

国际人用药品注册技术协调会
ICH 协调指导原则

药物致癌性试验

S1B (R1)

终版

2022 年 8 月 4 日采纳

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 ICH 区域的监管机构采纳最终草案。

S1B (R1)

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
S1B	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。	1997年7月16日	S1B

现行第四阶段版本

编码	历史	日期
S1B (R1) *	第2阶段由ICH组委会的成员同意，并发布以公开征求意见	2021年5月10日
S1B (R1) *	在第4阶段，经ICH组委会的监管成员同意，与S1B指导原则整合。	2022年8月4日

* 本增补文件是对S1指导原则（S1A、S1B和S1C(R2)）的补充，而不是为了替代现行的S1B指导原则。

法律声明: 本文件受版权保护, 除 ICH 标识外, 在始终承认 ICH 版权的前提下, 基于公共许可可以使用、复制、整合入其他作品、改编、修改、翻译或传播。如果对本文件进行任何改编、修改或翻译, 必须使用合理步骤来清晰标注、界定或以其他方式明确对原始文件或基于原始文件所做的更改。必须避免任何暗示 ICH 授权或支持对原版文件的改编、修订或翻译的行为。

本文件“按原样”提供, 不提供任何形式的担保。在任何情况下, ICH 或原始文件的作者都不对因使用本文件造成的任何索赔、损害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此, 对于版权归属于第三方的文件, 必须从该版权持有者处获得复制许可。

目录

第一部分：药物致癌性试验	1
1. 目的	1
2. 背景	1
3. 适用范围	2
4. 正文	2
4.1 前言	2
4.2 检测潜在致癌性的试验方法	3
4.2.1 长期致癌性试验动物种属的选择	3
4.2.2 附加体内致癌性试验	4
4.2.3 选择短期或中期致癌性试验的考虑	4
5. 机制研究	4
5.1 细胞学改变	5
5.2 生物化学指标检测	5
5.3 附加遗传毒性试验的考虑（见 ICH S2A 和 S2B） ...	5
5.4 改良试验方案	6
6. 长期致癌性试验动物种属选择的一般考虑	6
6.1 从药物调研中得到的信息	6
6.2 机制研究的可能性	7

6.3 代谢特性	7
6.4 可行性	7
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：	10
第二部分：	12
序言	12
1. 前言	12
1.1 适用范围	12
1.2 增补目的	12
1.3 背景	13
2. 证据权重法评估药物的人体致癌性风险	14
2.1 WoE 评估的考虑因素	16
2.2 综合 WoE 因素评估人体致癌性风险	18
2.3 小鼠致癌性试验	20
3. 澄清 rasH2-Tg 小鼠致癌性试验中基于暴露量的高剂量选择标准	20

参考文献.....	22
附录: 应用证据权重法的案例.....	26
序言.....	26
案例 1: 某病毒复制抑制剂.....	28
案例 2: 某针对神经元 G 蛋白偶联受体的拮抗剂.....	30
案例 3: 某广泛表达的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂 (新靶点).....	33
案例 4: 某前列腺素受体抑制剂 (新靶点).....	36

第一部分：药物致癌性试验

ICH 三方协调指导原则

在1997年7月16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。

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（欧盟、日本、美国）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重要的检验。从70年代早期开始，很多研究显示，各种各样的试验程序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

23 无关或相关性极小。在本指导原则中，概括介绍了用于评价
24 潜在致癌性的试验方法，可使需要进行此类评价的药物避免
25 常规化地进行两个啮齿类动物致癌性试验。大鼠和小鼠致癌
26 性试验各自的价值，以及单用大鼠或小鼠是否会导致人体风
27 险评价相关的致癌性信息明显丢失，已在六项人用药物数据
28 调查中解决。该调查由国际癌症研究署（IARC）、美国食品
29 和药物管理局（FDA）、美国医师参考手册（PDR）、日本
30 制药商协会（JPMA）、欧盟专利药品协会（CPMP）和英国
31 医药研究中心（CMR）进行。调查的范围及其主要分析结论
32 参见第3届ICH会议（1995）纪录。

33 长期致癌性试验中得到的与药物治疗作用不相关的阳
34 性结果，会使各方（注册审评人员、药物开发公司和公众）
35 进退两难。进行一项长期致癌性试验（而不是两项）可在一定
36 程度使得资源可用于其他方法，以揭示与人相关的潜在致
37 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
38 到的全部数据进行科学评价和判断的“证据权重法”，可提
39 升对人体致癌性风险的评价。

40 3. 适用范围

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

43 4. 正文

44 4.1 前言

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

54 4.2 检测潜在致癌性的试验方法

55 上述前言所列信息会影响方法选择，选择方法时应具
56 有灵活性和判断力。鉴于致癌过程的复杂性，任何单一的
57 试验方法都不可能预测所有人用药物的潜在致癌性。

58 基本方案包括一项长期啮齿类动物致癌性试验，加另一
59 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
60 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
61 息。

62 4.2.1 长期致癌性试验动物种属的选择

63 基于以下考虑选择合适的动物种属：

64 (a) 药理学

65 (b) 重复给药毒性

66 (c) 受试物的代谢特性（另见 ICH S1C 和 S3A）

67 (d) 毒代动力学（另见 ICH S1C、S3A 和 S3B）

68 (e) 给药途径（如，不常用的皮肤和吸入给药途径）

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

71 4.2.2 附加体内致癌性试验

72 附加试验可选(a)或(b)（注 2）：

73 (a) 短期或中期啮齿类动物体内试验系统

74 应尽量使用能提供致癌性终点的体内模型，包括啮齿类
75 启动-促进模型，或转基因啮齿类或新生啮齿类致癌模型（注
76 3）。

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

79 4.2.3 选择短期或中期致癌性试验的考虑

80 重点在于选择一种可为评价潜在致癌性的整体“证据权
81 重”提供有价值信息的试验方法。应说明选择理由，选择理由
82 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
83 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
84 该药物所选方法的优缺点的科学讨论（注 4）。

85 5. 机制研究

86 机制研究常有助于解释一项致癌性试验中的肿瘤发现，
87 并客观判断这些发现与人体风险评估的相关性。机制研究的
88 必要性及其设计取决于受试物的特性和/或致癌性试验的特

89 定结果。在这些研究中应评价剂量依赖性及与致癌性试验状
90 况的关系。建议包括：

91 5.1 细胞学改变

92 可通过形态学、组织化学或功能指标检测相关组织在细
93 胞水平的改变。必要时，可关注诸如细胞凋亡、细胞增生、
94 肝细胞灶性变性等剂量-反应关系的改变，以及细胞间传导的
95 改变。

96 5.2 生物化学指标检测

97 根据推测的致癌作用机制，可检测以下指标：

98 血浆激素水平，如：T3/T4、TSH、催乳素；

99 生长因子；

100 蛋白结合，如与 $\alpha_2\mu$ -球蛋白的结合；

101 组织酶活性等。

102 在某些情况下，有可能会验证一种假设，例如通过另一
103 项试验中激素失衡被补偿或至少部分得到补偿来验证激素
104 失衡的假设。

105 5.3 附加遗传毒性试验的考虑（见 ICH S2A 和 S2B）

106 对于在遗传毒性标准组合试验中结果为阴性、而在致癌
107 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
108 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
109 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
110 遗传毒性损伤的体内试验（如 DNA 损伤和修复试验、³²P 后

111 标记、转基因动物诱导突变)。

112 5.4 改良试验方案

113 改良试验方案有助于阐明受试物的致癌作用方式。此种
114 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
115 结果或给药停止后细胞变化的可逆性。

116 6. 长期致癌性试验动物种属选择的一般考虑

117 在缺乏其他明确提示时，从以下几点考虑，建议长期致
118 癌性试验一般选用大鼠。

119 6.1 从药物调研中得到的信息

120 在六项调研分析中，关注了遗传毒理学、肿瘤发生率、
121 动物种系、给药途径和给药方案、药理或治疗活性、开发和
122 /或注册状态以及终止开发的原因（如有）等信息。当然，这
123 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
124 效的结论。

125 从调研分析中得到的主要结论是：

126 a. 虽然单纯依据小鼠肿瘤就对一种药物采取监管措施
127 的实例很少，但来自该动物种属的数据仍可能对“证据权重”
128 决策以及识别在两种啮齿类动物中均可引起肿瘤的药物有
129 帮助。

130 b. 对仅在一种动物中有致癌活性的化合物，“仅在大鼠”
131 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
132 物的两倍，简单地看，似乎大鼠比小鼠更敏感。

133 c.如文献中其它研究所述，药物引起啮齿类动物肝肿瘤
134 发生率高。小鼠肝脏对非遗传毒性化合物的高敏感性曾是许
135 多专题讨论会的主题。现在已得出结论，这些肿瘤并不总与
136 人致癌性风险相关，且可能引起误导。

137 6.2 机制研究的可能性

138 非遗传毒性化合物在啮齿类动物中的致癌活性，具有高
139 度的种属、品系和靶器官特异性，并在剂量-反应关系中存在
140 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
141 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
142 属和组织特异性了解的增加有关。例如，受体介导致癌性的
143 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
144 得，在小鼠研究却很罕见。

145 6.3 代谢特性

146 从代谢方面考虑，在进行长期致癌性试验时，无论大鼠
147 还是小鼠似乎都没有特别的优势。然而，人们现在大量关注
148 药代动力学-药效动力学关系，介导药物生物转化的 P-450 同
149 工酶的研究也进展迅速。此类研究大多局限于大鼠和人上开
150 展。因此，至少在不远的未来，在参与生物转化的 P-450 同
151 工酶研究信息对致癌性评价起关键作用的领域，小鼠看来不
152 太可能提供此类机制信息。

153 6.4 可行性

154 与 6.2、6.3 两个主题有有关的是试验的可行性问题。当

155 需要采集一系列血样、进行显微外科手术或插管、称取脏器
156 时，单从体型大小考虑，选用小鼠有很多缺点。如果这些研
157 究中采用小鼠，采血时往往需要处死动物，这可能会导致需
158 要增加更多的动物。

159 6.5 在一种以上动物中进行试验

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

163 6.6 例外情况

164 尽管有上述考虑，某些情况下，从作用机理、代谢或其
165 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
166 致癌性试验以评价人风险(参见第 4.2.1 节)。在这些情况下，
167 在短期或中期致癌性试验中采用小鼠，可能依然会被接受。

168 7. 潜在致癌性评价

169 对于药物在啮齿类动物模型中发现的致癌作用证据，应
170 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
171 学比较以及其他辅助研究或机制研究数据（这些数据可为评
172 价发现的作用与人体相关性提供有用信息）进行评价。

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

175

176

注释

177 1. 在化合物筛选阶段，体外试验数据如细胞转化试验数

178 据是有价值的。

179 2. 如果一项短期或长期致癌性试验、遗传毒性试验中的
180 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
181 二项致癌性试验通常是没有价值的。

182 3. 正在研究评估几种试验方法在致癌性评价中的效用。
183 通常，方法应基于与人体相关的致癌性机理，并可用于人体
184 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
185 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
186 评价过程中的动物数、动物福利和总体费用问题。下面是一
187 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
188 信息修正：

189 (a) 啮齿类动物启动-促进模型。一种为检测肝致癌原
190 (和肝致癌调控因子) 的启动-促进模型，首先给予启动剂，
191 再给予数周的受试物。另一种为多器官致癌模型，首先给予
192 1~5 种启动剂，再给予受试物数月。

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

195 (c) 新生啮齿类动物致肿瘤模型。

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

199 (1) 模型得到的结果在危害识别和/或风险评估方面是

200 否能提供长期致癌试验所不能得到的新信息？

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

205 (3) 药物在动物模型中的代谢是否影响人体致癌性风
206 险评估？

207 (4) 是否达到了与人体暴露相关的充分的系统暴露或
208 局部暴露？

209 (5) 该模型的预期用途是否经过广泛评估？在使用任
210 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
211 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
212 的新的短期或中期试验的方法学研究正在进行中(1997年统
213 计)，包括选择一些已知在啮齿类动物中有致癌性且致癌机
214 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
215 果时，有可能提出更明确的指导原则，以指出哪些试验与人
216 体致癌性评估最具相关性。

217

218 附录：引用的其他 ICH 指导原则：

219 指导原则 S2A: 遗传毒性试验的特殊性指导原则注释

220 指导原则 S2B: 药物遗传毒性试验标准组合指导原则

221 指导原则 S3A: 毒代动力学指导原则注释：毒性研究中

222 全身暴露的评价

223 指导原则 S3B: 重复给药的组织分布研究指导原则

224 指导原则 S6: 生物制品非临床试验指导原则

225

226

227

第二部分：

药物致癌性试验指导原则增补

序言

本增补应与 ICH S1A 《药物致癌性试验必要性指导原则》、S1B 《药物致癌性试验》和 S1C (R2) 《药物致癌性试验的剂量选择》紧密结合使用，本增补是对 S1 指导原则的补充。

1. 前言

1.1 适用范围

本增补适用于 S1A 中描述的所有需要进行致癌性试验的药物。对于生物制品，参照指导原则 S6 (R1)：生物制品的临床前安全性评价。

1.2 增补目的

本增补通过引入原 S1B 指导原则中未描述的追加方法，扩展了药物人体致癌性风险评估的评估流程。这是一种提供了具体的证据权重 (Weight of Evidence, WoE) 标准的综合方法，该 WoE 标准可提示 2 年大鼠致癌性试验是否能够为人体的致癌性风险评估提供更多有价值的信息。该增补还新增了基于血浆暴露量比值的方法，用于 rasH2-Tg 小鼠试验的高

248 剂量¹，与此同时，S1C(R2)指导原则中关于高剂量选择的其
249 他推荐方法仍然适用。

250 该综合方法的应用，遵循了3R原则(减少/优化/替代)，
251 减少了动物的使用，将资源集中到更加科学的、基于机制的
252 致癌性评估上，同时持续推进创新药安全并合乎伦理的开发。

253 1.3 背景

254 虽然S1B指导原则要求考虑药物致癌性试验方法的灵活
255 性，但基本模式通常推荐进行一项长期的啮齿类动物试验；
256 在实践中，通常是2年大鼠致癌性试验，伴随第二种啮齿类
257 动物即小鼠的致癌性试验(2年或短期研究)。自ICH S1B指
258 导原则发布以来，随着对致癌性机制阐述的科学进展、对啮
259 齿类动物模型局限性的更深入了解以及通过对药物数据库
260 的几项回顾性分析显示，在某些情况下，2年大鼠致癌性试
261 验可能不会对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息，
262 潜在致癌性风险可能基于对已有药理学、生物学和毒理学数
263 据的全面分析即可获得充分评估(2-9)。

¹ rasH2-Tg小鼠由Central Institute for Experimental Animals (简称CIEA)的Tatsuji Nomura实验室研发(1)。该动物模型在S1B指导原则中被称为TgHras2转基因小鼠。该动物模型的官方名称为CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic，该小鼠是由C57BL/6JJic-Tg(HRAS)2Jic半合子雄性小鼠与BALB/cByJJic雌性小鼠交配获得；同窝动物是tg/wt基因型的rasH2-Tg转基因小鼠和wt/wt基因型的rasH2-Wt野生型小鼠。

在过去20年中，与rasH2-Tg小鼠相比，S1B中提到的其他短期模型并没有得到广泛的应用，采用这些模型进行的药物开发经验非常有限。因此，S1B指导原则中提到的其他短期致癌性模型不符合基于血浆暴露量比值的高剂量选择标准。

使用rasH2-Tg小鼠的野生型同窝幼仔即rasH2-Wt小鼠进行剂量范围探索试验和获得暴露数据是合适的。

264 为确定这些回顾性分析得出的结论是否能够在真实世界
265 (即在获得 2 年大鼠致癌性试验结果之前)中得到确证,根
266 据 ICH《S1(R1)对药物啮齿类动物致癌性试验指导原则
267 建议的变更-监管通知文件》,开展了一项独立的国际前瞻性
268 研究。该过程和一些状态更新报告结果发布在 ICH 网站(10-
269 14)。ICH EWG 的监管成员收到并评价了 45 种化合物的致
270 癌性评估文件(Carcinogenicity Assessment Documents, CAD)
271 和 2 年大鼠致癌性试验的相关数据。这项前瞻性评价研究的
272 结论证实:一种综合的 WoE 方法可替代开展 2 年大鼠致癌
273 性试验,用来充分评估某些药物的人体致癌性风险²。

274 此外,按照 ICH S1C(R2),在 2 年啮齿类动物试验中基
275 于动物与人血浆的曲线下面积(AUC)的暴露量比值终点选
276 择高剂量的方法,尚未被全球接受用于 rasH2-Tg 小鼠试验
277 中。因此,应用现有信息对 rasH2-Tg 小鼠试验中的血浆暴露
278 量和试验结果进行了全面分析(15)。如第 3 章节所述,分析
279 结果显示,50 倍的血浆 AUC 暴露比值(啮齿类动物:人)
280 足以作为标准用于高剂量的选择。

281 2. 证据权重法评估药物的人体致癌性风险

282 在药物开发过程中,申请人应制定科学稳健的致癌性评
283 估策略,该策略应同时考虑到关键的生物学、药理学和毒理
284 学信息。第 2.1 和 2.2 章节中介绍的 WoE 综合评估方法可支

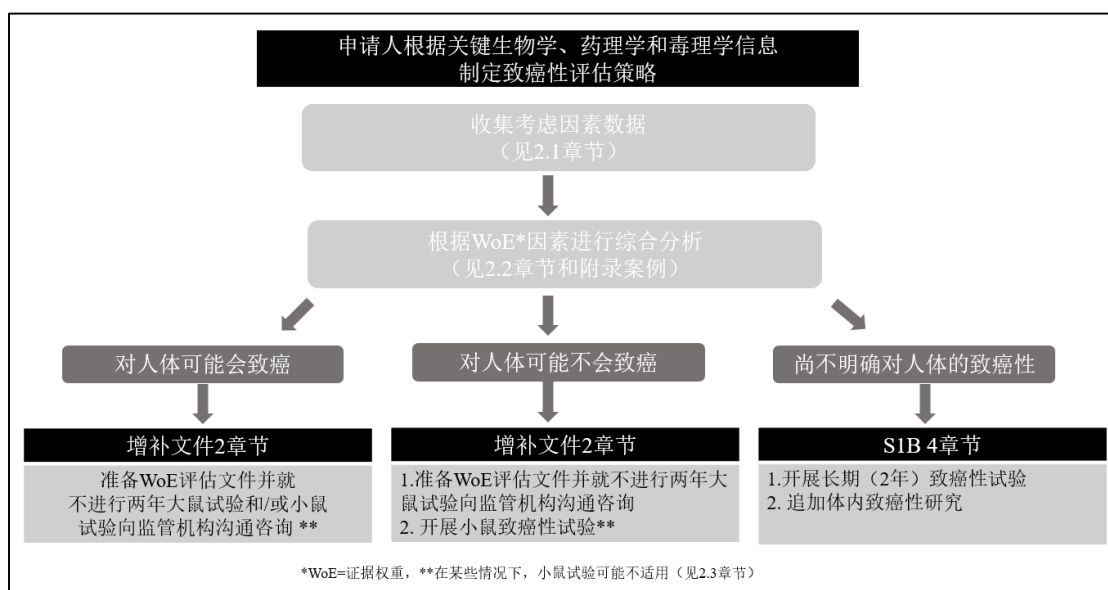
² ICH S1 前瞻性评价研究的方法和结果将在未来的出版物中总结。

285 持做出如下结论之一，即药物对人体的潜在致癌性是：

- 286 • 很可能，因此 2 年大鼠致癌性试验不会提供更多有价
287 值的信
288 • 不太可能，因此 2 年大鼠致癌性试验不会提供更多有
289 价值的信
290 • 尚不明确，因此 2 年大鼠致癌性试验可对人体致癌性
291 风险评估提供更多有价值的信

292

293 当 WoE 评估得出结论是人体致癌性尚不明确时，采用
294 S1B 所描述的策略仍是最合适的，即开展一项长期致癌性
295 试验和一项追加的体内致癌性试验（图 1）。



297 图 1: 制定致癌性评估策略和确定两年大鼠致癌性试验附加
298 价值的关键步骤和选项的流程图。注意：即使采用
299 ICH S1B 方法（即开展 2 年大鼠致癌性试验），也应
300 评估关键的生物学、药理学和毒理学信息。当申请

³ WoE 评估表明化合物在大鼠中可能具有致癌性。如果有充分的证据表明致癌性机制与人类无关，则认为该化合物可能对人类无致癌性。

301 人决定根据 ICH S1B 开展 2 年大鼠致癌性试验时，
302 不需征求药品监管机构（DRA）的同意。更多详情
303 请参阅 2.1 和 2.2 章节。
304

305 2.1 WoE 评估的考虑因素

306 WoE 方法是基于对公开来源和相关药物开发研究中获
307 得的与潜在致癌性相关的全部数据的综合评估。这些因素
308 包括但不限于：

- 309 1) 基于药物靶点生物学以及原形化合物、人体主要代谢
310 产物的主要药理学机制提示潜在致癌性的数据。包括
311 药物靶点在大鼠和人体中的分布，以及原形化合物和
312 主要代谢产物在这些种属体内的药理学活性和效力；
313 从基因工程模型获得的信息；人类遗传相关研究；癌
314 基因数据库和同类药物的致癌性信息（如果有）。
- 315 2) 原形化合物和主要代谢产物的次要药理学筛查结果提
316 示选择性和脱靶可能性，特别是提示致癌性风险的结
317 果（如：与核受体的结合）。
- 318 3) 该化合物已完成的重复给药毒性试验（特别是大鼠 6
319 个月试验）的组织病理学数据⁴，以及原形药物和主要
320 代谢产物的血浆暴露范围评估。

⁴ 识别两年大鼠致癌性试验潜在致癌性需特别关注大鼠 6 个月毒性试验的组织病理学结果，包括：细胞肥大、细胞增生、持续性组织损伤和/或慢性炎症、细胞病变灶、癌前病变和肿瘤。了解这些结果的可能的发病机制和/或说明其与人体的相关性是十分重要的。虽然已经证明大鼠 6 个月毒性试验数据对于评估两年大鼠致癌性试验的可能结果和价值的意义最大，但短期的大鼠试验有时也能提供有价值的组织病理学结论。来自非啮齿类动物和小鼠的长期毒性试验数据也可能有助于提供额外的背景信息，以说明大鼠研究结果与人体的相关性（例如，种属特异性的机制差异），以及开展两年大鼠致癌性试验是否能提供更多有价值的信息。

321 4) 激素紊乱的证据，包括对药物靶点和代偿性内分泌反
322 应机制的认知，重复给药毒性试验中内分泌和生殖器
323 官的重量、大体和显微改变，以及生殖毒性试验的相关
324 结果（如果有）⁵。

325 5) 采用 ICH S2(R1)《人用药物遗传毒性试验和结果分析
326 指导原则》标准获得的遗传毒性试验数据；按照 ICH
327 S2(R1)推荐方法无法解决的可疑阳性的遗传毒性数据
328 会增加潜在致癌性的不确定性。

329 6) 按照 ICH S8《人用药物免疫毒性研究》获得的免疫调
330 节证据；广泛的免疫抑制的证据可能足以提示人体致
331 癌性风险担忧，标准的大鼠和小鼠致癌性试验不会提
332 供进一步的信息（16,17）。

333 上述 WoE 因素可能足以得出结论，即 2 年大鼠致癌性试
334 验是否能为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。然
335 而，当一个或多个 WoE 因素为不确定或提示有致癌性担忧
336 时，申请人可采用调查的方法来解决不确定性或提示已识别
337 风险与人体的相关性。可行的方法包括但不限于：

338 1) 对前期研究中已收集标本进行追加的调查研究或分析（如，
339 特定组织化学染色、分子生物标志物、血清激素水平、免
340 疫细胞功能、体外或体内实验系统、采用新技术获得的数

⁵ 如果大鼠毒性研究结果表明，激素紊乱可能包括内分泌和生殖组织萎缩、肥大、增生的镜下改变，和/或具有生物学意义的、不能解释为应激或体重改变继发性效应的内分泌和生殖器官重量改变。这类改变可认为是激素功能紊乱的证据，即使缺乏激素水平变化的记录也是如此。这些发现可能暗示潜在的致癌性风险，除非经人体相关性的研究证实其不相关。

341 据);

342 2) 提示在治疗剂量和暴露水平下的人体机制相关性的临床

343 数据 (如: 尿液药物浓度和晶体形成证据、临床血浆激素

344 水平改变的针对性检测、人体影像学数据)。

345 并不期望通过完成 rasH2-Tg 小鼠致癌性试验来支持

346 WoE 评估。然而, 如果已有 rasH2-Tg 小鼠致癌性试验结

347 果, 应将其纳入 WoE 文件中。

348

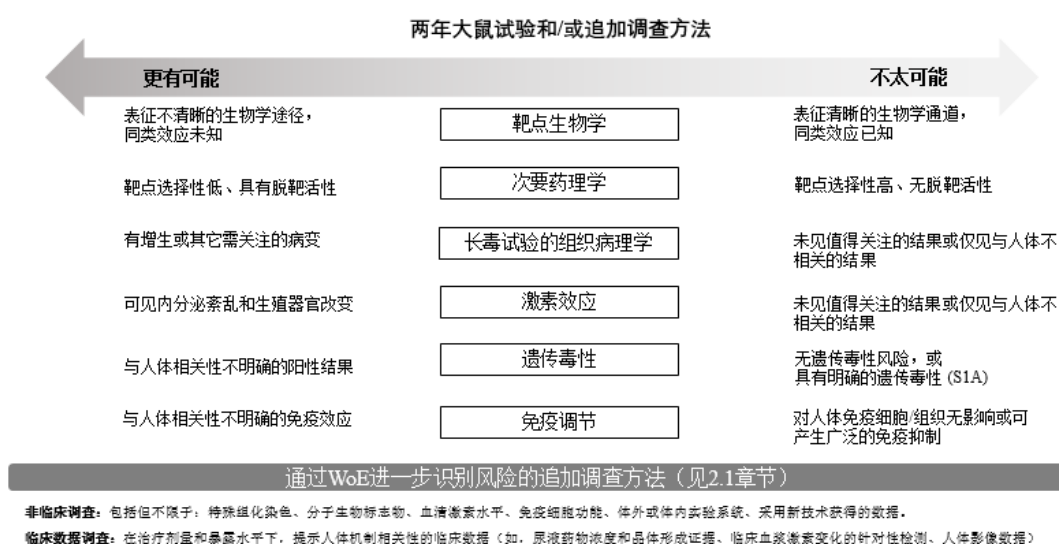
349 2.2 综合 WoE 因素评估人体致癌性风险

350 应使用上述 WoE 因素的综合分析来确定 2 年大鼠致癌

351 性试验是否有助于人体致癌性风险评估。尽管所有因素都

352 可能有助于综合分析, 但每个因素的相对重要性将因所评

353 估的化合物而异 (图 2)。



354

355 图 2: 综合关键 WoE 因素和可能的调查方法, 以进一步提示

356 进行 2 年大鼠试验对于评估人体致癌性风险的价值。当所有

357 WoE 属性均朝向图右侧时, 得出“2 年大鼠试验不会提供更多

358 有价值的信息”结论的可能性更大。值得注意的是，对于 WoE
359 中的遗传毒性因素，在无遗传毒性风险或具有明确遗传毒性
360 风险的情况下，2 年大鼠致癌性试验不太可能有价值。类似
361 地，对于 WoE 中的免疫调节因素，在对免疫系统无影响或存
362 在广泛免疫抑制的情况下，2 年大鼠致癌性试验不太可能有
363 价值。

364

365 附录展示了基于 ICH S1 研究（《S1（R1）对药物啮齿类
366 动物致癌性试验指导原则建议的变更-监管通知文件》）期间
367 积累经验所形成的关键成果和案例的总结，以此阐明如何整
368 合 WoE 因素以确定 2 年大鼠试验在人体致癌性风险评估中
369 的价值。

370 来自 ICH S1 研究的经验表明，同类别药物中其他化合物
371 已明确的特征对于评估与药理学靶点调节相关的人体致癌
372 性风险具有重要作用。然而，具有新靶点的化合物（即 **first-**
373 **in-class**）也适合进行综合 WoE 评估。对于这类化合物，需要
374 进一步的证据来证明其在靶点生物学方面不存在风险担忧，
375 由此来弥补先例的缺乏。附录中的案例 4 描述了一个新靶点
376 药物，采用充分的证据来弥补先例的缺乏，认为 2 年大鼠试
377 验不会提供更多有价值的信息；在该案例中，未发现药物靶
378 点生物学或化合物选择性相关的致癌性担忧，且在大鼠（药
379 理学相关种属）6 个月试验的高倍数暴露量下，也未见任何

380 器官或组织的增生性改变。

381 当 WoE 综合评估支持得出“进行两年大鼠致癌性试验不
382 会为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息”的结论时，
383 申请人应按照当地既定的监管沟通程序，向相应的监管机构
384 咨询意见。而当申请人决定根据 ICH S1B 进行 2 年大鼠试验
385 时，无需征求监管机构的同意。

386 2.3 小鼠致癌性试验

387 采用小鼠进行的致癌性试验，无论是依据 ICH S1B 在标
388 准品系小鼠中进行的 2 年试验还是在转基因模型中进行的短
389 期试验，仍然是致癌性评估计划中推荐的组成部分，即使是对
390 那些经 WoE 评估表明 2 年大鼠试验不会提供明显价值的
391 化合物。转基因模型的使用符合 3R 原则(减少/优化/替代)，
392 应优先选择，除非有进行小鼠 2 年试验的科学依据。

393 有些情况下，可能不适合进行小鼠致癌性试验。例如，
394 当 WoE 评估强烈表明对人体无致癌性风险，且数据显示，相
395 对于人体暴露量，在小鼠体内只能达到亚治疗剂量和无药理学
396 活性的药物水平时，进行小鼠致癌性试验可能不合适。另
397 外例如，当 WoE 评估表明一种化合物对人体可能有致癌性
398 时，进行小鼠试验可能也不合适。

399 3. 澄清 rasH2-Tg 小鼠致癌性试验中基于暴露量的高剂量选 400 择标准

401 在 rasH2-Tg 小鼠模型中，ICH S1C(R2)中列出的在剂量

402 限制性毒性或其他标准不适用时，采用血浆暴露量（AUC）
403 比值选择高剂量尚未被全球接受。对该模型中测试的 53 种
404 化合物的已有数据的回顾性分析确定，在所有案例中，化合
405 物相关的肿瘤检测均出现在啮齿类动物与人体系统暴露量
406 比 50 倍的范围内（15）。基于此分析，得出的结论是 50 倍的
407 血浆暴露量比值（啮齿类动物:人）足以作为高剂量选择的标
408 准。因此，S1C(R2)中规定的 2 年啮齿类动物致癌性试验高剂
409 量选择的所有标准均适用于 rasH2-Tg 小鼠致癌性试验，包括
410 血浆暴露量比值，但 rasH2-Tg 小鼠暴露量比值要求为 50 倍，
411 而不是在标准品系啮齿类动物 2 年试验中的 25 倍。

412

413

414 参考文献

- 415 1) Saitoh A, Kimura M, Takahashi R, Yokoyama M, Nomura
416 T, Izawa M et al. Most
417 tumors in transgenic mice with human c-Ha-ras gene
418 contained somatically activated transgenes. *Oncogene*
419 1990;5(8):1195-200.
- 420 2) Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ,
421 Olejniczak K, Hilgenfeld M, Schmidt V et al. The utility of
422 two rodent species in carcinogenic risk assessment of
423 pharmaceuticals in Europe. *Reg Toxicol Pharmacol*
424 1997;25:6-17.
- 425 3) Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ. Carcinogenicity
426 testing and the evaluation of regulatory requirements for
427 pharmaceuticals. *Reg Toxicol Pharmacol* 1997;25:130-45.
- 428 4) Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG,
429 Wollenberg GK, DeGeorge JJ. Anevaluation of chronic 6-
430 and 12-month rat toxicology studies as predictors of 2-year
431 tumor outcome. *Vet Pathol* 2010;47:614–29.
- 432 5) Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De
433 Jonghe S et al. An analysis of pharmaceutical experience
434 with decades of rat carcinogenicity testing: support for a
435 proposal to modify current regulatory guidelines. *Toxicol*
436 *Pathol* 2011;39:716-44.
- 437 6) Alden CL, Lynn A, Bourdeau A, Morton D, Sistare FD,
438 Kadambi VJ et al. A critical review of the effectiveness of

- 439 rodent pharmaceutical carcinogenesis testing in predicting
440 for human risk. *Vet Pathol* 2011;48:772-84.
- 441 7) Friedrich A, Olejniczak K. Evaluation of carcinogenicity
442 studies of medicinal products for human use authorised via
443 the European centralised procedure (1995-2009). *Reg*
444 *Toxicol Pharmacol* 2011;60:225-48.
- 445 8) Van der Laan JW, Kasper P, Lima BS, Jones DR, Pasanen
446 M. Critical analysis of carcinogenicity study outcomes.
447 Relationship with pharmacological properties. *Crit Rev*
448 *Toxicol* 2016;46:587-614.
- 449 9) Van der Laan JW, Buitenhuis WHW, Wagenaar L, Soffers
450 AEMF, Van Someren EP, Krul CAM et al. Prediction of the
451 carcinogenic potential of human pharmaceuticals using
452 repeated dose toxicity data and their pharmacological
453 properties. *Frontiers in Medicine* 2016;3:45. doi:
454 10.3389/fmed2016.00045
- 455 10) Proposed Change to Rodent Carcinogenicity Testing of
456 Pharmaceuticals – Regulatory Notice Document. ICH, 2016.
457 URL:
458 [https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29_EW](https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29_EWG_RND.pdf)
459 [G_RND.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29_EWG_RND.pdf) (末次访问日期 2022 年 5 月 31 日)
- 460 11) The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of
461 Carcinogenicity in Rats - Status Report Introduction
462 Background: The RND Hypothesis and the Prospective
463 Evaluation Study. ICH, 2016. URL:

464 <https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20>
465 [EWG_StatusReport_Mar2016.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20EWG_StatusReport_Mar2016.pdf). (末次访问日期 2022
466 年 5 月 31 日)

467 12) The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of
468 Carcinogenicity in Rats: Status Report December 2017. ICH,
469 2017. URL:

470 <https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20>
471 [EWG_StatusReport_Dec2017.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/S1%28R1%29%20EWG_StatusReport_Dec2017.pdf). (末次访问日期 2022 年
472 5 月 31 日)

473 13) The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of
474 Carcinogenicity in Rats: Status Report 2019. ICH, 2019.
475 URL:

476 https://database.ich.org/sites/default/files/S1_StatusReport_2
477 [019_0802.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/S1_StatusReport_2019_0802.pdf). (末次访问日期 2022 年 5 月 31 日)

478 14) The ICHS1 Regulatory Testing Paradigm of
479 Carcinogenicity in Rats: Status Report 2021. ICH, 2021.
480 URL:

481 https://database.ich.org/sites/default/files/S1_StatusReport_2
482 [021_0823.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/S1_StatusReport_2021_0823.pdf). (末次访问日期 2022 年 5 月 31 日)

483 15) Hisada S, Tsubota K, Inoue K, Yamada H, Ikeda T, Sistare
484 FD. Survey of tumorigenic sensitivity in 6-month rasH2-Tg
485 mice studies compared with 2-year rodent assays. J Toxicol
486 Pathol 2022;35:53–73.

487 16) Bugelski PJ, Volk A, Walker MA, Krayner JH, Martin P,

488 Descotes J. Critical review of preclinical approaches to
489 evaluate the potential of immunosuppressive drugs to
490 influence human neoplasia. *Int J Toxicol* 2010;29:435-66.

491 17) Lebrech H, Brennan FR, Haggerty H, Herzyk D,
492 Kamperschroer C, Maier CC et al. HESI/FDA workshop on
493 immunomodulators and cancer risk assessment: Building
494 blocks for a weight-of-evidence approach. *Reg Toxicol
495 Pharmacol* 2016;75: 72-80.

496

497

附录: 应用证据权重法的案例

498

499 序言

500 ICH S1 研究的一项结果显示, 具有以下 WoE 属性的项
501 目更有可能支持 2 年大鼠致癌性试验的结果无助于人体致癌
502 性风险评估这一结论。

- 503 • 靶点生物学被良好地表征, 并且与已知的参与人体肿
504 瘤发展的细胞途径无关。通常, 药物靶点是非哺乳类
505 (例如: 病毒、微生物), 且已获得相同药理学类别药
506 物的致癌性数据。
- 507 • 该药物旨在提示脱靶可能性的次要药理学研究中未发
508 现担忧问题。
- 509 • 长期毒性试验结果表明, 所观察到的增生性、肥大性、
510 非典型细胞改变或退行性/再生性改变都有充分的病理
511 机制或人体相关性的解释, 无潜在的靶向或脱靶致癌
512 性担忧。
- 513 • 未见内分泌紊乱和生殖器官改变, 或内分泌结果与潜
514 在人体相关性方面可以得到充分解释。
- 515 • 根据 ICH S2(R1)指导原则标准, 对潜在遗传毒性的总
516 体评估结果为阴性。
- 517 • 基于靶点生物学和重复给药毒性试验, 未见免疫调节
518 或免疫毒性证据。

519

520 提供了一系列案例研究以说明 WoE 方法的应用。提供的
521 这些案例仅用于说明目的,并非用作规范或表明支持 WoE 评
522 估的数据充分程度。案例 1 和 2 是通过综合 WoE 关键因素
523 得出 2 年大鼠试验不会为人体致癌性风险评估提供更多有价
524 值的信息的结论。案例 3 描述了如何将 WoE 因素的数据进
525 行整合,得出人体潜在致癌性尚不确定,2 年大鼠致癌性试
526 验将为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息的结论。
527 案例 4 介绍了一个药物,尽管相同药理学类别中的其他化合
528 物尚无可用数据,仍然得出了 2 年大鼠致癌性试验不会为人
529 体致癌性风险评估贡献价值的结论。

530

531 案例1：某病毒复制抑制剂

总结

前瞻性 WoE 评估

- 在大鼠和人体都不太可能具有致癌性，因此 2 年大鼠试验可能不会对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。
- 对该化合物在高暴露量范围内进行了充分研究，未发现任何令人担忧的 WoE 因素。

2 年大鼠试验结果

- 未见与化合物相关的致癌性。

532

533 支持性 WoE 因素

534 靶点生物学

- 535 • 非哺乳动物（病毒）靶点，排除了有意改变潜在哺乳
536 动物致癌途径。
- 537 • 具有相同病毒复制靶点的其他化合物的 2 年大鼠试验
538 中，未见与化合物相关的致癌性。

539 次要药理学

- 540 • 药物浓度高达 10 μM 时，未见脱靶相互作用的证据，
541 包括与雌激素、雄激素、糖皮质激素受体的相互作用。

542 长期试验的组织病理学数据

543 大鼠试验

- 544 • Wistar 大鼠长期（6 个月）毒性试验，剂量达到了吸
545 收饱和，达到人体暴露量的 31 倍。
- 546 • 在标准的全套组织学标本检查中，未见与化合物相关

547 的组织病理学改变。

548 非啮齿类动物试验

549 • 非人类灵长类动物长期给药（9 个月）发现胆管增生
550 和肝细胞肥大，伴有反应性中性粒细胞和再生性增生。
551 这些反应的未见不良反应剂量（NOAEL）下的暴露量
552 是人体暴露量的 5 倍。

553 • 对大鼠的进一步评估不会提供有用信息，因为在大鼠
554 长期毒性试验中未观察到类似结果。

555 激素影响

556 • 内分泌和生殖器官的脏器重量或组织病理学未见与
557 化合物相关的改变。

558 遗传毒性

559 • 根据 ICH S2(R1)指导原则标准，未见潜在的遗传毒性
560 证据。

561 免疫调节

562 • 未见与化合物相关的临床病理学或免疫组织（如，淋
563 巴结、脾脏、胸腺、骨髓）的组织病理学改变。

564 追加调查

565 • 无数据

案例 2: 某针对神经元 G 蛋白偶联受体的拮抗剂

总结

前瞻性 WoE 评估

- 对人体不太可能有潜在致癌性，但可能通过公认的与人体无关的机制对大鼠具有致癌性。因此，2 年大鼠试验可能不会对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。
- 基于大鼠长期试验的毒理学结果和相同药理学类别药物的肿瘤形成结果，具有致啮齿类动物种属特异性肝脏和甲状腺肿瘤潜力。靶点药理学作用导致的激素效应发生在高倍于人体暴露量下，不认为有人体致癌性风险。由于化合物释放氟化物，在大鼠中可见氟中毒（一种潜在致癌性风险）；然而，在人体中未见该化合物释放氟化物。

2 年大鼠试验结果

- 两年大鼠试验显示肝细胞肥大，但未见与化合物相关的致癌性。

支持性 WoE 因素

靶点生物学

- 受体主要在大脑中表达，在一些外周组织中低表达，且种属间相似。
- 受体激活导致垂体释放促肾上腺皮质激素（ACTH）增加，继发于下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素的产生。
- 靶点基因敲除小鼠未见与致癌性相关的发现。
- 同类化合物的 2 年大鼠试验中未见可归因于预期药理学靶点的致癌性作用（脱靶效应见次要药理学章节）。

次要药理学

- 拮抗剂与一种脱靶受体有结合相互作用，其 K_i 值比临床最大剂量下的 C_{max} 高 8 倍。脱靶受体的已知药理作用与肿瘤发生无关。
- 同类化合物的 2 年大鼠试验中可见甲状腺滤泡细胞腺瘤/癌，与促甲状腺激素增加相关，并归因于药物代谢相关的脱靶途径。

长期试验的组织病理学数据

大鼠试验

- 在人体暴露量的 50~74 倍时，可见肝脏肥大和脏器重量增加。
- 在人体暴露量的 170~670 倍时，可见甲状腺滤泡肥大增加。

非啮齿类动物试验

- 在人体暴露量的 230 倍时，可见肝脏肥大和脏器重量增加。

激素影响

- 大鼠 6 个月毒性试验中，在大于人体暴露量的 74 倍时，可见与药物靶点抑制作用相符的肾上腺重量降低（无相应组织病理学改变）和 ACTH 水平降低。
- 一项大鼠生育力试验中，在人体暴露量的 60 倍时，可见动情周期不规律和妊娠率下降；在大于人体暴

露量的 500 倍时，可见黄体、着床数和活胎数少；以上现象被认为与药物靶点相关的促黄体生成素和促性腺激素释放抑制作用相符。

- 大鼠 6 个月毒性试验中，未见与给药相关的生殖器官重量或组织病理学改变。

遗传毒性

- 根据 ICH S2(R1)指导原则的标准，没有证据表明原形药物及其人体主要代谢产物具有潜在的遗传毒性。

免疫调节

- 未见与给药相关的临床病理学、淋巴细胞亚群或免疫器官（如，淋巴结、脾脏、胸腺、骨髓）的组织病理学改变。

追加调查

- 证实对 CYP1A2 和 CYP3A1 具有诱导作用。
- 骨、牙齿氟中毒与化合物在大鼠体内释放氟化物有关，并证实不会在人体中发生。

案例3: 某广泛表达的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂（新靶点）

总结

前瞻性 WoE 评估

- 对人体的潜在致癌性尚不确定，2年大鼠致癌性试验有可能为人体致癌性评估提供更多有价值的信息。
- 致癌性的不确定性与复杂的靶点药理学（例如，抑制细胞凋亡）、缺乏该靶点药物的先例以及大鼠6个月毒性试验中可见值得关注的机制解释不充分的组织病理学改变，且在食蟹猴试验中可见类似改变相关。虽然在猴试验中观察到的免疫毒性反应（即，抑制T细胞依赖的抗原反应）有助于人类致癌性风险评估，但是这一发现预计不会在大鼠致癌性试验中获得进一步信息。

2年大鼠试验结果

- 两个性别的动物均可见垂体肿瘤的发病率、致死率增加和潜伏期缩短，这可能归因于靶点药理学作用。2年大鼠试验结果有助于人体致癌性风险的总体评估。

支持性 WoE 因素

靶点生物学

- 炎症相关氧化应激的靶点激活，促进细胞凋亡，并与细胞增殖的控制有关；对靶点的抑制作用抑制了凋亡信号通路，进而影响细胞增殖，理论上可促进肿瘤生长。
- 药物靶点在肿瘤发展中表现为组织依赖性作用，其在动物模型中既有促进作用也有抑制作用。
- 缺少在2年啮齿类动物或6个月转基因小鼠试验中的

与靶点抑制作用相关的肿瘤形成数据。

长期试验的组织病理学数据

大鼠试验

- 从人体暴露量的 14 倍开始，可见肾脏皮质的嗜碱性肾小管、嗜酸性小滴和褐色素的发生率及严重程度增加。尚未确定病变的人体相关性。
- 在人体暴露量的 39 倍时，可见对非腺胃界限嵴的慢性刺激性。尚未确定病变的人体相关性。
- 肝脏重量增加，但未见相关微观改变。

非啮齿类动物试验

- 在人体暴露量的 12 倍时，猴中可见胃肠道上皮变性、坏死、反应性增生、扩张、炎症和溃疡。
- 在人体暴露量的 12 倍时，可见肾小管变性/再生、坏死、扩张和空泡形成的发生率增加。

激素影响

- 在人体暴露量的 17 倍时，大鼠中可见肾上腺重量增加和皮质肥大，尚未确定病变的人体相关性。

遗传毒性

- 根据 ICH S2(R1)指导原则的标准，没有证据表明原形药物及其人体主要代谢产物具有潜在的遗传毒性。

免疫调节

- 猴中可见 T 细胞依赖的抗原反应受到抑制，但对 NK

细胞细胞毒性或粒细胞功能无影响。

- 在人体暴露量的 12 倍时，可见脾脏、胸腺和淋巴结的淋巴细胞数量减少。

追加调查

- 已证实肝酶 CYP 1A、3A 和 2B 增加。

案例4: 某前列腺素受体抑制剂（新靶点）

总结

前瞻性 WoE 评估

- 在大鼠和人体中都不太可能致癌，2 年大鼠试验可能不会对人体致癌性评估提供更多有价值的信息。
- 药物靶点与肿瘤发展无关，大鼠 6 个月试验中，在大于人体暴露量的 50 倍时，未观察到组织病理学改变。次要药理学也表明该化合物具有高靶点选择性。

2 年大鼠试验结果

- 未见化合物相关的致癌性发现。

支持性 WoE 因素

靶点生物学

- 先天免疫细胞上的受体激活与过敏性炎症反应相关，现有数据未提示其具有致癌作用。
- 在缺乏药物靶点基因敲除小鼠中，在一年的观察期内未见组织学异常改变或对免疫功能的影响。

次要药理学

- 与同类的其他受体及参与炎症反应的其他受体亚型比较，该化合物对药物靶点的选择性至少高 300 倍。
- 在各种受体、离子通道、转运体和酶的筛选中，该化合物对药物靶点的选择性至少高 2000 倍。

长期试验的组织病理学数据

大鼠试验

- 最高剂量（约为人体暴露量的 54 倍）下各脏器或组

织未见增生性改变。

非啮齿类动物试验

- 最长 39 周的重复给药毒性试验中，最高剂量（约为人体暴露量的 45 倍）下各脏器或组织未见增生性改变。

激素影响

- 未见与化合物相关的内分泌和生殖器官重量或组织病理学改变。

遗传毒性

- 根据 ICH S2(R1)指导原则的标准，没有证据表明具有潜在的遗传毒性。

免疫调节

- 大鼠 6 个月毒性试验中，最高剂量（约为人体暴露量的 54 倍）下对免疫功能（包括 T 细胞依赖性的抗体反应检测）无影响，对淋巴细胞亚群亦无不良影响。

追加调查

- 无数据。