

国际人用药品注册技术协调会

**ICH 三方协调指导原则**

**人用药品注册通用技术文档：**

**安全性-M4S(R2)**

**模块 2 的非临床综述和非临床总结**

**模块 4 的组织**

(中文翻译公开征求意见稿)

2002 年 12 月 20 日

ICH 现行第四阶段版本

*按照 ICH 进程，本指导原则由相应的 ICH 专家工作组制定，已递交管理部门征求意见。在 ICH 进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的监管机构采纳。*

## M4S(R2)

### 文件历史

首次编码	历史	日期	新编码 2005年11月
M4S	指导委员会批准进入第二阶段，并发布公开征求意见。	2000年7月20日	M4S
M4S	指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。	2000年11月8日	M4S
M4S	为保持一致性，指导委员会批准在第四阶段直接对编号和章节标题进行更改，无需再公开征求意见。	2002年9月12日	M4S(R1)

### 现行第四阶段版本

M4S	指导委员会批准进行较小的编辑审校。	2002年12月20日	M4S(R2)
-----	-------------------	-------------	---------

为了促进 M4S 指导原则的实施，ICH 专家组拟定了一系列问答，可从 ICH 网站 <http://www.ich.org> 下载。

### M4S 问答历史

M4S 问答	指导委员会批准。	2001年5月24日	M4S 问答
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2002年9月12日	M4S 问答 (R1)
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年2月6日	M4S 问答 (R2)
M4S 问答	指导委员会批准新增问题。	2003年7月18日	M4S 问答 (R3)

### 网站上发布的现行 M4S 问答

M4S 问答	指导委员会批准新增加的问题。	2003年11月11日	M4S 问答 (R4)
--------	----------------	-------------	-------------

# 人用药品注册通用技术文档：

## 安全性

### 模块 2 的非临床综述和非临床总结

### 模块 4 的组织

### ICH 三方协调指导原则

在 2000 年 11 月 9 日召开的 ICH 指导委员会会议上 ICH 进程进入第四阶段，  
本指导原则被推荐给 ICH 三方监管机构采纳

(2002 年 9 月 11 日至 12 日的华盛顿特区会议上，为保持一致性，对编号和章节  
标题进行了校订，并同意应用在 e-CTD 中)

(本文件包括第 46 页的印刷校正：阅读第 2.6.7.3 点，指导委员会于 2002 年 12  
月 20 日核准)

## 目录

模块 2：通用技术文档总结 .....	1
非临床综述和总结的一般原则 .....	1
2.4 非临床综述 .....	1
概况 .....	错误!未定义书签。
内容和结构格式 .....	2
2.6 非临床文字总结和列表总结 .....	3
非临床文字总结 .....	错误!未定义书签。
前言 .....	3
一般撰写顺序问题 .....	错误!未定义书签。
2.6.1 前言 .....	6
2.6.2 药理学文字总结 .....	6
2.6.2.1 概要 .....	6
2.6.2.2 主要药效学 .....	7
2.6.2.3 次要药效学 .....	7
2.6.2.4 安全药理学 .....	7
2.6.2.5 药效学药物相互作用 .....	7
2.6.2.6 讨论和结论 .....	7
2.6.2.7 表格和图示 .....	7
2.6.3 药理学列表总结（见附录 B） .....	7

2.6.4	药代动力学文字总结.....	7
2.6.4.1	概要.....	8
2.6.4.2	分析方法.....	8
2.6.4.3	吸收.....	8
2.6.4.4	分布.....	8
2.6.4.5	代谢（种属间比较）.....	8
2.6.4.6	排泄.....	8
2.6.4.7	药代动力学药物相互作用.....	8
2.6.4.8	其他药代动力学试验.....	9
2.6.4.9	讨论和结论.....	9
2.6.4.10	表格和图示.....	9
2.6.5	药代动力学列表总结（见附录 B）.....	9
2.6.6	毒理学文字总结.....	9
2.6.6.1	概要.....	9
2.6.6.2	单次给药毒性.....	10
2.6.6.3	重复给药毒性（包括伴随毒代动力学试验）.....	10
2.6.6.4	遗传毒性.....	10
2.6.6.5	致癌性（包括伴随毒代动力学试验）.....	10
2.6.6.6	生殖毒性（包括剂量范围探索试验和伴随毒代动力学试验）... ..	10
2.6.6.7	局部耐受性.....	11
2.6.6.8	其他毒性试验（如果有）.....	11
2.6.6.9	讨论和结论.....	11
2.6.6.10	表格和图示.....	11
2.6.7	毒理学列表总结（见附录 B）.....	11
<b>模块 4:</b>	<b>非临床试验报告.....</b>	<b>13</b>
4.1	模块 4 的目录.....	13
4.2	试验报告.....	13
4.3	参考文献.....	14
<b>附录 A</b>	<b>.....</b>	<b>15</b>
	文字总结的表格和图示示例.....	15
<b>附录 B</b>	<b>.....</b>	<b>23</b>
	非临床列表总结-模板.....	23
<b>附录 C</b>	<b>.....</b>	<b>72</b>
	非临床列表总结-示例.....	72

## 模块 2：通用技术文档总结

### 非临床综述和总结的一般原则

本指导原则提供了通用技术文档安全性部分协调一致的建议。涉及的内容包括非临床综述、非临床文字总结和非临床列表总结。

非临床试验文字和列表总结的主要目的应该是提供非临床试验数据的全面真实概览。在非临床综述中，应包含对数据的解读、试验结果的临床相关性、与药品质量方面的关联以及非临床试验结果对药物安全使用的提示（如用于说明书）等。

### 2.4 非临床综述

非临床综述应为通用技术文档中的数据提供一种全面综合性的分析，通常不超过 30 页。

#### 概况

非临床综述是对药物药理学、药代动力学、毒理学研究的综合并且重要的评价。若进行的试验项目有相关的指导原则，应参照相关的指导原则，并对偏离指导原则的情况进行讨论且说明理由，同时应对非临床试验策略进行讨论并提供依据，对所递交试验的 GLP 依从性进行说明，对非临床试验结果与药物质量特性、临床试验结果或相关产品中发现问题的相关性进行适当的说明。

除生物制品外，应包含原料药和制剂的杂质和降解产物的评估，应包括它们已知的潜在药理和毒理反应，并将此评估作为原料药和制剂的杂质限度拟定依据的一部分，与质量研究部分进行适当的交叉引用。应对非临床试验中所用样品和拟上市产品之间存在的手性、化学结构和杂质情况的差异进行讨论。对于生物制品，应评估非临床试验、临床试验所用样品以及拟上市产品之间的可比性。如果制剂中使用了新辅料，则应提供该辅料的安全性评估信息。

应考虑相关的文献资料和相关产品的特性。如果是详细引用已发表的文献资料代替申请人应进行的试验，应说明试验设计以及与相应指导原则的偏离。此外，还应讨论这些文献资料中所用药物批次相关质量信息的可用性。

非临床综述应包含相应的列表总结的参考引用，其格式如下：（表 XX，研究/报告编号）。

## 内容和结构格式

非临床综述应按照以下顺序撰写：

非临床试验策略概述

药理学

药代动力学

毒理学

综合评估和结论

参考文献清单

应对为确定药效学作用、作用机理和潜在副作用所开展的研究进行评价，并关注任何发现问题的意义。

对药代动力学、毒代动力学和代谢数据的评估中，应说明分析方法、药代动力学模型和所得参数的相关性。可结合药理学或毒理学中特定问题交叉深入探讨（例如，疾病状态的影响、生理学变化、抗药抗体、不同动物种属的毒代动力学数据比对等）。对数据中不一致的情况应进行分析。比较分析药物在动物和人体中代谢和系统暴露量的差异（AUC、C<sub>max</sub> 和其他参数），并重点说明采用非临床试验预测人潜在不良反应的局限性和适用性。分析毒性反应的出现时间、严重程度、持续时间、剂量依赖性和可逆（或不可逆）程度，以及种属或性别差异等，并对重要特征进行讨论，尤其是关于：

- 药效学
- 毒性反应症状
- 死亡原因
- 病理结果
- 遗传毒性 - 化合物的化学结构、作用方式、与已知遗传毒性化合物之间的关系
- 致癌性 - 化合物的化学结构、与已知致癌物的关系，以及遗传毒性和暴露数据
- 对人的致癌风险 - 如果有流行病学数据可用，应将其纳入考虑范围
- 生育力、胚胎发育、围产期毒性
- 幼龄动物试验
- 妊娠前、妊娠期、哺乳期以及幼年发育期使用的结果

- 局部耐受性
- 其它毒性试验和/或用于阐明特殊问题进行的试验

毒理学试验的评价应该按照逻辑顺序进行撰写，以便将阐明特定作用/现象的所有相关数据放在一起综合评价。将数据从动物外推到人时应该考虑以下因素：

- 动物种属
- 动物数量
- 给药途径
- 给药剂量
- 给药期限
- 毒理试验所用动物种属在未见不良反应剂量和毒性剂量时的系统暴露量，与人最大推荐剂量下的暴露量之间的关系。建议采用表格或图示总结这些信息。
- 在非临床试验中观察到的药物作用与人体中预期或观察到的作用之间的关系。

如果采用替代方法来代替整体动物试验，应该对替代方法的科学可信性进行讨论。

综合评估和结论中，应通过非临床试验明确描述药物的特点，并得出支持临床拟用产品安全性的合乎逻辑、论据充分的结论。应综合考虑药理学、药代动力学和毒理学结果，讨论非临床试验结果对人体使用药物安全性的提示（如用于说明书）。

## 2.6 非临床文字总结和列表总结

### 非临床文字总结

#### *前言*

本指导原则旨在帮助申请人采用可接受的格式撰写非临床药理学、药代动力学和毒理学文字总结。本指导原则并非指明需要实施哪些试验项目，只是说明了提交已获得非临床数据时应采用的适当格式。

非临床文字总结部分的撰写顺序和内容描述如下。应当强调的是，任何指导原则均无法涵盖所有可能发生的情况，而常识和关注监管机构审评人员的需求才是撰写资料的最佳指导。因此，为了便于对结果的理解和评估，必要时申请人可

以对格式进行修改，以最佳形式展示信息。

在适当时，应对年龄和性别相关的影响进行讨论。适当提供与立体异构体和/或代谢物有关的试验结果。在通篇非临床文字总结中使用统一的单位将有助于审评。如果需要，也可提供转换单位的表格。

在讨论和结论部分，应整合不同试验和不同动物种属的信息，并建立实验动物暴露量与人最大预期剂量下暴露量之间的关系。

### 一般撰写顺序问题

同一章节内撰写顺序：

如果有体外试验，应在体内试验之前。

如果在药代动力学和毒理学部分需要对多个相同类型的试验进行总结，应该按照动物种属、给药途径和给药期限（周期最短的在最前面）对试验进行排序。

动物种属的撰写顺序如下：

- 小鼠
- 大鼠
- 仓鼠
- 其他啮齿动物
- 兔
- 犬
- 非人灵长类
- 其他非啮齿类哺乳动物
- 非哺乳动物

给药途径的撰写顺序如下：

- 人拟用途径
- 经口给药
- 静脉注射
- 肌肉注射
- 腹腔注射
- 皮下注射
- 吸入给药
- 局部给药
- 其他

表格和图示的使用：

虽然非临床文字总结主要由文字组成，但使用适当的表格或图示可更为有效或简明地表达其中的部分信息。文字总结中可能包括的格式示例见附录 A。



为了使申请人能够灵活地定义文字总结的最佳结构，表格和图示最好包含在文本中，或者，也可在各个非临床文字总结结尾将它们分组列出。

在整篇文本中，列表总结的参考引用应采用以下格式：（表 X.X，试验/报告编号）。

## 非临床文字总结的篇幅

虽然对非临床文字总结的篇幅没有明确限制，但是，建议药理学、药代动力学、和毒理学三部分非临床文字总结的长度一般不超过 100~150 页。

## 文字总结和列表总结的顺序

建议采用以下的顺序：

- 前言
- 药理学文字总结
- 药理学列表总结
- 药代动力学文字总结
- 药代动力学列表总结
- 毒理学文字总结
- 毒理学列表总结

## 非临床试验文字和列表总结的内容

### 2.6.1 前言

这部分旨在向审评人员介绍药物及其拟定的临床用途，应包括以下关键要素：

- 药物结构（最好提供结构图）和药理学特性的简要信息。
- 申请的临床适应症、给药剂量和给药期限信息。

### 2.6.2 药理学文字总结

在药理学文字总结部分，应按照以下顺序撰写资料：

- 概要
- 主要药效学
- 次要药效学
- 安全药理学
- 药效学药物相互作用
- 讨论和结论
- 表格和图示（列在此标题下或包含在上述文本中）

#### 2.6.2.1 概要

应以 2~3 页对药理学试验的主要结果进行简单总结。本节首先简要说明药理学试验的内容，提出值得注意的问题，例如纳入和/或排除某些特定数据（例如，缺乏动物模型）。

### 2.6.2.2 主要药效学

应对主要药效学试验\*进行总结并评价。如有可能，说明药物的药理学与其它同类药物现有数据（例如，选择性、安全性、活性）之间的关系是有助于评价的。

### 2.6.2.3 次要药效学

在本节中，应按照器官系统（视情况而定）对次要药效学试验\*结果进行总结并评价。

### 2.6.2.4 安全药理学

在本节中，应对安全药理学试验\*进行总结并评价。在某些情况下，次要药效学试验可能预测或评估潜在的人体不良反应，有助于安全性评估。在这种情况下，这些次要药效学试验应该和安全药理学试验一起考虑。

### 2.6.2.5 药效学药物相互作用

如果进行了药效学药物相互作用试验，应在本节中对这些试验进行简要总结。

### 2.6.2.6 讨论和结论

本节提供了一个讨论药理学结果和评估任何出现问题的重要性的机会。

### 2.6.2.7 表格和图示

表格和图示可以插入在整个文本总结的适当位置，或放在总结的末尾部分。

## 2.6.3 药理学列表总结（见附录 B）

## 2.6.4 药代动力学文字总结

药代动力学文字总结撰写顺序如下：

- 概要
- 分析方法
- 吸收
- 分布
- 代谢
- 排泄
- 药代动力学药物相互作用
- 其他药代动力学试验
- 讨论和结论
- 表格和图示（列在此标题下或包含在上述文本中）

---

\*定义见 ICH 指导原则 S7：人用药物的安全药理学研究第 8 页的注释 2。

#### 2.6.4.1 概要

应以 2~3 页对药代动力学试验的主要结果进行简单总结。本节应首先描述药代动力学评价的范围，并强调如下信息：采用的实验动物种属和品系是否与药理学和毒理学试验相同，采用的制剂是否相似或相同。

#### 2.6.4.2 分析方法

本节简述生物样品分析方法，包括分析方法的检出限和定量限。如有可能，应在本节中讨论分析方法验证数据和生物样品的稳定性。在以下相关章节中讨论不同分析方法对结果分析的影响。

#### 2.6.4.3 吸收

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 吸收（体内和原位试验中的吸收程度和吸收速率）
- 动力学参数、生物等效性和/或生物利用度（血清/血浆/血液 PK 试验）

#### 2.6.4.4 分布

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 组织分布试验
- 蛋白结合率和血细胞中的分布
- 胎盘转运试验

#### 2.6.4.5 代谢（种属间比较）

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 生物样品中代谢产物的化学结构和数量
- 可能的代谢途径
- 进入循环前的代谢（胃肠道/肝脏首过效应）
- 体外代谢，包括 P450 试验
- 酶诱导和抑制

#### 2.6.4.6 排泄

在本节中，应对以下数据进行总结：

- 排泄途径和排泄程度
- 乳汁排泄

#### 2.6.4.7 药代动力学药物相互作用

如果进行了药代动力学药物相互作用试验（体外和/或体内），应该在本节中对这些试验进行简要的总结。

#### 2.6.4.8 其他药代动力学试验

如果使用非临床疾病模型（如肾功能损伤动物）进行了试验，应在本节中对这些试验进行总结。

#### 2.6.4.9 讨论和结论

本节提供了一个讨论药代动力学结果和评估任何出现问题的重要性的机会。

#### 2.6.4.10 表格和图示

表格和图示可以插入在整个文本总结的适当位置，或放在总结的末尾部分。

### 2.6.5 药代动力学列表总结（见附录 B）

### 2.6.6 毒理学文字总结

毒理学文字总结的撰写顺序如下：

- 概要
- 单次给药毒性
- 重复给药毒性
- 遗传毒性
- 致癌性
- 生殖毒性
- 幼龄动物试验
- 局部耐受性
- 其他毒性试验
- 讨论和结论
- 表格和图示（列在此标题下或包含在上述文本中）

#### 2.6.6.1 概要

应对毒理学试验的主要结果进行简单总结，篇幅通常不超过 6 页。在本节中，可通过主要毒理试验项目列表（不包括试验结果）说明毒理学评估范围，例如：

毒理试验内容

试验类型和给药期限	给药途径	动物种属	给予的化合物*
单次给药毒性	经口和静脉注射	大鼠和小鼠	原形药物
单次给药毒性	经口和静脉注射	大鼠和小鼠	代谢产物 X
重复给药毒性			
1 个月	经口	大鼠和犬	原形药物
6 个月	经口	大鼠	“”
9 个月	经口	犬	“”
等等			

\*仅在对代谢产物进行研究时才需要这一列。

毒理学评估概要应描述与拟定临床应用的相关性，同时还应说明毒理试验的 GLP 依从性。

#### 2.6.6.2 单次给药毒性

应按照动物种属、给药途径的顺序对单次给药毒性数据进行简短总结。在某些情况下，以表格形式提供数据可能更好。

#### 2.6.6.3 重复给药毒性（包括伴随毒代动力学试验）

应按照动物种属、给药途径和给药期限的顺序，对试验进行总结，对方法进行简单的描述，强调重要的试验发现（例如：靶器官毒性的性质和严重程度、剂量（暴露量）和/或效应关系、未见不良反应剂量）。非关键试验的总结可以更简要一些（**关键试验是指 ICH M3 指导原则指定的关键性 GLP 试验**）。

#### 2.6.6.4 遗传毒性

应按照以下顺序对试验进行简单总结：

- 体外非哺乳动物细胞系统
- 体外哺乳动物细胞系统
- 体内哺乳动物细胞系统（包括伴随毒代动力学试验）
- 其他系统

#### 2.6.6.5 致癌性（包括伴随毒代动力学试验）

应简要说明选择这些试验的依据和高剂量选择的依据，各项试验应以下顺序进行总结：

- 长期试验（按照动物种属的顺序，包括不适合放在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验）
- 短期或中期试验（包括不适合放在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验）
- 其他试验

#### 2.6.6.6 生殖毒性（包括剂量探索试验和伴随毒代动力学试验）

应按照以下顺序对研究进行总结，对方法进行简单的描述，强调重要的试验发现：

- 生育力与早期胚胎发育毒性
- 胚胎-胎仔发育毒性
- 围产期毒性，包括母体功能
- 对子代（幼龄动物）给药和/或进行进一步评价的试验（如果已经进行了

此类试验)

如果采用了改良的试验设计，则副标题应作相应修改。

#### 2.6.6.7 局部耐受性

如果进行了局部耐受性试验，应按照动物种属、给药途径和给药期限的顺序对这些试验进行总结，对方法学进行简单描述，强调重要的试验发现。

#### 2.6.6.8 其他毒理试验（如有）

如果进行了其他毒理试验，应对这些试验进行总结。适当时，应提供进行这些试验的依据：

- 抗原性
- 免疫毒性
- 作用机理研究（如其他章节未报告）
- 依赖性
- 代谢产物研究
- 杂质研究
- 其他试验

#### 2.6.6.9 讨论和结论

本节提供了一个讨论毒理学结果和评估任何出现问题的重要性的机会，建议使用表格或图示对这部分信息进行总结。

#### 2.6.6.10 表格和图示

表格和图示可以插入在整个文字总结的适当位置，或放在文字总结的末尾部分。

### 2.6.7 毒理学研究列表总结（见附录 B）

#### 非临床列表总结

建议通用技术文档中的非临床试验信息总结表采用本指导原则中所列的格式提供。为了便于对结果的解读和评估，必要时申请人可以对格式进行修改，以最佳形式展示信息。

本指导原则并非指明要求进行哪些试验，而只是建议如果进行了研究如何提交试验结果。申请人可能需要视情况从引用的格式增加或者删除一些项目。一张表格可以包括多项试验的结果，或者，可以在多张表格中引用一项试验的结果。

后续的附录 B 和 C 中提供了非临床列表总结中表格的推荐格式。附录 B 包含编制表格使用的模板。对模板进行注释（斜体），提供关于其编制的指导说明

(在编制表格时应该删除斜体信息)。附录 C 提供了总结表的示例，这些示例旨在为列表总结的内容和格式提供更多指导。但是，选定每个产品数据的最佳展示方式是申请人的责任。申请人应注意，在某些地区，列表总结(与文字总结一起)审查是对非临床信息的初步审评。以模板和示例提供的表格格式展示数据，应能够确保审评人员获得足够详细的信息，并提供相关信息的简要概述。

如果进行了幼龄动物试验，应该使用合适试验类型的模板对试验进行列表总结。

应按照非临床文字总结部分的撰写顺序编制非临床列表总结部分的表格。



## 模块 4：非临床试验报告

本指导原则提供了一种统一的用于提交给监管机构申请资料的通用技术文档中非临床试验报告的格式。本指导原则并非要指出哪些试验是必需的，而仅是为了明确提交已获得的非临床数据应采用的格式。

个体动物数据应在试验报告中适当位置或作为试验报告的附录呈现。

### 4.1 模块 4 的目录

应提供一份目录，列出所有的非临床试验报告并提供各项试验报告在通用技术文档中的位置。

### 4.2 试验报告

应按照以下顺序提交试验报告：

#### 4.2.1 药理学

- 4.2.1.1 主要药效学
- 4.2.1.2 次要药效学
- 4.2.1.3 安全药理学
- 4.2.1.4 药效学药物相互作用

#### 4.2.2 药代动力学

- 4.2.2.1 分析方法和验证报告（如有单独的报告）
- 4.2.2.2 吸收
- 4.2.2.3 分布
- 4.2.2.4 代谢
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.6 药代动力学药物相互作用（非临床）
- 4.2.2.7 其他药代动力学试验

#### 4.2.3 毒理学

- 4.2.3.1 单次给药毒性（按照动物种属、给药途径的顺序）
- 4.2.3.2 重复给药毒性（按照动物种属、给药途径、给药期限的顺序；包括伴随毒代动力学试验）
- 4.2.3.3 遗传毒性

- 4.2.3.3.1 体外
- 4.2.3.3.2 体内（包括伴随毒代动力学试验）
- 4.2.3.4 致癌性（包括伴随毒代动力学试验）
  - 4.2.3.4.1 长期试验（按照动物种属的顺序，包括不适合放在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验）
  - 4.2.3.4.2 短期或中期试验（包括不适合放在重复给药毒性试验或药代动力学试验中的剂量探索试验）
  - 4.2.3.4.3 其他试验
- 4.2.3.5 生殖毒性（包括剂量探索研究和伴随毒代动力学试验）（如果采用了改良的试验设计，则下列副标题应作相应修改。）
  - 4.2.3.5.1 生育力与早期胚胎发育毒性
  - 4.2.3.5.2 胚胎-胎仔发育毒性
  - 4.2.3.5.3 围产期毒性，包括母体功能
  - 4.2.3.5.4 对子代（幼龄动物）给药和/或进一步评价的试验
- 4.2.3.6 局部耐受性
- 4.2.3.7 其他毒性研究（如有）
  - 4.2.3.7.1 抗原性
  - 4.2.3.7.2 免疫毒性
  - 4.2.3.7.3 作用机理研究（如其他章节未报告）
  - 4.2.3.7.4 依赖性
  - 4.2.3.7.5 代谢产物研究
  - 4.2.3.7.6 杂质研究
  - 4.2.3.7.7 其他试验

### 4.3 参考文献

## 附录 A

### 文字总结的表格和图示示例

附录 A 中的表格和图示仅作为示例，申请人应使用适合该产品的格式提供表格和图示。

表格或正文中应该包括相应试验的参考信息。

在适当情况下，表格应该包括统计学内容。

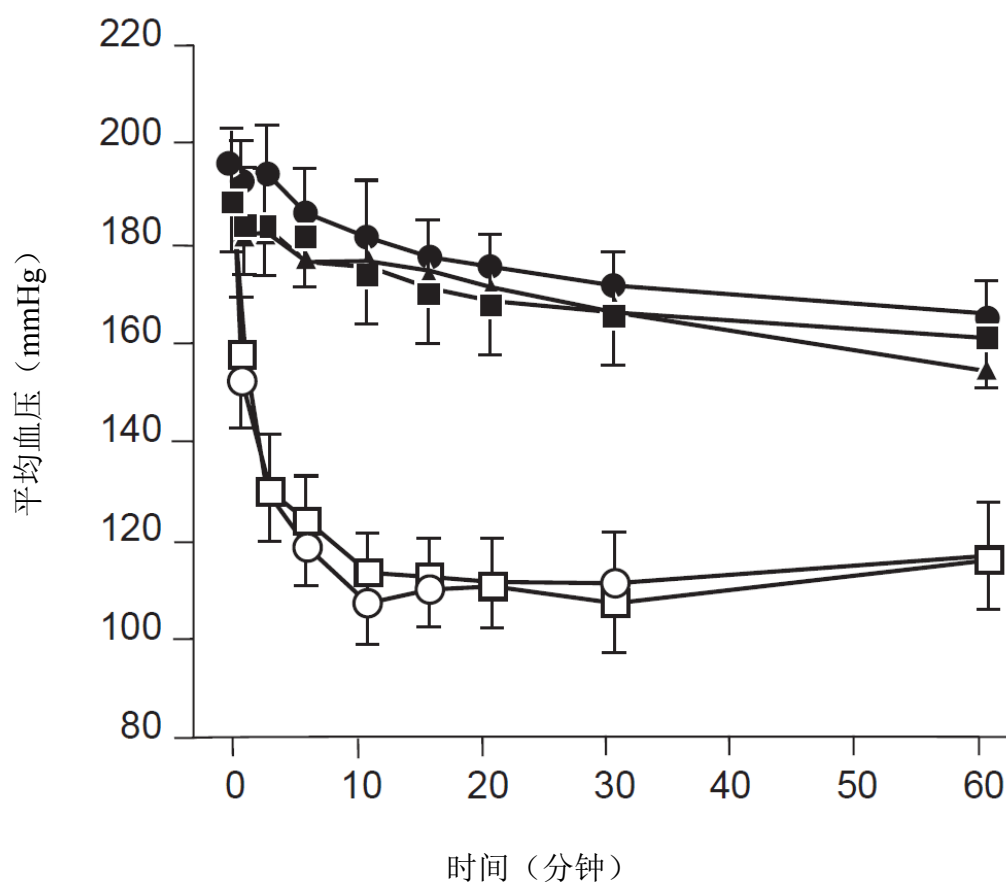
表 X

X 及其主要代谢物 and 对照药物与人 X<sub>2</sub> 和 X<sub>3</sub> 受体的结合率

化合物	X <sub>2</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>3</sub>
	K <sub>i1</sub> (nM)	K <sub>i2</sub> (nM)	K <sub>i1</sub> (nM)	K <sub>i2</sub> (nM)
1	538	2730	691	4550
2	2699	1050	2.0	181
3	578	14.4	141	10400
4	20	100	10.7	7.9
5	2100	3.1	281	28
6	7.5	8.4	44	2.8
7	3.11	3.76	1.94	1.93

K<sub>i1</sub> 和 K<sub>i2</sub> 分别代表高亲和力和低亲和力的结合位点（数据来源于“试验编号”）

图 X

SHR<sup>a</sup>X 长期给药的血压

SHR<sup>a</sup>X 长期给药的血压[参考]在经过持续 7 天 (○) 或 14 天 (□) 的每日两次口服生理盐水 1 ml/kg, 或持续 7 天 (●) 或 14 天 (■) 的口服 X 25 mg/kg 预处理的 SHR 中, 比较了静脉输注生理盐水 5 分钟 (▲) 与静脉输注 X 3 mg/kg 的降压作用。生理盐水预处理组达到了统计学显著性:  $p < 0.05$ , 激发后的所有其他时间点  $p < 0.01$ 。数值均为平均值  $\pm$  标准误差。<sup>a</sup>SHR=自发性高血压大鼠 (n=5 只/组)

表 X: 小鼠单次经口给予 X 2、10 和 30 mg/kg 后的非房室模型药代动力学参数[参考]

参数 (单位)	参数值					
	雄性			雌性		
性别						
剂量 (mg/kg)	2	10	30	2	10	30
C <sub>max</sub> (ng/ml)	4.9	20.4	30.7	5.5	12.9	28.6
T <sub>max</sub> (h)	0.8	0.4	0.3	0.4	0.5	0.3
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	21.6	80.5	267	33.3	80	298
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/ml)	28.3	112	297	40.2	90	327

药代动力学参数由每时间点 3 只动物的混合血浆检测计算得到

表 X: 雄性小鼠单次给予[14C]X 后的放射性物质排泄[参考]

剂量(mg/kg)/给药		给药剂量的百分比		
途径		尿液*	粪便	合计 <sup>+</sup>
2.8	i.v.	88.1±7.4	5.5±0.7	93.6±6.9
8.8	p.o.	89.4±4.7	6.9±1.4	95.3±3.4

数据为给药后 168 小时内的累积排泄量

数值为平均值±S.D. (p.o.组 n=5, i.v.组 n=5)

\*-包括笼舍冲洗液中的放射性 (p.o.组为 22.1%, i.v.组为 21.7%)

+ -包括尸体中的放射性

表 X

表 X: 雄性大鼠单次静脉给予 $[^{14}\text{C}]\text{X}$  1.75 mg/kg 后组织中的放射性物质浓度[参考]

组织	浓度(ng 当量*/g)				
	1 h	6 h	24 h	48 h	72 h
血液	105	96.6	2.34	2.34	3.65
血浆	142	175	3.12	ND	ND
肾上腺	656	49.2	14.3	9.63	ND
骨髓	359	31.5	ND	ND	ND
脑	116	9.37	ND	ND	ND
眼	124	28.9	4.69	ND	ND
脂肪	490	44.0	10.2	6.25	5.47
心脏	105	26.6	ND	ND	ND
肾脏	1280	651	21.6	13.3	9.63
大肠	570	2470	39.3	12.0	ND
肝脏	875	380	133	87.7	64.6
肺	234	59.1	7.55	ND	ND

\*-ng X 游离碱当量/g

N=5 只/时间点

ND-未检出

表 X: 雄性大鼠单次给予[14C]X 后的放射性物质排泄[参考]

剂量 (mg/kg)/ 给药途径		给药剂量的百分比			
		尿液	粪便	胆汁	合计
1.75	i.v.	61.3±9.3	30.3±4.1	-	95.2±5.0
1.75	p.o.	57.4±3.8	37.0±3.4	-	95.2±1.5
2	p.o.	72.3±0.8	26.9±1.9	-	99.5±1.1
20	p.o.	23.5±6.3	0.5±0.2	76.0±5.9	100±0.8
220	p.o.	67.1±9.0	24.8±5.0	-	93.3±6.8

测定 Wistar 大鼠给药后 168 h 内的排泄量：数值为平均值±S.D.(n=5)；-未检测；合计包括尸体和笼舍冲洗液中的放射性



表 X: 小鼠、大鼠、犬和患者经口给予 X 后的药代动力学数据和系统暴露量比较[参考]

种系(剂型)	剂量(mg/kg/天)	系统(血浆)暴露量		参考
		C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC(ng·h/ml)#	
人(片剂)	0.48 <sup>\$</sup>	36.7	557	X
小鼠(溶液)	8.8	68.9(1.9)*	72.7(0.2)*	Y
	21.9	267(7.3)*	207(0.5)*	
	43.8	430(11.7)*	325(0.7)*	
大鼠(溶液)	50	479(13.0)*	1580(2.8)*	Z
犬(溶液)	1.5	5.58(0.2)*	15.9(<0.1)*	V
	5	24.8(0.7)*	69.3(0.1)*	
	15	184(5.0)*	511(0.9)*	

显示的数据为雄性和雌性动物每天重复经口给药的数据（小鼠 60 天、大鼠 14 天和犬 1 年试验给药结束时），人的数据为根据男性和女性患者 t.i.d. 给药方案得到的剂量标准化数据外推得到的数据。

#-小鼠为AUC<sub>0-6</sub>，大鼠和犬为AUC<sub>0-t</sub>，人为剂量标准化AUC<sub>0-τ</sub> ×24。

\$-按照人体重为50 kg的总日剂量计算。

\*-括号中的数字表示动物与人暴露量的比值。

表 X: 大鼠增生性间质(Leydig)细胞损伤的发生率[参考]

损伤	剂量组			
	对照	3 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
仅增生	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
仅腺瘤	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
腺瘤+增生	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)
合计*	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)	x/50(%)

\*腺瘤和/或增生

## 附录 B

### 非临床列表总结-模板

## 非临床列表总结-模板

### 2.6.3 药理学

- 2.6.3.1 药理学：概述
- 2.6.3.2 主要药效学\*
- 2.6.3.3 次要药效学\*
- 2.6.3.4 安全药理学
- 2.6.3.5 药效学药物相互作用\*

### 2.6.5 药代动力学

- 2.6.5.1 药代动力学：概述
- 2.6.5.2 分析方法和验证报告\*
- 2.6.5.3 药代动力学：单次给药的吸收
- 2.6.5.4 药代动力学：重复给药的吸收
- 2.6.5.5 药代动力学：器官分布
- 2.6.5.6 药代动力学：血浆蛋白结合率
- 2.6.5.7 药代动力学：妊娠或哺乳动物的试验
- 2.6.5.8 药代动力学：其他分布试验
- 2.6.5.9 药代动力学：体内代谢
- 2.6.5.10 药代动力学：体外代谢
- 2.6.5.11 药代动力学：可能的代谢途径
- 2.6.5.12 药代动力学：药物代谢酶的诱导/抑制
- 2.6.5.13 药代动力学：排泄
- 2.6.5.14 药代动力学：胆汁排泄
- 2.6.5.15 药代动力学：药物-药物相互作用
- 2.6.5.16 药代动力学：其他

### 2.6.7 毒理学

- 2.6.7.1 毒理学：概述
- 2.6.7.2 毒代动力学：毒代动力学试验概述
- 2.6.7.3 毒代动力学：毒代动力学数据概述

- 2.6.7.4 毒理学：原料药
- 2.6.7.5 单次给药毒性
- 2.6.7.6 重复给药毒性：非关键试验
- 2.6.7.7 重复给药毒性：关键试验
- 2.6.7.8 遗传毒性：体外
- 2.6.7.9 遗传毒性：体内
- 2.6.7.10 致癌性
- 2.6.7.11 生殖毒性：非关键试验
- 2.6.7.12 生殖毒性—生育力与早期胚胎发育毒性（关键）
- 2.6.7.13 生殖毒性—胚胎-胎仔发育毒性（关键）
- 2.6.7.14 生殖毒性—围产期毒性，包括母体功能（关键）
- 2.6.7.15 幼龄动物试验<sup>a</sup>
- 2.6.7.16 局部耐受性
- 2.6.7.17 其他毒性试验

\*：列表总结是可选的，最好包括非临床文字总结的文本表格和图示。

<sup>a</sup>：如果进行了幼龄动物试验，应使用适合试验类型的模板进行列表总结，见第 2.6.7.15 部分。

## 2.6.3.1 药理学概述 供试品：(1)

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号(4)</u>	<u>位置</u>
					<u>卷</u> <u>页码</u>
主要药效学 (2)					(3)
次要药效学					
安全药理学					
药效学药物相互作用					

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN) (2) 每个药理学报告均应单列一行，与CTD的顺序相同。应在脚注中标明包含了GLP 依从性声明的报告。

(3) 应指明技术报告在CTD 中的位置。

(4) 或报告编号(所有表格中)

## 2.6.3.4 安全药理学 (1) 供试品: (2)

<u>评价的器官系</u>	<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量<sup>a</sup></u> <u>(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号(3)</u>
---------------	--------------	-------------	---	----------------	----------------	----------------	----------------

备注: (1)应该总结所有的安全药理学试验

(2) 国际非专利药品名称(INN)

(3) 或报告编号(所有表格中)

a- 单次给药, 除非另有说明。

## 2.6.5.1 药代动力学概述 供试品: (1)

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号(4)</u>	<u>位置</u>	
					<u>卷</u>	<u>页码</u>
吸收 (2)						
分布						
代谢						
排泄						
药代动力学药物相互作用						
其他						

备注: (1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 每个药代动力学报告均应单列一行, 与CTD的顺序相同。应在脚注中标明包含了GLP 依从性声明的报告。

(3) 应指明技术报告在CTD 中的位置。



## 2.6.5.3 药代动力学：单次给药后的吸收 供试品：(1)

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

种属

性别(M/F)/动物数量

(4)

进食情况

溶媒/剂型

给药方法

剂量(mg/kg)

样品(全血、血浆、血清等)

分析物

分析方法(2)

PK 参数：

附加信息：(3)

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 例如<sup>14</sup>C-标记化合物的HPLC、LSC

(3) 例如简短的文字结果、种属差异、性别差异、剂量依赖性 or 特殊注释

(4) 每项试验均应单列一行。为便于比较，应列出人用最大建议剂量的代表性信息。

**2.6.5.4 药代动力学：重复给药后的吸收 供试品：**

[如适用，可以使用 2.6.5.3 的格式列出数据]

## 格式A

2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

种属：

性别(M/F)/动物数量：

进食情况：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

放射性核素：

放射性比度：

采样时间：

组织/器官

浓度(单位)

---

<u>T(1)</u>	<u>T(2)</u>	<u>T(3)</u>	<u>T(4)</u>	<u>T(5)</u>	<u>t<sub>1/2</sub>?</u>
-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------------------

---

附加信息：

## 替代格式 B

2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

种属：

性别(M/F)/动物数量：

进食情况：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

放射性核素：

分析物/分析方法(单位)：

采样时间：

组织/器官	C <sub>t</sub>		最后一个时间点			AUC	t <sub>1/2?</sub>
	浓度	T/P <sup>1)</sup>	浓度	T/P <sup>1)</sup>	时间		

附加信息：

<sup>1)</sup>[组织]/[血浆]

---

**2.6.5.6 药代动力学：血浆蛋白结合率 供试品：****试验系统：****靶向实体、试验系统和方法：**

<u>种属</u>	<u>检测浓度</u>	<u>%结合率</u>	<u>试验 编号</u>	<u>CTD 中的位置</u>	
				<u>卷</u>	<u>页码</u>

---

**附加信息：**

---

2.6.5.7 药代动力学：妊娠或哺乳动物试验(1) 供试品：(2)

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

胎盘转运

种属：

妊娠天数/动物数量：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

分析物：

分析方法：

时间(h)：

浓度/量(%剂量)

母体(3)：

胎仔(3)：

附加信息：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

乳汁排泄

种属：

哺乳日期/动物数量：

进食情况：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

分析物：

分析方法：

时间(h)：

浓度：

乳汁：

血浆：

乳汁/血浆：

新生胎仔：

附加信息：

**表 2.6.5.7 的备注**

- (1) 即使数据是在生殖毒性试验中获得的，也应将其列于本表内。
- (2) 国际非专利药品名称(INN)。
- (3) 应描述采样组织，例如母体血浆、胎仔浓度

2.6.5.8 药代动力学：其他分布试验 供试品：



## 2.6.5.9 药代动力学：体内代谢 供试品：

动物性别(M/F)/数量：

进食情况：

溶媒/剂型：

给药方法：

剂量(mg/kg)：

放射性核素：

放射性比活度：

物种	样品	采样时间或 周期	占给药剂量 的%	原形药物	样品中的化合物%		试验编号	CTD 中的位置	
					M1	M2		卷	页码
	血浆								
	尿液								
	胆汁								
	粪便								
	血浆								
	尿液								
	胆汁								
	粪便								
	血浆								
	尿液								
	胆汁								
	粪便								

附加信息：

备注：如有人体数据，应列入以便比较。

2.6.5.10 药代动力学：体外代谢 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

试验系统：

时间

浓度：

化合物

原形化合物

M1

M2

---

附加信息：

备注：如有人体数据，应列入以便比较。

---

**2.6.5.11 药代动力学：可能的代谢途径 供试品：**

（绘制代谢图，并注明发生代谢反应的动物种属。）

2.6.5.12 药代动力学：药物代谢酶的诱导/抑制 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

备注：仅限于非临床试验。

试验类型：

方法：

列表结果：

附加信息：

## 2.6.5.13 药代动力学：排泄 供试品：(1)

种属												
动物性别(M/F)/数量	(3)											
进食情况												
溶媒/剂型												
给药方法												
剂量(mg/kg)												
分析物												
分析方法												
排泄途径(4)	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计
时间												
0-T h												

试验编号

CTD 中的位置

附加信息：(2)

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 例如，简要说明结果、种属差异、性别差异、剂量依赖性 or 特殊备注。

(3) 每项试验均应单列一行。为便于比较，应列出人用最大建议剂量的代表性信息。在适当情况下，可以与“吸收”表格合并。

(4) 如有其他途径（例如：胆汁、呼吸），应予以说明。

**2.6.5.14 药代动力学：胆汁排泄 供试品：**

[在适当情况下，可采用章节 2.6.5.13 所示格式列出数据表格。]

2.6.5.15 药代动力学：药物-药物相互作用 供试品：

CTD 中的位置：卷、页码

试验编号：

试验类型：

方法：

列表结果：

附加信息：

2.6.5.16 药代动力学: 其他 供试品:

CTD 中的位置: 卷、页码

试验编号:

试验类型:

方法:

列表结果:

附加信息:



## 2.6.7.1 毒理学概述 供试品：(1)

<u>试验类型</u>	<u>种属和品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>给药期限</u>	<u>剂量(mg/kg<sup>a</sup>)</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号</u>	<u>位置</u>	
								<u>卷</u>	<u>页码</u>
单次给药毒性	(2)							(3)	
重复给药毒性									
遗传毒性									
致癌性									
生殖毒性									
局部耐受性									
其他毒性									

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 每个毒理学报告均应单列一行，与CTD的顺序相同。

(3) 应指明技术报告在CTD中的位置。

a- 除非另有规定，对于重复给药毒性，用下划线标明最高未见不良反应剂量（NOAEL）。

2.6.7.2 毒代动力学 毒代动力学试验概述 供试品：(1)

<u>试验类型</u> (2)	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号</u>	<u>位置</u> 卷 页码 (3)
--------------------	-------------	-------------	------------------	----------------	-------------	--------------------------

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 每个毒代动力学报告均应单列一行，与CTD的顺序相同（章节3，毒理学）。

(3) 应指明技术报告在CTD中的位置。

2.6.7.3 毒代动力学 毒代动力学数据概述 供试品：(1)

(2)

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 应使用便于不同种属（包括人）间比较的格式，编写1~3页稳态毒代动力学数据总结（表格和/或图示）。

## 2.6.7.4 毒理学 原料药 供试品：(1)

批号	纯度(%)	特定杂质()	试验编号	试验类型
拟定的质量标准				
(2)				(3)

---

备注：(1) 国际非专利药品名称(INN)

(2) 应按照大体时间顺序列出毒理学试验中使用的所有批次。

(3) 应注明每个批次所使用的毒理学试验。

## 2.6.7.5 单次给药毒性(1) 供试品: (2)

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>观察到的最大非致死剂量(mg/kg)</u>	<u>近似致死剂量(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	--------------------	------------------	----------------	---------------------------	----------------------	----------------	-------------

备注: (1)应按照与CTD相同的顺序总结所有的单次给药毒性试验。应在脚注中说明特殊情况, 例如: 非常规的给药期限、输注速度或受试动物年龄。  
(2)国际非专利药品名称(INN)

2.6.7.6 重复给药毒性 非关键试验(1) 供试品: (2)

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>给药期限</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>NOAEL<sup>a</sup>(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	--------------------	-------------	------------------	----------------	---------------------------------	----------------	-------------

备注：(1)应按照与CTD相同的顺序来总结说明所有的重复给药毒性试验（包括所有剂量探索试验）（ICH 指导原则M3《支持人用药物临床试验的非临床安全性试验》（1997年11月）规定的确定性GLP试验除外）。应在脚注中说明特殊情况，例如：受试动物非常规的年龄。

(2) 国际非专利药品名称(INN)

a-未见不良反应剂量

2.6.7.7 (1)重复给药毒性(2) 报告标题： 供试品：(3)

种属/品系：

给药期限：

试验编号：

初始年龄：

恢复期：

CTD 中的位置：卷、页码

首次给药日期:

给药方法:

溶媒/剂型:

GLP 依从性:

特殊情况:

未见不良反应剂量:

日剂量(mg/kg)	0(对照)							
动物数量	<u>M:</u>	<u>E:</u>	<u>M:</u>	<u>E:</u>	<u>M:</u>	<u>E:</u>	<u>M:</u>	<u>E:</u>
毒代动力学: AUC(4)	(5)							
<u>值得注意的结果</u>								
死亡或濒死处死动物数量								
体重(% <sup>a</sup> )	(5)							
摄食量(% <sup>a</sup> )	(5)							
饮水量()								
临床观察								
眼底镜检查								
心电图								

- 无显著异常      +轻度      ++中度      +++显著(6)

(7) \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

a-给药结束时。对照组显示组平均值，给药组显示与对照组的差异%。统计学显著性是根据实际数据（而非差异百分比）。

(续)

## 2.6.7.7 (1)重复给药毒性 试验编号(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)							
动物数量	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>	<u>M:</u>	<u>F:</u>
血液学								
血清化学								
尿液分析								
器官重量 <sup>a</sup> (%)								
大体病理学								
组织病理学								
附加检查								
给药后评价:								
评价数量:								
	(8)	(9)						

- 无显著异常

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-给出与对照组相比的绝对和相对重量差异。数字为绝对器官重量的差异百分比。



表 2.6.7.7 的注释

- (1) 应对表格进行连续编号 (例如: 2.6.7.7A、2.6.7.7B、2.6.7.7C)。
- (2) 对于 ICH 指导原则 M3 《支持人用药物临床试验的非临床安全性研究》(1997 年 11 月) 规定的每项重复给药毒性试验以及可被视为关键试验的任何其他重复给药毒性试验, 应单独列表。
- (3) 国际非专利药品名称 (INN)。
- (4) 稳态 AUC、C<sub>max</sub>、C<sub>ss</sub> 或支持试验的其他毒代动力学信息。如果信息是来自于另一项试验, 则应在脚注中给出试验编号。
- (5) **只需给出值得注意的结果。**如有其他指标 (模板中所示指标除外) 显示出了值得注意的变化, 则应将指标添加到表格中。一般来讲, 应给出给药期结束时的数据; 但是, 如果在较早时间点有其他值得注意的结果, 则应包含在内。可按需使用脚注, 以提供关于试验或结果的其他信息。
- (6) 或其他适当的数值范围。
- (7) 应注明统计学分析方法。
- (8) 应列出仍存在药物相关变化的所有指标。如果试验中不包括恢复期评价, 则应将本章节删除。
- (9) 在适当情况下, 应单独提供早期尸检动物的信息。

## 2.6.7.8 (1)遗传毒性：体外 报告标题： 供试品：(2)

所检测的诱导作用：

独立试验次数：

试验编号：

品系：

平行培养物数量：

CTD 中的位置：卷、页码

代谢系统：

每份培养物分析细胞数：

溶媒： 供试品：

阳性对照：

GLP 依从性：

处理：

给药日期：

细胞毒性作用：

遗传毒性作用：

		<u>浓度或剂量水平</u>
<u>代谢活化</u>	<u>供试品</u>	(3)
无代谢活化		
		(4)
有代谢活化		

注释：

- (1) 应对表格进行连续编号（例如：2.6.7.8A、2.6.7.8B）。应在后续页面中给出平行测定结果。
- (2) 国际非专利药品名称（INN）。
- (3) 应填入单位。
- (4) 如观察到沉淀，则应在脚注中予以说明。
- (5) 应注明统计学分析方法。

(5)\*-p<0.05      \*\*-p<0.01

2.6.7.9 (1)遗传毒性: 体内 报告标题:      供试品: (2)

所检测的诱导作用:

种属/品系:

年龄:

评价的细胞:

每只动物分析细胞数量:

特殊情况:

毒性/细胞毒性作用:

遗传毒性作用:

暴露的证据:

给药方案:

采样时间:

给药方法:

溶媒/剂型:

试验编号:

CTD 中的位置: 卷、页码

GLP 依从性:

给药日期:

供试品

剂量(mg/kg)

动物数量

备注:

- (1) 应对表格进行连续编号 (例如: 2.6.7.9A、2.6.7.9B)。
- (2) 国际非专利药品名称 (INN)。
- (3) 应注明统计学分析方法。

(3)\*-p&lt;0.05    \*\*-p&lt;0.01

2.6.7.10 (1)致癌性: 报告标题:      供试品: (2)

种属/品系:

初始年龄:

首次给药日期:

给药期限:

给药方法:

溶媒/剂型:

对照药物:

试验编号:

CTD 中的位置: 卷、页码

GLP 依从性:

高剂量选择依据: (3)

特殊情况:

日剂量(mg/kg)

0(对照)

性别

MFMFMFMF

毒代动力学: AUC(4)

(5)

动物数量

开始时

死亡或濒死处死动物数量

终末期处死

存活率(%)

(5)

体重(%<sup>a</sup>)摄食量(%<sup>a</sup>)

(6) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-6 个月时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

#### 2.6.7.10 (1)致癌性 试验编号(续)

日剂量(mg/kg)

0(对照)

评价数量

M:

F:

M:

F:

M:

F:

M:

F:

发生肿瘤病变的动物数量:

(7)

值得注意的结果:

大体病理学

组织病理学-非肿瘤病变

-无值得注意的结果。

\*- $p < 0.05$       \*\*- $p < 0.01$

表 2.6.7.10 的注释

- (1) 应对表格进行连续编号 (例如: 2.6.7.10A、2.6.7.10B)。每项致癌性试验应单列一个表格。
- (2) 国际非专利药品名称 (INN)。
- (3) 来自于 ICH 指导原则 SIC 药物致癌性试验的剂量选择 (1995 年 3 月)。
- (4) 支持研究的稳态 AUC、C<sub>max</sub>、C<sub>ss</sub> 或其他毒代动力学信息。如果信息是来自于另一项试验, 则应在脚注中给出试验编号。
- (5) 如有其他参数表现出了药物相关的变化, 则应将参数添加到表格中。可按需使用脚注, 以提供关于试验或结果的其他信息。
- (6) 应注明统计学分析方法。
- (7) 应首先列出药物相关病变。然后按照器官和/或组织的字母顺序列出其他病变。

## 2.6.7.11 生殖毒性：非关键试验(1) 供试品：(2)

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/ 剂型)</u>	<u>给药期限</u>	<u>剂量 mg/kg</u>	<u>数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	-------------------------	-------------	-----------------	-------------	----------------	-------------

注释： (1) 应按照与CTD相同的顺序来总结说明所有的生殖毒性试验（包括所有相关的剂量探索试验）(ICH M3 《支持人用药物临床试验的非临床安全性试验》(1997年11月)规定的确定性GLP试验除外)。但应使用更详细的模板来总结探索试验。

(2) 国际非专利药品名称 (INN)。

2.6.7.12 (1)生殖毒性-  
生育力与早期胚胎发育毒性(3)

设计是否与 ICH 4.1.1 相似  
种属/品系:  
初始年龄:  
首次给药日期:  
特殊情况:  
未见不良作用剂量:  
F<sub>0</sub> 雄性:  
F<sub>0</sub> 雌性:  
F<sub>1</sub> 代幼仔:

报告标题: 供试品: (2)

给药期限: M:  
交配日: (8) F:  
剖腹产日:  
给药方法:  
溶媒/剂型:

试验编号:  
CTD 中的位置: 卷、页码

GLP 依从性:

日剂量(mg/kg)

雄性: 毒代动力学: AUC()(4)  
评价数量  
死亡或濒死处死动物数量  
临床观察  
尸体解剖观察  
体重(%<sup>a</sup>)  
摄食量(%<sup>a</sup>)  
交配前平均天数  
交配的雄性动物数量  
有生育力的雄性动物数量

0(对照)

(5)

-无值得注意的结果。 +轻度 ++中度 +++显著(6)  
(7) \*-p<0.05 \*\*-p<0.01

a-给药 4 周后。对照组给出组平均值; 给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据 (而非差异百分比)。

(续)

2.6.7.12 (1)生殖毒性 试验编号: (续)



**日剂量(mg/kg)****0(对照)****雌性**毒代动力学: AUC( )<sup>(4)</sup>

评价动物数  
 死亡或濒死处死动物数量  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 交配前体重(%<sup>a</sup>)  
 妊娠期体重(%<sup>a</sup>)  
 交配前摄食量(%<sup>a</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>a</sup>)  
 平均发情周期数/14 天  
 交配前平均天数  
 检测到精子的雌性动物数量  
 妊娠的雌性动物数量  
 流产或完全吸收胚胎的动物数量  
 平均黄体数  
 平均着床数  
 平均着床前丢失%  
 平均活胎数  
 平均吸收胎数  
 死胎数量  
 平均着床后丢失%

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著<sup>(6)</sup>

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a - 在交配前期或妊娠期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

表 2.6.7.12、2.6.7.13 和 2.6.7.14 的注释

- (1) 如有多项此类试验，应对表格进行连续编号（例如：2.6.7.12A、2.6.7.12B、2.6.7.13A、2.6.7.13B）。
- (2) 国际非专利药品名称（INN）。
- (3) 如果使用了改良试验设计，则应相应修改表格。
- (4) 稳态 AUC、C<sub>max</sub> 或支持试验的其他其他毒代动力学信息。如果信息是来自于另一项试验，则应在脚注中给出试验编号。
- (5) **模板中给出了可能需要提供的结果。应遵循最佳统计学分析和试验设计原则灵活适当地提供数据。**如有其他参数表现出了药物相关变化，则应将参数添加到表格中。可按需使用脚注，以提供关于试验或结果的其他信息。
- (6) 或其他适当的数值范围。
- (7) 应注明统计学分析方法。
- (8) 应指明交配日期（例如：第 0 天或第 1 天）。

2.6.7.13 (1)生殖毒性-  
胚胎-胎仔发育毒性 (3)

报告标题： 供试品：(2)

设计是否与 ICH 4.1.3 相似

种属/品系:

初始年龄:

首次给药日期:

特殊情况:

未见不良反应剂量:

F<sub>0</sub> 雌性:

F<sub>1</sub> 代幼仔:

给药时间:

交配日: (8)

剖腹产日:

给药方法:

溶媒/剂型:

试验编号:

CTD 中的位置: 卷、页码

GLP 依从性:

日剂量(mg/kg)

母体/雌兔: 毒代动力学: AUC( ) (4)

0(对照)

妊娠动物数

死亡或濒死处死动物数

流产或完全吸收胚胎的动物数

临床观察

尸体解剖观察

体重(%<sup>a</sup>)

摄食量(%<sup>a</sup>)

平均黄体数

平均着床数

平均着床前丢失率%

(5)

- 无显著异常

+轻度

++中度

+++显著(6)G=妊娠日

(7) \*-p<0.05

\*\* -p<0.01

a-给药期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

2.6.7.13 (1)生殖毒性 试验编号: (续)

---

**日剂量(mg/kg)**

幼仔: 评价的窝数

活胎数

平均吸收胎数

有死胎的窝数

平均着床后丢失率%

胎仔平均体重 (g)

胎仔性别比

胎仔畸形:

外观异常

内脏异常

骨骼异常

受累胎仔(窝)总数

**0(对照)**

---

-无值得注意的结果

\*-p<0.05

\*\* -p<0.01

2.6.7.14 (1)生殖毒性-  
围产期毒性, 包括母体功能(3)  
设计是否与 ICH 4.1.2 相似

报告标题: 供试品: (2)

给药时间:

试验编号:

种属/品系： 初始年龄： 首次给药日期： 特殊情况： 未见不良反应剂量： F <sub>0</sub> 雌性： F <sub>1</sub> 雄性： F <sub>1</sub> 雌性：	交配日：(8) 给药方法： 溶媒/剂型： 剔除/未剔除的幼仔：	CTD 中的位置：卷、页码  GLP 依从性：
--	--	-------------------------------

**日剂量(mg/kg)**

F<sub>0</sub> 雌性：毒代动力学：AUC( ) (4)  
 妊娠动物数  
 死亡或濒死处死动物数  
 流产或完全吸收胚胎的动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 妊娠期体重(%<sup>a</sup>)  
 哺乳期体重(%<sup>a</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>a</sup>)  
 哺乳期摄食量(%<sup>a</sup>)  
 平均妊娠周期(天)  
 异常分娩

**0(对照)**

(5)

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著(6)      G=妊娠日

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01      L=哺乳日

a--妊娠期或哺乳期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

**2.6.7.14 (1)生殖毒性 试验编号(续)****日剂量(mg/kg)**F<sub>1</sub> 代幼仔：评价的窝数**0(对照)**

(离乳前)平均着床数  
 平均幼仔数/窝  
 平均活产幼仔数/窝  
 平均死产幼仔数/窝  
 产后第 4 天存活情况  
 离乳时存活情况  
 丢失总窝数  
 幼仔体重变化<sup>a</sup> (g)  
 幼仔性别比  
 幼仔临床体征  
 幼仔尸体解剖观察

F1 雄性：离乳后评价数量/窝  
 (离乳后) 死亡或濒死处死动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 体重变化<sup>b</sup>(g)  
 摄食量(%)  
 包皮分离  
 感觉功能  
 运动活动  
 学习记忆  
 交配前平均天数  
 交配的雄性动物数量  
 有生育力的雄性动物数量

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-从出生到离乳。

b-从离乳到交配。

c-离乳期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

#### 2.6.7.14 (I)生殖毒性 试验编号(续)

日剂量(mg/kg)

0(对照)

F1 雌性：离乳后评价数量  
 (离乳后) 死亡或濒死处死动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 交配前体重变化<sup>a</sup>(g)  
 妊娠期体重变化(g)  
 交配前摄食量(%<sup>b</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>b</sup>)  
 阴道张开的平均年龄(天)  
 感觉功能  
 运动活动  
 学习记忆  
 交配前平均天数  
 检测到精子的雌性动物数  
 妊娠雌性动物数  
 平均黄体数  
 平均着床数  
 %平均着床前丢失率%

F2 幼仔：平均活胎数/窝  
 平均吸收数  
 出现死胎的窝数  
 死胎数  
 平均着床后丢失率%  
 胎仔体重 (g)  
 胎仔性别比(%雄性)  
 胎仔异常

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-从离乳到交配。

b-交配前期或妊娠期结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

#### 2.6.7.14 (1)生殖毒性 试验编号(续)

**日剂量(mg/kg)****0(对照)**

F1 雌性: 离乳后评价动物数  
 (离乳后) 死亡或濒死处死动物数  
 临床观察  
 尸体解剖观察  
 交配前体重变化<sup>a</sup>(g)  
 妊娠期体重变化(g)  
 交配前摄食量(%<sup>b</sup>)  
 妊娠期摄食量(%<sup>ab</sup>)  
 阴道张开的平均年龄(天)  
 感觉功能  
 运动活动  
 学习记忆  
 交配前平均天数  
 检测到精子的雌性动物数  
 妊娠雌性数  
 平均妊娠周期  
 异常分娩

注释: 自然分娩的备选格式。

F<sub>2</sub> 仔畜: 评价的窝数  
 平均着床数  
 平均幼仔数/窝  
 平均活产幼仔数/窝  
 平均死产幼仔数/窝  
 产后第 4 天存活情况  
 离乳时存活情况  
 幼仔体重变化<sup>a</sup>(%)  
 幼仔性别比  
 幼仔临床体征  
 幼仔尸体解剖观察

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著(6)

(7) \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-从出生到交配。

b-交配前或妊娠期结束时。对照组给出组平均值, 给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

**2.6.7.16 局部耐受性(1) 供试品: (2)**



<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	-------------	------------------	----------------	----------------	-------------

注释: (1)应对所有的局部耐受性试验进行总结。  
(2)国际非专利药品名称(INN)。

2.6.7.17 其他毒性试验(1) 供试品: (2)

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
--------------	-------------	------------------	----------------	----------------	-------------

备注: (1)应对所有增补的毒性试验进行总结。  
(2)国际非专利药品名称(INN)。



## 附录 C

### 非临床列表总结-示例

示例

## 2.6.3.1 药理学概述 供试品：曲醇钠

试验类型	试验系统	给药方法	试验机构	试验编号	卷	位置
						页码
<b>1.1 主要药效学</b>						
对 VZV 的抗病毒作用	人胚胎肺成纤维细胞	体外	Sponsor Inc.	95401	1	
对 VZV 的抗病毒作用		体外	Sponsor Inc.	95402	1	
对 HSV 的抗病毒作用	临床分离株	体外	Sponsor Inc.	95406	1	
对 CMV 的抗病毒作用	人胚胎肺成纤维细胞	体外	Sponsor Inc.	95408	1	
对 VZV 的抗病毒作用		灌胃	Sponsor Inc.	95411	1	
对 SVV 的抗病毒作用	人胚胎肺成纤维细胞	鼻胃插管	Sponsor Inc.	95420	1	
	ICR 小鼠					
	非洲绿猴					
<b>次要药效学</b>						
抗菌作用	革兰阳性菌和革兰阴性菌、酵母菌	体外	Sponsor Inc.	95602	1	
<b>安全药理学</b>						
对中枢神经系统的影响 <sup>a</sup>	小鼠、大鼠、兔和猫	灌胃	Sponsor Inc.	95703	2	
对心血管系统的影响	犬	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	95706	2	
<b>药效学药物相互作用</b>						
与 AZT 抗-HIV 作用的相互作用	人 T 淋巴细胞	体外	Sponsor Inc.	95425	2	

a-报告中含 GLP 依从性声明。

示例

2.6.3.4 安全药理学 供试品：曲醇钠

<u>评价的器官系统</u>	<u>种属/品系</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量<sup>a</sup>(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号</u>
CNS	CD-1 小鼠	灌胃	0、10、50、250	10M	环己烯巴比妥麻醉轻微延长 (≥10 mg/kg)，无镇痛、抗惊厥或抗癫痫作用。对协调、牵引或自发运动无影响。	是	92201
肾脏、GI、CNS 和凝血功能	CD-1 小鼠	灌胃	0、10、50、250	6M	钠和钾的尿排泄轻微增加 (≥50 mg/kg)，对胃肠运输时间（炭糊）、瞳孔直径、凝血时间或尿量没有影响。	否	92205
心血管	杂交犬	静脉注射	0、3、10、30	3M	剂量相关的一过性血压下降和心率及呼吸频率增加（所有剂量），30 mg/kg 时出现轻微的 ECG 变化，对心输出量、每搏输出量或总外周阻力没有影响。	是	92210

a- 单次给药，除非另有说明。

示例

## 2.6.5.1 药代动力学概述 供试品：曲醇钠

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>试验机构</u>	<u>试验编号(4)</u>	<u>卷</u>	<u>位置</u> <u>部分</u>
<b>吸收</b>						
吸收和排泄	大鼠	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93302	1	
吸收和排泄	犬	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93304	1	
吸收和排泄	猴	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93306	1	
<b>分布</b>						
单次给药组织分布	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	93307	1	
重复给药组织分布	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	93308	1	
血浆蛋白结合率	小鼠、大鼠、犬、猴、	体外	Sponsor Inc.	93311	1	
血浆蛋白结合率	人	片剂/灌胃/胶囊	Sponsor Inc.	93312	1	
<b>代谢</b>						
经血液、尿液和粪便代谢	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	93402	1	
经血液、尿液和粪便代谢	犬	灌胃	Sponsor Inc.	93407	1	
<b>排泄</b>						
吸收和排泄	大鼠	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93302	1	
吸收和排泄	犬	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93304	1	
吸收和排泄	猴	灌胃、i.v.	Sponsor Inc.	93306	1	
<b>药代动力学药物相互作用</b>						
与 AZT 的相互作用 <sup>a</sup>	大鼠	灌胃	Sponsor Inc.	94051	1	

a-报告中含 GLP 依从性声明

示例

2.6.5.3 药代动力学：单次给药后的吸收 供试品：曲醇钠

CTD 中的位置：第 1 卷，第 258 页

试验编号：95104

物种	小鼠	大鼠	犬	猴	人
性别(M/F)/动物数量	4M	3M	4F	2M	6M
进食情况	非禁食	禁食	禁食	非禁食	空腹
溶媒/剂型	混悬剂 10%阿拉伯胶	混悬剂 10%阿拉伯胶	胶囊	混悬剂 10%阿拉伯胶	片剂
给药方法	灌胃	灌胃	胶囊	灌胃	口服
剂量(mg/kg)	15	8	5	5	4 mg
样品(全血、血浆、血清等)	血浆	血浆	血浆	血浆	血浆
分析物	TRA <sup>a</sup>	MM-180801	MM-180801	MM-180801	MM-180801
分析方法	LSC	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC
PK 参数:					
T <sub>max</sub> (h)	4.0	1.0	3.3	1.0	6.8
C <sub>max</sub> (ng/ml 或 ng-eq/ml)	2,260	609	172	72	8.2
AUC(ng 或 ng-eq × h/ml)	15,201	2,579	1,923	582	135
(计算时间-h)	(0-72)	(0-24)	(0.5-48)	(0-12)	(0-24)
T <sub>1/2</sub> (h)	10.6	3.3	9.2	3.2	30.9
(计算时间-h)	(7-48)	(1-24)	(24-96)	(1-12)	(24-120)

附加信息:

小鼠、大鼠、犬和猴单次经口给药后吸收良好。

在检测门静脉和下腔静脉中化合物浓度的试验中，大鼠给药 30 分钟后，门静脉循环中的化合物浓度约为全身循环的 15 倍。该结果提示化合物在大鼠中充分代谢和/或胆汁分泌。

a-总放射性，<sup>14</sup>C



示例

## 格式A

## 2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：曲醇钠

CTD 中的位置：第 21 卷、第 1 页

试验编号：95207

物种：大鼠

性别(M/F)/动物数量：3M/时间点

进食情况：禁食

溶媒/剂型：溶液/水

给药方法：经口灌胃

剂量(mg/kg)：10

放射性核素：<sup>14</sup>C放射性比度：2 x 10<sup>5</sup> Bq/mg

采样时间：0.25、0.5、2、6、24、96 和 192 h

组织/器官	浓度(μg/ml)					t <sub>1/2</sub>
	0.25	0.5	2	6	24	
血液	9.2	3.7	1.8	0.9	0.1	
血浆	16.5	7.1	3.2	1.6	0.2	
脑	0.3	0.3	0.2	0.1	nd	
肺	9.6	14.1	7.3	2.9	0.1	
肝脏	73.0	54.5	19.9	12.4	3.2	
肾脏	9.6	13.2	4.9	3.8	0.6	
睾丸	0.3	0.5	0.6	0.5	0.1	
肌肉	1.0	1.2	0.8	0.3	nd	

## 附加信息：

对心脏、胸腺、肾上腺、脾、胃、肠等进行了检查，但是未显示数据。

nd=未检出

示例

## 替代格式 B

## 2.6.5.5 药代动力学：器官分布 供试品：曲醇钠

CTD 中的位置：第 21 卷、第 1 页

试验编号：95207

物种：大鼠

性别(M/F)/动物数量：3M/时间点

进食情况：非禁食

溶媒/剂型：溶液/生理盐水

给药方法：静脉注射

剂量(mg/kg)：1

放射性核素：未标记化合物

放射性比度：-

分析物/分析方法(单位)：原形化合物  $\mu\text{g/ml}$ /HPLC

采样时间：10min、1、4、8、24、48、96 和 168 h

组织/器官	$C_t$		最后一个时间点			AUC	$t_{1/2}$
	浓度	T/P <sup>1)</sup>	浓度	T/P <sup>1)</sup>	时间		
心脏	1.4	0.08	0.44	22	48	57.3	37.3
肝脏	4.5	6	1.85	92.5	48	290	51.7
肾脏	2.8	0.20	1.07	53.5	48	126	36.3
脾	6.5	8.6	3.5	175	48	410	46.9

附加信息：

<sup>1)</sup>[组织]/[血浆]

示例

**2.6.5.6 药代动力学：血浆蛋白结合率 供试品：曲醇钠**

研究系统：体外

靶向实体、试验系统和方法：血浆、超滤法

物种	检测浓度	%结合率	试验 编号	CTD 中的位置	
				卷	页码
大鼠	1-100 $\mu$ M	82.1-85.4	95301	21	150
犬	1-100 $\mu$ M	83.5-88.2	95301	21	150
人	1-100 $\mu$ M	75.2-79.4	96-103-03	45	1

附加信息：

示例

**2.6.5.7 药代动力学：妊娠或哺乳动物研究 供试品：曲醇钠**

CTD 中的位置：第 22 卷，第 1 页

试验编号：95702

胎盘转运

种属：大鼠

妊娠天数/动物数量：妊娠 14 天和 19 天/每个时间

点 3 只动物

溶媒/剂型：溶液/水

给药方法：经口灌胃

剂量(mg/kg)：5

分析物：总放射性，<sup>14</sup>C

分析方法：LSC

时间(h)：

浓度/含量(%剂量)

	14 天/30 min	14 天/24 h	19 天/30 min	19 天/24 h
母体血浆	12.4	0.32	13.9	0.32
胎盘	3.8	0.14	3.3	0.32
羊水	0.07	0.04	0.04	0.13
胎仔	0.54	0.03	0.39	0.10

附加信息：

另外检测了母体血液、肝脏、肾脏、卵巢、子宫，但未显示结果。

CTD 中的位置：第 22 卷，第 102 页

试验编号：95703

乳汁排泄

种属：大鼠

哺乳天数/动物数量：第 7 天/3 只

进食情况：非禁食

溶媒/剂型：溶液/水

给药方法：经口灌胃

剂量(mg/kg)：5

分析物：总放射性，<sup>14</sup>C

分析方法：LSC

时间(h)：

浓度：

乳汁：

血浆：

乳汁/血浆：

新生胎仔：

	1	2	4	6	8	24
乳汁：	0.6	0.8	1.0	1.1	1.3	0.4
血浆：	1.5	1.4	1.2	0.8	0.6	0.1
乳汁/血浆：	0.40	0.57	0.83	1.4	2.2	4.0

**附加信息:**

示例

**2.6.5.9 药代动力学: 体内代谢 供试品: 曲醇钠**

<b>性别(M/F)/动物数量:</b>	大鼠: 4M	犬: 3F	人: 8M
<b>进食情况:</b> 非禁食			
<b>溶媒/剂型:</b>	大鼠: 溶液/水	犬: 胶囊	人: 75-mg 片剂
<b>给药方法:</b>	大鼠: 灌胃*	犬: 口服胶囊*	人: 口服片剂
<b>剂量(mg/kg):</b>	大鼠: 5 mg/kg	犬: 5 mg/kg	人: 75 mg
<b>放射性核素:</b> <sup>14</sup> C			
<b>放射性比度:</b> 2 x 10 <sup>5</sup> Bq/mg			

种属	样品	采样时间或 周期	占给药剂 量%	原形药物	样品中的化合物%		试验编号	CTD 中的位置	
					M1	M2		卷	部分
大鼠	血浆	0.5 h	-	87.2	6.1	3.4	95076	26	101
	尿液	0-24 h	2.1	0.6	n.d.	0.2			
	胆汁	0-4 h	28.0	15.5	7.2	5.1			
	粪便	-	-	-	-	-			
犬	血浆	0.5 h	-	92.8	n.d.	7.2	95082	26	301
	尿液	0-24 h	6.6	6.4	n.d.	n.d.			
	胆汁	0-4 h	32.0	28.5	2.8	n.d.			
	粪便	-	-	-	-	-			
人	血浆	1 h	-	87.5	微量	12.5	CD-102	42	1
	尿液	0-24 h	5.5	2.4	2.9	n.d.			
	胆汁	-	-	-	-	-			
	粪便	-	-	-	-	-			

**附加信息:**

\* - 为了采集胆汁，十二指肠给药。  
n.d.- 未检出

示例

2.6.5.13 药代动力学：排泄 供试品：曲醇钠

种属	大鼠			大鼠			犬			犬		
性别(M/F)/动物数量	4M			4M			3M			3M		
进食情况	禁食			禁食			禁食			禁食		
溶媒/剂型	溶液			溶液			胶囊			溶液		
给药方法	水			生理盐水			经口给药			生理盐水		
剂量(mg/kg)	经口给药			静脉注射			经口给药			静脉注射		
分析物	10			5			10			5		
分析方法	TRA <sup>a</sup>			TRA <sup>a</sup>			TRA <sup>a</sup>			TRA <sup>a</sup>		
排泄途径(4)	LSC			LSC			LSC			LSC		
时间	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计	尿液	粪便	合计
0-24 h	26	57	83	22	63	85	20	29	49	23	42	65
0-48 h	30	65	95	27	69	96	25	65	90	28	78	96
0-72 h	31	65	97	28	70	98	26	73	99	29	72	101
0-96 h	31	67	98	29	70	99	26	74	100	29	73	102

试验编号

95102

95156

CTD 中的位置

第 20 卷，第 75 页

第 20 卷，第 150 页

附加信息：

a-总放射性；回收率，<sup>14</sup>C

示例

## 2.6.5.14 药代动力学：胆汁排泄 供试品：曲醇钠

种属	大鼠			大鼠		
	胆汁	尿液	合计	胆汁	尿液	合计
性别(M/F)/动物数量						
进食情况						
溶媒/剂型						
给药方法						
剂量(mg/kg)						
分析物						
分析方法						
排泄途径(4)						
时间						
0-2 h	37	-	37	75	-	75
0-4 h	50	-	50	82	-	82
0-8 h	62	-	62	86	-	86
0-24 h	79	9	86	87	11	98
0-48 h	83	10	93	88	11	99

试验编号：95106

CTD 中的位置：第 20 卷，第 150 页

a-总放射性；回收率，<sup>14</sup>C

示例

## 2.6.7.1 毒理学概述 供试品：曲醇钠

试验类型	种属和品系	给药方法	给药期限	剂量(mg/kg <sup>a</sup> )	GLP 依从性	试验机构	试验编号	位置	
								卷	页码
单次给药毒性	CD-1 小鼠	灌胃	-	0、1000、 <u>2000</u> 、5000	是	Sponsor Inc.	96046	1	
		静脉注射	-	0、 <u>100</u> 、250、500	是	CRO Co.	96047	1	
	Wistar 大鼠	灌胃	-	0、 <u>1000</u> 、2000、5000	是	Sponsor Inc.	96050	1	
		静脉注射	-	0、100、 <u>250</u> 、500	是	CRO Co.	96051	1	
重复给药毒性	CD-1 小鼠	喂食	3 月	0、62.5、 <u>250</u> 、1000、4000、7000	是	CRO Co.	94018	2	
		Wistar 大鼠	喂食	2 周	0、 <u>1000</u> 、2000、4000	否	Sponsor Inc.	94019	3
	灌胃		2 周	0、 <u>500</u> 、1000、2000	否	Sponsor Inc.	94007	3	
	灌胃		3 月	0、 <u>200</u> 、600、1800	是	Sponsor Inc.	94214	4	
	灌胃		6 月	0、100、 <u>300</u> 、900	是	Sponsor Inc.	95001	5	
	Beagle 犬	胶囊	1 月	0、10、 <u>40</u> 、100	是	Sponsor Inc.	94020	6	
		胶囊	9 月	0、 <u>5</u> 、20、50	是	Sponsor Inc.	96041	7	
	食蟹猴	灌胃	5 天	0、 <u>500</u> 、1000	否	CRO Co.	94008	8	
遗传毒性	鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌	体外	-	0、500、1000、2500 和/或 5000 µg/皿	是	Sponsor Inc.	96718	9	
		人淋巴细胞	体外	-	0、2.5、5、10、20 和 40 µg/皿	是	CRO Co.	97634	9
	Wistar 大鼠	灌胃	3 天	0、1000、2000	是	Sponsor Inc.	96037	9	

a- 除非另有说明。对于单次给药毒性和重复给药毒性，以下划线标示最高未见不良反应剂量（NOAEL）。



(续)

示例

## 2.6.7.1 毒理学概述 (续) 供试品: 曲醇钠

试验类型	种属和品系	给药方法	给药期限	剂量(mg/kg <sup>a</sup> )	GLP 依从性	试验机构	试验编号	位置	
								卷	页码
致癌性	CD-1 小鼠	喂食	21 月	0、0、25、100、400	是	CRO Co.	95012	10	
	Wistar 大鼠	灌胃	24 月	0、0、25、100、400	是	Sponsor Inc.	95013	12	
生殖毒性	Wistar 大鼠	灌胃	a	0、5、30、180	是	CRO Co.	96208	14	
	Wistar 大鼠	灌胃	F:G6-G15 <sup>b</sup>	0、10、100、1000	是	Sponsor Inc.	94211	15	
	NZW 兔	灌胃	F:G6-G18 <sup>b</sup>	0、1、5、25	是	CRO Co.	97028	16	
	Wistar 大鼠	灌胃	F:G6-L21 <sup>b</sup>	0、7.5、75、750	是	Sponsor Inc.	95201	17	
局部耐受性	NZW 兔	皮肤	1 小时	0、15 mg	否	Sponsor Inc.	95015	18	
其他毒性试验 抗原性	豚鼠	皮下注射	每周一次, 连续 3 周	0、5 mg	否	CRO Co.	97012	18	
杂质	Wistar 大鼠	灌胃	2 周	0、1000、2000	是	Sponsor Inc.	97025	18	

a- 雄性: 交配前 4 周; 雌性: 交配前 2 周到妊娠第 7 天。

b- G=妊娠日 L=哺乳日



示例

2.6.7.2 毒代动力学 毒代动力学研究概述 供试品：曲醇钠

<u>试验类型</u>	<u>试验系统</u>	<u>给药方法</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>GLP 依从性</u>	<u>试验编号</u>	<u>卷</u>	<u>位置</u> <u>页码</u>
3 个月剂量范围探索试验	小鼠	掺食	62.5、250、1000、4000、7000	是	94018	2	
2 周毒性试验	大鼠	灌胃	500、1000、2000	否	94007	3	
6 个月毒性试验	大鼠	灌胃	100、300、900	是	95001	5	
1 个月毒性试验	犬	胶囊	10、40、100	是	94020	6	
9 个月毒性试验	犬	胶囊	5、20、50	是	96041	7	
致癌性试验	小鼠	掺食	25、100、400	是	95012	10	
致癌性试验	大鼠	灌胃	25、100、400	是	95013	12	
毒代动力学试验	兔	灌胃	1、5、25	否	97231	16	

示例

2.6.7.3 毒代动力学 毒代动力学数据概述 供试品：曲醇钠

日剂量 (mg/kg)	稳态 AUC (µg-h/ml)					犬 <sup>c</sup>	雌兔 <sup>b</sup>	人 <sup>f</sup>
	小鼠 <sup>a</sup>		大鼠 <sup>b</sup>					
	<u>M</u>	<u>F</u>	<u>M</u>	<u>F</u>				
1							9	3
5						3	25	
10						4		
20						10		
25	10	12	6	8			273	
40						10		
50						12		
62.5	35	40						
100	40	48	25 <sup>d</sup> 、22 <sup>e</sup>	40				
250	120	135						
300			68	72				
400	815	570	90	85				
500			125	120				
900			200	190				
1000	2,103	1,870	250	240				
2000			327	321				
4000	4,975	3,987						
7000	8,241	7,680						

a - 掺食

b - 灌胃

c - 胶囊，雌性和雄性动物合并

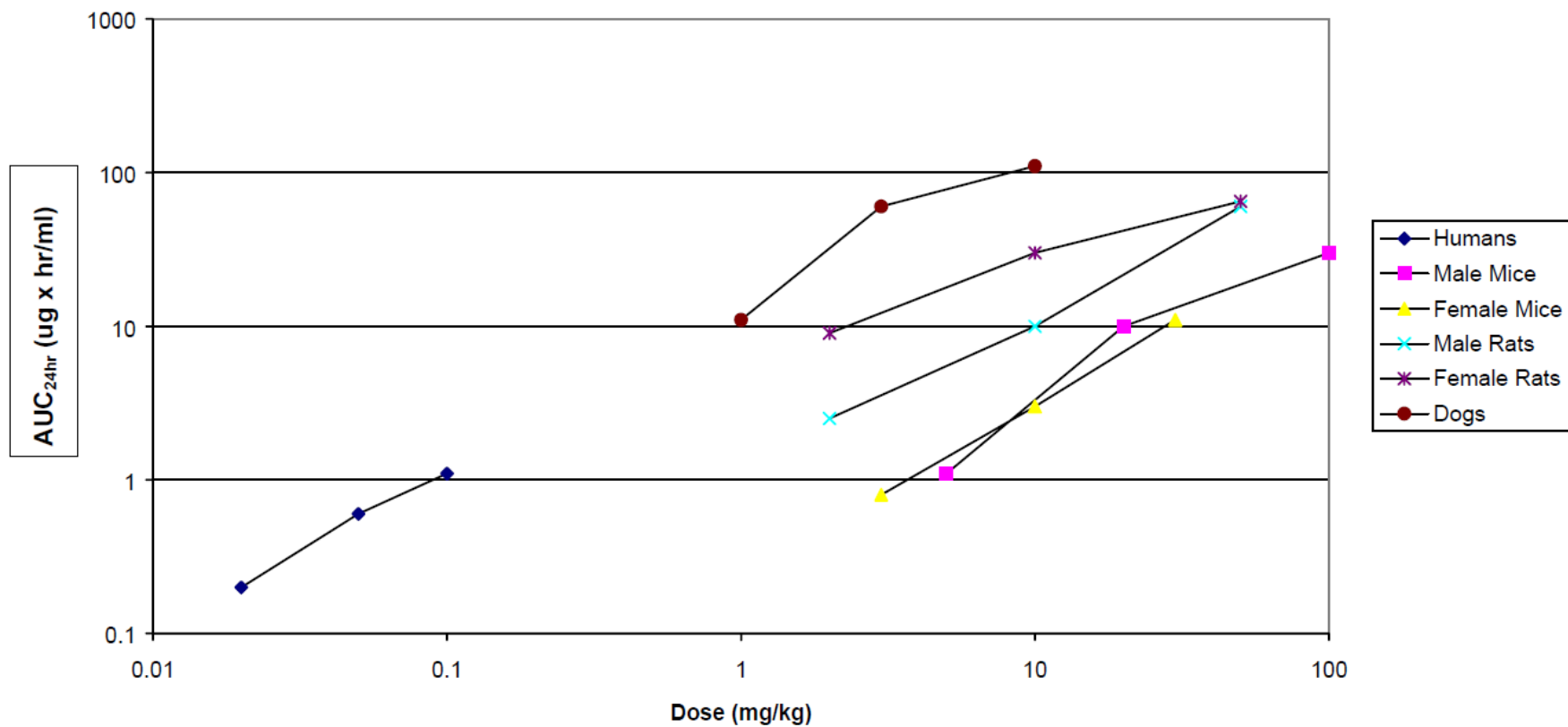
d - 6个月毒性试验

e - 致癌性试验

f - 方案 147-007

示例

## 2.6.7.3 毒代动力学 毒代动力学数据概述 供试品：曲醇钠



人连续口服 1、2.5 和 5 mg OD 后体内原形药物 MM-180801 的稳态 AUC<sub>24h</sub> 与小鼠致癌性试验、大鼠 6 个月毒性试验和犬 9 个月毒性试验中稳态 AUC<sub>24h</sub> 的比较

示例

## 2.6.7.4 毒理学 原料药 供试品：曲醇钠

批号	纯度(%)	特定杂质 <sup>a</sup>			试验编号	试验类型
		$\frac{A}{<0.1}$	$\frac{B}{<0.2}$	$\frac{C}{<0.3}$		
拟定的质量标准	>95				-	-
LN125	98.2	0.1	0.1	0.2	94007 94008 96718	大鼠 2 周经口给药剂量探索试验 猴 5 天经口给药剂量探索试验 Ames 试验
94NA103	99.1	0.2	0.1	0.2	96046 96050 94214 94020 97634	小鼠单次经口给药毒性试验 大鼠单次经口给药毒性试验 大鼠 3 个月经口给药毒性试验 犬 1 个月经口给药毒性试验 人淋巴细胞检测体外试验
95NA215	97.3	0.1	0.3	0.1	96047 96051 96037 94211 97028	小鼠单次静脉注射毒性试验 大鼠单次静脉注射毒性试验 大鼠微核试验 大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验 兔胚胎-胎仔发育毒性试验
95NB003	94.6	0.2	0.3	0.4	94019 97012	大鼠 2 周适口性试验 仓鼠抗原性试验
96NB101	99.0	0.4	0.1	0.0	94018 95001 95002 95012 95013 96208 95015	小鼠 3 个月掺食给药剂量探索试验 大鼠 6 个月经口给药毒性试验 犬 1 年经口给药毒性试验 小鼠掺食给药致癌性试验 大鼠经口给药致癌性试验 大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验 兔皮肤刺激性试验

a-面积百分比

示例

2.6.7.5 单次给药毒性 供试品：曲醇钠

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>观察到的最大非致死剂量(mg/kg)</u>	<u>近似致死剂量(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
CD-1 小鼠	灌胃 (水)	0、1000、2000、	10M	≥5000	>5000	≥2000：一过性体重下降	96046
		5000	10F	≥5000		5000：活动减少、抽搐、衰弱	
	静脉注射 (生理盐水)	0、100、250、	10M	250	>250	≥250：体重下降	96047
		500	10F	250	<500	500：3M 和 2F 死亡	
Wistar 大鼠	灌胃 (CMC 混悬液)	0、1000、2000、	5M	2000	>2000	≥2000：一过性体重下降、不活	96050
		5000	5F	≥5000	<5000	动、有色鼻液溢 5000：2M 死亡	
	静脉注射 (5%葡萄糖)	0、100、250、	5M	250	>250	≥250：雄性体重下降	96051
		500	5F	≥500	<500	500：3M 死亡	

示例

## 2.6.7.6 重复给药毒性 非关键试验 供试品：曲醇钠

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/剂型)</u>	<u>给药期限</u>	<u>剂量(mg/kg)</u>	<u>性别和数量/组</u>	<u>NOAEL<sup>a</sup>(mg/kg)</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
CD-1 小鼠	掺食给药	3 月	0、62.5、250、1000、4000 和 7000	10M、10F	M: 4000 F: 1000	≥4000: 体重下降、部分小鼠出现胃糜烂/溃疡 7000: 4M 和 6F 死亡/处死, 体重下降、肝脏出现单个细胞坏死	94018
Wistar 大鼠	掺食给药	2 周	0、1000、2000 和 4000	5M、5F	1000	≥2000: 体重下降 4000: 2M 和 1F 濒死处死	94019
	灌胃(水)	2 周	0、500、1000 和 2000	5M、5F	1000	2000: 体重下降、肝脏出现单个细胞坏死	94007
Beagle 犬	灌胃(CMC 混悬剂)	5 天	0、500 和 1000	1M、1F	<500	≥500: 体重下降、食欲不振	94008



a-未见不良反应剂量

示例#1

2.6.7.7A 重复给药毒性 报告标题: MM-180801: 大鼠 3 个月经口给药毒性试验 供试品: 曲醇钠

种属/品系: Wistar 大鼠  
 初始年龄: 5 周  
 首次给药日期: 1994 年 1 月 15 日

给药期限: 3 个月  
 恢复期: 1 个月  
 给药方法: 灌胃  
 溶媒/剂型: 水溶液

试验编号: 94214  
 CTD 中的位置: 第 4 卷, 第 1 页

GLP 依从性: 是

特殊情况: 无

未见不良反应剂量: 200 mg/kg

日剂量(mg/kg)	0(对照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
动物数量								
毒代动力学: AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )								
第 1 天	-	-	30	28	130	125	328	302
第 28 天	-	-	52	47	145	140	400	380
第 90 天	-	-	50	51	160	148	511	475
<u>值得注意的结果</u>								
死亡或濒死处死动物	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(% <sup>a</sup> )	394 g	244 g	0	-1	-10*	-11*	-25**	-45**
摄食量(% <sup>a</sup> )	20.4 g	17.2 g	0	-1	-1	-8*	-30**	-50**
临床观察								
活动增多	-	-	-	-	-	+	-	++
有色鼻液溢、皮毛红染、大便发白	-	-	-	-	-	-	++	++
瘦弱、竖毛	-	-	-	-	-	-	-	++
步态呆板	-	-	-	-	-	-	-	-
眼底镜检查								

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnett 氏检验: \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

a-给药结束时。对照组给出组平均值，给药组给出与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

示例#1

2.6.7.7A 重复给药毒性 试验编号：94214(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
动物数量								
血液学								
血红蛋白(g/dL)	15.8	15.0	15.7	14.9	15.8	14.6	14.0*	13.1*
红细胞计数(x 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.1	-	7.9	-	8.1	-	7.4*	-
MCH	-	22	-	21	-	22	-	19*
MCHC	-	34	-	34	-	34	-	30*
血小板计数(x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	846	799	825	814	914	856	931*	911*
血清化学								
肌酐(IU/L)	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1*	1.1*
蛋白质	-	6.7	-	6.6	-	6.6	-	5.0**
胆固醇(mg/dL)	96	-	86	-	90	-	105*	-
ALT(IU/L)	67	56	60*	52	55*	47*	53*	58
AST(IU/L)	88	92	96	90	87*	84*	85*	93
胆红素(mg/dL)	0.18	0.20	0.17	0.20	0.18	0.20	0.22**	0.26**
钙(mEq/L)	-	10.7	-	10.8	-	10.8	-	9.8**
磷(mEq/L)	9.3	-	9.3	-	9.3	-	8.2*	-
尿液分析								
蛋白浓度(mg/dL)	260	49	102	34	123	54	126*	22*
pH	7.5	-	7.5	-	7.2	-	6.3**	-
葡萄糖(mg/dL)	-	0	-	0	-	20	-	98**
尿量(ml)	-	18	-	18	-	16	-	12*

-无值得注意的结果

Dunnett 氏检验: \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

(续)

示例#1

## 2.6.7.7A 重复给药毒性 试验编号: 94214(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)		200		600		1800	
	M:30	F:30	M:20	F:20	M:20	F:20	M:30	F:30
动物数量								
器官重量 <sup>b</sup> (%)								
肾脏	3.01 g	1.75 g	0	+5*	+1	+8**	+12**	+20**
肝脏	15.9 g	8.01 g	0	+1	+10*	+12*	+12*	+20**
大体病理学								
检查数量	20	20	20	20	20	20	20	20
肾脏: 苍白	0	0	0	0	0	5	1	2
腺体胃: 变色	0	0	0	0	0	1	1	4
组织病理学								
检查数量	20	20	20	20	20	20	20	20
肾脏: 肾小管扩张	0	0	0	0	0	6	3	4
轻度	0	0	0	0	0	6	1	0
中度	0	0	0	0	0	0	2	4
腺体胃: 糜烂	0	0	0	0	0	2	2	9
附加检查	-	-	-	-	-	-	-	-
给药后评价:								
评价数量	10	10	0	0	0	0	10	10
体重 <sup>a</sup> (%)	422 g	265 g	-1	-2	-3	-4	-10*	-20**
肾脏重量 <sup>b</sup> (%)	3.24 g	1.81 g	0	-1	-1	0	+8*	+10

-无值得注意的结果

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a - 给药后恢复期结束时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

b - 给出了与对照组相比的绝对和相对重量差异。数字为绝对器官重量的差异百分比。

示例#2

**2.6.7.7B 重复给药毒性**      报告标题: MM-180801: 犬 1 个月经口给药毒性试验      供试品: 曲醇钠

种属/品系: Beagle 犬

初始年龄: 5-6 月

首次给药日期: 1994 年 2 月 2 日

给药期限: 1 个月

恢复期: 无

给药方法: 经口给药

溶媒/剂型: 明胶胶囊

试验编号: 94020

CTD 中的位置: 第 6 卷第 1 页

GLP 依从性: 是

特殊情况: 结束时评价肝酶诱导作用

未见不良反应剂量: 10 mg/kg

日剂量(mg/kg)	0(对照)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
动物数量								
毒代动力学: AUC(µg-h/ml)								
第 1 天	-	-	5	6	10	12	40	48
第 28 天	-	-	4	5	8	11	35	45
<b>值得注意的结果</b>								
死亡或处死的垂死动物	0	0	0	0	0	0	0	0
体重(% <sup>a</sup> )	9.8 kg	9.2 kg	0	0	-1	-19*	0	-18**
临床观察								
活动减少 (给药后)	-	-	-	-	-	-	+	++
眼底镜检查	-	-	-	-	-	-	-	-
心电图	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学	-	-	-	-	-	-	-	-
血清化学								
ALT(IU/L): 第 2 周	22	25	24	27	21	24	48*	69**
第 4 周	25	27	26	25	23	25	54*	84**

-无值得注意的结果      +轻度                      ++中度                      +++显著

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05                      \*\*-p<0.01

a-给药结束时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

(续)

示例#2

**2.6.7.7B 重复给药毒性      试验编号：94020(续)**

日剂量(mg/kg)	0(对照)		10		40		100	
	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3	M:3	F:3
动物数量								
器官重量 <sup>a</sup> (%)								
肝脏	339 g	337 g	+1	-1	+17**	+16**	+23**	+21**
大体病理学	-	-	-	-	-	-	-	-
组织病理学								
检查数量	3	3	3	3	3	3	3	3
肝脏：小叶中心肥大	0	0	0	0	0	0	2	2
附加检查								
肝酶诱导	-	-	-	-	-	-	-	-

-无值得注意的结果

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a -给出了与对照组相比的绝对和相对重量差异。数字为绝对器官重量的差异百分比。

示例#1

**2.6.7.8A 遗传毒性: 体外**      **报告标题:** MM-180801: 鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌回复突变试验      **供试品:** 曲醇钠

**检测的诱导作用:** 细菌回复突变

**品系:** 鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌

**代谢系统:** Aroclor 诱导的大鼠肝脏 S9, 7.1%

**溶媒:**      **供试品:** DMSO

**处理:** 平板掺入 48 小时

**细胞毒性作用:** 无

**遗传毒性作用:** 无

**独立试验次数:** 2

**平行培养物数量:** 3

**每份培养物分析细胞数:** -

**阳性对照:** DMSO

**试验编号:** 96669

**CTD 中的位置:** 第 10 卷, 第 211 页

**GLP 依从性:** 是

**给药日期:** 1996 年 2 月

代谢活化	供试品	剂量水平 ( $\mu\text{g}/\text{皿}$ )	实验#1 回复突变体菌落计数(平均值 $\pm$ SD)				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2uvrA
无代谢活化	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{皿}$	24 $\pm$ 9	129 $\pm$ 4	15 $\pm$ 4	4 $\pm$ 2	17 $\pm$ 3
	MM-180801	312.5	24 $\pm$ 6	128 $\pm$ 11	12 $\pm$ 4	4 $\pm$ 2	14 $\pm$ 2
		625	32 $\pm$ 9	153 $\pm$ 9	9 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	17 $\pm$ 5
		1250	30 $\pm$ 4	152 $\pm$ 12	9 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2	18 $\pm$ 4
		2500	27 $\pm$ 5	140 $\pm$ 6	9 $\pm$ 3	5 $\pm$ 1	19 $\pm$ 1
		5000 <sup>a</sup>	30 $\pm$ 3	137 $\pm$ 21	15 $\pm$ 1	7 $\pm$ 2	13 $\pm$ 4
	2-硝基苄 叠氮化钠 9-氨基吡啶 MMS	2	696				
		1		542	468		
		100				515	
		2.5 $\mu\text{l}/\text{皿}$					573
有代谢活化	DMSO	100 $\mu\text{L}/\text{皿}$	27 $\pm$ 6	161 $\pm$ 12	12 $\pm$ 5	5 $\pm$ 1	21 $\pm$ 8
	MM-180801	312.5	31 $\pm$ 4	142 $\pm$ 8	12 $\pm$ 5	4 $\pm$ 2	17 $\pm$ 3
		625	30 $\pm$ 1	156 $\pm$ 15	17 $\pm$ 2	9 $\pm$ 5	23 $\pm$ 3

	1250	33±2	153±13	13±3	8±2	18±3
	2500	35±8	160±4	10±2	8±2	19±5
	5000 <sup>a</sup>	31±4	153±5	9±4	7±1	17±4
2-氨基蒽	2.5	1552	1487	214	61	
	10					366

a-沉淀

示例#2

2.6.7.8B 遗传毒性: 体外 报告标题: MM-180801: 原代人淋巴细胞遗传学试验 供试品: 曲醇钠

检测的诱导作用: 染色体畸变

独立试验数量: 1

试验编号: 96668

品系: 原发性人淋巴细胞

平行培养物数量: 2

CTD 中的位置: 第 10 卷, 第 211 页

代谢系统: Aroclor 诱导的大鼠肝脏 S9, 5%

每份培养物分析细胞数: 100

溶媒: 供试品: DMSO

阳性对照: DMSO

GLP 依从性: 是

处理: 不加 S9 时连续处理 24 小时; 加和不加 S9 时脉冲处理 5 小时, 继续培养至 24 小时

给药日期: 1996 年 8 月

细胞毒性作用: 细胞有丝分裂指数呈剂量相关的下降

遗传毒性作用: 不加 S9 在 10 和 20 µg/ml 时出现染色体畸变, 加 S9 在 50 和 200 µg/ml 时出现染色体畸变。

代谢活化	供试品	浓度 (µg/ml)	细胞毒性 <sup>a</sup> (%对照)	平均细胞畸变率 %	Abs/细胞	多倍体细胞总数
无代谢活化	DMSO	-	100	2.0	0.02	4
	MM-180801	2.5	78	3.0	0.03	3
		5	59	4.0	0.05	4
		10	36	16.5**	0.20	2
		20	32	35.0**	0.55	3
		丝裂霉素	0.10	52	38.5**	0.64
有代谢活化	DMSO	-	100	4.0	0.04	3
	MM-180801	2.5	91	4.5	0.05	3
		10	88	4.5	0.05	2
		50	80	9.5*	0.10	4

	200	43	34.0**	0.66	3
环磷酰胺	4	68	36.5**	0.63	6

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-基于细胞有丝分裂指数

示例#1

**2.6.7.9A 遗传毒性: 体内** 报告标题: MM-180801: 大鼠经口给药微核试验 供试品: 曲醇钠

检测的诱导作用: 骨髓微核

种属/品系: Wistar 大鼠

年龄: 5周

评价的细胞: 嗜多染红细胞

每只动物分析细胞数量: 2000

特殊情况: 无

毒性/细胞毒性作用: 2000 mg/kg 时出现临床症状, 2 只死亡, 骨髓 PCE 下降。

遗传毒性作用: 无

暴露的证据: 2000 mg/kg 时出现明显毒性。

给药方案: 每天一次, 连续 3 天

采样时间: 最后一次给药后 24 小时

给药方法: 灌胃

溶媒/剂型: 水溶液

试验编号: 96683

CTD 中的位置: 第 10 卷, 第 502 页

GLP 依从性: 是

给药日期: 1996 年 7 月

供试品	剂量(mg/kg)	动物数量	平均%PCE (±SD)	平均%MN-PCE (±SD)
溶媒	0	5M	52±1.9	0.20±0.12
MM-180801	2	5M	54±3.7	0.25±0.16
	20	5M	49±3.1	0.20±0.07
	200	5M	50±2.1	0.26±0.08
	2000	3M	31±2.5	0.12±0.03



环磷酸胺            7                                    5M            51±2.3            2.49±0.30\*\*

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05        \*\*-p<0.01

示例#2

**2.6.7.9B 遗传毒性: 体内** 报告标题: MM-180801: 大鼠经口给药 DNA 损伤修复试验    供试品: 曲醇钠

检测的诱导作用: 程序外 DNA 合成

种属/品系: Wistar 大鼠

年龄: 5 周

评价的细胞: 肝细胞

每只动物分析细胞数量: 100

特殊情况: 无

毒性/细胞毒性作用: 无

遗传毒性作用: 无

暴露的证据: 毒代动力学-见试验编号 94007: 大鼠 2 周经口给药毒性试验。

给药方案: 单次给药

采样时间: 2 和 16 小时

给药方法: 灌胃

溶媒/剂型: 水溶液

试验编号: 51970

CTD 中的位置: 第 11 卷第 502 页

GLP 依从性: 是

给药日期: 1997 年 1 月

供试品	剂量 (mg/kg)	动物数 量	时间 h	细胞核 平均值±SD	细胞质 平均值±SD	NG 平均值±SD	%IR 平均值±SD	NGIR 平均值±SD
溶媒	0	3M	16	3.5±0.2	7.3±0.3	-3.8±0.4	0±0	-
MM-180801	2	3M	2	3.0±1.1	5.5±1.4	-2.6±0.4	0±0	-
	2	3M	16	4.1±0.5	6.5±0.8	-2.4±0.2	0±0	-
	20	3M	2	3.9±0.2	6.9±0.3	-3.0±0.1	1±0	5.7±0.4
	20	3M	16	3.6±0.3	6.3±0.4	-2.7±0.2	0±0	-
	200	3M	2	4.2±0.2	7.5±0.3	-3.4±0.2	0±0	-
	200	3M	16	3.1±0.3	5.3±0.3	-2.2±0.1	0±0	-
	2000	3M	2	4.8±0.4	8.2±0.7	-3.4±0.4	0±0	-
	2000	3M	16	2.7±0.1	4.8±0.3	-2.1±0.3	0±0	-

DMN	10	3M	2	10.7±3.0	5.8±1.0	4.9±2.1	41±15	11.4±0.4
-----	----	----	---	----------	---------	---------	-------	----------

细胞核=核粒数，细胞核上的颗粒数

细胞质=胞质粒数，邻近细胞核的两个细胞核面积大小的最高粒数。

NG=净粒数/核数；核数-细胞质数。

%IR=至少为 5 NG 的细胞百分比。

NGIR=修复细胞的平均净粒数/核数

示例

### 2.6.7.10 致癌性 报告标题：MM-180801：小鼠掺食给药致癌性试验 供试品：曲醇钠

种属/品系：CD-1 小鼠

给药期限：21 个月

试验编号：95012

初始年龄：6 周

给药方法：掺食

CTD 中的位置：第 4 卷第 1 页

首次给药日期：1995 年 9 月 20 日

溶媒/剂型：含药物的饲料

对照组处理：不含药物的饲料

GLP 依从性：是

高剂量选择依据：根据毒性终点

特殊情况：给药组每组多加 12 只雄性和 12 只雌性，在 6 个月时取血进行毒代动力学监测，取血后将这些动物从试验中剔除。

日剂量(mg/kg)	0(对照)		25		100		400	
性别	M	F	M	F	M	F	M	F
毒代动力学：								
第 28 天 AUC( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}^{\text{a}}$ )	-	-	10	12	40	48	815	570
第 180 天 C <sub>ss</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	-	-	0.4	0.5	1.7	0.3	34	24
动物数量								
开始时	60	60	60 <sup>c</sup>	60	60	60	60	60
死亡或濒死处死动物	16	16	15	13	18	20	27	25
终末期处死	44	44	44 <sup>c</sup>	47	42	40	33	35
存活率(%)	67	73	75	80	71	68	56	59
体重(% <sup>a</sup> )	33 g	31 g	0	0	-7*	0	-13**	-19**
摄食量(% <sup>a</sup> )	6 g/天	5 g/天	0	0	-9*	-8*	-17**	-15**

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a - 来源于试验编号 95013

b - 6 个月时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

c - 1 只缺失小鼠无法评价。

(续)

示例

#### 2.6.7.10 致癌性 试验编号：95012(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)		25		100		400	
	M:60	F:60	M:59	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
<u>发生肿瘤病变的动物数量:</u>								
皮肤: 血管瘤	0	1	1	0	6 <sup>b</sup>	1	13 <sup>b</sup>	0
血管肉瘤	1	3	2	2	9	11	18 <sup>a</sup>	24 <sup>a</sup>
肾上腺: 肾上腺皮质腺瘤	4	1	2	0	4	3	3	1
肾上腺皮质腺瘤	0	0	0	0	0	1	0	0
腺瘤+腺癌	4	1	2	0	4	3	3	1
嗜铬细胞瘤	0	0	0	0	1	1	0	1
骨: 骨软骨肉瘤	0	1	0	1	0	0	0	0
骨瘤	0	1	0	0	0	0	0	0
附睾: 肉瘤, 未分化	0	0	1	0	0	0	1	0
胆囊: 腺瘤	0	0	1	0	0	0	0	0
副泪腺: 腺瘤	4	2	3	1	3	4	3	1
肾脏: 肾细胞腺瘤	1	2	0	0	2	0	0	0
肝脏: 肝细胞腺瘤	3	1	4	2	3	1	4	1
肝细胞癌	2	1	1	2	3	1	0	1
肝细胞腺瘤+癌	3	2	4	3	5	2	4	1
肺: 肺泡/支气管腺瘤	13	10	11	11	14	7	13	4
肺泡/支气管癌	4	0	1	1	2	2	1	1

腺瘤+癌	15	10	11	12	15	9	13	5
------	----	----	----	----	----	---	----	---

a - 趋势分析,  $p < 0.005$ b - 趋势分析,  $p < 0.025$ 

(续)

示例

## 2.6.7.10 致癌性试验 编号: 95012(续)

日剂量(mg/kg) 评价数量	0(对照)		25		100		400	
	M:60	F:60	M:59	F:60	M:60	F:60	M:60	F:60
纵隔: 肉瘤, 未分化	0	1	0	0	0	1	0	0
输卵管: 腺瘤		1		1		0		0
胰腺: 胰岛细胞腺瘤	1	0	0	0	0	0	0	0
腹膜: 骨肉瘤	1	0	0	0	1	0	0	1
精囊: 腺瘤	0		1		0		0	
胃: 骨软骨肉瘤	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺: 胸腺瘤	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺: 滤泡细胞腺瘤	0	1	0	0	0	1	0	0
子宫: 乳头状囊腺瘤		1		0		2		0
整体动物: 淋巴肉瘤	6	13	4	11	3	12	5	11
整体动物: 组织细胞肉瘤	1	0	0	0	0	1	0	0
<u>值得注意的结果:</u>								
大体病理学	-	-	-	-	-	-	-	-
组织病理学-非肿瘤病变								
肝脏: 肝细胞肥大	4	2	3	2	4	1	40**	45**
睾丸: 精子生成障碍	1		2		15*		30**	

-无值得注意的结果

Fisher 精确检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

示例

**2.6.7.11 生殖毒性**    非关键试验    供试品: 曲醇钠

<u>种属/品系</u>	<u>给药方法(溶媒/ 剂型)</u>	<u>给药期限</u>	<u>剂量 mg/kg</u>	<u>数量/组</u>	<u>值得注意的结果</u>	<u>试验编号</u>
Wistar 大鼠	灌胃(水)	G6~G15	0、500、1000、 2000	8 只妊娠雌性	≥1000: 死亡、体重下降、摄食量下 降、临床症状、重吸收	94201
新西兰兔	灌胃 (CMC 混悬剂)	13 天	0、5、15、45	6 只非妊娠雌性	≥15: 体重增加减少和摄食量下降 45: 4 只雌兔死亡	97020

G-妊娠日

示例

2.6.7.12 生殖毒性-

报告标题: MM-180801: 经口给药大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验 供试品: 曲醇钠

生育力与早期胚胎发育毒性

与 ICH 4.1.1 相似的研究设计?  
 种属/品系: Wistar 大鼠  
 初始年龄: 10 周  
 交配日: 第 0 天  
 首次给药日期: 1997 年 3 月 3 日  
 特殊情况: 无  
 未见不良反应剂量:  
 F<sub>0</sub> 雄性: 100 mg/kg  
 F<sub>0</sub> 雌性: 100 mg/kg  
 F<sub>1</sub> 代仔鼠: 1000 mg/kg

给药时间: M: 交配前 4 周  
 F: 交配前 2 周到妊娠第 7 天  
 剖腹产日: 妊娠第 16 日  
 给药方法: 灌胃  
 溶媒/剂型: 水溶液

试验编号: 97072  
 CTD 中的位置: 第 6 卷, 第 1 页  
 GLP 依从性: 是

日剂量(mg/kg)	0(对照)	10	100	1000
雄性: 毒代动力学: AUC <sup>b</sup> (μg-h/ml)	-	1.8	25	320
评价数量	22	22	22	22
死亡或濒死处死动物数量	0	0	0	0
临床观察				
流涎	-	-	+	++
尸体解剖观察	-	-	-	-
体重(% <sup>a</sup> )	452 g	0	0	-12*
交配前平均天数	2.7	2.5	2.3	2.8
交配的雄性动物数量	22	21	22	22
有生育力的雄性动物数量	21	21	21	21

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-给药 4 周后。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据 (而非差异百分比)。

b-来自试验编号 94220

(续)

示例

## 2.6.7.12 生殖毒性 试验编号：97072(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)	10	100	1000
雌性毒代动力学: AUC <sup>b</sup> (μg-h/ml)	-	2.1	27	310
评价动物数	22	22	22	22
死亡或濒死处死动物数	0	1	0	0
临床观察				
流涎	-	-	-	+
尸体解剖观察	-	-	-	-
交配前体重(% <sup>a</sup> )	175 g	0	0	-5*
妊娠期体重(% <sup>a</sup> )	225 g	0	0	-12*
交配前摄食量(% <sup>a</sup> )	14 g	0	0	-6*
妊娠期摄食量(% <sup>a</sup> )	15 g	0	0	-15*
平均发情周期数/14 天	3.9	3.8	3.8	3.9
交配前平均天数	2.1	2.3	2.5	2.2
精子阳性雌性动物数	21	22	22	21
妊娠雌性动物数	21	21	22	20
平均黄体数	15.9	15.8	16.8	15.3
平均着床数	14.5	14.0	15.3	13.8
平均着床前丢失率%	8.8	11.4	8.9	9.8
平均活胎数	13.3	13.3	14.3	12.8
平均吸收胎数	1.2	0.7	1.0	1.0
平均死胎数	0	0	0	0
平均着床后丢失率%	8.3	5.0	6.5	7.2

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnett 氏检验: \*-p<0.05      \*\*-p<0.01

a-交配前或妊娠期结束时。对照组给出了组平均值，给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据（而非差异百分比）。

b-来自试验编号 94220

示例

**2.6.7.13 (1)生殖毒性-****报告标题:** MM-180801: 经口给药对兔胚胎-胎仔发育影响试验**供试品:** 曲醇钠**胚胎-胎仔发育毒性**

与 ICH 4.1.3 相似的研究设计?是

**给药时间:** G6-G18**试验编号:** 97028

交配日: 第 0 天

种属/品系: 新西兰兔

**剖腹产日:** G29**CTD 中的位置:** 第 6 卷, 第 200 页

初始年龄: 5 月

**给药方法:** 灌胃

首剂日期: 1997 年 8 月 7 日

**溶媒/剂型:** 水溶液**GLP 依从性:** 是

特殊情况: 无

未见不良反应剂量:

F<sub>0</sub> 雌性: 1 mg/kgF<sub>1</sub> 仔畜: 5 mg/kg**日剂量(mg/kg)****母体/雌兔:** 毒代动力学: AUC<sup>b</sup>(μg-h/ml)

	<b>0(对照)</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>25</b>
	-	2.6	31	345
妊娠动物数	20	19	20	20
死亡或濒死处死动物数	0	1	1	0
流产或完全吸收胚胎的动物数	0	0	0	0
临床观察	-	-	-	++
尸体解剖观察	-	-	-	-
体重(% <sup>a</sup> )	3.2 kg	0	-15*	-20**
摄食量(% <sup>a</sup> )	60 g/天	0	-9*	-16**
平均黄体数	9.4	9.3	9.4	10.4
平均着床数	7.9	8.1	9.1	9.4
平均着床前丢失率%	15.8	13.1	4.0	8.9

-无值得注意的结果

+轻度

++中度

+++显著 G=妊娠日

Dunnett 氏检验: \*-p&lt;0.05 \*\*-p&lt;0.01

a-给药结束时。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

b-来自试验编号 97231

(续)



示例

## 2.6.7.13 生殖毒性 试验编号: 97028(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)	1	5	25
仔兔: 评价的窝数	18	16	17	18
活胎数	140	126	148	86*
平均吸收胎数	0.2	0.3	0.4	4.7**
死胎数	1	0	0	0
平均着床后丢失率%	4.3	2.8	5.4	49.0**
胎仔平均体重(g)	44.82	42.44	42.14	42.39
胎仔性别比(%雄性)	46.3	57.7	57.4	52.8
胎仔畸形:				
肉眼可见的外部畸形				
下颚: 短				
胎仔数(%)	0	0	0	7(8.0)*
窝数(%)	0	0	0	5(27.8)**
内脏异常				
舌: 缺失				
胎仔数(%)	0	0	0	6(6.9)*
窝数(%)	0	0	0	6(33.3)**
骨骼异常				
下颚: 裂口				
胎仔数(%)	0	0	0	10(11.5)**
窝数(%)	0	0	0	8(44.4)**
肋骨: 颈部				
胎仔数(%)	2(1.4)	0	1(0.7)	0
窝数(%)	1(5.6)	0	1(5.9)	0
胸骨: 畸形				
胎仔数(%)	2(1.4)	1(0.8)	0	1(1.2)
窝数(%)	2(11.1)	1(6.3)	0	1(5.6)
受累胎仔(窝)总数	2(2)	1(1)	0	15(10)

-无值得注意的结果

Fisher 精确检验 \*-p&lt;0.05

\*\*-p&lt;0.01

示例

2.6.7.14 生殖毒性- 报告标题: MM-180801: 大鼠经口给药围产期毒性试验 供试品: 曲醇钠

围产期毒性, 包括母体功能

与 ICH 4.1.2 相似的研究设计? 是

种属/品系: Wistar 大鼠

初始年龄: 9-10 周

首次给药日期: 1995 年 10 月 8 日

特殊情况: 无

未见不良反应剂量:

F<sub>0</sub> 雌性: 7.5 mg/kgF<sub>1</sub> 雄性: 75 mg/kgF<sub>1</sub> 雌性: 75 mg/kg

给药时间: G6-L21

交配日: 第 0 天

给药方法: 灌胃

溶媒/剂型: 水

剔除/未剔除的仔鼠: 淘汰到 4 只/性别/窝

试验编号: 95201

CTD 中的位置: 第 10 卷, 第 1 页

GLP 依从性: 是

日剂量(mg/kg)	0(对照)	7.5	75	750
F <sub>0</sub> 雌性: 毒代动力学: AUC <sup>b</sup> (µg-h/ml)	-	2.4	21	150
妊娠动物数	23	21	22	23
死亡或濒死处死动物数	0	0	0	8
临床观察	-	-	++	+++
尸体解剖观察	-	-	-	-
妊娠期体重(% <sup>a</sup> )	225 g	0	0	-25**
哺乳期体重(% <sup>a</sup> )	210 g	0	0	0
妊娠期摄食量(% <sup>a</sup> )	15 g	0	0	-12*
哺乳期摄食量(% <sup>a</sup> )	16 g	0	0	0
平均妊娠周期(天)	22.1	22.2	22.1	23.5 <sup>+</sup>
异常分娩	-	-	-	-

-无值得注意的结果

+轻度

++中度

+++显著 G=妊娠日

Dunnett 氏检验\*-p&lt;0.05

\*\*-p&lt;0.01

L=哺乳日

Kruskal-Wallis 加 Dunn 氏检验 +- p&lt;0.05

a-妊娠期或哺乳期结束时。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据 (而非差异百分比)。

b-来自试验编号 97227

(续)

示例

## 2.6.7.14 生殖毒性 试验编号: 95201(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)	7.5	75	750
F <sub>1</sub> 代仔鼠: 评价的窝数	23	21	22	15
(离乳前) 平均幼仔数/窝	13.6	13.8	14.9	11.2 <sup>++</sup>
平均活产幼仔数/窝	13.5	13.8	14.6	9.4 <sup>++</sup>
平均死幼仔数/窝	0.1	0.0	0.3	1.8 <sup>+</sup>
产后第4天存活幼仔数	-	-	-	-
离乳时存活幼仔数	-	-	-	-
幼仔体重变化 <sup>a</sup> (g)	60	58	62	53*
幼仔性别比(雄性%)	51	53	49	51
幼仔临床症状	-	-	-	-
幼仔尸体解剖观察	-	-	-	-
F1 雄性: 离乳后评价动物数	23	21	22	15
(离乳后) 死亡或濒死处死动物数	-	-	-	-
临床观察	-	-	-	-
尸体解剖观察	-	-	-	-
体重变化 <sup>b</sup> (g)	200	195	195	186*
摄食量(% <sup>c</sup> )	15 g	0	0	-11*
包皮分离	-	-	-	-
感觉功能	-	-	-	-
运动活动	-	-	-	-
学习记忆	-	-	-	-
交配前平均天数	2.4	3.3	2.9	3.5
交配的雄性动物数量	23	21	21	23
有生育力的雄性动物数量	23	21	19	20

-无值得注意的结果      +轻度      ++中度      +++显著

Dunnnett 氏检验 \*-p&lt;0.05      \*\*-p&lt;0.01

Kruskal-Wallis 加 Dunn 氏检验<sup>+</sup> - p<0.05    <sup>++</sup> -p<0.01

a-从出生到离乳。

b-从离乳到交配。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

(续)

示例

## 2.6.7.14 生殖毒性 试验编号: 95201(续)

日剂量(mg/kg)	0(对照)	7.5	75	750
F1 雌性: 离乳后评价动物数	23	21	22	23
(离乳后) 死亡或濒死处死动物数	0	1	0	0
临床观察	-	-	-	-
尸体解剖观察	-	-	-	-
交配前体重变化 <sup>a</sup> (g)	226	230	235	196*
妊娠期体重变化(g)	153	160	144	158
交配前摄食量(% <sup>b</sup> )	15 g	0	0	-13*
妊娠期摄食量(% <sup>b</sup> )	16 g	0	0	0
阴道张开的平均年龄(天)	-	-	-	-
感觉功能	-	-	-	-
运动活动	-	-	-	-
学习记忆	-	-	-	-
交配前平均天数	2.4	3.3	3.1	3.5
精子阳性雌性动物数量	23	21	21	23
妊娠雌性数量	23	21	20	21
平均黄体数	16.4	16.2	15.8	15.5
平均着床数	15.8	15.2	14.4	14.9
平均着床前丢失率%	3.8	6.3	12.3	3.7
F <sub>2</sub> 仔鼠: 平均活胎数/窝	15.0	14.9	13.6	14.4
平均吸收胎数	0.8	0.3	0.8	0.5
死胎数	0	0	0	0
平均着床后丢失率%	5.1	2.2	5.2	3.4
胎仔体重 (g)	3.69	3.65	3.75	3.81
胎仔性别比(%雄性)	53	49	54	54
胎仔异常	-	-	-	-

-无值得注意的结果 +轻度 ++中度 +++显著

Dunnett 氏检验 \*-p&lt;0.05 \*\*-p&lt;0.01

a-从离乳到交配。

b-离乳后期间。对照组给出了组平均值, 给药组给出了与对照组的差异百分比。统计学显著性是基于实际数据(而非差异百分比)。

(续)

---

示例

2.6.7.17 其他毒性试验 供试品：曲醇钠

种属/品系	给药方法	给药期限	剂量(mg/kg)	性别和数量/组	值得注意的结果	试验编号
抗原性 豚鼠	皮下注射	每周1次,连续3周; 1周后激发。	0、5 mg	5M、5F	迟发性超敏反应呈轻微阳性, 未见被动皮肤过敏反应或全身过敏反应的证据。	97012
杂质 Wistar 大鼠	灌胃	2周	0、1000、2000	10M、10F	MM-180801 添加 2% Z-异构体杂质, 毒性反应与不加杂质的 MM-180801 相似。	97025

---