

# 抗体类药物临床药理学研究 技术指导原则

2024年12月

# 目 录

一、前言 .....	1
二、研究内容 .....	2
(一) 药代动力学研究和药效动力学研究 .....	3
1. I 期临床试验中的 PK 和 PD 研究 .....	3
2. II 期和 III 期临床试验中的 PK 和 PD 研究 .....	7
3. PK 和 PD 影响因素的相关考虑 .....	8
(二) 免疫原性研究 .....	10
(三) 暴露-效应关系研究 .....	11
三、其他考虑 .....	12
(一) 给药途径 .....	12
(二) 不同适应症 .....	14
(三) 不同类型抗体药物的特殊考虑 .....	14
四、生物分析相关考虑 .....	15
(一) PK 生物分析 .....	15
(二) 免疫原性分析 .....	16
五、参考文献 .....	17
附录: 中英文词汇对照表 .....	20

# 抗体类药物临床药理学研究技术指导原则

## 一、前言

抗体类药物是指采用各种单克隆抗体筛选技术、重组 DNA 技术及细胞培养技术等生物技术制备的具有抗体结构的药物或抗体衍生药物。按照其功能和结构特点可分为针对单一靶点的单特异性抗体（monospecific antibody）、针对两个或两个以上靶点的多特异性抗体（multispecific antibody）、前抗体药物（probody）、抗体片段（antibody fragment）、纳米抗体（nanobody）、复方抗体（或抗体鸡尾酒疗法，antibody cocktail）、Fc 融合蛋白（Fc fusion protein）、抗体偶联药物（Antibody–Drug Conjugates, ADC）等多种类型。

本指导原则适用于抗体类药物的临床研发，旨在为创新型抗体类药物的临床药理学研究提供建议和指导。需要注意的是，随着生物制药技术的发展和行业对抗体类药物的认知加深，抗体类药物的结构和作用机制等可能更加复杂和多样化，申请人在研发时应根据新型抗体类药物分子的具体特性做到具体问题具体分析，采用新技术新方法开展研究时，应关注新技术新方法的可靠性并向监管机构提供相应支持性依据。由于 ADC 药物的特殊性，该类药物不在本指导原则中讨论。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与

更新。应用本指导原则时，建议同时参考药物临床试验质量管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和其他已发布的相关指导原则。

## 二、研究内容

抗体类药物的临床药理学研究应遵循《创新药临床药理学研究技术指导原则》的基本要求，可参考《治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则》等相关指导原则。

相较于传统小分子化学药，抗体类药物由于其分子量较大、结构复杂、亲水性强、膜通透性较差、存在免疫原性等特性，通常具有独特的药代动力学（pharmacokinetics, PK）行为，例如口服吸收差、皮下/肌肉注射时有淋巴转运、多数肾脏清除有限、存在 FcγR/FcRn 介导的消除或体内循环、靶向分布及靶点介导的药物处置（target mediated drug disposition, TMDD）等。基于抗体类药物的特点，在开展临床药理学研究时应对一些特殊因素予以关注，本指导原则将阐述这些特殊因素供研发人员参考。

抗体类药物可能存在 TMDD 效应，需要对研究设计包括受试者选择、研究剂量、样本量估算、风险控制等，以及研究结果解读给予充分考虑和评估。

抗体类药物在体内降解为氨基酸或肽，进而参与体内氨基酸循环或直接经肾脏消除，通常不需要进行人体物质平衡研究。

抗体类药物直接与离子通道产生相互作用的可能性较低，通常不需要开展 QT 研究，但如果基于机制考虑或临床/非临床研究的数据表明抗体类药物存在致心律失常的风险时，则建议进行 QT 研究。

## **(一) 药代动力学研究和药效动力学研究**

### **1. I期临床试验中的PK和PD研究**

在估算起始剂量、设定剂量递增方案、最大暴露量时，应充分考虑可用的非临床信息，例如 PK、药效学（pharmacodynamics, PD）、毒代动力学（Toxicokinetics, TK）和毒理学特征，剂量-暴露-效应关系（Dose-Exposure-Response, D-E-R）等，在试验期间获得的先前给药队列或个体的临床数据也需要结合考虑，例如 PK、PD 和报告的不良事件等。此外，具有相同或相似作用机制的抗体药物分子的非临床和临床数据也可提供一定参考。应在研究方案和/或研究总结报告中包含起始剂量、剂量递增和最大暴露量等要素设置的科学依据。

#### **1.1 首次人体试验起始剂量**

抗体类药物的首次人体试验（first-in-human, FIH）起始剂量估算方法通常可基于毒理学和药理学方法，包括最小预期生物学效应水平（minimal anticipated biological effect level, MABEL）、药理学活性剂量（pharmacologically active dose, PAD）、未见明显毒性反应剂量（no observed adverse effect

level, NOAEL) 等。采用不同方法计算获得不同的首次人体剂量时, 建议参考有效暴露范围, 选择较低的剂量开展研究。鼓励利用先验知识通过异速放大法或生理药代动力学模型 (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) 等多种方法预测抗体类药物的人体 PK, 从而估算起始剂量。建议根据药物的新颖性、分子作用机制、生物活性、非临床研究结果等因素综合评估风险程度, 以控制临床试验风险。对于基于作用机制判断可能具有高风险的抗体类药物, 例如对免疫系统或凝血系统有激动作用的药物、全新作用机制的药物、靶点参与多信号通路的药物、有级联放大效应的药物、产生不可逆效应的药物等, 建议优先考虑 MABEL 方法估算起始剂量; 若具备体外人类药理模型或者动物模型对风险因素的有效评价, 也可考虑采用其他起始剂量估算方法。当采用 NOAEL 方法估算起始剂量时, 应结合药物风险评估的情况, 选择适当的安全系数, 具体可参考《健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则》。

种属间差异 (例如, 人体内表达的受体在动物体内不表达, 或表达水平在人与动物之间具有较大差异), 药物来源和工艺不同, 均可能导致抗体类药物在动物与人体中的生物学反应存在不同程度的差异。基于非临床 PK 研究结果预测人体 PK 或设计临床研究时, 应关注种属相关性以及局限性, 结合产品特性科学合理地评估和应用相关数据。建议对抗体

类药物的受体占位 (receptor occupancy, RO) 等 PD 指标进行分析 (如适用), 提前识别安全性风险, 并对 PK/PD 结果进行综合分析。鼓励利用早期临床数据快速迭代定量药理学模型, 使得预测结果更好指导后续研究。

FIH 采用健康受试者时, 起始剂量估算的预期人体暴露通常应低于人体 PAD 下的暴露量, 如拟采用更高的起始剂量应有科学合理依据。FIH 在患者人群中开展时, 应结合患者疾病的严重程度及预期获益, 在风险可控的前提下, 选择预期暴露不低于 PAD 暴露水平的剂量作为起始剂量。

## 1.2 剂量递增

剂量递增试验的两个间隔剂量的递增幅度以及最大给药剂量可结合非临床研究中的剂量/暴露-毒性或剂量/暴露-效应关系来拟定, 临床研究过程中应不断回顾前序队列中获得的临床数据, 进行适时调整。由于抗体类药物可能存在非线性 PK 特征和/或非预期效应, 进行剂量递增时应予以注意。在充分评估前一剂量组安全耐受的情况下, 再递增至下一剂量组。

对于预期高风险药物, 在剂量递增时应尤其谨慎, 需充分做好风险管理计划, 可降低递增幅度、放慢入组速度 (如设置哨兵受试者)。

剂量递增试验可根据药物分子、作用机制、目标适应症、安全性和有效性结果以及研究目的等, 综合考虑选择健康受

试者或患者开展研究。对于安全性风险高的药物（如毒性较大或不同人群的毒性反应存在差异），应考虑直接在患者中开展研究。预期抗体类药物在健康受试者和患者体内的 PK/PD 表现可能不同时，例如体内 PK 特征或者靶点表达存在较大差异等情况，采用健康受试者的 PK/PD 数据外推患者的 PK/PD 数据时应谨慎。

最大暴露量或最大给药剂量的确定需综合全部已获得的临床前及临床数据，包括 PK、PD、毒性试验的发现和预期有效暴露量/剂量范围等。由于抗体类药物有抑制或激活作用，可监测靶点饱和度（如适用），当靶点达到完全抑制或激活并且通过增加剂量预期不会有进一步的治疗效果时，可考虑视为达到最大暴露量。一般来说，健康受试者的最大暴露量应不超过临床前动物 NOAEL 估算的人体暴露量，在安全性和耐受性可接受的前提下，应尽可能覆盖后续研究的剂量范围。对于包含患者的试验，应明确规定最大耐受剂量（maximum tolerated dose, MTD）（如适用）的标准，且通常情况下研究的最高剂量不应超过该既定剂量。在预设剂量范围时，应结合临床开发需求，始终考虑潜在的治疗/临床相关剂量（暴露量）和预期风险获益的平衡。

建议尽量收集健康受试者或患者的 PD 数据（如适用），将有助于尽早建立药物的剂量-暴露-效应关系，以支持剂量递增决策，应关注健康受试者和患者体内可能具有不同的 PD



特征。PD 数据也可能对后续临床研究给药方案的选择和优化提供依据。

### 1.3 其他注意事项

多次给药剂量递增（multiple ascending dose, MAD）试验可根据前期单次给药剂量递增（single ascending dose, SAD）试验（如适用）已获得的药物 PK 和 PD 特征、安全性和耐受性数据、拟定目标适应症特点等情况设计给药方案，建议在方案中说明每个队列的最长给药持续时间。多次给药后的预期暴露量一般应小于 SAD 试验中的最大暴露量。但是，如果已完成的 SAD、MAD 试验部分显示安全性良好且需要继续探索有效剂量范围时，在充分保障受试者安全、做好处置预期和非预期风险的准备后，可考虑探索更高的剂量/暴露量，此种情况应在方案中预先明确规定。多个剂量组也可以探索不同的给药方案。

某些抗体类药物可能与早发的、严重或危及生命的不良事件相关，为减轻初始治疗时的不良事件严重程度、增加目标剂量的耐受性，可考虑评估其他给药策略，例如剂量递增队列中采用逐步分次（滴定）给药。

## 2. II期和III期临床试验中的PK和PD研究

相较于 I 期临床试验，II 期和 III 期临床试验的受试人群、给药方案等通常有所变化，此时有必要在 II 期和/或 III 期临床试验中收集目标适应症人群的 PK 和 PD 数据（如适

用), 用于进行目标适应症人群的 PK/PD 研究和 E-R 关系研究, 探索与 PK、PD、临床安全性、有效性相关的协变量, 从而为剂量选择和优化提供科学合理依据, 为整体人群以及特殊人群的用法用量等后续研究设计和决策提供科学依据。

II 期和 III 期临床试验中随着给药次数的增加, 体内靶点丰度也可能随着治疗或疾病进展上调或下调, 导致人体 PK 和安全性/有效性特征发生改变, 因此对于抗体类药物需特别关注长期给药时 PK/PD 关系及免疫原性的变化。同时, 各个临床试验阶段的剂量选择和优化的科学依据应在研究方案和/或研究总结报告中予以明确分析阐述。

II 期和 III 期临床试验中的 PK 和 PD 研究的具体设计包括受试者样本量、采样方案、PK 和 PD 指标选择等, 可综合考量研究目的、目标适应症、研究指标变异度等进行设计。群体 PK 分析可参考《群体药代动力学研究技术指导原则》。E-R 关系研究可参考《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》。

### **3. PK和PD影响因素的相关考虑**

#### **3.1 内在因素**

受试者的生理因素(年龄、体重、性别、种族、白蛋白水平、基因多态性等)和病理因素(器官损伤、疾病类型、疾病状态等)等情况均有可能对抗体类药物的 PK 和 PD 特征产生影响。例如, 健康人群和疾病人群间、不同疾病程度

的患者人群间，都可能存在靶点表达水平的差异。因此，在表征抗体类药物的 PK 和 PD 时，应考虑到不同人群 PK 特征不同或者靶点表达水平不一致引起的药物 PD 和临床有效性、安全性特征的不同。对于肝功能不全和肾功能不全的内在因素考虑，可参考《治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则》要求。

### 3.2 药物相互作用

评估抗体类药物与小分子化药之间或其他治疗性蛋白药物间发生药物相互作用（drug-drug interaction, DDI）的可能性时，建议根据药物特点考虑 DDI 的潜在风险，并在必要时开展相关研究。药物相互作用研究相关问题可参考《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》和《ICH-M12: 药物相互作用研究》等。

除常见的 DDI 机制（例如，免疫调节作用相关机制、影响靶受体表达或靶点介导处置的作用机制等）外，抗体类药物的 DDI 研究还建议注意一些特殊情况。

（1）有些抗体类药物自身不属于促炎细胞因子或细胞因子调节剂，但其给药后可能会调节细胞因子释放，进而不同程度地影响 CYP450 酶和/或药物转运体的表达和稳定性，应评估其作为促变药的 DDI 潜在风险，分析阐明该影响是一过性还是持续性的，以及是否具有临床意义。

（2）靶向胃肠道的抗体类药物（例如某些治疗炎症性肠

病的抗体类药物), 可能会影响胃排空的生理过程, 间接影响到口服合用药物的 PK, 这种情况下, 建议将抗体类药物作为促变药进行 DDI 评估。

(3) 抗体类药物可能与其他药物(包括疫苗)发生协同或拮抗的 PD 作用(例如艾美赛珠单抗和活化凝血酶原复合物(activated prothrombin complex concentrate, aPCC)合用时可能会增加凝血潜能), 建议对相关 PD 影响的程度予以评估。

(4) 复方抗体为已有临床研究数据的单方抗体的组合制剂时, 除了需要关注与其他药物的 DDI 潜在风险外, 建议在单个抗体已知的 DDI 研究结果基础上, 进一步评估组合成复方后抗体间的 DDI 潜在风险; 如果复方抗体中包含未上市或无临床研究数据的单方抗体时, 建议关注复方抗体整体的 DDI 及其中已上市药物组成复方后的 DDI 变化情况, 必要时进行 DDI 评价。

### 3.3 其他外在因素

抗体类药物多为注射给药, 食物、吸烟、饮酒等外在因素对其体内 PK 和 PD 的影响通常有限, 但仍应基于对抗体类药物的分子特点、作用机制、给药途径等的充分认知基础上, 充分评估可能的的外在因素对其体内 PK 和 PD 的影响, 例如对于吸入式抗体类药物, 则建议评估吸烟因素对其 PK 和 PD 的可能影响。

### (二) 免疫原性研究

抗体类药物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、甚至产生严重的安全性事件。建议对药物的免疫原性进行全生命周期管理。在临床阶段，建议从 FIH 试验（单次给药和/或多次给药）即开始关注并评价免疫原性。由于抗体类药物给药后在体内产生抗药性抗体（anti-drug antibody, ADA）需要一定时间，因此，应根据 ADA 的发生特点确定免疫原性的监测时长。

免疫原性结果应与抗体类药物的 PK、PD、安全性和有效性数据进行相关性分析，应关注一些特殊情况如预存且治疗加强的 ADA 的影响。对于含有多个结构域的抗体，建议针对多个结构域分别考虑 ADA 产生的情况及其影响。需要注意的是，不宜直接比较不同药物的免疫原性结果，免疫原性结果受多种因素（例如检测方法等）影响，即使同类药物之间也不宜直接比较其免疫原性结果。免疫原性研究可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》。

### （三）暴露-效应关系研究

暴露-效应（E-R）关系研究是支持安全性和有效性的重要证据，也是支持剂量选择和剂量优化的重要方法。剂量、暴露量、生物标志物、临床终点之间相关性及变异性的确认应贯穿临床开发的全过程。

科学合理的 PK、PD 检测指标可建立反映药物作用机制的 E-R 关系。应根据抗体类药物与靶点（如可溶性靶点、膜靶

点等)的作用方式,选择科学合理的PK检测(如游离或总药物水平)及PD检测指标。对含有多个结构域的抗体类药物,还需考虑对其各组成部分、药理活性代谢物(如适用)等进行安全性和有效性的E-R分析。E-R关系研究可参考《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》。

抗体类药物在患者中的清除率可能不是恒定的,而是随时间变化(伴随治疗前后疾病病情的变化),这可能影响到对抗体类药物 E-R 关系评估的可靠性,需谨慎分析和判断。

有些抗体类药物由于作用机制复杂,其 E-R 关系可能并不显著,在后续 II/III 期临床研究剂量选择时应综合考量,建议对多个维度的指标进行综合分析以获得剂量推荐的依据,尤其是与临床安全性和有效性相关度较高的指标。

为避免研究结果偏倚,建议在 E-R 分析时尽量采用两个及以上的剂量水平进行研究。

鼓励将模型引导的药物研发理念应用于抗体类药物研发的各个阶段。合理、稳健的模型模拟结果有助于提供起始剂量的选择依据、提供临床研发决策、指导 DDI 研究和/或特殊人群研究以及后续临床研究设计、优化临床试验给药方案、对患者亚群体的用法用量调整提供依据等。

### **三、其他考虑**

#### **(一) 给药途径**

由于口服生物利用度低,大多数抗体类药物通过静脉注

射、皮下注射或肌肉注射途径进行给药，也有一些新型抗体类药物（如纳米抗体）由于其分子量小、渗透性好的理化性质，可通过吸入式、鞘内注射、眼内注射等给药方式治疗特定类型的疾病（如呼吸系统、中枢神经系统、眼科等疾病），或通过降低蛋白酶水解的分子修饰实现口服递送的给药方式，来治疗特定部位的疾病（如炎症性肠病）。

抗体类药物给药途径不同时，其在体内进入体循环的方式会有所不同，可能表现出不同的PK特征和免疫原性特征，在探索给药方式时应结合药物特点和作用机制选择合适的给药途径。有些抗体类药物在临床开发阶段会有给药途径变更的可能性（例如静脉注射变更/新增皮下注射的用法），建议对不同给药途径的PK特征进行充分表征，若可同时获得PD特征（若适用），则更有助于提供桥接证据。如果不同给药方式的临床安全性和有效性存在差异时，可能还需开展进一步临床研究。

对于局部（如眼局部、脊髓鞘内）给药的抗体类药物，即使全身吸收作用的可能性较低，也建议进行单剂量和多剂量给药后人体安全耐受性、局部和全身PK和PD（如适用）探索，同时应探索免疫原性。在伦理学允许、临床实践可行的前提下建议尽量收集给药局部的生物样品（可通过稀疏采样），以获得局部作用的PK和PD特征数据，为后续临床研究提供支持依据。

## **(二) 不同适应症**

由于抗体类药物针对的靶点可具有多重生物学活性和功能，针对同一靶点的抗体类药物也可能产生不完全相同的体内生物效应，基于不同作用机制，往往可用以治疗不同的适应症。

不同疾病状态下患者体内的靶点表达部位和/或密度可能不同，因此抗体类药物在不同适应症患者的体内分布情况可能不同（例如不同适应症患者体内TMDD效应及其对药物PK/PD的影响可能不同），必要时应评估药物在不同目标适应症人群中PK/PD特征差异。

同一种抗体类药物在不同目标适应症群体中的给药剂量、PK特征、安全性和有效性等均可能会产生差异，在开展新适应症的临床药理学研究时，应结合药物的作用机制和生物学效应，在原有适应症已完成的临床药理学研究的基础上，进一步探索给药剂量范围、给药频率、E-R关系等内容，以获得新适应症的研究数据。如果新适应症的作用机制相近、药物用法用量未发生改变，且需采用既往已完成的临床药理学研究支持新适应症的注册时，应在注册申报时予以说明并提供支持性依据。

## **(三) 不同类型抗体药物的特殊考虑**

由于抗体类药物具有多样性和复杂性，对抗体类药物临床药理学研究提出共性考虑之外，还应结合具体分子结构特



点予以针对性考虑。

1. 多特异性抗体由于分子形态存在多种结构，尤其是非 IgG 样抗体，其体内 PK 特征可能会与经典的具有 IgG 结构的抗体特征有所不同（例如缺少 Fc 区域可能会导致半衰期缩短，使 PK 线性发生改变，组织渗透性增加），在 PK、免疫原性研究设计时应综合考量。

2. 对于前抗体药物，建议关注抗体“前药化”前后的体内 PK 特征变化，尽可能同时对完整前体和释放活性位点后的抗体的 PK、PD（安全性和有效性信号相关）等特征及关系进行充分探索分析。

3. 纳米抗体一般具有分子量小和体积小特点，其半衰期相对较短，不具备 Fc 受体介导的生物学效应。纳米抗体大多可被肾脏滤过，应注意其潜在的肾毒性，并视情况对肾功能不全人群的 PK 影响进行评估。纳米抗体的不同来源及不同程度的人源化可能对免疫原性的影响不同，应予以充分研究。

#### **四、生物分析相关考虑**

生物分析方法是进行抗体类药物临床药理研究的关键要素之一。应针对检测目标选择适宜的生物分析方法并进行方法学验证。

##### **（一）PK 生物分析**

抗体类药物进入机体后有多种存在形式，例如可与体内

存在的靶点结合，存在游离形式或结合形式，或可能形成一种或多种活性代谢产物。应根据药物分子结构特点、作用机理、研究目的及对临床安全性和有效性的影响等因素确定合适的药物检测对象及检测模式。可根据研究目的联用多种分析手段，如在单一方法不能满足要求的情况下，可开发多个方法对不同的分子形式进行检测。方法学验证和样品检测应遵循《ICH-M10: 生物分析方法验证及样品分析》要求。

## （二）免疫原性分析

除PK生物分析外，抗体类药物的免疫原性分析（ADA和中和抗体（neutralizing antibodies, NAb））也是分析内容的重要组成部分。具有多个活性结构域的抗体类药物，其不同结构域产生的免疫原性可能存在相互影响，建议结合免疫原性风险及临床评价需求考虑针对其不同结构域开发特异性免疫原性分析方法。抗体前药进入体内后，部分药物可能被代谢而产生新的表位，应针对药物原形及活性代谢产物考察免疫原性。免疫原性分析应遵循《药物免疫原性研究技术指导原则》要求。

抗体类药物免疫原性分析还建议注意以下问题：

1. 阳性对照选择：应考虑阳性对照抗体的代表性，建议首先根据抗体的结构类型（如嵌合、人源化或全人源）评估其在体内可能产生的抗体所针对的结构域或抗原表位，然后选择合适的免疫原针对性地制备阳性对照抗体，阳性对照抗

体可以是多克隆抗体或单克隆抗体，或者是针对特异性的亚结构域的多种单克隆抗体的混合物。对于具有双/多抗药物在选择阳性对照时，需要兼顾针对各个结构域的反应性。由于真实样品与相应阳性对照抗体的ADA/NAb可能存在差异，阳性对照抗体的ADA响应和NAb中和活性有时不一定能代表真实的样品的ADA响应和NAb中和活性。

2. 药物耐受水平：体内循环系统中往往含有较高浓度水平的游离药物和药物-ADA的免疫复合物。在方法学开发前需要根据抗体药物的临床给药方案来推测待测样品中的实际药物浓度以评估药物耐受水平要求，保证分析结果的可信性。一般情况下要满足在临床应用剂量下稳态谷浓度下的药物耐受要求。

3. 靶点干扰：ADA检测中需要关注药物靶点对分析方法和结果的影响，靶点干扰甚至会导致假阳性或假阴性的结果。靶点干扰的影响程度与靶点性质、存在形式、浓度水平、与药物亲和力等因素相关。在方法开发过程中应根据靶点生物学性质、存在形式、浓度水平及给药后的生理代偿等因素提前评估相关靶点对检测的可能干扰，并基于科学性及风险考虑选择适合的去靶点干扰影响的方法。

## **五、参考文献**

1. 国家药品监督管理局. 创新药临床药理学研究技术指导原则. 2021.

2. 国家药品监督管理局. 治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则. 2021.
3. 国家药品监督管理局. 药物相互作用研究技术指导原则（试行）. 2021.
4. 国家药品监督管理局. 肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则（试行）. 2021.
5. 国家药品监督管理局. 双特异性抗体抗肿瘤药物临床研发技术指导原则. 2022.
6. 国家药品监督管理局. 抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则（试行）. 2021.
7. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指导原则. 2020.
8. 原国家食品药品监督管理总局. 健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则. 2012.
9. 国家药品监督管理局. 药物免疫原性研究技术指导原则. 2021.
10. 国家药品监督管理局. 模型引导的药物研发技术指导原则. 2020.
11. European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 2017.
12. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Bispecific Antibody Development Programs. 2021.

13. ICH-E5 (R1). Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. 1998.
14. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. 2023.
15. ICH-M10. Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. 2022.
16. ICH-M12. Drug Interaction Studies. 2021.

## 附录：中英文词汇对照表

中文	英文
单特异性抗体	monospecific antibody
多特异性抗体	multispecific antibody
前抗体药物	probody
抗体片段	antibody fragment
纳米抗体	nanobody
复方抗体（或抗体鸡尾酒疗法）	antibody cocktail
Fc 融合蛋白	Fc fusion protein
抗体偶联药物	Antibody-Drug Conjugates, ADC
药物临床试验质量管理规范	Good Clinical Practice, GCP
国际人用药品注册技术协调会	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for pharmaceuticals for Human Use, ICH
药代动力学	pharmacokinetics, PK
Fc $\gamma$ 受体/新生儿 Fc 受体	Fc $\gamma$ R/FcRn
靶点介导的药物处置	target mediated drug disposition, TMDD
药效学	pharmacodynamics, PD
毒代动力学	Toxicokinetics, TK
剂量-暴露-效应关系	Dose-Exposure-Response, D-E-R
首次人体试验	first-in-human, FIH
最小预期生物学效应水平	minimal anticipated biological effect level, MABEL
药理学活性剂量	pharmacologically active dose, PAD
未见明显毒性反应剂量	no observed adverse effect level, NOAEL
生理药代动力学模型	physiologically-based pharmacokinetic, PBPK
受体占位	receptor occupancy, RO

中文	英文
最大耐受剂量	maximum tolerated dose, MTD
单次给药剂量递增	single ascending dose, SAD
多次给药剂量递增	multiple ascending dose, MAD
药物相互作用	drug-drug interaction, DDI
活化凝血酶原复合物	activated prothrombin complex concentrate, aPCC
抗药性抗体	anti-drug antibody, ADA
中和抗体	neutralizing antibodies, NAb