根据**FDA IND申报要求**及**ICH M3(R2)、ICH S5(R3)、ICH M4S**等国际指导原则，CTD 2.6模块应提供支持首次人体试验（FIH）的必要非临床研究数据。以下是**必须在2.6模块中提及但未提及的关键指标**，并已根据**IND阶段的适用性**进行了优化调整，去除了在IND前非必要的研究内容。

**1. 必须在2.6模块中提及但未提及的关键指标**

**1.1 药理学（2.6.2）**

| **关键指标** | **现状评估** | **改进建议** |
| --- | --- | --- |
| **体外-体内相关性（IVIVC）** | 未提及 | 需补充溶解度、溶出度与体内暴露的关系分析，以预测体内行为。 |
| **次要药效学研究** | 部分提及，需补充 | 应包括脱靶效应的研究，评估其他生物通路可能受到的影响。 |
| **药物与靶点的结合动力学（Kd、Kon、Koff）** | 未提及 | 需补充结合动力学数据，以展示药物与靶点的亲和力和结合稳定性。 |

**1.2 药代动力学（2.6.4）**

| **关键指标** | **现状评估** | **改进建议** |
| --- | --- | --- |
| **跨血脑屏障能力（BBB渗透）** | 未提及 | 需补充药物在血脑屏障中的渗透性数据，以防意外中枢影响。 |
| **药物蓄积风险评估** | 部分提及，缺少长期数据 | 需补充多次给药后组织蓄积趋势，以预测潜在的毒性风险。 |
| **代谢酶表型与种属差异** | 部分提及，但缺少详细描述 | 需提供不同种属CYP酶代谢情况，评估人体代谢预测的准确性。 |

**1.3 毒理学（2.6.6）**

| **关键指标** | **现状评估** | **改进建议** |
| --- | --- | --- |
| **器官特异性毒性评估** | 部分提及，但未充分深入分析 | 需补充心、肝、肾等器官的详细毒性数据。 |
| **免疫毒性** | 未提及 | 需评估药物对免疫系统（T细胞/B细胞）的潜在影响。 |
| **遗传毒性** | 已提及，但需补充长期暴露数据 | 需扩展长期暴露对遗传物质的影响，以满足长期使用安全性。 |
| **生殖毒性** | 已在重复给药毒性试验中观察，未单独研究 | 根据ICH M3(R2)指南，IND阶段可仅限于重复给药毒性试验中观察生殖器官的病理变化，无需独立研究。在2.6.6部分应说明将在后续临床开发阶段完成。 |

**1.4 安全性药理学（2.6.2）**

| **关键指标** | **现状评估** | **改进建议** |
| --- | --- | --- |
| **QT间期延长风险评估** | 部分提及，需补充 | 增加完整的hERG实验数据和体内QT研究，以评估心脏安全性。 |
| **心血管系统影响（血压、心率）** | 部分提及，数据不足 | 需补充慢性毒性研究，监测血压和心率的变化。 |
| **肝肾功能影响（生化指标）** | 未提及 | 补充ALT、AST、肌酐等生化指标数据，以确认肝肾安全性。 |

**1.5 药物相互作用（DDI，2.6.4.7）**

| **关键指标** | **现状评估** | **改进建议** |
| --- | --- | --- |
| **CYP450酶抑制/诱导** | 部分提及，但缺少细节 | 需提供完整的CYP酶（如CYP3A4、CYP2D6等）代谢研究。 |
| **跨膜转运体（P-gp, BCRP等）** | 部分提及 | 需增加药物对关键转运体的底物和抑制作用研究。 |

**2. ICH M4S（非临床综述）合规性差距**

根据ICH M4S指南，以下要素在2.6模块中未见详细提及：

1. **非临床数据整合总结**
   * 需在2.6.1引言部分提供全面的研究整合总结，突出关键发现和下一步计划。
2. **统计方法描述**
   * 需在2.6.7部分提供详细的统计分析方法，如ANOVA、回归分析等。
3. **法规符合性声明**
   * 需在文档中增加ICH、FDA相关法规的符合性声明，以增强文档的科学性和审查的便利性。

**3. 改进建议**

为确保CTD 2.6模块符合FDA IND要求，建议：

1. **补充缺失的关键指标**
   * 在药代动力学（2.6.4）中增加药物蓄积、血脑屏障渗透性等内容。
   * 在毒理学（2.6.6）中提供器官特异性毒性评估和免疫毒性数据。
2. **提供法规符合性声明**
   * 在2.6.1部分说明文档遵循ICH M3(R2)、FDA指导文件的要求。
3. **优化数据呈现**
   * 统一术语（如IC50、Cmax、t1/2），确保全篇表述的一致性。
   * 增加图表，以直观展示药物的PK/PD特性。

**结论：**  
CTD 2.6模块整体内容较为完整，但仍需在以下方面进行补充：

1. \*\*明确生殖毒性研究的IND阶段要求，\*\*仅限于重复给药毒性试验的组织学评估。
2. \*\*补充药理学和药代动力学关键数据，\*\*如代谢途径、靶点结合动力学等。
3. \*\*增强法规符合性，\*\*增加ICH/FDA指导原则的引用和说明。