

## 吸入制剂首次临床试验起始剂量一般考虑

付淑军<sup>1</sup>, 陈一飞<sup>2#</sup>, 宁可永<sup>1</sup>, 周 恒<sup>1</sup>, 刘小聪<sup>1</sup>, 饶子健<sup>1</sup>, 孙 涛<sup>1\*</sup>

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100163

2. 上海药品审评核查中心, 上海 201203

**摘 要:** 吸入制剂是指通过吸入途径将药物递送至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂, 主要用于呼吸系统疾病及其他疾病的治疗。因其独特的给药方式和多种影响因素, 不仅给非临床和临床研究中的关键研究参数(如肺沉积剂量)的种属间换算带来了挑战和不确定性, 也增加了首次临床试验起始剂量拟定的难度。梳理国内外相关技术指导原则和文件, 结合审评实践和已上市产品的研发案例探讨吸入制剂首次临床试验起始剂量推算的关注点, 以期吸入制剂首次临床试验起始剂量的拟定提供参考。

**关键词:** 吸入制剂; 首次临床试验起始剂量; 非临床试验; 未见不良反应剂量(NOAE); 呼吸系统疾病

**中图分类号:** R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)01-0368-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.031

## General considerations on first-in-human dose for inhaled preparations

FU Shujun<sup>1</sup>, CHEN Yifei<sup>2</sup>, NING Keyong<sup>1</sup>, ZHOU Heng<sup>1</sup>, LIU Xiacong<sup>1</sup>, RAO Zijian<sup>1</sup>, SUN Tao<sup>1</sup>

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100163, China

2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China

**Abstract:** Inhaled preparations refer to preparations that deliver drugs to the respiratory tract and/or lungs through inhalation to exert local or systemic effects, mainly used for the treatment of respiratory and other diseases. Due to its unique administration route and multiple influencing factors, it not only brings challenges and uncertainties to the inter species conversion of the key research parameter, such as lung deposition dose, in non clinical and clinical studies, but also increases the difficulty of calculating the first-in-human (FIH) dose. This article summarizes relevant technical guidance and files at home and abroad, and combines review practice and research and development cases of marked products, in order to provide reference for the calculation of FIH dose of inhalation formulations.

**Key words:** inhaled preparations; first-in-human dose; non clinical study; no observed adverse effect level (NOAE); respiratory diseases

吸入制剂是指通过吸入途径将药物递送至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂, 通常包括气雾剂和粉雾剂, 主要用于呼吸系统疾病以及其他疾病的治疗<sup>[1-2]</sup>。与普通口服制剂相比, 吸入制剂可将药物直接送达至吸收或作用靶部位, 起效快, 并可避免肝脏首关效应、减少用药剂量; 与注射制剂相比, 可提高患者依从性, 同时可减轻或避免部分药物不良反应, 因而越来越为药物研发者所关注<sup>[3]</sup>, 已成为治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)等呼吸系统疾病的首选给药途径, 在止咳化痰、肺部感染性疾病等领域的临床应用越来越广

泛, 在肺纤维化、肺部肿瘤治疗及生物技术药物非注射给药等领域也具有非常广阔的应用前景<sup>[4]</sup>。

首次临床试验(FIH)是首次在人体中探索新化合物的成药性, 首次验证在此之前获得的所有非临床数据与人体的相关性。在物种差异尚未完全明确的情况下, FIH 是安全性风险最高的临床试验<sup>[5]</sup>。故 FIH 起始剂量的选择尤为重要。但是, 由于吸入制剂的处方工艺、给药装置等的特殊性, 呼吸系统解剖结构复杂、呼吸系统局部的药物高暴露和持续滞留、患者的吸气速度及沉积部位等因素引起的可吸入量的个体差异<sup>[2]</sup>, 导致其研发难度大, 其临床

收稿日期: 2025-10-11

作者简介: 付淑军, 女, 博士, 主任药师, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: fushj@cde.org.cn

#共同第一作者: 陈一飞, 女, 博士, 正高级工程师, 主要从事药物非临床研究和质量管理规范检查工作。E-mail: cyfcyfcenyifei@163.com

\*通信作者: 孙 涛, 男, 博士, 主任药师, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: sunt@cde.org.cn

起始剂量拟定较常规制剂具有特殊性。特别是非临床和临床研究中的关键研究参数（如“肺沉积剂量”）的种属间换算的不确定性，增加了 FIH 起始剂量拟定的难度。本文梳理了国内外相关技术指导原则和文件，结合审评实践和已上市产品的研发案例进行探讨，以期对吸入制剂 FIH 起始剂量的拟定提供参考。

### 1 首次临床起始剂量推算的常用方法

对于创新药，确定临床试验起始剂量是进入 FIH 之前最重要的步骤之一。理想情况下，临床试验起始剂量应低至不会引起毒性，同时不会过低，从而减少在 FIH 中暴露于无效剂量的受试者数量。由于动物数据外推到人体存在局限性，FIH 起始剂量的选择一直是新药研发面临的挑战<sup>[6]</sup>。国家药品监督管理局（NMPA）、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<sup>[5,7-8]</sup>，其中推荐的对于创新药 FIH 的最大推荐起始剂量（MRSD）计算方法主要包括以下几种。

#### 1.1 以毒理试验剂量为基础推算 MRSD

以毒理学试验的未见不良反应剂量（NOAEL）为基础，从人体等效剂量（HED）推导 MRSD。即从动物的非临床毒理学试验中得到不同种属在不同试验中的 NOAEL，并计算出相应的 HED，再选择最适合动物种属的 HED 及安全系数（SF），采用 HED 除以 SF 用于推算 MRSD。而当通过使用体内研究获得的药理学活性剂量（PAD）根据体表面积计算 HED，若此 HED 低于 NOAEL 推算出的 MRSD，可按照实际情况降低临床起始剂量。

一般情况下，采用体表面积计算方法，将动物的 NOAEL 剂量归一化为体表面积剂量（即  $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ）计算人体的 HED。种属选择方面，一般根据种属相关性挑选最合适的动物种属，在没有该数据的情况下，默认 HED 最低的种属为最合适动物种属。通常使用的 SF 为 10，该数值并不固定，当安全性风险增大或减小时，SF 应当作适当调整。

#### 1.2 以生物暴露量为基础推算 MRSD

由于药物在不同种属间的药动力学（PK）特征存在差异，而给药剂量常与暴露量相关，因此以暴露量为基础，用 PK/药效动力学（PD）的方法来推算 MRSD。根据非临床体内、外药效试验获得药物起效的暴露量（生物活性暴露量），根据毒性试验获得合适种属在 NOAEL 下的暴露量。用 NOAEL 暴露

量除以对应的生物活性暴露量，预测可能的安全阈值。用该方法计算 MRSD 时需要考虑物种间的靶点结合率差异和血清蛋白结合率差异<sup>[9]</sup>。根据药效活性、毒性反应和暴露量间的关系评估该安全阈值，若接受该安全阈值，则选择推算方法计算药物在人体内的 PK 参数，结合生物活性暴露量估算人体中的生物活性剂量，并除以 SF 后，得到药物的 MRSD。

#### 1.3 以最低预期生物效应剂量推算 MRSD

采用最低预期生物效应剂量（MABEL）法推算 MRSD，与以生物暴露量为基础的方法一致。需依据药物的受体结合特点或者功能特点，从药效试验中预测出人体最低生物活性暴露量，从而综合暴露量、PK、PD 数据，根据药物的具体情况采用特定的 PK/PD 模型，推导出最低预期生物效应剂量。

最终采用上述方法推算得出的 MRSD 中的较低剂量作为临床最大起始剂量，以最大程度确保受试者的安全。

目前，根据实践经验最常用的是基于 NOAEL 和 MABEL 拟定临床起始剂量，特别是当采用 2 种方法的估算值一致时更为可信<sup>[10]</sup>。

### 2 吸入制剂 FIH 起始剂量推算的关注点

#### 2.1 剂量指标

吸入制剂有多个剂量指标，包括目标剂量、递送剂量、沉积剂量、留存剂量等。其中，最重要的 2 个指标为递送剂量和肺沉积剂量<sup>[11]</sup>。但吸入制剂的剂量指标术语尚未完全统一，递送剂量常与吸入剂量互换使用，或被称为呈现剂量、标示剂量等。较难比较不同研究机构间的研究结果。有报道建议采用递送剂量和沉积剂量作为标准术语<sup>[12]</sup>。

递送剂量是吸入制剂在使用过程中从装置里被释放出来的剂量，为直接入口鼻的药量；沉积剂量是沉积在肺中的药物量。一般来说，毒理研究中的“吸入剂量”为递送剂量，而药效学中“吸入剂量”为沉积剂量。考虑到吸入给药时一些药物气溶胶颗粒黏附到装置的壁上，或药物会沉积在鼻咽喉等上呼吸道部位，明确“吸入剂量”是递送剂量还是沉积剂量非常重要<sup>[13]</sup>。

肺沉积系数是指吸入制剂在肺部沉积量占递送剂量的比例。气道的几何形状使得肺沉积系数不仅取决于种属，而且高度依赖于气溶胶的粒径分布<sup>[14]</sup>。英国药品和健康产品管理局（MHRA）分别将大鼠、犬、人的沉积系数假设为 7%、20%、40%；FDA 通常情况下分别将大鼠、犬、人的沉积系数假设为

10%、25%、100%<sup>[11]</sup>。这些肺沉积系数值不一定反映药物气溶胶的实际肺沉积系数。也有文献假设在啮齿动物、犬、非人灵长类和人剂量计算中，肺沉积系数分别为 10%、25%、30%、40%。而实际上应根据动物种属和试验测量的气溶胶粒径，用更精确的数值代替这些肺沉积系数值。

吸入制剂在呼吸道的沉积部位受空气动力学粒径分布的影响，从而导致药物在肺部的有效沉积率的差异。递送剂量及吸入制剂的空气动力学粒径分布一般被认为是体外检测吸入制剂有效性的主要指标<sup>[13]</sup>，也可以用于评价和预测制剂的体内行

为，亦是保证吸入制剂起到治疗效果的关键。

$$\text{递送剂量 (DD)} = \text{RMV} \times \text{Concentration} \times \text{Duration} / \text{BW}$$

$$\text{沉积剂量} = \text{DD} \times \text{F}$$

RMV 为动物每分钟通气量 [ $\text{RMV} (\text{L} \cdot \text{min}^{-1}) = 0.608 \times \text{BW} \times 0.852$ ]；Concentration 为供试品实测平均气溶胶浓度 ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )；BW 为动物体质量 (kg)；Duration 为持续给药时间 (min)；F 为可吸入的气溶胶颗粒沉积系数

## 2.2 相关指导原则

NMPA、EMA、FDA 等监管机构发布的相关指导原则及其他有关推测吸入制剂的临床起始剂量的技术文件总结见表 1。

表 1 国际监管机构对吸入制剂临床起始剂量的相关文件

Table 1 Summary documents used to estimate clinical starting dose of inhaled preparations

名称	主要内容	发布机构
OECD Guidance Document for the Derivation of an Acute Reference Concentration (ARfC)	OECD 关于推导急性参考浓度的指导文件，从以下 3 个方面综合进行急性吸入暴露反应评估：（1）危害识别，确定药剂的潜在毒性；（2）剂量反应评估，确定剂量与毒性反应之间的定量关系；（3）暴露评估，确定潜在的暴露途径以及暴露程度、持续时间和时间	经济合作与发展组织（Organization for Economic Co-operation and Development, OECD）
Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry <sup>[15]</sup>	EPA 吸入参考浓度的推导方法及吸入剂量测定法的应用，介绍了人与动物的吸入实验的设计、影响因素、剂量测定调整、需要记录的数据等	美国环境保护署（Environmental Protection Agency, EPA）
Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers <sup>[7]</sup>	FDA 在成人健康志愿者的治疗学初始临床试验中估计最大安全起始剂量，介绍了口服药物的 HED 的计算方法以及相关调节因子	FDA
Exposure Assessment Tools by Routes-Inhalation <sup>[16]</sup>	EPA 推荐的吸入暴露评估工具及评估方法，提供了估计吸入剂量的计算方法，以及评估潜在暴露浓度的各种可用工具	EPA
Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-in-Human and Early Clinical Trials with Investigational Medicinal Products <sup>[8]</sup>	EMA 确定和降低临床试验药品首次人体和早期临床试验风险的策略指南，帮助从非临床开发过渡到早期临床开发，FIH 的计算方法和影响因素，并识别影响新临床试验药品风险的因素	EMA
《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》 <sup>[5]</sup>	着重介绍估算新化合物在健康成年志愿者中开展首次临床试验的最大推荐起始剂量（MRSD）的思路、策略和方法	NMPA

## 2.3 吸入制剂临床起始剂量推算

对于动物试验而言，直接滴入肺部更容易输送药物，但直接滴注给药方法会出现不均匀的肺部沉积，药物更多地集中在中央气道，而在实质/肺泡区域分布较少<sup>[17]</sup>。而可吸入制剂，可以维持足够长的时间，使动物能够吸入有效的沉积剂量；因此通过口鼻吸入，药物在肺部分布更加均匀，比直接滴注更加有效<sup>[12]</sup>，对临床试验剂量推算及安全性评估更具有参考意义。

采用以毒理试验剂量为基础推算吸入制剂 FIH 起始剂量时，首先需获得相关动物种属 NOAEL 下的实际递送剂量，然后根据肺沉积系数计算出肺沉积剂量，再换算成 HED，采用适宜的安全系数推算出 FIH 的 MRSD。

$$\text{HED} = \text{递送剂量} \times \text{动物肺沉积系数} \times \text{动物与人剂量换算比例}$$

$$\text{MRSD} = \text{HED} / \text{安全系数}$$

需要注意的是，根据指导原则建议，药物剂量受



局部毒性反应限制的其他给药途径（如局部用药、鼻腔内、皮下、肌肉内给药），应以给药部位的浓度 [例如质量 (mg) 与使用面积的比值] 或使用部位的药物总量 (mg) 来换算，而不建议按  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$  进行剂量换算。故吸入制剂的安全范围需同时考虑系统暴露和局部（肺部）暴露，若仅在肺局部暴露，换算 HED 时，是应以给药部位的药物总量 (mg) 来换算<sup>[5]</sup>。

以生物暴露量为基础推算 MRSD 时，获得关键的动物 PK 参数，如清除率 (CL)、分布容积 (Vd)、生物利用度等后，可采用不同的方式推算人体 PK 参数。最简单是异速增长模型推算法 (Allometric Scaling)，其为基于不同的种属、PK 和生理参数等作为体质量的相关幂函数，公式为  $Y=a\times Mb$ 。其中， $M$  代表动物体质量， $Y$  代表动物体表面积或肺部面积/肺质量，异速生长系数“ $a$ ”代表单位体质量 (kg) 动物相关参数值，异速生长指数“ $b$ ”代表体质量与相关参数值的种属间缩放因子。当一个参数与多个种属的  $M$  成对数线性关系时，异速生长方法可能有助于从非临床数据外推至其他动物数据，以预测人体参数或剂量<sup>[12]</sup>。

采用 MABEL 法推算同样需要考虑种属间的肺沉积系数和肺质量因子差异。

## 2.4 案例分析

AP301 (TNF- $\alpha$ -衍生肽，含 17 种氨基酸，相对分子质量约 2 000) 是奥地利 Aparito 公司研发的新型含铁磷酸盐结合剂，通过上皮钠通道 (ENaC) 介导  $\text{Na}^+$  的摄取激活，用于治疗急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 中的肺通透性水肿。AP301 在 I 期临床试验起始剂量拟定，参考了 EMA 和 FDA 指南<sup>[10]</sup>。

非临床数据显示，AP301 在小鼠、大鼠和比格犬中的分布主要局限于肺部，几乎不会进入体循环。因此，采用种属特异性肺质量因子和在大鼠、比格犬 14 d 吸入给药毒性研究中的肺部总暴露量 (即给药剂量/肺质量) 的近似值来计算人体等效肺剂量 (HELDs)，而不是基于体质量或体表面积来计算 HED。种属特异性肺沉积剂量的估算考虑了非临床研究中采用的气溶胶特性 [即约 60% 为细颗粒；质量中位数空气动力学直径 (MMAD)  $\leq 3.0\ \mu\text{m}$ ]，其中  $\text{MMAD}\leq 3.0\ \mu\text{m}$  的颗粒剂量部分被认为会沉积在肺/气道中，即代表实际的肺部剂量。

采用 NOEL 法：鉴于在比格犬中观察到最低的 NOEL，并且由于犬和人类 ENaC 蛋白之间高度的序列同源性 (达 87.0%)，呼吸道解剖学、呼吸生理学

和模式的相似性，比格犬被认为是预测 AP301 临床起始剂量最相关的动物种属。因此根据比格犬毒性试验的 NOEL、总肺部暴露量、HELDs、SF (选用 50) 以及假设 100% 递送剂量将沉积在人肺部，计算得 AP301 的 MRSD 为  $0.1\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  (雾化器填充剂量)。

采用 MABEL 法：根据种属特定的肺质量因子进行缩放和计算 HELD，结合动物体内药效学研究结果，推算 MRSD 约为  $0.5\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

由于 NOEL 法估算的人体起始剂量较低，且被认为是最稳健的，因此该研究最终采用 NOEL 法来拟定起始剂量。I 期临床试验健康男性受试者单次吸入给药剂量递增试验剂量设置为 4.32、12.00、30.00、60.00、90.00、120.00 mg (人体以体质量 60 kg 计，相当于  $0.072$ 、 $0.200$ 、 $0.500$ 、 $1.00$ 、 $1.50$ 、 $2.00\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )。结果显示，健康男性受试者单次吸入高达 120.00 mg 的 AP301 耐受性良好，未见严重、局部 (如声音嘶哑、咳嗽、支气管痉挛) 或剂量限制性不良反应。与不同种属的非临床数据一致，AP301 的分布主要局限于肺部，全身暴露量非常低，最高剂量组的平均达峰浓度 ( $C_{\text{max}}$ )  $< 2.5\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

在 AP301 研究的设计中，特别注意了在大鼠和犬的毒理学研究和临床 FIH 研究中采用可比的气溶胶特性 (即  $\text{MMAD}\leq 3.0\ \mu\text{m}$ ) 的要求，并对实际肺部剂量进行估算 (即  $\text{MMAD}\leq 3.0\ \mu\text{m}$  的剂量部分)；同时在首次人体试验中采用了一个高度保守的假设，即递送的 AP301 剂量完全 (即 100%) 沉积于肺部，来近似估算人体肺部剂量。

## 3 结语与展望

吸入制剂肺沉积剂量的可靠量化是非临床和临床研究中的关键问题。而沉积剂量受到解剖学、生理学、药理学、给药装置等多种因素的影响，并且比胃肠外或口服剂量更难以确定<sup>[18]</sup>。这不仅给肺沉积剂量的种属间缩放带来了额外的挑战和不稳定性，也增加了 FIH 起始剂量拟定的难度。因此，吸入制剂尤其应根据自身特点，结合充分可靠的非临床研究数据 (包括药效、毒理、PK、毒代动力学)，具体品种具体分析其主要的风险所在，采用多种方法拟定临床试验起始剂量，最终选择合适的起始剂量开展临床试验，确保受试者安全。同时申请人也可就临床起始剂量相关问题与审评机构进行沟通讨论，共同推进创新药研发。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] 中国药典 [S]. 四部. 2020.

- Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则 [EB/OL]. (2020-12-16) [2025-12-19]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guideline on Bioequivalence Studies for Generic Orally Inhaled Drug Products [EB/OL]. (2020-12-16) [2025-12-19]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 吸入制剂质量控制研究技术指导原则 [EB/OL]. (2020-12-16) [2025-12-19]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guideline on Quality Control Studies for Generic Orally Inhaled Drug Products [EB/OL]. (2020-12-16) [2025-12-19]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [4] 袁利佳, 王健. 我国吸入制剂的研发应用现状与监管思考 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(12): 1810-1813, 1819.  
Yuan L J, Wang J. Consideration on development and regulation of inhalation dosage forms in China [J]. Chin J Pharm, 2022, 53(12): 1810-1813, 1819.
- [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. (2012-08-15) [2025-12-19]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.  
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Estimating the Maximum Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers [EB/OL]. (2012-08-15) [2025-12-19]. <https://www.cde.org.cn/main/fullsearch/fullsearchpage>.
- [6] 闫莉萍, 孙涛, 王海学, 等. 生物制品首次临床试验起始剂量拟定的一般考虑 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1044-1049.  
Yan L P, Sun T, Wang H X, et al. Considerations on the dose determination for first-in-human clinical trials with novel biopharmaceuticals [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(8): 1044-1049.
- [7] The U.S. Food and Drug Administration, 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) [2025-12-19]. <https://www.fda.gov/media/72309/download>.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products [EB/OL]. (2007-07-06) [2025-12-19]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-clinical-trials-investigational-medicinal\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-mitigate-risks-first-human-clinical-trials-investigational-medicinal_en.pdf).
- [9] Issa J P, Roboz G, Rizzieri D, et al. Abstract LB-214: Interim results from a randomized Phase 1-2 first-in-human (FIH) study of PK/PD guided escalating doses of SGI-110, a novel subcutaneous (SQ) second generation hypomethylating agent (HMA) in relapsed/refractory MDS and AML [J]. Cancer Res, 2012, 72(8\_Supplement): LB-214-LB-214.
- [10] Schwameis R, Eder S, Pietschmann H, et al. A FIM study to assess safety and exposure of inhaled single doses of AP301-a specific ENaC channel activator for the treatment of acute lung injury [J]. J Clin Pharmacol, 2014, 54(3): 341-350.
- [11] 于冰, 陈一飞, 付淑军, 等. 吸入制剂非临床评价的考量要点 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2731-2736.  
Yu B, Chen Y F, Fu S J, et al. General considerations on the non-clinical evaluation of inhalation preparations [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 18(39):2731-2736.
- [12] Phillips J E. Inhaled efficacious dose translation from rodent to human: A retrospective analysis of clinical standards for respiratory diseases [J]. Pharmacol Ther, 2017, 178: 141-147.
- [13] Pritchard J N. The influence of lung deposition on clinical response [J]. J Aerosol Med, 2001, 14(Suppl 1): S19-S26.
- [14] Scheuch G, Siekmeier R. Novel approaches to enhance pulmonary delivery of proteins and peptides [J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58 Suppl 5(Pt 2): 615-625.
- [15] United States Environmental Protection Agency, U.S. EPA. Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry [EB/OL]. (1994-10) [2025-12-19]. <https://iris.epa.gov/document&deid=71993>.
- [16] United States Environmental Protection Agency. Exposure Assessment Tools by Routes—Inhalation [EB/OL]. (2015-04-13) [2025-12-19]. <https://www.epa.gov/expobox/exposure-assessment-tools-routes-inhalation>.
- [17] Phillips J E, Zhang X X, Johnston J A. Dry powder and nebulized aerosol inhalation of pharmaceuticals delivered to mice using a nose-only exposure system [J]. J Vis Exp, 2017(122): e55454.
- [18] DeGeorge J J, Ahn C H, Andrews P A, et al. Considerations for toxicology studies of respiratory drug products [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1997, 25(2): 189-193.

[责任编辑 刘东博]