

基于动物法则的药物注册技术指导原则

2022年6月

目录

| | |
|------------------------|----|
| 一、概述 | 1 |
| (一) 背景 | 1 |
| (二) 目的 | 2 |
| (三) 范围 | 2 |
| (四) 一般原则 | 2 |
| 二、动物试验的一般要求 | 3 |
| (一) 受试药物 | 4 |
| (二) GLP 依从性 | 4 |
| (三) 实验动物 | 4 |
| (四) 动物福利、干预和使用管理 | 4 |
| 1. 常规兽医护理 | 4 |
| 2. 模拟临床情况的支持性干预 | 5 |
| 3. 动物模型的干预 | 6 |
| 三、动物模型 | 6 |
| (一) 动物种属 | 7 |
| (二) 致病因子 | 7 |
| 1. 致病因子的类别 | 7 |
| 2. 致病因子的病理生理机制 | 8 |
| 3. 暴露途径 | 8 |
| 4. 暴露剂量及其定量检测 | 9 |
| (三) 动物易感性和响应性 | 9 |
| (四) 动物和人类疾病过程的对比 | 10 |
| 1. 动物疾病过程研究 | 10 |
| 2. 动物和人类疾病过程的对比 | 11 |

| | |
|---------------------------------|-----------|
| (五) 药物干预时机 | 12 |
| 四、充分的和良好对照的动物有效性试验 | 12 |
| (一) 一般要求 | 13 |
| (二) 试验设计的基本要求 | 13 |
| (三) 给药剂量的设计 | 15 |
| 五、外推人体有效剂量 | 16 |
| (一) 从动物和人体中获取 PK 和 PD 信息 | 16 |
| (二) 外推人体有效剂量 | 18 |
| 六、批准药物上市的附加条件 | 20 |
| 七、注释 | 21 |
| 八、参考文献 | 22 |
| 附件： 研究与研究报告 | 24 |
| (一) 研究计划 | 24 |
| (二) 试验报告 | 24 |

1 一、概述

2 (一) 背景

3 当开发用于治疗或预防由化学、生物、放射、核物质
4 (Chemical, Biological, Radiological and Nuclear, CBRN)引起的
5 的严重威胁人体生命健康的疾病的特殊药物时, 如果开展人
6 体有效性试验不符合伦理或现场试验不可行^[1], 药品监管机
7 构基于充分的和良好对照的动物有效性试验 (Adequate and
8 Well-Controlled Animal Efficacy Study) 数据及其他支持性数
9 据, 确定该药物很可能带来临床获益时, 可批准其上市^[2],
10 这种途径称为基于动物法则 (Animal Rule) 的药物注册。基
11 于动物法则注册药物由于无法开展人体有效性试验, 应在充
12 分评估其预期临床用途与价值的背景下开展研究, 需要依据
13 动物试验结果预测人体有效性, 并通过桥接动物和人体药代
14 动力学 (Pharmacokinetics, PK) 与药效学 (Pharmacodynamics,
15 PD) 数据外推预期人体有效剂量。本指导原则就动物模型、
16 充分的和良好对照的动物有效性试验以及外推人体有效剂
17 量等需要重点关注的问题进行阐述。

18 本指导原则仅代表药品监管机构当前的观点和认知, 随
19 着科学的发展、认知程度的深入和相关研究数据的积累, 将
20 不断完善和适时更新。鼓励研发者就研究计划及研发中的技
21 术问题与药品监管机构积极沟通。本指导原则的使用应遵守
22 我国相关法规, 并与其他相关技术指导原则相互参考使用。

23 (二) 目的

24 本指导原则旨在为开展人体有效性试验不符合伦理或
25 现场试验不可行的药物的动物有效性试验设计及评价提供
26 一般性技术指导和参考。

27 (三) 范围

28 本指导原则适用于治疗或预防由 CBRN 引起的严重威
29 胁生命的疾病的药物（包括疫苗），且这些药物因开展临床
30 有效性试验不符合伦理或不可行而无法获得人体有效性数
31 据。本指导原则不适用于联合用药的研发。

32 (四) 一般原则

33 基于动物法则评价药物有效性，需满足以下所有基本条
34 件：（1）致病因子的致病机制、受试药物治疗或预防的作用
35 机制应明确；（2）一般应在至少两种动物种属中开展有效性
36 试验，能够从动物反应外推到人体。如果仅使用一种动物种
37 属，则该动物模型必须充分验证、并能够很好预测人体反应；
38 （3）动物有效性试验的终点指标应与人体临床获益明确相
39 关，通常是增加生存率或降低死亡率，不能仅考察替代终点；
40 （4）动物药效学和药代动力学试验数据，或文献资料（可
41 能包含部分能够获得的人体数据），应足够支持人体有效剂
42 量的选择。

43 在评估动物有效性数据的充分性时，药品监管机构还会
44 考虑其他数据，如人体数据等。支持性的人体数据包括相同

45 适应症或非基于动物法则批准的相关适应症的临床有效性
46 数据。尽管不同类型的试验数据（如体外试验、其他类型动
47 物试验、人体试验等）对于预测人体有效性都具有一定支持
48 性，但基于动物法则注册药物需开展充分的和良好对照的动
49 物有效性试验。

50 基于动物法则注册药物的非临床药代动力学及安全性
51 评价需符合现有相关指导原则技术要求，若是已上市药物则
52 需提供已有研究资料。药物非临床安全性评价应遵循药物非
53 临床研究质量管理规范（Good Laboratory Practice, GLP）。

54 建议临床安全性研究采取与在传统审批路径下开发药
55 物类似的方式进行。由于纳入试验的受试者潜在获益的可能
56 性低，应慎重考虑风险，首选健康成年人，并在上市时获得
57 合理规模和组成的人体安全数据^[3]。

58

59 **二、动物试验的一般要求**

60 本指导原则下的特定试验研究包括动物模型的疾病过
61 程研究（Natural History Study）、为药物上市提供关键有效性
62 证据的充分的和良好对照的动物有效性试验、用于指导人体
63 有效剂量和给药方案选择的动物 PK/PD 研究等，这些试验研
64 究需遵循以下要求。

65 **(一) 受试药物**

66 充分的和良好对照的动物有效性试验、动物 PK/PD 试验
67 所用受试药物，建议在符合药品生产质量管理规范（Good
68 Manufacturing Practice, GMP）条件下生产。尽可能与未来上
69 市的药物一致，应符合药学研究的基本要求。

70 **(二) GLP 依从性**

71 为确保试验数据真实、完整及可溯源，充分的和良好对
72 照的动物有效性试验、动物 PK/PD 试验应最大限度遵循或参
73 照 GLP。

74 **(三) 实验动物**

75 动物法则的特定试验应采用未经使用的实验动物，合理
76 控制实验动物年龄、体重、性别组成、健康状况、饲养环境
77 等。试验开始前，应根据试验目的确定实验动物纳入及排除
78 标准。应使用足够数量的动物，满足统计学分析要求，确保
79 科学有效的试验结果。

80 **(四) 动物福利、干预和使用管理**

81 动物试验须遵照实验动物管理条例、实验动物质量管理
82 办法、实验动物饲养和使用机构质量和能力认可准则、实验
83 动物福利伦理审查指南等相关规定。

84 **1. 常规兽医护理**

85 试验方案需经过试验机构中动物福利与使用管理部门或
86 组织审阅批准，并进行全过程监督。试验过程中，由合格的

87 兽医提供充分的兽医监督和动物护理，保障动物福利。应建
88 立不影响试验目标的人道终点，制定科学的安乐死标准，尽
89 量减少濒死动物不必要的痛苦及降低潜在的试验偏差。制定
90 动物护理、救治与安乐死方案，包括适当的镇痛及对突发疾
91 病和意外状况（如受伤、应激反应）的治疗。在动物死亡（或
92 安乐死）前后应及时获得相关的组织样本，以确保数据的完
93 整性。

94 2. 模拟临床情况的支持性干预

95 动物疾病过程研究和动物有效性试验有可能涉及支持性
96 干预。所提供的支持性干预应尽可能模拟人类临床情况，并
97 与研究采用的动物种属相关。根据预实验试验或文献，可按
98 照既定的时间计划对所有动物实施支持性干预，或者根据预
99 先确定的干预因素对单个动物实施，但需考虑动物间干预差
100 异对药物有效性终点的潜在影响。

101 在动物有效性试验中，理想情况下支持性干预符合以下情
102 况：（1）符合药物预期临床使用条件，反映临床预期医疗干
103 预种类及时间安排；（2）酌情改变剂量、给药途径或医疗干
104 预产品，以更适于动物的具体状况。

105 3. 动物模型的干预

106 对特定疾病模型动物进行适当干预，使动物出现与人体
107 相似的疾病或病征，这种护理干预措施是动物模型开发的重
108 要因素^[4]。

109 在试验设计及分析时应考虑干预措施对动物（如毒性、
110 对免疫系统的影响等）和受试药物 PK 及 PD 的潜在影响。
111 由于不同动物之间的差异可能会影响试验结果，充分的和良
112 好对照的动物有效性试验应包括消除这种潜在干扰的方案
113 或措施。

114

115 三、动物模型

116 可靠的动物模型对于科学推测药物的人体效应、从动物
117 数据外推人体有效剂量和治疗方案至关重要。应基于模拟人
118 体疾病或病征的充分性及对受试药物的适用性选择动物模
119 型。理想的动物模型应具有与人体相似的病理生理机制、疾
120 病进程、症状和宿主免疫反应。

121 全面提供致病因子引起人类疾病的详细资料以充分支
122 持所选择的动物模型。这些数据可以来源于文献或历史研究
123 数据，但需科学、详实，能够充分评估动物模型的适用性。
124 应基于药物作用机制、剂型和给药途径，以及从动物试验数
125 据外推人体有效剂量及给药方案的方法，提供每一种动物模
126 型的适用性依据。

127 (一) 动物种属

128 根据目标适应症、药物作用机制等因素选择合适的动物
129 种属。动物种属应在暴露于致病因子后能够模拟人类疾病或
130 病征的病理特征，体现药物作用机制，预测药物在人体中的
131 作用，并外推人体有效剂量和给药方案。不要求使用特定的
132 动物种属，也不限于既往认可的动物模型。

133 有效性试验一般应在至少两种动物种属中进行，在某些
134 情况下可能需要在更多的动物种属中进行研究，以模拟人类
135 疾病或病征的相关特征以及人体对受试药物的反应。如果仅
136 在一种动物种属中开展药效学研究，则该动物模型应对预测
137 人体反应进行了充分验证。若在一个充分验证的动物模型中
138 开展一项有效性试验，则需在该模型中进行验证性试验；验
139 证性试验一般需在不同实验室开展，理由充分时，也可以在
140 同一实验室开展。如果具有相关人体有效性数据支持，验证
141 性试验可以豁免。

142 (二) 致病因子

143 1. 致病因子的类别

144 用于诱导动物疾病模型或病征的致病因子通常应与引
145 起人类疾病或病征的致病因子相同，并适用于受试药物的有
146 效性研究。若采用不同于人体的致病因子，应提供合理依据。
147 对于化学性致病因子，应明确其来源、纯度、处方、浓度以
148 及使用条件下的稳定性等信息。对于生物性致病因子，应明

149 确其来源、传代史、制备方法和浓度等相关信息，其选择应
150 基于已知的毒力因子并具有低传代史，应采用已知与人类疾
151 病爆发有关的细菌或病毒株。当生物致病因子菌株或血清型
152 与人类不同时，分析试验结果与拟定临床适应症的相关性会
153 受限，也会影响试验结果的外推应用。对于放射或核物质，
154 应明确其类型和来源等信息。

155 2. 致病因子的病理生理机制

156 动物模型中致病因子的毒性或毒力病理机制应与人体致
157 病因子类似。对于化学性致病因子，其毒性机制包括受体结
158 合、酶抑制、与细胞内成分结合等。对于生物性致病因子，
159 毒力病理机制是微生物致病的决定因素，微生物致病决定因
160 素包括毒素、促进入侵的物质、调节炎症反应的物质、与宿
161 主产生组织交叉反应的物质以及逃避宿主防御的机制等。对
162 于放射或核物质，其毒性机制包括 DNA 损伤和自由基产生
163 等。

164 3. 暴露途径

165 当疾病或病征的发病机制主要取决于致病因子的暴露
166 途径时，动物模型应使用与人体预期暴露相同的途径。当暴
167 露途径未知、致病因子所致疾病或病征与其暴露途径无明确
168 关联，或者不能在动物模型中复制时，可考虑其他替代暴露
169 途径，但需提供合理性依据。

170 4. 暴露剂量及其定量检测

171 在理想情况下，设定暴露量下的致病因子应在动物模型
172 中产生与人体预期类似的疾病或病征，包括范围和严重程度，
173 应详细记载致病因子的暴露途径与暴露剂量。当引起人类疾
174 病或病征的致病因子剂量未知或无法定量时，应详细说明试
175 验中致病因子的暴露情况^[5]。

176 从动物模型开发到动物有效性试验的整个过程，应建立
177 可靠的检测方法定量检测致病因子的暴露量（如病毒量、辐
178 射暴露量等），且能证明致病因子暴露剂量的一致性与可重
179 复性。个体动物的目标暴露量和实际暴露量通常应以绝对值
180 表示^[6]。

181 （三）动物易感性和响应性

182 所选择的动物模型应对致病因子敏感，对致病因子不敏
183 感的动物种属不适用于有效性研究。动物模型对致病因子的
184 响应性，应与人体暴露于致病因子后所产生的疾病或病征相
185 似。不同动物种属之间可能存在敏感性差异，应分析导致该
186 差异的因素。如果宿主免疫反应是人体疾病或病征发病机制
187 的一部分，那么在动物模型中宿主免疫反应应发挥类似作用。
188 如果由于病原体的宿主范围受限而难以建立合适的动物模
189 型，可采用密切相关的替代致病因子开展动物模型研究。

190 (四) 动物和人类疾病过程的对比

191 1. 动物疾病过程研究

192 动物疾病过程研究系动物暴露于致病因子后，监测并研
193 究由此产生的疾病或病征的发生、发展过程，包括临床表现
194 (如症状、体征、临床和病理特征、实验室参数、器官损害
195 程度、致死率等)、从暴露到临床表现出现的时间、临床表
196 现的时间进程/顺序以及严重程度。理想情况下，动物致病过
197 程研究应是前瞻性研究，有良好的质量控制、记录文件及统
198 计分析方法，能够预测预期的发病率和/或死亡率。此外，应
199 确定潜在的药物干预时机、疾病或病征的关键判定因素(如
200 动物体征、试验终点、生物标志物)。应关注动物年龄、性
201 别对疾病过程的影响。

202 为减少试验偏差，动物疾病过程研究应包括同期随机对
203 照(即无致病因子暴露的对照组)，尽量使用盲法。基于已
204 有信息和/或初步试验研究结果，在研究方案中明确观察时间
205 和频率。观察频率应足以描述疾病或病征的过程，确定有效
206 性终点和药物干预时机，一般应高于常规毒性试验中的动物
207 观察频率，且研究过程中每天观察频率可能不同。此外，
208 还应通过重复性试验或其他相关试验进一步证实动物疾病
209 过程的研究结果。

210 2. 动物和人类疾病过程的对比

211 详细比较动物和人体的疾病过程，包括从暴露到出现疾
212 病或病征的时间，临床症状发生及发展的时间进程、顺序及
213 表现。上述研究可能受到多个因素的影响，如致病因子的类
214 型、毒力或致死潜力、暴露途径、暴露水平（剂量、浓度、
215 时间等）、宿主因素（包括免疫状态）及护理干预。

216 某些人类疾病或病征缺乏相关的人体数据，或者人体数
217 据有限，在这种情况下，需谨慎对比人类与动物模型中的疾
218 病或病征的病理过程。

219 (1) 发病时间

220 动物发病的时间应与人体相似。暴露途径、暴露水平、
221 感染微生物的种类等因素都会影响发病时间，这些因素在动
222 物模型开发中应予以考虑。

223 (2) 疾病进展

224 理想情况下，动物模型中疾病或病征的进展（包括呈现
225 的顺序）应与人体情况相似；当不同时，应为疾病或病征识
226 别、治疗干预以及治疗结果的评估留出时间。如果发病和死
227 亡之间的时间过短，药物有效性试验需更加谨慎。需关注不
228 同暴露途径对疾病或病征进展的影响。

229 (3) 临床表现

230 对模型动物的疾病或病征的表征一般包括血液学及血
231 生化等实验室参数、组织病理学、大体解剖及结局（发病率

232 和/或死亡率)。明确动物临床表现的时间进程，比较动物和
233 人体之间的差异并解释原因。由于人体的一些症状（如发烧、
234 呼吸急促）可能难以在动物中观察或辨别，可能需要采用更
235 先进的技术进行检测。

236 **（五）药物干预时机**

237 在动物有效性试验开始前，根据动物疾病过程确定药物
238 干预的时机。如果在动物模型中观察到的症状与人体症状非
239 常相似，且能预测疾病的发展，则这些症状可能成为药物干
240 预的时机。在没有明确定义的疾病或病征的情况下，可采用
241 生物标记物作为干预时机，但需提供该生物标记物与人体疾
242 病或病征的相关性依据。分析生物标记物出现的时间进程与
243 动物疾病或病征发生的相关性，并明确其测定方法及预测能
244 力。

245 对于暴露后预防适应症，应确保动物暴露于致病因子后、
246 疾病或病征出现之前的合理时间内给药。由于动物不能模拟
247 人类的求医行为，因此，针对治疗适应症需制定科学的干预
248 方案，避免在疾病或病征确立之前实施干预治疗。

249

250 **四、充分的和良好对照的动物有效性试验**

251 动物有效性试验系用于替代人体有效性试验，因此动物
252 有效性评估需参照充分的和良好对照的人体有效性试验的
253 原则，试验终点能够证明人体具有重要的临床获益，通常是

254 提高生存率和/或降低死亡率。

255 应考虑药物作用机制、药物类别、剂型和给药途径，对
256 致病因子的致病机制及药物作用机制进行研究。这些信息对
257 动物模型选择至关重要，有助于判断药物的安全性或有效性、
258 解释动物试验结果、评估是否需要附加试验、确定可用于选
259 择人体有效剂量和给药方案的相关生物标记物。与受试药物
260 属于同一治疗类别或药理类别的其他药物的信息也有助于
261 选择动物模型与解释试验结果。

262 (一) 一般要求

263 动物有效性试验的设计应能模拟受试药物的最终临床
264 应用，获得与人体预期药效相似且有意义的结果。充分的和
265 良好对照的动物有效性试验应符合或达到以下基本要求：

266 1. 能够评估药物暴露-反应 (Exposure-Response, E/R)
267 关系。

268 2. 试验应符合随机、盲法的基本要求，可采用可变区
269 组的随机方法以尽量减少试验偏差。应预先设定安乐死标准，
270 分析该标准对结果解释的潜在影响。所有参与动物护理干预
271 和/或安乐死决策的人员（如试验负责人、兽医、动物护理人
272 员、技术人员等）应设盲；所有负责收集、评估或分析解释
273 试验数据的人员也应设盲。

274 (二) 试验设计的基本要求

275 1. 应设置安慰剂对照组，不采用非劣效设计。将安慰剂

276 对照组获得的数据与动物模型或疾病过程研究中获得的数据
277 据进行比较，以证明动物模型的可重复性。如果已有其他药
278 物被批准用于相同的临床适应症，且与受试药物采用相同的
279 动物模型，除了受试药物和安慰剂药物外，建议使用已批准
280 的药物作为阳性对照。

281 2. 选择合适的致病因子，设计合理剂量和暴露途径。若
282 致病因子采用替代暴露途径，应提供充分理由。

283 3. 采用合理的给药途径。除非有充分的理由，药物在动
284 物中的给药途径应与人体给药途径相同。为提供可比较的药
285 物暴露，动物与人体的给药方案可能不同。

286 4. 制定合理的药物干预方案。当采用生物标记物作为干
287 预触发因素时，需提供科学性和可行性的依据。

288 5. 制定科学的观察计划。优化试验进程中的观察频率以
289 评估真实的治疗效果和发现可能的不良反应。根据疾病或病
290 征的机制，试验过程中的观察频率可能会有所不同。在获得
291 尽可能多的有效数据的同时，应避免实验动物不必要的痛苦。
292 试验持续时间取决于拟定试验终点，应包括足够的观察时间
293 以观察停药后疾病或病征的复发情况。

294 6. 设计合理的动物护理、干预方案，包括常规兽医护理、
295 模拟临床的支持性干预。需考虑支持性干预对动物的潜在影
296 响，尤其对药物有效性与药代动力学的影响。若试验纳入支
297 持性干预，试验结果应能说明“支持性干预+药物组”优于

298 “支持性干预+安慰剂组”。

299 7. 试验终点应与临床获益明确相关，通常是提高生存
300 率和/或降低死亡率。对次要终点进行分析，有助于了解疾病
301 或病征的发展和治疗效果。

302 8. 制定前瞻性统计分析计划，确定适当的统计显著性
303 水平，包括随机化程序、缺失或异常数据的处理方法等。

304 (三) 给药剂量的设计

305 给药剂量的设计应科学合理，为指导人体有效剂量的选
306 择提供充分的试验证据。对于小分子药物和治疗性生物制品，
307 在确定充分的和良好对照的动物有效性试验的给药剂量前，
308 应先开展剂量探索试验，明确动物体内药物 E/R 关系。剂量
309 探索试验应至少设立 3 个剂量组，有合适的梯度间隔，便于
310 确定 E/R 曲线以及最大药效剂量。最大药效剂量是指药效(如
311 生存率)随着剂量增加而增大至药效平台时，即使继续增加
312 剂量但药效不再增大时的最小剂量。充分的和良好对照的动
313 物有效性试验所设计的剂量中，应至少包含一个最大药效剂
314 量。

315 对于疫苗，需开展预实验和概念性验证试验，根据所设
316 定的研究终点在疫苗剂量和预期的免疫应答之间建立关系。
317 充分的和良好对照的动物有效性试验应采用能够在动物体
318 内产生与人体相同免疫反应的接种剂量。在相似的免疫反应
319 下，动物免疫的剂量、途径及程序可能与人体有所不同，需

320 提供合理性依据。

321 应考虑在临床用药环境中可能联合使用的药物，评估联
322 合用药对受试药物活性/药效的影响，并分析联合用药是否
323 存在吸收、分布、代谢和排泄（Absorption, Distribution,
324 Metabolism, Excretion, ADME）的协同或拮抗作用。当确定
325 联用药物存在相互作用时，应关注对人体有效剂量选择的影
326 响。

327

328 **五、外推人体有效剂量**

329 根据人体和动物 PK 和 PD 数据、充分的和良好对照的
330 动物有效性试验的药效剂量以及其他相关数据或信息，外推
331 预期对人体有效的药物剂量和给药方案。外推人体有效剂量
332 方法会因以下因素而有所不同，包括但不限于：药物靶点、
333 已批准的相关适应症的临床经验、生物标记物适用性与预测
334 价值。

335 **（一）从动物和人体中获取 PK 和 PD 信息**

336 应在健康动物和健康受试者中进行药物 ADME 研究，并
337 研究药物血浆蛋白结合及体外药物相互作用等。在药物研发
338 早期阶段，应确定药物清除形式。如果药物经代谢后消除，
339 应鉴定代谢产物并了解代谢途径，有助于分析与临床中可能
340 联用药物之间的潜在相互作用以及预测人体之间的代谢差
341 异。应采用经验证的检测方法测定药物浓度。

342 在充分的和良好对照的动物有效性试验中，应确定与疗
343 效相关的药物暴露水平。比较疾病模型动物与健康动物的 PK
344 数据，以确定致病因子诱导的疾病或病征是否影响受试药物
345 PK。

346 在动物模型中明确药物 PK 参数与 PD 参数（如疗效终
347 点、生物标记物）的相关性，建立 E/R 曲线。PK 参数包括
348 血浆浓度-时间曲线下面积（Area under Concentration-Time
349 Curve , AUC）、达峰血药浓度（Maximum (peak) Plasma
350 Concentration, C_{max} ）、最低血药浓度（Minimum (trough)
351 Plasma Concentration, C_{min} ）及稳态血药浓度（Steady-State
352 Plasma Concentration, C_{ss} ）等。当使用生物标记物作为人体
353 有效剂量选择的依据时，应明确该生物标记物在动物和人体
354 中的测定方法及其预测效能。疫苗通常不需要进行常规的药
355 代动力学研究。

356 对于疫苗，应在健康动物和健康受试者中进行免疫原性
357 研究，获得重要的免疫参数，包括最佳剂量、免疫程序、保
358 护所需时间和免疫持续时间。在动物模型中明确免疫标记物
359 （如中和抗体）与保护力之间的相关性。

360 与传统药物研发方法一样，健康受试者的临床试验应评
361 估不同剂量范围内的安全性、PK 或免疫原性。基于非临床
362 和人体数据，确定适当的人体剂量上限，用于支持最终人体
363 有效剂量的选择。

364 (二) 外推人体有效剂量

365 应根据受试药物的具体情况选择合适的剂量外推方法，并
366 充分考虑各种影响因素。

367 1. 若药物作用机制是直接作用于致病因子，并非通过作
368 用于宿主起效，如靶向微生物病原体的抗微生物药物，或旨
369 在结合或解毒的药物（如抗氰化物或神经毒素药物）。在这
370 种情况下，可采用体外试验数据预测受试药物的靶浓度或靶
371 剂量，确定动物模型中药物活性相关的 PK/PD 参数，指导动
372 物有效性试验的剂量选择，并结合人体相关 PK / PD 参数，
373 最终支持人体有效剂量的选择。

374 对于抗菌药物，体外试验可用于考察 PD 特征，获得最
375 低抑菌浓度（Minimum Inhibitory Concentration, MIC）等关
376 键信息，并通过非临床试验确定与药效作用相关的 PK/PD 参
377 数，如 C_{max}/MIC 比值、 AUC/MIC 比值、MIC 以上有效浓度
378 的维持时间等。

379 2. 若受试药物已批准用于其他临床适应症，可根据已获
380 得的人体 PK/PD 数据指导动物药效剂量的选择，再结合动物
381 药效学数据指导目标适应症人体的剂量选择。例如，治疗肺
382 炎的某种抗菌药物已获得的人体 E/R 数据，可用于指导肺鼠
383 疫适应症动物有效性试验的剂量选择，该剂量下药物的有效
384 性需在动物模型中进行评价。

385 3. 通过适当的生物标记物外推人体有效剂量。应证明生

386 物标记物与药物作用机制以及预期临床疗效（提高生存率和
387 /或降低发病率）的相关性，并确定在人体有效剂量下，人体
388 生物标记物达到动物有效性试验起效剂量范围内的水平。对
389 于疫苗，可根据其作用机制选择相应的免疫标记物（体液和
390 /或细胞应答）。

391 4. 当药物在动物体内的 E/R 关系已建立、但缺乏合适的
392 生物标记物作为桥接终点指标时（也缺乏其他替代方法），
393 假定人体 E/R 关系与动物的 E/R 关系相似是合理的，在充分
394 了解动物 E/R 关系、动物最大药效剂量下暴露量以及人体最
395 大剂量下暴露量的前提下，可采取一种更保守的方式推测人
396 体有效剂量，即通过直接比较人和动物的药代参数（如 AUC、
397 C_{max} 、 C_{min} 、 C_{ss} ）选择人体有效剂量。

398 当不确定人体 E/R 关系与动物 E/R 关系是否类似时，在
399 药物安全窗允许的情况下，所选人体有效剂量下暴露量可以
400 超过动物最大药效剂量下暴露量，理想状态下可达到数倍。
401 为了进一步减少亚治疗暴露量（Sub-Therapeutic Exposures）
402 的可能性，人体有效剂量的选择还应考虑人体、健康动物及
403 模型动物中暴露参数的变异性，以保证人体中的任何低暴露
404 量都大于动物药效剂量下的暴露量。

405 在确定人体有效剂量时，应考虑种属间 ADME 的差异。
406 动物和人之间 ADME 的差异，可能会导致不同种属间药-时
407 曲线不同，需调整动物有效性试验的给药剂量或给药方案以

408 获得与人相似的药-时曲线。应考虑动物和人血浆蛋白结合特
409 性的差异，如果所选动物种属的血浆蛋白结合特性与人体不
410 同，则应关注游离药物的系统暴露。

411 5. 在与药品监管机构讨论后，外推人体有效剂量也可采
412 用其他方法，如 PK 模型、PK/PD 模型、生理药动模型或群
413 体药动学模型等。

414 动物有效性试验和外推人体有效剂量的策略仍处于探
415 索和发展阶段，将不断修订和完善。

416

417 **六、批准药物上市的附加条件**

418 基于动物法则批准上市的药物，需附加以下条件：

419 （一）当人体有效性试验可行且符合伦理的情况下，应
420 进行上市后研究（如现场试验）以评估安全性及临床获益。
421 研发者应拟订切实可行的临床有效性试验方案，并在申请生
422 产时一并提交；

423 （二）制订具体措施确保用药安全，如限定于分发给接
424 受过特殊培训的机构或医疗保健人员，要求特定类型的随访
425 以及强制要求保存记录；

426 （三）说明书和/或标签中应说明药物由于伦理或可行性
427 原因，该药物仅采用动物有效性试验数据支持上市。应注明
428 药物的其他信息，如用法用量、禁忌症、可预测的安全性风
429 险、不良反应、预期获益和药物相互作用等。

430 (四) 针对基于动物法则批准的药物应建立上市后登记
431 系统, 收集散在患者信息及治疗后的有效性和安全性数据。

432 (五) 基于本指导原则批准上市的药物, 当人体有效性
433 试验可行且符合伦理的情况下, 应进行确证性临床试验以评
434 估药物的安全性及临床获益。若无法获得与动物有效性试验
435 相应的疗效或存在安全性问题, 则会按照相关程序撤销其上
436 市。

437

438 七、注释

439 [1] 通常, 确定故意暴露的人体试验是否符合伦理较容易,
440 但对于确定人体现场试验是否可行存在一定挑战, 取决于拟
441 定适应症。可能影响试验可行性的因素有: (1) 低患病率和
442 /或发病率; (2) 每年的发病率不可预测; (3) 可能暴发的地
443 理位置无法预测; (4) 发生在缺乏关键基础设施的区域; (5)
444 发生在对受试者或研究者的安全性有额外威胁的区域。申请
445 人需提供动物法则适用性的合理性依据。

446 [2] 基于动物法则获批上市不等同于正式上市, 不应作为药
447 物研发的最终目标, 获批上市时附加条件详见第六部分。

448 [3] 上市所需的人体安全性数据的规模和组成取决于: 目标
449 适应症、药物的毒性和/或已知该类药物的信息。如果在研究
450 人群中未发生特定的不良反应, 则需要至少 300 人的数据库

451 (在 95%的置信区间内排除 1%的特定不良反应发生率, 如

452 肝功能衰竭)。对于拟用于大量健康人群且具有可变或不明
453 确风险的疾病或病征的药物，需要大量的安全性数据来支持
454 风险-获益评估。上述建议的有关安全性数据库规模的人数，
455 是指采用拟定的用药途径、剂型和处方，暴露于拟定用药剂
456 量、方案和周期的个体。

457 [4] 建立胃肠急性放射综合征模型时，有必要减弱在该放射
458 综合征发生之前或同时发生的造血异常急性放射综合征所
459 致的潜在致命影响。因此，在动物模型开发时需考虑减弱造
460 血异常急性放射综合征的干预措施，如照射或骨髓移植期间
461 屏蔽部分骨髓等。

462 [5] 核事故后人体的辐射暴露可能未知，应详细说明试验中
463 辐射暴露的方法，包括辐射的类型、来源、剂量及频率，
464 全身与局部辐照以及与临床情况的相关性。

465 [6] 例如，采用克隆形成单位或噬斑形成单位表示生物性因
466 子暴露量，采用 Gy 表示辐射剂量，采用相关专业术语（如
467 半数致死量）表示致病因子毒性或毒力。

468 八、参考文献

469 [1] FDA. Product Development Under the Animal Rule
470 Guidance for Industry, (2015).

471 [2] 余珊珊，尹华静，王庆利，胡晓敏. 基于动物法则批准上
472 市的药物以及动物有效性试验概述，中国药学杂志, (2018).

- 473 [3] 余珊珊, 尹华静, 王庆利, 胡晓敏. 浅析美国 FDA 动物
474 法则的基本原理, 中国药学杂志, (2019).
- 475 [4] “动物法则”在烈性传染病防治药物和生物制品开发中
476 的应用, 中国人兽共患病学报, (2018).
- 477 [5] 张文鹏, 张志伟, 庄笑梅. 基于 FDA “动物法则”外推
478 超常规抗毒药物人用剂量的方法解读和思考, 中国药理学通
479 报, (2020).

480 附件：研究与研究报告

481 (一) 研究计划

482 基于动物法则批准药物是一个复杂、反复论证的过程，需
483 要制定药物开发计划并对重要问题进行讨论，包括但不限于
484 以下问题：

- 485• 拟定临床适应症以及受试药物是否适用动物法则；
- 486• 与药物预期临床使用相关的动物试验设计；
- 487• 动物模型的开发和选择，必要时包括动物疾病过程研究设计；
- 488• 概念验证研究结果；
- 489• 选择人体有效剂量及给药方案的拟定方法；
- 490• 充分的和良好对照的动物有效性试验的设计；
- 491• 保障数据质量和完整性的拟定方法；
- 492• 人体安全数据库的大小和组成；
- 493• 上市后研究计划或方法（如现场研究），在研究可行且合乎
494 伦理的情况下证明安全性和临床获益；
- 495• 其他重要问题。

496 药物研发由数据驱动。任何研究计划都允许在收集和分
497 析数据、预测或预期发生变化时进行修改或优化。研发者有
498 责任提供完整、准确的研究资料，应对任何与本指导原则所
499 述偏离之处进行解释。

500 (二) 试验报告

501 完整的试验报告应包括但不限于以下内容：

- 502• 前瞻性试验设计方案（包括统计分析计划）、方案修改和方
503 案偏差说明；
- 504• 试验设计要素需详细说明，包括试验使用动物种属的特性，
505 受试药物和对照药物的配方、管理；详细描述致病因子的特
506 性、制备和交付等全过程信息；
- 507• 全面描述试验流程；
- 508• 试验中每个时间点所评估的每个参数或变量的结果、任何计
509 划外的护理干预等。

510