

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH 三方协调指导原则

药物致癌试验必要性的指导原则

现行 ICH 进程第四阶段

1995 年 11 月 29 日

本指导原则由相应的 ICH 专家小组，根据 ICH 程序制定，并经各国管理部门协商，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

1. 前言
2. 历史背景
3. 本指导原则的目的
4. 致癌试验应考虑的因素
 - 4.1 期限和暴露量
 - 4.2 相关因素
 - 4.3 遗传毒性
 - 4.4 适用范围和患者人群
 - 4.5 给药途径
 - 4.6 系统暴露的程度
 - 4.7 内源性肽类、蛋白性物质及其类似物
5. 附加试验的必要性

药物致癌试验必要性的指导原则

1、前言

致癌试验的目的是识别对动物的潜在致肿瘤性，从而评价对人体的相关风险。任何实验室研究、动物毒性试验和人体应用的数据所产生的担忧，均可能提示是否需要进行致癌试验。预期病人将长期使用的药物应进行啮齿类动物致癌性试验。这些试验的设计和结果的解释，远远超过目前已具备的遗传毒性试验技术

和评价系统暴露量技术方面的最新进展。这些研究也超越目前我们对于无遗传毒性药物致癌性的理解。遗传毒性试验、毒代动力学和机制研究的结果现在已被常规用于临床前安全性评价。这些补充数据不仅可用于判断是否需要进行致癌试验，而且对于说明研究结果与人体安全性的相关性也是十分重要的。由于致癌试验耗时耗力，仅仅当人体的暴露情况需要得到动物终身研究的资料以评价其潜在致癌性时，才进行致癌试验。

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超过 6 个月或更长时间，则需要进行致癌试验。但如果存在其他因素，用药少于 6 个月时也需要进行致癌试验。在美国，大多数药物在广泛应用于人体之前，已在动物上进行了致癌试验。根据美国 FDA 要求，药物使用超过 3 个月或更长时间通常需要进行致癌试验。在欧洲，“欧共体药品管理条例”规定了需要进行致癌试验的情况，包括病人长期应用的药物，即至少 6 个月的连续用药，或频繁的间歇性用药以致总的暴露时间与连续用药类似的药物。

3、本指导原则的目的

本指导原则的目的在于规范应进行致癌试验的情况，以避免不必要地使用动物进行试验，并在全球的药品注册和评价范围内达成共识，预期这些试验方法能反映当前所认可的科学标准。

评价致癌试验必要性的最基本考虑是病人的最长用药时间及其他试验的相关结果。其他因素也可被考虑，如病人人群的数量、潜在致癌性的预评估、系统暴露程度、与内源性物质的异同、适当的试验设计或与临床研究进程相对应的试验时间安排等。

4、致癌试验应考虑的因素

4.1 期限和暴露量

预期临床用药至少为 6 个月的药物都应进行致癌试验（见注 1）。

某些类型的化合物可能不会连续用药达 6 个月，但可能以间歇的方式重复使

用。对于具有潜在致癌性的频繁用药，很难科学地判定什么样的给药周期可以反映相应的临床疗程，特别是非连续性的疗程。对治疗慢性和复发性疾病（包括过敏性鼻炎、忧郁症和焦虑症）而经常间歇使用的药物，一般需进行致癌试验。对于某些可能导致延长暴露时间的给药药物系统，也应考虑进行致癌试验。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，除非有其它相关因素。

4.2 相关因素

如果担心一些药物有潜在致癌性，建议进行致癌试验，对这些情况的规定应作仔细推敲，因为对于大多数药物，这是进行致癌试验最主要的理由。应考虑的一些因素包括：（1）同类产品先前已证明有与人相关的致癌性；（2）其构效关系提示有致癌风险；（3）在重复给药毒性试验中有癌前病变的证据；（4）在组织内长期滞留的母体化合物或其代谢产物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，可假定为种属交叉的致癌物，意味着可能对人体有害。这样的化合物不一定需要进行长期致癌试验。然而，如果需要长期使用这种药物，有必要进行长期毒性试验（长达一年），以观察其早期致肿瘤作用。

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、体内试验组合是为了减少有潜在遗传毒性药物的假阴性结果。任何遗传毒性试验中的单个阳性结果并不一定意味着受试物对人体具有遗传毒性危险（ICH 关于药物遗传毒性试验特殊性的指导原则）。

4.4 适用范围和患者人群

当需要进行致癌试验时，通常应在申请批准上市前完成，然而，在进行大规模临床试验之前不需要完成啮齿类动物的致癌性试验，除非对患者人群有特殊的考虑。

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试验，但要求在获准上市后进行。这样做可加快获得治疗危及生命的或导致严重衰

弱的疾病的药物，尤其是在没有其它满意的替代治疗方法时更是如此。

当拟定治疗人群的预期寿命较短时（如 2~3 年之内），则不要求进行长期致癌试验，如用于晚期系统性疾病的抗肿瘤药物，一般不需要进行致癌试验；而在抗癌药物较为有效并能明显延长生命的情况下，可考虑有关继发性肿瘤的问题。当这些药物拟用于非带肿瘤病人的辅助治疗或非癌症适应症长期使用，通常需要进行致癌试验。

4.5 给药途径

如有可能，动物的给药途径应与拟用的临床途径相一致（ICH 药物致癌试验剂量选择）；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试验；应注意与临床给药途径相应的器官（如肺对于吸入剂）应充分接触受试物。受试物充分暴露的证据可来自药代动力学数据（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）可能需要进行致癌试验。系统暴露量小的局部用药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试验（通常用小鼠）。经眼给药的药物不要求进行致癌性试验，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，即使先前已有致癌试验，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。当药物暴露量和所导致的毒性发生变化时，可能需进行附加的桥接研究来确定是否需要进行附加的致癌试验。对酯类和复杂的衍生物来说，类似的数据对评价进行附加致癌试验的必要性是有价值的，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、由动物或人体来源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需作特殊考虑。

作为替代性治疗的内源性物质（浓度在生理水平），一般不需要进行致癌试

验，尤其对已有临床实践药物的同类产品（如动物胰岛素、垂体产生的生长激素和降钙素）。尽管通常情况下不必要，但如果从疗程、临床适应症或患者人群的角度考虑认为有必要，且中和抗体未达到造成重复给药毒性试验的结果失去评价意义的程度，对除上述以外的其它生物制品亦应考虑进行啮齿类动物的长期致癌性试验。在下列情况下，进行致癌试验可能是重要的：（1）所产生的生物作用与天然产物明显不同；（2）经过修饰导致产品结构与天然产物相比有明显变化；（3）在人体局部或全身的浓度明显增加（即达到药理学水平）。

5、附加试验的必要性

动物致癌试验的结果与人体安全性评价的相关性常常是引起争议的原因。可能需要进行进一步的研究探讨其作用方式，从而确定是否存在对人的潜在致癌作用。作用机制的研究对评价动物出现肿瘤与人体安全性的相关性是很有价值的。

补充注释

注 1：大多数疗程为 3 个月的药物也可能用药达 6 个月。一次对药物研究机构和注册部门的调查显示，没有一种药物仅用到 3 个月。