

药代动力学模型在新药开发中的应用

冯莹莹 吴艳波 于云鹏 高娜 牛聪聪

石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司，河北省石家庄，050000；

摘要：药代动力学（PK）模型作为量化药物体内吸收、分布、代谢及排泄（ADME）过程的核心工具，已从传统数据分析手段发展为新药开发全流程的关键支撑技术。通过整合药物理化特性、生物系统生理生化特征及临床前/临床数据，PK 模型可精准描述药物浓度-时间关系，实现不同种属、人群及用药场景的科学外推。本文系统阐述药代动力学模型的核心类型与技术原理，重点分析其在新药发现、临床前研究、临床试验及上市后监管各阶段的应用场景，结合欧美监管机构实践与行业案例，探讨模型应用的关键挑战与优化策略，为新药开发效率提升与风险控制提供参考。

关键词：药代动力学模型；新药开发；临床前研究；临床试验；监管应用

DOI：10.64216/3104-9656.25.02.021

引言

新药研发具有投入高、周期长、风险大等特点，平均需 10 - 15 年、超 20 亿美元资金，而上市成功率不足 10%。药代动力学（PK）性质是影响药物疗效与安全性的关键因素，约 30% 的候选药物因 PK 问题在研发过程中被淘汰。药代动力学模型通过数学建模与计算机模拟，定量描述药物在体内的动态过程，能够预测不同条件下的药物暴露水平，从而为药物设计、剂量选择与试验设计提供依据。随着体外-体内外推、生物信息学与计算能力的发展，PK 模型已从传统的数据分析工具转变为覆盖研发全流程的预测与决策支持系统，成为提高研发效率、降低失败风险的核心手段。本文将从模型原理与方法出发，系统阐述 PK 模型在新药研发各阶段的应用，结合行业实践与监管动态，分析当前挑战与发展趋势，为相关机构与监管部门提供参考。

1 药代动力学模型的核心类型与技术原理

1.1 模型核心分类

1.1.1 经典房室模型

该模型将机体简化为一个或多个相互连通的房室，通过拟合血药浓度-时间数据，获取清除率、分布容积等关键参数。其优势在于结构简单、计算高效，常用于临床前筛选和临床数据的快速分析。

1.1.2 生理药代动力学模型（PBPK 模型）

PBPK 模型基于机体真实的生理结构与药物理化性质，通过整合器官血流量、组织容积及酶活性等参数，机理性地模拟药物的体内全过程。根据建模策略，主要分为两种：利用详尽的生理与体外数据构建全器官模型，

适用于早期研发，实现从体外或动物到人的跨尺度预测。在数据有限时，将功能相近的组织合并，在保证核心生理机制的同时兼顾计算效率。PBPK 模型因其强大的机制性预测能力，已成为新药开发与监管决策中备受重视的工具。

1.1.3 群体药代动力学模型（PopPK 模型）

PopPK 模型采用非线性混合效应模型（NLME），旨在解析药物在群体中的暴露变异。它能够利用稀疏数据，准确估算群体典型值及其变异，并量化固定效应与随机效应对药代参数的影响，从而为个体化给药提供直接依据。

1.2 模型构建的核心技术原理

1.2.1 核心输入数据

模型输入数据主要包括三类：药物专属数据：理化特性、体外 ADME 数据；生物系统数据：生理参数、病理生理状态数据；试验数据：临床前动物试验数据、临床试验数据。

1.2.2 关键建模步骤

模型结构定义：根据研究目的选择模型类型，确定核心房室/组织构成、药物转运路径及代谢/排泄机制；参数估算：通过非线性回归、最大似然估计等算法，利用试验数据拟合模型参数，确保参数的生物学合理性与统计学可靠性；模型验证：采用内部验证与外部验证评估模型预测准确性；模型应用：基于验证后的模型，开展剂量预测、场景外推、风险评估等应用，为研发决策提供支持。

1.2.3 关键技术支撑

PK 模型的发展离不开三大技术支撑：体外-体内外

推 (IVIVE) 技术: 将体外 ADME 数据转化为体内 PK 参数, 解决早期药物体内数据缺乏问题; 计算机模拟技术: 专业软件 (NONMEM、WinNonlin、Simcyp Simulator、GastroPlus) 提供标准化建模框架与高效计算能力, 降低建模门槛; 生物数据库: 整合人体生理参数数据库、疾病状态数据库、药物相互作用数据库, 为模型构建提供数据基础。

2 药代动力学模型在新药开发各阶段的应用

2.1 药物发现阶段: 候选药物筛选与优化

通过构建简化 PBPK 模型, 整合化合物理化特性与体外 ADME 数据, 预测化合物在体内的吸收效率、代谢速率与清除率, 淘汰 PK 特性不佳的化合物。基于 PK 模型预测结果, 指导药物分子结构修饰。例如, 对于代谢过快的化合物, 可通过修饰代谢位点降低酶代谢敏感性; 对于吸收不佳的化合物, 可优化脂溶性与水溶性平衡, 提升肠道渗透率。某跨国药企通过 PBPK 模型指导某抗肿瘤候选药物的结构修饰, 将口服生物利用度从 15% 提升至 42%, 成功推进至临床前研究。PK 模型可预测不同剂型对药物吸收的影响, 为早期剂型选择提供依据。

2.2 临床前研究阶段: 种属外推与试验设计优化

2.2.1 种属外推与首次人体试验 (FIH) 剂量预测

临床前研究通常在小鼠、大鼠、犬、猴等多种动物中开展, PK 模型通过整合不同种属的生理参数与药物 PK 数据, 实现动物到人体的暴露外推, 预测首次人体试验的安全起始剂量。传统方法基于体表面积归一化估算人体剂量, 误差较大, 而 PBPK 模型通过机理整合种属差异, 预测准确性显著提升。

2.2.2 毒理学试验设计优化

毒理学试验需确定合理的给药剂量, 以同时满足暴露水平覆盖临床预期剂量与避免过度毒性导致动物死亡的要求。PK 模型通过模拟不同剂量下动物体内的药物暴露特征, 确定毒理学试验的高、中、低剂量组, 确保试验数据的科学性与可靠性。

2.2.3 代谢途径与药物相互作用 (DDI) 初步评估

临床前阶段通过体外代谢试验明确药物的主要代谢酶, 结合 PBPK 模型可预测药物在体内的代谢清除路径, 评估潜在的药物相互作用风险。例如, 若模型预测药物主要经 CYP3A4 代谢, 则提示其与 CYP3A4 抑制剂或诱导剂合用时可能发生显著相互作用, 需在后续临床试验中重点验证。

2.3 临床试验阶段: 试验设计与剂量优化

2.3.1 I 期临床试验: 剂量探索与 PK 特征确证

I 期临床试验主要评估健康受试者的安全性与耐受性, PK 模型用于: 剂量递增方案设计: 通过模拟不同剂量下的药物暴露水平, 确定安全的剂量递增梯度, 避免因剂量跳跃导致的毒性风险; 生物利用度与生物等效性初步评估: 比较不同给药途径或不同剂型的 PK 参数, 为后续剂型优化提供依据; 个体差异分析: 通过 PopPK 模型识别影响药物暴露的关键因素, 为特殊人群试验设计提供参考。

2.3.2 II 期临床试验: 疗效剂量范围确定

II 期临床试验的核心是探索药物的有效剂量范围, PK 模型通过整合浓度-疗效、浓度-安全性数据, 构建 PK/PD 模型, 量化药物暴露与临床结局的关系, 确定最优给药剂量。

2.3.3 III 期临床试验: 人群扩展与方案优化

在 III 期临床试验中, 药代动力学 (PK) 模型通过量化模拟, 为关键决策提供科学依据, 其主要应用体现在: 特殊人群剂量调整: 利用群体 PK (PopPK) 模型, 可精准分析肝肾功能不全等特殊患者的生理变化对药物暴露的影响, 从而推导出个体化的剂量方案。给药方案优化: 通过模拟比较不同给药频率下的血药浓度波动, 能够筛选出在保证疗效的同时、尽可能降低毒性风险的优化方案。试验设计优化: 模型可以前瞻性地预测不同试验设计下检测出疗效差异的统计把握度, 从而为样本量的合理估算提供依据, 有助于在控制成本与周期的前提下, 确保试验的成功率。

2.4 上市申请与监管审批阶段: 数据支撑与标签撰写

2.4.1 剂量合理性论证

通过整合临床前与临床试验数据, 构建全面的 PK/PD 模型, 向监管机构证明推荐剂量能够在目标人群中达到有效暴露水平, 且安全性风险可控。例如, 某降糖药通过模型分析显示, 推荐剂量 5mg 每日一次可使 80% 的患者血糖控制在目标范围, 且低血糖发生率低于 5%, 为上市审批提供了关键支持。

2.4.2 说明书信息支撑

PK 模型结果可直接纳入药品说明书, 指导临床合理用药, 主要包括: 特殊人群剂量调整: 肝肾功能不全患者、老年人、儿童的剂量推荐; 药物相互作用提示: 与 CYP450 抑制剂/诱导剂合用时的剂量调整建议; 给药方

式说明：饮食对吸收的影响、特殊给药途径的用法用量。

2.4.3 豁免临床试验的依据

对于部分难以开展临床试验的场景，监管机构允许通过 PK 模型外推获得相关数据，豁免部分临床试验。例如，EMA 在 2016 年发布的 PBPK 模型指导原则中明确，对于儿童群体，若通过 PBPK 模型成功外推获得剂量数据，可豁免部分临床试验，降低研发难度。

2.5 上市后阶段：风险管控与优化

2.5.1 不良反应风险分析

通过收集上市后药物不良反应报告与人群 PK 数据，构建 PopPK 模型，分析不良反应与药物暴露水平、患者特征的关联，识别高风险人群。例如，某降脂药上市后发现部分老年患者出现肌肉损伤，通过模型分析发现，年龄 ≥ 75 岁且肾功能不全的患者药物暴露量显著升高，遂在说明书中新增该人群的剂量调整建议与监测要求。

2.5.2 新适应症与新人群拓展

利用上市后积累的 PK/PD 数据，通过模型外推预测药物在新适应症人群或新人群中的暴露与疗效，为新适应症申请提供支持。例如，某用于成人类风湿关节炎的药物，通过 PBPK 模型外推预测其在幼年特发性关节炎儿童患者中的剂量，结合小规模临床试验数据，成功获批儿童适应症。

2.5.3 剂型改进与给药方案优化

基于上市后数据，通过 PK 模型优化现有剂型或给药方案，提升临床用药便利性与疗效。例如，某口服制剂上市后发现部分患者因胃肠道反应无法耐受，通过 PK 模型模拟缓释剂型的吸收过程，开发出每日一次的缓释制剂，在降低胃肠道刺激的同时维持了有效暴露水平。

3 药代动力学模型应用的关键挑战与优化策略

3.1 核心挑战

面临多重挑战：数据不足、标准不一、验证不严、复杂药物建模难，以及监管沟通不畅。具体表现如下：早期研发缺乏完整的 ADME 数据和生理参数，临床稀疏采样也影响参数估算精度。不同机构在方法、工具和验证标准上存在差异，部分企业缺乏外部验证，影响结果的可比性和监管认可。特殊人群数据不完善限制模型外推；生物大分子药物机制复杂，传统模型难以准确描述。企业对监管要求理解不足导致提交材料不完整，而各地

区监管标准差异增加了全球研发的复杂性。

3.2 优化策略

建立标准化的体外 ADME 数据采集流程，并完善特殊人群的生理参数数据库。通过跨机构的数据共享，提升模型输入数据的质量与丰富度。遵循监管指南，建立从建模、验证到报告的标准化流程。采用多种方法严格验证模型性能，并推广通用软件工具，确保结果的可重复性与可靠性。重点开发适用于大分子药物的机制性模型。融合人工智能技术，构建机理与数据双驱动的混合模型，以提升预测能力。同时，加强跨学科合作，增强模型的生物学合理性。在研发早期与监管机构沟通模型应用计划。积极参与国际指南协调，推动监管标准统一，并通过培训交流提升各相关方的模型认知与技术能力。

4 结论

综上，药代动力学模型已从辅助工具演进为新药研发的核心技术，其角色由事后分析转变为前瞻预测，全面覆盖从早期候选化合物筛选、临床前研究、临床剂量优化到上市后风险管理的全流程。通过量化药物在体内的动态过程，该技术显著提升了研发效率，降低了临床失败风险，并为合理用药提供了科学依据。

参考文献

- [1] 张颖, 王广基, 等. 基于 PBPK-PD 模型预测拓扑异构酶抑制剂 ADC 的药代动力学及间质性肺病风险[J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(4): 489-498.
- [2] 李敏, 陈孝, 等. 生理药代动力学模型在 EGFR-TKI 精准治疗中的应用进展[J]. 药学学报, 2024, 59(7): 1623-1632.
- [3] 李苏, 黄民, 等. 抗 VEGF 类药物肿瘤组织 PB-PK-PD 模型在个体化化疗中的应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(15): 1890-1894.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生理药代动力学模型在药物研发与评价中的指导原则(试行)[S]. 2023.

作者简介：冯莹莹，1993.07，女，汉，河北省武安市，硕士，中级，药代研究员，研究方向：药代动力学研究。