

国家药监局药审中心关于发布《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》的通告

(2021 年第 58 号)

发布日期：20211229

临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究是创新药早期临床研究的重要内容，为支持药物临床安全有效剂量探索、确定给药方案等提供重要依据。原国家食品药品监督管理局于 2005 年发布的《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》涉及相关内容，但距今已有 16 年，为满足当前创新药研发的需要，药审中心组织制定了《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》（见附件）。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9 号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。上述 2005 年版指导原则如有与本指导原则不一致之处，以本指导原则为准。

特此通告。

附件：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

国家药监局药审中心
2021 年 12 月 22 日

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

2021 年 12 月

目 录

一、前言.....	1
二、总体考虑.....	1
(一) 单次给药剂量递增药代动力学研究.....	2
(二) 多次给药剂量递增药代动力学研究.....	3
(三) 代谢产物的药代动力学研究	3
(四) 药代动力学/药效动力学研究	4
三、研究设计.....	4
(一) 受试人群.....	5
(二) 样本量.....	6
(三) 剂量选择.....	6
(四) 采样设计.....	8
(五) 检测物质.....	9
(六) 其他考虑.....	9
四、数据分析.....	13
(一) 药代动力学参数的估算	13
(二) 剂量-暴露-效应关系分析.....	13
(三) 多个研究数据的汇总分析	14
(四) 其他.....	14
五、研究报告.....	14
六、参考文献.....	15

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

一、前言

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

本指导原则旨在对化学药创新药临床研发起始阶段的以经典 PK 方法开展的单次和多次给药剂量递增 PK 研究给出建议。

本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识。随着科学技术的发展，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技术指导原则。

二、总体考虑

单次给药剂量递增和多次给药剂量递增 PK 研究以及药物代谢产物 PK 研究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剂量和给药方式的确定等提供重要依据。一般认为，PK 研究应在较宽剂量范围内进行，以充分了解剂量-暴露-效应关系。

（一）单次给药剂量递增药代动力学研究

单次给药剂量递增 PK 研究的目的是了解药物和/或代谢产物在人体内的 PK 特征、获得药物在人体内单次给药的 PK 参数、探索剂量-暴露比例关系等。

单次给药剂量递增 PK 研究设计应考虑所有可用的非临床信息、临床研究数据以及类似作用机制药物的相关信息。单次给药剂量递增 PK 研究通常嵌套在耐受性研究中开展，鼓励在耐受性研究的每个剂量组中开展 PK 研究。

应谨慎进行研究方案设计，保障受试者安全。通常应根据预期与人类最相关的动物种属的药理学机制、体内/体外 PK 特征以及毒代研究的结果，进行人体暴露量的预测并换算成相应的人体剂量。

单次给药剂量递增 PK 研究的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范围，同时考察暴露量与安全性和耐受性的相关性。根据非临床研究结果，可将预估药理学活性剂量（Pharmacologically Active Dose, PAD）和/或治疗剂量（Anticipated Therapeutic Dose, ATD）范围作为设置 PK 研究范围的参考。

应特别注意预估人体起始剂量的暴露量以及剂量递增至预设最高剂量时的暴露量。单次给药剂量递增 PK 研究的起始剂量设计通常考虑探索具有药理学活性暴露量水平的较低剂量，通常等于或大于首次人体耐受性研究的起始剂量，

以预先设定的剂量递增规则进行递增，直至达到预先设定的最高剂量。

（二）多次给药剂量递增药代动力学研究

多次给药剂量递增 PK 研究在单次给药剂量递增 PK 研究的基础上开展，其目的包括研究连续多次给药 PK 特征，了解药物蓄积、波动程度，PK 参数（如清除率）随给药持续时间的变化等特征，为后续临床研究给药方案包括给药剂量、给药间隔和给药持续时间的制定等提供依据。

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

从安全性角度考虑，多次给药剂量递增 PK 研究的最大预期稳态暴露量（ $C_{max,ss}$ 和 $AUC_{0-\tau}$ ）通常不应超过已完成的单次给药剂量递增 PK 研究的最大暴露量。如果已完成的多次给药研究数据显示安全性良好，且需要继续探索有效剂量范围时，在充分考虑和做好处置预期和非预期风险的前提下，可以考虑探索更高的暴露水平。

（三）代谢产物的药代动力学研究

药物代谢产物可能具有明显的药理活性或毒性作用，或作为酶抑制剂而使药物的作用时间延长或作用增强，或通过竞争血浆和组织的结合部位而影响药物的处置过程。如果非

临床研究结果表明代谢产物可能对安全性和有效性产生影响，则在单次/多次给药剂量递增 PK 研究时，建议同时进行主要代谢产物的 PK 研究。开展代谢产物的 PK 研究有利于了解药物在人体内的生物转化特征，为后期开展物质平衡研究提供必要数据。

（四）药代动力学/药效动力学研究

基于早期生物标志物的暴露-效应关系研究和分析可以指导后期临床研究给药方案的选择和优化。建议在适合条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物标志物的变化时，尽可能在单次和多次给药剂量递增 PK 研究中收集药效学（Pharmacodynamics, PD）指标数据，有助于尽早建立药物的剂量-暴露-效应关系，为后期临床研究设计提供依据。

三、研究设计

单次和多次给药剂量递增 PK 研究设计应能实现信息获取的最优化，尽量减少将受试者暴露于无意义的研究剂量下，同时还应基于受试者安全保护考虑优化研究设计，避免不必要的风险暴露。研究设计应基于已有非临床和同类药物的安全性、有效性信息等，重点考虑以下内容：受试人群；给药途径；起始剂量、最大剂量/暴露量、剂量递增方式；最长给药持续时间、给药速度/频率；同一个剂量组中受试者给药间隔时间；风险控制计划；进入下一个剂量组或下一项研究前

需要评估的内容；每个剂量组的样本量；多次给药的蓄积情况；采样设计；安全性和/或药效作用的评估指标、评估方法和评估频率等。

（一）受试人群

应根据研究目的选择受试人群。单次和多次给药剂量递增 PK 研究一般选择健康成年受试者，以尽量减少其他因素对 PK 结果的干扰。

有时为了及早探索药物的疗效，获得 PK/PD 相关性，为后续研究提供关键依据，可选择患者开展研究。当基于安全性及伦理学考虑（如抗肿瘤药物）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究时，可在患者中开展 PK 研究。

在选择受试人群时，应考虑的特特定临床因素，包括但不限于：

1. 可预估的药物相关毒性/风险是否支持纳入健康受试者；
2. 健康受试者和目标患者中靶标的差异性；
3. 患者群体可能有更高的 PK、PD 或安全性变异；
4. 目标患者群体与健康受试者之间在 PK、PD、安全性方面的潜在差异；
5. 与受试者生活方式（如吸烟、饮酒或吸毒等）可能相关的相互作用；

6. 患者使用可能影响 PK 或 PD 特性、产生不良反应和/或难以解释结果的伴随用药;
7. 患者从其他药物或干预措施中存在获益的可能性;
8. 研究药物的预期治疗窗口;
9. 与人群特征相关的因素, 包括年龄、性别、体重、种族、基因型、肝/肾功能不全等。

涉及健康受试者的研究, 纳入和排除标准应考虑一系列生命体征、心电图、实验室检查和临床观察与评估等, 通常这些指标均应在正常范围内或超出正常范围但无临床意义。

(二) 样本量

样本量与 PK 和/或 PD 参数的变异(如代谢酶引起的变异)及研究目的相关。样本量的大小也将影响获得的 PK 和/或 PD 参数的准确性。每剂量组的样本量应预先定义, 并在研究方案中具体阐述设定依据。

PK 和/或 PD 参数的变异主要来源于药物自身因素、受试者因素(基因多态性、性别差异、种族差异、生理情况、病理因素等)、临床研究的质量控制、研究指标的测试等。

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

(三) 剂量选择

剂量选择可以结合耐受性研究的剂量设计综合考虑。

单次和多次给药剂量递增 PK 研究中，应在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剂量/暴露量的最大增加倍数，以及将要评估的最大组数。剂量选择应考虑预估的暴露量、潜在不良反应、潜在 PD 效应。相邻剂量组的剂量增量应以非临床研究或临床研究中确定的剂量/暴露-效应（有效性和安全性）关系为指导，考虑剂量/暴露-效应（有效性和安全性）曲线的陡度和这些关系预估的不确定性。

如果研究中出现新的临床数据显示与非临床或模型模拟数据有实质性差异，则可能需要调整计划的剂量水平。计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度等方面的因素。如果已获得的数据表明暴露水平接近或已达平台期，则在确定剂量递增步骤时应考虑这一点。对于剂量-暴露量可能超线性增加的药物，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增 PK 研究的后期，以保障受试者安全。

在首次人体研究设计时，需充分结合非临床研究数据（动物和分子水平等）预设最大暴露量水平。后续研究设计应充分考虑已获得的人体 PK、PD、安全性等研究数据。

应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理性。适当时，还应考虑靶标饱和度，预估达到完全抑制或激活靶标情况下的最大暴露量。在某些情况下，如

在无法充分检测暴露量的研究中，有必要预设最大剂量。在包括患者在内的研究部分，如果前期已确定最大耐受剂量（Maximum Tolerated Dose, MTD），一般不得超过 MTD。在确定剂量范围时，应始终考虑预估的治疗/临床相关剂量（暴露量）和获益/风险平衡。

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

（四）采样设计

通常结合非临床研究结果、预测的和/或已获得的人体 PK 数据以及制剂特性确定合理的采样时间，应包含吸收、分布、消除相，以保证完整描述药物在人体内的 PK 特征。研究设计应考虑饮食、时辰以及其他因素的干扰。

一般而言，多次给药剂量递增 PK 研究应至少采集 3 个谷浓度数据，以确定是否达稳态。根据研究目的，可在末次给药后采集一系列血样。

如果同时收集尿液/粪便样品时，应收集用药前尿液/粪便样品及用药后不同时间段的尿液/粪便样品，应尽量包含开始排泄、排泄高峰及排泄基本结束的全过程。

鼓励在 PK 研究中检测 PD 指标，有助于建立创新药的暴露-效应关系，为探索目标剂量、给药方案和临床用药的安全有效性等提供科学合理依据。在需要测定 PD 指标时，应

根据生理和病理情况设计适当的采样点，尽量覆盖暴露-效应曲线的各个阶段。

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

（五）检测物质

PK 研究分析的对象通常为原形药。在代谢产物有活性、代谢产物水平较高或其影响药物暴露-效应关系等情形下，建议根据研究目的对代谢产物进行检测。特别应关注人体代谢产物可能不同于非临床动物研究中所确定代谢产物的情况。在设计单次和多次给药剂量递增 PK 研究方案时，还应充分考虑上述重要代谢产物的 PK 特征。

（六）其他考虑

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

1. 食物因素

食物可以通过影响胃排空、改变胃肠道蠕动、改变胃液

pH 值等方式影响药物吸收的速率与程度。部分食物中含有酶抑制剂或诱导剂，可与主要经这类酶代谢的药物产生食物-药物相互作用，尤其当该代谢酶存在基因多态性时，影响可能更为显著。

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

2. 给药方式

给药方式的选择主要基于研究药物的理化性质、生物药剂学研究数据、非临床研究数据（如注射部位刺激性、溶血实验等）、生物利用度和拟定治疗用途等。不同给药方式药物的 PK 研究考虑有所不同，如不同的注射方式和注射持续时间会影响药物暴露量和耐受性。研究药物如涉及不同的给药途径，如皮下、肌肉、静脉给药等，早期 PK 研究中应考察不同给药途径对 PK 和/或 PD 的影响。

局部给药全身吸收较少的药物，系统暴露量与疗效可能不存在量效关系，但可能与安全性相关。其 PK 研究除探索靶部位的 PK 之外，还应考察体循环中 PK 特性，探索药物体内暴露量和安全性的相关性。

3. 年龄因素

选择受试人群时，应考虑到不同年龄人群的生理因素对 PK 特征的影响。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 PK 特征不同的生理学原因和研究设计考虑。

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

儿科人群的药物代谢酶、排泄特征及转运体功能特性与成人不同时，影响药物吸收、分布、代谢和排泄过程，导致体内药物暴露量、代谢物比例、主要代谢途径在儿科人群与成人间，以及儿科人群不同年龄段内可能不同。当需要在儿科群体开展 PK 研究时，往往先在成年人中进行单次和多次给药剂量递增 PK 研究，在此基础上开展儿科人群研究。

4. 性别因素

如果研究药物仅适用一种性别时，可以在单一性别中开展 PK 研究，否则原则上建议 PK 研究包括两种性别。

5. 基因多态性因素

如果非临床数据和前期临床研究数据提示人体基因多态性因素可能影响 PK 特征，如体外研究数据预测体内单一基因多态酶清除药物的比例>50%，或前期体内研究中证实了

显著的多态性效应（如>25%原形药物被基因多态酶清除），建议在 PK 研究中考虑基因多态性因素对 PK 特征的影响。

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

6. 伴随用药的因素

如果采用患者开展单次和多次给药剂量递增 PK 研究，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，有可能改变研究药物的体内 PK 特征，在研究设计和数据分析时应考虑这些相关因素。应在方案中排除可能导致与研究药物相互作用的伴随药物。

7. 制剂因素

PK 研究结果与制剂有关，如果后期对早期临床研究所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桥接数据，以便能够合理使用早期临床研究中获得的 PK 研究数据。

8. 疾病状态因素

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

四、数据分析

（一）药代动力学参数的估算

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

应有效整合各项研究数据，选择科学合理的数据处理及统计方法。如用计算机处理数据，应注明所用程序的名称、版本和来源，并对其可靠性进行确认。根据研究中获得的各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受试者的平均药时曲线，通过计算药物的主要 PK 参数，全面反映药物在人体内吸收、分布和消除特征。

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

多次给药剂量递增 PK 研究除上述参数外，还包括 $C_{min,ss}$ 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{av,ss}$ 、 $AUC_{0-\tau}$ 及稳态波动系数（DF）、蓄积因子等。每个 PK 参数应根据数据分布提供算数均值、标准差、变异度、几何均值、最大值、最小值等。对于 T_{max} ，应提供中位数和范围。应根据具体情况提供相应 PK 参数的研究结果。

（二）剂量-暴露-效应关系分析

可使用剂量-PK 暴露参数散点图和描述性统计分析等方

法比较不同剂量组给药时，PK 暴露参数值随剂量的变化规律；考虑到主要的 PK 暴露参数呈现对数正态分布，建议使用幂指数模型（Power Model）等方法对获得的 PK 暴露参数进行剂量-暴露比例关系分析。

如果研究中考察了 PD 指标，还应进行暴露-效应关系研究和分析。

（三）多个研究数据的汇总分析

当存在多个临床 PK 研究时，可对这些研究数据进行汇总分析，此时需考虑不同研究的受试人群、给药方案、研究药物剂型、采样设计和样品分析方法等设计要素的异同问题。

（四）其他

根据研究设计和数据情况，进行其他探索性分析。

五、研究报告

研究报告应提供临床研究关键设计考虑如受试人群选择、样本量、剂量和预估暴露量水平（如有）的设计依据。研究报告和附录中应提供受试者个体和平均的血药浓度、药时曲线图（包括半对数图）、PK 参数等，并分析剂量-暴露比例关系。如果研究中采集了 PD 指标，应进行适当的 PK/PD 相关性分析，或者适当情况下，PK/PD 分析作为单独的分析报告。

在研究数据充分的情况下，可针对以下一个或多个可能影响 PK 的相关因素进行分析，如年龄、性别、种族、体重、

肝/肾功能不全、基因多态性、饮食影响、药物相互作用等。

研究报告应能实现研究目的，能对创新药的人体内 PK 特征进行初步总结，分析剂量-暴露比例关系、药物体内蓄积情况和暴露-效应等，为后续临床研究提供参考依据。

六、参考文献

1. 国家药品监督管理局.《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》.2005.
2. 国家药品监督管理局.《创新药临床药理学研究技术指导原则》.2021.
3. European Medicines Agency. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products, EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1/, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 20 July 2017.
4. European Medicines Agency. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products, EMA/ CHMP/37646/2009 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 12 December 2011.
5. 国家药品监督管理局.中国药典《9012 生物样品定量分析方法验证指导原则》.2020.