

本周更新内容

目录

1. 关于公开征求《阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	1
2. 关于公开征求《存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者抗菌药物临床研发技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	2
3. 关于公开征求《地拉罗司分散片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》等 5 个生物等效性指导原则意见的通知	3
《地拉罗司分散片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》	3
《培唑帕尼片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》	3
《哌柏西利片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》	4
《依西美坦片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》	5
《尼麦角林片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》	6
4. 关于公开征求《生物类似药说明书撰写技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	7
5. 2024 年 10 月 10 日中药品种保护受理公示	8
6. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验中 SUSAR 分析与处理技术指导原则》的通告（2024 年第 42 号）	8
7. 关于公开征求《模型引导的罕见病药物研发技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知	10

1.关于公开征求《阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则（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09月27日

发布目的：为给业界人员在临床研发路径和临床试验设计方面提供参考，提高临床研发效率。

发布内容如下：

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）是一种中枢神经系统退行性疾病，以渐进性记忆障碍及认知功能丧失伴日常生活能力下降和行为改变为特征，是全球需应对的重大公共卫生领域疾病之一。随着人口老龄化进程加速，AD发病率和患病率可能将逐年增加。

阿尔茨海默病的发病机理尚未完全明确，且不同疾病阶段的临床特点、治疗目标、疗效评价等存在较大差异，使得该疾病领域治疗药物的临床试验设计和评价面临巨大挑战。本指导原则旨在为AD不同疾病阶段的治疗药物临床试验提供技术建议，适用于化学药品和治疗用生物制品的药物研发。AD的精神行为症状通常被视为单独的适应症，必须进行单独的试验，本指导原则不适用该适应症的药物研发。

临床研发的整体考虑包括治疗目标、研究人群以及生物标志物的作用和类型三个部分。强调应结合药物的作用机制特点和临床定位制定合理的研发策略。对于不同作用机制的治疗药物，在临床研发计划和临床试验设计中可能有不同的治疗目标。在研究人群部分，重点介绍了阿尔茨海默病的诊断及临床分期。在生物标志物的作用和类型部分，阐述了不同生物标志物在阿尔茨海默病临床研发中的潜在用途。临床药理学研究分为药代动力学、药效学和药物相互作用三个部分。临床药理学研究可参考相关指导原则进行。探索性临床试验部分介绍了该阶段的研发设计考虑，包括试验目标、持续时间以及观察指标等的考虑。

确证性临床试验分为不同治疗目标药物的试验设计、有效性评价指标和有效性评估的工具三个部分。在试验设计方面，由于不同治疗目标药物的有效性和安全性评价技术要求有所区别，所以在该章节重点阐述了针对不同治疗目标（症状治疗、延缓疾病进展和疾病预防）进行研发的临床试验设计关键要素考虑。在有效性评价方面，强调了应关注药物在认知和日常功能两个维度方面的治疗效应，但在不同临床分期阶段的侧重有所

不同。在有效性评估工具方面，对常用工具进行了阐述，并对部分评估工具进行了示例。

安全性研究从器官特异不良事件和长期安全性两方面进行了讨论。

具体内容详见附件 1-1《阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。

2.关于公开征求《存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者抗菌药物临床研发技术指导原则（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09月27日

发布目的：为满足此类抗菌药物创新研发的需要。

发布内容如下：

严重细菌性疾病的抗菌药物治疗领域，尤其是那些对多种抗菌药物耐药、过敏或不耐受而导致治疗选择有限或缺乏的存在未满足临床需求的患者，迫切需要新的、有效的、安全的抗菌药物。但同时，严重细菌性疾病患者抗菌药物临床试验的设计、开展以及研究结果的评估面临诸多挑战。

本指导原则旨在为存在未满足临床需求（有效的抗菌药物有限或缺乏）的严重细菌性疾病患者抗菌药物临床研发提供技术指导，包括化学药品和治疗用生物制品。针对存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者，也可以考虑研发仅对一种细菌属中的单一菌种或少数菌种具有活性的药物。本指导原则重点讨论存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者抗菌药物研发策略和临床试验设计常见问题。

常见问题及考虑：1.灵活临床试验设计的基本原则；2.适用于灵活临床实验设计的抗菌药物类型；3.治疗单一菌种（或少数菌种）的抗菌药物研发需关注的内容；4.采用灵活临床试验设计时，非临床研究考虑；5.临床试验设计的考虑；6.招募不同部位感染的受试者入组同一临床试验时，临床试验设计的关键考虑；7.在灵活的临床试验设计中，PK/PD 数据的价值；8.灵活临床试验设计中药物安全性评估的考虑；9.适应症拟定的考虑及说明书相关内容的撰写。

具体内容详见附件 2《存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者抗菌药物临床研发技术指导原则（征求意见稿）》。

3.关于公开征求《地拉罗司分散片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》等5个生物等效性指导原则意见的通知

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年09月29日

发布目的：为不断丰富完善仿制药个药指导原则并持续推进一致性评价工作。

发布内容如下：

《地拉罗司分散片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》

地拉罗司分散片（Deferasirox Dispersible Tablets）主要活性成份为地拉罗司。用于治疗年龄大于2岁的 β -地中海贫血患者因频繁输血（每月浓缩红细胞的给予量 $\geq 7\text{ml/kg}$ ）所致慢性铁过载，也用于治疗10岁及10岁以上非输血依赖性地中海贫血综合征患者的慢性铁过载。根据原研说明书，本品应当在进餐前至少30分钟空腹服用。地拉罗司分散片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》和《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关法规和指导原则要求。

人体生物等效性研究设计：（一）研究类型：建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究。（二）受试人群：健康成年受试者。（三）给药剂量：建议采用申报的最高规格单片服用。（四）给药方法：口服给药。（五）血样采集：合理设计样品采集时间，应包含吸收、分布、消除相。（六）检测物质：血浆中的地拉罗司。（七）生物等效性评价：以地拉罗司的 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 为评价指标，采用平均生物等效性（Average bioequivalence, ABE）方法进行评价，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{\max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比值的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。

若同时满足以下条件，可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究：1.最高规格制剂符合生物等效性要求；2.各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似；3.各规格制剂的处方比例相似。

《培唑帕尼片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》

培唑帕尼片（Pazopanib Tablets）主要活性成分为培唑帕尼，是血管内皮生长因子受体（VEGFR）1、2和3，血小板衍生生长因子（受体） α 和 β ，成纤维细胞生长因子受体（FGFR）-1和-3，细胞因子受体（Kit）、白细胞介素-2受体诱导的T细胞激酶（Itk）、

白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶（LcK）以及跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶（c-Fms）的多靶点酪氨酸激酶抑制剂。培唑帕尼片单药适用于晚期肾细胞癌患者的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌患者的治疗。根据原研说明书，本品不应与食物同时服用，餐前至少1小时或餐后至少2小时服用本品。培唑帕尼片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》和《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关法规和指导原则要求。

人体生物等效性研究设计：（一）研究类型：建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计或平行设计，进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究。（二）受试人群：健康成年受试者。（三）给药剂量：建议采用国内上市规格200mg单片服用。（四）给药方法：口服给药。（五）血样采集：合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。（六）检测物质：血浆中的培唑帕尼。（七）生物等效性评价：以培唑帕尼的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 为评价指标，采用平均生物等效性（Average bioequivalence, ABE）方法进行评价，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比值的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。（八）其他：1.受试者应在研究期间避免性生活或采取有效避孕措施；2.BE研究过程中需关注相关安全性问题；3.考虑到培唑帕尼半衰期较长，交叉试验应在周期间设计足够的清洗期，可采用 AUC_{0-72h} 代替 AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ ，同时需关注受试者研究期间有足够的安全监测时间。

《哌柏西利片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》

哌柏西利片（Palbociclib Tablets）是细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（CDK4/6）的抑制剂，通过抑制细胞周期从G1进展到S期，减少细胞增殖而发挥作用。哌柏西利片适用于激素受体（HR）阳性、人表皮生长因子受体2（HER2）阴性的局部晚期或转移性乳腺癌，应与芳香化酶抑制剂联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗，可与食物同服或不同服。哌柏西利片生物等效性研究应符合本指导原则要求，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关指导原则。

人体生物等效性研究设计：（一）研究类型：采用单剂量、两制剂、两周期、两序列交叉设计，进行3项人体生物等效性研究：空腹生物等效性研究、餐后生物等效性研究、合并使用降低胃酸药物（Acid-Reducing Agents, ARA）条件下的空腹生物等效性研究。（二）受试人群：健康成年受试者。（三）给药剂量：采用申报的最高规格单片

服用。（四）给药方法：口服给药。（五）血样采集：合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。（六）检测物质：血浆中的哌柏西利。（七）生物等效性评价：以哌柏西利的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 为评价指标，采用平均生物等效性（Average bioequivalence, ABE）方法进行评价，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比值的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。（八）其他：1.质子泵抑制剂（Proton Pump Inhibitors, PPIs）是目前广泛应用的胃酸抑制效果相对较好的ARA，推荐选择PPI作为ARA开展合并使用ARA条件下的生物等效性研究。2.受试者应在研究期间及末次给药后的三个月内采取有效避孕措施，其中女性受试者应在研究期间采用非激素避孕措施。

若同时满足以下条件，可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究：（1）申报的最高规格制剂符合生物等效性要求；（2）各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似；（3）各规格制剂的处方比例相似。

《依西美坦片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》

依西美坦（Exemestane）是一种不可逆的甾体芳香酶抑制剂，其结构与天然雄烯二酮底物相似。依西美坦片用于经他莫昔芬辅助治疗2-3年后，绝经后雌激素受体阳性的妇女的早期浸润性乳腺癌的辅助治疗，直至完成总共5年的辅助内分泌治疗；用于经他莫昔芬治疗后，其病情仍有进展的自然或人工绝经后妇女的晚期乳腺癌。依西美坦片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的统计学指导原则》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》等相关指导原则。

人体生物等效性研究设计：（一）研究类型：采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，进行空腹和餐后条件下单次给药的人体生物等效性研究。（二）受试人群：健康绝经后女性受试者。（三）给药剂量：建议采用25mg规格单片服用。（四）给药方法：口服给药。（五）血样采集：合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。（六）检测物质：血浆中的依西美坦。（七）生物等效性评价：以依西美坦的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 为评价指标，采用平均生物等效性（Average bioequivalence, ABE）方法进行评价，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比

值的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。（八）其他：如若采用重复交叉设计，建议参考《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》。

《尼麦角林片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》

尼麦角林片（Nicergoline Tablets）用于改善由于脑梗塞后遗症引起的意欲低下，也适用于血管性痴呆。主要成分为尼麦角林。尼麦角林在口服给药后迅速并且几乎完全吸收。绝对生物利用度小于5%。尼麦角林的主要代谢产物为MMDL（1，6-二甲基-8-羟甲基-10-甲氧基-尼麦角林）和MDL（6-甲基-8-羟甲基-10-甲氧基-尼麦角林）。尼麦角林片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的统计学指导原则》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》等相关指导原则。

人体生物等效性研究设计：（一）研究类型：采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，也可采用部分重复或完全重复交叉设计，进行空腹和餐后条件下单次给药的人体生物等效性研究。（二）受试人群：健康成人受试者。（三）给药剂量：建议采用申报的最高规格单片服用。（四）给药方法：口服给药。（五）血样采集：合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。（六）检测物质：血浆中的MDL、MMDL。（七）生物等效性评价：以MDL的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价指标，如采用平均生物等效性（Average bioequivalence, ABE）方法进行评价，受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的90%置信区间在80.00%~125.00%范围内。如采用参比制剂标度的平均生物等效性（Reference-scaled average bioequivalence, RSABE）方法进行评价，参比制剂的个体内标准差（ S_{WR} ）应大于等于0.294， $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧95%置信区间上限小于等于零，同时，制剂间主要药动学参数的几何均值比（Geometric mean ratio, GMR）的点估计值应在80.00%~125.00%范围内。

代谢物MMDL的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支持临床疗效的可比性。

若同时满足以下条件，可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究：（1）申报的最高规格制剂符合生物等效性要求；（2）各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似；（3）各规格制剂的处方比例相似。

具体内容详见附件3-1《地拉罗司分散片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》；附件3-2《培唑帕尼片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》；附件
北京总部地址：北京市朝阳区龙湖长楹天街星座2栋2603-2606
联系电话：400-606-8752

3-3《哌柏西利片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》；附件3-4《依西美坦片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》；附件3-5《尼麦角林片生物等效性研究技术指导原则（征求意见稿）》。

4.关于公开征求《生物类似药说明书撰写技术指导原则（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09月29日

发布目的：为规范生物类似药说明书科学撰写。

发布内容如下：

生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品。临床医生和患者需充分了解已上市生物类似药的研发特点和安全性有效性信息，以用于指导临床合理用药。为规范生物类似药说明书撰写，特制定本指导原则。本指导原则适用于生物类似药，不适用于化药、其他生物制品及中药。

药品说明书为指导医生和患者合理用药的法规性文件，必须包括用于说明药品安全和有效的主要科学信息。生物类似药说明书内容应充分反映参照药的安全性和有效性信息，参照药说明书中安全性和有效性信息可为医患提供所需的必要科学信息，帮助医患根据说明书中对适应症和给药方案等推荐做出临床用药决策。因此，建议在生物类似药说明书中纳入参照药说明书中的相关信息，并对这些信息进行适当修改（见本指南第三部分所述），以助于临床用药决策，从而确保用药安全和有效，并减少可能的用药错误。生物类似药说明书中通常不纳入为支持证明生物相似性而进行的研究信息，只有在必要时，如该临床数据有助于医患安全有效使用该生物类似药，则可考虑将生物类似药临床试验信息和数据纳入其说明书。

说明书撰写的技术考虑：（一）生物类似药声明；（二）警示语；（三）药品名称；（四）成分、性状；（五）适应症和用法用量；（六）不良反应与注意事项；（七）禁忌；（八）药物相互作用；（九）临床药理；（十）临床试验；（十一）药理毒理；（十二）贮藏、包装；（十三）有效期、药品上市许可持有人、生产企业与其他相关指导原则要求保持一致。

上市许可持有人对生物类似药的全生命周期管理负责。生物类似药上市后，随着参照药和生物类似药应用范围的扩大或使用条件的变化，可能会出现一些新的信息，包括新风险或已知风险的更新，上市许可持有人应对这些信息的进行记录、追踪以及评估，

持续跟踪安全性信息，并及时对说明书进行更新，为医患提供安全有效使用该生物类似药所需的最新信息。

详细内容见附件4《生物类似药说明书撰写技术指导原则（征求意见稿）》。

5.2024年10月10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10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	百蕊颗粒	颗粒剂	九华华源药业股份有限公司	2024.10.10

详细内容见附件5《2024年10月10日中药品种保护受理公示》。

6.国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验中SUSAR分析与处理技术指导原则》的通告（2024年第42号）

发布机构：国家药监局药审中心

发布日期：2024年10月10日

发布目的：为加强临床试验可疑且非预期严重不良反应（SUSAR）信息的风险评估，提升SUSAR信息的发现、识别和风险处理。

发布内容如下：

药物的安全性信号是药物从一个或多个来源产生的、且有必要开展进一步评估的安全性信息，提示试验药物与某个或某类、不良或有利事件之间存在一种合理的相关性，或某已知关联的新发现。药物的安全风险是指导药物研发决策和风险管理的重要依据。临床试验中发生的可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）是临床试验过程中产生并用于识别试验药物安全性信号和风险的重要数据来源之一。

肿瘤患者通常耐受性较差，抗肿瘤药物的毒性往往较其他疾病治疗药物更高，而随着肿瘤治疗领域里联合治疗的增多，可能会进一步加剧抗肿瘤药物的毒性。此外，抗肿瘤治疗领域新兴靶点、疗法不断出现，但这些新兴抗肿瘤药物已披露的安全性信息却相对有限。上述这些原因导致抗肿瘤药物临床试验中产生和收集到的SUSAR报告相较于

其他治疗领域更多。另一方面，抗肿瘤药物临床研发进程的推进速度往往较快，因此需要申请人对收集到的SUSAR报告进行更快速、准确的总结分析。

本指导原则旨在对抗肿瘤药物临床试验进行试验药物安全性分析监测过程中，如何对SUSAR进行科学分析，以协助发现、识别药物安全性信号，从而助力后续开展试验药物的安全风险评估，为后续临床研发和风险管理提供思路和建议。

研究者手册（Investigator's Brochure, IB）是由申请人所撰写的，其中安全性参考信息（Reference Safety Information, RSI）是用于判断严重不良事件（Serious Adverse Event, SAE）的预期性，从而进一步判断是否为SUSAR的重要参考资料。申请人应基于当前对药物的认识、同类药物安全性信息、

临床试验中合并用药情况、疾病、并发症等信息全面地、科学地、合理地制定药物的RSI，并随着获知药物安全性特征信息的增多、认识的深入，及时、科学合理地完善研究者手册中RSI内容。在临床研发的过程中，当发现安全性信号时，需要进一步评估和明确与药物的相关性，必要时可考虑开展有针对性的安全性机制研究，并将这些信息及时地补充进入IB，增加药物研发相关人员对试验药物的安全性特征的了解，最大程度的确保受试者的安全。

药物的临床研发是一个循序渐进的过程，对于药物安全性的认识也会经历从不足到充分。作为试验药物安全性信号分析监测的重要方法之一，对包括SUSAR在内的安全性信息及时、科学、合理地分析，是早期帮助识别安全风险，助力药物获益风险动态评价的基础，同时也是对药物安全性特征认识不断完善的过程。从多方面对SUSAR进行分析评估：1.SUSAR报告的分析维度，包括累积数量/发生率、严重性及转归、特殊性、与药物相关性的合理分析。2.安全性信号的识别、分析与处理，包括进行适时的汇总分析、基于安全性信号或风险完善风险控制措施、进行动态的获益风险评价。

在对抗肿瘤药物SUSAR的分析和安全性信号识别过程中，有以下问题建议申请人予以关注：1.药物高创新性所带来的风险。在抗肿瘤治疗领域，药物创新性较强。创新性越高的产品，同类产品可参考的安全性信息越有限，未知风险也更高，因此当出现SUSAR时更需谨慎分析，及时识别安全性信号和风险。2.联合用药中的SUSAR分析。在联合治疗中，单药的不良反应可能叠加，也可能因为不同机制药物间的相互影响，而产生新的不良反应。因此联合用药中可能产生在单药中非预期的不良反应。联合用药在不良事件的归因分析时，较单药也更为复杂，干扰因素更多。3.以SUSAR进行安全性信号识别的局限性。虽然 SUSAR 是识别安全性信号的重要依据之一，但是同时应关注

到SUSAR在识别安全性信号中的局限性，当通过SUSAR识别出某个安全性信号时，更重要的是对该安全性信号进行深入的分析，以确定是否形成潜在或已识别的风险，以便更合理地指导临床试验期间的风险管理。

申请人对临床试验安全性风险管理负有主要责任，是临床试验期间SUSAR快速报告的责任主体。申请人在对SUSAR和其他来源的安全性信息分析过程中，确认了已识别风险和重要潜在风险后，应主动更新研究者手册，并适时更新RSI和/或修改临床研究方案、知情同意书等，增加必要的风险控制措施，针对可能影响试验药物获益风险比的重大安全性风险，应将相关信息通过快速报告途径（即“其他潜在的严重安全性风险信息”途径）报告监管机构，或根据需求申请召开沟通交流会。

详细内容见附件6《抗肿瘤药物临床试验中SUSAR分析与处理技术指导原则》。

7.关于公开征求《模型引导的罕见病药物研发技术指导原则（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10日

发布目的：为指导在罕见病药物研发过程中科学合理设计定量药理学研究以及有效应用定量药理学方法，提高罕见病药物研发效率。

发布内容如下：

罕见病患者数量少，疾病异质性高，地理位置分散，患者年龄跨度大且大部分是儿童期起病。开发罕见病药物时，常规的大样本、随机、对照临床研究常难以开展，大部分罕见病的流行病学和疾病自然史等研究数据有限，现有信息和认知亦不足，因此，罕见病药物研发需要独特的研发策略、技术手段以及有效的数据分析工具。

定量药理学研究在罕见病药物研发中发挥关键作用，其整合并使用所有可用数据，在非常有限的所有可用数据中探索疾病和药物作用的内在规律，减少罕见病药物研发的不确定性，加大研发成功率。例如在用药方案的选择和优化方面，模型引导的药物研发（Model-Informed Drug Development, MIDD）理念和方法发挥重要作用，包括关键临床研究以及注册上市申报（可能与关键临床研究的不同）的用药方案、成人受试者数据外推儿童、不同年龄段儿童患者数据预测、确定特定人群（例如，不同种族、不同基因型、肝/肾功能不全等）的用药方案等。

本指导原则旨在阐述定量药理学研究在罕见病药物研发中的价值、应用场景和一般考虑等问题，指导在罕见病药物研发过程中科学合理设计定量药理学研究以及有效应用定量药理学方法，为整体研发策略和新药评价提供科学依据。

应科学合理采用MIDD方法指导或者辅助罕见病药物研发决策。已有多项成功研究表明，不同的定量药理学模型可在适当情形下作为“有效工具”，为罕见病药物研发决策提供重要的科学依据，包括目前常用的基于机制的建模方法和基于数据的建模方法，尽管两类建模方法对数据有不同的建模假设和建模路径，但两者可相互补充，共同促进罕见病药物研发决策。

应用场景可用于用药方案的选择与优化、指导和优化临床研究设计、支持有效性的评价、不同的外推场景、种族敏感性评价。

由于罕见病的特殊性，在罕见病药物研发中充分挖掘和利用一切可利用的数据非常必要。数据来源包括但不限于非临床研究数据、真实世界数据、文献、观察性研究数据以及上市前临床研究数据。定量药理学模型在罕见病药物研发以及其他非罕见病药物研发过程中发挥的作用基本一致，可参考相应模型指南以及可靠文献等开展研究与数据分析。对于罕见病本身的认知，有助于进行必要的分层研究以及早期和准确判断新药的临床疗效以及预后等重要问题。

不同分子类型的罕见病药物研发通常应遵循MIDD应用以及模型模拟的一般原则，需关注的是不同分子类型考虑的因素有所不同，MIDD可灵活运用数学模型描述各类药物的特定ADME过程和产生疗效、引发安全性问题的机制，为模型指导临床研究设计和用药方案优化提供支持。

由于MIDD可能在罕见病药物研发策略中发挥重要作用，建议在罕见病药物研发期间适时酌情考虑向监管部门提供定量药理学研究和分析计划，并与监管部门沟通讨论。

详细内容见附件7《模型引导的罕见病药物研发技术指导原则（征求意见稿）》。

附件1

阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则
(征求意见稿)

2024年9月

目 录

一、概述	1
(一) 疾病特点及治疗现状	1
(二) 目的及适用范围	2
二、临床研发的整体考虑	2
(一) 治疗目标	3
(二) 研究人群	3
(三) 生物标志物的作用和类型	6
三、临床药理学研究	8
四、探索性临床试验	9
五、确证性临床试验	10
(一) 不同治疗目标药物的试验设计	10
(二) 有效性评价指标	15
(三) 有效性评估的工具	19
六、安全性评估	23
(一) 神经系统不良事件	24
(二) 精神系统不良事件	25
(三) 心血管系统不良事件	25
(四) 长期安全性	25
七、与监管机构沟通	26
八、参考文献	26

阿尔茨海默病治疗药物临床试验技术指导原则

(征求意见稿)

一、概述

(一) 疾病特点及治疗现状

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经系统退行性疾病, 以渐进性记忆障碍及认知功能丧失伴日常生活能力下降和行为改变为特征, 是全球需应对的重大公共卫生领域疾病之一。根据国际阿尔茨海默病协会发布的《世界阿尔茨海默病 2021 年报告》, 全世界约有 4100 万 AD 患者。有文献报道我国 60 岁及以上老年人群中约有 983 万 AD 患者。随着人口老龄化进程加速, AD 发病率和患病率可能将逐年增加。

AD 的发病机理尚未完全明确, 相关的假说包括: β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, $A\beta$) 级联假说、tau 蛋白过度磷酸化假说、 $A\beta$ 和脑血管异常的相互作用、神经炎症假说、氧化应激假说及遗传相关假说等, 其中 $A\beta$ 级联假说在药物研发中一直处于较为重要的地位。AD 的主要病理特征为 $A\beta$ 沉积形成神经炎性斑块、tau 蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结以及神经元缺失和胶质细胞增生等。

传统的 AD 治疗药物主要为症状治疗药物, 包括胆碱酯酶抑制剂和谷氨酸受体拮抗剂等, 近年来获批上市的新靶点、新机制药物包括仑卡奈单抗和甘露特钠等, 目前仍存在迫切

23 临床需求。

24 (二) 目的及适用范围

25 本指导原则旨在为 AD 不同疾病阶段的治疗药物临床试
26 验提供技术建议，适用于化学药品和治疗用生物制品的药物
27 研发。AD 的精神行为症状通常被视为单独的适应症，必须
28 进行单独的试验，本指导原则不适用该适应症的药物研发。

29 本指导原则主要讨论临床试验设计的重点关注内容。应
30 用本指导原则时，还请同时参考药物临床试验质量管理规范
31 (GCP)、国际人用药品注册技术协调会(ICH)和其他国内
32 外已发布的相关指导原则。

33 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不
34 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原
35 则中的相关内容将不断完善与更新。

36 二、临床研发的整体考虑

37 AD 是一个连续的疾病谱已成为共识，大致可包括临床
38 前 AD/认知未受损 AD 阶段、AD 痴呆阶段，以及介于两者
39 之间的中间阶段(具体参见“临床分期”章节)。既往的 AD 治
40 疗药物临床试验主要针对已表现出典型痴呆症状的阶段，目
41 前认为 AD 具有漫长的症状前阶段，在症状发生前 10-20 年
42 就可出现 AD 特征性的神经病理学改变，故可能有机会在 AD
43 疾病过程的非常早期进行干预。

44 基于不同的 AD 临床分期、预期的治疗效应和产品开发

45 目标，有效性和安全性评价技术要求有所区别，因此，通常
46 应结合药物的作用机制特点和临床定位制定合理的研发策
47 略。

48 此外，临床研发策略还需要考虑是否计划与目前的标准
49 治疗（如胆碱酯酶抑制剂、美金刚等）联合使用，是否作为
50 单药治疗进行开发，或者是否计划与靶向相似或不同 AD 病
51 理生理机制的新药联合使用等。

52 （一）治疗目标

53 不同作用机制的 AD 治疗药物，在临床研发计划和临床
54 试验设计中可能有不同的目标，其中主要的治疗目标包括：

55 1. 症状治疗：不改变疾病总体病程的治疗效应，可包括
56 认知和日常功能等维度的治疗效应。

57 2. 延缓疾病进展：延缓或阻止症状进展，并具有延缓神
58 经病理学过程的证据。

59 3. 疾病预防：在临床前阶段通过干预可能的致病机制来
60 预防症状发生。

61 （二）研究人群

62 1. 患者类型

63 1.1 常染色体显性 AD

64 常染色体显性 AD 是由几种已知的淀粉样蛋白基因相关
65 突变（如 PSEN1、PSEN2、APP 等）导致的，所占比例不足
66 1%。影响常染色体显性 AD 患者症状发生和疾病进展的因素

67 尚不完全了解。常染色体显性 AD 是开发新药以及验证评价
68 工具的重要模型，但该类型 AD 的病理生理学特征及其对治
69 疗的反应与散发性 AD 的重叠程度仍有待确定。

70 1.2 散发性 AD

71 常见的 AD 类型为散发性 AD，约占 99%。散发性 AD
72 是一种高度复杂的多因素疾病，其发病机理和病理生理学过
73 程尚未完全明确。已知 AD 的病理过程在临床症状出现前数
74 十年开始，但该神经病理变化过程与症状进展和测量的特定
75 结局之间的关系有待进一步研究确定。

76 1.3 混合型痴呆和混合型 AD

77 混合型 AD 通常具备共存疾病的临床表现和病理学证据。
78 据文献报道，尸检时混合型 AD 至少占有所有 AD 病例的 50%。

79 AD 痴呆和血管性痴呆经常同时存在，患者同时具有神
80 经退行性变化和血管变化，但其他病理也可能促使混合型痴
81 呆患者的认知衰退，例如正常颅压性脑积水、海马硬化以及
82 路易体痴呆、额颞叶痴呆和亨廷顿病等其他痴呆。

83 2. 诊断

84 通常需要具有高敏感性和特异性的诊断标准来选择同
85 质化的研究人群。国际上已经制定了多套 AD 诊断标准，其
86 中在药物临床研发中广泛应用的主要包括美国国家老龄化
87 研究所-阿尔茨海默病协会（NIA-AA）标准和国际工作组
88 （IWG）标准，两者均可用于 AD 药物临床试验的诊断标准

89 和研究人群富集。NIA-AA 标准最早由美国神经病学、语言
90 障碍和卒中-阿尔茨海默病与相关疾病协会（NINCDS-
91 ADRDA）于 1984 年制定的标准，美国国家老龄化研究所-阿
92 尔茨海默病协会分别于 2011 年、2018 年和 2024 年对此标准
93 进行修订。IWG 标准是由 AD 研究诊断标准国际工作组（IWG）
94 于 2007 年制定，2014 年进行了修改。NIA-AA 和 IWG 两个
95 标准目前仍在不断的修订和完善。

96 3.临床分期

97 通常需根据试验药物的作用机制和治疗目标，考虑研究
98 人群的适宜临床分期阶段。NIA-AA 标准和 IWG 标准的临床
99 分期有相似之处，但也存在一定的差异。

100 在 NIA-AA 标准 2011 年版中，包括临床前 AD、AD 源
101 性轻度认知障碍（MCI）和 AD 痴呆阶段。在 NIA-AA 标准
102 2018 年版中概述了两种类型的分期：综合征分类性认知分期
103 和数字临床分期。其中，综合征分类性认知分期在很大程度上
104 保留了 2011 年版的临床分期方法，具体包括认知未受损
105 （CU）、轻度认知障碍（MCI）和痴呆阶段，其中痴呆进一步
106 细分为轻度、中度和重度。数字临床分期包括 6 个阶段，其
107 中 1~3 阶段代表痴呆前期，4~6 阶段代表痴呆期。综合征分
108 类性认知分期和数字临床分期，两种分期系统可解决药物临
109 床研发中的不同需求，两者的阶段划分有一定的重叠交叉。
110 数字临床分期 1 阶段和 2 阶段大致对应 CU 阶段；数字临床

111 分期 3 阶段大致对应 MCI 阶段，但 MCI 阶段也适用于数字
112 临床分期 2 阶段中的某些个体；数字临床分期 4、5 和 6 阶
113 段分别大致对应轻度、中度和重度痴呆阶段。NIA-AA 标准
114 2024 年版基本保留了 2018 年版的综合征分类性认知分期和
115 数字临床分期，同时在 6 阶段数字临床分期的基础上增加了
116 0 阶段，即具有相关的基因突变，但无 AD 特征性病理生理
117 变化和临床症状。

118 IAWG 标准的临床症状分期与 NIA-AA 标准 2011 年版较
119 为相似，包括临床前 AD、前驱期 AD 和 AD 痴呆阶段。

120 此外，采用神经心理学测评可以进一步区分认知功能障
121 碍患者的疾病严重程度，有利于针对性地纳入受试者。常用
122 的评估量表包括：临床痴呆评定量表（clinical dementia rating,
123 CDR）、简易精神状态检查（mini mental state examination,
124 MMSE）和总体衰退量表（global deteriorate scale, GDS）等。

125 （三）生物标志物的作用和类型

126 AD 临床试验中的生物标志物可根据其潜在用途进行分
127 类：①诊断：用于明确诊断；②富集：用于选择人群；③预
128 后：用于确定病程；④预测：用于预测未来对治疗的临床应
129 答和安全性评估；⑤药效学：用于确定预期或非预期的药效
130 学活性。

131 在 AD 治疗药物的临床研发中，用于上述特定目的的大
132 部分生物标志物尚需进行验证。鼓励开发和验证可靠、灵敏

133 的新生物标志物。

134 目前，脑脊液（CSF）标志物以及 MRI 和 PET 影像标
135 志物已经可以用于研究人群的富集。淀粉样蛋白 PET 和 CSF
136 A β 42 可测量淀粉样蛋白生物学的不同方面：PET 用于检测
137 A β 纤维聚集体；CSF A β 42 用于检测可溶性 A β 42 单体水平，
138 仅与斑块间接相关。对于试验富集，CSF 与 PET 淀粉样蛋白
139 生物标志物是高度相关的，但尚不清楚相关程度，这取决于
140 检测类型和阈值。这些检测不同潜在生物学阶段的方法在多
141 大程度上能够作为可相互替换的富集措施，应通过数据来证
142 明，以确保选择的是一个同质化人群。尽管 CSF A β 42 检测
143 的性能已显著提高，但建议不局限于测量 A β 42。A β 42 和 Tau
144 比值相较于单独使用 A β 42 可能具有更好的预测性。与 A β 相
145 关生物标志物类似，还可测量总 Tau 蛋白（t-Tau）或磷酸化
146 Tau 蛋白（p-Tau）水平、Tau 蛋白 PET 等。

147 APOE 是与 AD 发病风险相关的易感基因，约 58% 的 AD
148 患者携带至少 1 个 APOE ϵ 4 等位基因。APOE ϵ 4 状态可作为
149 临床试验人群富集的指标之一，但如果仅纳入具有该特定基
150 因型的患者而不包括任何非携带者数据，则必须证明该药物
151 普遍适用是合理的。此外，应注意 APOE ϵ 4 对 AD 诊断不具
152 有足够特异性，携带 APOE ϵ 4 不一定会患病。

153 脑区域结构和代谢变化的下游局部生物标志物（例如，
154 通过 MRI 评估的海马萎缩，通过 FDG PET 评估的皮质低代

155 谢等), 虽然病理学特异性不足, 但对于检测和定量分析疾病
156 进展可能有一定的价值。

157 在识别疾病进展可能更快的患者方面, 目前尚无一种特
158 定的生物标志物始终优于其他可选择标志物。认知功能的衰
159 退过程可能会受到认知储备、合并疾病、生活方式和认知训
160 练等因素的影响, 应予以关注, 并提高临床试验质量控制。

161 三、临床药理学研究

162 (一) 药代动力学

163 应结合相关指导原则开展全面的药代动力学研究。

164 除旨在确定药物的吸收、分布、代谢和消除的常规药代
165 动力学研究外, 群体药代动力学模型也可能有助于模拟以老
166 年人为主的人群中的药物浓度。对于某些作用机制的假设,
167 药物穿过血脑屏障并在脑中进行靶点结合的信息对于解读
168 试验结局是重要的。必要时, 还应在肝脏和/或肾脏功能不全
169 患者中进行药代动力学研究。

170 (二) 药效学

171 在 AD 药物开发早期, 确定药物可能具有治疗活性的药
172 理学机制很重要。表征药物的主要药效动力学活性(例如,
173 对于受体/神经递质途径的活性, 对淀粉样蛋白级联的活性,
174 对 Tau 聚集的活性, 对神经炎症的活性等)将影响后续的临床
175 研发计划。健康受试者中, 不良反应和药理学活性的可能
176 替代标志物(如果可用且相关)有助于估计适当的剂量范围。

177 (三) 药物相互作用

178 药代动力学相互作用研究应结合相关指导原则开展。

179 对预期在临床实践中会同时给予的试验药物、其他抗痴呆药物和其他药品，除非有明确的基于机制的证据表明，预期不会发生相互作用和/或试验药物的给药途径会限制与其他药品的相互作用，否则应进行药代动力学相互作用研究。

183 另外，应考虑到 AD 患者大多数为老年这种特征，特别是该人群通常可能对与试验药物同时给予的某些药物(包括精神疾病药物、抗血小板药物和脂质代谢药物)的药效学更为敏感。

187 四、探索性临床试验

188 随着 AD 治疗药物研究领域的快速发展，出现了大量的新靶点、新机制创新药物，但其中某些药物的探索性试验可能没有为确证性临床试验提供可靠的“概念验证”信息，导致大型确证性临床试验失败。因此，在开展确证性临床试验之前，强烈建议在特征明确的患者人群中进行充分的探索性试验。

194 探索性临床试验可能有以下目标：证明靶点结合、从临床和实验室角度评估短期不良反应、确定药代动力学特征、确定最大耐受剂量、确定 PK/PD 关系、确定剂量-效应关系、有效性的初步评估、概念验证、确定能够从治疗中获益的患者亚群以及确证性临床试验的人群选择等。

199 此类试验的持续时间将取决于预期可测量的应答时间
200 或待评估的参数。某些生物标志物的研究已取得显著进展，
201 可考虑作为作用机制验证研究的主要观察指标。建议在探索
202 性临床试验中同时收集多方面的临床有效性和安全性数据，
203 为后续开展确证性临床试验提供更多参考。

204 五、确证性临床试验

205 （一）不同治疗目标药物的试验设计

206 1. 症状治疗

207 对于症状治疗药物，应通过随机、双盲、平行对照试验
208 证明在认知、日常功能或临床总体评估方面的治疗效应，该
209 治疗效应通常需基于较基线的变化来证明，也可通过达到有
210 临床意义获益的患者比例（应答率）来证明。如拟证明应答
211 率方面的治疗效应，应预先明确定义“应答”，例如，可定义
212 为认知指标改善至预先指定的程度，同时在其他两个领域
213 （日常功能和总体评估）至少没有恶化。考虑到试验过程中
214 疾病的自然进程，需要谨慎制定应答的标准。

215 轻度至重度痴呆 AD 患者目前已有多种症状治疗药物可
216 供选择，故推荐采用阳性对照、优效性设计的双臂试验。如
217 果不定位于优于阳性对照药，为了研究的敏感性，以及确定
218 新药在症状治疗药物中的定位，推荐的试验设计是试验药、
219 阳性对照药和安慰剂相比的三臂试验。为最大程度减少使用
220 安慰剂的伦理问题，可以接受不均衡比例的随机化。由于对

221 试验敏感性存在担忧等因素，一般不能接受仅与阳性对照药
222 物对比的非劣效性设计作为有效性的关键证据。

223 如果新药计划在标准对症治疗（例如胆碱酯酶抑制剂等）
224 的基础上使用，则双臂、安慰剂对照、加载（add-on）设计是
225 可以接受的。

226 对于痴呆前的早期阶段 AD 患者（前驱期 AD/AD 源性
227 MCI 等），在保障受试者安全的前提下，可考虑选择安慰剂
228 作为对照。

229 研究持续时间通常应足以评估药物的治疗效应。AD 症
230 状治疗药物的研究持续时间依赖于研究人群的临床分期。轻
231 度至中度 AD 患者的对照临床试验通常需持续至少 6 个月。

232 建议在双盲期后进行至少 6 个月的长期安全性随访，可
233 考虑采用开放标签设计。应根据药品的预期起效速度和试验
234 持续时间，定期进行阶段性的有效性和安全性评价。在治疗
235 结束后，应在适当时限内对患者进行随访，以观察与停药相
236 关的可能不良事件。

237 2. 延缓疾病进展治疗

238 当药物治疗延缓了疾病的病理学或病理生理学进展时，
239 可被认为是延缓疾病进展的治疗药物。延缓疾病进展的作用，
240 需证明受试者临床体征和症状衰退速度的延缓，且这些结果
241 与经过充分验证的生物标志物的显著变化是相关的。此类生
242 物标志物应基于合理的疾病模型，反映出潜在疾病过程的关

243 键病理生理学特征。

244 首选随机、双盲、对照、优效性试验确定有效性，在保
245 障受试者安全的前提下，对照药可以选择安慰剂或延缓疾病
246 进展治疗一线药物。胆碱酯酶抑制剂或美金刚等常作为标准
247 的对症治疗药物，特别是对于轻度至中度 AD，应在随机化
248 时对这些药物的使用进行分层。

249 研究持续时间与研究人群和预期的治疗效应等相关，最
250 短持续时间取决于预期的疾病进展速度和药物作用活性强
251 度。例如，对于轻度至中度 AD 患者和痴呆前的早期阶段 AD
252 患者（前驱期 AD/AD 源性 MCI、数字临床分期的第 3 阶段
253 等），通常需持续至少 18 个月，某些情况下可能需要进行更
254 长时间的研究。根据产品的作用机制，治疗干预的时机可能
255 对结局至关重要。如果在前驱期 AD/AD 源性 MCI 等早期阶
256 段患者中证实了药物的延缓疾病进展治疗作用，其有效性难
257 以外推至病程后期（中度或重度痴呆）。

258 对于延缓疾病进展治疗药物，通过对各治疗组之间临床
259 症状随时间变化的速度进行统计比较（斜率分析）是合适的。
260 但应考虑到，尽管已知 AD 的自然病程可能随时间推移呈近
261 似线性模型，但尚不清楚该线性特点在具有干预治疗效应
262 （潜在的延缓疾病进展作用）的临床试验中是否成立，以及
263 治疗效应在治疗过程中是否保持不变。此外，随时间推移而
264 增加的药理学可逆效应也可能影响线性特点。因此，应定期

265 测量各平行组的治疗效应。通常期望在基于模型的分析中纳
266 入多个时间点数据，以更好表征预设指标的下降速率是否随
267 时间而减慢。使用的模型和检验假设应是合理的。此类研究
268 可通过延迟开始治疗的设计来加强，目的是证实延迟开始治
269 疗患者与更早期开始治疗患者之间在临床指标上的差异在
270 整个研究期间可维持。使用延迟开始治疗的设计，随访时间
271 长度和分析参数非常重要，如果随访时间过短，可能难以显
272 示出预期的疗效变化曲线。

273 也可通过时间-事件统计分析方法来评估可能的延缓疾
274 病进展效应。在疾病较早阶段，症状轻微，疗效随时间的变
275 化可能难以评估，此时推荐的指标是衰退至一个预设的有临
276 床意义终点的时间。预设事件必须具有明确的临床重要性
277 （例如，至痴呆时间），通常是基于可接受的主要疗效终点评
278 估工具，而不是简单的根据某个维度量表评分的下降来定义
279 （例如，ADAS-cog 下降 2 分）。预期患者发生该事件之前的
280 时间必须足够长。

281 以上描述的确确定延缓疾病进展效应的方法有其缺点，并
282 且可能进一步受到以下因素的干扰：安慰剂治疗患者的可能
283 改善、总体脱落率和缺失数据差异、治疗依从性较差、治疗
284 效应随病程的变化、终点指标随时间推移的敏感性等。因此，
285 应在研究方案中论证主要分析选择、统计模型、基本假设和
286 要求等的科学性。

287 减缓或延迟临床衰退的证据，应与生物标志物显示的延
288 缓大脑神经退行性变进展的证据一同提供。在缺乏经充分验
289 证的生物标志物作为结局指标的情况下，难以证明与延缓潜
290 在神经病理学过程相关的延缓疾病进展效应，故通过上述创
291 新试验设计和相应的合理分析支持的病程变化证据可能是
292 可接受的替代研发目标。

293 延缓疾病进展治疗的联合用药：AD 的病理生理学可能
294 涉及多种通路（可能是多因素的），因此，联合使用具有互补
295 作用机制的延缓疾病进展治疗药物可能具有重要的治疗作
296 用。如果拟联合使用两种延缓疾病进展治疗药物进行研究，
297 通常需要显示每种药物对目标作用机制和临床有效性的贡
298 献，例如开展一项将联合治疗与两个单药治疗组进行比较的
299 试验，并在必要时与安慰剂也进行比较。但是，由于在长期
300 研究期间每组所需的样本量大，因此延缓疾病进展治疗可能
301 难以实现完全的析因设计。不纳入单药治疗组需要有科学依
302 据。此类情形应具体问题具体分析，建议与监管机构进行沟
303 通。

304 3. 疾病预防的开发

305 痴呆一级预防的总体目标是降低目标人群中的发病率，
306 二级预防的目标是防止处于临床前状态的阶段进展到后期
307 症状更加明显的阶段。

308 可根据基因标记（例如 APOE ϵ 4 状态、常染色体显性突

309 变等)、生物标志物(例如 CSF A β 和 tau 水平、PET 中淀粉
310 样蛋白或 tau 示踪剂的滞留等)或环境风险因素(例如血管
311 或代谢因素)等,富集预防试验的人群。

312 AD 是一种多因素疾病,但尚未确定每种风险因素对疾
313 病发生的相对贡献,难以在个体水平上解释群体的风险。

314 针对症状前阶段 AD 潜在病理生理机制的药物干预可能
315 是预防策略的合理方法。应在富集人群中进行随机、双盲、
316 安慰剂对照试验。但是,如此早期阶段的疾病模型仍有待验
317 证,同时需考虑个体间变异性和其他风险因素对疾病进展速
318 度的影响。AD 病理累积和临床症状发生的时间进程尚未确
319 定,大脑对结构变化的反映和适应能力在个体间存在很大差
320 异(认知储备),甚至每个特定患者在每天也会有变化。由
321 于上述原因,高风险人群的主要干预目标仍然是预防认知受
322 损,因为目前还没有生物标志物可以被视为有效的替代终点。

323 预防试验患者在基线时没有可评估的临床损害,且患者
324 症状的出现时间具有不同的潜伏期,因此在典型持续时间
325 (如 2 年或更短)的临床试验中很难证明具有临床意义的获
326 益,通常需要大样本量和长期随访(通常至少 3 年)。目前
327 仍然缺少相关的科学信息来为预防试验设计提供可靠的支
328 撑,如申请人拟开展预防试验,建议与监管机构进行沟通。

329 (二) 有效性评价指标

330 有效性指标的选择需关注患者(或看护者)功能状态和

331 生活质量等，可采用临床结局评估（clinical outcome
332 assessment, COA）工具进行有效性评价。

333 创新药物临床研发时通常需考虑药物的作用机制和治
334 疗目标，设计相应的适宜疗效指标去证实是否能够达到预期
335 的治疗目标，但对于 AD 治疗药物，不同临床分期患者的临
336 床特征和治疗学需求存在较大差异，因此，在考虑药物作用
337 机制和治疗目标的基础上，应基于研究人群的不同临床分期
338 考虑合理的有效性评价指标。

339 1.AD 痴呆阶段

340 AD 痴呆阶段患者的主要临床表现为认知功能障碍伴日
341 常生活能力下降等，对于此阶段患者，可基于以下三个维度
342 的指标评估患者的临床获益：

343 （1）认知终点：通过客观测试进行测量；

344 （2）日常功能终点：日常生活能力；

345 （3）总体终点（总体临床疗效）：通过总体评价来体现。

346 上述三个维度中的每个维度应设置合理的有效性变量。

347 考虑到不同痴呆程度的 AD 患者临床特征和治疗学需求
348 存在一定差异，故相应的有效性评价指标的侧重点可能有所
349 区别。在轻度至中度 AD 痴呆患者中，对认知的影响应具有
350 临床意义，同时应将日常功能指标或临床总体评价指标作为
351 共同主要终点来确认疗效的临床意义。在重度 AD 痴呆患者
352 中，认知表现变化的临床获益相关性可能较低，且更加难以

353 量化，因此，日常功能和临床总体评价维度指标可能更适合
354 作为共同主要终点来确定该人群中具有临床意义的改善。

355 AD 痴呆阶段关注的次要疗效终点可包括健康相关生命
356 质量量表以及行为和精神病学症状量表等。在痴呆晚期，行
357 为问题对患者和照护者有较大影响。

358 2. 介于 AD 痴呆和临床前 AD 的中间阶段

359 在痴呆前的早期阶段 AD 患者（例如前驱期 AD/AD 源
360 性 MCI、数字临床分期第 3 阶段等），由于当前可用量表的
361 局限性，使用两个共同主要终点进行认知和日常功能或临床
362 总体评价可能是困难的，但仍有必要证明试验结果的临床意
363 义。这也适用于在一项研究中同时研究痴呆前早期阶段 AD
364 患者和轻度痴呆 AD 患者。

365 目前使用的认知量表具有天花板效应，其敏感度可能不
366 足以检测认知的微小变化，而复杂的神经心理组合测试可能
367 也难以在大型临床试验中实施。此外，接近痴呆阶段的患者
368 在日常功能方面存在微小但已经可以观察到的损害，但每个
369 患者能够补偿其认知损害和调整其日常活动的程度各不相同，
370 且日常功能损害的进展可能非常缓慢，使用现有量表可能
371 会产生可行性问题（研究的样本量和把握度）。因此，针
372 对早期阶段 AD 患者构建更敏感的评分条目，或筛选那些已
373 证明在早期阶段 AD 患者中持续受损的维度，并开发出可靠、
374 灵敏的工具，可能是今后的发展方向。

375 对于痴呆前的早期阶段 AD 患者，采用同时评价认知和
376 日常功能两个维度的复合测量指标作为主要疗效指标是可
377 接受的。该复合测量指标应能够充分且有意义的评估认知和
378 日常功能的独立影响，且应将认知和日常功能指标分别单独
379 作为次要疗效指标。此外，可考虑将工具性活动能力、执行
380 功能和健康相关生命质量指标等也作为次要疗效指标，以支
381 持有效性的全面评估。

382 3.临床前 AD 阶段

383 对于临床前 AD 阶段患者，干预目标多为疾病预防。已
384 在一级预防和二级预防试验中使用的认知终点包括痴呆的
385 诊断（基于阈值评分）、认知功能显著衰退、基于某些测试
386 纵向表现的认知功能改变等。时间-事件分析可能作为一种支
387 持临床相关性的补充指标，但目前还存在可行性方面的问题，
388 包括试验时长和脱落率等。时间-事件分析中的“事件”应具有
389 明确的临床意义，例如发生认知受损等。在某个生物标志物
390 被确定为治疗效应的可靠替代指标之前，通常应对患者进行
391 足够时间的随访，以采集相关的认知变化。

392 某些药物可能定位于疾病治疗，但目前尚无评估临床前
393 AD 患者治疗效应的“金标准”指标。对于特别早期阶段 AD 患
394 者，例如数字临床分期的第 2 阶段，仅在敏感的神经心理测
395 试评估中可检测到轻微认知损害且没有功能损害的证据，可
396 能需要很长的时间来确定在这些患者中有临床意义的治疗

397 效果，可行性方面存在较大挑战。对于在敏感的神经心理测
398 试评估中检测到的微小变化，其临床意义的解释可能具有挑
399 战性，但是，认知功能对于 AD 患者的日常功能具有重要影
400 响，非常显著的认知变化可能可代表具有明显临床意义的变
401 化。在多个单独的神经心理测试中展示出具有获益疗效的一
402 致趋势可增强研究结果的说服力。基于上述认识，通过敏感
403 的神经心理测试评估对认知具有明显临床意义的疗效，同时
404 这种认知维度的疗效可以得到 AD 特征性病理生理显著变化
405 的支持，其总体临床获益可能是可接受的。此类情形建议与
406 监管机构沟通。

407 (三) 有效性评估的工具

408 1. 一般考虑

409 鼓励开发和验证可靠、灵敏的工具来测量认知、日常功
410 能等，特别是在疾病早期阶段。可考虑利用现有的文献和数
411 据资源，开展适当的患者体验数据研究，结合研究目的、目
412 标适应症人群的疾病特点、药物作用机理及临床定位等因素，
413 开发和验证事宜的有效性评估工具。

414 认知、日常功能和总体评估指标涵盖了评估 AD 患者有
415 效性的关键领域，其他还包括与健康有关的生活质量评估工
416 具(包括通用和疾病特异性的评价工具)、痴呆的行为和精神
417 症状评估工具等。生物标志物也可作为有效性评估工具之一，
418 具体参见“生物标志物的作用和类型”章节。

419 由于目前没有理想的单独量表工具可全面评估药物的
420 治疗效应，申请人可能需要使用多种量表工具来评估 AD 治
421 疗药物的有效性。虽然已经出现了许多评价认知和日常功能
422 变化的评价工具，但目前仍没有可满足上述不同临床分期阶
423 段所有要求的标准评价工具，因此，对评估工具的选择仍保
424 持开放态度，但需提供合理的依据。

425 在使用评估工具时，建议由对治疗分配设盲的评估者执
426 行。如果存在可使研究者知晓盲底的特殊情况（如严重不良
427 事件等），则应尽可能使所有临床疗效评估者保持盲态。评估
428 者最好不在其他方面参与临床试验的实施。应提前对评估者
429 进行培训，从而最大程度的减少评估变异性，以及最大程度
430 提高评估者之间的可靠性。理想情况下，不同维度的评估者
431 培训应标准化，以减少评估变异性。

432 目前在重度痴呆患者中进行的研究相对较少，在该类患
433 者中通常需要调整评估工具，以便对日常功能和总体领域进
434 行全面评估，且应更加侧重于日常功能。

435 可以通过选择或删除现有量表中的单个条目，或使用单
436 个子测试的特定加权，或同时进行这两种操作，开发更敏感
437 的量表用于早期阶段 AD 患者。如果开发同时评价认知和日
438 常功能两个维度的综合评估量表，应量化单个条目和维度。
439 应用此类方法开发新评估工具时，需考虑临床治疗目标并通
440 过拟定的工具充分体现这些目标。无论采用哪种方法，新开

441 发的评估工具必须证明能够测量临床获益。

442 日常生活活动能力的条目（例如处理财务、遵守约定、
443 任务准确性和技术技能等）可能是痴呆较早阶段的敏感指标，
444 而基本的自理能力或工具性活动（例如购物、洗衣服或烹饪
445 等），可能在后续进一步发展阶段更敏感。现有评估量表中的
446 某些组成部分，特别是认知评估量表，对检测 AD 较早阶段
447 的疾病进展较敏感（例如，单词记忆、单词识别、执行功能
448 等）。开发新的评估工具应进行验证（例如，在独立人群中进行
449 行前瞻性研究），建议必要时与监管机构进行沟通。

450 2.有效性评估工具示例

451 已有许多不同维度的有效性评价工具在既往临床试验
452 中使用，以下仅列出其中的部分示例。目前正在开发更多的
453 有效性评估工具。

454 认知功能测试

455 阿尔茨海默病评价量表的认知子量表（ADAS-cog）已广
456 泛应用于轻度至中度 AD 研究，但由于天花板效应和地板效
457 应，原始版本对疾病早期和晚期的变化的灵敏度有限，后续
458 对该量表的条目进行了部分改良。该量表有 12 项条目
459 （ADAS-Cog12），覆盖记忆、语言、定向、视空间结构、
460 观念运用、注意力等评测。通过对项目的增减先后形成了
461 ADAS-Cog11（删除了注意力条目）、ADAS-Cog13（ADAS
462 -Cog11 基础上增加了词语延迟回忆和数字划削测验）、

463 ADAS-Cog14(ADAS-Cog13 版本基础上增加了迷宫测验),
464 不同版本在 AD 治疗药物临床试验中均有应用。成套神经心理
465 理学测试 (neuropsychological test battery, NTB) 由 9 个认
466 知测验组成, 涉及记忆、注意、执行及语言功能等, 在轻度
467 到中度 AD 人群中可能具有较好的测量性能。

468 日常功能

469 已有几种评价日常功能的量表, 可测试与躯体活动相关
470 的基本日常生活能力 (例如, 如厕、活动、穿衣、洗澡等),
471 以及工具性日常生活能力 (例如购物、烹饪、洗衣服、处理
472 财务、使用交通工具、驾驶和打电话等)。但是, 这些量表
473 更侧重于一般自理能力或家庭生活能力, 而忽视了现代生活
474 中可能更为适用的其他能力 (如使用科技产品的能力), 导
475 致一些测试量表的敏感性较低。阿尔茨海默病协同研究 ADL
476 量表 (ADCS-ADL) 是一种广泛应用于轻度至中度 AD 患者
477 临床试验的日常功能评价量表, 也可结合药物的预期治疗效
478 应, 考虑是否应用于其他临床分期患者。目前尚没有一种工
479 具能够比其他工具更好地评价日常功能的轻微改变, 可考虑
480 在特定的试验人群中验证现有工具, 或开发新的日常功能评
481 价工具, 聚焦于在认知衰退初期患者中也能反映出变化的条
482 目。

483 总体疗效评价

484 总体疗效评价是指由具有经验的临床医师对患者整体

485 状况作出的主观独立等级评定。虽然临床医师的总体疗效评
486 价具有一定局限性，但可以作为评价药物治疗晚期痴呆患者
487 临床获益的一种有用手段。

488 总体疗效评价量表允许临床医师对患者的症状和行为
489 做出单一的主观综合判断，这不同于通过涵盖不同维度的综
490 合量表或成套测试来评价不同维度的功能。临床医师访视印
491 象变化量表(CIBIC-plus)可以对照基线对痴呆患者的总体临
492 床状况进行评价，根据对患者及其护理者的半结构化访视中
493 获得的信息来评价，但没有考虑任何来源的认知表现。阿尔
494 茨海默病协同研究组织的医生临床变化总体印象量表
495 (ADCS-CGIC)是另一种根据患者及其护理者的总体信息的
496 半结构化访视。与CIBIC-plus相比较,ADCS-CGIC更详细，
497 关注于包括认知、行为、社会 and 日常能力在内的15个方面。

498 认知和日常功能复合评价

499 临床痴呆评定量表-总分(clinical dementia rating-sum of
500 box, CDR-SB)是一项复合评价量表，由3项认知领域和3
501 项日常功能领域的评分组成，可评估认知和日常功能两个维
502 度的变化。

503 六、安全性评估

504 AD治疗药物通常应遵循新药临床安全性评价的一般要
505 求(可参考《新药临床安全性评价技术指导原则》等)，以
506 及ICH E1对药物暴露量和暴露时间的要求。

507 对于不良事件，通常需描述治疗持续时间、药物使用剂
508 量、恢复时间，尤其是不同年龄组（如老年组和超高龄组患
509 者）以及其他相关变量的特征。应特别注意药物作用机制或
510 作用靶点相关的潜在安全性风险，例如胆碱酯酶抑制剂的拟
511 胆碱作用等；对于 β -淀粉样蛋白裂解酶抑制剂，通常需要通过
512 MRI 监测淀粉样蛋白相关性影像异常（ARIA），例如伴
513 有水肿的 ARIA（ARIA-E）和伴有含铁血黄素沉积的 ARIA
514 （ARIA-H）。

515 因 AD 患者有认知功能障碍，常不能准确和客观地表达
516 不适症状，因此需要临床研究者和照料者进行细致观察，必
517 要时应增加随访频率，以便及时发现和处理。在发现 AE 时，
518 应注意不要引入偏倚，询问 AE 的首选方法是对受试者进行
519 开放性和非引导性口头提问。

520 在短期临床试验之后，建议进行至少 6 个月的治疗随访。
521 可采用开放标签设计，考察长期安全性以及疗效的维持情况。

522 （一）神经系统不良事件

523 需要特别关注神经系统不良事件的发生或加重，特别是
524 脑血管事件、锥体外系症状、定向障碍、步态进一步受损、
525 癫痫发作等。根据作用机制和作用靶点信息，对于可能会发
526 生的特定神经系统不良事件，需要进行特殊的监测。靶向作
527 用于 β -淀粉样蛋白的单克隆抗体治疗已显示出可引起不同
528 程度和发生频率的 ARIA，具体取决于药物的活性、靶点、

529 剂量和患者特征（APOE ε4 状态或其他）等。这些不良事件
530 的临床意义尚需进一步研究，在临床试验期间应予以特别关
531 注，定期进行 MRI 监测，并收集相关的安全性信息。此外，
532 通常还需监测停药的影响。

533 （二）精神系统不良事件

534 应特别关注幻觉的发生，以及情感障碍或精神障碍的其
535 他体征和症状。根据试验药物的药效学特征，可能需记录神
536 经-行为异常，特别是定向力障碍、激越和攻击行为等。

537 药物过量和自杀：根据作用机制、预期治疗方案，可能
538 需要对药物过量的风险和影响进行研究。应使用经验证的量
539 表对试验药物引发自杀想法和行为的可能性进行系统的评
540 估，例如 InterSePT 自杀想法量表、哥伦比亚自杀严重程度评
541 定量表（C-SSRS）或其他经验证的量表等。应报告自杀事件
542 的发生率（包括自杀意念到自杀身亡），并分析相关因素的
543 影响，包括剂量、治疗持续时间及其他促成因素等。应提供
544 自杀患者陈述或行为的叙述性总结。

545 （三）心血管系统不良事件

546 根据药物的药效学特征，监测其对心血管系统的影响，
547 例如直立性低血压的发生、诱发心律失常的可能性或增加心
548 肌梗死的风险等。

549 （四）长期安全性

550 考虑到阿尔茨海默病患者需要长期药物治疗，故通常需

551 获得大样本且具有代表性的患者在足够长周期内的数据（可
552 参考 ICHE1 相关要求）。不同年龄组（年轻、年老和高龄）
553 的长期安全性特征可能不同，应予以考虑。早期疾病阶段的
554 患者人群应特别关注长期安全性，这些患者可能在无症状阶
555 段接受治疗多年，某些不良反应可能是明显的。

556 应长期监测对死亡率的影响，特别是对于无症状阶段的
557 患者人群。上市后风险管理计划中也应关注死亡事件的监测。

558 七、与监管机构沟通

559 鼓励申请人在药物研发的关键阶段，基于药物特点和前
560 期研究数据，就临床研发计划、临床试验方案设计的关键问
561 题、本指导原则未涵盖的问题等与药品监督管理机构进行沟
562 通交流。

563 八、参考文献

564 [1] EMA, Committee For Medicinal Products For Human
565 Use (CHMP). Clinical investigation of medicines for the
566 treatment of Alzheimer’s disease[EB/OL]. 2018. [https://www.
567 ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicines-treatment-
568 alzheimers-disease](https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease) [published online ahead of print].

569 [2] FDA. Early Alzheimer’s disease: developing drugs for
570 treatment, guidance for industry[EB/OL](2024-03-12). [https://
571 www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-
572 documents/early-alzheimers-disease-developing-drugs-treatment.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/early-alzheimers-disease-developing-drugs-treatment)

573 [3] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The

574 diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:
575 recommendations from the national institute on aging- Alzheimer'
576 s association workgroups on diagnostic guidelines for
577 Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.

578 [4] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA - AA
579 research framework: toward a biological definition of
580 Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-
581 562.

582 [5] Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria
583 for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's
584 Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*. 2024 Jun 27. doi:
585 10.1002/alz.13859. Online ahead of print.

586 [6] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing
587 research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2
588 criteria[J]. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29. doi:
589 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.

590 [7] 田金洲, 解恒革, 王鲁宁, 等. 中国阿尔茨海默病痴
591 呆诊疗指南(2020 年版). *中华老年医学杂志*[J], 2021, 40(3):
592 269-283.

593 [8] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿
594 尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024. *中华
595 神经科杂志*[J], 2024, 57(7): 715-737.

596 [9] 中国医师协会神经内科医师分会, 阿尔茨海默病药物
597 临床试验写作组. 阿尔茨海默病药物临床试验中国专家共识.

598 中华脑科疾病与康复杂志(电子版) [J], 2022, 12(1): 9-20.

599 [10] Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, et al. World
600 Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of
601 dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2021.
602 <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2021.pdf>.

附件2

存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者抗菌
药物临床研发技术指导原则
(征求意见稿)

2024年09月

目 录

一、概述.....	1
(一) 疾病特点	1
(二) 目的及适用范围	1
二、常见问题及考虑.....	2
三、参考文献.....	11

1 存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者抗菌药物

2 临床研究技术指导原则

3 一、概述

4 (一) 疾病特点

5 细菌耐药一直以来都是全球关注的公共卫生问题。细菌
6 耐药问题导致严重细菌性疾病（如，医院获得性细菌性肺炎、
7 呼吸机相关性细菌性肺炎、复杂性尿路感染等）患者增多，
8 而且这些患者可能对现有抗菌药物应答不佳甚至无效。

9 严重细菌性疾病的抗菌药物治疗领域，尤其是那些对多
10 种抗菌药物耐药、过敏或不耐受而导致治疗选择有限或缺乏
11 的存在未满足临床需求的患者，迫切需要新的、有效的、安
12 全的抗菌药物。但同时，严重细菌性疾病患者抗菌药物临床
13 试验的设计、开展以及研究结果的评估可能面临诸多挑战，
14 如：为降低患病率和死亡率，需要及早启动经验性抗菌治疗，
15 而有些受试者在入组前接受的经验性抗菌治疗可能有效，进
16 而可能影响对试验药物疗效的判断；受试者严重的急性症状
17 （例如，急性感染时出现谵妄）可能会造成获取知情同意和
18 执行其他入组程序困难；受试者细菌病原学诊断不明确；联
19 用的抗菌药物（通常根据经验给药）抗菌谱可能与试验药物
20 重叠，可能造成试验药物疗效评估困难；等。

21 (二) 目的及适用范围

22 本指导原则旨在为存在未满足临床需求（有效的抗菌药

23 物有限或缺乏)的严重细菌性疾病患者抗菌药物临床研究提
24 供技术指导,包括化学药品和治疗用生物制品。针对存在未
25 满足临床需求的严重细菌性疾病患者,也可以考虑研发仅对
26 一种细菌属中的单一菌种或少数菌种具有活性的药物。

27 本指导原则重点讨论存在未满足临床需求的严重细菌
28 性疾病患者抗菌药物研发策略和临床试验设计常见问题。对
29 于此类抗菌药物的研发,可以在一定程度上采用相对灵活的
30 临床试验设计,以期既能够提供足够的有效性和安全性证据,
31 又能够推进研发进程。关于临床试验设计和统计分析的一般
32 考虑可参考其他相关指导原则。此外,应同时参考药物临床
33 试验质量管理规范(GCP)、国际人用药品注册技术协调会
34 (ICH)等相关指导原则。

35 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识,不
36 具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展,本指导原
37 则中的相关内容将不断完善与更新。

38 二、常见问题及考虑

39 1、灵活临床试验设计的基本原则

40 灵活临床试验设计是基于科学的考量,并非降低技术标
41 准,申请人仍需提供充分的数据证明药物的安全性和有效性
42 以满足批准上市的要求。药物有效性评估须基于充分且良好
43 对照的临床试验提供充分的数据支持。药物安全性评估也须
44 有充分的数据支持,以确定药物按照拟定说明书使用时的安

45 全性。

46 2、适用于灵活临床试验设计的抗菌药物类型

47 灵活临床试验设计适用于针对治疗选择有限或缺乏的
48 严重细菌性疾病患者的抗菌药物研发。这类药物可以是：（1）
49 具有新作用机制，使其对现有抗菌药物的耐药菌具有抗菌活
50 性；（2）增加可以对抗耐药机制的抑制剂；（3）改变分子
51 结构，使其不再容易受对现有抗菌药物的耐药机制影响；或
52 （4）具备其他可能提高疗效的特征。但仅能轻度提高抗菌活
53 性的药物通常不被视为解决未满足临床需求的药物。

54 如果已经有一种抗菌药物上市用于存在未满足临床需
55 求的严重细菌性疾病患者，新的抗菌药物在某些情况下仍可
56 以认为是在相同或相似的适应症中解决未满足的临床需求、
57 并采用灵活的临床试验设计，例如：

58 （1）已获批抗菌药物的严重不良反应会限制其使用。

59 （2）已获批抗菌药物的不良反应可能会影响其在某些
60 亚组人群中的使用（例如，可引起肾毒性的药物对于肾功能
61 损害患者不是理想药物）。具有不同不良反应特征的新抗菌
62 药物可以为这部分患者提供一种治疗选择。

63 （3）批准一种以上的治疗药物可以满足新出现的或预
64 期的公共卫生需求（如，药物短缺或产生耐药性）。例如，
65 一种药物可能具有新的作用机制，且不受现有耐药机制的影
66 响。

67 3、治疗单一菌种（或少数菌种）的抗菌药物研发需关注
68 的内容

69 治疗单一菌种（或少数菌种）的抗菌药物也适用于灵活
70 临床试验设计。在研发此类药物时，应关注以下方面：（1）
71 目标菌种引起严重感染的几率；（2）为了能够迅速识别因目
72 标病原菌导致感染的受试者，快速诊断检测的可用性和可获
73 得性；（3）用于临床实践的快速诊断检测的同步开发。

74 4、采用灵活临床试验设计时，非临床研究考虑

75 非临床研究应评估试验药物抗菌活性、作用机制、耐药
76 机制、是否受对其他抗菌药物耐药机制的影响，以及用于治
77 疗选择有限或缺乏的严重细菌感染患者的可能性。

78 在一定程度上，灵活临床试验设计中可能试验规模较小、
79 研究周期较短或试验数量较少，所获得的安全性数据可能较
80 少，非临床研究在安全性评价中可能将发挥相对更重要的作
81 用。因此，非临床研究评估一般不应简化。

82 鼓励申请人在研发早期与监管机构讨论非临床研究方
83 案。从非临床研究中应至少能获得以下信息：

84 （1）试验药物的体外活性，包括目标病原菌代表性样本
85 的最小抑菌浓度（MIC）；

86 （2）试验药物在合适的感染动物模型中的体内活性；

87 （3）从非临床研究中（例如，从合适的感染动物模型中）
88 证明试验药物在相关组织部位可以达到合适的浓度；

89 (4) 试验药物的作用机制, 及且抗菌活性是否受对其他
90 抗菌药物耐药机制的影响;

91 (5) 感染动物模型中的药代动力学(PK)/药效学(PD)
92 相关性评估, 如与相关动物模型和/或体外模型中抗菌活性
93 相关的 PK/PD 指数(超过 MIC 的游离血浆浓度-时间曲线下
94 面积、超过 MIC 的最大游离血浆浓度、超过 MIC 的时间或其
95 他相关参数);

96 (6) 与动物模型中抗菌活性相关的 PK/PD 靶值;

97 (7) 基于人体 PK 研究中获得的 PK 数据, 在体外感染
98 模型中筛选给药剂量和频次。

99 5、临床试验设计的考虑

100 存在未满足临床需求的严重细菌性疾病患者抗菌药物
101 的评估, 可采用不同方法。申请人可考虑使用下述示例方法,
102 但这些方法可能并不全面, 有些方法可能需要同时使用。随
103 着严重细菌感染治疗手段和未满足的临床需求程度不断更
104 新, 鼓励申请人尽早与监管机构讨论临床试验设计。

105 (1) 非劣效性临床试验

106 对于有治疗选择的严重细菌感染, 可在非劣效性临床试
107 验中证明试验药物的有效性。临床试验中使用的阳性对照药
108 物应能为纳入的受试者提供有效的治疗。临床试验所纳入受
109 试者的疾病严重程度和合并症情况应能够代表存在未满足
110 临床需求的患者人群, 使其安全性和有效性结果具有普遍适

111 用性。为了进行安全性和有效性的比较，需要随机化试验设
112 计。能够证明试验药物对耐药菌具有活性的非临床研究证据
113 可以为随机临床试验数据提供支持。

114 鉴于试验药物将仅适用于治疗方案选择有限的患者，非
115 劣效性临床试验中有效性评估所采用的非劣效界值可以比
116 具体疾病指导原则中通常推荐的非劣效界值稍宽，非劣效界
117 值的选择应基于未满足临床需求的类型以及需求程度。在
118 这种情况下，达到界值的药物将被认为是，与假定的安慰剂
119 相比有效，但其疗效低于对照药物。非劣效的主要分析应排
120 除基线病原菌对对照药物耐药的受试者。

121 临床试验可以富集招募感染目标病原菌的受试者。随着
122 新治疗选择的出现，可以招募对阳性对照药物和试验药物均
123 敏感的目标耐药菌感染的受试者。

124 (2) 优效性临床试验

125 在随机对照优效性确证临床试验中，可将试验药物与可
126 获得的最佳阳性对照药物进行比较证明其有效性。。

127 通常，优效性临床试验使用标准统计学显著性水平比较
128 试验药物与无活性的安慰剂，以控制错误宣称有效的风险。
129 然而，在某些情况下，优于作为现有最佳治疗的阳性对照药
130 物更可取。现有最佳治疗预期可能有一定的疗效，尽管现在
131 可能还没有可靠的和可重复性的证据量化疗效的大小。在这
132 种情况下，当预先设计并经商定的显著性水平对应相对不太

133 严格的 I 类错误率时，所获得的优效性结果可以考虑作为有
134 效性证据。

135 优效性临床试验设计也可用于检测药物对单一菌种（或
136 少数菌种）的活性。在一项特定感染类型（如，呼吸机相关
137 性细菌性肺炎）的临床试验中，可能难以招募足够数量的受
138 试者。因此，可以招募目标菌种引起的多个不同部位感染的
139 受试者入组临床试验，进行统计推断以确定优效性。

140 （3）嵌套非劣效性/优效性临床试验

141 可以考虑嵌套的、阳性对照的非劣效性/优效性临床试
142 验设计。第一步是在基线分离菌株对对照药物敏感的受试者
143 人群中证明试验药物非劣于对照药物。如果非劣效得到证明，
144 第二步是在基线分离菌株进一步被证明对对照药物耐药的
145 受试者中评估优效性。这种分层嵌套设计不需要任何多重性
146 调整来控制整体 I 类错误率。鉴于检验顺序是预先计划的，
147 如果仅仅是在非劣效得到证明后进行优效性检验，则优效性
148 评价不会受到统计惩罚。

149 只要在细菌培养和药敏试验结果出来之前，对照药物作
150 为经验治疗可能有效，临床试验就可以考虑富集目标耐药菌。
151 在基线病原菌药敏试验结果出来之前，受试者可随机接受试
152 验药物或对照药物。临床试验方案应规定根据药敏试验结果
153 调整对照组给药方案以提供合适的治疗。制定相关程序充分
154 保护受试者免于接受可避免的低疗效方案是非常重要的。

155 6、招募不同部位感染的受试者入组同一临床试验时，临
156 床试验设计的关键考虑

157 为了研究的可行性而选择招募不同部位感染的受试者
158 时，优效性临床试验可能是合适的，例如对单一菌种（或少
159 数菌种）具有活性的抗菌药物。假设非劣效界值是合理的，
160 当合并招募疾病严重程度和致病菌相似的、有密切相关性的
161 感染（如呼吸机相关性细菌性肺炎和血流感染）时，可以接
162 受非劣效性试验设计。

163 对于涉及多个部位感染的临床试验，其主要有效性终点
164 可考虑多种选择。一种选择是，基于不同感染部位，采用不
165 同的临床有效性终点。根据每个感染部位的结局，统计每例
166 受试者的成功或失败情况，并计算每个感染部位的结果。另
167 一种选择是，如果试验中的感染类型在未治疗时通常是致命
168 的，可以采用全因死亡率作为主要有效性终点。

169 对于招募多个不同部位感染受试者的临床试验，可能无
170 法明确抗菌药物在某些部位的疗效不如其他部位。临床试验
171 应考虑纳入病情更严重的受试者，以解决抗菌药物在某些部
172 位可能疗效欠佳的潜在问题。不同部位感染亚组的样本量需
173 能够满足可评估性。申请人可考虑采用分层招募等方法确保
174 某些部位感染招募到足够数量的受试者。

175 7、在灵活的临床试验设计中，PK/PD 数据的价值
176 应该整合基于近期监测数据获得的相关细菌 MIC 分布信

177 息、动物模型中的 PK/PD 结果以及人体 PK 试验结果，帮助
178 确定用于临床试验的合适给药剂量和频次。疾病严重程度、
179 感染类型等都可能影响药物暴露量。因此，对于存在未满足
180 临床需求的目标感染类型患者，充分评估 PK 特征和给药方
181 案合理性非常重要。人体 PK 信息应包括药物在作用部位的
182 分布信息（如，上皮细胞衬液）。在目标患者人群中评估药
183 物在作用部位的渗透性是最理想的做法，但考虑到在患者中
184 开展该研究的挑战，可以选择在健康受试者中获得药物在作
185 用部位的渗透信息。人体和动物暴露数据的比较应包括对血
186 浆蛋白结合率和作用部位分布率差异的校正。

187 临床试验中 PK 数据（例如，对所有受试者进行稀疏采
188 样）的收集有助于解决有效性或安全性方面发现的潜在问题，
189 并有助于描述内在和外在因素对 PK 和 PD 的影响。存在未满
190 足临床需求的严重细菌性疾病患者通常有严重的合并症，特
191 别是肾功能或肝功能损害，使得 PK 变化的可能性增大，在药
192 物研发中表征这些受试者的 PK 特征是非常重要的。例如，在
193 研发早期了解试验药物在肾或肝功能损害受试者中的 PK 特
194 征，有助于招募这类受试者入组临床试验（例如，提供给药
195 剂量调整的指导）。

196 8、灵活临床试验设计中药物安全性评估的考虑

197 考虑到试验药物的潜在获益，其上市前安全性数据库规
198 模应保证足够。通常，灵活临床试验设计中，药物的安全性

199 数据库应包括大约 300 例使用上市推荐的给药剂量和治疗周
200 期的受试者。该安全性数据库可包括来自临床研究所有阶段
201 的受试者，也可以包括不存在未满足临床需求的受试者。

202 灵活的临床试验设计可能包括相对较小的安全性数据
203 库，这可能会导致某些潜在严重风险的发生情况无法明确
204 （例如，风险与药物治疗的关联强度、风险的发生率等）。
205 在这种情况下，当符合批准上市的要求时，可能需考虑开展
206 上市后研究或上市后临床试验进一步评估风险。此外，对于
207 此类批准时使用的安全性数据库规模较小的药物，上市后风
208 险管控措施、上市后安全性监测也非常重要，因为一些有关
209 安全性的重要发现可能在上市后阶段才能显现出来。

210 通过权衡获益和风险对药物的安全性进行评估。对于广
211 泛人群无法接受的风险，在没有其他治疗选择的严重细菌性
212 疾病受试者中可能是可以接受的。在对存在未满足临床需求
213 的严重细菌性疾病患者进行获益-风险评估时，接受一定程
214 度上较大的不确定性或较高的风险是合适的。

215 9、适应症拟定的考虑及说明书相关内容的撰写

216 采用灵活临床试验设计获批的抗菌药物，适应症的描述
217 应能清晰反映药物被批准的适用患者人群，并在【适应症】
218 项下总结用于支持药物上市的现有数据局限性（例如：有限
219 的有效性和/或安全性数据）。如果临床试验纳入了不同部位
220 感染的受试者，则适应症的拟定可能取决于不同部位感染的

221 受试者人数、亚组的结果、亚组之间疗效的一致性等。

222 说明书中【适应症】项下描述可参考以下示例：

223 XX 药物适用于[治疗方案选择有限或尚无有效治疗方案
224 的（视情况而定）]的[年龄组（如，成人）]患者，用于治疗
225 以下敏感菌引起的[严重细菌性疾病，如医院获得性细菌性
226 肺炎、呼吸机相关性细菌性肺炎、复杂性腹腔感染、复杂性
227 尿路感染等（视情况而定）]：[列出病原菌的属和种]。该适
228 应症的批准是基于[总结用于支持药物上市的现有数据局限
229 性]。

230 三、参考文献

231 1.Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet
232 Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases –
233 Questions and Answers (Revision 1) Guidance for Industry
234 (DRAFT GUIDANCE) (May 2022)

235 2.Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet
236 Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases
237 Guidance for Industry (August 2017)

238 3.Guideline on the evaluation of medicinal products
239 indicated for treatment of bacterial infections (May 2022)

附件 3-1

地拉罗司分散片生物等效性研究

技术指导原则

(征求意见稿)

2024 年 9 月

目 录

一、概述	1
二、人体生物等效性研究设计	1
(一) 研究类型	1
(二) 受试人群	1
(三) 给药剂量	1
(四) 给药方法	1
(五) 血样采集	2
(六) 检测物质	2
(七) 生物等效性评价	2
(八) 其他	2
三、人体生物等效性研究豁免	2
四、参考文献	2

地拉罗司分散片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

地拉罗司分散片（Deferasirox Dispersible Tablets）主要活性成份为地拉罗司。用于治疗年龄大于 2 岁的 β -地中海贫血患者因频繁输血（每月浓缩红细胞的给予量 $\geq 7\text{ml/kg}$ ）所致慢性铁过载，也用于治疗 10 岁及 10 岁以上非输血依赖性地中海贫血综合征患者的慢性铁过载。根据原研说明书，本品应当在进餐前至少 30 分钟空腹服用。

地拉罗司分散片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》和《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关法规和指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究。

（二）受试人群

健康成年受试者。

（三）给药剂量

建议采用申报的最高规格单片服用。

（四）给药方法

口服给药。

23 应通过搅拌将药片完全分散在100 mL水、苹果汁或橙汁
24 中，直到得到均匀的混悬液后口服，残余药物必须再加入少
25 量水、苹果汁或橙汁混匀后口服。不推荐分散于碳酸饮料或
26 牛奶中，因为会引起泡沫和延缓分散速度。不能将药片嚼碎
27 或整片吞下。

28 (五) 血样采集

29 合理设计样品采集时间，应包含吸收、分布、消除相。

30 (六) 检测物质

31 血浆中的地拉罗司。

32 (七) 生物等效性评价

33 以地拉罗司的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 为评价指标，采用
34 平均生物等效性 (Average bioequivalence, ABE) 方法进行评
35 价，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、
36 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比值的 90% 置信区间在
37 80.00%~125.00%范围内。

38 三、人体生物等效性研究豁免

39 若同时满足以下条件，可豁免低规格制剂的人体生物等
40 效性研究：1.最高规格制剂符合生物等效性要求；2.各规格
41 制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似；3.各规格制剂的处
42 方比例相似。

43 四、参考文献

44 1. 国家药品监督管理局. 地拉罗司分散片说明书.

45 2021.

46 2. 国家药品监督管理局.《以药动学参数为终点评价指
47 标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》.

48 2016.

49 3. 国家药品监督管理局.《生物等效性研究的统计学指
50 导原则》.2018.

51 4. U.S. Food and Drug Administration. Guidance on
52 Deferasirox. 2008.

53 5. U.S. Food and Drug Administration. Deferasirox
54 Dispersible Tablets. 2020.

附件 3-2

培唑帕尼片生物等效性研究
技术指导原则
(征求意见稿)

2024 年 9 月

目 录

一、概述	1
二、人体生物等效性研究设计	1
(一) 研究类型	1
(二) 受试人群	2
(三) 给药剂量	2
(四) 给药方法	2
(五) 血样采集	2
(六) 检测物质	2
(七) 生物等效性评价	2
(八) 其他	2
三、人体生物等效性研究豁免	3
四、参考文献	3

培唑帕尼片生物等效性研究技术指导原则

一、概述

培唑帕尼片（Pazopanib Tablets）主要活性成分为培唑帕尼，是血管内皮生长因子受体（VEGFR）1、2 和 3，血小板衍生生长因子（受体） α 和 β ，成纤维细胞生长因子受体（FGFR）-1 和-3，细胞因子受体（Kit）、白细胞介素-2 受体诱导的 T 细胞激酶（Itk）、白细胞特异性蛋白酪氨酸激酶（LcK）以及跨膜糖蛋白受体酪氨酸激酶（c-Fms）的多靶点酪氨酸激酶抑制剂。培唑帕尼片单药适用于晚期肾细胞癌患者的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌患者的治疗。根据原研说明书，本品不应与食物同时服用，餐前至少 1 小时或餐后至少 2 小时服用本品。

培唑帕尼片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》和《生物等效性研究的统计学指导原则》等相关法规和指导原则要求。

二、人体生物等效性研究设计

（一）研究类型

建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计或平行设计，进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究。

21 (二) 受试人群

22 健康成年受试者。

23 (三) 给药剂量

24 建议采用国内上市规格200mg单片服用。

25 (四) 给药方法

26 口服给药。

27 (五) 血样采集

28 合理设计样品采集时间,使其包含吸收、分布及消除相。

29 (六) 检测物质

30 血浆中的培唑帕尼。

31 (七) 生物等效性评价

32 以培唑帕尼的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 为评价指标,采用
33 平均生物等效性(Average bioequivalence, ABE)方法进行评
34 价,生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、
35 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值的90%置信区间在
36 80.00%~125.00%范围内。

37 (八) 其他

38 1. 受试者应在研究期间避免性生活或采取有效避孕措
39 施,研究结束至少两周内使用适当的避孕措施。女性受试者
40 应是非孕期和非哺乳期的女性。

41 2. 培唑帕尼的临床研究中，曾出现过 QT 间期延长和尖
42 端扭转型室性心动过速事件，BE 研究过程中需关注相关安
43 全性问题。

44 3. 考虑到培唑帕尼半衰期较长，交叉试验应在周期间设
45 计足够的清洗期，可采用 AUC_{0-72h} 代替 AUC_{0-t} 或 $AUC_{0-\infty}$ ，
46 同时需关注受试者研究期间有足够的安全监测时间。

47 三、人体生物等效性研究豁免

48 本品当前国内仅上市200mg规格，本项暂不适用。

49 四、参考文献

50 1. 国家药品监督管理局. 培唑帕尼片说明书. 2021.

51 2. 国家药品监督管理局.《以药动学参数为终点评价指标的
52 化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》.
53 2016.

54 3. 国家药品监督管理局.《生物等效性研究的统计学指
55 导原则》. 2018.

56 4. U.S. Food and Drug Administration. Guidance on
57 Pazopanib Hydrochloride. 2021.

58 5. U.S. Food and Drug Administration. Pazopanib
59 Tablets. 2024.

60 6. European Medicines Agency. Pazopanib film-coated
61 tablet 200 mg and 400 mg product-specific bioequivalence
62 guidance. 2016.

附件 3-3

哌柏西利片生物等效性研究

技术指导原则

(征求意见稿)

2024 年 7 月

目 录

一、概述	1
二、人体生物等效性研究设计	1
(一) 研究类型	1
(二) 受试人群	2
(三) 给药剂量	2
(四) 给药方法	2
(五) 血样采集	2
(六) 检测物质	2
(七) 生物等效性评价	2
(八) 其他	3
三、人体生物等效性研究豁免	3
四、参考文献	3

1 哌柏西利片生物等效性研究技术指导原则

2 (征求意见稿)

3 一、概述

4 哌柏西利片 (Palbociclib Tablets) 是细胞周期蛋白依赖
5 性激酶 4 和 6 (CDK4/6) 的抑制剂, 通过抑制细胞周期从
6 G1 进展到 S 期, 减少细胞增殖而发挥作用。哌柏西利片适
7 用于激素受体 (HR) 阳性、人表皮生长因子受体 2 (HER2)
8 阴性的局部晚期或转移性乳腺癌, 应与芳香化酶抑制剂联合
9 使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗, 可与食物同服
10 或不同服。

11 哌柏西利片生物等效性研究应符合本指导原则要求, 还
12 应参照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人
13 体生物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的统
14 计学指导原则》等相关指导原则。

15 二、人体生物等效性研究设计

16 (一) 研究类型

17 采用单剂量、两制剂、两周期、两序列交叉设计, 进行
18 3 项人体生物等效性研究: 空腹生物等效性研究、餐后生物
19 等效性研究、合并使用降低胃酸药物 (Acid-Reducing Agents,
20 ARA) 条件下的空腹生物等效性研究。

21 哌柏西利的溶解度具有 pH 依赖性，溶解度随 pH 值的
22 增加显著降低。哌柏西利片处方工艺的差异可能会使胃酸分
23 泌不足或合并使用 ARA 等人群在空腹用药时存在生物利用
24 度降低风险，因此除常规的空腹和餐后生物等效性研究外，
25 还推荐开展合并使用 ARA 条件下的生物等效性研究，以证
26 明在较高 pH 环境下受试制剂与参比制剂的生物等效性。为
27 避免食物对胃 pH 产生影响，该研究中哌柏西利片应在空腹
28 条件下给药。

29 (二) 受试人群

30 健康成年受试者。

31 (三) 给药剂量

32 采用申报的最高规格单片服用。

33 (四) 给药方法

34 口服给药。

35 (五) 血样采集

36 合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。

37 (六) 检测物质

38 血浆中的哌柏西利。

39 (七) 生物等效性评价

40 以哌柏西利的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为评价指标，采
41 用平均生物等效性 (Average bioequivalence, ABE) 方法进行

42 评价，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、
43 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比值的 90% 置信区间在
44 80.00%~125.00%范围内。

45 (八) 其他

46 1. 质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitors, PPIs) 是目前
47 广泛应用的胃酸抑制效果相对较好的 ARA, 推荐选择 PPI
48 作为 ARA 开展合并使用 ARA 条件下的生物等效性研究。
49 PPI 对胃 pH 的升高效应取决于其种类和给药剂量。应选择
50 通过其他相互作用机制对哌柏西利药代动力学影响较小的
51 PPI (例如, 雷贝拉唑) 以及发挥较大胃酸抑制效应的剂量。
52 PPI 一般应提前 4~5 天给药。

53 2. 受试者应在研究期间及末次给药后的三个月内采取
54 有效避孕措施, 其中女性受试者应在研究期间采用非激素避
55 孕措施。

56 三、人体生物等效性研究豁免

57 若同时满足以下条件, 可豁免低规格制剂的人体生物等
58 效性研究: (1) 申报的最高规格制剂符合生物等效性要求;
59 (2) 各规格制剂在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似; (3)
60 各规格制剂的处方比例相似。

61 四、参考文献

62 1. 国家药品监督管理局. 哌柏西利片 (爱博新®) 说明

63 书. 2024.

64 2. 国家药品监督管理局. 《以药动学参数为终点评价指
65 标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》.
66 2016.

67 3. 国家药品监督管理局. 《生物等效性研究的统计学指
68 导原则》. 2018.

69 4. U.S. Food and Drug Administration. *Label for*
70 *IBRANCE[®] capsule & tablet*. 2023.

71 5. U.S. Food and Drug Administration. *Clinical*
72 *Pharmacology Review for IBRANCE[®] tablet*. 2019.

73 6. U.S. Food and Drug Administration. *Draft Guidance on*
74 *Palbociclib*. 2022.

75 7. European Medicines Agency. *Palbociclib hard capsule*
76 *75mg, 100mg and 125mg and film-coated tablet 75mg, 100mg*
77 *and 125mg product-specific bioequivalence guidance*. 2022.

78

附件 3-4

依西美坦片生物等效性研究
技术指导原则

2024 年 07 月

目 录

1	一、概述	1
2	二、人体生物等效性研究设计	1
3	(一) 研究类型	1
4	(二) 受试人群	1
5	(三) 给药剂量	1
6	(四) 给药方法	2
7	(五) 血样采集	2
8	(六) 检测物质	2
9	(七) 生物等效性评价	2
10	(八) 其他	2
11	三、人体生物等效性研究豁免	2
12	四、参考文献	2

1 依西美坦片生物等效性研究技术指导原则

2 一、概述

3 依西美坦（Exemestane）是一种不可逆的甾体芳香酶抑
4 制剂，其结构与天然雄烯二酮底物相似。依西美坦片用于经
5 他莫昔芬辅助治疗 2-3 年后，绝经后雌激素受体阳性的妇女
6 的早期浸润性乳腺癌的辅助治疗，直至完成总共 5 年的辅助
7 内分泌治疗；用于经他莫昔芬治疗后，其病情仍有进展的自然
8 或人工绝经后妇女的晚期乳腺癌。

9 依西美坦片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参
10 照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生
11 物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的统计学
12 指导原则》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》
13 等相关指导原则。

14 二、人体生物等效性研究设计

15 （一）研究类型

16 采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，进行空腹和餐
17 后条件下单次给药的人体生物等效性研究。

18 （二）受试人群

19 健康绝经后女性受试者。

20 （三）给药剂量

21 建议采用 25mg 规格单片服用。

22 (四) 给药方法

23 口服给药。

24 (五) 血样采集

25 合理设计样品采集时间，使其包含吸收、分布及消除相。

26 (六) 检测物质

27 血浆中的依西美坦。

28 (七) 生物等效性评价

29 以依西美坦的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评
30 价指标。采用平均生物等效性 (Average bioequivalence, ABE)
31 方法进行评价，生物等效性接受标准为受试制剂与参比制剂
32 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的 90% 置信区间在
33 80.00%~125.00% 范围内。

34 (八) 其他

35 如若采用重复交叉设计，建议参考《高变异药物生物等
36 效性研究技术指导原则》。

37 三、人体生物等效性研究豁免

38 本品在国内仅上市 25 mg 规格，此项不适用。

39 四、参考文献

40 1. 国家药品监督管理局. 依西美坦片说明书. 2021.

41 2. 国家药品监督管理局.以药动学参数为终点评价指标
42 的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则. 2016.

43 3. 国家药品监督管理局.生物等效性研究的统计学指导
44 原则. 2018.

45 4. 国家药品监督管理局.高变异药物生物等效性研究技
46 术指导原则. 2018.

47 5. U.S. Food and Drug Administration. Guidance on
48 Exemestane. 2008.

附件 3-5

尼麦角林片生物等效性研究
技术指导原则
(征求意见稿)

2024 年 09 月

目 录

一、概述	1
二、人体生物等效性研究设计	1
(一) 研究类型	1
(二) 受试人群	1
(三) 给药剂量	1
(四) 给药方法	2
(五) 血样采集	2
(六) 检测物质	2
(七) 生物等效性评价	2
三、人体生物等效性研究豁免	2
四、参考文献	3

1 尼麦角林片生物等效性研究

2 技术指导原则

3 一、概述

4 尼麦角林片（Nicergoline Tablets）用于改善由于脑梗塞
5 后遗症引起的意欲低下，也适用于血管性痴呆。主要成分为
6 尼麦角林。尼麦角林在口服给药后迅速并且几乎完全吸收。
7 绝对生物利用度小于 5%。尼麦角林的主要代谢产物为
8 MMDL（1,6-二甲基-8 β -羟甲基-10 α -甲氧基-尼麦角林）
9 和 MDL（6-甲基-8 β -羟甲基-10 α -甲氧基-尼麦角林）。

10 尼麦角林片生物等效性研究应符合本指导原则，还应参
11 照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生
12 物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的统计学指
13 导原则》和《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》等
14 相关指导原则。

15 二、人体生物等效性研究设计

16 （一）研究类型

17 采用两制剂、两周期、两序列交叉设计，也可采用部分
18 重复或完全重复交叉设计，进行空腹和餐后条件下单次给药
19 的人体生物等效性研究。

20 （二）受试人群

21 健康成人受试者。

22 （三）给药剂量

23 建议采用申报的最高规格单片服用。

24 (四) 给药方法

25 口服给药。

26 (五) 血样采集

27 合理设计样品采集时间,使其包含吸收、分布及消除相。

28 (六) 检测物质

29 血浆中的 MDL、MMDL。

30 (七) 生物等效性评价

31 以 MDL 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为生物等效性评价
32 指标。如采用平均生物等效性 (Average bioequivalence, ABE)
33 方法进行评价,受试制剂与参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和
34 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范
35 围内。如采用参比制剂标度的平均生物等效性
36 (Reference-scaled average bioequivalence, RSABE) 方法进
37 行评价,参比制剂的个体内标准差 (S_{WR}) 应大于等于 0.294,
38 $(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R)^2 - \theta S_{WR}^2$ 的单侧 95% 置信区间上限小于等于零,同时,制
39 剂间主要药动学参数的几何均值比 (Geometric mean ratio,
40 GMR) 的点估计值应在 80.00%~125.00% 范围内。

41 代谢物 MMDL 的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 用于进一步支
42 持临床疗效的可比性。

43 三、人体生物等效性研究豁免

44 若同时满足以下条件,可豁免低规格制剂的人体生物等

45 效性研究：（1）申报的最高规格制剂符合生物等效性要求；
46 （2）各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似；（3）
47 各规格制剂的处方比例相似。

48 四、参考文献

- 49 1. 国家药品监督管理局. 尼麦角林片说明书. 2018
- 50 2. 国家药品监督管理局. 以药动学参数为终点评价指标
51 的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则. 2016.
- 52 3. 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导
53 原则. 2018.
- 54 4. 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技
55 术指导原则. 2018.

附件4

生物类似药说明书撰写技术指导原则

2024年6月

目 录

一、 概述	1
(一) 背景	1
(二) 适用范围	1
二、 总体考虑	1
三、 说明书撰写的技术考虑	3
(一) 生物类似药声明	3
(二) 警示语	4
(三) 药品名称	4
(四) 成分、性状	5
(五) 适应症和用法用量	5
(六) 不良反应与注意事项	6
(七) 禁忌	7
(八) 药物相互作用	7
(九) 临床药理	7
(十) 临床试验	7
(十一) 药理毒理	8
(十二) 贮藏、包装	8
(十三) 有效期、药品上市许可持有人、生产企业...	8
四、 生物类似药说明书更新	9
五、 参考文献	9

生物类似药说明书撰写技术指导原则

一、概述

（一）背景

生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的参照药具有相似性的治疗用生物制品。临床医生和患者需充分了解已上市生物类似药的研发特点和安全性有效性信息，以用于指导临床合理用药。为规范生物类似药说明书撰写，特制定本指导原则。

本指导原则是在现行法规、已发布的说明书相关规定及指导原则的基础上，重点讨论生物类似药说明书信息撰写的关键考虑，旨在为企业科学、真实、准确、规范地撰写该类药品说明书提供技术指导。

（二）适用范围

本指导原则适用于生物类似药，不适用于化药、其他生物制品及中药。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体考虑

药品说明书为指导医生和患者合理用药的法规性文件，必须包括用于说明药品安全和有效的主要科学信息。生物类似药研发目的是证明候选药与参照药具有生物相似性，而不

1 是独立地证实其安全性和有效性，生物相似性的证明意味着
2 候选药与参照药在安全性、纯度和有效性方面不具有临床意
3 义上的差异。因此，生物类似药说明书内容应充分反映参照
4 药的安全性和有效性信息，参照药说明书中安全性和有效性
5 信息可为医患提供所需的必要科学信息，帮助医患根据说明
6 书中对适应症和给药方案等推荐做出临床用药决策。因此，
7 建议在生物类似药说明书中纳入参照药说明书中的相关信
8 息，并对这些信息进行适当修改（见本指南第三部分所述），
9 以助于临床用药决策，从而确保用药安全和有效，并减少可
10 能的用药错误。

11 生物类似药临床比对试验通常需采用敏感模型设计，所
12 开展的药代动力学、药代动力学/药效学及临床比对试验与参
13 照药的临床试验研究设计可能存在不同，包括研究人群、给
14 药途径和剂量、有效性终点、有效性评价时间点、研究周期、
15 安全性指标、免疫原性、统计学方法等方面。例如，为证明
16 临床相似性，研究中可能纳入健康志愿者、研究终点与参照
17 药的确证性研究终点不同，不同研究人群对外推适应症的敏
18 感程度不同，以及其他与监管机构确认的足够敏感可以检测
19 到这两种产品之间的临床意义上的差异的相关设计等情形。
20 当相关研究设计及结果数据有助于医患更好的理解生物类
21 似药获益-风险特征的，则应该在说明书中对生物类似药的临
22 床研究信息和数据加以描述，以帮助医生和患者在用药选择、

1 安全性监测及风险控制方面提供科学依据。

2 因此，生物类似药说明书中通常不纳入为支持证明生物
3 相似性而进行的研究信息，只有在必要时，如该临床数据有
4 助于医患安全有效使用该生物类似药，则可考虑将生物类似
5 药临床试验信息和数据纳入其说明书。

6 三、说明书撰写的技术考虑

7 在生物类似药说明书中纳入参照药说明书中的相关数
8 据和信息，应根据生物类似药是申请全部或少于参照药的批
9 准范围（如适应症、给药方案）来制定，并对这些信息进行
10 适当修改。

11 生物类似药说明书应反映安全和有效使用生物类似药
12 所需的已有信息。此外，生物类似药说明书可能包括生物类
13 似药安全有效使用所需的特定信息，包括给药、制备、储存、
14 或安全性信息。当这些信息反应了生物类似药与参照药存在
15 差异，但该差异不影响其批准时，生物类似药说明书中这些
16 信息可与参照药说明书相关信息不同。

17 （一）生物类似药声明

18 鉴于生物类似药的特殊性，应在说明书中的明显位置明
19 确标识本品为生物类似药。建议在说明书首页页眉添加生物
20 类似药声明，即“类似药商品名（XYZ 单抗）是参照药商品
21 名（XYZ 单抗）的生物类似药”；在首页页脚添加生物类似
22 药定义：“生物类似药是指支持此生物制品获得上市批准的数

1 据已证明该生物制品与国家药品监督管理局批准的参照药
2 高度相似，并且没有临床意义上的差异。本品说明书在原研
3 产品说明书基础上制定”。

4 (二) 警示语

5 应对药品严重不良反应及潜在安全性问题加以警示，提
6 示用药人群特别注意的安全性事项。

7 (三) 药品名称

8 根据药典委《生物制品通用名称命名指南》和国家药监
9 局药品审评中心《生物类似药研发相关问题问与答》中的相
10 关要求，应采用通用名称的基础上增加商品名加以区分，以
11 更好地追溯生物类似药全生命周期药物警戒信息。

12 在生物类似药说明书中，采用适宜的产品标识方法有助
13 于准确传递信息，产品标识的方法取决于信息的来源和内容。
14 因此，应对生物类似药说明书中所有名称相关内容仔细评估，
15 以确定最合适的产品标识方法。

16 1. 生物类似药商品名的使用

17 应该在说明书中仅涉及生物类似药的部分中使用生物
18 类似药商品名。包括但不限于【适应症】、【用法用量】、【规
19 格】、【性状】、【贮藏】对生物类似药的针对性描述，或在【警
20 告】、【禁忌】、【注意事项】、【药物相互作用】与风险相关的
21 预防、监测、管理的建议中，如发生某些不良反应的患者应
22 及时停用该品种（生物类似药商品名）。

1 2. 参照药商品名的使用

2 用于描述来自参照药的临床研究数据，包括但不限于
3 **【不良反应】**、**【临床试验】**项下的相关内容。

4 3. 通用名称的使用

5 对既适用于生物类似药也适用于参照药的情形，建议使用
6 通用名称，表明该风险同时适用于生物类似药和参照药，
7 例如“XYZ 单抗”。包括但不限于用在**【警告】**、**【禁忌】**、**【注**
8 **意事项】**、**【不良反应】**，如表述为某产品治疗可增加眼内压升
9 高的风险，需要恰当处理。提及原料药时（如在**【性状】**部
10 分）或该品种尚无商品名，建议使用通用名称。

11 （四）成分、性状

12 生物类似药药学信息可能与参照药有所不同，需按照
13 实际情况撰写，并描述细微不同。

14 （五）适应症和用法用量

15 适应症及用法用量应基于生物类似药的申请的情况及
16 研究情况来制定，应与参照药说明书相关内容语言表述一致，
17 包括参照药说明书中相关的使用限制信息。如果生物类似药
18 拟获批适应症少于参照药已批准的范围，那么未予批准的适
19 应症及用法用量不宜纳入生物类似药说明书。然而，为确保
20 安全使用，在一些特定条件下，可以纳入未予批准的适应症
21 相关的安全性信息，但应适当修改（见本指南不良反应与注
22 意事项所述）。

1 (六) 不良反应与注意事项

2 建议参考参照药安全性信息制定，其中生物类似药获批
3 适应症相关安全性信息应全面纳入，尚未获批的适应症人群
4 特定安全性信息不建议列入说明书中，以免带来误解。然而，
5 为确保安全使用，在一些特定条件下，需要纳入未予批准的
6 适应症相关的安全性信息，例如，参照药说明书【不良反应】、
7 【注意事项】等部分中的安全性信息与产品的使用相关，且
8 不是针对特定的批准适应症时，或者在无法轻易获得仅针对
9 生物类似药适应症的信息时，应该以适当的方式表达此类内
10 容，不得暗示生物类似药可被用于尚未获得批准的参照药适
11 应症或用途。可能涉及的说明书章节包括【警示语】、【禁忌
12 症】、【注意事项】、【不良反应】、【药物相互作用】和特殊人
13 群用药等。

14 建议【不良反应】项下起始部分撰写：“生物类似药（商
15 品名）与参照药（商品名）的临床研究中报告的不良反应概
16 况具有可比性。本节中不良反应的描述是基于参照药的临床
17 证据”。明确该项内容来源参照药的临床证据。

18 免疫原性信息也应在【不良反应】项下进行阐述，并标
19 注免疫原性声明：“本品可能具有免疫原性。由于阳性抗体的
20 检出率受多种因素影响，因此与其他相关研究的抗体检出率
21 进行比较有可能产生误导”。并对免疫原性涉及的抗药抗体
22 类型、频率，以及不良事件发生情况进行简短描述。

1 为保证上市产品的溯源和追踪，建议【注意事项】项下
2 增加“可追溯性”条目，其中撰写“为提高生物药品的可追溯
3 性，应明确记录给药产品的名称和批号”。

4 (七) 禁忌

5 在原有参照药相关的禁忌条目基础上，应关注是否需要
6 增加禁止对生物类似药产品或制剂中任何成分过敏的患者
7 使用，包括任何非药用成分或容器成分。

8 (八) 药物相互作用

9 建议按照参照药的描述，同时结合本品实际特点撰写。

10 (九) 临床药理

11 按照参照药的临床药理相关信息撰写。

12 (十) 临床试验

13 【临床试验】项下通常是参考参照药说明书相关内容进
14 行撰写，与参照药所批准相关适应症的【临床试验】信息一
15 致。必要时，可基于生物类似药的临床研究情况提供相关比
16 对试验数据，包括总体设计、研究人群、样本量、研究周期、
17 主要疗效指标等关键信息，并简要描述相应结果，以助于医
18 患更充分地了解生物类似药的临床试验数据，确保合理安全
19 用药。

20 举例：

21 【临床试验】

22 参照药临床试验

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

适应症 1
×××(与参照药说明书相关适应症的临床试验内容一致)

适应症 2
×××

生物类似药相似性比对试验(必要时)

1、 临床比对试验
×××(研究设计概述)

疗效:
×××

2、 药代比对试验
×××(研究设计概述)

药代:
×××

(十一) 药理毒理

应参考参照药相应内容撰写,该生物类似药未获批的适应症数据不应包括在内。生物类似药自行开展的毒理试验中若发现与参照药不同的需关注的毒性反应,应按实际情况撰写。

(十二) 贮藏、包装

建议根据生物类似药的特点撰写,例如潜在致敏性包材或生物类似药特殊的贮藏方式。

(十三) 有效期、药品上市许可持有人、生产企业

1 与其他相关指导原则要求保持一致。

2 四、生物类似药说明书更新

3 上市许可持有人对生物类似药的全生命周期管理负责。
4 生物类似药上市后，应持续跟踪安全性信息，并及时对说明
5 书进行更新，为医患提供安全有效使用该生物类似药所需的
6 最新信息。

7 随着参照药和生物类似药应用范围的扩大或使用条件
8 的变化，可能会出现一些新的信息，包括新风险或已知风险
9 的更新，上市许可持有人应对这些信息的进行记录、追踪以
10 及评估，及时修订说明书，始终负责确保说明书是准确且最
11 新的。

12 五、参考文献

13 [1] National Medical Products Administration. Technical
14 guidelines for the development and evaluation of biosimilars
15 (Draft) [EB/OL]. (2015-02-28) [2022-08-03].

16 <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300003.html>.

17 [2] Chinese Pharmacopoeia Commission. Guidelines for
18 naming common names of biological products [EB/OL].(2018-
19 11-21) [2022-08-03].

20 [http://www.chp.org.cn/view/ff80808166ed5beb0167394c535879](http://www.chp.org.cn/view/ff80808166ed5beb0167394c535879c1?a=BZSWZP)
21 [c1?a=BZSWZP](http://www.chp.org.cn/view/ff80808166ed5beb0167394c535879c1?a=BZSWZP)

22 [3] Center for Drug Evaluation, NMPA. Questions and
23 answers about biosimilar drug development[EB/OL] (2019-07-

1 31) [2022-08-03].

2 [http://www.cde.org.cn/news.do?method=LargePage&id=bdcccc](http://www.cde.org.cn/news.do?method=LargePage&id=bdcccc00bfc87e139)
3 [00bfc87e139](http://www.cde.org.cn/news.do?method=LargePage&id=bdcccc00bfc87e139)

4 [4] Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical
5 Guidelines for Similarity Evaluation and Indication
6 Extrapolation of Biosimilars [EB/OL] (2021-02-18) [2021-04-
7 26].[http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=LargePage&id=8d7](http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=LargePage&id=8d7a496de07390b5)
8 [a496de07390b5](http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=LargePage&id=8d7a496de07390b5)

9 [5] FDA. Labeling for Biosimilar Products: Guidance for
10 Industry[EB/OL]. (2018-07-18) [2022-08-03].

11 <http://www.fda.gov/media/96894/download>.

12 [6] Chen Y, Wang H B, Yu M, etc. Comparative study of
13 the regulation of label for biosimilar drugs of different countries
14 and recommendation on improvement for China [J].Drug &
15 Clinic, 2018, 34 (4): 900-903.

16 [7] Health Canada. Product monograph template-schedule
17 D-biosimilar biologic drug [EB/OL]. (2017-05-15)[2021-04-26].

18 [http://www.canada.ca/en/health-canada/ services/ drugs-](http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/application-submissions/guidance-documents/product-monograph/product-monograph-template-schedule-biosimilar-biologic-drug.html#pmi)
19 [health-products /drug-products/application-ubmissions/](http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/application-submissions/guidance-documents/product-monograph/product-monograph-template-schedule-biosimilar-biologic-drug.html#pmi)
20 [guidance-documents/ product-monograph/product-monograph-](http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/application-submissions/guidance-documents/product-monograph/product-monograph-template-schedule-biosimilar-biologic-drug.html#pmi)
21 [template-schedule-biosimilar-biologic-drug. html#pmi](http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/application-submissions/guidance-documents/product-monograph/product-monograph-template-schedule-biosimilar-biologic-drug.html#pmi)

22 [8] Xie S M,GAO C Y,BAI Y, etc. Considerations for
23 Design and Evaluation of Clinical Similarity Comparison Trial
24 of Biosimilars, Chin Pharm J,2015,50(6):490-493.

附件5

2024年10月10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10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	百蕊颗粒	颗粒剂	九华华源药业股份有限公司	2024.10.10

抗肿瘤药物临床试验中 SUSAR 分析与处理 技术指导原则

目录

一、背景.....	1
二、完善研究者手册.....	3
三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析.....	5
1、 SUSAR 报告的分析维度.....	5
2、安全性信号的识别、分析与处理.....	9
四、特别关注的问题.....	12
1、药物高创新性所带来的风险.....	12
2、联合用药中的 SUSAR 分析.....	13
3、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性.....	14
五、关注与监管机构的沟通.....	15
参考文献.....	16

一、背景

药物的安全性信号是药物从一个或多个来源产生的、且有必要开展进一步评估的安全性信息，提示试验药物与某个或某类、不良或有利事件之间存在一种合理的相关性，或某已知关联的新发现。药物的安全风险是指导药物研发决策和风险管理的重要依据。临床试验中发生的可疑且非预期严重不良反应（Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction, SUSAR）是临床试验过程中产生并用于识别试验药物安全性信号和风险的重要数据来源之一。

抗肿瘤药物是当前全球新药研发的热点，随着新药研发的进展，肿瘤治疗手段不断增多、总体疗效逐渐提高。在抗肿瘤药物的临床研发过程中，申请人在进行获益风险的考量时往往更关注药物的有效性，而对于风险的接受度更高。但是，试验药物的安全性也是药物研发决策中的重要考量点，更是影响肿瘤患者最终生存获益的重要因素。

肿瘤患者通常耐受性较差，抗肿瘤药物的毒性往往较其他疾病治疗药物更高，而随着肿瘤治疗领域里联合治疗的增多，可能会进一步加剧抗肿瘤药物的毒性。此外，抗肿瘤治疗领域新兴靶点、疗法不断出现，但这些新兴抗肿瘤药物已披露的安全性信息却相对有限。上述这些原因导致抗肿瘤药物临床试验中产生和收集到的 SUSAR 报告相较于其他治疗领域更多。另一方面，抗肿瘤药物临床研发进程的推进速度

往往较快，因此需要申请人对收集到的 SUSAR 报告进行更快速、准确的总结分析，结合总体的安全性数据，及时地识别安全性信号，进而确认试验药物安全风险，并对试验药物的安全风险进行有效地管控，如及时修订风险管理措施，最大程度保障受试者的安全，或及时地调整研发策略（包括制定研发决策）。此外，通过临床试验积累识别和处理不良反应的经验，也有助于药物上市申请时药物说明书中相关内容的撰写，以及上市后的用药安全。

本指导原则旨在对抗肿瘤药物临床试验进行试验药物安全性分析监测过程中，如何对 SUSAR 进行科学分析，以协助发现、识别药物安全性信号，从而助力后续开展试验药物的安全风险评估，为后续临床研发和风险管理提供思路和建议。本指导原则不影响申请人对发现的其他安全性信号，如特别关注不良事件(Adverse Event of Special Interest, AESI)、已知药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)发生率的升高以及研究人群背景事件发生率的升高等进行的分析。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着医学科学和临床试验的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则设计和实施研究时，请同时参考药物临床试验质量管理规范(Good Clinical Practice, GCP)、人用药品技术要求国际协调理事会(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for

Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 和其他国内已发布的相关指导原则。

二、完善研究者手册

研究者手册 (Investigator's Brochure, IB) 是由申请人所撰写的, 其中安全性参考信息 (Reference Safety Information, RSI) 是用于判断严重不良事件 (Serious Adverse Event, SAE) 的预期性, 从而进一步判断是否为 SUSAR 的重要参考资料。

RSI 是 IB 的重要组成部分, 通常是 IB 中预期严重不良反应的列表。IB 中 RSI 的全面性、科学性是临床试验过程中能否准确判断并上报 SUSAR 的基础。当 IB 中的 RSI 制定范围和医学定义过于狭义, 可能导致临床试验过程中 SUSAR 的过度产生, 从而干扰对真正有意义的、提示风险的 SUSAR 的监测、识别和分析; 另一方面, 如果 RSI 中的预期严重不良反应范围过大, 则又可能导致 SUSAR 的报告减少, 致使遗漏重要的 SUSAR, 从而影响临床试验期间相关安全性信号的发现和安全风险的暴露。

申请人应基于当前对药物的认识、同类药物安全性信息、临床试验中合并用药情况、疾病、并发症等信息全面地、科学地、合理地制定药物的 RSI, 并随着获知药物安全性特征信息的增多、认识的深入, 及时、科学合理地完善研究者手册中 RSI 内容。随着对 RSI 的补充完善, 一些“非预期”的严重不良反应 (Serious Adverse Drug Reaction, SADR) 可能

变为“预期”，从而当再发生该类可疑严重不良反应时，不会再将“预期”的 SADR 按照 SUSAR 上报，从而使临床研发中对于安全性的关注点更为聚焦。需注意的是，一般情况下，申请人不应预期试验药物会出现致死和/或危及生命的严重不良反应。因此，即使之前临床试验中发生过致死和/或危及生命的 SADR，这些 SADR 通常仍被认为是“非预期”的，而需要作为 SUSAR 上报。对于尚未上市的试验药物，RSI 中不应包含致死的严重不良反应。对于已上市药物，如其说明书中载明致死的 SADR，则该 SADR 可作为预期严重不良反应；如果 RSI 中包含致死和/或危及生命的预期严重不良反应，应在列表中单独列出此类严重不良反应的数量和发生率。

在抗肿瘤药物领域的试验药物具有创新性较高的特点，一些创新性高的品种，如全球首创（First in class）类药物，试验药物在首次进行人体试验时，在缺乏人体临床试验的安全性数据的同时，也往往缺少可参考的同靶点/同机制产品的安全性信息，因此更需要申请人开展充分的非临床研究；在临床研发的过程中，当发现安全性信号时，需要进一步评估和明确与药物的相关性，必要时可考虑开展有针对性的安全性机制研究，并将这些信息及时地补充进入 IB，增加药物研发相关人员对试验药物的安全性特征的了解，最大程度的确保受试者的安全。

申请人应参考《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》及时对研究者手册进行审查和修订。

三、基于抗肿瘤药物 SUSAR 的安全性信号识别和分析

药物的临床研发是一个循序渐进的过程，对于药物安全性的认识也会经历从不足到充分。作为试验药物安全性信号分析监测的重要方法之一，对包括 SUSAR 在内的安全性信息及时、科学、合理地分析，是早期帮助识别安全风险，助力药物获益风险动态评价的基础，同时也是对药物安全性特征认识不断完善的过程。

在识别安全性信号和 risk 的同时，一些未被识别的“非预期”的 SADR，在对其相关性、严重性、可预防性、可治疗性深入了解评估的基础上，可能将其合理地更新为“预期”的 SADR，必要时申请人应提出风险管理措施，有效地管理临床试验期间的安全风险；在保护受试者安全的同时，必要时合理地修订 RSI，从而使后续临床试验中上报的 SUSAR 更加精准。

申请人同时可参考《新药临床安全性评价技术指导原则》和《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》，对 SUSAR 进行分析评估。

1、SUSAR 报告的分析维度

为了更高效地基于 SUSAR 识别安全性信号，及时发现和识别严重的安全风险，建议在对抗肿瘤药物的 SUSAR 进

行分析时重点关注以下四个维度：

1.1 累积数量/发生率

个例 SUSAR 的发生有其偶然性，因此单个 SUSAR 往往很难单独形成安全性信号。因此，某个单一类别或某个单一特定医学定义的 SUSAR 报告累积发生情况（累积数量/发生率）是用于评价其是否为安全性信号的重要依据之一。

在药物临床研发早期，因整体试验药物的暴露量有限，某个单一类别或某个单一特定医学定义的 SUSAR 的发生率可能随着试验药物暴露量的增加而发生较大波动，此时应重点关注 SUSAR 累积的绝对例数；通常单一类别或某个单一特定医学事件定义的同个（相同首选术语）SUSAR 累积发生 2 例，尤其是达到 3 例或以上时，建议予以高度关注，并分析识别和确认其是否为试验药物的安全性信号，必要时应对其进行评估。随着临床研发的推进，暴露量增加，此时除了关注 SUSAR 的绝对例数外，还需着重分析同个/同类 SUSAR 的发生率。

如果某个 SUSAR 所涉及的不良事件是特别需要注意的 ADR（例如符合特定医学事件定义）或者基于药物的作用机制和/或前期研究数据（例如非临床研究）考虑和药物的使用存在比较强的相关性，即便只有 1 例，也应予以高度关注。

1.2 严重性及转归

不良事件的严重性分为 6 类：导致死亡、危及生命、导

致住院或现有住院时间延长、导致永久或显著的残疾/功能丧失，或是先天性异常或出生缺陷以及其他重要医学事件。重要医学事件可能不会立即危及生命、导致死亡或住院，但可能危及患者或需要采取医疗措施来预防上述任一情况的发生，也通常被视为是严重的。不良事件的转归包括痊愈、好转、未好转、痊愈伴有后遗症、致死和未知。

SUSAR 的严重性和转归事关患者预后转归、生活质量、及总体生存期的获益，是影响获益风险评价的重要因素。为了更高效、快速地识别重要的安全性信号，当评估 SUSAR 报告时，建议优先重点关注导致死亡和危及生命的 SUSAR，并及时进行全面分析，评估是否构成风险，评估现有风险控制措施是否足够，以及判断所暴露的风险是否影响试验药物的获益风险评价；同时注意对 SUSAR 的转归随访，随访时应优先重点关注加重、未好转的严重不良反应。

此外还需关注导致停药的 SUSAR 报告，因为这些 SUSAR 可能影响药物的有效性。

1.3 特殊性

抗肿瘤药物普遍存在不良反应，其中一些在抗肿瘤药物中较为常见，例如恶心、呕吐、腹泻、呼吸道感染等，通常而言，这类不良反应在抗肿瘤药物中较为常见，临床实践中有较为成熟的治疗、处理措施，且这类不良反应通常不影响抗肿瘤药物的获益风险评价。这些不良反应可能在临床研发

初期因暴露量较少、或对药物安全性特征认知不足，未被视为预期的严重不良反应，而导致在临床试验期间作为 SUSAR 上报。在经申办者充分和全面评估，有合理证据证实其与试验药物存在因果关系后，可考虑适时将这类严重不良反应列入 RSI。需注意的是，如此类不良反应达到危及生命及导致死亡时，或导致严重后果（例如导致残疾），或者可能影响药物的获益风险评价时则需予以特别关注，及时进行分析，如确认为安全性信号，应开展试验药物的风险评估，根据分析结果以进一步指导药物研发决策和/或风险控制措施的制定。

还有一部分不良反应/不良事件，在抗肿瘤药物中相对少见（不良反应/不良事件本身少见，或在特定肿瘤治疗领域少见，或在特定靶点/机制的产品中少见）。因这一类不良反应/不良事件相对少见，临床中的处理经验可能有限，临床试验中对其有针对性的风险控制措施也可能有限，同时对其发生机制的研究可能相对不足，导致不良事件归因更有难度或归因不准确。

当某个试验药物发生某个相对少见的 SUSAR 时，应深入分析判断，一方面可能需要考虑在必要时开展机制相关的研究，如补充相关非临床研究；另一方面需进一步确定其是否可能是药物此前未知的安全风险，如经评估确定为已识别风险或重要潜在风险，可能需要在临床试验期间和药物上市后对其采取有针对性的风险控制措施。

1.4、与药物相关性的合理分析

SUSAR 是非预期的、严重的不良反应，将某个非预期的严重不良事件判定为 SUSAR 的前提是判断与药物相关性。根据 ICH E2A 的要求，临床研究中发生的致死或危及生命的非预期严重不良反应，申请人在首次获知后不能晚于 7 天报告药品监管机构；死亡和危及生命之外的其他的、非预期严重不良反应应在首次获知后不晚于 15 天报告药品监管机构。

对于临床试验中不良事件的相关性分析，原则上应参考《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》。然而在较短的上报时限要求下，可能缺乏充分的不良事件发生原因/机制分析；在首次上报时，缺乏后续随访信息，这些因素可能导致在对 SUSAR 个例与药物相关性进行分析时，依据相对薄弱，例如仅仅考虑到存在时间上的关联性，就判断为有关；可考虑进行相似性事件分析(Analysis Of Similar Events, AOSE)，以协助对不良事件的归因，并及时跟踪 SUSAR 转归随访情况、必要时开展机制分析研究，还可以综合考虑药物机制（包括同类产品的安全性特征）、靶点、肿瘤本身疾病特征、非临床安全性数据等方面综合分析判断与药物的相关性，必要时对相关性和进行修正。

2、安全性信号的识别、分析与处理

基于 SUSAR 识别安全性信号的目的在于开展有效的风险控制并对试验药物开展动态的获益风险评价。累积发生情

况（累积数量/发生率）情况是识别 SUSAR 是否可能形成安全性信号的依据之一。当认为收集到的某一类 SUSAR 及 SAE 累积发生情况可能提示形成安全性信号时，则需进一步综合考虑评估该类事件的严重性、转归情况以及其他特殊性，评估是否为药物安全风险，并指导后续风险管理措施的制定。

2.1 进行适时的汇总分析

SAE 术语可能影响 SUSAR 的判断与上报，因此在进行安全性信号分析时，建议必要时将临床试验中所观察到的具有相同医学概念的类似不良事件/不良反应同步予以分析，可考虑使用高层级的监管活动医学词典（MedDRA）医学编码、标准 MedDRA 分析查询（SMQ）或者申请人自定义的医学术语概念集。例如，静脉输注的治疗用生物制品在 IB 中已列举“输液反应”为预期严重不良反应，但未列举“过敏性休克”，当在临床试验中发生多例过敏性休克 SUSAR，则建议同时将“输液反应”、“速发过敏反应”等医学相关的术语上报的不良事件/不良反应予以总结分析，以协助后续风险识别和管理，例如试验药物的输液反应是否高于同类产品，针对试验药物的输液反应特征（如高发时间、发生时的输液速度、接受试验治疗人群的高危因素等）进行针对性风险控制（如在输液反应集中发生的治疗周期予以预防治疗，或减缓输液速度等）。此外需要结合同类药物相关安全性数据，文献报告等其他数据来源，进一步全面分析，必要时进行多部门共同审

核评估，甚至公司药物安全委员会商议，确定产品安全风险。

申办方可参考《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》对临床试验期间的安全性信息如SUSAR、SAE、AESI及其他潜在的严重安全风险信息等进行汇总分析，结合各临床试验中的医学监测结果，对产品临床试验阶段的安全风险进行识别，并开展有效的风险控制措施。

2.2 基于安全性信号或风险完善风险控制措施

经评估，当安全性信号确认为产品风险后，应及时考虑补充或调整风险控制措施；基于发生时间规律，增加访视或相关实验室检查，修订临床试验方案、知情同意书、研究者手册等文件，对相关风险予以提示告知等。修改临床试验期间风险控制计划，也是为未来上市后临床风险管理计划打下基础，二者的延续是实现药物全生命周期管理的保障。

2.3 进行动态的获益风险评价

进行获益风险评价时，同时需与同类药物、或与现有治疗手段相比，结合适应症治疗背景等信息综合考虑，可参考《新药获益-风险评估技术指导原则》。当风险可能高于试验药物的潜在获益，或者当前风险控制措施的运行未能有效地控制风险，必要时可能需要调整研发策略（例如暂停临床研究，先完善安全风险的原因分析与控制措施）或进行研发决策调整（如终止临床研究）。

SUSAR 的分析及安全性信号的识别是一个综合评价的

过程，随着临床研发的推进、新的临床试验数据的累积、对疾病/靶点机制等科学问题认知的丰富，可能会发生动态变化。例如，最初分析认为与药物相关的不良事件，在经过深入分析后，可能发现与疾病更为相关，而与药物机制无关；再如，最初一些不良反应可能缺乏有效的风险控制措施，而影响了药物风险获益评价，但随着不良反应发生原因的进一步厘清，可能提出更有针对性、更有效的风险控制措施，从而改变药物的获益风险评价。

四、特别关注的问题

在对抗肿瘤药物 SUSAR 的分析和安全性信号识别过程中，有以下问题建议申请人予以关注：

1、药物高创新性所带来的风险

在抗肿瘤治疗领域，药物创新性较强。创新性越高的产品，同类产品可参考的安全性信息越有限，未知风险也更高，因此当出现 SUSAR 时更需谨慎分析，及时识别安全性信号和风险。

在抗肿瘤药物的临床研发过程中，申请人往往更关注有效性，特别是在早期有效性替代终点显示试验药物有效性突出的情况下，临床研发进程往往推进更快，以期更有效的药物及早上市满足患者需求。总体生存期(overall survival, OS)是评价抗肿瘤药物临床获益的金标准，而 OS 的本质是反映有效性与安全性的综合性终点，因此在临床研发快速推进的

同时，更有必要对 SUSAR 及其形成的安全性信号进行及时而充分的分析评估，特别是创新性高的产品，安全风险未知性相对更高，及早地明确产品风险，从而及时地通过风险控制措施减少不良反应对 OS 的潜在影响，有助于实现药物的临床获益最大化。

2、联合用药中的 SUSAR 分析

由于肿瘤的复杂性，不同机制、不同靶点的药物联合治疗是提高疗效和克服耐药的重要手段。在联合用药的临床试验中发生 SAE 时，往往是基于该 SAE 是否为各单药预期的 SADR 来判定是否为 SUSAR。

在联合治疗中，单药的不良反应可能叠加，也可能因为不同机制药物间的相互影响，而产生新的不良反应。因此联合用药中可能产生在单药中非预期的不良反应。联合用药在不良事件的归因分析时，较单药也更为复杂，干扰因素更多。例如，在多次接受联合用药（以 A 药联合 B 药为例）后发生 SUSAR 时，可能根据时间相关性，将不良事件判定与 A 药有关，而与 B 药无关，但存在因受试者前期暴露 B 药的累积效果，而导致在接受 A 治疗时发生 SUSAR，此时 SUSAR 可能并不与其中某个单药相关，而是与 A 药联合 B 药的整体治疗方案相关。

在联合用药中发生 SUSAR 时，一方面需要加强机制研究分析，尽可能深究与药物/联合治疗方案的相关性，此外更

需关注的是采取有效的安全风险控制措施。联合用药的安全性特征可能与单药的安全性特征不完全相同，已有的针对单药的风险控制措施可能不足以应对联合用药过程中的安全风险。SUSAR 是发现联合用药所特有的安全特征重要途径之一，加强对 SUSAR 及相关事件的积累分析，将有利于加强抗肿瘤药物联合用药的风险评估和控制，和动态获益风险评估。

3、以 SUSAR 进行安全性信号识别的局限性

临床试验中的 SUSAR 是发现一些较严重的安全性信号来源之一，但在药物研发的过程中，常常受到以下情况的影响，使得其对药物临床开发过程中安全性信号检测和风险评估存在不足，原因包括但不限于：①临床试验期间 SUSAR 的判断是一个动态的过程，随着数据的积累和对事件与药物相关性理解的逐步加深，非预期 SADR 可能变为预期的 SADR，因此仅以 SUSAR 来进行分析可能不利于针对某一类事件的持续跟踪分析。SUSAR 被视为安全性报告中的一部分，应基于更全面的安全性数据对于某一类事件进行分析评估。②对于进行中的双盲试验，安全分析团队（如企业的药物警戒部门）可能处于盲态，无法及时获知不良事件是否发生在试验药物组。③通常仅依赖 1-2 例的个例 SUSAR 很难判断是否可能为安全性信号。

因此虽然 SUSAR 是识别安全性信号的重要依据之一，

但是同时应关注到 SUSAR 在识别安全性信号中的局限性，当通过 SUSAR 识别出某个安全性信号时，更重要的是对该安全性信号进行深入的分析，以确定是否形成潜在或已识别的风险，以便更合理地指导临床试验期间的风险管理。

五、关注与监管机构的沟通

申请人对临床试验安全性风险管理负有主要责任，是临床试验期间 SUSAR 快速报告的责任主体。申请人在对 SUSAR 和其他来源的安全性信息分析过程中，确认了已识别风险和重要潜在风险后，应主动更新研究者手册，并适时更新 RSI 和/或修改临床研究方案、知情同意书等，增加必要的风险控制措施，针对可能影响试验药物获益风险比的重大安全性风险，应将相关信息通过快速报告途径（即“其他潜在的严重安全性风险信息”途径）报告监管机构，或根据需求申请召开沟通交流会。

药审中心在对 SUSAR 及其所形成的安全性信号进行分析后，如确认存在安全风险，将依据《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理工作程序（试行）》，与申请人召开沟通交流会，或根据风险程度，发送风险管理告知书、一般风险管理通知书、暂停临床试验通知书、或终止临床试验通知书。

参考文献

1. ICH E2A: Clinical safety data management: Definitions and standards for expedited reporting
2. 《药物临床试验期间安全性数据快速报告标准和程序》
3. 《研究者手册中安全性参考信息撰写技术指导原则》
4. 《新药临床安全性评价技术指导原则》
5. 《药物临床试验期间安全性信息汇总分析和报告指导原则（试行）》
6. 《新药获益-风险评估技术指导原则》
7. 《药物临床试验不良事件相关性评价技术指导原则》
8. 《药品审评中心药物临床试验期间安全信息评估与风险管理程序（试行）》

模型引导的罕见病药物研发
技术指导原则
（征求意见稿）

2024年9月

目 录

一、前言	3
二、总体考虑	4
三、应用场景	5
(一) 用药方案的选择与优化	5
(二) 指导和优化临床研究设计	7
(三) 支持有效性的评价	8
(四) 不同的外推场景	9
1. 成人外推儿童	9
2. 健康受试者外推患者	10
3. 不同适应症外推	11
(五) 种族敏感性评价	11
四、建模与模拟方法	12
(一) 数据来源	12
(二) 定量药理学模型	12
(三) 疾病模型	13
1. 自然病史模型	13
2. 疾病进展模型	14
3. 疾病预后模型	14
五、不同分子类型的研究考虑	15
六、沟通交流	16
七、参考文献	16

模型引导的罕见病药物研发技术指导原则

（征求意见稿）

一、前言

罕见病患者数量少，疾病异质性高，地理位置分散，患者年龄跨度大且大部分是儿童期起病。开发罕见病药物时，常规的大样本、随机、对照临床研究常难以开展，临床研究有时只能通过较少甚至极少数量罕见病患者开展，导致获得的临床研究数据有时不能可靠反映新药对于目标适应症整体人群的临床安全性和有效性情况。此外，目前大部分罕见病的流行病学和疾病自然史等研究数据有限，对于多数罕见病药物的临床研究终点和替代指标，现有信息和认知亦不足。这些都是罕见病药物研发当下面临的现实困难和重要问题。因此，罕见病药物研发需要独特的研发策略、技术手段以及有效的数据分析工具。

定量药理学研究在罕见病药物研发中发挥关键作用，其整合并使用所有可用数据，在非常有限的所有可用数据中探索疾病和药物作用的内在规律，评估新药的临床获益和风险，并基于新药的临床获益风险比进行研发决策和监管决策，减少罕见病药物研发的不确定性，加大研发成功率。例如在用药方案的选择和优化方面，模型引导的药物研发（Model-Informed Drug Development, MIDD）理念和方法发挥重要作

23 用，包括关键临床研究以及注册上市申报（可能与关键临床
24 研究的不同）的用药方案、成人受试者数据外推儿童、不同
25 年龄段儿童患者数据预测、确定特定人群（例如，不同种族、
26 不同基因型、肝/肾功能不全等）的用药方案等。

27 本指导原则旨在阐述定量药理学研究在罕见病药物研
28 发中的价值、应用场景和一般考虑等问题，指导在罕见病药
29 物研发过程中科学合理设计定量药理学研究以及有效应用
30 定量药理学方法，为整体研发策略和新药评价提供科学依据。

31 本指导原则仅代表药物监管部门当前的观点和认识，随
32 着科学研究的发展，本指导原则中的相关内容将不断完善和
33 更新。应用本指导原则时，建议同时参考《模型引导的药物
34 研发技术指导原则》《群体药代动力学研究技术指导原则》
35 《创新药临床药理学研究技术指导原则》《罕见疾病药物临
36 床研发技术指导原则》《罕见疾病药物开发中疾病自然史研
37 究指导原则》等相关指导原则。

38 二、总体考虑

39 应科学合理采用 MIDD 方法指导或者辅助罕见病药物研
40 发决策。已有多项成功研究表明，不同的定量药理学模型可
41 在适当情形下作为“有效工具”，为罕见病药物研发决策提供
42 重要的科学依据，包括目前常用的基于机制的建模方法和基
43 于数据的建模方法，尽管两类建模方法对数据有不同的建模
44 假设和建模路径，但两者可相互补充，共同促进罕见病药物

45 研发决策。

46 由于患者数量少且多发儿童等，罕见病药物研发存在实
47 践和伦理等多方面挑战，因此在建模与模拟方法的“学习与确
48 认”循环中更应充分利用所有的临床前和临床研究数据以及
49 真实世界中可用的信息和临床数据。应充分评估模型分析结
50 果的可靠性、证据链中的权重以及模型误差可能导致的风险，
51 同时根据罕见病特征、研究目的等，明确模型分析的作用及
52 适用范围。应根据更新的数据持续验证和优化模型。但同时
53 也应清晰认知受限于受试者数量，此时应用 MIDD 方法的局
54 限性和研究结果的不确定性，并特别关注数据解读的准确性
55 和可靠性。

56 鉴于罕见病药物的临床研究受试者数量有限，在保证受
57 试者安全性的前提下，应尽可能多获得每例受试者研究剂量
58 （尤其有效剂量）下的临床数据，用于 MIDD 研究。应重视
59 和充分利用每例受试者的基础数据和研究数据，例如，人口
60 统计学信息、疾病阶段、临床研究的 PK 和药效动力学
61 （Pharmacodynamics, PD）数据、生物标志物以及临床安全性和
62 有效性的研究数据等。此外，亦应重视和合理利用其他所
63 有可用信息，例如，安慰剂效应、非临床研究的 PK 和 PD 数
64 据、同靶点药物相关信息和真实世界数据等。

65 **三、应用场景**

66 **（一）用药方案的选择与优化**

67 基于疾病特点，罕见病药物获取临床研究数据的机会有
68 时非常有限，进行广泛的剂量探索研究有时非常困难甚至不
69 可行。

70 罕见病新药研究有时较大程度依赖非临床研究结果，此
71 时可采用定量药理学方法，通过转化研究，最大程度地利用
72 和分析非常有限的临床和非临床数据。例如，临床研究中剂
73 量选择的依据可源于动物研究和/或类器官、分子等体外研究
74 结果。采用建模与模拟方法，预测和比较人体暴露与动物有
75 效剂量相关的暴露，并进行动物到人体的剂量/暴露-效应关
76 系外推，将有助于设定人体起始剂量或预测有效剂量范围。

77 基于非临床和临床研究的全证据链的模型化分析，可对
78 未经研究的目标人群的获益/风险进行预测和评估，进而为该
79 人群用药方案的选择与优化提供依据。未经研究的目标人群
80 可能是同一罕见病的不同亚型、新适应症人群等多种情形。
81 例如，通过群体药代动力学（Population Pharmacokinetics,
82 PopPK）建模分析、PK-PD 和暴露-效应关系分析，可提供达
83 到当前最佳疗效的目标暴露量，并通过控制暴露量来保障安
84 全性，并据此进行用药方案的选择与优化。基于生理药代动
85 力学（Physiologically Based Pharmacokinetics, PBPK）的建模
86 与模拟可为药物相互作用等情形下的用药方案调整提供重
87 要依据。这些对于罕见病药物研发面临患者和受试者数量少
88 的困难而言，是个可选且有效的解决办法。

89 采用建模与模拟方法，可根据所有可用的临床数据和基
90 础数据等，为不同的受试者亚群体选择与优化用药方案，但
91 由于亚群体受试者数量更为有限，更应关注模型方法结论的
92 不确定性。

93 罕见病药物在不同给药途径下的体内 PK 和临床有效性
94 问题，建议首先考虑通过定量药理学方法进行外推，获得预
95 测数据。同样由于已获得的研究数据有限，此时需具体问题
96 具体分析。

97 在互联网大数据、人工智能、基因编辑等新技术背景下，
98 罕见病在实现精准分型后，其治疗也将进入个体化治疗时代。
99 鼓励采用科学合理的 MIDD 方法用于各亚组人群的给药方案
100 选择和优化，以支持精准治疗方案。

101 (二) 指导和优化临床研究设计

102 在罕见病药物研发时，建议使用建模与模拟方法指导和
103 优化临床研究设计，包括确定受试者样本量、采样方案、用
104 药方案等。罕见病新药的临床研究具有灵活性的特点，但灵
105 活的同时应关注研究结果的可靠性以及对决策的支持力度。

106 建模与模拟方法可为样本量设计提供依据，如所需的最低
107 受试者例数。罕见病药物临床研究模拟不同患者数量下模
108 型参数的变异情况，通过评估参数的稳健性和敏感性，为临
109 床研究样本量设计提供依据。可根据研究目的、研究设计以
110 及拟达到的研究效能等，进行样本量的具体考量。

111 罕见病药物临床研究中，生物样品如血浆等的采样策略
112 是临床药理学和定量药理学专业应关注的问题，在儿童患者
113 中尤为重要。临床研究模型模拟可以帮助设计最佳采样时间，
114 优化每例受试者和全部受试者采集的样品数量，增加样品采
115 集时间的灵活性，提高临床研究操作的可行性，并确保参数
116 估算的精度在可接受范围内例如 $RSE\% \leq 30\%$ ，使信息最大化
117 利用。这些对于罕见病药物临床研究而言均有很大价值。

118 样本量、采样方案和用药方案三者之间相互影响，在实
119 践中可以固定其中一个或两个要素，评估另外的要素，也可
120 以设置多个场景，同时评估上述三个要素组合下模型参数的
121 变异情况、参数的稳健性和敏感性，为优化设计提供依据。

122 (三) 支持有效性的评价

123 基于 PopPK 模型以及有效性和安全性的暴露-效应关系
124 的全部证据，可为罕见病总体人群和特殊人群用药后的有效
125 性提供重要依据。

126 应重视生物标志物在罕见病药物有效性研究中的价值，
127 建议在整个研发过程中积极探索、科学设计、收集并评估与
128 疾病过程和药物反应相关的生物标志物信息和研究数据。尤
129 其对于疾病机制和预后等认知尚不充分的罕见病，建议在研
130 发期间尽早和尽可能全面收集 PD 指标等关键数据，并通过
131 PK/PD 等建模和分析，为临床有效性提供支持依据。当生物
132 标志物用于支持关键决策（例如，用药方案选择或支持有效

133 性和安全性) 时, 应提供足够的信息来支持生物标志物选择
134 的合理性, 提供分析方法的验证信息。

135 拟以替代终点作为支持罕见病药物注册上市的关键临
136 床研究的终点指标时, 应验证替代终点与临床获益之间的相
137 关性, 并提供支持性证据。应注意目前多数罕见病尚缺乏公
138 认的替代终点, 生物标志物的全面研究有助于为临床替代终
139 点的选择和确认提供更多信息。

140 (四) 不同的外推场景

141 1. 成人外推儿童

142 儿科患者占罕见病患者总体人群的一半以上。儿童期发
143 病, 多数更为严重, 儿科患者的罕见病药物研发具有更大的
144 医疗需求。对于同时具有成人和儿科患者的罕见病, 应首先
145 评估成人患者到儿科患者外推的科学合理性, 包括疾病的发
146 生发展、药物效应、暴露-效应关系等在成人患者和儿科患者
147 人群中的相似性。另外, 结合获益风险综合考虑采用成人数
148 据对儿科群体进行外推的可行性并制定科学的研发策略。对
149 于主要在儿童发病的罕见病, 也可考虑首先在健康成人受试
150 者中收集 PK、PD (如有) 和安全性数据, 然后进行科学外
151 推, 此时还需关注疾病本身在健康成人与儿科患者之间外推
152 的科学性。

153 根据儿童和参考 (成人或其他儿童) 人群在患者特征、
154 发病机制、治疗反应、疾病病程等现有数据的相似性, 结合

155 数据质量针对具体问题进行讨论并确定外推方法的合理性。
156 当成人和儿童患者群体具有可比性或相关性，且数据质量有
157 保证时，外推疗效的可靠性更高。但是，对于安全性外推，
158 应注意的是，目前完全靠外推确定儿童的安全性极为少见，
159 一般只在极特殊情况（例如，机制清楚、年龄因素影响较小
160 等）下，酌情进行临床安全性的外推，需具体问题与监管部
161 门讨论。

162 当有必要在儿科患者中进行临床研究或对儿童进行新
163 的研究时，可通过建立 PopPK 和/或 PBPK 模型，匹配在成
164 人患者中建立的安全有效暴露，推导儿科临床研究的用药方
165 案以及估算所需尽可能低的样本量。为实现 MIDD 指导儿科
166 患者的用药方案，应尽可能获得更多的受试者 PK 和 PD 数
167 据。可参见《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》。

168 **2. 健康受试者外推患者**

169 在符合伦理、安全性有保证的前提下，罕见病药物的临
170 床药理学研究有时可在健康受试者中开展，获得更多临床数
171 据，如食物影响研究、药物相互作用研究等。但在将健康受
172 试者的数据外推至罕见病患者时，需关注外推的适用性以及
173 桥接等相关问题。例如，不同人群间的疾病相关基因表达、
174 靶点情况、PK/PD 特征及其关系对外推的科学性的影响。

175 对于某些罕见病，健康受试者可能缺乏相应的药物作用
176 靶点，导致外推至罕见病患者受限。

177 **3. 不同适应症外推**

178 基于药物作用机制、已研究适应症与拟外推适应症之间
179 在发病机理、病理生理等方面的异同，罕见病药物有时可同
180 时开发多个适应症。由其他已上市或在研适应症外推至罕见
181 病适应症时，可采用定量药理学方法，结合已上市或在研适
182 应症的上市前临床研究数据和/或上市后真实世界应用的安全
183 全有效性数据，进行 PK 和/或 PD 方面的外推，为罕见病药
184 物的潜在临床获益和风险提供支持性证据。

185 有些情况下，药物机制及其与临床终点的相关性较为明
186 确，可通过动物和体外研究数据建立 PK/PD 关系，此时非临
187 床数据可以更大程度支持临床研究的开展以及新适应症的
188 开发，但仍需关注的是，动物/体外研究数据到人体的转化通
189 常是复杂的，具有较大不确定性。

190 **(五) 种族敏感性评价**

191 基于罕见病自身的种族特性（例如不少罕见病患者携带
192 不同基因型），在评估罕见病药物的种族敏感性问题时，应更
193 为关注疾病的种族敏感性问题的，对中国与非中国人群的体内
194 暴露、疗效和安全性进行一致性和差异性分析。可采用建模
195 与模拟方法，科学和高效地利用已有的数据信息，为种族敏
196 感性评估提供证据。拟采用国际多中心研究数据支持罕见病
197 药物在国内上市时，应参考 ICH E5 和 E17 等相关指导原则，
198 向监管部门提交完善的种族敏感性问题的分析报告。

四、建模与模拟方法

(一) 数据来源

由于罕见病的特殊性，在罕见病药物研发中充分挖掘和利用一切可利用的数据非常必要。数据来源包括但不限于非临床研究数据、真实世界数据、文献、观察性研究数据以及上市前临床研究数据。此外，同类药物以及同靶点药物的研究数据也应视情况进行甄别后酌情采用。建议充分挖掘和利用可靠的上述各方来源数据进行罕见病药物研发。

非临床研究数据包括但不限于基因、分子、细胞、类器官、器官芯片、动物研究数据等。

真实世界数据包括在真实医疗环境下诊疗过程的记录数据（如电子病历），以及各种观察性研究数据等。对于罕见病药物研发，真实世界数据可用于自然人群队列研究、历史对照、生物标志物确认、疾病模型构建、临床疗效终点指标界值的设定等。

(二) 定量药理学模型

定量药理学模型在罕见病药物研发以及其他非罕见病药物研发过程中发挥的作用基本一致，本文不做阐述，可参考相应模型指南以及可靠文献等开展研究与数据分析。应在最终递交给监管部门的申报资料中提交完整的各模型的建模与模拟研究报告以及充分的科学依据支持相应结论以及申请。

221 常用的基于数据的经验模型如 PopPK 模型、PK/PD 模
222 型，以及暴露-效应关系研究等，可充分地利用现有信息，因
223 此对于罕见病药物研发更应是首先考虑的模型方法。常用的
224 基于机制的模型如 PBPK 模型和定量系统药理学（QSP）模
225 型等，可涵盖疾病病理、生理学以及药物作用机制等信息，
226 从机制角度对罕见病药物的有效性和安全性提供数据支持。
227 此外，由于罕见病研究数量有限，基于模型的荟萃分析
228 （MBMA）将建模与荟萃分析相结合，对多种来源和维度的
229 药物和疾病信息进行整合，更好地利用现有研究的数据。

230 其他建模与模拟方法，例如机器学习和深度学习，是新
231 兴的技术方法，鼓励视情况应用于罕见病药物的开发，包括
232 临床研究模拟、临床研究设计、剂量优化、生物标志物评估
233 等，但需充分评估和验证模型的科学性和可靠性，递交给监
234 管部门充分的科学依据。

235 **（三）疾病模型**

236 对于罕见病本身的认知，有助于进行必要的分层研究以
237 及早期和准确判断新药的临床疗效以及预后等重要问题。

238 **1. 自然病史模型**

239 罕见病药物研发的挑战之一是疾病自然史模型的缺乏。
240 由于发病率和患病率很低或极低，因此对罕见病的自然发展
241 认知普遍不足。很多种类的罕见病缺乏可靠的疾病自然史模
242 型。虽然开展罕见疾病的自然史研究存在诸多困难，仍鼓励

243 多方共同努力进行罕见病自然史模型研究，为罕见病新药研
244 发例如关键临床研究设计(例如，临床终点指标、随访时间)
245 提供科学基础以及一定的灵活性。

246 罕见病自然病史信息可为药物有效性和安全性的评估
247 提供基础。高质量自然病史研究可以协助区分患者亚群、开
248 发临床结局评估工具、识别生物标志物，并作为外部对照，
249 优化药物开发策略，缩短研发时间。

250 **2. 疾病进展模型**

251 疾病进展模型是描述疾病状态随时间变化的数学模型，
252 可以是经验性的疾病进展模型，也可以是机制的疾病进展模
253 型。其中机制性模型可为通路和靶点及候选药物的选择、生
254 物标志物策略、患者选择和早期有效信号的最佳研究设计相
255 关的决策提供信息。

256 在药物开发的后期阶段，疾病进展模型可用于评估临床
257 研究设计，包括受试者选择、临床终点以及样本量等。

258 疾病进展模型研究可以增加对疾病进展有影响的基线
259 因素和重要生物标志物的了解。随着生物标志物研究数据的
260 积累，可能选择合适生物标志物用作替代终点。

261 疾病进展模型也可用于评估成人和儿科患者在临床研
262 究的不同时间段内疾病进展的相似性，以支持试验设计。

263 **3. 疾病预后模型**

264 疾病预后模型可预测具有某些特征的患者人群病情的

265 严重程度，并预测病情的发展趋势。对于进展缓慢，在临床
266 研究中难以观察临床结局的罕见病，探索影响疾病预后的相
267 关因素，例如疾病相关的特定生物标志物，可以为研究方案
268 提供更加直接和准确的科学依据。

269 **五、不同分子类型的研究考虑**

270 目前，罕见病的治疗手段包括酶替代疗法、移植疗法、
271 基因治疗、细胞治疗、小分子药物和抗体药物治疗手段等。
272 不同分子类型的罕见病药物研发通常应遵循 MIDD 应用以及
273 模型模拟的一般原则，需关注的是不同分子类型考虑的因素
274 有所不同，MIDD 可灵活运用数学模型描述各类药物的特定
275 ADME 过程和产生疗效、引发安全性问题的机制，为模型指
276 导临床研究设计和用药方案优化提供支持，可参考《模型引
277 导的药物研发技术指导原则》和《群体药代动力学研究技术
278 指导原则》等。

279 鉴于细胞和基因治疗复杂的作用机制和有限的临床经
280 验，MIDD 方法的应用可助益其安全性和有效性的评估。鼓
281 励探索科学合理的建模与模拟方法，以助于深入理解和定量
282 评估细胞和基因治疗产品的生物活性/药效学、细胞和基因体
283 内行为、免疫反应、安全性和疗效相关的信息，提高药物研
284 发效率。MIDD 方法在细胞和基因治疗产品中的应用目前还
285 处于早期探索阶段。由于细胞和基因治疗产品自身特性，有
286 时传统定量药理模型方法（例如，PK/暴露分析、非临床剂量

287 外推、剂量/暴露-效应关系研究等)的运用具有一定挑战性。
288 因此建立和采用科学有效的 MIDD 方法时需要充分考虑细胞
289 和基因治疗产品特性,例如,细胞总数、递送的特定细胞类
290 型、细胞活力、细胞的体内扩增/持久性、病毒载体、转基因
291 表达、生物活性和免疫原性等。

292 对于小分子化药类新药, MIDD 应用的经验较为成熟。
293 除本文提及的应用场景外,对于小分子化药类药物, MIDD
294 还可用于优化药物的口服吸收例如选择合适的剂型、探索食
295 物影响和药物相互作用等方面。

296 抗体类药物的分子量较大,其体内 PK 特性与小分子药
297 物有较大差异, MIDD 模型模拟时需关注大分子在体内的非
298 线性 PK、靶点介导的药物消除、药物与靶点的结合动力学、
299 抗药抗体的影响等。

300 **六、沟通交流**

301 由于 MIDD 可能在罕见病药物研发策略中发挥重要作用,
302 建议在罕见病药物研发期间适时酌情考虑向监管部门提供
303 定量药理学研究和分析计划,并与监管部门沟通讨论。

304 **七、参考文献**

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

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

- 309 3. 国家药品监督管理局. 《创新药临床药理学研究技术
310 指导原则》.2021 年 12 月.
- 311 4. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物临床研发技术
312 指导原则》.2021 年 12 月.
- 313 5. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物开发中疾病自
314 然史研究指导原则》.2023 年 7 月.
- 315 6. 国家药品监督管理局. 《罕见病基因治疗产品临床试
316 验技术指导原则（试行）》.2024 年 1 月.
- 317 7. 国家药品监督管理局. 《罕见病酶替代疗法药物非临
318 床研究指导原则（试行）》.2024 年 2 月.
- 319 8. 国家药品监督管理局. 《罕见疾病药物临床研究统计
320 学指导原则（试行）》.2022 年 5 月.
- 321 9. 国家药品监督管理局. 《成人用药数据外推至儿科人
322 群的定量方法学指导原则（试行）》.2023 年 4 月.
- 323 10. FDA. Rare-Diseases-Early-Drug-Development-and-the-
324 Role-of-PreIND-Meetings. Oct. 2018.
- 325 11. FDA. Rare Diseases Considerations for the Development
326 of Drugs and Biological Products Guidance for Industry. Dec.
327 2023.
- 328 12.ICH. ICH E5: Ethnic Factors in the Acceptability of
329 Foreign Clinical Data. 1998.
- 330 13. ICH. ICH E17: General Principle for Planning and

331 Design of Multi-Regional Clinical Trials. 2016.