

ICH S1B(R1) 指导原则药物致癌性风险证据权重(WoE)评估的策略及关注点

Strategies and key considerations for weight-of-evidence(WoE) assessment of drug carcinogenicity risk under ICH S1B(R1)

周宇, 黄芳华, 孙涛

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

ZHOU Yu, HUANG Fang-hua,
SUN Tao

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

作者简介: 周宇(1986-), 男, 硕士, 主要从事药品技术审评工作

通信作者: 孙涛, 主任药师

Tel: (010) 80996607

E-mail: sunt@cde.org.cn

摘要: 人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)于2022年8月通过的ICH S1B(R1)指导原则增补, 在传统药物致癌性风险评估框架中引入了基于证据权重(WoE)的综合方法。该方法旨在通过整合多个关键因素, 综合分析2年大鼠致癌性试验是否能够为人体的致癌性风险评估提供更多有价值的信息, 从而在某些情况下豁免2年大鼠致癌性试验, 将资源集中到更加科学的、基于机制的致癌性评估上。这一变革基于自1997年ICH S1B发布以来的科学进步、对药物数据库的回顾性分析以及一项国际前瞻性研究, 证实了WoE方法在特定情况下可充分评估风险, 符合减少动物使用的3R原则(减少/优化/替代)。该增补强调对靶点生物学、次要药理学、长期毒性试验的组织病理学、激素效应、遗传毒性和免疫调节等因素进行系统评价, 鼓励采用机制驱动的风险评估策略。然而, 其实施面临科学与流程挑战, 监管机构与申请人对WoE结论可能存在分歧, 需通过早期沟通、标准化文件提交及国际经验共享等以推动实践落地。尽管当前实施经验有限且监管机构和行业均持谨慎态度, 但随着ICH实施工作组(IWG)的协调推进和案例积累, 基于WoE的致癌性评估有望优化药物开发进程, 减少非必要动物试验, 促进创新药安全并合乎伦理的开发。

关键词: 致癌性试验; 证据权重法; 实施挑战; 实施策略

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.011

中图分类号: R951 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)23-3374-08

Abstract: The ICH S1B(R1) guideline addendum, adopted by the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) in August 2022, introduces a comprehensive Weight of Evidence (WoE)-based approach into the traditional framework for drug carcinogenicity risk assessment. This method aims to conduct an integrated analysis by incorporating multiple key factors to evaluate whether the two-year rat carcinogenicity study can provide additional valuable information for human carcinogenicity risk assessment. Consequently, under certain circumstances, the two-year rat carcinogenicity study may be waived, allowing resources to be focused on more scientific, mechanism-based carcinogenicity assessments. This transformation is grounded in scientific advances since the release of ICH S1B in 1997, retrospective analyses of drug databases, and an international prospective study, confirming that the WoE approach can adequately assess risks in specific contexts and aligns with the 3R principles (Replacement, Reduction, Refinement) aimed at reducing

animal use. The addendum emphasizes a systematic evaluation of factors such as target biology, secondary pharmacology, histopathology from long-term toxicity studies, hormonal effects, genotoxicity, and immunomodulation, encouraging a mechanism-driven risk assessment strategy. However, its implementation faces scientific and procedural challenges, and there may be disagreements between regulatory authorities and applicants regarding WoE conclusions. Promoting practical application requires early communication, standardized documentation submission, and international experience sharing. Although current implementation experience is limited and both regulators and industry remain cautious, coordinated efforts by the ICH Implementation Working Group (IWG) and accumulating case studies are expected to advance WoE-based carcinogenicity assessment, optimize drug development processes, reduce unnecessary animal testing, and foster the safe and ethical development of innovative drugs.

Key words: carcinogenicity testing; weight-of-evidence approach; implementation challenges; implementation strategies

2022年8月,国际人用药品注册技术要求协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)通过了ICH S1B(R1)^[1],即在1997年发布的ICH S1B指导原则的基础上增加了“药物致癌性试验指导原则增补”将其作为ICH S1B的第二部分。该指导原则增补的最重要内容是提出了一个更全面和综合的方法即证据权重(Weight-of-Evidence, WoE)方法来评估药物的人类致癌性风险,描述了具体的WoE标准使得在某些情况下无需2年大鼠致癌性试验即可对人类致癌性风险进行充分评估^[1]。该指导原则增补鼓励进行更加基于机制的人类致癌性风险评估,在符合3R原则减少动物使用的同时,仍可继续安全并合乎伦理地开发新药。该增补的提出基于自ICH S1B指导原则发布以来的科学进步,对药物数据库的多项回顾性分析,以及一项由ICH S1专家工作组(Expert Working Group, EWG)开展的独立国际前瞻性研究结果的支持^[2]。S1B(R1)增补是自1997年ICH S1B明确可采用一项长期啮齿类致癌性试验(一般为大鼠2年试验),以及另一项短期或中期啮齿类试验或第二种啮齿类致癌性试验(目前绝大多数采用转基因小鼠6个月致癌性试验,一般采用rasH2转基因小鼠)评价药物潜在致癌性以来,药物致癌性风险评估领域发生的一项里程碑式的变化。该WoE综合评估法是一项复杂的评价,申请人和监管机构均应充分全面理解并实施该方法,以发挥其在人体致癌性风险评估中的作用。在S1B(R1)实施早期,由于经验相对较少,行业和监管机构在进行WoE评估时,可能会持更为谨慎的态度,但是随着经验的不断积累,采用基于WoE的致癌性风险评估来支持上市申请的比例将会大大增加。本文结合S1B(R1)的要求和相关审评经验,就实施WoE方法时可能遇到的挑战以及应对策略进行讨

论,以期在不同领域的工作中有所借鉴和参考。

1 WoE评估中的科学挑战

1.1 关键WoE因素

S1B(R1)提出的WoE方法要求对从公开来源及相关药物开发研究中获得的、与潜在致癌性相关的全部数据进行综合评估。评估所涉及的因素主要包括但不限于:靶点生物学、次要药理学、长期毒性试验的组织病理学、激素效应、遗传毒性、免疫调节。申请人依据S1B(R1)进行WoE综合评估时,虽可因药物特性与开发策略而异,但必须对上述6个主要WoE因素进行严格、全面的评估,避免仅选择性评估部分因素。以下围绕6个因素进行阐述:

靶点生物学:该因素内容包括“基于药物靶点生物学以及原形化合物和人体主要代谢产物的主要药理学机制提示潜在致癌性的数据,包括:药物靶点在大鼠和人体中的分布,以及原形化合物和主要代谢产物在这些种属体内的药理学活性和效力;从基因工程模型获得的信息;人类遗传相关研究;癌基因数据库和同类药物的致癌性信息。”^[1]上述信息中,除所开发药物自身的研究数据外,主要通过公开发表的文献以及相关数据库获得,同类别或其它具有相似药理学活性药物的数据,对于所开发药物也具有重要参考作用。申请人应全面查阅并客观地提供与靶点生物学相关致癌性风险评估有关的文献资料,对其进行整理,在此基础上进行科学分析。对于与致癌性风险关联明确的靶点,结论相对容易得出;然而,很多靶点仍需要进行全面分析。由于文献资料可能会比较庞杂,因此需要进行归纳整理,如分开整理和总结提示致癌性风险和未提示致癌性风险的文献资料,对出现矛盾结果的资料需予关注,而不应简单取舍或去除可能对最终评价不利的资料。在查阅分析文献时,需要关注文献的质量,以保证评估结论的可靠性。

次要药理学:该因素内容包括“原形化合物和主要代谢产物的次要药理学筛查结果提示选择性和脱靶可能性,特别是提示致癌性风险的结果(如与核受体的结合)。”^[1]原形化合物和主要代谢产物若对致癌性风险相关靶点具有作用,可能导致致癌性风险增加,因此,申请人应分析靶点筛选结果所提示的致癌性风险,并需说明其所开展的次要药理学试验是否能满足 WoE 评估的要求。但是,在很多品种所进行的次要药理学靶点筛选试验中,所筛选靶点多为常规的毒性靶点,或者所检测的靶点数量有限,而对于与致癌性风险相关的靶点评价不足,例如核受体和激酶不全面等。目前对于次要药理学靶点筛选尚无明确的标准,为避免靶点筛选信息不足而影响 WoE 评估,ICH S1B(R1)实施工作组(Implementation Working Group, IWG)正在考虑探索明确与致癌性评估相关的次要药理学靶点筛选的要求。

长期毒性试验的组织病理学^[1]:该因素内容包括“该化合物已完成的重复给药毒性试验(特别是大鼠6个月试验)的组织病理学数据,以及原形药和主要代谢产物的血浆暴露范围评估。”^[1]由于 WoE 评估的目的是确定是否有必要进行大鼠2年致癌性试验,因此 S1B(R1)强调了大鼠6个月毒性试验数据对于 WoE 评估的重要性,提出在识别大鼠2年试验潜在致癌性时,需特别关注大鼠6个月试验的组织病理学发现,包括细胞肥大、细胞增生、持续性组织损伤/或慢性炎症、细胞病变灶、癌前病变和肿瘤。此外,深入了解这些发现的潜在机制及其与人的相关性是至关重要的。由于大鼠6个月试验的信息对评估致癌性潜力很重要,且 WoE 评估时与既往用于评价一般毒理学的角度有所不同,因此,建议申请人在提交 WoE 评估文件时,应包含完整的大鼠6个月试验结果(建议提交完整的试验报告),并重点阐述这些与致癌性风险密切相关的结果。除大鼠6个月试验外,短期的大鼠重复给药毒性试验有时也能提供有价值的组织病理学信息,若出现可能与致癌性风险相关的组织病理学变化,也应提供相关资料。此外,其它种属(如非啮齿类和小鼠)的长期毒性试验在为评估大鼠试验结果的人体相关性提供额外背景信息(例如种属特异性机制差异),以及进行为期2年的大鼠研究是否有价值方面可能也是有用的。因此,若这些试验中出现相关发现也应提供详细信息并进行分析。

激素效应:该因素内容包括“激素紊乱的证据,包括对药物靶点和代偿性内分泌反应机制的认知,重复给药毒性试验中内分泌和生殖器官的重量、大体和显

微改变,以及生殖毒性试验的相关结果(如果有)。”^[1]激素紊乱是癌症发生发展的重要因素^[3,4],S1B(R1)中详细说明了重复给药毒性试验中与激素紊乱相关的参数,包括内分泌和生殖器官的重量和镜下改变,和/或具有生物学意义的、不能解释为应激或体重改变继发性效应的内分泌和生殖器官重量改变。但是继发于应激或体重变化的内分泌和生殖器官重量改变,可能与人类致癌性风险评估不相关,申请人应对激素效应进行充分的解读。

遗传毒性:该因素内容包括“采用 ICH S2(R1)《人用药物遗传毒性试验和结果分析指导原则》标准获得的遗传毒性试验数据;按照 ICH S2(R1)推荐方法无法解决的可疑阳性的遗传毒性数据会增加潜在致癌性的不确定性。”^[1]遗传毒性试验的主要目的是用于致癌性预测。ICH S1A 指导原则指出,有明确的遗传毒性的化合物,在缺乏其它资料的情况下,可假定其为种属交叉致癌物,可能对人体有害,因此无需开展长期致癌性试验^[5]。但是,ICH S1A 指导原则也提出,这种情况下,如果人需要长期使用这种药物,有可能需要进行长期毒性试验(长达1年),以观察其早期致肿瘤性^[5]。因此,有或无明确的遗传毒性的判断非常重要,ICH S2(R1)提出了药物潜在遗传毒性的评价策略,需要将所有的发现考虑在内,并认识到体外和体内试验的内在价值和局限性,具体参见 ICH S2(R1)^[6],而药物遗传毒性的评价,是 WoE 评估的重要组成部分。ICH S2(R1)提出了详细的遗传毒性试验结果评价和追加试验策略的原则^[6]。S1A 未涉及与人类相关的非遗传毒性致癌机制,包括免疫抑制、激素紊乱等,在 S1B(R1)中增加了这些因素。

免疫调节:该因素内容包括“按照 ICH S8《人用药物免疫毒性研究指导原则》获得的免疫调节证据;广泛的免疫抑制的证据可能足以提示人体致癌性风险担忧,标准的大鼠和小鼠致癌性试验不会提供进一步的信息。”^[1]S1B(R1)强调了化合物的免疫抑制证据在提示人体致癌性风险方面的价值,而啮齿类动物的致癌性试验在预测免疫抑制相关致癌性风险方面具有一定的局限性^[7-8]。免疫调节证据涵盖药物开发不同阶段所获得的信息,从早期的药理学、免疫毒理学,到后期的人体数据等,申请人需要评估非临床和临床试验中免疫系统的变化与人体肿瘤风险增加的相关性^[8]。

需要关注的是,以上所有6个因素均有助于综合分析,但每个因素的相对重要性将因所评估的化合物而异。

1.2 WoE 的追加调查方法

经过对上述 6 个 WoE 因素的充分评估,可能足以得出结论,即 2 年大鼠致癌性试验是否能为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息,从而确定是否需要或不需进行大鼠 2 年致癌性试验。然而,当 1 个或多个 WoE 因素为不确定或提示有致癌性担忧时,S1B(R1)提出,申请人可采用调查的方法来解决不确定性或提示已识别风险与人体的相关性,这些方法包括但不限于:对前期试验中已收集标本进行追加的调查研究或分析(如特定组织化学染色、分子生物标志物、血清激素水平、免疫细胞功能、体外或体内实验系统、采用新技术获得的数据);提示在治疗剂量和暴露水平下的人体机制相关性的临床数据(如:尿液药物浓度和晶体形成证据、临床血浆激素水平改变的针对性检测、人体影像学数据)^[1]。

根据 ICH S1B(R1) 的上述要求,若以上 6 个 WoE 因素中的 1 个或多个因素为不确定或提示有致癌性担忧时,进一步调查研究以解决不确定性或提示已识别风险与人体的相关性非常重要。例如重复给药毒性试验中出现一些可能与致癌性风险相关的组织病理学发现但又尚无法排除与人体的相关性时,需进一步的追加研究。例如,针对组织病理学检查中出现的一些变化,也可能出现于相关的化合物中,并可能与药物的作用机制/药理作用或脱靶作用有关,仅采用相关化合物的历史文献数据进行解释可能不足以阐述相关性,而可能需要对所研究化合物进行追加试验以提供试验数据,如检测体内激素水平以说明病理学变化是否与激素有关,检测 CYP 酶水平的变化是以说明是否由大鼠特异性的酶代谢引起。另外,ICH S1B(R1)提及进一步追加研究时可采用新技术,此时所采用的新技术需要基础研究的支持。

对于需要提交的 WoE 评估数据,申请人和监管机构之间可能会存在一些分歧,比如申请人提供的证据等级达不到监管机构的要求,以及监管机构需要更多的信息以对一些问题进行澄清等,鼓励申请人采用追加调查的方法来为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息,这种基于机制的安全性风险评估理念符合 S1B(R1)的要求,申请人和研究者面临的挑战是需要主动运用现有和新技术去解决致癌性风险问题,从而持续推进创新药安全并合乎伦理的开发。此外,在临床试验中设置肿瘤相关生物标志物(动物试验中的发现)也可能为致癌机制提供有价值的信息,以解决 WoE 评估难以解释的发现。

1.3 其他

为支持 ICH S1B 指导原则的修订,一项国际前瞻性研究得以开展,旨在将 WoE 评估结果与实际的大鼠 2 年致癌性试验结果进行比对。然而,该前瞻性研究所纳入的化合物数量有限,并可能存在对某些与致癌性相关的发现或机制没有深入调查研究的情况。随着 S1B(R1)在全球范围内的实施,相关的试验数据和评估经验将不断积累,基于 WoE 的致癌性风险评估方法也将随之持续发展和完善,包括对致癌性机制的更深入研究,在现有关键 WoE 因素基础上增加其他有价值的因素,扩大原有 6 个因素中的具体内容,以及增加追加调查方法可用的方法或指标等。

2 WoE 评估文件的撰写及提交中需关注的问题

2.1 WoE 评估文件的撰写

由于 2 年大鼠致癌性试验为支持新药上市申请的重要研究项目(当需要进行时),而该试验周期长,在设计非临床研究策略时,应努力使致癌性试验不会延迟新药上市申请的提交,若需要进行致癌性试验,必须要有足够的准备时间来计划、设计、实施和报告致癌性试验。对于在美国研究开发的药物,在与 FDA 的 II 期临床试验结束的会议进行之前,这些致癌性试验的计划一般会顺利地推进。^[9]因此,申请人需要在合适的药物开发阶段进行 WoE 评估,至少在 III 期试验开始前。若拟不进行 2 年致癌性试验,申请人应完成 WoE 评估,以确定是否需要进行该项试验。当申请人采用 WoE 综合评估方法得出“进行 2 年大鼠致癌性试验不会为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息”的结论时,申请人应形成 WoE 评估文件,对评估过程中涉及的 WoE 因素进行全面总结,以满足当地监管的要求。此外,S1B(R1)也明确提出,当申请人决定进行 2 年大鼠致癌性试验时,无需征求监管机构的同意,也就意味着无需准备和提交 WoE 文件。

目前,对于 WoE 评估文件的形式尚无统一的监管要求,申请人可以相对灵活的组织材料。然而,文件的核心目的应是能够详实地阐述各 WoE 因素并进行全面客观的评估,以满足监管机构的审评需求。对于 WoE 评估文件的内容,建议包括但不限于以下方面:1)摘要部分应明确化合物对人体的潜在致癌性是“很可能”还是“不太可能”,并描述关键支持性 WoE 因素,如果存在不明确支持该结论的因素,申请人也应说明是如何进行权衡以得出最终结论的;2)正文部分,应对 6 个 WoE 因素进行全面阐述,每个因素单列进行详细分析,包括资料来源等。由于每个因素的相

对重要性将因所评价化合物而异,应说明每个因素是如何有助于人体致癌性风险评估的。对于采用追加调查方法得出的结果可整合入相应的 WoE 因素部分;3)结论部分应对每个 WoE 因素进行概括总结,以支持 2 年大鼠致癌性试验不会为人体致癌性风险评估提供更多价值的结论。申请人可以考虑采用 ICH S1B(R1)指导原则中图 2 的形式以更直观的表现每个因素的权重。另外,S1B(R1)的 6 个因素未涉及临床安全性数据,但作为整体致癌性风险评估的一部分,WoE 评估文件可简要概括已有的临床安全性数据情况,尤其是可能与致癌性风险相关的数据。

WoE 评估文件涉及生物学、药理学和毒理学等多个专业的关键信息,因此,文件准备工作不仅需要不同专业人员的共同参与,还有赖于良好的团队合作;申请人还应提供致癌性风险评估所涉及的关键支持性资料,如相关的试验资料,即使这些试验报告在之前的申报过程中已经提交过,仍建议在致癌性评估文件中作为附件提交关键或主要信息或完整的试验报告,关键性的文献资料也应提交,以使得药品审评人员能够快速地进行科学判断,充分评价是否需要开展 2 年大鼠致癌性试验。从监管机构的角度进行思考,可能也有益于申请人撰写高质量的 WoE 评估文件。

最后,WoE 因素的评估结果可能会随着药物的持续开发而发生变化,因此应在药物生命周期的不同阶段,从临床前、临床试验期间到递交上市申请等,依据所有可用的相关信息对 WoE 因素的评估结果进行更新,以决定接下来的致癌性评估策略。

2.2 WoE 评估的申请人与监管机构的交流

由于 2 年大鼠致癌性试验的规划、执行和最终完成可能需要长达 4 年的时间,同时考虑到多种因素可能会延长 2 年大鼠致癌性试验的计划和执行时间,因此有必要将基于 WoE 的致癌性评估纳入到总体药物的开发时间线中。对于具体递交 WoE 致癌性评估的时间点,应考虑多个方面。

大鼠 6 个月重复给药毒性试验是 WoE 评估的关键因素,尤其是该试验通常在药物开发的后期才会开展,因此研究者应以满足 WoE 评估要求去确定开展大鼠 6 个月重复给药毒性试验的时间,以及完成组织病理学检查(组织病理学评价、统计评价、研究报告编写和 QA 审查等)的时间,以保证在进行 WoE 评估时该试验数据可用,同时递交的研究报告应满足监管机构的审评要求。

进行 WoE 评估时还应考虑是否已获得人体代谢

数据以及是否有必要对代谢产物进行安全性评价。根据 ICH M3(R2),试验动物种属和人体的体内代谢数据应在大样本受试者或长期暴露之前(通常在Ⅲ期试验前)获得,在这个时间点获得相关数据,可在后续长期试验包括致癌性试验中确定是否有必要对代谢产物进行研究。建议申请人根据药物整体致癌性风险评估的进程,及时获得人体代谢数据产物数据,并整合入 WoE 评估文件中,以咨询监管机构的意见。

目前,各监管机构对 WoE 评估尚未建立统一的审查流程。例如:

- 美国食品和药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)药品审评与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research,CDER)致癌性评估执行委员会(Executive Carcinogenicity Assessment Committee,ECAC)专门负责药物致癌性试验审查相关工作,包括 WoE 的致癌性风险评估,其审查流程与致癌性试验方案审查流程类似,大约会在 3~5 个月内予以回复。

- 欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)建议遵循标准的科学建议(Scientific Advice)流程,科学建议工作组将和非临床工作组一起对 WoE 文件进行评估,科学建议程序的时限一般为 40 或 70 天。

- 日本药品和医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency,PMDA)专门建立了新的沟通咨询制度。

- 在中国,根据药审中心的《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》^[10],致癌性试验属于复杂的重要非临床研究,其设计方法可按Ⅲ类会议与药审中心药理毒理审评团队进行沟通交流,多个药物的致癌性试验设计采用该方法与药审中心进行过沟通交流。对于致癌性 WoE 评估,目前按照Ⅱ类或Ⅲ类会议与药审中心进行沟通交流,同样也参考致癌性试验启动的时间,一般应在药物Ⅱ期临床试验结束后/Ⅲ期临床试验启动前进行致癌性评估的沟通交流。药审中心收到此类沟通交流后,相关专业审评团队对 WoE 文件进行评价,一般在申请后 60 或 75 日内进行书面回复或召开沟通交流会议。

申请人应综合考虑文件准备的时间和监管机构的审查时间,以便及时获得监管机构对 WoE 评估的反馈意见,在需要进行 2 年大鼠致癌性试验时能够及时执行。

2.3 WoE 评估的审查结论

目前全球同步研发、同步申报的情况非常普遍,

由于致癌性风险 WoE 评估属于科学问题范畴,情况比较复杂,不同监管机构对同一申请可能得出不同的结论,若一家监管机构认为基于 WoE 评估认为药物对人体的潜在致癌性风险尚不明确,2 年大鼠致癌性试验可对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息,申请人仍需要开展大鼠 2 年致癌性试验。因此,一份好的 WoE 评估文件极为关键,应该全面系统地展示、分析各个因素,以使监管机构能获得全面的信息,从而更准确、更快地得出审查结论。另外,ICH S1B(R1) IWG 于 2024 年成立,将作为一个监督、经验分享和提供实施指导的平台,通过信息交流、识别分歧、寻求共识来推动监管协调一致,以确保 ICH S1B(R1)指导原则在全球范围内的有效和顺利实施。

由于 ICH S1 B(R1)实施时间尚短,需在实践中不断积累经验,以进行更为科学的决策。药品审评中心高度重视 WoE 评估,对于此类沟通交流,若其评估简单、无争议,审评团队可确定其结论;对于全新、复杂、有争议的 WoE 评估,将由药理毒理学部技术委员会进行讨论并得出最终结论。同时,药理毒理学部内部还及时分享和总结 ICH S1B(R1)的实施经验和审评案例,以有助于更科学地对进行 WoE 评估作出决策。

此外,申请人与不同的监管机构进行沟通交流时,应提交已收到的其他监管机构的回复意见(无论该机构是同意抑或不同意),这将有助于不同监管机构间就 WoE 评估文件内容以及是否需要开展 2 年大鼠致癌性试验进行交流或做出决策。监管机构也应及时向业内分享 ICH S1B(R1)在早期实施阶段获得的关键经验,并就如何提高 WoE 文件质量等核心技术问题提供反馈意见。

3 案例分析

ICH S1B(R1)增补中包含了附录“应用证据权重法的案例”,列出了在 ICH S1 研究(《S1(R1)对药物啮齿类动物致癌性试验指导原则建议的变更-监管通知文件》)期间积累经验所得成果以及 4 个典型的 WoE 评估案例,以此阐明如何整合 WoE 因素以确定 2 年大鼠试验在人体致癌性风险评估中的价值,这些案例对于申请人和监管机构都具有重要的指导意义。这些案例为国际前瞻性研究期间的案例,其 WoE 评估结果与 2 年致癌性试验结果相一致。该 4 个案例为不同分析结果的典型案例,建议申请人仔细阅读这些案例,以获得 WoE 评估的思路。

在国际前瞻性研究期间,由于申请人仍需开展 2 年大鼠致癌性试验,因此在解释 WoE 因素方面可能

会存在不积极的情况,为了进一步补充案例资料,笔者查阅了近年来已上市产品的公开数据,但由于 ICH S1B(R1)实施时间不长,因此以 ICH S1B(R1)指导原则所确定的 WoE 法评估致癌性风险的案例尚不多,仅选择最近批准上市的产品 Palovarotene 进行案例分析。

Palovarotene(商品名 Sohonos)由 Ipsen Biopharmaceuticals, Inc. 研发,美国 FDA 于 2023 年 8 月批准其上市,用于减少 8 岁及以上女性和 10 岁及以上男性进行性骨化性纤维发育不良(fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)的成人和儿科患者的新异位骨化,剂型为胶囊剂。FOP 是极罕见的严重致残的遗传性疾病,其特征为骨骼外区域发生的解剖特征性、渐进性的异位骨化(heterotopic ossification, HO),FOP 全球病例尚不到 1000 例。Palovarotene 是一种维 A 类药物,属于选择性视黄酸受体激动剂,对视黄酸受体的 γ 亚型有高选择性,通过结合并激活视黄酸受体 γ (RAR γ),抑制 SMAD1/5/8 的磷酸化,降低 BMP/ALK2 下游信号通路,从而减少 ALK 2/SMAD 依赖性的软骨形成和骨细胞分化,抑制软骨内骨形成。^[11]

Palovarotene 上市前未开展啮齿类动物的致癌性试验,根据该品种的 FDA 审评报告^[12],申请人采用已有非临床数据和公开发表的信息,进行并提交了 Palovarotene 致癌性潜力的基于 WoE 的风险评估,基于此,申请人认为 Palovarotene 不太可能对患者有致癌性,并得出结论,啮齿类动物(大鼠和小鼠)致癌性试验不会为人体致癌性风险评估贡献价值。以下为支持申请人结论的 WoE 因素:(1)患者治疗的最长持续时间和患者人群(FOP)。(2)Palovarotene 的长期毒性试验和人体数据中均未观察到癌前病变或肿瘤病变。(3)公开文献中致癌性风险与 RAR γ 激活缺乏关联性。(4)其他已上市的一类维生素 A 具有低致癌潜力。(5)无激素或免疫抑制作用。(6)无遗传毒性信号。(7)减少试验中不必要的动物使用。(8)与全球范围内对申请的监管评估保持一致,基于 EMA 和加拿大卫生部接受申请人不进行常规啮齿类动物致癌性试验的建议。

FDA 非临床审评团队不同意申请人的 WoE 致癌性结论,支持审评结论的 WoE 因素的简要讨论如下:(1) Palovarotene 药理学和 RAR γ 靶点生物学。Palovarotene 是一种选择性靶向 RAR γ 的激动剂,无临床相关脱靶活性。RAR 属于核受体超家族,作为配体激活的转录因子,在细胞增殖、分化和凋亡中发挥关键作用。已发表研究显示,RAR γ 可作为癌基因和抑

癌基因的转录因子,其作用取决于所研究的癌症类型。已报道在多种人类肿瘤中 RAR γ 过表达,包括肝、结肠、胃、肾、卵巢及一些急性髓系白血病病例。RAR γ 上调与癌细胞增殖、转移、化疗耐药及患者的不良生存显著有关。另一方面,维 A 酸类可抑制多种肿瘤的发展(例如皮肤、呼吸道、胃、肺和乳腺相关的上皮肿瘤)。目前美国已批准一些维 A 酸类药物用于治疗血液和皮肤相关恶性肿瘤。维 A 酸类药物的抗癌的确切机制尚不明确,但被认为主要通过诱导细胞凋亡和促进细胞分化介导。总体上, WoE 分析表明靶点 RAR γ 在肿瘤发生与进展中具有复杂的生物学特性,因此, RAR γ 与癌基因通路协同作用,可能具有显著的基于靶点的恶性肿瘤风险。而迄今为止的 Palovarotene 数据尚未解答这一问题。(2)维 A 酸类的致癌性信息?。在临床相关暴露剂量下,大多数维 A 酸类的啮齿类动物致癌性试验中均报告了阳性的肿瘤结果。在大鼠中,口服 Isotretinoin(以体表面积计,相当于临床剂量的 1 至 5 倍)和 Adapalene(以体表面积计, ≥ 2 倍人最大推荐剂量)可见肾上腺嗜铬细胞瘤。在小鼠中,外用 Tretinoin 凝胶可导致雌鼠皮肤鳞状细胞癌/乳头状瘤和雄鼠肝脏肿瘤, Etretinate(Acitretin 的一个代谢产物)在雄鼠中可导致多个部位出现血管肿瘤(血管瘤和血管肉瘤)。而且,已上市维 A 类药物已报道有光致癌和肿瘤促进作用。目前尚不清楚维 A 类药物中观察到的非临床肿瘤特性与人体的相关性。(3)Palovarotene 的非临床研究提示致癌性潜力证据。Palovarotene 在大鼠和犬的长期的重复给药毒性试验中进行了评估,给药周期分别为 26 周和 39/52 周。在大鼠试验中,临床相关剂量下可见皮肤[颗粒层增厚、上皮增生(棘皮症)、慢性炎症和溃疡]和前胃[上皮变性/角化不良和急性角蛋白层炎症]出现癌前病变和炎症。大鼠的皮肤病变与猴中的类似发现一致。上皮增生不是种属特异性的,提示其在啮齿类动物长期致癌性试验中具有致癌性潜力。

FDA 非临床审评团队在 ECAC 的支持下得出结论:Palovarotene 对人体的致癌风险尚未确定,因此在大鼠和小鼠中开展致癌性试验将为人类致癌风险评估提供有价值的信息。基于适应症的特殊性, FDA 将两种啮齿类动物的致癌性试验作为上市后要求,以充分评估长期口服 Palovarotene 的致癌性风险。

通过此案例可以看出,靶点生物学的致癌性风险分析是 WoE 评估中各因素难度最大的一项,需要大量的文献调研并进行全面客观的分析;品种自身已有的重复给药毒性试验尤其是长期试验中的组织病理

学结果分析也是关键因素,同类品种致癌性信息也是重要信息。此外,虽然本案例中未涉及次要药理学的评估内容,但需要强调的是,全面的次要药理学筛选是 WoE 评估中不可或缺的重要组成部分,通过对候选药物进行广泛的脱靶效应筛查,尤其是与肿瘤发生密切相关的受体和酶,可系统性的识别和评估潜在致癌性风险信号,这些信息对于构建完整的 WoE 评估、全面阐述药物的致癌性潜力至关重要。因此,完成一份高质量的致癌性风险 WoE 评估颇具挑战性,申请人需根据 S1B(R1)所列各因素以及可能的追加研究进行全面评估。

4 总结和展望

业界和监管机构的密切沟通和合作是确保 ICH S1B(R1)成功实施的重要条件,鉴于 S1B(R1)实施后可能面临的挑战, ICH S1B(R1)发布后,其专家工作组(EWG)已过渡到实施工作组(IWG),以促进 ICH S1B(R1)的实施并在必要时进行改进。IWG 将通过讨论每个地区收到的 WoE 文件及相应的接受或拒绝理由,以确定监管的一致性程度和 WoE 文件审评过程中不一致的领域,并分享相关审评经验,在必要时讨论提高监管一致性的方法,以及未来可能需要通过问答(Questions and Answers, Q&As)文件解决的相关问题;对于 ICH S1B(R1) Q&As,尽管目前得到了行业的普遍支持,但 IWG 认为现在发布 Q&As 还为时过早,当下更应专注于提高一致性和进行培训等基础工作。该工作组的成立并不是期望达到监管完全一致,而是通过讨论如何克服常见的实施挑战并促进 WoE 文件审评的一致性来发挥作用,同时, IWG 将作为一个监督行业实施 S1B(R1)情况的平台,传播有关正确应用 S1B(R1)附录中概念的相关实践经验。

对于申请人来说,需要开展大量工作才能有效实施 S1B(R1),包括进行严格的科学评价,在适当的时机采用 WoE 方法,形成严谨完整的 WoE 评估文件以供监管机构进行审查,在沟通和审查过程中可以对观点不一致的数据进行及时、有效的补充和说明。另外,申请人无需对所有药物均与监管机构进行 WoE 评估的沟通交流,尤其是那些致癌性风险不明确而 2 年大鼠致癌性试验很有可能提供有价值信息的药物,或者根据现有数据明确需要进行 2 年致癌性试验的药物,而主要针对根据 WoE 评估可能得出无需开展 2 年大鼠致癌性试验的药物与监管机构进行沟通交流,这样才可以更高效地利用监管机构的审评资源。对于监管机构而言,在提供一致的评估结果、明确审查流程、分享审评经验、提供学习机会等方面还

有很多工作需要去做。此外,进行 WoE 评估的重要意义还在于,即使没有豁免 2 年大鼠致癌性试验,但通过对化合物或靶点进行深入的调查研究,可以对药物的机制和潜在风险有更多的了解,这对于药物的稳健开发也将有很大的帮助。

ICH S1B(R1) 为将致癌性风险评估转向更基于机制和数据的评估方法提供了契机,评估策略的改变也有助于申请人更加积极地与监管机构进行沟通交流,而这种对话也可以让致癌性风险评估策略更加灵活和科学。ICH S1B(R1) 需要在实施中积累经验,期望通过业界和监管机构的共同努力,进一步促进基于 WoE 的致癌性风险评估方法的完善和发展,并形成更加严格、适用范围更广的致癌性风险评估方法,以最大限度地减少与致癌性风险相关的药物开发延迟或失败。

参考文献:

- [1] ICH. S1B(R1): Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals [EB/OL]. 2022-08-04[2025-09-05]. <http://www.ich.org>.
- [2] 周宇,黄芳华,孙涛,等. 药物致癌性试验指导原则修订情况介绍 [J]. 中国临床药理学杂志,2025,41(4):132—136.
- [3] HERNÁNDEZ LG, VAN STEEG H, LUIJTEN M, *et al.* Mechanisms of non-genotoxic carcinogens and importance of a weight of evidence approach [J]. *Mutat Res*, 2009, 682(2-3):94—109.
- [4] SILVA LIMA B, VAN DER LAAN JW. Mechanisms of nongenotoxic carcinogenesis and assessment of the human hazard [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2000, 32(2):135—143.
- [5] ICH. S1A: Guidance on the need for long-term rodent carcinogenicity studies of pharmaceuticals [EB/OL]. 1996-11-29 [2025-09-05]. <http://www.ich.org>.
- [6] ICH. ICH S2(R1): Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use [EB/OL]. 2011-11-01 [2025-09-05]. <http://www.ich.org>.
- [7] BUGELSKI PJ, VOLK A, WALKER MA, *et al.* Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia [J]. *Int J Toxicol*, 2010, 29:435—466.
- [8] LEBREC H, BRENNAN FR, HAGGERTY H, *et al.* HESI/FDA workshop on immunomodulators and cancer risk assessment: Building blocks for a weight-of-evidence approach [J]. *Reg Toxicol Pharmacol*, 2016, 75:72—80.
- [9] 张云,黄芳华,孙涛,等. 啮齿类动物致癌性试验的关注要点 [J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(10):1151—1160.
- [10] NMPA. 药物研发与技术审评沟通交流管理办法 [EB/OL]. 2020-12-10 [2025-09-05]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/regulatview/cc8a14f46c8386763b5bea74dfef28f1>.
- [11] FDA. label. SOHONOS® (PALOVAROTENE) [EB/OL]. 2023-08-16 [2025-09-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215559s000lbl.pdf.
- [12] FDA. Pharmacology/Toxicology Review: PALOVAROTENE [EB/OL]. 2023-08-16 [2025-09-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/215559Orig1s000IntegratedR.pdf.

(收稿日期 2025-06-05)

· 科学文摘 ·

移动耐药整合子竟编码噬菌体防御系统

引自: KIEFFER N, *et al.* Mobile integrins encode phage defense systems [J]. *Science*, 2025, 388(6747): eads0915.

西班牙进化生物学研究所的 José Antonio Escudero 的研究团队发现一种通常与抗生素耐药相关的遗传元件——移动整合子 (mobile integrins, MIs) 编码了多种噬菌体防御系统。团队从数百个细菌基因组中筛选出 129 个功能未知的基因盒子 (gcus), 结果显示其中 47 个能有效保护细菌免受噬菌体攻击。这些防御系统被称为“噬菌体抵抗整合子盒子” (bacteriophage resistance integron cassettes, BRiCs), 它们的功能在大肠杆菌及肺炎克雷伯菌等病原菌中得到了验证。研究强调, 这些系统是可移动的, 不仅提供防御, 还影响细菌多重抵抗。BRiCs 能够通过质粒在细菌间传播, 这意味着细菌种群能快速共享防御策略。