

药物非临床药代动力学研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 10 月

目 录

一、概述	1
二、基本原则	2
三、试验设计	2
(一) 总体要求	2
1. 受试物	2
2. 试验动物	3
3. 剂量选择	5
4. 给药途径	5
5. 给药溶媒/制剂	6
6. 特殊制剂	7
7. 新技术新方法	7
(二) 生物分析	7
1. 定量分析与方法验证	8
2. 代谢产物分析	8
3. 反应性代谢产物的检测与表征	8
(三) 研究项目	9
1. 血药浓度-时间曲线	9
2. 吸收	10
3. 分布	11
4. 代谢	13
5. 排泄	15
6. 药物相互作用	17

四、试验结果与评价.....	18
五、附录	19
(一) 放射性标记动物物质平衡试验.....	19
1. 研究目的及试验内容	19
2. 实施时间	21
3. 试验动物选择	22
4. 放射性给药剂量	22
5. 给药途径	22
6. 数据计算	23
(二) 关于中药、天然药物药代动力学研究	24
(三) 生物制品药代动力学研究的相关考虑	25
六、参考文献	28

一、概述

非临床药代动力学研究是通过体外和动物体内的研究方法，揭示药物在体内的暴露和动态变化规律，获得药物的基本药代动力学参数，阐明药物的吸收、分布、代谢、排泄（ADME）等体内过程和特征，同时关注药物到达效应靶标/靶组织的信息。

非临床药代动力学研究是新药研究和评价的重要组成部分，应与药效及毒理研究（二者统称“效应研究”）紧密结合、相互支撑。通过考察药物及相关物质的体内暴露，明确与药效和毒性相关的物质形式、物质组合和暴露特征，阐明药物的系统暴露、靶标/靶组织暴露与药效或毒性之间的关系，为效应研究的合理设计和结果解释提供依据。通过系统开展非临床药代动力研究，揭示药物产生体内效应的药代动力学基础，并综合考虑种属差异、体外-体内相关性、个体差异、疾病状态及其他可能影响药物体内处置和暴露-效应关系的因素，促进非临床研究结果向人体的科学外推，发挥“转化科学”的作用，为人体药代动力学特征预测、临床起始剂量选择、给药方案设计、潜在用药风险识别等提供科学依据，支持药物安全、有效地进入临床试验。

非临床药代动力学研究贯穿药物研发全过程，其研究策略应结合药物特点、作用机制、研发阶段、拟定临床用途及已有研究结果等因素综合考虑，以满足不同研发阶段的需求。

本指导原则适用于化学药物、中药、天然药物及生物制品的非临床药代动力学研究。申请人可根据不同药物的特点和研发需求，参考本指导原则科学合理地进行试验设计，并对试验结果进行综合评价。对于特定类型药物或特殊研究情形，应结合作用机制、分子特征、体内处置特点及相关技术要求综合考虑。

二、基本原则

进行非临床药代动力学研究，应遵循以下基本原则：

- （一）试验目的明确；
- （二）试验方案合理；
- （三）分析方法可靠；
- （四）试验数据完整，满足评价要求；
- （五）对试验结果进行综合分析与评价；
- （六）具体问题具体分析。

三、试验设计

（一）总体要求

1. 受试物

应采用工艺相对稳定、能充分代表毒理试验、临床试验拟用样品和/或拟上市样品的受试物。受试物应注明名称、来源、批号、含量（或规格）、保存条件、有效期及配制方法等，并提供质量检验报告。试验中所用溶媒和/或辅料应标明名称、质量标准、批号、有效期、规格和生产单位等。

在研发过程中，若受试物的工艺（或处方）发生可能影响其药代动力学特征的变更，应进行必要的药代动力学桥接研究。

化学药物和生物制品试验过程中应进行受试物样品分析，并提供样品分析报告。成分基本清楚的中药、天然药物也应进行受试物样品分析。

2. 试验动物

动物种属和模型的合理选择是非临床药代动力学研究向人体外推的重要基础。应根据药物特点和试验目的选择适宜的动物进行研究，通常采用健康适龄动物，特殊情况下也可采用疾病模型、转基因动物等。常用动物种属有小鼠、大鼠、兔、犬、小型猪和非人灵长类动物等。

2.1 动物种属选择

应根据药物特点和研究目的合理选择非临床药代动力学研究动物种属，尽量避免选用与人体存在显著药代动力学种属差异的试验动物，且所选动物种属应尽可能与药效学和毒理学研究使用的动物种属一致。

化学药物的动物种属选择应重点关注影响原形药物和/或重要代谢产物体内过程的关键ADME环节。重点比较不同动物种属与人在代谢反应类型、代谢途径、代谢产物种类及相对生成量等方面的差异，选择与人体代谢特征相似的动物种属。某些情况下，还应结合药物靶点表达与功能活性，综合确定适宜的动物种属，

如胰高血糖素样肽-1（GLP-1）小分子激动剂等。生物制品的动物种属选择应参考ICH S6（R1）相关要求。

动物种属选择还应考虑给药途径及相应部位的解剖结构和生理特征。如经口给药不宜选用与人胃肠道情况差异较大的动物（如兔等食草类动物）；经皮给药应选择与人类皮肤在解剖结构和生理状态方面具有相似性的动物（如小型猪等）；经口鼻给药需考虑解剖结构、局部暴露特征、呼吸道代谢差异等；眼科药物需考虑与人具有相似眼解剖结构的动物（如兔、非人灵长类等）。

创新药非临床药代动力学研究一般应选用两种或两种以上的动物种属，其中一种为啮齿类动物；另一种为非啮齿类动物（如犬、小型猪或非人灵长类动物等）。其他药物可根据研究目的具体情况选用一种动物种属，建议优先选择非啮齿类动物。

2.2 模型动物

根据药物特点和研究目的，特殊情况下也可采用疾病模型动物、转基因动物等开展药代动力学研究。模型动物研究可用于评价疾病状态、靶点表达、关键代谢酶或转运体改变等因素对药物体内处置的影响，并可与药效学研究相结合，开展药效动力学（PK/PD）研究。但应关注其与健康动物及人体在相关生理、病理和ADME过程方面的差异，并评价其对研究结果解释及人体外推的影响。

2.3 采样方式

一般应尽可能在动物清醒状态下进行试验，在不影响动物福利的前提下，优先从同一动物多次采样获得药代动力学数据。为减少采血量和动物使用数量，在可能的条件下，也可采用微量采样技术采集血液样本。

3. 剂量选择

动物体内药代动力学研究剂量设计应能充分表征药物在拟定剂量范围内的药代动力学特征，支持对其线性或非线性动力学行为的评价，并为药效学和毒理学研究结果的解释及临床研究方案设计提供支持。一般至少设置三个剂量组，低剂量可根据动物最低有效剂量和临床拟用剂量进行设定，中、高剂量按一定比例递增。不同种属之间可根据体表面积或药物暴露量进行剂量换算。在所设剂量范围内，若药物的剂量-暴露关系呈现非线性动力学特征，应对其产生原因进行分析，并评价其对药效学、毒理学及人体剂量外推的影响。

4. 给药途径

试验采用的给药途径和方式应尽可能与临床拟用一致，若采用与临床拟用途径不一致的给药途径，应评估其对药代动力学特征及研究结果向人体外推的影响。

4.1 经口给药：应根据动物种属、药物特性及研究目的确定给药前后的禁食条件，并在药代动力学研究中保持一致，以减少食物等因素对药物吸收的影响。必要时，可开展进食与空腹状态下的比较研究，以评价食物对药物体内药代动力学特征的影响。

4.2 血管内给药：采用静脉注射、静脉滴注或其他血管内给药时，应结合药物特性、制剂特点及研究目的，合理选择给药浓度、体积、速率和时间等。

4.3 其他血管外给药：对于经皮、眼部、耳部、口鼻、阴道、直肠、膀胱内、鞘内或硬膜外等其他血管外途径给药，应结合给药部位的解剖和生理特征以及制剂特点，合理选择动物种属、给药部位和给药方式，并规范给药操作，尽可能减少给药过程引起的药物损失及个体间变异。

4.4 绝对生物利用度：对于非静脉注射给药途径，原则上应同时设置静脉注射给药对照组，以获得药物的绝对生物利用度，并分析药物的吸收程度与首过效应。

5. 给药溶媒/制剂

非临床药代动力学研究中所使用的溶媒/制剂，应尽可能与药效学和毒理学研究保持一致，以确保各研究间暴露量与有效性和安全性数据的可比性。在选择溶媒时，应充分评估其在受试动物种属中的耐受性、局部刺激性及全身毒性，避免溶媒因素干扰对药物本身药代动力学特征及安全性的评价。

对于血管内给药，给药溶液应具有适宜的理化性质，所用溶剂或助溶剂应具备良好的血管相容性。

对于制剂中应用的新药用辅料，特别是其可能明显影响药物的体内药代动力学特征，如新的吸收促进剂等，建议开展其非临

床药代动力学研究，以阐明其吸收、分布、代谢与排泄（ADME）特征。

6. 特殊制剂

对于特殊制剂（如纳米制剂、缓控释制剂等），应关注其体内的多种存在形态，充分考虑制剂特性对体内行为的影响，包括释放特征、靶向分布及代谢消除途径等。必要时，应结合体外释放试验及体内药代动力学研究，对制剂特性与体内暴露之间的关系进行评价，以支持非临床研究结果向人体的外推。

7. 新技术新方法

随着创新药研发技术手段的进步和发展，鼓励在科学合理并经充分验证的基础上，采用适宜的新技术、新方法及多技术整合策略开展非临床药代动力学研究。可结合体外代谢和转运研究系统，以及类器官、器官芯片等新型研究模型，进一步阐明药物的吸收、分布、代谢和排泄特征及其影响因素，提高非临床研究结果对人体药代动力学的预测和转化价值。

（二）生物分析

生物基质中原形药物及其代谢产物的浓度测定是药物开发过程中的重要内容，研究结果有助于支持药物安全性和有效性相关监管决策。应根据研究目的、药物特点及预期暴露水平，合理选择待测物和生物分析方法，并开展充分的方法表征、验证或确认，保证数据的可靠性、完整性和可追溯性。研究过程中还应关

151 注样品采集、处理、储存和分析过程中待测物的稳定性，以及物
152 质间的相互转化。

153 1. 定量分析与方法验证

154 原形药物及其代谢产物或相关物质的生物分析方法验证及
155 样品分析可参照 ICH M10 指导原则的相关要求。

156 2. 代谢产物分析

157 药物代谢产物的发现和结构鉴定，可结合分子结构及已知生
158 物转化规律分析潜在代谢途径，采用液相色谱-高分辨质谱等技
159 术开展代谢产物谱分析及结构确定。分析方法应具有与研究目的
160 相适应的检测覆盖能力、灵敏度和选择性，避免因样品前处理、
161 色谱分离或检测方式选择不当导致的重要代谢产物漏检。

162 在缺乏代谢产物对照品的早期研发阶段，可参照原形药物或
163 结构类似物对代谢产物进行相对或半定量分析，建议评估响应差
164 异对定量结果的影响。鼓励采用放射性同位素标记技术辅助代谢
165 产物的发现、定量及途径解析，并结合放射性检测实现药物相关
166 组分的相对或绝对定量。

167 对于暴露量高、具有药理活性或影响人体风险评估的重要代
168 谢产物，建议开展结构确证与定量分析，并阐明其形成/消除途
169 径及代谢酶/转运体机制。

170 3. 反应性代谢产物的检测与表征

171 对于存在反应性代谢产物形成风险的药物，可根据研究目的
172 采用谷胱甘肽（GSH）、半胱氨酸或其他适宜的捕获体系，结合

液相色谱-质谱等技术进行检测和结构表征；必要时，可采用蛋白共价结合等方法获得进一步的支持性信息。

（三）研究项目

1. 血药浓度-时间曲线

1.1 受试动物数

以血药浓度-时间曲线每个采样点一般不少于 5 个有效数据为原则计算所需动物数。对于需要比较性别差异的药物，建议雌雄动物各半；对于临床仅限单一性别使用的药物，可选择与临床用药一致的性别。

1.2 采样点

给药前应采集空白血样。对于血管外给药，采样时间点应覆盖药物的主要吸收、达峰、峰浓度附近变化和消除过程；对于静脉给药，应重点覆盖分布和消除过程。采样时长通常需达 3~5 个消除半衰期。采样方案应符合动物福利要求，采血量与频率应不影响动物正常生理状态。

1.3 给药方案

单次给药：设置多个剂量组，考察药物暴露量与给药剂量间的相关性（量效关系）。经口给药一般需预先禁食，必要时开展进食与禁食下的药代动力学比较。

多次/重复给药：适用于临床需长期给药或有蓄积倾向的药物。通常选择有效剂量，依据单次给药所得消除半衰期及药效学数据确定给药间隔与时长。

1.4 药代动力学参数

静脉单次给药参数：应提供血药浓度-时间曲线下面积（ AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ ）、清除率（CL）及表观分布容积（ V_d ）消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）等参数。

血管外单次给药参数：应提供达峰浓度（ C_{max} ）、达峰时间（ T_{max} ）、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $t_{1/2}$ 等主要参数，必要时可提供表观清除率（CL/F）、表观分布容积（ V_d/F ）等参数。对于需要评价药物吸收程度的研究，可结合静脉给药药代动力学数据计算绝对生物利用度（F），以进一步阐明药物的吸收及体内处置特征。

多次给药参数：需额外提供稳态条件下的 AUC_{τ} 、 $C_{max,ss}$ 、 $C_{min,ss}$ 、 C_{trough} 以及蓄积相关参数，评估首次与稳态后药代特征的变化。

2. 吸收

评估受试物在给药部位的吸收速率与程度，阐明其生物利用度特征。

对于经口给药的药物，开展整体动物药代动力学试验时，宜结合血管内给药研究评价绝对生物利用度；必要时，可结合体外细胞试验、在体或离体肠道吸收试验等进一步阐述药物的吸收特性。

对于其他血管外给药的药物或改剂型药物，应根据研究目的和药物特点，提供绝对或相对生物利用度。改良型制剂建议采用

216 非啮齿类动物（犬或非人灵长类等）的自身交叉试验设计，以减
217 少个体间差异对研究结果的影响。

218 3. 分布

219 分布研究旨在阐明药物及其主要代谢产物在血液和组织中
220 的分布特征、蓄积及消除情况，并结合药效、毒理和药代动力学
221 结果评价其体内暴露，为非临床安全性评价和人体外推提供依
222 据。

223 3.1 血浆蛋白结合

224 药物与血浆蛋白结合是其重要的药代动力学特征，可影响药
225 物的系统暴露和体内过程的多个环节（包括组织分布、透过血脑
226 屏障、体内代谢、肾排泄、靶标到达等），进而影响药物药效作
227 用的发挥、不良反应的产生、药物相互作用风险等。

228 血浆蛋白结合率应采用经过充分验证或适用性评价的方法
229 评价，如平衡透析法、超滤法或超速离心法等，比较不同动物种
230 属与人血浆蛋白结合率。在各种属血浆中，应根据研究目的和相
231 应暴露水平设置不少于 3 个代表性浓度，各浓度独立重复不少于
232 3 次，以评价浓度依赖性；必要时还应评价药物与白蛋白、 α 1-
233 酸性糖蛋白、脂蛋白等主要蛋白的结合特征。

234 3.2 全血-血浆分配比

235 根据药物特性考虑评价药物全血-血浆分配（B/P）比值。对
236 于明显分布于血细胞的药物，应结合研究目的评价全血暴露，以
237 更全面反映体内循环暴露情况。

3.3 组织分布

组织分布研究旨在阐明药物在体内的组织器官分布、蓄积与消除特征。通常采用啮齿类动物，必要时也可在非啮齿类动物中进行，给药剂量应为有效剂量或预期临床相关剂量。

采样与检测：应根据药物的药代动力学特征合理设置采样时间点，充分表征药物在组织中的分布及消除过程，每个时间点不少于 6 只动物（雌雄各半）。通常研究的组织包括心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胃肠道、生殖系统、脑、体脂、骨骼肌、皮肤、眼组织等，重点关注药物分布浓度较高、存在蓄积或消除缓慢的组织，以及与药效或毒性相关的靶组织。可根据药物特点和研究选择适宜的检测方法，如组织样品放射性测定或定量全身放射性自显影（Quantitative Whole-Body Autoradiography, QWBA）等。

特殊给药途径/局部给药：中枢神经系统、吸入、眼部、耳部、经皮、瘤内、关节腔、膀胱给药等，需针对性采集局部组织，评价局部暴露与滞留。

以下情况应考虑进行多次给药的组织分布研究：

（1）原形药物/代谢产物在组织中的半衰期明显超过其血浆消除半衰期，并超过毒性研究给药间隔的 2 倍；

（2）在重复给药的药代动力学或毒代动力学研究中，如果循环系统中的原形/代谢产物的稳态暴露量明显高于单次给药所预测的水平；

(3) 在短期毒理学研究、单次给药的组织分布研究或其他药理学研究中观察到非预期的, 而且对安全性评价有重要意义的组织病理学改变;

(4) 定位或靶向给药存在明显的组织蓄积或高局部暴露。

3.4 胎盘转运和乳汁分泌

对于拟用于妊娠期或哺乳期人群, 或提示可能存在胎盘或乳汁转运的药物, 建议根据研究需要, 选用与生殖/发育毒性研究一致的动物种属评价受试物及其主要代谢产物经胎盘转运和乳汁分泌的程度及特点, 为生殖毒性评价及临床用药提供参考。

4. 代谢

创新药应开展体内生物转化研究, 明确转化类型、代谢途径、主要代谢产物及代谢酶表型, 为人体代谢预测及非临床有效性和安全性评价提供依据。

4.1 体外代谢研究

建议在药物研发早期开展动物与人源体外代谢比较研究, 可选择肝组织匀浆、原代肝细胞、肝 S9、肝微粒体以及其他相关组织、细胞及亚细胞体系等, 研究药物的代谢稳定性、生物转化类型、主要代谢途径及代谢产物形成, 并比较不同动物种属与人之间的差异, 为动物种属选择、动物体内代谢研究及人体代谢特征预测提供参考。

根据药物的代谢特征、主要消除途径及研发需要, 参考 ICH M12 等相关指导原则, 开展必要的代谢酶表型研究。

开展体外代谢稳定性、酶动力学或代谢酶表型等定量研究时，应关注药物在孵育体系中的非特异性结合以及其他可能影响结果解释的因素，必要时进行测定或校正。

4.2 体内代谢研究

对于前体药物，重点明确其体内活化过程、主要活性代谢产物及相关代谢机制，并评价前体药物和活性代谢产物的体内暴露及消除特征。

对于主要经代谢消除的药物（如原形药排泄量<50%），代谢研究可结合开发阶段分步开展。临床前阶段可结合吸收和排泄等研究，对血浆、尿液、粪便及胆汁等样品进行代谢产物谱分析、鉴定及结构表征。对具有较强药理活性或潜在毒性的代谢产物，建议尽早开展其非临床药代动力学及活性/毒性研究。

药物在体内生成反应性代谢产物，常与药源性肝损伤等不良反应及部分药效作用密切相关。当药物分子具有苯胺、酰基苯胺、芳基乙酸、芳基丙酸、肼、酰肼、噻吩、硝基芳香环、 α,β -不饱和烯酮、 α,β -不饱和烯醛等警示结构时，建议考察药物在动物体内是否产生反应性代谢产物。对于可能具有重要安全性意义的反应性代谢途径，应关注其形成、解毒（保护性代谢途径）和清除特征及种属差异，并将相关代谢研究结果与毒理学研究进行综合分析，以评估反应性代谢产物生成对药物不良反应风险的影响。

4.3 与人体代谢的比较

获得人体代谢信息后，应结合前期人源体外代谢研究以及动物体内代谢研究结果，比较人体与非临床动物在主要代谢途径、代谢产物种类及重要代谢产物暴露等方面的差异，进一步评价所选动物种属对人体代谢特征的代表性。

对于人体中出现而非临床动物中未检出，或人体暴露明显高于非临床动物的重要代谢产物，应结合其暴露水平、药理活性及潜在安全性等进行综合评价，必要时开展补充的非临床药代动力学、药效学或安全性研究。

5. 排泄

排泄研究旨在评价受试物及主要代谢产物的排泄途径、速率和程度，为评价药物体内处置特征及物质平衡提供依据。排泄试验的动物种属和性别应根据药物特性及研究目的合理选择。

5.1 肾排泄和粪便排泄

给药后按适宜的时间间隔完整收集尿液和粪便，测定原形药物、主要代谢产物和/或总药物相关物质的排泄量及累积排泄率。样品收集时间应足以表征主要排泄过程，一般持续至累积排泄量趋于平台或后续排泄量已较低。

肾排泄也是评价药物药代动力学种属差异的重要体内过程。与肾排泄相关的种属差异主要体现在药物与血浆蛋白的结合率及肾转运体的作用。原形药物的肾排泄分数 (f_{e-U}) 可用于反映药物的肾排泄清除率 (CL_R) 对其总清除率 ($CL_{tot,p}$) 的贡献度。若原形药物的肾排泄分数大于 20%，建议进一步计算药物的肾清

除率比值 $[CL_R/(GFR \times f_u)]$ ，据此分析药物的肾排泄机制。通常，当肾清除率比值 < 0.7 时，药物的肾排泄涉及肾小管重吸收；当肾清除率比值为 $0.7 \sim 1.4$ 时，药物的肾排泄主要依赖肾小球过滤；当肾清除率比值 > 1.4 时，药物的肾排泄涉及肾小管主动分泌。若药物的肾排泄涉及肾小管主动分泌，可通过体外药代动力学研究评估介导药物肾小管主动分泌的肾转运体。

5.2 肝胆排泄

可采用适宜的方法分段收集胆汁，评价原形药物及其代谢产物的胆汁排泄程度和时间过程。结合胆汁、尿液和粪便中的药物及代谢产物特征，可进一步评价胆汁排泄对药物体内消除的贡献，并有助于阐明肠肝循环以及结合型代谢产物的形成和排泄。

通过原形药物的肝胆排泄分数(f_{e-B})可评估肝胆排泄清除率(CL_B)对其总清除率($CL_{tot,p}$)的贡献程度。但在数据解读及向人体外推时需关注种属差异，如经人体肝胆排泄的药物及其代谢产物的分子量通常大于 $450 \sim 500$ Da，大鼠、小鼠则可排泄分子量大于 300 Da的物质；同时，参与肝胆排泄过程的转运体也可能存在种属差异。

5.3 物质平衡

可采用放射性同位素标记或其他适宜方法开展动物物质平衡研究，定量评价给药后药物相关物质的总体回收率及其主要去向。应根据药物的药代动力学和排泄特征设置适宜的样品收集时间，以充分覆盖主要排泄过程。对于总体回收率较低或存在明显

347 未回收部分的，应分析可能原因，必要时结合其他排泄途径或组
348 织分布等研究进一步评价。

349 6. 药物相互作用

350 药物代谢酶和转运体是影响药物 ADME 的重要机制。创新
351 药研发过程中，应逐步研究药物引起药物相互作用（DDI）的可
352 能性，评价其作为受变药和促变药引起药代动力学药物相互作用
353 的可能性。

354 建议在药物开发早期开展体外 DDI 研究，采用适宜的人源
355 化体外体系，评价药物作为药物代谢酶和转运体底物、抑制剂或
356 诱导剂的潜力，并结合体内暴露水平及主要处置途径进行综合风
357 险评估。必要时，可采用定量预测方法或开展临床 DDI 研究进
358 行验证。

359 代谢酶研究应基于药物的主要代谢途径，明确其作为相关代
360 谢酶底物的特征，以及药物对主要代谢酶的可逆性抑制、时间依
361 赖性抑制（TDI）和诱导作用。转运体研究应结合药物的处置途
362 径及临床相关性，评价受试物作为主要转运体底物或抑制剂的潜
363 力。

364 对于主要代谢产物，应根据其系统暴露水平、药理学活性及
365 潜在安全性风险，判断开展 DDI 评价的必要性。对具有潜在临
366 床意义的代谢产物，原则上应参照原形药开展相应评价，并结合
367 其暴露水平和活性进行风险评估。

体外 DDI 的研究内容、试验设计、数据处理及结果分析请参考 ICH M12 及其 Q&A 文件。

四、试验结果与评价

应对所获得的非临床药代动力学数据应进行科学、系统的分析与评价，综合阐述药物在动物体内的药代动力学特征，包括药物的吸收、分布、代谢、排泄（包括物质平衡）及药物相互作用等。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。

在评价的过程中注重综合分析，整体评估药物的非临床药代动力学特征与其有效性和安全性的关系，结合体外试验（特别是基于人源试验体系的数据）和动物体内试验的结果，推测人体药代动力学特征，识别潜在风险因素，为药物的整体评价和临床研究提供支持。

鼓励申请人根据药物特点，基于非临床结果构建生理药代动力学（PBPK）或药代动力学/药效动力学（PK/PD）模型，为非临床向临床转化提供支持。提交该部分资料应明确模型的用途、软件平台及版本、系统与药物参数来源、模型假设、验证数据、敏感性/不确定性分析和预测性能等。

非临床药代动力学研究结果亦可用于支持制剂开发决策，其与制剂研究相互衔接、并行迭代。制剂处方与工艺决定药物的释放、吸收及体内暴露，而非临床药代动力学研究结果可

指导和验证制剂设计与优化，并为处方工艺变更及不同制剂间的桥接提供支持。

综上，非临床药代动力学研究可为药物不同研发阶段（包括早期发现、候选化合物确定及临床开发阶段等）提供支持，促进非临床研究结果向人体的科学外推，为人体药代动力学特征预测、首次人体试验剂量选择、临床给药方案设计及安全性监测策略制定等提供科学依据，并提示潜在药物相互作用及特殊人群用药风险。

五、附录

（一）放射性标记动物物质平衡试验

放射性标记动物物质平衡试验是创新药非临床药代动力学研究的重要内容，旨在定量和全面描述候选药物在试验动物体内的吸收、分布、代谢和排泄特征，阐明药物在动物体内的消除途径及主要贡献。该研究结果为毒理研究动物种属选择、药代药效相关性、药物作用机制、人体物质平衡研究设计以及整体研发策略制定提供关键依据。

1. 研究目的及试验内容

动物放射性标记物质平衡试验的主要目的和/或试验内容包括：

（1）确定药物的排泄途径（尿液、粪便、胆汁、呼气等），排泄速率和总排泄量；

411 (2) 定量分析血浆、尿液、粪便等基质中的代谢产物，鉴
412 定或表征主要代谢产物的结构，推测药物的生物转化途径；

413 (3) 组织分布：当已有放射性标记化合物时，组织分布建
414 议采用放射性示踪方法完成。一般有两种方法，即传统的匀浆-
415 燃烧-计数法和定量全身放射性自显影（QWBA）法。QWBA 能
416 保留高分辨率的组织定位，因此，自上世纪末引进药物组织分布
417 研究，相较于组织匀浆-燃烧法使用越来越广泛，已成为放射性
418 组织分布主要采用的方法，QWBA 优势：

419 A. 微结构：可评估人工解剖难以分离或常遗漏的小组织中的
420 的药物水平，如垂体、泪腺、淋巴结等；

421 B. 异质器官：可区分单个器官的不同功能区域，例如，肾
422 皮质与髓质、大脑亚区、眼主要组织、皮肤层次等，这些在匀浆
423 过程中通常被混合在一起；

424 C. 黑色素和骨组织结合：能够准确捕捉特定区域的局部高
425 浓度药物结合，如色素皮肤、眼睛或软骨；

426 D. 孕鼠胎盘转运：可精确检测胎鼠的放射性分布，评估潜
427 在暴露及风险；

428 E. 药物蓄积：动物多次给予放射性标记药物后，可简单准
429 确地评估药物及代谢产物在动物整体以及特殊器官的蓄积及消
430 除周期；

431 F. 可防止相邻解剖结构之间的交叉污染；

G. 人体放射性剂量估算：含黑色素大鼠/小鼠采用 QWBA 法获得的组织暴露量数据用于放射性标记人体物质平衡试验放射性剂量计算。

（4）通过比较动物与人体体外代谢谱的差异，为毒理研究选择合适动物种属提供依据；

（5）证明研究药物系统暴露量极低或可忽略；

（6）绝对生物利用度：放射性标记动物体内绝对生物利用度研究，常规方法是口服和静脉给予放射性标记药物后，获得两种给药途径放射性暴露量，并计算口服给药和静脉给药总放射性暴露量比值获得放射性标记药物绝对生物利用度。《放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则》中建议的绝对生物利用度研究方法，即口服给予非放射性标记候选药物后，在 T_{max} 附近静脉给予微量放射性标记药物，分析获得剂量归一后的原形药暴露量和放射性标记药物暴露量，计算绝对生物利用度。这种方法的优点是口服给予的非放射性标记药物和静脉给予的放射性标记药物体内代谢清除几乎一致，避免了高估或低估药物绝对生物利用度，此方法也适用于动物绝对生物利用度的评估。

（7）支持人体物质平衡研究设计：为人体样品采集方案设计等提供参考。

2. 实施时间

在药物研发中，非临床药代动力学研究是早期识别候选药物缺陷、减少后期开发失败风险的关键环节。动物放射性标记物质

平衡试验根据药物进入临床的风险大小决定何时开展。一般来讲，小分子药物结构、靶点等创新性愈高，潜在风险也可能越大。因此，全新结构、新靶点候选药物建议在首次 IND 申报阶段开展，其它可在 I、II 期临床试验期间开展。

由于放射性标记人体物质平衡试验一般在确证性临床试验开始前完成，含黑色素大鼠/小鼠采用 QWBA 方法开展的组织分布试验需要在人体物质平衡之前开展，以提供人体放射性估算剂量。

3. 试验动物选择

一般采用毒理和/或药效研究采用的动物种属开展全面或部分 ADME 试验。啮齿类动物常采用大鼠、小鼠，少数也可用兔、荷瘤鼠、豚鼠等；非啮齿类动物常用犬和非人灵长类动物。非啮齿类动物一般可以使用清洗后的动物。

4. 放射性给药剂量

放射性给药剂量应综合考虑检测灵敏度要求及辐射安全性。对于大鼠等小动物，放射性剂量通常为 50~200 $\mu\text{Ci/kg}$ (^{14}C 标记)，对于大动物比如犬、非人灵长类动物等，通常每只动物给予 100~200 μCi (^{14}C 标记)。如果使用 ^3H 标记，放射性剂量可适当提高。

5. 给药途径

给药途径一般应与临床拟给药途径一致，但有时可能采用替代给药途径，比如透皮药物采用口服给药，吸入药物采用静脉给药，以帮助阐明药物吸收后体内代谢清除情况。

6. 数据计算

6.1 回收率计算

总回收率：

$$\text{总回收率} = \frac{\text{所有采集并检测了总放射性的排泄物中} \\ \text{(如尿液、粪便、胆汁、呼气等) 放射性总量}}{\text{放射性给药剂量}} \times 100\%$$

A. 整体动物排泄试验总回收率一般 $\geq 90\%$ 给药量；

B. 当 ^{14}C -标记候选药物总回收率 $< 90\%$ 时，应采集呼气并检测总放射性，排除放射性标记脱落并氧化产生 $^{14}\text{CO}_2$ ；

C. 小动物（比如大鼠、小鼠等）总回收率 $< 90\%$ 时，应检测动物尸体内残留放射性；

D. 大动物及动物体内消除较慢的放射性标记化合物，回收率常略低； ^3H 标记容易发生同位素交换而产生氚水（ $^3\text{H}_2\text{O}$ ），部分氚水进入内循环或会随呼气排出；

E. 总放射性回收率低于 90%也可能由于给药剂量不准确，其可能导致无法正确评估候选药物在动物体内消除规律时，一般建议重新给药以获得正确的回收率，阐明候选药物在动物体内的消除途径。当排泄率 $> 115\%$ 时，应分析回收率过高原因，必要时重新开展该动物排泄试验。

各排泄物排泄率：

$$\text{排泄物回收率} = \frac{\text{该排泄物中} \\ \text{(如尿液、粪便、胆汁或呼气等) 放射性总量}}{\text{放射性给药剂量}} \times 100\%$$

A. 当总回收率 $> 100\%$ 给药量时，各排泄物的回收率应基于 100%进行归一化计算；

B. 尽管胆管插管动物主要关注胆汁排泄率，但由于放射性排泄试验总回收率>90%常作为试验结果接收标准，一般同时采集粪便、尿液以及尸体等，分别合并检测，以计算总放射性回收率及胆汁回收率。

6.2 放射性浓度单位

全血、血浆、组织及排泄物中总放射性理论上包括放射性标记候选药物和/或产生的代谢产物，后者分子量可能大于或小于原形药物。因此，基于试验中使用的放射性标记药物测定的比活度计算的总放射性及放射性代谢产物浓度均为原形药物分子量相当的浓度，单位一般为：ng Eq./mL 或 ng Eq./g 等。

（二）关于中药、天然药物药代动力学研究

在中药、天然药物的新药研究开发过程中，通过对活性成分或代谢产物开展非临床药代动力学研究，获得相关药代动力学参数，可为了解药效或毒性的物质基础及毒性反应靶器官提供依据，并为设计和优化临床试验给药方案提供有关参考信息。

对于单一成分的中药、天然药物，其非临床药代动力学研究与化学药物基本一致。

对于成分复杂的中药、天然药物，可视情况（如安全性风险程度）开展非临床药代动力学探索性研究。重点考虑毒性成分的非临床药代动力学研究。在开展试验时，建议关注药效活性成分与毒性成分，分析与药效学和毒理学结果之间的相关性，为药效和毒理研究数据解读提供依据。

517 此外，建议充分考虑中药、天然药物所含化学成分不同于化
518 学合成药物的特点，结合其特点选择适宜的方法开展体内过程或
519 活性代谢产物的研究，为后续研发提供参考。

520 若拟进行的临床试验中涉及到与其他药物（特别是化学药）
521 联合应用，应考虑通过体外、体内试验开展药物相互作用研究。

522 （三）生物制品药代动力学研究的相关考虑

523 ICH S6（R1）指导原则指出，很难制定统一的生物制品的
524 药代动力学研究指导原则。在相关动物种属中进行单次给药和多
525 次给药的药代动力学、毒代动力学和组织分布试验是有价值的；
526 但试图评价物质平衡意义不大。不同动物种属间药代动力学的差
527 异对动物试验的预测性或评估毒性试验中的剂量-反应关系有显
528 著影响。由免疫介导的清除机制引起的药代动力学特征改变，可
529 能会影响动力学特征和对毒性试验数据的解释。某些产品可能存
530 在与药代动力学特征相关的药效学作用表达（如细胞因子）的固
531 有的、明显的延迟，或者可能存在与血浆暴露水平相关的药效作
532 用的延长。临床试验前应提供生物制品在相关动物模型中吸收、
533 处置和清除的信息，以便根据暴露水平和给药剂量预测安全范
534 围。

535 蛋白类生物制品代谢的预期结局为降解为小肽和单个氨基
536 酸。因此，其代谢途径通常是清楚的，一般不需要进行传统的药
537 物生物转化试验。

了解生物制品在生物基质（如血浆、血清、脑脊液等）中的行为，以及结合蛋白可能产生的影响，对于理解其药效作用十分重要。

此外，基因治疗产品的非临床生物分布研究可参考 ICH S12，细胞治疗产品可参考《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》和《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试行）》等相关内容。

以下以治疗性蛋白和细胞治疗产品为例，简述其药代动力学研究特点及与化学药物的区别：

1. 治疗性蛋白药物非临床药代动力学研究

治疗性蛋白药物由于其结构特点、分子量、作用机制等显著区别于传统小分子药物，因此其非临床药代动力学研究有其自身特点。

治疗性蛋白药物多经静脉/皮下/肌肉注射给药；皮下给药部分经淋巴回流、可在组织内水解，生物利用度通常<100%且与分子量相关。治疗性蛋白药物表观分布容积通常较小、与分子量负相关，且组织中的摄取多为受体介导内吞；消除以蛋白水解为主：根据分子量大小不同经肾滤过或经靶细胞受体介导内吞后分解，极少以原形排出，终产物一般为小肽和氨基酸，故进行物质平衡研究意义有限。对于治疗性蛋白药物一般不易产生药物相互作用，但作用机制相近药物或者依赖于机体免疫状态发挥作用的药物建议对其药物相互作用进行考察。

治疗性蛋白药物常呈非线性药代动力学特征，如靶点介导的药物处置（TMDD），评估剂量-暴露比例关系时应予以关注；给药后受体上调/下调或抗药抗体（ADA）产生可改变药物清除率，导致出现时间依赖性的 PK 变化，但应注意的是在动物体内的免疫原性通常难以外推至人体。

治疗性蛋白药物生物分析以配体结合分析为主，也包括生物活性检测及 LC-MS/MS 的方法，须避免待测物与内源性物质的干扰，同时关注内源性靶点与 ADA 可能带来的对检测的影响。

2. 细胞治疗产品非临床药代动力学研究

由于细胞治疗产品基于细胞活性发挥作用，其药代动力学研究应能阐明细胞的体内过程（包括生物分布、迁移、归巢、定植、增殖、分化和存续）以及伴随的生物学行为。

应根据细胞治疗产品类型和特点选择合适的动物模型，如 CAR-T 等基因修饰细胞治疗产品的非临床药代/药效动力学研究应在相关动物种属中进行。通常可考虑采用免疫缺陷、人源化或其他基因修饰动物模型等。当无合适的相关动物种属时，也可考虑采用替代分子进行研究；当人源细胞因免疫排斥等原因无法在相关动物模型中进行评价时，可考虑采用动物源替代细胞（同源模型）开展研究。但应说明替代分子或同源模型的代表性及局限性。

细胞治疗产品体内动力学过程有其自身特点。建议结合产品的生物学特性、体内预期作用机制及给药途径，合理设计分阶段的采样方案。

对于具有体内增殖能力的细胞治疗产品，可根据其体内动力学特征，将观察过程分为分布期、扩增期和存续/清除期：分布期重点评价给药后早期细胞的体内分布、迁移及归巢特征；扩增期重点评价细胞在体内的扩增动力学及体内数量变化；存续/清除期重点评价细胞的长期存续、持续低水平存在及最终清除特征。人源免疫细胞在动物体内可能会引起移植物抗宿主病（GvHD）并导致人源细胞的非特异性扩增，上述研究需要关注GvHD反应对细胞治疗产品药代动力学特征的影响。对于不具有明显体内增殖能力的细胞产品，则重点关注其分布、存续及清除过程。

采样时间点应根据产品特性和预期体内动力学过程确定，通常应覆盖给药后早期分布阶段、体内细胞数量或检测信号达到峰值的关键阶段，以及后续存续和清除阶段。在关键时间点，可同步采集药效学和/或毒性相关终点，以评价体内细胞动力学与药效、安全性终点之间的关联，为体内动力学特征及暴露-效应关系的评价提供依据。

六、参考文献

[1] ICH S6(R1) Guideline: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, 2011.

- 602 [2] 新药用辅料非临床安全性评价指导原则，NMPA，2012.
- 603 [3] ICH M10 Guideline: Bioanalytical Method Validation and
604 Study Sample Analysis. 2022.
- 605 [4] ICH M12 Guideline: Drug Interaction Studies, 2024.
- 606 [5] 放射性标记人体物质平衡研究技术指导原则，NMPA，
607 2024.
- 608 [6] 中药注册分类及申报资料要求，NMPA，2020.
- 609 [7] ICH S12 Guideline: Nonclinical Biodistribution
610 Considerations for Gene Therapy Products, 2023.
- 611 [8] 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则，NMPA，2017.
- 612 [9] 基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则（试
613 行），NMPA，2021.