

索引号	FGWJ-2014-10169	主题分类	法规文件 / 规范性文件
标题	食品药品监管总局关于发布儿科人群药代动力学研究技术指导原则的通知		
发布日期	2014-07-11		

食品药品监管总局关于发布儿科人群药代动力学研究技术指导原则的通知

食药监药化管〔2014〕103号



发布时间：2014-07-11

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局：

为规范和指导儿科人群药代动力学研究，鼓励和推动针对我国儿科人群的药物研发，国家食品药品监督管理总局组织制定了《儿科人群药代动力学研究技术指导原则》，现予以发布。

附件：儿科人群药代动力学研究技术指导原则

国家食品药品监督管理总局

2014年7月11日

食药监药化管〔2014〕103号 附件.doc

附件

儿科人群药代动力学研究技术指导原则

一、概述

临床药代动力学 (pharmacokinetic, PK) 研究旨在阐明药物在人体内的吸收 (Absorption, A)、分布 (Distribution, D)、代谢 (Metabolism, M) 和排泄 (Excretion, E) 的动态变化规律。药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 研究药物对机体的作用、作用原理及作用规律。人体对药物的处置过程 (ADME) 和药物在体内作用规律的共同研究, 有助于全面认识人体与药物间的相互作用, 为临床制定合理的用药方案提供依据。本指导原则重点探讨药代动力学研究的相关问题, 也提及部分药效动力学的相关内容。

儿科人群药代动力学研究无论是研究设计还是方法学, 都遵循与成年人群的药代动力学研究一致的科学原则, 但由于儿科人群在不同的发育阶段各有其特殊性, 与成人的药代动力学研究又存在诸多不同之处, 需要从伦理和科学性方面给予更多关注。因此, 本指导原则在系统地阐述儿科人群药代动力学特点的基础上, 以研究设计和方法学为重点, 就如何安全、有效并且符合医学伦理地在儿科人群中进行药代动力学研究的关键技术要点进行分析和说明。其重点阐明儿科人群研究的特殊性, 为计划在儿科人群中开展药代动力学研究的注册申请人和科研机构提供指导性建议, 鼓励和推动针对

我国儿科人群的药物研发。

本指导原则主要适用于小分子化学药物，其他药物如生物制品可以参照其中的适用内容。本原则鼓励注册申请人针对儿科人群药代动力学研究中的技术问题与药品注册监管部门进行沟通交流。

二、儿科人群药代动力学特点

（一）总体考虑

在儿科人群开展药代动力学研究的目的在于通过给予不同年龄阶段儿科人群相应剂量的药物后，了解其体内过程，重点明确全身暴露的水平，从而尽可能地依据现有的研究数据，推导出拟用于该目标人群的用药剂量。

通常情况下，在开展儿科人群药代动力学研究之前，会有一定的成人药代动力学研究数据。因此，在设计儿科人群的药代动力学研究方案时，应充分借鉴成人研究数据，保证在儿科人群开展的研究设计的科学性和合理性。

当药物在儿科人群中拟用于已在成人经过充分研究并获得批准的适应症，其疾病进程在儿科患者与成人相似，且药物全身暴露水平与预期治疗结果具有较好的相关性时，可通过儿科人群药代动力学与成人数据的相似性来外推在儿科人群的预期有效性。因此，在儿科人群进行的 PK 和安全性研究可为推荐儿科人群拟用剂量提供依据。通过以上外推难以确认儿科人群众体内的药物浓度-效应关系与成人的相似性时，尽管儿科患者疾病过程与成人基本一致，仍应该进行儿科患者体内的药代动力学/药效动力学 (PK/PD) 的相关研究。

对于针对儿科疾病研发的药物和通过以上外推认为在儿科人群体内的药物浓度-效应关系与成人存在显著性差异的药物，不仅应进行儿科人群的 PK 研究，还应进行儿科患者的有效性和安全性临床试验。由于不同年龄阶段的儿科人群的药代动力学特征可能存在差异，并可能需要进行剂量调整，因此，须选择不同年龄段的儿科人群开展药代动力学研究以支持所推荐的用药剂量。

（二）儿科人群的定义

本研究应涵盖药物可能应用的全部年龄段的儿科人群。根据儿科人群的生理学发育和药物作用的特点，考虑如何按年龄分层进行研究，其目的是保证研究结果能体现不同年龄阶段儿科人群的临床药理学特征。

儿科人群的解剖、生理结构和脏器功能与成人差异较大，不同年龄阶段发育的变化对药物在体内的处置有很大影响。因此，同一药物在儿科人群众体内的吸收、分布、代谢及排泄过程不仅与成人不同，而且在各年龄阶段也可能有所不同，应该在药物可能被应用的整个年龄范围内的儿科人群中评价其药代动力学特征。

科学合理的儿科人群年龄阶段的划分形式是儿科人群药代动力学研究设计的必要前提。目前国际上的分类形式并不完全统一。参考当前人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）对儿科人群临床研究的相关要求，本指导原则对儿科人群划分定义如下：

- 早产新生儿
- 足月新生儿（0~27 天）

- 婴幼儿：（28 天～23 个月）
- 儿童：（24 个月～11 周岁）
- 青少年：（12～17 周岁）

在开展儿科人群药代动力学研究时应设计合理的年龄分层并阐明理由，除考虑试验药物的特性（如代谢和排泄途径等）外，还应考虑胃肠道的成熟度及肝肾功能等。如果试验药物的清除途经已经明确，在了解儿科人群个体发育情况的基础上，药代动力学评价可以依据清除发生显著改变的“转折点(break point)”进行年龄分组。有时更适宜的做法是在较宽的年龄范围内收集药代动力学数据考察年龄的影响。

（三）药代动力学特点

药代动力学研究的主要测定参数有：药时曲线下面积（AUC）、最大血药浓度（C_{max}）、达峰时间（T_{max}）、清除率（CL/F）、分布容积（V_d/F）、吸收速率（K_a）、半衰期（t_{1/2}）等，以反映药物在人体的吸收、分布和消除（elimination，包括代谢和排泄）的过程。药物可通过代谢产生一个或多个具有活性/无活性的代谢物，或以原形药形式从机体排泄。药物和/或活性代谢物的浓度可用于建立、分析给药剂量与疗效或某一不良反应间的关系。

需注意药物的药代动力学参数均具有个体内及个体间差异，且差异程度在儿科人群中比成人更为显著。基于伦理的考虑，儿科药代动力学研究通常在罹患相应疾病的受试者中进行，与健康受试者相比可能会导致更高的个体间差异，但所获研究数据能更好地反映

临床使用情况，可以为临床个体化给药提供依据。

当机体处于迅速生长及发育的年龄阶段时，根据儿科人群药代动力学研究结果来调整给药剂量是十分必要的。进行儿科人群的药代动力学研究需关注以下要点：

1. 吸收

在儿科人群中，因机体发育而产生的可能影响口服药物吸收的因素包括：胃的酸度、胃及肠道排空的速率、药物吸收部位的表面积、小肠的药物代谢酶和转运体、胃肠道的渗透性、以及胆道功能等。与之相似，因发育而体现在皮肤、肌肉、脂肪、体内水含量及血管形成程度方面的差异，也可影响通过肌内、皮下或表皮等途径给药后的药物吸收情况。

2. 分布

药物的分布可能受体内组分比例如身体总含水量及脂肪组织总量变化的影响。随着儿科人群机体的生长和发育，体内组分发生变化，药物的血浆蛋白结合率和组织结合率也发生改变，这些都可能影响药物的分布。

3. 代谢

药物代谢的主要器官是肝脏，此外血液、胃肠道壁、肾脏、皮肤等器官也可同时参与药物代谢。机体发育导致代谢能力改变，会影响药物的吸收和清除。这一过程取决于肠道和肝脏等各类代谢器官参与药物代谢的程度。尽管已经认识到机体发育会导致药物代谢的变化，但针对某一药物在不同年龄段儿科人群体内药物代谢过程

的认识仍然有限。总体而言，药物在儿科人群体内通过氧化、还原、水解等代谢途径可能会形成与在成人体内相同的活性代谢物，但是由于儿科人群的药物消除器官的成熟程度与成人可能不同，原药代谢的速率和代谢物形成的速率有可能存在差异。在药物开发早期过程中进行体外研究有助于了解药物在成人及儿科人群体内的生物转化途径。

4. 排泄

药物经由肾脏排泄的过程受肾小球滤过、肾小管分泌及肾小管重吸收的影响。由于儿科各年龄段人群的上述相关脏器细胞的成熟度不同，因此在肾脏排泄作为药物清除主要途径的情况下，年龄可能影响药物全身暴露水平，尤其是新生儿。同时，还应对其他排泄器官，如胆道和肺等的成熟度进行判定，以确定是否纳入影响因素。

5. 蛋白结合率

药物的蛋白结合率可能随受试者的年龄和合并疾病情况而变化，并且能够通过改变药物的分布和消除过程，对药代动力学产生影响。在某些特定情况下，对蛋白结合率及其影响因素等信息的认知可能是对血药浓度测定数据进行分析、确定相应的剂量调整方案时所必需的。通过血浆蛋白结合率的体外研究可确定原形药和主要活性代谢物的结合程度，并且鉴别出白蛋白和 α_1 -酸性糖蛋白等主要结合蛋白。可通过检测最高和最低浓度获得血浆蛋白结合率线性程度的考察结果。

6. 遗传药理学

药物代谢酶基因编码的遗传多态性会直接影响其对药物的处置，包括吸收、分布、消除等环节。因此，在符合相关法规管理要求和伦理学要求的前提下，开展某些治疗儿科疾病药物的药代动力学研究时可以考虑同时收集药物基因组学研究数据，用于揭示基因的遗传多态性与药代动力学特点之间的关系，为儿科药物的研发和个体化治疗提供依据。

三、药代动力学研究设计和方法学

（一）研究设计

儿科人群药代动力学研究方案设计的首要考虑是保障受试儿童的安全性，符合伦理和科学的要求，并确保研究数据的质量及可靠性。

在研究设计时，应充分参考和应用已有的研究数据，例如成人药代动力学研究数据，或者其他种族或国家地区儿童的药代动力学数据。在已有研究数据的基础上，根据药物的药代特征，并结合剂型和儿科人群生长发育的特点来设计单剂量和多剂量的药代研究。

对于成人 PK 研究显示线性药代动力学特征的药物，一般进行儿科患者单剂量的 PK 研究，必要时进行多剂量稀疏采样的群体药代动力学（Pop PK）研究。反之，则应在儿科患者中进行单剂给药及多剂给药达稳态的完整 PK 研究，以考察药物吸收、分布和消除的任何非线性特征以及任何存在与作用持续时间相关的剂量差异。如果某一药物的应用目标是儿科整体人群，应在儿科人群各个年龄组中进行研究以获取相应的药代动力学数据；在研究期间还应考虑对给药

剂量进行调整。在研究实施中，一般应按照成人、青少年、儿童、婴幼儿等年龄段顺序逐步进行，并密切监测其安全性。尽可能使受试者从临床研究中直接或间接地获益。

鼓励建立定量机制模型来预测药物的药代动力学行为，以支持儿科临床研究的计划和实施。生理药代动力学（PBPK）模型适用于考虑年龄对药物吸收、分布、代谢和排泄产生的影响以及相关的某些病理生理状况。在外推到儿科人群之前，应首先采用从成人中获得的临床数据建立 PBPK 模型，并进行良好的系统验证。

在药代动力学研究推进到较低年龄的下个组别前，可以运用 PBPK 模型方法预测后续组别的体内暴露水平；每个组别的药代研究完成后，可比对模型预测和实际结果，对模型进行验证和优化，并调整对后续组别的预测结果。建立一个具有预测能力的模型有利于提高评估药物临床应用的获益/风险能力。

（二）起始剂量的确定

由于试验药物在儿科尤其是新生儿或婴幼儿人群的安全性信息十分有限，需要对在药代动力学初始研究中采用的给药剂量进行仔细考量，可以使用 PBPK 模型来帮助确定每个年龄组的最佳给药剂量和给药方案。一般考虑的因素包括：①新制剂（儿科人群用）与原制剂（成人制剂）相比较的药物相对生物利用度；②儿科研究人群成长的生理病理特点，尤其是发育过程中相关酶和转运蛋白活性的变化；③药物的生物学活性和毒性；④成人或其他儿科人群的药代动力学数据；⑤儿科用药剂型可能导致的药物吸收的改变。⑥类似

作用机制药物儿科人群 PK/PD 数据的参考信息。

估算的起始给药剂量一般由成年人给药剂量外推获得。应将在成人中获得的 ADME 结果与儿科研究人群生理发育的情况相结合,修正估算的起始剂量。通常以 mg/kg (公斤体重) 或 mg/m² (体表面积) 为单位表达。

最初的剂量可基于上述提及的因素,依据药物是否已获得某些儿科的应用经验来确定,并采用药物在成人中暴露数据计算剂量的方法来完成剂量调整。随后再根据初始研究中的临床观察和体内药物和/或其代谢物的浓度测定结果进行后续剂量的调整。

目前,基于成人 PK/PD 与药理生理关联研究数据建立的群体药代动力学和药效动力学 (Pop PK/PD) 模型及生理药代动力学模型 (PBPK) 的应用,为确定儿科人群的起始剂量提供了更多的支持和选择依据。

(三) 方法学

通常有两种可供药代动力学评价使用的基本方法:标准药代动力学研究方法和群体药代动力学研究方法。

1. 标准药代动力学研究

标准药代动力学研究是药代动力学评价的常用方法。本方法中选择受试者数量相对较少,从每个受试者采集的生物标本数目却较多。对于高变异药物或低年龄段儿科人群,应纳入足够多的样本量,以便对药代动力学参数的变异性进行合理的评估。

通常标准药代动力学研究的每个年龄组每个剂量纳入 6~12 名

受试者。采用单剂量或多剂量给药的方法给予试验药物，在事先设计的采血点和确定的时间段内收集血样本，必要时收集尿样。样本收集的时间段依据药物的吸收和消除半衰期、或 PBPK 模型预测的药时曲线特征确定。随后对收集的样本中药物及相关活性代谢物的总浓度和/或游离物浓度进行测定。

采用适当的数据处理方法计算 AUC、C_{max}、CL/F、V_d/F、t_{1/2} 等参数，用于描述药物浓度随时间的变化过程。药代动力学数据通常以相关检测指标和/或参数结果的平均值及个体间变异值表示。

制定研究方案时，可参考国家食品药品监督管理局（CFDA）发布的《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》和国家食品药品监督管理局药品审评中心（CDE）发布的相关指导原则。

2. 群体药代动力学/药效动力学研究

在儿科人群药代动力学研究中，相对于标准药代动力学研究的频繁采样，群体药代动力学研究（PopPK）方法采用较多数量的受试者（保证足够的样本量）、每名受试者较少的采血点（稀疏采样，sparse sampling）来测定药代动力学指标，更符合儿科特点。

稀疏采样方案应仔细考虑和设计准确的采样时间段，以确保从有限样本量获取最多信息。基于临床和实验室检测的实施条件（例如每名患儿采集的样本数量和分析方法的定量限），采用 PBPK 模型预测方法有利于优化采样时间段，使得关键药代动力学参数的估计尽可能准确。

在儿科人群中进行 PopPK 研究所涉及伦理相关的问题相对较

少，体现在该方法允许低频率的收集样本，每位受试患儿的取样次数多为 2~4 次，解决了儿科人群血样收集困难的问题。群体药代研究的受试患儿数量相对较多，不同的患儿可在给药后不同时间点收集样本，也可获得同一名受试者多个数据。通过合理 PopPK 研究设计，可获得群体及个体的平均值和受试者间及受试者内变异的估算数据。在收集血样和尿样进行药代研究的同时，还可观测药效动力学终点，以便在研究 PopPK 的同时提供药物浓度与疗效、毒性之间关系的信息。因此，在儿科人群开展 PopPK 是推荐应用的方法。

开展 PopPK 研究需着重考虑以下几点：

（1）在可行前提下，无论进行单个还是多个研究，研究人群、样本量、年龄分布都应满足可以提供该药物拟在儿科人群各年龄段应用的条件；尽量纳入能代表人口统计学特征及相关疾病的人群。

（2）与健康受试者的 PK 研究相比，PopPK 研究有较高的个体间差异。应科学设计临床样本的采样方案（实际采样点和采样时间表），以便能通过最小的样本数量获得最多的研究信息。

（3）可借鉴药物先前用于成人或其他儿科人群获得的药代动力学参数制定采样方案，外推时要考虑与成人的疾病进程和药物暴露-效应关系的相似性。

设计合理的 PopPK 研究数据有助于研究者更好地了解药物的剂量-效应关系在成人与儿科人群中是否一致。具体可参考 CDE 发布的《群体药代动力学研究技术指导原则》和相关指导原则。

3. 样本采集

在儿科人群中进行药代动力学研究时应特别密切监测安全性。采血量和采样频率常常是儿科人群研究中最关注的问题。

考虑到在儿科人群中收集血样的难度，尽量采用创伤少/无创的采样方法。设计合理的采样时间点和适宜的采血量、优化采样次数以满足样本分析的要求。如果与全血或血浆水平的相关性已经得到证实，也可采用尿样及唾液样本等进行 PK 研究。

此外，应完整记录采样时间、样本运输和储藏、样本处理方法等信息。

4. 样本分析

测定临床生物样本中药物及其代谢物（具有药理活性的代谢产物）含量时，其回收率、精密度、灵敏度、特异性、重现性和稳定性等均应满足方法学的要求。从伦理学考虑，儿科人群的研究应尽可能减少采血量，因此，在其方法学上应力求建立高敏感度的分析方法。

方法学验证及生物样本分析报告的具体内容可以参考 CFDA 发布的《药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）》。

5. 协变量分析

通常需要获得每个儿科受试者的日常基础生理数据，包括身高、体重、体表面积等，新生儿受试者还要记录胎龄和出生体重；必要时需记录临床试验期间这些生理数据的变化，尤其是当受试者是低年龄段儿童时。同时还需记录反映药物主要清除器官的相关实验室检测指标，合并用药以及近期用药情况。采用适当的研究设计方案

和统计学方法考察试验药物的药代动力学参数与这些指标的关系。

6. 数据分析

应围绕试验目的采用科学、合理的数据分析方法。基于儿科人群药代动力学研究的特点，鼓励研究者运用定量药理学的相关知识和工具对数据进行深入分析。可参考 CFDA 和 CDE 发布的《化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则》、《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》和《群体药代动力学研究技术指导原则》相关原则开展研究。

四、伦理学考虑

儿科人群的药代动力学研究应该严格遵守《药物临床试验质量管理规范》(GCP) 的原则和要求，并采取更多的措施保障儿科人群的权益，避免不适当的风险，确保符合伦理地实施。儿科人群的临床研究应在充分知情的前提下，遵循风险最小化和痛苦最小化原则。

一般而言，儿科人群的药代动力学研究应该在预期能够获益的儿童患者中进行。为保证参与临床试验的儿童患者从试验中获益，必须保证临床试验方案设计科学，实施规范，确保临床试验数据质量，并且对研究结果能进行合理的解释。研究者和研究机构审查委员会/独立的伦理委员会 (IRB/IEC) 应熟悉儿科临床试验，安全规范地实施儿科人群药代动力学研究。IRB/IEC 的成员和/或咨询专家应在儿科伦理、临床/临床药理、社会心理学方面具有丰富的知识。IRB/IEC 应加强对儿科临床研究过程的跟踪审查，保障安全规范地实施。

（一）知情同意

依据 GCP 和相关法律规定，临床试验主要伦理学原则是让受试者对参加试验的风险和获益有清楚的了解，能够理解和接受风险，并自愿参加，签署知情同意书。

低年龄段的儿科人群作为受试者时，必须征得其法定监护人的知情同意并签署知情同意书。当儿童有知情同意的能力可以作出参加研究的决定时，还必须同时征得其本人同意。知情同意书应尽量使用儿童能够理解的语言和术语，让儿童全面了解临床试验的相关信息，并自愿参加。

在任何情况下，参加儿科临床试验的受试者及其法定监护人都应被告知有拒绝参加研究或随时退出研究的权利。

（二）风险最小化原则

开展儿科人群药代动力学研究必须尽最大努力预测风险并减少已知的伤害，为受试者提供最好的保护。

在研究开始之前，研究者应该全面了解试验药物有关的临床前毒性和临床不良反应。为做到在儿科人群研究中保证风险最小化，要求研究人员接受良好培训且有丰富的儿科研究经验，包括具备评估和处理潜在的儿科人群不良事件的能力。

在遵循良好临床研究设计的基础上，设计儿科人群药代动力学研究方案时应尽量减少受试者数量和研究步骤，应事先建立应急机制确保在发现未预期的风险时能够迅速中止研究和实施补救措施。

（三）痛苦最小化原则

由擅长低龄患者治疗的临床研究者设计和实施研究，可以将药

代动力学研究中重复和有创性检查引起的不适减至最小。

在儿科人群研究中，应该尽量减少采血量和/或静脉采样次数。在方案中应说明采血量和理由。IRB/IEC 通常应关注基于研究目的确定的最大采血量(通常以 mL/kg 或占血容量的百分比表示)。

研究实施中应充分考虑到儿科受试者的心理感受，加强安抚，营造合适的环境，最大程度减少儿科受试者的痛苦。在研究实施过程中应充分尊重儿科受试者及其监护人退出和拒绝进一步参加研究的权利。

儿科临床研究的伦理审查具体可以参考 CFDA 发布的《药物临床试验伦理审查工作指导原则》。

参考文献：

1. FDA. General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products .1998. <http://www.fda.gov>.

2. 周海钧主译. 药物注册的国际技术要求-临床部分(ICH-E11; <http://www.ich.org>). 北京：人民卫生出版社，2007：359-376.

3. EMEA: Guideline on the Role of Pharmacokinetics in the Development of Medicinal Products in the Pediatric population. 2007. <http://www.ema.europa.eu/ema>.

4. CFDA: 化学药物临床药代动力学研究技术指导原则;2005 年 3 月发布; <http://www.sfda.gov.cn>.

5. CFDA: 化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导

原则；2005 年 3 月发布；<http://www.sfda.gov.cn>.

6. CFDA/CDE（国外指导原则）：群体药代动力学研究技术指导原则；FDA 于 1999 年 2 月发布；<http://www.cde.org.cn>.

7. CFDA：药物临床试验伦理审查工作指导原则；2010 年 11 月发布；<http://www.sfda.gov.cn>.

8. CFDA：药物临床试验生物样本分析实验室管理指南（试行）；2011 年 12 月发布；<http://www.sfda.gov.cn>.

9. CFDA：药物临床试验质量管理规范（GCP）；2003 年发布；<http://www.sfda.gov.cn>.

10. 李家泰主编. 临床药理学（第 3 版）. 北京：人民卫生出版社，2007:668-675.