

国家药监局药审中心关于发布《基于动物法则的药物研究技术指导原则（试行）》的通告（2023 年第 26 号）

发布日期：20230407

为支持新药研发，做好应对公共卫生突发事件的技术储备，药审中心组织制定了《基于动物法则的药物研究技术指导原则（试行）》（见附件）。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：基于动物法则的药物研究技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2023 年 4 月 6 日

基于动物法则的药物研究技术指导原则（试行）

二零二三年四月

目录

一、概述	1
(一) 背景	1
(二) 范围和目的	1
(三) 一般原则	1
二、动物试验的一般要求	3
(一) 受试药物	3
(二) GLP 依从性	3
(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	4
3. 动物模型的干预	5
三、动物模型	5
(一) 动物种属	6
(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	7
3. 致病因子的暴露途径	8
4. 致病因子的暴露剂量及其定量检测	8
(三) 动物易感性和反应性	9
(四) 动物和人类疾病自然史的对比	9
1. 动物疾病自然史研究	9
2. 动物和人类疾病自然史的对比	10
(五) 药物干预时机	11

四、充分且良好对照的动物有效性试验	12
(一) 试验设计的一般原则	12
(二) 试验设计的具体要求	13
(三) 给药剂量的设计	14
五、外推人体有效剂量	15
(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	17
六、基于动物法则注册药物的上市后要求	19
七、注释	21
八、参考文献	22
九、附录	23
(一) 药物开发计划	23
(二) 试验报告	24
(三) 动物模型的基本要素清单	25
(四) 充分且良好对照的动物有效性试验的要素清单	26

一、概述

（一）背景

当开发用于治疗或预防由致死或永久致残的化学、生物、放射性及核（Chemical, biological, radiological and nuclear, CBRN）物质引起的严重或危及生命的疾病或病征的药物时，如果开展人体有效性试验不符合伦理或现场试验（Field trial）不可行（注释 1），药品监管机构基于充分且良好对照的动物有效性试验（Adequate and well-controlled animal efficacy study）数据确定该药物很可能带来临床获益时，可批准其上市（注释 2），这种途径称为基于动物法则（Animal Rule）的药物注册。基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动力学（PK）与药效学（PD）数据外推预期人体有效剂量。本指导原则就动物模型、充分且良好对照的动物有效性试验以及外推人体有效剂量等重点关注的问题进行阐述。

（二）范围和目的

本指导原则适用于基于动物法则注册的药物，旨在为这些药物的动物有效性试验设计及评价提供一般性技术指导和参考。

（三）一般原则

基于动物法则评价药物有效性，需同时满足以下基本条

件：（1）致病因子的病理生理机制、受试药物治疗或预防的作用机制应很明确；（2）应在至少两种动物种属中证明有效性，且能够从动物反应外推至人。如果仅采用一种动物种属，则所用的动物模型应已经充分表征，能够很好地预测人体反应；（3）动物有效性试验的终点指标应与人体临床获益明确相关，通常是提高生存率或预防严重病征发生；（4）动物和人体中受试药物的药效学和药代动力学试验数据或信息，以及其他相关数据或信息，应能支持人体有效剂量的选择。

在评估动物有效性数据的充分性时，需考虑其他相关数据，如人体数据等。支持性人体数据包括受试药物本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数据。当相关适应症的临床有效性数据可能用于支持基于动物法则批准的适应症时，建议在可进行临床试验的相关适应症中，按照传统注册途径进行评价，以获得支持性人体数据。尽管不同类型的试验数据（如体外试验、其他类型动物试验、人体试验等）可能对于预测人体有效性都具有一定支持性，但基于动物法则注册药物需开展充分且良好对照的动物有效性试验。

基于动物法则注册药物的非临床药代动力学和非临床安全性评价需符合传统注册途径的相关技术要求。

基于动物法则注册药物的临床安全性研究，应按照国家传统注册路径进行。由于纳入试验的受试者潜在获益的可能性很

低，应慎重考虑风险，首选健康成年人，并在上市前获得合适规模和组成的人体安全性数据库（注释 3）。

本指导原则仅代表药品监管机构当前的认知和观点，随着科学的发展、认知程度的深入和相关研究数据的积累，将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术问题与药品监管机构进行沟通。本指导原则的使用应遵守我国相关法规，并与其他相关技术指导原则相互参考使用。

二、动物试验的一般要求

本指导原则下的特定试验包括用于确定有效性评价中所用动物模型的疾病自然史研究（Natural history study）、为药物上市提供关键有效性证据的充分且良好对照的动物有效性试验、用于人体有效剂量和给药方案选择的动物 PK/PD 试验等，这些研究需遵循以下要求。

（一）受试药物

充分且良好对照的动物有效性试验、动物 PK/PD 试验所用受试药物，理想情况下应在符合药品生产质量管理规范（GMP）条件下生产，并符合药学研究的基本要求，尽可能与未来上市的药物一致。

（二）GLP 依从性

为确保试验数据真实、完整和可溯源，动物疾病自然史研究、充分且良好对照的动物有效性试验以及动物 PK/PD 试验，应尽可能遵循药物非临床研究质量管理规范（GLP）。

（三）实验动物

本指导原则下的特定试验应采用未经使用的实验动物，合理控制实验动物年龄、体重、性别组成、健康状况及饲养环境等。试验开始前，应根据试验目的确定实验动物纳入及排除标准。应使用足够数量的动物，满足统计学分析要求，确保获得科学可靠的试验结果。

（四）动物福利、干预和使用管理

动物试验需遵照实验动物管理条例、实验动物质量管理办法、实验动物福利伦理审查指南等相关规定。

1. 常规兽医护理

试验设计需符合实验动物福利相关要求，并进行全过程监督。试验过程中，应提供充分的兽医护理，包括适当的镇静、镇痛、对突发疾病和意外状况（如受伤、应激反应）的治疗等。应制定科学的安乐死标准，建立不影响试验目标的人道终点，尽量减少濒死动物不必要的痛苦和降低潜在的试验偏差。在动物死亡或安乐死前后应及时获得相关生物样本，以确保数据的完整性。

2. 模拟临床情况的支持性干预

动物疾病自然史研究和动物有效性试验可能涉及支持性干预。所提供的支持性干预应尽可能模拟临床情况，并与试验所采用的动物种属相关。根据预试验或文献，可按照既定的时间计划对所有动物实施支持性干预，或者根据预先确

定的干预因素对个别动物实施干预，但需考虑动物间干预差异对药物有效性终点的潜在影响。

在动物有效性试验中，支持性干预理想情况下应符合受试药物预期临床使用条件，还应反映临床预期医疗干预类型及时机，另外，应酌情将支持性干预从人体临床实践标准调整至所用动物种属，例如改变剂量、给药途径或所使用的特定医疗干预产品。

3. 动物模型的干预（注释 4）

对特定疾病模型动物进行适当干预，使动物出现与人体相似的疾病或病征，这种护理干预措施是动物模型开发的重要组成部分。

在试验设计及结果分析时应考虑干预措施对动物（如毒性、对免疫系统的影响等）和受试药物 PK 和/或 PD 的潜在影响。由于动物之间的干预差异可能会影响试验结果，因此充分且良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或措施。

三、动物模型

可靠的动物模型对科学预测药物的人体效应、从动物数据外推人体有效剂量和治疗方案至关重要。应基于模拟人体疾病或病征的充分性以及受试药物的适用性选择动物模型。理想的动物模型应具有与人体相似的病理生理机制、疾病进程、症状和宿主免疫反应。

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

联合用药的动物模型建立，以及人体有效剂量确定等相对复杂，不在本指导原则讨论范围内。

（一）动物种属

所选动物种属应在暴露于致病因子后能够模拟人类疾病或病征的病理特征，体现药物作用机制，预测药物在人体中的作用，外推人体有效剂量和给药方案。

一般应在至少两种动物种属中证明受试药物有效性，在某些情况下可能需要两种以上的动物种属，以模拟人类疾病或病征的相关特征以及人体对受试药物的反应。如果仅在一种动物种属中开展药效学研究，则所用的动物模型应已经充分表征，能够很好预测人体反应；若仅在一种动物模型中开展有效性试验，则需在该模型中进行确证性试验；确证性试验一般需在不同实验室开展，理由充分时，也可以在同一实验室开展。如果具有相关人体有效性数据支持，可能可以豁免确证性试验。

（二）致病因子

1. 致病因子的类别

用于诱导动物模型疾病或病征的致病因子通常应与引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效性研究。若采用不同于人体的致病因子，应提供合理依据。对于化学性致病因子，应明确其来源、纯度、处方、浓度和使用条件下的稳定性等信息。对于生物性致病因子，应明确其来源、传代史、制备方法和浓度等相关信息，其选择应基于已知的毒力因子并具有低传代史，一般应采用已知与人类疾病暴发有关的细菌或病毒株。若生物性致病因子菌株/毒株或血清型与人类不同，将会限制试验结果与拟定临床适应症的相关性或影响试验结果的外推。对于放射性或核物质，应明确其类型、来源和剂量等信息。

2. 致病因子的病理生理机制

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

3. 致病因子的暴露途径

当疾病或病征的发病机制依赖于致病因子的暴露途径时，动物模型应采用与人体预期相同的暴露途径。当暴露途径未知、致病因子所致疾病或病征与其暴露途径无明确关联，或者不能在动物模型中复制时，可考虑其他替代途径，但需提供合理性依据。

4. 致病因子的暴露剂量及其定量检测

理想情况下，所用致病因子的暴露剂量应在动物模型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。应详细描述致病因子的暴露途径和暴露剂量。当引起人类疾病或病征的致病因子剂量未知或无法定量时，应详细说明试验中致病因子的暴露情况（注释 5）。

应详细描述致病因子的递送方式，以使试验条件可复制。从动物模型开发到动物有效性试验的整个过程，应建立可靠的检测方法定量检测致病因子的暴露剂量，确保暴露剂量的一致性及其可重复性。个体动物的目标暴露剂量和实际暴露剂量通常应以绝对值表示，例如，生物性致病因子暴露量采用克隆形成单位（CFU）或噬斑形成单位

（PFU）表示，辐射剂量采用 Gy 表示，或采用提示致病因子毒性或毒力的数值表示，如半数致死量。

（三）动物易感性和反应性

所选择的动物种属应对致病因子敏感，对致病因子不敏感的动物种属不适用于有效性研究。动物暴露于致病因子后的反应性，应与人体暴露于致病因子后所产生的疾病或病征相似。不同种属之间可能存在敏感性差异，应分析导致该差异的因素。如果宿主免疫反应是人体疾病或病征发病机制的一部分，则其应在动物模型中发挥类似作用。如果由于致病因子的宿主范围受限而难以建立合适的动物模型，可采用密切相关的替代致病因子开展动物模型研究。

（四）动物和人类疾病自然史的对比

1. 动物疾病自然史研究

动物疾病自然史研究系指将动物暴露于致病因子后，对其进行监测以了解所致疾病或病征的发生、发展进程的研究。理想情况下，动物疾病自然史研究应进行前瞻性设计，有充分良好的质量控制、记录，以及可证明预期的发病率或死亡率的统计学效力。此外，应确定潜在的药物干预时机、疾病或病征的关键判定因素（如动物体征、试验终点、生物标志物）。应关注动物年龄、性别对疾病自然史的影响。

为减少试验偏差，动物疾病自然史研究应包括同期对照，即无致病因子暴露的对照组，采用随机分组，尽量使用盲法。基于已有信息和/或初步试验结果，在研究方案中明确观察时间和频率。观察频率应足以描述疾病或病征的过程，确定有

效性终点和药物干预时机。基于疾病或病征的发生机制和进程，整个试验过程中的观察频率可能会有所不同。应在预期发病或死亡的时间附近增加观察频率，以确保动物福利并最大程度地减少数据丢失或受到影响。此外，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自然史研究的结果。

2. 动物和人类疾病自然史的对比

详细对比所选动物种属和人体的疾病自然史，包括临床表现（如症状和体征、临床病理学参数、组织病理学特征、器官受累程度、发病及结局等）、从暴露到出现疾病或病征临床表现的时间、临床表现进展的时间进程和顺序以及严重程度。这些参数可能受到多个因素的影响，如致病因子的类型、毒力或致死潜力、暴露途径、暴露水平（剂量、浓度、时间等）、宿主因素（包括免疫状态）及护理干预。

对于缺乏相关人体数据的某些人类疾病或病征，需谨慎对比人类与动物模型中的疾病或病征的病理生理过程。

（1）发病时间

理想情况下，动物中疾病或病征的发病时间应与人体相似。暴露途径、暴露水平、感染微生物的种类等因素都会影响发病时间，应在动物模型开发中予以考虑。

（2）疾病进展

理想情况下，动物模型中疾病或病征临床表现的进展

（包括出现顺序）应与人体情况相似；当不同时，应为疾病或病征识别、治疗干预和治疗结果的评估留出时间。如果发病和死亡之间的时间过短，受试药物的有效性评价需更加谨慎。需关注不同暴露途径对疾病或病征进展的影响。

（3）临床表现

应对比未经治疗的模型动物与人体疾病或病征的临床表现，包括血液学和血生化等实验室参数、组织病理学、大体解剖、结局（发病率和/或死亡率），以及其时间进程，明确其差异，并解释原因。由于人体的一些表现（如发烧、呼吸急促）可能难以在动物中观察或辨别，可能需要采用更先进的监测技术。

（五）药物干预时机

在动物有效性试验开始前，应根据动物疾病自然史研究确定药物干预时机。对于暴露后预防适应症，应在动物暴露于致病因子后、疾病或病征出现之前的合理时间内给药。由于动物不能模拟人类的求医行为，对于治疗适应症，需制定科学的干预方案，避免在疾病或病征确立之前实施干预治疗。

如果在动物模型中观察到的症状与人体症状非常相似，且能预测疾病的发展，则这些症状可能成为药物干预时机。在缺乏疾病或病征特定临床表现的情况下，可采用生物标志物确定干预时机，但需提供该生物标志物与人体疾病或病征的相关性依据，以证明采用该生物标志物的合理性。分析生

物标志物出现的时间进程与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力。

四、充分且良好对照的动物有效性试验

对于基于动物法则注册药物，动物有效性试验是用于替代人体有效性试验，因此需参照充分且良好对照的人体有效性试验的原则，试验终点应能证明受试药物能给人体带来重要的临床获益，通常是提高生存率或预防严重病征发生。

应考虑受试药物作用机制、药物类别、剂型和给药途径，对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、解释动物试验结果、评估是否需要附加试验、确定可用于选择人体有效剂量和给药方案的相关生物标志物。与受试药物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选择动物模型和解释试验结果。

（一）试验设计的一般原则

动物有效性试验的设计应能模拟受试药物的最终临床应用，并获得与人体预期药效相似且有意义的结果。充分且良好对照的动物有效性试验应能够评估药物暴露-反应（Exposure-Response, E/R）关系。

充分且良好对照的动物有效性试验应符合随机、盲法的基本要求，可采用可变区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，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和/或安乐死决策的人员（如试验负责人、兽医、动物护理人员、技术人员等）应设盲，所有负责收集、评估或分析解释试验数据的人员也应设盲。

（二）试验设计的具体要求

1. 应采用安慰剂对照设计来支持有效性，不应采用非劣效设计。将安慰剂对照组获得的数据与动物模型研究或疾病自然史研究中获得的数据进行比较，以证明动物模型的可重复性。

如果已有其他药物批准用于同一临床适应症，并且基于与受试药物相同的动物模型而获批，除了受试药物和安慰剂外，建议采用该已批准药物作为阳性对照，用于检测试验的敏感性。

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

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

4. 制定合理的药物干预方案。当采用生物标志物确定药物干预时机时，需提供科学性和可行性依据。

5. 制定科学的观察计划。优化试验进程中的观察频率以评估真实的治疗效果和发现可能的不良影响。根据疾病或病征的发病机制，试验过程中的观察频率可能会有所不同。所

设定的观察频率应足以确保动物福利，并尽可能获得有效数据，减少数据丢失或受到影响。试验持续时间取决于拟定试验终点，应包括足够的随访时间以观察停药后疾病或病征的复发情况。

6. 设计合理的动物护理、干预方案，包括常规兽医护理、模拟临床的支持性干预。需考虑支持性干预对动物和受试药物 PK 和/或 PD 的潜在影响。若试验纳入支持性干预，试验结果应能说明“支持性干预+药物”的有效性优于“支持性干预+安慰剂”。

7. 试验终点应与临床获益明确相关，通常是提高生存率或预防严重病征发生。对次要终点进行分析，有助于了解疾病或病征的发展和治疗效果。

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

（三）给药剂量的设计

给药剂量的设计应科学合理，以为人体有效剂量的选择提供充分的试验证据。对于小分子化学药物和治疗用生物制品，应先开展剂量探索试验，探索动物体内药物 E/R 关系，以确定充分且良好对照的动物有效性试验的给药剂量。剂量探索试验应至少设立 3 个剂量组，有合适的梯度间隔，便于确定 E/R 曲线以及最大药效剂量。最大药效剂量是指药效（如生存率）随着剂量增加而增大至最大效应时，即使继续增加

剂量药效也不再增大时的最小剂量。充分且良好对照的动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量。

对于疫苗，需开展预试验和概念性验证试验，根据拟定试验终点建立疫苗剂量和预期免疫应答之间的关系。充分且良好对照的动物有效性试验应采用能够在动物体内产生与人体相似免疫应答的接种剂量。在相似的免疫应答下，动物的免疫剂量、途径及程序可能与人体有所不同，但需提供合理性依据。

在选择有效性试验剂量之前，应了解人体和所选择的动物种属之间吸收、分布、代谢和排泄（ADME）的差异。若动物和人之间系统药-时曲线不同，可能需要调整动物有效性试验的给药方案，以获得与人相似的系统药-时曲线特征，从而更好地选择人体有效剂量。

若临床用药环境中可能会合并用药，需评估合并使用的药物对受试药物活性/药效的影响，并分析是否存在 ADME 的协同或拮抗作用。当确定合并用药存在相互作用时，应关注对人体有效剂量选择的影响。

五、外推人体有效剂量

根据人体和动物 PK/PD 数据、充分且良好对照的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。外推人体有效剂量方法会因以下因素而有所不同，包括但不限于：药物靶点、相关适

应症的既往临床经验、生物标志物的适用性、已有临床数据中的药物安全性特征。

（一）从动物和人体中获取 PK 和 PD 信息

应在健康动物和健康受试者中进行药物 ADME 研究,并研究药物血浆蛋白结合及体外药物相互作用等。在药物开发早期阶段,应确定药物的清除方式。如果药物经代谢后消除,应鉴定代谢产物并了解代谢途径,该信息有助于分析与临床中可能合并使用的药物之间的潜在相互作用,并有助于预测人体之间的代谢差异。应采用经验证的检测方法测定生物样本中的药物浓度。

在充分且良好对照的动物有效性试验中,应确定与疗效相关的药物暴露水平。比较模型动物与健康动物的 PK 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的 PK。

在动物模型中明确药物 PK 参数与 PD 参数(如疗效终点、生物标志物)的相关性,建立 E/R 曲线。PK 参数包括血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)、达峰血药浓度(C_{max})、最低血药浓度(C_{min})、稳态血药浓度(C_{ss})及半衰期($T_{1/2}$)等。当使用生物标志物作为人体有效剂量选择的依据时,应明确该生物标志物在动物和人体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代动力学研究。

对于疫苗,应在健康动物和健康受试者中进行免疫原性研究,获得重要的免疫参数,包括最佳剂量、免疫程序、保

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（如中和抗体）与疫苗保护力之间的相关性。

与传统药物研发方法一样，在健康受试者的临床试验中应评估一定范围内不同剂量的安全性、PK 或免疫原性。基于非临床和人体数据，确定适当的人体剂量上限，用于支持最终人体有效剂量的选择。

（二）外推人体有效剂量

应根据受试药物的具体情况选择合适的剂量外推方法，并充分考虑各种影响因素。

1. 若药物作用机制并非通过作用于宿主起效，而是直接作用于致病因子，如靶向微生物病原体的抗微生物药物，抗氰化物或神经毒素的络合剂或解毒剂，可采用体外试验数据预测受试药物的靶浓度或暴露水平，在动物模型中确定与药物活性相关的 PK/PD 参数，指导充分且良好对照的动物有效性试验的剂量选择，并结合人体 PK/PD 参数，外推人体有效剂量。

例如，对于抗菌药物，采用体外试验考察其 PD 特征，获得药物敏感性如最低抑菌浓度（MIC）等关键信息，并通过非临床试验确定与药效作用相关的 PK/PD 参数，如 $C_{\max}/MIC$ 比值、 AUC/MIC 比值、MIC 以上有效浓度的维持时间（ $T>MIC$ ）等。

2. 若受试药物已批准用于其他相关适应症，可根据既往

人体 PK/PD 数据指导动物药效剂量的选择,再反过来根据动物药效学数据指导目标适应症的人体有效剂量选择。例如,某种对肺炎显示有效的抗菌药物的已有人体 E/R 数据,可用于指导肺鼠疫适应症动物有效性试验的剂量选择,并在肺鼠疫动物模型中评价该剂量下药物的有效性。

3. 通过适当的生物标志物外推人体有效剂量。应证明生物标志物与药物作用机制以及预期临床疗效(降低死亡率或严重病征发生率)的相关性,并确定在外推的人体有效剂量下,人体生物标志物可达到动物有效性试验中起效剂量范围内的水平。对于疫苗,可根据其作用机制选择相应的免疫标记物(体液和/或细胞免疫应答)。

4. 当药物在动物体内的 E/R 关系已建立、但缺乏合适的桥接指标(如生物标志物、AUC/MIC)预测人体的有效暴露量,且无其他替代方法时,在充分了解动物 E/R 关系、动物最大药效剂量下暴露量以及人体最大剂量下暴露量的前提下,假定人体 E/R 关系与动物的 E/R 关系相似可能是合理的,可采取一种保守的方法,通过直接比较人和动物的药代参数(如 AUC、 $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 、 C_{ss})选择人体有效剂量。

当不确定人体 E/R 关系与动物 E/R 关系是否类似时,在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超过动物最大药效剂量下暴露量,理想情况下可达到数倍。为了进一步减少亚治疗暴露量(Sub-Therapeutic Exposures)

的可能性，人体有效剂量的选择还应考虑人体、健康动物及模型动物中暴露参数的变异性，以确保人体中最低暴露量大于动物药效剂量下的暴露量。

在确定人体有效剂量时，应考虑种属间 ADME 的差异。动物和人之间 ADME 的差异，可能会导致不同种属间药-时曲线不同，需调整充分且良好对照的动物有效性试验的给药剂量或给药方案以获得与人相似的药-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同，则应关注游离药物的系统暴露量。

5. 在与药品监管机构讨论后，也可采用其他方法外推人体有效剂量，如 PK 模型、PK/PD 模型、生理药代动力学（PBPK）模型或群体药代动力学模型等。

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

六、基于动物法则注册药物的上市后要求

基于动物法则批准上市的药物，需附加以下上市后要求：

（一）当人体有效性试验可行且符合伦理的情况下，应进行上市后研究（如现场试验）以评估受试药物的安全性和临床获益。申请人应拟定切实可行的临床有效性试验方案，并在申请上市时一并提交。

（二）应制定药物上市后临床风险管理计划，针对基于动物法则批准上市的适应症开展额外的药物警戒活动并拟

定特殊风险控制措施，以确保用药安全。具体措施可以包括但不限于：强制要求特定类型的随访并保存记录；将相应适应症的处方权限定于接受过特殊培训的机构或医疗保健人员；拟定风险沟通、教育计划并提供相应的沟通教育材料。

（三）药品说明书中应说明由于伦理或可行性原因，该药物仅基于动物有效性试验数据支持上市。应注明药物的相关信息，如用法用量、禁忌症、安全性风险、不良反应、预期获益和药物相互作用等。

（四）应主动收集散在患者信息及治疗后的有效性和安全性数据。

（五）当人体有效性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估药物的安全性和临床获益。若确证性临床试验未获得与动物有效性试验相应的疗效或存在安全性问题，药品监管机构会按照相关程序撤销其上市。

七、注释

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

注释 2：基于动物法则获批上市不等同于正式上市，不应作为药物研发的最终目标，需附加上市后要求，详见第六部分。

注释 3：上市所需的人体安全性数据库的规模和组成取决于：目标适应症、药物的毒性和/或该类药物的已知信息。对于拟用于治疗危及生命的疾病或病症的药物，如果该药物可以使患者明确获益，则可以接受更大的已知风险或不明确风险。至少需要 300 人的数据库，以在 95%的置信区间内检测到发生率为 1%的特定不良反应，如肝功能衰竭。对于拟用于大量健康人群且具有可变或不明确风险的疾病或病征的预防用药物，则需要数以千计的安全性数据来支持风险-获益评估，因为对于这类人群几乎没有可以

接受的毒性风险或不确定风险。上述安全性数据库的人数，是指采用拟定用药途径、剂型和处方，暴露于拟定用药剂量、方案和周期的个体。

注释 4：为了研究某些疾病或病征，需要进行干预以实现所关注的疾病或病征表现。例如，为了建立急性放射综合征胃肠亚综合征模型，有必要减弱在该亚综合征发生之前或同时发生的造血异常急性放射综合征的潜在致死影响。因此，用于减弱造血异常急性放射综合征的干预措施，如照射或骨髓移植过程中屏蔽部分骨髓，是该动物模型开发的组成部分。

注释 5：某些情况下可能引起人类疾病或病征的致病因子剂量尚不可知，或无法完全量化暴露剂量，如核事故后人体的辐射暴露剂量。这种情况下，开发治疗相关疾病的药物时，应详细说明动物试验中辐射暴露的方法，包括辐射的类型、来源、剂量和频率，全身与局部辐照以及与临床情况的相关性。

八、参考文献

1. Product Development Under the Animal Rule Guidance for Industry. FDA, 2015.
2. Anthrax: Developing Drugs for Prophylaxis of Inhalational Anthrax. FDA, 2018.

九、附录

（一）药物开发计划

基于动物法则的药物注册是一个复杂、反复论证的过程，需要制定药物开发计划，并对重要问题进行讨论，包括但不限于以下问题：

- 拟定适应症以及受试药物是否适用动物法则；
- 与药物预期临床使用相关的动物试验设计；
- 动物模型的开发和选择，必要时包括动物疾病自然史研究设计；
- 概念验证研究结果；
- 选择人体有效剂量和给药方案的拟定方法；
- 充分且良好对照的动物有效性试验的设计；
- 保障数据质量和完整性的拟定方法；
- 人体安全数据库的规模和组成；
- 上市后研究计划或方法（如现场试验），在研究可行且合乎伦理的情况下证明安全性和临床获益；
- 其他重要问题。

药物开发由数据驱动，开发计划允许在收集和分析数据、预测或预期发生变化时进行修改或优化。申请人有责任提供完整、准确的研究资料，应对任何与本指导原则所述建议偏离之处进行解释。

（二）试验报告

本指导原则下的特定试验的完整试验报告应包括但不限于以下内容：

- 前瞻性试验设计方案（包括统计分析计划）、方案变更和试验方案偏离说明；
- 需详细说明试验设计要素，包括实验动物详细信息，受试药物和对照药物的制剂配方、给药信息；详细描述致病因子的特性、制备和递送方式等全过程信息；
- 全面描述试验流程；
- 试验中每个时间点所评估的每个参数或变量的结果，以及任何计划外的护理干预；
- 研究数据的分析和解释，试验方案的变更或偏离及其对试验数据质量和完整性的影响评估。

（三）动物模型的基本要素清单

以下提供了开发动物模型时需要考虑的基本要素清单，申请人在申报时需将所选动物模型的以下基本要素与人类疾病或病症的已知信息进行比较，明确存在的差异，并说明这些差异是否会影响数据分析。

基本要素	动物	人
致病因子		
• 致病因子的类别		
• 致病因子的病理生理机制		
• 致病因子的暴露途径		
• 致病因子的暴露剂量及其定量检测		
动物易感性和反应性		
动物和人类疾病自然史的对比		
• 发病时间		
• 疾病进展		
• 临床表现		
药物干预时机		
受试药物		
• 作用机制		
• 药物类别		
• 剂型和给药途径		
外推人体有效剂量		
• 从动物和人体中获取 PK 和 PD 信息		
• 用于人体有效剂量选择的 PK/PD 考虑因素		

（四）充分且良好对照的动物有效性试验的要素清单

充分且良好对照的动物有效性试验方案中应包括以下信息。

方案考虑事项		
• 拟定适应症		
• 与药品监管机构的沟通交流情况		
• 试验设计与临床用药情况的可比性		
研究设计要素	是否已描述	是否已论证
• 对照组		
• 试验组动物数量和性别组成		
• 动物特征（例如种属、年龄、体重、动物来源）		
• 实验动物的纳入和排除标准		
• 致病因子的暴露剂量、暴露途径和制备		
• 药物干预时机		
• 受试药物的给药剂量、给药方案和给药途径		
• 随机化		
• 盲法		
• 统计分析计划		
• 试验终点		
• 安乐死标准		
• 观察频率和日程表		
• 动物护理干预		
• 确保数据质量和完整性的计划		

注：“已论证”：分析试验方案中该项设计的合理性，必要时根据本指导原则提供相应的支持性依据。