

人用药品注册技术国际协调会
ICH 三方协调指导原则
支持药物进行临床试验和上市的
非临床安全性研究指导原则
M3 (R2)

现行第四阶段版本
2009年6月11日发布

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。

M3 (R2) 文件历史

编码	历史	日期
M3	指导委员会批准进入第二阶段，并发布以公开征询意见	1996年11月7日
M3	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	1997年7月16日
M3(R1)	未进一步公开征询意见，指导委员会批准细微修订版直接进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳	2000年11月9日
M3(R2)	指导委员会批准 M3 (R1) 修订版进入第二阶段，并发布以公开征询意见	2008年7月15日
M3(R2)	指导委员会批准了第二阶段后的细微编辑修正	2008年7月18日

现行第四阶段版本

M3(R2)	指导委员会批准 M3 (R2) 进入第四阶段，并推荐给 ICH 三方的监管机构采纳	2009年6月11日
--------	---	------------

支持药物进行临床试验和上市的
非临床安全性研究指导原则
ICH 三方协调指导原则

在 2009 年 6 月 11 日的 ICH 指导委员会会议上进入 ICH 进程的第四阶段，本指导原则推荐给 ICH 三方的监管机构采纳。

目 录

1. 前言	6
1.1 目的	6
1.2 背景	6
1.3 范围	6
1.4 一般原则	7
1.5 一般毒性试验中高剂量的选择	7
2. 药理学试验	10
3. 毒代动力学和药代动力学研究	10
4. 急性毒性试验	10
5. 重复给药毒性试验	11
5.1 临床开发试验	11
5.2 上市许可	12
6. 人体起始剂量的估算	13
7. 探索性临床试验	13
7.1 微剂量试验	14
7.2 达到亚治疗剂量或在预期治疗范围内的单次给药试验	14
7.3 多次给药试验	15
8. 局部耐受性试验	20
9. 遗传毒性试验	20
10. 致癌性试验	20

11. 生殖毒性试验.....	21
11.1 男性.....	21
11.2 无生育可能的妇女.....	21
11.3 有生育可能的妇女.....	21
11.4 妊娠妇女.....	23
12. 儿童人群的临床试验.....	23
13. 免疫毒性.....	24
14. 光毒性试验.....	24
15. 非临床依赖性.....	25
16. 其他毒性试验.....	25
17. 联合用药的毒性试验.....	26
18. 进一步的协调工作.....	27
19. 注释.....	27
20. 参考文献.....	28

缩略词表

AUC	曲线下面积
C _{max}	最大血浆浓度
EU	欧盟
GLP	非临床研究质量管理规范
HCG	人绒毛膜促性腺激素
HIV	人类免疫缺陷病毒
ICH	人用药物注册技术要求国际协调会
i.v.	静脉注射
MFD	最大可行剂量
MTD	最大耐受量
NOAEL	未见不良反应剂量
PET	正电子发射断层扫描
PK	药代动力学
PD	药效学
SAR	构效关系
siRNA	小干扰RNA
WOCBP	有生育可能的妇女

支持药物进行临床试验和上市的非临床安全性 研究指导原则

1. 前言

1.1 目的

本文件的目的是推荐支持药物临床试验（指定范围和用药期限）和上市的非临床安全性研究的国际标准要求，促进技术要求的协调统一。

对非临床安全性研究指导原则进行协调有助于明确当前的技术要求，避免不同地区间的技术要求出现明显差异。

本指导原则将有助于临床试验的及时实施，秉承 3R 原则（减少/优化/替代）减少动物的使用，减少其它药物开发资源的耗费。尽管没有在本指导原则中讨论，但也应该考虑使用新的体外替代方法来进行安全性评价。如果这些方法经过验证并被所有的 ICH 监管机构接受，就可用于替代目前的标准方法。

本指导原则对新药的安全、伦理学发展和可及性有促进作用。

1.2 背景

本修订版指导原则，进一步协调了欧盟、日本和美国三方对支持不同临床开发阶段的非临床安全性试验的要求。本指导原则体现了三方在支持药物临床试验和上市的非临床安全性试验的类型、期限以及实施时间方面达成的共识

1.3 范围

批准药物上市所需的非临床安全性试验通常包括：安全药理学试验、一般毒性试验、毒代动力学和非临床药代动力学试验、生殖毒性试验和遗传毒性试验，存在特殊担忧原因或拟长期使用的药物，还需进行致癌性试验。根据具体情况具体分析的原则，还应进行其他的非临床试验，以评估光毒性、免疫毒性、幼龄动物毒性和依赖性。非临床安全性试验的类型以及它们与人体临床试验实施的关系，也将会在本指导原则中描述。

本文件适用于药物开发过程中经常遇到的情况，应被视为药物开发的一般指导原则。

非临床安全性试验和人体临床试验的设计和开发计划应当符合科学和伦理学要求。

对于生物技术药物（参考文献1中给出了定义），应按照ICH S6要求确定合适的非临床安全性试验。对于该类产品，ICH M3（R2）仅对与支持相应临床开发阶段的非临床试验的实施时间提出指导意见。

对药物拟开发适应症为危及生命或严重疾病（如晚期癌症、耐药性 HIV 感染、先天性酶缺乏疾病），且目前尚无有效治疗手段时，为优化和加快药物开发，对其毒理学评价和临床开发也可允许采用具体问题具体分析的方法。对于符合上述情况的产品、采用创新性治疗方法的产品（例如 siRNA）及疫苗佐剂，某些试验可以简化、延缓、免做或增加。当有针对特定产品领域的 ICH 指导原则存在时，应参照这些指导原则。

1.4 一般原则

药物的开发是一个逐步递进的过程，涉及对动物和人体有效性和安全性信息的评价。非临床安全性评价的目的的一般包括：阐明毒性反应特征及相应的靶器官、剂量依赖性、暴露关系以及潜在可逆性（适当时）。这些信息可用于估算人体临床试验的安全起始剂量和剂量范围，确定潜在不良反应的临床监测指标。在临床开发开始时，虽然非临床安全性研究资料通常比较有限，但应能够充分阐明药物在所支持的临床试验中可能出现的潜在不良反应。

人体临床试验的目的是研究药物的有效性和安全性，开始时采用相对较低的全身暴露在少量受试者中进行，随后的临床试验通常通过延长给药期限和/或扩大患者人群规模来增加药物的暴露。临床试验的继续扩大应基于已完成的临床试验证明具有充分的安全性，以及药物临床开发进程中获得的其他非临床安全性信息。

临床或非临床的严重不良反应会影响药物临床试验的进程。在总体临床研究中，应对这些发现进行评价，以确定是否需要追加以及追加何种非临床和（或）临床试验。

欧盟、日本和美国在各期临床试验所采用的专业术语不同。本文件所用专业术语参照 ICH E8 指导原则的定义（参考文献 2）。然而，由于临床开发中的分期愈来愈模糊，在某些情况下本文件也将非临床试验与临床试验的期限、样本量和入组受试者人群特点联系起来。

1.5 一般毒性试验中高剂量的选择

通常，在毒理学试验中，剂量达到最大耐受量（MTD）时，潜在的临床相关的毒性反应可被充分表征。但并不是每个试验都必需证明达到 MTD。其他同样适当的限制剂量还包括：达到较大暴露倍数的剂量、暴露饱和剂量或最大可行剂量（MFD）。这些限制剂量（详见下文和图 1）可以避免在动物中使用无益于预测临床安全性的剂量。这些要求与生殖毒性试验和致癌性试验设计中关于限制剂量和（或）暴露量的要求是一致的（参考文献 3 和 4）。

以 1000mg/（kg d）作为啮齿类和非啮齿类动物急性、亚急性、慢性毒性试验的限定剂量都是合适的，但以下讨论的情况除外：在个别情况下，1000mg/（kg d）的平均暴露量不到临床暴露量的 10 倍，而临床剂量超过 1g/d，此时毒性试验应以暴露量达到临床暴露量的 10 倍或 2000mg/（kg d）或 MFD 三者中的最低者作为高剂量。在极个别情况下，2000mg/（kg d）产生的暴露量可能低于临床暴露量，此时可以考虑采用更高的 MFD 作为高剂量。

在任何种属进行的急性和重复给药毒性试验中，若高剂量的暴露量达到临床暴露量的 50 倍[通常基于原形药或前药的药理活性分子的组平均 AUC 值（见注释 1）]，通常也是可以接受的。

为支持在美国进行的 III 期临床试验，当以暴露量达到临床暴露 50 倍的剂量作为限定剂量时，至少应在一种动物种属中发现剂量限制性毒性。否则，建议以 1000mg/（kg d）、MFD、MTD 三者中的最低者，在一个种属中进行一项一个月或更长期限的毒性试验。但是，基于具体问题具体分析的原则，若在一项期限更短的试验中，在高于产生临床暴露 50 倍的剂量下发现了剂量限制性毒性，则无需进行该试验。

如果将遗传毒性终点整合到一般毒性试验中，那么应基于 MFD、MTD 或者限定剂量 1000mg/（kg d）来选择作为合适的最高剂量。

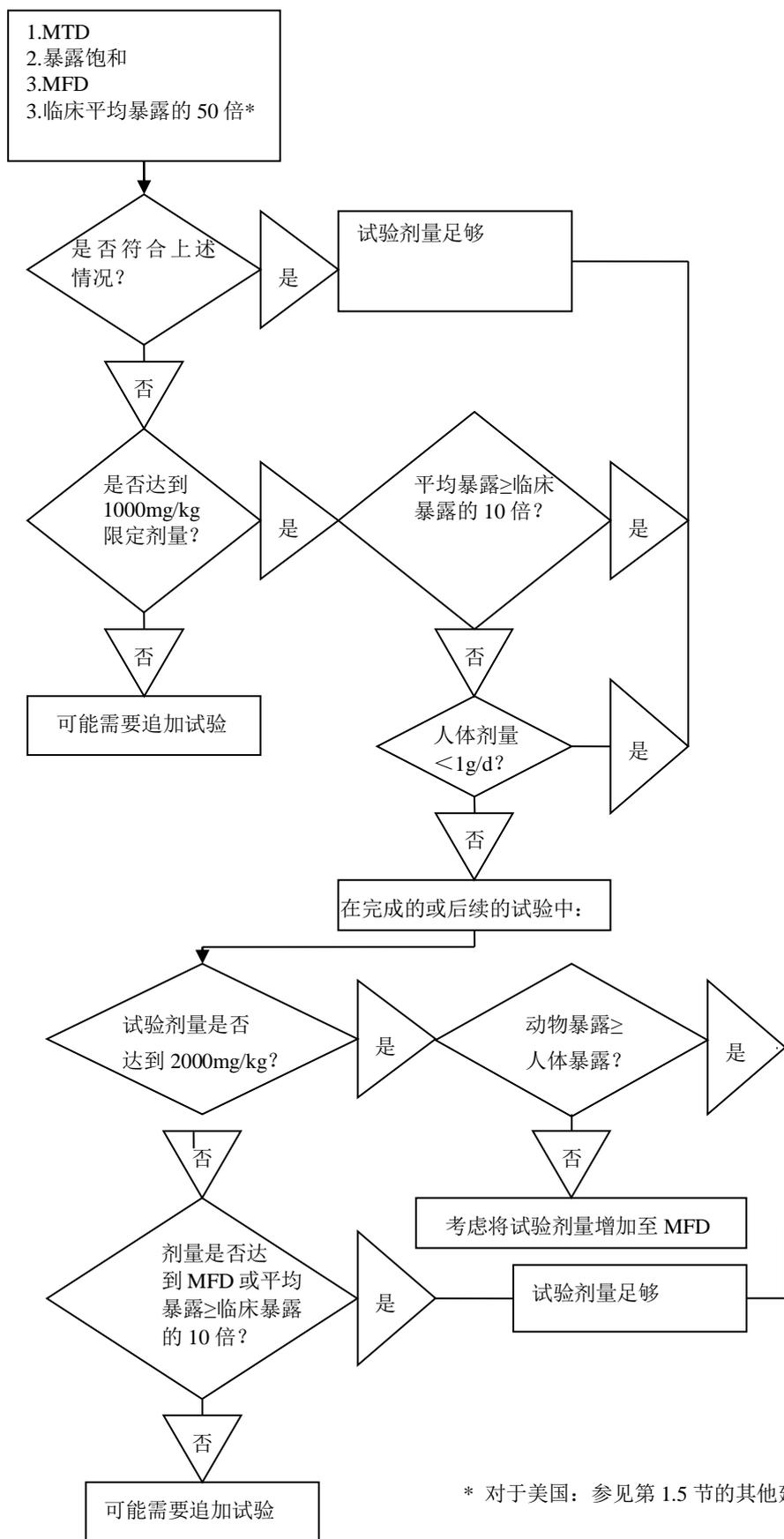


图 1. 一般毒性试验高剂量选择的推荐方法

2. 药理学试验

ICH S7A (文献 5) 对安全药理学和药效学 (PD) 试验进行了定义。

根据 ICH 指导原则 S7A 和 S7B (参考文献 5 和 6), 安全药理学核心组合试验包括: 对心血管、中枢神经和呼吸系统的影响评估, 通常应在人体试验前完成。若有需要, 补充和追加的安全药理学试验可在后期的临床开发期间进行。在可行的情况下, 为减少动物的使用, 应考虑将体内评价作为结合在一般毒性试验中进行, 同时也应考虑可行程度。

另外, 主要药效学研究[体内和(或)体外]是为了研究药物与其预期治疗靶点相关的作用机制和(或)效应。这些研究通常在药物开发的发现阶段进行, 因此一般不遵循 GLP 实施。这些试验有助于非临床和临床试验的剂量选择。

3. 毒代动力学和药代动力学研究

在开始人体临床试验前, 一般应对动物和人的体外代谢、血浆蛋白结合率以及重复给药毒性试验中所采用动物种属的全身暴露数据进行评价 (ICH S3A, 参考文献 7)。进一步的动物药代动力学 (PK) 信息 (如吸收、分布、代谢和排泄)、以及与潜在药物相互作用有关的体外生物化学信息, 应在规模或长期临床试验前获得 (一般在 III 期之前)。这些资料可用于比较人体和动物代谢产物的差异并确定是否需要进一步追加其它试验。

只有在人体代谢产物的暴露量超过药物相关总暴露量的 10%, 且代谢产物在人体中暴露量水平显著高于毒理学试验中的最大暴露量时, 才需要对该代谢产物进行非临床评价, 以支持 III 期临床试验。对于每日给药量小于 10mg 的药物, 当药物代谢产物所占比例更大时, 对该代谢产物进行检测可能更合适。对于一些没有毒性担忧的代谢产物 (例如, 大多数谷胱甘肽结合物), 不需要进行试验。对于确实有安全性担忧理由的代谢产物 (例如人体特有的代谢物), 应根据具体情况具体分析的原则考虑进行非临床表征。

4. 急性毒性试验

历史上, 急性毒性信息从采用两种哺乳动物和两种给药途径 (一种为临床给药途径, 另一种为注射给药途径) 进行的单次给药毒性试验中获得。但是, 这些信息也可以从实施得当的剂量递增试验或为确定一般毒性试验动物 MTD 而进行了短期剂量探索试验中获得 (参考文献 8 和 9)。

当急性毒性信息已从其他试验中获得时, 不推荐再进行单独的单次给药试

验。若有适当的GLP重复给药毒性试验支持临床试验，提供急性毒性信息的试验可仅采用临床给药途径，并且这些信息可以从非GLP试验中获得。评价急性毒性的试验不应以致死作为终点指标。

在某些特殊情况下（如微剂量试验，见第7节），急性毒性或单次给药试验可作为人体试验的主要支持数据。在这些情况下，高剂量的选择可与1.5节中所描述的不同，但应能支持临床拟用剂量和途径。这些试验应遵循GLP规范。

药物的急性毒性信息可有助于预测人体用药过量的后果，应在III期前获得。对于一些适应症（如抑郁、疼痛、痴呆）的药物，常采用门诊病人进行临床试验，病人具有更高的药物过量风险。对于此类适应症的药物，有必要在更早期进行急性毒性评价。

5. 重复给药毒性试验

重复给药毒性试验的给药期限通常与拟进行临床试验的期限、适应症和范围有关。原则上，采用两种哺乳类动物（其中一种为非啮齿类）进行的毒性试验的期限应不短于临床试验期限，直至达到重复给药试验的最长推荐期限（见表1）。1.5节中所阐述的限制剂量/暴露适用于重复给药毒性试验。

在药物已表现出明显的治疗获益的情况下，根据具体问题具体分析的原则，临床试验的期限可超过支持性的重复给药毒性试验的期限。

5.1 临床开发试验

采用两种动物（其中一种为非啮齿类）进行的最短期限为2周的重复给药毒性试验（见表1），通常可支持给药期限不超过2周的临床开发试验。更长给药期限的临床试验应由至少相同给药期限的重复给药毒性试验支持。6个月的啮齿类动物试验和9个月的非啮齿类动物试验通常可支持给药期限超过6个月的临床试验（表1脚注中的情况除外）。

表1 支持临床试验的重复给药毒性试验的推荐期限

临床试验最长期限	支持临床试验的重复给药毒性试验的推荐的最短期限	
	啮齿类动物	非啮齿类动物
≤ 2周	2周 ^a	2周 ^a

2 周~6 个月	同临床试验 ^b	同临床试验 ^b
> 6 个月	6 个月 ^{b, c}	9 个月 ^{b, c, d}

a. 在美国，扩展的单次给药毒性试验（见表 3 的脚注 c）可替代 2 周毒性试验来支持单次给药临床试验。不超过 14 天的临床试验可由与拟进行的临床试验相同期限的毒性试验支持。

b. 在某些情况下，如果可获得 3 个月啮齿类和 3 个月非啮齿类试验的数据，且在临床试验超 3 个月前可获得符合当地临床试验管理规定的啮齿类和非啮齿类长期试验的完整数据，可启动给药期限超过 3 个月的临床试验。对于严重或危及生命的适应症，或者基于具体问题具体分析的原则，完整的啮齿类长期毒性试验数据和非啮齿类毒性试验的活体和尸检数据可支持给药超过 3 个月的临床试验。在之后的 3 个月内应获得非啮齿类动物完整的组织病理学数据。

c. 存在这样一些例子，儿童是主要用药人群，且已有的动物试验（毒理和药理）已发现对靶器官具有潜在的发育毒性担忧。这些情况下，采用非啮齿类幼龄动物进行长期毒性试验是合适的（见第 12 节）。

d. 在欧盟，6 个月的非啮齿类动物试验被认为是可接受的。但是，当已进行了更长期限的试验时，再另外进行一个的 6 个月的试验是不合适的。

以下是关于非啮齿类动物试验给药期限最长为 6 个月也可被日本和美国认可的例子：

- 因免疫原性或耐受性原因，难以进行更长期限的试验；
- 重复的短期药物暴露（即使临床试验期限超过 6 个月），如偏头痛、勃起障碍、单纯性疱疹的间歇性给药；
- 为减少癌症复发风险需长期应用的药物。
- 药物的适用患者预期生存期较短。

5.2 上市许可

与临床试验相比，临床试验中风险人群的规模更大、控制条件相对较少，因此更长期限的非临床试验是有价值的。表 2 列出了支持不同给治疗限药物上市的重复给药毒性试验的期限。但在少数情况下，推荐的药物用法在 2 周~3 个月之间，但大量的临床经验提示病人可能超出推荐用法而广泛、长期用药（如焦虑、季节性变应性鼻炎、疼痛），此时重复给药毒性试验的期限应与临床用药超过 3

个月的推荐期限相当。

表 2 支持上市的重复给药毒性试验的推荐期限

临床拟用期限	啮齿类动物	非啮齿类动物
≤ 2 周	1 个月	1 个月
2 周~1 个月	3 个月	3 个月
1 个月~ 3 个月	6 个月	6 个月
>3 个月	6 个月 ^c	9 个月 ^{c, d}

注：参见表 1 的脚注 c、d。

6. 人体起始剂量的估算

人体起始剂量的估算是确保首次人体临床试验受试者安全的一个重要因素。当确定推荐的人体起始剂量时，应对所有相关的非临床数据进行考虑，包括药理学剂量反应、药理学/毒理学特征和药代动力学。

通常，在最合适的动物种属中进行的非临床安全性试验确定的未见不良反应剂量（NOAEL）可以提供最重要的信息。拟定临床起始剂量还取决于其他多种不同因素，包括药效学、分子特点和临床试验设计。可采用的特定方法参见已有的地区性指导原则。

与传统的临床试验相比（见第 5.1 节），人体探索性临床试验（见第 7 节）可在更少或不同的非临床试验支持的情况下开始；因此，临床起始（和最大）剂量的估算也有所不同。不同探索性临床试验设计的起始剂量推荐标准见表 3。

7. 探索性临床试验

在某情况下，早期获得人体数据可有助于加深对人体生理学/药理学、候选药物特征以及疾病相关治疗靶点的认识。简化的早期探索性方法能实现这一目的。本指导原则中的探索性试验是指那些拟在 I 期试验早期进行的、仅有有限的人体暴露、不以治疗为目的且不以考察临床耐受性为目的的试验。探索性试验可用于考察多种不同的参数，如 PK、PD 以及包括 PET（正电子发射断层显像）受体结合和取代或者其他诊断指标在内的其他生物标志物。受试者可以是来自特定人群的患者也可以是健康受试者。

在这种情况下，非临床支持性数据的数量和类型是否适当取决于人体拟定

暴露程度，而这又与与临床最大用量和用药期限有关。下面总结列举了 5 种不同的探索性临床试验方法以及在这些特殊方法中推荐的非临床试验计划，更为详细的介绍见表 3。但是，也可以使用本指导原则未提到的替代方法，包括用于支持生物技术药物的策略。对于这些替代方法，建议与相应的监管当局进行讨论并获得认同。这些方法的采用可减少药物开发中的动物使用。

表 3 包含了这 5 种方法的推荐起始剂量和最大剂量。在所有情况下，采用体内和（或）体外模型阐明 PD 和药理学特征（见表 3 和第 2 节）很重要，且应当用于支持人体剂量的选择。

7.1 微剂量试验

下面介绍两种不同的微剂量试验方法，详细内容见表 3。

第一种方法，任何受试者给予的总剂量不超过 100 μg ，可采取单次给药或分次给药的方法。此方法有助于在 PET 研究中对药物的靶受体结合或组织分布进行考察。该方法的第二个用途是可评估药物的 PK 特征（使用或不使用同位素标记的药物）。

第二种方法，受试者的用药次数不超过 5 次，每次最大给药量为 100 μg （每名受试者总剂量 500 μg ）。本方法与上面第一种方法有类似的用途，但可采用更低活性的 PET 配体。

在某些情况下，对于拟口服给药的药物，如果已有口服给药的非临床毒理学数据包，可以采用静脉注射途径进行微剂量临床试验。在该种情况下，静脉给药的微剂量可由表 1 或表 3、方法 3 中所描述的已有口服给药毒性试验（已达到足够的暴露范围）来界定。在这种情况下，由于给药剂量很低（最高为 100 μg ），不建议考察原料药静脉给药的局部耐受性。但如果采用了新静脉注射溶媒，则应评估溶媒的局部耐受性。

7.2 亚治疗剂量或在预期治疗剂量范围内的单次给药试验

第三种方法为单次给药临床试验，通常以亚治疗剂量为起始剂量，且可能逐步递增到药理学剂量或预期治疗剂量范围（见表 3）。最大允许剂量应根据非临床数据来确定，根据试验过程中所获得的人体临床信息，该剂量可进一步被限制。例如，本方法可采用非放射性标记药物在或接近预期药效学活性剂量确定 PK 参数。再如，本方法可用来考察单次给药后的靶点效应或药理作用。本方法不用于

确定临床最大耐受剂量（见表 1 脚注 a 中的例外情况）。

7.3 多次给药试验

表 3 中介绍了支持多次给药临床试验的两种不同的非临床研究方法（方法 4 和 5）。这两种方法可用于支持在治疗剂量范围内最长给药 14 天以确定人体 PK 和 PD 的临床试验，但不用于支持以确定临床最大耐受剂量为目的的试验。

第四种方法要求在啮齿类和非啮齿类动物中进行 2 周重复给药毒性试验，动物给药剂量应基于最大临床剂量下预期暴露量（AUC）的倍数确定。

第五种方法要求在一种啮齿类动物中进行一项 2 周毒性试验，在非啮齿类动物中进行一项确证性试验，以考察啮齿类动物中的 NOAEL 在非啮齿类动物中是否也是无毒剂量。如果非啮齿类动物在啮齿类动物的 NOAEL 暴露水平下可见毒性作用，临床试验应当推迟，直至在该动物种属中完成进一步的非临床试验[通常是一项标准的毒性试验（见第 5 节）]。

表 3 推荐的支持探索性临床试验的非临床试验

临床试验		非临床试验		
给药剂量	起始和最大剂量	药理学	一般毒性试验 ^a	遗传毒性 ^b /其他
方法 1: 总剂量≤ 100 μg (无给药间隔限制); 总剂量≤1/100 NOAEL 和 ≤1/100 药理学活性剂量(i.v. 给药以 mg/kg 计, 口服给药以 mg/m ² 计)	最大剂量和起始剂量可相同, 但总累积剂量不超过 100 μg	应进行体外靶点/受体特性研究 应获得在药效学相关动物种属上的主要药理学特征描述 [作用方式和 (或) 作用], 以支持人用剂量的选择	一种种属 (通常是啮齿类) 的扩展的单次给药毒性试验 (见脚注 c 和 d, 采用临床拟用途径并同时伴随毒代动力学研究, 或采用 i.v. 途径。静脉注射和口服给药分别基于 mg/kg 和 mg/m ² 计算, 最高剂量可为临床给药剂量的 1000 倍。	不推荐进行遗传毒性试验, 但是在申请临床试验时应提供已进行的所有试验或 SAR 评估。 对于高放射性药物 (如 PET 显影剂), 应提交合适的 PK 和放射量评估资料。
方法 2: 总累积剂量≤500 μg, 最多给药 5 次, 给药之间的洗脱期为实际或预期的半衰期的 6 倍以上 和 每次剂量≤100 μg 和 每次剂量 < NOAEL 的 1/100 和药理学活性剂量的 1/100	每日最大剂量和起始剂量可相同, 但均超过 100 μg	应进行体外靶点/受体的特性研究。 应获得在药效学相关动物种属中的主要药理学特征描述 [作用方式和 (或) 作用], 以支持人用剂量的选择。	一种种属 (通常是啮齿类) 的 7 天重复给药毒性试验, 采用临床拟用途径并同时伴随毒代动力学研究, 或者采用 i.v. 途径。应包括血液学、临床生化学检测、大体解剖及组织病理学检查。静脉注射和口服给药分别基于 mg/kg 和 mg/m ² 计算, 最高剂量可为临床给药剂量的 1000 倍。	不推荐进行遗传毒性试验, 但是在申请临床试验时应提供已进行的所有试验或 SAR 评估。 对于高放射性药物 (如 PET 显影剂), 应提交合适的 PK 和放射量评估资料。
方法 3: 单次给药试验, 给予亚治疗剂量或达到预期治疗剂量范围	起始剂量的确定应基于在最敏感动物种属上观察到的毒理学表现的类型并考虑到药理学活性剂量。对于	应进行体外靶点/受体的特性研究。 应获得在药效学相关动物种属中的主要药理学	啮齿类和非啮齿类两种动物的扩展的单次给药毒性试验 (见脚注 c), 采用临床拟用途径, 伴随	Ames 试验 (或者, 若不适合进行 Ames 试验, 可采用另一种替代试验, 如对于抗菌药)。

临床试验		非临床试验		
给药剂量	起始和最大剂量	药理学	一般毒性试验 ^a	遗传毒性 ^b /其他
	<p>人体起始剂量的其他考虑，应参考地区性指导原则。</p> <p>在在动物中观察到的所有相关毒性预期在人体上具有可监测性及可恢复性的情况下，人体高剂量可为能产生在更敏感种属中 NOAEL 暴露的 1/2 的剂量</p>	<p>特征描述[作用方式和(或)作用]，以支持人用剂量的选择。</p> <p>安全药理学核心组合试验(见第 2 节)。</p>	<p>毒代动力学、血液学、临床生化学检测、大体尸检及组织病理学检查。这种情况下，最高剂量应是 MTD、MFD 或限度剂量(见第 1.5 节)。</p>	
<p>方法 4： 不超过 14 天的探索性试验，给药剂量可达到治疗剂量范围，但目的不是评估临床 MTD。</p>	<p>在两种种属上均具有毒性，应参照地区性指导原则来确定临床起始剂量。如果在两种种属上均未观察到毒性(即 NOAEL 是试验最高剂量，且给药剂量不受其它限制，如不是 MFD)，或者仅在一种种属上观察到毒性，临床起始剂量的预期临床 AUC 值应约为产生更低暴露种属的 NOAEL 的 AUC 的 1/50(基于种属间 PK 模拟或 mg/m² 转换)。关于临床起始剂量的其他考虑，如预期的 PD 活性，应参考地区性指导原则。</p>	<p>应进行体外靶点/受体作用研究。</p> <p>应获得在药效学相关动物种属中的主要药理学特征描述[作用方式和(或)作用]，以支持人用剂量的选择。</p> <p>安全药理学核心组合试验(见第 2 节)，采用与毒理学试验相似的剂量。</p>	<p>啮齿类和非啮齿类动物 2 周的重复给药毒性试验，进行标准参数评估，且动物试验剂量选择基于临床最大剂量时预期 AUC 的若干倍暴露。</p>	<p>Ames 试验(或者，若不适合进行 Ames 试验，可采用另一种替代试验，如对于抗菌药)和一项可检测哺乳动物系统染色体损伤的试验(体内或体外)。</p>

临床试验		非临床试验		
给药剂量	起始和最大剂量	药理学	一般毒性试验 ^a	遗传毒性 ^b /其他
	<p>如果在两种种属上均未观察到毒性，推荐临床最大剂量不能超过两种动物种属中在最高剂量时的较低暴露量（AUC）的 1/10。</p> <p>如果仅在一种种属上显示有毒性，临床最高剂量不应超过显示有毒性的种属的 NOAEL，或者未显示毒性的种属最高剂量的 AUC 的 1/2，以两者中较低者为准。</p> <p>如果在两种种属上都具有毒性，最大临床剂量定应基于标准风险评估方法来确定，而且，在此情况下，可对临床 MTD 进行探索。</p>			
<p>方法 5： 给药期限最长为 14 天且不超过非啮齿类动物的给药期限；可达到治疗范围，但目的不是评估临床 MTD。</p>	<p>起始剂量的预期暴露量不应超过更敏感种属的 NOAEL 的 1/50（基于 mg/m² 计算）。关于临床起始剂量的其他考虑，应参考地区性指导原则。</p> <p>人体最大暴露不应高于非</p>	<p>应进行体外靶点/受体作用研究。</p> <p>应获得在药效学相关动物种属中的主要药理学特征描述[作用方式和（或）作用]，以支持人用剂量的选择。</p>	<p>标准的啮齿类动物 2 周重复给药毒性试验（需证明啮齿类动物是合适的种属）。最高剂量应为 MTD、MFD 或限定剂量（见第 1.5 节）。</p> <p>非啮齿类动物（n=3）的</p>	<p>Ames 试验（或者，若不适合进行 Ames 试验，可采用另一种替代试验，如对于抗菌药）和一项可检测哺乳动物系统染色体损伤的试验（体内或体外）。如需进行一项体内试验，可作为啮齿类动物毒</p>

临床试验		非临床试验		
给药剂量	起始和最大剂量	药理学	一般毒性试验 ^a	遗传毒性 ^b /其他
	啮齿类动物在 NOAEL 时的 AUC，或啮齿类动物在 NOAEL 时的 AUC 的 1/2，采用两者之中的较低者 ^c 。	安全药理学核心组合试验（见第 2 节），采用与毒理学试验相似的剂量。	确证性试验，采用啮齿类动物在 NOAEL 时的预期暴露量、给药期限至少 3 天且不短于临床试验拟用期限。 作为替代，也可在非啮齿类动物中进行一项剂量递增试验，采用啮齿类动物在 NOAEL 时的预期暴露水平，给药期限至少 3 天且不短于临床试验拟用期限。	性试验的一部分一并进行。

a. 一般毒性试验应按照 GLP 规范进行。

b. 遗传毒性试验的设计和剂量选择参见参考文献 10。

c. 通常，为支持临床给药剂量，扩展的单次给药毒性试验应设计单次给药后对血液学、临床生化学、尸检和组织病理学检查（对照组和仅高剂量组，如果在该高剂量下未见给药相关的病理学改变）进行评估，并在给药后 2 周进行进一步的评价，以评估延迟性毒性和（或）毒性的恢复。对于啮齿类动物通常的设计是，给药后第二天对每组每性别 10 只进行评估，给药后第 14 天对选择的剂量组每性别 5 只进行评估。对于非啮齿类动物通常的设计为，给药后第二天对所有剂量组、每组每性别 3 只进行评估，给药后第 14 天对给药组每性别 2 只进行评估。

d. 在第 14 天评估可逆性和（或）延迟性毒性的单个剂量的毒性试验可支持微剂量试验。所采用的剂量可以不是最高剂量，但至少应该是临床剂量的 100 倍。

e. 在临床试验中未见不良反应的情况下，如果毒理学试验中的结果在人体上预期可监测、可恢复且不严重，高于这个 AUC 的剂量也可是可行的。

8. 局部耐受性试验

将采用临床拟用途径的局部耐受性评价作为一般毒性试验的一部分更为合适；一般不推荐进行单独的试验。

为支持在人体进行次数有限的非治疗途径给药（如通过单次静脉注射以帮助确定口服药物的绝对生物利用度），可在一种动物种属中进行单次给药局部耐受性试验。在非治疗途径给药预期的全身暴露（AUC 和 C_{max}）被已有的毒理学数据涵盖的情况下，局部耐受性试验的终点指标可仅限于临床体征、注射部位肉眼观察和镜下检查。用于局部耐受性试验的制剂可与临床制剂不完全一致，但应类似。

对于由口服给药毒理学数据支持的静脉给药微剂量试验（见第 7 节），无需进行药物局部耐受性评价。但如果采用了新的注射用溶媒，应当对该溶媒的局部耐受性进行评估。

对于注射剂，当适宜时，应在患者大规模用药（例如 III 期临床试验）前对非拟定注射部位进行局部耐受性评价。在不同地区这些试验的方法有所不同。美国不推荐进行这些试验（但有一个例外是，硬膜外给药需要进行鞘内给药途径的局部耐受性评价）。对于静脉给药药物，日本和欧盟推荐进行单次静脉旁给药局部耐受性试验。其他肠道外给药的药物应根据具体情况具体分析的原则进行评价。

9. 遗传毒性试验

基因突变试验通常被认为足以支持所有的单次给药临床开发试验。为支持多次给药的临床开发试验，另外需完成在哺乳动物系统中进行的对染色体损伤的评估（参考文献 10）。完整的遗传毒性组合试验应在 II 期临床试验开始前完成（参考文献 10）。

如出现阳性试验结果，应对结果进行评价，并很可能需要进行附加试验（参考文献 10），以确定人体继续给药是否仍合适。

用于支持探索性临床试验方法的推荐的遗传毒性试验已在第 7 节中进行了讨论。

10. 致癌性试验

ICH S1A 文件中讨论了与致癌性试验相关的情况（参考文献 11）。如果根据

临床适应症推荐进行致癌性试验，则应在提交上市申请前完成。只有在存在明显的致癌性风险担忧因素的情况下，才提交致癌性试验结果来支持临床试验。仅仅是长的临床试验期限并不是重要的担忧理由。

对于开发为用于成人或儿童患者治疗某些严重疾病的药物，若需要进行致癌性试验，可在药物上市后完成。

11. 生殖毒性试验

针对临床用药人群，应在适当的时候进行生殖毒性试验（参考文献 3）。

11.1 男性

在雄性生育力试验完成前，男性受试者可以入选 I、II 期临床试验。因为重复给药毒性试验评估了药物对雄性生殖器官的影响（注释 2）。

雄性生育力试验（参考文献 3）应在大规模或长期的临床试验（如 III 期试验）开始前完成。

11.2 无生育可能的妇女

如果已完成相关的重复给药毒性试验（其中包括了对雌性生殖器官的评价），无生育可能妇女（即绝育或绝经后妇女）可以在缺少动物生殖毒性试验的情况下入选临床试验。绝经后定义为在无替代医疗干预的情况下停经 12 个月。

11.3 有生育可能的妇女

对于有生育可能的妇女（WOCBP），在潜在风险与获益信息获得之前，对胚胎或胎儿的非预期暴露具有较高水平的担忧。关于支持 WOCBP 入选临床试验所需的生殖毒性试验的实施时间，目前 ICH 各方的建议类似。

当临床试验中纳入 WOCBP 时，非常有必要对胚胎或胎儿非预期暴露风险进行表征并将风险降至最小化。达到该目的的一种方法是进行生殖毒性试验以表征药物本身的固有风险，并在临床试验 WOCBP 的暴露过程中采取适当的防控措施。第二种方法是临床试验过程中通过采取避孕措施以控制风险。避孕措施包括：妊娠检测（如测定 β -HCG）、采用高效的避孕方法（注释 3）以及仅在证实月经期后进入试验。试验期间的妊娠检测和受试者教育，应足以确保受试者在药物暴露期间（可能超过试验期限）能够依从为避免妊娠而设计的措施。为支持这些措施，应基于任何已知的与生殖毒性相关的信息起草知情同意书，如具有相关结构或药理学作用的药物的潜在毒性的综合评价。如果无相关生殖毒性信息，应与受

试者交流告知药物对胚胎或胎儿存在未知风险。

所有 ICH 监管机构认为，某些情况下，在未进行非临床发育毒性试验（如胚胎-胎仔试验）时，WOCBP 也可入选早期临床试验。一种情况是在短期（如 2 周）临床试验中加强妊娠风险控制。另一种情况是疾病在女性中高发，不纳入 WOCBP 无法有效地达到临床试验目的，且同时有足够的预防措施以避免怀孕（具体措施见上述）。

在缺少非临床发育毒性试验的情况下，入选 WOCBP 进行临床试验需考虑的其他因素还包括：对药物作用机制、药物类型、药物在胎儿暴露的程度，或在合适的动物模型中进行发育毒性试验的难度的认识。例如，根据当前的科学认识，单克隆抗体在人体器官形成期给药，胚胎-胎儿的暴露量较低，因此发育毒性试验可在 III 期临床试验期间进行，在申请上市时应提交完整的试验报告。

通常，若能获得在两种动物种属中进行的适当的初步生殖毒性数据（见注释 4），且在临床试验中采取严格的避孕措施（具体措施见上述）时，在最终的生殖毒性试验完成之前，临床试验中可纳入 WOCBP（小于 150 人）进行相对短期（不超过 3 个月）的研究性治疗。这是因为在此种规模和期限的严格控制的临床试验中受试者的妊娠概率非常低（见注释 5），而设计合理的初步生殖毒性试验，能够检出临床试验入选 WOCBP 时可引起担忧的大部分发育毒性发现。WOCBP 的样本量和试验期限，受可改变妊娠率的人群特征（如年龄、疾病）的影响。

在美国，如果临床试验中 WOCBP 采取避孕的预防措施（见上述），对胚胎-胎儿发育影响的评价可延迟至 III 期临床试验前完成。在欧盟和日本，除上段中所述情况外，最终的非临床生殖毒性试验应在药物暴露于 WOCBP 之前完成。

在所有 ICH 各方，因为在重复给药毒性试验中对雌性生殖器官进行了评价（见注释 2），在雌性生育力试验进行之前多次给药的 I、II 期临床试验可以纳入 WOCBP。为支持在大规模或长期的临床试验（如 III 期试验）纳入 WOCBP，应完成非临床雌性生育力试验（参考文献 3）。

在所有 ICH 各方，围产期生殖毒性试验应在申请上市时提交。

在未采取有效避孕措施（见注释 3）的 WOCBP 或妊娠状况不明的妇女入选临床试验前，所有雌性动物生殖毒性试验（参考文献 3）和遗传毒性标准组合试验（参考文献 10）均应完成。另外，应对已有人用安全性数据进行评价。

11.4 妊娠妇女

在妊娠妇女入选临床试验前，各项生殖毒性试验（参考文献 3）和遗传毒性试验标准组合（参考文献 10）均应完成。另外，还应对药物以往人体暴露的安全性数据进行评价。

12. 儿童人群的临床试验

如果儿童患者入选临床试验，以往成人用药经验的安全性数据通常能够体现最相关的信息，且该数据一般应在儿童临床试验开始前获得。应根据具体问题具体分析的原则来确定成人数据的适合性和范围（程度）。在儿童用药前有可能并没有大量的成人用药经验（如儿童专属适应症）。

在儿科人群临床试验开始前，应获得合适给药期限的成年动物重复给药毒性试验（见表 1）、安全药理学核心组合试验和遗传毒性试验标准组合的结果。与临床试验中儿童患者人群的年龄和性别相关的生殖毒性试验，对于提供直接毒性或发育风险的信息（如生育力和围产期发育试验）也是很重要的。胚胎-胎仔发育毒性试验对于支持男性或青春期前女性参与的临床试验并不重要。

只有在已有的动物和人体安全性数据（包括来自于该药理学分类的其他药物的效应）被认为不足以支持儿科试验时，才应考虑进行幼龄动物毒性试验。如果需要进行一项幼龄动物试验，一般认为一种相关种属（首选啮齿类动物）是足够的。当有科学依据时，进行一项非啮齿类动物试验也是合适的。

对于在儿科患者中进行的短期 PK 试验（如给药 1~3 次），幼龄动物毒性试验通常被认为并不重要。

根据治疗适应症、儿童患者的年龄以及来自成年动物和人体暴露的安全性数据，在短期的、多次给药、有效性和安全性临床试验之前，应考虑是否需要获得幼龄动物试验结果。受试者的年龄与临床试验期限之间的关系（即临床试验受试者给药暴露期间，有担忧的发育阶段所占的时间比例）是最重要的考虑因素之一。该评价可决定是否需要进行幼龄动物试验，若需要进行，这些试验在临床试验的哪个时期进行。

对于长期的儿童人群临床试验，当需要进行幼年动物毒性试验评价时，幼龄动物毒性试验应在该临床试验开始前完成。

存在这样一些例子，儿童是主要的用药人群，且已有的动物试验（毒理学或

药理学)已显示出对靶器官具有潜在的发育毒性担忧。这些例子中的某些情况下,进行幼年动物长期毒性试验是合适的。长期试验(如犬 12 个月试验,啮齿类动物 6 个月试验)中,应采用合适年龄和种属的动物,选择相关的终点指标,以解决该发育担忧。一个 12 个月的试验可涵盖犬的整个发育周期。在某些情况下,无论采用哪一种动物种属,此种试验设计可用于替代相应的标准的长期毒性试验和一项单独的幼龄动物试验。

在进行长期的儿童临床试验之前应明确是否需要致瘤性试验。但是,除非有明显的担忧理由(例如在多个试验中显示有遗传毒性,基于作用机制或一般毒性试验中的发现有癌前风险担忧),不推荐为支持儿科用药临床试验而进行致瘤性试验。

13. 免疫毒性

如 ICH S8 指导原则(参考文献 14)所述,所有的新药均应对潜在的免疫毒性进行评价,包括标准的毒性试验和基于证据权重评价而进行的附加的免疫毒性试验(包括标准毒性试验中的免疫相关信号)。如需进行附加的免疫毒性试验,这些试验应在大规模患者人群用药(如 III 期临床试验)前完成。

14. 光毒性试验

是否需进行与人体暴露相关的光毒性试验,以及光毒性试验的实施时间,受以下因素影响:①分子的光化学特征(例如,光吸收和光稳定性);②相关化学结构的化合物的潜在光毒性信息;③组织分布;④提示具有光毒性的临床或非临床发现。

应基于药物的光化学性质和药理学/化学类别进行光毒性潜力的初步评价。如果对已有数据的评价和拟定的临床方案提示对人体具有潜在的值得注意的光毒性风险,在门诊病人的临床试验中应采取适当的保护措施。另外,后续应完成药物在皮肤和眼睛的分布的非临床评价,以进一步获知人体风险,判断是否需要进一步的试验。这时,如果需要,应在大量受试者(III期)给药前进行光毒性潜力的试验评价(非临床,体外或体内,或临床)。

也可在非临床或临床试验中进行光毒性潜力的直接评价,而不采用上述渐进性的评价方法。如果试验结果为阴性,不需进行眼睛/皮肤分布的早期评价,也不需采取临床保护措施。

如果光毒性评价显示药物有潜在的光致癌性风险，该风险通常可通过以下保护措施来充分地控制，包括在临床试验知情同意书和上市产品说明书中加入一份警告声明（注释 6）。

15. 非临床依赖性

对于可产生中枢神经系统作用的药物，无论什么适应症，均应考虑是否需要进行依赖性评价。非临床试验应能够支持依赖性潜力的临床评价设计、药政管理的分类/目录以及说明书的撰写。有关非临床依赖性评价实施的地区性指导原则文件有助于特定的依赖性试验设计。

在药物开发早期所收集的非临床数据，有助于发现潜在依赖性的早期指症。这些早期指症通常在人体首次用药前获得，包括：确定作用持续时间的 PK/PD 特征，与已知具有依赖性的药物的化学结构相似性，受体结合特征，非临床体内试验中的行为学/临床体征。如果这些早期试验未发现药物明显具有潜在的依赖性，则可能不需要在大量的非临床依赖性模型中进行试验。一般来讲，如果该活性物质显示出已知依赖性模式相关信号，或具有作用于中枢神经系统的新作用机制，推荐进行进一步的非临床试验以支持大规模的临床试验（如 III 期临床试验）。

当药物在啮齿类动物中的代谢产物特征和药物活性靶点与人体一致时，应采用啮齿类动物进行非临床依赖性评估。一般不采用非人灵长类动物，只有在极少数情况下，有明确的证据表明非人灵长类动物可预测人体依赖性而啮齿类动物模型不能预测时，才采用非人灵长类动物进行试验。评估药物依赖性通常要完成三项试验：药物辨别试验、自身给药试验和戒断评价试验。当进行试验时，药物辨别试验和自身给药试验通常为单独进行。戒断评价有时可整合到重复给药毒性试验恢复期亚组的设计中。非临床依赖性试验中的最高剂量产生的血药浓度应为临床治疗剂量血药浓度的若干倍。

16. 其他毒性试验

如果药物或同类药物以往的非临床或临床发现提示药物具有特殊的安全性担忧，进行附加的非临床试验（如识别潜在的生物标志物、了解作用机制）是有益的。

ICH 指导原则的 Q3A 和 Q3B（参考文献 12 和 13）介绍了杂质和降解产物的界定方法。如果为界定杂质或降解产物需要进行特殊的试验，这些试验通常不

需要在III期临床前完成，除非存在导致杂质谱出现明显的改变（如，新的合成路线、制剂组分之间的相互作用形成了新的降解产物），在这些情况下，需要进行合适的鉴定试验来支持II期临床试验或后期的开发。

17. 联合用药的毒性试验

本节涵盖了拟作为组合包装或单一剂型（“固定剂量复方制剂”）的药物。当正在开发的药物将在说明书中推荐与某一特定药物合用时（甚至不是一个固定的组合），且联合用药的临床信息很少时，本原则也同样适用。

联合用药可能包括：①两个或两个以上的晚期阶段化合物[定义为已有大量临床应用经验（即，III期临床试验和/或上市后）的化合物，]；②一个或多个晚期阶段化合物和一个或多个早期阶段化合物（定义为仅有有限临床应用经验的化合物，即II期或II期临床试验之前）；③一个以上的早期阶段化合物。

对于大多数包含两个晚期阶段化合物且已有足够的合并用药临床经验的联合用药，除非有明显的毒性担忧（如类似的靶器官毒性），通常不推荐进行联合用药毒性试验来支持进行临床试验或上市。毒性担忧将根据安全范围和临床不良反应的监测能力而发生改变。如果为解决明显毒性担忧而需进行试验，该试验通常应在开展联合用药临床试验之前完成。

对于无充分的联合用药临床经验但基于已有数据无明显毒性担忧的两个晚期阶段化合物的联合用药，为支持小样本、期限相对短的临床试验（例如，最长3个月的II期临床试验），通常不要求进行非临床联合用药毒性试验。但是，在大规模或长期联合用药临床试验前以及上市前，推荐进行非临床联合用药毒性试验。

对于有临床用药经验的早期阶段化合物与没有明显毒性担忧的晚期阶段化合物的联合用药，为支持不超过1个月的概念验证性临床试验，不要求进行联合用药毒性试验。联合用药临床试验的期限不应超过单个化合物的临床应用经验的期限。更晚期阶段或更长期限的临床试验应由非临床联合用药毒性试验来支持。

对于两个早期阶段化合物的联合用药，推荐进行非临床联合用药毒性试验以支持临床试验。

如果联合用药的每一单个化合物正在进行全面的非临床试验，且需要联合用药的非临床毒性试验支持联合用药，那么该联合用药毒性试验的期限应与临床试

验一致，最长不超过 90 天。90 天的联合用药毒性试验可支持上市。根据临床用药期限，较短期限的联合用药毒性试验也可支持上市。

为表征联合用药而推荐进行的非临床试验，需要根据单个化合物的药理学、毒理学以及药代特征、适应症、拟用人群和已有的临床数据来进行设计。

非临床联合用药试验通常仅在一种相关动物中进行。如果发现非预期毒性，可能需进行附加试验。

当联合用药的每一单个化合物尚未进行全面的非临床试验，若每一单个成分仅拟用于联合用药，可只进行联合用药的全面的非临床毒性试验。

如果每一单个成份均进行了符合现行标准的遗传毒性、安全药理学、致癌性试验，通常不推荐进行联合用药的上述试验来支持临床试验或上市申请。若用药人群包括 WOCBP，若单一成份的试验结果已显示具有胚胎-胎儿风险，由于已确认药物具有潜在的人类发育风险，可不再要求进行联合用药的胚胎-胎仔发育毒性试验。如果胚胎-胎仔发育毒性试验显示每个单一药物均无潜在的人类发育风险，也不推荐进行联合用药的胚胎-胎仔发育毒性试验，除非存在担忧（根据单一组份的性质，联合使用会导致人体损伤）。在单药均已进行了胚胎-胎仔发育毒性试验但仍需要进行联合用药的胚胎-胎仔发育毒性试验的情况下，该联合用药毒性试验应在上市申请前完成。

18. 进一步的协调工作

支持药物人体临床试验的非临床安全性试验的时间安排的协调工作已经取得了重大的进展，并在本指导原则中进行了详细阐述。但是少数方面仍然存在分歧。监管部门和制药工业界将继续对这些分歧进行仔细考虑，并为进一步促进药物开发进程而努力。

19. 注释

注释 1: 本文中提到的“暴露”通常是指组平均 AUC 值。在有些情况下（如已知某化合物或某类化合物可引起急性功能性心血管改变或中枢神经系统相关临床症状），基于组平均 C_{max} 而不是 AUC 来计算暴露范围可能更合适。

注释 2: 在期限至少 2 周的重复给药毒性试验（通常为啮齿类动物）中，通过对睾丸和卵巢进行全面标准的组织病理学检查，在检测雌、雄生殖器官毒性反应上被认为与生育力试验同样灵敏（参考文献 3、15、16）。

注释 3: 高效的避孕方法是指: 持续正确使用时失败率很低(即低于每年 1%) 的单一的或联合的避孕措施。对于采用激素避孕方法的受试者, 应说明该产品的评价状态以及其对激素避孕药产生的潜在影响。

注释 4: 有助于这一目的的初步胚胎-胎仔发育毒性试验, 应具有足够的剂量, 包括对胎仔存活率、体重、外观、内脏检查的评价, 每组至少 6 只母体动物, 母体动物均在整个器官形成期给药。初步的非临床试验应在符合高质量的科学标准且保存了数据采集记录的条件下进行, 或在 GLP 条件下进行。

注释 5: 对于有怀孕意愿的妇女, 其妊娠率约为 17%/月经周期。在 WOCBP 中进行的 III 期试验中, 观察到的妊娠率小于 0.1%/月经周期。这些试验中, 鼓励受试者进行避孕, 并制定了避孕措施。来自早期 II 期临床试验的调查信息显示, 受试者的妊娠率比 III 期试验还要低, 但由于入组妇女的样本量有限, 尚无法估计进一步降低的程度。根据上述 III 期临床试验的经验, 对于入组 WOCBP 150 人、时间 3 个月的 II 期临床试验, 估计将产生明显低于 0.5% 的妊娠率。

注释 6: 采用现有的啮齿类动物模型(如裸鼠)进行的光致癌性试验, 被认为对支持药物开发是无意义的, 通常不建议进行。如果光毒性评估提示有潜在的光致癌性风险, 且能够进行合适的试验, 该试验应在上市前完成, 且在人类风险评估时应考虑该试验结果。

20. 参考文献

1. ICH S6 Guideline: Preclinical Safety Evaluation for Biotechnological-Derived Pharmaceuticals; July 1997.
2. ICH E8 Guideline: General Considerations for Clinical Trials; July 1997.
3. ICH S5(R2) Guideline: Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility; June 1993.
4. ICH S1C(R2) Guideline: Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; March 2008.
5. ICH S7A Guideline: Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals; November 2000.
6. ICH S7B Guideline: The Nonclinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) By Human Pharmaceuticals; May 2005.

7. ICH S3A Guideline: Note for Guidance on Toxicokinetics: The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies; October 1994.
8. National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. Challenging Requirements for Acute Toxicity Studies: Workshop Report; May 2007.
9. Robinson S, Delongas JL, Donald E, Dreher D, Festag M, Kervyn S et al. A European pharmaceutical company initiative challenging the regulatory requirement for acute toxicity studies in pharmaceutical drug development. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;50:345-352.
10. ICH S2B Guideline: Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals; July 1997.
11. ICH S1A Guideline: Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals; November 1995.
12. ICH Q3A(R2) Guideline: Impurities in New Drug Substances; October 2006.
13. ICH Q3B(R2) Guideline: Impurities in New Drug Products; June 2006.
14. ICH S8 Guideline: Immunotoxicity Studies for Human Pharmaceuticals; September 2005.
15. Sakai T, Takahashi M, Mitsumori K, Yasuhara K, Kawashima K, Mayahara H et al. Collaborative work to evaluate toxicity on male reproductive organs by 2-week repeated-dose toxicity studies in rats. Overview of the studies. *J Toxicol Sci* 2000;25:1-21.
16. Sanbuissho A, Yoshida M, Hisada S, Sagami F, Kudo S, Kumazawa T et al. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity by repeated-dose and fertility studies in female rats. *J Toxicol Sci* 2009;34:1-22.