

中美附条件批准抗肿瘤药物上市前后临床药理学研究的比较分析

Analysis of pre – marketing and post – marketing clinical pharmacology studies in conditional approvals for oncology drugs in China and the United States

安 静¹, 葛诚浩², 刘 洋^{2,3},
刘 森³, 尹 晨³, 李 艺⁴,
王婧璨⁵, 陈晓媛^{2,3}

(1. 诺思格医药科技股份有限公司, 北京 100048; 2. 清华大学 附属北京清华长庚医院, 临床药械试验中心, 北京 102218; 3. 清华大学药品监管科学研究院, 北京 100084; 4. 中国医学科学院 北京协和医院, 北京 100032; 5. 首药控股股份有限公司, 北京 100176)

AN Jing¹, GE Cheng – hao²,
LIU Yang^{2,3}, LIU Sen³,
YIN Chen³, LI Yi⁴,
WANG Jing – can⁵,
CHEN Xiao – yuan^{2,3}

(1. R&G PharmaStudies Co., Ltd., Beijing 100048, China; 2. Clinical Trial Center for Drugs and Medical Devices, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 3. Institute of Regulatory Science for Medical Products, Tsinghua University, Beijing 100084, China; 4. Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China; 5. Shouyao Holdings Co., Ltd., Beijing 100176, China)

作者简介: 安静(1986 –), 女, 执业药师, 主要从事创新药物及医疗器械的临床试验运营项目管理相关工作

通信作者: 陈晓媛, 研究员

MP: 15901272680

E – mail: cxya02648@mail. tsinghua.

edu. cn

摘要: 临床药理学研究是新药上市评估的重要环节, 能够有效揭示药物在体内的代谢过程、作用机制及安全性特征。附条件批准政策通常基于有限的临床证据进行加速审批, 这类药物往往研发周期较短, 样本量有限, 支持上市的临床证据存在一定不确定性。肿瘤领域是附条件批准药物最多的领域, 如何要求附条件批准上市前后的临床药理学研究内容是研发与审评中考虑的重要问题。本文通过对比分析中国国家药品监督管理局(NMPA)和美国食品药品监督管理局(FDA)附条件批准抗肿瘤药物上市前后的临床药理学研究情况, 揭示了不同类型药物的研究规律及其差异。研究发现, FDA对附条件批准药物的临床药理学研究要求较为全面, 特别是在特殊人群(如肝肾功能不全患者、儿童人群)和药物相互作用等方面, 而NMPA的研究要求则相对宽松。本文旨在为中国抗肿瘤药物研发提供参考, 探讨临床药理学研究在附条件批准上市的新药研发中的开展情况及要求。

关键词: 临床药理学; 抗肿瘤药; 附条件批准; 加速批准; 中国国家药品监督管理局; 美国食品药品监督管理局

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2026. 11. 021

中图分类号: R969; R979. 1 **文献标志码:** C

文章编号: 1001 – 6821(2026)11 – 1631 – 09

Abstract: Clinical pharmacology research is a crucial component in the evaluation of new drugs, as it effectively reveals the drug's metabolic processes, mechanisms of action and safety profile. The conditional approval policy typically accelerates the approval process based on limited clinical evidence, which often results in more simplified pre – marketing clinical pharmacology studies, shorter development timelines and smaller sample sizes. Oncology is the therapeutic area with the highest number of conditionally approved drugs, balancing the pre – marketing and post – marketing clinical pharmacology studies requires attention. This paper provides a comparative analysis of the pre – marketing and post – marketing clinical pharmacology studies for conditionally approved oncology drugs by the National Medical Products Administration (NMPA) in China and the U. S. Food and Drug Administration (FDA), highlighting the research patterns for different drug types. The study finds that the FDA generally requires more comprehensive clinical pharmacology studies, particularly in special populations (such as patients with impaired liver or kidney function and pediatric populations) and drug interaction studies, while the NMPA's requirements are

relatively simplified. This paper aims to provide insights for the development of oncology drugs in China and discusses the implementation and requirements of clinical pharmacology studies in the development of new drugs under conditional approval.

Key words: clinical pharmacology; oncology drugs; conditional approval; accelerated approval; National Medical Products Administration; U. S. Food and Drug Administration

附条件批准制度是全球多个国家和地区为应对未满足的临床需求、鼓励药物创新而出台的一项加速药品审批路径。其核心是基于有限且必要的临床证据,提前批准药品上市,并要求药品在上市后继续开展研究,满足事先约定的条件后再转为常规批准上市。这一制度有效缩短了药品的研发和审批周期,使得创新药物能够尽早惠及患者。美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)最早于1992年推出了加速批准(accelerated approval, AA)^[1]政策,迄今已运行30余年。中国的附条件批准政策则起步较晚。2017年10月9日,中共中央办公厅、国务院办公厅发布的《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[2]首次提出了附条件批准上市的概念,启动了我国附条件批准政策的探索。伴随着2019年《药品管理法》^[3]和2020年《药品注册管理办法》^[4]出台,附条件批准政策也正式落地实施。

临床药理学研究结果作为支持药品上市的科学证据之一,涉及剂量效应关系、暴露影响因素、特殊人群用药剂量等多个方面的深入探讨,有助于加速创新药物的研发效率和成功率。FDA在临床药理学研究的技术审评要求上已形成较为成熟的评价体系,中国在近年来随着创新药研发的增多,临床药理学评价和技术要求也逐渐加强。对于附条件批准的产品,往往研发时间较短,临床研究证据有限,临床药理学方面应进行哪些必要的研究内容来支持和加速药品上市,并降低对药物获益风险评价的不确定性是值得思考的问题。

本文通过对中国国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)以及美国FDA自实施附条件批准政策以来至2022年期间,附条件批准抗肿瘤药物的上市前及上市后临床药理学研究内容进行深度分析,总结梳理中美附条件批准抗肿瘤药物在上市前后的临床药理学研究差异和规律,以期为我国附条件批准抗肿瘤药物临床药理学研究内容提供参考,规范临床药理学开展的全面性及时效性。

资料与方法

1 资料来源

FDA自1992年开始实施加速批准政策。截至2022年底,已基于替代终点加速批准291项化学药品及生物制品的适应症,其中抗肿瘤适应症占比最高达68%,共198项。值得注意的是,为加速抗肿瘤药物的审评审批,FDA于2017年成立了肿瘤卓越中心(Oncology Center of Excellence, OCE),协调肿瘤药审评涉及的多个部门,2017年以来获得加速批准的抗肿瘤药甚至超过了前25年总和。因此,本研究纳入FDA自1992年实施加速批准开始至2022年12月31日期间加速批准的抗肿瘤化学药品及生物制品。

同时,NMPA自2017年开始探索实践附条件批准政策,至2022年12月31日,我国附条件批准的产品包括境外进口急需的抗肿瘤药物、国内公司引进并进行临床开发的境外抗肿瘤药物以及国内企业自主研发的创新抗肿瘤药物。鉴于绝大部分境外进口产品以及引进至国内的产品已经在国外开展临床试验,不能准确反映附条件批准的情况,故针对中国NMPA的分析仅纳入2017年-2022年12月31日我国国内企业自主研发的抗肿瘤药物作为研究对象。

以上中美监管机构附条件批准的抗肿瘤药资料主要来自监管机构公开的审评报告、产品说明书等,同时查阅了ClinicalTrials.gov和PubMed等数据库和学术文献,以补充研究产品的研发及上市审评等相关信息。

2 研究方法

中美附条件批准的抗肿瘤药包括首次批准的适应症、增加的适应症以及改变剂型或改变用药方案的情形,考虑到首次批准适应症的临床药理学研究更具有代表性,故本研究仅纳入中美附条件批准的抗肿瘤药物首次批准的适应症。由于审评报告可获取性的限制,无法查询到审评报告的首次批准适应症亦被排除在外。如首次注册申请即有多项批准适应症,则同时纳入多项适应症的临床药理学研究内容。

本研究收集的信息主要包括产品的基本特征和上

市前后临床药理学研究开展的情况。在审评报告以及文献中提取的药理学研究内容主要为上市前临床药理学研究的类型以及上市后要求中提及的临床药理学研究要求,对比分析中美上市前不同类型的临床药理学研究内容和上市后什么情况下要求开展额外的临床药理学研究。本研究设计数据采集表格,采集人员根据案例研究资料完成首轮数据录入后,再由至少两名不同的采集人员进行100%交叉复核,由笔者完成数据清理并进行数据统一编码及分析,如出现异常及特殊情况进行再次复核及修正,保证数据收集质量。

根据1992年至2022年间的统计,FDA共加速批准了198项抗肿瘤适应症(数据来源于FDA官方网站公布的附条件批准清单^[5]),NMPA在2017~2022年间共附条件批准了41项抗肿瘤适应症(数据来源于NMPA附条件批准品种^[6]及公开审评报告)。研究对象的纳入标准考量如下,见图1。

2.1 仅纳入首次批准的适应症

对于首次注册上市的药物,申请人通常会根据产

品特性开展相关临床药理学研究,这些研究结果具有代表性。增加新适应症的申请可参考首次申请临床药理学研究结果,但若适应症差异较大,需额外补充数据并提交审评。因此,本研究以首次批准适应症为重点,同时排除仅改变剂型或用药方案的补充申请。

2.2 排除审评报告不完整的产品

FDA较早批准的部分产品因审评报告提交不完整,无法提取有效信息,故不纳入研究。同时排除以下两个产品:①FDA:Romidepsin(NDA 208574 Original 2),为参考原研药临床试验数据附条件批准的改良型新药。②NMPA:米托蒽醌脂质体(剂型创新),其进行了完整的临床试验但属于剂型创新产品。

结合以上标准,纳入分析集的包括FDA批准的89个产品,NMPA批准的24个产品。根据药物产品结构特点和药理类型分类,将纳入药物进一步分为5类:细胞毒类、小分子靶向类、抗体类、抗体偶联(antibody-drug conjugate, ADC)类药物以及细胞治疗类。FDA和NMPA在首次批准的抗肿瘤药物类型

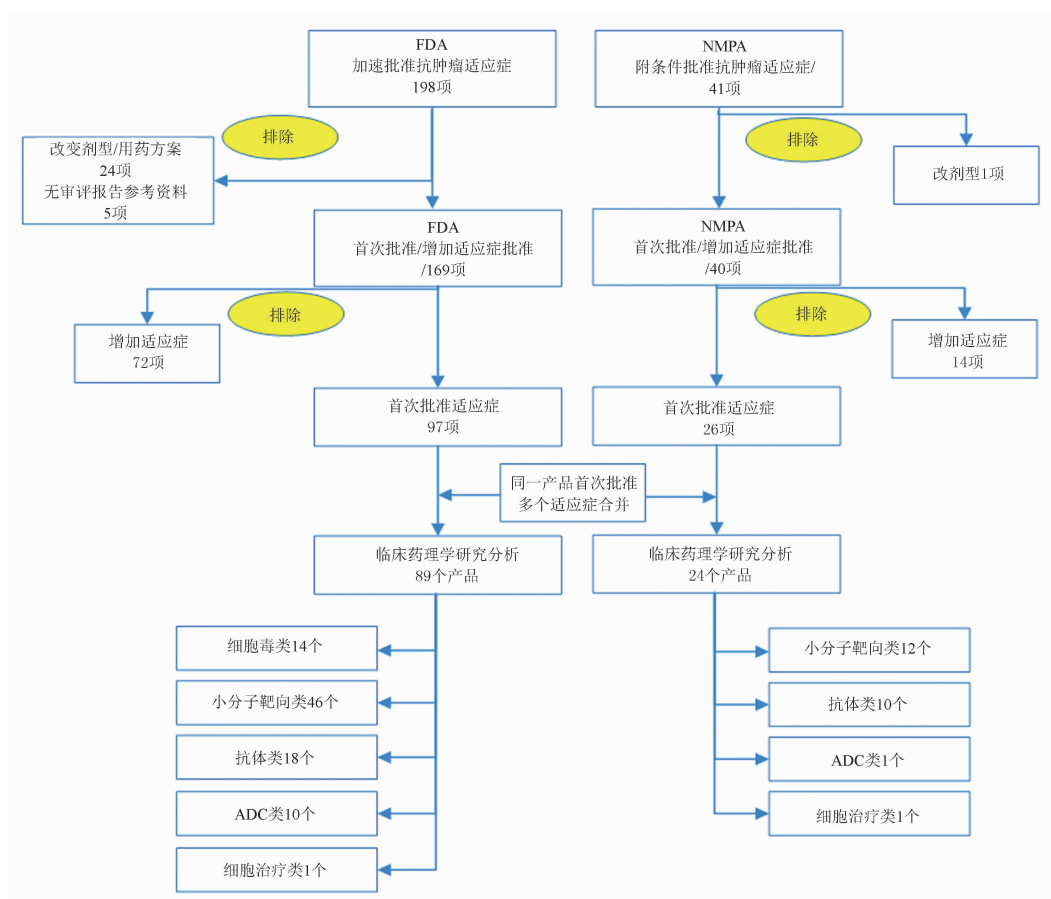


图1 美国食品药品监督管理局(FDA)与中国国家药品监督管理局(NMPA)附条件批准肿瘤药临床药理学研究分析纳入产品类型

Figure 1 Product types included through clinical pharmacology studies of conditionally approved oncology drugs by National Medical Products Administration(NMPA) and U. S. Food and Drug Administration(FDA)

ADC: Antibody-drug conjugate.

上存在差异。其中,FDA 在细胞毒类和小分子靶向类药物上的批准数量较多,而 NMPA 的小分子靶向类药物占比较高,细胞毒类药物批准数量为零。这可能与 NMPA 附条件批准路径历史较短有关,中国在这一时期研发上市的抗肿瘤药更聚焦近期的创新治疗领域,因此批准药物类型与 FDA 略有不同。

结 果

1 FDA 与 NMPA 附条件批准抗肿瘤药品临床药理学研究内容差异分析

根据我国《创新药临床药理学研究技术指导原则》^[7],本研究中将临床药理学研究分为几个类型:单次/多次给药剂量递增研究、患者药代动力学研究(pharmacokinetics, PK)、物质平衡研究、食物影响研究、药物相互作用研究(drug-drug interaction studies, DDI Studies)、肝/肾功能不全患者药代动力学研究、儿科人群研究、生物利用度和生物等效性研究(bioavailability/bioequivalence, BA/BE),另外根据审评报告中实际开展的临床药理学研究,增加了3项分类,分别为:临床药效动力学研究(pharmacodynamics, PD)、QT/QTc 间期[QT interval/Corrected QT interval (QTc interval)]延长临床研究以及暴露-效应关系研究(Exposure-Response)。中美附条件批准抗肿瘤药物的上市前后临床药理研究开展情况,见图2和图3。

1.1 单次/多次给药剂量递增研究

对于健康人单次/多次给药剂量递增研究,FDA 和 NMPA 附条件批准的产品中均是小分子靶向药物上市前研究开展较多,其他产品类型鲜有开展,且上市后要求也较少。这是因为小分子靶向药作用相对特异,副作用较轻,可在健康志愿者中先做单次或较低剂量递增研究。细胞毒药、抗体类及 ADC 等药物因安全和伦理考虑,通常在患者中开展药代动力学研究,这不同于非肿瘤药物大多数开展健康人群的单次和多次剂量递增研究。

1.2 患者药代动力学研究

研究结果表明,FDA 和 NMPA 所有附条件批准的抗肿瘤药物都进行了患者药代动力学研究。从图2可见,FDA 加速批准的89种抗肿瘤药物中,所有产品(89/89)均在上市前完成了患者的药代动力学研究。NMPA 附条件批准的24种抗肿瘤药物也均完成上市前患者的药代动力学研究。如前所述,出于安全性和伦理学考虑,抗肿瘤药物通常不适宜在健康志愿者中进行研究,因此这些药物直接在患者群体中开展 PK

研究。少量品种在上市后要求中仍被要求补充进一步的患者药代动力学研究。

1.3 物质平衡研究

物质平衡研究主要用于描述药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄(absorption, distribution, metabolism, excretion, ADME)等特征,阐明药物在人体内的消除途径及其贡献。对于细胞毒类和小分子靶向药,由于代谢途径复杂且安全性可控,这类研究通常在上市前开展,上市后要求较少,仅3款 FDA 加速批准的小分子靶向药(Rucaparib, Pomalidomide, Omacetaxine Mepesuccinate)的上市后要求中涉及,2款 NMPA 附条件批准的小分子靶向药(甲磺酸阿美替尼片,奥雷巴替尼片)的上市后要求涉及。而抗体类、ADC 及细胞治疗类药物为大分子药物或为活细胞,清除途径可预测或不适用传统 ADME 概念,因此通常不要求开展物质平衡研究。

1.4 食物影响研究

食物影响研究主要用于评估食物对药物吸收和生物利用度的影响。对于小分子药物,尤其是口服给药的化疗药和靶向药,这类研究通常在上市前开展,以指导给药方式和剂量调整;上市后要求较少。对于抗体类、ADC 及细胞治疗类药物,由于多为静脉给药或吸收不受消化系统影响,食物对药物暴露几乎没有影响,因此通常不开展食物影响研究。

1.5 药物相互作用研究

药物相互作用研究分为体内研究和体外研究。在细胞毒类和小分子靶向药中,这两类研究大部分均已开展。对于小分子靶向药,部分产品在上市后仍需开展体内药物相互作用研究,主要原因是上市前探索尚不充分或出现新的风险信号,需要在上市后补充完成。ADC 类药物中,绝大多数产品已开展药物相互作用研究,仅个别未进行,如 Sacituzumab Govitecan-Hziy,该产品未提交任何相互作用研究,FDA 依据 BLA 申请数据指出,已知药物可能通过抑制 UGT1A1 同工酶改变药物暴露,因此建议避免同时使用影响 UGT1A1 功能的药物,无需额外进行体内或体外研究。对于仅进行体外药物相互作用研究但未开展体内研究的产品,如存在改变药物暴露量的风险,则可能在上市后要求补充体内研究。例如 Tepotinib,上市前仅完成体外研究,数据显示强 CYP3A 抑制剂或 P-糖蛋白抑制剂可能增加其暴露,从而增加不良反应风险,因此上市后要求其开展体内研究以充分评估相互作用。NMPA 附条件批准的肿瘤药中几乎所有小分子

靶向药(11例/12例)均开展了体内或体外的药物相互作用研究,该类型药物均要在上市前充分探索相互

作用机制,减少用药风险,其他药理类型未开展相互作用研究。

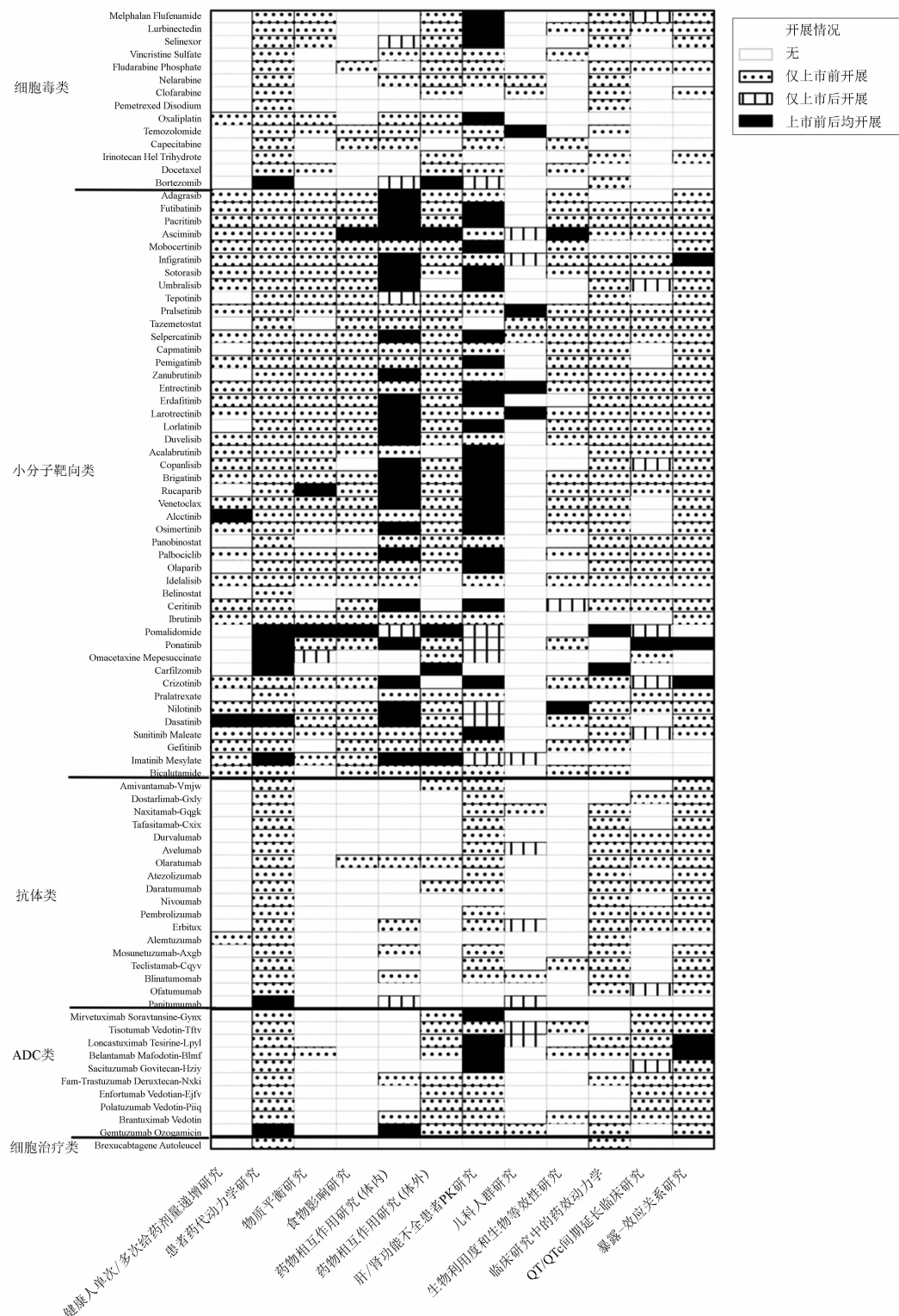


图2 FDA首次批准产品在上市前开展及上市后要求临床药理学研究分布

Figure 2 Distribution of clinical pharmacology studies conducted pre – marketing and required post – marketing requirements for FDA initial approval products

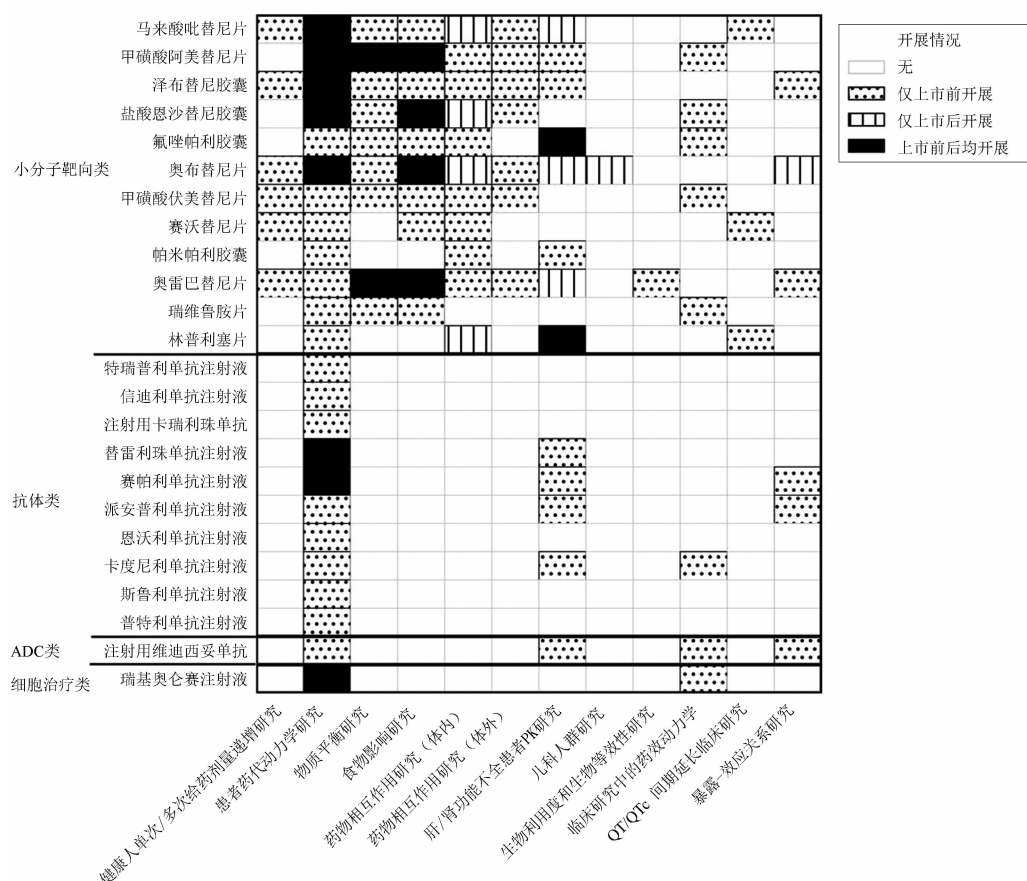


图3 NMPA 首次批准产品在上市前开展及上市后要求临床药理学研究分布

Figure 3 Distribution of clinical pharmacology studies conducted pre – marketing and required post – marketing requirements for NMPA initial approval products

1.6 肝肾功能不全患者 PK 研究

FDA 加速批准的产品通常上市前已经在肝肾功能不全患者中开展 PK 研究,但主要针对轻至中度肝肾损伤患者,多通过群体药代动力学 (population – pharmacokinetics, PopPK) 收集数据,单独开展的 PK 研究较少。部分细胞毒类、小分子靶向药及 ADC 类药物在上市后仍被要求对中重度肝肾功能不全患者开展研究,这与患者实际用药需求相关。然而,NMPA 对于肝肾功能不全患者的 PK 研究要求较少,只有 41.7% 的产品在上市前开展了相关研究,并仅要求少数产品 (20.8%) 在上市后补充相关研究,而 FDA 有 79.8% 的产品均在上市前开展肝肾功能不全研究,上市后有 41.6%,均显著高于 NMPA。对于通过肝肾代谢清除的药物,如果未充分评估肝肾功能不全患者的用药情况,可能影响该类患者的用药安全与有效性。NMPA 在 2021 年发布的《创新药临床药理学研究技术指导原则》^[7] 中已经建议在临床研发中评估肝/肾功能不全对药物 PK 的影响,实际开展情况仍需根据

产品特性和患者需求进行考虑。

1.7 儿科人群研究

NMPA 附条件批准的肿瘤药上市前几乎未开展儿科人群研究,上市后仅有奥布替尼被要求开展包括儿童用药在内的特殊人群研究。《2017 年 FDA 再授权法案》^[8] 对《儿科研究平等法案》^[9] 进行了修订,强制要求针对成人癌症的创新靶向药,如果其作用靶点与儿科癌症“实质相关”,则必须进行儿科研究。奥布替尼属于 BTK (布鲁顿酪氨酸激酶) 抑制剂,而 BTK 靶点与某些儿科血液肿瘤 (如某些急性淋巴细胞白血病亚型) “实质上相关”。这直接触发了儿科研究的要求,NMPA 批准奥布替尼时提出开展儿科药代动力学和用量用法研究,虽然国内法规没有要求,但符合 FDA 相关的法规要求,NMPA 实际审评要求与国际接轨。根据 NMPA《儿科人群药物临床试验技术指导原则》^[10],儿科临床试验可参考成人数据设计,并需兼顾儿童用药的安全性和有效性,同时充分考虑药物可及性,必要时拓展适应症以改善儿童患者的生存质量

和周期。我国现行法规如《药品管理法》^[3]和《药品注册管理办法》^[4]仅鼓励开发儿童用药,并提供优先审评政策,并未强制要求儿童临床研究。因此,我国儿童用药覆盖率仍有较大提升空间,亟需加强开发要求,必要时可采取强制性措施,保障儿童用药的可及性和安全性。

1.8 生物利用度和生物等效性研究

生物利用度和生物等效性(BA/BE)研究在NMPA附条件批准的肿瘤药中开展数量仅一项,上市后也未做要求。该类研究的整体开展数量不及FDA加速批准的肿瘤药,尤其是小分子靶向药上市前研究开展较多。对于创新抗肿瘤药,BA/BE研究往往在存在剂型改变或工艺变更等情形时才需要开展,而口服制剂的绝对生物利用度研究也并非普遍要求。因此,部分FDA加速批准的小分子靶向药(其中可能因剂型优化、处方调整等更频繁开展BA/BE),国内创新肿瘤药在上市前BA/BE研究的数量相对有限。

1.9 临床药效动力学研究和暴露-效应关系研究

临床药效动力学(PD)研究在FDA加速批准的产品中上市前开展较多,而在NMPA附条件批准的肿瘤创新药中开展相对较少。FDA在加速批准过程中通常要求尽可能在上市前建立药物暴露-效应(exposure-response)关系,以支持剂量选择、疗效预测和风险评估,从而降低上市后不确定性。而在中国,临床药理学研究的整体要求相对不足,许多产品在上市前未充分开展系统的暴露-效应关系研究,上市后也很少被要求补充。

1.10 QT/QTc 间期延长临床研究

在QTc间期延长风险评估方面,FDA加速批准的肿瘤药物中多数在上市前已完成研究,而NMPA附条件批准的肿瘤药物上市前开展较少,仅3款小分子靶向药物(包括马来酸吡咯替尼片、赛沃替尼片、林普利塞片),且未见上市后在此方面有要求。

讨 论

附条件批准程序是全球药品监管机构为加速具有突出临床价值的急需药品上市而设立的重要机制。美国FDA与中国NMPA均建立了相应的附条件批准路径,旨在平衡药物可及性与安全有效性证据要求。临床药理学研究结果也是支持上市申请的核心证据之一,也有助于药物获益风险综合评价。上市后可能针对上市前研究不充分、未开展或

在审评过程中发现异常信号的,进而要求在上市后补充相应的临床药理学研究结果。抗肿瘤药物的临床药理学研究还要考虑用药人群的特殊性,因为往往存在较多基础疾病和合并用药,药物相互作用、肝肾功能不全患者的研究尤为重要。尽管FDA与NMPA在附条件批准药物的临床药理学研究要求上有许多共同目标,但在研究的深度、广度和时机方面存在明显差异。

患者药代动力学研究是临床药理学评价的核心内容,中美所有产品均有要求开展。特殊人群研究是临床药理学评价的重要组成部分,也是FDA与NMPA监管要求存在明显差异的领域。对于肝肾功能不全患者,FDA通常要求在上市前完成包括轻中度损伤患者的详细PK研究,并在说明书中提供相应的剂量调整建议。如对应适应症存在一定数量的重度肝肾功能损伤患者,往往会在上市后要求开展中重度肝肾损伤患者的PK研究。NMPA虽然也关注肝肾功能不全患者的用药安全,但对于附条件批准的药物,可能会接受在上市前仅完成初步评估,并在说明书中对用药人群加以限制,同时将详细研究作为上市后要求。

在儿科人群研究方面,儿童肿瘤发病率相较于成人肿瘤发病率低,中美在儿童中研究数量均相对较少。FDA通常要求即使药物最初获批用于成人,只要其药理作用可能适用于儿科人群,就必须提交儿科研究计划,并在一定时间内启动儿科试验。2020年以后,《2017年FDA再授权法案》^[8]对儿科用药的要求进一步要求,对于针对成人癌症的创新型靶向药,如药物的作用靶点被科学证实与儿科癌症相关,即使其初始适应症是成人,也必须被要求启动儿科研究。NMPA在儿科研究方面的要求相对较为宽松,虽然也在不断加强相关要求,但对于附条件批准的药物,儿科研究往往不是优先考虑的事项,除非药物直接针对儿童高发的疾病。

药物相互作用研究是另一个监管要求存在显著差异的领域。FDA通常要求在新药上市前完成全面的DDI研究,包括评估作为酶底物、抑制剂和诱导剂的潜力。研究结果显示,FDA对药物相互作用研究的要求明显更为严格和系统。NMPA虽然也发布了《药物相互作用研究技术指导原则》^[11],但对于附条件批准的药物,往往允许在上市后完成部分DDI研究。

通过利用群体药代动力学(PopPK)和生理药代动力学(Physiologically-based Pharmacokinetics,

PBPK)等建模与模拟技术,研发者可以在减少临床试验样本量的同时获取更多科学证据^[12],这对于患者人群有限的附条件批准药物尤为重要。

在QTc间期延长风险评估方面,FDA严格执行国际人用药品注册技术协调会-E14指导原则(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-E14 Guideline, ICH E14)^[13]要求,所有具有系统暴露的非抗心律失常药物均需进行浓度-QT间期研究(C-QTc研究),并在上市前提交详细数据。NMPA虽然也采纳了类似标准,但对于某些附条件批准的药物,上市前开展此类研究较少,可能会根据情况允许在上市后早期阶段完成全面的C-QTc研究,尤其是在患者人群较小、招募困难的罕见病药物领域。

从本研究对FDA加速批准与NMPA附条件批准抗肿瘤药物的分析可见,不同药理类型药物在临床药理学研究方面呈现出显著差异。这些差异不仅源自药物本身的理化性质、药代动力学特征和安全性风险,也受到监管体系、伦理考量以及临床实际可行性的共同影响。首先,小分子靶向药由于具有相对明确的作用机制、较可控的毒性以及可在健康志愿者中开展研究的可行性,因此在单次/多次给药剂量递增研究、食物影响研究、药物相互作用研究、生物利用度和生物等效性研究等方面开展最为充分。尤其在FDA框架下,靶向药通常被要求在上市前完成系统的ADME特征研究和暴露-效应关系评估,用于支持剂量选择和风险管理。而在NMPA的审评体系中,虽然对靶向药的PK与DDI研究同样重视,但在PD、暴露-效应关系以及QT/QTc研究方面的整体要求相对不足,这在一定程度上增加了上市后剂量优化和风险控制的不确定性。其次,细胞毒类药物因毒性较大,难以在健康人群开展研究,因此其临床药理学研究主要集中于患者PK和必要的DDI评估。传统细胞毒药物的代谢和清除路径多较复杂,FDA和NMPA并非要求全部产品进行ADME研究。第三,对于单克隆抗体、ADC及其他大分子生物药,临床药理学研究的模式显著不同于小分子药物。由于大分子药物通过靶向结合、受体介导清除等机制代谢,不适用于传统的ADME和食物影响研究,因此监管机构也普遍不要求开展这类试验。此外,大分子药多为静脉给药,因此不存在生物利用度变异或食物吸收影响的问题。

本研究虽然提供了FDA与NMPA在附条件批准药物临床药理学研究要求方面的详细对比,但仍

存在一些局限性。首先,研究的数据来源主要依赖于FDA和NMPA的公开审评报告,但由于某些上市药品审评报告未能获得,可能导致部分附条件批准药品纳入信息不充分。其次,研究的重点集中在附条件批准的抗肿瘤药物,而附条件批准也适用于其他治疗领域的药物,这些药物可能具有不同的临床药理学特点和要求,结论可能不适用于所有治疗领域。此外,由于数据时效性问题,本研究所依据的数据存在时间跨度限制,在药物种类分布上也存在一定差异,随着NMPA和FDA对创新药物监管要求的不断调整,本研究的结论可能需要随着新的政策变化而更新和调整。尽管如此,本研究仍为FDA与NMPA在临床药理学研究要求上的差异提供了有益的视角,并为未来的研究和政策制定提供了参考。

未来随着中国对创新药物监管要求的提升,NMPA可能会进一步完善附条件批准药物上市前后的临床药理学研究要求,以确保药物在不同患者群体中的安全性和有效性。事实上,NMPA正在不断加强对附条件批准药物的监管要求,试图在加速审批和后续证据生成之间找到更好的平衡。2026年4月,国家药监局正式发布了《药品附条件批准上市申请审评审批工作程序》^[14],进一步细化了附条件批准的工作程序和要求。近年来CDE还发布了一系列临床药理相关的指导原则,比如NMPA在2025年发布了《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》^[15]和《罕见疾病药物临床药理学研究技术指导原则》^[16]等进一步指导创新药的临床药理研究。更值得注意的是发布了针对不同类型产品的临床药理学研究的指导原则,形成了细化的指导原则体系。在国际协调方面,ICH框架下的标准协调使得FDA与NMPA的要求正在逐渐趋同。NMPA近年来积极参与国际协调,全面实施了ICH的大多数指导原则,这使得两国在临床药理学研究的基本技术要求方面越来越接近。不过,由于医疗体系、患者特点和文化背景的差异,两国在监管要求的具体执行和侧重方面仍可能保持一定差异。总之,FDA与NMPA在附条件批准药物临床药理学研究要求方面的差异反映了两种监管体系在历史发展、医疗环境和监管态度方面的不同。随着中国监管科学的快速发展和国际协调的加强,NMPA的要求正变得越来越全面和系统,这种发展有利于在保证患者安全的前提下,加速真正具有临床价值的创新药物上市,满足未被满足的医疗需求。

参考文献:

- [1] FDA. Accelerated approval [EB/OL]. 2023-02-24 [2025-11-21]. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval>.
- [2] 国家药品监督管理局. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. 2017-10-09 [2025-11-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20171009164201907.html>.
- [3] 国家卫生健康委员会. 药品管理法 [EB/OL]. 2019-09-10 [2025-11-21]. <https://www.nhc.gov.cn/fzs/c100048/201909/3a86b1c3ae204640acf57080a6486240.shtml>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品注册管理办法 [EB/OL]. 2020-03-30 [2025-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/policy/view/2f5d01af26ead0c3b149d99ad8022d8d>.
- [5] FDA. CDER drug and biologic accelerated approvals based on a surrogate endpoint [EB/OL]. 2023-03-31 [2023-09-28]. <https://www.fda.gov/media/151146/download>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 附条件批准品种 [EB/OL]. 2025-08-29 [2025-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/c8d79e513a6d98adf05893281ace198>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《创新药临床药理学研究技术指导原则》的通告 [EB/OL]. 2021-12-20 [2025-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/9fb670721e516a122f4c0b82cdc854f5>.
- [8] FDA. FDA reauthorization act of 2017 (FDARA) [EB/OL]. 2018-06-21 [2025-11-21]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/fda-reauthorization-act-2017-fdara>.
- [9] FDA. Pediatric drug development under the pediatric research equity act and the best pharmaceuticals for children act; Scientific considerations guidance for industry [EB/OL]. 2023-05-01 [2025-11-21]. <https://www.fda.gov/media/168202/download>.
- [10] 国家药品监督管理局. 总局关于发布儿科人群药物临床试验技术指导原则的通告(2016年第48号) [EB/OL]. 2016-03-07 [2025-11-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160307164401912.html>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物相互作用研究技术指导原则(试行)》的通告 [EB/OL]. 2021-01-26 [2025-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/5a15b727e605482c1cf594c689bb994b>.
- [12] SAGER JE, YU J, ISOHERRANEN N, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic (pbpk) modeling and simulation approaches: A systematic review of published models, applications, and model verification. *drug metab dispos*[J]. 2015 Nov;43(11):1823-37.
- [13] International council for harmonisation. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs [EB/OL]. 2005-05-12 [2025-11-21]. https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布药品附条件批准上市申请审评审批工作程序的公告 [EB/OL]. 2026-04-24 [2026-04-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhg-fxwj/20260424172015194.html>.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《药物暴露-效应关系研究技术指导原则》的通告 [EB/OL]. 2025-07-30 [2025-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a42477dc1f21eefa630909030d2fd71a>.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《罕见疾病药物临床药理学研究技术指导原则》的通告 [EB/OL]. 2025-07-30 [2025-11-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/fa6ece8c3e7d774cb13d5ebc8ff6942d>. (本文编辑:冀希炜 收稿日期:2026-04-01)

关于《中国临床药理学杂志》投稿方式变更的公告

尊敬的各位作者:

《中国临床药理学杂志》现已启用全新在线投稿系统,即日起所有稿件统一线上提交,所有投稿、返修、查稿均在新系统操作。原有投稿渠道停止接收新稿,已投未完成稿件仍按原流程处理。如有系统问题可咨询编辑部。

1. 期刊官网:<https://glyz.cbpt.cnki.net/portal/journal/portal/client/index>
2. 投稿登录入口(需注册账号):<https://lcylauthor.cast.org.cn/webm/login>
3. 联系电话:(010)82802544

《中国临床药理学杂志》编辑部

2026年6月10日