

创新药人体生物利用度和生物等效性研究 技术指导原则

2021 年 12 月

目 录

一、概述.....	1
(一) 生物利用度.....	1
1.绝对生物利用度.....	2
2.相对生物利用度.....	2
(二) 生物等效性.....	3
(三) BA/BE 研究在不同阶段的应用.....	3
1.临床试验早期.....	3
2.上市前变更.....	4
3.上市后变更.....	4
二、人体 BA/BE 研究的方法.....	4
(一) 药代动力学研究.....	5
1.预试验/正式试验.....	5
2.研究设计.....	6
3.空腹或餐后条件下给药.....	6
4.给药剂量.....	6
5.检测物质.....	7
(二) 支持 BA/BE 的其他方法.....	7
三、常见剂型的 BA/BE 研究.....	7
(一) 口服溶液剂.....	7
(二) 常释制剂.....	8
(三) 口服混悬剂.....	8
(四) 调释制剂.....	8
四、参考文献.....	9

创新药人体生物利用度和生物等效性研究 技术指导原则

一、概述

生物利用度（Bioavailability, BA）和生物等效性（Bioequivalence, BE）均是创新药制剂评价的重要指标。BA研究是创新药研究过程中选择合适给药途径和确定用药方案（如给药剂量和给药间隔）的重要依据之一。BE研究则是以预先确定的等效标准进行的比较研究，是保证含同一药物活性成分的两制剂体内行为一致性以及是否可互相替代的依据。

在创新药物临床试验期间及上市后，随着临床试验数据和临床用药经验的不断积累，对药物的生物药剂学特性、安全性和有效性的认识也不断深入，药物在原料药、制剂以及给药方案等方面可能会产生不同程度的变更，这些变更可能影响药物的药代动力学行为，进而影响安全性和有效性，因此必要时需开展包括BA或BE在内的研究，对上述变更进行评价。

本指导原则主要适用于可采用全身暴露指标来评价BA和BE的化学创新药物口服制剂，非口服制剂（如透皮吸收制剂、部分直肠给药和鼻腔给药的制剂等）也可参考本指导原则。

（一）生物利用度

生物利用度是指药物活性成分从制剂释放吸收进入全身循环的速度和程度。一般分为绝对生物利用度和相对生物利用度。

1.绝对生物利用度

绝对生物利用度是以静脉制剂（通常认为静脉制剂生物利用度为100%）为对照制剂获得的药物活性成分吸收进入体内循环的相对量。

2.相对生物利用度

相对生物利用度是以其他非静脉途径给药的制剂（如片剂和口服溶液）为对照制剂获得的药物活性成分吸收进入体内循环的相对量。

在创新药开发期间通常采用BA研究评价变更前后两种制剂的变化情况,同时还可通过BA研究获得变更后制剂的药代动力学信息。一般应提供变更前后两种制剂的药代动力学参数、血药浓度-时间曲线、主要药动学参数AUC和C_{max}几何均值比及其90%置信区间等。

变更前后的制剂在吸收速度或程度等药代动力学性质上的差异可能会影响对变更后制剂或新给药方式的获益和风险的评价。例如,变更后制剂的生物利用度明显高于或者低于变更前,研究者需根据变化的程度考虑调整给药剂量;当变更后制剂药代动力学参数的变异明显大于变更前时,可能会影响药物的安全性和有效性,提示变更前后两制剂不具

有可比性。

在某些情况下,基于药物峰浓度(C_{max})和暴露量(AUC)的BA相似的结论可能不足以证明变更前后两种制剂的安全性或有效性没有差异。例如,药物浓度达峰时间(T_{max})以及血药浓度-时间曲线的不同常常提示变更前制剂与变更后制剂的临床效应不同。在这种情况下,可能需要提交额外的数据分析,如以部分暴露量(partial AUC)、暴露-效应关系或临床研究结果评价两制剂的BA。

(二) 生物等效性

生物等效性(以PK为终点)是指在相似的试验条件下单次或多次给予相同剂量的试验药物后,变更后制剂中药物的吸收速度和吸收程度与变更前制剂的差异在可接受范围内。一般情况下,BE研究的等效标准为变更前后两制剂的主要药动学参数(AUC和 C_{max})几何均值比的90%置信区间落在80.00%~125.00%范围内。

当变更前后两制剂不具有生物等效性时,申办者应基于现有剂量-效应或暴露-效应数据说明吸收速度和程度的差异对药物的安全性和有效性不会产生明显影响,当无充分证据时,应考虑调整处方、改变生产工艺,或补充新的安全性和有效性数据。

(三) BA/BE研究在不同阶段的应用

1. 临床试验早期

在创新药临床试验早期阶段,可选择进行BA研究以反映制剂的质量、阐明药物的绝对生物利用度以及为制订下一步给药方案提供参考依据。如当创新药同时开发静脉和非静脉给药剂型时,可通过绝对生物利用度研究获得非静脉给药途径的绝对吸收百分数。

2.上市前变更

在药物临床试验期间,当发生变更时,应根据《创新药(化学药)临床试验期间药学变更技术指导原则(试行)》等指导原则,同时结合对药物的药代动力学特征、安全性、有效性等可能存在的影 响,综合评估是否需要 进行BA/BE研究,如:

- (1) 当早期和后期临床试验制剂不同;
- (2) 当规格不同;
- (3) 当拟上市制剂和关键临床试验制剂不同(应进行BE研究)。

3.上市后变更

在药品批准上市后发生变更时,是否需要 进行BE研究,应参考《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则(试行)》等指导原则,并结合药品实际情况进行综合评估。

二、人体BA/BE研究的方法

一般情况下,推荐的BA/BE研究方法包括体内和体外的方法。按照研究方法的评价效力,其优先顺序为药代动力学

(PK) 研究、药效动力学 (PD) 研究、临床研究以及体外研究。

(一) 药代动力学研究

通过测定生物基质 (如血液、血浆、血清等) 中的药物浓度, 获得PK参数以反映药物从制剂中释放并被吸收进入循环系统的速度和程度。通常采用PK终点指标 C_{max} 和AUC进行评价。

创新药BA/BE研究所涉及的总体设计、样本量、受试者选择、单次给药/多次给药 (稳态) 研究的选择、生物样品分析、用于评价的PK参数、试验实施过程及数据统计分析的具体要求等可参考《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则》、《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》、《生物等效性研究的统计学指导原则》、《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》和《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》等相关指导原则。本指导原则主要阐述创新药BA/BE研究的特殊考虑。

1. 预试验/正式试验

申办者可在进行正式的BA/BE研究之前在少数受试者中进行预试验。预试验旨在: (1) 初步评价PK参数的变异性; (2) 确定能够获得足够把握度的样本量以进行正式的BA/BE研究; (3) 优化样品采集时间; (4) 确定周期间的清洗期。

在某些情况下，如果预试验的设计和实施是科学规范的，且纳入了足够数量的受试者并得到可评价的PK数据，在方案预先规定的情况下，则预试验结果可作为确证制剂BA/BE的依据。

2. 研究设计

一般推荐使用非重复交叉研究设计。对于长半衰期药物（如消除半衰期 $\geq 24\text{h}$ ），可选择采用平行研究设计。申办者也可以采用其它研究设计进行创新药BA/BE研究，并提供充分的科学依据。

3. 空腹或餐后条件下给药

对于创新药BA/BE研究，通常在空腹条件下开展，这是评价制剂间潜在差异最敏感的条件，空腹条件下可能有严重安全性风险的，可开展餐后条件下的BA/BE研究。是否需开展变更后制剂的食物影响研究，可参考《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》。

当变更后制剂拟用说明书明确仅可与食物同服或餐后给药时，除开展与变更前制剂餐后条件下的BA/BE研究外，还应开展变更后制剂的食物影响研究。

4. 给药剂量

一般情况下，应采用最高规格制剂一个单位（如单片或单粒）给药。如果最高规格制剂对健康受试者有安全性风险，可纳入患者作为受试者，或采用较低规格制剂。

当变更前后制剂的规格不一致时，建议采用相同或相近剂量给药（不超过临床拟用最大剂量）。若采用相近剂量给药，且PK特征在给药剂量范围内呈线性，可采用剂量校正的方法计算生物利用度。

5.检测物质

一般推荐测定原形药物，因为原形药物的药时曲线比活性代谢产物能更灵敏地反映制剂间的差异。

对于活性代谢产物主要产生于进入体循环以前（如源自首过效应或肠道内代谢等）并影响有效性或安全性的情况，应同时测定原形药物以及活性代谢产物。

对于原形药物浓度过低，不能在生物基质中进行可靠的测定的情况，可仅测定活性代谢产物。

（二）支持BA/BE的其他方法

在药代动力学方法确实不可行时，也可以考虑进行PD研究、临床研究以及体外研究等，但需充分证实所采用的方法具有科学性和合理性。

三、常见剂型的BA/BE研究

（一）口服溶液剂

对于口服溶液、糖浆等溶液剂型，如满足以下条件则可以豁免BA/BE研究：

（1）制剂为真溶液状态；

（2）溶液中不含影响药物吸收的辅料（如山梨醇、维

生素E等)。

当口服溶液剂暴露于胃内容物或稀释使用时可能会产生沉淀(如处方中含有潜溶剂、缓冲剂等),此类制剂的处方变更应考虑进行体内研究。

(二) 常释制剂

常释制剂包括片剂、胶囊、含片、咀嚼片、口崩片及舌下片等,一般建议进行单剂量空腹BA研究和食物影响研究。在某些情况下,也需要进行多剂量BA研究。

非常规剂型(如含片、咀嚼片、口崩片及舌下片等)应根据拟用说明书给药。此外,可能需要进行此类产品完整吞服的BA研究以评价意外吞服完整药品的影响。

在新药研发过程中,若发生规格的变更,如同时满足以下条件,则可豁免BA/BE研究:

- (1) 药物剂型相同,但规格不同;
 - (2) 各规格制剂的处方比例相似;
 - (3) 各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似;
- 此外,新增规格应考虑在PK特征呈线性的剂量范围内。

(三) 口服混悬剂

口服混悬剂的研究技术要求与常释制剂相同。

(四) 调释制剂

调释制剂包括延迟释放制剂和缓释制剂。调释制剂的BA/BE研究相关要求参考《改良型新药调释制剂临床药代动

力学研究技术指导原则》。

四、参考文献

1.FDA.Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs
— General Considerations (Draft Guidance) .2019

2.国家药品监督管理局.《化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则》.2005

3.国家药品监督管理局.《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》.2016

4.国家药品监督管理局.《创新药（化学药）临床试验期间药学变更技术指导原则（试行）》.2021

5.国家药品监督管理局.《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》.2021

6.国家药品监督管理局.《化学药创新药临床单次和多次给药剂量递增药代动力学研究技术指导原则》.2021

7.国家药品监督管理局.《生物等效性研究的统计学指导原则》.2018

8.国家药品监督管理局.《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》.2018

9.国家药品监督管理局.《窄治疗指数药物生物等效性研究技术指导原则》.2020

10.国家药品监督管理局.《新药研发过程中食物影响研究技术指导原则》.2021

11.国家药品监督管理局.《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》.2021

12.国家药品监督管理局.《创新药临床药理学研究技术指导原则》.2021