

**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
(征求意见稿)**

2022年07月

目 录

一、概述.....	1
二、总体考虑.....	2
三、研发应用.....	3
四、模型实施与评价.....	4
(一) 数据来源.....	4
(二) 建模.....	5
(三) 验证及应用.....	6
五、格式与提交.....	7
六、讨论.....	8
七、参考文献.....	9

1 生理药代动力学模型在儿科人群药物研发中 2 应用的技术指导原则

3 4 一、概述

5 生理药代动力学模型（ Physiologically based
6 pharmacokinetic, PBPK ）通过整合生理特征、群体特征、活
7 性药物成分以及制剂特征等进行建模，从而机制性地描述药
8 物的药代动力学（ Pharmacokinetic, PK ）和/或药效动力学
9 （ Pharmacodynamic, PD ）行为。

10 PBPK 模型在药物研发过程中应用广泛，主要用途包括
11 定性和定量地模拟预测药物活性成分在体内的药代动力学
12 特征以及内/外因素（如年龄、肝/肾功能、基因多态性、合并
13 用药、食物等）对药代动力学的影响等，儿科人群药物研发
14 过程中的应用是其中一个重要的方面。

15 儿科人群 PBPK 模型一般建立在成人数据的基础上，根
16 据儿科人群的特征，通过对生理相关参数进行调整，使模型
17 适用于儿科人群。本指导原则旨在对儿科人群药物研发过程
18 中 PBPK 模型的构建、评价和应用给出一般性建议。

19 本指导原则适用于化学药品、生物药物的研发。本指导
20 原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，供研发企业参
21 考，不具有强制性的法律约束力，随着科学研究的进展，本
22 指导原则中的相关内容将不断完善与更新。应用本指导原则

23 时，可同时参考人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）和
24 其他已发布的相关技术指导原则，如《儿科人群药代动力学
25 研究技术指导原则》、《成人用药数据外推至儿科人群的技术
26 指导原则》、《儿科人群药物临床试验技术指导原则》、《真实
27 世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则》和《儿
28 科用药临床药理学研究技术指导原则》等。

29 二、总体考虑

30 PBPK 模型是儿科人群药物研发常用的定量分析方法之
31 一。作为一种机制性模型，其预测结果依赖于知识的完整度
32 及数据的准确性和完备性。目前对于儿童生长发育及生理病
33 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
34 据相对有限，因此将 PBPK 模型应用于儿科人群具有一定的
35 探索性。

36 在儿科人群药物研发的不同场景应用 PBPK 模型时，建
37 议与其他定量分析方法（如群体药代动力学模型，PopPK）
38 模拟结果互为补充和支持，并基于风险/获益比，综合临床药
39 理学特征及临床评价来决定 PBPK 模型预测结果对于儿科临
40 床研究或者说明书的指导作用。当获得儿科临床数据后，需
41 要进一步评估 PBPK 模型的可靠性，同时基于临床数据对模
42 型进行进一步的优化和更新。

43 由于年龄相关的生理参数、关键酶和转运蛋白的个体发
44 育以及疾病对药物 PK 的影响尚存在不确定性，对于低龄儿

45 童，基于 PBPK 模型的儿科剂量预测应更加谨慎。

46 三、研发应用

47 与成人临床试验相比，儿科人群临床试验在伦理学、试
48 验设计、临床操作等诸多方面具有特殊性，临床试验的开展
49 存在一定的困难。定量药理学、个体发育学等学科的发展，
50 为解决上述困难提供了途径和方法。

51 儿科人群不是单一的人群，通常根据疾病、发育、药物
52 效应等的特点，将儿科人群分为不同的亚组，可以按年龄、
53 体重、体表面积等分组。为不同亚组选择合理的初始剂量以
54 及确定关键性临床试验剂量是儿科人群药物研发中的难点。
55 通常，在获得成人数据后，在已有数据的基础上，设计开展
56 儿科人群临床试验。此时，可应用 PBPK 模型，支持不同年
57 龄层的剂量确定和外推。

58 需要注意的是对于儿科人群剂量的选择和外推应尽可能
59 能基于所有可用的药代动力学信息和多种定量分析方法（如
60 PBPK、PopPK 等）的预测结果。例如对于新生儿或者婴儿，
61 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
62 的剂量时，鼓励使用合理的临床前数据作为对成人数据的补
63 充，进而对剂量进行预测。其次 PBPK 模型一般需要经大龄
64 儿童数据验证和优化后方可用于预测小龄儿童的剂量。

65 为满足儿科人群临床使用，鼓励开发适合儿科人群使用
66 的剂型。通常因生理因素的差异，儿科人群对药物的吸收和

67 处置与成人有较大的差异。可通过 **PBPK** 模型，推测儿科人
68 群的药代动力学特征。在数据充分的情况下，可避免在儿科
69 人群额外开展临床试验。

70 四、模型实施与评价

71 （一）数据来源

72 数据来源包括系统特异性参数、药物特异性参数以及研
73 究方案。

74 系统特异性参数是与人体生理有关的参数，例如解剖参
75 数、器官血流、组织组成、酶和转运蛋白的丰度等。儿科人
76 群 **PBPK** 模型应说明体型、成熟度和其他潜在因素对系统参
77 数的影响。应证明成人与儿科不同人群的生理参数数据来源
78 的合理性。在儿科模型中个体发育和异速生长对系统值(如
79 肾功能或白蛋白浓度)的影响可以使用同行评审的参考文献
80 中有代表性的结果来进行说明。

81 药物特异性参数包括药物理化性质、体外和体内药代动
82 力学参数。儿科人群 **PBPK** 模型中药物参数尽量包括其他年
83 龄组的已知药代动力学信息，如年龄较大的儿童和成人。如
84 果某一参数的多个来源数值有明显不同，应说明所选值的合
85 理性，并讨论其对结果的影响。模型中的参数既可以是实测
86 值，也可以是预测值。但最好使用实测值，否则应提供无法
87 测量的原因或者认为预测值更准确的理由。对于基于 **PK** 实
88 测值进行估算的估算值，必须说明所选择的估算方法/程序，

89 例如所使用的目标函数、最小化方法和误差模型。如果某些
90 药物参数值存在一定范围，则应通过敏感性分析评估模型对
91 该参数的依赖性。并讨论估计参数值的合理性，包括其已知
92 值的范围、生物学上的合理性和估算值的精确度。采用临床
93 数据同时拟合多个未知参数存在风险，可能需要额外的体外
94 或临床数据支持，以增加其中一个或两个参数的确定性。

95 研究方案包括成人与儿童用药制剂的改变、给药方案调
96 整。

97 (二) 建模

98 **PBPK** 模型结构即房室框架(包括吸收模型、灌注或透膜
99 限速的器官分布模型、房室数量、连接器官的血流等)。**PBPK**
100 模型的构建是一个迭代过程，包括模型构建、参数加载、验
101 证、修改和应用前评估。儿科人群药物常用建模策略是将建
102 立的成人 **PBPK** 模型参考个体发育学等，通过成人与儿科人
103 群年龄亚群之间生理学、清除途径、蛋白结合和过程特异性
104 变异等系统参数调整转化为儿科人群 **PBPK** 模型。

105 对于模型假设应说明影响模型应用的关键模型假设，包
106 括生物学和/或药理学的基本原理，患者/疾病相关的假设，或
107 生物系统的数学公式等。

108 对于预期场景模拟应说明模拟研究的设计以及目标虚
109 拟人群。应包括但不限于剂量信息、研究时长、个体数量和
110 虚拟人群特征。应证明虚拟人群的合理性。

111 建模开发还应包括如下信息：给药途径、剂量、药物制
112 剂、给药时间、禁食或饮食条件、给药方案、模拟试验持续
113 时间、虚拟群体的群体统计信息分布(在儿科应用中，成人和
114 其他儿科人群年龄组的药代动力学模拟可以作为支持性数
115 据)、特定场景模拟研究次数(模拟试验)、每次模拟试验中的
116 虚拟受试者数量、算法设置(如需要)。

117 (三) 验证及应用

118 应对模型进行全面验证以支持在决策中应用该模型的
119 可信度。PBPK 在儿科人群中进行模拟时应进行所涉及的酶
120 和转运体等个体发育相关的敏感性分析。

121 PBPK 平台置信度可以通过敏感性分析来评估。敏感性
122 分析可广泛地描述为系统调查，从而了解由于固有变异性或
123 测量不确定性，关键模型输入参数(包括系统和药物参数)
124 的定量变化对模型输出的影响，从而描述输出的置信水平。
125 应对模型关键参数(即可能对结果产生显著影响的参数)或
126 不确定参数进行敏感性分析。不确定参数包括受重要假设影
127 响的参数、关键实验确定的参数、文献中报道有不同值的参
128 数、在建模过程中优化的参数以及难以实验确定的参数。应
129 预先规定要测试的参数值的范围，并根据科学原理、已发表
130 的数据或估值中已知的可变性来证明该范围的合理性。验证
131 时建议采用“极端情况”的方法。

132 药物模型的预测力评价是对药物模型的可靠性的评价。

133 评估可靠性的基础是：药物模型重要特征经过体内药代动力
134 学数据验证，以及进行了足够的敏感性和不确定性分析，以
135 支持说明该模型提供可靠预测的能力。

136 模型预测力评价聚焦于模型预测结果与观测 PK 数据的
137 差异。模型必须能够相对准确的预测已知药物药代动力学特
138 征，然后才能用于模拟特殊情况。应评估该模型预测代表性
139 体内药代动力学研究或群体药代动力学分析观察结果范围
140 的能力，如不同剂量和单次及多次给药特征。应在儿科人群
141 中进行模拟，建议对足够量个体 (>100) 进行模拟。通过模
142 拟潜在的剂量依赖性（非线性）、不同给药途径（如静脉注射
143 与口服）和尿液排泄的药物相互作用，可获得额外的支持。
144 来自临床前 PBPK 模型的 PK 数据可以作为支持性内容。模
145 拟数据和观察数据比较的接近程度的接受标准（预测的充分
146 性）取决于模型对监管的影响，需要综合考虑。应讨论和说
147 明不良预测的后果。还应考虑预测中任何差异的生物学上的
148 合理解释。

149 五、格式与提交

150 建议在 PBPK 研究报告中包括：摘要、介绍、材料和方
151 法、结果、讨论和附录。

152 摘要应包括 PBPK 分析的目标和理由，简要概述模型开
153 发和模拟情景并总结关键结论。应清楚地阐述模型如何在临
154 床环境中解决特定的科学问题以支持监管决策。

155 介绍部分应提供以下内容(如有): (1) 药物的理化、PK 和
156 PD 特性概述; (2) 已知药物的有效性和安全性的暴露-效应
157 (Exposure-Response, E-R) 关系; (3) 与 PBPK 相关的与监管
158 机构的沟通交流情况; (4) 交叉引用先前提交的 PBPK 研究报
159 告(就同一原料药或同一药品在不同开发阶段的不同预期用
160 途的模型)。

161 材料和方法主要包括建模策略概述、建模参数、仿真设
162 计。应提供软件的名称和版本号、软件基于已建立的理论或
163 生物学基础的模型结构和数学方程(或相关参考文献)的示
164 意图、系统参数和参数值的来源(如用于描述总体可变性和
165 参数之间相关性的数据库)以及用户手册(例如, 关于如何运
166 行代码的说明)。

167 结果部分应证明 PBPK 模型适用于预期目标, 并描述模
168 型应用结果。应对模型生成的模拟结果进行描述性统计分析
169 等, 并在适用时与观测数据进行比较。此外, 还应列入补充
170 材料的摘要。通常需要补充表格和图以完善对 PBPK 分析的
171 评价。结果还应包括模型验证和模型应用。

172 六、讨论

173 使用 PBPK 模型支持决策时, 需要特别关注模型的假设、
174 验证以及逻辑解释。注意模型的假设成立的条件。随着临床
175 研究的推进, 应及时更新数据对模型进行验证。

176 PBPK 应用场景较广泛, 根据应用目的不同, 对该模型

177 资料提交及注册要求也随之改变。如果 PBPK 模型用于支持
178 监管决策，则应按照第五章节要求，提交完整资料；如果
179 PBPK 模型仅在研发过程中用于辅助研发决策，则可提交简
180 要综述。在与监管机构沟通交流时，如 PBPK 模型用于支持
181 该阶段的决策，建议提交完整报告。

182 在儿科人群药物研发过程中鼓励收集发育相关生理数
183 据，以促进中国儿科人群数据的积累与研究。

184 七、参考文献

185 1. EMA. Guideline on the reporting of physiologically based
186 pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation. 2018.

187 2. FDA. Physiologically Based Pharmacokinetic Analyses
188 — Format and Content Guidance for Industry. 2018.

189 3. FDA. The Use of Physiologically Based Pharmacokinetic
190 Analyses — Biopharmaceutics Applications for Oral Drug
191 Product Development, Manufacturing Changes, and Controls
192 Guidance for Industry. 2020.