

FDA“抗体偶联药物的考虑”供企业用的指导原则草案介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局(FDA)于2022年2月发布了“抗体偶联药物的考虑”供企业用的指导原则草案,旨在帮助企业和其他参与者开发细胞毒性小分子药物(有效载荷)的抗体偶联药物(ADC)。该指导原则阐述了FDA目前对ADC临床药理学开发方案的建议,包括生物分析方法、给药方案、剂量和暴露反应分析、内在因素、QTc评估、免疫原性和药物-药物相互作用。ADC主要用于治疗肿瘤,又是当前国内药物研发的热点。中国目前还没有类似的指导原则,详细介绍FDA的该指导原则,期望有助于国内对这类新药的研发与监管。

关键词: 美国食品药品监督管理局; 抗体偶联药物; 临床药理学; 开发方案; 肿瘤适应症; 指导原则

中图分类号: R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)06-1017-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.06.001

Introduction to FDA's *Considerations for Antibody-Drug Conjugates* Draft Guidance for Industry

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA issued the *Considerations for Antibody-Drug Conjugates* Draft Guidance for Industry in February 2022. It aims to assist industry and other parties develop antibody-drug conjugates (ADCs) with a cytotoxic small molecule drug (payload). This guidance describes FDA's current recommendations for the development programs of clinical pharmacology of ADC, including bioanalytical methods, dosing strategies, dose- and exposure-response analysis, intrinsic factors, QTc assessments, immunogenicity, and drug-drug interactions. Thus far, ADCs are used primarily in oncology indications. At present, there is no similar guidance in China, and ADC is a hot spot in China's current drug development and is in its infancy. The FDA's guidance is described in detail. It is expected to contribute to the development and supervision of this kind of new drugs in China.

Key words: FDA; antibody-drug conjugates; clinical pharmacology; development program; oncology indication; guidance

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于2022年2月发布了“抗体偶联药物的考虑”供企业用的指导原则草案^[1],目的是帮助企业和其他参与者开发细胞毒性小分子药物(有效载荷)的抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)。该指导原则阐述了FDA目前对ADC临床药理学开发方案的建议。ADC主要用于治疗肿瘤,因为肿瘤的高发病率,所以ADC也是国内药物研发的热点。目前ADC在中国处于起步阶段,还没有类似的指导原则,本文详细介绍FDA该指导原则,期望有助于国内相关部门对这类新药的研发与监管。

1 该指导原则前言

该指导原则由FDA药品评价研究中心临床药理学办公室和生物制品评价研究中心编写。该指导原则提出一些建议,以帮助开发细胞毒性小分子药物或有效载荷的抗体偶联药物的企业和其他参与者。具体而言,该指导原则阐述了FDA目前对ADC开发方案的临床药理学的考虑和建议的看法,包括生物分析方法、给药方案、剂量和暴露反应分析、内在因素、QTc评估、免疫原性和药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)。到目前为止,ADC主要用于治疗肿瘤。

该指导原则中讨论的原则,可能不完全适用于

收稿日期: 2022-04-13

第一作者: 萧惠来,男,教授,主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

其他类型ADC的开发。该指导原则具体概述了对ADC开发方案的临床药理学的考虑,并在适当时参考了其他相关指导原则。ADC受生物制品的所有相关法律和法规的约束,包括《公共卫生服务法》[PHS Act(42 U.S.C. 262)]第351节中概述的管理的产品开发、试验和批准的法律和法规。鉴于ADC包括小分子药物^[2],因此适用于ADC的其他指导原则,不一定适用于其他生物制品。值得注意的是,该指导原则不着重讨论任何特定ADC的开发,有关特定ADC的监管要求和开发方案的问题应与相应的FDA审评部门联系。

该文件的内容不具有法律效力,也不以任何方式约束公众,除非具体纳入合同。该文件仅旨在向公众说明法律的现有要求。除非引用了具体的法规或法定要求,否则包括本指导原则在内的FDA指导文件应仅被视为建议。在FDA指导原则中使用“should”一词意味着建议或推荐某事,但不是规定。

2 该指导原则出台的背景

2.1 ADC

ADC由一种类型的小分子药物(也称为有效载荷)和抗体或抗体片段组成,通过化学连接子偶联在一起。抗体或抗体片段(本文称为抗体)针对存在于靶细胞表面上相关的特异性抗原,被选择或通过基因工程技术(engineer)获取,该抗原最好是所治疗的疾病状态所特有的(如肿瘤特异性抗原)。通常,当抗体与其目标抗原结合时,ADC通过生理机制(如内吞作用)被内化,此时有效载荷在暴露于溶酶体的低pH值时或通过溶酶体酶降解抗体/连接子被释放。然后,释放的有效载荷在目标细胞(如表达特定目标抗原的细胞)中发挥作用,同时最好对非目标细胞(如不表达特定目标抗原的细胞)的影响最小化。鉴于ADC的作用机制(mechanism of action, MOA)是将有效载荷直接递送至特定位点,因此有效载荷的全身暴露可能相对低于口服和静脉注射的单一疗法。

该指导原则将使用下列术语:

ADC: 抗体或抗体片段(本文称为抗体)通过化学连接子,至少与1个有效载荷分子偶联[即药物抗体比(drug to antibody ratio, DAR)至少为1]。

总抗体(total antibody): 未偶联(如未偶联任何有效载荷分子)和偶联至少1个有效载荷分子的抗体的集合。

未偶联抗体(unconjugated antibody): 未偶联任

何有效载荷分子的游离抗体(DAR等于0)。

未偶联的小分子药物或有效载荷(payload): 未与抗体偶联的游离小分子药物。

化学连接子(chemical linker): 小分子药物或有效载荷与抗体之间的连接物。

ADC组成部分: 包括总抗体和未偶联的有效载荷。

药理活性代谢物: 来自未偶联的小分子药物或有效载荷代谢的药理活性代谢物,可增加有效性和安全性。另见FDA题为“代谢物安全性试验”指导原则^[3]。

2.2 ADC给药策略的主要考虑因素

ADC把抗体对特定靶标(target)的选择性和小分子药物的效能结合在一起。因此,选择ADC最佳给药策略,需要仔细考虑抗体和有效载荷的药理学(pharmacokinetics, PK)和药效学(pharmacodynamics, PD)之间的差异。鉴于有效载荷具有细胞毒性,有效载荷全身暴露的相对较小的增加,可导致显著的不良反应。因此,从安全角度来看,有效载荷的毒性是剂量限制性的。鉴于这些挑战,在开发早期全面了解ADC及其组成部分的PK和PD以及安全性和有效性结果的关系,对于优化ADC剂量至关重要。有助于这种理解的数据,可包括非临床方案^[4]。

2.2.1 临床开发期间的剂量选择 FDA特别鼓励ADC首次人体研究剂量范围宽泛,并在早期临床研究中选择多剂量水平评价(如I期或II期临床研究扩大队列),以表征ADC安全性和活性。在选择1项或多项关键研究给药策略时,还应考虑早期研究的总体耐受性。使用这些早期临床研究数据的暴露反应分析的信息,可评价ADC及其组成部分的暴露与安全性和(或)有效性的关系,也可用于选择1项或多项关键性研究的给药策略。此外,暴露反应分析,可用于选择关键研究的特定患者亚群(如器官受损的研究参与者)的给药策略。应利用其他支持性数据,例如药效学生物标志物数据和受体占有率或靶标参与度数据,帮助选择1项或多项关键性研究和(或)特定患者亚群的给药策略。

2.2.2 给药策略对内在和外在因素的考虑 基于内在和外在因素(如肾或肝损伤、药物相互作用)的剂量调整具有挑战性,因为ADC的不同组成部分可独立地影响安全性和(或)有效性。例如,调整特定患者亚群的ADC的剂量,以匹配总体人群的一个组成部分(如通常是有效载荷)的暴露,可能会导致

ADC暴露的改变,并随后导致有效性的改变。然而,在ADC研究方案中应始终评价,内在和外在因素对PK、安全性和有效性的影响,以便为说明书的特定患者亚群的使用提供信息。例如,对于预计PK和风险-获益特点与总体人群没有显著变化的特定人群,不建议调整剂量。而与总体人群相比,预计不良事件的严重程度和频率增加的特定人群,要不影响疗效,不能调整剂量,相反,说明书建议可能包括避免给药。

与剂量调整建议相关的药理学、有效性和安全性信息可从下列渠道获得:(1)参与剂量递增研究的器官受损或相互作用的合并用药的患者[如与器官功能正常或无相互作用药物的患者相比,作为低剂量的交错队列(staggered cohort)];(2)参与安全性和有效性研究的器官受损或相互作用的合并用药的患者;(3)专门的器官损害或DDI研究。

值得注意的是,在安全性和有效性研究中基于各种内在或外在因素纳入患者,应以有效载荷的吸收、分布、代谢和排泄(absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME)以及早期研究的ADC的安全性或有效性特点为依据。此外,虽然ADC的人体质量平衡研究可能不可行,但评估或预测有效载荷的人体消除途径的尝试,可包括早期临床试验或动物研究的评估尿液和粪便中排泄的代谢物以及有效载荷的体外分析。有关内在和外在因素的更多信息,请见下文的相关部分。

3 临床药理学的考虑

鉴于ADC由抗体、化学连接子和有效载荷组成,评价ADC的临床药理学可能比单独的小分子或大分子更复杂。

3.1 生物分析方法

所有生物分析方法都应按照FDA题为“生物分析方法验证”指导原则^[5]的概述,验证和报告。一般来说,首次人体研究初始应测定ADC、其组成部分及其药理活性代谢物(如果有)。在开发的后期,应测量ADC、其组成部分及其在体循环中可量化的药理活性代谢物,以进行“剂量和暴露反应中所述的暴露-反应分析”。在后期开发中排除ADC组成部分或药理活性代谢物测定的任何决定都应考虑:(1)早期临床试验的药动学特征(如总抗体和ADC浓度、未偶联有效载荷和药理活性代谢物全身暴露之间的关系);(2)相关的非临床药理学、药动学或安全性数据(如关于ADC的MOA、未偶联抗体的药理学活性和代谢物的药理学活性的非临床数

据);(3)关于ADC组成部分对安全性和(或)有效性影响的初步暴露反应数据。

例如,如果使用足够灵敏的测定法,无法检测到未偶联的有效载荷,则FDA可能不建议测定未偶联的有效载荷。如果抗体组成部分仅用于选择性递送有效载荷(即充当载体),并且总抗体浓度与ADC高度相关,则FDA可能不建议测定未偶联抗体。

值得注意的是,未偶联的有效载荷的生物分析测定应足够灵敏,以检测可能具有临床意义的全身暴露的微小变化。此外,如果抗体的靶标在很大程度上进入体循环,则建议进行生物分析测定,以区分靶标未结合的ADC和靶标结合的ADC。有关更多信息,请见“3.2 剂量和暴露反应”。

下面列出一些专门的临床药理学研究,描述何时应考虑通过验证的生物分析方法,对ADC、其组成部分和药理活性代谢物(如果有)定量。

(1)对于器官损害研究,应测定ADC、未偶联的有效载荷和药理活性代谢物。如果与机制相关,则应测定总抗体。有关更多信息,请见“3.3.1 器官损害”。

(2)对于QTc评估,测定未偶联的有效载荷和药理活性代谢物通常就足够了。如果未偶联的有效载荷的暴露量很低且无法定量,则应进行基于时间的分析,在这种情况下,ADC的检测将验证给予的产品。有关详细信息,请见“3.4 QTc评估”。

(3)对于DDI研究,如果生物分析试验表现出,足以表征未偶联有效载荷相对较低的全身暴露的灵敏度,则测定未偶联有效载荷和药理活性代谢物可能就足够了。此外,如果预计抗体作为受害者(victim)或肇事者(perpetrator)在机制上参与DDI,还可以建议在相关研究中测定ADC或总抗体。有关详细信息,请见“3.5 DDI”。受害者被定义为代谢酶底物的研究产品,而肇事者则被定义为代谢酶抑制剂或诱导剂的研究产品。有关更多信息,请见FDA的“体外药物相互作用研究-细胞色素P450酶和转运蛋白介导的药物相互作用”指导原则^[6]。

(4)对于药动学可比性研究(如生产工艺变更、处方变更),应测定ADC及其组成部分的浓度。

3.2 剂量和暴露反应

除了评估ADC的剂量反应关系外,还应进行ADC、其组成部分和药理活性代谢物(如果有)的暴露反应分析,以确保安全性和有效性。这些分析有

助于支持FDA的“暴露-反应关系-研究设计、数据分析和监管申请”指导原则^[7]中概述的剂量选择和剂量调整。在以后的开发中,可以为不进行ADC组成部分或药理活性代谢物暴露反应分析提供理由(如有效载荷或药理活性代谢物全身暴露量低、抗体无药理活性、抗体总浓度与ADC浓度高度相关)。有关更多信息,请见“2.2.1 临床开发期间的剂量选择”和“2.2.2 给药策略对内在和外在因素的考虑”。

此外,如果已知抗体靶标在显著程度上进入到体循环中,则应仅进行未与进入循环的靶标结合的ADC和(或)总抗体的暴露反应分析。这类分析的考虑因素包括:(1)循环中与靶标未结合(游离)ADC相比的靶标结合ADC的相对浓度;(2)靶标结合ADC和靶标未结合(游离)ADC浓度之间的相关性;(3)靶标结合ADC保留药理活性的可能性。

3.3 内在因素

可能影响ADC、其组成部分和药理活性代谢物(如果有)暴露的内在因素(如肾或肝损害、药物基因组学、体质量、年龄、性别、种族)应在下列任一方面评价:(1)通过群体药动学分析的临床研究;或(2)专门研究。下面详细说明器官损害和药物基因组学的一些特殊考虑。

3.3.1 器官损害 未偶联的有效载荷和药理活性代谢物(如果有的话)可通过肾脏或肝脏消除。肾功能或肝功能损害,可能导致未偶联的有效载荷暴露的变化,从而改变ADC的安全性和(或)有效性。因此,在所有ADC开发方案中,应按照FDA的“肝功能损害患者的药动学:研究设计、数据分析和对给药和说明书的影响”指导原则中概述的原则,评估肾和肝损害对未偶联的有效载荷PK的影响^[7]。

评估器官损害对ADC暴露或总抗体的影响可能是相关的。例如,如果使用抗体片段并且ADC的相对分子质量小于 6.9×10^4 ,ADC可以通过肾脏途径消除。此外,在肝损害患者中已观察到ADC暴露改变^[8]。

申请人应提供在器官损伤评估中,包括或不包括ADC、其组成部分和药理活性代谢物(如果有)的理由。适当时,应考虑目标人群的药动学、安全性和有效性数据,对器官损伤的ADC剂量调整,提出建议。为获取更多信息,请见本文“2.2.1 临床开发期间的剂量选择”和“2.2.2 给药策略对内在和外在因素的考虑”。

如果器官损害患者被纳入关键研究,且可获得

这些患者的药动学数据以及安全性和有效性信息,则可使用群体药动学方法,评估器官损害对非偶联有效载荷、药理活性代谢物(如果有)和(或)其他ADC组成部分的影响。具体而言,FDA建议:

(1)要有非临床研究^[4]和早期临床研究的非偶联有效载荷、药理活性代谢物和(或)其他ADC组成部分的充分的ADME信息,以获知关键研究中包含的不同程度的器官损害。有关更多信息,请见FDA的“增加临床试验人群多样性-合格标准、注册实践和试验设计”指导原则^[10]和“癌症临床试验合格标准:器官功能障碍或既往或并发恶性肿瘤患者”指导原则^[11]。

(2)关键研究期间要有足够的药动学采样,以便准确估计器官损害对清除非偶联有效载荷、药理活性代谢物和(或)其他ADC组成部分的影响。有关药动学采样的更多信息,请查阅FDA的“群体药动学”指导原则^[12]。

(3)要有足够的器官损害患者的安全性和有效性信息,以了解对暴露变化(如有)的影响。值得注意的是,为提供足够的安全性和有效性信息而纳入的器官损害患者的数量,应根据个案,与FDA前瞻性讨论。

还可以对器官损害患者亚群进行专门研究(如,剂量递增研究、药动学研究),以指导这些患者亚群的给药建议。是否推荐(以及设计)专门研究取决于ADC的特征,例如:(1)ADC和(或)非偶联有效载荷的ADME和全身暴露的潜在变化(如预期非偶联有效载荷全身暴露的临床显著变化,可能导致建议专门研究)。(2)ADC与疗效的剂量(或暴露)反应关系,以及未结合的有效载荷与安全性的剂量(或暴露)反应关系(如针对疗效的缓的暴露-反应关系与针对安全性的陡的暴露-反应关系,可能允许在专门研究中,试验减少起始剂量而不影响风险/获益值)。(3)在疗效和安全性研究的研究参与者,尤其是那些有器官损害的参与者中,检测到的可能与暴露变化相关的安全信号。

3.3.2 药物基因组学 根据FDA的“临床药物基因组学:早期临床研究的上市前评价和说明书建议”指导原则^[13]所述,可建议对ADC暴露或反应的基因型信息的评价。对于ADC,遗传药理学评价的建议,取决于ADME信息、非偶联的有效载荷的全身暴露,以及抗体在ADC的MOA中的作用,例如:(1)抗体靶基因的遗传变异和(或)表达,可影响患者对ADC的反应。(2)未偶联的有效载荷可由肝脏中的

代谢酶或转运体代谢或转运,其可呈现影响代谢率的功能性遗传变异[如,细胞色素P450 2D6(CYP2D6)或乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistant protein, BCRP)]。(3)Fc γ 受体(Fc-gamma receptors, Fc γ Rs)的功能性遗传变异,可影响IgG分子与Fc γ Rs的结合,导致抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)改变,这可能是ADC的MOA的影响因素。

3.4 QTc评估

根据FDA的“E14非抗心律失常药物QT/QTc间期延长和致心律失常潜能的临床评估”指导原则^[14]所述,所有ADC开发方案均应提交QT延长风险评估和拟议的QT评估计划。一般来说,未偶联的有效载荷是ADC中唯一被认为具有QT间期延长潜在风险的组成部分。因此,ADC开发方案的QT评估计划,应该考虑小分子药物QT评估部分的所有因素。建议QT评估的任何分析,都应该用有效载荷的ADME特性的信息确定。值得注意的是,早期临床试验期间的心电图(ECG)监测,加上对未偶联的有效载荷的足够灵敏的生物分析,可被视为充分的QT评估。如果未偶联的有效载荷的暴露较少且无法定量,则应进行验证给予产品的ADC检测,基于时间的分析。

3.5 免疫原性

对ADC的免疫反应可产生于ADC的任何组成部分,包括抗体、有效载荷或偶联连接子产生的抗原表位。鉴于ADC通常具有相对狭窄的治疗窗,评价ADC的免疫原性以及对其PK、安全性和有效性的潜在影响非常重要。应按照FDA的“治疗性蛋白质产品的免疫原性评估”^[15]和“治疗性蛋白质产品的免疫原性试验——开发和验证抗药抗体检测试验”^[16]指导原则所述,进行多层级免疫原性评估,包括检测抗ADC的抗药抗体(anti-drug antibody, ADA)的确定性评估。此外,开发多种分析方法,以测定对ADC组成部分的免疫反应可能是合适的,例如,由其组成部分偶联产生的附加抗原表位或结构域。

3.6 DDI

ADC开发方案应包括对未偶联的有效载荷和药理活性代谢物(如果有,作为肇事者和受害者),使用FDA的“体外药物相互作用研究——细胞色素P450酶和转运体介导的药物相互作用”指导原则^[6]中所述的CYP酶和转运体相关分析的体外DDI风险评估。根据与有效载荷及其药理活性代谢物的处置和消除有关的代谢酶和转运体的体外表征、有

效载荷毒性和(或)对有效性的潜在影响,FDA可能建议,申请人进行未偶联的有效载荷(作为受害者)的体内DDI评价。表征未偶联的有效载荷的全身暴露(尽管可能相对较低),对于确定其DDI的潜能(作为肇事者)很重要。

体内DDI表征应按照FDA的“临床药物相互作用研究——细胞色素P450酶和转运体介导的药物相互作用”指导原则^[17]进行。进行体内DDI表征和制定DDI风险缓解策略,应基于体外DDI的早期表征和对目标患者群合并用药的了解。此外,根据FDA的“基于生理的药动学分析一格式和内容”指导原则^[18]所述,基于生理的药动学模型可能是合适的。

值得注意的是,当前瞻性设计时,考虑到下列因素,可以从关键性的有效性研究,获得足够的体内DDI表征:(1)联合用药作为敏感底物的详细分类(如果根据体外风险评估,未偶联的有效载荷和(或)药理活性代谢物有可能成为肇事者),以及强或中度诱导剂或抑制剂;(2)与治疗产品给药相关的合并用药时间;(3)合并用药的给药方案和途径;(4)预先规定的分析;(5)充分的药动学采样和测定患者的合并用药。

此外,在某些情况下,FDA可能建议评估抗体成分的DDI的可能性^[19]。总之,如果给予的ADC有下列特点,则可能建议DDI评价:(1)与ADC具有相同药效学靶点的药物;(2)阻断或干扰含有人IgG Fc区的ADC与FcRn之间相互作用的药物;(3)在ADC的PK受免疫原性影响时,使用免疫抑制剂。

尽管调整ADC剂量的能力可能存在局限性,但申请人应设法了解一种药物是否可以与ADC同时安全使用。

4 结语

FDA的“抗体偶联药物的考虑”供企业用的指导原则草案,阐述了FDA目前对ADC临床药理学开发方案的建议,包括生物分析方法、给药方案、剂量和暴露反应分析、内在因素、QTc评估、免疫原性和药物-药物相互作用。该指导原则对我国这类新药的开发和监管有重要参考价值。该指导原则中FDA的8点建议基本原则值得特别关注:(1)在开发早期全面了解ADC及其组成部分的PK和PD以及安全性和有效性结果的关系,对于优化ADC剂量至关重要。(2)未偶联的有效载荷的生物分析测定应足够灵敏,以检测可能具有临床意义的全身暴露的微小变化。此外,如果抗体的靶标在很大程度上进

入体循环,则建议进行生物分析测定,区分靶标未结合的ADC和靶标结合的ADC。(3)除了评估ADC的剂量反应关系外,还应进行ADC、其组成部分和药理活性代谢物的暴露反应分析,以确保安全性和有效性。如果已知抗体靶标在显著程度上进入到体循环中,则应仅进行未与进入循环的靶标结合的ADC和(或)总抗体的暴露反应分析。(4)在所有ADC开发方案中,应评估肾和肝损害对未偶联的有效载荷PK的影响。(5)对ADC暴露或反应的基因型信息进行评价。(6)所有ADC开发方案均应提交QT延长风险评估和拟议的QT评估计划。(7)应对ADC进行多层级免疫原性评估,包括检测抗ADC的抗药抗体的确证性评估。(8)对未偶联的有效载荷和药理活性代谢物,应进行体外DDI风险评估。必要时进行未偶联的有效载荷的体内DDI评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] FDA. Considerations for Antibody-Drug Conjugates Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2022-02-07) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/155997/download>.
- [2] FDA. Questions and Answers on Biosimilar Development and the BPCI Act Guidance for Industry [EB/OL]. (2021-09-17) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/119258/download>.
- [3] FDA. Safety Testing for Metabolites Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-03-05) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/72279/download>.
- [4] FDA. S9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals Questions and Answers Guidance for Industry [EB/OL]. (2010-03-08) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/100344/download>.
- [5] FDA. Bioanalytical Method Validation Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-05-22) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/70858/download>.
- [6] FDA. *In Vitro* Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-01-23) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/134582/download>.
- [7] FDA. Exposure-Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications Guidance for Industry [EB/OL]. (2003-05-05) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/71277/download>.
- [8] FDA. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function -Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-09-03) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/78573/download>.
- [9] Sun, Q, Seo S, Zvada S, et al. Does hepatic impairment affect the exposure of monoclonal antibodies? [J]. *Clin Pharm Ther*, 2020, 107(5): 1256-1262.
- [10] FDA. Enhancing the Diversity of Clinical Trial Populations — Eligibility Criteria, Enrollment Practices, and Trial Designs Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-11-13) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/127712/download>.
- [11] FDA. Cancer Clinical Trial Eligibility Criteria: Patients with Organ Dysfunction or Prior or Concurrent Malignancies Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-07-10) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/123745/download>.
- [12] FDA. guidance Population Pharmacokinetics [EB/OL]. (2022-02-03) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/128793/download>.
- [13] FDA. Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling Guidance for Industry [EB/OL]. (2013-01-28) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/84923/download>.
- [14] FDA. E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs Guidance for Industry [EB/OL]. (2012-10-11) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/71372/download>.
- [15] FDA. Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products Guidance for Industry [EB/OL]. (2014-08-14) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/85017/download>.
- [16] FDA. Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products — Developing and Validating Assay for Anti-Drug Antibody Detection Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-03-15) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/119788/download>.
- [17] FDA. guidance Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions [EB/OL]. (2020-05-07) [2022-04-05]. www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-drug-interaction-studies-cytochrome-p450-enzyme-and-transporter-mediated-drug-interactions.
- [18] FDA. guidance Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-09-04) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/101469/download>.
- [19] FDA. guidance Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-08-12) [2022-04-05]. <https://www.fda.gov/media/140909/download>.

[责任编辑 李红珠]