

人用药品注册技术要求国际协调会

**ICH 三方协调指导原则**

**药物致癌试验**

**现行 ICH 进程第四阶段**

**1997 年 7 月 16 日**

本指导原则由相应的 ICH 专家工作组，根据 ICH 程序制定，并经各国管理部门协商，已进入第四阶段，被推荐给欧盟、日本和美国管理部门采用。

## 目录

1. 目的
  2. 背景
  3. 适用范围
  4. 正文
    - 4.1 前言
    - 4.2 试验方法
      - 4.2.1 长期致癌试验动物种属的选择
      - 4.2.2 附加体内致癌性试验
      - 4.2.3 选择短期或中期致癌试验的考虑
  5. 机理研究
    - 5.1 细胞水平的改变
    - 5.2 生物化学指标检测
    - 5.3 附加遗传毒性试验的考虑
    - 5.4 修改的试验方案
  6. 长期致癌试验动物种属选择的总体考虑
    - 6.1 药物的整体信息
    - 6.2 机理研究的可能性
    - 6.3 代谢特性
    - 6.4 实用性
    - 6.5 以一种以上动物进行试验
    - 6.6 其他
  7. 潜在致癌性的评价
- 注释
- 引证的其他 ICH 指导原则

# 药物致癌试验

## 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

迄今为止，对于评价药物的潜在致癌性，欧盟、日本、美国三方的管理要求均规定进行两种啮齿类动物的长期致癌试验，一般为大鼠和小鼠。由于这些试验费用高并需使用大量动物，ICH 有责任探讨是否能在不影响药物对人体安全性的前提下减少用于进行长期致癌试验的动物种类。

本指导原则应与其他指导原则一起阅读，特别是：

S1A：药物致癌试验必要性的指导原则

S1C：药物致癌试验的剂量选择

是否可以长期啮齿类动物的致癌性试验来评价化合物（包括药物）对人类的潜在致癌性，目前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使一些物质在啮齿类动物中出现致癌性反应，但其中一些物质现在被认为与人类致癌危险性无关或相关性极小。本指导原则概括了评价致癌性的方法，可使需要进行此类评价的药物避免了进行两个常规长期啮齿类动物致癌性试验。大鼠和小鼠致癌性研究的相对价值，以及单用大鼠或小鼠是否会丢失评价药物对人类致癌危险性的信息，以上问题已在六项人用药物数据的调查中提及。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。

如果在长期致癌试验中得到与药物治疗不相关的阳性结果，将使所有当事人——注册审评人员、药物开发公司和公众均进退两难。进行一项长期致癌试验（而不是两项）可将部分资源用于其他方法，以揭示与人类相关的潜在致癌性。对一

项长期致癌试验和其他适当的试验研究所得到的全部数据进行科学的评价和判断，此方法被称为“证据权重法”，可以提高判断受试物对人体致癌的正确性。

### 3. 适用范围

本指导原则适用与所有在指导原则 S1A 中指出的需要进行致癌试验的药物。对于生物制品参照指导原则 S6。

## 4. 正文

### 4.1 前言

药物潜在致癌性试验仅在获得一定的关键信息后才进行，包括遗传毒性研究的结果（指导原则 S2A 和 S2B）、用药人群、临床用药方案（指导原则 S1A）、动物和人体药效动力学（选择性、剂量-反应关系）（指导原则 S1C）和重复给药毒性试验结果。如果任何种属动物（包括非啮齿类）的重复给药毒性试验可能表明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 试验方法

选择具体致癌试验方法时应具体问题具体分析。鉴于致癌过程的复杂性，任何单一的试验方法都不能预测所有人用药物的潜在致癌性。

基本原则：

基本方案包括一项长期啮齿类动物致癌试验，加上另一项在 4.2.2 中提及的其他类型的试验作为补充，以提供长期致癌试验不易得到的其他信息。

#### 4.2.1 长期致癌试验动物种属的选择

应根据下述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（另见指导原则 S1C 和 S3A）

(d) 毒代动力学（另见指导原则 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终点的体内模型，可包括啮齿类启动-促进模型，或用转基因啮齿类动物致癌模型或新生啮齿类动物致癌模型（注 3）。

(b) 第二种啮齿类动物长期致癌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试验的考虑

应重点选择一种有助于提供有价值的评价潜在致癌性的“证据权重法”作为首选的试验方法。应阐述方法选择时已获得的信息，如药效动力学、相对于人的暴露量以及其他相关信息。方法选择的合理性阐述应包括对所选方法的优缺点进行的科学讨论（注 4）。

### 5. 机理研究

机理研究常有助于解释一项致癌试验中发现的肿瘤，并可预测其与人类的相关性。机理研究的试验设计需要考虑受试物的特性和/或致癌试验的相关结果。进行这些试验时，应评价剂量依赖性和致癌试验的条件，建议包括：

#### 5.1 细胞学改变

可用形态学、组织化学或功能指标对有关组织进行细胞水平的研究。如果可能，可直接检测细胞凋亡、细胞增生、肝细胞灶性变性或细胞间传导的改变，并确定这些改变与受试药物间的剂量反应关系。

#### 5.2 生物化学指标检测

根据推测的致癌作用机理，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，可以验证一种假设，例如激素失衡在另一个试验中已经或至少部分已经得到补偿。

### 5.3 附加遗传毒性试验的考虑（见指导原则 S2A 和 S2B）

对于标准遗传毒性试验组合结果为阴性，而致癌试验有反应但无明确作用机理的化合物，可用合适的模型进行附加遗传毒性试验。附加试验可包括改变代谢活化条件的体外试验或测试诱导肿瘤靶器官的遗传毒性损伤的体内试验（如DNA损伤和修复试验、 $^{32}\text{P}$ 后标记、转基因动物诱导突变）。

### 5.4 修改试验方案

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

## 6. 长期致癌试验动物种属选择的总体考虑

在缺乏其他明确依据时，从以下几点考虑，建议长期致癌试验一般选用大鼠。

### 6.1 药物的整体信息

在六方面的研究分析中，应重视遗传毒理试验数据、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/或注册状况以及相关的终止开发的原因等信息。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。

从分析中得到的主要结论是：

- a. 虽然小鼠肿瘤很少被视为药物致癌性评估决策的唯一依据，但这种动物

的数据有助于“证据权重”的判断，并识别在两种啮齿类动物中引起肿瘤的化合物。

b.对仅在一种动物中有致癌作用的化合物，“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. 如文献中的其他研究所述，药物引起啮齿类动物肝肿瘤发生率高，小鼠肝脏对非遗传毒性化合物的高敏感性曾经是很多专题讨论会的主题。现在已得出结论，这些肿瘤并不总与人类致癌危险性具有相关性，且可能引起误导。

## 6.2 机理研究的可能性

非遗传毒性化合物在啮齿类动物中的致癌作用以高度的种属、品系和靶器官特异性为特征，在致瘤阈值以上存在剂量-反应关系。近年来，机理研究使人们可以区分啮齿类动物模型的特有反应和可能与人相关的反应。研究进展往往与对种属特异性和组织特异性了解的增加有关。例如，受体介导致癌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，在小鼠研究中罕见。

## 6.3 代谢特性

就代谢特性考虑，大鼠和小鼠似乎都不很适合用于进行长期致癌试验。但目前对药代-药效动力学的关系极为关注，P-450 同工酶介导药物生物转化的研究发展迅速。大多数研究限于大鼠和人类，因此，参与生物转化的 P-450 同工酶的种属信息对药物评价很重要，但小鼠提供这一有关机理的信息的可能性很小。

## 6.4 实用性

6.2、6.3 两个论题是关于试验研究的可行性问题。选用小鼠有很多不利因素，试验需要采集一系列血样、进行显微手术或插管、称取脏器等。采血时往往需要处死动物，这会需要增加很多额外的动物。

## 6.5 以一种以上动物进行试验

小鼠是目前短期和中期体内致癌试验最多选用的动物。当需要在一种以上动物中进行潜在致癌性试验时，常选大鼠进行长期致癌试验。

## 6.6 其他

除上述情况外，可能在某些条件下，小鼠或另一种啮齿类动物在作用机理、代谢或其他方面更适合用于长期致癌试验进行评估人类风险评估（参见第 4.2.1 节）。在这种情况下，也可使用小鼠进行短期或中期致癌试验。

## 7. 潜在致癌性的评价

药物对啮齿类动物模型致癌作用的评价应依据肿瘤发生率和潜伏期、药物在啮齿类模型与在人体的药代动力学比较以及其他辅助研究或机理研究（这些研究能提示已发现的作用与人体的相关性）结果。

考虑到试验系统的科学性，应把上述任何试验得到的结果看作为总的“证据权重”中的一部分。

### 注释

1. 体外试验如细胞转化试验数据可用于化合物筛选阶段。
2. 短期或长期致癌试验和遗传毒性试验以及其他数据提示一种药物明确对人类具有致癌风险，通常不用再次进行致癌试验。
3. 致癌性评价的几种试验方法正处于研究评价阶段。通常，这些方法的选择应基于致癌机制，如其机制被认为与人类致癌有关，可用于人体危险性评估。这类试验应作为对长期致癌试验的补充并提供长期致癌试验不能得到的额外信息。同时应考虑一定的动物数、动物福利和致癌性评价过程的总体经费问题。下面是一些符合标准的代表性方法，可根据进一步信息加以修改：
  - (a) 啮齿类动物的启动-促进模型。一种检测肝致癌原（和肝致癌因子修饰体）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<sup>+/-</sup>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. 尽管附加体内试验方法一般都符合注释 3 所描述的标准，但对某些特定药物并不一定全部适用。下面列举一些应考虑的因素：

(1) 模型得到的结果能否提供长期致癌试验所不能得到的新的信息，以验证致癌性损害和/或评价致癌风险？

(2) 模型得到的结果是否与药物、与药物结构类似和/或作用机制相似化合物的已知致癌信息相关？这些相关信息包括遗传毒性、有丝分裂原性、促进或受体介导作用等。

(3) 药物在动物模型中的代谢是否影响对人类致癌的风险评估？

(4) 系统或局部暴露量是否足以与人暴露量相关？

(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。很多评价潜在致癌性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。

引证的其他 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 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：生物制品的非临床试验