



M3 (R2) 执行工作组

M3 (R2) 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 问答 (R2)

现行版本

2012年3月5日

人用药品注册技术要求国际协调会

ICH秘书处, Chemin Louis-Dunant 15, P.O. Box 195, 1211 Geneva 20, Switzerland
电话: +41 (22) 338 32 06, 传真: +41 (22) 338 32 30
admin@ich.org, <http://www.ich.org>

为促进M3（R2）指导原则的执行，ICH专家制定了一系列问答：

M3（R2）Q&As（R2）文件历史

编码	历史	日期
M3（R2） Q&As	ICH指导委员会批准进入第四阶段。	2011年6月15日
M3（R2） Q&As（R1）	ICH指导委员会批准进入第四阶段，新增第4部分联合用药毒性试验。	2011年12月20日
M3（R2） Q&As（R2）	ICH指导委员会批准进入第四阶段，在第1部分毒性试验的限定剂量中新增了一个问题，并新增4个部分：安全药理学、探索性临床试验、生殖毒性、和幼年动物试验。	2012年3月5日

参考文献

ICH M3（R2） 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

2009年6月

目录

1. 毒性试验的限定剂量.....	3
2. 代谢物.....	6
3. 毒性的可逆性.....	9
4. 联合用药的毒性试验.....	11
5. 安全药理学.....	14
6. 探索性临床试验.....	16
7. 生殖毒性.....	21
8. 幼年动物试验.....	22

M3 (R2) 问答

1. 毒性试验的限定剂量

批准日期	问题	回答	
1	2011年6月	<p>根据其计算方法请给出50倍临床暴露界限的定义，以及它与预期治疗量时的临床暴露或 I 期试验中达到的最大暴露量是否相关？</p>	<p>通常，应该采用动物在最高试验剂量和人体在预期治疗暴露时的组/队列平均曲线下面积（AUC）来计算暴露界限。在一些特殊情况下，根据对化合物分类的以往知识，基于C_{max}来计算暴露限度（例如，如果怀疑药物可引起癫痫发作时）也是合适的。</p> <p>采用50倍的方法，毒性试验中选择的高剂量应当达到 II 和 III 期试验最高拟用剂量下预期临床暴露的50倍暴露；参见美国 III 期试验的例外情况[ICH M3 (R2) 的第1.5部分]以及对问题2和问题3的回答。普遍认为 I 期临床试验中通常会超过治疗暴露量，采用更小的界限是合适的（例如，参见问题2和问题3的回答）。</p>
2	2011年6月	<p>当采用50倍暴露法且在啮齿类和非啮齿类动物毒性试验中未见不良结果时，如果临床剂量递增至已协商同意的限度（动物试验中最高剂量所达到暴露量的¹/50）且在人体中未见不良结果，有可能进一步递增临床剂量吗？</p>	<p>在这种情况下，如果临床剂量已递增至动物试验中最大暴露量的¹/50，且志愿者/患者未出现与治疗有关的不良反应，短期临床试验（如14天）可将临床剂量进一步谨慎递增至动物试验中最大暴露量的¹/10，或增至人体产生不良反应，选择两者中的先出现者。这种做法是合理的，因为探索性试验方法4[目的不是评价最大耐受剂量（MTD）]支持以不超过未见不良反应剂量水平（NOAEL）的暴露量的¹/10给药14天，该剂量与毒性试验所确定的首次人用剂量相同。</p>
3	2011年6月	<p>当采用50倍暴露法选择毒性试验剂量，且至少在一项毒性试验中出现不良结果，但该不良结果并非剂量限制性时，临床暴露的限度是什么？</p>	<p>可以根据毒性试验确定的不良结果的NOAEL递增临床试验的给药剂量。</p> <p>在这种情况下，临床剂量不应受到50倍界限的限制，但应以标准风险评估法[如结果是否可逆和（或）可监测、适应症的严重程度、临床试验中的不良反应，等等]为基础。请注意美国 III 期试验的例外情况[ICH M3 (R2)]</p>

			第1.5部分]。
4	2011年6月	50倍的暴露限度只适用于小分子吗？	是，50倍的暴露限度只适用于小分子。如ICH M3 (R2) 的范围部分所述，该指导原则只适用于生物制品的支持临床试验的非临床试验的时间安排方面。生物制品非临床试验的高剂量选择与小分子不同[参见ICH S6 (R1)]。
5	2011年6月	对最大可行剂量 (MFD) 进行论证时，申办者对MFD合理性的证明应该进行到何种程度？	MFD应该是毒性试验中努力达到最大暴露的剂量，而不是最大的给药剂量。但是，制剂的可给药体积应该以试验种属的解剖学和生理学特点和制剂的特性为基础，且可影响MFD。此外，制剂的化学及物理稳定性是其适用于毒性试验的重要标准，并且可限制用于确定MFD的溶媒选择。溶解度限制可能会限制某些给药途径的剂量，如静脉内给药。通常认为溶解度限制不足以证明其他一些给药途径采用MFD的合理性，如吸入或口服给药。对动物给药前，应研究受试物多种制剂的特征，包括多方面特性（如，水性和非水性，以及不同粘度）。应该在动物中评价最有前景的制剂（通常为三种），以确定哪种可产生最大暴露量。应使用科学文献中的经典溶媒，或根据经验（申办者或监管机构的信息）来选择溶媒，以提供在使用条件下不会引起明显毒性的信心。
6	2011年6月	如果在任何种属中都未确定剂量限制性毒性，且III期试验前在每个种属中只进行了一项非临床毒性试验，应如何处理？ (参考：对美国III期试验的建议)	无论药物开发模式的时间及复杂程度如何，关于一般毒性试验的高剂量选择的指导原则均适用。依据支持美国III期试验的建议[ICH M3 (R2) 第1.5部分]，为努力确定毒性，应对达到MTD、MFD或限定剂量的剂量进行评价。
7	2011年6月	高剂量选择和临床AUC 的50倍界限的指导原则适用于口服以外的其他途径（如皮下或吸入给药）吗？	对于任何拟用于提供全身暴露（包括透皮给药）的药物来说，50倍法均适用。对于拟产生局部作用的局部用药，局部毒性试验中的高剂量通常应以MFD或MTD为基础，而且可能无法达到临床上所达到的局部高浓度或全身高暴露。这种情况下，50倍全身暴露界限不具有相关性。 对于拟起全身性作用的吸入药物，吸入毒性试验中的高剂量产生的AUC

			值应高于或等于临床全身暴露量的50倍，以及超过计算得到的肺部沉积量的10倍界限。对于计划作用于肺局部的吸入药物，其高剂量所达到的肺部计算沉积量应可达到计算得到的临床肺部沉积量的50倍，并且达到人体临床剂量所达到AUC之上的10倍界限。
8	2011年6月	50倍界限是否适用于幼年动物试验？50倍界限是否可以用于生殖毒性试验的最高剂量的选择吗？	依赖于暴露界限以限制最高剂量的相似原则应适用于一些其他类型的毒性试验，如预期不会出现毒性的幼年动物毒性试验。尚未在生殖毒性试验中应用50倍界限来选择最高剂量；但是，现行ICH指导原则阐述，高剂量组母体动物预期可诱导最小毒性，虽然其他因素也可能限制该剂量[参见ICH S5 (R2)]。
9	2012年3月	如果非临床试验的最高剂量是第1.5部分中所描述的限定剂量（如1000 mg/kg或2000 mg/kg）或MFD，且在此剂量上未观察到毒性，那么临床开发试验应该使用何种暴露限度？	临床剂量可保守地递增，直至血浆AUC暴露量达到动物种属在限定剂量或MFD时产生的最低暴露量的½。如果在该临床暴露水平上人体没有产生不良反应，基于风险/获益评估的考虑，进一步谨慎递增剂量可能是合理的。

2. 代谢物

批准日期		问题	回答
1	2011年6月	在“只有在观察到人体代谢物的暴露量超过药物相关总暴露量的10%，且在人体中的水平显著高于毒性试验中的最大暴露量时，才需要进行该人体代谢物的非临床试验”这句话中，“显著高于”是什么意思？	术语“显著高于”并不代表统计学上的更高水平。通常将（平均）AUC中 ≥ 2 倍的差异视为毒代动力学评价中有意义的结果。因此，当动物暴露量为人体暴露量的至少50%时，通常认为对代谢物的毒性描述是足够的。在某些情况下，例如当一个代谢物组成了人体总暴露的大部分时，动物中的代谢物暴露量超过人体是适当的（亦可参见问题12）。在后一种情况下，因为人体暴露的大部分为代谢物，因此在动物中达到更高的代谢物暴露是非常重要的。
2	2011年6月	10%的定义及其计算方法是什么？	10%阈值是指人体代谢物高于所测得的药物和代谢物总暴露量的10%，通常基于组平均AUC（如AUC _{0-inf} ）。
3	2011年6月	当需要对代谢物毒性进行特性阐述时，在哪种类型的体内非临床试验中，代谢物达到充分的全身暴露是重要的？	在一般毒性评价、致癌性试验（如果需要进行致癌性评价）（或者无需进行致癌性评估时的体内微核试验）、以及胚胎-胎仔发育试验中，在一个种属中代谢物达到充分暴露很重要。
4	2011年6月	是否建议进行代谢物的体外遗传毒性试验？ 当需要进行代谢物的遗传毒性评估时，定量构效关系（QSAR）评价是否充分，或是否应进行遗传毒性试验？	该问题超出了ICH M3 (R2) 的范围。
5	2011年6月	从放射性标记药物单次给药的人体吸收、分布、代谢和排泄（ADME）试验中得到的代谢物暴露数据，是否足以与动物毒性试验中观察到的暴露进行比较，而无需评价稳态水平（临床上放射标记给药无法进行此评价）？	可以依据人体单次给药的数据来评价代谢物是否达到药物相关总暴露量的10%。采用非放射性标记法来测定所有代谢物的AUC通常不可行，尤其是有许多代谢物的药物。在这种情况下，单次给药放射性标记试验可为药物相关的人体总暴露量提供一个合理的估计，并且也是计算代谢物是否超过10%的充分基础。（如果非放射性标记法表明，一个代谢物低于母体药物或任何药物相关组分的10%，则该代谢物不会超过药物相关总体物质的10%。例如， $P+M_1+M_2+\dots+M_n = \text{总数}$ ；如果 M_1 低于P的10%，或 M_1 低于任

			<p>何M的10%，那么M₁低于总数的10%。这种情况下，无需对该代谢物进一步评价。)</p> <p>如果在开发期间，从多次给药人体试验中正常采集的暴露数据表明，一个代谢物的稳态水平超过10%，那么应该考虑对该代谢物进行附加的非临床评估。</p> <p>通常，可以比较非临床试验和单次给药临床试验的暴露数据，以确定是否需要代谢物毒性的特性阐述。对于在人体中仅在重复给药后确定超过药物相关物质10%的代谢物，应该使用稳态水平（临床和非临床的）来评价暴露界限是否适当。</p>
6	2011年6月	<p>指导原则说：“只有在观察到人体代谢物的暴露量超过药物相关总暴露量的10%，且在人体中的水平显著高于毒性试验中的最大暴露量时，才需要进行该人体代谢物的非临床试验。”</p> <p>当人体代谢物暴露量与该代谢物在毒性试验中的最大暴露进行比较时，是否均应该采用动物试验中所达到的最大暴露，或者在某些情况下采用NOAEL、NOEL或MTD时的暴露更合适？</p>	<p>因为母体药物和代谢物对MTD时动物中所观察到的靶器官毒性特征有贡献，假设毒性担忧在人体中可被充分监测且不会造成不可接受的风险应将动物在MTD水平上与人体在治疗剂量的最大暴露量进行种属间的暴露比较，。如果在人体上无法监测MTD时的毒性，或引起不可接受的风险，由于毒性担忧，暴露比较应该在NOAEL上进行。</p>
7	2011年6月	<p>在开发期间，何时应获得代谢物的非临床数据？</p>	<p>如ICH M3 (R2) 的第3部分第1段所述，应该在人体临床试验启动前评价动物和人体的体外代谢数据。在大样本受试者或长期暴露之前（通常在III期前），应获得试验种属和人体的体内代谢数据。</p>
8	2011年6月	<p>请说明可能没有毒性担忧的代谢物。短语“大多数谷胱甘肽结合物”中的“大多数”是什么意思？酰基葡萄糖苷酸可以化学重排，是否是一个担忧的例子？对于化学反应性代谢物，我们该如何做？</p>	<p>尽管例外的情况相对罕见，但是大多数谷胱甘肽结合物是与反应性代谢物结合从而形成的可排泄代谢物，该结合物通常无毒性担忧。除了那些能够化学重排的谷胱甘肽（例如反应性酰基葡萄糖苷酸）以外，大多数谷胱甘肽都无毒性担忧。对于具有高度化学反应性的代谢物，尽管存在毒性担忧，但是由于其半衰期很短，通常不会在血浆中蓄积。通常，由于高度化学反</p>

			<p>应性代谢物的不稳定性，对其进行单独研究并不可行，但是它们被认为对药物的总体非临床毒性有贡献。</p>
9	2011年6月	<p>对于需要进行非临床特性阐述的代谢物，是否应进行安全药理学试验？</p>	<p>评价安全药理学终点的临床试验通常在 I 期中进行。在对代谢物进行充分特性阐述前，这些终点已经在人体中进行了评估。因此，一般不需要为了代谢物的特性阐述而进行非临床安全药理学试验。但是，如果在人体上观察到了母体药物非临床试验中未预测到的安全药理学信号，么为更好地了解机制，可考虑进行这些人体代谢物的附加安全药理学试验（参见ICH S7A和B）。</p>
10	2011年6月	<p>ICH M3 (R2) 的第3部分第1段中的“体外生物化学信息”是什么意思？</p>	<p>体外生物化学信息包括标准体外代谢评价（例如CYP抑制、PXR活化试验等）。也包括肝微粒体/肝细胞试验或经药物转运体介导的潜在相互作用试验。</p>
11	2011年6月	<p>应该如何设计代谢物的非临床试验（种属选择、期限、试验类型等）？</p>	<p>此种级别的详细内容通常超出了ICH M3 (R2) 的范围；试验设计应根据具体情况具体分析原则进行考虑，与监管机构协商，做出科学的判断。也可参见其他问题的回答（例如问题3和9）。</p>
12	2011年6月	<p>ICH M3 (R2) 中对代谢物的指导原则是否适用于前体药物（即，当代谢物提供大部分药理学活性时）？</p>	<p>指导原则并未特别说明前体药物。如果前体药物在动物种属中被转化成与人体中类似的活性代谢物，则可以采用ICH M3 (R2) 推荐的标准试验方法。如果在动物种属中产生的活性代谢物不足，则毒理学评价的目标分子应该是活性代谢物，因此对于代谢物采用推荐以外的试验方法是适当的。在这种情况下，活性代谢物的非临床试验的时间安排应该遵循ICH M3 (R2) 中的一般时间安排，而不是第3部分中的代谢物试验时间安排。</p>

3. 毒性的可逆性

批准日期	问题	回答
1 2011年6月	何时进行可逆性评价是合适的？，证实完全可逆性是否重要，或者是否证实完全可逆性的 <u>潜在性就足矣</u> ？	<p><i>ICH M3 (R2) 第1.4部分一般原则</i>阐述如下：“非临床安全性评价的目的的一般包括阐明毒性反应及其靶器官、剂量依赖性、毒性与药物暴露的关系，以及潜在可逆性（当可行时）”。</p> <p>当非临床试验中出现具有潜在临床不良影响的严重毒性时，应提供毒性的潜在可逆性（即恢复至原来或正常的情况）的评价。评价应基于可逆性试验或科学评估。</p> <p>可逆性的科学评估包括病理性损害的范围和严重程度、显示有影响的器官系统的再生能力和对导致此影响的其他药物的认识。因此，恢复组或恢复性试验对于确定不良影响是否可逆，并非总是很重要。证实完全可逆性被认为不是必需的。可逆性的趋势（发生率或严重程度降低），以及最终会发展为完全可逆的科学评估，通常被认为是充分的。如果预测没有完全可逆性，在临床风险评估中应该考虑这一点。</p> <p>如果科学评估无法预测毒性是否可逆，且若有下列条件，则通常需要进行一个包含试验末期不给药期的毒性试验：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 在临床相关暴露水平（例如≤10倍临床暴露量）出现严重毒性；或 2. 只有在人体病理生理学的晚期阶段，和当预期出现器官功能显著降低时才能检测到毒性。（在这种情况下，应考虑甚至在>10倍暴露时进行可逆性评估） <p>如果毒性符合以下标准，通常无需进行包含末期不给药期的毒性试验：</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. 在人体上毒性变为严重之前的早期阶段可比较容易地监测到；或 4. 已知与人体不相关（如啮齿类动物哈德氏泪腺毒性）；或 5. 仅在被认为与临床不相关的高暴露时才可观察到（参见上述2个例外）；或

批准日期	问题	回答
		<p>6. 与相关药物诱导的毒性类似，且根据此类相关药物的既往临床经验，毒性被视为可控风险。</p> <p>如果要求进行可逆性试验，为支持试验期限与在非临床试验中观察到非临床不良反应的期限相似的临床试验，应获得该试验资料。但是，与在非临床试验未观察到不良反应的给药期限相同的临床试验，通常无需进行可逆性试验作为支持。</p> <p>如果某一特殊损害在短期试验（如2周或1个月）中显示可逆，并且其严重程度在更长周期的试验中不会加剧，那么通常无需在更长周期的毒性试验重复进行可逆性评价。</p> <p>如果需要进行可逆性试验，将其作为长期试验的一部分是有效的方法，这样所有担忧的毒性均可以在一个试验中得到评价，如果该试验无需提前进行以支持某一特定的临床试验。</p>

4. 联合用药的毒性试验

批准日期		问题	回答
1	2011年12月	如果两种（或更多）晚期阶段化合物联合使用，但其中之一的人体剂量/暴露量将高于已批准的水平，进行联合用药毒性试验是否重要，或者已有的非临床资料和低剂量的临床经验是否足以说明非临床评估？	如果有两种化合物共同使用的既往临床经验，除非其有引起明显担忧的理由，一般不推荐由于其中一个化合物的剂量/暴露量增加而进行联合用药毒性试验。担忧的程度将取决于新的暴露界限、单一化合物已确定的安全性特征、联合用药经验的程度和在人体上任何潜在不良反应的监测能力。如果剂量/暴露量增加确实会引起担忧，并且进行一个试验来说明这些担忧，则该试验通常应该在联合用药的临床试验开展之前完成。如果没有这些化合物联合应用的既往临床经验，请参见ICH M3 (R2) 第17部分的第4段。
2	2011年12月	第17部分阐述：“如果非临床胚胎-胎仔毒性试验显示每个单一药物均无潜在的人体发育风险，除非根据单一组份的性质而存在其单一组份联合使用后会引发人体风险的担忧，不推荐进行联合用药的试验。”该表述与EMA指导原则一致，但是与FDA指导原则“除非已知已上市药物或者新分子实体（NME）具有发育毒性的显著风险（如已上市的药物已经被归类为妊娠分类“D”或“X”），否则应该进行联合用药的胚胎-胎仔发育试验”矛盾。在存在上述分歧的地区，请明确ICH指导原则的执行优先于地方性指导原则。	ICH指导原则的阐述代表所有参与主体的一致立场，并且反映每个监管主体针对某一主题的当前建议。
3	2011年12月	本指导原则阐述：对于具有足够的合并用药临床经验的晚期阶段产品的联合用药，除非有明显的毒性担忧，通常不推荐进行联合用药毒性试验。在此背景下，何谓“足够的合并用药临床经验”？特别是，如何能够在进行联合用药毒性试验的情况下得到“足够的”联合用药临床经验？该指导原则似乎只适用于已经联合用药的已上市产品。这是否为目的所在？	指导原则的该部分并不仅适用于已上市产品。在ICH M3 (R2) 中，足够的临床经验定义为来自于III期临床试验和（或）上市后应用的数据。足够的临床经验可以是药物联合使用的常规临床实践结果。 在临床开发的许多治疗领域中，两种或更多种晚期阶段化合物的合并用药是一种普遍做法，例如对于高血压、糖尿病、HIV、丙型肝炎和癌症，在标准方案上附加治疗或联合治疗是很常见的。

批准日期		问题	回答
4	2011年12月	在非固定剂量联合用药中，如果其中一种药物属于一类包括多种已批准产品的药物，在联合用药毒性试验是否应该对该药物中的每个成分都进行检测？	通常，当在拟与特异性药物联合使用（共同包装或在单一制剂中使用），或者一种药物的产品信息建议与另外一种特异性药物联合使用时，推荐进行联合用药毒性试验。对于这个问题中描述的情况，指导原则中对联合用药毒性试验未给出建议。当一种药物存在可能引起担忧的特殊原因，就应该对这种药物进行联合用药毒性试验。如果担忧存在有药物分类相关的原因，对该类中的一种代表性药物进行联合用药毒性试验可以提供有用的信息（亦可参见对问题3的回答）。应该提供选择进行试验的药物的理由。
5	2011年12月	如何选择联合用药毒性试验的剂量、期限和终点？	ICH M3 (R2) 的主要目的是说明与临床开发相关的非临床试验的时间安排和期限。如果需要进行一项非临床联合用药毒性试验用于支持联合用药临床试验，试验的期限应该与其拟支持的临床试验期限相同，最长为90天（该时间也支持上市）。根据临床使用期限，短期的联合用药试验也可用于支持上市。旨在说明导致毒理学担忧的特殊原因（基于单药的经验）的联合用药毒性试验，应设置合适的期限以说明这些担忧。 联合用药毒性试验应该将评价与已知毒性（可能来自于各化合物已知的药理学、毒理学和PK特征，以及可获得的临床数据的预测）的相加和协同作用的终点，和通常用于一般毒性试验的标准终点进行合并。对实验设计的详细讨论（即种属选择、剂量和给药频率的合理性等）不在本指导原则的范围之内。但是，剂量应适当以说明导致担忧的任何确定原因，或提供与临床有关的暴露界限（如，当用两种早期药物进行试验时）。
6	2011年12月	当多种化合物（如2种以上）共同使用存在引起担忧的原因时，应该如何在毒性试验中评价多种化合物的联合用药？	由于在两种以上化合物中进行的联合用药毒性试验实施和分析的潜在复杂性，通常更实际的做法是在初始试验中评价不多于两种化合物的联合用药。然后，根据这些试验结果且根据具体情况具体分析的原则，并且与相关监管机构进行协商，可能还需进行附加试验。

批准日期	问题	回答
7 2011年12月	如果旨在降低另一化合物副作用的一个化合物正在开发中，应该在临床或非临床药理学试验中评价这种联合效应。该种药理学试验是否可以替代联合用药毒性试验？	当需要进行联合用药毒性试验时，通常不能由联合用药药理学试验所替代，除抗癌药物外（参见ICH S9）。联合用药毒性试验的目的是评价可能会导致人体非预期风险升高的毒性终点。在药理学试验中通常无法充分评价这些毒性终点。本指导原则的第17部分描述了无需进行联合用药毒性试验的情况。
8 2011年12月	第17部分指出，当担心联合用药具有潜在的人体发育风险且需要进行联合用药的胚胎 - 胎仔发育试验时，为支持上市申请应完成该试验。请对在包括有生育可能的妇女（WOCBP）的临床试验开始前进行此类试验的必要性加以说明。	如指导原则所述，应该提供联合用药胚胎 - 胎仔毒性试验用于支持上市。在联合用药胚胎 - 胎仔发育试验完成之前进行的任何入选WOCBP的试验，都应该包括适当的防范措施，包括知情同意书，以降低第11.3部分中所描述的胚胎或胎儿意外暴露的风险。
9 2011年12月	ICH M3 (R2) 的范围部分说明：“当开发药物的适应症属于目前尚缺少有效治疗手段的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）时，也可以根据具体情况开展毒理学评价和临床试验，以优化和加速药物开发。”虽然在ICH M3 (R2) 的联合用药部分没有明确说明，但对于治疗晚期癌症和HIV的产品，除非存在引起担忧的特殊原因，通常认为无需进行联合用药毒性试验。这一点是否可以确认？这一原则是否可延伸至FDA近期发布的 HCV指导原则中的HCV产品，或者以药物“鸡尾酒”作为标准临床实践的其他治疗领域？	目前，对于治疗晚期癌症、肺结核和HIV的产品，除非在临床相关条件下存在引起担忧的特殊原因，普遍认为无需进行联合用药毒性试验。用于治疗丙型肝炎的抗病毒药物通常也无需进行联合用药毒性试验。还存在对于目前尚缺少有效治疗手段的严重或危及生命的疾病联合用药是临床实践的标准方案的其他情况，类似的方法也可适用。
10 2011年12月	在至少与一种生物技术药物联合使用的情况下：第17部分联合用药毒性试验是否全部适用，或者只有应指导原则范围部分建议的时间安排可适用？如果是后一种情况，哪些指导原则可（仍然）适用，以确定是否推荐了试验，以及推荐哪些类型的试验？	对于生物技术药物，应参照ICH S6 (R1) 来确定合适的非临床安全性试验。但是，该指导原则并未说明联合用药毒性试验这一主题。当一种生物技术药物组分与一种非生物技术药物组分联合使用时，任何非临床联合用药试验的设计和可行性比较复杂，应该遵循具体情况具体分析原则。应采用ICH S6 (R1) 和ICH M3 (R2) 的原则，清楚、科学地证明此类试

批准日期		问题	回答
			验的合理性。
11	2011年12月	在联合用药开发入选WOCBP的讨论中，有“……单一组份已显示对胚胎-胎儿有风险，由于已确认药物具有潜在的人体发育风险，不再推荐进行联合用药的试验。”的阐述。短语“已显示对胚胎-胎儿有风险”是什么意思？FDA联合用药的指导原则涉及妊娠分类“D”或“X”，只是为了建立排除标准。这是否也是ICH的目的？	显示对胚胎-胎儿有风险的结果包括相关暴露倍数（大约在临床暴露的一个数量级之内）时产生的生殖危害的任何表现，或与药物药效学直接相关的任何表现。在这些情况下，因为已确认对患者有显著风险，即便联合用药试验数据显示作用增强，有关已确定的危害最小化措施的相关建议可能也不会改变。因此，当其中的一个组份的研究结果提示有胚胎风险时，不推荐进行联合用药生殖毒性试验；该信息应作为风险信息的一部分，应让患者与医生获知，无论妊娠分类如何。例如：如果其中一个组份的试验显示在大约10倍临床暴露量时出现死胎或畸胎，即使该结果只在一个种属中出现，只要该单一药物产品标签上已提供了该信息，则无需进行联合用药试验。
12	2011年12月	在第17部分没有提到药理学试验、药效学或药代动力学的药物相互作用试验。请说明是否及何时进行这些试验？	假定在药物联合使用之前已知单一药物的药效学活性和药代动力学特征，包括对CYP450的影响。因为根据单一化合物或联合使用而得到的非临床和临床经验，可以预测潜在的药效学相互作用，因此无需进行非临床药效学相互作用试验。如果药理学信息提示潜在的相互作用可能导致毒性，则可能需要进行非临床联合用药试验。 通过降低起始给药剂量至低于对于单一药物可能合适的剂量，或通过进行临床药代动力学药物相互作用试验，通常可以说明药代动力学相互作用方面的担忧。

5. 安全药理学

批准日期		问题	回答
1	2012年3月	ICH M3 (R2) 说明，应考虑将体内安全药理学评价纳入毒性试	否。安全药理学评价作为一般毒性试验的一部分时，应该提供与独立的

	<p>验中的可行性程度。这是否意味着安全药理学评价作为一般毒性试验的一部分时，实施程度没有进行独立的安全药理学试验时那样全面是可以接受的？</p>	<p>安全药理学试验同样严格的数据。只要方法已进行了充分评估，目前的技术可以达到这一点。</p>
--	---	--

6. 探索性临床试验

批准日期	问题	回答
1 2012年3月	为支持探索性临床试验，当探索性临床试验可能在一个性别中进行时，为什么要在两个性别中进行扩展的单次给药试验？	探索性临床试验不代表全面开发的承诺。因此，当拟只在一个性别中进行探索性临床试验时，可仅限于在该性别中进行单次给药毒性试验。但是，在这种情况下，第2天终止时的动物组样本量应提高，因为在进行非性别特异性的毒性鉴别和特性描述时，结合两种性别的效应是常规做法。对于采用单一性别进行的扩展的单次给药毒性试验，在第2天终止试验时动物数通常为15只/组（啮齿类）或5只/组（非啮齿类），第14天终止试验时动物数应为7只/组（啮齿类）或3只/组（非啮齿类）。
2a 2012年3月	能否说明方法3、4和5之间的差异？	<p>方法3只包括人体单次给药，以啮齿类和非啮齿类动物的扩展的单次给药毒性试验作为支持，其中剂量最高至动物MTD、MFD或限定剂量。</p> <p>方法4包括多次给药临床试验（最长为14天），以14天的毒性试验（啮齿类和非啮齿类动物）作为支持，其动物的剂量选择基于探索性临床试验中拟定的人体暴露量的若干倍。如果在任一种属中都未观察到毒性，则最大推荐临床剂量应不超过任一动物种属最高试验剂量的较低暴露（AUC）的¹/10。如果观察到了毒性，请参见以下对2b的回答。</p> <p>方法5包括多次给药临床试验（最长为14天），以剂量达到MTD、MFD或限定剂量的14天啮齿类动物试验以及非啮齿类动物的“验证性”试验（至少与探索性临床试验的期限相同）作为支持，“验证性”试验说明非啮齿类动物并不比啮齿类动物更加敏感。在这种情况下，应该通过毒性试验的结果确定适用于探索性临床试验的最高暴露量。</p> <p>因此，方法4和方法5之间的差异包括：如何调整标准的非临床毒性试验的推荐，以及如何确立临床暴露量限度。方法5中用到的药物很可能比方法4少，但是方法5在确定安全性风险上更加倚重啮齿类动物。方法4给予了啮齿类和非啮齿类动物相同的权重，但是可能在任一种属中都无法确定靶器官毒性。在这种情况下，已经存在的合理的安全性界限可以为临床进程提供支持。</p>

批准日期	问题	回答
		<p>提供的一系列示例旨在为申办者选择探索性临床试验方法提供灵活性，以便其选择最适合其目的的方法。上述方法仅是示例，申办者可以选择与上述方法不完全吻合的其他方法。</p>
2b 2012年3月	<p>与方法3和方法5相比，为什么方法4的最高临床剂量更加严格？</p>	<p>在这些方法中，方法4是唯一在至少一个种属上不采用第1.5部分所述高剂量标准（MTD、MFD、暴露的50倍、或限定剂量）的方法。</p> <p>在方法4中，啮齿类和非啮齿类动物试验中的高剂量都是以拟定人体暴露量的若干倍为基础的，因此第1.5部分中描述的高剂量选择建议并不适用于这两个种属。这与方法3正相反，方法3中两个种属都应该符合标准的高剂量标准，也与方法5相反，方法5中的啮齿类动物应该符合标准的高剂量标准。在方法3和方法5中，使用标准的高剂量选择标准，降低了可能与人体相关的潜在未确定毒性的不确定性。</p> <p>因为方法4在两个种属中均使用暴露的若干倍来选择高剂量，所以很可能在任一种属中都无法确定潜在的毒性。在这种情况下，因为在临床监测中尚未确定有潜在担忧的剂量限制性毒性，推荐更保守的临床暴露限度（如采用两个种属较低暴露而获得的暴露量的$1/10$）。如果在一个种属中确定了毒性，则临床暴露的限度应该基于出现毒性种属的NOAEL暴露，或未出现毒性种属的NOAEL暴露的$1/2$，取两者中的较低者。与任何种属中都未观察到毒性的情况相比，这种情况下在方法4获得的限度较高。当以毒性为基础方法4获得的临床暴露限度与方法5所获得的临床暴露限度相当。如果采用方法4，在两个种属中都确定了剂量限制性毒性，则两个种属均符合或超过第1.5部分的高剂量建议，并且最大临床剂量可以以 I 期试验采用的标准风险评估为基础，并进行临床MTD探索。</p>
2c 2012年3月	<p>在证实有毒性的情况下（如方法3和5），为何最大人体允许剂量（等于NOAEL或是其$1/2$）与通常的做法不同？ 即：（1）毒性不严重和（或）可监测时，通常可允许人体剂量超过NOAEL，以及（2）毒性严重且不可监测时，</p>	<p>与标准 I 期试验相比，探索性临床试验的最大暴露限度更加严格，与之相一致，非临床试验的要求也比ICH M3 (R2) 第1.5部分和5部分描述的标准毒性试验的要求更加严格。例如，在方法3中，推荐进行扩展的单次给药毒性试验，而不是给药期限至少2周的常规试验（参见表1和方法5）；非啮齿类动物试验在本质上仅是</p>

批准日期	问题	回答
	最大人体剂量通常被限制为NOAEL的 $\frac{1}{10}$ 。	验证性的，且仅限在3只动物中进行单一剂量试验，旨在确定NOAEL。建议允许的最大人体暴露最高达到NOAEL暴露的 $\frac{1}{2}$ ，是假设所确定的NOAEL的毒性不严重且可监测。如果是其他情况，就可能需要根据剂量限制性毒性的性质来调整暴露界限。
3 2012年3月	考虑探索性临床试验中的最大临床暴露时，为什么方法3和5中的MFD被认为类似于MTD？如果在采用MFD时在任一种属中都未观察到毒性，处理方法是否应该与方法4在任一种属中均未见毒性的情况相似（即，将临床暴露限制在最高试验剂量暴露量的 $\frac{1}{10}$ 而不是 $\frac{1}{2}$ ）？	在将MFD作为毒性试验最高剂量的任何情况下，不可能对更高的剂量/暴露量进行试验。如果所用的最高剂量是MFD，并且未观察到毒性，则这种情况与未确定毒性的限度剂量的情况相似（即，限度剂量是NOAEL），后者可能使用的临床暴露不超过NOAEL时AUC的 $\frac{1}{2}$ [参见M3 (R2)的1.5部分以及限度剂量问答9]。暴露限度的 $\frac{1}{10}$ 不适用于高剂量组受限于MFD的情况，因为这可能会妨碍在探索性临床试验概念下药物进行充分的临床试验。当采用方法4没有确定毒性时，推荐采用更加严格的安全性限度，因为这样可能将在动物中研究更高的剂量，以便对药物毒性特征进行阐述描述。
4 2012年3月	M3 (R2) 指导原则提供了探索性临床试验中所允许的最高剂量（暴露量）确定的建议，但是对确定标准 I 期或临床开发试验中最高剂量的相关指导意见却非常少。标准 I 期试验的最高剂量是否可以探索性临床试验中描述的原则（ICH M3 (R2)中的表3）为基础？	当一套非临床研究符合ICH M3 (R2) 中5.1部分的一般推荐时，临床开发 I 期试验的最高临床剂量可以基于标准风险评估（如，结果是否可逆和/或可监测、适应症的严重程度、临床研究中的不良反应，等；亦可参见ICH M3 (R2) 的第6部分和地方性指导原则）。这些将通常支持高于探索性临床试验推荐剂量的临床剂量。但是，申办者可以选择为 I 期试验设置较低的最高临床剂量（如以探索性试验方法中所描述的原则为基础）。
5 2012年3月	对于生物技术药物，探索性临床试验的合理策略是什么？	探索性临床试验方法可适用于生物技术药物。生物技术药物包括各种不同的分子结构和靶点（如肽、多肽、治疗性蛋白和单克隆抗体）。生物技术药物的探索性临床试验的设计以及支持性毒性试验应该反映如ICH S6 (R1) 所述的特殊性质。这包括暴露的持续时间、在动物和人体中具有免疫原性的潜在可能、以及由于作用靶点、药效学相关机制而导致的剂量限制性毒性的可能性。ICH S6 (R1) 建议，应与适当的监管机构共同探讨探索性临床试验的方法。

批准日期	问题	回答
		<p>需要注意的是，有些生物技术药物（如单克隆抗体）对于啮齿类动物无活性，在这种情况下，可以使用非人灵长类动物作为单个相关种属进行毒性试验。这种情况下不应该采用与方法5相似的方法，因为方法5以啮齿类动物的毒性试验和非啮齿类动物的验证性试验为基础。同时，在生物技术药物的标准毒性试验中，高剂量通常基于暴露倍数（即，10×最大临床暴露），而并非MTD、MFD（除非这些值更低）或限度剂量。因此，方法4中推荐的高剂量，与生物技术药物的标准推荐本质上没有差异。</p>
<p>6 2012年3月</p>	<p>在采用剂量<100 µg的探索性方法1和2中，进行种属间的暴露转换时，为什么静脉给药以mg/kg为基础，而不是口服给药时的mg/m²?</p>	<p>考虑到给予更低的药物水平，静脉给药采用mg/kg以及允许¹/100 NOAEL的给药剂量，反映了保守的风险缓解策略。在确定微剂量试验的剂量倍数时，静脉注射采用mg/kg，口服给药采用mg/m²，反映了相对于静脉给药口服适合采用更为保守的换算系数这一观点。口服给药时，还存在种属之间吸收潜在差异的复杂性，因此，使用更为保守的mg/m²，而不是静脉给药所采用的mg/kg。</p>
<p>7 2012年3月</p>	<p>针对方法1，指导原则说明： a) 总剂量≤ 100 µg（无给药时间间隔限制），和总剂量≤¹/100 NOAEL及≤¹/100药理学活性剂量（静脉给药以mg/kg计、口服以mg/m²计）； 但指导原则同时说明： b) 在一种种属（通常是啮齿类动物）中进行的扩展的单次给药毒性试验（参见脚注c和d），采用临床拟用途径并伴随毒代动力学研究，或采用静脉途径给药。最高剂量可采用临床剂量的1000倍（静脉给药以mg/kg为基础，口服给药以mg/m²为基础）。 暴露界限应是NOAEL的100倍，还是1000倍？</p>	<p>动物NOAEL的¹/100是限制临床剂量的标准之一。说明b)是指对于微剂量方法确定动物试验中的限定剂量，而不是指以剂量为基础的临床界限。</p>
<p>8 2012年3月</p>	<p>对于正电子发射断层扫描（PET）示踪剂，请确认在方</p>	<p>为支持临床微剂量试验而进行的非临床毒性试验应该包括TK评价，除非该试验采</p>

批准日期	问题	回答
	法1和方法2中，无论是口服或静脉给药均无需考察毒代动力学（TK）。	用静脉给药途径。这证明已经出现了全身暴露。但是，应该认识到，对于某些PET示踪剂，临床微剂量可能非常低，在这种情况下不太可能对TK特征进行充分的阐述描述。
9 2012年3月	对一项探索性临床试验，其化学、生产和控制（CMC）要求是什么？	ICH M3（R2）中没有阐述探索性临床试验的CMC要求。请咨询相关监管机构并查询地方性指导原则。
10 2012年3月	潜在诱变性杂质的评价[如构效关系（SAR）或检测]是否适用于对探索性临床试验的支持？	从CMC的观点考虑，对原料药应进行适当的考虑。对方法1和2（微剂量试验）来说，不推荐对母体药物或杂质进行SAR或遗传毒性试验。对于较高剂量或较长治疗时间的其他探索性临床试验方法，应遵循诱变性杂质的现行指导原则。

7. 生殖毒性

批准日期		问题	回答
1a	2012年3月	尾注4：在初步的胚胎 - 胎仔发育试验中：“足够的剂量水平”的定义是什么？这是否意味着在至少一个剂量水平上出现母体毒性？如果只有1或2个剂量水平的胎仔存活，这是否为足够的剂量水平？	初步试验应采用与最终的胚胎-胎仔发育试验的剂量选择标准相同的标准（参见ICH S5（R2））。
1b	2012年3月	尾注4：文中特别说明每组母体动物最少为6只。这是否意味着每组至少要评价6只幼仔？	否。有时候妊娠的雌性动物会丧失全部幼仔。初始给药时每组假定妊娠的雌性动物应该为至少6只，应对所有存活的幼仔进行评价。
2a	2012年3月	对于男性专用产品，是否必须进行胚胎 - 胎仔发育试验或证实药物和（或）代谢物不会进入精液？	ICH M3（R2）指导原则并未说明男性专用产品进行胚胎 - 胎仔发育试验的建议。男性专用药品的胚胎-胎仔发育试验应遵循具体情况具体分析原则。
2b	2012年3月	完成生殖风险评估前，在仅有男性的临床试验中是否应该试验采取避孕措施？	在明确生殖和发育潜在风险之前，在男性中采取避孕措施是常规做法。

8. 幼年动物研究

批准日期		问题	回答
1	2012年3月	为说明特别担忧问题的幼年动物毒性试验中, 适当的给药期限是多长?	幼年动物毒性试验设计的具体要求不在ICH M3 (R2) 的范围之内。但是, 一般来说, 这种试验的给药期限取决于待说明的毒性、累及的器官系统以及既往研究的已有信息。试验的设计和给药期限应该说明该产品在拟用临床人群中影响器官系统发育可能性的相关担忧。 为减少动物的用量, 有时可通过将发育终点整合入重复给药的一般毒性试验或整合入幼仔充分暴露于药物的围产期毒性试验中, 对具有特殊担忧的问题进行评价。
2	2012年3月	请说明何时可能需要第二种种属。 指导原则阐述, 当需要进行幼年动物毒性试验时, 一种相关种属 (首选啮齿类动物) 通常被认为是足够的。对于在另一种种属中进行第二项试验为科学合理时的大多数情况, 很难进行前瞻性描述, 然而是否能够描述证明是不科学合理的因素养?	建议在两个种属中进行幼年动物试验的情况很少见, 除了缺乏成年人数据 (即儿科特有的适应症), 或者存在发育担忧的多种特殊问题并且没有一种种属能充分说明这些担忧。无需在第二种属中进行幼年动物试验的一些情况包括: 新型疗法, 在某一种属中验证幼年试验的不良结果, 或者进一步检查药物对行为的影响 (这些影响已知或可预期)。
3	2012年3月	请明确说明对于儿科特有适应症的要求是什么? 如果没有任何成年人的数据, 是否有必要进行幼年试验以支持儿童人群中的PK试验? 是否需要第二种种属?	通常将在儿童临床试验之前, 可获得成年人志愿者和支持性非临床试验 (在两个种属中进行) 的数据, 即便该产品的开发并非用于成年人。ICH M3 (R2) 的第12部分 <i>儿科人群的临床试验</i> , 对儿科试验之前进行成人试验的情况提供了总体建议, 并且说明幼年动物毒性试验对于支持儿童人群短期PK试验并不重要。但是, 如果无法获得成年人数据, 并且该药物的开发只针对儿科受试者, 那么这种情况下进行两个种属的幼年动物试验对于支持儿科PK试验是合适的。