

指导原则编号：

【H】	G	C	L	1	-	2
-----	---	---	---	---	---	---

化学药物临床药代动力学研究 技术指导原则

二〇〇五年三月

目 录

一、概述.....	1
二、药代动力学研究生物样品分析方法的建立和确证.....	2
(一) 常用分析方法.....	2
(二) 方法学确证.....	2
1、特异性.....	3
2、标准曲线和定量范围.....	3
3、定量下限.....	4
4、精密度与准确度.....	4
5、样品稳定性.....	5
6、提取回收率.....	5
7、微生物学和免疫学分析.....	5
8、方法学质控.....	6
(三) 分析数据的记录与保存.....	6
1、方法建立与确认的数据.....	7
2、样品分析的数据.....	7
3、其他相关信息.....	7
三、药代动力学研究的具体内容.....	7
(一) 健康志愿者药代动力学研究.....	8
1、单次给药药代动力学研究.....	8
2、多次给药药代动力学研究.....	11
3、进食对口服药物制剂药代动力学影响的研究.....	13
4、药物代谢产物的药代动力学研究.....	14
5、药物-药物的药代动力学相互作用研究.....	14
(二) 目标适应症患者的药代动力学研究.....	15

(三) 特殊人群药代动力学研究.....	15
1、肝功能损害患者的药代动力学研究.....	15
2、肾功能损害患者的药代动力学研究.....	16
3、老年人药代动力学研究.....	17
4、儿科人群药代动力学研究.....	17
四、结语.....	18
五、参考文献.....	19
六、著者.....	20

化学药物临床药代动力学研究技术指导原则

一、概述

新药的临床药代动力学研究旨在阐明药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律。对药物上述处置过程的研究，是全面认识人体与药物间相互作用不可或缺的重要组成部分，也是临床制定合理用药方案的依据。

在药物临床试验阶段，新药的临床药代动力学研究主要涉及如下内容：

1、健康志愿者药代动力学研究

包括单次给药的药代动力学研究、多次给药的药代动力学研究、进食对口服药物药代动力学影响的研究、药物代谢产物的药代动力学研究以及药物—药物的药代动力学相互作用研究。

2、目标适应症患者的药代动力学研究

3、特殊人群药代动力学研究

包括肝功能损害患者的药代动力学研究、肾功能损害患者的药代动力学研究、老年患者的药代动力学研究和儿童患者的药代动力学研究。

上述研究内容反映了新药临床药代动力学研究的基本要求。在新药研发实践中，可结合新药临床试验分期分阶段逐步实施，以期阐明临床实践所关注的该药药代动力学的基本特征，为临床合理用药奠定基础。

鉴于不同类型药物的临床药代动力学特征各不相同，故应根据所研究品种的实际情况进行综合分析，确定不同阶段所拟研究的具体内容，合理设计试验方案，采用科学可行的试验技术，实施相关研究，并作出综合性

评价，为临床合理用药提供科学依据。

二、药代动力学研究生物样品分析方法的建立和确证

由于生物样品一般来自全血、血清、血浆、尿液或其他临床生物样品，具有取样量少、药物浓度低、干扰物质多（如激素、维生素、胆汁以及可能同服的其他药物）以及个体差异大等特点，因此必须根据待测物的结构、生物介质和预期的浓度范围，建立灵敏、专一、精确、可靠的生物样品定量分析方法，并对方法进行确证。

（一）常用分析方法

目前常用的分析方法有：

（1）色谱法：气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)、色谱—质谱联用法（LC—MS、LC-MS-MS，GC-MS，GC-MS-MS）等，可用于大多数药物的检测；（2）免疫学方法：放射免疫分析法、酶免疫分析法、荧光免疫分析法等，多用于蛋白质多肽类物质检测；（3）微生物学方法，可用于抗生素药物的测定。

从目前发展看，生物样品的分析一般首选色谱法，如HPLC、GC法或LC—MS、GC—MS法，这类方法灵敏度、特异性、准确性一般都能适应临床药代动力学研究的需要，多数实验室也具备条件，因此应用最广，大约90%的药物浓度测定可以用色谱法来完成。具体选用何种分析方法应根据药物的化学结构、理化性质、仪器条件以及借鉴文献方法多方面因素来考虑确定。

（二）方法学确证

建立可靠的和可重复的定量分析方法是进行临床药代动力学研究的关

键之一。为了保证分析方法可靠，必须对方法进行充分确证，一般应进行以下几方面的考察：

1、特异性(Specificity)

特异性是指在样品中存在干扰成分的情况下，分析方法能够准确、专一地测定分析物的能力。必须证明所测定物质是受试药品的原形药物或特定活性代谢物，生物样品所含内源性物质和相应代谢物、降解产物不得干扰对样品的测定，如果有几个分析物，应保证每一个分析物都不被干扰。应确定保证分析方法的最佳检测条件。对于色谱法至少要考察6个不同个体的空白生物样品色谱图、空白生物样品外加对照物质色谱图（注明浓度）及用药后的生物样品色谱图，以反映分析方法的特异性。对于以软电离质谱为基础的检测法（LC-MS、LC-MS-MS）应注意考察分析过程中的介质效应，如离子抑制等。

2、标准曲线和定量范围（Calibration Curve）

标准曲线反映了所测定物质浓度与仪器响应值之间的关系，一般用回归分析法（如用加权最小二乘法等）所得的回归方程来评价。应提供标准曲线的线性方程和相关系数，说明其线性相关程度。标准曲线高低浓度范围为定量范围，在定量范围内浓度测定结果应达到试验要求的精密度和准确度。

配制标准样品应使用与待测样品相同生物介质，测定不同生物样品应建立各自的标准曲线，用于建立标准曲线的标准浓度个数取决于分析物可能的浓度范围和分析物/响应值关系的性质。必须至少用6个浓度建立标准曲线，对于非线性相关可能需要更多浓度点。定量范围要能覆盖全部待测

的生物样品浓度范围，不得用定量范围外推的方法求算未知样品的浓度。建立标准曲线时应随行空白生物样品，但计算时不包括该点，仅用于评价干扰。标准曲线各浓度点的实测值与标示值之间的偏差*在可接受的范围之内时，可判定标准曲线合格。可接受范围一般规定为最低浓度点的偏差在 $\pm 20\%$ 以内，其余浓度点的偏差在 $\pm 15\%$ 以内。只有合格的标准曲线才能对临床待测样品进行定量计算。当线性范围较宽的时候，推荐采用加权的方法对标准曲线进行计算，以使低浓度点计算得比较准确。

3、定量下限 (Lower Limit of quantitation, LLOQ)

定量下限是标准曲线上的最低浓度点，表示测定样品中符合准确度和精密度要求的最低药物浓度。LLOQ应能满足测定3~5个消除半衰期时样品中的药物浓度或能检测出 C_{max} 的 $1/10 \sim 1/20$ 的药物浓度。其准确度应在真实浓度的 $80\% \sim 120\%$ 范围内，相对标准差(RSD)应小于 20% 。至少应由5个标准样品测试结果证明。

4、精密度与准确度 (Precision and Accuracy)

精密度是指在确定的分析条件下，相同介质中相同浓度样品的一系列测量值的分散程度。通常用质控样品的批内和批间相对标准差(RSD)来考察方法的精密度。一般RSD应小于 15% ，在LLOQ附近RSD应小于 20% 。

准确度是指在确定的分析条件下，测得的生物样品浓度与真实浓度的接近程度(即质控样品的实测浓度与真实浓度的偏差)，重复测定已知浓度分析物样品可获得准确度。一般应在 $85\% \sim 115\%$ 范围内(一般偏差应少于 15%)，在LLOQ附近应在 $80\% \sim 120\%$ 范围内。

*：偏差=【(实测值-标示值)/标示值】 $\times 100\%$

一般要求选择高、中、低3个浓度的质控样品同时进行方法的精密度和准确度考察。低浓度通常选择在LLOQ的3倍以内；高浓度接近于标准曲线的上限；中间选一个浓度。在测定批内精密度时，每一浓度至少制备并测定5个样品。为获得批间精密度，应在不同天连续制备并测定，至少有连续3个分析批（不少于45个样品）的结果合格。

5、样品稳定性(Stability)

根据具体情况，对含药生物样品在室温、冰冻和冻融条件下以及不同存放时间进行稳定性考察，以确定生物样品稳定的存放条件和时间，应在确保样品稳定的条件下进行测定。还应注意考察储备液的稳定性以及样品处理后的溶液中分析物的稳定性，以保证检测结果的准确性和重现性。

6、提取回收率

从生物样本基质中回收得到分析物质的响应值除以标准品产生的响应值即为分析物的提取回收率。也可以说是将供试生物样品中分析物提取出来供分析的比例。考察高、中、低3个浓度的提取回收率，其结果应精密并具有可重现性。

7、微生物学和免疫学方法确证

上述分析方法确证主要针对色谱法，很多参数和原则也适用于微生物学或免疫学分析，但在方法确证中应考虑到它们的一些特殊之处。微生物学或免疫学分析的标准曲线本质上是非线性的，所以，应尽可能采用比化学分析更多的浓度点来建立标准曲线。结果的准确度是关键因素，如果重复测定能够改善准确度，则应在方法确证和未知样品测定中采用同样的步骤。

8、方法学质控

应在生物样本分析方法确证完成以后开始测定未知样品。在测定生物样品中的药物浓度时应进行质量控制，以保证所建立的方法在实际应用中的可靠性。推荐由独立的人员配制不同浓度的质控样品对分析方法进行考核。

每个未知样品一般测定一次，必要时可进行复测。来自同一个体的生物样品最好在同一批中测定。每个分析批生物样品测定时应建立新的标准曲线，并随行测定高、中、低三个浓度的质控样品。每个浓度至少双样本，并应均匀分布在未知样品测试顺序中。当一个分析批中未知样品数目较多时，应增加各浓度质控样品数，使质控样品数大于未知样品总数的 5%。质控样品测定结果的偏差一般应小于 15%，低浓度点偏差一般应小于 20%。最多允许 1/3 的质控样品结果超限，但不能出现在同一浓度质控样品中。如质控样品测定结果不符合上述要求，则该分析批样品测试结果作废。

标准曲线的范围不能外延，任何浓度高于定量上限的样品，应采用相应的空白介质稀释后重新测定。对于浓度低于定量下限的样品，在进行药代动力学分析时，在达到 C_{max} 以前取样的样品应以零值计算，在达到 C_{max} 以后取样的样品应以无法定量（Not detectable, ND）计算，以减小零值对AUC计算的影响。

整个分析过程应当遵从预先制订的实验室SOP以及GLP原则。

（三）分析数据的记录与保存

分析方法的有效性应通过实验证明。在临床报告中，应提供完成这些实验工作的相关详细资料。建立一般性和特殊性标准操作规程、保存完整

的实验记录是分析方法有效性的基本要素。生物分析方法建立中产生的数据和QC样品测试结果应全部记录并妥善保存，并提供足够的可供评价的方法学建立和样品分析的数据。

需提供的数据至少包括：

1、方法建立与确认的数据

分析方法的详细描述；仪器设备、分析条件，该方法所用对照品（被测药物、代谢物、内标物）的纯度和来源；描述测定特异性、准确度、精密度、回收率、定量限、标准曲线的实验并给出获得的主要数据列表；列出批内批间精密度和准确度的详细结果；描述稳定性考察及相关数据；根据具体情况提供代表性的色谱图或质谱图并加以说明，并对所建立方法的优缺点进行说明。

2、样品分析的数据

样品处理和保存的情况；分析样品时标准曲线列表；用于计算结果的回归方程；各分析批质控样品测定结果综合列表并计算批内和批间精密度、准确度；各分析批包括的未知样品浓度计算结果。

保存全部的原始数据资料。需主动提供20%受试者样品测试的色谱图复印件或基本原始数据，包括相应分析批的标准曲线和QC样品的色谱图复印件。

3、其他相关信息

注明缺失样品的原因，重复测试的结果。对舍弃任何分析数据和选择所报告的数据说明理由。

三、药代动力学研究的具体内容

（一）健康志愿者药代动力学研究

本研究在 I 期临床试验中进行，目的是探讨药物在体内吸收、分布和消除（代谢和排泄）的动态变化特点。由于各种疾病的病理状态均可不同程度的对药物的药代动力学产生影响，为了客观反映药物在人体的药代动力学特征，故多选择健康受试者。但如果试验药品的安全性较小，试验过程中可能对受试者造成损害，在伦理上不允许在健康志愿者中进行试验时，可选用目标适应症的患者作为受试者。

健康志愿者的药代动力学研究包括单次与多次给药的药代动力学研究、进食对口服药物制剂药代动力学影响的研究、药物代谢产物的药代动力学研究、药物—药物药代动力学相互作用研究。

1、单次给药药代动力学研究

1.1 受试者的选择标准

1.1.1 健康状况 健康受试者应无心血管、肝脏、肾脏、消化道、精神神经等疾病病史，无药物过敏史。在试验前应详细询问既往病史，作全面的体格检查及实验室检查，并根据试验药物的药理作用特点相应增加某些特殊检查。

AIDS 和 HIV 病毒感染者，药物滥用者，最近三个月内献血或作为受试者被采样者，嗜烟、嗜酒者和近二周曾服过各种药物者均不宜作为受试者。

1.1.2 遗传多态性：如已知受试药物代谢的主要药物代谢酶具有遗传多态性，应查明受试者该酶的基因型或表型，使试验设计更加合理和结果分析更加准确。

1.1.3 性别 原则上应男性和女性兼有，一般男、女各半，不仅可了解药物在人体的药代动力学特点，同时也能观察到该药的药代动力学是否存在性别的差异。

但应注意，女性作为受试者往往要受生理周期或避孕药物的影响，因某些避孕药物具有药酶诱导作用或抑制作用，可能影响其他药物的代谢消除过程，因而改变试验药物的药代动力学特性。所以在选择女性受试者时必须对此进行询问和了解。

另外，一些有性别针对性的药物，如性激素类药物，治疗前列腺肥大药物，治疗男性性功能障碍药物及妇产科专用药等则应选用相应性别的受试者。

1.1.4 年龄和体重 受试者年龄应为年满 18 岁以上的青年人和成年人，一般在 18—45 岁。

正常受试者的体重一般不应低于 50kg。按体重指数=体重 (kg) / 身高² (m²) 计算，一般在 19~24 范围内。因临床上大多数药物不按体重计算给药剂量，所以同批受试者的体重应比较接近。

1.1.5 伦理学要求 按照 GCP 原则制订试验方案并经伦理委员会讨论批准，受试者必须自愿参加试验，并签订书面知情同意书。

1.2 受试者例数

一般要求每个剂量组 8~12 例。

1.3 对试验药物的要求

1.3.1 药物质量 试验药品应当在符合《药品生产质量管理规范》条件的车间制备，并经检验符合质量标准。

1.3.2 药品保管 试验药品有专人保管，记录药品使用情况。试验结束后剩余药品和使用药品应与记录相符。

1.4 药物剂量

一般选用低、中、高三种剂量。剂量的确定主要根据 I 期临床耐受性试验的结果，并参考动物药效学、药代动力学及毒理学试验的结果，以及经讨论后确定的拟在 II 期临床试验时采用的治疗剂量推算。高剂量组剂量必须接近或等于人最大耐受的剂量。

根据研究结果对药物的药代动力学特性作出判断，如呈线性或非线性药代动力学特征等，为临床合理用药及药物监测提供有价值的信息。

1.5 研究步骤

受试者在试验日前进入 I 期临床试验病房，晚上进统一清淡饮食，然后禁食 10 小时，不禁水过夜。次日晨空腹（注射给药时不需空腹）口服药物，用 200~250ml 水送服。如需收集尿样，则在服药前排空膀胱。按试验方案在服药前、后不同时间采取血样或尿样（如需收集尿样，应记录总尿量后，留取所需量）。原则上试验期间受试者均应在 I 期临床试验病房内，避免剧烈运动，禁服茶、咖啡及其它含咖啡和醇类饮料，并禁止吸烟。

1.6 采样点的确定

采样点的确定对药代动力学研究结果具有重大的影响。用药前采空白血样品，一个完整的血药浓度-时间曲线，应包括药物各时相的采样点，即采样点应包括给药后的吸收相、峰浓度附近和消除相。一般在吸收相至少需要 2—3 个采样点，峰浓度附近至少需要 3 个采样点，消除相至少需要 3~5 个采样点。一般不少于 11~12 个采样点。应有 3~5 个消除半衰期的时间，

或采样持续到血药浓度为 C_{\max} 的 $1/10 \sim 1/20$ 。

如果同时收集尿样时，则应收集服药前尿样及服药后不同时间段的尿样。取样点的确定可参考动物药代动力学试验中药物排泄过程的特点，应包括开始排泄时间，排泄高峰及排泄基本结束的全过程。

为保证最佳的采样点，建议在正式试验前进行预试验工作，然后根据预试验的结果，审核并修正原设计的采样点。

1.7 药代动力学参数的估算和评价

应有效整合各项试验数据，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。

根据试验中测得的各受试者的血药浓度-时间数据绘制各受试者的药-时曲线及平均药-时曲线，进行药代动力学参数的估算，求得药物的主要药代动力学参数，以全面反映药物在人体内吸收、分布和消除的特点。主要药代动力学参数有： T_{\max} （实测值）， C_{\max} （实测值）， $AUC_{(0-t)}$ ， $AUC_{(0-\infty)}$ ， V_d ， K_{el} 、 $t_{1/2}$ ， MRT 、 CL 或 CL/F 。对药代动力学参数进行分析，说明其临床意义，并对Ⅱ期临床研究方案提出建议。

从尿药浓度估算药物经肾排泄的速率和总量。

应根据试验结果，分析药物是否具有非线性动力学特征。主要参数(AUC)的个体差异较大者($RSD > 50\%$)，提示必要时需作剂量调整或进行血药浓度监测； AUC 集中于高低两极者提示可能有快代谢型、慢代谢型的遗传性代谢差异。

2、多次给药药代动力学研究

当药物在临床上将连续多次应用时，需明确多次给药的药代动力学特征。根据研究目的，应考察药物多次给药后的稳态浓度（ C_{ss} ），药物谷、峰浓度的波动系数（DF），是否存在药物蓄积作用和/或药酶的诱导作用。

2.1 受试者的选择标准、受试者例数、试验药物的要求

均同单次给药药代动力学研究。

2.2 试验药物剂量

根据Ⅱ期临床试验拟订的给药剂量范围，选用一个或数个剂量进行试验。根据单次给药药代动力学参数中的消除半衰期确定服药间隔以及给药日数。

2.3 研究步骤

试验期间，受试者应在Ⅰ期临床试验病房内进行服药、采集样本和活动。口服药物均用 200~250ml 水送服，受试者早、中、晚三餐均进统一饮食。

2.4 采样点的确定

根据单剂量药代动力学求得的消除半衰期，估算药物可能达到稳态浓度的时间，应连续测定三次（一般为连续三天的）谷浓度（给药前）以确定已达稳态浓度。一般采样点最好安排在早上空腹给药前，以排除饮食、时辰以及其它因素的干扰。当确定已达稳态浓度后，在最后一次给药后，采集一系列血样，包括各时相（同单次给药），以测定稳态血药浓度-时间曲线。

2.5 药代动力学参数的估算和评价

根据试验中测定的三次谷浓度及稳态血药浓度-时间数据，绘制多次给

药后药-时曲线，求得相应的药代动力学参数，包括达峰时间 (T_{max})、稳态谷浓度 (C_{ss_min})、稳态峰浓度 (C_{ss_max})、平均稳态血药浓度 (C_{ss_av})、消除半衰期 ($t_{1/2}$)、清除率 (CL或CL/F)、稳态血药浓度-时间曲线下面积 (AUC_{ss}) 及波动系数(DF)等。

对试验结果进行分析，说明多次给药时药物在体内的药代动力学特征，同时应与单剂量给药的相应药代动力学的参数进行比较，观察它们之间是否存在明显的差异，特别在吸收和消除等方面有否显著的改变，并对药物的蓄积作用进行评价、提出用药建议。

3、进食对口服药物制剂药代动力学影响的研究

许多口服药物制剂的消化道吸收速率和程度往往受食物的影响，它可能减慢或减少药物的吸收，但亦可能促进或增加某些药物的吸收。

本研究通过观察口服药物在饮食前、后服药时对药物药代动力学，特别是对药物的吸收过程的影响，旨在为后续临床研究制订科学、合理的用药方案提供依据。因此，研究时所进的试验餐应是高脂、高热量的配方，以便使得食物对胃肠道生理状态的影响达到最大，使进食对所研究药物的药代动力学的影响达到最大。该项研究应在 I 期临床试验阶段进行，以便获得有助于 II、III 期临床试验设计的信息。

进行本试验时，受试者的选择和要求，试验药物的要求均同健康志愿者单次给药的药代动力学研究。

试验设计及试验步骤：本试验通常可采用随机双周期交叉设计，也可以根据药物的代谢特性与单剂量交叉试验结合在一起进行。

(1) 受试者例数：每组 10~12 例。

(2) 药物剂量：选用Ⅱ期临床试验的拟订给药剂量。

(3) 进食试验餐的方法：本试验应从开始进食试验餐起计时，这样才能排除进餐速度对服药时间的影响。试验餐要在开始进食后30分钟内吃完。并且在两个试验周期应保证试验餐的配方一致。

餐后服药组应在进餐开始30分钟后给药，用200-250mL水送服。

(4) 采样点确定：原则上参考单次给药的采样方法，但应考虑食物影响的程度，其采样点分布可作适当调整。

根据试验结果对进食是否影响该药吸收及其药代动力学特征进行分析和小结。

4、药物代谢产物的药代动力学研究

根据非临床药代动力学研究结果，如果药物主要以代谢方式消除，其代谢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，则代谢物的药代动力学特征可能影响药物的疗效和毒性。

对于具有上述特性的药物，在进行原形药物单次给药、多次给药的药代动力学研究时，应考虑同时进行代谢物的药代动力学研究。

5、药物—药物的药代动力学相互作用研究

当所研究的药物在临床上可能与其他药物同时或先后应用，由于药物间在吸收、与血浆蛋白结合、诱导/抑制药酶、存在竞争排泌或重吸收等方面存在相互作用，特别是药物与血浆蛋白的竞争性结合、对药物代谢酶的诱导或抑制等均可能导致药物血浆浓度明显变化，使药物疗效和/或毒性发生改变需调整用药剂量时，应进行药物—药物的药代动力学相互作用研究，

并尽可能明确引起相互作用的因素或机制，为制订科学、合理的联合用药方案提供依据。大多数药代动力学相互作用研究可在健康志愿者中进行。

（二）目标适应症患者的药代动力学研究

患者的疾病状态可能会改变药物的药代动力学特性，如心力衰竭患者由于循环淤血影响药物的吸收、分布及消除，内分泌疾病如糖尿病、甲亢或甲低会明显影响药物的分布和消除，其它如消化系统疾病、呼吸系统疾病均可影响药物的药代动力学特征。在目标适应症患者，如其疾病状态可能对药物的药代动力学产生重要影响，应进行目标适应症患者的药代动力学研究，明确其药代动力学特点，以指导临床合理用药。一般这类研究应在Ⅱ期和Ⅲ期临床试验期间进行。

本研究包括单次给药和／或多次给药的药代动力学研究，也可采用群体药代动力学研究方法。

许多药物的血药浓度与其临床药效、毒性反应密切相关。通过临床药代动力学与药效动力学的相关性研究，可探讨药物的药效学和药代动力学的相关关系、治疗血药浓度范围和中毒浓度，为临床用药的有效性安全性提供依据。

（三）特殊人群的药代动力学研究

1、肝功能损害患者的药代动力学研究

肝脏是药物消除的重要器官，许多药物进入体内后在肝脏代谢，因此肝脏损害可能会对这些药物经肝脏的代谢和排泄产生影响。对于前药或其它需经肝脏代谢活化者，可使活性代谢物的生成减少，从而导致疗效的降低；对于经肝脏代谢灭活的药物，可使其代谢受阻，原形药物的浓度明显

升高，导致药物蓄积，甚至出现严重的不良反应。

肝功能受损对口服且存在首过效应的药物影响较大，可使血药浓度增加、提高生物利用度；可使多数药物血浆蛋白结合率降低，游离型药物浓度增加，从而增加药效甚至引起毒性效应；由于肝药酶量明显减少或活性降低，使通过肝药酶代谢消除的药物代谢速率和程度明显减退，使原形药浓度升高，消除半衰期延长，从而增加药效甚至引起毒性效应；肝内淤胆型肝病，由于胆汁流通不畅而影响药物从胆汁排泄，因此主要从胆汁排泄的药物的消除将受到影响。

药物研发过程中，在（1）药物或其活性代谢物主要经肝脏代谢和/或排泄、（2）虽肝脏不是药物和/或活性代谢物的主要消除途径，但药物的治疗范围窄等情况下，需考虑进行肝功能损害患者的药代动力学研究，并与健康志愿者的药代动力学结果进行比较，为临床合理用药提供依据。该类研究可在Ⅲ、Ⅳ期临床试验期间进行。

2、肾功能损害患者的药代动力学研究

对于主要经肾脏排泌机制消除的药物，肾脏损害可能改变药物的药代动力学和药效，与用于肾功能正常的人相比，需改变药物的给药方案。

肾损害引起的最明显变化是药物或其代谢物经肾脏分泌的降低，或肾排泄的降低。肾损害也可引起药物吸收、肝代谢、血浆蛋白结合及药物分布的变化。这些变化在严重肾损害的患者可能特别突出，甚至于在肾脏途径不是药物排泄的主要途径时也可观察到这种情况。

对可能用于肾功能损害患者的药物，如药物和/或其活性代谢物的治疗指数小、药物和/或其活性代谢物主要通过肾脏消除，由于肾损害可能明显

改变药物和/或其活性/毒性代谢物的药代动力学特性，必须通过调整剂量来保证这些患者用药的安全和有效时，需考虑在肾功能损害患者进行药代动力学研究，以指导合理用药。

该类研究可在Ⅲ、Ⅳ期临床试验期间进行。

3、老年人药代动力学研究

与正常成年人不同，老年人可存在胃酸分泌减少，消化道运动机能减退，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、肾小球滤过率均下降，肝血流量减少，功能性肝细胞减少等改变，以上因素均可导致药物在老年人体内吸收、分布、代谢、排泄发生相应改变。当拟治疗疾病是一种典型的老年病或拟治疗人群中包含相当数量的老年患者时，需要进行老年人药代动力学研究，从而可根据其药代动力学特点选择恰当的药物，并调整给药剂量或给药间隔。

老年人的药代动力学研究可选择老年健康志愿者或患者，酌情在四个阶段的临床试验期间进行。

4、儿科人群药代动力学研究

小儿胃液的 pH 低，胃肠蠕动慢，各组织水分的含量高，血浆蛋白含量低，血脑屏障处于发育阶段，对药物代谢能力较弱，儿童的生长发育对药物的吸收、分布、代谢、排泄这四个过程均有影响，药物在儿童与成人的药代动力学特性可能存在较大差异。所以，当拟治疗疾病是一种典型的儿科疾病或拟治疗人群中包含儿科人群时，应在儿科人群中进行药代动力学研究。

另外，不同年龄阶段的小儿其生长、发育有其各自的特点，其药代动

力学特点也各不相同。因此，进行小儿药代动力学研究时，应考虑拟应用疾病、人群、药物本身特点等情况酌情选取不同发育阶段的小儿进行。

根据所研究药物的特点、所治疗的疾病类型、安全性考虑，以及可选择的其他治疗的疗效和安全性等因素，本研究可在 I ~ IV 期临床试验期间进行。受试者多为目标适应症的患儿。

由于在儿科人群多次取血比较困难，因此可考虑使用群体药代动力学研究方法。

四、结语

在临床上，患有任一疾病的所有患者均是一个复杂的群体，不可能所有的患者仅患一种疾病、仅需使用一种药物治疗，而且食物会影响某些药物的吸收，合并使用的药物之间可能会发生相互作用，不同患者的代谢酶系统可能存在差异，患者可能同时存在肝脏功能和/或肾脏功能损害，而肝、肾功能损害会对许多药物的药代动力学产生显著影响。虽然健康志愿者的药物药代动力学研究结果对指导临床合理用药有重要作用，但未必适用于老年、婴幼儿和孕妇，也不一定适用于各种疾病状态。

正是因为人类疾病的复杂性、临床用药的多样性及许多因素都可能影响药物的药代、药效或安全性，所以，在药物研发过程中，应注意根据药物的理化特性、临床前药理毒理研究结果、拟用适应症、拟用人群情况等加以综合考虑。在进行临床药代动力学研究时，不要仅仅考虑健康志愿者的药代动力学研究，而且要关注上述各项有关药代动力学研究的问题。

药物的临床药代动力学研究结果是制订临床研究方案和临床用药方案、指导临床合理用药的基础，是药物开发中不可或缺的重要研究内容之

一。药物研发单位应密切结合所研发药物的特点，以科学的态度，本着为临床用药服务的原则综合考虑，根据需要进行充分的临床药代动力学研究，并应选择适当时机逐步完成系统的临床药代动力学研究，尽可能提供全面的人体药物药代动力学信息，以保证临床用药的安全、有效。

说明书中的各项内容均需有足够的研究资料支持，药物临床药代动力学研究是制订说明书的重要依据之一。如应根据临床药代动力学研究结果阐述肝、肾损害患者是否需要及如何进行剂量调整，如未进行肝、肾损害的研究，在说明书中应当指出“未在肝、肾损害患者进行研究”，在说明书的药代动力学、用法用量、注意事项、禁忌症、特殊人群项下，应对有关内容加以说明。

五、参考文献

1. 中华人民共和国卫生部药政局. 药物（西药）临床研究的技术要求.《药物（西药）临床及临床前研究指导原则汇编》,1993, 166.
2. 药品审评中心.《药物审批文件汇编》,1999, 183.
3. 郑筱萸.化学药品临床药代动力学研究指导原则（试行）.《化学药品和治疗用生物制品研究指导原则》（试行）.中国医药科技出版社.2002 年 5 月第一版.63.
4. 赵香兰.临床药代动力学.郑州大学出版社，2003 年. 第 113 页～第 187 页。
5. 陈新谦，金有豫，汤光.新编药理学.第 15 版.人民卫生出版社.2003 年. 第 15 页～第 27 页。
6. Malcolm Rowland / Thomas N. Tozer.彭彬主译.临床药动学.第三版.

湖南科学技术出版社.

7. Pharmacokinetic Studies in man. Directive 75/318/EEC as amended. February 1988.

8. Guidance for Industry Population Pharmacokinetics. FDA 1999.

9 . Guidance for Industry General Considerations for Pediatric Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products DRAFT GUIDANCE FDA 1998

10 . Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. FDA 2003.

11 . Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. FDA 1998.

12. Note for guidance on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired renal function. EMEA 2003.

13. Note for guidance on investigation of drug interactions EMEA 1997.

14. Guideline for the study of drugs likely to be used in the elderly. FDA 1989.

15. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (E11).

六、著者

《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》课题研究组