

纳入零期临床试验的创新药研发新范式

A new paradigm for novel drug development incorporating Phase 0 clinical trial

林妍^{1a,b}, 梁巧惠^{1c},
姜志霞^{1d,2}, 蔡静^{1a,3},
王广基^{1b}, 杨劲^{1e}

(1. 中国药科大学, a. 基础医学与临床药理学学院; b. 多靶标天然药物全国重点实验室; c. 国际医药商学院; d. 理学院; e. 药学院, 江苏 南京 210009; 2. 上海观合医药科技股份有限公司, 上海 200433; 3. 新疆医科大学 第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830028)

LIN Yan^{1a,b}, LIANG Qiao-hui^{1c},
JIANG Zhi-xia^{1d,2}, CAI Jing^{1a,3},
WANG Guang-ji^{1b}, YANG Jin^{1e}

(1a. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy; b. State Key Laboratory of Natural Medicines; c. School of International Pharmaceutical Business; d. School of Science; e. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China; 2. Shanghai Guanhe Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Shanghai 200433, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830028, Xinjiang Uyghur Autonomous Region, China)

基金项目: 中国工程院战略研究与咨询基金资助项目(学部重点项目)(2023-XZ-88); 中国药品监督管理局研究基金资助课题(2023-Y-Y-008)

作者简介: 林妍(1992-), 女, 博士, 主要从事临床药理学与药物代谢动力学的工作和研究

通信作者: 杨劲, 教授, 博士生导师
Tel: 13901596584
E-mail: cpu_yj@163.com

摘要: 新药研发失败率高, 需要在快速推进、降低开发风险与成本和科学决策之间取得平衡, 就要做到“两个尽早”: 尽早廉价淘汰可能失败的药物, 尽早获取关键证据, 提升后续研发信心, 即“Quick win, fast fail”理念。零期临床作为一种早期探索性研究工具, 具有剂量低、周期短、受试者少、申报要求灵活的特点, 主要用于快速评估候选药物是否具体进一步开发的潜力, 更高效地筛选和开发有潜力的候选药物。零期临床策略需要多种特定的技术和人才, 包括放射性药物标记技术、高灵敏度分析技术、成像技术、药代动力学和药效学建模、伦理审查和受试者招募, 以及多学科团队协作和高度专业化的研究机构。这些技术和人才的有效整合和协作是零期临床研究成功的关键。本文主要介绍了纳入零期临床新药研发新范式的获益-风险评估策略、所需技术、申报要求、及应用案例分析。

关键词: 零期临床; 药品获益-风险评估; 药品研发策略; 微量浓度检测分析技术; 案例分析; 探索性研究用新药

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.04.018

中图分类号: R969 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)04-0565-08

Abstract: Novel drug research and development has high failure rate and “a narrow escape from death”, which needs to strike a balance between rapid progress, development risk and cost reduction and scientific decision-making, it is necessary to achieve “two early”: eliminate drugs that may fail as early as possible with little investment, obtain key evidence as early as possible to enhance confidence in subsequent research and development, which is also known as “Quick win, fast fail” concept. Phase 0 clinical trial, as an early exploratory research tool, has the characteristics of low dose, short cycle, small number of subjects, and flexible application requirements. It is mainly used to rapidly evaluate the potential of drug candidates for further development, and more efficiently screen and develop potential drug candidates. The Phase 0 clinical trial strategy requires a variety of specific technologies and qualified personnel, including radiopharmaceutical labeling techniques, high-sensitivity analysis techniques, imaging techniques, pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling, ethical review and subject recruitment, as well as multidisciplinary team collaboration and highly specialized research institutions. The effective integration and collaboration of these technologies and personnel is the key to the success of Phase 0 clinical trial. This paper mainly introduces the benefit-risk assessment strategy, required technologies, application requirements,

and case analysis of the new paradigm for novel drug development incorporating phase 0 clinical trial.

Key words: phase 0 clinical trial; drug benefit – risk assessment; drug development strategy; micro – concentration detection and analysis technology; case analysis; exploratory investigational new drug

全球新药研发持续面临高投入、低产出的困局,传统序贯开发模式需待 I/II 期完成后才能综合评估化合物的成药性及初步的有效性安全性,然而 II 期淘汰率近 70%^[1],使得开发风险贯穿整个研发周期,成本高昂且效率低下。21 世纪初,欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)^[2]、美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)^[3]、国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)^[4]相继颁布相关指南,提出零期临床试验的监管框架,以期实现“Quick win, fast fail”理念的决策优化,将药物开发风险识别与决策节点前置,力争在早期阶段就能及时淘汰潜质不足的分子,同时加速推进具有前景的候选药物,从而提升整体研发成功率与资源配置效率。我国创新药研发已然进入 2.0 时代,但零期临床理念尚未真正落地、相应的资源配套与政策支持仍不完善。面对新靶点/新疗法(双新)的验证需求,亟需构建包含零期临床试验的研发新范式,并建立与之配套的早期获益 – 风险评估体系。本文系统阐述零期临床新范式的理论基础、关键技术、典型应用案例及相关指导原则,以期优化我国创新药研发策略提供科学依据。

1 零期临床试验的理论基础及战略价值

新技术与新方法的出现为药物的开发提供了更多的可能,也让药物开发正处于范式转变中,微剂量试验等创新方法的应用将变得越来越重要。微剂量的药物临床研发方式:即在 I 期临床之前引入更低剂量(通常每人 $\leq 100 \mu\text{g}$,远小于治疗剂量)的首次人体试验,又称为零期临床试验。采用微剂量策略的零期临床试验旨在更早阶段获取候选药物的关键特征,降低后续开发阶段的淘汰率,节省大量的研发成本。

所谓候选药物的关键特征,通常指对于新靶点、新疗法,需要对“干预靶点产生预期临床疗效”、“药物成药性”进行概念验证。概念验证是对某些想法的一个较短而不完整的实现,以证明其可行性,示范其原理,目的是为了验证一些概念和理论,最初用于计算机领域。后来用于指将研究人员的创意或成果转化可为初步彰显其潜在商业价值的技术雏形,并对那

些不具备商业开发前景的设想加以淘汰,从而增强研究成果对风险资本的吸引力,提高科技成果转化效率。药品开发过程中,对药品关键特征,需要系统、持续收集证据,在关键里程碑节点,跨学科进行整合,动态评估其对临床获益风险的影响,并进行决策。其评估具有阶段性、时效性,见图 1。

为了提高药物临床研发成功率,我们常规采用分阶段试验的方式,逐一开展试验进行概念验证和优化,累积证据,在不同里程碑节点进行决策。总结来讲,药物开发的基本逻辑主要回答 4 个关键概念假设:①进入人体临床试验前,完成药物的“生物学合理性、足够安全性”假设的验证;②在临床 I 期试验中进行药物成药性假设的验证,即证明在人体可耐受的剂量下,有足够高的暴露能激活下游通路;③临床 II 期中进行有效性假设验证,证明药物可以干预靶点并能产生有效性;④临床 III 期进行优效性假设,证明比现有治疗更优。依据申请人个人信念和偏好在以上关键节点进行决策,或廉价淘汰不理想的药物,或为进入下一阶段提升信心。这即是新药研发制胜的核心指导思想——“两个尽早”:尽早廉价淘汰可能失败的药物,及时止损;尽早获取关键证据,提升后续研发信心,即“Quick win, fast fail”理念^[5]。要实现“两个尽早”就需要快速回答两个关键概念假设——有效性假设和成药性假设。在强调时序性的传统新药创制范式中,这两个假设的回答需要在 I/II 期临床试验完成后才能判断药物是否值得继续开发,从 I 期进入 II 期的转化成功率为 63.2%;然而,II 期成功率却很低,能推进到 III 期的比例小于 1/3^[1,6]。III 期进入 NDA 的成功率为 58.1%;而获批至最终上市的成功率仅 9.6%^[7]。零期临床理念整合了不同的技术,针对初步可转化的产品进行概念拆分与验证,以周期短、投入少、风险低的特点能在药物临床开发早期回答这两个关键概念假设,获取药物获益 – 风险评估的关键证据,推动原始创新的快速转化,降低常规药物开发路径中早期研发的不确定性。

数据显示,过去 30 年,尽管用了数百种有效策略来大大改进药物研发中的每一步,但抗肿瘤药物研发的失败率仍然一直高达 95%,并无任何改善,仍面临“高投入、高风险、高淘汰率、长周期”的挑战。不断增加策略与标准,却无法提高研发成功率,可能陷入了

“幸存者偏差”,过于关注次要问题,而忽视了关键因素^[8]。而关键因素的验证可考虑使用零期临床进行快速概念拆分、验证,并为改进药物研发流程提供科学依据。

零期临床试验的概念已提出多年,但在国内却鲜有应用。究其原因国内药物开发多以 *me-too/me-better* 的小分子药物为主,药物开发路径相对成熟,靶点的有效性亦被证明。近年,我国本土新药突飞猛进,根据《2024 年度药品审评报告》统计,在我国获批创新药数量达到 57 个,和 FDA 批准新药数量相当^[9]。这其中,新疗法(例如生物制剂、细胞疗法和基因疗法、RNA 疗法等)的批准数量有所增加,并预计未来将出现强劲增长。可见,发掘新靶点、新疗法是阶段性发展的必由之路。在面对“双新——新靶点、新疗法”时,影响药物临床评价的混杂因素更多,其中一个微小特征的改变将带来千差万别的瀑布式变化,使其临床验证的难度陡然上升,此时零期临床试验的价值更高。

此外,针对每个新靶点,尝试用不同的新疗法加以探索与验证,将得到矩阵级别的数据,更需要在药物开发的早期阶段提供关键信息、筛选出有潜力的疗法或药物候选化合物,以提高整个药物研发过程的效率。因此,创新药发展浪潮下,普及零期临床试验是当前药物研发领域的一种趋势,有助于推动药物研发的科学化、高效化和人性化。

2 药品“获益-风险”评估的底层逻辑与常规开发路径

现阶段的药品开发需要坚持以“临床价值”为导向,真正体现其临床优势。药品开发是一个非常耗时费力的过程,经过全世界监管和医药工业数十年互动博弈和演变,逐渐形成了相对固定的行业范式,通常包括以下几个步骤:

①靶点发现和验证:确定和验证疾病相关的靶点;了解靶点的功能和机制。

②先导化合物发现和优化:使用高通量筛选或其他方法筛选化合物以识别靶点抑制剂或激动剂,并以先导化合物为基础优化亲和力和特异性,以及药代特征,并减少毒性和脱靶效应。

③临床前研究:在动物模型中进行安全性、毒性和药效学研究,确定安全剂量范围和给药途径。临床前研究阶段,甚至在药物候选物被选出之前,完成原理验证(*proof of principle*, PoP),主要目的是验证药物作用机制的基本原理,即药物是否按照预期的方式在生物学层面上起作用,关注于科学原

理的正确性,并为进一步选择和优化药物候选物提供科学依据。

④新药研究申请(*investigational new drug*, IND):向监管机构提交 IND(新药临床研究默认许可),描述药品的安全性、药效和制造信息。

⑤I 期临床试验:在健康受试者中评估药品的安全性、耐受性和药代动力学特征,确定最大耐受剂量。I 期临床试验是为了完成药物作用机制的证明(*proof of mechanism*, PoM),在健康人体内通过给予该药,能看到干预靶点后下游信号通路改变进而带来的作用机制证明。

⑥II 期临床试验,在少数患者中评估药品的疗效和进一步评估安全性,并探索剂量-效应关系。截止 II 期临床试验主要完成概念验证(*proof of concept*, PoC),证明候选药物是否具有预期的药理作用及有效性,即在可接受的临床终点上产生有意义的临床变化(对患者临床终点指标的影响)。

⑦III 期临床试验:在大规模患者群体中进行随机对照试验,比较药品与安慰剂或标准疗法的疗效和安全性,通常需要达到优效性结果才可能上市。

⑧新药上市申请(*new drug application*, NDA):向监管机构提交 NDA,并提供临床试验数据、安全性信息和制造信息。

⑨上市后研究:在药品上市后继续监测其安全性和有效性。

3 纳入零期临床试验的研发新范式

零期临床试验中,给药剂量通常是产生药理作用剂量的 1% 或未观察到不良反应的剂量(*no observed adverse effect level*, NOAEL)的 1%,最大剂量不超过 100 μg ,对于蛋白质类制剂微剂量的最大值应小于 30 nmol,研究只需少量受试患者(10~15 例或更少例数),试验期较短(如 7 d 或更短)。一般推荐零期试验与 I 期试验的准备工作同时进行,图中示例用 3 个月的 2 个种属长毒实验时间,相比传统方法能明显更快提供人体数据以做进一步决策,见图 1。零期临床的长毒实验时间需根据药物类型(如小分子、生物制品)和具体指导原则调整,中国目前缺乏针对零期临床试验长毒实验的具体指导原则,需要制定相应的指导原则来加以规范。

零期临床的优势是在更昂贵的人体试验阶段之前,根据人类获得的数据尽早做出开发决策,而不是单单完全依赖动物和体外数据。零期研究不仅能够提供独特的基于人体的药代动力学(*pharmacokinetic*, PK)数据,还能提供珍贵的组织分布、靶点暴露、作用

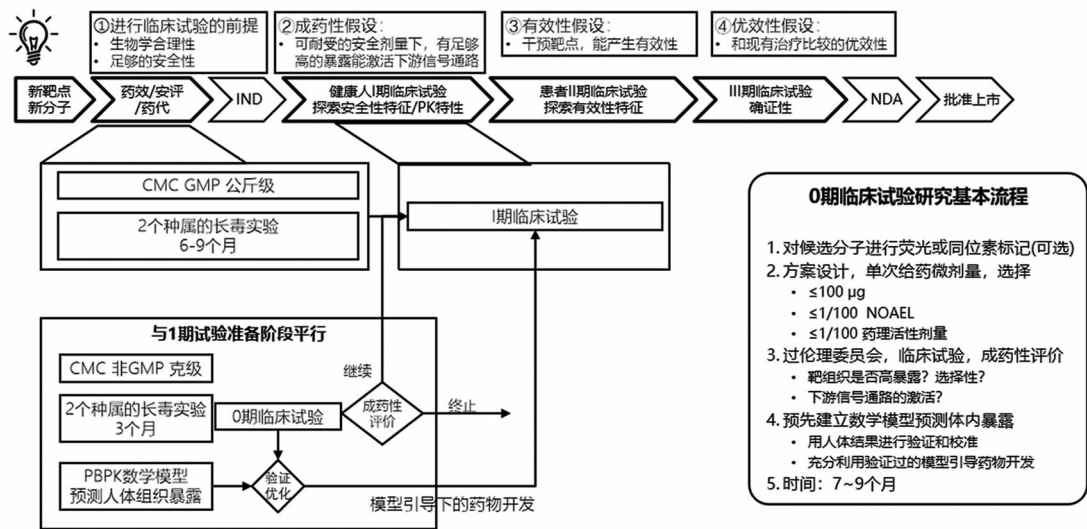


图 1 传统药品研发范式与纳入零期临床的新研发范式

Figure 1 Traditional drug development paradigm vs. new development paradigm incorporating phase 0 clinical trials

IND: Investigational new drug; NDA: New drug application; CMC: Chemistry, manufacturing and controls; GMP: Good manufacture practices; PBPK: Physiologically based pharmacokinetics; NOAEI: No observed adverse effect level.

表 1 纳入零期临床试验的新药临床开发策略与传统临床开发策略的比对

Table 1 New drug development strategy incorporating Phase 0 clinical trials vs. traditional clinical development strategy

特点	纳入零期临床试验的新策略	传统临床开发策略
开发流程	非临床→零期→I 期→II 期→III 期	非临床→I 期→II 期→III 期
目的	在保证受试者安全的前提下进行有限的人体暴露,以探索药物的早期特征(验证机制、药代动力学或药效学特性、生物分布特征)	评估药物的安全性、耐受性和药代动力学特征
受试者数量	很少(通常 10~20 人)	I 期:较少(20~100 人) II 期:中等(100~300 人) III 期:较多(1000~3000 人)
试验时间	较短(数天到数周)	I 期:较长(数月数年)
风险评估与决策特点	在早期识别潜在风险,减少后续开发的风险,零期试验可以帮助决定是否继续药物开发	风险评估贯穿整个开发过程,但主要在后期阶段进行,基于更全面的数据做出开发决策

机制、药效学的信息,因而能在药物开发早期回答“两个尽早”假设,大大降低研发的不确定性,有望成为新药创制探索的新范式,作为体外实验、动物实验、常规 I 期临床试验的平行补充方法。为直观对比纳入零期临床试验的新药开发策略与传统策略的差异,下文将通过表 1 展开具体分析。

4 实现零期临床的理念所需的技术平台

实现零期临床的理念有赖于将散在的技术整合为技术平台,嵌入到已有的获益-风险评估体系中,对药品问题进行针对性的拆分与解决。零期临床所需要的主要技术平台包括:微量浓度检测分析平台、数据解析平台。

微剂量中常用的药物浓度检测方法主要有:液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)、加速器质谱

法(accelerator mass spectrometry, AMS)、正电子发射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)。不同检测分析方法各有优缺点,例如 LC-MS/MS 的成本优势,AMS 对代谢物的检测能力,以及 PET 对器官分布和受体结合数据的获取能力,见表 2。针对采用新技术的零期临床试验的策略是否真的可以提高研发成功率、降低研发投入,已有相关的成本效益分析研究^[10],结果显示相比传统策略(不进行微剂量试验,直接进行非临床毒性研究),三种融入微剂量的技术策略(LC-MS/MS、AMS、PET)在不同场景下的增量成本效益比(incremental cost effectiveness ratio, ICER)均低于传统策略的平均成本效益比,表明整合微剂量的临床试验是具有成本效益的。在具体策略的选择上,成本最低的是融合 LC-MS/MS 的微剂量策略,AMS 和 PET 策略需要使用放射性同位素

标记药物因而成本较高。另外,融合 AMS 和 PET 的微剂量策略在药物进入第 3 期临床试验时具有成本效益,但在药物进入第 2 期临床试验时可能不具有成本效益,提示这两种策略虽然可以提供更全面的信息,例如代谢物数据和组织分布数据,但这些信息可能需要较长时间才能转化为药物研发的优势。因此,这两种策略在早期阶段可能需要较高的成本投入,但它们可以降低药物研发的风险,提

高药物最终获得批准的可能性,从而在长期来看具有成本效益。企业在选择微剂量分析方法时,需要综合考虑成本、药物特性、研究目的、法规要求和企业资源等因素,选择最适合自身需求的方案。根据成本效益分析模型的结果,不论采取哪种技术分析方法,微剂量试验策略在大多数情况下都具有成本效益优势,在药物开发早期引入微剂量试验是经济合理且具有投资回报的策略^[10]。

表 2 零期临床试验需要的微量浓度检测分析技术

Table 2 Analytical techniques for microdose concentration detection required in Phase 0 clinical trials

技术	优势	应用场景
LC – MS/MS	①成本最低,无需放射性标记药物	①希望同时评估多个候选药物
	②早期阶段即可体现成本效益	②需要非放射性标记药物的 PK 数据
	③可进行串联给药,降低成本	③不需要检测代谢物
	④可同时获取多个药物的 PK 数据	
AMS	①敏感度高,适合微剂量研究	①需要检测药物及其代谢物的 PK 数据
	②可同时获取药物及其代谢物的 PK 数据	②需要放射性标记药物
PET	①可获取组织分布和受体结合数据	①需要评估药物的组织分布和受体结合
	②可预测受体占有率	②需要放射性标记探针

LC – MS/MS: Liquid chromatography – tandem mass spectrometry; AMS: Accelerator mass spectrometry; PET: Positron emission tomography

数据解析平台的应用有助于弥补零期临床自身方法上的局限性。零期试验中最早提出的微剂量方法是单纯考察亚药理学剂量对人体的影响,由此安全的获得人体内药物 PK 特征。但此方法存在很大的局限性:第一,由于给予远低于治疗剂量的微剂量,因此不能获得关于药物有效性相关的信息;第二,仅通过微剂量下的 PK 信息很难准确的预测治疗剂量下的 PK 信息,尤其对于具有非线性 PK 特征的药物。然而,当明确了药物的限速步骤(跨膜转运、代谢酶代谢能力、血流量等)后,微剂量结合药物体内的作用机制,可以建立全机制的生理药代动力学(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)模型,预测药物的非线性特征。同时,随着人体组织成像定量分析技术的发展,使得我们在零期临床试验中可以获得可靠、珍贵的组织分布信息,借助预测力更好的机制性生理模型,可以更好的预测药物组织分布信息。因此,微剂量下获得的人体 PK、药效动力学(pharmacodynamic, PD)数据还需借助科学的数据解析工具(如机制型 PBPK 模型、PK – PD 模型等),整合药物信息、人体生理信息、疾病状态信息,进而预测药物的非线性特征并进行合理外推。

5 采用零期临床策略的研发案例分析

正如前述,要想在早期获取药物获益 – 风险评估的关键证据,就需要快速回答两个关键概念假设——

有效性假设和成药性假设。零期临床虽有诸多具体应用,但总结来说,主要目的是在研发早期进行候选药物的成药性评估、有效性评估。

5.1 零期临床试验评估成药性

零期临床的宝贵之处在于跨越了动物和人体机制上差异,做到直接从人体上搜集“证据”,以快速评估、筛选化合物。传统的药物开发依赖于动物模型,但动物模型与人体之间存在差异,有时,体外实验、体内实验和/或计算机模拟结果之间存在不一致,可能导致预测偏差,难以确定候选化合物的真实潜力。零期临床可以克服动物模型局限性,帮助更准确地评估候选化合物的药代动力学,为后续开发提供更可靠的依据。

例如,在一类环氧化酶 – 2 (cyclooxygenase – 2, COX – 2) 抑制剂候选化合物的筛选中,由于此类化合物的蛋白结合率高,通过传统的异速放大方法预测的化合物 1 和 2 的人体半衰期与实际值相差甚远。为了解决这个问题,研究人员对化合物 2 在猴子和人体中进行微剂量和常规剂量给药,结果显示其 PK 特性在不同物种和剂量水平之间保持一致。且化合物 2 的三个备选候选化合物[18c – (S), 29b – (S), 和 34b – (S)]也在动物中验证了在微剂量、治疗剂量下具有相似的 PK 特征。最终,通过微剂量获得化合物 29b – (S) 和 34b – (S) 的人体半衰期分别为 13 和

11 小时,适合作为候选药物^[11]。对于药物在动物、人体中吸收、分布、代谢和排泄(absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME)机制不清楚时,由动物数据外推人体数据存在风险与局限性,当机制相似时,外推方具有合理性。本案例中,此类化合物在动物、人体内不管微剂量还是常规剂量,其 PK 特征相似,具备微剂量 PK 数据外推的前提。微剂量策略只需要少量化合物,可以节省化合物的生产成本和临床试验所需的时间,通过快速获得人类药代动力学参数,可以加快药物开发进程,尽早确定有潜力的候选药物。然而,对于具有非线性 PK 特征的药物,如存在靶点介导的药物处置(target mediated drug disposition, TMDD)的药物,利用微剂量进行 PK 的预测可能存在一定的偏差^[12],应谨慎评估,必要时需结合机制性 PKPB 模型进行合理解读与外推。

5.2 零期临床试验评估有效性

零期临床采用先进的成像技术,例如 PET 或单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT),可以获得药物的靶点受体占位率数据。通过测量靶点受体占位率,可以确定药物是否能够到达靶点并与其结合,从而评估药物的靶向性与药效;还可以帮助发现药物是否与潜在的无关靶点结合,从而评估药物的安全性^[12-13]。

在一项研究中,为确定新型神经阻滞剂 CP-88,059-1 在人体中达到抗精神病剂量所需的最低剂量,采用 PET 技术研究 CP-88,059-1 对脑部多巴胺 D2 受体的占有率,并评估其与抗精神病疗效和副作用的关系。研究纳入了 8 例健康受试者,并给予不同剂量的 CP-88,059-1,采用中枢多巴胺 D2 受体的放射性配体(11C-raclopride)在 PET 下测量不同剂量的 D2 受体的占有率。结果显示,随着剂量的增加,11C-raclopride 的结合减少,表明 D2 受体的占有率增加。最高剂量下,D2 受体占有率达到了 85%。这些结果表明 CP-88,059-1 能够阻断大脑中的 D2 受体,并且其有效抗精神病剂量可能在 20 到 40 mg 之间^[14]。精神疾病类药物剂量确定的传统方法中,无法直接准确测量药物在脑内特定受体上的占有率、无法区分药物对不同类型神经递质受体的作用,而 PET 技术可以更加直接、准确、安全的测量活体人脑中特定受体的占有率,是一种重要的无创动态成像技术。

相比于传统的 I 期临床试验,使用 PET 技术进行剂量探索研究具有高效性、精确性。PET 研究可以在较少的受试者、相对较短的时间内(几天到几

周)完成,可以直接测量脑内受体占有率,无需依赖间接指标或临床疗效评估。而传统的 I 期临床试验可能需要几个月的时间,通常依赖于间接指标(如药代动力学参数)或临床疗效评估间接反映受体占据情况,而这些间接指标可能受到多种因素的影响而不够精确。通过 PET 精准测量药物在特定受体上的占位率,可以确定达到治疗效果所需的最低药物剂量,从而避免不必要的副作用。尽早研究受体占位率与药物效力和副作用之间的关系,还可以优化药物设计。

6 零期临床与其他药品申报审批路径的比对

根据 FDA 于 2006 年 1 月发布的《探索性研究用新药(exploratory investigational new drug, eIND)研究指导原则》,零期临床试验可以通过 eIND 途径申报。FDA 对零期临床的监管要求与常规临床试验有所不同,但同样重视研究的科学性、伦理性和安全性。eIND 容易与临床试验紧急申请默许制度(emergency investigational new drug, EIND)产生混淆,下面就两者的具体区别进行详细阐述。

EIND 是指由于病人的生命发生严重威胁,如果申请人没有足够的时间完成一个标准 IND 申请流程或伦理委员会的批准,申请人可以通过电话、传真或者邮件的方式向 FDA 申请临床试验紧急申请。EIND 申请的发起人一般是医生,针对单个患者的单独用药申请。申请一般需要符合以下三点要求:该药物是病情严重乃至危及生命的患者紧急所需;不存在可替代的其他治疗选项;患者不能通过任何已存在的临床试验或通过扩大使用方案来获得该药物。在紧急条件下,FDA 会在完整的 IND 申请之前默许使用该临床药物,但在后期仍需及时地完成整个 IND 申请流程。

而 eIND 是一种专门的申请类型,是在人体中进行的早期临床试验,旨在探索药物的机制、药代动力学特征或影像学特性,研究目的是评估药物或生物制品进一步开发的可行性,提高药物后续研发成功率。该试验的目的是为了加快和简化药物审批程序,节省用于后期试验的时间和金钱,减少花费在不可行药物上的资源和在动物身上进行的试验量。申报对于非临床安全性研究(遗传毒理、安全性药理学试验、毒理学试验类型和持续时间等)、化学成分、生产和控制(chemistry manufacturing & control, CMC)的要求取决于多种因素,包括药物的特性和暴露程度^[15-16]。例如,根据 ICH M3 指南中描述的五种零期临床方法,FDA 对非临床研究数据的要求有所不同,单剂量微剂

量方法 (Approach 1) 仅需要一种长期单剂量毒性研究,而进入治疗剂量范围的低剂量方法 (Approach 5) 则需要进行 2 周的重复剂量毒性研究和非啮齿类动物的确认性研究。由此可见,相比传统 IND 申报,eIND 是一种更为灵活的早期临床试验方法,可以帮助制药公司更有效地开发有潜力的候选药物,同时降低资源浪费和风险。但同样需要获得伦理委员会的批准,确保研究参与者充分了解研究的风险和收益,并获得知情同意。由于零期临床申报的灵活性更大,与 FDA 进行预先会议和密切沟通至关重要,以确保研究符合监管要求并获得批准。eIND 申报的一般流程为:①提前咨询监管机构(讨论研究方案和数据包,建议至少提前 6 个月与 FDA 进行预先会议,以明确具体要求和预期影响)、②准备 eIND 申请材料(主要包括临床研究方案、知情同意书、药物标签、实验室和药房证书、研究者手册的草案)、③提交 eIND 申请、④开始 eIND 研究。在美国,eIND 申请的审评周期为 30 天,与常规 IND 申请相同;在欧盟,包括国家监管机构 (competent authority, CA) 和伦理委员会 (ethics committee, EC) 审批的临床试验申请 (clinical trial application, CTA) 的最大周转时间为 4 个月^[15]。eIND 申请在美国完成后需要撤销。在欧盟,eIND 申请不需要撤销,可以与传统的 IND 申请并行进行^[15]。

7 总结

伴随本土创新药研发水平与获批数量逐年增加的趋势,中国医药工业开启了创新药 2.0 时代。新的发展形势下需要新技术、新手段、新评价方法的加持。很多临床试验机构在创新药快速发展的新浪潮下独自大胆摸索,这些问题提示关于创新药开发新路径缺乏有效、科学、规范的监管。新的研发路径需要“迈大步、管得住、放得活”,零期临床作为一种较新的临床评价范式,其规范性正在逐步建立和完善,FDA 和 EMA 已经发布了关于零期临床试验的指导原则,以提供研究设计和执行的框架。国内目前尚无零期临床指导原则。

但是也应认识到零期临床的策略并不适用于每一个创新药的临床开发。由于样本量小和试验时间短,零期临床试验可能无法充分评估药物的疗效,尤其对于需要较长时间才能观察到的疾病指标。关于药物安全性的初步信息,样本量和暴露时间的限制也可能导致无法监测到罕见或迟发性药物不良反应。此外,由于微剂量的试验设计,加之药物本身可能存在的非线性动力学过程,数据结果需要依靠更高层次

的专家以进行科学合理的解读,防止对药物潜力的误判。

此外,零期临床的推广和广泛应用,还需要创新药研发复合型人才,合理进行研究设计、具备高灵敏度和精确性研究设备的相关经验、结合药物特点科学解读数据、能够整合信息并进行跨学科整合、阶段性决策。还需要申办企业创新文化和探索理念的普及,高效且能力匹配的监管体系,及医院伦理委员会的支持。

纳入零期临床试验的创新药研发新范式能在更短的时间内回答创新药研发最核心的两个概念假设——成药性假设和有效性假设,让申请人在研发早期做出“Go/NoGo”的决策,充分展现“Quick win, fast fail”的研发理念。为了将零期临床作为创新药研发的备选策略之一,需要将散落的技术平台进行组合,尽快完善能力建设与规范标准,并培育多学科交叉的复合型专家人才队伍。未来发展的关键方向可以包括以下三个维度:其一,构建微剂量-治疗剂量的精准外推模型;其二,探索零期临床与适应性设计、篮式试验等其它创新模式的结合;其三,推动中国监管机构出台针对零期临床的专门指导原则,明确技术要求和伦理审查标准。通过系统推进上述工作,将零期临床试验建设成规范、科学、先进的有组织科研平台的典范,为我国创新药的喷涌积蓄动力。

参考文献:

- [1] HARRISON R K. Phase II and phase III failures; 2013 - 2015 [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(12): 817-818.
- [2] EMEA. Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose [EB/OL]. 2023 - 01 - 23 [2024 - 09 - 10]. <https://iaa-ams.co.jp/wp-content/uploads/2020/10/MD1.pdf>.
- [3] FDA. Guidance for industry, investigators, and reviewers exploratory IND studies [EB/OL]. 2006 - 01 [2024 - 08 - 17]. <https://www.fda.gov/media/72325/download>.
- [4] ICH. Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals M3(R2) [EB/OL]. 2009 - 06 - 11 [2024 - 03 - 01]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf.
- [5] PAUL S M, MYTELKA D S, DUNWIDDIE C T, et al. How to improve R&D productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 203-214.
- [6] MORGAN P, VAN D G, ARROWSMITH J, et al. Can the flow of medicines be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival [J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(9-10): 419-424.
- [7] BIOTECHNOLOGY INNOVATION ORGANIZATION. Clinical development success rates 2006 - 2015; Phase transition success

- rates and LOA from Phase I for all diseases, all modalities [EB/OL]. 2016-06-01 [2026-01-30]. <https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO%2C%20Biomed%20tracker%2C%20Amplion%202016.pdf>
- [8] SUN D, MACEDONIA C, CHEN Z, *et al.* Can machine learning overcome the 95% failure rate and reality that only 30% of approved cancer drugs meaningfully extend patient survival [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(18): 16035—16055.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2024年度药品审评报告 [EB/OL]. 2025-03-18 [2026-01-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/54538c67b7e764fc51666567fc620241>.
- [10] YAMANE N, IGARASHI A, KUSAMA M, *et al.* Cost-effectiveness analysis of microdose clinical trials in drug development [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(3): 187—195.
- [11] WANG J L, ASTON K, LIMBURG D, *et al.* The novel benzopyran class of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. Part III: The three microdose candidates [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(23): 7164—7168.
- [12] BURT T, YOUNG G, LEE W, *et al.* Phase 0/microdosing approaches; time for mainstream application in drug development? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(11): 801—818.
- [13] TAKAMURA Y, KAKUTA H. *In vivo* receptor visualization and evaluation of receptor occupancy with positron emission tomography [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(9): 5226—5251.
- [14] BENCH C J, LAMMERTSMA A A, DOLAN R J, *et al.* Dose dependent occupancy of central dopamine D2 receptors by the novel neuroleptic CP-88,059-01: a study using positron emission tomography and 11C-raclopride [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1993, 112(2-3): 308—314.
- [15] BURT T, ROFFEL A F, LANGER O, *et al.* Strategic, feasibility, economic, and cultural aspects of phase 0 approaches: Is it time to change the drug development process in order to increase productivity [J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(6): 1355—1379.
- [16] MULLER P Y. Comparative requirements for exploratory clinical trials-eIND, eCTA and microdosing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(7): 511—517.
- (本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025-11-12)

· 科学文摘 ·

星形胶质细胞中的非经典 WNT5B 信号通路调控 亨廷顿病中的细胞外基质重塑及神经病理学改变

引自: NGUYEN P T T, *et al.* Astrocytic noncanonical WNT5B signaling modulates extracellular matrix remodeling and neuropathology in Huntington's disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2026, 11(1): 23.

亨廷顿病(Huntington's disease, HD)是一种致命的神经退行性疾病,其临床特征表现为三种行为症状:不自主运动、情绪改变和认知功能障碍。尽管已有研究报道 HD 中存在无翅相关整合位点(wingless-type MMTV integration site family, WNT)信号通路的改变,但其在发病机制中的确切作用仍不明确。本研究发现,在 HD 患者和 HD 模型小鼠的纹状体中,星形胶质细胞中的 WNT5B mRNA 和蛋白水平均升高。在人类和原代小鼠星形胶质细胞中,非经典 WNT5B 信号通路通过激活 NFATc2 转录因子,诱导了基质金属蛋白酶 14 [(matrix metalloproteinase 14, MMP14),一种细胞外基质降解酶]的持续表达。MMP14 的显著上调导致细胞外基质降解、中棘神经元损伤,并加剧了 N171-82Q HD 转基因小鼠中突变型亨廷顿蛋白的聚集。此外,在 N171-82Q 小鼠中,WNT5B 的功能获得性突变会加剧神经病理改变、损害运动协调能力,并缩短其寿命。我们进一步在体外实验中证明,过表达雌激素受体 α 能够抑制活化 T 细胞核因子 2 (nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 2, NFATc2)的转录活性。采用植物雌激素金雀异黄酮靶向治疗 WNT5B-NFATc2-MMP14 信号通路,可通过拮抗 NFATc2 活性来减少 N171-82Q 小鼠中的 MMP14 转录,并阻止细胞外基质降解。金雀异黄酮治疗还能改善 HD 小鼠的神经病理改变和运动功能障碍,并延长其寿命。综上所述,这些发现阐明了一种分子病理机制:由非经典 WNT5B 信号通路驱动的星形胶质细胞 MMP14 转录,促进了细胞外基质降解和中棘神经元损伤,从而加速 HD 中的神经退行性变。通过金雀异黄酮调控这种非细胞自主性的 WNT5B-NFATc2-MMP14 信号通路,可能成为减轻 HD 发病机制的潜在治疗策略。