

肽类药物临床药理学研究 技术指导原则

2024年12月

目 录

一、概述	1
二、临床药理学特征	1
三、研究考虑因素	3
(一) 免疫原性研究	3
1. 免疫原性风险评估	3
2. 临床免疫原性评估及临床影响分析	4
(二) 特殊人群研究	4
1. 肝功能不全人群	5
2. 肾功能不全人群	6
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. 常用临床治疗联合用药的相互作用	8
(四) 人体物质平衡研究	9
(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	11
五、参考文献	11

肽类药物临床药理学研究技术指导原则

一、概述

肽是由至少 2 个氨基酸通过酰胺键相连形成的化合物。早期肽类药物多为天然氨基酸构成，如人胰岛素。随着生物技术的发展，肽类药物有了巨大的发展。近年通过结构修饰和改造获得多种肽类药物，为解决临床需求提供了更多的选择。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酸的肽、聚乙二醇修饰肽、脂肪链修饰肽等，而偶联其他基团而产生药理作用的药物（如放射性核素偶联药物）不在本指导原则中讨论。

不同结构的肽类药物具有不同的特征，本指导原则基于肽类药物的特征，阐述该类物质临床药理学研究的技术要求。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。

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

二、临床药理学特征

肽类药物药代动力学（pharmacokinetics, PK）特征较复杂，开展肽类药物研究时应同时考虑肽分子的结构特征。如

果该肽类药物仅含天然氨基酸，体内吸收、分布、代谢、排泄特征较明确，一般不需开展研究对上述 PK 特征进行说明。如果该肽类药物含有非天然氨基酸或有机连接基团，应予以关注。含有尚未批准的非天然氨基酸或有机连接基团的肽类药物，需提供充分的数据，阐明其在体内的行为，以支持安全性评价。

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

肽类药物的分子大小介于小分子和蛋白质之间，这决定了其在体内的分布特性。肽类药物在体内的分布形式主要包括扩散和对流，这两种分布形式的相对贡献取决于肽的大小和结构。

肽类通常由内肽酶代谢，通过外肽酶进一步降解为氨基酸。由于蛋白酶和肽酶遍布全身，大部分肽的降解速度迅速，在体内停留时间较短。肝脏代谢一般不在肽的消除中发挥重要作用。然而，某些肽类药物的 PK 会受肝功能的影响，如通过肝药酶代谢的，通过胆汁消除的，与血清白蛋白和脂类高度结合的肽类等。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重吸收。肽类的分子量大小影响肾脏消除的速率。一些药物通过修饰，如聚乙二醇化等，会改变体内代谢、排泄特征。

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

肽类药物的研究应遵循《创新药临床药理学研究技术指导原则》的基本要求。

三、研究考虑因素

基于肽类药物的特点，在开展临床药理学研究时应对一些特殊考虑因素予以关注。

(一) 免疫原性研究

1. 免疫原性风险评估

大多数肽类药物具有潜在的免疫原性，因此，通常应评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评估与治疗性蛋白相似，包括对药物相关因素（如分子大小和结构）、工艺相关因素（如宿主细胞蛋白）、受试者相关因素（如生理疾病状态）以及与研究设计和药物应用相关因素（例如，给药方案、给药途径以及伴随用药）的综合考量。除非存在产品杂质或聚合物导致的免疫原性风险，一般而言，少于8个氨基酸的肽类药物预期不具免疫原性。

鼓励申请人在研发计划的早期阶段对其产品的免疫原性风险进行评估，并通过获得抗药抗体（anti-drug antibody, ADA）的发生率、滴度、存续时间、中和能力数据，阐明免

疫原性对 PK、药效学（pharmacodynamics, PD）、有效性和安全性（如临床免疫原性评估）可能产生的影响。

2. 临床免疫原性评估及临床影响分析

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

对于具有多个结构域的肽类药物，建议开发多种分析方法对不同结构域的免疫反应进行监测。对于与内源性蛋白质或肽具有序列同源性的肽类药物，也可开发一种测定方法来监测肽类药物和内源性物质的 ADA 的交叉反应性。建议申请人根据免疫原性风险和临床关注问题进行分析方法的开发。

临床免疫原性评估目的在于评估 ADAs 对肽类药物的 PK、PD、有效性和安全性的临床影响。特别是应评估受试者之间（即 ADA 阳性和 ADA 阴性受试者之间）和受试者自身比较（即 ADA 阳性之前和 ADA 阳性之后）的情况。对于 ADA 检测呈阳性的所有个体受试者，建议进一步评估抗体滴度和中和抗体（neutralizing antibodies, NAb）对肽类药物的 PK、PD、有效性和安全性的影响。具体可参考《药物免疫原性研究技术指导原则》。

（二）特殊人群研究

本指南中的特殊人群主要包括了与病理因素相关的特殊人群（如肝功能不全、肾功能不全等），以及生理因素相

关的特殊人群（如老年人、儿科人群、孕妇、哺乳期妇女、肥胖人群等）。建议结合药物作用机制、适应症、内在因素的差异等方面，考虑是否需在特殊人群中开展PK研究。

1. 肝功能不全人群

肽类通常由内肽酶代谢，内肽酶在体内分布广泛，一般不限于代谢消除相关的器官，因此，通常肝脏代谢很少在肽类药物的清除中发挥重要作用。但在某些情况下，肝功能损伤会显著影响某些肽类药物的 PK，如通过肝药酶代谢（ $\geq 20\%$ ），或原形或活性代谢产物从胆汁消除（ $\geq 20\%$ ），或与脂类基团结合的肽类药物可与血清白蛋白和脂类高度结合（清除率可能受到血清白蛋白和脂类水平的影响），此时应评估肝功能损伤对 PK 的影响。此外，通过某些结构修饰获得的肽类药物可能使其更易于被肝药酶大量代谢，应评估肝功能损伤对 PK 的影响。

当肽类药物以肝脏为靶器官时，由于肝功能的变化可导致 PD 变化。因此在适当可行的情况下，应包括对 PD 的评价。存在靶点介导的药物处置(target mediated drug disposition, TMDD)的肽类药物，由于肝功能不全患者靶点表达的变化，可能会改变此类药物的 PK 和 PD。在适当可行的情况下，应考虑进行 PK 和 PD 的评估。肝功能不全人群研究可参考《肝功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则》等相关指导原则。

2. 肾功能不全人群

肽类药物根据分子量的大小在肾脏中可通过两种形式消除，分子量较大的肽类药物经肾小球滤过后通过内吞作用和溶酶体降解，水解成分子量更小的肽和氨基酸；分子量较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更小的肽并转运至近端小管上皮细胞内水解。

分子量越小受肾脏功能影响越显著，肽类药物通常可经肾脏消除，建议对肽类药物进行研究，以评估肾功能损伤对PK的影响。肾功能不全人群研究可参考《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则（试行）》等相关指导原则。

3. 其他人群

由于老年人、儿科人群、孕妇、哺乳期妇女、肥胖人群等特殊人群的生理学功能可能与常规人群存在一定差异，所以可能在PK方面存在差异，进而影响到肽类药物的临床有效性和安全性。如有必要，应考虑开展特殊人群的PK研究，以支持临床剂量调整。

（三）药物相互作用研究

1. PK相互作用

1.1 作为CYP酶和转运体底物的肽类药物

通常情况下，肽类药物主要通过蛋白水解酶或肽酶代谢（如内肽酶、氨基肽酶和羧肽酶），或经化学修饰防止降解，

而不被细胞色素 P450 (CYP450) 酶代谢。因此, 肽类药物的处置预计不会受到 CYP450 酶抑制剂或诱导剂的影响。同样, 外排转运体 (如 P-gp 和 BCRP) 或肝脏摄取转运体 (如 OATP1B1 和 OATP1B3) 或肾脏摄取转运体 (如 OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 和 MATE2/K) 的调节, 通常对肽类药物的 PK 不具有显著影响。某些情况下, 肽类药物是某些肽转运体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。

然而, 肽类药物的结构修饰, 可能使其易受 CYP450 酶介导的代谢和转运体介导的处置。当肝脏代谢和/或胆汁消除的药物清除率 \geq 总清除率的 25%, 和/或药物的靶器官是肝脏时, 建议提供与 CYP450 酶和转运体相关的体外研究结果。

此外, 肾主动分泌清除率 \geq 药物总清除率 25% 的药物和/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底物的体外评估结果。

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

1.2 作为 CYP450 酶和转运体的抑制剂和诱导剂的肽类药物

一般而言, 肽类药物预计不会对 CYP450 酶和药物转运体产生显著影响。但是肽类药物的结构修饰可能导致对 CYP450 酶和药物转运体的调节。此外, 还存在肽类间接影响 CYP450 酶或转运体的情况。例如, 生长抑素类似物 (例

如兰瑞肽和奥曲肽), 通过调节 CYP 酶的表达间接减少 (或可能减少) 联合用药药物的清除率。

1.3 其他机制

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

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

2. PD相互作用

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

3. 常用临床治疗联合用药的相互作用

对于某种疾病在临床治疗中经常存在与 1 种及以上药物联合用药的情况, 建议结合临床治疗实践, 评估肽类药物和其联合用药的药物相互作用的影响。

对肽类药物的药物相互作用评估，建议参考《药物相互作用研究技术指导原则（试行）》和《ICH-M12: 药物相互作用研究》等相关要求。

（四）人体物质平衡研究

由天然氨基酸组成的肽类药物在体内降解为氨基酸后参与体内氨基酸循环，通常不需要进行人体物质平衡研究。一些特殊情况下，例如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安全性风险，建议进行人体物质平衡研究表征其代谢和排泄特征。人体物质平衡研究可参考《放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则》等相关指导原则。

（五）QT研究

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

开展临床 QT 评估的时间计划和程度取决于肽类药物的整体风险/获益概况。QT 研究可参考《ICH-E14: 非抗心律失常药物 QT/QTc 间期延长及致心律失常潜力的临床评价》、

《ICH-E14/S7B: QT/QTc 间期延长及潜在致心律失常作用的临床和非临床评价问答》等。

四、其他考虑

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

鼓励申请人结合产品特征尽早制订研究计划，必要时可与监管机构讨论。

（一）多区域研究的考虑

在不同区域开展的肽类药物临床研究，需根据《ICH-E5: 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在和外在因素影响的差异。天然氨基酸肽类，一般通过内肽酶和外肽酶代谢，代谢和消除过程在不同区域人群间无显著差异。而某些肽类药物，经过结构修饰，可能在不同区域人群中存在暴露差异，如发现差异，需阐明该差异对临床有效性和安全性的影响。同时，需关注不同区域人群间的靶点表达及分布的差异。如涉及到多区域研究，可参考《ICH-E17: 多区域临床试验计划与设计的一般原则指导原则》相关要求。

（二）给药途径

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

和/或 PD 的影响。

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

（三）生物分析方法

肽类药物常用的生物样品分析方法主要有配体结合分析法（ligand binding assays, LBA）和液相色谱-串联质谱法（LC-MS/MS）等。建议根据肽类药物特征，开发合适的分析方法，相关的方法学验证应遵循《ICH-M10: 生物分析方法验证及样品分析》基本要求。

五、参考文献

1. 国家药品监督管理局. 创新药临床药理学研究技术指导原则. 2021.
2. 国家药品监督管理局. 治疗性蛋白药物临床药代动力学研究技术指导原则. 2021.
3. 国家药品监督管理局. 药物相互作用研究技术指导原则（试行）. 2021.
4. 国家药品监督管理局. 药物免疫原性研究技术指导原则. 2021.
5. 国家药品监督管理局. 肝功能损害患者的药代动力学研究技术指导原则. 2012.
6. 国家药品监督管理局. 肾功能不全患者药代动力学研究

- 技术指导原则（试行）. 2022.
7. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指导原则. 2020.
 8. 国家药品监督管理局. 新药研发过程中食物影响研究技术指导原则. 2021.
 9. 国家药品监督管理局. 放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则. 2024.
 10. U.S. Food and Drug Administration. Clinical Pharmacology Considerations for Peptide Drug Products. Guidance for Industry. 2023.
 11. ICH-E5. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data E5(R1). 1998.
 12. ICH-M10. Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis. 2022.
 13. ICH-M12. Drug Interaction Studies. 2021.
 14. ICH-E14. Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005.
 15. ICH-E14/S7B. Clinical and Nonclinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential--Questions and Answers. 2022.
 16. ICH-E17. General principle on planning and Designing Multi-Regional Clinical Trials. 2017.