

## FDA 治疗严重衰弱或危及生命血液病药物简化的非临床研究指导原则介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

**摘要:** 美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年4月发布了“供企业用的严重衰弱或危及生命的血液病: 药物非临床研发指导原则”。该指导原则描述了这类药物简化的非临床研究方案, 我国目前尚无类似的指导原则。详细介绍该指导原则, 以期对我国这类药物非临床研究和评价有帮助。

**关键词:** 美国食品药品监督管理局; 严重衰弱或危及生命的血液病; 非临床研发; 指导原则

**中图分类号:** R973      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2019) 03-0422-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.007

### Introduction to FDA streamlined nonclinical study guideline for pharmaceuticals used to treat severely debilitating or life-threatening hematologic disorders

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, State Drug Administration, Beijing 100022, China

**Abstract:** FDA issued "Severely Debilitating or Life-Threatening Hematologic Disorders: Nonclinical Development of Pharmaceuticals Guidance for Industry" in April 2018. The guideline described a streamlined nonclinical study program of these drugs. At present, there is no similar guidance in our country. This article introduces the guidance in detail and expects to be helpful for the non-clinical study and evaluation of these drugs in China.

**Key words:** FDA; severely debilitating or life-threatening hematologic disorders; nonclinical development; guideline

为促进用于治疗严重衰弱或危及生命的血液病(SDLTHDs)药物的开发, 美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年4月发布了“供企业用的严重衰弱或危及生命的血液病: 药物非临床研发指导原则”<sup>[1]</sup>, 描述了这类药物简化的非临床研究方案。我国目前尚无类似指导原则。本文详细介绍该指导原则的主要内容, 以期对我国这类药物非临床研究和评价有益。

#### 1 前言

FDA 发布该指导原则的目的是, 在用于治疗 SDLTHDs 患者药物开发的非临床研究设计方面, 帮助申请人。该指导原则旨在按照 3R(reduce, refine, replace, 即减少、优化、替代)原则, 在既保护患者的

安全, 又避免不必要地使用动物的情况下, 促进用于治疗 SDLTHDs 药物的开发。

FDA 该指导原则讨论与用于治疗较轻疾病患者的药物方案相比, 拟用于治疗 SDLTHD 患者的药物开发的简化的非临床方案; 旨在帮助申请人开发治疗非癌症 SDLTHDs 的药物, 并与现有的指导文件一起使用。

FDA 该指导原则不涉及放射性药物、疫苗、细胞和基因治疗药物以及血液制品。其不讨论支持健康受试者试验的非临床研究(这种试验有时被提议用于初始临床方案, 或用于治疗血液恶性肿瘤的抗癌药物)。这些题目分别在人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)供企业用的指导原

收稿日期: 2018-11-23

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

则“M3(R2)药物人体临床试验和批准上市的非临床安全研究”<sup>[2]</sup>以及“S9抗癌药物非临床评价”<sup>[3]</sup>中讨论。

## 2 背景

SDLTHDs包括尽管给予治疗,但预期寿命短或生活质量非常差的状态。FDA在一些规章中对危及生命和严重衰弱的疾病给出定义。**危及生命**是指致死可能性高的疾病或状态,除非阻止疾病的进程,以及临床试验分析终点为生存的有潜在致命后果的疾病或状态。**严重衰弱**是指导致严重不可逆转病态的疾病或状态。SDLTHDs的一些实例是噬血细胞性淋巴组织细胞增生症,冷凝素、重度再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、重度特发性血小板减少性紫癜。

供企业用抗肿瘤治疗和罕见疾病治疗指导原则可用于SDLTHDs;然而,这些指导原则并不是针对促进治疗SDLTHD药物的非临床开发的。供企业用“罕见疾病:药物开发的常见问题指导原则草案”<sup>[4]</sup>(包括非严重衰弱或危及生命的状态),也不是专门针对SDLTHD的。

## 3 非临床评价

### 3.1 药理学

在开始临床试验之前,为研究药物的作用方式以及与其预期治疗效应相关的作用,申请人应进行体外和(或)体内概念验证研究(proof-of-concept studies)。药理学研究还可提供毒理学研究动物种属选择的信息,尤其是对生物制品。申请人还应根据一般筛选方法评价药物潜在的次要药理学特性(视情况而定)。

### 3.2 安全药理学

应在申请人开始临床试验之前提供药物对生命器官功能(包括中枢神经、心血管和呼吸系统)潜在影响的评估。没有必要进行单独的安全药理学研究。如果可行,申请人可将这些参数整合到至少一种动物的一般毒理学研究中。在已确定可能使患者面临重大额外风险的特别重要的情况下,申请人应考虑适当的安全药理学研究,这些研究在ICH供企业用“S7A人用药物安全药理学研究”<sup>[5]</sup>和“S7B人用药物延迟心室复极(QT间期延长)潜在作用”<sup>[6]</sup>的非临床评价指导原则中有描述。

### 3.3 一般毒理学

初始临床试验的剂量设计和拟议的安全监测方案,应得到与抗癌药提供的相似的非临床数据支持<sup>[3]</sup>。一般来说,为期1个月的研究足以启动首次人体试验(FIH)和超过1个月的患者持续给药。为

期3个月的研究足以支持III期临床试验和上市申请。申请人应在II期临床试验开始时或在药物被定为突破性治疗时尽快启动为期3个月的重复给药研究<sup>[7]</sup>。申请人应该选择非临床研究设计,以便近似于初始临床试验可能使用的各种给药方案。动物给药频率可以根据毒性和药理学数据(半衰期、受体饱和度等)调整。

对于小分子药物,毒理学研究一般在两种动物(啮齿类和非啮齿类)进行。对于生物药,单一的药理学相关动物通常可以用于毒理学研究。当认为一种疾病的动物模型与确定药物相关的毒性更相关时,申请人可考虑药理学和毒理学的联合研究,而且健康动物的单独毒理学研究可能没有必要。在商定的疾病动物模型研究的持续时间,应该与在健康动物所做的支持临床开发研究的持续时间相同。申请人应与FDA血液肿瘤毒理学部门讨论,在使用疾病相关模型的研究中纳入额外的终点(如疾病标志物)。

申请人应评估毒性恢复的可能性,以了解严重的不良反应是否可逆。在支持FIH试验的毒理学研究中,需要一项包括终末不给药期的研究。FDA不认为证明完全恢复是必要的。3个月研究的恢复期没有必要,除非有可能涉及动物恢复的非临床或临床研究的重要因素。

### 3.4 遗传毒性

在开始FIH研究之前,申请人应提供对小分子药物遗传毒性的评估;然而,并不总是需要全系列。为研究结果提交的时间,请见本文第4节“表1”非临床研究的时间安排和ICH M3(R2)。为遗传毒性试验和数据解释,请见“ICH S2(R1)拟人用药物的遗传毒性试验和和数据解释”的供企业用的指导原则<sup>[8]</sup>。为简化遗传毒性试验,可见ICH S9。

一般情况下,FDA认为基因突变的检测足以支持单次给药的临床试验<sup>[2]</sup>。申请人应在启动多剂量临床试验之前完成追加的遗传毒性试验。申请人应在启动II期临床试验之前完成遗传毒性组合试验。在某些情况下,遗传毒性试验可以简化<sup>[3]</sup>。例如,当两种检测呈阳性时,第三种检测可能没必要<sup>[3]</sup>。生物药申请人应遵循ICH“S6(R1)生物技术来源药物的临床前安全性评价”和“S6(R1)生物技术来源药物的临床前安全性评价增篇”<sup>[9]</sup>供企业用的指导原则中概述的原则。

### 3.5 生殖毒理学

ICH S9中关于抗癌药物生殖毒性评价的建议

以及供企业用“抗肿瘤药物:生殖毒性试验和说明书建议”的指导原则草案<sup>[10]</sup>(简称“抗肿瘤药物”指导原则草案)中,关于生殖毒理学研究和说明书的建议与SDLTHDs相关。用于治疗SDLTHDs药物的胚胎-胎儿发育(EFD)毒性风险评估应在提交上市申请时提供,但FDA不认为这些研究对支持临床试验是必不可少的。另外,FDA不认为这些研究对于在一般毒性研究中或在某些条件下(如,仅用于男性),有遗传毒性和靶向快速分裂细胞(如,隐窝细胞、骨髓)药物的上市申请是不可避免的。“抗肿瘤药物”指导原则草案描述了不需要EFD研究的情况。

生育力和早期胚胎发育研究和评估出生前后发育(PPND)研究是必要的;如有必要,这些研究可在批准后进行。抗肿瘤药物的指导原则草案描述了何时生育力和PPND研究没有必要。例如,当一般毒理学研究结果表明对生育力有不良作用时,通常不需要单独的生育力研究,以及当药物在EFD研究中有致畸作用,则一般不需要进行PPND研究。

### 3.6 致癌性

ICH S6(R1)和ICH“S1A 药物长期啮齿类动物的致癌性研究必要性”供企业用的指导原则,描述了致癌性研究或评估的必要性。当临床开发时间较短并且致癌性研究可能推迟药物批准时,动物致癌性研究(如有必要),可推迟到批准后<sup>[11]</sup>。

### 3.7 免疫毒性

对于大多数用于治疗SDLTHD的药物,FDA认为一般毒理学研究的设计组成,足以评估免疫毒性潜能,支持临床试验和上市。对于免疫调节药物或激活免疫系统的药物,申请人应在毒理学或概念验证研究设计中,考虑追加终点(如,流式细胞仪免疫表型分析)。

### 3.8 光安全性试验

申请人应根据药物的光化学性质和同类其他药物的信息,在I期临床研究之前对光毒性潜能进行初步评估。如果对这些数据的评估表明存在潜在的风险,那么申请人应该在门诊试验期间采取适当的保护措施。如果没能使用非临床数据或临床经验充分评估光安全性风险,申请人应在药品上市前提供符合ICH M3(R2)和ICH“S10 药品安全评价”<sup>[12]</sup>供企业用的指导原则中所述原则的光安全性评估。

### 3.9 药动学

在一般毒理学研究中,对有限的药动学参

数(如峰值血浆/血清水平、曲线下面积、半衰期)的评估,可能有助于I期临床试验的许多方面,如剂量选择、给药方案和剂量递增。药动学终点也应包括在其他毒理学研究中,如3个月毒理学、生殖毒理学和致癌性研究。药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)的进一步资料,一般可与临床研究同时获得(如果合适)。生物制品的ADME研究可以简化(如,代谢评价通常没有必要)。

## 4 非临床研究的时间安排

表1列出非临床研究结果提交给FDA的建议时间(如果合适)。几个缩写的含义如下:IND为研究性新药申请(相当于我国新药临床试验申请)、NDA为新药申请(相当于我国新药生产申请)、BLA为生物制剂许可证申请、EFD为胚胎发育、PPND为出生前后发育。

申请人可以早于所列时间提供研究结果,并鼓励在担忧的情况下这样做。例如,当I期临床试验数据显示意外的严重毒性时,可能要提供次要药理学研究结果。另一个例子是及早提交小分子药物的代谢数据,以便更好地描述与人类代谢物有关的毒性特点;这种信息可能有助于,申请人更好地选择毒理学研究的动物种属,和更好地设计毒理学研究,特别是生殖和致癌性研究。

## 5 首次人用剂量和剂量递增

应使用获得的所有非临床数据(如药动学、药效学、毒性),科学地确定合理的初始剂量。申请人应选择尽量减少亚治疗剂量暴露的初始剂量。当在动物观察到毒性并已确定未见毒性反应剂量(NOEL为最大无毒性反应剂量)时,患者的给药量应从或接近药理学有效剂量开始,直到毒理学研究中所确定的NOEL。

如果非临床研究包括毒性剂量,并且毒性在患者中可监测,非临床研究中试验的最高剂量或暴露量,通常不会限制SDLTHD患者临床试验所研究的剂量递增或最高剂量。剂量-毒性曲线的陡度有助于临床试验剂量递增方案的设计。

## 6 其他研究

### 6.1 药物合用

ICH S9中描述的概念适用于联合治疗。拟用于联合治疗的药物,应在毒理学研究中单独深入研究。在临床试验开始之前,申请人应提供支持这种联合依据的数据。FDA通常认为,研究旨在治疗SDLTHD患者药物合用的安全性的毒理学研究是不必要的。

表1 提交非临床研究的时间安排

Table 1 Timing for submission of nonclinical studies

非临床研究	时间安排
药理学:主要的	在IND开始时;通过开发继续
药理学:次要的	与NDA/BLA同时
安全药理学	在IND开始时
遗传毒理学	在IND开始;其全部研究并不总是必要的
一般毒理学研究:1个月	在IND开始时
一般毒理学研究:3个月	在开始第III阶段试验之前
	当第II阶段试验开始时,或在药物被指定为突破性疗法时,尽早启动研究
ADME	与临床研究平行
生殖毒理学:EFD	与NDA/BLA同时
生殖毒理学:生育率和PPND(必要时)	与NDA/BLA同时或批准后
致癌性(如必要)	与NDA/BLA同时或批准后

## 6.2 支持儿童人群试验的非临床研究

如果有成人的临床数据,为在SDLTHD儿童人群启动临床试验,而进行幼年动物研究没有必要。

## 7 结语

FDA发布的“供企业用的严重衰弱或危及生命的血液病:药物非临床研发指导原则”描述了按照3R原则建立的专门针对这类药物简化的非临床研究方案。其中包括:没有必要进行单独的安全药理学研究;一般毒理学通常1个月的研究足以启动FIH,3个月的研究足以支持III期临床试验和上市申请,一般3个月研究的恢复期没有必要;在某些情况下,遗传毒性试验可以简化;EFD毒性风险评估对支持临床试验不是必不可少的,对某些药物的上市申请也不是必不可少的,生育力和早期胚胎发育研究和评估PPND研究,如有必要可在批准后进行;当临床开发时间较短并且致癌性研究可能推迟药物批准时,动物致癌性研究可推迟到批准后;对于大多数用于治疗SDLTHD的药物,一般毒理学研究的设计组成足以评估免疫毒性潜能,支持临床试验和上市;生物制品的ADME研究可以简化。

目前我国尚无类似于本文介绍的FDA指导原则,仔细研究该指导原则对我国这方面的药物研究和监管有重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] FDA. Severely debilitating or lifethreatening hematologic disorders: nonclinical development of pharmaceuticals guidance for industry (draft) [EB / OL]. (2018-04-23) [2018-11-05]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM605393.pdf>.
- [2] ICH. M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. (2009-06-11) [2018-11-05]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/Step4/M3\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2_Guideline.pdf).
- [3] ICH. S9Nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals [EB / OL]. (2009-10-25) [2018-11-05]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9\\_Step4\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf).
- [4] FDA. Rare diseases: common issues in drug development guidance for industry [EB / OL]. (2015-08-14) [2018-11-05]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM458485.pdf>.
- [5] ICH. S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals [EB / OL]. (2000-11-08) [2018-11-05]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7A/Step4/S7A_Guideline.pdf).
- [6] ICH. S7B The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (qt interval prolongation) by human pharmaceuticals [EB/OL]. (2005-05 - 12) [2018-11-05]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S7B/Step4/S7B_Guideline.pdf).
- [7] FDA. Fact Sheet: Break through Therapies [EB / OL]. (2005-05-12) [2018-11-05]. <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDASIA/ucm329491.htm>.
- [8] ICH. S2(R1) Guidance on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human

- use [EB/OL]. (2011-11-09)[2018-11-05]. [https://www.ich.org / fileadmin / Public\\_Web\\_Site / ICH\\_Products / Guidelines/Safety/S2\\_R1/Step4/S2R1\\_Step4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S2_R1/Step4/S2R1_Step4.pdf).
- [9] ICH. S6(R1) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals [EB/OL]. (2011-06 - 11) [2018-11-05]. [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).
- [10] FDA. Oncology pharmaceuticals: Reproductive toxicity testing and labeling recommendations guidance for industry draft guidance [EB/OL]. (2017-09-28)[2018-11-05]. [https://www.fda.gov / ucm / groups / fdagov-public / @fdagov-drugs-gen / documents / document / ucm577552.pdf](https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm577552.pdf).
- [11] FDA. Guidance for industry postmarketing studies and clinical trials — implementation of section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act [EB / OL]. (2011-03-31) [2018-11-05]. [https://www.fda.gov / down loads / Drugs / GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf](https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM172001.pdf).
- [12] ICH. S10 Photosafety evaluation of pharmaceuticals [EB/OL]. (2011-11-13) [2018-11-05]. [https://www.ich.org / fileadmin / Public\\_Web\\_Site / ICH\\_Products / Guidelines / Safety/S10/S10\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S10/S10_Step_4.pdf).