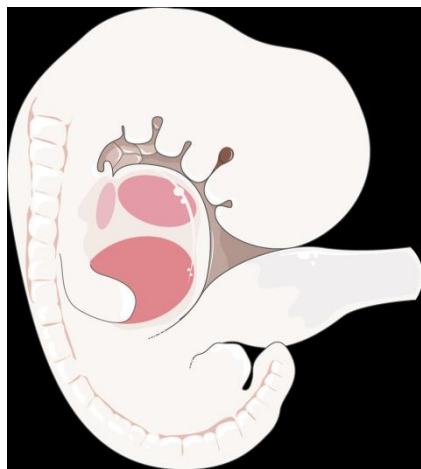




生殖毒性虚拟仿真实验 目的和方法



浙江大学药学院

生殖毒性研究 (Reproductive toxicity study)

- 是**药物非临床安全性评价**的重要内容，它与**急性毒性、长期毒性、遗传毒性**等毒理学研究有着密切的联系，是药物进入临床研究及上市之前的重要环节
- 拟用于人体的药物，应根据受试物拟用适应症、作用特点等因素考虑进行生殖毒性试验

生殖毒性实验的目的和意义

● 目的

- 通过**动物试验**反映受试物对哺乳动物**生殖功能和发育过程**的影响
- 预测其可能产生的对**生殖细胞、受孕、妊娠、分娩、哺乳**等**亲代生殖机能**的不良影响，以及对**子代胚胎-胎儿发育、出生后发育**的不良影响

● 意义

- 在**限定临床研究受试者范围、降低临床研究受试者和药品上市后使用人群的用药风险**方面发挥重要作用

实验环境

- 药物生殖毒性试验属于非临床安全性评价研究，根据《中华人民共和国药品管理法》的规定，必须执行《**药物非临床研究质量管理规范**》（**Good Laboratory Practice**，简称**GLP**）
- 为避免环境对实验造成影响，实验一般在**无特定病原体的SPF (Specific Pathogen Free)级实验室**进行

GLP实验室的屏障系统



实验动物的选择

- 通常应采用**与其他毒理学试验相同的动物种属和品系**，这样与其他毒理学试验结果具有可比性，并可能避免进行过多的预试验
 - **大鼠**可作为生殖毒性试验首选的啮齿类动物
- **在胚胎-胎仔发育毒性研究中，一般还需采用第二种哺乳动物**
 - **家兔**已积累了丰富的背景资料，且容易获得和实用，可作为优先选用的非啮齿类动物
 - 家兔不适合时，可根据具体情况，选择另一种可替代的非啮齿类动物或第二种啮齿类动物



实验动物的选择

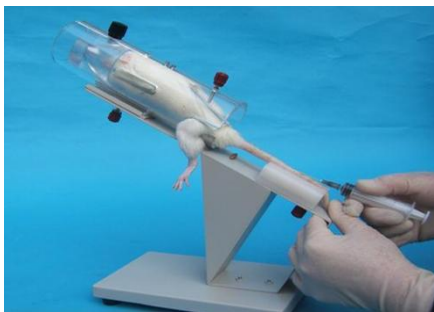
- 通常选用年轻、性成熟的成年动物，雌性动物未经产
- 个体动物初始体重不应超出平均体重 $\pm 20\%$
- 动物应符合国家有关规定的等级要求，来源、品系、遗传背景清楚，并具有实验动物质量合格证

给药剂量的选择

- 可根据已有的研究资料（药理、急性毒性和长期毒性、药代动力学研究）或预试验以及受试物的理化性质和给药途径来进行剂量设计
- 为观察量效关系，至少应设三个剂量组，必要时可增加剂量组
- 高剂量应出现一些轻微的母体毒性反应，或为最大给药量/最大耐受量，在大多数情况下，1g/kg/天为最大给药限量
- 低剂量应为生殖毒性方面的“未观察到不良反应的剂量水平（NOAEL）”

给药途径的选择

- 一般情况下，给药途径应与临床拟用途径一致
- 如果拟用途径有多种，若研究提示不同给药途径的药代动力学特点类似，建议采用暴露量较高的给药途径
- 腹腔注射时可能会对子宫或胎仔产生直接作用，故一般不用该途径



给药频率

- 通常每天给药1次
- 但应参考药代动力学参数、预期临床给药情况增加或减少给药次数

对照组的设置

- 应设**赋形剂对照组**，其给药途径、频率应与受试物组相同
- 当赋形剂可能产生作用或影响受试物的作用时，应另设**空白对照组**
- 根据具体情况考虑是否设**阳性对照组**，如
 - 新的动物系统
 - 较长时间未进行过试验
 - 新的试验设施等

试验方案的选择

- **常用三段试验方案**，根据具体情况**也可以选择单一试验设计或两段试验设计等**，但应说明所选方案的合理性
- 当观察到某一作用时，应根据具体情况进行进一步的后续试验，以明确其毒性的性质、范围和原因等，包括判断其剂量-反应关系，以有助于风险评估，并有助于区分给药所致影响与偶发情况

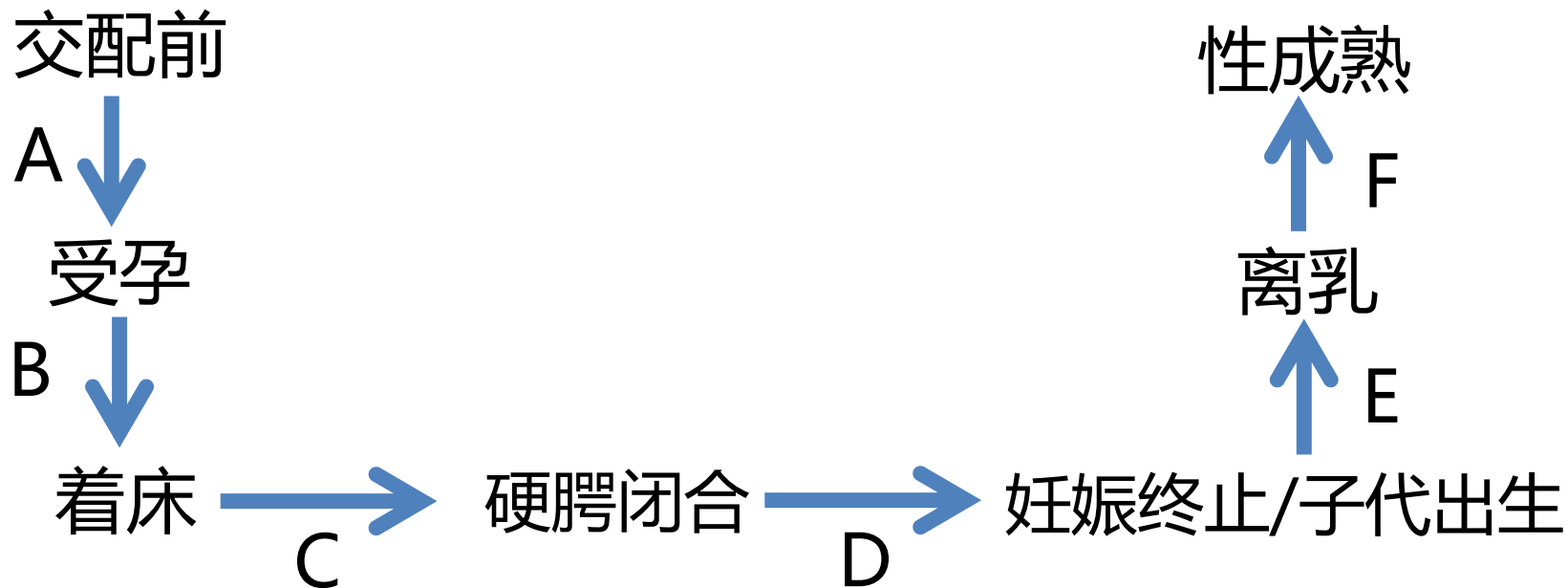
试验方案的选择

- 联合进行多项生殖毒性试验时，应注意在动物受孕前后的不同阶段给药
- 为发现给药所致的速发和迟发效应，**试验观察应持续一个完整的使用寿命**，即从某一代受孕到其下一代受孕间的时间周期

为方便试验，可将一个完整生命周期过程分成以下几个阶段：

- **A. 从交配前到受孕**（成年雄性和雌性生殖功能、配子的发育和成熟、交配行为、受精）
- **B. 从受孕到着床**（成年雌性生殖功能、着床前发育、着床）
- **C. 从着床到硬腭闭合**（成年雌性生殖功能、胚胎发育、主要器官形成）
- **D. 从硬腭闭合到妊娠终止**（成年雌性生殖功能、胎仔发育和生长、器官发育和生长）
- **E. 从出生到离乳**（成年雌性生殖功能、幼仔对宫外生活的适应性、离乳前发育和生长）
- **F. 从离乳到性成熟**（离乳后发育和生长、独立生活的适应能力、达到性成熟的情况）

完整生命周期过程的六个阶段



实验方案分为三部分

- 生育力与早期胚胎发育毒性试验（Ⅰ段）
- 胚胎-胎仔发育毒性试验（Ⅱ段）
- 围产期毒性试验（Ⅲ段）