



*The Third Xiang ya Hospital, Central South University*

# 基于PK/PD的早期临床试验剂量设计

**阳国平**

中南大学湘雅三医院临床药理中心

中南大学药物临床评价研究中心

药物临床评价技术国家地方联合工程实验室

湖南省药物制剂优化与早期临床评价工程技术中心

# 声 明

---

**本报告内容是基于文献学习和  
有限实践经验的理解和思考。**

**可能存在错误，不妥之处，请批评指正！**

# 主要内容

---

**早期临床试验的剂量探索**

**面临的挑战**

**基于PK/PD的剂量设计**

# 早期临床试验

---

- **早期临床试验(early trial)**是指从药物的首次人体试验到开展确证性III期临床试验之前的临床研究，包括首次人体试验，一些与确证性III期临床试验同步进行的临床研究也被认为属于早期临床试验。
- 早期临床试验一般包括I、II期的临床试验内容和一些伴随III期的PK/PD研究、特殊人群的PK研究等
- 早期临床试验一般又分为关键路径研究和非关键路径研究，关键路径试验是指那些可以推动开发时间轴的，且需按时间先后顺序完成的研究

# 早期临床试验

## □ 早期临床试验的目的：

- 量化一系列安全（和潜在有效性）**剂量**，包括最大耐受剂量（MTD）；
- 描述每个**剂量**的药理学暴露程度；
- 为后续研究提供**剂量**以及**剂量学**信息，便于**剂量**调整和**剂量**间隔选择；
- 描述每个**剂量**的药效学（包括生物标志物和替代指标）；
- 建立**PK/PD**的初始模型，包括疗效性和安全性**暴露**；
- 在目标人群中建立有效**窗**和安全**窗**；
- 确定考察疗效或耐受性影响需要的时间间隔；
- 建立**PK/PD**模型，包括疗效性和安全性**暴露**；
- 为III期确证性研究提供给药方案；确定用于III期**剂量**调整研究的潜在亚组（比如年龄和性别）等

**剂量！！！！**

**量效应关系（PK/PD）**

# 主要内容

---

早期临床试验的剂量探索

面临的挑战

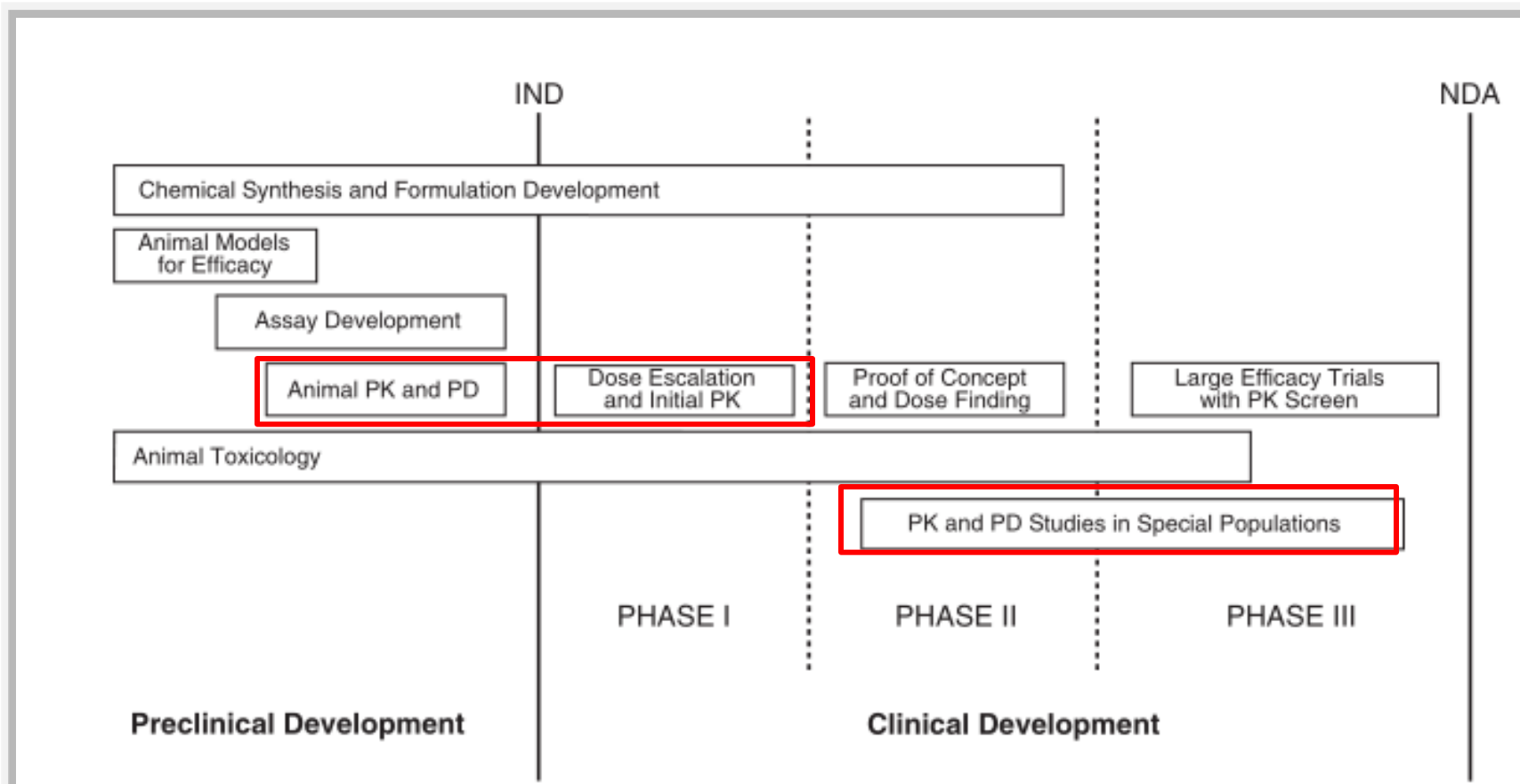
基于PK/PD的剂量设计

# 面临的挑战

---

- 加入ICH, 《药品注册管理办法》即将修订, I 期临床试验将对外开放
- 完全创新药物早期临床试验经验十分有限
- 申办者、研究者、研究机构的意识和惯性思维: 仿制药的思维, 程序化的设计
- 临床前研究数据对于早期临床试验的支撑作用

# FDA推荐的路线图





# 主要内容

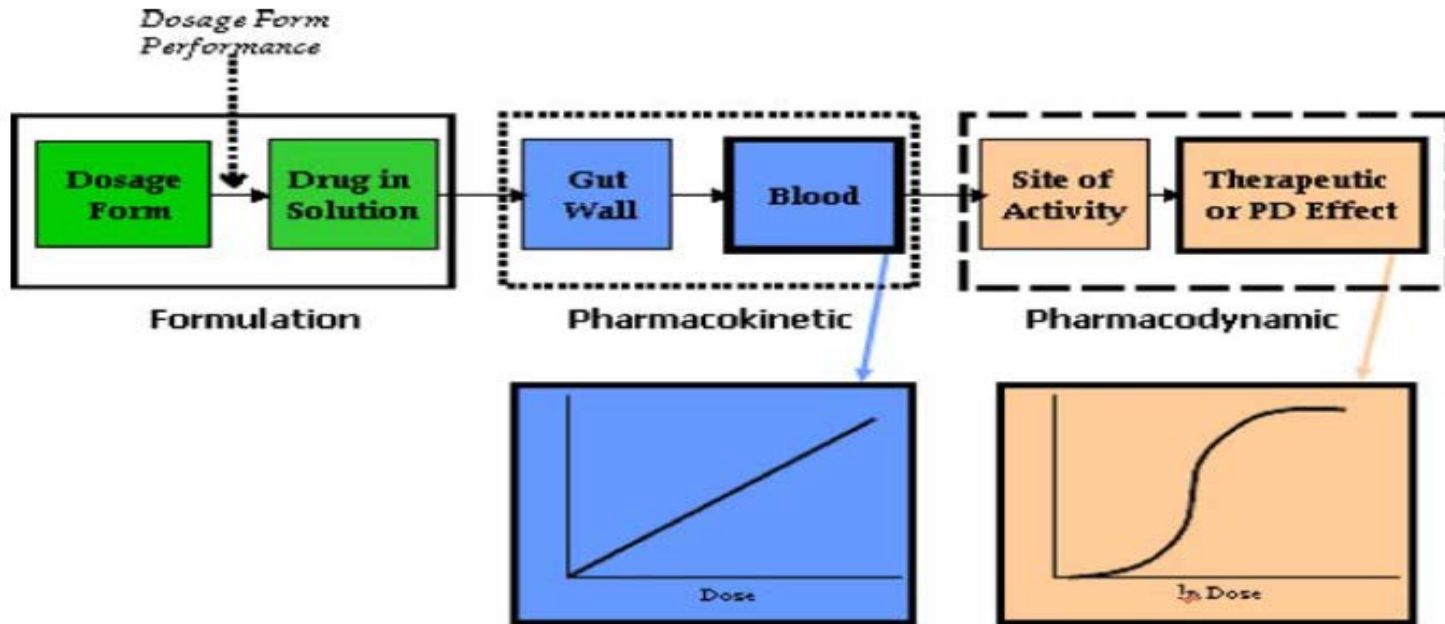
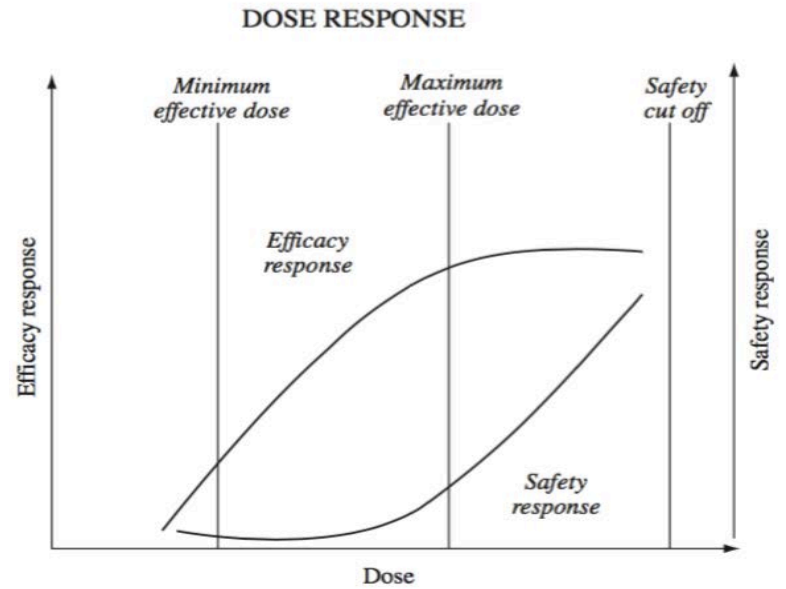
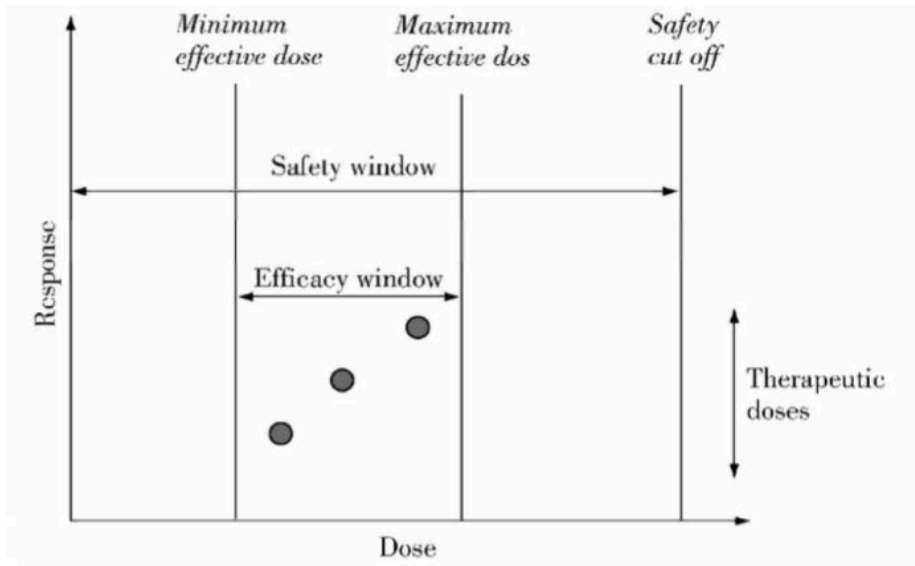
---

早期临床试验的剂量探索

面临的挑战

基于PK/PD的剂量设计

# 量效关系/PK/PD



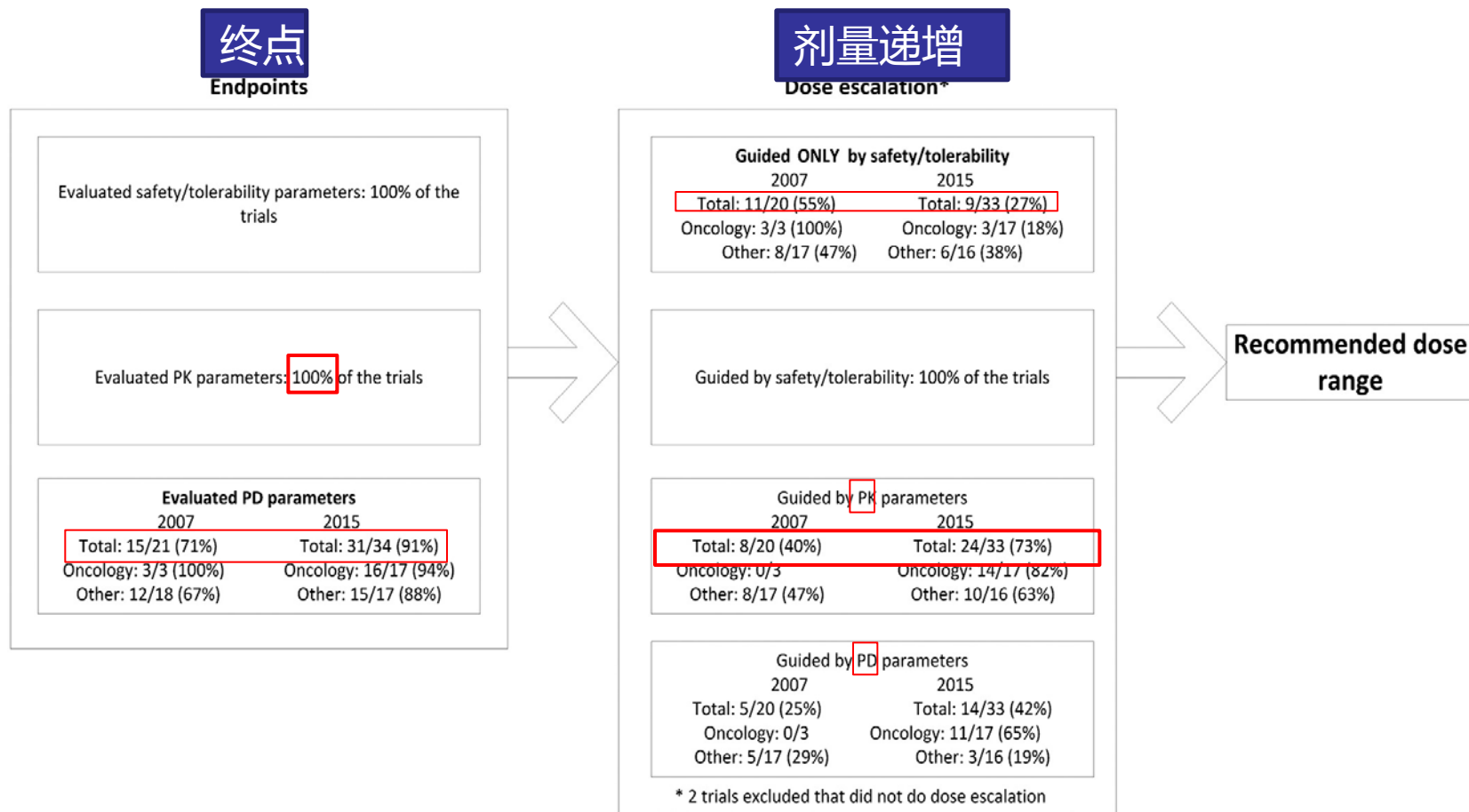
# 文献1.药理学与经典方法在首次人体临床药物试验设计中的应用

- **文献名** : Pharmacological vs. classical approaches in the design of **first in man clinical drug trials**.
- **发表年限** : 2017.10
- **发表单位** : 荷兰海牙
- **杂志名** : Br J Clin Pharmacol

基于荷兰 Institutional Review Boards ( IRB )平台 , 汇总2007和2015年荷兰国内**首次人体试验**的资料 , 对药理学方法与一些经典的方法对比分析。评价近10年FIH试验设计方法的发展情况 , 并评估2007和2015在设计方法的变化。

总共	2007	2015
55	21	34

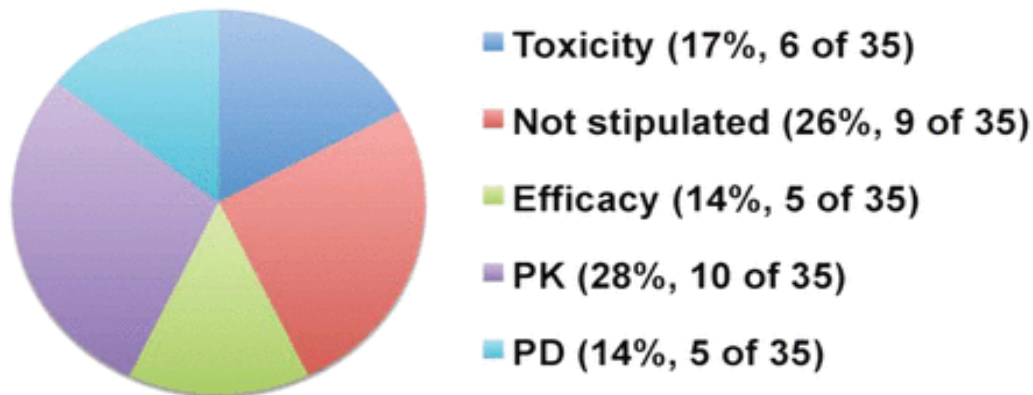
# 文献1.药理学与经典方法在首次人体临床药物试验设计中的应用



- 均100%使用PK作为试验终点，PD终点比例增加：71%至91%
- 仅由安全耐受性引导的剂量递增大幅降低，由PK参数指导剂量递增试验数量大幅提升，40%至73%
- 由PD引导的剂量递增试验数量增加：25%至42%

## 文献2.在人类癌症 I 期首次人体临床试验中选择生物制药药物的起始剂量

### 用于确定RP<sub>2</sub>D的终点的方法

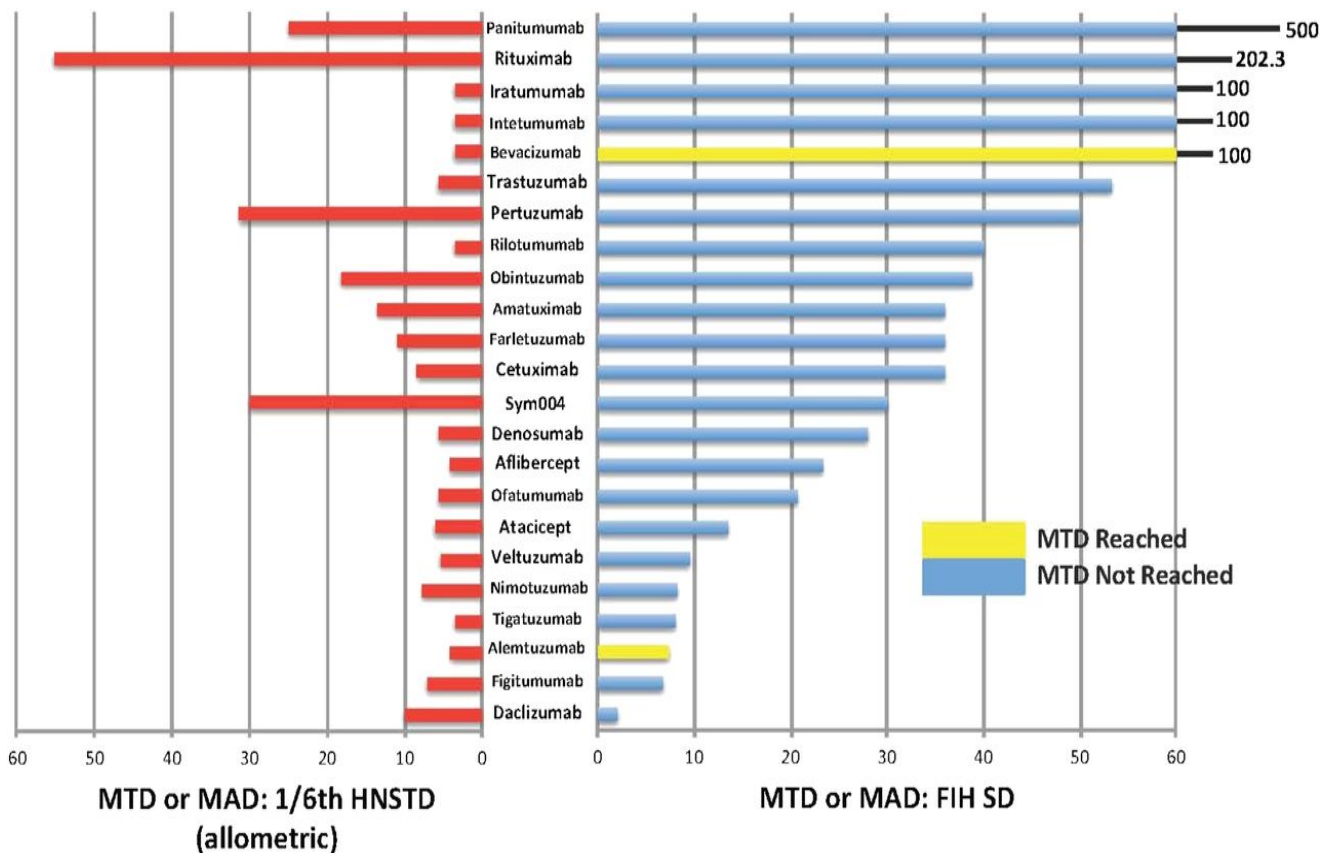


累积测量，因为一种药品可以有多个终点。  
所有23个药品使用的终点总数是35个。

- 使用PD标记物可以增加使用HNSTD开始剂量的信心，在1 / 6 的HNSTD (allometric)超过最大PD剂量的情况下，可以考虑PD活性来调整起始剂量，使其更接近最佳生物剂量。

# 文献2.在人类癌症 I 期首次人体临床试验中选择生物制药药物的起始剂量

MTD或MAD分别与1 / 6 HNSTD的比率(allometric) 和FIH SD 中位数的比较



Agent	Study size	Actual dose levels	Dose-escalation design
Amatuximab	24	6	3+3
Atacicept	24	4	3+3
Bevacizumab	75	5	3+3
Alemtuzumab	52	6	3+3
Cetuximab	9	2	NS
Daclizumab	54	4	NS
Denosumab	25	7	3+3
Farletuzumab	24	10	3+3
Figitumumab	24	5	3+3
Intetumumab	21	4	3+3
Iratumumab	17	6	3+3
Nimotuzumab	7	7	3+3
Obintuzumab	33	6	3+3
Ofatumumab	43	12	3+3
Panitumumab	21	5	3+3
Pertuzumab	40	6	Rule based
Rilotumumab	15	5	3+3
Rituximab	20	7	3+3
Sym004	17	4	3+3
Tigatuzumab	17	5	NS
Trastuzumab	82	4	3+3
Veltuzumab	47	7	NS
Ziv-a-fibercept	24	Actual dose levels	Dose-escalation design

中位数      6.1 (3.5-55.3)      36 (8-500)

只有2个达到MTD

剂量递增数量：  
2-12个，大于6个剂量的只有6个药物，26%

# 案例1：基于PK/PD预测首次人体剂量

---

□**文献名**：The application of target information and preclinical pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling in predicting clinical doses of a Dickkopf-1 antibody for osteoporosis .

□**发表年限**：2010.04

□**发表单位**：辉瑞公司

□**杂志名**：J Pharmacol Exp Ther

# 案例1：基于PK/PD预测首次人体剂量

---

## □研究背景：

- **Dickkopf -1 (Dkk-1)**:一种分泌性糖蛋白，是Wnt信号通路抑制剂。
- **PF-04840082**：人抗Dkk-1的免疫球蛋白亚型G2 (IgG2)，用于治疗骨质疏松症。

- **起始剂量**：

- NOAEL (基于毒理数据)
- MABEL (基于体外数据和平衡计算)
- MABEL (基于PK/PD)



# 案例1：基于PK/PD预测首次人体剂量

## NOAEL ( 基于毒理数据 )

- **方法**：根据美国食品和药物管理局(FDA, 2005)的指导，将PF-04840082的**NOAEL**在大鼠和猴子身上进行测定，通过对体表面积进行归一化处理，将其转化为人体当量剂量HED:

$$\text{HED}_{\text{monkey}} = \text{NOAEL}/3.1 \text{ and } \text{HED}_{\text{Rat}} = \text{NOAEL}/6.2$$

然后应用100倍的安全系数获得最大推荐的起始剂量(MRSD)

。

## ➤ 结果

	大鼠	猕猴
HED	16 mg/kg	32 mg/kg
MRSD	0.16 mg/kg	0.32 mg/kg

# 案例1：基于PK/PD预测首次人体剂量

## MABEL ( 基于体外数据和平衡计算 )

- **方法**：利用基于mAb -靶相互作用Kd的最大受体占用率计算公式估计MABEL。MABEL被定义为占据10%受体的剂量。

$$RO(\%) = \frac{[Dose/mAbV1]}{K_d + [Dose/mAbV1]} \cdot 100$$

- **结果**： $1 \times 10^{-6} \text{mg/kg}$

# 案例1：基于PK/PD预测首次人体剂量

## MABEL ( 基于PK/PD )

### □ 建立PF-04840082基于TMDD的PK/PD模型

#### ➤ TMDD模型 ( 鼠和猴 )

- 鼠和猴的PK/PD研究
- 体外试验：亲和力参数 ( $k_{on}$ ,  $k_{off}$ )

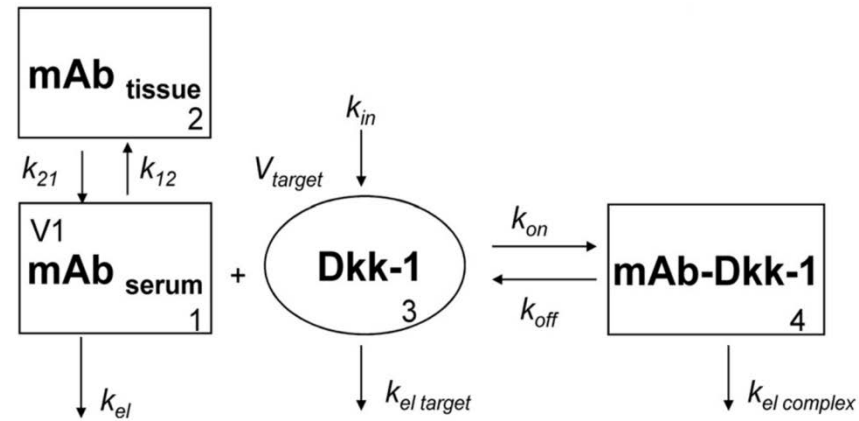


Fig. 1. TMDD model.

#### ➤ TMDD模型 ( 人体 )

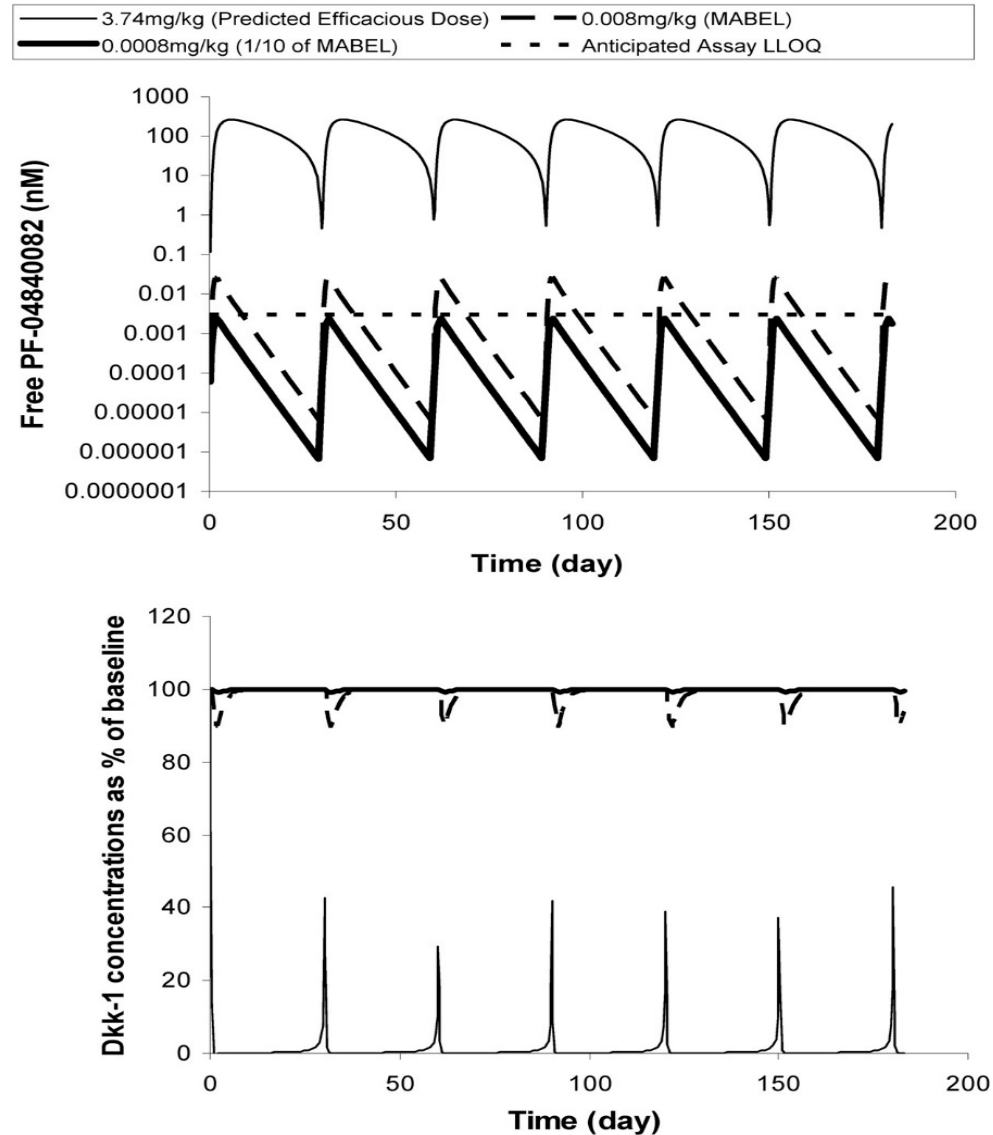
- 文献来源：皮下生物利用度,  $k_{amAb}$
- 体外试验：亲和力参数 ( $k_{on}$ ,  $k_{off}$ ) , **Dkk-1基线**
- **异速生长调整** :  $V_1$ ,  $k_{el\ mAb}$ ,  $k_{el\ target}$ ,  $k_{el\ complex}$ 从鼠和猴的TDMM模型参数中进行缩放。

**TMDD** : target-mediated drug disposition ( 靶点介导的药物处置 ) 单抗典型处置模式

# 案例1：基于PK/PD预测首次人体剂量

## MABEL ( 基于PK/PD )

- 预测PF-04840082治疗骨质疏松症的MABEL和有效剂量
- 预测MABEL的剂量为**0.008** mg/kg。该剂量短暂降低Dkk-1水平，约为10%，然后返回基线。
- 预计剂量为**0.0008** mg/kg (MABEL的1/10)没有影响。
- 在给药间隔时间内降低Dkk-1 50%的预期有效剂量为每月一次**3.74 mg/kg**。



# 案例1：基于PK/PD预测首次人体剂量

**比较**：NOAEL, MABEL ( 基于体外数据和平衡计算、基于PK/PD )

➤ **NOAEL**: 剂量偏高 ( 0.16 mg/kg ) 。

适合小分子药物，对于抗体药物不太适合。

➤ **MABEL ( 基于体外数据和平衡计算 )** : 剂量偏低 (  $1 \times 10^{-6}$  mg/kg )

。

基于简单的Kd，未考虑靶点和靶点-抗体复合物的动力学。过高的估计了受体占有率。

➤ **MABEL ( 基于PK/PD模型 )** : 剂量相对合理 ( 0.008 mg/kg ) 。

模型整合了文献中的PF-04840082的PK信息、Dkk-1的人体基线水平，考虑了Dkk-1靶点动力学和抗体-靶点复合物动力学特征等。

该方法定量的集成了药理学、疗效和安全性方面的信息。

# 案例2：基于PK/PD制定Phase IIa给药方案

---

- **文献名**：Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of AZD4901 and Simulation to Support Dose Selection for the Phase 2a Study.
- **发表年限**：2016
- **发表单位**：Quantitative Clinical Pharmacology, AstraZeneca
- **杂志名**：J Clin Pharmacol

# 案列2：基于PK/PD制定Phase IIa给药方案

---

## □研究背景：

- AZD4901是一种有效的、选择性的、口服的神经激肽3 (NK3)受体拮抗剂。
- AZD4901可能通过调节促性腺激素释放激素(GnRH)的脉动来调节垂体黄体生成素 ( LH ) 和性腺~~酮~~。基于该机制可治疗多囊卵巢综合征(PCOS)。
- 已完成AZD4901的I期临床研究，急需制定IIa给药方案，评价其临床疗效、安全等。

# 案列2：基于PK/PD制定Phase IIa给药方案

## □研究思路及研究方法：

**建立AZD4901 PopPK模型**：描述健康男性志愿者AZD4901的PK特征  
(二室模型一级吸收一级消除)



**建立PopPK/PD模型**：描述健康男性志愿者AZD4901浓度与睾酮关系  
(Cosine函数：描述睾酮节律；间接效应模型：描述AZD4901对睾酮生成的抑制)



**模型仿真**：预测不同方案后的睾酮反应，以支持2a期研究的剂量选择  
(如40mg, Bid; 80mg, Qd)

## 数据集

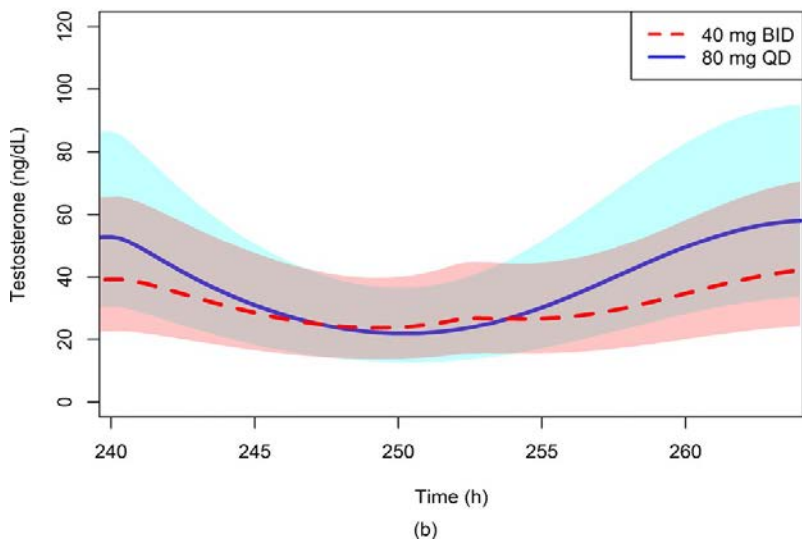
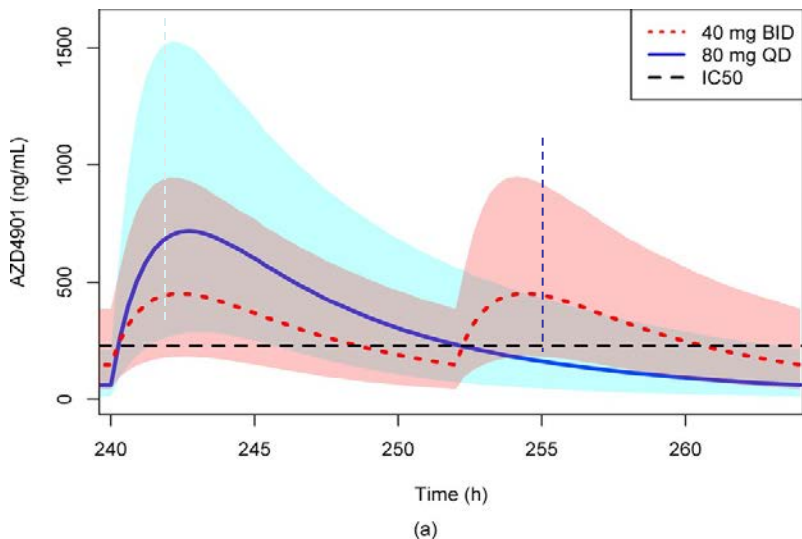
来自3个1期 单中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究

- 研究1：西方健康志愿者单剂量递增研究;单剂量为1、5、15、40和80毫克;
- 研究2：西方健康志愿者多剂量递增研究;每天一次 5或15毫克，每天2次15或30毫克，持续12天;
- 研究5：日本健康志愿者单剂递增量研究，单剂量为5、10、15、30毫克。



# 案列2：基于PK/PD制定Phase IIa给药方案

## 研究结果：模拟不同剂量方案



□ 预测PCOS患者稳态下，40mg Bid或80mg Qd后AZD4901浓度(a)和睾酮浓度(b)。

注: 阴影部分表示90%的预测区间。

- 与40mg Bid组比，80mg Qd组稳态下谷浓度更低( $C_{ss,min}$ )。(图a)
- 40mg Bid组24小时内浓度超过 $IC_{50}$ 的时间占84%，而80mg的Qd组仅为49%。(图a)
- 40mg Bid组比80mg Qd组的睾酮降低效果更明显，同时睾酮总体变化也更小。(图b)

□ 选定40mg Bid给药方案用于IIa研究

# 小 结

---

- 为迎接真正的突破性创新药物研发，在思想、技术和体系方面做好准备；
- PK,PD技术的运用对于早期临床试验剂量选择十分重要，可降低研究风险，提高药物研发的效率；
- PK,PD技术的运用基于可靠的体外、临床前动物以及早期人体试验试验数据；
- 围绕剂量选择，对临床试验项目的全流程系统管理，并与上下游研发环节友好高效对接，以保证临床试验的质量、效率和成本，从而优质高效推进药物研发进程。



中南大学湘雅三医院临床药理中心

**请批评指正！**



**I期临床病房**



**致谢裴奇博士等团队成员！**



**药物分析室**

