

本周更新内容

目录

1.关于公开征求《药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	2
2.关于公开征求《抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	3
3.国家药监局药审中心关于发布《可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求》的通告（2024 年第 45 号）	5
4.2024 年 10 月 29 日中药品种保护受理公示	9

1.关于公开征求《药物浓度-QTc临床研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药品监督管理局药品审评中心

发布日期：2024年10月25日

发布目的：为科学指导和规范创新药对QT间期影响的药物浓度-QTc（C-QTc）临床研究以及进行研究结果分析。

发布内容如下：

某些非抗心律失常药物具有使心脏复极化延迟的不良作用，在心电图上表现为QT/QTc间期延长，可能导致尖端扭转型室性心动过速（Torsade de Pointes, TdP）。TdP心电图表现为快而不整齐的QRS波，振幅极性围绕等位线发生周期性扭转。TdP反复发作可能导致晕厥，诱发恶性心律失常甚至进展为室颤而猝死。QT间期延长的程度与TdP之间存在一定的相关性，因而QT间期延长可被看作是药物致心律失常危险性的标记物。

2017年中国加入ICH后，须按照ICH的技术标准研发和监管新药。ICH E14/S7B发布QT/QTc间期延长及潜在致心律失常作用的临床和非临床评价问与答》于2023年7月31日在我国正式实施，正式提出非抗心律失常创新药（以下简称（“创新药”）在我国注册上市前应完成充分的心脏安全性评价，系统考察其对QT/QTc间期的影响。C-QTc研究具体研究设计、数据分析和相关考虑等亟待解读和引导。

创新药QT临床研究可分为2类，即TQT临床研究和C-QTc临床研究。与TQT研究相同，C-QTc研究的目的是不在目标患者人群中确定发生TdP的风险，而是确定是否需要更多研究数据来支持对相关风险的评估。本指导原则旨在提供有关C-QTc研究的设计、实施、数据分析和结果解读的建议，阐述采用C-QTc研究替代标准的TQT研究的相关考虑，以指导创新药C-QTc研究高质量和高效率地实施、完成以及评估。主要关注创新药临床研发阶段的C-QTc研究。已批准药物拟用新用法、用量或新给药途径时，如导致体内暴露量（如最大峰浓度）显著升高，亦可参考本指导原则。通常适用于具有系统性暴露的非抗心律失常的新药。对于局部给药且系统吸收极低或仅局部分布的药物可能不适用；对于抗心律失常药物，影响QT/QTc间期可能是药物作用机制的一部分。若拟开发控制心律失常以外的适应症时，也应予以关注。

TQT研究一般在临床试验II期或之后进行，而对于C-QTc研究，鼓励在创新药早期如剂量递增临床研究阶段，通过嵌套式研究设计开展，考察创新药的心脏安全性风险。

C-QTc 研究作为 TQT 研究的替代方案，必须同时具备以下三个关键条件：

1. C-QTc 研究的剂量设计应可获得超过高临床暴露量(high clinical exposure, HCE)至少 2 倍的暴露量，此时评估的药物对 QT/QTc 间期的延长作用，可在保证在无阳性对照时，研究结论的灵敏度和可靠性；

2. 高质量的临床研究设计、方案实施和数据采集，以确保高质量 ECG 数据。试验和数据质量应符合 ICH E14 对 TQT 研究的标准（具体可参见 ICH E14 2.2.1 和 2.5.1）；

3. 对于同一套浓度-效应数据，采用不同基本假设的模型分析可能得出不一致的结果。因此，C-QTc 模型化分析方法和关键问题需在建模分析计划(Modeling analysis plan, MAP)中明确和预先设定，以减少分析时的主观性所致的分析结果偏倚。需特别注意区分线性模型和非线性模型的应用前提。在满足上述条件后，如果获得 C-QTc 研究阴性结果（详见第二部分），且其他心脏安全性风险较低，通常可豁免 TQT 试验。

第二部分主要阐述有关 C-QTc 研究的设计、实施、结果分析和决策的建议，以指导药物 C-QTc 研究高质量和高效地科学实施。主体内容包括三部分内容，分别为“研究设计”、“数据分析”、“研究决策”。“研究设计”部分主要阐述 C-QTc 临床研究的总体考虑，以及临床研究设计的相关考虑，如研究人群、对照组的设计、研究剂量、样本量和心电图采集与数据读取；“数据分析”部分主要涵盖 C-QTc 模型建立的分析计划、数据、探索性分析，模型的构建、评价和预测，以及分析报告的撰写；“研究决策”部分主要阐述了 C-QTc 研究为阴性与阳性结果的判定、药物致心律失常作用为低风险或是高风险结论的相关考虑。

具体内容详见附件 1《药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则（征求意见稿）》。

2.关于公开征求《抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月25日

发布目的：为了鼓励和引导工业界有效开展抗体偶联药物的临床药理学研究，获得其药代动力学和药效学等特征，探索和优化给药方案，支持探索性和确证性临床研究设计。

发布内容如下：

抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, 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药

物（即载荷，如高杀伤性的细胞毒性药物）偶联起来。ADC 具有大分子药物和小分子药物的双重属性，其临床药理学研究具有一定的特殊性。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。

ADC 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，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致不良反应的显著增加。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，需要同时充分考虑 ADC、抗体和载荷的 PK 和 PD 特征。机体不仅靠 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 的给药方案优化还需考虑机体的肿瘤微环境、免疫平衡状态等。ADC 暴露量的细微变化即可能对安全性和/或有效性产生影响，使得基于内在和外在因素，如肝/肾功能不全、药物-药物相互作用（Drug-drug interaction, DDI，简称药物相互作用），对给药策略进行调整具有挑战性。应在 ADC 早期临床阶段中评估内在和外在因素对药代动力学、药效学以及安全耐受性的影响，为 ADC 给药策略调整提供依据。

临床药理学研究的主要考虑和技术要点包括早期探索性临床研究、内在因素和外在因素的影响、暴露-效应关系、QT/QTc 间期延长研究、免疫原性、生物分析。

早期探索性临床研究可为后续临床研究的给药方案如剂量、给药间隔、给药方式、合并用药等，纳入人群范围，以及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探索性临床研究的主要内容之一。鼓励在较宽剂量范围内进行探索，阐明 ADC、各组成部分及代谢物（如有）的 PK 特征和安全耐受性，还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、受体占有率等进行药效学研究。进一步对暴露量、药效学指标和安全性/有效性结果进行相关性分析。

ADC 放射性标记人体物质平衡研究的开展可能存在一定风险或困难。在这种情况下，可基于早期临床试验、动物研究和/或载荷的体外研究结果分析尿液和粪便中的排泄代谢物，评估或预测有效载荷在人体中的消除路径。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。

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。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。除剂量-效应关系分析外，建议开展暴露-效应关系分析（Exposure-Response, E-R），以有效支持剂量探索和/或给药方案的选择和优化。

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，除非机制方面或非临床/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 QT 延长风险。

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。结合 ADC 的结构特点以及非临床研究中的免疫原性研究结果，对 ADC 免疫原性进行全面分析和全生命周期管理。在临床阶段，建议从早期临床研究，如首次人体试验，即开始关注并评价免疫原性。

ADC 的偶联结构特性导致其体内过程多样以及可能发生时间/过程依赖性变化。因此，生物分析方法具有一定的复杂性，应对 ADC 及其组成部分进行检测。稳健的生物样品分析方法是支持 ADC 的开发的重要基础。在进行药代动力学样品生物分析前，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测定方法应足够灵敏，以检测可能具有临床意义的全身暴露的微小变化。

目前 ADC 的靶点和适应症不断扩大。新类型的 ADC 研发不断出现，与目前已有的 ADC 一样，新类型的 ADC 结构中的各个组成部分以及偶联方式、DAR 值等都可能影响到药物的安全性和有效性。应基于其结构特点、作用机制、作用人群等因素开展临床药理学研究，阐明药物安全耐受性，充分探索安全性和有效性的 E-R 关系及其关键影响因素，为目标适应症人群/亚人群、用法用量的优化等提供依据，并支持后续研究决策、风险获益评估和注册申报。

具体内容详见附件 2《抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则（征求意见稿）》。

3.国家药监局药审中心关于发布《可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求》的通告（2024年第45号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月29日

发布目的：为提高企业研发和申报的规范性、建立科学规范的审评体系、加快国内细胞和基因治疗产品的高质量发展。

发布内容如下：

近年来，慢病毒载体在临床上得到广泛应用，其可以直接作为载体产品用于人体，也可以介导目的基因在靶细胞（如T细胞、NK细胞、干细胞等）的转移和表达以制备体外基因修饰细胞用于人体。目前临床使用的慢病毒载体系统经过改造和优化，避免同源/非同源重组形成可复制型慢病毒（Replication competent lentivirus, RCL）。虽然这些改造极大降低了形成RCL的风险，但由于对RCL形成机制和结构的研究尚不充分，且RCL可能产生的产品质量风险、对患者的临床风险以及可能的公共生物安全风险，目前各国监管机构仍将RCL检测作为慢病毒载体质量研究和控制的重要项目。

稳定的慢病毒载体包装细胞系不容易制备和获得，通常使用多个质粒瞬时转染细胞用于慢病毒载体的生产。目前以HIV-1病毒骨架结构为基础并采用水疱型口炎病毒糖蛋白（Vesicular stomatitis virus glycoprotein, VSV-G）进行包膜替换的慢病毒载体在临床上得到广泛应用，下述内容旨在针对这类慢病毒载体系统的RCL检测问题提出一般性技术要求，但不包含体外转导细胞RCL检测相关技术要求。

问题与答复：

问题	答复
检测样品	
1. 慢病毒载体生产阶段，病毒载体上清液和生产终末细胞同时检测或选择其一？ 每个生产批次的病毒载体上清液和生产终末细胞是否均要求检测 RCL？	慢病毒载体通常采用多个质粒瞬时转染细胞进行生产。根据RCL形成机制，在病毒载体包装阶段，转移质粒与包装质粒可能在细胞中发生同源序列重组形成具有复制能力的病毒，另外，质粒载体与细胞中潜在的内源性病毒颗粒基因组也可能发生同源或者非同源重组形成具有复制能力的病毒。考虑到基因重组形成RCL的风险在批次之间可能存在差异，且研究发现病毒载体上清液和生产终末细胞并不总是一致的检测到RCL。因而，为确保病毒载体阶段无RCL风险，建议每个临床试验用批次和商业化生产批次的病毒载体上清液和生产终末细胞均需要采用细胞培养法进行RCL检测。
2. 慢病毒载体生产阶段，RCL检测样品选择的一般考虑？	通常情况下，应选择最易检出RCL的样品进行检测。考虑到下游纯化工艺可能会破坏样品中可能存在的RCL，因而，在条件允许情况下，检测样品优先选择未处理的病毒载体上清液。 按照慢病毒实际的商业化生产工艺情况以及取样量计算的要求，可能存在未处理的病毒载体上清液取样量较大，现有的检测条件和检测能力无法满

	足要求。因而，可以根据病毒载体生产工艺特点选择适宜阶段的样品（如浓缩后病毒载体上清液）或病毒成品进行RCL检测，但需要根据具体情况进行评估和验证，以确保检测方法的可靠性和准确性。需要特别关注，经浓缩处理的病毒载体上清液或者病毒成品滴度较高，可能对扩增细胞有毒性，因而试验中需要设计合理的预实验评估检测样品对检测方法的干扰。
检测量	
1. 病毒载体上清液 取样量如何计算？	<p>根据早期使用逆转录病毒载体的经验（包括生产经验和临床使用经验），建议取至少5%的未处理的病毒载体上清液进行RCL检测。但随着工艺优化及发展，以及临床使用经验的持续积累，推荐测试足够的病毒载体上清液，以确保取样量满足检出1RCL/剂量的可能性为95%。</p> <p>按照现行 FDA 指南中计算公式，病毒载体作为体内基因治疗产品时，需要检测的病毒成品体积需要根据病毒成品的滴度代入公式进行计算。病毒载体作为体外基因修饰系统时，需要检测的病毒成品体积需要根据病毒成品滴度、感染复数、体外转导细胞数量等代入公式进行计算。如果检测的样品是未处理的病毒载体上清液或经浓缩处理的病毒载体上清液，由于以上样品滴度与病毒成品滴度存在差异，因此需要取更大体积的未处理病毒载体上清液或经浓缩处理的病毒载体上清液，以确保取样量满足检出 1RCL/剂量的可能性为95%。实际检测体积建议以未处理的病毒载体上清液或经浓缩处理的病毒载体上清液的实际测定滴度代入公式进行计算。公式见下：</p> $V_t = - (1 / (1RCL / \text{剂量当量})) \ln(1 - 0.95)$ <p>其中V_t代表样品检测量。剂量当量：对于病毒载体直接作为体内基因治疗的产品定义为临床一次给药的最大剂量；对于体外基因修饰细胞产品，定义为病毒载体转导每个生产批次最大细胞量下使用的病毒载体的量。</p> <p>同时，考虑到产品研发早期阶段可能还未完全确认慢病毒转导体外细胞的最大剂量信息，可能无法基于计算公式得到需要检测的病毒载体上清液的最大量，也可以考虑采用5%的未处理病毒载体上清液进行检测。</p> <p>申报资料中应明确检测样品，如未处理的病毒载体上清液、浓缩后病毒载体上清液、病毒成品等。申报资料还应详细提供样品检测量计算的过程及依据，以确保取样量满足检出1RCL/剂量的可能性为95%。</p>
2. 生产终末细胞检测 量如何计算？	生产终末细胞指收获病毒载体上清液阶段分离的细胞或者多次收获病毒载体上清液最后获得的细胞。检测量通常按照总细胞量的1%计算或1×10 ⁸ 个，以较小细胞量作为检测量。
检测方法	

<p>1. 细胞培养法检测RCL只进行连续扩增培养，而不在扩增期后增加指示期是否可行？</p>	<p>缺少辅助基因的病毒可能相比野生型病毒增长速度有所减缓。而且，慢病毒载体中P24蛋白残留和质粒残留（如VSV-G）可能造成假阳性结果。此外，在没有RCL的情况下，在扩增期细胞中可能发生低水平的序列转移（如psi-gag）造成假阳性结果。因此，在扩增期后增加指示期培养再进行检测可以尽可能确保检测结果的准确性和可靠性。如果在扩增阶段有充分数据证明连续传代培养可以去除残留的蛋白（如P24蛋白）和质粒残留导致的假阳性风险，或终点检测方法不受质粒及蛋白残留的影响，或者在扩增阶段样品组可以观察到细胞病变，则可不进行指示期。如不能提供充分数据，则建议将病毒载体上清液和生产终末细胞与允许细胞系（如C8166细胞）共培养并至少进行5次传代，以扩增任何潜在的RCL，在扩增培养结束后对共培养物进行离心处理，将收集的上清液再次与C8166细胞进行共培养作为指示期，并收集指示期的样品进行RCL的检测。</p>
<p>2. 细胞培养法检测RCL 仅选择一种终点检测方法是否可行？</p>	<p>由于RCL形成机制较为复杂，结构尚不明确，目前常见的几种终点检测方法均是基于RCL理论上的结构选择的终点指标以侧面反映是否有RCL。由于不同的终点检测方法适用性不同，因而，鼓励申请人采用至少两种不同原理的终点检测方法进行RCL检测，常见的终点检测方法包括序列检测（如psi-gag、VSV-G）、逆转录酶活性检测（PERT）、功能蛋白检测（如p24蛋白）等，以相互验证检测结果的真实性和可靠性。需要注意，如果两个终点检测结果都为阳性，则一般可判断RCL阳性，如果一个终点结果呈阳性另一个终点结果呈阴性，则需要提供充分的调查和研究资料，以确认检测结果的可靠性。</p>
<p>3. 检测方法中阳性对照病毒选择的一般考虑？阳性病毒需要提供哪些研究数据？</p>	<p>临床使用慢病毒的包膜蛋白大多数为VSV-G，理论上使用替换为VSV-G包膜蛋白的HIV作为阳性病毒比使用野生型HIV或减毒HIV更合理。但是，替换为VSV-G包膜蛋白的HIV阳性病毒对人员和环境具有较大危害，目前尚未有充分证据表明RCL与VSV-G包膜蛋白的HIV具有相似的生长特性和理化特性。所以，建议选择满足RCL验证灵敏度要求的野生型HIV、减毒HIV或重组的条件复制型慢病毒载体作为阳性对照病毒，应确保阳性对照病毒的代表性。</p> <p>阳性病毒对于确认检测方法的灵敏度至关重要，因而建议申报资料中提供阳性病毒的来源、制备工艺、主要功能元件及生物学滴度的详细资料，并且关注阳性病毒在贮存期间遗传特性、生长特性、生物学滴度等的稳定性。</p>
<p>4. 实验组设置的要求？实验组中是否必</p>	<p>采用经过验证的方法进行样品检测时，通常需要设立阳性对照组、阴性对照组、抑制对照组和样品组。阳性对照组和阴性对照组对于评估方法的专</p>

<p>须设立抑制对照组？</p>	<p>属性和重现性至关重要，因而实验组中应设置合理的阳性对照组和阴性对照组。</p> <p>由于进行RCL方法验证/确认时使用的样品与实际试验测定用样品可能在病毒滴度、基质成分等方面均存在不同，且研究发现高滴度慢病毒上清液可能对共培养细胞的扩增有抑制作用，进而影响RCL检测灵敏度。同时，检测样品中除病毒以外的其他组分可能也会影响RCL的检测。所以，建议实际样品检测时设置抑制对照组，以证明检测样品对阳性病毒的检出无影响。</p>
<p>5. 细胞培养法中的共培养细胞选择的一般考虑？共培养细胞是否需要建库和检定？</p>	<p>共培养细胞的选择和病毒的包膜有关，同时也要考虑细胞可否支持病毒的复制，通常选择病毒易感和易复制的细胞系作为共培养细胞。目前C8166细胞是比较公认的替换为VSV-G包膜蛋白的HIV病毒易感的细胞系，建议优先选择C8166细胞。如选用其他细胞系应开展全面的方法学研究，并验证方法达到等效性后方可考虑作为共培养细胞。</p> <p>共培养细胞应按照《中国药典》检定用细胞相关要求提供全面的研究资料，如合法来源证明性文件、细胞库建库过程资料、细胞库检定研究资料等。</p>
<p>方法学验证</p>	
<p>1. RCL检测方法学验证的要求？</p>	<p>RCL的检测分为共培养和终点检测两个实验阶段，验证也需要考虑开展两个阶段的验证。共培养阶段应设立合理的阳性对照组、阴性对照组和抑制对照组，并根据终点检测结果进行最终试验结果的判断，通常开展的验证项目包括专属性、检测限、耐用性等，专属性应考虑阳性对照组检出率、阴性对照检出率和抑制对照组检出率，检出率的设定标准应有合理的依据。检测限验证通常通过设置不同稀释度的阳性对照，并确保检出率达到一定标准。耐用性验证应结合可能影响方法的因素进行设置，比如传代代次、传代时间、细胞密度等。RCL的终点检测方法通常是基于生物化学和分子生物学的定量或定性方法，可根据 ICH Q2、《中国药典》关于分析方法验证相关指导原则要求开展相应的验证，一般情况下，定量检测方法应进行专属性、定量限、检测限、准确度、精密度、线性、范围和耐用性等项目的验证，定性检测方法应进行专属性、检测限和耐用性的验证。</p>

具体内容详见附件3《可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求》。

4.2024年10月29日中药品种保护受理公示

发布机构：国家药监局

发布日期：2024年10月29日

发布内容如下：

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	金丹附延颗粒	颗粒剂	江西华太药业有限公司	2024.10.29

详细内容见附件4-2024年10月29日中药品种保护受理公示。

药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则 (征求意见稿)

2024年10月

目 录

第一部分 总 则

1		
2		
3	一、前言.....	3
4	二、意义和适用范围.....	6
5	三、开展时机.....	7
6	四、替代 TQT 研究的条件.....	7

第二部分 细则

7		
8	一、研究设计.....	9
9	(一) 总体考虑.....	9
10	(二) 研究人群.....	10
11	(三) 对照组.....	11
12	1. 安慰剂对照.....	11
13	2. 阳性对照.....	11
14	(四) 研究剂量.....	12
15	(五) 样本量.....	13
16	(六) 心电图采集与数据读取.....	13
17	二、数据分析.....	15
18	(一) 建模分析计划.....	16
19	(二) 建模数据.....	16

20	(三) 探索性分析	18
21	(四) 模型构建	19
22	(五) 模型评价	21
23	(六) 模型预测	21
24	(七) 分析报告	22
25	三、研究决策	22
26	(一) 阴性与阳性结果	23
27	(二) 低风险的研究结论	23
28	(三) 高风险的研究结论	25
29	四、术语表和缩略语表	26
30	(一) 剂量和暴露量的相关定义	26
31	(二) 缩略语表	26
32	五、参考文献	27
33	附录 1	30
34	附录 2	33
35	附录 3	34
36	附录 4	36

37

38

39 药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则：第一部分 总 40 则

41 42 一、前言

43 某些非抗心律失常药物具有使心脏复极化延迟的不良
44 作用，在心电图上表现为 QT/QTc 间期延长，可能导致尖端
45 扭转型室性心动过速（Torsade de Pointes, TdP）。TdP 心电图
46 表现为快而不整齐的 QRS 波，振幅极性围绕等位线发生周
47 期性扭转。TdP 反复发作可能导致晕厥，诱发恶性心律失常
48 甚至进展为室颤而猝死。QT 间期延长的程度与 TdP 之间存
49 在一定的相关性，因而 QT 间期延长可被看作是药物致心律
50 失常危险性的标记物。

51 既往出现过一些药物因存在 TdP 潜在风险而在上市后被
52 要求撤市，这引起了监管部门对药物心脏安全性的高度重视，
53 这些药物涉及到多个治疗领域。尽早开展 QT 研究，可
54 获得药物致心律失常风险的信息，通过早期风险获益评估，
55 对后期临床研究中是否加强心脏安全性监测，以及特殊人群
56 剂量调整的需求提供数据支持。

57 2005 年，人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）发
58 布了《非抗心律失常药物潜在导致 QT/QTc 间期延长和心律
59 失常的临床评价指南》（E14）以及《人用药物延迟心室复极
60 化（QT 间期延长）潜在作用的非临床评价指南》（S7B）。ICH

61 S7B 要求创新药在进入首次人体临床试验前必须进行非临床
62 的心脏安全性评价，ICH E14 要求非抗心律失常创新药在上
63 市前需评价药物对 QT 间期的影响，同时提出了全面 QT/QTc
64 （Thorough QT/QTc, TQT）研究的概念。TQT 研究是指通过
65 药物临床试验对受试者所有心电图变化做出全面的观察和
66 描述，测量 QT/QTc 间期延长情况，明确该药物是否对心脏
67 复极存在影响以及影响程度，判断其引发恶性心律失常的风
68 险，并为决定药物是否进入下一步研发提供支持。

69 上述指南发布后，据统计 2006 年~2013 年间美国 FDA
70 审评的 205 种新药中有 46 种药物被发现具延长 QT 间期的
71 致心律失常风险。但是多年研究事实证明：虽然 TQT 研究对
72 创新药物导致心律失常风险控制起到了极大的积极作用，降
73 低了药物导致心脏事件的发生率，但是，标准 TQT 研究通常
74 在健康志愿者中进行，并需设立阳性对照组，需要较大样本
75 量，实施难度增加，需要耗费巨大的经济成本与时间成本，
76 同时大量健康志愿者暴露在阳性对照中增加了安全性风险。
77 药物研发成本明显增加，使得行业和监管部门均拟寻找新的
78 科学的评价方法。

79 2015 年 12 月，ICH 发布 E14 Q&As(R3) 《非抗心律失
80 常药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评
81 价》，同意某些情况下可通过建立“浓度-效应模型”来评估
82 创新药是否具有潜在的 QT/QTc 间期延长风险，即药物浓度

83 (Concentration)-QTc (C-QTc) 研究, 在达到同等统计功效
84 下它需要较小的样本量, 具有节约时间和经济成本的优势,
85 C-QTc 研究在某些情况下可替代 TQT 研究。

86 C-QTc 研究在早期临床试验中采用小样本试验, 获得密
87 集采样的、与血药浓度匹配的心电图数据后进行分析。C-QTc
88 研究可充分利用所有剂量组和时间点采集到的数据, 在临床
89 研发早期比如剂量递增试验中采集高质量心电图 (ECG) 数
90 据, 应用 C-QTc 建模分析方法, 替代传统的时间匹配的集中
91 趋势分析, 评价 QT/QTc 间期延长风险, 以满足 ICH E14 监
92 管要求。C-QTc 研究现已成为创新药研发中评价 QT/QTc 间
93 期延长风险的首选主流方法, 尤其是在研究药物具有显著的
94 浓度/暴露-QT/QTc 关系, 或难以开展 TQT 研究时, C-QTc 研
95 究可发挥重要作用。C-QTc 研究是科学可靠、且经过多年实
96 践检验和确认的 QT/QTc 间期延长风险的评估方法, 有时可
97 替代 TQT 研究。

98 2017年中国加入ICH后, 须按照ICH的技术标准研发和监
99 管新药。ICH E14/S7B发布《QT/QTc间期延长及潜在致心律
100 失常作用的临床和非临床评价问与答》于2023年7月31日在
101 我国正式实施, 正式提出非抗心律失常创新药(以下简称“创
102 新药”)在我国注册上市前应完成充分的心脏安全性评价, 系
103 统考察其对QT/QTc间期的影响。C-QTc研究具体研究设计、
104 数据分析和相关考虑等亟待解读和引导。

105 二、意义和适用范围

106 创新药 QT 临床研究可分为 2 类，即 TQT 临床研究和
107 C-QTc 临床研究。与 TQT 研究相同，C-QTc 研究的目的是不
108 是在目标患者人群中确定发生 TdP 的风险，而是确定是否
109 需要更多研究数据来支持对相关风险的评估。

110 本指导原则旨在提供有关 C-QTc 研究的设计、实施、数
111 据分析和结果解读的建议，阐述采用 C-QTc 研究替代标准
112 的 TQT 研究的相关考虑，以指导创新药 C-QTc 研究高质量
113 和高效率地实施、完成以及评估。

114 本指导原则主要关注创新药临床研发阶段的 C-QTc 研
115 究。已批准药物拟用新用法、用量或新给药途径时，如导致
116 体内暴露量（如最大峰浓度）显著升高，亦可参考本指导原
117 则。

118 本指导原则通常适用于具有系统性暴露的非抗心律失常
119 的新药。对于局部给药且系统吸收极低或仅局部分布的药
120 物可能不适用；对于抗心律失常药物，影响 QT/QTc 间期可
121 能是药物作用机制的一部分。若拟开发控制心律失常以外的
122 适应症时，也应予以关注。

123 药物本身或其同类化合物或作用机制相似的药物，如果
124 在临床试验期间或上市后的全生命周期中出现了药物相关
125 TdP 或心源性晕厥或猝死等相关不良事件，应特别关注和评
126 估其对 QT/QTc 间期的影响，必要时开展相关研究。

127 生物大分子药物和部分多肽类药物直接作用于离子通
128 道的可能性较低，可能不需要 QT/QTc 间期研究。但是，如
129 果药物的作用机制、或前期非临床或临床研究数据中提示药
130 物有致心律失常的潜在风险，应对 QT/QTc 间期风险进行评
131 估、必要时开展相关研究。

132 三、开展时机

133 TQT 研究一般在临床试验 II 期或之后进行，而对于 C-
134 QTc 研究，鼓励在创新药早期如剂量递增临床研究阶段，通
135 过嵌套式研究设计开展，考察创新药的心脏安全性风险。

136 主要原因是早期剂量递增临床研究的主要目的是探索
137 创新药的临床耐受性/安全性和药代动力学，由于通常从最大
138 推荐起始剂量 (MRSD)，按计划逐级递增剂量且有时可至最
139 高耐受剂量 (MTD)，因此这些研究的暴露量范围通常宽于
140 临床研发后期采用的研究剂量的暴露量范围，即可在相对较
141 宽的剂量/暴露量范围内同步开展 QT/QTc 间期研究，从而获
142 得相应的较宽暴露量范围内（包括高临床暴露）的 QTc 效应
143 数据。

144 在其他临床药理学或临床研究中进行嵌套设计，或者开
145 展独立的 C-QTc 研究时，研究时机综合考虑。

146 四、替代 TQT 研究的条件

147 C-QTc 研究作为 TQT 研究的替代方案，必须同时具备以
148 下三个关键条件：

149 1. C-QTc 研究的剂量设计应可获得超过高临床暴露量
150 (high clinical exposure, HCE) 至少 2 倍的暴露量, 此时评
151 估的药物对 QT/QTc 间期的延长作用, 可在保证在无阳性对
152 照时, 研究结论的灵敏度和可靠性;

153 2. 高质量的临床研究设计、方案实施和数据采集, 以确
154 保高质量 ECG 数据。试验和数据质量应符合 ICH E14 对 TQT
155 研究的标准 (具体可参见 ICH E14 2.2.1 和 2.5.1);

156 3. 对于同一套浓度-效应数据, 采用不同基本假设的模
157 型分析可能得出不一致的结果。因此, C-QTc 模型化分析方
158 法和关键问题需在建模分析计划 (Modeling analysis plan,
159 MAP) 中明确和预先设定, 以减少分析时的主观性所致的分
160 析结果偏倚。需特别注意区分线性模型和非线性模型的应用
161 前提。

162 在满足上述条件后, 如果获得 C-QTc 研究阴性结果 (详
163 见第二部分), 且其他心脏安全性风险较低, 通常可豁免 TQT
164 试验。

165

166 药物浓度-QTc 临床研究技术指导原则：第二部分 细 167 则

168
169 本部分主要阐述有关 C-QTc 研究的设计、实施、结果分
170 析和决策的建议，以指导药物 C-QTc 研究高质量和高效率
171 地科学实施。

172 一、研究设计

173 应制定 C-QTc 临床研究方案，包含研究设计、数据分析
174 以及决策。C-QTc 临床研究中也应关注心脏其他安全性问题
175 的监控，收集相关安全性数据。试验方案应明确制定若发生
176 提示 TdP 的不良事件时所应采取的临床措施。在使用研究药
177 物期间，如果受试者出现通常以下 3 级 AE 的判断标准，即
178 $QT/QTc > 500ms$ ，或 QT/QTc 间期有显著延长，比基线值延
179 长 $> 60 ms$ ，在判断与研究药物相关后，通常考虑该受试者退
180 出研究，但同时也应结合适应症和目标患者人群的耐受水平，
181 综合评估风险获益后，进行综合判断，例如肿瘤药物和罕见
182 病药物等可能有特殊考虑。上述情况均应结合其他心脏安全
183 性风险进行综合评判。

184 上述 3 级 AE 发生后。建议结合发生的受试者比例或者
185 发生频率达到一定水平，则建议考虑停止临床研究。

186 (一) 总体考虑

187 与标准 TQT 研究的质量要求相同，早期研发阶段开展的

188 C-QTc 研究，也应遵照 ICH E14 对研究设计和实施的要求，
189 采集高质量 ECG 数据和 PK 数据，开展 C-QTc 分析。

190 可在剂量递增等临床药理学或临床研究中嵌套设计 C-
191 QTc 研究，或者开展独立的 C-QTc 研究。

192 应控制临床研究中各种混杂因素，确保研究的灵敏度与
193 质量。附录 1 总结了采用 1 期试验数据开展 C-QTc 建模分析
194 以替代 TQT 研究时需考虑的研究设计特征。

195 (二) 研究人群

196 由于健康受试者变异性相对较低，故在安全和可行性允
197 许的情况下，建议 C-QTc 研究尽可能在健康人群中进行。

198 基于安全性与伦理考虑，某些药物的 QT 研究只能在患
199 者人群开展（比如神经安定药或细胞毒抗肿瘤药），既无安慰
200 剂对照或阳性对照，也不能评估高于临床剂量下的延长 QT
201 间期的效应。此时，综合非临床 QT/QTc 风险评估就尤为重
202 要。如果在患者中开展 C-QTc 研究，需要关注以下问题：（1）
203 患者可能除研究药物外同时使用其他药物，某些共用药物可
204 能存在 QT/QTc 间期延长效应；（2）患者 PK 的个体间变异
205 度比健康受试者更高；（3）给予患者安慰剂或阳性对照药可
206 能不符合伦理；（4）可能难以获得高于治疗剂量的暴露量。

207 在药物对 QT/QTc 间期延长的影响未明确之前，受试者
208 通常采取如下排除标准，包括但不限于：基线 QT/QTc 间期
209 延长（如健康受试者经确认 QTc 间期 > 450 ms）；存在导致

210 TdP 的其他危险因素（如心力衰竭、低钾低镁血症、长 QT 综
211 合症家族史等）；与可能导致 QT/QTc 间期延长/TdP 的药物
212 联合使用；潜在束支阻滞，等。受试者不同性别等上述相关
213 问题与 ICH 相关要求保持一致。

214 （三）对照组

215 1. 安慰剂对照

216 应尽可能包括安慰剂队列。纳入安慰剂队列可以用于观
217 测药物作用的昼夜节律及其对 QTc 的影响，以提高在小样本
218 研究中排除延迟 10 ms QTc 效应的把握度。

219 如果未设置安慰剂组，可以考虑采集用药前一天“时间
220 匹配基线”（time-matched baseline）的数据。

221 2. 阳性对照

222 阳性对照用于检验研究系统的灵敏度和可靠性。QT 研
223 究应具检出 QT/QTc 间期延长约 5 ms 的能力，并需要满足以
224 下两个条件以确保分析灵敏度：（1）阳性对照应能显示
225 QT/QTc 间期的显著延长，即双侧 90%置信区间（CI）的下
226 限必须大于 0 ms。这表明研究有能力检出 QT/QTc 间期延长，
227 并对确认研究药物的阴性结果而言至关重要。（2）如果研究
228 药物确实存在约 5 ms（ICH E14 规定的监管关注阈值）的
229 QT/QTc 间期延长效应，则研究应能检出该影响，比如阳性药
230 物的 QT/QTc 间期的点估计应该 $\geq 5\text{ms}$ 。因此，阳性对照的效
231 应大小具有重要意义。

232 嵌套于早期临床研究中评估 QT/QTc 间期延长具有局限
233 性，比如缺少用于评价 ECG 研究灵敏度的阳性对照。在缺少
234 阳性对照时，应在以下条件下评估 QT/QTc 间期延长效应：

235 (1) 达到足够高的临床相关暴露量(通常为高临床暴露量的
236 至少 2 倍); 或 (2) 如果由于安全耐受性等原因，无法在人
237 体使用更高剂量，则需要遵照最佳实践考虑 (Best practice
238 consideration) 开展非临床风险评估作为补充证据。

239 (四) 研究剂量

240 在设计 C-QTc 研究剂量时，在保证受试者安全的前提
241 下，应尽可能获得高于最大治疗剂量下的浓度-效应信息，
242 达到临床相关暴露量尽可能高倍数下的 QT/QTc 间期延长
243 研究结果，以便涵盖重复给药、药物-药物和药物-食物相互
244 作用、器官功能不全或遗传代谢受损等的累积影响，同时也
245 为后续相应人群的用药安全提供支持性证据。

246 另外一个关键考量是为 QT/QTc 研究的灵敏度和可靠
247 性。只有在足够高于高临床暴露量的剂量时(通常为 HCE
248 的 2 倍)，才可以在缺乏阳性对照的情形下，基于获得的
249 QT/QTc 间期影响数据，有把握地评估 QT/QTc 间期延长风
250 险。如果高剂量组的血药浓度大于或等于 HCE 但未达 2 倍
251 HCE 水平，需要增加更高剂量的数据(或某些情况下还需
252 要利用 DDI 以提高暴露)，重新评估 QT/QTc 间期是否延
253 长。如果由于安全耐受性等原因，无法在人体使用更高剂量，

254 则需要遵照最佳实践考虑开展非临床风险评估，或者选择
255 含阳性对照的 TQT 研究。

256 如果未开展更高剂量的研究，申办者应在提交至监管部
257 门的相关资料中充分说明原因并提供支持性证据。

258 (五) 样本量

259 样本量设计时需考虑研究类型（嵌套或独立）、个体间
260 变异等因素。安慰剂组和研究药物组的受试者人数均应保证
261 C-QTc 分析有足够的效力排除 10 ms QT/QTc 间期延长效应。

262 样本量不足导致研究结果不可靠或不确定时，需在后续
263 临床研究中继续采集更多的高质量心电图数据进行相关分
264 析。申报上市时，如果出现上述情况，不排除被要求重新开
265 展相关研究的可能。

266 (六) 心电图采集与数据读取

267 **高质量心电图采集：**每例受试者的心电图应采用经校准
268 的同步十二导联心电图机进行采集，也可选用高分辨率的十
269 二导联动态心电图记录仪（Holter），或心电遥测实时监测系
270 统。若开展多中心研究，应对相关人员进行心电设备操作培
271 训以保持各中心操作技术的一致性。心电图记录设备参数必
272 须一致。

273 饮食种类及进餐时间、受试者身体活动程度、体姿变化
274 和环境温度等对结果均可能有影响，应保持尽可能一致。心
275 电图采集前应保证受试者采用安静卧位时间至少 10 分钟（如

276 适用)。建议同一时间点附近采集至少 3 份高质量的心电图
277 (通常 5 分钟内完成 3 次采集,每次采集间隔至少 1 分钟),
278 取平均值,以减少 QT/QTc 间期测量的变异。不同研究组别
279 的心电图采集条件应保持一致。心电图采集应在采血、生命
280 体征和药效学等评估之前完成,以避免其他研究操作的干扰。

281 ECG 采集时间点应足以表征药物在整个给药期间的
282 QT/QTc 间期延长效应,并应覆盖原药及主要代谢产物(如适
283 用)的血药浓度达峰(T_{max})的附近时间。一般,心电图采集
284 应覆盖给药前 1 小时内和给药后 24 小时,并可根据药物作
285 用机制,消除半衰期,QT 延长滞后现象等因素进行调整。对
286 于多次给药,可以考虑在原药及代谢产物(如适用)达到稳态
287 时采集心电图。心电图的采集时间点应有与之相匹配的血药
288 浓度采样点。

289 **基线心电图:** 基线 ECG 数据的收集对于 C-QTc 分析非
290 常重要。基线测量结果修正可能有几个目的,包括检测交叉
291 影响(交叉试验设计)、减少受试者间变异、昼夜节律及其对
292 QTc 的影响。基线 ECG 有两种采集方式:(1) 给药前基线:
293 通常在给药前采集多个时间点的基线心电图数据。在给药前
294 短时间内采集 ECG 基线是最常用的方法,如纳入安慰剂组
295 的早期 I 期平行试验;(2) “时间匹配”基线:在给药前一日
296 相应时间点采集的基线 ECG。当缺少安慰剂组时可采用时间
297 匹配基线以降低昼夜变异对 QTc 的影响。当药物显著影响心

298 率（较基线变化 >10 bpm）时，推荐在给药前一日在广泛的心
299 率分布范围内采集基线 ECG。

300 **ECG 数据读取：**目前用于测量 ECG 的技术可以分为三
301 大类：人工、全自动和半自动（人工与全自动相结合）。建议
302 采用人工判读与全自动判读相结合的方法，避免全自动判读
303 可能在存在噪声或在处理异常 ECG 节律、低幅度 T 波、T 波
304 双相、T 波倒置及 T-U 波融合时产生误导结果，以及全人工
305 判读造成的测量偏倚。

306 读图人员建议是具备心电生理医生资质或心血管医生
307 资质、经过系统培训的研究医生或技师。建议由经验丰富且
308 尽可能有限数量的读图人员分析整个 QT/QTc 间期研究的心
309 电图，最终应由合格资质的临床医生判断心电图是否异常以
310 及该异常是否具有临床意义。

311 同一受试者的心电图尽量由同一位读图人员进行判定。
312 受试者、给药时间和治疗方案应对心电图分析人员设盲，以
313 减少潜在偏倚。为减少潜在偏倚，应采用中心化读图方式进
314 行心电图判定。应进行读图人员个体间和个体内可靠性评估。

315 二、数据分析

316 通常监管关注的阈值平均水平为 5 ms，体现为通过 C-
317 QTc 模型方法估计的药物 QTc 效应的双侧 90%置信区间的
318 上限为 10 ms。当采用 C-QTc 分析作为划分药物风险的主要
319 决策基础时，判定药物开发的后期阶段是否需要扩展的 ECG

320 安全性评价，C-QTc 研究的建模分析应属确证性分析。

321 除另有充分的证据与原因之外，通常推荐预先设定的线
322 性混合效应模型作为排除 10 ms QTc 延长效应的主要分析。

323 (一) 建模分析计划

324 采用不同假设的模型分析相同的浓度-效应数据，可能
325 得到不一致的结果。因此，在分析前须设定建模假设、建模
326 方法、模型选择标准、模型组成依据以及合并不同研究数据
327 的可能性，以减少偏倚。在可能的情况下，应基于药理学知
328 识前瞻性地明确模型特征（如结构模型、拟合优度等）。

329 C-QTc 研究的 MAP 应由专业人员起草，全面陈述 C-
330 QTc 建模各个步骤的详细内容。MAP 可以是一份独立的文
331 件，也可以合并到试验方案的统计分析部分中。MAP 应标注
332 版本及生效日期。如果临床试验方案有修订，MAP 也可以根
333 据需要作相应的调整。MAP 的修订应有充分依据。MAP 的
334 各版本以及修订依据均需提交给监管部门。MAP 主要包括的
335 内容详见附录 2。

336 (二) 建模数据

337 1. QTc 数据

338 药物对复极化的作用易受心率变化影响，因此需要对
339 QT 间期进行心率校正。通常采用 QTcF 进行校正，对心率有
340 显著影响的药物，需要其他校正方法（如 QTcI（每个受试者
341 都需要独立的 QTc 校正参数）或 QTcSPL）。

342 2. 血药浓度数据

343 药代动力学 (PK) 采样点通常多于心电图采样点, 但所
344 有的心电图采样应与 PK 采样同步, 使之匹配。通过 hERG
345 实验评价代谢产物的活性。代谢产物的血药浓度较高且有活
346 性时, 应在 QTc 临床研究中测定代谢产物, 应考虑采样方案
347 的合理性。若代谢产物有活性, 可基于效价与母药的血药浓
348 度合并后进行分析, 或某些情况下分别分析。

349 特殊情况应事先规定, 一般建议:

350 (1) 低于定量下限的数据按缺失数据或者填补为零或
351 者其它小值。

352 (2) 离群值一般不做剔除, 如果剔除应做敏感性分析。

353 (3) 缺失数据一般不做填补。

354 3. 协变量

355 协变量数据指影响 PK 的内部因素和外部因素。前者主
356 要包括年龄、性别、体重、肝肾功能等, 后者主要为合并用
357 药、食物、季节、制剂等。对于健康受试者 C-QTc 研究结果
358 分析, 通常可不进行性别、体重等协变量分析, 除非拟考察
359 感兴趣的协变量的影响。但在患者开展的研究中, 由于差异
360 性较大, 建议开展协变量分析。

361 4. 数据合并

362 当研究条件的差异可能导致结果偏倚时, 不建议合并来
363 自多个研究的数据, 包括以下情形: (1) 如果研究群体分别

364 来自健康志愿者和患者则不能合并；（2）研究对照（例如安
365 慰剂或食物对照）不同；（3）基线和治疗期间的 ECG 采集和
366 测量方法不同；（4）一个研究中的受试者的合并用药或合并
367 症会增加 QTc 间期的变异度，而另一个研究中无此情况。

368 如果有必要合并来自多个研究的数据，以拓宽剂量/暴
369 露量范围、或增加接受高剂量药物的受试者人数，则应确保
370 每个研究的临床实施、受试者管理、ECG 采集和测量、以及
371 生物分析方法均相似并通过同质性检验。否则需要谨慎解释
372 合并之后的研究结果。

373 （三）探索性分析

374 建模前可以通过绘制图表，对数据进行探索性分析，包
375 括对 C-QTc 数据进行图形检视和描述性统计分析，判断研究
376 数据是否支持预设的线性混合效应模型以评估药物及其活
377 性代谢产物的浓度与 Δ QTc 关系。重点考察以下 4 个方面，
378 具体见附录 3:

379 1. 药物是否影响受试者的心率（HR）

380 通常给药后心率较基线（如经基线和安慰剂双校正）的
381 变化均值在 ± 10 bpm 内，则视为研究药物对 HR 无显著影响。
382 需关注的是，给药后心率变化会有波动，建议综合评估具有
383 显著影响的标准，比如考察连续多个点的均值结果。

384 2. QTc 是否与 HR 无关

385 对 HR 影响不明显的药物，通常使用 Fridericia 公式对

386 QT 间期进行校正，获得 QTcF 值，

387 如果研究药物改变心率，则基于受试者个体的校正方法
388 （如 QTcI 或 QTcSPL 等）可作为推荐的校正方式，应关注和
389 评估不同方法的适用条件和注意事项，比如对于 QTcI 校正
390 方法，需采用未给药时的 ECG 数据验证 QTcI 是否与 HR 无
391 关。

392 3. 血药浓度变化与 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 变化是否存在时间延迟

393 血药浓度变化和经“时间匹配”的基线校准的 ΔQTc （无
394 安慰剂对照时）或 $\Delta\Delta\text{QTc}$ （ ΔQTc 经安慰剂基线校正）之间
395 是否存在时间延迟，可以通过检查血药浓度和 QTc 随时间变
396 化曲线（如按时间顺序的平均血药浓度和 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 关系图）来
397 评估，可绘制滞回图进行考察。如果 ΔQTc 或 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 随时间的
398 变化趋势与 PK 曲线一致，即经时过程与药时曲线同步，
399 则可以支持药物浓度和 ΔQTc 效应之间具有直接时间关系的
400 默认模型假设。如果在峰浓度和 ΔQTc 或 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 效应峰值之
401 间出现延迟，则应在建模时考虑延迟时间效应问题。

402 4. 血药浓度与 ΔQTc 是否呈线性关系

403 通过绘制浓度- ΔQTc 趋势线图，来评估使用线性模型的
404 合理性。如果将多个研究的数据汇总，则还应检视每个研究的
405 趋势线。

406 （四）模型构建

407 基线定义：

408 需要预先定义基线类型和时间点，包括给药前时间基线，
409 平均给药前时间基线或者匹配给药前时间基线三种主要类
410 型。

411 通常推荐线性混合效应模型作为主要分析：

412 **C-QTc** 研究结果分析通常采用线性模型。线性混合效
413 应模型适用于大多数健康受试者或者患者中开展的 **C-QTc**
414 研究，包括在单次给药剂量递增研究或多次给药剂量递增研
415 究中的嵌套设计等。除另有充分的证据与原因之外，通常推
416 荐预先设定的线性混合效应模型作为排除 10 ms QTc 延长效
417 应的主要分析方法。Garnett et al. 2018 提出的线性模型是这
418 一领域标准模型，适用于所有含有安慰剂对照组的试验设计
419 类型，针对 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 进行评估。对于没有安慰剂对照组的试验
420 设计类型，则只需评估 ΔQTc 。

421 如有必要，主要代谢产物也需纳入模型构建，然后使用
422 预先定义的准则(AIC/BIC)选择主要模型。

423 通常不建议对血药浓度数据进行对数转化。

424 **C-QTc 模型的校正：**

425 如计算模型不收敛、以及血药浓度与 $\Delta\Delta\text{QTc}$ 存在延迟、
426 非线性相关性等不满足模型假设的情况，需要考虑对线性混
427 合效应模型进行校正或采用其他模型。

428 当血药浓度与 QTc 效应存在延迟时，应首先考虑该延
429 迟现象是否可能由活性代谢产物引起。如代谢产物结合母药

430 依然难以解释延迟效应，可以探索剂量-暴露-效应的机制模
431 型。校正后的模型应当能充分描述暴露和 QTc 的关系。当血
432 药浓度与 Δ QTc 之间存在非线性关系时，应采用最大效应模
433 型（ E_{\max} 模型）等可反映非线性关系的模型。

434 由于 C-QTc 分析结果对于评估药物风险至关重要，因
435 此模型的选择和评价方法应在分析计划中预先设定，以减少
436 偏倚。

437 （五）模型评价

438 模型评价方法需要预先在 MAP 中进行描述。根据预先
439 定义的指标（如目标函数值或贝叶斯信息准则、统计显著性
440 水平、拟合优度图、模型参数估算的标准误差等）选择模型，
441 并遵循规范。选择适当的拟合优度图评价模型，如应用散点
442 图或百分位图描述连续变量（血药浓度、基线 QTc）与模型
443 残差的相关关系，应用箱式图描述分类变量（给药后时间、
444 治疗方式等）与模型残差的相关关系，也可将 C-QTc 观测值
445 的百分位图与模型预测趋势线及其 90%置信区间重叠作图
446 来评价模型的拟合优度。必要时，开展参数敏感性分析等，
447 评价对分析结论的影响。

448 （六）模型预测

449 最终的 C-QTc 模型用于预测临床治疗剂量和超治疗剂
450 量的最大药物浓度几何平均值（ $GM C_{\max}$ ）值下 $\Delta\Delta$ QTcF 的点
451 估计和双侧 90%置信区间。 $GM C_{\max}$ 值、相应的预测平均值

452 以及 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 的双侧 90%置信区间应汇总在表和图中。

453 由于 C-QTc 模型是数据驱动的，采用经验性 PD 模型来
454 描述观测数据，因此不宜将模型外推至建模数据以外的情况。

455 浓度-QRS、浓度-HR 和浓度-PR 分析：如果建模之前进
456 行的探索性数据分析结果显示，浓度-QRS、浓度-HR 和浓度
457 -PR 之间未见明显关系，则不需进行进一步建模分析。如果
458 观察到具有统计学显著意义的关系 ($P < 0.05$)，则应开展与
459 C-QTc 分析类似的分析。

460 无安慰剂时，可采用 ΔQTcF 作为效应值，并采用时间
461 匹配基线校准获得 ΔQTcF ，以最大限度减少 QTc 日变化带
462 来的影响，再结合充分的非临床数据以及剂量-效应关系（如
463 适用）进行分析。

464 (七) 分析报告

465 C-QTc 研究的建模分析报告 (Modeling Analysis Report,
466 MAR) 应是一份独立的报告，参见附录 4。

467 三、研究决策

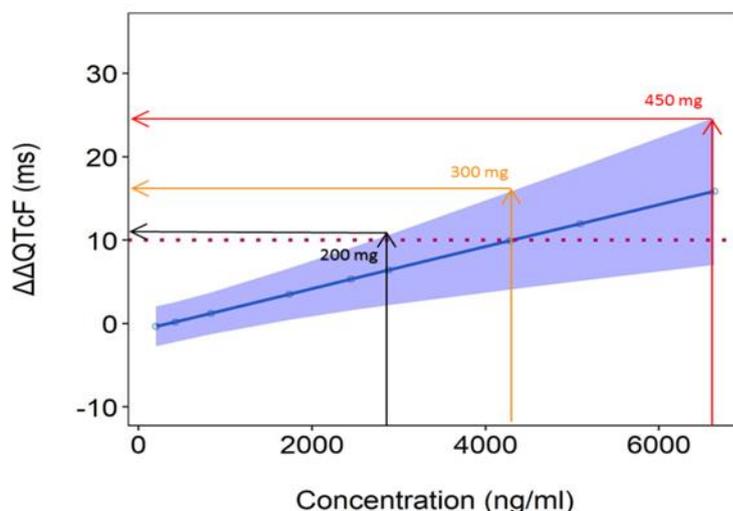
468 QT间期延长风险的总体评估包括非临床研究数据、QT
469 间期延长的时程、QT间期延长的程度、异常值的分类分析以
470 及可能预示患者潜在致心律失常效应的某些不良事件等。

471 C-QTc研究结果可分为阴性或阳性结果，或根据C-QTc
472 研究结果判断创新药由于延迟复极化而致心律失常作用的
473 可能性为低风险或是高风险，从而进行后续研发阶段需否扩

474 展的ECG安全性评估。

475 (一) 阴性与阳性结果

476 通过以上C-QTc模型化分析，当研究获得的最大 C_{max} 几
477 何均值所对应的 $\Delta\Delta QTcF$ 双侧90%CI上限 < 10 ms，则C-QTc
478 研究结果为阴性，否则C-QTc研究结果为阳性。无安慰剂
479 时，针对 $\Delta QTcF$ 进行分析，结果表达类似。



480 图1. 研究剂量的C-QTc结果表达

481 可将治疗剂量、高临床暴露量、超治疗剂量等剂量/暴露
482 量下获得的 $\Delta\Delta QTcF$ 数据绘制到一张图中，可视化比较相应
483 剂量/暴露量下的 $\Delta\Delta QTcF$ 变化情况。

484 如果C-QTc研究结果为阳性，并不意味着该药物即可导
485 致TdP。此时，应理解为在药物研发的后期阶段需要加强ECG
486 安全性评价，并鼓励开展相关研究，以探索发生的机制，进
487 一步评估TdP风险（见ICH S7B）。

488 (二) 低风险的研究结论

489 获得药物不会延长QT/QTc的结论较困难。然而，如果C-

490 QTc研究得到阴性结论（估计 $\Delta\Delta$ QTc最大效应的双侧90%置
491 信区间的上限小于10 ms），则通常提示药物QTc延长高达20
492 ms的可能性较低。如果非临床研究未表明低风险（或未开展），
493 则在临床试验没有阳性对照的情况下，难以得到药物延长
494 QT/QTc间期的风险较低的结论。

495 符合下列三个条件的药物将被认为由于延迟复极化而
496 致心律失常的可能性较低：

497 1. 在高剂量组的临床暴露量 \geq 高临床暴露量的2倍
498 （2xHCE）下，C-QTc研究结果为阴性；或

499 2. 如果分析结果为阴性，并且超过阈值（例如QTc>500
500 ms或 Δ QTc>60 ms）的受试者比例在不同治疗/剂量组之间不
501 存在显著的不平衡，且没有明显的剂量依赖性；或

502 3. 临床ECG评估已涵盖了最大治疗暴露量，但无法获得
503 足够高的倍数（通常为2倍）且无阳性对照的情况下，如果C-
504 QTc分析估计的药物治疗QTc效应为阴性，同时遵循最佳实践
505 条件下的非临床体外研究（hERG安全范围）和非临床体内研
506 究（可涵盖临床HCE）结果为双阴性，其中暴露量水平应涵
507 盖预期的高临床暴露量场景，则综合临床与非临床的结果，
508 表明由于延迟复极化而致心律失常作用的可能性较低。

509 如果在患者人群开展 C-QTc 研究，既无安慰剂或阳性对
510 照，也不能评估高于临床剂量（无法涵盖高临床暴露量两倍）
511 下的延长 QT 间期的效应，如治疗剂量相关暴露量下的

512 $\Delta QTcF$ 双侧 90%置信区间上限 < 10 ms, 此时遵循最佳实践
513 开展综合非临床 QT/QTc 风险评估就特别重要。另外, 还应
514 兼顾 ECG 异常值的分类分析、以及患者可能预示潜在致心
515 律失常效应的不良事件, 综合分析和判断致心律失常作用的
516 可能性。

517 C-QTc 研究作为确证性研究且研究结果表明, 在高临床
518 暴露量时, 模型预测的 $\Delta\Delta QTc$ (采用 Fridericia 方法基于安
519 慰剂校正的 ΔQTc) 的双侧 90% 置信区间的上限 <10 ms, 则
520 在药物研发的后期阶段可依照相关治疗领域的临床实践检
521 测 ECG, 通常无需进行扩展的心电图安全性评估。

522 (三) 高风险的研究结论

523 如果QT间期延长超过监管关注的阈值(结果为阳性),
524 则视为高风险药物, 此时有必要在后期临床研究中进一步加
525 强随访ECG, 应参照ICH相关指南对后续临床研究的心脏安
526 全性评价增加必要的监控措施。随访频次和随访内容应基于
527 发生这种情况的剂量/浓度下所估计的QT间期延长幅度。

528 如果在临床研究浓度下出现QT/QTc间期明显延长, 则在
529 后续临床研究中应充分保护和监控受试者, 收集QT延长和心
530 脏安全性发生的进一步信息, 此时获得QT间期显著延长发生
531 频率的进一步相关信息很重要。

532 四、术语表和缩略语表

533 (一) 剂量和暴露量的相关定义

名词	定义	药物 X 示例 (假设无药物蓄积和线性药代动力学)
治疗剂量	III 期临床试验中的剂量或药品说明书中的推荐剂量	10 mg QD
临床暴露量	最高治疗剂量下的平均稳态最高血药浓度($C_{max,ss}$)	$C_{max,ss}=100$ ng/ml
高临床暴露量	最大治疗剂量与内在或外在因素同时作用时的最高暴露量	DDI 增加暴露量 3 倍, $C_{max,ss}$ 与 DDI 叠加目标: 300 ng/ml
超治疗剂量 (TQT 研究中)	涵盖高临床暴露量的剂量	C_{max} 至少 300 ng/mL, 剂量给予 ≥ 30 mg
豁免阳性对照所需的剂量/暴露量	\geq 高临床暴露量的 2 倍	C_{max} 至少为 600 ng/mL, 剂量给予 ≥ 60 mg

534

535 (二) 缩略语表

缩略语	英文名称	中文释义
PR		心电图中的 PR 间期
QRS		心电图中的 QRS 间期
QT	QT interval on ECG	心电图中的 QT 间期
QTc	QT interval corrected for heart rate	基于心率校正的 QT 间期
Δ QTc	Baseline-corrected QTc interval	基线校正的 QTc 间期
$\Delta\Delta$ QTc	Δ QTc interval corrected for placebo	基于安慰剂校正的 Δ QTc 间期
$\Delta\Delta$ QTcF	Fridericia corrected $\Delta\Delta$ QT interval	采用 Fridericia 方法基于安慰剂校正的 Δ QTc 间期
ECG	Electrocardiogram	心电图

TdP	Torsade de Pointes	尖端扭转型室性心动过速
TQT	Thorough QT/QTc	全面临床 QT 研究
C-QTc	Concentration-QTc	“浓度-效应模型”评估创新药是否具有潜在的 QT/QTc 间期延长风险的模型分析方法
HR	Heart rate	心率
HCE	High clinical exposure	高临床暴露量
CI	Confidence intervals	置信区间
ms	Milliseconds	毫秒
MAP	Modeling analysis plan	建模分析计划
MAR	Modeling Analysis Report	建模分析报告
PK	Pharmacokinetic	药代动力学
PD	Pharmacodynamics	药效动力学
C _{max}	Maximum concentration	最大峰浓度
AUC	Area under the concentration-time curve	药时曲线下面积
T _{max}	Time to reach C _{max}	血药浓度达峰时间
SAD	Single-ascending dose	单次给药剂量递增研究
MAD	Multiple-ascending dose	多次给药剂量递增研究
QTcI	Individually corrected QT interval	基于受试者个体的校正方法
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	人类 ether-a-go-go 相关基因

536 五、参考文献

537 1. NMPA. 国家药监局关于适用《E8 (R1): 临床研究的一
538 般考虑》和《E14: 非抗心律失常药物致 QT/QTc 间期延长
539 及潜在致心律失常作用的临床评价》国际人用药品注册技术
540 协调会指导原则的公告(2022 年第 61 号). 2022 年 8 月 1 日

541 2. NMPA.国家药监局关于适用《S1B (R1): 药物致癌性
542 试验》和《E14-S7B 问答: 致 QT/QTc 间期延长及潜在致心
543 律失常作用的临床与非临床评价问答》国际人用药品注册技
544 术协调会指导原则的公告(2023 年第 33 号). 2023 年 3 月
545 20 日

546 3. ICH E14/S7B Implementation Working Group Clinical
547 and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and
548 Proarrhythmic Potential Questions and Answers E14/S7B Q&As.
549 21 February 2022

550 4. E14 / S7B 执行工作组 QT/QTc 间期延长及潜在致心
551 律失常作用的临床和非临床评价问与答 E14 / S7B 问答.2022
552 年 2 月 21 日

553 5. Food, Drug Administration HHS: International
554 Conference on Harmonisation; guidance on S7B Nonclinical
555 Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular
556 Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human
557 Pharmaceuticals; availability. Notice. Fed Regist 2005,
558 70(202):61133-61134.

559 6. Food, Drug Administration HHS: International
560 Conference on Harmonisation; guidance on E14 Clinical
561 Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic
562 Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs; availability. Notice. Fed
563 Regist 2005, 70(202):61134-61135.

564 7. E14 ICH 三方协调指导原则 非抗心律失常药物致

565 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价 中文
566 版. 2005 年 5 月 12 日.

567 8. E14 Implementation Working Group ICH E14 Guideline:
568 The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and
569 Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs
570 Questions & Answers (R3). 10 December 2015.

571 9. E14 执行工作组 ICH E14 指导原则: 非抗心律失常
572 药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评
573 价 问与答 (R3) 中文版. 2015 年 12 月 10 日

574 10. Garnett C, Bonate PL, Dang Q, Ferber G, Huang D, Liu
575 J, Mehrotra D, Riley S, Sager P, Tornoe C, Wang Y: Scientific
576 white paper on concentration-QTc modeling. *J Pharmacokinet
577 Pharmacodyn* 2018, 45(3):383-397.

578 11. Brooks L, Dolton M, Langenhorst J, Yoshida K, Lien
579 YT (Kayla), Malhi V, et al. Concentration QTc analysis of
580 giredestrant: Overcoming QT/heart rate confounding in the
581 presence of drug - induced heart rate changes. *Clin Transl Sci.*
582 2023 Feb 22;16(5):823–34.

附录 1

表 在 1 期试验中开展 C-QTc 建模分析以替代 TQT 研究时需考虑的研究设计特征

因素	试验设计特征适宜性	考虑	对设计和/或分析的影响
ECG 质量	ECG 记录和分析质量是否足够支持 ECG 间期的有效测定?	<ul style="list-style-type: none"> -最好每个受试者使用相同型号的校准心电图机收集数字心电图 -每个时间点收集多个 (>3) 数据 -心电图读者应不知晓时间和治疗, 同一受试者的所有心电图应由同一位读者进行分析。当进行单导联分析时, 应使用同一导联测量同一受试者的所有心电图 -与手动分析相比, 推荐使用经验证的全自动心电图进行分析, 以避免偏差和对阳性对照的需求 	研究设计需要纳入高质量、稳健的 ECG 记录和分析
剂量	最高剂量是否能够涵盖临床相关暴露量/	<ul style="list-style-type: none"> -预先设定数据合并策略并通过采取相似的研究流程尽量降低试验间变异, 或 	分析方法需要说明合并多个研究数据时的异质性

		-只在预期达到最高暴露量的研究中开展 C-QTc	
	2 倍高临床暴露量的安全窗是否无法达到?	分析灵敏度	研究设计包括阳性对照或采用其他方法评价分析灵敏度
样本量	安慰剂组和治疗组的受试者人数是否足够排除 10 ms 的平均 QT 效应?	-合并研究, 或 -增加样本量, 或 -采用交叉设计	分析方法需要说明合并多个研究数据时的异质性
时间匹配的 PK 采样和 ECG 记录	配对 PK 采样和 ECG 记录的时间是否足够捕捉直接和/或延迟效应?	尽管 E14 指南讨论了时间匹配的 PK 采样和心电图采集, 但实践中难以进行精确的时间匹配。因此, 应在采集心电图信息后立即收集 PK 样本, 以避免心率发生与血液采样相关的自主变化。PK 和 ECG 样本之间的时间窗口的有效性取决于 PK 曲线的变化率。对于速率较慢的药物 (如单克隆抗体), 较长的时间窗口可能是可以接受的	试验设计中包括额外时间点
HR	相对基线 HR 的平均上升/下降是	包括基线日并确保群体中 RR 间期的广泛	试验设计中包括未给药基线日

	否>10 bpm?	分布，用于估算个体特异的 QT 校正或采用其他方法评估 QT/QTc 间期	
--	-----------	---------------------------------------	--

附录 2

表 MAP 的主要内容（包括但不限于）

研究背景	
研究目标	
临床研究	研究数量、研究人群、给药方案、PK 数据采集方案及血药浓度检测方法、心电图数据采集及判读方法等。如纳入 C-QTc 模型研究的数据来自于多个临床研究，还需要描述合并数据的原则，以及在试验实施、受试者管理、心电图采集及分析、PK 样本采集及检测等方面所有纳入的研究的同质性及判断标准
数据管理	使用软件、数据集创建方法、缺失数据处理、异常数据处理、低于定量下限的血药浓度数据处理、QT 间期校正方法等
研究方法	使用软件、数据探索性分析、模型假设的验证、建模步骤、模型建立、模型校正、模型评价、模型预测等
参考文献	
附图及附表	

附录 3

表 探索性分析

图形	检验的模型假设	评价内容	模型影响
按剂量分层的 HR 时间曲线	药物对 HR 无影响	HR 较基线变化 (Δ HR) 以及 Δ HR 较安慰剂变化 ($\Delta \Delta$ HR) 在不同时间、剂量、治疗组间的一致性	-如果观察到剂量或浓度依赖的 HR 效应, QT 与 RR 之间的关系可能在治疗和非治疗期间不同, 影响两种情况下的 QT 校正 -可能违背所采用的 QTc 校正是一种适当的心率校正方法的假设
QTc 相对于 RR 间期	不给药和/或安慰剂组的 QTc 独立于 HR	-线性回归线应显示 QTc 与 RR 间期无关 -不给药和给药时的 HR 范围相似	每个受试者内的 RR 间期分布窄可能导致个体校正因子估算效果差, 从而导致 C-QTc 模型偏倚
平均浓度、平均 Δ QTc (针对无安慰剂组类型) 和 $\Delta \Delta$ QTc (针对有安慰剂组类型) 时间曲线	-探索直接效应假设 -评估 PK/PD 滞后	-PK 和 QTc 时间曲线形状, 例如效应的过程、达峰时间、恢复至基线时间 -PK 和 QTc 的变异幅度	Δ QTc 的高个体间变异可能掩盖平均曲线中的信息, 尤其是对于小样本量研究
C- Δ QTc	评估不同剂量下、不同研究间暴露量和 QTc	-C-QTc 关系的形状 -观测浓度范围内 Δ QTc 幅度	-独立于模型的观测值未经协变量校正, 因此可能与模型预测结果不符

	之间的线性和 异质性假设	-浓度范围涵盖极端临 床暴露量场景	-未解释混杂因素 -剂量/试验间异质性
--	-----------------	----------------------	------------------------

附录 4

表 MAR 的主要内容包括但不限于:

摘要	简述模型分析的目标、方法、关键结果和结论
概述	药物临床药理学特征，临床前/临床心脏安全性评价概述，考虑了内在及外在因素影响后最高的临床相关剂量及暴露量的选择等
研究方法	简述研究设计、给药方案、研究人群、PK/ECG 采集和测量时间点等，如纳入模型研究的数据来自于多个临床研究，应重点评估不同研究在受试者管理、心电图采集及分析、PK 样本采集及检测等方面的差异及数据合并的合理性
研究结果	<p>分析数据集摘要，包括纳入分析的受试者、PK 及心电图数据、QT 校正方法、缺失数据、异常值等；</p> <p>数据探索性分析，评估研究数据是否满足模型假设，包括无心率效应、QT 校准的充分性、无 PK-PD 滞后效应、线性相关性等；</p> <p>模型构建过程；</p> <p>最终模型结果，如 GOF 图及参数列表，其中模型参数可用列表形式呈现，包括参数估计值、标准误、P 值和双侧 90%置信区间等；</p> <p>模型预测结果等</p>
讨论	是否有临床意义；讨论分析数据是否充分性，如，暴露量范围、敏感性分析、模型假设等；如果药物延长 QTc 间期，需要描述考虑了内在及外在因素影响后 QTc 间期延长的患者的情况
结论	参考第四部分“决策分析”
附录	MAP、分析数据集、模型脚本/代码/输出、附表等

**抗体偶联药物临床药理学研究
技术指导原则
(征求意见稿)**

2024 年 月

目 录

一、概述.....	2
二、总体考虑.....	3
三、临床药理学研究的主要考虑和技术要点.....	5
(一) 早期探索性临床研究.....	5
1. 剂量递增研究中的剂量考虑.....	5
2. 扩展研究.....	6
3. 基于 PK 和 PD 的剂量策略.....	7
(二) 内在因素和外在因素的影响.....	11
1. 肝/肾功能不全患者 PK 研究.....	12
2. 药物基因组学.....	14
3. 药物相互作用.....	15
(三) 暴露-效应关系.....	17
(四) QT/QTc 间期延长研究.....	19
(五) 免疫原性.....	19
(六) 生物分析.....	20
四、其它考虑.....	22
五、参考文献.....	23
附录：术语.....	24

1 抗体偶联药物临床药理学研究技术指导原则

2 一、概述

3 抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, ADC）是一类
4 由抗体或抗体片段、连接子和载荷组成的靶向生物药物，旨
5 在通过特定的连接子将靶标特异性的抗体与小分子药物（即
6 载荷，如高杀伤性的细胞毒性药物）偶联起来。抗体或抗体
7 片段（下文统称抗体）主要作用是靶向特异性抗原。连接子
8 主要作用是连接抗体和载荷。载荷通常为分子量小、药效强、
9 血浆半衰期短的小分子化学药物，如微管抑制剂、拓扑异构
10 酶抑制剂、免疫调节剂等。

11 当 ADC 的抗体部分与其靶抗原结合后，通过内吞作用
12 等作用机制，将有效载荷暴露于细胞内靶标，特异性发挥药
13 效，如杀伤肿瘤细胞或通过旁观者效应对临近细胞发挥杀伤
14 作用。理想状况下，经合理设计的 ADC 可将载荷特异性地
15 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、
16 降低脱靶毒性。与载荷的口服及静脉给药疗法相比，ADC 有
17 效载荷的全身暴露可显著降低。

18 ADC 具有大分子药物和小分子药物的双重属性，如大分
19 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
20 胞毒性）。开展必要的临床药理研究，获得 ADC 的药代动力

21 学 (Pharmacokinetics, PK) 和药效学 (Pharmacodynamics,
22 PD) 特征, 探索和优化给药方案, 在支持探索性和确证性临
23 床研究设计中具有关键作用。

24 基于ADC的复杂性和特殊性, 本指导原则重点对创新型
25 ADC的临床药理学研究策略进行阐述。对于已有成熟技术指
26 导原则覆盖的临床药理学研究内容 (如化学药物部分、抗体
27 部分等), 可参考相应技术要求。应用本指导原则设计和实施
28 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
29 调会 (International Council for Harmonisation of Technical
30 Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 和其
31 他国内已发布的临床药理学相关指导原则。

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

36 二、总体考虑

37 ADC 有效结合了抗体的功能 (如对特定靶点的选择性以
38 及可能的药效) 与载荷的药效。目前, ADC 多由载荷对靶细
39 胞发挥杀伤效力, 其毒性是主要的剂量限制因素, 载荷和/或
40 ADC 系统暴露量较小幅度的增加就可能导致不良反应的显
41 著增加。

42 给药策略是影响 ADC 获益风险特征的关键因素。确定
43 和优化给药策略时，需要同时充分考虑 ADC、抗体和载荷的
44 PK 和 PD 特征。应在早期临床研究阶段，尽可能全面了解
45 ADC、各组成部分及其药理活性代谢物（如有）的 PK 和 PD
46 特征，阐释暴露量与安全性和有效性之间的关系。

47 此外，机体不仅靠 ADC 发挥抗肿瘤效应，还可能通过
48 调动或协调效应 T 细胞杀伤肿瘤，因此 ADC 的给药方案优
49 化还需考虑机体的肿瘤微环境、免疫平衡状态等。抗体结合
50 的受体饱和状态、耐受周期、结合频率等肿瘤微环境对 ADC
51 的给药方案优化尤为重要。同时，免疫系统过度活化导致细
52 胞因子水平波动可能触发细胞因子风暴，因此，ADC 给药方
53 案还需考虑机体的免疫细胞亚群平衡等。

54 ADC 暴露量的细微变化即可能对安全性和/或有效性产
55 生影响，使得基于内在和外在因素，如肝/肾功能不全、药物
56 -药物相互作用（Drug-drug interaction, DDI, 简称药物相互
57 作用），对给药策略进行调整具有挑战性。例如，针对某特定
58 人群进行 ADC 剂量调整，以期获得与典型人群中目标组分
59 （通常是载荷）相似的暴露量，但该给药方案的调整可能导
60 致整个 ADC 暴露的改变，从而使得安全性和有效性发生改
61 变。如无充分数据证明这部分人群用药的安全性和有效性，
62 建议避免在该人群中使用。应在 ADC 早期临床阶段中评估
63 内在和外在因素对药代动力学、药效学以及安全耐受性的影

64 响，为 ADC 给药策略调整提供依据。

65 临床研究过程中或上市后发生变更的，应评估变更事项
66 对 ADC 抗体、连接子、载荷及其体内过程（如 PK 行为、裂
67 解过程等）的影响，并参考本指导原则开展必要的研究。

68 三、临床药理学研究的主要考虑和技术要点

69 （一）早期探索性临床研究

70 早期探索性临床研究可为后续临床研究的给药方案如
71 剂量、给药间隔、给药方式、合并用药等，纳入人群范围，
72 以及药效学指标选择等提供重要依据。剂量递增和剂量扩展
73 是早期探索性临床研究的主要内容之一。鼓励在较宽剂量范
74 围内进行探索，阐明 ADC、各组成部分及代谢物（如有）的
75 PK 特征和安全耐受性，还可根据药物作用机制探索合理的
76 药效学指标如生物标志物、受体占有率等进行药效学研究。
77 进一步对暴露量、药效学指标和安全性/有效性结果进行相关
78 性分析。

79 1. 剂量递增研究中的剂量考虑

80 ADC 首次人体试验的剂量选择需要整合所有可用的药
81 效、毒理学、PK 和 PD 等非临床和临床数据。由于 ADC 首
82 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，
83 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
84 身暴露。

85 基于 ADC 的特点，药物治疗过程中可能存在多种不良
86 反应风险，如血液系统、心脏、肺、肝及眼毒性等，应谨慎
87 进行剂量递增，合理设计剂量组。在早期临床试验中探索临
88 床安全性标准如安全剂量（暴露）上限等，将有助于剂量选
89 择，降低药物开发风险。对于以细胞毒性药物为载荷的 ADC，
90 剂量递增阶段可参考化疗药物的剂量递增方法，包括传统的
91 3+3 设计及其衍生设计、加速滴定、定量药理学模型辅助方
92 法等以及相关方法的组合使用。剂量递增过程中，可结合人
93 体安全耐受性表现如剂量限制性毒性（Dose Limiting Toxicity,
94 DLT）的发生率及严重程度等确定是否进入下一个剂量组。
95 DLT 观察期发生的毒性可能是急性的，也可能是在标准 DLT
96 评估期内无法评估的慢性毒性。ADC 长期给药和/或累积暴
97 露可能导致慢性毒性，如周围神经病变或末端器官功能障碍，
98 其发生率和严重程度将影响目标剂量的选择，甚至影响 ADC
99 能否进入临床开发的后期阶段，应将慢性毒性纳入总体安全
100 监测计划。

101 2. 扩展队列研究

102 基于剂量递增阶段获得的初步安全性、PK、PD、生物标
103 志物和疗效数据，在目标人群中选择合适的剂量进行 ADC 剂
104 量扩展，积累目标适应症患者数据，获得更多的安全性经验，
105 并收集 PK、初步疗效、生物标志物和其他终点相关信息。使
106 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

107 续临床试验中的剂量选择和方案设计。

108 3.基于 PK 和 PD 的剂量策略

109 (1) PK 研究

110 ADC 由抗体和载荷通过连接子连接，理想情况下 ADC
111 到达靶部位（如被靶细胞内化后）释放载荷，最大程度地减
112 少非靶部位毒性，同时保证疗效。ADC 的 PK 研究因其结构
113 复杂而具有一些独特的考虑因素。ADC 的靶标类型及表达、
114 抗体、连接子、结合位点、DAR 值和载荷性质均会影响其药
115 代动力学及药效学。应评估体循环中 ADC 及各组分（包括
116 ADC、总抗体、游离载荷等）的 PK 行为，若消除过程产生
117 药理学活性代谢物，也应阐明药理学活性代谢物的 PK 特征。

118 抗体的分子量在 ADC 中占绝对主要地位，且其在作用
119 机制中发挥了重要作用如主导靶向性以及和靶部位的结合
120 等，因此 ADC 的不同组分的 PK 受其 PK 的影响很大。ADC
121 的 PK 特性通常表现为分布容积较低、清除缓慢且半衰期较
122 长。基于 PK 特征的剂量选择时可参考抗体的剂量选择。

123 其他 ADC 组分包括连接子和载荷，以及各组成部分之
124 间的相互作用，也会在不同程度上影响 ADC 的 PK 行为。如
125 连接子稳定性可影响载荷在体循环中的释放程度，从而影响
126 ADC 的清除率。ADC 的药物-抗体比(Drug-to-antibody Ratio,
127 DAR 值)分布也会影响 ADC 的 PK 行为，通常 DAR 值较高
128 的 ADC 清除率较高。载荷或连接子疏水性也可能影响 ADC

129 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、
130 半衰期和 AUC 降低。另外，载荷的作用机制、渗透性、转运
131 行为等性质也会对 ADC 的 PK 行为产生影响。

132 一般而言，建议表征 ADC、总抗体、偶联状态载荷，游
133 离载荷的 PK 行为，还可以基于上述表征描述 DAR 值。ADC
134 药代动力学信息有助于帮助理解 ADC 的体内行为、疗效和
135 毒性的驱动因素以及暴露-反应关系。

136 (2) PD 研究

137 药效学指标包括生物标志物、替代终点、临床终点等。
138 建议从早期临床研究开始，寻找可用于患者选择的预测性生
139 物标志物，并确定一种或多种与常规疗效测量相关的疗效和
140 /或临床获益的替代标志物，建立药效学指标与疗效的相关性，
141 并在整个临床研究阶段持续关注药效学。充分关注靶点性质、
142 表达量以及游离靶点浓度对剂量选择的影响。

143 对于肿瘤适应症的 ADC，疗效指标可考虑最佳总反应
144 BOR、客观缓解率 ORR、反应持续时间 DOR、无进展生存
145 期 PFS 和总生存期 OS。

146 (3) 基于 PK 和 PD 研究的剂量决策

147 ADC 作用机制中抗体和载荷各发挥不同作用，均可影响
148 安全性和/或有效性。因此其最佳给药策略需要综合考虑抗体
149 和载荷的 PK、PD 之间的关系。可基于早期临床研究中获得
150 的 ADC 及其组成部分的 PK 和 PD，及其与安全性和疗效结

151 果的关系对 ADC 进行剂量优化，非临床研究的结果如体外
152 药效学和动物研究结果等也可为剂量决策提供有效参考。

153 给药策略的评估包括给药剂量和给药间隔等。一般而言，
154 对于以细胞毒性药物为载荷的 ADC，在安全可耐受的前提下，
155 提高给药剂量/暴露量可提高治疗响应。有时，适当的给药间
156 隔可以使患者在下一次给药之前从急性脱靶毒性（如骨髓抑
157 制）中恢复；缩短给药间隔可能导致更高的累积 ADC 暴露。
158 给药间隔的决策可综合考虑 PK 特性、安全性、有效性和给
159 药的依从性。最佳给药方案可能最大限度地提高有效性，同
160 时延长急性毒性的发生时间并降低其严重程度。

161 由于 ADC 安全性问题，通常考虑基于体重或体表面积
162 的给药方案，如有证据表明治疗窗较宽也可以考虑其它给药
163 方案。根据体重或体表面积对 PK 的影响大小预估，选择基
164 于体重/体表面积给药或其它给药方案，以降低不同体重/体
165 表面积患者间的暴露变异。必要时，考虑限制治疗周期以缓
166 解迟发性不良事件（如外周神经病变等）带来的长期用药的
167 影响。同时患者的疾病特异性以及生理特征等均可能影响 PK
168 并导致个体差异。建议结合 ADC 的暴露-效应关系（包括有
169 效性和安全性）综合考虑选择合适的给药方案。

170 同一 ADC 在不同适应症患者中的暴露量可能存在一定
171 区别，进而导致对疗效及安全性的影响，开发不同适应症可
172 能需重新考虑剂量选择和优化，最佳剂量可能不同。若 ADC

173 需与其它药物联合使用，也需考虑联合用药的剂量选择和优
174 化。

175 可考虑应用多种定量药理学方法如群体药代动力学、生
176 理药代动力学、基于机制的药效学模型等，表征 ADC 及其
177 组成部分的各阶段 PK 特征、影响因素，通过暴露-效应关系
178 分析阐明暴露量与安全性、有效性之间的关系，支持目标患
179 者人群剂量选择合理性。随着研究的深入，相关研究可基于
180 获得的研究结果不断完善和迭代，及时指导后续研究。

181 ADC 设计旨在提高肿瘤组织中的暴露，同时降低正常组
182 织中的暴露，在临床研究中直接测量组织浓度通常不可行。
183 基于生理药代动力学的模型（ Physiologically-based
184 pharmacokinetic model, PBPK）可用于机制性地探索 ADC 及
185 其组成部分在体内的分布和在组织中的动态暴露，将非临床
186 和临床结果整合起来，预测 ADC 在人体组织中的暴露，帮
187 助理解 ADC 的全身分布及其对疗效/安全性的影响，考察内
188 在和外在因素的影响，为给药方案选择提供依据。

189 基于机制的药效学模型，如定量系统药理学(Quantitative
190 Systems Pharmacology, QSP)模型，将药物作用机制、PK 和
191 PD 信息与疾病病理生理学模型相结合，可以描述 ADC、抗
192 体和有效载荷在肿瘤细胞内外部的处置过程，表征不同 ADC
193 在体内的生理过程和有效载荷的释放机制。QSP 模型在 ADC
194 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

195 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，
196 并及时与监管部门沟通。

197 (二) 内在因素和外在因素的影响

198 ADC 放射性标记人体物质平衡研究的开展可能存在一
199 定风险或困难。在这种情况下，可基于早期临床试验、动物
200 研究和/或载荷的体外研究结果分析尿液和粪便中的排泄代
201 谢物，评估或预测有效载荷在人体中的消除路径。基于上述
202 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
203 策略。

204 肝/肾功能不全、药物基因组学、体重、年龄、性别、种
205 族、药物相互作用等均有可能成为影响 ADC 或其组成部分
206 暴露量的因素。可根据药物特点在不同的研究阶段考虑相关
207 因素的影响：

208 早期临床研究阶段纳入肝/肾功能不全患者或具有药物
209 相互作用的伴随用药患者，例如，根据对药物代谢途径的理
210 解和模拟预估可能的暴露量变化，在较低剂量水平上，依据
211 风险逐步递进的考虑，纳入不同程度肝/肾功能不全患者人群
212 并与典型人群患者进行对比分析。也可开展独立的肝/肾功能
213 不全患者人群研究或DDI研究。

214 可基于载荷的吸收、分布、代谢和排泄信息以及在早期
215 临床研究中获得的 ADC 的安全性和有效性信息，充分评估

216 各种内在因素和外在因素可能的影响，在安全性和有效性研
217 究中纳入肝/肾功能不全患者或具有相互作用的合并用药患
218 者等人群。

219 内在因素和外在因素探索研究中，临床药理学方面的相
220 关考虑如下：

221 1.肝/肾功能不全患者 PK 研究

222 游离载荷和药理学活性代谢物(如有)，可能通过肝或肾
223 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
224 化，从而影响 ADC 的安全性和/或有效性。所有 ADC 均应
225 评估肝/肾功能不全对游离载荷 PK 的影响。某些情况下可能
226 需评估肝/肾功能不全对 ADC 或总抗体暴露量的影响。例如，
227 ADC 中抗体或者抗体片段通过肾脏途径消除，或在肝功能不
228 全患者中观察到 ADC 暴露量的改变。

229 应在肝/肾功能不全患者中评估 ADC 和/或其组成部分的
230 PK 影响，并基于目标人群的药代动力学、安全性和有效性数
231 据，对肝/肾功能不全患者的给药剂量进行合理建议，必要时
232 进行调整，否则应提供合理理由。肝/肾功能不全患者的 PK
233 研究设计可考虑嵌合研究、独立研究等方式。

234 (1) 关键临床研究中的嵌合研究

235 如果关键临床研究中纳入一定比例的肝/肾功能不全患
236 者，同时获得了这些患者的药代动力学数据与安全性和有效

237 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
238 游离载荷、药理学活性代谢物(如有)/或总抗体的影响。采
239 用此种方式时应注意:

240 1) 在非临床和早期临床研究中获得了游离载荷和药理
241 学活性代谢物的足够吸收、分布、代谢和排泄等信息, 经充
242 分风险评估后, 可考虑关键研究中纳入不同程度的肝/肾功能
243 不全患者。

244 2) 在关键临床研究期间应合理设计, 采集充分的药代动
245 力学研究样品, 以尽可能准确估计肝/肾功能不全对游离载荷、
246 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
247 的更多建议, 可参考《群体药代动力学研究技术指导原则》
248 等相关指导原则。

249 3) 在肝/肾功能不全患者中获得充分的安全性和有效性
250 信息, 以合理评估暴露量变化导致的影响及其影响程度。应
251 注意, 关键临床研究中是否能够纳入肝/肾功能不全受试者及
252 其样本量等相关要求, 应基于药物具体情况进行考虑, 并建
253 议与监管机构进行沟通 and 讨论。

254 (2) 肝/肾功能不全患者独立研究

255 还可以针对肝/肾功能不全的特殊人群开展独立研究(例
256 如, 药代动力学研究等), 为相关特殊人群的给药建议提供依
257 据, 具体研究可参考相关指导原则。考虑 ADC 的特性, 在开

258 展和设计此类研究时应注意:

259 1) 基于 ADC 和/或游离载荷的药代动力学特征, 分析其
260 系统暴露可能发生的潜在变化, 如果游离载荷系统暴露量的
261 变化具有临床意义, 应开展必要的独立研究。

262 2) 考虑 ADC 及游离载荷的剂量/暴露-有效性/安全性关
263 系, 评估 ADC 和/或游离载荷的系统暴露变化的预期临床意
264 义。

265 3) 如在安全有效性研究中观察到暴露量的变化提示与
266 安全性风险相关, 尤其是在纳入的肝/肾功能不全患者中具有
267 上述特征, 应考虑开展独立研究。

268 2. 药物基因组学

269 应结合 ADC 的药代动力学特征、游离载荷的系统暴露
270 量以及抗体在 ADC 作用机制中发挥的作用, 考虑基因分型
271 信息对 ADC 暴露或反应的影响, 如: (1) 基因多态性以及抗
272 体靶点的表达程度会影响患者对 ADC 的响应。(2) 相关代
273 谢酶和转运蛋白的功能性基因多态性可影响游离载荷的清
274 除率, 如细胞色素 P450 2D6、乳腺癌耐药蛋白。(3) 抗体介
275 导的细胞毒性 (Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity,
276 ADCC) 可能是 ADC 作用机制中的一个重要贡献性因素, Fc-
277 γ 受体 (Fc γ Rs) 的功能性基因多态性 (Functional genetic
278 variants) 可能影响 IgG 分子与 Fc γ Rs 的结合, 导致 ADCC 改
279 变, 从而影响有效性。

280 3. 药物相互作用

281 在临床应用中 ADC 可能会与多种药物同时使用，从而
282 发生 DDI 风险，导致严重不良反应的发生或改变治疗效果。
283 因此有必要对其发生 DDI 的可能性、严重性及其影响程度进
284 行科学评估，依据评估结果调整给药方案，并在说明书中对
285 临床用药作出建议。评估与 ADC 相关的药物相互作用需要
286 同时考虑 ADC 抗体部分和载荷部分。

287 (1) 载荷的 DDI 风险考虑

288 一般载荷在外周血液循环中的暴露量很低，作为促变药
289 引起其他药物产生 DDI 的风险较小；但是载荷安全窗口窄，
290 作为 DDI 目标药的风险仍然存在，与酶抑制剂合用时，外周
291 血药浓度升高可能会引发安全性问题，需要考虑临床 DDI 研
292 究。

293 基于体外 DDI 研究获得的载荷及其药理学活性代谢物
294 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
295 可能的贡献，建议考虑将游离载荷作为底物进行体内 DDI 研
296 究。尽管游离载荷的全身暴露可能相对较低，仍建议对游离
297 载荷的暴露量进行表征，并评估其作为抑制剂和诱导剂底物
298 的 DDI 风险。

299 (2) 抗体或抗体片段的 DDI 风险考虑

300 一般而言，抗体类药物发生 DDI 的可能性较低。然而，

301 在某些情况下，需要评估抗体的 DDI 风险。如某些治疗性蛋
302 白药物（例如促炎细胞因子或细胞因子调节剂）可以不同程
303 度地影响特定 CYP 酶和/或药物转运蛋白的表达和稳定性。
304 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
305 抗体或 ADC 的消除（例如免疫抑制剂甲氨蝶呤可以改变合
306 用单抗药物的消除）。应视具体情况评估是否需要开展药物
307 相互作用研究。

308 （3）对于联合用药的 DDI 风险考虑

309 为了获得更佳的有效性和降低耐药性，联合治疗已成为
310 抗肿瘤治疗的重要策略和研发方向。在这种情况下，建议对
311 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
312 体表达或结合的影响，以及对人体生理过程以及 PK 特征的
313 影响。联用药物存在以下情况时，应考虑评估 DDI: ①与 ADC
314 具有相同药效靶点；②可阻断或干扰含有人 IgG Fc 功能区的
315 ADC 与 FcRn 结合；③ADC 的 PK 受到免疫原性影响，且联
316 用药物为免疫调节剂。

317 （4）DDI 研究策略

318 开展体内 DDI 研究，制定 DDI 风险防控策略，应基于
319 早期体外 DDI 的表征结果，并考虑目标适应症人群的临床合
320 并用药情况。

321 ADC 开发计划中应首先开展体外药物相互作用研究，考

322 察游离载荷和 ADC 的相关组成部分，是否为 CYP 酶和转运
323 蛋白抑制剂、诱导剂及其底物，进行体外 DDI 风险评估。体
324 内 DDI 研究可通过开展独立的临床研究进行评估，也可在大
325 型临床研究中进行前瞻性设计或嵌套研究以获得足够的体
326 内 DDI 信息。

327 此外，还可以基于体外试验结果和临床药代动力学研究
328 数据，采用 PBPK 模型模拟潜在的临床 DDI 风险。

329 (三) 暴露-效应关系

330 暴露-效应关系是连接给药剂量和药物疗效/安全性指标
331 的重要内容。PK 量化了剂量和暴露量之间的关系以及个体
332 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
333 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
334 个体在疗效/安全性指标上的差异及其影响因素。结合已有的
335 非临床和临床研究数据，科学、充分、可靠地描述暴露-效应
336 (安全性和有效性) 的关系，为后期临床研究中给药策略的
337 制定提供指导和支持，同时为特殊人群的给药剂量提供建议。

338 除剂量-效应关系分析外，建议开展暴露-效应关系分析
339 (Exposure-Response, E-R)，以有效支持剂量探索和/或给药
340 方案的选择和优化。例如，若 C_{max} 与主要不良反应之间相关
341 性明确，可考虑采用降低给药剂量、增加给药频率的给药策
342 略，降低血药浓度峰值，从而提高安全性和耐受性。可基于

343 非临床及早期临床研究阶段获得的生物标志物等药效学、受
344 体占有率以及安全性/有效性等数据进行 E-R 关系分析,非临
345 床阶段的研究结果也可为阐明上述关系提供支持 and 依据。

346 建议对 ADC 及其组成部分的安全性和有效性进行 E-R
347 分析,以支持其剂量选择、剂量优化和剂量调整。此外,ADC
348 的 DAR 值也可能是 E-R 关系分析中的一个重要因素。随着
349 对药物理解的深入,基于前期研究基础,在后期临床开发中,
350 可以重点选择合理的因素进行 E-R 分析,此种情况下,应对
351 不使用某些因素进行 E-R 分析阐述依据。例如,若有效载荷
352 或药理学活性代谢物的全身暴露较低且无临床相关性,则有
353 效载荷或药理学活性代谢物的全身暴露可不作为 E-R 分析的
354 目标因素;若抗体没有药理学活性和/或总抗体浓度与 ADC
355 的浓度高度相关,则抗体和/或总抗体可不作为 E-R 分析中的
356 目标因素等。如选择其它指标进行 E-R 分析,应提供充分依
357 据。

358 此外,如果已知抗体靶标的脱落具有临床意义,则应使
359 用未与脱落靶标结合的 ADC 和/或总抗体进行 E-R 分析。分
360 析时还应考虑:循环中与和未与脱落靶标结合 ADC 的相对
361 浓度,与和未与脱落靶标结合 ADC 浓度之间的相关性,以
362 及与脱落靶标结合 ADC 的药理活性等。

363 经验模型在 ADC 的 E-R 关系分析应用广泛。基于载荷

364 类型和临床相关的毒性类型，尤其当限制性毒性数据为连续
365 变量时，建议建立机制性/半机制性的 PK/PD 模型，通过模
366 拟不同给药频率的效应，优化给药间隔。

367 (四) QT/QTc 间期延长研究

368 ADC 的抗体部分与离子通道直接发生相互作用的可能
369 性较低，通常无需对抗体部分进行 QT/QTc 间期延长研究，
370 除非机制方面或非临床/临床研究数据提示有潜在的致心律
371 失常风险。因此，QT/QTc 间期延长研究应重点关注游离载
372 荷、连接子和药理学相关的代谢物，并且采用与小分子药物
373 类似的方法表征 QT 延长风险。

374 QT/QTc 间期延长研究应参照 ICH 《E14: 非抗心律失常
375 药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评
376 价》、ICH E14 和 S7B QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作
377 用的临床和非临床评价问答、ICH E14 (R3) 非抗心律失常
378 药物致 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床评价
379 问答，以及相关指导原则。应充分证明 QT/QTc 间期延长风
380 险评估及研究计划的合理性，必要时与监管机构沟通。

381 (五) 免疫原性

382 ADC 的免疫原性可能导致具有临床意义的 PK 和/或 PD 特
383 征变化、有效性降低，甚至发生严重的安全性事件。ADC 的
384 免疫原性可能与 ADC 中的各组成部分有关，如抗体/抗体片段、

385 连接子、载荷，其中应重点关注ADC不同于抗体的免疫原性
386 反应。某些情况下可能需要开发多种ADA方法，考察表位/结
387 构域免疫原性对PK、安全性、有效性的影响。

388 结合 ADC 的结构特点以及非临床研究中的免疫原性研
389 究结果，对 ADC 免疫原性进行全面分析和全生命周期管理。

390 在临床阶段，建议从早期临床研究，如首次人体试验，即开
391 始关注并评价免疫原性。由于 ADC 给药后在体内产生抗药
392 抗体（ADA）和/或中和抗体（Nab）需要一定时间，所以免
393 疫原性的样本采集及监测时长应符合 ADC 特点。虽然目前
394 的 ADC 大多使用人源或人源化的单抗，但与单抗相比，其
395 结构复杂性仍可能会增加其免疫原性风险。如果大的 ADC-
396 ADA 免疫复合物被非靶向免疫细胞摄取而导致细胞死亡，则
397 会导致潜在的安全风险。

398 应基于免疫原性结果与 ADC 的 PK、PD、安全性和有效
399 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
400 性阳性且治疗过程中增强的 ADA 的影响。

401 （六）生物分析

402 ADC的偶联结构特性导致其体内过程多样以及可能发
403 生时间/过程依赖性变化。因此，生物分析方法具有一定的复
404 杂性，应对ADC及其组成部分进行检测。稳健的生物样品分
405 析方法是支持ADC的开发的重要基础。在进行药代动力学样

406 品生物分析前，需要根据ADC的组成、理化特性、体内代谢
407 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
408 立合适的生物分析方法，并完成相应的方法学验证。游离载
409 荷的生物分析测定方法应足够灵敏，以检测可能具有临床意
410 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
411 应符合ICH《M10: 生物分析方法验证及样品分析》相关要求。

412 建议从首次人体研究开始至临床研发后期，均应检测
413 ADC、各组成部分及其在体循环中可测定的药理学活性代谢
414 物，以便开展暴露-效应关系的分析。在已充分获得ADC及其
415 组成部分以下信息的情况下，后期临床研究中可以对ADC某
416 个或某几个组成部分减少或不予检测：①早期临床试验的药
417 代动力学特征已充分表征总抗体和ADC浓度之间的相关性、
418 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
419 学、PK或安全性数据可充分阐述ADC的作用机制、非偶联抗
420 体的药理学活性、代谢物的药理学活性等。③已获得了ADC
421 组成部分对安全性和/或有效性贡献的初步暴露-效应数据。

422 若游离载荷浓度较低，无法通过具有足够灵敏度的分析
423 方法实现有效测定，可考虑不对游离载荷定量检测。如果
424 ADC的抗体仅用于充当载体递送游离载荷，并且总抗体浓度
425 与ADC浓度基本一致且高度相关，则可能考虑不对总抗体进
426 行定量检测。抗体靶标脱落至体循环中具有临床意义时，则
427 开发的生物分析方法应能区分未靶标结合的ADC（即，游离

428 ADC) 和靶标结合ADC。

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

432 1.对于肝/肾功能不全研究, 应检测ADC、游离载荷和药
433 理学活性代谢物。如果机制相关, 还应检测总抗体。

434 2.对于QTc评估, 通常仅需检测游离载荷和药理学活性
435 代谢物。

436 3.对于DDI研究, 如果使用足够灵敏的生物分析方法可
437 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
438 性代谢物。但是, 如果抗体预期以抑制剂、诱导剂或底物的
439 形式参与DDI, 也建议在相关研究中检测ADC或总抗体。

440 4.对于药代动力学可比性研究(例如, 对于生产工艺变
441 更、处方变更前后产品), 应检测ADC及其组成部分的浓度。

442 四、其它考虑

443 近年来, 随着生物制药研发技术的不断进步, ADC得到
444 了快速发展。目前ADC的靶点和适应症不断扩大。新类型
445 的ADC研发不断出现, 与目前已有的ADC一样, 新类型的
446 ADC结构中的各个组成部分以及偶联方式、DAR值等都可
447 能会影响到药物的安全性和有效性。应基于其结构特点、作

448 用机制、作用人群等因素开展临床药理学研究，阐明药物安
449 全耐受性，充分探索安全性和有效性的 E-R 关系及其关键影
450 响因素，为目标适应症人群/亚人群、用法用量的优化等提供
451 依据，并支持后续研究决策、风险获益评估和注册申报。

452 五、参考文献

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

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

457 3.国家药品监督管理局药品审评中心，抗体偶联药物药
458 学研究与评价技术指导原则，2023.4。

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

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

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

465 7. 国家药品监督管理局药品审评中心，化学药创新药临
466 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，
467 2021.12。

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

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

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

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

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

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

481 附录：术语

482 本指南中使用了以下术语：

483 药物-抗体比（Drug-to-antibody Ratio, DAR）：，单一抗
484 体或抗体片段上经连接子偶联的载荷数量。

485 抗体偶联药物（Antibody-drug conjugate, ADC）：通过化
486 学连接子与至少一个载荷偶联的抗体，即 DAR 至少为 1 的
487 偶联抗体。

488 非偶联抗体: 不与任何载荷偶联的抗体, 即 DAR 为 0 的
489 抗体。

490 总抗体: 非偶联与偶联抗体 (ADC 中抗体) 的总和。

491 连接子 (Linker): 抗体与载荷之间的化学连接分子。

492 游离载荷: 未与抗体偶联的小分子药物。

493 偶联载荷 (Conjugated Payload): 通过连接子等与抗体偶
494 联的载荷。

495 药理学活性代谢物: 与有效性及安全性有关的非偶联载
496 荷的代谢物。

497 抗药抗体 (Anti-Drug Antibody, ADA): 一般是指免疫
498 原性指免疫系统, 对进入人体的药物产生的免疫应答, 可以改
499 变单抗药物的药代动力学、药效学、安全性和有效性, 并可
500 能引起额外副反应。

501 中和抗体 (Neutralizing Antibody, Nab): 指能够干扰药
502 物与其靶点相互作用的抗药抗体。

503 剂量限制性毒性 (Dose-limiting Toxicity, DLT): 定义为
504 不可归因于疾病或正在研究的疾病相关过程的毒性, 并且可
505 能与服用研究药物有关。

506 最大耐受剂量 (Maximum tolerated dose, MTD): 毒性/
507 耐受性试验中未产生不可接受毒性的最高的剂量。

附件3

可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求

国家药品监督管理局药品审评中心

2024年10月

目录

一、概述.....	2
二、常见问题与解答.....	3
1、检测样品.....	3
2、检测量.....	4
3、检测方法.....	6
4、方法学验证.....	10
三、参考文献.....	10

一、概述

近年来，慢病毒载体在临床上得到广泛应用，其可以直接作为载体产品用于人体，也可以介导目的基因在靶细胞（如 T 细胞、NK 细胞、干细胞等）的转移和表达以制备体外基因修饰细胞用于人体。目前临床使用的慢病毒载体系统经过改造和优化，比如删除非必需基因、删除长末端重复序列与转录起始相关的区域、减少转移质粒与包装质粒序列间的同源性、降低质粒载体/辅助基因序列与包装细胞 DNA 之间的同源性、将辅助基因序列分离于不同的质粒中，避免同源/非同源重组形成可复制型慢病毒（Replication competent lentivirus, RCL）。虽然这些改造极大降低了形成 RCL 的风险，但考虑到关于 RCL 形成机制和结构的研究尚不充分，且 RCL 可能产生的产品质量风险、对患者的临床风险以及可能的公共生物安全风险，目前各国监管机构仍将 RCL 检测作为慢病毒载体质量研究和控制的重要项目。

稳定的慢病毒载体包装细胞系不容易制备和获得，通常使用多个质粒瞬时转染细胞用于慢病毒载体的生产。目前以 HIV-1 病毒骨架结构为基础并采用水疱型口炎病毒糖蛋白（Vesicular stomatitis virus glycoprotein, VSV-G）进行包膜替换的慢病毒载体在临床上得到广泛应用，下述内容旨在针对这类慢病毒载体系统的 RCL 检测问题提出一般性技术要求，但不包含体外转导细胞 RCL 检测相关技术要求。

根据目前国内申报细胞和基因治疗产品情况，RCL 检测大多数委托第三方检测机构，但也有部分企业采用自建方法。由于我国目前尚未颁布 RCL 检测的针对性技术指南，因而在检测样品、检测量、检测方法和方法学验证等方面存在诸多共性问题。药品审评中心结合初步调研情况以及国外监管相关技术指南的要求，形成这些问题的技术要求，以供申请人/检测机构参考。

本技术要求仅反映监管部门当前观点和认知，随着科学技术的发展和监管知识经验的积累，相关内容将不断完善与更新。

二、常见问题与解答

1、检测样品

问题 1. 慢病毒载体生产阶段，病毒载体上清液和生产终末细胞同时检测或选择其一？每个生产批次的病毒载体上清液和生产终末细胞是否均要求检测 RCL？

答复：

慢病毒载体通常采用多个质粒瞬时转染细胞进行生产。根据 RCL 形成机制，在病毒载体包装阶段，转移质粒与包装质粒可能在细胞中发生同源序列重组形成具有复制能力的病毒，另外，质粒载体与细胞中潜在的内源性病毒颗粒基因组也可能发生同源或者非同源重组形成具有复制能力的病毒。考虑到基因重组形成 RCL 的风险在批次之间可能存在差

异，且研究发现病毒载体上清液和生产终末细胞并不总是一致的检测到 RCL。因而，为确保病毒载体阶段无 RCL 风险，建议每个临床试验用批次和商业化生产批次的病毒载体上清液和生产终末细胞均需要采用细胞培养法进行 RCL 检测。

问题 2. 慢病毒载体生产阶段，RCL 检测样品选择的一般考虑？

答复：

通常情况下，应选择最易检出 RCL 的样品进行检测。考虑到下游纯化工艺可能会破坏样品中可能存在的 RCL，因而，在条件允许情况下，检测样品优先选择未处理的病毒载体上清液。

按照慢病毒实际的商业化生产工艺情况以及取样量计算的要求，可能存在未处理的病毒载体上清液取样量较大，现有的检测条件和检测能力无法满足要求。因而，可以根据病毒载体生产工艺特点选择适宜阶段的样品（如浓缩后病毒载体上清液）或病毒成品进行 RCL 检测，但需要根据具体情况进行评估和验证，以确保检测方法的可靠性和准确性。需要特别关注，经浓缩处理的病毒载体上清液或者病毒成品滴度较高，可能对扩增细胞有毒性，因而试验中需要设计合理的预实验评估检测样品对检测方法的干扰。

2、检测量

问题 1. 病毒载体上清液取样量如何计算？

答复:

根据早期使用逆转录病毒载体的经验（包括生产经验和临床使用经验），建议取至少 5%的未处理的病毒载体上清液进行 RCL 检测。但随着工艺优化及发展，以及临床使用经验的持续积累，推荐测试足够的病毒载体上清液，以确保取样量满足检出 1RCL/剂量的可能性为 95%。

按照现行 FDA 指南中计算公式，病毒载体作为体内基因治疗产品时，需要检测的病毒成品体积需要根据病毒成品的滴度代入公式进行计算。病毒载体作为体外基因修饰系统时，需要检测的病毒成品体积需要根据病毒成品滴度、感染复数、体外转导细胞数量等代入公式进行计算。如果检测的样品是未处理的病毒载体上清液或经浓缩处理的病毒载体上清液，由于以上样品滴度与病毒成品滴度存在差异，因此需要取更大体积的未处理病毒载体上清液或经浓缩处理的病毒载体上清液，以确保取样量满足检出 1RCL/剂量的可能性为 95%。实际检测体积建议以未处理的病毒载体上清液或经浓缩处理的病毒载体上清液的实际测定滴度代入公式进行计算。公式见下：

$$V_t = - \left(1 / (1RCL / \text{剂量当量}) \right) \ln(1 - 0.95)$$

其中 V_t 代表样品检测量。剂量当量：对于病毒载体直接作为体内基因治疗的产品定义为临床一次给药的最大剂量；对于体外基因修饰细胞产品，定义为病毒载体转导每个生产

批次最大细胞量下使用的病毒载体的量。

同时，考虑到产品研发早期阶段可能还未完全确认慢病毒转导体外细胞的最大剂量信息，可能无法基于计算公式得到需要检测的病毒载体上清液的最大量，也可以考虑采用 5% 的未处理病毒载体上清液进行检测。

申报资料中应明确检测样品，如未处理的病毒载体上清液、浓缩后病毒载体上清液、病毒成品等。申报资料还应详细提供样品检测量计算的过程及依据，以确保取样量满足检出 1RCL/剂量的可能性为 95%。

问题 2. 生产终末细胞检测量如何计算？

答复：

生产终末细胞指收获病毒载体上清液阶段分离的细胞或者多次收获病毒载体上清液最后获得的细胞。检测量通常按照总细胞量的 1% 计算或 1×10^8 个，以较小细胞量作为检测量。

3、检测方法

问题 1. 细胞培养法检测 RCL 只进行连续扩增培养，而不在扩增期后增加指示期是否可行？

答复：

缺少辅助基因的病毒可能相比野生型病毒生长速度有所减缓。而且，慢病毒载体中 P24 蛋白残留和质粒残留（如 VSV-G）可能造成假阳性结果。此外，在没有 RCL 的情况下，

在扩增期细胞中可能发生低水平的序列转移（如 psi-gag）造成假阳性结果。因此，在扩增期后增加指示期培养再进行检测可以尽可能确保检测结果的准确性和可靠性。如果在扩增阶段有充分数据证明连续传代培养可以去除残留的蛋白（如 P24 蛋白）和质粒残留导致的假阳性风险，或终点检测方法不受质粒及蛋白残留的影响，或者在扩增阶段样品组可以观察到细胞病变，则可不进行指示期。如不能提供充分数据，则建议将病毒载体上清液和生产终末细胞与允许细胞系（如 C8166 细胞）共培养并至少进行 5 次传代，以扩增任何潜在的 RCL，在扩增培养结束后对共培养物进行离心处理，将收集的上清液再次与 C8166 细胞进行共培养作为指示期，并收集指示期的样品进行 RCL 的检测。

问题 2. 细胞培养法检测 RCL 仅选择一种终点检测方法是否可行？

答复：

由于 RCL 形成机制较为复杂，结构尚不明确，目前常见的几种终点检测方法均是基于 RCL 理论上的结构选择的终点指标以侧面反映是否有 RCL。由于不同的终点检测方法适用性不同，因而，鼓励申请人采用至少两种不同原理的终点检测方法进行 RCL 检测，常见的终点检测方法包括序列检测（如 psi-gag、VSV-G）、逆转录酶活性检测（PERT）、功能蛋白检测（如 p24 蛋白）等，以相互验证检测结果的真实性和可靠

性。需要注意，如果两个终点检测结果都为阳性，则一般可判断 RCL 阳性，如果一个终点结果呈阳性另一个终点结果呈阴性，则需要提供充分的调查和研究资料，以确认检测结果的可靠性。

**问题 3. 检测方法中阳性对照病毒选择的一般考虑？
阳性病毒需要提供哪些研究数据？**

答复：

临床使用慢病毒的包膜蛋白大多数为 VSV-G，理论上使用替换为 VSV-G 包膜蛋白的 HIV 作为阳性病毒比使用野生型 HIV 或减毒 HIV 更合理。但是，替换为 VSV-G 包膜蛋白的 HIV 阳性病毒对人员和环境具有较大危害，目前尚未有充分证据表明 RCL 与 VSV-G 包膜蛋白的 HIV 具有相似的生长特性和理化特性。所以，建议选择满足 RCL 验证灵敏度要求的野生型 HIV、减毒 HIV 或重组的条件复制型慢病毒载体作为阳性对照病毒，应确保阳性对照病毒的代表性。

阳性病毒对于确认检测方法的灵敏度至关重要，因而建议申报资料中提供阳性病毒的来源、制备工艺、主要功能元件及生物学滴度的详细资料，并且关注阳性病毒在贮存期间遗传特性、生长特性、生物学滴度等的稳定性。

问题 4. 实验组设置的要求？实验组中是否必须设立抑制对照组？

答复：

采用经过验证的方法进行样品检测时，通常需要设立阳性对照组、阴性对照组、抑制对照组和样品组。阳性对照组和阴性对照组对于评估方法的专属性和重现性至关重要，因而实验组中应设置合理的阳性对照组和阴性对照组。

由于进行 RCL 方法验证/确认时使用的样品与实际试验测定用样品可能在病毒滴度、基质成分等方面均存在不同，且研究发现高滴度慢病毒上清液可能对共培养细胞的扩增有抑制作用，进而影响 RCL 检测灵敏度。同时，检测样品中除病毒以外的其他组分可能也会影响 RCL 的检测。所以，建议实际样品检测时设置抑制对照组，以证明检测样品对阳性病毒的检出无影响。

**问题 5. 细胞培养法中的共培养细胞选择的一般考虑？
共培养细胞是否需要建库和检定？**

答复：

共培养细胞的选择和病毒的包膜有关，同时也要考虑细胞可否支持病毒的复制，通常选择病毒易感和易复制的细胞系作为共培养细胞。目前 C8166 细胞是比较公认的替换为 VSV-G 包膜蛋白的 HIV 病毒易感的细胞系，建议优先选择 C8166 细胞。如选用其他细胞系应开展全面的方法学研究，并验证方法达到等效性后方可考虑作为共培养细胞。

共培养细胞应按照《中国药典》检定用细胞相关要求提供全面的研究资料，如合法来源证明性文件、细胞库建库过

程资料、细胞库检定研究资料等。

4、方法学验证

问题 1. RCL 检测方法学验证的要求？

答复：

RCL 的检测分为共培养和终点检测两个实验阶段，验证也需要考虑开展两个阶段的验证。共培养阶段应设立合理的阳性对照组、阴性对照组和抑制对照组，并根据终点检测结果进行最终试验结果的判断，通常开展的验证项目包括专属性、检测限、耐用性等，专属性应考虑阳性对照组检出率、阴性对照检出率和抑制对照组检出率，检出率的设定标准应有合理的依据。检测限验证通常通过设置不同稀释度的阳性对照，并确保检出率达到一定标准。耐用性验证应结合可能影响方法的因素进行设置，比如传代代次、传代时间、细胞密度等。RCL 的终点检测方法通常是基于生物化学和分子生物学的定量或定性方法，可根据 ICH Q2、《中国药典》关于分析方法验证相关指导原则要求开展相应的验证，一般情况下，定量检测方法应进行专属性、定量限、检测限、准确度、精密度、线性、范围和耐用性等项目的验证，定性检测方法应进行专属性、检测限和耐用性的验证。

三、参考文献

1. FDA. Guidance for Industry – Supplemental guidance on testing for replication competent retrovirus in

retroviral vector based gene therapy products and during follow-up of patients in clinical trials using retroviral vector. 2006.

2. FDA. Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up. 2020.

3. EMA. Guideline on Development and Manufacture of Lentiviral Vectors. 2004.

4. EMA. Gene transfer medicinal products for human use. 2019.

5. 体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行). 2022.

附件 4

2024 年 10 月 29 日中药品种保护受理公示

发布时间：2024-10-29

序号	申请事项	品种名称	剂型	生产企业	受理日期
1	初保	金丹附延颗粒	颗粒剂	江西华太药业有限公司	2024.10.29