



用技术和信任

解决问题

白皮书

安全第一：肿瘤药物开发中的职业暴露防控

Joe Galati 博士

赛默飞全球毒理学服务高级总监

执行摘要

与传统化疗药物相比，靶向治疗药物锁定癌症细胞的特定部分而又不会伤害正常细胞，因而在疗效和安全性方面都更具优势，从而成为了治疗癌症的主流方法。小分子靶向治疗药物可以口服给药，这有助于提高患者依从性和成本效益，方便进行大规模生产，因而是一种特别有吸引力的选择。此外，由于小分子靶向化合物在本质上不是蛋白质，因此不太可能引起免疫反应。

从生产角度考虑，小分子靶向治疗药物面临着一些挑战。小分子靶向治疗药物经设计对生物靶点有很高的选择性，活性药物成分通常具有高活性和潜在的毒性，即使是很小剂量也是如此。因而造成了生产中的职业暴露风险以及在生产环境中与其他药物交叉污染的可能性。如果不能足够重视这些风险，就可能威胁到操作人员和患者的安全，而过度重视这些风险又可能会导致在安全措施方面的不必要的开支，进而增加整个项目的成本。

鉴于上述原因，必须在生产前仔细评估参与药物合成的每种原料相关的安全风险，从而确定并减少对健康的危害，并且优化生产成本效率。由此一来，小分子靶向治疗药物生产商可以在药物开发的每个步骤中依据分子的特性来选用特定的技术、设备和安全措施。

本白皮书将指导抗肿瘤小分子化合物的毒理学和药效风险评估，特别关注下列要素：

- 高活性小分子药物的评价标准
- 毒性分级系统
- 药物活性降级
- 安全与处理策略

想要发挥小分子抗肿瘤药物的潜力，就需要了解并接受安全处理操作和防污染技术，还需要维护、持续评估、调整基础设施和专业技术，以及开发过程涉及到的利益相关者的专业知识。



简介

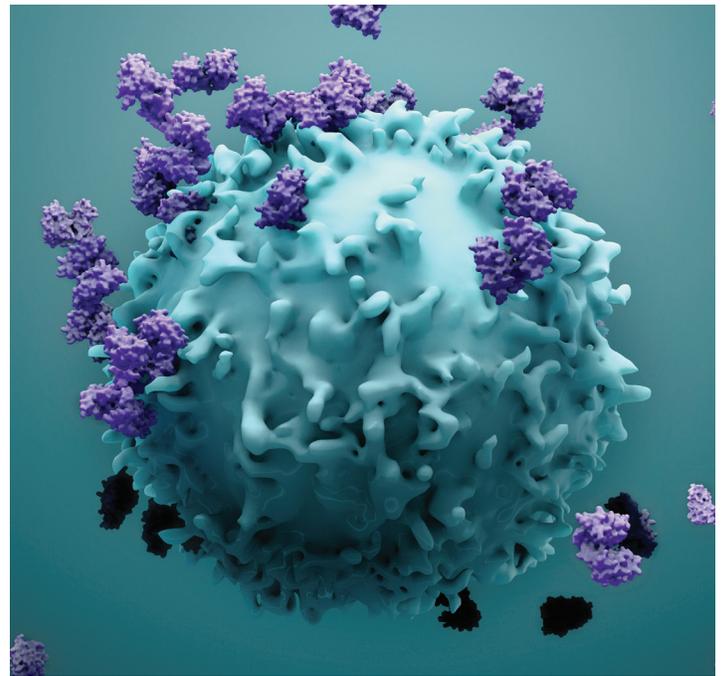
在环境因素、生活方式选择和人口老龄化的影响下，癌症发病率正逐年上升，这给制药公司带来了巨大的压力，要求它们快速、灵活地开发并生产可以拯救生命的治疗药物。由于小分子靶向治疗药物比传统化疗药物治疗癌症的效果更好，严重的不良反应更少，因此这些分子药物的产量也在增加。现在小分子化合物已经大约占据了抗肿瘤药物市场研发管线的 42%，而且这一比例预计在未来数年还会继续增加。

然而，由于小分子抗肿瘤药物活性药物成分通常具有很高的活性，因此需要专门的设备和专业知识，而且从药物开发到药物分发都要遵守严格的处置和安全准则，从而确保操作人员的健康和患者安全以及患者的安全。

小分子化合物目前已经大约占据了抗肿瘤药物市场研发管线的 42%，而且这一比例预计在未来数年还会继续增加。

即使看似无害的化合物，达到一定的剂量也会有毒性，因此生产商应该收集足够的信息，为每个药物开发阶段的活性分类提供信息，这是制定完善的处置与防污染的基础。

活性分类过程中的第一步是确定引发不良反应的最低剂量。由于不同生物制药公司的分类系统各不相同，因此高活性原料尚不存在一个普遍可接受的定义。然而，人们普遍认为，符合以下任何标准的药理活性成分或中间体均应被视为具有高活性：



- 大约 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或低于该剂量时，在人体中产生生物活性（日治疗剂量为 10 mg 或以下）
- 在工作场所空气中的可接受浓度上限或职业接触限值 (OEL) 等于或低于 8 小时时间加权平均浓度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- 与特定受体结合或抑制特定酶时，表现出高度的选择性
- 在低剂量下，有可能会致癌、基因突变、发育效应或生殖毒性
- 是一种新型化合物，活性或毒性未知

一种化合物一旦被确定为具有高活性，生产商就有责任在生产过程中实施适当的处理和安全策略。这些策略的首要任务是保护工人的健康，让他们的身体健康在生产过程中不会因处理或接触的药物而受到任何影响。此外，生产共用的生产设施必须确保其安全措施可以提供充分的防护，以防止产品的交叉污染。最后，安全措施必须足够严格，才能满足客户和全球监管机构的要求，包括美国食品药品监督管理局 (FDA)、加拿大卫生部 (HC) 和欧洲药品管理局 (EMA) 等。

药物活性分级: 精心处理

为了准确地确定潜在的暴露风险, 生产商必须研究需要多少活性药物成分才能达到治疗效果, 以及原料药治疗剂量可能造成的伤害程度。通常按照职业接触限值 (OEL) 对活性药物成分进行分类, 如上所述, 职业接触限值 (OEL) 是指接触者个人在其整个职业活动过程中以每周 5 天每天 8 小时的频率长期反复接触而不损害健康的原料药浓度上限。

由于不同工人对工作场所中相似暴露量的反应存在很大差异, 所以职业接触限值 (OEL) 也没有固定的标准。决定职业接触限值 (OEL) 的一个关键因素是对目标人群中高度敏感人群的健康引起有害作用的接触水平。对于待评估 API 最相关的关键效应, 通常应该获取未观察到有害作用剂量水平 (NOAEL) 作为起始点, 例如可以从重复剂量毒性研究和发育/生殖毒性研究中获得。再考虑其他变量, 包括工人的体重、正常的呼吸速率、给药形式的生物利用度以及安全相关的考虑因素, 未观察到有害作用剂量水平 (NOAEL) 被用于推导职业接触限值 (OEL), 如图 1 中的公式所示。

图 1

职业接触限值 (OEL)

$$OEL = [(NOAEL) (BW)] / [(SF)n (BR)]$$

NOEL

最敏感或最关键不良影响的未观察到有害作用剂量水平 (NOAEL)

体重 (BW)

一个成年工人的体重通常默认为 70kg

(SF)n

一些考虑到动物与人的反应差异性、人与人之间的反应差异性、研究的持续时间、影响的严重程度、现有数据的质量、从 LOAEL 到 NOAEL 的换算等不确定性的安全系数

呼吸频率 (BR)

一个成年工人的呼吸频率通常默认为 10m³/8 小时工作日

毒性分级过程: 了解如何确定

在某些情况下, 缺少足够的数据来确定职业接触限值 (OEL), 比如尚处于早期开发阶段的化合物。在这种情况下, 生产商将根据所有可用的毒性数据评估和严格的同行评审程序, 将原料药划分为防控等级或职业暴露等级 (OEB)。每一个级别都对应着一套与之相适应的工程控制、处理方法和个人防护设备 (PPE) 要求。

根据职业暴露等级 (OEB) 的不同, 就能判断对应的安全空气浓度范围和安全处理要求, 以指导生产中应该采用的控制措施。

然而, 整个制药行业的职业暴露等级 (OEB) 划分并不统一。相反, 每个制药公司都使用自己的分级系统, 这往往反映出生产设备的差异。不同制药公司的分级系统之间存在差异, 因而给外包交接工作增加了难度。例如, 一种活性药物成分在一种分类体系中可能会被认定为职业暴露等级 (OEB) 4 级, 但是在另外一种分类体系中可能是 3 级或 5 级。由于每个级别都有独特的工程控制, 因此, 利益相关方必须要了解相关分子药物

的 OEL 范围, 从而确定分子药物在负责各开发阶段生产商的分级系统中对应的等级。

尽管不同的分级系统存在差异, 但是低活性和高活性之间的区别一般在 10 mcg/m^3 的范围内, 从图 2 所示的赛默飞分级系统中可以看出。

图 2

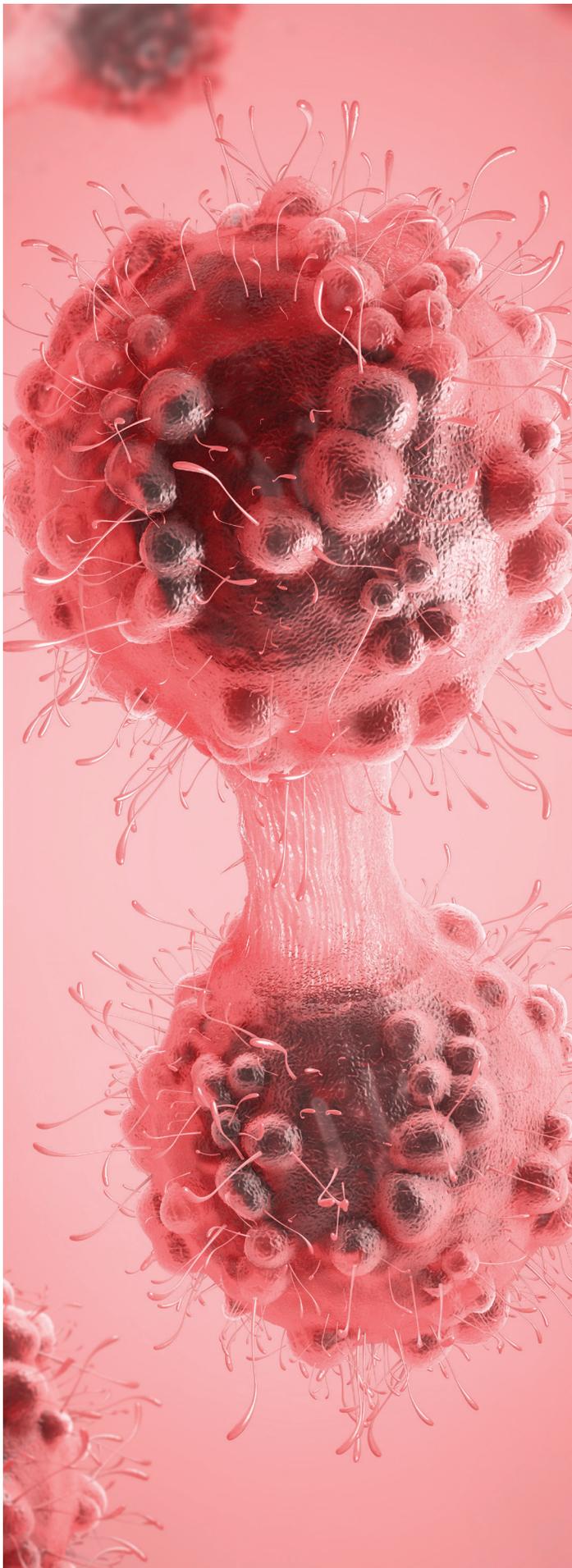
毒性分类标准汇总表

毒性分类 1 类	<p>毒性分类 1 类原料药具有以下全部或部分特征:</p> <ul style="list-style-type: none">• 对人体造成的损害是可逆的• 药效低• 治疗剂量: $>1000 \text{ mg/天}$• 无致癌效应• 无遗传毒性效应• 无发育毒性或致畸性• 无生殖毒性• 非敏化剂• 刺激剂• 急性或慢性全身性效应较小• 良好的警示特性 <p>OEL $> 1 \text{ mg/m}^3$</p>
毒性分类 2 类	<p>毒性分类 2 类原料药具有以下全部或部分特征:</p> <ul style="list-style-type: none">• 对人体造成的损害是可逆的• 药效中等• 治疗剂量: $10\text{-}1000 \text{ mg/天}$• 在工业相关剂量下无致癌效应*• 无法明确或清楚证明有遗传毒性效应• 在工业相关剂量下无发育毒性或致畸性*• 在工业相关剂量下生殖毒性*• 弱致敏剂或罕见致敏剂 (皮肤或呼吸系统)• 腐蚀性• 中等至高等急性全身毒性, 心脏或肝脏毒性• 可能需要中等程度的医疗干预 (即, 不威胁生命)• 缺少警示特性 <p>OEL 范围为 $10 \text{ }\mu\text{g/m}^3\text{-}1 \text{ mg/m}^3$</p> <p>*动物毒性试验的设计往往涉及到的暴露剂量明显高于工业环境中的暴露剂量, 并且因此会产生名义效应风险。</p>

图 2 (续)

毒性分类标准汇总表

<p>毒性分类 3 类</p>	<p>毒性分类 3 类 (3A 和 3B) 原料药具有以下全部或部分特征:</p> <ul style="list-style-type: none">• 对人体造成的损害是不可逆的• 药效高• 治疗剂量• 3A: 1-10 mg/天• 3B: 10 µg/天-1 mg/天• 致癌性• 遗传毒性• 发育毒性或致畸性• 生殖毒性• 严重或频繁性致敏• 严重急性或慢性全身性效应• 可能需要立即进行医疗干预 <p>毒性分类 3A 类原料药的 OEL 通常在以下范围内: $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$-$10 \mu\text{g}/\text{m}^3$</p> <p>毒性分类 3B 类原料药的 OEL 通常在以下范围内: $10 \text{ng}/\text{m}^3$-$1 \mu\text{g}/\text{m}^3$</p>
<p>毒性分类 4 类</p>	<p>毒性分类 4 类原料药具有以下全部或部分特征:</p> <ul style="list-style-type: none">• 对人体造成的损害是不可逆的• 药效非常高• 治疗剂量: $< 10 \mu\text{g}/\text{天}$• 高致癌性• 遗传毒性• 严重发育毒性和/或致畸性• 严重生殖毒性• 严重急性或慢性全身性效应• 严重或频繁性致敏• 需要立即进行医疗干预• 剂量极低时 (即 $\text{OEL} < 10 \text{ng}/\text{m}^3$), 毒性效应在敏感性亚群体中的程度或严重性增加* <p>OEL $< 10 \text{ng}/\text{m}^3$</p> <p>*亚群体指的是因暴露造成毒性增加的风险高于一般人群的群体。亚群体可能包括之前就已经患病的人、患职业病的人以及极易感个体。由于遗传因素、年龄、个人习惯 (如吸烟、饮酒或吸毒)、药物治疗或此前暴露等, 可能会出现超敏反应。</p>



不同分级系统的另外一个相似之处就在于,各个等级都是根据系统性研究得出的毒性数据进行划分的。在通常情况下,毒性分类 1 类包括低药效的化合物或 API,其治疗剂量大于 1g/天,并且 OEL 大于 $1\text{mg}/\text{cm}^3$ 。这些基本上都是非致癌性和无遗传毒性的,而且预计也不会引起发育或生殖毒性。非甾体抗炎药就是一种具有代表性的 1 类化合物,比如阿司匹林或布洛芬。与 1 类化合物相比,2 类化合物的效力可能更强,而且治疗剂量从 10 mg/天到 1g/天不等。心脏疾病用药或有据可查的精神系统药物就是代表性的 2 类化合物,这些药物不会造成不可逆的损害。

有一些分级系统还会使用子分类,可以反应出更多细微的差别。例如就赛默飞的分级系统而言,所有的 3 类分子药物都是高活性的,而且治疗剂量低于 10 mg/天,但是 OEL 范围为 $1\text{-}10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的化合物会被细分为 3A 类。这些化合物通常为抗肿瘤药物,这些药物靶向肿瘤中过度表达的受体,但是不一定会对身体中的所有细胞产生毒性。然而,如果孕妇服用了这些药物,则可能会产生某些致畸效应。而归为 3B 类的分子药物剂量通常小于 1 mg/天,可以低至 10 mcg/天,OEL 范围为 $10\ \text{ng}/\text{m}^3\text{-}1\ \text{mcg}/\text{m}^3$,而且它们会引起致癌效应、遗传毒性效应、致畸效应或其他不可逆性的损害。烷化剂、氮芥类化合物、某些类固醇、性激素和口服避孕药类药物等经典的细胞毒性药物都属于 3B 类。

4 类化合物是赛默飞分级系统中活性最高的化合物,也是非常罕见的一类。这些化合物属于可能引起严重不良反应的治疗药物,而且剂量通常为 10 mcg/天,OEL 小于 $10\ \text{ng}/\text{m}^3$ 。一般来说,1 类和 2 类化合物造成的不良反应通常是可逆的,而 3A、3B 和 4 类化合物引起的不良反应是不可逆的。

可变化的毒性降级

等级划分不是一成不变的。当某一分子或药物的毒性数据有限时，保守分级是一种必要的预防措施。因此，在有科学依据的不同见解出现之前，活性或毒性未知的全新化合物会被认为是高活性化合物。随着分子药物从早期开发阶段进入到后期开发阶段，并且如图 3 所示积累了更多的动物和人体试验数据，如果新数据支持改变等级划分，那么就有可能降低分子药物的毒性分级。

在任何情况下，确定一种原料药或化合物的毒性等级划分是否可以降级，就需要评估在进行初次等级划分时评估过的相同的考虑因素，包括彻底审查迄今为止获得的所有的毒性数据。比如，激酶抑制剂就是一种可能导致发育毒性的小分子抗肿瘤药物，可能并没有完成发育毒性研究，所以在最初登记划分时就使用了默认的保守分级(3A类)。

最理想的情况是，应该大约每三年定期审查 API (如果新获得了相关的毒性数据可以提前进行审查)，以便核查所有全新的毒性数据，尤其是处于早期开发阶段的 API 毒性数据。同一激酶抑制剂可能在最初等级划分的几年后才完成动物发育毒性研究，如果有新毒性数据或者 NOAEL 数值证明，只有在高剂量下才会引发发育毒性，或者药物完全没有发育毒性，那就可能需要将等级降低为 2 类。如果新毒性数据是针对最关键的效应，如本例中的发育毒性，就应该考虑对其毒性分级进行降级。

科学指出，降低等级划分可以更灵活地选择生产工厂，以降低对防污染的要求，缩减生产成本。然而，我们也应该注意到，在降低等级划分时可能会遇到一些挑战，如技术转移、物流和工人/客户沟通等。因此，毒理学家必须确保最初的等级划分尽可能准确，而且必要时用充分严谨的科学依据降低等级划分。

图 3

将分子药物从高活性降为低活性

考虑药物开发生命周期，随着可用毒性数据的增多，OEL/OEB 可能会发生变化。

早期开发阶段 (开展动物试验前)	临床前阶段 (开展动物试验)	临床研究
<ul style="list-style-type: none">• 主要进行体外研究，如体外受体结合试验• 可能包括基于警示结构的计算机模拟毒性数据，如遗传毒性、致敏性等<ul style="list-style-type: none">• 选择候选分子药物• 评估作用机制• 无可用的体内毒性数据	<ul style="list-style-type: none">• 单剂量或亚慢性毒性动物试验(7天, 28天)• 遗传毒性研究(艾姆斯试验)• 数年后: 生殖毒性研究(生育力、胚胎发育)、致癌性研究	<ul style="list-style-type: none">• 第一阶段: 从参与研究的几位健康志愿者开始• 第二阶段: 参与者的数量增加，现在考虑到预期的患者群体• 第三阶段: 参与者的数量进一步增加；获得更多的毒性数据

细胞毒性和非细胞毒性的抗肿瘤药物及 cGMP

抗癌药物通常被统称为细胞毒剂。事实上，尽管正在开发的许多抗肿瘤药物是具有细胞毒性或遗传毒性的高活性原料药，但是还有其他的抗肿瘤药物并非如此。这种差异对于遵守现行药品生产质量管理规范 (cGMP) 的规定至关重要，但是目前还没有普遍认可的“细胞毒药物”的定义来指导评估。



以下关键问题必须予以澄清：

- 该药物是否会直接破坏 DNA?
- 该药物是否有遗传毒性?
- 该药物对健康细胞有影响吗? 是否有数据表明，对癌细胞影响的剂量比对健康细胞影响的剂量低得多?
- 该药物的毒性是否与任何阈值无关? 是否存在 NOAEL?
- 该药物对白血球或胃肠道内壁是否有不良影响?

由于缺乏对细胞毒药物的技术定义，我和其他毒理学同事开发出了区分细胞毒癌症药物和非细胞毒癌症靶向治疗药物的定义，该定义已被美国卫生部引用。

尽管正在开发的许多抗肿瘤药物是具有细胞毒性或遗传毒性的高活性原料药，但是还有其他的抗肿瘤药物并非如此。

根据这一指导意见，对肿瘤有毒性但对健康细胞没有毒性的肿瘤靶向药物可被视为非细胞毒性/选择性细胞毒性，而那些对 DNA 有直接作用机制且对肿瘤细胞没有选择性的药物应被视为有细胞毒性。在 cGMP 要求方面，非细胞毒性/选择性细胞毒性药物可以在生产多种产品的工厂中进行生产，而细胞毒性药物可能需要独立区域、专用设备。

制定安全方案

一旦确定了某一种分子药物或化合物的 OEB 或 OEL, 生产商就必须制定适当的处理和安全生产准则。还需要高度重视通过工程控制, 防止产品通过空气传播排放。个人防护设备 (PPE) 或工人防护服只能作为额外的防护措施。

虽然许多准则受 OEB 或 OEL 影响, 但还有其他影响安全协议的因素, 如正在处理的 API 的百分比、材料的体积以及生产材料所需的互动程度。材料的物理特性也会发挥作用。例如, 就粉末状材料而言, 如果它很容易分散成粉尘, 那么吸入的可能性就很高, 就需要使用更严格的防护措施。

生产低活性和高活性分子药物的安全策略和处理策略之间的区别很大。例如, 根据赛默飞的 OEB 分类系统, 对于 1 类粉末状化合物, 必须对粉尘较多的程序进行局部排气通风 (LEV), 并且要在实际情况下进行封闭处理。还有一些次要的控制措施, 比如机械通风、良好的内务管理流程和高效微粒空气 (HEPA) 过滤器。在个人防护设备方面, 通常使用手套、安全鞋、安全护目镜和标准工作服。

相比之下, 对于 3B 类粉末状或分子药物, 不建议进行开放式的处理, 而是应该采用封闭式处理, 应该采用封闭式处理, 使用诸如粉末称量罩、层流罩、隔离器、机械气流、清洁或在位清洗系统以及手套箱式隔离器等工具。二级的控制措施包括生产车间无空气再循环、频繁换气、可安全更换的高效 HEPA 过滤器、从加工室到外部区域的负气压级联、缓冲区, 以及其他策略。在个人防护设备方面, 由于该类别的分子药物活性较高, 因此需要进行呼吸器穿戴测试、医疗证明、带 HEPA 滤芯的双臂动力空气净化呼吸器 (PAPR)、袖套、双层手套和靴套。

其它对高活性分子药物和化合物的防控措施包括空气监测和警报系统、训练有素的人员、医疗监测和限制孕妇服用。

结论

靶向抗肿瘤原料药的化学工艺开发经常会涉及到处理高效原料药, 而这些原料药的危害或剂量反应信息很少或者几乎没有。由于在没有毒性数据的情况下, 无法设定原料药的 OEL, 所以生产商会制定内部接触限范围来指导防护策略。这些接触限范围体现在职业暴露等级 (OEB) 中, 并指导相应的工程和行政控制措施, 以便防止劳动者暴露在高于接触限值的空气传播物质, 并且消除与生产环境中其他药物交叉污染的风险。随着控制水平的提高, 确保为工人提供最佳防护所需的工艺和设备强度以及相关成本也在增加。

对特定物料的暴露限值进行分类是一个不断变化的过程。随着临床前动物毒性研究和人体临床试验获得的数据增多, 如果最初因缺乏毒性数据而被归类为高活性的新型化合物在等级划分变动方面有了科学依据, 那么降级是可以实现的。持续收集和分析数据对充分了解风险是至关重要的。通过这些信息, 生产商能够确定和实施最佳的控制策略, 以保护操作人员和产品, 并且保障工人和患者的安全, 同时也能削减与实际风险无关的安全工作方面的不必要开支。

参考文献

- 1 IQVIA (2021) Global MIDAS Edition. Includes antineoplastic agents (L01) and endocrine therapy (L02)- 248 molecules, OSD includes: tablets, ODT, capsules/
- 2 Winkler GC, Barle EL, Galati G, Kluwe W<.(2014) Functional differentiation of cytotoxic cancer drugs and targeted cancer therapeutics, Regulatory Toxicology and Pharmacology, Volume 70, Issue 1, 2014, Pages 46-53, ISSN 0273-2300, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.06.012>.

关于赛默飞

赛默飞通过旗下的 Patheon™ 品牌在药物开发、临床试验物流和商业化生产等领域为广大客户提供行业领先的制药服务解决方案。赛默飞在全球拥有超过 65 个工厂，在药物开发的各个阶段提供一体化、端到端的支持，包括活性药物成分、生物制药、病毒载体、cGMP 质粒、处方、临床试验解决方案、物流服务、商业化生产、包装。赛默飞在科学与技术上的卓越成就为其打造了响彻全球的名声。遍布世界各地的多家工厂与多名专家共同构建了一个全球网络，让赛默飞可随时为遍布美洲、欧洲、亚洲和澳大利亚的各种规模的制药公司和生物技术公司提供支持服务。通过 Quick to Care™ 计划，我们为您的药物开发工作定制一体化的药物开发和临床服务。我们针对大分子和小分子药物开发制定的 Quick to Clinic™ 计划可以帮助您在早期开发过程中平衡速度与风险，以便您可以快速申报新药临床试验，并成功通过审批。Mysupply 平台和 Pharma 4.0 支持等数字化创新技术可提供实时数据、精简的操作体验。赛默飞始终与广大客户携手并进，致力于快速将制药行业的各种可能性变为现实。



Joe Galati 博士

全球毒理学服务高级总监

Joe Galati 博士是全球毒理学服务高级总监，在职业毒理学和患者/产品安全领域有超过 20 年的制药行业从业经验，是美国毒理学会以及加拿大毒理学会的正式成员。Galati 博士在多伦多大学获得了药理学和分子毒理学博士学位，他撰写了多篇同行评审出版物，并在北美和欧洲的各种国际科学会议、大会和大学中发表过演讲。



关注赛默飞 Patheon™ 中国
获取更多资源

+86 21 6865 4588 • thermofisher.com/patheon-cn • pharmaservices@thermofisher.com

© 2022 赛默飞世尔科技(中国)有限公司保留所有权利。
10/22 发布

ThermoFisher
SCIENTIFIC