

**基于药代动力学方法支持用于肿瘤治疗的  
抗 PD-1/PD-L1 抗体可选给药方案的  
技术指导原则**

2023 年 12 月

# 目 录

一、 概述 .....	1
二、 研究方法 .....	2
(一) 群体药代动力学建模 .....	2
(二) 剂量/暴露-效应关系分析 .....	2
三、 总体要求 .....	3
(一) 接受标准 .....	3
(二) 模型建模和模拟中的注意事项 .....	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

# 基于药代动力学方法支持用于肿瘤治疗的 抗 PD-1/PD-L1 抗体可选给药方案的 技术指导原则

## 一、概述

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

在不改变适应症和给药途径的条件下, 对于在治疗剂量范围内具有较为平坦的暴露-效应 (Exposure-Response, E-R) 关系的抗 PD-1/PD-L1 抗体, 在研发过程或获批上市后, 可以考虑通过改变给药剂量 (如按体重/体表面积计算剂量、按不同影响因素分层给药等) 和/或给药间隔, 开发更多可选给药方案。可选给药方案的开发有助于患者个体化用药、提高用药依从性、降低频繁给药所致的相关风险 (例如输液反应) 以及因频繁就诊带来的不便等。由于可选给药方案不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，因此需科学评估可选给药方案的合理性。可选给药方案的开发可采用临床试验方法或基于药代动力学（Pharmacokinetics, PK）建模和模拟的方法。

本指导原则主要阐述基于建模和模拟的方法，支持抗 PD-1/PD-L1 抗体在上市前和/或上市后给药方案之间的相互转换。该方法适用于 PD-1/PD-L1 单药治疗方案，或联合治疗方案中仅改变 PD-1/PD-L1 给药剂量和/或给药间隔的情况。

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

## 二、研究方法

### （一）群体药代动力学建模

一般采用群体 PK 分析方法建模，并基于所建立的模型，模拟不同给药方案的 PK 特征，以支持抗 PD-1/PD-L1 抗体可选给药方案。模拟及预测不同给药方案的药时曲线和 PK 参数时，PK 参数应选择与临床安全性、有效性相关的参数，如 AUC（或  $C_{\text{average}}$ ）、 $C_{\text{max}}$  和  $C_{\text{trough}}$ （或  $C_{\text{min}}$ ）等。群体 PK 模型的具体要求参考《群体药代动力学研究技术指导原则》。

### （二）剂量/暴露-效应关系分析

剂量/暴露-效应（Dose/Exposure-Response, D/E-R）关系

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答，可为抗 PD-1/PD-L1 抗体的可选给药方案提供支持。用于 D/E-R 分析的数据应充分、可靠。D/E-R 关系分析的具体要求参考相关指导原则。

### 三、总体要求

#### (一) 接受标准

基于群体 PK 建模和模拟的可选给药方案应包括以下特征：

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

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

与参照给药方案相比，可选给药方案在稳态  $C_{\text{max}}$  的几何平均值增加不超过 25%，除非有足够的临床证据表明可选方案的稳态  $C_{\text{max}}$  下安全性风险可接受，例如，已在较高剂量下证明安全性，或药物在治疗剂量的暴露范围内具有平坦的 D/E-R 关系。

如果不符合上述条件，需提供额外的临床试验数据，以

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

## （二）模型建模和模拟中的注意事项

### 1. 基于群体药代动力学模型

给药方案的 PK 参数模拟结果通过群体 PK 模型获得，因此建模所采用的 PK 数据应充分。群体 PK 模型的分析数据需基于所有可用的 PK 数据，包括各种给药方案 and 不同适应症患者群体，并随研究进展及时更新。群体 PK 模型应经过充分验证，具有可接受的稳健性和可靠性。如肿瘤类型和/或合并治疗方法等显著影响 PK 参数，应针对目标人群单独进行模拟。

如果将按体重给药转换为按不同因素分层或不分层的固定剂量给药，此时低/高体重人群将有可能出现高/低暴露的转变，如低体重患者的药物暴露可能过高，而高体重患者的药物暴露可能过低。因此，建议对不同体重（特别是临床试验纳入的极端体重值）下可选给药方案的暴露进行模拟，以比较不同体重分层下可选给药方案与参照给药方案的暴露差异，确保所有目标体重人群在接受拟定剂量时的预期暴露范围的安全性和有效性均能接受。同时建议综合考虑药物经济性、便利性、依从性等因素，对于极端体重人群，有时按体重给药可能更为合理。

如果改变给药间隔，例如从每 2 周给药一次转换为每 4 周给药一次，药物的 PK 曲线将发生变化，如  $C_{max}$ 、AUC 等参数可能发生变化。在评估可选给药方案暴露范围的合理性时，需要考虑 PK 特征改变对有效性和安全性的影响。

## 2. 基于剂量/暴露-效应关系模型

在分析 D/E-R 关系时，应包含有效性和安全性两方面的临床应答。为保证模型的稳定性和可靠性，D/E-R 关系模型应纳入充足的目标适应症患者人群，并具有较广的剂量/暴露范围。在某些抗 PD-1/PD-L1 抗体中，由于治疗效应会影响抗体清除率，使得清除率通常具有时间依赖性，采用稳态暴露量数据时可能会表现出更为明显的 E-R 关系。因此除稳态 PK 参数外，建议同时考察第一个最小相同给药间隔的 PK 参数作为 D/E-R 关系的分析指标。当采用其他 PK 参数作为 D/E-R 关系分析中的指标时，应充分论证该分析的可靠性。

多个给药剂量水平下的数据分析能更准确地反映 D/E-R 关系，而单一剂量水平下的 E-R 分析受靶点介导的清除、疾病状态以及二者之间相互作用的影响可能更为明显，且暴露范围相对较窄。若 E-R 关系来自于单一剂量水平，则在解释和应用 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 分析常将不同适应症人群的研究数据汇总后，进行整合分析。

D/E-R 分析的数据可以包括血药浓度、最低有效浓度、

受体占有率、临床有效性（如总生存期、客观缓解率、无进展生存期等）及安全性（不良事件发生率等）终点等。应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学（pharmacodynamics, PD）生物标志物及其与临床疗效终点相关性的体外实验类型和参数设置等。

### （三）其他支持依据

临床试验可直接证明可选给药方案的合理性。此外，可选给药方案与参照给药方案的 PK 对比试验结果可提供不同给药方案的暴露差异，用于支持给药方案转换。若可选给药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的分析结果，也可用于支持给药方案的转换。

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

## 四、沟通交流

若计划采用 PK 模型模拟方法支持可选给药方案，鼓励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下信息：

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



2. 安全性和有效性 E-R 关系的总结信息: 包括安全性和有效性的 E-R 关系; 支持 IND 申请和批准上市的生物标志物的 E-R 关系分析; 群体 PK 模型的建立和验证等。

3. 模拟策略和计划: 包括研究目的、假设、目标人群、模拟场景、E-R 模型参数以及数据分析计划等。

4. 与建模和模拟策略相关的具体问题。

## 五、申报资料

可选给药方案的申报资料应按照法规要求提交所有相关研究报告。如果进行了可选给药方案的临床试验, 也应按照法规要求提交详细的研究报告。

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

2. 应提交完整的 PK 研究报告、群体 PK 研究报告、模型模拟报告、D/E-R 关系分析报告等。上述研究(如有)应按照国家内外相关法规和指导原则要求, 提供完整的原始数据和程序代码、建模、模型评价和模拟结果等。

– PK 研究报告应总结不同给药方案的 PK 结果。

– 群体 PK 研究报告应提供在不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的完整信息。

– 模拟报告应提供与可选给药方案相关的模拟策略及其结果。需提供可选给药方案和参照给药方案的 PK 曲线和

参数的直接比较结果。PK 参数的比较可使用图形和数值分析等进行表征，图形分析可采用箱型图等，数值分析可采用相似性比较、模拟患者高于和低于药物疗效或安全性阈值比例的比较等。

## 六、参考文献

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

2. 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 年 12 月.

3. 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 年 12 月.

4. PMDA. Guideline for Exposure-Response Analysis of Drugs. Jun 2020.

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

6. ICH. E4 Dose-Response Information to Support Drug Registration. Mar 1994.