

单克隆抗体动物试验减少或替代指导原则

(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 8 月

目录

一、总体考虑.....	3
二、一般毒理学.....	4
（一）动物种属	4
（二）试验期限	4
（三）动物数量	6
三、生殖毒性.....	6
四、致癌性.....	6
五、免疫毒性.....	7
六、幼龄动物毒性.....	7
七、联合用药毒性.....	7
八、其他毒性.....	7

本指导原则中的单克隆抗体为传统型单克隆抗体（INN 后缀为 -tug 和 -bart 的免疫球蛋白）。单克隆抗体靶点特异性强、组织分布有限，毒性风险主要为药理作用的放大。人源化的单克隆抗体在动物种属中可见外源蛋白所致的免疫原性，可能导致药物清除快，或者继发免疫不良反应，影响药理作用放大所致毒性反应的评估。在某些情况下，动物试验并不能充分暴露其毒性风险。基因组学、蛋白组学、细胞生物学、组织生物学、计算毒理等科学技术的发展使得此类药物可结合动物以外的试验数据对毒性风险进行综合评估。基于 ICH S6、ICH S9、ICH S5、ICH S1，单克隆抗体上市前通常需开展 6 个月或 3 个月重复给药毒性试验，可能需要开展生殖毒性和致癌性等试验。从动物伦理、经济和时间成本考虑，对于毒性风险影响因素单一的单克隆抗体，有必要考虑减少或替代动物试验。

本指导原则适用于传统型单克隆抗体（INN 后缀为 -tug 和 -bart 的免疫球蛋白），不适用于复杂的抗体构建体；本指导原则不包括辅料和杂质的安全性评估。

一、总体考虑

动物试验减少或替代是非临床研究模式的转变，从主要基于动物试验数据向基于有限的动物试验、非动物试验（如基因组学、蛋白组学、细胞、类器官/器官芯片、计算模型等）、临床应用、同类药物等多元数据对药物的毒性风险进行评估

的转变。在确保临床用药安全性的同时，可实现动物保护和降本增效。本指导原则是基于当前科学技术和认知对现行ICH S6、ICH S9、ICH S5 指导原则的补充，随着科学技术和认知的发展，本指导原则将适时更新。

二、一般毒理学

（一）动物种属

相关动物种属的选择应基于靶点生物学、药物的药理作用、重复给药的可行性（如免疫原性种属差异性）等进行综合考虑。若啮齿和非啮齿动物均为相关动物种属时，可采用一种相关动物种属开展一般毒理学试验（短期和长期）。当临床试验中发现需要采用特定动物种属开展进一步动物试验的毒性反应时，可能需要采用另外一种动物种属开展动物试验。

无相关动物种属时，可考虑借助转基因动物或替代分子对毒性风险特征进行评估。转基因动物或替代分子均存在不足，而对于某些产品，转基因动物或替代分子试验有时不可行。因此，无相关动物种属时，无论是否开展转基因动物或替代分子试验，均可采用靶点生物学、药理学、特定终点的体外试验，同类药物信息，计算毒理等动物以外的数据对毒性风险进行综合评估。

（二）试验期限

对于拟用于非晚期肿瘤适应症的单克隆抗体，在证据权

重（WoE，Weight of Evidence）评估的基础上，3 个月一般毒理学试验可支持上市申请。WoE 评估数据包括但不限于：（1）靶点生物学（如表达谱、生理/病理作用等）及其潜在的毒性风险预测；（2）药物的药理作用（靶点的特异性、作用机制等）及潜在的药理相关和脱靶毒性风险预测；（3）短期动物试验毒性数据、药代/毒代数据，以及与临床不良反应的关联性；（4）临床研究数据；（5）同靶点单克隆抗体研究数据（如有）。鼓励采用科学合理、经一定验证的非动物试验获得充分的 WoE 数据。

若 WoE 评估不适宜减少动物试验时，应开展 6 个月一般毒理学试验。常见的不适宜情形包括但不限于：（1）短期毒性试验或临床应用中观察到机理不明的毒性反应；（2）可能存在无法在人体中恰当监测，且在 3 个月毒性试验中不能充分暴露的严重毒性反应；（3）靶分子在多数器官/组织中广泛表达，可能导致多种毒性影响；（4）药理靶点缺乏先例，并基于现有知识难以预测毒性风险。

有些情形下，免疫原性可能导致药物清除加快，药物体内暴露不足；免疫抑制等药物毒性导致动物死亡，更长周期毒性试验不可行。可基于有限的动物试验和上文提到的多种动物以外的数据综合评估药物长期暴露的毒性风险。

有些情形下，动物一般毒理学试验可能完全被替代。这些情形包括但不限于：（1）无相关动物种属，且基于非动物

数据可充分评估潜在毒性风险；（2）多个同靶点单克隆抗体已有临床和非临床数据显示动物无法预测人体毒性反应。此情形下，建议在临床试验开展前，采用任何一种相关或不相关动物种属开展一项短期探索性动物试验，对安全药理学、制剂相关安全性进行评估，并获得一定的药代动力学信息。首次临床试验给药剂量的拟定可采用 QSP（Quantitative Systems Pharmacology）等计算模型。

（三）动物数量

目前 ICH 相关指导原则中已经对实验动物使用减少（如恢复期的设置）提出了一些指导和建议。在满足科学评价的前提下，可基于 3R（Replacement、Reduction、Refinement）原则尽可能减少动物使用。

三、生殖毒性

生殖毒性的评估应从 WoE 评估开始。WoE 评估数据包括但不限于：（1）靶点生物学，包括靶点在生殖系统及胚胎-胎儿发育过程中的表达和功能；（2）单克隆抗体的靶点选择性；（3）胎盘转运机制及胚胎-胎儿预期暴露水平；（4）同靶点单克隆抗体的生殖毒性信息（如有）。当 WoE 或其他替代试验无法充分评估生殖毒性风险时，才需要在相关动物种属中进行研究。

四、致癌性

致癌性的评估同样应从 WoE 评估开始。由于啮齿动物

通常不是相关动物种属，应对具有潜在致癌性担忧的产品，尽可能采用非动物方法评估其潜在致癌性风险。

五、免疫毒性

单克隆抗体的免疫毒性可通过体外试验，和/或在常规一般毒理学或概念验证动物试验中伴随观察。仅在存在风险需进一步表征时才需考虑开展独立的动物试验。

六、幼龄动物毒性

参考 ICH S11 相关原则，应首先基于 WoE 评估儿科用药风险，并基于 WoE 结果，考虑是否需要额外的非临床研究来支持儿科研究。

七、联合用药毒性

已有临床安全性评估数据的两个以上单克隆抗体，或单克隆抗体与其他类别药物开展联合用药临床试验前，可基于单药已有的非临床、临床数据以及同类药物联合用药文献数据，从 WoE 出发进行联合用药毒性风险评估。当毒性风险存在不确定性，需要对联合用药毒性进行试验时，首选开展非动物试验，如针对特定毒性终点的体外试验，同时鼓励借助计算模型对毒性风险以及临床联合给药剂量进行评估。若药物的初始开发目的为联合用药，且无单药临床安全性数据，动物试验可行时，需开展联合用药毒性试验。

八、其他毒性

用药人群变更、药学变更带来的安全性担忧可首先通过

111 **WoE** 评估风险，若确需开展动物试验，应基于风险开展合适
112 的动物试验。从高系统暴露向低系统暴露给药途径变更时，
113 可在开展局部安全性试验的基础上，通过 **WoE** 评估全身毒
114 性风险。