

人用药品注册技术要求国际协调会

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)**

2009年6月11日第四阶段版本

本指导原则由相应的ICH 专家小组制定，并按照ICH 进程已递交各方管理部门讨论。在ICH 进程第四阶段，草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

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 三方的管理机构采纳	1997年7月16日
M3 (R1)	指导委员会批准细微修订版直接进入第四阶段，无需进一步公开征询意见，并推荐给 ICH 三方的管理机构采纳	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 三方的管理机构采纳	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 指导委员会会议上达到 ICH 进程的第四阶段，本指导原则推荐给 ICH 三方的管理机构采纳。

目录

1. 前言

1.1 目的

1.2 背景

1.3 范围

1.4 一般原则

1.5 一般毒性试验中高剂量的选择

2. 药理学试验

3. 毒代动力学和药代动力学研究

4. 急性毒性试验

5. 重复给药毒性试验

5.1 临床开发试验

5.2 上市许可

6. 人体起始剂量的估算

7. 探索性临床试验

7.1 微剂量试验

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

7.3 多次给药试验

8. 局部耐受性研究

9. 遗传毒性研究

10. 致癌性研究

11. 生殖毒性试验

11.1 男性

11.2 无生育可能的妇女

- 11.3 有生育可能的妇女
- 11.4 妊娠妇女
- 12. 儿科临床试验
- 13. 免疫毒性
- 14. 光毒性
- 15. 非临床依赖性
- 16. 其他毒性试验
- 17. 联合用药的毒性试验
- 18. 进一步的协调工作
- 19. 注释
- 20. 参考文献

缩略词表

AUC	曲线下面积
Cmax	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，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阐明当前的技术要求，避免不同地区间的技术要求出现明显的不同。

本指导原则将推进药物临床试验的适时实施，根据 3R 原则（减少/优化/替代）减少动物的使用，并减少其他药物开发资源的使用。尽管没有在本指导原则中进行讨论，但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 管理机构接受，就可用于替代目前的标准方法。

本指导原则将促进安全和符合伦理学要求的新药开发，加快新药上市。

1.2 背景

本修订版指导原则的技术要求进一步协调了欧盟、日本和美国三方对支持不同阶段临床试验的非临床安全性试验的要求。本指导原则体现了三方在药物非临床安全性试验的内容和给药期限，以及支持人体临床试验和上市的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，因存在致癌性担忧的特殊原因或临床上拟长期应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因，还应进行其他的非临床试验，以评估光毒性、免疫毒性、幼年动物毒性和依赖性。本指导原则将阐述上述各项试验实施的必要性及其与临床试验之间的关系。

本指导原则适用于药物开发过程中的常见情况，应被视为药物开发的普遍性指导原则。应采用符合科学和伦理的方法来计划和设计非临床安全性试验和人体临床试验。

对于生物技术药物（参考文献1中的定义），应参照ICH S6确定合适的非临床安全性试验。对于该类产品，ICH M3（R2）仅对与临床开发相关的非临床试验的实施时间提出指导意见。

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。对于上述药物、使用创新性治疗方式的产品（如 siRNA）以及疫苗佐剂，某些试验可以简化、延缓、免做或增加。当存在特殊产品领域的 ICH 指导原则时，应对这些指导原则予以考虑。

1.4 一般原则

药物的研究开发是一个包括动物和人体有效性和安全性信息评价的逐步推进的过程。非临床安全性评价的目的—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）。这些信息可用于估算人体试验的安全起始剂量和剂量范围、选择潜在不良反应的临床监测指标。在临床开发的早期，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其所支持的临床试验中可能出现的不良反应。

人体临床试验的目的是观察药物的有效性和安全性。初始的临床试验给予少量受试者相对较低的全身暴露的药物。在随后的临床试验中通常通过延长给药期限和/或扩大病例数来增加药物的暴露。基于已完成的临床试验证明具有充分的安全性以及随着药物临床开发进程而可获得的其他非临床安全性信息，临床试验应继续扩大。

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。在总体临床研究的背景下，应对这些结果进行评价，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、样本量和受试者特点联系起来。

1.5 一般毒性试验中高剂量的选择

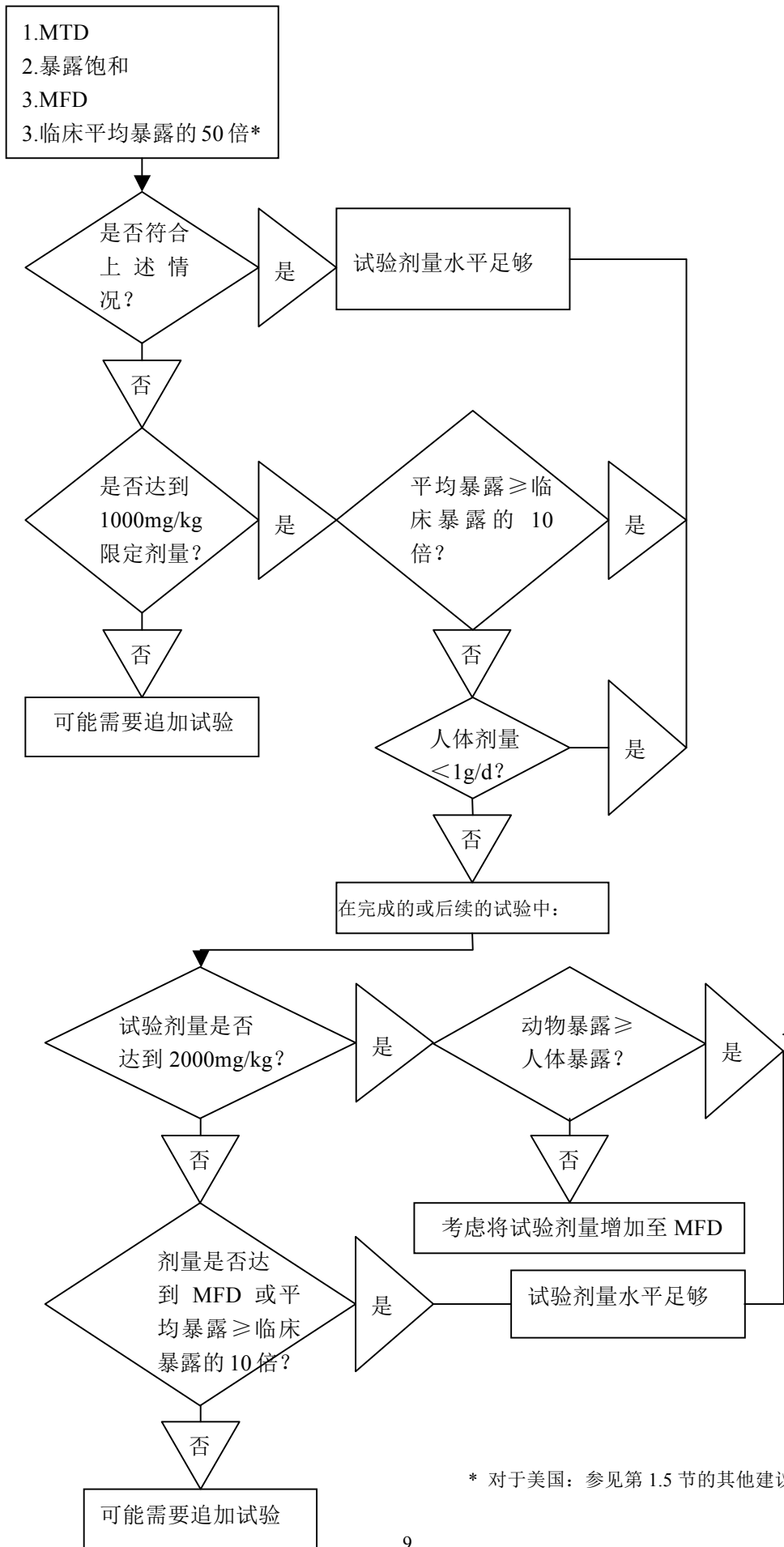
通常，当毒理学试验的剂量达到最大耐受量（MTD）时，可以充分阐明具有潜在临床相关性的毒性反应。但不是每个试验都必须证明达到 MTD。其他同样适当的限定剂量还包括达到较大暴露倍数的剂量、暴露饱和剂量或最大可行剂量（MFD）。这些限定剂量（详见下文和图 1）可以避免在动物中使用无益于预测临床安全性的剂量。这些建议与生殖和致癌性试验设计中有关限定剂量和（或）暴露的建议是一致的（参考文献 3 和 4）。

除以下情况外，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。在个别情况下，1000mg/（kg·d）的平均暴露量达不到临床暴露量的 10 倍，而临床剂量超过 1g/d，毒性试验应以暴露量达到临床暴露量的 10 倍、2000mg/（kg·d）、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。

在任何种属中进行的急性和重复给药毒性试验，通常都可以接受将暴露量达到临床全身暴露 50 倍[通常基于原形药或前药的药理活性分子的组平均 AUC(见注释 1)]的剂量作为最高剂量。

为了支持在美国进行的 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，至少应在一个种属中确定剂量限制性毒性。否则，建议在一个种属中进行一项一个月或更长期限的毒性试验，以 1000mg/（kg·d）、MFD、MTD 三者中的最低者作为高剂量。但是，基于具体问题具体分析的原则，如果在一项期限更短的试验中在高于产生临床暴露 50 倍的剂量下找到了剂量限制性毒性，则无需进行该试验。

如果将遗传毒性终点整合入一般毒性试验中，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。



* 对于美国：参见第 1.5 节的其他建议

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。如需要进行时，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附加结合在一般毒性试验中进行。

另外，主要药效学研究[体内和（或）体外]用于研究某物质与其预期治疗靶点相关的作用方式和（或）作用。这些研究通常在药物开发的发现阶段进行，一般不按照 GLP 来实施。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

通常应在人体临床试验启动前对动物和人的体外代谢和血浆蛋白结合数据，以及重复给药毒性试验中动物种属的全身暴露数据（ICH S3A, 参考文献 7）进行评价。在动物种属上的药代动力学（PK）（如吸收、分布、代谢和排泄）、与药物潜在相互作用有关的体外生物化学信息等进一步的信息，应在大样本或长期给药的人体试验开始前获得（一般在 III 期之前）。这些资料可用于比较人体和动物代谢物的差异并确定是否需要追加试验。

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。应进行此类试验以支持 III 期临床试验。对于每日给药量小于 10mg 的药物，当药物有关物质所占比例较大时，可能需要对该有关物质进行试验。一些代谢物没有毒性担忧（例如，大多数谷胱甘肽结合物），不需要进行试验。对于确实有安全担忧理由的代谢物（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特性描述。

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适当的剂量递增试验或为常规毒性试验种属确定 MTD 的短期

剂量范围试验中获得（参考文献8和9）。

当急性毒性信息可从其他试验中获得时，不推荐再进行单独的单次给药试验。如果临床试验有适当的GLP重复给药毒性试验支持，提供急性毒性信息的试验可仅限于临床给药途径，而且这些信息可以从非GLP试验中获得。评估急性毒性的试验不应以死亡作为终点指标。

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。在这些情况下，高剂量的选择可与1.5节中所描述的不同，但应可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情况下的后果，为支持III期临床试验应在III期前获得。一些适应症（如抑郁、疼痛、痴呆）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，对急性毒性进行更早期的评价很重要。

5. 重复给药毒性试验

重复给药毒性试验的推荐期限通常与拟定临床试验的期限、治疗适应症和范围有关。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，直至达到推荐的重复给药试验的最长时期（见表1）。1.5节中所阐述的限度剂量/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
2~6 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提议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，且在临床试验给药超过 3 个月前可获得符合当地临床试验管理程序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。在附加的 3 个月内应获得非啮齿类动物的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）已确定对靶器官具有潜在的发育毒性担忧。其中的某些情况下，采用非啮齿类幼年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，当进行了更长期限的试验时，再进行一个另外的 6 个月的试验是不合适的。

以下是关于给药期限最长为 6 个月的非啮齿类动物试验也可以被日本和美国认可的例子：

- 免疫原性或耐受性使更长期限的试验难以进行；
- 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，在实际临床使用中风险人群的样本量更大，且控制相对较少，因此更长期限的非临床试验是有价值的。表 2 所示是支持不同给药期限药物上市的重复给药毒性试验的期限。但是，在少数情况下，推荐的药物用法在 2 周和 3 个月之间，但大量的临床经验显示病人可能超出推荐用法而广泛和长期用

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与用药超过 3 个月的推荐期限相当可能更为适宜。

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参加首次人体试验的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，应考虑到所有相关的非临床数据，包括药理剂量反应、药理学/毒理学特性和药代动力学。

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。临床起始剂量还可根据多种因素进行拟定，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。不同的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

在一些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、候选药物特征以及与疾病相关的治疗靶点信息的认识，这一点已得到公认。简化的早期探索性方法能达到该目标。本指导原则中的探索性试验是指那些拟在 I 期试验前进行的、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量为目的的试验。探索性试验可用于考察多种参数，如 PK、PD 以及包括 PET 受体结合和取代或者其他诊断方法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或健康人。

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与临床最大用量和用药期限有关的临床拟暴露的程度。以下总结了 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进行的非临床试验，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其他方法，包括支持生物技术药物的方法。对于这些替代方法，建议与相应的管理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动物的使用。

表 3 包含了针对 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）都很重要，且应当用于支持人体剂量的选择。

7. 1 微剂量试验

以下介绍两种不同的微剂量试验方法，详细内容参见表 3。

第一种方法中受试者用药的总剂量不超过 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）。

第二种方法中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，如果已有口服给药的全套非临床毒理试验数据，拟口服给药的药物可以采用静脉注射途径进行临床微剂量试验。在该种情况下，静脉给药的微剂量可由已有的表 1 或表 3、方法 3 中所述的口服给药毒性试验（已达到足够的暴露界限）来支持。由于给药剂量很低（最高为 100 μg ），在这种情况下不建议考察静脉给药的局部耐受性。如果采用新的静脉注射溶媒，应该评估溶媒的局部耐受性。

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

第三种方法中，单次给药临床试验通常以亚治疗剂量为起始剂量，且可能逐步增加至药理或预期治疗范围（见表 3）。最大允许剂量应根据非临床数据来确定，但是根据试验过程中所获得的人体临床信息该剂量可能进一步受到限制。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时确定 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（表 1 脚注 a 中的情况除外）。

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）。这两种方法支持以治疗剂量范围给药、最长给药 14 天的确定人体 PK 和 PD 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 周的重复给药毒性试验，其动物给药剂量选择根据最大临床剂量时预期 AUC 的暴露若干倍来确定。

第五种方法要求在一种啮齿类动物上进行 2 周的毒性试验，以及一种非啮齿类动物上进行的确定性试验（目的为考察啮齿类动物的 NOAEL 是否对非啮齿类动物也是无毒性剂量）。如果啮齿类动物的 NOAEL 暴露水平在非啮齿类动物上观察到有毒性作用，临床试验应当延迟，直至在该种属上进行的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）]完成。

表 3 支持探索性临床试验的推荐的非临床试验

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
<p>方法 1 总剂量 ≤ 100 μg (无给药时间间隔限制) 和 总剂量 ≤ NOAEL 的 1/100 和 ≤ 药理学活性剂量的 1/100 (对 i.v. 给药以 mg/kg 计, 对口服给药以 mg/m² 计)</p>	<p>最大剂量和起始剂量可相同, 但总累计剂量不超过 100 μg</p>	<p>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</p>	<p>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/m² 计算, 最高剂量可为临床给药剂量的 1000 倍。</p>	<p>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。</p>
<p>方法 2: 总累计剂量 ≤ 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</p>	<p>每日最大剂量和起始剂量可相同, 但均超过 100 μg</p>	<p>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。</p>	<p>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/m² 计算, 最高剂量可为临床给药剂量的 1000 倍。</p>	<p>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。</p>

<p>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</p>	<p>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。对于人体起始剂量的其他考虑, 应参考地区性指导原则。 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>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。 安全药理学核心组合试验(见第 2 节)。</p>	<p>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>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)。</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</p>	<p>应进行体外靶点/受体作用研究。 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。 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>

	<p>考虑，如预期的 PD 活性，应参考地区性指导原则。</p> <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>

	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 ^e 。	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水平的毒性试验可支持微剂量试验。所采用的剂量水平可以不是最高剂量，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助于确定口服药物的绝对生物利用度），可以仅在一种动物种属中进行单次给药局部耐受性试验。在已有的毒理学试验已覆盖了非治疗途径给药的预期全身暴露（AUC 和 C_{max}）的情况下，局部耐受性试验的终点指标可仅限于临床症状、注射部位肉眼检查和镜下检查。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。

对于由口服给药的毒理学试验（见第 7 节）支持的静脉注射给药微剂量试验，无需进行药物局部耐受性评价。如果使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。

对于注射用药，当适宜时应在患者大规模用药（如 III 期临床试验）前对非拟定注射部位进行局部耐受性评估。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（硬脑膜外鞘内给药是一个例外）。对于静脉给药的药物，日本和欧盟推荐进行单次静脉旁给药局部耐受性试验。其他注射途径的药物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，应在哺乳动物系统中进行另一项能够评估对染色体损伤的试验（参考文献 10）。完整的遗传毒性试验组合应在 II 期试验开始前完成（参考文献 10）。

如出现阳性试验结果，应对结果进行评价，并可能应进行附加试验（参考文献 10），以确定对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，则应在上市申请前完成。只有在存在致癌性风险担忧的明显理由的情况下，才应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。

对于开发为治疗成人或儿童患者某些严重疾病的药物，如果推荐进行，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

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），所以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。

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措施的情况下停经 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/潜在效益信息获得之前，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，对胚胎或胎儿非预期暴露的风险的阐述，并将该风险降至最低非常重要。达到该目的的一种方法是进行生殖毒性试验以阐述药物本身的固有风险并在临床试验的暴露于 WOCBP 过程中采取合适的预防措施。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。避孕措施包括妊娠试验（如测定 HCG β 亚单位）、采用高效的避孕方法（注释 3）以及仅在确认月经期后入选试验。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）能够遵从为避免妊娠而设计的措施。为支持这些措施，应基于所有已知的与生殖毒性有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。如果无相关的生殖毒性信息，

应使受试者知晓药物对胚胎或胎儿未确定风险的可能性。

在所有 ICH 各方，在特定的情况下，在未进行非临床发育毒性试验（如胚胎-胎仔试验）时 WOCBP 也可以入选早期临床试验。一种情况是临床试验周期较短（如 2 周）且采取严格的措施控制妊娠风险。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，而同时对避孕有足够的预防措施（具体措施见上述）。

在缺少非临床发育毒性试验的情况下，纳入 WOCBP 进行临床试验时需考虑的其他因素还包括对药物作用机制的认识、药物类型、药物在胎儿暴露的程度，或在合适的动物模型上进行发育毒性试验的难度。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，当可获得在两种动物种属上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（至多 150 人）进行相对短期（不超过 3 个月）的研究性治疗。这是因为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测临床试验入选 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可受到可改变妊娠机率的人群特征（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），对胚胎和胎仔发育影响的评估可延迟至 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。为支持大规模或长期的临床试验（如 III 期试验）纳入 WOCBP，应完成特异性的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。

在不采取有效避孕措施（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）和遗传毒性试验标准组合（参考文献 10）均应完成。

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. 儿科临床试验

如果儿科患者入选临床试验，以往成人用药经验的安全性数据通常能够代表最相关的信息，且该数据一般应在儿科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。在儿科用药前有可能并没有大量的成人用药经验（如儿科专属适应症）。

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。与临床试验中儿科用药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）可能也是很重要的。对于支持男性或青春期前时期女性参与的临床试验，胚胎-胎仔发育毒性试验并不重要。

只有在已有的动物和人体安全性资料（包括来自于该药理学分类的其他药物的作用）被认为不足以支持儿科试验时，才应考虑进行幼年动物毒性试验。如果需要进行一项试验，通常一种相关种属（首选啮齿类动物）试验被认为是足够的。当有科学依据时，可进行一项非啮齿类动物试验。

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

应根据药物适应症、儿科患者的年龄以及来自成年动物或人体暴露的安全性数据，应考虑在短期的多次给药有效性和安全性临床试验之前获得幼年动物试验结果的合理性。与临床试验期限相关的受试者年龄（即临床试验受试者给药暴露期间的重要发育阶段的某部分）是最重要的考虑因素之一。该评价结果可决定是否需要进行幼年动物试验，若需要进行，这些试验在临床试验的哪个时期进行。

对于长期的儿科人群临床试验，当推荐进行幼年动物毒性试验评估时，幼年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）应采用适当的起始年龄和种属，且选择相关的终点指标，以阐明该种发育担忧。一个 12 个月的试验可涵盖犬的整个发育周期。无论对于哪一种种属，在某些情况下，此种试验设计可适合于替代相应的标准的长期毒性试验和一项单独的幼年动物试验。

在长期的儿科临床试验之前应阐明进行致癌性试验的必要性。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、基于作用机制考虑对而产生的癌前风险担忧或者一般毒性试验中的发现），不推荐为支持儿科用药临床试验而进行致癌性试验。

13. 免疫毒性

如 ICH S8 指导原则（参考文献 14）所述，所有新的人用药物均应采用标准的毒性试验和基于证据权重评估而进行的附加免疫毒性试验（包括标准毒性试验中的免疫相关信号）对产生免疫毒性的可能性进行评价。如需进行附加的免疫毒性试验，这些试验应在患者大规模用药（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或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（光吸收和光稳定性）；②化学相关化合物的光毒性信息；③组织分布；④提示具有光毒性的临床或非临床试验结果。

应根据药物的光化学性质和药理/化学类别进行光毒性潜力的初步评价。如果对所有可获得数据的评价结果和拟定的临床方案提示对人体具有潜在的光毒性风险，在门诊病人的临床试验中应采取适当的保护措施。而且，为进一步获知人体风险以及判断是否需要进一步的试验，接下来应进行药物在皮肤和眼睛的分布的非临床评价。然后，如果需要，应在大量受试者进行给药（III 期）前进行光毒性潜力的试验评估（非临床，体内或体外，或临床）。

也可以非临床或临床试验中直接进行光毒性潜力的评估，而不采用上述渐进性的评价方法。如果试验结果为阴性，不要求对眼睛/皮肤分布的早期评估，也不要求采取临床保护措施。

如果光毒性评估显示药物有潜在的光致癌风险，在病人中的该风险通常可通过包括在临床试验的知情同意书和上市的说明书中加入警示语等保护措施来充

分地控制（注释 6）。

15. 非临床依赖性

对于产生中枢神经系统作用的药物，无论何种适应症，均应考虑是否需要进行评估。非临床试验应能够支持临床依赖性潜力评估的设计、药政管理的分类/目录和说明书的撰写。地区性的非临床依赖性评估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辨别依赖性的早期指征。这些早期指征通常在人体首次用药前即可获得，包括用以确定作用时间的 PK/PD 特征、与已知依赖性药物的结构相似性、受体结合特征、体内非临床试验中的行为学/临床症状。如果这些早期试验没有发现药物明显具有潜在的依赖性，则可能不需要进行大量的非临床依赖性模型试验。通常，如果该活性物质显示出与已知的依赖性模式有关的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。只有在有明确的证据表明非人类灵长类动物可预测人体依赖性而啮齿类模型不能预测的极少数情况下，才采用非人类灵长类动物进行试验。评估药物依赖性通常完成三项试验，药物辨别试验、自身给药试验和戒断试验。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。戒断评估有时可整合入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

如果药物或相关药物以往的非临床或临床试验结果显示药物具有特殊的安全性担忧，进行附加的非临床试验（如确定可能的生物标志物、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鉴定方法。如果为说明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，除非存在导致出现明显的新杂质特性的改变（如新的合成路线、制剂组分之间的相互作用导致形成新降解产物）。在后者情况下，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

本节内容针对拟作为组合包装或单一制剂形式（“固定处方制剂”）的联合用药。当开发的药物将在说明书中推荐与某一特定药物合用（即使不是一个不是固定的复方），且该联合用药的临床信息很少时，本原则也适用于这种情况。

联合用药可包括：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的化合物，即Ⅲ期临床试验和（或）上市后]；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的联合用药，如果已有足够的合并用药的临床应用经验，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变化。如果为阐述明显毒性担忧的理由而需进行试验，该试验通常应在联合用药临床试验开展之前完成。

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理由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），通常不推荐进行非临床联合用药试验。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。

对于有临床应用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，不推荐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，为支持临床试验推荐进行非临床毒性试验。

如果联合用药的每一个单独组分正在进行全面的非临床试验，且联合用药的临床试验需要非临床联合毒性试验的支持，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。

为阐明联合用药特征的非临床试验应依据每个化合物的药理、毒理和 PK 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种属中进行。如果出现非预期毒性，可能需进行附加试验。

当联合用药的每个单一组分未进行全面的非临床试验，而每个单独组分在临床上仅拟用于联合用药时，在这种情况下可只进行该联合用药的全面的非临床毒性试验。

如果每个单一成份均根据目前的标准进行了毒性试验，通常不建议进行联合用药的遗传毒性、安全药理学、致癌性试验来支持临床试验或上市申请。在用药人群包括 WOCBP 且单一成份的试验结果已显示具有胚胎-胎儿风险的情况下，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。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单一组份联合使用会引起人体风险的担忧，不推荐进行联合用药的试验。在每个药物均已进行了胚胎-胎仔毒性试验但仍需要进行联合用药的胚胎-胎仔毒性试验的情况下，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。管理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: 文中提到的“暴露”通常是指组平均 AUC 值。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症状），基于组平均 C_{max} 来计算暴露范围而非 AUC 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）中对睾丸和卵巢进行全面标准的组织病理学检查，用于对雌雄生育力进行评估，被认为与检测雌雄生殖器官毒性的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单独或联合应用，当持续且正确使用时代失效率很低（即低于每年 1%）的避孕措施。对采用激素避孕方法的受试者，应说明该

产品的评价状态和其对激素避孕方法产生的潜在影响。

注释 4: 有助于这一目的的初步胚胎-胎仔毒性试验, 应具有足够的剂量水平, 包含胚胎生存率、体重、外观、内脏检查, 每组至少 6 只母体动物, 母体动物均需在整个器官形成期给药。该初步非临床试验应在符合高质量的科学标准(数据采集记录容易获得)的条件下进行, 或在 GLP 条件下进行。

注释 5: 努力妊娠的妇女, 其妊娠率约为 17%/月经周期。在 WOCBP 中进行的 III 期试验, 显示妊娠率小于 0.1%/月经周期。这些试验中, 受试者鼓励进行避孕并制定了避孕措施。来自早期的 II 期试验的调查信息显示受试者的妊娠率比 III 期试验还要低, 但是由于妇女入选的有限的样本量, 尚无法估计出进一步降低的程度。根据以上提到的 III 期试验的经验, 平均每个开发中的药物, 入选 150 个 WOCBP、3 个月的 II 期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, 对于支持药物开发被认为是无意义的, 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, 且有合适的试验方法, 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.