

国家食品药品监督管理局关于印发手性药物质量控制研究等4个技术指导原则的通知 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

[https://www.100test.com/kao\\_ti2020/313/2021\\_2022\\_\\_E5\\_9B\\_BD\\_E5\\_AE\\_B6\\_E9\\_A3\\_9F\\_E5\\_c80\\_313010.htm](https://www.100test.com/kao_ti2020/313/2021_2022__E5_9B_BD_E5_AE_B6_E9_A3_9F_E5_c80_313010.htm) 国家食品药品监督管理局关于印发手性药物质量控制研究等4个技术指导原则的通知（国食药监注[2006]639号）各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局（药品监督管理局）：为科学规范和指导药物研究工作，保证药物研究质量，国家局组织制定了《抗HIV药物非临床药效学研究技术指导原则》、《手性药物质量控制研究技术指导原则》、《药物生殖毒性研究技术指导原则》和《细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则》等4个研究技术指导原则，现予发布，请参照执行。附件：1. 抗HIV药物非临床药效学研究技术指导原则 2. 手性药物质量控制研究技术指导原则 3. 药物生殖毒性研究技术指导原则 4. 细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则

国家食品药品监督管理局二〇〇六年十二月十九日 附件一：抗HIV药物非临床药效学研究技术指导原则 一、概述 艾滋病的全称是“获得性免疫缺陷综合征”（Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS），它是由艾滋病病毒，即“人类免疫缺陷病毒”（Human immunodeficiency virus, HIV）感染而导致的一种传染性疾病。HIV在分类学上属于逆转录病毒科（Retroviridae）、慢病毒属（Lentivirus）、灵长类慢病毒群（Primate lentivirus group）。HIV分为二型：HIV-1和HIV-2。HIV-1为全球性流行，HIV-2主要流行于非洲少数国家。HIV-1较HIV-2 有更强的传播和致病能力。由于目前的研究

和治疗经验主要针对HIV-1，本指导原则主要涉及抗HIV-1的药物。根据目前的认识，HIV感染人体的靶细胞是免疫系统的CD4 + 淋巴细胞，HIV的复制过程分为融合进入、基因逆转录、基因整合、基因表达、病毒组装及释放等阶段，抗HIV药物研究的靶点主要针对上述几个阶段。本指导原则介绍了抗HIV药物非临床药效学研究的一般原则和主要内容，还刊载了抗HIV体内外药效学研究的一般方法等，供研发者参考。本指导原则主要涉及抗HIV的化学药物，不包括中药、生物制品、预防用药和免疫调节剂等。本指导原则根据目前的认知提出一些观点和建议，旨在引导和推动我国该类药物非临床药效学研究与发展，并帮助研发者理解对临床试验和/或临床应用有重要意义的的数据，并非强制性要求。研发者可根据品种的具体特点和基础研究情况，采用其他适宜的方法，但应对采用的方法及其可靠性进行说明。

## 二、一般原则

- 1、不同的抗HIV药物作用机制不同，各有特点，可根据具体情况确定药效学研究的内容和顺序。
- 2、体外药效学研究是阐明药物具有抗HIV作用的基础，是抗HIV药物研究与评价的基本内容。
- 3、体内药效学研究对于进一步说明药物的抗病毒作用、指导临床试验有重要的参考价值。
- 4、应阐明药物作用的主要靶点或病毒复制的阶段，在此基础上鼓励进行深入的作用机制研究。
- 5、HIV具有高度的变异性，极易产生耐药性。耐药性研究有助于确定药物的临床适用范围，鼓励进行该项研究。
- 6、联合用药的体外药效学研究对抗HIV药物的临床应用配伍有一定的提示作用，可视具体情况考虑进行此项研究。

## 三、主要研究内容

- 1、体外药效学研究 HIV可以在体外细胞培养系统完成复制周期。在进行临床

试验前，应对药物和/或其代谢产物进行可定量的体外抗病毒活性研究，以证明药物的抗病毒效果，从而支持药物进入临床试验。体外抗病毒活性研究得到的剂量 - 效应关系可以指导临床试验剂量的选择。由于HIV具有高度的变异性，体外抗病毒活性研究应使用具有代表性的HIV毒株，特别是应在原代人外周血单个核细胞（Peripheral blood mononuclear cells, PBMC）/HIV 临床分离株培养系统中验证其抗HIV活性。体外药效学试验需要首先确定一个没有细胞毒性的药物浓度，以便在细胞培养模型上区分药物的抗病毒活性和药物导致的细胞死亡。应在药物浓度逐渐增加的情况下使用定量试验测定HIV复制的情况并与没有药物存在的情况进行比较。治疗指数（Therapeutic index, TI）是评价药物体外抗HIV活性的最重要指标。体外药效学研究就是要在不同细胞培养系统中，测定药物对HIV临床分离株和实验室适应株的抗病毒活性，分别计算出治疗指数。具体试验方法可参考附录中的相关内容。药物对HIV的有效抑制浓度应与作用机理提示的数据一致。如果药物抑制HIV复制的浓度低于作用机理研究所提示的浓度，提示可能存在其他作用靶点或机理。血清蛋白可以结合并屏蔽很多药物，从而影响药物的抗病毒活性。建议对血清蛋白结合率高的药物进行血清蛋白存在情况下的体外抗病毒活性研究。联合用药是目前临床抗HIV治疗的基本原则，主要目的是减少或延缓耐药性毒株的产生。推荐与已经上市的、具有不同作用机理、作用靶点和代谢特征的药物进行联合抗病毒活性研究，这对于确定临床联合用药方案具有一定的提示作用。

## 2、体内药效学研究

目前尚缺乏理想的HIV感染动物模型，但体内药效学研究对于进一步说明药

物的抗病毒作用、指导临床试验仍有重要的参考价值。目前可供评价抗HIV药物体内有效性的动物模型主要有二种：（1）猴艾滋病毒（Simian immunodeficiency virus, SIV）感染模型：SIV与HIV-1、HIV-2同属慢病毒，可感染恒河猴、食蟹猴等。该模型既可考察药物在体内对病毒复制的抑制作用，又可观察给药后免疫功能重建的情况。（2）人淋巴组织重建的严重联合免疫缺陷小鼠模型（Sever combined immunodeficient-human, SCID-hu）：将人外周血淋巴和单核细胞或胸腺组织移植给SCID小鼠，然后感染HIV。尽管SIV感染模型与人艾滋病感染的病毒不同，其发病机理、临床表现、病毒学及免疫学特征等也有差异，但SIV和HIV均属于逆转录病毒科慢病毒亚科，有较高的核苷酸序列同源性，具有相同的生活周期。SIV可选择性地攻击猴的CD4+细胞，猴感染SIV后出现与人艾滋病相似的发病过程和病理特征，是目前用于评价抗HIV药物相对较好的动物模型。SCID-hu小鼠模型也可用于抗HIV药物的体内药效学研究，但需严格的饲养条件。动物感染模型给药后观察的指标包括：（1）病毒学指标：病毒滴度、病毒抗原量以及病毒载量，耐药性病毒的分离和鉴定等。（2）免疫学指标：CD4+/CD8+细胞数、淋巴细胞功能等。（3）临床指标：症状、发病率和死亡率。（4）组织病理学指标：组织病理学变化。具体试验方法可参考附录一中的相关内容。

### 3、作用机理研究

由于目前尚缺乏理想的HIV感染动物模型，体外抗病毒活性与人体内实际情况的相关性又具有一定的局限性，作用机理研究对于进一步阐明药物的抗HIV作用、确定药物的临床治疗定位和联合用药方案具有重要的意义，对预测药物的毒性和阐明耐药产

生的机理也是有价值的。作用机理研究包括：（1）确定药物特异性抑制病毒复制或病毒特定功能的能力。（2）确定药物作用的靶点，例如：病毒融合进入、逆转录酶、整合酶、蛋白酶等。除上述基本的机理研究以外，还可以采用生物化学、结构学、细胞学、遗传学等方法进一步研究药物对病毒的受体结合、酶活性、结合活性、蛋白剪切加工、病毒颗粒装配等方面的作用；测定药物的X - 射线晶体结构、分析作用靶点的耐药性基因变异特征等。另外还应通过对病毒和细胞/宿主蛋白靶点的研究证明药物作用的特异性，特别是在细胞内有病毒酶类似物存在的情况下。例如，如果药物作用于HIV多聚酶，相对于宿主细胞的DNA多聚酶（例如DNA多聚酶，，），药物对HIV多聚酶的活性应更为显著。

4、耐药性研究 鼓励创新性抗HIV药物进行耐药性研究。在研究中应重点关注两方面的问题：一方面是药物对HIV耐药毒株是否有抗病毒活性，另一方面是药物是否容易诱导病毒产生耐药性以及耐药性毒株的基因型和表型耐药性特性。

四、结语 非临床药效学研究与评价是抗HIV药物评价的重要组成部分，对于该类药物的临床试验与临床定位有重要的提示价值。在尚无理想的动物模型的情况下，应更加重视体外药效学研究与评价。鼓励进行体内药效学研究，尽可能提供有提示价值的相关研究资料。抗HIV药物非临床药效学研究应按照药物研发的客观规律分阶段持续地进行，在进行临床试验前提供必要的、足够的有效性提示信息，在临床试验和临床应用过程中还应根据实际情况和需要进行深入研究。由于抗HIV药物研究与评价是一项不断发展和探索的课题，本指导原则也将随着研发和认知水平的提高不断修订和完善。五

、参考文献 1、FDA : Guidance for Industry : Antiviral Drug Development - Conducting Virology Studies and Submitting the Data to the Agency ( DRAFT GUIDANCE ) . 2005.5 2、FDA : Guidance for Industry : Role of HIV Drug Resistance Testing in Antiretroviral Drug Development ( DRAFT GUIDANCE ) . 2004.12 3、抗人免疫缺陷病毒 ( HIV-1 ) 药药效学指导原则草案, 蒋岩等, 1999 4、中药新药治疗艾滋病非临床有效性研究与评价专题会纪要, 药审中心, 2005.3 六、著者《抗HIV药物非临床药效学研究技术指导原则》课题研究组 附录一：抗HIV药物非临床药效学研究的一般方法 HIV可用传代人T淋巴细胞或原代人外周血单个核细胞培养, T嗜性的病毒株可导致人T淋巴细胞出现特征性细胞病变, 如细胞融合、多核巨细胞等。M嗜性的病毒株一般不导致细胞病变, 可通过检测培养上清液的HIV p24抗原、病毒RNA或逆转录酶活性监测病毒复制的情况。体外药效学试验一般应重复三次。目前尚缺乏理想的HIV感染动物模型, 常采用替代模型或经过改造的小动物模型来评价药物的体内抗HIV活性, 如感染猴免疫缺陷病毒 ( Simian immunodeficiency virus , SIV ) 或嵌合病毒 ( Simian/human immunodeficiency virus , SHIV ) 的猴模型和感染HIV的人淋巴组织重建的严重联合免疫缺陷小鼠模型 ( Sever combined immunodeficient-human , SCID-hu ) 。本附录收入了目前较成熟和常用的抗HIV体外、体内药效学试验方法, 供研发者参考。今后可根据研究进展情况进一步修订。

一、体外药效学试验 1、病毒和细胞 ( 1 ) 病毒：应尽可能选择多种生物学表型和基因型的病毒株, 包括HIV实验室适应株和有代表性的HIV临床分离株。在进行抗HIV耐药性毒株

的药效学研究时，应选用耐药性毒株；对于明确作用靶点的药物，应首先选择对该作用靶点药物耐药的毒株。（2）细胞：应尽可能选择多种细胞。常用的有传代人T淋巴细胞系（如CEM、MT4、MT2、C8166、H9等）、单核巨噬细胞系（如U937等）和活化的人原代外周血单个核细胞（PBMC）。

100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 [www.100test.com](http://www.100test.com)