

**化学药创新药临床单次和多次给药
剂量递增药代动力学研究技术指导原则
(征求意见稿)**

2021年8月

化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增 药代动力学研究技术指导原则

目 录

一、前言	3
二、总体考虑	3
(一) 单次给药剂量递增药代动力学研究	4
(二) 多次给药剂量递增药代动力学研究	5
(三) 代谢产物的药代动力学研究	5
(四) 药代动力学/药效动力学研究	6
三、研究设计	6
(一) 受试人群	7
(二) 样本量	8
(三) 剂量选择	9
(四) 采样设计	10
(五) 检测物质	11
(六) 其他考虑	12
四、数据分析	15
(一) 药代动力学参数的估算	15
(二) 剂量-暴露关系分析	16
(三) 多个研究数据的汇总分析	16
五、研究报告	16
参考文献	17

1 化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增 2 药代动力学研究技术指导原则

3 4 一、前言

5 药代动力学研究旨在阐明药物在体内的吸收、分布、代
6 谢和排泄的动态变化及其规律。创新药临床药代动力学研究
7 有助于全面认识人体对药物的处置过程，是推进创新药临床
8 研究和制定临床合理用药方案的重要依据。

9 本指导原则旨在对创新药临床研发起始阶段的以经典
10 药代动力学方法开展的单次和多次给药剂量递增药代动力
11 学研究给出建议。

12 本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随
13 着科学技术的发展，本指导原则中的相关内容将不断更新与
14 完善。在应用本指导原则时，还应同时参考其他已发布的相关
15 技术指导原则。

16 二、总体考虑

17 单次给药剂量递增和多次给药剂量递增药代动力学
18 (Pharmacokinetics, PK) 研究以及药物代谢产物 PK 研究
19 是创新药临床起始研究的主要内容之一，可为后续临床研究的
20 剂量和给药方式的确定等提供重要依据。一般认为，PK
21 研究应在较宽剂量范围内进行，以充分了解剂量-暴露关系。

22 (一) 单次给药剂量递增药代动力学研究

23 单次给药剂量递增 PK 研究的目的包括了解药物在人体
24 内的 PK 行为、获得药物在人体内单次给药的 PK 参数、探
25 索剂量-暴露比例关系等。

26 应谨慎选择研究药物剂量,保障受试者安全。一般认为,
27 应根据预期与人类最相关的动物种属的体外、体内药代及毒
28 代研究的结果,进行人类暴露量的预测并换算成相应的人体
29 剂量。在计算起始剂量、剂量递增和最高递增剂量时,应考
30 虑所有可用的非临床信息、前期临床研究数据以及类似作用
31 机制药物的相关信息。应特别注意预估人体起始剂量的暴露
32 量以及剂量递增至预设最高剂量时的暴露量。PK 研究的首
33 个剂量通常等于或大于首次人体研究的起始剂量,以预先设
34 定的剂量递增规则进行递增,直至达到最大耐受剂量或预先
35 设定的最高剂量。

36 单次给药剂量递增 PK 研究的剂量与单次给药剂量递增
37 耐受性研究的剂量可以相同,有时也可以不同。耐受性研究
38 剂量设计首要考虑安全性,而单次给药剂量递增 PK 研究的
39 剂量设计通常考虑探索具有药理学活性暴露量水平的剂量
40 范围。根据非临床研究结果,可将预估药理学活性剂量
41 (pharmacologically active dose, PAD) 和/或治疗剂量
42 (anticipated therapeutic dose, ATD) 范围作为设置 PK 研究
43 范围的参考。无法准确预估 PAD 和 ATD 时,耐受性研究的

44 每个剂量组都需进行 PK 评价。

45 (二) 多次给药剂量递增药代动力学研究

46 多次给药剂量递增 PK 研究在单次给药剂量递增 PK 研
47 究的基础上开展，其目的包括研究连续多次给药 PK 行为，
48 了解药物蓄积、波动等体内特征，为后续临床研究给药方案
49 包括给药剂量、给药间隔和给药持续时间的制定等提供依据。

50 在设计不同的给药间隔和给药持续时间时，应考虑目标
51 适应症特点、研究药物的非临床研究数据以及前期已完成的
52 单次给药的研究数据等。同时应关注预期浓度范围内剂量-
53 暴露比例关系特征、消除半衰期、药效持续时间、蓄积情况
54 等。

55 从安全性角度考虑，多次给药剂量递增 PK 研究的最大
56 预期暴露量 ($C_{max,ss}$ 和 AUC_{ss}) 通常不应超过已完成的单次
57 给药剂量递增 PK 研究的最大暴露量。如果多次给药研究数
58 据显示安全性良好，且需要继续探索有效剂量范围时，在不
59 超过单次给药方案预先规定但未达到设定的最大暴露水平
60 的情况下，可以考虑探索更高的暴露水平，同时关注安全性
61 问题。

62 (三) 代谢产物的药代动力学研究

63 根据非临床 PK 研究结果，如果药物主要以代谢方式消
64 除，其代谢物可能具有明显的药理活性或毒性作用，或作为
65 酶抑制剂而使药物的作用时间延长或作用增强，或通过竞争

66 血浆和组织的结合部位而影响药物的处置过程,则代谢物的
67 **PK** 特征可能影响药物的安全性和有效性。对于存在上述情
68 形的药物,在临床研发起始阶段进行原形药物单次给药、多
69 次给药剂量递增 **PK** 研究时,应考虑同时进行预期系统暴露
70 较高的主要代谢物的 **PK** 研究,以了解代谢物在体内的 **PK**
71 行为、确定是否存在可能影响临床用药的活性代谢产物等。
72 此外,开展代谢产物的 **PK** 研究有利于了解药物在人体内的
73 生物转化特征,为后期是否需要开展物质平衡研究提供必要
74 数据。

75 (四) 药代动力学/药效动力学研究

76 基于早期生物标志物的暴露-效应关系研究和分析可以
77 指导后期临床研究的给药方案的选择和优化。建议在适合条
78 件下比如采用患者开展研究或健康受试者体内可以反映生
79 物标志物的变化时,尽可能在单次和多次给药剂量递增 **PK**
80 研究中即注重收集药效学 (**Pharmacodynamics, PD**) 指标数
81 据,有助于尽早建立创新药的剂量-暴露-效应关系,为后期
82 临床研究的剂量选择提供依据。

83 三、研究设计

84 单次和多次给药剂量递增 **PK** 研究设计应能实现信息获
85 取的最优化,尽量避免将受试者暴露于无意义的研究剂量下,
86 同时还应基于受试者安全保护考虑优化研究设计,避免不必
87 要的风险暴露。研究设计应重点考虑:受试者选择标准;给

88 药途径；首个剂量、最大剂量/暴露量、剂量递增方式；最
89 长给药持续时间、给药速度/频率；同一个剂量组中受试者
90 给药间隔时间；进入下一个剂量组或下一项研究前需要评估
91 的内容；风险控制计划，包括提前中止研究的标准；每个剂
92 量组的样本量；多次给药的蓄积情况；安全性和/或药效作
93 用的评估指标、评估方法和评估频率；研究中心个数等。

94 （一）受试人群

95 应根据研究目的选择受试人群。单次和多次给药剂量递
96 增 PK 研究一般选择健康成年受试者；为了及早探索药物的
97 疗效，获得 PK/PD 相关性，为后续研究提供关键依据，有
98 时可选择患者。当基于安全性及伦理学考虑（如抗肿瘤药物）
99 不能入选健康受试者，或其他无必要在健康受试者中开展研
100 究时，应在患者中开展 PK 研究。受试人群应具有拟定适应
101 症人群的一般特征。

102 在决定采用健康受试者或是患者进行研究时，应考虑
103 的特定临床因素，包括但不限于：

- 104 •可预估的药物相关毒性/风险是否支持纳入健康受试
105 者；
- 106 •健康受试者和目标患者中靶标的差异性；
- 107 •患者可能有更高的 PK、PD 或安全性变异；
- 108 •目标患者群体与健康受试者之间在 PK、PD 方面的潜
109 在差异；

110 •与受试者生活方式（如吸烟、饮酒或吸毒等）可能相
111 关的相互作用；

112 •患者使用可能影响 PK 行为、产生不良反应和/或难以
113 解释结果的伴随用药；

114 •患者从其他药物或干预措施中存在获益的可能性；

115 •研究药物的预期治疗窗口；

116 •与人群特征相关的因素，包括年龄、性别、种族、基
117 因型、肝肾功能损伤、伴随用药等。

118 涉及健康受试者的研究，纳入和排除标准应考虑一系列
119 生命体征（包括 ECG）、实验室检查和临床观察和评估等，
120 通常这些指标均应在正常范围内或虽异常但无临床意义。

121 （二）样本量

122 研究的样本量与 PK 和 PD 参数的变异及研究目的相关。
123 样本量的大小也将影响获得的 PK 和 PD 参数的准确性。每
124 剂量组的样本量应预先定义，并在研究方案中具体阐述设计
125 依据。

126 PK 和 PD 参数的变异主要来源于药物自身因素、受试
127 者因素（基因多态性、性别差异、种族差异、生理情况、病
128 理因素）、临床研究的质量控制、研究指标的测试等。对于
129 变异较高的药物，可能需要增加样本量。

130 同时还应考虑研究设计（如单次给药或多次给药）、受
131 试者脱落率、研究中心的个数以及每个研究中心纳入受试者

132 的数量等。

133 (三) 剂量选择

134 剂量选择可以结合耐受性研究的剂量设计综合考虑。

135 健康受试者单次和多次给药剂量递增 PK 研究中，应在
136 方案中规定临床研究的剂量递增标准，明确相邻剂量组之间
137 剂量/暴露量的最大增加倍数，以及将要评估的最大组数。
138 剂量选择应考虑预估的暴露量、潜在不良反应、潜在 PD 效
139 应。相邻剂量组的剂量增量应以非临床研究中确定的剂量/
140 暴露-毒性或剂量/暴露-效应关系为指导，考虑剂量/暴露-毒
141 性或剂量/暴露-效应曲线的陡度和这些关系预估的不确定
142 性。

143 如果研究中出现新的临床数据显示与非临床或模型模
144 拟数据有实质性差异，则可能需要调整计划的剂量水平。计
145 划剂量水平的变化应考虑剂量-效应曲线的陡度或靶标饱和
146 度等方面的因素。如果已获得的数据表明暴露水平已达平台
147 期，则在确定剂量递增步骤（以及多次给药部分给药频率）
148 时应考虑这一点。对于剂量-暴露量可能超线性增加的药物，
149 应注意控制剂量递增比例，尤其是在单次和多次给药剂量递
150 增 PK 研究的后期，以保障受试者安全。

151 一般来说，根据非临床研究和前期人体研究，每个研究
152 有一个预先规定的预估最大暴露量水平，并在方案中明确定
153 义。一般情况下，不得超过方案中预设的最大暴露水平。应

154 根据所有可用的非临床和临床数据，来证明最大暴露量的合
155 理性。适当时，还应考虑靶标饱和度，预估达到完全抑制或
156 激活靶标情况下的最大暴露量。在某些情况下，如在无法
157 充分检测暴露量的研究中，有必要预设最大剂量。通常，健
158 康受试者的最大暴露量应在估计的人体有效剂量范围内。在
159 包括患者在内的研究部分，如果前期已确定最大耐受剂量
160 （Maximum Tolerated Dose, MTD）（如适用），不得超过最
161 大耐受剂量。在定义剂量范围时，应始终考虑潜在的治疗/
162 临床相关剂量（暴露量）和预期的获益/风险平衡。

163 药物代谢产物 PK 研究一般在单次和多次给药剂量递增
164 PK 研究中的一个或多个剂量组中同时开展，以阐明药物代
165 谢产物的剂量-暴露关系、蓄积情况等。

166 （四）采样设计

167 根据药物和制剂特性确定样品采集时间。应科学恰当地
168 设定样品采集时间，使其包括吸收、分布、消除相，且能完
169 整描述药物在人体内的 PK 特征和 PK 参数。一般在吸收相
170 至少需要 2~3 个采样点，峰浓度附近至少需要 3 个采样点，
171 消除相至少需要 3~5 个采样点。一般不少于 11~12 个采样点。
172 应有 3~5 个消除半衰期的时间，或采样持续到血药浓度为
173 C_{max} 的 1/20 ~ 1/10。

174 多次给药剂量递增 PK 研究还应至少采集连续 3 个谷浓
175 度数据，以确定是否达稳态。达稳态浓度后，在最后 1 次给

176 药后，采集一系列血样，包括各时相（同单次给药），以获
177 得稳态血药浓度-时间曲线。

178 如果同时收集尿液/粪便样品时，则应收集用药前尿液/
179 粪便样品及用药后不同时间段的尿液/粪便样品。取样点的
180 确定可参考动物 PK 研究中药物排泄过程的特点，应包含开
181 始排泄、排泄高峰及排泄基本结束的全过程。研究设计应考
182 虑避免饮食、时辰以及其它因素的干扰。

183 鼓励在 PK 研究中检测 PD 指标，有助于同时考察 PK
184 指标和 PD 指标，建立创新药的暴露-效应关系，为探索目
185 标剂量和临床用药的安全有效性等提供科学合理的用法用
186 量依据。在需要测定 PD 指标时，应根据生理和病理情况设
187 计适当的采集点，尽量覆盖暴露-效应曲线的各个阶段。

188 此外，PK 研究还有可能基于研究目的采集其他体内样
189 本，包括但不限于动脉血液、唾液、脑脊液、肺泡灌洗液、
190 角质层、皮肤微透析取样、伤口渗液等。鉴于这些取样方法
191 的特殊性，研究前应建立标准化的取样流程（包括取样设备
192 /器材），确保取样的一致性，并在研究方案中具体规定采样
193 过程和采样时间点。

194 （五）检测物质

195 PK 研究分析的对象通常为原形药。在代谢物有活性、
196 代谢物水平较高或其影响药物暴露-效应关系等情形下，应
197 根据研究目的对代谢产物进行检测。特别应关注人体代谢物

198 可能不同于非临床动物研究中所确定代谢物的情况。在设计
199 单次和多次给药剂量递增 PK 研究方案时，还应充分考虑重
200 要代谢物的 PK 特点。

201 (六) 其他考虑

202 单次和多次给药剂量递增 PK 研究设计应考虑包括但不
203 限于以下因素对药物 PK 的影响：食物、给药方式、年龄、
204 性别、基因多态性、疾病状态、制剂、伴随用药等。

205 1. 食物因素

206 食物可以通过影响胃排空、改变胃肠道蠕动、改变胃液
207 pH 值等方式影响药物吸收的速率与程度。部分食物中含有
208 酶抑制剂或诱导剂，可与主要经这类酶代谢的药物产生食物
209 -药物相互作用，尤其当该代谢酶存在基因多态性时，影响
210 可能更为显著。

211 一般情况下，建议早期 PK 研究采用空腹给药设计。当
212 不宜开展空腹给药时，设计时应尽量减少研究餐对研究结果
213 的影响。

214 2. 给药方式

215 临床研究中给药方式的选择主要基于研究药物的理化
216 性质、生物药剂学研究数据、非临床研究数据（如注射部位
217 刺激性、溶血实验等）、生物利用度和拟定治疗用途等。不
218 同给药方式药物的 PK 研究考虑有所不同，如不同的注射方
219 式和注射持续时间会影响药物暴露量和耐受性。研究药物如

220 涉及不同的给药途径，如皮下、肌肉、静脉给药等，早期
221 PK 研究中应考察不同给药途径对 PK 和/或 PD 的影响。

222 局部给药全身吸收较少的药物，系统暴露量与疗效可能
223 不存在量效关系，但可能与安全性相关。其 PK 研究除探索
224 靶部位的 PK 特征之外，还应考察体循环中 PK 行为，基于
225 系统暴露量评价安全性，探索其与药物体内暴露量的相关性。

226 3. 年龄因素

227 选择受试者人群时，应考虑到不同年龄人群的生理因素
228 对 PK 行为的影响。如果药物的适应症主要适用于某一年龄
229 段人群，如绝经期女性，PK 研究时应涵盖该年龄段的人群。

230 以下以老年人群和儿科人群为例，阐述年龄因素可能导致的
231 PK 行为不同的生理学原因和研究设计考虑。

232 老年人由于胃酸分泌减少，消化道运动机能减退，消化
233 道血流减慢，体内水分减少，脂肪成分比例增加，血浆蛋白
234 含量减少，肾单位、肾血流量和肾小球滤过率均下降，肝血
235 流量减少，功能性肝细胞减少等因素，导致药物在老年人体
236 内吸收、分布、代谢、排泄发生相应改变。当所研究的药物
237 适用于成年人和老年人时，往往是先获得成年人的 PK 信息，
238 当所研究药物具有进一步开发前景时，再补充老年人群的
239 PK 研究。

240 儿科人群的药物代谢酶、排泄特征及转运体功能特性与
241 成人不同，影响药物吸收、分布、代谢和排泄过程，导致体

242 内药物暴露量、代谢物比例、主要代谢途径在儿科人群与成
243 人间，以及儿科人群不同年龄段内可能不同。当需要在儿科
244 群体开展 PK 研究时，往往是已经获得了成年人的 PK 研究
245 数据，在此基础上，估算儿童患者的用药剂量，并开展稀疏
246 点采样的目标适应症患儿群体药代动力学研究来代替儿科
247 PK 研究。

248 4. 性别因素

249 如果研究药物仅适用一种性别时，可以在单一性别中开
250 展 PK 研究，否则 PK 研究需要包括两种性别。

251 5. 基因多态性因素

252 如果非临床数据和前期临床研究数据提示人体基因多
253 态性因素可能显著影响 PK 行为，如体外研究数据预测体内
254 单一基因多态酶清除药物的比例 > 50%，或前期体内研究中
255 证实了显著的多态性效应（如 > 25% 原形药物被基因多态酶
256 清除），建议在 PK 研究中考虑基因多态性因素对 PK 行为的
257 影响。

258 在创新药临床研究早期开展相关研究，可以避免基因多
259 态性导致的活性成分暴露差异所带来的 PK 差异、安全性和
260 疗效问题。可视情况考虑在 PK 研究中对快、中、慢代谢受
261 试者进行分层。确证性临床研究开始前应完成此类研究，并
262 将研究结果纳入确证性临床研究方案的设计考虑中。

263 6. 伴随用药的因素

264 如果采用患者开展单次和多次给药剂量递增 PK 研究，
265 患者有时合并使用其他药物，此时可能会产生药物相互作用，
266 有可能改变研究药物的体内 PK 行为，在研究设计和数据分
267 析时应考虑这些相关因素。

268 7. 制剂因素

269 PK 研究结果与制剂有关，如果后期对早期临床研究所
270 使用的制剂进行了变更，应根据变更情况考虑补充变更后的
271 桥接数据，以便能够合理使用早期临床研究中获得的 PK 研
272 究数据。

273 8. 疾病状态因素

274 如果受试人群采用患者人群，应考虑疾病的不同状态对
275 药物吸收、分布、代谢、排泄的潜在影响。

276 四、数据分析

277 （一）药代动力学参数的估算

278 个体血药浓度-时间数据可以采用非房室模型、房室模
279 型等方法进行 PK 分析，其中非房室模型在密集采样的 PK
280 研究中最常使用。

281 应有效整合各项研究数据，选择科学合理的数据处理及
282 统计方法。如用计算机处理数据，应注明所用程序的名称、
283 版本和来源，并对其可靠性进行确认。根据研究中获得的各
284 受试者的血药浓度数据绘制个体受试者的药时曲线及各组
285 受试者的平均药-时曲线，通过计算药物的主要药代动力学

286 参数，全面反映药物在人体内吸收、分布和消除特征。

287 单次给药剂量递增 PK 研究主要 PK 参数有： T_{max} （实
288 测值）， C_{max} （实测值）， $AUC_{(0-t)}$ ， $AUC_{(0-\infty)}$ ， V_d 或 V_d/F ，
289 K_{el} ， $t_{1/2}$ ，MRT、CL 或 CL/F、尿/粪排泄率（如适用）等。
290 应根据具体情况提供相应 PK 参数的研究结果。

291 多次给药剂量递增 PK 研究除上述参数外，还包括
292 C_{ss_min} 、 C_{ss_max} 、 C_{ss_av} 、 AUC_{ss} 及稳态波动系数（DF）、蓄积
293 因子等。每个 PK 参数应根据数据分布提供算数均值、标准
294 差、变异度、几何均值、最大值、最小值等。应根据具体情
295 况提供相应 PK 参数的研究结果。

296 （二）剂量-暴露关系分析

297 可使用剂量-PK 参数散点图和描述性统计分析等方法
298 比较不同剂量组给药时，PK 参数值随剂量的变化规律；考
299 虑到主要的 PK 暴露参数呈现对数正态分布，建议使用幂指
300 数模型（Power Model）等方法对获得的 PK 暴露参数进行
301 剂量-暴露比例关系分析。

302 （三）多个研究数据的汇总分析

303 当存在多个临床 PK 研究时，可对这些研究数据进行汇
304 总分析，此时需考虑不同研究的受试人群、给药方案、研究
305 用药剂型、采样设计等设计要素的异同问题。

306 五、研究报告

307 研究报告应提供临床研究关键设计考虑如受试人群选

308 择、样本量、剂量和预估暴露量水平的设置依据。研究报告
309 中应提供受试者个体和平均的血药浓度、药时曲线图(包括
310 半对数图)、PK 参数等, 并分析剂量-暴露比例关系。如果
311 研究中采集了 PD 指标, 应进行 PK/PD 相关性分析。

312 在研究数据充分的情况下, 可针对以下一个或多个可能
313 影响 PK 的相关因素进行分析, 如年龄、性别、种族、体重、
314 肝/肾功能损伤、基因多态性、饮食影响、药物相互作用等。

315 研究报告应能实现研究目的, 能对新药的人体内 PK 特
316 征进行初步总结, 分析剂量-暴露比例关系和药物体内蓄积
317 情况, 为后续临床研究提供建议。

318

319 参考文献

320 1. 《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》, NMPA,
321 2005 年.

322 2. 《创新药临床药理学研究技术指导原则》, NMPA, 2021
323 年. (同期征求意见中)

324 3. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for
325 first-in-human and early clinical trials with investigational
326 medicinal products, EMA/CHMP/SWP /28367/07 Rev.1/,
327 Committee for Medicinal Products for Human Use(CHMP)
328 20 July 2017.

329 4. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in
330 the pharmacokinetic evaluation of medicinal products, EMA/
331 CHMP/37646/2009 Committee for Medicinal Products for
332 Human Use(CHMP) 12 December 2011.

333 5. 《9012 生物样品定量分析方法验证指导原则》，中国药典
334 (2020 版)，NMPA, 2020 年.

335