

**人用药品注册技术要求国际协调会**

**ICH协调指导原则**

 **药物致癌性试验**

 **S1B增补文件**

 草案

 2021年5月10日专家共识

 征求意见中

在ICH进程的第二阶段，由ICH专家工作组协商制定的共识草案文件或指导原则，由ICH大会根据国家或地区程序，转交给ICH区域监管机构，供内部和外部征求意见。

**S1B增补文件**

**文件历史**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **编码** | **历史** | **日期** |
| S1B（R1）\*  | 在第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 |

*\***本增补文件是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。在ICH进程的第4阶段，本增补文件将与S1B指导原则整合。*

***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。*

**ICH协调指导原则**

**药物致癌性试验指导原则增补文件**

**ICH S1B （R1）**

**ICH共识指导原则**

**目 录**

[序言 1](#_Toc67988960)

[1. 前言 1](#_Toc67988961)

[1.1 适用范围 1](#_Toc67988962)

[1.2 增补目的 1](#_Toc67988963)

[1.3 背景 2](#_Toc67988964)

[2. 证据权重法评估小分子药物的人体致癌性风险 3](#_Toc67988965)

[2.1 WoE评估的考虑因素 3](#_Toc67988966)

[2.2 评估人体致癌性风险的WoE因素的整合 5](#_Toc67988967)

[2.3 小鼠致癌性试验 5](#_Toc67988968)

[3. rasH2-Tg小鼠致癌性试验高剂量选择标准的说明 6](#_Toc67988969)

[参考文献 7](#_Toc67988970)

[附录1: 应用证据权重法的案例 9](#_Toc67988971)

# 序言

本文件是对S1指导原则的补充，应与ICH S1A《药物致癌性试验的必要性》、S1B《药物致癌性试验》和S1C（R2）《药物致癌性试验的剂量选择》结合使用。

# 1. 前言

## 1.1 适用范围

本文件涵盖了所有在S1A中描述的建议进行致癌性评估的小分子药物。

## 1.2 增补目的

本文件通过引入原S1B指导原则中未描述的新方法，扩展了小分子药物人体致癌性风险评估的测试方案。这是一种提供了具体的证据权重（Weight of Evidence，简称WoE）标准的综合方法，该WoE标准可提示两年大鼠致癌性试验是否能够为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。该文件还增加了基于血浆暴露量比值的方法来设置rasH2-Tg小鼠试验的高剂量1，与此同时，S1C(R2)指导原则中关于高剂量选择的其他推荐方法仍然适用。

该综合方法的应用将遵循3R原则（减少/优化/替代）减少动物的使用，并将资源集中到更加科学的、基于机制的致癌性评估上，同时促进创新性小分子药物的安全并合乎伦理的开发。

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生成暴露数据是合适的。

## 1.3 背景

虽然S1B指导原则要求考虑药物致癌性试验方法的灵活性，但一般情况下推荐进行一项长期的啮齿类动物研究。在实践中通常是两年大鼠致癌性试验，伴随第二种啮齿类动物即小鼠致癌性试验（两年或短期研究）。自ICH S1B指导原则发布以来，随着对肿瘤作用机制阐述的科学进步，对啮齿类动物模型所具局限性的深入理解，以及通过对一些药物数据库的回顾性分析结果显示，两年大鼠致癌性试验在某些情况下可能不会对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。在这种情况下，对潜在致癌性风险的充分评估可通过对已有的药理学、生物学和毒理学数据的全面评估实现(2-9)。

为确定这些回顾性分析得出的结论是否能够在真实世界（即在获得两年大鼠致癌性试验结果之前）中得到验证，根据ICH S1（R1）RND《药物啮齿类动物致癌性试验指导原则拟修订稿-监管通知文件》开展了一项独立的国际性前瞻性研究。这项研究结论证实：一种综合的WoE方法可以用来充分评估某些药物的人体致癌性的风险，替代为期两年的大鼠致癌性试验**2**。

此外， ICH S1C(R2)中两年啮齿类动物致癌性试验高剂量选择的暴露量比值终点法（动物与人血浆的AUC比值）尚未被全球接受用于rasH2-Tg小鼠试验中。因此，应用现有信息对rasH2-Tg小鼠试验的血浆暴露和试验结果进行了综合分析**3**。如第3节所述，分析结果表明，在该小鼠模型中，以超过50倍的暴露量比值作为高剂量选择依据是没有价值的。

2 将对前瞻性研究和结果进行总结；引用ICH网站有关RND和PEP的数据更新；以及指向以后的DRA文稿。这些新的引用将出现在第四阶段版本中，并在此脚注中修订。

3 该方法用于判定rasH2-Tg短期致癌性试验的高剂量选择是否实现充分暴露，类似于之前介绍的两年大鼠和小鼠试验(10,11)，以及与Hisada S, Tsubota K等撰写的“基于现有数据对rasH2-Tg小鼠和两年啮齿类动物模型的致瘤敏感性调查”（稿件准备中）。初步总结如下：对开展6个月rasH2-Tg小鼠致癌性试验和两年大鼠致癌性试验的50项药物的结果进行分析，其中15项还进行了两年小鼠试验。13个rasH2-Tg小鼠试验出现阳性结果，其中6个遗传毒性致癌物在AUC暴露量比值或基于体表面积的剂量折算比（啮齿类：人）0.1~3倍间出现阳性，另7个非遗传毒性致癌物在1~50倍间出现阳性，且3/7是在暴露量比值超过25倍出现阳性。在13个开展了三种动物模型试验的药物中，rasH2-Tg小鼠比两年大鼠或小鼠模型敏感性高20倍或低于10倍范围内，而3/13个药物在两年大鼠试验中是阴性结果。8/37个药物采用rasH2-Tg小鼠在暴露量比值超过50倍（60至>200倍）时仍是阴性结果。11个化合物在两年大鼠试验中暴露量比值小于25倍情况下是阳性结果，但是在rasH2-Tg试验中是阴性结果，其中，9/11是高剂量选择在最大耐受剂量（MTD）且暴露量比值小于50倍，2/11个药物暴露量比值超过50倍。11个药物在大鼠体内观察到的致瘤性与人体的相关性一直受到质疑。总之，当rasH2-Tg小鼠耐受高剂量暴露时，超过25倍似乎有一定价值，但总体证据表明超过50倍暴露就没有意义了。（注：该段总结可能在Hisada等文章发表后被删除）

# 2. 证据权重法评估小分子药物的人体致癌性风险

在药物开发过程中，申请人必须制定科学稳健的致癌性评估策略，该策略应同时考虑到关键的生物学、药理学和毒理学信息。在2.1和2.2章节中介绍的综合的WoE方法可能支持对受试物做出如下结论之一：

* 可能对人体具有致癌性，因此，将在该药品的说明书中做相应说明，两年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息；
* 可能对人体不具有致癌性，因此，两年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息（对大鼠可能也不具有致癌性，或对大鼠可能具有致癌性，但其致癌机制已被充分了解且已知与人体不相关）；
* 对人体的潜在致癌性尚不明确，两年大鼠致癌性试验可能会对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。

当WoE评估得出人体致癌性不明确的结论时，采用S1B所介绍的策略仍是最合适的，即开展一项两年大鼠致癌性试验和一项小鼠致癌性试验（短期或两年研究）。

## 2.1 WoE评估的考虑因素

WoE方法是基于对所有可能与潜在致癌性相关的公开来源数据和常规药物开发研究数据的综合评估。考虑因素包括：

1. 基于药物靶点生物学及原形化合物和人体主要活性代谢产物主要药理学机制的提示潜在致癌性的数据。包括大鼠和人体的药物靶点分布、从转基因模型获得的信息、人体基因相关性研究、癌基因数据库和同类药物的致癌性信息。
2. 提示脱靶风险。特别是致癌性风险（如：与核受体相结合）的原形化合物和主要代谢产物的次要药理学筛查结果。
3. 受试物已完成的重复给药毒性试验（特别是大鼠长期试验）的组织病理学数据。包括原形药物和主要代谢产物的暴露范围评估**4**。
4. 激素紊乱的证据。包括对药物靶点和代偿性内分泌反应机制的认知，重复给药毒性试验中内分泌和生殖器官的重量、大体和显微镜下改变数据，以及生殖毒理试验的结果**5**。
5. 采用ICH S2(R1)《人用药物遗传毒性试验和结果分析指导原则》标准进行的遗传毒性试验数据。可疑阳性会增加潜在致癌性的不确定性。
6. 符合ICH S8《人用药物免疫毒性研究》的免疫调节证据。通常认为，标准的大鼠和小鼠致癌性试验对于识别这种特定的人体风险是不可靠的 (12,13)。

上述WoE因素可能足以得出结论，即两年大鼠致癌性试验是否能为风险评估增加价值。然而，当一个或多个WoE因素显示不确定或提示有致癌性风险时，申请人可开展研究来说明潜在风险与人体的相关性。可行的方法包括但不限于：

1. 追加的调查研究，或对原先研究中已收集标本的分析（如，特殊组织化学染色、分子生物标志物、血清激素水平、免疫调节特征的进一步分析、体外或体内替代实验系统、新技术获得的数据等）。
2. 在治疗剂量和暴露量下的，提示人体机制相关性的临床数据（如：尿液药物浓度和晶体形成证据、临床血浆激素变化的靶向检测、人体影像学数据等）。

4 识别两年大鼠致癌性试验潜在致癌性需特别关注的大鼠长期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、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。虽然已经证明大鼠长期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。

5 如果病理学检查观察到内分泌和生殖组织的改变，包括萎缩、肥大、增生，或观察到有统计学意义和生物学意义的与受试物相关的内分泌或生殖器官的重量改变，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。

## 2.2 评估人体致癌性风险的WoE因素的整合

对上述WoE因素的综合分析确定了标准两年大鼠致癌性试验是否有助于人体致癌性风险评估。尽管所有因素都可能有助于综合分析，每个因素的相对重要性可能根据所评估的特定分子而有所不同。附录1展示了基于ICH S1（R1）RND研究经验的主要成果总结和案例，以说明如何将WoE因素整合在一起，以确定两年大鼠致癌性试验的必要性。

来自ICH S1 RND研究的经验表明，同类药物中其他化合物已明确的特征大大有助于评估与药理学靶点调节相关的人体致癌性风险。然而，具有新药物靶点的化合物（即首创药物）也适合采用WoE综合评估的方法。对于这类候选化合物，期望建立更高的证据标准，以消除对靶点生物学方面的担忧。附录1提供了一个案例，即某个抑制新靶点的药物，其WoE评估得出结论是两年大鼠试验不会为人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息。

当WoE法评估得出结论认为进行两年大鼠致癌性试验不是必要的时，申请人应该向各拟申报上市地区的药品监管机构（Drug Regulatory Agency,简称DRA）寻求一致意见。而当申请人决定根据ICH S1B进行两年大鼠致癌性试验时，就不必去咨询DRA是否同意，也不必书面说明其开展该研究的理由。

## 2.3 小鼠致癌性试验

采用小鼠进行的致癌性试验，无论是两年的还是ICH S1B中指定的短期转基因模型，仍然是推荐的致癌性评估计划的组成部分，即使是对那些经WoE综合评估表明两年大鼠试验不会贡献明显价值的化合物**6** 。然而，在某些情况下，例如，当WoE评估强烈表明对人体无致癌性风险，且数据显示在小鼠体内只能达到低于治疗剂量、无药理学活性的暴露量时，则可能不适合进行任何小鼠致癌性试验。

6 针对大鼠的WoE方法不适用于豁免小鼠作为第二种啮齿类动物致癌性试验的动物种属，因为：(1) 一般不采用小鼠进行6个月的长期毒性研究，因此， WoE方法无法实施，也没有数据库来证实这种方法；(2) 小鼠致癌性试验结果往往与相应的大鼠致癌性试验结果不同，所以无法直接外推；(3) 一项6个月的rasH2-Tg小鼠已经被认为是可接受的致癌性研究模型。

在欧盟（EU），当WoE评估表明两年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息时，也不推荐采用小鼠进行致癌性研究（无论是两年试验还是短期试验）。

# 3. rasH2-Tg小鼠致癌性试验高剂量选择标准的说明

实践中，针对该小鼠模型，在缺乏剂量限制性毒性或ICH S1C(R2)中列出的其他剂量设计标准不适用时，采用血浆暴露量（AUC）比值作为高剂量选择终点的方法尚未被全球接受。因此，对采用rasH2-Tg小鼠模型的50种化合物的试验数据进行了分析，得出的结论是超过50倍的血浆AUC暴露量比值（啮齿类动物 :人）对于支持致癌性评估是没有价值的。因此，S1C(R2)中针对两年啮齿类动物致癌性试验高剂量选择的所有标准，包括血浆AUC暴露量比值（除了rasH2-Tg小鼠研究要求50倍而非两年常规啮齿类动物研究中的25倍外），均适用于rasH2-Tg小鼠致癌性试验。S1C(R2)中的其他方面也适用于rasH2-Tg小鼠。

# 参考文献

1. Saitoh A, Kimura M, Takahashi R, Yokoyama M, Nomura T, Izawa M et al. Most tumors in transgenic mice with human c-Ha-ras gene contained somatically activated transgenes. Oncogene 1990;5(8):1195-200.
2. Van Oosterhout JPJ, Van der Laan JW, De Waal EJ, Olejniczak K, Hilgenfeld M, Schmidt V et al. The utility of two rodent species in carcinogenic risk assessment of pharmaceuticals in Europe. Reg Toxicol Pharmacol 1997;25:6-17.
3. Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ. Carcinogenicity testing and the evaluation of regulatory requirements for pharmaceuticals. Reg Toxicol Pharmacol 1997;25:130-45.
4. Reddy MV, Sistare FD, Christensen JS, DeLuca JG, Wollenberg GK, DeGeorge JJ. Anevaluation of chronic 6- and 12-month rat toxicology studies as predictors of 2-year tumor outcome. Vet Pathol 2010;47:614–29.
5. Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, De Jonghe S et al. An analysis of pharmaceutical experience with decades of rat carcinogenicity testing: support for a proposal to modify current regulatory guidelines. Toxicol Pathol 2011;39:716-44.
6. Alden CL, Lynn A, Bourdeau A, Morton D, Sistare FD, Kadambi VJ et al. A critical review of the effectiveness of rodent pharmaceutical carcinogenesis testing in predicting for human risk. Vet Pathol 2011;48:772-84.
7. Friedrich A, Olejniczak K. Evaluation of carcinogenicity studies of medicinal products for human use authorised via the European centralised procedure (1995-2009). Reg Toxicol Pharmacol 2011;60:225-48.
8. Van der Laan JW, Kasper P, Lima BS, Jones DR, Pasanen M. Critical analysis of carcinogenicity study outcomes. Relationship with pharmacological properties. Crit Rev Toxicol 2016;46:587-614.
9. Van der Laan JW, Buitenhuis WHW, Wagenaar L, Soffers AEMF, Van Someren EP,Krul CAM et al. Prediction of the carcinogenic potential of human pharmaceuticals using repeated dose toxicity data and their pharmacological properties. Frontiers in Medicine 2016;3:45. doi: 10.3389/fmed2016.00045
10. Contrera JF, Jacobs AC, Prasanna HR, Mehta M, Schmidt WJ, De George J. A systemic exposure-based alternative to the maximum tolerated dose for carcinogenicity studies of human therapeutics. J Am Coll Toxicol 1995;14:1–10.
11. Bergman K, Olofsson IM, Sjöberg P. Dose selection for carcinogenicity studies of pharmaceuticals: systemic exposure to phenacetin at carcinogenic dosage in the rat. Reg Toxicol Pharmacol 1998;28:226–29.
12. Bugelski PJ, Volk A, Walker MA, Krayer JH, Martin P, Descotes J. Critical review of preclinical approaches to evaluate the potential of immunosuppressive drugs to influence human neoplasia. Int J Toxicol 2010;29:435-66.
13. Lebrec H, Brennan FR, Haggerty H, Herzyk D, Kamperschroer C, Maier CC et al. HESI/FDA workshop on immunomodulators and cancer risk assessment: Building blocks for a weight-of-evidence approach. Reg Toxicol Pharmacol 2016;75: 72-80.

#

# 附录1: 应用证据权重法的案例

## 序言

ICH S1 RND的 一项研究结果认为，具有WoE属性的下列特征更有可能支持两年大鼠试验的结果无助于人体致癌性风险评估这一结论。

靶点生物学表征明确，并且与已知的参与人体肿瘤发展的细胞通路无关。通常，药物靶点是非哺乳类，且可获得同类药物的致癌性数据。

长期毒性试验结果表明，所观察到的增生性、肥大性、非典型细胞改变或退行性/再生性改变都有充分的病理机制或人体相关性的解释，没有潜在的在靶或脱靶致癌性担忧。

未见内分泌和生殖器官干扰，或内分泌变化在潜在人体相关性方面可以得到分解释。

次要药理学筛查显示，药物无潜在的脱靶担忧。

根据靶点生物学和重复给药毒性试验，未见免疫调节或免疫毒性证据。

根据ICH S2(R1)指导原则标准，对潜在遗传毒性的总体评估为阴性。

尽管在最初的RND研究中推荐，如已获得rasH2-Tg小鼠试验结果，可将其作为WoE考虑因素，但它们对预测两年大鼠致癌性试验结果未见明显帮助。因此，不必完成rasH2-Tg小鼠试验以支持WoE评估，但如果可获得rasH2-Tg小鼠试验结果，则应在评估中加以讨论。

以下提供了一系列案例，以说明WoE方法的应用。提供的这些案例仅作例证展示用，并非用作提示支持WoE评估数据充分性的指导原则。案例1和2描述了该药的关键WoE因素，以及如何整合数据以得出两年大鼠试验不会为致癌性风险评估提供更多有价值的信息的结论。与之相反，案例3描述了如何将WoE因素的数据进行整合，得出尚不确定人体潜在致癌性，两年大鼠致癌性试验可能为人体风险评估增加价值的结论。案例4介绍了一个分子，尽管尚缺乏同类药物中其他分子的研究数据，但仍得出两年大鼠致癌性试验不会对人体致癌性风险评估提供更多有价值的信息的结论。

## 案例1：针对非哺乳动物靶点的小分子抑制剂

**前瞻性WoE评估：申请人和所有DRA均认为其可能对大鼠或人体不具有致癌性，进行两年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息。**

**推论依据**

WoE分析支持以下结论：对该分子在高暴露量范围内进行了充分研究，且未发现任何令人担忧的WoE因素。

**两年大鼠致癌性试验结果：没有与受试物相关的肿瘤发现。**

**WoE标准**

与致癌作用相关的药物靶点和药理学通路的认知

* 不会改变潜在哺乳动物致癌途径的非哺乳动物靶点
* 相同非哺乳动物靶点的其他化合物的两年大鼠研究，未见致癌性结果。

次要药理学筛查

* 在最高10 µM的药物浓度下，未见脱靶相互作用的证据，包括与雌激素、雄激素、糖皮质激素受体的相互作用

来自大鼠长期毒性试验的一般毒理学

* Wistar大鼠长期（6个月）毒性试验，剂量达到了吸收饱和，实现人体暴露量的31倍。
* 未见人体特有主要代谢产物的证据。
* 在标准的全套组织学标本检查中，未见与给药相关的组织病理学改变。

来自非啮齿类动物长期毒性试验的一般毒理学

* 非人类灵长类动物长期给药（9个月）可见胆管增生和肝细胞肥大，伴有反应性中性粒细胞再生性增生。未见不良反应剂量（NOAEL）下的暴露量是人体暴露量的5倍。
* 在大鼠中进行进一步评估不会提供有用信息，因为在大鼠长期毒性试验中未观察到类似结果。

激素紊乱

* 生殖器官的脏器重量或组织病理学未见与给药相关的改变。

遗传毒理学

* 根据ICH S2(R1)指导原则标准，未见潜在的遗传毒性证据。

免疫毒理学

* 未见与给药相关的临床病理学或免疫组织（如，淋巴结、脾脏、胸腺、骨髓）的组织病理学改变。

附加的特殊研究

* 无可用数据

## 案例2: 针对神经元G蛋白偶联受体的小分子拮抗剂

**前瞻性WoE评估：一致的结论是，可能通过公认的与人体无关的机制对大鼠具有致癌性，但是对人体无致癌性，因此，两年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息。**

**推论依据**

基于大鼠长期试验的毒理学结果和同类药物的肿瘤结果，WoE分析表明具有潜在的啮齿类动物特异性肝脏和甲状腺肿瘤。证明了对肝细胞色素P450的诱导。激素紊乱可理解为是药理学靶点相关的作用，并没有导致生殖器官的重量或组织病理学改变，且发生在相对人体暴露量的高倍数下。

**两年大鼠致癌性试验结果：可见肝细胞肥大，但未见肿瘤。**

**WoE标准**

与致癌作用相关的药物靶点和药理学通路的认知

* 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。
* 受体激活导致继发于下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素，增加垂体释放促肾上腺皮质激素（ACTH）。
* 大鼠下丘脑受体配体水平与黄体生成素激增和促性腺激素释放相关。
* 靶点基因敲除小鼠未见与致癌性相关的发现。
* 相同靶点的其他化合物的大鼠长期试验，发现甲状腺滤泡细胞腺瘤/癌，与促甲状腺素升高一致，继发于脱靶的细胞色素P450诱导作用。
* 拮抗剂与一种脱靶受体有交叉结合反应，其反应Ki值比临床最大剂量下的Cmax高8倍。已知脱靶受体的药理作用与肿瘤发生无关。

来自大鼠长期毒性试验的一般毒理学

* 在人体暴露量的50~74倍时，可见肝肥大和肝重量增加。
* 在人体暴露量的170~670倍时，可见甲状腺滤泡肥大增加。
* 未见人体特有代谢产物的证据。
* 人体内的一个主要活性代谢产物也存在于大鼠体内。

来自非啮齿类动物长期毒性试验的一般毒理学

* 在人体暴露量的230倍时，可见肝肥大和肝重量增加。

激素紊乱

* 大鼠长期毒性试验中，在大于人体暴露量74倍时，可见肾上腺重量降低（无相应组织病理学改变）和ACTH水平降低，与药物靶点抑制作用相符。该反应被认为是生长抑制。
* 大鼠生育力试验中，在人体暴露量60倍时，可见动情周期不规律和妊娠率下降，在剂量大于人体暴露量500倍时，可见黄体、着床数和活胚胎数量减少。被认为与药物靶点抑制作用相符。
* 大鼠长期毒性试验中，未见与给药相关的生殖器官重量或组织病理学改变。

遗传毒理学

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

免疫毒理学

* 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。

附加的特殊研究

* 已证实对CYP1A2和CYP3A1的诱导作用增强。
* 与化合物脱氟相关的骨、牙齿氟化作用，已证实不发生在人体。

## 案例3: 针对广泛表达的丝氨酸/苏氨酸激酶的首创小分子抑制剂

**前瞻性WoE评估: 一致认为对人体的潜在致癌性是不确定的，一项两年大鼠致癌性试验可能会对人体致癌性评估提供更多有价值的信息。**

**推论依据**

基于复杂的靶点药理学，认为是显著的致癌性不确定，缺乏该类药物靶点研究的先例，且大鼠长期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，食蟹猴体内也可见类似结果。猴体内观察到的免疫毒性将有助于总体风险评估，但预计不会从大鼠致癌性试验中获得进一步的信息。

**两年大鼠致癌性试验结果: 两个性别动物均可见垂体肿瘤的发病率、致死率增加和潜伏期缩短。大鼠的这种致癌性试验结果将有助于对人体潜在致癌性的全面评估。**

**WoE标准**

与致癌作用相关的药物靶点和药理学通路的认知

* 炎症相关的氧化应激使靶点激活，促进细胞凋亡，并与细胞增殖的控制有关；靶点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。
* 动物模型中，药物靶点在肿瘤发展中表现为组织依赖性作用，包括促进和抑制作用。
* 靶点抑制作用在啮齿类动物长期试验或转基因小鼠短期试验中未见肿瘤发生数据。

来自大鼠长期毒性试验的一般毒理学

* 从14倍人体暴露量开始，可见肾脏皮质的肾嗜碱性小管、嗜酸性小滴和褐色素的发生率及严重程度增加。病因不详。
* 在39倍人体暴露量时，可见对非腺胃界限嵴的慢性刺激性。病因不详。
* 肝脏重量增加，但未见显微镜下相关改变。
* 未见人体特有代谢产物的证据。
* 人体内的一个主要非活性代谢产物也存在于大鼠体内。

来自非啮齿类动物长期毒性试验的一般毒理学

* 猴在人体暴露量的约12倍时，可见胃肠道上皮变性、坏死、反应性增生、扩张、炎症和溃疡。
* 在人体暴露量的约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。

激素紊乱

* 大鼠在人体暴露的17倍时，可见肾上腺重量增加和皮质肥大，病因不详。

免疫毒理学

* 猴在人体暴露量的12倍时，可见TDAR抑制（对NK细胞毒性或粒细胞功能未见影响），脾脏、胸腺和淋巴结的淋巴细胞数量减少。

遗传毒理学

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

附加的特殊研究

* 已证实肝酶CYP 1A、3A和2B的增加。

## 案例4: 针对前列腺素受体的首创小分子抑制剂

**前瞻性WoE评估: 一致结论是在大鼠或人都不可能致癌，两年大鼠致癌性试验不会提供更多有价值的信息。**

**推论依据**

与案例3中的受试物相比，案例4也是首创小分子药物，但药物靶点与肿瘤发展无关，大鼠长期毒性试验中未见组织病理学改变，且高剂量具有较大的暴露量范围（>50倍）。次要药理学筛查也表明受试物具有靶点选择性。

**两年大鼠致癌性试验结果: 未见剂量相关的肿瘤增加。**

**WoE标准**

与致癌作用相关的药物靶点和药理学通路的认知

* 受体激活与过敏性炎症反应相关，现有数据未提示其在肿瘤的启动或进展过程中起作用。
* 靶点基因敲除小鼠在为期一年的观察中未见组织学异常或对免疫功能的影响。
* 相同药理学靶点其他化合物的两年大鼠致癌性试验中未见肿瘤发生数据。
* 尚未获得本品的rasH2-Tg小鼠致癌性试验数据。

次要药理学筛查

* 与同类及其他亚型参与炎症反应的受体比较，本品对药物靶点的选择性至少高出300倍。
* 次要药理学筛查各种受体、离子通道、转运体和酶，本品对药物靶点的选择性至少高出2000倍。

来自大鼠长期毒性试验的一般毒理学

* 26周重复给药毒性试验中的组织病理学检查显示，最高剂量（以AUC计，约为人体暴露量的54倍）下各脏器或组织未见增生性改变。
* 未见人体特有代谢产物的证据。

来自非啮齿类动物长期毒性试验的一般毒理学

* 39周重复给药毒性试验中的组织病理学检查显示，最高剂量（以AUC计，约为人体暴露量的45倍）下各脏器或组织未见增生性改变。

激素紊乱

* 未见与给药相关的生殖器官重量或组织病理学改变。

遗传毒理学

* 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。

免疫毒理学

* 大鼠26周毒性试验中，最高剂量（以AUC计，约为人体暴露量的54倍）下对免疫功能未见影响（包括TDAR法评估主要和次要抗体反应），对淋巴细胞亚群亦未见不良影响。

附加的特殊研究

* 未进行。