

# 人体物质平衡对小分子 创新药上市申请的重要性

顾哲明博士

Gu\_Zheming@walueps.com

江苏万略医药科技有限公司

2020-12-13



## 药物非临床药代动力学研究技术指导原则

### 8. 物质平衡

在临床前和临床早期阶段，特别是毒性剂量和有效治疗剂量范围确定的情况下运用放射性标记化合物，可通过收集动物和人体粪、尿以及胆汁以研究药物的物质平衡。这些研究能够获得化合物的排泄途径和排泄速率等信息，而且有助于代谢产物的性质鉴定，并通过有限的数据比较它们的体内吸收和分布特点。通过体外和动物样品中分离出的代谢产物有时可作为参比品用于临床和非临床的定量研究。同时，组织分布研究和动物胆管插管收集的胆汁能够提供药物的组织分布数据和明确胆汁清除特点。一般应采用放射性同位素标记技术研究物质平衡。有关试验方法的介绍及相关考虑见附录（二）。

考虑到每一个化合物及其代谢产物具有各自的理化特性，在开展不同化合物的同位素标记研究时对试验方法作慎重的调整/修改是很有必要的。

物质平衡的实质、物种选择和实验方法

顾哲明博士

2014年10月

中国药理学学会药物代谢专业委员会

1

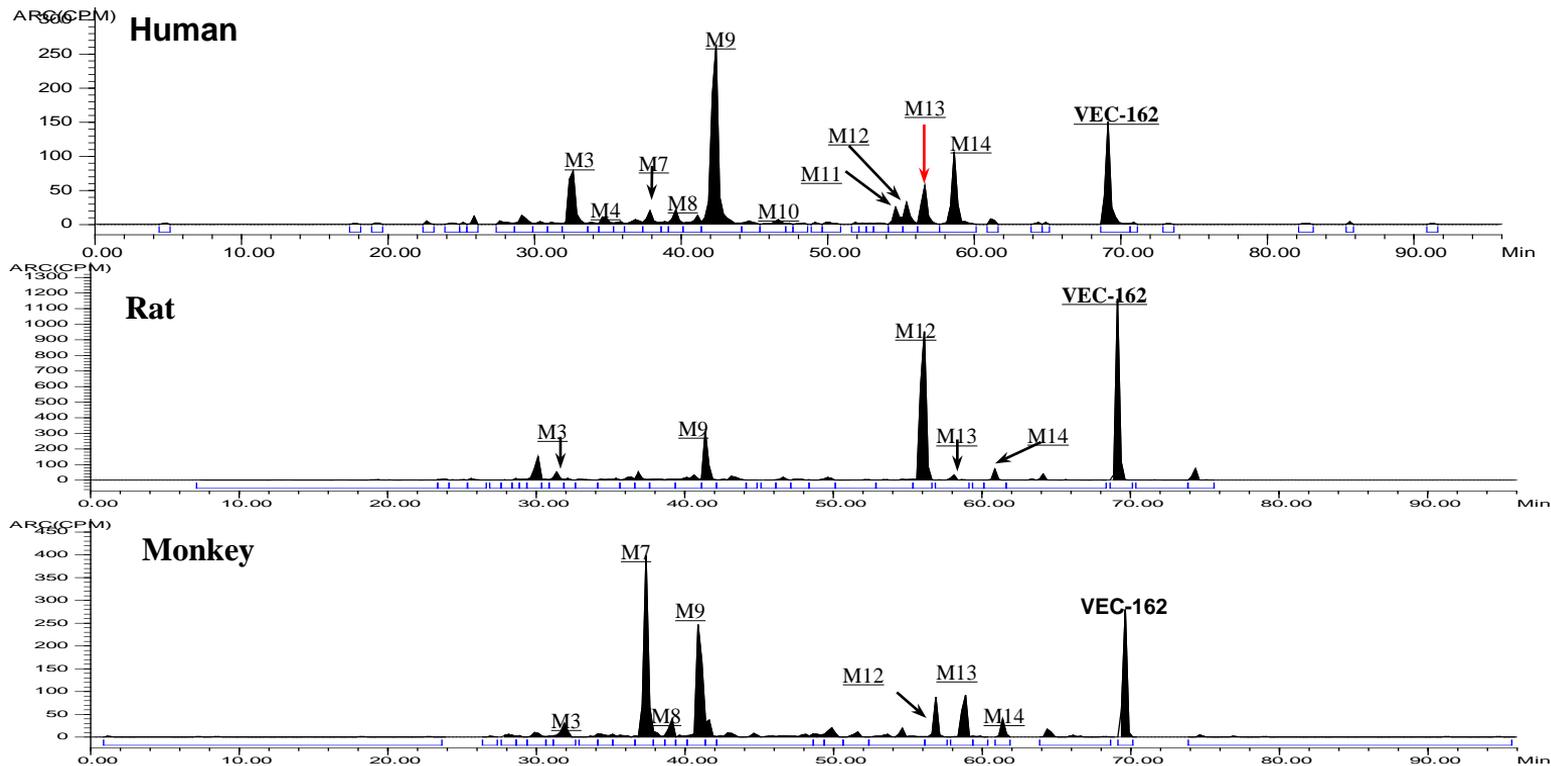
## 物质平衡试验:

1. 吸收、分布、代谢、排泄
2. 放射性标记（常常 $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{H}$ ）
3. 小分子药物

人体物质平衡试验，也常常称为 $hADME$ （或 $hAME$ ）试验。借助放射性示踪，人体物质平衡试验可以获得更全面或者其它试验无法获得的结果，主要目的有两个：

1. 鉴定并定量循环原形药及其代谢产物；
2. 阐明受试物在人体的主要消除途径。

# Comparison of Radio-Metabolite Profiles of VEC-162 (Tasimelteon) in Humans, Rats, and Monkeys



## 1. 代谢产物安全性

中国药品监督管理局（NMPA）、ICH和美国FDA均颁布了“药物代谢产物安全性试验技术指导原则”<sup>[1,2]</sup>，常常又称为MIST（Metabolite In Safety Testing）。这些指南中均明确要求需要对人体高比例药物代谢产物（Disproportionate drug metabolite）进行安全性评价。高比例代谢产物指在稳态期代谢产物暴露量高于总体药物系统暴露量（AUC）的10%，并且人体暴露量超过药物安全性评价试验动物的暴露量。由于人体物质平衡试验为单次给药，代谢产物的分布比例与稳态期可能有差异，因此在物质平衡试验中鉴定代谢产物的标准需要根据候选药物的具体情况确定。对于可能>10%总AUC的代谢产物，申办者需要建立并验证一个生物分析方法（GLP），在随后开展的临床试验中定量分析多次给药后人血浆中代谢产物浓度并计算AUC，以确定稳态期该代谢产物是否高于总AUC的10%。ICH指南（M3(R2)）建议对日剂量低于10mg的药物，10%的标准可以放宽些<sup>[11]</sup>。

## Safety Testing of Drug Metabolites Guidance for Industry

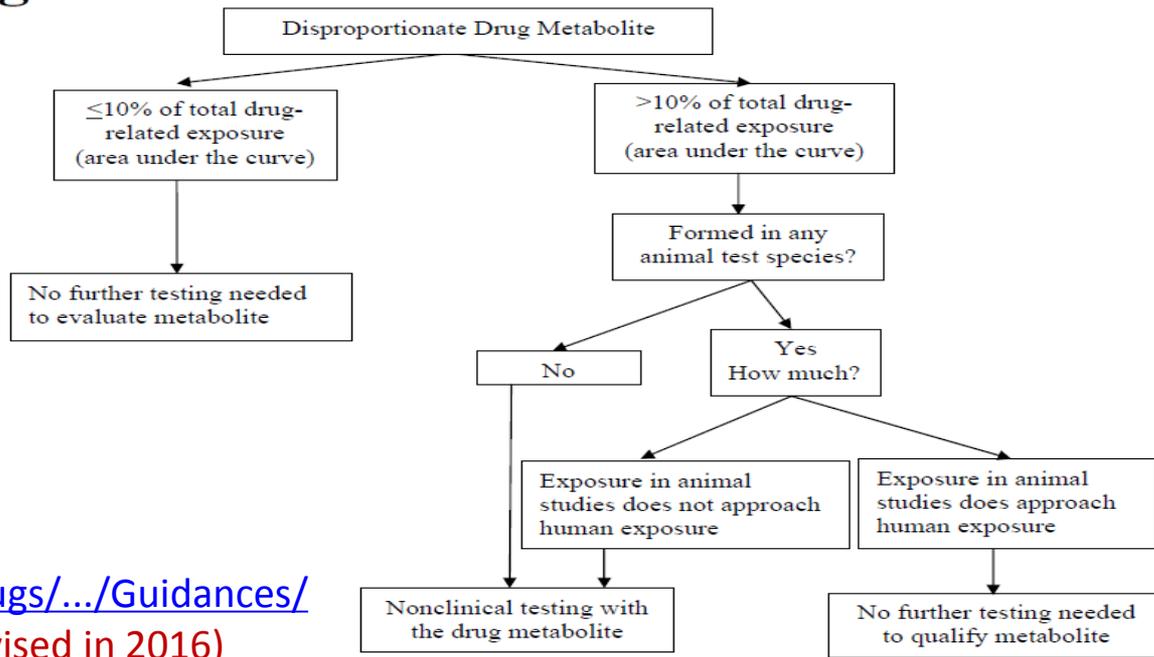
U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

November 2016  
Pharmacology/Toxicology

Revision 1

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm079266.pdf> (first in 2008 and revised in 2016)

### APPENDIX A: DECISION TREE FLOW DIAGRAM



## 人体物质平衡试验的目的

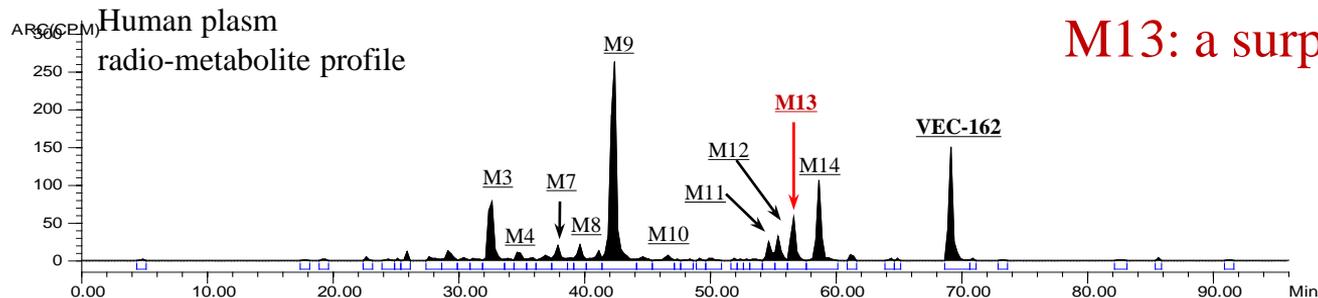
发现人体主要代谢产物 (>10%总AUC) 后, 最关键就是尽早确定其是否为高比例代谢产物, 以确定毒理学种属选择是否正确。如果这些代谢产物还没有在毒理学动物种属中检测过, 申办者需要建立、验证一个生物分析方法 (GLP), 在随后开展的非临床试验毒理学试验中定量分析长期给药后血浆代谢产物浓度并计算AUC, 以确定是否覆盖人体暴露量: 如果人体代谢产物占%总AUC不是很高, 一般认为动物在NOAL剂量的AUC>50%人体AUC即可。但如果代谢产物%总AUC很高和/或具有毒性警示结构或功能团, 一般希望看到更高的动物暴露。如果代谢产物在毒理学种属动物中的暴露量不能覆盖人体暴露量, 则需要根据MIST指南对该代谢产物进行毒理学研究。

## What is “MIST” and What is the Issue?

---

- MIST (metabolite in safety testing): the process of determining if the safety of observed circulating human drug metabolites has been adequately established by preclinical GLP animal safety assessment studies
- Disproportionate metabolites: humans may make large amounts of a metabolite of a drug that the animal test species don't make as much of or not at all
- Nonclinical studies in animals may be conducted at multiples of the human exposure, the disproportionate metabolites(s) may still be acceptably evaluated in the animals, and no further studies,  
**but if not**
- You do not do, you do not know. USA FDA guidance suggests to do it as early as possible

# A Case study Tasimelteon (Hetlioz, VEC-162)



**M13: a surprise**

Unchanged VEC-162 and Its Metabolites in Human Plasma, Urine, and Feces

Metabolite Peak/Range	Plasma (% AUC)	Excreta (Mean %Dose)		
		Urine (0-72 hr)	Feces (0-120 hr)	Total
VEC-162	8.22	ND	0.04	0.04
4 (M1)	3.24	3.69	ND	3.69
6 (M3)	7.80	12.53	ND	12.53
11 (M8)	3.46	4.87	ND	4.87
13 (M9)	19.79	29.69	0.85	30.54
17 (M11)	3.56	ND	ND	ND
18 (M12)	3.94	ND	ND	ND
19 (M13)	14.55	ND	ND	ND
20 (M14)	7.13	ND	ND	ND

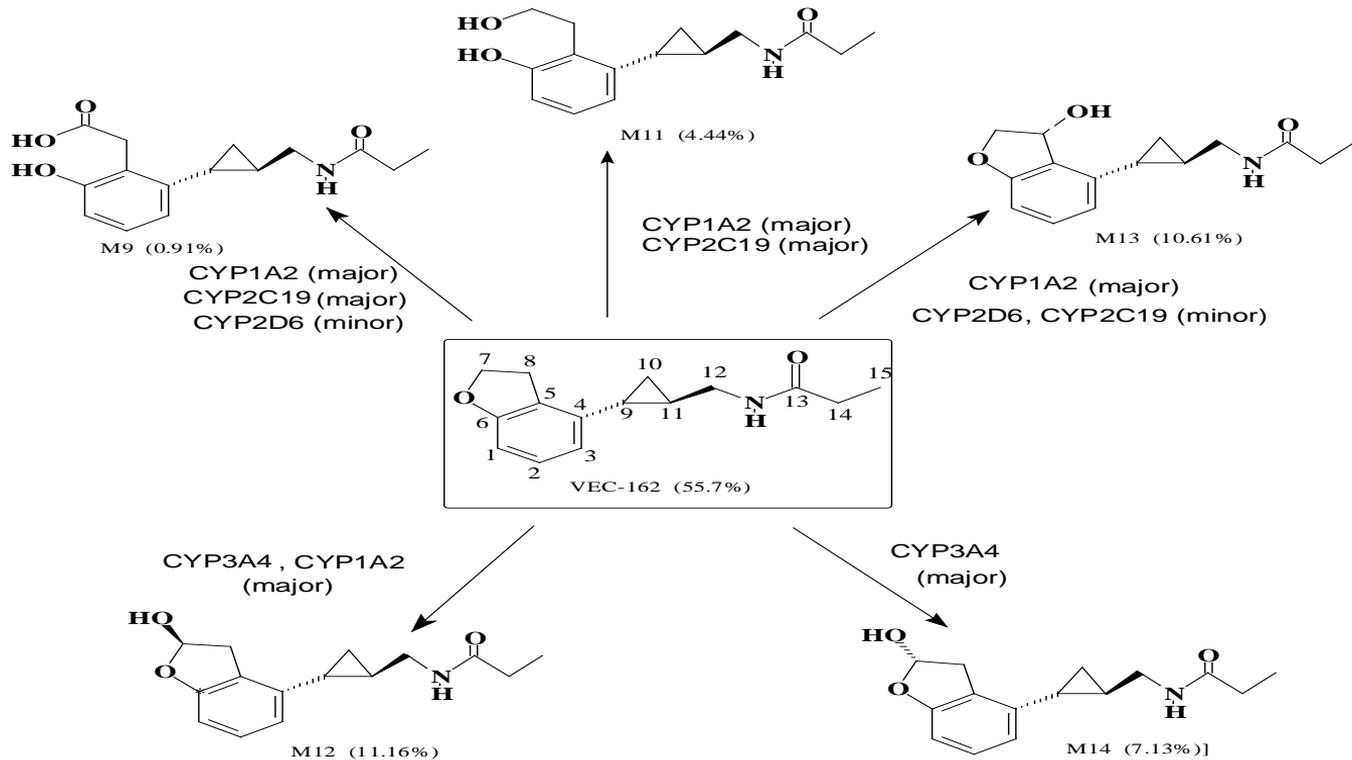
ND = not detected

根据以上讨论，除代谢产物安全性评价指南中指出的例外药物（危及生命或严重疾病并无有效药物）外，小分子药物在批准上市（NDA）前需要开展人体放射性物质平衡试验。但常常有研究者问，我们的药物用质谱/ADME方法取得多高的回收率法规部门会豁免人体放射性物质平衡试验。以上对代谢产物安全性评价指南的解析或许可以解答这个问题，即使回收率达到理想的100%，不是特殊药物仍不可能豁免。因为非放射性ADME研究方法都无法确定总体药物（原形药和与药物相关的所有产物）系统暴露量因而无法判断是否存在人体高比例药物代谢产物。

## 2. 阐明受试物在人体的主要消除途径

物质平衡试验结果可以帮助了解药物吸收率和消除机制，需要鉴定尿和粪便中主要代谢产物。尿液中代谢产物的浓度一般比血液高得多，总量也多，易于鉴定，其结果可以帮助血浆代谢产物鉴定。有些代谢产物在血浆浓度很低可能被忽略，搞清尿液代谢产物也可以完善血浆代谢物谱，更深入地了解药物在体内的代谢。粪便中的代谢产物多数是药物吸收、代谢后经胆汁和/或肠壁分泌到肠道中，同时包括可能由肠内微生物产生的代谢产物。鉴定粪便代谢产物也会增加对药物体内代谢的了解，有些人体特有或高比例代谢产物与肠微生物代谢有关，对鉴定这样的血浆代谢产物帮助也很大。

# Metabolic Pathways of Tasimelteon in Humans



## 关于公开征求《药物相互作用研究技术指导原则（征求意见稿）》意见的通知

发布日期：20200911

为鼓励和引导企业在药物研发中合理制定研发策略，提高效率，规避风险，适时规范地开展药物相互作用研究，我中心组织起草了《药物相互作用研究技术指导原则（征求意见稿）》，现公开征求意见。欢迎各界提出宝贵意见和建议，并请及时反馈给我们。

征求意见时限为自发布之日起1个月。

请将您的反馈意见发到以下联系人的邮箱：

联系人：李丽、付淑军

联系方式：lili@cde.org.cn、fushj@cde.org.cn

感谢您的参与和人力支持。

国家药品监督管理局药品审评中心

2020年9月11日

附件 1：	《药物相互作用研究技术指导原则（征求意见稿）》.docx
附件 2：	《药物相互作用研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明.docx
附件 3：	《药物相互作用研究技术指导原则（征求意见稿）》征求意见反馈表.docx

## In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry<sup>1</sup>

This guidance represents the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA office responsible for this guidance as listed on the title page.

### I. INTRODUCTION

This **final** guidance is intended to help drug developers plan and evaluate studies to determine the drug-drug interaction (DDI) potential of an investigational drug product.<sup>2</sup> The **final** guidance focuses on in vitro approaches to evaluate the interaction potential between investigational drugs with cytochrome P450 enzymes (CYPs) and transporters as well as how in vitro results can inform future clinical DDI studies. The appendices of this guidance include considerations when choosing in vitro experimental systems, key issues regarding in vitro experimental conditions, and more detailed explanations regarding model-based DDI prediction strategies. See section VIII for a list of terms used in this guidance and their definitions. Note that at this time, the in vitro methods to **evaluate the induction of P-gp and other transporters are not well established**; therefore, recommendations for the in vitro evaluation of investigational drugs as transporter inducers are not provided.

If an in vitro assessment suggests that the sponsor should conduct a clinical DDI study, the sponsor should refer to the January 2020 final FDA guidance for industry entitled *Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions*.<sup>3</sup> Together, these two **final** guidances describe a systematic, risk-based approach to assessing the DDI potential of investigational drugs and making recommendations to mitigate DDIs.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of

54 二、药物相互作用体外评估。

55 (一) 研究的主要内容。

56 DDI 评估通常从体外试验开始，确定可能影响药物处置  
57 的因素以阐明潜在的 DDI 机制，并获得用于进一步研究的动  
58 力学参数，其主要内容包括：(1) 确定药物的主要消除途径；  
59 (2) 评估相关代谢酶和转运体对原药处置的贡献；(3) 考察  
60 药物对代谢酶和转运体的影响。

## II. BACKGROUND

Evaluating the DDI potential of an investigational new drug involves: (1) identifying the principal routes of the drug's elimination; (2) estimating the contribution of enzymes and transporters to the drug's disposition; and (3) characterizing the effect of the drug on enzymes and transporters. This evaluation often starts with in vitro experiments to identify potential factors influencing drug disposition to elucidate potential DDI mechanisms and to yield kinetic parameters for use in further studies. Results of in vitro experiments, along with clinical pharmacokinetic (PK) data, provide mechanistic information that can inform the need for and proper design of potential future clinical studies.

## 人体物质平衡试验的目的

75 1. 评估在研药物是否为代谢酶的底物。

76 (1) 研究内容。

77 (2) 数据分析。

78 若基于体外代谢表型研究和人体 PK 数据，特定代谢酶对  
79 药物的消除 $\geq 25\%$ ，则可认为该酶对在研药物的清除在 DDI 研  
80 究中是重要的。在这种情况下，申请人应使用强指针抑制剂和  
81 /或酶诱导剂进行 DDI 临床研究。

82 评估在研药物是否是代谢酶底物的体外试验的具体要求详  
83 见附录 3。



## 人体物质平衡试验的目的

241 (2) 是否为肝脏转运体 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。

242 (i) 研究内容。

243 如果体外研究或人/动物的吸收、分布、代谢和/或排泄数  
244 据表明在研药物存在明显的肝摄取或者消除（如通过肝脏代谢  
245 或胆汁分泌的**药物清除率 $\geq$ 总药物清除率的 25%**），或者药物的  
246 肝摄取具有重要临床意义（发生生物转化或产生药理作用），  
247 应进行体外研究以确定该药物是否为肝脏摄取转运体  
248 OATP1B1 和 OATP1B3 的底物。



## 人体物质平衡试验的目的

257 (3) 是否为 **OAT、OCT、MATEs** 的底物。

258 (i) 研究内容。

259 如果体内代谢的相关数据表明在研药物存在明显的肾主动  
260 分泌清除（例如，原形药物的肾主动分泌清除率 $\geq$ 总药物清除  
261 率的 **25%**），则应进行体外评估，以确定该药物是否是转运  
262 体 OAT1/3、OCT2、MATE1 和 MATE2-K 的底物。有关主动  
263 分泌的计算公式，见图 5。

264 图 5 主动分泌的计算公式\*。

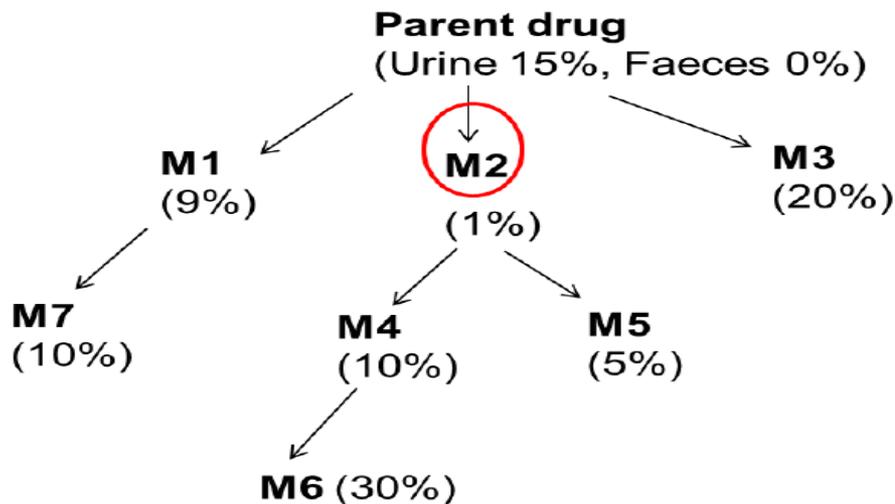
265  $\text{肾主动分泌} = \text{CL}_r - (f_{u,p} \times \text{GFR})$ 。

266  $\text{CL}_r$ : 肾脏清除率;  $f_{u,p}$ : 血浆中药物游离分数;  $\text{GFR}$ : 肾小球滤过率。

\*此公式的假设是无重吸收。若受试者未测定  $\text{GFR}$ ，则  $\text{GFR}$  默认为  $125 \text{ mL/min}$ 。



代谢产物消除率计算（取自Coppola P, *et al*<sup>[6]</sup>）



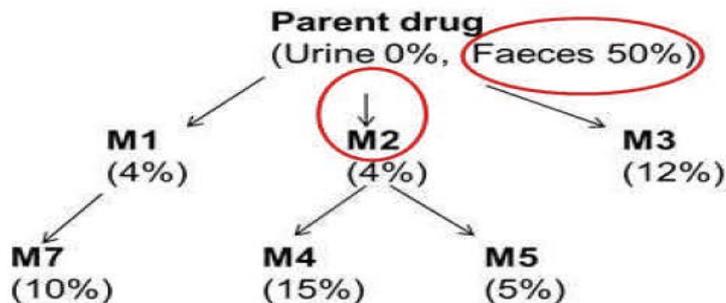
Formation of M2 is the main elimination pathway (1+10+5+30 = 46%)  
Formation of M1 and M3 each contribute to less than 25%

## 人体物质平衡试验的目的

不同消除途径的定量贡献是根据首级（primary）和次级（secondary）代谢产物从特定途径排泄的给药量（%dose）来估计的<sup>[6]</sup>。主要消除途径（包括首过）的贡献应包括该首级消除途径下产生的所有次级代谢产物的总和（图2）。在CDE和FDA的药物相互作用指导原则中都提及人体主要代谢产物可能需要进行酶表型及药物相互作用评估。这些信息对于确定可能需要开展的其他类型的临床药理学研究很重要；比如是否需要开展临床DDI试验，一个药物如果主要从肝排泄，可能需要开展肝功能损伤患者的临床试验。

# 人体物质平衡试验的目的

生物利用度对消除途径百分比计算的影响 (取自Coppola P. *et al*<sup>[6]</sup>)



Different scenarios depending on fraction absorbed ( $F_a$ )

- A If  $F_a = 100\%$   
Biliary excretion of parent is the main elimination pathway  
Formation of M2 is a minor pathway (accounts for 24% of CL)
  - DDI risk with transporters (e.g. P-gp, BCRP) as victim drug should be assessed
  
- B If  $F_a = 50\%$  (parent compound in faeces unabsorbed)  
Formation of M2 is the main elimination pathway (accounts for 48% of CL)
  - DDI risk with inhibitors of relevant metabolising enzymes and transporters (e.g. OATP1B1/3) should be assessed

EMA在回答绝对生物利用度（Fa）的问题时提到，即使是口服药物，当无法评估吸收率时，也推荐静脉给药，以便对消除途径的贡献进行可靠估计，并为口服药物的胆汁/肠壁分泌量提供重要信息[12]。生物利用度影响代谢产物消除率的计算、因而有助于评估DDI潜在风险（图3）<sup>[6]</sup>。例如，如果在粪便中发现大量的原形药，吸收后以原形排泄或代谢产物在肠内转化为原形药，或可能是未被吸收直接排泄，两种情况药物的Fa不一样。当计算代谢产物消除途径占有所有药物相关物质消除途径贡献时，后一种情况给药量需要减去未吸收部分。因此，图3中的M2在100% Fa时不算主要代谢产物（消除率24%），而Fa为50%时M2则占消除率48%，必须评价是否需要进一步进行DDI试验。如果吸收的部分未知，则可能需要按Fa最差的情况评估DDI风险。

345 (四) 代谢产物相互作用的评估。

346 1.代谢产物是否为代谢酶或转运体的底物。

347 如果在研药物的代谢产物同时满足以下标准，则需要评  
348 估代谢产物是否为代谢酶或者转运体的底物。

349 ①具有活性，即通过体外药理学研究或者毒理学评估显  
350 示代谢产物可影响药物有效性或者安全性。

351 ②基于体外受体效价和体内暴露量评估，代谢产物贡献  
352 了 $\geq 50\%$ 的药物总体活性。

## 人体物质平衡试验的目的

如果在研药物的代谢产物满足以下任一标准，则需要评估代谢产物是否为代谢酶或者转运体的抑制剂[2]：

①代谢产物极性比原药小，且代谢产物的 AUC (Area Under Curve)  $\geq$  原形药物 AUC 的 25%；

②代谢产物极性比原药大，且代谢产物的 AUC  $\geq$  原形药物的 AUC；

③代谢产物具有某些可能会产生时间依赖性抑制 (TDI) 的预警结构，且该代谢物的 AUC  $\geq$  原形药物 AUC 的 25%，同时  $\geq$  总药物 AUC 的 10%。其中预警结构可通过诸如定量结构-活性关系 (Quantitative structure-activity relationships, QSAR) 来获得，而总药物 AUC 可通过在人体物质平衡研究中，单次给予受试者放射性物质标记的药物后计算放射性的血药浓度曲线获得。如果缺乏放射性数据但代谢物 AUC  $\geq$  原形药物的 25%，则应评估该代谢产物是否为代谢酶或者转运体抑制剂。



## 人体物质平衡试验的目的

如果在研药物的代谢产物满足以下任一标准，则需要评估代谢产物是否为代谢酶或者转运体的抑制剂[2]：

①代谢产物极性比原药小，且代谢产物的 AUC (Area Under Curve)  $\geq$  原形药物 AUC 的 25%；

②代谢产物极性比原药大，且代谢产物的 AUC  $\geq$  原形药物的 AUC；

③代谢产物具有某些可能会产生时间依赖性抑制 (TDI) 的预警结构，且该代谢物的 AUC  $\geq$  原形药物 AUC 的 25%，同时  $\geq$  总药物 AUC 的 10%。其中预警结构可通过诸如定量结构-活性关系 (Quantitative structure-activity relationships, QSAR) 来获得，而总药物 AUC 可通过在人体物质平衡研究中，单次给予受试者放射性物质标记的药物后计算放射性的血药浓度曲线获得。如果缺乏放射性数据但代谢物 AUC  $\geq$  原形药物的 25%，则应评估该代谢产物是否为代谢酶或者转运体抑制剂。



if: (1) the metabolite is less polar than the parent drug and the  $AUC_{\text{metabolite}} \geq 25\%$  of  $AUC_{\text{parent}}$ ; or (2) the metabolite is more polar than the parent drug and the  $AUC_{\text{metabolite}} \geq AUC_{\text{parent}}$ . A lower cut-off value for the metabolite-to-parent AUC ratio may also be considered for metabolites with structural alerts for potential mechanism-based inhibition (Orr, Ripp, et al. 2012; Yu and Tweedie 2013; Yu, Balani, et al. 2015).

### 3. 药物活性中间体（reactive intermediate）

目前CDE和美国FDA的代谢产物安全性评价指南都还没有包括药物产生的活性中间体（reactive intermediate）；而这些产物在血浆中浓度通常很低而监测不到。一般可以通过鉴定并定量在尿液及粪便中其下游产物如谷胱甘肽/半胱氨酸结合产物，并与动物排泄量比较，粗略比较一下其上游活性中间体在人和动物体内的潜在暴露，尽管还没有文献报导其相关性<sup>[7]</sup>。

418 (二) 前瞻性临床药物相互作用研究。

513 (4) 合并用药等其他影响 DDI 的外因。

514 为了降低 DDI 程度的变异，申请人应在受试者入组前一  
515 定时间内确认受试者未服用可能会影响代谢酶或转运体表达或  
516 功能的处方或非处方药物、保健品或食物、烟草、酒精、果汁  
517 等。若 DDI 为诱导机制或时间依赖性抑制，其禁止服用上述  
518 影响物质的时间应更长。

## 人体物质平衡受试者排除标准

筛选期前30天内使用过任何抑制或诱导肝脏药物代谢酶的药物



1. 人体物质平衡试验有指南要求吗?  
No, 但有MIST和DDI指南
2. 药物用质谱/ADME方法取得多高的回收率法规部门会豁免人体放射性物质平衡试验  
即使尿粪回收率达到理想的100%，仍需定性定量分析血浆代谢产物，才能回答MIST和DDI指南
3. 什么情况可以豁免  
口服药物吸收率接近100%， >90%以原形药从尿液排泄

## 3. 药物活性中间体（reactive intermediate）

目前CDE和美国FDA的代谢产物安全性评价指南都还没有包括药物产生的活性中间体（reactive intermediate）；而这些产物在血浆中浓度通常很低而监测不到。一般可以通过鉴定并定量在尿液及粪便中其下游产物如谷胱甘肽/半胱氨酸结合产物，并与动物排泄量比较，粗略比较一下其上游活性中间体在人和动物体内的潜在暴露，尽管还没有文献报导其相关性<sup>[7]</sup>。

## 第23届全国临床肿瘤学大会暨2020年CSCO学术年会



### Q1-临床研发的整体规划-早期阶段

#### 开展临床研究初始做好整体规划（TPP规划）：

##### ✓ 容易被忽略的临床药理学研究：

- 食物对口服药吸收的影响（关键研究之前）
- 药物-药物相互作用（关键研究之前）
- 物料平衡（创新药应明确不少于85%的药物去向，NDA 之前）
- 特殊人群用法用量：肝、肾功能损害（考虑疾病特征、代谢和排泄方式）、青少年

##### ✓ 安全性人群暴露量（总体暴露人群，原则上不少于300例）

##### ✓ 说明书与风险管理计划的准备与撰写



CDE/CSCO专场



## USA FDA MIST Guidance

### III. GENERAL CONCEPTS IN METABOLITE SAFETY TESTING

We encourage the identification of any differences in drug metabolism between animals used in nonclinical safety assessments and humans **as early as possible** during the drug development process.<sup>8,9</sup> The discovery of disproportionate drug metabolites late in drug development can potentially cause development and marketing delays.

Generally, metabolites identified only in human plasma or metabolites present at disproportionately higher levels in humans than in any of the animal test species should be considered for safety assessment. Human metabolites that can raise a safety concern are those formed at greater than 10 percent of total drug-related exposure at steady state.<sup>10</sup> The choice of a level of greater than 10 percent for characterization of drug metabolites reflects consistency with FDA and Environmental Protection Agency guidances.<sup>11,12</sup>

# ICH Guidance M3(R2)

---

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL  
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**GUIDANCE ON NONCLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE  
CONDUCT OF  
HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION  
FOR PHARMACEUTICALS  
M3(R2)**

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/  
ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3\\_R2/  
Step4/M3\\_R2\\_\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M3_R2/Step4/M3_R2__Guideline.pdf)

Current *Step 4* version  
dated 11 June 2009



### 3. TOXICOKINETIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES

*In vitro* metabolic and plasma protein binding data for animals and humans and systemic exposure data (ICH S3A, Ref. 7) in the species used for repeated-dose toxicity studies generally should be evaluated before initiating human clinical trials. Further information on pharmacokinetics (PK) (e.g., absorption, distribution, metabolism and excretion), in test species and *in vitro* biochemical information relevant to potential drug interactions should be available before exposing large numbers of human subjects or treating for long duration (generally before Phase III). These data can be used to compare human and animal metabolites and for determining if any additional testing is warranted.

Nonclinical characterization of a human metabolite(s) is only warranted when that metabolite(s) is observed at exposures greater than 10% of total drug-related exposure and at significantly greater levels in humans than the maximum exposure seen in the toxicity studies. Such studies should be conducted to support Phase III clinical trials. For drugs for which the daily administered dose is <10 mg, greater fractions of the drug related material might be more appropriate triggers for testing. Some metabolites are not of toxicological concern (e.g., most glutathione conjugates) and do not warrant testing. The nonclinical characterization of metabolites with an identified cause for concern (e.g., a unique human metabolite) should be considered on a case-by-case basis.

Excludes:

- ◆ Drugs for life threatening or serious diseases without current effective therapy could be evaluated on a case-by-case basis, e.g.:
  - advanced cancer
  - resistant HIV infection
  - congenital enzyme deficiency diseases
  
- ◆ Some phase II conjugation metabolites

2013年第一例

**齐鲁制药的塞拉替尼**

2018年批准的国产小分子创新药

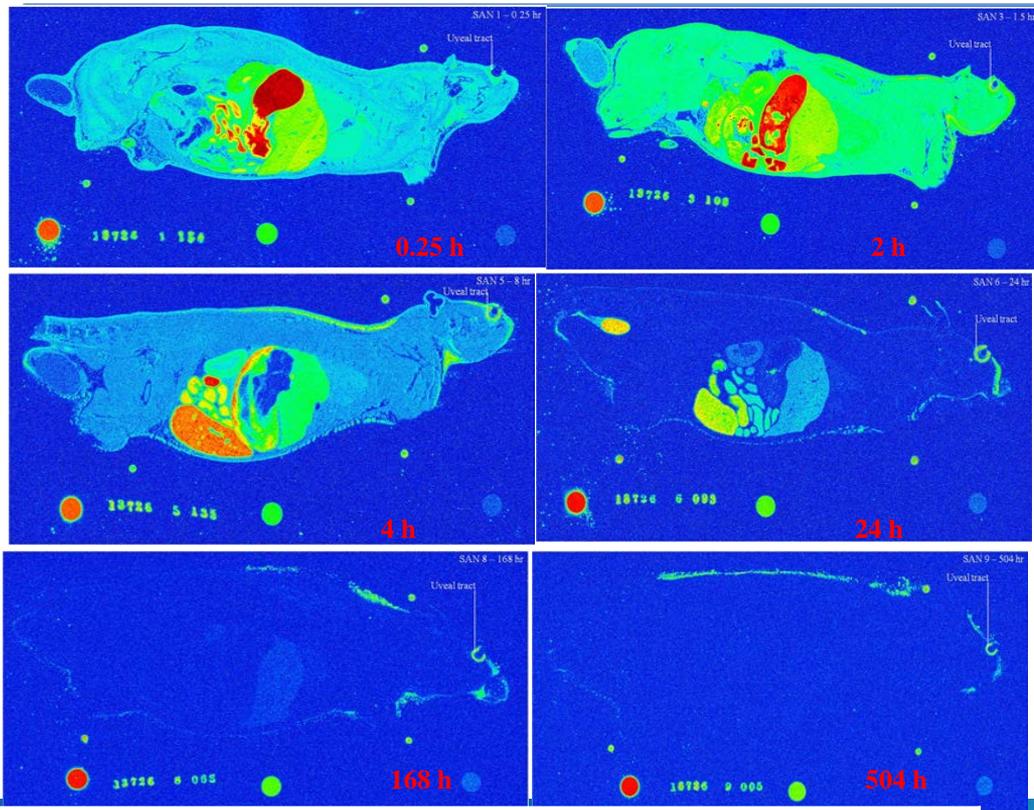
	药企名称	药名	商品名	适应症	上市时间
1	和记黄埔	呋喹替尼	爱优特	转移性结直肠癌	2018年11月25日
2	正大天晴	安罗替尼	福可维	软组织肉瘤	2018年6月1日
3	恒瑞医药	吡咯替尼	艾瑞妮	转移性乳腺癌	2018年8月13日



# 即将上市的国产小分子创新药

排名	公司名称	药物名称	适应症
1	海思科	HSK3486	手术麻醉
2	恒瑞医药	瑞格列汀	糖尿病
3	和记黄埔	索凡替尼	抗癌
4	海正药业	海泽麦布	降血脂
5	诺成健华	奥布替尼	抗癌
6	深圳微芯	西格列他钠	糖尿病





- 药物在动物组织分布
- 药物在体内黑色素结合
- 药物在各组织中清除率估算
- 人体放射性药代研究中放射性剂量评估
- 药物在脑和脑脊液暴露
- 药物在肿瘤组织内分布
- 潜在的药物蓄积部位检测

大鼠单次口服给药碳-14标记化合物后不同时间点整体自显影谱图

遵科技 · 循法规 · 精诚服务  
*Science*      *Regulation*      *Services*

合作共赢  
Wincooperation

致力打造中国一流的医药网



江苏万略医药科技有限公司