

通道,酶活性和药物载体等实验),早期心血管安评实验,基因毒理和普通毒理(耐受性)实验以便进一步研究候选化合物的安全性并为下一步的长期毒理实验设计和剂量选择提供依据。据悉,75%的药物副作用是剂量依赖性的,可以通过药理活性分析来预测。化合物的药理活性可以分为主要活性和次级活性。主要活性是化合物作用其意向靶标产生的,次级活性是由化合物与其意向靶标以外的靶标相互作用(即靶标外相互作用)而产生的。靶标外相互作用通常与药物的副作用有关。因此,及早鉴别并减少甚至消除候选药物的次级活性是减少药物副作用发生概率的关键。早期心血管安评实验,基因毒理和普通毒理(耐受性)实验是按照国际协调会议(ICH)指导原则,如 ICH S7A4, ICH S7B5 和 ICH M3(R2)6,进行的。ICH 指导原则唯一要求的体外药理活性分析实验是化合物对 hERG 通道的作用,hERG 通道的抑制将引发 QT 间隙延长并进一步导致致死性心律失常(尖端扭转型室性心动过速)。

T3.10 Nonclinical safety assessment in oncology drug development

LI Li

(DABT, Novartis)

Abstract: Cancer is the third leading cause of death worldwide, with tremendous unmet medical needs. The important/unique factors that influence cancer drug development strategy include: life-threatening nature for malignant tumors, high death rate from cancer, limited effectiveness for existing therapies, and desire to provide new effective anticancer pharmaceuticals to patients more expeditiously. For these reasons, flexibility is needed in designing a program of nonclinical (preclinical) studies for anticancer pharmaceuticals. The development and adoption by the three ICH regulatory bodies of ICH S9 provided a harmonized global agreement on the design of an appropriate program of nonclinical studies for the development of anticancer pharmaceuticals. This guidance provided recommendations for nonclinical evaluations to support the development of anticancer pharmaceuticals in clinical trials for the treatment of patients with advanced disease and limited therapeutic options. This guideline aims to facilitate and accelerate the development of anticancer pharmaceuticals and to protect patients from unnecessary adverse effects, while avoiding unnecessary use of animals. The nonclinical safety assessment program for cancer therapy as recommended by ICH S9 is different from that nonclinical safety program for general medicine [as by ICH M3(R2)]. The key differences included the following: no need for non-rodent studies for initiation of clinical trials with cytotoxic drugs; limited duration of toxicity study covers continued treatment in Phase I & II; allowing clinical trial get to active dose as quickly as possible; no need for chronic studies (6/9 month), and 13-week toxicology studies to be conducted in late stage development to conserve resources and reduce animal use; abbreviated reproductive toxicity package (no need for fertility and peri- and postnatal studies); safety pharmacology assessments could be conducted within the general toxicology studies. The implementing of ICH S9 will enable fast first-in-patients study; protect patients from unnecessary adverse effects, while avoiding unnecessary use of animals and other resources.

E-mail: li1.li@novartis.com

T3.11 Bhas 42 细胞转化实验高通量检测方法的建立及对植物性雌激素的研究

王颖^{1*}, 张海洲², 耿兴超¹, 李波¹, 王雪¹

[1. 中国食品药品检定研究院国家药物安全评价监测中心, 北京 100176; 2. 罗氏研发(中国)有限公司上海市张江高科技园区蔡伦路, 上海 201203]

摘要: 目的研究建立以 H₂O₂ 判定结果的 96 孔板细胞转化实验方法,并对植物性雌激素染料木黄酮和

葛根素进行了研究。**方法** 1) 采用细胞灶法和 H_2O_2 法分别进行实验。细胞灶组;第 21 天直接固定染色,计数转化灶个数。 H_2O_2 组:细胞接种后培养至第 19 天时,添加 H_2O_2 处理 24 h, CCK-8 染色并测定 $A_{450\text{ nm}}$ 值,计算细胞转化率。比较两种方法的相关性。2) 通过细胞生长试验选择适宜的染料木黄酮和葛根素浓度进行细胞转化实验, H_2O_2 法判定转化实验结果。**结果** 1) 细胞灶法:启动实验阳性对照 3-甲基胆蒽(3-MCA)组每板有 53 个孔含有转化灶,阴性对照组每板有 13 个。促癌实验阳性对照佛波醇 12-十四酸 13-乙酸酯(TPA)组每板有 40 个孔含有转化灶,阴性对照组每板有 18 个。转化灶个数分别通过卡方检验, P 值均小于 0.01,有显著差异。 H_2O_2 法:启动实验 3-MCA 组每板有 40 个孔含有转化灶,阴性对照组每板有 12 个。促癌实验 TPA 组每板有 50 个孔含有转化灶,阴性对照组每板有 15 个。卡方检验 P 值均小于 0.01,阳性组相对于阴性组有显著差异。450 nm 下测得的 A 值通过 t 检验也有显著差异。2) 在启动实验中,染料木黄酮和葛根素各浓度组相对于阴性组均无显著性差异,为阴性结果。而促癌实验染料木黄酮浓度为 0.03, 1 和 $3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时的 A 值相对对照组有显著差异,表现为阳性结果。葛根素浓度为 $3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时的 A 值相对对照组有显著差异,表现为可疑(equivocal)。**结论** H_2O_2 法判定结果的可靠性, Bhas 42 细胞转化实验高通量检测方法可用于药物非遗传毒性致癌物和遗传毒性致癌物的早期筛选。染料木黄酮在本实验条件下,促癌实验呈阳性结果,但启动实验呈阴性结果,提示其具有非遗传毒性致癌性;葛根素在促癌实验中为可疑结果,提示其可能具有非遗传毒性致癌性。

关键词: Bhas 42 细胞; 细胞转化实验; 非遗传毒性致癌物; 染料木黄酮; 葛根素

* 现工作单位:北京昭衍新药研究中心

T3.12 抗体药物共轭物的非临床安全评价

阎水忠

[科文斯医药研发(上海)有限公司, 上海 201318]

摘要: 抗体药物共轭物(ADC)的研究作为一个全新的领域,近年来正越来越受到制药行业的关注,据统计,在过去短短的几年里共有 25 中抗体药物共轭进入临床试验,其中 2011-2012 年共有 17 种约占 2/3。尤其是今年年初,Genetech 公司的曲妥珠单抗-DM1(T-MD1)获得美国食品药品监督管理局(USFDA)的批准后,使得抗体药物共轭物的研发再次成为制药行业关注的焦点。目前在全球处于临床试验阶段的共有 36 种作用于 30 个靶点的抗体药物共轭物,主要用于治疗血液癌症与实体肿瘤。抗体药物共轭物将单克隆抗体与小分子药物偶联,通过利用小分子药物的高活性与单克隆抗体的高选择性,它可大大提高药物在体内的治疗效果。但是,抗体药物共轭物的设计非常复杂,需要极其深思熟虑的设计将抗体,连接物与药物有机的结合起来并用于适当的疾病。根据过去几年研发的经验,目前对抗体药物共轭物研发的挑战包括:如何改善药物的治疗指数,增进对抗体药物共轭物作用的理解,对抗体药物共轭物中各个部分的毒性(包括靶点与非靶点毒性)进行安全评价以及临床研究与临床治疗的适宜病人的选择等等。由于目前仍没有专门对抗体药物共轭物非临床安全评价的指导原则,同时抗体药物共轭物是一个非常复杂的结合体,因此,对抗体药物共轭物的非临床安全评价没有一个统一的模式,往往需要个案处理。这对抗体药物共轭物非临床安全评价带来很大的挑战性。本次演讲的宗旨是在对抗体药物共轭物的非临床安全评价进行全面的回顾的基础上,对抗体药物共轭物的非临床安全评价的策略,方案制定以及注意事项进行系统地探讨。

T3.13 恒河猴皮下注射 HX 长期给药毒性

赵素微, 魏金锋, 王爱平

(北京协和建昊医药技术开发有限责任公司, 北京 100176)

摘要:目的 观察反复给药后出现的毒性反应及毒性反应的性质和程度,毒性反应的发展和恢复情况;