

**肽类药物临床药理学研究技术  
指导原则**

**(征求意见稿)**

**2024年6月**

# 目 录

一、概述 .....	1
二、临床药理学特征 .....	1
三、研究考虑因素 .....	2
(一) 免疫原性研究 .....	3
1. 免疫原性风险评估 .....	3
2. 临床免疫原性评估 .....	3
3. 免疫原性临床影响分析 .....	4
(二) 特殊人群研究 .....	4
1. 肝功能不全人群研究 .....	4
2. 肾功能不全人群研究 .....	5
3. 其他人群 .....	6
(三) 药物相互作用研究 .....	6
1. PK 相互作用 .....	6
2. PD 相互作用 .....	8
3. 以临床治疗联合用药为目的的相互作用 .....	8
(四) 人体物质平衡研究 .....	8
(五) QT 研究 .....	9
四、其他考虑 .....	9
(一) 多区域研究的考虑 .....	10
(二) 给药途径 .....	10
(三) 生物分析方法 .....	10
五、参考文献 .....	11

# 1                    肽类药物临床药理学研究技术指导原则

## 2    一、概述

3            肽是由至少 2 个氨基酸通过酰胺键相连形成的化合物。  
4    早期肽类药物多为天然氨基酸构成，如人胰岛素。随着生物  
5    技术的发展，肽类药物有了巨大的发展。近年通过对肽进行  
6    结构修饰和改造获得更肽类药物，为解决临床需求提供了更  
7    多的选择。本指导原则中肽类药物主要指以肽类作为主要药  
8    效学基团的多肽，包括纯天然氨基酸的肽以及常规修饰氨基  
9    酸的肽、聚乙二醇修饰肽、脂肪链修饰肽等，而偶联其他基  
10   团而产生药理作用的药物（如放射性核素偶联药物）不在本  
11   指导原则中讨论。

12           不同结构的肽类药物具有不同的特征，本指导原则基于  
13   肽类药物的特征，阐述该类物质临床药理学研究的技术要求。  
14   旨在为创新型肽类药物的临床药理学研究提供指导和建议。

15           本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随  
16   着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与  
17   更新。应用本指导原则时，建议同时参考药物临床试验质量  
18   管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和  
19   其他已发布的相关指导原则。

## 20   二、临床药理学特征

21           肽类药物药代动力学（PK）特征较复杂，开展肽类药物  
22   研究时应同时考虑小分子化合物和生物制品的特点。

23 胃肠道环境会破坏肽类的结构，所以大多数肽类药物的  
24 给药途径为注射给药。随着药物递送技术的发展，也会有经  
25 口吸入、经鼻腔、皮肤等给药途径。

26 由于肽的大小介于小分子和大蛋白质之间，肽的分布形  
27 式有扩散和对流，相对贡献取决于肽的大小和结构。肽的分  
28 布体积通常很小，并且局限于细胞外空间。肽类通常由内肽  
29 酶代谢，通过外肽酶进一步降解为氨基酸。由于蛋白酶和肽  
30 酶遍布全身，大部分肽的降解速度迅速，在体内停留时间较  
31 短。肝脏代谢一般不在肽的消除中发挥重要作用。然而，某  
32 些肽类药物的 PK 会受肝功能的影响，如通过肝药酶代谢的，  
33 通过胆汁消除的，与血清白蛋白和脂类高度结合的肽类等。  
34 肽类还可经肾脏消除，包括肾小球滤过和肾小管上皮细胞的  
35 重吸收。肽类的分子量大小影响肾脏消除的速率。一些药物  
36 通过修饰，如聚乙二醇化等，会改变体内代谢、排泄特征。

37 有些肽类药物可以与其受体结合，通过受体介导的摄取  
38 和随后的细胞内代谢消除。由于受体数量有限，药物结合和  
39 摄取可以在治疗浓度下达到饱和，因此，常观察到剂量依赖  
40 的非线性药动学特征。

41 肽类药物的研究应遵循《创新药临床药理学研究技术指  
42 导原则》的基本要求。

### 43 **三、研究考虑因素**

44 基于肽类药物的特点，在开展临床药理学研究时应以一

45 些特殊考虑因素予以关注。

## 46 (一) 免疫原性研究

### 47 1. 免疫原性风险评估

48 大多数肽类药物具有潜在的免疫原性，因此，通常应评  
49 估所有肽类药物的免疫原性风险。肽类药物的免疫原性风险  
50 评估与治疗性蛋白相似，涉及了解药物相关因素（如分子大  
51 小和结构）、工艺相关因素（如宿主细胞蛋白）、受试者相  
52 关因素（如生理疾病状态）以及与研究设计和药物应用相关  
53 因素（例如，给药方案、给药途径以及伴随用药）。一般来  
54 说，少于 8 个氨基酸的肽类药物预期不具免疫原性，除非存  
55 在产品杂质或聚合物导致的免疫原性风险。

56 鼓励申请人在研发计划的早期阶段对其产品的免疫原  
57 性风险进行评估，并阐明该风险可能对抗药抗体（ADA）发  
58 生率、滴度、中和活性及其对 PK、药效学（PD）、有效性和  
59 安全性（如临床免疫原性评估）产生的影响。

### 60 2. 临床免疫原性评估

61 首先通过免疫原性风险评估提供基础信息，再对肽类药  
62 物进行多层次临床免疫原性评估。

63 对于具有多个结构域的肽类药物，建议开发多种分析方  
64 法对不同结构域的免疫反应进行监测。

65 对于与内源性蛋白质或肽具有序列同源性的肽类药物，  
66 也可开发一种测定方法来监测肽类药物和内源性物质的

67 ADA 的交叉反应性。建议申请人根据免疫原性风险和临床关  
68 注问题进行分析方法的开发。

### 69 3. 免疫原性临床影响分析

70 临床免疫原性评估目的在于评估 ADAs 对肽类药物的  
71 PK、PD、有效性和安全性的临床影响。特别是应评估受试者  
72 之间（即 ADA 阳性和 ADA 阴性受试者之间）和受试者自身  
73 比较（即 ADA 阳性之前和 ADA 阳性之后）的情况。对于  
74 ADA 检测呈阳性的所有个体受试者，应进一步评估抗体滴度  
75 和中和抗体（NAb）对肽类药物的 PK、PD、有效性和安全性  
76 的影响。

77 具体可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》。

### 78 （二）特殊人群研究

79 本指南中的特殊人群主要包括了与病理因素相关的特  
80 殊人群（如肝功能不全、肾功能不全等），以及生理因素相  
81 关的特殊人群（如老年人、儿科人群、孕妇、哺乳期妇女、  
82 肥胖人群等）。建议结合药物作用机制、适应症、内在因素  
83 的差异等方面，考虑是否需在特殊人群中开展 PK 研究。

#### 84 1. 肝功能不全人群研究

85 肝脏代谢很少在肽的消除中发挥重要作用。然而，在某  
86 些情况下，肝功能损伤会显著影响某些肽类药物的 PK，如通  
87 过肝药酶代谢（ $\geq 25\%$ ），或原形或活性代谢产物从胆汁消  
88 除（ $\geq 25\%$ ），或与血清白蛋白和脂类高度结合，此时应评

89 估肝功能损伤对 **PK** 的影响。此外，通过某些结构修饰获得的  
90 的肽类药物（例如环孢素等环肽）可能使其易于被肝药酶大  
91 量代谢，应评估肝功能损伤对 **PK** 的影响。

92 当肽类药物以肝脏为靶器官时，由于肝功能的变化可导  
93 致 **PD** 变化。因此在适当可行的情况下，应包括对 **PD** 的评  
94 价。存在靶点介导的药物处置（**TMDD**）的肽类药物，由于  
95 肝功能不全患者靶点表达的变化，可能会改变此类药物的  
96 **PK** 和 **PD**。在适当可行的情况下，应考虑进行 **PK** 和 **PD** 的  
97 评估。

98 肝功能不全人群研究可参考《肝功能损害患者的药代动  
99 力学研究技术指导原则》等相关指导原则。

## 100 **2. 肾功能不全人群研究**

101 肽类药物根据分子量的大小在肾脏中可通过两种形式  
102 消除，分子量较大的肽类药物经肾小球滤过后通过内吞作用  
103 和溶酶体降解，水解成分子量更小的肽和氨基酸；分子量较  
104 小的肽类药物经肾小球滤过后被近端小管刷状缘膜上的外  
105 肽酶水解为氨基酸，然后重吸收进入体循环或降解为分子量  
106 更小的肽并转运至近端小管上皮细胞内水解。

107 分子量越小受肾脏功能影响越显著，分子量小于 **69kDa**  
108 的肽类药物通常可经肾脏消除，建议对分子量小于 **69kDa** 的  
109 肽类药物进行研究，以评估肾功能损伤对 **PK** 的影响。

110 肾功能不全人群研究可参考《肾功能不全患者药代动力

111 学研究技术指导原则（试行）》等相关指导原则。

### 112 **3. 其他人群**

113 由于老年人、儿科人群、孕妇、哺乳期妇女、肥胖人群  
114 等特殊人群的生理学功能可能与常规人群存在一定差异，所  
115 以可能在 PK 方面存在差异，进而影响到临床剂量调整和安全  
116 性。如有必要，应考虑开展特殊人群的 PK 研究。

## 117 **（三）药物相互作用研究**

### 118 **1. PK相互作用**

#### 119 **1.1 作为 CYP 酶和转运体底物的肽类药物**

120 一般来说，肽类药物主要通过蛋白水解酶或水解酶代谢  
121 （如内肽酶、氨基肽酶和羧肽酶），或经化学修饰防止降解，  
122 或细胞色素 P450（CYP450）酶并不参与代谢。因此，肽类药  
123 物的处置预计不会受到 CYP450 酶抑制剂或诱导剂的影响。  
124 同样，外排转运体（如 P-gp 和 BCRP）或肝脏摄取转运体（如  
125 OATP1B1 和 OATP1B3）或肾脏摄取转运体（如 OAT1、OAT3、  
126 OCT2、MATE1 和 MATE2/K）的调节，通常对肽类药物的  
127 PK 不具有显著影响。某些情况下，肽类药物是某些肽转运体  
128 或氨基酸转运体的底物时，可能会受到药物相互作用的影响。

129 然而，肽类药物的结构修饰（例如环孢素等环肽），可能  
130 使其易受 CYP450 酶介导的代谢和转运体介导的处置。当肝  
131 脏代谢和/或胆汁消除的药物清除率  $\geq$  总清除率的 25%，和/



132 或药物的靶器官是肝脏时，建议提供与 CYP450 和转运体相  
133 关的体外研究结果。

134 此外，肾主动分泌清除率  $\geq$  药物总清除率 25% 的药物和  
135 /或具有肾毒性的药物，可能也需要提供其是否为肾脏转运体  
136 底物的体外评估结果。

137 建议在研发早期提供研究计划及其合理性分析，以评估  
138 肽类药物是否为 CYP450 酶和药物转运体的底物。

## 139 **1.2 作为 CYP450 酶和转运体的抑制剂和诱导剂的肽类** 140 **药物**

141 一般来说，肽类药物预计不会对 CYP450 酶和药物转运  
142 体产生显著影响。但是肽类药物的结构修饰（例如环孢素）  
143 可能导致对 CYP450 酶和药物转运体的调节。此外，还存在  
144 肽类间接影响 CYP450 酶或转运体的情况。例如，生长抑素  
145 类似物（例如兰瑞肽和奥曲肽），通过调节 CYP 酶的表达间  
146 接减少（或可能减少）联合用药药物的清除率。

## 147 **1.3 其他机制**

148 某些肽类药物因其作用机制可能会改变伴随药物的 PK。  
149 例如，胰高血糖素样肽-1（GLP-1）受体激动剂（如艾塞那肽  
150 和利拉鲁肽等）可延迟伴随使用口服药物的胃排空。因此，  
151 肽类药物的作用机制可能影响伴随用药的 PK 时，建议将肽  
152 类药物作为促变药进行评估。

153 口服途径给药的肽类药物在与调节或改变胃酸的相关  
154 药物合用时，胃酸的变化可能会改变胃 pH 值、胃蛋白酶的  
155 活性，进而影响到肽类药物的稳定性和 PK 特征，建议将肽  
156 类药物作为受变药进行评估。

## 157 **2. PD相互作用**

158 当一种药物的药理作用被另一种药物的药理作用改变  
159 时，肽类药物可能会表现出与联合用药的 PD 相互作用，例  
160 如，抗利尿激素与儿茶酚胺类联合使用可导致平均动脉压和  
161 其它血液动力学参数的累加效应。鼓励申请人探索开展 PD  
162 的药物相互作用评估。

## 163 **3. 以临床治疗联合用药为目的的相互作用**

164 对于某种疾病在临床治疗中经常存在与 1 种及以上固定  
165 类别药物联合用药的情况，建议结合临床治疗实践，建议进  
166 行肽类药物和其联合用药的药物药物相互作用研究。

167 对创新型肽类药物的药物相互作用评估，建议参考《药  
168 物相互作用研究技术指导原则（试行）》相关要求。

## 169 **（四）人体物质平衡研究**

170 肽类药物在体内降解为氨基酸后参与体内氨基酸循环，  
171 通常不需要进行人体物质平衡研究。一些特殊情况下，例如  
172 含有新的非天然氨基酸或有机连接基团的肽类药物，由于可  
173 能存在未知的氨基酸代谢途径或因未知的代谢产物带来的  
174 安全性风险，仍需进行人体物质平衡研究表征其代谢和排泄

175 特征。

176 人体物质平衡研究可参考《放射性标记人体物质平衡研  
177 究技术指导原则》等相关指导原则。

#### 178 (五) QT研究

179 仅由天然氨基酸组成的肽类直接与离子通道产生相互  
180 作用的可能性较低,通常不需要开展全面 QT 和/或 C-QTc 研  
181 究,但如果基于机制考虑或临床/非临床研究的数据表明肽类  
182 药物存在致心律失常的风险时,则建议进行 QT 研究。

183 开展临床 QT 评估的时间计划和程度取决于肽类药物的  
184 整体风险/获益概况。

185 QT 研究可参考《ICH-E14: 非抗心律失常药物 QT/QTc  
186 间期延长及致心律失常潜力的临床评价》、《ICH-E14/S7B:  
187 QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床和非临床评  
188 价问答》等。

#### 189 四、其他考虑

190 由于肽类药物的特殊性,其临床药理学研究思路需同  
191 时考虑小分子化学药和生物制品研发特点。根据《创新药临  
192 床药理学研究技术指导原则》,如果未开展某项临床药理学  
193 研究,需在申报资料中充分阐述科学合理性和原因,同时在  
194 起草的说明书中撰写相关结果或其科学考虑等。

195 鼓励申请人结合产品特征尽早制订研究计划,必要时可  
196 与监管机构讨论。

### 197 (一) 多区域研究的考虑

198 在不同区域开展的肽类药物临床研究，需根据《ICH-E5：  
199 接受国外临床资料的种族影响因素》评估不同区域人群的内  
200 在和外在因素影响的差异。天然氨基酸肽类，一般通过内肽  
201 酶和外肽酶代谢，代谢和消除过程在不同区域人群间无显著  
202 差异。而某些肽类药物，经过结构修饰，可能在不同区域人  
203 群中存在暴露差异，如发现差异，需阐明该差异对临床有效  
204 性和安全性的影响。同时，需关注不同区域人群间的靶点表  
205 达及分布的差异。

206 如涉及到多区域研究，可参考《ICH-E17：多区域临床试  
207 验计划与设计的一般原则指导原则》相关要求。

### 208 (二) 给药途径

209 由于胃肠道蛋白酶和肽酶的降解作用，传统肽类药物多  
210 采用注射给药方式，但是随着制剂技术和药物递送系统技术  
211 的发展，还出现了口服、颊膜、鼻腔、肺内和经皮给药等给  
212 药方式，此时应关注给药途径对肽类药物 PK 的影响。

213 对于口服途径或存在口服吸收的肽类药物，食物影响可  
214 能是重要影响因素，建议进行相应评估，具体内容可参考《新  
215 药研发过程中食物影响研究技术指导原则》要求。

### 216 (三) 生物分析方法

217 肽类药物常用的生物样品分析方法主要有配体结合分  
218 析法（LBA）和液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）。建议

219 根据肽类药物特征，开发合适的分析方法，相关的方法学验  
220 证应遵循《ICH-M10: 生物分析方法验证及样品分析》基本  
221 要求。

## 222 **五、参考文献**

223 1. 国家药品监督管理局. 创新药临床药理学研究技术指导  
224 原则. 2021-12.

225 2. 国家药品监督管理局. 治疗性蛋白药物临床药代动力学  
226 研究技术指导原则. 2021-02.

227 3. 国家药品监督管理局. 药物相互作用研究技术指导原则  
228 (试行). 2021-01.

229 4. 国家药品监督管理局. 药物免疫原性研究技术指导原则.  
230 2021-03.

231 5. 国家药品监督管理局. 肝功能损害患者的药代动力学研  
232 究技术指导原则. 2012-05.

233 6. 国家药品监督管理局. 肾功能不全患者药代动力学研究  
234 技术指导原则(试行). 2022-01.

235 7. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指导原  
236 则. 2020-12.

237 8. 国家药品监督管理局. 新药研发过程中食物影响研究技  
238 术指导原则. 2021-12.

239 9. 国家药品监督管理局. 放射性标记人体物质平衡研究技  
240 术指导原则. 2024-01.

- 241 10. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology  
242 Considerations for Peptide Drug Products. Guidance for Industry.  
243 2023-12.
- 244 11. ICH-E5. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical  
245 data E5(R1). 1998.02.
- 246 12. ICH-M10. Bioanalytical Method Validation and Study  
247 Sample Analysis. 2022.05.
- 248 13. ICH-E14. Clinical Evaluation of QT/QTc Interval  
249 Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-  
250 Antiarrhythmic Drugs. 2005.05.
- 251 14. ICH-E14/S7B. Clinical and Nonclinical Evaluation of  
252 QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential--  
253 Questions and Answers. 2022.02.
- 254 15. ICH-E17. General principle on planning and Designing  
255 Multi-Regional Clinical Trials. 2017.11.
- 256 16. Muttenthaler M, King GF, Adams DJ, et al. Trends in peptide  
257 drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, Apr; 20(4):309-325.
- 258 17. He MM, Zhu SX, Cannon JR, et al. Metabolism and excretion  
259 of therapeutic peptides: current industry practices, perspectives,  
260 and recommendations. *Drug Metabolism and Disposition*, 2023,  
261 51(11): 1436-1450.