人用药品注册技术要求国际协调会

**ICH 三方协调指导原则**

**生物技术药物的临床前安全性评价**

**S6（R1）**

1997年7月16日总指导原则

现行*第四阶段*版本

2011年6月底整合2011年6月12日的附录

*本指导原则由相应的ICH专家小组制定，按照ICH进程，已递交管理部门讨论。在ICH进程第四*

*阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 最初版本 | 历史 | 日期 | 新版本**2005年11月** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| S6 | 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6日 | S6 |
| S6 | 指导委员会批准进入第四阶段，并推荐给三方ICH管理机构采纳。 | 1997年7月16日 | S6 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| S6（R1） | 指导委员会批准此附录进入第二阶段，并发布以公开征询意见。 | 2009年10月29日 | S6（R1） |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| S6（R1） | 指导委员会批准此附录进入第四阶段，并推荐给三方ICH管理机构采纳。总指导原则整合附录后重新命名为S6(R1)。 | 2011年6月12日 | S6（R1） |

**S6（R1）文件历史**

**总指导原则：生物技术药物的临床前安全性评价**

**总指导原则附录**

**现行*第四阶段*** **版本**

**生物技术药物的临床前安全性评价**

**ICH三方协调指导原则**

**目录**

[**第I部分：**](#4)[**...............................................................................................................................................**](#4) [**1**](#4)

[**1.**](#4)

[**前言**](#4)[**.................................................................................................................................................**](#4) [**1**](#4)

[**1.1**](#4)

[**1.2**](#4)

[**1.3**](#4)

[**背景**](#4) [.....................................................................................................................................](#4)  [1](#4)

[**目的**](#4) [.....................................................................................................................................](#4)  [1](#4)

[**范围**](#4) [.....................................................................................................................................](#4)  [1](#4)

[**2.**](#5)

[**3.**](#5)

[**受试物的质量标准**](#5)[**.........................................................................................................................**](#5) [**2**](#5)

[**临床前安全性试验**](#5)[**.........................................................................................................................**](#5) [**2**](#5)

[**3.1**](#5)

[**3.2**](#6)

[**3.3**](#6)

[**3.4**](#7)

[**3.5**](#7)

[**3.6**](#7)

[**一般原则**](#5) [..........................................................................................................................](#5)  [2](#5)

[**生物活性/药效学**](#6) [................................................................................................................](#6)  [3](#6)

[**动物种属/模型选择**](#6) [............................................................................................................](#6)  [3](#6)

[**动物的数量/性别**](#7) [................................................................................................................](#7)  [4](#7)

[**给药途径/剂量选择**](#7) [............................................................................................................](#7)  [4](#7)

[**免疫原性**](#7) [.............................................................................................................................](#7)  [4](#7)

[**4.**](#8)

[**特殊考虑**](#8)[**.........................................................................................................................................**](#8) [**5**](#8)

[**4.1**](#8)

[**4.2**](#8)

[**安全药理学**](#8) [.........................................................................................................................](#8)  [5](#8)

[**暴露评价**](#8) [.............................................................................................................................](#8)  [5](#8)

[***4.2.1***](#8)

[***4.2.2***](#9)

[***4.2.3***](#9)

[***药代动力学和毒代动力学***](#8) [......................................................................................](#8)  [5](#8)

[***测定***](#9) [..........................................................................................................................](#9)  [6](#9)

[***代谢***](#9) [..........................................................................................................................](#9)  [6](#9)

[**4.3**](#9)

[**4.4**](#9)

[**4.5**](#10)

[**4.6**](#10)

[**4.7**](#10)

[**4.8**](#10)

[**4.9**](#11)

[**单次给药毒性研究**](#9) [.............................................................................................................](#9)  [6](#9)

[**重复给药毒性研究**](#9) [.............................................................................................................](#9)  [6](#9)

[**免疫毒性研究**](#10) [.....................................................................................................................](#10)  [7](#10)

[**生殖能力和发育毒性研究**](#10) [.................................................................................................](#10)  [7](#10)

[**遗传毒性研究**](#10) [.....................................................................................................................](#10)  [7](#10)

[**致癌性研究**](#10) [.........................................................................................................................](#10)  [7](#10)

[**局部耐受性研究**](#11) [.................................................................................................................](#11)  [8](#11)

[**注释**](#11)[**........................................................................................................................................................**](#11) [**8**](#11)

[**第II部分：**](#12)[**.............................................................................................................................................**](#12) [**9**](#12)

[**1.**](#12)

[**前言**](#12)[**.................................................................................................................................................**](#12) [**9**](#12)

i

[**1.1**](#12)

[**1.2**](#12)

[**1.3**](#12)

[**附录目的**](#12) [.............................................................................................................................](#12)  [9](#12)

[**背景**](#12) [.....................................................................................................................................](#12)  [9](#12)

[**指导原则的范围**](#12) [.................................................................................................................](#12)  [9](#12)

[**2.**](#13)

[**种属的选择**](#13)[**...................................................................................................................................**](#13) [**10**](#13)

[**2.1**](#13)

[**2.2**](#13)

[**2.3**](#14)

[**一般原则**](#13) [...........................................................................................................................](#13)  [10](#13)

[**一或两个种属**](#13) [...................................................................................................................](#13)  [10](#13)

[**同源蛋白的使用**](#14) [...............................................................................................................](#14)  [11](#14)

[**3.**](#14)

[**研究设计**](#14)[**.......................................................................................................................................**](#14) [**11**](#14)

[**3.1**](#14)

[**3.2**](#14)

[**3.3**](#14)

[**3.4**](#15)

[**剂量选择和PK/PD原则的应用**](#14) [.......................................................................................](#14)  [11](#14)

[**研究期限**](#14) [...........................................................................................................................](#14)  [11](#14)

[**恢复**](#14) [...................................................................................................................................](#14)  [11](#14)

[**探索性临床研究**](#15) [...............................................................................................................](#15)  [12](#15)

[**4.**](#15)

[**5.**](#15)

[**免疫原性**](#15)[**.......................................................................................................................................**](#15) [**12**](#15)

[**生殖和发育毒性**](#15)[**...........................................................................................................................**](#15) [**12**](#15)

[**5.1**](#15)

[**5.2**](#16)

[**5.3**](#16)

[**5.4**](#17)

[**一般评论**](#15) [...........................................................................................................................](#15)  [12](#15)

[**生育能力**](#16) [...........................................................................................................................](#16)  [13](#16)

[**胚胎**](#16)[**–**](#16)[**胎儿发育（EFD）和出生前/后的发育（PPND）**..........................................](#16)  [13](#16)

[**研究的时间安排**](#17) [...............................................................................................................](#17)  [14](#17)

[**6.**](#17)

[**致癌性**](#17)[**.......................................................................................................................................**](#17) [**14**](#17)

[**注释**](#18)[**......................................................................................................................................................**](#18) [**15**](#18)

[**参考文献**](#21)[**..............................................................................................................................................**](#21) [**18**](#21)

ii

**第I部分：**

**生物技术药物的临床前安全性评价**

**ICH三方协调指导原则**

在1997年7月16日的ICH指导委员会会议上进入ICH进程*第四阶段*，本指导原则被推荐给三方

ICH管理机构采纳。

**1.**

**1.1**

**前言**

**背景**

生物技术药物（生物药物）的开发始于20世纪80年代初。80年代后期批准了第一个上市许

可。对于生物技术药物的安全性评价，不同的管理机构已发布了一些指导原则和考虑要点文件。

管理机构对这些文件的回顾，可能会为开发新生物药物提供有用的背景资料。

目前，生物药物的申报已积累了大量的经验。对这些经验的重要回顾，为本指导原则的制

定奠定了基础。本文的目的在于为设计科学合理的临床前安全性评价试验提供总体原则。

**1.2**

**目的**

目前，欧盟、日本和美国对于生物技术药物的监管标准基本一致。三方均采用灵活、个案

处理和基于科学的方法评价临床前安全性，支持临床开发和上市许可。在这一快速发展的科学

领域，需要地区之间达成共识并且保持持续对话。

临床前安全性评价的主要目的是：1）确定人体使用的安全起始剂量和随后的剂量递增方案；

2）确定潜在毒性靶器官并研究这种毒性是否可逆；以及3）确定临床监测的安全性参数。本文

件提供的原则旨在提高支持性临床前安全性数据的质量和一致性，以利于生物药物的开发。

**1.3**

**范围**

本指导原则的主要目的是推荐一种评价生物技术药物临床前安全性的基本模式，适用于采

用多种表达系统的已鉴定细胞（如细菌、真菌、昆虫、植物和哺乳动物细胞）所制备的产品。

这些产品可用于*体内*诊断、治疗或预防。其活性物质包括蛋白质、多肽及其衍生物或由其组成

的产品；它们可能是细胞培养衍生物，或者采用重组DNA技术，包括通过转基因植物和动物生

产的产品。例如（包括但不限于）：细胞因子、纤维蛋白溶酶原激活因子、重组血浆因子、生

长因子、融合蛋白、酶、受体、激素和单克隆抗体。

本文中的原则可能也适用于重组DNA蛋白疫苗、化学合成多肽、血浆衍生产品、从人组织

提取的内源性蛋白和寡核苷酸药物。

本文件适用范围不包括抗生素、变应原提取物、肝素、维生素、血细胞成分、常规的细菌

1

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

或病毒疫苗、DNA疫苗或者细胞和基因疗法。

**2.**

**受试物的质量标准**

安全性考虑可能涉及药物中存在的杂质或污染物。最好通过纯化处理去除杂质和污染物，

而不是为确保其质量建立一套临床前研究计划。在任何情况下，都应该充分确证产品的特征，

以便对临床前安全性研究进行合理设计。

宿主细胞如细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞的污染存在潜在的危险性。宿主细胞

污染物可导致过敏反应和其他免疫病理学反应。理论上有与核酸污染物相关的不良反应，但也

存在整合到宿主细胞基因组的可能性。源于昆虫、植物和哺乳动物细胞或转基因植物和动物的

产品，还可能有额外的病毒感染风险。

一般来讲，用于正规药理和毒理试验的产品应与拟用于初期临床试验的产品具有可比性。

但是，在药物开发进程中允许为提高产品的质量和产量进行正常的生产工艺改进。但应考虑这

种变更对于动物试验结果外推至人体的可能影响。

在药物开发过程中，如果采用了一种新的或改进的生产工艺，或者产品或处方出现了重大

变更时，应证明产品的可比性。可比性评价可基于生化和生物学特征（即鉴别、纯度、稳定性

和效价）。有些情况下可能需要进行附加研究（即药代动力学、药效学和/或安全性研究）。应

阐明所用方法的科学合理性。

**3.**

**3.1**

**临床前安全性试验**

**一般原则**

临床前安全性研究的目的在于解释人体研究启动前至整个临床开发过程中的药理学和毒理

学作用。体外和体内研究都有助于确定这种特性。对于那些在结构和药理作用上与已大量临床

使用的产品类似的生物药物，可酌情减少毒性试验。

临床前安全性试验应考虑：

1） 相关动物种属的选择；

2)

3)

4)

5)

年龄；

生理状态；

给药方式，包括剂量、给药途径和给药方案；

受试品在使用条件下的稳定性。

毒性试验应遵循药物非临床试验质量管理规范（GLP）；但因为有些生物药物往往需要采

用特殊试验系统，可能无法完全符合GLP的要求。应区分不符合GLP的条件，并且评价其相对

于总体安全性评价的相对意义。在某些情况下，不完全符合GLP要求并不一定意味着这些试验

2

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

数据不能用于支持临床试验和上市许可。

药物毒性试验的常规方法不一定适用于生物药物，因为后者结构和生物学性质具有专一性

和多样性，包括种属特异性、免疫原性和非预期的多功能活性。

**3.2**

**生物活性/药效学**

生物活性可用体外测定法评价，以确定产品的何种作用及与临床药效的相关性。细胞系和/

或原代细胞培养的应用，可能有助于检测药物对细胞表型和增殖的直接作用。因为许多生物技

术药物具有种属特异性，选择相关动物种属进行毒性试验非常重要。哺乳动物细胞系可用于预

测体内活性的特异性，并且可以定量评价生物药物对不同种属（包括人类）的相对灵敏度。设

计此类试验可测定受体结合、受体亲和力和/或药理作用，帮助选择合适的动物种属进行进一步

的体内药理和毒理试验。综合考虑体外和体内试验结果有助于将发现的情况外推至人体。评价

药理作用的体内研究，包括作用机理的解释，通常用于支持临床研究中产品拟定用途的合理性。

对于单克隆抗体，应详细描述抗体的免疫学特性，包括抗体的抗原特异性、补体结合、对

人非靶组织的任何非预期反应和/或细胞毒性。应采用适当的免疫组织化学方法在一系列的人组

织上进行此类交叉反应试验。

**3.3**

**动物种属/模型选择**

由于许多生物技术药物的生物学活性与种属和/或组织特异性相关，通常无法在常用种属

（如大鼠和犬）中进行标准的毒性试验，而应使用相关种属动物。所谓相关种属，是指受试物

在此类动物上，由于受体或抗原决定簇（对单克隆抗体而言）的表达，能产生药理学活性。可

以使用多种技术（如免疫化学或者功能试验）确定相关种属。有关受体/抗原决定簇分布的知识，

有助于更多的了解潜在的体内毒性。

用于单克隆抗体试验的相关动物种属应能表达所预期的抗原决定簇，并能证明其与人体组

织具有类似的组织交叉反应。这将使评价结合抗原决定簇所致毒性和任何非预期组织交叉反应

的能力显著提高。如果能证明非预期的组织交叉反应与人体相似，即使是一种不表达预期抗原

决定簇的动物种属，对毒性评价仍有一定意义。

安全性评价项目中一般应包括两种相关种属的动物，但在某些已经证明合理的情况下（如

只能确定一种相关种属的动物，或对该生物药物的生物学活性已经十分了解），一种相关种属

可能已足够。此外，即使短期毒性研究中必须用两种动物确定毒性，随后的长期毒性研究可能

仍有理由使用一种动物（如当两种动物的短期毒性试验结果相似时）。

不相关种属动物的毒性研究可能会产生误导，因而应避免。当无相关种属时，应该考虑使

用表达人源受体的相关转基因动物或者使用同源蛋白。如果表达人源受体的相关转基因动物产

品与人源受体的相互作用和人体的预期生理结果相似，可以完善使用此类产品而获取的信息。

3

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

尽管使用同源蛋白也能得到有用的信息，但应该注意到，同源蛋白和临床拟用的产品之间，在

生产工艺、杂质/污染物的范围、药代动力学和确切的药理学机制方面都可能有不同之处。如不

能使用转基因动物模型或者同源蛋白时，对采用单一种属进行的有限毒性评价（例如包括重要

功能终点如心血管和呼吸系统评价的重复给药<14天的毒性研究）中发现的某些潜在毒性的评

价应谨慎。

近年来，被认为与人类疾病相似的动物模型开发取得了很大进步。这些动物模型包括诱发

的和自发的疾病模型、基因敲除和转基因动物。这些模型不仅可对产品的药理作用、药代动力

学和剂量确定提供进一步的认识，也有助于确定安全性（如评价疾病的不良进展？）。在某些

情况下，可以用动物疾病模型替代正常动物进行毒性研究（*注释1*）。应注意提供使用动物疾病

模型评价安全性的科学合理性。

**3.4**

**动物的数量/性别**

每个剂量使用的动物数量直接影响毒性检测能力。样本量小可能会由于仅考虑观察次数而

忽略严重程度，导致未能观察到毒性事件。因受样本量小所受到的限制（往往见于非人类灵长

动物研究）可以通过增加观察次数和延长观察时间而得到部分补偿。一般应该使用两种性别的

动物，仅使用单一性别动物时，应阐明其合理性。

**3.5**

**给药途径/剂量选择**

应该尽可能接近拟用于临床的给药途径和次数。需要考虑产品在所用动物种属中的药代动

力学和生物利用度，以及安全、人道？的给药量。例如，如果活性成分在动物体内清除较快或

者溶解度低，可采用补偿的方式，增加实验动物的给药次数（与临床研究拟用的给药方案相比）。

此时，应确定试验动物的暴露水平，并与临床暴露量相比较。同时还需要考虑到给药量、浓度、

制剂和给药部位的影响。如受到生物利用度、给药途径、或者动物大小/生理状态等限制而必须

改变给药途径时，使用与临床不同的给药途径也可以接受。

剂量选择应反映剂量-反应关系，包括中毒剂量和未观察到不良反应的剂量（NOAEL）。

对于某些毒性很小或无毒性的产品，不可能规定一个特定的最大剂量。在此情况下，应提供剂

量选择及其预计人体暴露量倍数的合理性。高剂量选择时，应该考虑其预期的药理/生理作用、

足量受试物的可获得性和预期的临床应用。当产品与所选动物细胞的亲和力或效价低于人体细

胞时，使用更高剂量进行试验非常重要。用于确定足够安全范围的人用剂量倍数，可能随每一

类生物技术药物及其临床适应症而有所不同。

**3.6**

**免疫原性**

很多拟用于人的生物技术药物对动物有免疫原性。因此这类产品进行重复给药毒性研究时，

4

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

应在给药期间检测抗体以帮助解释研究结果。应明确抗体反应特点（如滴度、出现抗体的动物

数量、中和或者非中和抗体），并将抗体的出现与所有药理和/或毒理变化进行综合考虑。特别

是在解释数据时应考虑抗体形成对药代动力学/药效学参数、不良反应发生率和/或严重程度、

补体活化、或者出现新毒性作用的影响。也应注意评价与免疫复合物形成和沉积相关的病理学

变化。

除非大多数动物的免疫反应中和了生物药物的药理和/或毒理作用，否则检出抗体不能作为

早期终止临床前安全性研究或者改变研究设计设定的持续时间的唯一标准。在大多数情况下，

生物药物的免疫反应是可变的，正如在人体中观察到的一样。如对安全性研究数据的解释不受

这些问题的干扰，可以认为抗体反应没有特殊意义。

在动物中诱导了抗体形成并不能预示在人体可能形成抗体。人体可能产生抗人源蛋白的血

清抗体，当往往出现抗体后仍存在治疗作用。人体罕见出现对重组蛋白的严重过敏反应。就此

而言，对蛋白产品呈阳性的豚鼠过敏研究结果不能预测人体反应；因此，这类研究对此类产品

的常规评价几乎没有价值。

**4.**

**4.1**

**特殊考虑**

**安全药理学**

用合适的动物模型研究潜在的不良药理学活性很重要，必要时应结合毒性研究和/或临床研

究，对这些作用进行详细的观察。安全药理学研究是检测与潜在毒性相关的功能性指标，这些

功能性指标可以通过单独的研究也可以结合在毒性研究中考察。安全药理学研究的目的是揭示

任何对主要生理系统功能的影响（如心血管、呼吸、肾脏和中枢神经系统）。研究可使用离体

器官或其他非整体动物的试验系统。所有这些研究可用于解释特定器官毒性的发生机理，应慎

重考虑所发生的毒性与人体应用和适应症的关系。

**4.2**

***4.2.1***

**暴露评价**

***药代动力学和毒代动力学***

很难制定统一的生物技术药物的药代动力学研究指导原则。在相关种属中进行单剂量和多

剂量的药代动力学、毒代动力学和组织分布研究是有用的；但试图评价质量平衡的常规研究用

处不大。不同动物种属间药代动力学的差异对动物研究的预测性或评价毒性研究中的剂量-反应

关系有显著影响。由免疫介导的清除机制引起的药代动力学特征改变，可能会影响动力学特征

和对毒性试验数据的解释。某些产品可能还出现固有药效作用的表达比药代动力学特征的明显

延迟（如细胞因子）的现象，或者可能药效作用的持续时间比血浆浓度水平的更长。

在可能情况下，药代动力学研究应尽可能使用拟用于毒性试验和临床研究的制剂，给药途

径也应与临床研究拟用途径相关。制剂、浓度、给药部位和/或给药量都可能影响吸收模式。如

5

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

有可能，应在毒性研究中监测全身药物暴露情况。

当使用放射性标记蛋白时，重要的是要显示放射标记的受试物仍保持与非标记物质相当的

活性和生物学性质。因为体内代谢迅速或者放射性标记连接不稳定，可能难以解释使用放射性

标记蛋白得到的组织放射活性浓度和/或放射自显影数据。在解释特定的放射性示踪氨基酸研究

时应谨慎，因为氨基酸可进入与药物无关的蛋白/肽再循环。

临床研究前应提供相关动物模型中吸收、处置和清除的信息，以便根据暴露水平和给药剂

量预测安全范围。

***4.2.2***

***测定***

应该在个案分析的基础上提出使用一种或多种测定方法，并阐述其科学合理性。通常考虑

使用一种经过验证的方法。例如，一种放射标记蛋白给药后定量测定TCA沉淀部分的放射活性，

可能会提供足够的信息，但优先考虑使用分析物的特异性分析方法。比较理想的是在动物和人

体研究中使用相同的分析方法。应该确定血浆/血清中的血浆结合蛋白和/或抗体对测定的可能

影响。

***4.2.3***

***代谢***

生物技术药物代谢的预期结果是降解成为小肽和各种氨基酸。因此，通常对其代谢途径已

有了解，一般不需要进行经典的药物生物转化研究。

应了解生物药物在生物基质（如血浆、血清、脑脊液）中的行为以及对结合蛋白的可能影

响，这对于了解药效学作用非常重要。

**4.3**

**单次给药毒性研究**

单次给药研究数据可能得到剂量与全身和/或局部毒性之间的关系的有用数据，这些数据可

用于选择重复给药毒性研究的剂量。通过进行单次给药毒性研究（作为药理或动物模型药效研

究的一部分）可收集到剂量-反应关系的信息。应考虑将安全药理学参数结合在这些研究的设计

中。

**4.4**

**重复给药毒性研究**

重复给药研究的动物种属选择考虑参见第3.3节。给药途径和方案（如每天给药vs间断给药）

应该反映临床拟用途径或者用药（暴露）情况。如果可行，这些研究应该包括毒代动力学评价。

研究设计一般应包括恢复期，以确定药理学/毒理学作用的可逆性或潜在恶化和/或潜在的

延迟毒性效应。对于药理/毒理作用持续时间较长的生物药物，其恢复期试验动物的监测期应延

长，直至证实毒性反应的可逆性。重复给药研究的期限应根据临床暴露的预期持续时间和适应

6

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

症确定。大多数生物技术药物的动物给药期限为1-3个月。对于计划短期使用（如≤7天）或者治

疗危及生命的急性疾病的生物药物，2周的重复给药研究*足 以？*可支持其临床研究以及上市许

可。对于拟用于慢性适应症的生物药物，一般研究期限为6个月，尽管某些情况下研究期限短些

或长些都已用于支持批准上市。计划长期使用的生物药物，应科学地阐明长期毒性研究期限的

合理性。

**4.5**

**免疫毒性研究**

免疫毒理学评价的内容之一是潜在的免疫原性（参见第3.6节）。很多生物技术药物试图用

来刺激或抑制免疫系统，因而不仅影响体液免疫也影响细胞免疫。注射部位的炎症反应可能是

一种刺激性反应，重要的是应认识到单纯注射损伤和/或制剂赋形剂的特定毒性作用也可导致注

射部位的毒性反应。此外，靶细胞表面抗原的表达可能被改变，这暗示有自身免疫的可能。免

疫毒理学试验中可能要进行筛查试验，而后进行机理研究以阐明这些问题。但常规的阶梯式试

验方法或者标准试验组合不推荐用于生物技术药物的免疫毒性评价。

**4.6**

**生殖能力和发育毒性研究**

应根据产品、临床适应症和目标患者人群决定是否需要进行生殖/发育毒性研究（*注释2*）。

具体的研究设计和给药方案可根据种属特异性、免疫原性、生物学活性和/或较长的消除半衰期

等问题加以修改。例如，当存在某些涉及潜在发育免疫毒性的担忧时，特别是对于某些具有长

效免疫作用的单克隆抗体，应对研究设计进行修改，以评价新生动物免疫功能。

**4.7**

**遗传毒性研究**

常规用于药物评价的遗传毒性研究的范围和类型并不适用于生物技术药物，因此不需要进

行这些研究，而且给予大量的多肽/蛋白质可能得到无法解释的结果。并不认为这类物质会直接

与DNA或其他染色体物质发生相互作用（参见*注释3*）。

当对产品有担忧时（例如，一种结合蛋白产品中含有机连接分子），应考虑采用已有和相

关的试验系统，包括新开发的系统进行研究。用标准遗传毒性研究并不适合检测生产过程中的

潜在污染物，如为此目的而进行研究应阐述其合理性。

**4.8**

**致癌性研究**

标准致癌性生物试验一般不适用于评价生物技术药物。但是，可能也需要根据产品（如生

长因子、免疫抑制剂等）的临床用药疗程、患者人群和/或生物活性，对其潜在致癌性进行评价。

当存在潜在致癌性的担忧时，可考虑采用多种方法评价其风险。

具有支持或者诱导转化细胞增殖和克隆扩增潜力的产品可能具有致瘤性，应采用与研究患

7

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

者人群可能相关的多种恶性细胞和正常的人体细胞，对其受体表达进行评价。应确定产品刺激

表达该受体的正常或恶性细胞生长的能力。当体外数据提示存在潜在致癌性担忧时，可能需要

用相关动物模型进行进一步研究。在长期重复给药毒性研究中检测一些灵敏的细胞增殖指标可

能会提供有用的信息。

在某些情况下，如果产品在啮齿类动物中具有生物活性且无免疫原性，而其他研究又未提

供评价潜在致癌性的充分信息，则应考虑使用一种啮齿类动物进行试验。应慎重选择用药剂量。

将药代动力学和药效学终点与比较性受体特征和拟定人体暴露剂量结合起来考虑，是确定合适

剂量的最科学的方法。应阐述剂量选择的合理性。

**4.9**

**局部耐受性研究**

应评价局部耐受性。应对计划上市的制剂进行试验，但在某些已证明合理的情况下，对具

有代表性的制剂进行试验是可行的。某些情况下，产品的该潜在不良反应可在单次或重复给药

毒性研究中评价，因此可避免单独进行局部耐受性研究。

**注释**

*注释 1*

*注释 2*

*注释 3*

动物疾病模型可能有助于确定毒性终点、选择临床适应症和确定合适的制剂、给药

途径和治疗方案。评价研究结果时应注意这些疾病模型往往缺乏历史数据作为参

考。因此，至关主要的是收集同期对照数据和基线数据以优化研究设计。

关于特殊类型的化合物（如干扰素）的潜在生殖和/或发育作用（唯一相关动物种属

为非人灵长类动物）可能已有大量的资料发表。在这种情况下，如果机理研究提示，

一个新的但相关的分子很可能引起相似的作用时，则可能无需进行正式的生殖毒性

和/或发育毒性研究。上述情况下均应该提供评价其潜在生殖/发育作用的科学依据。

有些生物药物可能担心由于自发突变细胞的累积（如通过促进增殖的选择优势）而

致癌。但标准的遗传毒性研究组合并不能用于检测这类情况。针对这些问题，可能

需要开发替代的体外或者体内模型来进行相关评价。

8

**第II部分：**

**S6的附录**

**生物技术药物的临床前安全性评价**

**ICH三方协调指导原则**

在2011年6月12日已经达到ICH进程*第四阶段*，并在2011年6月结束时与总指导原则整合，本指

导原则被推荐给三方ICH管理机构采纳。

**序言：**

阅读本附录时，应该紧密结合ICH S6总指导原则。一般来说，附录是指导原则的补充，当

附录与总指导原则内容不同时，应以附录为准。

**1.**

**1.1**

**前言**

**附录目的**

本附录旨在补充ICH S6总指导原则中讨论的以下主题，并进行阐述和更新：动物种属选择、

研究设计、免疫原性、生殖和发育毒性、以及潜在致癌性的评价。自ICH S6总指导原则发表后

取得的科学进步和获得的经验推动了本附录的制定。本协调后的附录将有助于定义目前的建议

以及减小各地区间存在重大差异的可能性。

本指导原则应有助于促进临床试验的及时进行，按照3R（减少/改善/替代）原则减少动物

的使用，以及减少其他药物开发资源的使用。虽然在本指导原则中未进行讨论，但应考虑使用

合适的体外替代方法进行安全性评价。如果所有ICH管理机构都接受，那么这些方法可以替代

现行的标准方法。

本指导原则推动了新药物安全且符合伦理要求的开发和上市。

**1.2**

**背景**

本附录中的建议在欧盟（EU）、日本和美国之间进一步协调了非临床安全性研究，支持不

同阶段的临床开发。当前的附录反映了生物技术药物安全性评价的相关共识。

**1.3**

**指导原则的范围**

本附录并未改变ICH S6总指导原则的范围。对于拟用于肿瘤学的生物技术药物，请参考*抗*

*癌药物的非临床评价*指导原则（ICH S9指导原则）。

9

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

**2.**

**2.1**

**种属的选择**

**一般原则**

在确定种属相关性时，应该考虑若干因素。通常从种属间目标序列同源性的比较开始，之

后进行体外分析，以便在种属间进行靶标相对结合亲和力、受体/配体结合率以及动力学的定性

和定量比较。

另外还推荐进行功能活性评价。可以在种属特异性细胞系统和/或体内药理学或毒理学研究

中证明功能活性。对已知的生物学反应或药效学（PD）标记物的调控，能够为支持种属相关性

的功能活性提供证据。

考虑到预期给药方案背景下靶向结合和功能活性的种属间差异，提供的模型应有把握证实

靶标调控的潜在不良后果。当典型的健康临床前种属靶标表达水平非常低时（如炎性细胞因子

或者肿瘤抗原），在细胞系统中的结合亲和力和活性足以指导种属的选择。

评价动物组织交叉反应对种属选择的意义有限（参见*注释1*）。但在特定的情况下（如上述

方法无法用于说明药理学相关种属时），组织交叉反应（TCR）研究可以通过比较人体和动物

组织预期的靶结合特征指导毒理学种属的选择。

如ICH S6指导原则所述，如果因为生物药物与任何种属的直系同源靶标没有相互作用而不

能确定相关种属，则可以考虑使用同源分子或者转基因模型。

对于单克隆抗体和以外源性物质（如细菌、病毒等）为靶标的其他相关抗体产品，可以考

虑在一个种属（由申办者说明种属选择的合理性）中进行短期安全性研究（参见ICH S6指导原

则），无需附加毒性研究，包括生殖毒性研究。或者，当动物疾病模型被用于评价原理论证时，

可以纳入安全性评价，提供与潜在靶标相关的安全性信息。如果不可行，则应该在临床研究中

采用适当的风险减轻策略。

对于与新型毒素/有毒物结合的抗体-药物/毒素结合物（ADC），种属选择遵循的一般原则

应与非结合抗体相同（参见上述并参见*注释2*）。

**2.2**

**一或两个种属**

如果有两种药理学相关的种属作为临床候选物（一种啮齿类和一种非啮齿类），那么应该

使用这两个种属进行短期（持续时间不超过1个月）毒性研究。如果这些研究的毒理学结果相似，

或者根据产品的作用机制对结果有一定的理解，那么通常在一个种属中进行长期毒性研究即可。

除非有使用非啮齿类动物的科学原理支持，否则应该使用啮齿类动物种属进行研究。在两个非

啮齿类种属中进行研究并不适当。

当临床候选物仅在一个种属中具有药理学活性时，需要证明在所有一般毒性研究中使用该

种属的合理性。在第二种属中进行同源产品的研究对于风险评估没有进一步的价值，因此不推

10

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

荐进行。

**2.3**

**同源蛋白的使用**

使用同源蛋白是ICH S6指导原则第3.3部分中描述的替代方法之一。使用同源蛋白的研究可

以用于*检测危害？？*，并且可以了解因药理作用放大而引起不良作用的可能性，但是使用同源

蛋白一般对定量风险评估没有帮助。因此，为了确定*危害？？*，只要已经证明了研究设计和所

选剂量（如最大药理学剂量）的科学合理性，就可以使用一个对照组和一个治疗组进行安全性

评价研究。

**3.**

**3.1**

**研究设计**

**剂量选择和PK/PD原则的应用**

大多数生物药物的毒性都与其靶向作用机制相关；因此，相对高剂量会引起不良反应，随

着药理作用放大而变得明显。

考虑剂量-反应关系的特征，说明剂量选择的合理性。通过确认以下要素，药代动力学-药

效学（PK-PD）方法（如简单的暴露-反应关系，或者更加复杂的模型和模拟方法）有助于高剂

量选择：1）在临床前种属中提供最大预期药理学作用的剂量；以及2）提供达到临床最大暴露

约10倍暴露倍数的剂量。在临床前毒性研究中应该选择上述两种剂量中的较高者，除非有合理

证据证明应该选用较低剂量（如最大的可行剂量）。

在无法获取体内/离体PD终点时，可以以PK数据为基础，并且从体外结合和/或药理学数据

中获得高剂量选择的依据。应该考虑校正非临床种属和人体之间靶结合和体外药理学活性的差

异，以便调整最高预期临床暴露的暴露界限。例如，结合亲和力和/或体外效价之间相对较大的

差异可能提示在非临床研究中更适合采用较高剂量。如果在采用这种方法所选的剂量上也无法

证实毒性，那么使用更高倍数人体剂量进行额外毒性研究可能也无法提供其他有用的信息。

**3.2**

**研究期限**

对于长期使用的产品，只要按照上述第3.1节的原则选择高剂量，那么在啮齿类或者非啮齿

类中进行6个月的重复给药毒性研究即可。期限更长的研究通常也不会再提供能够改变临床开发

进程的有用信息。

对于拟用于晚期癌症患者长期用药的生物药物产品来说，指导原则毒性研究持续时间的原

则见ICH S9指导原则。

**3.3**

**恢复**

如果在与临床相关的暴露水平出现具有潜在不良临床影响的药理和毒理作用，应了解该现

11

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

象是否会恢复。可以通过了解观察到的个别作用是否可逆，或者在至少一项研究中，至少在一

个剂量水平设置一个非给药期（由申办者证明合理性）来获取该信息。非给药期的目的是检查

这些作用的可逆性，而不是评价延迟的毒性。证实完全恢复并不重要。也无需仅为了评价潜在

免疫原性而额外设置恢复期。

**3.4**

**探索性临床研究**

ICH M3（R2）指导原则中概述的探索性临床研究的支持性灵活方法适用于生物药物。建议

讨论这些方法，并与相关管理机构达成共识。

**4.**

**免疫原性**

进行免疫原性评价有助于研究结果解释和随后的研究设计。非临床动物研究中的此类分析，

与预测人源蛋白在人体的潜在免疫原性无关。

如果存在以下证据，应该在非临床研究中测定抗药抗体：1）PD活性变化；2）在缺乏PD

标记物时出现非预期的暴露变化；或者3）出现免疫介导反应（免疫复合物疾病、血管炎、过敏

性反应等）。由于在完成研究的活体阶段之前很难预测是否需要进行这种分析，因此这通常有

助于确保在研究过程中获得充分的样本，以便在需要辅助解释研究结果时，可以对其进行后续

分析。当检测到ADAs时，应该评价它们对解释研究结果的影响（亦可参见第I部分，第3.6节，

第2段，对免疫原性的影响的进一步指导）。

如果检测到ADAs、并且在体内毒性研究中没有证实存在持续活性的PD标记物时，需要评

估中和作用的可能性。可以在离体生物活性分析中或者以适当的PK-PD联合分析形式间接评价

抗体的中和作用，或者在特异性试验中直接评估抗体的中和作用。

**5.**

**5.1**

**生殖和发育毒性**

**一般评论**

生殖毒性研究应该按照ICH S5（R2）指导原则概述的原则来进行。可以根据对种属特异性、

产品的性质、以及作用机制、免疫原性和/或药代动力学行为和胚胎–胎儿暴露的理解，修改具

体的研究设计和给药方案。

一般来讲，最好可以在一个相关种属中使用临床候选物进行生殖毒性评价。生殖毒性评价

应该只在药理学相关种属中进行。当临床候选物在啮齿类动物和兔中具有药理学活性时，应该

使用两个种属进行胚胎发育（EFD）研究，除非在一个种属中已经确认有胚胎致死性或者致畸

性。

当非人灵长类动物（NHPs）是唯一的相关种属时，应该只在非人灵长类动物中进行发育毒

性研究。

12

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

当临床候选物只在NHPs具有药理学活性时，在NHPs中进行临床候选物试验是首选做法。

如果可以提供充分的科学合理性，则可以使用替代模型替换NHPs。

如果没有临床候选物试验的相关动物种属，假设对模型具有充分的背景知识（如历史背景

数据），可以考虑使用表达人源靶标的转基因小鼠，或在表达人同源靶标的种属中使用同源蛋

白（参见第I部分，*注释1*）。对于以外源性物质（如细菌和病毒）为靶标的产品，一般不需要

进行生殖毒性研究（参见第2.1部分）。

当证据的权衡结果（作用机制、基因修饰动物的表型数据、类别效应）提示，会在生育能

力或者妊娠结果方面出现不良反应时，这些数据的信息足以进行生殖风险沟通？，并且在合适

的条件下，可能无需进行额外的非临床研究。

**5.2**

**生育能力**

如果小鼠和大鼠都是某一产品的药理学相关种属，可以在这些啮齿类动物的一个种属中进

行生育能力的评价（参见ICH S5指导原则）。如果其他种属也具有药理学相关性，那么ICH S5

指导原则也适用于其他种属；此外，应该酌情修改研究设计，例如说明产品的性质和免疫原性

的可能性。

交配研究对于NHPs并不实际。但是，当NHPs是唯一的相关种属时，可以在性成熟的NHPs

中进行至少持续3个月的重复给药毒性研究，通过评价生殖系统（器官重量和组织病理学评价）

评估对雄性和雌性生育能力的潜在影响。如果根据药理学活性或者既往结果，存在导致担忧的

特殊原因，那么可以在重复给药毒性研究中进行特定的评价，如评价月经周期、精子数、精子

形态/精子活力、以及雄性或者雌性生殖激素水平。

如果由于在受精/着床方面有潜在影响，而存在药理学活性相关的特殊担忧，并且NHP是唯

一的相关种属时，可以实验性说明该担忧。当受精或者着床是特殊担忧时，同源产品或者转基

因模型可能是评估此类影响唯一实际的方法。但是，不建议仅为在啮齿类动物中进行交配研究，

而生产同源产品或者建立转基因模型。

在缺乏非临床信息时，应通过临床试验管理程序、知情同意、以及适当的产品说明书来降

低患者的风险。

**5.3**

**胚胎–胎儿发育（EFD）和出生前/后的发育（PPND）**

在设计和解释发育毒性研究时，要考虑到生物药物在胎盘转移方面的潜在差异（参见*注释*

*3*）。

对于仅在NHPs中具有药理学活性的产品，依据预期的临床应用和药理学作用，可以考虑几

种研究设计。独立的EFD和/或PPND研究、或者其他研究设计（由申办者证明合理性）都可能

适宜，尤其是存在某些担忧，作用机制可能导致对胚胎–胎儿发育的不良反应或者流产情况。但

13

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

是，在NHPs中可以考虑设计良好且包含从妊娠第20天到出生之间的给药研究（加强PPND，

ePPND），而不是独立的EFD和/或PPND研究。

对于上述描述的单一ePPND研究设计，无需设置剖腹产组，但是应该在自然分娩时对妊娠

结果进行评价。该研究也应该同时评价后代的生存力、外观畸形、对骨骼的影响（如通过X-射

线确定）、以及处死后尸体剖检时的内脏形态学。超声检查可用于追踪妊娠状态的维持，但是

不适用于检查畸形，后者的数据来源于产后的观察结果。由于对母体哺育后代具有混杂的影响，

所以一般不推荐母体产后给药。如果与药理学活性相关，那么也可以评价后代中的其他终点。

产后阶段的持续时间将取决于基于作用机制被视为相关的额外终点（参见*注释4*）。

在NHPs中进行的发育毒性研究只能用于确定*危害？？*。每组动物的数量应该足以对数据做

出有意义的解释（参见*注释5*）。

如果使用了其他NHP种属，则申办者应该证明研究设计的合理性。上述在NHPs中进行的发

育毒性研究仅用于确定危害；只要已经证明所选剂量水平的科学合理性，就可以使用一个对照

组和一个给药组来进行研究。例如，适当的科学合理性证明可能是一个单克隆抗体，通过计划

达到靶结合饱和的临床给药方案，与可溶性靶标结合。如果能够在所选动物种属中证实达到了

这种靶结合的饱和，并且不超过治疗药物水平的10倍暴露倍数以上，则设置一个剂量水平组和

对照组即可提供充分的胚胎发育危害证据。

**5.4**

**研究的时间安排**

如果在获得胚胎–胎儿发育影响的信息之前，临床研究需要包含有生育可能的妇女，那么需

要适当的临床风险管理措施，例如采用高效的避孕方法（参见ICH M3（R2）指导原则）。

对于只在NHPs中具有药理活性的生物药物，如果避孕措施充分（参见ICH M3（R2）指导

原则，第11.3节，第2段），可以在III期进行EFD或者ePPND研究，并在上市申请时提交报告。

当申办者在临床试验中没有采取充分的避孕措施时，应该在III期试验启动之前提交完整的EFD

研究报告或者ePPND研究的中期报告（参见*注释6*）。当产品只在NHPs中具有药理学活性，并

且其作用机制在胚胎发育方面有严重担忧时，产品说明书应该反映这一情况，无需在NHPs中进

行发育毒性研究，因此应该避免对有生育可能的妇女用药。

如果啮齿类动物或者兔是相关种属，则生殖毒性研究的时间安排应参见ICH M3（R2）指导

原则。当啮齿类动物是相关种属时，进行产品对生育能力影响的试验的时间安排也应该遵循ICH

M3（R2）指导原则。

属于ICH S9指导原则范围内的肿瘤产品，应参见指导原则中与研究操作时间安排相关的部

分。

**6.**

**致癌性**

14

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

应该从临床预期群体和治疗持续时间方面，确定对生物药物的潜在致癌性进行产品特异性

评价的需要（参见ICH S1A指导原则）。如果需要评价，申办者应该制定策略来说明潜在*危害*。

该策略可以将证据权衡法作为基础，包括对不同来源相关数据的审查。数据来源可以包括

已发表的数据（如来自转基因、基因敲除或动物疾病模型、人类遗传疾病的信息）、类别效应

的信息、靶标生物学和作用机制的具体信息、体外数据、慢性毒性研究的数据以及临床数据。

在某些情况下，现有数据即可以充分说明潜在的致癌性，并且告知临床风险，而无需额外的非

临床研究。

某些生物药物的作用机制，可能会引起潜在致癌性相关的担忧（如免疫抑制剂和生长因子）。

如果证据权衡结果支持潜在致癌性的相关担忧，则无需进行啮齿类动物的生物试验。在这种情

况下，最好通过产品说明书和风险管理来说明潜在的*危害*。当证据权衡结果并不明确时，申办

者可以提议进行额外研究，减少机制导致的担忧（参见第I部分，第5.8节）。

对于产品具体特征和潜在致癌性相关的作用模式方面没有充分认知的产品，应该进行更加

广泛的评价（如理解潜在致癌性担忧相关的靶标生物学、在毒性研究中纳入额外的终点）。

如果这种更加广泛评价的证据权衡结果没有提示潜在致癌性，则不推荐进行额外的非临床

试验。或者，如果证据权衡结果提示存在潜在致癌性的相关担忧，那么申办者可以提议进行附

加非临床研究，降低此类担忧，或者在产品说明书中反映出这种担忧。

产品特异性的潜在致癌性评价，可以用于风险沟通，并且可以与说明书建议、临床监测、

上市后监测或者上述方法的组合，一起完善风险管理计划。

使用同源产品进行的啮齿类生物试验（或者短期致癌性研究），通常对临床候选物潜在致

癌性评价的意义有限。

如果建立了新的策略/试验，可以考虑作为替代方法。

**注释**

*注释 1*

组织交叉反应（TCR）研究是采用免疫组织化学（IHC）技术进行的体外组织结合

试验，确定单克隆抗体和相关类抗体产品与抗原决定簇在组织内的结合特征。可以

使用其他技术代替IHC技术，说明靶标/结合位点分布。

使用一组人体组织进行的TCR研究，是支持此类产品进行初始临床给药的系列安全

性评价试验推荐之一。但在某些情况下，临床候选物并非有*良好*的IHC试剂，TCR

研究可能在技术上并不可行。

TCR研究可以为靶标分布的认知提供有用的补充信息，还可以提供潜在非预期结合

的信息。组织结合本身并不能说明在体内具有生物学活性。此外，在体内与抗体一

般无法达到的区域（即细胞质）结合通常并不相关。应该在总体药理学和安全性评

价数据的背景下评价和解释结果。

15

*注释 2*

*注释3*

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

如果在人体组织中出现非预期结合，对所选动物组织进行评价，能够为存在或缺乏

临床前毒性潜在相关性方面提供补充信息。不推荐使用全套动物组织进行TCR研

究。

由于使用一组人体组织进行的TCR研究将评价双特异性抗体产品，因此没有必要研

究单独的结合组分。

如果已经在一组人体组织中使用临床候选物进行了TCR研究，同源产品的组织结合

评价则不会再提供其他有价值的信息，因此不推荐进行。

TCR研究不能检测到关键质量属性的细微变化。因此，在整个开发项目中，不推荐

工艺变更时用TCR研究评价受试品的可比性。

如果已经使用了两个种属评价ADC的安全性，则应该在至少一个种属中，使用非结

合毒素进行额外的短期研究，或者在短期研究的一个研究臂中使用非结合毒素。在

这种情况下，应该首选啮齿类，除非使用的毒素对啮齿类没有活性。如果只有一种

药理学相关的种属，就应该在该种属中进行ADC试验。对于新型有毒物，需要以具

体情况具体分析原则为基础，采用与新型化学实体种属选择相似的方法（如抗癌产

品遵循ICH S9指导原则）。如果不是新型的毒素或者有毒物，并且其现有科学信息

体系充分，则无需对非结合毒素进行独立的评价。应该提供数据来比较ADC在动物

和人体中的代谢稳定性。

在解释研究时，应该考虑妊娠期间胚胎暴露的种属特异性特征。高分子量（>5,000 D）

的蛋白质不会通过简单的扩散而穿过胎盘。对于分子量高至150,000 D的单克隆抗

体，存在特异的转运机制，即能够决定胚胎暴露并且具有种属间差异的新生儿Fc受

体（FcRn）。

在NHPs和人类中，IgG的胎盘转运率在器官形成期间很低，在妊娠中期的早期开始

增加，在妊娠晚期的后期达到最高水平（5）。因此，尽管对胚胎的影响可以作为

母体反应的间接结果进行评价，但是在NHPs中，给药时间最早从妊娠第50天开始的

标准胚胎研究，可能对评价器官形成期间的直接胚胎影响并没有价值。此外，因为

IgG只通过初始乳汁分泌（即在初乳中），在哺乳期的后期不再分泌，所以在NHPs

中分娩后的母体给药通常没有意义。

啮齿类动物的情况不同于NHPs和人类，因为IgG能够通过FcRn转运机制穿过卵黄

囊，而且在妊娠期间，啮齿类动物的暴露与NHPs和人类相比出现的相对较早。此外，

啮齿类动物的分娩是在发育阶段，此时的幼崽没有达到与NHPs或者人类新生儿相同

的成熟水平。因此，应该在哺乳期对大鼠/小鼠的分娩后母体给药，实现药物经由乳

汁对幼崽的暴露，通过至少9天的哺乳直至后代达到与人类新生儿相同的发育阶段。

16

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

*注释4*

*注释 5*

*注释6*

出生后观察的最短持续时间应该为1个月，以便进行早期功能性试验（如生长和行

为）。

通常，如果在一般毒性研究中，有证据表明存在免疫系统（或者免疫功能）的不良

反应，则应该在出生前后加强发育（ePPND）研究的产后期间，在后代中进行免疫

功能试验。适当时，在出生后第28天即可尽早获得免疫表型。根据所采用的功能性

试验，评价免疫功能的出生后观察的持续时间可以为3-6个月。

神经行为学评价可能仅限于临床行为观察结果。工具性学习需要一个训练期，该训

练期持续时间至少为出生后9个月，因此不推荐。

决定猕猴ePPND研究中各组动物数量的方法详细讨论见Jarvis等2010年的文献（6）。

ePPND研究中各组动物数量应该足以获得充分的幼崽数量（出生后第7天时，每组

6-8个后代），以评价出生后发育，并在需要时（如评价免疫系统）能够进行专家评

价。

大多数ePPND研究经过数周或数月实现动物妊娠。当某个试验项目组出现提示治疗

相关作用的流产时，应该考虑终止研究中妊娠动物的进一步增加，并调整研究设计

（如采用剖腹产）。

提倡经溶剂-对照处理母体动物的再利用。

如果存在作用机制可能导致对EFD的影响或流产的担忧，则可以在限定数量的动物

中进行研究，以便确定危害。

在NHPs中进行的ePPND研究中期报告应该包括如下研究终点：

−

−

−

母体数据：生存情况、临床观察、体重、妊娠暴露数据（如果可以获得）、

任何特异性的PD终点；

妊娠数据：研究开始时妊娠动物的数量、器官形成结束时（GD50）和GD100

时的怀孕状态、出现的流产和流产的时间。在中期报告中，不需要超声检查

来确定胚胎大小；因为可以获得实际的出生体重，因此这些检查并不重要；

怀孕结果数据：死胎/活胎的数量、幼崽出生体重、产后7天的幼崽存活情况和

体重、外部形态学定性评价（即确定外观属于正常范围内）、幼崽暴露数据

（如可获得）、幼崽的任何特异性PD终点（如适当）。

17

*Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals*

**参考文献**

18