NMPA

- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]
- [illegible]

??????????????????????????????????

????

[illegible]
,[illegible] ,
[illegible]

[illegible] ,[illegible] ,
[illegible] ,[illegible]

[illegible]
Maximum Recommended Starting Dose（ MRSD[illegible]

MRSD[illegible] MRSD
[illegible]
[illegible] No Observed Adverse Effect Level（ NOAEL
[illegible] Human Equivalent Dose（ HED
[illegible] ,
[illegible]
[illegible] Minimal Anticipated Biological Effect Level（ MABEL)
[illegible]
[illegible]

[illegible] , [illegible] :
[illegible])[illegible] MRSD
[illegible] I[illegible]

MRSD
[illegible]
[illegible]
[illegible] MRSD
[illegible]
[illegible] MRSD[illegible]

??????

[illegible] MRSD
[illegible]

MRSD

????????

???????????????MRSD

NOAEL HED HED MRSD

NOAEL NOAEL HED

Safety Factor, SF

MRSD NOAEL MRSD

,

NOAEL HED HED

Pharmacologically Active Dose PAD MRSD

??????????????MRSD

/

PK/PD

??????????????MRSD

????1???????????NOAEL????

MRSD NOAEL NOAEL

MRSD

NOAEL

NOAEL

NOAEL 1

2

3

性反应往往有不同意见。但是，NOAEL作为健康志愿者中剂量设定的推算基础已被广泛接受。原则上，I期临床试验的健康志愿者在起始剂量下不应该出现任何临床前试验中观察到的毒性反应。

NOAEL不等同于未观察到反应的剂量（No Observed Effect Level，NOEL），后者是指任何反应，而不只是毒性反应，尽管在有些情况下两者可能相同。与NOEL不同，NOAEL是指在动物中观察到的某些反应可能是可以接受的药效学作用，且不会带来安全性担忧。NOAEL亦不应与观察到毒性反应的最低剂量（Lowest Observed Adverse Effect Level，LOAEL）或最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose，MTD）相混淆。后面的两个概念都是以毒性反应的发现为基础，一般不用于成年健康志愿者起始剂量的确定。

有些情况下，与毒性反应相关的生物利用度数据、代谢特征和血浆药物浓度等非临床数据可以影响NOAEL的确定。例如，药物吸收出现饱和现象时，仍未发现毒性反应，此时应当使用最低饱和剂量而不是最高的无毒剂量来计算HED。

????2??????????HED????

1. ????????

通过相关动物数据确定NOAEL之后，应选择最恰当方法将动物剂量外推到人体等效剂量，即将NOAEL换算成HED。对于动物全身性给药的毒性终点，如MTD或NOAEL，如果将剂量归一化为体表面积剂量（即mg/m^2），通常在不同种属间可呈现良好的比例关系。有研究显示，对于抗肿瘤药物，以体表面积（mg/m^2）计算剂量时，导致10%啮齿类动物死亡的剂量（LD10）和非啮齿类动物的MTD均与人体的MTD有很好的相关性。体表面积归一化法是从动物剂量估算HED普遍接受的做法。

在某些情况下，使用其他的剂量归一化方法也可能是合适的，例如：在某些情况下可以直接将mg/kg表示的NOAEL剂量推算到人体等效剂量。当不使用体表面积归一化方法进行HED的换算时，应当充分说明所用方法的合理性。

虽然体表面积归一化方法是不同动物间等效剂量换算的一种适宜方法，但将mg/kg剂量换算成mg/m^2剂量时的转换系数不能一成不变，因为体表面积随体重变化而变化，因此转换系数取决于所用动物的体重。

2. ??mg/kg?????

在某些情况下根据体重成比例换算[即设定HED（mg/kg）=NOAEL（mg/kg）]可能更为合适。如考虑对某一药物按mg/kg换算，现有的数据应当显示不同动物种属间NOAEL的mg/kg剂量相似。当满足以下条件时，使用mg/kg外推至HED比使用mg/m^2法更为适宜：

（1）不同动物种属间NOAEL的mg/kg剂量相似。但需要注意的是有时这种相似的NOAEL mg/kg剂量仅仅是由于生物利用度的差异引起的。

（2）如果不同动物的毒理研究中只有2个NOAEL，则必须具备以下条件之一：

药物为口服给药并且剂量受局部毒性限制。如：各种属间生理学模型胃肠室重量与体重的W0.94成比例。胃肠容量决定了药物在胃肠中的浓度，则具有胃肠局部毒性的药物的毒性反应按mg/kg（W1.0）换算是合理的。

[illegible] mg/kg [illegible] Cmax [illegible] Cmax[illegible] mg/kg[illegible] mg/kg [illegible]

[illegible] MTD [illegible] mg/kg[illegible]

[illegible] Cmax[illegible] AUC[illegible] mg/kg[illegible]

[illegible] mg/kg[illegible] HED[illegible] mg/m^2[illegible] 12[illegible] 6 [illegible] 2[illegible] mg/m^2[illegible] HED[illegible] MRSD[illegible]

3. ?????mg/m^2???????????

[illegible] mg/m^2[illegible]

[illegible] 1 [illegible] mg/[illegible] mg[illegible]

[illegible] 2 [illegible]

[illegible] 3[illegible] 100000[illegible] mg/kg[illegible]

????3?????????????

[illegible] NOAEL[illegible] HED[illegible] HED[illegible] MRSD[illegible] HED [illegible] HED [illegible] MRSD[illegible]

[illegible] 1 [illegible] 2 [illegible]

[illegible] MRSD [illegible] HED [illegible] MRSD[illegible] NOAEL[illegible] HED[illegible] HED [illegible] HED[illegible]

????4??????????

根据最合适动物种属的 NOAEL确定了 HED后，可用安全系数提供一个安全阈值，以保护接受 MRSD 的受试者的安全。当考虑到从动物外推到人体时，需要考虑以下因素对安全系数变化的影响：（ 1 ）人的药理学活性高于试验动物所带来的不确定性；（ 2 ）在动物中检测某些毒性反应的难度（例如头痛、肌痛、精神障碍）；（ 3）受体密度或亲和力的差异；（ 4 ）无法预期的毒性反应；（ 5）药物 ADME的种属差异。以上这些因素的影响是需要降低根据动物 NOAEL的 HED 推算出的人体初始剂量。

在实际应用中，临床试验的 MRSD是用 HED除以安全系数来确定。通常使用的安全系数是 10 。这个数值是根据历史经验确定的，但并不一定适用于所有情况，安全系数应该根据实际情况加以适当调整。当安全性风险增大时，安全系数应当加大；而有数据证明安全性风险减小时，安全系数可适当减小。安全系数就像一个浮动标尺，根据对健康志愿者安全型风险的增减而适当调整。安全系数增减的程度要通过对现有数据的分析来确定。安全系数的增加和减少，尤其是调整到低于 10的情况，必须有充分明确的理由。

1. ??????

当非临床毒理研究数据提示有安全性方面的担忧时，可能需要增大安全系数。如果发现多个方面的担忧，则安全系数应相应地增大。此时， MRSD将由 HED除以一个大于 10 的安全系数进行计算得到。需要增大安全系数的情况包括：

剂量反应曲线斜率很陡时：在最合适动物或多种动物中出现明显的毒性反应，并呈现出斜率陡的剂量反应曲线时，提示对人的风险较大。

严重毒性反应：严重的毒性反应或对器官系统（如 :中枢神经系统）的损害 ,提示对人的风险增加。

不可监测的毒性反应：不可监测的毒性反应主要是指动物中发现的但用临床病理标志物难以监测的组织病理学变化。

无先兆症状的毒性反应：如果动物中出现的明显毒性反应没有明确的先兆症状，则在人体试验中可能难以知道何时达到毒性剂量。

生物利用度变异度大：在几种动物中生物利用度差异大或生物利用度较差，或者用于推导 HED 的动物生物利用度较差，提示可能低估了人体毒性反应。

不可逆的毒性反应：动物中不可逆的毒性反应提示对临床试验受试者有可能造成永久性损伤。

不明原因的死亡：导致不能用其他指标来预测死亡率。

产生效应的剂量或血浆药物浓度有很大的差异：如果在不同动物种属间或某种动物的不同个体间，产生毒性反应的剂量或暴露水平有很大的差异，那么预测人体中某个毒性剂量的能力会降低，则需要更大的安全系数。

非线性药代动力学：当血浆药物浓度的升高与剂量不相关时，预测人体中与剂量相关的毒性的能力会降低，可能需要更大的安全系数。

剂量－反应数据不足：毒理试验设计欠妥（例如剂量组不够、给药间隔宽等）或给药组内不同动物间反应有很大的差异，可能导致难以描绘剂量－反应曲线。

[illegible]

[illegible]

2. ??????

[illegible] 10 [illegible]

????5??????????PAD??????

[illegible] PAD [illegible] PAD [illegible] MRSD[illegible] MRSD[illegible] PAD [illegible] PAD[illegible] HED[illegible] HED [illegible] MRSD[illegible] HED[illegible] MRSD [illegible] PAD[illegible] NOAEL [illegible] MRSD[illegible]

?????????????MRSD

[illegible] CL [illegible] Vd[illegible] F [illegible] (Dose=CL×AUC[illegible] T1/2=0.693Vd/CL) [illegible]

[illegible] (Allometric Scaling)[illegible] [[illegible] (Maximum Life-span Potential, MLP[illegible]] [illegible] CL[illegible] Vd[illegible] 3[illegible]

[illegible] (Physiologically Based Pharmacokinetic Model[illegible] PBPK)[illegible]

[illegible] CL[illegible] Vd[illegible] F[illegible] ,
[illegible]

[illegible]

1. [illegible] ([illegible])
[illegible] ([illegible])[illegible] Cmin[illegible] Cmax[illegible] AUC[illegible]

2. [illegible] NOAEL[illegible] (NOAEL[illegible])[illegible]

3. [illegible] NOAEL[illegible] (Safety Margin)
[illegible]

4.
[illegible]

5. [illegible] [[illegible]
Allometric Interspecies Scaling[illegible] Detricks [illegible] Dedricks Plots[illegible]]
[illegible]

6. [illegible] 1[illegible] 5
[illegible] NOAEL[illegible] 1/10
[illegible]

???????????????MRSD

[illegible]
[illegible] MABEL
[illegible] PK/PD[illegible] ,
[illegible]

????

[illegible]
[illegible] NOAEL[illegible] HED[illegible] MRSD
[illegible]

[illegible]

[illegible]

??????

[illegible]	[illegible]
MRSD[illegible] Maximum Recommended Starting Dose[illegible]	[illegible] MRSD [illegible] mg/kg[illegible] mg/m2 [illegible]
NOAEL[illegible] No Observed Adverse Effect Level[illegible]	[illegible] NOAEL [illegible]
NOEL[illegible] No Observed Effect Level[illegible]	[illegible]
LOAEL[illegible] Lowest Observed Adverse Effect Level[illegible]	[illegible]
MTD[illegible] Maximum Tolerated Dose[illegible]	[illegible]
PAD[illegible] Pharmacologically Active Dose[illegible]	[illegible]
HED[illegible] Human Equivalent Dose[illegible]	[illegible] HED[illegible] NOAEL [illegible] PAD[illegible] NOAEL[illegible]
BSA-CF[illegible] Body Surface Area Conversion Factor[illegible]	[illegible] mg/kg[illegible] HED[illegible] - [illegible]
SF[illegible] Safety Factor[illegible]	[illegible] HED[illegible] MRSD[illegible]
K[illegible]	[illegible]
Km[illegible]	mg/kg[illegible] mg/m2 [illegible]
W[illegible]	[illegible] kg[illegible]

????

FDA. Guidance for industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.7

EMEA. Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products. 2007.7

Dedrick Rl. Animal Scale-Up. J Pharmacokinet Biopharm 1973: 1: 435-461

Mordenti J. Man versus Beast. J Pharm Sci, 1986: 75: 1028-1040

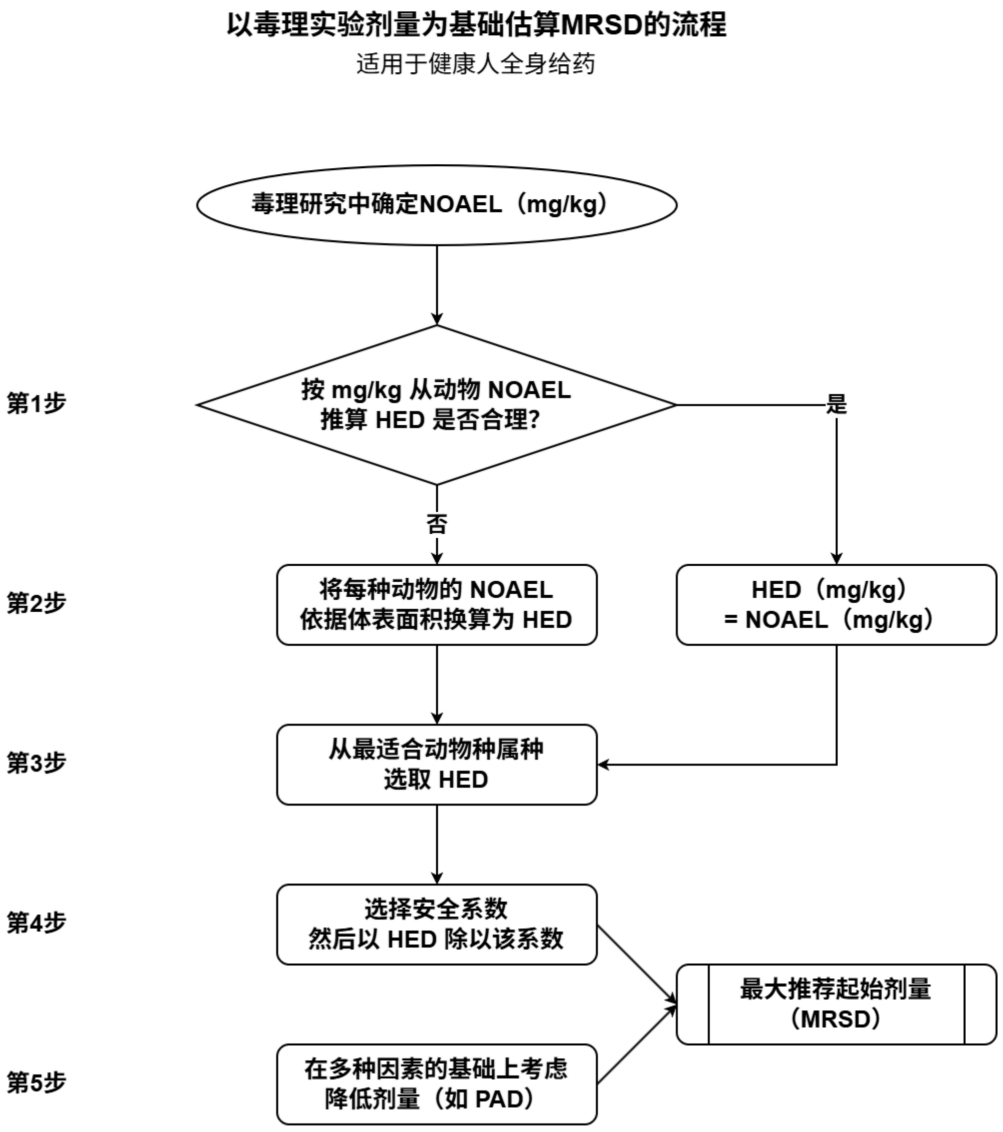
Boxenbaum H. Interspecies Scaling, Allometry, Physiological Time and the Ground Plan of Pharmacokinetics. J Pharmacokineti Biopharm. 1982: 10: 201-207

Boxenbaum H. Interspecies Pharmacokinetics Scaling and the Evolutionary-Comparative Paradigm. Drug Metab Rev. 1984:15: 1071-1121

Mahmood I. Balian Jd. Interspecies Scaling: Predicting Pharmacokinetic Parameters of Antiepileptic Drugs in Humans from Animals with Special Emphasis on Clearance. J Pharm Scie. 1996: 85: 411-414

R. Scott Obach. Prediction of Human Clearance of Twenty-Nine Drugs from Hepatic Microsomal Intrinsic Clearance Data: an Examination of In Vitro Half-Life Approach and Nonspecific Binding to Microsomes. Drug Metabolism And Disposition. 1999:27:1350-1359

??A ??????????MRSD???



??B ?????(mg/kg)????????????HED???

在实际应用中，从以 mg/kg为单位的动物毒理研究剂量通过体表面积归一化法推算至人体等效剂量 HED 也可通过以下步骤：

1. 体表面积的通用计算公式：

即：

其中，S：体表面积，单位 cm^2；W：体重，单位 g。

2. 计算人和动物的体表面积：

其中，人以 60kg体重计算；动物体重用 W表示。

3. 从 mg/kg剂量计算等效体表面积剂量 mg/m^2：

4. 计算从 mg/kg剂量转化为体表面积剂量（ mg/m^2）的换算因子 km：

5. 根据体重计算 Km实例值

种属	参考体重（ kg）	体表面积（ m^2）	Km
人	60	1.6268	36.88

儿童	20	0.80	26.47
小鼠	0.020	0.006086	3.29
仓鼠	0.080	0.1602	4.99
大鼠	0.150	0.02484	6.04
大鼠	0.300	0.04029	7.45
白鼬	0.300	0.04029	7.45
豚鼠	0.400	0.404925	8.12
兔	1.8	0.14073	12.79
犬	10	0.46580	21.47
灵长类____			
猴 [a]	3	0.20102	14.92
微型猪	20	0.7557	26.47
小型猪	40	1.2259	32.63

a: 例如: 食蟹猴、恒河猴、短尾猴

用 EXCEL自动化表格公式方法:

=10*W/POWER(10,(LOG10(W)*0.698+0.8762))

6. 转换动物 NOAEL剂量（ mg/kg）至 HED:

NOAEL	计算方法	HED
	mg/kg &divide ($km_{人}$ /$km_{动物}$)	
15 mg/kg（ 10kg,犬）	15 mg/kg &divide (36.88/21.47) =	8.7 mg/kg
50 mg/kg（ 150g,大鼠）	50 mg/kg &divide (36.88/6.04) =	8.2 mg/kg
50 mg/kg（ 200g,大鼠）	50 mg/kg &divide (36.88/6.6) =	8.9 mg/kg

??????????????

????

临床药理学研究作为创新药上市前临床研究不可缺失的研究内容可在创新药整体研发策略和各关键时间点，结合临床研究整体进度进行科学合理地研究设计和考虑。临床药理学研究结果是支持探索性和确证性临床研究设计和上市申请的重要科学依据，同时也是创新药上市申请申报资料中常规包含的内容研究结果用于支持说明书撰写。

本指导原则旨在为创新药研发过程中临床药理学研究的研究内容、研究时机、总体设计等关键问题提出建议。这些建议均需基于“具体药物具体问题具体分析”的原则综合评估。

本指导原则所述创新药包含化学药创新药和生物制品创新药（其中细胞治疗产品、基因治疗产品等可视情况参考）。各项创新药临床药理学研究的具体设计和数据分析等可参考相关指导原则，比如《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则》、《治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则》、《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》、《药物相互作用研究技术指导原则》、《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》、《创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》、《模型引导的药物研发技术指导原则》、《群体药代动力学研究技术指导原则》等。

本指导原则主要围绕创新药上市前临床药理学研究相关问题进行阐述。创新药获批上市后，根据不同的研究目的或监管要求等需开展进一步的临床药理学研究时，其研究理念、研究设计和技术方法等，可参考本指导原则。

??????????????????

科学合理的临床药理学（包括定量药理学）研究有助于深入理解药物在体内的作用过程和机制等，从而提高创新药研发效率和成功率。近些年，创新药临床药理学研究的理念和策略、技术手段和方法等较传统模式发生了改变，不局限于临床药代动力学（Pharmacokinetics, PK）研究，而是以研究问题为导向，注重将创新药的剂量、暴露量、生物标志物、临床终点（包括有效性和安全性终点）进行量化分析，为后续临床研究的设计提供指导以及为最终的药品说明书推荐用法用量。临床药理学研究应贯穿于创新药上市前和上市后的全生命周期中。

定量药理学对于创新药研发具有重要意义。模型引导的药物研发（Model-informed Drug Development, MIDD）理念贯穿创新药研发全过程。建模与模拟技术可在多个关键决策点发挥重要作用。在创新药上市前的整个临床研究过程中，可采用模型引导的药物研发模式，不断积累研究数据，并及2/28时分析剂量 - 暴露 - 效应关系（Dose-exposure-response relationship, D-E-R relationship）及其关键影响因素，为后续研发和注册提供依据，包括选择优化的目标适应症人群/亚人群、用法用量等。

创新药获得上市批准时，会同时获批药品说明书。说明书中通常包含药品的基本属性信息、适应症、用法用量和临床研究结果等上市前的研究结果。创新药临床药理学研究结果所提供的支持性证据贯穿在整个药品说明

[illegible]

??????????????

[illegible] Proof of Mechanism, PoM [illegible] Proof of Concept, PoC [illegible]

[illegible]

[illegible] PoM [illegible] PoC [illegible]

???????????

[illegible] PK [illegible] / [illegible]

[illegible] - [illegible] - [illegible]

[illegible] PK [illegible] PK [illegible]

??????????

[illegible] Physiologically-based Pharmacokinetic, PBPK [illegible]

1. ??/??????????

单次给药剂量递增（Single-ascending Dose, SAD）研究和多次给药剂量递增（Multiple-ascending Doses, MAD）研究通常包含安全耐受性评价和PK评价等。其中，单次/多次给药剂量递增PK研究是最早探索创新药人体内PK特征并关联暴露量与药物安全性（有时包含药效）关系的研究，可结合在耐受性研究中开展。

SAD研究可以在较宽剂量范围内获得创新药单次给药不同剂量下的安全性和耐受性、PK特征、剂量比例特征、线性范围等数据。MAD研究可获得创新药多次给药不同剂量下的安全性和耐受性、PK特征、剂量比例特征、线性范围、时间依赖性、蓄积程度等数据。

通过早期临床PK研究，可以探索和了解给药剂量与药物体内暴露之间的关系，评价药物制剂的合理性及指导制剂优化等。为了更早和更好地了解暴露-效应关系，建议在SAD和MAD研究中尽可能考察药物在较宽剂量范围内的PK及药效动力学（Pharmacodynamics, PD; 如可能），为后续临床研究方案的选择提供依据。

早期SAD和MAD研究通常在健康志愿者中进行。有时，SAD和MAD研究可根据药物的特性、适应症特点和临床需求等选择患者开展研究。

2. ?????????

（1）研究内容

患者PK研究主要研究药物在目标适应症人群中的PK特征，以及患者与健康志愿者（如有）的PK差异。患者PK研究结果为以患者为受试者的探索性和确证性临床研究提供设计依据。患者PK研究有时是独立研究，有时嵌套在评估患者疗效和安全性的探索性和确证性临床研究中。

（2）研究时机

在探索性和确证性临床研究之前获得患者PK研究数据（如在Ⅰ期或Ⅱ期临床研究早期阶段开展小样本患者PK研究，以获取患者PK特征），有助于认知创新药在目标适应症患者人群和亚群体中的PK特征，为后续临床研究设计提供重要支持性依据。创新药申报上市时通常需提交患者PK研究结果。

同样，建议在患者人群尽早建立暴露-效应关系，并在此基础上进行剂量优化和个体差异的评估。

3. ??????

（1）研究内容

物质平衡研究考察创新药在人体内的吸收、代谢和排泄特征，阐明原型药及其代谢产物在人体内代谢/消除的途径和时间过程等问题，其对全面认知创新药的临床用药安全有效性结果具有重要意义。物质平衡研究结果对药物相互作用研究和探索性/确证性临床研究设计具有重要参考作用，对肝/肾功能不全人群研究的必要性提供依据。建议关注在人体物质平衡研究中发现的未在动物实验中观察到的新代谢产物和与其他物种体内不成比例的高浓度的代谢产物。

物质平衡研究可以采用放射性同位素示踪法或其他合适的方法开展。

（2）研究时机

[illegible]

[illegible] /
[illegible]

4. ??????

[illegible] 1 [illegible]

[illegible]

[illegible] -
[illegible]

[illegible] 2 [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

5. ????????

[illegible] 1 [illegible]

[illegible] Drug-Drug Interaction, DDI
[illegible]

[illegible] 2 [illegible]

[illegible] DDI
[illegible] DDI [illegible] DDI

研究，应在创新药注册申报前完成。

在临床开发的早期开展 DDI 研究，有助于后续成药性评价、剂量调整建议以及探索性和确证性临床研究的入排标准设计。否则，在获得 DDI 研究结果前，通常需要在后续临床研究中设计相对严格的入排标准，以确保受试者的安全性和 / 或有效性。如果不能通过临床研究方案中的入排标准控制 DDI的风险，则需要采用根据 DDI 影响的程度对创新药进行剂量调整的研究设计。

当药物经多种代谢酶代谢且各代谢酶均对药物的代谢起关键作用时，可能需要开展多项体内 DDI 研究。这些研究可以在整体创新药临床研究策略中进行合理安排。

在后期评估安全性和有效性的临床研究中，可以收集患者合并用药信息，通过患者群体药代动力学等方法评估早期的健康志愿者 DDI 研究结果是否适用于患者人群，并有助于发现可能的新的 DDI。

6. ?/????????PK??

（ 1）研究内容

创新药拟开发适应症人群包含肝脏和 /或肾脏功能不全患者时应考虑开展相关患者人群的 PK研究。

建议在创新药临床研发过程中评估肝 /肾功能不全对药物 PK的影响，以使肝 / 肾功能不全患者可以考虑被纳入后续临床研究中。

肝脏和肾脏作为两大最重要的药物代谢和排泄途径，对多数创新药物尤其是化学药物的 PK 都可能产生有临床意义的影响。肝功能或肾功能不全的患者对一些创新药体内暴露量可能有一定程度的影响，从而可能影响临床用药安全有效性。如果创新药获批上市后不排除会有肝功能不全或肾功能不全患者用药，根据药物特性、代谢、排泄机制及给药途径等，若无法排除肝 / 肾功能不全对创新药体内暴露量无影响，则在上市前开展肝功能和 /或肾功能不全患者人群的 PK 等研究是必要的。

肝功能不全患者的肝酶代谢能力和胆道排泄功能可能会有不同程度的降低，这对主要经肝脏代谢或排泄的创新药 PK 可能产生不同程度的影响，且毒性或者活性代谢物的产生也会受到影响，故创新药通常需要开展肝功能不全人群的 PK研究。研究结果将用以指导后续临床研究受试人群的用药剂量调整，并指导说明书撰写。

肾功能不全患者由于肾脏病理改变，导致肾小球滤过、肾小管重吸收和分泌等功能发生改变，从而对主要通过肾脏排泄的创新药产生不同程度的体内 PK 的影响。即使非主要通过肾脏消除的创新药，其吸收、蛋白结合率、组织分布甚至其在肝脏和肠道的代谢酶和转运体也会在肾功能降低的情况下发生变化。通常创新药需要开展肾功能不全患者体内 PK 研究。研究结果将用以指导后续临床研究相关研究人群的用药剂量调整，并指导说明书撰写。

（ 2）研究时机

建议在创新药临床研发过程中，尽早评估肝 /肾功能不全对药物 PK 的影响，目的是通过前瞻性的研究进行适当的剂量调整，以使肝 / 肾功能不全患者可以考虑被纳入后续临床研究中。

7. ??????

[illegible]

[illegible] PK [illegible]

[illegible]

8. ?????????????

[illegible] 1[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] 2[illegible]

[illegible] / [illegible] / [illegible]

??????????

1. ?????

[illegible]

[illegible]

[illegible] 1[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] PK/PD [illegible]

[illegible] 2 [illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible] 3 [illegible]

[illegible]

2. ???????

[illegible] PK/PD [illegible]

[illegible] 1 [illegible]

[illegible]

[illegible] PK [illegible] - [illegible]

[illegible] 2 [illegible] QT/QTc [illegible]

[illegible] QT [illegible] TdP [illegible] QT [illegible]

研究内容：

ICH 要求所有具有系统生物利用度的非抗心律失常药物在上市前需进行 QT/QTc 间期延长以及潜在致心律失常作用的临床研究。包括全面 QT 研究（ TQT 研究）或血药浓度– QTc（ CQT ）间期定量分析研究。

研究时机

QT/QTc 间期延长临床研究通常在健康志愿者中进行，出于安全性考虑时可以选择患者人群。 CQT 研究可在早期单次给药剂量递增和多次给药剂量递增阶段开展。如需进行 TQT 研究，通常在确证性临床研究开始前完成。确证性临床研究设计前需获得 QT/QTc间期延长临床研究结果或 CQT 分析结果，以指导确证性临床研究设计是否需要心电图的密切监测。

?????-??????

1. ????

药物给药剂量、体内暴露量、药物效应之间的关系及其影响因素和可能的机制，是创新药临床药理学研究的核心内容，贯穿临床研发始终。暴露 - 效应关系对于指导创新药后续研发决策（如是否有必要继续研发等）、临床研究方案设计、用法用量方案、目标适应症人群的选择、疗效确证、风险管控措施的制定、药品说明书撰写等具有重要意义。同时，暴露 - 效应关系还有助于早期的 PoM 和 PoC。

暴露 -效应关系是连接给药剂量和药物疗效 /安全性指标的重要内容。在整个剂量 -暴露 -效应的证据链中， PK 量化了剂量和暴露量之间的关系以及个体间暴露量差异的因素，而暴露 - 效应关系则进一步量化了药物暴露量和疗效 /安全性指标的关系以及不同亚群体甚至不同个体在疗效 / 安全性指标上的差异及其影响因素。

基于早期生物标志物或者替代终点的暴露 - 效应关系分析，可以指导后续临床研究的用法用量的选择和优化等。而基于临床终点的暴露 - 效应关系分析，可以作为药物有效性的重要证据，也可以用于评价获益风险比，以及推荐拟注册的用法用量等。

建议随着临床研究数据的不断积累，对药物的暴露 -效应关系进行持续完善和更新。

2. ????

创新药进入人体临床研究伊始，建议尽早开展剂量 -暴露 -效应关系研究和分析。可考虑在单次 / 多次剂量递增等早期研究阶段收集和检测药物有效性和安全性相关指标。药效学指标选取时，应关注所选取指标与临床终点的相关性情况，相关性越强，暴露 - 效应关系分析结果越可靠，据此选择的用药方案则越有利于后续临床研究尤其是关键临床研究的开展，能更好反映创新药真实的获益和风险情况。暴露 - 效应关系分析贯穿整个创新药研发过程，是提高临床研究成功率的基础。

??????

?????????

基于个体密集 PK 数据的非房室模型和房室模型分析方法在量化小样本平均 PK 参数领域有重要作用，比如生物利用度和生物等效性研究、食物影响研究、 DDI 研究、肝 / 肾功能不全等特殊人群患者研究等，都基于此类研究方法。经典 PK 研究通常采用描述性统计方法报告研究结果，初步描述药物的 PK、PD 及安全性特征。

???????????

基于模型的研究方法应用于创新药研发的各个阶段，常用模型包括群体药代动力学模型、 PBPK 模型、基于模型的荟萃分析、暴露 -效应关系分析、疾病进展模型等。

患者和 /或健康志愿者的密集和稀疏 PK、PD 数据，在群体分析方法中都可以被采纳。群体分析方法的优势是可以量化 PK、PD 的个体间变异和随机变异，并分析变异来源，结合药物暴露 - 效应关系分析的结果，判断是否需要对某些特殊人群进行相应的剂量调整。

随着创新药研发知识的积累，一些跟人体相关的影响药物 PK的共性知识逐渐完善，可以被用于构建 PBPK 模型。这种分析方法可以用于指导 DDI 等研究。应用此类模型作为申报注册的支持性证据时，建议提前与监管部门沟通。

?????????

近年来，一些新技术的理论和方法得到了快速发展，逐步应用于创新药临床药理学（包括定量药理学）研究中的暴露 -效应关系分析、用法用量设计和优化等领域，如定量系统药理学（ Quantitative Systems Pharmacology, QSP）、机器学习（ Machine Learning）、人工智能（ Artificial Intelligence, AI ）等。创新药开发人员可以在科学合理的条件下，采用这些新技术进行研究探索。采用新技术和新方法时，应有科学的评估或验证。

???????????

在当代创新药研发全过程中，临床药理学各项研究的研究设计、开展时机等都发生了变化，具有一定的灵活性，可基于具体药物的整体临床研究策略和进程进行设计考虑。这些研究目的不同的临床药理学研究项目可以独立开展，也可以设计为回答不同问题的组合研究，或者将具有特定研究目的的临床药理学研究嵌套在其他临床研究中进行。

?????????

前文所述的各项临床药理学研究可以进行独立研究设计，采取分别开展某项研究的策略开展研究。此时，可以避免或减少研究结果解读时的相互干扰问题。独立研究设计的临床药理学研究结果将更真实可靠反映单一因素下创新药的 PK、PD 特征，比如剂量 - 暴露关系、食物影响等问题，通常可作为撰写说明书相关内容的稳健证据。

?????????

有些情况下，不同临床药理学研究项目可能可以合并到同一个研究中，即在同一个研究中考察和回答不同临床药理学问题。比如在早期单次 /多次剂量递增研究中同时开展初步物质平衡研究或 CQT

[illegible] /[illegible] DDI [illegible]

[illegible]

?????????

[illegible] PK [illegible] PK/PD[illegible]

[illegible] PK [illegible] PK [illegible] PK [illegible]

?????????????????????

[illegible]

[illegible]

[illegible] / [illegible]

[illegible] DDI [illegible]

[illegible]

[illegible] DDI [illegible] 1[illegible] 2 [illegible] 3 [illegible] DDI[illegible] 4[illegible] FcRn [illegible] DDI[illegible] 5 [illegible] DDI [illegible]

[illegible] /[illegible] / [illegible] 69KDa

[illegible] PK [illegible]

FcRn [illegible] Fc [illegible] FcRn [illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible]

??????

???????

[illegible] Mechanism of Action[illegible] MoA[illegible] PK[illegible] PD[illegible] DDI [illegible] /[illegible] PK[illegible] PD [illegible] PK/PD [illegible] PK [illegible] PK/PD [illegible] PD [illegible] PK[illegible] PD [illegible]

[illegible] -[illegible] PK[illegible] PD [illegible]

[illegible] - [illegible] PK [illegible] - [illegible]

[illegible] - [illegible] - [illegible]

[illegible] PK [illegible]

??????

[illegible]

[illegible]

???????

[illegible]

??????

[illegible]	[illegible]
Concentration QT (CQT)	[illegible] QT [illegible] QTc [illegible]
Corrected QT interval (QTc interval)	[illegible] QT [illegible] QTc [illegible]
Dose-Exposure-Response relationship (D-E-R relationship)	[illegible] -[illegible] -[illegible]
Drug-Drug Interaction (DDI)	[illegible] - [illegible]
Mechanism of Action (MoA)	[illegible]
Model-informed Drug Development (MIDD)	[illegible]
Multiple ascending doses (MAD)	[illegible]
Physiologically-based Pharmacokinetics (PBPK)	[illegible]
Proof of Concept (PoC)	[illegible]
Proof of Mechanism (PoM)	[illegible]
Quantitative systems pharmacology (QSP)	[illegible]
QT interval	QT [illegible] QRS [illegible] T [illegible]
Single ascending dose (SAD)	[illegible]
Thorough-QT/QTc study (TQT)	[illegible] QT [illegible] QT [illegible]
Torsades de pointes (TdP)	[illegible] QRS [illegible] QT [illegible]

????

[1] ICH M4E: The Common Technical Document on Efficacy. 2016.

[2] ICH E4: Dose-Response Information to Support Drug Registration. 1994.

[3] ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.

[4] ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Questions and Answers (R3). 2015.

[5] 国家药品监管管理局 .《模型引导的药物研发技术指导原则》 . 2020年 12月 .

[6] 国家药品监管管理局 .《群体药代动力学研究技术指导原则》 . 2020年 12月 .

[7] 国家药品监管管理局 .《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》 . 2020年 12月 .

[8] 国家药品监管管理局 .《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》 . 2014年 7月 .

[9] 国家药品监管管理局 .《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》 . 2021年 1月 .

[10] 国家药品监管管理局 .《治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则》 . 2021年 2月 .

[11] 国家药品监管管理局 .《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则》 .2021年 12月 .

[12] 国家药品监管管理局 .《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》 . 2021年 12月 .

[13] 国家药品监管管理局 .《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》 . 2021年 12月 .

[14] 国家药品监管管理局 .《创新药人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》 . 2021年 12月 .

??????????????????????????????????

????

药代动力学（ Pharmacokinetics， PK ）研究旨在阐明药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的动态变化及其规律。创新药临床 PK 研究有助于全面认识人体对药物的处置过程，是推进创新药临床研究和制定临床合理用药方案的重要依据。

本指导原则旨在对化学药创新药临床研发起始阶段的以经典 PK 方法开展的单次和多次给药剂量递增 PK 研究给出建议。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随着科学技术的发展，本指导原则中的相关内容将不断更新与完善。在应用本指导原则时，还应同时参考其他已发布的相关技术指导原则。

??????

单次给药剂量递增和多次给药剂量递增 PK 研究以及药 物代谢产物 PK 研究是创新药临床起始研究的主要内容之一，可为后续临床研究的剂量和给药方式的确定等提供重要依据。一般认为， PK 研究应在较宽剂量范围内进行，以充分了 解剂量 -暴露 -效应关系。

????????????????

单次给药剂量递增 PK 研究的目的包括了解药物和 /或代谢产物在人体内的 PK 特征、获得药物在人体内单次给药的 PK 参数、探索剂量 -暴露比例关系等。

单次给药剂量递增 PK 研究设计应考虑所有可用的非临床信息、临床研究数据以及类似作用机制药物的相关信息。单次给药剂量递增 PK 研究通常嵌套在耐受性研究中开展，鼓励在耐受性研究的每个剂量组中开展 PK 研究。

应谨慎进行研究方案设计，保障受试者安全。通常应根据预期与人类最相关的动物种属的药理学机制、体内 /体外 PK 特征以及毒代研究的结果，进行人体暴露量的预测并换算成相应的人体剂量。

单次给药剂量递增 PK 研究的剂量设计通常考虑探索具有药理学活性暴露量水平的剂量范围，同时考察暴露量与安全性和耐受性的相关性。根据非临床研究结果，可将预估药理学活性剂量（ Pharmacologically Active Dose， PAD）和 / 或治疗剂量（ Anticipated Therapeutic Dose， ATD）范围作为设置 PK 研究范围的参考。

应特别注意预估人体起始剂量的暴露量以及剂量递增 至预设最高剂量时的暴露量。单次给药剂量递增 PK 研究的起始剂量设计通常考虑探索具有药理学活性暴露量水平的较低剂量，通常等于或大于首次人体耐受性研究的起始剂量，以预先设定的剂量递增规则进行递增，直至达到预先设定的最高剂量。

??????????????????

多次给药剂量递增 PK 研究在单次给药剂量递增 PK 研究的基础上开展，其目的包括研究连续多次给药 PK 特征，了解药物蓄积、波动程度， PK 参数（如清除率）随给药持续时间的变化等特征，为后续临床研究给药方案包括给药剂量、给药间隔和给药持续时间的制定等提供依据。

在设计不同的给药间隔和给药持续时间时，应考虑目标适应症特点、研究药物的非临床研究数据以及前期已完成的单次给药的研究数据等。同时应关注预期浓度范围内剂量 - 暴露比例关系特征、消除半衰期、药效持续时间、蓄积情况等。

从安全性角度考虑，多次给药剂量递增 PK 研究的最大 预期稳态暴露量（ Cmax,ss 和 AUC0-τ ）通常不应超过已完成的 单次给药剂量递增 PK 研究的最大暴露量。如果已完成的多次给药研究数据显示安全性良好，且需要继续探索有效剂量范围时，在充分考虑和做好处置预期和非预期风险的条件下，可以考虑探索更高的暴露水平。

??????????????

药物代谢产物可能具有明显的药理活性或毒性作用，或作为酶抑制剂而使药物的作用时间延长或作用增强，或通过竞争血浆和组织的结合部位而影响药物的处置过程。如果非临床研究结果表明代谢产物可能对安全性和有效性产生影响，则在单次 /多次给药剂量递增 PK 研究时，建议同时进行主要代谢产物的 PK 研究。开展代谢产物的 PK 研究有利于了解药物在人体内的生物转化特征，为后期开展物质平衡研究提供必要数据。

????????/???????

基于早期生物标志物的暴露 - 效应关系研究和分析可以指导后期临床研究给药方案的选择和优化。建议在适合条件下比如采用患者开展研究或健康受试者体内可以反映生物标志物的变化时，尽可能在单次和多次给药剂量递增 PK 研究中收集药效学（ Pharmacodynamics, PD）指标数据，有助于尽早建立药物的剂量 -暴露 - 效应关系，为后期临床研究设计提供依据。

??????

单次和多次给药剂量递增 PK 研究设计应能实现信息获取的最优化，尽量减少将受试者暴露于无意义的研究剂量下，同时还应基于受试者安全保护考虑优化研究设计，避免不必要的风险暴露。研究设计应基于已有非临床和同类药物的安全性、有效性信息等，重点考虑以下内容：受试人群；给药途径；起始剂量、最大剂量 /暴露量、剂量递增方式；最长给药持续时间、给药速度 / 频率；同一个剂量组中受试者给药间隔时间；风险控制计划；进入下一个剂量组或下一项研究前需要评估的内容；每个剂量组的样本量；多次给药的蓄积情况；采样设计；安全性和 / 或药效作用的评估指标、评估方法和评估频率等。

???????

应根据研究目的选择受试人群。单次和多次给药剂量递增 PK 研究一般选择健康成年受试者，以尽量减少其他因素对 PK 结果的干扰。

[illegible] PK/PD [illegible]

[illegible] PK [illegible]

[illegible]

1. [illegible] /[illegible]

2. [illegible]

3. [illegible] PK[illegible] PD [illegible]

4. [illegible] PK[illegible] PD[illegible]

5. [illegible]

6. [illegible] PK [illegible] PD [illegible] /[illegible]

7. [illegible]

8. [illegible]

9. [illegible] /[illegible]

[illegible]

??????

[illegible] PK [illegible] /[illegible] PD [illegible] PK [illegible] /[illegible] PD [illegible]

PK [illegible] /[illegible] PD [illegible]

[illegible]

???????

[illegible]

[illegible] PK [illegible] /[illegible] PD [illegible] /[illegible] - [illegible] /[illegible] -

[illegible]

[illegible] - [illegible] [illegible] - [illegible] PK [illegible]

[illegible] PK、PD[illegible]

[illegible] Maximum Tolerated Dose, MTD [illegible] MTD[illegible] /[illegible] / [illegible]

[illegible] PK [illegible] PK [illegible] -[illegible]

???????

[illegible] /[illegible] PK [illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible] 3 [illegible]

[illegible] /[illegible] /[illegible] / [illegible]

[illegible] PK [illegible] PD [illegible] - [illegible] PD [illegible] -[illegible]

[illegible] PK [illegible] /[illegible]

???????

PK [illegible] - [illegible] PK [illegible] PK [illegible]

???????

单次和多次给药剂量递增 PK 研究设计应考虑包括但不限于以下因素对药物 PK 的影响：食物、给药方式、年龄、性别、体重、基因多态性、疾病状态、肝 /肾功能不全、制剂、伴随用药等。

1. ????

食物可以通过影响胃排空、改变胃肠道蠕动、改变胃液 pH 值等方式影响药物吸收的速率与程度。部分食物中含有酶抑制剂或诱导剂，可与主要经这类酶代谢的药物产生食物 -药物相互作用，尤其当该代谢酶存在基因多态性时，影响可能更为显著。

一般情况下，建议早期 PK 研究采用空腹给药设计。如果不宜开展空腹给药，设计时应尽量减少研究餐对研究结果的影响。

2. ????

给药方式的选择主要基于研究药物的理化性质、生物药剂学研究数据、非临床研究数据（如注射部位刺激性、溶血实验等）、生物利用度和拟定治疗用途等。不同给药方式药物的 PK 研究考虑有所不同，如不同的注射方式和注射持续时间会影响药物暴露量和耐受性。研究药物如涉及不同的给药途径，如皮下、肌肉、静脉给药等，早期 PK 研究中应考察不同给药途径对 PK 和 /或 PD 的影响。

局部给药全身吸收较少的药物，系统暴露量与疗效可能不存在量效关系，但可能与安全性相关。其 PK 研究除探索靶部位的 PK 之外，还应考察体循环中 PK 特性，探索药物体内暴露量和安全性的相关性。

3. ????

选择受试人群时，应考虑到不同年龄人群的生理因素对 PK 特征的影响。以下以老年人群和儿科人群为例，阐述年龄因素可能导致的 PK 特征不同的生理学原因和研究设计考虑。

老年人由于胃酸分泌减少，消化道机能减退，消化道血流减慢，体内水分减少，脂肪成分比例增加，血浆蛋白含量减少，肾单位、肾血流量和肾小球滤过率均下降，肝血流量减少，功能性肝细胞减少等因素，导致药物在老年人体内吸收、分布、代谢、排泄发生相应改变。当所研究的药物适用于成年人和老年人时，往往是先获得成年人的 PK 信息，如该研究药物具有进一步开发前景时，再补充老年人群的 PK研究。

儿科人群的药物代谢酶、排泄特征及转运体功能特性与成人不同时，影响药物吸收、分布、代谢和排泄过程，导致体内药物暴露量、代谢物比例、主要代谢途径在儿科人群与成人间，以及儿科人群不同年龄段内可能不同。当需要在儿科群体开展 PK 研究时，往往先在成年人中进行单次和多次给药剂量递增 PK 研究，在此基础上开展儿科人群研究。

4. ????

如果研究药物仅适用一种性别时，可以在单一性别中开展 PK 研究，否则原则上建议 PK 研究包括两种性别。

5. ???????

[illegible] PK [illegible] >50% [illegible] >25% [illegible] PK [illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible] PK [illegible]

6. ???????

[illegible] PK [illegible] PK [illegible]

7. ????

PK [illegible] PK [illegible]

8. ??????

[illegible]

??????

?????????????

[illegible] -[illegible] PK [illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible] PK[illegible] T_{max}[illegible] C_{max}[illegible] $AUC_{(0-t)}$[illegible] $AUC_{(0-\infty)}$[illegible] V_d[illegible] V_d/F[illegible] K_{el}[illegible] $t_{1/2}$[illegible] MRT[illegible] CL[illegible] CL/F[illegible] /[illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible] $C_{min,ss}$[illegible] $C_{max,ss}$[illegible] $C_{av,ss}$[illegible] $AUC_{(0-t)}$[illegible] DF[illegible] PK [illegible] Tmax[illegible] PK [illegible]

?????-??-??????

可使用剂量 -PK 暴露参数散点图和描述性统计分析等方法比较不同剂量组给药时， PK 暴露参数值随剂量的变化规律；考虑到主要的 PK 暴露参数呈现对数正态分布，建议使用幂指数模型（ Power Model）等方法对获得的 PK 暴露参数进行剂量 -暴露比例关系分析。

如果研究中考察了 PD 指标，还应进行暴露 -效应关系研究和分析。

????????????

当存在多个临床 PK 研究时，可对这些研究数据进行汇总分析，此时需考虑不同研究的受试人群、给药方案、研究药物剂型、采样设计和样品分析方法等设计要素的异同问题。

?????

根据研究设计和数据情况，进行其他探索性分析。

??????

研究报告应提供临床研究关键设计考虑如受试人群选择、样本量、剂量和预估暴露量水平（如有）的设计依据。研究报告和附录中应提供受试者个体和平均的血药浓度、药时曲线图（包括半对数图）、 PK 参数等，并分析剂量 -暴露比例关系。如果研究中采集了 PD 指标，应进行适当的 PK/PD 相关性分析，或者适当情况下， PK/PD 分析作为单独的分析报告。

在研究数据充分的情况下，可针对以下一个或多个可能影响 PK 的相关因素进行分析，如年龄、性别、种族、体重、肝 / 肾功能不全、基因多态性、饮食影响、药物相互作用等。

研究报告应能实现研究目的，能对创新药的人体内 PK特征进行初步总结，分析剂量 - 暴露比例关系、药物体内蓄积情况和暴露 -效应等，为后续临床研究提供参考依据。

????

[1] 国家药品监督管理局 .《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》_____. 2005.

[2] 国家药品监督管理局 .《创新药临床药理学研究技术指导原则》_____. 2021.

[3] European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products, EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1/, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20 July 2017.

[4] European Medicines Agency. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products, EMA/ CHMP/37646/2009 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 12 December 2011.

[5] 国家药品监督管理局 .中国药典《 9012 生物样品定量分析方法验证指导原则》 .2020.

??????????????????

????

抗体偶联药物（ Antibody drug co njugate ADC ）是一类由抗体或抗体片段、连接子和载荷组成的靶向生物药物，旨在通过特定的连接子将靶标特异性的抗体与小分子化合物（即载荷，如高杀伤性的细胞毒性药物）偶联起来。抗体或抗体片段（下文统称抗体）主要作用是靶向特异性抗原。连接子主要作用是连接抗体和载荷。载荷通常为分子量较小、药效明确的小分子化合物，如微管抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、免疫调节剂等。

ADC的抗体部分与其靶抗原结合后，通过内吞作用等生理机制内化，再通过还原、pH 依赖性水解、酶介导的连接子裂解等释放机制将有效载荷暴露于靶细胞或靶组织，特异性发挥药效。理想状况下，经合理设计的 ADC 可将载荷特异性地递送至靶组织或靶细胞，最大程度发挥载荷对靶部位的药效降低脱靶毒性或者对非靶细胞的影响。与载荷的口服及静脉给药疗法相比， ADC 往往可显著降低 有效载荷的全身暴露。

ADC具有大分子药物和小分子药物的双重属性，如大分子药物的靶向性和小分子药物的药理活性与毒副作用（如细胞毒性。开展必要的临床药理学研究，获得 ADC 的药代动力学（ Pharmacokinetics， PK，简称 “药动学 ”）、药效学 Pharmacodynamics， PD ）、免疫原性等特征，探索和优化给药方案，在支持探索性和确证性临床试验设计中具有关键作用。

基于 ADC 的复杂性和特殊性，本指导原则重点对创新型 ADC 的临床药理学研究策略进行阐述。对于已有成熟技术指导原则覆盖的临床药理学研究内容（如化学药物部分、抗体部分等），可参考相应技术要求。

应用本指导原则设计和实施临床药理学研究时，还需同时遵循国际人用药品注册技术协调会（ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use， ICH ）和其他国内已发布的临床药理学相关指导原则。

本指导原则的起草基于当前对于 ADC 的认知，重点考虑了当前 ADC 在抗肿瘤领域的研究经验。随着科学研究的进展，相关内容将不断完善和适时更新，其他偶联药物的临床药理学研究也可酌情参考本指导原则。

??????

ADC 作用机制有效结合了抗体的功能（如对特定靶点的选择性以及可能的药效）与载荷的药效。目前已上市 ADC 多由载荷对靶细胞发挥杀伤效力，其毒性是主要的剂量限制因素，载荷和或 ADC 系统暴露量较小幅度的增加就可能导致不良反应的显著增加。因此给药策略是影响 ADC 获益风险特征的关键因素。确定和优化给药策略时，需要考虑 ADC 、抗体、载荷的药动学和药效学以及免疫原性等特征。应在早期临床试验阶段，尽可能全面了解 ADC 及其各组成部分和药理活性代谢物（如有）的 PK 和 PD 特征，阐释暴露量与安全性、有效性之间的关系。

有时 ADC 进入机体后不仅靠 ADC 发挥抗肿瘤效应，还可能通过调动或协调效应 T 细胞杀伤肿瘤。 因此 ADC 给药方案的优化还需考虑机体的肿瘤微环境、免疫平衡状态等。 在 ADC 给药方案的优化中应考虑抗体结合的受体饱和状态、耐受周期、结合频率、受体的自身周转率等。免疫系统过度活化导致细胞因子水平波动可能触发细胞因子风暴，因此， ADC 给药方案还需考虑机体的免疫细胞亚群平衡等。

通常 ADC 和或有效载荷暴露量的细微变化即可能对安全性和或有效性产生影响。在考虑内在和外在因素如肝肾功能不全、药物 药物相互作用（ Drug drug interaction DDI，以下简称 “药物相互作用 ”）时相关人群的给药策略调整可能会面临诸多挑战。例如，针对某特定人群进行 ADC 剂量调整，以期获得与典型人群中目标组分相似的暴露量，但该给药方案的调整可能导致整个 ADC 暴露的改变，从而使得安全性和有效性发生改变。如无充分数据证明这部分人群用药的安全性和有效性，在制定给药建议时应对这部分人群的获益风险进行评估。应在 ADC 早期临床阶段中评估内在和外在因素对药动学、药效学以及安全耐受性的影响，为 ADC 给药策略的制定、关键临床试验的给药方案调整提供依据。根据关键临床试验结果，进一步评估内在和外在因素的影响，为不同患者人群给药方案等提供依据。

若药物在临床试验过程中或上市后发生变更，应根据相应指导原则评估变更事项对 ADC 抗体、连接子、载荷及其体内过程（如 PK 行为、裂解过程等）的影响，并参考本指导原则开展必要的研究。

??????????????????

?????????

早期临床试验可为后续临床试验的给药方案、纳入人群范围、药效学指标选择等提供重要依据。剂量递增和剂量扩展是早期临床试验的主要内容之一。鼓励在较宽剂量范围内进行探索，全面阐明 ADC 及其各组成部分和药理活性代谢物（如有）的 PK 特征和安全耐受性。可根据药物作用机制探索合理的药效学指标如生物标志物、受体占有率等开展适当的药效学研究。结合 PK、PD 研究和安全有效性试验结果选择合适的剂量和人群进行剂量扩展，确定目标适应症人群，进一步分析暴露量与药效学指标、安全性及有效性结果之间的相关性制定药物开发策略 。

1. ????

ADC 首次人体试验的剂量设计应尽可能整合利用所有可用的信息和数据，如非临床药理、毒理学、药动学和药效学等。由于 ADC 首次人体试验通常在患者中进行，起始剂量应避免过高或过低，以避免不可接受的毒性，并考虑能够产生具有药理活性的全身暴露。

?1????????

ADC 药物治疗过程中可能存在多种不良反应风险，如血液系统、心脏、肺、肝及眼毒性等，因此应合理设计剂量组，谨慎进行剂量递增。在早期临床试验中探索临床安全性标准如安全剂量（暴露）上限等，将有助于剂量选择，降低药物开发风险。对于以细胞毒性药物为载荷的 ADC，剂量递增阶段可参考化疗药物的剂量递增方法，如传统的 3+3

Dose Limiting Toxicity， DLT

ADC DLT

DLT ADC

ADC

??2?PK ??

ADC PK ADC

Drug to antibody Ratio， DAR

ADC

PK PK

ADC

ADC

PK PK ADC PK

PK ADC

ADC DAR ADC PK

ADC

AUC DAR ADC

ADC PK

ADC PK PK

DAR ADC PK ADC

Exposure-Response， E-R

??3?PD ??

PD

PD

PD

2. ?????????

PK， PD

PK

3. ????

ADC [illegible] PK、PD [illegible] ADC [illegible] PK 、PD [illegible] PK、PD [illegible] ADC [illegible]

[illegible] ADC [illegible] PK [illegible]

[illegible] ADC [illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible]

[illegible] ADC [illegible] ADC [illegible]

[illegible] ADC [illegible] PK [illegible]

???????????????

[illegible] ADC [illegible]

[illegible] ADC [illegible]

[illegible] / [illegible] / [illegible] /[illegible] / [illegible] DDI[illegible]

[illegible]

[illegible]

1. ??????

[illegible] ADC [illegible] ADC [illegible] PK [illegible]

[illegible] ADC [illegible] ADC [illegible] 69kDa [illegible] ADC [illegible]

[illegible] ADC [illegible] PK [illegible]

[illegible] PK [illegible]

?1?????????????

[illegible]

① [illegible]

② [illegible]

③ [illegible]

?2?????

[illegible] ADC [illegible]

①[illegible] ADC [illegible]

②考虑 ADC 的暴露有效性关系、游离载荷的暴露安全性关系以及 ADC 和或游离载荷系统暴露变化的预期临床意义。

③研究中观察到暴露量的变化提示与安全性风险相关，尤其是在肝肾功能不全患者中具有上述特征，可考虑开展独立研究。

2. ?????????

应结合 ADC 的药动学特征、游离载荷的系统暴露量以及抗体在 ADC 作用机制中发挥的作用，考虑基因分型信息对 ADC 暴露或效应的影响，如：（1）抗体靶点的基因变异和或表达可影响患者对 ADC 的响应。（2）代谢酶和转运蛋白等代谢功能相关的基因多态性可影响游离载荷的清除率，如细胞色素 P450 2D6、乳腺癌耐药蛋白（BCRP）。（3）抗体介导的细胞毒性（Antibody-dependent CeII-mediated Cytotoxicity，ADCC）可能在 ADC 作用机制中发挥重要贡献，Fc-γ 受体（FcγRs）功能相关的基因多态性可能影响 IgG 分子与 FcγRs 的结合，导致 ADCC 改变，从而影响有效性。

3. ??????

实际临床应用中 ADC 可能会与多种药物合并使用，从而发生 DDI 风险，导致严重不良反应的发生或治疗效果的改变。因此有必要对其发生 DDI 的可能性、严重性及影响程度进行科学评估，确定开展临床 DDI 研究的必要性、给药方案调整的合理性，并在说明书中对临床用药作出建议。评估 ADC 的药物相互作用时，应同时考虑 ADC 抗体和载荷部分的影响。

?1???? DDI ????

一般游离载荷在外周血液循环中的暴露量很低，作为促变药引起其他药物产生 DDI 的风险较小；但是载荷安全窗口窄，作为 DDI 受变药的风险仍然存在，与酶和或转运蛋白抑制剂合用时，外周血药浓度升高可能会引发安全性问题，需要考虑开展临床 DDI 研究。

基于体外 DDI 研究，确定载荷及其药理学活性代谢物清除相关的代谢酶和转运蛋白，结合载荷毒性及其对有效性的贡献，必要时可考虑将游离载荷作为底物进行临床 DDI 研究。尽管游离载荷的全身暴露可能相对较低，仍建议对游离载荷的暴露量进行表征，并评估其作为抑制剂和诱导剂的 DDI 风险。

??2??? DDI ????

一般而言，抗体发生 DDI 的可能性较低。然而，在某些情况下，仍存在并需要评估抗体的 DDI 风险。如促炎细胞因子或细胞因子调节剂抗体可以不同程度地影响特定 CYP 酶和或药物转运蛋白的表达和稳定性。此外，某些小分子药物可能通过对机体免疫系统的作用影响抗体或 ADC 的消除（例如免疫抑制剂甲氨蝶呤可以改变合用单抗药物的消除）。应评估并视具体情况决定是否需要开展药物相互作用研究。

?3???????? DDI ????

为了获得更佳的有效性和降低耐药性，联合治疗已成为抗肿瘤治疗的重要策略和研发方向。在这种情况下，建议对联合用药的药物相互作用进行评估。应考虑联合用药对靶受体表达或结合、对人体生理过程、对 ADC 及各组成部分 PK 特征的影响。尤其对于以下情况的联合用药，应重点进行 DDI 风险评估：①与 ADC 具有相同药效靶点；②可阻断或干扰含有人 IgG Fc 功能区的 ADC 与 FcRn 结合；③ADC 的 PK

受到免疫原性影响，且联用药物为免疫调节剂。

?4?DDI ????

应基于早期 DDI 的体外表征结果，并考虑目标适应症人群的临床合并用药情况来制定 DDI 风险防控策略，开展 DDI 的临床研究。

建议首先开展药物相互作用的体外研究，考察游离载荷和 ADC 的相关组成部分是否为 CYP 酶和转运蛋白抑制剂、诱导剂及其底物，进行 DDI 风险评估。 DDI 的临床研究可开展独立的临床研究，也可在大型临床试验中进行前瞻性设计或嵌套研究以获得充分信息。

此外，还可以基于体外试验结果和临床药动学研究数据，采用基于生理的药动学模型模拟分析和评估潜在的临床 DDI 风险。

?????-????

暴露效应关系是描述给药剂量、暴露量和药物有效性安全性指标相关性的重要内容。暴露效应关系可量化描述药物暴露量和有效性安全性指标的关系以及不同亚群体对有效性安全性指标响应的差异及相关影响因素。建议结合已有的非临床和临床研究数据，对安全性和有效性的暴露效应关系进行描述，为后期临床试验中给药方案的决策提供指导和支持，也可为特殊人群给药剂量的调整提供建议。

建议开展充分的暴露效应关系分析，以支持其剂量选择、剂量优化和剂量调整。建议对 ADC 及其组成部分的暴露量进行安全性和有效性的 E-R 分析，不应仅限于剂量 -效应关系分析。此外， ADC 的平均 DAR 值也可能是 E-R 关系分析中的一个重要因素。可基于药效学生物标志物、受体占有率以及安全性有效性指标等数据进行 E-R 关系分析，非临床阶段的研究结果也可为阐明上述关系提供支持和依据。

基于前期研究基础，在后期临床开发中，若不对 ADC 的某组成部分进行 E-R 关系分析，需提供充分依据。例如，当有效载荷或药理学活性代谢物的全身暴露较低，无法通过具有足够灵敏度的分析方法实现血药浓度的有效测定时，可不进行有效载荷或药理学活性代谢物全身暴露的 E-R 分析；若抗体没有药理学活性和或总抗体浓度与 ADC 的浓度高度相关，则在后期临床试验中，可不进行抗体和或总抗体的 E-R 关系分析。

此外，如果已知体循环中抗体靶标的脱落具有临床意义，则应使用未与脱落靶标结合的 ADC 和或总抗体进行 E-R 分析，分析时应考虑：循环中与和未与脱落靶标结合 ADC 的相对浓度及二者浓度之间的相关性，与脱落靶标结合 ADC 的药理活性等。

通过经验性或机制性模型分析，可加深对 E-R 关系的理解，为给药方案的优化提供支持。例如，基于载荷和其临床相关的毒性类型，尤其在处理连续型的限制性毒性数据时，可构建机制性 PK/PD 模型，预测不同给药方案下的药物毒性反应，为给药方案的优化提供依据 。

???QT/QTc????

ADC 的抗体部分与离子通道直接发生相互作用的可能性较低，通常无需对抗体部分进行 QT/QTc 间期延长研究，除非存在机制方面的考虑或非临床临床研究数据提示有潜在的致心律失常风险。因此， QT/QTc 间期延长研究应重点关注游离载荷、连接子和药理学相关的代谢物，并且采用与小分子药物类似的方法表征或评估 QT 间期延长风险。应充分证明 QT/QTc

间期延长风险评估及研究计划的合理性，必要时与监管机构沟通。

???????

虽然目前的 ADC 大多使用人源或人源化的单抗，但与单抗相比，其结构复杂性仍可能会增加其免疫原性风险。且 ADC 通常具有相对较窄的治疗窗， ADC 的免疫原性可能导致具有临床意义的 PK 和或 PD 特征变化、有效性降低，甚至发生严重的安全性事件。

ADC 的免疫原性可能与 ADC 各组成部分包括抗体、连接子、载荷有关，其中应重点关注 ADC 不同于抗体的免疫原性反应。在特定情况下，可能需要开发多种抗药抗体（ Anti Drug Antibody， ADA ）的检测方法，考察表位结构域免疫原性对药物的 PK 、安全性、有效性的影响。

在 ADC 开发中应结合 ADC 的结构特点，对免疫原性进行全面分析和全生命周期管理。在临床阶段，建议从早期临床试验，如首次人体试验，即开始关注并评价免疫原性。由于 ADC 给药后在体内产生 ADA 和或中和抗体（ Neutralizing Antibody， NAb ）需要一定时间，所以免疫原性的样品采集及监测时长应符合 ADC 特点。

应基于 ADC 的免疫原性结果与 PK、PD 、安全性和有效性数据进行相关性分析，并关注一些特殊情况，如基线免疫原性阳性且治疗过程中增强的 ADA 的影响。

???????

ADC 的偶联结构特性导致其体内过程复杂、存在形式多样，并且可能发生时间 /过程依赖性变化，因此应对 ADC 及其组成部分进行检测。 ADC 的生物分析方法具有一定的复杂性，稳健的生物样品分析方法是支持其研发的重要基础。在进行药动学样品生物分析前，需要根据 ADC 的组成、理化特性、体内代谢情况以及对检测灵敏度和线性范围的要求等因素，选择和建立合适的生物分析方法，并完成相应的方法学验证。游离载荷的生物分析方法应足够灵敏，以检测可能具有临床意义的全身暴露的微小变化。相关方法学验证及生物样品分析应符合 ICH《 M10: 生物分析方法验证及样品分析》相关要求。

从首次人体试验开始至临床研发后期，对 ADC 、各组成部分及其在体循环中可测定的药理学活性代谢物通常均应进行检测，以便开展暴露 - 效应关系的分析。若后期临床试验中已充分获得 ADC 及其组成部分的以下信息，可以对 ADC 某个或某几个组成部分减少检测或不予检测： ①早期临床试验的药动学特征已充分表征总抗体和 ADC 浓度之间的相关性、游离载荷及药理学活性代谢物的全身暴露量。 ②非临床药理学、 PK 或安全性数据可充分阐述 ADC 的作用机制、非偶联抗体的药理学活性、代谢物的药理学活性等。 ③已获得了 ADC 组成部分对安全性和 /或有效性贡献的初步暴露 -效应数据。

若游离载荷浓度较低，无法通过具有足够灵敏度的分析方法实现有效测定，应提供游离载荷不具备有效定量检测结果的依据。如果 ADC 的抗体仅用于充当载体递送游离载荷，并且总抗体浓度与 ADC 浓度高度相关，则可考虑不对总抗体进行定量检测。当抗体靶标脱落至体循环中且具有临床意义时，开发的生物分析方法应能区分与靶标结合的 ADC 和未与靶标结合的 ADC。

通常， ADC 临床药理学研究中应检测 ADC、总抗体（ ADC 和非偶联抗体）和游离载荷。部分独立的临床药理学研究对生物分析有一定特殊考虑，具体如下：

1. 对于肝 /肾功能不全人群研究，应检测 ADC
、游离载荷和药理学活性代谢物（如适用）。如果机制相关，还应检测总抗体。

2. 对于 QTc评估，通常仅需检测游离载荷和药理学活性代谢物。

3. 对于 DDI
研究，如果使用足够灵敏的生物分析方法可以检测到游离载荷，则可能仅需检测游离载荷及其药理学活性代谢物。但是，如果抗体预期以抑制剂、诱导剂或底物的形式参与 DDI，也建议在相关研究中检测 ADC 或总抗体。

4. 对于 PK 比对研究（例如，对于生产工艺变更、处方变更前后产品），应检测 ADC
及其组成部分的浓度。

??????

近年来，随着生物制药研发技术的不断进步，ADC 得到了快速发展。目前 ADC
的靶点和适应症领域不断扩大。新类型的 ADC
不断出现并投入研发，应综合考虑药物结构特点、作用机制、体内行为、目标患者人群等开展临床药理学研究，充分探索 E-R
关系及其影响因素，为给药策略的制定和优化等提供依据。研发过程中，定量药理学模型的应用可发挥重要作用。新颖模型在 ADC
上市申报中的应用目前还处于早期探索阶段，鼓励申请人结合产品特性和模型适用性，探索科学合理的建模与模拟方法，并及时与监管部门沟通。

??????

[1]. 国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物非临床研究技术指导原则，2023.9。

[2]. 国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤抗体偶联药物临床研究技术指导原则，2023.4。

[3]. 国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物药学研究与评价技术指导原则，2023.2。

[4]. 国家药品监督管理局药品审评中心，药物免疫原性研究技术指导原则，2021.3。

[5]. 国际人用药品注册技术协调会指导原则，M10：生物分析方法验证及样品分析，2023.7。

[6]. 国家药品监督管理局药品审评中心，创新药临床药理学研究技术指导原则，2021.12。

[7]. 国家药品监督管理局药品审评中心，化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则，2021.12。

[8]. 国家药品监督管理局药品审评中心，治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则。2021.2。

[9]. 国家药品监督管理局药品审评中心，药物相互作用研究技术指导原则（试行），2021.1。

[10]. 国家药品监督管理局药品审评中心，肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则，2021.12。

[11]. [illegible] 2020.12[illegible]

[12]. [illegible] 2020.12[illegible]

[13]. [illegible] Clinical Pharmacology Considerations for Antibody Drug Conjugates Guidance for Industry[illegible] 2024.3[illegible]

?????

[illegible]

[illegible]	[illegible]
[illegible] Drug to antibody Ratio[illegible] DAR[illegible]	[illegible]
[illegible] Antibody drug conjugate[illegible] ADC[illegible]	[illegible] DAR [illegible] 1 [illegible]
[illegible]	[illegible] DAR [illegible] 0 [illegible]
[illegible]	[illegible] ADC [illegible]
[illegible] Linker[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible] Conjugated Payload[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]

???????????????????????

BE

。

1.

C

$_{max}$ AUC

T_{max}/ T_{lag} PK

PK

2. BQL

3.

4. / CRO

ISR

5. ISR ISR

6.

7.

8.

9.

10.

11.

1 PK BE -

[illegible] 2[illegible] PK[illegible] BE
[illegible]

[illegible] 3[illegible]

12. [illegible]

[illegible] 1
[illegible]
[illegible]

[illegible] 2[illegible] PK
[illegible]