动物模型-动物效应下考察药效的基本要素

Models — Essential Elements to Address Efficacy Under the Animal Rule

2009 年 1 月 美国 FDA 发布

2010 年 3 月 药审中心组织翻译

博福－益普生（天津）制药有限公司翻译

药审中心最终核准

目 录

I. 前言 4

II. 背景 4

III. 动物（效应）法规的考量 5

IV. 关于动物模型的基本数据要素的讨论 7

A.影响疾病或状态的CBRN试剂的特性 7

1、激发试剂 7

2、致病性决定因子 7

3、暴露途径 8

4、暴露量 8

B.宿主易感性和对病原性物质的响应 8

C.疾病的自然病程：病理生理的可比性 9

1、疾病/状态发作的时间 10

2. 疾病或状态进展的时间进程 10

3. 临床表现（症状和体征） 10

D.治疗干预的触发点 11

E.医学治疗的特征 11

1、产品类别 12

2、作用机理 12

3、体外活性 12

4、在相似的病理生理学疾病/状态下的活性 12

5、健康动物/人体的药物动力学（PK） 13

6、在受影响动物/人类中的PK/PD（药物动力学/药效学） 13

7、与可能合并使用的医药产品的PK相互作用 13

8、与可能联合应用的医药产品的协同或拮抗作用 14

F.动物药效研究实验设计上的考量 14

1、终点 15

2、治疗干预的时间选择 15

3、给药途径..... 15
4、给药方案..... 16
V. 人类安全性信息..... 16
VI.动物模型的基本数据要素..... 17
附件A:简称和缩写..... 19

动物模型-动物效应下考察药效的基本要素

I.前言

本指南为潜在的申办方（工业、学术界和政府）提供关于开发疗效研究动物模型的信息。本指南关注于在动物（效应）法规（the Animal Rule）下，开发药品或生物制品用于申请批准或许可时，需要着重强调的动物模型关键特征（基本数据要素）的确定（药品参考21CFR314.600，生物制品参考21CFR601.90）。

本指南不讨论如下内容：

- 对于早期药品或生物制品开发所必需的临床前药理学、毒理学研究。
- 动物药效研究或者人类安全性研究设计和组织安排的细节。
- 用于其他目的的动物模型的开发，例如用于毒理学评价的动物模型。
- 确定人体药效学研究不符合伦理或不可行的阈值。

FDA 的指南文件，包括本指南，都是没有法律强制性责任的。相反，指南文件描述了监管机构对某一问题的当前观点，应当仅视其为建议，除非引用了具体的法令法规要求。应当（*should*）这个词在监管机构指南中的意思是建议和推荐做什么，而不是必须做什么。

II. 背景

当人体药效学试验既不符合伦理也不可行时，FDA关于新药或生物制品的批准的法规就被称为“动物（效应）法规（the Animal Rule）”(药品21CFR314.600；生物制品21CFR601.90)。动物（效应）法规规定在特定的情况下，当进行人体药效学研究既不合伦理又不可行时，FDA会根据充分且有严格对照的动物实验而批准药品上市，这些动物实验的结果应证明所研究的药品或生物制品极有可能对人类产生临床治疗收益。同时，证实产品在人体使用的安全性也是必须的（见第V部分）。

本指南的目的是，当所开发的产品遵循动物法规进行药效学研究时，确定应该重点关注的动物模型的关键特征。

第IV部分进行的关键特征的讨论明确了要将考量和全面探索的关键要素作为

动物模型开发工作的一部分。不是所有要素都能涵盖所研究的每个病原物质[1]和治疗干预[2]。建议在FDA和申办方之间进行早期的和经常性的互动，对这些要素以及申办方所遇到的任何问题进行讨论。目前FDA关于产品在人类使用安全性方面的规定仍在继续施行。虽然本指南中强调的内容涉及临床的安全性，但并不意味着要在此讨论所有关于确保人用安全性的规定。

III. 动物（效应）法规的考量

为了开发用于论证药效的动物模型，申办方应当获得人类和动物的关于该疾病或者状态的自然病程、病原物质，以及可能的治疗方法的信息。如果能够从接触过病原物质和/或接受过治疗的人类中获得数据，则可以支持动物模型的适用性。

动物（效应）法规中申明，FDA仅在下述情况下，才会依靠从动物实验中得来的证据用于确证药物的有效性：

1、有相当明确的（化学的、生物的、放射的、核的）物质（CBRN）毒性的病理生理学机制，并且产品可以预防或显著减低物质毒性。

2、要么药物的效应在一种以上的动物中得到了证明，并且这些动物被认为可以用来预测在人体上的反应，要么效应是从代表已经被充分论证可用于预测人体反应的动物模型[3]的一种动物中获得。

3、动物研究的终点应与预计的人类治疗收益明确关联，通常为促进存活或者预防主要疾病的发病。

4、产品在动物或人体的药物动力学和药效学的信息或数据，或者其他相关的数据或信息，提供了人用有效剂量的选择。

(21CFR314.610 (a) (1)-(4);21CFR601.91(a)(1)-(4))

如果符合上述这些标准，就可以合理地将产品在动物研究中的药效作为人类治疗有效性的可靠的预测指标。

如果是一种构建非常完善的动物模型，根据动物（效应）法规允许在单一动物

[1]对于本文，术语“药剂”(agent)、“威胁药物”(threat agent)，或者“病原物质”(etiologic agent)指致命的或者致永久丧失能力的毒性化学品、生物制品，放射性或核物质（CBRN），关于这些在人类的药效研究既不道德也是不可行的。术语“激发物质”（challenge agent）指在动物实验中使用的CBRN物质。

[2]术语“*处理*”（treatment）和“*治疗*”（therapy）指任何能预防或减轻这些病原物质毒性的治疗方法。

[3] “非常完善地构建的动物模型”是经充分评价了响应能力的模型。

种属的实验基础上批准药品；然而，通常还是希望使用一种以上的动物物种证实治疗的有效性。为了支持基于一种动物物种的批准，通常需要采用该物种进行多种药效学研究以确证结果的重现性。

从为了确证剂量效应和支持动物药效研究中选择的剂量而进行的动物实验中得到的数据，作为传统产品开发的范例。被批准用于其他适应症的产品的申办方，可能会被要求提供追加的非临床和/或临床数据，用来作为支持推荐产品用于适应症的批准或许可的考虑。

如通过其他药政法规途径（即，采用人类研究数据）获得批准是可行且符合伦理的，则必须采用这种途径 (21CFR314.600和601.90)。即使动物（效应）法规允许那些无法通过其他途径获得批准的产品的开发，但该实验准则仍反映了药政管理部门的认识，即许多在动物研究中有效的治疗手段，在人身上却被证明为无效。因此，开发一种能通过产生的疗效结果预测人类使用疗效的动物模型，是具有挑战性的。动物实验必须有充分且良好的对照 (21CFR314.610和601.91)，且应当具备与充分和良好对照的临床试验研究相关的特征，例如经随机和充分编盲，并带有统计分析计划的详细的实验方案，参见 21CFR314.126中的描述。

推荐FDA和申办方之间进行早期和经常性的互动，以讨论动物（效应）法规的适用性和关注的特定领域，以及在研究启动之前对实验方案进行审阅和评论。FDA可能会在批准和/或研发的早期阶段征询顾问委员会的意见，来讨论采用某种动物数据来支持药效的概念是否合理。

所有在动物（效应）法规下用于支持批准的研究，必须遵照FDA为***非临床实验室研究法规*** (21CFR Part58)制订的***药物非临床研究质量管理规范***（GLP）中列出的规程和质量控制方法来进行。FDA认识到，在进行CBRN物质的研究中，符合GLP规则会存在挑战。这样的问题及其对研究结果和结论可能产生的影响，应当在开展研究之前随综述部分一并讨论。除此之外，研究必须遵照《动物福利法》(7U.S.C.2131)。对于某些感染性物质，申办方必须遵守《联邦敏感试剂规则》[4]，

[4]参见《敏感试剂规则》(42CFR72&73 部分)，http://www.cdc.gov/od/sap/final_rule.htm.

并且必须遵守关于《生物安全级别》（BSL）实验室设备使用的标准[5]。

在动物（效应）法规下开展动物药效试验以支持批准，很可能要使用数量可观的动物。申办方应当提交详细的方案(参照21CFR312.23(a)(6))，并提交整个研究周期内经常性的监测报告。FDA非常鼓励申办方在动物（效应）法规下研发产品时，向其提交研发计划，并和药政管理部门进行经常性的交流。在研究开展之前，应当给FDA留有充足的时间来审评和评价动物药效研究方案，并和FDA展开讨论。

IV. 关于动物模型的基本数据要素的讨论

本部分在**“动物模型的基本数据要素”**这一表格中提供了更进一步的信息，参见第VI.部分。

A.影响疾病或状态的 CBRN 物质的特性

在研究中，会影响疾病或状态的特定的化学品、生物制品，放射性和/或核物质（CBRN）的一些特性包括：激发物质、致病性决定因子、暴露途径和暴露量。

1、激发试剂

动物研究中用到的激发物质应当通常与能引起人类疾病的病原物质相同。适当时，应记录激发物质的纯度。如果激发物质与已知的能导致人类疾病的病原物质不同，申办方应当能提供使用这种激发物质的正当理由，并解释原因，以及何时将其用于推荐的动物模型，才能适用于确立临床治疗方法的有效性。例如，对于用于支持放射干预措施的批准的动物药效研究，申办方可能无法预测放射性暴露随后带来的核引爆或原子尘降。在这种情况下，申办方应当提供关于所使用的放射类型、用于研究的剂量的适用性，以及其与临床状况相关性的详细的说明。FDA强烈建议，在动物研究开始之前，应当与FDA讨论尚在考虑中的科研方案。

2、致病性决定因子

应当确定动物模型中疾病的致病性决定因子与人类已知的相似。致病性决定因子包括毒素产物、靶器官或者酶系统、或者放射的类型。例如，虽然

[5]参见《微生物与生物医学实验室的生物安全》(BMBL) 第 5 版, http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl5/bmbl5toc.htm.

小鼠和豚鼠易感染炭疽芽孢杆菌，但发病机制和毒性机制不同于人类，因而这些啮齿类动物物种不适于作为炭疽的疗效模型[6]。对某种物质不敏感，或者不能证实有意义的终点（即，可以被充分有效的治疗方法降低或预防潜在的死亡或重大疾病的发生）的动物物种不适用于药效研究。

3、暴露途径

通常来说，所建立的动物模型应当采用与预期的人用暴露途径相同的方式暴露于激发物质。这对于暴露途径和发病机制直接相关的情况尤其重要。例如，通过跳蚤叮咬而感染鼠疫（耶尔森氏）杆菌的人，通过静脉（IV）途经和气雾暴露分别形成了腺鼠疫、鼠疫、败血症或者肺鼠疫。如果申办方推荐一种用于动物的病原物质的暴露途径与预期应用于人的不同，则应该提供充足的科学依据。FDA强烈建议如果考虑采用这样的方法，应当在动物实验研究开展之前与FDA展开讨论。

4、暴露量

激发物质剂量的量化和重现性应当得到证实。适当情况下，申办方应当描述动物实验中暴露剂量与预期导致人类疾病的计量关系。如果两者间观察到很大差异，应当与FDA就可比较的比发病机制、病理生理学和研究结果而获得的可能解释进行讨论。将来或许可以考虑激发剂量的标准化，以确保用于确定有效性数据健全的评价。

B.宿主易感性和对病原物质的响应

选择用于药物研发的动物模型应当易感于威胁物质。FDA认识到动物的易感性可能存在种属差异。例如，某种用于研究放射干预措施效果研究的动物，可能需要不同的放射暴露阈值才能形成急性放射综合征；但只要动物和人类所产生的最终疾病和病程相似，那么这种动物物种仍可能适用于实验研究。但是，如果这种阈值和人类的相差很大，这种动物模型的适用性就可能会遭到质疑。应当尽最大可能对决定威胁物质易感性差异的因素进行描述

[6] Leffel, E.K. and Pitt, L.M., Anthrax.InBiodefense:ResearchMethodologyandAnimalModels.Swearengen, J.R.ed.BocaRaton, FL. CRCPress,2006,77-93.

（例如，见第E.2部分关于吡啶斯的明和索曼的讨论）。

动物物种暴露于病原物质（导致疾病或创伤）后所表现出的反应，应当与人类疾病或创伤的临床表现近似。例如，芥子气能导致人类暴露的皮肤产生典型性的大面积的水疱。如果用于评价的动物物种暴露于芥子气，没有出现水疱作为首要的特征，那这种动物模型不可能被药政管理部门接受。如果申办方确信这样一种模型能够支持其试验药物的研究，应当和药政管理当局讨论这种模型并提供正当理由。

C.疾病的自然病程：病理生理的可比性

申办方在开展动物的药效学研究之前，应当确定和比较动物和人类的自然病程，并与药政管理当局进行讨论。在一些情况下，可以考虑在同一个开发计划中采用几种不同的模型。可能需要修正实验参数来模拟更近似于人类疾病的状态。例如，天花病毒导致人类天花，并且人类是已知的唯一的自然宿主。采用天花病毒作为激发物质来研究非人灵长类动物模型，需要大型的接种物，并通常采用静脉注射的给药途径。FDA建议，体外发现具有对抗正痘病毒活性的化合物，最初时应采用多种不同的正痘病毒在数种动物模型上进行研究。在早期研究和适当构建模型的可用度数据的基础上，下一步的工作就可能是在使用天花的动物模型上进行进一步研究的适当性[7]。申办方如果计划采用不同于已知的人类病原物质作为动物模型暴露的激发物质，则应当和药政管理部门就他们的实验方案，动物模型的任何重大的差异，或者局限性展开讨论。

在比较动物疾病和人类疾病时，申办方应当将下列因素考虑在内：疾病或状态起始的时间；疾病发展的时间进程；疾病的临床表现，即体征，症状（严重程度、进展、临床和病理学特征、实验室指标、相关器官的病变范围、发病率和疾病转归）。单一的动物模型可能无法反映人类疾病的全貌。

[7] 参见FDA的天花感染的工业指南草案：《治疗或预防用药品的研发》。指南一经定案，将代表专业协会关于这个论题的观点。
同时，我们会定期更新指南。为了确保能得到指南最新的版本，请浏览适当的网址（CDER 或者 CBER），这些内容都列在指南标题页的第二页。

疾病起始的时间、疾病的进展以及临床表现/转归，可能受到许多因素的影响，这其中包括病原物质的浓度和类型、病原性物质的毒力和致死潜力、暴露的途径、以及包括免疫状态在内的其他一些宿主方面的因素。

1、疾病/状态发作的时间

动物疾病或状态发作的时间应当与人类非常的接近。诸如感染的微生物菌株、暴露途径、和/或暴露的水平（即，化学、生物、放射、或其他病原物质的浓度）等因素都会影响疾病或状态发作的时间。

2.疾病或状态进展的时间进程

动物疾病或状态的进展应当与人类相似，以便于进行治疗效应的观察。例如，感染有炭疽的仓鼠，疾病的进展极其迅速。所以，在用于研究治疗人类炭疽的产品的疗效时，这种物种就没有用武之地了。此外，在实验条件下，比如采用某种暴露的途径（例如暴露的静脉注射途径可能会改变包括疾病时间进程在内的许多特征），从而导致动物的疾病进程可能比在人类中的更快。临床进程的改变可能会使疾病的认知、治疗和结果评价更加困难。当疾病发病与死亡之间的时间很短时，显示药物治疗的效果或许更具挑战性。

3.临床表现（症状和体征）

疾病的表现，包括临床体征和它们已知的时间进程，实验室指标，组织病理学，宏观病理学和结果（发病率或者死亡率），这些应当在未治疗的动物和未治疗的人之间进行比较（例如病历信息）。由于理解水平的局限性而可能导致的知识的局限，应当依据对物种之间病理生理学的差异的了解，清楚的记录下差异并进行解释。由于人类的某些疾病表现（例如发热和呼吸急促）很难通过临床观察来辨别动物的表现，申办方可能需要采用更加精细的技术手段，如遥测术等，对动物受到的影响进行评价。与大多数典型的非临床（药理学/毒理学）动物实验研究相比，自然病程研究和药效研究中的动物，应当在整个研究过程中进行更加频繁的观察。当主要终点为死亡，并且动物在预先确定的安乐死标准的背景下进行评价时，这一做法就更为正确了。采用死亡率作为终点，需要强调动物福利和样本的完整性。如果不能在动物死亡之前，或者死亡或实施安乐死后立刻采集到样本，就可能损害样品

的完整性（例如培养物、组织学）。研究结果可能会受到采用标准的影响。研究人员应当对处理处于盲态，并遵从观察结果和安乐死标准，以使垂死动物遭受不必要痛苦的可能性降至最低[8]。

D.治疗干预的触发点

在动物研究中，治疗起点的确认对于确定干预时机至关重要。由于动物不能模仿人类的求医行为，因此需要对动物模型中治疗的触发点给出准确的定义。如果模型动物的症状体征和人类非常相似，那么当个体动物确认到这些症状体征时，就可以将它们作为治疗的触发点。然而，缺少明确的疾病表现时，如果某些生物学指标已知和人类的疾病诊断相关，并且能够证明这种可能的诊断过程与人类用药治疗时机之间的相互关系，那就可以使用这些指标来确定治疗起始的时间。例如在一些人类药效研究中，菌血症的出现被作为了抗微生物药品干预的起点[9]。生物学指标/生物标记物的效用应当得到证实，其中包括动物的生物标记物的表观时间进程，以及人类疾病发作和诊断信息有效性的分析。

在动物研究中，当选择生物标记物被作为治疗的触发点时，应当对生物标记物的分析方法学及其效能特点进行充分的描述。分析的材料和方法，以及从实际试验中得到的原始数据和结果，都应当提供给FDA审阅。仅提交总结性资料是不充分的。FDA鼓励申办方，尤其是当疾病在动物中症状体征与在人类中的表现存在差异时，能够尽早与其就治疗触发点选择的实用性方面展开讨论。

E.医学干预的特征

药效研究应当反映预期的临床应用和适应症。某种特殊的剂型或许不适用于推荐的适应症，因此产品的剂型应当在计划开发这个产品时就加以考虑。例如，对于大规模人群暴露后的预防优先采用口服剂型，而静脉注射剂型对于危重病人则可能是必需的。如果产品已经批准用于人类，就可能有相

[8] 请参考《动物福利法》(7U.S.C.2131)。

[9] 请参考Cubicin的药品说明书, NDA No.021572, 可以在Drugs@FDA获得。
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/.

应信息用于确定预期的剂量和治疗方案；但是，如果尚未批准用于人类，通常需要进行药代动力学/药效动力学（PK/PD）评估，以便将动物实验结果转换成人类临床治疗信息。应当根据产品及其在人类和动物的特点向FDA提交下列特定信息。

1、产品类别

应当确认产品的治疗类别。从同类产品中的其他产品所获得的信息，可以有助于确定潜在的动物模型，并预测/评价所推荐的动物模型中的安全性和疗效问题。

2、作用机理

了解产品的作用机理有助于确定在推荐的动物模型中特殊的安全性和药效问题，并确认应该完成什么样的追加实验研究。用于支持吡啶斯的明作为暴露于神经毒剂索曼的预处理药品而获批准的动物研究突出强调了对药品作用机理和所评价的各种动物宿主因素的了解的重要性。用吡啶斯的明进行预处理，已经证实能够降低索曼导致的恒河猴的致死率。然而，采用吡啶斯的明进行预处理，在大鼠、小鼠、家兔研究中对于动物死亡率产生了很小且很不一致的影响。吡啶斯的明的影响在后面的这些物种中被掩盖了，这是因为这些物种体内血清中羧酯酶的含量很高，这种酶能将索曼从血液中清除出去，从而使这些物种具有天然的抵抗神经毒剂的能力。恒河猴和人类体内的羧酯酶极少甚至没有。为了解释吡啶斯的明的这种机制，并且实现这些数据与人体试验的桥接，因而开展了一项在暴露于索曼之前，采用吡啶斯的明连同一种羧酯酶抑制剂对大鼠进行预处理的实验研究。在这项研究中，证明了吡啶斯的明在大鼠中具有和在恒河猴中相似的降低死亡率的效果。

3、体外活性

对产品体外活性的了解能够补充关于作用机制的已知的信息，并提供早期的筛选信息。

4、在疾病/相似的病理生理学疾病状态下的活性

如果候选药物的靶点是病理生理学级联上的普通通路，那么就有可能获得候选药物在具有类似通路疾病中应用的信息。例如，一种已被批准用于治

疗癌症患者化疗后继发性中性粒细胞减少症的产品信息，可能会为这种药品开发用于降低急性放射病综合征后继发的中性粒细胞减少症的患者的死亡率时提供有益的支持性信息。即使并不需要相关病情下的这类信息，但这些信息仍可以为候选药物在研究适应症中的疗效提供进一步的支持。

5、健康动物/人体的药代动力学（PK）

应当在健康的动物或人类中进行药代动力学研究，以描述其各自的药代动力学特点，并提出能够在动物或人体中提供相当的药物暴露的推荐给药方案。早期与FDA就关键性动物实验研究中适当给药方案的确立及其合理性进行沟通是非常重要的。

6、在受影响动物/人类中的 PK/PD（药代动力学/药效动力学）

受影响的动物的PK信息应当与健康动物的PK信息加以比较，以确定疾病的病理生理学是否会对PK产生影响（例如，代谢指标的变化可能会改变药物动力学）。应当根据动物研究和任何可得到的人类信息来提出治疗应答评估（PD测量结果，例如临床结果或者探索性生物标记物）的讨论。如果候选药物已被用于治疗人类的其他适应症，那么另外这种适应症的PK/PD信息可能会提供支持性的数据。应该指出的是，动物模型可能无法预测特殊的疾病/药物相互作用。这样的相互作用，只有在用于人类疾病治疗后才可能观察到，从而使得药物上市后在人类发生疾病时开展临床研究的需要更加迫切。

7、与可能合并使用的医药产品的 PK 相互作用

应当研究和了解候选产品的吸收、分布、代谢、排泄（ADME）[10,11,12]。根据对试验药物ADME的了解，申办方应当与FDA就临床上可能共同使用的其他医药产品展开讨论。对于可能出现的联合用药治疗，在可能影响某种产品PK的情况下，应当考虑进行相互作用研究。例如，如果候选药

[10] 参见《工业指南》：*药物研发过程中药物代谢/药物相互作用的研究：体外研究。*

[11] 参见《工业指南》：*药物相互作用研究—研究设计、数据分析、以及给药及说明书的含义。*

[12] 对于那些不遵从于传统的ADME方式的产品（例如，许多生物制品比如疫苗，以及细胞和基因疗法）应进行生物分布和消除的研究。

物通过细胞色素P450系统代谢，当候选药物与细胞色素P450的抑制剂或诱导剂联合使用时，可能会妨碍其疗效或安全性。因此，应当对这种药物/药物相互作用进行评价。

8、与可能联合应用的医药产品的协同或拮抗作用

候选药物应当在反映预期的临床应用的背景下进行评价。申办方在向FDA提出咨询时，应当考虑到可能被使用的其他医药产品，并评价在联合应用时其中某种产品的活性是否会受到影响（即，协同或是拮抗作用）。潜在的相互作用的例子有药物/药物相互作用和药物/疫苗相互作用。例如，应当了解使用单克隆炭疽抗毒素是否会对用于治疗播散的炭疽病的抗微生物药的活性产生影响。因此，这种潜在的相互作用应当在动物模型中进行评价。当疾病的治疗干预措施预计可能包括一种以上的医药产品时，这一信息就显得尤其重要。

F.动物药效研究实验设计上的考虑

动物药效的评价应当是充分的。要求有充分的且有良好对照的动物药效实验研究、有能证明实际临床收益的终点、通常能增加存活率或能预防重大疾患的发病率。应当优化观察的时间过程，以评价真实的治疗效果。至少，应该开展有安慰剂对照的动物研究。如果某种产品被批准用于相同的适应症，则除了试验药物和对照药物外，还应当将其用作阳性对照药。实验研究应在最大程度上设盲；应当事先与FDA就研究人员可能意识到治疗分配的任何情况进行讨论，以考察其对于实验研究可解释性所可能产生的重大影响。两两种性别的动物都应当被用于实验研究。FDA认识到，某些成年或老年的动物物种的使用存在明显的供给限制。如果用于同目标人群进行比较的动物药效研究中，在与动物的年龄和免疫状态相关时，应当由申办方加以重点强调。所有实验组应当采用一致的研究过程，并应当通过事先详细说明实施安乐死的标准以及讨论它们对实验结果解析的可能影响，减少潜在的偏移。

实验研究的设计应当模拟临床治疗情况，并取得与人类预期终点相当的有意义的结果。在某些情况下，应当将支持性照顾作为研究设计的一部分给予实验动物。在这种情况下，证明产品的收益优于支持性照顾（即，应当证

明支持性照顾合并试验药物要优于支持性照顾合并安慰剂组）将是药品获得批准或许可的必要条件。非常建议申办方与审评部门对支持性照顾的类型、时机和选择进行尽早的讨论。

除了本部分中已经讨论的实验设计特点外，下列参数也应当在研究方案中加以强调：

1、终点

在动物模型中研究的产品应当证明对人体有类似的有益效果。研究的主要终点需要与药政审评部门进行特别的讨论，通常为增加生存率或者预防重大疾病的发病率。应当充分探索并建立这些终点的量效关系。虽然次要终点也可以提供关于动物模型以及该模型中所研究产品活性的有用信息，但通常只有主要终点才被作为药品批准的依据。

2、治疗干预的时间选择

启动治疗干预的时间应当支持产品所诉求的特定适应症。如果目的是开发用于治疗适应症的产品，在疾病发生之前进行干预可能会高估将在人类治疗中可能观察到的影响，并且本该在人类中观察不到任何效应情况下，却在动物实验中确切的显示出作用。在设计用于治疗适应症的动物药效研究时，需要对疾病的病程有相当的了解，并且需要通过自然病程研究确定的治疗干预的触发点；建立暴露后的时间与效果的关系是非常重要的。有了这些信息，就可以确定干预的时机，从而将暴露后预防同治疗区别开来。用于暴露后预防的产品应当在暴露于威胁物质之后到疾病发作之前的一个合理的治疗窗期间给药，并且与人类使用该产品进行预防的时间关系上有充分的合理性。用于确定暴露前预防的时机的提议，应当事先根据具体情况进行描述和讨论。

3、给药途径

给药的途径应当反映预期的适应症和临床状况，例如大规模伤亡事件。比如，如果大量的人群暴露于炭疽，暴露后的预防宜优先采用口服剂型，而不是注射制剂。对多种给药途径进行研究可能是很重要的。

4、给药方案

药品、单克隆抗体和小分子治疗蛋白：

应当依赖动物和/或人类研究中获得的充分的PK和PD数据，或者其他相关的产品信息确定给药方案。确定给药方案的目标应包括：（a）在动物中确定一个对所研究的适应症为安全且有效的给药方案；（b）确定由这一给药方案在动物中产生的相应暴露量（即，AUC及C_{max}）；（c）计算与在动物中观察到暴露量相当的人类的给药方案。在假定具有相似的暴露—效应相关关系的基础上，使得从最初在动物模型中发现有效的给药方案外推至预期能够在人类中产生类似收益的给药方案成为可能。在动物和人类中可能要采取不同的给药方案，以实现同等程度的药物暴露，因此需要就这一点上与药政管理部门进行讨论。

疫苗

研究的目标是开发一种能产生保护性免疫应答且安全可靠的治疗方案。就疫苗而言，在动物中使用的剂量应当能诱导一种免疫反应，从而使得在坚实的科学原则的基础上能够将动物的保护反应的数据适当外推至人类。如果有适当的科学依据，选择较推荐的临床给药间隔短的接种给药间隔也是可以接受的。

总之，寻求批准的适应症推动了实验研究设计。应当尽早确定研究期望的结果（即产品的效应），并将其详细考虑在研究设计之内，以确保研究能满足科学和法规的双重目标。药政管理部门推荐在动物实验研究启动之前将准备进行的研究方案提交给FDA，并给FDA留出足够的时间进行方案的审阅，以及向申办方提出反馈。申办方可以依据**特殊研究方案评估**（SPA）条款[13]，提交这些方案（即，充分且良好对照的动物药效研究）以要求进行审评。

V. 人类安全性信息

人类安全性数据主要内容，包括从产品评价中及用于其他适应症过程中得到的数据，是任何产品开发计划中的一个关键的组成部分，并影响到产品的风险/利益

[13] 参见工业指南：特殊研究方案评估

评估。FDA可能会要求进行另外的人类安全性试验，以完善产品的安全性数据。如果产品使用过程中不存在已知的显著性风险，则应当招募健康的志愿者进行研究。如果产品使用存在重大风险，那么在患有相似疾病的患者人群中进行研究时，则应当考虑在这样一个人群中进行试验研究的风险/收益平衡是否适当。申办方应当事先提供所选择的适当研究人群及合理性，以供FDA进行审评和反馈。

所需要的临床安全性数据库的大小取决于很多因素。对于已上市用于其它适应症，并且已知在新适应症的用药人群中有可被接受的安全性的产品，现有的安全性数据通常就可以满足要求。如果新的适应症需要达到更长的使用周期和更高的用药剂量，则必须获得更多的安全性数据(21 CFR 314.50 (d) (5) (vi))。寻求批准的适应症的类型是另外一个因素。例如，用于大规模人群预防的药品需要的安全性数据库，比开发用于治疗已知为高死亡率疾病的药品的安全性数据库要大。在预防用药的情境中，有可能一定比例的人群接受了产品给药治疗，但不会暴露于威胁性物质。需要有足够的安全性数据用来降低健康人群受到严重伤害的风险。

临床安全性研究的时间选择和实验设计应当与动物有效剂量和给药方案的探索协调一致，以便用于计划一个全面的研究来确定目标人用剂量、制剂配方、给药途径和用药周期的安全性。临床前安全性信息应当用于指导与人类安全性研究有关的其它安全性评估的选择。对于先前没有人类安全性数据，或者预期的人类给药方案先前没有进行过研究或未获批准的产品，这一点尤其有用。

VI. 动物模型的基本数据要素

用于开发和评价动物模型的基本数据要素列于下表。这些要素仅起指导作用。它们可能随研究中获得的相关的科学信息而被修改或修订。申办方和FDA之间进行及早的和经常性的交流互动，给以意见反馈，以及开展不确定因素和风险/利益平衡的适度讨论，都是非常重要的。

表：动物模型的基本数据要素

数据要素	动物	人类
A.影响疾病或状态的CBRN的试剂的特性		
1.激发物质		
2.病原性决定因子		
3.暴露途径		
4.暴露量		
B.宿主易感性和对病原性物质的反应		
C. 疾病的自然病程：病理生理的可比性		
1.疾病/状态发作的时间		
2.疾病/状态发展的时间进程		
3.临床表现（体征和症状）		
D.治疗干预的触发点		
E.医学干预的特征		
1.产品类别		
2.作用机理		
3.体外活性		
4. 在疾病/相似的病理生理学状态下的活性		
5.健康动物/人体药代动力学		
6.在受影响的动物/人类中的药代动力学/药效动力学		
7. 与可能合并使用的医药产品PK的相互作用		
8. 与可能联合应用的医药产品的协同或拮抗作用		
F. 动物药效研究实验设计上的考量		
1.终点		
2.治疗干预的时间选择		
3.给药途径		
4.给药方案		
人类安全性信息		

附件 A:简称和缩写

ADME	吸收、分布、代谢、排泄
AUC	零到无穷大时的血浆浓度-时间曲线下面积
BSL	生物安全水平
CBER	生物制品评价和研究中心
CBRN	化学、生物、放射性或核物质
CDER	药品评价和研究中心
C_{max}	单剂量给药后最大的血浆药物浓度（峰浓度）
FDA	食品和药品管理局
GLP	药物非临床研究质量管理规范
IV	静脉注射
PD	药效学
PK	药物动力学
SPA	特殊研究方案评估