

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

人用药品安全药理学试验指导原则

ICH 现行第四阶段版本

2000 年 11 月 8 日

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。

S7A

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
S7A	指导委员会批准进入第二阶段，并发布公开征求意见。	2000年3月 2日	S7A

现行第四阶段版本

S7A	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。	2000年11 月8日	S7A
-----	-----------------------------------	----------------	-----

人用药品安全药理学试验指导原则

ICH 三方协调指导原则

在 2000 年 11 月 8 日召开的 ICH 指导委员会会议上，ICH 进程进入第四阶段，本指导原则被推荐给 ICH 三方监管机构采纳

目录

1.前言	1
1.1 目的	1
1.2 背景	1
1.3 范围	1
1.4 一般原则	1
1.5 安全药理学定义	1
2.正文	2
2.1 试验目的	2
2.2 选择和设计安全药理学试验的一般原则	2
2.3 试验系统	3
2.3.1 试验系统的一般考虑	3
2.3.2 体内和体外试验的应用	3
2.3.3 试验设计	3
2.3.3.1 样本量和对照组的使用	3
2.3.3.2 给药途径	3
2.4 受试物的剂量水平或浓度	4
2.4.1 体内试验	4
2.4.2 体外试验	4
2.5 试验周期	4
2.6 代谢产物、异构体和终产品的试验	4
2.7 安全药理学核心组合试验	5
2.7.1 中枢神经系统	5
2.7.2 心血管系统	5
2.7.3 呼吸系统	5

2.8 追加和补充的安全药理学试验.....	5
2.8.1 安全药理核心组合试验的追加试验.....	5
2.8.1.1 中枢神经系统.....	6
2.8.1.2 心血管系统.....	6
2.8.1.3 呼吸系统.....	6
2.8.2 安全药理学的补充试验.....	6
2.8.2.1 肾脏/泌尿系统.....	6
2.8.2.2 自主神经系统.....	6
2.8.2.3 胃肠道系统.....	6
2.8.2.4 其它器官系统.....	6
2.9 可免做安全药理学试验的情况.....	6
2.10 支持临床试验的安全药理学试验的时间安排.....	7
2.10.1 首次人体用药前的试验.....	7
2.10.2 临床试验期间的试验.....	7
2.10.3 批准上市前的试验.....	7
2.11 GLP 依从性.....	7
3 注释.....	8
4 参考文献.....	8

S7A 人用药物安全药理学试验指导原则

1.前言

1.1 目的

制定本指导原则是为了帮助保护临床试验参与者和使用上市产品的患者免受药物潜在不良反应的影响，同时避免不必要地浪费动物和其他资源。

本指导原则阐述了安全药理学试验的定义、一般原则，并提出了一些建议。

1.2 背景

作为人用药物非临床评价的一部分，药理学试验已在世界范围内进行了多年，然而，对于安全药理学试验的定义、目的以及试验设计与实施的建议，尚未达成国际共识（注释 1）。

安全药理学试验这一术语最早出现于 ICH M3（支持药物进行人体临床试验的非临床安全性试验的时间安排）和 ICH S6（生物制品的非临床安全性评价）^[1,2]中，要求进行安全药理学试验以支持药物的人体临床试验。安全药理学试验的具体问题（包括定义和目的）将待后续讨论。

1.3 范围

本指导原则一般适用于人用新化学实体和生物制品。某些情况下（例如当出现临床不良事件、新用药人群或新给药途径引起新的安全性担忧时），也适用于已上市药品。

1.4 一般原则

当选择和开展安全药理学试验时，采用一个合理的方法是很重要的。应开展的特定试验及其设计根据药物特性和适应症不同而改变。应当采用科学有效的方法，优先选择国际公认的适用于研究药物的方法。此外，鼓励依据科学合理的原则，采用新的技术和方法。

一些安全药理学指标可伴随设计在毒理学、代谢动力学和临床试验中，但在其他情况下，这些指标应在特定的安全药理学试验中进行评价。虽然在设计合理的安全药理学试验中，在治疗剂量的暴露水平下可能检测到受试物的毒性反应，但在常规动物毒性试验中可能不易观察和检测到。

1.5 安全药理学定义

药理学试验可分成三类：主要药效学试验，次要药效学试验和安全药理学试验。

本指导原则所涉及的安全药理学试验的定义为：研究某受试物在治疗剂量及以

上剂量的暴露水平时，对生理机能潜在的非预期的药效学作用（主要药效学和次要药效学试验定义见注释 2）。

某些情况下，主要药效学和次要药效学特征信息有助于对受试物在人体中潜在不良反应进行安全性评价，应将其与安全药理学试验结果一并进行考虑。

2.正文

2.1 试验目的

安全药理学试验目的：1) 明确受试物可能与人体安全性有关的非预期药效学特性；2) 评价毒理试验和/或临床试验中观察到的受试物的不良药效学和/或病理生理学作用；3) 研究已观察到的和疑似的不良药效学作用的机制。应清楚的阐明符合上述研究目的的研究计划。

2.2 选择和设计安全药理学试验的一般原则

由于药理学作用因每个受试物的特性而不同，因此安全药理学试验的选择和设计应依据受试物特性而定。应考虑下述因素（并不全面）：

- 1) 由于作用机制可能提示特定的不良反应，所以应考虑与受试物的治疗分类相关的作用（如抗心律失常药通常具有致心律失常的特性）；
- 2) 与化学分类或治疗分类药物相关的不良反应，但与主要药效学无关的作用（如抗精神病药和 QT 延长）；
- 3) 提示有潜在不良反应的配体结合或酶学试验数据；
- 4) 来自于已有安全药理学试验、次要药效学试验、毒理学试验或人用的结果提示需开展进一步研究，以建立和阐明这些结果与潜在人体不良反应之间的相关性。

在药物研发的早期阶段，并非总是可以获得足够的信息（如：不同动物间代谢特性的比较），从而能够依据上述考虑点合理地选择或设计试验，在这种情况下，可采用更为普遍适用的安全药理学试验方法。

根据人体不同器官系统对维持生命功能的重要性不同，可将人体器官系统进行分级。能够快速影响生命存活功能的重要器官系统，如心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统，是需要安全药理学试验中评价的最重要的器官系统。其它器官系统，如肾脏或胃肠道系统，在没有产生不可逆性损害的前提下，其功能可短暂的受到不良药理作用的影响，这些器官系统不属于优先考虑研究的范围之列，但在考虑到临床试验或患病人群的某些因素的情况下（如：克隆氏（Crohn's）病的胃肠道功能，原发性肾性高血压的肾脏功能，免疫功能不全患者的免疫系统），对相应系统进行安

全药理学评价可能具有特别重要的作用。

2.3 试验系统

2.3.1 试验系统的一般考虑

应考虑选择相关的动物模型或其它的试验系统,这样才能获得科学有效的信息。选择因素可包括模型的药效学反应性,药代动力学特征,实验动物种属、品系、性别和年龄,试验系统的易感性、敏感性和重现性以及受试物已有的背景数据,如可能,还应考虑从人体获得的数据(如体外代谢)。检测时间点的选择应考虑药效学和药代动力学特征,应说明选择特定动物模型或试验系统的理由。

2.3.2 体内和体外试验的应用

动物模型、离体和体外模型均可用作试验系统。离体和体外系统可包括但不限于:离体器官和组织、细胞培养、细胞片段、细胞器、受体、离子通道、转运体和酶类。体外系统可用于支持性试验(如用于获得某受试物的活性特征或研究体内试验观察到的作用机制)。

开展体内试验时,优先考虑使用清醒动物。来自于非束缚动物(unrestrained animals)的数据,如使用体内埋植有自动遥测记录系统的数据,以及采用其他合适的仪器在清醒动物或饲养条件得到良好控制的动物上采集到的数据,优于束缚的、环境条件没有控制的动物得到的数据。在使用清醒动物时,优先考虑避免动物不适或疼痛。

2.3.3 试验设计

2.3.3.1 样本量和对照组的使用

试验组样本量应足以对所获得的数据进行有意义的科学解释。所以,动物数量或离体样本量应适当,以证实或排除受试物的显著性生物学效应。样本量应考虑与人体相关的生物效应的大小。在试验设计中应包括合适的阴性和阳性对照组,在充分验证的体内试验系统中,可以不必设置阳性对照组,但应说明不设对照组的理由。

2.3.3.2 给药途径

一般情况下,应尽可能采用临床拟用给药途径。不管采用何种给药途径,如可获得人体相关信息,应该使原形药物及其主要代谢产物的暴露水平与人体相当或高于人体可达到的暴露水平。如果受试物临床拟采用多种给药途径(如:经口和非经口/肠道外给药(oral and parenteral)),或在全身暴露或局部暴露时已观察到或预期存在显著的质和量的差异时,应采取多种给药途径评价药物的作用。

2.4 受试物的剂量水平或浓度

2.4.1 体内试验

体内安全药理学试验应阐明所观察到的不良反应的剂量效应关系，如果可行，应对不良反应的时间进程（如反应开始时间和反应的持续期）进行研究。通常应将引起实验动物不良反应的剂量与主要药效作用剂量，或拟用人体剂量进行比较。由于在药效学敏感性方面存在种属差异，因此，设计的剂量应包括和高于主要药效学或治疗剂量范围。如果安全药理学指标评价中没有出现不良反应，试验的最高剂量应该设定为在本试验或相似给药途径和给药周期的其他试验中产生中等程度不良反应的剂量。这些不良反应可包括剂量限制性的药理作用或其它毒性。实际上，在毒性剂量范围内的某些作用（如在记录心电图的过程中，出现的震颤或自发性收缩）可能混淆对结果的解释，也可能限制剂量水平的升高。受试动物在上述限制剂量下，安全药理学指标评价未见不良反应时，也可采用单一剂量组进行研究。

2.4.2 体外试验

在体外试验的设计中，应研究浓度反应关系。选择所用的浓度范围应能增加检测到试验系统反应的可能性。浓度范围的上限可能会受受试物理化性质和其它特定因素的影响。在未观察到受试物作用的情况下，应说明所选浓度范围的合理性。

2.5 试验周期

安全药理学试验通常采用单次给药的方式。当只有给药一定时间后才能出现药效作用或重复给药的非临床试验结果或人用结果提示存在安全药理学上的安全性担忧时，应根据具体情况合理地确定安全药理学试验周期。

2.6 代谢产物、异构体和终产品的试验

通常，在人体内达到或预计可达到系统暴露的任何原形药物及其主要代谢产物均应进行安全药理学评价。主要代谢产物的评价通常是通过在动物体内对原形药物的试验来完成。假如发现在动物体内主要人体代谢产物不存在或以相对低浓度存在，应考虑在安全药理学试验中评价该类代谢产物的必要性。此外，如果已知人体代谢产物实质上发挥该治疗药物的药效作用，对这样的活性代谢产物进行试验是十分重要的。如上所述，当原形药物的体内试验未能充分评价其代谢产物时，可根据实际情况考虑利用体外试验系统进行代谢产物的试验。

当药物含有异构体混合物时，也应考虑每一异构体的体外或体内试验。

只有当终产品制剂与已完成研究所用制剂相比，足以改变活性物质的药代动力

学和/或药效动力学的特性时（即通过活性赋形剂，如渗透增强剂、脂质体以及其它改变，如多晶形现象），才应选择最终药物制剂进行安全药理学试验。

2.7 安全药理学核心组合试验

安全药理学核心组合试验的目的是研究受试物对人体重要生命功能的影响。因此，心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统通常被认为是重要的器官系统，应列入核心组合试验中进行研究。在某些情况下，根据科学合理的原则，应补充某些试验（参见 2.8 节）进入核心组合试验或者不需要开展某些试验（参见 2.9 节）。减少某些试验或增加对某些器官、系统和功能的探索性研究均应说明其科学性。

2.7.1 中枢神经系统

应恰当的评价受试物对中枢神经系统的影响，包括运动功能、行为改变、协调功能、感觉或运动反射和体温。例如：可采用功能观测试验组合（functional observation battery, FOB）、改良 Irwin's 试验或其它适宜的试验方法。

2.7.2 心血管系统

应恰当的评价受试物对心血管系统的影响，包括血压、心率、心电图。也应考虑包括复极化和传导异常试验方法在内的体内、体外和/或离体评价方法。（注释 3）

2.7.3 呼吸系统

应恰当的评价受试物对呼吸系统的影响，包括呼吸频率和其它呼吸功能指标（如潮气量或血红蛋白氧饱和度）。动物的临床观察一般不适于评价呼吸功能，因此，应采用适宜的方法定量这些呼吸功能指标。

2.8 追加和补充的安全药理学试验

可以依据受试物的药理作用特点或化学分类推测其不良反应，此外，也可以从安全药理学核心组合试验结果、临床试验结果、药物警戒信息、体内或体外试验的结果以及文献报道引起对受试物潜在不良反应的关注。当这些潜在的不良反应导致对人体安全性产生担忧时，应适当的追加或补充安全药理学试验。

2.8.1 安全药理核心组合试验的追加试验

追加试验目的是为提供对核心组合试验所获信息更进一步的理解，或获得更多的信息。本项下述部分为进一步评价相关器官系统潜在不良反应的试验内容列表，其内容并非全面或强制性的，应在考虑已有的非临床或人体数据的情况下，根据具体情况选择适当的试验内容。在某些情况下，在开展其它非临床或/和临床试验的过程中，阐明这些作用也许更合适。

2.8.1.1 中枢神经系统

行为药理学、学习和记忆、配体特异性结合、神经化学、视觉、听觉和/或电生理检查等。

2.8.1.2 心血管系统

心输出量、血管收缩性、血管阻力、内源性和/或外源性物质对心血管反应的影响等。

2.8.1.3 呼吸系统

气道阻力、顺应性、肺动脉压、血气分析、血 pH 等。

2.8.2 安全药理学的补充试验

补充试验是用来评价受试物对核心组合试验或重复给药毒性试验未能阐明但存在安全担忧的器官系统的不良药效作用。

2.8.2.1 肾脏/泌尿系统

应评价受试物对肾脏指标的影响，例如：尿量、比重、渗透压、pH、体液/电解质平衡、尿蛋白、细胞学和血液生化（如尿素氮、肌酐和血浆蛋白）。

2.8.2.2 自主神经系统

应评价受试物对自主神经系统的影响，例如：与自主神经系统相关受体的结合情况，体内或体外对激动剂或拮抗剂的功能性反应，对自主神经的直接刺激和对心血管系统反应的检测，压力反射和心率变化。

2.8.2.3 胃肠道系统

应评价受试物对胃肠道系统的影响，例如：胃液分泌、潜在的胃肠损伤、胆汁分泌、体内推进时间、离体回肠收缩、胃液 pH 值测量和胃液的收集（pooling）。

2.8.2.4 其它器官系统

当受试物对某器官系统可能存在影响，并且其他试验尚未对其进行研究，应评价其对该器官系统的影响，例如：药物依赖性、骨骼肌、免疫功能和内分泌功能。

2.9 可免做安全药理学试验的情况

对药理作用清楚，并证明其系统暴露或分布到其他组织器官的血药浓度水平很低的局部用药（如：皮肤或眼），可不必进行安全药理试验。

对用于治疗晚期癌症病人的细胞毒性药物，首次用于人体之前，可不必进行安全药理试验，但当其为全新作用机制的细胞毒性药物时，进行安全药理试验还是有价值的。

对具有高度特异性受体靶点的生物制品，常常把安全药理试验的评价指标做为毒理和/或药效试验的一部分，因此，可以减少或免除安全药理学试验。但对于代表新的治疗分类和/或没有高度特异性受体靶点的生物制品，则应考虑更广泛的安全药理学评价。

此外，某些情况下可不必进行安全药理学试验，例如：与原化合物具有类似药代动力学和药效学性质的某化合物新盐。

2.10 支持临床试验的安全药理学试验的时间安排

当计划开展一项安全药理学试验时，应该参照 2.9 节的内容决定是否需要开展特异的试验研究。

2.10.1 首次人体用药前的试验

首次人体用药前，应完成安全药理学的核心组合试验。如果仍存在安全性担忧时，也应完成相应的追加或补充试验。如果已有经过恰当设计和实施的，用于阐明安全药理学指标的毒性试验信息，可减少或免除相应的安全药理学试验。

2.10.2 临床试验期间的试验

在临床试验期间，为了阐明在动物和人体已出现的或疑似的不良反应，可以增加另外的安全药理学试验。

2.10.3 批准上市前的试验

对 2.8 节所列器官系统的安全药理学的研究内容，应在批准上市前完成。如果认为不需要开展此项试验研究，则应说明理由。如果已有恰当设计和实施的，用于阐明安全药理学指标的毒性试验信息或来自于临床试验的数据，可支持其安全性评价和取代安全药理学试验。

2.11 GLP 遵从性

确保非临床安全性试验的质量和可靠性是很重要的，正常情况下，应通过开展试验时遵守 GLP 规范来确保试验的质量和可靠性。由于某些安全药理学试验的独特设计和实际可操作性，试验的实施可能不能遵守 GLP 规范。即使未能完全遵守 GLP 规范，也必须强调应确保安全药理学试验资料的质量和完整性。当试验未能遵守 GLP 开展时，应通过适当的试验实施记录文件和资料的归档，以确保试验过程的可重复性。任何未遵守 GLP 的试验或试验的某部分均应适当的说明其合理性，并应对安全药理学指标产生的潜在影响进行解释说明。

安全药理学核心组合试验通常应遵守 GLP 规范，对追加和补充试验应该尽最大

可能遵守 GLP 规范进行。安全药理学试验可以作为一般毒性试验的一部分，此时应遵守 GLP 规范进行。主要药效学试验不必遵守 GLP 规范进行。

一般情况下，次要药效学试验不必遵循 GLP，在化合物筛选过程中，来自次要药效学试验的结果，可有助于安全药理学评价，当不存在安全性担忧时（如安全药理学指标无阳性结果，或从化学分类或治疗分类考虑无安全性担忧），这些试验不必遵守 GLP 规范重复进行。在某些情况下，当次要药效学试验的结果可能对评价人体潜在不良反应有重要价值时，这些试验应遵守 GLP 规范进行。

3 注释

1. 一般药理学试验被认为是药物安全性评价的一个重要组成部分。一般药理学试验最初是指设计研究某一候选药物主要治疗作用之外的药理作用的试验。安全药理学试验的目的是发现药物对机体生理功能的不良作用。在评价药物的上市申请时，协调三方均接受一般药理学的试验数据（日本和欧盟）或安全药理学的试验数据（美国）。1991 年日本健康和福利部（MHW）发布了“一般药理学指导原则”，在此指导原则中，一般药理学试验包括旨在发现对器官系统功能非预期影响的试验和阐明主要药效学以外的药理作用（药理作用特性）的试验。然而，目前还没有国际上公认的“主要药效学”、“次要药效学”和“安全药理学”的定义。在上述情况下，需要对其命名系统和安全药理学试验国际指导原则制定进行国际协调。
2. 主要药效学试验是指对某受试物进行的与其预期的治疗目标相关的作用和/或作用模式的试验。研究与预期的治疗目标不相关的作用和/或作用模式的试验则是次要药效学试验（有时这些试验被认为是一般药理学试验的一部分）。
3. 目前对评价与复极化相关的室性心动过速（如扭转性室性心动过速）风险的优选方法或国际公认的指导原则还没有形成统一的科学共识。将来将起草一份指导原则（S7B），其内容包括目前已有的一些方法，并讨论它们的优缺点。鼓励向监管当局提交支持使用这些方法的资料。

4 参考文献

1. ICH M3 [*Timing of Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals*](#) (FDA, 1997).
2. ICH S6 [*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals*](#) (FDA, 1997).
3. Mattsson, J. L., P. J. Spencer, and R. R. Albee, "A Performance Standard for Clinical

and Functional Observational Battery Examinations of Rats," *Journal of the American College of Toxicology*, 15: 239 (1996).

4. Irwin, S., "Comprehensive Observational Assessment: 1a. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behavioural and Physiologic State of the Mouse," *Psychopharmacologia* (Berlin), 13:222-257 (1968).

5. Haggerty, G. C., "Strategies for and Experience with Neurotoxicity Testing of New Pharmaceuticals," *Journal of the American College of Toxicology*, 10:677-687 (1991).

6. Murphy, D. J., "Safety Pharmacology of the Respiratory System: Techniques and Study Design," *Drug Development Research*, 32: 237-246 (1994).