**总结报告**

ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药

单次给药毒性试验

**研究机构**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 苏州华测生物技术有限公司 |
| 地址： | 江苏省昆山市高新区元丰路166号 |
| 电话： | 0512-36801688 |

**委托单位**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 成都施贝康生物医药科技有限公司 |
| 地址： | 成都高新区西芯大道17号 |
| 电话： | 028-62532315 |

研究起止时间：2018-12-10 ~ 2019- 01-21

# 签 字 页

高婷婷，M.M. 日期

专题负责人

何艳 日期

QA

**GLP依从性声明**

**GLP法规：**

本试验在苏州华测生物技术有限公司（研究机构）所完成的所有部分均遵守试验方案和研究机构的标准操作规程（SOPs），本试验遵从下列药物非临床研究质量管理规范（GLP）。

2017年9月1日生效的原国家食品药品监督管理总局（原CFDA）《药物非临床研究质量管理规范》（局令第34号）。

FDA Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies（21 CFR 58）.

**动物福利：**

本试验中各部分符合下列有关动物管理和福利的法规和准则：

1）《实验动物管理与使用指南》一书所列的AAALAC指导方针，美国国家研究委员会实验动物研究所编写，2011年修订；

2）中华人民共和国科学技术部，《实验动物管理条例》，2013年修订。

试验过程中没有发生任何已知的可能影响数据完整性的事件。

高婷婷，M.M. 日期

专题负责人

# 

# QA声明

专题负责人：高婷婷

供试品代号：sbk002

专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药单次给药毒性试验

专题编号：A2018030-T001-01

依据2017年9月1日生效的原食品药品监督管理总局《药物非临床研究质量管理规范》（局令第34号），经济合作和发展组织OECD Principles of good laboratory practice(as revised in 1997)ENV/MC/CHEM(98)17，美国食品药品监督管理局Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies(21CFR Part 58)，试验方案和标准操作规程（SOPs）进行检查，以及列出将检查报告汇报给专题负责人和机构负责人的日期。此外，本声明确认该总结报告准确反映了试验的原始数据。

| 检查内容 | 检查日期 | 汇报日期（SD/机构负责人） |
| --- | --- | --- |
| 试验方案 | 2018-12-05 | 2018-12-05 |
| 试验方案变更（No.01） | 2018-12-12 | 2018-12-12 |
| 给药制剂配制 | 2018-12-14 | 2018-12-14 |
| 给药制剂取样 | 2018-12-14 | 2018-12-14 |
| 给药制剂分析 | 2018-12-14 | 2018-12-14 |
| 给药 | 2018-12-14 | 2018-12-14 |
| 试验方案变更（No.02） | 2018-12-25 | 2018-12-25 |
| 解剖 | 2018-12-28 | 2018-12-28 |
| 脏器称量 | 2018-12-28 | 2018-12-28 |
| 原始资料 | 2019-01-17~2019-01-18 | 2019-01-18 |
| 总结报告 | 2019-01-18 | 2019-01-18 |

此外，质量保证部依据SOPs实施每季度的过程检查及每年的机构检查。

**QA：何艳**

**签名： 日期 ：**

目 录

[签 字 页 2](#_Toc535769548)

[GLP依从性声明 3](#_Toc535769549)

[QA声明 4](#_Toc535769550)

[目 录 5](#_Toc535769551)

[摘 要 8](#_Toc535769552)

[1. 基本信息 10](#_Toc535769553)

[**1.1.** **专题名称及编号** 10](#_Toc535769554)

[**1.2.** **试验目的** 10](#_Toc535769555)

[**1.3.** **研究机构** 10](#_Toc535769556)

[**1.4.** **委托单位** 10](#_Toc535769557)

[**1.5.** **试验人员组成** 10](#_Toc535769558)

[**1.6.** **质量保证人员** 11](#_Toc535769559)

[**1.7.** **遵循的法规及技术指导原则** 11](#_Toc535769560)

[**1.8.** **质量保证** 12](#_Toc535769561)

[**1.9.** **试验时间安排** 12](#_Toc535769562)

[2. 试验材料 12](#_Toc535769563)

[**2.1.** **供试品** 12](#_Toc535769565)

[**2.2.** **阳性对照品** 13](#_Toc535769566)

[**2.3.** **溶媒** 14](#_Toc535769567)

[**2.4.** **给药制剂分析** 15](#_Toc535769568)

[**2.5.** **操作/安全措施** 16](#_Toc535769569)

[**2.6.** **给药制剂在试验机构内的转移** 16](#_Toc535769570)

[**2.7.** **其他主要试剂** 16](#_Toc535769571)

[**2.8.** **主要仪器设备** 16](#_Toc535769572)

[3. 试验系统 17](#_Toc535769573)

[**3.1.** **品种/品系/级别** 17](#_Toc535769574)

[**3.2.** **性别和数量** 17](#_Toc535769575)

[**3.3.** **来源** 17](#_Toc535769576)

[**3.4.** **体重和年龄** 17](#_Toc535769577)

[**3.5.** **动物标识** 17](#_Toc535769578)

[**3.6.** **实验动物选择依据和数量** 17](#_Toc535769579)

[4. 动物的饲养和管理 18](#_Toc535769580)

[**4.1.** **动物管理和使用** 18](#_Toc535769581)

[**4.2.** **接收和适应** 18](#_Toc535769582)

[**4.3.** **动物饲养** 18](#_Toc535769583)

[**4.4.** **饲养环境** 18](#_Toc535769584)

[**4.5.** **环境改善** 19](#_Toc535769585)

[**4.6.** **饲料** 19](#_Toc535769586)

[**4.7.** **垫料** 19](#_Toc535769587)

[**4.8.** **饮水** 20](#_Toc535769588)

[**4.9.** **动物选择** 20](#_Toc535769589)

[5. 试验设计 20](#_Toc535769590)

[**5.1.** **给药信息** 21](#_Toc535769591)

[**5.2.** **剂量设计依据** 21](#_Toc535769592)

[6. 观察与检查 21](#_Toc535769593)

[**6.1.** **一般状态观察** 21](#_Toc535769594)

[**6.2.** **体重** 22](#_Toc535769595)

[**6.3.** **摄食量** 22](#_Toc535769596)

[7. 大体解剖、脏器称量和组织病理学检查 22](#_Toc535769597)

[**7.1.** **解剖时间** 22](#_Toc535769598)

[**7.2.** **解剖动物** 22](#_Toc535769599)

[**7.3.** **麻醉及安乐死方法** 22](#_Toc535769600)

[**7.4.** **大体解剖观察** 22](#_Toc535769601)

[**7.5.** **脏器重量** 23](#_Toc535769602)

[**7.6.** **组织固定、病理学检查** 23](#_Toc535769603)

[**7.7.** **死亡动物的处置** 24](#_Toc535769604)

[8. 数据采集和分析 24](#_Toc535769605)

[9. 统计分析 24](#_Toc535769606)

[10. 试验结果与讨论 25](#_Toc535769607)

[**10.1** **试验结果** 25](#_Toc535769608)

[**10.2** **讨论** 27](#_Toc535769609)

[11. 结论 28](#_Toc535769610)

[12. 试验方案及变更、偏离 28](#_Toc535769611)

[13. 资料保存 28](#_Toc535769612)

[**13.1.** **归档时间** 28](#_Toc535769613)

[**13.2.** **保存场所与保存条件** 29](#_Toc535769614)

[14. 主要参考文献 29](#_Toc535769615)

[15. 附录项目 29](#_Toc535769616)

[**15.1.** **附件一：给药制剂分析报告** 30](#_Toc535769617)

[**15.2.** **附件二：试验结果统计汇总** 31](#_Toc535769618)

[**15.3.** **附件三：试验结果个体数据** 32](#_Toc535769619)

[**15.4.** **附件四：病理学检查报告** 33](#_Toc535769620)

[**15.5.** **附件五：试验方案及变更** 34](#_Toc535769621)

[**15.6.** **附件六：温湿度报告** 35](#_Toc535769623)

**摘 要**

**目的：**ICR小鼠单次经口灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷（clo）原料药后观察14天，观察供试品可能引起毒性反应的性质、程度及可逆性，初步判断毒性靶器官或靶组织，为后期临床试验设计和安全用药提供参考。

**方法：**本试验设3个组，分别为溶媒对照组、sbk002剂量组和clo剂量组，每组20只小鼠，雌雄各半。sbk002剂量组和clo剂量组分别单次经口灌胃给予5000 mg/kg的sbk002和clo，给药后连续观察14天。溶媒对照组给予等体积的溶媒。给药当天定义为给药期（Dosing）第1天（D1）。

观察症状和检测指标包括：（1）一般状态状态：观察一般表现、行为状态、眼睛、口腔、鼻口部、耳、毛发及皮肤、粪便、尿液、生殖器、死亡等毒性症状；（2）体重；（3）摄食量；（4）大体解剖、脏器称量和组织病理学检查：大体观察各脏器有无明显异常，称量并记录组织/器官的绝对重量，并计算脏体比和脏脑比，对大体解剖观察发现有异常的组织/器官进行组织病理学检查。

**结果：**

1. **一般状态观察**

本试验条件下，ICR小鼠分别单次灌胃给予sbk002和clo，给药剂量均为5000 mg/kg，给药后连续观察14天。溶媒对照组和sbk002剂量组的实验动物均存活至计划解剖，一般状态观察均未见与供试品给药相关的异常。D1给药后，clo剂量组雄性动物有不同程度的俯卧、活动减少，共济失调、呼吸急促/微弱、瘫痪无力、抽搐，步态不稳症状，雌性动物除3F009外，其它动物有不同程度的流涎，俯卧、活动减少、呼吸急促、无力、抽搐、步态不稳，共济失调、肌颤、弓背等症状；D2时，clo剂量组雌性动物3F001、3F008仍有体温低、俯卧、活动减少、共济失调、颤抖的症状。clo剂量组D1 ~ D3 期间共死亡19/20只动物（10雄、9雌）。

1. **体重**

试验期间，给药前与给药后溶媒对照组及sbk002剂量组实验动物的体重均在正常波动范围内，未见与供试品给药相关的明显异常。

1. **摄食量**

试验期间，给药前与给药后溶媒对照组及sbk002剂量组实验动物的摄食量未见与供试品给药相关的明显异常，clo剂量组给药后存活动物D2食量显著下降。

**（2）大体解剖、脏器称量和组织病理学检查**

本试验条件下，D15时，与溶媒对照组相比，sbk002剂量组雌性动物脑重量降低、子宫（含子宫颈）重量及脏体比降低，雄性动物肺脏和主支气管脏脑比升高，以上检测结果虽有统计学差异，但均属正常波动范围内波动，且大体解剖观察未见明显病理学改变，故认为上述改变无毒理学意义。除此之外，实验动物其余脏器重量、脏体比及脏脑比计算结果与溶媒对照组相比差异均无统计学意义（*P>*0.05），未见与供试品给药相关的明显异常。sbk002剂量组动物大体解剖观察未见明显病理学改变。clo剂量组死亡动物肉眼病变组织病理学检查见肺脏淤血、胃坏死、胃色素沉积，动物直接死亡原因不能确定，3F003与3M007死亡原因可能与消化系统病变有关，肺脏的病理学改变可能与死亡后脏器淤血有关。

**结论：**综上所述，本试验条件下，ICR小鼠单次经口灌胃给予 sbk002 最大耐受剂量（MTD）≥5000 mg/kg，相同剂量下clo经口灌胃给药半数致死量（LD50）＜5000 mg/kg。

# 基本信息

* 1. **专题名称及编号**

专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药单次给药毒性试验；

专题编号：A2018030-T001-01。

* 1. **试验目的**

ICR小鼠单次经口灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药后观察14天，观察供试品可能引起毒性反应的性质、程度及可逆性，初步判断毒性靶器官或靶组织，为后期临床试验设计和安全用药提供参考。

* 1. **研究机构**

名称：苏州华测生物技术有限公司；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

邮编：215300；

联系人：夏玉叶；

电话：0512-36801688；

传真：0512-36802288；

电子邮件：[xiayuye@cti-cert.com](mailto:xiayuye@cti-cert.com)。

* 1. **委托单位**

名称：成都施贝康生物医药科技有限公司；

地址：成都高新区西芯大道17号；

邮编：611731；

联系人：牟霞；

电话：028-62532315；

电子邮件：779061281@qq.com。

* 1. **试验人员组成**
     1. **专题负责人**

姓名：高婷婷；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

电话：0512-36801688；

传真：0512-36802288；

电子邮件：gaotingting@cti-cert.com。

* + 1. **试验主要组成人员**

试验操作：沈敏、阚家麟、何炜、程加梦；

兽医：王海洋、徐堃、吴自强、徐永强、沈双琪；

动物饲养管理：李永超；

供试品管理：陈晓艳、李琪；

给药制剂配制：石鑫鑫、刘露露；

给药制剂分析：李萍、陆明敏、赵倩；

解剖人员：陈勇、李佳霖、李正道、杨刚、陆朕豪、蒋发志、陈明明、陆宇锋、张海亮、刘星；

大体观察：景龙、田甜、栗荣霞；

组织病理学检查：李言川；

数据整理及统计分析：高婷婷、沈婷婷。

* 1. **质量保证人员**

姓名：何艳；

电话：0512-36801688；

电子邮件：cti-btc-qa.list@cti-cert.com。

* 1. **遵循的法规及技术指导原则**

本试验将遵循的法规及技术指导原则，包括但不限于：

《药物非临床研究质量管理规范》（原CFDA，2017年09月）；

Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies （21 CFR 58, FDA） ；

OECD Principles of Good Laboratory Practice [ENV/MC/CHEM (98)17, OECD]；

《药品注册管理办法》（原CFDA，2007年10月）；

《药物单次给药毒性试验技术指导原则》（原CFDA，2014年05月）；

《非临床安全性评价供试品检测要求的Q&A》（原CFDA，2014年05月）；

ICH M3 （R2）: Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. June，2009；

本试验的实施除方案特殊说明外，均遵循本机构标准操作规程（Standard Operating Procedures，SOPs）。

* 1. **质量保证**

质量保证部门遵照《药物非临床研究质量管理规范》（2017年09月），美国食品药品监督管理局（FDA）（21 CFR 58，Good Laboratory Practice For Nonclinical Laboratory Studies），经济合作与发展组织（OECD） [OECD Principles of Good Laboratory Practice, ENV/MC/CHEM (98)17]的GLP法规及本机构SOP对试验方案、方案变更、试验过程、原始数据和总结报告进行严格的监督、调查与审阅，以保证试验过程与试验结果的可信性。

* 1. **试验时间安排**

试验开始日期： 2018-12-12；

给药日期： 2018-12-14；

解剖日期： 2018-12-28；

试验结束日期： 2018-12-28。

# 试验材料

1. 1. **供试品**

**2.1.1. 基本信息**

名称/代号：sbk002；

本机构代号：W2018027；

性状：类白色结晶性粉末；

规格：20 g/袋；

含量：99.9 %；

批号：180803；

有效期至：2020-08-23（暂定）；

保存条件：15 ℃~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：成都施贝康生物医药科技有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司。

**2.1.2. 供试品配制**

配制方法：根据ICR小鼠最近一次体重、给药剂量计算所需供试品的量。根据供试品的量、配制浓度计算配制体积[体积 = (供试品量×含量) / 浓度]。在室温、避光条件下，准确称取一定量的供试品至研钵中，加入适量的溶媒充分研磨后后，完全转移至一定体积的容器内，用溶媒定至刻度，即得所需浓度的供试品给药制剂。

配制方法举例：以配制100 mL给药制剂举例：

| **组别** | **给药剂量**  **（mg/kg）** | **浓度**  **（mg/mL）** | **配制方法** |
| --- | --- | --- | --- |
| sbk002  剂量组 | 5000 | 250 | 准确称取25050 mg的sbk002，加适量0.5 % CMC-Na溶液充分研磨后，完全转移至标定好的烧杯（100 mL）中，加0.5 % CMC-Na溶液定容至刻度，即得250 mg/mL sbk002剂量组给药制剂100 mL。 |

配制条件：室温、避光环境；

标识方法：所配制的sbk002剂量组给药制剂用红色标签标识，并注明专题编号、名称、浓度、数量、配制日期、配制者、贮存条件、有效期至、成品编号；

配制后暂存条件及有效期：室温、遮光，4 h内使用。

**2.1.3. 留样及剩余给药制剂/供试品的处理**

剩余给药制剂处理：返还供试品管理部，按药物/化学废弃物要求进行处理；

供试品留样：按公司相关SOP进行供试品留样；

留样供试品处理：本批供试品留样以供试品管理部相关记录为准，项目结束后按SOP规定进行归档，储存于本机构档案管理部留样档案室；

剩余供试品处理：待本项目全部专题结束后退回委托方。

* 1. **阳性对照品**
     1. **基本信息**

名称/代号：硫酸氢氯吡格雷/clo；

性状：白色或类白色粉末；

规格：30 g/瓶；

纯度：98.8 %；

批号：D163703；

有效期至：2019-11-25；

保存条件：15 ℃~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：成都贝斯特试剂有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司。

* + 1. **阳性对照品配制**

配制方法：根据ICR小鼠最近一次体重、给药剂量计算所需阳性对照品的量。根据供试品的量、配制浓度计算配制体积[体积 = (供试品量×含量) / 浓度]。在室温、避光条件下，准确称取一定量的阳性对照品至研钵中，加入适量的溶媒充分研磨后，完全转移至一定体积的容器内，用溶媒定至刻度，即得所需浓度的clo剂量组给药制剂。

配制方法举例：以配制100 mL给药制剂举例：

| **组别** | **给药剂量**  **（mg/kg）** | **浓度**  **（mg/mL）** | **配制方法** |
| --- | --- | --- | --- |
| clo  剂量组 | 5000 | 250 | 准确称取25304 mg的clo，用0.5 % CMC-Na溶液充分研磨后，完全转移至标定好的烧杯（100 mL）中，用0.5 % CMC-Na溶液定容至刻度，即得250 mg/mL clo剂量组给药制剂100 mL。 |

配制条件：室温、避光环境；

标识方法：所配制的clo剂量组给药制剂用黄色标签标识，并注明专题编号、名称、浓度、数量、配制日期、配制者、贮存条件、有效期至、成品编号；

配制后暂存条件及有效期：室温、遮光，4 h 内使用。

* + 1. **留样及剩余阳性对照品给药制剂/阳性对照品的处理**

阳性对照品留样：返还供试品管理部，按药物/化学废弃物要求进行处理；

剩余给药制剂处理：按公司相关SOP进行供试品留样；

留样阳性对照品处理：本批供试品留样以供试品管理部相关记录为准，项目结束后按SOP规定进行归档，储存于本机构档案管理部留样档案室；

剩余阳性对照品处理：待本项目全部专题结束后退回委托方。

* 1. **溶媒**
     1. **基本信息**

名称：羧甲基纤维素钠（CMC-Na）；

性状：白色至灰色粉末或晶体；

规格：500g ；

批号： F1719015；

有效期至：开启后三年(2021-10-22)；

保存条件：室温；

生产厂家：上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

* + 1. **溶媒的配制**

配制方法：准确称取一定量的CMC-Na粉末，用量筒量取一定体积的纯水转移至烧杯中，将CMC-Na粉末均匀分散在烧杯中，加入搅拌子，用磁力搅拌器搅拌至完全溶解，即得0.5 % CMC-Na溶液；

配制方法举例：以配制100 mL 0.5 % CMC-Na举例：

| **组别** | **浓度** | **配制方法** |
| --- | --- | --- |
| 溶媒对照组 | 0.5 % | 准确称取0.5 g的CMC-Na粉末，用量筒量取100 mL纯水转移至烧杯中，将CMC-Na粉末均匀分散在烧杯中，加入搅拌子，用磁力搅拌器搅拌至完全溶解，即得0.5 % CMC-Na溶液100 mL，分装所需量的0.5 % CMC-Na溶液作为溶媒对照组给药制剂。 |

配制条件：室温；

标识方法：溶媒对照组给药制剂以白色标签标识，并注明专题编号、名称、浓度、数量、配制日期、配制者、贮存条件、有效期至，成品编号；

配制后暂存条件及有效期：室温存放，7天内使用。

* + 1. **剩余溶媒对照组给药制剂的处理**

给药后剩余溶媒对照组给药制剂处理：返还供试品管理部，按药物/化学废弃物要求进行处理。

* 1. **给药制剂分析**

供试品的含量和稳定性材料由委托方提供。分析方法参照“sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药给药制剂分析方法学验证试验（专题编号：A2018030-FA01）”，在该专题中进行供试品稳定性分析，故本试验不再单独进行稳定性测定。

对给药当日的给药制剂进行含量分析。分别从待测给药制剂上、中、下层各取2份样（溶媒对照组仅取中层），1份用于分析，另1份室温、遮光保存备用。溶媒对照组室温保存备用。分析样品编号为给药制剂成品编号-位置缩写+2位流水号（例如：181214-G1-M01）。给药制剂分析取样前用磁力搅拌器以一定转速搅拌15 min及以上（转速设定以形成明显凹陷但不产生漩涡及大量气泡为准），取样体积、处理及检测方法见“ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药单次给药毒性试验给药制剂分析方法（方法编号：W2018027-FA02）”。

结果接受标准：sbk002剂量组及clo剂量组给药制剂的准确度（检测浓度与标示浓度比值）在85 % ~ 115 % 之间，sbk002剂量组及clo剂量组给药制剂上、中、下层实测浓度的相对标准偏差（RSD）≤10 %；溶媒对照组给药制剂在sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药保留时间处无干扰峰或干扰峰峰面积≤定量下限峰面积的10 %。

剩余样品的处理：分析后剩余样品返还供试品管理部，按药物/化学废弃物要求处理。

* 1. **操作/安全措施**

研究机构按照《职业卫生安全与防护手册》来操作。在进行试验操作时，穿戴合适的个人防护设备（PPE）。

* 1. **给药制剂在试验机构内的转移**

供试品给药制剂在室温、遮光条件下从供试品管理部转移到试验场所，溶媒对照组给药制剂在室温条件下从供试品管理部转移到试验场所。从供试品管理部领取的供试品给药制剂在不使用时贮存于室温、遮光条件，溶媒对照组给药制剂在不使用时贮存在室温条件下。

* 1. **其他主要试剂**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **名称** | **来源** | **等级** |
| 戊巴比妥钠 | 上海军豪生物科技有限公司 | NA |

* 1. **主要仪器设备**

| **设备名称** | **制造商** | **型号** |
| --- | --- | --- |
| 纯水仪 | Millipore | ELIX® Advantage 5 |
| 切片机 | Leica | Leica RM2235 |
| 封片机 | Leica | Leica CV5030 |
| 染色机 | Leica | Leica ST5020 |
| 组织包埋机 | Leica | Leica EG1150C+ EG1150H |
| 全自动脱水机 | Leica | Leica ASP300S |

# 试验系统

* 1. **品种/品系/级别**

种属：ICR小鼠；

等级：SPF级。

* 1. **性别和数量**

购入动物数量和性别：66只，雌、雄各半；

使用动物数量和性别：60只，雌、雄各半；

剩余动物的处理：本试验剩余实验动物于给药后第5天移交毒理运行部。

* 1. **来源**

提供单位：浙江维通利华实验动物技术有限公司；

生产许可证号：SCXK（浙）2018-0001；

动物质量合格证号：No 1812050025。

* 1. **体重和年龄**

体重：购入时体重雌性为22.2 ~ 26.5 g，雄性为22.0 ~ 27.5 g，分组时体重：雌性为23.5 ~ 27.4 g，雄性为27.0 ~ 32.0 g，分组时个体体重在同性别平均体重± 20 ％范围内；

年龄：购入时约5 ~ 7周，分组时约6 ~ 8 周。

* 1. **动物标识**

根据研究机构的SOPs制定笼卡，每只动物通过尾部标记和笼卡作为动物识别标记。

* 1. **实验动物选择依据和数量**

实验动物选择理由：参照《药物单次给药毒性研究技术指导原则》（原CFDA，2014年05月），化学药单次给药毒性试验应采用至少两种哺乳动物进行试验，一般应选用一种啮齿类动物和一种非啮齿类动物。前期研究表明ICR小鼠为本供试品敏感动物，因此，本试验以ICR小鼠为受试动物，且其遗传、生物学背景（包括解剖、生理、临床病理等各种数据的正常范围）比较清楚。

动物数量选择理由：在满足研究目的、科学标准和法规要求的前提下，使用尽可能少的动物。本试验按MTD法设计，观察sbk002单次给药后的耐受情况，同时设clo给药组，动物数均为20只/组。为防止所购实验动物由于未知原因导致不能满足试验需求的情形发生，额外多申购3只/性别动物。

# 动物的饲养和管理

* 1. **动物管理和使用**

苏州华测生物技术有限公司是获得“国际实验动物评估和认可管理委员会（AAALAC International）”认证的机构，实验动物的使用获得了江苏省科学技术厅的批准。

本试验不是以前任何试验的简单重复，没有其他替代试验可以解决；并且经文献检索，没有其他可以引起较少疼痛和紧张的方法可以替代本试验中提到的操作方法；试验过程中未发现能引起动物疼痛、紧张或疾病等影响到动物试验结果的情况。

本试验涉及的与动物试验相关的内容和程序都遵从实验动物使用和管理的相关法律法规和本机构实验动物管理和使用委员会（Institutional Animal Care and Use Committee，IACUC）的相关规定。动物数量、试验设计及动物的处理通过本机构IACUC审批（审批号：IACUC-A2018030-T001-01），并严格按IACUC审批的内容执行。

* 1. **接收和适应**

实验动物接收后先适应环境6天。

* 1. **动物饲养**

本机构实验动物使用许可证号：SYXK（苏）2018-0051；

饲养地点：苏州华测生物技术有限公司1号楼2楼屏障系统内；

饲养笼种类：聚砜小鼠笼具，规格（L×W×H）：26 cm× 16 cm× 13 cm；

饲养密度：≤4只/笼。

* 1. **饲养环境**

饲养环境条件标准：中华人民共和国国家标准GB14925-2010；

饲养环境控制系统：MSEA-MVE 6.0江森动物房环境监测系统；

温度：21.1 ~ 23.4 ℃（日温差0.6 ~ 2.2 ℃）；

相对湿度：44.6 % ~ 64.4 %；

光照：人工照明，12小时明暗交替；

换气次数：每小时空气更换不少于15次。

* 1. **环境改善**

为实验动物提供玩具，作为环境改善措施。

* 1. **饲料**

种类：SPF大小鼠维持饲料；

饲料批号：18103213、18113213；

生产单位：北京科澳协力饲料有限公司；

生产许可证号：SCXK(京)2014-0010；

给料方法：自由摄取（试验有特殊要求时除外）；

饲料检测：供应商提供饲料的质量合格证明，合格证号： 1112621800002026、1112621800002136；

检测结果：

营养成分：具有谱尼测试集团股份有限公司提供的批号18103213、18113213饲料的营养成分检测报告（报告编号：GMAXKCAK40861508、GMAJKSIK27539508），检测指标包括水分、粗蛋白、粗脂肪、粗纤维、粗灰分、钙、总磷。检测结果符合GB14924.3-2010；

化学污染物：具有谱尼测试集团股份有限公司提供的批号18103213、18113213饲料的化学污染物检测报告（报告编号：GMAXKCAK40864508、GMAJKSIK27540508），检测指标包括砷、铅、镉、汞、六六六、滴滴涕、黄曲霉毒素B1。检测结果符合GB/T 14924.2-2001；

微生物指标：具有北京维通利华实验动物技术有限公司检测室和谱尼测试集团股份有限公司提供的批号18103213、18113213饲料的微生物检测报告（报告编号：BJVRL-FR-20181018C、GMABENWK32548508），检测指标包括菌落总数、大肠菌群、霉菌和酵母菌计数、沙门氏菌。检测结果符合GB/T 14924.2-2001。

* 1. **垫料**

垫料种类：玉米芯；

垫料批号：20180712；

生产单位：江苏协同医药生物工程有限责任公司

保存与使用：低温、干燥、卫生；将灭菌的垫料铺于小鼠笼盒底部，以铺满整个底部为宜；

垫料检测：供应商提供饲料的质量合格证明，合格证号：No. 1201812080010；具有谱尼测试集团股份有限公司提供批号为20180712的垫料化学污染物等的检测报告（报告编号：BMA5HG9J16849708A），检测指标包括吸水性（48小时吸水量）、水分、总砷、铅、镉、汞、六六六、滴滴涕、黄曲霉毒素B1。检测结果符合要求。

* 1. **饮水**

种类：反渗透水（检测报告为生活饮用水）；

供水方法：饮水瓶盛装，自由摄取（采集尿液期间移去水瓶）；

水质常规指标的检测：具有上海华测品标检测技术有限公司提供的检测报告（报告编号：A20180219731101、A20180219731102b），检测项目包括：pH值、色度、浑浊度、臭和味、肉眼可见物、菌落总数、总大肠菌群、大肠埃希氏菌、耐热大肠菌群、耗氧量、溶解性总固体、总硬度、阴离子合成洗涤剂、总α放射性、总β放射性、六价铬、氰化物、氯化物、氟化物、硝酸盐氮、溴酸盐、亚氯酸盐、氯酸盐、硫酸盐、甲醛、三氯甲烷、四氯化碳、砷、镉、铅、汞、硒、铝、铁、锰、铜、锌、挥发酚类。检测结果符合要求。

* 1. **动物选择**

选择健康（未孕、未育）ICR小鼠作为受试动物。适应期所有ICR小鼠均检查合格，选择其中60只动物纳入试验。

# 试验设计

组别设计：溶媒对照组、sbk002剂量组和clo剂量组；

动物数量：共60只，每组各20只；

性别比例：雌、雄各半；

分组方法：采用Pristima系统分性别随机分组；

具体分组信息见下表：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组别** | **试验物质** | **给药剂量**  **（mg/kg）** | **给药浓度**  **（mg/mL）** | **动物编号** | |
| **雌性** | **雄性** |
| 溶媒对照组 | 0.5 % CMC-Na | / | / | 1F001 ~ 1F010 | 1M001 ~ 1M010 |
| sbk002剂量组 | sbk002 | 5000 | 250 | 2F001 ~ 2F010 | 2M001 ~ 2M010 |
| clo剂量组 | clo | 5000 | 250 | 3F001 ~ 3F010 | 3M001 ~ 3M010 |

注：动物编号的首位数字代表组别（1、2、3分别代表溶媒对照组、sbk002剂量组和clo剂量组）。第二位字母代表性别（F为雌性、M为雄性），最后3位数字代表动物顺序号。“/”代表不适用。

* 1. **给药信息**

给药剂量：sbk002剂量组和clo剂量组给药剂量均为5000 mg/kg；

给药体积：给药体积为20 mL/kg；

给药浓度：sbk002剂量组和clo剂量组给药浓度均为250 mg/mL；

给药途径：经口灌胃，给药前用磁力搅拌器以一定转速搅拌15 min及以上（转速设定以形成明显凹陷但不产生漩涡及大量气泡为准）。

选择理由：与临床用药途径一致；

给药频率及周期：24 h内给药一次，单次给药后连续观察14天，给药前1天隔夜禁食；

适应期第1天定义为P1，给药当天定义为给药期第1天（D1）。

* 1. **剂量设计依据**

根据《药物单次给药毒性研究技术指导原则》（原CFDA，2014年05月）和ICH M3建议，单次给药毒性试验给药剂量应包括从未见毒性反应的剂量到出现严重毒性反应的剂量，或达到最大给药量（MTD）。根据委托方提供资料：同类药小鼠单次毒性试验给药剂量为5000 mg/kg，无动物死亡，综合考虑该供试品的可配制浓度，本次试验sbk002剂量组拟经口灌胃给药，给药体积为20 mL/kg，给药剂量为5000 mg/kg，clo剂量组给予相同剂量的阳性对照品硫酸氢氯吡格雷（clo），另设溶媒对照组，给予相同给药体积的溶媒，为后续临床试验设计和安全用药提供参考。

# 观察与检查

* 1. **一般状态观察**

观察时间：单次给药结束后连续观察4 h，试验期间，每天观察2次（上、下午各一次），动物出现明显毒性症状时，可增加观察频率，并记录（解剖当日观察一次）；

观察内容：包括但不限于一般表现、行为状态、眼睛、口腔、鼻口部、耳、毛发及皮肤、粪便、尿、生殖器等毒性症状；

观察动物：所有存活实验动物。

* 1. **体重**

测定时间：试验P1、D1、D2、D7、D14、D15各测定1 次（P1称重用于分组；D1为给药前体重，用于计算给药体积；D15体重仅用于计算脏体比和计算麻醉剂给药量，不纳入对体重指标的统计分析中；D1和D15 体重均不纳入对体重指标的分析中，根据动物毒性反应情况可以适当调整测定频率）；

测定动物：所有存活的实验动物。

* 1. **摄食量**

测定时间：P1 ~ P2、D1 ~ D2、D6 ~ D7、D13 ~ D14天各测定1 次（Pristima数据报表以剩食量测定日期显示，即P2、D2、D7、D14天）；

测定动物：所有存活的实验动物；

测定方法：第1 天测定每一饲养笼给饲料量，第2 天在大致相同的时间测定剩余饲料量，二者的差为每一饲养笼动物24 小时的总进食量，以此除以每笼动物数，计算得到每只动物的平均摄食量（根据供试品特点可以适当调整测量频率）。

# 大体解剖、脏器称量和组织病理学检查

* 1. **解剖时间**

D15，待解剖动物禁食过夜。

* 1. **解剖动物**

所有存活的实验动物。

* 1. **麻醉及安乐死方法**

麻醉前待解剖小鼠禁食至少8小时，采用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉，注射剂量为80 mg/kg，浓度为10 mg/mL，注射容积为8 mL/kg（可根据动物麻醉状态进行适当的调整），麻醉后腹主动脉放血安乐死。

* 1. **大体解剖观察**

先进行一般检查，检查动物外观，包括体型，营养状况，被毛和皮肤，外生殖器及各腔道等；打开腹腔，盆腔，胸腔并检查各腔内脏器，观察各脏器在体位置，颜色，大小，硬度，有无出血及粘连等；并记录剖检所见。

* 1. **脏器重量**

称量并记录组织/器官的绝对重量（需称量的组织/器官详见7.6），并计算脏体比和脏脑比

脏体比 = 脏器重量（g） / 体重（g）× 100 %；

脏脑比 = 脏器重量（g） / 脑重量（g）× 100 %。

* 1. **组织固定、病理学检查**

仅对大体解剖观察发现体积、颜色或质地有异常的脏器/组织进行取材、组织固定，进行石蜡包埋、切片、制片和HE染色等常规组织学处理，并进行组织病理学检查。如需保存则双侧眼球和视神经保存于2.5 %戊二醛溶液中，睾丸及附睾保存于改良的Davidson’s固定液中，其余组织/器官均保存于10 %中性缓冲福尔马林固定液中。

需要摘取、称量、固定和进行组织病理学检查的组织/器官，如下表：

| **组织名称** | **称量** | **固定液** | **保留** | **组织病理学** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 主动脉 |  | F | # | # | |
| 肾上腺 | √ | F | # | # | |
| 骨和骨髓（胸骨） |  | F | # | # | |
| 骨（股骨，包括膝关节） |  | F | # | # | |
| 脑（大脑、小脑、脑干） | √ | F | # | # | |
| 睾丸 | √ | MD | # | # | |
| 附睾 | √ | MD | # | # | |
| 眼球和视神经\* |  | 2.5%G | # | # | |
| 食管 |  | F | # | # | |
| 哈氏腺 |  | F | # | # | |
| 心脏 | √ | F | # | # | |
| 肾脏 | √ | F | # | # | |
| 大肠（结肠） |  | F | # | # | |
| 大肠（盲肠） |  | F | # | # | |
| 大肠（直肠） |  | F | # | # | |
| 肝脏和胆囊 | √ | F | # | # | |
| 肺脏和主支气管 | √ | F | # | # | |
| 淋巴结（肠系膜） |  | F | # | # | |
| 胰腺 |  | F | # | # | |
| 前列腺 | √ | F | # | # | |
| 垂体 |  | F | # | # | |
| 坐骨神经 |  | F | # | # | |
| 骨骼肌（股二头肌） |  | F | # | # | |
| 脾脏 | √ | F | # | # | |
| 胃 |  | F | # | # | |
| 小肠（十二指肠） |  | F | # | # | |
| 小肠（空肠） |  | F | # | # | |
| 小肠（回肠） |  | F | # | # | |
| 精囊 |  | F | # | # | |
| 皮肤和乳腺（腹股沟） |  | F | # | # | |
| 唾液腺（颌下腺、舌下腺） |  | F | # | # | |
| 脊髓（颈、胸、腰） |  | F | # | | # |
| 胸腺（或胸腺区域） | √ | F | # | | # |
| 甲状腺含甲状旁腺\* |  | F | # | | # |
| 气管 |  | F | # | | # |
| 膀胱 |  | F | # | | # |
| 卵巢 | √ | F | # | | # |
| 输卵管 |  | F | # | | # |
| 子宫（含子宫颈） | √ | F | # | | # |
| 阴道 |  | F | # | | # |
| 给药部位引流淋巴结（颌下淋巴结） |  | F | # | | # |
| 肉眼病变 |  | F | √ | | √ |

注：F指10 %的中性缓冲福尔马林固定液；MD指改良Davidson’s固定液；2.5 %G指2.5 %戊二醛溶液；\*至少镜检单侧；# 大体解剖观察发现体积、颜色或质地有异常进行。

* 1. **死亡动物的处置**

clo剂量组动物3M001、3M002、3M003、3M004、3M008、3M009、3F004、3F005、3F010于D1发现死亡，3M005、3M006、3M007、3M010、3F002、3F003、3F006、3F007于D2发现死亡，3F001、3F008于D3发现死亡。

# 数据采集和分析

设施内的所有原始数据根据试验方案和苏州华测生物技术有限公司的SOP手动收集或用数据采集系统收集。手动收集的数据可以转录到Excel表格中用来分析和报告。

收集和报告电子数据的采集系统如下：

| **系统** | **版本** | **用途** |
| --- | --- | --- |
| Johnson Control | MSEA-MVE 6.0 | 动物房的环境控制和检测 |
| Pristima | 7.0.0 | 试验数据收集和/或统计分析 |

# 统计分析

定量指标采用均数±标准差表示。样本数小于3时，该组数据不纳入统计比较。

所有定量指标均采用Pristima 7.0.0 版数据采集系统采集及统计分析，必要时使用SPSS进行统计分析。

若需进行统计比较的组别数 < 3时，统计分析方法如下：先采用LEVENE进行方差齐性检验，当方差齐时（*P＞* 0.05），则采用t检验进行统计学分析；当方差不齐时（*P≤* 0.05），则采用近似t检验（t，检验）进行统计分析。当t检验或t，检验结果显示差异无统计学意义时（*P＞* 0.05），则统计分析结束。所有检验均为双侧检验α = 0.05。

若需进行统计比较的组别数≥3时，统计分析方法如下：先进行LEVENE方差齐性检验，当方差齐时（*P≥*0.05），采用单因素方差分析（ANOVA）进行统计学检验；当方差不齐时（*P＜*0.05），则采用秩合检验（Kruskal-Wallis H）进行统计分析。单因素方差分析（ANOVA）显示总体差异有统计学意义时（*P≤*0.05*）*，采用Dunnett’s LSD检验对组间差异进行比较，单因素方差分析（ANOVA）显示总体差异无统计学意义时（*P＞*0.05），则统计分析结束。秩合检验（Kruskal-Wallis H）显示总体差异有统计学意义时（*P≤*0.05），采用Mann-Whitney U检验对组间差异进行比较，秩合检验（Kruskal-Wallis H）显示总体差异无统计学意义时（*P＞*0.05），则统计分析结束。组间比较在各剂量组和溶媒对照组间进行，Dunnett’s LSD检验*P＜*0.05和Mann-Whitney U检验*P≤*0.05时有统计学意义。

一般状态观察结果列表分析。

病理资料详细描述。

本研究使用了各种不同计算模型（回归模型）和计算机程序用于分析数据。因为不同的模型对数据进行四舍五入或截取的方法不同，所以部分表格中的数值（例如：均值、标准差或个体数据值）可能与其他表格的数据、单独计算的数据或统计分析数据有微小差异。这些差异对数据的完整性和结果解读没有影响。

# 试验结果与讨论

* 1. **试验结果**
     1. **给药制剂分析结果**

本试验对给药制剂进行了含量分析，分析结果详见附件一。结果显示：经检测，系统适应性、标准曲线线性范围、质量控制均符合分析方法要求。sbk002剂量组的准确度（检测浓度与给药制剂标示浓度的比值）在102.47 % ~ 104.60之间，sbk002剂量组给药制剂上、中、下层检测浓度的相对标准偏差（RSD）为1.04 %；clo剂量组的准确度（检测浓度与给药制剂标示浓度的比值）在99.61 % ~ 102.44 %之间，clo剂量组给药制剂上、中、下层检测浓度的相对标准偏差（RSD）为1.41 %。以上分析结果表明给药制剂配制均符合要求。

* + 1. **一般状态观察**

一般状态观察结果汇总见附件二表 1-1、1-2，个体数据见附件三表7-1 ~ 表7-4。结果显示：本试验条件下，ICR小鼠分别单次灌胃给予sbk002和clo，给药剂量均为5000 mg/kg，给药后连续观察14天。溶媒对照组一只雄性动物D11~D15尾部结痂，考虑为动物活动导致的意外受伤；除此之外溶媒对照组和sbk002剂量组的实验动物均存活至计划解剖，一般状态观察均未见与供试品给药相关的异常。

clo剂量组D1给药后，雄性动物有不同程度的俯卧、活动减少，共济失调、呼吸急促/微弱、瘫痪无力、抽搐，步态不稳症状，雌性动物除3F009外，其它动物有不同程度的流涎，俯卧、活动减少、呼吸急促、无力、抽搐、步态不稳，共济失调、肌颤、弓背等症状；D2时，雌性动物3F001、3F008仍有身体发冷、俯卧、活动减少、共济失调、颤抖的症状。D1 ~ D3 期间共死亡19/20只动物（10雄、9雌）：3M001、3M002、3M003、3M004、3M008、3M009、3F004、3F005、3F010于D1发现死亡，3M005、3M006、3M007、3M010、3F002、3F003、3F006、3F007于D2发现死亡，3F001、3F008于D3发现死亡。

* + 1. **体重**

体重测定结果汇总见附件二表2，个体数据见附件三表8-1、8-2。结果显示：给药前与给药后溶媒对照组及sbk002剂量组实验动物的体重均在正常波动范围内，未见与供试品给药相关的明显异常。

* + 1. **摄食量**

摄食量测定结果汇总见附件二表3，个体数据见附件三表9-1、9-2。结果显示：与溶媒对照组相比，给药后D14，sbk002剂量组雄性动物的摄食量降低（*P*<0.01），但仍在正常波动范围内。给药前与给药后溶媒对照组及sbk002剂量组实验动物的摄食量未见与供试品给药相关的明显异常。

* + 1. **大体解剖、脏器称量和组织病理学检查**

大体解剖和组织病理学检查结果详见附件四。

**10.1.5.1. 死亡或濒死状况**

clo剂量组动物3M001、3M002、3M003、3M004、3M008、3M009、3F004、3F005、3F010于D1发现死亡，3M005、3M006、3M007、3M010、3F002、3F003、3F006、3F007于D2发现死亡，3F001、3F008于D3发现死亡。

**10.1.5.2. 脏器称量**

动物脏器绝对重量测定结果汇总见附件二表4-1、4-2，个体数据见附件三表10-1、10-2；脏体比计算结果见附件二表5-1、5-2，个体数据见附件三表11-1、11-2；脏脑比计算结果见附件二表6-1、6-2，个体数据见附件三表12-1、12-2。结果显示：D15时，与溶媒对照组相比，sbk002剂量组雌性动物脑重量降低（*P＜*0.05）、子宫（含子宫颈）重量及脏体比降低（*P＜*0.05），雄性动物肺脏及主支气管脏脑比升高（*P＜*0.05），以上检测结果虽有统计学差异，但均属正常波动范围内波动。除此之外，实验动物其余脏器重量、脏体比及脏脑比计算结果与溶媒对照组相比差异均无统计学意义（*P>*0.05），未见与供试品给药相关的明显异常。

**10.1.5.3. 大体解剖观察**

非计划解剖：大体解剖观察发现3F001、3F002、3F004、3F006、3F007、3F008、3F010、3M001、3M002、3M003、3M004、3M005、3M006、3M009、3M008、3M010自溶；3F003、3M007胃膨大；3F003胃壁呈透明状，内容物为棕黄色糊状；3M007肺胀局灶颜色暗红；3F005肝脏左叶局灶黄色改变。

计划解剖：大体解剖观察未见异常。

**10.1.5.4. 组织病理学检查**

clo剂量组动物3F003胃重度坏死、中度色素沉积；3M007胃中度坏死、轻微色素沉积，肺脏轻度淤血，上述结果与大体解剖观察结果一致，3F005肝脏未见明显病理学改变。动物直接死亡原因不能确定，3F003与3M007死亡原因可能与消化系统毒性有关，肺脏的病理学改变可能与死亡后脏器淤血有关。

* 1. **讨论**

本试验条件下，ICR小鼠分别单次灌胃给予sbk002和clo，给药剂量均为5000 mg/kg，给药后连续观察14天，溶媒对照组和sbk002剂量组的实验动物均存活至计划解剖，且一般状态观察、体重、摄食量均未见与供试品给药相关的明显异常。clo剂量组D1 ~ D3 期间共死亡19/20只动物（10雄、9雌），D1给药后实验动物（除3F009外）出现不同程度的流涎，俯卧、活动减少、呼吸急促、无力、抽搐、步态不稳，共济失调、肌颤、弓背等症状；D2时，clo剂量组雌性动物3F001、3F008仍有低体温、俯卧、活动减少、共济失调、颤抖的症状。

本试验条件下，D15时，与溶媒对照组相比，sbk002剂量组雌性动物脑重量降低、子宫（含子宫颈）重量及脏体比降低，雄性动物肺脏和主支气管脏脑比升高，以上检测结果虽有统计学差异，但均属正常波动范围内波动，且大体观察未见明显病理学改变，故认为上述改变无毒理学意义。除此之外，实验动物其余脏器重量、脏体比及脏脑比计算结果与溶媒对照组相比差异均无统计学意义（*P>*0.05），未见与供试品给药相关的明显异常。sbk002剂量组动物大体解剖观察未见明显病理学改变。clo剂量组死亡动物肉眼病变组织病理学检查见肺脏淤血、胃坏死、胃色素沉积，动物直接死亡原因不能确定，3F003与3M007死亡原因可能与消化系统毒性有关，肺脏的病理学改变可能与死亡后脏器淤血有关。

1. **结论**

综上所述，本试验条件下，ICR小鼠单次经口灌胃给予 sbk002 最大耐受剂量（MTD）≥5000 mg/kg，相同剂量下clo经口灌胃给药半数致死量（LD50）＜5000 mg/kg。

1. **试验方案及变更、偏离**

试验方案及变更详见附件五；

本试验进行过程中产生了两个方案变更：1.变更供试品配制方法、溶媒对照组取样方法、给药制剂分析取样时及给药前用磁力搅拌器的搅拌时间，2.变更统计分析方法。

本试验未产生偏离。

1. **资料保存**
   1. **归档时间**

专题结束2周内，专题负责人将试验资料移交档案管理部归档。纸质资料至少保存至药品上市后五年，电子文档永久保存，湿标本及其它生物标本以不影响其质量的保存时间为限。

* 1. **保存场所与保存条件**

保存场所：苏州华测生物技术有限公司档案管理部；

保存条件：常规；

联系人：武丽；

联系电话：0512-36801688。

1. **主要参考文献**

[1] 李波，袁伯俊，廖明阳. 药物毒理学. 人民卫生出版社，2015：523-525。

[2] 袁伯俊，廖明阳，李波. 药物毒理学实验方法与技术. 化学工业出版社，2007：200-210。

[3] Redbook 2000. Guidance for Industry and Other Stakeholders Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients. FDA. 2007.

1. **附录项目**

15.1. 附件一：给药制剂分析报告

15.2. 附件二：试验结果统计汇总

15.3. 附件三：试验结果个体数据

15.4. 附件四：病理学检查报告

15.5. 附件五：试验方案及变更

15.6. 附件六：温湿度报告

* 1. **附件一：给药制剂分析报告**

**专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药**

**单次给药毒性试验**

**专题编号：A2018030-T001-01**

* 1. **附件二：试验结果统计汇总**

**专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药**

**单次给药毒性试验**

**专题编号：A2018030-T001-01**

* 1. **附件三：试验结果个体数据**

**专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药**

**单次给药毒性试验**

**专题编号：A2018030-T001-01**

* 1. **附件四：病理学检查报告**

**专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药**

**单次给药毒性试验**

**专题编号：A2018030-T001-01**

* 1. **附件五：试验方案及变更**

**专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药**

**单次给药毒性试验**

**专题编号：A2018030-T001-01**

* 1. **附件六：温湿度报告**

**专题名称：ICR小鼠灌胃给予sbk002及硫酸氢氯吡格雷原料药**

**单次给药毒性试验**

**专题编号：A2018030-T001-01**