



*The Third Xiangya Hospital, Central South University*

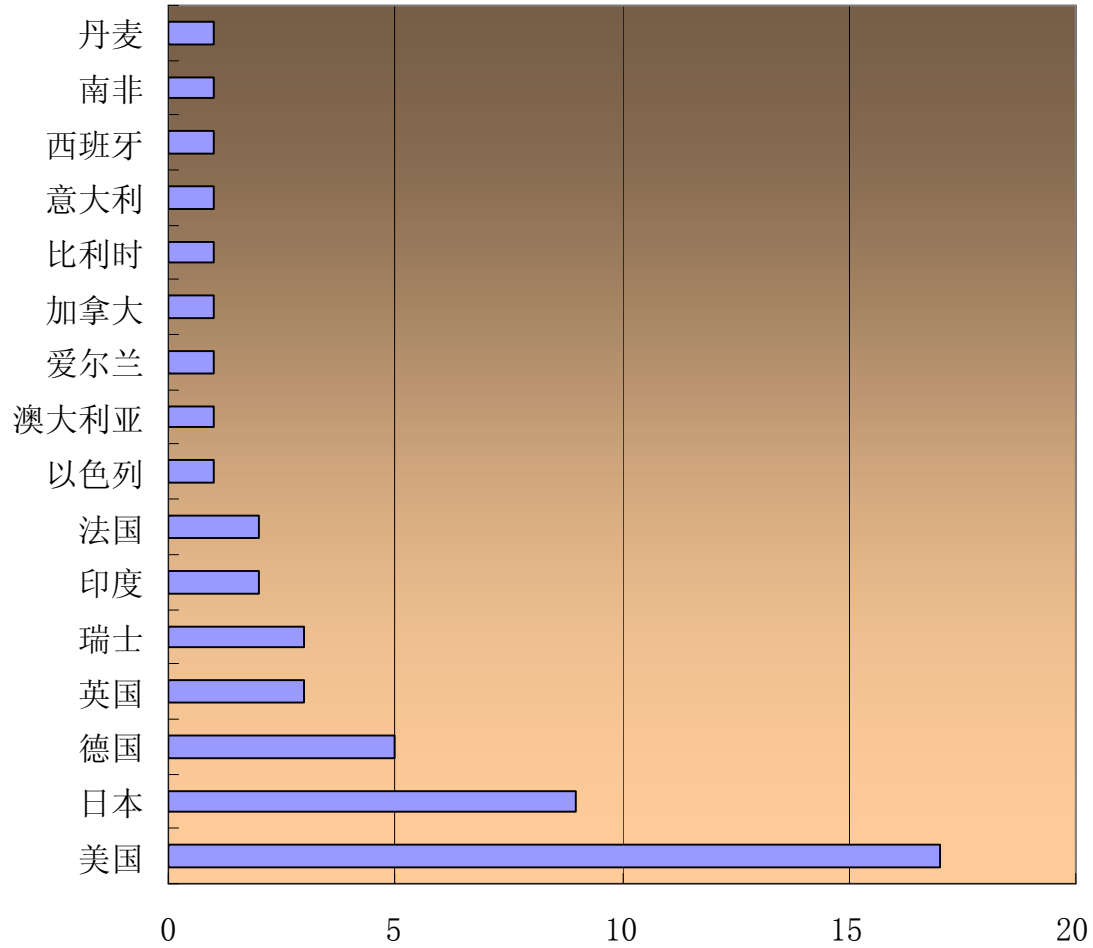
---

# 中国创新药物 I 期临床试验体会与思考

阳国平

中南大学湘雅三医院临床药理中心

# 我国新药开发上升空间很大



# 近几年我国创新药物开发呈现快速发展趋势

## 2009-2012年化药申请申报数量

	2009年	2010年	2011年	2012年
1.1类新药	42	69	79	78
其他3类以上新药	656	718	793	942
4-6类	1314	1358	1806	1852
国际多中心	157	150	179	138
进口药	365	410	459	442

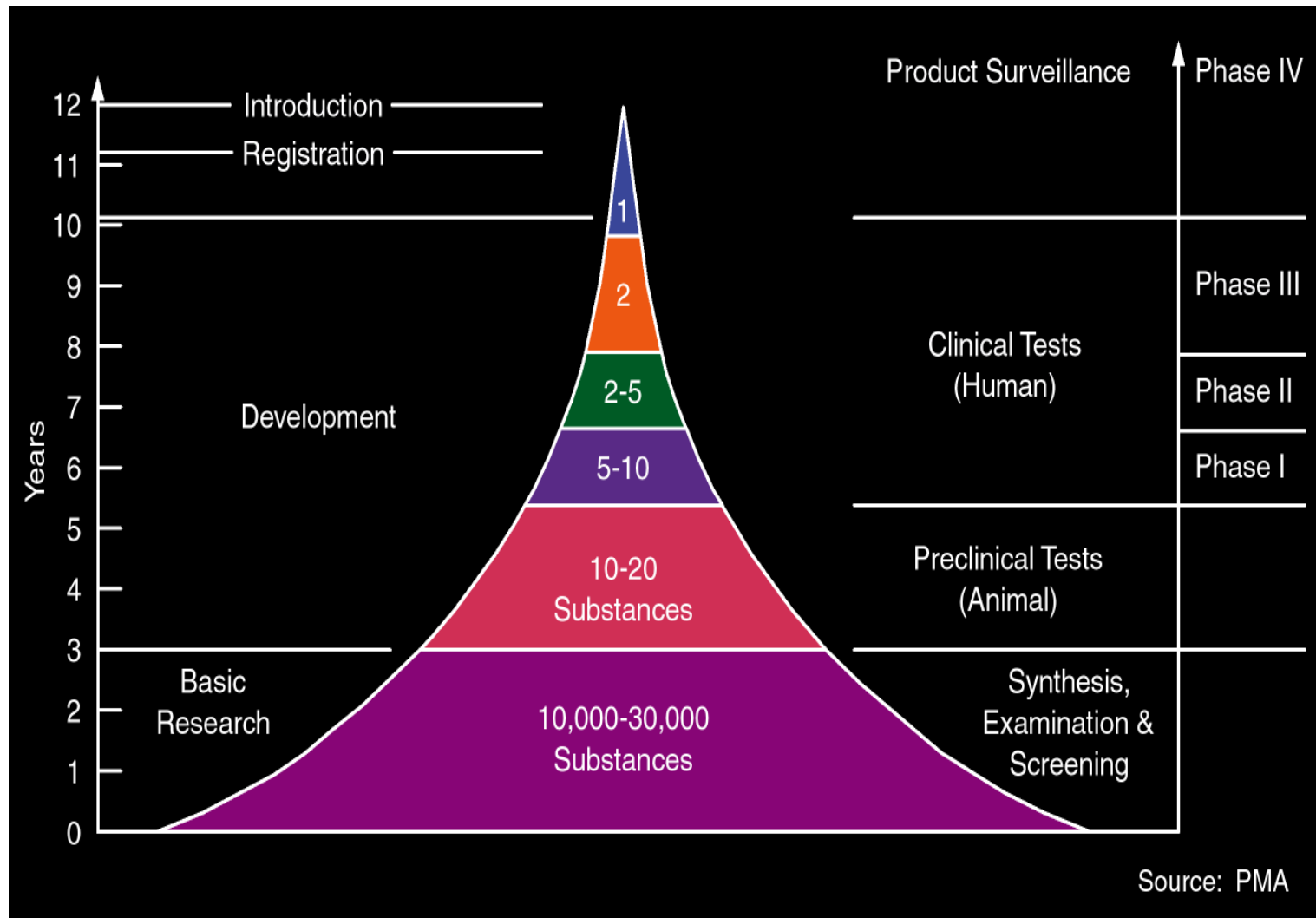
来源：2012年度中国药品审评报告

# 近几年FDA批准的替尼类药物

通用名	原研厂家	适应症	全球首次上市年份
帕唑帕尼	GSK	肾癌	2009
凡德他尼	阿斯利康	甲状腺癌	2011
维罗非尼	罗氏、第一三共	突变黑色素瘤	2011
博舒替尼	辉瑞	慢性髓性白血病	2012
阿西替尼	辉瑞	甲状腺癌	2012
达拉非尼	GSK	黑色素瘤	2013
曲美替尼	GSK	黑色素瘤	2013
阿法替尼	勃林格殷格翰	突变型非小细胞肺癌	2013
衣鲁替尼	强生	非小细胞肺癌	2013

近年来，替尼类药物已经成为我国制药企业最关注的品种之一，2009-2013年间，作为1类新药申请的替尼类药物达23个，作为3类新药申请的有4个。

# 新药研发成功率低



# I 期临床试验是新药开发的重要环节

---

- Phases 1 to 3 can take up to 10 years for a successful IMP. In a 10-year review of IMPs, only 60% progressed from Phase 1 to 2, and a mere 11% became a marketed product. Phase 1 trials can **identify** IMPs with potential for **success** as well as excluding **failures** and thereby preventing unnecessary exposure of the IMP to many more subjects.

# I 期临床试验的目的

---

## AN INTRODUCTION TO STATISTICS IN EARLY PHASE TRIALS

STEVEN A. JULIOUS

*Medical Statistics Group, School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK*

SAY BENG TAN

*Singapore Clinical Research Institute and Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore*

DAVID MACHIN

*University of Leicester and University of Sheffield, UK*

## I期完成后应该明确：

1. 量化一系列安全（和潜在有效性）剂量，包括最大耐受剂量（MTD）；
2. 描述每个剂量的药理学暴露程度；
3. 有助于剂量以及剂量学（剂量调整和后续研究剂量间隔）选择；
4. 描述每个剂量的药效学（包括生物指标和替代指标）；
5. 建立PK/PD的初始模型，包括疗效性和安全性暴露。



# II 期临床试验的目的

在II期结束时，项目应该明确：

1. 在目标人群中建立疗效窗和安全窗，包括
  - (i) 最小有效剂量
  - (ii) 最大有效剂量
  - (iii) 最大耐受剂量
2. 确定考察疗效或耐受性影响需要的时间间隔；
3. 为III期提供给剂量以及预制剂量表，包括
  - (i) 反应导向的剂量滴定步骤
  - (ii) 给药间隔。
4. 建立PK/PD模型，包括疗效性和安全性暴露。
5. 确定需在III期进行剂量调整的潜在亚组（比如年龄和性别）

## AN INTRODUCTION TO STATISTICS IN EARLY PHASE TRIALS

STEVEN A. JULIOUS

*Medical Statistics Group, School of Health and Related Research, University of Sheffield, UK*

SAY BENG TAN

*Singapore Clinical Research Institute and Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore*

DAVID MACHIN

*University of Leicester and University of Sheffield, UK*

# 创新药物 I 期临床试验目前存在的一些问题

---

- 一、用仿制药物的思维对待创新药物
- 二、对进行 I 期临床试验的真正目的和内涵不明确
- 三、研究内容程序化、模块化
- 四、药物开发各阶段界线分明，衔接太少
- 五、临床试验质量体系不健全
- 六、缺乏先进技术和人才

# 一、用仿制药物的思维对待创新药物

---

- 多年的仿制药经历惯性，思维惯性
- 原来的仿制药（广义的）研究本身也存在一些问题，如化药3类研究对制剂考察的忽视；
- 完成注册管理办法中的规定动作，缺乏科学的思维和逻辑
- 没有失败的思想准备

## 二、对进行 I 期临床试验的真正目的和内涵不明确

---

I 期：初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据

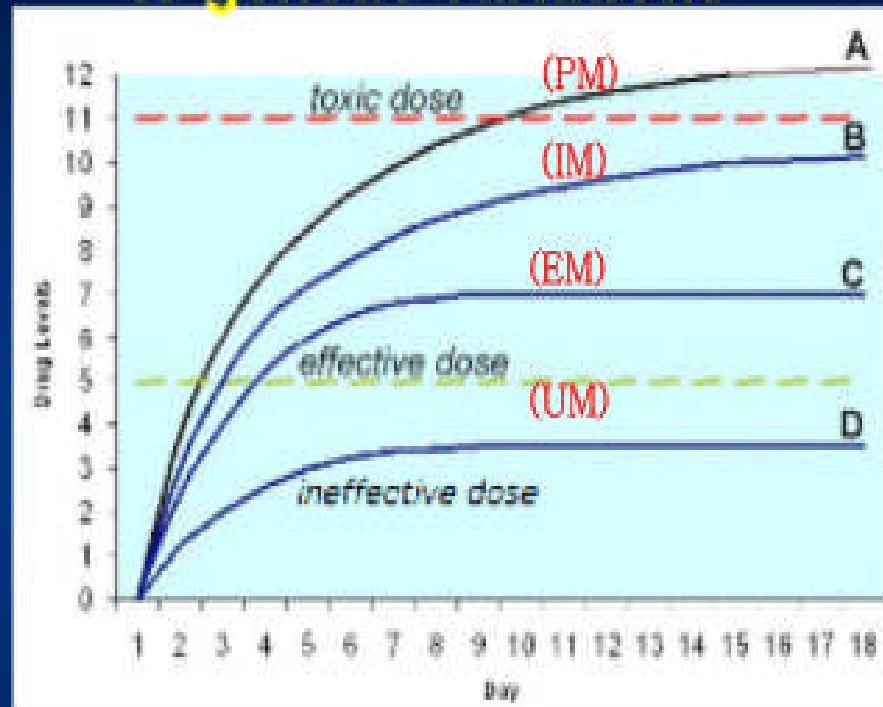
### 三、研究内容程序化、模块化

---

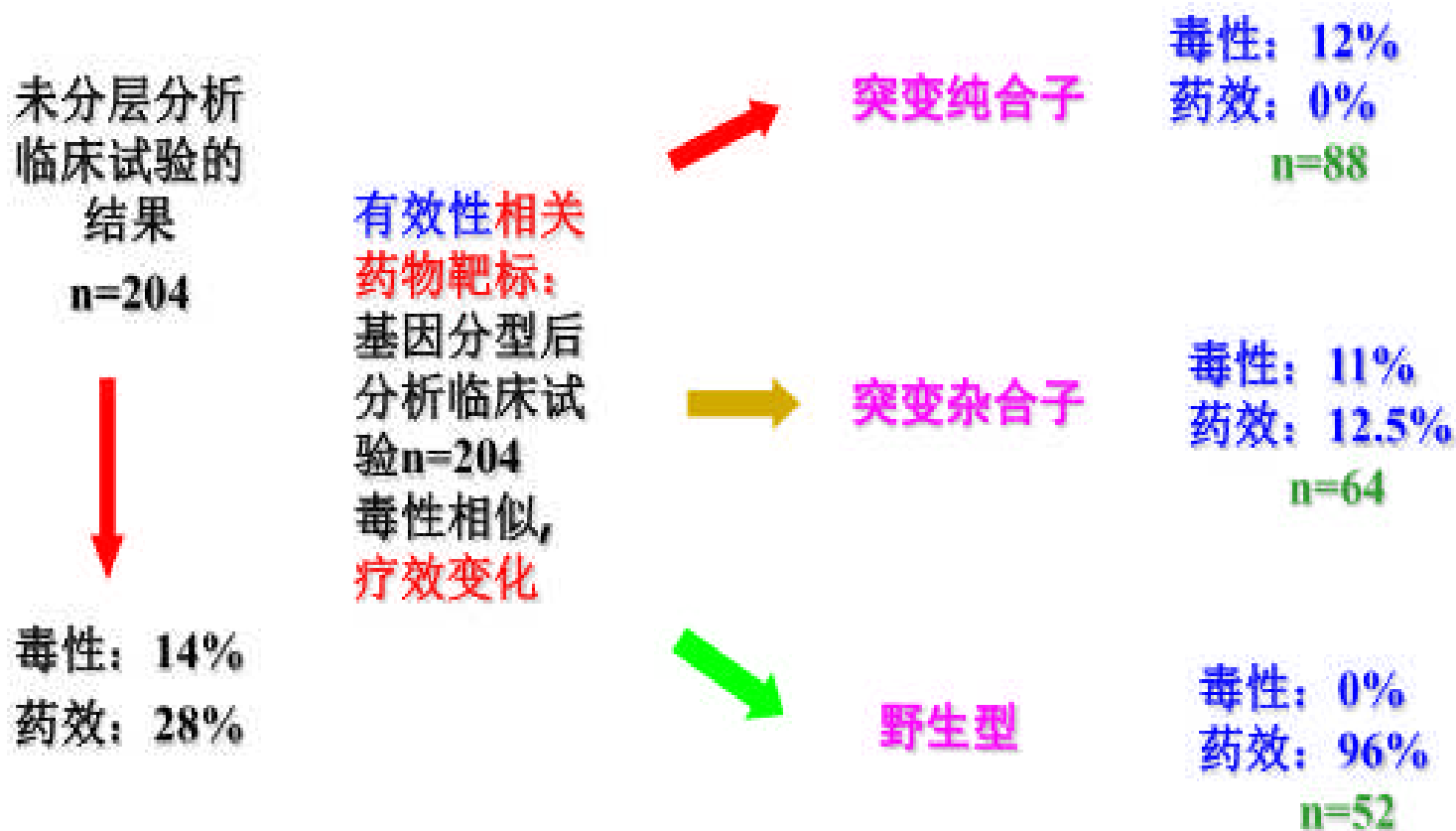
- 缺乏针对创新药物相关的指导原则
- 申办方预设整个试验程序和时间节点
- 每阶段的样本量按注册管理办法的最低要求设计
- 药物基因组等分层研究在新药研发中关注较少

不同基因表型与给药剂量及药效之间的相关性

## Drug dose and response is related to genetic variations



# 利用药物基因组学对试验结果分层分析



## 四、药物开发各阶段界线分明，衔接太少

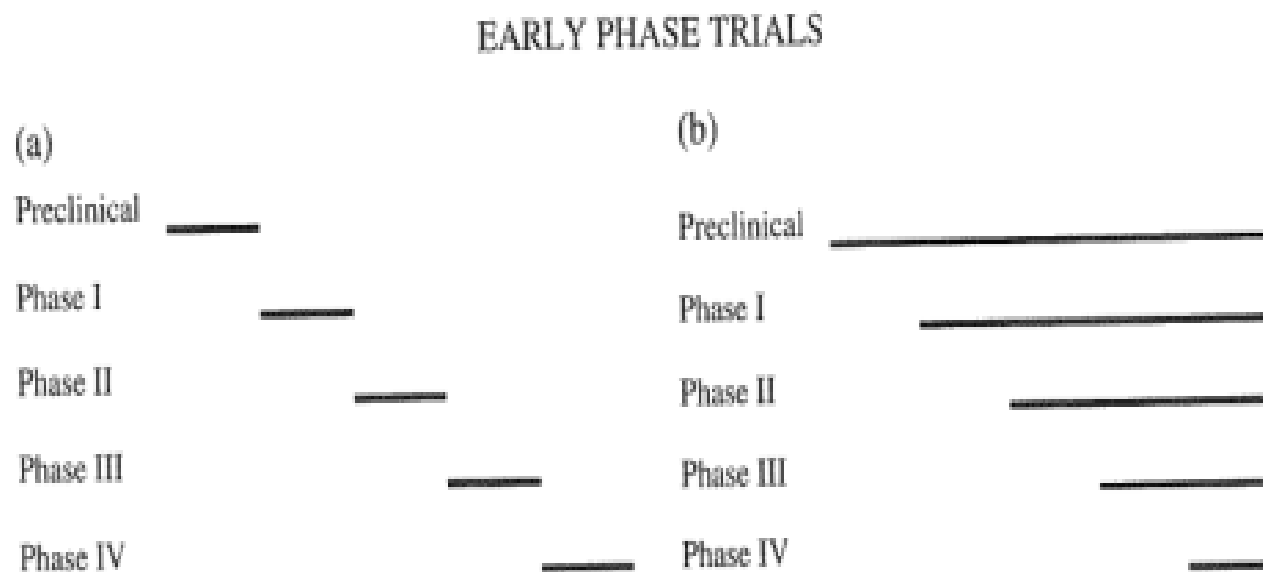
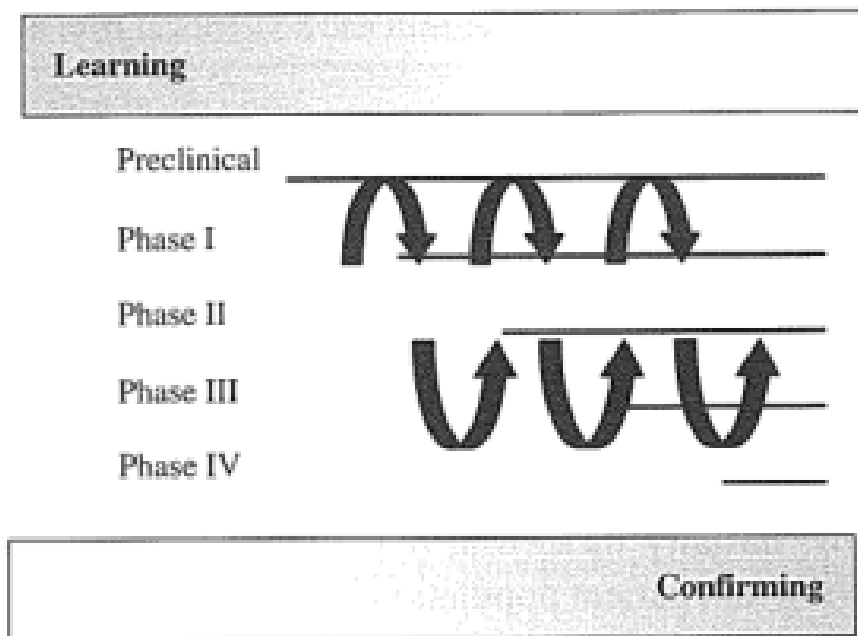


Figure 1.1 Perception of the phases of drug development.



## CLINICAL DEVELOPMENT PLANS



**Figure 1.2** Interweaving of the phases of drug development.

## 五、临床试验质量体系不健全

---

- 工作人员不固定，对 I 期临床试验的SOP和项目设计原理不清楚
- 没有完整的质控体系
- 没有持续改正、进益求精的机制
- 风险管控意识不强
- 申办方针对临床研究的质量保障体系不成熟甚至缺乏

**每个细节均非常重要**

## 六、人才和技术的缺乏

---

- 人才：
  - 申办方项目经理：知识面广的复合型人才
  - 有经验的医生深入参与 I 期临床试验的不多
  - 顶级人才、特殊人才（如统计专家）十分缺乏
- 技术：
  - 数据统计分析、建模
  - 分析技术
  - 同位素技术

# 开展创新药物 I 期临床试验的几点体会

---

1. 熟悉国内外相关的指导原则
2. 临床研究团队参与研发全过程
3. 边做边分析，试验设计不可一步到位
4. I 期临床试验团队训练有素，注重试验操作过程中每一个细节，确保试验数据真实可信
5. 在遵循伦理原则的前提下，尽量收集多的信息，便于分析试验中各种数据
6. 各阶段数据、结果充分结合，综合分析

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —生物等效性

---

1. **FDA 2014** 生物利用度和生物等效性研究一般考虑（Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs-General Considerations）
2. **FDA 2013** 以药动学为终点的生物等效性研究（Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA）
3. **FDA 2010** 特殊药物的生物等效性研究（Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products）
4. **EMA 2010** 生物等效性研究的指导原则（GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE）

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —生物等效性

---

5. **FDA 2000** 速释固体口服制剂生物等效性研究的豁免（Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System）
6. **FDA 2002** 生物利用度和生物等效性研究-食物的影响研究（Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies）

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —特殊人群PK研究

---

8. **EMA 2006** 儿童人群的药代动力学研究（GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION）
9. **FDA 2005** 哺乳期临床研究（Guidance for Industry Clinical Lactation Studies – Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Labeling）
10. **EMA 2005** 肝功能不全患者的药代动力学评价（GUIDELINE ON THE EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS OF MEDICINAL PRODUCTS IN PATIENTS WITH IMPAIRED HEPATIC FUNCTION）
11. **FDA 2004** 孕妇的药代动力学研究指导原则（Guidance for Industry Pharmacokinetics in Pregnancy -Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling）

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —特殊人群PK研究

---

12. **EMA 2004** 肾功能不全患者的药代动力学研究（Evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function）
13. **FDA 2003** 肝功能不全患者的药代动力学研究指导原则（Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling）
14. **FDA 2001** 肾功能不全患者的药代动力学研究指导原则（Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling）
15. **FDA 1998** 药物和生物制品儿童药代动力学研究的常见注意事项指导原则（Guidance for Industry General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products）



# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —生物仿制药

---

- 16. FDA 2014** 支持生物仿制药研究的临床药理数据指导原则（Guidance for Industry Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product）
- 17. FDA 2012** 生物仿制药和参比制剂比较研究的科学要点（Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product）
- 18. FDA 2012** 生物仿制药和参比制剂比较研究的质量要点（Guidance for Industry Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product）

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —药物相互作用

---

- 19. EMA 2013 药物相互作用指导原则**（Guideline on the Investigation of Drug Interactions）
- 20. FDA 2012 药物相互作用**（Guidance for Industry Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations）

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —生物样本分析

---

- 21. FDA 2012** 生物分析方法学验证（Guidance for Industry Bioanalytical Method Validation）
- 22. EMA 2009** 生物样本分析方法学验证（Guideline on bioanalytical method validation）

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —药物基因组学研究

---

- 23. FDA 2013 药物基因组学研究：早期临床研究的上市前评价和相关建议**（Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling）
- 24. EMA 2011 药物基因组方法在药物的药代动力学评价中的应用**（Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products）

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —PPK研究

---

25. **EMA 2007** 群体药代动力学结果的报告指南 (GUIDELINE ON REPORTING THE RESULTS OF POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSES)
26. **FDA 1999** 群体药动学的指导原则(Guidance for Industry Population Pharmacokinetics)

# 近年FDA和EMA颁布的有关指导原则 —其他

---

27. **EMA 2013** 控释制剂的药代动力学研究和临床评价（Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms）
28. **EMA 2007** 治疗性蛋白药物的药代动力学评价（GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF THE PHARMACOKINETICS OF THERAPEUTIC PROTEINS）
29. **EMA 2007** 降低首次人体试验风险的指南（GUIDELINE ON STRATEGIES TO IDENTIFY AND MITIGATE RISKS FOR FIRST-IN-HUMAN CLINICAL TRIALS WITH INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS）
30. **FDA 2003** 药物暴露-反应之间的关系指导原则（Guidance for Industry Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications）

# BA和BE研究

## 2014 FDA 《新药临床研究中生物利用度和生物等效性研究的总体考虑》

---适用于新药临床申请及补充申请，适用于机体内药物浓度能够被准确测定并可用于进行BA和BE评价的口服和非口服给药制剂（例如透皮吸收，部分直肠给药和鼻腔给药的药物）。

- ◆ 适用于新药的BE及BA研究的有关内容。
- ◆ 不适用于生物制品的可比性或生物相似性研究。

修订并替代《口服制剂生物利用度/生物等效性（BA/BE）研究的总体考虑》（2003）中有关新药BA和BE研究的内容。

# BA和BE研究

---

## 要点:

### 1. 系统归纳了三种BE试验设计方案及其适用范围。

- 1) 两制剂、两序列、两周期、单剂、交叉试验设计;
- 2) 单剂、平行试验设计;
- 3) 重复序列设计。(高变异药物)

### 2. 明确了受试者的选择要求。(主要基于安全性因素考虑)

- √ 年龄在18岁以上(含18岁);
- √ 应涵盖一般人群的特征,包括年龄、性别和种族;
- √ 如果药物拟用于两种性别,那么研究入选的男性和女性应占相似的比例;
- √ 如果药物主要适用于老年人群,那么入选受试者应尽可能多地选择老年人(60岁以上);
- √ 入选受试者的例数应足以使生物等效性评价具有足够的统计学效力,但并不要求所划分的亚组也满足统计学要求(一般不鼓励划分亚组进行统计分析)。



# BA和BE研究

---

## 3. 预实验

正式试验开始之前，可在少数志愿者中进行预实验，以验证分析方法、评价变异情况、优化采样时间，并获得其他相关信息。

## 4. 稳态研究

强调进行稳态研究的试验设计主要出于安全性考虑，因而入选正在接受药物治疗的患者进行多次给药药动学达稳态的BE临床试验。

## 5. 系统性地整合了餐后等效研究

建议采用单剂量、两周期、两制剂、两序列交叉试验设计进行餐后生物等效性试验。（包括适用范围，研究方案设计、标准餐的要求）

# BA和BE研究

---

特殊问题考虑要点：

## 1. 检测物质

- ◆ 原药/代谢产物
- ◆ 对映体/外消旋体
- ◆ 复方制剂

## 2. 长半衰期药物（24小时以上）

如对于药物分布和清除个体内变异较小的药物，可用 $AUC_{0-72}$ 来代替 $AUC_{0-t}$ 或 $AUC_{0-inf}$ 。但对于药物分布和消除个体内变异较大的药物，不能采用截取的AUC。

## 3. $C_{max}$ 出现在首个样本

如果因为在给药后短时间内（5-15分钟）未采集早期的样本，导致首个样本即为 $C_{max}$ ，则一般不应将该受试者的数据纳入统计分析。

# BA和BE研究

---

特殊问题考虑要点:

## 4. 给药前血药浓度不为零

如果给药前血样的浓度小于 $C_{max}$ 的5%，则该受试者的数据可以不经校正而直接参与药代数据计算和统计分析。如果给药前血样浓度大于 $C_{max}$ 的5%，则建议剔除该受试者的数据。

## 5. 因出现呕吐而剔除数据

如果受试者服用常释制剂后，在 $T_{max}$ 中位数值两倍的时间以内发生呕吐，建议剔除该受试者的数据。对于服用非常释制剂的受试者，如果在服药后短于服药间隔的时间内发生呕吐，也建议剔除该受试者的数据。

# 降低首次人体试验风险的指南

---

## 1. 风险因素

◆ **作用方式**: 新的作用方式，包括作用于特异性靶点或非特异性靶点药物效应性质和强度下列作用方式需要特别注意:

例如: ①作用靶点与多种信号通路有关，可导致一系列的生理效应;

②影响生物级联或细胞因子释放的药物，包括那些导致作用效应放大并且不能通过生理反馈机制有效控制的药物。

◆ **靶点性质**

◆ **动物物种相关性**

需比较动物物种和人类的靶点、结构同源性、分布、信号传导通路以及药理作用性质。

# 降低首次人体试验风险的指南

---

## 2. 质量因素

该要求与其他研究药物的要求一致，药物本身质量不应该成为首次人体试验风险的来源，因此质量属性也是首次人体风险评估的考虑因素。

- ◆ 生物活性强度的测定
- ◆ 所用材料的质量检测
- ◆ 非常小剂量的可靠性

# 降低首次人体试验风险的指南

---

## 3. 非临床方面

### ◆ 动物模型相关性的证明

动物和人体对生物应答方面有一定的差别，如：与分子靶点的亲和力、组织分布、分子调控机制的区别等。

即使人类细胞与动物细胞体外应答反应相似，也不能确保体内应答反应是一致的

因此需要证明动物模型与人体的一致性

**考察内容包括：**靶点的表达情况、分布和主要结构(同源程度高，并不一定意味着可比性越强)；药效学；代谢和药动学特征。



*The Third Xiangya Hospital, Central South University*

---

# Thank You!

阳国平:

中南大学湘雅三医院临床药理中心

湖南长沙市岳麓区桐梓坡路138号

0731-88618326,88618339

ygp9880@163.com