

第四章 药品体内药理学特性评价指南

孙雯娟¹,张波^{1,2*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 药剂科, 2. 疑难重症及罕见病全国重点实验室 国家罕见病医疗质量控制中心, 北京 100730

【摘要】 本章介绍了药品体内药理学特性的评价要点,包括药动学和药效学2个方面,药动学主要是阐明药物体内的吸收、分布、代谢和排泄环节中的变化过程及规律;药效学主要是阐述药物在生物体内药物作用部位的浓度与药理作用或不良反应的关系。临床上根据药物在体内作用的特征和参数并结合患者生理、病理等因素的影响,制定和调整给药方案,从而安全、有效、合理地使用药物。药物体内药理学特性的其他作用还包括:对药物相互作用的影响,与特殊人群用药的关系,对新药研发、药物制剂改进、生物利用度和生物等效性研究方面起到关键作用。

【关键词】 体内药理学特性;药动学;药效学

【中图分类号】 R95

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)Z1-0027-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.Z1.004

Chapter 4 Guideline for the Evaluation of Drug Pharmaceutical Properties *in vivo*

SUN Wenjuan¹,ZHANG Bo^{1,2*}

1. Department of Pharmacy, 2. State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, National Rare Disease Medical Quality Control Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 This chapter introduces the key points for evaluating the pharmaceutical properties of drugs *in vivo*, including pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacokinetics mainly explains the changes and laws in the absorption, distribution, metabolism, and excretion of drugs in the body, while pharmacodynamics refers to the relationship between the concentration of drugs at the site of action and pharmacological effects or adverse reactions *in vivo*. In clinical practice, based on the characteristics and parameters of drug action in the body, combined with the influence of patient physiology, pathology, and other factors, medication regimens are formulated and adjusted to ensure safe, effective, and rational use of drugs. Other effects of the pharmaceutical properties of drugs *in vivo* include their impact on drug interactions, their relationship with medication in special populations, and their critical role in new drug development, drug formulation improvement, bioavailability and bioequivalence research.

【Key words】 drug pharmaceutical properties *in vivo*; pharmacokinetics; pharmacodynamics

药物在体内的药理学过程包括药动学和药效学。药品的体内药理学特性是医院药理学研究、临床药理学研究的重要组成部分。药动学和药效学数据对临床安全合理用药有重要指导意义,如制定个体化用药方案、特殊人群(老人、儿童、妊娠期妇女、肝肾功能不全者)用药、特殊剂型应用等。同时,体内药理学特性评价

是新药审评、新剂型研发、新药上市后评价、同类药品一致性评价、同类药品有效性和安全性比较等方面的重要评估环节^[1]。

药动学个体差异的相关影响因素包括饮食、给药方式、年龄、性别、体质量、基因多态性、疾病状态、多重用药等,这些因素可能使药物在体内的代谢过程受

*通信作者:张波,博士,主任药师,研究方向:临床药学、医院药事管理、罕见病。E-mail: zhangbopumch@163.com

到影响,进而导致治疗效果差异或不良反应发生。多因素的相互作用也可导致药效或不良反应的叠加、协同或相反^[2]。

药理学研究主要是对药物的体内外活性、体内外量效关系、作用机制和靶点等进行研究,为临床用药提供参考。

1 药动学

1.1 吸收

药物吸收是由给药部位进入血液循环的过程。给药途径包括口服给药、皮肤给药、肺部给药、肛门给药等。其中,口服给药服用方便,是许多药物的首选途径^[3]。与吸收相关的药动学参数包括达峰时间、血药峰浓度、生物利用度等。需关注给药频次、给药途径、药品剂型对药物达峰时间的影响;关注给药频次、给药途径、患者体质量、特殊人群等因素对血药峰浓度的影响,注意用药剂量调整;另外,还需关注高脂肪食物、高蛋白食物对药物AUC、 C_{max} 、 T_{max} 等的影响,注意给药时机与用药交待。

1.2 分布

药物分布模式受转运体、组织蓄积、蛋白结合、生理屏障等因素影响。预测作用部位的药物浓度可以为最佳剂量和治疗效果提供有效信息。影响药物分布的因素包括血浆蛋白结合率、局部器官血流量、血管通透性、药物与组织亲和性、体液pH、药物的性质等^[1]。

血浆蛋白结合率的特点包括差异性、暂时失活、暂时贮存、可逆性、饱和性和竞争性。蛋白结合率高的药物,起效时间受到显著影响^[4]。需关注如胃肠疾病、肾脏疾病等原因可能导致的低白蛋白血症;另外,还需关注2种蛋白结合率高的药物同时服用可发生药物置换,如高蛋白结合率的药物华法林、地西泮等,并重点关注导致游离药物浓度升高所引起的相互作用、不良反应。

表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)反映了药物分布的广泛程度或与组织中大分子的结合程度。亲水性药物主要分布于血液和体液, V_d 一般较小;亲脂性药物主要分布于脂肪组织,易透过细胞膜进入细胞内。

生理屏障透过率需关注血脑屏障透过率的影响因素,包括药物分子量、脂溶性、电离程度、脑脊液蛋白质浓度及血液间渗透压,以及外排转运体(P-糖蛋白、乳腺癌耐药蛋白等)。如部分药物受p-糖蛋白影响,血脑屏障透过率降低,则会影响脑转移治疗效果等。另外,还需要考虑疾病原因导致的血脑屏障破坏后的药物透过率变化^[5]。妊娠期用药应关注药物穿过胎盘屏障进入胎儿体内的可能性,可根据妊娠用药分级结合临床应用进行用药建议和调整。

1.3 代谢

药物代谢指药物在体内多种代谢酶(尤其肝药酶)的作用下,化学结构发生改变的过程,又称生物转化或药物代谢。肝脏是参与药物生物转化的重要器官。药物代谢酶CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19和CYP1A2参与90%的药物代谢^[6],是最常见的代谢酶多态性表达,其中CYP3A4参与药物代谢的占比最高。

多数药物以肝脏代谢为主,需关注代谢酶类型及代谢比率对药物相互作用的影响,在轻、中、重度肝功能不全时注意药物剂量调整。

大分子单抗类药物主要在细胞内经酶降解,受体介导的酶降解和非特异性蛋白酶降解,形成无活性的多肽和氨基酸,多不受肝脏代谢酶的影响^[7]。

需关注肠道吸收慢、代谢转化活跃药物引发的首过效应、相互作用;关注食物对药物相互作用的影响,如柚子汁、酒精等。

基因多态性可导致药物代谢酶的表达或活性存在差异,进而导致药物代谢能力多样性,包括4种表现型:弱代谢、中等代谢、强代谢和超强代谢。不同基因型有不同代谢表型,临床常见的为基因剂量效应,即服用同等剂量药物,对应血药浓度不同。另外,基因多态性是影响药物相互作用、不良反应、药物疗效个体差异的主要原因。对由于遗传药理学差异导致显著临床意义变化的药物,需说明基因多态性对其影响的程度、需监测的项目和方式、治疗方案的调整方法。

1.4 排泄

排泄是药物或其代谢物从体内排出体外的过程。

肾脏排泄和胆汁排泄是药物排泄的主要途径。胆道和肾脏清除模式为非线性,涉及指标包括肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收及相关转运体等。

需关注转运体蛋白对药物浓度和排泄率的影响;关注肾脏排泄、胆道排泄等排泄途径及药物排泄率;关注肾排泄的相关指标如肾脏排泄率、肾脏清除率;并关注肾功能不全时肾排泄指标的变化。说明在轻、中、重度肾功能不全及血液透析和腹膜透析时如何调整剂量。

1.5 资料来源

资料来源于药品说明书、注册资料、企业申报材料、Micromedex 检索资料、Medline 检索文献、美国药师协会(American Society of Hospital Pharmacists, ASHP)、FDA、EMA、国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)等政府网站等。

2 药效学

药效学是指药物在生物体内药物作用部位的浓度与药理作用或不良反应的关系。表征药物效应的指标包括生物标志物、替代终点、临床终点等。例如,抗菌药物的药效学主要研究药物对病原体的作用,反映药物的抗微生物效应和临床疗效。

需关注药物的时间依赖性、浓度依赖性。例如,与抗菌药物相关的最低抑菌浓度、最低杀菌浓度、杀菌曲线等指标的重要意义^[4];关注药物治疗过程中的不良反应类型、严重程度、对症处理措施、治疗方案调整等。

基于早期生物标志物或者替代终点的暴露-效应关系分析,指导后续临床研究用法用量的选择和优化等。

目前,药理学/药效学理论应用的领域包括抗菌药物、免疫抑制剂、精神类药物等,应用较多的方法还包括群体药理学、生理药理学在临床用药中的应用。

3 药物相互作用

药物相互作用的起效时间是指预期发生相互作用的时间段,分为速发型和迟发型。速发型为服药后

24 h 内可能发生的相互作用,迟发型为服药 24 h 后可能发生的相互作用^[8]。

药物相互作用严重程度分级是指有关药物相互作用的临床治疗风险,即危害性,分为轻微、中等、严重 3 个等级。

体内药物相互作用的诱导作用可提高代谢率,降低血药浓度,降低口服药物的生物利用度和临床疗效;抑制作用可分为竞争性抑制和自杀性抑制。竞争性抑制表现为抑制剂与底物竞争结合酶活性位点,不影响酶的活性,自杀性酶抑制剂能破坏细胞色素 P450 酶的活性。

同时服用同一 P450 酶亚型的诱导剂/抑制剂和底物时,可使底物血浓度和循环时间改变。对有临床意义的相互作用,需说明剂量调整或替代方法。

关注 P-糖蛋白对吸收、分布、代谢和排泄的影响,对 P-糖蛋白转运为主的药物和有临床意义的相互作用,应说明药物剂量调整或替代方法^[9]。

血浆蛋白结合率高(>80%)、分布体积小、消除速度慢及治疗指数低的药物,血浆蛋白结合的相互作用临床意义显著,应注意药物剂量调整,避免不良反应发生。蛋白结合率高的药物,血中药物总浓度与药理作用多不存在相关性,必要时需测定游离药物浓度。

资料来源包括:药品说明书、英国国家处方集、ASHP Drug Information、《新编药理学》、Micromedex 检索资料、Facts and Comparisons、Medline 检索文献、中国医院数学图书馆检索文献(临床研究资料)。

4 特殊人群

4.1 妊娠期母体药理学^[2]

关注孕妇体内代谢酶活性、药物清除率、肾小球滤过滤、转运蛋白的变化对药物剂量的影响。关注妊娠期用药对胎儿的影响,可根据妊娠期用药分级结合临床应用进行用药建议和调整。

4.1.1 吸收 妊娠期妇女胃排空时间延长,肠蠕动减慢,药物达峰延迟;且由于胃酸分泌减少,胃内 pH 升高,弱酸性药物吸收减少,弱碱性药物吸收增加。

4.1.2 分布 妊娠期妇女血容量增加,血药浓度降

低, V_d 增加。蛋白结合率下降导致结合型药物浓度降低, 游离型药物浓度升高。

4.1.3 代谢 妊娠期妇女雌激素和孕激素分泌影响CYP酶活性, 如孕酮诱导CYP活性、雌二醇抑制CYP酶活性, 导致肝脏对一些药物代谢速率改变; 高激素水平使胆汁淤积, 导致药物从胆汁排出减慢。

4.1.4 排泄 肾血流量增加, 肾小球滤过率增加, 药物排泄加快。

4.2 儿科人群药动学^[2,10]

小儿体内药物暴露量、代谢物比例、主要代谢途径与成人、不同年龄层之间有所不同, 应根据药物的特点、治疗疾病类型、安全性因素调整用药。

4.2.1 吸收 新生儿胃排空时间延长、药物吸收延迟, 新生儿胃内pH为6~8, 不利于弱酸性药物吸收, 2~3岁时会降低至成年人水平, 儿童肠道较长、吸收面积大, 利于药物吸收。

4.2.2 分布 新生儿和婴儿的体液量均较大, 水溶性药物 V_d 大, C_{max} 较低, 需要考虑适量增加剂量。新生儿脂肪量小, 脂溶性药物 V_d 小, 血药浓度较高, 易发生中毒。

4.2.3 代谢 新生儿肝脏尚未发育成熟, 药物代谢慢; 6个月婴儿至青春期儿童CYP酶活性高, 青春期后逐渐降低至成年人水平。

4.2.4 排泄 婴儿肾功能在8~12个月时逐渐成熟, 1~2岁儿童接近成人水平。

4.3 老年人药动学^[2]

老年人各组织、器官的功能呈退行性改变, 建议根据其药动学特点选择恰当的药物, 并调整给药剂量或给药间隔。

4.3.1 吸收 老年人胃排空减慢、胃肠蠕动减慢。

4.3.2 分布 老年人体液量减少, 水溶性药物 V_d 减少, 血药浓度升高; 血浆蛋白减少, 药物游离浓度增高。

4.3.3 代谢 老年人CYP活性降低, 药物代谢能力减弱。

4.3.4 排泄 老年人肾血流量、肾滤过率下降, 药物容易蓄积。

4.4 特殊嗜好者药动学^[2]

长期嗜烟或嗜酒可导致生理改变, 从而影响药物

的吸收、分布、代谢和排泄。

4.4.1 吸收 吸烟可使食欲减退, 明显延长胃排空时间, 使一些口服药物吸收减慢。

4.4.2 分布 嗜烟者可使部分患者 V_d 增大, 需增加药物剂量才可达到治疗效果。

4.4.3 代谢 烟油中的多环芳香烃类是CYP1A1、CYP1A2和CYP2E1的强诱导物。吸烟者服用经上述酶代谢的药物, 会出现血药浓度降低、清除率高、半衰期缩短、临床效应减弱, 应根据疗效或血药浓度调整药物剂量。

4.4.4 排泄 吸烟使维生素C、肝素等药物消除加快。

4.5 资料来源

资料来源包括: 药品说明书、英国国家处方集、ASHP Drug Information、《新编药理学》、Micromedex检索资料、《化学药物临床药代动力学研究技术指导原则》《群体药代动力学研究技术指导原则》。

5 生物等效性

需关注与金标准/原研药的生物等效性。生物等效性研究方法包括药动学研究、药效学研究、临床研究和体外研究^[1]。

从文献的角度, 重点关注生物等效性研究报告的数据来源、研究设计与研究条件、可信度、样本量、结果的统计学差异, 比较与原研药品药动学参数的异同。

根据药物个体间和个体内药动学参数的变异情况, 比较和分析仿制药结果中的变异情况, 如参比制剂和受试制剂的变异度, 制剂和受试者的交互作用等, 考察仿制药试验例数是否满足试验要求。需注意不同单位或同一单位不同时期发表的研究数据可能存在较大差异。关注仿制药与原研药的体外崩解与溶出情况比较, 及其与生物等效性的相关性。

资料来源包括: 药品说明书、英国国家处方集、《新编药理学》、ASHP Drug Information、Micromedex检索资料、《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体BE研究技术指导原则》。

6 药物剂型特征及临床意义

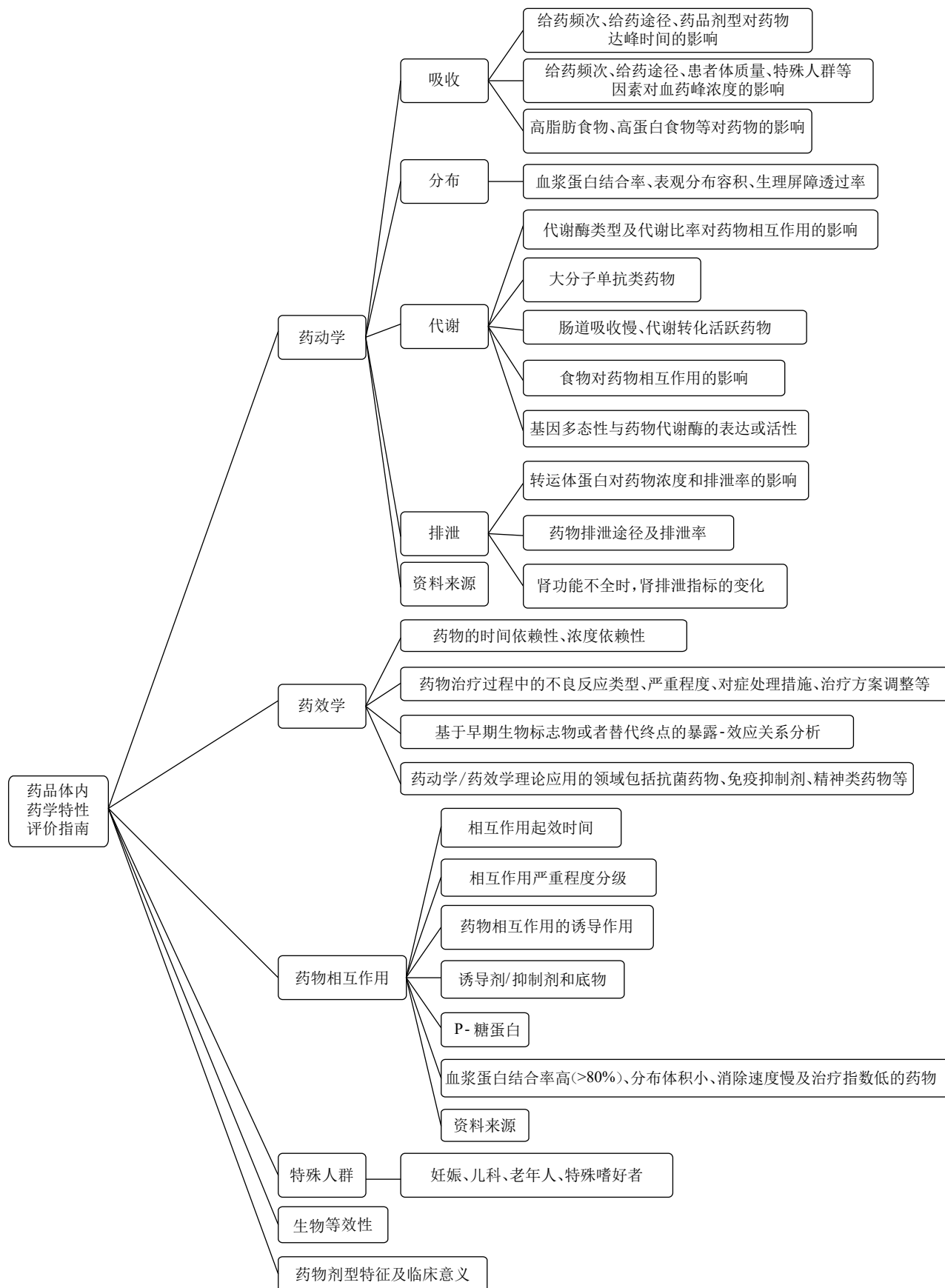
关注剂型(溶液剂、普通固体制剂、缓释制剂、控释制剂、胶囊剂、注射剂、注射用粉针剂、透皮吸收剂、外用制剂等)的药理学特性^[1]。从药理学角度考察该药物是否适合开发为某种剂型;从生理病理学角度观察该剂型是否符合开发需求;从治疗角度观察该剂型有无临床价值和科研价值。关注新剂型药物的药理学特点,掌握临床应用方法和价值。

资料来源包括:药品说明书、企业报批资料、《新编药理学》、ASHP Drug Information、Micromedex 检索资料、Medline 检索文献、中国医院数字图书馆检索文献(临床研究资料)。

附:本章框架图见附图4。

【参考文献】

- [1] 朱珠. 中国药品综合评价指南参考大纲(第二版)第三章体内药理学特性评价指南[J]. 药品评价, 2015, 12(8): 11-12.
- [2] 刘克辛. 临床药物代谢动力学[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 62-208.
- [3] Lebreton V, Legeay S, Saulnier P, et al. Specificity of pharmacokinetic modeling of nanomedicines[J]. Drug Discov Today, 2021, 26(10): 2259-2268.
- [4] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结合和呼吸杂志, 2018, 41(6): 409-446.
- [5] Hashimoto Y, Michiba K, Maeda K, et al. Quantitative prediction of pharmacokinetic properties of drugs in humans: Recent advance in in vitro models to predict the impact of efflux transporters in the small intestine and blood-brain barrier[J]. Pharmacol Sci, 2022, 148(1): 142-151.
- [6] 宋展, 高鑫, 吴冕, 等. 细胞色素P450酶的结构、功能与应用研究进展[J]. 微生物学通报, 2020, 47(7): 2245-2254.
- [7] 郭建军, 王丽丽, 张琪, 等. 单克隆抗体药物的药代动力学研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(2): 172-176.
- [8] 谷容. 国外药物相互作用信息的介绍与分析[J]. 中国执业药师, 2011, 8(8): 24-27.
- [9] Yu J, Wang Y, Ragueneau-Majlessi I. Pharmacokinetic drug-drug interactions with drugs approved by the us food and drug administration in 2020: mechanistic understanding and clinical recommendations[J]. Drug Metab Dispos, 2022, 50(1): 1-7.
- [10] 国家药品监督管理局. 儿科人群药代动力学研究技术指导原则[EB/OL]. (2014-07-11) [2023-01-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20140711112001393.html>.
- [11] Wang W, Ouyang D. Opportunities and challenges of physiologically based pharmacokinetic modeling in drug delivery[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(8): 2100-2120.



附图4 第四章 药品体内药理学特性评价指南大纲框架图