

FDA 药物非临床评价中动物实验替代方法发展趋势分析

一、背景概述

美国食品药品监督管理局 (FDA) 近期宣布计划逐步减少对单克隆抗体 (mAbs) 等生物制品的动物实验要求, 转向采用新型替代方法 (New Approach Methodologies, NAMs)。此政策变化引发了药物研发领域的广泛关注, 反映了药物安全评价体系的重要变革趋势。本报告分析此政策变化的背景、具体内容及其对药物研发与实验动物科学的影响。

二、法规变化历程

美国国会于 2022 年底通过《FDA 现代化法案 2.0》, 修订《联邦食品、药品和化妆品法案》, 取消提交新药申请前必须包含动物实验数据的强制要求, 允许采用 FDA 认可的替代方法证明药物安全性和有效性。该法案提供了监管选择性, 而非完全禁止动物实验。

2024 年初,《FDA 现代化法案 3.0》提案进一步推动建立明确的替代方法认证流程, 并考虑对采用这些方法的药物申请给予优先审评。

2024 年 4 月 10 日, FDA 宣布计划更新指南, 特别是与国际人用药品注册技术协调会 ICH S6 (R2) 指南相关的部分, 针对单克隆抗体等作用机制明确的生物制品减少动物实验要求, 尤其在已有平台技术或类似产品数据的情况下。

三、替代方法技术发展

随着科技进步, 多种非动物实验替代方法已在研发领域崭露头角。系统生物学模型通过整合多层次生物数据, 构建起复杂的计算预测系统; 组织工程技术则致力于在体外培养功能性人体组织, 为药物评价提供更接近人体的试验平台。人工智能和计算机模拟技术的飞速发展, 使得通过已有数据预测药物行为成为可能, 大大缩短了筛选周期。此外, 科学家们还开发了替代性模式生物研究路径, 如利用斑马鱼和秀丽隐杆线虫等简单但与人类有一定同源性的生物进行初步评价。微生理系统 (MPS) 技术和器官芯片 (Organs-on-chips) 设计则代表了最前沿的尝试, 它们能在微型装置上模拟特定人体器官的结构和功能, 甚至可以连接多个

"器官", 构建小型的"人体芯片"系统。

FDA 对这些非动物测试方法持开放态度, 前提是方法必须经过科学验证, 能产生可靠数据, 并满足特定药物在特定使用背景下的监管需求。

四、潜在风险评估

(1) 患者安全风险: 现阶段替代方法在模拟药物在人体内完整反应方面存在局限性。药物可能产生全身性反应、长期毒性、免疫原性及生殖发育影响等, 这些复杂反应需要整体动物水平的观察。特别是对于作用机制新颖且影响多系统的药物, 现有替代方法提供的信息相对碎片化。过度依赖尚未充分验证的技术可能导致关键安全信号遗漏, 危及患者安全。

(2) 研发效率与成功率风险: 替代方法验证不充分可能导致结果不准确, 进而影响决策质量, 筛除有潜力药物或推进存在问题的药物至后期研发阶段, 最终导致研发失败与资源浪费。

(3) 国际法规协调风险: FDA 政策调整与全球其他监管机构(如欧洲 EMA、中国 NMPA) 标准的协调问题值得关注。目前缺乏全球公认的替代方法验证标准, 增加了跨国药企合规的复杂性与不确定性。调查显示, 约 60% 的药企表达了对合规问题的担忧, 77% 的研发机构尚未使用部分替代模型。

五、行业立场分析

(1) 支持方观点: 动物保护组织、替代技术开发公司及部分立法者积极支持减少动物实验。他们强调动物福利的伦理考量, 认为动物实验的痛苦与医学进步不应构成两难选择。这些支持者还指出, 替代方法在某些情况下可能比传统动物模型更准确地预测人体反应, 因为它们能直接使用人源细胞或组织, 绕过了物种差异带来的误差。研发成本和时间效益同样是他们的有力论据, 新方法有潜力加快药物筛选流程, 缩短药物上市周期, 并降低前期投入。

(2) 谨慎方观点: 美国国家生物医学研究协会(NABR) 等代表药企与研究机构的组织则持明显谨慎态度。他们指出现有替代方法存在根本性缺陷, 难以完全模拟活体生物系统的复杂性, 尤其无法全面评估药物的全身性效应、长期毒性以及与免疫系统的复杂相互作用。NABR 强调, 动物模型在确保新药进入人体试验前的安全性方面仍不可或缺, 过早放弃可能

将患者置于未知风险中。历史数据也支持这一观点，过去几乎所有重大医学突破，从疫苗到癌症疗法，都依赖动物研究获得关键突破。技术层面看，AI 和计算机模拟虽有前景，但它们高度依赖已有数据，对于全新结构药物或未知生物因素引起的风险，预测能力有限。

实际操作中，多数制药公司虽然公开表态支持 3R 原则（替代、减少、优化），却仍然广泛依赖动物实验以规避风险和满足全球法规要求。辉瑞等行业巨头已明确表示，目前尚无能完全替代动物研究且获得广泛监管认可的方案。这种表态与实践之间的差距，真实反映了行业对替代方法的谨慎态度。

六、政策实质与影响分析

FDA 的政策变化并非全面禁止动物实验，而是为特定类型药物（如已有充分平台数据的单克隆抗体）和特定测试环节提供使用替代方法的明确途径与监管灵活性，是减少动物使用方向的实质性进展。替代方法在早期筛选、机制研究、预测特定毒性等方面展现优势，但在评估全身毒性、长期效应、生殖发育毒性、免疫原性等复杂终点方面，仍面临巨大科学与技术挑战。

七、实验动物领域发展方向预测

实验动物科学未来将经历深刻的转型，而非消亡。在可预见的未来，动物实验不会被完全替代，但其依赖程度将逐步降低，应用将更加精准化。我们有理由相信，动物实验将转向更聚焦于那些替代方法难以解决的核心问题，如全身毒性评估、复杂生物制剂的免疫原性研究、生殖发育毒性筛查、致癌性评价，以及需要长期观察或涉及多器官交互作用的复杂研究。与此同时，常规毒理筛选可能逐渐被成熟的替代方法所取代。

动物福利理念的深入也将推动 3R 原则在实验设计中的深度应用。未来对动物实验的要求不再仅是做，而是如何做得更好、更科学。这意味着方案设计将更加优化，尽可能减少实验动物数量，并在确实没有可靠替代方法的情况下才谨慎使用动物模型。

市场需求也将推动高价值动物模型的发展。我们可以预见，对动物模型的需求将从追求数量转向追求质量，那些能更精确模拟人类特定疾病状态或生理特征的复杂模型，如人源化小鼠、特定基因编辑模型等，将获得更大市场，但其使用将更加审慎、更具针对性。

这一转变也要求实验动物领域的从业者拓展知识结构，提升跨学科能力。未来的专业人才不能仅停留在传统动物实验技术上，还需要了解、掌握甚至能够应用各种替代方法技术。药物评价将逐步形成一个多种方法整合的"证据权重"体系，而实验动物专家需要能够解读体外数据、计算机模拟结果，并将其与动物实验数据进行科学整合分析。

在替代方法验证与标准建立过程中，高质量的动物实验数据将成为重要参照标准。实验动物领域的专家可在替代方法的验证和标准化过程中发挥独特作用，提供可靠的体内数据对比，帮助确立这些新方法的适用范围与局限性，从而在新范式中找到自己的价值定位。

八、国内实验动物建设需求

(1) **标准化建设需求**：需要进一步完善实验动物的质量控制标准，包括遗传质量、微生物质量、环境设施等方面。确保实验动物的标准化，以提高实验结果的准确性和可重复性。例如，严格规范实验动物的饲养环境，像山西医科大学实验动物中心那样，对小鼠饲养环境的温度、湿度、气流速度等进行精准控制。

(2) **资源多样性需求**：随着研究的深入，对于不同种类、品系的实验动物需求不断增加。除了常见的小鼠、大鼠、兔子等，还需要更多特殊的实验动物，如非人灵长类、小型猪等，以满足不同研究领域的需求。比如在神经科学研究中，非人灵长类动物的大脑结构和功能与人类更为相似，能更好地模拟人类神经系统疾病。

(3) **动物模型创新需求**：针对人类重大疾病和复杂疾病，需要开发更多精准、有效的动物模型。例如，构建能够准确模拟人类肿瘤发生、发展过程的动物模型，为肿瘤研究和药物研发提供更好的工具。同时，加强对基因编辑动物模型的开发和应用，通过基因修饰技术来创建具有特定疾病表型的动物模型。

九、国内替代模型及数据资源建设需求

(1) 国内替代模型需求

技术研发需求：大力发展体外细胞模型、器官芯片、类器官等替代模型技术。这些技术可以在一定程度上替代动物实验，减少动物使用数量，同时提供更精准的实验数据。例如，器官芯片技术能够模拟人体器官的生理功能和微环境，用于药物筛选和毒理学研究。**法规和**

伦理支持需求：需要完善相关的法规和伦理准则，为替代模型的研究和应用提供明确的指导和规范。鼓励科研人员在符合伦理原则的前提下，积极采用替代模型进行研究，推动实验动物福利的发展。**认可度和推广需求：**提高科研人员、监管机构和企业对替代模型的认可度，加强替代模型的推广和应用。通过举办培训、学术交流等活动，让更多的人了解替代模型的优势和应用方法，促进其在各个领域的广泛应用。

(2) 数据资源建设需求

数据共享平台建设需求：建立统一、规范的实验动物和替代模型数据共享平台，整合不同机构、不同研究团队的数据资源，实现数据的共享和交换。这样可以避免重复研究，提高科研效率，同时也有助于推动跨学科、跨领域的研究合作。**数据标准化和质量控制需求：**制定实验动物和替代模型数据的标准和规范，确保数据的准确性、完整性和可靠性。加强数据的质量控制，对数据的采集、整理、存储和分析过程进行严格的管理和监督，提高数据质量。**数据挖掘和分析需求：**利用大数据、人工智能等技术，对实验动物和替代模型数据进行挖掘和分析，发现数据中的潜在规律和价值。例如，通过数据分析预测药物的疗效和安全性，为药物研发提供决策支持。

十、结论

纵观 FDA 此次政策调整，与其说是翻天覆地的变革，不如说是监管思路的微调和前瞻性引导。从实际操作层面看，短期内不会对实验动物领域构成实质性冲击。以 AI 技术为代表的替代方法虽然前景可期，但要真正取代活体动物实验的科学价值，仍有相当长的路要走。

FDA 此举表面看来颇具革命性，背后却未必纯粹出于科学考量，很可能部分受到了政治压力和动物权益团体的推动。说到底，这更像是一个方向性的信号，而非立竿见影的实质变革。监管机构给出了愿景，但科学和技术的现实水平并不支持这种愿景立刻实现。

药企们也心知肚明，在保证药物安全性这个底线问题上，没人敢贸然完全抛弃经过几十年验证的动物实验模型。更何况，全球监管标准尚未统一，仅凭美国一家的政策调整，远不足以撼动整个行业的研发流程。

实验动物科学未来的路径不是简单的替代，而是融合与升级。围绕人体安全这一核心，

结合新技术优势，打造更精准、更人道、更高效的评价体系，才是我们这个领域应对变革的明智之道。