

## 偏头痛新药靶向降钙素基因相关肽(CGRP)单抗药物的非临床评价要点

单晓蕾, 黄芳华\*, 宫新江, 温 泉, 胡晓敏

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 偏头痛是一种常见的神经系统疾病, 以单侧搏动性头痛为主要特征。降钙素基因相关肽(CGRP)在偏头痛的发病机制中发挥重要作用, 并由此开发了用于偏头痛的CGRP拮抗药物, 近期有3个以CGRP单抗或CGRP受体的单抗药物Aimovig®、Ajovy®和Emgality®被FDA批准上市。概述了这3个单抗新药的非临床研究内容, 并结合ICH S6(R1)分析了生物制品类新药非临床研究的要点, 以期为国内该类药物的研发提供参考。

**关键词:** 偏头痛; 降钙素基因相关肽(CGRP); 抗CGRP单克隆抗体; 非临床研究

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)11-2281-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.11.032

## Consideration of nonclinical evaluation of monoclonal antibodies targeting calcitonin GENE-related peptide for preventing migraine

SHAN Xiaolei, HUANG Fanghua, GONG Xinjiang, WEN Quan, HU Xiaomin

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** Migraine is a common neurologic disorder characterized by attacks consisting of unilateral, throbbing headache. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) has been shown to play causative role in induction of migraine attacks. Therefore, drugs blocking CGRP for migraine have been developed. Currently, three mAbs for CGRP or CGRP canonical receptor (Aimovig®, Ajovy® and Emgality®) have been approved by FDA. This article summarizes the nonclinical study of the three mAbs and analyzes the key points of the nonclinical research of biotechnology-derived pharmaceuticals according to ICH S6(R1) guideline to provide information for drug development in China.

**Key words:** migraine; Calcitonin Gene-related peptide(CGRP); monoclonal antibodies anti-CGRP; nonclinical study

偏头痛是一种常见的慢性神经血管性疾病, 以反复发作、一侧或双侧搏动性的剧烈头痛且多发生于偏侧头部为主要特征, 可伴有自主神经系统功能障碍如恶心、呕吐、畏光和畏声等症状, 每次发作持续4~72小时, 好发于中青年人群, 严重影响患者的生活质量<sup>[1]</sup>。偏头痛有两种主要的亚型: 无先兆偏头痛(也称为普通偏头痛)和有先兆偏头痛(也称为经典偏头痛)。偏头痛的药物治疗包括急性偏头痛发作时的治疗(急性治疗)和减少偏头痛发作频率(预防性治疗)。

降钙素基因相关肽(CGRP)是偏头痛发作的关键介质<sup>[2-3]</sup>, 是近年来偏头痛治疗药物研发的热门靶点。2018年有3个抗CGRP或CGRP受体的单抗药

物经美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市, 分别为Aimovig®(Erenumab)、Ajovy®(Fremanezumab)和Emgality®(Galcanezumab)。国内目前尚未见同类品种开发的报道。本文基于FDA已公开的审评信息, 对上述3个新药的非临床研究内容进行归纳和对比, 并结合人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)S6(R1)相关要求<sup>[4]</sup>, 对生物制品(尤其是单抗类药物)的非临床研究中的关键问题进行探讨, 以期同类品种研发提供参考。

### 1 CGRP靶向药物的开发

CGRP是一种37个氨基酸组成的神经多肽, 是内源性的强效血管舒张性物质, 包括2种亚型:  $\alpha$ -CGRP主要存在于中枢和周围感觉神经系统,  $\beta$ -

收稿日期: 2019-08-20

第一作者: 单晓蕾, 女, 硕士, 助理研究员, 主要从事新药审评工作。Tel: (010)85243133 E-mail: shanxiaolei@cde.org.cn

\*通信作者: 黄芳华, 女, 博士, 主任药师, 主要从事新药审评工作。Tel: (010)85243169 E-mail: huangfh@cde.org.cn

CGRP 主要存在于肠道神经系统<sup>[5]</sup>。CGRP 也参与神经性炎症和痛觉,在偏头痛的生理、病理机制中发挥重要作用。有文献报道偏头痛与三叉神经血管系统密切相关,CGRP 释放增加是触发偏头痛发作的关键环节;在人体中血清 CGRP 水平与疼痛综合征相关,输注 CGRP 也可引起高比例的偏头痛患者偏头痛发作<sup>[6-7]</sup>。因此,CGRP 成为偏头痛药物开发的良好靶点。

CGRP 靶点药物包括小分子 CGRP 拮抗剂和单克隆抗体药物,已有多项候选药物进入临床研究阶段。2018 年有 3 个以 CGRP 或其受体为靶点的单抗药物获得上市批准,用于成人偏头痛的预防性治疗,由 Alder 公司开发的第 4 个单抗药物 Eptinezumab 也已递交了上市申请。同时,由 Allergan 公司开发的 2 个小分子 CGRP 拮抗剂 Ubrogapant 和 Atogepant,以及 Biohaven 公司开发的 Remigepant 均获得了积极的安全性和耐受性临床数据,均定位于偏头痛的急性治疗,其中 Ubrogapant 已于 2019 年 2 月向 FDA 递交了上市申请,或将成为全球首个口服小分子 CGRP 拮抗剂。

已上市的 3 个单抗药物上市时间接近,作用机制、适应症以及临床用法基本一致(见表 1)。其作用机制为与 CGRP 受体结合并拮抗 CGRP 活性,或与 CGRP 配体结合而阻断其与 CGRP 受体结合,均用于成人偏头痛的预防性治疗,其中 Galcanezumab 于 2019 年 6 月 4 日获准增加“用于成人发作性丛集性头痛的治疗”适应症,给药途径均为皮下注射给药,在已完成的临床试验中安全性较好,主要不良反应为注射部位反应、Erenumab 可见便秘。

## 2 上市 CGRP 单抗的非临床研究要点

### 2.1 生物学活性或药效学试验

对于生物制品,生物活性检测是药效学研究的重要组成部分,也是确定药理学和毒理学体内试验相关动物种属的关键依据。一般先采用体外研究,从分子水平、细胞水平评估受体占位、受体亲和力

和(或)药理作用,帮助选择合适的动物种属用于进一步的体内药效学和毒理学研究。

Erenumab 为抗 CGRP 受体的单克隆抗体,体外与人 CGRP 受体具有高亲和力结合,对人和食蟹猴 CGRP 功能活性具有拮抗作用,但对兔、犬 CGRP 受体的亲和力较弱,对大鼠 CGRP 受体也不具有拮抗活性,组织交叉结合试验显示 Erenumab 在人、猴的小脑、脊髓、垂体(仅人体)中观察到特异性染色<sup>[8]</sup>,因此,认为猴是 Erenumab 相关动物种属。Fremanezumab 与 Galcanezumab 为抗 CGRP 的单克隆抗体,对大鼠、兔、猴 CGRP 均显示出亲和力或生物学活性,且对人、大鼠、猴、兔具有类似的组织交叉反应<sup>[9-10]</sup>,认为上述 3 种动物均是相关动物种属,后续采用相应种属进行体内研究。

体内药效学方面,由于偏头痛的病理尚不明确,尚无公认的偏头痛动物模型,尤其是预防性治疗模型。因此,对于偏头痛治疗药物,常采用辣椒素诱导皮肤血流增加模型(该模型被认为通过诱导 CGRP)来研究对 CGRP 通路的影响。Erenumab 可抑制对辣椒素诱导的食蟹猴皮肤血流量增加<sup>[8]</sup>,Fremanezumab、Galcanezumab 可抑制辣椒素诱导大鼠和猴皮肤血流量增加<sup>[9-10]</sup>,提示对辣椒素诱导内源性 CGRP 释放具有抑制作用。

此外,对于单抗应详细描述抗体的免疫学特性,包括抗体的抗原特异性、补体结合、对非靶组织的任何非预期反应和(或)细胞毒性;应在一系列的人体组织中进行组织交叉反应<sup>[4]</sup>。Galcanezumab 不与人 Fc 受体、补体成分 C1q、CGRP 受体结合,Galcanezumab 对人、猴和大鼠中与 CGRP 相关的神经元和受神经支配的组织染色为阳性<sup>[10]</sup>。Fremanezumab 与人 Fc $\gamma$  受体的结合力较低,这与 Fremanezumab 重链引入突变降低结合活性有关<sup>[9]</sup>。

### 2.2 安全药理学试验

安全药理学试验是观察药物对机体主要生理系统功能(如心血管、呼吸、肾脏和中枢神经系统)

表 1 已上市的 CGRP 靶向单抗药物信息

Table 1 Information of approved monoclonal antibodies targeting CGRP

药品名称	抗体类型	作用机制	用法用量	研发企业	上市时间
Aimovig®(Erenumab)	全人源 IgG2	与 CGRP 受体结合并拮抗 CGRP 受体功能	sc, 70 mg 每月 1 次,最大剂量达 140 mg	Amgen/Novartis	2018-05-17
Ajovy®(Fremanezumab)	人源化 IgG2	与 CGRP 配体结合,阻断其与 CGRP 受体结合	sc, 225 mg 每月 1 次;或 675 mg 每 3 个月 1 次	Teva	2018-09-14
Emgality®(Galcanezumab)	人源化 IgG4	与 CGRP 配体结合,阻断其与 CGRP 受体结合	sc, 射负荷剂量 240 mg; 之后每月 120 mg	Eli Lilly	2018-09-27

的影响,对于生物制品来说安全药理学功能性指标可以在单独的试验中考察,也可结合在其他毒性试验中考察。采用合适的动物模型进行试验很重要,安全药理学试验也包括采用离体器官或其他非整体动物的试验系统进行的试验。

Erenumab 采用食蟹猴遥测系统评估药物对心率、心电图波形、血压、呼吸频率和神经行为学观察,针对 CGRP 可能的心血管风险,还采用离体人冠状动脉观察了其对人冠状动脉的血管收缩潜力的影响<sup>[8]</sup>。Fremanezumab 分别采用大鼠和猴观察了对中枢神经系统、呼吸系统和对心血管指标的影响,上述试验均未见明确的药物相关的异常改变<sup>[9]</sup>。Galcanzumab 未开展单独的安全药理学试验,在食蟹猴 6 周和 6 个月毒性研究中,观察了受试药物对心血管、呼吸功能和神经功能的影响<sup>[10]</sup>。

除常规的核心组合试验外,需根据各个品种自身特点确定是否有必要进行追加或补充的安全药理学试验。如针对 CGRP 通路,由于 CGRP 参与调节心血管系统且是强效血管舒张剂,长期拮抗 CGRP 理论上存在心血管风险<sup>[11]</sup>,尤其是对于有心血管危险因素的患者。因此,FDA 在这 3 个品种审评中均关注了可能的心血管风险,要求申请人评估对心血管功能的潜在作用。

针对此问题,Erenumab 进行了 1 项体外人冠状动脉试验评估 Erenumab 诱导血管收缩作用<sup>[8]</sup>,结果显示 Erenumab 在 1  $\mu\text{mol/L}$  时拮抗了 CGRP 诱导的远端血管舒张(而非近端),但在浓度为 1  $\text{n mol/L}$ ~1  $\mu\text{mol/L}$  时对近端或远端血管均无收缩作用。申请人还进行了 1 项对 CGRP 的生物学及其在心血管系统中的作用的相关文献综述,包括 CGRP 及其受体在组织中的分布、作用的生理机制、CGRP 对全身血压的影响、致血管收缩的可能性和可能“促进心脏缺血易损性”的信息。针对以上试验和文献综述,FDA 进行了审评,还进行了相关的专家咨询,在综合分析该品种现有试验及相关文献基础上,FDA 认为该品种对心血管风险患者可能产生不良影响的担忧得到缓解,但是基于现有信息仍应关注。该问题非常复杂,急性缺血性事件、缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)以及正常血流动力学过程中可能涉及多种内源性因素,而 CGRP 在其中的作用尚不清楚。从非临床的角度,没有足够的数据来说明 CGRP 对潜在的内源性心血管保护过程的作用,现有有限的文献资料提示 CGRP 对代偿性血管舒张的贡献可能相对较小。基于以上原因,

认为考虑了目前的知识,即使是经过精心设计和实施的非临床研究,也许不能提供有用的信息。并且,Erenumab 不会对硝酸酯类血管扩张药物的治疗作用产生影响。综合以上考虑,FDA 未提出评估心血管风险的非临床上市后研究。

Fremanezumab 和 Galcanzumab 同样被要求提供关于已发表文献和可获得数据的综述,进行心血管风险评估<sup>[9-10]</sup>。FDA 基于已发表文献进行了 1 项独立评估,以调查拮抗 CGRP 在缺血条件下引起血管收缩或对冠状血管大小、血液流动或冠状动脉梗死大小的不良影响的可能性。评价结果表明在健康和患有心血管疾病的患者中,血管张力调节涉及多个内源因素,而 CGRP 仅是其中 1 个,对 CGRP 在正常血流动力学过程或缺血事件的应答认识有限。因此,得出的结论是:没有足够的资料来消除最初的担忧,但需要进行更多的基础研究,以便进一步了解 CGRP 在这些进程中的作用。如果不能更好地理解 CGRP 的作用,非临床研究就不太可能被设计和实施,从而提供有用的信息;因此,不推荐对心血管安全性的非临床上市后研究。

### 2.3 药动力学试验

对于生物制品,在相关动物种属中进行了单次给药或多次给药的药理学、毒理学和分布试验是有用的。Erenumab、Fremanezumab 和 Galcanzumab 分别采用大鼠和(或)猴评估了药物的吸收情况<sup>[8-10]</sup>。由于 IgG 抗体的分子较大,从血清扩散分布至组织中的能力有限,并且当使用放射性标记蛋白时,可能由于体内代谢迅速或放射标记连接不稳定造成难以解释的分布结果,组织分布研究存在困难,仅 Galcanzumab 采用大鼠进行了组织分布研究<sup>[10]</sup>。值得注意的是,生物制品应充分考虑抗药抗体(ADA)的产生对动物体内暴露水平的影响,并需对 ADA 是否影响药物长期暴露的水平以及毒性进行评价,如 Fremanezumab 在大部分动物体内由于 ADA 产生,导致暴露水平降低<sup>[9]</sup>。

### 2.4 重复给药毒性试验

ICH S6(R1)<sup>[4]</sup>规定:安全性评价一般应包括两种相关动物种属试验,在某些具有合理性依据(如仅有 1 种相关种属,或对该生物制品的生物学活性已充分了解)的情况下可在 1 个种属中进行试验。此外,即使在短期毒性试验可能需要用两种动物来表征其毒性特征,随后的长期毒性试验仍可能有理由仅使用 1 种动物(如短期毒性试验中在两种动物中毒性特征相似)。重复给药毒性试验的给药途径

和方案应该反映临床拟用途径或药物暴露情况;当可行时应进行毒动学检测;一般应包括恢复期以观察药理学或毒性作用的可逆性和(或)延迟毒性反应;给药期限应根据预期临床暴露和适应症来确定,对于拟用于慢性适应症的生物制品,一般给药期限为6个月。

Erenumab 分别采用食蟹猴进行了每周皮下注射2次共给药4周、3个月和6个月的试验。给药组部分动物给药期间检出ADA并引起暴露量降低;给药组动物也可见皮下注射部位出现单核细胞浸润,镜检可见免疫介导的血管炎症变化,认为与ADA或免疫复合物形成有关,重复给药6个月试验的未见不良反应剂量(NOEL)为150 mg/kg<sup>[8]</sup>。

Fremanezumab 采用大鼠和食蟹猴进行了每周1次静脉注射给药1个月的试验,每周1次静脉或皮下注射给药3个月的试验,总体未见受试物相关不良影响,除猴3个月试验中3只动物可见毛细血管周围炎症外。针对该炎症,特殊染色检查显示可见受试物、猴IgG以及C3沉积,认为炎症可能与抗原抗体复合物沉积有关,但在26周猴重复给药毒性试验中未见上述情况,认为与人体临床应用的相关性不明确。因为大鼠和食蟹猴短期毒性试验未发现明显毒性,后续仅采用食蟹猴进行了最长周期(26周伴16周恢复期)重复给药毒性试验。该试验中,最高给药剂量为300 mg/kg,恢复期16周,除注射局部炎症反应外,未见明显毒性反应;中、高剂量组共3只动物可见ADA产生,尽管ADA可降低一些动物的暴露水平,但平均暴露随剂量和暴露时间而增加,提示ADA的发生对暴露量产生的影响不足以使试验不能接受,NOEL为300 mg/kg。此外,用大鼠进行的1个月和3个月试验中观察到少数动物检测到ADA,并使暴露量减少或总体影响不明显,猴1个月和3个月试验中部分动物检测到ADA及因ADA所致的暴露量下降<sup>[9]</sup>。

Galcanezumab 采用大鼠和食蟹猴进行了给药6周(伴9周恢复期)、3个月(伴6周恢复期)和6个月的重复给药毒性试验,每周皮下注射给药1次。总体动物耐受性较好,可见注射部位反应。在大鼠和猴的6周和6个月试验中未检测ADA,但在大鼠和猴3个月试验中均检测了ADA。在大鼠3个月试验中检测到剂量相关的ADA生成,6周和6个月试验中虽未检测ADA,但是暴露量结果提示剂量相关的ADA生成。猴3个月试验中未检测到ADA生成,6周试验中未观察到提示生成ADA的暴露量降低,但

6个月试验中部分动物的暴露量因疑似ADA而降低<sup>[10]</sup>。

总体来看,3个单抗均采用了临床拟用途径相同(皮下给药),每周1~2次给药,保证了药物的充分暴露;最高给药剂量暴露水平与临床暴露水平有一定的安全范围,主要毒性反应为注射局部的炎症反应,与临床试验中常见不良反应为注射局部反应基本一致。

## 2.5 生殖毒性试验

根据ICH S6(R1)<sup>[4]</sup>要求,生殖毒性试验应只在药理学相关种属中进行。通常在1种相关种属中进行受试药物的生殖毒性评估。当受试药物在啮齿类动物和兔中均具有药理学活性时,应使用2个动物种属进行胚胎-胎仔发育(EFD)毒性试验;当非人灵长类动物(NHP)是唯一的相关种属时,应只在NHP中进行生殖毒性试验。对于生育力评估,由于NHP的交配试验难以实现,通常可在性成熟的NHP进行至少给药3个月的重复给药毒性试验,通过评价受试物对生殖系统(器官质量和组织病理学评价)的影响来评估对生育力的潜在影响。对于胚胎-胎仔发育毒性和围产期发育(PPND)毒性评估,可以采用NHP进行单独的EFD和(或)PPND试验,或其他试验设计,如强化PPND(ePPND)试验,即从妊娠第20天到出生期间给药。

3个单抗分别由于相关动物种属不同,采用了不同的生殖毒性研究策略。由于猴是Erenumab唯一相关动物,故Erenumab采用猴进行了强化的围产期发育毒性试验(ePPND),即从妊娠第20天(PND20)到分娩期间给药,并延长子代观察时间至6个月<sup>[8]</sup>。Fremanezumab和Galcanezumab采用大鼠和兔进行生殖毒性试验,包括大鼠生育力和胚胎-胎仔发育毒性联合试验、兔胚胎-胎仔发育毒性试验,以及大鼠围产期毒性试验<sup>[9-10]</sup>。

## 2.6 幼龄动物毒理学试验

根据美国《儿科研究公平法》(the Pediatric Research Equity Act, PREA),所有新活性成分、新适应症、新剂型、新给药方案或新的给药途径需要在儿科病人中评估对于所申请适应症的安全性和有效性,除非被豁免、延期或不适用。

偏头痛是一种相对常见的儿童疾病,由于儿童或青少年的疾病表现有别于成年患者,青春期对偏头痛可能产生影响,因此,认为成年患者的急性和预防性偏头痛治疗的研究结果,不能直接外推至儿童或青少年,需要在儿科人群中进行临床研究。因

此, FDA 要求3个单抗应在上市后完成儿科人群的临床试验。由于偏头痛在6岁以下儿童少见,故儿科人群临床试验应在年龄为6~17岁患者中进行。为支持儿科人群临床试验,应进行相应的幼龄动物毒理学试验。

Galcanzumab在上市前完成了幼龄SD大鼠重复给药毒性试验,大鼠给药日龄为PND 21~90,每3天皮下注射给药1次,除一般毒理学指标外,生长和发育方面重点评价了对生殖功能(性成熟、动情周期、雄性精子检测、交配能力和生育力)、神经行为(自主活动、听觉惊吓、学习和记忆)、骨骼(骨长和骨密度)的影响,在幼龄大鼠中毒性特征与成年大鼠相似,在剂量达250 mg/kg未见明确的对生长发育不良影响<sup>[10]</sup>。Erenumab和Fremanezumab需要在产品上市后继续选择相关动物种属进行幼龄动物试验。Erenumab需要进行1项评估对生长、生殖发育、神经和行为发育的幼龄猴毒理学试验, Fremanezumab需要进行1种动物种属的幼龄动物毒理学试验。

## 2.7 致癌性

ICH S6(R1)<sup>[4]</sup>规定:标准致癌性试验一般不适用于生物制品,但是应从临床拟用人群、用药期限和(或)生物活性,对生物制品的潜在致癌性进行评估。基于偏头痛多好发于为中青年人群,且靶向CGRP单抗用药时间超过6个月,因此FDA要求申请人对致癌性风险进行证据权重评估。基于已有文献,由于CGRP在肿瘤生长过程中可能通过促进血管生成促进肿瘤生长,故阻断CGRP可能具有抑制肿瘤生长的作用<sup>[12]</sup>;另外,CGRP基因敲除小鼠中可观察到肿瘤生长的延迟<sup>[13]</sup>;结合各个单抗药物已有的毒性试验中未发现提示肿瘤发生的信号,因此FDA认为以上品种潜在致癌性风险较低,不要求进行标准的致癌性试验。

## 3 讨论与结语

对于包括单抗药物在内的生物制品来说,常规的药物毒理学试验可能不完全适用,在设计非临床研究策略时,需特别关注以下3个问题。

### 3.1 靶点相关风险

单抗药物具有特异性靶向结合作用,在安全性评价中应考虑靶点相关或是药理学放大作用而引起的潜在风险。如CGRP为一种强效的血管扩张物质,理论上长期阻断CGRP通路可能对心血管系统存在不良影响,尤其是对于患有心血管基础疾病的患者,因此非临床安全性评价除常规的对心血管影

响的功能性试验外,还需对CGRP靶点进行充分的文献调研,评估其在心血管事件中的权重以及临床风险是否可控。

### 3.2 动物种属选择

选择相关的动物种属是生物制品(包括单抗药物)非临床安全性评价的关键环节,在选择时应综合考虑多种因素。ICH S6(R1)对相关种属选择提出了以下建议<sup>[4]</sup>:(1)首先进行种属间目标序列同源性的比较;(2)然后进行种属间分子和细胞水平的定性和定量比较,包括靶点亲和力、受体或配体占位以及动力学;(3)推荐进行功能活性评估,可采用种属特异性细胞和(或)体内药理学或毒理学试验评估功能活性;(4)通常认为组织交叉反应性的评估对种属选择的意义有限,但在以上方法不能证明药理学相关种属时,组织交叉反应试验可能通过对预期具有靶向结合的人体和动物组织结合特征的比较来指导毒理学试验种属的选择。

以上文Galcanzumab为例,首先通过序列同源性分析认为猴与人的蛋白序列一致,体外检测Galcanzumab对人和大鼠CGRP具有亲和力,并对人和兔细胞CGRP具有生物学活性;体内试验对大鼠或猴具有药理学作用(皮肤血流抑制作用),因此认为大鼠、兔、猴均为相关动物。

### 3.3 免疫原性

单抗药物在非临床和临床研究中需要重点关注的内容,应充分考虑其对药效学和安全性的影响,免疫原性一般指药物诱发对自身或相关蛋白的免疫应答或免疫事件的能力,对于单克隆抗体来说,免疫反应主要是由体液免疫介导的免疫应答所致,因此ADA是定义单抗药物免疫反应的主要标准。在非临床研究阶段通常伴随着ADA检测,包括结合抗体和中和抗体,评价ADA对药理学作用、药代参数以及毒性反应的影响,为试验结果的解释提供帮助。

Erenumab、Fremanezumab和Galcanzumab在非临床和临床试验过程均观察到有一定比例的ADA产生,但未对药效学和暴露量产生明显影响,重复毒性研究中也观察到由于免疫复合物造成的注射局部反应,但总体认为对非临床试验结果未造成明显影响。查询上述3个单抗药物的说明书内容,临床试验过程中受试者也观察到了一定比例的ADA发生(最高达到12.5%),体外检测具有中和活性,尽管已有数据尚未显示ADA对药物安全有效性或药动学数据造成明显影响,但考虑到方法学的局

限性,人体免疫原性仍需要进一步的长期观察。

总体来说,单抗药物的非临床研究策略应充分体现具体问题具体分析(case by case)的原则,即在遵循生物制品一般要求的基础上,对临床适应症、用药人群以及相关动物种属选择予以充分考虑,并结合靶点相关的安全性风险、免疫原性对非临床安全性进行综合评价。这样才能为临床试验提供切实有效的风险提示信息,保证临床受试者的安全。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会疼痛学分会头面痛学组. 中国偏头痛防治指南 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 721-727.
- [2] Goadsby P J, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies [J]. Brain, 1994, 117(3): 427-434.
- [3] Durham P L. CGRP-receptor antagonists—a fresh approach to migraine therapy? [J]. New Eng J Med, 2004, 350(11): 1073-1075.
- [4] ICH S6(R1). Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals [EB/OL]. (2011-06-12) [2019-08-14]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S6\\_R1/Step4/S6\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf).
- [5] Steenbergh P H, Höppener J W M, Zandberg J, et al. A second human calcitonin/CGRP gene [J]. FEBS lett, 1985, 183(2): 408-412.
- [6] Hansen J M, Hauge A W, Olesen J, et al. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura [J]. Cephalalgia, 2010, 30(10): 1179-1186.
- [7] Lassen L H, Haderslev P A, Jacobsen V B, et al. CGRP may play a causative role in migraine [J]. Cephalalgia, 2002, 22(1): 54-61.
- [8] FDA. BLA761077 Non-Clinical Review: Erenumab [EB/OL]. (2018-05-17)[2019-08-04]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761077Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761077Orig1s000PharmR.pdf).
- [9] FDA. BLA761089 Non-clinical review: Fremanezumab [EB/OL]. (2018-09-14) [2019-08-14]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761089Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761089Orig1s000PharmR.pdf).
- [10] FDA. BLA761063 Non-clinical review: Galcanezumab [EB/OL]. (2018-09-27) [2019-08-14]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/761063Orig1s000PharmR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761063Orig1s000PharmR.pdf).
- [11] Brain S D, Williams T J, Tippins J R, et al. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator [J]. Nature, 1985, 313(5997): 54-56.
- [12] Toda M, Suzuki T, Hosono K, et al. Neuronal system-dependent facilitation of tumor angiogenesis and tumor growth by calcitonin gene-related peptide [J]. Proceed Nat Acad Sci, 2008, 105(36): 13550-13555.
- [13] Deen M, Correnti E, Kamm K, et al. Blocking CGRP in migraine patients – a review of pros and cons [J]. J Head Pain, 2017, 18(1): 96. doi:10.1186/s10194-017-0807-1.