

国际人用药品注册技术协调会

ICH 三方协调指导原则

药物致癌性试验必要性指导原则

S1A

现行第 4 阶段版本

1995 年 11 月 29 日

根据 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并已向监管机构征求意见。在进程的第 4 阶段，建议欧盟、日本和美国的监管机构采纳最终草案。

S1A

文件历史

首次编码	历史	日期	新编码
S1A	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见。	1995年3月30日	S1A

现行第四阶段版本

S1A	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给ICH三方监管机构采纳。	1995年11月29日	S1A
-----	--------------------------------	-------------	-----

药物致癌性试验必要性指导原则

ICH三方协调指导原则

在1995年11月29日ICH指导委员会会议上进入ICH进程第四阶段，本指导原则被推荐给ICH三方的监管机构采纳。

目 录

1. 前言	1
2. 历史背景.....	1
3. 目的	2
4. 致癌性试验应考虑的因素	2
4.1 用药期限和暴露量	2
4.2 担忧因素	3
4.3 遗传毒性	3
4.4 适应症和患者人群	3
4.5 给药途径	4
4.6 系统暴露的程度	4
4.7 内源性肽类、蛋白类物质及其类似物.....	5
5. 附加试验的必要性.....	6

药物致癌性试验必要性指导原则

1.前言

致癌性试验的目的是在动物中识别潜在致癌作用，从而评价人体中的相关风险。实验室研究、动物毒理学试验和人体数据中出现的任何担忧因素，均可能导致需要进行致癌性试验。对于预期在患者一生中大部分时间连续使用的药物，通常会要求采用啮齿类动物进行致癌性试验。这些试验的设计和结果解释出现在目前已有的测试潜在遗传毒性的大多数技术和评估系统暴露量的最新技术之前。这些研究也出现在我们目前对非遗传毒性物质致癌性的认识之前。现在遗传毒性试验、毒代动力学和机制研究的结果已被常规用于临床前安全性评价。这些新增数据不仅有助于判断是否需要进行治疗性试验，而且对解释研究结果与人体安全性的相关性也是十分重要的。由于致癌性试验耗时耗力，只有当人体暴露情况确实需要动物终生给药研究信息来评价其潜在致癌性时，才进行治疗性试验。

2.历史背景

在日本，根据1990年药物毒性研究指导原则手册，如果临床预期连续用药6个月或更长时间，则需要进行治疗性试验。但如果存在其他担忧因素，连续用药少于6个月时也可能需要进行治疗性试验。在美国，大多数药物在广泛应用于人体之前，已在动物中检测了其潜在致癌性。根据美国FDA要求，使用3个月或更长时间的药物通常需要进行治疗性试验。在欧洲，欧共体药品管理条例规定了

要求进行致癌性试验的情况，包括患者长期使用的药物，即至少6个月的连续用药，或频繁地间歇性用药以致总的暴露时间与连续用药类似的药物。

3.目的

本指导原则的目的在于明确需要进行致癌性试验的情形，以避免试验中不必要的动物使用，并在全球注册评价监管机构中达成共识，期望这些试验开展时能反映当前公认的科学标准。

确定药物是否需进行致癌性试验的基本考虑是患者的最长用药时间及其他研究所出现的任何担忧因素，也可能会考虑其他因素，如拟用患者人群、与潜在致癌性有关的前期研究结果、系统暴露程度、与内源性物质的异同、适当的试验设计及与临床开发进程对应的试验时间安排等。

4.致癌性试验应考虑的因素

4.1 用药期限和暴露量

预期临床用药至少连续6个月的药物都应进行致癌性试验（见注释1）。

某些类型的化合物可能不会连续用药达6个月，但可能会以间歇的方式重复使用。很难科学地判定何种临床给药周期为有潜在致癌性的频繁用药，尤其是间歇性给药。用于治疗慢性和复发性疾病（例如过敏性鼻炎、忧郁症和焦虑症等）而经常间歇使用的药物，一般需进行致癌性试验。对于某些可能导致暴露时间延长的递药系统，也可能需要考虑进行致癌性试验。除非有潜在致癌性担忧，

非经常使用或短期暴露的药物（如麻醉药和放射性同位素标记造影剂）不需进行致癌试验。

4.2 担忧因素

如果某些药物有潜在致癌性担忧，可能需要进行致癌性试验。对这些情况的界定标准应慎重考虑，因为这是大多数药物进行致癌性试验最重要的理由。应考虑的因素可能包括：（1）已有证据显示此类药物具有与人相关的潜在致癌性；（2）其构效关系提示有致癌性风险；（3）在重复给药毒性试验中有癌前病变的证据；（4）原形化合物或其代谢产物在组织内的长期滞留导致局部组织反应或其它病理生理变化。

4.3 遗传毒性

明确有遗传毒性的化合物，在缺乏其它资料的情况下，可假定其为种属交叉致癌物，可能对人体有害。这样的化合物不需要进行长期致癌性试验。然而，如果人需要长期使用这种药物，有可能需要进行长期毒性试验（长达一年），以观察其早期致肿瘤性。

对化合物潜在遗传毒性的评价，应将所有的发现考虑在内，并认识到体外和体内试验的内在价值和局限性。体外、体内试验组合方法是为了降低潜在遗传毒性化合物检测结果的假阴性风险。任何遗传毒性试验的单个阳性结果并不一定表示受试物对人体具有遗传毒性危害（见ICH关于药物遗传毒性试验特殊性的指导原则）。

4.4 适应症和患者人群

当需要进行致癌试验时，通常应在申请上市前完成。除非对患

者人群有特殊的担忧，在进行大规模临床试验前不需要完成啮齿类动物的致癌性试验。

对于开发用于治疗某些严重疾病的药物，在批准上市前可不必进行致癌性试验，但仍需在获准上市后开展。这样可加快治疗危及生命的或导致严重衰弱的疾病的药物的可及性，尤其在没有任何满意的替代疗法时更是如此。

当患者人群的预期寿命较短时(如2~3年之内)，则不必要求进行长期致癌性试验，如用于全身晚期肿瘤的抗肿瘤药物，通常不需要进行致癌性试验；而在抗肿瘤药物较为有效并能明显延长生命的情况下，后期就可能有继发性肿瘤的担忧。当这些药物拟用于非带瘤患者的辅助治疗或在非肿瘤适应症中长期使用时，通常需要进行致癌性试验。

4.5 给药途径

动物的给药途径应尽可能与临床拟用途径一致(见ICH药物致癌性试验剂量选择指导原则)。如果能证明不同的给药途径下代谢及系统暴露量相似，可采用其中一种给药途径开展致癌性试验。应注意与临床给药途径相关的器官(如与吸入剂使用相关的肺部)应充分暴露于受试物。受试物充分暴露的证据可来自药代动力学数据(见ICH重复给药组织分布试验指导原则)。

4.6 系统暴露的程度

局部用药(如皮肤和眼科用药)可能需要进行致癌性试验。无明显系统暴露的局部用药可能不需要以经口给药途径来评价其对

内脏器官的潜在致癌作用。当需要考虑潜在光致癌性时，可能需要进行皮肤给药致癌性试验（通常用小鼠）。经眼给药的药物可无需进行致癌性试验，除非有相关担忧或明显的系统暴露。

同一治疗成分改盐、改酸根或碱基，即使已有原化合物的致癌性试验数据，也应提供药代动力学、药效动力学或毒性等方面无明显改变的证据。当药物暴露量和继发的毒性发生变化时，可能需进行附加的桥接研究以确定是否需要进行附加的致癌性试验。对于酯类或复杂的衍生物，上述类似数据对评价是否需要进行附加致癌试验是有价值的，但应根据具体情况具体分析。

4.7 内源性肽类、蛋白类物质及其类似物

经化学合成、由动物或人体组织中提取/纯化或通过生物技术方法（如重组DNA技术）所生产的内源性肽类或蛋白类物质及其类似物，可能需作特殊考虑。

实际用作替代性治疗（即生理水平）的内源性物质，通常不需要进行致癌性试验，尤其类似产品（如动物胰岛素、垂体来源的生长激素和降钙素）已有临床经验的。

对于除上述以外的其它生物制品，尽管通常情况下不必要进行啮齿类动物的长期致癌性试验，但如果从疗程、临床适应症或患者人群的角度考虑有担忧因素，应考虑进行啮齿类动物的长期致癌性试验（假如中和抗体的产生并未使重复给药毒性试验的结果失去评价意义）。在下列情况下，可能仍需要进行致癌性试验：（1）其生物活性与天然物质明显不同；（2）经过修饰导致产品结构与天

然产物相比有明显变化;(3)人体暴露量远远超过局部或全身暴露的正常水平(即药理学水平)。

5.附加试验的必要性

动物致癌试验结果与人体安全性评价的相关性常常引起争议。可能需要进行进一步的研究探讨其作用方式,从而确定是否对人存在潜在致癌性。作用机制研究对评价动物肿瘤发现与人体安全性的相关性是很有价值的。

补充注释

注释1: 大多数疗程为3个月的药物也可能用药达6个月。一项对多家药物研究和监管机构的问卷调查显示,未见任何一个药物仅用到3个月。