

1

2

3

4

5

6

**创新药临床药理学研究
技术指导原则
(征求意见稿)**

7

8

9

10

11

12

13

14

15

2021年8月

16 创新药临床药理学研究技术指导原则

17 目 录

18	一、前言.....	4
19	二、创新药临床药理学研究的目的和作用.....	5
20	三、临床药理学研究总体计划.....	6
21	四、研究内容和研究时机.....	7
22	(一) 药代动力学研究.....	8
23	1. 单次/多次给药剂量递增研究.....	8
24	2. 患者药代动力学研究.....	9
25	3. 物质平衡研究.....	10
26	4. 食物影响研究.....	10
27	5. 药物相互作用研究.....	12
28	6. 肝/肾功能不全等特殊人群患者研究.....	13
29	7. 儿科人群研究.....	14
30	8. 生物利用度和生物等效性研究.....	15
31	(二) 药效动力学研究.....	16
32	1. 药效学指标.....	16
33	2. 药效动力学研究.....	18
34	(三) 暴露-效应关系研究.....	20
35	五、研究方法.....	21
36	(一) 经典研究方法.....	21

37	(二) 基于模型的研究方法	22
38	(三) 其他前沿方法	23
39	六、研究设计的总体考虑	23
40	(一) 独立研究设计	23
41	(二) 合并研究设计	24
42	(三) 嵌套研究设计	24
43	七、化学创新药和生物制品创新药的基本考虑	25
44	八、监管考虑	27
45	(一) 申报资料	27
46	(二) 数据分析	28
47	(三) 说明书	29
48	(四) 其他情形	29
49	参考文献	30
50		

创新药临床药理学研究技术指导原则

一、前言

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的研究设计和考虑。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的具体研究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》、《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》、《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。

73 本指导原则主要围绕创新药上市前临床药理学研究相
74 关问题进行阐述。创新药上市后，根据不同的研究目的或监
75 管要求等，可能会开展进一步的临床药理学研究。上市后临
76 床药理学的理念和技术方法等可参考本指导原则。

77 **二、创新药临床药理学研究的目的和作用**

78 科学合理的临床药理学（包括定量药理学）研究可以提
79 高创新药研发效率和成功率。近些年，创新药临床药理学研
80 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，
81 不仅限于临床药代动力学（**pharmacokinetics, PK**）研究，而
82 是以研究目的为导向，注重将创新药的剂量、暴露量、生物
83 标志物、临床终点（包括有效性和安全性终点）进行量化分
84 析，为后续临床研究以及最终的药品说明书推荐最优用法用
85 量。临床药理学研究贯穿于创新药上市前和上市后的全生命
86 周期中。

87 定量药理学对于创新药研发具有重要意义。模型引导的
88 药物研发（**Model-informed Drug Development**）理念贯穿创
89 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
90 重要作用。在创新药上市前整个临床研究过程中，可采用模
91 型引导的药物研发模式，不断积累研究数据，并及时分析暴
92 露-效应关系（**Dose-exposure-response**）及其影响因素，为后
93 续研发和注册提供依据，包括选择最佳人群/亚人群、最佳用
94 法用量、最佳给药时间等。

95 创新药获得上市批准时，会同时获批药品说明书。说明
96 书中通常包含药品的基本属性信息、适应症、用法用量和临
97 床试验结果等上市前的研究结果。创新药临床药理学研究结
98 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
99 说明书中的【用法用量】、【药代动力学】、【药物相互作用】、
100 【药物过量】、【禁忌】和【注意事项】等项目内容中，其他
101 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
102 肝功能不全患者、肾功能不全患者、儿童、老年人以及孕妇
103 和哺乳期妇女等。

104 **三、临床药理学研究总体计划**

105 临床药理学研究是创新药临床研发的组成部分，建议早
106 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
107 需进行系统考虑。在临床研发进展到不同阶段时（比如机制
108 性验证（POM）、概念性验证（POC）和关键性临床研究，
109 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
110 时更新。临床药理学研究计划通常包含各项研究的计划执行
111 时间（处于临床整体研发的某个阶段）及其研究内容和目的
112 等。

113 临床药理学研究计划可以包含但不限于以下方面：临床
114 药理学研究计划列表、模型引导的药物研发计划以及生物标
115 志物研究计划等。

116 临床药理学研究计划列表通常包含临床药理学研究内

117 容、开展相关研究的考虑、研究时机(临床研发的某一阶段)
118 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
119 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
120 析进行计划。生物标志物研究计划(如有)阐明如何采用药
121 理学生物标志物来支持 POM 研究,从而为 POC 研究中的用
122 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
123 的说明。

124 **四、研究内容和研究时机**

125 创新药临床药理学研究是问题导向的研究,通常根据药
126 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
127 究,往往包含多个研究项目。需说明的是,创新药临床药理
128 学研究包括但不限于以下研究内容,应基于药物特性、适应
129 症特点、临床需求等综合评估需开展的研究内容,比如可能
130 影响药物人体PK行为的内在因素方面,除了儿科人群研究之
131 外,还需考虑开展老年人、妊娠、哺乳期等人群研究,有时
132 需考虑开展基因多态性研究。

133 需关注的是,临床药理学研究结果有时不能直接作为指
134 导临床用药的科学依据,需结合暴露-效应关系分析进行综合
135 判断,比如是否需根据食物效应研究结果进而设定服药和进
136 食的关系,不仅与食物对药物体内暴露影响的程度有关,更
137 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
138 导致临床用药安全有效性的影响。除此之外,建议汇总各项

139 研究中收集的PK数据，综合分析影响药物PK行为的内在因
140 素和外在因素，包括但不限于年龄、性别、体重、种族等。

141 (一) 药代动力学研究

142 根据非临床研究结果可对创新药在人体内的吸收、分布、
143 代谢等情况进行预测，并可用来解释临床研究结果。如考察
144 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
145 究、肝脏代谢和药物相互作用研究等。体外药物代谢和药效
146 学研究通常为体内研究设计提供依据，如体外研究结果可为
147 后续如体内药物相互作用临床试验以及基于生理的药代动
148 力学（Physiologically Based Pharmacokinetic）模型构建等提
149 供设计依据和重要参数。早期获得体外研究结果将有助于后
150 续临床试验的开展。有时需要在新药临床研发全程根据临床
151 试验结果，随时设计针对性的体外研究以回答某些特定的临
152 床药理学问题。

153 1. 单次/多次给药剂量递增研究

154 单次给药剂量递增（Single ascending dose, SAD）研究和
155 多次给药剂量递增（Multiple ascending doses, MAD）研究通
156 常包含耐受性研究和PK研究等。其中，单次/多次给药剂量
157 递增PK研究是最早探索创新药人体内PK行为并关联暴露
158 量与药物安全性关系的研究，可结合在耐受性研究中开展。

159 SAD研究可以在较宽剂量范围内获得创新药单次给药
160 不同剂量下的安全性和耐受性、PK参数及行为特征、剂量

161 比例特征、线性范围等数据。MAD 研究可获得创新药多次
162 给药不同剂量下的安全性和耐受性、PK 参数及行为特征、
163 剂量比例特征、线性范围、蓄积程度等数据。

164 通过早期临床 PK 研究，可以探索和了解给药剂量与药
165 物体内暴露之间的关系，评价药物制剂的合理性及制剂优化
166 等。为了更早和更好地了解暴露-效应关系，建议在 SAD 和
167 MAD 研究中尽可能考察较宽剂量范围内的药代动力学及药
168 效学（如可能），为后续临床研究方案的选择提供依据。

169 某些情况下，SAD 和 MAD 研究不在健康受试者中开展，
170 直接在患者中开展。

171 2. 患者药代动力学研究

172 （1）研究内容

173 患者 PK 研究主要研究药物在目标适应症人群中的 PK
174 特征，以及患者与健康受试者 PK 差异。患者 PK 研究结果
175 为以患者为受试者的探索性和确证性临床试验提供设计依
176 据。患者 PK 研究有时是独立研究，有时嵌套在评估患者疗
177 效和安全性的探索性和确证性临床试验中。

178 （2）研究时机

179 在探索性和确证性临床研究之前获得患者 PK 研究数
180 据，有助于认知创新药在拟开发适应症患者群体和亚群体中
181 的体内 PK 行为，为后续临床研究设计提供重要支持性依据。
182 创新药申报上市时通常需提交患者 PK 研究结果。

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

185 **3. 物质平衡研究**

186 (1) 研究内容

187 物质平衡研究考察创新药分子在人体内的吸收、代谢和
188 排泄特征，获知创新药体内原形药、代谢产物和代谢/消除途
189 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
190 有效性结果具有重要意义。物质平衡研究结果比如半衰期较
191 长的活性代谢物，对药物相互作用研究和后续探索性/确证性
192 临床试验设计具有重要参考作用，对肝/肾功能不全人群研究
193 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
194 未在动物实验中观察到的新代谢产物。

195 (2) 研究时机

196 物质平衡研究通常在创新药上市前完成，建议在确证性
197 临床研究前完成。其中定性研究建议尽早开展，根据研究结
198 果与动物研究结果的差异，考虑后续完整的物质平衡研究的
199 开展时机问题。

200 放射核素示踪的物质平衡研究建议统筹考虑研究时机
201 问题。由于同位素标记工作耗时较长，而且如果发现活性代
202 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
203 产生重要影响，建议尽早准备相关工作。

204 **4. 食物影响研究**

205 (1) 研究内容

206 食物影响研究考察的是与不进食相比，受试者进食后创
207 新药体内暴露的变化。

208 食物影响研究结果可用以支持后续临床研究中受试者
209 服药和饮食时间的设计安排，并最终用以指导撰写说明书。
210 特别指出的是，暴露的变化最终能否对临床用药带来明显影
211 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
212 析进行综合评价，对临床用药有明显影响的需要在说明书中
213 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
214 时间窗。

215 (2) 研究时机

216 可以考虑在临床研究早期探索性考察食物对创新药制
217 剂体内暴露的影响，为后续临床研究设计提供依据。

218 通常应在确证性临床研究前完成独立的食物效应研究，
219 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
220 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
221 和有效性的评价。

222 如果在探索性和确证性临床研究前未考察食物对新药
223 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
224 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
225 效性结果的评价分析，可能导致研究结果的错误解读，影响
226 创新药研发。

227 5. 药物相互作用研究

228 (1) 研究内容

229 应对创新药确定的和可能的产生相互作用的因素如代
230 谢酶、转运体等开展药物相互作用研究，研究结果将指导后
231 续临床研究入排标准、联合用药、剂量调整等设计问题，将
232 作为说明书中相关内容的撰写依据。

233 (2) 研究时机

234 通常可基于体外酶学等研究结果，决定药物相互作用研
235 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
236 的代谢酶或转运体等。如果临床前实验结果明确了该产品经
237 主要的代谢酶或转运体转运，以及对主要的代谢酶或转运体
238 有抑制或诱导作用，建议开展 DDI 研究。对临床用药有指导
239 意义的 DDI 研究，应该在 NDA 申报前完成。

240 早期开展药物相互作用研究，有助于后续探索性和确证
241 性临床研究的入排标准设计，否则，在获得相关研究结果前，
242 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
243 保受试者的安全性或有效性。如果不能通过入排标准控制
244 DDI 的风险，则需要采用根据 DDI 的程度对创新药进行剂量
245 调整的研究设计。

246 对于有广泛代谢特征的产品，可能需要开展多项体内药
247 物相互作用研究，可以在整体创新药临床研究策略中进行合
248 理安排。

249 在后期疗效安全性研究中，也可以收集患者合并用药信息，
250 通过群体药代动力学的方法验证早期的健康人 DDI 试验
251 结果是否适用于患者人群并发现新的 DDI 可能。

252 对临床用药有指导意义的 DDI 研究，通常应在递交上市
253 申请前完成。

254 6. 肝/肾功能不全等特殊人群患者研究

255 (1) 研究内容

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

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

261 肝脏和肾脏作为两大最重要的药物代谢和排泄途径，对
262 多数创药物的 PK 都可能产生有临床意义的影响。如果创新
263 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
264 药，由于肝功能或肾功能不全的患者对创新药体内暴露量都
265 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，
266 故创新药上市前开展肝功能和/或肾功能不全患者人群的 PK
267 等研究是必要的。

268 肝功能不全患者可以降低肝酶代谢能力和胆道排泄功
269 能，导致创新药产生不同程度的体内 PK 行为的变化，毒性
270 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

271 展肝功能不全人群的 **PK** 研究。研究结果将用以指导后期临
272 床研究相关研究人群的用药剂量，指导说明书撰写。

273 肾功能不全患者由于肾脏病理改变，导致肾小球滤过、
274 肾小管重吸收和分泌等发生改变，从而对主要通过肾脏排泄
275 的创新药产生不同程度的体内 **PK** 行为的影响。即使非主要
276 通过肾脏代谢的创新药，其吸收、蛋白结合率、组织分布甚
277 至肝脏和肠道的代谢酶和转运体也会在肾功能降低的情况
278 下发生变化。通常创新药需要开展肾功能不全患者体内 **PK**
279 研究。研究结果将用以指导后期临床研究相关研究人群的用
280 药剂量，指导说明书撰写。

281 (2) 研究时机

282 建议在创新药临床早期研发过程中评估肝/肾功能不全
283 对药物 **PK** 的影响，目的是通过前瞻性的研究进行适当的剂
284 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
285 究中。可基于临床研究早期获得的临床研究数据进行初步评
286 估。评估可基于临床研究获得的数据，也可采用建模与模拟
287 策略。

288 7. 儿科人群研究

289 除非拟上市适应症或人群确定不包含儿科患者人群，其
290 他情况通常均需开展儿科人群研究。研究结果用以指导儿科
291 人群用药方案。

292 儿童的生长发育因素可能会不同程度影响药物的吸收、

293 分布、代谢和排泄，导致不同年龄段患儿的临床风险不同。
294 因此在考虑到适应症年龄的基础上，应优先在较大年龄段的
295 患儿中开展儿科人群 PK 研究。

296 儿科人群研究建议参考儿科药物研发的相关法规文件
297 和技术要求。

298 **8. 生物利用度和生物等效性研究**

299 (1) 研究内容

300 在创新药临床研究早期阶段，通常通过相对生物利用度
301 研究考察不同的处方、工艺、剂型、规格、给药途径等情况
302 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
303 质和拟开发的临床适应症特点等，不断完善创新药制剂的处
304 方和工艺，为创新药后续开发提供依据。

305 有时考虑开展绝对生物利用度研究。比如创新药同时开
306 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
307 究获得非静脉给药途径的绝对吸收百分数。

308 创新药临床研究关键临床研究前甚至上市前（完成关键
309 临床研究后）改变剂型、改变生产场地或放大生产批量等情
310 况时，通常需开展生物等效性研究，以支持与此前完成全部
311 临床研究数据的可桥接性。

312 (2) 研究时机

313 临床研究全过程中都有开展生物利用度/生物等效性研
314 究的可能性。关键生物利用度/生物等效性研究开展较晚可能

315 有一定风险，比如生产场地变更后制剂的关键临床研究已经
316 开展甚至已经完成，但是相关生物等效性研究结果未能达到
317 生物等效，则前期获得的生产场地变更后制剂的临床研究数
318 据将可能无法桥接。

319 **（二）药效动力学研究**

320 **1. 药效学指标**

321 广义的药物效应包括疗效和不良反应。本指导原则中药
322 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
323 的效应。

324 表征药物效应的指标有多种，包括生物标志物、早期临
325 床终点/替代终点、临床终点等。

326 **（1）生物标志物**

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

330 生物标志物的变化对药物作用机理进行验证的同时，对
331 药物效应也进行了定量、动态的探查。

332 如果药物靶点在健康受试者和患者人群都存在，药物效
333 应研究可以最早开始于健康受试者的早期临床研究。为了尽
334 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
335 息，不断基于新获得的研究数据进行 PK/PD 分析。

336 (2) 早期临床终点/替代终点

337 在患者人群中进行的早期临床研究，药效学指标除了与
338 药物作用靶点相关的生物标志物，也可以是早期临床终点或
339 者替代终点，比如空腹血糖、血压、血脂或者肿瘤响应率等。

340 这类指标一般具有循证医学证据，与长期的临床终点存
341 在明确的相关性，并且这类指标一般在短期临床试验中可定
342 量、动态观察。

343 这类指标虽然不是金标准的长期临床终点，但其对创新
344 药用法用量的选择具有重要指导意义，并且对长期临床终点
345 的预测非常重要。由于早期临床终点/替代终点较长期临床终
346 点相对变化较快，而且变异度相对较小，常是制定和优化患
347 者人群用法用量的最具可行性的终点。

348 (3) 临床终点

349 临床终点是创新药研发药效学指标的金标准。临床终点
350 通常需要较长时间发生变化，需要较长时间的随访观察，并
351 且往往个体间变异度大，所以相应临床研究周期长、样本量
352 大、成本高。

353 但也正因如此，创新药剂量优化依然可以继续通过以临
354 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
355 本量的确证性临床研究中，患者受试者的整个群体和各种亚
356 群的量效关系都具有足够数据进行量化，从而支持以最终临

357 床终点为指导，进行整个患者群体和不同亚群的最优化用法
358 用量的制定。故很有必要针对确证性临床研究结果进行量效
359 分析，选择用以申报上市的最优用法用量。

360 2. 药效动力学研究

361 随着体内研究数据的积累，体外药效动力学研究数据的
362 权重在逐渐降低，但是对于某些适应症，体外药效动力学研
363 究对后期临床研究的意义非常重大。比如抗感染药物，通常
364 通过体外药效动力学研究获得药物的抗菌谱以及其他重要的
365 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
366 指导意义。有些特殊情况下无法开展人体研究，体外药效动
367 力学研究数据可以作为 **PK/PD** 分析的支持性证据。

368 (1) 临床研究中的药效动力学研究

369 在支持创新药上市的确证性临床研究之前，通常通过开展
370 探索性临床研究探索最佳患者人群、最佳剂量、最佳给药
371 时间和最佳给药频率等。从临床药理学剂量优化的角度，探
372 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
373 （比如一天一次和一天两次给药）等不同给药方案的探索，
374 研究结果为确证性临床研究的用法用量提供重要依据。

375 对于某些适应症，早期临床研究的疗效和安全性指标不
376 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
377 优化的角度，此时确证性临床研究建议继续研究多个剂量水

378 平等问题，从而以长期临床疗效和安全性指标为基础优化最
379 终整体患者和各个亚群的用法用量。建议在确证性临床研究
380 中收集尽可能多患者的 PK 数据，以便进行患者暴露-效应关
381 系分析，为最优用法用量和产品说明书的撰写提供理论依据。

382 (2) QT/QTc 间期延长临床研究

383 作为评估创新药是否会有 QT 延长风险的手段，体外实
384 验结合动物体内实验在排除创新药 QT 延长风险整体证据链
385 中的作用越来越重要，尤其是在健康受试者中开展 QT 临床
386 研究存在挑战的情况下。

387 研究内容:

388 药物有时引起心室复极化延迟，表现为心电图 QT 间期
389 延长，有潜在可能出现尖端扭转性室速(TdP)，进而导致猝死。
390 ICH 要求所有非抗心律失常药物在上市前需进行 QT/QTc 间
391 期延长以及潜在致心律失常作用的临床研究。包括全面 QT
392 研究 (TQT 研究) 和血药浓度 - QTc (C-QT) 间期定量分析
393 研究。

394 研究时机:

395 QT/QTc 间期延长临床研究通常在健康志愿者中进行，
396 出于安全性考虑时可以选择患者人群。TQT 研究通常在 II
397 期临床研究同期或以后进行，在 III 期研究前完成。血 C-QT
398 研究通常在 I 期临床研究单次给药剂量递增和多次给药剂

399 量递增阶段开展。III 期临床研究设计前需获得 QT/QTc 间期
400 延长临床研究结果，以指导 III 期临床研究设计是否需要强
401 化心电图检查。

402 (三) 暴露-效应关系研究

403 1. 研究内容

404 药物给药剂量、体内暴露量、药物效应（包括安全性和
405 有效性）之间的关系及其影响因素和可能的机制，是创新药
406 临床药理学研究的核心内容，贯穿临床研发始终。暴露-效应
407 关系是创新药临床研发过程中进行用法用量设计、调整和优
408 化的依据，对于指导创新药后续研发决策（如是否有必要继
409 续研发等）、临床研究方案设计、用法用量方案、敏感人群
410 的选择、风险管控措施的制定、药品说明书撰写等具有重要
411 意义。同时，暴露-效应关系还有助于早期的机制验证和概念
412 验证。

413 暴露-效应关系是连接给药剂量和药物疗效/安全性指标
414 的重要内容。在整个剂量-暴露-效应的证据链中，药代动力
415 学量化了剂量和暴露量之间的关系以及引起个体间暴露量
416 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
417 疗效/安全性指标的关系以及不同亚群甚至不同个体在疗效/
418 安全性指标上的差异及其影响因素。

419 基于早期生物标志物或者替代终点的暴露-效应关系分
420 析，可以指导后期临床研究的用法用量的选择和优化。而基

421 于长期临床疗效/安全性指标的暴露-效应关系分析，除了可
422 以用于评价获益风险比、优化用法用量等，还可以成为药物
423 有效性的重要证据。建议随着临床研究数据的不断积累，对
424 药物的暴露-效应关系进行持续完善和更新。

425 2. 研究时机

426 创新药进入人体临床研究伊始，建议尽早开展剂量-暴露
427 -效应关系研究和分析。可考虑在单次/多次剂量递增等早期
428 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
429 指标选取时，应关注所选取指标与临床终点的相关性情况，
430 相关性越强，暴露-效应关系分析结果越可靠，据此选择的用
431 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
432 展，能更好反映创新药真实的获益和风险情况。暴露-效应关
433 系分析贯穿整个创新药研发过程，是提高每个临床阶段研究
434 成功率和优化最终患者用法用量的基础。

435 五、研究方法

436 (一) 经典研究方法

437 基于个体密集 PK 数据的非房室模型和房室模型分析方
438 法在量化小样本平均 PK 参数领域有重要作用，多数健康受
439 试者临床试验，比如生物利用度和生物等效性研究、食物效
440 应研究、药物相互作用研究、肝/肾功能不全等特殊人群患者
441 研究等，都基于此类研究方法。

442 经典药代动力学研究通常采用密集采样设计并用描述
443 性统计方法报告研究结果，例如研究终点指标的平均值、中
444 位数、最小值、最大值、标准差、几何均值、频数（率）等，
445 初步描述药物的 PK、PD 及安全性特征。最常见的 PK 分析
446 是利用非房室模型分析法（NCA）来描述药物的 PK 参数。

447 （二）基于模型的研究方法

448 基于模型的研究方法应用于创新药研发的各个阶段，常
449 用模型包括群体药代动力学模型、基于生理的药代动力学模
450 型、基于模型的荟萃分析、疾病进展模型等。

451 群体药代动力学主要用于基于大样本的患者和健康受
452 试者 PK 数据来研究造成个体间暴露量差异的因素，密集和
453 稀疏数据都可以被采纳。群体分析方法的优势是可以考察 PK、
454 PD 的个体间变异、分析变异来源，如内在因素和外在因素
455 对总变异的贡献并量化无法确定来源的随机变异，结合药物
456 暴露-效应关系分析的结果，判断是否需要某些特殊人群进
457 行相应的剂量调整。

458 随着新药研发知识的积累，一些跟人体相关的影响药物
459 PK 的共性知识逐渐完善，可以被用于构建基于生理的药代
460 动力学模型。这种分析方法可以用于指导药物相互作用等研
461 究。应用此类模型时建议与监管部门沟通。

462 (三) 其他前沿方法

463 近年来，一些新技术的理论和方法得到了快速发展，逐
464 步应用于创新药临床药理学（包括定量药理学）研究中的暴
465 露-效应关系分析、用法用量设计和优化等领域，如定量系统
466 药理学（Quantitative Systems Pharmacology, QSP）、机器学习
467 （Machine Learning）、人工智能（Artificial Intelligence, AI）
468 等。创新药开发人员可以在科学合理的条件下，采用这些新
469 技术进行研究探索。采用新技术和新方法时，应有一定的评
470 估或验证。

471 六、研究设计的总体考虑

472 在当代创新药研发全过程中，临床药理学各项研究的研
473 究设计、开展时机等都发生了变化，具有一定的灵活性，可
474 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
475 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
476 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
477 的的临床药理学研究嵌套在 II、III 期临床研究中进行。

478 (一) 独立研究设计

479 前文所述的各项临床药理学研究可以进行独立研究设
480 计，采取分别开展某项研究的策略开展研究。此时，可以避
481 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
482 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

483 的药代动力学和药效动力学特征，比如剂量-暴露关系、食物
484 效应等问题，通常可作为撰写说明书相关内容的稳健证据。

485 (二) 合并研究设计

486 有些情况下，不同临床药理学研究项目可能可以合并到
487 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
488 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
489 物质平衡研究或 C-QT 研究，同时探索性考察食物效应或某
490 项代谢酶/转运体的药物相互作用情况等。

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

495 (三) 嵌套研究设计

496 某些临床药理学研究可以通过恰当设计嵌套在安全有效
497 性临床研究中。嵌套模式可以不同，比如单独某群体考察
498 PK 或 PK/PD 问题，或者全部临床研究受试者均考察这些问
499 题。

500 为进行人体药代动力学/药效学分析，应收集参与临床研
501 究的尽可能多的受试者的 PK 数据，从早期单次和多次给药
502 剂量递增健康受试者或患者的密集 PK 数据到确证性临床研

503 究患者的稀疏 PK 数据，用于探索个体间 PK 变异的来源以
504 及进行患者体内暴露-效应关系分析。

505 **七、化学创新药和生物制品创新药的基本考虑**

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

508 相对于化学药物结构已知，大多数的生物制品是复杂的
509 混合物，其覆盖面广，包括疫苗、血液制品、细胞治疗、基
510 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
511 物的研究方法较为接近，但因分子结构存在较大差异，二者
512 的临床药理学研究也存在不同之处。

513 在药物吸收方面，与大多数治疗性蛋白药物通过肠道外
514 途径给药不同，化学药物的结构、理化性质和生化特性能使
515 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
516 理学作用。多数化学药物通过优化后可以做到口服给药。在
517 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
518 互作用的研究。

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

524 在考虑和设计遗传药理学研究时，化学药物应注意所涉

525 及的代谢酶和转运体是否存在遗传多态性，并根据遗传多态
526 性可能产生的影响选择不同的研究方法。

527 对于治疗性蛋白药物，其在体内经催化降解为小的蛋白
528 或氨基酸并通过肾脏排出体外。物质平衡研究对确定治疗性
529 蛋白药物的代谢及排泄方式一般意义不大。药物相互作用研
530 究的考虑主要有以下方面：（1）本身是炎性因子或能够调节
531 炎性因子，从而改变代谢酶的表达，（2）通过影响生理过程
532 （比如胃排空），从而改变其他药物的吸收，（3）影响药物
533 靶点或靶点介导的药物消除而产生药物相互作用，（4）通过
534 影响 FcRn 而产生药物相互作用，（5）为免疫抑制剂，通过
535 影响免疫原性而产生药物相互作用。针对治疗性蛋白药物消
536 除和代谢的特定研究（如微粒体、全细胞或组织匀浆研究）
537 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。

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

544 当治疗性蛋白药物包含 Fc 段时，应考虑和评估 FcRn 遗
545 传多态性对药物 PK 和有效性的影响。

546 免疫原性的考察应贯穿治疗性蛋白药物整个临床研究

547 始终。免疫原性问题可能影响生物制品创新药体内 PK 行为
548 以及创新药临床安全和有效性结果。

549 八、监管考虑

550 (一) 申报资料

551 在创新药申报上市申报资料的临床药理学概述性内容
552 中，应提供所有临床药理学研究项目的列表。应简要介绍已
553 完成的体外研究，以帮助阐述药物作用机制（Mechanism of
554 Action, MoA）和解释 PK、PD（包括疗效和安全性）数据
555 等，如渗透性（比如肠吸收、通过血脑屏障）、蛋白结合、
556 肝脏代谢和药物相互作用等。应简要综述各项人体临床药理
557 学研究结果，如健康受试者和/或患者的 PK、PD 和 PK/PD
558 关系的研究，以及内在和外在因素对 PK 和 PK/PD 关系的影
559 响等。应简要阐述研究设计和数据分析的关键信息，比如研
560 究剂量的选择、研究人群、考察的内在或外在因素的选择、
561 PD 终点的选择以及采用经典方法或者基于模型等方法收集
562 和分析数据用于评估 PK、PD 等。

563 创新药上市申报资料中应提交每一项独立临床药理学
564 研究的详细内容，比如食物效应研究、药物相互作用研究和
565 肾功能不全患者 PK 研究等，包括研究方案（需提供历次方
566 案的修订版本、修订依据、伦理批件等）、统计分析计划，
567 研究总结报告，统计分析报告等。分析体内研究结果时，应
568 结合体外研究数据，进行体内-体外相关性分析。应关注 PK

569 和 PD 结果的异常数据，充分分析个体间和个体内变异及其
570 带来的临床影响。

571 应提交完整的药代动力学研究报告、群体药代动力学研
572 究报告、暴露-效应关系分析报告等。除常规申报资料要求外，
573 应提供全面的 PK 参数，包括但不限于清除率、表观分布容
574 积、消除半衰期、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$ 比值、 C_{max} 、
575 t_{max} 等。群体药代动力学研究报告和暴露-效应关系分析报告
576 等应按照国内外相关法规和指导原则要求提供全面的原始
577 数据和程序代码等。除了描述性数据结果分析之外，建议尽
578 可能同时使用图表等形式直观呈现研究结果和影响的决策。

579 根据临床终点指标或非临床终点指标进行的暴露-效应
580 关系分析来支持药物疗效或者关键临床研究剂量和申报上
581 市剂量时，应在暴露-效应关系报告中详细阐述所选择指标的
582 科学合理性，以及与临床终点的相关性。

583 (二) 数据分析

584 如果某项临床药理学研究开展了多个独立研究，比如某
585 创新药开展了多个独立的 PK 研究，此时应根据数据汇总和
586 分析数据集情况，整理相关内容，并完整递交到监管机构。
587 将多项独立研究结果汇总后进行分析和解读时，应充分分析
588 不同研究的关键设计（比如不同的研究剂量、采血点等）的
589 异同点，以及对于汇总数据分析的可行性和结果解读的影响

590 等。

591 对于多个临床药理学研究项目合并到同一个研究的情
592 况，应提供该研究的详细方案设计及其科学考量、研究结果
593 对于回答不同临床药理学问题的可行性。如果以合并研究的
594 研究结果直接作为说明书中临床药理学相关问题的科学依
595 据，应在申报资料中充分分析科学性。

596 根据临床研究具体设计，通过嵌套研究收集到的临床药
597 理学研究数据，可采用建模与模拟方法进行数据分析。

598 **（三）说明书**

599 创新药申报上市的同时，应根据说明书制定的相关法规
600 要求，结合非临床和临床等研究结果草拟说明书内容，并提
601 交监管部门。

602 如果未开展某项临床药理学研究，需在申报资料中充分
603 阐述科学合理性和原因，同时阐述说明书中相关项目的撰写
604 内容及其科学考虑等。

605 比如创新药上市前未开展任何食物效应研究或者确证
606 性试验中全部受试者均空腹服用研究药物时，通常说明书的
607 用法用量只能采用空腹服用方式，这将对创新药上市后患者
608 服药带来一定的依从性问题。

609 **（四）其他情形**

610 对于罕见病用药和附条件批准上市等特殊情况，可结合

611 药物特性、适应症患者和临床需求等情况具体问题具体讨论
612 和综合评估。

613

614 **参考文献**

- 615 1. ICH M4E: The Common Technical Document on Efficacy,
616 Jun 2016
- 617 2. ICH E4: Dose-Response Information to Support Drug
618 Registration, Mar 1994
- 619 3. ICH E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval
620 Prolongation and Proarrhythmic Potential for
621 Non-Antiarrhythmic Drugs, May 2005
- 622 4. 《模型引导的药物研发技术指导原则》，NMPA, 2020 年
623 12 月
- 624 5. 《群体药代动力学研究技术指导原则》，NMPA, 2020 年
625 12 月
- 626 6. 《儿科用药临床药理学研究技术指导原则》，NMPA, 2020
627 年 12 月
- 628 7. 《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》，NMPA, 2014
629 年 7 月
- 630 8. 《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》，NMPA, 2021
631 年 1 月
- 632 9. 《治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则》，

- 633 NMPA, 2021 年 2 月
- 634 10. 《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动
635 力学研究技术指导原则》(待发布), NMPA, 2021 年
- 636 11. 《创新药食物影响研究技术指导原则》(待发布),
637 NMPA
- 638 12. 《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则》(待
639 发布), NMPA
- 640 13. 《创新药研发过程中生物利用度和生物等效性研究的
641 一般考虑》(待发布), NMPA
- 642 14. Yaning Wang, et al.. Model-Informed Drug Development:
643 Current US Regulatory Practice and Future Considerations.
644 Clin Pharmacol Ther. 2019 Apr;105(4):899-911.