【综述】

寡核苷酸药物致癌性试验的科学考量与监管策略

王三龙[1]，李 欣[1#]，冯博淳[1]，尹新鹏[2]，李芊芊[1]，孙 立[1]，刘甦苏[3]，范昌发[3*]

1. 中国药品检定研究院安全评价研究所，细胞及基因治疗药物质量和非临床研究与评价北京市重点实验室，北京 100176
2. 沈阳药科大学，辽宁 本溪 117004
3. 中国药品检定研究院实验动物资源研究所，北京 102609

摘 要：寡核苷酸药物（ONTs）的致癌性评价正经历从“强制双种属 2 年试验”向“机制驱动的分级策略”的重要转变。ICH S1B（R1）引入的证据权重（WoE）方法允许在特定情况下豁免 2 年大鼠试验，而 2024 年启动的 ICH S13 草案进一步引入了“充分表征的 ONTs”和“类别经验”概念，为 ONTs 的致癌性评价提供了更加灵活的框架。系统梳理 ICH S1 系列指导原则的演变及 WoE 方法的应用边界，对 24 个已上市 ONTs 的致癌性试验数据进行全面汇总与分析。12 个品种完成了大鼠 2 年致癌性试验（完成率 50.0%），11 个品种开展了转基因小鼠 6 个月致癌性试验（完成率 45.8%）；其中 Mipomersen 和 Volanesorsen 双种属结果均呈阳性，Fitusiran、Inclisiran、Eteplirsen 等双种属结果均呈阴性，而 Inotersen 呈现“转基因小鼠阴性、大鼠阳性”的差异性结果。基于上述分析及 ICH S13 草案决策树，提出了 4 级分级评价策略——数据有限的 ONTs 采用双种属策略、充分表征 ONTs（靶点风险未知）采用单种属策略、充分表征 ONTs（靶点风险已知可控）采用平台数据豁免策略、特殊给药途径采用个案策略，旨在为 ONTs 致癌性试验的设计与监管沟通提供参考。

关键词：寡核苷酸药物；致癌性试验；非遗传毒性致癌物；证据权重法；转基因小鼠模型

中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 4076 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.022

Scientific considerations and regulatory strategies for carcinogenicity study of oligonucleotide-based therapeutics

WANG Sanlong[1], LI Xin[1], FENG Bochun[1], YIN Xinpeng[2], LI Qianqian[1], SUN Li[1], LIU Susu[3], FAN Changfa[3]

1. Institute for Safety Evaluation, National Institutes for Drug Control, Beijing Key Laboratory of Quality Control and Non-clinical Research and Evaluation for Cellular and Gene Therapy Medicinal Products, Beijing 100176, China
2. Shenyang Pharmaceutical University, Benxi 117004, China
3. Institute for Laboratory Animal Resources, National Institutes for Drug Control, Beijing 102609, China

Abstract: The carcinogenicity assessment of oligonucleotide-based therapeutics (ONTs) is undergoing a paradigm shift from “mandatory two-species 2-year studies” to “mechanism-driven, tiered strategies”. The weight of evidence (WoE) approach introduced by ICH S1B(R1) allows for waiver of the 2-year rat study under specific circumstances, while the ICH S13 draft guideline initiated in 2024 further introduces the concepts of “well-characterised ONTs” and “class experience”, providing a more flexible framework for the carcinogenicity assessment of ONTs. This article systematically reviews the evolution of the ICH S1 guidance series and the application boundaries of the WoE approach, and comprehensively summarizes and analyzes carcinogenicity study data from 24 marketed ONTs. The results show that 12 products completed 2-year rat carcinogenicity studies (completion rate, 50.0%), and 11 products conducted 6-month transgenic mouse carcinogenicity studies (completion rate, 45.8%). Among them, mipomersen and volanesorsen showed positive results in both species; fitusiran, inclisiran, eteplirsen, etc. were negative in both species; while inotersen

收稿日期：2026-08-04

基金项目：中国药品检定研究院关键技术研究基金（GJJSYJ202401）；国家重点研发计划资助项目（2025YFF0730400）

作者简介：王三龙，男，主任药师，研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: wangsanlong@nifdc.org.cn

#共同第一作者：李 欣，男，助理药师，研究方向为药物非临床安全性评价。E-mail: lixin1@nifdc.org.cn

***通信作者：**范昌发，男，研究员，研究方向为模式动物。E-mail: fancf@nifdc.org.cn

presented a discordant result (negative in transgenic mice and positive in rats). Based on the above analysis and the ICH S13 draft decision tree, this article proposes a four-tiered carcinogenicity evaluation strategy—two-species strategy for ONTs with limited data, single-species strategy for well-characterised ONTs with unknown target risk, platform data waiver strategy for well-characterised ONTs with known and manageable target risk, and case-by-case strategy for special routes of administration—to provide a reference for the design of carcinogenicity studies and regulatory communication for ONTs.

Key words: oligonucleotide-based therapeutics; carcinogenicity study; non-genotoxic carcinogen; weight of evidence; transgenic mouse model

寡核苷酸药物（ONTs）是一类人工化学合成的核酸分子药物，通常由 20～60 个核苷酸构成，相对分子质量介于小分子化学药与传统生物制品之间。根据美国食品药品监督管理局（FDA）2024 年 11 月发布的《寡核苷酸治疗产品非临床安全性评价指导原则（草案）》，ONTs 被定义为“合成或天然来源、经过修饰的单链或双链寡核苷酸”，其作用基础是通过沃森-克里克碱基互补配对与靶 RNA 序列特异性结合，进而调控基因表达[1]。分为反义寡核苷酸（ASO）、小干扰 RNA（siRNA）、核酸适配体（aptamers）、微小 RNA（miRNA）、转运 RNA 以及诱饵核酸等类型。自 1998 年首个 ASO 药物 fomivirsen 获批以来，全球 ONTs 上市数量持续增长。截至 2025 年，日本、美国和欧洲监管机构已批准 24 种 ONTs 上市（不包括作为疫苗佐剂的 CpG 寡核苷酸）。

ONTs 是一种发展迅速的治疗方式，具有解决多种医学病症、罕见疾病及个性化治疗方案的巨大潜力。由于全球尚无专门针对 ONTs 的国际统一监管指南，研发机构在进行安全性评估时通常参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）M3（R2）和 ICH S6（R1）等指南，但这些指南未能充分涵盖 ONTs 的独特性。2024 年初，ICH 正式启动了新的安全议题“ICH S13——寡核苷酸治疗药物非临床安全性评价”，概念文件于 2024 年 11 月正式通过[2]。同月，美国 FDA 也发布了《寡核苷酸治疗产品非临床安全性评价指导原则（草案）》。

ONTs 的理化性质、药动学特征和作用机制与小分子化学药及生物制品均有显著差异，其非临床安全性评价面临独特的科学和监管挑战。ONTs 以 RNA 为直接靶点、不直接损伤 DNA，其致癌风险主要来自非遗传毒性机制。在此背景下，如何科学设计致癌性试验、合理选择试验周期与动物种属、借助证据权重法（WoE）豁免不必要的长期研究，已成为监管科学领域的热点与难点。本文结合 ICH S1B（R1）框架[3]、ICH S13 行业视角及已上市案例，系统探讨 ONTs 致癌性评价的策略与考量要点。

1　ONTs 致癌性试验的法规框架

1.1　致癌性试验的启动条件

ICH S1A《药物致癌性试验必要性指导原则》确立了核心启动标准：若药物预期临床连续用药时间达 6 个月或以上，或虽用药时间较短但存在其他致癌担忧（如遗传毒性阳性、同类药物有致癌风险、组织病理学提示癌前病变等），则应进行致癌性试验[4]。多数 ONTs 拟用于慢性病长期治疗，应依规开展致癌性评价。中国药品监督管理局（NMPA）于 2010 年发布的《药物致癌试验必要性的技术指导原则》采用了相同标准[5]。日本医药品医疗器械综合机构（PMDA）于 2020 年发布的《寡核苷酸治疗产品非临床安全性评价指导原则》也沿用了这一逻辑，并针对 ONTs 的特殊性做了补充说明[6]。

1.2　ICH S1B 基本方案与 S1B（R1）证据权重法变革

1997 年的 ICH S1B 制定了传统致癌性评价方案：一项长期啮齿类动物试验（通常为大鼠 2 年研究），外加一项小鼠试验（可为传统 2 年研究或转基因小鼠 6 个月研究）。该方案长期作为中、美、欧、日等地的统一标准。

传统双种属长期试验存在周期长、成本高、动物用量大等缺点，且啮齿类阳性结果对人类风险的预测价值相对有限。2022 年 8 月，ICH 正式通过 S1B 增补文件 S1B（R1），引入 WoE 方法，允许在特定情况下用 WoE 评估替代 2 年大鼠试验。前瞻性评价研究显示，约 27%的 2 年大鼠研究在 WoE 评估中被认为“不会增加有价值的信息”而可豁免。支持 WoE 评估的关键因素包括：靶点生物学、次要药理学、大鼠 6 个月重复给药毒性试验的组织病理学数据（尤其增生性改变）、激素紊乱证据、遗传毒性试验数据和免疫调节证据[3]。

1.3　ICH S13：ONTs 专属非临床评价指南的进展

2024 年初，ICH 正式接受了“ICH S13——寡核苷酸治疗药物非临床安全性评价”新议题提案[2]。该

指南旨在填补现有 ICH 指南（如 ICH S6、S9、M3 等）未能充分覆盖的 ONTs 专属科学和监管问题。行业组织（如 IQ DruSafe ONT 工作组）已就 ICH S13 草案的关键考量进行了系统讨论，涵盖脱靶毒性评估策略、安全药理学研究、一般毒性研究、首次人体试验剂量选择、遗传毒性研究、生殖与发育毒性研究、致癌性评估以及开发中替代分子的合理使用等[7]。ICH S13 概念文件（2024 年 10 月）建议利用已获批药物的现有安全性数据来简化药物开发。

1.4 大鼠作为长期致癌性试验首选种属的依据

ICH S1B 建议，在缺乏其他明确提示时，长期致癌性试验一般首选大鼠[8]。其依据主要有 3 个方面：大规模药物调查显示大鼠对潜在致癌物更敏感；非遗传毒性致癌物具有高度种属、品系和靶器官特异性，且受体介导致癌机制研究多来自大鼠；ONTs 实践中大鼠 2 年试验完成率高于转基因小鼠，行业多采用大鼠联合转基因小鼠的组合试验[9-10]。但该建议以“缺乏其他明确依据”和“数据有限”为前提。

值得强调的是，在 ICH S1B（R1）引入 WoE 方法后，大鼠 2 年试验仍然是多数 ONTs 致癌性评估中不可或缺的核心组成部分。但这一优先性是在“缺乏其他明确依据”和“数据有限的 ONTs”前提下的原则性建议，对于充分表征的 ONTs 且靶点风险已知可控的情形，基于平台数据豁免大鼠试验已成为可接受的路径。

2 转基因小鼠模型在 ONTs 致癌性评价中的适用性与局限性

2.1 转基因小鼠模型的设计初衷

建立转基因小鼠模型（如 $p53^{+/-}$、Tg.rasH2、Tg.AC）的主要设计目的是应用上述模型开展的这些试验可作为长期致癌性试验的补充，并提供长期致癌性试验不易得到的额外信息，同时还符合 3R 原则——减少动物用量、缩短实验周期。

对于经典的遗传毒性致癌物，其敏感性和预测性良好[11]。但对于非遗传毒性致癌物，早期研究数据表明 Tg.rasH2 小鼠的敏感性存在一定局限，尤其对激素失衡、长期慢性刺激或受体持续激活起效的物质可能漏检。

Kim 等[12]指出，多个项目中传统 2 年小鼠致癌性研究已被短期评估方案（如 Tg.rasH2 小鼠 6 个月研究）所取代，此类研究通常仍与 2 年大鼠研究同步开展。ONTs 的致癌性风险评估策略正逐步从“一刀切”的长期试验转向机制驱动的分层评估，但转基因小鼠模型的适用边界仍需更多数据支持。已批准上市的 ONTs 开展致癌性试验基本信息汇总见表 1。

2.2 非遗传毒性致癌机制及进程

ONTs 的非遗传毒性致癌机制具有多样性：免疫刺激（如 Toll 样受体信号通路激活）导致的慢性炎症是相对缓慢的过程；靶点抑制造成的细胞稳态破坏需要较长时间才能观察到显著病理效应；器官毒性及再生性增生在短期试验中可能仅停留在癌前病变阶段。其致癌过程通常需要长期、持续的暴露，依赖以下机制累积效应：持续的细胞增殖（如受体持续激活）、慢性炎症/免疫刺激、激素失衡、细胞毒性伴随再生性增殖等。6 个月的转基因小鼠试验对于检测这种缓慢发展的过程，往往不足以完成“启动-促进-进展”的完整环节，终点时潜在肿瘤发生率可能尚未达到统计学显著水平[13]。

2.3 小鼠致癌性试验阴性结果不能充分豁免大鼠致癌性试验

ICH S1B 指出：“虽然小鼠肿瘤很少被视为药物致癌性评估决策的唯一依据，但这种动物的数据有助于‘证据权重’的判断”[8]。该表述明确了小鼠试验在致癌性整体评估中的定位——可为 WoE 分析提供重要参考，可作为长期致癌性试验的补充，有助于提供额外的背景信息，以说明大鼠研究结果与人体的相关性（如种属特异性的机制差异），以及开展 2 年大鼠致癌性试验是否能提供更多有价值的信息。

这一原则在 ONTs 的监管实践中得到了充分体现。Parry 等[10]对 29 家制药和生物技术公司的行业调查显示，几乎所有 ONTs 候选药物均按照“大鼠 2 年＋转基因小鼠 6 个月”的组合方案开展致癌性试验。该调查结果反映出行业对双种属策略的广泛遵循，以及监管机构对单纯依赖小鼠阴性结果豁免大鼠试验的审慎态度。

需要指出的是，在 ICH S13 框架下，当 ONTs 属于充分表征类别且靶点风险已知可控时，小鼠致癌性试验阴性结果可以支持豁免大鼠致癌性试验或仅开展单一种属致癌性试验。

3 证据权重法在大鼠致癌性试验豁免中的考量

3.1 WoE 方法的评估要素

ICH S1B（R1）框架下，WoE 评估需综合以下要素[3]。（1）靶点生物学/次要药理学信息：靶点是否参与肿瘤发生通路？（2）重复给药 6 个月毒性研究的组织病理学数据：是否存在细胞肥大、细胞增生、持续性组织损伤和/或慢性炎症、细胞病变灶、

表 1　已批准上市的 ONTs 开展致癌性试验基本信息

Table 1　Basic information on carcinogenicity studies for approved ONTs

序号	产品 (商品名)	类型	大鼠 2 年致癌性试验	转基因/小鼠致癌性试验	结果汇总	数据来源
1	Avacincaptad pegol (Izervay)	RNA aptamer	未开展致癌性研究；遗传毒性试验阴性	未开展致癌性研究	未开展	FDA 标签[14]
2	Casimersen (Amondys 45)	PMO-ASO	未开展致癌性研究 (要求上市后开展大鼠研究)	未开展致癌性研究 (要求上市后开展 Tg.rasH2 小鼠研究)	未开展	FDA 审评报告[15]
3	Defibrotide (Defitelio)	寡核苷酸混合物	未开展致癌性研究	未开展致癌性研究	未开展 [基于 defitelio 的临床用药持续时间有限 (最短 21 d)，致癌性研究并非必需]	FDA 标签[16]
4	Donidalorsen (Dawnzera)	ASO (GalNAc)	目前进行中 (FDA 要求上市后完成大鼠 2 年致癌性试验)	Tg.rasH2 小鼠 26 周 (雄性最高 20 mg·kg^{-1}，雌性最高 60 mg·kg^{-1})，未导致恶性肿瘤发生率增加	转基因小鼠未见恶性肿瘤增加；大鼠试验进行中	FDA 标签、审评报告[17]
5	Eplontersen (Wainua)	ASO (GalNAc)	未开展致癌性研究	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 (250、500、1 500 mg·kg^{-1}，每月 sc 给药 1 次)，结果为阴性	转基因小鼠阴性	FDA 标签[18]
6	Eteplirsen (Exondys 51)	PMO-ASO	阴性：雄性大鼠 96 周 (60、180、600 mg·kg^{-1}，每周 iv 给药 1 次)，未见肿瘤增加	阴性：雄性 Tg.rasH2 小鼠 (200、500、600 mg·kg^{-1}，每周 iv 给药 1 次，15 周，随后每周 sc 给药 1 次，11 周)，未见肿瘤增加	双种属均阴性	FDA 审评报告[19]
7	Fitusiran (Qfitlia)	siRNA	阴性：SD 大鼠 2 年 (雄性：0.03、0.10、0.30 mg·kg^{-1}，雌性 0.1、0.3、1.0 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)，未表现出致癌性；遗传毒性试验阴性	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 (雄性：0.05、0.15、0.50 mg·kg^{-1}，雌性：0.025、0.080、0.250 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)，未表现出致癌性	双种属均阴性	FDA 标签[20]
8	Fomivirsen (Vitravene)	ASO	未开展致癌性研究 (玻璃体内注射，豁免)	未开展致癌性研究 (玻璃体内注射，豁免)	未开展	FDA 审评报告[21]
9	Givosiran (Givlaari)	siRNA	SD 大鼠 2 年 (25、50、100 mg·kg^{-1}，每 28 天 sc 给药 1 次)，雄性大鼠 100 mg·kg^{-1}，每月 1 次剂量下肝细胞腺瘤显著增加，人类相关性不确定	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 (每 28 天 sc 给药 1 次)，最高剂量 1 500 mg·kg^{-1} 无致癌性	大鼠致癌性阳性，人类相关性不确定 (引自标签)；转基因小鼠阴性；遗传毒性组合试验阴性	FDA 标签[22]
10	Golodirsen (Vyondys 53)	PMO-ASO	阴性：雄性大鼠 2 年(30、100、300 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)，未见肿瘤增加	阴性：雄性 Tg.rasH2 小鼠 26 周 (100、300、1 000 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)，未见肿瘤增加	阴性 (上市后完成 2 项研究)	FDA 审评报告[23]

表 1（续）

序号	产品 (商品名)	类型	大鼠 2 年致癌性试验	转基因/小鼠致癌性试验	结果汇总	数据来源
11	Inclisiran (Leqvio)	siRNA	阴性：SD 大鼠 2 年(40、95、250 mg·kg^{-1}，每 28 天 sc 给药 1 次)，最高剂量无致癌性	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 (300、600、1 500 mg·kg^{-1}，每 28 天 sc 给药 1 次)，最高剂量无致癌性	双种属均阴性	FDA 标签[24]
12	Inotersen (Tegsedi)	ASO (2'-MOE)	阳性：在 94 周大鼠致癌性试验中 (0.5、2.0、6.0 mg·kg^{-1} 每周 sc 给药 1 次)，Inotersen (≥ 2 mg·kg^{-1}，每周 1 次) 在注射部位诱导恶性纤维肉瘤 (中、高剂量组显著增加)，这些肿瘤被认为是反复 sc 所致慢性组织刺激和炎症反应	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 [10、30、80 mg·kg^{-1}，或小鼠活性替代物 (ISIS 401724) 30 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次]，未见肿瘤增加	转基因小鼠阴性；大鼠致癌性阳性，与人类相关性有限；遗传毒性组合试验阴性	FDA 标签[25]
13	Lumasiran (Oxlumo)	siRNA	阴性：SD 大鼠 2 年(20、55、110 mg·kg^{-1}，每 4 周 sc 给药 1 次)，无致癌性	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 (150、500、1 500 mg·kg^{-1}，每月 sc 给药 1 次)，未见致癌性	双种属均阴性；遗传毒性组合试验阴性	FDA 标签[26]
14	Mipomersen (Kynamro)	ASO	阳性：大鼠 2 年 (3、10、20 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)，雌性大鼠 (10 mg·kg^{-1}，低于临床暴露，每周 sc 给药 1 次) 皮肤/皮下纤维肉瘤显著增加；雌雄性大鼠 (20 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次) 恶性纤维组织细胞瘤显著增加	2 年小鼠：小鼠 2 年(5、20、60 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)，雌性小鼠 (60 mg·kg^{-1}，约 2 倍临床暴露，每周 sc 给药 1 次) 肝细胞腺瘤、血管肉瘤显著增加；雄性小鼠皮肤/皮下纤维肉瘤显著增加	双种属均阳性	FDA 标签[27]
15	Nedosiran (Rivfloza)	siRNA	未开展致癌性研究	未开展致癌性研究	未开展；遗传毒性组合试验阴性	FDA 标签[28]
16	Nusinersen (Spinraza)	ASO	未开展致癌性研究	阳性：小鼠 2 年 (5、15、50 mg·kg^{-1}，每 2 周 sc 给药 1 次)，高剂量可见血管肿瘤 (包括血管瘤与血管肉瘤) 发生率升高	开展小鼠 2 年致癌性试验，结果阳性	FDA 标签[29]
17	Olezarsen (Tryngolza)	ASO (GalNAc)	Olezarsen 本身未开展长期致癌性研究；其未缀合 ASO 进行了 2 年小鼠和大鼠研究并出现肿瘤信号，临床意义被认为有限/不确定 (基于 volanesorsen 双种属数据桥接)	未开展长期致癌性研究 (同前，基于 volanesorsen 双种属数据桥接)	未开展长期致癌性研究 (由未缀合 ASO 的 2 年小鼠/大鼠数据提供支持/桥接，并保留肿瘤结果及临床意义不确定的说明)	FDA 标签[30]

表 1（续）

序号	产品 (商品名)	类型	大鼠 2 年致癌性试验	转基因/小鼠致癌性试验	结果汇总	数据来源
18	Patisiran (Onpattro)	siRNA (LNP)	未开展致癌性研究	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 (0.5、2.0、6.0 mg·kg^{-1}，每 2 周 iv 给药 1 次)，未见致癌性	转基因小鼠阴性	FDA 标签[31]
19	Pegaptanib (Macugen)	RNA aptamer	未开展致癌性研究	未开展致癌性研究	未开展	FDA 标签[32]
20	Plozasiran (Redemplo)	siRNA (GalNAc)	未开展致癌性研究	阴性：Tg.rasH2 小鼠 26 周 (30、60、120 mg·kg^{-1}、每 8 周 sc 给药 1 次)，最高剂量未见致癌性	转基因小鼠阴性	FDA 标签[33]
21	Tofersen (Qalsody)	siRNA	未开展致癌性研究 (鞘内注射，豁免)	未开展致癌性研究 (鞘内注射，豁免)	未开展	FDA 标签[34]
22	Volanesorsen (Waylivra)	ASO	阳性：SD 大鼠 2 年 (≥ 1 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)，注射部位恶性纤维组织细胞瘤两性均增加	2 年小鼠 (CD-1)：肝细胞腺瘤和癌 (≥25 mg·kg^{-1}，每周 sc 给药 1 次)、血管瘤和血管肉瘤 (所有剂量)、雌性小鼠组织细胞肉瘤和垂体腺瘤显著增加	双种属均阳性 [欧洲药品管理局 (EMA) 认为人类相关性有限]	FDA、EMA 评估报告[35-36]
23	Viltolarsen (Viltepso)	PMO-ASO	未开展致癌性研究	未开展致癌性研究	未开展	FDA 标签[37]
24	Vutrisiran (Amvuttra)	siRNA	阴性：雄性大鼠 99 周 (4.0、7.5、15.0 mg·kg^{-1})、雌性大鼠 86～87 周 (6.0、12.5、25.0 mg·kg^{-1})，每 4 周或雄性 15 mg·kg^{-1}、雌性 25 mg·kg^{-1} 每 12 周，sc 给药 1 次，均未增加肿瘤	阴性：雄性小鼠 100 周 (2、6、13 mg·kg^{-1})、雌性小鼠 98 周 (3、9、18 mg·kg^{-1}) 每 4 周 sc 给药 1 次，均未增加肿瘤	接近 2 年的常规大小鼠致癌性研究阴性；遗传毒性组合试验阴性	FDA 标签[38]

癌前病变和肿瘤？（3）遗传毒性数据：ICH S2 标准组合是否均为阴性？（4）免疫调节证据：是否存在广泛的免疫抑制？

FDA 于 2024 年 11 月发布的《寡核苷酸治疗产品非临床安全性评价指导原则（草案）》进一步明确了 WoE 方法在 ONTs 非临床安全性评价中的应用场景：对于杂交依赖性脱靶效应的风险评估，应采用 WoE 方法综合考量人类遗传病信息、动物模型数据及靶组织分布特征；对于无法在毒理学研究中直接评估的过度药理作用，应提供基于文献的 WoE 评估以说明潜在风险。对致癌风险类信息有限的 ONTs，通常要在 2 种动物种属中进行体内致癌性研究。对已充分表征致癌性风险的 ONTs，可以仅开展单一动物种属的 2 年致癌性研究。考虑到该草案目前为非约束性推荐，以上内容主要基于对该草案公开摘要、行业解读及 FDA 官方公告的综合整理。

3.2　“类别经验”在 WoE 评估中的核心作用

Stock 等[39]对 2004—2024 年 91 种非编码 ONTs 的欧洲科学建议数据进行了系统分析。研究发现，对于具有充分表征化学修饰（即硫代磷酸酯、2’-甲氧基乙基和 2’-*O*-甲基）的 ONTs，欧盟监管机构认为有足够证据支持偏离标准试验组合。尽管所有已报告的遗传毒性试验结果均为阴性，但未来修饰的不确定性仍然存在。理想的解决方案是在即将出台的 ICH S13 指南中明确界定构成“类别经验”充分证据的标准[2]。

这一发现对 ONTs 致癌性评价策略同样具有启示意义——充分的“类别经验”可能成为简化或豁免长期试验的重要依据。

3.3 难以豁免大鼠致癌性试验的情形

以下情形下 WoE 难以替代大鼠 2 年致癌性试验。

3.3.1 遗传毒性数据出现可疑阳性信号 6 个月毒性试验观察到明确的增生性/癌前病变性改变；靶点涉及细胞周期调控、抑癌基因或凋亡相关通路；药物引起显著免疫激活（如强烈的 TLR 刺激、高球蛋白血症、显著淋巴组织增生）；同类药物已有致癌性阳性记录（Mipomersen 为重要参照）[27]。

3.3.2 靶器官增生性改变 当发现在肝脏、肾脏等主要靶器官中观察到增生性或再生性改变，特别是肾小管再生、在免疫系统中观察到显著及剂量相关性的细胞增生等，以上指标的阳性发现均应视为潜在致癌预警信号，需审慎分析评估是否需要开展大鼠 2 年致癌性试验。

3.3.3 啮齿类特异性肿瘤信号 当已有研究发现以下啮齿类特异性肿瘤信号时，可认为与人致癌性风险相关性有限，可接受 WoE 结论，如注射部位相关肿瘤、小鼠血管肉瘤、由慢性肝细胞损伤引起的肝肿瘤（若临床未观察到类似肝毒性）[7]。

4 已上市 ONTs 的致癌性案例分析

4.1 Mipomersen：阳性案例的警示意义

Mipomersen 是一种靶向载脂蛋白 B100（ApoB-100）的 ASO，其致癌性试验结果为[27]：（1）遗传毒性：Ames 试验、体外细胞遗传学试验、体内微核试验均为阴性。（2）小鼠 2 年致癌试验：雌性小鼠在每周 60 $mg·kg^{-1}$（按体表面积折算约为临床暴露的 2 倍）时，肝细胞腺瘤、肝细胞癌合并及血管肉瘤的发生率显著增加；雄性小鼠皮肤/皮下纤维肉瘤显著增加。（3）大鼠 2 年致癌试验：雌性大鼠在每周 10 $mg·kg^{-1}$（低于临床暴露）时皮肤/皮下纤维肉瘤显著增加；雌雄性大鼠在每周 20 $mg·kg^{-1}$（相当于临床暴露）时皮肤/皮下恶性纤维组织细胞瘤显著增加。

该药品标签中包含肝毒性黑框警告，后因肝毒性和致癌性顾虑退市。

4.2 Inotersen：转基因小鼠阴性但大鼠有阳性发现

Inotersen（2’-MOE 修饰 ASO）获批用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性（hATTR），其致癌性结果如下[25]：（1）遗传毒性：体外和体内试验均无遗传毒性证据。（2）Tg.rasH2 小鼠 26 周：阴性（未观察到与给药相关肿瘤）。Inotersen 和小鼠活性替代物（ISIS 401724）在每周 sc 给药最高 80 $mg·kg^{-1}$ 和 30 $mg·kg^{-1}$ 的剂量下，虽观察到肝和肾中 ASO 蓄积及促炎效应（均为 ASO 类别效应），但未观察到与给药相关的肿瘤。（3）SD 大鼠 2 年致癌试验：剂量≥每周 2 $mg·kg^{-1}$ 时，注射部位单核细胞浸润增加，与皮下纤维肉瘤发生率升高相关；剂量≥每周 2 $mg·kg^{-1}$ 时慢性进行性肾病（CPN）发生率增加，但未观察到肾肿瘤。高剂量组（每周 6 $mg·kg^{-1}$）因 CPN 加重导致生存率下降。

Kim 等[13]认为，该药及活性替代物未诱导小鼠出现肿瘤，但大鼠注射部位肿瘤可能与长期局部刺激有关，与人类相关性有限。研究团队认为单一的 Tg.rasH2 小鼠致癌性评估，配合啮齿类和非啮齿类的慢性毒理学数据，可充分评估该类药物的潜在致癌风险。

4.3 Patisiran：仅用转基因小鼠的特殊情形

Patisiran（siRNA-LNP 制剂）仅完成了 Tg.rasH2 小鼠 26 周致癌性试验，结果为阴性。EMA 评价指出，Patisiran 的作用机制不提示恶性肿瘤风险增加，非临床研究中未见致癌或遗传毒性证据[40]。未开展大鼠 2 年试验的特殊原因在于：大鼠 26 周重复给药毒性试验中，末次给药未检出药物，原因是免疫原性导致药物清除增加，因此无法获得满足科学评估要求的暴露量，故而豁免该项试验[41]。此次豁免是技术原因导致，并非认可转基因小鼠可普遍替代大鼠试验。基于当前资料，该品种也没有开展 2 年小鼠致癌性试验。

4.4 Olezarsen 和 Eplontersen：基于平台数据的豁免实践

Olezarsen 与 Eplontersen 是近年来 ONTs 致癌性评价策略演变的重要案例。2 款药物均由 Ionis Pharmaceuticals 基于 ASO 技术平台开发。

Volanesorsen 与 Olezarsen 属于“迭代”关系：2 者靶向相同基因 *APOC3*，治疗相同适应证（家族性乳糜微粒血症综合征），具有相同的核苷酸序列和 2’-MOE 化学修饰。Olezarsen 增加了 GalNAc 缀合实现肝靶向递送，从而提升疗效、降低给药频率并改善安全性。Eplontersen 与上述 2 者属于“同平台、不同靶点”关系——同样运用 ASO＋GalNAc 技术，但靶向 *TTR* 基因，用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病。

在致癌性评价策略方面，Volanesorsen 为后 2 者

提供了关键的“类别经验”基础。不含 GalNAc 的未缀合 ASO 在小鼠和大鼠 2 年试验中观察到肝细胞腺瘤/癌、血管肉瘤及注射部位恶性纤维组织细胞瘤等肿瘤的统计学显著增加。基于此，Olezarsen 完全豁免了独立的致癌性试验。EMA 指出，申请人依赖于 Volanesorsen 的数据，该理由已被 FDA 和 EMA 接受。

Eplontersen 的致癌性评价则遵循单种属策略——FDA 标签仅记载了 Tg.rasH2 转基因小鼠 26 周研究结果（未观察到肿瘤增加），未要求开展大鼠 2 年试验。其合理性建立在遗传毒性试验阴性、转基因小鼠致癌研究阴性及 2’-MOE ASO 类别的充分历史数据基础上。

综上，2 者的致癌性评价策略是 ICH S1B（R1）证据权重框架和 ICH S13“充分表征的 ONTs”概念的典型应用——通过利用“类别经验”和平台数据，在确保科学严谨性的前提下实现了对传统双种属要求的合理简化。

4.5　Donidalorsen、Plozasiran 和 Fitusiran：2025 年新获批品种

4.5.1　Donidalorsen（Dawnzera）　Donidalorsen 是一种靶向 prekallikrein 的 GalNAc 缀合 ASO，用于预防遗传性血管性水肿发作。其批准时致癌性评价仅开展了 1 项 6 个月转基因小鼠研究，但 FDA 要求其上市后开展 2 年大鼠致癌性研究，目前正在进行中[17]。

试验设计：在 Tg.rasH2 转基因小鼠中，分别给予 Donidalorsen（雄性最高 20 mg·kg^{-1}，雌性最高 60 mg·kg^{-1}）或小鼠特异性替代物（10 mg·kg^{-1}），每 2 周 sc 给药 1 次，为期 26 周。试验结果：在最高剂量下，均未观察到恶性肿瘤增加。根据公开的 FDA 审评信息，FDA 将 2 年大鼠致癌性研究列为上市后要求，批准该药时 2 年大鼠致癌性研究尚在进行中。

4.5.2　Plozasiran（Redemplo）　Plozasiran 是一种 GalNAc 缀合的 siRNA，靶向 *APOC3*，用于降低家族性乳糜微粒血症综合征患者的三酰甘油。FDA 标签中仅报告 Tg.rasH2 小鼠 26 周研究［暴露倍数信息，120 mg·kg^{-1} 为最大推荐人体剂量（MRHD）的 23 倍，基于体表面积计算］未见致癌性，但未见报告 2 年大鼠致癌性研究[33]。

试验设计：在 Tg.rasH2 小鼠中，每 8 周 sc 1 次 Plozasiran，剂量分别为 30、60、120 mg·kg^{-1}，为期 26 周。试验结果：在 120 mg·kg^{-1} 的最高剂量下，Plozasiran 未表现出致癌性[33]。

4.5.3　Fitusiran（Qfitlia）　Fitusiran 是一种抗凝血酶导向的 siRNA，用于血友病 A 或 B 患者的出血预防。其致癌性评价策略则同时开展了 1 项大鼠 2 年试验和 1 项转基因小鼠 6 个月试验[20]。

大鼠 2 年致癌试验：在 SD 大鼠中，每周 1 次 sc 给予 Fitusiran，雄性剂量为 0.03、0.10、0.30 mg·kg^{-1}，雌性为 0.1、0.3、1.0 mg·kg^{-1}。Fitusiran 在大鼠中未表现出致癌性。试验中观察到的肿瘤均为该品系和年龄大鼠中常见的自发性肿瘤，在给药组和对照组中的发生率无显著差异。

转基因小鼠 6 个月试验：在 Tg.rasH2 小鼠中，每周 1 次 sc 给予 Fitusiran，为期 26 周，未表现出致癌性。

FDA 认为该 2 年大鼠试验是充分的，并据此作出了无致癌风险的判断。

这些新品种的致癌性评价策略（是否开展双种属试验、是否基于平台数据豁免等）将为 ONTs 致癌性评价的进一步演化提供重要参考。

4.6　Volanesorsen/Waylivra：监管机构间的差异

Volanesorsen（Waylivra）开展了完整的双种属 2 年致癌性试验（CD-1 小鼠和 SD 大鼠）[35-36]。FDA 未批准该药上市，但拒批的根本原因是临床安全性问题（严重的血小板减少症），不是非临床致癌性试验数据。而 EMA 则给予有条件批准上市，SmPC（药品特性摘要）指出“基于现有的动物实验数据，没有发现明确提示该药物在人类中具有特殊致癌风险的信号”[36]。Volanesorsen 的完整双种属致癌性数据后来成为 Olezarsen 豁免独立致癌性试验的关键桥接依据。

5　ICH S13 框架下的分级致癌性评价策略

5.1　ICH S13 致癌性评价决策树的核心逻辑

ICH S13 草案（Draft Step 1，2026 年 6 月 10 日）在致癌性评价方面建立了以“充分表征的 ONTs”（well-characterised ONTs）概念为核心的递进式决策框架[2]。该框架在 ICH S1B（R1）证据权重方法基础上，引入“类别经验”（Class experience）作为独立评估维度，允许对已充分表征的 ONTs 采取简化的致癌性评价策略[7]。

“充分表征的 ONTs”是指 ONTs 所属类别和组成在致癌性方面已有充分的非临床数据支持——同一类别和组成中观察到的肿瘤应被视为“基于亚

慢性和/或慢性毒理学研究结果可广泛预测”。评估应全面涵盖靶点药理学和现有非临床数据[2]。

5.2 分级致癌性评价策略

基于 ICH S13 草案决策树框架，建议对 ONTs 采用以下分级致癌性评价策略。

第一级：数据有限的 ONTs——双种属策略。

适用情形：ONTs 所属类别和组成在致癌风险方面的数据有限，尚未达到“充分表征”标准（对应于 ICH S13 第 8.1 节“数据有限的 ONTs——双种属评估”）[2]。

评价路径：需同时开展大鼠 2 年致癌性试验和转基因小鼠 6 个月（Tg.rasH2）或小鼠 2 年致癌性试验。可应用 ICH S1B（R1）的 WoE 方法，且可根据一般毒理学项目中使用的啮齿类物种，在个案基础上应用 ICH S1B（R1）原则。剂量选择应参考 ICH S1C（R2）和 ICH S1B[8]。

典型案例：Inclisiran，在大鼠（SD 大鼠）和 Tg.rasH2 小鼠中均开展了致癌性试验；Mipomersen，开展了小鼠 2 年 sc 和大鼠 2 年 sc 试验，结果显示双种属均为阳性[27]；Fitusiran，同时开展了大鼠 2 年致癌性试验和转基因小鼠 6 个月致癌性试验，均为阴性[20]。

第二级：充分表征 ONTs（靶点风险未知）——单种属策略。

适用情形：ONTs 属于在致癌性方面充分表征的类别和组成（即同一类别和组成已有充分的非临床数据支持，化学修饰类型与比例、骨架修饰、链数、链长和/或 DDS 具有相似性）；但靶点药理学相关的致癌风险未知（对应于 ICH S13 第 8.2 节“充分表征 ONTs——单种属研究”）[2]。

评价路径：应考虑开展单种属啮齿动物研究——可为 2 年大鼠致癌性研究、2 年小鼠致癌性研究或 6 个月 Tg.rasH2 转基因小鼠致癌性研究，具体选择由申报方根据产品特征进行科学论证。亚慢性研究（至少 3 个月）已可结合充分表征的毒性特征为评估提供信息，双种属慢性研究的增值有限。

典型案例：Eplontersen、Plozasiran（Redemplo）FDA 标签公开资料致癌性评估均仅限于单一种属 Tg.rasH2 小鼠研究[18,33]。

第三级：充分表征 ONTs（靶点风险已知可控）——平台数据豁免策略。

适用情形：ONTs 在致癌性方面充分表征；同一类别和组成中观察到的肿瘤基于亚慢性和/或慢性毒理学研究结果可广泛预测；评估全面涵盖靶点药理学和现有非临床数据，确认靶点药理学无显著致癌风险（对应于 ICH S13 第 8.2 节“充分表征 ONTs——基于现有数据评估”）[2]。

评价路径：完全基于现有数据评估，无需开展新的致癌性试验。对于含有充分表征化学修饰（如硫代磷酸酯、2’-甲氧基乙基、2’-*O*-甲基）的 ONTs，监管机构认为有足够证据支持简化或豁免标准试验[39]。

典型案例：Olezarsen（Tryngolza），未开展独立的长期致癌性研究，基于 Volanesorsen 在小鼠和大鼠中双种属致癌性研究及有未缀合 ASO/平台长期致癌性数据的支持，因此豁免[30]。

第四级：药物递送系统物种交叉反应性及特殊给药途径——个案策略。

适用情形：因交叉反应性和免疫原性问题而无法进行产品特异性致癌性评估的 ONTs（如包含单克隆抗体的氨基酸缀合 ONTs）；局部给药（如鞘内注射、玻璃体内注射）且系统暴露极低（对应于 ICH S13 第 8.4 节“DDS 物种交叉反应性的特殊考虑”）[2]。

评价路径：应遵循 ICH S1A 和 ICH S6（R1）原则进行风险评估。是否需要额外研究来应对致癌风险，应在个案基础上根据慢性/亚慢性毒理学研究结果决定。

典型案例：Fomivirsen，玻璃体内注射，豁免致癌性试验；Nusinersen（Spinraza），鞘内注射，上市后被要求补充单一种属致癌性试验。

5.3 2 种豁免情形的区分

在以上分级策略中，需要明确区分 2 种本质上不同的豁免情形。

WoE 驱动的豁免（ICH S1B R1）：基于靶点生物学、6 个月毒性数据、遗传毒性、免疫调节等综合评估，认为大鼠试验“不会增加价值”——适用于数据有限但 WoE 评估充分的 ONTs[3]。

平台数据桥接的豁免（ICH S13“充分表征”概念）：基于同类药物已有充分的双种属致癌性数据，新分子无需重复开展——适用于已充分表征类别的 ONTs[2]。

2 者在适用条件、证据要求和监管路径上均有差异，申报方在制定致癌性评价策略时应予以明确区分。

6 上市后药物警戒及研发早期与监管沟通

6.1 上市后药物警戒的重要性

鉴于临床前模型的种属局限性（尤其非遗传毒

性机制），对获批上市的 ONTs 开展长期、有效的药物警戒和上市后安全性监测至关重要。对于通过 WoE 豁免 2 年致癌性试验或基于平台数据豁免致癌性试验的 ONTs，上市后监测更应作为风险管控的核心组成部分。

6.2　研发早期与监管机构的沟通建议

建议在致癌性试验设计前，主动与国家药品审评中心（CDE）、FDA 或 EMA 完成沟通交流会。需提交详细的 WoE 评估文件，包括：靶点生物学分析、6 个月毒性病理学数据、遗传毒性组合结果、免疫激活评估、同类品种数据对比以及给药途径与系统暴露水平分析。

Parry 等[10]的调查显示，替代策略（如单种属试验）在特定情况下可被监管机构接受。早期与监管机构达成一致可显著减少后期补充试验的风险。

7　结语与展望

ONTs 的潜在致癌性主要源于非遗传毒性机制，特别是长期免疫刺激、关键靶点长期抑制/激活以及高剂量下的器官毒性/再生性增生。致癌性试验策略应优先基于作用机制进行分级评估。

传统的大鼠 2 年致癌性试验目前仍是评估 ONTs 非遗传毒性致癌风险的“金标准”，尤其当长期毒性试验显示相关风险信号、靶点有致癌担忧或机制涉及持续免疫刺激/细胞增殖时。转基因小鼠 6 个月致癌性试验对非遗传毒性机制的敏感性部分有限，其阴性结果不能排除长期致癌风险。ICH S1B（R1）引入的 WoE 为豁免不必要的长期试验提供了科学路径[3]。

随着 ONTs 化学修饰和递送技术的不断进步（如 GalNAc 缀合、脂质纳米颗粒包封），其非遗传毒性致癌风险的预测模型也在发展。目前 FDA 2024 年草案[1]、PMDA 2020 年指南[6]以及 ICH S13 正在起草的文件[2]共同构成了一个逐渐清晰的框架。2026 年发表的欧洲监管视角研究分析了 2004—2024 年间 91 种非编码 ONTs 的欧洲科学建议数据，发现对于具有充分表征化学修饰的 ONTs，欧盟监管机构认为有足够证据支持不考虑标准试验组合[39]。这一发现对 ONTs 致癌性评价策略具有重要启示意义——充分的“类别经验”可能成为简化或豁免长期试验的重要依据。

Olezarsen 基于 Volanesorsen 数据桥接获批的案例表明，在充分掌握同类药物数据的前提下，监管机构可能接受基于平台数据的致癌性评价策略。监管决策应基于对产品特定风险的综合评估，结合机制、非临床数据和临床需求，决定具体的致癌性试验方案。随着更多案例积累和 ICH S13 指导原则的最终发布，ONTs 的致癌性评价将逐步走向更科学、更灵活的个体化策略。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] FDA/CDER. Nonclinical Safety Assessment of Oligonucleotide-Based Therapeutics (Draft Guidance) [EB/OL]. (2024-11-15) [2026-08-12]. https://www.fda.gov/media/183496 /download.

[2] ICH. S13: Nonclinical Safety Studies for Oligonucleotide-based Therapeutics (Draft Step 1) [S/OL]. (2026-06-10) [2026-08-12]. https://www.ich.org/page/safety-guidelines.

[3] ICH. S1B(R1): Addendum to Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals [S/OL]. (2022) [2026-08-12]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_S1B%28R1%29_Guideline_2022_0824.pdf.

[4] ICH. S1A: Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals [S/OL]. (1995) [2026-08-12]. https://database.ich.org/sites/default/files/S1A_Guideline.pdf.

[5] 国家食品药品监督管理局. 药物致癌试验必要性的技术指导原则 [EB/OL]. (2010-04-01) [2026-08-12]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/2010033012000 1815.html.
State Food and Drug Administration. Technical guideline on the necessity of drug carcinogenicity testing [EB/OL]. (2010-04-01) [2026-08-12]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20100401145801553.html.

[6] 周宇, 王士奇, 孙涛, 等. 日本药品和医疗器械管理局《寡核苷酸治疗产品非临床安全性评价指导原则》指南介绍 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(22): 2788-2792.
Zhou Y, Wang S Q, Sun T, et al. Introduction of guideline for non-clinical safety evaluation of oligonucleotide therapeutic products from Japan’s National Agency for Medicines and Medical Devices [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2022, 38(22): 2788-2792.

[7] Sisler J D, Andersson P, Brown A, et al. An industry perspective on key considerations for the ICH S13 guidance: Nonclinical safety evaluations of oligonucleotide-based therapeutics [J]. Int J Toxicol, 2026, 45(2): 127-135.

[8] ICH. S1B: Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals [S/OL]. (1997) [2026-08-12]. https://www.cde.org.

cn/ichWeb/guideIch/downloadAtt/2/1be2cc154e1e550c37ed271b14259970.

[9] 冯政, 岳岩, 李德利, 等. 寡核苷酸药物非临床安全性评价的一般考虑及案例分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(23): 2446-2455.
Feng Z, Yue Y, Li D L, et al. General considerations and case analysis of non-clinical studies of oligonucleotide therapeutics [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(23): 2446-2455.

[10] Parry J D, Harper T A Jr, Andersson P, et al. Opportunities for more tailored approaches to genotoxicity testing and carcinogenicity strategy for oligonucleotide therapeutics: Outcome of an industry survey [J]. Nucleic Acid Ther, 2025, 35(1): 34-48.

[11] Morton D, Sistare F D, Nambiar P R, et al. Regulatory forum commentary: Alternative mouse models for future cancer risk assessment [J]. Toxicol Pathol, 2014, 42(5): 799-806.

[12] Kim T W. Oligonucleotides: Evolution of carcinogenicity and risk assessment strategy [J]. Toxicol Pathol, 2026, 54(5): 367-369.

[13] Kim T W, Papagiannis C N, Zwick L S, et al. Carcinogenicity assessment of inotersen in Tg.rasH2 mice and Sprague-Dawley rats: Implications for 2′-MOE antisense oligonucleotides [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2025, 155: 105743.

[14] FDA. IZERVAY (avacincaptad pegol intravitreal solution) Prescribing Information [EB/OL]. (2025) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/217225s001lbl.pdf.

[15] FDA. Casimersen (Amondys 45) Non-Clinical Review (S) [EB/OL] (2021) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/213026Orig1s000PharmR.pdf#14#2.

[16] FDA. DEFITELIO (defibrotide sodium) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2016) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208114Orig1s000Lbl.pdf.

[17] FDA. DAWNZERA (donidalorsen) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2025) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219407s000lbl.pdf.

[18] FDA. WAINUA® (eplontersen) injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2026) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/217388s005lbl.pdf.

[19] FDA. Eteplirsen (ExONDys 51) Pharmacology Review (S) [EB/OL]. (2016) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/2064 88Orig1s000PharmR.pdf#15#4.

[20] FDA. QFITLIA (fitusiran) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2025) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2025/219019Orig1s000Lbl.pdf.

[21] FDA. Fomivirsen Sodium (Vitravene) [EB/OL]. (1998) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/1998/20961lbl.pdf#1#1.

[22] FDA. GIVLAARI (givosiran) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2024) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/212194s007lbl.pdf.

[23] FDA. Golodirsen (VyONDys 53) Non-Clinical Review (S) [EB/OL]. (2019) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211970Orig1s000PharmR.pdf#20#1.

[24] FDA. LEQVIO (inclisiran) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2024) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214012s011lbl.pdf.

[25] FDA. TEGSEDI (inotersen) injection,Prescribing Information [EB/OL]. (2024) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/211172s014lbl.pdf.

[26] FDA. OXLUMO (lumasiran) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2025) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/214103s006lbl.pdf.

[27] FDA. KYNAMRO (mipomersen sodium) injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2019) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203568s011lbl.pdf.

[28] FDA. RIVFLOZA (nedosiran) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2025) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215842s002lbl.pdf.

[29] FDA. SPINRAZA (nusinersen) injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2026) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2026/209531s016lbl.pdf.

[30] FDA. TRYNGOLZA (olezarsen) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2024) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218614s000lbl.pdf.

[31] FDA. ONPATTRO (patisiran) lipid complex injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2018) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/20

18/210922s000lbl.pdf.

[32] FDA. MACUGEN (pegaptanib sodium injection) Prescribing Information [EB/OL]. (2011) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021756s018lbl.pdf.

[33] FDA. REDEMPLO (plozasiran) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2025) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/219947s000lbl.pdf.

[34] FDA. QALSODY (tofersen) injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2023) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215887Orig1s000Correctedlbl.pdf.

[35] FDA. Volanesorsen (Waylivra) Pharmacology Review [EB/OL]. (2019) [2026-08-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211705Orig1s000MultidisciplineR.pdf.

[36] EMA. Volanesorsen (Waylivra) Summary of Product Characteristics [EB/OL]. (2019) [2026-08-12]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra.

[37] FDA. VILTEPSO (viltolarsen) injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2021) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/212154s002lbl.pdf.

[38] FDA. AMVUTTRA (vutrisiran) Injection, Prescribing Information [EB/OL]. (2025) [2026-08-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/215515s005lbl.pdf.

[39] Stock C, Duijndam B, Siezen C L E, et al. Reduced genotoxicity testing is possible for noncoding oligonucleotide-based therapeutics containing well-characterized modifications: A European regulatory perspective [J]. Nucleic Acid Ther, 2026, 36(3): 135-146.

[40] EMA. Patisiran (Onpattro) Assessment Report [EB/OL]. (2018) [2026-08-12]. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ onpattro.

[41] FDA. Patisiran (Onpattro) Pharmacology Review [EB/OL]. NDA 210922. (2018) [2026-08-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210922Orig1s000PharmR.pdf.

[责任编辑　刘东博]