

**基于药代动力学方法支持用于肿瘤治疗的
抗 PD-1/PD-L1 抗体可替换给药方案的
技术指导原则
(征求意见稿)**

2023 年 7 月

目 录

一、 概述	1
二、 研究方法	2
(一) 群体药代动力学模型	2
(二) 剂量/暴露-效应关系模型	3
三、 总体要求	3
(一) 接受标准	3
(二) 模型模拟中的注意事项	4
1. 基于群体药代动力学模型	4
2. 基于剂量/暴露-效应关系模型	5
(三) 其他支持依据	6
四、 沟通交流	6
五、 申报资料	7
六、 参考文献	8

1 基于药代动力学方法支持用于肿瘤治疗的 2 抗 PD-1/PD-L1 抗体可替换给药方案的 3 技术指导原则 4

5 一、概述

6 程序性死亡受体 1 (Programmed Cell Death Receptor-1,
7 PD-1) 是一种重要的免疫检查点, 可以调节 T 细胞的活性,
8 从而改变机体对自身细胞和外来物质的免疫应答。程序性死
9 亡配体-1 (Programmed Cell Death-Ligand 1, PD-L1) 通过结
10 合 T 细胞表面的 PD-1, 启动 T 细胞的程序性死亡, 从而抑
11 制 T 细胞的免疫应答, 导致肿瘤细胞发生免疫逃逸。抗 PD-
12 1 / PD-L1 抗体可阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 在肿瘤患者中
13 显示出较好的抗肿瘤疗效, 已被开发用于多种肿瘤的治疗。

14 对于一些在治疗剂量范围内具有较为平坦暴露-效应
15 (Exposure-Response, E-R) 关系的抗 PD-1/PD-L1 抗体, 在
16 研发过程中或获批上市后, 可以考虑在不改变给药途径的条
17 件下, 通过改变给药剂量和/或给药间隔, 开发更多可供选择
18 的给药方案(以下简称替代给药方案)。替代给药方案的开发
19 有助于提高患者依从性、降低频繁给药相关风险(例如输液
20 反应)以及因频繁就诊带来的不便等。由于替代给药方案不
21 同于药品上市时临床安全有效性试验中采用的给药方案, 或
22 不同于上市前早期研究中采用的给药方案, 因此需科学评估

23 替代给药方案的合理性。替代给药方案的开发可采用临床试
24 验方法或基于药代动力学 (Pharmacokinetics, PK) 模型模拟
25 的方法。

26 本指导原则主要阐述基于 PK 模型模拟的方法, 支持抗
27 PD-1/PD-L1 抗体在上市前和/或上市后给药方案之间的相互
28 转换。该 PK 模拟方法适用于 PD-1/PD-L1 单药治疗方案, 或
29 联合治疗方案中仅改变 PD-1/PD-L1 给药剂量和/或给药间隔
30 的情况。

31 本指导原则内容主要基于当前对于抗 PD-1/PD-L1 抗体
32 的理解和认识及安全有效性经验的积累, 提供相关考虑要点
33 和一般的科学性指导。未来随着学科不断发展, 需基于科
34 学判断开展进一步研究和分析。

35 二、研究方法

36 (一) 群体药代动力学模型

37 一般采用群体 PK 分析方法建模, 基于所建立的模型,
38 模拟不同给药方案的 PK 特征, 以支持增加抗 PD-1/PD-L1 抗
39 体可替换的给药方案。模拟及预测不同给药方案的药时曲线
40 和 PK 参数时, PK 参数应选择潜在或已知的与临床安全性、
41 有效性相关的参数, 包括第一个最小相同给药周期和/或稳态
42 的 AUC (或 C_{average})、 C_{max} 和 C_{trough} 等。群体 PK 模型研究的
43 具体要求参考《群体药代动力学研究技术指导原则》。

44 (二) 剂量/暴露-效应关系模型

45 剂量/暴露-效应 (Dose/Exposure-Response, D/E-R) 关系
46 分析有助于预测不同给药方案或不同暴露水平下的临床应
47 答, 可为抗 PD-1/PD-L1 抗体的可替换给药方案提供支持。
48 D/E-R 关系分析的具体要求参考相关指导原则。

49 三、总体要求

50 (一) 接受标准

51 基于群体 PK 建模和模拟的替代给药方案应包括以下特
52 征:

53 对于已上市药物, 参照给药方案应是药品批准上市时临
54 床安全性及有效性试验中采用的给药方案 (包括剂量和给药
55 间隔/频率)。对于未上市药物, 参照给药方案指的是早期临
56 床开发中用于表征药物 PK 和疗效及安全性的给药方案。

57 与参照给药方案相比, 替代给药方案在稳态和/或第一个
58 最小相同给药间隔 (例如, 每 2 周一次的给药方案与每 3 周
59 一次的给药方案的最小相同给药间隔为 6 周) 内的 AUC (或
60 C_{average}) 和 C_{trough} 几何平均值降低不超过 20%。

61 与参照给药方案相比, 替代给药方案在稳态 C_{max} 的几何
62 平均值增加不超过 25%, 除非有足够的临床证据表明替代方
63 案的稳态 C_{max} 下安全性风险可接受, 例如, 已在较高剂量下
64 证明安全性, 或药物具有平坦的暴露 (剂量) - 安全性关系。

65 如果不符合上述条件, 需提供额外的临床试验数据, 以

66 支持替代给药方案的有效性和安全性。所需开展的临床试验
67 可能取决于药品特征、患者群体、已获得的临床疗效和安全
68 性以及临床药理学研究数据。具体问题可与审评部门沟通。

69 (二) 模型模拟中的注意事项

70 1. 基于群体药代动力学模型

71 给药方案的 PK 参数模拟结果通过群体 PK 模型获得，
72 因此建模所采用的 PK 数据应充分，应使用所有适应症患者
73 人群所有剂量范围内的 PK 数据。群体 PK 模型应经过充分
74 验证，具有可接受的稳健性和可靠性。如肿瘤类型和/或治疗
75 线显著影响 PK 参数，应针对目标适应症单独进行模拟。

76 如果将按体重给药转换为固定剂量给药，此时低/高体重
77 人群将有可能出现高/低暴露的转变。建议对不同体重（特别
78 是临床试验纳入的极端体重值）下替代给药方案的暴露进行
79 模拟，以比较不同体重分位下替代给药方案与参照给药方案
80 的暴露差异，确保所有目标体重人群在接受固定剂量时的预
81 期暴露范围的安全性和有效性均能接受。对于低体重人群，
82 需结合安全性和药物经济学价值等考虑因素，有时按体重给
83 药可能更为合理。

84 如果改变给药间隔，例如从每周给药一次转换为每 4 周
85 给药一次，药物的 PK 曲线将发生变化。在评估替代给药方
86 案暴露范围的合理性时，需要考虑不同 PK 特征对有效性和
87 安全性的影响。

88 2. 基于剂量/暴露-效应关系模型

89 在分析 D/E-R 关系时，应包含有效性和安全性两方面的
90 临床应答。为保证模型的稳定性和可靠性，D/E-R 关系模型
91 应纳入充足的适应症患者人群，并具有较为宽泛的剂量/暴露
92 范围。在很多 PD1 和 PDL1 抗体中，由于治疗效应会影响抗
93 体清除率，使得清除率通常具有时间依赖性，采用稳态暴露
94 量数据时可能会表现出更为明显的 E-R 关系，需谨慎解读。
95 因此，建议除稳态 PK 参数外，同时采用第一个最小相同给
96 药周期的 PK 参数作为 D/E-R 关系分析中的指标。用于 D/E-
97 R 分析的数据应充分、可靠。

98 多个给药剂量水平下的 E-R 分析能更准确地反映 D/E-R
99 关系，而单一剂量水平下的暴露-效应关系可能更受靶点介导
100 的清除、疾病状态以及二者之间相互作用的影响，且暴露范
101 围相对较窄。若暴露-效应关系来自于单一剂量水平，则在解
102 释和应用 E-R 关系时应谨慎。有效性的 E-R 分析通常纳入目
103 标适应症人群的研究数据，安全性的 E-R 分析常将不同适应
104 症人群的研究数据汇总后，进行整合分析。

105 不同的药物研发阶段，D/E-R 分析的数据可以包括血药
106 浓度、临床有效性（如 OS、ORR、PFS 等）及安全性（不良
107 事件发生率等）终点、受体占有率和/或最低有效浓度等。应
108 注意可能导致分析结果变异的因素，例如用于测量药效动力
109 学（pharmacodynamics, PD）生物标志物及其与临床疗效终点

110 相关性的体外实验类型和参数设置等。

111 (三) 其他支持依据

112 临床试验可直接证明替代给药方案的合理性。此外，替
113 代给药方案与参照给药方案的 PK 对比试验结果可提供不同
114 给药方案的暴露差异，用于支持给药方案转换。若替代给药
115 方案已有部分安全性和/或有效性数据，结合模型建模和模拟
116 的分析结果，也可用于支持给药方案的替换。

117 在抗 PD-1/PD-L1 药物的早期开发阶段，常开展靶标或
118 生物标志物等研究。在评估替代给药方案时，还可提供在替
119 代给药方案下的受体占有率、生物标志物指标等相关信息作
120 为支持性证据。

121 四、沟通交流

122 若计划采用 PK 模型模拟方法支持替代给药方案，鼓励
123 申请人尽早与监管机构沟通。沟通交流会议资料中应包括以
124 下信息：

125 1. 药物的背景信息：包括给药方案的预期变更、所有支
126 持性数据（如受体占有率，生物标志物，最低有效浓度等）、
127 研发策略和研究方法总结等。

128 2. 安全性和有效性暴露-效应关系的总结信息：包括安
129 全性和有效性的暴露-效应关系；支持 IND 申请和批准上市
130 的生物标志物的暴露-效应关系分析；群体 PK 模型的建立和
131 验证等。

132 3. 模拟策略和计划：包括研究目的、假设、目标人群、
133 模拟场景、暴露一效应参数以及数据分析计划等。

134 4. 与建模和模拟策略相关的具体问题。

135 五、申报资料

136 替代给药方案的申报资料应按照法规要求提交所有相
137 关研究报告。如果进行了替代给药方案的临床试验，也应按
138 照法规要求提交详细的研究报告。

139 1. 应提交综述报告，说明申报资料的目的、说明书的变
140 更情况、靶标或生物标志物的 E-R 关系的相关信息(如有)、
141 有效性和安全性的 E-R 关系及结果的总结等。

142 2. 应提交完整的 PK 研究报告、群体 PK 研究报告、模
143 型模拟报告、D/E-R 关系分析报告等。上述研究(如有)应
144 按照国内外相关法规和指导原则要求提供完整的原始数据
145 和程序代码、建模和模拟结果等。

146 - PK 研究报告应总结不同给药方案的 PK 结果。

147 - 群体 PK 模型的分析数据需基于所有可用的 PK 数据，
148 包括各种给药方案 and 不同适应症患者群体。报告应提供在不
149 同适应症患者人群和剂量水平中进行模型验证和性能评估
150 的完整信息。

151 - 模拟报告应提供与替代给药方案相关的模拟策略及
152 其结果。需提供替代给药方案和参照给药方案的 PK 曲线和
153 参数的直接比较结果。PK 参数的比较可使用图形和数值分

154 析进行表征，图形分析可使用箱型图等，数值分析可使用相
155 似性比较、模拟患者高于和低于药物疗效或安全性临界值比
156 例的比较等。

157 六、参考文献

158 1. FDA. Pharmacokinetic-Based Criteria for Supporting
159 Alternative Dosing Regimens of Programmed Cell Death
160 Receptor-1 (PD-1) or Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)
161 Blocking Antibodies for Treatment of Patients with Cancer. Dec
162 2022.

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

165 3. PMDA. Guideline for Exposure-Response Analysis of
166 Drugs. Jun 2020.

167 4. FDA. Exposure-Response Relationships — Study Design,
168 Data Analysis, and Regulatory Applications. Apr 2003.

169 5. ICH. E4 Dose-Response Information to Support Drug
170 Registration. Mar 1994.

171 6. CDER. Application Number(s) 125514. Clinical
172 Pharmacology Biopharmaceutics Review(s) (pembrolizumab).
173 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s59-64,69,76-83SumR.pdf)
174 [514s59-64,69,76-83SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s59-64,69,76-83SumR.pdf)

175 7. CDER. Application number: 761097Orig1s000. Multi-
176 Discipline Review (cemiplimab).
177 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/7610

179 8. Bi Y, Liu J, Furmanski B, et al. Model-informed drug
180 development approach supporting approval of the 4-week (Q4W)
181 dosing schedule for nivolumab (Opdivo) across multiple
182 indications: a regulatory perspective, *Ann Oncol.* 2019;
183 30(4):644-651.

184 9. Morrissey KM, Marchand M, Patel, et al. Alternative
185 dosing regimens for atezolizumab: an example of model-
186 informed drug development in the post-marketing setting, *Cancer*
187 *Chemother Pharmacol.* 2019;84(6):1257-1267.

188 10. Novakovic AM, Wilkins JJ, Dai H, et al. Changing body
189 weight-based dosing to a flat dose for avelumab in metastatic
190 merkel cell and advanced urothelial carcinoma, *Clin Pharmacol*
191 *Ther.* 2020;107(3):588-596.