

创新药物剂量探索优化中的临床药理学考量

高丽丽, 潘鹏玉, 王燕, 刘冬, 刘霏霏, 王玉珠, 魏春敏*

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100163)

[摘要] 创新药物的研发经历了从小分子药物到生物药物, 再到细胞和基因治疗产品的重大变革。与此同时, 对高质量医药产品的需求已不局限于药物创新类型, 更加精准的治疗剂量也成为提高生命质量的重要一环。剂量探索不充分导致的药物临床试验失败案例也屡见不鲜, 因此, 创新药研发过程中的剂量探索优化至关重要。临床药理学研究贯穿于药物研发与上市后的全生命周期。通过深入探讨不同类型药物临床药理学特征及其在暴露-效应关系中关键指标选择、数据分析与证据评估等方面的科学考量, 建立更加细致全面、多维度、以作用机制为中心的科学定量方法, 阐述临床药理学研究在创新药物剂量探索优化以保障患者用药安全有效中的重要价值。

[关键词] 创新药; 剂量探索优化; 临床药理学

[中图分类号] R979.9; R969

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2026) 06-0508-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202506180441

Clinical Pharmacology Considerations in the Exploration and Optimization of Innovative Drug Dosing Regimens

GAO Lili, PAN Pengyu, WANG Yan, LIU Dong, LIU Feifei, WANG Yuzhu, WEI Chunmin

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100163, China)

[Abstract] The research and development of innovative drugs has undergone significant changes from small molecule drugs to biopharmaceuticals, and then to cell and gene therapy products. Meanwhile, the demand for high-quality pharmaceutical products is no longer limited to the types of innovative drugs; more precise dosing regimens have also become an important aspect in improving patients' quality of life. In addition, the drug clinical trial failures due to insufficient dose exploration is also common, making dose exploration and optimization a crucial process in innovative drug development. Clinical pharmacology research spans the entire lifecycle from drug development to post-marketing surveillance. This article aims to establish a more refined, comprehensive, multidimensional, and mechanism-centered quantitative framework by delving into the clinical pharmacological characteristics of different types of drugs, along with scientific considerations in selecting critical metrics for exposure-response relationships, data analysis, and evidence evaluation, aiming to further elucidate the essential role of clinical pharmacological studies in exploring and optimizing innovative drug dosing to ensure safety and efficacy in patient care.

[Key words] innovative drug; dose exploration and optimization; clinical pharmacology

科技进步推动创新药物研发经历了传统小分子药物到生物药物, 再到被称为“第三次医药产业革命”的细胞和基因治疗产品的重大变革。随着药品审评审批制度改革的不深入, 我国创新药物研发取得累累硕果, 2025 年批准创新药 76 个, 批准临床试验申请 3 773 件^[1]。与此同时, 由剂量不合理带来的安全性风险或疗效不足等问题也愈发引起重视。人们对高质量医药产品的需求已不局限于药物创新类型, 更加精准的治疗剂量也成为提高生命质量的重要一环。此外, 剂量探索不充分导致的药物临床试验失败案例也屡见不鲜。为了鼓励、引导和规范我国创新药研发过程中进行科学的剂量探索优化, 2024 年 12 月国家药品监督管理局药品审评中心发

布了《模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则》^[2]。

本文旨在通过深入探讨不同类型创新药物临床药理学特征及其在暴露-效应关系中关键指标选择、数据分析与证据评估等方面的科学考量, 阐述临床药理学研究在创新药物剂量探索优化以保障患者用药安全有效中的重要价值。

1 药物体内过程特征研究及其在剂量优化中的作用

药物的体内代谢过程特征决定了药物的给药剂量和给药频率。全面了解药物体内代谢过程是设计合理给药方案的基础。化学药品、生物药物及细胞和基因治疗产品的体内过程存在明显不同。科学表征药物代谢动力学 (pharmacokinetics, PK) 特征, 一方面可深入了解各类药物的体内 PK 过程, 探索药物在体内的变化规律 (见表 1), 支持后续临床研究设计; 另一方面可为后续暴露-效应分析时选择关键的暴露参数等提供支持信息。

接受日期: 2025-11-27

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室课题项目
(No. 2024SKLDRS0231)

***通信作者:** 魏春敏, 主任药师

研究方向: 临床药理学审评

E-mail: weichm@cde.org.cn

表 1 不同药物的体内过程特征及举例

药物分类	体内过程总体特征	举例
小分子药物	通常在人体内经历吸收（血管内给药除外）、分布、代谢、排泄过程。多种代谢酶或转运体的作用下，肝脏功能、肾脏功能、关键代谢酶或转运体活性等可能影响药物的代谢和排泄；食物及肠道转运体特征等因素可能影响口服药物的吸收	案例 1 硫酸氯吡格雷片： 氯吡格雷主要由肝脏代谢，涉及 2 条主要代谢途径：一条途径由酯酶介导，通过水解作用代谢为无活性的酸衍生物；另一条途径由多种细胞色素 P450（cytochrome P450，CYP）介导。活性代谢产物主要通过 CYP2C19 等 CYP 酶的作用而生成。CYP2C19 参与活性代谢产物和 2-氧基-氯吡格雷中间代谢物的形成。氯吡格雷活性代谢物的药物代谢动力学和抗血小板作用根据 <i>CYP2C19</i> 基因型的不同而有所差异。<i>CYP2C19*1</i> 等位基因与完整的功能代谢型相对应，而 <i>CYP2C19*2</i> 和 <i>CYP2C19*3</i> 等位基因则对应功能缺失。因此，氯吡格雷在临床使用过程中需进行基因型检测 案例 2 瑞舒伐他汀钙片： 瑞舒伐他汀是 CYP 代谢的弱底物。参与代谢的主要同工酶是 CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 和 CYP2D6，参与代谢的程度较低。肝脏对瑞舒伐他汀的摄取涉及膜转运子 OATP-C，其在肝脏对瑞舒伐他汀的清除过程中很重要。分解代谢涉及 OATP1B1 和 BCRP 转运蛋白。<i>SLCO1B1</i>（OATP1B1）和/或 <i>ABCG2</i>（BCRP）遗传多态性的患者，存在瑞舒伐他汀暴露量增加的风险 案例 3 伏罗尼布片^[3]： 高脂高热量饮食可使伏罗尼布的 $C_{\max}$ 几何平均值提高 87.17%，AUC_{0-4} 几何平均值提高 82.01%，$AUC_{0-\infty}$ 几何平均值提高 77.82%
生物药物		
单克隆抗体	口服给药生物利用度低，静脉或皮下给药后通过淋巴转运在体内降解为氨基酸，多数经历细胞内吞和靶点介导的药物处置，部分抗体存在 FcγR/FcRn 介导的消除，体内循环延长药物半衰期。体重、抗药抗体的形成、PEG 化、靶部位负荷等因素可能影响单抗体内过程。完整的单抗（相对分子质量约为 150 000）经肾脏清除有限，相对分子质量较小的单抗体内清除过程受肾脏功能影响较大	案例 1 司普奇拜单抗注射液： 本品是一种单克隆抗体，在人体内降解为小肽和单个氨基酸。主要有 IL-4Rα 靶点介导的消除和蛋白水解 2 种消除途径：当体内浓度较低时，IL-4Rα 靶点介导的消除占主导；当体内浓度较高时，蛋白水解消除占主导。呈现非线性 PK 特征，AUC 随单次皮下注射剂量的增加（75 ~ 600 mg）以高于剂量增加比例的方式增加 案例 2 瑞武丽珠单抗（ravulizumab）注射液^[4]： 本品在依库珠单抗（eculizumab）结构基础上，对抗体不同区域进行氨基酸替换改造，在消除靶点介导的抗体清除途径的同时，增强了抗体对人 FcRn 的亲合力，获得长效抗 C5 单克隆抗体，药物作用时间延迟 4 倍
双特异性抗体	含有 Fc 区的 IgG 样双特异性抗体的 PK 特征与典型单抗相似，不含 Fc 段的双抗 PK 特征类似于小分子药物	案例 1 注射用贝林妥欧单抗（blinatumomab）： 在 5 ~ 90 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量范围内，贝林妥欧单抗在连续静脉输注 4 ~ 8 周（1 个周期）下表现出线性 PK 特征，未观察到靶点介导的处置。平均分布容积、平均清除率和平均消除半衰期分别为 4.52 L、2.72 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ 和 2.11 h 案例 2 埃万妥单抗（amivantamab）注射液： 本品分布容积和清除率随着体重的增加而增加。年龄、性别、种族、肌酐清除率或轻度肝损伤，对 PK 的影响未观察到临床意义的差异
口服多肽	吸收后在体内主要通过扩散和对流两种形式分布，并经内肽酶代谢，通过外肽酶进一步降解为氨基酸，继而经肾脏清除。肝脏代谢一般不在肽的代谢清除中发挥重要作用，少数经胆汁清除或与血清白蛋白、脂类高度结合的多肽药物其体内过程受肝功能的影响。多肽药物的相对分子质量大小可影响肾脏消除的速率，PEG 化修饰等可能改变其体内代谢、排泄特征	案例 1 JNJ-77242113^[5]： 本品在 10 ~ 1 000 mg（100 倍剂量范围内）暴露量呈剂量比例增加，本品终末消除半衰期为 9 ~ 16 h，$C_{\max}$ 增幅略低于剂量增长比例，AUC 呈剂量依赖性增加，PK 特征与口服小分子药物类似 案例 2 聚乙二醇干扰素： 通过 PEG 共价修饰技术延长半衰期的干扰素长效制剂，其给药频率从普通干扰素的隔日注射优化为每周 1 次皮下注射
ADC	针对每种组分（包括 ADC、总抗体、游离载荷等）表征其体内过程	案例 1 注射用德曲妥珠单抗^[6]： 在溶酶体酶的作用下发生细胞内裂解，释放 Dxd。本品的清除率典型估计值为 0.41 $\text{L}\cdot\text{d}^{-1}$，Dxd 的典型清除率为 19.6 $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$。本品的消除半衰期（$t_{1/2}$）为 5.7 d，释放的 Dxd 的表现 $t_{1/2}$ 约为 5.6 d

续表 1

药物分类	体内过程总体特征	举例
细胞和基因治疗产品		
细胞治疗产品	细胞治疗产品进入体内后通常先迁移或外渗到相应器官或组织中,免疫细胞治疗产品输注后在血液循环系统快速分布,随后快速扩增,一段时间后逐渐下降至基线水平,并可持续数年。通常经历分布、增殖、耗竭、存续等阶段。人源干细胞治疗产品具有定向迁移和归巢的能力	案例1 瑞基奥仑赛注射液 ^[7] : 输注瑞基奥仑赛注射液($25 \times 10^6 \sim 150 \times 10^6$ CAR-T细胞)后,CAR-T细胞起初表现出快速扩增,随后逐渐下降,至3个月时接近基线水平。绝大多数复发或难治性大B细胞淋巴瘤患者CAR-T细胞的峰值水平出现在输注后7~27 d
基因治疗产品	寡核苷酸类药物在体循环中通常被核酸内切酶、外切酶快速代谢清除,血浆半衰期较短,但在组织中的分布和积累水平较高并具有较长的药效学半衰期。先进递送系统可改变基因治疗产品的体内组织分布和器官靶向特征	案例1 奈多西兰(nedosisiran) ^[8] : 本品主要代谢途径为奈多西兰被内外切酶代谢成更短的寡核苷酸;半衰期约15 h

PK:药物代谢动力学;ADME:药物在体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion);PEG:聚乙二醇;IL-4R α :白细胞介素-4R α ;AUC:曲线下面积;Fc γ R/FcRn:Fc受体 γ /新生儿Fc受体;ADC:抗体药物偶联物;Dxd:exatecan 甲磺酸盐衍生物;CAR-T:嵌合抗原受体T细胞免疫治疗;IgG:免疫球蛋白G;OATP:有机阴离子转运多肽;BCRP:乳腺癌耐药蛋白

1.1 小分子药物的体内过程特征

小分子药物通常在人体内经历吸收(血管内给药除外)、分布、代谢、排泄过程,并可能受到关键代谢酶或转运体活性、器官功能不全等多种因素的影响。

小分子药物的半衰期是设置药物给药间隔的重要依据之一。除进行部分化学结构改造外,氘代药物分子中的一个或多个氢原子被氘原子取代而其他部分维持不变,从而增加药物半衰期、减少药物剂量和给药频率、改变代谢产物谱而减少某些有毒代谢产物的生成等,成为小分子药物更新迭代的重要手段。

1.2 生物药物的体内过程特征

生物药物包括抗体类的单克隆抗体、双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)和多靶点特异性抗体、多肽药物及抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)等。抗体类药物通常相对分子质量较大(如单克隆抗体约为150 000),限制了其在胃肠道的吸收效率,口服给药生物利用度低,一般通过静脉或皮下给药,主要经淋巴系统转运在体内降解为氨基酸,多数经肾脏的清除量有限,部分抗体可通过Fc受体 γ /新生儿Fc受体(Fc gamma receptor/Fc receptor neonatal, Fc γ R/FcRn)介导清除,延长体内循环半衰期。此外,细胞内吞和靶点介导的药物处置(target mediated drug disposition, TMDD)也是抗体类药物体内过程的另一大特点,抗体与靶点结合后通过内化作用而清除,该过程的作用程度取决于抗体的暴露量和靶点表达量之间的动态变化,因此抗体类药物体内代谢过程往往与药效动力学(pharmacodynamics, PD)密切相关。抗体类药物呈非线性PK特征,且通常呈剂量依赖性。表征靶点介导的药物体内过程,需分析抗体药物在较宽剂量范围内的PK特征,指导后续给药方案中初始剂量的选择。

BsAb的相对分子质量分布范围广、结构差异性

大、构建模式多样性高,因此,相比于单抗药物,影响其PK的因素更加复杂多样^[9]。含有Fc区的免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)样BsAb的PK特征是典型单抗的PK特征,不含Fc区的BsAb在PK特征上类似于小分子,如双特异性T细胞衔接器(bispecific T cell engager, BiTE)构建模式的贝林妥欧单抗(blinatumomab)在人体的半衰期约为2 h。此外,BsAb具有特殊的清除机制,部分含有Fc的BsAb的体内循环时间短于野生型IgG,具有更高的清除率。

多肽药物研发进展迅速,已由注射给药为主逐步发展为口服、经鼻腔、皮肤等多种给药途径,因其大小介于小分子和蛋白质之间,吸收后在体内主要通过扩散和对流两种形式分布,并经内肽酶代谢,通过外肽酶进一步降解为氨基酸,继而经肾脏清除。肝脏一般不在肽的代谢清除中发挥重要作用,少数经胆汁清除,而与血清白蛋白、脂类高度结合的多肽药物的体内过程会受肝功能的影响。多肽药物的相对分子质量大小可影响肾脏清除率,聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化修饰等可能改变其体内代谢、排泄特征。多肽药物具有多种结构特征,如线性肽、环化肽、蛋白-肽融合物和PEG化肽偶联物等^[10]。当仅含天然氨基酸时,体内吸收、分布、代谢、排泄特征较明确,但如果该多肽药物含有非天然氨基酸或有机连接基团如PEG化肽偶联物等,会改变体内代谢、排泄特征,需充分评价其PK过程。目前通过口服给药的多肽PK特征与口服小分子药物类似。

ADC由小分子有效载荷通过连接子和抗体或抗体片段偶联而成,当ADC中抗体部分与靶细胞表面靶抗原结合后,通过受体介导的内吞作用被内化,随后在细胞内被降解,有效载荷细胞毒性药物被释放至肿瘤细胞内,从而产生治疗效果,因此ADC

除具有小分子和抗体类药物的体内特征外, 随着药物在体内的降解, 可形成不同组分, 因此需针对每种组分 (包括 ADC、总抗体、游离载荷等) 表征其体内过程。

1.3 细胞和基因治疗产品的体内过程特征

细胞治疗产品属于“活体药物”, 进入体内的动力学过程与小分子药物或生物药物的体内代谢过程完全不同。免疫细胞治疗产品输注后在血液循环系统快速分布, 随后快速扩增, 一段时间后逐渐下降至基线水平, 并可持续数年。细胞治疗产品在患者体内的活力、分布、增殖、分化、耗竭、存续状态等与药物的安全性和有效性密切相关^[11]。人源干细胞治疗产品具有定向迁移和归巢的能力, 同时具有多向分化潜能、旁分泌效应和良好的组织相容性等特点, 这是其发挥组织修复等治疗作用的关键。

基因治疗产品如寡核苷酸类药物, 进入血液后被内源性核酸内切酶和外切酶降解而快速代谢清除, 血浆半衰期较短, 但该类药物的 PD 与系统暴露量呈分离状态, 药效取决于摄取到胞质中的靶部位浓度, 在组织中的分布和积累水平较高并具有较长的药效学半衰期, 因此药效较为持久。先进递送系统可改变基因治疗产品的体内组织分布和器官靶向特征。

基于不同药物在体内的变化特征, 设置较宽的剂量探究范围、合理的采样时间, 并采用科学的检测方法对不同药物类型和组分进行科学定量, 以充分表征不同药物类型的体内变化过程, 对理解药物在体内的变化规律、评估药物的安全性和有效性具有重要意义。

2 暴露-效应分析及其对剂量选择的价值

剂量-效应关系可从宏观维度关注剂量与效应之间的联系, 但由于真正在体内产生效应的是药物在体内的浓度, 因此剂量-效应关系可能并不充分。暴露-效应关系则以药物在体内暴露量为物质基础, 将暴露量信息与效应 (安全性和有效性) 建立定量关系, 提高对观察到的效应数据的可信度。因此, 进行充分的暴露-效应关系分析, 获得药物在体内安全性和有效性的客观规律是支持剂量选择的关键证据之一。

2.1 指标的选择

通常需要探索并提供全面的暴露量指标, 进而充分考虑药物的作用机制以选择合理的暴露量指标。例如, 通过靶点占有发挥疗效的药物, 可重点关注最低药物浓度 ($C_{\min}$) 及一定时间内的平均药物浓度 (C_{avg}) 与疗效之间的关系; 探索较长时间内有有效性维持情况, 可评估给药后特定时间内的暴露量指标如 AUC_{0-t} (t 为临床有效性评估的终点时间点),

或重点关注较长给药间隔后的 $C_{\min}$ 、谷浓度 (C_{trough}) 与有效性的关系。在安全性方面, 一般重点关注峰浓度 ($C_{\max}$) 与安全性指标的关系。暴露量指标的获取依赖于前期科学严谨的 PK 研究中关于采样点和样本量的试验设计。以生物药物为例, 采样时间要考虑药物与靶点的平衡过程, 频繁的第 1 天采样可能不是最佳选择, 关注给药间隔结束时进行 PK 采样, 有助于估算清除率和隔室间清除率; 同时需科学设置足够的采样时长, 以表征 FcγR/FcRn 介导的消除或体内循环延长的特征, 进而获得稳态 C_{trough} , 为后续暴露-效应分析提供支持。部分情况下, 不同暴露指标 (C_{trough} 、 C_{avg} 等) 与有效性的关系趋势有一定差异, 需结合有效性指标与临床终点的相关性、作用机制及需要解决的问题等综合考虑。

随着研究的不断推进, 有效性指标包括从前期药效学指标到临床的替代终点或临床终点, 药物的有效性得到深入地验证, 不断增强研发信心。安全性指标除需关注不良反应事件的发生率、发生时间及严重程度等, 还应特别关注与疾病或药物作用机制相关的安全性信息和标志物指标的变化等。

2.2 模型的选择

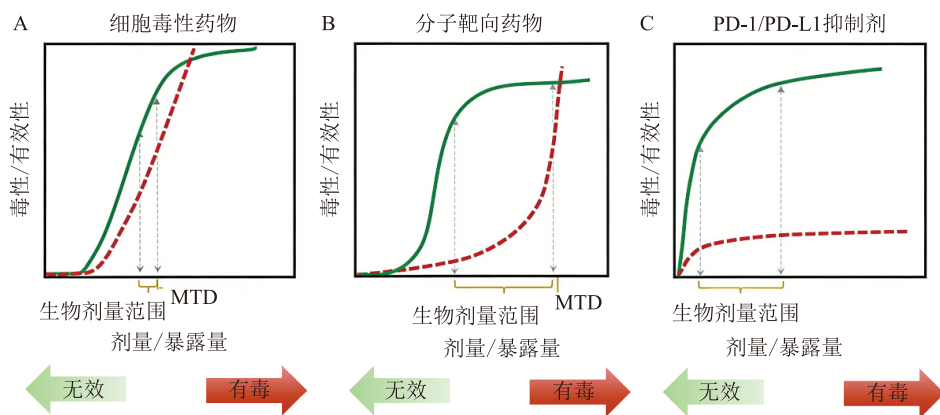
除科学选择暴露量指标和效应指标之外, 进行暴露-效应关系分析时选择科学合理的模型同样重要, 常用的模型包括 Logistic 模型、Cox 回归模型、Weibull 分布模型、 $E_{\max}$ 模型或间接反应模型等^[12]。应基于数据、药物特征和相应阶段研究目的等选择合适的建模与模拟方法, 对相关问题的科学合理性进行论证。一般情况下, 可使用相对简单的模型来评估单个时间点的暴露和治疗结果之间的关系进行暴露-效应关系分析, 但当效应指标数据随时间发生较大变化, 即效应处于不稳定状态时, 单时间点与效应的分析结果可能不够稳健。例如, 对于某一时间点临床终点的分析, 受人体可耐受程度的变化或疾病进展影响, 单时间点分析可能并不充分^[13]。定量系统药理学 (quantitative system pharmacology, QSP) 可更好地整合疾病、药物和生物系统之间的关系, 对于作用机制复杂的创新药如双抗等, 可采用 QSP 模型支持剂量选择。埃纳妥单抗 (elranatamab) 是靶向 B 细胞成熟抗原 (targeting B-cell maturation antigen, BCMA) 和 CD3 的双抗, 研发人员通过建立 QSP 模型探讨在具有不同可溶性 BCMA 抗原基线水平的患者人群中不同剂量给药方案的有效性、患者的潜在应答情况, 最后支持该药物的剂量选择^[14]。此外, 基于 QSP 的模型对抗体、T 细胞和肿瘤细胞之间三聚体形成及细胞因子产生的表征, 可为剂量合理性提供依据; 基于该模型进

一步预测不同给药方案下,抗 CD3/CD20 药物莫妥珠单抗 (mosunetuzumab) 对白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的诱导和肿瘤缩小效果,以减少细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 的发生,支持剂量方案的优化调整^[15]。

2.3 暴露-效应分析支持剂量选择

暴露-效应 (安全性和有效性) 关系较为陡峭,如传统细胞毒性抗肿瘤药物,随暴露量增加,有效性和安全性风险也相应增加,药物的治疗窗变窄。因此,在确保安全性前提下,药物遵循“越多越好”的原则,药物最大耐受剂量 (maximum tolerated dose, MTD) 附近的剂量即最佳剂量 (见图 1A)。然而,随着特异性/选择性分子靶向药物 (molecular targeted agents, MTA) 等出现,基于药物 PK、PD

及作用机制等特征,暴露-效应关系呈现多种特征,因此,剂量选择考虑也有所不同。随着暴露量增加至有效性达到最大值后,即便进一步增加暴露量,有效性也无法进一步提高,但安全性风险显著增加,因此在保持有效性的同时选择较低剂量的 MTA (见图 1B)。对于生物药物,如程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) /程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1),通常暴露-效应 (安全性和有效性) 均较平坦^[16],治疗窗较宽,此时可综合考虑获益-风险、用药依从性、药物经济学等因素选择合适的剂量,但需注意的是,迟发性不良事件需要足够长的观察时间。因此,对于此类情形,需要充分考虑临床研究的观察时长是否足够支持全面的暴露-安全性分析 (见图 1C)。



MTD: 最大耐受剂量; PD-1: 程序性死亡受体 1; PD-L1: 程序性死亡配体 1

图1 小分子药物和生物药物的暴露-效应关系 (有效性和安全性)

BsAb 在体内的动态变化过程具有一定的特殊性,当药物浓度较低时,有利于二聚体和 BsAb、T 细胞和肿瘤细胞之间三聚体的形成。随着药物浓度的增加,达到三聚体形成的最佳浓度。同时,双抗类药物可通过多种作用机制发挥治疗效果,如 CD3 T 细胞接合剂靶向肿瘤或多种免疫调节受体。BsAb 在体内发挥药效,通常需要结合 2 个靶点,结合双抗类药物的体内过程特征,该类具有类似钟形的暴露-效应关系^[17] (见图 2)。BsAb 的受体占有与疗效之间存在一定的极值关系,随着双抗浓度增加, BsAb 与 T 细胞或 BsAb 与肿瘤细胞之间形成的二聚体将不利于三聚体的生成,从而影响疗效。与此同时,为实现每个靶点药物达到目标靶点参与程度,可能需要药物不同的暴露程度,且关键安全性问题如 CRS 同样需要关注,因此双抗类药物的剂量选择面临诸多挑战。针对目前已获批的 T 细胞衔接抗体,可采用剂量递增给药方式,以降低临床试验期间 CRS 的发生率与严重程度。该方案通过在达到目

标剂量水平前逐步增加药物剂量,以渐进方式激活机体免疫系统,从而调节 T 细胞活化、扩增与细胞因子介导的疗效及毒性之间的平衡。

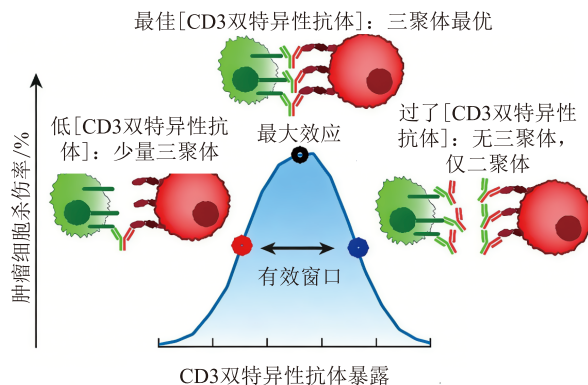
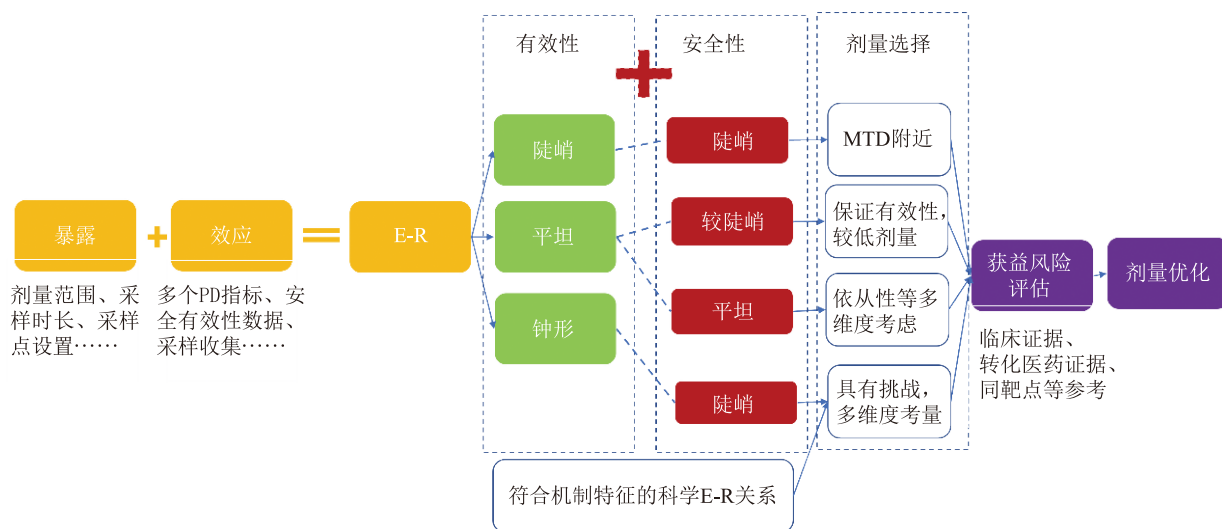


图2 CD3 双特异性抗体的钟形暴露-效应关系

综上所述,在临床药理学研究支持创新药剂量探索优化的考量上,依据暴露-效应关系支持剂量选择的同时需结合有效性和安全性两个方面,根据暴露-有效性和暴露-安全性不同的关系特征综合选择合

理的剂量 (见图 3)。对于细胞和基因治疗产品等, 由于影响药物安全性和有效性的因素较多, 此类药物的 PD 取决于摄取到胞质中的靶部位药物浓度, 与

全身系统暴露量呈分离状态, 加之目前相关临床研究的样本量有限, 亟需建立更符合产品作用机制和生物特征, 且科学合理的暴露-效应关系评价方法。



E-R: 暴露-效应关系

图3 临床药理学研究支持创新药剂量探索优化的考量

3 药效学指标及生物标志物研究支持药物的剂量选择

在早期药物研发过程中, 对药效学进行充分分析, 从而更加深入了解药物的作用机制和药物对人体产生的安全性和有效性特征, 同时结合药物在体内的 PK 特征, 有助于后续 PK/PD 分析, 指导剂量选择, 提高临床试验的成功率。

3.1 PD 指标的选择

与临床疗效和安全性结果相关联, 与疾病机制存在明确关系, 且易于检测的生物标志物具备最高应用价值。针对靶向抗前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 的新型调脂药物, 通过阻断 PCSK9 与低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 结合, 可减少 LDLR 被肝细胞内的溶酶体降解, 从而间接促进 LDL-C 的清除^[18]。基于上述作用机制, 血清 PCSK9 和 LDL-C 的浓度变化可作为研究药物的 PD 指标, 其与药物作用机制、疗效和疾病进程相关, 因此多个针对该靶点的药物已通过建立 PK-PD 关系来支持剂量选择。盐酸凯普拉生片通过抑制 H^+/K^+ -ATP 酶活性而抑制胃酸分泌, 从而减轻胃肠道上部黏膜损伤, 适用于治疗十二指肠溃疡和反流性食管炎^[19]。临床可通过监测给药后不同时间点的胃 pH 的变化情况以验证给药方案的合理性。

3.2 PD 指标的收集

在药物研发过程中, 选择科学的 PD 指标并收集可评价的生物样本十分重要。通常情况下, 评价 PD 的生物样本收集需在收集 PK 样本的同时进行前瞻性设计。合理的采样时间点至关重要, 可以准确地描述效应随时间的变化。理想的采样方案能够详细描述血浆浓度的上升和下降, 并记录 PD 反应的开始时间、持续时间和偏移情况, 从而获得明确的血浆暴露 (AUC 、 C_{max} 、 T_{max}) 和达到最大 PD 反应的时间, 以确定药物暴露与 PD 效应之间的时间延迟。可定量的目标作用靶点是理想的 PD 指标, 但在多数情况下, 从目标靶点传导至生物标志物的过程涉及多个步骤, 每个步骤均有相应独特的起效时间、持续时间和消退时间, 因此针对每个 PD 指标需单独考虑设置合理的采样时间。

3.3 多个 PD 指标的考虑

药物产生药效通常涉及多个信号通路, 也会产生安全性风险。细胞和基因治疗产品在体内涉及复杂的免疫调节过程, 影响其安全性、有效性的影响因素较多, 单一的药效学指标无法充分反映产品在体内的安全性和有效性, 需收集更加全面的 PD 指标。CAR-T 治疗产品在研发过程中探索了多种细胞因子 [如 IL-6、IL-8、转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、IL-15、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和单核细胞趋化蛋白 -1

(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等]、炎症标志物 (C 反应蛋白) 及铁蛋白等。随着对药物作用机制的深入理解, 还需关注不同细胞亚群如 CD4/CD8 比例、中央记忆 T 细胞 (central memory T cell, Tcm) 等不同指标。Orvacabtagene autoleucel (Orva-cel) 是一款针对 BCMA 的嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T cell immuno-therapy, CAR-T) 产品。研究显示, CD8⁺ CAR-T 细胞在初始扩增中起主导作用, 随后 CD4⁺ 和 CD8⁺ CAR-T 细胞的比例趋于稳定, 为优化 CAR-T 细胞疗法的剂量策略提供了重要依据^[20]。另有研究显示, T 记忆干细胞 (T memory stem cells, Tscm) 细胞的表达与 CAR-T 细胞的长期疗效密切相关^[21]。

药效学研究离不开对药物作用机制的充分理解, 一般在非临床研究中进行广泛探索。临床研究中基于前期非临床研究信息, 可能需要多个指标进行互相印证, 随着临床研究和同类药物研发的不断推进, 筛选可靠的药效学指标, 结合 PK 信息建立 PK/PD 关系, 进一步支持药物的安全性和有效性研究。

4 整体证据结合药物的获益-风险进行剂量优化

4.1 整体证据中获益-风险的考虑

在临床研发过程中, 一味追求理想的剂量是不切实际的, 因此需结合药物的获益-风险进行综合评价。通常情况下, 可从以下 3 个方面综合评价总体证据的获益-风险以支持剂量探索优化: ①安全性与有效性相关临床研究证据; ②支持给药方案的转化医学证据; ③同靶点或同类药物的推荐给药方案及作用机制等。如果不同维度的证据指向相同的剂量, 则更有说服力^[22]。目前, 很难针对药物的获益-风险进行明确的量化评估。在研发实践中通常使用一种简单的方法, 即首先确定多个可耐受的剂量, 然后选择一个可耐受的最大疗效剂量作为最佳剂量。

4.2 剂量探索优化的数据基础

拟定剂量/暴露量下具有临床意义的有效性和安全性证据, 结合不同剂量/暴露量水平下多个用药周期的有效性、安全性和耐受性临床数据是剂量探索优化的基础。与此同时, 临床药理学研究通过全面了解药物的 PK, 结合定量药理学分析方法, 将暴露量指标与安全性和有效性指标 (如临床终点、关键标志物、PD 指标等) 相关联, 是支持剂量选择的关键组成部分。伊沙佐米 (ixazomib) 是首个进入 III 期临床研究的口服小分子蛋白酶抑制剂, 研究人员通过对已获得的 I、II 期有关安全性、有效性数据进

行暴露-效应分析^[23], 结果显示多种不良反应和临床有效性与伊沙佐米暴露有显著关系; 同时早期研究是基于患者体表面积进行给药, 考虑到患者依从性等方面, III 期研究拟基于固定剂量给药, 结合建立的暴露-效应关系模型, 每周 1 次 3 mg 和 4 mg 剂量的获益/风险比可接受, 且低于最高耐受剂量 5.5 mg, 进而 III 期研究中选择 4 mg 进行验证, 最后获得该剂量下充分的安全性和有效性证据, 支持其以低于 MTD 的剂量上市。

4.3 剂量探索优化的其他考虑

根据不同药物类型, 完整的剂量方案还包括推荐剂量 (如固定剂量、基于体重或体表面积给药等)、方案 (分割给药、逐步递增给药、加载给药等)、给药时长、给药途径等多个方面^[24]。ADC 结合了抗体的特异性和化学药物的细胞毒性, 治疗窗口较窄, 在进行剂量方案优化时, 可考虑根据患者的体重调整剂量, 实现剂量一致性的同时最大限度地减少个体间的暴露差异和毒性。同时还要考虑 ADC 的治疗持续时间, 以减轻重复给药期间出现迟发性不良反应的风险, 例如周围神经病 (peripheral neuropathy, PN) 是一种通常与 ADC 相关的不良反应, 与治疗时长有关。此外, 还要结合 PK 和 PD 数据, 在保持疗效和安全性、改善患者便利性的同时, 探索给药频率和无治疗间隔^[25]。对于具有复杂作用机制的双抗类药物剂量优化, 应充分考虑药物的治疗指数和作用机制、每个目标靶点的生物学特征和动力学特征以及基于药理学的 BsAb 蛋白设计策略等, 确保有效的靶标结合 (涉及靶点与受体占用和循环靶标水平), 并利用下游生物标志物反映药效学, 以获得理想的药理学作用和疗效。如上文提及的 CD3/CD20 药物莫妥珠单抗^[15], 考虑该药物对 IL-6 的诱导和肿瘤缩小变化, 可采用分步给药方式至维持剂量以平衡安全性和有效性。

5 结语与展望

剂量探索优化是创新药研发过程中的关键研究内容之一, 临床药理学研究为创新药剂量探索优化提供了解决方案^[26]。随着创新程度的不断深入, 越来越多作用机制复杂的新型药物不断涌现, 精准用药的需求也在不断增长, 剂量探索优化需要一种更加细致、全面、多维度、以作用机制为中心的科学定量方法。充分收集信息丰富的 PK、PD 数据等, 通过采用定量药理学方法进行暴露-效应分析, 可以整合多维度数据, 为剂量探索优化提供更加高效、科学的支持性证据。需要注意的是, 科学的定量药理学方法离不开充分的数据支持, 拟定剂量/暴露量

下具有临床意义的有效性和安全性证据, 不同剂量/暴露量水平多个用药周期的有效性、安全性和耐受性数据是剂量选择的基础。针对肝肾功能损伤等细

分患者人群和不同影响因素的剂量调整需在临床研究中持续关注, 但因研发进程、临床需求等所限, 上市后仍需进一步持续优化给药方案。

【参考文献】

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2025 年度药品审评报告[EB/OL]. (2026-06-13)[2026-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b93aba16ec47467317057dca4aac8437>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则[EB/OL]. (2024-12-23) [2025-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3a55263f274e0525c1172a37f5b04a8e>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 伏罗尼布片 CXHS2200003 审评报告[EB/OL]. (2024-08-02) [2025-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=403ddc3c7ede3ed909027a8229c483d6>.
- [4] Syed Y Y. Ravulizumab: a review in atypical haemolytic uraemic syndrome[J]. *Drugs*, 2021, 81(5): 587-594.
- [5] Fourie A M, Cheng X, Chang L, *et al.* JNJ-77242113, a highly potent, selective peptide targeting the IL-23 receptor, provides robust IL-23 pathway inhibition upon oral dosing in rats and humans[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 17515.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用德曲妥珠单抗 JXSS2200033 公开审评报告[EB/OL]. (2024-07-10) [2025-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=f2a0112cadbbf584197dd1fa47cb733f>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 瑞基奥仑赛注射液 CXSS2400002 公开审评报告[EB/OL]. (2024-03-18) [2025-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=3583b8415b346a511ed6bde331cead09>.
- [8] Food and Drug Administration. RIVFLOZA™ (nedosiran) injection, for subcutaneous use label[EB/OL]. (2023-09-18) [2025-06-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215842s000lbl.pdf.
- [9] 曹庆娟, 张亚宁, 李甜甜, 等. 双特异性抗体的药理学研究进展[J]. *药学进展*, 2021, 45(9): 669-684.
- [10] He M M, Zhu S X, Cannon J R, *et al.* Metabolism and excretion of therapeutic peptides: current industry practices, perspectives, and recommendations[J]. *Drug Metab Dispos*, 2023, 51(11): 1436-1450.
- [11] 魏春敏, 潘鹏玉, 高丽丽, 等. 科学表征细胞体内过程, 推动细胞治疗产品高质量发展[J]. *中国食品药品监管*, 2024, 24(11): 32-43.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 成人用药数据外推至儿科人群的定量方法学指导原则[EB/OL]. (2023-04-12) [2025-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ce89e86db19fa67465b35e5c9c5fbf6a>.
- [13] Overgaard R V, Ingwersen S H, Tornøe C W. Establishing good practices for exposure-response analysis of clinical endpoints in drug development[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2015, 4(10): 565-575.
- [14] Food and Drug Administration. Elrefxio (elranatamab-bcmm) NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation BLA 761345[EB/OL]. (2023-08-14) [2025-06-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761345Orig1s00
- [15] Hosseini I, Gadkar K, Stefanich E, *et al.* Mitigating the risk of cytokine release syndrome in a phase I trial of CD20/CD3 bispecific antibody mosunetuzumab in NHL: impact of translational system modeling[J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2020, 6: 28.
- [16] Soltantabar P, Lon H K, Parivar K, *et al.* Optimizing benefit/risk in oncology: review of post-marketing dose optimization and reflections on the road ahead[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 182: 103913.
- [17] Betts A, van der Graaf P H. Mechanistic quantitative pharmacology strategies for the early clinical development of bispecific antibodies in oncology[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2020, 108(3): 528-541.
- [18] 潘鹏玉, 高丽丽, 刘冬, 等. 临床药理学在靶向 PCSK9 的新型调脂药物研发中的重要价值[J]. *中国食品药品监管*, 2025, (11): 12-21.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. CXHS2101046 盐酸柯诺拉赞片公开审评报告[EB/OL]. (2024-01-26) [2025-06-18]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=873b64a48315860354792982835ce97e>.
- [20] Hu H, Li Y, Piasecki J, *et al.* Population pharmacokinetics of orvacabtagene autoleucel, an autologous BCMA-directed chimeric antigen receptor T-cell product, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(6): 1163-1171.
- [21] Biasco L, Izotova N, Rivat C, *et al.* Clonal expansion of T memory stem cells determines early anti-leukemic responses and long-term CAR T cell persistence in patients[J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(6): 629-642.
- [22] Liu R, Yuan Y, Sen S, *et al.* Design strategy and consideration for oncology dose-optimization: an industry perspective[J]. *Stat Biopharm Res*, 2024, 16(3): 338-347.
- [23] Gupta N, Labotka R, Liu G, *et al.* Exposure-safety-efficacy analysis of single-agent ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma: dose selection for a phase 3 maintenance study[J]. *Invest New Drugs*, 2016, 34(3): 338-346.
- [24] Samineni D, Venkatakrishnan K, Othman A A, *et al.* Dose optimization in oncology drug development: an international consortium for innovation and quality in pharmaceutical development white paper[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2024, 116(3): 531-545.
- [25] Liao M Z, Lu D, Kågedal M, *et al.* Model-informed therapeutic dose optimization strategies for antibody-drug conjugates in oncology: what can we learn from US food and drug administration-approved antibody-drug conjugates?[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(5): 1216-1230.
- [26] Bullock J M, Lin T, Bilic S. Clinical pharmacology tools and evaluations to facilitate comprehensive dose finding in oncology: a continuous risk-benefit approach[J]. *J Clin Pharmacol*, 2017(Suppl 10): S105-S115.