

## 《药物重复给药毒性试验技术指导原则》和《药物毒代动力学研究技术指导原则》与 ICH S4 和 ICH S3A 指导原则的对比研究及实施建议

董田甜, 田心, 吕鹏, 唐晓闻, 王祥建\*

正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏 南京 210023

**摘要:** 比较了国内指导原则《药物重复给药毒性试验技术指导原则》和《药物毒代动力学研究技术指导原则》与 ICH S4 和 ICH S3A 的对应关系及差异, 并对 ICH S4 及 ICH S3A 在我国实施的可行性及存在的技术困难和法规障碍进行了讨论, 最后根据 CDE 和 ICH 指导原则的差异对比情况对我国实施 ICH S4 及 ICH S3A 给出了建议, 以期为国内重复给药毒性试验及药物毒代动力学研究提供借鉴。

**关键词:** 重复给药毒性; 毒代动力学; ICH S3A; ICH S4; 非临床; 指导原则

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)10-2753-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.10.063

## Comparison and suggestion for implementation of “*Technical guidelines for repeated drug administration toxicity testing*” and “*Technical guidelines for pharmacokinetic research*” and ICH S4 and ICH S3A guidances

DONG Tian-tian, TIAN Xin, LÜ Peng, TANG Xiao-wen, WANG Xiang-jian

Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd, Nanjing 210023, China

**Abstract:** The correspondence and differences of “*Technical guidelines for repeated drug administration toxicity testing*” and “*Technical guidelines for pharmacokinetic research*” and ICH S4 and ICH S3A guidances are compared in this paper. Meanwhile the technical difficulties of ICH S4 and ICH S3A in the feasibility of implementation in domestic and the obstacles involved laws and regulations were discussed. Then according to the guidelines comparison between the CDE and ICH, suggestions were expected to supply reference for the local repeated dose study and toxicokinetics.

**Key words:** repeated dose toxicity; toxicokinetics; ICH S3A; ICH S4; non-clinical; guideline

重复给药毒性试验是描述动物重复接受受试物后的毒性特征,它是非临床安全性评价的重要内容。重复给药毒性试验的作用体现在:(1)预测受试物可能引起的临床不良反应,包括不良反应的性质、程度、量效和时效关系以及可逆性等;(2)判断受试物重复给药的毒性靶器官或靶组织;(3)如果可能,确定未观察到不良反应的剂量水平;(4)推测第1次临床试验的起始剂量,为后续临床试验提供安全剂量范围;(5)为临床不良反应监测及防治提供参考。重复给药毒性试验通常会伴随进行毒代动力学研究。

毒代动力学研究的目的是获知受试物在毒性试

验中不同剂量水平下的全身暴露程度和持续时间,预测受试物在人体暴露时的潜在风险。其研究重点是解释毒性试验结果和预测人体安全性,而不是简单描述受试物的基本动力学参数特征。毒代动力学在安全性评价中的主要价值体现在:(1)阐述毒性试验中受试物和/或其代谢物的全身暴露及其与毒性反应的剂量和时间关系;评价受试物和/或其代谢物在不同动物种属、性别、年龄、机体状态(如妊娠状态)的毒性反应;评价非临床毒性研究的动物种属选择和用药方案的合理性;(2)提高动物毒性试验结果对临床安全性评价的预测价值,依据暴露量来评价受试物蓄积引起的靶部位毒性(如肝脏或

收稿日期: 2018-07-05

作者简介: 董田甜,女,研究方向为药理毒理。E-mail: dtt\_ettq@163.com

\*通信作者 王祥建(1970—),男,硕士,研究方向为新药研发与注册。E-mail: wxj@ettq.com

肾脏毒性),有助于为后续安全性评价提供量化的安全性信息;(3)综合药效、暴露量、毒性和暴露信息来指导人体试验设计,如起始剂量、安全范围评价等,并根据暴露程度来指导临床安全监测。一般情况下,除了重复给药毒性试验会伴随进行毒代动力学研究以外,遗传毒性试验、安全药理试验、单次给药毒性试验、生殖毒性试验及致癌试验等,均可根据试验需要伴随进行毒代动力学研究。

目前,国内针对上述两部分研究内容的指导原则主要有《药物重复给药毒性试验技术指导原则》和《药物毒代动力学研究技术指导原则》,上述两个指导原则对于国内重复给药毒性试验及毒代动力学的研究,起到了非常关键的指导作用。然而,随着我国药物研发水平的不断提高,我国相应的指导原则有待进一步优化调整,以适应我国药物研发的发展需要。本文将关注点集中在安全性评价部分的重复给药毒性试验及毒代动力学研究,旨在将国内指导原则与人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)发布的相应指导原则(ICH S4 和 ICH S3A)进行对比,列出主要异同点,对 ICH S4 和 ICH S3A 在我国实施的可行性进行探讨,并根据药品审评中心(CDE)和 ICH 指导原则的差异对比情况对我国实施 ICH S4 和 ICH S3A 给出了建议,以期为国内相应指导原则的修订及安全性评价提供参考。

## 1 指导原则的介绍

### 1.1 ICH 指导原则的名称及介绍

目前,ICH 对于药物重复给药毒性试验及毒代动力学研究的指导原则主要为《动物(啮齿类和非啮齿类)慢性毒性试验的期限》(ICH S4)和《毒物代谢动力学(毒代动力学)指导原则:毒性研究中全身暴露的评价》(ICH S3A)两个指导原则。

**1.1.1 ICH S4 介绍** ICH S4<sup>[1]</sup>目前处于 ICH 进程第 4 阶段,发布于 1998 年 9 月 2 日。指导原则发布的目的在于阐明啮齿类和非啮齿类动物慢性毒性试验的期限要求。适用于所有药品(单克隆抗体、重组 DNA 蛋白等适用于《ICH 生物技术产品安全性研究指导原则》的药物除外)。该指导原则起源于欧洲联盟、日本、美国三方的药品注册管理当局对前期慢性毒性试验的有关资料进行全面的分析和回顾,以期获得科学合理的慢性毒性试验的给药期限。最终,ICH 三方可接受以下的慢性毒性试验资料:(1)啮齿类动物进行期限为 6 个月的试验研究;(2)非啮齿类动物进行期限为 9 个月的试验研究。

**1.1.2 ICH S3A 介绍** ICH S3A<sup>[2]</sup>目前处于 ICH 进程第 4 阶段,发布于 1994 年 10 月 27 日。该指导原则所涉及的毒物代谢动力学仅与拟开发作为人用的药品有关,分为前言;毒代动力学的目的和测定参数;一般原则(引言、暴露的定量、采样时间点的确定、达到适当暴露的给药剂量设置、毒性研究中暴露评估的范围、暴露分析中的复杂因素、给药途径、代谢产物的测定、数据的统计及处理、分析方法、报告);不同毒性试验领域中的毒代动力学-特殊方面(引言、单剂量毒性研究、重复剂量毒性研究、遗传毒性研究、致癌性研究、生殖毒性研究);注释。该指导原则较为全面地指导了毒代动力学试验的内容及基本要求。

### 1.2 相关指导原则

我国 CDE 于 2014 年 5 月 13 日颁布了《药物重复给药毒性试验技术指导原则》(《重复给药指导原则》)及《药物毒代动力学研究技术指导原则》(《毒代动力学指导原则》)。

**1.2.1 重复给药毒性试验技术指导原则** 《重复给药指导原则》<sup>[3]</sup>的内容包括:概述;基本原则;基本内容(受试物、实验动物、给药方案、检测指标、伴随毒代动力学);结果分析与评价(试验结果的分析、动物毒性反应对于临床试验的意义、综合评价);参考文献;注释;附录。由于重复给药毒性试验的最终目的在于预测人体可能出现的毒性反应,只有通过对试验结果的科学分析和全面评价才能够清楚描述动物的毒性反应,并推断其与人体的相关性。因此,该指导原则除了对常规的受试物、试验动物、检测指标等进行了明确要求,与国内其它指导原则相比,较为特殊的地方为第 4 部分,对试验结果的分析与评价进行了详尽阐述,该指导原则尤其强调了如何正确理解实验数据的意义,如何正确判断毒性反应,并阐述了动物毒性反应对于临床试验的意义。

**1.2.2 毒代动力学研究技术指导原则** 《毒代动力学指导原则》<sup>[4]</sup>主要包括以下内容,分别为概述;基本原则;基本内容(暴露量评估、毒代动力学参数、给药方案、样品采集、分析方法、数据统计与评价、报告);毒代动力学在不同毒性试验中的应用(单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、遗传毒性试验、生殖毒性试验、致癌性试验);参考文献;注释。该指导原则较为全面的指导了毒代动力学试验的内容及基本要求。

## 2 我国指导原则与 ICH 指导原则的差异

### 2.1 总体差异

**2.1.1 内容完整性差异的总体评价** 我国指导原则内容全面,基本涵盖了 ICH S4 和 ICH S3A 的各个核心板块。其中, ICH S4 仅对慢性毒性试验的给药期限进行了要求,不属于完整的重复给药毒性试验指导原则,慢性毒性试验的给药期限仅属于国内重复给药毒性试验指导原则的一部分,处在其附录部分。

而国内毒代动力学指导原则的内容完整性与 ICH S3A 基本一致,但也存在一些差异,如国内毒代动力学指导原则将 ICH S3A 一般原则部分的 11 条内容进行整合,合并精简为基本原则中的 7 条内容,使内容更加清晰易于理解,但同时也会由于精简而缺少了一些内容的明确,如 ICH S3A 中提到的,“如果剂量方案基本不变,则不必在不同研究中获取毒代动力学数据”等。

**2.1.2 技术要求差异的总体评价** 我国指导原则与 ICH S4 和 ICH S3A 的基本原则、核心技术要求一致,但部分细节要求存在差异。

毒代动力学在不同毒性试验中的应用具有细节上的差异,相比之下, ICH S3A 要求的更加明确且具体。而与 ICH S4 相比,国内的指导原则不存在技术要求上的差异。

### 2.2 内容完整性差异

**2.2.1 ICH S4 与《药物重复给药毒性试验技术指导原则》的差异** ICH S4 仅对啮齿类和非啮齿类慢性毒性试验的给药周期进行了明确和限定,主要对其目的、适用范围、背景和最终结论进行了阐述,最终规定,啮齿类动物慢性毒性试验的期限为 6 个月,非啮齿类为 9 个月。该指导原则未涉及到重复给药毒性试验的其他内容。而国内的药物重复给药毒性试验技术指导原则为一个较为全面的指导原则,正文部分涵盖了重复给药毒性试验的各方面内容,其对受试物、试验动物、给药剂量、给药频率及检测指标等均进行了明确要求。除此之外,还强调了对结果的分析 and 评价、毒性反应对临床试验的意义以及综合评价的指导等内容。而有关给药期限的内容,附属于其附录部分七(一)实验期限,见表 1、2,该部分内容将支持药物临床试验及支持药物上市申请的试验期限进行了要求,并将最长临床试验期限考虑进去,可按照具体情况选择试验周期。而用于支持长期用药的慢性毒性实验周期,基本均要求啮

表 1 支持药物临床试验的期限

Table 1 Deadline for supporting drug clinical trials

最长临床试验期限	重复给药毒性试验的最短期限	
	啮齿类动物	非啮齿类动物
≤2 周	2 周	2 周
2 周~6 个月	同临床试验	同临床试验
>6 个月	6 个月	9 个月

表 2 支持药物上市申请的期限

Table 2 Deadline for supporting a drug listing application

临床拟用期限	啮齿类动物	非啮齿类动物
≤2 周	1 个月	1 个月
2 周~1 个月	3 个月	3 个月
1 个月~3 个月	6 个月	6 个月
>3 个月	6 个月	9 个月

齿类动物为 6 个月,非啮齿类动物为 9 个月。最终的结论与 ICH S4 一致。

**2.2.2 ICH S3A 与《药物毒代动力学研究技术指导原则》的差异** ICH S3A 与国内指导原则不存在大方向上的差异,但在某些细节内容上, ICH S3A 涉及到的内容更加细致。如国内毒代动力学指导原则将 ICH S3A 一般原则部分的 11 条内容进行整合,合并精简为基本原则中的 7 条内容,使内容更加清晰易于理解,但同时也会由于精简而缺少了一些内容的明确,如 ICH S3A 中提到的,“如果剂量方案基本不变,则不必在不同研究中获取毒代动力学数据”等。具体差异如下:

(1) ICH S3A 内容中包括,国内指导原则不包括的内容。

1) 暴露的定量:药效作用或毒性也可作为暴露提供支持性证据,某些情况下,甚至可替代药动学参数。该部分内容强调了在某些情况下,毒代动力学研究可替代药动学参数。

2) 达到适当暴露的给药剂量设置:该部分内容详细介绍了毒代动力学研究中低、中、高剂量选择的依据。而国内指导原则将剂量的选择放在了各个具体试验的指导原则中,未在毒代动力学指导原则中进行统一要求。

3) 毒性研究中暴露评估的范围:如果剂量方案基本不变,则不必在不同研究中获取毒代动力学数据。

4) 给药途径: 改变给药途径时应该比较现有的和拟定改变的给药途径下母体化合物和/或其相关代谢产物的全身暴露。如果新途径导致曲线下面积(AUC)和/或最大浓度( $C_{max}$ )的增加或代谢途径的改变, 则应考虑继续进行动物毒理学和动力学研究以保证安全性。如果推荐的新途径与现有途径相比, 进入体内的药物无显著增加或改变, 则附加的非临床毒性研究可侧重于局部毒性实验。

该部分内容对改变给药途径后, 全身暴露的比较进行了要求, 并强调了如果推荐的新途径与现有途径相比, 进入体内的药物无显著增加或改变, 则附加的非临床毒性研究可侧重于局部毒性实验。

5) 报告: 本报告在申报中的位置取决于动力学资料是针对某一毒性研究, 还是支持所有的毒性试验。该部分内容对毒代动力学在报告中的位置给出了参考建议。

(2) 国内指导原则包括, ICHS 3A 不包括的内容。

数据统计与评价: 在评估连续给药是否引起体内蓄积时, 不仅要观察是否出现蓄积现象, 还要结合受试物半衰期长短、受试物暴露对关键代谢酶或转运体的影响等方面进行分析, 并注意种属差异。该部分内容对连续给药后的体内蓄积的判断进行了描述。

**2.2.3 技术要求差异方面的具体体现** 我国指导原则与 ICH S4 和 ICH S3A 的基本原则、核心技术要求一致, 但部分细节要求存在差异。如毒代动力学在不同毒性试验中的应用具有细节上的差异, 相比之下, ICH S3A 要求的更加明确且具体。

而与 ICH S4 相比, 国内的指导原则不存在技术要求上的差异。

(1) ICH S3A 与国内指导原则技术要求差异。

#### 1) 单剂量毒性研究

ICH S3A: 这项研究通常是生物分析方法尚未建立前已经进行的早期试验研究, 因此不可能在这项研究中进行毒代动力学的监测。如有必要, 可在这些研究中采集血浆样本, 贮存以待后期分析, 但要求提供分析物在样本基质中的稳定性资料。

CDE: 单次给药毒性试验的毒代动力学研究结果有助于评价和预测剂型选择和给药后暴露速率和持续时间, 也有助于后续研究中选择合适的剂量水平。

差异: ICHS 3A 强调了在单剂量毒性试验中, 几乎无法进行毒代动力学的监测; 而 CDE 指导原则认为单次给药毒性试验中, 进行毒代动力学监测具

有一定的必要性。

#### 2) 致癌性研究

ICH S3A: 理论上, 理想化的致癌性研究所选剂量产生的全身暴露值应超过人用最大治疗剂量的若干倍。但由于这种理想化的剂量选择会不可避免地受到种属特异性问题的困扰, 因此, 该指导原则强调致癌研究应评价适当剂量时母体化合物及其代谢产物在不同研究阶段达到的全身暴露, 以便正确比较动物模型和人的暴露, 用于评价毒理学发现。

CDE: 致癌性试验所选择剂量产生的全身暴露应超过人用最大治疗剂量时暴露量的若干倍。

差异: ICH S3A 认为致癌性研究所选剂量的暴露量超过人用最大治疗剂量的若干倍为理想化状态, 但会受到种属特异性问题的干扰; 而 CDE 指导原则仅强调了致癌性试验所选择剂量产生的全身暴露应超过人用最大治疗剂量时暴露量的若干倍, 未对特殊情况进行明确。

#### 3) 生殖毒性研究

ICH S3A: 毒代动力学数据并非对所有化合物都是需要, 某些情况下, 毒代动力学监测是有价值的, 尤其是对低毒性的化合物。生育力研究中提到, 可在重复剂量毒性研究进行该项研究。

CDE: 未见上述内容。

差异: ICH S3A 涉及到的上述内容, 在 CDE 指导原则中均未见相关描述。

### 3 ICH 指导原则在我国实施的可行性

#### 3.1 存在的技术方面的困难

我国指导原则内容较为全面, 涵盖了 ICH 指导原则中的核心技术要求, 并根据我国的具体情况修订或调整了部分内容。国内已具备实施 ICH S4 及 ICHS3A 的条件, 不存在技术方面的困难, 可立即实施。

#### 3.2 法规方面的障碍

目前, 无论从 GLP 实施条件还是我国政策法规方面均不存在障碍, 可以立即实施。

### 4 建议

根据对我国指导原则与 ICH S4 和 ICH S3A 的具体内容和核心技术要求进行详细的对比, 我国的指导原则系参考 ICH 指导原则起草, 与 ICH 指导原则相比, 尽管部分细节要求存在差异, 但无论从核心技术要求还是国内的法规方面, 均已具备实施条件, 可以立即实施。但建议考虑增加 ICH 指导原则的部分内容, 如对致癌试验剂量范围的划定、明确

单次给药毒性试验及生殖毒性试验等对毒代动力学的要求等,以适应新形势下的药物研发需求并促进我国非临床试验研究水平与国际接轨。

志谢:本研究源自亦弘商学院组织开展的“我国参与制定并转化实施ICH技术指导原则整体策略研究课题”的研究过程。该课题由国家食品药品监督管理总局药化注册司委托。

#### 参考文献

[1] ICH. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) [EB/OL]. (1998-09-02) [2018-08-06]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_](http://www.ich.org/fileadmin/Public_)

[Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S4/Step4/S4\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S4/Step4/S4_Guideline.pdf).

- [2] ICH. Note for guidance on toxicokinetics: the assessment of systemic exposure in toxicity studies [EB/OL]. (1994-10-27) [2018-08-06]. [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Safety/S3A/Step4/S3A\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S3A/Step4/S3A_Guideline.pdf).
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 药物重复给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2018-08-06]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=192>.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 药物毒代动力学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2018-08-06]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=190>.