

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

人用药物安全药理学研究指导原则

现行 ICH 进程第四阶段

2000 年 11 月 8 日

本指导原则由相应的 ICH 专家小组，根据 ICH 程序制定，并经各成员国协商，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

I. 前言

- A. 指导原则的目标(1.1)
- B. 背景(1.2)
- C. 指导原则的范围(1.3)
- D. 一般原则(1.4)
- E. 安全药理学定义(1.5)

II. 指导原则(2)

- A. 试验目的(2.1)
- B. 选择和设计安全药理学试验的一般原则(2.2)
- C. 试验系统(2.3)
- D. 受试物的剂量水平或浓度(2.4)
- E. 试验周期(2.5)
- F. 代谢产物、异构体和制剂的研究(2.6)
- G. 安全药理学核心组合试验(2.7)
- H. 追加 (follow up) 和补充 (supplemental) 的安全药理学试验(2.8)
- I. 可免做安全药理学试验的情况(2.9)
- J. 支持临床试验的安全药理学试验的时间安排(2.10)
- k. 遵守 GLP 规范 (2.11)

III. 注 (3)

IV 参考文献 (4)

S7A 人用药物安全药理学研究指导原则

I. 引言(1)

A. 指导原则的目标(1.1)

制定本指导原则是为了帮助保护临床试验参与者和防止患者受到已上市药物潜在不良反应的影响，避免浪费动物和其他资源。

本指导原则为安全药理学研究提供了定义、一般原则和一些建议。

B. 背景(1.2)

作为人用药物非临床评价的一部分，药理学研究已在世界范围内进行了多年，然而，在全球范围内却一直没有形成得到公认的安全药理学的定义、目的或有关试验设计和实施的建议。

安全药理学研究这一术语最早出现于 ICH M3（支持药物人体临床试验进行的非临床安全性研究的时间顺序）和 ICH S6（生物技术药物的临床前安全性评价）中，要求必须进行安全药理学研究以支持药物的人体临床研究。安全药理学研究的具体问题（包括定义和目的）留待后续讨论。

C. 指导原则的范围(1.3)

本指导原则一般适用于人用新化合物实体和生物技术产品。某些情况下（例如当出现临床不良反应、新用药人群或新给药途径引起新的安全性担忧时），也可适用于已上市药品。

D. 一般原则(1.4)

当选择和开展药物的安全药理学试验时，采用一个合理的方法是

很重要的。对应开展的特定试验，其设计将依据药物的特性和适应症的不同而改变。应当采用科学有效的方法，首选适用于被研究的药物，并被国际认可的方法。此外，鼓励依据科学合理的原则，使用新的技术和方法。

一些安全药理学的指标可结合设计在毒理学，代谢动力学和临床试验中，但在其他情况下，这些指标应在特定的安全药理学试验中进行评价。虽然在设计合理的安全药理学试验中，在治疗剂量的暴露水平下可能检测到某一受试物的毒性反应，但在常规动物毒性试验中用于检测药物毒性的观察和检测手段中，这些毒性反应可能不易被观察和检测到。

E. 安全药理学定义(1.5)

药理学研究可能分成三类：主要药效学，次要药效学和安全药理学。本指导原则所涉及的安全药理学研究的定义为：研究某物质在治疗剂量及以上剂量的暴露水平时，潜在的非预期的对生理机能作用的研究（主要药效学和次要药效学定义见注 2）。

某些情况下，主要药效学和次要药效学研究信息有助于对药物在人体中潜在不良反应的安全性评价，应将其与安全药理学研究发现的结果一同进行考虑。

II. 指导原则(2)

A. 试验目的(2.1)

安全药理学研究目的：(1)发现受试物可能与人体临床安全性有关的非预期药效学特性；(2)评价毒理试验和/或临床研究中观察到的受试物的不良反应和/或病理生理作用；(3)研究已观察到的和可疑的不良反应的机理。应清楚的阐明符合上述研究目的的研究计划。

B. 选择和设计安全药理学试验的一般原则(2.2)

由于药理学作用因每个受试物的特性而不同，因此安全药理学试验的选择和设计应依据受试物的特性而定。应考虑下述因素（并不全面）：

1. 由于作用机制可能提示某一特定不良反应，所以应考虑与受试物的治疗分类相关的作用（如：抗心律失常药通常具有引起心律失常的特性）。
2. 与化学分类或治疗分类相关的不良反应，但与主要药效学无关的作用（如：抗精神病药和 QT 延长）。
3. 提示有潜在不良反应的配体结合或酶学测定数据。
4. 来自于以前的安全药理学试验、次要药效学试验、毒理学试验或人体临床使用的结果提示需进行进一步的研究，以建立和阐明这些结果与潜在人体不良反应之间的相关性。

在药物的早期研发阶段，并非总是可以获得足够的信息（如：不同动物间代谢特性的比较），从而能够支持依据上述考虑点合理地选择或设计试验，在这种情况下，可采用更为普遍适用的安全药理学试验的方法。

根据人体不同器官系统对维持生命功能的重要性不同，可将人体器官系统进行分级。具有能够快速影响生命存活功能的器官系统被认为是重要器官系统，如：心血管系统，呼吸系统和中枢神经系统，这些器官系统被认为是安全药理学试验研究中最重要的器官系统。其它器官系统，如：肾脏或胃肠道系统，在没有产生不可逆性损害的前提下，其功能可短暂的受到不良药理作用的影响，这些器官系统不属于优先考虑研究器官系统的范围之列。但在考虑到临床试验或患病人群的某些因素的情况下（如：克隆氏（Crohn's）病的胃肠道功能，原发性肾性高血压的肾脏功能，免疫损伤病人的免疫功能），对其他相应系统进行安全药理学评价可能具有特别重要的作用。

C. 试验系统(2.3)

1. 试验系统的一般考虑(2.3.1)

应考虑选择相关的动物模型或其它的试验系统，这样才能获得科学的有效信息，选择因素可包括模型对药理作用应答反应，药代动力学特征，实验动物种属、品系、性别和年龄，试验系统的易感性、敏感性和重现性以及可能的受试物的背景数据，如果可能，从人体获得的数据（如体外代谢）也应被考虑用于试验系统选择的依据。检测时间点的选择应考虑药效学和药代动力学的依据。应说明选择特定的动物模型或试验系统的理由。

2. 体内和体外试验的应用(2.3.2)

动物模型、半体内（*ex vivo*）和体外(*in vitro*)模型均可用作试验系统。半体内和体外系统可包括但不局限于：离体器官和组织、细胞

培养、细胞片段、细胞器、受体、离子通道、转运体和酶类。体外系统可被用于支持性试验（如：用于获得某物质活性的特征或研究体内试验观察到的作用机制）。

在体内研究时，优先考虑使用清醒动物。来自于自由活动动物的数据，如使用体内埋植有自动遥测记录系统的数据、采用其他合适的仪器在清醒动物采集到的数据和来自饲养环境条件得到控制的动物的数据优于由活动受限、环境条件没有控制的动物得到的数据。在使用清醒动物时，优先考虑避免动物不适或疼痛。

3. 试验设计(2.3.3)

a. 样本大小和对照组的使用(2.3.3.1)

试验组样本大小应足以允许对所获得的数据进行有意义的科学的解释。所以，动物数量或离体样本的数量应适当，足以显示或排除受试物在生物学上的显著性作用。样本的大小应考虑与人体相关的生物作用的大小。在试验设计中应包括合适的阳性和阴性对照组。在特性清楚的体内试验系统中，可以不必设置阳性对照组，但应说明不设对照组的合理性。

b. 给药途径(2.3.3.2)

一般情况下，应尽可能采用临床拟用的给药途径。不管采用何种给药途径，如可获得人体相关信息，应该使母体化合物和其主要代谢物的暴露水平类似于或高于人体可达到的暴露水平。如果受试物拟采用多种临床给药途径（如：经口和非经口），或假如在全身暴露或局部暴露方面观察到或预期存在显著的质和量的差异时，应采取多种给

药途径评价药物的作用。

D. 受试物的剂量水平或浓度(2.4)

1. 体内试验(2. 4. 1)

在体内安全药理学试验中应阐明所观察到的不良反应的剂量效应关系，如果可行，应对不良反应的时间进程（如：反应开始时间和反应的持续期）进行研究。一般来讲，如果可行，应将引起不良反应的剂量与引起同种动物主要药效的剂量比较，或与建议的人体使用剂量进行比较。由于在药效学敏感性方面存在着种属差异，因此，设计的剂量应包括和高于主要药效学的剂量或治疗剂量范围。

如果安全药理学的评价指标中没有出现不良反应，试验的最高剂量应该设定为在本试验或相似给药途径和给药时间的其他试验中，产生中等程度不良作用的剂量。

这些不良反应可包括剂量限制性的药理作用或其它毒性。实际上，在毒性剂量范围内的某些作用（如：在记录心电图的过程中，出现的震颤或自发性收缩）可能混淆对结果的解释，也可能限制剂量水平的升高。接受试验的动物种属，在如上所述限制剂量的情况下，其安全药理学的检测指标不产生不良反应时，也可采用单一剂量组进行试验。

2. 体外研究(2.4.2)

在体外试验的设计中，应研究浓度反应关系。选择所用的浓度范围应能增加检测到试验系统反应的可能性。浓度范围的上限可能会受

受试物物理化学性质和其它特定因素的影响。若试验系统对受试物缺乏反应时，应说明所选浓度范围的合理性。

E. 试验周期(2.5)

一般情况下，安全药理学研究采用单次给药的方式，但当只有给药一定时间后才能出现药效、或重复给药的非临床研究结果或人体临床使用的结果，提示存在安全药理学上的安全性风险时，应根据具体情况合理地确定安全药理学试验的周期。

F. 代谢产物、异构体和制剂的研究(2.6)

一般情况下，在人体内达到或希望达到系统暴露的任何母体化合物和其主要代谢产物均应进行安全药理学评价。主要代谢产物的评价往往通过在动物体内对母体化合物的研究而完成。假如发现在动物体内主要人体代谢产物不存在或以相对低浓度存在，应考虑在安全药理学试验中评价该类代谢产物的合理性。此外，如果已知人体代谢产物实质上发挥该治疗药物的药理作用，对这样的活性代谢产物进行研究是十分重要的。当对母体化合物进行的体内研究没有充分地评价其代谢产物时，对代谢产物的研究可根据实际情况考虑利用体外试验系统。

当产品含有异构体混合物时，也应考虑每一异构体的体外或体内试验。

只有当终产品的制剂与已完成的研究所用制剂相比，足以改变活性物质的药代动力学/药效动力学的特性时（即通过活性赋形剂，如

渗透增强剂、脂质体以及其它改变，如多晶形现象），才应选择终产品制剂进行安全药理学试验。

G. 安全药理学核心组合试验(2.7)

安全药理学核心组合试验的目的是研究受试物对人体重要生命功能的影响。因此，心血管系统、呼吸系统和中枢神经系统通常被认为是重要的器官系统，应列入核心组合试验中进行研究。在某些情况下，根据科学合理的原则，应增补某些试验（参见 H 项（2.8））进入核心组合试验或者不需要开展某些试验（参见 I 项（2.9））。

减少某些试验或增加对某些器官、系统和功能的探索性研究均应说明其科学性。

1. 中枢神经系统(2.7.1)

应恰当的评价受试物对中枢神经系统的影响，包括运动功能、行为改变、协调功能、感觉或运动反射和体温。例如：可采用功能观察试验组合（functional observation battery, FOB）、改良的 Irwin 试验或其它适宜的试验方法。

2. 心血管系统(2.7.2)

应恰当的评价受试物对心血管系统的影响，包括血压、心率、心电图。也应考虑包括复极化和传导异常试验方法在内的体内、体外和/或半体内评价方法。（注 3）

3. 呼吸系统(2.7.3)

应恰当的评价受试物对呼吸系统的影响，包括呼吸频率和其它呼

吸功能（例如：潮气量或血红蛋白氧饱和度）。动物的临床观察一般不适用于评价呼吸功能，因此，应采用适宜的方法定量这些呼吸功能指标。

H. 追加（follow up）和补充（supplemental）的安全药理学试验(2.8)

可以依据受试物的药理作用特点或化学分类推测其药物不良反应。此外，也可以从安全药理学的核心组合试验结果、临床试验结果、药物警戒信息、体内或体外试验的结果以及文献报道引起对受试物潜在不良反应的关注。当这些潜在的不良反应导致对人体安全性产生担忧时，应适当的追加或补充安全药理学试验。

1. 安全药理核心组合试验的追加试验(2.8.1)

追加试验意味着提供比核心组合试验所获信息更进一步的理解，或获得更多的信息。本项下述部分为进一步评价相关器官系统潜在不良反应的试验内容列表，其内容并非全面或指令性的，应在考虑现有的非临床或人体数据的情况下，根据具体情况选择适当的研究内容。在某些情况下，在开展其它非临床或/和临床试验的过程中，阐明这些作用也许更合适。

a. 中枢神经系统(2.8.1.1)

行为药理学、学习和记忆、配体特异性结合、神经化学、视觉、听觉和/或电生理检查。

b. 心血管系统(2.8.1.2)

心输出量、血管收缩性、血管阻力、内源性和/或外源性物质对心血管反应的影响。

c. 呼吸系统(2.8.1.3)

气道阻力、顺应性、肺动脉压、血气分析、血 pH。

2. 安全药理学的补充试验(2.8.2)

当受试药物对核心组合试验以外的器官系统有潜在不良药理作用的可能，并且重复给药毒性试验结果也未能阐明时，对这些器官系统开展的评价研究就是安全药理学的补充试验。

a. 肾脏/泌尿系统(2.8.2.1)

应进行受试物对肾脏指标影响的评价研究，例如：尿量，比重、渗透压、pH、体液/电解质平衡、尿蛋白、细胞学和血液生化（如：尿素氮、肌酐和血浆蛋白）。

b. 自主神经系统(2.8.2.2)

应评价受试物对自主神经系统的影响，例如：与自主神经系统相关受体的结合力，体内或体外对激动剂或拮抗剂的反应，对自主神经的直接刺激和对心血管系统反应的检测，压力反射和心率变化。

c. 胃肠道系统(2.8.2.3)

应评价受试物对胃肠道系统的影响，例如：胃液分泌，潜在的胃肠损伤，胆汁分泌，体内推进时间，离体回肠收缩，胃液 pH 值测量和胃液的收集（pooling）。

d. 其它器官系统(2.8.2.4)

当受试物对某器官系统存在影响的可能，并且在其他试验中尚未对其进行研究，应评价其对该器官系统的影响，例如：药物依赖性、骨骼肌、免疫功能和内分泌功能。

I. 可免做安全药理学试验的情况(2. 9)

对药理作用清楚，并证明其系统暴露或分布到其他组织器官的血药浓度水平很低的局部用药（如：皮肤或眼），可不必进行安全药理试验。对用于治疗晚期癌症病人的细胞毒性药物，第一次用于人体之前，可不必进行安全药理试验，但当其为全新作用机制的细胞毒性药物时，进行安全药理试验还是有价值的。对具有高度特异性受体靶点的生物技术药物，常常把安全药理试验的评价指标做为毒理和/或药效试验的一部分，因此，可以减少或免除安全药理学的研究。但对于代表新的治疗分类和/或没有高度特异性受体靶点的生物技术药物，则应考虑更广泛的安全药理学评价。

此外，某些情况下可不必进行安全药理学试验，例如：与原化合物具有类似药代动力学和药效学性质的某化合物新盐。

J. 支持临床试验的安全药理学试验的时间安排(2. 10)

当计划开展一个受试物的安全药理学试验时，应该参照 I 项（2. 9）的内容决定是否需要开展特异的试验研究。

1. 人体首次用药前的试验 2. 10. 1

在首次用于人体之前，应完成安全药理学的核心组合试验。如果仍存在安全性担忧时，也应完成相应的追加或补充试验。如果已有经过恰当设计和实施的，用于阐明安全药理学指标的毒性试验信息，可减少或免除相应的安全药理学试验。

2. 临床试验期间的试验(2. 10. 2)

在临床试验期间，为了阐明在动物和人体已出现的或怀疑可能出现的不良反应，可以增加另外的安全药理学试验。

3. 批准上市前的试验(2.10.3)

对H项(2.8)所列器官系统的安全药理学的研究内容，应在批准上市前完成评价研究。如果认为不需要开展此项试验研究，则应说明理由。如果已有经过恰当设计和实施的，用于阐明安全药理学指标的毒性试验信息或来自于临床试验的数据，可用于评价其安全性和取代安全药理学试验。

k. 遵守 GLP 规范 (2.11)

确保非临床安全性试验的质量和可靠性是重要的，正常情况下，应通过进行试验时遵守 GLP 规范来确保试验的质量和可靠性。由于某些安全药理学试验的独特设计和实际可操作性，试验的实施可能不能遵守 GLP 规范。即使未能完全遵守 GLP 规范，也必须强调应确保安全药理学试验资料的质量和完整性。当试验未能遵守 GLP 进行时，应通过适当的试验实施记录文件和资料的归档，以确保试验过程的可重复性。任何未遵守 GLP 的试验或试验的某部分均应适当的说明其合理性，并应对安全药理学指标产生的潜在影响进行解释说明。

安全药理学核心组合试验通常应遵守 GLP 规范，对追加和补充试验应该尽最大可能遵循 GLP 规范进行。安全药理学试验可以作为一般毒性试验的一部分，此时应遵守 GLP 规范进行。

主要药效学试验不必遵循 GLP 规范进行。一般情况下，次要药效

学试验不必遵循 GLP，在化合物筛选过程中，来自次要药效学试验的结果，可有助于安全药理学评价，当不存在安全性担忧时（如：安全药理学指标无阳性结果，或从化学分类或治疗分类考虑），这些研究不必遵循 GLP 规范重复进行。在某些情况下，当次要药效学试验的结果可能对评价人体潜在不良反应有重要价值时，这些研究应遵循 GLP 规范进行。

III. 注 (3)

1.一般药理学研究被认为是药物安全性评价的一个重要组成部分。一般药理学研究最初是指设计研究某一候选药物主要治疗作用之外的药理作用的试验。安全药理学试验的目的是发现药物对机体生理功能的不良作用。在评价药物的上市申请时，协调三方均接受一般药理学的试验数据（日本和欧盟）或安全药理学的试验数据（美国）。1991 年日本健康和福利部（MHW）发布了“一般药理学指导原则”，在此指导原则中，一般药理学试验包括旨在发现不期望出现的对器官系统功能影响的试验和阐明主要药效学以外的药理作用（药理作用特性）的试验。然而，目前还没有国际上认可的，对“主要药效学”、“次要药效学”和“安全药理学”的定义。在上述情况下，对其命名系统和发展安全药理学试验国际指导原则进行了国际协调。

2. 主要药效学试验是指对某物质进行的，研究与预期的治疗目标相关的作用和/或作用模式的试验。研究与预期的治疗目标不相关的作用和/或作用模式的试验则是次要药效学试验（有时这些试验

被认为是一般药理学试验的一部分)。

3. 目前对评价与复极化相关的室性心动过速(如：扭转性室性心动过速)危险性的方法或国际认可的技术指南还没有形成统一的科学共识。将来将起草一份指导原则(S7B)，其内容包括目前可获得的一些方法，并讨论它们的优缺点。鼓励向管理当局提交支持使用这些方法的资料。

IV 参考文献 (4)

1. ICH M3 *Timing of Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals*  (FDA, 1997).
2. ICH S6 *Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-derived Pharmaceuticals*  (FDA, 1997).
3. Mattsson, J. L., P. J. Spencer, and R. R. Albee, "A Performance Standard for Clinical and Functional Observational Battery Examinations of Rats," *Journal of the American College of Toxicology*, 15: 239 (1996).
4. Irwin, S., "Comprehensive Observational Assessment: 1a. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behavioural and Physiologic State of the Mouse," *Psychopharmacologia* (Berlin), 13:222-257 (1968).

5. Haggerty, G. C., "Strategies for and Experience with Neurotoxicity Testing of New Pharmaceuticals," *Journal of the American College of Toxicology*, 10:677-687 (1991).

6. Murphy, D. J., "Safety Pharmacology of the Respiratory System: Techniques and Study Design," *Drug Development Research*, 32: 237-246 (1994).

1 This guidance was developed within the Expert Working Group (Safety) of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH process. This document has been endorsed by the ICH Steering Committee at *Step 4* of the ICH process, November 8, 2000. At *Step 4* of the process, the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan, and the United States.

2 Arabic numbers reflect the organizational breakdown in the document endorsed by the ICH Steering Committee at Step 4 of the ICH process, November 8, 2000