

【 审评规范 】

生物制品首次临床试验起始剂量拟定的一般考虑

闫莉萍, 孙 涛, 王海学, 王庆利*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘 要: 全新药物从临床前向临床推进的过程中, 首次临床试验起始剂量的拟定是一个关键风险控制节点。生物制品与小分子药物存在不同的药理作用特点和毒性风险, 在首次临床试验起始剂量的拟定上具有与小分子药物不同的考虑侧重点。重点阐述支持首次临床试验起始剂量拟定所需要的临床前研究信息; 根据国内外的指导原则, 介绍了基于毒性终点、药理终点、以及 PK/PD 模型进行起始剂量拟定的方法; 通过回顾性分析, 发现尽管毒性反应剂量法依然是传统保守的方法, 但是对于具有免疫激发作用的生物制品更倾向于采用最低预期生物效应剂量法。研究者应基于药物的特点, 采用多种方法拟定首次临床试验起始剂量, 选取最合适安全的剂量, 并加强与监管机构沟通与交流。

关键词: 生物制品; 首次临床试验起始剂量; 临床前研究; 未见明显毒性反应剂量; 最低预期生物效应剂量; PK/PD 模型
中图分类号: R915 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2017) 08- 1044 -06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.002

Considerations on the dose determination for first-in-human clinical trials with novel biopharmaceuticals

YAN Li-ping, SUN Tao, WANG Hai-xue, WANG Qing-li

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: In the development process from the preclinical stage to the subsequent clinical phase, one critical risk controlling step is the determination of the first-in-human (FIH) dose. There is difference in the mechanisms of action and toxic risks between biopharmaceuticals and small molecule drugs, therefore different considerations will be involved in the determination of the FIH dose for biopharmaceuticals. This paper presents the overall review of the preclinical studies supporting the determination of FIH dose and the approaches based on the NOAEL, MABLE, and PK/PD model. The experience-based views that the MABLE-based FIH dose for immune activating products would be reasonably safe, although the NOAEL approach remains conservative and widely used for a majority of biopharmaceuticals are also presented. It is suggested that sponsors should determine the appropriate and safe FIH dose by diverse approaches according to the characteristics of product. Early communication between sponsors and regulators is always beneficial.

Key words: Biopharmaceuticals; first-in-human (FIH) dose; preclinical study; NOAEL; MABLE; PK/PD model

随着生物技术的飞速发展, 生物制品的研发已成为热点。在肿瘤和免疫治疗领域, 不断涌现出新的生物制品, 如免疫检查点抑制剂或激动剂、抗体偶联药物、双特异性抗体等。这些新的生物制品在带来新的治疗作用的同时, 也可能带来新的、潜在的、未知的毒性风险。药物的研发是一个阶段性推进的过程, 从临床前研究推进到临床研究是一个重

要的节点。在这个节点, 首次临床试验起始剂量的拟定是最重要的环节。最理想的起始剂量应当低到在人体不会引起毒性, 但同时不应低于药效剂量, 从而减少临床试验中暴露于无效剂量下的患者数量、加快剂量探索试验的进程^[1-3]。

由于动物数据外推到人体存在局限性, 首次临床试验起始剂量的选择确定一直是新药研发面临的

收稿日期: 2017-06-02

作者简介: 闫莉萍, 女, 博士, 副主任药师, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010) 68585566 E-mail: yanlp@cde.org.cn

*通信作者 王庆利, 男, 博士, 主任药师, 主要从事药品技术审评工作。Tel: (010) 68585566 E-mail: wangql@cde.org.cn

挑战。TGN1412 事件是一个令人警醒的例子^[4]，在首次临床试验中，尽管采用动物毒性试验的未见明显毒性反应剂量（no observed adverse effect level, NOAEL）估算了保守的临床起始剂量，但健康受试者给药后仍然发生了非预期的细胞因子风暴，试验组 6 名健康受试者出现了多器官衰竭。这个严重事件使人们进一步认识到新药尤其是生物制品首次临床试验起始剂量拟定的重要性和面临的困难。TGN1412 事件后出现了多种生物制品首次临床试验起始剂量拟定方法的报道。这些报道认为对于新的生物制品应考虑多种因素进行首次临床试验起始剂量的拟定，这些因素包括不同的终点选择（如 NOAEL、药理终点等）、种属间换算系数、以及安全因子。为了保证临床首次给药的安全性，必须在临床前全面了解药物分子、作用靶点、在正常或疾病组织的作用、以及动力学过程^[5-7]。

对于首次临床试验起始剂量的拟定，国家食品药品监督管理局（CFDA）、欧洲药物管理局（EMA）、美国食品药品监督管理局（FDA）等监管机构均发布了相关指导原则^[1-3]。鉴于 TGN1412 事件，EMA 发布的指导原则重点强调了最低预期生物效应剂量（minimum anticipated biologic effect level, MABLE）在首次临床试验起始剂量拟定中的应用。但是，在生物制品的临床起始剂量实际拟定中，有些问题一直混淆不清，需要进一步厘清。如：面对众多的推荐方法，如何选择合适的方法进行临床起始剂量的拟定；生物制品是否如同小分子药物一样，NOAEL 是最常用的起始剂量拟定方法；对于具有免疫毒性风险的免疫调节剂，如何避免类似 TGN1412 的临床风险等。本文主要阐述以下 3 方面内容：（1）综述支持首次临床试验起始剂量拟定需要哪些临床前研究；（2）介绍基于毒性终点、药理终点、以及 PK/PD（pharmacokinetics/pharmacodynamics）模型进行起始剂量拟定的方法；（3）通过几篇回顾性总结文献，对合适方法的选择进行探讨。基于国内外指导原则和药物研发经验，总结探讨生物制品首次临床试验起始剂量拟定的考虑要点，以期为新药研究和评价人员提供借鉴。

1 首次临床试验起始剂量的确定

在药物进入临床试验之前，需要通过良好设计的非临床药理毒理研究对药物的药理作用特点、毒性风险进行质和量的识别。基于药物的药理作用、毒性风险、安全范围，结合临床用药人群，对首次

临床试验起始剂量进行拟定。

1.1 首次临床试验起始剂量拟定所需的非临床数据

首次临床试验起始剂量的拟定需要整合多项研究数据，包括药物作用机制、受体相互作用（作用时程、可逆性、动力学）、靶向药理作用、脱靶药理作用或者种属特异活性、非临床药代特征以及毒性反应。获得充足的非临床数据后，选择一个合适的相关终点，如 NOAEL、MABEL、或者药理学活性剂量（pharmacologically active dose, PAD）进行临床起始剂量的拟定。在拟定临床起始剂量的过程中需要采用安全因子进一步降低风险。安全因子的确定需考虑非临床数据的可靠性和质量，以及潜在的临床不良反应。

1.1.1 临床前毒性数据 首次临床试验起始剂量选择的基石在于确保体外、离体或者体内动物模型与人的相关性。毒性试验的相关种属或模型应该具有以下特征：治疗靶点在动物种属中表达，且具有相同的组织分布特征^[8]。动物种属和人具有相似的靶点与药物之间的相互作用（靶抗原具有同源性、有相同的抗体识别表位、相似的亲和力、相似的剂量或浓度效应关系），动物种属和人具有相似的下游药理活性。通常情况下将上述特征进行综合分析，并借鉴同类药物的经验选择最相关的动物种属进行毒性试验和安全性评价。当没有相关动物种属时，可采用替代分子或转基因动物，但实际应用中，这些实验系统在外推到人时常有一定的局限性。有些作用机制的生物制品，尤其是作用于免疫系统的生物制品，即使通过替代分子或转基因实现了靶点与药物的结合，但是后续的药理作用可能仍然与人存在差异。另外，采用替代分子进行的毒性试验仅有助于毒性风险的识别，对于风险的定量评估作用是有限的，不适合用来进行临床起始剂量的估算^[9-10]。有些情况下，仅依靠动物体内数据来拟定临床起始剂量是不够科学的，应考虑体外或离体数据，全面评估风险。在 TGN1412 事件后，研发者和监管机构开始关注一些动物体内试验不能识别的不良反应，尤其以细胞因子释放综合症为代表的免疫不良反应。人体细胞体外或离体试验对于细胞因子释放不良反应的识别更为敏感。一项 FDA 的回顾性分析结果显示，32 个免疫激动机制的生物制品中（包含 5 个双特异性抗体），28 个进行了独立的体外人全血单核细胞或人外周血单核细胞细胞因子释放试验^[11]。1 个 PD-1 单抗在临床前没有进行体外的

细胞因子释放试验,但在临床 I 期期间进行了该项试验。近年来,体外细胞因子释放数据在免疫调节药物首次临床试验起始剂量拟定中逐渐成为重要的考虑因素。

1.1.2 临床前药理数据 生物制品的大多数毒性反应是药理作用的放大。因此,临床前药理数据是评价生物制品临床试验风险的关键数据。临床前药理数据是基于 MABLE 或者 PAD 进行起始剂量估算必需的数据。即使采用 NOAEL 法,临床前药理数据也是分析安全窗,设计、优化剂量爬坡方案所需要的。研究者需尽可能在体外、体内各种相关模型中进行药理研究,研究内容包括作用机制,受体占有、靶点结合亲和力、靶点阻断或激活作用,作用时限,下游生物效应,剂量或浓度效应关系种属差异(定量或定性),次要药理作用(如脱靶作用、Fc 功能、细胞因子释放),PK/PD 等。

1.1.3 临床前 PK/PD 数据 从非临床毒性研究或药理研究动物种属中获得的 PK/PD 数据在首次临床试验起始剂量的估算和剂量爬坡方案的设计上具有重要作用。PK/PD 数据的适用性取决于非临床研究模型的相关性,相关种属的选择标准与动物毒性试验一致。PK/PD 数据可从多个方面支持临床起始剂量的选择。最基本的作用是通过药物暴露数据可确认动物接受了合适的给药剂量,产生的抗药抗体(anti-drug antibody, ADA)没有影响药物暴露。PK 数据可用来预测人体 PK 数据以及人体的药物暴露。生物制品不同于小分子化合物,从动物 PK 预测人体 PK 需要对动物 PK 和预测的人体 PK 分别具有全面的认识。生物制品的 PK 依赖于分子大小、电荷和其他物理特征,如相对分子质量 >100 kDa 的生物制品具有较小的分布容积、清除较慢, <30 kDa 的生物制品则清除较快^[12]。生物制品的 PK 受到靶点介导的影响,种属间靶点介导影响的不同导致生物制品 PK/PD 数据在种属间推算变得复杂^[13]。尽管存在挑战,但 PK/PD 模型已被成功用来确定临床起始剂量和剂量爬坡方案,尤其适用于那些毒性反应主要是药理作用放大的药物。另外,需要注意的是,在进行 PK/PD 试验时,应同时进行 ADA 检测。尽管动物免疫原性试验不能完全预测人体的免疫原性,但如果对 ADA 的产生和后续影响没有全面的认识,在预测人体潜在毒性反应特征和毒性反应程度时就可能会产生误判,并影响临床起始剂量的估算。

1.2 选择合适的终点

起始剂量拟定的关键点在于选择最相关的毒性或者药理终点。当动物种属和人具有相似的靶点亲和力和生物学效应时,可根据观察到的毒性或药理作用选择终点。然而,当在相关种属模型中难以考察生物学效应或者人与动物种属的下游药理作用存在质或量的区别时,在选择毒性或药理终点时具有一定的难度和复杂性。

1.2.1 毒性终点 对于首次临床试验起始剂量的选择,CFDA、FDA 的相关指导原则^[1-2]均重点介绍了基于毒性试验 NOAEL 拟定起始剂量的方法。指导原则中强调 NOAEL 应来自于最相关的动物种属,该动物种属可能是最敏感的动物种属,也可能不是最敏感的。NOAEL 被广泛用于健康人或患者首次临床试验起始剂量的确定,但其他毒性终点也常被用到,如在抗肿瘤药物患者首次临床试验起始剂量的拟定中,一般将啮齿动物的 10%动物严重毒性剂量(dose severely toxic to 10% of animals, STD10)和非啮齿动物的最高非严重毒性剂量(highest non-severely toxic dose, HNSTD)作为起始剂量确定的毒性终点。最低未见不良反应剂量(no observed adverse effect level, LOAEL)和未见反应剂量(no observed effect level, NOEL)一般不用于健康人临床试验起始剂量的确定。

首先将 NOAEL 换算成人体等效剂量(human equivalent dose, HED)。通常,对于相对分子质量 <100 kDa 的药品,采用体表面积剂量归一法计算 HED。对于相对分子质量 >100 kDa 的药品,一般直接将 mg/kg 表示的 NOAEL 剂量推算为 HED^[1-2]。

1.2.2 药理终点 对于某些作用机制和作用靶点认识有限、临床前毒性数据的预测价值低或者没有相关动物种属进行临床前体内毒性试验的药物,通常选用最低预期生物效应剂量(MABLE)和药理活性剂量(PAD)两个药理终点进行临床起始剂量的预测。MABLE 和 PAD 在概念上具有一定的相似性,均为产生生物效应的剂量或浓度,但 PAD 没有明确是最小生物学效应。MABLE 通常是综合多项生物效应数据,结合预测的人体 PK/PD 模型推算得到。对于 MABLE 的推算,目前有多种公开的方法。从各种指导原则和发表的文献总结,一般的推算过程为^[1-2, 9-10, 13-14]:(1)从优化的临床前药理试验中获得剂量或浓度效应关系;(2)从非临床动物 PK 预测人体 PK;(3)将浓度效应关系和人体 PK 数据

相结合,推算出 MABLE。当缺乏完整的非临床研究数据、无法建立 PK/PD 模型时, MABLE 主要依据体外试验的平衡解离常数 (K_D) 数据进行推算,推算公式一般选用业界和监管机构常用的公式 $RO=[C]/K_D+[C]$, RO 为受体占有 (receptor occupancy)、C 为人体血浆中的药物浓度、 K_D 为受体配体平衡解离常数^[15]。一般采用 20% 的 RO 来推算确定临床起始剂量,但是有时需要根据药物作用特点,选择更高或更低百分比的 RO。

1.2.3 选择合适的安全因子 采用上述终点获得的临床起始剂量,期望在人体没有明显的毒性反应或者具有最小的生物活性。但是,考虑到非临床试验在毒性反应预测的不确定性,在推断的最后一步需要采用安全因子将 HED 进行数倍的降低,以获得一个风险更小的临床起始剂量。安全因子的范围受到以下因素的影响^[1]: (1) 人的药理学活性高于试验动物所带来的不确定性; (2) 在动物中检测某些毒性反应的难度 (如头痛、肌痛、精神障碍); (3) 受体密度或亲和力的差异; (4) 无法预期的毒性反应; (5) 药物药代特征的种属差异。通常使用的安全系数是 10,这个数值是根据历史经验确定的,但并不一定适用于所有情况,安全系数应该根据实际情况加以适当调整。当安全性风险增大时,安全系数应当加大;而有数据证明安全性风险减小时,安全系数可适当减小。

基于 MABEL 确定临床起始剂量时,当推算 MABLE 的临床前数据不充足或可靠性较差时,需要考虑采用安全因子。但是,当 MABLE 已经是一个极低的保守剂量,且受试者为患者时是否采用安全因子仍有争议。在以患者为受试者进行的首次临床试验中,对于临床起始剂量的风险和潜在获益之间的平衡一直存在挑战。

1.2.4 PK/PD 模型的应用 PK/PD 模型将剂量与实际药物暴露量联系起来,可以更好地消除动物和人之间存在的种属差异。建立人体 PK/PD 模型,需要全面的临床前数据支持。通常,PK/PD 模型的建立通过以下几步^[6]: (1) 通过体内外药理试验的剂量反应关系获得 PD 参数。这一步重点在于发现潜在的生物标志物,以及注意种属差异; (2) 矫正种属差异,预测人体 PD。种属差异必须考虑进 PK/PD 模型中。包括在组织分布、组织和血浆蛋白结合、血细胞结合以及靶点结合之间的差异; (3) 预测人体 PK。相较于小分子化合物,生物制品尤其是单

抗的 PK 预测较为简单,有些研究者直接借鉴同型抗体的人体 PK 数据进行预测。药动力学机制相当复杂时,则需要运用更复杂的药动力学手段来推算,目前最受关注的是生理药动力学模型 (physiologically based pharmacokinetic model, PBPK 模型); (4) 整合预测的人体 PK 和 PD 数据。从剂量反应曲线可获得 PAD、HED 以及 MABLE。PK/PD 模型可将剂量、血浆药物暴露以及药效相互关联。NOAEL 终点以暴露量进行转化,可消除种属间差异。PAD 相对于 HED 的治疗因子可以帮助选择合适的安全因子,以及选择合适剂量爬坡方案。

2 首次临床试验起始剂量拟定的回顾性分析

2.1 79 个单抗起始剂量的拟定

Suh 等^[7]对 1997—2013 年进行临床试验的 79 个单抗进行了回顾性分析。结果发现基于非临床毒性试验 NOAEL 拟定起始剂量是最常用的方法,使用最少的方法是 PK/PD 模型方法,前者是后者的 2 倍 (34.7% vs 16.3%)。在统计分析的 1997—2013 年,年份对方法的选用有显著影响。在 79 个单抗中,基于 MABLE 进行起始剂量拟定的单抗首次出现在 2005 年,2010—2013 年出现了更多单抗采用这种方法。这说明 TGN1412 事件,以及随后的 EMA 发布的相关指导原则使得该方法被逐渐广泛应用。治疗适应症对所采用的方法没有明显的影响。

另外,分析发现各种方法采用的安全因子具有较大差异。MABLE 法的安全因子最小,中位数为 10,NOAEL 法和模型法的安全因子约为 50。尽管基于 MABLE 拟定的起始剂量较小,但是与其他方法相比,爬坡剂量数没有显著性差异。采用 MABLE 法获得的起始剂量约 1/2 报道是安全的,NOAEL 法获得的起始剂量约 1/3 报道是安全的。但此项回顾分析可能将模型方法与 MABLE 方法混淆,导致分类不清,因为 EMA 指导原则建议尽可能将 PK/PD 获得的信息放入模型中估算 MABEL。尽管 PK/PD 模型法和 MABLE 法有所混淆,但仍然可以看出 MABLE 在临床起始剂量确定中的作用越来越重要。

2.2 FDA 数据库中生物制品起始剂量的拟定

FDA 对其数据库中采用 MABLE 法进行临床起始剂量拟定的免疫激发类肿瘤治疗生物制品进行了回顾性分析^[11]。在 32 个生物制品中,5 个为 CD3 双特异抗体,1 个为三聚抗体,26 个为单克隆抗体 (其中 18 个为 IgG1, 3 个为 IgG2, 5 个为 IgG4)。作用靶点包括 PD1、PD-L1、CD40、GITR、OX40、

OX40L、CD33、CD38、CD19、CD137 (4-1BB)、c-fms、CTLA-4。由于5个CD3双特异抗体结构和给药方案的差别较大,没有纳入最后的统计分析。27个抗体中有25个抗体采用食蟹猴进行了毒性试验,1个采用黑猩猩进行了毒性试验,1个由于没有药理相关动物种属,没有进行毒性试验。这些毒性试验的给药期限从单次给药到重复给药1~3个月不等。除两个抗体引起动物死亡外,均有较好的耐受性,给药最高剂量为NOAEL或者HNSTD。动物中的反应均与药理作用相关。有些抗体可导致抗药抗体,有时伴随着药物暴露的下降。免疫检查点激动剂或抑制剂的不良反应包括多器官(肾脏、心脏、眼等)的免疫反应。免疫激发有时在体内试验中并不能观察到,与体外细胞因子释放试验的结果不一致。所有抗体均进行了多项体内外药理、药效研究。研究者采用多种方法对这些单抗的起始剂量重新进行了拟定,并通过现有的临床试验结果对其安全性进行了分析。结果显示,基于20%~80%药效剂量和20%~80%受体占有估算的起始剂量均具有较好的耐受性(毒性反应可接受或可控制),没有出现药物相关的死亡和3级以上的细胞因子释放综合症或输液反应。当给药剂量的受体占有饱和时,除了两个Fc段修饰、增加抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)效应的抗体外,其余抗体均具有良好的耐受性。这两个抗体在受体占有90%的剂量时导致包括细胞因子释放综合症或输液反应在内的毒性反应,一个出现剂量限制性毒性,一个出现4级细胞因子释放综合症/输液反应。研究者同时分析了基于1/6 HNSTD或者1/10 NOAEL确定的起始剂量的安全性,结果显示,基于1/6 HNSTD或者1/10 NOAEL确定的起始剂量均高于或接近于爬坡试验获得的MTD。尽管在此项分析中,研究者没有关注采用毒性终点进行临床起始剂量拟定的免疫激发类生物制品,但从靶点的多样性可以推测这份数据对于分析免疫激发类生物制品具有一定的代表性,也可推测免疫激发类生物制品倾向于基于MABLE进行起始剂量的拟定。

总体上来看,随着TGN1412事件的发生,研究者和监管机构逐渐意识到生物制品和小分子药物毒性风险识别和控制存在较大差异。生物制品的毒性风险多数情况下是药理作用的放大,毒性作用的识别受到相关种属的制约比小分子药物更大。对于免疫激发类生物制品,临床前动物试验对常见的

细胞因子释放综合症或输液反应毒性风险预测性较差。因此,尽管对于大多数生物制品,NOAEL法依然是传统保守的方法,但是,越来越多生物制品基于MABLE进行起始剂量的拟定。对于当前的研发热点免疫激发类肿瘤治疗生物制品,基于1/6 HNSTD或1/10 NOAEL拟定的起始剂量是极不安全的,基于MABLE拟定的起始剂量相对安全。

3 结语

近年来生物制品以及生物类似药的研发速度加快,各国监管部门不断出台文件进行规范^[16]。非临床研究的主要目的是将药物推向临床试验,候选化合物必须具有疾病治疗作用,并相对没有非预期不良反应,且形成适合拟定适应症的治疗方案。起始剂量的选择是首次临床试验的关键,是非临床开发阶段的重要部分。在与人体相关的动物种属或模型中进行全面良好的临床前研究,建立人PK/PD模型,选择合适的终点(NOAEL、MABLE)和安全因子拟定起始剂量,在保证试验安全性的同时,又可以缩短试验进程,并尽快使受试者或患者获益。

对于大多数生物制品,尽管NOAEL法依然是传统保守的方法,但对于某些作用机制和作用靶点认识有限、临床前毒性数据的预测价值低或者没有相关动物种属进行临床前体内毒性试验的生物制品,通常应基于MABLE进行起始剂量的拟定。对于具有潜在免疫不良反应的免疫激发类生物制品,基于MABLE拟定的起始剂量比基于1/10 NOAEL或1/6 HNSTD拟定的起始剂量更为安全。

新药研发者应该认识到每种方法都存在一定程度的不确定性,应权衡各项临床前研究信息,综合分析所有数据,采用科学、全面的方法进行临床起始剂量拟定。研究者可采用多种方法拟定临床起始剂量,并以表格形式列出,对各种方法进行解释说明,最终选择合适的剂量,这将有助于监管机构对潜在的风险以及风险控制策略进行评价。

参考文献

- [1] CFDA 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 [EB/OL]. (2012-05-15)[2017-04-02]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=133>.
- [2] FDA. Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers [EB/OL]. (2005-07-06)[2017-04-02]. <http://fdadrugs.legalview.com/legal-issue/allay/>

- fda-alerts/guidance-for-Industry-estimating-the-maximum-safe-starting-dose-in-ini/449452/.
- [3] EMEA. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products [EB/OL]. (2007-07) [2017-04-02]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/11/WC500216158.pdf.
- [4] Magali M, Tanja C. Learning from the TGN1412 trial [J]. BMJ, 2006, 332(7543): 677-678.
- [5] Sibille M, Donazzolo Y, Lecoq F. After the London tragedy, is it still possible to consider phase I is safe [J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(4): 502-503.
- [6] Lowe P J, Hijazi Y, Luttringer O. On the anticipation of the human dose in first-in-man trials from preclinical and prior clinical information in early drug development [J]. xenobiotica, 2007, 37(10/11): 1331-1354.
- [7] Suh H Y, Peck C C, Yu K S. Determination of the starting dose in the first-in-human clinical trials with monoclonal antibodies: a systematic review of papers published between 1990 and 2013 [J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 4005-4016.
- [8] International Conference on Harmonisation. ICH S6(R1): preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals [EB/OL]. (2011-06-12)[2017-04-02]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S6_R1/Step4/S6_R1_Guideline.pdf.
- [9] Dudal S, Hinton H, Giusti A M. Application of a MABEL Approach for a T-Cell-Bispecific Monoclonal Antibody: CEA TCB [J]. J Immunother, 2016, 39(7): 279-290.
- [10] Muller P Y, Brennan F R. Safety assessment and dose selection for first-in-human clinical trials with immunomodulatory monoclonal antibodies [J]. Clin Pharmacol Ther, 2009, 85: 247-258.
- [11] Haleh S, Ramadevi G, Michael M. An FDA oncology analysis of immune activating products and first-in-human dose selection [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2016, 81: 448-456.
- [12] Yeamin H, David E S, Meihau R F. Interspecies scaling and prediction of human clearance: comparison of small- and macro-molecule drugs [J]. Pharm Res, 2011, 41(11): 972-987.
- [13] Agoram B M. Use of pharmacokinetic/pharmacodynamics modelling for starting dose selection in first-in-human trials of high-risk biologics [J]. Br J Clin Pharmacol, 2009, 67(2): 153-160.
- [14] Muller P Y, Milton M, Lloyd P. The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first human dose in clinical trials with monoclonal antibodies [J]. Curr Opin Biotechnol, 2009, 20(6): 722-729.
- [15] Goutelle S, Maurin M F, Barbaut X. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modeling [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2008, 22(6): 633-648.
- [16] 萧惠来. FDA 对生物类似药临床药理学生物相似性研究的要求 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 586-592.