

指导原则编号：

【	H	】	G	P	T	3	-	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---

化学药物一般药理学研究技术指导原则

二〇〇五年三月

目 录

一、概述.....	1
二、基本原则.....	2
三、试验设计的基本要求.....	3
四、主要研究内容.....	5
五、数据处理与结果评价.....	7
六、参考文献.....	7
七、附录.....	7
八、著者.....	8

化学药物一般药理学研究技术指导原则

一、概述

(一) 定义

广义的一般药理学 (General Pharmacology) 是指对主要药效学作用以外进行的广泛的药理学研究, 包括安全药理学 (Safety Pharmacology) 和次要药效学 (Secondary Pharmacodynamic) 研究。本文所指的一般药理学, 仅限于安全药理学研究的内容。

安全药理学主要是研究药物在治疗范围内或治疗范围以上的剂量时, 潜在的不期望出现的对生理功能的不良影响, 即观察药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响。根据需要可能进行追加和/或补充的安全药理学研究。

追加的安全药理学研究 (Follow-up Safety Pharmacology Studies): 根据药物的药理作用和化学类型, 估计可能出现的不良反应。如果对已有的动物和临床试验结果产生怀疑, 可能影响人的安全性时, 应进行追加的安全药理学研究, 即对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统进行深入的研究。

补充的安全药理学研究 (Supplemental Safety Pharmacology Studies): 是评价受试药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统以外的器官功能的影响, 包括对泌尿系统、自主神经系统、胃肠道系统和其它器官组织的研究。

(二) 研究目的

一般药理学研究的目的包括以下几个方面: 确定药物可能关系到人的

安全性的非期望药理作用；评价药物在毒理学和/或临床研究所观察到的药物不良反应和/或病理生理作用；研究所观察到的和/或推测的药物不良反应机制。

(三) 适用范围

本指导原则适用于指导化学药新药及已上市药品（如发生临床不良事件、或拟用于新的人群等）的一般药理学研究。

二、基本原则

(一) 试验方法

应根据药物的特点和临床使用的目的，合理地进行试验设计。选用国内外公认的方法，包括科学而有效的新技术和新方法。某些安全药理学研究可根据药效反应的模型、药代动力学的特征、试验动物的种类等来选择实验方法。试验可采用体内和/或体外的方法。

(二) 研究的阶段性

一般药理学研究贯穿在新药研究全过程中，可分阶段进行。在药物进入临床试验前，应完成对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统影响的核心组合（core battery）实验的研究。追加和/或补充的安全药理学研究可在申报生产前完成。

(三) 执行 GLP 的要求

药物的安全性评价研究必须执行《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）。一般药理学研究属于安全性评价的范畴，原则上须执行 GLP。对一些难于满足 GLP 要求的特殊情况，也要保证适当的实验管理和数据保存。核心组合实验应执行 GLP。追加的或/和补充的安全药理学研究应尽可能的

最大限度遵守 GLP。

(四) 可免做一般药理学研究的药物

1、体内血药浓度低或其它组织器官分布很少的局部用药（如皮肤、眼科用药等）。

2、只用于治疗晚期癌症病人的细胞毒类药物，在首次用于临床前可不做一般药理学研究，但不包括具有新的作用机制的此类药物。

三、试验设计的基本要求

(一) 生物材料

生物材料有以下几种：整体动物、离体器官及组织、体外培养的细胞、细胞片段、细胞器、受体、离子通道和酶等。整体动物常用小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、犬等。动物选择应与试验方法相匹配，同时还应注意品系、性别及年龄等因素。生物材料选择应注意敏感性、重现性和可行性，以及与人的相关性等因素。体内研究建议尽量采用清醒动物。如果使用麻醉动物，应注意麻醉药物的选择和麻醉深度的控制。

(二) 受试物

外用药物和注射剂一般以制剂作为受试物。受试物尽量与药效学或毒理学研究的一致，并附研制单位的自检报告。

(三) 样本量

试验组的组数及每组动物数的设定，应以能够科学合理地解释所获得的试验结果，恰当地反映有生物学意义的作用，并符合统计学要求为原则。小动物每组一般不少于 10 只，大动物每组一般不少于 6 只。动物一般要求雌雄各半。

(四) 剂量

体内安全药理学试验要对所观察到的不良反应的剂量反应关系进行研究。同时，如果可能也应对时效关系进行研究。一般情况下，产生不良反应的剂量应与动物产生主要药效学的剂量或人拟用的有效剂量进行比较。由于不同种属的动物对药效学反应的敏感性存在种属差异，因此安全药理学试验的剂量应包括或超过主要药效学的有效剂量或治疗范围。如果安全药理学研究中缺乏不良反应的结果，试验的最高剂量应设定为相似给药途径和给药时间的其它毒理试验中产生中等强度不良反应的剂量。在实际工作中，在毒性剂量范围内产生的毒性作用可能会影响和混淆对安全药理学不良反应的观察，限制了剂量水平的升高。在安全药理学的检测指标未产生不良反应时，在限制剂量的情况下，可以采用单一剂量。

体外研究应确定受试物的浓度-效应关系。无明显影响作用时，应对浓度选择的范围进行说明。

(五) 对照

一般可选用溶媒和/或辅料做对照。如为了说明受试物的特性与已知药物的异同，也可选用阳性对照药。

(六) 给药途径

整体动物试验，首先应考虑与临床拟用途径一致。如果有多个临床拟用途径时，分别采用相应的给药途径。对于在动物试验中难以实施的特殊的临床给药途径，可根据受试物的特点选择，并说明理由。

(七) 给药次数

一般采用单次给药。但是若主要药效学研究表明，该受试物在给药一

段时间后才能起效，或者重复给药的非临床研究和/或临床研究结果出现令人关注的安全性问题时，应根据具体情况合理设计给药次数。

(八) 观察时间

结合受试物的药效学和药代动力学特性、受试动物、临床研究方案等因素选择观察时间点和观察时间。

四、主要研究内容

(一) 核心组合实验：安全药理学的核心组合实验的目的是研究受试物对重要生命功能的影响。中枢神经系统、心血管系统、呼吸系统通常作为重要器官系统考虑，也就是核心组合实验要研究的内容。根据科学合理的原则，在某些情况下，可增加或减少部分实验内容，但应说明理由。

1、中枢神经系统

定性和定量评价给药后动物的运动功能、行为改变、协调功能、感觉/运动反射和体温等的变化。

2、心血管系统

测定给药前后血压（包括收缩压、舒张压和平均压）、心电图（包括QT间期、PR间期、ST段和QRS波等）和心率等的变化。

如药物从适应症、药理作用或化学结构上属于易于引起人类QT间期延长类的化合物，例如：抗精神病类药物、抗组织胺类药物、抗心律失常类药物和氟喹诺酮类药物等，应进行深入的实验研究，观察药物对QT间期的影响。

3、呼吸系统

测定给药前后动物的呼吸频率和呼吸深度等的变化。

(二) 追加和/或补充的安全药理试验

当核心组合实验、临床试验、流行病学、体内外实验以及文献报道提示药物存在潜在的与人体安全性有关的不良反应时，应进行追加和/或补充的安全药理学研究。追加的安全药理实验是除了核心组合实验外，反映受试物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的深入研究。追加的安全药理实验根据已有的信息，选择具体情况具体分析的方法。补充的安全药理实验，是在核心组合实验或重复剂量毒性实验中未对泌尿/肾脏系统、自主神经系统、胃肠系统功能进行相关研究，但出于对安全性的关注，需要进行的研究。

1、追加的安全药理学实验

中枢神经系统：对行为、学习记忆、神经生化、视觉、听觉和/或电生理等指标的检测。

心血管系统：对心输出量、心肌收缩作用、血管阻力等指标的检测。

呼吸系统：对气道阻力、肺动脉压力、血气分析等指标的检测。

2、补充的安全药理学实验

泌尿/肾脏系统：观察药物对肾功能的影响，如对尿量、比重、渗透压、pH、电解质平衡、蛋白质、细胞和血生化（如尿素氮、肌酐、蛋白质）等指标的检测。

自主神经系统：观察药物对自主神经系统的影响，如与自主神经系统有关受体的结合、体内或体外对激动剂或拮抗剂的功能反应、对自主神经的直接刺激作用和对心血管反应、压力反射和心率等指标的检测。

胃肠系统：观察药物对胃肠系统的影响，如胃液分泌量和 pH、胃肠

损伤、胆汁分泌、体内转运时间、体外回肠收缩等指标的测定。

3、其它研究

在其它相关研究中，尚未研究药物对下列器官系统的影响但怀疑有影响的可能性时，如潜在的依赖性、骨骼肌、免疫和内分泌功能等的影响，则应考虑药物对这方面的影响，并做出相应的评价。

五、数据处理与结果评价

根据详细的试验记录，选用合适的统计方法，对数据进行定性和定量分析。应结合药效、毒理、药代以及其他研究资料进行综合评价，为临床研究设计提出建议。

六、参考文献

1、ICH. ICH Guidance for Industry ICH S7A: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. 2001

2、ICH. ICH Guidance for Industry ICH S7B: Safety Pharmacology Studies for assessing the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by Human Pharmaceuticals. 2002

3、中华人民共和国卫生部药政局. 新药一般药理学研究的指导原则，1993年。

4、新药一般药理学研究的指导原则，1999年9月讨论稿。

七、附录

推荐的QT间期试验方法：可通过4个方面的电生理实验，研究药物延迟心室复极化作用。

(一) 用动物或人的离体心肌细胞、培养心肌细胞系或克隆的人离子通道的异种表达体系测定离子流。

(二) 用离体心脏标本进行动作电位参数的测定，或对麻醉动物检测具有动作电位周期特异性的电生理参数。

(三) 测定清醒或麻醉动物的 ECG 参数。

(四) 用离体心脏标本或动物进行致心律失常作用的测定。

八、著者

《化学药物一般药理学研究技术指导原则》课题调研组