

药物致癌性试验指导原则修订情况介绍

Introduction on the addendum to testing for carcinogenicity for pharmaceuticals

周 宇, 黄芳华, 王庆利,
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,
WANG Qing - li, 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:药物致癌性试验是支持药物上市的关键毒理学试验,是药物非临床安全性评价的重要内容。人用药品注册技术要求国际协调会(ICH) S1B《药物致癌性试验》就评估药物致癌潜力的方法提供了建议,其中包括开展为期2年的大鼠致癌性试验。随着ICH S1B(R1)《药物致癌性试验指导原则增补》在国内的适用,允许申请人采用证据权重法,而不是常规地进行2年大鼠致癌性试验,以更科学全面的评估ICH S1A《药物致癌性试验必要性指导原则》中规定的某些分子的致癌潜力。该增补文件确定了支持证据权重法评估的关键因素,并强调了调查研究和新兴技术在人体致癌性风险评估中的重要性。本文就ICH S1B(R1)制定的背景信息,主要技术问题以及后续工作进行了讨论,以方便对该指导原则的理解和执行。

关键词:致癌性试验;证据权重法;致癌性评估;药物

DOI:10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 04. 030

中图分类号:R97

文献标志码:C

文章编号:1001 - 6821(2025)04 - 0596 - 05

Abstract: Testing for carcinogenicity is a key toxicological test that supports marketing authorization and an important part of nonclinical safety studies for pharmaceuticals. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) S1B “Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals” provides recommendations on approaches for evaluating the carcinogenic potential of pharmaceuticals which can include the conduct of a 2 - year rat carcinogenicity study. With the application of the ICH S1B (R1) “Addendum to testing for carcinogenicity for pharmaceuticals” in China, sponsors are allowed to use the weight of evidence (WoE) method rather than the conventional 2 - year rat carcinogenicity study, a more scientific and comprehensive assessment of the carcinogenic potential of certain molecules specified in ICH S1A “Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals”. This addendum identifies key factors supporting WoE assessment and emphasizes the importance of survey investigative studies and emerging technology in assessing human carcinogenic risks. This article discusses the background information on the development of ICH S1B (R1), main technical issues, and follow - up work, in order to facilitate the understanding and implementation of this guideline.

Key words: testing for carcinogenicity; weight - of - evidence approach; carcinogenicity risk assessment; pharmaceutical

人用药品注册技术要求国际协调会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)对评价药物潜在致癌性的监管,均要求提供2种啮齿类动物(通常为大鼠和小鼠)长期致癌性试验,自ICH S1B^[1]指导原则发布以来,随着对致癌性机制阐述的科学进展、对啮齿类动物模型局限性的更深入了解以及对几项回顾性数据和前瞻性研究的分析,在某些情况下,2年大鼠致癌性试验可能不会对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。2022年8月,ICH通过了S1B的增补文件-S1B(R1)《药品致癌性试验指导原则增补》^[2],文件中描述了一种综合的证据权重(weight-of-evidence, WoE)方法,用以替代2年大鼠致癌性试验来评估某些药物的人体致癌性风险。本文通过对ICH S1B(R1)的介绍,并就背景信息、WoE评估文件的关注要点等进行讨论,以期满足当前新药致癌性评价的需求。虽然ICH S1B(R1)还描述了一种基于血浆暴露比选择rasH2-Tg小鼠模型高剂量的方法,但本文的讨论重点是WoE方法。

1 修订背景

20世纪60年代,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)在《联邦食品、药品和化妆品法案》中首次要求评价药物的致癌潜力,以支持其上市^[3],后经济合作与发展组织(organization for economic Co-operation and development, OECD)发布了标准化的致癌性试验流程,但由于不同国家和地区在执行这一标准时存在差异,因此致癌性评估作为ICH S系列的首个议题被讨论。ICH S1指导原则自1995年颁布后,经过不断完善,目前包含3份文件,分别为1995年颁布实施的ICH S1A《药物致癌性试验必要性指导原则》^[4],1997年颁布的S1B《药物致癌性试验》和2008年修订的S1C(R2)《药物致癌性试验的剂量选择》^[5]。我国最早于2010-04-01发布实施了《药物致癌试验必要性的技术指导原则》^[6],随着正式加入ICH,国家药品监督管理局于2019-11-12发布了《关于适用<S1A:药物致癌性试验必要性指导原则>等13个国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告》(2019年第89号),其中包含有关致癌性试验的S1A、S1B和S1C(R2)3个指导原则。S1A、S1B和S1C(R2)分别就哪些药物需要进行致癌性试验、评估致癌性潜力的适当方法以及恰当的剂量选择提出了建议。S1B对S1A规定的分子均要求进行一项长期啮齿类动物试验(在实践中,通常是2年大鼠致癌性试验),以及一项附加试验(第2种啮齿类动物长期或

短期试验),但S1B没有讨论药物的药理毒理学特征在评估致癌风险程度的潜在贡献,以及这些数据是否可提供足够的证据以免除开展2年的试验,因此,需要ICH S1专家工作组(expert working group, EWG)确定非临床研究中的药理毒理学数据是否可以充分评估药物的致癌性风险。

2 修订过程

ICH曾讨论过大鼠和小鼠致癌性试验与人体的相关性,当时引起了激烈的争论,但由于缺少替代方案,因此并没有改变在2种啮齿类动物中进行人用药物致癌性试验的基本策略。此外,删去小鼠作为第2种属的建议也没有得到足够的支持,但为引入转基因小鼠进行替代试验铺平了道路。在随后的几年中,对转基因小鼠相关的试验方法进行了广泛的评估^[7-8],同时,其他的模型和方法也受到了关注,特别是3个月或6个月长期毒性的结果是否可以预测致癌性试验结果^[9]。在此背景条件下,一家美国公司的研究人员启动了一项涉及60家公司的研究^[10],该研究通过对比分析80种已上市药物大鼠2年致癌性试验的结果,评价了6个月和12个月大鼠重复给药毒性试验中可被视为大鼠肿瘤形成(肥大、增生和细胞病变灶)风险因素的组织病理学改变用于预测的可靠性。与既往研究的结果一致^[11],研究者认为,组织病理学风险因素的存在并不能可靠地预测相应组织的肿瘤结果,但如果任何组织均不存在大鼠肿瘤形成的组织病理学风险因素证据,则非常可靠地预测(88%)化合物在大鼠中不具有潜在致癌性。

由此,业界开展了一个涉及范围更广的研究^[12],美国药品研究和制造企业协会(Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA)严格分析了13家制药公司的182种化合物在大鼠长毒和2年大鼠致癌性试验中的数据,包括已上市和停止开发的产品,并得出结论:大鼠长毒试验中组织病理学的阴性结果,遗传毒性的阴性结果和激素紊乱的阴性证据,可准确预测这些化合物2年大鼠致癌性试验的阴性结果(准确度为82%);这一结论可能适用于约30%~40%的化合物;将上述标准应用于86种国际癌症研究机构(international agency for research on cancer, IARC)确定的人类可能致癌物时,也证实了这些标准在预测大鼠致癌性结果方面的灵敏度。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)对PhRMA数据库进行了关键和非盲评估,并提出药理学活性是大多数致癌物诱导肿瘤的主要原因,多家监管机构开展的分析也证实了这一结论。ICH S1 EWG

对多种药物数据库的回顾性分析表明,在某些情况下,潜在致癌风险可能基于对已有药理学、生物学和毒理学的全面分析即可获得充分评估。那么预计此类药物的申办方将向药品监管机构提供一份致癌性评估文件(carcinogenicity assessment documents, CAD),用来证明提出“豁免申请”的合理性,从而豁免2年大鼠致癌性研究。

为评估上述基于回顾性数据分析得出的结论,ICH S1 EWG于2013年8月发布了一项监管通知文件“S1(R1)对药物啮齿类动物致癌性试验指导原则建议的变更”,建议制药工业界和监管机构合作开展一项独立的国际前瞻性研究。在前瞻性研究期间,申办方向药品监管机构递交正在进行或计划进行的2年大鼠致癌性试验的所有试验用药物的CAD,每个地区的药品监管机构将进行独立审查,以评价各地区监管机构之间的一致性。在此期间,致癌性试验豁免申请将不予批准,而仅用于收集经验和假设检验。将递交的CAD与2年大鼠致癌性研究的结果进行比较,以评估预测与实际试验结果的一致性。这一前瞻性研究对于S1 EWG修订ICH S1指导原则中所述的现行小分子致癌性评估工作至关重要。

S1 EWG定期召开会议,讨论自2013年8月发布监管通知文件开始的前瞻性研究的现状,经过制药工业界和监管机构10多年的合作,共收到并评价了45种化合物的CAD和2年大鼠致癌性试验的相关数据。这项前瞻性研究的结论证实:一种综合的WoE方法可替代开展2年大鼠致癌性试验,用以充分评估某些药物的人体致癌性风险,并支持对ICH S1B进行修订。2022年8月,ICH通过了《药物致癌性试验》的增补文件-ICH S1B(R1),我国也发布了相关公告,并于2023-03-22起适用《S1B(R1):药物致癌性试验》。

3 与 ICH S1B 的主要区别

3.1 WoE 法

ICH S1B(R1)引入了原S1B指导原则中未描述的追加方法,扩展了药物人体致癌性风险评估的评估流程。在保证人体健康为宗旨的前提下,ICH S1B(R1)允许某些药物在研发过程中采用WoE法评估药物的人体致癌性风险。基于在前瞻性研究期间积累的经验 and 关键成果,ICH S1B(R1)明确了WoE评估的考虑因素,并阐明了如何整合WoE因素以确定2年大鼠试验在人体致癌性试验风险评估中的价值。

WoE评估应对6个因素进行全面阐述,包括靶点生物学、次要药理学、长毒试验中的组织病理学、激素影响、遗传毒性和免疫调节。此外,ICH S1B(R1)还

提供了追加调查的方法,用以进一步识别风险,包括非临床调查和临床数据调查。虽然转基因小鼠致癌性研究可能有助于WoE综合评估,但通常不需要开展相关研究来支持WoE评估。

由于大多数化合物选择大鼠作为毒性试验的啮齿类动物种属,前述前瞻性研究主要针对2年大鼠致癌性试验,而未对小鼠毒理学数据的预测性进行评估,其在预测小鼠致癌性研究结果方面的价值尚不清楚,因此ICH S1B(R1)中提供的WoE评估仅可取代2年大鼠试验,开展小鼠致癌性试验仍是致癌性评估计划中的推荐部分。

3.2 新的观点

在ICH S1B指导原则中,提到了机制研究有助于解释致癌性试验中的肿瘤发现这一观点,为判断这些发现与人体的相关性提供了一种视角,但建议仅涉及了和毒理学相关的细胞变化(细胞凋亡、细胞增生、肝细胞灶性变性和细胞间传导改变),以及血浆激素变化(T3/T3、TSH和催乳素)等;而在ICH S1B(R1)中,明确提出药物的药理学特点可用于预测人体的致癌性风险,包括原形化合物和人体主要代谢产物的主要药理学机制以及次要药理学结果,激素紊乱的证据则来自于重复给药毒性试验和生殖毒性试验,主要包括内分泌和生殖器官的重量、大体和显微改变,以及来自生殖毒性研究的相关结果,激素水平的变化可用于解释研究结果,但并不是必要的。

免疫调节或免疫抑制证据可能足以提示人体的致癌性风险。免疫抑制是人类肿瘤发生的风险之一,具有免疫抑制作用的化合物通过促进感染因子诱导肿瘤形成,而啮齿类动物在严格控制和密切监测的条件下繁殖和饲养,有目的地减少或消除动物暴露于感染因子的风险,因此,2年大鼠致癌性试验在评估免疫抑制药作为人类致癌物的风险方面几乎没有价值^[13]。

对于WoE中的遗传毒性因素,在无遗传毒性风险或具有明确遗传毒性风险的情况下,2年大鼠致癌性试验不太可能有价值。遗传毒性化合物通过与遗传物质直接反应而致癌,非遗传毒性化合物则通过增加细胞增殖和DNA复制中自发错误的风险而致癌^[14]。非遗传毒性物质可能只是在一定程度上增加了细胞增殖,如果人体暴露量低于这些阈值,那么高剂量下对动物的致癌性可能不会具有太大的临床价值^[15]。遗传毒性物质具有跨物种性,低剂量下也具有一定的风险,其可通过一系列体外/体内试验在研发早期确认,无需在致癌性试验中进行检测。

3.3 小鼠致癌性试验

在ICH S1B指导原则中,充分强调了大鼠2年致

癌性试验的重要性,同时提供了采用转基因小鼠进行短期研究的考虑因素,而小鼠2年致癌性试验则作为致癌性风险评估优先级较低的选项。

对于小鼠2年致癌性试验,多年来一直存在争议,多项研究表明,大鼠比小鼠与人更相关,同时小鼠有更高的自发性肿瘤背景值,如果大鼠2年致癌性试验被豁免,仍要进行小鼠试验则显得不太合理。对于小鼠致癌性试验的限制也体现在 ICH S1B 建议的致癌性风险评估策略中,小鼠2年致癌性试验通常作为最后一个选择被推荐^[16-17]。对于转基因小鼠试验,EMA 认为在所述前瞻性研究中仅对少数转基因小鼠试验进行了评估,而大鼠作为6个月重复给药毒性试验的主要动物种属,具有完整的组织病理学和代谢数据,其毒理学数据也作为前瞻性研究中评估人类致癌风险的主要参考数据库,转基因小鼠试验是否可以补充大鼠2年试验中不易获得的额外信息尚不明确^[18]。

ICH S1B(R1)允许申请人采用 WoE 评估替代大鼠2年致癌性试验,但目前缺少小鼠致癌性试验不会提供有价值信息的充分证据,因此通常仍需开展转基因小鼠6个月或标准品系小鼠2年试验。

3.4 对动物使用的潜在影响

ICH S1B(R1)旨在遵循3R原则(减少/优化/替代),减少动物的使用,将资源集中到更加科学的、基于机制的致癌性评估上,同时持续推进创新药物安全且合乎伦理的开发。根据 WoE 评估,药物对人体的潜在致癌性主要可分为3个类别。①很可能,因此2年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息;②不太可能,因此2年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息;③尚不明确,因此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。其中,类别2包含2种情形,一种是极有可能在大鼠体内致癌,但有证据表明其致癌性机制与人类无关,认为其对人类无致癌性,另一种是极有可能在大鼠或人体中均不致癌,因此上述2种情形均无需进行2年大鼠致癌性研究。在一项统计报告中,美国在2015年至2019年共批准了109项致癌性试验,至少使用了65 341只大鼠和小鼠^[19],根据前述前瞻性研究的结果,预测有超过27%的化合物可以归为类别2^[20],因此,ICH S1B(R1)的实施有望在不影响人类致癌风险识别的前提下,大幅减少动物的使用,降低相关研究成本,优化行业和监管资源分配。

4 讨论

啮齿类动物致癌性试验是药物非临床安全性评价的重要内容之一,其试验周期长、费用高,随着 ICH

S1B(R1)的适用,可以在不损害人类安全的前提下,减少动物的广泛使用和相关研究成本,这符合 ICH 的使命。ICH S1B(R1)中提到的 WoE 评估方法与 ICH S6(R1)《生物制品的临床前安全性评价》^[21]中描述的方法一致,这种基于 WoE 进行风险评估的理念也出现在其他的 ICH 指导原则中,包括 ICH S5(R3)《人用药物生殖与发育毒性检测》^[22]、S11《支持儿科药物开发的非临床安全性评价》^[23]等,体现了 ICH 指导原则在这方面的一致性。ICH S1B(R1)中采用 WoE 方法进行风险评估,也为其他指导原则采用这种更加科学、基于机制的方法提供了借鉴和机会。但基于 WoE 的致癌性风险评估需以科学论证为基础,根据具体产品特性进行逐案分析,申请人有责任提供与致癌性评估相关的所有信息,以充分论证是否需要开展2年大鼠致癌性试验,而不是默认采用 WOE 方法进行致癌性评估。此外,申请人应了解并熟悉 WoE 文件提交和评估的过程,并严格按照法规要求,加强与监管部门的沟通交流,从而获得科学性建议,以保证药物上市许可申请的递交。最后,行业和监管机构应共同努力不断完善 WoE 策略,以更好地评价和控制药物的人类致癌性风险,促进 S1B(R1)在全球范围内的成功施行。

参考文献:

- [1] ICH. S1B: Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals [EB/OL]. 1997-07-16 [2024-05-01]. <http://www.ich.org>.
- [2] ICH. S1B(R1): Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals [EB/OL]. 2022-08-04 [2024-05-01]. <http://www.ich.org>.
- [3] LEHMAN A J, PATTERSON W I, DAVIDOW B, *et al*. Procedures for the appraisal of the toxicity of chemicals in foods, drugs and cosmetics[J]. *Food Drug Cosmet Law J*, 1949,4(3): 412-434.
- [4] ICH. S1A: Guideline on the need for carcinogenicity studies of pharmaceuticals [EB/OL]. 1995-11-29 [2024-05-01]. <http://www.ich.org>.
- [5] ICH. S1C(R2): Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals [EB/OL]. 2008-03-11 [2024-05-01]. <http://www.ich.org>.
- [6] 国家食品药品监督管理局. 药物致癌试验必要性的技术指导原则 [EB/OL]. 2010-04-01 [2024-05-01]. <http://www.sfda.gov.cn>.
- [7] PRITCHARD J B, FRENCH J E, DAVIS B J, *et al*. The role of transgenic mouse models in carcinogen identification[J]. *Environ Health Perspect*, 2003,111(4): 444-454.
- [8] COHEN S M, ROBINSON D, MACDONALD J. Alternative models for carcinogenicity testing[J]. *Toxicol Sci*, 2001,64(1):14-19.
- [9] JACOBS A. Prediction of 2-year carcinogenicity study results for pharmaceutical products: How are we doing? [J]. *Toxicol Sci*, 2005,88(1):18-23.

- [10] REDDY M V, SISTARE F D, CHRISTENSEN J S, *et al.* An evaluation of chronic six - and twelve - month rat toxicology studies as predictors of two - year tumor outcome[J]. *Vet Pathol*, 2010, 47(4):614—629.
- [11] MELNICK R L, KOHN M C, POIRIER C J. Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis[J]. *Environ Health Perspect*, 1996, 104(Suppl 1): 123—134.
- [12] SISTARE F D, MORTON D, ALDEN C, *et al.* An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: Support for a proposal to modify current regulatory guidelines[J]. *Toxicologic Pathology*, 2011, 39(4):716—744.
- [13] BUGELSKI P J, VOLK A, WALKER M R, *et al.* Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia[J]. *Int J Toxicol*, 2010, 29(5):435—466.
- [14] COHEN S M, ELLWEIN L B. Genetic errors, cell proliferation, and carcinogenesis[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(24): 6493—6505.
- [15] COHEN S M, ARNOLD L L. Chemical carcinogenesis[J]. *Toxicol Sci*, 2011, 120 (Suppl 1):S76—S92.
- [16] GRASSO P, CRAMPTON R F. The value of the mouse in carcinogenicity testing[J]. *Food Cosmet Toxicol*, 1972, 10(3):418—426.
- [17] SCHACH VON W M, ESTES P C. The redundancy of mouse carcinogenicity bioassays[J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1983, 3(6): 631—639.
- [18] VAN DER LAAN J W, ANDERSON M, BEKEN S, *et al.* EMA commentary on the ICH guideline for testing for carcinogenicity of pharmaceuticals[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(8):2341—2348.
- [19] MANUPPELLO J, SLANKSTER - SCHMIERER E, BAKER E, *et al.* Animal use and opportunities for reduction in carcinogenicity studies supporting approved new drug applications in the U.S., 2015 - 2019 [J/OL]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2023, 137: 105289. 2022 - 11 - 12 [2024 - 05 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36379352/>.
- [20] BOURCIER T, MCGOVERN T, CAVALIERO T, *et al.* ICH S1 prospective evaluation study: Weight of evidence approach to predict outcome and value of 2 - year rat carcinogenicity studies. A report from the Regulatory Authorities subgroup [J/OL]. *Front Toxicol*, 2024, 6:1353783. 2024 - 04 - 11 [2024 - 05 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38665214/>.
- [21] ICH. S6 (R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology - derived pharmaceuticals [EB/OL]. 2011 - 06 - 12 [2024 - 05 - 01]. <http://www.ich.org>.
- [22] ICH. S5 (R3): Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals [EB/OL]. 2020 - 02 - 18 [2024 - 05 - 01]. <http://www.ich.org>.
- [23] ICH. S11: Nonclinical safety testing in support of development of paediatric pharmaceuticals [EB/OL]. 2020 - 04 - 14 [2024 - 05 - 01]. <http://www.ich.org>.

(收稿日期 2024 - 08 - 15)

· 科学文摘 ·

卡博替尼和纳武单抗联合或不联合活菌补充治疗 转移性肾细胞癌患者的临床研究

引自:EBRAHIMI H, *et al.* Cabozantinib and nivolumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: A randomized phase 1 trial [J]. *Nat Med*, 2024, 30(9):2576—2585.

CBM588(一种双歧因子益生菌活性产品)与接受纳武单抗和 ipilimumab 治疗的转移性肾透明细胞癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC)患者的临床结局改善相关。然而,其对接受酪氨酸激酶抑制药联合治疗的患者效果尚不明确。在该项开放标签、随机化、研究者主导的一期临床试验中,30 名局部晚期 mRCC 患者,经组织学确认存在透明细胞、乳头状或肉瘤样成分,按照 2:1 的比例随机接受卡博替尼与纳武单抗联合治疗(对照组),或联合 CBM588(试验组)作为一线治疗。基线和治疗 13 周时,通过宏基因组测序分析粪便样本,以描绘其肠道微生物群的特征。主要终点为双歧杆菌属(*Bifidobacterium spp.*)的相对丰度变化;次要终点包括客观反应率(objective response rate, ORR)、无进展生存期(progression - free survival, PFS)以及毒性反应。研究未达到主要终点,CBM588 与卡博替尼及纳武单抗联合使用未显著改变双歧杆菌属的相对丰度或 alpha 多样性(通过 Shannon 指数测量)。然而,接受 CBM588 治疗的参与者其 ORR 显著高于对照组(试验组 14 例/19 例,74%;对照组 2 例/10 例,20%; $P < 0.05$)。在 6 个月时,试验组和对照组的 PFS 分别为 84%(16 例/19 例)和 60%(6 例/10 例)。2 组之间未观察到显著的毒性差异。本研究结果为在接受卡博替尼和纳武单抗治疗的 mRCC 治疗初期患者中,补充 CBM588 可能改善临床疗效提供了初步证据。