

人用药品注册技术国际协调会

ICH 三方协调指导原则

药物致癌性试验的剂量选择

S1C(R2)

现行第四阶段版本

总指导原则更新于 1994 年 10 月 27 日

(2005 年 11 月整合 1997 年 7 月 17 日有关剂量限度附录)

2008 年 3 月 11 日修订

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。

S1C (R2)

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
			2005年11月

总指导原则：药物致癌试验的剂量选择

S1	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	1993年10月27日	S1
S1C	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。	1994年10月27日	S1C

总指导原则附件：补充剂量限度和有关注释

S1C(R)	指导委员会批准此附件进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	1996年11月6日	列入 S1C(R1)
S1C(R)	指导委员会批准此附件进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的管理机构采纳。	1997年7月17日	列入 S1C(R1)

首次修订 (R1)

S1C 和 S1C(R)	总指导原则整合附件后现在重新命名为 S1C(R1)。新题目为“药物致癌试验的剂量选择和剂量限度”。	2005年11月	S1C(R1)
--------------	---	----------	---------

现行第四阶段版本

S1C(R2)	指导委员会批准第二次修订版直接进入第四阶段，无需再公开征询意见，删除总指导原则的注释 2，并参照注释修订正文。题目删除“和剂量限度”。此附件被整合在正文中。 在此修订版中声明 25 倍的药代动力学终点还适用于具有遗传毒性阳性信号的药物。此变更体现了在 MTD 时加强动物福利（即减轻动物疼痛或不适）的“优化”（3 个 R 之一）。	2008年3月11日	S1C(R2)
---------	--	------------	---------

药物致癌性试验的剂量选择

ICH 三方协调指导原则

在 2008 年 3 月 11 日 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程第四阶段，
本指导原则已被推荐给 ICH 三方监管机构采纳。

目录

1. 前言和背景	4
1.1 开展剂量范围探索试验的一般考虑.....	5
1.2 高剂量选择的毒性终点.....	5
1.3 高剂量选择的药代动力学终点.....	6
1.4 高剂量选择中动物和人 AUC 比较的标准.....	6
1.5 高剂量选择中的吸收饱和.....	7
1.6 高剂量选择的药效学终点.....	7
1.7 最大可行剂量.....	7
1.8 限制剂量.....	7
1.9 高剂量选择的其他终点.....	7
1.10 致癌性试验的中、低剂量选择.....	8
2. 总结	8
3. 注释	8

药物致癌性试验的剂量选择

1. 前言和背景

化合物致癌性试验传统上依赖最大耐受量（MTD）作为高剂量选择的标准方法（参见注释 1），而 MTD 的一般基于 3 个月毒性试验获得的数据选择。

过去，国际监管机构之间对人用药物致癌性试验高剂量的选择标准未达成一致。在欧洲和日本，基于毒性终点或以人每日最大推荐量的高倍数（以 mg/kg 计，>100 倍）选择剂量是可以接受的。而在美国，基于 MTD 选择剂量历来被认为是唯一合适的做法。各方均以最大可行剂量作为合适的终点。

对于在啮齿类动物中毒性低的药物，采用 MTD 会导致致癌性试验的给药量非常大，常常是临床剂量的高倍数。这可能引起如下担忧：在啮齿类动物中的暴露量远超过人体预期暴露量，可能与人体风险不相关；因为这会使受试动物生理状况发生很大改变，其试验结果可能并不反映人体暴露于药物后的情况。

理想情况下，药物啮齿类动物试验所选剂量产生的暴露量应该是：（1）有超过人体治疗暴露量的足够的安全范围；（2）能被耐受而无明显的长期生理功能失调，并有良好的生存率；（3）以一套完整的广泛关注受试物的性质和动物适用性的动物和人体数据为指导；（4）在临床应用背景下，能对数据进行解释。

为了协调各国对药物致癌性试验高剂量选择的要求，建立高剂量选择的合理依据，ICH 安全性专家工作组发起一项流程以达成通用的、基于科学的高剂量选择标准。药物的某些特点不同于其它环境化学品，这使得一个指导原则在某些方面也可能与其它指导原则也有所不同。这里应提高药物致癌性试验的相关性。可能已有药理学、药代动力学和代谢处置等大量信息。此外，通常还可能会有患者人群、拟定给药方式、暴露范围及人体不能耐受的毒性和 / 或副作用等信息。作为药物开发的化合物，其化学和药理学性质及致癌机制具有多样性，因此需要采取灵活的方法选择剂量。本指导原则认为以下任何一种剂量选择方法都有用，但应采用一个更合理的方法选择药物致癌性试验的剂量。这些方法包括：（1）毒性终点；（2）药代动力学终点；（3）吸收饱和；（4）药效学动力学终点；（5）最大可行剂量；（6）限制剂量；（7）附加终点。

在确定致癌性试验中用于高剂量选择的最合适终点时，应对所有相关的动物数据并结合已有的人体数据进行考虑。无论用于高剂量选择的主要终点是什么，选择致癌

性试验剂量时都需要考虑相关的药代动力学、药效学动力学和毒性数据。

在制订这样一个灵活方法的过程中，认识到目前对致癌性的基本机制了解还很少。此外，尽管用啮齿类动物来预测人的致癌性风险是目前最可行的方式，但仍有其固有的局限性。因此，尽管对血浆中药物相关物质水平的利用代表改进啮齿类动物试验设计的一个重要尝试，但随着本领域的不断进展，还需要对最佳方法继续检验，以发现人体风险。因此，旨在作为这一困难而复杂领域的指导原则，也认识到当有新的数据时更新以下具体规定的重要性。

1.1 开展剂量范围探索试验的一般考虑

当开展剂量范围探索试验来选择致癌性试验的高剂量时，无论最终采用什么终点，考虑都是相同的：

- (1) 在实践中，致癌性试验在有限的几种有合理自发肿瘤发生率信息的大鼠和小鼠品系中开展。理想状态下，应采用与人代谢特征尽可能相似的啮齿类动物种属/品系开展试验（参见注释 2）。
- (2) 致癌性试验所采用的所有动物种属和品系的雄性和雌性动物均应进行剂量范围研究。
- (3) 剂量选择一般根据 90 天给药毒性试验确定，给药途径和方法应与致癌性试验所要采用的一致。
- (4) 应根据临床应用、暴露模式、药代动力学和其他实际考虑选择合适的给药程序和方案。
- (5) 理想状态下，应明确毒性特征和任何剂量限制性毒性。还应考虑一般毒性、癌前病变和 / 或组织特异性增生作用及内分泌紊乱。
- (6) 应了解代谢特征或代谢酶活性随时间的改变（诱导或抑制），以便对试验结果做出合适的解释。

1.2 高剂量选择的毒性终点

第一次 ICH 会议上，一致同意根据受试物的药理学和毒性特征，对除 MTD 以外的致癌性试验高剂量选择终点进行评价。但目前尚未就应用 MTD 以外的其他毒性终点达成科学共识。因此 ICH 安全性专家工作组同意继续采用 MTD 作为致癌性试验高剂量选择的毒性终点。

以下 MTD 的定义与各国监管机构以往发布的一致（参见注释 1）：最高剂量或最大耐受量（MTD）为致癌性试验中预期产生最小毒性作用的剂量。该作用可从观察到

最小毒性的 90 天剂量探索试验中预测。需要考虑的因素为预期改变动物正常寿命或影响试验结果解释的生理功能改变，包括：与对照组相比体重增长减少不超过 10%、靶器官毒性、临床病理参数的有意义的改变等。

1.3 高剂量选择的药代动力学终点

对于在人和啮齿类动物中有相似的代谢特征、并在啮齿类动物中器官毒性较低的（即：啮齿类动物在高剂量下耐受性良好）的药物，能达到人体每日最大推荐剂量下药物暴露曲线下面积（AUC）很多倍的系统暴露量，可作为药物致癌性试验剂量选择的合适终点。动物全身药物暴露量水平应足够高，以确保对致癌性的充分检测。

人们认识到，由于代谢和排泄模式不同，不同动物种属组织浓度可能与给药剂量并不对应。相比给药剂量，采用血液中原形药物和代谢物的浓度来比较系统暴露量更合适。血浆中游离药物浓度被认为是间接测定组织中游离药物浓度最合适的方法。AUC 被认为是最全面的药代动力学终点，因其兼顾了化合物的血浆浓度和体内滞留时间。

通过比较动物和人体血浆药物浓度来评价人体致癌性风险尚未经过科学验证。然而，目前基于对采用 MTD 选择高剂量开展的致癌性试验数据库的分析，按照人血浆中原形药物和 / 或代谢物 AUC 25 倍选择啮齿类动物致癌性试验的高剂量被认为是实用的（参见注释 3）。

1.4 高剂量选择中动物和人 AUC 比较的标准

以下标准尤其适用于通过确定药代动力学暴露量进行高剂量选择。

- (1) 获得啮齿类动物药代动力学数据所用的动物品系、给药途径和剂量范围要与用于致癌试验的相同（参见注释 4、5 和 6）；
- (2) 获得药代动力学数据的试验应持续足够的时间，以便考察在剂量探索试验中可能发生的药代动力学参数的时间依赖性改变；
- (3) 应说明啮齿类动物与人的代谢相似性（参见注释 7）；
- (4) 在评价暴露量时，应通过科学判断确定 AUC 比较是基于原形药物、原形药物和代谢物还是代谢物，并提供依据；
- (5) 在估计相对暴露量时，应考虑不同种属之间蛋白结合率的差异（参见注释 8）；
- (6) 人的药代动力学数据应来源于包含人每日最大推荐剂量的研究（参见注释 9）。

1.5 高剂量选择中的吸收饱和

可基于药物相关物质系统生物利用度测得的吸收饱和选择高剂量。致癌性试验中、低剂量的选择应考虑代谢途径和消除途径的饱和。

1.6 高剂量选择的药效学终点

许多药物的有效性和安全性取决于其药效学的受体选择性。以药效学终点选择高剂量时，有很高的化合物特异性，可基于科学价值在各自试验设计时予以考虑。选择的高剂量应在给药动物中产生足够的药效学反应，无需进一步提高剂量。但此剂量不应干扰生理或体内动态平衡，这会降低研究的价值，如包括低血压和抑制凝血（会带来自发性出血风险）。

1.7 最大可行剂量

目前，掺食法给药的最大可行剂量被认为是摄食量的 5%，各国监管机构正在重新评价这一标准。可以确信，以本指导原则所探讨的药代动力学终点（AUC 比值）选择低毒药物的剂量，将使以最大可行剂量进行剂量选择的情况明显减少。

当用除掺食给药以外的其他途径给药更适合时，高剂量可能受限于实际可行性和局部耐受性。

1.8 限制剂量

用本指导原则所列方法确定致癌性试验高剂量时，剂量限制在不超过 1500mg/kg/天是合适的（参见注释 10）。该限制剂量适用于人体最大推荐剂量不超过 500mg/天（参见注释 11）的情况。

应提供啮齿类动物与人体中药物及其主要代谢物的暴露量比较数据，以支持致癌性试验的剂量选择和结果解释。基于这些信息，1500mg/kg/天的限制剂量在某些情况下可能是不适用的。因为不能确保动物给予 1500mg/kg/天剂量后的暴露量足够高于人体暴露量。啮齿类动物给予 1500mg/kg/天剂量后的系统暴露量应比人体拟用治疗剂量所达到的暴露量至少大一个数量级（如不能达到，应尽可能提高啮齿类动物的暴露量或按照“具体问题具体分析”的原则重新考虑动物模型）。如人用剂量超过 500mg/天，高剂量可增加至最大可行剂量。

1.9 高剂量选择的其他终点

采用本指导原则未提及的其他终点进行啮齿类动物致癌性试验的高剂量选择也可能有一定的价值。采用其他终点进行试验设计时必须基于科学合理性。应根据其各自的价值对这样的试验设计进行评价。（参见注释 12）。

1.10 致癌性试验的中、低剂量选择

无论采用何种方法选择高剂量，致癌性试验中、低剂量的选择应有助于评价试验结果与人的相关性。应综合啮齿类动物和人体药代动力学、药效学和毒性数据选择剂量，应说明选择理由。啮齿类动物致癌性试验中、低剂量的选择应考虑以下几点（包括但不限于）：

- (1) 药代动力学的线性和代谢途径的饱和。
- (2) 人体暴露量和治疗剂量。
- (3) 啮齿类动物的药效学反应。
- (4) 啮齿类动物正常生理学的改变。
- (5) 作用机制信息和潜在阈值效应。
- (6) 在短期试验中观察到的毒性进展的不可预测性。

2. 总结

本指导原则概括了药物致癌性试验高剂量选择的六个标准：最大耐受剂量、25 倍 AUC 比值（啮齿类动物:人）、剂量限制性的药效学作用、吸收饱和、最大可行剂量及限制剂量。在试验设计中采用其他基于药效学、药代动力学或毒性的终点时，应考虑科学合理性和各自的优缺点。在所有情况下都应进行适当的剂量范围探索研究。选择致癌性试验的剂量和动物种属 / 品系时，应考虑所有相关信息，包括人体用药情况、暴露模式和代谢等因素。利用多种剂量选择标准，将为优化药物致癌性试验设计提供更大的灵活性。

3. 注释

注释 1

以下为基于毒性终点描述的最大耐受剂量定义，：

The US Interagency Staff Group on Carcinogens 对 MTD 的定义如下：“目前所推荐的最高剂量为，当以此剂量进行长期试验时，正好足以产生最小的毒性，且不会因致癌性以外的其他作用而导致动物正常寿命的明显改变。这个剂量有时称为最大耐受剂量（MTD），是根据亚慢性试验（通常为 90 天）的死亡率、毒性和病理学改变而确定的。MTD 不应产生严重的形态学毒性而干扰试验结果的解释，其占动物饲料的比例不能大到改变饲料的营养组成，从而导致营养失调。”

“MTD 起初是根据在亚慢性试验中所观察到的体重增长的减少而确定的，即导致体重增长减少不超过 10% 的最高剂量。然而，近期研究和更多的致癌性试验评价提示，

应根据更广泛的生物学信息来优化 MTD 的选择。体重及器官重量的改变以及血液学、尿液和生化指标的显著改变，并结合通常更明确的毒性、病理或组织病理学终点，将有利于 MTD 的判断。”（： Environmental Health Perspectives, Vol. 67, pp. 201~281, 1986）。

日本厚生省的定义如下：“在致癌性预试验中，与对照组相比对动物体重增长抑制不到 10%、没有毒性原因导致的死亡发生、并且一般体征和实验室检查没有明显改变的剂量，可用作致癌性试验的最高剂量。”（药物毒性试验指导原则第 5 章，127 页，1985）。

欧盟药品委员会的定义如下：“最高剂量应产生最小的毒性作用。例如，10%的体重降低或生长障碍，或有最小的靶器官毒性，靶器官毒性表现为生理功能的衰竭并最终反映在病理学改变上。”（欧盟药品管理条例，Vol. III, 1987）。

注释 2

这并不意味着所有啮齿类动物品系的代谢特征都需要被考察，但应对一些用于致癌性试验的标准品系进行检测。

注释 3

为了确定以人体 AUC 的多少倍作为致癌性试验剂量选择的终点是合理的，对基于 MTD 进行的、并且有足够的人和啮齿类动物的药代动力学数据以用于比较 AUC 值的致癌性试验数据进行了回顾性分析。

在 35 项以 MTD 进行的、有足够的大鼠和人体药代动力学数据的药物致癌试验中，大约 1/3 的相对系统暴露量比值小于或等于 1，另外 1/3 的比值介于 1~10 之间。

对相对系统暴露量比值、相对剂量比值（大鼠 mg/kg：人 mg/kg MRD）及按体表面积调整后的剂量比值（大鼠 mg/m² MTD：人 mg/kg MRD）之间的相互关系进行分析，并结合上述数据库，分析结果发现，相对系统暴露量与以体表面积表示的剂量比值具有更好的相关性。当以这一方法对 FDA 扩充数据库中的 123 个化合物进行分析时，观察到一个类似的相对系统暴露量分布。在选择用于高剂量的选择的相对系统暴露量比值时（AUC 比值），考虑到该比值既能反映充分的安全范围，还应能检出已知或可能的人体致癌物，还在该化合物合理的暴露比例范围内。

为了说明是否可检出已知的或可能对人有致癌性的药物，对大鼠试验结果为阳性的 IARC（WHO 国际癌症研究署）I 类和 II A 类药物（IARC 的致癌性分类，译者注）的暴露量和 / 或剂量比值进行了分析。对于非那西汀，对已有的充分的大鼠和人体药

代动力学数据分析显示，相对系统暴露量比值至少为 15 时，在一项大鼠致癌性试验中发现可产生阳性结果。在分析的大鼠致癌试验结果为阳性的 14 个 IARC I 和 II A 类药物中，大多数缺乏可用于分析的足够的药代动力学数据。对于这些化合物，采用以体表面积调整的剂量比值作为相对系统暴露量比值的替代指标。分析结果显示，体表面积剂量比值为 10 或更高时，在啮齿类动物中可发现这些药物的潜在致癌性。

根据上述分析结果，最小系统暴露量比值 25，可作为高剂量选择的药代动力学终点。在 FDA 数据库中，约 25% 的受试化合物可达到此值（参见注释 10），此值足以检出已知的或可能对人体有致癌性的药物（IARC I、II A 类），并反映出充分的安全范围。按照 25 倍或更高的 AUC 比值选择高剂量进行试验的药物，其暴露比值将会超过以往 75% 的基于 MTD 进行致癌性试验的药物。

注释 4

啮齿类动物 AUC 和代谢物特征可从单独的稳态药代动力学研究中获得，这一研究可作为亚慢性毒性试验或剂量范围探索试验一部分。

注释 5

啮齿类动物的 AUC 值通常可以利用少量动物获得，这取决于受试化合物给药途径和药代动力学特征已知信息。

注释 6

应采用具有足够灵敏度和精确度的分析方法测定啮齿类动物和人体的血药浓度。

注释 7

如有可能，建议进行人和啮齿类动物体内代谢特征研究。但在缺少合适的体内代谢数据的情况下，体外代谢数据（如从肝脏切片，未诱导的微粒体酶制备物）也能对种属间代谢相似性提供适当的支持。

注释 8

尽管体内测定游离药物可能是最好的方法，但通过体外测定原形药物和 / 或代谢物的蛋白结合率（涵盖啮齿类动物和人体内药物浓度范围）来估算游离药物的 AUC 值也是可行的。当在人和啮齿类动物中蛋白结合率都较低时，或者当蛋白结合率都很高且啮齿类动物中的游离药物比例比人高时，比较药物总血浆浓度是合适的。当蛋白结合率都很高且人的游离药物比例比啮齿类动物高时，应采用游离药物浓度比值。

注释 9

人系统暴露量数据可来自健康志愿者和 / 或患者的药代动力学监测，应考虑到药

物的暴露量在个体间可能存在很大的差异。当不清楚人每日最大推荐剂量时，应采用产生人体预期药效作用的剂量来获得药代动力学数据。

注释 10

对 FDA 近 900 项致癌性试验数据库回顾分析显示，约有 20 个试验采用 1000mg/kg 或以上作为高剂量进行试验。其中约 10 个试验被认为表现出有致癌性反应，其中仅有 7 个在 1000mg/kg 或以上剂量时结果为阳性。这些案例导致了注册监管行为的产生。根据这些结果，致癌试验的限制剂量应为 1500mg/kg 而不是 1000mg/kg，以排除由于限制剂量采用 1000mg/kg 而未能检出致癌性的风险。

注释 11

已经达成共识，如果药物在啮齿类动物中仅在高于人体暴露量 25 倍的剂量下呈阳性结果，这种结果不认为可能提示对人有相关风险。

已经证明，比较啮齿类动物和人之间的系统暴露量时，用 mg/m^2 比 mg/kg 更好（参见上面的注释 3）。因此，以 mg/m^2 计，人用剂量应至少比致癌性试验最高剂量低 25 倍。大鼠剂量从 mg/kg 转换至 mg/m^2 的转换因子为 6~7 (6.5)，人用剂量从 mg/kg 转换至 mg/m^2 的转换因子为 40。因而啮齿类动物与人体系统暴露量的比值 25，与以 mg/m^2 计的 25 或以 mg/kg 计的 150 ($150 \approx 25 \times 40 / 6.5$) 相等。因此，人用剂量在 10mg/kg/天以下（约 500mg/天或更低）时，大鼠试验可以 1500mg/kg 作为高剂量。

注释 12

采用其他特定药学终点来选择合适的高剂量目前仍在讨论之中（如其他的药效学、药代动力学和毒性终点，以及替代最大可行剂量）。