

# 人体首剂最大安全起始剂量的估算

2005年7月 美国 FDA 发布

2009年6月 药审中心组织翻译

罗氏制药有限公司翻译

北核协会审核

药审中心最终核准

## 目 录

I.前言 .....	1
II.背景.....	1
III. 算法概述.....	2
IV. 第 1 步：未见不良反应剂量水平（NOAEL）的确定 .....	4
V.第 2 步：人体等效剂量的计算 .....	5
A.根据体表面积换算.....	5
B.使用 mg/kg 换算的依据.....	7
C.不同动物种属间不按 mg/m <sup>2</sup> 换算的其他例外.....	8
VI. 第 3 步：最适合动物种属的选择 .....	8
VII.第 4 步：安全系数的使用 .....	8
A.增大安全系数.....	9
B.降低安全系数.....	10
VIII. 第 5 步：药理学活性剂量的考虑.....	11
IX.总结 .....	11

# 人体首剂最大安全起始剂量的估算

## I.前言

本指南介绍了估算新化合物在健康成年志愿者中开展首次人体临床试验的最大推荐起始剂量（MRSD）的程序（算法）和词汇，并推荐一个选择 MRSD 的标准化程序。该程序旨在确保志愿者的安全性。

本指南的目标是：（1）制定讨论起始剂量的统一术语；（2）提供推算人体等效剂量（HED）的统一换算系数；（3）在不考虑临床应用目的前提下，详述为成年健康志愿者选择 MRSD 的策略，并以流程图的方式描述了从动物数据得出 MRSD 的选择和计算方法的过程（见附录 E）。

FDA 的指南文件（包括本指南）不具有法律强制性。相反，指南描述 FDA 对当前有关某个专题的想法，应当作为一个建议来看待，除非引用的是具体的法规或法令要求。FDA 指南中使用“应当”这一词意味着某种事情是建议的或推荐的，但不是必须的。

## II.背景

本指南中确认的程序是关于如何在一种新药或生物制品完成动物研究后开始临床研究时，确定成年健康志愿者中的 MRSD。本指南不涉及在生理浓度下使用的内源性激素和蛋白（例如重组凝血因子）或预防性疫苗。本指南中列出的程序主要适用于拟全身暴露的药品；不涉及临床试验中剂量递增或最大允许剂量。

在临床起始剂量下应当避免毒性反应。但应选择能够快速达到 I 期临床试验的目标（例如：对药物耐受性、药效学或药代动力学特点的评估）的剂量。在确定 MRSD 时，应当考虑所有相关的临床前数据，包括化合物的药理活性剂量、完整的毒理学特点以及药物的药代动力学（吸收、分布、代谢和排泄）方面的信息。以低于 MRSD 的剂量开始临床试验也是一个选择，尤其适用于达到某些临床试验的目标。

本指南的其余部分着重讨论根据给药剂量从动物中外推得到人体起始剂量的推荐算法的过程，因为这种方法对于大多数在健康志愿者中研究各种新药的 IND 都是有用的。但是，某些类别的药物（例如许多细胞毒类药物或生物制剂）常常在患者而不是健康志愿者的首次临床试验中使用，特别是当一种药物被怀疑

或已知有不可避免的毒性时，其临床试验通常是使用患者而不是健康志愿者。本指南不讨论患者中起始剂量的问题。但本文推荐的许多原理和某些方法可能适用于设计在患者中进行的这类试验。

### III. 运算法则概述

附录 E 中列出了选择 MRSD 时推荐使用的程序，本节对这一程序进行介绍。在后面的章节将对主要内容（即在受试动物中确定未见不良反应的剂量水平 [NOAEL]、NOAEL 换算为 HED、最适合动物种属的选择、安全性系数的应用）做了详细的讨论。此外，对算法需要修改的情况也进行了详细的讨论。这一算法拟用于全身给药的药物。局部应用、鼻腔内、组织内和腔室内给药途径以及植入的储库型剂型可能有其他考虑，但可采用类似的原理。

计算 MRSD 应当在分析毒性反应数据之后开始。虽然只有 NOAEL 直接用于计算 MRSD 的算法，但其它数据（暴露量/毒性反应关系、药理学数据或相关药物以往的临床经验）可影响最合适的动物种属、换算系数和安全性系数的选择。

---

如果在多个时间点测定了血浆原形药物的浓度，并且在 2 种或 2 种以上动物的毒性暴露量范围内，则有可能在没有人数据时建立预测人体剂量和浓度的药代动力学模型，推测安全的人体血浆浓度。虽然使用定量模拟可能是比较容易理解，但以下几点提示这种方法在估计安全起始剂量时有许多困难。一般而言，在 IND 启动时，有关动物毒性反应、人体和动物体内药代动力学以及代谢的相似性尚不明确：（1）人体与动物的生物利用度和代谢可能有很大的差异，（2）毒性反应的机制可能不清楚（例如外周室中的毒性蓄积），和/或（3）毒性反应可能是由于未鉴定的代谢产物而不是原形药物引起。因此依赖于药代动力学模型（根据血浆中原形药物）来估计起始剂量需要多个未经检验的假设。在需要很少基本假设的特殊情况下，数据模拟可以最有效地用来估计人体起始剂量。大分子量蛋白质（例如人源化单克隆抗体）就是这样一个实例，它通过静脉给药，经吞噬而不是代谢从循环系统中清除，它对血细胞有直接的和可测的作用，它的分布容积仅限于血浆体积。在这些情况下，比例生长学、药代动力学和药效学模型有助于确定人体 mg/kg 剂量，而这一剂量预期与非人灵长类安全血药浓度相关。即使是在这些情况下，某些不确定性（如人和动物在受体敏感性或密度方面的差异）也会影响人体药理学或毒理学结果，因此仍然需要使用本指南中描述的安全性系数。

应当确认每种受试动物的 NOAEL，然后采用相应的换算系数换算为 HED。对于多数全身给药的药物，这一换算应基于按体表面积标准化后的剂量。虽然在没有其他资料的情况下体表面积换算是得出近似暴露量的标准方法，但某些情况下根据其他参数外推的剂量可能更为恰当。应根据具体情况下已有的数据作出决定。体表面积标准化和动物剂量外推到人应当采用一步法，以所研究的每种动物中 NOAEL 除以相应的体表面积换算系数 (BSA-CF)。这个换算系数是一个没有单位的数值，它将每种动物的 mg/kg 剂量换算为人体 mg/kg 剂量，后者相当于按 mg/m<sup>2</sup> 计算的动物的 NOAEL。得到的数值称为人体等效剂量 (HED)。得出最低 HED 的动物被称为最敏感的动物。

当资料提示某种动物对于评价人的风险相关性更大(以及被认为最合适的动物)，不论这种动物是否最敏感，这种动物的 HED 将被用于随后的计算。这种情况更适用于生物药物，其中许多药物与人体靶蛋白有很高的选择性，而在毒性试验常用的动物中反应性有限。在这种情况下，应当在设计毒理研究之前开展体外结合和功能研究以选择合适的、相关的动物(详见 ICH 行业指南 *S6-生物技术药品的临床前安全性评价*<sup>3</sup>)。(但如果在被认为相关性不大的动物中观察到严重的毒性反应，那么在确定选择那种动物来计算 HED 时，应当将这些毒性反应考虑在内。例如在一个特殊情况下，即使根据药理学活性数据大鼠被认为是最相关的动物，但仍选择犬作为计算 HED 的动物，因为犬中有无可监测的心脏病变。)此外，如果根据某种动物与人体在某一治疗类别上的毒性反应的历史比较，得出的结论是该动物中剂量限制性毒性反应对于人类风险评价的价值有限(即剂量限制性毒性反应是动物特异性的)，那么这种动物被认为对于某种药物而言作为毒性反应模型是不合适的。在这种情况下，这种动物中获得的数据不应当用于推导 HED。如果没有其他信息指导选择用于评价人类风险的最适合的动物，则指定最敏感的动物为最适合的动物，使用最小 HED 会得到最保守的起始剂量。

应当将一个安全系数用于 HED，以保证人体初始剂量不会导致不良反应。使用安全系数应当根据人体对药物的毒性作用的敏感性可能大于动物模型中所预测的、不同动物中生物利用度可能有差异、所测试的动物模型不能评价人体所有可能的毒性反应这些可能性。例如，人的视觉障碍或疼痛(例如严重头痛)可以是显著的剂量限制性毒性反应，而在动物研究中可能检测不出来。

一般而言，考虑使用的安全系数应至少为 10。MRSD 是通过 HED 除以安全系数而得出的。动物研究中观察到安全性问题或试验设计有缺陷时应该增大安全性系数，因此进一步降低 MRSD。另外，药理学类别（有广泛深入的人体临床经验和临床前经验且性质非常明确的药物类别）方面的信息可以降低安全性担忧并作为降低默认安全系数的级别和增加 MRSD 的基础。虽然低于 MRSD 的剂量可以用作实际的起始剂量，但本指南中描述的程序将推算出推荐的最大起始剂量。这种算法得出的 MRSD 以 mg/kg 为单位，这是 I 期试验中常用的给药方法，但如果需要时，本指南中提供的方程式和换算系数（表 1 第 2 栏）将最终的剂量单位换算为 mg/m<sup>2</sup>。

如前所述，就成年健康志愿者中首次临床试验为目的，HED 通常应当根据动物 NOAEL 计算出来。如果 HED 是根据其他效应指数，如药理学活性剂量（PAD），那这一例外情况应当在计算起始剂量的描述中明确规定。

本指南的其他部分具体描述了推荐的程序的每一步以及每一步的推理。

#### **IV. 第1步：未见不良反应剂量水平（NOAEL）的确定**

确定 MRSD 的第 1 步是分析和评价现有的动物研究数据，以确定每项研究中的 NOAEL。NOAEL 有几种定义，但选择起始剂量时，使用以下定义：与对照组相比未使不良反应显著增加的最高剂量水平。在这种情况下，确定 NOAEL 时应当考虑有生物学意义的不良反应（即使没有统计学意义）。当 NOAEL 是从适合的动物研究中推导出来时，则它是一个被普遍接受的安全性的基准，并可作为在健康（或无症状）志愿者中确定合理的安全的新药起始剂量的起始点。

NOAEL 不等同于未观察到效应的水平（NOEL），后者指任何效应，而不只是不良反应，尽管在有些情况下两者相同。与 NOEL 不同，NOAEL 是指在动物中观察到的某些反应可能是可以接受的药效学作用，并不会产生安全性担忧。NOAEL 也不应当与观察到不良反应的最低水平（LOAEL）或最大耐受剂量（MTD）混淆。后面两个概念都是基于不良反应的发现，一般不会用作在成年健康志愿者中确定安全的起始剂量的基准（术语“水平”指剂量，一般以 mg/kg 或 mg/kg/day）表示。

首次人体研究的 IND 缺少人体体内数据或对药代动力学的规范的比较的数据。全身水平或暴露量（即 AUC 或 C<sub>max</sub>）的测定不能用于设定人体安全的起始剂量，必须依赖于从充分控制和严格实施的毒理研究所得到的剂量和观察到的毒

性反应数据来设定人体安全的起始剂量。但在有些情况下，与毒性反应相关的生物利用度、代谢产物特点和血浆药物浓度等非临床数据可以影响 NOAEL 的选择。例如，药物吸收在不产生毒性反应的剂量就达到饱和，在这种情况下，应当使用最低饱和剂量而不是最大（无毒性）剂量来计算 HED。

在非临床毒理研究中基本上有 3 种发现可用于确定 NOAEL：（1）明显的毒性反应（例如临床征象、大体病变和显微镜下病变）；（2）毒性反应的替代标志物（例如血清肝酶水平）；（3）过度的药效作用。虽然不同药物的不良反应的性质和程度可以有很大的差异，并且在许多情况下专家对一种反应的特征是否能判为不良持不同意见，但是，使用 NOAEL 作为健康志愿者中剂量设定的基准必须被所有负责的研究者接受。作为一个通用的原则，在以确定 NOAEL 为目的的非临床的毒性研究中发现的毒性反应，如果在进行临床 I 期试验的健康志愿者中出现是不能接受的。

## **V.第2步：人体等效剂量的计算**

### **A.根据体表面积换算**

相关动物中的 NOAEL 被确定之后，应当将 NOAEL 换算成 HED。应确定将动物剂量外推到人体等效剂量最适合的方法。如果将剂量标准化为体表面积（即  $\text{mg}/\text{m}^2$ ），在动物中全身给药的药物的毒性终点，如 MTD，通常被认为在不同动物之间有很好的换算关系（EPA 1992; Lowe and Davis 1998）。这一假设主要是根据 Freireich et al (1966)和 Schein et al (1970)的研究结果作出的。上述研究者报告，对于抗肿瘤药物，如果剂量标准化为相同的给药方案并以  $\text{mg}/\text{m}^2$  表示，则致使 10%啮齿类动物死亡的剂量（LD10）和非啮齿类动物的 MTD 均与人 MTD 有很好的相关性。尽管随后的分析显示当剂量标准化为  $W^{0.75}$  而不是  $W^{0.67}$ （固有的体表面积标准化系数）时，不同动物之间该类药物 MTD 的换算（Travis and White 1988; Watanabe et al. 1992）是最好的，但体表面积标准化仍然是根据动物剂量估计 HED 的普遍接受的做法。

一项研究分析了类比指数对动物剂量换算为 HED 的影响（见附录 A）。根据此分析结果，又考虑到校正体表面积可导致更保守的起始剂量估计值从而提高临床安全性这一事实，可以得出如下结论，即：在成年健康志愿者首次临床研究中，应将基于体表面积换算系数（即  $W^{0.67}$ ）把 NOAEL 剂量换算为 HED 这一方

法始终用于起始剂量的选择。尽管如此，在某些情况下，使用不同的剂量标准化方法可能是恰当的，例如：直接将人体剂量等同于以 mg/kg 表示的 NOAEL。当把动物剂量换算为 HED 时不使用体表面积换算的方法时，应当提供充分的理由说明所用方法的合理性。 以下一节介绍了直接以 mg/kg 剂量换算的依据，以及其它标准化方法也适用的实例。

虽然按体表面积标准化是不同动物间外推剂量的一种恰当的方法，但并不总是使用相同的系数将 mg/kg 剂量换算成 mg/m<sup>2</sup> 剂量。假设体表面积标准化是估计 HED 的一种合理的方法，那么对于每个动物种属而言用于换算剂量的系数应当标准化。由于体表面积随 W<sup>0.67</sup> 而变化，因此换算系数取决于所研究的动物的体重。然而，为说明体重对实际 BSA-CF 影响而进行的分析显示，一个标准系数可以在人和动物很广的体重范围内提供一个合理的 HED 估计值（见附录 B）。因此表 1 中显示的换算系数和除数被推荐为不同动物间 NOAEL 剂量换算的标准值。（当没有其它数据（如 AUC）供比较或者其它数据不适合比较时，这些换算系数也适用比较其他毒性终点[例如生殖毒性和致癌性]的安全性阈值。）

**表 1：根据体表面积将动物剂量换算为人体等效剂量**

种属	将 mg/kg 表示的动物剂量换算成 mg/m <sup>2</sup> 的剂量，乘以 K <sub>m</sub>	将 mg/kg 表示的动物剂量换算成 mg/kg 表示的 HED <sup>a</sup> ，则	
		将动物剂量除以	或将动物剂量乘以
人	37	---	---
儿童 (20kg) <sup>b</sup>	25	---	---
小鼠	3	12.3	0.08
仓鼠	5	7.4	0.13
大鼠	6	6.2	0.16
白鼬	7	5.3	0.19
豚鼠	8	4.6	0.22
兔	12	3.1	0.32
犬	20	1.8	0.54
灵长类：			
猴 <sup>c</sup>	12	3.1	0.32
狨猴	6	6.2	0.16
松鼠猴	7	5.3	0.19
狒狒	20	1.8	0.54
微型猪	27	1.4	0.73
小型猪	35	1.1	0.95

<sup>a</sup>假定人体重为 60kg。对于未列出的种属重或体重超出标准范围的种属，HED 可以按照以下公式计算：

$HED = \text{动物剂量 (mg/kg)} \times (\text{动物体重 kg/人体重 kg})^{0.33}$

<sup>b</sup>.提供这一  $K_m$  值仅作为参考，因为健康儿童罕有成为 I 期试验的志愿者

<sup>c</sup>.例如短尾猴、恒河猴和桩尾猴 (stumptail)。

## B.使用mg/kg换算的依据

表 1 中用于把动物 NOAEL 换算为 HED 的系数，是假设动物间剂量按体表面积标准化后比值为 1: 1 获得的。但有时根据体重换算（即设定  $HED (mg/kg) = NOAEL (mg/kg)$ ）可能更合适。如考虑对某一药物按 mg/kg 换算，现有的数据应当显示不同动物种属间 NOAEL 的 mg/kg 剂量相似。当可以满足以下参数时，使用 mg/kg 外推至 HED 比使用  $mg/m^2$  法更为适宜。值得注意的是对于小鼠、大鼠和犬，按 mg/kg 换算得到的 HED 比默认的  $mg/m^2$  方法得到的值分别高 12、6 和 2 倍。如果不能满足以下条件，应继续用  $mg/m^2$  法计算 HED 的方法，以便得出一个较为安全的 MRSD。

1.不同种属动物间 NOAEL 的 mg/kg 剂量相似（适用于使用与计划的首次临床试验相关的给药方案的研究）。（但需要注意的是仅仅由于生物利用度的差异，不同动物可获得以 mg/kg 为单位的相似的 NOAEL。）

2.如果不同动物的毒理研究中只有 2 个 NOAEL，则必须具备以下条件之一：

- 药物为口服给药并且剂量受局部毒性限制。胃肠道 (GI) 房室重量按  $W^{0.94}$  换算 (Mordenti 1986)。胃肠容量确定药物在胃肠中的浓度。于是药物的毒性反应按  $mg/kg (W^{1.0})$  换算是合理的。
- 药物在人体的毒性反应（作为一个特例）依赖于某暴露参数，而不同动物之间这一参数与  $mg/kg$  表示的剂量密切相关。例如，人体反义寡核苷酸全身给药所产生的补体激活被认为依赖于  $C_{max}$  (Geary et al. 1997)。对于某些反义药物，在各种非临床种属之间  $C_{max}$  与  $mg/kg$  表示的剂量相关，在这种情况下使用  $mg/kg$  换算是具有充足理由的。
- 对某一药物来说，其它药理学和毒理学终点在不同种属之间也可按药物的  $mg/kg$  剂量换算。这些终点的例子包括 MTD、最低致死剂量 (LLD) 和药理活性剂量。
- 血浆药物浓度 ( $C_{max}$  和 AUC) 和  $mg/kg$  表示的剂量之间有极大的相关性。

### C. 种属间不按mg/m<sup>2</sup>换算的其他例外

对于以下类别的药物不建议按mg/m<sup>2</sup>换算：

1. 药物剂量受局部毒性反应限制的其它给药途径（例如局部用药、鼻腔内、皮下、肌肉内）。这些治疗应以给药部位的浓度（例如mg/使用面积）或使用部位的药物总量（mg）来进行标准化。
2. 给药至解剖隔室但随后很少分布至隔室外的药物。例如鞘内、膀胱内、眼内或胸膜内给药。这些药物应当按照隔室体积和药物的浓度进行标准化。
3. 血管内给药的Mr>100000道尔顿的蛋白。这些药物应当按mg/kg进行标准化。

### VI. 步骤3：最适合动物种属的选择

在与计划的人体试验相关的所有毒理研究中的NOAEL确定HED之后，接下来是选取一个HED用于推算MRSD。这一HED应当从最适合的动物种属中选择。在没有种属相关性数据的情况下，一般认为最敏感的动物种属（即HED最低的种属）是推算成年健康志愿者试验MRSD最适合的动物。

可影响选择最适合的动物种属而不是默认的最敏感动物种属的因素包括：

（1）动物种属间药物吸收、分布、代谢和排泄（ADME）的差异，（2）以往的同类药物研究经验提示特定动物模型可更好地预测人体毒性反应。对于某些生物制品（例如人体蛋白），最适合的动物种属的选择需要考虑这些产品独特的各种因素。动物是否表达相关受体或表位等因素可以影响动物的选择（详见ICH行业指南S6生物技术药品的临床前安全性评价）。

在确定某一新药人体首次给药的MRSD时，并不知道该药物在人体的吸收、分布和清除参数。但根据体外研究可以获得相比较的体外代谢数据。当动物体内代谢产物特点和HED均有很大差异时，这些可比较的体外代谢数据尤其相关。同类药物研究经验表明某一特定的动物模型可能更适合评价某一特定类别药物的安全性。例如在评价磷硫酰反义药物非临床安全性时，猴被认为是最适合的动物种属，因为猴出现与人相同的剂量限制性毒性反应（例如补体激活），而啮齿类动物则不出现。对于这类药物，MRSD通常是根据猴中NOAEL的HED来确定，而不论这一HED是否低于啮齿类动物的HED，除非在啮齿类动物中观察到新反义药物的独特的剂量限制性毒性。

### VII. 第4步：安全性系数的使用

一旦确定了最适合动物种属NOAEL的HED，一个安全系数则会被用来给出

一个安全阈值，以保护接受初始临床剂量的受试者。安全系数考虑到了毒性研究从动物向人体外推时由于以下因素的存在而导致的可变性：（1）由于人与动物相比对药理活性的敏感性增强所带来的不确定性；（2）检测动物中某些毒性反应的难度（例如头痛、肌痛、精神障碍）；（3）受体密度或亲和力的差异；（4）无法预期的毒性反应；（5）种属间药物的ADME差异。这些差异可以通过降低由所选定动物NOAEL推算的HED来对人体初始剂量而进行调整。

实际上，临床试验的MRSD应当通过用动物NOAEL推算的HED除以安全系数而确定。通常使用的默认的安全系数是10。这是历史上公认的值，但如下所述，安全系数应该在现有数据的基础上进行评价。

并非所有情况下安全系数10都是合适的。当有理由认为某些担忧增加时，这一安全性系数应当加大；而现有数据确保安全性增加而担忧减少时，这一安全性系数可减小。这一安全性系数可以看作一个浮动标尺，用于平衡有助于消除对健康志愿者损害的数据和那些表明对健康志愿者会有损害的数据。安全系数增减的程度通常是取决于根据所有数据而作出的一个判断。求值程序有必要对实际应用的安全系数不是10，特别是低于10时的情况进行明确的解释。

#### A.增大安全性系数

以下情况提示有安全方面的担忧，可能需要增大安全系数。在这些情况下，MRSD是将HED除以一个大于10的安全系数计算得出的。如果分析非临床安全性数据库发现有以下任何一个担忧，则需要增大安全系数。如果发现多个担忧，安全性系数应相应地增大。

- **斜率陡的剂量反应曲线。**在最合适的动物中或多种动物中显著的毒性反应呈现出斜率陡的剂量反应曲线时，提示对人的风险较大。
- **严重毒性反应。**性质上严重的毒性反应或对器官系统（例如中枢神经系统（CNS））的损害提示对人的风险增加。
- **不可监测的毒性反应。**不可监测的毒性反应可包括动物中发现的不容易用临床病理标志物监测的组织病理学变化。
- **无先兆症状的毒性反应。**如果动物中显著的毒性反应的发生不能可靠地与先兆症状相关联，则在人类试验中可能难以知道何时达到毒性剂量。
- **变化较大的生物利用度。**在几种动物中生物利用度变化大或生物利用度较

差，或者用于推导HED的试验动物中生物利用度较差，提示人体毒性反应被低估的可能性也增大。

- **不可逆的毒性反应。**动物中不可逆毒性反应提示对人类试验受试者有可能造成永久性损伤。
- **不明原因的死亡率。**不能以其它参数预测的死亡增加了担忧的程度。
- **产生效应的剂量或血浆药物浓度有很大的差异。**如果在不同动物种属间或某种动物的不同个体间，产生毒性反应的剂量或暴露水平有很大的差异，那么在人体预测某个毒性剂量的能力降低，可能需要更大的安全系数。
- **非线性药代动力学。**当血浆药物浓度的升高与剂量不呈相关关系时，则预测人体与剂量相关的毒性的能力降低，可能需要更大的安全系数。
- **剂量—反应数据不够。**研究设计欠妥（例如剂量组不够、给药间隔宽）或给药组内不同动物间反应有很大的差异，可能致使难以描绘**剂量—反应**曲线。
- **新的治疗靶点。**以往未在临床上评价过的治疗靶点可能会增加依赖非临床数据来支持人体安全起始剂量这种方法的不确定性。
- **实用性有限的动物模型。**某些类别的治疗性生物制品的动物间交叉反应性非常有限，或有明显的免疫原性，或其作用机制在（非人）动物与人之间被认为是不一致的；在这些情况下，来自动物研究的安全性数据在应用范围和可解释性方面可能都非常有限。

## **B.降低安全系数**

在某些情况下安全系数小于10可能是恰当的。这些情况下的毒理试验在实施和设计方面都应当是最经得起考验的。多数情况下，应用这一方法的备选药物应当是研究非常透彻的某一类药物的成员。在这类药物中，药物应当按相同的途径、方案和持续时间给药；应当有相似的代谢特征和生物利用度；并且应当在所有测试的动物（包括人）中有类似的毒性反应特征。当药物引起的毒性易于监测、可逆、可以预测并显示中度至轻度的剂量—反应关系，并且毒性反应在所测试的动物种属间一致时（在性质上以及在对剂量和暴露量进行了适当的换算后），也可以使用较小的安全性系数。

如果NOAEL所依据的毒理研究的给药持续时间比在健康志愿者中所计划的临床给药时间要长时，使用小于10的安全性系数是合理的。在这种情况下，较大

的安全阈值应当运用到NOAEL中，因为此时暴露的持续时间大于临床上推荐的时间。这都是假定毒性反应是累积的，而且与突然升高的药物治疗浓度无关（例如低血压），并且也不发生在重复剂量研究的早期。

### **VIII. 第5步：药理学活性剂量的考虑**

PAD的选择取决于许多因素，并且因药物的药理学类别以及临床适应症的不同而有显著的差异；因此，PAD的选择超出了本指南的范围。然而，一旦MRSD被确定，将MRSD与从恰当的药效学模型中推导的PAD进行比较是有帮助的。如果PAD来自体内研究，HED可以使用根据BSA-CF估算来的PAD推导出来。这一HED值应当与MRSD直接进行比较。如果药理学HED低于MRSD，基于实际的或科学的原因而降低临床起始剂量是恰当的。此外，对于某些类别的药物或生物制品（例如血管扩张剂、抗凝剂、单克隆抗体或生长因子）、毒性反应可以起于过度的药理学作用。这些情况下，PAD可能是一个比NOAEL更灵敏的提示潜在毒性的指标，因此可能需要降低MRSD。

### **IX. 总结**

本文提供了一个确定成年健康志愿者中新药临床试验的最大推荐起始剂量的策略。总之，来自相关动物研究的NOAEL在通常情况下应当用表1中介绍的标准系数换算为HED。使用可靠的科学判断，安全系数应当应用于来自最适合动物的HED，从而得到MRSD。这一过程意味着确定推荐起始剂量的上限，一般来说，较低的起始剂量可能是合适的。本指南中描述的计算过程应当促进申办者和审评机构的一致性。