Clinical Pharmacology

- FDA
- EMA
- NMPA
    - 健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则
    - 创新药临床药理学研究技术指导原则
    - 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
    - 抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则
    - 化学仿制药生物等效性研究重大缺陷（征求意见稿）
- PMDA
- Invalid

FDA

EMA

NMPA

NMPA

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

????

首次临床试验是创新性药物研发过程中的重要里程碑之一，它是第一次在人体中探索新化合物是否可以成药,第一次验证在此之前获得的所有动物数据与人体的相关性。在物种差异尚未完全明确的情况下,它是安全性风险最高的一个临床试验。因而，在试验设计和具体实施上要格外慎重。

首次临床试验一般以单次、递增的方式给药,其目的是探索人体对新化合物的耐受性,以及新化合物在人体中的药代动力学特征。有时,它也可显示新化合物在人体中的药效动力学特征。

本指导原则着重介绍了估算新化合物在健康成年志愿者中开展首次临床试验的最大推荐起始剂量（Maximum Recommended Starting Dose， MRSD）的思路、策略和方法，旨在确保受试志愿者的安全。

MRSD的推算方法有多种。本指导原则参考国外已发布的有关估算首次临床试验MRSD的指导原则、国际上研究者常用的已趋成熟的估算方法，并结合我国新药研发的现状和特点，介绍了以动物毒理学试验的未见明显毒性反应剂量（No Observed Adverse Effect Level， NOAEL）为基础，使用人体等效剂量（Human Equivalent Dose， HED）的推导方式。也介绍了以生物暴露量为基础,接近药理作用机制的推导方式。另外，针对临床前数据的可预测性把握不大的药物，还简要介绍了以最低预期生物效应剂量（Minimal Anticipated Biological Effect Level，MABEL)法的推导方式。研究者最终采用的最大起始剂量应该是各种推算方法中得出的较低剂量，以最大程度地保证受试者的安全。

在一个新化合物进入临床试验之前，申请人应完成一系列的临床前研究。其中包括：药效学研究、动物药代动力学研究（吸收、分布、代谢和排泻)、毒理学及毒代动力学研究。在确定MRSD时，应考虑所有的临床前研究数据，以达到既避免不良反应，又能迅速达到I期临床试验的目标。

MRSD的确定应由多部门、多专业背景的资深专家共同探讨。每一个新化合物首次临床试验的风险都会因其创新程度、化学结构、作用机制、给药途径、与生物靶点的结合强度、临床前研究所用的动物种属等因素而不同。因此，MRSD必须根据药物的特点具体情况具体分析。申请人和研究者应综合分析所有的临床前研究数据，充分分析其临床风险，设计出科学安全的MRSD。

??????

本指导原则适用于经过临床前研究后的新化合物在开始首次临床试验时确定其在成年健康志愿者中的MRSD，但不涉及临床试验中剂量递增方案或最大允许剂量。本指导原则表述的估算方法主要适用于拟全身暴露的药

物，对于局部应用、鼻腔内、组织内和腔室内给药途径以及植入的储库型等剂型可能还要考虑其他一些因素，但可采用类似的原理。新生物制品可以参照进行研究，但本指导原则不适用于在生理浓度下使用的内源性激素和蛋白（例如重组凝血因子）或预防性疫苗。

某些类别的药物（例如许多细胞毒类药物或生物制剂）的首次临床试验常常是在患者而不是在健康志愿者中开展。特别是怀疑或已知一种药物有不可避免的毒性时，其首次临床试验通常使用患者而不是健康志愿者。本指导原则不讨论在患者中确定 MRSD的问题，但推荐的许多原理和某些方法可能适用于这类试验的设计。

????????

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

本方法是从毒理试验中得到一系列 NOAEL，并计算出相应的 HED，然后选择一个 HED用于推算 MRSD。本指导原则将详细介绍如何在受试动物中确定 NOAEL、NOAEL换算为 HED、最适合动物种属的选择及安全系数（Safety Factor, SF）的应用。

毒性反应的数据应进行分析后才能用于计算 MRSD。另外，虽然 NOAEL可直接用于 MRSD的计算，但其他数据（暴露量，毒性反应关系、药理学数据或相关药物以往的临床经验等）可能影响合适动物种属的选择、剂量换算和安全系数的选择。

通常情况下，可以根据动物 NOAEL计算 HED。如果 HED是根据其他数据，如药理学活性剂量（Pharmacologically Active Dose，PAD）计算得出的，应在估算 MRSD时予以说明。

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

由于动物种属间药物吸收、分布、代谢和排泄的差异，给药剂量常常与药物产生的效应不直接相关，而与暴露量更相关。在了解了动物暴露量/毒性反应关系、药代动力学、药理学数据以及它们与人体的相关性后，可以暴露量为基础，用 PK/PD 的方法推算人体起始剂量。

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

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

计算 MRSD时首先要分析和评价现有的动物研究数据，以确定每项毒理试验中的 NOAEL。文献上对 NOAEL 有不同的定义，但计算 MRSD时应使用以下定义：与对照组相比未使毒性反应显著增加的剂量。但是，在确定 NOAEL 时，如果某种毒性反应具有生物学意义，则无论是否具有统计学差异，都应该予以考虑。从合适的动物毒理试验中确定的 NOAEL已被广泛地接受用于确定健康志愿者的安全起始剂量。

在动物毒理试验中确定 NOAEL的关键是如何判断毒性反应，通常有三种情况：（1）明显的毒性反应，如明显临床症状、肉眼和显微镜下可见的损害；（2）毒性反应的替代指标，如血清肝酶水平升高；（3）过度放大的药效反应。不同药物的毒性反应在性质和程度上可以有很大的差异，而对某种反应是否判定为毒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。

药物在人体的毒性反应依赖于某暴露参数，而不同种属之间这一参数与mg/kg剂量密切相关。例如，人体反义寡核苷酸全身给药后所产生的补体激活依赖于Cmax。对于某些反义核酸类药物，各种动物种属之间Cmax与mg/kg剂量相关，在这种情况下按mg/kg

换算是合理的。

对某一药物来说，在不同种属之间其他药理学和毒理学终点，如 MTD、最低致死剂量和药理学活性剂量具有可比性，也可按药物的 mg/kg剂量换算。

血浆药物浓度（Cmax和 AUC）和 mg/kg剂量之间有显著的相关性。

值得注意的是对于小鼠、大鼠和犬，按 mg/kg换算得到的 HED比默认的 mg/m^{2}方法得到的值分别高 12、6 和 2倍。如果不能满足以上条件，仍应使用 mg/m^{2}法计算 HED，以便得出一个较为安全的 MRSD。

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

对于以下类别的药物不建议按 mg/m^{2}进行剂量换算：

（1）药物剂量受局部毒性反应限制的其他给药途径（例如局部用药、鼻腔内、皮下、肌肉内给药），应以给药部位的浓度（例如 mg/使用面积）或使用部位的药物总量（mg）来换算。

（2）某些给至解剖腔室但随后很少分布至腔室外的药物。例如鞘内、膀胱内、眼内或胸膜内给药。这些药物在不同种属间应当按照腔室体积和药物的浓度换算。

（3）分子量大于 100000道尔顿的血管内给药的蛋白，应当按 mg/kg换算。

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

毒理研究可得到一系列 NOAEL，并计算出相应的 HED，然后选择一个 HED用于推算 MRSD。这一 HED应当从最适合的动物种属中选择。在没有种属相关性数据的情况下，一般默认最敏感的动物种属（即 HED最低的种属）是推算成年健康志愿者临床试验 MRSD最适合的动物。

在某些情况下，可以不将最敏感动物种属默认为最适合动物种属。这些情况包括：（1）动物种属间药物的吸收、分布、代谢和排泄存在差异；（2）以往的同类药物研究经验提示特定动物模型可以更好地预测人体不良反应。另外，对于某些生物制品（例如人体蛋白），最适合动物种属的选择需要考虑这些制品的特性，动物是否表达相关受体或表位等因素也可以影响动物的选择。

在确定某一新药人体首次给药的 MRSD时，并不知道该药物在人体的吸收、分布和消除参数。当动物体内的代谢特征及计算的 HED均有很大差异时，基于体外试验获得的相应的药物代谢特征显得十分有意义。对于某类特定药物，同类药物的前期研究可能已经表明，某一特定的动物模型更加适合评价其安全性。例如，在评价磷硫酰反义药物非临床安全性时，猴被认为是最适合的动物，因为猴出现了与人相同的剂量限制性毒性反应（例如补体激活），而啮齿类动物没有出现。对于这类药物，MRSD通常是根据猴 NOAEL的 HED来确定，而并不考虑这一 HED是否低于啮齿类动物的 HED，除非新反义药物在啮齿类动物中也出现了独特的剂量限制性毒性。

????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。

新的治疗靶点：以往未在临床上评价过的治疗靶点会增加确定人体安全起始剂量的难度。

现实动物模型的限制性：某些类别的治疗性生物制品可能有非常有限的种属间交叉反应，或有明显的免疫原性，或其作用机制在动物与人之间是不一致的，那么来自动物研究的安全性数据在应用范围和可解释性方面可

能都非常有限。

2. ??????

药物的毒理学实验的实施和设计均十分完善时，安全系数小于 10 是合适的。这一策略仅用于受试药物各项特征研究十分透彻，且按相同的途径、方案和疗程给药，具有当有相似的代谢特征和生物利用度，在所有试验种属（包括人）中有类似的毒性反应特征的情况下。另外，当药物引起的毒性易于监测、可逆、可以预测并显示出剂量−反应关系，且毒性反应的种类和程度在试验种属间一致时（程度上可以通过剂量和暴露量进行换算），也可以使用较小的安全系数。

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

药理学活性剂量（PAD）的选择取决于许多因素，并且因药理作用类别和临床适应症的不同而有显著的差异。因此，PAD 的选择超出了本指导原则的范围。然而，一旦确定下来 MRSD，将 MRSD与从适当的药效学模型中推导的 PAD 进行比较是有益的。如果 PAD来自体内研究，可以根据体表面积转换系数估算出药理学 HED。这一 HED 值应当与 MRSD进行比较。如果药理学 HED低于 MRSD，按照实际情况或科学原因而降低临床起始剂量是恰当的。此外，某些类别的药物或生物制品（例如血管扩张剂、抗凝剂、单克隆抗体或生长因子）的毒性反应可能源于过度的药理学作用，此时 PAD可能是一个比 NOAEL 更灵敏的提示潜在毒性的指标，因此可能需要降低 MRSD。

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

某一剂量下的暴露量是可以测定的，它的高低由动物种属特定的药代动力学参数和给药方案决定。如能获得人体的药代动力学参数，研究者可以将剂量和暴露量相关联。在早期动物试验中，通过不同的给药方案和所得的暴露量建立药物在动物中的药代动力学模型，获得关键的动物药代动力学参数，如清除率（CL）、分布容积（Vd）、生物利用度（F）等。当试验数据或研究程度还不足以建立药代动力学模型时，最简单的方式是在静脉给药途径下，测定某一剂量下的暴露量，根据药代动力学的基本原则 (Dose=CL×AUC；T1/2=0.693Vd/CL)，计算出动物的清除率和分布容积。

有了动物的药代动力学参数，可以用不同的方式推算人体药代动力学参数。最简单是异速增长模型推算法 (Allometric Scaling)，即以不同动物种属的体表面积、体重或其他生理常数 [如脑重、最大生命值 (Maximum Life-span Potential, MLP）] 的对数值为横坐标，以其药代动力学参数的对数值为纵坐标，用线性回归法推算人体相应的药代动力学参数（CL、Vd）。为了保证估算人体药代动力学参数的准确性，最好从 3种以上动物体内获得其药代动力学参数。

异速增长模型推算法一般适合于推算以肾小球滤过为主要代谢机制的药物的清除率。当药物的主要代谢机制是肝代谢时，可以用体外肝微粒体或离体肝细胞试验获得肝代谢速度，来推算人体清除率。当药代动力学机制相当复杂时，则需要运用更复杂的药代动力学手段来推算。目前最受关注的是基于不同动物生理药动学模型 (Physiologically Based Pharmacokinetic Model，PBPK)。

根据推算所得的人体药代动力学参数（CL、Vd、F）及从药理试验中所得的药物的生物活性暴露量，采用药代动力学公式，推算药物的生物活性剂量。

以生物暴露量为基础的人体起始剂量的估算一般包括以下几个步骤：

1. 根据临床前药理学模型(体内或体外模型)，在考虑了物种之间的靶点结合率差异和血清蛋白结合率差异后，获得能产生药效的关键暴露量(生物活性暴露量)。这个暴露量可以是Cmin、Cmax或AUC等参数。

2. 在选定的合适动物种属中，获得在NOAEL下的暴露量(NOAEL暴露量)。

3. 用NOAEL暴露量除以对应的生物活性暴露量，预测可能的安全阈值(Safety Margin)。在此过程中需考虑物种之间的靶点结合率差异和血清蛋白结合率差异。

4. 根据毒理试验中所出现毒性的靶器官、严重程度、可监测性、可恢复性等和暴露量的关系，以及药效学试验中药效活性和暴露量的关系等，评估此前预测的安全阈值是否可被接受。

5. 如果安全阈值可被接受，用一种或几种种属生理推算法[有或无相关系数的异速增长模型推算法（Allometric Interspecies Scaling）、Detricks等价时间曲线法（Dedricks Plots）、生理药动学模型法等]，估算药物在人体内的药代动力学参数。

6. 根据步骤1中得出的生物活性暴露量和步骤5中得出的人体药代动力学参数，基于不同的给药方式运用到相应的药代动力学数学模型中估算出人体的生物活性剂量。根据安全范围的大小，除以适当的安全系数，得到以暴露量为基础的人体起始剂量。在考虑了适当的安全系数后，得到的人体起始剂量下的游离药物暴露量应该不超过NOAEL的游离态药物暴露量的1/10。在估算游离药物暴露量时，应考虑物种之间的血清蛋白结合率差异。

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

对于某些作用机制和作用靶点认识有限、临床前数据的预测价值低的药物，其安全性风险可能更高。可以以最低预期生物效应剂量（MABEL）为其人体初始剂量。该方法的本质与前面描述的以暴露量为基础的估算策略是一致的。为计算最低预期生物效应剂量，研究者必须从药理试验中，根据受体结合特点或功能特点，预测出人体最低生物活性暴露量。继而综合暴露量、药代动力学和药效动力学特征，根据药物的具体情况采用特定的PK/PD模型，推算出最低预期生物效应剂量。

????

本指导原则提供了确定在成年健康志愿者中开展新药临床试验的最大推荐起始剂量的策略。一种情况下可用相关动物的NOAEL换算为HED，除以适当安全系数，得到MRSD。另一种情况下，可用相关动物的暴露量和药代动力学参数换算为人体药代动力学参数，根据预测的人体生物活性暴露量推算人体预期生物效应剂量。一般来说，从安全性的角度考虑，研究者应采用较低的起始剂量。另外，对于临床前数据的可预测性把握不大的药物，采用最低预期生物效应剂量作为人体初始剂量可能更为合适。

无论采用何种方法估算，申请人应向临床研究者和审评机构提供充分的临床前研究数据，包括药效、毒理、药代动力学、毒代动力学数据，用于确定首次临床试验最大推荐起始剂量的估算方法及评价该剂量的合理性。

首次临床试验最大推荐起始剂量的确定应由多部门、多专业共同探讨，应综合所有的临床前数据及类似化合物或同一作用机制化合物既往的临床经验和数据，凭借可靠的科学判断，以确保受试者的安全和试验设计的合

理性。鼓励申请人就药物首次临床试验最大推荐起始剂量的相关问题与审评机构进行讨论。

??????

缩略语	含义
MRSD（Maximum Recommended Starting Dose)	最大推荐起始剂量：在临床试验中推荐使用的最大起始剂量。在成人健康志愿者的临床试验中，MRSD被预测不会产生毒性反应。剂量的单位（例如mg/kg或 mg/m2）随研究领域而异。
NOAEL（No Observed Adverse Effect Level)	未见明显毒性反应剂量：与对照组相比，在某受试动物种属中不会产生明显毒性反应的最高剂量。确定NOAEL时应当考虑有生物学意义的毒性反应（即使没有统计学意义）。
NOEL（No Observed Effect Level)	最大无反应剂量：在某受试动物中不会产生任何反应的最高剂量。
LOAEL（Lowest Observed Adverse Effect Level)	最小毒性反应剂量：在某受试动物物种中产生毒性反应最轻的剂量。
MTD（Maximum Tolerated Dose)	最大耐受剂量：毒性试验中未产生不可接受毒性的最高的剂量。
PAD（Pharmacologically Active Dose)	药理学活性剂量：在受试动物中能产生预期的药理作用的最低剂量。
HED（Human Equivalent Dose)	人体等效剂量：能预期在人体试验中得到与动物试验相同程度的反应的剂量，在本文中，HED指对应于NOAEL的人等效剂量。当参照其他人类相关剂量（例如PAD）而不是NOAEL时，研究人员应该特别注明此用法。
BSA-CF（Body Surface Area Conversion Factor)	体表面积转换系数：根据不同的体表面积，该系数将动物剂量（mg/kg）转换为人等效剂量（HED）；体表面积-转换系数是受试种属的体表面积与人体平均体表面积之比。
SF（Safety Factor)	安全系数：将HED除以该系数以得到一个更安全的MRSD。
K:	一个随动物身体形状不同而发生变化的无单位的参数。
Km:	mg/kg剂量转换为mg/m2 剂量所用的系数。
W:	体重（单位:kg)

????

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

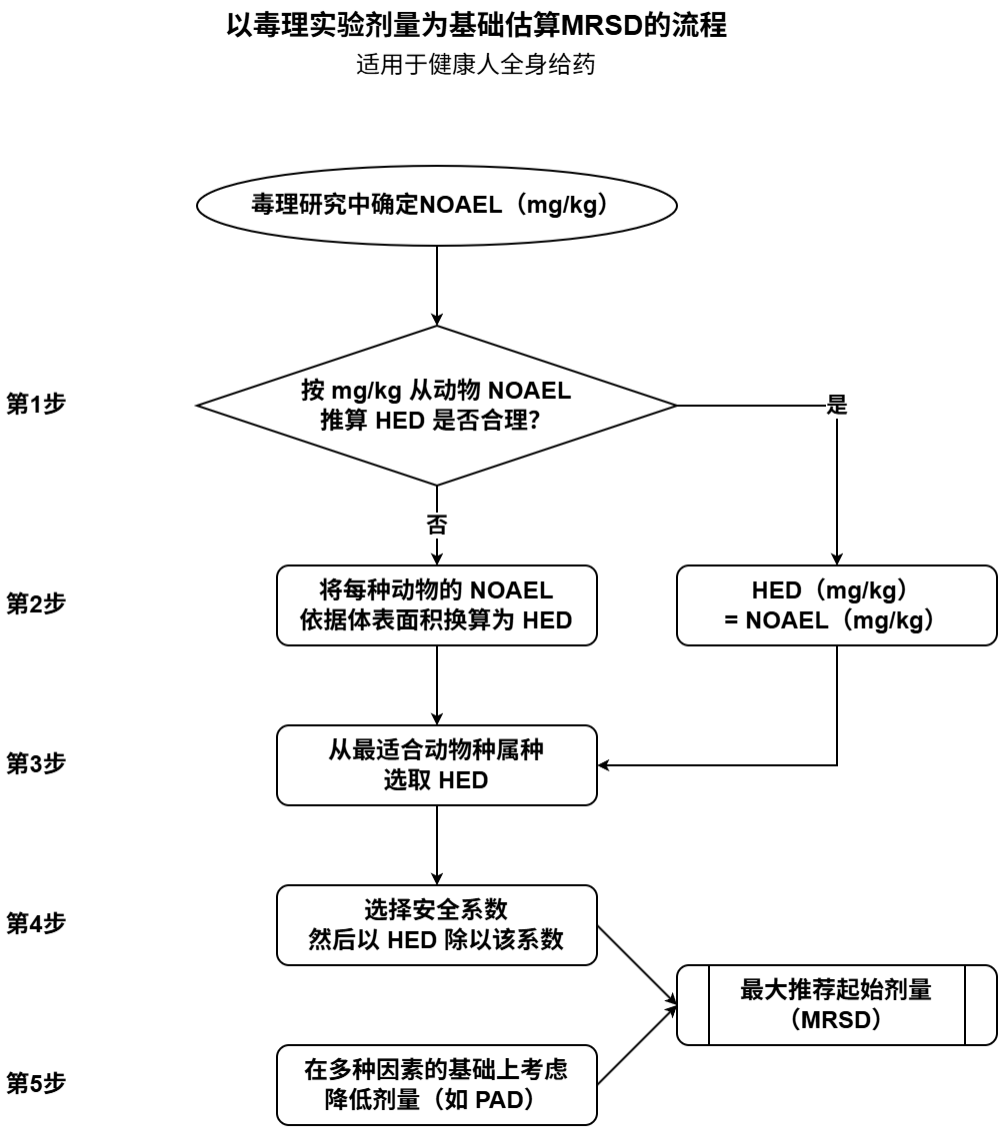
Boxenbaum H. Interspecies Scaling, Allometry, Physiological Time and the Ground Plan of Pharmacokinetics. J Pharmacokineti Biopharm. 1982: 10: 201-207

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：

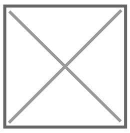
其中， S：体表面积，单位 cm^2； W：体重，单位 g。

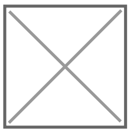
2. 计算人和动物的体表面积：

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

NMPA

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

????

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书中，将体现在说明书中的【用法用量】、【药代动力学】、【药物相互作用】、【药物过量】、【禁忌】和【注意事项】等项目内容中，其他比如特殊人群用药的内容也体现了临床药理学研究结果，如肝功能不全患者、肾功能不全患者、儿童、老年人以及孕妇和哺乳期妇女等。

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

临床药理学研究是创新药临床研发的组成部分，建议早期制定创新药临床药理学研究的整体计划，制定研究计划时需进行系统考虑。临床药理学研究计划通常包含各项临床药理学研究的计划执行时间（处于临床整体研发的某个阶段）及其研究内容和目的等。在临床研发进展到不同阶段时（比如机制性验证（Proof of Mechanism, PoM）、概念性验证（Proof of Concept, PoC）和关键性临床研究），根据已获得的研究结果和相关领域进展对研究计划进行及时更新。

临床药理学研究计划包含但不限于临床药理学研究计划列表、计划开展时间等内容，可涵盖模型引导的药物研发计划（如有）和生物标志物研究计划（如有）等。

临床药理学研究计划列表通常包含临床药理学研究内容、开展相关研究的考虑、研究时机（处于临床整体研发的某个阶段）以及相关研究总体设计考虑等。模型引导的药物研发计划通常对整体临床研发计划中为解决重要问题而开展的模型分析进行计划。生物标志物研究计划阐明如何采用药理学生物标志物来支持 PoM 研究，从而为 PoC 研究中的用法用量选择提供依据，计划同时包括检测方法的开发和验证的说明。

???????????

创新药临床药理学研究是问题导向的研究，通常根据药物特性、拟开发适应症和临床治疗领域的特点设计相应的研究，往往包含多个研究项目。需说明的是，创新药临床药理学研究包括但不限于本指导原则所列出的以下研究内容，应基于药物特性、适应症特点、临床需求等综合评估需开展的研究内容，比如可能影响药物人体 PK特征的内在因素方面，除了儿科人群和肝/肾功能不全患者研究之外，还需考虑开展老年人、妊娠、哺乳期、其他器官功能不全等人群研究，有时需考虑开展遗传药理学研究。

需关注，临床药理学研究结果作为指导临床用药的科学依据时，通常需结合暴露-效应关系分析进行综合判断，比如是否需根据食物影响研究结果进而设定服药和进餐的关系，不仅与食物对药物体内暴露影响的程度有关，更重要的是需结合暴露-效应关系分析判断该程度的影响是否具有临床意义，即是否对临床用药安全有效性产生影响。

除此之外，建议汇总临床研发阶段各项研究中收集的 PK数据，综合分析影响药物 PK 特征的内在因素和外在因素，包括但不限于年龄、性别、体重、种族、药物相互作用等。

??????????

根据非临床研究结果可对创新药在人体内的吸收、分布、代谢等情况进行预测，并可用以解释临床研究结果。比如考察肠吸收和通过血脑屏障能力的渗透性研究、体外蛋白结合研究、肝脏代谢和药物相互作用研究等。体外药物代谢和药效学研究通常为体内研究设计提供依据，比如体外研究结果可为后续如体内药物相互作用临床研究以及基于生理的药代动力学（Physiologically-based Pharmacokinetic, PBPK）模型构建等提供设计依据和重要参数。早期获得的体外研究结果将有助于后续临床研究的开展。有时需要在

创新药临床研发全程根据临床研究结果，适时设计针对性的体外研究以回答某些特定的临床药理学问题。

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

物质平衡研究通常建议在确证性临床研究开始前完成。建议在早期临床研究中尽早开展体循环代谢产物的定性研究，并根据人体代谢研究结果与动物代谢研究结果的差异，考虑后续完整的物质平衡研究的开展时机问题。

如果发现人体特有代谢物、活性代谢物和/或高比例代谢物会对后期临床研究检测对象和安全性事件分析等问题产生重要影响，建议统筹考虑研究时机问题。采用放射性同位素示踪法时，由于放射性同位素标记工作耗时较长，建议尽早准备相关工作。

4. ??????

（ 1）研究内容

食物影响研究考察的是与不进餐相比，受试者进餐后创新药体内暴露的变化，以及不同类型的饮食对暴露的影响。

食物影响研究结果可用以支持后续临床研究中受试者服药和饮食类型或时间的设计安排，并最终用以指导撰写说明书。特别指出，食物引起的暴露的变化最终能否对临床用药带来明显影响，需结合临床研究的安全有效性结果以及暴露-效应关系分析进行综合评价。当食物引起的暴露水平的变化对临床用药有明显影响时，需要在说明书中明确患者服药时是否可以同时饮食或者服药和饮食之间的时间窗。如拟上市制剂与临床研究所用制剂不同，建议关注拟上市制剂的食物影响问题。

（ 2）研究时机

可以考虑在临床研究早期初步考察食物对创新药制剂体内暴露的影响，为后续临床研究设计提供依据。

最好在确证性临床研究前完成食物影响研究，研究结果用以指导确证性临床研究中，受试者饮食和服药时间关系的设计，避免食物作为混杂因素影响对创新药安全性和有效性的评价。

如果在探索性和确证性临床研究前未考察食物对新药体内暴露的影响，且临床研究中受试者的饮食和服药情况未加控制，则食物对暴露量的影响可干扰对创新药安全性和有效性结果的评价分析，可能导致研究结果的错误解读，影响创新药研发。

5. ????????

（ 1）研究内容

应对创新药确定的和可能的产生药物相互作用的因素如代谢酶、转运体等开展临床药物相互作用（ Drug-Drug Interaction, DDI ）研究，研究结果将指导后续临床研究入排标准、联合用药、剂量调整等设计问题，并将作为说明书中相关内容的撰写依据。

（ 2）研究时机

通常可基于体外酶学、转运体等研究结果，决定 DDI 研究开展的时机，以及决定需考察的可能影响创新药体内暴露的代谢酶或转运体等。如果根据临床前实验或临床研究结果明确了特定代谢酶或转运体对药物的代谢或转运起主导作用，或药物对主要的代谢酶或转运体有明

显抑制或诱导作用，建议开展相应的临床DDI研究。对临床用药有指导意义的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. ??????

除非拟上市适应症或人群确定不包含儿科患者人群，其他情况通常需在批准儿科人群用药前开展儿科人群研究。研究结果用以指导儿科人群用药方案的制定。

儿童的生长发育和疾病状态等因素可能会不同程度影响药物的吸收、分布、代谢和排泄，导致儿童和成人之间、不同年龄段患儿之间的暴露量以及临床的获益和风险均可能不同。因此，在考虑到目标适应症人群年龄的基础上，如必须开展儿科人群研究，应优先在较大年龄段的患儿中开展儿科人群PK研究。

儿科人群研究建议参考儿科药物研发的相关法规文件和技术要求。

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

（1）研究内容

在创新药临床研究早期阶段，可能通过相对生物利用度研究考察不同的处方、工艺、剂型、规格、给药途径等情况下的暴露量和吸收速率的相似性情况，或结合创新药理化性质和拟开发的目标适应症特点等，不断完善创新药制剂的处方和工艺，为创新药后续开发提供依据。

有时需考虑开展绝对生物利用度研究。比如创新药同时开发静脉和非静脉给药剂型时，此时可通过绝对生物利用度研究获得非静脉给药途径的绝对吸收百分数。

创新药关键临床研究前甚至上市前（完成关键临床研究后）改变剂型、改变生产场地或放大生产批量等情况时，需按照相关指导原则要求，充分评估其对制剂性能的影响，根据风险评估结果开展研究，必要时需开展生物等效性研究，以支持与此前完成临床研究数据的可桥接性。具体要求建议参考相关技术指导原则。

（2）研究时机

临床研究全过程中都有开展生物利用度/生物等效性研究的可能性。较晚开展关键生物利用度/生物等效性研究可能有一定风险，比如发生药学重大变更的制剂的关键临床研究已经开展甚至已经完成，但是变更前后的制剂的生物等效性研究结果未能达到生物等效，则使用两种制剂获得的临床研究数据将可能无法桥接。

??????????

1. ?????

广义的药物效应包括疗效和不良反应。本指导原则中药物效应相关内容适用于基于药物作用机理的上述两种不同的效应。

表征药物效应的指标有多种，包括生物标志物、替代终点、临床终点等。

（1）生物标志物

生物标志物在量效关系研究中被广泛应用，可被定量、动态检测。生物标志物对创新药临床研究设计和上市剂量选择提供依据。

生物标志物的变化对药物作用机理进行验证的同时，可对药物效应进行定量、动态地评估。

如果药物靶点在健康志愿者和患者人群都存在，药物效应研究可以最早开始于健康志愿者的早期临床研究。为了尽早了解认知药物的药理学特性，建议尽早收集生物标志物信息，不断基于新获得的研究数据进行PK/PD分析。

（2）替代终点

在患者人群中进行的早期临床研究，药效学指标除了与药物作用靶点相关的生物标志物外，也可以是替代终点，比如血压、血脂、糖化血红蛋白或者肿瘤响应率等。

替代终点一般具有循证医学证据，与临床终点存在明确的相关性，并且这类指标一般在短期临床研究中可定量、动态观察。这类指标虽然不是金标准的临床终点，但其对创新药用法用量的选择具有重要指导意义，并且对临床终点的预测非常重要。由于替代终点较临床终点可在相对早期获得反应结果，是制定和优化患者人群用法用量常用的具有可行性的评价指标。

（3）临床终点

临床终点是创新药研发药效学的最佳指标。临床终点通常需要较长时间发生变化，需要较长时间的随访观察，所以相应临床研究周期长、样本量大、成本高。但也正因如此，创新药剂量优化依然可以继续通过以临床终点金标准为药效学指标的确证性临床研究进行。在大样本量的确证性临床研究中，以患者为受试者的整个人群和各种亚群体的量效关系都具有足够数据进行量化，从而支持以最终临床终点为指导，进行整个患者人群和不同亚群体的最优化用法用量的制定。故很有必要针对确证性临床研究和其他相关研究结果进行量效关系分析，选择用以申报上市的最优用法用量。

2. ???????

随着体内研究数据的积累，体外药效学研究数据的权重通常逐渐降低，但是对于某些适应症，体外药效学研究对后期临床研究的意义非常重大。比如抗感染药物，通常通过体外药效学研究获得药物对病原体的杀菌效果以及其他重要的药效学指标，对临床研究的剂量选择和给药频率有重要的指导意义。有些特殊情况下无法开展人体研究，体外药效学研究数据可以作为PK/PD分析的支持性证据。

（1）临床研究中的药效动力学研究

在支持创新药上市的确证性临床研究之前，通常通过开展探索性临床研究探索合适的患者人群、剂量、给药时间和给药频率等。从临床药理学剂量优化的角度，探索性临床研究通常包含对多个剂量水平或者不同给药频率等不同给药方案的探索，研究结果为确证性临床研究的用法用量提供重要依据。

对于某些适应症，早期临床研究的疗效和安全性指标不能准确预测长期临床疗效和安全性指标，从临床药理学剂量优化的角度，确证性临床研究可考虑选择不同剂量水平进行以长期临床疗效和安全性为终点指标的研究，从而以长期临床疗效和安全性指标为基础，优化最终整体患者和各个亚群体的用法用量。建议在确证性临床研究中收集尽可能多患者的PK数据，以便进行患者群体药代动力学分析和暴露-效应关系分析，为用法用量和药品说明书的撰写提供理论依据。

（2）QT/QTc间期延长临床研究

药物有时引起心室复极化延迟，表现为心电图QT间期延长，有潜在可能出现尖端扭转性室性心动过速（TdP），进而导致猝死。对于创新药，通常需结合非临床和临床的研究数据，综合评估QT间期延长的风险。

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研究，同时探索性考察食物影响或某项代谢酶/转运体的DDI情况等。

此时，应充分关注和详细分析该项合并研究的方案设计的科学合理性及可实施性，并充分探讨该项合并研究的数据结果对于回答不同临床药理学问题（研究目的）的可靠性，应关注不同临床药理学问题之间的相互影响。

?????????

某些临床药理学研究可以通过恰当设计嵌套在安全有效性临床研究中，可根据不同的研究目的，考察全部或部分受试者的PK或PK/PD。

为了更好评估药物的治疗窗，鼓励收集临床研究中尽可能多的受试者PK数据，从早期单次和多次给药剂量递增健康志愿者或患者的PK数据到确证性临床研究患者的PK数据。

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

化学药创新药和生物制品创新药的临床药理学研究的必要性和研究设计等考量也有所不同。

相对于化学药物结构已知，大多数的生物制品是复杂的混合物，其覆盖面广，包括疫苗、血液制品、细胞治疗、基因治疗和治疗性蛋白药物等。其中治疗性蛋白药物与化学药物的研究方法较为接近，但因分子结构存在较大差异，二者的临床药理学研究也存在不同之处。

在药物吸收方面，与大多数治疗性蛋白药物通过肠道外途径给药不同，化学药物的结构、理化性质和生化特性能使其通过被动扩散或主动转运进入细胞和/或细胞核而产生药理学作用。多数化学药物通过优化后可以做到口服给药。在研发过程中通常会涉及到食物影响和与抑制胃酸药物的相互作用的研究。

化学药物在体内经过代谢酶代谢时，可能形成活性代谢产物，本身也可能是代谢酶的抑制剂或诱导剂；其体内过程同时受转运体的调节，也有可能抑制或诱导转运体。需根据体外代谢酶和转运体的研究结果来制定DDI以及物质平衡等临床药理学研究计划。

在考虑和设计遗传药理学研究时，化学药物应注意所涉及的代谢酶和转运体是否存在基因多态性，并根据基因多态性可能产生的影响选择不同的研究方法。

对于治疗性蛋白药物，其在体内经催化降解为小的多肽或氨基酸并通过肾脏排出体外，或进一步参与到氨基酸循环。物质平衡研究对确定治疗性蛋白药物的代谢及排泄方式一般意义不大。治疗性蛋白药物的DDI研究的考虑主要有以下方面：（1）本身是炎性因子或能够调控炎性因子，从而改变代谢酶的表达，（2）通过影响生理过程（比如胃排空），从而改变其他药物的吸收，（3）影响其他药物作用的靶点或靶点介导的药物消除而产生DDI，（4）通过影响FcRn而产生DDI，（5）为免疫抑制剂，通过影响免疫原性而产生DDI。针对治疗性蛋白药物消除和代谢的特定研究（比如微粒体、全细胞或组织匀浆研究）以及体外代谢物鉴定的必要性和可行性，应视具体情况而定。

在特殊人群研究中，比如肝/肾功能不全人群中，需要综合考虑目标适应症人群的肝/肾功能水平，肝脏和肾脏在药物清除过程中的贡献程度。比如药物主要经肝脏代谢（如治疗性蛋白药物在肝脏降解）时，应考虑并设计肝功能不全人群研究。当药物主要经肾脏排出（如治疗性蛋白药物分子量小于69KDa）时，应考虑并设计肾功能不全人群PK研究。

FcRn Fc FcRn PK

PK

??????

???????

Mechanism of Action MoA PK PD DDI /PK PD PK/PD PK PK/PD PD PK PD

-PK PD

-

-

PK

??????

???????

对于罕见病用药和附条件批准上市等特殊情况，可结合药物特性、目标适应症患者和临床需求等情况具体问题具体讨论和综合评估。

??????

缩略语	含义
Concentration QT (CQT)	血药浓度QT间期：药物浓度与QTc间期的定量关系，以评价药物潜在致心律失常作用的风险。
Corrected QT interval (QTc interval)	经心率校正的QT间期：QTc间期延长有潜在致心律失常的风险。
Dose-Exposure-Response relationship (D-E-R relationship)	剂量-暴露-效应关系：药物剂量、体内浓度与效应之间的关系。
Drug-Drug Interaction (DDI)	药物-药物相互作用：不同药物在药动学或药效学过程中发生的相互影响。
Mechanism of Action (MoA)	药物作用机制：药物在何处起作用、如何起作用以及为什么起作用。
Model-informed Drug Development (MIDD)	模型引导的药物研发：通过建模与模拟技术对生理学、药理学以及疾病过程等信息进行整合和定量研究，从而指导新药研发和决。
Multiple ascending doses (MAD)	多次剂量递增：连续多次给药剂量递增。
Physiologically-based Pharmacokinetics (PBPK)	基于生理的药代动力学模型：利用数学模型整合机体的生理学、生物化学和解剖学以及药物的理化性质等信息，按照机体循环系统的血液流向，将机体各组织或器官相互联结，并遵循质量平衡原理模拟药物在体内的分布和清除过程。
Proof of Concept (PoC)	概念性验证：探索不同剂量下药物的疗效和安全性。
Proof of Mechanism (PoM)	机制性验证：验证药物作用机制。
Quantitative systems pharmacology (QSP)	定量系统药理学：运用数学模型描述药物与生理、病理学之间动态的相互作用的方法，深入了解细胞和生化网络水平下的系统，增进对生物系统、疾病和药物作用机制的认识。
QT interval	QT间期：指心电图QRS波的起点至T波的终点所占的时间，代表心室去极化和复极化过程的总时程。
Single ascending dose (SAD)	单次剂量递增：连续单次给药剂量递增。
Thorough-QT/QTc study (TQT)	全面QT研究：全面考察药物对QT间期影响的定量研究，以评价药物潜在致心律失常作用的风险。
Torsades de pointes (TdP)	尖端扭转型室性心动过速：一种较为严重的室性心律失常，发作时呈室性心动过速特征，QRS波的尖端围绕基线扭转，典型者多伴有QT间期延长。

????

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

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

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

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

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

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

[14] 国家药品监督管理局. 《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.

NMPA

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

????

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。

有时为了及早探索药物的疗效，获得 PK/PD 相关性，为后续研究提供关键依据，可选择患者开展研究。当基于安全性及伦理学考虑（如抗肿瘤药物）不能入选健康受试者，或其他无必要在健康受试者中开展研究时，可在患者中开展 PK研究。

在选择受试人群时，应考虑的特定临床因素，包括但不限于：

1. 可预估的药物相关毒性 /风险是否支持纳入健康受试者；

2. 健康受试者和目标患者中靶标的差异性；

3. 患者群体可能有更高的 PK、 PD 或安全性变异；

4. 目标患者群体与健康受试者之间在 PK、 PD、安全性方面的潜在差异；

5. 与受试者生活方式（如吸烟、饮酒或吸毒等）可能相关的相互作用；

6. 患者使用可能影响 PK 或 PD 特性、产生不良反应和 /或难以解释结果的伴随用药；

7. 患者从其他药物或干预措施中存在获益的可能性；

8. 研究药物的预期治疗窗口；

9. 与人群特征相关的因素，包括年龄、性别、体重、种族、基因型、肝 /肾功能不全等。

涉及健康受试者的研究，纳入和排除标准应考虑一系列生命体征、心电图、实验室检查和临床观察与评估等，通常这些指标均应在正常范围内或超出正常范围但无临床意义。

??????

样本量与 PK 和 /或 PD 参数的变异（如代谢酶引起的变异）及研究目的相关。样本量的大小也将影响获得的 PK 和 /或 PD 参数的准确性。每剂量组的样本量应预先定义，并在研究方案中具体阐述设定依据。

PK 和 /或 PD 参数的变异主要来源于药物自身因素、受试者因素（基因多态性、性别差异、种族差异、生理情况、病理因素等）、临床研究的质量控制、研究指标的测试等。

同时还应考虑研究设计（如单次给药或多次给药）、受试者脱落率、研究中心的个数以及每个研究中心纳入受试者的数量等。

???????

剂量选择可以结合耐受性研究的剂量设计综合考虑。

单次和多次给药剂量递增 PK 研究中，应在方案中规定临床研究的剂量递增标准，明确相邻剂量组之间剂量/暴露量的最大增加倍数，以及将要评估的最大组数。剂量选择应考虑预估的暴露量、潜在不良反应、潜在 PD

效应。相邻剂量组的剂量增量应以非临床研究或临床研究中确定的剂量/暴露-效应（有效性和安全性）关系为指导，考虑剂量/暴露-效应（有效性和安全性）曲线的陡度和这些关系预估的不确定性。

如果研究中出现新的临床数据显示与非临床或模型模拟数据有实质性差异，则可能需要调整计划的剂量水平。计划剂量水平的变化应考虑剂量-效应曲线的陡度或靶标饱和度等方面的因素。如果已获得的数据表明暴露水平接近或已达平台期，则在确定剂量递增步骤时应考虑这一点。对于剂量-暴露量可能超线性增加的药物，应注意控制剂量递增比例，尤其是在单次和多次给药剂量递增PK研究的后期，以保障受试者安全。

在首次人体研究设计时，需充分结合非临床研究数据（动物和分子水平等）预设最大暴露量水平。后续研究设计应充分考虑已获得的人体PK、PD、安全性等研究数据。

应根据所有可用的非临床和临床数据，来证明最大暴露量的合理性。适当时，还应考虑靶标饱和度，预估达到完全抑制或激活靶标的情况下的最大暴露量。在某些情况下，如在无法充分检测暴露量的研究中，有必要预设最大剂量。在包括患者在内的研究部分，如果前期已确定最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose, MTD），一般不得超过MTD。在确定剂量范围时，应始终考虑预估的治疗/临床相关剂量（暴露量）和获益/风险平衡。

药物代谢产物PK研究一般在单次和多次给药剂量递增PK研究中的一个或多个剂量组中同时开展，以阐明药物代谢产物的剂量-暴露关系、蓄积情况等。

???????

通常结合非临床研究结果、预测的和/或已获得的人体PK数据以及制剂特性确定合理的采样时间，应包含吸收、分布、消除相，以保证完整描述药物在人体内的PK特征。研究设计应考虑饮食、时辰以及其他因素的干扰。

一般而言，多次给药剂量递增PK研究应至少采集3个谷浓度数据，以确定是否达稳态。根据研究目的，可在末次给药后采集一系列血样。

如果同时收集尿液/粪便样品时，应收集用药前尿液/粪便样品及用药后不同时间段的尿液/粪便样品，应尽量包含开始排泄、排泄高峰及排泄基本结束的全过程。

鼓励在PK研究中检测PD指标，有助于建立创新药的暴露-效应关系，为探索目标剂量、给药方案和临床用药的安全有效性等提供科学合理依据。在需要测定PD指标时，应根据生理和病理情况设计适当的采样点，尽量覆盖暴露-效应曲线的各个阶段。

此外，PK研究还有可能基于研究目的采集其他体内样品，包括但不限于动脉血液、唾液、脑脊液、肺泡灌洗液、角质层、皮肤微透析取样、伤口渗液等。鉴于这些取样方法的特殊性，研究前应建立标准化的取样流程（包括取样设备/器材），确保取样的一致性，并在研究方案中具体规定采样过程和采样时间点。

???????

PK研究分析的对象通常为原形药。在代谢产物有活性、代谢产物水平较高或其影响药物暴露-效应关系等情形下，建议根据研究目的对代谢产物进行检测。特别应关注人体代谢产物可能不同于非临床动物研究中所确定代谢产物的情况。在设计单次和多次给药剂量递增PK

研究方案时，还应充分考虑上述重要代谢产物的PK特征。

???????

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. ???????

如果非临床数据和前期临床研究数据提示人体基因多态性因素可能影响 PK 特征，如体外研究数据预测体内单一基因多态酶清除药物的比例 >50% ，或前期体内研究中证实了显著的多态性效应（如 >25%原形药物被基因多态酶清除），建议在 PK 研究中考虑基因多态性因素对 PK 特征的影响。

在创新药临床研究早期开展相关研究，可以避免基因多态性导致的活性成分暴露差异所带来的 PK 差异、安全性和疗效问题。可视情况考虑在 PK 研究设计中对快、中、慢代谢受试者进行分层。确证性临床研究开始前应完成此类研究，并将研究结果纳入确证性临床研究方案的设计考虑中。

6. ???????

如果采用患者开展单次和多次给药剂量递增 PK 研究，患者有时合并使用其他药物，此时可能会产生药物相互作用，有可能改变研究药物的体内 PK 特征，在研究设计和数据分析时应考虑这些相关因素。应在方案中排除可能导致与研究药物相互作用的伴随药物。

7. ????

PK 研究结果与制剂有关，如果后期对早期临床研究所使用的制剂进行了变更，应根据变更情况考虑补充变更后的桥接数据，以便能够合理使用早期临床研究中获得的 PK 研究数据。

8. ??????

如果受试人群采用患者人群，应考虑疾病的不同状态对药物吸收、分布、代谢、排泄的潜在影响。

??????

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

个体血药浓度-时间数据可以采用非房室模型、房室模型等方法进行 PK 分析，其中非房室模型在密集采样的 PK 研究中最常使用。

应有效整合各项研究数据，选择科学合理的数据处理及统计方法。如用计算机处理数据，应注明所用程序的名称、版本和来源，并对其可靠性进行确认。根据研究中获得的各受试者的血药浓度数据绘制个体受试者的药时曲线及各组受试者的平均药时曲线，通过计算药物的主要 PK 参数，全面反映药物在人体内吸收、分布和消除特征。

单次给药剂量递增 PK 研究主要 PK参数有：T_{max}、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-\infty)}$、V_d 或 V_d/F、K_{el}、$t_{1/2}$、MRT、CL 或 CL/F、尿/粪排泄率（如适用）等。应根据具体情况提供相应 PK 参数的研究结果。

多次给药剂量递增 PK 研究除上述参数外，还包括 $C_{min,ss}$、$C_{max,ss}$、$C_{av,ss}$、$AUC_{(0-t)}$ 及稳态波动系数（DF）、蓄积因子等。每个 PK 参数应根据数据分布提供算数均值、标准差、变异度、几何均值、最大值、最小值等。对于 Tmax，应提供中位数和范围。应根据具体情况提供相应 PK 参数的研究结果。

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

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.

NMPA

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

????

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设计及其衍生设计、加速滴定、基于贝叶斯理论的方法、定量药理学模型辅助方法等以及相关方法的组合使用。剂量递增过程中，可结合人体安全耐受性表现如剂量限制性毒性（Dose Limiting Toxicity，DLT）的发生率、严重程度以及减、停药率等确定是否进入下一个剂量组。ADC相关毒性可能是DLT观察期内发生的急性毒性，也可能是在标准DLT评估期内无法评估的长期毒性。ADC长期给药和或累积暴露可能导致长期毒性，如周围神经病变或末端器官功能障碍等，其发生率和严重程度将影响目标剂量的选择，甚至影响ADC能否进入临床开发的后期阶段，因此应将长期毒性纳入总体安全性监测计划。

?2?PK ??

ADC复杂的结构和作用机制使得其PK研究具有一些独特的考虑因素。ADC的靶标类型及表达、抗体、连接子、结合位点、药物抗体比（Drug to antibody Ratio，DAR值）和载荷性质等均会影响其药动学及药效学。应评估体循环中ADC及各组成部分（包括总抗体、游离载荷等）的PK行为，若产生药理学活性代谢物，则其PK特征也应阐明。

抗体的分子量在ADC中占绝对主导地位，且其在作用机制中发挥了重要作用，如主导靶向性以及与靶部位的结合过程等，因此ADC及各组成部分的PK受抗体PK的影响很大。ADC的PK特性通常表现为分布容积较低、清除缓慢且半衰期较长。基于PK特征进行ADC剂量选择相关考虑时可参考抗体的剂量选择方法。

ADC其他组成部分、各组成部分之间的相互作用、DAR值及分布等也会在不同程度上影响ADC的PK行为。如连接子的稳定性可影响载荷在体循环中的释放程度，从而影响ADC的清除率；疏水性较高的载荷或连接子可能导致清除率增加，半衰期和AUC降低；DAR值较高的ADC通常清除率较高。另外，载荷的作用机制、渗透性、转运行为等性质也会对ADC的PK行为产生影响。

因此，建议开展相关研究，表征ADC、总抗体、游离载荷的PK行为，同时也可考虑表征偶联载荷的PK行为，并基于上述结果描述DAR值及其随时间的变化特征（如适用）。ADC的PK信息有助于帮助理解ADC的体内行为、疗效和毒性的驱动因素以及暴露效应（Exposure-Response，E-R）关系。

?3?PD ??

PD指标包括生物标志物、替代终点、临床终点等。建议从早期临床试验开始，探索可用于预测或表征目标治疗人群疗效的生物标志物，并确定一种或多种与疗效和或临床获益相关的生物标志物。PD研究中应充分考虑靶点性质、表达量以及游离靶点浓度等对剂量选择的影响。应建立PD指标与疗效的相关性，并在整个临床试验阶段持续关注。

2. ?????????

基于剂量递增阶段获得的初步安全性、有效性以及PK、PD等数据进行分析，并基于上述数据在目标人群中选择两个或两个以上剂量进行进一步剂量扩展或剂量探索。通过剂量扩展研究积累目标适应症患者数据，获得更多的安全性有效性数据，并收集PK、生物标志物、免疫原性和其他研究终点相关信息。使用剂量扩展研究的数据对拟定剂量进行重新评估，以支持后续临床试验中的剂量选择和方案设计。

3. ????

ADC中抗体和载荷各发挥不同作用，均可影响安全性和或有效性，需综合考虑抗体和载荷的PK、PD之间的关系制定最佳给药策略。在早期临床试验中应获得ADC及其组成部分的PK和PD信息，分析PK、PD与安全性和疗效结果的相关性，并对ADC进行剂量优化。非临床研究的结果如体外药效学和动物研究结果等也可为剂量决策提供有效参考。

一般而言，对于以细胞毒性药物为载荷的ADC，在安全可耐受的前提下，提高给药剂量暴露量可提高治疗响应。缩短给药间隔将导致更高的累积暴露，从而可能提高治疗响应；而适当的给药间隔可使患者在下一次给药之前从急性脱靶毒性（如骨髓抑制）中恢复。给药间隔的决策可综合考虑PK特性、安全性、有效性和实际临床给药的依从性。

出于安全性考虑，ADC通常考虑基于体重或体表面积的给药方案，以降低不同体重体表面积患者间的暴露变异。但如有证据表明体重或体表面积对PK的影响较小或其治疗窗较宽也可以考虑其他给药方案。

合理的给药方案能最大限度地提高有效性，同时减少急性毒性的发生率、发生频率并降低其严重程度。患者的疾病特异性以及生理特征等均可能影响PK并导致个体差异。必要时，考虑调整治疗周期等以缓解迟发性不良事件（如外周神经病变等）带来的长期用药的影响。

同一ADC在不同适应症患者中的暴露量和或暴露效应关系可能存在一定区别，进而影响有效性和或安全性，因此不同适应症的最佳给药方案如剂量、给药间隔等可能不同，必要时需重新考虑剂量选择和优化。若ADC需与其他药物联合使用，也需考虑进行相应的剂量选择和优化。

在不同研发阶段，可考虑应用多种定量药理学方法如群体药代动力学、生理药代动力学、基于机制的药动学药效学模型等，表征ADC及其组成部分的PK特征及影响因素。通过暴露效应关系分析，阐明暴露量与安全性、有效性之间的关系，支持目标人群剂量选择。随着研究的深入，可基于前期获得的研究结果不断完善和迭代，及时指导后续研究。

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

应充分评估开展ADC放射性标记人体物质平衡研究的可行性和必要性。若不存在可行性或必要性，可基于早期临床试验尿液和粪便中载荷排泄代谢物的分析结果，非临床动物研究结果以及载荷的体外研究结果，评估或预测有效载荷在人体中的消除路径，进而基于上述数据评估内在因素和外在因素的可能影响并制定相应研究策略。

肝肾功能不全、药物基因组学、体重、年龄、性别、种族、药物相互作用等均有可能成为影响ADC及其组成部分暴露量的因素。可根据药物特点在不同的研究阶段评估相关因素的影响。

在早期临床试验阶段，可依据风险逐步递进的原则，合理纳入一定数量的肝/肾功能不全患者或具有药物相互作用的伴随用药患者。例如，根据对药物代谢消除的理解和模型模拟等方法，预估不同肝/肾功能状态下的暴露量变化，同时结合已获得的高剂量组的研究结果，选择较低剂量水平，逐步纳入不同程度肝/肾功能不全患者人群亚组，并与典型人群患者进行系统对比分析。另外，也可开展独立的肝/肾功能不全患者人群研究或DDI研究。

在确证性临床试验阶段可基于载荷的药动学信息以及在早期临床试验中获得的安全性和有效性信息，充分评估各种内在因素和外在因素可能的影响，纳入肝肾功能不全患者或具有相互作用的合并用药患者等人群进行安

全有效性的确证。

内在因素和外在因素探索研究中，临床药理学方面的相关考虑如下：

1. ??????

游离载荷和药理学活性代谢物（如有），可能通过肝或肾进行清除，肝功能或肾功能损伤可导致游离载荷暴露量的变化，从而影响ADC的安全性和或有效性。因此，所有ADC均应评估肝肾功能不全对游离载荷PK的影响，以便后续临床试验中可以合理纳入肝肾功能不全患者。

某些情况下需评估肝肾功能不全对ADC或总抗体暴露量的影响。例如ADC中的抗体片段分子量小于69kDa且通过肾脏途径消除，或在肝功能不全患者中观察到ADC暴露量的改变。

应评估ADC和或其组成部分在肝肾功能不全患者中的PK变化，并基于目标人群的药动学、安全性和有效性数据，对肝肾功能不全患者的给药方案进行合理建议，必要时进行调整，否则应提供合理理由。

肝肾功能不全患者的PK研究设计可考虑嵌合研究、独立研究等方式。

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

若关键临床试验中纳入一定比例的肝肾功能不全患者，同时获得了这些患者的药动学数据与安全性和有效性信息，则可采用群体药代动力学方法评估肝肾功能不全对游离载荷、药理学活性代谢物（如有）或总抗体的影响。采用此种方式时应注意：

① 在非临床和早期临床试验中获得了游离载荷和药理学活性代谢物足够的药动学等信息，经充分风险评估后，可考虑在关键试验中纳入不同程度的肝肾功能不全患者。

② 在关键临床试验期间应合理设计药动学采样点，采集足够的研究样品，以尽可能准确地估计肝肾功能不全对游离载荷、药理学活性代谢物和或总抗体清除率的影响。关于样品采集的更多建议，可参考《群体药代动力学研究技术指导原则》等相关指导原则。

③ 在肝肾功能不全患者中获得充分的安全性和有效性信息，以合理评估暴露量变化导致的影响及其影响程度。应注意，关键临床试验中应基于药物具体情况，纳入合理数量的肝肾功能不全受试者以提供充分的安全性和有效性信息，受试者样本量可事先与监管机构进行沟通和讨论。

?2??????

可参考相关指导原则在肝肾功能不全的特殊人群中开展独立的药动学等研究，为该部分人群的给药建议提供依据。开展和设计独立研究时应考虑ADC的特征，如

①考虑ADC和或游离载荷的药动学特征及其系统暴露可能发生的潜在变化，若游离载荷系统暴露量的变化具有临床意义，可考虑开展必要的独立研究。

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 Cell-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]. 国家药品监督管理局药品审评中心，模型引导的药物研发技术指导原则，2020.12。

[12]. 国家药品监督管理局药品审评中心，群体药代动力学研究技术指导原则，2020.12。

[13]. 美国食品药品监督管理局，Clinical Pharmacology Considerations for Antibody Drug Conjugates Guidance for Industry，2024.3。

?????

本指南中使用了以下术语：

术语	含义
药物抗体比（Drug to antibody Ratio，DAR）	单一抗体或抗体片段上经连接子偶联的载荷数量。
抗体偶联药物（Antibody drug conjugate，ADC）	通过化学连接子与至少一个载荷偶联的抗体，即 DAR 至少为 1 的偶联抗体。
非偶联抗体	不与任何载荷偶联的抗体，即 DAR 为 0 的抗体。
总抗体	非偶联与偶联抗体（ADC 中的抗体）的总和。
连接子（Linker）	抗体与载荷之间的化学连接分子。
游离载荷	未与抗体偶联的小分子药物。
偶联载荷（Conjugated Payload）	通过连接子等与抗体偶联的载荷。
药理学活性代谢物	与有效性及安全性有关的非偶联载荷的代谢物。

NMPA

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

为帮助企业进一步提高仿制药生物等效性BE研究质量，促进化学仿制药高质量发展，结合我国现行技术要求，并参考国际相关技术要求，起草了化学仿制药生物等效性研究重大缺陷，主要包括生物等效性研究不充分或不足、分析检测存在缺陷、统计分析缺陷、申报资料存在错误或缺失等。本文件适用范围为支持化学仿制药上市许可申请、一致性评价申请和药品上市后变更申请开展的等效性研究。

化学仿制药生物等效性研究的重大缺陷包括但不限于以下情形，随着科学研究的进展，相关内容将不断完善与更新。

1. 生物等效性研究不充分或不足，需要提交新研究。包括但不限于：研究失败；取样时间没有充分反映峰浓度（C_{max}）；采血时长不足，影响主要评价指标药物浓度时间曲线下面积（AUC）准确性；清洗期设计不足导致显著残留效应；不合理剔除异常值；参比制剂选择错误；代谢物数据不支持；达峰时间T_{max}/吸收延迟时间T_{lag}问题；应该纳入而未纳入分析集；统计分析方法或者药代动力学（PK）参数计算方式选择错误和其它PK参数或统计学问题。

2. 方法学验证数据不充分。如检测限过高，导致低于定量下限（BQL）数据过多；线性范围设置不合理，导致复测数量过多或有效质控数量不足，影响生物等效性评价。

3. 色谱图　不合理　重新积分（包括手动重新积分）。

4. 样品的重新分析不合理。如由于合同/临床研究组织（CRO）问题，场地问题，分析问题而要求重新分析，样品重新分析的理由不充分或者基于已测样品再分析（ISR）结果或事后分析的选择性报告数据且不能提供合理依据。

5. ISR缺失或者ISR样品量不足。

6. 因生物分析方法灵敏度不足或试验设计缺陷原因，造成多个采血点未获得有效血药浓度，导致药时曲线不完整。

7. 方案偏离的理由不充分，例如纳入或排除受试者。

8. 研究中发生严重不良事件、死亡或受试制剂与参比制剂之间具有不同的安全特性。

9. 由于指导原则变更导致生物等效性研究不充分或不足的相关缺陷。

10. 替代方法不足以证明产品之间的生物等效性。

11. 申报资料（报告或者附件）中存在关键信息错误或信息不一致。

（1）关键PK参数、BE分析结果、药物浓度-时间曲线图等出现错误或前后不一致。

（2）关键附件信息错误，影响给药过程、药物浓度、PK参数、BE结果判断的，如随机号、给药信息、给药周期、给药序列、采样点、药物浓度信息等相互之间无法对应。

（3）申报资料中其他信息存在多处不一致或逻辑错误，相互之间无法对应。

12. 申报资料缺失

（1）空腹或餐后生物等效性研究报告、方法学验证报告、生物样本分析报告等缺失，进样序列表、色谱图或者图谱关键信息等缺失。

（2）统计分析信息缺失，如血药浓度数据汇总表，PK参数汇总表，个体和平均药时曲线（普通坐标图和半对数图）等缺失。

PMDA

Invalid