

《单克隆抗体动物试验减少或替代指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草目的

动物试验的伦理争议与技术局限日益凸显。药物动物试验减少或替代已成为各个监管机构的重要议题。包括 FDA (Food and drug administration, 食品药品监督管理局) 和 EMA (European medicines agency, 欧洲药品管理局) 在内的国际监管机构陆续发布了一系列动物试验减少或替代相关法规政策。FDA 完成了多项具有里程碑意义的任务, 如发布单克隆抗体动物试验减少相关指南草案; 拓展 WoE (Weight of evidence, 证据权重) 在致癌性试验豁免中的应用; 开发毒性数据库等, 并于 2026 年 5 月进一步将动物试验减少的药物类别扩大, 发布了肿瘤治疗生物制品及偶联产品的简化非临床安全性研究行业指导原则。EMA 于 2026 年发布了关于人用药物非临床安全性研究中非人灵长类动物 3R 实施文件。日本 PMDA (Pharmaceuticals and medical devices agency, 药品和医疗器械管理局) 于 2026 年 5 月, 发布了关于单克隆抗体一般毒性评价的考量。我国尚未发布任何动物试验减少或替代的相关指导原则。我国监管政策应尽快与国际接轨, 以推动医药产业高质量、可持续发展。

二、起草过程

（一）课题研究基础

药审中心于 2025 年 4 月开启动物试验减少或替代相关课题研究，课题组对不同类别药物动物试验开展情况以及非临床毒性反应与临床不良反应的相关性进行了梳理；对生殖毒性试验和致癌性试验的开展及豁免进行了梳理；对先进治疗药物的国内外非临床监管经验进行了梳理。2026 年 1 月《新药非临床研究动物试验减少或替代策略探索》成为药品监管科学全国重点实验室资助课题。药物非临床研究采用动物试验减少或替代策略，首先需要厘清三个问题：哪些类别药物的非临床安全性评价可以采用减少或替代动物试验的策略；哪些动物试验可以被减少或替代；当采用动物试验减少或替代策略时，需要基于哪些数据进行综合评价。围绕上述三个问题，课题组正在开展如下工作：（1）对不同类别药物（如重组蛋白药物、抗体偶联药物、细胞及基因等先进治疗药物、平台技术药物等）已上市或已开展临床试验产品的药理作用、药代特征、非临床毒性反应特征、临床不良反应特点进行全面梳理总结，评估不同类别药物毒性反应的影响因素，从而评估现阶段哪类药物的动物试验可以采用减少或替代策略；（2）全面梳理不同类别药物非临床安全药理学试验，体内药代动力学试验，一般毒理学、遗传毒性、生殖毒性、致癌性等毒性试验的开展情况，初步确定哪些动物试验可以被减少或替代、减少或替代的情形、阶段性时间安排等，必要时

开启新方法验证；（3）通过调研国内外基于动物试验和非动物试验获批临床试验或上市药物的研发经验，探索动物、非动物多种数据综合评价药物毒性风险的策略；（4）初步构建新药非临床评价中动物试验减少或替代策略的决策树；（5）初步拟定新药非临床评价中动物试验减少或替代实施路线。

（二）行业调研

课题组对重组蛋白药物（尤其多特异性抗体）、抗体偶联药物、细胞基因治疗药物、平台技术药物等方面具有丰富研究经验的多家企业及非临床研究 CRO 进行实地调研。调研议题包括：企业研发实践中对不同类别药物毒性风险及影响因素的认识；一般毒性、生殖毒性、致癌性等动物试验减少或替代的可行性；中国和国际注册经验，中国监管政策与国际监管政策的差异、协调情形；企业对相关指导原则发布时间、具体内容的意见和建议。

（三）审评实践

近年来，随着 FDA 多个相关指导原则的发布，国外药企已经在动物试验减少或替代方面付诸实践，已有多个境外企业开发的单克隆抗体等生物制品采用动物试验减少或替代策略开展非临床安全性研究。药审中心在这些案例的审评中，逐渐探索、积累了一定的基于有限的动物试验数据、非动物试验数据、临床应用数据等多元数据综合评价药物毒性风险的经验。

（四）国际监管思路借鉴

FDA、EMA、PMDA 均发布了多项动物试验减少或替代相关指导原则。课题组基于单克隆抗体药物的特性、既往审评案例的分析结果、中国监管情形、以及行业研发需求，在参考国际相关指导原则的基础上，形成了《单克隆抗体动物试验减少或替代指导原则（征求意见稿）》。

三、起草思路

（一）从无到有

如上文所述，《新药非临床研究动物试验减少或替代策略探索》课题研究系统而庞大，需要对大量数据进行整理和分析。随着国际监管的不断变革，中国企业对于一项切实可行、国际衔接的指导原则期待已久。药审中心基于课题阶段性研究成果立项本指导原则起草工作。即使当前有些问题考虑并不完善，但本指导原则的起草迈出了我国动物试验减少或替代的关键一步，将为后续行业实践和制度迭代奠定重要基础。

（二）科学减/替

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。动物试验的减/替来自于多元数据的支撑，应基于药物特征，科学设计试验以获得多元数据，不应因动物试验的减/替，盲目追求热点，以其他形式增加药物的研发成本或时间。

（三）切实解决痛点

通过既往审评案例分析以及行业调研，认识到中国的非临床研究现状以及与国际的差异，本指导原则在与国际研究与监管理念协调的同时，增加了多项中国非临床研究中需要关注的内容，如恢复期的设置、给药途径变更等，以期切实解决痛点。

四、起草内容

（一）适用范围

“单克隆抗体”涵盖的范围广泛、类型多样，不同类型单克隆抗体的毒性风险和毒性影响因素存在差异。在本指导原则中暂限定范围为毒性风险小，毒性影响因素单一的传统型单克隆抗体（INN 后缀为 **-tug** 和 **-bart** 的免疫球蛋白）。对于其他类型单克隆抗体（如结构类型多样的多特异性抗体）的毒性风险及毒性反应影响因素，起草小组在梳理既往审评数据的同时，殷切希望获得来自业界更多的研发经验。欢迎业界基于研发经验积极提出意见和建议，可提供详细的研发实例、文献等。

（二）WoE（Weight of Evidence，证据权重）评估

动物试验的减少或替代与否需基于 WoE 进行评估，指导原则中基于当前的审评实践对一般毒性、生殖毒性等试验的减少或替代具体提出了多项 WoE 考虑因素。WoE 评估对于动物试验减少或替代的决策至关重要，是本指导原则非常重要的内容，希望业界基于研发经验对 WoE 因素积极提出意见和建议，可提供详细的研发实例。

（三）毒性研究项目

本指导原则包含一般毒性、生殖毒性、致癌性、幼龄动物毒性、联合用药毒性等毒性研究的动物试验减少或替代考虑。在与国际监管理念衔接的同时，根据审评实践和中国研发现状，增加了包括联合用药、变更等相关毒性研究内容。起草小组基于审评实践、行业调研对联合用药、变更相关毒性研究动物试验的减少或替代提出指导和建议。这些内容尚无国际相关指导原则借鉴，希望获得业界的意见和建议，如有国际申报相关案例可一并提供。如有需要考虑的其他毒性研究项目，也欢迎积极提出意见和建议。