

# 健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的 估算指导原则

二〇一二年五月

# 健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则

## 一、概述

首次临床试验是创新性药物研发过程中的重要里程碑之一，它是第一次在人体中探索新化合物是否可以成药，第一次验证在此之前获得的所有动物数据与人体的相关性。在物种差异尚未完全明确的情况下，它是安全性风险最高的一个临床试验。因而，在试验设计和具体实施上要格外慎重。

首次临床试验一般以单次、递增的方式给药，其目的是探索人体对新化合物的耐受性，以及新化合物在人体中的药代动力学特征。有时，它也可显示新化合物在人体中的药效动力学特征。

本指导原则着重介绍了估算新化合物在健康成年志愿者中开展首次临床试验的最大推荐起始剂量（Maximum Recommended Starting Dose, MRSD）的思路、策略和方法，旨在确保受试志愿者的安全。

MRSD的推算方法有多种。本指导原则参考国外已发布的有关估算首次临床试验MRSD的指导原则、国际上研究者常用的已趋成熟的估算方法，并结合我国新药研发的现状和特点，介绍了以动物毒理学试验的未见明显毒性反应剂量（No Observed Adverse Effect Level, NOAEL）为基础，使用人体等效剂量（Human Equivalent Dose, HED）的推导方式。也介绍了以生物暴露量为基础，接近药理作用机制的推导方式。另外，针对临床前数据的可预测性把握不大的药物，还简要介绍了以最低预期生物效应剂量（Minimal Anticipated Biological Effect Level, MABEL）法的推导方式。研究者最终采用

的最大起始剂量应该是各种推算方法中得出的较低剂量，以最大程度地保证受试者的安全。

在一个新化合物进入临床试验之前，申请人应完成一系列的临床前研究。其中包括：药效学研究、动物药代动力学研究（吸收、分布、代谢和排泄）、毒理学及毒代动力学研究。在确定 MRSD 时，应考虑所有的临床前研究数据，以达到既避免不良反应，又能迅速达到 I 期临床试验的目标。

MRSD 的确定应由多部门、多专业背景的资深专家共同探讨。每一个新化合物首次临床试验的风险都会因其创新程度、化学结构、作用机制、给药途径、与生物靶点的结合强度、临床前研究所用的动物种属等因素而不同。因此，MRSD 必须根据药物的特点具体情况具体分析。申请人和研究者应综合分析所有的临床前研究数据，充分分析其临床风险，设计出科学安全的 MRSD。

## 二、适用范围

本指导原则适用于经过临床前研究后的新化合物在开始首次临床试验时确定其在成年健康志愿者中的 MRSD，但不涉及临床试验中剂量递增方案或最大允许剂量。本指导原则表述的估算方法主要适用于拟全身暴露的药物，对于局部应用、鼻腔内、组织内和腔室内给药途径以及植入的储库型等剂型可能还要考虑其他一些因素，但可采用类似的原理。新生物制品可以参照进行研究，但本指导原则不适用于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。

某些类别的药物（例如许多细胞毒类药物或生物制剂）的首次临床试验常常是在患者而不是在健康志愿者中开展。特别是怀疑或已知一种药物有不

可避免的毒性时，其首次临床试验通常使用患者而不是健康志愿者。本指导原则不讨论在患者中确定 MRSD 的问题，但推荐的许多原理和某些方法可能适用于这类试验的设计。

### 三、估算方法概述

#### （一）以毒理试验剂量为基础估算 MRSD

本方法是从毒理试验中得到一系列 NOAEL，并计算出相应的 HED，然后选择一个 HED 用于推算 MRSD。本指导原则将详细介绍如何在受试动物中确定 NOAEL、NOAEL 换算为 HED、最适合动物种属的选择及安全系数（Safety Factor, SF）的应用。

毒性反应的数据应进行分析后才能用于计算 MRSD。另外，虽然 NOAEL 可直接用于 MRSD 的计算，但其他数据（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等）可能影响合适动物种属的选择、剂量换算和安全系数的选择。

通常情况下，可以根据动物 NOAEL 计算 HED。如果 HED 是根据其他数据，如药理学活性剂量（Pharmacologically Active Dose, PAD）计算得出的，应在估算 MRSD 时予以说明。

#### （二）以生物暴露量为基础估算 MRSD

由于动物种属间药物吸收、分布、代谢和排泄的差异，给药剂量常常与药物产生的效应不直接相关，而与暴露量更相关。在了解了动物暴露量/毒性反应关系、药代动力学、药理学数据以及它们与人体的相关性后，可以暴露量为基础，用 PK/PD 的方法推算人体起始剂量。

### 四、以毒理试验剂量为基础估算 MRSD

### （一）第1步：未见毒性反应剂量（NOAEL）的确定

计算MRSD时首先要分析和评价现有的动物研究数据，以确定每项毒理试验中的NOAEL。文献上对NOAEL有不同的定义，但计算MRSD时应使用以下定义：与对照组相比未使毒性反应显著增加的剂量。但是，在确定NOAEL时，如果某种毒性反应具有生物学意义，则无论是否具有统计学差异，都应该予以考虑。从合适的动物毒理试验中确定的NOAEL已被广泛地接受用于确定健康志愿者的安全起始剂量。

在动物毒理试验中确定NOAEL的关键是如何判断毒性反应，通常有三种情况：（1）明显的毒性反应，如明显临床症状、肉眼和显微镜下可见的损害；（2）毒性反应的替代指标，如血清肝酶水平升高；（3）过度放大的药效反应。不同药物的毒性反应在性质和程度上可以有很大的差异，而对某种反应是否判定为毒性反应往往有不同意见。但是，NOAEL作为健康志愿者中剂量设定的推算基础已被广泛接受。原则上，I期临床试验的健康志愿者在起始剂量下不应该出现任何临床前试验中观察到的毒性反应。

NOAEL不等同于未观察到反应的剂量（No Observed Effect Level, NOEL），后者是指任何反应，而不只是毒性反应，尽管在有些情况下两者可能相同。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，且不会带来安全性担忧。NOAEL亦不应与观察到毒性反应的最低剂量（Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL）或最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose, MTD）相混淆。后面的两个概念都是以毒性反应的发现为基础，一般不用于成年健康志愿者起始剂量的确定。

有些情况下，与毒性反应相关的生物利用度数据、代谢特征和血浆药物

浓度等非临床数据可以影响NOAEL的确定。例如，药物吸收出现饱和现象时，仍未发现毒性反应，此时应当使用最低饱和剂量而不是最高的无毒剂量来计算HED。

## **(二) 第2步：人体等效剂量 (HED) 的计算**

### **1. 根据体表面积换算**

通过相关动物数据确定 NOAEL 之后，应选择最恰当方法将动物剂量外推到人体等效剂量，即将 NOAEL 换算成 HED。对于动物全身性给药的毒性终点，如 MTD 或 NOAEL，如果将剂量归一化为体表面积剂量(即  $\text{mg}/\text{m}^2$ )，通常在不同种属间可呈现良好的比例关系。有研究显示，对于抗肿瘤药物，以体表面积 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 计算剂量时，导致 10%啮齿类动物死亡的剂量 ( $\text{LD}_{10}$ ) 和非啮齿类动物的 MTD 均与人体的 MTD 有很好的相关性。体表面积归一化法是从动物剂量估算 HED 普遍接受的做法。

在某些情况下，使用其他的剂量归一化方法也可能是合适的，例如：在某些情况下可以直接将  $\text{mg}/\text{kg}$  表示的 NOAEL 剂量推算到人体等效剂量。当不使用体表面积归一化方法进行 HED 的换算时，应当充分说明所用方法的合理性。

虽然体表面积归一化方法是不同动物间等效剂量换算的一种适宜方法，但将  $\text{mg}/\text{kg}$  剂量换算成  $\text{mg}/\text{m}^2$  剂量时的转换系数不能一成不变，因为体表面积随体重变化而变化，因此转换系数取决于所用动物的体重。

### **2. 使用 $\text{mg}/\text{kg}$ 换算的依据**

在某些情况下根据体重成比例换算[即设定  $\text{HED} (\text{mg}/\text{kg}) = \text{NOAEL} (\text{mg}/\text{kg})$ ]可能更为合适。如考虑对某一药物按  $\text{mg}/\text{kg}$  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。当满足以下条件时，使用 mg/kg 外推至 HED 比使用 mg/m<sup>2</sup> 法更为适宜：

(1) 不同动物种属间 NOAEL 的 mg/kg 剂量相似。但需要注意的是有时这种相似的 NOAEL mg/kg 剂量仅仅是由于生物利用度的差异引起的。

(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。如：各种属间生理学模型胃肠室重量与体重的  $W^{0.94}$  成比例。胃肠容量决定了药物在胃肠中的浓度，则具有胃肠局部毒性的药物的毒性反应按 mg/kg ( $W^{1.0}$ ) 换算是合理的。

- 药物在人体的毒性反应依赖于某暴露参数，而不同种属之间这一参数与 mg/kg 剂量密切相关。例如，人体反义寡核苷酸全身给药后所产生的补体激活依赖于  $C_{max}$ 。对于某些反义核酸类药物，各种动物种属之间  $C_{max}$  与 mg/kg 剂量相关，在这种情况下按 mg/kg 换算是合理的。

- 对某一药物来说，在不同种属之间其他药理学和毒理学终点，如 MTD、最低致死剂量和药理学活性剂量具有可比性，也可按药物的 mg/kg 剂量换算。

- 血浆药物浓度 ( $C_{max}$  和 AUC) 和 mg/kg 剂量之间有显著的相关性。

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<sup>2</sup> 方法得到的值分别高 12、6 和 2 倍。如果不能满足以上条件，仍应使用 mg/m<sup>2</sup> 法计算 HED，以便得出一个较为安全的 MRSD。

### 3. 种属间不按 mg/m<sup>2</sup> 进行剂量换算的其他情况

对于以下类别的药物不建议按 mg/m<sup>2</sup> 进行剂量换算：

(1) 药物剂量受局部毒性反应限制的其他给药途径（例如局部用药、

鼻腔内、皮下、肌肉内给药），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）来换算。

（2）某些给至解剖腔室但随后很少分布至腔室外的药物。例如鞘内、膀胱内、眼内或胸膜内给药。这些药物在不同种属间应当按照腔室体积和药物的浓度换算。

（3）分子量大于100000道尔顿的血管内给药的蛋白，应当按mg/kg换算。

### **（三）第3步：最适合动物种属的选择**

毒理研究可得到一系列NOAEL，并计算出相应的HED，然后选择一个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，一般默认最敏感的动物种属（即HED最低的种属）是推算成年健康志愿者临床试验MRSD最适合的动物。

在某些情况下，可以不将最敏感动物种属默认为最适合动物种属。这些情况包括：（1）动物种属间药物的吸收、分布、代谢和排泄存在差异；（2）以往的同类药物研究经验提示特定动物模型可以更好地预测人体不良反应。另外，对于某些生物制品（例如人体蛋白），最适合动物种属的选择需要考虑这些制品的特性，动物是否表达相关受体或表位等因素也可以影响动物的选择。

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、分布和消除参数。当动物体内的代谢特征及计算的HED均有很大差异时，基于体外试验获得的相应的药物代谢特征显得十分有意义。对于某类特定药物，同类药物的前期研究可能已经表明，某一特定的动物模型更加适合评价其安全性。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，因为猴出现了与人相同的剂量限制性毒性反应（例如补体激活），而啮齿类动物没有出现。对于这类药物，MRSD通常是根据猴NOAEL的HED来确定，而并不考虑这一HED是否低于啮齿类动物的HED，除非新反义药物在啮齿类动物中也出现了独特的剂量限制性毒性。

#### **（四）第4步：安全系数的使用**

根据最合适动物种属的NOAEL确定了HED后，可用安全系数提供一个安全阈值，以保护接受MRSD的受试者的安全。当考虑到从动物外推到人体时，需要考虑以下因素对安全系数变化的影响：（1）人的药理学活性高于试验动物所带来的不确定性；（2）在动物中检测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）药物ADME的种属差异。以上这些因素的影响是需要降低根据动物NOAEL的HED推算出的人体初始剂量。

在实际应用中，临床试验的MRSD是用HED除以安全系数来确定。通常使用的安全系数是10。这个数值是根据历史经验确定的，但并不一定适用于所有情况，安全系数应该根据实际情况加以适当调整。当安全性风险增大时，安全系数应当加大；而有数据证明安全性风险减小时，安全系数可适当减小。安全系数就像一个浮动标尺，根据对健康志愿者安全型风险的增减而适当调整。安全系数增减的程度要通过对现有数据的分析来确定。安全系数的增加和减少，尤其是调整到低于10的情况，必须有充分明确的理由。

##### **1. 增大安全系数**

当非临床毒理研究数据提示有安全性方面的担忧时，可能需要增大安全系数。如果发现多个方面的担忧，则安全系数应相应地增大。此时，MRSD

将由HED除以一个大于10的安全系数进行计算得到。需要增大安全系数的情况包括：

- 剂量反应曲线斜率很陡时：在最合适动物或多种动物中出现明显的毒性反应，并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：严重的毒性反应或对器官系统（如：中枢神经系统）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主要是指动物中发现的但用临床病理标志物难以监测的组织病理学变化。

- 无先兆症状的毒性反应：如果动物中出现的明显毒性反应没有明确的先兆症状，则在人体试验中可能难以知道何时达到毒性剂量。

- 生物利用度变异度大：在几种动物中生物利用度差异大或生物利用度较差，或者用于推导HED的动物生物利用度较差，提示可能低估了人体毒性反应。

- 不可逆的毒性反应：动物中不可逆的毒性反应提示对临床试验受试者有可能造成永久性损伤。

- 不明原因的死亡：导致不能用其他指标来预测死亡率。

- 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，那么预测人体中某个毒性剂量的能力会降低，则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相关时，预测人体中与剂量相关的毒性的能力会降低，可能需要更大的安全系数。

- 剂量—反应数据不足：毒理试验设计欠妥（例如剂量组不够、给药间

隔宽等)或给药组内不同动物间反应有很大的差异,可能导致难以描绘剂量—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会增加确定人体安全起始剂量的难度。

- 现实动物模型的限制性:某些类别的治疗性生物制品可能有非常有限的种属间交叉反应,或有明显的免疫原性,或其作用机制在动物与人之间是不一致的,那么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。

## 2. 降低安全系数

药物的毒理学实验的实施和设计均十分完善时,安全系数小于10是合适的。这一策略仅用于受试药物各项特征研究十分透彻,且按相同的途径、方案和疗程给药,具有当有相似的代谢特征和生物利用度,在所有试验种属(包括人)中有类似的毒性反应特征的情况下。另外,当药物引起的毒性易于监测、可逆、可以预测并显示出剂量—反应关系,且毒性反应的种类和程度在试验种属间一致时(程度上可以通过剂量和暴露量进行换算),也可以使用较小的安全系数。

### (五) 第5步:药理学活性剂量(PAD)的考虑因素

药理学活性剂量(PAD)的选择取决于许多因素,并且因药理作用类别和临床适应症的不同而有显著的差异。因此,PAD的选择超出了本指导原则的范围。然而,一旦确定下来MRSD,将MRSD与从适当的药效学模型中推导的PAD进行比较是有益的。如果PAD来自体内研究,可以根据体表面积转换系数估算出药理学HED。这一HED值应当与MRSD进行比较。如果药理学

HED低于MRSD，按照实际情况或科学原因而降低临床起始剂量是恰当的。此外，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）的毒性反应可能源于过度的药理学作用，此时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。

## 五、以生物暴露量为基础估算 MRSD

某一剂量下的暴露量是可以测定的，它的高低由动物种属特定的药代动力学参数和给药方案决定。如能获得人体的药代动力学参数，研究者可以将剂量和暴露量相关联。在早期动物试验中，通过不同的给药方案和所得的暴露量建立药物在动物中的药代动力学模型，获得关键的动物药代动力学参数，如清除率（CL）、分布容积（Vd）、生物利用度（F）等。当试验数据或研究程度还不足以建立药代动力学模型时，最简单的方式是在静脉给药途径下，测定某一剂量下的暴露量，根据药代动力学的基本原则( $Dose=CL \times AUC$ ； $T_{1/2}=0.693Vd/CL$ )，计算出动物的清除率和分布容积。

有了动物的药代动力学参数，可以用不同的方式推算人体药代动力学参数。最简单是异速增长模型推算法(Allometric Scaling)，即以不同动物种属的体表面积、体重或其他生理常数[如脑重、最大生命值(Maximum Life-span Potential, MLP)]的对数值为横坐标，以其药代动力学参数的对数值为纵坐标，用线性回归法推算人体相应的药代动力学参数（CL、Vd）。为了保证估算人体药代动力学参数的准确性，最好从3种以上动物体内获得其药代动力学参数。

异速增长模型推算法一般适合于推算以肾小球滤过为主要代谢机制的药物的清除率。当药物的主要代谢机制是肝代谢时，可以用体外肝微粒体或

离体肝细胞试验获得肝代谢速度，来推算人体清除率。当药代动力学机制相当复杂时，则需要运用更复杂的药代动力学手段来推算。目前最受关注的是基于不同动物生理药动学模型(Physiologically Based Pharmacokinetic Model, PBPK)。

根据推算所得的人体药代动力学参数 (CL、Vd、F) 及从药理试验中所得的药物的生物活性暴露量，采用药代动力学公式，推算药物的生物活性剂量。

以生物暴露量为基础的人体起始剂量的估算一般包括以下几个步骤：

1.根据临床前药理学模型(体内或体外模型)，在考虑了物种之间的靶点结合率差异和血清蛋白结合率差异后，获得能产生药效的关键暴露量(生物活性暴露量)。这个暴露量可以是  $C_{min}$ 、 $C_{max}$  或 AUC 等参数。

2.在选定的合适动物种属中，获得在 NOAEL 下的暴露量(NOAEL 暴露量)。

3.用 NOAEL 暴露量除以对应的生物活性暴露量，预测可能的安全阈值(Safety Margin)。在此过程中需考虑物种之间的靶点结合率差异和血清蛋白结合率差异。

4.根据毒理试验中所出现毒性的靶器官、严重程度、可监测性、可恢复性等和暴露量的关系，以及药效学试验中药效活性和暴露量的关系等，评估此前预测的安全阈值是否可被接受。

5.如果安全阈值可被接受，用一种或几种种属生理推算法 [有或无相关系数的异速增长模型推算法 (Allometric Interspecies Scaling)、Dedricks 等价时间曲线法 (Dedricks Plots)、生理药动学模型法等]，估算药物在人体内的

药代动力学参数。

6.根据步骤 1 中得出的生物活性暴露量和步骤 5 中得出的人体药代动力学参数，基于不同的给药方式运用到相应的药代动力学数学模型中估算出人体的生物活性剂量。根据安全范围的大小，除以适当的安全系数，得到以暴露量为基础的人体起始剂量。在考虑了适当的安全系数后，得到的人体起始剂量下的游离药物暴露量应该不超过 NOAEL 的游离态药物暴露量的 1/10。在估算游离药物暴露量时，应考虑物种之间的血清蛋白结合率差异。

## 六、以最低预期生物效应剂量推算 MRSD

对于某些作用机制和作用靶点认识有限、临床前数据的预测价值低的药物，其安全性风险可能更高。可以以最低预期生物效应剂量（MABEL）为其人体初始剂量。该方法的本质与前面描述的以暴露量为基础的估算策略是一致的。为计算最低预期生物效应剂量，研究者必须从药理试验中，根据受体结合特点或功能特点，预测出人体最低生物活性暴露量。继而综合暴露量、药代动力学和药效动力学特征，根据药物的具体情况采用特定的 PK/PD 模型，推算出最低预期生物效应剂量。

## 七、总结

本指导原则提供了确定在成年健康志愿者中开展新药临床试验的最大推荐起始剂量的策略。一种情况下可用相关动物的NOAEL换算为HED，除以适当安全系数，得到MRSD。另一种情况下，可用相关动物的暴露量和药代动力学参数换算为人体药代动力学参数，根据预测的人体生物活性暴露量推算人体预期生物效应剂量。一般来说，从安全性的角度考虑，研究者应采用较低的起始剂量。另外，对于临床前数据的可预测性把握不大的药物，采

用最低预期生物效应剂量作为人体初始剂量可能更为合适。

无论采用何种方法估算，申请人应向临床研究者和审评机构提供充分的临床前研究数据，包括药效、毒理、药代动力学、毒代动力学数据，用于确定首次临床试验最大推荐起始剂量的估算方法及评价该剂量的合理性。

首次临床试验最大推荐起始剂量的确定应由多部门、多专业共同探讨，应综合所有的临床前数据及类似化合物或同一作用机制化合物既往的临床经验和数据，凭借可靠的科学判断，以确保受试者的安全和试验设计的合理性。鼓励申请人就药物首次临床试验最大推荐起始剂量的相关问题与审评机构进行讨论。

## 参考文献

- FDA. Guidance for industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.7
- EMEA. Guideline on Strategies to Identify and Mitigate Risks for First-In-Human Clinical Trials with Investigational Medicinal Products. 2007.7
- Dedrick RL. Animal Scale-Up. *J Pharmacokinetics Biopharm* 1973; 1: 435-461
- Mordenti J. Man versus Beast. *J Pharm Sci*, 1986; 75: 1028-1040
- Boxenbaum H. Interspecies Scaling, Allometry, Physiological Time and the Ground Plan of Pharmacokinetics. *J Pharmacokinetics Biopharm*. 1982; 10: 201-207
- Boxenbaum H. Interspecies Pharmacokinetics Scaling and the Evolutionary-Comparative Paradigm. *Drug Metab Rev*. 1984;15: 1071-1121
- Mahmood I, Balian Jd. Interspecies Scaling: Predicting Pharmacokinetic Parameters of Antiepileptic Drugs in Humans from Animals with Special Emphasis on Clearance. *J Pharm Sci*. 1996; 85: 411-414
- R. Scott Obach. Prediction of Human Clearance of Twenty-Nine Drugs from Hepatic Microsomal Intrinsic Clearance Data: an Examination of In Vitro Half-Life Approach and Nonspecific Binding to Microsomes. *Drug Metabolism And Disposition*. 1999;27:1350-1359

## 名词解释

**最大推荐起始剂量：MRSD (Maximum Recommended Starting Dose)：**在临床试验中推荐使用的最大起始剂量。在成人健康志愿者的临床试验中，MRSD 被预测不会产生毒性反应。剂量的单位(例如 mg/kg 或 mg/m<sup>2</sup>)随研究领域而异。

**未见明显毒性反应剂量：NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)：**与对照组相比，在某受试动物种属中不会产生明显毒性反应的最高剂量。确定 NOAEL 时应当考虑有生物学意义的毒性反应(即使没有统计学意义)。

**最大无反应剂量：NOEL (No Observed Effect Level)：**在某受试动物中不会产生任何反应的最高剂量。

**最小毒性反应剂量：LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level)：**在某受试动物物种中产生毒性反应最轻的剂量。

**最大耐受剂量：MTD (Maximum Tolerated Dose)：**毒性试验中未产生不可接受毒性的最高的剂量。

**药理学活性剂量：PAD (Pharmacologically Active Dose)：**在受试动物中能产生预期的药理作用的最低剂量。

**人体等效剂量：HED (Human Equivalent Dose)：**能预期在人体试验中得到与动物试验相同程度的反应的剂量，在本文中，HED 指对应于 NOAEL 的人等效剂量。当参照其他人类相关剂量(例如 PAD)而不是 NOAEL 时，研究人员应该特别注明此用法。

**体表面积转换系数：BSA-CF (Body Surface Area Conversion Factor)：**

根据不同的体表面积，该系数将动物剂量（mg/kg）转换为等效剂量（HED）；体表面积-转换系数是受试种属的体表面积与人体平均体表面积之比。

**安全系数：SF**（Safety Factor）：将 HED 除以该系数以得到一个更安全的 MRSD。

**K**：一个随动物身体形状不同而发生变化的无单位的参数。

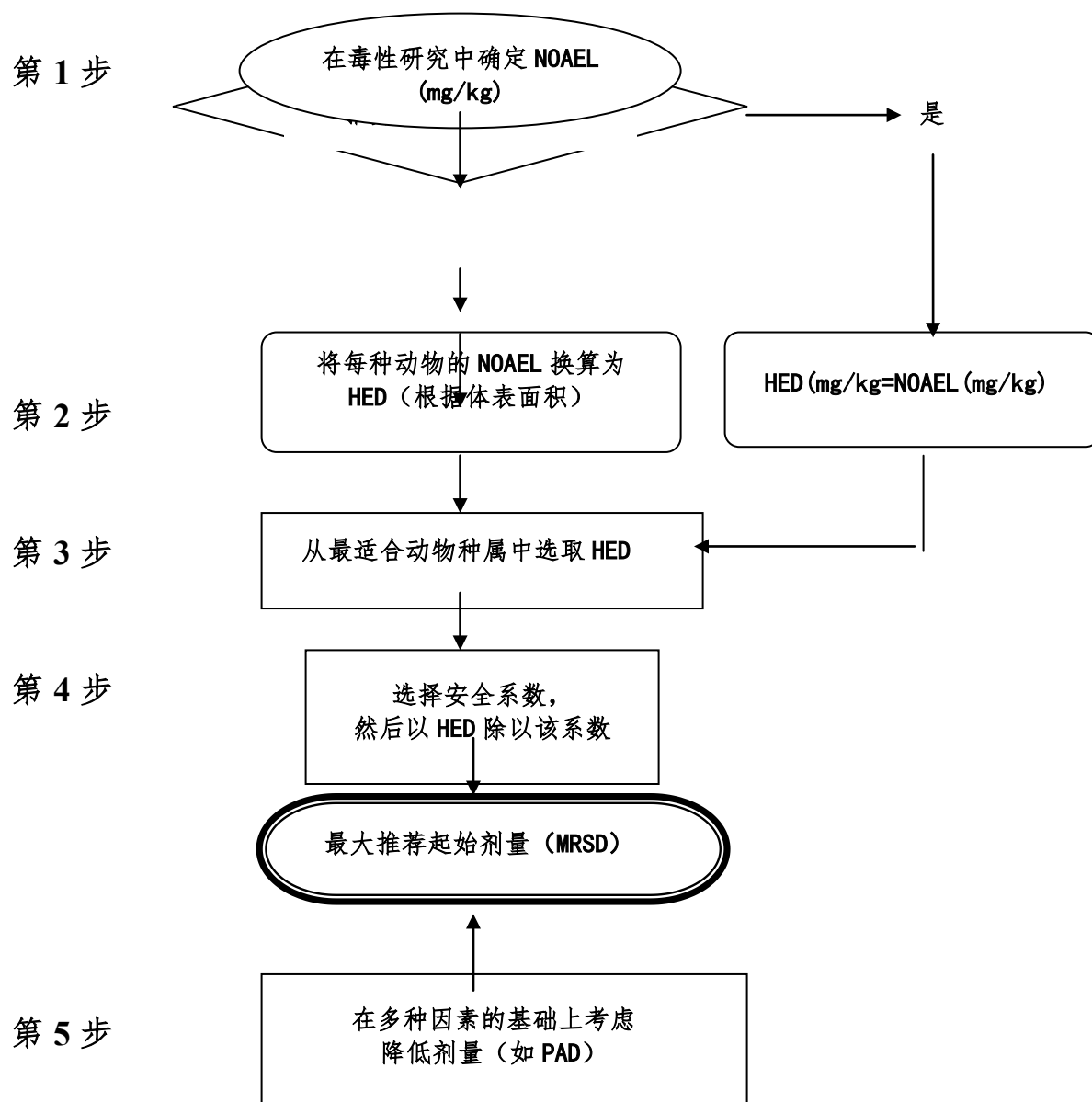
**Km**：mg/kg 剂量转换为 mg/m<sup>2</sup> 剂量所用的系数。

**W**：体重（单位：kg）

附录 A

# 以毒理试验剂量为基础估算 MRSD 的流程

适用于健康成人全身给药



## 附录 B

# 从动物剂量(mg/kg)通过体表面积归一化方法 推算 HED 的步骤

在实际应用中，从以 mg/kg 为单位的动物毒理研究剂量通过体表面积归一化法推算至人体等效剂量 HED 也可通过以下步骤：

1. 体表面积的通用计算公式：

$$\text{Log}_{10}S=0.698\times\log_{10}W+0.8762$$

$$\text{即： } S=10^{(0.698\times\log_{10}^W+0.8762)}$$

其中：S:体表面积，单位  $\text{cm}^2$

W:体重，单位 g

2. 计算人和动物的体表面积：

$$S_{\text{人}}=10^{(0.698\times\log_{10}^{60000}+0.8762)}$$

$$=16268.6 \quad (\text{cm}^2)$$

$$=1.62686 \text{ m}^2$$

$$S_{\text{动物}}=10^{(0.698\times\log_{10}^W+0.8762)} \quad (\text{cm}^2)$$

$$=10^{(0.698\times\log_{10}^W+0.8762)} \div 10000(\text{m}^2)$$

其中：人以 60kg 体重计算

动物体重用 W 表示。

3. 从 mg/kg 剂量计算等效体表面积剂量  $\text{mg}/\text{m}^2$ ：

$$\text{Dose}_{(\text{mg}/\text{m}^2)}=\text{Dose}_{(\text{mg}/\text{kg})}\times(W\div 1000)\div S_{\text{动物}}$$

$$=\text{Dose}_{(\text{mg}/\text{kg})}\times(W\div 1000)\div [10^{(0.698\times\log_{10}^W+0.8762)} \div 10000]$$

$$=10\times\text{Dose}_{(\text{mg}/\text{kg})}\times W\div [10^{(0.698\times\log_{10}^W+0.8762)}]$$

4. 计算从 mg/kg 剂量转化为体表面积剂量 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )的换算因子 km：

$$\begin{aligned}
 Km &= \text{Dose}(\text{mg}/\text{m}^2) \div \text{Dose}(\text{mg}/\text{kg}) \\
 &= [10 \times \text{Dose}(\text{mg}/\text{kg}) \times W \div (10^{(0.698 \times \log_{10} W + 0.8762)})] \div \text{Dose}(\text{mg}/\text{kg}) \\
 &= (10 \times W) \div 10^{(0.698 \times \log_{10} W + 0.8762)}
 \end{aligned}$$

5. 根据体重计算 Km 实例值

种属	参考体重 (kg)	体表面积 (m <sup>2</sup> )	Km
人	60	1.6268	36.88
儿童	20	0.80	26.47
小鼠	0.020	0.006086	3.29
仓鼠	0.080	0.01602	4.99
大鼠	0.150	0.02484	6.04
大鼠	0.300	0.04029	7.45
白鼬	0.300	0.04029	7.45
豚鼠	0.400	0.04925	8.12
兔	1.8	0.14073	12.79
犬	10	0.46580	21.47
灵长类			
猴 <sup>a</sup>	3	0.20102	14.92
微型猪	20	0.7557	26.47
小型猪	40	1.2259	32.63

<sup>a</sup>:例如：食蟹猴、恒河猴、短尾猴

【附：用 EXCEL 自动化表格公式方法：

$$=10*W/POWER(10,(LOG10(W)*0.698+0.8762))】$$

6. 转换动物 NOAEL 剂量 (mg/kg) 至 HED

NOAEL                      计算方法                      HED

$$\text{mg}/\text{kg} \div [km_{人}/km_{动物}]$$

$$15 \text{ mg}/\text{kg} (10\text{kg}, \text{犬}) \quad 15 \text{ mg}/\text{kg} \div [36.88/21.47] = \quad 8.7 \text{ mg}/\text{kg}$$

$$50 \text{ mg}/\text{kg} (150, \text{大鼠}) \quad 50 \text{ mg}/\text{kg} \div [36.88/6.04] = \quad 8.2 \text{ mg}/\text{kg}$$

$$50 \text{ mg}/\text{kg} (200\text{g}, \text{大鼠}) \quad 50 \text{ mg}/\text{kg} \div [36.88/6.6] = \quad 8.9 \text{ mg}/\text{kg}$$