

**抗体类药物临床药理学研究
技术指导原则
(征求意见稿)**

2024年7月

目 录

一、前言	1
二、研究内容.....	2
(一) 药代动力学研究和药效动力学研究	2
1. I 期临床试验中的 PK 和 PD 研究	2
2. II/III 期临床试验中的 PK 和 PD 研究.....	6
3. PK 和 PD 影响因素的相关考虑	7
(二) 免疫原性研究	9
(三) 暴露-效应关系研究	10
三、其他考虑.....	11
(一) 给药途径	11
(二) 不同适应症	12
(三) 不同类型抗体药物的特殊考虑.....	13
四、生物分析相关考虑	14
(一) PK 生物分析	14
(二) 免疫原性分析	14
五、参考文献.....	16

1 **抗体类药物临床药理学研究技术指导原则**

2 **一、前言**

3 抗体类药物是指采用各种单克隆抗体筛选技术、重组
4 DNA 技术及细胞培养技术等生物技术制备的抗体类治疗药
5 物。按照其功能和结构特点可分为针对单一靶点的单特异性
6 抗体（monospecific antibody）、针对两个或两个以上靶点的
7 多特异性抗体（multispecific antibody）、前抗体药物（probody）、
8 抗体片段（antibody fragment）、纳米抗体（nanobody）、复
9 方抗体（或抗体鸡尾酒疗法，antibody cocktail）、抗体偶联
10 药物（Antibody–Drug Conjugates, ADC）等多种类型。

11 本指导原则适用于治疗性抗体类药物的临床研发，旨在
12 为创新型抗体类药物的临床药理学研究提供建议和指导。需
13 注意的是，随着生物制药技术的发展和行业对抗体类药物的
14 认知加深，抗体类药物的结构和作用机制等可能更加复杂和
15 多样化，申请人在研发时应根据新型抗体类药物分子的具体
16 特性做到具体问题具体分析，采用新技术新方法开展研究时，
17 应关注新技术新方法的可靠性并向监管机构提供相应支持
18 性依据。ADC 类药物可参考相关指导原则。

19 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随
20 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
21 更新。应用本指导原则时，建议同时参考药物临床试验质量
22 管理规范（GCP）、国际人用药品注册技术协调会（ICH）和

23 其他已发布的相关指导原则。

24 **二、研究内容**

25 抗体类药物的临床药理学研究应遵循《创新药临床药理
26 学研究技术指导原则》的基本要求，可参考《治疗性蛋白药
27 物临床药代动力学研究技术指导原则》等相关指导原则。

28 相较于传统小分子化学药，抗体类药物由于其分子量较
29 大、结构复杂、亲水性强、膜通透性较差等理化特性，通常
30 具有独特的药代动力学（PK）行为，例如口服吸收差、皮下
31 /肌肉注射时有淋巴转运、多数肾脏清除有限、存在 FcγR/FcRn
32 介导的消除或体内循环、靶向分布及靶点介导的药物处置
33 （TMDD）、存在免疫原性等。基于抗体类药物的特点，在
34 开展临床药理学研究时应对一些特殊因素予以关注，本指导
35 原则将阐述这些特殊因素供研发人员参考。

36 开展抗体类药物临床药理学研究时，应关注可能存在的
37 TMDD 效应，在研究设计包括受试者选择、研究剂量、样本
38 量估算等方面以及研究结果分析时均应给予充分考虑和评
39 估。

40 **（一）药代动力学研究和药效动力学研究**

41 **1. I期临床试验中的PK和PD研究**

42 在估算起始剂量、剂量递增设计、最大暴露量时，应充
43 分考虑可用的非临床信息，例如 PK、药效学（PD）、毒代
44 动力学（TK）和毒理学特征，剂量-暴露-效应关系（D-E-R）

45 等，在试验期间获得的先前给药队列或个体的临床数据也需
46 要结合考虑，例如 PK、PD 和报告的不良事件等。此外，具
47 有相似作用机制的抗体药物分子的非临床和临床经验数据
48 也可提供一定参考。起始剂量、剂量递增设计、最大暴露量
49 等要素的科学依据应包含在研究方案和/或研究总结报告中。

50 **1.1 首次人体试验起始剂量**

51 抗体类药物的首次人体试验 (FIH) 起始剂量估算方法通
52 常可基于毒理学和/或药理学方法，包括最小预期生物学效应
53 水平 (MABEL)、药理学活性剂量 (PAD)、未见明显毒性
54 反应剂量 (NOAEL) 等，可参考有效暴露范围，对于不同方
55 法计算获得的不同的首次人体剂量，通常选择较低的剂量开
56 展研究。鼓励利用先验知识通过异速放大法或定量药理学模
57 型等多种方法预测抗体类药物的人体 PK，从而估算起始剂
58 量。建议根据药物的新颖性、分子作用机制、生物活性、非
59 临床研究结果等因素综合评估风险程度，以控制临床试验风
60 险。对于可能具有高风险的抗体类药物，例如对免疫系统或
61 凝血系统有激动作用的药物、全新作用机制的药物、靶点参
62 与多信号通路的药物、有级联放大效应的药物、不可逆抑制
63 剂等，建议优先考虑 MABEL 方法估算起始剂量。当采用
64 NOAEL 方法估算起始剂量，结合药物风险程度，选择适当
65 的安全系数。

66 种属间差异（例如人体内表达的受体在动物体内不表达）
67 导致抗体类药物在动物中的生物学反应与在人体中存在不
68 同程度的差异；抗体类药物由于来源和工艺不同也会导致动
69 物和人体反应存在差异。基于非临床 PK 研究结果，预测、
70 设计临床 PK 研究时，应关注种属相关性以及局限性，结合
71 产品特性科学合理地评估和应用相关数据，建议对抗体类药
72 物的受体占位（RO）等 PD 指标进行分析（如适用），有助
73 于降低安全性风险以及分析解释 PK/PD 结果，同时鼓励利用
74 早期临床数据快速迭代定量药理学模型，使得预测结果更好
75 指导后续研究。

76 FIH 采用健康受试者时，起始剂量通常应为预期暴露低
77 于 PAD 的剂量，如拟采用更高剂量应有科学合理依据。FIH
78 在患者人群中开展时，在风险可控的前提下，结合患者疾病
79 的严重程度及预期获益，起始剂量可考虑采用预期暴露不低
80 于 PAD 的剂量。

81 1.2 剂量递增

82 剂量递增试验的两个剂量水平间的递增幅度以及最大
83 剂量可结合非临床研究中的剂量/暴露-毒性或剂量/暴露-效
84 应（E-R）关系，并回顾前序队列中获得临床数据进行设置和
85 调整。由于抗体类药物可能存在非线性 PK 或产生脱靶效应，
86 进行剂量递增时应予以注意。

87 对于预期高风险药物，在剂量递增时应尤其谨慎，需充
88 分做好风险管理计划，可降低递增幅度、放慢递增速度（如
89 设置哨兵受试者），在充分评估前一剂量组安全耐受的情况
90 下，再递增至下一剂量组。

91 剂量递增试验可根据药物分子、作用机制、目标适应症、
92 安全性和有效性结果以及研究目的等，综合考虑选择健康受
93 试者或患者开展研究。对于安全性风险高的药物（如毒性较
94 大或不同人群的毒性反应存在差异），应考虑直接在患者中
95 开展研究。预期抗体类药物在健康受试者和患者体内的
96 **PK/PD** 表现可能不同时，例如体内 **PK** 特征或者靶点表达存
97 在较大差异等情况，采用健康受试者 **PK/PD** 数据外推患者
98 **PK/PD** 数据时应谨慎并科学合理进行外推。

99 对于有抑制或激活作用的抗体类药物，如技术可行，应
100 当监测靶点饱和度，当靶点达到完全抑制或激活并且通过增
101 加剂量预期不会有进一步的治疗效果时，可能已达到最大暴
102 露量。一般来说，健康受试者的最大暴露量应在预期的人体
103 药效剂量范围内，但是如果经科学评估后安全性尚可接受，
104 可酌情研究超过药效剂量范围的暴露水平。对于包含患者的
105 试验，应明确规定最大耐受剂量（**MTD**）（如适用），且通
106 常情况下不应超过该既定剂量。在预设的剂量范围时，应始
107 终考虑潜在的治疗/临床相关剂量（暴露量）和预期风险获益
108 的平衡。

109 建议尽量收集健康受试者或患者的 PD 数据，有助于尽
110 早建立药物的剂量-暴露-效应关系，以支持剂量递增决策，应
111 关注健康受试者和患者体内的 PD 指标可能不同。PD 研究结
112 果也对后续临床研究给药方案的选择和优化提供依据。

113 **1.3 剂量递增的其他注意事项**

114 多次给药剂量递增试验（MAD）可根据前期单次给药剂
115 量递增试验（SAD）已获得的药物 PK 特征、拟定目标适应
116 症特点等情况设计给药方案，建议在方案中说明每个队列的
117 最长给药持续时间。多次给药后的预期暴露量一般应在 SAD
118 试验中涵盖。但是，如果已完成的 SAD、MAD 试验部分显
119 示安全性良好且需要继续探索有效剂量范围时，在充分保障
120 受试者安全、做好处置预期和非预期风险的准备后，可考虑
121 探索更高的剂量/暴露量，此种情况应在方案中预先明确规定。
122 多个剂量组也可以探索不同的给药方案，例如从每天给药一
123 次转变为每天给药两次。

124 某些抗体类药物可能与早发的、严重或危及生命的不良
125 事件相关，为减轻初始治疗时的不良事件严重程度、增加目
126 标剂量的耐受性，可考虑评估其他给药策略，例如剂量递增
127 队列中采用逐步分次（滴定）给药。

128 **2. II/III期临床试验中的PK和PD研究**

129 II/III 期临床试验中随着给药次数的增加，体内靶点丰度
130 也可能随着治疗或疾病进展上调或下调，导致人体 PK 和安

131 全性/有效性特征发生改变，因此对于抗体类药物需特别关注
132 长期给药时 PK/PD 关系及免疫原性的变化，鼓励在 II/III 期
133 临床试验中同时收集 PK 和 PD 数据，以便开展群体 PK、群
134 体 PK/PD 和 E-R 关系分析，探索与 PK/PD、临床安全性/有
135 效性相关的协变量，从而为剂量选择和优化提供科学合理依
136 据。同时，各个临床试验阶段的剂量选择和优化的科学依据
137 应在研究方案和/或研究总结报告中予以明确分析阐述。

138 群体PK研究可参考《群体药代动力学研究技术指导原
139 则》。E-R关系研究可参考《药物暴露-效应关系研究技术指导
140 原则》（同步公开征求意见中）。

141 **3. PK和PD影响因素的相关考虑**

142 **3.1 内在因素**

143 受试者的生理因素（年龄、体重、性别、种族、白蛋白
144 水平、基因多态性等）和病理因素（器官损伤、疾病类型、
145 疾病状态等）等情况均有可能对抗体类药物的 PK 和 PD 特
146 征产生影响。例如，健康人群和疾病人群间、不同疾病程度
147 的患者人群间，都可能存在靶点表达水平的差异，在抗体类
148 药物的 PK 和 PD 表征时应关注相关问题，考虑人体内 PK 特
149 征不同，或者靶点表达水平不一致带来的 PD 和临床有效性
150 安全性特征不同。

151 **3.2 药物相互作用**

152 评估抗体类药物与小分子化药之间或其他抗体类药物

153 间发生药物相互作用（DDI）的可能性时，建议根据药物特
154 点考虑 DDI 的潜在风险，并开展相关研究。除常见的 DDI 机
155 制外，抗体类药物的 DDI 研究还建议注意一些特殊情况。

156 （1）有些抗体类药物自身不属于促炎细胞因子或细胞
157 因子调节剂，但其给药后可能会引起细胞因子释放，进而不
158 同程度地影响 CYP450 酶和/或药物转运体的表达和稳定性，
159 应充分评估其作为促变药的 DDI 潜力，分析阐明该影响是一
160 过性还是持续性的，以及是否具有临床意义。

161 （2）靶向胃肠道的抗体类药物（如治疗炎症性肠病的抗
162 体类药物），可能会影响胃排空的生理过程，间接影响到合
163 用药物的 PK，这种情况下，建议将抗体类药物作为促变药进
164 行 DDI 评估。

165 （3）抗体类药物可能与其他药物发生协同或拮抗的 PD
166 作用（如艾美赛珠单抗和活化凝血酶原复合物（aPCC）合用
167 时可能会增加凝血潜能），建议对相关 PD 影响的程度予以评
168 估。

169 （4）复方抗体为已有临床研究数据的单方抗体的组合
170 制剂时，建议在单个抗体已知的 DDI 研究结果基础上，进一
171 步评估组合成复方后抗体间的 DDI 潜力；如果复方抗体中包
172 含未上市或无临床研究数据的单方抗体时，建议关注整体
173 DDI 作用及其中已上市药物的 DDI 变化情况，必要时进行
174 DDI 评价。

175 药物相互作用研究相关问题可参考《药物相互作用研究
176 技术指导原则（试行）》。

177 **3.3 其他外在因素**

178 抗体类药物多为注射给药，食物、吸烟、饮酒等外在因
179 素对其体内 PK 和 PD 的影响通常有限，但仍应基于对抗体
180 类药物的分子特点、作用机制、给药途径等的充分认知基础
181 上，充分评估可能的的外在因素对其体内 PK 和 PD 的影响，
182 例如对于吸入式抗体类药物，则建议评估吸烟因素对其 PK
183 和 PD 的可能影响。

184 **（二）免疫原性研究**

185 抗体类药物的免疫原性可能导致具有临床意义的 PK 和
186 /或 PD 特征变化、有效性降低、甚至产生严重的安全性事件。
187 建议对药物的免疫原性进行全生命周期管理。在临床阶段，
188 建议从 FIH 试验（单次给药和/或多次给药）即开始关注并评
189 价免疫原性。由于抗体类药物给药后在体内产生 ADA 需要
190 一定时间，所以监测免疫原性的时长应符合 ADA 特点。

191 免疫原性结果应与抗体类药物的 PK、PD、安全性和有
192 效性数据进行相关性分析，应关注一些特殊情况如预存且治
193 疗加强的 ADA 的影响。对于含有多个结构域的抗体，应针
194 对多个结构域分别考虑 ADA 产生的情况及其影响。需要注
195 意的是，不宜直接比较同类药物之间的免疫原性结果。

196 免疫原性研究可参考《药物免疫原性研究技术指导原

197 则》。

198 (三) 暴露-效应关系研究

199 暴露-效应 (E-R) 关系研究是支持安全性和有效性的重
200 要证据, 也是剂量选择和剂量优化的重要方法。剂量、暴露
201 量、生物标志物、临床终点之间相关性及变异性的确认应贯
202 穿临床开发的全过程。

203 鼓励将模型引导的药物研发理念应用于抗体类药物研
204 发的各个阶段, 包括群体 PK 模型、PK/PD 模型、生理药代
205 动力学 (PBPK) 模型、E-R 关系模型、疾病进展模型等。合
206 理、稳健的模型模拟结果有助于提供起始剂量的选择依据、
207 提供临床研发决策、指导后续临床研究设计、优化临床试验
208 给药方案、对患者亚群体的用法用量调整提供依据、指导 DDI
209 研究等。

210 抗体类药物的 E-R 关系研究需要明确药物与靶点 (如可
211 溶性靶点、膜靶点等) 的作用方式, 以确定 PK 检测 (如游
212 离或总药物水平) 及 PD 检测指标。科学合理的 PK、PD 检
213 测指标可建立反映药物作用机制的 E-R 关系。对含有多个结
214 构域的抗体类药物, 还应对其各组成部分、药理活性代谢物
215 (如有) 等进行安全性和有效性的 E-R 分析。

216 抗体类药物在患者中的清除率可能不是恒定的, 而是随
217 时间变化 (伴随治疗前后疾病病情的变化), 此时暴露不再是
218 效应预测的独立变量, 这可能影响到对抗体类药物 E-R 关系

219 评估的可靠性。为避免研究结果偏倚，建议在 E-R 分析时尽
220 量采用两个及以上的剂量水平进行研究。

221 有些抗体类药物由于作用机制复杂，其 E-R 关系可能并
222 不显著，在后续 II/III 期临床研究剂量选择时应综合考量，建
223 议从多个维度的指标反应获得剂量推荐的参考，尤其是与临
224 床安全性和有效性相关度较高的指标。

225 E-R 关系研究可参考《药物暴露-效应关系研究技术指导
226 原则》（同步公开征求意见中）。

227 三、其他考虑

228 （一）给药途径

229 由于口服生物利用度低，大多数抗体类药物通过静脉注
230 射、皮下注射或肌肉注射途径进行肠道外给药，也有一些新
231 型抗体类药物（如纳米抗体）由于其分子量小、渗透性好的
232 理化性质，可通过吸入式、鞘内注射、眼内注射等给药方式
233 治疗特定类型的疾病（如呼吸系统、中枢神经系统、眼科等
234 疾病），或通过降低蛋白酶水解的分子修饰实现口服递送的
235 给药方式，来治疗特定部位的疾病（如炎症性肠病）。

236 抗体类药物给药途径不同时，其在体内进入体循环的方
237 式会有所不同，可能表现出不同的 PK 特征和免疫原性，在探
238 索给药方式时应结合药物特点和作用机制选择合适的给药
239 途径。如果不同给药方式的临床安全性和有效性存在差异时，
240 可能还需开展进一步临床研究。

241 对于局部（如眼局部、脊髓鞘内）给药的抗体类药物，
242 即使全身吸收作用的可能性较低，也建议进行单剂量和多剂
243 量给药后人体安全耐受性、局部和全身PK和PD（如适用）探
244 索，同时应探索免疫原性。在伦理学允许、临床实践可行的
245 前提下建议尽量收集给药局部的生物样本（可通过稀疏采
246 样），以获得局部作用的PK和PD特征数据，为后续临床研究
247 提供支持依据。

248 (二) 不同适应症

249 由于抗体类药物多具有多重生物学活性和功能，针对同
250 一靶点的抗体类药物也可能产生不完全相同的体内生物效
251 应，基于不同作用机制，往往可用以治疗不同的适应症。

252 不同疾病状态下患者体内的靶点表达部位和/或密度可
253 能不同，因此抗体类药物在不同适应症患者的体内分布情况
254 可能不同（例如不同适应症患者体内TMDD效应及其对药物
255 PK/PD的影响可能不同），必要时建议评估药物在不同目标适
256 应症人群中PK/PD特征差异。

257 同一种抗体类药物在不同目标适应症群体中的给药剂
258 量、PK特征、安全性和有效性等均可能会产生差异，在开展
259 新适应症的临床药理学研究时，应结合药物的作用机制和生
260 物学效应，在原有适应症已完成的临床药理学研究的基础上，
261 进一步探索给药剂量范围、给药频率、E-R关系等内容，以获
262 得新适应症的研究数据。如新适应症的作用机制相近、药物

263 用法用量未发生改变，且无需提供新的临床药理学研究数据
264 时（即已完成的临床药理学研究可同时支持新适应症注册），
265 应在注册申报时予以说明并提供支持性依据。

266 （三）不同类型抗体药物的特殊考虑

267 基于当前的科学认知，对抗体类药物提出了以上共性考
268 虑。但是由于抗体类药物具有多样性和复杂性，在研发时建
269 议结合其分子特点在相关研究设计中予以针对性考虑。

270 1. 多特异性抗体由于分子形态存在多种结构，尤其是非
271 IgG 样抗体，其体内 PK 特征可能会与经典的具有 IgG 结构
272 的抗体特征有所不同（例如缺少 Fc 区域可能会导致半衰期
273 缩短、呈现线性 PK，但组织渗透能力增加），在 PK、免疫
274 原性研究设计时应综合考量。

275 2. 对于前抗体药物，建议关注抗体“前药化”前后的体
276 内 PK 特征变化，尽可能同时对完整前体和释放活性位点后
277 的抗体的 PK、PD（安全性和有效性信号相关）等特征及关
278 系进行充分探索分析。

279 3. 纳米抗体一般具有分子量小和体积小的特点，其半衰
280 期相对较短，不具备 Fc 受体介导的生物学效应。由于其大多
281 可以被肾脏滤过，应注意其潜在的肾毒性，并视情况对肾功
282 能不全人群的 PK 影响进行评估。基于纳米抗体的来源，其
283 不同程度的人源化可能对免疫原性的影响不同，应予以充分
284 研究。

285 **四、生物分析相关考虑**

286 生物分析方法是进行抗体类药物临床药理研究的关键
287 要素之一。应针对检测目标选择适宜的生物分析方法并进行
288 方法学验证。方法学验证和样品检测应遵循《ICH-M10: 生
289 物分析方法验证及样品分析》要求。

290 **(一) PK生物分析**

291 抗体类药物进入机体后有多种存在形式，例如可与体内
292 存在的靶点结合，存在游离形式或结合形式，或可能形成多
293 种代谢产物。应根据药物分子结构特点、作用机理、研究目
294 的及对临床安全性和有效性的影响等因素确定合适的药物
295 检测对象及检测模式。可根据研究目的联用多种分析手段，
296 如在单一方法不能满足要求的情况下，可开发多个方法对不
297 同的分子形式进行检测。

298 **(二) 免疫原性分析**

299 除PK生物分析外，抗体类药物的免疫原性分析(ADA和
300 中和抗体NAb)也是分析内容的重要组成部分。具有多个活
301 性结构域的抗体类药物，其不同结构域产生免疫原性可能存
302 在相互影响，建议结合免疫原性风险及临床评价需求考虑是
303 否开发针对其不同结构域的免疫原性分析方法。抗体前药进
304 入体内后，部分药物可能被代谢而产生新的表位，应针对药
305 物原形及活性代谢产物考察免疫原性。

306 抗体类药物免疫原性分析还建议注意以下问题：

307 1. 阳性对照选择: 应考虑阳性对照抗体的代表性, 建议
308 首先根据抗体的结构类型 (如嵌合、人源化或全人源) 评估
309 其在体内可能产生的抗体所针对的结构域或抗原表位, 然后
310 选择合适的免疫原针对性地制备阳性对照抗体 (单个或多个
311 单抗的组合)。对于具有双/多抗药物在选择阳性对照时, 需
312 要兼顾针对各个结构域的反应性。由于真实样本的NAb与阳
313 性对照抗体存在差异, 阳性对照抗体的中和活性有时不一定
314 能代表真实的NAb中和活性。

315 2. 药物耐受水平: 体内循环系统中往往含有较高浓度水
316 平的游离药物和药物-ADA的免疫复合物。在方法学开发前
317 需要根据抗体药物的临床给药方案来确定待测样品中的实
318 际药物浓度以评估耐药性要求, 保证分析结果的可信性。一
319 般情况下要满足在临床应用剂量下稳态谷浓度下的药物耐
320 受要求。

321 3. 靶点干扰: ADA检测中需要关注药物靶点对分析方法和
322 结果的影响, 靶点干扰甚至会导致假阳性或假阴性的结果。
323 靶点干扰的影响程度与靶点性质、存在形式、浓度水平、与
324 药物亲和力等因素相关。在方法开发过程中应根据靶点生物
325 学性质、存在形式、浓度水平及给药后的生理代偿等因素提
326 前评估相关靶点对检测的可能干扰, 并基于科学性及风险考
327 虑选择适合的去除靶点干扰影响的方法。在选择特定方法后,
328 应采用真实样本进行检测以进一步佐证。

329 五、参考文献

- 330 1. 国家药品监督管理局. 创新药临床药理学研究技术指导
331 原则. 2021-12.
- 332 2. 国家药品监督管理局. 治疗性蛋白药物临床药代动力学
333 研究技术指导原则. 2021-02.
- 334 3. 国家药品监督管理局. 药物相互作用研究技术指导原则
335 (试行). 2021-01.
- 336 4. 国家药品监督管理局. 肾功能不全患者药代动力学研究
337 技术指导原则(试行). 2021-12.
- 338 5. 国家药品监督管理局. 双特异性抗体抗肿瘤药物临床研
339 发技术指导原则. 2022-11.
- 340 6. 国家药品监督管理局. 抗肿瘤药首次人体试验扩展队列
341 研究技术指导原则(试行). 2021-12.
- 342 7. 国家药品监督管理局. 群体药代动力学研究技术指导原
343 则. 2020-12.
- 344 8. 原国家食品药品监督管理总局. 健康成年志愿者首次临
345 床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则. 2012-05.
- 346 9. 国家药品监督管理局. 药物免疫原性研究技术指导原则.
347 2021-03.
- 348 10. 国家药品监督管理局. 模型引导的药物研发技术指导原
349 则. 2020-12.
- 350 11. European Medicines Agency. Guideline on strategies to
351 identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical

352 trials with investigational medicinal products. 2017-07.

353 12. Food and Drug Administration. Guidance for Industry.
354 Bispecific Antibody Development Programs. 2021-05.

355 13. ICH-E5 (R1). Ethnic factors in the acceptability of foreign
356 clinical data. 1998.

357 14. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-
358 Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins. 2023-06.

359 15. ICH-M10. Bioanalytical Method Validation and Study
360 Sample Analysis. 2022.05.

361 16. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal
362 Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. (2017) 6,
363 576-588.

364 17. Leach MW, Clarke DO, Dudal S, et al. Strategies and
365 Recommendations for Using a Data-Driven and Risk-Based
366 Approach in the Selection of First-in-Human Starting Dose: An
367 International Consortium for Innovation and Quality in
368 Pharmaceutical Development Assessment. Clinical
369 Pharmacology & Therapeutics, 2021, 109(6):1395-1415.

370 18. 国家药品监督管理局. 药物暴露-效应关系研究技术指导
371 原则. 2024. (同步公开征求意见中)