

国家药监局药审中心关于发布《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则（试行）》的通告（2021 年第 69 号）

发布日期：20220106

肾功能不全患者药代动力学研究通常是创新药临床药理学研究的内容之一，研究结果是支持相应人群调整用法用量等问题决策的科学依据。为提示申办者相关研究的总体考虑和数据分析等问题，药审中心组织制定了《肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则（试行）》（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。此前发布的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：肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心

2021 年 12 月 29 日

**肾功能不全患者药代动力学研究
技术指导原则
(试行)**

2021 年 12 月

目 录

一、前言	1
二、基本考虑	2
(一) 肾功能的测定	2
(二) 是否需开展肾功能不全研究的考虑	4
(三) 研究时机的考虑	6
三、研究设计	7
(一) 完整 PK 研究的设计	7
1. 研究人群	7
2. 样本量	9
3. 给药方法	9
4. 样品采集及检测分析	10
(二) 简化 PK 研究的考虑	10
(三) 在 II 期或 III 期研究中评估肾功能不全对药物 PK 的影响	11
(四) 接受透析疗法患者的研究考虑	12
1. 间歇性透析疗法	12
2. 持续性透析疗法	13
3. 腹膜透析标准化方案	14
4. 样品采集和数据分析	14
(五) 药效学评估	15

四、数据分析	15
(一) 估算 PK 参数	16
(二) 建立肾功能和 PK 参数关系的数学模型	16
(三) 提供肾功能不全患者的用法用量建议	17
五、申报资料	18
六、说明书	19
七、参考文献	20

肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则

一、前言

药物可通过多种机制从体内清除。多数药物通过以下一种或多种途径联合清除，包括小肠代谢和转运，肝脏代谢和转运，以及肾脏清除等。肾功能不全时，肾小球滤过、肾小管主动分泌与被动重吸收均可能受到影响，从而导致肾脏清除减少，通常肾清除率受影响的程度与肾脏疾病的严重程度相关。若药物主要通过肾排泄清除，肾功能不全（Impaired Renal Function）可能会导致其药代动力学（Pharmacokinetics, PK）发生一定程度地改变，也可能对临床用药安全性和有效性产生影响。因此，与肾功能正常的患者相比，肾功能不全患者可能需要调整用法用量。

药物在肾功能不全患者体内的 PK 变化多为药物和/或代谢产物的肾脏排泄减少或减慢导致，此外，还与药物吸收、血浆蛋白结合、跨膜转运、组织分布等的改变有关。研究显示，肾功能不全可改变某些药物在肝脏和肠道中的代谢和转运途径，这些变化在肾功能严重受损的患者中尤为突出，即使药物清除的主要途径不是肾排泄时也可能观察到这些变化。

基于上述考虑，对于大多数可能应用于肾功能不全患者的药物，建议评估其在肾功能不全患者体内的 PK 特征，以

提供合理的用法用量建议。用法用量的建议通常需基于肾功能不全时药物暴露的变化程度，以及暴露-效应关系（包括有效性和安全性）来制定。

肾功能不全患者 PK 研究结果可以为支持创新药上市的关键临床研究的受试人群选择提供依据。肾功能不全患者 PK 研究、暴露-效应关系研究以及支持上市的关键临床研究的受试人群等将影响创新药申报上市和获批说明书中的适应症人群是否可包含相应人群以及用法用量等问题。

本指导原则旨在为创新药研发过程中开展肾功能不全患者 PK 研究提供建议和考虑要点，以期相应人群是否需要调整用法用量提供研究数据。

二、基本考虑

（一）肾功能的测定

目前有多种评估肾功能的方法。通常使用外源性标记物（如菊粉、异烟酰胺、EDTA、二乙三胺五乙酸和碘海醇）测定肾小球滤过率（GFR），此方法比公式估算更为准确。也可采用特定时间尿液样品测得的肌酐清除率（ CL_{Cr} ）评估肾功能。

但上述方法均非临床实践中常规使用的方法，使用公认的基于血清肌酐及血清胱抑素 C 的公式估算肾功能更具实用性。在当前临床实践中，公式估算的 GFR（eGFR）应用广泛，包括在成人人群使用 Cockcroft-Gault(C-G)公式估算 CL_{Cr} 。目

前常用的估计 eGFR 的方法有慢性肾脏疾病流行病学合作组（CKD-EPI）公式和肾脏病膳食改良试验（MDRD）公式。

临床实践中，eGFR 经人体表面积（BSA）值 1.73 m^2 校正，以 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 为单位表示。临床上对于肾脏疾病的诊断和治疗效果评估，以及对肾功能不全程度的分类，通常基于 BSA 校正的 eGFR（以 $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 为单位）。但肾脏清除能力与绝对 GFR 相关。即，药物的肾清除率与个体 GFR（以 mL/min 表示）成正比，而不与 BSA 校正的 GFR 成正比。因此，剂量建议应基于绝对 GFR（以 mL/min 表示），而非基于标准化为 1.73 m^2 的 eGFR。当需要进行个体化给药时，需将校正后 eGFR 乘以患者的 BSA，然后除以 1.73。

肾功能不全患者 PK 研究中，可使用外源性标记物准确测量 GFR，也可考虑使用公式估算 GFR 的方法评估受试者的肾功能。鉴于不同方法各有利弊，其他临床上广泛接受的方法，经评估后亦可考虑采用。建议基于研究目的和临床需求合理选择肾功能测定方法。

在儿科患者中，也可测量或估算肾功能。在两岁以下的儿科患者中，需要考虑成熟度、胎龄及其他因素的影响。当前多使用 Schwartz 公式估算儿科 GFR，但该公式被认为会高估新生儿 GFR，研究者需关注其适用性。

表 1 Schwartz 公式（0-16 岁）

Schwartz 公式 (0-16 岁)	$CL_{Cr}(mL/min/1.73m^2) = \frac{k \times \text{身高}}{\text{血清肌酐}}$ 或 $CL_{Cr}(mL/min) = \frac{k \times \text{身高}}{\text{血清肌酐}} \times \left(\frac{\text{体重}}{70}\right)^{0.75}$ 早产儿~1岁，k=0.33；足月儿~1岁，k=0.43；儿童，k=0.55；青少年女孩，k=0.55；青少年男孩，k=0.70； 身高（cm）；体重（kg）；血清肌酐（mg/dL）
---------------------------------	--

本指导原则中的肾功能计算公式仅供研究者参考，随着科学技术不断进展，可采用临床实践中公认的方法测定肾功能，并提供科学考虑和相应依据。

（二）是否需开展肾功能不全研究的考虑

本指导原则中的独立 PK 研究是指具有密集采血的、良好试验设计的 PK 研究,包括本指导原则中述及的完整 PK 研究和简化 PK 研究。

若研究药物和/或活性代谢产物主要经肾排泄（例如尿排泄分数（fe）大于等于 0.3），在肾功能不全不同分级的患者中进行独立 PK 研究，相应的研究结果将支持在肾功能不全不同分级患者中的用法用量。一般来说，分子量小于 69 kDa 的治疗性蛋白质和肽类药物在肾功能不全患者中肾清除率会降低，因此，建议考虑在肾功能不全患者中进行分子量小于 69 kDa 的治疗性蛋白质和肽类药物的 PK 研究。

对于主要经过非肾途径清除的药物，探讨肾功能不全对 PK 的影响通常也很重要。此时，对于肾功能不全患者可能会使用的上述非肾途径清除的药物，可考虑开展简化 PK 研究。

符合下列情形时，通常无需进行独立 PK 研究，包括但不限于：

1. 主要通过肺清除的气态或者挥发性药物和/或活性代谢产物；
2. 仅需单次/偶尔给药的药物，并且药物和/或主要活性代谢产物的清除时间延长不会造成安全性风险；
3. 分子量大于 69 kDa 的治疗性蛋白质药物，但对抗体偶联药物或其他与小分子偶联的大分子蛋白可能需要特殊考虑；
4. 全身吸收有限的局部作用药物（例如局部用药）；
5. 主要通过肝清除的药物，并且安全性数据显示即使明显增加药物暴露量也无需调整用法用量；
6. 主要通过肝清除的药物且由肾功能不全可能导致的药物暴露增加可在临床实践中进行处理，例如某些药物可通过监测与有效性和/或安全性相关的标志物进行剂量滴定。

上述情形是否需要采用群体药代动力学等其他方法开展研究视具体情况具体分析。

若药物可能用于肾病末期（ESRD）并需进行透析的患者，

则需在透析和非透析情况下进行 PK 研究，以确定透析对药物及其可能的活性代谢产物清除产生的影响。透析疗法有可能去除大部分药物和/或活性代谢产物，从而导致临床暴露量的明显变化。在此情形下需要调整用法用量，例如透析后补充剂量。在透析患者中开展研究时，需关注不同透析疗法间的差异。若透析疗法不大可能导致药物或其活性代谢产物清除的明显差异，例如，当研究药物具有以下特征时：研究药物具有通过透析无法清除的分子量、研究药物具有不受肾功能不全影响的高血浆蛋白结合率等，则可考虑不开展透析疗法的独立 PK 研究。

（三）研究时机的考虑

在包含目标适应症人群的关键临床研究中，可考察特定用法用量下药物的安全性和有效性。通常情况下，重度肾功能不全患者会被排除在关键临床研究受试人群之外。

若预期药物的目标适应症人群包括相对较大比例的肾功能不全患者，且当这些患者可能需要特定的治疗方案建议时，获得肾功能不全患者的有效性和安全性数据可能具有较高的临床价值。当预期肾功能不全患者的暴露-效应关系可能发生改变时，这些数据更为重要。建议在药物的早期研发过程中评估肾功能不全对药物 PK 的影响，其目的是通过前瞻性的研究进行适当的剂量调整，以使肾功能不全患者可以被纳入关键临床研究中。早期初步评估可基于 I 期和/或 II 期研

究获得的数据，也可采用建模与模拟策略（例如，基于生理学的药代动力学模型）开展研究，这些研究有助于后续肾功能不全患者 PK 研究的设计以及在关键临床研究中纳入肾功能不全患者，以获得拟建议用法用量在肾功能不全患者中的临床使用数据和经验。

对于无需进行独立 PK 研究但不排除可能需要开展群体药代动力学方法的其他研究的情况，可视具体情况进行综合考虑。

三、研究设计

肾功能不全患者 PK 研究旨在评估肾功能不全对药物 PK 的影响，并根据暴露-效应关系评估是否需要调整用法用量。可根据药物特性和目标适应症人群特征等信息，通过多种方式开展研究。

（一）完整 PK 研究的设计

1. 研究人群

为充分研究肾功能不全对研究药物 PK 特征的影响，纳入的受试者通常应包括正常肾功能和肾功能不全不同分级（基于 GFR 评估）的受试者，其中肾功能不全受试者应为患有慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease, CKD，存在任何肾损伤的指标或 GFR 小于 60 mL/min 持续 3 个月以上）和/或具有稳定肾功能的个体。肾功能不全受试者应保持血流动力学稳定。

临床实践中常用的肾小球滤过率的分级见下表 2。

表 2 肾小球滤过率的分级^a

分级	说明	肾小球滤过率功能指数 (mL/min)
1	对照（正常肾功能）	≥ 90，且 < 130
2	轻度下降	60~89
3	中度下降 ^b	30~59
4	重度下降	15~29
5	终末期肾功能衰竭 ^c	<15 未进行透析
		<15 需要透析

^a: eGFR: 统一以根据估算公式估算GFR为分级标准，以mL/min表示。将mL/min/1.73 m²转换为mL/min乘以使用适当公式计算得出的个人BSA，然后除以1.73。公式如下：

$$\text{绝对eGFR} = \frac{\text{EPI或MDRD计算出的eGFR} \times \text{BSA}}{1.73}$$

^b: 根据临床实际情况和研究具体需求，有时可以考虑在中度肾功能不全患者中再按照eGFR分为两组（45~59 mL/min和30~44 mL/min）开展研究。

^c: 肾衰竭: 这种分级是为了进行专门的肾功能损伤研究，不应用于对肾脏疾病进行分级。

为评估肾功能不全对宽治疗窗药物 PK 的影响，可考虑根据 ≥ 60 mL/min(正常或者轻度肾功能不全)、15~59 mL/min（中度~重度肾功能不全）、< 15 mL/min 或需要透析的患者在非透析日的分类，对受试者进行分层。

其他可能影响药物 PK 的因素在肾功能不全组与对照组需保持一致，同时，不应纳入服用可能影响药物 PK 的合并用药的受试者。

因目标适应症人群本身可能会具有一些影响药物 PK 特征的因素，理想情况下，对照组为目标适应症的代表性群体，此时，对照组可以不是表 2 中所定义的肾功能正常的患者。

2. 样本量

每个肾功能不全级别组的受试者人数应足以获得可靠的 PK 参数，需提交样本量估算方法和结果，并提供样本量估算时主要参数设定的依据。样本量估算时，需关注 PK 参数变异度在健康人和患者中可能有所不同。

3. 给药方法

当在目标适应症人群中进行的研究结果显示，药物和/或主要活性代谢产物呈现线性和非时间依赖性 PK 特征时，可考虑进行单次给药研究；当表现为非线性或者时间依赖性 PK 特征时，需要进行多次给药研究。可根据前期研究估计的肾功能不全患者的药物和/或主要活性代谢产物的 PK 特征，评估和选择最佳用法用量。

一般在单次给药研究中，考虑到药物的峰浓度受肾功能的影响较小，不同分级肾功能不全受试者可给予相同的给药剂量，也可考虑根据前期研究数据给予不同剂量，并提供剂量选择依据。

在多次给药研究中，通常需要足够长的给药周期来达到稳态。可考虑采用负荷剂量的策略以缩短达到稳态的时间，尤其是消除半衰期明显较长的情况。在多次给药研究中，为

减少药物及其代谢产物的蓄积，可考虑降低剂量或减少给药频率的研究设计。

4. 样品采集及检测分析

应对血液（例如血浆、血清或全血）样品、尿液样品中的原形药物和/或拟考察的主要代谢产物进行检测分析。血液样品和尿液样品的采集频率和时间应合理设计，以能够准确评估原形药物和/或主要代谢产物的相关 PK 参数。

在肾功能不全患者中，药物血浆蛋白结合率常会发生改变。对于全身起作用的药物及其活性代谢产物，药物转运到作用部位的速率和程度取决于血中的游离药物浓度。当药物的蛋白结合率表现为浓度依赖、和/或受代谢产物或其他随时间变化的因素影响等情形时，在测定总药物浓度的同时，建议尽可能测定每个血样样品中的游离药物浓度；其他情形下，可从每例患者中选取有限数量甚至一个血浆样品来测定游离药物浓度。对于血浆蛋白结合程度相对较低的药物及其代谢产物（例如结合程度少于 80 %），肾功能不全对药物血浆蛋白结合率的影响相对较小，在此情形下可考虑采用药物在血中的总浓度来描述其 PK 特征。

（二）简化 PK 研究的考虑

对于主要通过非肾途径清除，但可能用于肾功能不全患者的研究药物，可采用简化 PK 研究设计，考察是否需进行用法用量调整。

简化 PK 研究通常首先考察重度肾功能不全（eGFR: 15~29 mL/min）时对药物 PK 的影响。若简化 PK 研究结果显示，重度肾功能不全不明显改变药物的 PK 特征，可考虑不开展进一步的独立 PK 研究；若简化 PK 研究表明，研究药物在重度肾功能不全的受试者中，其 PK 特征的改变具有临床相关影响，则无法排除其他肾功能不全分级患者的临床风险，应进一步评估其他肾功能分级水平（例如中度肾功能不全，参见表 2）对药物 PK 的影响。此类情形下，可开展完整 PK 研究，也可开展附加研究，例如在 II 期或 III 期临床试验中进行群体药代动力学研究。

（三）在 II 期或 III 期研究中评估肾功能不全对药物 PK 的影响

当采用 II 期和/或 III 期临床研究数据进行群体药代动力学分析时，需具有充足样本量的、不同分级的肾功能不全患者，并有足够的数据描述肾功能不全对药物 PK 的影响，此时需将肾功能指标作为暴露-效应关系的独立影响因素，考察肾功能对药物暴露的影响。

若样本量不充分，如重度肾功能不全患者的样本量不足时，则可能需要开展简化 PK 研究，为临床研究中未能纳入的肾功能不全人群提供合理的用法用量。

应用群体药代动力学分析或暴露-效应分析等模型化分析方法时，分析数据集中所纳入的临床研究应具有本指导原

则中完整 PK 研究的设计中所述的关键内容。建议关注以下内容：

1. 设定充足的不同分级肾功能不全受试者样本量；
2. 准确记录给药和样品采集时间；
3. 每例受试者采集足够数量的样品；
4. 在适当情形下检测游离药物浓度；
5. 在适用情形下检测原形药物和/或活性代谢产物的暴露水平；
6. 采用相同方法评估肾功能，在需汇总不同临床研究的数据时尤为重要；
7. 若开展暴露-效应关系分析，应将肾功能不全作为独立的考察因素。

有关群体药代动力学分析的其他相关要求，可参考《群体药代动力学研究技术指导原则》。

（四）接受透析疗法患者的研究考虑

在考察透析疗法对药物 PK 影响的研究中，需解决的主要问题包括：（1）是否因透析需调整用法用量；（2）若需要，如何调整；（3）与透析有关的给药时间。

1. 间歇性透析疗法

间歇性透析疗法（IHD），目前能够开展的间歇性血液透析模式有：低通量血液透析（LFHD）、高通量透析（HFD）以及血液透析滤过（HDF）。

对于 IHD 研究而言,包括透析期和非透析期(透析间期)两个阶段。每例受试者需要接受两种场景下的单次给药:(1)在透析之前给药,透析通常在给药后预期的 $T_{\max}$ 之前开始;(2)应以能反映出非透析时预期暴露的方式给药(例如在透析完成间隔一定时间后)。

IHD 通常是 ESRD 患者最常用的方法,因此通常是透析研究中最重要内容。IHD 透析对药物 PK 的影响难以外推至其他透析模式。

2. 持续性透析疗法

持续性肾脏替代治疗(CRRT)是指采用每天连续 24 h 或者接近 24h 的一种连续性血液净化疗法。常用的治疗模式包括:连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)、连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)和连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)。根据治疗目标和治疗模式特点选择合适的透析模式。

对于可能用于 CRRT 患者的重症监护药物,IHD 研究的结果可能不足以为此类患者提供剂量建议。因此,评估 CRRT 对药物 PK 的影响并给出用法用量建议非常重要。考虑到进行此类研究时的挑战(例如患者血流动力学的稳定性和获取血样的难度),在此类情形下,设计最佳采样时间对于收集相关 PK 信息尤为重要。此外,需考虑不同研究中心间 CRRT 方法的差异所造成的影响。在切实可行的情况下,为使研究

结果在 CRRT 中具有一定普适性，合理地进行设计和开展研究非常重要。单次给药研究是最可行的方法。若进行多次给药研究，则可评估患者病情变化时 CRRT 的效果。其中的一种方式选取固定的血液流速 (Q_B) 和一或两个通常规定的流出流速 (Q_E) 以获得有关的剂量信息。

3. 腹膜透析标准化方案

目前临床上维持性腹膜透析有以下几种方式：持续不卧床腹膜透析 (CAPD)、持续循环腹膜透析 (CCPD)、夜间间歇性腹膜透析 (NIPD)、自动化腹膜透析 (APD)，其中，CAPD 是目前最常选择的透析方式。

4. 样品采集和数据分析

为准确估算 ESRD 患者在非透析（或透析间期）的清除率，应谨慎设计给药剂量和采样时间，以获得药物、活性代谢产物的完整 PK 情况。

为确定透析期间的清除率，需在透析前采集血液样品并在透析期间以适当间隔从透析仪的动脉和静脉侧血流中采集样品。不同时间点记录体积并保留样品用于浓度分析。需记录血流、透析期间的透析液流速以及透析仪的生产商和型号。需对血液（进入透析仪）和透析液样品中的原形药物及其活性代谢产物浓度进行测定。需确定透析液中移除的药物总量，可采用以下公式计算透析清除率：

$$CL_D = \frac{\text{回收的量}}{AUC_{t_0-t_1}}$$

其中， t_0 为血液透析的开始时间， t_1 为血液透析的结束时间。

透析前和透析结束时的血液样品也应测定药物与血浆蛋白的结合率。需计算透析液中药物占给药剂量的比例，以评估透析病人是否需要给予补充给药。

同时，需考虑透析后因药物从周围组织中重新分布而引起浓度反弹的可能性，并确定其对药物剂量的影响。

（五）药效学评估

在适当且可行的情况下，肾功能不全的研究中需包括药效学评估。此类评估在肾功能变化导致药效学变化、而 PK 无变化（例如口服抗凝剂）时，尤为重要。药效学生物标志物的选择应科学合理。

四、数据分析

数据分析旨在评估肾功能不全患者是否需要调整用法用量，若需要，则基于肾功能的测定结果提供用法用量的调整建议。数据分析过程中，可以根据具体情况采用适宜的数据分析步骤和方法。典型的数据分析过程包括以下步骤：

1. 估算药物和/或活性代谢产物的 PK 参数；
2. 建立肾功能指标与 PK 参数间相关性的数学模型；
3. 评估在肾功能不全患者中是否需调整给药剂量和/

或给药频率。

（一）估算 PK 参数

应对血药浓度数据与尿液排泄数据进行分析，以描述和评估药物和/或活性代谢产物的 PK 参数。药物 PK 参数可包括血药浓度-时间曲线下面积（AUC）、峰浓度（ $C_{\max}$ ）、清除率（CL，静脉给药）或表观清除率（CL/F，非静脉给药）、肾脏清除率（ CL_R ）、非肾清除率（ CL_{NR} ）或表观非肾清除率（ CL_{NR}/F ）、分布容积（V）或表观分布容积（V/F）、终末半衰期（ $t_{1/2}$ ）、游离分数（fu），以及透析清除率 CL_D （如适用）等。活性代谢产物的 PK 参数可包括 AUC、 $C_{\max}$ 、 CL_R 、 $t_{1/2}$ 等。可采用非房室和/或房室分析方法进行 PK 参数估算。

（二）建立肾功能和 PK 参数关系的数学模型

该步骤旨在建立预期的肾功能（例如 CL_{Cr} 或 eGFR）与 PK 参数（例如 CL、CL/F 或 CL_R ）间相互关系的数学模型，以期在得到患者肾功能信息时可预测药物在其体内的 PK 特征。

可通过建模与模拟方法（例如群体药代动力学方法），将肾功能和 PK 参数作为连续变量考察两者间的定量相关性。这种方法通常优于在确定各组间的 PK 和暴露量差异时，将肾功能作为分类变量处理，即分为肾功能正常、轻度肾功能不全、中度肾功能不全和重度肾功能不全组。对于上述任何一种情形，均需对可能影响药物 PK 差异的基线协变量（例

如年龄、性别、体重和种族)进行评估。同时计算所选模型参数及其精密度的估算值。

(三) 提供肾功能不全患者的用法用量建议

肾功能不全患者的用法用量应基于肾功能、药物暴露、效应(有效性和安全性)之间的关系,以及可接受的药物获益风险的总体认知来确定。对于具有宽治疗窗的研究药物,基于肾功能对药物 PK 的改变,不一定需要针对肾功能不全患者调整用法用量。否则在肾功能正常人群用法用量下的效应相匹配的暴露的基础上,可根据暴露-效应关系研究,推荐肾功能不全患者的用法用量(包括给药剂量和给药频率等)。

对于肾功能不全患者,目前有多种研究方法推荐用法用量。例如对于独立的肾功能不全患者 PK 研究结果,可进行与对照组比值的描述性统计;也可使用模型模拟预测研究药物在肾功能不全患者的暴露的 90%区间与对照组暴露的 5%~95%分位数区间相似;也可首先确定无效应边界,即在一定区间内的暴露变化不足以产生临床意义。可采用建模与模拟方法来确定调整用法用量的肾功能界值,低于此界值水平时则建议给予不同用法用量,此类情形下,可不参照表 2 中预先定义的肾功能不全分级界值。

在一些情形下,采用不同的肾功能估算公式所计算得到的肾功能不全患者的推荐用法用量可能存在明显差异,需进行充分分析说明。

五、申报资料

申报资料中通常需包含肾功能不全患者 PK 研究方案、研究报告等内容。若通过群体药代动力学研究对肾功能不全患者的数据进行评估，群体药代动力学研究报告建议参考《群体药代动力学研究技术指导原则》相应要求提交。

肾功能不全患者 PK 研究方案包括所涉及的关键设计，例如人群选择、样本量、给药方法、样品采集以及数据分析等内容。需提供样本量估算时主要参数的设定依据等。若包含为支持用法用量而制定的无效应边界或其他界值等内容，亦需在方案中提交并说明设定依据。

肾功能不全患者 PK 研究报告需包含 PK 参数结果以及数学模型构建过程和结果等。数据呈现一般需包括以下几种方式：（1）图解说明肾功能指标和 PK 参数之间的关系；（2）提供各个肾功能分组（包括对照组）的每组 PK 参数以及与对照组参数的比较的描述性统计数据（例如几何均值及其比值、算术均值、标准差、变异系数、范围等）；（3）对于简化 PK 研究设计，应在所选显著性水平上，呈现重度肾功能不全组与对照组之间的 PK 参数的几何均值比的点估计值（和变异系数、置信区间等）。肾功能指标应表示为绝对值 mL/min。数学模型需提交模型参数的估计值及其精密度和准确度等。研究结果对肾功能不全患者用法用量的影响也需呈现在申报资料中，例如结合暴露-效应关系分析为调整用法用量提供

依据等。

若未在肾功能不全受试者中开展相关研究，应在申报资料中充分阐述科学依据，并讨论肾功能不全对原形药物、活性代谢产物和/或主要非活性代谢产物的 PK 的影响以及可能的风险。

六、说明书

药品说明书中通常需说明肾功能不全患者的用药方案，相关内容的撰写需依据肾功能不全患者的研究结果。

数据不足可能会限制研究药物在肾功能不全患者中使用。

若未在肾功能不全受试者中开展相关研究，说明书中应予以说明。

七、参考文献

1. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing (DRAFT GUIDANCE). 2020.9.
2. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2016.7.
3. Matthew A. Ladda and Kerry B. Goralski. The Effects of CKD on Cytochrome P450–Mediated Drug Metabolism, Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 23, No 2 (March), 2016: pp 67-75.
4. Delanaye P, Krzesinski J M. Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? [J]. Nephron Clinical Practice, 2011, 119(4):289-292.
5. Zhang Y, Mehta N, Muhari-Stark E, et al. Pediatric Renal Ontogeny and Applications in Drug Development. J Clin Pharmacol. 2019 Sep;59 Suppl 1:S9-S20.
6. Salvador C L, Tndel C, Rowe A D, et al. Estimating glomerular filtration rate in children: evaluation of creatinine-and cystatin C-based equations[J]. Pediatric Nephrology, 2019, 34(2):301-311.
7. Schwartz G J, Munoz A, Schneider M F, et al. New Equations to Estimate GFR in Children with CKD[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2009, 20(3):629-637.

8. Ying-Chun Ma, Li Zuo, Jiang-Hua Chen, et al. Modified Glomerular Filtration Rate Estimating Equation for Chinese Patients with Chronic Kidney Disease JASN October 2006, 17 (10) 2937-2944.
9. Wang Y, PR Jadhav, M Lala, et al. Clarification on Precision Criteria to Derive Sample Size When Designing Pediatric Pharmacokinetic Studies, J Clin Pharmacol, 2012, 52(10):1601-1606.
10. 国家药品监督管理局. 《群体药代动力学研究技术指导原则》, 2020 年.
11. 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 年.