

治疗用生物制品非临床安全性
技术审评一般原则

药品审评中心
二〇〇七年一月

目 录

一、概述	1
二、治疗用生物制品的主要特点	2
三、非临床安全性评价的一般原则	6
四、非临床安全性评价的主要考虑	7
五、非临床安全性评价的主要内容和具体要求	12
六、结语	18
七、参考文献	19

一、概述

治疗用生物制品非临床安全性评价的主要目的与化学药物一致，主要为：1) 确定潜在的毒性靶器官和毒性反应的性质、程度及其可逆性；2) 推测人体使用的安全起始剂量以及随后的剂量递增方案；3) 确定临床监测的安全性参数。

但是，生物制品非临床安全性研究的方法和内容与常规化学药物存在许多不同之处，常规化学药物的安全性评价方法和模式并不都适用于治疗用生物制品。生物制品的非临床安全性研究更多强调根据生物制品特点采取具体问题具体分析的原则来评价其安全性，以支持该类生物制品的临床开发和上市批准。

本技术审评一般原则中的治疗用生物制品（以下简称生物制品）是指采用不同表达系统的工程细胞（如细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞）所制备的蛋白质、多肽及其衍生物，它包括细胞因子、纤维蛋白溶解酶原激活因子、重组血浆因子、生长因子、融合蛋白、酶、受体、激素和单克隆抗体等。本技术审评一般原则也可适用于化学合成多肽、从（人）组织提取的单组分的内源性蛋白，但不包括基因治疗产品、体细胞治疗产品、变态反应原制品、由人或动物的组织或者体液提取或者通过发酵制备的具有生物活性的多组份制品、微生态制品、治疗用疫苗、寡核苷酸产品和血细胞组分。

本技术审评一般原则综合考虑了生物制品的特点、药物非临床安全性和有效性评价的一般规律和我国药物研究技术的工作实际，试图科学合理

地阐明治疗用生物制品非临床安全性研究和评价的总体原则，为该类产品的非临床安全性技术审评提供指导，也可申报单位进行治疗用生物制品非临床安全性研究提供参考。

二、治疗用生物制品的主要特点

治疗用生物制品的质量控制特点和生物学特点是确立该产品非临床安全性评价特殊性和各种注册类别制品非临床安全性研究和评价策略的基础。

（一）质量控制特点

生物制品的化学结构难以通过标准化学分析方法确认，是需要应用免疫学、生物分析技术测定表达量和活性的高分子量物质。该类产品的生物活性与其氨基酸序列和空间结构等有密切关系。与化学药物相比，其质量控制的特点表现在：

1、结构确认的不完全性

生物制品多数为蛋白质或多肽及其修饰物，具有分子量相对较大，结构复杂多样性和可变性等特点，通过现有的理化方法和手段不能完全确认其化学结构特征，如产品的空间构象等。

2、质量控制的过程性

生物制品的结构特性容易受到各种理化因素的影响，且分离提纯工艺复杂，因此其质量控制体系是针对生产全过程，采用化学、物理和生物学等手段而进行的全程、实时的质量控制。生产过程中每一环节或制备条件的改变均可能影响其非临床安全性评价的合理性。

3、生物活性检测的重要性

生物制品的生物活性与其药效和毒性有一定或较好的相关性，因此药效学 and 安全性研究应关注生物活性的测定。鉴于生物制品结构确认的不完全性，生物活性检测成为反映生物制品天然结构是否遭受破坏、生产各阶段工艺合理性和评价终产品质量控制的重要内容，也成为非临床药理毒理、药代等试验方案中剂量确定的依据。

（二）生物学特点

1、种属特异性

生物制品在不同动物种属的作用靶点（例如受体）存在结构差异，或信号传导通路不同，从而可表现出不同的反应类型。安全性试验需采用能反映人体生物制品活性的相关动物种属来进行研究。

2、免疫原性

免疫原性是指机体受刺激后产生的对该抗原的特异的适应性免疫应答，涉及细胞和体液免疫应答，也包括固有性免疫应答。许多源性大分子（蛋白质和多肽）生物制品对试验动物而言都是异源分子，可存在免疫原性如抗体产生。非临床试验中应关注免疫原性对生物制品药效学 and 安全性评价的影响。

3、多功能性

多肽和蛋白质类生物制品往往具有广泛的作用靶点和病理生理、药理作用（可能包括继发性基因表达所诱导的反应），有的是预期的药效作用，有的为非预期的毒性作用，这与多肽和蛋白质在体内受体（对单克隆抗体产品而言为抗原）的多器官广泛分布有关，有时可在某些重要的生命器官

如心脏、大脑等组织分布，出现严重的非预期不良反应。非临床安全性评价需关注该类产品在不同动物种属的多功能性，必要时可选用转基因动物的靶基因或受体来预测一个生物制品的临床研究风险性。

三、非临床安全性评价的一般原则

（一）常规研究的适用性

鉴于生物制品结构和生物学性质的专一性和多样性，包括种属特异性、免疫原性和无法预料的多种组织亲和性等，常规的药物毒性试验的研究思路，包括研究步骤、考察项目等，可能不一定完全适合生物制品。

（二）具体品种具体分析

应根据具体生物制品的立题设计（包括药物设计思路、作用机制、分子结构特点、创新性程度和特点等）、质量控制、非临床安全性和临床特点（临床适应症的性质和用药人群、临床拟用药剂量、是否已有较多人用经验、预期重要临床不良反应等）和注册法规中治疗用生物制品注册分类及申报资料项目要求、其它相关技术指导原则等来对上述内容进行具体问题具体分析。对于那些在结构和药理作用上与已有大量临床经验的产品类似的生物制品，可酌情减少毒性试验。

鉴于生物制品的化学特点，其质量控制是从目的基因确立、表达载体的构建、细胞库的建立到原材料、生产控制、质量标准的全过程的质量控制，非临床安全性研究是在此基础上的针对相关安全性担忧而进行的毒理学“质量控制”，两者密切关联、相互影响，上述药学质量控制因素的

改变都有可能影响到已有的安全性评价的结论,并可能因此而提出新的非临床安全性及相关研究的要求。

(三) 良好的试验管理规范 (GLP)

毒性试验条件应符合 GLP 要求。若不符合 GLP 条件,应阐明其对于总体安全性评价的影响。

四、非临床安全性评价的主要考虑

(一) 生物制品安全性担忧的性质和来源

治疗用生物制品的安全性担忧主要包括三个方面,一为其药理作用的放大或延伸,二为免疫毒性,包括免疫原性、免疫抑制和刺激反应及过敏反应,三为杂质或污染物所致的相关毒性。

其安全性担忧的来源主要包括生物制品本身和杂质,前者一般包含活性成分和产品相关蛋白,杂质主要包括与工艺相关的杂质和产品相关杂质以及环境污染杂质。工艺相关的杂质是指生产过程中产生的杂质,如宿主细胞蛋白、DNA,培养物(诱导剂、抗生素或其他培养基成分等),纯化等工艺产生的杂质(酶、化学试剂、无机盐、溶剂、载体、抗体等);产品相关杂质是指产品肽链的截短或延长形式、修饰形式(去酰胺化、异构体、二硫键错配、糖基化、磷酸化等)、聚合体、多聚体等;环境污染杂质包括细菌内毒素、可能携带的病毒和有害微生物等;宿主细胞(如细菌、酵母、昆虫、植物和哺乳动物细胞)的污染也存在潜在的危险性。这些均应严格控制。

若理化性质和生物活性与产品本身相似,变异体可作为产品相关蛋白

而不是杂质来对待。

总之,对具体产品安全性担忧的性质和来源的分析与判断可以有针对性确定非临床安全性研究的试验项目和具体设计,以最大限度地为人体临床研究提供有价值的信息。

(二) 受试物的质量要求

安全性考虑可能涉及产品中存在的杂质或污染物,可通过纯化过程去除杂质和污染物,而不是为其质量控制建立一套非临床的试验方案。非临床安全性评价主要是针对生物制品的活性物质本身,杂质的安全性问题应尽可能地通过质量控制手段来解决。

一般来说,药理和毒理试验所用产品应与拟用于初期临床试验的产品具有可比性。药物开发过程中允许为提高产品质量和产量进行正常的生产工艺改进,但应考虑此类改变对于动物试验结果外推至人体的可能影响。

药物开发过程中若采用了一种新的或改进的制备工艺,或产品及其处方出现重大改变时,应证明其可比性。可比性评价应基于生化和生物学特征(如鉴别、纯度、稳定性和效价),某些情况下可能需要增加其它试验(如药代动力学、药效学和/或安全性试验)来阐明所用方法的科学合理性。

(三) 相关动物种属/模型的选择

生物制品的生物活性与动物种属和/或组织特异性相关,其安全性评价常常不能按标准毒性试验采用常规动物(如大鼠和犬),而应使用相关动物种属。相关动物种属是指受试物在此类动物上受体或抗原表位有表达,能够产生药理活性,其对生物制品的生物学反应能模拟人体反应。例如细胞因子在相关动物种属上可与相应细胞因子受体结合,亲和力与其在人相

应受体上的表现相似，且产生与预期人体反应相似的药理作用。免疫化学和功能试验等许多技术可用于确定相关动物种属，体外亲合力试验、传统的竞争结合试验或细胞功能试验常可用于比较种属间的药理活性。生物制品在人体作用靶点的克隆、表达和纯化通常是种属比较时应进行的研究工作，了解有关受体/抗原表位分布的知识有助于科学评价潜在的体内毒性。

用于单克隆抗体试验的相关动物，应能表达所预期的抗原表位并能证明其与人体组织具有类似的组织交叉反应性，从而提高评价其与抗原决定族结合及其非预期组织交叉反应所致毒性的能力。若能证明非预期的组织交叉反应性与人体的类似，即使是一种不表达所预期抗原决定族的动物，对毒性评价仍有一定意义。

安全性评价方案一般应包括两种相关动物种属，但在某些已证明合理的情况下，如只能确定一种相关动物种属或对该生物制品的生物学活性已十分了解，一种相关动物种属已足够。此外，即使短期毒性试验必须用两种动物确定毒性，随后的长期毒性试验可能仍有理由使用一种动物，例如当两种动物的短期毒性试验结果类似时。

不相关动物种属的毒性试验可产生误导，因而应避免。如果无相关动物种属时，建议考虑使用表达人源受体的相关转基因动物或使用同系蛋白进行安全性等研究。应用同系蛋白应关注其生产过程、杂质/污染物种类和含量、药代动力学特征和确切的药理机制，及其与拟用于临床产品的可能不同之处。如不能应用转基因动物模型或同系蛋白时，可考虑采用一种动物进行有限的毒性试验如包括心血管和呼吸等重要功能指标的长期毒性试验（也称重复给药毒性试验），但应结合疾病适应症特点、产品性

质、技术难度等来判断其必要性和可行性。

近年来，模拟人类疾病的动物模型研究进展很快，包括诱发及自发疾病动物模型、基因敲除及转基因动物。这些动物不仅可用于药效学、药代动力学研究，同时可为安全性研究提供有价值的信息。某些生物制品可应用疾病动物模型替代正常动物来进行毒性研究，此时应阐明这种选择的合理性。考虑到疾病动物模型并不常用于安全性评价，可参照的历史数据也相对缺少，应关注动物基础数据的收集及其对试验设计方案优化的重要作用。

（四） 动物数量/给药剂量的确定

每个剂量所用的动物数直接影响毒性的检测。样本量小可能会导致未能观察到一些毒性表现。受样本量小限制的非人类灵长类动物试验可通过增加观察的次数和延长观察时间而得到部分补偿。

应关注生物制品在所用动物种属的药代动力学、生物利用度，以及可安全、人道地给予的药物容量。如果活性成分清除较快或溶解度低，可采用补偿的方式，增加实验动物的给药次数（与拟用临床试验方案相比）。应确定试验动物的暴露水平，并与临床暴露量比较，也应考虑容量、浓度、制剂和给药部位的影响。若受到生物利用度、给药途径、动物大小或生理状态等限制，采用与临床不同的给药途径也可被接受。

剂量设置应反映剂量-毒性反应关系，包括一个中毒剂量和一个未观察到不良反应的剂量（NOAEL）。对某些毒性很小的产品，不可能规定一个特定的最大剂量，但应提供剂量选择以及与预计人体暴露量倍数（安全范围）的合理性。为此，应考虑其预期的药理/生理作用、足量受试物的可

获得性和推荐的临床适应症等。当一个产品在所选动物细胞的亲和力和效力比人细胞的低时，应该用更高剂量进行动物试验。

（五）免疫原性

很多拟用于人的生物制品对动物有免疫原性，因此该类产品进行长期毒性试验时，给药期间应检测抗体以帮助解释试验结果。应明确抗体反应特点，如滴度、出现抗体的动物数、中和或非中和抗体等，并将抗体的出现与所有药理和/或毒理的变化综合考虑。尤其在解释数据时应考虑抗体形成对药代动力学/药效参数、影响范围和/或不良反应的严重程度、补体活化或出现新毒性作用等的影响，也应注意评价与免疫复合物形成和沉积有关的病理变化。

除非大多数动物的免疫反应中和或消除了生物制品的药理和/或毒理作用，否则检出抗体（即使是中和抗体）不能单独作为提前终止非临床安全试验或改变试验设定观察期限的标准。若对安全试验数据的解释不受这些问题的干扰，可认为抗体反应并无特殊意义。

在动物中诱导了抗体形成并不能预示在人体可能产生抗体。人体可能产生抗人源蛋白的血清抗体，但往往出现抗体后仍存在治疗作用。人体很少发生对重组蛋白的严重过敏反应。一般对蛋白产品呈阳性的豚鼠过敏试验结果不能预测人体反应，但对那些针对试验动物和人体均为异体蛋白的生物制品，豚鼠等动物的过敏试验结果对预测人体临床的过敏反应可能仍有一定价值。非人灵长类作为一个良好的模型可预示多种重组蛋白在人体的相关免疫原性。

生物制品的长期暴露试验中，一些小分子量的人源蛋白在动物体内不

会产生免疫原性,或者产生很弱的免疫原性,它们也未见产生中和性抗体。即使对人蛋白产生抗体,也不一定会引起免疫病理改变或中和活性。

五、非临床安全评价的主要内容和具体要求

本部分内容主要阐述治疗用生物制品非临床安全性评价所涉及的药理毒理各项试验的特点和基本要求。涉及与化学药相同的内容和要求请参见已发布的化学药相关技术要求和指导原则。

(一) 生物活性测定/药效学试验

进行生物制品的生物活性测定有助于毒理学结果的评价。生物活性可用体外测定法予以评价,以确定产品的何种作用与临床药效和安全性相关。测定受体结合、受体亲和力和/或药理作用,可有助于选择合适的动物种属和进一步的体内药理和毒理试验,也可以用来支持临床试验适应症等选择的合理性。

对于单克隆抗体,应详细描述抗体的免疫学性质,包括抗原特异性、补体结合、交叉反应和/或对人非靶组织的毒性。应利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。

安全性研究过程中监测药效学/生物活性指标可提供在疾病状态下的安全性信息。从相关动物角度考虑,生物制品的有效性是安全性评价的基础,应从生物制品的生物学特点、作用机制和开发立题角度加强生物制品有效性研究,提高生物制品药效学研究的针对性,为临床研究方案的合理设计提供重要信息。

（二）一般药理学试验

一般药理学试验的目的在于提示治疗用生物制品对机体主要生理系统功能(如心血管、呼吸、肾脏和中枢神经系统)的影响。它可以单独进行,也可以结合其它毒性试验同时进行。常采用合适动物模型研究潜在、非预期的药理作用,也可采用离体器官或其它非整体动物的试验系统。试验结果可用于解释靶器官的毒性发生机理,但应慎重考虑毒性反应与用药人群和临床适应症的关系。

（三）急性毒性试验

通过急性试验可获得剂量与全身和/或局部毒性之间的剂量-反应关系,试验结果有助于选择长期毒性试验的剂量。急性毒性试验需考虑动物种属的选择。若毒性反应轻微时应谨慎评价。急性毒性试验可结合在一般药理学或模型动物药效学试验中进行。也可考虑将一般药理学参数结合到这些试验的设计中。

（四）长期毒性试验

长期毒性试验的动物种属选择考虑见前述三（四）。给药途径和方案(如每天给药或间断给药)应充分考虑临床拟用途径或用药暴露情况。毒代动力学研究对药物毒性评价有重要意义,应尽可能考虑在长毒试验中进行毒代动力学参数的检测。

试验设计一般应包括恢复期,以观察毒性的可逆性、潜在的药理/毒性反应加剧和/或潜在的延迟毒性。对于药理/毒理作用持续时间较长的生物制品,其恢复期的观察期限应延长,直至毒性反应的恢复被证实。长期毒

性试验的期限应根据其临床疗程和适应症情况确定，大多数生物制品的动物给药期限为 1-3 个月。对于计划短期使用（如 7 天以内）以及治疗紧急危及生命疾病的生物制品，一个月重复给药试验可以支持其临床试验以及上市批准。对拟用于慢性适应症的生物制品，一般给药期限为 6 个月。计划长期使用的生物制品，应科学地阐明长期毒性试验给药期限确定的合理性。

（五）免疫原性/毒性试验

免疫毒理学评价的内容之一是评价潜在免疫原性。很多生物制品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。靶细胞表面抗原的表达若被改变，则提示有自身免疫的可能。免疫毒理研究可考虑进行筛查试验，若出现阳性结果，则随后需进行机理研究以阐明其作用机制。然而，常规的阶梯式试验方法或标准试验组合并不被推荐用于生物制品的免疫毒性评价。

考虑到许多治疗用生物制品具有免疫调节作用，因此免疫抑制和免疫刺激反应是值得关注的免疫毒性。建议进入 I 期临床研究前在常规的动物重复给药试验中重点观察相关的免疫指标，包括血液学（含白细胞分类）、详细的免疫器官组织病理学检查和淋巴器官称重。若上述研究发现明显异常，还应考虑进行相关的免疫功能试验以明确其作用的机理，为临床研究方案的设计提供重要参考。

（六）生殖毒性试验

应根据产品、临床适应症和拟用患者人群情况决定是否需要进行生殖毒性试验。其具体试验设计和给药方案（如给药期限、动物选择）可根据

种属特异性、免疫原性、生物学活性和/或过长的消除半衰期等特点来考虑。若存在某些涉及潜在发育免疫毒性的担忧时，特别是对于某些有长效免疫作用的单克隆抗体，应对试验设计进行修改，以评价对新生动物免疫功能的影响。

某些特殊类型的化合物(如干扰素，其唯一相关动物种属为非人灵长类动物)的潜在生殖毒性可能已有大量的文献资料。如果一个相关新化合物的机理研究提示其很可能引起相似作用时，则可能无必要进行正规的生殖毒性试验。此时应提供评价其潜在生殖毒性的科学依据。

(七) 遗传毒性试验

常规用于药物评价的遗传毒性试验并不适用于生物制品，因此通常不需要进行这些试验。一般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，大量的多肽/蛋白质给药也可能得到无法解释的结果。对于某些生物制品，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，但标准的一组遗传毒性试验并不能用于检测这类情况，此时可能需要开发替代的体内或外模型来评价该相关毒性。

(八) 致癌性试验

标准致癌性试验一般不适用于生物制品评价，但也可能需要考虑产品(如生长因子、免疫抑制剂)的特点，如临床用药疗程、患者人群和/或生物活性，对其潜在致癌性进行评价。若结合适应症性质、用药疗程和作用特点（如有促进细胞异常增生的倾向）综合考虑存在明显致癌性担忧时，内源性多肽、蛋白质及其类似物在下述情况中可能仍需要进行长期致癌性评价，包括：1) 生物活性与天然物质明显不同；2) 与天然物质比较显示

修饰后结构发生明显改变。3) 药物的暴露量超过了血液或组织中的正常水平。

具有加强或诱导转化细胞增生和克隆扩增潜力的产品可能具有致瘤性,应采用与患者人群可能相关的多种恶性的和正常的人体细胞,对其受体表达进行评价,以判断产品刺激正常或恶性细胞表达该受体后的生长能力。当体外结果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试验。长期重复给药毒性试验中检测一些灵敏的细胞增生指标可能提供有用的信息。

某些情况下,若产品对啮齿类动物具有生物活性且无免疫原性,而其它试验又未提供评价潜在致癌性的充足资料时,则应考虑用一种啮齿类动物进行试验。将药代动力学和药效学指标、比较性受体特征、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方法。试验中应阐述剂量选择的合理性。

(九) 局部耐受性试验

应对拟上市制剂进行局部耐受性试验。但在某些已证明合理的情况下,对具有代表性的处方制剂进行试验是可行的。某些情况下,局部耐受性可在急性或长期毒性试验中进行评价。

(十) 药代动力学/毒代动力学试验

1、一般考虑:一般应考虑在相关动物种属中进行单剂量(必要时包括多剂量)给药的药代动力学和组织分布试验,但试图评价物料平衡的常规试验的价值不大。不同种属间药代动力学的差别,对动物研究结果的预

测性或评价毒性试验的剂量反应关系有明显影响。由免疫介导的清除机制引起的药代动力学特征改变可影响动力学行为和对毒性试验数据的解释。某些产品还可能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)，或药效作用的持续时间比血浆浓度水平的更长。

生物制品的药代动力学研究应注意中和抗体的存在。中和抗体出现可反映在重复给药或单剂量给药时动力学参数特征的改变，因此应特别注意抗体及其对药代动力学的影响。

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，给药途径也应与拟临床试验给药途径相关。制剂、浓度、给药部位和给药容量都可影响吸收模式。如有可能，在各项毒性试验中监测全身药物暴露情况对把握相关毒性的安全范围和控制临床试验风险性有重要价值。

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质仍保持了与非标记受试物相当的活性和生物学性质。由于迅速的体内代谢或放射性标记物的不稳定联接，可能难以解释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。解释特定的放射性示踪氨基酸试验时应谨慎，因为氨基酸可进入与产品无关的蛋白质或多肽的再循环。

临床研究前应提供相关动物模型中的吸收、分布和清除的数据，以便根据暴露水平和给药剂量预测其安全范围。

2、测定：应在个案分析基础上提出使用一种或多种测定方法，并阐述方法的科学合理性。通常考虑使用一种经过确证的方法。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，可能提供一定的信

息，但优先考虑使用一种特异的分析方法。较为理想的是动物和人体研究中使用相同的分析方法。应确定血浆/血清中的血浆结合蛋白和/或抗体对测定的可能影响。

3、代谢：生物制品代谢的预期结果是降解成为小肽和各种氨基酸，通常对其代谢途径已有了解，因此一般不需要进行经典的生物转化试验，但应了解生物制品在生物基质(如血浆、血清、脑脊髓液)中的行为以及其与结合蛋白的可能影响，这对于其药效学和安全评价都有重要价值。

六、结语

生物制品具有明显的质量控制特点和生物学特点，这是确立该类产品非临床安全性评价特殊性的基础。在非临床试验中应遵循具体品种具体分析的原则。评价中应特别关注动物种属选择、产品的生物活性和免疫原性/毒性、药代动力学特征。应满足毒理学研究目的的要求，并结合具体临床适应症特点评价其对临床开发的价值。

七、参考文献

- 1、 药品注册管理办法及附件三：生物制品注册分类及申报资料项目要求. 2005 年 5 月
- 2、 新生物制品审批办法附件二（1999 年 5 月）及治疗用生物制品药理毒理申报资料项目表（2000 年 9 月），国家药品监督管理局
- 3、 王军志. 生物技术药物研究开发和质量控制，科学技术出版社，2002.10， P1-124， 262-301
- 4、 ICH: S6 生物技术药物的非临床安全性评价，药品注册的国际技术要求-安全性部分： 2001 年 1 月， P121-135
- 5、 Points to consider regarding safety assessment of biotechnology-derived pharmaceuticals in non-clinical studies（English translation）. Non-clinical Evaluation Subcommittee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association 2002
- 6、 EMEA: Note For Guidance On Comparability Of Medical Products Containing Biotechnology-Derived Protein As Drug Substance – Annex On Nonclinical and Clinical Consideration 2001
- 7、 EMEA: Note For Guidance On Comparability Of Medical Products Containing Biotechnology-Derived Protein As Drug Substance 2002
- 8、 Michael Dorato, and Mary Jo Vodicknik. The Toxicological Assessment Of Pharmaceutical and Biotechnology Products, From “Principles and Methods Of Toxicology”, Fourth Edition, 2001,

P243-283

- 9、 ICH: Preclinical Safety Testing For Biological Products ICH Proceeding 1997, P202-230
- 10、 ICH: Current Regulatory Situation In Japan With Respect To The Preclinical Safety Testing For Biotechnology Products Intended For Human Use, ICH Proceeding 1991,P269-301
- 11、 ICH: Safety Testing Of Biotechnology Products, ICH Proceeding 1995,P226-244
- 12、 Hub Schellekens. Bioequivalence and The Immunogenicity Of Biopharmaceuticals; Nature Reviews, Drug Discovery, Volume1, June 2002, P445-462
- 13、 FDA: FDA Guidance Concerning Demonstration Of Comparability Of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-Derived Products, 1996
- 14、 FDA: Immunotoxicology Evaluation Of Investigational New Drugs 2002Jennifer Sims , Assessment Of Biotechnology Products For Therapeutic Use, Toxicology Letters 120 (2001): P59-66
- 15、 Zbinden G. Biotechnology Products Intended For Human Use, Toxicological Targets and Research Strategies. In: Preclinical Safety Of Biotechnology Products Intended For Human Use, P143-259. Alan R. Liss, Inc., New York, 19