

满足国内、国际注册双重要求的 临床前安全性评价的若干问题

Dylan Dalin Yao, MD, PhD.

北京昭衍新药研究中心有限公司

资深副总裁兼首席科学家

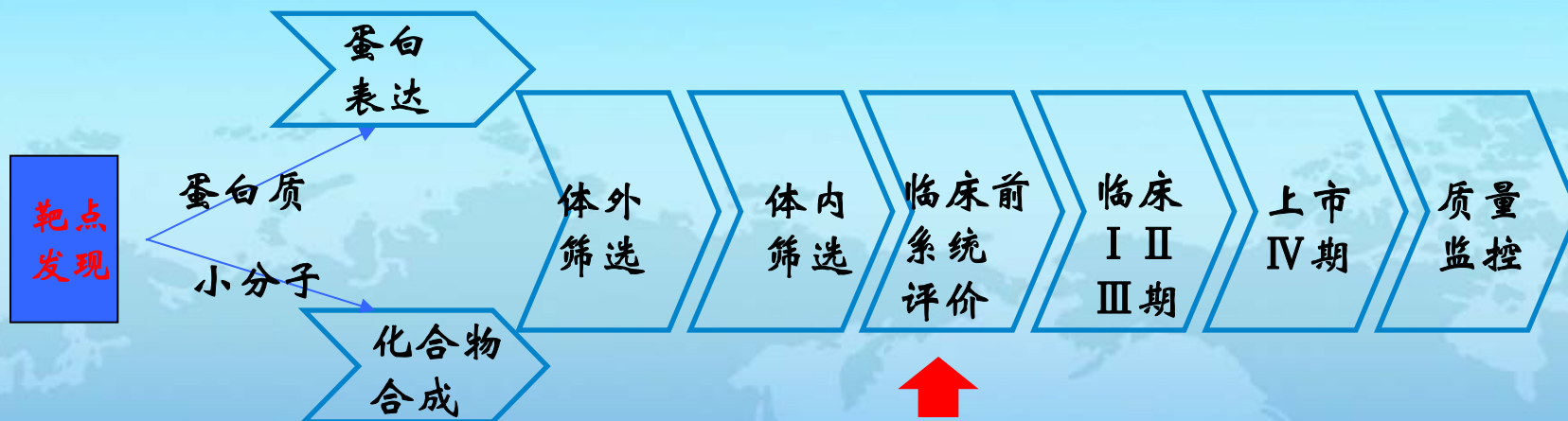
新药研发现状

— 机遇与挑战并存

- 新药研发的特点：高投入、高收益、高风险、长周期。
- 药品消费的变化：中国市场新药需求在迅速增长
- 研发策略的调整：欧美药业巨头研发外包,方向调整
- 中国的优势：
 - 政府重视程度
 - 市场增长潜力
 - 基础设施条件
 - 人才资源丰富

新药研发过程与临床前安全性评价

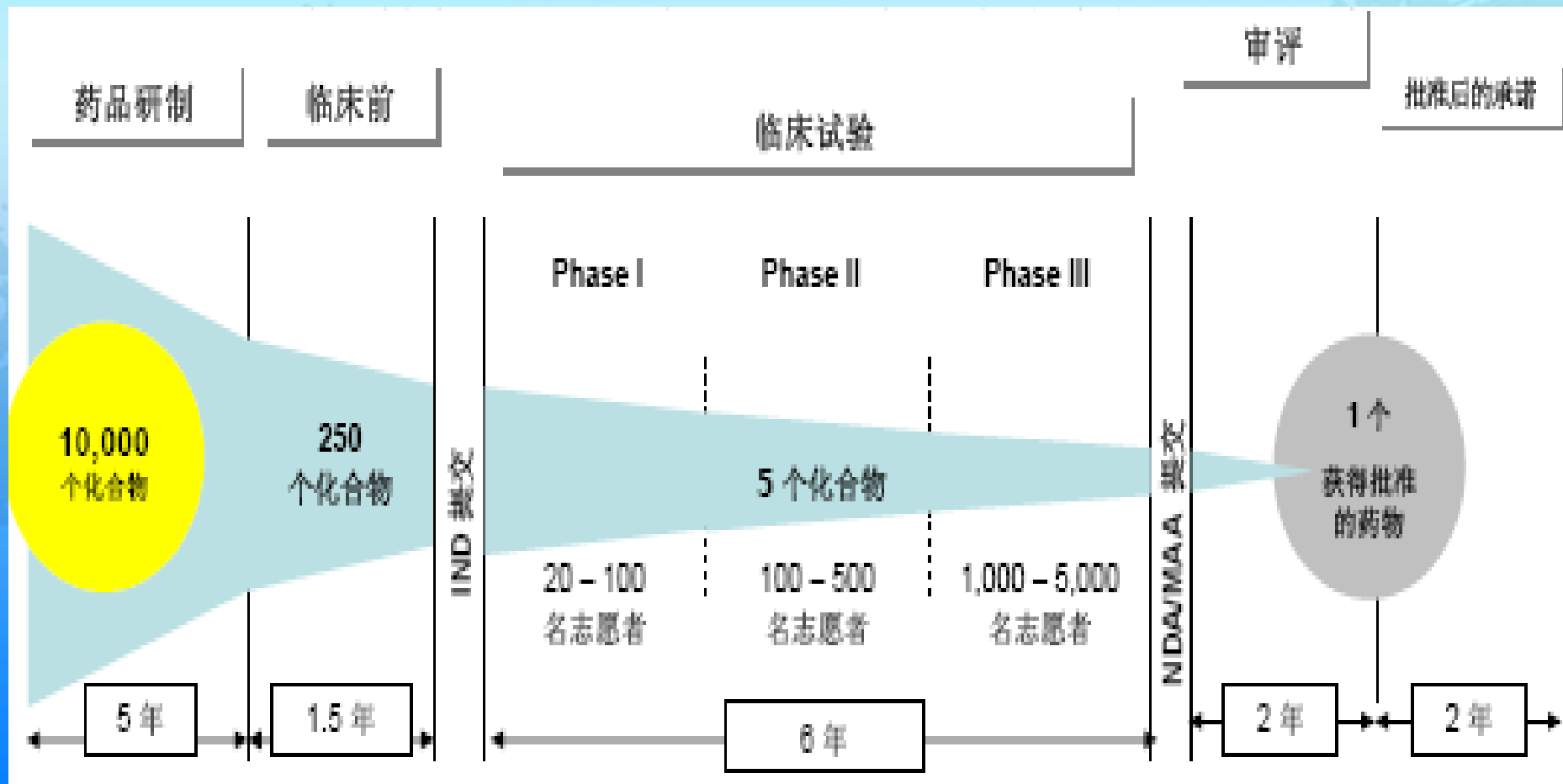
昭衍
JOINN



安全性评价

- 一般毒理学研究
- 遗传毒理学研究
- 安全药理学研究
- 生殖发育毒理学研究
- 致癌实验
- 特殊毒性：依赖性，免疫毒性，光毒性…

新药研发过程及成功率



新药临床前安全性评价目的

- 1、确定毒性靶器官和毒性反应出现的时间、性质、程度及其可逆性。确立NOAEL。
- 2、为临床试验建议安全首次人体剂量以及后续剂量，设定临床安全性监测指标。
- 3、新药审评风险评估要求，但不能在人体进行的各项实验：致癌，生殖毒性，超高剂量等

新药临床前安全性评价质量

科学性

设计：剂量，指标

实验过程：数据采集

报告：数据分析讨论，结论

法规要求

GLP依从：FDA Part 58/SFDA 二号令

技术指导原则：ICH/FDA/SFDA：

注册要求：IND/NDA/BLA：

美国FDA新药临床前安全性评价内容(IND)

■ PHARMACOLOGY STUDIES

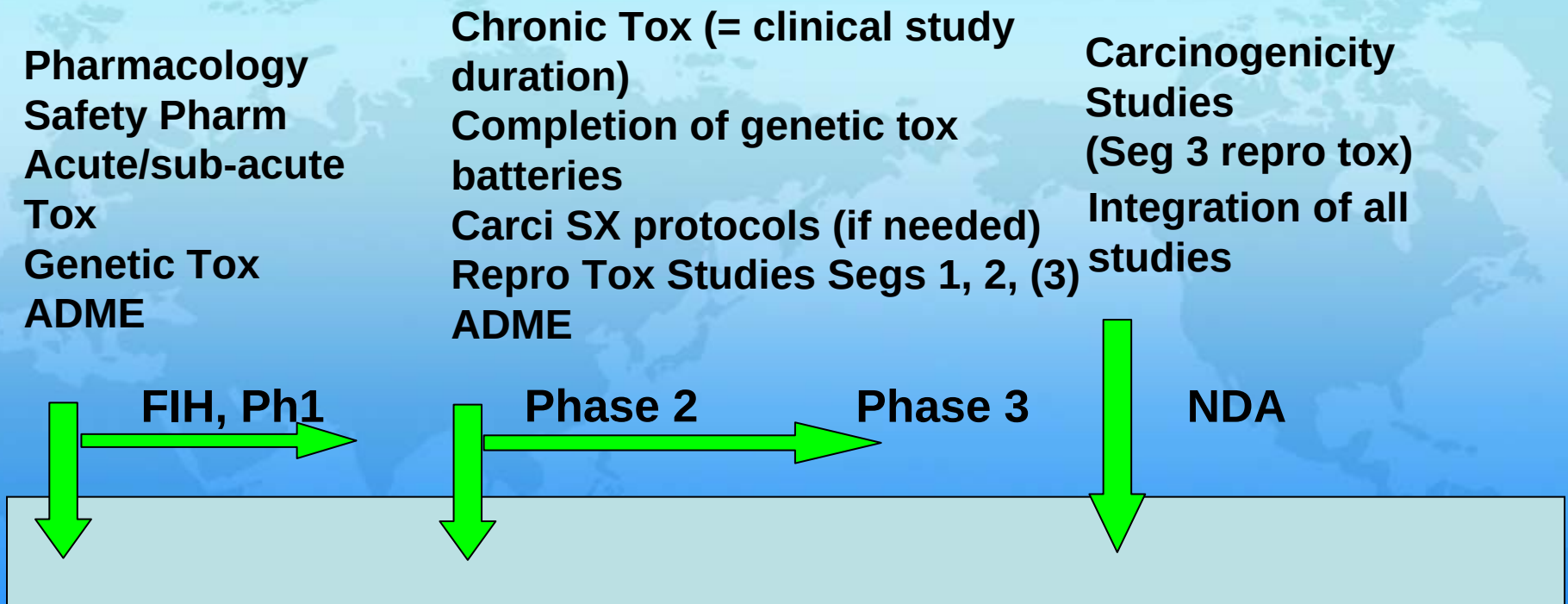
- In vitro target/receptor profiling
- Mode of action and/or effects
- Safety pharmacology

■ ADME

■ TOXICITY STUDIES

- ACUTE TOXICITY STUDIES
- REPEATED-DOSE TOXICITY STUDIES
- LOCAL TOLERANCE STUDIES
- GENOTOXICITY STUDIES
- CARCINOGENICITY STUDIES
- REPRODUCTION TOXICITY STUDIES
- IMMUNOTOXICITY
- PHOTOSAFETY TESTING
- NONCLINICAL ABUSE LIABILITY
- OTHER TOXICITY STUDIES

美国FDA对支持临床研究的 临床前安全性评价资料的阶段性要求



*Not shown are Special Tox studies which vary by drug (e.g., phototoxic, local tolerance, impurity/metabolite testing, etc.)

美中对比:

支持化药1期临床试验临床前安评要求

	US FDA	Chinese SFDA
Pharmacology	Yes	Yes
Safety Pharmacology	Yes	Yes
ADME	Yes	Yes
Genetic Toxicity	In vitro	In vitro and in vivo
Acute Toxicity	Yes, rodent and non-rodent	Yes, rodent and non-rodent
Repeated Dose Toxicity	Yes (2 wks-1 month), rodent and non-rodent	Yes (2 wks-1 month), rodent and non-rodent
Repro. Toxicity	No	Seg. 1 and 2
Toxicokinetics	Yes	Yes

美中对比:

支持化药2/3期临床试验的临床前试验要求

	US FDA	Chinese SFDA
Pharmacology	Yes	Yes
Safety Pharmacology	Yes	Yes
ADME	Yes	Yes
Genetic Toxicity	In vitro and in vivo	In vitro and in vivo
Acute Toxicity	Yes, rodent and non-rodent	Yes, rodent and non-rodent
Repeated Dose Toxicity	Yes ($\geq$ duration), rodent & non-rodent	Yes (>duration), rodent & non-rodent
Repro. Toxicity	Seg. 1 and 2	Seg. 1, 2, 3
Toxicokinetics	Yes	Yes
Carcinogenicity	No	No

美中对比:

支持化药NDA申报临床前试验要求

	US FDA	Chinese SFDA
Pharmacology	Yes	Yes
Safety Pharmacology	Yes	Yes
ADME	Yes	Yes
Genetic Toxicity	In vitro and in vivo	In vitro and in vivo
Acute Toxicity	Yes, rodent and non-rodent	Yes, rodent and non-rodent
Repeated Dose Toxicity	Yes ($\geq$ duration), rodent & non-rodent	Yes ($>$ duration), rodent & non-rodent
Repro. Toxicity	Seg. 1, 2, 3	Seg. 1, 2, 3
Toxicokinetics	Yes	Yes
Carcinogenicity	Yes (2yr or 6m transgenic mice)	Yes

美中对比： 晚期癌症申报临床前试验要求

	US FDA	Chinese SFDA
Pharmacology	Yes	Yes
Safety Pharmacology	No for stand alone	Yes
ADME	Yes	Yes
Genetic Toxicity	IND: no NDA: yes	Yes (除非已知是致突变物)
Acute Toxicity	Yes, rodent and non-rodent	Yes, rodent and non-rodent
Repeated Dose Toxicity	IND: $\geq$ duration NDA: 3m Rodent & non-rodent	IND: 2 cycle or 4wk NDA: 6-8cycle or 6m Rodent & non-rodent
Repro. Toxicity	IND: no NDA: Seg. 2	细胞毒类抗肿瘤药物的作用机制决定了其很可能具有生殖毒性，鉴于其主要用于晚期肿瘤病人，因此可不进行生殖毒性试验。
Toxicokinetics	Yes	Yes
Carcinogenicity	No	No
临床试验起始剂量	Rodents: 1/10 severely toxic dose Non-rodents: 1/6 the highest non-severely toxic dose (HNSTD)	<1/10啮齿类动物MTD <1/6非啮齿类动物MTD

新药安全性评价关键技术

系统完整的安全性评价

- 体外实验
- 实验动物：大小鼠，狗，猴，其他
- 实验种类：一般毒理，安全药理，特殊毒理
- 给药途径：经口/饲料, sc, im, iv/infusion, 经呼吸道, topical
- 一般毒理：急性毒性，1个月，3/6/9个月
- 安全药理：CNS, CVS, 呼吸, GI, 肾
- 致癌实验：
- 特殊毒性：依赖性，免疫毒性，光毒性…
- LIMS系统

体外实验

比较人和动物体外代谢异同对后续实验动物选择和设计有指导意义

技术难度不大，但很多在研药物在正式毒理试验开始前没有做。

- 对药物代谢酶活性的影响
- 药物与血浆蛋白的结合
- 代谢转化试验：代谢产物
- 抗体药物组织交叉反应

国内实验动物及饲养条件

动物质量：目前存在一些问题

饲料垫料：种类及是否有污染

饲养管理与动物福利：

- 小鼠
- 大鼠
- 兔
- 豚鼠
- 狗
- 猴
- 小型猪/微型猪
- 转基因动物

一般毒理学研究

- 急性毒性实验
- 亚急性毒性实验：2-13周
- 慢性毒性实验：6/9 个月
- 供试品管理，配制，分析
- TK：方法验证
- 病理：国际接轨
- 特殊指标：Biomarker
- 特殊检查：眼科

遗传毒理学研究

- Ames试验：鼠伤寒沙门氏菌营养缺陷型回复突变试验
 - 细菌株
 - S9代谢激活
 - 阴性及阳性对照
- 染色体畸变试验：中国仓鼠肺成纤维细胞
 - 细胞株
 - S9代谢激活
 - 空白、溶剂、阳性对照
- 微核试验：大小鼠

安全药理学研究

- 中枢神经系统
 - 心血管系统：
 - 心电遥测：手术
 - 呼吸系统
-
- 胃肠功能
 - 肾功能

生殖发育毒理学研究

I 段 一般生殖毒性试验

- 雌性受孕、分娩、活胎与死胎、外观、骨骼与内脏等
- 雄性生育能力

II 段 致畸敏感期毒性试验

- 胚胎毒性和潜在的致畸性

III 段 围产期毒性试验

- 子代动物

致癌实验

大小鼠104周致癌试验：

动物

饲料垫料

饲养环境：温湿度，照明

临床观察

肿瘤

转基因小鼠六个月试验

动物

饲养环境：温湿度，照明

药物依赖性研究

作用于中枢神经系统有可能产生依赖性的药物，
如镇痛药、镇静催眠药等

精神依赖性评价：猴/大鼠自身给药试验、大鼠药物辨别试验、大鼠/小鼠条件性位置偏爱试验

躯体依赖性评价：猴/大鼠躯体依赖性试验 - 自然戒断试验/催促戒断试验

神经行为毒性评价：迷宫试验,跳台试验,避暗试验,穿梭箱试验,旷场试验

特殊品种的研究

(1) 基因治疗品种（包括小分子RNA）：用实时荧光定量PCR进行组织内基因定量分析，建立常用载体（腺病毒、腺相关病毒、仙台病毒、慢病毒、质粒DNA等）的定量分析方法

(2) 体细胞治疗：研究人干细胞回输的体内定植和分化。

细胞定植：用RT-PCR方法，分析导入的基因在组织内的存在和拷贝数。

原位杂交法：用标记的探针检测目的基因细胞内的存在，找到靶细胞精确存在位置。

细胞分化：通过免疫组织化学方法，识别干细胞表面标志，发现分化的干细胞。

免疫毒性试验

评价潜在的免疫原性

检测血清抗体滴度

免疫复合物形成

间接引起生物活性分子释放

病理毒性（结合在长毒中观察）

淋巴器官称重

血液学，血细胞分类计数

免疫器官组织病理学检查

免疫毒性试验

对免疫功能的影响

体液免疫功能：对脾抗体形成细胞（PFC）的影响

细胞免疫功能：对小鼠迟发性变态反应的影响
(DTH)

淋巴细胞增殖试验：有丝分裂原（PHA, ConA, LPS, PWM）刺激成淋巴细胞化作用

NK细胞活性测定：乳酸脱氢酶（LDH）释放法
过敏反应

局部特殊毒性研究

刺激性

给药部位的可逆性炎症改变

过敏性（变态反应或超敏反应）

I 型，快发或速发过敏型，IgE介导

II 型，细胞毒型或溶细胞型，IgG介导

III 型，免疫复合物型或血管炎型，IgG、IgM介导

IV 型，迟发型或结核菌素型，T淋巴细胞介导

溶血性

溶血及红细胞凝聚

免疫性溶血——II 型和 III 型过敏反应

非免疫性溶血

光敏性

光毒性（光刺激性）

光过敏性（光变态反应）——IV 型变态反应

LIMS

同时符合SFDA and US FDA 规范
同时支持中英文

Provantis

Xybion

PDS:

上海吉利思信息科技有限公司: Genius ToxTM

北京英普思科技发展有限公司 Inpro LIMS

充分为药企着想—— 在双向申报新药时昭衍的做法

1. 以要求高且项目多的一方为基准；
2. 充分的前期研究和丰富的背景资料；
3. 关注核心问题——安全性；
4. 关注成药性；
5. 关注研究的科学性；
6. 关注GLP法规合规水平；
7. 确保研究资料的质量和完整性

关于昭衍

- 成立于1995年，是我国最早的企业化GLP实验室，总部北京。
- 2005年通过SFDA GLP 检查
- 2008年通过 AAALAC 认证
- 2009年通过US FDA GLP 检查
- 2009年昭衍评价的新药获得美国FDA的批准进入临床，之后为中外药企新药双报的IND逐年增多，积累了一定经验。
- 2011年5月昭衍（苏州七角大楼）一期投入运行
- 汇集了一大批中外CRO行业和政府法规部门骨干人才，具有新药临床前研究的全面综合性服务能力（一站式服务），满足美国FDA和中国SFDA的科学和法规要求。

Contact me: 18012758998 dylan.yao@joinn-lab.com

How to Reach FDA Info

- *General Web Address:*

www.fda.gov

- *Approved Human Drug Information:*

www.fda.gov/cder/index

- *Adverse Event Reporting:*

www.fda.gov/medwatch

致谢

左从林

President & COO, Joinn Laboratories, Inc.

龚兆龙

**President & CEO, Beijing Labsolutions Co.
Special Advisor, Joinn Laboratories, Inc.**

昭衍
JOINN

Groundbreaking for The Heptagon – JOINN's million-square-foot research facility near Shanghai – is scheduled for June 2009. Completion is slated for 2011.



JOINN Laboratories

11-18

Joinnlaboratories.com

Thanks!

