

国际人用药品注册技术要求协调会

ICH 协调指导原则

人用药物生殖与发育毒性检测

S5 (R3)

终版

2020 年 2 月 18 日通过

按照 ICH 程序，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，并经各监管方征求了意见。在 ICH 进程第 4 阶段，最终草案被推荐给 ICH 区域的各监管机构采纳。

S5 (R3)

文件历史

| 编 码 | 历 史 | 日 期 |
|-----|-----|-----|
|-----|-----|-----|

原指导原则: 药品的生殖毒性检测

| | | |
|-----|--|-----------------|
| S5A | 在第 2 阶段, 由指导委员会批准, 并发布以公开征求意见。 | 1992 年 9 月 19 日 |
| S5A | 在第 2 阶段, 由指导委员会批准, 并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。 | 1993 年 6 月 24 日 |

原指导原则附录: 雄性生育力毒性

| | | |
|----------|---|------------------|
| S5B | 在 2 阶段, 由指导委员会批准附录, 并发布以公开征求意见。 | 1995 年 3 月 30 日 |
| S5B | 在第 4 阶段, 由指导委员会批准附录, 并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。 | 1995 年 11 月 29 日 |
| S5B (M) | 在第 4 阶段, 由指导委员会批准对附录进行小修订 (未进一步公开征求意见), 并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。 | 2000 年 9 月 19 日 |

| | | |
|------------------|-------------------------------------|-------------|
| S5A 和 S5B (M) | 原指导原则改名为 S5 (R2), 附录和第一版均增加至原指导原则中。 | 2005 年 11 月 |
|------------------|-------------------------------------|-------------|

现行第四阶段版本

| | | |
|----------|---|-----------------|
| S5 (R3) | 在第 2 阶段, 由 ICH 组委会批准, 并发布以公开征求意见。 | 2017 年 8 月 1 日 |
| S5 (R3) | 在第 4 阶段, 由 ICH 组委会的监管成员批准采纳 (文件日期 2019 年 12 月 16 日) | 2020 年 2 月 18 日 |

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、整合入其它作品、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、界定或以其它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, 不提供任何形式的保证。在任何情况下, ICH或原始文件的作者不对因使用本文件造成的任何索赔、伤害或其他责任负责。

上述许可不适用于第三方提供的内容。因此, 对于版权归属第三方的文件, 必须从该版权所有者处获得复制许可。

ICH 协调指导原则

人用药物生殖与发育毒性检测

S5 (R3)

ICH 共识指导原则

目 录

缩略语 7

| | |
|--|----|
| 1 前言和一般原则 | 8 |
| 1.1 试验目的 | 8 |
| 2 指导原则范围 | 9 |
| 3 生殖毒性评估的一般考虑 | 9 |
| 3.1 目标患者人群/治疗适应症考虑 | 10 |
| 3.2 药理学考虑 | 10 |
| 3.3 毒理学考虑 | 10 |
| 3.4 试验时间安排的考虑 | 11 |
| 3.5 毒代动力学 (TK) | 11 |
| 4 哺乳动物体内试验的设计和评价 | 11 |
| 4.1 阐述生育力和早期胚胎发育 (FEED) 的策略 | 11 |
| 4.1.1 生物制品的考虑 | 12 |
| 4.2 阐述胚胎-胎仔发育 (EFD) 的策略 | 13 |
| 4.2.1 生物制品的考虑 | 13 |
| 4.2.2 阐述 EFD 风险的替代方法 | 14 |
| 4.2.2.1 替代试验的使用 | 14 |
| 4.2.3 作为综合试验策略的一部分, 延迟确定性体内试验的可能方法 | 14 |
| 4.3 阐述围产期发育 (PPND) 影响的策略 | 15 |
| 4.3.1 生物制品的考虑 | 15 |
| 5 实验系统选择 | 15 |
| 5.1 常规实验动物种属 | 15 |
| 5.1.1 DART 试验动物种属的选择 | 16 |

| | |
|--|----|
| 5.1.2 预防和治疗性疫苗的物种选择 | 16 |
| 5.2 非常规实验物种 | 16 |
| 5.3 疾病模型、转基因模型和替代分子的使用 | 17 |
| 6 剂量选择、给药途径和方案 | 17 |
| 6.1 剂量选择 | 17 |
| 6.1.1 基于毒性的终点 | 18 |
| 6.1.2 系统暴露饱和的终点 | 18 |
| 6.1.3 基于暴露倍数的终点 | 18 |
| 6.1.3.1 生物制品基于暴露的终点 | 19 |
| 6.1.4 最大可行剂量 (MFD) 终点 | 19 |
| 6.1.5 限制剂量终点 | 19 |
| 6.1.6 较低剂量的选择 | 19 |
| 6.2 给药途径 | 19 |
| 6.3 给药方案 | 19 |
| 6.4 疫苗的剂量选择和试验设计 | 20 |
| 7 可能的啮齿类动物组合试验设计 | 21 |
| 8 数据报告和统计 | 21 |
| 8.1 数据报告 | 21 |
| 8.2 统计 | 22 |
| 9 风险评估原则 | 22 |
| 10 尾注 24 | |
| 11 术语 24 | |
| 12 参考文献 | 25 |
| 附件 1 体内试验设计 | 27 |
| 1.1 体内试验设计考虑 | 29 |
| 1.1.1 生育力与早期胚胎发育 (FEED) 试验 | 30 |
| 1.1.2 胚胎-胎仔发育 (EFD) 毒性试验 | 31 |
| 1.1.2.1 胚胎-胎仔发育 (EFD) 剂量范围探索毒性试验 | 31 |
| 1.1.2.2 初步的胚胎-胎仔发育 (pEFD) 毒性试验 | 32 |

| | |
|---|-----|
| 1.1.2.3 确定性胚胎-胎仔发育 (EFD) 毒性试验 | 32 |
| 1.1.3 围产期发育 (PPND) 毒性试验 | 35 |
| 1.1.3.1 非人灵长类 (NHP) 增强的围产期发育 (ePPND) 毒性试验 | 36 |
| 1.1.4 组合式试验 | 37 |
| 1.1.4.1 FEED 和 EFD | 37 |
| 1.1.4.2 雄性生育力和重复给药毒性试验 | 37 |
| 附件 2 替代试验 | 39 |
| 1.1 预测 MEFL 的替代试验的资质验证 | 39 |
| 1.2 应用替代试验的 EFD 试验策略示例 | 41 |
| 1.2.1 作为综合试验策略的一部分, 延迟体内试验的可能方法 | 41 |
| 1.2.2 预期有胚胎-胎仔毒性的药物 | 41 |
| 1.2.3 拟用于治疗严重衰弱或危及生命疾病的药物 | 42 |
| 1.2.4 拟用于治疗老年发生疾病的药物 | 43 |
| 1.3 参考化合物清单 | 44 |
| 1.3.1 阳性对照参考化合物 | 47 |
| 1.3.2 阴性对照参考化合物 | 112 |

缩略语

| | | |
|--------------------|---|---------------------|
| AUC: | Area Under the Curve | 曲线下面积 |
| C _{max} : | Maximum plasma concentration | 最大血浆浓度 |
| C _{min} : | Minimum plasma concentration | 最小血浆浓度 |
| DART: | Developmental and Reproductive Toxicity | 生殖与发育毒性 |
| DRF: | Dose Range Finding | 剂量范围探索 |
| EFD: | Embryo-Fetal Development | 胚胎-胎仔发育 |
| ePPND: | Enhanced Pre- and Postnatal Developmental | 增强的围产期发育 |
| FEED: | Fertility and Early Embryonic Developmental | 生育力与早期胚胎发育 |
| GD: | Gestation Day | 妊娠天数 |
| GI: | Gastrointestinal | 胃肠道 |
| GLP: | Good Laboratory Practices | 良好实验室规范 |
| ICH: | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use | 国际人用药品注册技术 要求协调会 |
| IV: | Intravenous | 静脉注射 |
| LOAEL: | Lowest Observed Adverse Effect Level | 最低可见不良影响剂量 |
| LLO: | Late Life Onset | 老年发生 |
| MOA: | Mechanism of Action | 作用机制 |
| MEFL: | Malformation or Embryo-Fetal Lethality | 畸形或胚胎-胎仔致死性 |
| MFD: | Maximum Feasible Dose | 最大可行剂量 |
| MRHD: | Maximum Recommended Human Dose | 人最大推荐剂量 |
| NHP: | Non-Human Primate | 非人灵长类 |
| NOAEL: | No Observed Adverse Effect Level | 未见不良影响剂量 |
| PD: | Pharmacodynamic | 药效学 |
| pEFD: | Preliminary Embryo-Fetal Development | 初步的胚胎-胎仔发育 |
| PK: | Pharmacokinetic | 药代动力学 |
| PND: | Postnatal Day | 出生后天数 |
| PPND: | Pre- and Postnatal Developmental | 围产期发育 |
| SDLT: | Severely Debilitating or Life-Threatening | 严重衰弱或威胁生命 |
| TK: | Toxicokinetic | 毒代动力学 |
| WOCBP: | Women of Child Bearing Potential | 有生育可能的妇女 |

1 前言和一般原则

本文件的目的是为用于支持药物进行人体临床试验和上市许可所需的非临床生殖与发育毒性 (DART) 试验评价推荐国际标准和促进协调。本指导原则描述了潜在的策略和试验设计以补充现有的数据, 以确定、评估和传达风险。本指导原则还提供了阐释试验数据时应考虑的一般性概念和建议。

本指导原则是原于 1993 年发布的 ICH 指导原则“S5 药品生殖毒性检测”的修订版。本次修订使该指导原则与其它 ICH 指导原则相一致, 阐述了在剂量选择时暴露倍数的使用, 纳入了风险评估部分, 并将应用范围扩大至包括疫苗和生物制品。它还描述了替代性试验的资格验证, 以及可能的应用场景, 并提供了延迟发育毒性试验的选择。

为了评估人用药物对生殖和发育的影响, 通常应获得阐述暴露于药物及其代谢产物 (适当时) (ICH M3 (1)、ICH S6(2)) 对生殖和发育所有阶段的潜在影响的信息。没有指导原则可以提供足够的信息来涵盖所有可能的情况, 需要灵活的试验策略。

1.1 试验目的

DART 试验的目的是揭示与人类风险评估相关的药物对哺乳动物生殖的影响。在适当的情况下, 所进行的一组试验应包含对一个完整生命周期 (即从第一代的受孕至下一代的受孕) 的观察, 并可检测即时和潜在的不良影响。一般评估生殖的下列阶段:

A) 从交配前至受孕 (成年雄性和雌性生殖功能、配子的发育和成熟、交配行为、受精)。

B) 从受孕至着床 (成年雌性生殖功能、着床前发育、着床)。

C) 从着床至硬腭闭合 (成年雌性生殖功能、胚胎发育、主要器官形成)

D) 从硬腭闭合至妊娠结束 (成年雌性生殖功能、胎仔发育和生长、器官发育和生长)。

E) 从出生至离乳 (分娩和哺乳、新生幼仔对宫外生活的适应性、离乳前发育和生长)。

F) 从离乳至性成熟 (离乳后发育和生长、适应独立生活、青春期开始和达到完全性功能、对第二代的影响)。

应评估对所有阶段的风险, 除非该阶段与拟用人群无关。虽然在药物开发过

程中的试验进行时间取决于试验受试人群和药物开发阶段（见 ICH M3、ICH S6 和 ICH S9(3)），但是单个试验所涵盖的阶段由申请人自行决定。

2 指导原则范围

本指导原则适用于所有药物，包括生物制品、用于传染性疾病的疫苗（及其新组分），以及作为药品成品一部分的新辅料。就本指导原则的目的而言，“药物”一词用于包括所有这些治疗方式。本指导原则不适用于细胞治疗、基因治疗和组织工程产品。本指导原则所述方法学原则（如试验设计、剂量选择和种属选择等）适用于所有适合进行生殖和/或发育毒性试验的化合物。关于非临床 DART 试验是否以及何时需要进行，本指导原则应与 ICH M3、ICH S6 和 ICH S9 一起阅读。

3 生殖毒性评估的一般考虑

尽管有一些例外情况（应证明其合理性），对正在开发中的大多数药物，应对上述生殖周期的所有阶段进行评估，如下文所示。为支持临床开发，这些阶段通常采用三种体内试验进行评估：1）生育力与早期胚胎发育试验（FEED-阶段 A 和 B）；2）两种种属的胚胎-胎仔发育试验（EFD-阶段 C 和 D）；3）围产期发育试验（PPND-阶段 C 至 F）。对于每一个化合物，应确定所评估的阶段，并应确定进行最合适的试验。在制定全面的综合试验策略以评估对生殖和发育的影响时，需要考虑的关键因素包括：

- 目标患者人群和使用条件（特别是与生殖潜力和疾病严重程度有关的）；
- 拟用于人的药物剂型和给药途径；
- 毒性相关资料（也包括体外、离体和非哺乳动物试验的资料，以及结构-活性关系）、药效学、药代动力学，以及与其它药物的药理学相似性；
- 药物靶点的一般生物学信息，或靶点在生殖或发育中的已知作用。

这些概念将在整个指导原则中进行更详细的讨论。

在不降低整体风险评估的情况下，试验策略应尽量减少动物的使用。达到该目标的方法可以包括进行组合典型试验类型的试验（见第 7 节），以及经过适当验证合格的替代试验进行风险评估（见附件 2）。由于许多临床开发项目终止于

III期试验之前，也可以通过根据 ICHM3 在合适时间开展试验以支持正在进行的临床开发来减少实验动物的使用（例如，胚胎-胎仔发育毒性资料以支持有生育可能妇女的入组）。

DART 试验一般应遵循良好实验室规范 (GLP)，因为这将有助于风险评估。然而，如果一个非 GLP 试验确定了相关的 DART 风险，则不需要在 GLP 条件下重复试验以确认该发现。相关风险是指发生于预期的临床暴露或接近预期的临床暴露时的风险，且具有很可能会转化为人类风险的性质（见第 9 节）。已经认识到，对于采用特殊试验系统或方法的一些试验类型或一些试验的某些部分，预期不能遵循 GLP。但是，应该采用高质量的科学标准，并且可容易地获取数据采集记录。在试验报告中应注明未遵循 GLP 的地方，并且应考虑它们与总体安全性评估相关的对试验结果/数据阐释的影响。

3.1 目标患者人群/治疗适应症考虑

拟用患者人群或治疗适应症会影响 DART 试验的范围。如果疾病表明 DART 对药物在目标人群中的风险的影响极小，则没必要对所有生殖和发育阶段进行试验评价。例如，涵盖所有阶段的试验不一定适用于完全绝经后的女性患者人群，青春期前儿科或少年人群，或可排除妊娠的住院患者人群。

3.2 药理学考虑

在设计一个试验策略之前，应确定药物的预期药理学作用是否与生育力、正常 EFD 或特定终点指标的评估不相容（例如，全身麻醉剂与交配行为的评估）。这种评估可以基于具有类似药理学作用的其它药物的资料、已知的靶点作用或对患有相关遗传疾病的人类的影响的认知。例如，对于一个预防早产的药物开发，修改 PPND 试验设计是合适的。如果预期药理学作用与试验终点指标不相容，则不需要对特定的生殖终点指标进行检测，并提供理由。

3.3 毒理学考虑

采用性成熟动物进行的重复给药毒性试验可提供生殖器官毒性的重要信息，其可影响 DART 试验的设计。应始终考虑到化合物已有的毒理学资料，同时考虑到剂量水平、毒代动力学特征和给药期限。例如，对于一个影响睾丸组织的化合物，标准的生育力试验设计可能需要修改，改变给药期限或合笼开始时间。

3.4 试验时间安排的考虑

ICH M3、ICH S6 和 ICH S9 指导原则中描述了评估生殖与发育终点指标的试验时间安排的一般指导。何时进行特定的 DART 评估，应该考虑支持该药物在临床试验或拟用患者人群中安全地使用的资料的必要性。因此，考虑改变评估特定生殖阶段的试验的进行时间是合适的。试验时间安排的其它选择将在第 4.2.2 和 4.2.3 节中讨论。

3.5 毒代动力学 (TK)

暴露数据可以产生于生殖毒性试验（剂量范围探索或关键性试验）或重复给药毒性试验。然而，考虑到妊娠可能引起 TK 参数发生有意义的变化，推荐确定妊娠是否会改变暴露。如果剂量选择是基于暴露比（见第 6.1.3 节），则预计为遵循 GLP 的妊娠动物中的 TK 数据。采样日应合理。

当需要时，测定药物在胚胎或胎仔中的浓度可帮助解释不一致或可疑的发育危害证据。这些信息可以在单独的试验中收集，以确定实际暴露量。然而，与人类胚胎中的潜在暴露水平进行直接比较是不合适的。

当需要时，可以通过乳汁采样或证明子代在离乳前期间的暴露来获得药物乳汁分泌的证据。

关于 TK 数据收集的一般性概念在 ICH S3A(4)中进行了讨论。

4 哺乳动物体内试验的设计和评价

评价药物潜在的生殖和发育风险的策略通常包括一个或多个体内试验。关键的因素是，总的来说，这些试验在各生殖阶段之间没有缺口，可以评价生殖过程的所有阶段，虽然在一些种属[例如非人灵长类 (NHP)]中不可能评价所有阶段。对于大多数药物，三段式试验设计通常是合适的，尽管可以进行这些试验设计的不同组合，以满足特定产品的需求和减少动物使用。关于 FEED、EFD 和 PPND 试验的试验详细信息及其组合试验见附件 1。单个试验所涵盖阶段由申请人自行决定。在确定采用何种试验设计时，应考虑该药物的所有已有药理学、毒代动力学和毒理学资料。

4.1 阐述生育力和早期胚胎发育 (FEED) 的策略

FEED 试验的目的是检测雄性和/或雌性动物从交配前开始给药直至交配和

着床所引起的不良影响。这包括评估生殖过程的阶段 A 和 B。给药期限至少两周的重复给药毒性试验的结果通常可以用于设计生育力试验,而无需进行进一步的剂量范围探索试验,尽管如此短期限的试验不足以揭示所有的不良影响。

当为支持目标人群的暴露需要进行一项 FEED 试验时,大多数情况下预计包含交配阶段。这种试验通常采用啮齿类动物。如果预期对生育力无不良影响,可以在同一试验中对两种性别动物进行给药和合笼。如果该试验确定了对生育力有影响,则应确定受影响的性别。相反,如果根据作用机制或重复给药毒性试验的结果预期会有不良影响,则给药的单性别可与未给药的对应性别进行合笼。这可以在单个试验中使用分别的给药臂来实现,也可以通过进行两个单独的 FEED 试验来实现。对生育力和早期胚胎发育不良影响的可逆性评估,对风险评估具有重要影响。

雌性啮齿类动物的 FEED 试验设计(见附件 1)可检测给药对动情周期、输卵管运输、着床和胚胎着床前阶段发育的影响。当评价动情/月经周期时,获得周期基线数据(至少超过 2 至 3 个周期)很重要,以区分给药相关影响和动物间/内变异。动情周期的监测应持续至确认交配时。

对雄性啮齿类动物的 FEED 试验设计包括合笼前给药 2~4 周,以便能检测对精子生成和附睾运输的影响。当重复给药毒性试验资料表明药物对睾丸有毒性时,延长合笼前给药时间至 10 周是合适的;这使得能评估对完整生精周期和附睾运输的影响。FEED 试验还可检测功能性影响(例如性欲、附睾精子成熟、射精),而这些功能性影响不能通过雄性生殖器官的组织学检查来检测。

当基于药物的作用机制或以往的试验资料对生育力有担忧的理由时,可以在重复给药毒性试验和/或生育力试验中纳入额外的检查(例如,采集精子进行精子计数和形态/活力评估、测量激素水平或监测动情/月经周期),以进一步描述药物对生育力的潜在影响。

4.1.1 生物制品的考虑

如果生物制品在啮齿类动物或兔中有药理学活性,推荐在其中一种种属中进行 FEED 试验。在非啮齿类动物如犬和 NHP 中,交配评价通常是不可行的。例如,如果 NHP 是唯一的药理学相关种属(如对于许多单克隆抗体,参见 ICH S6),在给药期限至少 3 个月以上的重复给药毒性试验中对生殖组织进行组织病理学

检查，可作为生育力评估的一种替代方法。这种方法应包括对雌性和雄性动物的生殖器官进行详细全面的组织病理学检查（注释 1）。除非该生物制品拟用于治疗晚期癌症（这种情况下不需进行 FEED 试验），为了对生殖组织进行充分的评价，在试验开始时动物应达到性成熟。这些资料仅能提供生殖组织结构方面的信息，因为不能进行生育力的功能性评估，而且仅基于组织病理学评估的结果并不能预测对生育力和早期胚胎发育的影响。

4.2 阐述胚胎-胎仔发育（EFD）的策略

EFD 试验的目的是妊娠雌性动物于器官发生期（C 段）给药后，检测对妊娠雌性动物和胚胎和胎仔发育的不良影响。EFD 试验包括对胎仔发育和存活的评价（从 C 段至 D 段）。

对于大多数小分子药物，通常在两种动物种属[即啮齿类动物和非啮齿类动物（通常是兔）]中评价对 EFD 的影响。至少一种实验动物种属应显示出预期的药效学（PD）效应。如果药物在任何常规使用的种属（第 5.1 部分）中都不具有药效学活性，则可以考虑非常规种属（第 5.2 部分）、转基因动物或使用种属特异性替代分子（第 5.3 部分）（例如寡核苷酸的情况下），只要对模型有足够的表征以确保药理学相关性。转基因动物和替代分子通常对于危害识别是非常有用的，但用于风险评估有局限性。即使当无相关模型时（例如药理学靶点仅存在于人类中，无论是正常状态还是疾病状态），仍然应进行两种种属的 EFD 试验，以检测脱靶效应或次要药理学效应的不良影响。

在单一种属中，在与人类最大推荐剂量（MRHD）下预测临床暴露量相似的暴露量下出现诱导致畸性或胚胎致死性（MEFL）的明确的阳性结果，足以用于风险评估。

在有限的情况下，可以使用其它方法来替代确定性 EFD 试验（见附件 2）。或者，在没有进行 EFD 试验的情况下，也有足够的信息来传达风险。表明预期的药理学机制对 EFD 有不良影响的证据（例如作用机制、来自转基因动物的表型资料），足以传达风险。

4.2.1 生物制品的考虑

生物制品对 EFD 的影响通常应在两种动物种属中（一种啮齿类动物和一种非啮齿类动物）进行评估，如果这两种种属都是药理学相关种属。然而，啮齿类

动物往往不是药理学相关种属,在这种情况下可以在单一的药理学相关的非啮齿类动物种属中进行 EFD 评估。在 NHP 是唯一的相关种属的情况下,可以进行增强的围产期发育 (ePPND) 毒性试验来替代 EFD 试验。拟用于治疗晚期癌症的生物制品,通常仅需要在单一的药理学相关种属中进行评估 (ICH S9)。

如 ICH S6 所述,当生物制品由于不与任何生殖毒性试验相关种属的同源靶点相互作用而确定无相关种属时,可以考虑使用替代分子或转基因模型。采用替代分子计算与人体暴露的安全倍数是不合适的。如果没有相关种属、转基因动物或替代分子,进行体内生殖毒性试验没有意义。在这种情况下,用于风险评估的方法或不开展试验的理由,都应具有其合理性。

4.2.2 阐述 EFD 风险的替代方法

4.2.2.1 替代试验的使用

一些替代的体外、离体和非哺乳动物体内试验 (替代试验) 已被开发用于检测对胚胎-胎仔发育的潜在危害。它们已应用于 EFD 不良影响的药物发现筛选,并且可帮助了解毒性机制,其有助于将非临床试验数据转化为人类风险 (尤其针对人类特异性靶点)。

鼓励为这些目的继续使用替代试验。

如果经恰当地验证合格,在某些情况下,替代试验有可能延迟或替代传统的体内试验。这还具有可能减少动物使用的额外益处。关于对这些试验进行资格验证时要考虑的概念,以及什么情况下适合使用这些试验的案例,详见附件 2。纳入替代试验的策略,应该为人类安全性保证提供一定程度的信心,至少与上述现行试验模式所提供的信心相当。基于撰写本指导原则时的科学发展方向,出于监管目的,预期多种替代试验将可以在分层或组合的策略中使用。在一定情况下,这些试验策略将在某些应用情况下验证其合格性,这可以通过试验的化学适用性域,以及通过试验所涵盖的生物学机制的表征来确定。

4.2.3 作为综合试验策略的一部分,延迟确定性体内试验的可能方法

一个合适的试验策略的设计依赖于累积证据权重方法。ICH M3 允许在进行确定性 EFD 试验前,采用两种种属的初步的胚胎-胎仔发育毒性试验 (pEFD) 资料来支持有生育可能妇女 (WOCBP) 有限地纳入临床试验 (不超过 150 名 WOCBP, 用药不超过 3 个月)。基于这些考虑,本指导原则扩展了 ICH M3, 提供了两个

另外的选择来支持III期临床试验前纳入 WOCBP。

1) 可预测一种种属结果的经验证合格的替代试验 (见附件 2), 联合第二种种属的 pEFD 试验, 可允许有限地纳入 WOCBP (不超过 150 名 WOCBP, 用药不超过 3 个月)。替代试验和第二种种属通常应该涵盖一种啮齿类动物和一种非啮齿类动物。

2) 至少一个在药理学相关种属上 (如果可获得) 进行的遵循 GLP 的 pEFD 试验中整合附加的终点指标 (尤其是提高可评价窝的窝仔数, 并包含骨骼检查), 联合第二种种属的 pEFD 试验, 可在所有区域的整个 II 期临床试验中不限制纳入 WOCBP。

4.3 阐述围产期发育 (PPND) 影响的策略

PPND 试验的目的是检测母体动物从胚胎着床至离乳给药, 对妊娠或哺乳期雌性动物与子代发育的不良影响。由于在此期间引起的影响的表现可能会延迟出现, 因此要监测子代的发育直至其性成熟 (即 C 段至 F 段)。啮齿类动物常用于 PPND 的评价; 但是当合适时也可以使用其它种属 (见附件 1)。

在大多数情况下, 没有必要进行初步 (剂量范围探索) 的 PPND 试验, 因为通常可以从先前的试验中获得适当的信息。但是, 在离乳前或离乳时终止幼仔的初步 PPND 试验可用于剂量选择, 或为试验设计提供信息和/或提供幼仔暴露数据。

如果考虑采用一个改良的 PPND/ePPND 的试验设计来支持儿科开发, 参见 ICH S11 (5)。

4.3.1 生物制品的考虑

对于只能在 NHP 中进行试验的药物, ePPND 试验可以对出生后影响提供有限的评估, 但是随访子代直至成熟通常是不可行的 (见附件 1 和 ICH S6)。

5 实验系统选择

5.1 常规实验动物种属

应该使用哺乳动物种属来检测 DART。使用与已完成的毒性试验中相同的种属和品系, 可以消除使用其它动物或者开展其它试验来表征药代动力学和代谢和/或进行剂量范围探索的必要性。所使用的种属应当良好表征, 且对一个特定试验检测终点指标的影响具有相关性 (例如关于健康状况、生育力、生殖力, 畸形

和胚胎-胎仔死亡的背景率等)。

5.1.1 DART 试验动物种属的选择

大鼠通常适用于 DART 试验，且是最常用的啮齿类动物种属，因为其实用性、对该种属的药理学一般知识、通常可获得大量毒理学数据用于解释非临床结果，以及大量的历史背景数据。基于许多相同的原因，小鼠也是常用的啮齿类动物。

仅对于 EFD 评估，通常会采用第二种非啮齿类哺乳动物种属进行评估，尽管存在例外（例如疫苗和生物制品，分别参见 5.1.2 和 5.2 节）。已经证明兔在鉴定在啮齿类动物中未检测到的人类致畸剂方面是有用的，并且基于大量的历史背景数据、动物的可获得性和实用性，兔为常规使用的非啮齿类动物种属。

5.1.2 预防和治疗性疫苗的动物种属选择

选择用于检测疫苗（含或不含佐剂）的动物种属应对疫苗有免疫应答。应基于所观察到的免疫应答反应和给予合适剂量的能力，证明所进行的发育毒性试验的类型和动物模型选择的合理性。疫苗的发育毒性试验通常采用兔、大鼠或小鼠进行。尽管不同种属间在应答方面可能存在定量和定性的差异（例如体液和细胞免疫终点指标），但在单一动物种属上进行发育毒性试验通常就足够。尽管母体抗体的胎盘转运的程度和时间过程存在种属差异，但兔、大鼠或小鼠的发育毒性试验仍然可以提供关于妊娠期间使用疫苗成分/配方的潜在胚胎-胎仔毒性和产品安全性的重要信息。只有当无其它相关动物种属显示免疫应答时，才应采用 NHP。

当缺乏合适的动物模型（包括 NHP）时，兔、大鼠或小鼠的 EFD 试验仍然可以提供妊娠期间使用疫苗组分/制剂的潜在胚胎/胎仔毒性和产品安全性的重要信息。

5.2 非常规实验动物种属

大鼠、小鼠和兔之外的其它种属也可用于评价药物对不同生殖阶段的影响。在考虑采用其它种属时，应考虑它们的优点和缺点（总结见附件 1 的表 1），以及所检测的药物、试验设计和所选择的检测终点指标、将结果外推至人的能力。

NHP 应视为非常规的实验种属。如 ICH S6 所述，NHP 最常用于评价仅在灵长类中具有药理学活性的生物制品对胚胎-胎仔发育和出生后早期发育的影响。

然而，还有其它的考虑因素限制了 NHP 在 DART 风险评估中评估某些终点指标的试验中的使用（见附件 1 和 ICH S6）。

5.3 疾病模型、转基因模型和替代分子的使用

动物疾病模型、转基因模型和替代分子对于研究药物预期的药理学作用对生殖和发育的潜在影响是有价值的。在来源于健康动物的数据可能具有误导性或不适用于临床条件的疾病状况下，疾病模型试验可能是有价值的。模型应是药理学相关的，并且适合于所评估的发育和生殖终点。应对该模型中的疾病进程的病理生理学进行表征。如果不太可能干扰数据的解释，与人类病理生理学上的一些差异不会排除模型的使用。在试验条件下动物个体之间的变异性应该确定且适当。如果背景数据有限，应获得试验终点指标的参考数据，或参考数据应产生于试验过程中，来帮助数据解释。

转基因模型可用于提供药物通过永久性或条件性地改变靶活性而对 DART 参数产生的靶向效应的信息。此类模型可以提供靶点的生物学特性是否与常规实验种属中出现的生殖和发育毒性密切相关的信息。

当药物对常规实验种属的靶点没有足够的活性时，可采用替代分子评估潜在的生殖和发育毒性。

6 剂量选择、给药途径和方案

剂量选择、给药时间和给药途径是试验设计中的重要考虑点，并应参考所有已有信息（例如药理学、重复给药毒性试验、药代动力学以及剂量范围探索试验）。ICH M3 和 ICH S6 分别阐述了小分子和生物制品的剂量选择原则。当在试验系统中无充分的耐受性信息时，建议进行剂量范围探索试验。

6.1 剂量选择

有许多剂量选择的终点可用于 DART 试验。本节中讨论的所有终点被认为同等适用于试验设计。确定性试验中的高剂量应是预计能符合下文 6.1.1 至 6.1.5 节中提出的一个或多个要求的剂量。剂量选择应考虑前期试验（例如重复给药、TK 和 DRF 等）中的观察结果。某些情况下，少于三个剂量也足以以为风险评估提供必要的信息。

采用下列讨论终点之外的其它终点来选择高剂量，可基于具体情况具体分

析的原则来证明其合理性。

6.1.1 基于毒性的终点

此终点是基于亲代动物在高剂量时产生最小毒性。来源于前期试验中的限制高剂量确定的因素包括但不限于：

- 体重变化（增重或绝对值；减少或增加）。轻微的、短暂的体重增重或体重变化不适用于剂量选择。当评估体重变化的影响时，应考虑试验的整个给药期限。
- 放大的药理学反应（例如过度镇静或低血糖）
- 毒理学反应（例如抽搐、过高的胚胎-胎儿致死性、临床病理学指标的变化）。在计划的 DART 试验期间，特异性靶器官毒性可能会干扰试验终点。

6.1.2 系统暴露饱和的终点

基于通过药物相关物质的系统利用度所测得的系统暴露的饱和，来选择高剂量是合适的。如果增加给药剂量不能使原形药或代谢产物的血浆浓度升高，则给药剂量增加没有价值。

6.1.3 基于暴露倍数的终点

基于与人最大推荐剂量（MRHD）时的暴露量相比预计的暴露倍数来选择剂量是合适的。对于小分子，一个为 MRHD 下人体 AUC 或 C_{max} 很多倍的系统暴露可作为高剂量选择的合适终点。在妊娠动物上产生 >25 倍 MRHD 暴露量的剂量，通常被认为适合于用作 DART 试验的最大剂量（注释 2）。该 25 倍的暴露倍数应在遵循 GLP 的剂量范围探索试验/pEFD 或者确定性试验中确定。通常这个倍数应按原形药水平来确定；但是，也应考虑确保人体主要代谢产物也具有充足的暴露倍数（参见 ICH M3 和 ICH M3 Q&A）。在前药的情况下，暴露倍数按活性代谢产物计算更合适，尤其是如果实验种属体内活性代谢产物与前药的比率比人体中的更低时。用作比较的部分（原形药或代谢产物）的基础应证明其合理性。

对于在实验种属中仅在 >25 倍 MRHD 的暴露量时才显示出药效学活性的药物，可能需要更高的剂量来评估放大的药理学作用的不良影响。然而，不相关的脱靶效应也更可能观察到。

当以基于暴露的终点作为选择 EFD 试验剂量的基础时，TK 数据应来源于遵

循 GLP 试验中的妊娠动物。选择总暴露还是游离未结合药物的暴露，应阐明理由，并与 ICH S3A 所述的整个非临床开发计划一致。

6.1.3.1 生物制品基于暴露的终点

根据 ICH S6，基于暴露的倍数可适合于生物制品的剂量选择。通常，剂量应在临床前种属中达到最大的预期药理学效应，或提供约相当于临床最大暴露量 10 倍的暴露量，选其中较高者。关于靶点亲和力和其它相关因素的差异而进行剂量调整，应参考 ICH S6。

6.1.4 最大可行剂量 (MFD) 终点

当与给药途径/频率有关的药物（或制剂）的物理-化学特征和试验种属的解剖/生理特点限制可给予的药物量时，可采用 MFD 作为高剂量选择。根据 ICH M3 Q&A (1)，采用 MFD 应最大限度地增加试验种属的暴露量，而不是最大限度地增加给药剂量。请注意，可以考虑改变给药频率以增加每天可行的总暴露量（参见第 6.3 节）。

6.1.5 限制剂量终点

在比 1 g/kg/天更低的剂量下均未达到其它剂量选择因素时，通常可采用 1 g/kg/天的限制剂量（其它考虑也参见 ICH M3）。

6.1.6 较低剂量的选择

通常期望为 DART 确定一个未见不良影响剂量 (NOAEL)。较低剂量的选择应考虑暴露量、药理学和毒性，以便在合适时可建立结果的剂量-反应关系。低剂量通常应产生 MRHD 下人暴露量的低倍数的暴露量（例如 1 至 5 倍）。产生的暴露量为人亚治疗剂量的剂量，应该证明其合理性。

6.2 给药途径

通常，给药途径应是临床拟用途径。然而，如果采用临床拟用给药途径不能达到足够的暴露量或者临床拟用给药途径不可行，可以考虑其它给药途径。当将在人体中进行多种给药途径的评估时，如果与所用临床途径相比能达到充足的系统暴露，并对代谢产物具有足够的覆盖，那么在试验种属中该单一的给药途径可能是足够的。

6.3 给药方案

毒性试验中的给药方案决定了暴露特征，这在风险评估中很重要。虽然模仿

临床给药方案通常是足够的,但更高或更低的给药频率可能也是合适的。例如,对于在试验种属中快速代谢的化合物,可能需要每天给药两次,虽然在计划更频繁的给药方案时应考虑现实因素(例如试验后勤、动物的应激)。为确保在一个特定试验中的所评价的生殖和/或发育的所有关键阶段都能获得足够的暴露,改变给药方案也很重要。

6.4 疫苗的剂量选择和试验设计

本指导原则涵盖了用于预防和治疗传染性疾病的疫苗(有或无佐剂)。虽然不在本指导原则范围内,本指导原则所述原则也适用于其它适应症(如癌症)的疫苗的非临床试验。

用于预防和治疗性疫苗的生殖和/或发育毒性试验的类型取决于疫苗的目标人群和相关的生殖风险。一般来说,开发用于新生儿、青春期前儿童或老年人群的疫苗,不需要进行 DART 试验。

对于疫苗的生殖毒性试验,采用临床给药途径,评估在动物模型中可诱发免疫应答(第 5.1.2 部分)的单个剂量通常是足够的。此单个剂量应是未经体重校正的最大人用剂量(即,1 人体剂量=1 动物剂量)。如果由于可给予的总给药体积的限制或由于剂量限制性毒性(不论局部毒性还是全身毒性),动物无法给予最大人用剂量时,则可采用基于 mg/kg 计超过人用剂量的剂量。若采用降低的剂量,应该提供为何不能在动物模型中使用完整的人用剂量的合理性。

疫苗接种方案应使在整个胚胎、胎仔和出生后早期阶段尽可能提高母体抗体滴度和/或免疫应答。给药时间和次数将取决于特定疫苗免疫应答发生和持续的时间。当正在开发的疫苗拟用于妊娠期间时,应基于其拟定用途(例如,在妊娠期间保护母亲或在出生后早期保护儿童)提供该特异性试验设计的合理性。

每日给药的方案可能会导致疫苗成分的过度暴露。推荐妊娠动物采用间断性给药而非每日给药。此外,对于大多数预防和治疗性疫苗,间断性给药更接近于计划的临床免疫接种方案。考虑到常规动物种属的妊娠期短,通常推荐在交配前几天或几周给予对动物给予一个初始剂量,以使在妊娠关键阶段(即器官发生期)引发免疫应答高峰。给药方案可根据拟定的人用疫苗接种方案进行调整。

在器官发生期早期至少应有一次给药,以评估疫苗制剂组分潜在的直接胚胎毒性作用,并在妊娠期的其余时间内维持高抗体应答。如果观察到胚胎-胎仔毒

性，可对特定时间点给药的动物亚组进行进一步评估。

如果疫苗中含有新的活性组成成分（包括新佐剂），可以考虑采用与非疫苗产品相似的其它试验策略。

7 可能的啮齿类动物组合试验设计

尽管大多数药开发采用三段式的单独试验设计[即，FEED（阶段 A 和 B）、EFD（阶段 C 至 D）、PPND（阶段 C 至 F）]，但可进行这些试验设计不同的组合试验，以减少动物使用。组合试验设计的主要优点是使用更少的动物对生殖过程所有相关阶段进行评估。组合试验还能更好地模拟临床上的暴露期限，特别是对于半衰期长的药物。一种常用的组合试验设计是，一个生育力与 EFD 联合试验（阶段 A 至 D），加一个单独的 PPND 试验（阶段 C 至 F）。

关于 FEED、EFD、PPND 试验，及其组合试验的设计和试验细节可参见附件 1。

在预期对雄性或雌性生育力无影响，或者由于在重复给药毒性试验中观察到的生殖器官毒性而延长给药期限是合适时，可以考虑重复给药试验与生育力试验的组合设计。在重复给药毒性试验中规定的给药期之后，雄性动物可与性成熟雌性动物（未给药或交配前至少给药两周均可）交配。此组合试验可减少所用动物数量，但每组交配对数量至少应达到 16。而且，若雌性也给药，则雌性的给药期可延长至器官生成期结束，从而使得可评价 EFD 终点（附件 1）。

8 数据报告和统计

8.1 数据报告

个体数据应以清晰、简洁的方式制成表，以报告试验中的所有动物。数据表应便于追踪自试验开始至结束时的动物个体及其孕体的所有数据。

应使用行业内统一的术语描述胎仔的形态学异常。每窝的所有发现都应按孕体清晰地列出。汇总表应按异常类型列出。汇总表中未妊娠动物的数据的纳入或剔除应明确说明。

试验数据的阐释主要依赖于与同期对照组的比较。历史对照/参考数据可用于帮助数据阐释。首选本实验室的近期历史对照数据。通常来自 5 年内的近期数

据更好且能识别遗传漂移。

8.2 统计

在确定性试验中，需用统计学检验来评估给药组和对照组之间差异的显著性。DART 试验的许多数据集都不符合正态分布，因此需要采用非参数统计学方法。剖宫产、胎仔和出生后数据的汇总统计应以窝为分析单位来计算。统计学显著性并不意味着阳性信号，无统计学显著性也不意味着无影响。基于所有已有的药理学和毒理学资料来确定生物学意义，通常是有用的。

9 风险评估原则

如本指导原则前几部分所述，来源于药物、相关化合物、人类遗传学以及靶点生物学对人类生殖的作用的知识的所有已有资料，都应该用于阐述药物在临床试验过程中和上市后使用条件下对人类的潜在生殖风险。在已有的非临床 DART 数据包中，任何局限性（例如试验系统相关性、所达到的暴露量）、不确定性和数据缺口均应予以说明，并对其影响进行评估。通常，在合适种属中进行且有足够暴露的确定性体内试验的结果，比替代试验或初步试验的结果的权重更大。风险评估是一个贯穿产品开发的持续的过程，因为可获得信息变得越来越多。

并非所有 DART 试验中报告的发现都是不良影响。当某个发现被认为是不良影响，采用证据权重法进行风险评估时应考虑多个因素。这些因素可包括暴露倍数、生物学合理性、剂量-反应关系证据、潜在可逆性、母体毒性混杂的可能性以及种属间一致性证据。对于罕见的畸形，发生频率没有随剂量而增加并不总是可以减轻担忧。

试验种属中未见不良影响剂量（NOAEL）下的药物暴露量与 MRHD 下暴露量的比较是风险评估的一个重要组成部分。比较应基于最相关的参数（例如 AUC、 C_{max} 、 C_{min} 、体表面积校正剂量）。通常，当 NOAEL 发生在暴露量 < 10 倍 MRHD 的暴露量时，应引起担忧；在此阈值之上，担忧降低；当影响仅限于发生在 > 25 倍 MRHD 的暴露量时，对药物临床使用担忧很小。最相关的倍数通常应是最敏感种属中的暴露参数，除非另有适当理由。生物学合理性通过比较药理学作用机制和靶点在生殖或发育中的已知作用来评估。若一个发现可解释为由药理学作用所致的结果，提示该发现将对人类具有担忧。若该发现显示具有剂量相关性，不

论是在发生率还是程度上,则该相关性进一步增强。无生物学合理性并不能排除脱靶毒性,尤其是如果有剂量-反应关系。

对潜在可逆性的理解将改变风险评估。对雄性和雌性生育力的影响在停药后可逆,则担忧较小;与之相反,关键的不可逆的发育终点如死亡或畸形,会增加担忧。其它形式的发育毒性(例如生长迟缓、功能缺陷)可能是可逆的,也可能是不可逆的。一般来说,一过性的发现(例如骨骼变异,如啮齿类动物中的波状肋)孤立出现时担忧较小。类似地,在胎仔体重降低的情况下,指示生长迟缓的改变的担忧较小。但是,在畸形疑似增加的情况下,变异发生率总体增加(性质相似或不相似)可表明对畸形发生的担忧增加。

在确定发现的相关性时,应考虑亲代毒性的作用。在存在亲代毒性的情况下观察到胚胎-胎仔毒性时,应谨慎考虑以确定该发现与人类相关的可能性。尤其是,评估个别窝发现与其母体的母体毒性严重程度之间的一致性可助于评估。不应假设发育毒性继发于母体毒性,除非这种关系可从头证明或可引用相关的已发表文献。

而且,不同试验之间或种属之间所报告发现的一致性可以增加对不良影响的担忧。啮齿类动物 EFD 试验中的胎仔死亡率增加与 PPND 试验中窝存活幼仔数减少是不同试验间一致性的例子;大鼠和兔的着床后丢失均增加是不同种属间一致性的例子。进一步了解动物试验中确定的生殖或发育影响的机制,可以帮助解释种属之间反应的差异,并提供该作用与人类相关性的信息(例如小鼠中糖皮质激素诱导的腭裂)。

针对母乳喂养进行的特定风险评估将由体内窝试验(PPND 或 ePPND)所确定的危害来推断。这些危害可包括因药物经乳汁分泌而导致的子代生长和发育的不良影响。窝试验中的幼仔的系统暴露数据(如果可获得),可与人类婴儿中的预计哺乳期暴露进行比较。尽管由于乳汁组分的种属间差异,使得不能对药物在动物乳汁和人类乳汁中的水平进行直接的定量比较,但动物乳汁中药物的存在通常提示人类乳汁中药物的存在。

最后,已有的人类资料会影响对人类生殖风险的全面评估。

10 尾注

注释 1: 特别地，睾丸和附睾应采用能保存生精上皮组织结构的方法进行取材和处理。对生精周期进行详细的显微镜定性评价是检测对精子发生影响的灵敏方法。尽管一般没有必要，但在试验设计中纳入附加的试验终点（例如免疫组织化学、抗均质化的精子计数、流式细胞术、分期定量分析），可用于进一步表征任何已确证的影响。对于雌性动物，应对卵巢（包括卵泡、黄体、基质、间质和脉管系统）、子宫和阴道进行详细的显微镜定性检查，并了解生殖周期及原始和初级卵泡的存在。

注释 2: 对 22 种已知的或可能的人类致畸剂的分析表明，如果观察到 MEFL，则在至少 1 个种属中的最低观察到不良影响剂量（LOAEL）下的暴露量小于 MRHD 下暴露量的 6 倍（Andrews 等 (6)）。这表明在 EFD 毒性试验中使用 >25 倍的暴露倍数作为高剂量选择可足以检测所有这些药物的致畸危害。该分析还显示，对于在动物种属中检测到的人类致畸剂，至少在 1 个种属中的 NOAEL 下的暴露量小于 MRHD 下暴露量的 4 倍。

此外，IQ DruSafe 领导小组对 EFD 毒性试验进行了调查（Andrews 等 (7)）。这项调查分别确定了 153 个和 128 个大鼠和兔的 EFD 试验，这些试验在无母体毒性干扰（即剂量限制）的情况下，达到了 ≥ 15 倍的动物与人类的原形药物暴露比（采用拟用治疗剂量下的人体暴露量）。这些资料表明，当没有母体毒性（否则可能会限制高剂量）时，动物给药达到暴露量 ≥ 25 倍的人体暴露量时，只有少数能检测到 MEFL。在所有这些案例中，仅在暴露量超过 50 倍时才能观察到 MEFL，且这种高暴露量下的发现被认为与人类风险评估不相关。因此，在没有母体毒性干扰的情况下，以拟用最大治疗剂量下总原形化合物人血浆暴露量的 >25 倍暴露比的剂量，作为 EFD 和 PPND 试验的高剂量选择，被认为是实用的且足以检测与人类风险评估相关的结果。

11 术语

免责声明：此术语表内的定义特用于本指导原则。

替代试验（Alternative assay(s)）：是指用于预测致畸性或胚胎-胎仔致死性的体外、离体或非哺乳动物体内试验；见 MEFL。

适用性域 (Applicability domain) : 是指能够用试验可靠检测的物质的理化性质以及该试验所涵盖的生物学作用机制。

试验资格验证 (为监管目的) (Assay qualification (for regulatory use)) : 确定一个替代试验对 MEFL 的预测能力, 如同在体内试验中观察到的。

组分 (Constitutive ingredients) : 用作赋形剂、稀释剂或疫苗佐剂的化学或生物物质, 包括在给药过程中作为辅助并单独供应的稀释剂。

发育毒性 (Developmental toxicity) : 在达到成年之前引起的任何不良影响。包括从妊娠至出生后诱发的或表现出的影响。

GD 0: 检测到交配阳性证据的当天 (例如, 啮齿类动物中发现阴栓/阴道涂片检出精子, 或观察到兔交配)。

畸形 (Malformation) : 永久性结构变异, 通常与正常发育或生存不相容或严重损害正常发育或生存。

初步胚胎-胎仔发育 (pEFD) 毒性试验: 包括器官发生期的暴露、具有足够的剂量水平、每组至少使用 6 只妊娠动物, 并包含对胎仔存活率、胎仔重量和外观和软组织改变的评估的胚胎-胎仔发育毒性试验 (见 ICH M3)。

替代分子 (Surrogate molecule) : 在试验动物种属中显示出与人用药物在人体中相似药理学活性的分子。

疫苗 (Vaccine) : 就本指导原则的目的而言, 此术语指预防或治疗传染性疾病的疫苗。疫苗 (包括术语为疫苗产品) 被定义为完整的制剂, 包括抗原 (或免疫原) 和任何添加剂 (如佐剂、赋形剂或防腐剂)。疫苗旨在刺激免疫系统并产生对疫苗抗原的免疫应答。疫苗的主要药理作用是预防和/或治疗感染或感染性疾病。

变异 (Variation) : 不影响生存、发育或功能的结构性变化 (例如骨化延迟), 可能是可逆的, 并且在所研究的正常群体中也可发生。

12 参考文献

1. International Council for Harmonisation M3: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals together with ICH M3 Questions & Answers.

2. International Council for Harmonisation S6: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals.
3. International Council for Harmonisation S9: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.
4. International Council for Harmonisation S3A: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Toxicity in Toxicity Studies together with ICH S3A Questions and Answers.
5. International Council for Harmonisation S11: Nonclinical Safety Testing in Support of Development of Pediatric Medicines.
6. Andrews PA, Blanset D, Lemos Costa P, Green M, Green ML, Jacobs A, et al. Analysis of exposure margins in developmental toxicity studies for detection of human teratogens. Regul Toxicol Pharmacol. 2019a;105:62-8.
7. Andrews PA, McNerney ME, DeGeorge JJ. Reproductive and developmental toxicity testing: An IQ-DruSafe industry survey on current practices. Regul Toxicol Pharmacol. 2019b;107:104413.

附件 1 体内试验设计

以下概述了在 DART 试验中使用不同动物种属的优点和缺点。

表 1 用于发育与生殖毒性试验的不同种属的主要优点和缺点

| 常规种属 | | |
|------|--|---|
| 种属 | 优点 | 缺点 |
| 大鼠 | <ul style="list-style-type: none"> 生物学了解全面 广泛用于药效学和药物发现 妊娠期短、生殖能力强 组和窝的规模大 可获得重复给药毒性试验资料 适用于所有试验阶段 大量的实验室经验和可获得性 大量的历史数据 | <ul style="list-style-type: none"> 与人类的胎盘形成不同（例如时间、卵黄囊倒置） 依赖于催乳素作为建立和维持早孕的主要激素，这使得其对某些药物（例如多巴胺激动剂）敏感 对干扰分娩的药物高度敏感（例如妊娠晚期对非甾体抗炎药高度敏感） 与人相比，对生育力干扰的敏感度较低 对外源性蛋白的应用受限 <ul style="list-style-type: none"> ○ 药理活性有限或无活性 ○ 可能影响免疫原性 |
| 兔 | <ul style="list-style-type: none"> 与大鼠相似的优点 非啮齿类动物模型 适用于精液连续采样和交配试验 抗体的胎盘转运比啮齿类动物更接近于灵长类动物，这为用于疫苗 DART 试验的一个优点 | <ul style="list-style-type: none"> 对外源性蛋白的局限性与大鼠相似 生育力和围产期试验的历史数据有限 对胃肠道紊乱敏感（例如一些抗生素） 容易自发流产 采用临床观察难以监测一般身体状况 应产生 PD、毒性和 TK 数据，而这些通常不用于毒理学计划中（疫苗除外） |
| 小鼠 | <ul style="list-style-type: none"> 与大鼠相似的优点 转基因模型可获得或可建立 经常可获得替代分子 使用少量的受试物 | <ul style="list-style-type: none"> 与大鼠相似的限制 胎仔个体和组织体积小 对应激敏感 已知发生群体畸形 |

| 非常规种属 | | |
|--------------|--|--|
| 种属 | 优点 | 缺点 |
| 食蟹猴 (NHP) | <ul style="list-style-type: none"> 种系发生和生理上通常较其它种属更接近人类 与啮齿类动物比更可能显示出与人类相似的药理学作用 胎盘形成与人类相似 可获得重复给药毒性试验资料 抗体的胎盘转运与人类相似 | <ul style="list-style-type: none"> 组规模小, 因此统计效能较低、组间变异性大 低繁殖力 <ul style="list-style-type: none"> 单一子代 妊娠丢失背景值高 繁殖动物的获得性有限 月经周期 (30 天) 和妊娠期长 (165 天) 生育力 (交配) 试验不可行 由于性成熟晚 (约 3 至 6 岁之间), 无法进行 F1 代生殖功能评价 性成熟程度不能根据年龄和体重确定 伦理学考虑 历史对照数据和实验室经验/能力更少 试验开始时, 年龄、体重和妊娠史差异大 |
| 小型猪 | <ul style="list-style-type: none"> 一般毒理学试验的替代非啮齿类动物 器官发生期短 (GD11~35) 遗传背景清楚和无特定病原体动物 7月龄时达到性成熟 与NHP相比, 窝规模更大 适用于精液连续采样和交配试验 生殖终点的历史背景数据充足 | <ul style="list-style-type: none"> 有经验的实验室的数量有限 妊娠期长 (114天) 使用大量的受试物 抗体的出生前抗体转运极少或无 |

| 有限使用种属（主要用于研究性目的） | | |
|-------------------|---|---|
| 种属 | 优点 | 缺点 |
| 仓鼠 | <ul style="list-style-type: none"> 可能药理学相关的替代啮齿类动物模型 | <ul style="list-style-type: none"> 同类相食导致高的出生后丢失 历史对照数据和实验室经验有限 可进行的出生后行为和功能检测有限 静脉给药困难 攻击性 对胃肠道（GI）紊乱敏感 由于通常不用于毒理学项目，因此需产生 PD、毒性和 TK 数据 采血困难 |
| 犬 | <ul style="list-style-type: none"> 通常有重复给药毒性资料 易于接受精液采集 | <ul style="list-style-type: none"> 妊娠期长（63天） 历史对照数据和实验室经验有限 可进行的出生后行为和功能检测有限 使用大量的受试物 |

此处未列出的其它哺乳动物种属也可用于评估药物对 DART 终点的影响。

1.1 体内试验设计考虑

通常，生殖试验内部及不同试验之间的动物在试验开始时，年龄、体重和产次应相当。满足这些因素最简单的方法即在给药开始时使用年轻的、性成熟的成年动物。每个试验每组动物数量的设定，是基于对这些试验设计多年经验的科学判断和合理使用动物的伦理考虑之间的权衡。较少的每组动物数量足以证明药物在相应临床暴露下对生殖或发育的预期不良影响。

对每组 16 至 20 窝的啮齿类动物和兔进行评估，能提供试验之间一定程度的一致性。低于 16 窝试验之间的结果将变得不一致，每组 20~24 窝以上一致性和准确度不会有明显提高。这些窝数是指可用于评估的窝数量。如果为了不同的评

价而细分组，则应该相应地调整试验开始时的动物数量。

以下建议的试验设计可以进行调整，尤其是参数、时间点和评估方面，且仍需满足试验目的。为每个实验室和试验目的而调整这些框架性设计时，应采用专家判断。

1.1.1 生育力与早期胚胎发育 (FEED) 试验

FEED 试验设计用于评估配子的成熟、交配行为、生育力、胚胎的着床前发育以及着床。对于雌性动物，包括对动情周期、输卵管运输的影响。对于雄性动物，包括检测无法通过雄性生殖器官组织病理学检查检测到的功能性影响（例如附睾精子成熟）。

通常采用雄性/雌性 FEED 组合试验，这种试验对两种性别均给药（见表 2）。但是，也可通过在试验设计中替换适当数量的未给药雄性或雌性动物，来进行单独的雄性或雌性试验。

表 2 FEED 试验设计：啮齿类动物，雄性和雌性组合试验

| 参数 | |
|-------------------|---|
| 组大小 | 至少 16 只/性别 |
| 剂量组数 | 4 组（包括 1 个对照组） |
| 给药周期 ^a | 雄性：合笼前≥2 周至至少确认交配成功 雌性：合笼前≥2 周至着床（GD6） |
| 交配比例 | 雄：雌=1：1 |
| 交配期 ^b | ≥2 周 |
| 动情周期评价 | 每天，从合笼前 2 周开始，直到确认交配 |
| 临床观察/死亡率 | 至少每天一次 |
| 体重 | 至少每周两次 |
| 摄食量 | 至少每周一次（交配期除外） |
| 雄性剖检 ^c | 保存睾丸和附睾，以备可能的组织学检查；并根据具体情况 进行评价。 进行大体肉眼检查，并保存发现异常的器官以备可能的组织学检查；保存足够数量的对照组相应器官以进行比较。 |
| 精子分析 ^d | 可选 |
| 雌性剖检 ^c | 根据具体情况，保存卵巢和子宫以备可能的组织学检查和评价。 进行大体肉眼检查，并保存发现异常的器官以备可能的组织学评价；保存足够数量的对照组相应器官以进行比较。 |
| 计划剖宫产 | 通常在妊娠中期进行剖宫产；黄体数、着床点数、活胎数和 |

| 参数 | |
|--------|-----|
| 子宫着床数据 | 死胎数 |

a: 应采用已有的重复给药毒性试验和遗传毒性试验资料来证明给药期限的合理性，特别是检测对精子发生的影响。如果在至少给药 2 周的重复给药毒性试验中没有发现影响，排除可能对精子发生的影响，则雌性和雄性可以在交配前给药 2 周。雄性动物给药应持续至整个交配确认期间，尽管在确定雌性生育力之后再终止给药可能有价值。雌性动物给药应持续至至少着床。这将使得可以评价无法通过重复给药毒性试验中的组织病理学检查检测的对生育力的功能性影响，以及对交配行为的影响。

b: 大多数大鼠或小鼠将在合笼后前 5 天内（即第一次有效动情期）进行交配，但在某些情况下，雌鼠可能会出现假孕。让雌性与雄性合笼 2 周以上，可使这些雌性重新开始动情周期并妊娠。

c: 延迟雄性安乐死直至交配结果已知时是有价值的。在对生育力有影响的情况下，雄性可与未给药的雌性交配，以确定该影响由雄性介导的可能。如果雄性给药持续至交配期后并延迟安乐死，以使雄性在整个生精周期（例如 10 周）暴露，则可以对雄性生殖系统毒性进行更全面的评估。

d: 如果出现问题，精子分析（例如精子计数、活力和/或形态学）有时可以用于支持风险评估。

e: 雌性动物在约妊娠第 13~15 天时终止通常足以评估对生育力和生殖功能的影响（例如区分着床活胎和吸收位点）。另一种选择是在近妊娠结束时终止雌性动物。

1.1.2 胚胎-胎仔发育（EFD）毒性试验

EFD 毒性试验设计用于评估相对于非妊娠雌性动物的母体毒性，以及评价对胚胎-胎仔存活、宫内生长和形态学发育的可能影响。

啮齿类动物、兔和食蟹猴的建议的试验设计如下。

1.1.2.1 胚胎-胎仔发育（EFD）剂量范围探索毒性试验

在已交配的雌性动物中进行的剂量范围探索试验最常用于为确定性啮齿类和兔 EFD 试验选择适当的剂量或给药方案。但是，来源于已有重复给药毒性试验的耐受性和 TK 数据也足以达到此目的。

1.1.2.2 初步的胚胎-胎仔发育 (pEFD) 毒性试验

pEFD (表 3) 在设计上与确定性 EFD 毒性试验相似。典型的 pEFD 试验设计包括在器官发生期给药, 具有足够的剂量水平, 每组至少评估 6 只妊娠雌性动物, 并包括胎仔存活、胎仔体重、胎仔外观异常和软组织异常的评估(见 ICH M3)。

1.1.2.3 确定性胚胎-胎仔发育 (EFD) 毒性试验

雌性动物于临近分娩时进行剖宫产。进行胎仔存活、胎仔体重以及胎仔外观异常、软组织异常和骨骼检查的评估(表 3)。表 3 列出了啮齿类动物、兔和食蟹猴的时间点; 对于其它种属, 应采用适当的时间点。

表 3 啮齿类、兔和 NHP 的 EFD 毒性试验设计

| 参数 | pEFD | EFD | | |
|-------------------|-----------------|---------------------|---------------------|------------------|
| | 啮齿类/兔 | 大鼠 (小鼠) | 兔 | NHP ^a |
| GLP 状态 | 可选 ^c | 是 | 是 | 是 |
| 妊娠雌性动物最小数量 | 6 | 16 | 16 | 16 ^b |
| 剂量组数 | 4 (包括 1 个对照组) | 4 (包括 1 个对照组) | 4 (包括 1 个对照组) | 至少 2 (包括 1 个对照组) |
| 给药期 ^d | 适合于种属 | GD6/7~17 (6/7~15) | GD6/7~19 | 约 GD20~至少 GD50 |
| 解剖前终点 | | | | |
| 临床观察/死亡率 | 至少每天一次 | 至少每天一次 | 至少每天一次 | 至少每天一次 |
| 体重 | 至少每周两次 | 至少每周两次 ^e | 至少每周两次 ^e | 至少每周一次 |
| 摄食量 | 至少每周一次 | 至少每周一次 | 至少每周一次 | 可选 |
| 毒代动力学 | 可选 ^c | 是 | 是 | 是 |
| 解剖后终点 | | | | |
| 剖宫检查 ^f | 适合于种属 | GD20/21 (17/18) | GD28/29 | GD100 |
| 肉眼观察 | 是 | 是 | 是 | 可选 |
| 妊娠子宫重 | 可选 | 可选 | 可选 | NA |
| 黄体 | 是 | 是 | 是 | NA |
| 着床点 | 是 | 是 | 是 | NA |
| 活胎和死胎 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 早期和晚期吸收胎 | 是 | 是 | 是 | NA |
| 胎盘大体观察 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 胎盘重量 | 可选 | 可选 | 可选 | 可选 |

| 参数 | pEFD | EFD | | |
|----------------------|-----------------|----------------|---|------------------|
| | 啮齿类/兔 | 大鼠 (小鼠) | 兔 | NHP ^a |
| 胎仔体重 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 胎仔性别 | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 胎仔外观检查 ^g | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 胎仔软组织检查 ^g | 是 | 是 ^g | 是 | 是 |
| 胎仔骨骼检查 ^h | 可选 ^c | 是 ^g | 是 | 是 |

- a: 如果采用食蟹猴以外的 NHP，试验设计应进行调整。
- b: EFD 试验的组大小应产生足够数量的胎仔，以便评估对形态学发育的潜在不良影响。
- c: 如果 pEFD 试验用于延迟确定性 EFD 试验，则该 pEFD 试验应遵循 GLP 规范，应采集妊娠动物的 TK 数据，并进行骨骼检查。
- d: 对于啮齿类动物和兔，雌性动物从胚胎着床至硬腭闭合期间（即生殖过程的 C 阶段，见第 1.1 部分）给予受试物。对于 NHP，雌性动物应从确认妊娠（约 GD20）到至少妊娠 50 天（主要器官发生结束）给药。
- e: 给药期间对妊娠雌性动物每天称重可以提供有用的信息。
- f: 对于啮齿类动物和兔，应在预期分娩前约一天实施剖宫检查。保存大体观察发现异常的器官以备可能的组织学评价；保存足够数量的对照组相应器官以进行比较。对于 NHP，应在约 GD100 时实施剖宫检查。
- g: 应检查所有胎仔的存活和异常情况。为了能够对采用不同技术的检查结果之间的关系进行后续评估，每只胎仔应单独标记确定。
- h: 虽然最好是对所有啮齿类动物胎仔的软组织和骨骼改变进行检查（如果方法允许），但对每窝 50% 的胎仔进行单独的检查也可以接受。

1.1.3 围产期发育 (PPND) 毒性试验

PPND 毒性试验设计用于评估相对于非妊娠雌性动物增强的毒性、子代围产期存活、子代的生长和发育的改变以及功能缺陷，包括性成熟、成熟时的生殖能力、感觉功能、自发活动、学习和记忆。

允许雌性动物分娩并哺乳子代至离乳，离乳时每窝至少选择 1 只雄性和 1 只雌性子代饲养至成年，然后进行交配以评估其生殖能力（见表 4）。

表 4 PPND 毒性试验设计：大鼠

| 参数 | |
|-------------------------------|--|
| 组大小 | 至少 16 窝 |
| 剂量组数 | 4 组（包括 1 个对照组） |
| 给药期 | 从着床（GD6/7）至离乳（PND20） |
| F0 代雌性 | |
| 临床观察/死亡率 | 至少每天一次 |
| 体重 | 至少每周两次 |
| 摄食量 | 至少每周一次直至哺乳中期 |
| 分娩观察 | GD 21 直至分娩完成 |
| 剖检 | PND21 在剖检时，保留并保存大体观察发现异常的组织以及对 照组相应组织，以备进行可能的组织学评价，计数子宫着 床点 |
| F1 代离乳前 | |
| 临床观察/死亡率 | 从 PND0 起，每天一次 |
| 围产期存活情况 | 从 PND0 起，每天一次 |
| 体重和性别 | PND0/1，之后至少每周两次 |
| 可选的窝仔数标准化 | ≥PND4 时，使每性别 4 或 5 只幼仔 |
| 体格发育 ^a | 离乳前发育和反射个体发育的标志（如睁眼、耳廓张开、 平面翻正反射、听觉惊吓反射、空中翻正反射和对光的反 应） |
| F1 代离乳后 | |
| 离乳后评价和组大小的 选择 ^b | PND21 时，至少每窝 1 只雄性和 1 只雌性，使可达到 16 只动物/组/性别 |
| 临床观察/死亡率 | 每天一次 |
| 体重 | 每周一次 |
| 可选的摄食量 | 每周一次 |
| 性成熟 ^c | 雌性：阴道张开 雄性：包皮分离 |

| 参数 | |
|---------------------|--------------------------------------|
| 其它功能检测 ^d | 评估感觉功能、自发活动、学习和记忆 |
| 生殖性能 | 至少 10 周龄时，将同组内雌雄配对进行交配（1 雄：1 雌）（非同窝） |

a: 体格发育的最佳指标是体重，但是，仅测量体重并不能代替对其它发育参数的评价。

b: 每窝每性别应至少保留 1 只动物，以进行行为和其它功能检测，并评估生殖功能。某些情况下，每窝可保留更多的动物用于单独的功能性评估。

c: 达到（性成熟）时应记录体重，以确定与对照组的任何差异是特异性的，还是与一般生长有关。

d: 学习和记忆应在复杂的学习任务中进行评价。应在一段足够长的时间内评估自发活动、惊吓反射和前脉冲抑制（如果进行），以证明适应性。

1.1.3.1 非人灵长类（NHP）增强的围产期发育（ePPND）毒性试验

ePPND 毒性试验（表 5）是一项结合了 EFD 和 PPND 两项试验终点指标的 NHP 试验。该试验的给药期扩展至整个妊娠期直至分娩（如 GD20 至分娩）。有关评价的时间点和附加参数的信息参见 ICH S6。

表 5 ePPND 毒性试验设计：食蟹猴^a

| 参数 | |
|------------------|-------------------------|
| 组大小 ^b | 约 16 只妊娠雌性 |
| 剂量组数 | 至少 2 组（包括 1 个对照组） |
| 给药期 | 从确认妊娠（约 GD20）至分娩 |
| F0 代雌性 | |
| 临床观察/死亡率 | 至少每天一次 |
| 体重 | 至少每周一次 |
| 分娩观察 | 记录分娩完成日期 |
| 胎盘 | 如果可能，收集并保存 |
| 剖检、组织评价 | 仅在必要时 |
| 暴露评估 | 当合适时，应测定 TK 特征和/或系统药物水平 |
| F1 代 | |
| 临床观察/死亡率 | 从 PND0 开始每天一次 |
| 体重 | 每周一次 |
| 形态学/体格和/或功能评估 | 当适当时，定期 |
| 神经行为学测试 | 出生后前 2 周内至少一次 |

| | |
|------|---|
| 参数 | |
| 组合 | |
| 握力 | PND28 |
| 母婴互动 | 至少在产后早期确认哺乳；之后在适当时 |
| 暴露评估 | 当适当时，应测定系统药物水平 |
| 外观检查 | 定期 |
| 骨骼检查 | 约 PND28 或之后 |
| 内脏检查 | 剖检时 |
| 剖检 | 至少在 1 月龄时，取决于评价的目的 保存和保留组织以备可能的组织学评价 |

a: 如果使用食蟹猴以外的 NHP，试验设计应进行调整。

b: ePPND 试验中的组大小应能保证生产出足够数量的幼仔，以便评估对妊娠结局的潜在不良影响，以及畸形和出生后发育，并在必要时提供进行特异性评价的机会（如免疫系统）。大多数 ePPND 需要获得几个月内的妊娠动物。

1.1.4 组合式试验

通过组合不同类型试验来满足开发计划的目标也是可能的。这可能通过将前面概述的不同试验所检测终点恰当地整合入一个试验中来实现。以下提供了各种组合式试验的概念。

1.1.4.1 FEED 和 EFD

FEED/EFD 组合试验的目的是检测从交配前（雄性/雌性）至交配、着床直至器官发生期结束给药所产生的毒性作用。这包括了对生殖过程的阶段 A 至 D 的评价（见第 1.1 节）。该试验设计最常用于啮齿类动物，尽管也可用于非啮齿类动物。

可以采用雄性/雌性 FEED/EFD 组合试验，但是仅当雄性生育力在一个单独的试验中（如给药期限合适的重复给药试验）进行评估时，可选择进行一个单独的雌性试验。该试验将采用未给药的雄性动物仅用于交配目的。具体的试验设计和检测参数见本附件的第 1.1.1 和 1.1.2 节。

1.1.4.2 雄性生育力和重复给药毒性试验

在啮齿类动物重复给药毒性试验期间也可评估雄性生育力。在该组合试验中，给药达一定周数的雄性动物与未给药的雌性动物交配。合笼后，雄性动物持续给药至重复给药毒性试验的计划试验结束时间点。未给药的雌性动物将于确认交配约两周后进行剖宫产检查。采集的试验终点指标同本附件的第 1.1.1 节所述的试

验终点。为充分地评估影响，试验中每组至少应包括 16 只雄性动物。雌性生育力和其它 FEED 终点将需要在一个单独的试验中进行评价。

附件 2 替代试验

在有限的情况下，由单独的经验验证合格的替代试验（见术语表），或连同一个或多个体内试验所产生的数据，可用于支持危害鉴定和风险评估。

可能使用的情况包括：

- 有证据提示对EFD有不良影响的情况下（例如，影响发育生物学基本通路的作用机制、转基因动物的表型资料、类别效应）（见本附件的第1.2.2部分和图 1）
- 动物种属中的毒性使得无法在使用条件下达到与人暴露量相关的系统暴露量
- 当动物试验中出现可疑发现时，用于支持证据权重评估
- 用于部分支持纳入不超过150名WOCBP、给药期限不超过3个月的临床试验（见第4.2.3节）
- 正在开发用于某些严重衰弱或危及生命的疾病，或老年发生的疾病的药物（见本附件的第1.2.3、1.2.4节和图 2）

当替代试验用于支持风险评估时，应证明将这些试验纳入综合试验策略中的合理性。用于风险评估的试验应遵循 GLP，并在使用条件下经验验证合格（即产生可靠试验结果的适用性域和监管条件）。必要时，纳入替代试验的策略还应评估药物代谢产物的影响（ICH M3）。本附件不推荐具体的试验，而是包含了有助于为监管目的使用的试验资格验证的基本科学原则。用于探索作用机制或其它并非用于代替体内来源的 EFD 终点的替代试验，不需要采用这种严格的方式来进行资格验证。

1.1 预测 MEFL 的替代试验的资质验证

为了使试验结果有价值，试验方法必须是适当的。因此，所检测的终点应在试验目的和预测方面具有科学合理性。试验预测、所评估的终点和适用性域之间的关系，应有经验的支持。为了对用于监管目的的风险评估的替代试验或组合试验进行资格验证¹，应提供方法学和结果的全面详细描述，包括以下内容：

- 对预测模型的详细描述并证明其合理性，包括其预测的种属（如大鼠、兔和/或人）和终点。现有用于评估潜在发育危害的体外替代试验设计

¹ 在本指导原则范围内的经验验证合格的试验尚未经正式验证，因为它们只能在某些特定的情况下应用。

用于检测MEFL。

- 模型的生物学合理性评价，包括对胚胎-胎仔发育机制（如细胞迁移、分化、血管生成、神经胚形成、原肠胚形成）和随后采用此模型研究的发育不良影响的描述。此外，还应讨论每个试验的局限性。描述中还应包括一个讨论部分和支持性数据，以说明暴露期限和时间点支持预测体内的MEFL。

- 评估该替代试验检测MEFL的准确性和能力。在没有混杂的母体毒性的情况下，用诱导MEFL的化合物的体内试验数据与该替代试验的性能进行比较。如果该化合物不是已上市药物，还应提供体内数据。

- 确定该试验中的影响是阴性还是阳性的讨论。
- 预测MEFL的分子或代谢标志物阈值的确定及其合理性依据。
- 用于确定体内试验结果阳性和阴性的详细算法。预测模型应将替代试验中的试验浓度与被预测种属中出现不良结果的体内暴露量（首选妊娠动物中的暴露量）相关联。

- 试验资格验证时每个训练集（用于探索潜在预测关系的数据）和测试集（用于评估预测关系强度和效用的数据）的化合物清单，以及选择这些化合物的依据。

- 如果没有选用参考化合物清单（附件 2 的第1.3部分）中的化合物，则应描述资格验证集所用化合物的所有体内暴露和MEFL数据的数据来源（例如：文献、试验报告和监管综述）。

- 证明试验方法性能的涵盖适当的生物和化学域的数据，以用于证明替代试验预期用途（使用条件）合理性。

- 证明一个或一组试验预测体内发育结果的敏感性、特异性、阳性和阴性预测值以及重现性的资料。训练集和测试集的性能可以分开和/或一起评价，只要评价的方法具有合理性。

- 在进行多个试验的情况下，除了用于预测模型的综合评估之外，还应单独对每个试验的性能进行单独描述。清晰地描述如何将每个试验的结果整合至最终的预测中。

- 用于试验开发和应用的历史数据（例如存活、畸形的数量和类

型)，包括阳性对照。

申办者应说明此前向哪个卫生监管机构（如有）提交了该替代试验资格验证资料。注意，一个监管机构接受某项试验并不意味着其他卫生监管机构也接受该试验。最后，由于一些替代试验可能预测到体内试验无法检测到的 MEFL，故鼓励利用替代试验对大鼠和/或兔体内无法检测到的人类致畸物进行评价。

1.2 应用替代试验的 EFD 试验策略示例

本节提供了整合替代试验以检测 EFD 不良影响的综合试验策略的示例。

1.2.1 作为综合试验策略的一部分，延迟体内试验的可能方法

见本指导原则第 4.2.3 节。

1.2.2 预期有胚胎-胎仔毒性的药物

对于基于作用机制、药理学类别或靶标生物学预期会对胚胎-胎仔发育产生不良影响的药物，采用经资格验证的替代试验对此作用进行确认是合适的（见本附件的图 1）。

当一个经资格验证的替代试验在临床相关外推暴露量下明确预测为 MEFL 阳性时，这足以确定该化合物具有 EFD 风险，且通常没必要开展进一步试验。若该替代试验不能预测 MEFL 阳性时，则应在两种种属的正式体内 EFD 试验中进行确认。如附件 2 的图 1 所示，按顺序进行系列试验可以减少动物的使用，因为若第一个试验是阳性则无需进行第二个体内试验。在这种情况下，由于药物预期会对胚胎-胎仔发育产生不良影响，故试图采用体内 EFD 试验来否定替代试验的阳性结果是没有价值的。

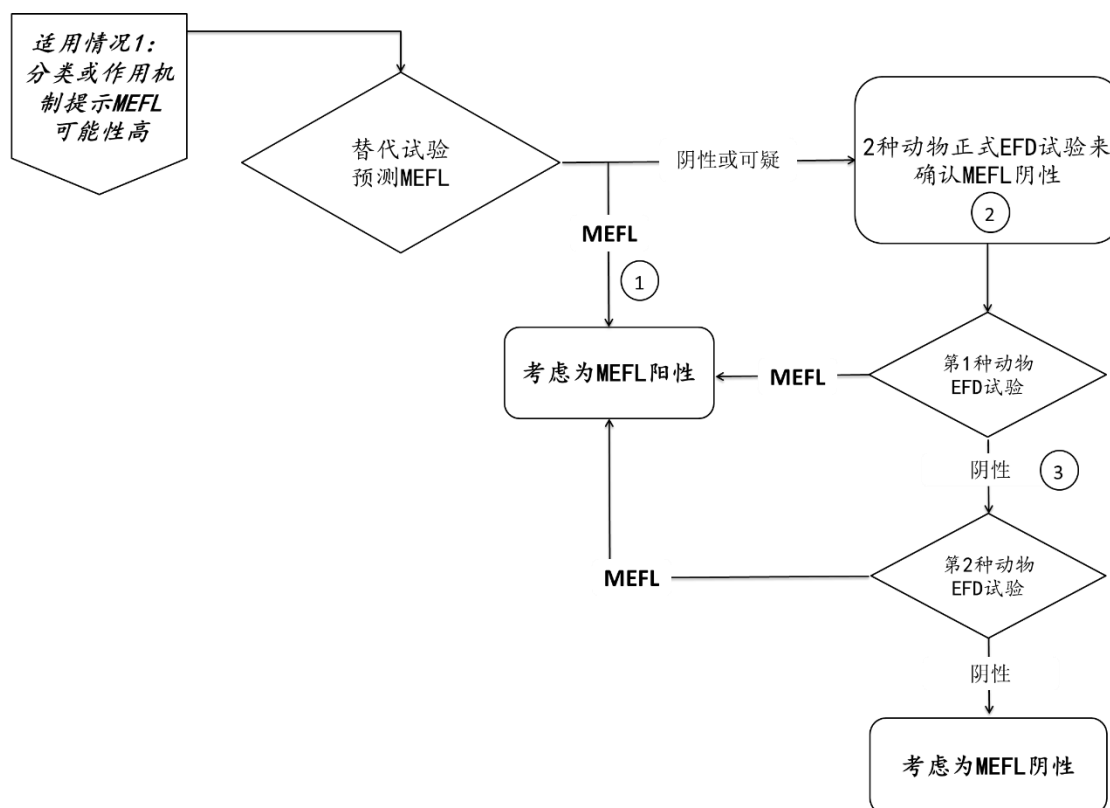


图 1 对于预期有 EFD 毒性的药物的替代试验的使用

- ① 若在临床相关外推暴露量下观察到明确的 MEFL 信号，则无需再进行额外的评估。
- ② 另一种选择为使用 pEFD 试验；但是，阴性结果应在该相关种属的正式试验中确认。
- ③ 如图所示，按顺序进行体内 EFD 试验可以减少动物使用，因为如果第一个体内试验是阳性则无需开展第二个体内试验。

1.2.3 拟用于治疗严重衰弱或危及生命疾病的药物

考虑到拟用于严重衰弱或危及生命疾病（与严重程度相对较低的慢性病相比）的药物的风险/获益时，由于此状态下妊娠的可能性低，因此经资格验证的替代试验可考虑作为 EFD 风险评估的一个合适的组成部分（见附件 2 替代试验附件 2 的图 2）。

当经资格验证的替代试验在临床相关外推暴露量下对第一种种属（如大鼠）明确预测具有 MEFL 时，根据具体情况具体分析原则，被认为足以表征 EFD 风险。但是，若结果为可疑或被认为是假阳性，应进行一种或两种种属的正式体内 EFD 试验以帮助人类风险评估。若在两种种属的正式体内试验中，在合适的暴露

倍数下没有观察到 FED 信号，则该替代试验结果被认为对人类风险担忧很小。然而，对于已经资格验证能预测人类 MEFL（即不仅只预测动物 MEFL）的替代试验，如果要支持该替代试验结果为假阳性的结论，还需提供额外的资料（例如机制或遗传方面的资料）。若一个或两个体内试验 EFD 毒性均为阳性，则该化合物被视为 EFD 风险阳性。如附件 2 图 2 所示，按顺序进行试验可以减少动物使用，因为如果第一个体内试验为阳性则无需进行第二个体内试验。

如果第一种种属的替代试验预测为阴性结果（即无 MEFL），则应进行第二种种属的正式体内 EFD 试验以确认该评估结果。如果结果为阳性，则该化合物将被视为 EFD 风险阳性。如果结果为阴性，则该药物被视为 EFD 风险阴性，并且通常不需要进一步试验，除非判断附加试验会显著地改变风险评估。

1.2.4 拟用于治疗老年发生疾病的药物

某些疾病通常仅在晚年才被诊断出来，但尽管如此，在有生育能力妇女中还是可能以低的发病率被诊断出来（例如，大疱性类天疱疮，通常在 60 岁后被诊断）。鉴于患有这种老年发生疾病的女性人群通常生育力低，故专门用于这一人群的药物导致出生缺陷发生率增加的可能性低。在这种情况下是否有必要开展 EFD 评估应视具体情况而定。此种情况不适用于拟定治疗人群被认定不育时（如绝经后骨质疏松症），因为此类情况通常不需要进行 EFD 评估。

这种情况下的试验策略与用于严重衰弱或危及生命疾病的相似，除了在第二种属中开展的第一个体内评估可为 pEFD 试验。

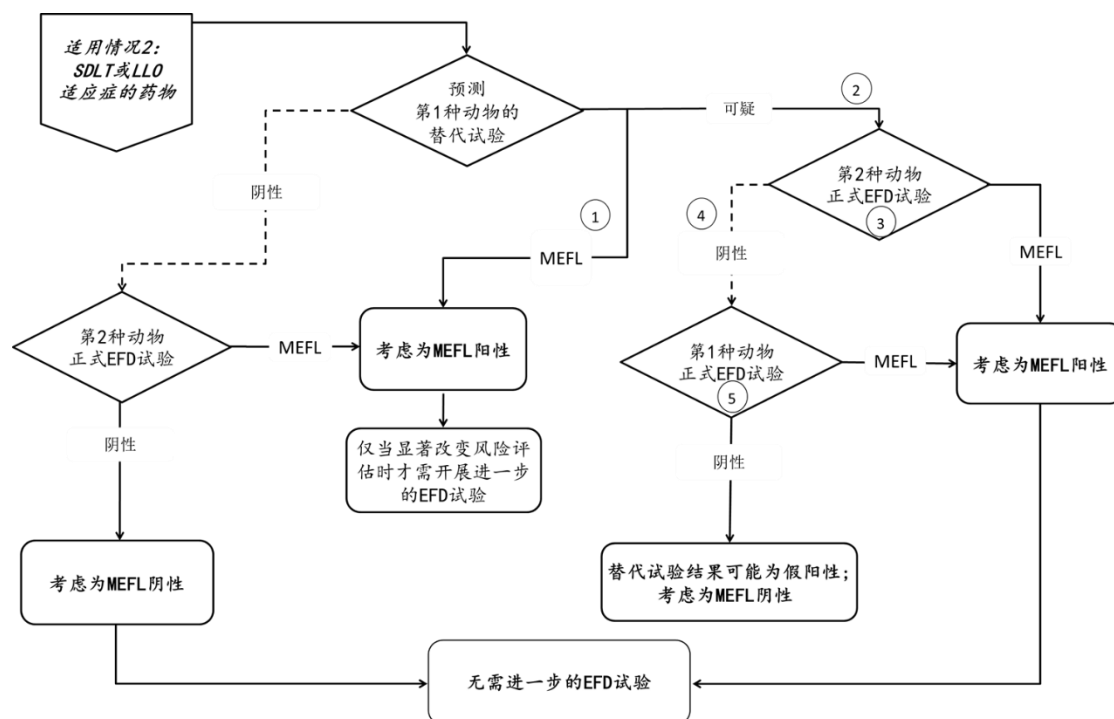


图 2 对用于严重衰弱、危及生命或生命晚期疾病药物的替代试验的使用

- ① 根据具体情况具体分析原则，临床相关外推暴露量下明确的阳性 MEFL 信号足以认为该药物为 EFD 毒性阳性，无需进一步评估。
- ② 当使用 pEFD 试验时，需要两种种属的正式体内 EFD 试验的阴性结果，以确定替代试验结果为假阳性。
- ③ 对于老年发生疾病，鉴于该患者人群的妊娠可能性低，一个第二种种属的 pEFD 试验通常足够。
- ④ 如图所示，按顺序进行体内 EFD 试验，可以减少动物使用，因为第一个体内试验结果为阳性则无需进行第二个体内试验。
- ⑤ 旨在预测与替代试验中相同的动物种属。

1.3 参考化合物清单

参考化合物清单包含在非临床试验（在无明显母体毒性的情况下）和/或人类中已显示诱导 MEFL 的 29 个化合物（本附件表 1）。

仅认可以 MEFL 发现来确定 NOAEL 和 LOAEL。引起可逆的或微小的发育毒性表现（例如胎仔体重改变、生长抑制、骨骼变异）的剂量不用于此评估（见本指导原则第 9 部分）。

在确定 NOAEL 和 LOAEL 采用哪个值时，需考虑试验的总体稳健性（例如 GLP 规定依从性、试验动物数、剂量组数）。当有多个来源时，采用与 ICH S5(R2) 指导原则推荐的试验设计一致的试验所获得的数据，作为确定性数据被采纳。当存在多个稳健的数据源但数据不完全一致时，通常采用最高的 NOAEL（以避免声称一个低范围的偏倚）和最低的 LOAEL（如监管评估中的常规做法），即使数据来自不同的试验。

此清单中的化合物以及其它化合物，可用于支持一个或一组替代试验的资格验证。

不会导致 MEFL 的化合物（阴性化合物）也应该用于评估试验的特异性。此类化合物将没有 MEFL，无论其对胚胎/胎仔是否有其它影响，如胎仔体重变化、结构变异或骨化延迟/减少。这些化合物可能在所有体内试验剂量下结果均为阴性，或者在替代试验更高剂量/暴露量下结果可能为阳性（观察到 MEFL），前提是这种替代试验在其应用情况下能够预测从阴性到阳性的转变。也就是说，在体内试验结果为阴性（无 MEFL）的情况下，替代试验应该在某些外推剂量水平上预测为阴性结果。在参考化合物清单中，有三个化合物作为阴性对照的例子（西替利嗪、沙格列汀、维格列汀），这些化合物在大鼠和兔体内在暴露量(AUC 和 Cmax) 大于 MRHD 下暴露量的 25 倍时不诱导 MEFL。

表 1 替代试验资格验证用阳性对照参考化合物示例

| 阳性对照 | 人类致畸物 | 大鼠 MEFL | 兔 MEFL |
|-------------------------|-------|---------|--------|
| 阿维 A (Acitretin) | X | X | X |
| 阿司匹林 (Aspirin) | X | X | |
| 波生坦 (Bosentan) | | X | |
| 白消安 (Busulfan) | X | X | X |
| 卡马西平 (Carbamazepine) | X | X | X |
| 顺铂 (Cisplatin) | | X | |
| 环磷酰胺 (Cyclophosphamide) | X | X | X |
| 阿糖胞苷 (Cytarabine) | X | X | |
| 达拉菲尼 (Dabrafenib) | | X | |
| 达沙替尼 (Dasatinib) | | X | |
| 氟康唑 (Fluconazole) | X | X | X |
| 5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil) | X | X | X |
| 羟基脲 (Hydroxyurea) | X | X | X |
| 依鲁替尼 (Ibrutinib) | | X | X |
| 布洛芬 (Ibuprofen) | X | X | |
| 伊马替尼 (Imatinib) | | X | |

| 阳性对照 | 人类致畸物 | 大鼠 MEFL | 兔 MEFL |
|--|-------|---------|--------|
| 异维甲酸 (13-顺式维甲酸) (Isotretinoin (13-cis-retinoic acid)) | X | X | X |
| 甲氨蝶呤 (Methotrexate) | X | X | X |
| 帕唑帕尼 (Pazopanib) | | X | X |
| 苯妥英 (二苯乙内酰脲) (Phenytoin (Diphenylhydantoin)) | X | X | X |
| 泊马度胺 (Pomalidomide) | 推测是 | X | X |
| 利巴韦林 (Ribavirin) | | X | X |
| 他克莫司 (Tacrolimus) | | X | X |
| 沙利度胺 (Thalidomide) | X | X | X |
| 托吡酯 (Topiramate) | X | X | X |
| 维甲酸 (全反式维甲酸) (Tretinoin (all-trans-retinoic acid)) | X | X | X |
| 三甲双酮 (Trimethadione) | X | X | |
| 丙戊酸 (Valproic acid) | X | X | X |
| 维莫德吉 (Vismodegib) | 推测是 | X | |

1.3.1 阳性对照参考化合物

阿维 A (依曲替酸)

CAS 号: 55079-83-9

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|---|---|--|---|---|--|--|--|
| 7.5 mg/kg 经口 GD7-16 (Kistler) C _{max} = 1.5 µg/mL ^a AUC = 6.6 µg·h/mL ^a | 15 mg/kg 经口 GD7-16 (Kistler) C _{max} = 3.0 µg/mL ^a AUC = 13.2 µg·h/mL ^a | 15 mg/kg: 肱骨畸形, 肾盂扩张 30 mg/kg: 腭裂; 肱 骨、桡骨和 尺骨畸形 | 0.2 mg/kg 经口 GD7-19 (Kistler) 未获得 PK 数据 | 0.6 mg/kg 经口 GD7-19 (Kistler) 未获得 PK 数据可 | 0.6 mg/kg: 腭裂, 眼睑 张开, 骨骼 2 mg/kg: 腭裂, 颅骨 和尾畸形, 前肢和后肢 缺趾畸形, 长骨畸形 | 50 mg (0.83 mg/kg, 29.4 mg/m ²) 稳态时暴 露: C _{max} = 0.79 µg/mL ^b AUC _(0-24h) : 3.6 µg·h/mL ^b | NOAEL: 大鼠 C _{max} = 1.9 (1.5/0.79) AUC = 1.8 (6.6/3.6) 兔 ^c C _{max} = 0.2 (0.2/0.83) AUC = 0.08 (2.4/29.4) LOAEL: 大鼠 C _{max} = 3.8 (3.0/0.79) AUC = 3.7 (13.2/3.6) 兔 ^c C _{max} = 0.7 (0.6/0.83) AUC = 0.2 (7.2/29.4) | 阿维 A 是依曲 替酯 (乙 酯) 的 主要代 谢产物 (游离 酸) |

a: 从5 mg/kg 的报告值外推得到 (Brouwer): 从曲线图目测得到 C_{max}=~1.0 µg/mL, AUC=4.4 µg·h/mL。

b: 掺食法每天给药1次、连续给药21天的稳态值 (美国 FDA): $C_{\max} = 0.786 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})} = 3.569 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

c: 在缺乏兔 PK 数据的情况下, C_{\max} 比值是基于 mg/kg 计算, AUC 比值是基于 mg/m^2 计算。

参考文献

Brouwer KR, McNamara PJ. Influence of pregnancy on the pharmacokinetic disposition of two aromatic retinoids (etretinate and acitretin) in the rat. II. Single and multiple oral dosing studies. *Drug Metab Dispos.* 1989;17:652-5.

FDA, United States. Approval package review of NDA 019821, part 01 (28 Oct 1996), page 86.

Kistler A, Hummler H. Teratogenesis and reproductive safety evaluation of the retinoid etretin (Ro 10-1670). *Arch Toxicol.* 1985;58:50-6.

评价的其它参考文献

FDA. Pharm/tox review of NDA 019821 (08 Jun 1988), page 13. [没有关于试验结果的细节, 与 Kistler and Hummer报道的试验似乎是同一个试验。]

乙酰水杨酸 (阿司匹林)

CAS 号: 50-78-2

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|---|---|---|---|---------|--|---|---|
| 125 mg/kg 经口 GD6-17 (n=20 SD) [Gupta] ^a <u>阿司匹林</u> C _{max} = ~25 µg/mL ^b AUC = 6.6 - 25.3 µg·h/mL ^b <u>水杨酸</u> C _{max} = 132 µg/mL ^c AUC = 8333 µg·h/mL ^d | 200 mg/kg 经口 GD7-17 (n=20 SD) [Nakatsuka] ^e <u>阿司匹林</u> C _{max} = ~40 µg/mL ^b AUC = 10.5 - 40.5 µg·h/mL ^b <u>水杨酸</u> C _{max} = 211 µg/mL ^c AUC = 13,333 µg·h/mL ^d | <u>Nakatsuka</u> (200 mg/kg): 畸形包括: 颅脊柱裂, 露 腹疝, 露 脑, 畸形 足, 眼睑张 开, 脊椎和 肋骨严重缺 损; 吸收胎 增加 <u>Gupta</u> (250 mg/kg): 无睑, 颅脊 柱裂, 露 脑, 各种低 发生率的头 部畸形, 前 | 350 mg/kg 经口 GD7-19 (n=20 NZW) [Cappon] ^f <u>阿司匹林</u> : 无兔的阿司匹 林 PK 数据 <u>水杨酸</u> C _{max} = 490 µg/mL ^g AUC = 4865 µg·h/mL ^g | 不适用: 在兔中剂量 达母体毒性 剂量时无 MEFL 发现 | 无 | 650 mg (10.8 mg/kg) 每4h 一次 每天口服3900 mg (每天2294 mg/m ²) <u>阿司匹林</u> C _{max} = 7.08 µg/mL ^h AUC _(0-24h) = 48.3 µg·h/mL ^h <u>水杨酸</u> C _{max} = 45.2 µg/mL ⁱ AUC = 1448 µg·h/mL ⁱ | 阿司匹林 NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 3.5 (25/7.08) AUC = 0.1-0.5 (6.6/48.3 to 25.3/48.3) <u>兔</u> ^j C _{max} = 32.4 (350/10.8) AUC = 1.8 (4200/2294) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 5.6 (40/7.08) AUC = 0.2-0.8 (10.5/48.3-40.5/48.3) <u>兔</u> 未确定 LOAEL | 阿司匹林代谢 产物(水杨酸) 的浓度比原形 药高得多且具 有药理活性。 由于阿司匹林 浓度通常低于 定量下限, 故 也报告水杨酸 的暴露数据。 水杨酸 MW = 138.12 g/mol 阿司匹林 MW = 180.16 g/mol |

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|---|--|--|--|---------|--------------------------------|--|----|
| | | 爪和后爪弯曲，卷尾，舌头突出，腹裂，异位肾上腺，各低发生率的心血管畸形，室间隔缺损，DH，肾发育不良，睾丸发育不良；着床减少，吸收胎和着床后丢失增加 | | | | | 水杨酸 NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} : 2.9 (132/45.2) AUC: 5.8 (8333/1448) <u>兔</u> C _{max} : 10.8 (490/45.2) AUC: 3.4 (4865/1448) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} : 4.7 (211/45.2) AUC: 9.2 (13,333/1448) <u>兔</u> LOAEL 未确定 | |

a: Nakatsuka 和 Fujii 报告的对 Sprague Dawley 大鼠的 NOAEL 为 100 mg/kg; 此处报告的是 2 个试验中最高的 NOAEL。

- b: Sprague Dawley 大鼠200 mg/kg 口服剂量下的外推或实际报告值 (Wientjes): $C_{\max} = 40 \mu\text{g/mL}$ (目测图 1 所得); $\text{AUC} = 629\text{--}2430 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ (重新计算为 $10.5\text{--}40.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)。也可获得 Wistar 大鼠给予阿司匹林200 mg/kg 的 C_{\max} 数据 (Higgs)。
- c: 对 Sprague Dawley 大鼠200 mg/kg 口服剂量下报告值的外推 (Wientjes): $C_{\max} = 211 \mu\text{g/mL}$ (表 5); 未报告水杨酸的 AUC 值。Wistar 大鼠200 mg/kg 剂量下 (Higgs) 以及 Fischer 大鼠90 mg/kg 剂量下的水杨酸 C_{\max} 数据也可获得的 (Kapetanovica)。
- d: 对 Fischer 大鼠经口给予90 mg/kg/天在 D15时报告值的外推 (Kapetanovica): $\text{AUC} = 6000 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。注意表 2 中的 AUC 报告值为 $6.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 但这与图 1a 中的图不一致。根据图 1a 目视估计所得浓度值来估算的 AUC 为 $5319 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (个人计算); 因此认为报告值实际上应该是 $6000 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。
- e: Gupta 报告了在 Sprague Dawley 大鼠中的 LOAEL 为250 mg/kg; 此处报告的是2个试验中最低的 LOAEL。
- f: 报告的是 Cappon 的数据, 因为该试验设计遵循 ICH S5标准。另可获得有关 NOAEL 报告为200 mg/kg 的数据 (McColl, Schardein), 但这些试验早于 ICH S5发布前进行。McColl 报告了阿司匹林在200 mg/kg 剂量下心耳小 (18%, 对照组4.5%) 和第13肋出现增加 (93%, 对照组56%), 但这些被认为是变异。Schardein 报告在200 mg/kg/day 剂量下窝仔数明显减少, 但是该剂量有母体毒性。
- g: NZW 兔经口给药50 mg/kg/天后在 D3时报告值的外推 (Marangos): $C_{\max} = 70 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC} = 695 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。注意是采用7倍进行的外推, 且没有获得兔为线性药代动力学的数据。
- h: 单次给药1000 mg 后的报告值外推至每4小时给药一次、每天给药6次 (Schurer): $C_{\max} = 10.89 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC} = 12.38 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。单次给药后的 C_{\max} 可能代表稳态下的 C_{\max} , 因为其半衰期短 (约0.5小时) 且使用以下方程式时预期无蓄积: $\text{蓄积} = 1/(1-e^{-k\cdot\text{tau}})$, 其 $k = 0.693/t_{1/2}$, $t_{1/2} = 0.5$ 小时, $\text{tau} = 4$ 小时。对于 $\text{AUC}_{(0-24\text{h})}$, 将单次给药1000 mg 剂量下的 AUC 外推至单次650 mg 并乘以6 (24小时内最大推荐剂量)。也可获得给药剂量为500 mg 的数据 (Nagelschmitz)。
- i: 从单次给药1000 mg 剂量下的报告值外推至每4小时一次、每天给药6次 (Schurer): $C_{\max} = 53.5 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC} = 371.32 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。对于 C_{\max} , 使用从以下方程式中估算的蓄积因子为1.3: $\text{蓄积} = 1/(1-e^{-k\cdot\text{tau}})$, 其 $k = 0.693/t_{1/2}$, $t_{1/2} = 2.0$ 小时, $\text{tau} = 4$ 小时 (即, $1/(1-e^{-1.386}) = 1/(1-0.25) = 1/0.75 = 1.3$)。对于 $\text{AUC}_{(0-24\text{h})}$, 将单次给药1000 mg 剂量下的 AUC 外推至单次650 mg 并乘以6 (24小时内最大推荐剂量)。也可获得给药剂量为500 mg 的数据 (Nagelschmitz)。
- j: 在无 PK 数据情况下, C_{\max} 比值是基于 mg/kg 计算, AUC 是基于 mg/m^2 计算。

参考文献

Cappon GD, Gupta U, Cook JC, Tassinari MS, Hurtt ME. Comparison of the developmental toxicity of aspirin in rabbits when administered throughout organogenesis or during sensitive windows of development. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68:38-46.

- Gupta U, Cook JC, Tassinari MS, Hurtt ME. Comparison of developmental toxicology of aspirin (acetylsalicylic acid) in rats using selected dosing paradigms. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003;68:27-37.
- Kapetanovic IM, Bauer KS, Tessier DM, Lindeblad MO, Zakharov AD, Lubet R, et al. Comparison of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of aspirin following oral gavage and diet dosing in rats. *Chem Biol Interact*. 2009;179:233-9.
- Marangos MN, Onyeji CO, Nicolau DP, Nightingale CH. Disposition kinetics of aspirin in female New Zealand white rabbits. *Lab Anim Sci*. 1995;45:67-9.
- Nakatsuka T, Fujii T. Comparative teratogenicity study of diflunisal (MK-647) and aspirin in the rat. *Oyo Yakuri*. 1979;17:551-7.
- Schurer M, Bias-Imhoff U, Schulz HU, Schwantes U, Riechers AM. Lack of influence of glycine on the single dose pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1996;34:282-7.
- Wientjes MG, Levy G. Nonlinear pharmacokinetics of aspirin in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;245:809-15.

评价的其它参考文献

- Higgs GA, Salmon JA, Henderson B, Vane JR. Pharmacokinetics of aspirin and salicylate in relation to inhibition of arachidonate cyclooxygenase and antiinflammatory activity. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1986;84:1417-20.
- McColl JD, Robinson S, Globus M. Effect of some therapeutic agents on the rabbit fetus. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1967;10:244-252.
- Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol*. 2014;6:51-9.
- Schardein JL, Blatz AT, Woosley ET, Kaump DH. Reproduction studies on sodium meclofenamate in comparison to aspirin and phenylbutazone. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1969;15:46-55.

全反式维甲酸 (ATRA)，维甲酸

CAS 号: 302-79-4

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 ^a NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|---|---------------------------------|--|---|---|---|--|--|
| 5 mg/kg 经口 GD6-15 (Wistar) [Seegmiller] C _{max} = 0.15 µg/mL ^b AUC _(0-8h) = 0.25 µg h/mL ^b | 10 mg/kg 经口 GD6-15 (Wistar) [Seegmiller] C _{max} = 0.30 µg/mL ^b AUC _(0-8h) = 0.50 µg h/mL ^b | 腭裂，散在 的外观和软 组织畸形， 骨骼改变 | 2 mg/kg 经口 GD6-18 [Tzimas, 1994] C _{max} = 0.10 µg/mL ^c AUC _(0-24h) = 0.207 µg h/mL ^c | 6 mg/kg 经口 GD6-18 [Tzimas, 1994] C _{max} = 0.30 µg/mL ^c AUC _(0-8h) = 0.622 µg h/mL ^c | 胎仔吸收 和活胎减 少；内脏 异位，皮 肤糜烂， 无心畸 形，后肢 扭转，脐 膨出 | 45 mg/m ² /天 分两次给药 C _{max} = 0.394 µg/mL ^d AUC = 0.537 µg h/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 0.4 (0.15/0.394) AUC = 0.5 (0.25/0.537) <u>兔</u> C _{max} = 0.3 (0.100/0.394) AUC = 0.4 (0.207/0.537) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 0.8 (0.30/0.394) AUC = 0.9 (0.50/0.537) <u>兔</u> C _{max} = 0.8 (0.300/0.394) AUC = 1.2 (0.622/0.537) | 维甲酸 能诱导 自身代 谢，因 此 PK 倍数高 度依赖 于所评 估的时 间。 |

- a: 因维甲酸能诱导自身代谢, 导致重复给药后血浆暴露显著下降, 因此采用动物和人单次给药 PK 数据计算暴露倍数。
- b: Wistar 大鼠于 GD9 单次经口给予 5 mg/kg 后的外推或实际值 (Tzimas 1997): $C_{\max} = 0.15 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-8h)} = 0.25 \mu\text{g h/mL}$ 。于 GD12 单次给予 6 mg/kg 后的药代动力学数据也可获得 (Collins, 1995): 目测曲线图得 $C_{\max} = 0.320 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-8h)} = 0.820 \mu\text{g h/mL}$; 每天给药 6 次后的数据也可获得 (Collins 1994, 1995): $C_{\max} = 0.046$ 或 $0.052 \mu\text{g/mL}$, 相应地, $AUC_{(0-24h)} = 0.098 \mu\text{g h/mL}$ 或 $AUC_{(0-10h)} = 0.090 \mu\text{g h/mL}$ 。
- c: 瑞士兔于 GD12 单次经口给予 6 mg/kg 后的外推或实际值 (Collins 1995): 目测曲线图得到 $C_{\max} = 0.300 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-8h)} = 0.622 \mu\text{g h/mL}$ 。瑞士兔每天给药 6 次的药代动力学数据也可获得 (Collins 1995): $C_{\max} = 0.110 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-10h)} = 0.281 \mu\text{g h/mL}$; 另有试验 (Tzimas 1994): $C_{\max} = 0.105 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24h)} = 0.321 \mu\text{g h/mL}$ 。
- d: 首次给药后的 PK 数据 (美国说明书)。

参考文献

- Collins MD, Tzimas G, B ürgin H, Hummler H, Nau H. Single versus multiple dose administration of all-trans-retinoic acid during organogenesis: differential metabolism and transplacental kinetics in rat and rabbit. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995;130:9-18.
- Seegmiller RE, Ford WH, Carter MW, Mitala JJ, Powers WJ Jr. A developmental toxicity study of tretinoin administered topically and orally to pregnant Wistar rats. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(3 Pt 2):S60-6
- Tzimas G, B ürgin H, Collins MD, Hummler H, Nau H. The high sensitivity of the rabbit to the teratogenic effects of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) is a consequence of prolonged exposure of the embryo to 13-cis-retinoic acid and 13-cis-4-oxo-retinoic acid, and not of isomerization to all-trans-retinoic acid. *Arch Toxicol.* 1994;68:119-28.
- Tzimas G, Thiel R, Chahoud I, Nau H. The area under the concentration-time curve of all-trans-retinoic acid is the most suitable pharmacokinetic correlate to the embryotoxicity of this retinoid in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997;143:436-44.
- US label tretinoin.

评价的其它参考文献

- Collins MD, Tzimas G, Hummler H, B ürgin H, Nau H. Comparative teratology and transplacental pharmacokinetics of all-trans-retinoic acid, 13-cis-retinoic acid, and retinyl palmitate following daily administrations in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994;127:132-44. [PK data after 6 daily doses]
- Kochhar DM, Christian MS. Tretinoin: a review of the nonclinical developmental toxicology experience. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36(3 Pt 2):S47-59. [review article of other papers already cited]

Tembe EA, Honeywell R, Buss NE, Renwick AG. All-trans-retinoic acid in maternal plasma and teratogenicity in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996;141:456-72. [single dose teratology and PK at ≥ 20 mg/kg]

FDA, United States. Pharmtox review of NDA 021108/S000 (31 Aug 2000), page 16,26. [p. 16: same study as Seegmiller; p. 26: review mentions “only a modest increase in intrauterine death” at 2.5 mg/kg in an oral rat developmental toxicity study, but there are no study details to allow confirmation].

US label tretinoin. [fetal resorptions and a decrease in live fetuses were stated as findings in all species studied, but the dose at which these occurred was not mentioned]

波生坦

CAS 号: 147536-97-8

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|--|--|---|--|--|---------|----|
| 60 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, p. 39, 155) C _{max} = 4.5 µg/mL ^a AUC = 13.2 µg·h/mL ^a | 300 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, p. 39, 155) C _{max} = 16.25 µg/mL ^b AUC = 53.5 µg·h/mL ^b | <u>剖宫产检查</u> 300 mg/kg: 软腭发育不全 (1窝) 1500 mg/kg: 软腭发育不全 (14窝), 舌短小, 右锁骨下动脉起源异常 (1 窝); 颅骨异常 (下颌骨短小和畸形, 腭部异常, 鼓室环及舌骨形状异常, 翼 突与鼓室环融合, 内翼突弯曲) <u>试验中死亡的自然分娩胎仔 (PPND剂 量组):</u> ^c 300 mg/kg: 软腭发育不全, 无眼, 小眼 | 1500 mg/kg/天 (750 mg/kg BID) 经口 GD7-18 (美国 FDA, p. 66) C _{max} = 1.435 µg/mL ^d AUC = 27.7 µg·h/mL ^d | 未确定 LOAEL | 无 | |

a: 妊娠大鼠经口给予波生坦200 mg/kg 10次后血浆报告值的外推 (美国 FDA, p. 78): C_{max}=15 µg/mL, AUC=44 µg h/mL。

b: 妊娠兔经口给予波生坦200 mg/kg 和600 mg/kg 10次后血浆报告值的内推 (美国 FDA, p. 78): 在200 mg/kg 剂量下, C_{max}=15 µg/mL, AUC=44 µg h/mL; 在600 mg/kg 剂量下, C_{max}=20 µg/mL, AUC=82 µg h/mL。

c: 在另一个采用杂质含量更高的供试品进行的 PPND 试验中, 幼仔在 PND4处死, 120 mg/kg 剂量下有3窝幼仔也发现了软腭发育不全 (美国 FDA, p. 58)。

d: 妊娠喜马拉雅兔经口给予波生坦1500 mg/kg/天, 每天给药2次 (每次750 mg/kg), 给药间隔5-6小时, 给药12天后, 血浆实测值 (美国 FDA, p. 78): C_{max}=1.435 µg/mL, AUC=27.70 µg h/mL。

参考文献

FDA ,United States. Pharmacology Review NDA 021290 (30 Aug 2001).

白消安

CAS 号: 55-98-1

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 ^a C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|---|--|---|---|----------------------------------|---|--|---|
| 未确定 NOAEL | 3 mg/kg 单次经口给药 GD12 (18 mg/m ²) [Dodo] C _{max} = 0.84 µg/mL ^b AUC = 2.70 µg·h/mL ^b | 3 mg/kg: 腕骨融合 10 mg/kg: 低发生率的 肢体和肋骨 畸形 30 mg/kg: 高发生率的 肢体和肋骨 畸形 | 1.3 mg/kg (15.6 mg/m ²) 经口 GD7-14 [Somers] 未找到兔 PK 数据 | 3.6 mg/kg (43.2 mg/m ²) 经口 GD7-14 [Somers] 未找到兔 PK 数据 | 吸收胎增加 和存活幼仔 减少, 肝和 胆囊异常 | 每天4-8 mg (0.06- 0.13 mg/kg, 2.4- 4.7 mg/m ²) 口服 对于8 mg 剂量 C _{max} =0.128 µg/mL ^c AUC=0.529 µg·h/mL ^c | NOAEL: 大鼠 未确定 NOAEL 兔 ^d C _{max} = 10 (1.3/0.13) AUC = 3.3 (15.6/4.7) LOAEL: 大鼠 C _{max} = 6.6 (0.84/0.128) AUC = 5.1 (2.7/0.529) 兔 ^d C _{max} = 27.7 (3.6/0.13) AUC = 9.2 (43.2/4.7) | 人剂量按 每天计, 但是 MEFL 的 NOAEL 是单次给 药, 如果 大鼠在整 个器官发 生期给 药, 则安 全倍数可 能更低 |

- a: 注意，白舒非是一种含有二甲基甲酰胺的浓缩白消安静脉注射制剂，适用于骨髓消融。马利兰是最早的白消安口服药品，用于慢性粒细胞白血病的治疗。以下列出的剂量均用于慢性粒细胞白血病的缓解诱导。
- b: 禁食大鼠（种属不明）经口给予1 mg/kg 白消安后的报告值的外推（美国 FDA）： $C_{\max}=0.28 \mu\text{g/mL}$ ， $\text{AUC}=0.9 \mu\text{g h/mL}$ 。
- c: 将2-6 mg 剂量范围所得值进行剂量标准化（至2 mg）后的平均值的外推（ $C_{\max}=0.03 \mu\text{g/mL}$ ， $\text{AUC}=0.130 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ），以及将另一项试验4-8 mg 剂量范围所得值进行剂量标准化（至4 mg）后的均值的外推（ $C_{\max}=0.068 \mu\text{g/mL}$ ， $\text{AUC}=0.269 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）（美国说明书，Ehrsson）。
- d: 在无兔 PK 数据的情况下， C_{\max} 比值是基于 mg/kg 计算，AUC 是基于 mg/m^2 计算。

参考文献

- Dodo T, Uchida K, Hirose T, Fukuta T, Kojima C, Shiraishi I, et al. Increases in discontinuous rib cartilage and fused carpal bone in rat fetuses exposed to the teratogens, busulfan, acetazolamide, vitamin A, and ketoconazole. *Hum Exp Toxicol*. 2010;29:439-50.
- Ehrsson H, Hassan M, Ehrnebo M, Beran M. Busulfan kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34:86-9.
- FDA, United States. Pharmtox review NDA 020954 (04Feb1999), page 11.
- Somers GF. The evaluation of drugs for foetal toxicity and teratogenicity in the rabbit. *Excerpta Medica International Congress*. 1969;181:227-34. [*Proc Eur Soc Study Drug Toxic*. 1969;10:227-34].
- 评价的其它参考文献
- Bishop and Wassom. Toxicological review of busulfan (Myleran). *Mutat Res*. 1986;168:15-45.

卡马西平

CAS 号: 298-46-4

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|--|---|--|--|--|---|---|------------------------------|
| 200 mg/kg 经口 GD7-18 [Vorhees] ^a C _{max} =33 µg/mL ^b AUC _(0-24 h) =547 µg·h/mL ^b | 400 mg/kg 经口 GD4-14 [美国 FDA 1967, Vorhees] C _{max} =65 µg/mL ^b AUC _(0-24h) =1094 µg·h/mL ^b | <u>400 mg/kg</u> <u>GD4-14</u> <u>[美国 FDA</u> <u>1967]</u> 流产 <u>600 mg/kg</u> <u>GD7-18</u> <u>SD 大鼠</u> <u>[Vorhees]</u> 吸收胎增加, 卷尾增加 <u>650 mg/kg</u> <u>[US 说明书]</u> 子代显示低发 生率的腭裂、 畸形足或无眼 | 未确定 NOAEL [美国 FDA 1967] | 225 mg/kg GD5-12 [美国 FDA 1967] C _{max} =29 µg/mL ^c AUC _(0-24h) =267 µg·h/mL ^c | 剂量达450 mg/kg 未见 畸形 GD5-12 225-450 mg/kg 剂量 下胎仔数 量减少、 吸收胎增 加 | 最高800 mg, 每天2次 (1600 mg/ 天) C _{max} =11.7 µg/mL ^d AUC _(0-24h) =232 µg·h/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =2.8 (33/11.7) AUC=2.4 (547/232) <u>兔</u> 未确定 NOAEL LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =5.6 (65/11.7) AUC=4.7 (1094/232) <u>兔</u> C _{max} =2.5 (29/11.7) AUC=1.2 (267/232) | 人暴露量 是恒定 的, 与剂 量无关。 |

a: 来自 Vorhees 的资料被用于确定 NOAEL, 因其资料比美国 FDA 审评报告提供的更加详细, FDA 审评报告建议的 NOAEL 为 300 mg/kg。

- b: Sprague Dawley 雄性大鼠单次经口给予200 mg/kg 后的外推值或实测值 (Shi) : $C_{\max}=32.7 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=32.8 \text{ mg min/mL}$ (547 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)。
- c: 安哥拉灰兔单次经口给予80 mg/kg 后所得报告值的外推 (Kourmaravelou) : $C_{\max}=10.4 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=94.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。也可获得来自 Abushammala 的剂量约为20.6 mg/kg 的数据。采用 Kourmaravelou 的数据是因为该剂量更接近 LOAEL, 其提供更小的外推范围 (<3倍)。
- d: 来自于普通马卡西平片剂1600 mg 剂量下的实测值 (美国 FDA 1996) 。 $C_{\max}=11.66 \mu\text{g/mL}$, $AUC=232.27 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

参考文献

- FDA, United States. Pharmtox review of Tegretol NDA 016608 Part 02 (19 December 1967), page 5.
- FDA, United States. Approval package of Carbatrol NDA 020712 Part 02 (23 December 1996), page 33.
- Koumaravelou K, Adithan C, Shashindran CH, Asad M, Abraham BK. Effect of honey on carbamazepine kinetics in rabbits. Indian J Exp Biol. 2002;40:560-3.
- Shi L, Dang XL, Liu XY, Wei HM, Yang MM, Zhang Y. Effect of *Sophora flavescens* on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats. Arch Pharm Res. 2014;37:1617-23.
- US Label Tegretol.
- Vorhees CV, Acuff KD, Weisenburger WP, Minck DR. Teratogenicity of carbamazepine in rats. Teratology. 1990;41:311-17.
- 评价的其它参考文献
- Abushammala I. The effect of pioglitazone on pharmacokinetics of carbamazepine in healthy rabbits. Saudi Pharm J. 2015;23:177-81.
- El-Sayed MG, Aly AE, Kadri M, Moustafa AM. Comparative study on the teratogenicity of some antiepileptics in the rat. East Afr Med J. 1983;60:407-15.
- Tolbert D, Cloyd J, Biton V, Bekersky I, Walzer M, Wesche D, et al. Bioequivalence of oral and intravenous carbamazepine formulations in adult patients with epilepsy. Epilepsia. 2015;56:915-23. (PK data for oral carbamazepine was similar to cited data, AUC is invariant across dose levels.)

顺铂

CAS 号: 15663-27-1

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|--|---|--------------------|--|--|---------|----|
| Wistar 大鼠于 GD6、8、11或14腹腔注射0.3 mg/kg (Keller) C _{max} =0.32 µg/mL ^a AUC=0.25 µg·h/mL ^a | Wistar 大鼠在 GD8或11腹腔注射1 mg/kg (Keller) C _{max} =1.08 µg/mL ^a AUC=0.85 µg·h/mL ^a | 胎仔死亡率上升, 每个母体活胎数减少 | 未确定 NOAEL | 未确定 LOAEL | 未找到数据 | |

a: 雄性 Donryu 大鼠单次腹腔注射顺铂5 mg/kg 后血浆 (游离) 值的外推 (Tamura): C_{max}=5.4 µg/mL, AUC_(0-inf)=254 µg min/mL (4.23 µg h/mL)。

参考文献

Keller KA, Aggarwal SK. Embryotoxicity of cisplatin in rats and mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1983;69:245-56.

Tamura T, Imai J, Matsukawa Y, Horikiri Y, Suzuki T, Yoshino H, et al. Pharmacokinetic behaviour of cisplatin in peritoneal fluid after intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres. J Pharm Pharmacol. 2001;53:1331-9.

评价的其它参考文献

Chen Y, Brott D, Luo W, Gangl E, Kamendi H, Barthlow H, et al. Assessment of cisplatin-induced kidney injury using an integrated rodent platform. Toxicol Appl Pharmacol. 2013;268:352-61.

Darwish MA, Abo-Youssef AM, Khalaf MM, Abo-Saif AA, Saleh IG, Abdelghany TM. Resveratrol influences platinum pharmacokinetics: A novel mechanism in protection against cisplatin-induced nephrotoxicity. Toxicol Lett. 2018;290:73-82.

Okada A, Fukushima K, Fujita M, Nakanishi M, Hamori M, Nishimura A, et al. Alterations in cisplatin pharmacokinetics and its acute/sub-chronic kidney injury over multiple cycles of cisplatin treatment in rats. *Biol Pharm Bull.* 2017;40:1948-55.

Sekiya S, Iwasawa H, Takamizawa H. Comparison of the intraperitoneal and intravenous routes of cisplatin administration in an advanced ovarian cancer model of the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153:106-11. [No C_{max} or AUC values were reported. Substantial differences in PK were noted between the intravenous and intraperitoneal routes]

Toro-Cordova A, Flores-Cruz M, Santoyo-Salazar J, Carrillo-Nava E, Jurado R, Figueroa-Rodriguez PA, et al. Liposomes loaded with cisplatin and magnetic nanoparticles: physicochemical characterization, pharmacokinetics, and in-vitro efficacy. *Molecules.* 2018;23(9). pii: E2272. doi: 10.3390/molecules23092272. [PK following 6 mg/kg intravenous cisplatin: $C_{max} = 21.3 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-t)} = 7.49 \mu\text{g h/mL kg}$, which is $2.25 \mu\text{g h/mL}$ in 300 g rats.]

顺铂 PK 评价数据汇总

注意：对于使用的最佳 PK 数据没有明显的选择。Chen 的需要外推15倍，Darwish 的未指明数据是总铂还是游离药物，而 Tamura 则使用了与 EFD 毒性试验常规种属（Wistar）不同的大鼠品系（Donryu）。因静脉给药和腹腔注射给药的 PK 有本质差别（Sekiya, et al., 1985），故未使用静脉给药的数据。

| 参考文献 | 给药途径 | 剂量 (mg/kg) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | | 注释 |
|---------------------|------|------------|--------------------------------|----------------|---------------------------------------|----------------|---------------------|
| | | | 报告值 | 标准化至 1.0 mg/kg | 报告值 | 标准化至 1.0 mg/kg | |
| Chen | IP | 15 | 10.36 | 0.69 | 81.74 (0-inf) | 5.45 | 游离药物 (DDTC-衍生) |
| Darwish | IP | 6 | 5.66 | 0.94 | 9.77 | 1.63 | 未指明是游离态还是总药物 |
| Tamura ^a | IP | 5 | 5.4 | 1.08 | 4.23 | 0.85 | 游离药物 (超滤液) |
| Okada | IV | 5 | 7.3 | 1.5 | 3.0 (0-2h) | 0.6 | 游离药物 (DDTC-衍生) |
| Toro-Cordova | IV | 6 | 21.3 | 3.55 | 2.25 ^b (0-t) | 0.375 | 游离药物 (超滤液, DDTC-衍生) |

除 Tamura et al.使用的是雄性 Donryu 大鼠，其它试验均使用雄性 Wistar 大鼠。

a: PK 参数通过扫描软件 (CurveUnscan) 从图 4得出。

b: 报告为 $AUC_{(0-t)}=7.49 \mu\text{g h/mL kg}$ ，在300 g 大鼠中为 $2.25 \mu\text{g h/mL}$ 。

环磷酰胺

CAS 号: 50-18-0

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|--|--|--|--|---|---|--|---|
| 未确定 NOAEL (<2.5 mg/kg) [Chaube] | 2.5 mg/kg 腹腔注射 GD9 [Chaube] <u>环磷酰胺</u> C _{max} =4.1 µg/mL ^a AUC=3.65 µg h/mL ^a <u>磷酰胺氮芥</u> (PM) C _{max} =0.55 µg/mL ^b AUC _(0-24h) =2.13 µg h/mL ^b | <u>2.5 mg/kg</u> <u>GD9</u> [Chaube] 胚胎致死 <u>5 mg/kg</u> <u>GD11</u> [von Kreybig, Mirkes] 脑膨出, 露 脑, 小头, 肢体缺陷(即 并趾和缺 趾), 面部发 育缺陷 (腭 裂) | 未确定 NOAEL (<30 mg/kg) | 30 mg/kg 于 GD6-14 单次静脉注 射 [Mirkes, Fritz] <u>环磷酰胺</u> C _{max} =151 µg/mL ^c AUC _(0-8h) =24.1 µg h/mL ^d <u>PM</u> C _{max} =0.07 µg/mL ^e | 胚胎-胎 仔吸 收, 脐 膨出, 唇/腭 裂, 前 肢骨骼 缺陷 | 1600 mg/m ² (40 mg/kg) 静脉注射 (最高剂 量, 每3-4 周一次) ^f <u>环磷酰胺</u> C _{max} =106 µg/mL ^g AUC=798 µg h/mL ^g <u>PM</u> C _{max} =14.4 µg/mL ^h AUC=352 µg h/mL ^h | NOAEL: <u>大鼠</u> : 未确定 NOAEL, 但 LOAEL 的暴露倍数<0.1 <u>兔</u> 未确定 NOAEL, 但 LOAEL 暴露倍数<1.5 LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} : 0.04 (4.1/106) AUC: 0.005 (3.65/798) <u>兔</u> C _{max} =1.4 (151/106) AUC=0.03 (24.1/798) <u>PM 暴露倍数</u> <u>大鼠</u> C _{max} =0.04 (0.55/14.4) AUC=0.006 (2.13/352) | <ul style="list-style-type: none"> • CP 分子量 = 261.086 • PM 分子 量= 221.018 • 环磷酰胺 是一种前 药, MEFL 归因于磷酰 胺氮芥 (PM) 和 乙烯醛两种 代谢产物 |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | AUC _(0-8h) =0.297 μg h/mL ^e | | | 兔 C _{max} =0.005 (0.07/14.4) AUC=0.0008 (0.297/352) | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

a: Sprague Dawley 大鼠单次静脉注射给予20 mg/kg 后的报告值的外推 (Hong): $C_0=125.3 \mu\text{M}$ ($32.7 \mu\text{g/mL}$), $\text{AUC/D}=265.3 \text{ min/L}$ (大鼠平均体重 $=0.330 \text{ kg}$, 给药剂量为 6.6 mg/只大鼠 ; 故 $\text{AUC}=265.3 \text{ min/L} \times 6.6 \text{ mg}=1751 \text{ mg} \cdot \text{min/L}=29.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)。

b: Sprague Dawley 大鼠单次静脉注射给予20 mg/kg 后的报告值的外推 (Hong): 目测曲线图得 $C_{\text{max}}=20 \mu\text{M}$ ($4.4 \mu\text{g/mL}$), 根据目测曲线图估计的浓度值进行计算得 $\text{AUC}_{(0-24\text{h})}=76.9 \mu\text{M h}$ ($17.0 \mu\text{g h/mL}$)。

c: 2只新西兰白兔单次静脉注射给予环磷酰胺45 mg/kg 后的报告值的外推 (Holm): 目测曲线图得 (2只兔的均值) $C_{\text{max}}=227 \mu\text{g/mL}$ 。R 和 S 异构体的值相加; 母体环磷酰胺是外消旋混合物。新西兰白兔单次静脉注射给予20 mg/kg 后的数据也可获得 (Anthony), 但报告的 C_{max} 值 ($2.2 \mu\text{M}$ [$0.574 \mu\text{g/mL}$], 目测曲线图所得) 与报告的 AUC 值相矛盾, 因此未采用。

d: 新西兰白兔单次静脉注射给予环磷酰胺20 mg/kg 后的报告值的外推 (Anthony): $\text{AUC}_{(0-8\text{h})}=3683 \mu\text{mol min/L}$ ($16.0 \mu\text{g h/mL}$)。也有来自2只新西兰白兔单次静脉注射给予45 mg/kg 后的数据 (Holm), 但所报告的2只兔的总外消旋体的 AUC 值 (3189 和 $1259 \mu\text{g} \cdot \text{min/mL}$ [53.15 和 $20.98 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$]) 相差了2.5倍且 $t_{\text{last}} \leq 90$ 分钟, 因此未采用这些数据。

e: 新西兰白兔单次静脉注射给予环磷酰胺20 mg/kg 后的报告值的外推 (Anthony): 目测曲线图得 $C_{\text{max}}=0.22 \mu\text{M}$ ($0.049 \mu\text{g/mL}$), , $\text{AUC}_{(0-8\text{h})}=53.7 \mu\text{mol min/L}$ ($0.198 \mu\text{g h/mL}$)。

f: 来自 SmPC。

g: 单次静脉注射给予环磷酰胺1000 mg/m²后报告值的外推 (Chan): $C_0=254.4 \mu\text{M}$ ($66.4 \mu\text{g/mL}$), $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}=1910 \mu\text{M h}$ ($499 \mu\text{g h/mL}$)。

h: 单次静脉注射给予环磷酰胺1000 mg/m²后报告值的外推 (Chan): $C_0=40.5 \mu\text{M}$ ($9.0 \mu\text{g/mL}$), $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}=996.3 \mu\text{M h}$ ($220 \mu\text{g h/mL}$)。

参考文献

- Anthony LB, Long QC, Struck RF, Hande KR. The effect of cimetidine on cyclophosphamide metabolism in rabbits. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;27:125-30.
- Chan KK, Hong PS, Tutsch K, Trump DL. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide and metabolites with and without SR-2508. *Cancer Res.* 1994;54:6421-9.
- Chaube S, Kury G, Murphy ML: Teratogenic effects of cyclophosphamide (NSC-26271) in the rat. *Cancer Chemother Rep* 1967;51:363-76.
- Fritz H, Hess R. Effects of cyclophosphamide on embryonic development in the rabbit. *Agents Actions.* 1971;2:83-6.
- Holm KA, Kindberg CG, Stobaugh JF, Slavik M, Riley CM. Stereoselective pharmacokinetics and metabolism of the enantiomers of cyclophosphamide. Preliminary results in humans and rabbits. *Biochem Pharmacol.* 1990;39:1375-84.

Hong PS, Srigritsanapol A, Chan KK. Pharmacokinetics of 4-hydroxycyclophosphamide and metabolites in the rat. Drug Metab Dispos. 1991;19:1-7.

Mirkes PE. Cyclophosphamide teratogenesis: a review. Teratog Carcinog Mutagen. 1985;5:75-88.

von Kreybig T. Die teratogene wirkung cyclophosphamid wahrend der embryonalen entwicklungsphase bei der ratte. Naunyn-Schniedeb Arch Exp Pathol Pharmacol. 1965;252:173-95.

评价的其它参考文献

Claussen U, Hettwer H, Voelcker G, Krengel HG, Servos G. The embryotoxicity of cyclophosphamide in rabbits during the histiotrophic phase of nutrition. Teratog Carcinog Mutagen. 1985;5:89-100.

US label cyclophosphamide.

阿糖胞苷

CAS 号: 147-94-4

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|--|--|--|--|------------|--|---|--|
| 10 mg/kg IP 单次给药 GD10,11或12 [Chaube] C _{max} =~5.8 µg/mL ^a AUC _(0-inf) =~15.9 µg h/mL ^a | 20 mg/kg IP 单次给药 GD11或12 [Chaube] C _{max} =~11.6 µg/mL ^a AUC _(0-inf) =~31.7 µg h/mL ^a | <u>≥20 mg/kg</u> 腭裂, 小颌 畸形, 畸形的 后附肢、 爪和尾; 包 括颅骨和附 肢扭曲与融 合在内的骨 骼缺陷, 胚胎- 胎仔死亡 | 未找到兔数 据 ^b | 未发现兔数 据 ^b | 未发现兔 数据 | 100 mg/m ² IV 每12小时1次 (第1-7天) 采用包括持续 静脉输注 (CIV) 的多种 给药方案 C _{max} =~2.8 µg/mL ^c AUC=6.6 µg·h/mL ^c | NOAEL: 大鼠 C _{max} : 2.1 (5.8/2.8) AUC: 2.4 (15.9/6.6) LOAEL: 大鼠 C _{max} : 4.1 (11.6/2.8) AUC: 4.8 (31.7/6.6) | <ul style="list-style-type: none"> 半衰期短, 在胞 苷脱氨酶作用下快 速脱氨基成为无活 性的尿苷阿拉伯糖 苷 活性部分是 Ara-CTP, 其可抑 制 DNA 聚合酶 分子量 = 243.217 |

a: 雄性 Sprague Dawley 大鼠单次腹腔注射给予 [¹⁴C]阿糖胞苷20 mg/kg 后的外推值或报告值 (Parker): 目测曲线图得 C_{max}=~11.6 µg/mL, 根据目测曲线图估计的浓度值进行计算得 AUC_(0-inf)=~31.7 µg·h/mL。注意报告的血浆浓度代表总放射性, 且在4小时点只有71%的总血浆放射性归因于完整的阿糖胞苷 (Parker)。因此使用的 AUC 值以及计算的倍数代表上限值, 完整阿糖胞苷的实测 AUC 值理应更低。同时注意致畸性是在 Wistar 大鼠中研究的。雄性

Sprague Dawley 大鼠单次静脉注射给予阿糖胞苷5 mg/kg (Zhang)，雄性 Sprague Dawley 大鼠静脉注射 $[^3\text{H}]$ 给予阿糖胞苷2.64 $\mu\text{g/kg}$ (Simard) 以及 Wistar 大鼠肌肉注射给予阿糖胞苷的壳聚糖- β -甘油磷酸溶液5.4 mg/kg (Mulik) 的 PK 数据也可获得。

b: 雄性新西兰白兔单次静脉注射给予阿糖胞苷50 mg/kg 的试验 (Zimmerman) 中可提供兔 TK 数据: 目测曲线图所得 $C_{\text{max}}=400 \mu\text{M}$ (97 $\mu\text{g/mL}$)，AUC 由 $\text{CL}=8.16 \text{ mL}/(\text{min kg})$ 以及剂量=50 mg/kg 估算而得， $\text{AUC}=\text{dose}/\text{CL}=(50/8.16)(1 \text{ h}/60 \text{ min})=102 \mu\text{g h/mL}$ 。

c: 由单次静脉注射给予100 mg (1.67 mg/kg, 60 mg/m²) 后报告值外推至每天次给予100 mg/m² (Wan): 目测曲线图得 $C_{\text{max}}\sim 7.0 \mu\text{mol/L}$ (1.7 $\mu\text{g/mL}$)， $\text{AUC}=\text{dose}/\text{CL}=100 \text{ mg}/845 \text{ mL/min}=1.97 \mu\text{g h/mL}$ (100 mg/m²剂量下 $\text{AUC}=3.29 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ，100 mg/m² BID 剂量下 AUC 为6.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)。

| 小鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 小鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 小鼠 发现 | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|--|---------------------|--|---|
| 0.5 mg/kg IP GD6-15 Swiss 小鼠 [Ortega] C _{max} =~0.50 µg/mL ^d AUC=~0.46 µg·h/mL ^d C _{max} =~0.41 µg/mL ^e AUC=0.315 µg·h/mL ^e | 2 mg/kg IP GD6-15 Swiss 小鼠 [Ortega] C _{max} =~2 µg/mL ^d AUC=~1.83 µg·h/mL ^d C _{max} =~1.62 µg/mL ^e AUC=1.26 µg·h/mL ^e | 腭裂，肾输尿管改变，多趾， 少趾 | NOAEL: <u>小鼠</u> C _{max} : 0.16 (0.46/2.8) ^f AUC: 0.06 (0.39/6.6) ^f LOAEL: <u>小鼠</u> C _{max} : 0.65 (1.81/2.8) ^f AUC: 0.23 (1.55/6.6) ^f | 纳入此表的原因是：a) 它显示以小鼠致畸性数据（已纳入美国说明书）的 NOAEL，暴露倍数<1，b) 大鼠在 NOAEL 下的暴露倍数更高，c) 未获得兔的数据，因此这可提供第二种种属的数据 |

d: Swiss 小鼠单次腹腔注射给予阿糖胞苷30 mg/kg 后报告值的外推（Dedrick）：目测曲线图得 C_{max}=~30 µg/mL，根据目测曲线图的估计浓度值进行计算得 AUC_(0-24h)=~27.5 µg·h/mL。注意外推范围较大。

e: 小鼠单次静脉注射给予阿糖胞苷2.466 mmol/kg（600 mg/kg）后报告值的外推（Bayne）：目测曲线图得 C_{max}=2 µmol/mL（486 µg/mL），AUC=1.553 µmol·h/mL（378 µg·h/mL）。注意外推范围较大。

f: 小鼠数值采用2个试验数据的均值，尽管其给药剂量相差20倍但所得值相近，提示 PK 是线性的。

参考文献

Bayne WF, Mayer LD, Swenson CE. Pharmacokinetics of CPX-351 (cytarabine/daunorubicin HCl) liposome injection in the mouse. J Pharm Sci. 2009;98:2540-8.

Chaubé S, Kreis W, Uchida K, Murphy ML. The teratogenic effect of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in the rat. Protection by deoxycytidine. Biochem Pharmacol. 1968;17:1213-6.

Dedrick RL, Forrester DD, Cannon JN, el-Dareer SM, Mellett LB. Pharmacokinetics of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine (ARA-C) deamination in several species. Biochem Pharmacol. 1973;22:2405-17.

- Mulik R, Kulkarni V, Murthy RS. Chitosan-based thermosensitive hydrogel containing liposomes for sustained delivery of cytarabine. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009;35(1):49-56.
- Parker RJ, Priester ER, Sieber SM. Comparison of lymphatic uptake, metabolism, excretion, and biodistribution of free and liposome-entrapped [14C]cytosine-beta-D-arabinofuranoside following intraperitoneal administration to rats. *Drug Metab Dispos*. 1982;10:40-6.
- Ortega A, Puig M, Domingo JL. Maternal and developmental toxicity of low doses of cytosine arabinoside in mice. *Teratology*. 1991;44:379-84.
- Simard P, Hoarau D, Khalid MN, Roux E, Leroux JC. Preparation and in vivo evaluation of PEGylated spherulite formulations. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1715(1):37-48.
- Wan SH, Huffman DH, Azarnoff DL, Hoogstraten B, Larsen WE. Pharmacokinetics of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in humans. *Cancer Res*. 1974;34:392-7.
- Zhang B, Lu Y, Chen J, Wu W. Effects of interior gelation on pharmacokinetics and biodistribution of liposomes encapsulating an anti-cancer drug cytarabine. *J Biomed Nanotechnol*. 2010;6:704-9.
- Zimmerman CL. The disposition of cytosine arabinoside and its metabolite after single doses to rabbits. *Biopharm Drug Dispos*. 1990;11:121-9.
- 评价的其它参考文献
- Goto T, Endo A. Dose- and stage-related sex difference in the incidence of cytosine arabinoside induced digit anomalies in the mouse fetus. *Teratology*. 1987;35:35-40. [Single dose data only.]
- Kochhar DM, Penner JD, McDay JA. Limb development in mouse embryos. II. Reduction defects, cytotoxicity and inhibition of DNA synthesis produced by cytosine arabinoside. *Teratology*. 1978;18:71-92. [Single dose data only.]
- Percy DH. Teratogenic effects of the pyrimidine analogues 5-iododeoxyuridine and cytosine arabinoside in late fetal mice and rats. *Teratology*. 1975;11:103-17. [Rats were dosed subcutaneously on GD18-21 and offspring sacrificed on PND10 and 20. NOAEL was 12.5 mg/kg and LOAEL was 25 mg/kg.]
- Scott WJ, Ritter EJ, Wilson JG. Studies on induction of polydactyly in rats with cytosine arabinoside. *Dev Biol*. 1975;45:103-11. [100 mg/kg was the only dose level.]

达拉菲尼

CAS 号: 1195765-45-7

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|---|--|----------------------------|--|--|---------|----|
| 20 mg/kg 经口 交配后 D1-17 ^a (美国 FDA, p. 115) C _{max} =1.17 µg/mL ^b AUC _(0-t) =4.10 µg·h/mL ^b | 300 mg/kg 经口 交配后 D1-17 ^a (美国 FDA, p. 115) C _{max} =2.17 µg/mL ^c AUC _(0-t) =22.6 µg·h/mL ^c | 心脏室间隔缺损; 黄体 数、着床数和活胎数减少 | 未发现兔数据 | 未发现兔数据 | 无 | |

a: 来自1个雌性生育力和胚胎-胎仔发育毒性组合试验, 此试验中雌性自交配前2周至交配后第17天给药。在交配后第21天实施剖宫产检查。

b: 大鼠经口给予达拉菲尼20 mg/kg 24天后血浆实测值 (美国 FDA, p. 119): C_{max} = 1.17 µg/mL, AUC_(0-t)=4.10 µg h/mL。

c: 大鼠经口给予达拉菲尼300 mg/kg 24天后血浆实测值 (美国 FDA, p. 119): C_{max} = 2.17 µg/mL, AUC_(0-t)=22.6 µg h/mL。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 202806 (25 Apr 2013).

达沙替尼

CAS 号: 302962-49-8

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|---|--|-------------------------------------|--|--|---|----|
| 未确定 NOAEL | 2.5 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, p. 225) C _{max} =0.021 µg/mL ^a AUC _(0-8h) =0.105 µg·h/mL ^a | 着床后丢失和吸收胎 增加, 窝仔数减少; 肩胛骨或肱骨弯曲 | 6 mg/kg 经口 GD7-19 (美国 FDA, p. 236) C _{max} =0.227 µg/mL AUC _(0-inf) =0.834 µg·h/mL | 未确定 MEFL 的 LOAEL | 无: 正式试验的发现 限于骨骼变异增加 (骨化延迟); 在剂 量范围探索试验中在 10 mg/kg 剂量下观察 到的胚胎致死性与严 重的母体毒性有关。 | |

a: 妊娠 Sprague Dawley 大鼠经口给予达沙替尼 2.5 mg/kg 10 天后 (GD15) 血浆实测值 (美国 FDA, p. 227); C_{max}=0.021 µg/mL, AUC_(0-8h)=0.105 µg h/mL。

b: 妊娠新西兰兔经口给予达沙替尼 6 mg/kg 13 天后 (GD19) 血浆实测值 (美国 FDA, p. 238): C_{max}=0.227 µg/mL, AUC=0.834 µg h/mL。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 21986/22072 (28 Jun 2006).

评价的其它参考文献

Kassem MG, Ezzeldin E, Korashy HM, Mostafa GA. High-performance liquid chromatographic method for the determination of dasatinib in rabbit plasma using fluorescence detection and its application to a pharmacokinetic study. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2013;939:73-9. [PK at 2.5 mg/kg was substantially different than reported in FDA review: $C_{\max} = 0.459 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC} = 3.289 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$]

氟康唑

CAS 号: 86386-73-4

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|--|--|--|--|-----------------------|---|--|----|
| 50 mg/kg 经口 [美国说明书] C _{max} =33.8 µg/mL ^a AUC _(0-inf) =380 µg·h/mL ^b | 80 mg/kg 经口 [美国说明书] C _{max} =54 µg/mL ^a AUC _(0-inf) =608 µg·h/mL ^b | ≥80 mg/kg: 胚胎致死 性, 腭裂, 异常颅面骨 化, 无趾, 短颌 [美国说明 书, 美国 FDA 1990a]. | 25 mg/kg 经口 [美国说明书, 美国 FDA 1990a] C _{max} =27 µg/mL ^c AUC=521 µg·h/mL ^d | 75 mg/kg 经口 [美国说明书, 美国 FDA 1990a] C _{max} =81 µg/mL ^c AUC=1563 µg·h/mL ^d | 流产 (在 母体毒性 剂量下) | 400 mg C _{max} =9.07 µg/mL ^e AUC _(0-24h) = 134.8 µg·h/mL ^e | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 3.7 (33.8/9.07) AUC = 2.8 (380/134.8) <u>兔</u> C _{max} = 3.0 (27/9.07) AUC = 3.9 (521/134.8) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 6.0 (54/9.07) AUC = 4.5 (608/134.8) <u>兔</u> C _{max} = 8.9 (81/9.07) AUC = 11.6 (1563/134.8) | |

- a: 大鼠单次经口给予氟康唑20 mg/kg 后报告值的外推 (美国 FDA 1990a, p. 7): $C_{\max}=13.5 \mu\text{g/mL}$ 。
- b: 大鼠单次经口给予氟康唑20 mg/kg 后报告值的外推 (Humphrey): $AUC_{(0-\infty)}=152 \mu\text{g h/mL}$ 。
- c: 兔单次经口给予氟康唑10 mg/kg 后报告值的外推 (美国 FDA 1990a, p. 7): $C_{\max}=10.8 \mu\text{g/mL}$ 。
- d: 使用兔的血浆清除率计算 (0.8 mL/min·kg, 美国 FDA 1990a, p 8): $AUC=\text{Dose}/Cl=(25 \text{ mg/kg})/(0.8 \text{ mL/min}\cdot\text{kg})(1 \text{ h}/60 \text{ min})=521 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。
- e: 单次经口给予氟康唑400 mg/天后实测值 (美国 FDA 1990b, p. 7, 50-52): $C_{\max}=9.07 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=134.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。重复给药14天的数据也可获得, 它显示了显著的药物蓄积。 $C_{\max}=18.89 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=349.9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。因动物重复给药的 PK 不可获得, 故人的单次给药 PK 数据被用于倍数计算。

参考文献

Humphrey MJ, Jevons S, Tarbit MH. Pharmacokinetic evaluation of UK-49,858, a metabolically stable triazole antifungal drug, in animals and humans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985;28:648-53.

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 019949 (26 Jan 1990a), p. 7, 13.

FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 019949 (17 Apr 1990b), p. 7, 50 – 52.

US label Diflucan.

评价的其它参考文献

Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis.* 1990;12 Suppl 3:S318-26 .

Pittrow L, Penk A. Plasma and tissue concentrations of fluconazole and their correlation to breakpoints. *Mycoses.* 1997;40:25-32.

5-氟尿嘧啶

CAS 号: 51-21-8

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|--|---|--|---|--------------------------|---|--|---|
| 10 mg/kg 单次 IP 给药 GD9 [Wilson] C _{max} =2.6 µg/mL ^a AUC=3.89 µg h/mL ^a | 15 mg/kg 单次 IP 给药 GD9 [Wilson] C _{max} =3.87 µg/mL ^a AUC=5.83 µg h/mL ^a | <u>Wilson</u> : 15 mg/kg: 畸形, 胚胎- 胎仔致死性 <u>Kuwagata</u> : ≥17 mg/kg: 小/无眼, 颅 面缺损, 脑积 水, 脑膨出 | 未确定 NOAEL [DeSesso] | 40 mg/kg SC GD12 [DeSesso] C _{max} =111 µg/mL ^b AUC=11 µg h/mL ^b | 85%的 成熟胎 仔肢体 异常 | 各类给药方案中 500 mg/m ² (400- 600 mg/m ²), 包 括连续46小时静 脉输注给药 (CIV) 至3000 mg/m ² ^c C _{max} =29 µg/mL ^d AUC=11.5 µg h/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =0.09 (2.6/29) AUC=0.3 (3.89/11.5) <u>兔</u> 未确定 NOAEL LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =0.1 (3.87/29) AUC=0.5 (5.83/11.5) <u>兔</u> C _{max} =3.8 (111/29) AUC=1.0 (11/11.5) | <ul style="list-style-type: none"> 注意: 半衰期 非常短 (大多 数病人在静脉 注射90分钟后 血浆中检测不 到5-FU)且 PK 为非线性 5-FU 是前 药: 胸苷酸合 成酶抑制剂是 5FdUMP 分子量 = 130.077 |

- a: Sprague Dawley 大鼠单次腹腔注射给予5-FU 30 mg/kg 后报告值的外推 (Zhang): $C_{\max}=7.74 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}=11.66 \mu\text{g h/mL}$ 。
- b: 兔单次静脉注射给予5-FU 20 mg/kg 后报告值的外推 (Kar): $C_{\max} = 0.427 \mu\text{mol/mL}$ (55.5 $\mu\text{g/mL}$), $\text{AUC}=2.535 \mu\text{mol}\cdot\text{min/mL}$ (5.5 $\mu\text{g h/mL}$)。
- c: 单次静脉推注给予500 mg/m²的这个剂量被用于比较, 尽管试验中也使用了更高的剂量 (例如, ~1500 mg/m²/天 CIV)。此剂量下计算得到的倍数非常低, 若用更高的人体剂量则将会使倍数更低。
- d: 单次经口给予5-FU 14.7 mg/kg (544 mg/m²) 后报告值的外推 (Schaaf): 目测曲线图得 $C_{\max}=32 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}=12.55 \mu\text{g h/mL}$ 。给药370 mg/m²后的数据也可获得 (Bocci): $C_{\max}=48.41 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}=13.61 \mu\text{g h/mL}$ 。

参考文献

- DeSesso JM, Scialli AR, Goeringer GC. Teratology. 1995;51:172 (abstract)
- Kar R, Cohen RA, Terem TM, Nahabedian MY, Wile AG. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rabbits in experimental regional chemotherapy. Cancer Res. 1986;46:4491-5.
- Kuwagata M, Takashima H, Nagao T. A comparison of the in vivo and in vitro response of rat embryos to 5-fluorouracil. J Vet Med Sci. 1998;60:93-9.
- Schaaf LJ, Dobbs BR, Edwards IR, Perrier DG. Nonlinear pharmacokinetic characteristics of 5-fluorouracil (5-FU) in colorectal cancer patients. Eur J Clin Pharmacol. 1987;32:411-8.
- Wilson JG. Teratogenic interaction of chemical agents in the rat. J Pharmacol Exp Therapeut. 1964;144:429-36.
- Zhang C, Li G, Wang Y, Cui F, Zhang J, Huang Q. Preparation and characterization of 5-fluorouracil-loaded PLLA-PEG/PEG nanoparticles by a novel supercritical CO₂ technique. Int J Pharm. 2012;436:272-81.

评价的其它参考文献

- Bocci G, Danesi R, Di Paolo AD, Innocenti F, Allegrini G, Falcone A, et al. Comparative pharmacokinetic analysis of 5-fluorouracil and its major metabolite 5-fluoro-5,6-dihydrouracil after conventional and reduced test dose in cancer patients. Clin Cancer Res. 2000;6:3032-7
- Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. In: Woolham, DHM, editor. Advances in Teratology, Volume 3. New York: Academic Press. 1968. pp. 180-237. [no incidence were provided, but confirms malformations in rats as detailed by Kuwagata]
- Huang Y, Wei Y, Yang H, Pi C, Liu H, Ye Y, Zhao L. A 5-fluorouracil-loaded floating gastroretentive hollow microsphere: development, pharmacokinetic in rabbits, and biodistribution in tumor-bearing mice. Drug Des Devel Ther. 2016;10:997-1008. [no systemic PK, only oral after 50 mg/kg dose; $C_{\max} = 2.55 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC} = 5.82 \mu\text{g h/mL}$]

Shuey DL, Lau C, Logsdon TR, Zucker RM, Elstein KH, Narotsky MG, et al. Biologically based dose-response modeling in developmental toxicology: biochemical and cellular sequelae of 5-fluorouracil exposure in the developing rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994a;126:129-44. [malformations were seen at 35 and 40 mg/kg administered SC on GD14; MEFL effects were seen at lower doses in other studies]

Shuey DL, Buckalew AR, Wilke TS, Rogers JM, Abbott BD. Early events following maternal exposure to 5-fluorouracil lead to dysmorphology in cultured embryonic tissues. *Teratology*. 1994b;50:379-86. [10 – 40 mg/kg SC on GD14, all malformations studied in explants]

US Adrucil label. [confirms malformations in rats as detailed by Kuwagata]

Zhao B, Zhao XL. [Pharmacokinetic studies on 5-fluorouracil and its metabolite in rabbits by high pressure liquid chromatography]. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* (*Acta Pharmacol Sin*). 1988;9:275-8. Chinese. [PK after 170 mg/kg IV dose, which would require greater extrapolation than data from Kar]

羟基脲

CAS 号: 127-07-1

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 ^a | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|--|
| 100 mg/kg IP GD9-12 [Wilson] C _{max} =47.3 µg/mL ^b 未获得 AUC | 137 mg/kg IP GD9-12 [Wilson] C _{max} =80.6 µg/mL ^b 未获得 AUC | 胚胎-胎 仔致死 性, 眼 和脑畸 形 | 未确定 NOAEL 未获得 PK | 30 mg/kg [美国说明 书] 未获得 PK | 650 mg/kg SC GD12 [DeSesso 1990]: 唇裂, 腭 裂, 肢和尾 短小 750 mg/kg SC GD12 [DeSesso 1977]: 颅骨和面部 异常, 以及 严重的四肢 短小 | <u>口服用于肿瘤 适应症:</u> 80 mg/kg Q3D, 20-30 mg/kg/天 <u>口服用于镰状 细胞性贫血</u> 15-35 mg/kg/天 (555-1295 mg/m ²) C _{max} =52 µg/mL ^c AUC _(0-inf) = 184 µg h/mL ^c | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 0.9 (47.3/52) C _{max} dose = 2.9 (100/35) ^d AUC=0.5 (600/1295) ^e <u>兔</u> 未确定 NOAEL LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =1.6 (80.6/52) C _{max} dose = 3.9 (137/35) ^d AUC=0.6 (822/1295) ^e <u>兔</u> ^f | <ul style="list-style-type: none"> PK 是非线性的且半衰期短(大鼠为15分钟, 人类为 2-4 h) 分子量 = 76.05g/mol IP 和 IV 给药后的 PK 相似 (Wilson) 大鼠和人类生物利用度分别为70-80% (Beckloff) |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|---|
| | | | | | | | $C_{\max}=0.9$ (30/35) $AUC=0.3$ (360/1295) | <ul style="list-style-type: none"> 没有关于人类不良妊娠结局的稳健数据 |
|--|--|--|--|--|--|--|---|---|

a: 美国说明书声明“在大鼠180 mg/kg/天剂量下和兔30 mg/kg/天剂量下，羟基脲有胚胎毒性且会导致胎仔畸形（颅骨部分骨化、无眼窝、脑积水、胸骨分叉、腰椎缺失）”，但未明确哪个影响发生于哪个种属。因此，接受 LOAEL 为30 mg/kg，但是上述发现是来自于兔皮下注射给予650和750 mg/kg 的文献。

b: 妊娠 Wistar 大鼠腹腔注射给予羟基脲100和137 mg/kg 后实测值（Wilson）：100 mg/kg 剂量下 $C_{\max}=47.3$ ，137 mg/kg 剂量下为80.6 $\mu\text{g/mL}$ 。

c: 单次经口给予羟基脲1000 mg（16.7 mg/kg）后报告值的外推（MHRA）： $C_{\max}=24.6 \mu\text{g/mL}$ ， $AUC_{(0-\infty)}=87.79 \mu\text{g h/mL}$ 。用于倍数计算的剂量为35 mg/kg/天。尽管更高的间歇性给药剂量被用于肿瘤适应症，但认为用于镰状细胞性贫血的剂量与发育毒性风险评估更相关。如下表所汇总的，其它的人体 PK 数据也可获得。

d: 虽然大鼠 C_{\max} 数据可获得，但该数据是腹腔注射给药后的数据，而人体数据为经口给药后的数据。因此，在无更直接的 PK 比较情况下，还提供了以 mg/kg 计得到的估算比值。

e: 无兔 AUC 数据时，AUC 比值是以 mg/m^2 计。

f: 无兔 PK 数据时， C_{\max} 比值是以 mg/kg 计，AUC 是以 mg/m^2 计。

参考文献

DeSesso JM, Jordan RL. Drug-induced limb dysplasias in fetal rabbits. Teratology. 1977;15:199-211.

DeSesso JM, Goeringer GC. Ethoxyquin and nordihydroguaiaretic acid reduce hydroxyurea developmental toxicity. Reprod Toxicol. 1990;4:267-75.

MHRA Public Assessment Report PL 10880/128-9, page 48.

US label Hydrea and Droxia.

Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of hydroxyurea in pregnant rats and rhesus monkeys. Teratology. 1975;11:169-78.

评价的其它参考文献

Beckloff GL, Lerner HJ, Frost D, Russo-Alesi FM, Gitomer S. Hydroxyurea (NSC-32065) in biologic fluids: dose-concentration relationship. Cancer Chemother Rep. 1965;48:57-8. [PK data in cancer subjects, no AUC]

Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hydroxyurea: effects on hemoglobin F production in patients with sickle cell anemia. Blood. 1992;79:2555-65. [PK data in sickle cell anemia subjects]

Chaube S, Murphy ML. The effects of hydroxyurea and related compounds on the rat fetus. Cancer Res. 1966;26:1448-57. [effects of single and repeated IP doses ≥ 125 mg/kg]

Gwilt PR, Tracewell WG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. Clin Pharmacokinet. 1998;34:347-58. [review article of PK publications]

Millicovsky G, DeSesso JM. Cardiovascular alterations in rabbit embryos in situ after a teratogenic dose of hydroxyurea: an in vivo microscopic study. Teratology. 1980;22:115-24. [effects on ex vivo embryos after 500 and 750 mg/kg to does on GD12]

Philips FS, Sternberg SS, Schwartz HS, Cronin AP, Sodergren JE, Vidal PM. Hydroxyurea. I. Acute cell death in proliferating tissues in rats. Cancer Res. 1967;27:61-75. [C_{max} after 46, 184, and 1840 mg/kg IV dose, nonlinear PK]

Tracewell WG, Vaughan WP, Gwilt PR. Nonlinear disposition of hydroxyurea. J Pharm Sci. 1994;83:1060-1. [formal PK analysis of Philips data]

Villani P, Maserati R, Regazzi MB, Giacchino R, Lori F. Pharmacokinetics of hydroxyurea in patients infected with human immunodeficiency virus type I. J Clin Pharmacol. 1996;36:117-21. [PK in HIV subjects]

人体药代动力学数据

| 参考文献 | 群体 | 剂量 | 给药途径 | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) | 注释 |
|-------------|-------------------|----------------------|------|---|---|---|
| Charache | 镰状细胞性贫血 | 25 mg/kg | 口服 | 19 | $\text{AUC}_{(0-6)}=1216$ | 出版物中 AUC 单位为“ $\mu\text{g mL/min}$ ”，但数值似乎有错 ($C_{max} \times 6 \text{ h}=114 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) |
| Villani | HIV | 平均7.6 mg/kg BID | 口服 | 0.135 nmol/L =0.135 $\mu\text{mol/mL}$ =10.3 $\mu\text{g/mL}$ | $\text{AUC}_{(0-12\text{h})}=540 \mu\text{mol h/L}=41.1 \mu\text{g h/mL}$; $\text{AUC}_{(0-24\text{h})}=82.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ | |
| MHRA review | 未指明-生物等效性 (BE) 试验 | 1000 mg (16.6 mg/kg) | 口服 | 24.6 | $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}=87.79 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ | 使用这些数据 |
| Beckloff | 癌症 | 20 mg/kg | 口服 | 20.7 | — | |
| | | 80 mg/kg | 口服 | 128.1 | — | |

依鲁替尼

CAS 号: 936563-96-1

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL ^a 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 ^b | 注释 |
|---|---|--|---|---|---|----|
| 40 mg/kg 经口 GD6-17 (美国 FDA, p. 126) C _{max} =1.31 µg/mL ^c AUC _(0-24h) =5.348 µg·h/mL ^c | 80 mg/kg 经口 GD6-17 (美国 FDA, p. 126) C _{max} =2.627 µg/mL ^d AUC _(0-24h) =13.729 µg·h/mL ^d | 畸形包括右位心、食管后 主动脉弓、永存动脉干、 右位主动脉弓、主动脉弓 中断; 着床后丢失增加 (早期吸收胎增加)、存 活胎仔减少 | 30 mg/kg 经口 GD7-19 (美国 FDA, p. 135) C _{max} =0.311 µg/mL ^e AUC=1.31 µg·h/mL ^e | 100 mg/kg 经口 GD7-19 (美国 FDA, p. 135) ^c C _{max} =1.83 µg/mL ^f AUC=21.00 µg·h/mL ^f | 着床前和着床后 丢失增加 (早期 吸收胎增加), 存活胎仔减少, 流产 | |

a: MEFL 的 LOAEL 是母体毒性剂量, 表现为死亡率和流产增加、临床症状、体重和摄食量减少。

b: 此为剂量范围探索试验, 使用动物数有限 (n=6) 且胎仔评价仅限于外观形态。因此, 是否有内脏或骨骼改变尚不清楚。

c: 妊娠兔经口给予依鲁替尼 40 mg/kg 11 天后血浆实测值 (美国 FDA, p. 130): C_{max}=1.31 µg/mL, AUC_(0-24h)=5.348 µg h/mL。

d: 妊娠兔经口给予依鲁替尼 100 mg/kg 11 天后血浆实测值 (美国 FDA, p. 130): C_{max}=2.627 µg/mL, AUC_(0-24h)=13.729 µg h/mL。

e: 妊娠兔经口给予依鲁替尼 30 mg/kg 13 天后血浆实测值 (美国 FDA, p. 136): C_{max}=0.311 µg/mL, AUC=1.31 µg h/mL。

f: 妊娠兔经口给予依鲁替尼 100 mg/kg 13 天后血浆实测值 (美国 FDA, p. 136): C_{max}=1.83 µg/mL, AUC=21.00 µg h/mL。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 020552 (21 Aug 2013).

布洛芬

CAS 号: 15687-27-1

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL ^c 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|--|--|--|--|---------|--|--|----|
| 180 mg/kg 经口 GD1-20 [Adams] C _{max} = 205 µg/mL ^a AUC = 597 µg·h/mL ^a | 经口 GD1-20: 未确定 LOAEL [Adams] 经口 GD9-10: 300 mg/kg [Cappon 2003] ^b <u>300 mg/kg 时</u> C _{max} =341 µg/mL ^a AUC=995 µg·h/mL ^a | GD1-20: 无 GD9-10: 室间隔缺 损 | 60 mg/kg 经口 GD1-29 [Adams] C _{max} =26.6 µg/mL ^d AUC _(0-inf) =80.5 µg·h/mL ^d 500 mg/kg 经口 GD9-11 [Cappon 2003] ^b C _{max} =222 µg/mL ^d AUC _(0-inf) =671 µg·h/mL ^d | 未确定 LOAEL | 无 | 最大剂量为800 mg QID, 3200 mg/天 (13.3 mg/kg/次, 53 mg/kg/天) [美国说明书] C _{max} =59 µg/mL ^e AUC=839 µg·h/mL ^e | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =3.4 (205/59.7) AUC=0.7 (597/839) <u>兔^c</u> <u>60 mg/kg NOAEL</u> C _{max} =0.5 (26.6/59) AUC=0.1 (80.5/839) <u>500 mg/kg NOAEL</u> C _{max} =3.8 (222/59) AUC=0.8 (671/839) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 5.8 (341/59) AUC = 1.2 (995/839) | |

| 大鼠 NOAEL 剂量 C_{\max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C_{\max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL ^c 剂量 C_{\max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C_{\max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C_{\max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|---|------------------------------------|---------|--------------------------|----------------------------|----|
| | | | | | | | 兔 无 LOAEL | |

a: Sprague Dawley 大鼠单次经口给予布洛芬25 mg/kg（混悬液）后报告值的外推（You）： C_{\max} =28.4 $\mu\text{g/mL}$ ， $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ =4971.3 $\mu\text{g min/mL}$ （82.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）。注意，同一实验室另提供了25 mg/kg 剂量下不同的数据（低5至7倍），唯一区别是布洛芬以硬胶囊而不是混悬液形式给药（Newa）： C_{\max} =5.32 $\mu\text{g/mL}$ ， AUC =12.41 $\mu\text{g h/mL}$ 。

b: 为提高室间隔缺损（VSD）和中线结构缺陷（见于人类和使用其它非甾体抗炎药（NSAIDs）中）的检测能力，仅限于心血管发育和中线闭合敏感期（即大鼠 GD9-10，兔 GD9-11）暴露。通过限制暴露期，减少了母体胃肠道毒性，使得可给予更高的剂量。

c: 兔的 NOAEL 纳入了两个值，因为根据当前常规，这两个试验设计对于评估发育毒性风险都是不理想的。Adams 的试验兔在 GD1-29 给药而不是常规的 GD7-19给药，而 Cappon 的试验只在 GD9-11给药以提高 VSD 和中线结构缺陷的检测能力。

d: 雄性新西兰白兔单次经口给予布洛芬56 mg/kg 后报告值的外推（Kondal）： C_{\max} =24.85 $\mu\text{g/mL}$ ， $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ =75.14 $\mu\text{g h/mL}$ 。

e: 单次经口给予布洛芬14.8 mg/kg（均值）后报告值的外推（Konstan）： C_{\max} =65.5 $\mu\text{g/mL}$ ， $\text{AUC}_{(0-\text{inf})}$ =14.0 mg min/mL （233 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）。注意给出的外推 C_{\max} 为 C_{\max} 乘以0.9倍（13.3/14.8）。单次给药后的 C_{\max} 可能代表了稳态 C_{\max} ，因为其半衰期短（约1.8-2小时[美国说明书]），且使用以下方程式预期蓄积很少：蓄积=1/（1- $e^{-k\cdot\text{tau}}$ ）， $k=0.693/t_{1/2}$ ， $t_{1/2}=2$ 小时， $\text{tau}=6$ 小时（产生的蓄积因子为1.1）。AUC 乘以4，得到每天给药4次（QID）的日 AUC（在59.2 mg/kg/天剂量下），然后将 AUC 乘以0.9以外推53 mg/kg/天剂量下的 AUC。

参考文献

Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, et al. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. Toxicol Appl Pharmacol. 1969;15:310-30.

Cappon GD, Cook JC, Hurtt ME. Relationship between cyclooxygenase 1 and 2 selective inhibitors and fetal development when administered to rats and rabbits during the sensitive periods for heart development and midline closure. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68:47-56.

Kondal A1, Garg SK. Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen in healthy rabbits. Indian J Exp Biol. 2003;41:1322-4.

Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, Kirchner HL, Hilliard KA, Hilliard JB, et al. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects J Pharmacol Exp Ther. 2003;306:1086-91.

Newa M, Bhandari KH, Kim JO, Im JS, Kim JA, Yoo BK, et al.. Enhancement of solubility, dissolution and bioavailability of ibuprofen in solid dispersion systems. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2008;56:569-74.

US Motrin label.

You X, Xing Q, Tuo J, Song W, Zeng Y, Hu H. Optimizing surfactant content to improve oral bioavailability of ibuprofen in microemulsions: just enough or more than enough? Int J Pharm. 2014;471:276-84.

评价的其它参考文献

Cappon GD, Fleeman TL, Cook JC, Hurtt ME. Combined treatment potentiates the developmental toxicity of ibuprofen and acetazolamide in rats. Drug Chem Toxicol. 2005;28:409-21. [confirmed VSD findings in Cappon 2003]

Cook JC, Jacobson CF, Gao F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003;68:5-26. [review article: captured data from Adams]

Malm H, Borisch C. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), muscle relaxants, and antigout medications. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK, editors. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment (Third Edition). Boston: Academic Press; 2015. p. 27-58. [mainly human data]

伊马替尼

CAS 号: 152459-95-5 (甲磺酸盐: 220127-57-1)

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|--|---|--|--|--|---------|----|
| 30 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, p. 69) C _{max} =3.57 µg/mL ^a AUC=39.28 µg·h/mL ^a | 100 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, p. 69) C _{max} =12.14 µg/mL ^b AUC=142.55 µg·h/mL ^b | 露脑和/或舌头突出, 脑 膨出, 额骨或顶骨缺 失; 着床后丢失增加, 活胎数减少 | 60 mg/kg 经口 GD7-19 (美国 FDA, p. 72) C _{max} =53.06 µg/mL ^c AUC=699.8 µg·h/mL ^c | 未确定 LOAEL | 无 | |

a: 雌兔单次经口给予伊马替尼15和50 mg/kg 后血浆报告值的内推 (美国 FDA, p. 24): 在15 mg/kg 剂量下, C_{max}=1.69 µg/mL, AUC_(0-24h)=15.40 µg h/mL; 在50 mg/kg 剂量下, C_{max}=6.07 µg/mL, AUC_(0-24h)=71.276 µg h/mL。

b: 雌兔单次经口给予伊马替尼50 mg/kg 后血浆报告值的外推 (美国 FDA, p. 24): C_{max}=6.07 µg/mL, AUC_(0-24h)=71.276 µg h/mL。

c: 兔单次经口给予伊马替尼60 mg/kg 后血浆报告值 (美国 FDA, p. 26): C_{max}=53.06 µg/mL, AUC_(0-24h)=699.8 µg·h/mL。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 021335 (04 May 2001).

异维甲酸 (13-顺式维甲酸)

CAS 号: 4759-48-2

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|--|--|---|---|--|--|--|----|
| 50 mg/kg 于 GD10经口 给药 [Tembe] C _{max} =0.9 µg/mL ^a AUC _(0-10h) =4.8 µg·h/mL ^a | 100 mg/kg 于 GD10经口 给药[Tembe] C _{max} =1.8 µg/mL ^a AUC _(0-10h) =9.6 µg·h/mL ^a | LOAEL: 小 耳和畸形 足。 更高剂量 下: 小头、无 耳、眼球突 出、舌头突 出、唇裂、 下颌骨发育 不全、腭 裂、乳头发 育过度、肛 门闭锁、脊 柱裂、畸形 尾、无尾; 吸收胎增加 | 3 mg/kg 经口 GD8-11 [Eckhoff] C _{max} =0.95 µg/mL ^b AUC=12.2 µg·h/mL ^b | 15 mg/kg 经口 GD8-11 [Eckhoff] C _{max} =3.1 µg/mL ^c AUC=49.1 µg·h/mL ^c | 吸收胎增 加, 畸形包 括眼缺陷、 尾缺陷、心 脏扩大、面 部皮赘 | 0.5 mg/kg BID (1 mg/kg/天) C _{max} =0.32 µg/mL ^d AUC=7.52 µg·h/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =2.8 (0.9/0.32) AUC=0.6 (4.8/7.52) <u>兔</u> C _{max} =3.0 (0.95/0.32) AUC=1.6 (12.2/7.52) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =5.6 (1.8/0.32) AUC=1.3 (9.6/7.52) <u>兔</u> C _{max} =9.7 (3.1/0.32) | |

| 大鼠 NOAEL 剂量 C_{\max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C_{\max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C_{\max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C_{\max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C_{\max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|------------------------------------|------------------------------------|---------|--------------------------|----------------------------|----|
| | | | | | | | AUC=6.5 (49.1/7.52) | |

a: Wistar 大鼠单次经口给予异维甲酸500 mg/kg 后报告值的外推 (Tembe) : C_{\max} =9.07 $\mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-10\text{h})}$ =47.9 $\mu\text{g h/mL}$ 。

b: 新西兰白兔单次经口给予异维甲酸3 mg/kg 后实测值 (Eckhoff) : C_{\max} =0.952 $\mu\text{g/mL}$, AUC =12.2 $\mu\text{g h/mL}$ 。

c: 新西兰白兔单次经口给予异维甲酸15 mg/kg 后实测值 (Eckhoff) : C_{\max} =3.099 $\mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-10\text{h})}$ =49.1 $\mu\text{g h/mL}$ 。

d: 单次与食物同时口服给予异维甲酸80 mg/kg (1.33 mg/kg) 后报告值的外推 (美国说明书) : C_{\max} =0.86 $\mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-10\text{h})}$ =10.0 $\mu\text{g h/mL}$ 。 C_{\max} 外推是以0.5 mg/kg 剂量为基础的, 而 AUC 外推是以每天1 mg/kg/天的剂量为基础的。也可获得禁食时的 PK 数据, 但采用进食状态下的更高数值用于倍数计算: C_{\max} =0.3 $\mu\text{g/mL}$, AUC =3.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

参考文献

Eckhoff C, Chari S, Kromka M, Staudner H, Juhasz L, Rudiger H, et al. Teratogenicity and transplacental pharmacokinetics of 13-cis-retinoic acid in rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;125:34-41.

Tembe EA, Honeywell R, Buss NE, Renwick AG. All-trans-retinoic acid in maternal plasma and teratogenicity in rats and rabbits. Toxicol Appl Pharmacol. 1996;141:456-72.

US label isotretinoin.

甲氨蝶呤

CAS 号: 59-05-2

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|---|-----------------|--|--|--|--|---|---|
| 未确定 NOAEL | 0.1 mg/kg IP GD9 [Jordan, Woo] C _{max} =0.21 µg/mL ^a AUC=0.067 µg·h/mL ^a | 窝吸 收, 畸 形 | 未确定 NOAEL | 0.3 mg/kg IV GD10 [Jordan] C _{max} =1.58 µg/mL ^b AUC=0.61 µg·h/mL ^b | 脑积水、小 眼、唇腭 裂、小颌畸 形、尾骶尾 发育不良、 短肢畸形、 半肢、并 趾、缺趾; 胚胎致死 性, 吸收胎 | 银屑病: 10-25 mg Q7D (5.9-14.7 mg/m ²) 口服或 IV ^c 急性淋巴细胞白血病 (ALL): 诱导-每天3.3 mg/m ² , 维持-15 mg/m ² 口 服, 2次/周 绒毛膜癌: 15-30 mg QD 口服×5 (8.8-17.6 mg/m ²) 淋巴瘤: 10-25 mg QD×4-8口服(5.9-14.7 mg/m ²); 0.625-2.5 mg/kg (23-92.5 mg/m ²) 蕈样肉芽肿: 5-50 mg Q7D 口服(2.9-29 mg/m ²) 类风湿性关节炎: 7.5 mg Q7D 口服(4.4 mg/m ²) | NOAEL: 大鼠 未确定 NOAEL 兔 未确定 NOAEL LOAEL: 大鼠 C _{max} = 0.1 (0.21/2.14) AUC=0.02 (0.067/3.28) 兔 C _{max} =0.7 (1.58/2.14) AUC=0.2 (0.61/3.28) | 注意: 动 物的 MEFL 数 据是单次 给药后获 得的, 因 此若整个 器官发生 期给药则 倍数可能 会更低 |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|--|
| | | | | | | $C_{\max}=2.14 \mu\text{g/mL}^d$ $AUC=3.28 \mu\text{g h/mL}^d$ | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|--|

- a: Wistar 大鼠单次静脉注射给予甲氨蝶呤0.31 mg/kg 后报告值的外推 (Scheufler 1982) : $C_0=0.64 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0.1-4h)}=0.207 \mu\text{g h/mL}$ 。也可获得如下表所示的其它 PK 数据。选择来自 Scheufler 1982的数据用于倍数计算, 因为在使用相同种系的致畸性试验中, 其所需的外推程度最小。
- b: 雄兔单次静脉注射给予甲氨蝶呤1.33 mg/kg 后报告值的外推 (Iven) : $C_{\max}=7 \mu\text{g/mL}$, $AUC=2.72 \mu\text{g h/mL}$ 。雌性新西兰白兔单次静脉注射给予甲氨蝶呤10 mg/kg 后数据也可获得 (Stagni) : $C_{\max}=74 \mu\text{g/mL}$, $AUC=31.4 \mu\text{g h/mL}$ 。选择来自 Iven 的数据用于倍数计算, 因为在致畸性试验的剂量中, 其所需的外推程度最小。
- c: 正如所列出的, 在不同适应症中有不同的使用剂量、给药方案和给药途径 (美国说明书)。银屑病中的静脉给药剂量 25 mg (14.7 mg/m^2) 被选择用于 PK 倍数比较, 因为这是非肿瘤适应症中的最高剂量, 且也将能提供比口服给药 (蕈样肉芽肿) 50 mg (29 mg/m^2) 更高的暴露, 因为口服生物利用度仅~40%。
- d: 单次静脉注射给予甲氨蝶呤 30 mg/m^2 后报告值外推至 14.7 mg/m^2 (Campbell) : 目测曲线图得 $C_{\max}=4.37 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=6.69 \mu\text{g h/mL}$ 。也可获得口服给药数据 (Campbell) : 目测曲线图得 $C_{\max}=0.50 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=2.34 \mu\text{g h/mL}$ 。

参考文献

- Campbell MA, Perrier DG, Dorr RT, Alberts DS, Finley PR. Methotrexate: bioavailability and pharmacokinetics. Cancer Treat Rep. 1985;69:833-8.
- Iven H, Brasch H, Engster J. Pharmacokinetics of methotrexate and 7-hydroxy-methotrexate in rabbits. Cancer Chemother Pharmacol. 1985;15:115-20.
- Jordan RL, Wilson JG, Schumacher HJ. Embryotoxicity of the folate antagonist methotrexate in rats and rabbits. Teratology. 1977;15:73-9.
- Scheufler E. Evidence of nonlinear pharmacokinetics of methotrexate in the rat. Pharmacology. 1982;25:51-6.
- US label methotrexate.
- Woo DC, McClain RM, Hoar RM. Potentiation of methotrexate embryolethality by aspirin in rats. Teratology. 1978;17:37-41.

评价的其它参考文献

- Berry CL. Transient inhibition of DNA synthesis by methotrexate, in the rat embryo and fetus. J Embryol Exp Morphol. 1971;26:469-74. [increased resorptions at $\geq 1 \text{ mg/kg}$]
- Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2012;94:187-207. [review article]
- Kim MM, Lee SH, Lee MG, Hwang SJ, Kim CK. Pharmacokinetics of methotrexate after intravenous and intramuscular injection of methotrexate-bearing positively charged liposomes to rats. Biopharm Drug Dispos. 1995;16:279-93. [PK in Sprague Dawley rats at 4 mg/kg dose]

Scheufler E, Zetler G, Iven H. Pharmacokinetics and organ distribution of methotrexate in the rat. Pharmacology. 1981;23:75-81. [PK only at 31 mg/kg dose]

Stagni G, Shukla C. Pharmacokinetics of methotrexate in rabbit skin and plasma after iv-bolus and iontophoretic administrations. J Control Release. 2003;93:283-92. [PK only at 10 mg/kg dose]

Wilson JG, Scott WJ, Ritter EJ, Fradkin R. Comparative distribution and embryotoxicity of methotrexate in pregnant rats and rhesus monkeys. Teratology. 1979;19:71-9. [no AUC data, only concentrations at 0.25 hours]

| 大鼠药代动力学数据 | | | | | | |
|-------------------|---------------|----------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|--|
| 参考文献 | 剂量 (mg/kg) | 给药 途径 | 种属 | C _{max} (µg/mL) | AUC (µg·h/mL) | 注释 |
| Wilson | 0.3 | IV | Wistar | 0.40 | — | 因第一个时间点是0.25小时，故 C ₀ 为根据曲线图估算 |
| Scheufler 1981 | 31 | IV | Wistar | 177 | AUC _(0-inf) = 38.4 | C _{max} 为 C ₀ |
| Scheufler 1982 | 0.31 | IV | Wistar | 0.64 | AUC _(0.1-4h) = 0.207 | |
| Kim | 4.0 | IV | Sprague Dawley | 40 | AUC _(0-inf) = 2.88 | C _{max} 为目测曲线图得到，AUC 为173 µg·min/mL |

帕唑帕尼

CAS 号: 444731-52-6

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|--|---|-------------------|---|---|-------------|----|
| 1 mg/kg 经口 GD6-17 (美国 FDA, p. 218) C _{max} =3.47 µg/mL ^a AUC=0.028 µg·h/mL ^a | 3 mg/kg 经口 GD6-17 (美国 FDA, p.218) C _{max} =10.4 µg/mL ^a AUC=0.083 µg·h/mL ^a | 大血管畸形, 无名动 脉缺失 | 3 mg/kg 经口 GD7- 19 (美国 FDA, p. 225) C _{max} = 0.130 µg/mL ^b AUC _(0-t) =0.517 µg·h/mL ^c | 10 mg/kg 经口 GD7- 19 (美国 FDA, p. 225) C _{max} =1.063 µg/mL ^d AUC _(0-t) =1.723 µg·h/mL ^d | 着床后丢失增 加 | |

a: Sprague Dawley 大鼠经口给予帕唑帕尼 3 mg/kg 28 天后血浆外推值或实际报告值 (美国 FDA, p. 249): C_{max}=10.4 µg/mL, AUC=83 µg h/L (0.083 µg·h/mL)。

b: 兔给予帕唑帕尼 3 mg/kg 后血浆实测值 (美国 FDA, p. 227): C_{max}=0.130 µg/mL。

c: 兔给予帕唑帕尼 10 mg/kg 后报告值的外推 (美国 FDA, p. 227): AUC_(0-t)=1.723 µg h/mL。

d: 兔给予帕唑帕尼 10 mg/kg 后血浆实测值 (美国 FDA, p. 227): C_{max}=1.063 µg/mL, AUC_(0-t)=1.723 µg h/mL。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 022456 (18 Sep 2009).

用于评估的附加参考文献

US Label Votrient.

苯妥英

CAS 号: 57-41-0

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|--|--|--|--|--|--|--|----|
| 150 mg/kg 经 口 GD6-15 [Kim] C _{max} = 13.4 µg/mL ^a AUC = 205 µg·h/mL ^a | 300 mg/kg 经 口 GD6-15 [Kim] C _{max} = 26.8 µg/mL ^a AUC = 410 µg·h/mL ^a | 外观发现 (舌 头突出、脑 膜脑膨出、 头部隆出、 全身水肿和 肢体屈曲过 度), 骨骼畸 形(短肋) | 50 mg/kg 经 口 GD7-18 [McClain] C _{max} = 27 µg/mL ^b AUC _(0-24h) = 193 µg·h/mL ^c | 75 mg/kg 经 口 GD7-18 [McClain] C _{max} = 34 µg/mL ^d AUC _(0-24h) = 290 µg·h/mL ^c | 睁眼, 腭裂, 肢体异常中, 包括长骨短和 弯曲、弓形 足、并趾 | 口服溶液, 最 高625 mg/天 ^e C _{max} =14.5 µg/mL ^f AUC=291 µg·h/mL ^g | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =0.9 (13.4/14.5) AUC=0.7 (205/291) <u>兔</u> C _{max} =1.9 (27/14.5) AUC=0.7 (193/291) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =1.8 (26.8/14.5) AUC=1.4 (410/291) <u>兔</u> C _{max} =2.3 (34/14.5) AUC=1.0 (290/291) | |

a: Sprague Dawley 大鼠于 GD8 经口给予苯妥英 150 mg/kg 后实际值或报告值的外推 (Rowland): C_{max}=13.4 µg/mL, AUC_(0-inf)=205 µg·h/mL。也可获得 GD17 的 PK 数据: C_{max}=30.2 µg/mL, AUC_(0-inf)=906 µg h/mL。

b: 雌性新西兰白兔单次经口给予苯妥英 50 mg/kg 后的实际值 (McClain): C_{max}=27 µg/mL。雄性新西兰白兔经口给予苯妥英 30 mg/kg 后的 PK 数据也可获得 (Medhi): C_{max}=12.8 µg/mL。来自 McClain 的值被采用, 因为该值来自雌性, 无需外推, 且与发育毒性试验同时产生。

- c: 雄性新西兰白兔经口给予苯妥英30 mg/kg 后报告值的外推 (Medhi) : $AUC=116 \mu\text{g h/mL}$, 通过目测曲线图估计的浓度值计算而得, 因为其发表的值与该文章中其它数据相矛盾。
- d: 雌性新西兰白兔单次经口给予苯妥英50 或100 mg/kg 后实际值的内推 (McClain) : 在50和100 mg/kg 剂量下, 相应 $C_{\max}=27 \mu\text{g/mL}$ 和 $41 \mu\text{g/mL}$ 。
- e: 苯妥英可作为口服液, 其 MRHD 为625 mg/天 (给药间隔不明确), 也可作为缓释胶囊, 其 MRHD 为600 mg/天 (分3次给药)。对于暴露比较, 单次给药剂量250 mg (10 mL) 被用于 C_{\max} , 口服液剂量625 mg/day 则被用于 AUC, 因溶液的暴露比缓释胶囊更高 (美国 FDA 1986)。
- f: 单次给予苯妥英口服液125 mg 后报告值外推至250 mg 剂量 (美国 FDA 2002) : $C_{\max}=2.268 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=58.2 \mu\text{g h/mL}$ 。也可获得100 mg 剂量下的口服液以及缓释胶囊的 PK 数据 (美国 FDA 1986) : 对于 C_{\max} , 蓄积因子采用3.2, 该值按下列方程式估算而得: $\text{蓄积}=1/(1-e^{-k \cdot \tau})$, $k=0.693/t_{1/2}$, $t_{1/2}=14.924$ 小时, $\tau=8$ 小时 (即, $1/(1-e^{-0.372})=1/(1-0.690)=1/0.31=3.2$)。
- g: 单次给予苯妥英口服液125 mg 后报告值外推至625 mg 剂量 (美国 FDA 2002) : $AUC_{(0-\infty)}=58.2 \mu\text{g h/mL}$ 。

参考文献

- ANDA #40-420 Bioequivalence Review, Phenytoin FDA, United States Approval package, Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review 040420/S-000
FDA, United States Approval Package (Bioequivalence Review) for ANDA 088771 (22 Oct 1986), p. 32.
FDA, United States Approval Package (Bioequivalence Review) for ANDA 040420 (19 Apr 2002), p. 40.
Kim SH, Lee IC, Baek HS, Lim JH, Moon C, Shin DH, Kim SH, Park SC, Kim JC. Dose-response effects of diphenylhydantoin on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2012;95:337-45.
McClain RM, Langhoff L. Teratogenicity of diphenylhydantoin in the New Zealand white rabbit. Teratology. 1980;21:371-9.
Medhi B, Prakash A, Joshi R, Byrav DS. Effect of esomeprazole on pharmacokinetics of phenytoin in rabbits. Indian J Physiol Pharmacol. 2012;56:382-7.
Rowland JR, Binkerd PE, Hendrickx AG. Developmental toxicity and pharmacokinetics of oral and intravenous phenytoin in the rat. Reprod Toxicol. 1990;4:191-202.
US label Dilantin oral solution.
US label Dilantin extended release capsules.

泊马度胺

CAS 号: 19171-19-8

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|---|---|---|---|------------------|---|---|----|
| 未确定 NOAEL | 25 mg/kg 经口 GD6-17 [美国 FDA 2013a] C _{max} = 2.7 µg/mL ^a AUC ₍₀₋₂₄₎ = 4.3 µg h/mL ^a | 膀胱和甲状腺缺失, 腰椎与胸椎融合与错位 (椎弓、中央和/或神经弓) 吸收胎; 着床后丢失增加, 活胎数减少 | 未确定 NOAEL | 10 mg/kg GD7-19 [美国 FDA 2013a] C _{max} = 0.072 µg/mL ^b AUC _τ = 0.418 µg h/mL ^b | 室间隔缺损; 尾椎错位、融合或小 | 每天 4 mg × 21 (2.4 mg/m ² /天) C _{max} = 0.079 µg/mL ^c AUC _(0-24h) = 0.402 µg h/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠</u> 未确定 NOAEL <u>兔</u> 未确定 NOAEL LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 34 (2.7/0.079) AUC = 85 (34.3/0.402) <u>兔</u> C _{max} = 0.9 (0.072/0.079) AUC = 1.0 (0.418/0.402) | |

- a: 妊娠 Sprague Dawley 大鼠于 GD17经口给予泊马度胺25 mg/kg 后实际值（美国 FDA 2013a, p. 152）： $C_{\max}=2.729 \mu\text{g/mL}$ ， $AUC_{(0-24\text{h})}=34.34 \mu\text{g h/mL}$ 。
- b: 妊娠新西兰白兔于 GD17经口给予泊马度胺10 mg/kg 后实际值（美国 FDA 2013a, p. 163）： $C_{\max}=0.072 \mu\text{g/mL}$ ， $AUC_{\tau}=0.418 \mu\text{g h/mL}$ 。
- c: 多发性骨髓瘤受试者口服给予泊马度胺4 mg 8天后实际值（美国 FDA 2013b, p. 24）： $C_{\max}=0.079 \mu\text{g/mL}$ 。
- d: 口服给予泊马度胺4 mg/kg 4周后实际值（美国 FDA 2013a, p. 180）： $AUC_{(0-24\text{h})}=0.402 \mu\text{g h/mL}$ 。

参考文献

FDA, United States Pharmtox Review for Pomalyst NDA 204026 (08 Feb 2013a), pp. 149-156, 158-170, 178-180.

FDA, United States ClinPharm Review for Pomalyst NDA 204026 (08 Feb 2013b), p. 25.

评价的其它参考文献

Gay F, Mina R, Troia R, Bringhen S. Pharmacokinetic evaluation of pomalidomide for the treatment of myeloma. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2013;9:1517-27. [review article, data from Hoffman]

Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, Schafer P, Kosek J, Capone L, et al. Absorption, metabolism and excretion of [14C]pomalidomide in humans following oral administration. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71:489-501. [PK in healthy volunteers, used data for patients from FDA, United States reviews]

利巴韦林

CAS 号: 36791-04-5

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|---|--|---|---|---|------------|--|
| 0.3 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, p. 64) C _{max} =3.8 ng/mL ^a AUC=8.28 ng·h/mL ^a | 1.0 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, p. 64) C _{max} =12.7 ng/mL ^a AUC=27.6 ng·h/mL ^a | 脑积水, 视网膜襞, 膈疝, 肾上腺移位, 食道移位, 血管缺 陷; 移行椎, 脊柱侧 凸, 肋骨和椎骨融 合, 胸骨分裂, 趾趾 畸形, 后肢旋转不 良; 着床后丢失增加 | 0.3 mg/kg 经口 GD6-18 (美国 FDA, p. 68) 未发现兔 PK 数 据 | 1.0 mg/kg 经口 GD6-18 (美国 FDA, p. 68) 未发现兔 PK 数 据 | 异常颈胸动 脉 | 利巴韦林经过显著的首 过代谢。作为一个前 药, 它迅速合成代谢为 单磷酸利巴韦林和三磷 酸利巴韦林, 在其抗病 毒活性中发挥作用 (Dixit)。它也经过去 核糖化生成三唑甲酰胺 (Lin)。这些代谢产物 单独对大鼠发育影响的 贡献尚不明。 |

a: 雌性 Sprague Dawley 大鼠单次经口给予利巴韦林 10 mg/kg 后血浆报告值的外推 (美国 FDA, p. 76): C_{max}=0.127 µg/mL, AUC=0.276 µg h/mL。注意外推≥10倍。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 020903 (18 May 1998).

评价的其它参考文献

Dixit NM, Perelson AS. The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. Cell Mol Life Sci. 2006;63:832-42

Liao S, Jin X, Li J, Zhang T, Zhang W, Shi W, et al. Effects of silymarin, glycyrrhizin, and oxymatrine on the pharmacokinetics of ribavirin and its major metabolite in rats. *Phytother Res.* 2016;30:618-26. [at 30 mg/kg in fasted male Sprague Dawley rats: $C_{\max} = 1.36 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-\text{inf})} = 14.7 \mu\text{g h/mL}$]

Lin CC, Yeh LT, Luu T, Lourenco D, Lau JY. Pharmacokinetics and metabolism of [^{14}C]ribavirin in rats and cynomolgus monkeys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1395-8. [at 30 mg/kg in fasted male Sprague Dawley rats: $C_{\max} = 0.433 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-\text{inf})} = 3.04 \mu\text{g h/mL}$]

他克莫司

CAS 号: 104987-11-3

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 注释 |
|---|--|--------------------------|---|---|---|---|
| 1.0 mg/kg 经口 GD7-17 (美国 FDA, p. 18) C _{max} =2.9 ng/mL ^a AUC _(0-inf) =10.9 ng·h/mL ^a | 3.2 mg/kg 经口 GD7-17 (美国 FDA, p. 18) C _{max} =20 ng/mL ^b AUC _(0-inf) =68.9 ng·h/mL ^b | 着床后丢失轻微 增加 (晚期吸 收) | 0.32 mg/kg 经口 GD6-18 (美国 FDA, p. 19) C _{max} =0.93 ng/mL ^c AUC=17.6 μg·h/mL ^c | 1.0 mg/kg 经口 GD6-18 (美国 FDA, p. 19) C _{max} =2.9 ng/mL ^c AUC=55 ng·h/mL ^c | 心室发育不良, 室间 隔缺损, 球茎主动 脉弓和动脉弓和导 管狭窄, 脐膨出, 胆 囊发育不全, 骨骼 畸形; 着床后丢失 增加, 窝仔数减少 | <ul style="list-style-type: none"> 大鼠和兔在 LOAEL 下均可见母体毒性 血:血浆比为4:1 代谢物为原形的3倍 99%蛋白结合 |

a: 雄性大鼠单次经口给予他克莫司1.0 mg/kg 后血浆实际值 (美国 FDA, p. 25): C_{max}=2.9 ng/mL, AUC_(0-inf)=10.9 ng h/mL。b: 雄性大鼠单次经口给予他克莫司3.2 mg/kg 后血浆实际值 (美国 FDA, p. 25): C_{max}=20 ng/mL, AUC_(0-inf)=68.9 ng h/mL。c: 新西兰白兔单次经口给予他克莫司2 mg/kg 后报告值的外推 (Piekoszewski): C_{max}=5.79 ng/mL, AUC=110 ng h/mL。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 50-708/50-709 (08 Apr 1994).

Piekoszewski W, Chow FS, Jusko WJ. Disposition of tacrolimus (FK 506) in rabbits. Role of red blood cell binding in hepatic clearance. Drug Metab Dispos. 1993;21:690-8.

评价的其它参考文献

Iwasaki K, Shiraga T, Nagase K, Hirano K, Nozaki K, Noda K. Pharmacokinetic study of FK 506 in the rat. Transplant Proc. 1991;23:2757-9.

沙利度胺

CAS 号: 50-35-1

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 ^a | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注 释 |
|---|--|-----------------------|---|---|---|--|---|--------|
| 10 mg/kg ^b [Janer] C _{max} =0.97 µg/ mL ^c AUC _(0-24h) =10.75 µg h/mL ^c | 50 mg/kg ^b [Newman, Schardein] C _{max} =4.87 µg/ mL ^c AUC _(0-24h) =53.75 µg h/mL ^c | 着床点 减少 | 20 mg/kg 经口 GD7-19 [Christian] 在 GD19时 C _{max} =0.82 µg/mL ^d AUC _(0-24h) =4.18 µg h/mL ^d | 60 mg/kg 经口 GD7-19 [Christian] 在 GD19时 C _{max} =2.16 µg/mL ^e AUC _(0-24h) =14.4 µg.h/mL ^e | <ul style="list-style-type: none"> 吸收胎 肢体旋转或弯曲(60 mg/kg剂量下4/38胎仔, 180 mg/kg 剂量下15/25胎仔) 脑积水(n=2/38) 在180 mg/kg剂量下: 着床后丢失增加, 包括死胎, 以及大量外观和内脏畸形 | 50 mg 口服 ^f C _{max} =0.62 µg/mL ^g AUC _(0-inf) =4.9 µg h/mL ^g | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 1.6 (0.97/0.62) AUC = 2.2 (10.75/4.9) <u>兔</u> C _{max} = 1.3 (0.82/0.62) AUC = 0.9 (4.18/4.9) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} = 7.9 (4.87/0.62) AUC = 11.0 (53.75/4.9) <u>兔</u> C _{max} = 3.5 (2.16/0.62) AUC = 2.9 (14.4/4.9) | |

a: 文献已报告了大量的大鼠发育毒性试验, 在不同种系中有着不同的结果 (Newman, Neubert, Janer, Schardein)。这些较老的试验中的很多试验不符合现在的设计标准。尽管畸形诱导不能重现, 但在剂量≥100 mg/kg 时胚胎致死性似乎是一种常见效应 (Newman)。

b: 基于 Newman 和 Schardein 的文献综述, 50 mg/kg 被选作 LOAEL。基于 Janer 的综述, 10 mg/kg 看起来是最高的未见发育毒性剂量。

- c: 雌性 Fischer 大鼠经口给予沙利度胺50 mg/kg 8天后的外推或实际值（美国 FDA, p. 86）： $C_{\max}=4.87 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=53.75 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。也可获得雌性 Fischer 大鼠单次经口给药30 mg/kg 后的 PK 数据（美国 FDA, p. 22, 91）： $C_{\max}=10.4 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-18\text{h})}=63.99 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ；以及雄性 Sprague Dawley 大鼠单次经口给药100 mg/kg 后的数据（美国 FDA, p. 73）： $C_{\max}=21.60 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-48\text{h})}=348.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。
- d: 妊娠新西兰白兔经口给予沙利度胺20 mg/kg 后的实际值（Christian）。GD7: $C_{\max}=1.77 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=13.4 \mu\text{g h/mL}$ ；GD19: $C_{\max}=0.824 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=4.18 \mu\text{g h/mL}$ 。
- e: 妊娠新西兰白兔经口给予沙利度胺60 mg/kg 后的实际值（Christian）。GD7: $C_{\max}=6.39 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=78.7 \mu\text{g h/mL}$ ；GD19: $C_{\max}=2.16 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-24\text{h})}=14.4 \mu\text{g h/mL}$ 。
- f: 当前被批准的剂量范围是100-400 mg/天。50 mg 的剂量被用于 PK 比较，因为这是沙利度胺首次被开发用于治疗失眠时的最低剂量。而且，在时间敏感窗口期间，一片50 mg 的沙利度胺足以导致50%的妊娠出现出生缺陷（Vargesson）。
- g: 健康志愿者单次给予50 mg 后的实际值（Teo, 美国说明书）： $C_{\max}=0.62 \text{ g/mL}$, $AUC=4.90 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

参考文献

- Christian MS, Laskin OL, Sharper V, Hoberman A, Stirling DI, Latriano L. Evaluation of the developmental toxicity of lenalidomide in rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2007;80:188-207.
- FDA, United States. Pharmtox review NDA 020785 (11 May 1998).
- Janer G, Slob W, Hakkert BC, Vermeire T, Piersma AH. A retrospective analysis of developmental toxicity studies in rat and rabbit: what is the added value of the rabbit as an additional test species? *Regul Toxicol Pharmacol*. 2008;50:206-17.
- Neubert R, Neubert D. Peculiarities and possible mode of actions of thalidomide. In: Kavlock RJ, Daston GP, editors. *Handbook of experimental pharmacology* 124: Drug toxicity in embryonic development II. New York: Springer-Verlag; 1997. p.41-119.
- Newman LM, Johnson EM, Staples RE. Assessment of the effectiveness of animal developmental toxicity testing for human safety. *Reprod Toxicol*. 1993;7:359-90.
- Schardein JL, Macina OT. Human developmental toxicants: aspects of toxicology and chemistry. Boca Raton: CRC Press; 2007. p. 127-141.
- Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD, Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:311-27.
- Vargesson N. Thalidomide embryopathy: an enigmatic challenge. *ISRN Development Biol*. 2013;2013:Article ID 241016. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/241016>
- US label Thalomid.

评价的其它参考文献

Brock N, [Experimental contribution to the testing of teratogenic drug effects in the laboratory rat]. Naunyn-Schmiedebergs Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1964;249:117-145 [500 mg/kg only dose tested]

EMA Assessment Report for Thalidomide Pharmion. EMEA/176582/2008, p. 13. [same PK values as FDA review, $AUC_{(0-inf)} = 55.25 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ at 50 mg/kg on D8]

Eriksson T, Riesbeck K, Ostraat O, Ekberg H, Björkman S. Drug exposure and flow cytometry analyses in a thalidomide treatment schedule that prolongs rat cardiac graft survival. Transplant Proc. 1992;24:2560-1. [no PK parameters published]

FDA, United States. Pharmtox review NDA 021430 (23 Nov 2005). [review for multiple myeloma, no new PK or teratology data from NDA 020785]

FDA, United States. Pharmtox review NDA 204026 (08 Feb 2013). [thalidomide was used as a positive control in the rabbit developmental toxicity study at a dose of 180 mg/kg]

托吡酯

CAS 号: 97240-79-4

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人类剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人类 LOAEL/人类 | 注释 |
|--|---|----------|--|---|--------------------------|---|--|--|
| 100 mg/kg 经口 GD6-15 [美国说明书, 美国 FDA 1996a] C _{max} =49 µg/mL ^a AUC=893 µg·h/mL ^b | 400 mg/kg 经口 GD6-15 [美国说明书, 美国 FDA 1996a] C _{max} =168.6 µg/mL ^c AUC=3573 µg·h/mL ^b | 缺趾, 肾积水 | 20 mg/kg 经口 GD6-18 [美国说明书, 美国 FDA 1996a] C _{max} =13 µg/mL ^d AUC=67 µg·h/mL ^d | 35 mg/kg 经口 GD6-18 [美国说明书, 美国 FDA 1996a] C _{max} =23 µg/mL ^d AUC=117 µg·h/mL ^d | ≥35 mg/kg 时胚胎胎 仔死亡 | 400 mg/天, 分2次给药 C _{max} =13.5 µg/mL ^e AUC=229 µg h/mL ^e | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =3.6 (49/13.5) AUC=3.9 (893/229) <u>兔</u> C _{max} =1.0 (13/13.5) AUC=0.3 (67/229) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =12.5 (169/13.5) AUC=15.6 (3573/229) <u>兔</u> C _{max} =1.7 (23/13.5) AUC=0.5 (117/229) | <ul style="list-style-type: none"> 大鼠: 虽然在 20 mg/kg 剂量下观察到胎仔体重减少和结构变异发生率增加, 但 MEFL 的 NOAEL 被认为是 100 mg/kg 大鼠: 在 ≥400 mg/kg 时可见母体毒性的临床症状, 且在 ≥100 mg/kg 时母体体重增量减少 兔: 在 ≥35 mg/kg 时可见母体毒性 (体重增量 |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|
| | | | | | | | | 减少，临床症状，和/或死亡) |
|--|--|--|--|--|--|--|--|----------------|

- a: 妊娠雌性 Sprague Dawley 大鼠于 GD12-15 (4天) 给予托吡酯200 mg/kg 后报告值的外推 (美国 FDA, p. 48): $C_{1.5h}=97.3 \mu\text{g/mL}$ 。
- b: 雌性 Sprague Dawley 大鼠给予托吡酯30 mg/kg 8天后报告值的外推 (美国 FDA, p. 12): $C_{\max}=22.2 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}=268.2 \mu\text{g h/mL}$ 。
- c: 妊娠雌性 Sprague Dawley 大鼠于 GD12-15 (4天) 给予托吡酯400 mg/kg 后的实际值 (美国 FDA, p. 48) $C_{1.5h}=168.6 \mu\text{g/mL}$ 。
- d: 雌性新西兰白兔给予托吡酯60 mg/kg 14天后报告值的外推 (美国 FDA, p. 13) $C_{\max}=39.1 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}=201 \mu\text{g h/mL}$ 。
- e: 口服给予托吡酯100 mg/kg BID 14天后报告值的外推 (美国 FDA 1996b) $C_{\max}=6.76 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-24h)}=57.2 \mu\text{g h/mL}$ 。也可获得很多其它剂量、给药方案以及与其它药物联合使用下的 PK 数据 (美国 FDA 1995b, Bialer)。

参考文献

Bialer M, Doose DR, Murthy B, Curtin C, Wang SS, Twyman RE, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. Clin Pharmacokinet. 2004;43:763-80.

FDA, United States. Pharmtox Review NDA 020505 (24 Dec 1996a).

FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 020505 (24 Dec 1996b), p. 39.

三甲双酮

CAS 号: 127-48-0

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人类剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|---|---|--|--|------------|---|---|--|
| 60 mg/kg 经口 GD6-15 [Buttar 1976] <u>三甲双酮</u> C _{max} =58.9 µg/mL ^a AUC _(0-inf) =203 µg·h/mL ^a <u>二甲双酮</u> C _{max} =97.7 µg/mL ^b AUC _(0-inf) = 4872 µg·h/mL ^b | 240 mg/kg 经口 GD6-18 [Buttar 1976] <u>三甲双酮</u> C _{max} =235 µg/mL ^a AUC _(0-inf) = 814 µg·h/mL ^a <u>二甲双酮</u> C _{max} =391 µg/mL ^b AUC _(0-inf) = 19,488 µg·h/mL ^b | 240 mg/kg GD6-15 [Buttar]: “对存活和 窝仔数有 不良胎仔 影响” 250 mg/kg GD7-18 [Vorhees]: 胚胎致死 性, 畸形 (主要是心 脏的, 伴 较低发生 率的食管 和肾缺陷) | 未发现兔数 据 <u>三甲双酮</u> AUC=10.78 µg·h/mL ^c | 未发现兔数 据 | 未发现 兔数据 | 600 mg QID (10 mg/kg ×4) [最高剂量, 美国说明书] <u>三甲双酮</u> C _{max} =42.75 µg/mL ^d AUC _(0-inf) = 1000 µg·h/mL ^d <u>二甲双酮</u> C _{max} =1251 µg/mL ^e AUC _(0-inf) = 36,670 µg·h/mL ^e | <u>三甲双酮</u> NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =1.4 (58.9/42.75) AUC=0.2 (203/1000) <u>兔</u> 未确定 NOAEL LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =5.5 (235/42.75) AUC=0.8 (814/1000) <u>兔</u> 未确定 LOAEL <u>二甲双酮</u> NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =0.1 (97.7/1251) AUC=0.1 (4872/36670) | 二甲双酮是 唯一的代谢 产物, 其暴 露量远高于 三甲双酮暴 露量, 且是 已证实的致 畸物 (Buttar 1978)。因此 也列出二甲 双酮的倍 数。 |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | LOAEL: 大鼠 $C_{\max}=0.3$ (391/1251) $AUC=0.5$ (19488/36670) | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

- a: 雄性 Wistar 大鼠单次经口给予三甲双酮100 mg/kg 后的报告值外推 (Tanaka 1981) : $C_{\max}=98.1 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=339 \mu\text{g h/mL}$ 。
- b: 雄性 Wistar 大鼠单次经口给予三甲双酮100 mg/kg 后的报告值外推 (Tanaka 1981) : 二甲双酮 $C_{\max}=162.8 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=8120 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。
- c: 日本白兔单次静脉注射给予三甲双酮4 mg/kg 后的实际值(Tanaka 1999): $AUC_{(0-\infty)}=10.78 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 计算基于 $Cl=0.371 \text{ L}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。
- d: 单次口服给予三甲双酮4 mg/kg 后的报告值外推 (Kobayashi) : $C_{\max}=6.0 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=100.1 \mu\text{g h/mL}$ 。对于 C_{\max} , 采用蓄积因子2.85, 该值根据以下方程式估算得出: 蓄积 $=1/(1-e^{-k\cdot\tau})$, $k=0.693/t_{1/2}$, $t_{1/2}=9.6$ 小时, $\tau=6$ 小时 (即, $1/(1-e^{-0.433})=1/(1-0.649)=1/0.351=2.85$)。
- e: 单次口服给予三甲双酮4 mg/kg 后的报告值外推 (Kobayashi) : 二甲双酮 $C_{\max}=12.83 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=3667 \mu\text{g h/mL}$ 。对于 C_{\max} , 采用蓄积因子39, 该值根据以下方程式估算得出: 蓄积 $=1/(1-e^{-k\cdot\tau})$, $k=0.693/t_{1/2}$, $t_{1/2}=160$ 小时, $\tau=6$ 小时 (即, $1/(1-e^{-0.026})=1/(1-0.974)=1/0.026=39$)。

参考文献

Buttar HS, Dupui I, Khera KS. Fetotoxicity of trimethadione and paramethadione in rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1976;37:126 [abstract]

Buttar HS, Dupuis I, Khera KS. Dimethadione-induced fetotoxicity in rats. Toxicology. 1978;9:155-64.

Tanaka E, Kinoshita H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Takabatake E. Pharmacokinetic studies of trimethadione and its metabolite in rats with chemical-induced liver injury. J Pharmacobiodyn. 1981;4:576-83.

Tanaka E, Ishikawa A, Horie T. In vivo and in vitro trimethadione oxidation activity of the liver from various animal species including mouse, hamster, rat, rabbit, dog, monkey and human. Hum Exp Toxicol. 1999;18:12-16.

Vorhees CV. Fetal anticonvulsant syndrome in rats: dose- and period-response relationships of prenatal diphenylhydantoin, trimethadione and phenobarbital exposure on the structural and functional development of the offspring. J Pharmacol Exp Ther. 1983;227:274-87.

US label trimethadione.

评价的其它参考文献

Midha KK. Metabolism and disposition of trimethadione in pregnant rats. Epilepsia. 1979;20:417-23. [only useful data are concentrations at 6 hours after last dose following dosing 60 and 240 mg/kg GD6-15: at 60 mg/kg, $C_{6h} = 11.3 \mu\text{g/mL}$]

Schardein JL, Schwetz BA, Kenel MF. Species sensitivities and prediction of teratogenic potential. *Environ Health Perspect.* 1985;61:55-67. [claimed rats are an insensitive species for detecting trimethadione teratogenesis]

Tanaka E, Yoshida T, Kuroiwa Y. Dose-independent pharmacokinetics of trimethadione and its metabolite in rats. *J Pharm Sci.* 1985;74:340-1. [PK values after 4 mg/kg trimethadione oral single dose in male Wistar rats: trimethadione $C_{\max} = 3.0 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-\text{inf})} = 8.21 \mu\text{g h/mL}$, and dimethadione $C_{\max} = 10.2 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-\text{inf})} = 465.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. The values after 100 mg/kg (Tanaka 1981) were used instead].

Taylor JD, Bertcher EL. The determination and distribution of trimethadione (tridione) in animal tissues. *J Pharmacol Exp Ther.* 1952;106:277-85. [levels in rabbit brain after 1000 mg/kg IP]

丙戊酸

CAS 号: 99-66-1 (丙戊酸钠: 1069-66-5)

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注 释 |
|--|---|----------------|--|--|--|---|---|--------|
| 65 mg/kg 经口 GD6-15, SD 大鼠 [美国 FDA, 1995] C _{max} =73.8 µg/mL ^a AUC=230 µg·h/mL ^a | 200 mg/kg 经口, SD 大鼠, GD7-18 [Voorhees], GD8-17 [Binkerd]; [美国 丙戊酸钠 Depacon 说明 书] C _{max} =227 µg/mL ^a AUC=707 µg·h/mL ^a | 肾积水, 心 血管缺陷 | 150 mg/kg 经口 GD6-18 [美国 FDA, 1977] C _{max} =410 µg/mL ^b AUC=690 µg·h/mL ^b | 350 mg/kg 经口 GD6-18 [美国 FDA, 1977] C _{max} =957 µg/mL ^b AUC=1610 µg·h/mL ^b | 吸收胎; 外 观异常 (腭 裂, 脐疝, 双侧畸形 足, 露脑, 耳发育不 全, 腹 裂); 内脏 畸形 (室间 隔缺损, 心 室畸形, 肾 发育不 全); 骨骼 畸形 (多余 肋骨, 肋骨 融合) | 60 mg/kg/天, 分 2次口服给药 (30 mg/kg/次) [最高批准剂量, 美国丙戊酸钠 Depakote 和丙戊 酸 Depakene 的 说明书] C _{max} =205 µg/mL ^c AUC _(0-inf) =4180 µg·h/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =0.4 (73.8/205) AUC=0.06 (230/4180) <u>兔</u> C _{max} =2.0 (410/205) AUC=0.2 (690/4180) LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =1.1 (227/205) AUC=0.2 (707/4180) <u>兔</u> C _{max} =4.7 (957/205) AUC=0.4 (1610/4180) | |

a: 妊娠 Sprague Dawley 大鼠于 GD17经口给予丙戊酸200 mg/kg 后的外推或实际值 (Binkerd): C_{max}=227 µg/mL, AUC=707 µg h/mL。GD8的 PK 数据也可获得: C_{max}=341 µg/mL, AUC=1019 µg·h/mL。

b: 雄性新西兰白兔单次经口给予丙戊酸70 mg/kg 后的报告值外推 (Bourin) : $C_{\max}=191.3 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)}=322 \mu\text{g h/mL}$ 。也可获得兔经口给予50 mg/kg (美国 FDA)、经口给予20 mg/kg (van Jaarsveld)、静脉注射给予43 mg/kg (Nakashima) 以及静脉注射给予75 mg/kg (Yokogawa) 后的 PK 数据。

c: 口服丙戊酸1000 mg BID 5天后的报告值外推 (Nitsche) : $C_{\max}=114 \mu\text{g/mL}$ 。

d: 单次口服给予丙戊酸1000 mg 后的报告值外推 (Nitsche) $AUC_{(0-\infty)}=1161 \mu\text{g h/mL}$ 。

参考文献

Binkerd PE, Rowland JM, Nau H, Hendrickx AG. Evaluation of valproic acid (VPA) developmental toxicity and pharmacokinetics in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;11:485-93.

Bourin M, Guenzet J, Thomare P, Kergueris MF, Ortega A, Larousse C. Effects of administration route on valproate pharmacokinetics in the rabbit. *Fundam Clin Pharmacol.* 1991;5:331-9.

FDA, United States Approval Package, NDA 018081 (S-001, S-025) and 018082 (S-008) (1995), Part 2. p. 7-8,10,12,28.

FDA, United States Pharmtox reviews IND 011152 (March 1977), p. 31-32, 34.

Nitsche V, Mascher H. The pharmacokinetics of valproic acid after oral and parenteral administration in healthy volunteers. *Epilepsia.* 1982;23:153-62

Ong LL, Schardein JL, Petrere JA, Sakowski R, Jordan H, Humphrey RR, et al. Teratogenesis of calcium valproate in rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1983;3:121-6.

Vorhees CV. Teratogenicity and developmental toxicity of valproic acid in rats. *Teratology.* 1987;35(2):195-202.

US Depacon (valproate injection) label.

US Depakene (valproate capsule) label.

US Depakote (valproex tablets) label.

评价的其它参考文献

FDA, United States Pharmtox reviews IND 011152 (1977), p. 48. [after 50 mg/kg [^{14}C]valproic acid oral single dose in rabbits (FDA, United States): $C_{\max} = 86 \mu\text{g/mL}$].

Katayama H, Mizukami K, Yasuda M, Hatae T. Effects of carnitine on valproic acid pharmacokinetics in rats. *J Pharm Sci.* 2016;105:3199-3204. [PK data in male Wistar rats after 32 mg/kg oral: $C_{\max} = 40.7 \mu\text{g/mL}$, $AUC_{(0-\infty)} = 3458 \mu\text{g}\cdot\text{min/mL}$ ($57.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)]

- Nakashima M, Takeuchi N, Hamada M, Matsuyama K, Ichikawa M, Goto S. In vivo microdialysis for pharmacokinetic investigations: a plasma protein binding study of valproate in rabbits. *Biol Pharm Bull.* 1994;17:1630-4. [PK after 43 mg/kg intravenous valproic acid in anesthetized male Japanese Albino rabbits: $C_0 = 157 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-\text{inf})} = 308 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$]
- Rha JH, Jang IJ, Lee KH, Chong WS, Shin SG, Lee N, Myung HJ. Pharmacokinetic comparison of two valproic acid formulations--a plain and a controlled release enteric-coated tablets. *J Korean Med Sci.* 1993 Aug;8(4):251-6.
- van Jaarsveld MF, Walubo A, du Plessis JB. Interaction between valproic acid and acyclovir after intravenous and oral administration in a rabbit model. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101:434-40. [PK after 20 mg/kg valproic acid oral single dose in New Zealand White rabbits: $C_{\text{max}} = 64.2 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-\text{inf})} = 227 \mu\text{g h/mL}$].
- Yokogawa K, Iwashita S, Kubota A, Sasaki Y, Ishizaki J, Kawahara M, Matsushita R, Kimura K, Ichimura F, Miyamoto K. Effect of meropenem on disposition kinetics of valproate and its metabolites in rabbits. *Pharm Res.* 2001;18:1320-6. [PK after 75 mg/kg intravenous dose in male albino rabbits: $C_{\text{max}} = 238 \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-6\text{h})} = 17.5 \text{ mg}\cdot\text{min/L}$ ($292 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)]
- Zaccara G, Messori A, Moroni F. Clinical pharmacokinetics of valproic acid--1988. *Clin Pharmacokinet.* 1988;15:367-89.

维莫德吉

CAS 号: 879085-55-9

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|---|--|--|--|------------|---|---|---------------|
| 未确定 NOAEL | 10 mg/kg GD6-17 经口[美国 FDA, 2011] C _{max} =7.22 µg/mL ^a AUC _(0-24h) =50.5 µg·h/mL ^a | 畸形包括后 肢足趾缺失 和/或融合, 会阴张开, 多发性颅面 异常 | 未发现兔数 据 | 未发现兔数 据 | 未发现 兔数据 | 150 mg 口服 C _{max} =13.0 µg/mL ^b AUC _(0-24h) =306 µg·h/mL ^b | NOAEL: <u>大鼠</u> : 未确定 NOAEL <u>兔</u> : 未发现数据 LOAEL: <u>大鼠</u> C _{max} =0.6 (7.22/13) AUC=0.2 (50.5/306) <u>兔</u> 未发现数据 | MW = 421.3 |

a: 雌性妊娠 Wistar 大鼠每天经口给予维莫德吉 10 mg/kg 10 次后的报告值 (美国 FDA, 2011): C_{max}=7.22 µg/mL, AUC_(0-24h)=50.5 µg h/mL。b: 每天口服给予维莫德吉 150 mg 14 次后的报告值 (美国 FDA, 2012): C_{max}=30.9 µM (13.0 µg/mL), AUC_(0-24h)=727 µmol·h/L (306 µg·h/mL)。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review NDA 203388 (08 Sep 2011), p. 66-9.

FDA, United States. Clinical Pharmacology Review NDA 203388 (13 Jan 2012), p. 48.

1.3.2 阴性对照参考化合物

西替利嗪

CAS No.: 83881-51-0

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|---|--|--|---|---|--------------|--|--|----|
| <u>NOAEL (MEFL)</u> 75 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, 1989) C _{max} = 45 µg/mL ^a AUC = 301 µg•h/mL ^b <u>更低剂量时的暴露</u> 8 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, 1989) C _{max} = 4.6 µg/mL ^a | 225 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, 1989) C _{max} = 128 µg/mL ^a AUC = 1010 µg•h/mL ^b | 225 mg/kg: 在存在母体 毒性 (死 亡、临床症 状) 情况 下着床前和 着床后丢失 | <u>NOAEL (MEFL)</u> 135 mg/kg 经口 GD6-18 (美国 FDA, 1989) C _{max} = 137 µg/mL ^c AUC = 642 µg•h/mL ^c <u>更低剂量时的暴露</u> 15 mg/kg 经口 | 未确定 | 未观察到 MEFL | MRHD 10 mg 单次给药后暴露 量: C _{max} = 0.33 µg/mL ^d AUC _(0-24h) : 3.0 µg•hr/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠 (75mg/kg/ 天)</u> C _{max} : 136 (45/0.33) AUC: 111 (334/3.02) <u>兔 (135 mg/kg/ 天)</u> C _{max} : 415 (137/0.33) AUC: 213 (642/3.02) LOAEL: | 无 |

| | | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|--|--|---|--|
| AUC = 32 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^{\text{b}}$ 25 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, 1989) $C_{\text{max}} = 12 \mu\text{g}/\text{mL}^{\text{a}}$ AUC = 41 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^{\text{b}}$ | | | GD6-18 (美国 FDA, 1989) $C_{\text{max}} = 15 \mu\text{g}/\text{mL}^{\text{c}}$ AUC = 71 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^{\text{c}}$ 45 mg/kg 经口 GD6-18 (美国 FDA, 1989) $C_{\text{max}} = 51 \mu\text{g}/\text{mL}^{\text{c}}$ AUC = 116 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}^{\text{c}}$ | | | | 大鼠 (225 mg/kg/ 天) C_{max} : 388 (128/0.33) AUC: 334 (1010/3.02) 兔 不适用 | |
|--|--|--|---|--|--|--|---|--|

a: 来自于大鼠4周重复给药毒性试验25、75、225 mg/kg/天剂量下在稳态 (第23天) 时的 C_{max} 报告值。8 mg/kg/天时的 C_{max} 为这些数据的线性外推 (美国FDA, 1993, page 4)。

b: 来自于大鼠4周重复给药毒性试验25、225 mg/kg/天剂量下在稳态 (第23天) 时的报告AUC值。8和75 mg/kg/天剂量下的AUC为这些数据的线性外推 (美国FDA, 1993, page 4)。

c: 来自于妊娠兔GD6-18给药, 25、45、90 mg/kg/天剂量下在稳态 (GD18) 时的AUC和 C_{max} 报告值。15和135 mg/kg/天剂量下的 C_{max} 和AUC为这些数据的线性外推 (美国FDA, 1993, page 5)。

d: 西替利嗪以水单次给予10 mg (美国FDA, 2003)。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (11 Apr 1989) part 01, pages 10-11 (rat and rabbit EFD overview).

FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (11 Apr 1989) part 02, pages 10-30 (rat and rabbit EFD summary).

FDA, United States. Pharmacology review of NDA 019835 (18 Oct 1993), pages 4 (rat PK data) and 5 (rabbit PK data).

FDA, United States. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review 021621/S-000 (31 Oct 2003) (Clinical AUC, single dose pg 11)

US Label Zyrtec.

EU SmPC Zyrtec.

沙格列汀

CAS No.: 361442-04-8

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|--|--------------|--|---|--------------|---|--|--|
| <u>NOAEL (MEFL)</u> 900 mg/kg 经口 GD6-15 (美国 FDA, 2009) 沙格列汀 C _{max} = 249 µg/mL ^a AUC ₀₋₂₄ = 647 µg•h/mL ^a BMS-510849 C _{max} = 21.1 µg/mL ^b AUC ₀₋₂₄ = 144 µg•h/mL ^a <u>更低剂量的暴露</u> 64 mg/kg 经口 | 未确定 | 未观察到 MEFL | <u>NOAEL (MEFL)</u> 200 mg/kg 经口 GD7-19 (美国 FDA, 2009) 沙格列汀 C _{max} = 43 µg/mL ^c AUC ₀₋₂₄ = 111 µg•h/mL ^a BMS-510849 C _{max} = 125 µg/mL ^c AUC ₀₋₂₄ = 434 µg•h/mL ^a <u>更低剂量的暴露</u> 8 mg/kg 经口 | 未确定 | 未观察到 MEFL | MRHD 5 mg 单次给药后的 暴露量: 沙格列汀 C _{max} = 0.024 µg/mL ^d AUC _(0-24h) : 0.078 µg•hr/mL ^d BMS-510849 C _{max} = 0.047 µg/mL ^d AUC _(0-24h) : 0.214 µg•hr/mL ^d | NOAEL: <u>大鼠 (900 mg/kg/天)</u> 沙格列汀 C _{max} : 10,375 (249/0.024) AUC: 8,294 (647/0.078) BMS-510849 C _{max} : 449 (21.1/0.047) AUC: 673 (144/0.214) <u>兔 (200 mg/kg/天)</u> 沙格列汀 C _{max} : 1,792 (43/0.024) AUC: 1,423 (111/0.078) BMS-510849 C _{max} : 2,659 (125/0.047) AUC: 2,028 (434/0.214) LOAEL: | BMS-510849 是沙格列汀 的一种主要 活性代谢产 物。(美国说 明书和欧盟 EPAR Onglyza) |

| | | | | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|--|-----------------------|--|
| GD6-15 沙格列汀 $C_{\max} = 17.7$ $\mu\text{g/mL}^a$ $\text{AUC}_{0-24} = 23.6$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ BMS-510849 $C_{\max} = 1.5$ $\mu\text{g/mL}^b$ $\text{AUC}_{0-24} = 6.3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ 240 mg/kg 经口 GD6-15 沙格列汀 $C_{\max} = 66.3$ $\mu\text{g/mL}^a$ $\text{AUC}_{0-24} = 121$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ BMS-510849 $C_{\max} = 5.6 \mu\text{g/mL}^b$ $\text{AUC}_{0-24} = 28.9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ | | | GD7-19 沙格列汀 $C_{\max} = 2 \mu\text{g/mL}^c$ $\text{AUC}_{0-24} = 2.5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ BMS-510849 $C_{\max} = 5 \mu\text{g/mL}^c$ $\text{AUC}_{0-24} = 7.4$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ 40 mg/kg 经口 GD7-19 沙格列汀 $C_{\max} = 9 \mu\text{g/mL}^c$ $\text{AUC}_{0-24} = 12.3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ BMS-510849 $C_{\max} = 25 \mu\text{g/mL}^c$ $\text{AUC}_{0-24} = 47.9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^a$ | | | | 大鼠 不适用 兔 不适用 | |
|---|--|--|--|--|--|--|-----------------------|--|

a: 来自妊娠大鼠给予沙格列汀64、240、900 mg/kg/天和妊娠兔给予沙格列汀8、40、200 mg/kg/天在稳态（大鼠 GD15、兔 GD19）时的 AUC 报告值（美国 FDA，2009，part 02，page 84）。

- b: 来自雌性大鼠4周重复给药毒性试验150、300、225mg/kg/天剂量下在稳态（第28天）时的 C_{\max} 报告值，沙格列汀为50、78、139 ug/mL，活性代谢产物为4.6、7.9、11 ug/mL。沙格列汀的 C_{\max} 值为这些数据的线性外推（美国FDA，2009，part 04，page 56）。
- c: 来自于兔 EFD 试验沙格列汀在40 mg/kg/天剂量下在稳态（GD19）时的 C_{\max} 报告值。沙格列汀的 C_{\max} 值为这些数据的线性外推。
- d: 单次给予沙格列汀5 mg（Onglyza 的美国说明书，page 12）。

参考文献

FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 02, page 84 (rat and rabbit AUC data Saxagliptin and active metabolite)

FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 03, pages 57-59 (rat and rabbit EFD studies).

FDA, United States. Pharmacology Review 022350/S-000 (3 March 2009) Part 04, page 56 (rat C_{\max} data Saxagliptin and active metabolite)

FDA, United States. Pharmacology Review 200678Orig1s000 (10 January 2010) for Saxagliptin + metformin, page 44 table 30 (rabbit C_{\max} data Saxagliptin and active metabolite)

US Label Onglyza.

EU EPAR Onglyza.

维格列汀

CAS No.: 274901-16-5

| 大鼠 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 大鼠 发现 | 兔 NOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 LOAEL 剂量 C _{max} AUC | 兔 发现 | 人剂量 C _{max} AUC | 暴露倍数 NOAEL/人 LOAEL/人 | 注释 |
|--|---|--------------|---|---|--------------|---|--|----|
| <u>NOAEL (MEFL)</u> 750mg/kg 经口 GD6-15 (澳大利亚 TGA, 2010) AUC ₀₋₂₄ = 241 µg•h/mL ^a <u>更低剂量时的暴露</u> 75 mg/kg 经口 GD6-17 AUC ₀₋₂₄ = 23 µg•h/mL ^a 225 mg/kg 经口 GD6-17 AUC ₀₋₂₄ = 68 µg•h/mL ^a | 未确定 | 未观察到 MEFL | <u>NOAEL (MEFL)</u> 150 mg/kg 经口 GD7-20 (澳大利亚 TGA, 2010) AUC ₀₋₂₄ = 80 µg•h/mL ^a <u>更低剂量时的暴露</u> 15 mg/kg 经口 GD7-20 AUC ₀₋₂₄ = 6 µg•h/mL ^a 50 mg/kg 经口 GD7-20 AUC ₀₋₂₄ = 19 µg•h/mL ^a | 未确定 | 未观察到 MEFL | MRHD 50 mg BID. (100 mg/天) 50 mg BID 给药后 的暴露量: AUC _(0-24h) : 2.06 µg•hr/mL ^b | NOAEL <u>大鼠 (750 mg/kg/ 天)</u> AUC: 117 (241/2.06) <u>兔 (150 mg/kg/ 天)</u> AUC: 39 (80/2.06) LOAEL: 不适用 | |

a: 与人在 MRHD 时暴露量(50 mg BID 时 2.06 µg•hr/mL)相比,大鼠和兔 EFD 试验中所提供 AUC 数据的暴露量比率计算值(TGA, Australia, 2010, page 19)。

b: 人在50 mg BID 给药后的暴露量（澳大利亚 TGA，2010，page 14）

参考文献

TGA, Australia. Australian Public Assessment Report for Vildagliptin (April 2010) pages 19 (EFD studies), 14, 24 (exposure data) and 72 (pregnancy).

EU EPAR Galvus

EU SmPC. Galvus