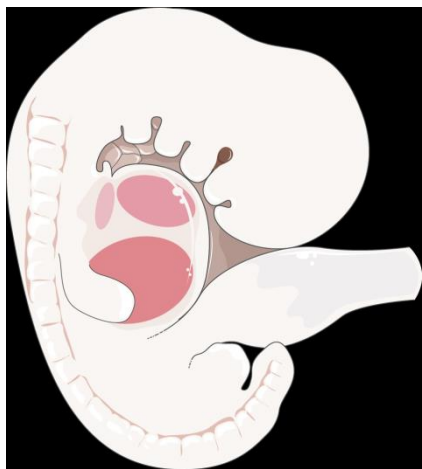




生殖毒性虚拟仿真实验



浙江大学药学院

结果分析与评价

- 动物生殖毒性试验的最终目的在于预测人体可能出现的生殖、发育相关的毒性反应
- 试验结果的分析与评价是试验的必要组成部分，应对研究结果进行**科学**和**全面**的分析与评价

统计分析

- 选用合适的统计方法，对数据进行分析
- 应说明所选用统计学方法的合理性
- “显著性”检验可帮助分析试验结果，但是结果解释本身必须以生物学的合理性为依据
 - 仅仅因为没有“统计学意义”而认为与对照组结果的差别并非生物学因素所致的推论可能是错误的
 - 从某种程度上讲，认为有“统计学意义”的差别一定与生物性因素有关也可能是错误的
 - **特别是对那些呈偏态分布的低发生率的异常表现**（例如，胚胎死亡、畸胎），相关各变量的可信区间可提示可能的作用大小

统计分析

- 应用统计学程序时，应考虑组间比较所采用的指标单位
 - 通常用窝而不是胎仔个体为单位
 - 若亲代两种性别动物均给药，则用交配对（也即两代试验研究中亲代的配对）为单位

数据报告

- 建议将试验数据制成表格，以说明每只动物的试验结果
- 试验组总体数据的表达形式从生物学角度看是合理的（即避免不真实的精确度），并反映变量的分布情况
- 各试验数据（如体重、摄食量、每窝的相应数据）制成的附录或表格应尽可能简明，用绝对值而不是计算值来表示各数据；应避免不必要的重复

数据报告

- 对低发生率的观察结果（如体征、尸解发现、畸形等）制表时，建议将阳性的几个试验数据一同列表
- 尤其是针对结构改变（胎儿畸形）的数据，应该在表格中清楚地标明出现异常胎儿的窝号和各窝受影响的胎儿（号），并写明受影响各胎儿被观察到的全部改变
- 如果必要，可根据异常改变的类型从原始表中总结出其他派生的表格

结果分析

- 通常情况下，应对受试物在动物中表现出来的生殖和发育两方面的毒性进行分析评价
- 如果出现阳性的生殖毒性或发育毒性结果，应评估人体中出现生殖毒性和发育毒性风险的可能性

生殖毒性

可能影响F0代（亲代）生殖能力的结构和功能性改变

● 生育力

- **雄性**生殖毒性：可表现为生殖器官的退变或坏死、精子计数减少、精子活力或形态学改变、交配行为异常、不能交配、内分泌功能改变或总体生育力降低
- **雌性**生殖毒性：可表现为生殖器官损伤、配子成熟和释放相关的内分泌调节改变、交配行为异常、不能交配或总体生育力降低

生殖毒性

可能影响F0代（亲代）生殖能力的结构和功能性改变

- **分娩** 对动物产程和分娩的影响可表现为分娩起始和持续时间的改变，分娩持续时间通常报告为平均每胎耗时，或总分娩时间
- **哺乳** 哺乳期给药后，可能对幼仔产生暴露，也可能改变母鼠的哺乳过程（乳汁质量和数量）或改变母鼠的哺乳行为

发育毒性

对F1代（子一代）的毒性影响

- **死亡** 由于发育毒性导致的死亡可能发生于自妊娠早期到离乳后的任何时间，阳性结果可能表现为
 - 着床前或着床后丢失
 - 早期或晚期吸收、流产、死产、新生仔死亡
 - 离乳后死亡
- **畸形** 即通常所指的结构异常，表现为子代骨骼或软组织畸形或变异

发育毒性

对F1代（子代）的毒性影响

● 生长异常

- 通常表现为生长迟滞，有时生长过快或早熟也被认为是生长异常
- 评估生长速率的最常用指标为体重，也可测定顶臀长、肛门与生殖器间距离等

● 功能性毒性 包括任何正常生理或生化功能的持续改变，但通常仅测定神经行为和生殖功能。常规测定指标包括

- 自主活动、学习记忆、反射
- 性成熟时间、交配行为和生育力

生殖毒性研究资料的提交时间

- 根据受试物、拟用适应症特点，特别是临床研究受试人群的特点，**可分阶段提供生殖毒性研究资料支持不同阶段的临床研究**
- 通常情况下
 - **在临床研究开始前**：提供完整的生育力与早期胚胎发育毒性试验、胚胎-胎仔发育毒性试验资料
 - **围产期毒性试验资料**：可在上市申请时提供

生殖毒性研究资料的提交时间

● 特殊情况下

- **提前**提供相关生殖毒性资料，例如用于育龄人群并可能对生殖系统产生影响的新药（如避孕药、性激素、治疗性功能障碍、促精子生成药以及致突变试验阳性或有细胞毒作用等的新药）
- **适当延迟**提交相关生殖毒性资料，例如用于晚期恶性肿瘤或艾滋病的药物等
- 特殊情况下需要进行的生殖毒性试验内容也需要根据具体情况来确定

实验报告撰写要点

- 目的：包含受试物、动物、给药途径、拟观察的生殖毒性（目的明确）
- 方法：实验方案中的主要内容（做你所写，写你所做）
- 结果：经过数据处理和统计分析；在报告后的附件中汇总个体数据（记录所得，合理分析）
- 结论：根据结果得到受试物是否具有某种生殖毒性的判定（谨慎用词）

参考资料

《药物生殖毒性研究技术指导原则》

