验前完成Ⅱ段生殖毒性试验,在知情同意书中说明可能的风险;二是Ⅰ期临床试验前未开展Ⅱ段生殖毒性试验的,要求在临床试验过程中严格采取避孕措施以控制风险,通常需要在大规模和长给药周期的临床试验前完成Ⅱ期临床试验(两个动物种属)。

4 总结

以上案例一方面体现了在非临床药效学证据的基础上,基于相同作用靶点和作用机制,支持新适应症有效性的审评思路,另一方面体现了基于不同适应症、不同临床受试人群特点,由于对安全性风险担忧程度的改变得到不同审评结论和风险控制策略的决策过程。本文案例中,已批准某适应症临床试验的候选药在申请新适应症时,若已有临床试验数据对人体用药的安全性有一定提示,而临床方案中的用药人群、给药方案、合并用药情况未出现较大变更,新适应症的风险获益接受程度未发生变化,支持新适应症的安全性证据可能简化。反之,如果

新适应症临床试验方案中的用药人群、给药方案以及联合给药情况等出现了变更,可能给临床试验带来新的安全性风险,经过对风险获益的重新评估,可能需要提供新的支持性安全性证据,一方面用于制订完善的安全性控制策略,一方面是为了提供更充分的安全性信息增加监管机构批准药物进入临床试验的信心。上述案例集中体现了基于临床方案和临床获益进行药理毒理审评,制订临床风险控制策略的理念,供研发者参考。

参考文献

- [1] 王伟,李寿玲.年龄相关性黄斑变性的药物治疗进展[J].临床眼科杂志,2014,3:279-282.
- [2] 高瑛,辛敏行,向华.老年黄斑变性发病机制及相关药物研究进展[J].中国医药导刊,2009,11(2):244-246.
- [3] 李戴弟,高云霞,潘玲珍,等. Lucentis 和 Avastin 治疗激光诱导恒河猴脉络膜新生血管模型的作用[J].眼科新进展,2016,36(5):423-427.
- [4] 余丰,赵新,相波,等.糖尿病性黄斑水肿的发病机制研究概况[J].中医眼耳鼻喉杂志,2016,6(3):161-162.
- [5] 褚梦琪,沈丽君.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的最新治疗进展[J].中华实验眼科杂志,2018,36(1):65-69.
- [6] 万珊珊,杨燕宁,邢怡桥,等.雷珠单抗治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿的效果及安全性的系统评价[J].中国医药导报,2013,10(27):62-64.
- [7] CDE. M3(R2)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[EB/OL]. (2008-10-21)[2018-03-12].
<http://www.cde.org.cn/search.do?method=searchTitle>
- [8] 丁雯芝,邹俊.病理性近视脉络膜新生血管发病机制的研究进展[J].眼科新进展,2014,34(10):987-989.