

S9 执行工作组
ICH S9 指导原则：抗肿瘤药物非临床评价
问答

现行第四阶段版本

2018年4月27日

为促进 S9 指导原则的执行，ICH 专家制定了一系列问答：

S9 问答

文件历史

编码	历史	日期
S9 Q&As	ICH 秘书处更正了目录中的一个小错误	2018 年 6 月 12 日
S9 Q&As	ICH 大会批准进入 Step4 (2018 年 2 月 27 日文件)	2018 年 4 月 27 日
S9 Q&As	ICH 大会批准进入 Step 2a。 ICH 大会监管成员批准进入 Step 2b。 公开征求意见	2016 年 6 月 15 日

法律声明：本文件受版权保护，在始终承认 ICH 版权的前提下，基于公共许可可以使用、复制、在其他作品中引用、改编、修改、翻译或传播。如对本文件进行改编、修改或翻译，必须采取合理措施来清晰地标明、界定或以其他方式标记对本文件做了改变。应避免对本文件的改编、修改或翻译由 ICH 认可或发起的任何误导。

本文件根据现有内容提供，不作任何保证。ICH 或本文作者在任何情况下均不对使用本文件产生的索赔、损失或其他责任负责。

上述许可不适用于由第三方提供的内容。因此，对第三方拥有版权的文件需获得版权所有人的复制许可。

目 录

前言	2
1.引言-范围	3
2.支持非临床评价的研究	7
3.支持临床试验设计和上市的非临床数据	12
4.其他考虑	16
5.附件：与 ICH S9 相关联部分的问答	22

前言

ICH S9 指导原则：抗肿瘤药物非临床评价在 2009 年 11 月到达第 4 步，该指导原则是促进抗肿瘤药物开发的重要进展。自达到第 4 步以后，应用本指导原则的所有成员国在实施过程中遇到了一些挑战。本指导原则实施过程中，监管机构和业界在理解上存在广泛分歧。为此，ICH 于 2014 年 10 月成立执行工作组（IWG），拟定问答文件为抗肿瘤药物开发作进一步澄清。IWG 拟定本问答旨在促进 S9 指导原则的实施，并有益于进一步推进减少、优化、替代的动物使用 3R 原则。

1.引言-范围

	问题	回答
1.1	ICH S9 指导原则为拟用于严重且危及生命的恶性肿瘤患者的抗肿瘤药物提供了信息。 S9 是否涵盖了抗肿瘤药物所有的早期开发计划？	由于大多数早期开发项目是在对现有治疗耐药且难治的患者（成人和儿童）中进行的， ICH S9 中描述的非临床计划是适用的。另见 Q1.2 的回答。对用于其他非耐药和难治的肿瘤早期开发计划，应以 ICH S9 为起点，并参考 ICH M3（R2）和 S6（R1）适当增加其他研究。如开发路径不清楚的情况下，应咨询监管机构。另见 Q1.5 的回答。
1.2	如果首次人体试验（FIH）已在耐药和患有难治疾病的患者群体中进行，那么对于后续同样在耐药和难治人群中针对不同肿瘤的 I 期临床试验， S9 是否仍适用？	是。

1.3	通常当患者预期生存期约为 3 年时，本指导原则适用。请进一步澄清目标人群。	ICH S9 指导原则未对预期生存年限提出参考意见，并且本指导原则的应用不应采用以年计算的预期生存期为基础。Q1.1 和 1.2 中明确了适用范围。
1.4	对于危及生命且治疗手段有限的非肿瘤疾病，ICH S9 的原则是否也适用？	这类适应症超出了 ICH S9 的范围。针对肿瘤以外的其他危及生命或严重疾病的药物开发，如何减化、推迟、省略或增加特定试验，可参照 ICH M3 (R2) 按照具体情况具体分析的原则优化药物开发。
1.5	ICH S9 是否涵盖辅助治疗或新辅助治疗的临床试验？	是的。ICH S9 应作为辅助或新辅助治疗药物研究的起点，即使无可检测的残留病灶。患者的数据（如当早期项目是在难治晚期疾病中进行的）应予以考虑，可以用于简化非临床研究项目。在已知治愈率高且复发率低、复发周期较长的情况下，进一步的研究（如致癌性试验，完整的生殖和发育毒性试验）可能需要在上市前完成。当上述因素尚不确定且复

		<p>发率高或迅速的时候，增加研究的需要和时间安排可以综合临床前和临床的安全性数据、治愈率和预期复发时间的总体情况，按照具体问题具体分析的原则进行考虑。</p> <p>如果早期开发计划是辅助治疗或新辅助治疗用药，可能还需要增加非临床安全性研究，包括更长周期的一般毒理学研究。</p> <p>在所有情况下，重要的是考虑疾病的自然过程。申请人应对 ICH S9 的适用性和研究减免进行判断。另见 Q1.1, 1.6 和 1.7 的回答。</p>
1.6	<p>当治疗能够延长生存期，还建议进行哪些进一步的毒理学研究？</p> <p>如何安排合适的时间进行研究？</p>	<p>当抗肿瘤药物可延长患者生存期时，通常不必进行更多的一般毒理学研究。目标人群的临床安全性数据比额外的动物研究在评估人体风险时更为相关。根据具体情况具体分析的原则，除一般毒理学以外，可能需要更多的毒理学研</p>

		<p>究。如果认为其他研究很重要，这些研究可以在抗肿瘤药物上市后提供。另见 Q1.7 的回答。</p>
1.7	<p>本指导原则的适用范围指出，对于预期生存较长的患者，关于是否增加的非临床一般毒理学研究的建议取决于已有的非临床和临床数据，以及所观察到的毒性特征。根据S9指导原则，当临床开发中的药物或已批准用于特定恶性肿瘤的抗肿瘤药物，拟用于严重但不立即危及生命的其他肿瘤适应症时，是否需要增加非临床安全性试验？</p>	<p>当从一个已批准的肿瘤适应症或已有足够的非临床和临床安全性数据的未批准适应症，转为开发另一严重但不立即危及生命的肿瘤适应症时，通常不必增加一般毒理学研究，如长期试验（6 或 9 个月的试验）。与 Q1.6 中的回答相似，来自于已批准适应症患者人群的临床安全性数据是最有意义的，为尚未批准适应症患者人群的安全性计划提供信息也是最相关的。一般毒理学之外的毒理学研究可能需要具体问题具体分析。</p>

2.支持非临床评价的研究

#	问题	回答
2.1	在 2.1 章节“药理学”中，本指导原则认为研究应该阐明药物的“抗肿瘤活性”。推论这些研究是指体内研究。开展体内特征研究来阐述药理学是否必要？	如果用于抗肿瘤活性药理研究的体外系统能够得到相关数据，则这些信息应该被认为是充分的。
2.2	支持 FIH 的毒理学研究是否需要设置恢复期组？	对支持临床开发的所有一般毒理学研究应提供恢复潜力的科学评估，尽管恢复期组不应自动纳入到所有一般毒理学试验中。这些信息可以通过对所观察到特定作用一般是可逆或不可逆的理解，或至少在一个研究和一个剂量水平设置恢复期来获得。这些需要申请人判断。
2.3	支持 III 期试验的 3 个月毒理学试	恢复期在 3 个月的毒理学试验中不是特别必需的，除非恢

	<p>验中是否应设置恢复期组？</p>	<p>复期动物可以解答短期毒理学或临床研究所关注的问题。例如，短期毒理学研究没有设置恢复期组，而现有信息不足以判断观察到的某一特定效应是否可逆。再如，在缺乏或仅有有限的临床数据的情况下开展 3 个月的研究。尽管不是所有的一般毒性研究都应自动包含恢复期组，但支持临床开发的一般毒理学研究应该对毒性恢复潜力进行科学评估。对于解答特定的安全问题，采用合适模型的直接方式可能更为恰当。</p>
2.4	<p>肿瘤患者通常被给予支持性药物治疗（例如抗生素）。在某些情况下，毒理学研究中加入支持性药物治疗是否恰当？</p>	<p>在某些情况下，在毒理学研究中受影响的动物进行支持性治疗是合适的，例如在试验中观察到由于免疫抑制引起继发性感染时。一般不推荐所有动物预防性地给予支持治疗。</p>
2.5	<p>对适用于 ICH S9 的药物开发，有</p>	<p>治疗晚期肿瘤患者药物的临床试验或上市，通常不需要滥</p>

	没有关于药物滥用倾向研究必要性的指导意见?	用倾向的非临床研究。
2.6	按 ICH S9, 含互补决定区 (CDR) 的生物药物 (即单克隆抗体 mAbs, 抗体偶联药物 (ADCs)) 进行组织交叉反应性研究的意义是什么? 是否需要进行这些试验?	一般来说, 组织交叉反应的意义有限, 而且对于早期 FIH 研究或后期研发, 不需要组织交叉反应研究, 除非有特殊的担忧。当没有药理学相关种属时, FIH 研究应考虑人体组织交叉反应或其他替代方法。
2.7	本指导原则允许, 如果胚胎致死性或致畸性为阳性结果, 则可仅在一个动物种属中进行试验。如果在单一种属的剂量探索试验中观察到胚胎致死性或致畸性的明确证据, 那么是否推荐在该种属中进行	如果在剂量探索性试验 (包括非 GLP) 中显示出明显的胚胎致死性或致畸性, 一般不需要再进行确证性研究。该单一种属剂量范围探索试验足以支持上市。

	确证性试验?	
2.8	2.5 章节中提到生物药物使用替代评估方法。小分子药物生殖毒性评价中是否可采用体内或体外替代方法?	是的。可以用替代方法帮助生殖毒性安全性评价。
2.9	如果唯一相关种属是非人灵长类动物 (NHP), 且预期作用机制会产生生殖毒性风险, 和/或敲除动物或在啮齿类动物中使用替代生物产品已经表现出生殖风险, 这些方法是否应被认为足以用于风险确定, 还是应该在妊娠非人灵长类动物 (NHP) 中进行试验?	应进行生殖风险证据权重评估。用 NHP 研究评估胚胎-胎仔发育 (EFD) 毒性风险不应被视为默认方法。如果证据权重确切显示出风险, 不应进行 NHP 的 EFD 研究。根据 ICH S6 (R1), NHP 发育毒性研究只能进行风险识别。预期的生殖风险应在说明书中进行恰当标注。

2.10	是否需要非临床哺乳和胎盘转运研究？	没有特别需要进行哺乳或胎盘转运研究。
2.11	在遗传毒性试验中，哪项和多少项体外研究结果是阳性时，可不需要体内试验？（2.6 章节遗传毒性）	<p>如果细菌回复突变（Ames）试验结果阳性，则无需进行体内遗传毒性试验。</p> <p>如果细菌回复突变试验结果阴性，但是体外染色体损伤试验（如染色体畸变、微核试验或小鼠淋巴瘤细胞 tk+/- 试验）结果为阳性，则需要考虑体内遗传毒性研究。更多信息可参照 ICH S2（R1）。</p>
2.12	“2.9光安全性试验”章节指出：如果基于物理化学性质的光毒性潜力的初步评估提示光毒性风险，建议何时进行非临床光安全性试验？	参考 ICH S9 来安排光毒性研究的时间。参考 ICH S10 进行光安全性风险评估。

3.支持临床试验设计和上市的非临床数据

#	问题	回答
3.1	3.1 章节“人体首次用药的起始剂量”中的建议是针对免疫激动剂类生物药。小分子药物也可以是免疫激动剂,是否也可以使用最低预期生物效应水平 (MABEL) 方法?	如果合适,使用体内或体外数据, MABEL 可以用于小分子。如果风险因素来自于以下方面信息:(1)作用方式,(2)靶点的性质和/或(3)动物模型或体外试验模型的相关性,则应考虑 MABEL 方法。
3.2	最高非严重毒性剂量(HNSTD, 注释 2)能否用于生物药物选择适当起始剂量?	在考虑了生物药物(包括 ADC)在动物和人体内结合亲和力以及药理学性质差异后, HNSTD 可能适合用于确定生物药物的起始剂量(例如,当药物不是免疫激动剂时)。
3.3	ICH S9指出,当已有毒性信息不支持临床给药方案变更时,通常追加单一种属毒理学研究就足够	如果需要,不超过1个月的试验一般应足以支持方案的变更和上市(更多信息参见ICH S9表1)。该试验需要在临床研究开始前完成。

	了。如果在原方案中已经进行了3个月的研究，则应该进行哪些毒理学研究，如一个月或三个月的毒理学试验？	
3.4	对于靶向快速分裂细胞的遗传毒性药物，推荐何种一般毒理学研究以支持后续的临床开发，包括上市？	对于具有抗增殖作用（在快速生长组织中很明显）且预期在不同种属间具有一致性的靶向快速分裂细胞的遗传毒性药物（例如，核苷类似物，烷化剂，微管抑制剂），在一种啮齿动物中的3个月毒性试验足以支持后续临床开发和注册。
3.5	ICH S9 的 3.5 节章节指出，计划联合使用的药物应分别进行良好的毒理学评价。怎样的非临床数据可被认为是“分别的良好的毒理学	“分别的良好的研究”是指足以支持每个药物单独进行临床试验的毒理学评估。如果单药已有足够的临床资料（例如完成的 I 期试验或 I 期试验中的单药治疗），则可能不需要额外的非临床毒理学数据。应提供支持药物联合应用合理

	<p>评价”以支持药物联合应用研究？如果需要，推荐何时需进行专门的毒理学研究。</p>	<p>性的证明，可以包括体内或体外药理学数据或文献评估。如果药物联合应用中的一种药物没有或仅有非常有限的人体安全性数据，则在单一药物毒理学研究之外，应考虑药物联合应用的非临床药理学研究。</p> <p>对于在动物种属中无药理学活性的药物，药物联合应用评价可以基于相关的体外试验和/或靶点生物学机理的理解。如果已有的临床和非临床数据不足以设定药物联合应用的安全起始剂量，可能需要针对药物联合应用人体安全起始剂量进行专门的毒理学研究。</p>
3.6	<p>ICH S9 的 3.5 章节指出，支持药物联合应用合理性的数据应在开始临床试验前完成。怎样的数据算是“支持药物联合应用合理性的数</p>	<p>应对药物联合应用临床试验进行科学合理性的判断。如果可行，为支持药物联合应用的合理性，应提供在药理学研究（例如动物肿瘤模型，基于靶点生物学机理的体外或体内研究）中证明药物联合应用可提高抗肿瘤活性的数据。</p>

	据”?	这些数据可以来自内部研究或科学文献。
3.7	ICH S9 指南是否适用于本身不具有抗肿瘤作用的药物（如增效剂）? 这些药物本身仅作为联合药物开发,与某些后期研发阶段的抗肿瘤药物联合应用于晚期疾病患者。如果 S9 适用,对于首次人体试验,临床研究和上市申请需要进行哪些非临床研究?	是的,如果拟用于治疗癌症,此类药物是属于 S9 应用范围之内。应提供显示该增效剂无活性的数据。药物联合应用时需进行一般毒理学、安全药理学和生殖毒性评估。单独的增效剂可能仅需要有限的安全性评价,或在药物联合应用的一般毒理学研究中单设组,或是单独的不超过 1 个月的一般毒理学研究(见 ICH S9 表 1)。遗传毒性可分单药进行或者联合进行。研究的时间安排需遵循 ICH S9。

4.其他考虑

#	问题	回答
4.1	指导原则 4.1 章节指出, 结合药物的安全性评价是主要关心的问题, 非结合物质的安全性评价可以进行相对有限的评估。对于 ADC, 相对有限的评估是指什么?	ICH S9 4.1 章节中的非结合物质指的是小分子载药。 整个 ADC 分子至少应在一个种属中进行试验。小分子载药的讨论, 请参阅 Q4.3。
4.2	如果 ADC 的抗体没有被单独研究过, 那么毒理学研究中是否应包括单独的抗体组?	一般来说, 不必进行单独的单克隆抗体研究。
4.3	是否推荐小分子载药和/或连	探索性试验和小分子载药的性质将决定何种附加试验 (如果有

	接子单独进行研究？	的话）对小分子载药或载药加连接子是合适的。一般不需要单独评估连接子。如果小分子载药或载药加连接子的毒性已被确证（例如通过探索性试验），则小分子载药或载药加连接子的 GLP 试验可能不是必需的，或可能被进一步简化。如果小分子载药或载药加连接子的毒性尚未明确，则需要在一个动物种属中进行单独评估，或者在 ADC 毒理学研究单独设组。另参见 ICH S6（R1）的注释 2。
4.4	毒代动力学（TK）分析如何进行？应该将游离抗体和游离的小分子载药与 ADC 区分开来吗？	目前 ADC 最佳的 TK 做法是检测 ADC 和小分子载药的水平，同时应提供估算的游离抗体量。
4.5	应该将血浆稳定性作为 FIH 研究计划的一部分吗？如果	支持 FIH 临床试验需要 ADC 在人体和毒理试验动物种属中血浆稳定性的体外数据。

	不是，在什么开发阶段需要？	
4.6	是否有推荐方法来设定 ADC 的 FIH 起始剂量？	肿瘤患者的起始剂量应与 ICH S9 一致。例如，对于细胞毒性小分子载药，临床起始剂量可以使用啮齿类动物的 STD 10（10% 的动物出现严重毒性反应剂量）的 1/10 或非啮齿类动物的最高无严重毒性剂量（HNSTD）的 1/6；对于 ADC 按体表面积换算，取决于哪种是最合适和/或敏感的种属。对于新型的 ADC，可以考虑其他方法。
4.7	鉴于与细胞毒性小分子相比 ADC 的半衰期较长，ADC 的单次给药毒性试验是否足以支持每 3 周一次的临床给药方案？	ADC 应至少两次给药才可以支持每 3 或 4 周给药一次的早期临床试验。

4.8	如果 ADC 不结合非临床动物种属中的靶点，需要进行何种体内重复给药毒性试验？	如果非临床试验种属不存在抗原表位，则单一种属毒理学试验对于 ADC 应该是足够的。替代模型如转基因动物或同源分子通常不是必需的。
4.9	ADC 的组织分布研究的意义是什么？	ADC 的组织分布研究通常不是必需的。
4.10	一般使用两种动物种属进行毒理学试验。对于 ADC，有没有可能可以接受一种动物种属的情况？	如在 ICH S6 (R1) 中所讨论的，当 ADC 的抗体部分仅与人和 NHP 抗原结合时，仅在 NHP (唯一相关种属) 中进行 ADC 毒性评估可能是合适的。对于小分子载药，见 Q4.3 的回答。
4.11	当代谢产物为人体特异的，或代谢产物在人体中的水平远高于毒性试验动物种属	一般而言，对人体中远高于毒性试验动物种属水平的代谢产物不需要进行额外的研究。当代谢产物在毒理学动物种属中不存在，且在人体相对高的暴露是源自代谢物而不是活性药物成分

	时，应该进行哪些毒理学评估？	(API) 时，可能考虑对人体代谢物进行额外的毒理学评价。		
4.12	当杂质超过 ICH Q3A/B 质控限度时，需要进行遗传毒性评估吗？ 当 API 有遗传毒性时？ 当 API 没有遗传毒性时？	API 是否有遗传毒性？	杂质是否超过 Q3A/B 界定限？	推荐的做法
		是	否	无
		是	是	无
		否	否	无
		否	是	需要进行杂质遗传毒性研究
4.13	指导致突变杂质控制的 ICH M7，是否适用于 ICH S9 范围内的患者人群？	ICH M7 适用范围特别指出，该指导原则不适用于“在 ICH S9 适用范围中定义的用于晚期肿瘤适应症的药物和药物产品”。因此，用于治疗 ICH S9 适用范围内适应症的产品中的致突变杂质应根据 ICH Q3A/B 所述的观点进行控制（见问题 4.12）。		
4.14	鉴于抗肿瘤药物紧凑的开发	在这种情况下，ICH Q3A/B 对杂质界定限给予了一定的灵活性。		

	<p>时间表，药物在上市申请时其生产过程可能未完全成熟。在用于注册的毒理学研究完成后，如果观察到高于 ICH Q3A/B 界定限的新杂质，应如何处理这种情况？</p>	<p>应进行风险评估（考虑与原形药物的结构相似性，结构的毒理学警示，在毒理研究或临床研究批次中杂质量较低的情况，代谢物状态，患者组别和给药方案等）以考虑是否应进行体内质控研究。当产品根据 ICH S9 开发时，仅因为发现或确认某一杂质超过了 Q3A/B 界定限，而进行这种研究可能不是必需的。在质控研究中确定 NOAEL 通常不是必需的。</p>
4.15	<p>如果一个含有杂质的药物先在晚期疾病患者开发，然后应用到更长生存期的不同人群时（如为减少肿瘤复发风险而长期服用的药物），应如何控制药物中的杂质？</p>	<p>当一个抗肿瘤药物在更长生存期的肿瘤患者人群中进行进一步研究时，应同时参考 ICH Q3A/B 和 ICH M7 对杂质进行控制。</p>

5.附件：与 ICH S9 相关联部分的问答

ICH S9 章节	1.前言	2.支持非临床评价的研究	3.支持临床试验设计和上市的非临床数据	4.其它考虑	5.注释	其它 ICH 指导原则
1.前言-范围						
1	1.3					M3(R2);S6(R1)
2	1.3					
3	1.3					
4	1.3		3.4			M3(R2)
5	1.3					
6	1.3		3.4			
7	1.3		3.4			
2.支持非临床评价的研究						
1		2.1				
2		2.4				
3		2.4				
4		2.4				
5		2.4				
6		2.4				
7		2.5				
8		2.5				
9		2.5				S6(R1)
10		2.5				
11		2.6				S2(R1)
12		2.9				S10
3.支持临床试验设计和上市的非临床数据						
1			3.1			
2			3.1		注释 2	
3			3.3			
4		2.4	3.4			
5			3.5			
6			3.5			
7			3.5			
4.其它考虑						
1				4.1		
2				4.1		
3				4.1		S6(R1)
4		2.3		4.1		
5		2.3		4.1		
6			3.1	4.1		
7		2.4		4.1		
8			3.1	4.1		

9		2.3		4.1		
10				4.1		S6(R1)
11				4.3		
12		2.6		4.4		
13		2.6		4.4		M7;Q3A/B
14				4.4		Q3A/B
15				4.4		M7;Q3A/B