

人用药品注册技术国际协调会

ICH 三方协调指导原则

药物致癌性试验指导原则

S1B

现行第四阶段版本

1997 年 7 月 16 日发布

按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，已递交管理部门征求意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。

S1B 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
			2005年11月
S1B	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	1996年5月1日	S1B

现行第四阶段版本

S1B	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。	1997年7月16日	S1B
-----	-----------------------------------	------------	-----

目 录

1. 目的	4
2. 背景	4
3. 适用范围	4
4. 正文	5
4.1 前言	5
4.2 检测潜在致癌性的试验方法	5
4.2.1 长期致癌性试验动物种属的选择	5
4.2.2 附加体内致癌性试验	5
4.2.3 选择短期或中期致癌性试验的考虑	6
5. 机制研究	6
5.1 细胞学改变	6
5.2 生物化学指标检测	6
5.3 附加遗传毒性试验的考虑（见 ICH S2A 和 S2B）	6
5.4 改良试验方案	7
6. 长期致癌性试验动物种属选择的一般考虑	7
6.1 从药物调研中得到的信息	7
6.2 机制研究的可能性	7
6.3 代谢特性	7
6.4 可行性	8
6.5 在一种以上动物中进行试验	8
6.6 例外情况	8
7. 潜在致癌性评价	8
注释	8
附录：引用的其他 ICH 指导原则：	9

药物致癌性试验

1. 目的

本文件提供了评价药物潜在致癌性方法的指导原则。

2. 背景

一直以来，ICH 三方监管机构对评价药物的潜在致癌性的监管，均要求提供两种啮齿类动物（通常为大鼠和小鼠）进行的长期致癌性试验。由于这些试验花费高且需使用大量动物，ICH 有责任探讨是否能在不损害人体安全性的前提下，减少在两种动物进行长期致癌性试验的要求。

本指导原则应与其他指导原则（见附录）一起阅读，特别是：

S1A：药物致癌性试验必要性指导原则

S1C：药物致癌性试验的剂量选择指导原则

目前，用以评价化合物（包括药物）对人潜在致癌性的长期啮齿类致癌性试验正在接受关键性的考察。从 70 年代早期开始，很多研究显示，试验程序的多样性可在啮齿类动物中引起致癌性反应，但其中有一些现在被认为与人风险评估无关或相关性极小。在本指导原则中，对于需要致癌性评价的药物，概括介绍了用于评价致癌性而避免常规进行两个长期啮齿类致癌性试验的试验方法。大鼠和小鼠致癌性试验的相对价值，以及单用大鼠或小鼠是否会导致人体风险评价相关的致癌性信息明显丢失，这些问题已在六项人用药物数据调查中解决。该调查由国际癌症研究署（IARC）、美国食品和药物管理局（FDA）、美国医师参考手册（PDR）、日本制药商协会（JPMA）、欧盟药品专利协会（CPMP）和英国医药研究中心（CMR）进行。调查的范围及其主要分析结论参见第 3 届 ICH 会议（1995）纪录。

长期致癌性试验中得到的与药物治疗不相关的阳性结果，会使所有当事人（注册审评人员、药物开发公司和公众）进退两难。进行一项长期致癌性试验（而不是两项），可将部分资源用于其他方法，以揭示与人相关的潜在致癌性。对来自一项长期致癌性试验和其他适当的试验研究所得到的全部数据进行科学评价和判断的“证据权重法”，可提升对人体致癌性风险的评价

3. 适用范围

本指导原则适用于所有在 ICH S1A 中指出的需要进行致癌性试验的药物。生物制品请参照 ICH S6。

4. 正文

4.1 前言

用于检测药物潜在致癌性的试验策略，仅在获得某些关键信息后才制定，这些信息包括：遗传毒性结果（ICH S2A 和 S2B）、拟用患者人群、临床用药方案（ICH S1A）、动物和人体药效动力学（选择性、剂量-反应关系）（ICH S1C）和重复给药毒性试验结果。如果在任何种属动物（包括非啮齿类）中进行的重复给药毒性试验提示受试物具有免疫抑制作用、激素活性或其他被认为对人体是一种危险因素的活性，那么这种信息就应在进一步评价潜在致癌性的试验设计中予以考虑（注 1）。

4.2 检测潜在致癌性的试验方法

选择方法时应具有灵活性和辨别力，这会受上述前言所列信息的影响。鉴于致癌过程的复杂性，任何单一的试验方法都不可能预测所有人用药物的潜在致癌性。

基本方案包括一项长期啮齿类动物致癌性试验，加另一项在 4.2.2 中提及的其他类型的试验，这些试验可作为长期致癌性试验的补充，并提供长期致癌性试验不易得到的其他信息。

4.2.1 长期致癌性试验动物种属的选择

基于以下考虑选择合适的动物种属：

- (a) 药理学
- (b) 重复给药毒性
- (c) 受试物的代谢特性（另见 ICH S1C 和 S3A）
- (d) 毒代动力学（另见 ICH S1C、S3A 和 S3B）
- (e) 给药途径（如，不常用的皮肤和吸入给药途径）

在缺乏更倾向于某一种属的确凿证据时，推荐选择大鼠，这一观点在本文第 6 节将有所讨论。

4.2.2 附加体内致癌性试验

附加试验可选(a)或(b)（注 2）：

- (a) 短期或中期啮齿类动物体内试验系统

应尽量使用能提供致癌性终点的体内模型，包括啮齿类启动-促进模型，或转基因啮齿类或新生啮齿类致癌模型（注 3）。

(b) 第二种啮齿类动物长期致癌性试验仍认为是可以接受的(见参见第 4.2.1 节)。

4.2.3 选择短期或中期致癌性试验的考虑

重点在于选择一种可为评价潜在致癌性的整体“证据权重”提供有价值信息的试验方法。应说明选择理由，选择理由应基于选择方法时已获得的药物信息，如与人体比较的药效动力学和暴露量以及其他相关信息。方法选择理由应包括对该药物所选方法的优缺点的科学讨论(注 4)。

5. 机制研究

机制研究常有助于解释一项致癌性试验中的肿瘤发现，并可提供这些发现与人体风险评价相关性的客观判断。是否需要机理研究及其设计取决于受试物的特性和/或致癌性试验的特定结果。在这些研究中应评价剂量依赖性及其与致癌性试验状况的关系。建议包括：

5.1 细胞学改变

可用形态学、组织化学或功能判断标准检测相关组织在细胞水平的改变。如有可能，应直接关注诸如细胞凋亡、细胞增生、肝细胞灶性变性等改变的剂量-反应关系，以及细胞间信号传递的改变。

5.2 生物化学指标检测

根据推测的致癌作用机制，可检测以下指标：

- 血浆激素水平，如：T3/T4、TSH、催乳素；
- 生长因子；
- 蛋白结合，如与 $\alpha_2\mu$ -球蛋白的结合；
- 组织酶活性等。

在某些情况下，有可能会验证一种假设，例如在另一项试验中激素失衡已经或至少部分得到补偿。

5.3 附加遗传毒性试验的考虑(见 ICH S2A 和 S2B)

对于在遗传毒性标准组合试验中结果为阴性、而在致癌性试验中有反应但无明确表观遗传机制证据的化合物，可在合适的模型中进行附加的遗传毒性试验。附加试验可包括改变代谢活化条件的体外试验或在诱导肿瘤的靶器官中检测遗传毒性损伤的体内试验(如 DNA 损伤和修复试验、 ^{32}P 后标记、转基因动物诱导突变)。

5.4 改良试验方案

改良试验方案有助于阐明受试物的致癌作用方式。此种试验方案可能包括采用多组受试动物探索研究中断给药的结果或给药停止后细胞变化的可逆性。

6. 长期致癌性试验动物种属选择的一般考虑

在缺乏其他明确提示时，从以下几点考虑，建议长期致癌性试验一般选用大鼠。

6.1 从药物调研中得到的信息

在六项调研分析中，关注了遗传毒理学、肿瘤发生率、动物种系、给药途径和给药方案、药理或治疗活性、开发和/或注册状态以及终止开发的原因（如有）等信息。当然，这些信息可能会有相当部分的交叉重叠，但并不会妨碍得出有效的结论。

从调研分析中得到的主要结论是：

a. 虽然小鼠肿瘤在很少实例中被确认是药物注册（监管）活动中引起担忧的唯一原因，但来自该动物种属的数据对“证据权重”决策和识别可在两种啮齿类动物中引起肿瘤的药物仍有一定的帮助。

b. 对仅在一种动物中有致癌活性的化合物，“仅在大鼠”中发生肿瘤的化合物数量约是“仅在小鼠”中发生肿瘤的化合物的两倍，简单地看，似乎大鼠比小鼠更敏感。

c. 与文献中其他查阅的调研一样，药物数据以啮齿类动物中高发的肝肿瘤为主。小鼠肝脏对非遗传毒性化合物的高敏感性曾是一些专题讨论会的主题。现在已得出结论，这些肿瘤并不总与人致癌性风险相关，且可能引起误导。

6.2 机制研究的可能性

非遗传毒性化合物在啮齿类动物中的致癌活性，具有高度的种属、品系和靶器官特异性，并在剂量-反应关系中存在阈值。近年来的机制研究使人们可以将啮齿类动物模型的特有反应与可能和人相关的反应区分开。研究进展往往与对种属和组织特异性了解的增加有关。例如，受体介导致癌性的重要性正进一步得到认识。这些进展大部分在大鼠研究中获得，在小鼠研究却很罕见。

6.3 代谢特性

从代谢方面考虑，无论是大鼠还是小鼠似乎都不更适合用于进行长期致癌性试验。但目前很关注药代-药效动力学的关系，介导药物生物转化的 P-450 同工

酶的研究进展迅速。大多数研究限于大鼠和人，因此，至少在不远的未来，参与生物转化的 P-450 同工酶研究信息对药物评价十分重要，看来小鼠不太可能提供这种机理信息。

6.4 可行性

与 6.2、6.3 两个主题有有关的是试验的可行性问题。当需要采集一系列血样、进行显微外科手术或插管、称取脏器时，单从体型大小考虑，选用小鼠有很多缺点。如果这些研究中采用小鼠，采血时往往需要处死动物，这可能会导致需要增加更多的动物。

6.5 在一种以上动物中进行试验

目前已有的短期和中期体内致癌试验模型大多选用小鼠。为了在一种以上动物中检测潜在致癌性，长期致癌性试验中常选用大鼠。

6.6 例外情况

尽管有上述考虑，某些情况下，从作用机理、代谢或其他方面考虑，小鼠或另一种啮齿类动物可能更适合用于长期致癌性试验以评价人风险（参见第 4.2.1 节）。在这些情况下，在短期或中期致癌性试验中采用小鼠，可能依然会被接受。

7. 潜在致癌性评价

对于药物在啮齿类动物模型中发现的致癌作用证据，应根据肿瘤发生率和潜伏期、啮齿类动物模型与人体药代动力学比较以及其他辅助研究或机理研究数据（这些数据可为评价发现的作用与人体相关性提供有用信息）进行评价。

应把上述任何试验得到的结果看作整体“证据权重”中的一部分，同时还应将实验系统的科学性纳入考虑中。

注释

1. 在化合物筛选阶段，体外试验数据如细胞转化试验数据是有价值的。
2. 如果一项短期或长期致癌性试验、遗传毒性试验中的发现以及其他数据提示一种药物明确对人有致癌性伤害，第二项致癌性试验通常是没有价值的。
3. 正在研究评估几种试验方法在致癌性评价中的效用。通常，方法应基于与人体相关的致癌性机理，并可用于人体风险评估。这些试验应作为对长期致癌性试验的补充并提供长期致癌性试验不易得到的额外信息。同时还应考虑致癌性评价过程中的动物数、动物福利和总体费用问题。下面是一些符合上述标准的代

表性方法，也可能会根据进一步获得的信息修正：

(a) 啮齿类动物启动-促进模型。一种为检测肝致癌原（和肝致癌调控因子）的启动-促进模型，首先给予启动剂，再给予数周的受试物。另一种为多器官致癌模型，首先给予 1~5 种启动剂，再给予受试物数月。

(b) 转基因小鼠模型，包括 p53^{+/−}缺失模型、TgAC 模型、TgHras2 模型、XPA 缺失模型等。

(c) 新生啮齿类动物致肿瘤模型。

4. 尽管可能有许多方法大体上符合注释 3 所描述的可用作附加体内试验的标准，但对于某些特定药物并不一定都同样适用。下面列举一些应考虑并需要说明的因素：

(1) 模型得到的结果在危害识别和/或风险评估方面是否能提供长期致癌试验所不能得到的新信息？

(2) 模型得到的结果是否可解决药物或与药物结构和/或作用机制相似的化合物已知信息所引起的致癌性担忧？这些担忧可能包括遗传毒性、有丝分裂原性、促进效应或受体介导效应等。

(3) 药物在动物模型中的代谢是否影响人体致癌性风险评估？

(4) 是否达到了与人体暴露相关的充分的系统暴露或局部暴露？

(5) 该模型应用于其期望用途的广泛性如何？在使用任何新的体内方法测试人用药物的潜在致癌性之前，评价该方法对于证据权重的价值非常重要。很多用于潜在致癌性评价的新的短期或中期试验的方法学研究正在进行中（1997 年统计），包括选择一些已知在啮齿类动物中有致癌性且致癌机理明确但对人类认为是非致癌物的药物。当这些研究有了结果时，有可能提出更明确的指导原则，以指出哪些试验与人体致癌性评估最具相关性。

附录：引用的其他 ICH 指导原则：

指导原则 S2A：遗传毒性试验的特殊性指导原则注释

指导原则 S2B：药物遗传毒性试验标准组合指导原则

指导原则 S3A：毒代动力学指导原则注释：毒性研究中全身暴露的评价

指导原则 S3B：重复给药的组织分布研究指导原则

指导原则 S6：生物制品非临床试验指导原则