

国际人用药品注册技术协调会

ICH 三方协调指导原则

抗肿瘤药物非临床评价

S9

(中文翻译公开征求意见稿)

当前第 4 阶段版本

日期：2009 年 10 月 29 日

该指导原则由相应的ICH专家小组制定，按照ICH进程，已递交管理部门讨论。在ICH进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

S9

文件历史

最初版本	历史	日期
S9	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	2008年11月13日

现行第四阶段版本

S9	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给ICH三方的管理机构采纳。	2009年10月29日
----	---------------------------------	-------------

目录

1. 前言	3
1.1 指导原则目的	3
1.2 背景.....	3
1.3 范围.....	3
1.4 一般原则	5
2. 支持非临床评价的研究	4
2.1 药理学.....	4
2.2 安全药理学	4
2.3 药代动力学	6
2.4 一般毒理学	6
2.5 生殖毒性	5
2.6 遗传毒性	7
2.7 致癌性.....	7
2.8 免疫毒性	7
2.9 光安全性.....	6
3. 支持临床试验设计和上市的非临床数据	8
3.1 人体首次用药的起始剂量	8
3.2 临床试验中的剂量递增和最高剂量.....	8
3.3 支持早期临床试验的毒理学研究周期和方案	8
3.4 支持后续临床研发和上市的毒理学研究周期	8
3.5 药物联合应用	9
3.6 支持儿童人群临床试验的非临床研究.....	9
4. 其它考虑	9
4.1 偶联药物	9
4.2 脂质体产品	9
4.3 药物代谢物评价	9
4.4 杂质评价	10
5. 注释	10

1. 前言

1.1 指导原则目的

本指导原则的目的是为抗肿瘤药物研发提供信息，以帮助设计合适的非临床研究计划。本指导原则也为非临床评价提供了建议，以支持在疾病晚期且治疗选择有限的患者中开展抗肿瘤药物临床试验。

本指导原则旨在促进和加速抗肿瘤药物研发，并保护患者免受不必要的不良反应，同时遵循3R原则（减少/优化/替代），避免不必要的动物以及其它资源使用。

适当情况下，在抗肿瘤药物研发中应考虑其他ICH指导原则所描述的原则。本指导原则描述了与其他指导原则的非临床试验建议不一致的特殊情况。

1.2 背景

由于恶性肿瘤危及生命，死亡率较高，且现有治疗措施的疗效有限，因此迫切需要为患者提供新的有效的抗肿瘤药物。

关于支持用于治疗晚期且治疗选择有限的患者的抗肿瘤药物临床试验所需的非临床试验设计和实施，目前国际上尚未就目标和建议达成共识。非临床评价用于：

- 1) 确定药物的药理学特性；
- 2) 确定首次人体暴露的安全起始剂量水平；
- 3) 了解药物的毒理学特征（例如确定靶器官、暴露量-反应关系和可逆性）。

在抗肿瘤药物的研发中，临床试验常纳入病情进展中且致命的肿瘤患者。此外，这些临床试验中的剂量水平常常接近或者等于不良反应剂量。鉴于这些原因，在抗肿瘤药物的非临床研究设计中所需的试验类型、时间安排和灵活性可能与其它药物的非临床研究不同。

1.3 范围

本指导原则为拟用于治疗严重且威胁生命的恶性肿瘤患者的药物提供信息。鉴于此目的，这部分患者人群通常是指晚期肿瘤患者。本指导原则适用于小分子和生物技术药物，不论何种给药途径。本指导原则中描述了与用于晚期肿瘤患者的抗肿瘤药物研发相关的非临床研究类型和时间安排，并且适当参考其他指导原则。本指导原则也描述了在现有治疗无效或耐药，或无法从现有治疗获益的晚期患者人群中进行早期临床试验时所需的最基本考虑。支持 I 期临床试验的非临床资料与 I 期临床资料，通常足以支持进行 II 期临床试验和进入晚期肿瘤患者的二线或一线治疗。本指导原则也描述了在晚期肿瘤患者的后续临床试验期间需进一步收集的非临床研究数据。当抗肿瘤药物要在预期生存期较长的肿瘤患者人群进一步研究时（如为降低肿瘤复发风险而进

行长期给药)，其他追加的非临床研究项目和时间安排取决于已有的非临床和临床研究数据，以及已观察到的毒性特征。

本指导原则不适用于预防癌症药物,改善症状或化疗副作用的药物,在健康志愿者进行的研究,疫苗,细胞或基因治疗药物。如果临床试验纳入了健康志愿者,应遵循ICH M3指导原则。本指导原则应用范围不包含放射性药物,但其中的一些原则可能适用此类药物。

1.4 一般原则

每种新药研发都要求根据拟定人体使用来设计试验,以阐明其药理学和毒理学特性。为了阐述与药物相关或与人体使用方式相关的新特性,可能需要对“标准”的非临床试验方案进行调整。

在研发过程中,生产工艺可以改变。但是,非临床研究中所用的药物活性物质应明确其特性,并且应该能够充分代表临床试验中的活性物质。

一般来说,用于支持药物研发的非临床安全性研究应遵循药物非临床研究质量管理规范。

2. 支持非临床评价的研究

2.1 药理学

在 I 期研究之前,应当完成药物作用机制、方案依赖性以及抗肿瘤活性的初步研究。应当根据作用靶点和作用机理选择合适模型,但是不必采用与拟进行临床评价相同的肿瘤类型。

这些研究用于:

- 提供作用机制的非临床证据
- 指导用药方案和剂量递增计划
- 为选择试验动物种属提供信息
- 帮助选择起始剂量和合适的生物标志物
- 必要时证明药物联合应用的合理性

了解药物的次要药效学特征可能有助于人体安全性评价,且在合适时可针对这些特性进行研究。

2.2 安全药理学

在开始临床试验之前,应当获得药物关于重要器官功能(包括心血管、呼吸和中枢神经系统)的评价信息;这些参数可纳入到一般毒理学试验中。在非啮齿类动物上进行了给药后的详细临床症状观察及合适的心电图检查,通常认为已经足够。为支持

在晚期肿瘤患者中进行临床试验时，不要求进行单独的安全药理学研究。当确定对临床试验患者有明显其他风险的特定担忧时，应考虑进行ICH S7A和/或S7B指导原则中所描述的合适的安全药理学研究。若不存在特定风险，为支持临床试验和上市，可不要进行这些研究。

2.3 药代动力学

对非临床研究所用动物中有限的药代动力学参数（如血药浓度峰值、曲线下面积（AUC）和半衰期）的评价，有助于 I 期研究中的剂量选择、给药方案安排和剂量递增。药物在动物中的吸收、分布、代谢和排泄的进一步信息，通常应在临床试验期间平行开展研究获得。

2.4 一般毒理学

在晚期肿瘤患者中进行 I 期临床试验的主要目的是评价药物的安全性。I 期临床试验评价包括剂量递增至最大耐受剂量（MTD）和剂量限制性毒性（DLT）。确定未观察到不良反应的剂量水平（NOAEL）或未观察到反应的剂量水平（NOEL）的毒性试验，对于支持抗肿瘤药物的临床应用不是必需的。由于药物的毒性在很大程度上受到给药方案的影响，应在毒理学试验中评价相类似的临床给药方案。这点将在3.3和3.4章节进一步讨论。

应对毒性恢复的可能性进行评价，以了解严重的毒性反应是否可逆。当在临床暴露量附近出现严重毒性，且通过科学评价难以预测其恢复性时，一般毒理学研究要求在试验末段包含停药期。该科学评价应包括病理损伤的程度和严重性，以及受损器官的再生能力。如果需要进行含恢复期的试验，应该在临床研究之前获得试验结果。完全的恢复通常认为不是必需的。

对于小分子药物，一般毒理学试验通常包括啮齿类和非啮齿类动物的试验。根据具体问题具体分析的原则，在某些情况下，采用替代试验方法也是合适的（如靶向快速分裂细胞的遗传毒性药物，如果啮齿类动物是相关动物种属，则在一种啮齿类动物种属开展重复给药毒性试验可能认为是足够的）。对于生物药物，动物种属数量的要求参见ICH S6。

在适当情况下应进行毒代动力学评价。

2.5 生殖毒性

为了揭示药物对已经怀孕或可能怀孕患者发育中胚胎或胎儿的潜在风险，应进行胚胎-胎仔毒性评价。抗肿瘤药物的胚胎-胎仔毒性试验应该在上市前完成，但不是支持拟用于晚期肿瘤患者的药物临床试验所必需的。对于那些有遗传毒性且在一般毒理学

试验中靶向快速分裂细胞（如crypt细胞、骨髓）的药物，或者归属于确定可引起生殖毒性的药物类别，这些生殖毒性试验在上市时也不是必需的。

对于小分子药物，如ICH S5（R2）指导原则中所述，胚胎-胎仔毒性试验通常在两种动物种属中进行。当胚胎-胎仔发育毒性试验在一种动物种属已显示胚胎-胎仔致死性或致畸性的阳性结果时，一般不必在第二个动物种属进行确证性试验。

对于生物药物，在一种药理相关动物种属中进行评价通常已经足够。可通过器官形成期的毒性评价或根据ICH S6所述的试验设计来进行该评估。若有科学依据，替代方法也可能是合适的。替代方法可能包括文献评估、胎盘转运评估、生物药物直接或间接作用，或其它因素。

拟用于晚期肿瘤患者的药物临床试验或上市，不必进行生育力和早期胚胎发育毒性试验。一般毒理学试验中获得的药物对生殖器官的影响信息，应作为生育力损伤评估的基础。

拟用于晚期癌症患者的药物临床试验或上市，通常不必进行围产期毒性试验。

2.6 遗传毒性

对于拟用于治疗晚期肿瘤患者的药物，遗传毒性研究不是支持其进行临床试验所必需的。为了支持上市（见ICH S2）应进行遗传毒性试验。生物药物应遵循ICH S6中所述的原则。如果体外试验结果为阳性，体内试验可能不是必要的。

2.7 致癌性

抗肿瘤药物致癌性评价的适用性在ICH S1A指导原则中进行了描述。拟用于治疗晚期肿瘤患者的药物上市，致癌性试验通常不是必要的。

2.8 免疫毒性

对于大多数抗肿瘤药物，认为在一般毒理学试验中的设计内容足以评价免疫毒性潜力和用于支持上市。对于免疫调节类药物，试验设计可能包括附加的终点指标（如流式细胞术的免疫表型分析）。

2.9 光安全性

在 I 期临床试验前，应根据药物的光化学特性及该化学分类的其他药物信息开展早期光毒性潜力评估。如果这些数据评估后提示有潜在风险，应对门诊患者的试验采取合适的保护措施。如果根据非临床数据或临床经验，无法充分评价其光安全性风险，在上市前应提供符合ICH M3所述原则的光安全性评估。

3. 支持临床试验设计和上市的非临床数据

3.1 人体首次用药的起始剂量

选择起始剂量的目标是确定预期出现药理作用且有合理安全性的剂量。起始剂量应采用所有已有的非临床数据（例如药代动力学、药效学和毒性）进行科学论证，并且基于多种方法进行选择（注释2）。对于大多数全身给药的小分子药物来说，动物剂量与人体等效剂量的种属间换算通常应基于人体表面积标准化方法。对于小分子和生物药物，根据体重、AUC或其它暴露参数来进行种属间换算也是可行的。

对于具有免疫激动剂特性的生物药物，起始剂量的选择应考虑采用最低预期生物效应水平（MABEL）。

3.2 临床试验中的剂量递增和最高剂量

一般来说，肿瘤患者临床试验中研究的剂量递增或最高剂量不应受到非临床研究中最高剂量或暴露量的限制。当在非临床毒理学研究中观察到严重毒性具有陡峭的剂量-反应或暴露量-反应曲线时，或者当严重毒性缺乏预警信号时，应当考虑比常规剂量递增更小的递增（分数倍数的递增，而不是成倍增加）。

3.3 支持早期临床试验的毒理学研究期限和方案

在 I 期临床试验中，可根据患者的反应继续进行治疗，在这种情况下，不需进行比已完成的毒性试验给药期限更长的新的毒性试验来支持延长的临床治疗。

为了适应早期临床试验中可能使用不同的给药剂量方案，应当选择合适的非临床研究设计。毒性研究并不总是完全遵循临床方案，但毒性研究信息应充分支持临床剂量、方案和确定潜在的毒性。例如，一种可考虑的因素是动物种属中的半衰期和预计的（或已知的）人体中的半衰期。其它因素可包括暴露评估、毒性特性、受体饱和度等。表1提供了抗肿瘤药物通常采用的非临床试验给药方案的实例，可应用于小分子药物或生物药物。当已有的毒性信息不能支持修改临床给药方案时，通常在单一动物种属中进行追加的毒理学试验是足够的。

表1：支持早期临床试验的抗肿瘤药物研究方案示例

临床方案	非临床给药方案示例 ^{1,2,3,4}
每3-4周1次	单次给药
每天1次，连续5天，每3周重复1次	每天1次，连续5天
每天1次，连续5-7天，隔周重复1次	每天1次，连续5-7天，隔周进行（2个给药周期）

每周1次，连续3周，间隔1周	每周1次，连续3周
每周2次或3次	每周2次或3次，连续4周
每天1次	每天1次，连续4周
每周1次	每周1次，4-5次给药

¹表1中描述了给药时相。应根据预期的毒性特征和临床方案科学地论证非临床试验中毒性评估时间安排的合理性。例如，为检查早期毒性在给药后短期内处死动物，以及为检查迟发毒性而在晚些时候处死动物，都应该予以考虑。

² 关于非临床毒性研究与临床方案之间联系的灵活性的进一步讨论，见3.3章节。

³ 本表中的给药方案没有规定恢复期（关于恢复期见2.4章节和注释1）。

⁴ 对于具有广泛的药理作用、长半衰期或过敏反应潜力的分子，本表中的给药方案应进行适当调整。此外，应考虑免疫原性的潜在作用（见ICH S6）。

3.4 支持后续临床试验和上市的毒理学研究周期

支持 I 期临床试验的非临床资料和 I 期临床资料通常足以支持进行 II 期临床试验，和支持进入晚期肿瘤患者的二线或一线治疗。为了支持用于晚期肿瘤患者抗肿瘤药物的后续开发，在 III 期试验开始之前应提供符合临床拟定方案的为期3个月的重复给药毒性试验结果。对于拟用于晚期肿瘤患者的大多数药物来说，为期3个月的非临床毒性试验足以支持上市。

当考虑改变临床方案时，应评估已有临床数据支持方案变更的合理性。如果仅依据临床资料不足以支持临床方案变更，应考虑3.3章节中讨论的其他因素。

3.5 药物联合应用

计划联合应用的药物在毒理学评价中应分别进行良好的单个药物研究。在开始临床研究之前，应提供支持联合用药合理性的数据。通常，拟用于晚期肿瘤患者联合用药的安全性毒理学研究是没有必要的。如果药物的人体毒性特征已经明确，通常认为无需进行评价药物联用的非临床研究。对于至少一个化合物仍处于早期研发阶段（即其人体毒性特征尚未明确）的联合用药研究，应提供一个药理学试验以支持联合用药。这个试验应基于有限的安全性终点指标（如死亡率、临床症状和体重），证明毒性没有实质增加的情况下活性增加。应当根据已有的信息，决定是否必要进行一个针对联合用药的毒理学研究。

3.6 支持在儿童人群中试验的非临床研究

在儿科患者中进行的大多数抗肿瘤药物研究的一般范例是：首先确定在成人群体

中的相对安全剂量，然后在初步的儿科临床试验中评估比该剂量更低的剂量。本指导原则其它部分列出的非临床试验建议也适用于儿童人群。一般不会为了支持癌症治疗纳入儿科肿瘤患者而开展幼龄动物研究。只有在认为人体安全性数据和已有的动物试验数据不足以支持拟在相应年龄段儿童人群中的安全性评价时，才考虑在幼龄动物中进行研究。

4. 其他考虑

4.1 偶联药物

偶联药物是与载体分子如蛋白质、脂质或糖共价结合的药物。偶联物质的安全性是主要关心的问题。对于非偶联物质，比如连接子，可以进行相对有限的安全性评价。应提供偶联药物在试验动物种属和人血浆中的稳定性信息。毒代动力学需要对给药后偶联的和非偶联的化合物都进行评价。

4.2 脂质体产品

如果未脂质化的药物已经进行了充分研究，则没有必要对脂质体产品进行全面评价。如果可行，安全性评价应包括对脂质体产品的毒理学评价以及未脂质化药物和载体的有限评价（如毒理学试验中的单个组）。此处描述的原则也适用于其它类似的载体。合适情况下，应进行毒代动力学评价。如果可能，该评价应包括给药后脂质体产品和游离型化合物。

4.3 药物代谢产物评价

有些情况下，人体中鉴别的代谢产物未能在非临床研究中进行评价。对于晚期肿瘤患者，一般不必开展这些代谢物的单独评价。

4.4 杂质评价

一般认为，杂质标准基于可以忽略的风险来建立，该内容在ICH Q3A和Q3B进行了讨论。抗肿瘤药物可能接受超出ICH指导原则中确定的杂质限度，应在上市申请时论证其合理性。这些论证需考虑所治疗的疾病和患者人群、母体药物特性（药理学特性、遗传毒性、致癌性等）、治疗周期和降低杂质对生产过程的影响。此外，定性评估可包括非临床试验中给药剂量或浓度水平与临床水平相关性的考虑。对于遗传毒性杂质，根据增加的肿瘤发生的终生性风险，已经有多种方法用于建立限度标准。对于拟用于晚期肿瘤患者的药物，上述限度可能不适用，论证时应考虑设置更高的杂质限度。如果杂质也是动物和/或人体中的代谢物，通常是可接受的。

5. 注释

1. 对于非啮齿类动物研究，给药组通常至少包括3只动物/性别/组，必要时，另设2只/

性别/组作为恢复组（见本文2.4章节）。一般应采用两种性别的动物，如果采用特定的单性别应证明其合理性。

2. 对于多数小分子，常用方法是将啮齿类动物的STD 10（10%的动物出现严重毒性反应剂量）的1/10作为起始剂量。如果非啮齿类动物是最合适种属，则认为HNSTD（最高非严重毒性剂量）的1/6是合适的起始剂量。HNSTD定义为不会致死、导致危及生命的毒性或不可逆结果的最高剂量水平。