

前 言

药物，作为人类对抗疾病、维护健康的重要武器，其安全、有效、质量可控三大属性中，安全是贯穿药物全生命周期的基石。药物安全性评价正是系统构筑这一基石的科学与实践体系。

本人长期致力于药物安全性评价领域的研究与探索。自大学时代起，我便与毒理学结缘，并在此后的硕士、博士及博士后阶段持续深耕。2002 年自美国归国后，我投身于药物安全性评价事业，先后主持国家药物安全评价技术平台建设和国家“重大新药创制”关键技术课题，负责组建了两个药物安全评价研究中心（符合国家 GLP 规范）。在此期间，我专注于药物毒性评价新方法与新模型的建立，推动我国药物安全性评价体系与以新途径方法（NAMs）为代表的国际评价理念逐步接轨，并主编《药物安全性评价关键技术》（2013 年出版）等多部著作。

2017 年，我正式投入创新药物研发，继续从事药物安全性评价工作。在实际工作中，我感受到来自研发一线的各种技术挑战，尤其是伴随核酸类药物、细胞治疗、基因编辑等新兴治疗技术和产品涌现的全新评价难题。我深刻体会到，对于工业界和广大一线研发同仁而言，一套能够直接指导实践、系统梳理评价策略的专业技术指南是何等重要。这正是我发起并组织全国资深专家共同编撰这本《药物安全性评价研究策略与实践》的初衷。从“关键技术”到“研究策略与实践”，不仅是书名之变，更体现了定位的深化。本书旨在突出系统性策略与实用导向，力求成为对药物安全性评价全局性、系统性工作具有指导意义的实践工具。

自《药物安全性评价关键技术》出版以来，我国医药创新生态发生了翻天覆地的变化，国家创新驱动发展战略深入实施，原创新药不断突破，监管科学体系日益完善，特别是 2017 年我国正式加入人用药品技术要求国际协调理事会（ICH），标志着我国药品审评审批标准全面与国际接轨，对非临床安全性评价的科学性、规范性与国际协调性提出了前所未有的高要求。在此背景下，广大研发人员不仅需要精通传统小分子化学药的评价体系，更亟须掌握应对各类新型治疗产品的特异性评价策略。他们面临的现实问题包括：如何将复杂的指导原则转化为可执行的研究方案？如何为极具创新

性的生物技术产品设计科学合理的评价路径？如何确保申报资料兼具科学严谨性与审评逻辑性？

为回应这些迫切需求，本书在结构上进行了创新编排，内容涵盖两大维度：第一维度是试验技术，系统梳理法规毒理学核心研究，聚焦试验设计逻辑、关键考量要点及数据解读与风险推断，旨在提升读者独立设计和评估研究的能力。第二维度是药物类型，重点攻克新型治疗产品的评价难点，专设章节深入探讨生物技术药物、疫苗、核酸类药物、细胞与基因治疗产品等的评价策略，关注其免疫原性、脱靶效应、种属特异性等独特问题，并提供基于案例的评价思路。

在编写过程中，我们始终坚持实用性优先、系统性整合、规范性奠基三条核心原则，确保内容形成完整知识网络，直接服务于研发申报实际，并契合全球主流监管要求。

当前，药物安全性评价正面临全球性技术范式变革，体外模型、类器官、计算毒理学、人工智能等正在深刻影响未来，本书及时呈现安全性评价新范式的核心原理及技术框架体系。内容虽对前沿趋势有所展望，但主体仍以历经验证的传统评价技术为主。我们认识到，在新旧范式交替的时期，传统方法仍将在较长时间内发挥基石作用，并与新兴范式协同，共同服务于创新药物的研发。

期望本书能为制药企业、研发机构、合同研究机构（CRO）的非临床研究人员、项目负责人、注册专员，以及高校、科研院所的师生提供切实参考，也能为监管机构的审评专家提供一个基于科学的沟通桥梁。

药物安全性评价是一门持续演进、交叉融合的科学。本书的出版并非终点，而是一个与国内同行在新起点上交流共进的新开端。鉴于编者学识有限，书中疏漏在所难免，恳请广大读者与专家批评指正，让我们携手推动我国药物安全性评价事业迈向新的高度。

彭双清

2026年1月于北京

目 录

第 1 章 新药研发概览	1
1 新药研发的概念、目的及意义	1
1.1 概念与本质	1
1.2 根本目的	1
1.3 时代意义	2
2 药物研发的基本流程	2
2.1 阶段性特征	2
2.2 各阶段关联性	2
2.3 技术驱动影响	2
3 药物发现阶段	3
3.1 靶点识别与验证	3
3.2 先导化合物发现	3
3.3 分子优化与成药性评估	3
3.4 早期安全性筛查	3
4 临床前研究阶段	4
4.1 药学研究	4
4.2 药理学研究	4
4.3 毒理学研究	4
4.4 安全性评价重点	4
5 临床试验阶段	5
5.1 I 期临床试验	5
5.2 II 期临床试验	5
5.3 III 期临床试验	5
6 上市后监测阶段	5
6.1 持续监测的必要性	5
6.2 监测方法与手段	5
6.3 风险管理措施	6
7 研发阶段的整体关联性	6
第 2 章 药物安全性评价总论	8

1 概述	8
2 评价程序与内容	9
2.1 安全性评价的阶段性策略	9
2.2 药物发现毒理学	9
2.3 法规毒理学研究	10
2.4 研究内容及技术要求	10
3 规范与技术要求	13
3.1 药物非临床研究质量管理规范 (GLP)	13
3.2 技术指导原则	13
4 关键技术与发展趋势	14
4.1 药物毒性测试新策略	14
4.2 关键技术与替代模型	15
4.3 发展趋势	15
第3章 受试物制剂分析	18
1 概述	18
1.1 概念和目的	18
1.2 适用范围	18
2 相关法规和指导原则	19
3 制剂配制方法和分析方法	20
3.1 制剂配制方法的建立	20
3.2 制剂分析方法的建立	20
3.3 制剂分析方法的验证	21
4 受试物的制剂配制	23
4.1 基本条件要求	23
4.2 安全防护	24
4.3 操作和分装	24
5 制剂样品分析	24
5.1 分析频率	24
5.2 取样方法和分析内容	24
5.3 分析结果合格标准	25
5.4 分析方案和报告	25
5.5 不需要进行制剂分析的情况	25
6 制剂配制和分析的合规性要求	26
第4章 生物分析	27
1 概述	27
2 指导原则与法规要求	28
3 分析方法的建立	29
3.1 方法选择策略	29

3.2	样品前处理技术	30
3.3	仪器条件优化	31
3.4	内标选择与基质效应应对	32
4	分析方法的验证	33
4.1	验证内容与接受标准	34
4.2	选择性、特异性与基质效应	35
4.3	准确度、精密度与稳定性	36
4.4	校准曲线与定量范围	38
5	研究样品分析的质量控制	39
5.1	分析批设计与接受标准	40
5.2	已测样品再分析	42
第 5 章	药代动力学	44
1	概述	44
2	指导原则框架与监管考量	45
3	研究内容与阶段化策略	46
3.1	药物发现与先导化合物优化阶段	46
3.2	候选化合物确定与 IND 申报准备阶段	47
3.3	临床开发阶段	49
4	关键科学问题与方法学考量	50
4.1	动物种属的选择	50
4.2	剂量设计	51
4.3	生物样品分析	51
4.4	体外药物相互作用	52
5	数据整合、综合评估与报告	54
5.1	数据的系统整合与关联分析	54
5.2	药物相互作用风险的全面评估	54
5.3	支持首次人体临床试验设计的建议	55
5.4	报告的质量与清晰度	56
第 6 章	遗传毒性评价	58
1	概述	58
2	指导原则	58
3	研究内容（标准试验组合）	59
3.1	基本原理	59
3.2	标准试验组合的两种选择	60
3.3	标准试验组合的调整	61
3.4	其他需要说明的问题	61
4	试验方案及关注要点	62
4.1	体外试验	62

4.2 体内试验·····	64
5 结果评价及追加试验策略·····	66
5.1 生物学相关性评价·····	66
5.2 体外试验结果评价·····	67
5.3 体内试验结果评价·····	67
5.4 阳性结果的追加研究策略·····	68
5.5 与致癌性相关的遗传毒性试验追加·····	69
第7章 急性毒性与探索性试验·····	71
1 概述·····	71
1.1 目的与意义·····	71
1.2 研究理念的变化·····	71
2 指导原则·····	72
3 一般原则与关注要点·····	73
3.1 具体问题具体分析·····	73
3.2 试验方法与应用场景·····	73
3.3 剂量设置的策略·····	74
3.4 扩展的急性毒性试验与应用场景·····	75
4 研究内容与技术要求·····	75
4.1 受试物·····	75
4.2 实验系统·····	75
4.3 剂量设计与给药·····	76
4.4 检测指标与观察·····	77
5 试验程序·····	78
5.1 整体策略规划·····	78
5.2 方案设计核心要素·····	79
6 数据、报告与结果评价·····	79
6.1 数据整理与统计分析·····	79
6.2 结果评价与综合解读·····	79
6.3 试验报告·····	80
第8章 重复给药毒性试验·····	82
1 概述·····	82
2 指导原则·····	82
3 试验方法·····	83
3.1 受试物·····	83
3.2 实验系统·····	84
3.3 试验程序·····	86
4 数据、报告与结果评价·····	89
4.1 数据整理与统计分析·····	89

4.2	结果评价与综合解读	90
4.3	试验报告	91
第 9 章	毒代动力学	94
1	概述	94
2	指导原则	94
3	评价关注要点	95
3.1	检测参数与指标	95
3.2	靶部位暴露量分析	96
3.3	代谢产物的分析检测	96
3.4	GLP 的遵循	96
3.5	可能的生物标志物检测	97
4	研究内容	97
4.1	受试物	97
4.2	实验系统	97
4.3	剂量选择	97
4.4	样品采集	98
4.5	生物样品的分析方法	98
4.6	生物样品分析方法的验证	99
4.7	毒代动力学参数	99
5	数据统计与评价	99
6	试验方案与报告	100
6.1	试验方案内容	100
6.2	分析方法验证报告及再验证报告	101
6.3	总结报告	101
7	在不同毒性试验中的应用	102
7.1	急性毒性试验	102
7.2	重复给药毒性试验	102
7.3	生殖毒性试验	102
7.4	致癌性试验	103
8	小结	103
第 10 章	安全药理学	105
1	概述	105
2	指导原则	106
2.1	ICH 指导原则	106
2.2	我国指导原则	106
3	试验设计	107
3.1	基本原则	107
3.2	基本要求	108

4	研究内容	109
4.1	中枢神经系统	109
4.2	心血管系统	111
4.3	呼吸系统	113
4.4	其他系统	114
5	数据与报告	115
5.1	数据分析	115
5.2	总结报告	116
第 11 章	生殖与发育毒性	118
1	概述	118
2	指导原则	119
3	一般考虑要点	119
3.1	目标患者人群的考虑	119
3.2	药理学方面的考虑	120
3.3	毒性方面的考虑	120
3.4	时间方面的考虑	120
3.5	毒代动力学	120
3.6	生殖风险靶标影响	120
3.7	其他	120
4	研究内容	121
4.1	生育力与早期胚胎发育 (FEED)	121
4.2	胚胎-胎仔发育 (EFD)	121
4.3	围产期发育 (PPND)	121
5	实验设计与程序	121
5.1	实验系统选择	121
5.2	剂量选择	123
5.3	给药途径与方案	124
5.4	体内试验设计	125
5.5	组合试验设计	129
5.6	替代试验	130
6	数据报告与统计	132
6.1	数据报告	132
6.2	统计学	132
6.3	风险评估原则	133
第 12 章	免疫毒性评价	135
1	概述	135
2	指导原则	135
3	评价策略与总体流程	136

4	常规毒性研究的免疫毒性筛选	137
4.1	血液学与临床生化评价	137
4.2	病理学评价	138
4.3	数据综合解读与应激鉴别	138
5	证据权重分析与附加免疫毒性研究	139
5.1	触发因素分析	139
5.2	证据权重的综合研判方法	140
6	附加免疫毒性研究	140
6.1	研究设计的一般考虑	140
6.2	免疫功能试验方法	141
6.3	附加研究结果的评价与意义	142
7	毒性评价的整合与应用	142
7.1	时间安排	143
7.2	数据外推与临床风险考量	143
7.3	对风险控制计划的贡献	143
第 13 章	过敏性试验	146
1	概述	146
2	指导原则	147
3	研究内容	148
3.1	I 型过敏反应	148
3.2	IV 型过敏反应	150
3.3	类过敏反应	157
第 14 章	刺激性试验	160
1	概述	160
1.1	目的与意义	160
1.2	相关概念与定义	160
2	指导原则	161
2.1	国际技术指导原则	161
2.2	国内技术指导原则	161
3	基本原则与评价关注要点	161
3.1	基于 3R 与整合原则的试验策略	161
3.2	试验设计的核心要素	162
3.3	动物模型的选择依据	162
3.4	受试物及试验设计的关键考量	163
3.5	观察与终点指标的优化	163
4	研究内容与试验程序	164
4.1	皮肤刺激性试验	164
4.2	注射给药部位刺激性试验	165

4.3	眼刺激性试验	166
4.4	其他黏膜刺激性试验	167
5	数据与报告	168
5.1	数据管理与完整性	168
5.2	统计分析方法	168
5.3	结果综合评价	168
5.4	试验报告	168
第 15 章	光安全性评价	170
1	概述	170
2	指导原则	170
3	评价策略与关注要点	171
3.1	评价策略	171
3.2	关注要点	174
4	主要研究方法	175
4.1	光毒性（光刺激性）试验	175
4.2	体外 3T3 细胞中性红摄取光毒性试验	176
4.3	光毒性评价的人体皮肤重建模型	177
4.4	活性氧检测	178
4.5	光变态反应性（光敏性）试验	179
4.6	光-局部淋巴结试验	180
第 16 章	致癌性评价	183
1	概述	183
2	指导原则	183
3	研究内容及策略	184
3.1	研究的必要性分析	184
3.2	核心研究内容	185
3.3	证据权重（WoE）评估	186
3.4	机制研究	188
4	试验方案及流程	189
4.1	受试物准备	189
4.2	试验体系	190
4.3	试验方案的整体设计	191
4.4	试验剂量的选择与分组	192
4.5	给药程序	193
4.6	检测指标	194
5	数据及报告	195
5.1	数据管理与整理	196
5.2	统计分析	196

5.3 结果评价与解释	197
5.4 人体相关性分析与风险评估	198
第 17 章 药物依赖性评价	201
1 概述	201
2 指导原则	202
3 研究内容	202
3.1 依赖性潜力评价分层策略	202
3.2 依赖性潜力早期评估	203
3.3 动物依赖性行为学试验	205
4 试验方法	205
4.1 躯体依赖试验	206
4.2 精神依赖试验	207
第 18 章 免疫原性评价	212
1 概述	212
2 指导原则	213
3 研究内容	214
3.1 抗药抗体的检测与表征	214
3.2 细胞免疫反应的评价	215
3.3 特殊情形的考量	215
4 试验方法	216
4.1 方法学设计与开发	216
4.2 方法学验证	218
5 数据与报告	219
5.1 数据整理与统计分析	219
5.2 结果评价与报告撰写	220
第 19 章 临床病理学	222
1 概述	222
2 指导原则	223
3 主要研究内容与毒理学意义	223
3.1 血液学分析	223
3.2 临床生物化学分析	227
3.3 尿液分析	229
3.4 其他生物标志物与特殊检测	230
3.5 样品质量管理与质量控制	231
4 数据分析、证据整合与毒理学评价	231
4.1 数据分析的原则与策略	231
4.2 证据整合	233
4.3 综合评价与报告	233

5	实验室参考区间的建立与管理	234
5.1	参考区间建立的必要性及标准流程	234
5.2	参考区间的持续管理与应用	234
第 20 章	组织病理学	236
1	概述	236
2	指导原则	237
3	检查程序与技术要求	238
3.1	大体解剖	238
3.2	组织处理与切片制作	239
3.3	显微镜检查与病理诊断	240
4	常见毒性病变与自发性病变解析	241
4.1	肝脏	241
4.2	肾脏	242
4.3	心脏	243
4.4	消化系统	244
4.5	免疫与造血系统	244
4.6	内分泌系统	245
4.7	神经系统	245
4.8	生殖系统	246
5	病理学数据的整合与解读	246
5.1	有害作用的判别	247
5.2	多维度证据整合与综合判断	248
5.3	NOAEL 的确定与报告表述	249
5.4	病理学报告的结构与撰写	249
5.5	现代挑战与数据解读的演进	250
6	特殊技术与未来展望	250
6.1	辅助诊断技术的应用	250
6.2	发展趋势与展望	251
第 21 章	生物技术药物	254
1	概述	254
2	指导原则	255
2.1	ICH S6 (R1) 及其协同体系	255
2.2	我国的相关指导原则	256
2.3	指导原则的应用与整合策略	256
3	评价关注要点与基本原则	257
3.1	受试物	257
3.2	动物种属选择	258
3.3	给药方案与剂量设计	259

4 研究内容与关键技术要点	260
4.1 药效学	260
4.2 药代动力学与毒代动力学	261
4.3 组织交叉反应	262
4.4 安全药理学	262
4.5 单次给药毒性试验	263
4.6 重复给药毒性试验	263
4.7 免疫毒性评价	264
4.8 免疫原性评价	265
4.9 遗传毒性试验	265
4.10 生殖与发育毒性试验	265
4.11 致癌性试验	266
4.12 其他研究	267
5 总结与展望	267
第 22 章 吸入药物	270
1 概述	270
2 指导原则	270
3 基本原则与评价关注要点	271
4 试验方法	272
4.1 受试物准备和分析	272
4.2 实验系统	273
5 试验程序	275
5.1 试验设计	275
5.2 给药程序	276
5.3 检测指标	278
6 数据与报告	281
6.1 数据整理	281
6.2 统计分析	281
6.3 总结报告	283
第 23 章 眼科药物	285
1 概述	285
2 指导原则	285
3 眼的结构与功能	286
3.1 眼解剖结构	286
3.2 眼屏障系统	286
4 非临床评价关注点	287
4.1 常见局部给药途径	287
4.2 药物代谢特点	288

4.3 眼免疫学	290
4.4 大分子药物的药代动力学	292
5 关键实验技术	292
5.1 眼科检查	292
5.2 组织病理学技术	295
6 研究内容	295
6.1 一般考虑	295
6.2 药物制剂及质量研究	296
6.3 药理学研究	296
6.4 药代动力学研究	296
6.5 毒理学研究	297
7 案例介绍	300
第 24 章 儿科用药	303
1 概述	303
2 指导原则	303
3 研究内容总体考虑	304
3.1 幼龄动物研究的必要性	304
3.2 试验设计总体考虑	307
3.3 先用于儿科/儿科专用药物开发的考虑	309
4 实验方法与程序	310
4.1 实验系统	310
4.2 动物分组	311
4.3 剂量设置	312
4.4 给药方法	312
4.5 终点指标	315
5 数据与报告	316
5.1 数据整理	316
5.2 统计分析	316
5.3 结果评价	316
5.4 试验报告	317
第 25 章 寡核苷酸药物	319
1 概述	319
2 指导原则	321
3 评价关注要点	321
3.1 DMPK	322
3.2 毒理学	323
4 研究内容	325
4.1 一般原则	325

4.2 DMPK	326
4.3 安全药理学	326
4.4 一般毒理学	327
4.5 遗传毒性	330
4.6 发育和生殖毒性	330
4.7 致癌性	330
4.8 局部毒性	331
5 案例介绍	331
第 26 章 抗体偶联药物	334
1 概述	334
2 指导原则	335
3 评价关注要点	335
3.1 动物种属选择	335
3.2 药代动力学与毒代动力学	336
3.3 毒性来源剖析	337
3.4 免疫原性	338
4 研究内容与方案设计	338
4.1 药理学研究	338
4.2 药代动力学研究	339
4.3 单次给药毒性试验	339
4.4 重复给药毒性试验	339
4.5 遗传毒性试验	340
4.6 生殖与发育毒性试验	341
4.7 致癌性试验	341
4.8 其他专项研究	342
5 案例分析	342
第 27 章 细胞治疗产品	345
1 概述	345
2 指导原则	346
3 评价关注要点	347
3.1 受试物的要求	347
3.2 受试物分析	348
3.3 动物模型的选择	348
3.4 给药途径	348
3.5 药效学研究	349
3.6 药代动力学/生物分布研究	349
3.7 免疫原性研究	349
3.8 插入突变研究	349

3.9 成瘤性/致瘤性研究	350
4 研究内容	350
4.1 急性毒性研究	350
4.2 长期毒性研究	350
4.3 生物分布/药代动力学研究	351
4.4 成瘤性研究	352
4.5 致瘤性研究	352
4.6 其他	352
第 28 章 CAR-T 细胞产品	355
1 概述	355
2 指导原则	356
3 关注要点与基本原则	357
3.1 受试物	357
3.2 动物种属/模型选择	357
3.3 剂量探索与设计	358
3.4 载体与基因编辑相关安全性	358
4 研究内容与策略	359
4.1 概念验证与药效学	359
4.2 药代动力学与生物分布	359
4.3 安全性药理学	360
4.4 毒性研究	360
4.5 免疫原性与免疫毒性	360
4.6 致瘤性/成瘤性	361
4.7 生殖发育毒性、遗传毒性	361
4.8 其他专项研究	362
5 小结	362
第 29 章 基因治疗产品	365
1 概述	365
1.1 基因治疗	365
1.2 基因治疗产品	365
1.3 研发现状	366
2 指导原则	366
3 基本原则与关注要点	368
3.1 基本原则	368
3.2 常规关注要点	368
3.3 特殊关注要点	369
4 研究内容	372
4.1 一般毒理学	372

4.2 免疫原性和免疫毒性评价	374
4.3 药代动力学	374
4.4 安全药理学研究	375
4.5 遗传毒性和致癌性试验	375
4.6 生殖毒性试验	376
4.7 制剂安全性研究	376
5 案例解析	376
5.1 背景介绍	377
5.2 研究内容	377
5.3 试验结果	380
5.4 评审结果	381
5.5 关于试验设计的思考	381
第 30 章 疫苗	384
1 概述	384
1.1 定义	384
1.2 疫苗的分类	384
1.3 疫苗安全性评价的目的及意义	385
2 指导原则与注册要求	386
3 评价策略及关注要点	387
3.1 非临床安全性评价目的	387
3.2 疫苗主要安全性担忧	387
3.3 评价的一般策略和关注要点	388
4 主要研究内容	389
4.1 急性毒性试验/单次给药毒性试验	389
4.2 重复给药毒性试验	389
4.3 安全药理学试验	390
4.4 生殖与发育毒性试验	391
4.5 遗传毒性试验	391
4.6 致癌性试验	391
4.7 局部耐受性试验	392
4.8 免疫原性/免疫毒性评估	392
4.9 药代动力学/毒代动力学研究	392
4.10 佐剂的安全性评价	393
4.11 其他特殊考虑	393
第 31 章 纳米药物	395
1 概述	395
2 指导原则	395
3 评价关注要点	396

3.1	试验系统的选择	397
3.2	受试物	398
3.3	试验设计要求	398
4	研究内容	400
4.1	免疫原性和免疫毒性	400
4.2	神经系统毒性	400
4.3	遗传毒性	401
4.4	致癌性	401
4.5	生殖毒性	401
4.6	制剂安全性	402
4.7	毒代动力学	402
5	不同给药途径的关注点	402
5.1	静脉给药	403
5.2	经皮给药	403
5.3	皮下给药	403
5.4	鼻腔给药	404
5.5	吸入给药	404
5.6	口服给药	404
6	不同申报类型的研究要求	404
6.1	创新药	404
6.2	改良型新药	405
6.3	仿制药	405
7	案例介绍	405
7.1	注射用紫杉醇纳米粒	405
7.2	硫酸阿米卡星脂质体吸入混悬液	406
7.3	曲安奈德缓释注射混悬液	407
第 32 章	药物杂质	410
1	概述	410
2	杂质的来源与分类	411
2.1	杂质来源	411
2.2	杂质分类	411
3	指导原则	411
3.1	国际指导原则	412
3.2	国内指导原则	412
4	杂质的报告、鉴定与界定	413
4.1	杂质限度	413
4.2	杂质的鉴定	414
4.3	杂质的界定	415

5	杂质的风险评估与控制	416
5.1	杂质风险评估程序	416
5.2	遗传毒性杂质	417
5.3	杂质控制策略	422
5.4	特殊杂质风险评估与控制	423
第 33 章	药物代谢产物	427
1	概述	427
2	研究的必要性分析	427
2.1	基本概念与毒理学意义	428
2.2	代谢种属差异	429
2.3	现代分析技术的支持	430
3	核心概念与指导原则	431
3.1	核心定义与共识	431
3.2	指导原则框架与监管要求	432
4	评价策略与决策路径	433
4.1	策略一：利用动物自然暴露评价	433
4.2	策略二：合成代谢产物直接给药评价	434
4.3	标准化决策流程	434
5	研究设计与实施考虑要点	435
5.1	一般毒性试验	435
5.2	遗传毒性试验	436
5.3	生殖与发育毒性试验	437
5.4	致癌性试验	437
6	数据整合与风险转化	438
6.1	数据的综合管理	438
6.2	暴露-反应关系分析	438
6.3	综合风险评价报告	439
6.4	临床决策支持	439
第 34 章	联合用药	442
1	概述	442
2	指导原则	442
3	评价关注要点	443
3.1	联合用药的合理性	443
3.2	基于开发阶段的分类评价策略	444
3.3	肿瘤与非肿瘤适应证评价策略	444
3.4	关键技术考量	445
4	研究内容与方案设计	446
4.1	药效学相互作用	446

4.2 药代动力学相互作用	446
4.3 重复给药毒性试验	447
4.4 抗肿瘤药物联合用药	447
5 总结与展望	448
第 35 章 改良型新药	450
1 概述	450
2 指导原则	451
3 基本原则与关注要点	452
3.1 桥接策略与数据充分性评估	452
3.2 动物种属选择的科学决策	453
3.3 辅料与新组合的风险评估	453
4 研究内容	454
4.1 药理学研究	454
4.2 药代动力学研究	454
4.3 毒理学研究	455
5 总结与展望	457
第 36 章 体外替代方法	460
1 概述	460
2 核心价值与发展目标	460
2.1 主要技术优势	461
2.2 分层级的应用目标	461
3 国际公认的体外方法体系	462
3.1 局部毒性评价	462
3.2 系统毒性评价	463
4 新型体外模型与技术的应用	464
4.1 模型构建的三重维度	464
4.2 关键新型技术及其应用范式	465
4.3 当前定位与挑战	466
5 体外替代方法的验证与接受	466
5.1 严格的科学验证程序	466
5.2 多层次的法规采纳	466
5.3 研发应用策略与挑战	467
6 总结与展望	467
第 37 章 安全性评价新范式	470
1 概述	470
2 范式变革的驱动力量	470
2.1 科学认知的深化	471
2.2 社会伦理与效率诉求	471

2.3	法规政策突破	471
2.4	技术融合赋能	471
3	新范式的核心原理与框架	472
3.1	核心理念转变	472
3.2	技术框架构成	473
4	新途径方法的融合与进展	474
4.1	器官芯片技术	474
4.2	干细胞与类器官	475
4.3	人工智能整合	475
4.4	新工作流程	476
5	监管科学进展与实施路径	476
5.1	全球战略协同	476
5.2	监管采纳框架	477
5.3	实施策略	477
5.4	监管文化的变革	478
6	前景展望与挑战	478
6.1	范式变革的深远影响	478
6.2	主要挑战	479
6.3	总结与战略展望	479

Contents

Chapter 1	Overview of Drug Research and Development
Chapter 2	Overview of Drug Safety Evaluation
Chapter 3	Test Article Formulation Analysis
Chapter 4	Bioanalysis
Chapter 5	Pharmacokinetics
Chapter 6	Genotoxicity Evaluation
Chapter 7	Acute Toxicity and Exploratory Studies
Chapter 8	Repeat-Dose Toxicity Studies
Chapter 9	Toxicokinetics
Chapter 10	Safety Pharmacology
Chapter 11	Reproductive and Developmental Toxicity Evaluation
Chapter 12	Immunotoxicity Evaluation
Chapter 13	Hypersensitivity Testing
Chapter 14	Irritation Testing
Chapter 15	Photosafety Evaluation
Chapter 16	Carcinogenicity Evaluation
Chapter 17	Drug Dependence Evaluation
Chapter 18	Immunogenicity Evaluation
Chapter 19	Clinical Pathology
Chapter 20	Histopathology
Chapter 21	Biotechnology-Derived Pharmaceuticals
Chapter 22	Inhalation Drugs
Chapter 23	Ophthalmic Drugs
Chapter 24	Paediatric Pharmaceuticals
Chapter 25	Oligonucleotide Therapeutics
Chapter 26	Antibody-Drug Conjugates
Chapter 27	Cell Therapy Products
Chapter 28	CAR-T Cell Products
Chapter 29	Gene Therapy Products
Chapter 30	Vaccines

- Chapter 31 Nanomedicines
- Chapter 32 Drug Impurities
- Chapter 33 Drug Metabolites
- Chapter 34 Combination Toxicity Evaluation
- Chapter 35 Modified-New Drugs
- Chapter 36 In Vitro Alternative Methods
- Chapter 37 New Paradigms for Safety Evaluation

第1章 新药研发概览

新药研发是人类医学进步的核心驱动力，其本质是通过系统性科学研究，将化学、生物学、基础医学等科学发现转化为能够安全有效治疗疾病的创新药物。这一过程不仅是科学探索的体现，更是对改善人类健康这一根本目标的承诺。现代药物研发已演变为一项高度复杂、跨学科融合的系统工程，它整合了分子生物学、化学、药理学、毒理学、临床医学、数据科学及工程学等多个领域的专业知识，并以持续涌现的创新技术作为重要支撑。理解新药研发的完整流程，是理解药物从实验室走向临床这一转化路径的基础，也为深入探讨贯穿于各研发阶段的药物安全性评价策略提供了必要的宏观背景与逻辑起点。

1 新药研发的概念、目的及意义

1.1 概念与本质

新药研发是指从疾病机制研究开始，经过靶点发现和识别、化合物发现与优化、药学研究、非临床与临床研究，直至最终获得监管批准并上市应用的完整科学活动链条的过程。这一过程本质上是一种高风险、高投入的知识转化与技术创新活动，其核心是将对生命科学的理解转化为解决临床实际问题的具体产品。它不仅涉及科学发现，还包含技术开发、工艺优化、法规遵从、临床价值和商业转化等多个维度，是一个典型的从实验室到市场的完整创新价值链。

1.2 根本目的

新药研发的根本目的在于发现和开发能够预防、诊断、治疗或缓解疾病的新型治疗手段，从而满足未被满足的临床需求，提高人类健康水平和生活质量。这一目的体现在多个层面：在科学层面，它推动着各相关学科知识边界的不断拓展；在民生健康层面，它通过提供更有效的治疗方案减轻疾病负担；在经济层面，它促进生物医药产业的发展，创造就业机会和社会财富。

1.3 时代意义

在当今时代，新药研发具有更加重要的战略意义。随着全球人口老龄化加剧、疾病谱发生变化，以及新型传染病的不断出现，对新药的需求日益增长。同时，多学科交叉融合的深度和广度前所未有，从基因组学到人工智能，从纳米技术到合成生物学，各领域的技术突破都在为药物研发注入新的活力。这种交叉融合不仅加速了研发进程，也催生了全新的治疗范式，如细胞治疗、基因治疗等，为攻克重大疾病提供了前所未有的可能性。

2 药物研发的基本流程

2.1 阶段性特征

药物研发是一个结构严谨、阶段分明的系统工程，通常可划分为四个前后衔接、逻辑连贯的主要阶段：药物发现阶段、临床前研究阶段、临床试验阶段和上市后监测阶段。这四个阶段构成了从“概念到病床”的完整路径，每个阶段都有其独特的目标、任务和产出要求，前后阶段之间存在严格的逻辑递进关系。

2.2 各阶段关联性

药物发现阶段是创新的源头，针对相应的药物靶点，专注于从数以万计的化合物中识别和优化出具有成药潜力的候选化合物分子或生物分子。临床前研究阶段则旨在通过一系列系统的标准实验和动物实验，全面评估候选药物的药学特性及药理学和毒理学特性，为其首次进入人体试验提供充分的安全性及有效性科学依据。临床试验阶段是研发的关键转化环节，通过严格设计的人体研究，分步验证药物的安全性、耐受性、药代动力学特征及最终疗效。上市后监测阶段于药物获批上市之后开始，其任务是持续监控药物在真实世界大规模、多样化人群中的长期安全性与疗效。值得注意的是，在Ⅲ期临床试验与上市之间，还存在一个以药学工艺放大与注册申报为核心的衔接环节，其虽具有研发延续性，但更侧重于产业转化与法规程序，因此常被纳入研发向商业化过渡的进程中。

2.3 技术驱动影响

近年来，新途径方法（NAM）技术正系统重塑药物研发全链条，推动其向更精准、高效和可预测的方向转型。组学技术（基因组学、蛋白质组学、代谢组学）为靶点识别与早期安全性评价提供系统工具，助力发现疾病标志物与毒性信号。人工智能与大数据构建数据驱动的智能研发体系实现了从靶点预测、虚拟筛选到毒性预警的全流程赋能，并在临床研究和上市后监测中发挥关键作用。器官芯片等微生理系统通过仿生体外模型模拟人体器官功能与互作，提升药效与毒性评估的人体相关性，支持动物试验的 3R 原则。基因编辑

技术（如 CRISPR/Cas9）可精准构建疾病模型及人源化动物模型，提高临床前预测能力，同时推动基因治疗等新模式的安全性评价发展。这些技术共同强调机制解析、人体相关和预测效能，与传统方法协同构建多层次研发体系。技术间交叉融合，如组学赋能 AI 建模、器官芯片验证计算预测、基因编辑辅助机制研究，正驱动药物研发从经验依赖向机理模型与数据双轮驱动的智能模式演进，深刻影响从早期发现到全生命周期管理的各环节。

3 药物发现阶段

3.1 靶点识别与验证

药物发现阶段始于对疾病生物学的深入理解，最终确定一个或多个在疾病进程中起关键作用的生物分子作为药物作用靶点。靶点的选择与验证是本阶段的首要任务，需要综合运用基因组学、蛋白质组学、细胞生物学等多种技术，确证其与疾病的相关性及作为干预点的可行性。这一过程需要严谨的科学论证，确保所选靶点不仅在生物学上合理，而且在临床治疗上具有可行性。

3.2 先导化合物发现

在靶点确定后，进入先导化合物的确认环节。通过高通量筛选、虚拟筛选、基于结构的药物设计或天然产物提取等方法，从庞大的化合物库中筛选出能够与靶点有效结合并产生预期生物学效应的初始活性分子。这些先导化合物的活性和选择性可能尚不理想，但为后续的优化工作提供了起点。

3.3 分子优化与成药性评估

先导化合物的优化环节至关重要。药物化学家通过系统的结构修饰，合成大量类似物，结合结构-效应关系分析，旨在提高化合物对靶点的活性与选择性，改善其类药性和初步的成药性，并通过靶点相关的生物学研究初步确定有高度选择性和活性的分子，继而开展初步的成药性研究。同时，初步的成药性研究及候选化合物确定工作在此阶段并行展开，包括在简化的体外和体内模型中评估化合物的药效、药代动力学性质及早期安全性特征。

3.4 早期安全性筛查

早期安全性筛查的关注点主要集中在通过计算毒理学模型预测潜在的心血管毒性，通过体外试验评估细胞毒性、心血管毒性、遗传毒性风险等。其目的是在分子进入更耗时耗资的新药临床试验申请（IND）开发阶段前，尽早识别和淘汰具有明显安全隐患的结构，

确保最终选定的候选化合物在活性、成药性与初步安全性之间达到最佳平衡。

4 临床前研究阶段

4.1 药学研究

在确定候选化合物后，研发进入全面、系统的临床前研究阶段。药学研究通常是对原料和制剂进行制备与质量控制，旨在明确药物的物质基础。其任务包括确定药物的结构、理化性质、晶型和盐型，建立严格的质量控制标准与分析方法，开发稳定、可放大的合成工艺，进行制剂处方与工艺研究，并考察药物在不同放置条件下的稳定性，逐步建立用于不同研究规模直至《药品生产质量管理规范》（GMP）商业化生产的可控的生产工艺和分析规程。

4.2 药理学研究

药理学研究包括药效学和药代动力学研究。药效学研究需在生理系统更接近人类的动物模型或相关的体外系统中，确证候选药物的治疗作用、阐明其作用机制，并进行初步的有效剂量范围探索。药代动力学研究则在相关动物种属中，系统揭示药物在体内的动态过程，以及药物基本的体内吸收、分布代谢、排泄的作用和机制，获得的药代动力学参数是联系体外活性与体内药效、解释毒性发现的关键桥梁，同时也为后续临床研究提供剂量相关的药代动力学参数。

4.3 毒理学研究

毒理学研究是临床前研究阶段安全性评价的核心。它按照国际通行的药品非临床研究质量管理规范（GLP），遵循人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）技术指导原则，开展一系列设计严谨的动物实验，以系统评估药物的潜在毒性。这包括安全药理学研究、单次给药毒性试验、重复给药毒性试验、毒代动力学研究、遗传毒性试验，以及根据药物特点可能需要进行的专项研究。

4.4 安全性评价重点

临床前毒理学的安全性关注点在于全面表征毒性表型、确定未观察到有害作用水平（NOAEL），并尽可能探究毒性机制，从而为首次人体试验的起始剂量、剂量递增方案及临床监测重点提供直接的科学依据，最大限度地保障受试者安全。

5 临床试验阶段

5.1 I 期临床试验

临床试验是将实验室和动物研究结果应用于人体的决定性阶段。在 I 期临床试验阶段，药物首次用于人体，主要目的是评估药物的安全性、耐受性和药代动力学特征。研究通常在少数健康志愿者或特定患者中进行，通过剂量递增设计探索人体对药物的耐受程度，确定最大耐受剂量。

5.2 II 期临床试验

II 期临床试验在扩大样本量的目标适应证患者中进行，主要目标是初步评估药物在目标适应证人群中的有效性和安全性，并进一步探索和确定用于 III 期临床试验的给药剂量与给药方案。同时，在受试者样本中收集安全性数据，识别安全风险，从而对药物的常见不良反应有更清晰的了解。

5.3 III 期临床试验

III 期临床试验是大规模、多中心的确认性研究，旨在进一步验证药物在目标适应证人群中的治疗效果和安全性，评价风险和获益，为其上市注册申请提供关键证据。该阶段研究通常纳入数百至数千名患者，采用与标准疗法或安慰剂对照的随机双盲设计，在更大量的受试者群体中获得全面的安全性数据与确证的有效性数据，共同构成支持药物上市监管决策的核心基础。

6 上市后监测阶段

6.1 持续监测的必要性

新药获得监管部门批准上市后，对其安全性的认识并未终结，而是进入上市后监测阶段。此阶段的主要任务是持续监测药物在真实世界、大规模、多样化人群中的安全性表现，并持续评估其有效性。

6.2 监测方法与手段

由于临床试验阶段受试者数量有限、入排标准严格、观察周期相对较短，一些罕见不

不良反应、长期用药风险可能无法被充分识别。因此，上市后监测通过药物警戒系统主动收集和分析不良反应报告，有时还会开展强制性的上市后安全性研究或主动监测项目，以填补知识空白。

6.3 风险管理措施

这一阶段的安全性关注点在于及时发现和评估新的、严重的安全信号，必要时更新产品说明书、实施风险最小化措施，甚至在极端情况下撤销上市许可，从而实现对药品生命周期的全程风险管理，最大限度地保护公众的用药安全。

7 研发阶段的整体关联性

新药研发的四个阶段构成了一个相互关联、相互依存的有机整体。药物发现阶段的决策奠定了分子实体的基本结构特性；临床前研究阶段的深度决定了进入临床研究的信心与基础；临床试验阶段的数据是药物上市的基石；而上市后监测阶段则是对前序研究的必要延续与补充。任一阶段获得的新认知都可能反馈并影响其他阶段的策略与决策。

安全性评价作为一条主线，深度融入每一个阶段的药物研发活动之中，其关注重点与研究方法随阶段推进而动态演进，从早期的预测与筛选，到临床前的系统表征，再到临床中的直接观察与确证，直至上市后的长期监测，共同织就了一张保障药物安全的全生命周期防护网。理解这一完整流程及其内在关联，是科学、高效地开展药物研发与安全性评价工作的前提。

(彭双清 王 丹)

参 考 文 献

- Beilmann M, Adkins K, Boonen H C M, et al., 2025. Application of new approach methodologies for nonclinical safety assessment of drug candidates. *Nat Rev Drug Discov*, 24 (9): 705-725.
- Catacutan D B, Alexander J, Arnold A, et al., 2024. Machine learning in preclinical drug discovery. *Nat Chem Biol*, 20 (8): 960-973.
- Dugger S A, Platt A, Goldstein D B, et al., 2018. Drug development in the era of precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*, 17 (3): 183-196.
- FDA, 2022. Advancing Real-World Evidence Program.(2022-10-20) [2025-11-25]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/advancing-real-world-evidence-program>.
- FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. (2016-12-08) [2025-11-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
- Goldring C E, Russomanno G, Pin C, et al., 2026. Quantitative systems toxicology: modelling to mechanistically understand and predict drug safety. *Nat Rev Drug Discov*, 25 (2): 138-153.

- ICH, 2025. E6 (R3) Guideline for Good Clinical Practice. (2025-01-06) [2025-11-25]. <https://www.ich.org/page/e6-good-clinical-practice>.
- Low L A, Mummery C, Berridge B R, et al., 2021. Organs-on-chips: into the next decade. *Nat Rev Drug Discov*, 20 (5): 345-361.
- Paul S M, Mytelka D S, Dunwiddie C T, et al., 2010. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nat Rev Drug Discov*, 9 (3): 203-214.
- Vinken M, Blaauboer B J, 2017. In vitro testing of basal cytotoxicity: Establishment of an adverse outcome pathway from chemical insult to cell death. *Toxicol In Vitro*, 39: 104-110.
- Woodcock J, Marks P, 2019. Drug regulation in the era of individualized therapies. *N Engl J Med*, 381 (17): 1678-1680.
- Zhang K, Yang X, Wang Y F, et al., 2025. Artificial intelligence in drug development. *Nat Med*, 31 (1): 45-59.

第2章 药物安全性评价总论

1 概 述

药物临床前安全性评价是现代药物研发体系中不可或缺的核心环节，它构成了候选药物从实验室研究走向临床应用、最终成功上市的科学基石。其根本目的在于通过一系列系统、规范的体外和体内研究，前瞻性地识别和表征药物可能对人体造成的不良效应，阐明毒性作用的性质、程度、靶器官、剂量依赖关系及其可逆性，从而为临床试验的设计提供关键的安全性依据，确保受试者安全，并为上市后临床用药的风险-获益评估奠定基础。

药物研发的本质是一个风险识别与管理的过程。据统计，因安全性问题导致的药物研发失败案例约占总数的 1/3，其中，明确的动物毒性问题占比约为 1/5。这一数据凸显了高质量非临床安全性评价在降低研发损耗、提升成功率方面的巨大价值。回顾药物发展史，20 世纪曾发生的“磺胺酞剂”与“反应停”等重大药害事件，无一不暴露出当时药物安全性评价体系的缺失与不足。这些悲剧深刻地警示着我们，并直接推动了全球范围内药品监管法规的建立与完善，使得规范、科学的非临床安全性评价成为新药注册的强制性要求。

一个完整的药物安全性评价体系应贯穿于药物全生命周期。它起始于药物发现阶段的早期毒性筛选（发现毒理学），贯穿于支持临床试验申请的规范临床前安全性评价（法规毒理学），并延伸至药品上市后的安全性监测与再评价。其中，临床前安全性评价是承上启下的关键阶段，其研究成果是候选药物能否进入人体试验的首要依据，也是整个新药研发过程中资金与时间投入最为集中的环节之一。本书将重点聚焦于药物非临床安全性评价的关键技术、研究程序与规范要求。

药物安全性评价的科学性建立在几个基本共识之上。首先，药物的作用具有双重性，在产生治疗效应的同时，也可能伴随不良反应。其次，正如 16 世纪瑞士科学家 Paracelsus 所言：“万物皆有毒，唯剂量使之非毒”，剂量是决定物质是否产生毒性的关键因素。对于药物而言，给药剂量同样是平衡其有效性与安全性的核心。治疗指数（therapeutic index, TI），即半数致死剂量（LD₅₀）与半数有效剂量（ED₅₀）的比值，是量化这种平衡关系的重要药效学参数，TI 值越大，通常意味着药物的安全窗口越宽。

综上所述，药物安全性评价不仅是一项技术工作，更是一项关乎公共健康与伦理的科学实践。它通过严谨的实验设计和科学的分析判断，旨在最大限度地预测和防控药物对人体的潜在风险，是实现“安全、有效、质量可控”药物研发目标的根本保障。

2 评价程序与内容

药物安全性评价并非一个孤立的阶段，而是一个与药物研发进程紧密契合、分阶段、逐步推进的动态过程。其评价策略与内容深度直接取决于临床开发的目标、期限与受试人群特征。

2.1 安全性评价的阶段策略

从毒理学研究的角度看，药物研发过程可划分为药物发现、临床前开发、临床试验及药物上市前后等多个阶段，安全性评价在不同阶段的目标与重点各不相同。

(1) 药物发现阶段：安全性评价的核心任务是“早期筛选与优化”。此时，研究侧重于发现毒理学（discovery toxicology），采用快速、微量的体外筛选模型（如高内涵筛选、斑马鱼模型）、计算毒理学预测及简化的体内试验，对大量候选化合物的潜在毒性进行初步评估。其目的在于尽早识别并淘汰因严重毒性问题而不适合开发的化合物结构，引导化学家优化结构，筛选出安全性更优的先导化合物，从而显著降低后续研发的失败率与成本。

(2) 临床前开发阶段：对于确定的候选药物，需开展全面、规范的法规毒理学研究。此阶段的研究必须严格遵循 GLP，其目的是为首次人体（FIH）试验的申请提供充分的安全性依据。研究内容系统且深入，旨在揭示药物的毒性谱，确定 NOAEL，为估算人体试验的安全起始剂量和剂量递增方案提供数据支持，并为临床监测潜在的毒性反应指明方向。

(3) 临床试验阶段：非临床安全性评价并未止步，而是采取“支持与跟进”的策略。随着临床试验周期的延长和受试人群的扩大，需要相应地提供更长给药周期的动物毒性试验数据。例如，支持长期给药的临床试验，通常需要完成 6 个月的啮齿类动物和 9 个月的非啮齿类动物重复给药毒性试验。此外，针对特定人群（如育龄期妇女、儿童）的临床试验，还需提前完成相应的生殖毒性或幼年动物毒性试验。

(4) 药物上市前后阶段：安全性评价转向“补充与监测”。为支持新适应证的拓展、剂型变更或解答上市后出现的新安全性问题，可能需要进行额外的非临床研究。同时，上市后的安全性数据与临床监测结果共同构成对药物风险的再评价，形成全生命周期的安全性管理闭环。

2.2 药物发现毒理学

药物发现毒理学是连接药物化学与法规毒理学的桥梁。它的兴起源于药物研发的高失败率——近 80% 的候选化合物因安全性问题在早期被淘汰。发现毒理学的核心价值在于“前移”毒性评价关口，通过整合多种技术手段，在耗资巨大的全面开发启动前，实现对化合物库的高效、早期安全性甄别。

其策略通常分为两步。第一步是“先导化合物优化前的筛选”，主要依赖计算机辅助毒性预测、化合物结构警示分析及高通量的体外细胞毒性测试，从海量化合物中快速锁定潜在毒性较低的结构系列。第二步是“先导化合物优化中的评价”，对筛选出的数个优选化合物进行更深入的体内外毒性特征分析。此阶段可能采用简化的遗传毒性试验（如 mini-Ames 试验）、短期的重复给药毒性筛选试验（如 7~14 天）及安全药理学核心组合的早期评估。这些研究虽非完全遵循 GLP，但设计科学，旨在以较小的资源投入，比较不同候选化合物的相对安全性，为最终确定临床前候选化合物（PCC）提供关键决策依据。通过这种迭代优化的策略，尽管仍有部分化合物会在后续阶段失败，但极大地避免了将明显不安全的化合物推进至成本高昂的法规毒理学研究阶段。

2.3 法规毒理学研究

法规毒理学研究是指为支持 IND 和新药上市申请（NDA）而进行的、符合 GLP 和国际技术指导原则的系统性非临床安全性研究。它是药物注册申报资料的核心组成部分，其研究结果直接接受药品监管机构审评。

法规毒理学研究的内容是一个综合性体系，通常包括药理学研究、一般毒性试验（急性毒性试验和重复给药毒性试验）、遗传毒性试验、生殖与发育毒性试验、致癌性试验、药代动力学与毒代动力学研究，以及根据药物特性可能需要的免疫毒性、光安全性、依赖性等专项评价。这些研究并非简单叠加，而是一个相互联系、互为补充的整体。研究设计需遵循“具体问题具体分析”的原则，并充分考虑药物的理化性质、药理作用机制、目标适应证、临床拟用给药途径、疗程及目标患者人群等因素。

研究的最终目标是为人体的临床试验的风险控制提供全面的科学支持：确定安全剂量范围、识别潜在靶器官毒性、预测毒性反应的可逆性、建立临床安全性监测指标，并为整个药物的风险-获益评估提供不可或缺的非临床数据。

2.4 研究内容及技术要求

以下将依据 ICH M3（R2）等国际主流指导原则，系统阐述法规毒理学中各项核心研究内容与关键技术要求。

2.4.1 药理学研究

药理学研究分为主要药效学研究和安全药理学研究。主要药效学研究旨在阐明药物作用于预期靶点产生的治疗效应，通常在药物发现阶段完成，为剂量选择提供依据。安全药理学研究则关注药物在治疗剂量及以上范围时，对生理功能产生的潜在不良影响。其核心组合试验重点评价药物对中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统的影响，这些研究必须在首次人体试验前完成。心血管系统评价中，对 hERG 钾通道的抑制作用及潜在的 QT 间期延长风险是关注焦点（ICH S7B）。为了遵循 3R 原则，安全药理学评价指标可整合在重复给药毒性试验中一并考察。对于观察到的任何潜在风险，都需评估其与临床的相关性，并