

国家药监局药审中心关于发布《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》的通告（2023年第24号）

发布日期：20230328

为指导企业提高儿科人群药物研发效率，药审中心组织制定了《生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则》（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。

特此通告。

附件：生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则

国家药监局药审中心

2023年3月27日

生理药代动力学模型在儿科人群药物研 发中应用的技术指导原则

2022 年 11 月

目 录

一、概述.....	1
二、研发应用.....	2
(一) 剂量探索	2
(二) 给药方案优化	3
(三) 剂型开发	3
(四) 药物相互作用	3
(五) 药物组织分布	4
三、模型实施与评价.....	4
(一) 数据来源	4
(二) 建模	5
(三) 稳健性评价	5
(四) 风险控制	6
四、研究报告.....	6
参考文献.....	7

生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中应用的技术指导原则

一、概述

生理药代动力学（Physiologically based pharmacokinetic, PBPK）模型通过整合生理特征、群体特征、药物活性成分以及制剂特征等进行建模，从机制角度描述药物的药代动力学（Pharmacokinetic, PK）行为，并支持药效动力学（Pharmacodynamic, PD）的预测。PBPK 模型是儿科人群药物研发常用的定量分析方法之一，通过建模与模拟对生理学、药理学以及疾病过程等信息进行定量分析，提供“证据基础”，指导儿科药物研发的决策，提高研发效率。

PBPK 模型具有一定的预测性和探索性，可以帮助解决儿科人群临床试验所面临的部分困难，并对药物研发中的决策和方向制定提供指导性意见，同时可为药物说明书中儿科人群用法用量的撰写提供依据。

儿科人群 PBPK 模型与成人 PBPK 模型的建立及要求是一致的。由于儿科人群数据的可及性问题，儿科人群 PBPK 模型一般是建立在成人数据的基础上，根据儿科人群的特征，通过对生理相关参数进行调整，使模型适用于儿科人群。

作为一种机制性模型，PBPK 模型通过总结已有知识和数据，联合一个或多个相关联模型分析的证据，帮助综合分

析决策，在应用中需关注模型的循环更新。目前对于儿童生长发育及生理病理特征的了解尚处于积累阶段，儿童相关的临床前和临床数据相对有限，故鼓励在儿科人群药物研发过程中收集积累发育相关生理数据，以促进中国儿科人群药物的开发与研究。

本指导原则旨在对儿科人群药物研发过程中 **PBPK** 模型的构建、评价和应用给出一般性建议，仅代表药品监管部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着科学研究的进展，部分内容将不断完善与更新。应用本指导原则时，可同时参考人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）和我国已发布的其它相关技术指导原则。

二、研发应用

与成人临床试验相比，儿科人群临床试验在伦理学、试验设计、临床操作等诸多方面具有特殊性，临床试验的开展存在一定的困难。药物研发过程中，通常根据疾病、发育、药物暴露和效应等特点，将儿科人群分为不同的亚组，不同亚组的试验设计是儿科药物研发中的难点。**PBPK** 模型通过对 **PK** 的预测可以为临床试验设计提供依据，如剂量选择、临床试验的疗程确定、采样点分布、儿科剂型开发等。

（一）剂量探索

对于儿科人群剂量的选择和外推应尽可能基于所有可用的 **PK** 信息和多种定量药理学方法（如 **PopPK** 等）的预测

结果。**PBPK** 模型一般需要经较大年龄儿童数据验证和优化后方可用于预测较小年龄儿童的剂量。由于年龄相关的生理参数、关键酶和转运蛋白的个体发育以及疾病对药物 **PK** 的影响尚存在不确定性，基于 **PBPK** 模型的儿科剂量预测应更加谨慎。例如对于新生儿或婴幼儿，由于其生理参数不确定性比较大，因此在探索该年龄层人群的剂量时，鼓励使用合理的临床前数据作为补充，进而对剂量进行预测。

（二）给药方案优化

对于已上市药物或已有较充分数据的药物，基于预设的安全有效暴露，**PBPK** 模型可提供给药剂量、给药间隔、首次加倍或首次减半等给药方案。对于肝肾功能不全患者的用药剂量调整也有一定价值。

（三）剂型开发

为满足儿科人群临床需求，鼓励开发适合儿科人群使用的剂型。儿科人群的生理因素差异通常会导致其对药物的吸收和处置与成人有较大的差异，可通过 **PBPK** 模型来预测儿科人群的 **PK** 特征。在数据充分的情况下，可避免在儿科人群开展不必要的临床试验。

（四）药物相互作用

儿科人群代谢酶和转运体与成人的差异可能会导致药物相互作用与成人有较大的差异。**PBPK** 模型可以通过整合发育相关的因素，为预测儿科人群中的药物相互作用提供依

据。

（五）药物组织分布

血药浓度不能充分表征药物的组织分布特征时，PBPK 模型可以预测目标器官和组织内的药物浓度，为安全性（是否超过安全暴露界值）或有效性（不低于有效暴露水平）的估计提供参考。

三、模型实施与评价

PBPK 模型的实施与评价需按照《模型引导的药物研发技术指导原则》的要求：注意数据来源的真实性和可靠性，基于研究目的制定分析计划，基于科学合理的假设建立模型，并对模型可靠性和稳健性进行充分评价，同时控制建模过程的质量。

（一）数据来源

数据来源包括系统特异性参数、药物特异性参数等。相比成人 PBPK 模型，儿科人群的建模数据较少、变异较大，为了建立稳健的模型，应充分利用多来源数据。

系统特异性参数是与人体有关的参数，例如解剖参数、器官血流、组织组成、酶和转运蛋白的丰度等。儿科人群 PBPK 模型应说明体重、器官成熟度和其他潜在因素的影响，解释成人与儿科人群的生理参数数据来源的合理性。

药物特异性参数包括药物理化性质、体外和体内溶出、吸收及处置药代动力学参数。应尽量收集其他年龄组（如大

龄儿童和成人)的已知 PK 信息以及同类药或同靶点药的 PK 数据。

若用于建模的参数来源于不同种族时,应注意种族差异对建模的影响。

(二) 建模

儿科人群 PBPK 模型的建模要求与其它定量药理学模型一致。通常其建模策略是将成人 PBPK 模型中与个体发育学相关的系统参数进行调整,转化为儿科人群 PBPK 模型,或通过调整系统参数建立不同年龄层儿科人群的 PBPK 模型。

当具有一定数量儿科数据并且只关注特定器官药物浓度时,可在房室模型的架构中纳入部分生理参数简化 PBPK 模型,对系统特定器官的 PK 特征进行模拟,称为半 PBPK (Semi-PBPK) 法。依据成人的暴露量调整儿童剂量可能会因未额外考虑 PD 差异而降低准确性,此时研究者可建立 PBPK 和 PK/PD 相结合的 PBPK/PD 模型,整合 PK/PD 定量关系,并可利用 PBPK 模型预测的暴露量信息预测 PD 特征,以更准确地支持儿科人群剂量优化。

(三) 稳健性评价

模型应进行全面验证以支持其在决策中应用的可靠性。PBPK 模型的稳健性可以通过敏感性分析来评估。应对模型关键参数(即可能对结果产生显著影响的参数)或不确定参数进行敏感性分析。验证时尽量采用实测数据或敏感探针药

物数据反推进行，也可以采用“极值法”理解参数的影响趋势。

（四）风险控制

PBPK 模型作为一种机制性模型，其预测结果的准确性依赖于当前科学认知水平以及数据的可靠性等，一般在使用该模型时，应充分评估风险，制定相应的风险控制措施。

在儿科药物研发中使用 PBPK 模型，通常经成人数据验证和优化后方可用于预测儿科人群 PK 行为，或经较大年龄儿童数据验证和优化后方可用于预测较小年龄儿童的 PK 行为。目前，对儿科人群生长发育及生理病理特征的了解尚处于积累阶段，如果临床前和临床数据相对有限，模型的不确定性会产生风险，此时基于 PBPK 模型设计的儿科人群临床试验应有相应的风险控制措施。

四、研究报告

PBPK 模型通常在儿科药物研发过程中应用。在与监管部门沟通交流时，常作为支持决策的依据，此时建议提交完整报告。在药物注册上市时，如 PBPK 模型作为关键支持性数据，建议提交完整报告，如未对研发决策产生决定性影响，可提交简要综述进行说明。完整报告撰写应符合《模型引导的药物研发技术指导原则》的要求。

参考文献

1. EMA. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. 2018.
2. FDA. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Format and Content Guidance for Industry. 2018.
3. FDA. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug Product Development, Manufacturing Changes, and Controls Guidance for Industry. 2020.